

# UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL *CAMPUS* CERRO LARGO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AMBIENTE E TECNOLOGIAS SUSTENTÁVEIS

FABIANE GRITZENCO

SÍNTESE DE BENZOATOS 3-(ORGANOCALCOGENIL)PROP-2-IN-1-ÍLICOS CATALISADA POR COBRE: APLICAÇÃO SINTÉTICA E POTENCIAL FARMACOLÓGICO

CERRO LARGO – RS

2020

### **FABIANE GRITZENCO**

# SÍNTESE DE BENZOATOS 3-(ORGANOCALCOGENIL)PROP-2-IN-1-ÍLICOS CATALISADA POR COBRE: APLICAÇÃO SINTÉTICA E POTENCIAL FARMACOLÓGICO

Dissertação de mestrado, apresentada para o Programa de Pós-graduação 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-orientador(a): Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Adriane Sperança

#### Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Gritzenco, Fabiane Síntese de benzoatos 3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-ílicos catalisada por cobre: aplicação sintética e potencial farmacológico / Fabiane Gritzenco. -- 2020. 113 f.:il.

Orientador: Prof. Dr. Benhur Godoi Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Adriane Sperança Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis, Cerro Largo, RS, 2020.

1. Benzoatos. 2. Organocalcogênios. 3. Catálise. 4. Células Cancerígenas. 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).

#### FABIANE GRITZENCO

# SÍNTESE DE BENZOATOS 3-(ORGANOCALCOGENIL)PROP-2-IN-1-ÍLICOS CATALISADA POR COBRE: APLICAÇÃO SINTÉTICA E POTENCIAL FARMACOLÓGICO

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-orientador(a): Prof(<sup>a</sup>). Dr(<sup>a</sup>). Adriane Sperança

Esta Dissertação foi defendida e aprovada pela banca em:  $\frac{28/02(2020)}{2020}$ 

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Benhur de Godoi - UFFS

Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher - UFSM

Ril to

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosália Andrighetto - UFFS

À minha família por estar sempre ao meu lado, me incentivando na busca pelos meus sonhos e colaborando na concretização dos mesmos. Obrigada por todo o carinho, paciência, apoio, e principalmente amor que vocês me proporcionaram nessa etapa da minha vida.

Ao professor Benhur, que me inspirou através de suas aulas, dedicar-me à química orgânica, obrigada pelas aprendizagens, pelas palavras de incentivo e força, e principalmente pela paciência. "O professor medíocre conta. O bom professor explica. O professor superior demonstra. O grande professor inspira" (William Arthur Ward).

### Agradecimentos

Aos meus colegas de laboratório mais antigos Jean e Lizi e aos mais recentes Maira, Ritiele, Carla, Brena, Thiago, Marcelo e Éverton pelas risadas, companheirismo e colaboração.

Aos meus colegas do mestrado pelas jantas, festas e pelas boas risadas.

A minha coorientadora Adri, pelas sugestões e ensinamentos.

Aos professores do mestrado, pelas aprendizagens.

A professora Lauren, pela colaboração nos testes bioquímicos, sempre atenciosa e preocupada na aprendizagem, uma ótima professora.

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

Aos professores Ricardo Frederico Schumacher e Rosália Andrighetto por participarem da banca de avaliação dessa dissertação de mestrado.

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

### RESUMO

Devido à grande relevância dos derivados de benzoatos e organocalcogênios na farmacologia e, consequentemente, na síntese orgânica, desenvolveu-se uma metodologia para o preparo de uma série inédita de benzoatos, que contém grupamentos organocalcogênios (S, Se, Te) presentes em suas estruturas. Após uma gama de experimentos utilizados para determinar a melhor condição de reação, foi possível a obtenção de benzoatos 3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-ílicos através da reação de acoplamento de benzoatos propargílicos (0,25 mmol) com dicalcogenetos de diorganoíla (0,60 equiv.) catalisada por iodeto de cobre (I) (10 mol%). As reações procederam em temperatura e atmosfera ambiente, sem a utilização de base e com o emprego de DMSO como solvente. A metodologia desenvolvida mostrou-se eficiente e versátil, levando a obtenção de 19 exemplos, com rendimentos que variaram de 32 a 92%. Com o intuito de avaliar a aplicabilidade sintética dos benzoatos obtidos, o benzoato 3-(butilselanil)prop-2-in-1-ílico foi submetido às reações de acoplamento do tipo Suzuki e Sonogashira, possibilitando a obtenção de sete benzoatos 3-calcogenilprop-2-in-1-ílicos em rendimentos de 42 a 87%. Ademais, analisou-se o potencial farmacológico do benzoato 3-(fenilselanil)prop-2-in-1-ílico em células cancerígenas da linhagem de Glioblastoma Humano A172, observando-se uma redução celular em concentrações de 50 e 100µM do composto em um tempo de 24 horas.

Palavras-chave: Benzoatos. Organocalcogênios. Catálise. Células cancerígenas.

## ABSTRACT

Due to the great relevance of benzoate and organochalcogen derivatives in pharmacology and, consequently, in organic synthesis, a methodology has been developed for the preparation of an unprecedented series of benzoates, containing organochalcogen groups (S, Se, Te) in their structures. After a range of experiments used to determine the best reaction condition, it was possible to obtain 3-(organochalcogenyl)prop-2-yn-1-yl benzoates by cross-coupling reaction of propargylic benzoates with diorganyl dichalcogenides under copper iodide(I)catalyzed. The reactions proceeded at room temperature under air, without the use of base and using DMSO a solvent. The developed methodology proved to be efficient and versatile, leading to 19 examples, with yields that varied from 32 to 92%. To evaluate the synthetic applicability of the obtained the benzoates, the 3- (butylselenyl) prop-2-yn-1-yl benzoate was submitted to Suzuki and Sonogashira type reactions allowing to obtain seven 3-calcogenyl-benzoates prop-2-yn-1-yl in 42 to 87% yields. Also, the pharmacological potential of benzoate 3-(phenylselenyl)prop-2-yn-1-yl in cancer cells of the Human Glioblastoma A172 lineage was analyzed, observing a cellular reduction in concentrations of 50 and 100µM of the compound in one 24 hour time.

Keywords: Benzoates. Organochalcogens. Catalysis. Cancer cells.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura molecular de fármacos contendo o grupo funcional éster11
Figura 2 - Representação estrutural do polímero PET (poliéster)12
Figura 3- Estrutura do benzoato de benzila utilizado como medicamento
Figura 4- Estrutura molecular de derivados de benzoatos utilizados como defensivos
agrícolas13
Figura 5- Estrutura molecular de derivados de benzoatos com propriedades
farmacológicas14
Figura 6- Dendrímero de lisina contendo selênio15
Figura 7– Atividade anticâncer de dendrímeros de coordenação selênio-platina 15
Figura 8- Disselenetos de diorganoíla com propriedades terapêuticas15
Figura 9 – EM do composto <b>3n</b> 49
Figura 10 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3n</b> em CDCl3 a 400 MHz50
Figura 11 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3n</b> em CDCl3 a 400 MHz51
Figura 12- Composto benzoato 3-(fenilselanil)prop-2-in-1-ílico 3a reduz o número de
células da Linhagem de Glioblastoma Humano A172. As células foram tratadas com
o composto $\mathbf{3a}$ nas doses de 1, 10, 50 e 100 $\mu M$ e temozolomida (Tmz) por 24, 48 e
72h. As células foram contadas em câmara de Neubauer e as barras indicam o
número de células (% do controle) com ± erro padrão de 3 experimentos
independentes em triplicatas. A linha horizontal representa o controle. * indica p<0,05
e # indica p<0,001. ANOVA de uma via seguida de Tukey53
Figura 13 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3a</b> em CDCI <sub>3</sub> a 400 MHz82
Figura 14 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3a</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz83
Figura 15 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3b</b> em CDCI <sub>3</sub> a 400 MHz83
Figura 16- Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3b</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz83
Figura 17 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3c</b> em CDCI <sub>3</sub> a 400 MHz84
Figura 18- Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3c</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz84
Figura 19- Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3d</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz85
Figura 20 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3d</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz85
Figura 21 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3e</b> em CDCI <sub>3</sub> a 400 MHz86
Figura 22- Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3e</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz86
Figura 23- Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz87

Figura 24 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3f** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz......87 Figura 25 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **3g** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz......88 Figura 26- Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3g** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz......88 Figura 27- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **3h** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz......89 Figura 28- Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3h** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz......89 Figura 29- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3i** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz. ......90 Figura 31 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3**j em CDCl3 a 400 MHz......91 Figura 33- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3k** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz. ......92 Figura 35- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **3I** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz......93 Figura 37- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **3m** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz......94 Figura 38- Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3m** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.......94 Figura 39- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **3n** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz......95 Figura 40- Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3n** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz......95 Figura 41- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **30** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz......96 Figura 42 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **30** em CDCI 3 a 100 MHz. ......96 Figura 43- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **3p** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz......97 Figura 44- Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3p** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz......97 Figura 45- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **3q** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz......98 Figura 48 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3r** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz......99 Figura 49 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **3s** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz......100 Figura 51 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **4a** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz......101 Figura 53- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **4b** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz......102 Figura 54 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **4b** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz......102 Figura 55 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **4c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz......103 Figura 57- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **4d** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz......104

Figura 58- Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>4d</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz	104
Figura 59- Espectro de RMN ¹H do composto <b>4e</b> em CDCl₃ a 400 MHz	105
Figura 60- Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>4e</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz	105
Figura 61 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>4f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz	106
Figura 62 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>4f</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz	106
Figura 63 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>4g</b> em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz	107
Figura 64 - Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>4g</b> em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz	107

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- ANOVA Análise de Variância
- atm. atmosfera
- Bu Butila
- C22 1,4,10,13-tetra-oxa-7,16-diazaciclooctadecano
- CCD cromatografia em camada delgada
- CG-EM Cromatógrafo de fase gasosa Espectrômetro de massas
- DCM Diclorometano
- DMEM Dulbecco's Modified Eagle Medium (tradução = meio dulbecco modificado)
- DMF N, N-Dimetilformamida
- DMSO Dimetilssulfóxido
- EM Espectrometria de massas de baixa resolução
- EMAR Espectrometria de massas de alta resolução
- Eq. Equação
- equiv. Equivalente
- Et Etila
- GBM Glioblastoma multiforme
- IE impacto de elétrons
- Me Metila

Mtpy - 4'-(4-methoxyphenyl)-2,2':6',2"-terpyridine (tradução = 4'-(4-metoxifenil)-2,2':6',2''-terpiridina)

- NMP N-metil-2-pirrolidona
- NPs nanopartículas
- OTf Triflato

PBS - Phosphate-bufferid saline (tradução = tampão fosfato-salino)

Ph - Fenila

Rend. – Rendimento

- RMN <sup>13</sup>C Ressonância magnética nuclear de carbono 13
- RMN<sup>1</sup>H Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- t.a temperatura ambiente
- TBDMS terc-butildimetilsilano
- THF Tetraidrofurano
- THP Tetraidropirano
- TM Trade Mark (tradução = registrado)
- TMS Tetrametilsilano
- TMZ Temozolamida
- WHO World Health Organization (tradução = Organização Mundial da Saúde)

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO
2 REFERENCIAL TEÓRICO18
2.1 Ruptura da ligação C(sp)-H e formação de uma ligação C(sp)-calcogênio .18
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>
3.1 Estudos para a determinação das melhores condições de reação
3.4 Proposta mecanística46
3.5 Determinação estrutural dos benzoatos 3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-
ílicos
3.6 Atividade farmacológica52
<b>4 CONCLUSÃO</b>
5 PARTE EXPERIMENTAL
5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear55
5.1.2 Espectrometria de massas55
5.1.3 Solventes e reagentes
5.2 Procedimentos experimentais
5.2.1 Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 56
5.2.2 Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 57
5.2.3 Procedimento geral para a preparação dos dicalcogenetos de diarila 257
5.2.4 Procedimento geral para a preparação dos dicalcogenetos de dialquila 258
5.2.5 Procedimento geral para a preparação dos benzoatos propargílicos 158
5.2.6 Procedimento geral para a síntese dos benzoatos 3-(organocalcogenil)prop-2-
in-1-ílicos <b>3</b>
5.2.7 Procedimento geral para as reações de acoplamento do tipo Suzuki67
5.2.8 Procedimento geral para as reações de acoplamento do tipo Sonogashira69
5.3.1 Procedimentos para os testes bioquímicos70
REFERÊNCIAS72

## 1 INTRODUÇÃO

A busca por metodologias sintéticas, como a utilização de sais de metais de transição (BELLER; BOLM, 2004), o uso de enzimas para desenvolver novos catalisadores (ARNOLD, 2019), utilização de solventes alternativos (PERIN et al., 2016), metodologias que sejam eficazes na obtenção de novas substâncias (CORREIA et al., 2002) e ao mesmo tempo econômicas, seguras, acessíveis é constante em síntese orgânica.

Uma classe de compostos que desperta o interesse dos químicos orgânicos sintéticos é a dos ésteres, que são muito abundantes na natureza, alguns são responsáveis pela fragrância de frutos (BROWN et al., 2016) e de flores (CAREY, 2011) e possuem vasta aplicação na área industrial (NETA et al., 2015; HONG et al., 2016).

Encontra-se a presença da função orgânica éster na estrutura química de vários medicamentos, como, por exemplo, no ácido acetilsalicílico (comercializada como aspirina), na amlodipina, que é empregada no tratamento da angina e da hipertensão, e no clopidogrel, um agente antiplaquetário que evita a formação de coágulos sanguíneos, medicamento utilizado no tratamento da síndrome coronária (Figura 1) (KLEIN, 2016).



Figura 1 - Estrutura molecular de fármacos contendo o grupo funcional éster. Fonte: elaborado pelo autor.

Derivados de ésteres são muito utilizados na produção de embalagens e fibras têxteis. Um exemplo disso é o polímero sintético tereftalato de polietileno (PET) (Figura 2). O PET é um termoplástico, cuja rigidez não se altera com a temperatura, utilizado na fabricação de cadarço para tecidos de pneus, fita magnética, vestuário e garrafas de refrigerantes (BROWN et al., 2005).



Figura 2 - Representação estrutural do polímero PET (poliéster). Fonte: elaborado pelo autor.

Dentre os inúmeros derivados de ésteres com propriedades farmacológicas e biológicas interessantes, os benzoatos merecem destaque. Essas substâncias estão presentes tanto em medicamentos sintéticos (KARTHIKEYAN et al., 2013) quanto em remédios naturais, assim como na indústria de alimentos (PETRUCI et al., 2011) e na agricultura (HOWE, 1979). Um exemplo de medicamento, que é muito conhecido, é o benzoato de benzila (Figura 3), utilizado nos tratamentos contra pediculose e escabiose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1997).



Figura 3- Estrutura do benzoato de benzila utilizado como medicamento. Fonte: elaborado pelo autor.

Dentre as diversas aplicações de compostos derivados de benzoatos, cabe destacar, o emprego em defensivos agrícolas, o benzoato de metila como agente fumigante contra o percevejo comum (LARSON et al., 2019) e o benzoato de emamectina como excelente inseticida contra traças e mariposas (ALLAH, 2011) (Figura 4).



Figura 4- Estrutura molecular de derivados de benzoatos utilizados como defensivos agrícolas. Fonte: elaborado pelo autor.

