

Ministério da Educação
Universidade Federal de Pelotas
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

**Síntese *one-pot* de 5-amino-1,3-diaril-(4-arilselanil)-1*H*-
pirazóis catalisada por CuI**

Paola Bork Abib

Pelotas, Agosto de 2017.

Paola Bork Abib

**Síntese *one-pot* de 5-amino-1,3-diaril-(4-arilselanil)-1*H*-
pirazóis catalisada por CuI**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de
Pelotas, como requisito parcial para a
obtenção do título de Mestre em
Química.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

Pelotas, agosto de 2017.

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

A148s

Abib, Paola Bork

Síntese one-pot de 5-amino-1,3-diaril-(4-ariselanyl)-1H-pirazóis catalisada por CuI / Paola Bork Abib ; Raquel Guimarães Jacob, orientadora ; Ricardo Frederico Schumacher, coorientador. — Pelotas, 2017.

103 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2017.

1. Aminopirazol. 2. Selênio. 3. Antioxidante. I. Jacob, Raquel Guimarães, orient. II. Schumacher, Ricardo Frederico, coorient. III. Título.

CDD : 547

Paola Bork Abib

Síntese one-pot de 5-amino-1,3-diaril-(4-arsilil)-1H-pirazóis catalisada por
CuI

Dissertação aprovada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre
em Química, Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal
de Pelotas.

Data da Defesa: 07/08/2017

Banca Examinadora:



Profa. Dra. Raquel Guimarães Jacob (Orientadora)

Doutora em Ciências (Química Orgânica) pela Faculdade de Filosofia Ciências
e Letras de Ribeirão Preto – USP, FFCL-USP, Brasil.



Dr. Juliano Alex Roehrs

Doutor em Ciências pela Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Brasil.



Dr. José Sebastião dos Santos Neto

Doutor em Ciências pela Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Brasil.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus primeiramente, por me conceder a vida, força, esperança, saúde e por tornar possível todas as bênçãos que têm acontecido durante minha caminhada.

À minha orientadora Raquel G. Jacob e ao meu co-orientador Ricardo F. Schumacher, por não medirem esforços e não hesitarem em compartilhar seus conhecimentos.

À Universidade Federal de Pelotas e aos órgãos de fomento CNPq, Fapergs e Capes, pela oportunidade e ajuda financeira.

Agradeço também aos demais professores do grupo LASOL, Diego Alves, Gelson Perin, Eder Lenardão, por toda ajuda que sempre me foi oferecida. Bem como, a todos os demais professores que se mostraram receptivos as minhas necessidades.

Muito obrigada aos meus colegas de grupo, em especial aos amigos do Lab 207, à Daniela por sempre estar disposta a me auxiliar, por toda amizade durante esses anos de Lab, à Camila por ser a melhor IC do mundo, sempre dispondo de boa vontade, ao Edmilson por nunca se irritar com meus erros e ter paciência, ao Ítalo por sempre estar disposto a prestar apoio, à Thalita, Jéssica e Maria por toda simpatia e disponibilidade.

À minha família, minhas eternas companheiras, minha mãe Márcia e minha avó Elvira, obrigada por tudo, principalmente pelo amor e apoio incondicional. Aos meus pais, Ricardo e Altair, pelas palavras de estímulo nas horas difíceis e pelo bom humor nas horas divertidas.

Ao meu companheiro de sempre, Eduardo, pelo amor e cumplicidade, por entender as minhas ausências e por estimular minha autoconfiança.

Quero agradecer, aos meus tios Darcy e Geane, pelos momentos de alegria. E também, aqueles que já se foram, Elza e Rodolfo, muito obrigada por fazerem parte da minha vida.

Às minhas amigas irmãs, Jessica e Naralice, por todo companheirismo, amizade verdadeira, nas horas boas e ruins.

Agradeço às pessoas que conheci no Lab, como a Bianca, Renata, por todo companheirismo e apoio. Também à Katiúcia por todo aprendizado compartilhado.

