



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Instituto de Química - INQUI
Programa de Pós-Graduação em Química



**SÍNTESE DE NAFTOQUINONAS HETEROCÍCLICAS
SELENOFUNCIONALIZADAS DE INTERESSE FARMACÊUTICO**

Aline Alves dos Santos Naujorks

Orientador: Prof. Dr. Dênis Pires de Lima

Coorientador: Prof. Dr. Jamal Rafique

**Campo Grande
2021**



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Instituto de Química - INQUI
Programa de Pós-Graduação em Química



SÍNTESE DE NAFTOQUINONAS HETEROCÍCLICAS SELENOFUNCIONALIZADAS DE INTERESSE FARMACÊUTICO

Aline Alves dos Santos Naujorks

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química – Nível de Doutorado – da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito para obtenção do título de Doutora em Química.

Orientador: Prof. Dr. Dênis Pires de Lima

Coorientador: Prof. Dr. Jamal Rafique

**Campo Grande
2021**



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



ATA DE DEFESA DE TESE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DOUTORADO

Aos quinze dias do mês de março do ano de dois mil e vinte e um, às sete horas e trinta minutos, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Dênis Pires de Lima (UFMS), Adriano Olímpio da Silva (UFOPA), Antônio Luiz Braga (UFSC), Fernanda Rodrigues Garcez (UFMS) e Sumbal Saba (UFG), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: ALINE ALVES DOS SANTOS NAUJORKS, CPF 01355518113, do Programa de Pós-Graduação em Química, Curso de Doutorado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "SÍNTESE DE NAFTOQUINONAS HETEROCÍCLICAS SELENOFUNCCIONALIZADAS" e orientação de Dênis Pires de Lima. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra à aluna que expôs sua Tese. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR	AValiação
Dr. Dênis Pires de Lima (Interno)	APROVADA
Dr. Adilson Beatriz (Interno) (Suplente)	
Dr. Adriano Olímpio da Silva (Externo)	APROVADA
Dr. Antônio Luiz Braga (Externo)	APROVADA
Dra. Fernanda Rodrigues Garcez (Interno)	APROVADA
Dra. Rosângela da Silva Lopes (Externo) (Suplente)	
Dra. Sumbal Saba (Externo)	APROVADA

RESULTADO FINAL:

Aprovação	X
Aprovação com revisão	
Reprovação	

OBSERVAÇÕES:

A banca sugeriu uma alteração no título da tese.

Nada mais havendo a ser tratado, o Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:

Presidente da Banca Examinadora

Aluna



Documento assinado eletronicamente por Denis Pires de Lima, Membro de Colegiado, em 15/03/2021, às 11:18, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Sumbal Saba, Usuário Externo, em 15/03/2021, às 13:05, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por ADRIANO OLIMPIO DA SILVA, Usuário Externo, em 15/03/2021, às 13:46, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Fernanda Rodrigues Garcez, Professor do Magisterio Superior, em 15/03/2021, às 16:51, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Anotnio Luiz Braga, Usuário Externo, em 16/03/2021, às 14:49, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufms.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2423486** e o código CRC **EBFB42C1**.

COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Av Costa e Silva, s/nº - Cidade Universitária

Fone:

CEP 79070-900 - Campo Grande - MS

Agradecimentos

Muitas vezes não nos atentamos em expressar nossa gratidão a pessoas especiais que mesmo não sabendo, mas que até com pequenos gestos foram imprescindíveis para que mais uma etapa da vida fosse concluída. Por isso, é neste momento, que de coração desejo expressar meus sinceros agradecimentos:

Ao Pai Todo Poderoso, que conduziu meus caminhos, confortou meu coração nos momentos de angústia e que me abençoou incluindo pessoas maravilhosas na minha vida.

Ao meu marido Leonardo, aos meus pais e principalmente ao meu filho Henrique, meus maiores incentivadores dessa jornada.

Ao meu orientador prof. Dr. Dênis Pires de Lima mais uma vez pela oportunidade. Como docente sempre acreditou em meu potencial e como pessoa, sempre incentivou a busca da realização pessoal.

Ao meu coorientador prof. Dr. Jamal Rafique que abraçou a causa e nunca mediu esforços para a conclusão desta tese.

Aos membros da banca, prof. Dr. Adriano Olímpio da Silva, prof. Dr. Antônio Luiz Braga, prof. Dra. Fernanda Rodrigues Garcez, prof. Dra. Sumbal Saba, prof. Dr. Adilson Beatriz e prof. Dra. Rosângela da Silva Lopes, pela disposição e contribuições.

Aos colegas de laboratório (LP4), Rosane, Vini, Felipe Braga, Felipe Bley, Daiane, Paola, Neimar e todos os demais que estiveram compartilhando conhecimentos e momentos de descontração durante esta jornada. Às minhas queridas “Penélopes”: Gláucia, Suély, Tairine, Lyvia, Cristiane e Ingridhy, meu muito obrigada pela amizade que carregarei eternamente em meu coração.

Um agradecimento especial à Rosangela, uma pessoa extraordinária que esteve ao meu lado em todos momentos desde que ingressei no LP4. Estaremos juntas sempre.

Novamente, porém de maneira especial, ao Adriano Olímpio. Hoje honrosamente é membro de avaliação desta tese, mas desde sempre é um amigo, que aconteça o que acontecer está ali sempre disposto a ajudar. Minha eterna gratidão e admiração.

Aos professores do PPGQUÍMICA pelos conhecimentos transmitidos.

Aos colaboradores do INQUI, técnicos, secretários e serviços gerais pela prestação de serviços necessários para o andamento dos trabalhos de pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) pelo suporte financeiro e estrutural.

Sumário

Lista de tabelas	VI
Lista de figuras	VIII
Lista de substâncias	X
Lista de espectros	XVI
Abreviaturas e símbolos	XX
Resumo	XXII
Abstract	XXIII
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Justificativa	1
1.2 Derivados das naftoquinonas	2
1.3 Selenofuncionalização	6
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivos específicos	10
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
3.1 Síntese do ácido carboxílico β,γ insaturado (3)	12
3.1.1 Ácido (<i>E</i>)-3-undecenoico (3)	13
3.2 Funcionalização da lawsona (4)	17
3.2.1 Reação de acoplamento entre a 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (4) e o ácido (<i>E</i>)-3-undecenoico (3)	20
3.3 Síntese dos disselenetos de diorganoíla (7a-g)	25
3.4 Síntese das naftoquinonas heterocíclicas selenofuncionalizadas (8-14)	27
3.4.1 Síntese do composto 2-heptil-3-(fenilseleno)-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromeno-5,6-diona (8)	32
3.4.2 Síntese do composto 2-heptil-3-[(2-metilfenil)seleno]-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo(<i>h</i>)cromeno-5,6-diona (9)	45
3.4.3 Síntese do composto 2-heptil-3-[(4-metilfenil)seleno]-3,4,-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromeno-5,6-diona (10)	49
3.4.4 Síntese do composto 2-heptil-3-(1-naftilseleno)-3,4,-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromeno-5,6-diona (11)	60

3.4.5 Tentativa de síntese do composto 3-(benzilseleno)-2-heptil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo(<i>h</i>)cromeno-5,6-diona (12)	65
3.4.6 Tentativa de síntese do composto 3-(butilseleno)-2-heptil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo(<i>h</i>)cromeno-5,6-diona (13)	66
3.4.7 Síntese dos compostos 2-heptil-3-[(4-metoxifenil)seleno]-3,4,-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromeno-5,6-diona (14a) e 2-heptil-3-[(4-metoxifenil)seleno]-3,4,-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]cromeno-5,10-diona (14b)	66
3.4.7.1 Composto 2-heptil-3-[(4-metoxifenil)seleno]-3,4,-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromeno-5,6-diona (14a)	67
3.4.7.2 Composto 2-heptil-3-[(4-metoxifenil)seleno]-3,4,-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]cromeno-5,10-diona (14b)	77
3.4.8 Síntese do composto 2,2-dimetil-3-(fenilseleno)-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo(<i>h</i>)cromeno-5,6-diona (15a) - Reação padrão	88
4 PARTE EXPERIMENTAL	97
4.1 Síntese do ácido carboxílico β,γ insaturado	98
4.1.1 Síntese do composto ácido (<i>E</i>)-3-undecenoico (3)	98
4.2 Funcionalização da lawsona 4	99
4.2.1 Síntese do composto (<i>E</i>)-2-(Dec-2-enil)-3-hidroxinaftaleno-1,4-diona (5a).....	99
4.3 Síntese dos disselenetos de diorganoíla 7a-g	100
4.3.1 Síntese do composto disseleneto de difenila (7a)	101
4.3.2 Síntese do composto disseleneto de <i>o</i> -metil difenila (7b)	102
4.3.3 Síntese do composto disseleneto de <i>p</i> -metil difenila (7c)	102
4.3.4 Síntese do composto disseleneto de 1-naftila (7d)	103
4.3.5 Síntese do composto disseleneto de dibenzila (7e)	103
4.3.6 Síntese do composto disseleneto de dibutila (7f).....	104
4.3.7 Síntese do composto disseleneto de <i>p</i> -metoxi difenila (7g)	104
4.4 Síntese das naftoquinonas heterocíclicas selenofuncionalizadas 8-14	105
4.4.1 Síntese do composto 2-heptil-3-(fenilseleno)-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromeno-5,6-diona (8).....	106
4.4.2 Síntese do composto 2-heptil-3-[(2-metilfenil)seleno]-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo(<i>h</i>)cromeno-5,6-diona (9).....	107
4.4.3 Síntese do composto 2-heptil-3-[(4-metilfenil)seleno]-3,4,-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromeno-5,6-diona (10)	108

4.4.4 Síntese do composto 2-heptil-3-(1-naftilseleno)-3,4,-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromeno-5,6-diona (11)	109
4.4.5 Síntese do composto 2-heptil-3-[(4-metoxifenil)seleno]-3,4,-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromeno-5,6-diona (14a)	110
4.4.6 Síntese do composto 2-heptil-3-[(4-metoxifenil)seleno]-3,4,-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>g</i>]cromeno-5,10-diona (14b)	111
4.4.7 Síntese do composto 2,2-dimetil-3-(fenilseleno)-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo(<i>h</i>)cromeno-5,6-diona (15a).....	112
5 CONCLUSÃO	114
6 REFERÊNCIAS	115
7 ANEXOS	121

Lista de tabelas

Tabela 01: Exemplos de derivados naftoquinônicos com potenciais atividades farmacológicas desenvolvidas pelo grupo Sintmol.....	4
Tabela 02: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 3 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 300 MHz.....	14
Tabela 03: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 3 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz.....	16
Tabela 04: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 5a em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 300 MHz.....	22
Tabela 05: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 5a em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz.....	24
Tabela 06: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 8 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 500 MHz.....	34
Tabela 07: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 8 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 125 MHz.....	37
Tabela 08: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 9 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 300 MHz.....	45
Tabela 09: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 9 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz.....	48
Tabela 10: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 10 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 500 MHz.....	51

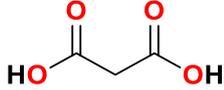
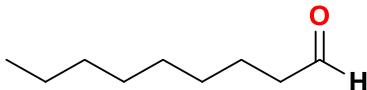
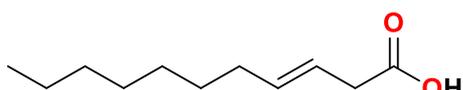
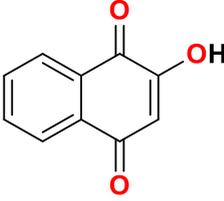
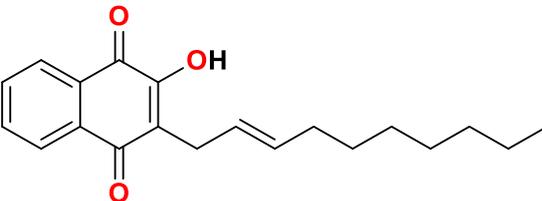
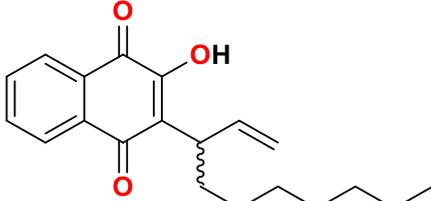
Tabela 11: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 10 em CDCl ₃ . O espectro de RMN de ¹³ C foi obtido a 125 MHz.....	54
Tabela 12: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 11 em CDCl ₃ . O espectro de RMN de ¹ H foi obtido a 300 MHz.....	61
Tabela 13: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 11 em CDCl ₃ . O espectro de RMN de ¹³ C foi obtido a 75 MHz.....	64
Tabela 14: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 14a em CDCl ₃ . O espectro de RMN de ¹ H foi obtido a 500 MHz.....	68
Tabela 15: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 14a em CDCl ₃ . O espectro de RMN de ¹³ C foi obtido a 125 MHz.....	71
Tabela 16: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 14b em CDCl ₃ . O espectro de RMN de ¹ H foi obtido a 500 MHz.....	80
Tabela 17: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 14b em CDCl ₃ . O espectro de RMN de ¹³ C foi obtido a 125 MHz.....	83
Tabela 18: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 15a em CDCl ₃ . O espectro de RMN de ¹ H foi obtido a 500 MHz.....	89
Tabela 19: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 15a em CDCl ₃ . O espectro de RMN de ¹³ C foi obtido a 125 MHz.....	92

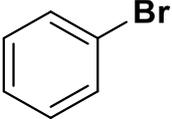
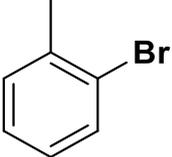
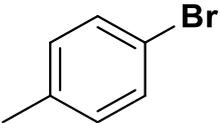
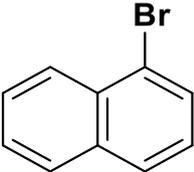
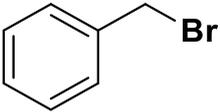
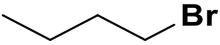
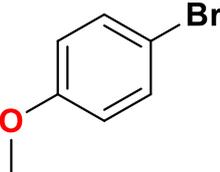
Lista de figuras

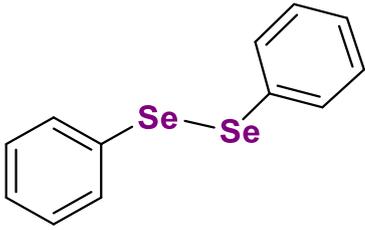
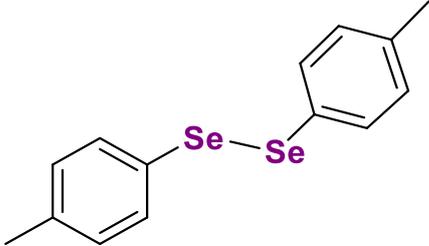
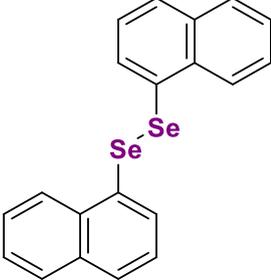
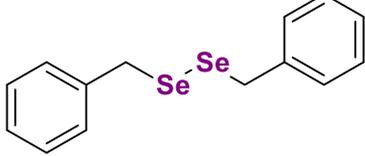
Figura 01: Estruturas do lapachol, α -lapachona e β -lapachona.....	1
Figura 02: Exemplos de naftoquinonas híbridas contendo dois centros redox.....	2
Figura 03: Representação dos isômeros da classe das naftoquinonas.....	2
Figura 04: Série de derivados das naftoquinonas descritas por Naujorks e colaboradores (2015)	5
Figura 05: Derivados das naftoquinonas com atividade tripanocida.....	5
Figura 06: Rota sintética para obtenção dos disselenetos de diorganoíla via reação de Grignard.....	6
Figura 07: Estrutura química do Ebselen.....	7
Figura 08: Exemplos de quinonas com núcleo triazol contendo selênio que tiveram as atividades antitumorais avaliadas (DA CRUZ et al., 2016)	8
Figura 09: Derivados da β -lapachona selenofuncionalizadas avaliadas biologicamente	9
Figura 10: Rota sintética para síntese de novas naftoquinonas heterocíclicas selenofuncionalizadas.	11
Figura 11: Síntese do ácido (<i>E</i>)-3-undecenoico (3)	12
Figura 12: Funcionalização da lawsona (4)	17
Figura 13: Proposta do mecanismo da reação para obtenção das naftoquinonas funcionalizadas	19
Figura 14: Obtenção dos compostos 5a e 5b	20
Figura 15: Rota sintética para a obtenção dos disselenetos de diorganoíla via reação de Grignard (7a-g)	26
Figura 16: Representação dos compostos organobromados (6a-g) e seus respectivos disselenetos de diorganoíla (7a-g).....	26
Figura 17: Síntese de β -lapachonas contendo selênio.....	28
Figura 18: Vias para formação das naftoquinonas selenofuncionalizadas α -ciclizadas e β -ciclizadas a partir do composto 5a	29
Figura 19: Síntese do composto 15a – reação padrão.....	30
Figura 20: Síntese de novas naftoquinonas heterocíclicas selenofuncionalizadas	30

Figura 21: Proposta do mecanismo de reação para obtenção dos análogos da α -lapachona e β -lapachona selenofuncionalizadas.....	31
Figura 22: Obtenção do composto 8	32
Figura 23: Principais correlações observadas no experimento gHMBC para o composto 8	40
Figura 24: Obtenção do composto 9	45
Figura 25: Obtenção do composto 10	49
Figura 26: Obtenção do composto 11	60
Figura 27: Tentativa de obtenção do composto 12	65
Figura 28: Tentativa de obtenção do composto 13	66
Figura 29: Obtenção dos compostos 14a e 14b	66
Figura 30: Principais correlações observadas no experimento gHMBC para o composto 14b	77
Figura 31: Obtenção do composto 15a – reação padrão	88

Lista de substâncias

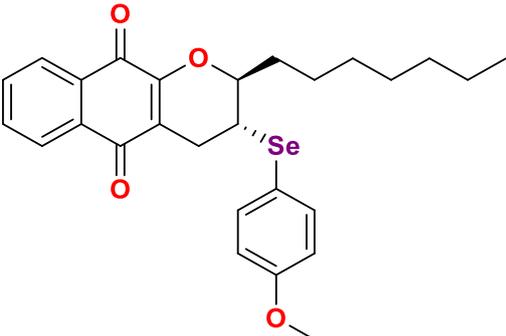
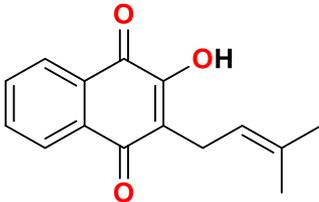
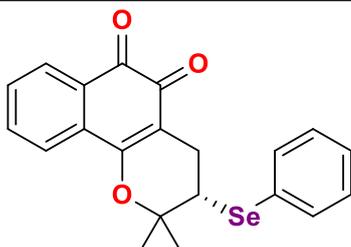
Substâncias	Nº	Páginas
 Ácido malônico	1	11 12 98
 Nonanal	2	11 12 98
 Ácido (E)-3-undecenoico	3	11-17 20 98-99
 2-Hidroxi-1,4-naftoquinona (Lawsona)	4	11 17 19 20 99
 (E)-2-(Dec-2-enil)-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona	5a	5, 11,17,19 20-25,29 30-32,45 49,60,65 66,99 100,105
 2-(Dec-1-en-3-il)-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona	5b	5 17 19 20

		26
Bromobenzeno	6a	100
		26
1-Bromo-2-metilbenzeno	6b	100
		26
1-Bromo-4-metilbenzeno	6c	100
		26
1-Bromonaftaleno	6d	100
		26
Brometo de benzila	6e	100
		26
Brometo de butila	6f	100
		26
1-Bromo-4-metoxibenzeno	6g	100

	7a	26,28,30 32,88,100 101, 111 121-122
Disseleneto de difenila		
	7b	26 30 45,100 102 122-123
Disseleneto de o-metil difenila		
	7c	26 28,30 49,100 102 124-125
Disseleneto de p-metil difenila		
	7d	26 30 60,100 103 125-126
Disseleneto de 1-naftila		
	7e	26 30 65 100,103 127-128
Disseleneto de dibenzila		
	7f	26 30,66 100,104 128-129
Disseleneto de dibutila		

	7g	26
Diseleno de <i>p</i> -metoxi difenila		28,30
		66
		100,104
		130-131
	8	11
2-Heptil-3-(fenilseleno)-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromeno-5,6-diona		30
		32-34
		36-44
		105
	106	
	9	11
2-Heptil-3-[(2-metilfenil)seleno]-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo(<i>h</i>)cromeno-5,6-diona		30
		45
		47-49
		105
	107	
	10	11
2-Heptil-3-[(4-metilfenil)seleno]-3,4-diidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>h</i>]cromeno-5,6-diona		30
		49-51
		53-59
		105
	108	

	11	11 30 60-61 63-65 105 109	
<p>2-Heptil-3-(1-naftilseleno)-3,4,-diidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona</p>			
		12	11 30 65 105
<p>3-(Benzilseleno)-2-heptil-3,4-diidro-2H-benzo(h)cromeno-5,6-diona</p>			
			13
<p>3-(Butilseleno)-2-heptil-3,4-diidro-2H-benzo(h)cromeno-5,6-diona</p>			
	14a	11 30 66-68 70-76 105,110	
<p>2-Heptil-3-[(4-metoxifenil)seleno]-3,4,-diidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona</p>			

		11
		30
	14b	66
		77-79,80
		82-87
2-Heptil-3-[(4-metoxifenil)seleno]-3,4,-diidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona		105,111
<hr/>		
		1
		28
	15	30
Lapachol		88
		112
<hr/>		
		9
		28,30
	15a	88-89
		91-96
2,2-Dimetil-3-(fenilseleno)-3,4,-diidro-2H-benzo(h)cromeno-5,6-diona		112

Lista de espectros

Espectro 01: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3	13
Espectro 02: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 3	15
Espectro 03: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 3	15
Espectro 04: Espectro de massas de baixa resolução de 3	16
Espectro 05: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 5a	21
Espectro 06: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 5a	23
Espectro 07: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 5a	23
Espectro 08: Espectro de massas de baixa resolução de 5a	25
Espectro 09: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 8	33
Espectro 10: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 8	36
Espectro 11: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 8	36
Espectro 12: Correlações ^1H - ^1H obtidas por meio do experimento de $g\text{COSY}$ para o composto 8	38
Espectro 13: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de $g\text{HSQC}$ para o composto 8	39
Espectro 14: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de $g\text{HSQC}$ para o composto 8 (ampliação 01)	39
Espectro 15: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de $g\text{HSQC}$ para o composto 8 (ampliação 02)	40
Espectro 16: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de $g\text{HMBC}$ para o composto 8	41
Espectro 17: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de $g\text{HMBC}$ para o composto 8 (ampliação 01)	41
Espectro 18: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de $g\text{HMBC}$ para o composto 8 (ampliação 02)	42
Espectro 19: Espectro de $g\text{NOESY}$ para o composto 8	43
Espectro 20: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto 8	44

Espectro 21: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9	45
Espectro 22: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 9	47
Espectro 23: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 9	47
Espectro 24: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto 9	49
Espectro 25: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 10	50
Espectro 26: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 10	53
Espectro 27: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 10	53
Espectro 28: Correlações ^1H - ^1H obtidas por meio do experimento de gCOSY para o composto 10	55
Espectro 29: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto 10	56
Espectro 30: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto 10 (ampliação 01)	56
Espectro 31: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto 10 (ampliação 02)	57
Espectro 32: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto 10	57
Espectro 33: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto 10 (ampliação 01)	58
Espectro 34: Espectro de gNOESY para o composto 10	58
Espectro 35: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto 10	59
Espectro 36: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 11	60
Espectro 37: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 11	63
Espectro 38: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 11	63
Espectro 39: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto 11	65
Espectro 40: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 14a	67
Espectro 41: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 14a	70

Espectro 42: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 14a	70
Espectro 43: Correlações ^1H - ^1H obtidas por meio do experimento de gCOSY para o composto 14a	72
Espectro 44: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto 14a	73
Espectro 45: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto 14a (ampliação 01)	73
Espectro 46: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto 14a (ampliação 02)	74
Espectro 47: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto 14a	74
Espectro 48: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto 14a (ampliação 01)	75
Espectro 49: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto 14a (ampliação 02).....	75
Espectro 50: Espectro de gNOESY para o composto 14a	76
Espectro 51: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto 14a	76
Espectro 52: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 14b	79
Espectro 53: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 14b	82
Espectro 54: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 14b	82
Espectro 55: Correlações ^1H - ^1H obtidas por meio do experimento de gCOSY para o composto 14b	84
Espectro 56: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto 14b	85
Espectro 57: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto 14b (ampliação 01)	85
Espectro 58: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto 14b	86

Espectro 59: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de <i>g</i> HMBC para o composto 14b (ampliação 01).....	86
Espectro 60: Espectro de <i>g</i> NOESY para o composto 14b	87
Espectro 61: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto 14b	87
Espectro 62: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 15a	88
Espectro 63: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 15a	91
Espectro 64: Espectro de RMN de ^{13}C (7125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 15a	91
Espectro 65: Correlações ^1H - ^1H obtidas por meio do experimento de <i>g</i> COSY para o composto 15a	93
Espectro 66: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de <i>g</i> HSQC para o composto 15a	93
Espectro 67: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de <i>g</i> HSQC para o composto 15a (ampliação 01)	94
Espectro 68: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de <i>g</i> HMBC para o composto 15a	94
Espectro 69: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de <i>g</i> HMBC para o composto 15a (ampliação 01)	95
Espectro 70: Espectro de <i>g</i> NOESY para o composto 15a	95
Espectro 71: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto 15a	96

Abreviaturas e símbolos

Å	Ångström
δ	Deslocamento químico
μg	Micrograma
μL	Microlitro
μM	Micromolar
π	Pi
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CIM	Concentração inibitória mínima
DMSO	Dimetilsulfóxido
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
dddd	Duplo duplo duplo dupleto
dt	Duplo tripleto
EM-IE	Espectrometria de massas por ionização por elétrons
eV	Elétron volt
g	Gramas
g/mol	Gramas por mol
gem	Geminal
gCOSY	Gradient COrrelation Spectroscopy
gHMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Connectivity com utilização de gradiente de campo pulsado na coordenada z
gHSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence com utilização de gradiente de campo pulsado na coordenada z
gNOESY	Gradient Nuclear Overhauser effect spectroscopy
GPx	Glutathiona redutase
Hz	Hertz
h	Horas
IC ₅₀	Concentração inibitória 50
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m</i>	Meta
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
m	Multiplete
mm	Milímetro
MHz	Mega Hertz
mg	Miligramas
mL	Mililitros
mmol	Milimol
nm	Nanômetro
o	Orto
<i>p</i>	Para
ppm	Parte por milhão da frequência aplicada

RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
t	Tripleto
t.a	Temperatura ambiente
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
vic	Vicinal

RESUMO

Naftoquinonas contendo grupamentos organosselênio constituem importantes substâncias para diversos alvos biológicos. Planejou-se a síntese de uma série de novos derivados naftoquinônicos heterocíclicos selenofuncionalizados, por meio de reações entre o composto (*E*)-2-(Dec-2-enil)-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona e diferentes disselenetos de diorganoíla *via* sistema catalítico I₂/DMSO. Foram obtidos seis novos compostos, que tiveram suas estruturas confirmadas por meio de técnicas espectroscópicas e espectrométricas. Fatores estruturais podem influenciar nas propriedades eletrofílicas das moléculas quinonoídicas formando principalmente compostos *o*-quinônicos, como por exemplo o composto 2-heptil-3-(fenilselênio)-3,4-diidro-2*H*-benzo[*h*] cromeno-5,6-diona. Partindo do disseleneto de *p*-metoxi difenila, foram obtidos os derivados *o*- e *p*-naftoquinônicos. De modo geral, as reações resultaram em baixos rendimentos. Contudo, a execução deste planejamento sintético possibilitou a obtenção de novos compostos de interesse farmacêutico.

Palavras-chave: Lapachol, Lapachonas, Ciclização, Calcogênio, Nucleófilo.

ABSTRACT

Selenium-containing naphthoquinones are biologically relevant hybrid structure and can be used for diverse biological activities. In this thesis we planned to synthesize a series of new selenium-functionalized naphthoquinone derivatives, from the reaction of (*E*)-2-(dec-1-en-3-yl)-3-hydroxynaphthalene-1,4-dione and structurally diverse diorganoyl diselenides, by utilizing I₂/DMSO catalytic oxidant system. By using our methodology, six new selenylated products were obtained and their structures were confirmed by using spectroscopic and spectrometric techniques. Structural factors influenced the electrophilic properties of quinonoid molecules, forming mainly *o*-quinones compounds, such as the compound 2-heptyl-3-(phenylselanyl)-3,4-dihydro-2*H*-benzo [*h*] chromene-5,6-dione. Starting from *p*-methoxy diphenyl diselenide, *o*- and *p*-naphthoquinone derivatives were obtained. In general, the reactions resulted in the selenylated products in low yields. However, due to the interesting feature of this hybrid structure, we extended our studies to other substituted diselenides, and it was possible to obtain a series of new compounds with biological and pharmaceutical interest.

Keywords: Lapachol, Lapachones, Cyclization, Chalcogen, Nucleophile.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Justificativa

Dentre as naftoquinonas bioativas estão o lapachol, a α -lapachona e a β -lapachona (**Figura 01**), isômeros constitucionais muito conhecidos na química medicinal (DE MOURA et al., 2001; SILVA JÚNIOR et al., 2010). Estes compostos além de serem obtidos de fontes naturais podem ser facilmente sintetizados (PRADO et al., 2017; VIEIRA et al., 2015a), o que têm favorecido a síntese de diversas substâncias com potencial atividade farmacológica, incluindo o desenvolvimento de candidatos a fármacos contra doenças negligenciadas, câncer e outras enfermidades (DE CASTRO; EMERY, SILVA JÚNIOR, 2013).

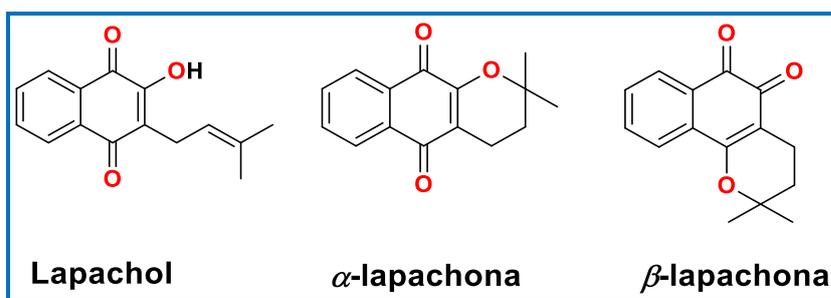


Figura 01: Estruturas do lapachol, α -lapachona e β -lapachona.

A aplicação de compostos orgânicos de selênio na síntese orgânica tem sido amplamente estudada, pois a versatilidade destes compostos como reagentes faz com que inúmeras transformações possam ser realizadas (VIEIRA et al., 2015b).

Muitos destes compostos apresentam como características os seus efeitos antioxidantes e a capacidade de mimetizar a atividade de algumas selenoenzimas, o que pode complementar as defesas fisiológicas do organismo (DALLA CORTE, 2012; VIEIRA et al., 2015a). Apresentam atividades antitumoral, antimicrobiana, antineurodegenerativa e antiviral (DA CRUZ et al., 2016).

O desenvolvimento de métodos eficientes para a funcionalização de naftoquinonas é um campo de interesse farmacêutico. A literatura traz uma variedade de compostos quinônicos híbridos com dois centros redox, como por exemplo, uma porção quinona e um átomo de selênio ou enxofre (**Figura 02**), que apresentam a habilidade de atuarem como sistemas redox (KHARMA et al., 2020; VIEIRA et al., 2015a).

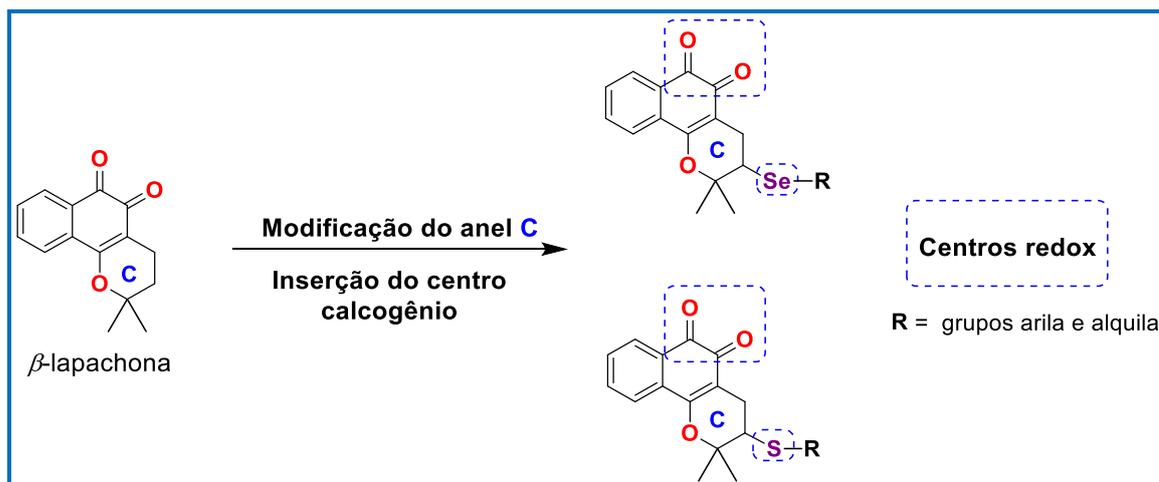


Figura 02: Exemplos de naftoquinonas híbridas contendo dois centros redox.

Considerando que as quinonas contendo calcogênios, como o selênio, constituem importantes substâncias para diversos alvos biológicos (JARDIM et al., 2015), a presente pesquisa planejou a síntese de uma série de naftoquinonas heterocíclicas selenofuncionalizadas de interesse farmacêutico.

1.2 Derivados das naftoquinonas

As naftoquinonas são substâncias de origem natural consideradas especiais na química medicinal em virtude de suas propriedades biológicas (COMMANDEUR et al., 2007; CONSTANTINO; BARLOCCO, 2006) e estão amplamente distribuídas em plantas como das famílias *Bignoniaceae* e *Verbanaceae* (DE MOURA et al., 2001; EPIFANO et al., 2014). Estas substâncias possuem um anel quinonoídico sustentado por um anel naftalênico que podem apresentar isomerias 1,2 ou *o*-quinonoídica e 1,4 ou *p*-quinonoídica, que estão representadas na **Figura 03** (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003).

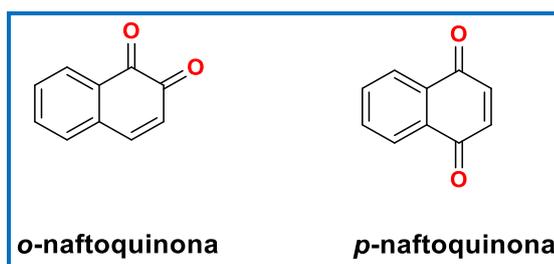


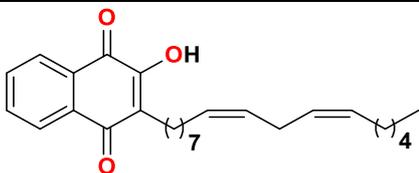
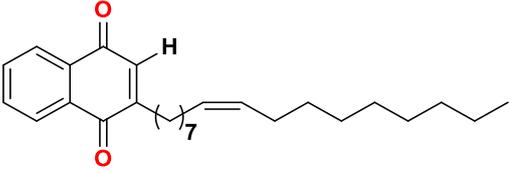
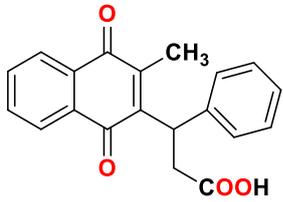
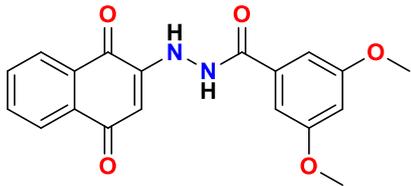
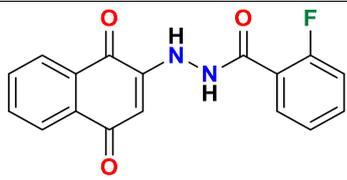
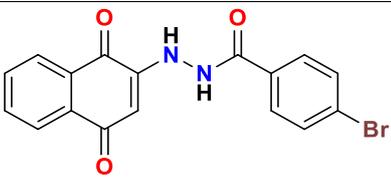
Figura 03: Representação dos isômeros da classe das naftoquinonas.

O amplo espectro de atividades biológicas das naftoquinonas inclui atividade antiviral (SACAU et al., 2003), antibacteriana (COELHO et al., 2010; HUGHES et al.; 1990), antineoplásica (DA CRUZ et al., 2016), inseticida (JACOBSEN; PEDERSEN, 1986), tripanocida (JARDIM, et al., 2015; NAUJORKS et al., 2015; SILVA et al., 2013) e leishmanicida (GUIMARÃES et al., 2013; KAYSER et al., 2000).

A toxicidade e atividade terapêutica destes compostos envolvem a formação de espécies reativas de oxigênio que levam ao estresse oxidativo celular (DE MOURA et al., 2001; GUIMARÃES et al., 2013). A formação intracelular de espécies reativas do oxigênio, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o ânion-radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e o radical hidroxila (HO^{\cdot}) induzem o estresse oxidativo, que podem danificar alguns componentes celulares importantes, sendo este tipo de mecanismo de ação importante, devido à maior sensibilidade ao estresse oxidativo de alguns patógenos em relação aos hospedeiros humanos (SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003). Outro mecanismo de ação importante destas substâncias que provoca o desencadeamento da apoptose celular é a inibição do complexo das topoisomerasas, enzimas nucleares importantes para manter a integridade do DNA em qualquer célula, que constituem também em alvo terapêutico para a busca de agentes antineoplásicos (KARKARE et al., 2013; SILVA; FERREIRA; SOUZA, 2003).

O grupo Sintmol (UFMS) tem desenvolvido projetos de síntese e modificações moleculares em naftoquinonas, onde foram obtidos derivados naftoquinônicos com potenciais atividades farmacológicas, como antiparasitárias e antibacteriana (**Tabela 01**).

Tabela 01: Exemplos de derivados naftoquinônicos com potenciais atividades farmacológicas desenvolvidas pelo grupo Sintmol.

Composto	Atividade	Referência
	Tripanocida $IC_{50} = 7,8 \mu M$ Forma tripomastigota de <i>T. cruzi</i>	Silva et al., 2013
	Tripanocida $IC_{50} = 8,1 \mu M$ Forma tripomastigota de <i>T. cruzi</i>	Silva et al., 2013
	Tripanocida $IC_{50} = 17,4 \mu M$ Forma tripomastigota de <i>T. cruzi</i>	Silva et al., 2013
	Tripanocida $IC_{50} = 1,8 \mu M$ Forma epimastigota de <i>T. cruzi</i>	Cezar, 2018
	Leishmanicida $IC_{50} = 8,08 \mu M$ Forma promastigota de <i>Leishmania amazonensis</i>	Cezar, 2018
	Antibacteriana $CIM = 0,93 \mu g.mL^{-1}$ <i>Staphylococcus aureus</i>	Cezar, 2018

Pesquisadores do grupo Sintmol publicaram também a obtenção de uma série de novos derivados das naftoquinonas que tiveram as atividades tripanocida e leishmanicida avaliadas (**Figura 04**) (NAUJORKS et al., 2015).

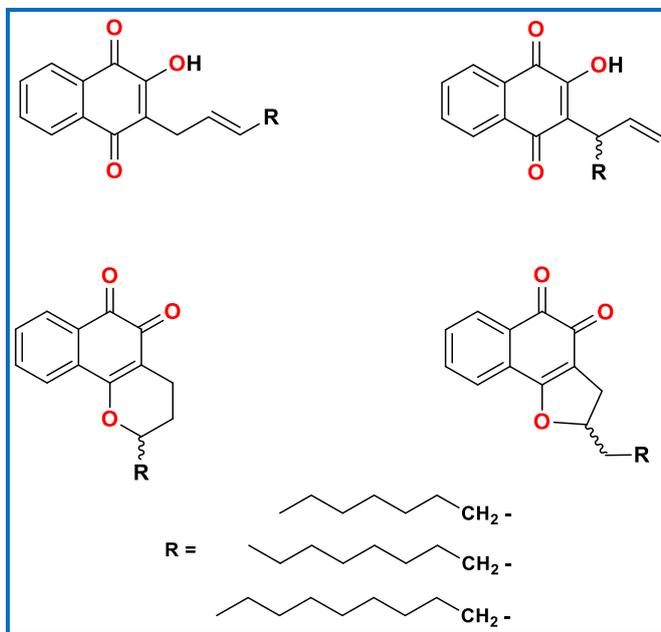


Figura 04: Série de derivados das naftoquinonas descritas por Naujorks e colaboradores (2015).

Dentre a série dos novos derivados, dois compostos apresentaram efeito expressivo contra a forma amastigota do parasita *T. cruzi* (**Figura 05**). Os demais compostos não apresentaram atividade contra os parasitas avaliados, porém os mesmos são passíveis de modificação molecular com o intuito de incrementar a ação biológica (NAUJORKS et al., 2015).

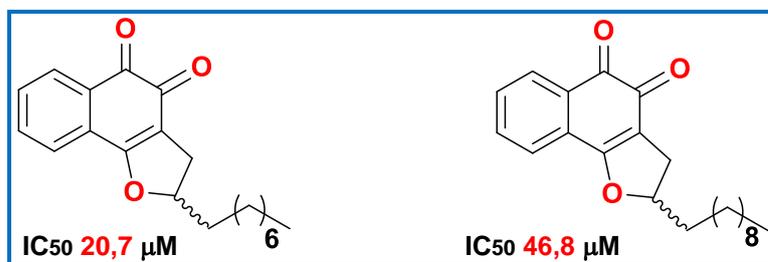


Figura 05: Derivados das naftoquinonas com atividade tripanocida.

1.3 Selenofuncionalização

Compostos organocalcogênicos vêm despertando grande interesse da comunidade científica, principalmente pelas atividades biológicas e medicinais, atividades essas que podem ser atribuídas aos seus grupos funcionais, por exemplo, grupos tiol (-SH) e selenol (-SeH), que são nucleófilos moles que podem catalisar reações redox (ROCHA, 2016), bem como substâncias precursoras na síntese orgânica, na catálise química e na química de materiais (RAFIQUE et al., 2018).

Na maioria das vezes, os compostos organosselênio são introduzidos como nucleófilos, visto que a ligação Se-Se pode ser clivada na presença de agentes redutores, como boro-hidreto de sódio (NaBH₄) ou zinco elementar (Zn). A produção de espécies aniônicas de selênio, devido à quebra dessas ligações, são chamadas selenolatos (RSe⁻), as quais são nucleófilos reativos, minimizando o uso dos selenóis (RSeH), que possuem odor desagradável e são de difícil manipulação. Além disso, em determinadas condições reacionais, os disselenetos podem ser utilizados tanto como eletrófilos quanto na forma de radicais (GODOI et al., 2012).

A maneira mais simples de introduzir grupamentos organosselênio em estruturas orgânicas é via utilização de disselenetos orgânicos. Os disselenetos de diorganoíla são versáteis podendo atuar como blocos de construção em diversas reações onde se tem como objetivo a inserção do átomo de selênio. Geralmente são preparados por meio da reação entre o reagente de Grignard ou aril lítio e o selênio elementar (**Figura 06**) (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004).

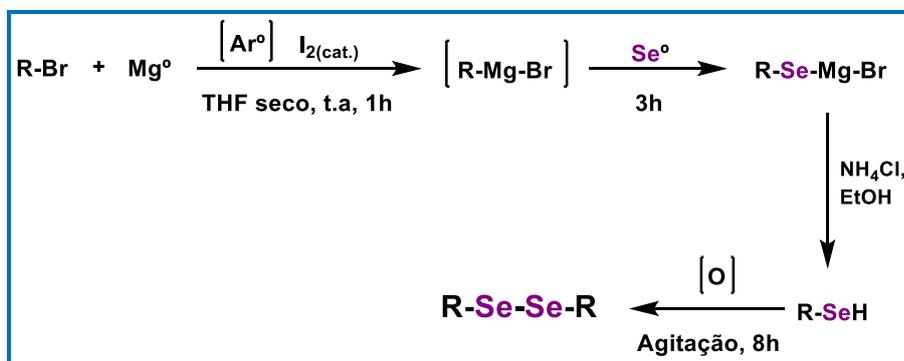


Figura 06: Rota sintética para obtenção dos disselenetos de diorganoíla via reação de Grignard.

A formação de novas ligações C-Se também pode ser dada por meio da adição eletrofílica de espécies de selênio em duplas ligações, no qual o intermediário formado reage rapidamente com diversos nucleófilos (VIEIRA et al., 2015b). As espécies eletrofílicas de selênio podem ser originadas por meio da clivagem heterolítica da ligação Se-Se de um disseleneto de diorganoíla. Esse procedimento gera dois átomos de selênio com cargas, uma positiva e outra negativa. O átomo que permanece positivo tende a ligar-se com algum átomo do meio reacional que possua pares de elétrons livres (BETTANIN et al., 2018).

O selênio (Se) é um micronutriente considerado essencial para os diversos mamíferos, inclusive humanos (FRIZON et al., 2020).

O principal papel biológico do selênio está relacionado à sua incorporação em selenoproteínas, que atuam como por exemplo no metabolismo dos hormônios da tireoide e na espermatogênese. A suplementação adequada de selênio pode contribuir na desintoxicação por metais pesados (FRIZON et al., 2020).

Após diversos estudos sobre processos bioquímicos, foram identificadas várias selenoproteínas, como a glutathiona peroxidase (GPx), levando a um grande interesse nas funções biológicas e rotas para desenvolvimento de compostos organosselênio. As selenoenzimas são importantes no sistema de proteção de biomembranas e outros componentes celulares para a proteção contra o estresse oxidativo (VONDERHEIDE et al., 2002). O estresse oxidativo é um dos fatores que contribuem para o surgimento de uma série de doenças como o câncer, mal de Parkinson, mal de Alzheimer e diversos processos inflamatórios (MUGESH; SING, 2000; TIEKINK, 2011).

Compostos organosselênio apresentam uma grande relevância terapêutica, principalmente devido às habilidades destes compostos em mimetizarem substâncias naturais. A molécula sintética de organosselênio mais conhecida é o Ebselen (2-fenil-1,2-benzoisoselenazol-3(2H)-ona) (**Figura 07**), que apresenta capacidade de mimetizar a atividade catalítica da enzima GPx atuando como antioxidante e anti-inflamatório (FRIZON et al., 2020).

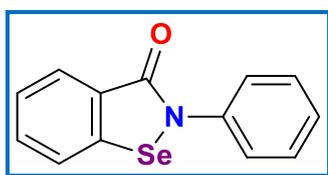


Figura 07: Estrutura química do Ebselen.

O Ebselen e seus derivados têm sido estudados para diversas atividades biológicas, como antioxidantes, antitumorais, antimicrobianos e antiviral. Diante da pandemia do novo coronavírus (Covid-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2, o Ebselen apresentou uma forte atividade antiviral na concentração de 10 μM no tratamento de células Vero infectadas com o vírus (JIN et al., 2020; SIES; PARNHAM, 2020).

Compostos híbridos com dois centros redox como quinonas contendo selênio têm sido desenvolvidos e avaliados para diversas finalidades biológicas (JARDIM et al.; 2015; VIEIRA et al., 2015a). Da Cruz e colaboradores (2016) relataram a síntese de quinonas com núcleo triazol contendo selênio (**Figura 08**) que tiveram as atividades antitumorais avaliadas contra seis tipos de linhagens de células cancerígenas. Foram encontrados compostos altamente ativos contra todas as linhagens de células avaliadas com valores de IC_{50} abaixo de 0,2 μM , sendo mais potentes que a β -lapachona ou doxorubicina.

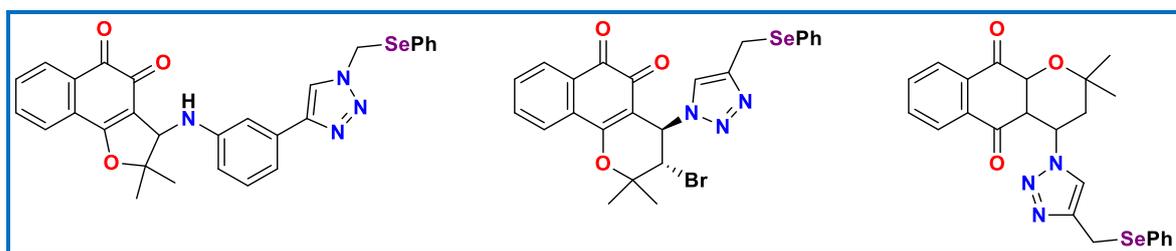


Figura 08: Exemplos de quinonas com núcleo triazol contendo selênio que tiveram as atividades antitumorais avaliadas (DA CRUZ et al., 2016).

Uma série de derivados da β -lapachona selenofuncionalizadas apresentaram atividades antitumorais contra diversas linhagens de células (VIEIRA et al., 2015a) e tripanocida (JARDIM et al., 2015). O composto **15f** foi considerado o mais ativo contra células HL-60 (leucemia) com IC_{50} 53 μM e contra formas tripomastigotas de *T. cruzi* com IC_{50} 54,9 μM (**Figura 09**).

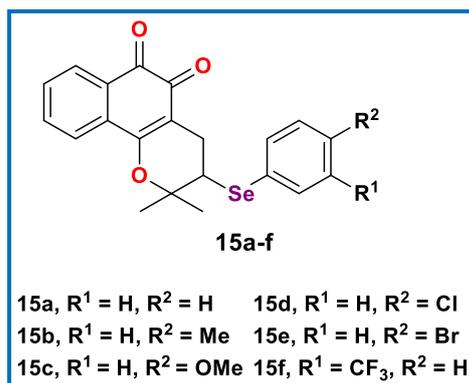


Figura 09: Derivados da β -lapachona selenofuncionalizadas avaliadas biologicamente.

2 OBJETIVOS

- Sintetizar novas naftoquinonas heterocíclicas selenofuncionalizadas contendo grupamento alquila de cadeia longa na posição 2 e grupamentos organosselênio na posição 3 do anel pirano.

2.1 Objetivos específicos

- Sintetizar novas naftoquinonas heterocíclicas selenofuncionalizadas partindo do composto (*E*)-2-(dec-2-enil)-3-hidroxinaftaleno-1,4-diona (**5a**) e diferentes disselenetos de diorganoíla;
- Utilizar o sistema catalítico I₂/DMSO como sistema oxidante na geração *in situ* de espécies eletrofílicas de selênio;
- Aplicar técnicas espectrométricas e espectroscópicas para a confirmação da obtenção dos novos compostos.
- Submeter os novos compostos obtidos à ensaios de atividades biológicas de interesse farmacêutico.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A execução da presente pesquisa foi conduzida conforme a rota sintética geral constituída por três etapas para a síntese de novas naftoquinonas heterocíclicas selenofuncionalizadas (**Figura 10**).

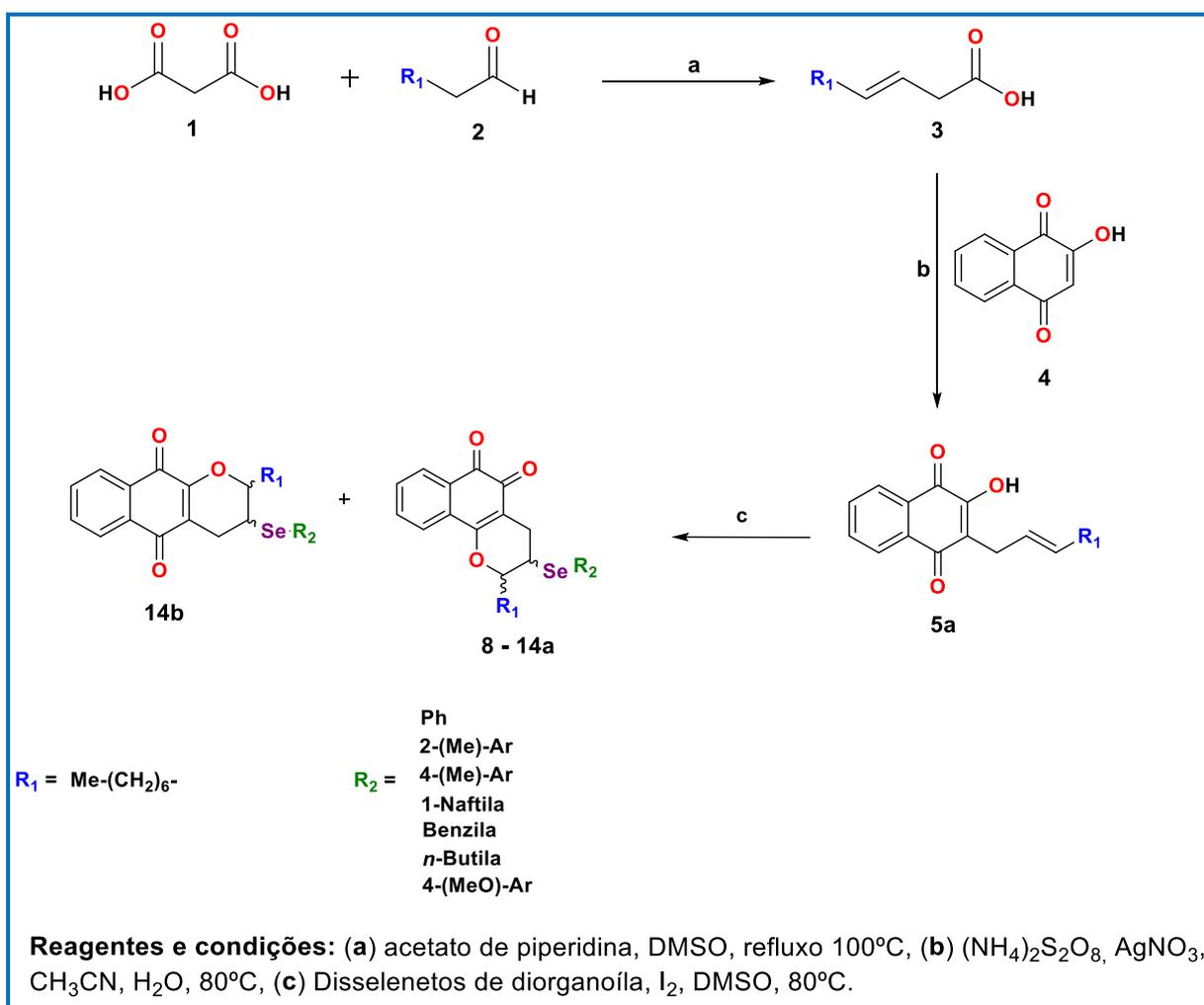


Figura 10: Rota sintética para síntese de novas naftoquinonas heterocíclicas selenofuncionalizadas.

A primeira etapa consistiu na síntese do ácido carboxílico β,γ insaturado (**3**) por meio da reação de condensação de Knoevenagel entre o ácido malônico (**1**) e nonaldeído (**2**). Na segunda etapa foi realizada a reação de funcionalização da lawsona (**4**) utilizando o composto **3**. A terceira etapa consistiu na reação de ciclização molecular, onde reagiu-se o composto **5a** com diferentes disselenetos de diorganoíla

(7a-g), obtendo-se os análogos das lapachonas selenofuncionalizadas (8 – 11 e 14a – 14b).

3.1 Síntese do ácido carboxílico β,γ insaturado (3)

O ácido carboxílico β,γ insaturado ácido (*E*)-3-undecenoico (3) foi sintetizado empregando procedimentos descritos na literatura (NAUJORKS et al., 2015; RAGOUSSIS; RAGOUSSIS, 1998) (Figura 11).

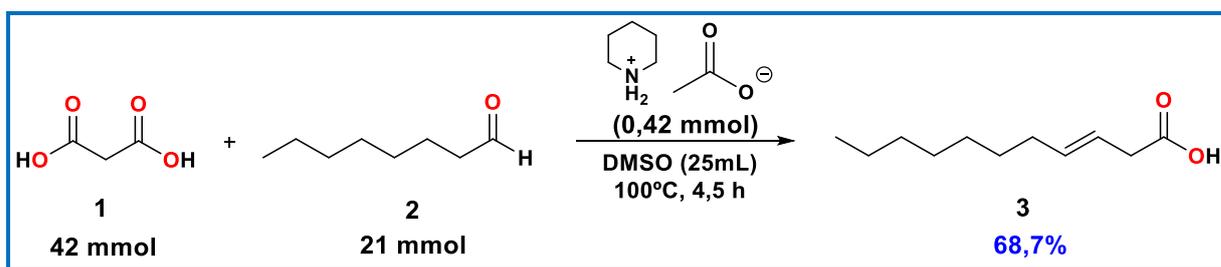


Figura 11: Síntese do ácido (*E*)-3-undecenoico (3).

Por meio da reação de condensação de Knoevenagel modificada entre aldeídos e o ácido malônico (1) é possível sintetizar diversos ácidos carboxílicos β,γ insaturados, ácidos alquil-3-enoico, que são de amplo interesse na química orgânica (KUMAR et al. 1999; RAGOUSSIS; RAGOUSSIS, 1998).