E ainda, farmacologicamente, derivados de benzoatos, como o benzoato 4nitro-(1-(2-((4-nitrobenzil)oxi)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil possui efeitos antimicrobianos (KAUSHIK et al., 2018), o bromoficolide tem ação antineoplásica (KUBANEK et al., 2005) (Figura 5) e muitos outros derivados apresentam capacidade antioxidante (BADERSCHNEIDER; WINTERHALTER, 2001).



Figura 5- Estrutura molecular de derivados de benzoatos com propriedades farmacológicas. Fonte: elaborado pelo autor.

Além dos benzoatos, outra classe de substâncias orgânicas que é alvo de pesquisas a níveis sintéticos e farmacológicos são os organocalcogênios (substâncias que contêm átomos de selênio, enxofre ou telúrio em sua estrutura), cujos derivados apresentam inúmeras propriedades e aplicabilidades.

O selênio está entre um dos elementos essenciais para a nutrição humana (WHO, 1996), pois ele é um poderoso antioxidante, que colabora com o sistema imunológico e ajuda na regulação da glândula tireoide (ESTEVES et al., 2012). A sua deficiência no organismo pode ocasionar enfermidades como a doença de Keshan, câncer, Alzheimer e diabetes *mellitus* tipo 2 (FONTENELLE et al., 2018), além disso, pode afetar o crescimento e a fertilidade.

Um exemplo de aplicação medicinal de compostos que tem a presença de selênio em sua estrutura é o dendrímero de lisina (Figura 6) que exibe potencial anticâncer e baixa toxicidade para tecidos normais quando coordenados com platina (LI et al., 2015) (Figura 7).



Figura 6- Dendrímero de lisina contendo selênio. Fonte: elaborado pelo autor.



Figura 7– Atividade anticâncer de dendrímeros de coordenação selênio-platina. Fonte: elaborado por Li et al., 2015.

Compostos contendo selênio também apresentam propriedades antivirais, como o disseleneto de difenila (SARTORI et al., 2016) e efeitos antinociceptivos, como o disseleneto de 2,2'-dipiridila (Figura 8) (ROSA et al., 2018), entre outras tantas aplicações terapêuticas (KAMAL et al., 2018).



Figura 8- Disselenetos de diorganoíla com propriedades terapêuticas. Fonte: elaborado pelo autor.

Outro calcogênio que merece destaque, devido à sua atuação no sistema imunológico, é o telúrio, pois é um eficaz imunomodulador, o qual apresenta atividades antimicrobianas (MATHARU et al., 2018). Derivados de telúrio tem ação contra

doenças neurodegenerativas, além de propriedades heptaprotetoras e quimiopreventivas (GREY, 2017).

Devido às diversas aplicabilidades dos organocalcogênios e dos derivados de benzoatos vem-se estudando e desenvolvendo metodologias sintéticas alternativas e eficientes para a obtenção dessas substâncias. Nesse sentido, o emprego de sais de metais de transição como catalisadores para a ativação de ligações C(sp<sup>3</sup>)-H, C(sp<sup>2</sup>)-H e C(sp)-H tem se mostrado uma eficiente ferramenta sintética para a preparação desses tipos de compostos (LIU et al., 2014).

Dentre os catalisadores baseados em metais de transição, os sais de cobre merecem destaque, pois além de apresentarem alta eficiência na ativação de alcinos terminais, fornecem praticidade na síntese orgânica, por serem abundantes e de custo relativamente baixo.

Tendo em vista, então, as inúmeras propriedades biológicas tanto dos organocalcogênios quanto dos benzoatos e a possibilidade de síntese de compostos que contenham essas duas importantes classes na estrutura química, o objetivo desse trabalho é a obtenção de diversos benzoatos 3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-ílicos **3** através da formação da ligações carbono-calcogênio catalisada por sais de cobre, empregando benzoatos propargílicos **1** e dicalcogenetos de diorganoíla **2** como substratos (Esquema 1).

Para isso, prima-se pela utilização de reagentes acessíveis e de baixo custo, visando o desenvolvimento de uma metodologia menos agressiva ao meio ambiente, como por exemplo, evitar quando possível geração de resíduos, economizar na quantidade de reagentes e encontrar possibilidade de reações com baixa demanda de energia e ao mesmo tempo obter produtos desejados com rendimentos expressivos.

Esquema 1.



Fonte: elaborado pelo autor.

Uma das ferramentas muito empregada em reações de acoplamento cruzado é o uso de sais de paládio como catalisador para a construção de novas ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo (SEECHURN et al., 2015). Em uma segunda etapa reacional, pretende-se empregar os compostos obtidos **3** em reações de acoplamento cruzado catalisadas por sais de paládio do tipo Suzuki e Sonogashira, a fim de avaliar o potencial da ligação carbono-calcogênio como sítio de reação (Esquema 2).

Esquema 2.



Fonte: Elaborado pelo autor.

### 2 REFERENCIAL TEÓRICO

As ativações das ligações C( $sp^3$ )-H, C( $sp^2$ )-H e C(sp)-H envolvem um processo de ruptura da ligação carbono e hidrogênio e a formação de uma nova ligação carbono-metal (AZAMBUJA; CORREIA, 2011). Catalisadores contendo metais de transição são amplamente empregados em reações orgânicas e metais como paládio, cobre e ferro (GAYAKHE et al., 2018), constituindo-se uma ferramenta excelente para a formação das ligações C(sp)-C( $sp^2$ ) e C(sp)-heteroátomo (SHI et al., 2011).

Dentre os catalisadores de metais de transição, os sais de cobre são frequentemente utilizados na síntese orgânica, fazendo-se presentes em reações tipo "click" (RANU et al., 2012), funcionalização C-H (WEI et al., 2017), alquilação radicalar e alílica (SHAO; ZHANG, 2009), redução de alcenos (DHAKSHINAMOORTHY et al., 2013), síntese de compostos heterocíclicos (YAN et al., 2017), acoplamento assimétrico de Ullmann (RODRIGUES et al., 2019), trifluorometilação (JUNGES et al., 2019), acoplamento cruzado Sonogashira (THATHAGAR et al., 2004), entre tantas outras importantes reações.

#### 2.1 Ruptura da ligação C(sp)-H e formação de uma ligação C(sp)-calcogênio

Tendo em vista os objetivos desse trabalho, realizou-se uma pesquisa bibliográfica acerca dos principais métodos empregando sais de metais de transição em reações de ativação da ligação C(*sp*)-H e formação de uma ligação C(*sp*)-calcogênio. Nos artigos revisados analisou-se alguns pontos importantes como: a reação é tolerante ou não a efeitos eletrônicos e estéricos; há necessidade ou não do uso de bases; os reagentes são utilizados em quantidades catalíticas; quais os solventes utilizados; atmosfera da reação; entre outros fatores.

Braga e colaboradores, em 1993, descreveram uma nova metodologia para a síntese de calcogenetos alquinílicos **8** a partir de alcinos terminais **6** e halogenetos de fenilcalcogenila **7**, empregando excesso de iodeto de cobre para promover a reação, em DMF como solvente, atmosfera inerte de nitrogênio e sem utilização de bases (Esquema 3).

Esquema 3.

Fonte: elaborado pelo autor.

Diferentes grupos funcionais foram compatíveis com à reação e os rendimentos mais altos foram observados na presença de bromo como grupo de saída do haleto de fenilcalcogenila **7**. O átomo de bromo é maior que o átomo de cloro, portanto os seus elétrons estão melhores distribuídos ao redor do núcleo, assim a densidade eletrônica é menor e a sua maleabilidade é maior e, consequentemente, um melhor grupo abandonador quando comparado ao cloro (BRUICE, 2006).

Já no ano de 2004, Bieber e colaboradores descreveram uma metodologia branda para a obtenção de selenetos alquinílicos **11** através de alcinos terminais **9** e disseleneto de difenila **10** (Esquema 4). A reação foi realizada em DMSO, um solvente menos tóxico que DMF e, também, além de ser usado como solvente, o DMSO pode agir como oxidante da reação, as quantidades de iodeto de cobre foram catalíticas e a reação se procedeu em atmosfera aberta.

Esquema 4.



Fonte: elaborado pelo autor.

Os produtos **11** brutos foram purificados por cristalização ou destilação. A reação para a formação de selenetos alquinílicos **11** foi eficaz, sem a necessidade da presença de base no meio reacional. Os autores, com o objetivo de aumentar o escopo da reação, testaram diferentes teluretos e sulfetos alquinílicos **13** para a obtenção de calcogenetos alquinílicos **14**, porém para a formação dos produtos desejados necessitou-se a utilização de base (Esquema 5).

Esquema 5.

 $\begin{array}{c} \text{Cul } (0,01 \text{ mmol}) \\ \text{R}^{1} \longrightarrow \text{H} + (\text{C}_{6}\text{H}_{5}\text{Y})_{2} & \xrightarrow{\text{K}_{2}\text{CO}_{3} \text{ ou } \text{KHCO}_{3} (0,5 \text{ mmol})}{\text{DMSO } (1 \text{ mL}), 30^{\circ}\text{C}, \text{ atm. aberta}} R^{1} \longrightarrow \text{YC}_{6}\text{H}_{5} \\ \begin{array}{c} 0,25 \text{ mmol} \\ 12 & 13 \end{array} & 14 (30-99\%) \end{array}$   $\begin{array}{c} \text{R}^{1} = \text{CH}_{2}\text{OH}^{a}, \text{CH}_{2}\text{CH}_{2}\text{OH}^{a}, \text{C}(\text{CH}_{3})_{2}\text{OH}, \text{C}_{6}\text{H}_{5}, n\text{-}\text{C}_{4}\text{H}_{9}^{a}, \text{CO}_{2}\text{C}_{2}\text{H}_{5}, \text{TMS}^{a}, \\ \text{CH}_{2}\text{OTHP}, \text{CH}_{2}\text{OTBDMS}; \text{Y} = \text{S}, \text{Te.} \\ \text{a = excesso de } 0,5 \text{ mmol de alcino } 12. \end{array}$ 

Fonte: elaborado pelo autor.

Dessa forma, o processo pode ser considerado ambientalmente favorável, pois, além da utilização de condições relativamente brandas há uma economia de átomos, uma vez que ambos os átomos de calcogênios são aproveitados para formação dos produtos (BIEBER et al., 2004).

Rampon e colaboradores, em 2011, desenvolveram a síntese de calcogenoacetilenos **17** utilizando sais de ln (III) como catalisador (Esquema 6). A escolha desse sal foi devida a algumas de suas vantagens, como a sua estabilidade em água, a possibilidade de ser reciclado, sua forte tolerância a alguns grupos contendo heteroátomos de oxigênio e nitrogênio e, o mais importante, sua eficácia em ativar ligações C(*sp*)-H.

Os autores identificaram fatores importantes quando realizaram a otimização da reação para a obtenção dos calcogenoacetilenos **17**. A reação demostrou-se eficiente utilizando solventes polares apróticos, e com isso, os autores apontaram que o solvente mais eficaz nas condições reacionais, o DMSO, pode agir também como oxidante. Ao testarem os catalisadores InBr<sub>3</sub> e InI<sub>3</sub>, os mesmos levaram aos produtos com rendimentos comparáveis ao InCl<sub>3</sub>. A escolha desse último deve-se ao fato de ser mais barato comparado aos anteriores.

Após os autores encontrarem a melhor condição de reação, a formação de uma série de compostos derivados de calcogenoacetilenos **17** foi possível através da utilização de diferentes alcinos terminais **15** e dicalcogenetos de diorganoíla **16**. A reação foi tolerante frente a efeitos eletrônicos e estéricos, sendo obtidos 12 exemplos com rendimentos que variaram de 30 a 99% (Esquema 6).

Esquema 6.

InCl <sub>3</sub> (10 mol%)			
р1и	$\pm (\mathbf{P}^2 \mathbf{V})$	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 equiv.)	$R^1$ $R^2$ $VR^2$
N 11	$+((x + y_2))$	DMSO (3 mL), 80°C, atm. aberta	K IK
	0,5 equiv.	12h	17 (20 00%)
15	16		17 (30-99%)
R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C MeC <sub>6</sub> H <sub>4,</sub> o,o,	; <sub>6</sub> H <sub>13</sub> , HOCH <sub>2</sub> , <i>p-</i> Me <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2,</sub> C	; R <sup>2</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5,</sub> C <sub>10</sub> H <sub>7,</sub> <i>m</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4,</sub> <i>p</i> -N C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ; Y = Se, S, Te.	leOC <sub>6</sub> H <sub>4,</sub> <i>p</i> -
Obs. = NaO⊦	l em vez de C	$Cs_2CO_3$ quando $R^1 = C_6H_{13} = R^2 = C_6$	C <sub>6</sub> H₅.

Fonte: elaborado pelo autor.

Os autores trazem duas possibilidades mecanísticas para a formação dos calcogenoacetilenos **17** (Esquema 7). Uma das propostas demonstra a clivagem heterolítica da ligação Y-Y, onde o  $InCl_3$  reage com  $R^2YYR^2$  para formar  $R^2Y(III)Cl_2$  **1** e  $R^2YCI$ . Após, o  $R^2YCI$  coordena com o alcino terminal via complexo  $\pi$ ; então o "H" da ligação C(*sp*)-H é removido pela base e forma-se o intermediário **3**, posteriormente ocorre uma eliminação redutiva, formando assim o produto desejado **17** e In(I)CI (Parte A).

O outro mecanismo proposto envolve o acoplamento cruzado do acetileno terminal, regenerando In(III)Cl<sub>3</sub> na presença de um oxidante. Além de agir como solvente, o DMSO pode agir como oxidante (Parte B).



Fonte: elaborado pelo autor.

Na busca pela síntese de calcogenoacetilenos **20** com a utilização de catalisadores que fossem eficientes e recicláveis, Godoi e colaboradores, em 2012, testaram a reação entre alcinos terminais **18** e dicalcogenetos de diorganoíla **19** com um sistema catalítico de nanopartículas de óxido de cobre (II) (Esquema 8).

Esquema 8.



Fonte: elaborado pelo autor.

A metodologia descrita mostrou-se tolerante tanto a grupos retiradores de elétrons quanto para doadores de elétrons presentes no anel do dicalcogeneto de

diorganoíla **19**. A reação demostra que há um impedimento estérico, pois, um substituinte metóxi em orto no anel do alcino terminal **18** resultou em uma pequena influência na formação do produto **20**. O método demostrou-se eficaz na presença de grupos funcionais como álcool e amina, levando a produtos com rendimentos satisfatórios (Esquema 8).

Godoi e colaboradores (2012) propuseram um mecanismo para a formação dos calcogenoacetilenos **20** com base na literatura (THATHAGAR et al., 2004; RANU et al., 2012). Primeiramente, o alcino terminal **18** reage com o catalisador formando o intermediário **18A**, após este reage com o dicalcogeneto de diorganoíla **19** formando o produto **18B** e a espécie **19A**, o **18B** logo após sofre uma redução e então forma-se o produto desejado **20**. O catalisador de cobre é regenerado por uma base e completa-se assim o ciclo catalítico (Esquema 9) (GODOI et al., 2012).

Esquema 9.



Fonte: elaborado pelo autor.

Godoi e colaboradores, em 2014, relataram a síntese de alquinilcalcogenetos 23 utilizando magnetita como catalisador (Esquema 10). Similarmente aos sais de índio, a magnetita pode ser reciclada, apresentando um custo relativamente baixo. Esquema 10.