RESUMO

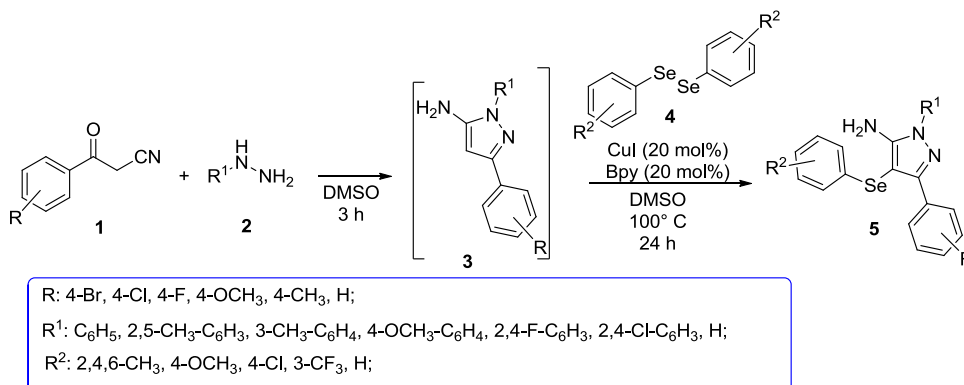
Título: Síntese *one-pot* de 5-amino-1,3-diaril-(4-arilselanil)-1*H*-pirazóis catalisada por CuI.

Autora: Paola Bork Abib

Orientadora: Profa. Dra. Raquel Guimarães Jacob

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

No presente trabalho foi desenvolvida uma metodologia para a preparação de novos 5-aminopirazóis funcionalizados com selênio **5** a partir de benzoilacetonitrilas **1**, hidrazinas **2** e disselenetos de diarila **4**, utilizando catálise de iodeto de cobre (20 mol%), bipyridina (20 mol%) como ligante e dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente. Os correspondentes 5-amino-4-arilselanil-pirazóis **5** foram obtidos através de reações que ocorrem a temperatura de 100 °C, sob aquecimento convencional e os produtos desejados foram obtidos em rendimentos considerados de moderados a bons, variando de 49 a 90%.



Com o intuito de avaliar o potencial antioxidante dos compostos obtidos a partir desta síntese, seis deles (**3a**, **5a**, **5c**, **5e**, **5n** e **5m**) foram selecionados e submetidos a ensaios de neutralização dos radicais 1,1-difenil-2-picril-hidrazil (DPPH), ácido 2,2'-Azinobis-3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico (ABTS), bem como avaliação do potencial redutor do íon férrico (FRAP).

Dentre as amostras avaliadas, apenas a molécula **3a** apresentou bons resultados no ensaio de neutralização dos radicais DPPH. Enquanto que no teste de neutralização dos radicais ABTS as amostras **3a** e **5c** apresentaram resultados promissores. No ensaio que avalia a capacidade redutora dos íons férrico a ferroso (FRAP), os compostos **3a**, **5a** e **5c** demonstraram excelentes resultados.

Palavras-chave: aminopirazol, selênio, antioxidante.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Dissertação de Mestrado em Química
Pelotas, agosto de 2017.

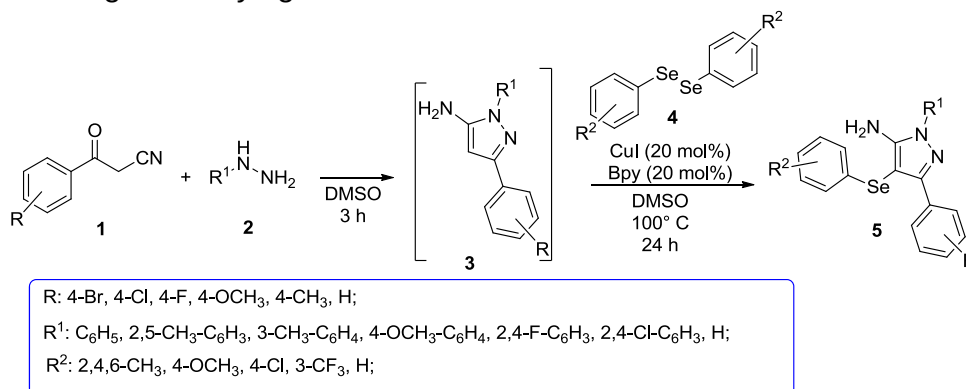
ABSTRACT

Title: Synthesis *one-pot* of 5-amine-1,3-diaryl-(4-arylselenanyl)-1*H*-pyrazoles catalyzed by CuI.