Aplicando este procedimento, o ácido (*E*)-3-undecenoico (3) previamente descrito na literatura (NAUJORKS et al., 2015; RAGOUSSIS; RAGOUSSIS, 1998), foi obtido com rendimento de 68,7%.

O composto obtido foi caracterizado por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e espectrometria de massas de baixa resolução.

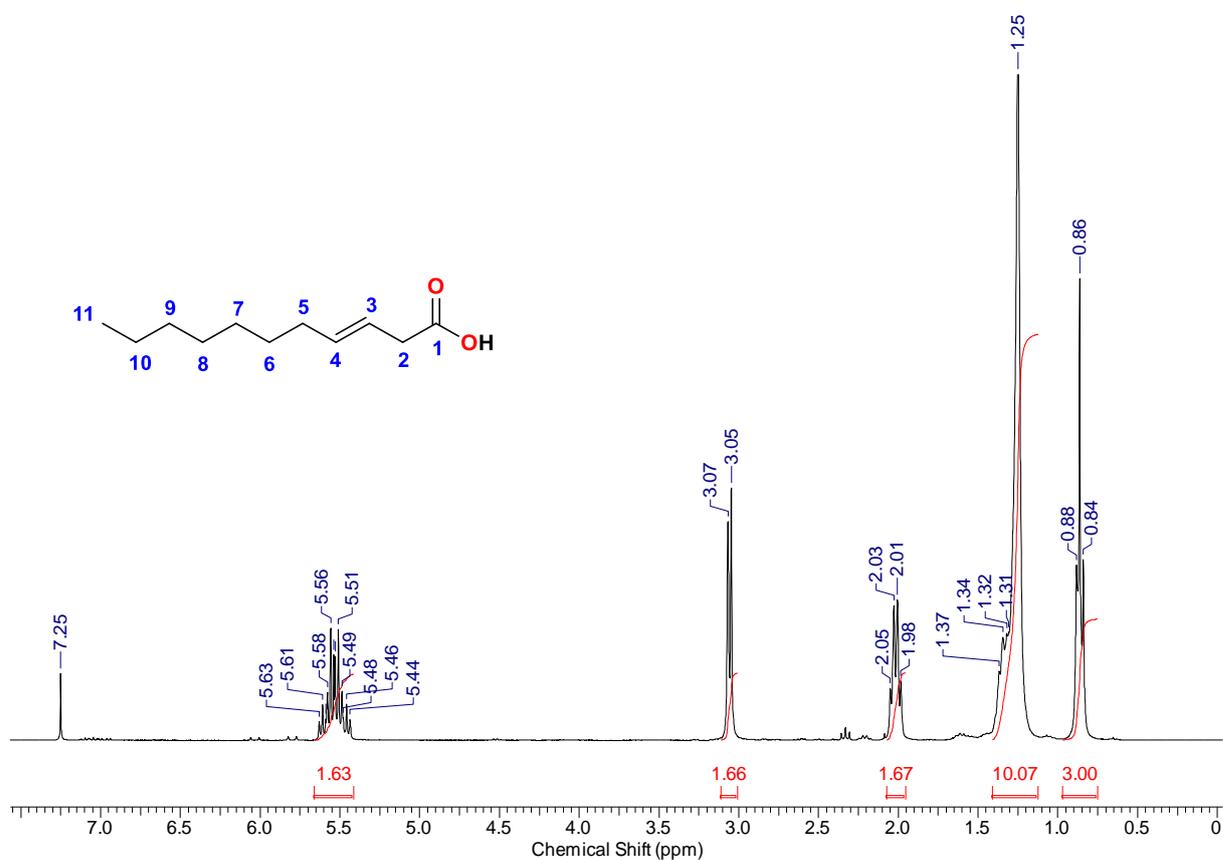
Ao analisar o espectro de RMN de ^1H (**Espectro 01**) foram observados sinais relevantes na região de 5,40 - 5,65 ppm, um multiplete, região esta geralmente relacionada a hidrogênios olefínicos, sendo então o sinal atribuído aos hidrogênios **H-3** e **H-4**. Os hidrogênios do carbono α à carbonila e à ligação dupla (**H-2**) foram constatados devido à presença do duplete ($J = 6,0$ Hz) em 3,06 ppm.

Os espectros de RMN de ^{13}C (**Espectro 02**) complementaram as informações observadas nos espectros de RMN de ^1H , onde o sinal em 178,6 ppm foi atribuído ao carbono de ácido carboxílico (**C-1**). Os sinais dos carbonos do alceno foram observados entre 135,0 e 120,0 ppm, sendo o sinal 135,6 ppm atribuído ao carbono

C-3 e em 120,5 ppm atribuído ao carbono **C-4**. Os deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do composto **3** foram relacionados nas **Tabelas 02 e 03**.

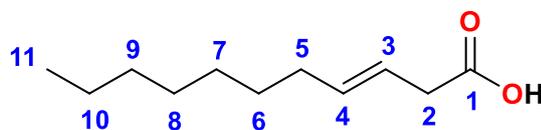
Com espectro de massas de baixa resolução concluiu-se a identificação do ácido carboxílico insaturado, verificando-se o pico do íon molecular com razão massa/carga (m/z) = 184 referente à fórmula molecular $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (**Espectro 04**).

3.1.1 Ácido (*E*)-3-undecenoico (**3**)



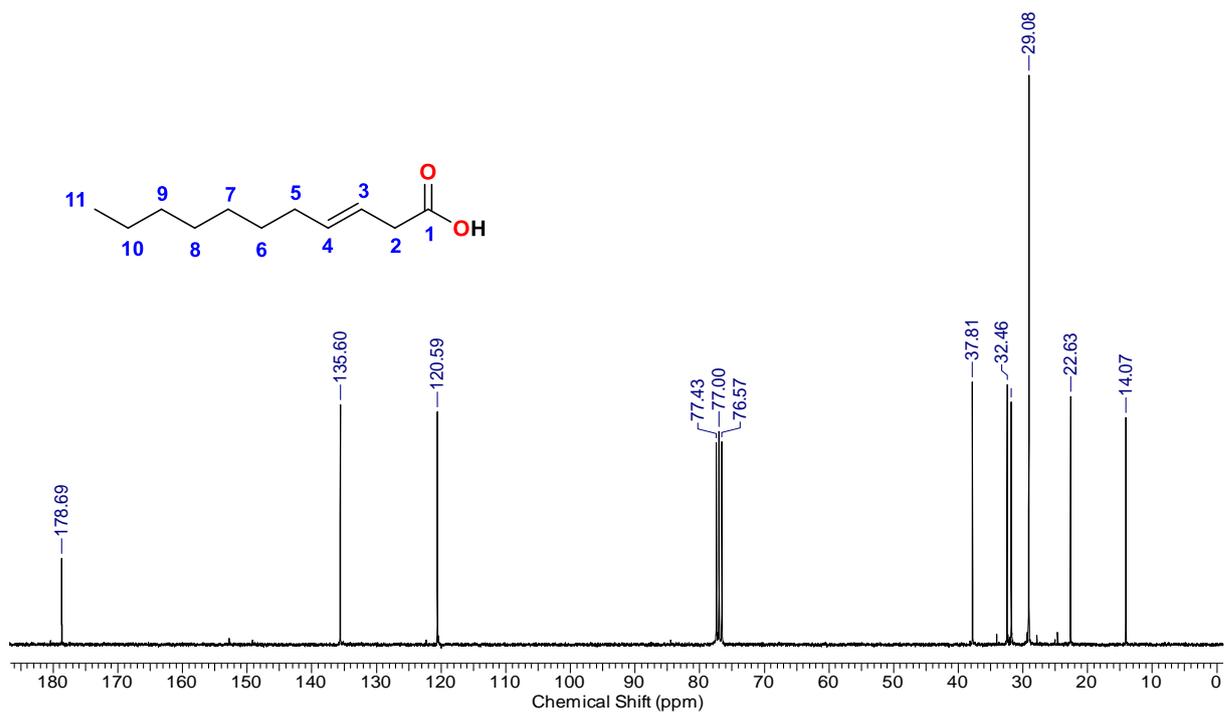
Espectro 01: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3**.

Tabela 02: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **3** em CDCl_3 . O espectro de RMN d de ^1H foi obtido 300 MHz.

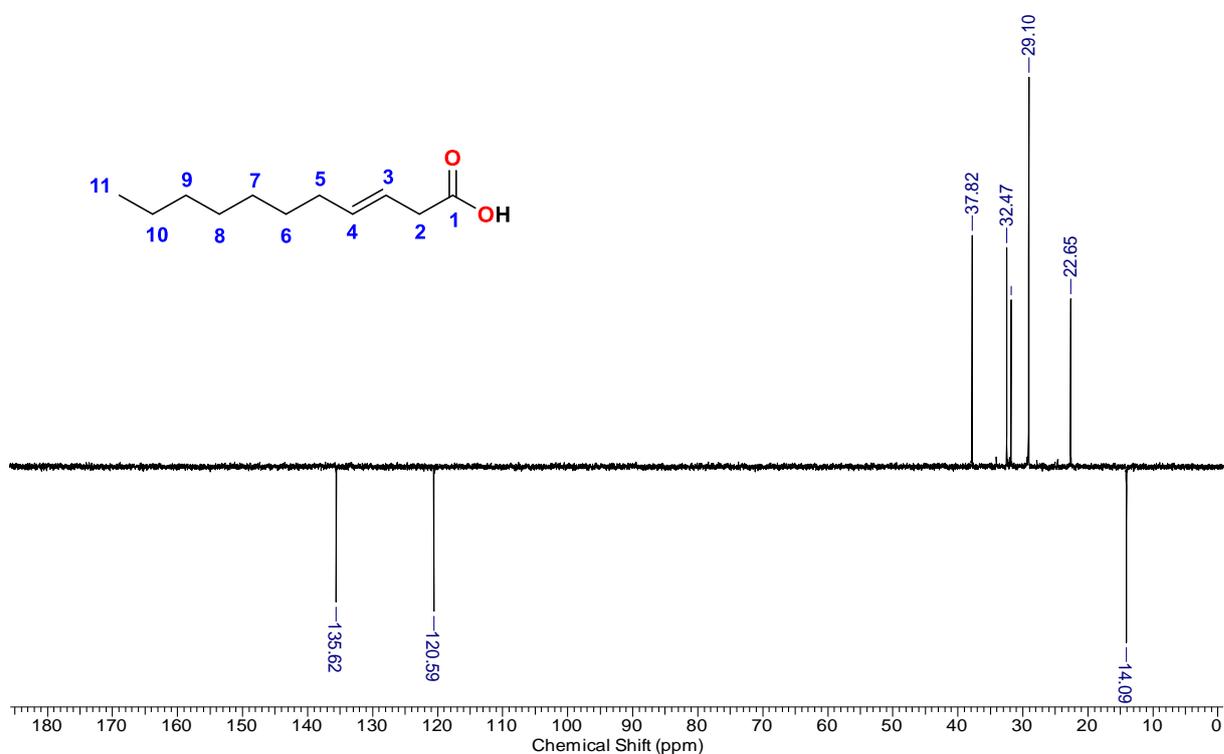


Posição	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Literatura ^{1,a}	
1	-	3,07, d, 2H, $J = 5,4$ Hz	-
2	3,06	5,44, dt, 1H, $J_1 = 15,6$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz	d, 2H, $J = 6,0$ Hz
3	5,40 – 5,65	5,38, dt, 1H, $J_1 = 15,6$ Hz, $J_2 = 5,4$ Hz	m, 1H
4	5,40 – 5,65	1,99 – 2,08, m, 2H	m, 1H
5	2,02	1,28 – 1,39, br s, 8 H	q, 2H, $J = 6,0$ Hz
6 - 9	1,10 – 1,50	1,28 – 1,39, br s, 8 H	m, 8H
10	1,10 – 1,50	0,88, t, 3H, $J = 6,9$ Hz	m, 2H
11	0,86	3,07, d, 2H, $J = 5,4$ Hz	t, 3H, $J = 6,0$ Hz e $J = 6,0$ Hz

¹Ragoussis, N.; Ragoussis, V. (1998) – ^a 200 MHz (CDCl_3 , TMS).

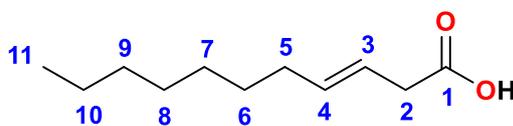


Espectro 02: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3.



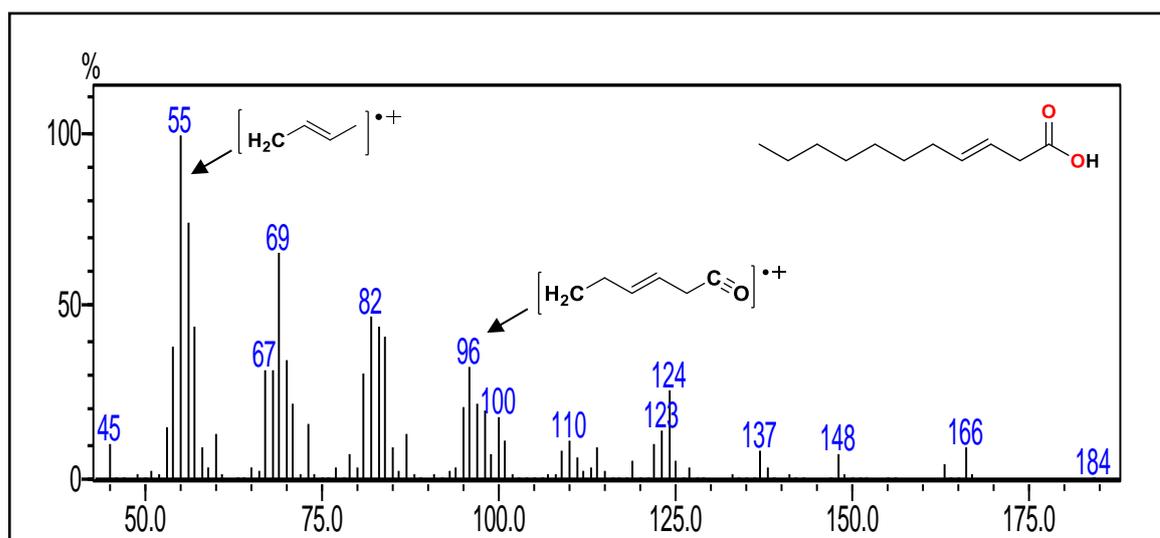
Espectro 03: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 3 [\uparrow (CH_2), \downarrow (CH , CH_3)].

Tabela 03: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **3** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz.



Posição	RMN de ^{13}C		DEPT-135
	Exp.	Literatura ^{1,b}	
1	178,6	178,9	C
2	37,8	37,8	CH_2
3	135,6	135,5	CH
4	120,5	120,6	CH
5	32,4	32,4	CH_2
6 - 9	29,0 – 31,8	28,7 – 31,6	CH_2
10	22,6	22,0	CH_2
11	14,0	14,0	CH_3

¹Ragoussis, N.; Ragoussis, V. (1998) – ^b 50 MHz (CDCl_3 , TMS).



Espectro 04: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto **3**.

3.2 Funcionalização da lawsona (4)

Reações de acoplamento são consideradas importantes ferramentas sintéticas para a obtenção de uma variedade de compostos orgânicos. A funcionalização direta de ligações C-H surge como uma estratégia importante para a formação de uma gama de ligações C-C (BARAL; KIM; LEE, 2016). A alquilação de quinonas é possível então, devido à formação de radicais pela descarboxilação de ácidos carboxílicos com íons prata e persulfato de amônio (JACOBSEN; TORSSELL, 1973). A alquilação do carbono é permitida devido à adição nucleofílica do radical a uma naftoquinona elétron-deficiente seguida pela reestruturação do anel *p*-quinônico conjugado (COMMANDEUR et al., 2007; NATURALE et al., 2012).

Nesta etapa de obtenção das naftoquinonas funcionalizadas (**5a** e **5b**) (**Figura 12**) foi aplicado o procedimento previamente descrito na literatura (NAUJORKS et al., 2015).

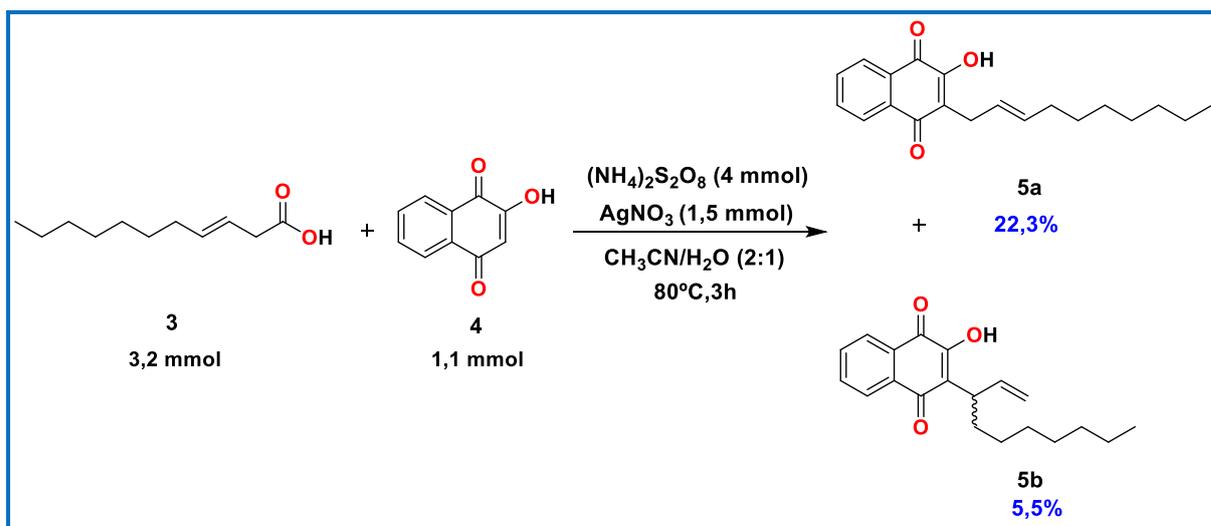


Figura 12: Funcionalização da lawsona (4).

A alquilação radicalar de quinonas descrita na literatura tem possibilitado a obtenção de diversos tipos diferentes de quinonas alquiladas, porém em geral, com baixos rendimentos (COMMANDEUR et al., 2007; JACOBSEN; PEDERSEN, 1986; NASIRI et al., 2013). Em geral, a introdução de grupo alquila funcionalizado de cadeia longa resulta em problema sintético (TAURAITÉ; RAZUMAS; BUTKUS, 2009). Ao descrever a síntese de derivados da vitamina K por meio da alquilação da 1,4-naftoquinona com ácidos carboxílicos com cadeias laterais de tamanhos diferentes, Liu, Gu e Zhang (1991) constataram que o rendimento da reação depende do tamanho

do ácido carboxílico, que em geral, o aumento da cadeia lateral do ácido carboxílico dificulta a reação de alquilação e conseqüentemente há redução no rendimento. Naujorks e colaboradores (2015) constataram baixo rendimento para compostos naftoquinônicos alquenilados (**5a** e **5b**), sendo as influências nos baixos rendimentos atribuídas ao tamanho da cadeia lateral dos ácidos carboxílicos β,γ insaturados utilizados e pela formação de radicais primários e secundários, levando à formação de dois produtos alquenilados, além de formação dos compostos em mistura isomérica.

A proposta adaptada do mecanismo da reação para a obtenção das naftoquinonas funcionalizadas pode ser observada na **Figura 13**.

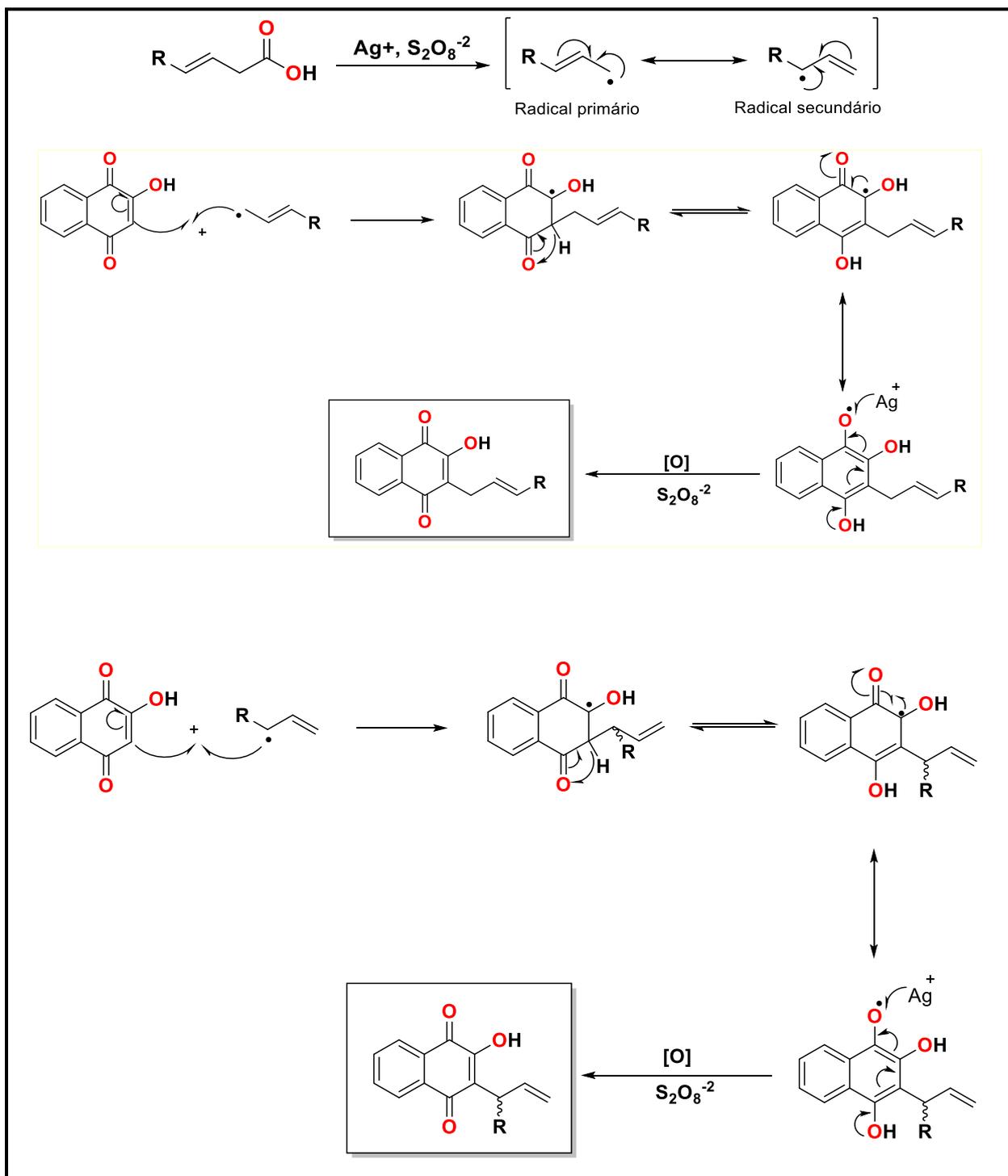


Figura 13: Proposta adaptada do mecanismo da reação para obtenção das naftoquinonas funcionalizadas.

O composto **5a** foi caracterizado por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e espectrometria de massas de baixa resolução. O composto **5b** não foi utilizado como objeto deste estudo devido ao baixo rendimento.

3.2.1 Reação de acoplamento entre a 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (4) e o ácido (*E*)-3-undecenoico (3)

Os compostos (*E*)-2-(dec-2-enil)-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona (**5a**) e 2-(dec-1-en-3-il)-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona (**5b**) foram obtidos conforme apresentado no esquema de reação na **Figura 14**. Os rendimentos foram de 22,3% e 5,5%, respectivamente.

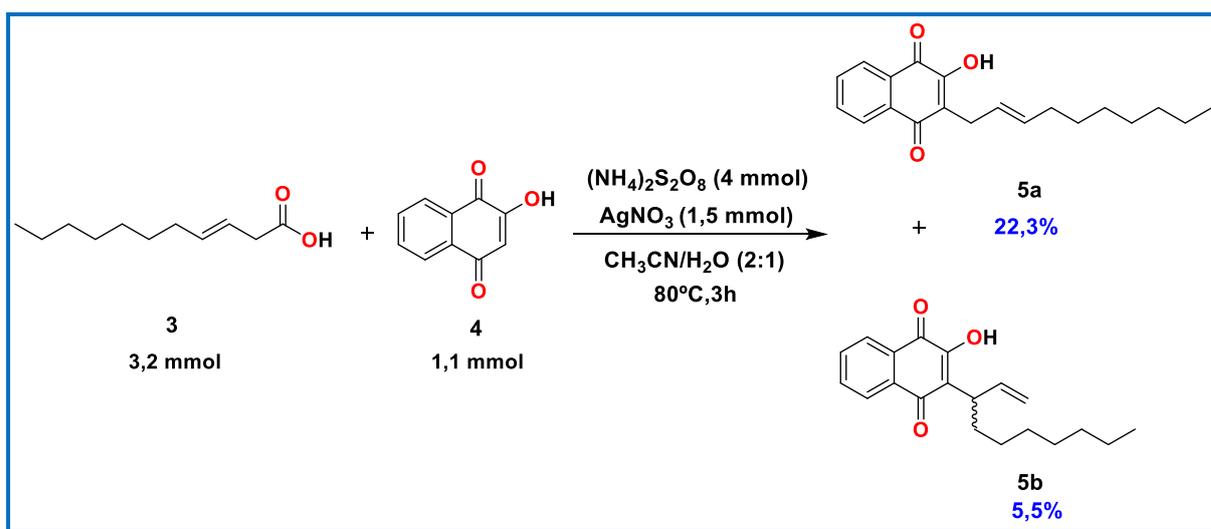


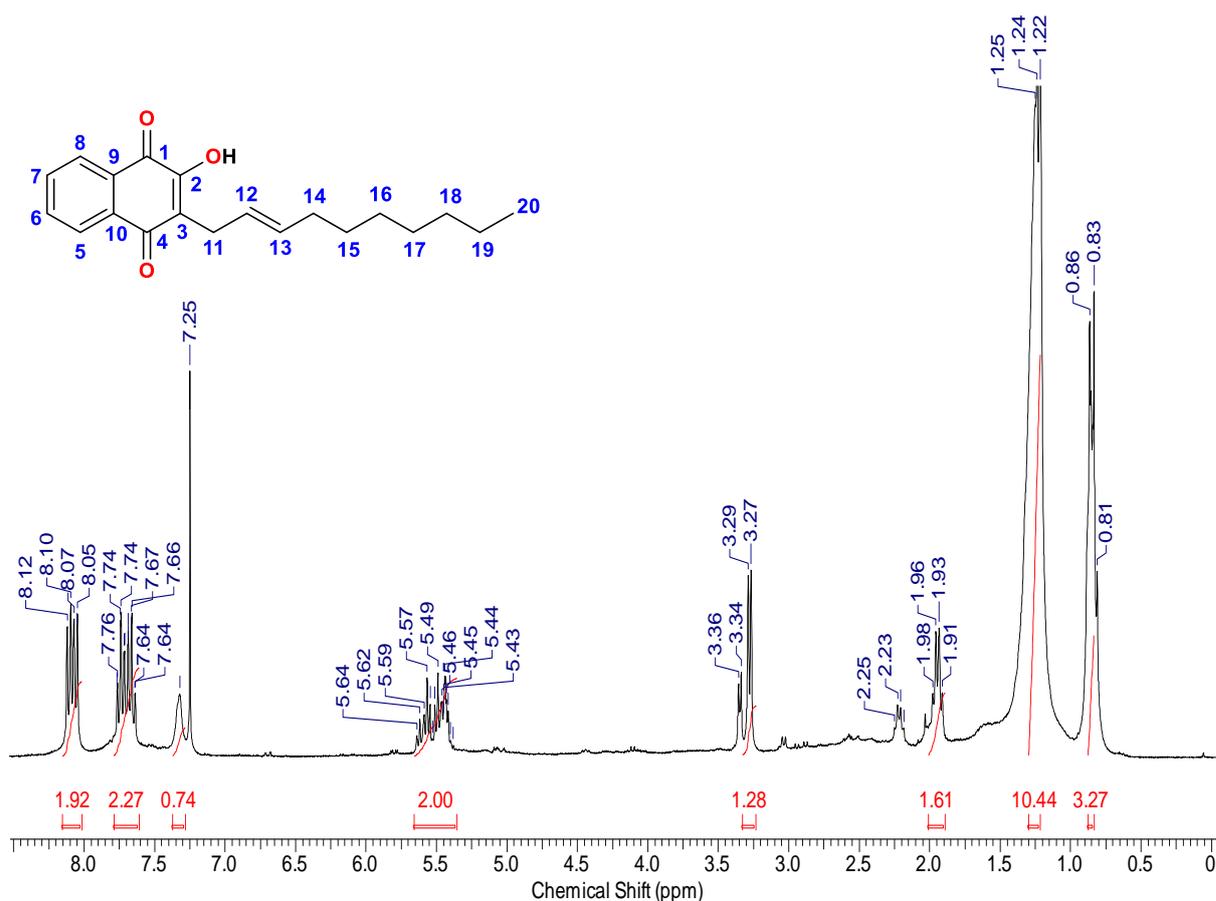
Figura 14: Obtenção dos compostos **5a** e **5b**.

Ao analisar o espectro de RMN de ^1H do composto **5a** (**Espectro 05**), verificou-se sinais na região de hidrogênios de anel aromático (δ 8,11, dd, 1H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_m = 1,5$ Hz; δ 8,06, dd, 1H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_m = 1,5$ Hz; δ 7,75, td, 1H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_m = 1,5$ Hz; δ 7,65, td, 1H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_m = 1,5$ Hz), um simpleto largo em 7,32 ppm atribuído ao hidrogênio da hidroxila, na região entre 5,35 – 5,65 ppm foi observado um multiplete, região esta geralmente relacionada a hidrogênios olefínicos, sendo então o sinal atribuído aos hidrogênios **H-12** e **H-13**. Os hidrogênios **H-11** da β,γ insaturação na cadeia lateral apresentaram um duplete em 3,28 ppm e o quadruplete observado em 1,95 ppm (2H, $J = 15,0$ Hz e $J = 6,0$ Hz), atribuído aos hidrogênios **H-14**. Os hidrogênios alquílicos (**H-15** – **H-19**) foram observados em 1,00 – 1,50 ppm e o tripleto (3H, $J = 6,0$ Hz) em 0,83 ppm foi atribuído aos hidrogênios **H-20**.

O espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 06**) do composto complementou as informações observadas no espectro de RMN de ^1H , onde os sinais em 181,6 e 184,3 ppm foram atribuídos às carbonilas **C-1** e **C-4**. Carbonos diretamente ligados a

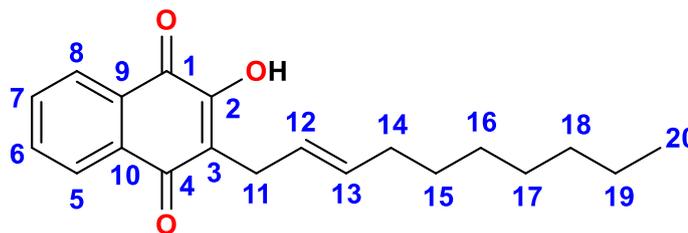
hidroxilas são mais desprotegidos, e o sinal em 152,8 ppm foi atribuído ao **C-2**. O carbono **C-3** é protegido devido ao deslocamento eletrônico do par de elétrons da hidroxila, sendo seu sinal observado em 122,8 ppm. Os sinais do alceno da cadeia lateral foram observados em 124,6 (**C-12**) e 132,8 ppm (**C-13**). Os deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do composto **5a** foram relacionados na **Tabelas 04 e 05** (p. 22 e p. 24).

Ao analisar o espectro de massas de baixa resolução ficou evidenciada a obtenção do composto **5a**, onde foi observado o pico do íon molecular com razão massa/carga (m/z) = 312 referente à fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$, assim como o pico base referente ao íon a m/z = 213 (**Espectro 08**).

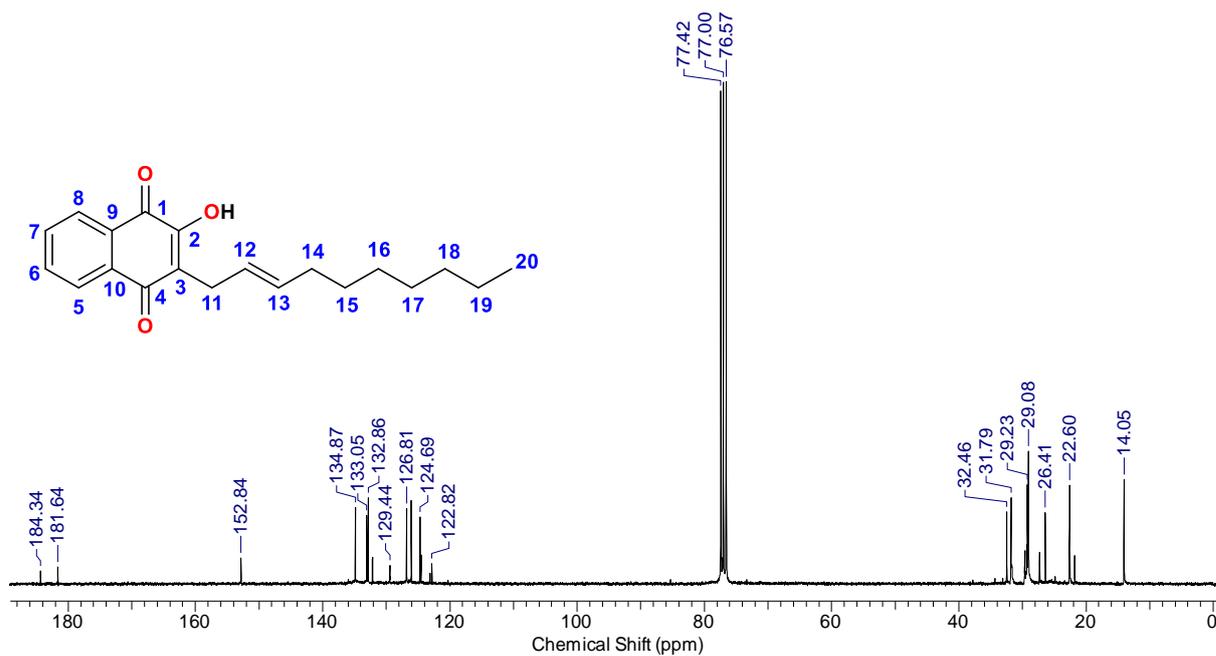


Espectro 05: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

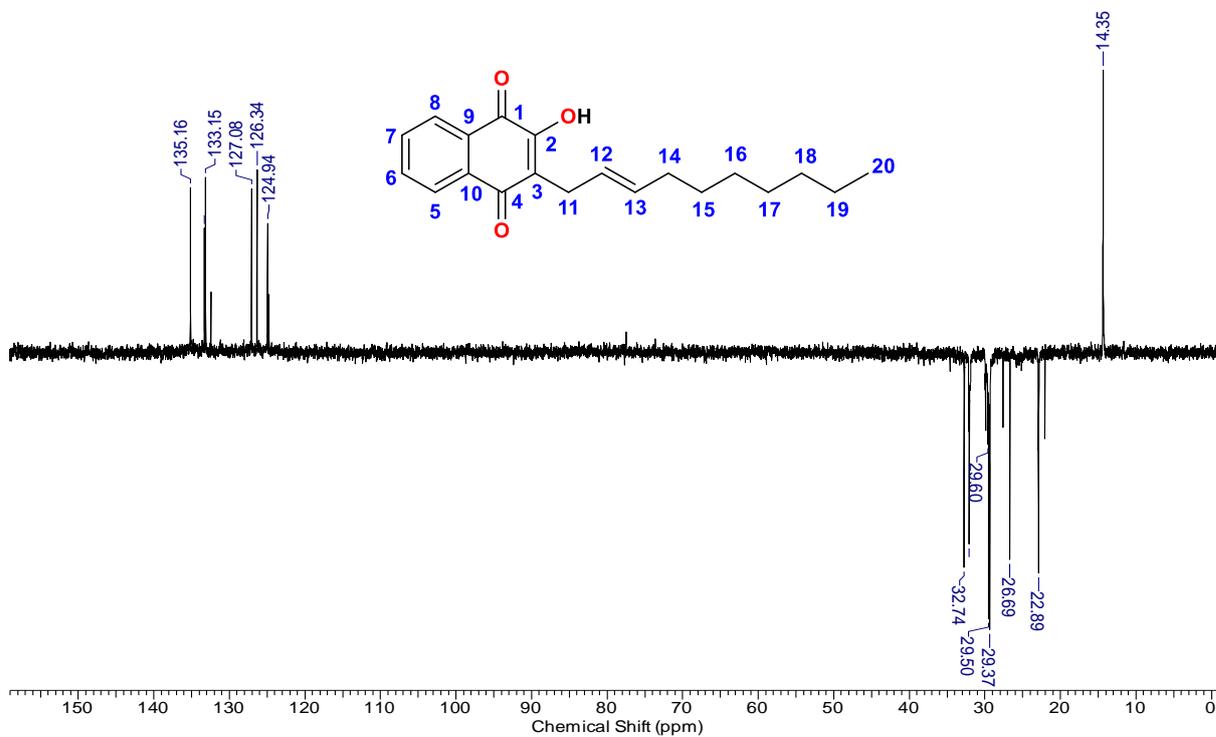
Tabela 04: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **5a** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 300 MHz.



Posição	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	8,11		dd, 1H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_m = 1,5$ Hz
6	7,75		td, 1H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_m = 1,5$ Hz
7	7,65		td, 1H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_m = 1,5$ Hz
8	8,06		dd, 1H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_m = 1,5$ Hz
9	-	-	-
10	-	-	-
11	3,28		d, 2H, $J = 6,3$ Hz
12	5,35 – 5,65		m, 1H
13	5,35 – 5,65		m, 1H
14	1,95		q, 2H, $J = 15,0$ Hz e $J = 6,0$ Hz
15 - 17	1,00 – 1,50		m, 6H
18	1,00 – 1,50		m, 2H
19	1,00 – 1,50		m, 2H
20	0,83		t, 3H, $J = 7,5$ Hz e $J = 7,5$ Hz
OH	7,32		sl, 1H

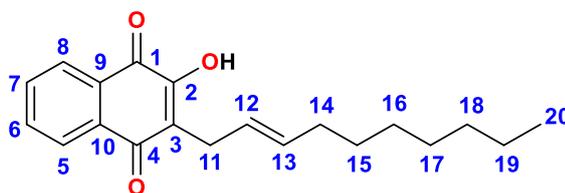


Espectro 06: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

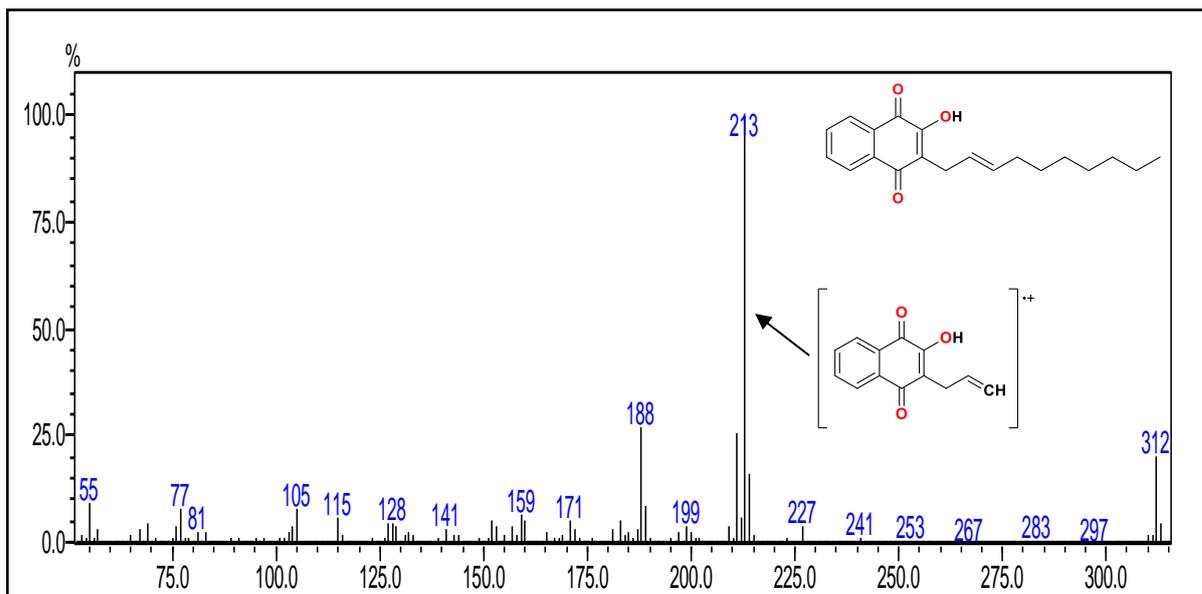


Espectro 07: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **5a**
 [↓ (CH_2), ↑ (CH , CH_3)].

Tabela 05: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **5a** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz.



Posição	RMN de ^{13}C		DEPT-135
	Exp.		
1	181,6		C
2	152,8		C
3	122,8		C
4	184,3		C
5	126,8		CH
6	134,8		CH
7	133,0		CH
8	126,0		CH
9	129,4		C
10	129,4		C
11	26,4		CH ₂
12	124,6		CH
13	132,8		CH
14	31,7		CH ₂
15 - 17	29 - 30		CH ₂
18	32,4		CH ₂
19	22,6		CH ₂
20	14,0		CH ₃



Espectro 08: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto **5a**.

3.3 Síntese dos disselenetos de diorganoíla (7a-g)

O selênio pode ser introduzido em substratos orgânicos por meio de suas espécies nucleofílicas ou eletrofílicas. O selenol e sua base conjugada, o ânion selenolato, são nucleófilos moles altamente reativos, comumente preparados por meio da reação entre o reagente de Grignard ou aril lítio e o selênio elementar, seguido da acidificação do meio. São usualmente preparados *in situ* por serem sensíveis à oxidação pelo ar (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004; SILVA, 2014).

Aplicando diferentes compostos organobromados (**6a-g**), os compostos **7a-g** foram sintetizados por meio da reação de Grignard (REICH; COHEN; CLARK, 1979), com exceção do composto **7e**. Na primeira etapa, sob atmosfera inerte, há a formação do reagente de Grignard *in situ* a partir do seu respectivo composto organobromado (**6a-g**). Posteriormente, o reagente de Grignard formado reage com o selênio elementar formando um intermediário, que em meio ácido forma o selenol, que por sua vez é oxidado resultando no disseleneto de diorganoíla correspondente (**Figura 15**).

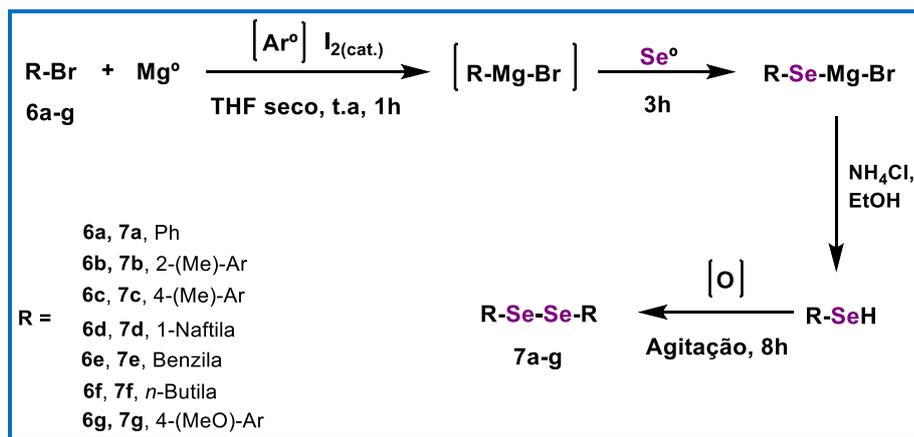


Figura 15: Rota sintética para a obtenção dos disselenetos de diorganoíla via reação de Grignard (**7a-g**).

Foram sintetizados sete disselenetos de diorganoíla (**7a-g**) com bons rendimentos (**Figura 16**), utilizando procedimentos descritos na literatura, com adaptações (KRIEF et al., 1999; REICH; COHEN; CLARK, 1979).

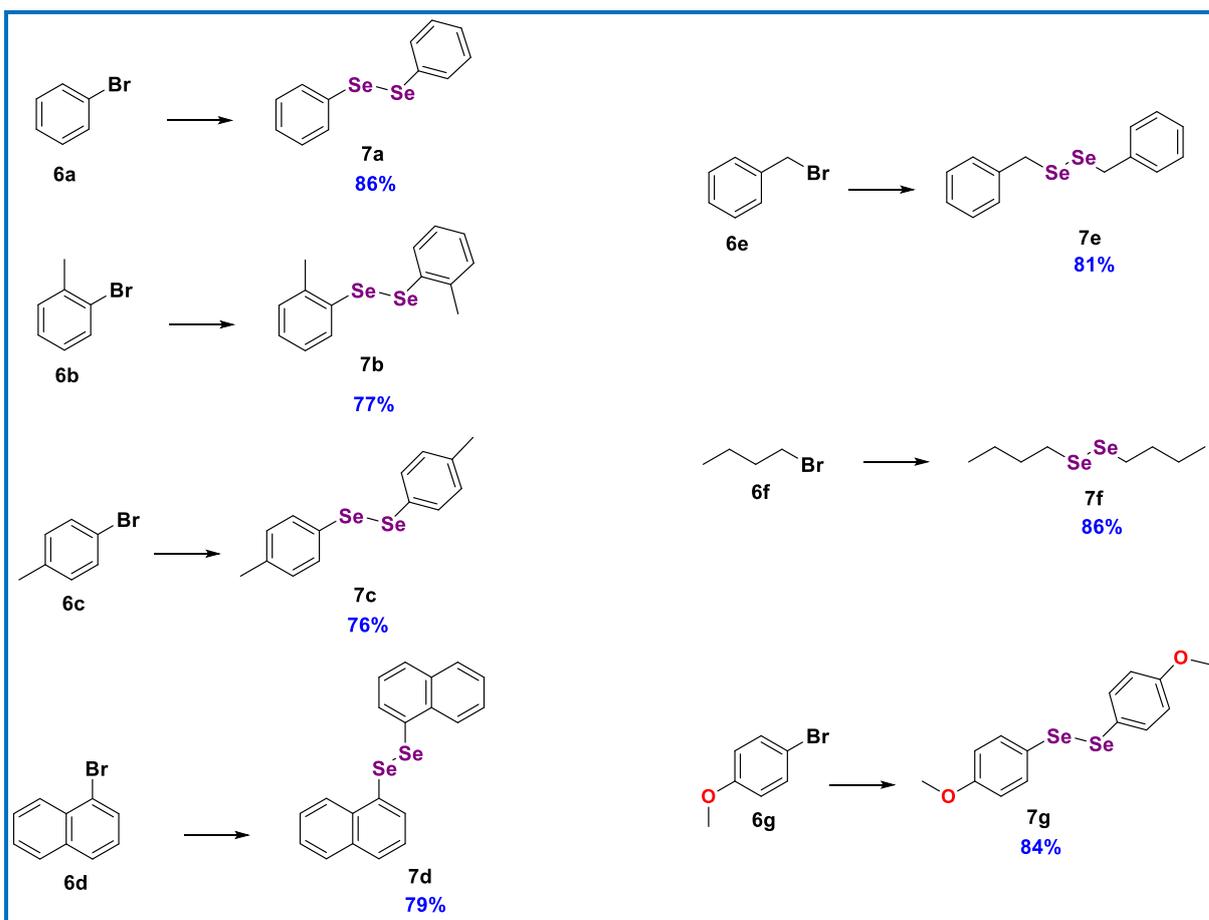


Figura 16: Representação dos compostos organobromados (**6a-g**) e seus respectivos disselenetos de diorganoíla (**7a-g**).

Os disselenetos de diorganoíla obtidos **7a-g**, previamente relatados na literatura, foram caracterizados por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e espectrometria de massas de baixa resolução (**Anexos**).

3.4 Síntese das naftoquinonas heterocíclicas selenofuncionalizadas (8 – 14)

A formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo, por meio de reações de acoplamento oxidativo, são importantes para a área de síntese orgânica. Métodos para que essas ligações sejam formadas a partir de uma ligação carbono-hidrogênio sem que haja uma funcionalização prévia da mesma, são alternativas para que novos processos sintéticos sejam adequados do ponto de vista ambiental. Porém, para que essas ligações sejam construídas, muitas vezes é necessário o uso de catalisadores oxidativos a partir de metais de transição tóxicos ou metais terras-raras e não rentáveis, por exemplo, os catalisadores de cobre (ZHANG; THANG; JIAO, 2012) e paládio (SUBRAMANIAN et al., 2005).

O iodo molecular (I_2) tornou-se uma alternativa mais branda em diversas transformações orgânicas por ser um reagente economicamente viável, atóxico, não metálico e necessita-se de pequenas quantidades. Na presença de dimetilsulfóxido (DMSO), a catálise oxidativa leva a produção de um eletrófilo *in situ* (VIEIRA et al; 2015b).

O DMSO é um oxidante suave e um solvente de baixa toxicidade, que vem sendo utilizado como veículo de compostos bioativos em experimentos *in vitro* e *in vivo*. Adicionalmente desempenha a função de solvente reacional (VENKATESWARLU et al., 2015).

O sistema catalítico empregando I_2/DMSO com ausência de metais de transição e uso de solventes tem sido utilizado na produção de diversos compostos orgânicos, gerando rendimentos satisfatórios por meio de rotas sintéticas de baixo impacto ambiental (SILVA et al., 2017).

A inserção do átomo de selênio no sistema quinoidal tem sido relatada na literatura (KHARMA, et al., 2020). Vieira e colaboradores (2015a) descreveram a selenofuncionalização do lapachol (**15**) envolvendo o sistema de oxidação (I_2/DMSO), na presença de disselenetos de diorganoíla, com rendimentos de 50 – 90% (**Figura 17**).

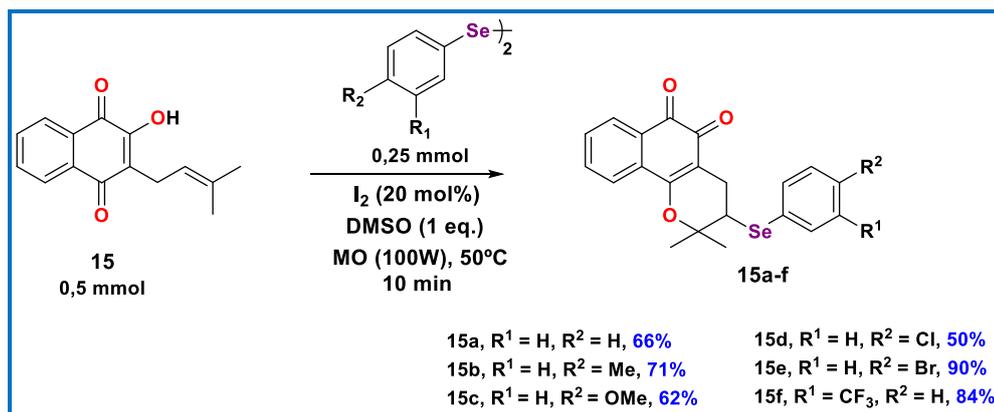


Figura 17: Síntese de β -lapachonas contendo selênio.

A reatividade química do lapachol (**15**) (VIEIRA, et al., 2015a) e do composto (*E*)-2-(dec-2-enil)-3-hidroxinaftaleno-1,4-diona (**5a**) (NAUJORKS et al., 2015), ocorre devido a presença de insaturação na cadeia lateral que é susceptível a reações com diferentes eletrófilos, podendo ocorrer a formação de análogos da β -lapachona e da α -lapachona (VIEIRA, et al., 2015a e 2015b).

No estudo de Vieira e colaboradores (2015a e 2015b) onde foi utilizado o lapachol (**15**) como substrato para a selenofuncionalização, foram obtidos apenas os derivados β -ciclizados. As propriedades eletrofílicas das moléculas quinonoídicas podem ser influenciadas por fatores estruturais como simetria e polaridade. Geralmente as *o*-quinonas são mais reativas que as *p*-quinonas, pois os momentos dipolares das carbonilas das *p*-quinonas, que são opostas, reduzem a eletrofilicidade das moléculas em comparação com suas respectivas *o*-quinonas, as quais são mais polarizadas (MONKS et al., 1992).

De acordo com a literatura, partindo do composto **5a**, além dos derivados de naftoquinonas β -ciclizados com anéis pirânicos (*6-endo-tet*) foram obtidos também os derivados β -ciclizados com anéis furânicos (*5-exo-tet*) (NAUJORKS et al., 2015). Sendo assim, nas reações de selenofuncionalização empregando o mesmo substrato (**5a**), em teoria, pode ocorrer a formação de derivados ciclizados com anéis de seis ou cinco membros (**Figura 18**).

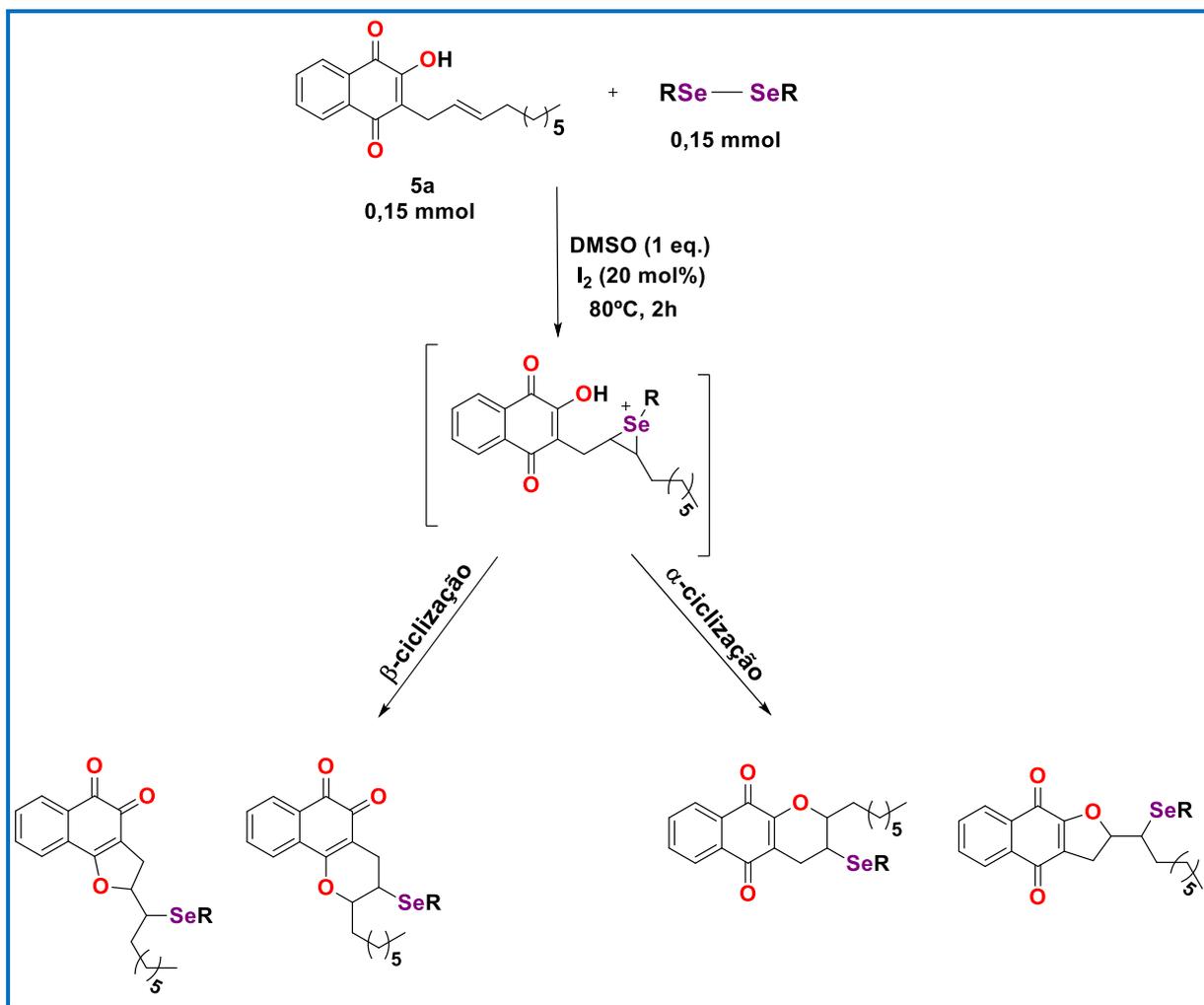


Figura 18: Vias para formação das naftoquinonas selenofuncionalizadas α -ciclizadas e β -ciclizadas a partir do composto **5a**.