R <sup>1</sup> —≡	Ξ—Η + (R <sup>2</sup> Y)₂ <sup>−</sup> 0,5 equiv.	nano-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (10 mol%) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 equiv.) DMF, 80ºC, atm. aberta 14h	→ R-=-YR <sup>2</sup>
2	1 22		<b>23</b> (45-92%)
R <sup>1</sup> = C MeOC	<sub>6</sub> H <sub>5,</sub> <i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4,</sub> <i>p</i> - <sub>5</sub> H <sub>4,</sub> <i>p</i> -CIC <sub>6</sub> H <sub>4,</sub> <i>o</i> -N	OMeC <sub>6</sub> H <sub>4,</sub>	R <sup>2</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5,</sub> <i>p</i> - Se, Te.

Fonte: elaborado pelo autor.

A reação não se mostrou sensível aos efeitos eletrônicos nos substratos. Porém, uma diminuição no rendimento foi observada na presença de uma metila como substituinte na posição *orto* do anel aromático do disseleneto de diarila, resultando em um valor de 45% de rendimento no produto **23**. O nanocatalisador pode ser reutilizado quatro vezes sem perda significativa da atividade.

Os agentes complexantes orgânicos formam complexos estáveis com os metais, podendo ser substâncias cíclicas ou acíclicas, que contém átomos como oxigênio, nitrogênio e enxofre (SKOOG et al., 2006). Um agente complexante que acomoda bem íons metálicos com determinados tamanhos é o criptando (SKOOG et al., 2006), que possui a presença de dois grupos funcionais, éter e amina, doadores de elétrons. Em reações com atmosfera aberta, os criptandos estabilizam o cobre, pois possuem uma cavidade molecular compatível ao tamanho do metal (MOHAMMADI; MOVASSAGH, 2014).

Mohammadi e Movassagh (2014) utilizaram 1,4,10,13-tetra-oxa-7,16diazaciclooctadecano, conhecido também como criptando, como ligante, o qual se demostrou muito eficiente, com catalisador de cobre em reações de acoplamento cruzado para a síntese de calcogenoacetilenos **26** (Esquema 11). Os criptandos bidentados são de fácil acesso comercial e apresentam estabilidade em reações com atmosfera aberta. Esquema 11.



Fonte: elaborado pelo autor.

Esse protocolo sintético demonstrou-se eficiente com a utilização de reagentes de custo relativamente baixo, sob condições de reação consideradas brandas, onde o produto pode ser facilmente isolado e purificado. Tanto alcinos aromáticos como alifáticos puderam ser empregados com sucesso, assim como visto em esquemas anteriores, levando a formação dos produtos **26** com rendimentos de 31-96% e com tempo de reação que variou de 12 minutos a 24 horas. (Esquema 11).

Movassagh e colaboradores, em 2014, testaram sais de cobre como catalisadores para a obtenção de calcogenoacetilenos **29**, e, da mesma forma que Mohammadi e Movassagh (2014) descreveram que na otimização da reação para a obtenção dos calcogenoacetilenos **26**, o iodeto de cobre mostrou-se mais eficiente com o ligante utilizado. No entanto Movassagh utilizou um ligante com menor custo, o 4'-(4-metóxifenil)-2,2':6',2"-terpiridina ao invés do ligante 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazociclooctadecano.

Esquema 12.



Fonte: elaborado pelo autor.

Quando comparados ao emprego reacional dos disselenetos e diteluretos, o tempo de reação foi maior e os rendimentos foram ligeiramente menores fazendo-se o uso dos dissulfetos **28** como reagentes. Ainda, na otimização reacional, o sistema catalítico demostrou-se altamente eficiente, pois, na ausência do catalisador não houve a formação do produto **29** partindo do fenilacetileno **27** e do disseleneto de difenila **28**. A reação se demostrou tolerante a diferentes grupos funcionais, como álcool, haleto de arila e éster.

Mohan e colaboradores, em 2015, realizaram a ativação da ligação S-S e da ligação C-H através de acoplamento cruzado catalisado por nanopartículas de cobre, para a obtenção de sulfetos alquinílicos **32** a partir de alcinos terminais **30** e dissulfeto de difenila **31** (Esquema 13). Alcinos terminais de cadeia longa proporcionaram bons a moderados rendimentos dos produtos **32**, em uma faixa de 54-94%. Cabe destacar que o oxidante utilizado na reação, o oxigênio, é relativamente barato e colabora com a química verde.

Esquema 13.

$(CH_2)_n Me \longrightarrow H_+$ 2.2 equiv.	(PhS) <sub>2</sub>	CuNPs (0,5 mol%) <u>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2,2 equiv.)</u> DMSO (4 mL), 70°C, O <sub>2</sub> (2 atm.) 12h	(CH₂) <sub>n</sub> Me────SPh
30	31		<b>32</b> (54-77%)
n = 2, 4, 6, 9, 11.			
NPs = nanopartículas			

Fonte: elaborado pelo autor.

Alternativamente, Mohan e colaboradores, em 2016, realizaram a síntese de calcogenetos alquinílicos **35** utilizando um catalisador de ferro nanopartículado (Esquema 14), mas em uma proporção bem menor, correspondente a 0,5 mol%, quando comparado a quantidade utilizada por Godoi e colaboradores em 2014, o qual utilizaram 10 mol%. Os autores empregaram *terc*-butóxido de potássio ao invés de carbonato de potássio como base e usando etanol como solvente.

Esquema 14.



Fonte: elaborado pelo autor.

Xavier e colaboradores, em 2017, sintetizaram selenoacetilenos **38** a partir de alcinos terminais **36** e disseleneto de diorganoíla **37**, através da funcionalização da ligação C(*sp*)-H catalisada por nitrato de prata. O sistema reacional foi conduzido em atmosfera aberta e temperatura ambiente, condições brandas. E não houve a necessidade da utilização de base, nem ligante e as quantidades de reagente foram catalíticas, havendo assim uma economia de átomos. (Esquema 15).

Esquema 15.

$$\begin{array}{c} \mathsf{R}^{1} & \longrightarrow \\ \mathsf{H}^{+} & (\mathsf{R}^{2}\mathsf{Se})_{2} & \underbrace{ \begin{array}{c} \mathsf{AgNO}_{3} \left( 10 \text{ mol}\% \right) } \\ \mathsf{CH}_{2}\mathsf{Cl}_{2} \left( 1,5 \text{ mL} \right) } \\ \mathsf{0,5 \ equiv. \ atm. \ aberta, 25 \ ^{\circ}\mathsf{C}, } \\ \mathbf{36} & \mathbf{37} & \underbrace{ \begin{array}{c} \mathsf{2-12h} \\ \mathbf{38} \left( 70\text{-}94\% \right) } \\ \mathsf{R}^{1} = \mathsf{C}_{6}\mathsf{H}_{5}, p\text{-}\mathsf{OMeC}_{6}\mathsf{H}_{4}, p\text{-}\mathsf{MeC}_{6}\mathsf{H}_{4}, p\text{-}\mathsf{ClC}_{6}\mathsf{H}_{4}, p\text{-}\mathsf{FC}_{6}\mathsf{H}_{4}, \\ p\text{-}\mathsf{CF}_{3}\mathsf{C}_{6}\mathsf{H}_{4}, o\text{-}\mathsf{MeC}_{6}\mathsf{H}_{4}, p\text{-}\mathsf{CNC}_{6}\mathsf{H}_{4}, \mathsf{C0}_{2}\mathsf{Et}, \mathsf{C}_{6}\mathsf{H}_{13}; \mathsf{R}^{2} = \\ \mathsf{C}_{6}\mathsf{H}_{5}, p\text{-}\mathsf{OMeC}_{6}\mathsf{H}_{4}, p\text{-}\mathsf{ClC}_{6}\mathsf{H}_{4}, p\text{-}\mathsf{FC}_{6}\mathsf{H}_{4}, \mathsf{C}_{4}\mathsf{H}_{9}. \end{array}$$

Fonte: elaborado pelo autor.

O acoplamento cruzado de cianetos de arilselenenila **39** com alcinos terminais **40** para a obtenção de selenetos alquinílicos **41** foi descrita por Mukherjee no ano de 2017 (Esquema 16). Através dos estudos de otimização das condições de reação, verificou-se que a base K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foi menos efetiva que Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Com relação aos catalisadores, o Cu(OAc)<sub>2</sub> levou a formação do produto com maior rendimento comparado ao CuSO<sub>4</sub> e ao CuI (MUKHERJEE et al., 2017).

O melhor solvente para a reação foi o NMP, sendo um aspecto positivo para a reação, pois esse apresenta baixa toxicidade, estabilidade química e solubiliza uma variedade de substâncias químicas. Alguns aditivos foram testados como o AgOAc, AgF, AgNO<sub>3</sub> e o AgOTf, porém demonstraram menor eficiência quando comparados ao Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Sem a combinação do Cu(OAc)<sub>2</sub> e Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> não houve a formação do produto esperado **41**.

Após encontrar a melhor condição, os autores testaram a versatilidade da reação (Esquema 16). Através da metodologia desenvolvida, os selenetos alquinílicos **41** contendo diferentes grupos funcionais foram obtidos com bons a excelentes rendimentos.

Esquema 16.



Fonte: elaborado pelo autor.

colaboradores, 2017, com a proposta Lopes е em de sintetizar etinil(aril)selenetos terminais em uma reação de Retro-Favorskii, tiveram que primeiramente sintetizar 2-metilbut-3-in-2-óis 44 através da reação com dicalcogenetos de diorganoíla 42 álcoois calcogenil-propargílicos 43. Os produtos 44 foram obtidos através do acoplamento cruzado entre o 2-metil-but-3-in-2-ol 43 e os dicalcogenetos de diorganoíla 42 (Esquema 17), conforme o protocolo descrito por Bieber e colaboradores (2004).

Esquema 17.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Na síntese de diferentes álcoois **44** foram obtidos excelentes rendimentos e, somente quando dissulfetos de diorganoíla substituídos por grupos doadores de elétrons foram usados como reagente de partida, não houve formação do produto **44** (Esquema 17).

Recentemente, em 2019, Balbom e colaboradores sintetizaram uma nova classe de propinilbenzamidas **47** a partir de amidas propargílicas **45** e dicalcogenetos de diorganoíla **46** (Esquema 18). Os autores obtiveram 19 exemplos com rendimentos satisfatórios (42-87%) e a reação se mostrou tolerante a substituintes desativantes bem como ativantes presentes nos anéis aromáticos dos substratos **45** e **46** (Esquema 18) (BALBOM et al., 2019).

Esquema 18.



Fonte: elaborado pelo autor.
Com o intuito de explorar a ligação carbono-calcogênio como sítio reativo, os autores reagiram a benzamida *N*-metil-*N*-(3-(butilselanil)prop-2-in-1-ílica) **47** frente a reações do tipo Suzuki e Sonogashira catalisadas por paládio (Esquema 19) (BALBOM et al., 2019). A reação foi eficaz, levando aos produtos **48** e **49** com rendimentos de moderados a bons (54-82%).



Esquema 19.

Fonte: elaborado pelo autor.

Coelho e colaboradores realizaram a síntese de 2-organocalcogeno indóis através da hidroaminação, sem utilização de catalisador. Para isso, primeiramente, os autores sintetizaram uma variedade de 4-metil-2-((fenilselanil)etinil)anilinas **52** a partir de 2-etinilanilina **50** e dicalcogeneto de diorganoíla **51** (Esquema 20).

Os métodos escolhidos para a preparação de 4-metil-2-((fenilselanil)etinil)anilina **52** foram desenvolvidos a partir de três métodos já existentes na literatura. No método 1 o procedimento faz uso de complexos de cobre com carbonato de césio, no método 2, utiliza-se de nitrato de prata e, no método 3, usa-se cloreto de índio com carbonato de césio. O método foi escolhido de acordo com a eficiência na formação do produto (COELHO et al., 2019). Os produtos **52** foram obtidos de bons a excelentes rendimentos (Esquema 20).

#### Esquema 20



Fonte: elaborado pelo autor.

Também em 2019, Coelho e colaboradores sintetizaram o alquinilcalcogenetos **55a**, testando a atividade de diferentes ligantes derivados de arilselanilpirazol **aa-dd** (Esquema 21) como auxiliares para evitar a formação de subprodutos **56a**. Os autores observaram que a escolha dos ligantes afetou diretamente o sistema catalítico da reação.

# Esquema 21.



Fonte: elaborado pelo autor.

A presença de um grupo metila na posição 3 e 5 do pirazol (Esquema 21) levou a formação do produto **55a** (Esquema 22) em um rendimento de 84% e não houve a formação do subproduto **56a**. A presença de um grupo metóxi na porção do

anel ligado ao selênio apresentou uma maior seletividade quando comparado ao ligante com um grupo desativante, como o cloro, na mesma porção do anel. Após, encontrar o melhor ligante, os autores testaram a versatilidade da reação (Esquema 23). A reação foi eficiente, resultando em 15 exemplos que variam de 14 a 88% de rendimento.

Esquema 23.



Fonte: elaborado pelo autor.

#### **3 RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Neste capítulo serão discutidos os resultados obtidos no decorrer deste trabalho. Primeiramente, será apresentada a síntese dos materiais de partida e a otimização das condições de reação, dando destaque aos melhores parâmetros para a obtenção dos produtos com melhores rendimentos. Cabe destacar, que as reações foram acompanhadas através da cromatografia em camada delgada (CCD). E também, para a confirmação da formação do produto, utilizou-se o Cromatógrafo de fase gasosa – Espectrômetro de massas (CG-EM).

Então, será discutido o escopo da reação frente a diferentes substituintes tanto na porção do benzoato propargílico **1** quanto na porção do dicalcogeneto de diorganoíla **2**, observando também as características eletrônicas dos mesmos e os melhores tempos reacionais para obtenção de diferentes benzoatos 3- (organocalcogenil)prop-2-in-1-ílicos **3**.

Posteriormente, será demostrada a versatilidade da reação com a síntese de produtos derivados de ácido nicotínico, ácido cinâmico e ácido adípico. E ainda, as aplicações dos benzoatos 3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-ílicos 3 frente a reações de acoplamento do tipo Suzuki e Sonogashira.

Além disso, será demostrado o mecanismo proposto para a formação benzoatos 3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-ílicos **3** a partir de benzoatos propargílicos **1** e dicalcogenetos de diorganoíla **2**, catalisado por sais de cobre. E por fim, a avaliação da atividade biológica do composto benzoato 3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílico **3a**.

#### 3.1 Estudos para a determinação das melhores condições de reação

Em um primeiro momento, realizou-se a síntese de uma série de benzoatos propargílicos **1** através da substituição acílica entre o álcool propargílico e cloretos ácidos, seguindo o protocolo descrito por Wipf e colaboradores (2004) (Esquema 24).



Fonte: elaborado pelo autor.

Subsequentemente, optou-se pela utilização do substrato **1a** para otimizar as condições de reação, avaliando a importância de: solvente, base, sais de cobre, quantidades de reagentes, temperatura e atmosfera, através do acoplamento com disseleneto de difenila **2a**, para a obtenção do benzoato **3a**.