Author: Paola Bork Abib

Academic Advisor: Prof. Dr. Raquel Guimarães Jacob

In this work, it was developed a methodology for the synthesis of 5-amine pyrazoles functionalized with selenium **5**, from benzoylacetonitriles **1**, hydrazines **2** and diaryl diselenides **4**, using copper iodide catalytic (20 mol%) and bipyridine (20 mol%) as an agent ligand, dimethyl sulfoxide (DMSO) as solvent. The corresponding 5-amino-4-arylselenenyl-pyrazoles **5** were obtained by reactions that the temperature at 100 °C under conventional heating, the desired products were obtained in yields considered of moderate to good, varying between 49-90%.



In order to evaluate the antioxidant potential of the compounds obtained from this synthesis, six (**3a**, **5a**, **5c**, **5e**, **5n** e **5m**) of them were selected and submitted to neutralization tests of 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH), 2,2'-azinobisic acid -3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid (ABTS), as well as evaluation of the ferric ion reducing potential (FRAP)

Among the samples evaluated, only molecule **3a** showed good results in the DPPH radical neutralization assay. While in the ABTS radical neutralization test samples **3a** and **5c** presented promising results. In the assay evaluating the ferric to ferrous ions reducing ability (FRAP), compounds **3a**, **5a** and **5c** demonstrated excellent results.

Keywords: aminopyrazole, selenium, antioxidant.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Master Dissertation in Chemistry
Pelotas, August, 2017.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	iv
Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Índice de Tabelas.....	ix
Índice de Figuras.....	x
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	xii
1. Introdução e Objetivos.....	13
1.1 Introdução.....	14
1.2 Objetivos.....	15
2. Revisão da Literatura.....	16
2.1 Compostos Heterocíclicos.....	17
2.2 Pirazóis.....	20
2.2.1 Aminopirazóis.....	22
2.3 Potencial antioxidante de pirazóis.....	28
2.2.2 Metodologias para a síntese de pirazóis e aminopirazóis.....	31
2.4 Compostos de selênio.....	36
2.5 Catálise de cobre.....	42
3. Apresentação e discussão dos resultados.....	45
3.1 Síntese dos compostos 5-amino-1,3-diaril-(4-arilselanil)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	46
3.2 Proposta de mecanismo para a síntese de 5-amino-1,3-diaril-(4-arilselanil)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	61
3.3 Avaliação do potencial antioxidante dos compostos 5-amino-pirazóis.....	63
4. Considerações finais e conclusões.....	69
5. Parte experimental.....	72
5.1 Materiais e Métodos.....	73
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	73
5.1.2 Espectrometria de massas.....	73
5.1.3 Solventes e reagentes.....	73
5.1.4 Análise estatística.....	74

5.2 Procedimentos experimentais.....	74
5.2.1 Procedimento geral para a síntese de 5-amino-1,3-diaril-(4-arilselanil)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	74
5.2.2 Avaliação do potencial antioxidante dos 5-amino-pirazóis.....	75
5.2.2.1 Ensaio de neutralização das espécies radicalares de 1,1-difenil-2-picril-hidrazil (DPPH).....	75
5.2.2.2 Ensaio de neutralização das espécies radicalares de ácido 2,2'-Azinobis-3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico (ABTS).....	75
5.2.2.3 Ensaio de avaliação da capacidade redutora do íon férrico (FRAP).....	76
5.2.3 Dados espectrais de RMN ¹ H, RMN ¹³ C, EM e HRMS.....	77
6. Referências bibliográficas.....	82
7. Espectros selecionados.....	88

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Estudos de otimização para a síntese do composto 5a	50
Tabela 2. Avaliação do escopo reacional: variação de benzoilacetonitrilas (1a-1f).....	55
Tabela 3. Avaliação do escopo reacional: variação de hidrazinas (2a-2f).....	57
Tabela 4. Avaliação do escopo reacional: variação do disseleneto de diarila (4a-4e).....	60