Para estabelecer as condições reacionais aplicando o composto **5a** como substrato, adaptou-se o procedimento descrito por Vieira e colaboradores (2015a e 2015b) (**Figura 17**). Para isso, como reação padrão, foi utilizado o lapachol (**15**) (0,15 mmol), o disseleneto de difenila (**7a**) (0,15 mmol), o iodo molecular (20 mol%) e DMSO (1 equivalente) e mantidos sob agitação a $80^\circ C$ por 2h. Essas condições levaram a formação do derivado β -ciclizado (**15a**) com rendimento de 56,6% (**Figura 19**).

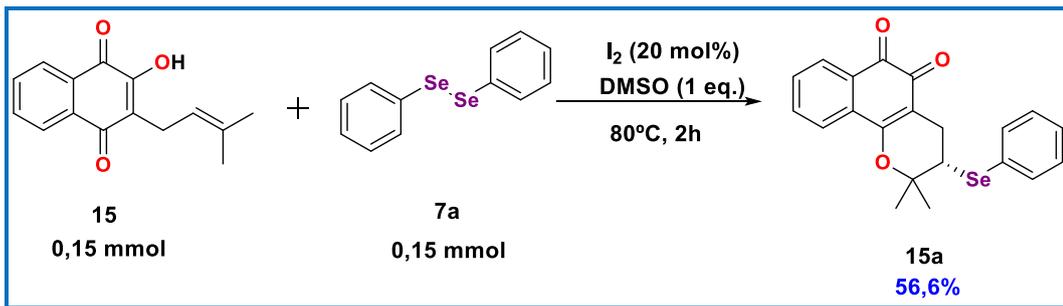


Figura 19: Síntese do composto **15a** – reação padrão.

Explorando as características nucleofílicas do composto **5a** e mantendo-se as condições da reação padrão, foram obtidos novos derivados de naftoquinonas heterocíclicas selenofuncionalizadas (**8 – 11** e **14a – 14b**), por meio de reações com espécies eletrofílicas $RSeI$ geradas *in situ*, utilizando iodo molecular como catalisador, DMSO como oxidante estequiométrico e diferentes tipos de nucleófilos (**7a-g**), com rendimentos de 4,6 – 24,3% (**Figura 20**).

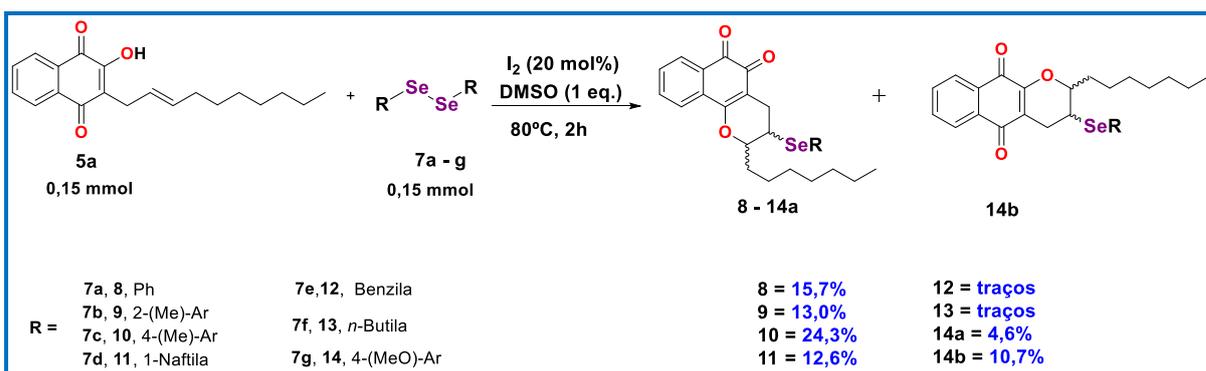


Figura 20: Síntese de novas naftoquinonas heterocíclicas selenofuncionalizadas.

De modo geral, as reações de selenofuncionalização utilizando o composto **5a** como substrato apresentaram baixo rendimento, que pode ter sofrido influência pelo tamanho da cadeia lateral do substrato. A formação dos compostos **12** e **13** não pôde ser confirmada.

No presente estudo, foram obtidos os produtos β -ciclizados com anel pirânico, compostos **8, 9, 10** e **11**. A reação com o composto **7g** levou a formação dos derivados pirânicos β -ciclizado (**14a**) e α -ciclizado (**14b**).

Uma proposta plausível de mecanismo de reação, adaptada da literatura (VIEIRA, et al., 2015a), para a obtenção das novas naftoquinonas heterocíclicas selenofuncionalizadas pode ser observada na **Figura 21**.

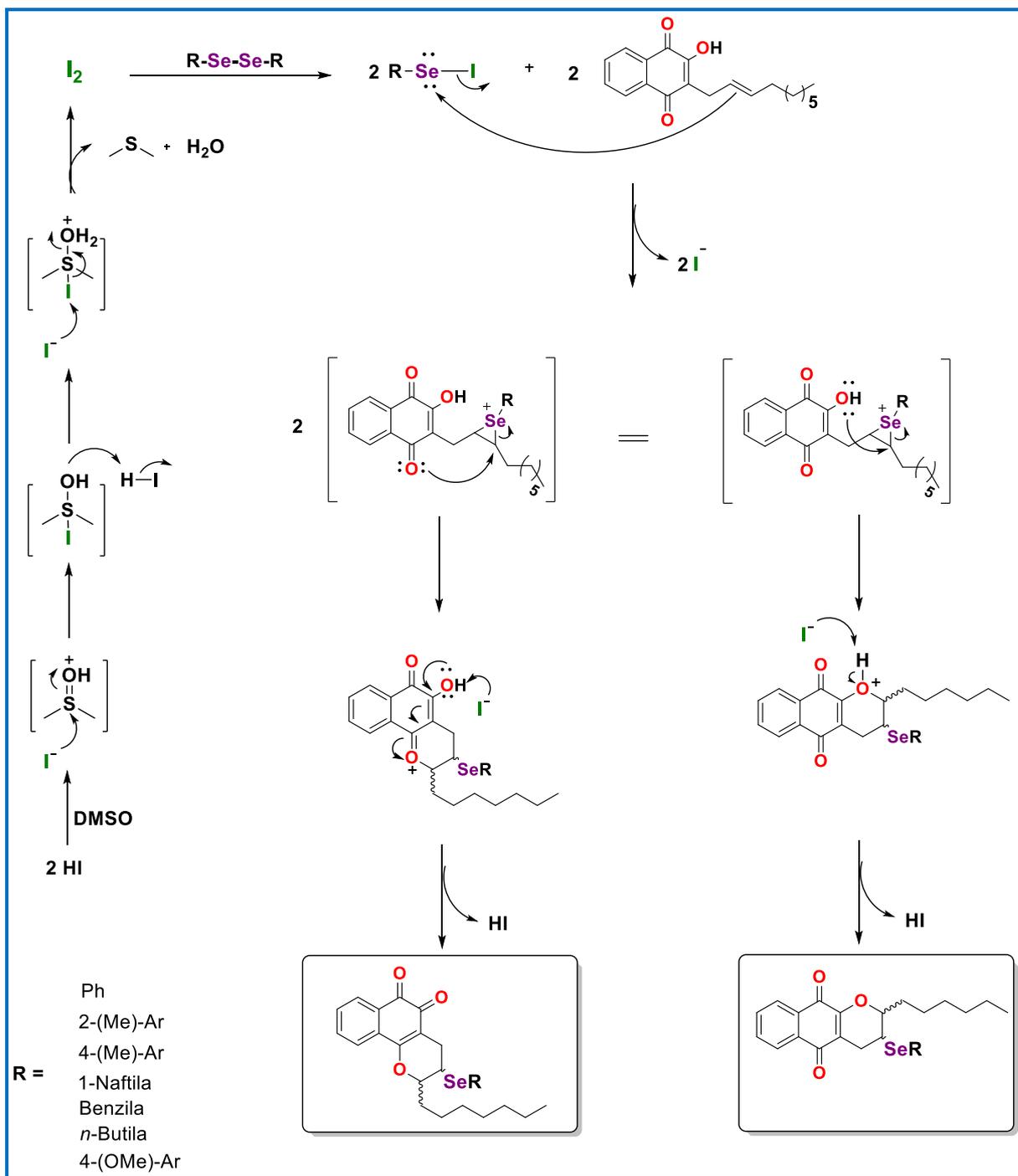


Figura 21: Proposta do mecanismo de reação para obtenção dos análogos da α -lapachona e β -lapachona selenofuncionalizadas.

Inicialmente, há a formação de espécies eletrofílicas RSeI por meio da reação dos disselenetos de diorganoíla pela ação do catalisador. Em seguida, ocorre a interação entre o orbital π preenchido (HOMO) da dupla ligação da cadeia lateral do substrato com o orbital vazio do selênio da espécie eletrofílica, formando o intermediário íon selenônio. O par de elétrons do orbital não ligante do oxigênio

promove um ataque nucleofílico intramolecular no carbono com carga parcial positiva resultando na ciclização. Concomitantemente, ocorre a formação de HI que reage com o DMSO resultando em espécies intermediárias que são convertidas em sulfeto de dimetila e água, regenerando o catalisador. Os ânions de iodo são constantemente convertidos em I₂ no meio pela reação com DMSO, por isso a concentração do catalisador é importante para evitar a competição nucleofílica com o nucleófilo (VIEIRA et al., 2015b).

Os compostos obtidos foram caracterizados por meio da análise espectroscópicas de RMN de ¹H, RMN de ¹³C e espectrometria de massas de baixa resolução.

3.4.1 Síntese do composto 2-heptil-3-(fenilseleno)-3,4-diidro-2*H*-benzo[*h*] cromeno-5,6-diona (**8**)

O composto 2-heptil-3-(fenilseleno)-3,4-diidro-2*H*-benzo[*h*] cromeno-5,6-diona (**8**) foi obtido conforme o esquema reacional abaixo (**Figura 22**).

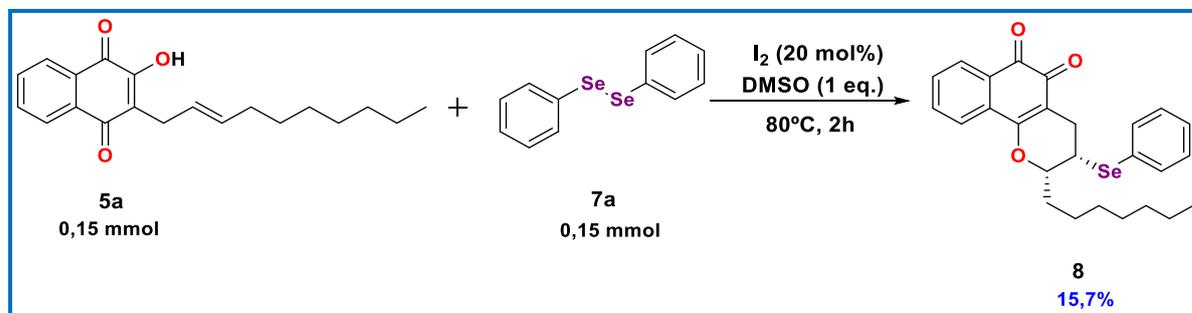


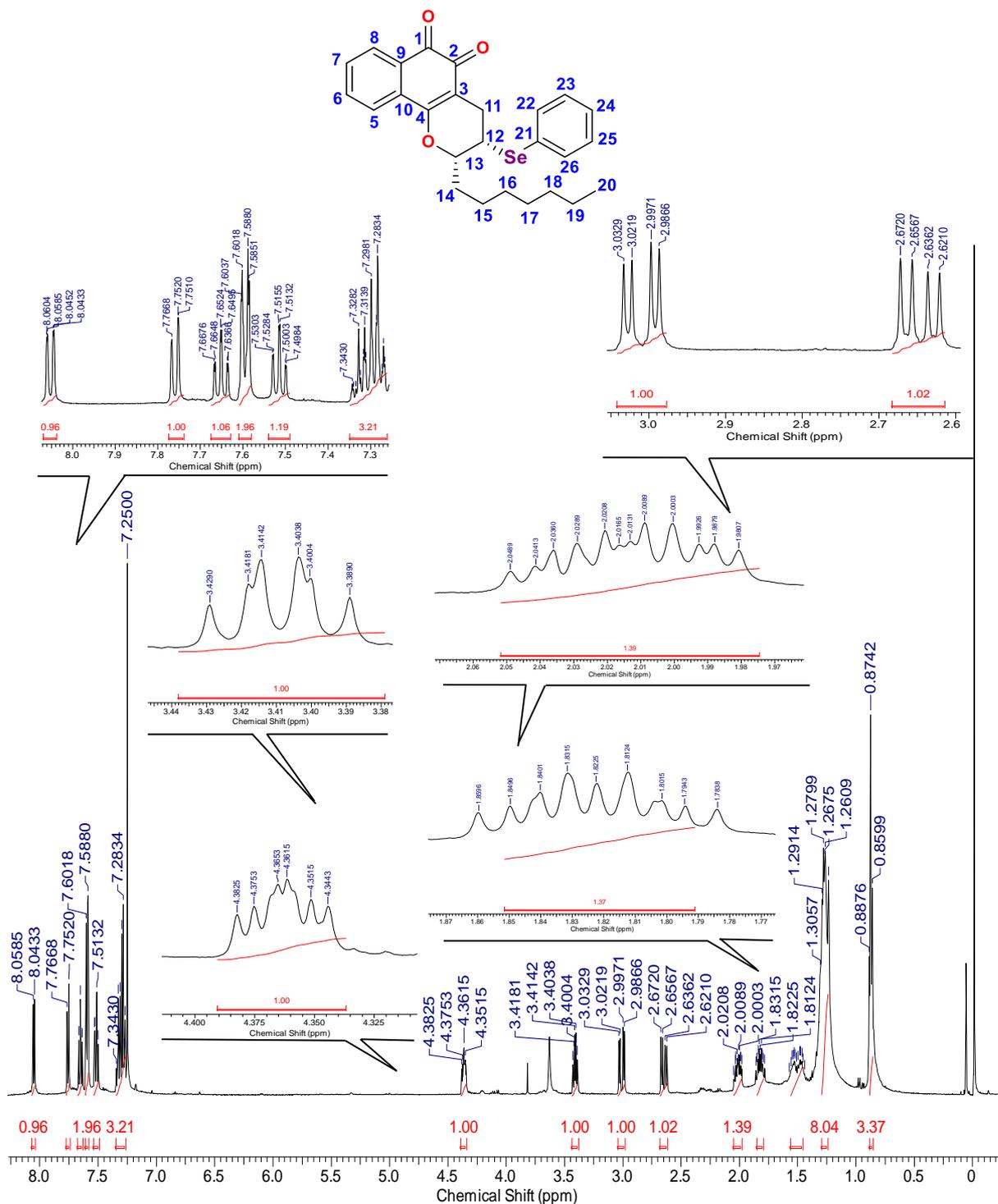
Figura 22: Obtenção do composto **8**.

Analisando as características do composto **8**, os sinais mais relevantes observados no experimento de RMN de ¹H característicos para o composto ciclizado com anel pirânico dissubstituído foram os referentes aos hidrogênios diastereotópicos **H-11** e **H-11'**, hidrogênios **H-12** e **H-13** (**Espectro 09**).

Os sinais observados em 3,01 ppm (dd, 1H, $J_{gem} = 17,8$ Hz, $J_{e,e} = 5,4$ Hz) e 2,65 ppm (dd, 1H, $J_{gem} = 17,8$ Hz, $J_{a,e} = 7,6$ Hz), cada sinal com integral para um hidrogênio, foram atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos **H-11** e **H-11'**, respectivamente.

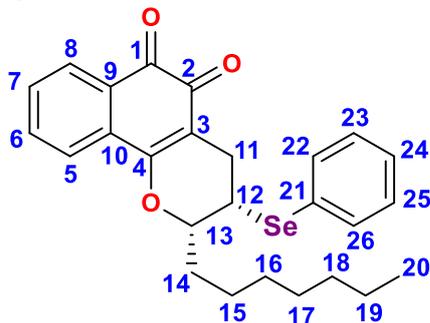
O sinal referente ao **H-12** foi observado em 3,40 ppm (ddd, 1H, $J_{e,a} = 7,2$ Hz, $J_{e,a} = 7,0$ Hz, $J_{e,e} = 5,4$ Hz), pois há o acoplamento com cada hidrogênio diastereotópico

H-11 e **H-11'** e com o hidrogênio ligado ao **C-13**. Sendo assim, o ddd em 4,36 ppm (1H, $J_{vic} = 9,0$ Hz, $J_{a,e} = 7,0$ Hz, $J_{vic} = 3,6$ Hz), indicativo de um hidrogênio mais desprotegido que **H-11**, **H-11'** e **H-12**, foi atribuído ao **H-13**. As atribuições referentes aos hidrogênios do composto **8** constam na **Tabela 06**.



Espectro 09: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **8**.

Tabela 06: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **8** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 500 MHz.



Posição	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Literatura ^{1,a}	
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	7,76	7,78, d, 1 H, $J = 8$ Hz	dd, 1H, $J_o = 7,6$ Hz, $J_m = 0,5$ Hz
6	7,65	7,69 – 7,28, m	td, 1H, $J_o = 7,6$ Hz, $J_m = 1,4$ Hz
7	7,52	7,69 – 7,28, m	td, 1H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_m = 1,0$ Hz
8	8,05	8,06, d, 1 H, $J = 8$ Hz	dd, 1H, $J_o = 7,6$ Hz, $J_m = 1,0$ Hz
9	-	-	-
10	-	-	-
11	3,01	3,10, dd, 1H, $J = 18$ Hz, $J = 5,6$ Hz	dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 17,8$ Hz, $J_{e,e} = 5,4$ Hz
11'	2,65	2,73, dd, 1H, $J = 18$ Hz, $J = 9,6$ Hz	dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 17,8$ Hz, $J_{a,e} = 7,2$ Hz
12	3,40	3,41, dd, 1H, $J = 9,6$ Hz, $J = 5,6$ Hz	ddd, 1H, $J_{e,a} = 7,2$ Hz, $J_{e,a} =$ 7,0 Hz, $J_{e,e} = 5,4$ Hz
13	4,36	-	ddd, 1H, $J_{\text{vic}} = 9$ Hz, $J_{a,e} = 7,0$ Hz, $J_{\text{vic}} = 3,6$ Hz
14	2,05 – 1,97	-	dddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 17,1$ Hz, J_{vic} $= 7,1$ Hz, $J_{\text{vic}} = 7,1$ Hz, $J_{\text{vic}} =$ 3,6 Hz

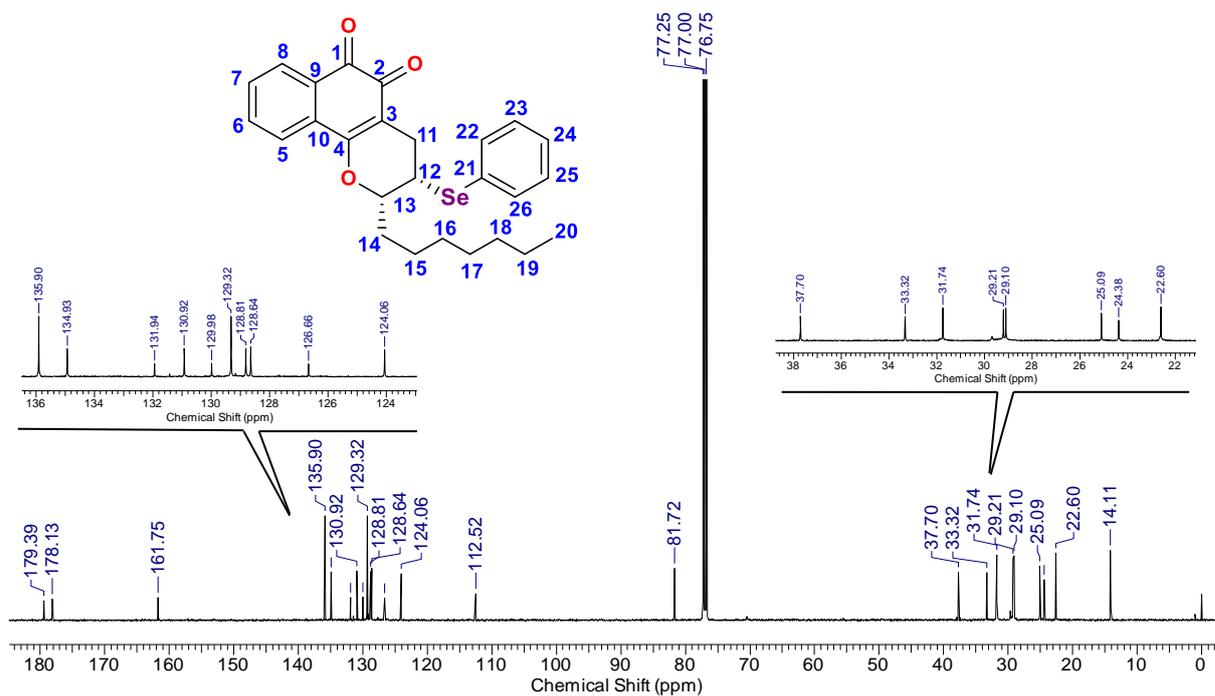
14'	1,87 – 1,77	-	ddt, 1H, $J_{gem} = 18,6$ Hz, $J_{vic} = 9,0$ Hz, $J_{vic} = 5,0$ Hz
15	1,57 – 1,44	-	m, 2H
16	1,35 – 1,10	-	m, 2H
17	1,35 – 1,10	-	m, 2H
18	1,35 – 1,10	-	m, 2H
19	1,35 – 1,10	-	m, 2H
20	0,87	-	t, 3H, $J = 7,0$ Hz, $J = 7,0$ Hz
21	-	-	-
22	7,60	7,69 – 7,28, m	dd, 1H, $J_o = 8,1$ Hz, $J_m = 1,2$ Hz
23	7,34 – 7,27	7,69 – 7,28, m	m, 1H
24	7,34 – 7,27	7,69 – 7,28, m	m, 1H
25	7,34 – 7,27	7,69 – 7,28, m	m, 1H
26	7,60	7,69 – 7,28, m	dd, 1H, $J_o = 8,1$ Hz, $J_m = 1,2$ Hz

¹Vieira et al. (2015b) – ^a200 MHz (CDCl₃, TMS). Composto **15a** como comparativo da literatura (**Figura 17**).

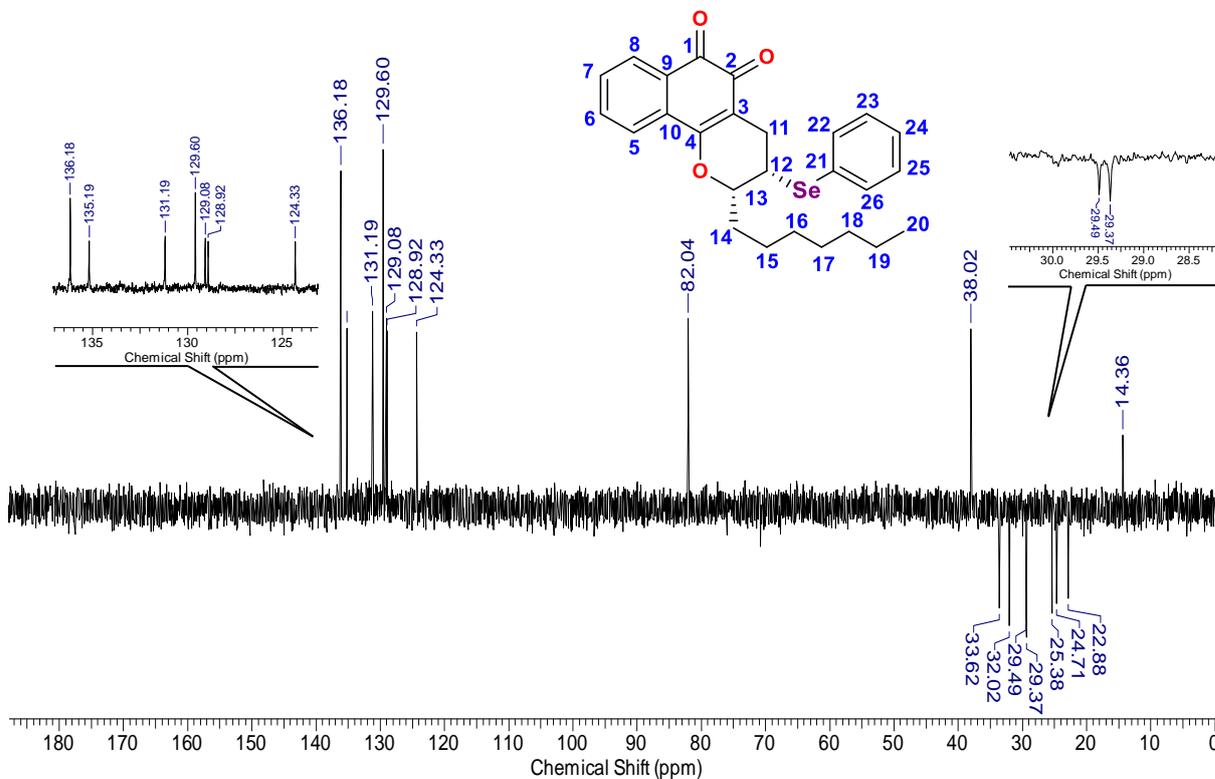
A análise dos sinais fornecidos pelo experimento de RMN de ¹³C (**Espectro 10**) corroboraram com a análise do espectro de RMN de ¹H.

Inicialmente foram observados os sinais referentes aos carbonos carbonílicos **C-1** (179,3 ppm) e **C-2** (178,1 ppm) condizentes com o composto β -ciclizado (NAUJORKS et al., 2015).

O sinal do **C-11**, um CH₂, foi observado em 24,3 ppm. Para o **C-12** foi atribuído o sinal 37,7 ppm, que como o **C-13**, possui um substituinte, referindo-se então a um CH conforme constatado no experimento de DEPT-135 (**Espectro 11**). As atribuições referentes aos carbonos do composto **8** constam na **Tabela 07**.



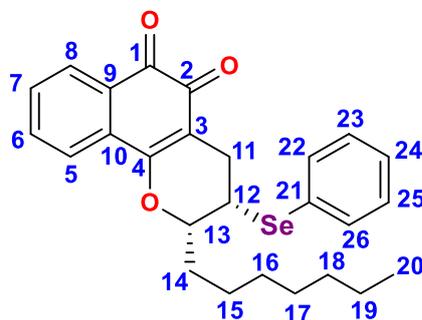
Espectro 10: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **8**.



Espectro 11: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **8**

[↓ (CH_2), ↑ (CH , CH_3)].

Tabela 07: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **8** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 125 MHz.



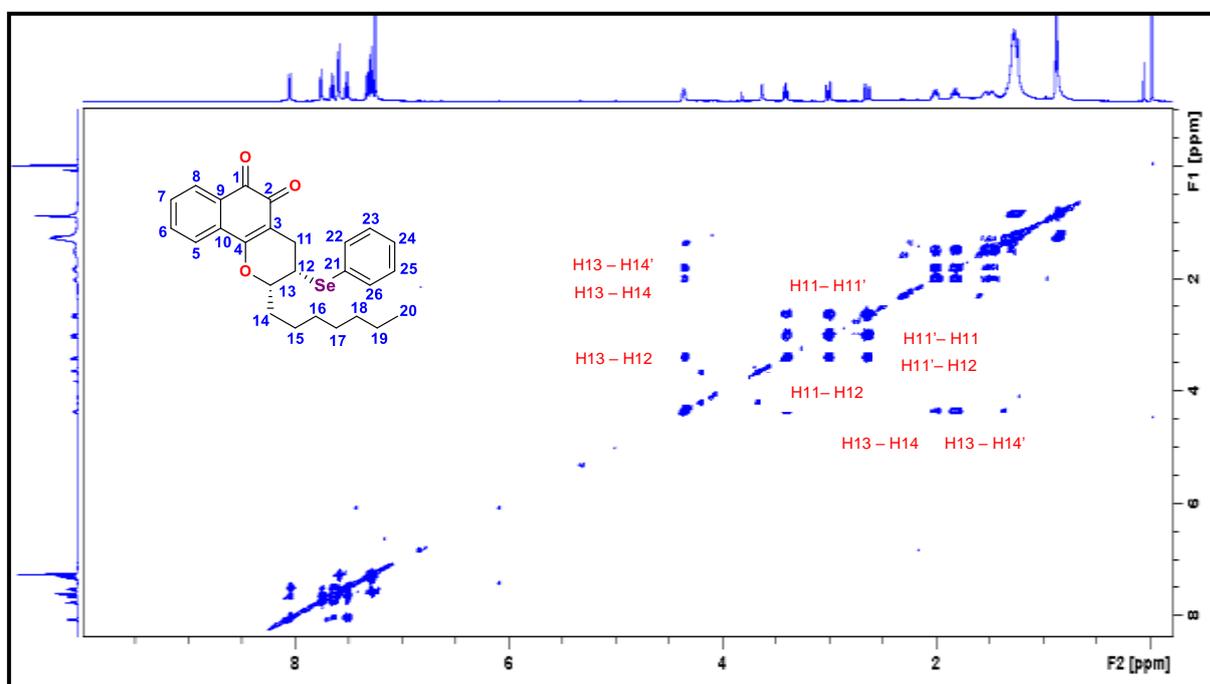
Posição	RMN de ^{13}C		DEPT-135
	Exp.	Literatura ^{1,b}	
1	179,3	179,4	C
2	178,1	178,0	C
3	112,5	112,5	C
4	161,7	161,4	C
5	124,0	124,0	CH
6	134,9	134,7	CH
7	130,9	130,8	CH
8	128,8	128,6	CH
9	129,9	130,1	C
10	131,9	132,0	C
11	24,3	25,3	CH ₂
12	37,7	45,6	CH
13	81,7	82,9	CH
14	33,3	-	CH ₂
15	25,0	-	CH ₂
16	29,2	-	CH ₂
17	29,1	-	CH ₂
18	31,7	-	CH ₂
19	22,6	-	CH ₂
20	14,1	-	CH ₃
21	126,6	128,4	C
22	135,9	135,1	CH

23	129,3	129,3	CH
24	128,6	128,3	CH
25	129,3	129,3	CH
26	135,9	135,1	CH

¹Vieira et al. (2015b) – ^b50 MHz (CDCl₃, TMS). Composto **15a** como comparativo da literatura (**Figura 17**).

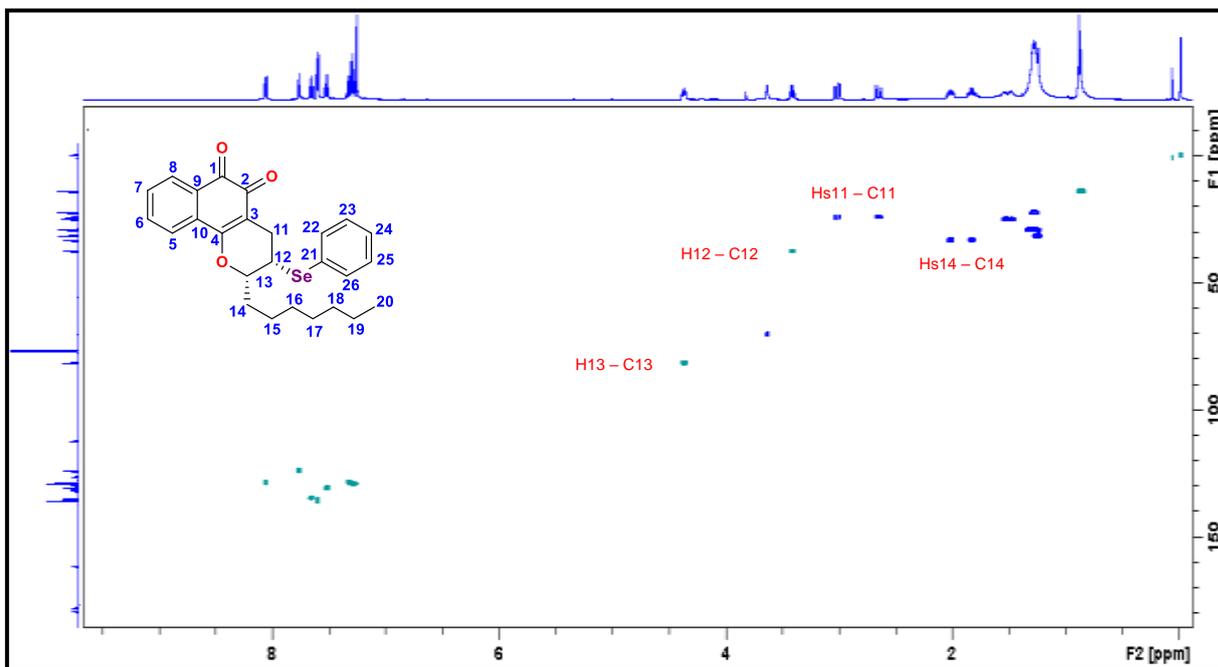
Os experimentos bidimensionais (2D) como *g*COSY, *g*HSQC e *g*HMBC contribuíram com a concretização da análise estrutural para o composto **8**.

No experimento *g*COSY (**Espectro 12**) foram observadas as correlações principalmente entre os hidrogênios diastereotópicos **H-11** e **H-11'**, que se correlacionam entre si e com o hidrogênio **H-12**; e do hidrogênio **H-12** que apresenta uma correlação com cada hidrogênio ligado ao **C-11** e uma correlação com o **H-13**. O **H-13** apresentou correlações apenas com o **H-12** e com os hidrogênios diastereotópicos **H-14** e **H-14'**.

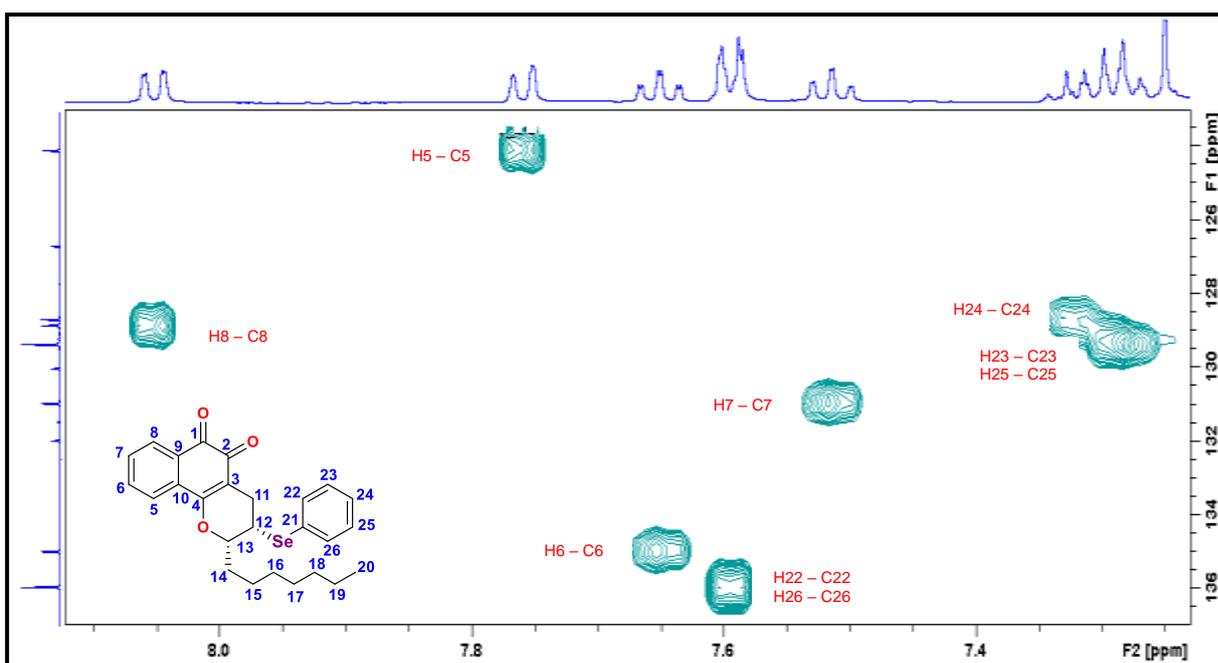


Espectro 12: Correlações ¹H-¹H obtidas por meio do experimento de *g*COSY para o composto **8**.

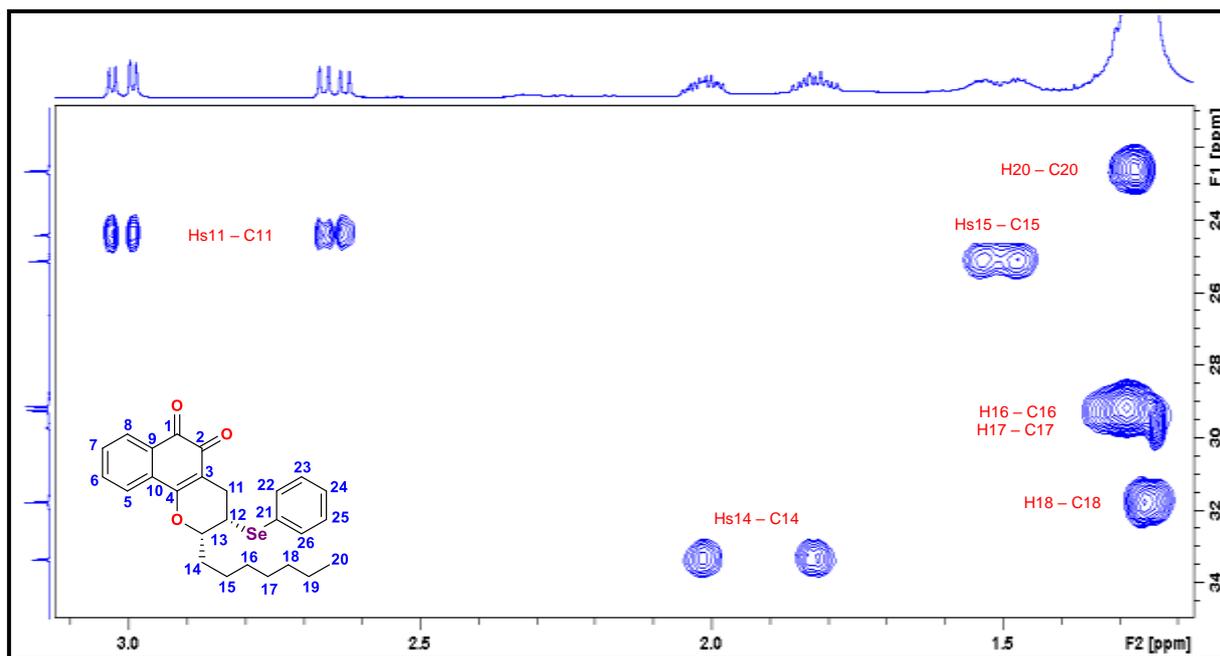
No experimento $gHSQC$ (**Espectro 13**) foram observadas as correlações pertinentes aos hidrogênios do composto **8** com seus respectivos carbonos.



Espectro 13: Correlações 1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de $gHSQC$ para o composto **8**.



Espectro 14: Correlações 1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de $gHSQC$ para o composto **8** (ampliação 01).



Espectro 15: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto **8** (ampliação 02).

A análise do experimento de gHMBC (**Espectro 16**) complementou as informações observadas nos demais experimentos, principalmente para definição das posições dos carbonos carbonílicos **C-1** e **C-2**.

As principais correlações observadas foram as dos hidrogênios diastereotópicos **H-11** e **H-11'** com **C-2** (3J), **C-3** (2J), **C-4** (3J), **C-12** (2J) e **C-13** (3J) e também as correlações **H8-C1** (3J), **H5-C1** (4J) e **H5-C4** (3J), compatíveis com a estrutura *orto*-quinonoídica (**Figura 23**).

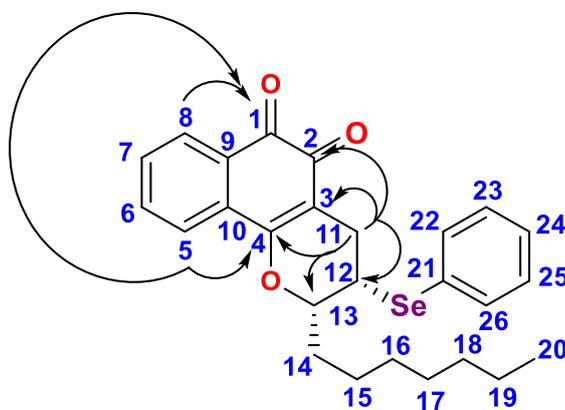
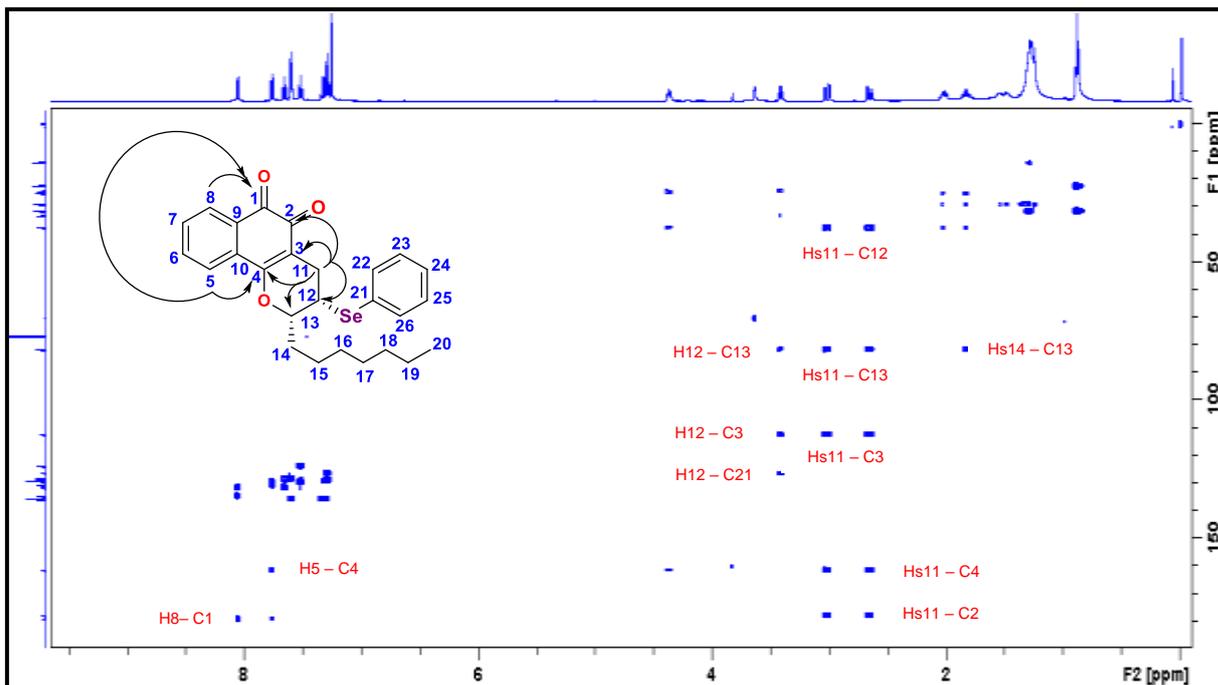
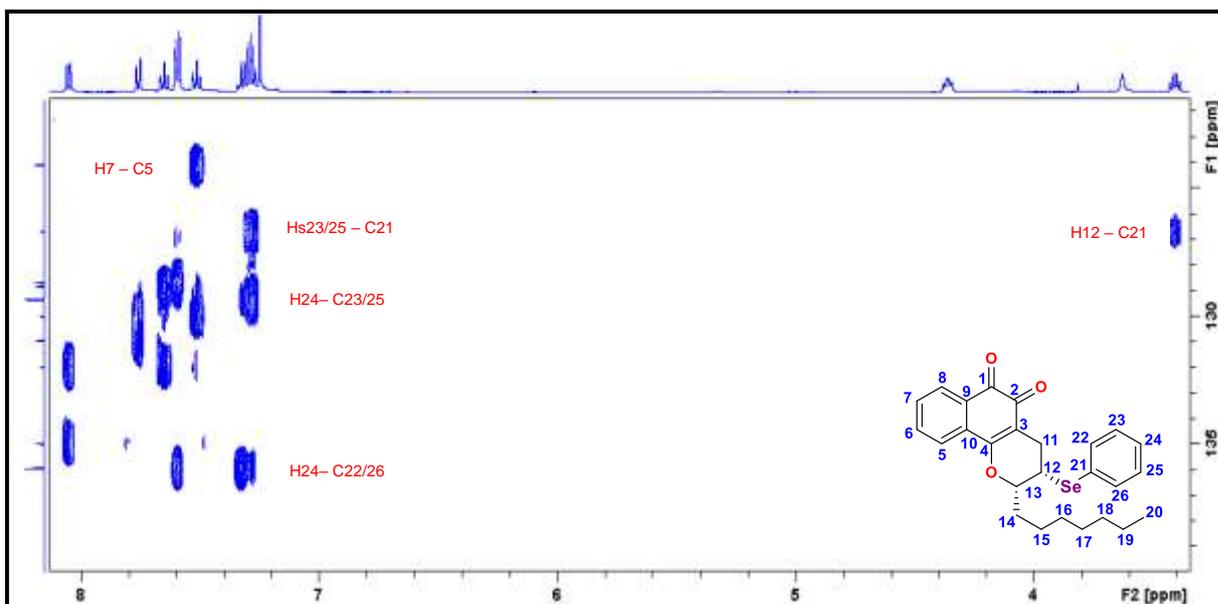


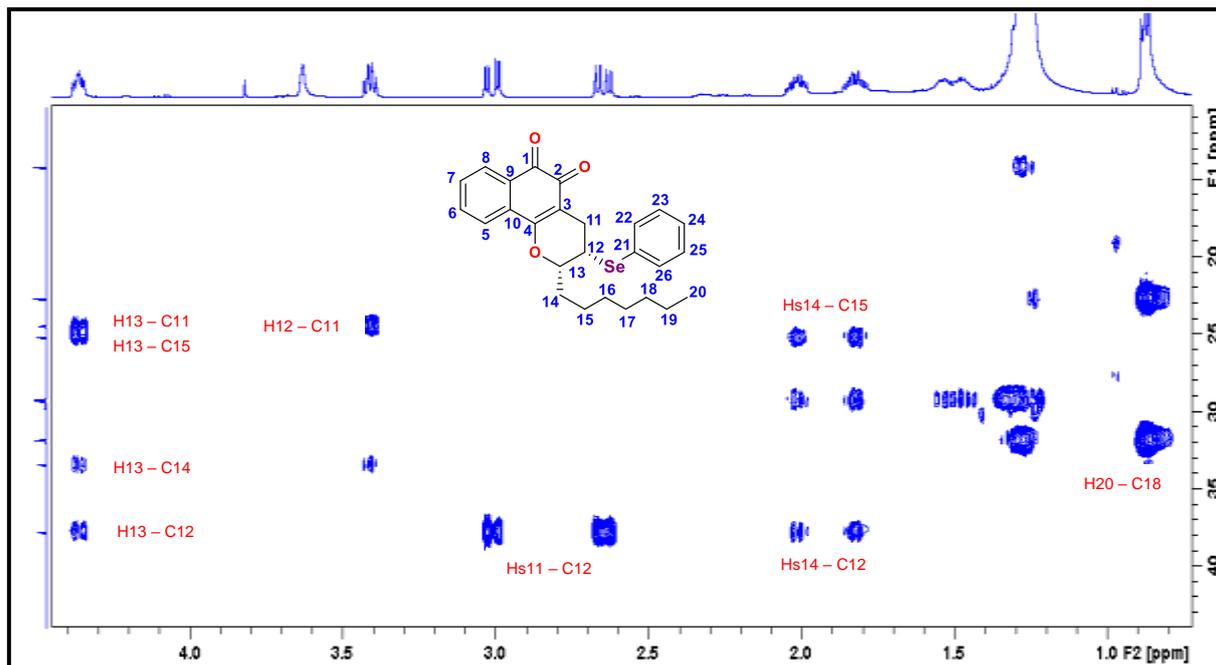
Figura 23: Principais correlações observadas no experimento gHMBC para o composto **8**.



Espectro 16: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto **8**.



Espectro 17: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto **8** (ampliação 01).

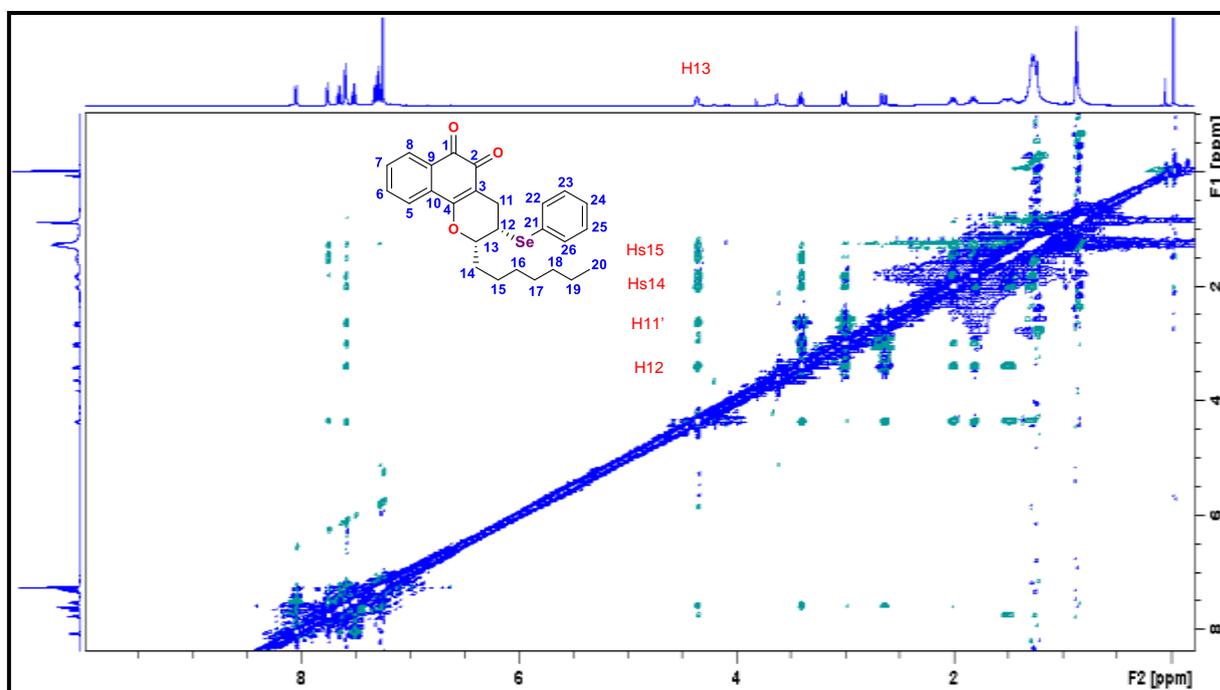


Espectro 18: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de $g\text{HMBC}$ para o composto **8** (ampliação 02).

A configuração relativa dos hidrogênios pode ser deduzida a partir das constantes de acoplamentos (J) e permite a confirmação de parte da estrutura de uma molécula. Prótons vizinhos diaxial do ciclohexano podem ser claramente identificados por seus valores das constantes de acoplamento ($^3J_{aa} \approx 11,0\text{-}13,0$ Hz) em contraste com seus prótons em configuração diequatorial e axial-equatorial ($^3J_{ae} \approx ^3J_{ae} \approx 2,0\text{-}4,0$ Hz). Relações semelhantes podem ser atribuídas aos análogos do ciclohexano que apresentam átomos de oxigênio no anel, porém, a eletronegatividade do oxigênio como também os efeitos dos substituintes (eletronegatividade, configuração) influenciam nas constantes de acoplamento. Essas relações são usadas para elucidação da configuração relativa de substituintes na molécula, porém, espectros NOE são necessários para fornecer resultados conclusivos (BREITMAIER, 2002).

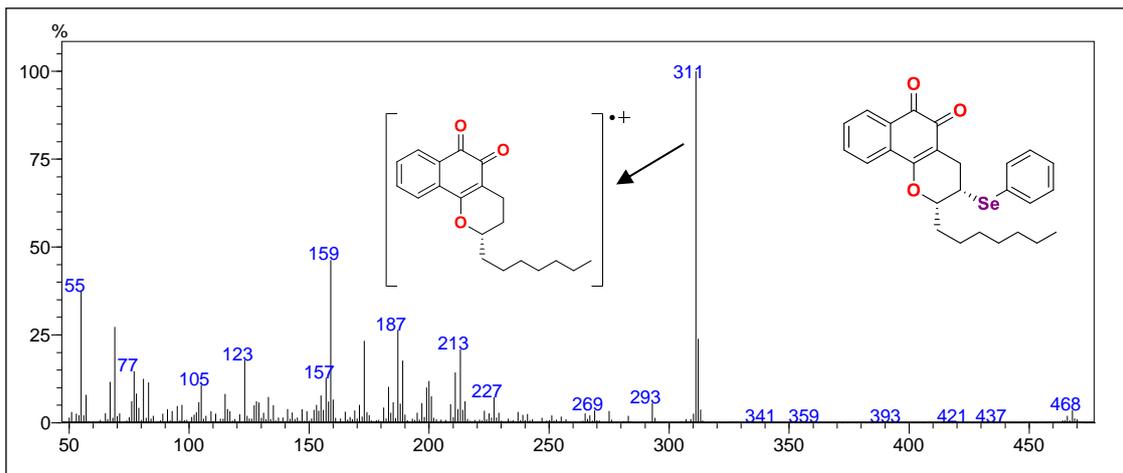
Assim, quanto a estereoquímica do composto **8**, foram analisadas as constantes de acoplamento entre os hidrogênios para determinar as estereoquímicas relativas dos **C-12** e **C-13**. O ddd em 3,40 ppm (**Espectro 09**) relativo ao **H-12** e as respectivas constantes de acoplamento sugeriram a estereoquímica relativa do **C-12**, onde há um acoplamento equatorial-axial com **H-13** ($J_{e,a} = 7,0$ Hz), um acoplamento equatorial-axial com **H-11'** ($J_{e,a} = 7,2$ Hz) e um acoplamento diequatorial com o **H-11** ($J_{e,e} = 5,4$ Hz). Da mesma forma, no ddd em 4,36 ppm (**Espectro 09**), a

estereoquímica relativa do **C-13** foi estabelecida por meio das constantes de acoplamento observadas para o **H-13**, onde há um acoplamento axial-equatorial com **H-12** ($J_{a,e} = 7,0$ Hz), um acoplamento vicinal com **H-14** ($J_{vic} = 9,0$ Hz) e um acoplamento vicinal com **H-14'** ($J_{vic} = 3,6$ Hz). Adicionalmente, pela análise do mapa de contorno do espectro de NOESY (**Espectro 19**) observou-se a proximidade espacial entre os hidrogênios **H-13** e **H-12**, confirmando a disposição dos referidos hidrogênios do mesmo lado na molécula, na configuração *cis*.



Espectro 19: Espectro de gNOESY para o composto **8**.

Por fim, pelo espectro de massas de baixa resolução ficou evidenciada a obtenção do composto **8**, onde foi observado o pico do íon molecular com razão massa/carga (m/z) = 468 referente à fórmula molecular $C_{26}H_{28}O_3Se$, assim como o pico base referente ao íon a $m/z = 311$ (**Espectro 20**).



Espectro 20: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto **8**.

Os compostos **9**, **10**, **11** e **14a** apresentaram características semelhantes nas técnicas de elucidação estrutural. Portanto, as informações referentes a eles podem ser observadas nos respectivos espectros e tabelas.

3.4.2 Síntese do composto 2-heptil-3-[(2-metilfenil)seleno]-3,4-diidro-2H-benzo(*h*)cromeno-5,6-diona (9)

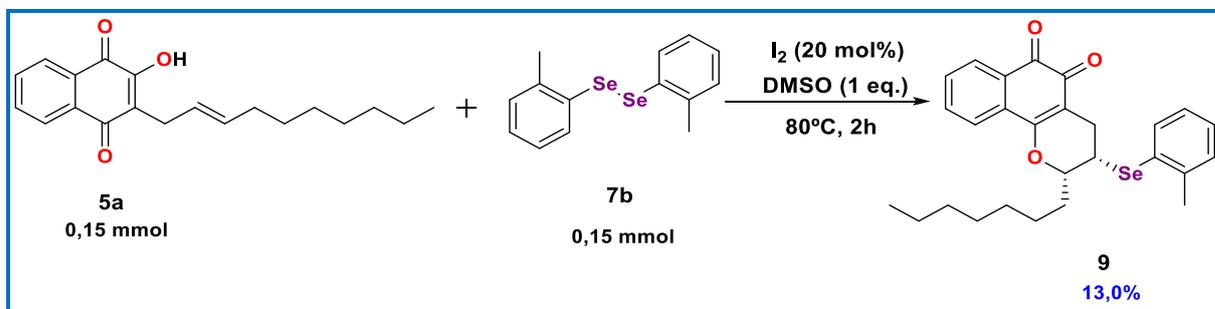


Figura 24: Obtenção do composto **9**.