Tabela T - Olimização das condições de reação para a oblemção do benzoalo .	3a
---	----

0 +	Se <sup>Se</sup>	condições de reação 24h
1a	2a	3a

Entrada	Catalisador (mol%)	PhSeSePh (equiv.)	Base (equiv.)	Solvente (2 mL)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	Cul (10)	0,50	-	DMSO	69
2	Cul (10)	0,60	-	DMSO	88
3	Cul (10)	0,75	-	DMSO	80
4	Cul (5)	0,60	-	DMSO	81
5	Cul (15)	0,60	-	DMSO	73
6	Cul (10)	0,60	-	DMSO	68 <sup>b</sup>
7	Cul (10)	0,60	-	DCM	-
8	Cul (10)	0,60	-	MeCN	traços
9	Cul (10)	0,60	-	EtOH	-
10	Cul (10)	0,60	-	Dioxano	-
11	Cul (10)	0,60	-	THF	-

Cul (10)	0,60	-	DMF	42
CuBr (10)	0,60	-	DMSO	traços
CuCl (10)	0,60	-	DMSO	traços
CuBr <sub>2</sub> (10)	0,60	-	DMSO	-
CuO (10)	0,60	-	DMSO	-
CuO <sub>nano</sub> (10)	0,60	-	DMSO	-
Cul (10)	0,60	-	DMSO	77 <sup>c</sup>
Cul (10)	0,60	-	DMSO	<b>73</b> <sup>d</sup>
Cul (10)	0,60	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,50)	DMSO	75
Cul (10)	0,60	NaHCO₃ (1,50)	DMSO	61
Cul (10)	0,60	Et <sub>3</sub> N (1,50)	DMSO	27
-	0,60	-	DMSO	0
Cul (10)	-	-	DMSO	dímero
	Cul (10) CuBr (10) CuCl (10) CuBr <sub>2</sub> (10) CuO (10) CuO (10) Cul (10) Cul (10) Cul (10) Cul (10) - Cul (10)	Cul (10)       0,60         CuBr (10)       0,60         CuCl (10)       0,60         CuBr2 (10)       0,60         CuO (10)       0,60         CuO (10)       0,60         CuO (10)       0,60         CuI (10)       0,60	Cul (10)0,60-CuBr (10)0,60-CuCl (10)0,60-CuBr2 (10)0,60-CuO (10)0,60-CuO (10)0,60-CuI (10)0,60-CuI (10)0,60-CuI (10)0,60K2CO3 (1,50)CuI (10)0,60NaHCO3 (1,50)CuI (10)0,60Et_3N (1,50)-0,60-CuI (10)	Cul (10)       0,60       -       DMF         CuBr (10)       0,60       -       DMSO         CuCl (10)       0,60       -       DMSO         CuBr <sub>2</sub> (10)       0,60       -       DMSO         CuO (10)       0,60       -       DMSO         CuI (10)       0,60       -       DMSO         Cul (10)       0,60       K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,50)       DMSO         Cul (10)       0,60       NaHCO <sub>3</sub> (1,50)       DMSO         Cul (10)       0,60       Et <sub>3</sub> N (1,50)       DMSO         Cul (10)       0,60       -       DMSO         Cul (10)       0,60       Total (1,50)       DMSO         Cul (10)       0,60       Et <sub>3</sub> N (1,50)       DMSO         Cul (10)       -       -       DMSO

(a) Condição de reação: Benzoato propargílico **1a** (0,25mmol), atmosfera ambiente, 25°C, 24h;
(b) Atmosfera inerte (argônio); (c) 80°C; (d) 50°C.

Com base na revisão bibliográfica, em um primeiro experimento, para a obtenção do benzoato **3a**, submeteu-se o benzoato propargílico **1a** (0,25 mmol) em uma reação com disseleneto de difenila **2a** (0,5 equiv.), catalisada por iodeto de cobre (I) (10 mol%) em DMSO (2 mL) à temperatura e atmosfera ambientes, conforme procedimento descrito por Balbom et al. (2019). A escolha desse método é devido à suas condições brandas, sem a necessidade do uso de aquecimento e atmosfera inerte, assim como faz-se o uso de um catalisador economicamente vantajoso e com toxicidade relativamente baixa.

Conforme a tabela 1, procurou-se encontrar a melhor quantidade do disseleneto de difenila **2a** para a formação do produto, então empregando-se quantidades que variaram de 0,50 a 0,75 equivalente, obtendo-se o melhor resultado com 0,60 equivalente de disseleneto de difenila **2a**, levando a formação do produto **3a** em 88% de rendimento (Tabela 1, entrada 1-3). Esse resultado deve ser destacado, uma vez que a utilização de quantidades inferiores a 1 equivalente do disseleneto de difenila, indicam que ambas as porções "PhSe" estão sendo agregadas a estrutura do produto final, o que torna o processo interessante com relação à economia de átomos.

Após determinada a quantidade ideal de disseleneto de difenila **2a**, avaliou-se diferentes quantidades de iodeto de cobre, 5 e 15 mol%, obtendo-se rendimentos de 81 e 73%, respectivamente, ou seja, rendimentos inferiores aos obtidos quando 10 mol% de catalisador foi empregado (Tabela 1, entrada 4 e 5).

Ao avaliar a influência da atmosfera de reação, observou-se que quando a reação foi conduzida sob atmosfera de argônio, o produto foi obtido em 68% de rendimento (Tabela 1, entrada 6), indicando que não há necessidade de um ambiente de reação inerte. Acredita-se que essa queda no rendimento pode estar vinculada a uma menor taxa de oxidação de um possível intermediário selenol para regeneração do disseleneto no meio reacional.

Em seguida, diferentes solventes foram testados. Fez-se o uso de solventes polares apróticos (DCM, MeCN, THF, DMF e DMSO), polar prótico (EtOH) e apolar (dioxano). Os solventes polares apróticos são muito eficientes em dissolver compostos iônicos e em solvatar os cátions (SOLOMONS; FRYHLE, 2001).

As reações em DCM, etanol, dioxano e THF demostraram-se ineficientes (Tabela 1, entradas 7-11), sem a formação do produto desejado **3a**. Utilizando MeCN como solvente houve a formação de traços do produto (Tabela 1, entrada 8) e, a reação em DMF levou a formação do produto **3a** com 42% de rendimento (Tabela 1, entrada 12).

Assim, optou-se pela utilização de DMSO como solvente para as reações subsequentes. Além da boa solubilidade do catalisador de cobre, acredita-se que o DSMO possa estar atuando como agente oxidante, facilitando a regeneração do disseleneto no meio reacional (MANCUSO; SWERN, 1981; KARIMI et al., 2002).

Com o objetivo de aumentar a eficiência do sistema catalítico, testou-se a atividade de diferentes sais de cobre. Utilizando espécies de cobre (I), como CuBr ou CuCl, apenas traços do produto **3a** foram observados (Tabela 1, entradas 13-14) e, empregando espécies de cobre (II), como CuO, CuO<sub>nano</sub> e CuBr<sub>2</sub> como catalisadores, não houve a formação do produto desejado e apenas os materiais de partida foram recuperados (Tabela 1, entradas 15-17).

Subsequentemente, avaliou-se a influência da temperatura para a eficiência do sistema catalítico. Os resultados mostraram que um aumento da temperatura do meio

reacional não levou a um acréscimo no rendimento do processo (Tabela 1, entrada 18 e 19).

Uma vez que a reação e acoplamento envolvem a substituição de uma ligação carbono-hidrogênio por uma ligação carbono-calcogênio, estudou-se a influência da presença de diferentes bases na reação. Contudo, a utilização de 1,5 equivalentes de bases como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> e Et<sub>3</sub>N não favoreceu o sistema catalítico, levando a resultados insatisfatórios (Tabela 1, entradas 20-22).

Tesou-se, também, a não utilização do catalisador e consequentemente, não houve a formação do produto **3a**, portanto, o catalisador é essencial na reação (Tabela 1, entrada 23. Houve a formação de um produto de homoacoplamento quando submeteu-se as condições reacionais sem o uso do disseleneto de difenila (Tabela 1, entrada 24).

Desse modo, após uma análise criteriosa dos resultados dos experimentos apresentados na tabela 1, verificou-se que a melhor condição de reação para a formação do produto **3a**, a partir da reação de acoplamento do benzoato propargílico **1a** e do disseleneto de difenila **2a** (0,6 equiv.), consiste na utilização de 10 mol% de Cul como catalisador, DMSO como solvente, em uma temperatura de 25°C, sem utilização de base e sob atmosfera ambiente. Através dessas condições o benzoato 3-(fenilselanil)prop-2-in-1-ílico **3a** foi isolado em 88% de rendimento, após 24h de reação (Tabela 1, entrada 2).

## 3.2 Síntese de benzoatos 3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-ílicos 3

A fim de avaliar e estudar o escopo da metodologia desenvolvida, utilizou-se a condição preparação diferentes mesma para а de benzoatos 3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-ílicos 3, empregando diferentes benzoatos propargílicos 1 e disselenetos de diorganoíla 2, através do acoplamento cruzado catalisado por iodeto de cobre (Tabela 2).



Tabela 2 – Síntese de benzoatos 3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-ílicos 3.



(a) Condição de reação: benzoatos propargílicos **1** (0,25mmol); disselenetos de diarilas **2** (0,60 mmol); DMSO (2 mL); atmosfera ambiente; 25°C.

Conforme a tabela 2 expressa, os diferentes disseleneto de diarila, com a presença de diferentes substituintes, tanto doadores como retiradores de elétrons, forneceram produtos com rendimentos que variam de bons a ótimos (56-87%) (Tabela 2, entradas 2-10). A reação parece ser afetada por fatores estéricos provenientes do disseleneto, pois apesar de na presença de um grupo naftila ligado ao selênio o produto ter sido obtido em bom rendimento de 76% (Tabela 2, entrada 10), a presença de grupos metila na posição *orto* levou a formação dos produtos correspondentes em rendimentos relativamente menores (32 e 55%) (Tabela 2, entradas 8-9).

No ano de 1939, Sah utilizou o naftaleno como reagente na síntese de naftoquinona (SAH, 1939), um composto orgânico com múltiplas atividades biológicas.

Compostos contendo o anel naftaleno possuem mecanismos eficazes contra a toxoplasmose (ASGARI et al., 2013) e apresentam potencial anticâncer (WANG et al., 2019). Tendo em vista as aplicações e propriedades biológicas de compostos derivados, um resultado importante foi alcançado ao realizar-se a síntese do benzoato 3-(naftilselenil)prop-2-in-1-ílico) **3j**, o qual foi obtido em 76% de rendimento (Tabela 2, entrada 10).

Ainda, a reação mostrou-se tolerante a utilização de um disseleneto contendo grupo alquílico ligado aos átomos de selênio, fornecendo o produto **3k** em 58% de rendimento (Tabela 2, entrada 11).

Posteriormente, avaliou-se a influência de substituintes no anel aromático dos benzoatos propargílicos **1** na reação de acoplamento cruzado com disseleneto de difenila **2a** nas mesmas condições de reação (Tabela 2, entradas 12-14). Tanto na presença de grupos doadores quanto de grupos retiradores de elétrons os produtos desejados foram obtidos. Quando o material de partida possuía um átomo de flúor ligado ao anel aromático, o produto **3n** foi isolado em excelentes 87% de rendimento (Tabela 2, entrada 14).

#### 3.3 Ampliação do escopo da reação

Compostos que vem ganhando destaque na síntese orgânica são os derivados de ácido cinâmico e ácido nicotínico, devido as suas diversas propriedades biológicas e farmacológicas. A niacina, conhecida por vitamina B<sub>3</sub> ou ácido nicotínico, tem função neuroprotetora que previne doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e doenças de Huntington (GASPERI et al., 2019). Alguns derivados de ácido nicotínico possuem atividade antitumoral (RODRIGUES et al., 2013). Nesse sentido, obteve-se êxito na síntese do nicotinato 3-(fenilselanil)prop-2-in-1-ílico **3o**, o qual une os potenciais farmacológicos dos derivados do ácido nicotínico aos relacionados com os compostos de selênio (Esquema 25).

Esquema 25.



Fonte: elaborado pelo autor.

Dentre algumas das diversas ações dos derivados de ácido cinâmico estão atividades antioxidantes, antimicrobianas, antivirais e antifúngicas (SOVA, 2012). Buscando aliar suas propriedades com as dos organocalcogênios, realizou-se a síntese do cinamato 3-(fenilselanil)prop-2-in-1-illíco **3p**, obtendo-se excelente 92% de rendimento para esse processo (Esquema 26).

Esquema 26.



Fonte: elaborado pelo autor.

A versatilidade da metodologia sintética desenvolvida pode ser comprovada ao submeter o substrato **1g**, o qual possui duas ligações triplas terminais viáveis ao acoplamento, às condições de reação, apenas dobrando a quantidade do disseleneto de difenila e em um tempo maior de reação. Houve a formação de um dímero **3q** com 46% de rendimento, funcionalizando os dois lados da molécula (Esquema 27).

Esquema 27.



Fonte: elaborado pelo autor.

Compostos contendo enxofre em suas estruturas apresentam importantes atividades medicinais e biológicas (SOUZA et al., 2005), dentre elas, atividades antioxidantes (MARTINEZ et al., 2015; KUMAR; BI, 2016), antimicrobianas (PATEL et al., 2011), e apresenta potencial inibidor contra a enzima monoamina oxidase (MAO). Diversos estudos vêm sendo realizados sobre inibidores de MAO, pois são usados no tratamento de doenças como Parkinson e Alzheimer (CHIMENTI et al., 2005).

Similarmente, substâncias derivadas de telúrio também são conhecidas pelas suas aplicabilidades farmacológicas, pois apresentam atividades anticâncer (SUN et al., 1996), antibacteriana (LIN et al., 2012) e antifúngica (ZARE et al., 2014). Devido ao potencial dos compostos contendo enxofre e telúrio, procurou-se aumentar a generalidade do método sintético, reagindo o benzoato propargílico **1a** com dissulfetos e diteluretos de diorganoíla.

Esquema 28.



Fonte: elaborado pelo autor.

Através da utilização das condições de reação previamente desenvolvidas, os benzoatos contendo grupamentos organotelúrio **3r** e **3s** foram obtidos em rendimentos satisfatórios (40 e 64%), porém a reação apresentou uma limitação quanto a utilização de dissulfetos de diorganoíla, os quais não forneceram os produtos desejados **3t** e **3u** (Esquema 28).

## 3.4 Aplicação sintética dos benzoatos 3-(organoselenil)prop-2-in-1-ílicos

Uma das reações de acoplamento cruzado mais relevantes na química orgânica é a reação de Suzuki, utilizada como uma importante ferramenta na formação de ligações carbono-carbono. As reações de Suzuki fazem o uso de ácidos borônicos e haletos de arila e vinila como reagentes e sais de paládio como catalisador.

As reações de Suzuki são frequentemente utilizadas na síntese de compostos naturais e sintéticos com propriedades farmacológicas significativas para a saúde humana. Essas reações podem ser utilizadas, por exemplo, na síntese de cumarina e calcona (VIEIRA et al., 2012) e na síntese de medicamentos com potencial antimalárico (PAUNESCU et al., 2007).

Com base na eficiência das reações de acoplamento cruzado Suzuki e com o intuito de testar a reatividade dos compostos sintetizados, o produto **3m** foi submetido a reação de acoplamento, catalisada por paládio, empregando condições previamente descritas na literatura (STEIN et al., 2015) (Esquema 29).



Fonte: elaborado pelo autor.

Através da reação do tipo de Suzuki obteve-se uma gama de produtos novos e observou-se que a reação foi tolerante a presença de grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático do ácido borônico.

Outra reação crucial na síntese orgânica é a reação de Sonogashira, que consiste no acoplamento cruzado, catalisado por paládio ou outros metais de transição, de acetilenos terminais com halogenetos de arila ou vinila (CHINCHILLA; NÁJERA, 2011). A reação de Sonogashira é utilizada em uma diversidade de sínteses para a obtenção de compostos com propriedades farmacológicas, como o tazaroteno, um medicamento utilizado no tratamento de acne, psoríase e fotoenvelhecimento (FRIGOLI et al., 2005), em inibidores de protease contra HIV (HOUPIS et al., 1994) e em compostos usados no tratamento de doenças que afetam o sistema nervoso central, como Parkinson, Alzheimer, déficit de atenção, esquizofrenia e hiperatividade (KING; YASUDA, 2004).