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura básica do 5-aminopirazol.....	14
Figura 2. Estrutura do composto ebselen.....	15
Figura 3. Exemplos de compostos heterocíclicos e heteroátomos.....	18
Figura 4. Compostos oxano 6 , dioxano 7 e dialquil éteres 8	18
Figura 5. Estrutura molecular dos compostos: morfina 9 , penicilina 10 , diazepam 11 e captopril 12	19
Figura 6. Estrutura molecular da tiamida 13 , riboflavina 14 , nicotinamida 15 e ácido ascórbico 16	19
Figura 7. Estrutura básica do pirazol.....	20
Figura 8. Compostos naturais derivados de pirazóis: nostocina A 17 , fluvio A 18 e 3-nonilpirazól 19	20
Figura 9. Exemplos de compostos pirazóis comercializados.....	21
Figura 10. Exemplos de compostos aminopirazóis 28 e 29 com propriedades biológicas.....	23
Figura 11. Exemplo de reações radicalares em cadeia.....	29
Figura 12. Derivado de pirazol 54 com potencial antioxidante.....	30
Figura 13. Exemplos de pirazóis 55 , 56 e 57 com potencial antioxidante.....	30
Figura 14. Pirazóis 58 e 59 com potencial antioxidante.....	31
Figura 15. Aminoácido selenocisteína.....	37
Figura 16. Exemplo de composto contendo selênio utilizado como espécie ligante.....	39
Figura 17. Composto utilizado como dosímetro de mercúrio.....	40
Figura 18. 2-fenilseleno aldeídos e cetonas e seus respectivos rendimentos.....	41
Figura 19. Espectro de RMN ^1H do produto 5a (400 MHz, CDCl_3).....	48
Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C do produto 5a (100 MHz, CDCl_3).....	49
Figura 21. Estrutura dos 5-aminopirazóis selecionados para avaliação do potencial antioxidante.....	63
Figura 22. Efeito do composto 3a na capacidade de neutralização dos radicais DPPH.....	64
Figura 23. Efeito dos compostos 3a , 5a , 5c , 5e , 5n e 5m na capacidade de neutralização dos radicais ABTS.....	66
Figura 24. Efeito dos compostos 3a , 5a , 5c , 5e , 5n e 5m na capacidade de reduzir íons férrico a ferroso.....	67
Figura 25. Espectro de RMN ^1H do composto 5a (400 MHz, CDCl_3).....	89
Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a (100 MHz, CDCl_3).....	89
Figura 27. Espectro de RMN ^1H do composto 5b (400 MHz, CDCl_3).....	90
Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5b (100 MHz, CDCl_3).....	90
Figura 29. Espectro de RMN ^1H do composto 5c (400 MHz, CDCl_3).....	91

Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5c (100 MHz, CDCl_3).....	91
Figura 31. Espectro de RMN ^1H do composto 5d (400 MHz, CDCl_3).....	92
Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5d (100 MHz, CDCl_3).....	92
Figura 33. Espectro de RMN ^1H do composto 5e (400 MHz, CDCl_3).....	93
Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5e (100 MHz, CDCl_3).....	93
Figura 35. Espectro de RMN ^1H do composto 5f (400 MHz, CDCl_3).....	94
Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5f (100 MHz, CDCl_3).....	94
Figura 37. Espectro de RMN ^1H do composto 5g (400 MHz, CDCl_3).....	95
Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5g (100 MHz, CDCl_3).....	95
Figura 39. Espectro de RMN ^1H do composto 5h (400 MHz, CDCl_3).....	96
Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5h (100 MHz, CDCl_3).....	96
Figura 41. Espectro de RMN ^1H do composto 5i (400 MHz, CDCl_3).....	97
Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5i (100 MHz, CDCl_3).....	97
Figura 43. Espectro de RMN ^1H do composto 5j (400 MHz, CDCl_3).....	98
Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5j (100 MHz, CDCl_3).....	98
Figura 45. Espectro de RMN ^1H do composto 5k (400 MHz, CDCl_3).....	99
Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5k (100 MHz, CDCl_3).....	99
Figura 47. Espectro de RMN ^1H do composto 5l (400 MHz, CDCl_3).....	100
Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5l (100 MHz, CDCl_3).....	100
Figura 49. Espectro de RMN ^1H do composto 5m (400 MHz, CDCl_3).....	101
Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5m (100 MHz, CDCl_3).....	101
Figura 51. Espectro de RMN ^1H do composto 5n (400 MHz, CDCl_3).....	102
Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5n (100 MHz, CDCl_3).....	102
Figura 53. Espectro de RMN ^1H do composto 5o (400 MHz, CDCl_3).....	103
Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5o (100 MHz, CDCl_3).....	103

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABTS	Ácido 2,2'-Azinobis-3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico
Bpy	2,2-Bipiridina
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCK	Colecistocinina
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
dd	Dupleto de dupleto
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPH	1,1-difenil-2-picril-hidrazil
EM	Espectrometria de massas
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução
J	Constante de acoplamento
m	Multiplete
M⁺	Íon molecular
Me	Metila
m/z	Razão massa carga
NMP	Metilpirrolidona
1,10-Phen	1,10-Fenantrolina
PEG-400	Polietilenoglicol - 400
ppm	Parte por milhão
RMN ¹H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância magnética nuclear de carbono
s	Simpleto
t	Tripleto
TMEDA	Tetrametiletilenodiamina
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento químico