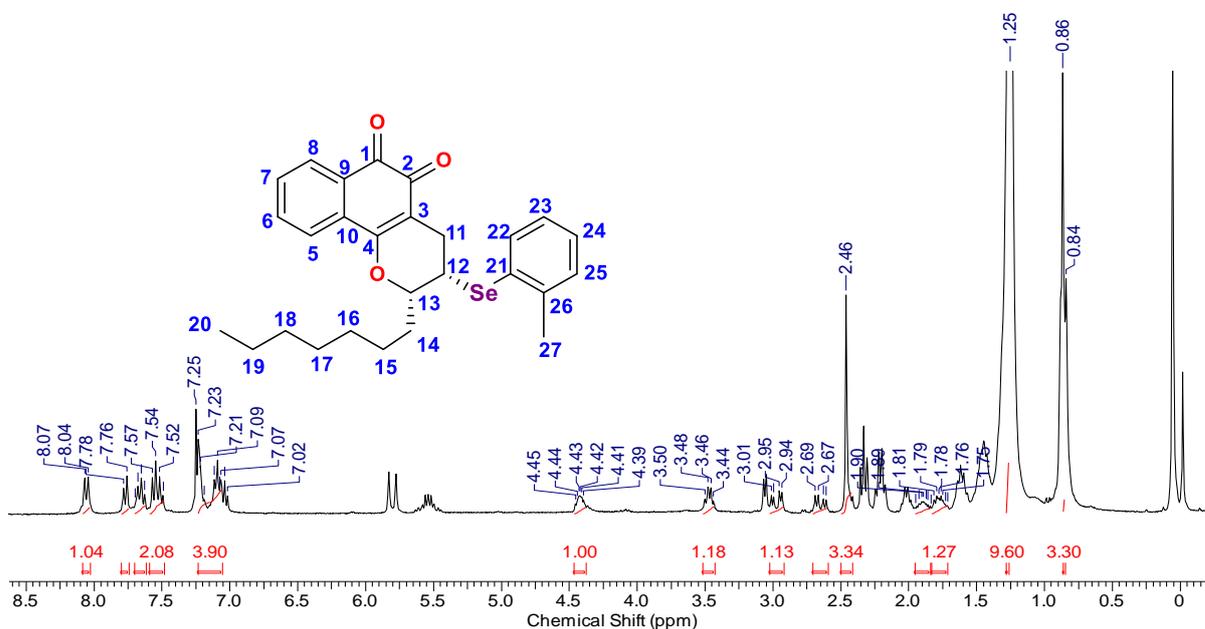
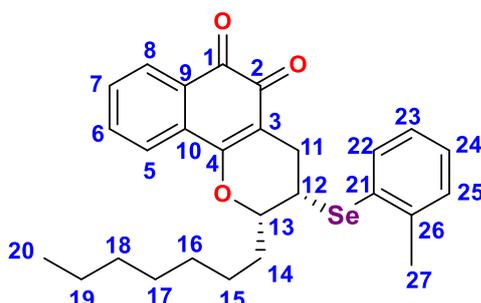
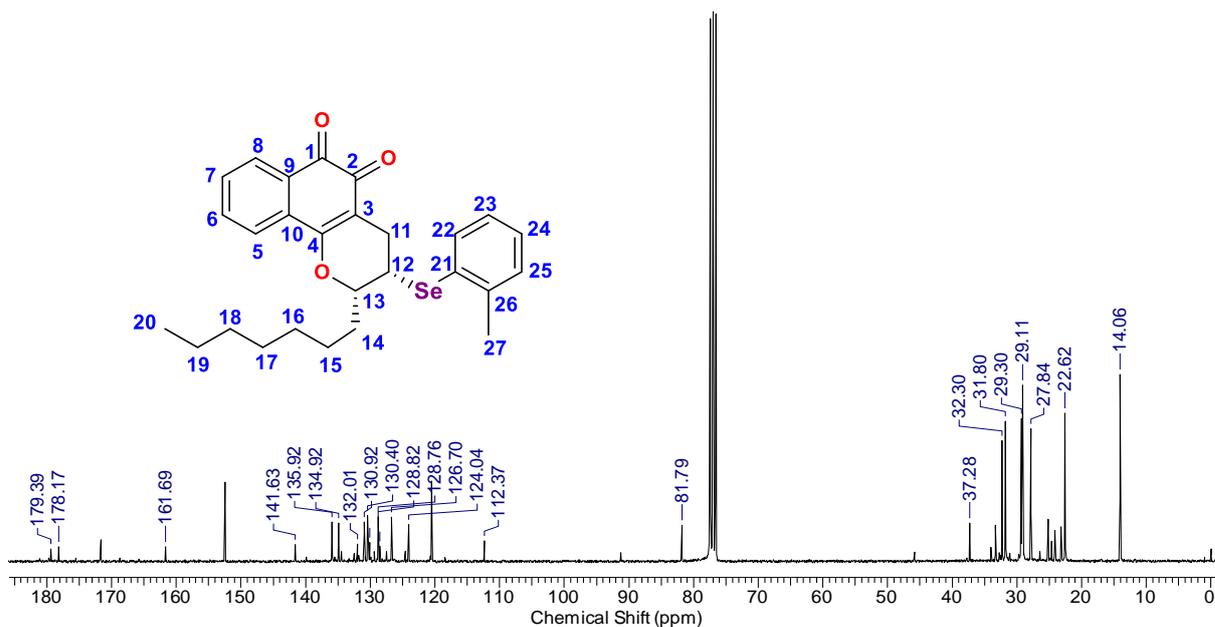


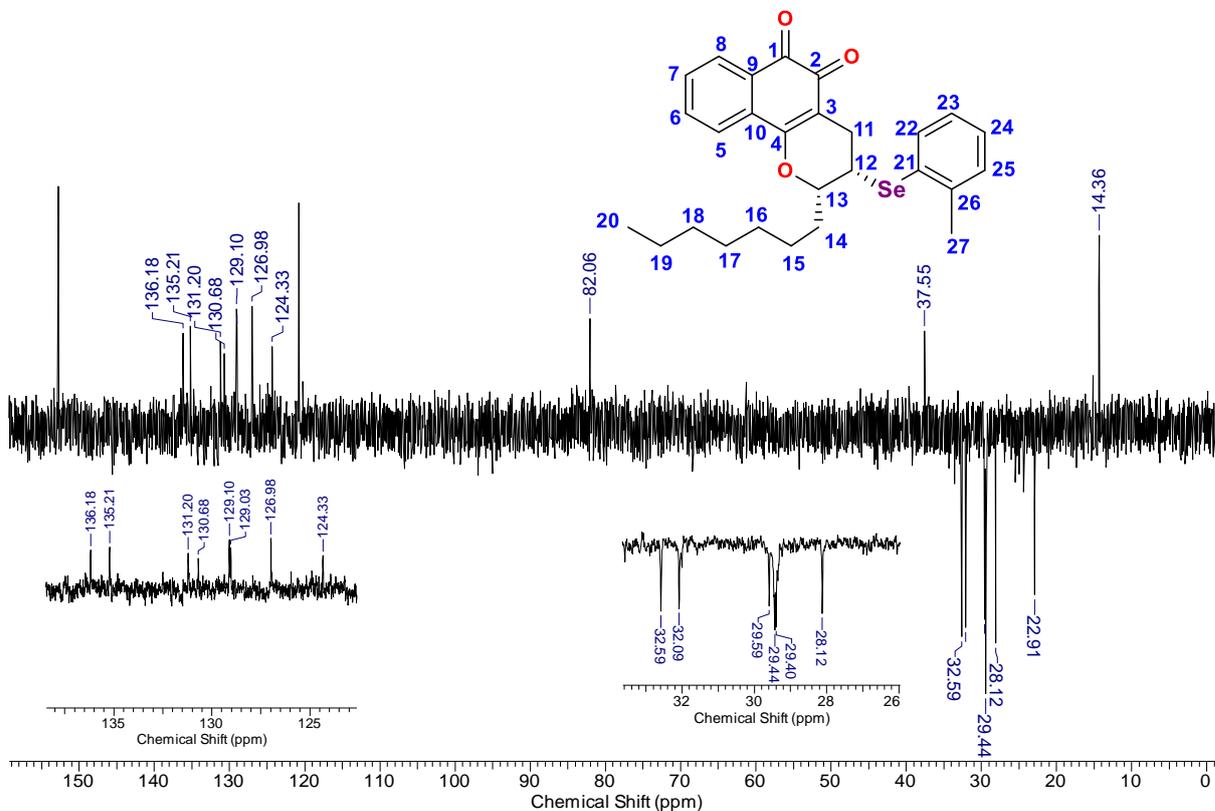
Tabela 08: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **9** em $CDCl_3$. O espectro de RMN de 1H foi obtido a 300 MHz.



Posição	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	
1	-	-
2	-	-
3	-	-
4	-	-
5	7,77	d, 1H, $J_o = 6,0$ Hz
6	7,66	dd, 1H, $J_o = 15,0$ Hz, $J_o = 9,0$ Hz
7	7,53	dd, 1H, $J_o = 15,0$ Hz, $J_o = 9,0$ Hz
8	8,05	d, 1H, $J_o = 9,0$ Hz
9	-	-
10	-	-
11	2,97	dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 16,5$ Hz, $J_{e,e} = 6,0$ Hz
11'	2,65	dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 16,5$ Hz, $J_{a,e} = 6,0$ Hz
12	3,47	q, 1H, $J = 6,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz
13	4,42	m, 1H
14	1,95 – 1,70	m, 2H
15	1,50 – 1,10	m, 2H
16	1,50 - 1,10	m, 2H
17	1,50 - 1,10	m, 2H
18	1,50 – 1,10	m, 2H
19	1,50 – 1,10	m, 2H
20	0,86	t, 3H, $J = 6,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz
21	-	-
22	7,53	d, 1H, $J_o = 6,0$ Hz
23	7,25 – 7,02	m, 1H
24	7,25 – 7,02	m, 1H
25	7,25 – 7,02	m, 1H
26	-	-
27	2,46	s, 3H

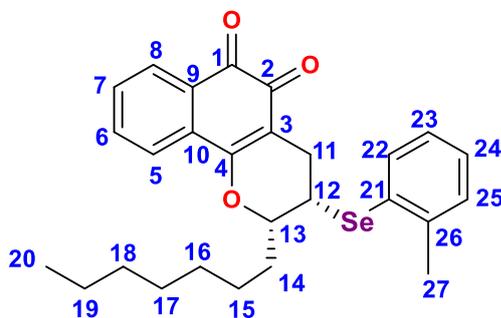


Espectro 22: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **9**.



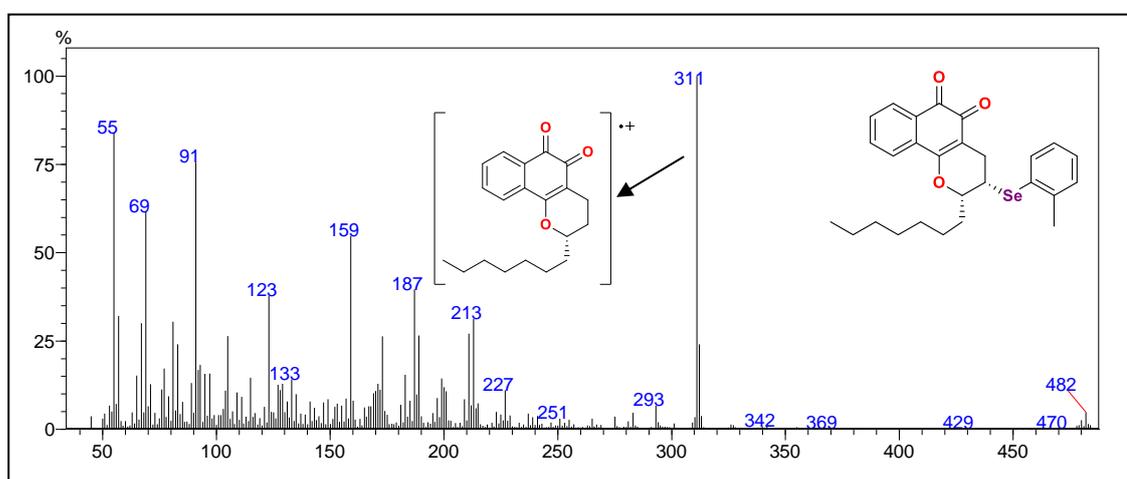
Espectro 23: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **9** [\downarrow (CH_2), \uparrow (CH , CH_3)].

Tabela 09: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **9** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz.



Posição	RMN de ^{13}C		DEPT-135
	Exp.		
1	179,3		C
2	178,1		C
3	112,3		C
4	161,6		C
5	124,0		CH
6	135,9		CH
7	130,9		CH
8	128,7		CH
9	128,5		C
10	130,0		C
11	27,8		CH ₂
12	37,2		CH
13	81,7		CH
14	34,0		CH ₂
15	29,1		CH ₂
16	29,5		CH ₂
17	29,1		CH ₂
18	31,8		CH ₂
19	22,6		CH ₂
20	14,0		CH ₃
21	132,0		C
22	134,9		CH

23	130,4	CH
24	126,7	CH
25	128,8	CH
26	141,6	C
27	14,0	CH ₃



Espectro 24: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto **9**.

3.4.3 Síntese do composto 2-heptil-3-[(4-metilfenil)seleno]-3,4,-diidro-2H-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona (**10**)

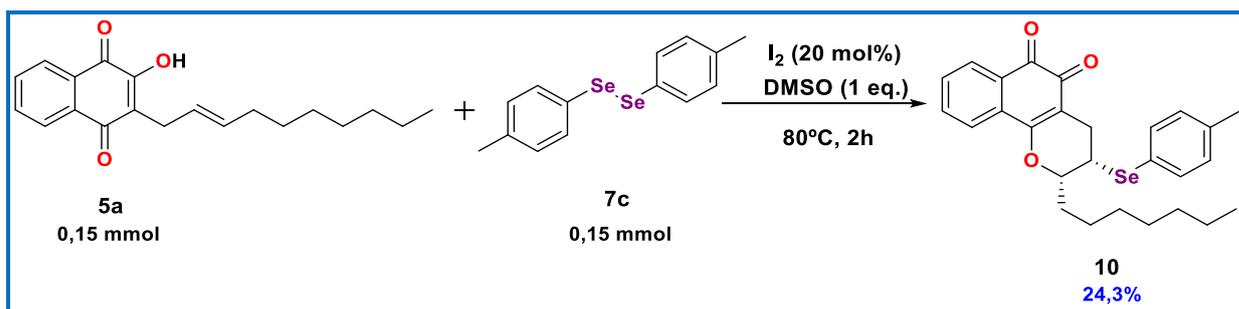
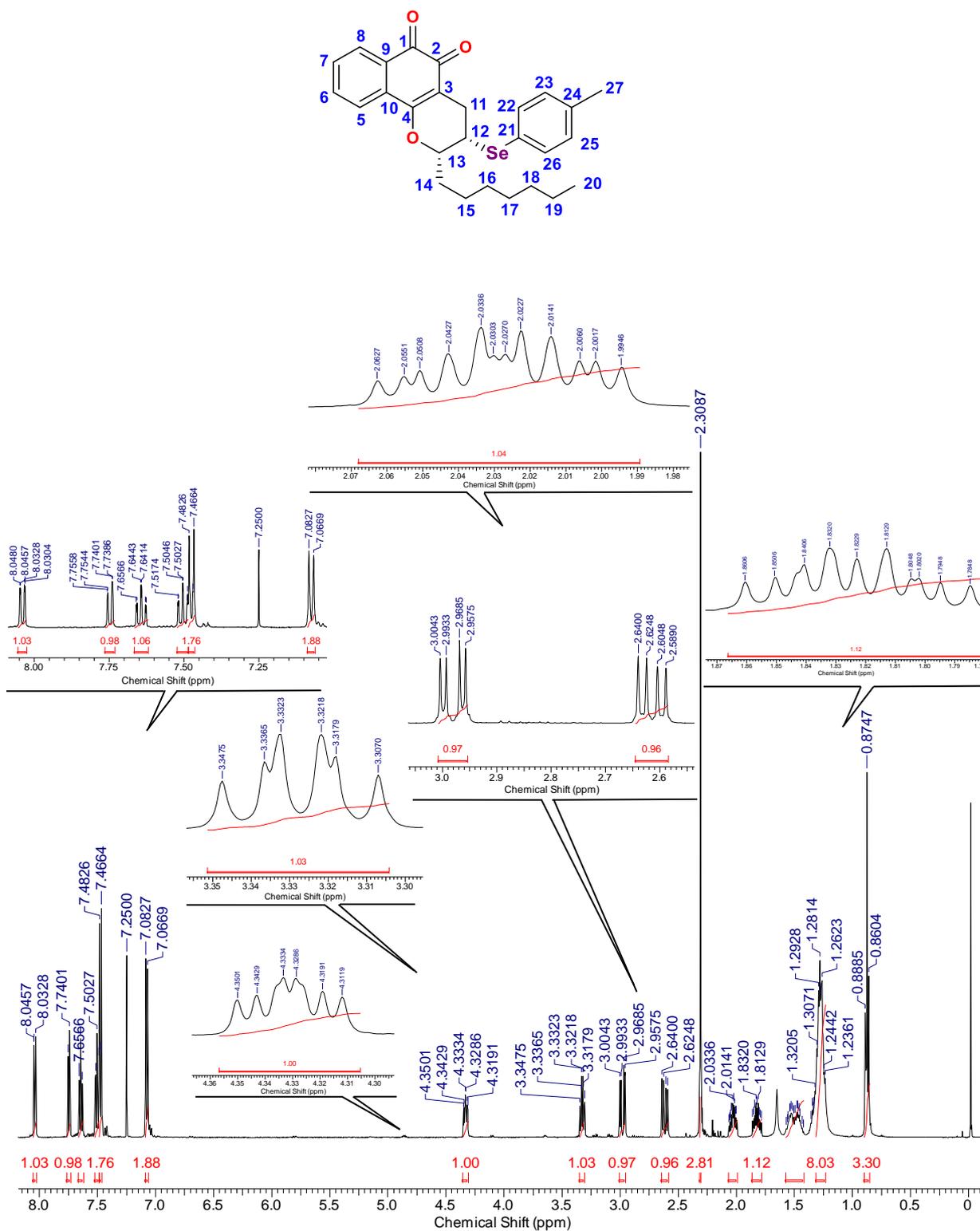
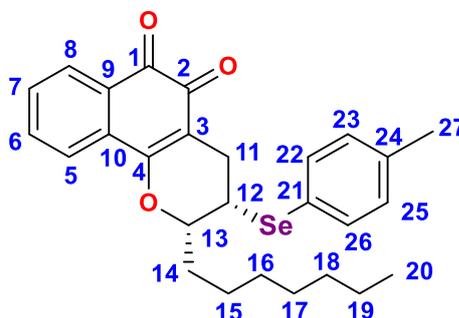


Figura 25: Obtenção do composto **10**.



Espectro 25: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 10.

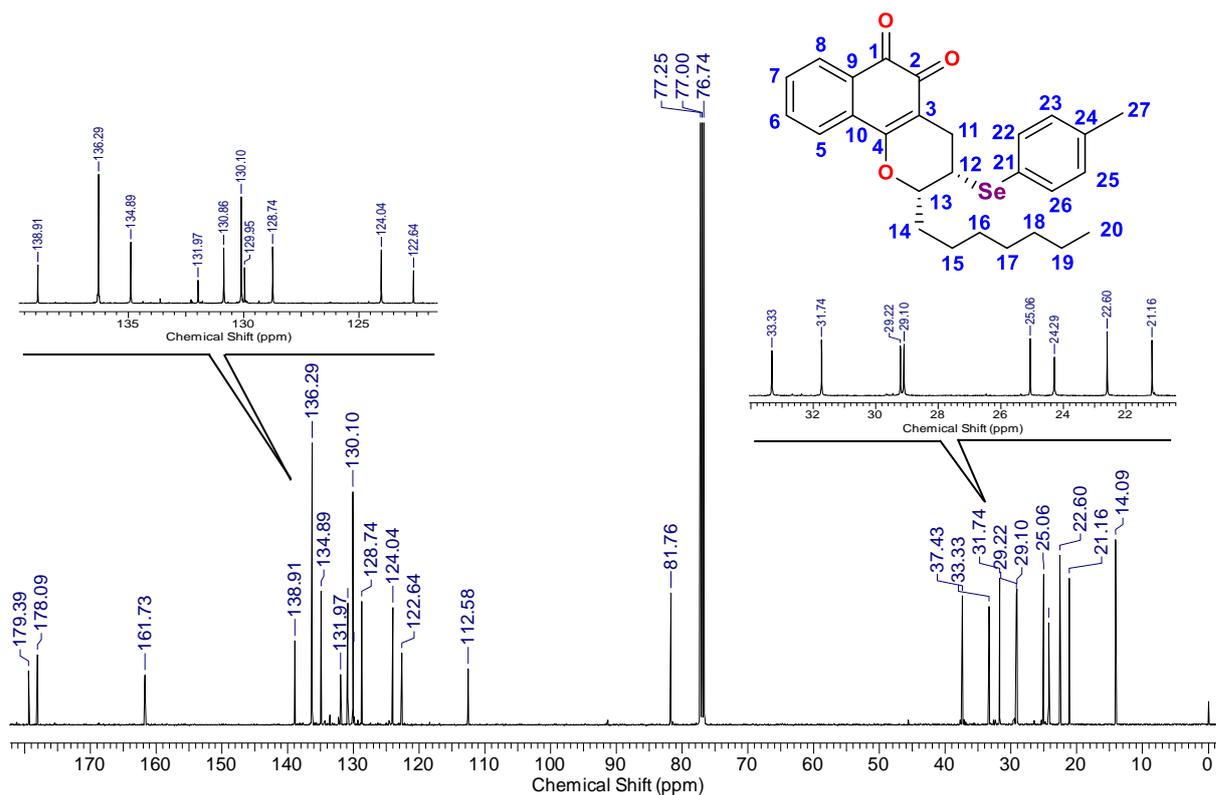
Tabela 10: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **10** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 500 MHz.



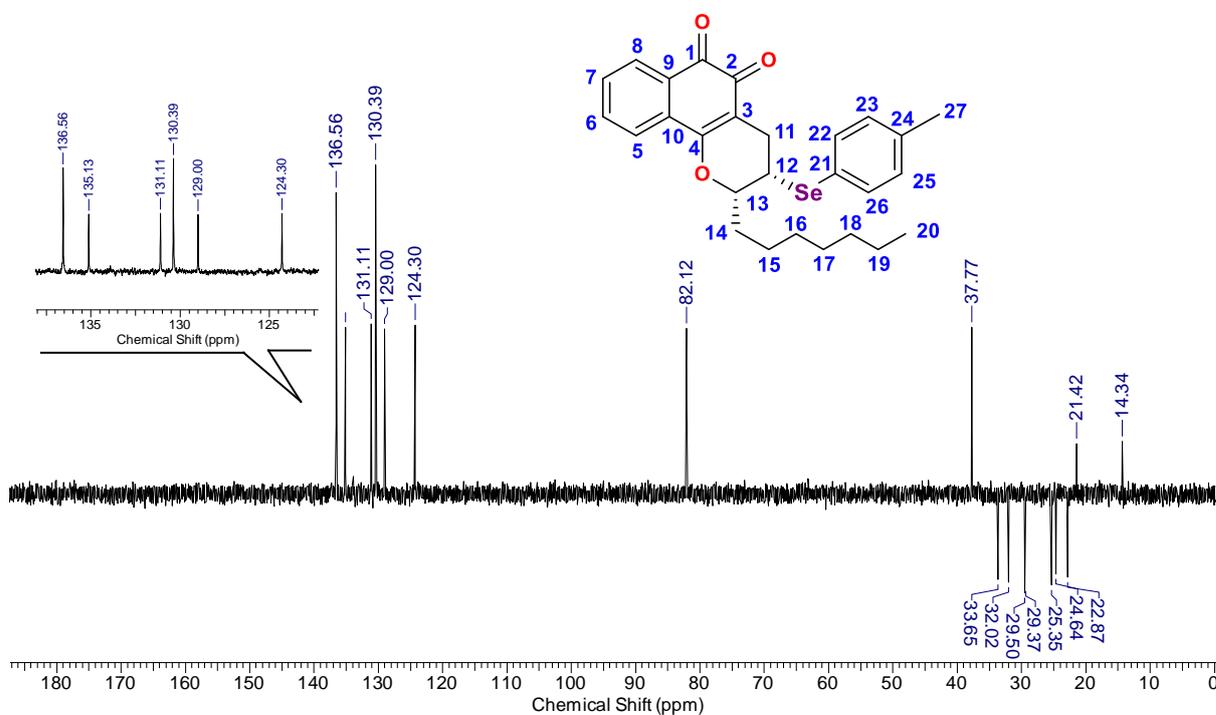
Posição	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Literatura ^{1,a}	
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	7,75	7,78, d, 1H, $J = 8$ Hz	dd, 1H, $J_o = 7,9$ Hz, $J_m = 0,7$ Hz
6	7,64	7,64, t, 1H, $J = 4$ Hz	td, 1H, $J_o = 7,7$ Hz, $J_o = 7,7$ Hz, $J_m = 1,4$ Hz
7	7,50	7,53 – 7,48, m, 3H	td, 1H, $J_o = 7,6$ Hz, $J_o = 7,6$ Hz, $J_m = 1$ Hz
8	8,04	8,05, d, 1H, $J = 8$ Hz	dd, 1H, $J_o = 7,6$ Hz, $J_m = 1,2$ Hz
9	-	-	-
10	-	-	-
11	2,98	3,07, dd, 1H, $J = 18$ Hz e $J = 8$ Hz	dd, 1H, $J_{gem} = 18,0$ Hz, $J_{e,e} = 5,5$ Hz
11'	2,61	2,72, dd, 1H, $J = 18$ Hz e $J = 8$ Hz	dd, 1H, $J_{gem} = 17,7$ Hz, $J_{a,e} = 7,7$ Hz
12	3,33	3,34, dd, 1H, $J = 10$ Hz e $J = 4$ Hz	ddd, 1H, $J_{e,a} = 7,7$ Hz, $J_{e,a} = 7,7$ Hz, $J_{e,e} = 5,5$ Hz
13	4,33	-	ddd, 1H, $J_{vic} = 12,4$ Hz, $J_{a,e} = 7,7$ Hz, $J_{vic} = 3,6$ Hz

14	2,03	-	dddd, 1H, $J_{gem} = 17,2$ Hz, $J_{vic} = 7,1$ Hz, $J_{vic} = 7,1$ Hz, $J_{vic} = 3,8$ Hz
14'	1,83	-	ddt, 1H, $J_{gem} = 18,7$ Hz, $J_{vic} = 9,2$ Hz, $J_{vic} = 5,0$ Hz
15	1,57 – 1,42	-	m, 2H
16	1,40 – 1,20	-	m, 2H
17	1,40 – 1,20	-	m, 2H
18	1,40 – 1,20	-	m, 2H
19	1,40 – 1,20	-	m, 2H
20	0,87	-	t, 3H, $J = 7,0$ Hz, $J = 7,0$ Hz
21	-	-	-
22	7,47	7,53 – 7,48, m, 3H	d, 1H, $J_o = 8,1$ Hz
23	7,07	7,07, d, 2H, $J = 4$ Hz	d, 1H, $J_o = 7,9$ Hz
24	-	-	-
25	7,07	7,07, d, 2H, $J = 4$ Hz	d, 1H, $J_o = 7,9$ Hz
26	7,47	7,53 – 7,48, m, 3H	d, 1H, $J_o = 8,1$ Hz
27	2,31	2,32, s, 3H	s, 3H

¹Vieira et al. (2015a) – ^a200 MHz (CDCl₃, TMS). Composto **15b** como comparativo da literatura (Figura 17).

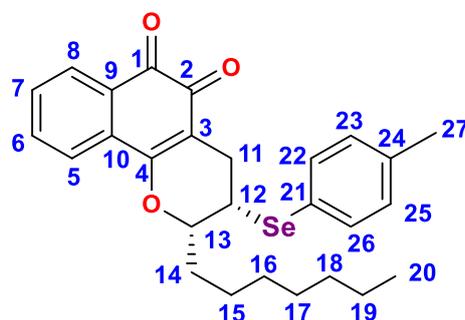


Espectro 26: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **10**.



Espectro 27: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **10** [\downarrow (CH_2), \uparrow (CH , CH_3)].

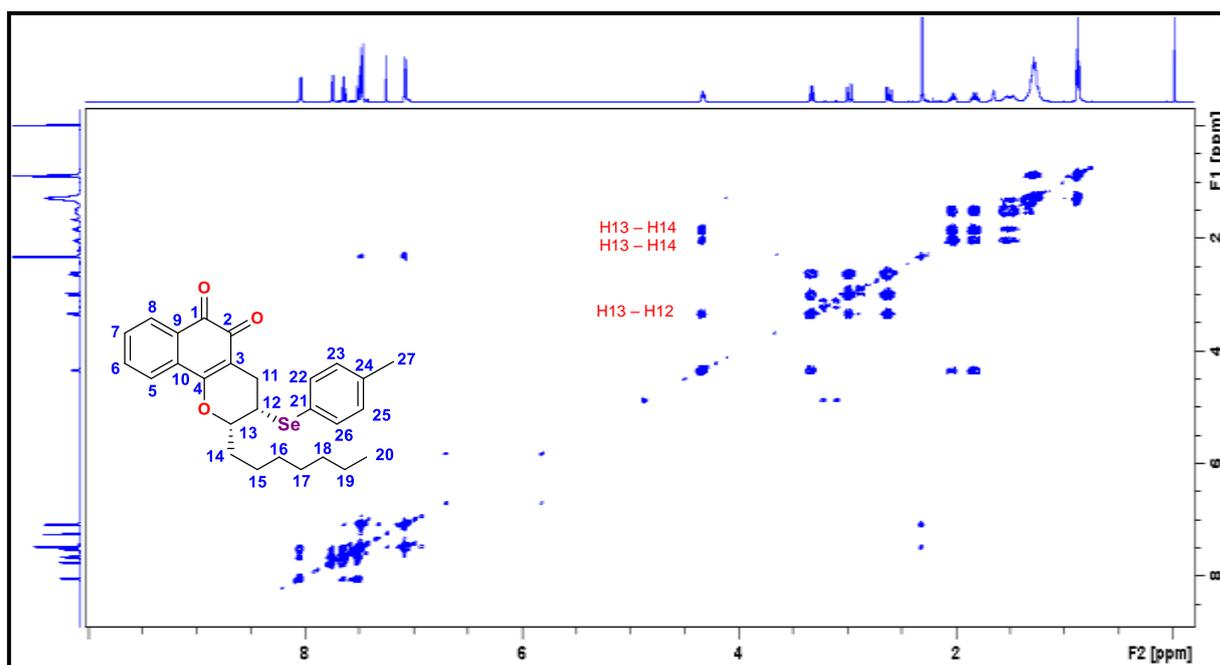
Tabela 11: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **10** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 125 MHz.



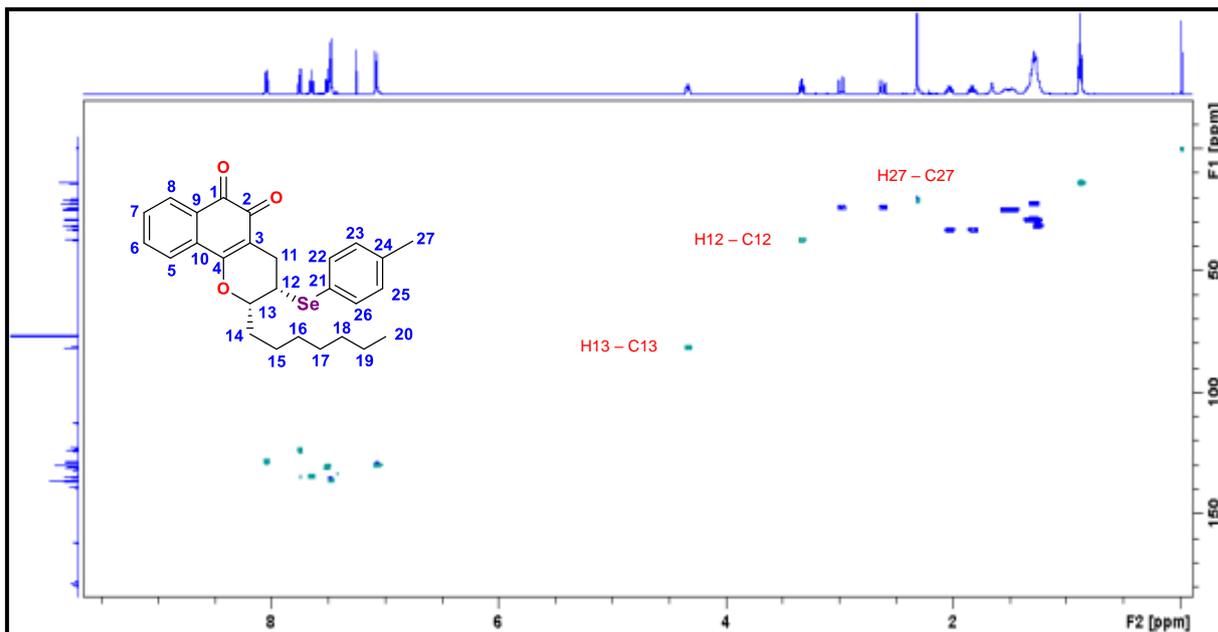
Posição	RMN de ^{13}C		DEPT-135
	Exp.	Literatura ^{1,b}	
1	179,3	179,4	C
2	178,0	177,9	C
3	112,5	112,5	C
4	161,7	161,4	C
5	124,0	124,1	CH
6	134,8	134,8	CH
7	130,8	130,8	CH
8	128,7	128,6	CH
9	129,9	130,0	C
10	131,9	132,1	C
11	24,2	25,2	CH ₂
12	37,4	45,5	CH
13	81,7	82,9	CH
14	33,3	-	CH ₂
15	25,0	-	CH ₂
16	29,2	-	CH ₂
17	29,1	-	CH ₂
18	31,7	-	CH ₂
19	22,6	-	CH ₂
20	14,0	-	CH ₃
21	122,6	-	C
22	136,2	135,5	CH

23	130,1	130,1	CH
24	138,9	138,6	C
25	130,1	130,1	CH
26	136,2	135,5	CH
27	21,1	21,1	CH ₃

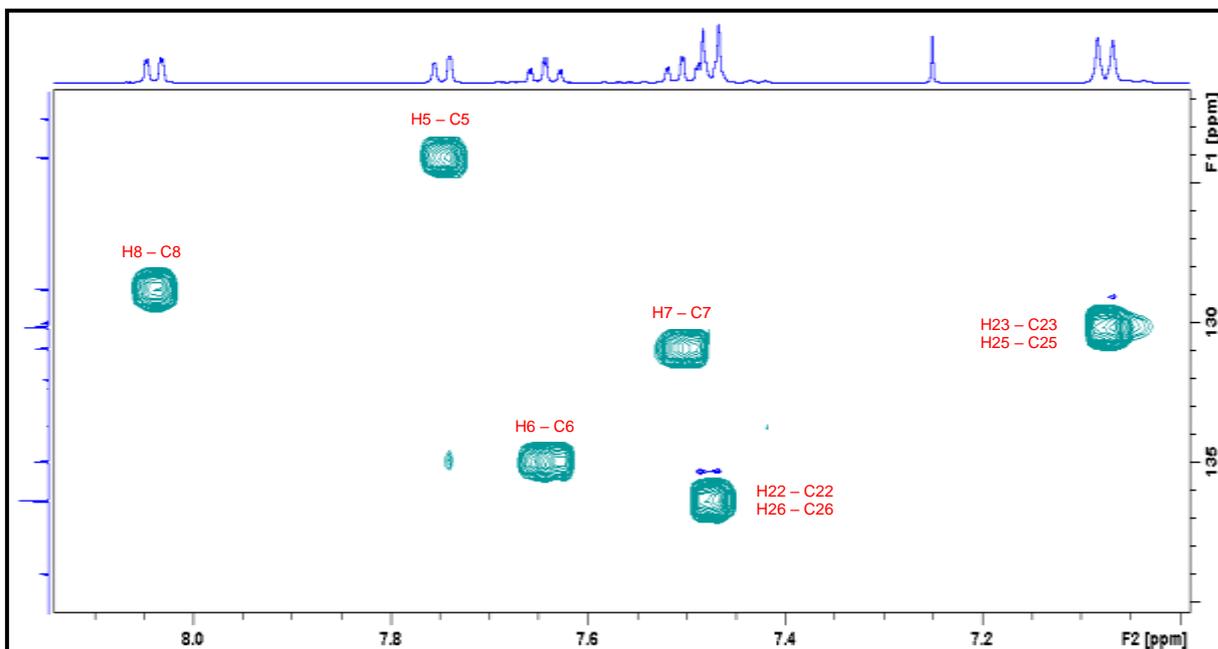
¹Vieira et al. (2015a) – ^b 50 MHz (CDCl₃, TMS). Composto **15b** como comparativo da literatura.



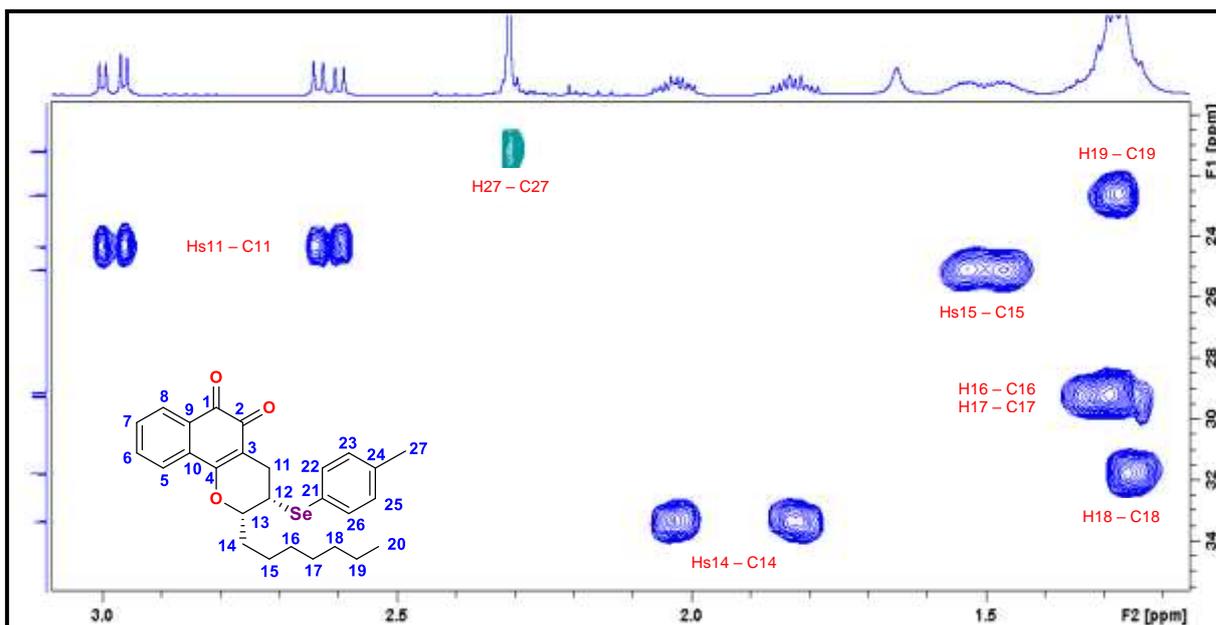
Espectro 28: Correlações ¹H-¹H obtidas por meio do experimento de gCOSY para o composto **10**.



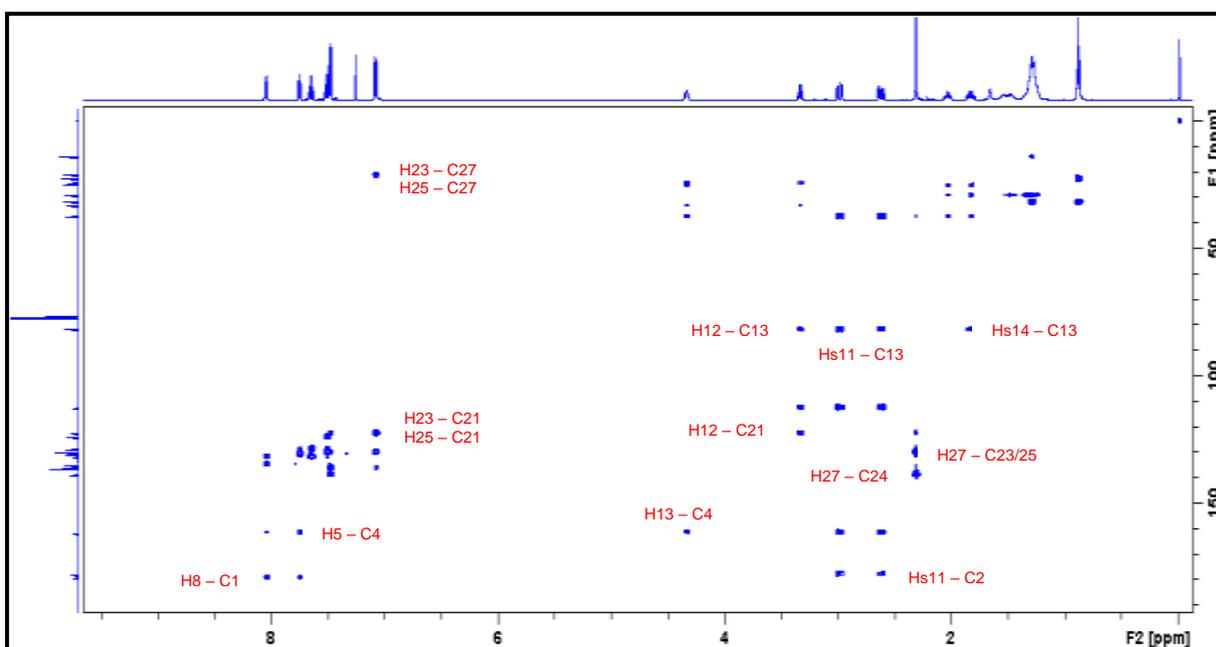
Espectro 29: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto **10**.



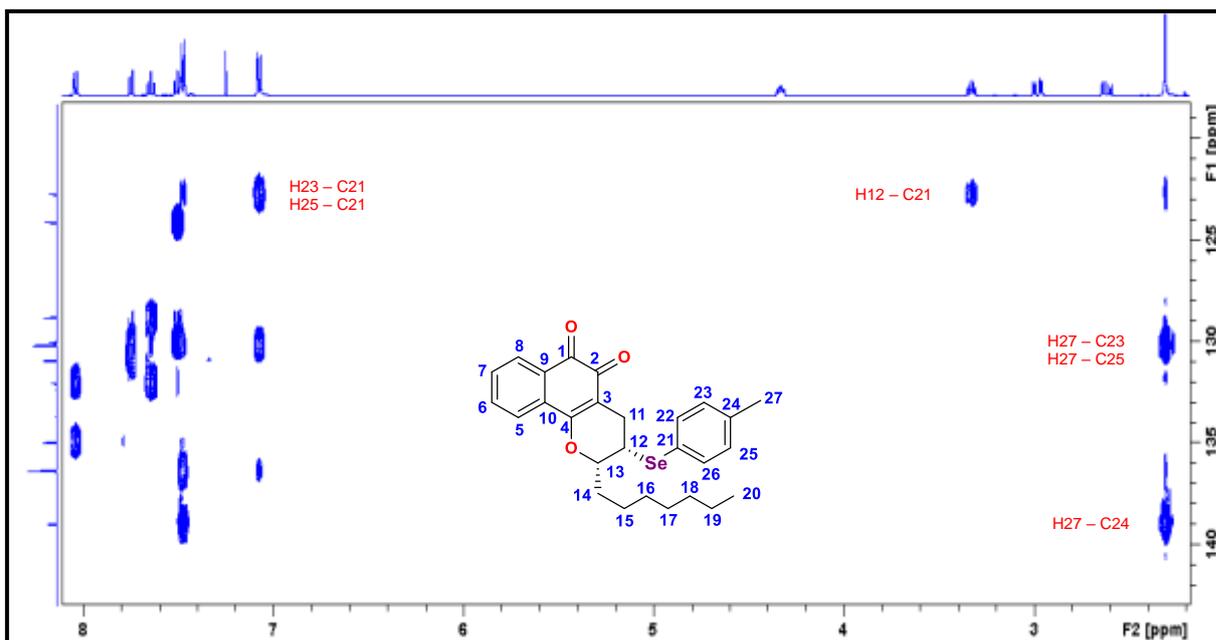
Espectro 30: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto **10** (ampliação 01).



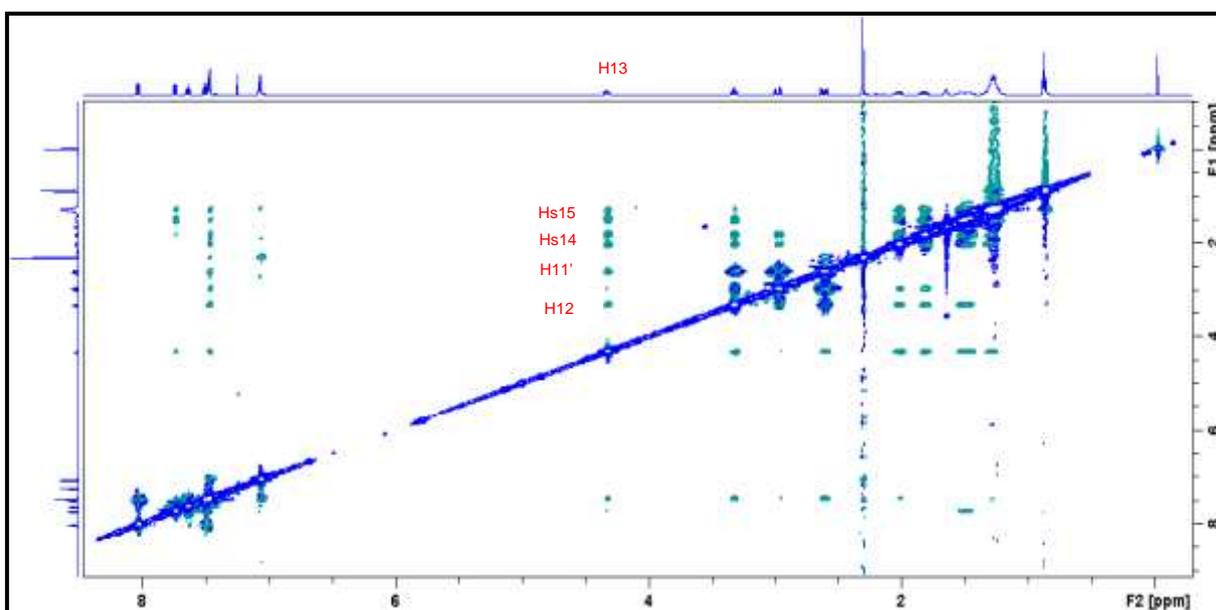
Espectro 31: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto **10** (ampliação 02).



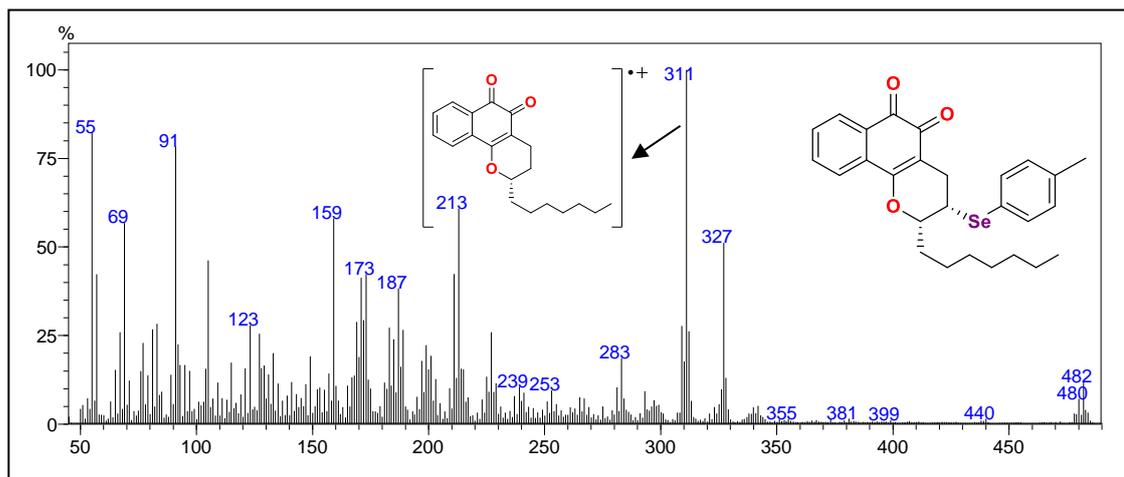
Espectro 32: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto **10**.



Espectro 33: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto **10** (ampliação 01).



Espectro 34: Espectro de gNOESY para o composto **10**.



Espectro 35: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto **10**.

3.4.4 Síntese do composto 2-heptil-3-(1-naftilseleno)-3,4,-diidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (11)

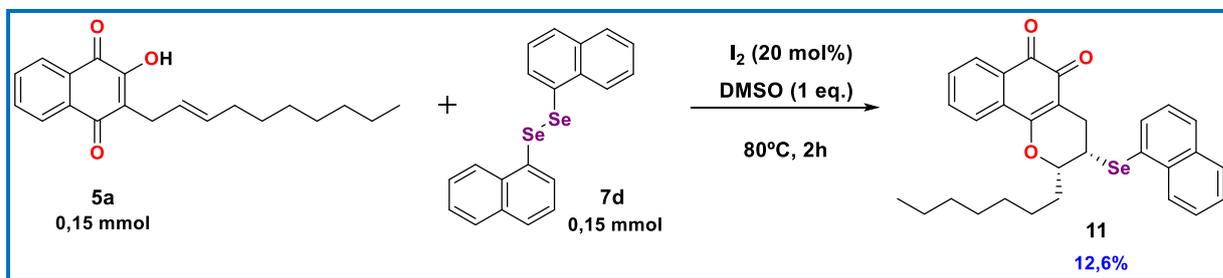
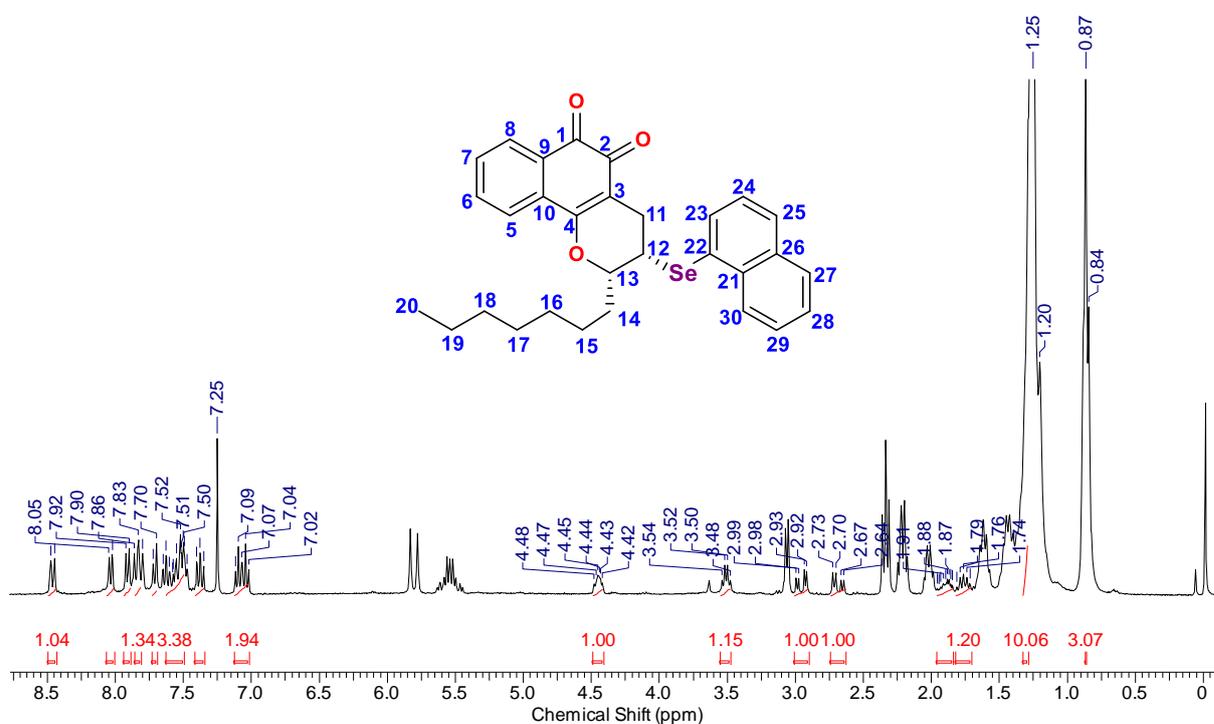
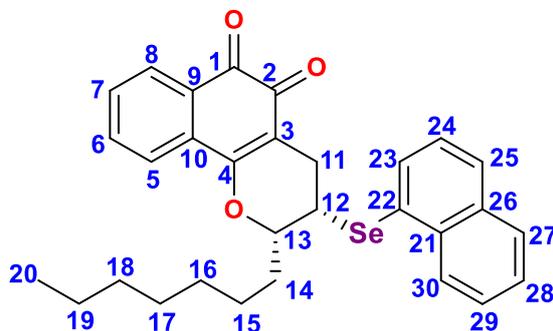


Figura 26: Obtenção do composto 11.



Espectro 36: Espectro de RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto 11.

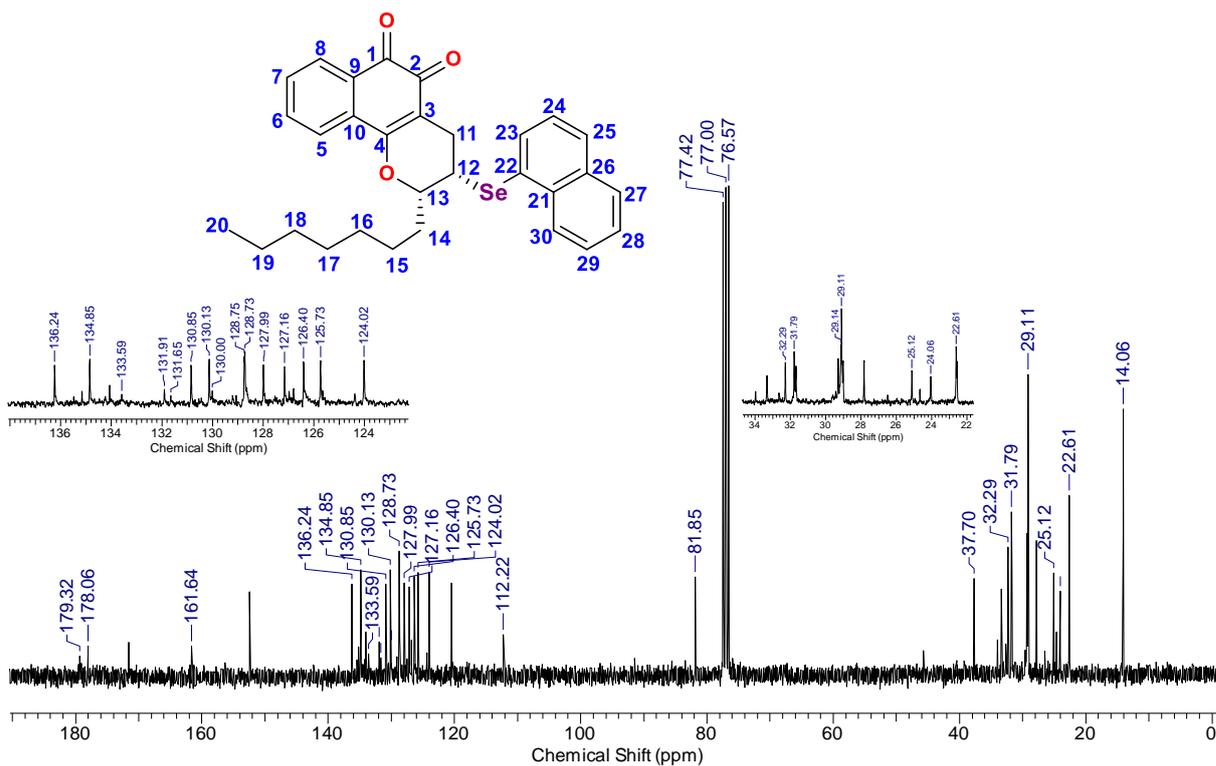
Tabela 12: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **11** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 300 MHz.