Assim, submeteu-se o benzoato **3m** a uma reação de acoplamento do tipo Sonogashira em presença de um álcool propargílico. Através de condições previamente descritas (STEIN et al., 2015) foi possível a obtenção do di-ino não simétrico **5a** em 50% de rendimento (Esquema 30).

Esquema 30.



Fonte: elaborado pelo autor.

Observando os resultados obtidos ao submeter o benzoato **3m** às reações de acoplamento dos tipos Suzuki e Sonogashira, pode-se perceber a grande versatilidade da ligação carbono-selênio como sítio reativo para a formação de novas ligações carbono-carbono e, consequentemente, para a síntese de uma ampla variedade de substâncias.

#### 3.4 Proposta mecanística

Apesar de não ser possível atribuir uma rota mecanística exata para a reação de acoplamento desenvolvida, sugeriu-se uma proposta com base nos resultados que foram obtidos durante a pesquisa e em relatos anteriores (GODOI et al., 2012; MOVASSAGH et al., 2014). Assim, na primeira etapa ocorreria a interação entre o iodeto de cobre e o dicalcogeneto de diorganoíla **2** para a formação de um complexo tretracoordenado de Cu(III) **A**. Posteriormente, o complexo **A** reage com o C(*sp*)-H da benzoato e resulta no intermediário **B**, através do deslocamento de um grupo organocalcogênio (R<sup>2</sup>Y) e um hidrogênio, para formar um organocalcogenol (R<sup>2</sup>YH). O organocalcogenol pode sofrer oxidação pelo próprio DMSO e formar novamente o dicalcogeneto de diorganoíla **2**. Um processo de eliminação redutiva no intermediário **B** resultaria na formação da ligação carbono-calcogênio, levando a formação dos benzoatos 3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-ílicos **3** e à regeneração do sal de Cu(I) para o ciclo catalítico (Esquema 31).

Esquema 31.



Fonte: elaborado pelo autor.

Foi analisada a tabela 1, entradas 2 e 3, observa-se que os rendimentos são bons e continuam constantes mesmo aumentando a quantidade de disseleneto de difenila, portanto, presume-se que as duas porções do disseleneto de difenila reagem com o benzoato propargílico formando o produto **3**. Este fato poderia corroborar com a possível formação e posterior oxidação da espécie R<sup>2</sup>YH no meio reacional.

Almejando obter mais informações acerca dos mecanismos envolvidos na reação de acoplamento, alguns experimentos controle foram realizados:

Retornado a tabela de otimização, baseando-se na reação de acoplamento do tipo Glaser (LIU et al., 2009; SIEMSEN et al., 2000), na qual é descrita a formação de acetileto de cobre, reagiu-se o substrato **1a** na melhor condição de reação, porém sem a presença de dicalcogeneto de diorganoíla **2.** O produto de homoacoplamento **1aa** foi obtido com apenas 12% de rendimento e recuperou-se o material de partida **1a** (Esquema 32, Eq. 1).

Então, reagiu-se o substrato **1a** nas condições de reação, mas adicionando o disseleneto de difenila duas horas após o início da reação, sob esta condição o produto **3a** foi obtido com 76% de rendimento, não observando-se a formação do dímero **1aa** (Esquema 32, Eq. 2). Destaca-se que o rendimento por meio desse procedimento foi menor do que quando adiciona-se o disseleneto juntamente com o iodeto de cobre e ao material de partida **1a**.

Outro teste realizado foi a submissão do composto **1a**, sob as mesmas condições de reação, porém, sem a utilização de catalizador (Esquema 32, Eq. 3). Nesta condição, o produto **3a** não foi observado, mostrando que o uso do catalisador é essencial para que haja a formação do produto.

Considerando os resultados obtidos nos experimentos controle, conclui-se que a reação é extremamente dependente da presença simultânea do dicalcogeneto e do sal de cobre, o que corrobora com a ideia de formação de um complexo tretracoordenado de Cu(III). Por outro lado, apesar da reação demonstrada na Eq. 1 ter levado a formação do produto de homoacoplamento do tipo Glaser, não observou-se a formação do mesmo quando o disseleneto estava presente no meio reacional, mesmo esse sendo adicionado cerca de 2h após os demais reagentes (Esquema 32, Eq. 2).

#### Esquema 32.



Fonte: elaborado pelo autor.

# 3.5 Determinação estrutural dos benzoatos 3-(organocalcogenil)prop-2-in-1ílicos

Os benzoatos 3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-ílicos **3** obtidos tiveram suas estruturas determinadas por técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio 1 (RMN <sup>1</sup>H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN<sup>13</sup>C),

Espectrometria de Massas de Baixa Resolução (EM) e Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR).

Para a confirmação das estruturas dos produtos sintetizados e, para fins de exemplificação, adotou-se o benzoato 4-fluor-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílico) **3n** como substrato padrão para discussão das análises EM (Figura 9), RMN <sup>1</sup>H (Figura 10) e RMN<sup>13</sup>C (Figura 11).



Figura 9 – EM do composto **3n**.

Dentre os vários picos obtidos referentes aos fragmentos iônicos, cabe salientar alguns de maior intensidade:

- O íon molecular, m/z = 334, em uma abundância relativa de 4%;
- O fragmento F com m/z = 123 da clivagem homolítica da ligação
   C-C adjacente ao grupo C=O em abundância de 100%;



O fragmento F

com m/z = 177 em 26% de abundância;

Outro fragmento F observado foi co

observado foi com m/z = 95 em 35% de abundância.

A figura 10 mostra a numeração adotada para os átomos de carbono e hidrogênio, referentes aos compostos **3** e será utilizada para a explicação dos sinais de RMN<sup>1</sup>H e RMN<sup>13</sup>C.



Figura 10 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3n** em CDCI3 a 400 MHz.

Conforme a figura 10, referente ao espectro de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H do composto **3n**, identifica-se um multiplete na região 8,12-8,07 ppm, sinal característico referente ao deslocamento dos dois hidrogênios 3 e 3' do anel aromático e outros multiplete encontram-se na região 7,55-7,52 ppm referente aos dois hidrogênios aromáticos 7 e 7', na região 7,34-7,24 referente aos hidrogênios 8, 8 e 9' e também na região 7,14-7,09 referente aos hidrogênios 4 e 4'. E na região 5,13 tem-se o sinal do singleto referente ao hidrogênio 12.



Figura 11 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3n** em CDCl3 a 400 MHz. Fonte: elaborado pelo autor.

No espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3n** (Figura 11), observa-se o sinal da carbonila 1 em campo baixo na região de 167,2 ppm, este sendo o carbono mais desblindado. Na região de 166,00 ppm em forma de dublete com <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>= 233,2 Hz, há um sinal referente ao carbono 2, a qual está ligado ao flúor. O sinal na região 132,2 é referente aos carbonos 3 e 3' na forma de dublete com <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub>= 9,4 Hz. Na região correspondente ao intervalo de 129,6 a 127,4 ppm estão os sinais referentes aos carbonos 4 e 4' em forma de dublete com <sup>4</sup>J<sub>C-F</sub>= 2,9 Hz. Na região 115,6 ppm do espectro tem-se o sinal do carbono 5 em forma de dublete <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>= 22,1 Hz. Os carbonos 10 e 11 da ligação tripla, tem seus sinais na região de 68,5 e 97,7 ppm respectivamente. Então, temos o sinal do carbono sp<sup>3</sup> 12 na região 53,7 em forma de singlete.

#### 3.6 Atividade farmacológica

Quando não diagnosticado no primeiro estágio, o câncer, é uma doença invasiva, e está entre as principais causas de morte no mundo. No ano de 2018 a estimativa mundial foi 18,1 milhões de novos casos de câncer (BRAY et al., 2018). O glioblastoma multiforme é um tumor extremamente agressivo e muito comum em adultos, classificado como o mais frequente e letal câncer de cérebro (PARSONS et al., 2008).

Muitos métodos vêm sendo aperfeiçoados para o tratamento do tumor glioblastoma, dentre os mais utilizados estão a recessão cirúrgica (remoção de uma parte do tecido ou órgão afetado), a radiação ou quimioterapia (DAVIS, 2016). Contudo, todos os tratamentos resultam em reações adversas e afetam negativamente outros órgãos do corpo humano.

Para tanto, testou-se o efeito do composto benzoato 3-(fenilselenil)prop-2-in-1ílico **3a** em células da Linhagem de Glioblastoma Humano A172. Com isso, aplicouse diferentes dosagens do benzoato e avaliou-se a sua ação no decorrer do tempo sob essas células cancerígenas. Como controle foi utilizado o tratamento apenas com DMSO.

Na análise da figura 12 observa-se que a aplicação da dosagem de 1  $\mu$ M nas células no tempo de 24 horas, levou a uma leve diminuição no número de células quando comparado com o controle. Porém, observou-se, que nos tempos de 48 e 72 horas os valores ficaram próximos ao do controle. Os resultados da dosagem de 10  $\mu$ M foram similares a dosagem de 1  $\mu$ M, havendo uma pequena diminuição no número de células (Figura 12).

A dosagem de 50 µM do composto, em um tempo de 24 horas, reduziu praticamente pela metade o número de células, porém em um maior tempo o número de células aumentou novamente. O efeito em 24 horas da dosagem de 100 µM do composto diminuiu significativamente o número de células, mas também aumentou em um tempo maior.



Figura 12- Composto benzoato 3-(fenilselanil)prop-2-in-1-ílico **3a** reduz o número de células da Linhagem de Glioblastoma Humano A172. As células foram tratadas com o composto **3a** nas doses de 1, 10, 50 e 100  $\mu$ M e temozolomida (Tmz) por 24, 48 e 72h. As células foram contadas em câmara de Neubauer e as barras indicam o número de células (% do controle) com ± erro padrão de 3 experimentos independentes em triplicatas. A linha horizontal representa o controle. \* indica p<0,05 e # indica p<0,001. ANOVA de uma via seguida de Tukey. Fonte: elaborado pelo autor.

O tempo de 24 horas foi significativo, principalmente nas dosagens de 50 e 100  $\mu$ M, apresentando uma atividade similar a droga comercial temozolamida (Tmz). O composto apresentou um grande potencial antitumoral na presença de células da Linhagem de Glioblastoma Humano A172. Também se constatou através de análises realizadas no espectrômetro de massas que a queda na atividade nos tempos de 48 e 72 horas pode estar relacionada a decomposição do composto benzoato 3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílico **3a** ao passar do tempo.

# 4 CONCLUSÃO

A rota sintética desenvolvida para a obtenção de derivados de benzoatos 3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-ílicos **3** resultou em 19 exemplos com rendimentos de 32 a 92% e a reação se procedeu através do acoplamento de benzoatos prop-2-in-1ílicos com dicalcogenetos de diorganoíla catalisada por iodeto de cobre (I) em DMSO.

Os compostos foram obtidos através de uma metodologia ambientalmente favorável. Uma significativa vantagem no sistema catalítico da reação é observada, pois o cobre é abundante na terra, apresenta custo relativamente baixo, e ainda, cabe destacar, que é menos tóxico quando comparado a outros metais de transição.

O protocolo sintético colabora com a química verde, uma vez que as quantidades utilizadas de iodeto de cobre são catalíticas e as quantidades de dicalcogeneto de diorganoíla são menores que 1 equivalente. É importante salientar que não há necessidade da utilização de base, demonstrando, de modo geral, que este processo faz jus há economia de átomos. Ressalta-se ainda, que, a reação é energicamente eficiente, pois não há necessidade de calor para que a reação ocorra e além disso, a reação se processa em atmosfera aberta.

Ressalta-se a obtenção de sete benzoatos 3-calcogenil-prop-2-in-1-ílicos em rendimentos de 42 a 87%, obtidos através de reações de acoplamento do tipo Suzuki e Sonogashira. Destaca-se que o composto benzoato 3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílico **3a** demostrou potencial farmacológico diante de glioblastomas (tumores malignos cerebrais).

#### **5 PARTE EXPERIMENTAL**

Nessa seção será apresentado a descrição dos equipamentos utilizados, bem como os materiais e procedimentos para a síntese e caracterização dos compostos obtidos neste trabalho.

## 5.1 Materiais e métodos

5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Para a caracterização e identificação estrutural dos compostos obtidos, utilizouse espectros de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C obtidos através de espectrômetros que operam na frequência de 400 MHz e 100 MHz (Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria, Brasil), respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) 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<sub>3</sub>. Os dados estão descritos entre parênteses: a multiplicidade (s = singlete, d = dublete, t = triplete, tt = triplete de triplete, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto 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

As primeiras análises foram realizadas no espectrômetro de massas de baixa resolução (EM) 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 colocado sob refluxo e em seguida, destilado sob KOH e armazenado sob sódio metálico. O diclorometano também foi colocado sob refluxo 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. Outros reagentes 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 comercialmente. 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 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Em um béquer de 100 mL adicionou-se a suspensão de PdCl<sub>2</sub> (0,3 g; 1,7 mmol) e NaCl (0,198 g; 3,4 mmol) em 2,5 mL de água, à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa (45-50 °C), em chapa de aquecimento, sob agitação magnética, até a evaporação total da água. Então adicionou-se água (2,5 mL) novamente 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<sub>3</sub>) (1,781 g; 6,8 mmol), em uma única porção. 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 (lavou-se o sólido com pequena

quantidade de éter etílico) e secou-se sob pressão reduzida, em bomba de alto vácuo (HARTELY, 1970).

5.2.2 Procedimento geral para a preparação do Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>

Em um béquer adicionou-se a suspensão de PdCl<sub>2</sub> (0,2g; 1,13 mmol), o NaCl (0,128g; 2,2 mmol), em 2,5 mL de água, à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida (45-50 °C) de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação magnética, até quase a secura. Novamente, 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<sub>3</sub>) (1,63g; 6,2 mmol) foi adicionada, em uma única porção. Instantaneamente, observou-se a formação de uma suspensão amarela. Retirou-se o aquecimento e adicionou-se a N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O (0,15 mL), lentamente, e manteve-se a agitação por aproximadamente 5 minutos. Observou-se a formação de uma suspensão aem 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 atmosfera de argônio, foi adicionado magnésio elementar (36 mmol - 1,2 equiv.), e flambou-se o sistema com o auxílio do soprador térmico. Adicionou-se micro-cristais de iodo diluídos em THF (15 mL). Em seguida, gota-a-gota adicionou-se o haleto orgânico adequado (30 mmol) diluído em THF (15 mL), à temperatura ambiente. Após o término da adição do haleto orgânico, manteve-se a mistura sob agitação magnética até quase o total consumo do magnésio. Então, em pequenas porções adicionou-se o calcogênio elementar (36 mmol – 1,2 equiv.). O sistema foi mantido sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 4 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<sub>4</sub>, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, com o auxílio de um evaporador rotativo. Os dicalcogenetos de diaríla sólidos foram purificados por recristalização em hexano. Os dicalcogenetos de diarila líquidos foram utilizados sem purificação (REICH et al., 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<sub>4</sub>Cl (25 mL) e a mistura foi agitada por 2 horas em contato com o ar. Passado esse tempo, diluise 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<sub>4</sub> e o solvente evaporado. Rend.: 80% (ENGMAN; CAVA, 1982).