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1 Introdução

O crescente avanço da ciência proporciona cada vez mais novos produtos, com diferentes aplicações tecnológicas. Isso se reflete em diversas áreas, talvez um dos setores mais explorados seja o farmacêutico, onde a pesquisa em busca de novos fármacos ou novas metodologias de síntese para os compostos já conhecidos, aumenta cada vez mais.

Em meio a esse contexto destacam-se os compostos heterocíclicos nitrogenados, que chamam atenção em função do grande número de publicações relatando diferentes métodos para síntese dessas moléculas.¹ As estruturas heterocíclicas são importantes, pois além de estarem presentes em grande parte das drogas comercializadas, também compõem diversos produtos naturais.² Sendo subestruturas que apresentam aplicação até mesmo na ciência de materiais.³

Neste trabalho o foco do estudo serão os heterocíclicos de cinco membros, chamados de pirazóis, especificamente, os 5-aminopirazóis, que além de possuírem o anel pirazolínico, apresentam também, um grupo amina (NH_2) ligado diretamente ao anel (Figura 1).⁴ Essas espécies têm despertado interesse nos pesquisadores em função das diversas aplicações químicas e propriedades biológicas que apresentam como por exemplo, antifúngica,⁵ anti-inflamatória,⁶ anticoagulante,⁷ antitumoral,⁸ entre outras.

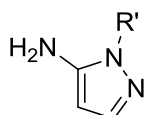


Figura 1: Estrutura básica do 5-aminopirazol.

Outra classe de moléculas que merece destaque são os compostos de selênio. A pesquisa em torno dessas estruturas vem sendo impulsionada pela grande versatilidade das aplicações que esses compostos possuem. São também conhecidos por apresentarem grande potencial farmacológico, um exemplo bastante conhecido é o composto ebselen (Figura 2), que possui atividades antinoceptivas, antiúlceras, anti-inflamatórias, antioxidantes.⁹

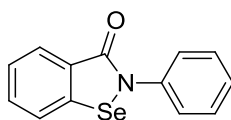


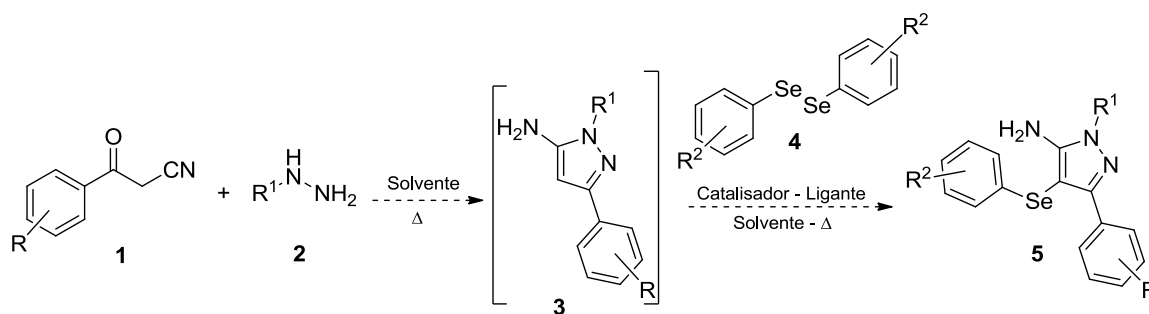
Figura 2: Estrutura do composto ebselen.

Muitas vezes, a inserção de átomos de selênio em substâncias orgânicas potencializa ainda mais suas propriedades biológicas.¹⁰ Além disso, as moléculas de selênio são descritas na literatura como catalisadores, ligantes,¹¹ sinalizadores fluorescentes,¹² e importantes intermediários sintéticos.¹⁰

Porém, vários dos métodos existentes na literatura que possibilitam a formação de ligações C-Se se baseiam em condições severas onde há necessidade de altas temperaturas, e em alguns casos, precisam ser empregadas condições fotoquímicas.¹³ Em virtude disso, o emprego de catalisadores que utilizam metais de transição vem transformando a química orgânica sintética, pois possibilitam a formação de vários produtos em condições mais brandas.¹⁴

1.2 Objetivos

A partir dos dados apresentados anteriormente, tem-se por objetivo neste trabalho, o desenvolvimento de uma metodologia eficiente, utilizando como catalisador um metal de transição, para a síntese de 4-arilselanil-5-amino-pirazóis substituídos **5**, tendo como materiais de partida compostos de benzoilacetonitrila **1**, hidrazinas **2** e disselenetos de diarila **4**, como representado no Esquema 1. Além disso, pretende-se estudar o potencial biológico dos 5-amino-4-arilselanil-pirazóis frente a sua capacidade antioxidante.