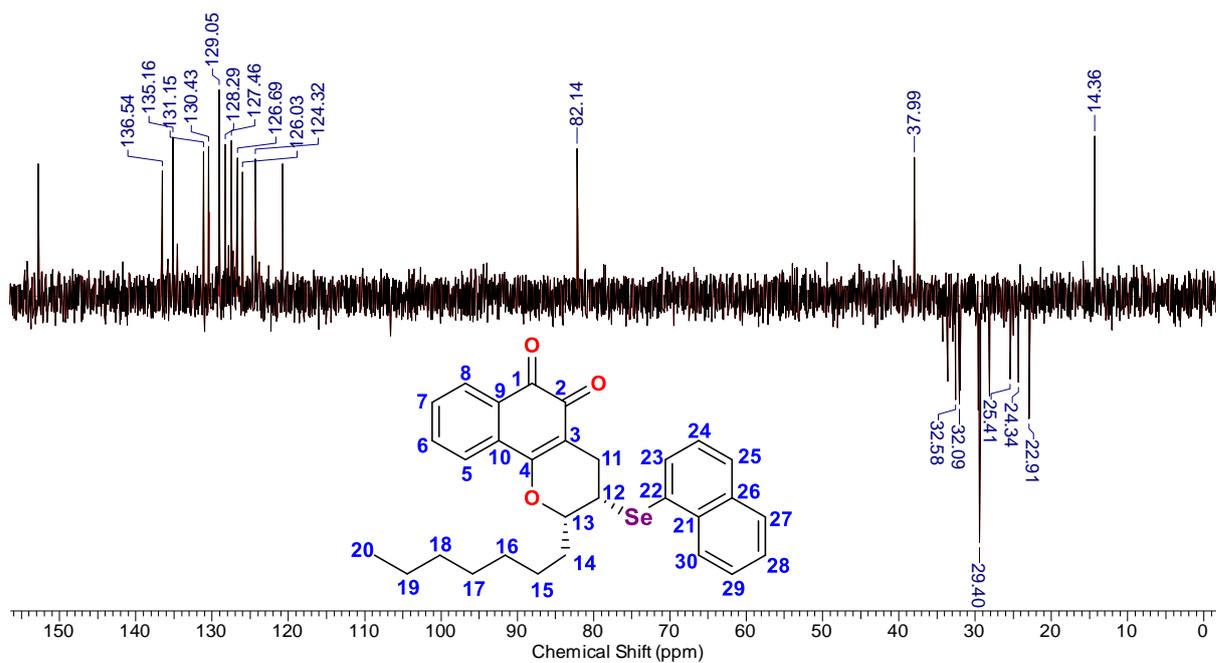
Posição	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	7,91		d, 1H, $J_o = 6,0$ Hz
6	7,83		t, 1H, $J_o = 9,0$ Hz, $J_o = 9,0$ Hz
7	7,09*		t, 1H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_o = 6,0$ Hz
8	8,03		d, 1H, $J_o = 9,0$ Hz
9	-	-	-
10	-	-	-
11	2,96		dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 18,0$ Hz e $J_{e,e} = 3,0$ Hz dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 18,0$ Hz e $J_{a,e} = 9,0$ Hz
11'	2,68		
12	3,51		q, 1H, $J = 12,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz e $J = 6,0$ Hz
13	4,45		m, 1H
14	1,96 – 1,70		m, 2H
15	1,50 – 1,10		m, 2H
16	1,50 - 1,10		m, 2H
17	1,50 - 1,10		m, 2H
18	1,50 – 1,10		m, 2H
19	1,50 – 1,10		m, 2H

20	0,87	t, 3H, $J = 9,0$ Hz, $J = 9,0$ Hz
21	-	-
22	-	-
23	8,47	d, 1H, $J_o = 9,0$ Hz
24	7,04*	t, 1H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_o = 6,0$ Hz
25	7,58 – 7,47	m, 1H
26	-	-
27	7,58 – 7,47	m, 1H
28	7,38	t, 1H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_o = 6,0$ Hz
29	7,62	t, 1H, $J_o = 9,0$ Hz, $J_o = 6,0$ Hz
30	7,71	d, 1H, $J_o = 6,0$ Hz

*Os sinais podem estar trocados.



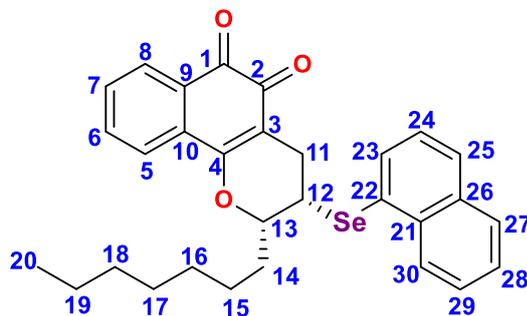
Espectro 37: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 11.



Espectro 38: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto 11

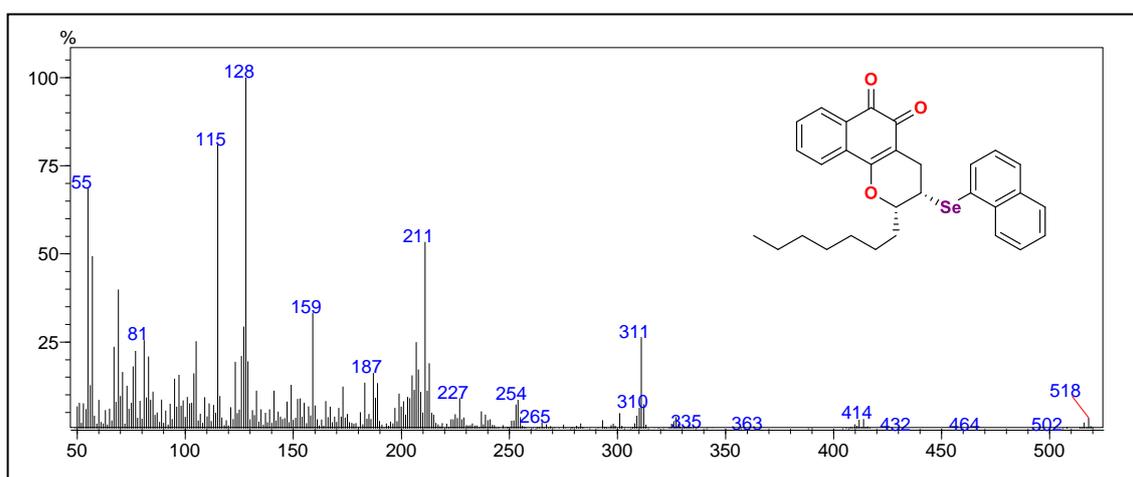
[↓ (CH₂), ↑ (CH, CH₃)].

Tabela 13: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **11** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz.



Posição	RMN de ^{13}C		DEPT-135
	Exp.		
1	179,3		C
2	178,0		C
3	112,2		C
4	161,6		C
5	124,0		CH
6	136,2		CH
7	130,8		CH
8	128,7		CH
9	130,0		C
10	131,6		C
11	24,0		CH ₂
12	37,7		CH
13	81,8		CH
14	32,2		CH ₂
15	25,1		CH ₂
16	29,1		CH ₂
17	29,1		CH ₂
18	31,7		CH ₂
19	22,6		CH ₂
20	14,0		CH ₃
21	133,5		C
22	130,0		C
23	134,8		CH

24	126,4	CH
25	127,9	CH
26	131,9	C
27	128,7	CH
28	127,1	CH
29	125,7	CH
30	130,1	CH



Espectro 39: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto **11**.

3.4.5 Tentativa de síntese do composto 3-(benzilseleno)-2-heptil-3,4-diidro-2H-benzo(*h*)cromeno-5,6-diona (**12**)

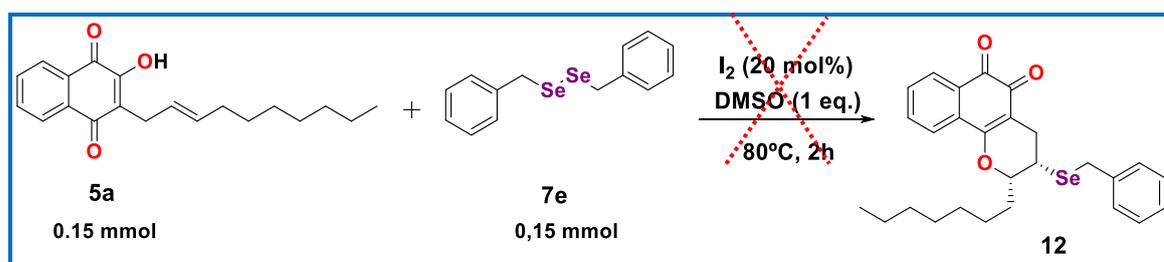


Figura 27: Tentativa de obtenção do composto **12**.

3.4.6 Tentativa de síntese do composto 3-(butilseleno)-2-heptil-3,4-diidro-2H-benzo(*h*)cromeno-5,6-diona (13)

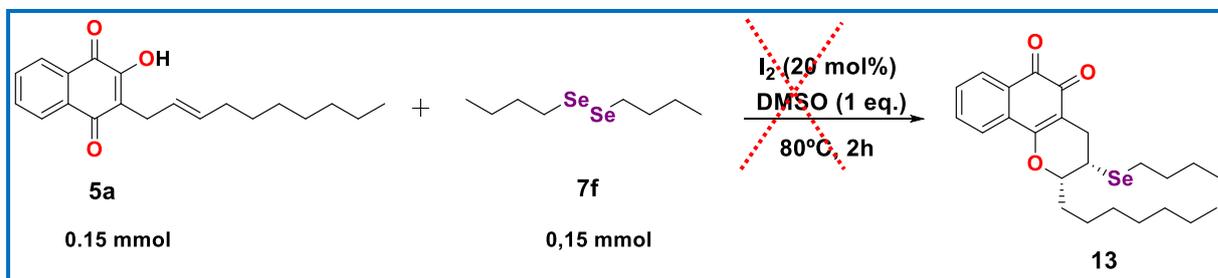


Figura 28: Tentativa de obtenção do composto **13**.

3.4.7 Síntese dos compostos 2-heptil-3-[(4-metoxifenil)seleno]-3,4-diidro-2H-benzo[*h*]cromeno-5,6-diona (**14a**) e 2-heptil-3-[(4-metoxifenil)seleno]-3,4-diidro-2H-benzo[*g*]cromeno-5,10-diona (**14b**)

Conforme a proposta do mecanismo de reação para a formação dos compostos ciclizados selenofuncionalizados (Figura 21), na reação utilizando o composto **7g** foi possível identificar a formação tanto do isômero β -ciclizado (**14a**) quanto o isômero α -ciclizado (**14b**), com rendimentos de 4,6% e 10,7%, respectivamente (Figura 29).

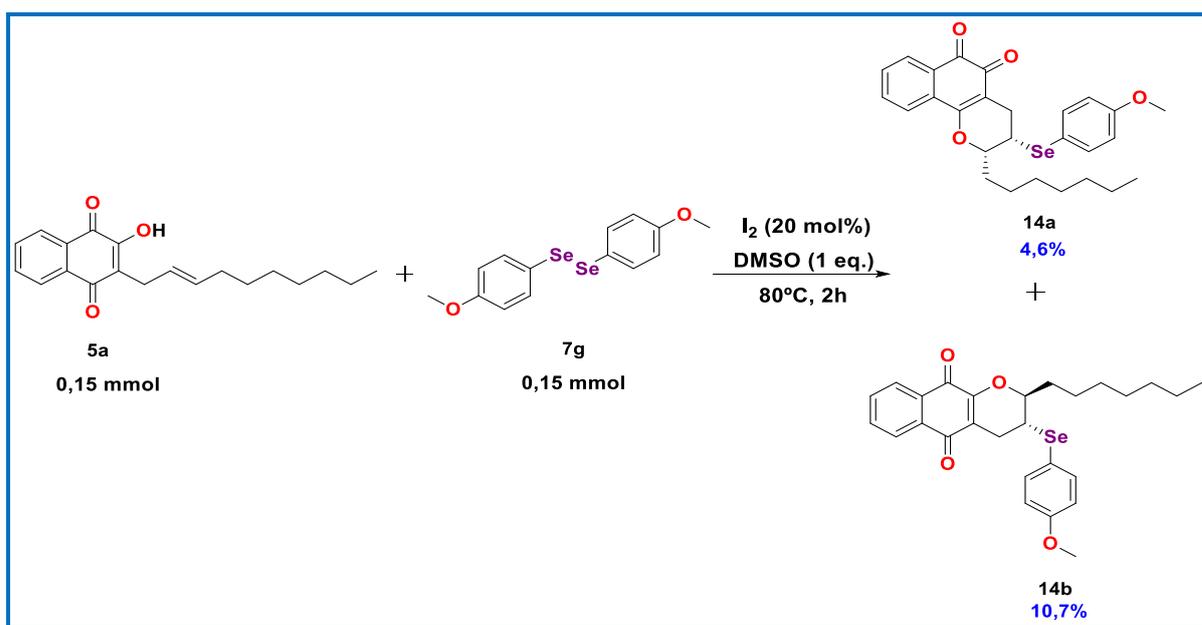
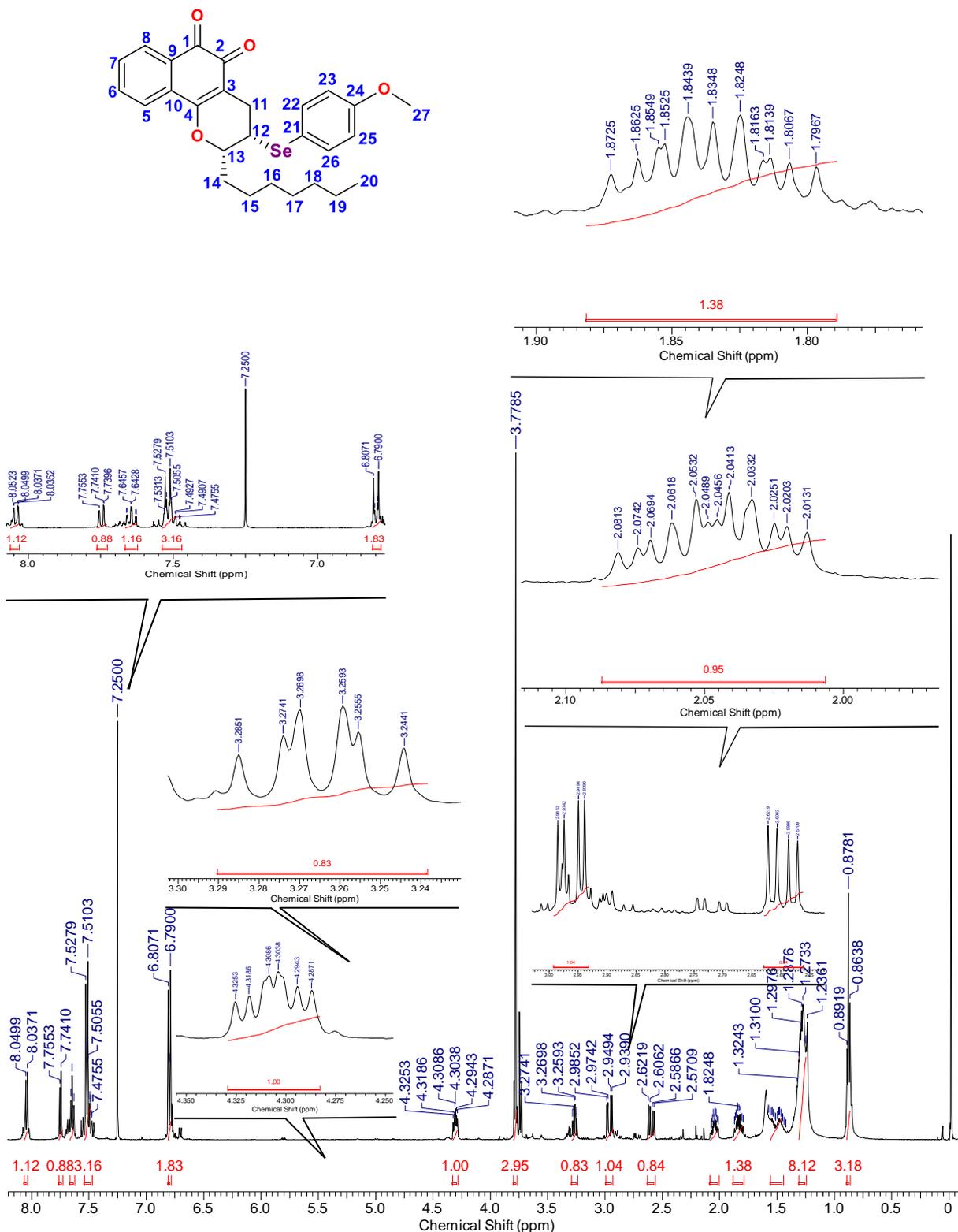


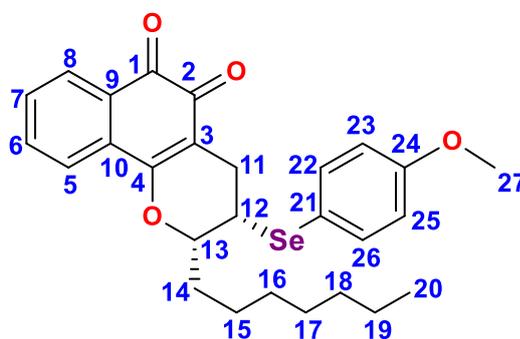
Figura 29: Obtenção dos compostos **14a** e **14b**.

3.4.7.1 Composto 2-heptil-3-[(4-metoxifenil)seleno]-3,4,-diidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (14a)



Espectro 40: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 14a.

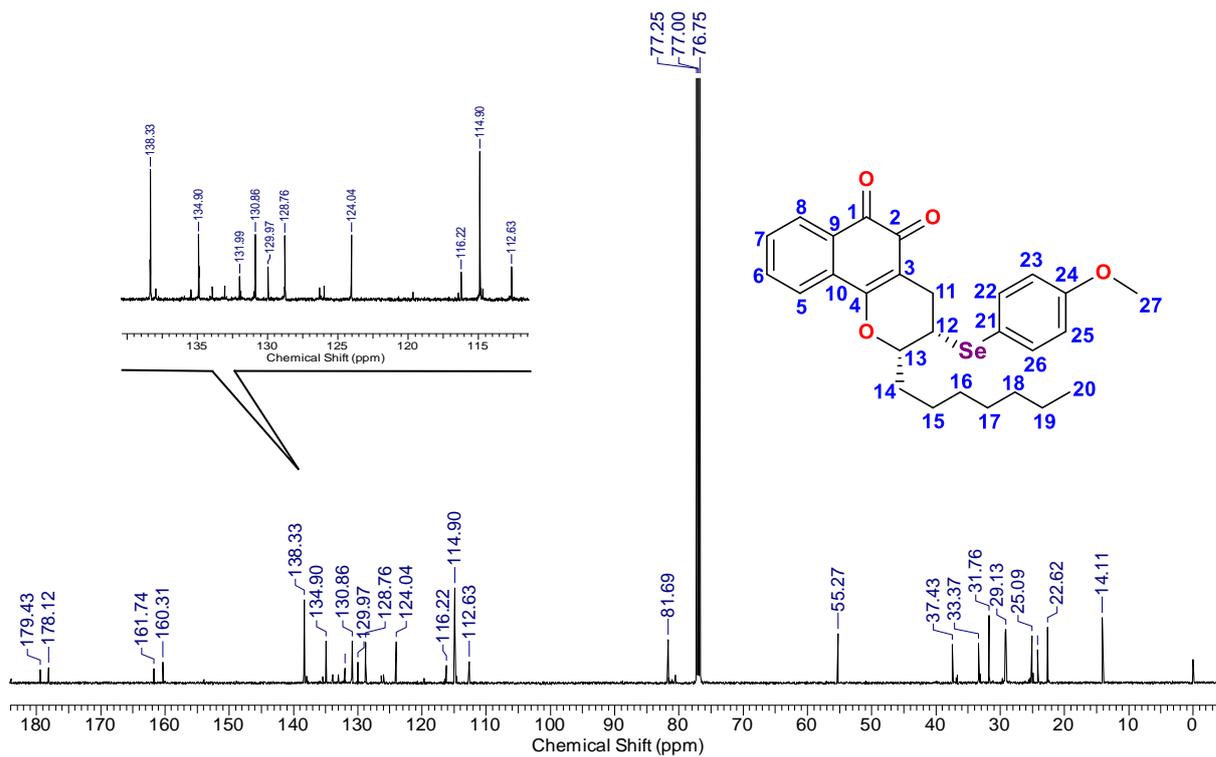
Tabela 14: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **14a** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 500 MHz.



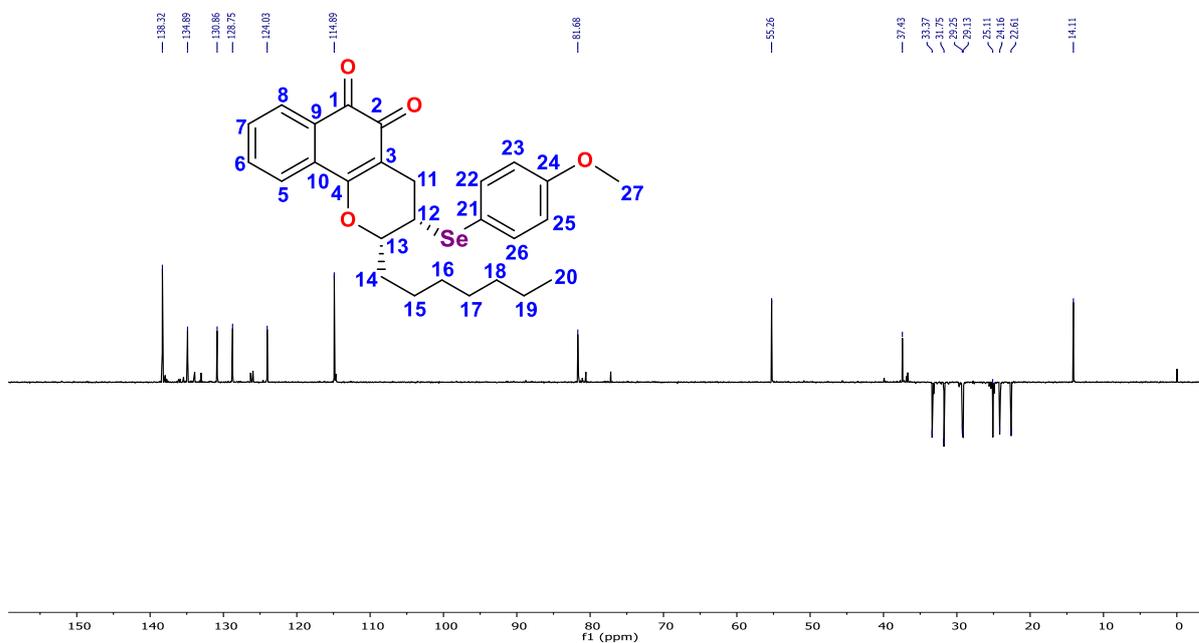
Posição	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Literatura ^{1,a}	
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	7,73	7,77, d, 1H, $J = 8$ Hz	dd, 1H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_m = 0,7$ Hz
6	7,63	7,64, t, 1H, $J = 4$ Hz	ddd, 1H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_o = 5,5$ Hz, $J_m = 1,3$ Hz
7	7,53 – 7,48	7,54 – 7,49, m, 3H	m, 1H
8	8,04	8,04, d, 1H, $J = 8$ Hz	dd, 1H, $J_o = 7,5$ Hz, $J_m = 1,1$ Hz
9	-	-	-
10	-	-	-
11	2,96	3,04, dd, 1H, $J = 18$ Hz e $J = 8$ Hz	dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 17,7$ Hz, $J_{e,e} = 5,5$ Hz
11'	2,60	2,69, dd, 1H, $J = 18$ Hz e $J = 8$ Hz	dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 17,7$ Hz, $J_{a,e} = 7,8$ Hz
12	3,25	3,30 – 3,26, m, 1H	ddd, 1H, $J_{e,a} = 7,8$ Hz, $J_{e,a} = 7$ Hz, $J_{e,e} = 5,5$ Hz
13	4,30	-	ddd, 1H, $J_{\text{vic}} = 9$ Hz, $J_{a,e} = 7$ Hz, $J_{\text{vic}} = 3,8$ Hz

14	2,05	-	dddd, 1H, $J_{\text{gem}} = 17,3$ Hz, $J_{\text{vic}} = 7,1$ Hz, $J_{\text{vic}} =$ 7,1 Hz, $J_{\text{vic}} = 3,8$ Hz
14'	1,83	-	ddt, 1H, $J_{\text{gem}} = 18,7$ Hz, $J_{\text{vic}} = 9$ Hz, $J_{\text{vic}} = 5$ Hz
15	1,56 – 1,43	-	m, 2H
16	1,35 – 1,10	-	m, 2H
17	1,35 – 1,10	-	m, 2H
18	1,35 – 1,10	-	m, 2H
19	1,35 – 1,10	-	m, 2H
20	0,88	-	t, 3H, $J = 7$ Hz, $J = 7$ Hz
21	-	-	-
22	7,52	7,54 – 7,49, m, 3H	d, 1H, $J_o = 8,8$ Hz
23	6,80	6,80, d, 1H, $J = 8$ Hz	d, 1H, $J_o = 8,6$ Hz
24	-	-	-
25	6,80	6,80, d, 1H, $J = 8$ Hz	d, 1H, $J_o = 8,6$ Hz
26	7,52	7,54 – 7,49, m, 3H	d, 1H, $J_o = 8,8$ Hz
27	3,78	3,78 (s, 3H)	s, 3H

¹Vieira et al. (2015a) – ^a 200 MHz (CDCl₃, TMS). Composto **15c** como comparativo da literatura.

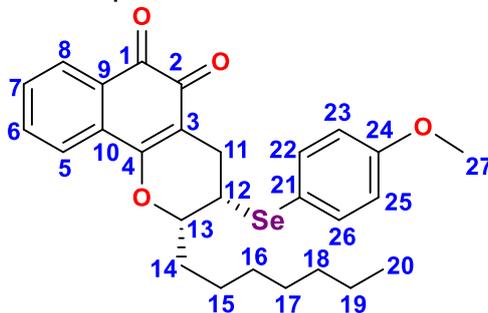


Espectro 41: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **14a**.



Espectro 42: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **14a** [\downarrow (CH_2), \uparrow (CH , CH_3)].

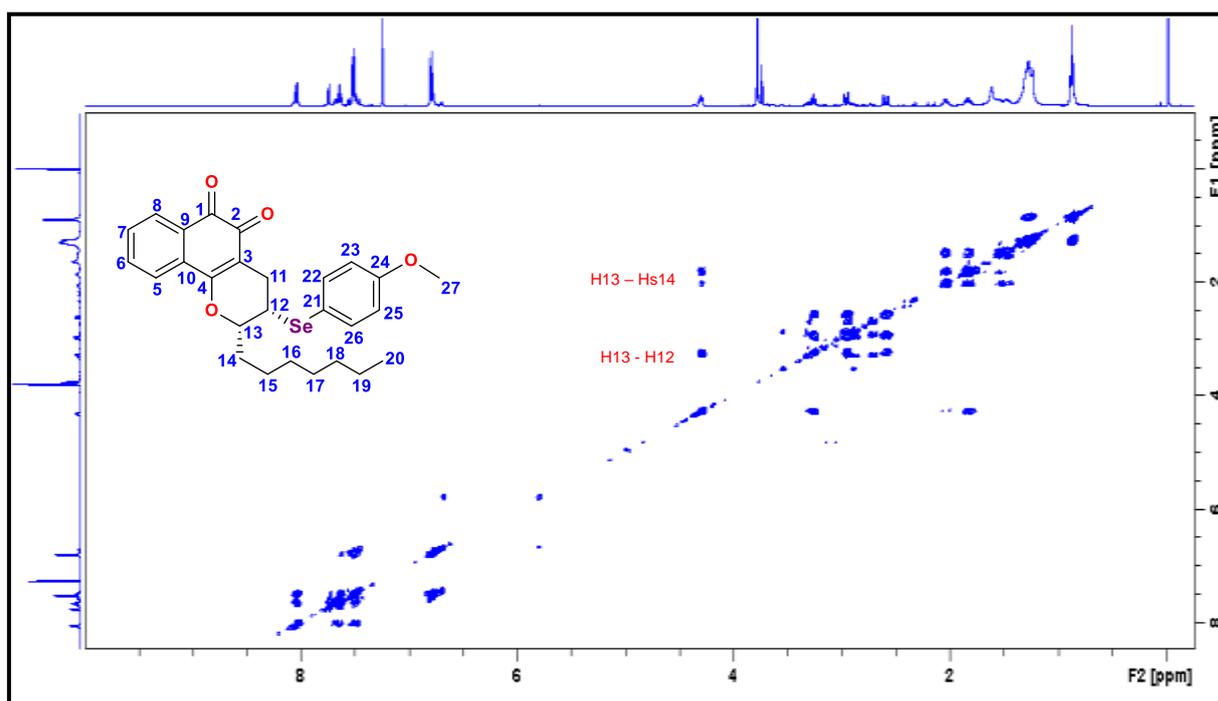
Tabela 15: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **14a** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 125 MHz.



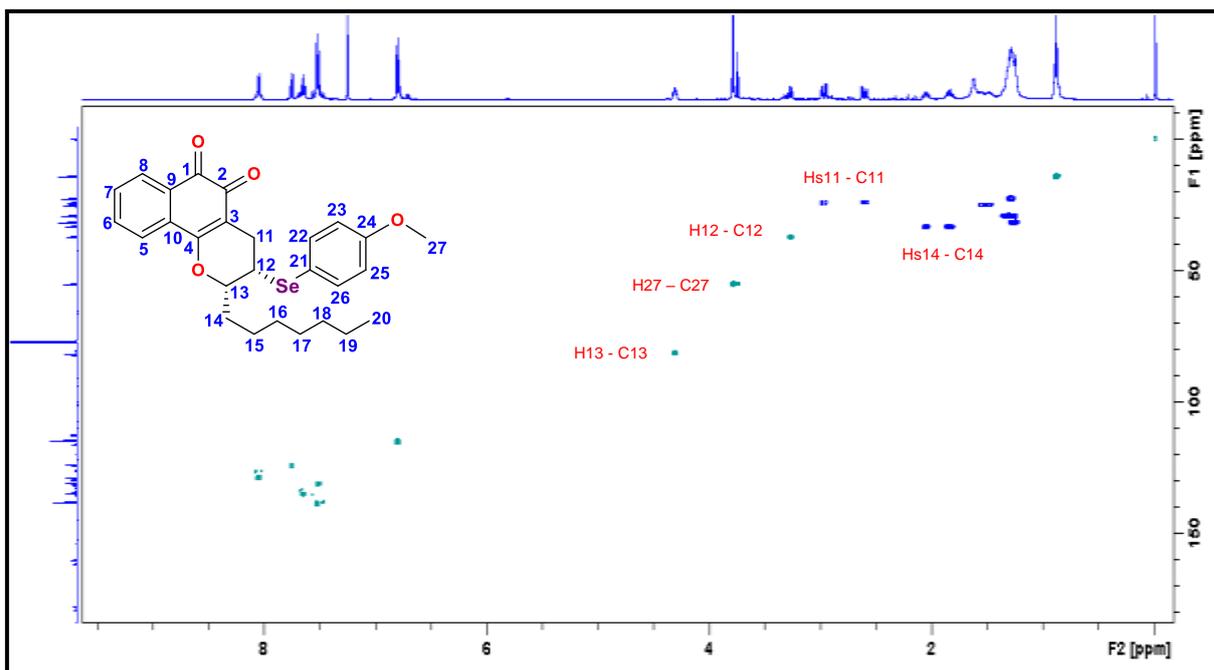
Posição	RMN de ^{13}C		DEPT-135
	Exp.	Literatura ^{1,b}	
1	179,4	179,4	C
2	178,1	177,9	C
3	112,6	112,4	C
4	161,7	161,4	C
5	124,0	124,1	CH
6	134,9	134,7	CH
7	130,8	130,8	CH
8	128,7	128,6	CH
9	129,9	130,0	C
10	131,9	132,0	C
11	24,1	25,0	CH ₂
12	37,4	45,6	CH
13	81,6	82,8	CH
14	33,3	-	CH ₂
15	25,0	-	CH ₂
16	29,2	-	CH ₂
17	29,1	-	CH ₂
18	31,7	-	CH ₂
19	22,6	-	CH ₂
20	14,1	-	CH ₃
21	116,2	118,1	C
22	138,3	137,6	CH
23	114,9	114,9	CH

24	160,3	160,0	C
25	114,9	114,9	CH
26	138,3	137,6	CH
27	55,2	55,2	CH ₃

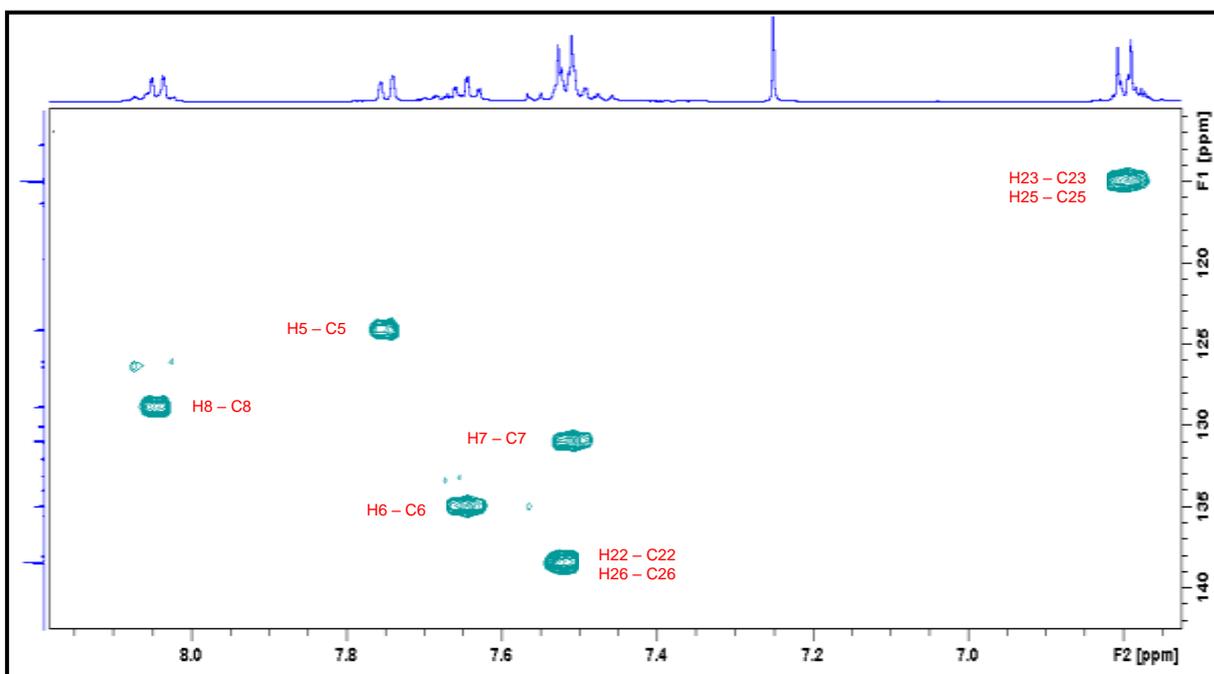
¹Vieira et al. (2015a) – ^b 50 MHz (CDCl₃, TMS). Composto **15c** como comparativo da literatura.



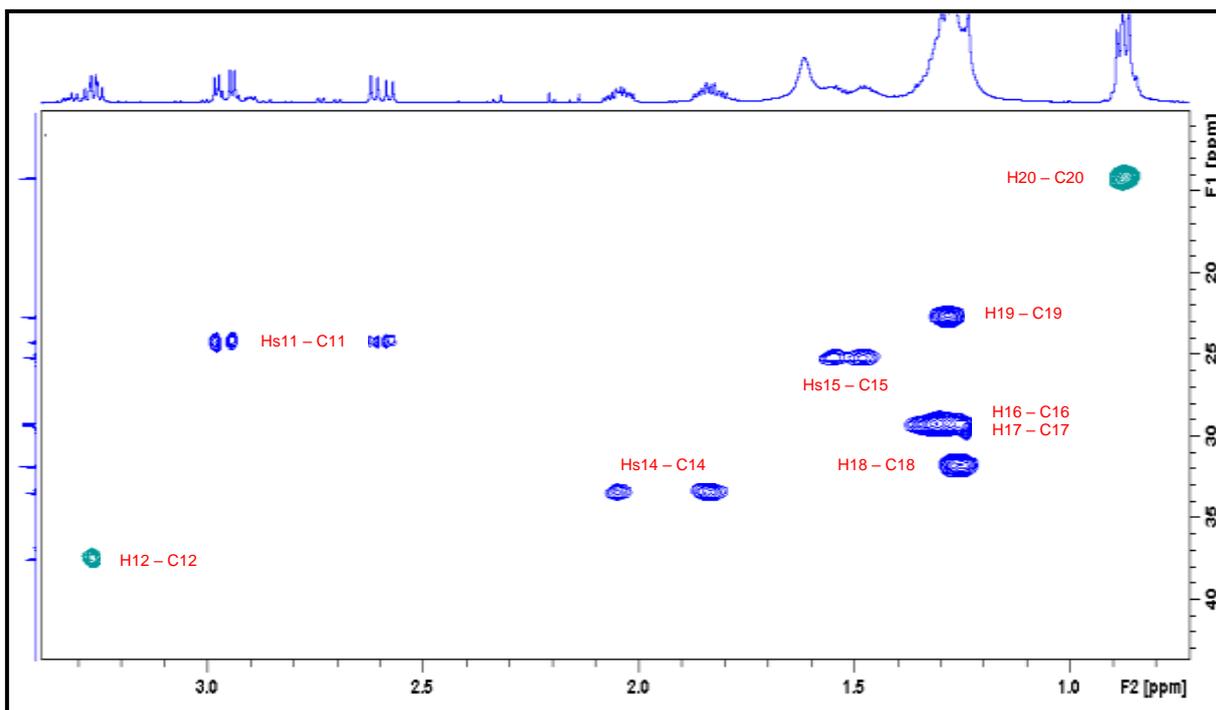
Espectro 43: Correlações ¹H-¹H obtidas por meio do experimento de gCOSY para o composto **14a**.



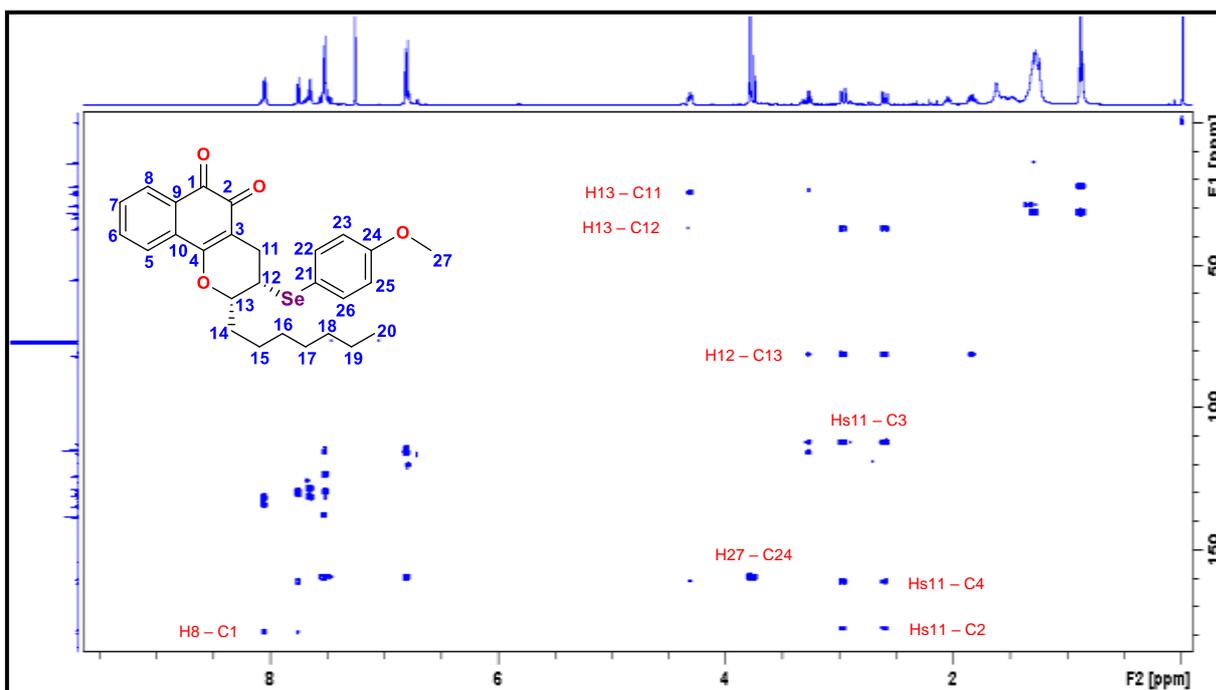
Espectro 44: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto **14a**.



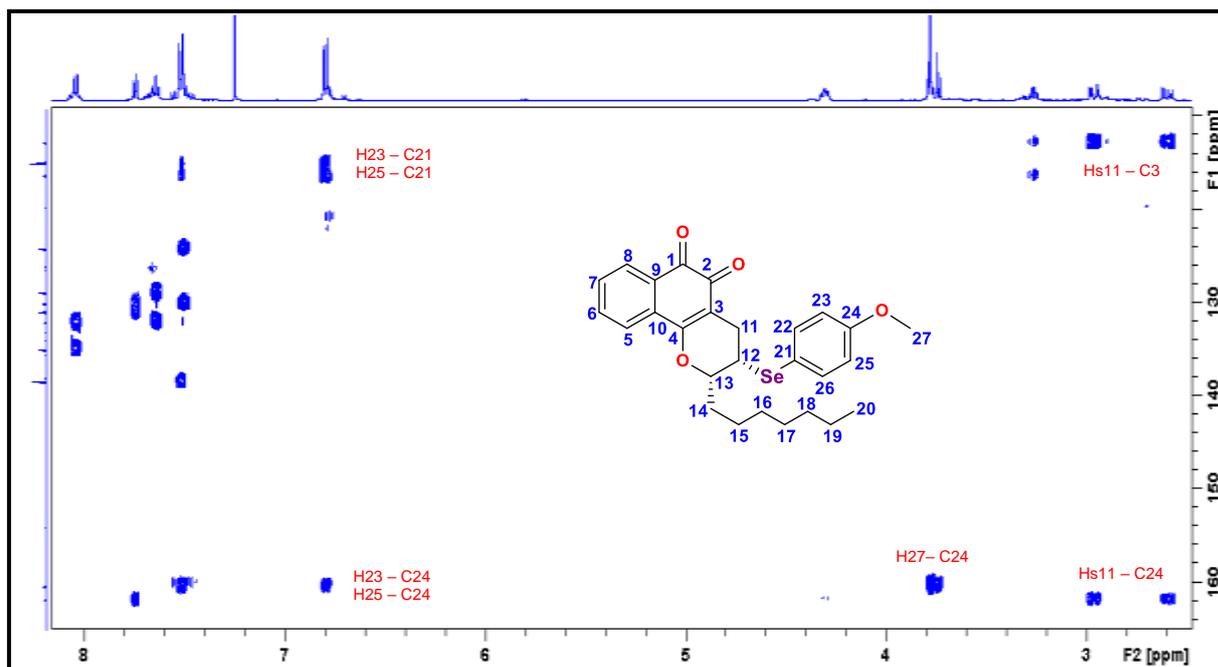
Espectro 45: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto **14a** (ampliação 01).



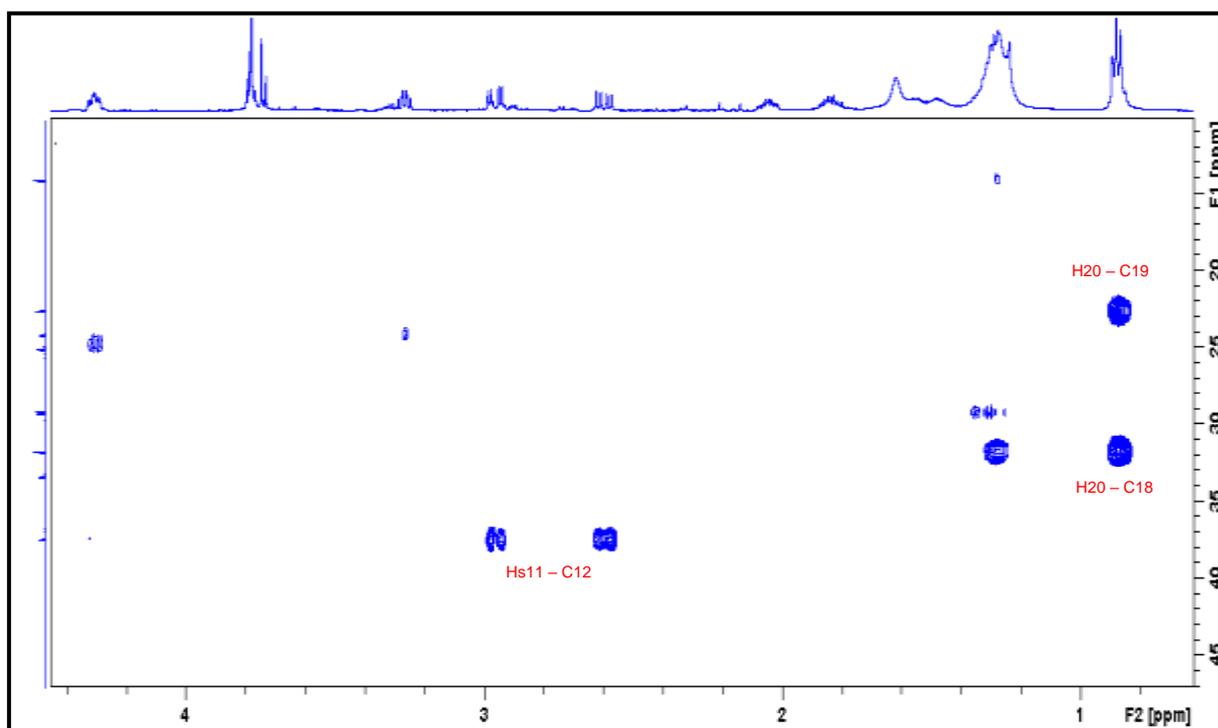
Espectro 46: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto **14a** (ampliação 02).



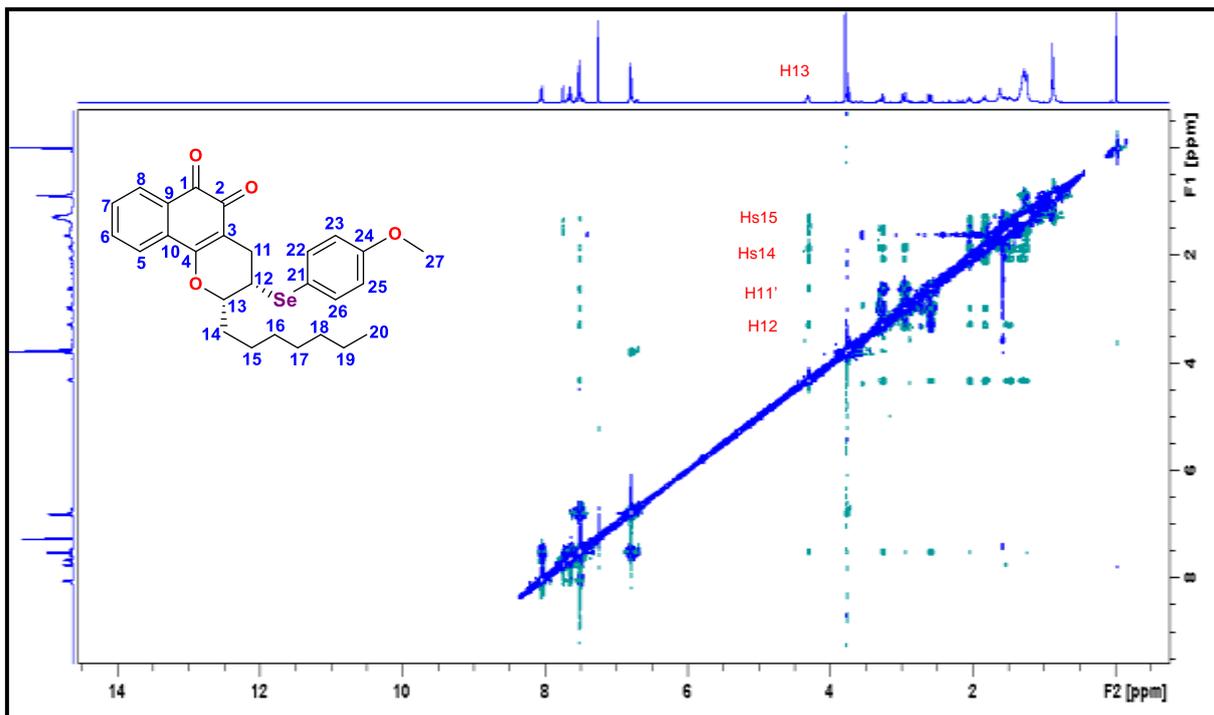
Espectro 47: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto **14a**.



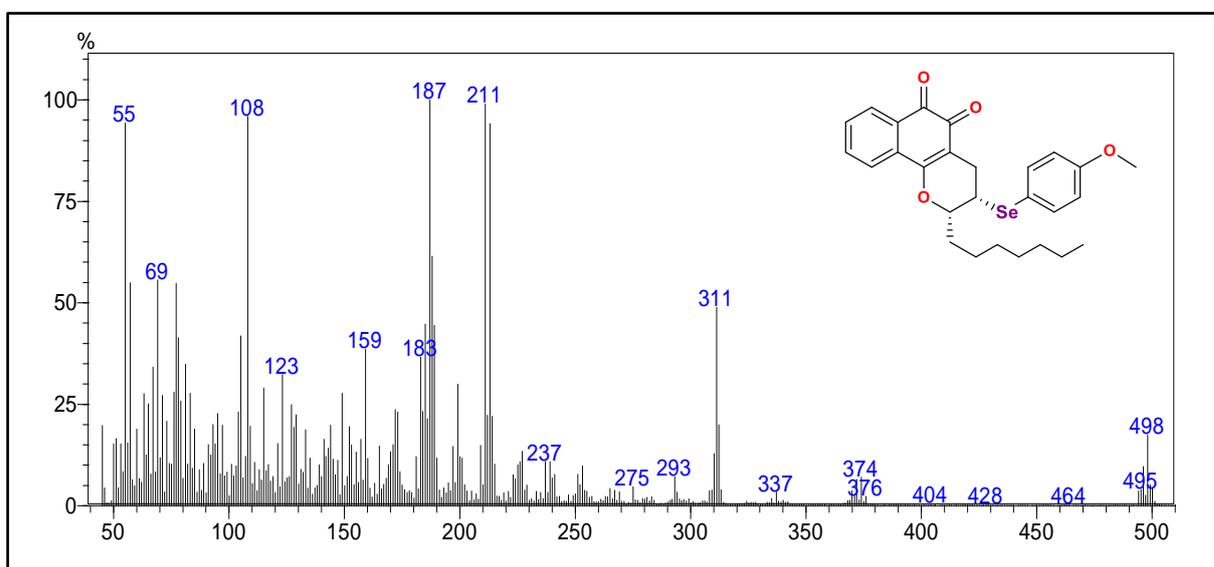
Espectro 48: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto **14a** (ampliação 01).



Espectro 49: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto **14a** (ampliação 02).



Espectro 50: Espectro de gNOESY para o composto **14a**.



Espectro 51: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto **14a**.

3.4.7.2 Composto 2-heptil-3-[(4-metoxifenil)seleno]-3,4,-diidro-2H-benzo[g]cromeno-5,10-diona (14b)

No espectro de RMN de ^1H do **14b** (**Espectro 52**) foram observados que os sinais referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos apresentaram multiplicidades diferentes em relação ao **14a** (**Espectro 40**), compatíveis com uma possível molécula simétrica para **14b**. No espectro de RMN de ^{13}C foi observado que os deslocamentos químicos dos respectivos carbonos carbonílicos também apresentaram deslocamentos químicos diferentes para o **14b** (183,8 ppm e 179,2 ppm) (**Espectro 53**) em relação ao **14a** (178,1ppm e 179,4ppm) (**Espectro 41**). As informações adquiridas por meios dos experimentos espectroscópicos comparadas com os dados relatados na literatura para derivados naftoquinônicos (DAWSON et al., 1989; RIBEIRO; PINTO; PINTO, 1990; TAPIA et al., 2004) e análise do experimento de *g*HMBC (**Espectro 58**) sugeriram que o composto **14b** refere-se ao análogo da α -lapachona.

No experimento de *g*HMBC (**Espectro 58**) foram observadas as correlações dos hidrogênios diasterotópicos **H-11** e **H-11'** com o **C-2** (3J), **C-3** (2J), **C-4** (3J), **C-12** (2J) e **C-13** (3J), as correlações que determinam as posições das carbonilas, **H8-C1** (3J) e **H5-C4** (3J), compatíveis com a estrutura *p*-quinonoídica (**Figura 30**).

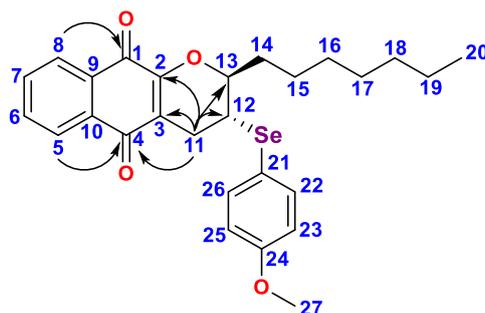
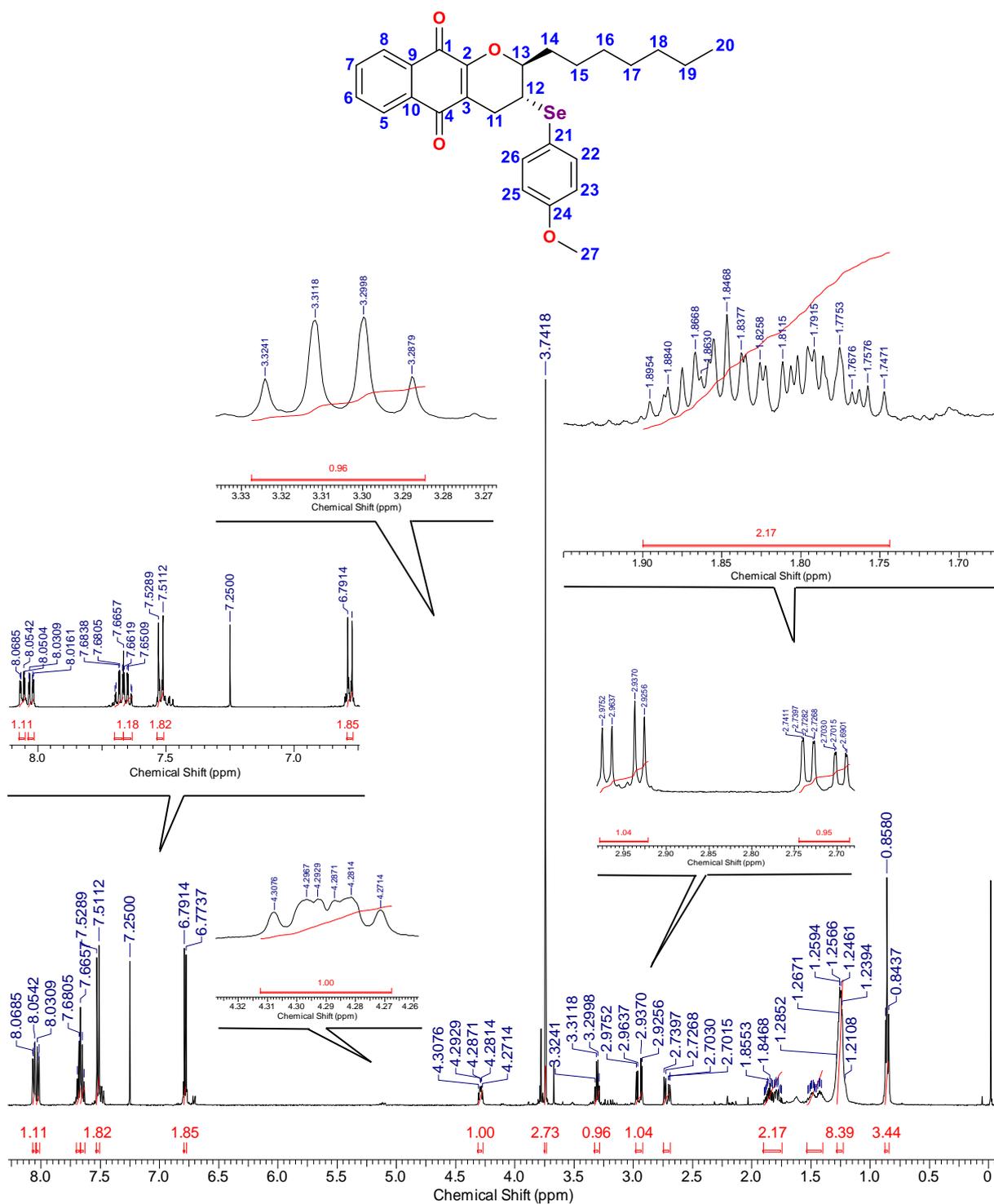


Figura 30: Principais correlações observadas no experimento *g*HMBC para o composto **14b**.