# 5.2.5 Procedimento geral para a preparação dos benzoatos propargílicos 1

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o álcool propargílico (5,0 mmol) em diclorometano (8 mL). Então, adicionou-se o cloreto de acila adequado (5,1 mmol) e em seguida a Et<sub>3</sub>N (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). Extraiu-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 (MgSO<sub>4</sub>). 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, utilizando hexano e acetato de etila com solventes na fase móvel. (WIPF et al., 2004).

5.2.6 Procedimento geral para a síntese dos benzoatos 3-(organocalcogenil)prop-2in-1-ílicos **3** 

Em um tubo de ensaio, sob atmosfera ambiente, adicionou-se iodeto de cobre (10 mol%) e o dicalcogeneto de diorganoíla, por fim, adicionou-se o benzoato propargílico (0,25 mmol) diluído em DMSO (2 mL). Manteve-se a mistura de reação sob agitação magnética por 24 horas, a temperatura ambiente (25 °C). Após esse período, abriu-se o sistema de reação e adicionou-se NH<sub>4</sub>CI (em torno de 10 mL). Extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila (3x 30 mL) e os traços de água foram removidos com adição de sulfato de magnésio (MgSO<sub>4</sub>). A solução orgânica foi concentrada pela evaporação do solvente com o auxílio de um rota-evaporador. Fezse a purificação através de coluna cromatográfica de sílica gel.



**Benzoato 3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílico (3a):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,069g (88%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,06-8,03 (m, 2H); 7,53-7,48 (m, 3H); 7,40-7,36 (m, 2H); 7,29-7,19 (m, 3H,); 5,10 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 165,5; 133,0; 129,6; 129,4; 129,2; 129,0; 128,2; 127,7; 127,1; 97,9; 68,1; 53,4. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 316 (4), 211 (3), 193 (19), 159 (25), 115 (32), 105 (100), 77 (41), 51 (21). EMAR calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 317,0003. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 317,0076.



**Benzoato 3-(4-toluilselenil)prop-2-in-1-ílico (3b):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,046g (56%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,08-8,06 (m, 2H); 7,58-7,54 (m, 1H); 7,45-

7,41 (m, 4H); 7,13-7,11 (m, 2H); 5,12 (s, 2H); 2,32 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz  $\delta$ (ppm): 165,8; 137,5; 133,2; 130,3; 129,8; 129,7; 129,5; 128,3; 123,9; 97,2; 68,7; 53,6; 21,0. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 330 (6), 207 (14), 159 (23), 128 (44); 116 (8), 105 (100), 77 (32), 51 (11). EMAR calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 331,0159. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 331,0232.



Benzoato 3-((4-metoxifenil)selenil)prop-2-in-1-ílico (3c): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (95:100) como eluente. Rend.: 0,075g (87%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,07-8,04 (m, 2H); 7,57-7,52 (m, 1H); 7,50-7,46 (m, 2H); 7,44-7,40 (m, 2H); 6,87-6,83 (m, 2H); 5,08 (s, 2H); 3,76 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 165,7; 159,6; 135,3; 133,1; 132,2; 129,7; 128,3; 117,3; 115,3; 96,3; 69,4; 55,3; 53,5. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 346 (8), 223 (7), 209 (7), 159 (10), 145 (19), 105 (100), 77 (29), 51 (8). EMAR calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 347,0108. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 347,0182.



**Benzoato 3-((3-metoxifenil)selenil)prop-2-in-1-ílico (3d):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,056g (65%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 8,09-8,06 (m, 2H); 7,60-7,54 (m, 1H); 7,46-7,42 (m, 2H); 7,25-7,19 (m, 1H); 7,12-7,07 (m, 2H); 6,81-6,78 (m, 1H); 5,14 (s, 2H); 3,81 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz  $\delta$ (ppm): 165,8; 160,3; 133,2; 130,2; 129,8; 129,5; 128,9; 128,4; 121,3; 114,5; 113,4; 98,4; 68,1; 55,3; 53,5. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 346 (7), 223 (8), 75 (24), 145 (11), 115 (12), 105 (100), 77 (36), 51 (10). EMAR calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 347,0108. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 347,0182.



Benzoato 3-((4-clorofenil)selenil)prop-2-in-1-ílico (3e): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,072g (83%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,07-8,04 (m, 2H); 7,57-7,53 (m, 1H); 7,47-7,41 (m, 4H); 7,29-7,25 (m, 2H); 5,12 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 165,8; 133,6; 133,2; 130,7; 129,8; 129,7; 129,6; 128,4; 126,2; 96,5; 67,7; 53,4. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 350 (3), 227 (10), 193 (8), 159 (18), 149 (17), 136 (7), 105 (100), 77 (36), 51 (15). EMAR calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 350,9613. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 350,9684.



Benzoato 3-((4-fluorofenil)selenil)prop-2-in-1-ílico (3f): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,051g (61%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,09-8,06 (m, 2H); 7,60-7,51 (m, 3H); 7,47-7,43 (m, 2H); 7,06-7,02 (m, 2H); 5,12 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 165,8; 162,5 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 247,5 Hz); 133,3; 131,8 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 8,0 Hz); 129,8; 129,5; 128,4; 122,2 (d, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 3,3 Hz); 116,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 22,1 Hz); 97,7; 68,4; 53,5. EM (IE 70 eV) *m*/*z* (intensidade relativa): 334 (4), 211 (19), 209 (11), 159 (20), 133 (29), 105 (100), 77 (30), 51 (11). EMAR calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>2</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 334,0159. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 334,9982.



Benzoato 3-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)prop-2-in-1-ílico (3g): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,059g (62%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,09-8,08 (m, 1H); 8,07-8,06 (m, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,73-7,71 (m, 1H); 7,58-7,54 (m, 1H); 7,52-7,50 (m, 1H); 7,46-

7,43 (m, 2H); 7,42-7,40 (m, 1H); 5,14 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz  $\delta$ (ppm): 165,8; 133,3; 132,3; 131,9 (q, <sup>4</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 32,7 Hz); 129,8; 129,7; 129,5; 129,4; 128,4; 125,7 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 4,1 Hz); 124,1 (q <sup>3'</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 3,7 Hz); 123,5 (q, <sup>1</sup>*J* = 272,9 Hz); 99,4; 66,9; 53,4. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 384 (2), 261 (12), 183 (14), 159 (17), 117 (7), 105 (100), 77 (33), 51 (13). EMAR calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 384,9876. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 384,9945.



**Benzoato 3-(2-toluilselenil)prop-2-in-1-ílico (3h):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,045g (55%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,09-8,06 (m, 2H); 7,76-7,54 (m, 1H); 7,58-7,53 (m, 1H); 7,45-7,41 (m, 2H); 7,20-7,12 (m, 3H); 5,14 (s, 2H); 2,32 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 165,8; 136,8; 133,2; 130,2; 129,8; 129,7; 129,5; 128,6; 128,4; 127,4; 127,2; 97,8; 68,0; 53,6; 20,9. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 330 (3), 159 (6), 128 (73); 115 (11), 105 (100), 91 (9), 77 (24), 51 (8). EMAR calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 331,0159. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 331,0232.



**Benzoato 3-(mesitilselenil)prop-2-in-1-ílico (3i):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,029g (32%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,06-8,05 (m, 1H); 8,03-8,02 (m, 1H); 7,58-7,54 (m, 1H); 7,46-7,41 (m, 2H); 6,95-6,94 (m, 2H); 4,99 (s, 2H); 2,56 (s, 6H); 2,27 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 165,8; 142,2; 139,4; 133,1; 129,8; 129,0; 128,4; 125,1; 92,1; 69,9; 53,7; 29,7; 24,1; 20,9. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 358 (2), 236 (3), 141 (20), 119(4), 105 (100), 91 (6), 77 (19), 51 (5). EMAR calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 359,0472. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 359,0546.



Benzoato 3-(naftilselenil)prop-2-in-1-ílico (3j): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,069g (76%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,07-8,05 (m, 2H); 8,01-7,96 (m, 2H); 7,85-7,83 (m,1H); 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,58-7,49 (m, 3H); 7,45-7,41 (m, 3H); 5,12 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 165,8; 134,1; 133,2; 132,2; 129,8; 129,6; 129,5; 128,7, 128,6; 128,4; 126,9; 126,4; 126,2; 125,5; 97,6; 68,1; 53,6; 29,7. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 366 (6), 261 (4), 243 (20), 165 (18), 152 (9), 128 (9), 105 (100), 77 (24), 51 (5). EMAR calculado para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 367,0159. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 367,0233.



**Benzoato 3-(butilselenil)prop-2-in-1-ílico (3k):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,043g (58%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,08-8,06 (m, 2H); 7,59-7,54 (m, 1H); 7,46-7,42 (m, 2H); 5,01 (s, 2H); 2,82 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,82 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,44 (sex, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 165,9; 133,1; 129,8; 129,7; 128,3; 94,2; 69,2; 53,7; 32,1; 29,0; 22,4; 13,4. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 296 (1), 239 (2), 174 (2), 159 (1), 118 (7), 105 (100), 77 (38), 51 (16). EMAR calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 297,0316. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 297,0389.



Benzoato 4-metil-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílico) (3I): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente.

Rend.: 0,037g (46%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 7,89-7,87 (m, 2H); 7,47-7,45 (m, 2H); 7,25-7,21 (m, 2H); 7,20-7,14 (m, 3H); 5,04 (s, 2H); 2,32 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 165,9; 144,0; 129,8; 129,5; 129,2; 129,1; 128,0; 127,3; 126,7; 98,1; 68,0; 53,4; 21,6. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 330 (3), 193 (16), 173 (15), 119 (100), 115 (30), 91 (24), 77 (8), 51 (9). EMAR calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 331,0159. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 331,0232.



**Benzoato 2-metoxi-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílico) (3m):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,052g (60%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 6,59-6,57 (m, 1H); 6,28-6,27 (m, 1H); 6,26-6,25 (m, 1H); 6,22-6,17 (m, 1H); 6,05-6,01 (m, 2H); 5,99-5,97 (m, 1H); 5,71-5,68 (m, 2H); 3,84 (s, 2H); 2,61 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz  $\delta$ (ppm): 165,1; 159,4; 133,9; 131,8; 129,5; 129,1; 128,0; 127,2; 120,0; 119,1; 112,0; 98,1; 67,8; 55,9; 53,3. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 346 (1), 194 (12), 193 (12), 189 (9), 135 (100), 115 (37), 92 (7), 77 (22), 51 (11). EMAR calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 347,0108. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 347,0182.



**Benzoato** 4-fluor-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílico) (3n): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,072g (87%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 8,12-8,07 (m, 2H); 7,55-7,52 (m, 2H); 7,34-7,24 (m, 3H); 7,14-7,09 (m, 2H); 5,13 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz  $\delta$ (ppm): 167,2; 164,8 (d,<sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 233,2 Hz); 132,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 9,4 Hz); 129,6; 129,3; 127,9; 127,4; 125,7 (d, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 2,9 Hz); 115,6 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 22,1 Hz); 97,7; 68,5; 53,7. EM (IE 70 eV) *m*/*z* (intensidade relativa): 334 (4), 254 (1), 193 (20), 177 (26), 123 (100), 95 (35), 75 (15), 51 (20). EMAR calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>2</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 334,0159. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 334,9982.



**Nicotinato 3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílico (3o):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (70:30) como eluente. Rend.: 0,048g (60%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 9,26 (q, *J* = 2,2 Hz, 1H); 8,78 (dd, *J* = 4,9 Hz, *J* = 1,7 Hz, 1 H); 8,33 (tt, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,55-7,52 (m, 2H); 7,38 (duplo duplo d, *J* = 4,86 Hz, 1H); 7,34-7,29 (m, 2H); 7,30-7,25 (m, 1H,); 5,17 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz  $\delta$ (ppm): 164,5; 153,6; 151,0; 137,1; 129,5; 129,4; 127,8; 127,4; 125,5; 123,2; 97,3; 69,0; 53,9. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 318 (2), 317 (10), 211 (8), 193 (24), 160 (43), 117 (11), 106 (100), 78 (44), 51 (26). EMAR calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 317,9955. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 318,0028.



**Cinamato 3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílico (3p):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,078g (92%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 7,65 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 7,46-7,45 (m, 1H); 7,44-7,40 (m, 3H); 7,30-7,27 (m, 3H); 7,25-7,14 (m, 3H); 6,37 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 4,94 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz  $\delta$ (ppm): 166,0; 145,7; 134,1; 130,4; 129,5; 129,3; 128,8; 128,1; 127,9; 127,3; 117,1; 97,9; 68,1; 53,1. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 342 (6), 314 (15), 281 (39), 253 (23), 207 (100), 157 (26), 117 (4), 77 (26), 51 (12). EMAR calculado para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Se: [M+H]<sup>+</sup> 343,0159. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 343,0233.



**Adipato bis(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílico) (3q):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,061g (46%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 7,53-7,50 (m, 4H); 7,33-7,27 (m, 6H); 4,91 (s, 2H); 4,88 (s, 2H); 2,69-2,62 (m, 4H); 2,53-2,48 (m, 2H); 2,37-2,33 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 172,4; 169,9; 162,7; 160,7, 129,5; 129,1; 127,9; 127,3; 117,5; 117,4; 98,0; 97,9; 68,0; 67,9; 53,0; 52,9; 33,6; 29,3; 24,1; 23,8. EMAR calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Se<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 534,9849. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 534,9926



**Benzoato 3-(fenilteluril)prop-2-in-1-ílico (3r):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,058g (64%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,07-8,05 (m, 2H); 7,71-7,68 (m, 2H); 7,57-7,52 (m, 1H); 7,44-7,40 (m, 2H,); 7,27-7,22 (m, 3H); 5,18 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 165,7; 135,5; 133,2; 129,8; 129,7; 129,5; 128,3; 128,1; 112,2; 108,8; 53,7; 46,5. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 365 (1), 244 (8), 159 (21), 131 (8), 114 (63), 105 (100), 77 (57), 51 (26). EMAR calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Te: [M+H]<sup>+</sup> 366,9900. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 366,9973.



**Benzoato 3-(butilteluril)prop-2-in-1-ílico (3s):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,034g (40%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 8,08-8,06 (m, 2H); 7,58-7,54 (m, 1H); 7,46-7,42 (m, 2H); 5,15 (s, 2H); 2,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,86 (quint, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,42 (sex *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz  $\delta$ (ppm): 165,8; 133,1; 129,8; 128,3; 105,8; 74,9; 53,8; 43,2; 33,6; 24,6; 13,2; 9,6. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 346 (1), 289 (3), 287 (3), 168 (16), 105 (100), 77 (31), 51 (9), 29 (22). EMAR calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Te: [M+H]<sup>+</sup> 347,0213. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 347,0286.
#### 5.2.7 Procedimento geral para as reações de acoplamento do tipo Suzuki

Em um tubo de ensaio, sob atmosfera de argônio, adicionou-se acetato de cobre hidratado (AcCuO.H<sub>2</sub>O) (1,2 equiv.), tetrakis (trifenilfosfina) paládio (0) (Pd(PPh<sub>3</sub>))<sub>4</sub> (10 mol%) e ácido borônico (4,0 equiv.). Então, adicionou-se o benzoato 3-(butilselanil)prop-2-in-1-ílico **3m** (0,25 mmol). 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 NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila (3 x 20 mL). As frações orgânicas combinadas foram tratadas com MgSO<sub>4</sub> 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 et al., 2015).



**Benzoato 3-(fenil)prop-2-in-1-ílico (4a):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,030g (52%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,12-8,09 (m, 2H); 7,60-7,56 (m, 1H); 7,49-7,44 (m, 4H); 7,34-7,31 (m, 3H); 5,16 (s, 2H); RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub> , 100 MHz δ(ppm): 165,9; 159,9; 133,4; 133,2; 129,8; 128,4; 114,2; 113,9; 86,6; 81,7; 55,2; 53,5. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 237 (5), 236 (31), 114 (89), 105 (100), 89 (8), 77 (32), 63 (8), 51 (14). EMAR calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>237,0837. Encontrado [M+H]<sup>+</sup>237,0910.



Benzoato 3-(naftalen-1-il)prop-2-in-1-ílico (4b): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,040g

(58%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ (ppm): 8,15-8,12 (m, 2H); 7,84 (d, *J* = 8,42 Hz, 2H); 7,72-7,70 (m, 1H); 7,60-7,56 (m, 2H); 7,53-7,40 (m, 4H); 7,25 (s, 1H); 5,31 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz  $\delta$ (ppm): 166,0; 133,5; 133,2; 133,1; 131,0; 129,9; 129,8; 129,3; 128,4; 128,3; 126,9; 126,5; 126,1; 125,1; 119,9; 87,9; 84,8; 53,5. EM (IE 70 eV) *m*/*z* (intensidade relativa): 287 (4), 286 (19), 258 (7), 164 (78), 152 (12), 105 (100), 77 (26), 51 (8). EMAR calculado para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 287,0994. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 287,1066.



Benzoato 3-(3-metoxifenil)prop-2-in-1-ílico (4c): Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,034g (52%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,11-8,09 (m, 2H); 7,58-7,53 (m, 1H); 7,45-7,42 (m, 3H); 7,31-7,25 (m, 1H); 6,91-6,85 (m, 2H); 5,20 (s, 2H); 3,87 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 165,9; 160,4; 134,0; 133,1; 130,2; 129,8; 128,4; 128,3; 120,4; 111,5; 110,8; 87,0; 83,0; 55,8; 53,6. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 267 (4), 266 (21), 238 (13), 144 (24), 115 (82), 105 (100), 77 (34), 51 (11). EMAR calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 267,0943. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 267,1016.

**Benzoato 3-(4-clorofenil)prop-2-in-1-ílico (4d):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,056g (83%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,12-8,10 (m, 2H); 7,61-7,57 (m, 1H) 7,49-7,45 (m, 2H); 7,42-7,40 (m, 2H); 7,31-7,27 (m, 2H); 5,14 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 165,9; 133,3; 133,1; 129,8; 129,5; 128,7; 128,4; 84,1; 60,4; 53,2; 21,0; 14,2. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 271 (3), 270 (15), 242 (6), 148

(56), 113 (16), 105 (100), 77 (24), 51 (11). EMAR calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 271,0448.



**Benzoato 3-(4-toluilfenil)prop-2-in-1-ílico (4e):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,054g (87%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,11-8,10 (m, 1H); 8,09-8,08 (m, 1H); 7,58-7,54 (m, 1H); 7,46-7,42 (m, 2H); 7,37-7,35 (m, 2H); 7,12-7,10 (m, 2H) 5,14 (s, 2H); 2,34 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 165,9; 138,9; 133,2; 131,8; 129,8; 129,0; 128,4; 119,1; 86,8; 82,4; 53,4; 29,7; 21,4. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 251 (6), 250 (33), 222 (11), 128 (100), 115 (10), 105 (84), 77 (38), 51 (13). EMAR calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 251,0994. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 251,1067.



**Benzoato 3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ílico (4f):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano (100) como eluente. Rend.: 0,030g (46%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,07-8,04 (m, 2H); 7,57-7,52 (m, 1H); 7,50-7,46 (m, 2H); 7,44-7,40 (m, 2H); 6,87-6,83 (m, 2H); 5,08 (s, 2H); 3,76 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 165,7; 159,6; 135,3; 133,1; 132,2; 129,7; 129,5; 128,3; 117,3; 115,3; 114,7; 96,3; 69,3; 55,3; 53,5. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 267 (10), 266 (55), 238 (12), 144 (100), 115 (15), 105 (73), 77 (30), 51 (12). EMAR calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 267,0943. Encontrado [M+H]<sup>+</sup> 267,1016.

### 5.2.8 Procedimento geral para as reações de acoplamento do tipo Sonogashira

Em um tubo de ensaio, contendo bis(trifenilfosfina) de paládio (II) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10 mol%) e acetado de cobre (II) Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (20 mol%), sob atmosfera de argônio, adicionou-se o benzoato 3-(butilselenil)prop-2-in-1-ílico **3m** (0,25 mmol) diluído em DMF (1 mL). Em seguida, adicionou-se a trietilamina Et<sub>3</sub>N (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<sub>4</sub>Cl (20 mL) e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila (3 x 20 mL). As frações orgânicas combinadas foram tratadas com MgSO<sub>4</sub> 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 et al.,2015).

**Benzoato 6-hidróxi-6-metilhepta-2,4-diin-1-ílico (4g):** Purificado por cromatografia em coluna utilizando-se uma solução de hexano/acetato de etila (92:8) como eluente. Rend.: 0,030g (50%). RMN <sup>1</sup>H: CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ(ppm): 8,07-8,04 (m, 2H); 7,60-7,56 (m, 1H); 7,47-7,43 (m, 2H); 4,97 (s, 2H); 2,16 (s, 1H); 1,53 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C: CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz δ(ppm): 165,7; 133,4; 129,8; 129,3; 128,4; 84,1; 73,5; 70,7; 66,3; 65,5; 52,9; 31,0. EM (IE 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 243 (2), 242 (15), 120 (5), 105 (100), 91 (7), 77 (42), 65 (2), 51 (11). EMAR calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>OHSe: [M+H]<sup>+</sup> 243,0943.

### 5.3.1 Procedimentos para os testes bioquímicos

<u>*Cultura de células:*</u> Foram utilizadas as linhagens glioma de Glioma Humano A172, gentilmente doadas pelo Dr. Guido Lenz, da UFRGS, obtidas da ATCC (American Type Culture Collection). Esta linhagem foi mantida a 37 °C/5% de  $CO_2$  em atmosfera

humidificada, em meio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado com 10% de Soro Fetal Bovino, NaHCO<sub>3</sub> 3,7 g/L, HEPES 2 g/L, Penicilina/Estreptmicina 1% e Anfotericina 0,1%.

<u>Tratamento</u>: As células foram semeadas em placas de 24 poços, na densidade de 5 x  $10^4$  células/poço e tratadas com o composto benzoato 3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílico nas doses 1, 10, 50 e 100 µM por 24, 48 e 72 horas. Para fins de comparação, as células foram tratadas com temozolamida (Tmz – medicamento utilizado na clínica para tratar GBM) 30 µM pelo mesmo período (SILVA et al., 2016). Como controle foi utilizado o tratamento apenas com DMSO (veículo) na concentração máxima de 0,5%. Após transcorrido o tempo previsto para os tratamentos, as células foram contadas em câmara de Neubauer, que considerou o número de células obtidas no controle como 100%

<u>Análise estatística:</u> O tamanho amostral foi de pelo menos 3 experimentos independentes, em triplicata. Após a obtenção dos dados, estes foram analisados no programa de Estatística (Bioestat) através do teste de ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Resultados foram considerados estatisticamente diferentes quando apresentaram um p>0,05.

## REFERÊNCIAS

ALLAH, A. G. Potency and Residual Activity of Emamectin Benzoate and Spinetoram on Spodoptera littoralis (Boisduval). **Entomological Society of Southern Africa**, v. 19, p. 733-737, 2011.

ARNOLD, F. H. Innovation by evolution: Bringing new chemistry to life (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition**, ed. 41, v. 58, p. 14420-14426, 2019.

ASGARI, Q.; KESHAVARZ, H.; REZAEIAN, M.; MOTAZEDIAN, M. H; SHOJAEE, S.; MEHDI MOHEBALI, M.; MIRI, R. Direct Effect of Two Naphthalene-Sulfonyl-Indole Compounds on Toxoplasma gondii Tachyzoite. **Journal of Parasitology Research**, v. 2013, p. 1-8, 2013.

AVILA, D. S.; SOARES, A. T. G; SALGUEIRO, W. G. Toxicology and Pharmacology of Organotellurium Compounds. In: Doris Grey. (Org.). **Tellurium: Properties, Uses and Research**. 1. ed. New York: Nova Publishers, v. 1, p. 137-170, 2016.

AZAMBUJA, F.; CORREIA, C. R. D. O desafio da ativação das ligações C-H em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1779-1790, 2011.

BADERSCHNEIDER, B.; WINTERHALTER, P. Isolation and Characterization of Novel Benzoates, Cinnamates, Flavonoids, and Lignans from Riesling Wine and Screening for Antioxidant Activity. **American Chemical Society**, v. 49, p. 2788 – 2798, 2001.

BALBOM, E. B.; GRITZENCO, F.; SPERANÇA, A.; GODOI, M.; ALVES, D. BARCELLOS, T.; GODOI, B. Copper-catalyzed Csp-chalcogen bond formation: Versatile approach to N-(3-(organochalcogenyl)prop-2-yn-1-yl)amides. **Tetrahedron**, v. 75, p. 4017-4023, 2019.

BELLER, M.; BOLM, C. Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals. **Wiley-VCH:** Weinheim, v. 2, 652 p., 2004.

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.

BRAGA, A. L.; SILVEIRA, C. C.; RECKZIEGEL, A.; MENEZES, P. H. Convenient Preparation of alkynes and phenylchalcogenyl halides in the presence of copper (I) iodide. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 50, p. 8041-8042, 1993.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for clinicians**, v. 68, p. 394-424, 2018.

BROWN, T. L.; LEMAY, H. E.; BURSTEN, BRUCE E.; MURPHY, C. J.; WOODWARD, P. M.; STOLTZFUS, M. W. Química: a ciência central. São Paulo: Pearson Education do Brasil, cap. 24, p. 1108, 2016.

BROWN, T. L.; LEMAY, H. E.; BURSTEN, BRUCE E.; BURDGE, J. R. Química, a ciência central. São Paulo: Pearson Prentice Hall, cap. 12, p. 421, 2005.

BRUICE, P. Y. **Química Orgânica.** 4. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006. 363. 590 p..

CAREY, F. A. Química Orgânica. Porto Alegre: AMGH, cap. 20, p. 870, 2011.

CHIMENTI, F.; MACCIONI, E. SECCI, D.; BOLASCO, A.; CHIMENTI, P.; GRANESE, A.; BEFANI, O.; TURINI, P.; ALCARO, S.; ORTUSO, F.; CIRILLI, R.; TORRE, F.; CARDIA, M.C.; DISTINTO, S. Synthesis, Molecular Modeling Studies, and Selective Inhibitory Activity against Monoamine Oxidase of 1-Thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole Derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, p. 7113 – 7122, 2005.

CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. Recent advances in Sonogashira reactions. **Chemistry Society Review**, v. 40, p. 5084-5121, 2011.

COELHO, F. L.; DRESCH, L. C.; STIELER, R.; CAMPO, L. F.; SCHNEIDER, P. H. New arylselanylpyrazole-copper catalysts: Highly efficient catalytic system for CeSe and CeS coupling reactions. **Catalysis Communications**, v. 121, p. 19-26, 2019.

CORREIA, C. R. D. COSTA, P. R. R. FERREIRA, V. F. Vinte e cinco anos de reações, estratégias e metodologias em química orgânica. São Paulo, v. 25, 2002.

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

DAVIS, M. E. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 20, n. 5, p. 2-8, 2016.

DHAKSHINAMOORTHY, A.; NAVALON, S.; SEMPERE, D.; ALVARO, M.; GARCIA, H. Reduction of alkenes catalyzed by copper nanoparticles supported on Diamond nanoparticles. **Chem. Commun.**, v. 49, p. 2359-2361, 2013.

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

ESTEVES C.; NEVES, C.; CARVALHO, D. O Selénio e a Tiróide. Arquivos de Medicina. Portugal, v. 26, n. 4, p. 149-153, 2012.

FONTENELLE, L. C.; FEITOSA, M. M.; MORAISM J. B. S.; SEVERO, J. S.; FREITAS, T. E. C.; BESERRA, J. B.; HENRIQUES, G. S.; MARREIRO, D. N. The role of selenium in insulin resistance. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. 1, e00139, 2018.

FRIGOLI, S.; FUGANTI, C.; MALPEZZI, L.; SERRA, S. A Practical and Efficient Process for the Preparation of Tazarotene. **Organic Process Research & Development**, v. 9, p. 646–650, 2005.

GASPERI, V.; SIBILANO, M.; SAVINI I.; CATANI, M. V. Niacin in the Central Nervous System: An Update of Biological Aspects and Clinical Applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, p. 1-26, 2019.

GAYAKHE, V.; BHILARE, S.; YASMEEEN, A.; FAIRLAMB, I. J. S.; KAPDI, A. R. Transition-Metal-Catalyzed Modification of Nucleosides. In: A. R. Kapdi, D. Maiti, Y. S. Sanghvi. **Palladium-Catalyzed Modification of Nucleosides, Nucleotides and Oligonucleotides**. Amsterdam: Elsevier, 2018. cap. 6, p. 167 – 195.

GODOI, M.; LIZ, D. G.; RICARDO, E. W.; ROCHA, M. S. T.; AZEREDO, J. B.; BRAGA, A. L. Magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) nanoparticles: an efficient and recoverable catalyst for the synthesis of alkynyl chalcogenides (selenides and tellurides) from terminal acetylenes and diorganyl dichalcogenides. **Tetrahedron**, v. 70, p. 3349-3354, 2014.

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.

GREY, D. Telúrio: Propriedades, usos e pesquisa. New York: **Nova Science Publishers Inc**, 2017. 222 p..

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

HONG, J.; ZENG, C. S.; BRENNAN, M. B.; HAN, Z. Recent advances in techniques for starch esters and the applications: a review. **Foods**, v. 5, p. 50, 2016.

HOUPIS, I. N.; CHOI, W. B.; REIDER, P. J.; MOLINA, A.; CHURCHILL, H.; LYNCH, J.; VOLANTE, R. P. Synthesis of Functionalized Furo[2,3-b]pyridines via the Pdcatalyzed Coupling of Acetylenes to Iodopyridones. Preparation of a Key Intermediate to a New HIV Protease Inhibitor L-754, 394. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 50, 9355-9358, 1994.

HOWE, R. K. Oxadiazol-3-yl-benzoates as plant growth regulants. **United States Petent**, v. 4, p. 1-8, 1979.

JUNGES, A. F.; PITTALUGA, E. P.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P.; BONACORSO, H. G. Novel 4,5-bis(trifluoromethyl)-1H-pyrazoles through a concise sequential iodination-trifluoromethylation reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 60, p. 1385-1388, 2019.

KAMAL, A.; IQBAL, M. A.; BHATTI, H. N. Therapeutic applications of selenium-derived compounds. **Reviews in Inorganic Chemistry**, v. 38, ed. 2, p. 49–76, 2018.

KARIMI, B.; HAZARKHANI, H.; ZAREYEE, D. Trimethylchlorosilane (TMSCI) and Cyanuric Chloride (CC) Catalyzed Efficient Oxidative Coupling of Thiols with Dimethylsulfoxide. **Synthesis**, n. 17, 2513-2516, 2002.