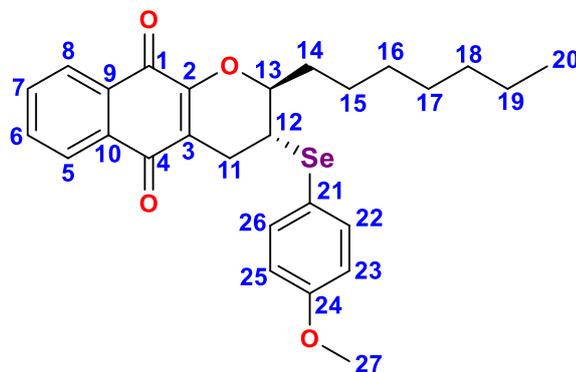
Quanto a estereoquímica do composto **14b**, foram analisadas as constantes de acoplamento entre os hidrogênios para determinar as estereoquímicas relativas dos **C-12** e **C-13**. O q em 3,30 ppm (**Espectro 52**) relativo ao **H-12** e as respectivas constantes de acoplamento sugeriram a estereoquímica relativa do **C-12**, onde há um acoplamento equatorial-equatorial com **H-13** ($J_{e,e} = 5,2$ Hz), um acoplamento

equatorial-axial com **H-11'** ($J_{e,a} = 6$ Hz) e um acoplamento diequatorial com o **H-11** ($J_{e,e} = 6$ Hz). Da mesma forma, no ddd em 4,28 ppm (**Espectro 52**), a estereoquímica relativa do **C-13** foi estabelecida por meio das constantes de acoplamento observadas para o **H-13**, onde há um acoplamento equatorial-equatorial com **H-12** ($J_{e,e} = 5,2$ Hz), um acoplamento vicinal com **H-14** ($J_{vic} = 7,6$ Hz) e um acoplamento vicinal com **H-14'** ($J_{vic} = 5,2$ Hz), confirmando a disposição dos referidos hidrogênios em lados opostos na molécula, na configuração *trans*.



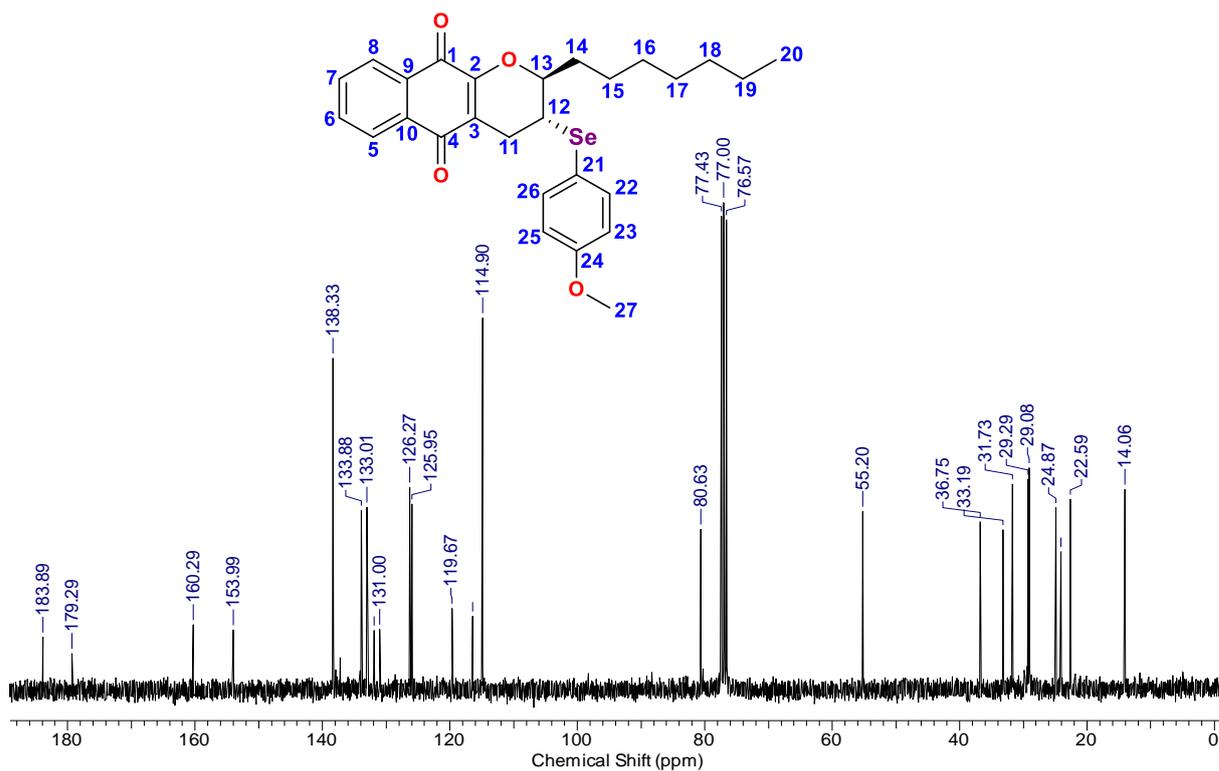
Espectro 52: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **14b**.

Tabela 16: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **14b** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 500 MHz.

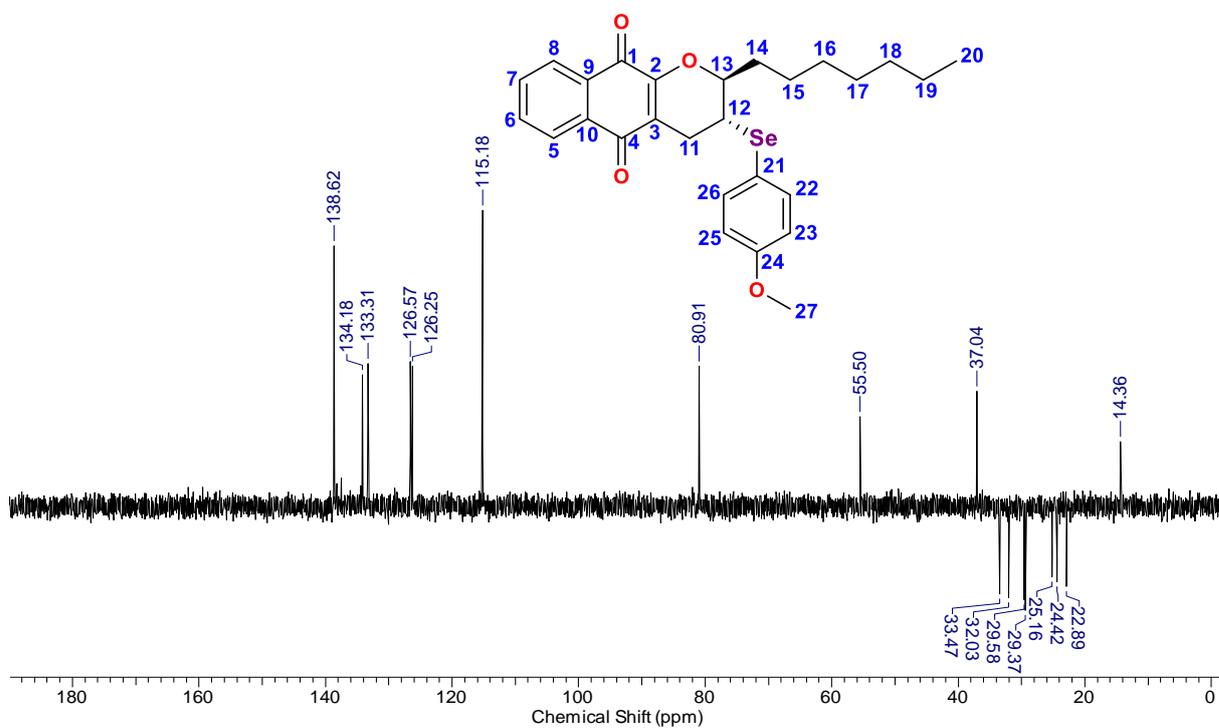


Posição	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	8,02		dd, 1H, $J_o = 7,1$ Hz, $J_m = 1,9$ Hz
6	7,65		ddd, 1H, $J_o = 7,3$ Hz, $J_o = 7,3$ Hz, $J_m = 1,7$ Hz
7	7,68		ddd, 1H, $J_o = 7,3$ Hz, $J_o = 7,3$ Hz, $J_m = 1,8$ Hz
8	8,06		dd, 1H, $J_o = 7,1$ Hz, $J_m = 1,9$ Hz
9	-	-	-
10	-	-	-
11	2,95		dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 19,0$ Hz, $J_{e,e} = 6,0$ Hz
11'	2,71		dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 19,0$ Hz, $J_{a,e} = 6,0$ Hz
12	3,30		q, 1H, $J_{a,e} = 6,0$ Hz, $J_{e,e} = 6,0$ Hz, $J_{e,e} = 5,2$ Hz
13	4,28		ddd, 1H, $J_{\text{vic}} = 7,6$ Hz, $J_{e,e} = 5,2$ Hz, $J_{\text{vic}} = 5,2$ Hz

14	1,93 – 1,72	m, 2H
15	1,55 – 1,43	m, 2H
16	1,35 – 1,10	m, 2H
17	1,35 – 1,10	m, 2H
18	1,35 – 1,10	m, 2H
19	1,35 – 1,10	m, 2H
20	0,86	t, 3H, $J = 7,0$ Hz , $J = 7,0$ Hz
21	-	-
22	7,51	d, 1H, $J_o = 8,8$ Hz
23	6,78	d, 1H, $J_o = 8,8$ Hz
24	-	-
25	6,78	d, 1H, $J_o = 8,8$ Hz
26	7,51	d, 1H, $J_o = 8,8$ Hz
27	3,74	s, 3H

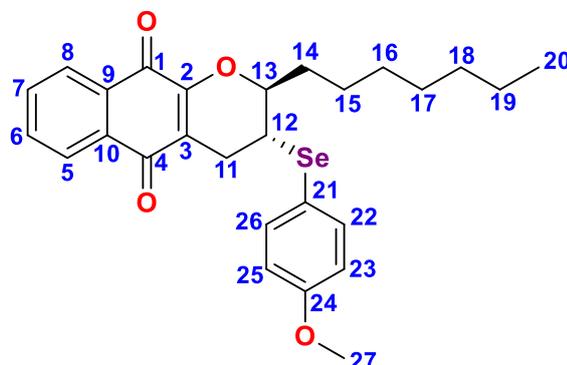


Espectro 53: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **14b**.



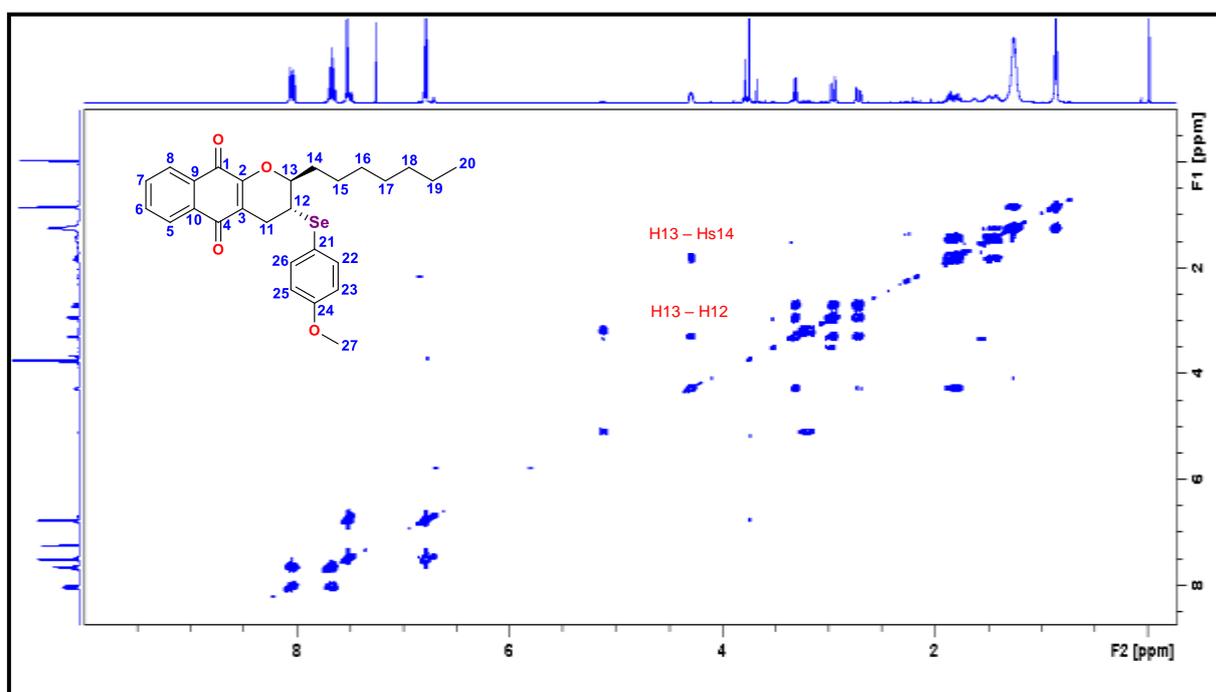
Espectro 54: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **14b** [↓ (CH_2), ↑ (CH , CH_3)].

Tabela 17: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **14b** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 125 MHz.

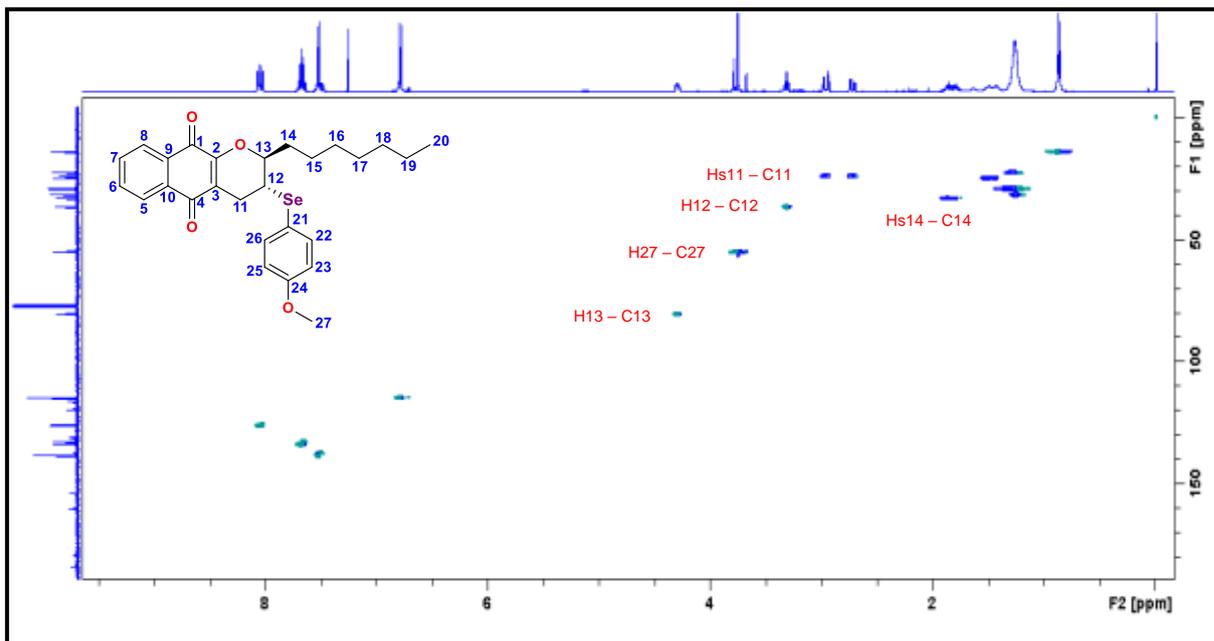


Posição	RMN de ^{13}C		DEPT-135
	Exp.		
1	179,2		C
2	153,9		C
3	119,6		C
4	183,8		C
5	125,9		CH
6	133,0		CH
7	133,8		CH
8	126,2		CH
9	131,0		C
10	131,9		C
11	24,1		CH ₂
12	36,7		CH
13	80,6		CH
14	33,1		CH ₂
15	24,8		CH ₂
16	29,2		CH ₂
17	29,0		CH ₂
18	31,7		CH ₂
19	22,5		CH ₂
20	14,0		CH ₃
21	116,4		C
22	138,3		CH

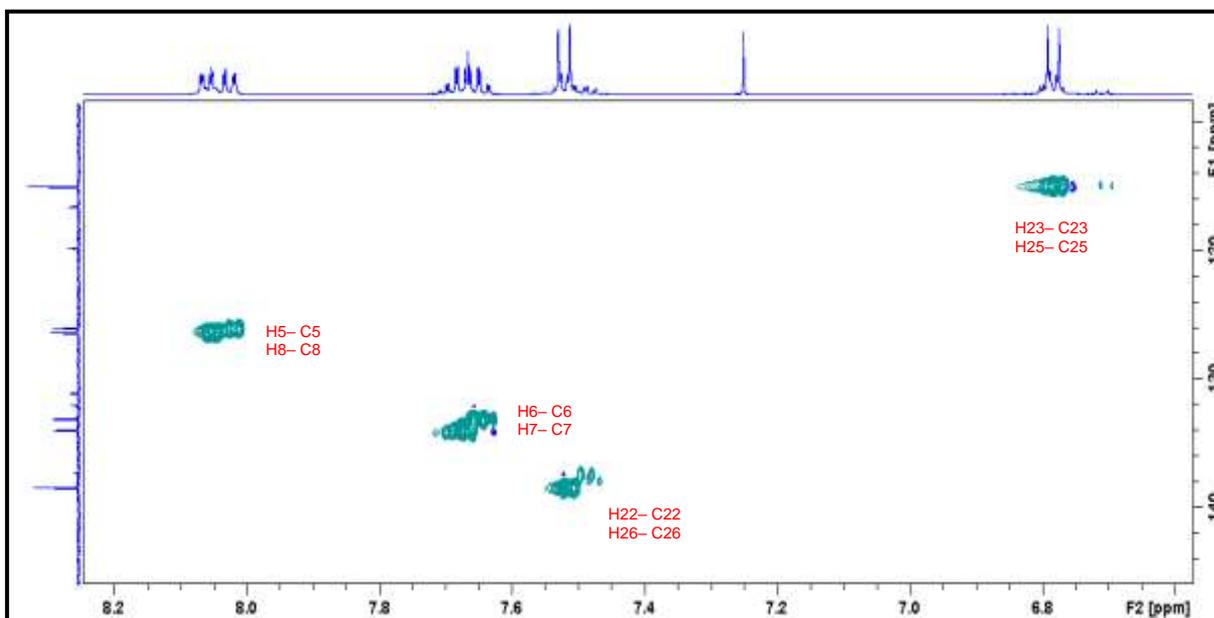
23	114,9	CH
24	160,2	C
25	114,9	CH
26	138,3	CH
27	55,2	CH ₃



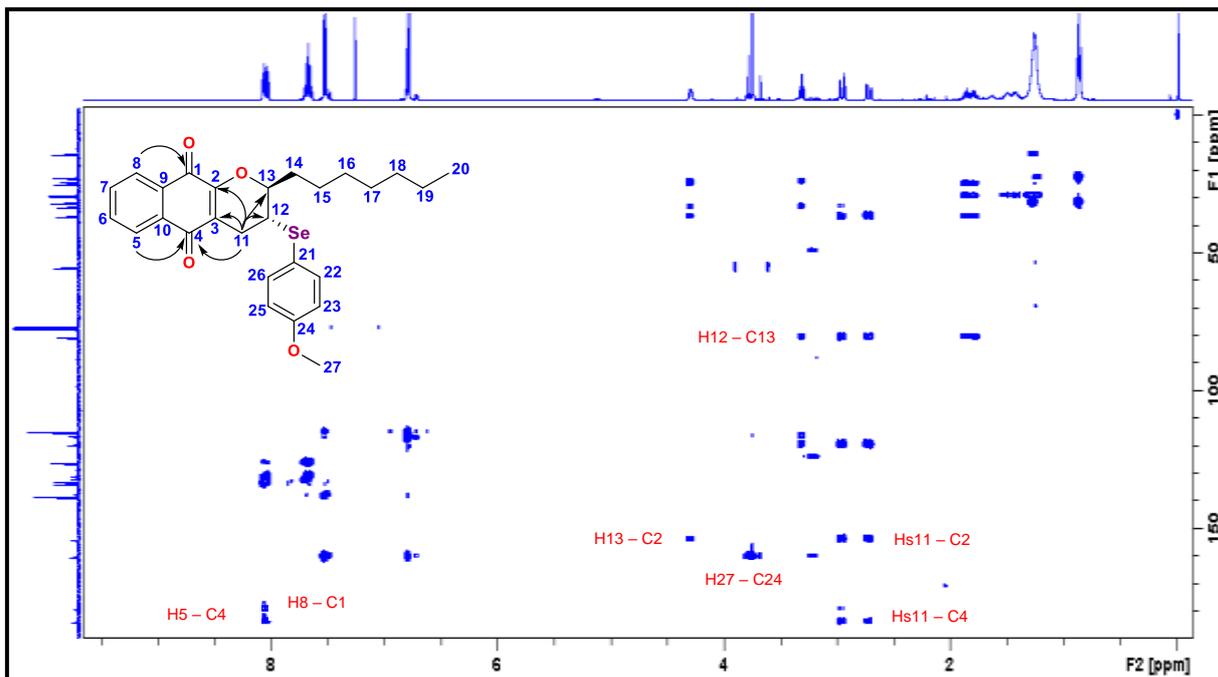
Espectro 55: Correlações ^1H - ^1H obtidas por meio do experimento de gCOSY para o composto **14b**.



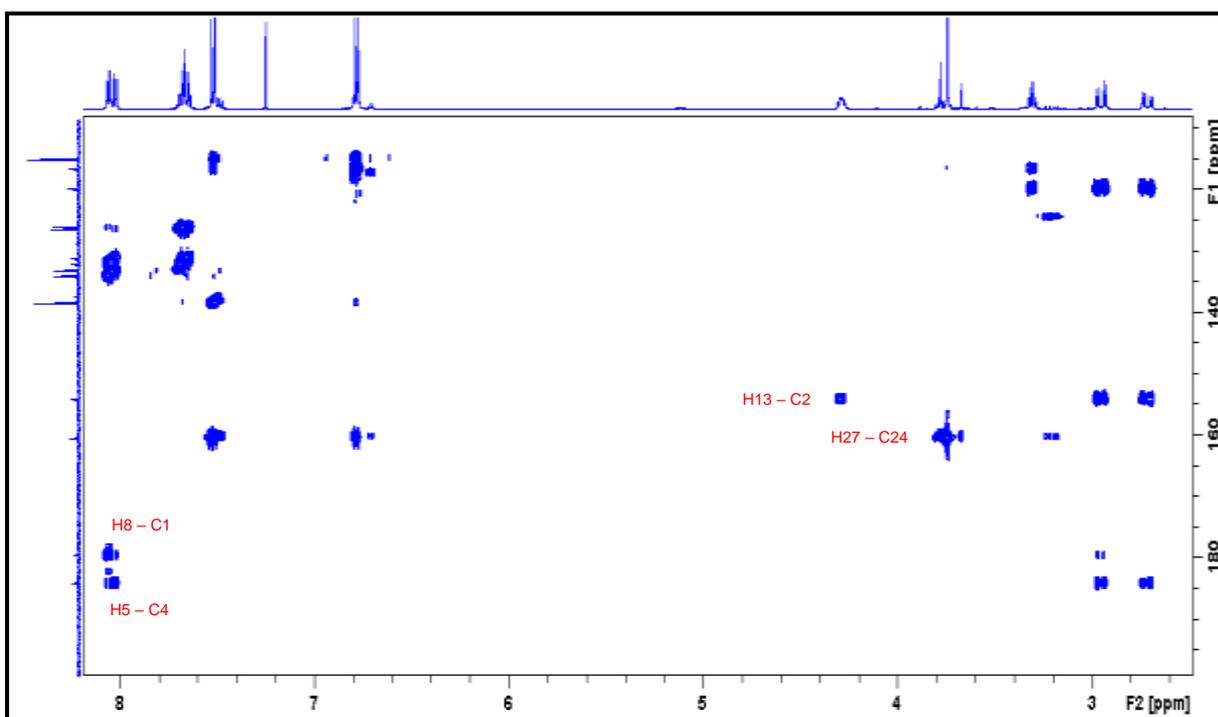
Espectro 56: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto **14b**.



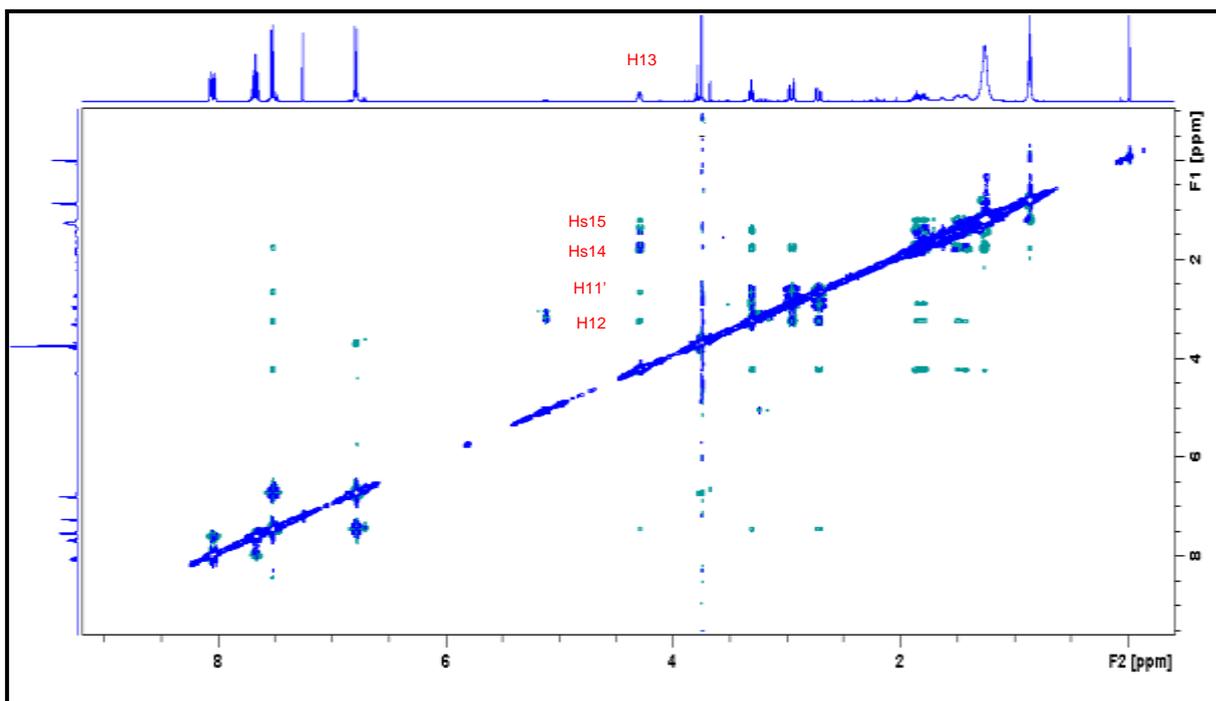
Espectro 57: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto **14b** (ampliação 01).



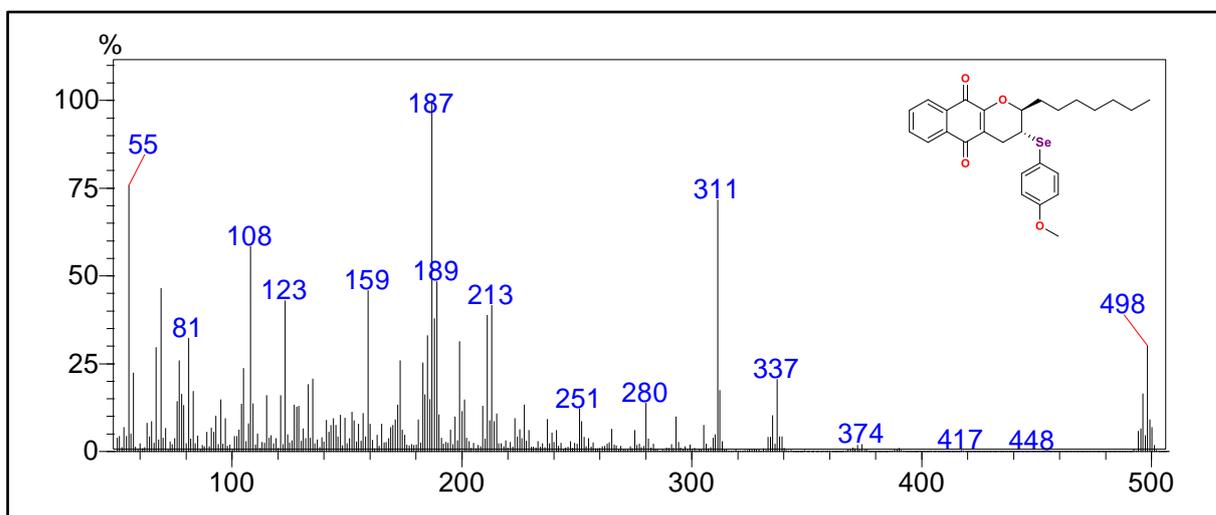
Espectro 58: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto **14b**.



Espectro 59: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto **14b** (ampliação 01).



Espectro 60: Espectro de gNOESY para o composto **14b**.



Espectro 61: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto **14b**.

3.4.8 Síntese do composto 2,2-dimetil-3-(fenilseleno)-3,4-dihidro-2H-benzo(h)cromeno-5,6-diona (15a) – reação padrão

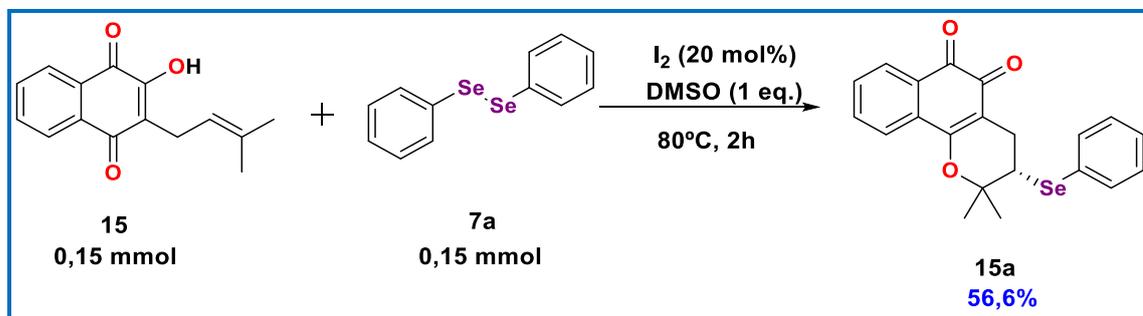
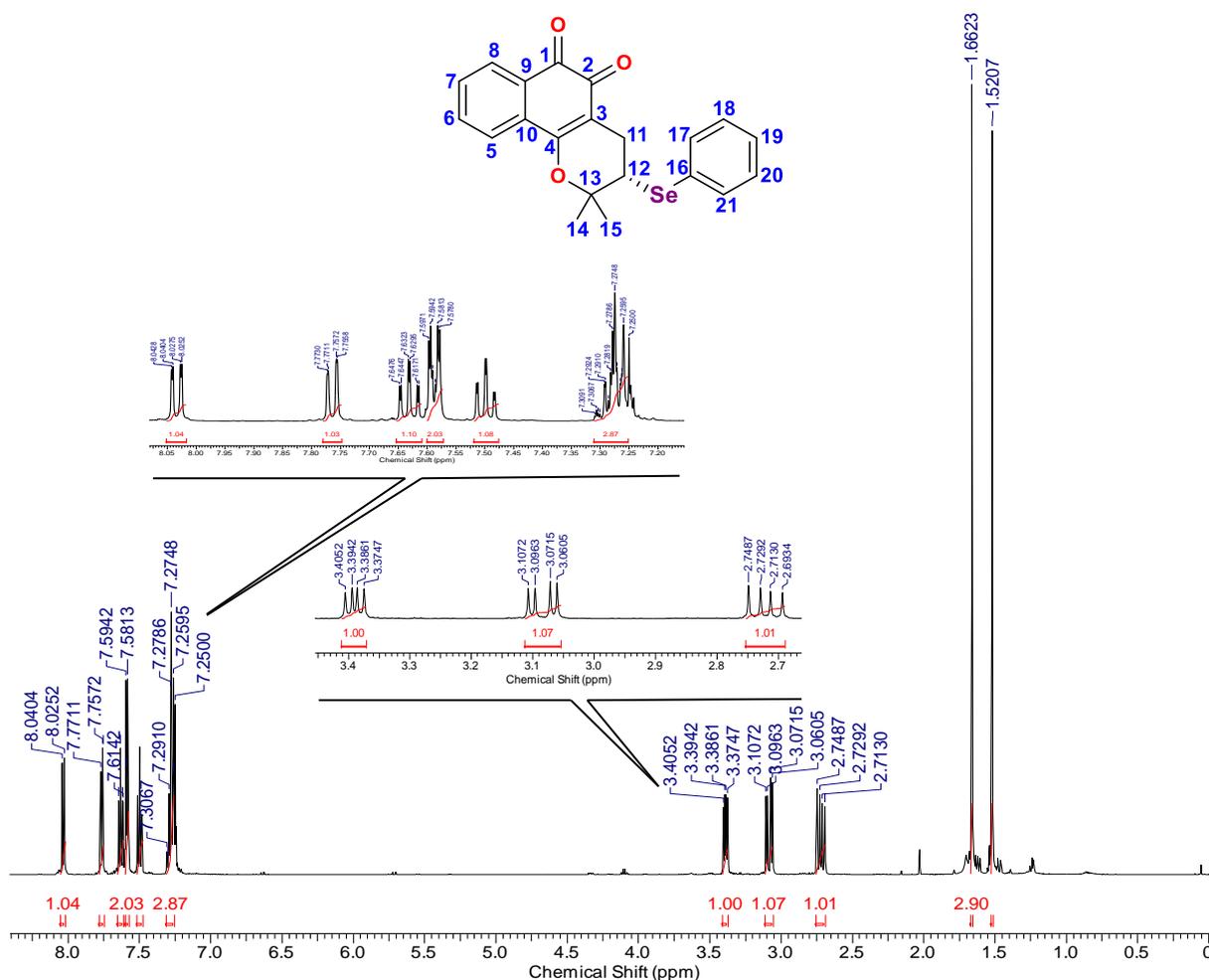
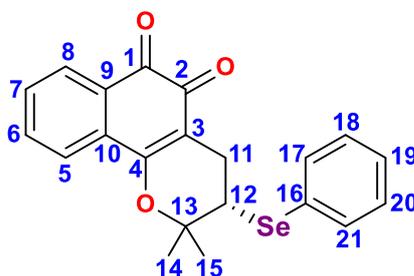


Figura 31: Obtenção do composto **15a** – reação padrão.



Espectro 62: Espectro de RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) do composto **15a**.

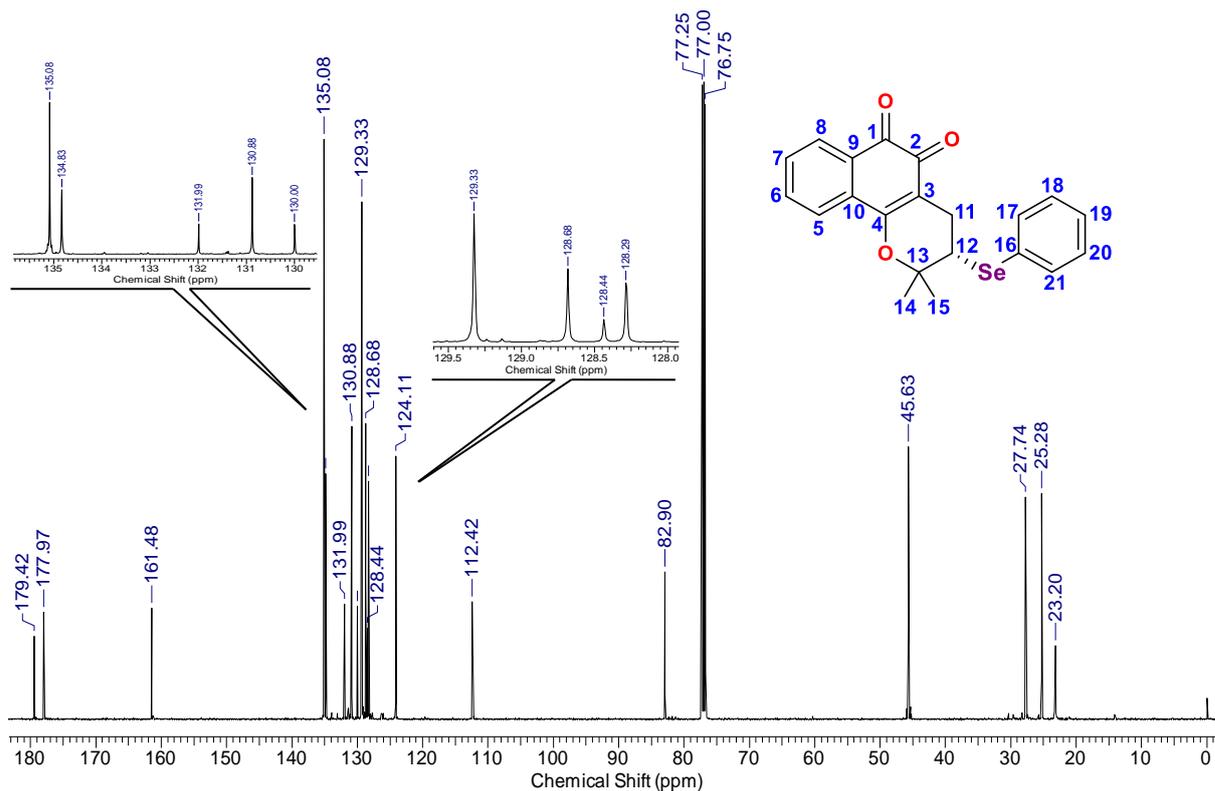
Tabela 18: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **15a** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 500 MHz.



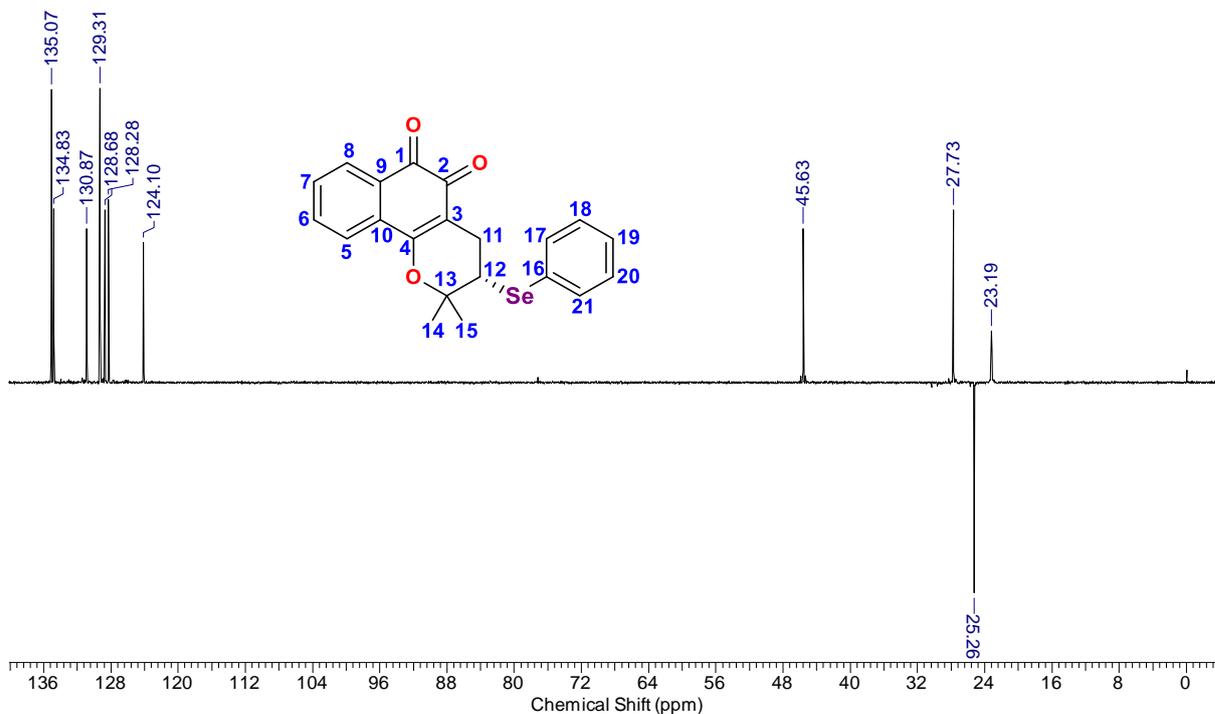
Posição	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Literatura ^{1,a}	
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	7,76	7,78 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz)	d, 1H, $J_o = 9,0$ Hz
6	7,65 – 7,60	7,69 – 7,28 (m)	m, 1H
7	7,49	7,69 – 7,28 (m)	t, 1H, $J_o = 6,0$ Hz, $J_o = 6,0$ Hz,
8	8,02	8,06 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz)	d, 1H, $J_o = 9,0$ Hz
9	-	-	-
10	-	-	-
11	3,08	3,10 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, $J = 5,6$ Hz)	dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 18,0$ Hz, $J_{e,e} = 6,0$ Hz
11'	2,72	2,73 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, $J = 9,6$ Hz)	dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 18,0$ Hz, $J_{a,e} = 9,0$ Hz
12	3,38	3,41 (dd, 1H, $J = 9,6$ Hz, $J = 5,6$ Hz)	dd, 1H, $J_{e,a} = 6,0$ Hz, $J_{e,e} = 6,0$ Hz
13	-	-	-
14	1,66*	1,68* (s, 3H)	s, 3H
15	1,52*	1,54* (s, 3H)	s, 3H
16	-	-	-
17	7,58	7,69 – 7,28 (m)	dd, 1H, $J_o = 6,0$ Hz, $J_m = 3,0$ Hz

18	7,30 - 7,20	7,69 – 7,28 (m)	m, 1H
19	7,30 - 7,20	7,69 – 7,28 (m)	m, 1H
20	7,30 - 7,20	7,69 – 7,28 (m)	m, 1H
21	7,58	7,69 – 7,28 (m)	dd, 1H, $J_o = 6,0$ Hz, $J_m = 3,0$ Hz

¹Vieira et al. (2015b) – ^a200 MHz (CDCl₃, TMS). *Os sinais podem estar trocados.

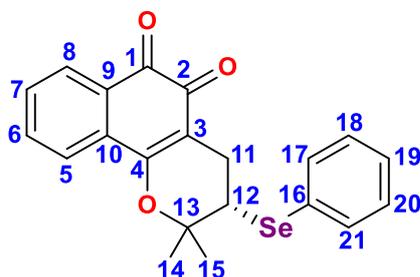


Espectro 63: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **15a**.



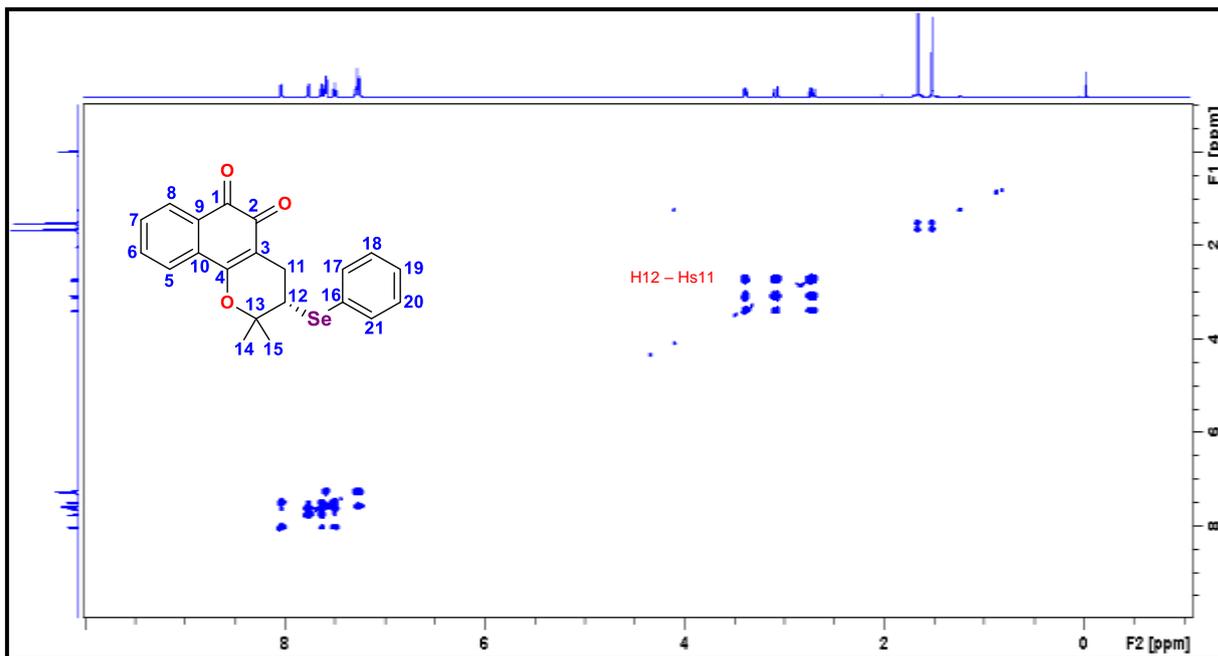
Espectro 64: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **15a** [\downarrow (CH_2), \uparrow (CH , CH_3)].

Tabela 19: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **15a** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 125 MHz.

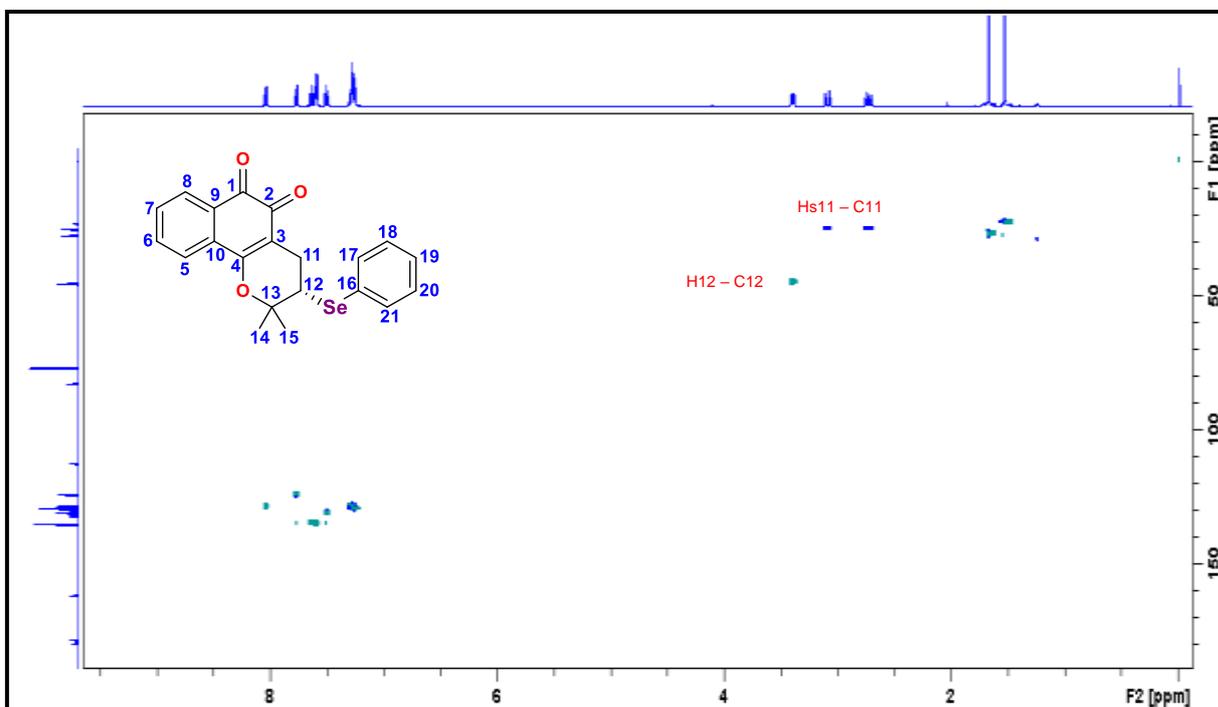


Posição	RMN de ^{13}C		DEPT-135
	Exp.	Literatura ^{1,b}	
1	179,4	179,4	C
2	177,9	178,0	C
3	112,4	112,5	C
4	161,4	161,4	C
5	124,1	124,0	CH
6	134,8	134,7	CH
7	130,8	130,8	CH
8	128,6	128,6	CH
9	130,0	130,1	C
10	131,9	132,0	C
11	25,2	25,3	CH ₂
12	45,6	45,6	CH
13	82,9	82,9	C
14	27,7*	27,7*	CH ₃
15	23,2*	23,2*	CH ₃
16	128,4	128,4	C
17	135,0	135,1	CH
18	129,3	129,3	CH
19	128,2	128,3	CH
20	129,3	129,3	CH
21	135,0	135,1	CH

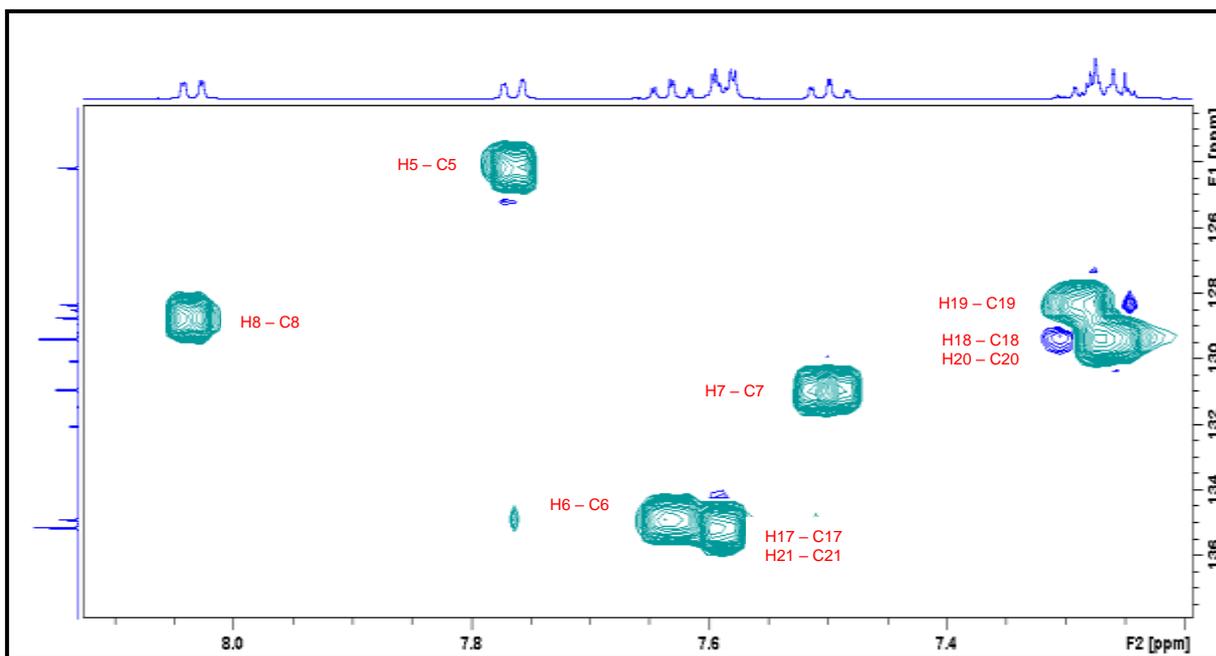
¹Vieira et al. (2015b) – ^b 50 MHz (CDCl_3 , TMS). *Os sinais podem estar trocados.



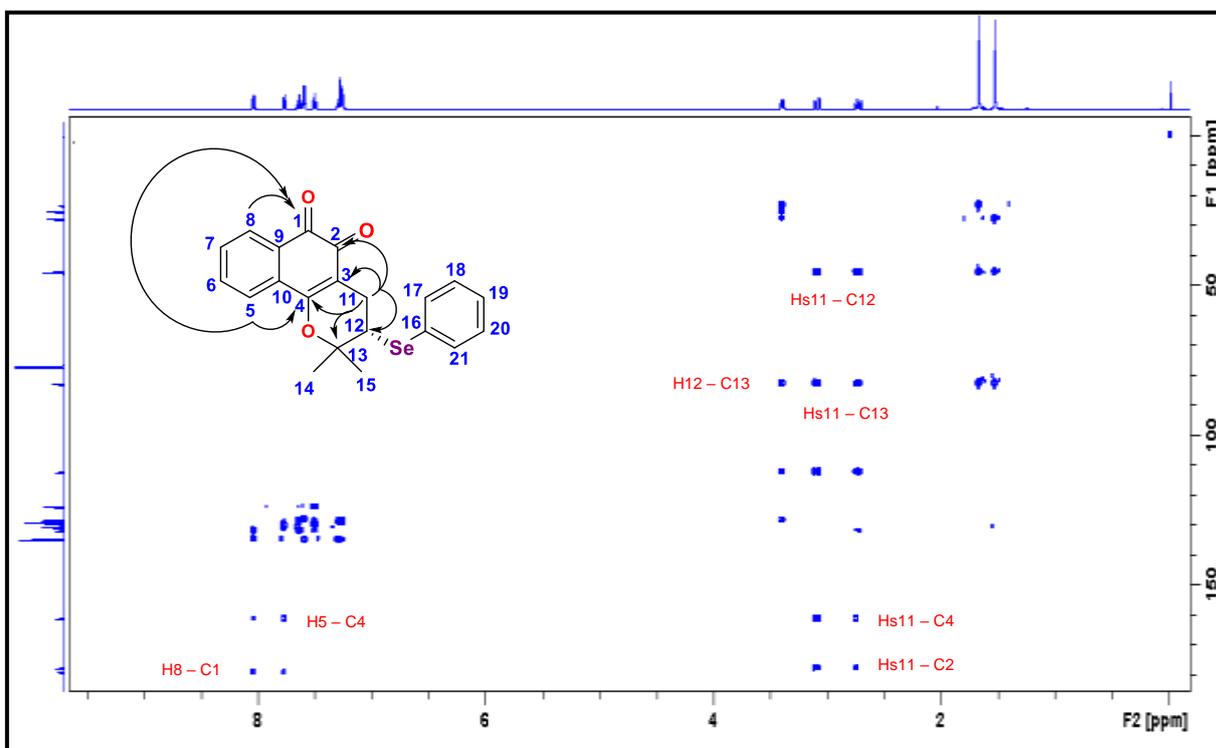
Espectro 65: Correlações ^1H - ^1H obtidas por meio do experimento de gCOSY para o composto **15a**.



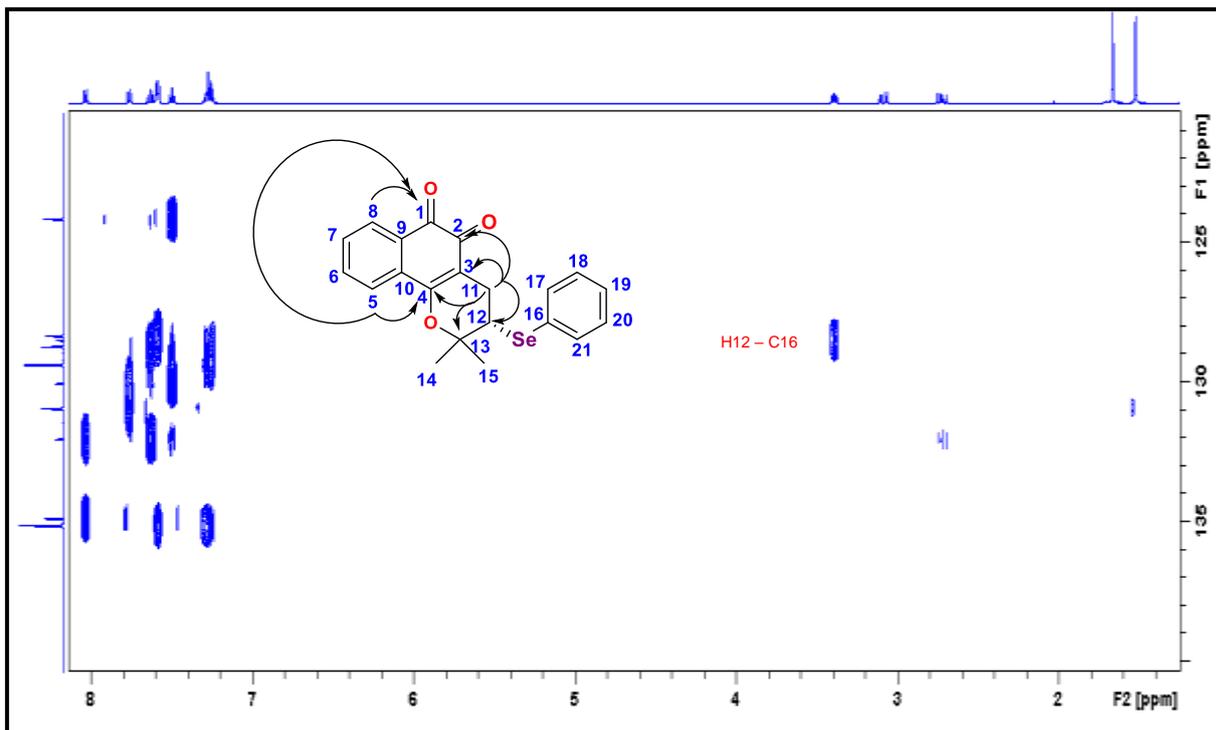
Espectro 66: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto **15a**.