KARTHIKEYAN, D.; SRI, S.; KUMAR, C. S. Development of fast dissolving oral film containing of rizatriptan benzoate as an antimigraine medication. **Indo American Journal of pharmaceutical research**, n. 3, p. 2641-2654, 2013

KAUSHIK, C.P.; PAHWA, A.; KUMAR, D.; KUMAR, A.; SINGH, D.; KUMAR, K.; LUXMI, R. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of (1-(2-(Benzyloxy)-2-oxoethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl Benzoate Analogues. **Journal Heterocyclic Chemistry**, v. 55, p. 1720-1728, 2018.

KING, A. O.; YASUDA, N. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceuticals. **Topics in Organometallic Chemistry**, v. 6, p. 205-245, 2004.

KLEIN, D. Química Orgânica. **Compostos aromáticos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Ltc, 2016. cap. 18, p. 154-195.

KUBANEK, J.; PRUSAK, A. C.; SNELL, T. W.; GIESE, R. A.; HARDCASTLE, K. I.; FAIRCHILD, C. R. AALBERSBERG, W.; SUAREZ, C. R.; HAY, M. Antineoplastic Diterpene-Benzoate Macrolides from the Fijian Red Alga Callophycus serratus. **Organic Letters**, v. 7, n. 23, p. 5261-5264, 2005.

KUMAR, R. K.; BI, X. Catalytic r-activation of carbon–carbon triple bonds: reactions of propargylic alcohols and alkynes. **Chemical Communications**, v. 52, n. 5, p. 837-1054, 2016.

LARSON, N. R.; ZHANG, A.; FELDLAUFER, M. F. Fumigation Activities of Methyl Benzoate and Its Derivatives Against the Common Bed Bug (Hemiptera: Cimicidae). **Journal of Medical Entomology**, v. xx, p. 1-5, 2019.

LI, T.; SMET, M.; DEHAEN, W.; XU, H. Selenium – Platinum Coordination Dendrimers with Controlled Anti-Cancer Activity. **American Chemical Society**, 2015.

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.

LIN, Z. H.; LEE, C. H.; CHANG, H. Y.; CHANG, H. T. Antibacterial Activities of Tellurium Nanomaterials. **Chemistry an Asian Journal**, v. 7, n. 930-934, 2012.

LIU, C.; YUAN, J.; GAO, M.; TANG, S.; LI, W.; SHI, R.; LEI, A. Oxidative Coupling between Two Hydrocarbons: An Update of Recent C–H Functionalizations. **American Chemical Society**, 2014.

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

LOPES, E. F.; DALBERTO, B. T.; PERIN, G.; ALVES, D.; BARCELLOS, T.; LENARDÃO, E. J. Synthesis of Terminal Ethynyl Aryl Selenides and Sulfides Based

on the Retro-Favorskii Reaction of Hydroxypropargyl Precursors. **Chemistry a European Journal**, v. 23, p. 13760-13765, 2017.

MANCUSO, A. J.; SWERN, D. Activated Dimethyl Sulfoxide: Useful Reagents for Synthesis. **Synthesis**, v. 3, p. 165-1855, 1981.

MARTINEZ, D. M.; BARCELLOS, A. M.; CASARIL, A. M.; SAVEGNAGO, L.; PERIN, G.; SCHIESSER, C. H.; CALLAGHAN, K. L.; LENARDÃO, E. J. Twice acting antioxidants: synthesis and antioxidant properties of selenium and sulfur-containing zingerone derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 56, p. 2243-2246, 2015.

MATHARU, R. K.; CHARANI, Z.; CIRIC, L.; ILLANGAKOON, U. E.; EDIRISINGHE, M. Antimicrobial activity of tellurium-loaded polymeric fiber meshes. **Journal of applied polymer science**, p. 46368-46375, 2018.

MOHAMMADI, B.; MOVASSAGH, B. Cryptand-22 as an efficient ligand for the coppercatalyzed cross-coupling reaction of diorgano dichalcogenides with terminal alkynes leading to the synthesis of alkynyl chalcogenides. **Tetrahedron Letters**, v. 55, p. 1613-1615, 2014.

MOHAN, B.; HWANG, S.; WOO, H.; PARK, K. H. Copper Nanoparticle Catalyzed Formation of C–S Bonds through Activation of S–S and C–H Bonds: An Easy Route to Alkynyl Sulfides. **Synthesis**, v. 47, p. 3741-3745, 2015.

MOHAN, B.; PARK, J. C.; PARK, K. H. Mechanochemical Synthesis of Active Magnetite Nanoparticles Supported on Charcoal for Facile Synthesis of Alkynyl Selenides by C-H Activation. **ChemCatChem**, v. 8, p. 1-7, 2016.

MOVASSAGH, B.; YOUSEFI, A.; MOMENI, B. Z.; HEYDARI, S. A General and Highly Efficient Protocol for the Synthesis of Chalcogeno-acetylenes 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.

NETA, N. S.; TEIXERA, J. A.; RODRIGUES, L. R. Sugar ester surfactants: enzymatic synthesis and applications in food industry. Crit. Rev. Food Sci., v. 55, p. 595-610, 2015.

PARSONS, D. W.; JONES, S.; ZHANG, X.; LIN, J. C.; LEARY, R.; ANGENENDT, P.; MANKOO, P.; CARTER, H; SIU, I.; GALLIA, G. L.; OLIVI, A.; MCLENDON R.; RASHEED, B. A.; KEIR, S.; NIKOLSKAYA, T.; NIKOLSKY, Y.; BUSAM, D. A.; TEKLEANB. H.; DIAZ, L. A. J.; HARTIGAN, J.; SMITH, D. R.; STRAUSBER, R. L.; MARIE, S. K. N.; SHINJO, S. M. O.; YAN, H.; RIGGINS, G. J.; BIGNER, D. D.; KARCHIN, R.; PAPADOPOULOS, N.; PARMIGIANI, G.; VOGELSTEIN, B.; VELCULESCU, V. E.; KINZLER, K. W. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. **Science**, v. 321, p. 1807-1812, 2008.

PATEL, R. N.; NIMAVAT, K. S.; VYAS, K. B.; PATEL, P. V. Synthesis on study of 2methyl-5-nitro-n-(4-(3-(2-aryl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4-yl)phenoxy)phenyl) benzenesulfonamide and their antimicobial activity. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 3, p. 409-415, 2011.

PAUNESCU, E.; MATUSZAK, N.; MELNYK, P. Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction as the key step for the synthesis of some new 4'-aryl and alkyl substituted analogues of amodiaquine and amopyroquine. **Tetrahedron**, v. 63, p. 12791-12810, 2007.

PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; BARCELLOS, A. M.; SOARES, L. K.; LENARDÃO, E. J. Synthesis of Organochalcogen Compounds using Non-Conventional Reaction Media. **ChemstrySelect**, v. 2, p. 205-258, 2016.

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

PETRUCI, J. F. S.; CARDOSO, A. A.; PEREIRA, E. A. Desenvolvimento e validação de método analítico para determinação de benzoato, sorbato, metil e propilparabenos em produtos alimentícios utilizando a eletroforese capilar. Química Nova, v. 34, n. 7, p. 1177-1181, 2011.

RAMPON, D. S.; GIOVENARDI, R.; SILVA, T. L.; RAMBO, R. S.; MERLO, A. A.; SCHNEIDER, P. H. Chalcogenoacetylenes Obtained by Indium(III) Catalysis: Dual Catalytic Activation of Diorgano Dichalcogenides and C<sub>sp</sub>–H Bonds. **European** Journal of Organic Chemstry, p. 7066-7070, 2011.

RANU, B. C.; DEY, R.; CHATTERJEE, T.; AHAMMED, S. Copper Nanoparticle-Catalyzed CarbonCarbon and CarbonHeteroatom Bond Formation with a Greener Perspective **ChemSusChem**, v. 5, p. 22-44, 2012.

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.

RODRIGUES, F. A. R.; OLIVEIRA, A. C. A.; CAVALCANTI, B. C.; PESSOA, C; PINHEIRO, A. C.; SOUZA, M. V. N. Biological Evaluation of Isoniazid Derivatives as an Anticancer Class. **Scientia Pharmaceutica**., v. 82, p. 21–28, 2014.

RODRIGUES, M. B.; FEITOSA, S. C.; WIETHAN, C. W.; ROSA, W. C.; SILVEIRA, C. H.; PAGLIARI, A. B.; MARTINS, M. A. P.; ZANATTA, N.; IGLESIAS, B. A.; BONACORSO, H. G. Ullmann-type copper-catalyzed coupling amination, photophysical and DNA/HSA-binding properties of new 4-(trifluoromethyl)quinolone derivatives. Journal of Fluorine Chemistry, v. 221, p. 84-90, 2019.

ROSA, S. G.; BRÜNING, C. A.; PESARICO, A. P.; SOUZA, A. C. G.; NOGUEIRA, C. W. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of 2,2<sup>-</sup>-dipyridyl diselenide through reduction of inducible nitric oxide synthase, nuclear factor-kappa B and c-Jun N-terminal kinase phosphorylation levels in the mouse spinal cord. **Trace Elements**, v. 48, p.38-45, 2018.

SAH, P. P. T. Synthesis of compounds related to anti-hemorrhagic vitamin K: I. Naftaleno como material de partida para a preparação de 2-metil-1,4-naftoquinona. **Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas**, v. 59, p. 1021-1028, 1939.

SARTORI G.; JARDIM, N. S.; SARI, M. H. M.; PESARICO, A. P.; RODRIGUES, L. C. J.; CARGNELUTTI, J.; FLORES, E. F.; PRIGOL, M.; NOGUEIRA, C. W. Antiviral Action of Diphenyl Diselenide on Herpes Simplex Virus 2 Infection in Female BALB/c Mice. Journal of Cellular Biochemistry, v. 117, p. 1638, 2016.

SEECHURN, C. C. C.J.; DEANGELIS, A.; COLACOT, T. J. Introduction to New Trends in Cross-Coupling. **Royal Society of Chemistry**, n. 21, p. 1-19, 2015.

SHAO, Z.; ZHANG, H. Combining transition metal catalysis and organocatalysis: a broad new concept for catalysis. **Chemical Society Reviews**, v. 38, p. 2745-2755, 2009.

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.

SILVA, A.O.; DALSIN, E.; ONZI G.R.; FILIPPI-CHIELA E. C.; LENZ G. The regrowth kinetic of the surviving population is independent of acute and chronic responses to temozolomide in glioblastoma cell lines. **Experimental Cell Research**, v. 348, p. 177–183, 2016.

SKOOG, D. A, WEST, D. M., HOLLER, F. J., CROUCH, S. R. Fundamentos de Química Analítica. **Editora Thomson**, tradução da 8ª edição, p. 429, 2006.

SKOOG, D. A, WEST, D. M., HOLLER, F. J., CROUCH, S. R. Fundamentos de Química Analítica, Editora Thomson, tradução da 8ª edição, p. 434, 2006.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. Química Orgânica. Reações lônicas -Substituição Nucleofílica e Reações de Eliminação dos Haletos de Alquila. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2001. cap. 6, v. 1. p. 193-236.

SOUZA, M. V. N. Synthesis and biological activity of natural thiazoles: An important class of heterocyclic compounds. **Journal of Sulfur Chemistry**, v. 26, p. 429-449, 2005.

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

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.

SUN X.; WONG J. R.; SONG; K.; CHEN L. B. Anticarcinoma activity of a novel drug, 3-ethyl-3'-methyl-thiatelluracarbocyanine iodide (Te), a tellurium-containing cyanine targeted at mitochondria. **Clinical Cancer**, v., p. 1335-1340, 1996.

THATHAGAR, M. B.; BECKERS, J.; ROTHENBERG, G. Palladium-free and ligand-free Sonogashira cross-coupling. **Green Chemistry**, v. 6, p. 215-218, 2004.

VIEIRA, L. C. C.; PAIXÃO, M. W.; CORRÊA, A. G. Green synthesis of novel chalcone and coumarin derivatives via Suzuki coupling reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 2715-2718, 2012.

WANG, G.; LIU, W.; GONG, Z.; HUANG, Y.; LI, Y.; PENG, Z. Synthesis, biological evaluation, and molecular modelling of new naphthalene-chalcone derivatives as potential anticancer agents on MCF-7 breast cancer cells by targeting tubulin colchicine binding site. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, v. 35, p. 139-144, 2019.

WEI, Y.; HU, P.; ZHANG, M.; SU, W. Metal-Catalyzed Decarboxylative C-H Functionalization. **American Chemical Society**, v. 117, p. 8864-8907, 2017.

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.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Trace elements in human nutrition and health, Geneva, 1996.

World Health Organization. **WHO Model Prescribing Information:** drugs used in skin diseases. Geneva, 1997.

XAVIER, M. C. D. F.; GOLDANI, B.; SCHUMACHER, R. F.; PERIN, G.; SCHNEIDER, H.; ALVES, D. Silver-Catalyzed Direct Selenylation of Terminal Alkynes through C-H Bond Functionalization. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 427, p. 73-79, 2017.

YAN, S.; CAO, S.; SUN, J. Synthesis of seven-membered heterocycles *via* coopercatalyzed cross-coupling of terminal alkynes with diazo compounds and sequential Michael addition. **Organic Biomolecular Chemistry**, v. 15, p. 5272-5274, 2017.

ZARE, B.; SEPEHRIZADEH, Z.; FARAMARZI, M. A.; SOLTANY-REZAEE-RAD, M.; REZAIE, S.; SHAHVERDI, A. R. Antifungal activity of biogenic tellurium nanoparticles against Candida albicans and its effects on the squalene monooxygenase gene expression. **Biotechnology and Applied Biochemstry**, v. 61, p. 395-400, 2014.

# APÊNDICES

Espectros selecionados:



Figura 13 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3a** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.





Figura 14 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3a** em CDCI<sub>3</sub> a 100 MHz.

Figura 16- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 3b em CDCl\_3 a 100 MHz.



Figura 17 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 3c em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 18- Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3c** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 19- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3d** em CDCI<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 20 - Espectro de RMN  $^{\rm 13}C$  do composto 3d em CDCl\_3 a 100 MHz



Figura 21 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3e** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 22- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 3e em CDCl\_3 a 100 MHz.



Figura 23- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3f** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 24 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3f** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 25 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 3g em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 26- Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3g** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 27- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3h** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 28- Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3h** em CDCI<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 29- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3i** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 30 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3i** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 31 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3j** em CDCl3 a 400 MHz.



Figura 32 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3j** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 33- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3k** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 34 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3k** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 35- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3I** em CDCI<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 36 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3I** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 37- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3m** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 38- Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3m** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 39- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3n** em CDCI<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 40- Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3n** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 41- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **30** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 42 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **30** em CDCI 3 a 100 MHz.



Figura 43- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3p** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 44- Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3p** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 45- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3q** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 46- Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3q** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 47- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3r** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 48 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3r** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 49 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **3s** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 50 - Espectro de RMN  $^{\rm 13}C$  do composto 3s em CDCl\_3 a 100 MHz.



Figura 51 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **4a** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 52- Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **4a** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 53- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **4b** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 54 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **4b** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.


Figura 55 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **4c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 56 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **4c** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 57- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **4d** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 58- Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **4d** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 59- Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **4e** em CDCI<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 60- Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **4e** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.



Figura 61 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **4f** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 62 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4f em CDCl3 a 100 MHz.



Figura 63 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto **4g** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Figura 64 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4g em CDCl\_3 a 100 MHz.