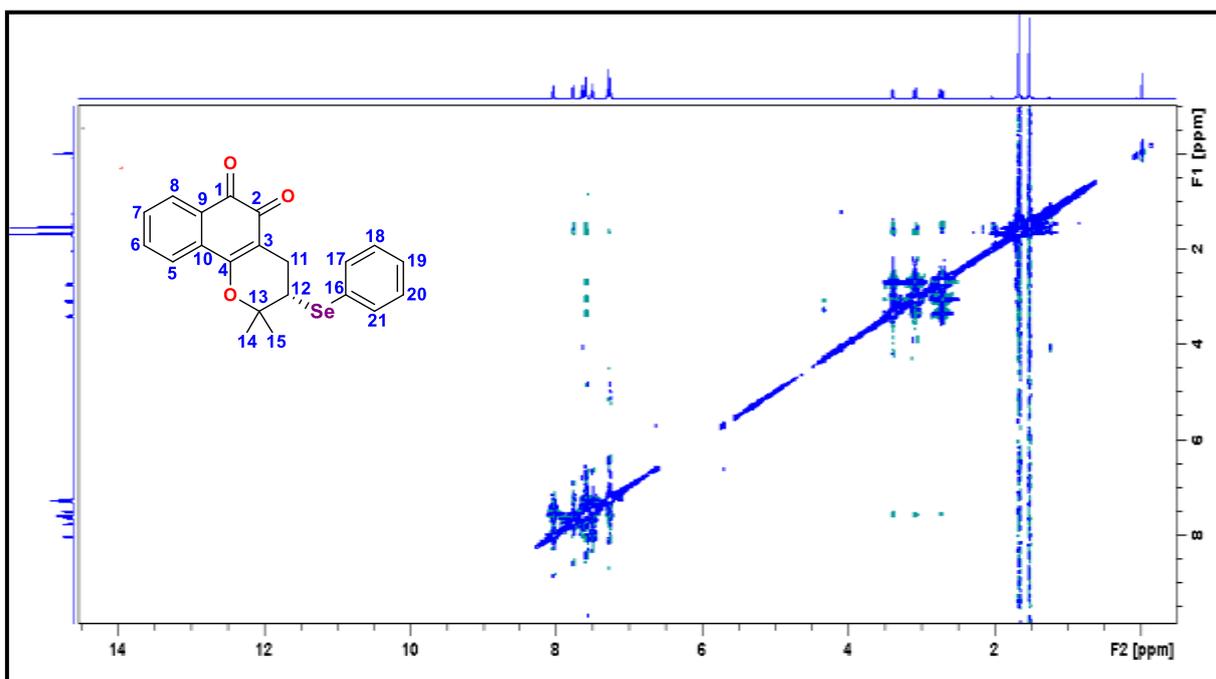
Espectro 67: Correlações ^1H - ^{13}C diretamente ligados obtidas por meio do experimento de gHSQC para o composto **15a** (ampliação 01).



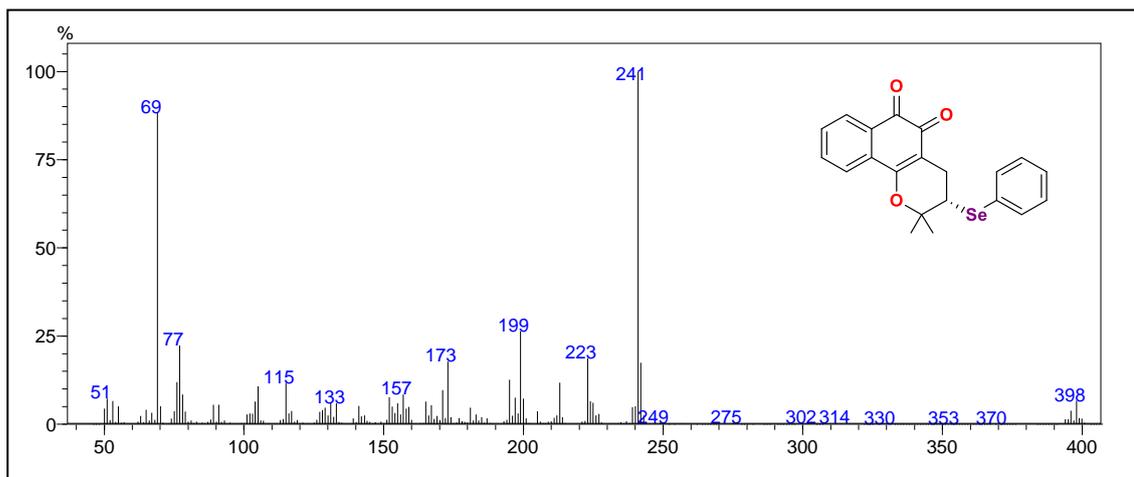
Espectro 68: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto **15a**.



Espectro 69: Correlações à longa distância ^1H - ^{13}C obtidas por meio do experimento de gHMBC para o composto **15a** (ampliação 01).



Espectro 70: Espectro de gNOESY para o composto **15a**.



Espectro 71: Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) do composto **15a**.

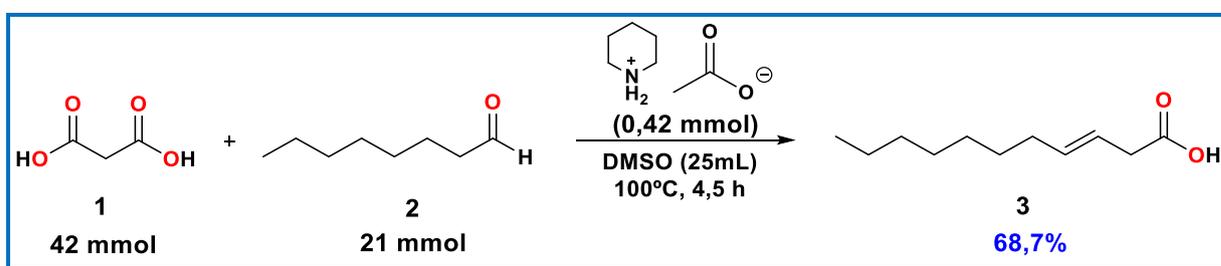
4 PARTE EXPERIMENTAL

- Alguns reagentes e solventes orgânicos necessários foram adquiridos comercialmente (Sigma Aldrich, Acros, Quimidrol, Synth e Vetec) e quando necessário, foram purificados.
- O solvente, DMSO, foi tratado utilizando destilação sob vácuo e posterior armazenamento sob peneira molecular de 3Å e o tetraidrofurano (THF) foi seco conforme procedimento descrito na literatura (WILLIAMS; LAWTON, 2010).
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram obtidos em CDCl_3 e como referência interna foram utilizados os sinais relativos ao hidrogênio residual do solvente em um equipamento Bruker DPX-300, com transformada de Fourier em 75 MHz para RMN de ^{13}C e 300 MHz para RMN de ^1H , equipado com sonda multinuclear dual BBO 5mm e sonda multinuclear inversa BBI 5mm com gradiente de campo no eixo Z e também em um equipamento Bruker Avance Neo 500, com transformada de Fourier em 125 MHz para RMN de ^{13}C e 500 MHz para RMN de ^1H , equipado com sonda multinuclear Smart Probe 5mm com gradiente de campo no eixo Z. Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa.
- Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos por espectrômetro de massas via ionização por elétrons, 70 eV, acoplado a cromatógrafo gasoso da marca Shimadzu CGMS QP2010 Plus. A coluna utilizada foi do tipo RTx[®] - Wax (crossbond, carbowax, polyethyleneglycol), 30 m de comprimento, 0,25 mm de DI e 0,25 μm de df da marca Restek, sendo gás hélio utilizado com fase móvel.
- As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel 60 Macherey-Nagel[®] com 0,25 mm de espessura e partículas entre 5 a 40 μm de diâmetro.
- As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando como fase estacionária sílica gel 60 (230 - 400 mesh, 40 - 63 μm) Aldrich[®] e como eluente hexano-acetato de etila em concentrações adequadas.
- Para purificações dos produtos finais foram utilizadas placas de vidro preparativas Durasil-25 (sílica gel 60) com indicador de UV 254nm Macherey-Nagel[®].

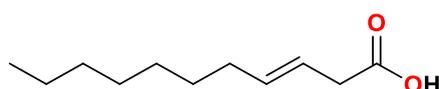
- As revelações cromatográficas foram por diferentes maneiras, como: luz ultravioleta (254nm), cuba com iodo e solução de vanilina sulfúrica.
- Os pontos de fusão foram determinados por meio do equipamento de ponto de fusão modelo MQAPF-301.
- As frações orgânicas foram concentradas utilizando evaporador rotativo marca Fisatom 802 D.

4.1 Síntese do ácido carboxílico β,γ insaturado

4.1.1 Ácido (*E*)-3-undecenoico (3)



Procedimento: Em um balão de fundo redondo equipado com um condensador, foi adicionado ácido malônico (1) (4,4g, 42 mmol), acetato de piperidina (0,42 mmol), nonanal (2) (3g, 21 mmol) e DMSO (25 mL). A mistura reagente foi agitada sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida, o fluxo de nitrogênio foi removido e a mistura foi aquecida à temperatura de 100°C sob agitação durante 4 h. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, lavada com água destilada, extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila com gradiente 5:1.



Rendimento: 2,6718 g (14,5 mmol) – 68,7%

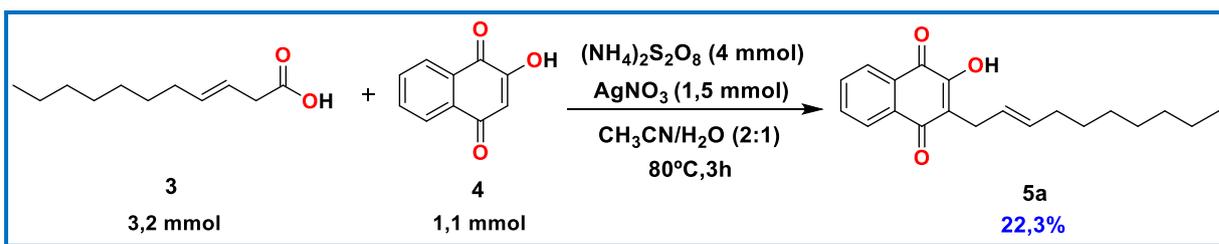
Aspecto: Óleo amarelo

Massa molar: 184,2753 g/mol

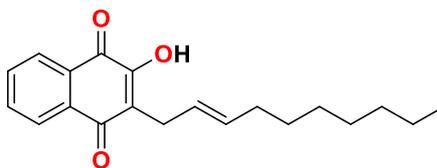
Fórmula Molecular: C₁₁H₂₀O₂

Dados Espectrais:

RMN de ^1H	0,86 (t, 3H, $J = 6,0$ Hz e $J = 6,0$ Hz); 1,10 – 1,50 (m, 2H); (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,10 – 1,50 (m, 8H); 2,02 (q, 2H, $J = 6,0$ Hz); 3,06 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz); 5,40 - 5,65 (m, 1H); 5,40 - 5,65 (m, 1H).
RMN de ^{13}C	14,0 (CH_3); 22,6 (CH_2); 29,0 – 31,8 (4CH_2); 32,4 (CH_2); 37,8 (75 MHz, CDCl_3) δ : (CH_2); 120,5 (CH); 135,6 (CH); 178,6 (C=O).
EM-IE (70 eV) m/z	184 [$\text{M}]^{+\bullet}$ (0,7%); 166 (9,0%); 96 (33,0%) 69 (65,0%); 55 (abundância relativa): (100,0%).

4.2 Funcionalização da lawsona (4)**4.2.1 (*E*)-2-(Dec-2-enil)-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona (5a)**

Procedimento: Em um balão de fundo redondo, foi adicionado nitrato de prata (250 mg, 1,5 mmol), lawsona (**4**) (200 mg, 1,1 mmol), ácido (*E*)-3-undecenoico (**3**) (600 mg, 3,2 mmol), água destilada (10 mL) e acetonitrila (20 mL). Em seguida, com o auxílio de um funil de adição, foi adicionado gota a gota por um período de 90 minutos uma solução de persulfato de amônio (1g, 4 mmol) em água destilada à temperatura de 80°C sob agitação. Após este período, a mistura foi mantida sob agitação por mais 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Posteriormente, a mistura foi lavada com água destilada, extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila com gradiente 9:1.



Rendimento: 80 mg (0,26 mmol) – 22,3%

Massa molar: 312,1725 g/mol

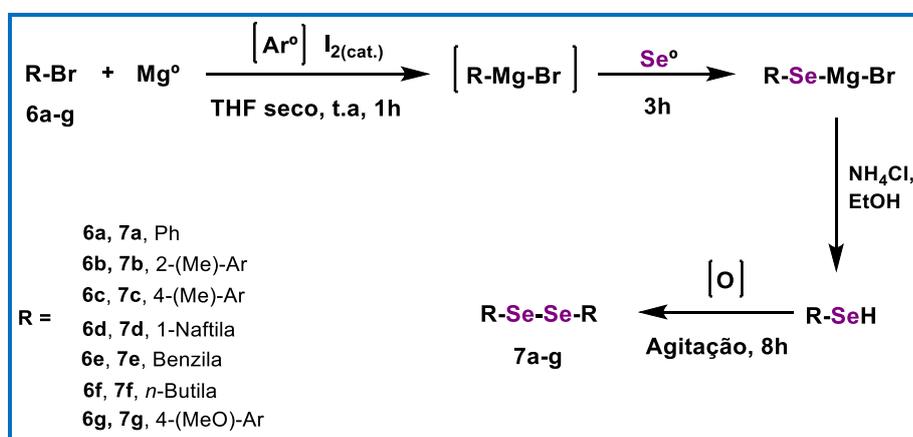
Aspecto: óleo alaranjado

Fórmula Molecular: C₂₀H₂₄O₃

Dados Espectrais:

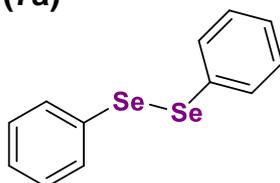
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl ₃) δ:	0,83 (t, 3H, <i>J</i> = 7,5 Hz e <i>J</i> = 7,5 Hz); 1,00 – 1,50 (m, 2H); 1,00 – 1,50 (m, 2H); 1,00 – 1,50 (m, 6H); 1,95 (q, 2H, <i>J</i> = 15,0 Hz e <i>J</i> = 6,0 Hz); 5,35 – 5,65 (m, 1H); 5,35 – 5,65 (m, 1H); 3,28 (d, 2H, <i>J</i> = 6,3 Hz); 7,32 (sl, 1H); 7,65 (td, 1H, <i>J</i> _o = 7,5 Hz, <i>J</i> _m = 1,5 Hz); 7,75 (td, 1H, <i>J</i> _o = 7,5 Hz, <i>J</i> _m = 1,5 Hz); 8,06 (dd, 1H, <i>J</i> _o = 7,5 Hz, <i>J</i> _m = 1,5 Hz); 8,11 (dd, 1H, <i>J</i> _o = 7,5 Hz, <i>J</i> _m = 1,5 Hz).
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl ₃) δ:	14,0 (CH ₃); 22,6 (CH ₂); 26,4 (CH ₂); 29,0 – 30,0 (3CH ₂); 31,7 (CH ₂); 32,4 (CH ₂); 122,8 (C); 124,6 (CH); 126,0 (CH); 126,8 (CH); 129,4 (2C); 132,8 (CH); 133,0 (CH); 134,8 (CH); 152,8 (C); 181,6 (C=O); 184,3 (C=O).
EM-IE (70 eV) <i>m/z</i> (abundância relativa):	312 [M] ⁺ • (20,1%); 213 (100,0%); 188 (27,1%); 159 (7,0%); 55 (9,2%).

4.3 Síntese dos disselenetos de diorganoíla (7a-g)



Procedimento geral: Em um balão de duas bocas de 250 mL equipado com barra de agitação magnética, funil de adição e condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio, foi adicionado magnésio elementar (18 mmol), iodo em quantidade catalítica e THF seco (50 mL). O composto organobromado (**6a-g**, 15 mmol) foi adicionado lentamente e a mistura foi mantida sob agitação durante 1h. O selênio elementar (18 mmol) foi então adicionado em pequenas porções e mantido sob agitação por 3h. Após este período, foi adicionado etanol e solução saturada de cloreto de amônio e a mistura foi mantida sob agitação por 20 minutos. Em atmosfera aberta, a agitação foi mantida por 8h para oxidação pelo ar. Posteriormente, a mistura foi lavada com água destilada, extraída com acetato de etila, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os respectivos resíduos sólidos obtidos foram purificados por recristalização utilizando etanol e hexano. Os resíduos líquidos foram utilizados sem purificação.

4.3.1 Disseleneto de difenila (**7a**)



Rendimento: 5,5g (18 mmol) – 86,0%

Massa molar: 312,1278 g/mol

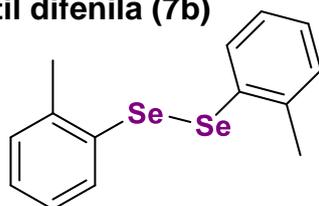
Aspecto: sólido amarelo

Fórmula Molecular: C₁₂H₁₀Se₂

Faixa de fusão: 58 – 60°C

Dados Espectrais:

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl ₃) δ:	7,21 – 7,30 (m, 6H); 7,59 – 7,62 (m, 4H).
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl ₃) δ:	127,7 (2CH); 129,1 (4CH); 130,8 (2C); 131,4 (4CH ₂).
EM-IE (70 eV) m/z (abundância relativa):	314 [M] ⁺⁺ (24,5%); 312[M] ⁺ (22,7%); 310 (14,0%); 234 (16,0%); 232 (8,6%), 230 (5,0%), 158 (23,4%), 156 (16,6%), 154 (61,9%), 117 (8,8%), 78 (89,4%), 77 (100%), 51 (52,3%).

4.3.2 Disseleneto de *o*-metil difenila (7b)

Rendimento: 3,8g (11 mmol) – 74,0%

Massa molar: 340,1860 g/mol

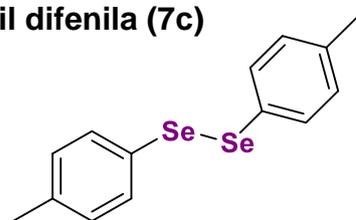
Aspecto: sólido laranja

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₄Se₂

Faixa de fusão: 40 - 42°C

Dados Espectrais:

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl ₃) δ :	2,44 (s, 6H); 7,06 – 7,13 (m, 2H); 7,16 – 7,18 (m, 4H), 7,65 (d, 2H, $J_o = 9$ Hz).
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl ₃) δ :	22,1 (2CH ₃); 126,8 (2CH); 127,9 (2CH); 129,6 (2CH), 130,8 (2C), 132,5 (2CH), 138,6 (2C).
EM-IE (70 eV) <i>m/z</i> (abundância relativa):	342 [M] ⁺⁺ (10,2%); 340[M] ⁺ (9,3%); 338 (5,6%); 207 (14,1%); 170 (16,3%), 168 (10,8%), 165 (5,2%), 91 (100%), 65 (23,2%), 45 (6,1%)

4.3.3 Disseleneto de *p*-metil difenila (7c)

Rendimento: 3,9g (11,2 mmol) – 76,0%

Massa molar: 340,1860 g/mol

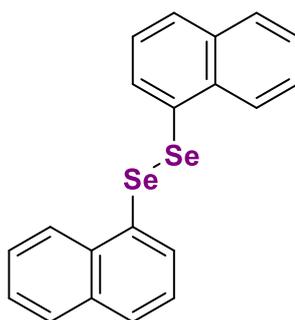
Aspecto: líquido laranja

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₄Se₂

Dados Espectrais:

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl ₃) δ :	2,34 (s, 6H); 7,07 (d, 4H, $J_o = 9,0$ Hz); 7,49 (d, 4H, $J_o = 9,0$ Hz).
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl ₃) δ :	21,0 (2CH ₃); 127,6 (2C); 129,9 (4CH); 132,2 (4CH), 137,9 (2C).
EM-IE (70 eV) <i>m/z</i> (abundância relativa):	342 [M] ⁺⁺ (7,6%); 340[M] ⁺ (6,0%); 281 (18,1%); 207 (25,6%); 182 (11,4%), 167 (10,6%), 165 (5,6%), 85 (63,5%), 83 (100%), 47 (31,9%).

4.3.4 Disseleneto de 1-naftila (7d)



Rendimento: 4,8g (11,7 mmol) – 78,0%

Massa molar: 412,2520 g/mol

Aspecto: sólido laranja

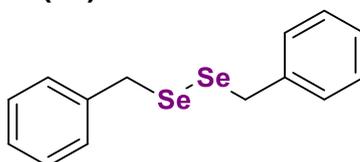
Fórmula Molecular: C₂₀H₁₄Se₂

Faixa de fusão: 86 – 88°C

Dados Espectrais:

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl ₃) δ:	7,26 (dd, 2H, <i>J</i> _o = 6,0 Hz); 7,41 (ddd, 2H, <i>J</i> _o = 6,0 Hz e <i>J</i> _m = 3,0 Hz); 7,48 (ddd, 2H, <i>J</i> _o = 6,0 Hz e <i>J</i> _m = 3,0 Hz), 7,76 (dd, 2H, <i>J</i> _o = 6,0 Hz e <i>J</i> _m = 3,0 Hz), 7,82 (d, 2H, <i>J</i> _o = 6,0 Hz), 7,83 (d, 2H, <i>J</i> _o = 6,0 Hz), 8,20 (d, 2H, <i>J</i> _o = 9,0 Hz).
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl ₃) δ:	125,6 (2CH); 126,2 (2CH); 126,6 (2CH); 127,9 (2CH); 128,5 (2CH), 129,7 (2CH); 130,0 (2C); 133,9 (2C); 133,99 (2C); 134,0 (2CH).
EM-IE (70 eV) <i>m/z</i> (abundância relativa):	414 [M] ⁺⁺ +2 (20,5%); 412[M] ⁺ • (19,1%); 410 (11,2%); 254 (32,6%); 253 (15,4%), 207 (9,4%), 205 (29,0%), 128 (16,7%), 126 (20,9%), 115 (100%), 77 (5,1%).

4.3.5 Disseleneto de dibenzila (7e)



Rendimento: 4,1g (11,8 mmol) – 80,0%

Massa molar: 340,1860 g/mol

Aspecto: sólido bege

Fórmula Molecular: C₁₄H₁₄Se₂

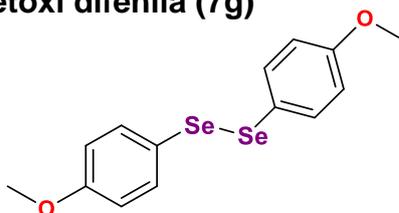
Faixa de fusão: 90 - 92°C

Dados Espectrais:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :	3,82 (s, 4H); 7,20 – 7,33 (m, 10H).
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ :	32,5 (2 CH_2); 127,0 (2CH); 128,4 (4CH); 129,0 (4CH), 138,9 (2C).
EM-IE (70 eV) m/z (abundância relativa):	342 $[\text{M}]^{++2}$ (2,1%); 340 $[\text{M}]^{+}$ (1,6%); 338 (1,3%); 281 (4,1%); 253 (1,6%), 207 (8,7 %), 191 (1,6%), 181 (6,3%), 91 (100%), 65 (17,5%).

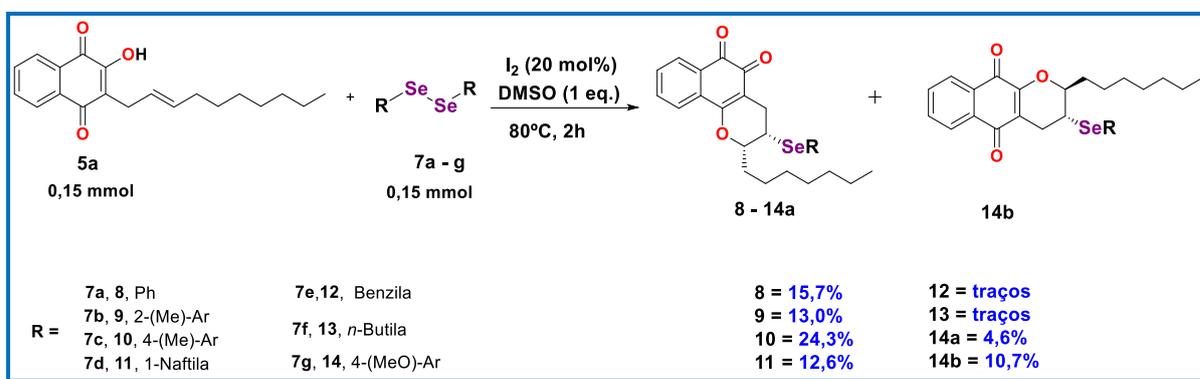
4.3.6 Disseleneto de dibutila (7f)**Rendimento:** 4,1g (11,8 mmol) – 86,0%**Massa molar:** 272,1520 g/mol**Aspecto:** líquido laranja**Fórmula Molecular:** $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{Se}_2$ **Dados Espectrais:**

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :	0,91 (t, 6H, $J = 7,5$ Hz e $J = 7,5$ Hz); 1,40 (sex, 4H, $J = 6,0$ Hz); 1,70 (qui, 4H, $J = 6,0$ Hz); 2,90 (t, 4H, $J = 6,0$ Hz).
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ :	13,5 (2 CH_3); 22,6 (2 CH_2); 29,8 (2 CH_2); 33,0 (2 CH_2).
EM-IE (70 eV) m/z (abundância relativa):	274 $[\text{M}]^{++2}$ (7,3%); 272 $[\text{M}]^{+}$ (6,5%); 270 (3,9%); 220 (1,7%); 218 (8,3%), 216 (7,5%), 162 (4,2%), 160 (4,8%), 95 (3,6%), 93 (3,2%), 57 (100%), 55 (22,2%).

4.3.7 Disseleneto de *p*-metoxi difenila (7g)**Rendimento:** 4,7g (12,6 mmol) – 84,0%**Massa molar:** 372,1840 g/mol**Aspecto:** sólido laranja**Fórmula Molecular:** $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Se}_2$ **Faixa de fusão:** 48 – 50°C

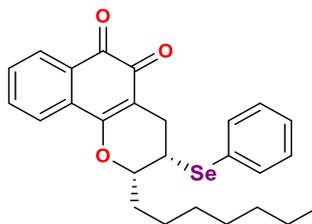
Dados Espectrais:

RMN de ^1H	3,80 (s, 6H); 6,80 (d, 4H, $J_o = 9,0$ Hz); 7,49 (d, 4H, $J_o = 9,0$ Hz).
(300 MHz, CDCl_3) δ:	Hz).
RMN de ^{13}C	55,3 (2 CH_3); 114,7 (4CH); 121,9 (2C); 135,4 (4CH), 160,0
(75 MHz, CDCl_3) δ:	(2C).
EM-IE (70 eV) m/z	374 [$\text{M}]^{+•}+2$ (17,4%); 372[$\text{M}]^{+•}$ (14,6%); 281 (53,7%); 207
(abundância relativa):	(100%); 187 (55,1%), 108 (77,6%), 51 (14,0%)

4.4 Síntese das naftoquinonas heterocíclicas selenofuncionalizadas (8 – 14)

Procedimento geral: Em um balão de 10 mL foram adicionados o composto (*E*)-2-(Dec-2-enil)-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona (**5a**) (0,15mmol), o respectivo disseleneto de diorganoíla (**7a-g**) (0,15 mmol), o iodo (20 mol%) e DMSO (200 μL , 1 equivalente) e mantidos sob agitação a 80°C por 2h. Posteriormente, a mistura foi lavada com solução de tiosulfato de sódio a 10% e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em placa preparativa utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila com gradiente 6:1.

4.4.1 2-heptil-3-(fenilselena)-3,4-diidro-2H-benzo[h] cromeno-5,6-diona (8)



Rendimento: 11mg (0,023 mmol) – 15,7%

Massa molar: 467,4670 g/mol

Aspecto: sólido laranja

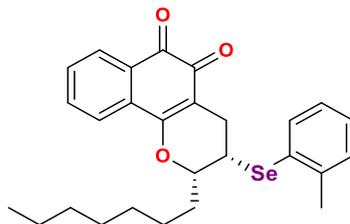
Fórmula Molecular: C₂₆H₂₈O₃Se

Faixa de fusão: 90 – 92°C

Dados Espectrais:

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:	0,87 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0 Hz, <i>J</i> = 7,0 Hz); 1,10 – 1,35 (m, 10H); 1,44 – 1,57 (m, 2H); 1,77– 1,87 (ddt, 1H, <i>J</i> = 18,6 Hz, <i>J</i> = 9,0 Hz e <i>J</i> = 5,0 Hz); 1,97 – 2,05 (dddd, 1H, <i>J</i> = 17,1 Hz, <i>J</i> = 7,1Hz, <i>J</i> = 7,1Hz e <i>J</i> = 3,6 Hz); 2,65 (dd, 1H, <i>J</i> = 17,8 Hz e <i>J</i> = 7,6 Hz); 3,01 (dd, 1H, <i>J</i> = 17,8 Hz e <i>J</i> = 7,6 Hz); 3,40 (ddd, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz, <i>J</i> = 7,0 Hz e <i>J</i> = 5,4 Hz); 4,36 (ddd, 1H, <i>J</i> = 9,0 Hz, <i>J</i> = 7,0 Hz e <i>J</i> = 3,6 Hz); 7,27 – 7,34 (m, 3H); 7,52 (td, 1H, <i>J</i> _o = 7,5 Hz e <i>J</i> _m = 1,0 Hz); 7,60 (dd, 2H, <i>J</i> _o = 8,1 Hz e <i>J</i> _m = 1,2 Hz), 7,65 (td, 1H, <i>J</i> _o = 7,6 Hz e <i>J</i> _m = 1,4 Hz), 7,76 (dd, 1H, <i>J</i> _o = 7,6 Hz e <i>J</i> _m = 0,5 Hz), 8,05 (dd, 1H, <i>J</i> _o = 7,6 Hz e <i>J</i> _m = 1,0 Hz).
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:	14,1 (CH ₃); 22,6 (CH ₂); 24,3 (CH ₂); 25,0 (CH ₂); 29,1 (CH ₂); 29,2 (CH ₂); 31,7 (CH ₂); 33,3 (CH ₂); 37,7 (CH); 81,7 (CH); 112,5 (C); 124,0 (CH); 126,6 (C); 128,6 (CH); 128,8 (CH); 129,3 (2CH); 129,9 (C); 130,9 (CH); 131,9 (C); 134,9 (CH); 135,9 (2CH); 161,7 (C); 178,1 (C=O); 179,3 (C=O).
EM-IE (70 eV) <i>m/z</i> (abundância relativa):	470 [M] ^{•+} +2 (1,0%); 468 [M] ^{•+} (3,6%); 466 (1,9%); 312 (23,7%); 311 (100%); 213 (20,8%); 187 (26,3%); 159 (46,3%).

4.4.2 2-heptil-3-[(2-metilfenil)seleno]-3,4-diidro-2*H*-benzo(*h*)cromeno-5,6-diona
(9)



Rendimento: 9,5mg (0,019 mmol) – 13,0%

Massa molar: 481,4940 g/mol

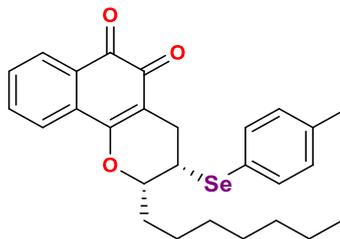
Aspecto: óleo laranja

Fórmula Molecular: C₂₇H₃₀O₃Se

Dados Espectrais:

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl ₃) δ:	0,82 (t, 3H, <i>J</i> = 6,0 Hz, <i>J</i> = 6,0 Hz); 1,10 – 1,35 (m, 10H); 1,37 – 1,55 (m, 2H); 1,70 – 2,03 (m, 2H); 2,59 (dd, 1H, <i>J</i> = 18,0 Hz e <i>J</i> = 6,0 Hz); 2,96 (dd, 1H, <i>J</i> = 18,0 Hz e <i>J</i> = 6,0 Hz); 3,35 (q, 1H, <i>J</i> = 6,0 Hz, <i>J</i> = 6,0 Hz e <i>J</i> = 6,0 Hz); 4,31 (ddd, 2H, <i>J</i> = 7,5 Hz, 7,5 Hz e <i>J</i> = 3,0 Hz); 7,20 – 7,29 (m, 3H); 7,46 (t, 1H, <i>J</i> _o = 9,0 Hz e <i>J</i> _o = 6,0 Hz); 7,54 (d, 2H, <i>J</i> _o = 6,0 Hz); 7,59 (t, 1H, <i>J</i> _o = 9,0 Hz e <i>J</i> _o = 9,0 Hz); 7,70 (d, 1H, <i>J</i> _o = 9,0Hz); 8,00 (d, 1H, <i>J</i> _o = 9,0 Hz).
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl ₃) δ:	14,06(2CH ₃); 22,6 (CH ₂); 27,8 (CH ₂); 29,1 (CH ₂); 29,1 (CH ₂); 29,5 (CH ₂); 31,8 (CH ₂); 32,3 (CH ₂); 37,2 (CH); 81,7 (CH); 112,3 (C); 124,0 (CH); 126,7 (CH); 128,5 (C); 128,7 (CH); 128,8 (CH); 130,0 (C); 130,4 (CH); 130,9 (CH); 132,0 (C); 134,9 (CH); 135,9 (CH); 141,6 (C); 161,6 (C); 178,1 (C=O); 179,3 (C=O).
EM-IE (70 eV) <i>m/z</i> (abundância relativa):	482 [M] ^{•+} +2 (5,0%); 480 [M] ^{•+} (2,7%); 311 (100%); 213 (31,8%); 159 (55,3%); 55 (84,7%).

4.4.3 2-heptil-3-[(4-metilfenil)seleno]-3,4-diidro-2*H*-benzo(*h*)cromeno-5,6-diona (10)



Rendimento: 18mg (0,037 mmol) – 24,3%

Massa molar: 481,4940 g/mol

Aspecto: sólido laranja

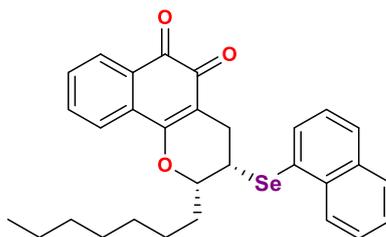
Fórmula Molecular: C₂₇H₃₀O₃Se

Faixa de fusão: 70 – 72°C

Dados Espectrais:

<p>RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:</p>	<p>0,87 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0 Hz, <i>J</i> = 7,0 Hz); 1,20 – 1,40 (m, 8H); 1,42 (m, 2H); 1,83 (ddt, 1H, <i>J</i> = 18,7 Hz, <i>J</i> = 9,2 Hz e <i>J</i> = 5,0 Hz); 2,03 (dddd, 1H, <i>J</i> = 17,2 Hz, <i>J</i> = 7,1 Hz, <i>J</i> = 7,1 Hz e <i>J</i> = 3,8 Hz); 2,31 (s, 3H); 2,61 (dd, 1H, <i>J</i> = 17,7 Hz e <i>J</i> = 7,7 Hz); 2,98 (dd, 1H, <i>J</i> = 18 Hz e <i>J</i> = 5,5 Hz); 3,33 (ddd, 1H, <i>J</i> = 7,7 Hz, <i>J</i> = 7,7 Hz e <i>J</i> = 5,5 Hz); 4,33 (ddd, 1H, <i>J</i> = 12,4 Hz, 7,7 Hz e <i>J</i> = 3,6 Hz); 7,07 (d, 2H, <i>J</i>_o = 7,9 Hz); 7,47 (d, 2H, <i>J</i>_o = 8,1 Hz); 7,50 (td, 1H, <i>J</i>_o = 7,6 Hz, <i>J</i>_o = 7,6 Hz e <i>J</i>_m = 1 Hz); 7,64 (td, 1H, <i>J</i>_o = 7,7 Hz, <i>J</i>_o = 7,7 Hz e <i>J</i>_m = 1,4 Hz); 7,75 (dd, 1H, <i>J</i>_o = 7,9 Hz e <i>J</i>_m = 0,7 Hz); 8,05 (dd, 1H, <i>J</i>_o = 7,6 Hz e <i>J</i>_m = 1,2 Hz).</p>
<p>RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:</p>	<p>14,0 (CH₃); 21,1 (CH₃); 22,6 (CH₂); 24,2 (CH₂); 25,0 (CH₂); 29,1 (CH₂); 29,2 (CH₂); 31,7 (CH₂); 33,3 (CH₂); 37,4 (CH); 81,7 (CH); 112,5 (C); 122,6 (C); 124,0 (CH); 128,7 (CH); 129,9 (C); 130,1 (2CH); 130,8 (CH); 131,9 (C); 134,8 (CH); 136,2 (2CH); 138,9 (C); 161,7 (C); 178,0 (C=O); 179,3 (C=O).</p>
<p>EM-IE (70 eV) <i>m/z</i> (abundância relativa):</p>	<p>482 [M]⁺⁺+2 (11,8%); 480 [M]⁺• (7,1%); 311 (100%); 213 (60,8%); 159 (58,0%); 91 (78,2%); 55 (82,0%).</p>

4.4.4 2-heptil-3-(1-naftilseleno)-3,4,-diidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona (11)



Rendimento: 10mg (0,019 mmol) – 12,6%

Massa molar: 517,5270 g/mol

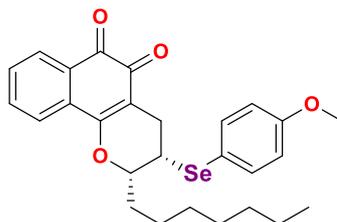
Aspecto: óleo laranja

Fórmula Molecular: C₃₀H₃₀O₃Se

Dados Espectrais:

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl ₃) δ:	0,87 (t, 3H, <i>J</i> = 9,0 Hz, <i>J</i> = 9,0 Hz); 1,10 – 1,50 (m, 10H); 1,70 – 1,96 (m, 2H); 2,68 (dd, 1H, <i>J</i> = 18,0 Hz e <i>J</i> = 9,0 Hz); 2,96 (dd, 1H, <i>J</i> = 18,0 Hz e <i>J</i> = 3,0 Hz); 3,51 (q, 1H, <i>J</i> = 12,0 Hz, <i>J</i> = 6,0 Hz e <i>J</i> = 6,0 Hz); 4,45 (m, 1H); 7,04 (t, 1H, <i>J</i> _o = 7,5 Hz e <i>J</i> _o = 6,0 Hz); 7,09 (t, 1H, <i>J</i> _o = 7,5 Hz e <i>J</i> _o = 6,0 Hz); 7,38 (t, 1H, <i>J</i> _o = 7,5 Hz e <i>J</i> _o = 6,0 Hz); 7,47 – 7,58 (m, 2H); 7,62 (t, 1H, <i>J</i> _o = 9,0 Hz e <i>J</i> _o = 6,0 Hz); 7,71 (d, 1H, <i>J</i> _o = 6,0 Hz); 7,83 (t, 1H, <i>J</i> _o = 9,0 Hz e <i>J</i> _o = 9,0 Hz); 7,91 (d, 1H, <i>J</i> _o = 6,0 Hz); 8,03 (d, 1H, <i>J</i> _o = 9,0 Hz); 8,47 (d, 1H, <i>J</i> _o = 9,0 Hz).
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl ₃) δ:	14,0 (CH ₃); 22,6 (CH ₂); 24,0 (CH ₂); 25,1 (CH ₂); 29,1 (CH ₂); 29,1 (CH ₂); 31,7 (CH ₂); 32,2 (CH ₂); 37,7 (CH); 81,8 (CH); 112,2 (C); 124,0 (CH); 125,7 (CH); 126,4 (CH); 127,1 (CH); 127,9 (CH); 128,7 (CH); 128,7 (CH); 130,0 (C); 130,1 (CH); 130,8 (CH); 131,6 (C); 131,9 (C); 133,5 (C); 134,8 (CH); 136,2 (CH); 161,6 (C); 178,0 (C=O); 179,3 (C=O).
EM-IE (70 eV) <i>m/z</i> (abundância relativa):	518 [M] ⁺ • (3,5%); 516 (2,1%); 311 (26,3%); 211 (11,1%); 159 (33,3%); 128 (100%); 115 (80,9%); 55 (68,6%).

4.4.5 2-heptil-3-[(4-metoxifenil)seleno]-3,4-diidro-2*H*-benzo(*h*)cromeno-5,6-diona (14a)



Rendimento: 8mg (0,016 mmol) – 4,6%

Massa molar: 497,4930 g/mol

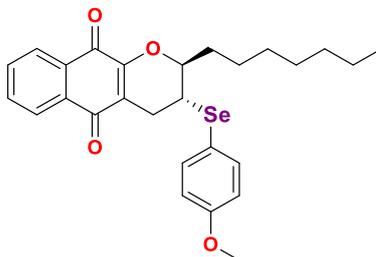
Aspecto: óleo laranja

Fórmula Molecular: C₂₇H₃₀O₄Se

Dados Espectrais:

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ:	0,88 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0 Hz e <i>J</i> = 7,0 Hz); 1,10 – 1,35 (m, 8H); 1,43 – 1,56 (m, 2H); 1,83 (ddt, 1H, <i>J</i> = 18,7 Hz, <i>J</i> = 9,0 Hz e <i>J</i> = 5,0 Hz); 2,05 (dddd, 1H, <i>J</i> = 17,3 Hz, <i>J</i> = 7,1 Hz, <i>J</i> = 7,1 Hz e <i>J</i> = 3,8 Hz); 2,60 (dd, 1H, <i>J</i> = 17,7 Hz e <i>J</i> = 7,8 Hz); 2,96 (dd, 1H, <i>J</i> = 17,7 Hz e <i>J</i> = 5,5 Hz); 3,25 (ddd, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz, <i>J</i> = 7,0 Hz e <i>J</i> = 5,5 Hz); 3,78 (s, 3H); 4,30 (ddd, 1H, <i>J</i> = 9,0 Hz, <i>J</i> = 7,0 Hz e <i>J</i> = 3,8 Hz); 6,80 (d, 2H, <i>J</i> _o = 8,6 Hz); 7,48 – 7,53 (m, 1H); 7,52 (d, 2H, <i>J</i> _o = 8,8 Hz); 7,63 (ddd, 1H, <i>J</i> _o = 7,5 Hz, <i>J</i> _o = 5,5 Hz e <i>J</i> _m = 1,3 Hz); 7,73 (dd, 1H, <i>J</i> _o = 7,5 Hz e <i>J</i> _m = 0,7 Hz); 8,04 (dd, 1H, <i>J</i> _o = 7,5 Hz e <i>J</i> _m = 1,1 Hz).
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl ₃) δ:	14,1 (CH ₃); 22,6 (CH ₂); 24,1 (CH ₂); 25,0 (CH ₂); 29,1 (CH ₂); 29,2 (CH ₂); 31,7 (CH ₂); 33,3 (CH ₂); 37,4 (CH); 55,2 (CH ₃); 81,6 (CH); 112,6 (C); 114,9 (2CH); 116,2 (C); 124,0 (CH); 128,7 (CH); 129,9 (C); 130,8 (CH); 131,9 (C); 134,9 (CH); 138,3 (2CH); 160,3 (C); 161,7 (C); 178,1 (C=O); 179,4 (C=O).
EM-IE (70 eV) <i>m/z</i> (abundância relativa):	498 [M] ⁺ • (17,1%); 311 (47,6%); 211 (99,9%); 187 (100,0%); 159 (39,4%); 77 (53,9%); 55 (92,8%).

4.4.6 2-heptil-3-[(4-metoxifenil)seleno]-3,4-diidro-2*H*-benzo(g)cromeno-5,10-diona (14b)



Rendimento: 18,7mg (0,038 mmol) – 10,7%

Massa molar: 497,4930 g/mol

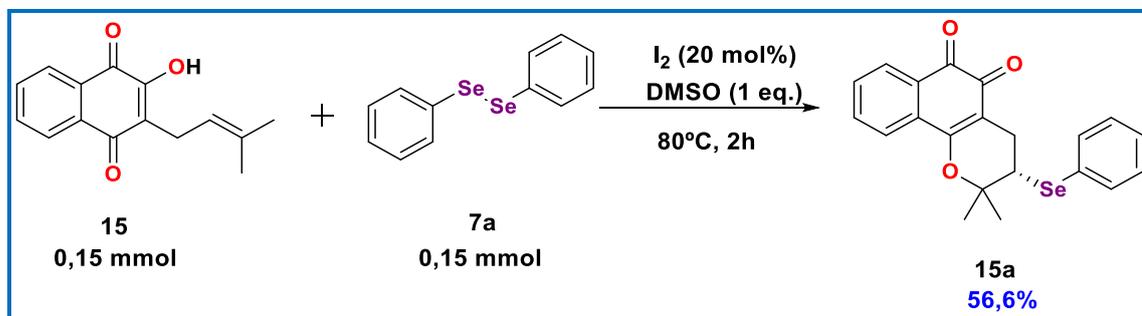
Aspecto: óleo laranja

Fórmula Molecular: C₂₇H₃₀O₄Se

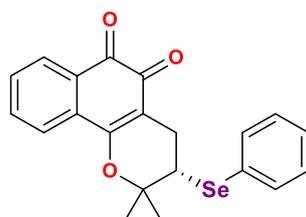
Dados Espectrais:

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl ₃) δ:	0,86 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0 Hz e <i>J</i> = 7,0 Hz); 1,10 – 1,35 (m, 8H); 1,43 – 1,55 (m, 2H); 1,72 – 1,93 (m, 2H); 2,71 (dd, 1H, <i>J</i> = 19,0 Hz e <i>J</i> = 6,0 Hz); 2,95 (dd, 1H, <i>J</i> = 19,0 Hz e <i>J</i> = 6,0 Hz); 3,30 (q, 1H, <i>J</i> = 6,0 Hz, <i>J</i> = 6,0 Hz e <i>J</i> = 5,2 Hz); 3,74 (s, 3H); 4,28 (ddd, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz, <i>J</i> = 5,2 Hz e <i>J</i> = 5,2 Hz); 6,78 (d, 2H, <i>J</i> _o = 8,8 Hz); 7,51 (d, 2H, <i>J</i> _o = 8,8 Hz); 7,65 (ddd, 1H, <i>J</i> _o = 7,3 Hz, <i>J</i> _o = 7,3 Hz e <i>J</i> _m = 1,7 Hz); 7,68 (ddd, 1H, <i>J</i> _o = 7,3 Hz, <i>J</i> _o = 7,3 Hz e <i>J</i> _m = 1,8 Hz); 8,02 (dd, 1H, <i>J</i> _o = 7,1 Hz e <i>J</i> _m = 1,9 Hz); 8,06 (dd, 1H, <i>J</i> _o = 7,1 Hz e <i>J</i> _m = 1,9 Hz).
RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl ₃) δ:	14,0 (CH ₃); 22,5 (CH ₂); 24,1 (CH ₂); 24,8 (CH ₂); 29,0 (CH ₂); 29,2 (CH ₂); 31,7 (CH ₂); 33,1 (CH ₂); 36,7 (CH); 55,2 (CH ₃); 80,6 (CH); 114,9 (2CH); 116,4 (C); 119,6 (C); 125,9 (CH); 126,2 (CH); 131,0 (C); 131,9 (C); 133,0 (CH); 133,8 (CH); 138,3 (2CH); 153,9 (C); 160,2 (C); 179,2 (C=O); 183,8 (C=O).
EM-IE (70 eV) <i>m/z</i> (abundância relativa):	498 [M] ^{+•} (31,9%); 311 (72,2%); 213 (41,4%); 187 (100,0%); 159 (46,1%); 55 (75,9%).

4.4.7 Síntese do composto 2,2-dimetil-3-(fenilseleno)-3,4-dihidro-2H-benzo(h)cromeno-5,6-diona (15a) – reação padrão



Procedimento: Em um balão de 10 mL foram adicionados o lapachol (15) (37mg, 0,15 mmol), o disseleneto de difenila (7a) (47mg, 0,15 mmol), o iodo (7,5mg, 20 mol%) e DMSO (200 μL , 1 equivalente) e mantidos sob agitação a $80^\circ C$ por 2h. Posteriormente, a mistura foi lavada com solução de tiosulfato de sódio a 10%, extraída com acetato de etila, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em placa preparativa utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila com gradiente 6:1.



Rendimento: 34mg (0,082 mmol) – 56,6%

Massa molar: 397,3320 g/mol

Aspecto: sólido laranja

Fórmula Molecular: $C_{21}H_{18}O_3Se$

Faixa de fusão: $92 - 94^\circ C$

Dados Espectrais:

RMN de 1H	1,52 (s, 3H); 1,66 (s, 3H); 2,72 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz e $J = 9,0$ Hz); 3,08 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz e $J = 6,0$ Hz); 3,38 (dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e $J = 6,0$ Hz); 7,20 – 7,30 (m, 3H); 7,49 (t, 1H, $J_o = 6,0$ Hz, $J_o = 6,0$ Hz); 7,58 (dd, 2H, $J_o = 6,0$ Hz e J_m
--------------------------------	---

	= 3,0 Hz); 7,60 – 7,65 (m, 1H); 7,76 (d, 1H, $J_o = 9,0$ Hz); 8,02 (d, 1H, $J_o = 9,0$ Hz).
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ:	23,2 (CH_3); 25,2 (CH_2); 27,7 (CH_3); 45,6 (CH); 82,9 (C); 112,4 (C); 124,1 (C); 128,2 (CH); 128,4 (C); 128,6 (CH); 129,3 (2CH); 130,0 (C); 130,8 (CH); 131,9 (C); 134,8 (CH); 135,0 (2CH); 161,4 (C); 177,9 (C=O); 179,4 (C=O).
EM-IE (70 eV) m/z (abundância relativa):	398 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (6,72%); 396 (3,8%); 241 (100%); 199 (26,3%); 173 (17,7%); 77 (22,3%); 69 (88,4%).

5 CONCLUSÃO

Nesta pesquisa foram sintetizadas novas naftoquinonas heterocíclicas contendo grupamentos organosselênio. Planejou-se naftoquinonas com grupamentos organosselênio na posição 3 e com grupamento de cadeia lateral longa contendo sete carbonos na posição 2 do anel pirano, visando uma atividade biológica diferenciada, haja vista que são moléculas com grande potencial farmacológico. Utilizou-se como estratégia a geração *in situ* de espécies eletrofílicas de selênio pelo sistema catalítico oxidante I₂/DMSO, por ser um processo ambientalmente sustentável.

A adaptação de procedimentos descritos na literatura permitiu a obtenção de seis novos derivados naftoquinônicos heterocíclicos selenofuncionalizados (**8** – **11** e **14a** – **14b**), que apesar dos baixos rendimentos, são compostos de interesse farmacêutico.

Técnicas espectroscópicas e espectrométricas foram realizadas possibilitando a confirmação dos compostos planejados. No entanto, para complementar os dados para futura publicação, será realizada a espectrometria de massas de alta resolução.

Diversas pesquisas têm demonstrado a importância e efetividade da classe das naftoquinonas selenofuncionalizadas como potenciais candidatos a fármacos. Sendo assim, os novos compostos obtidos foram encaminhados para avaliação biológica de interesse farmacêutico, especificamente atividades tripanocida e leishmanicida, afim de comparar a relação estrutura-atividade com compostos previamente relatados na literatura.

Sendo assim, os objetivos da pesquisa foram alcançados.

6 REFERÊNCIAS

BARAL, E. R.; KIM, S. H.; LEE, Y. R. Copper-catalyzed C(sp²)-C(sp³) cross-dehydrogenative coupling of quinones with cyclic alkanes: one-step access to parvaquone and its analogs. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 5, p. 1134-1141, 2016.

BETTANIN, L.; SABA, S.; DOERNER, C. V.; FRANCO, M. S.; GODOI, M.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L. NH₄I-catalyzed chalcogen(S/Se)-functionalization of 5-membered N-heteroaryls under metal-free conditions. **Tetrahedron**, v. 74, n.29, p. 3971-3980, 2018.

BREITMAIER, E. Structure elucidation by NMR in organic chemistry: A Practical Guide. Third revised edition. John Wiley & Sons, 2002.

CEZAR, R. D. Planejamento e síntese de novos híbridos moleculares de hidrazidas e naftoquinona como potenciais agentes antimicrobianos. 2018. 102 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2018.

COELHO, T. S.; SILVA, R. S. F.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. F. R.; SCAINI, C. J.; MOURA, K. C. G.; SILVA, P. A. Activity of β-lapachone derivatives against rifampicin-susceptible and –resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. **Tuberculosis**, v. 90, p. 293-297, 2010.

COMMANDEUR, C.; CHALUMEAU, C.; DESSOLIN, J.; LAGUERRE, M. Study of radical decarboxylation toward functionalization of naphthoquinones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 18, p. 3045-3052, 2007.

COSTANTINO, L.; BARLOCCO, D. Privileged structures as leads in medicinal chemistry. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 65-85, 2006.

DA CRUZ, E. H. G.; SILVERS, M. A.; JARDIM, G. A. M.; RESENDE, J. M.; CAVALCANTI, B. C.; BOMFIM, I. S.; PESSOA, C.; DE SIMONE, C. A.; BOTTESELLE, G. V.; BRAGA, A. L.; NAIR, D. K.; NAMBOOTHIRI, I. N. N.; BOOTHMAN, D. A.; SILVA JÚNIOR, E. N. Synthesis and antitumor activity of selenium-containing quinone-based triazoles possessing two redox centres, and their mechanistic insights. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 122, p. 1-16, 2016.

DALLA CORTE, C. L. Efeitos de compostos orgânicos de selênio frente à toxicidade induzida por glutamato e metilmercúrio. 2012. 142f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica) – Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2012.

DAWSON, B. A.; GIRARD, M.; KINDACK, D.; FILLION, J.; AWANG, D. V. C. ¹³C NMR of lapachol and some related naphthoquinones. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 27, p. 1176-1183, 1989.

DE CASTRO, S. L.; EMERY, F. S.; SILVA JÚNIOR, E. N. Synthesis of quinoidal molecules: Strategies towards bioactive compounds with an emphasis on lapachones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 69, p. 678-700, 2013.

DE MOURA, K. C. G.; EMERY, F. S.; NEVES-PINTO, C.; PINTO, M. C. F. R.; DANTAS, A. P.; SALOMÃO, K.; CASTRO, S. L.; PINTO, A. V. Trypanocidal activity of isolated naphthoquinones from *Tabebuia* and some heterocyclic derivatives: a review from an interdisciplinary study. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, p. 325-338, 2001.

EPIFANO, F.; GENOVESE, S.; FIORITO, S.; MATHIEU, V.; KISS, R. Lapachol and its congeners as anticancer agents: a review. **Phytochemistry Reviews**, n. 13, p. 37-49, 2014.

FRIZON, T. E. A.; CARARO, J. H.; SABA, S.; DAL-PONT, C.G.; MICHELS, M.; BRAGA, H. C.; PIMENTEL, T.; DAL-PIZZOL, F.; VALVASSORI, S. S.; RAFIQUE, J. Synthesis of novel selenocyanates and evaluation of their effect in cultured mouse neurons submitted to oxidative stress. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1-10, 2020.

GODOI, M.; RICARDO, E. W.; BOTTESELLE, G. V.; GALETTO, F. Z.; AZEREDO, J. B.; BRAGA, A. L. Synthesis of selenol esters from diorganyl diselenides and acyl chlorides under solvent-free conditions and microwave irradiation. **Green Chemistry**, n.14, v. 2, p. 456-460, 2012.

GUIMARÃES, T. T.; PINTO, M. C. F. R.; LANZA, J. S.; MELO, M. N.; MONTE-NETO, R. L.; MELO, I. M. M.; DIOGO, E. B. T.; FERREIRA, V. F.; CAMARA, C. A.; VALENÇA, W. O.; OLIVEIRA, R. N.; FRÉZARD, F. Potent naphthoquinones against antimony-sensitive and -resistant *Leishmania* parasites: Synthesis of novel α - and nor- α -lapachone based 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. **European Journal of Medicinal Chemistry**, n. 63, p. 523-530, 2013.

HUGHES, W. T.; GRAY, V. L.; GUTTERIDGE, W. E.; LATTER, V. S.; PUDNEY, M. Efficacy of a hydroxynaphthoquinone, 566C80, in experimental *Pneumocystis carinii* Pneumonitis. **Antimicrobial Agents and chemotherapy**, v. 34, n. 2, p. 225-228, 1990.

JACOBSEN, N.; TORSSELL, K. Synthesis of naturally occurring quinones. Alkylation with the silver ion-peroxydisulphate-carboxylic acid system. **Acta Chemica Scandinavica**, v. 27, n. 9, p. 3211-3216, 1973.

JACOBSEN, N.; PEDERSEN, L-E. K. Activity of 2-(1-alkenyl)-3-hydroxy-1,4-naphthoquinones and related compounds against *Musca domestica*. **Pesticide Science**, v. 17, p. 511-516, 1986.

JARDIM, G. A. M.; REIS, W. J.; RIBEIRO, M. F.; OTTONI, F. M.; ALVES, R. J.; SILVA, T. L.; GOULART, M. O. F.; BRAGA, A. L.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; SALOMÃO, K.; DE CASTRO, S. L.; SILVA JÚNIOR, E. N. On the investigation of hybrid quinones: synthesis, electrochemical studies and evaluation of trypanocidal activity. **RSC Advances**, v. 5, p. 78047-78060, 2015.

JIN, Z.; DU, X.; XU, Y.; DENG, Y.; LIU, M.; ZHAO, Y.; ZHANG, B.; LI, X.; ZHANG, L.; PENG, C.; DUAN, Y.; YU, J.; WANG, L.; YANG, K.; LIU, F.; JIANG, R.; YANG, X.; YOU, T.; LIU, X.; YANG, X.; BAI, F.; LIU, H.; LIU, X.; GUDDAT, L. W.; XU, W.; XIAO, G.; QIN, C.; SHI, Z.; JIANG, H.; RAO, Z.; YANG, H. Structure of M^{PRO} from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. **Nature**, v. 582, p. 289–293, 2020.

KARKARE, S.; CHUNG, T. T. H.; COLIN, F.; MITCHENALL, L. A.; MCKAY, A. R.; GREIVE, S. J.; MEYER, J. J. M.; LALL, N.; MAXWELL, A. The naphthoquinone diospyrin is an inhibitor of DNA gyrase with a novel mechanism of action. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 7, p. 5149-5156, 2013.

KAYSER, O.; KIDERLEN, A. F.; LAATSCH, H.; CROFT, S. L. In vitro leishmanicidal activity of monomeric and dimeric naphthoquinones. **Acta Tropica**, n. 76, p. 131-138, 2000.

KHARMA, A.; JACOB, C.; BOZZI, I. A. O.; JARDIM, G.A.M.; BRAGA, A. L.; SALOMÃO, K.; GATTO, C. C.; SILVA, M. F. S.; PESSOA, C.; STANGIER, M.; ACKERMANN, L.; SILVA JÚNIOR, E. N. Eletrochemical selenation/cyclization of quinones: a rapid, green and efficient access to functionalized trypanocidal and antitumor compounds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 29, p. 4474-4486, 2020.

KRIEF, A.; WEMMEL, T. V.; REDON, M.; DUMONT, W.; DELMOTTE, C. The first synthesis of organic diselenolates: application to the synthesis of diorganyl diselenides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 38, n. 15, p. 2245-2248, 1999.

KUMAR, H. M. S.; REDDY, B. V. S.; REDDY, E. J.; YADAV, J. S. SiO₂ catalysed expedient synthesis of (*E*)-3-alkenoic acids in dry media. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 12, p. 2401-2404, 1999.

LIU, B.; GU, L.; ZHANG, J. Synthesis of vitamin-K derivatives with different lengths of the alkyl side chain. **Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas**, v. 110, p. 99-103, 1991.

MONKS, T. J.; HANZLIK, R.P.; COHEN, G.M.; ROSS, D.; GRAHAM, D. G. Contemporary issues in toxicology. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 112, p. 2-16, 1992.

MUGESH, G.; SINGH, H. B. Synthetic organoselenium compounds as antioxidants: glutathione peroxidase activity. **Chemical Society Reviews**, v. 29, p. 347-357, 2000.

NASIRI, H. R.; MADEJ, M. G.; PANISCH, R.; LAFONTAINE, M.; BATS, J. W.; LANCASTER, C. R. D.; SCHAWALBE, H. Design, synthesis, and biological testing of novel naphthoquinones as substrate-based inhibitors of the quinol/fumarate reductase from *Wolinella succinogenes*. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, p. 9530-9541, 2013.

NATURALE, G.; LAMBLIN, M.; COMMANDEUR, C.; FELPIN, F.-X.; DESSOLIN, J. Direct C-H alkylation of naphthoquinones with amino acids through a revisited Kochi-Anderson radical decarboxylation: trends in reactivity and applications. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 29, p. 5774-5788, 2012.

NAUJORKS, A. A. S.; SILVA, A. O.; LOPES, R. S.; ALBUQUERQUE, S.; BEATRIZ, A.; MARQUES, M. R.; LIMA, D. P. Novel naphthoquinone derivatives and evaluation of their trypanocidal and leishmanicidal activities. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, p. 428-437, 2015.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology e pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255-6285, 2004.

PRADO, K. E.; NAME, L. L.; OLIVEIRA, R. P.; GUADAGNIN, R. C.; PIMENTA, D. C.; PENA, J. M.; CELLA, R. Synthesis of lapachone derivatives via ionic liquid-mediated tandem Knoevenagel/Diels-Alder reaction. **Chemistry Select Communications**, v. 2, p. 7421-7425, 2017.

RAFIQUE, J.; SABA, S.; FRANCO, M. S.; BETTANIN, L.; SCHNEIDER, A. R.; SILVA, L. T.; BRAGA, A. L. Direct, metal-free C(sp²)-H calcogenation of indoles and imidazopyridines with dichalcogenides catalysed by KIO₃. **Chemistry-A European Journal**, v. 24, n. 16, p. 4173-4180, 2018.

RAGOUSSIS, N.; RAGOUSSIS, V. Improvement on the synthesis of (*E*)-alk-3-enoic acids. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 3529-3533, 1998.

REICH, H. J.; COHEN, M. L.; CLARK, P. S. Reagents for synthesis of organoselenium compounds: diphenyl diselenide and benzeneselenenyl chloride. **Organic Syntheses**, v. 59, p. 141, 1979.

RIBEIRO, F. W.; PINTO, M. C. F. R.; PINTO, A. V. ¹³C-Nuclear magnetic resonance study of 1,2- and 1,4-naphthoquinones and their derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 1, n. 1, p. 55-57, 1990.

ROCHA, J. B. T. Editorial (Thematic Issue: Current Developments in Organochalcogens Chemistry). **Current Organic Chemistry**, v. 20, n. 2, p. 120-121, 2016.

SACAU, E. P.; ESTÉVEZ-BRAUN, A.; RAVELO, A. G.; FERRO, E. A.; TOKUDA, H.; MUKAINAKA, T.; NISHINO, H. Inhibitory effects of lapachol derivatives on Epstein-Barr virus activation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 11, p. 483-488, 2003.

SIES, H.; PARNHAM, M. J. Potential therapeutic use of ebselen for COVID-19 and other respiratory viral infections. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 156, p. 107-112, 2020.

SILVA, A. O.; LOPES, R. S.; LIMA, R. V.; TOZATTI, C. S. S.; MARQUES, M. R.; ALBUQUERQUE, S.; BEATRIZ, A.; LIMA, D. P. Synthesis and biological activity

against *Trypanosoma cruzi* of substituted 1,4-naphthoquinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 51-56, 2013.

SILVA JÚNIOR, E. N.; GUIMARÃES, T. T.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; PINTO, M. C. F. R.; SIMONE, C. A.; PESSOA, C.; CAVALCANTI, B. C.; SABINO, J. R.; ANDRADE, C. K. Z.; GOULART, M. O. F.; CASTRO, S. L.; PINTO, A. V. The evaluation of quinonoid compounds against *Trypanosoma cruzi*: Synthesis of imidazolic anthraquinones, nor- β -lapachone derivatives and β -lapachone-based 1,2,3-triazoles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 3224–3230, 2010.

SILVA, L. T.; AZEREDO, J. B.; SABA, S.; RAFIQUE, J.; BORTOLUZZI, A. J.; BRAGA, A. L. Solvent- and metal-free chalcogenation of bicyclic arenes using I_2 /DMSO as non-metallic catalytic system. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 32, p. 4740–4748, 2017.

SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 407-416, 2003.

SILVA, R. B. Síntese de novos benzimidazóis e aziridinas contendo calcogênios. 2014. 107 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2014.

SUBRAMANIAN, V.; BATCHU, V. R.; BARANGE, D.; PAL, M. Synthesis of isocoumarins via Pd/C-mediated reactions of *o*-iodobenzoic acid with terminal alkynes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 12, p. 4778-4783, 2005.

TAPIA, R. A.; SALAS, C.; MORELLO, A.; MAYA, J. D.; TORO-LABBÉ, A. Synthesis of dihydronaphthofurandiones and dihydrofuroquinolinediones with trypanocidal activity and analysis of their stereoelectronic properties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 2451-2458, 2004.

TAURAITÉ, D.; RAZUMAS, V.; BUTKUS, E. Lipophilic 1,4-naphthoquinone derivatives: synthesis and redox properties in solution and entrapped in the aqueous cubic liquid-crystalline phase of monoolein. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 159, p. 45-50, 2009.

TIEKINK, E. R. T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: opportunities yet unrealised. **Dalton Transactions**, v. 41, n. 21, p. 6390-6395, 2011.

VIEIRA, A. A.; BRANDÃO, I.R.; VALENÇA, W. O.; SIMONE, C. A.; CAVALCANTI, B. C.; PESSOA, C.; CARNEIRO, T. R.; BRAGA, A. L.; SILVA JÚNIOR, E. N. Hybrid compounds with two redox centres: Modular synthesis of chalcogen-containing lapachones and studies on their antitumor activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, p. 254-265, 2015a.

VIEIRA, A.A.; AZEREDO, J. B.; GODOI, M.; SANTI, C.; SILVA JÚNIOR, E. N.; BRAGA, A. L. Catalytic chalcogenylation under greener conditions: a solvent-free sulphur- and seleno-functionalization of olefins via I_2 /DMSO oxidant system. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, p. 2120-2127, 2015b.

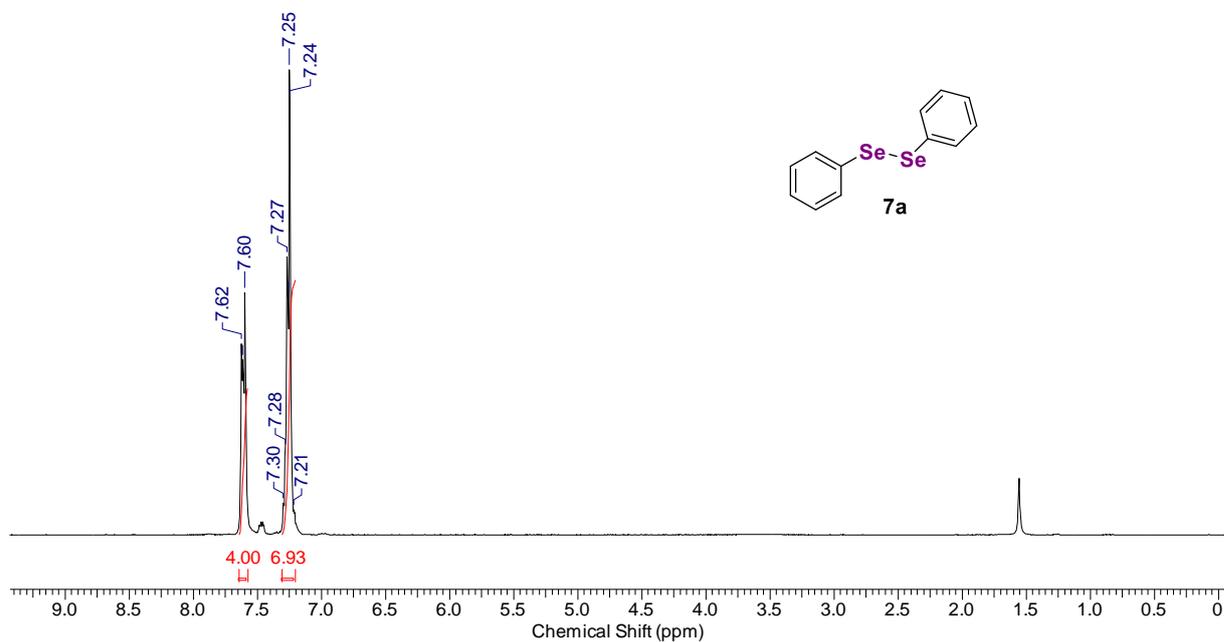
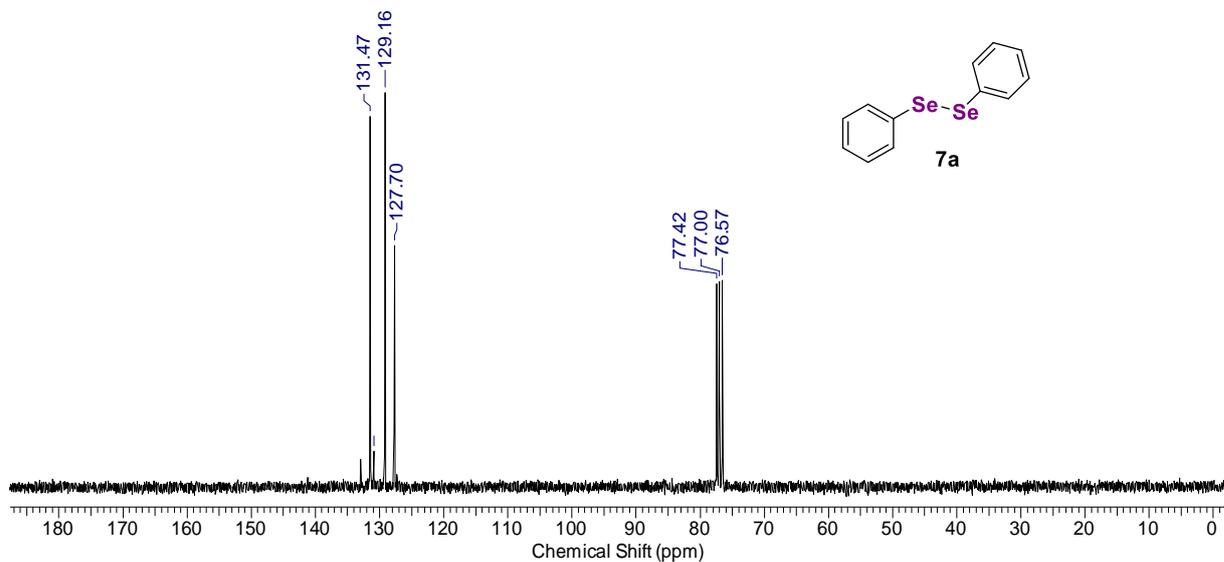
VENKATESWARLU, V.; KUMAR K. A. A.; GUPTA, S.; SINGH, D.; VISHWAKARMAAC, R. A.; SAWANT, S. L. D. DMSO/I₂ mediated C–C bond cleavage of α -ketoaldehydes followed by C–O bond formation: A metal free approach for one-pot esterification. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v.13, n. 29, p. 7973-7978, 2015.

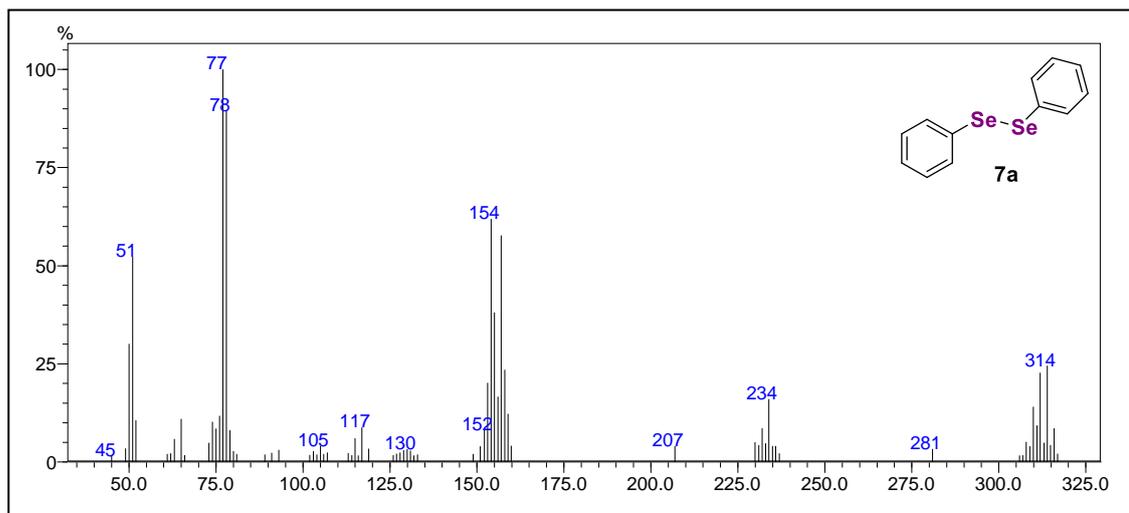
VONDERHEIDE, A. P.; WROBEL, K.; KANNAMKUMARATH, S. S.; B'HYMER, C.; MONTES-BAYÓN, M.; PONCE DE LEÓN, C.; CARUSO, J. A. Characterization of selenium species in Brazil nuts by HPLC–ICP-MS and ES-MS. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 20, p. 5722–5728, 2002.

WILLIAMS, D. B. G.; LAWTON, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. **The Journal of Organic Chemistry**, n. 75, v. 24, p. 8351–8354, 2010.

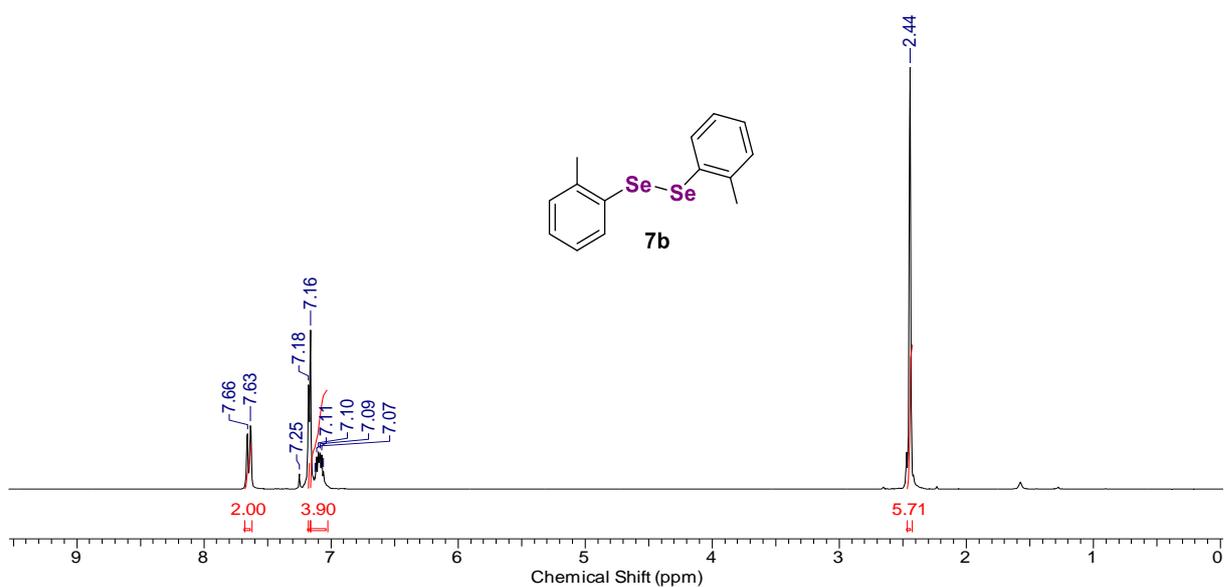
ZHANG, C.; TANG, C.; JIAO, N. Recent advances in copper-catalyzed dehydrogenative functionalization via a single electron transfer (SET) process. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 9, p. 3464 –3484, 2012.

7 ANEXOS

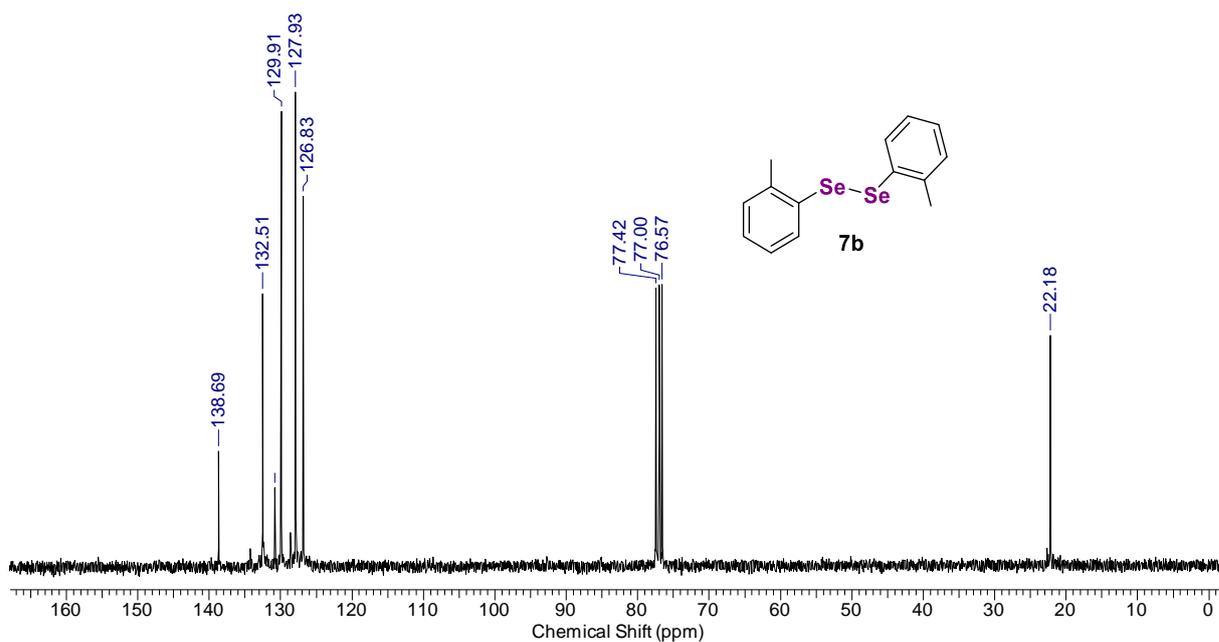
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **7a**.Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **7a**.



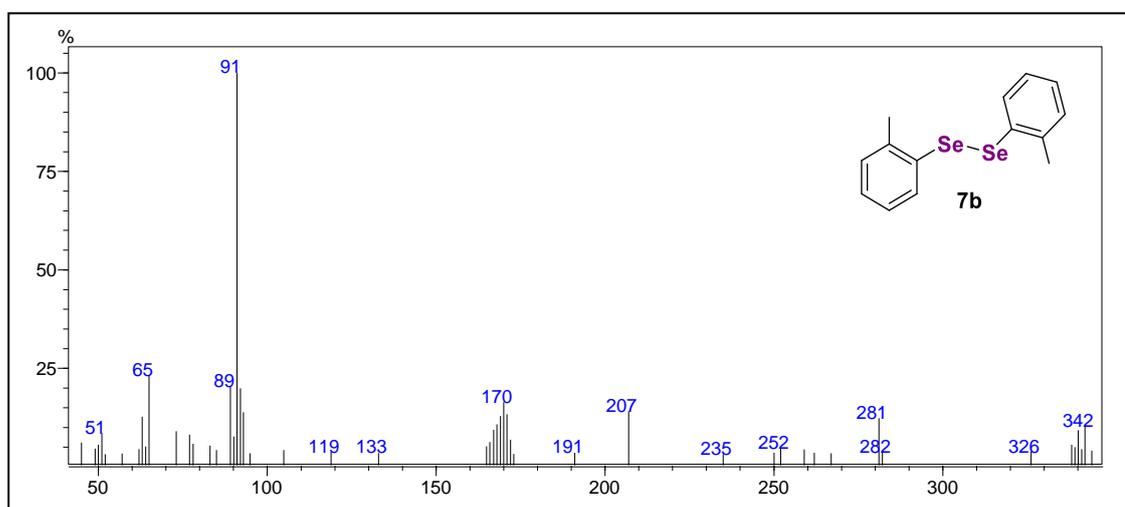
Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) de **7a**.



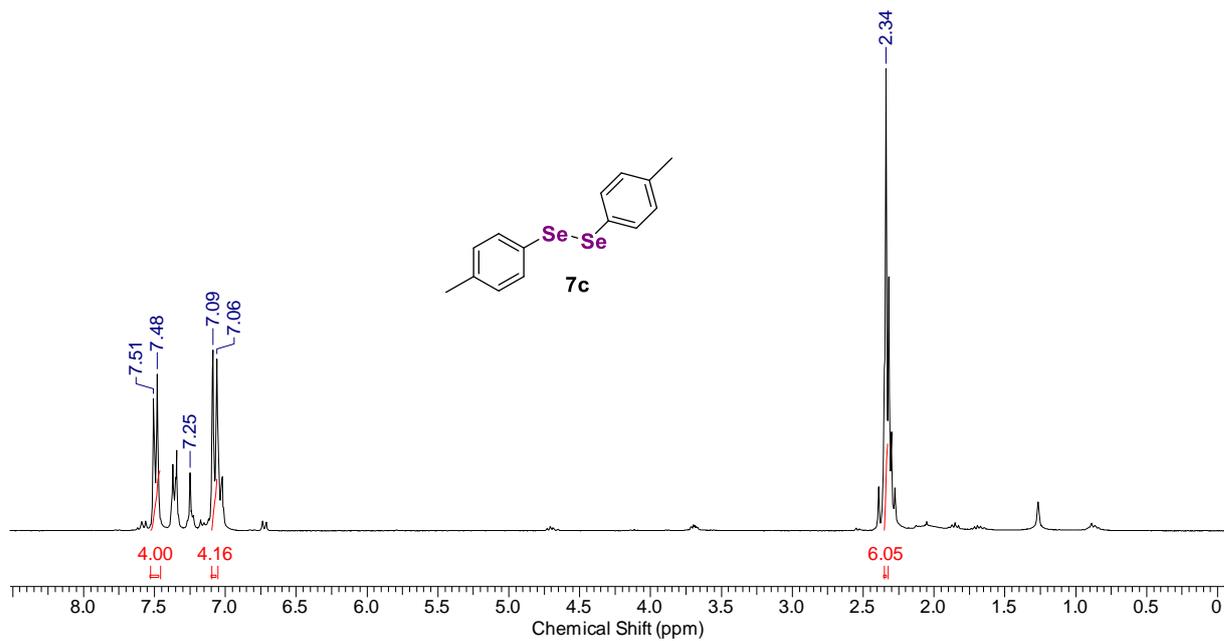
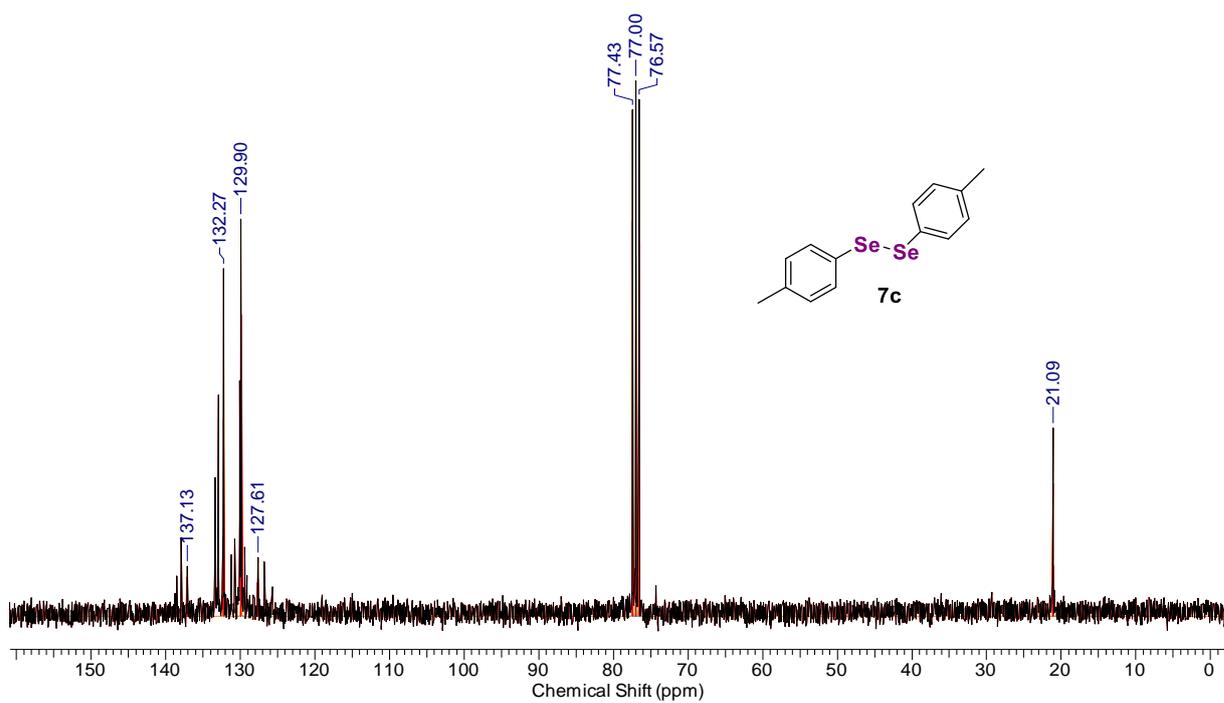
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **7b**.

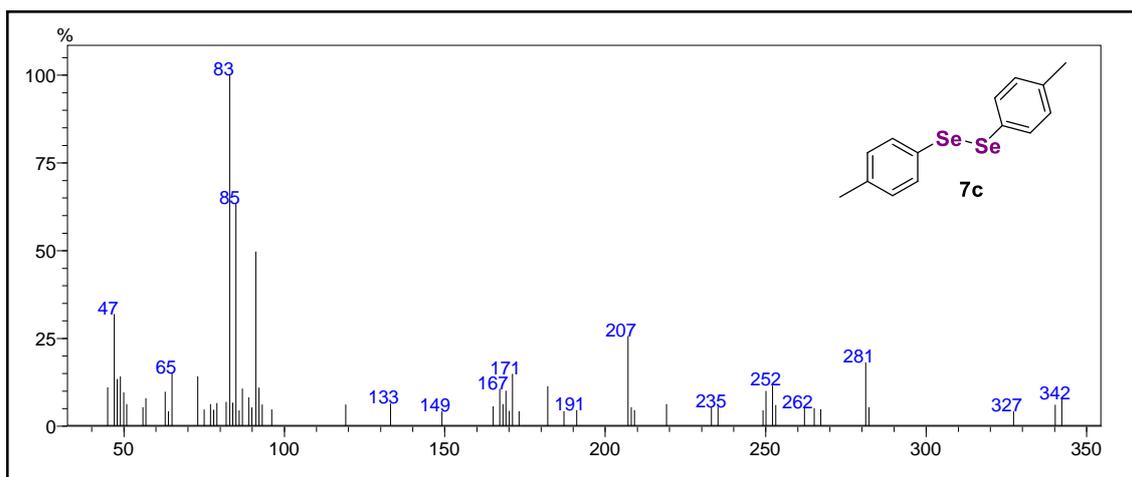
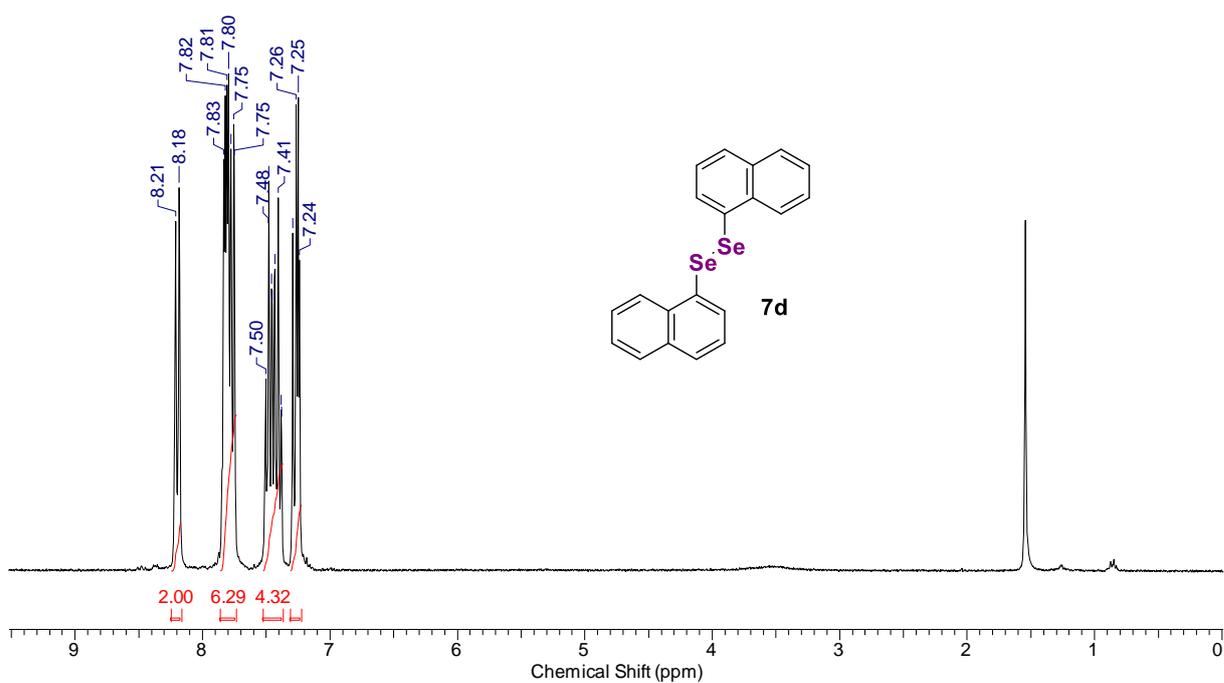


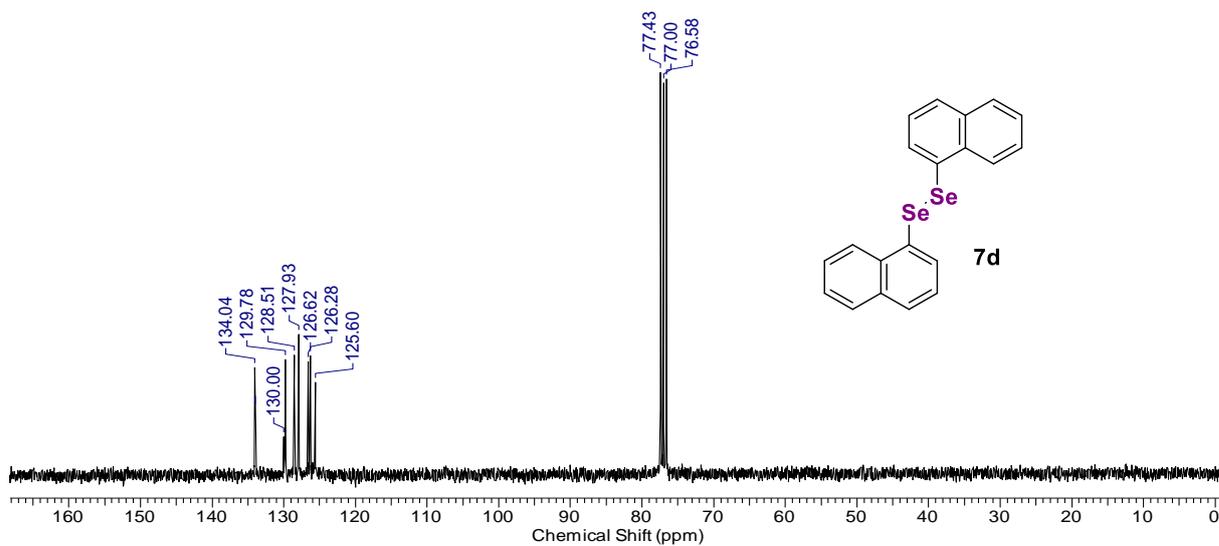
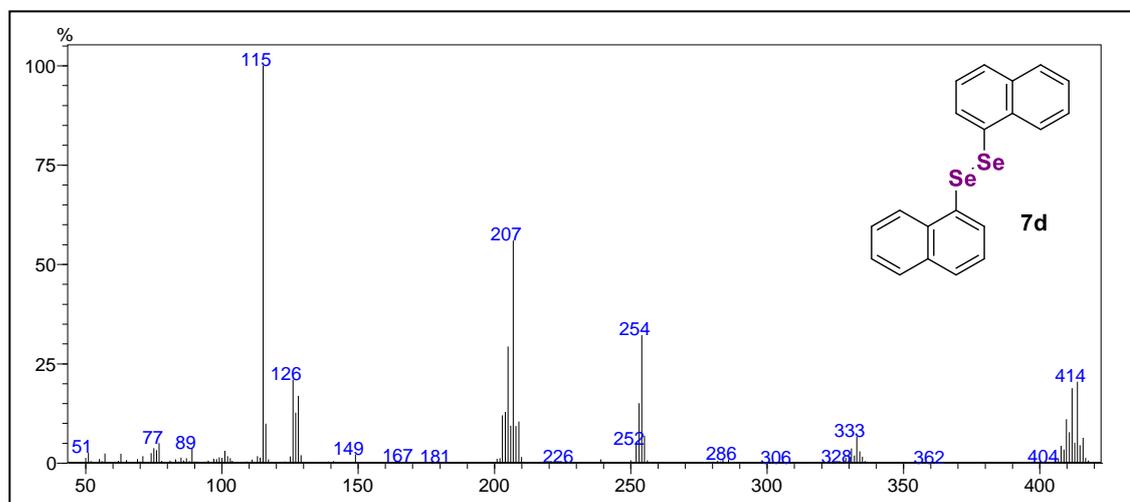
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **7b**.

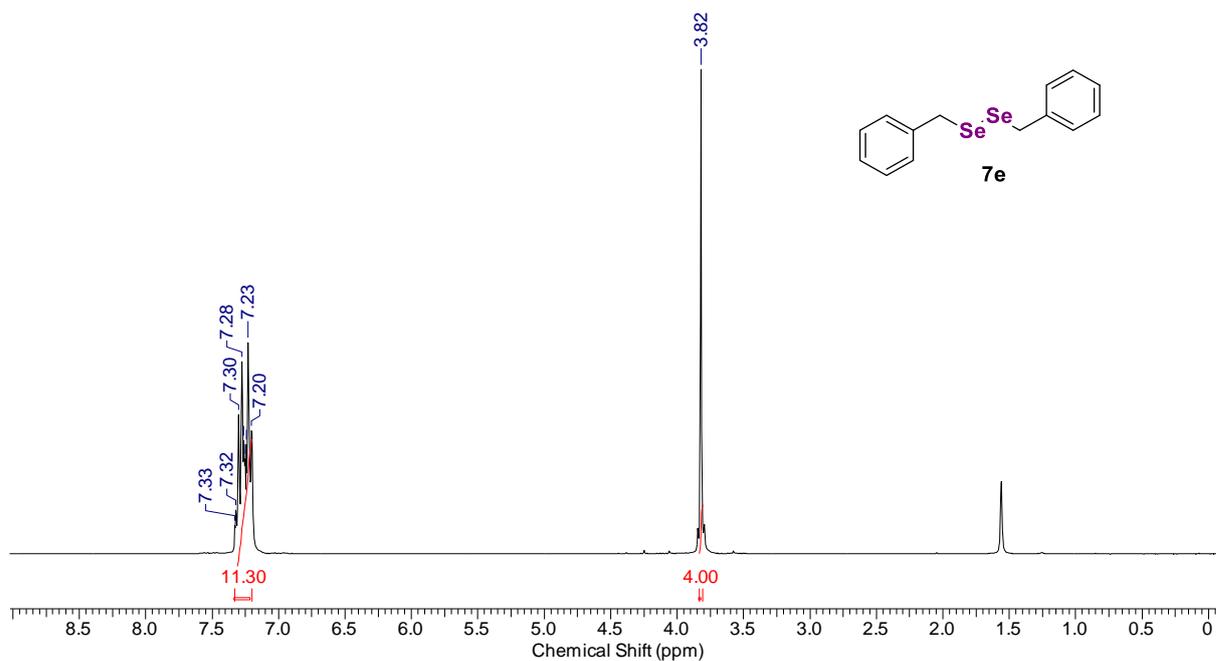
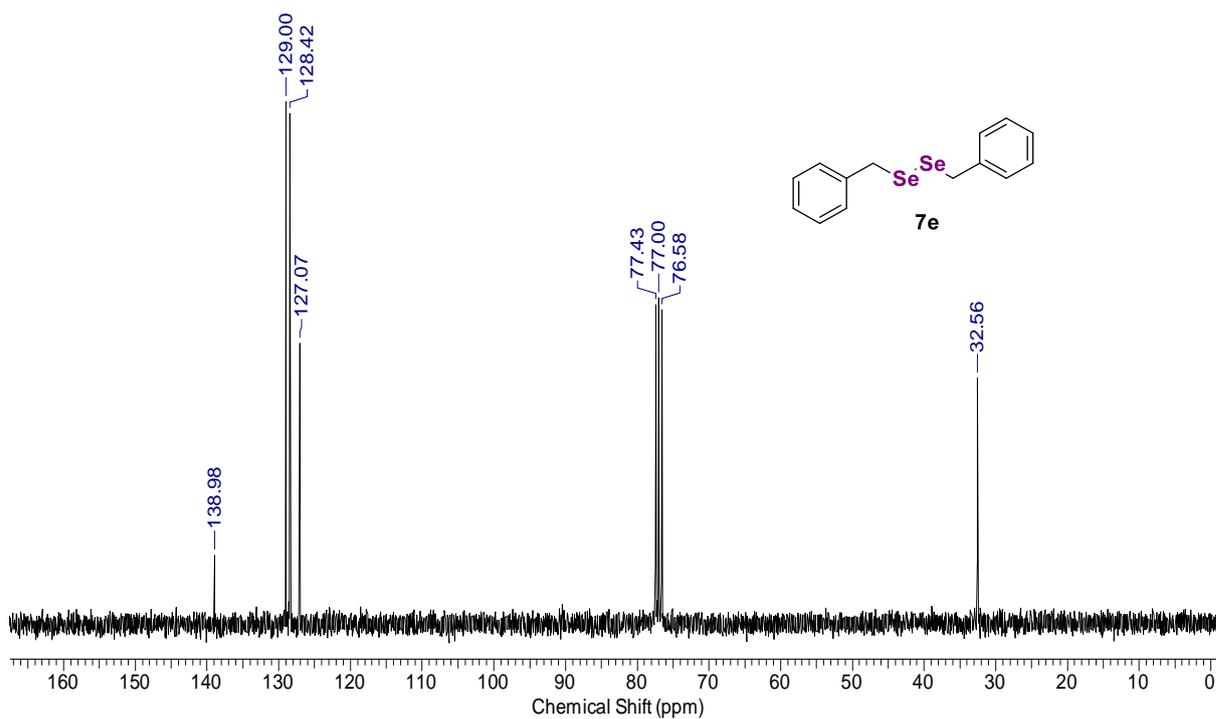


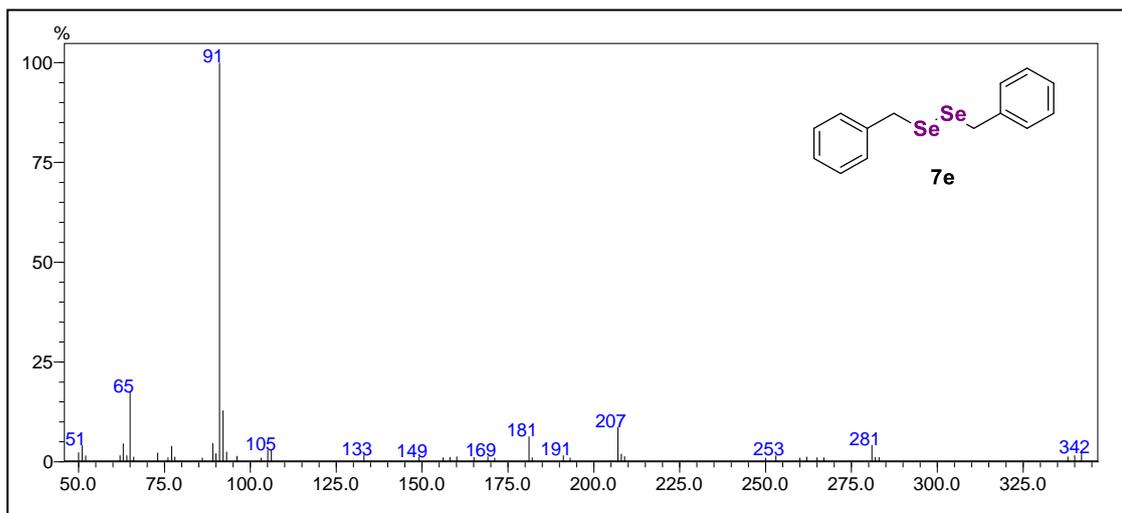
Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) de **7b**.

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **7c**.Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **7c**.

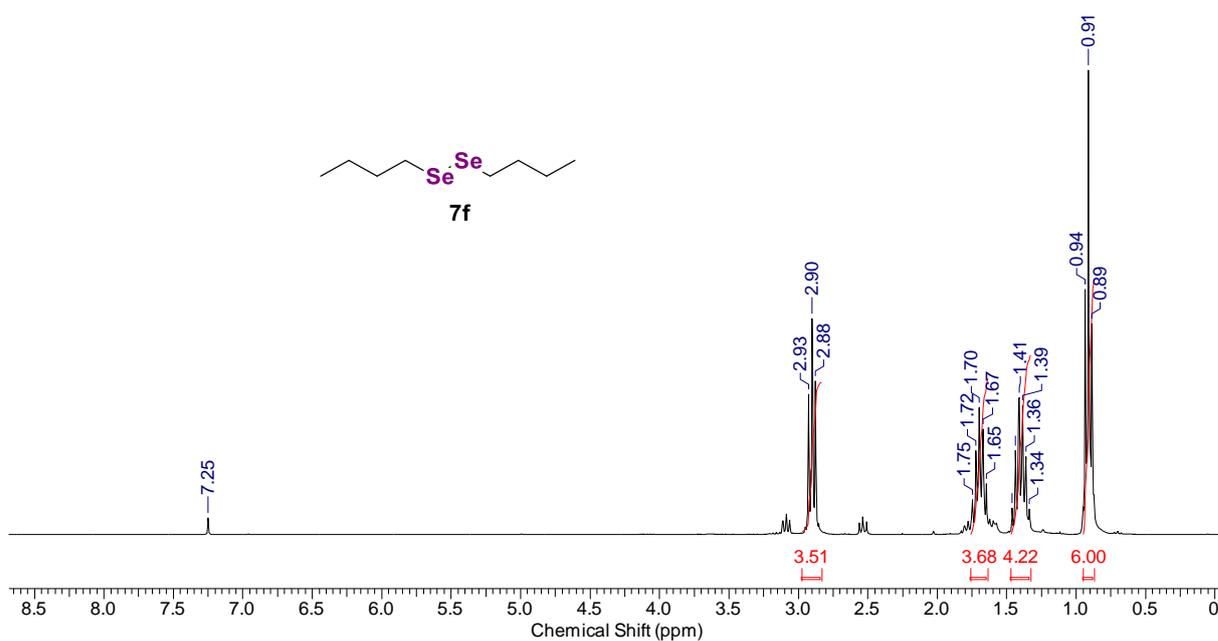
Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) de **7c**.Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **7d**.

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **7d**.Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) de **7d**.

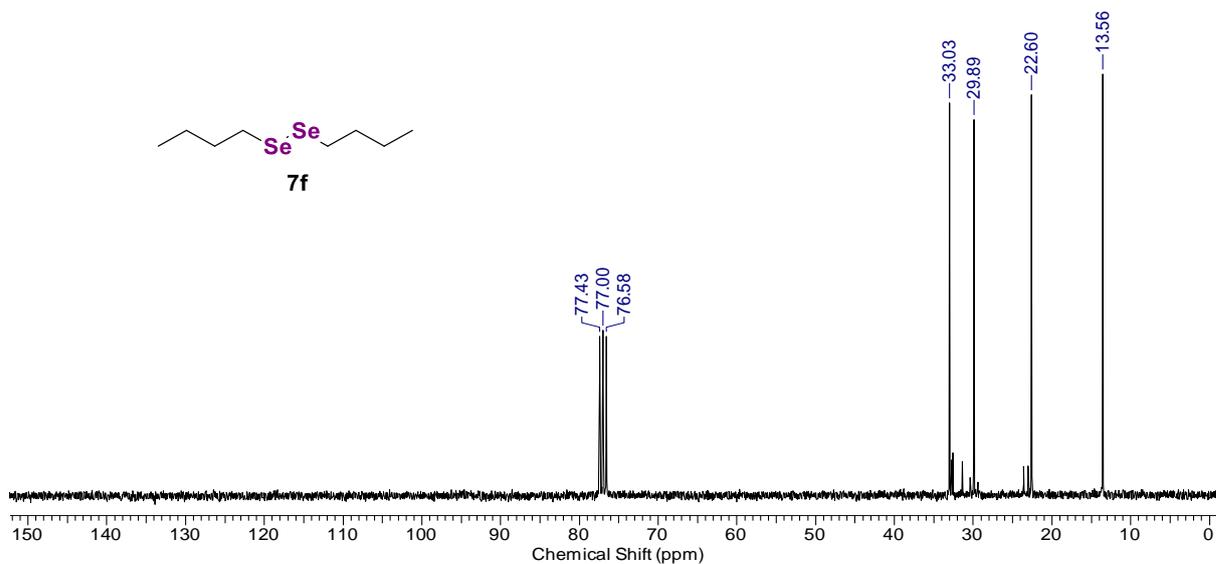
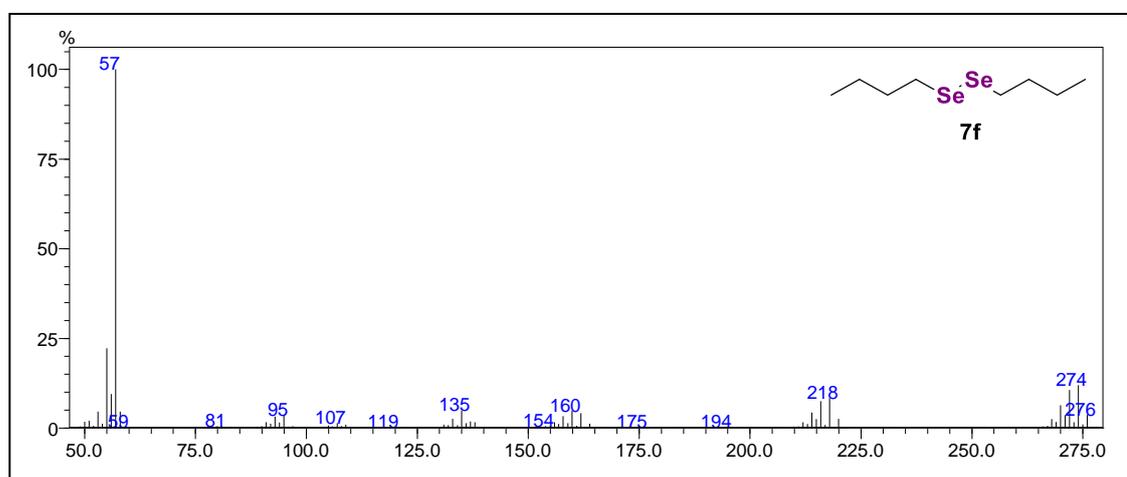
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **7e**.Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **7e**.

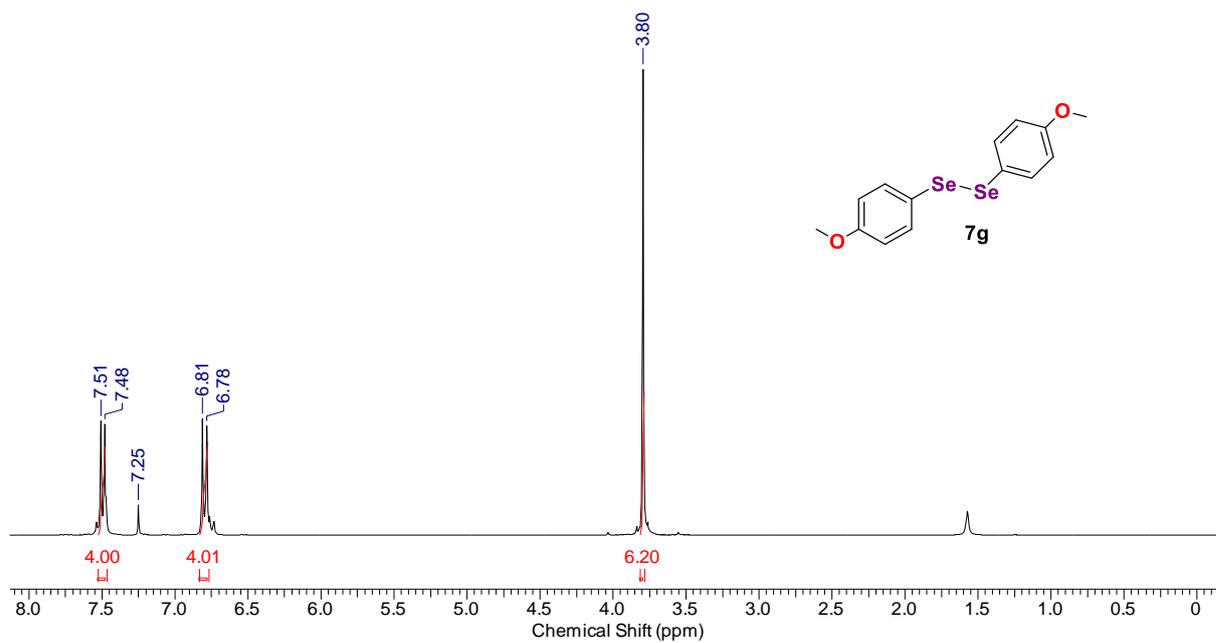
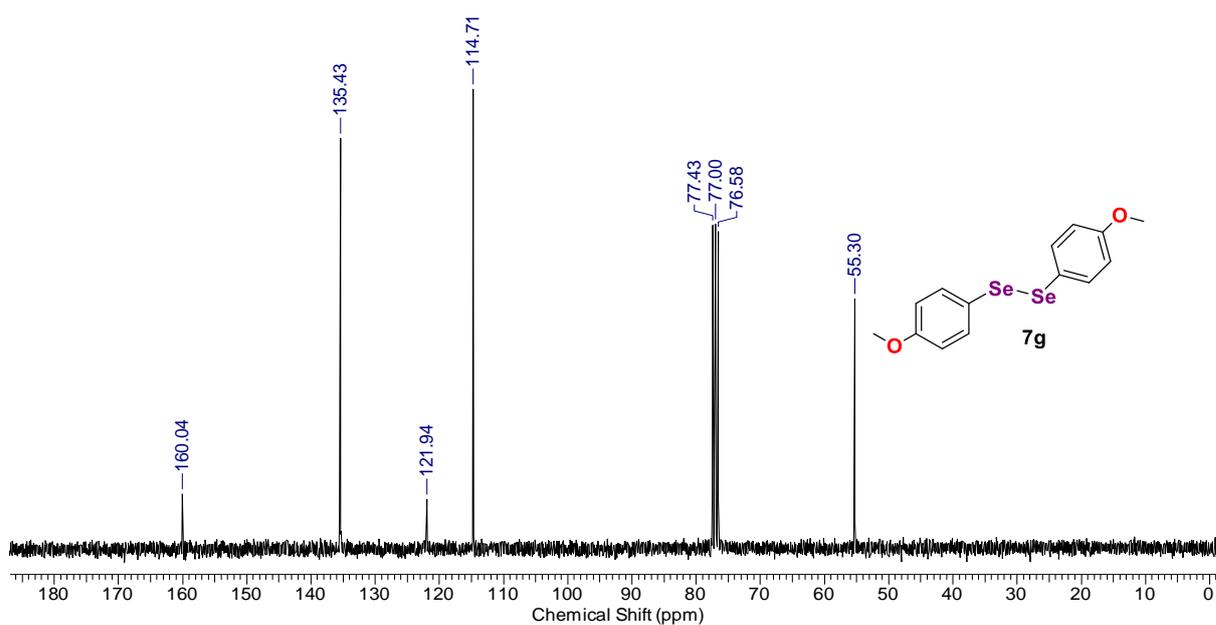


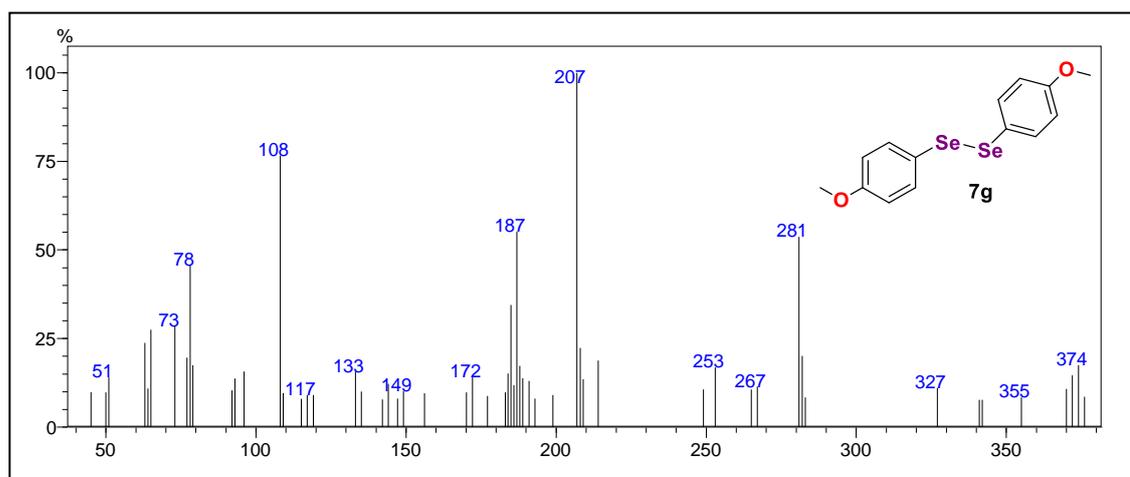
Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) de **7e**.



Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **7f**.

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **7f**.Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) de **7f**.

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **7g**.Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **7g**.



Espectro de massas de baixa resolução (IE – 70 eV) de **7g**.