Esquema 1

2. Revisão da Literatura

2. Revisão da Literatura

A seguir será apresentada uma revisão com base em dados extraídos da literatura. Onde os temas abordados englobam informações pertinentes a este trabalho. Iniciando por algumas definições sobre os compostos heterocíclicos, pirazóis, compostos aminopirazóis e suas aplicações biológicas e sintéticas, explorando um pouco sobre atividade antioxidante desses compostos, bem como, os métodos mais usuais para a síntese dessas moléculas. Algumas estruturas que contêm selênio também serão descritas brevemente, conforme suas utilidades, com o objetivo de demonstrar a importância dessa classe de compostos. Por fim, destacam-se as principais vantagens da utilização da catálise de cobre na química orgânica.

2.1 Compostos heterocíclicos

Os compostos heterocíclicos constituem uma classe de moléculas muito estudada por pesquisadores da área de química orgânica, devido as suas aplicações sintéticas e ao seu potencial biológico.

Para compreender melhor essa classe, é importante ter conhecimento sobre alguns conceitos básicos relacionados aos compostos heterocíclicos, que por definição são todos os compostos que possuem uma estrutura cíclica contendo um ou mais heteroátomos.¹⁵ Se pelo menos, um átomo do anel é de carbono (C) logo a molécula é um heterocíclico orgânico. Nesse caso, todos os átomos no anel que não são de carbono são chamados heteroátomos. Em compostos orgânicos, o heteroátomo mais comumente encontrado é o de nitrogênio (N), seguido pelo oxigênio (O) e enxofre (S), como se observa nos exemplos da Figura 3. Heterocíclicos contendo selênio (Se), telúrio (Te), fósforo (P), arsênio (As), antimônio (Sb), bismuto (Bi), silício (Si), germânio (Ge), estanho (Sn), chumbo (Pb) ou boro (B), são menos comuns. Quanto ao número de átomos no anel, são mais facilmente encontrados os ciclos de cinco e seis membros, porém podem ocorrer ainda, os heterocíclicos maiores de nove membros.¹⁶

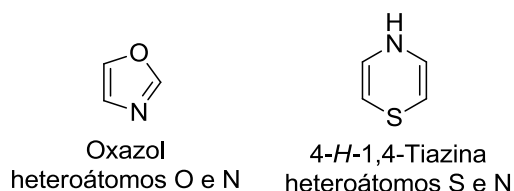


Figura 3: Exemplos de compostos heterocíclicos e heteroátomos.

Uma característica importante que pode pertencer a alguns compostos heterocíclicos e facilitar a compreensão de fatores como reatividade e estabilidade desses compostos, seria a semelhança no comportamento entre essas estruturas e seus análogos carbocíclicos ou até mesmo alifáticos. Como exemplos disso, se pode citar os compostos oxano **6** e dioxano **7** muito utilizados como solventes em reações orgânicas, que podem se comportar como dialquil éteres **8** (Figura 4).

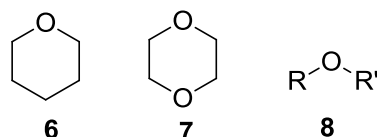


Figura 4: Compostos oxano **6**, dioxano **7** e dialquil éteres **8**.

Mesmo havendo essa semelhança quanto as propriedades químicas entre os heterocíclicos e seus análogos alifáticos ou compostos cíclicos sem heteroátomos, essas substâncias podem apresentar propriedades biológicas bastante distintas, as quais vem sendo objeto de pesquisa há muito tempo.^{15,16}

O estudo em torno dos compostos heterocíclicos começou por volta dos anos de 1800.^{16,17} Desde então, foram feitas diversas descobertas relevantes para a ciência. Neste caso, pode ser citado como exemplo a morfina **9** (Figura 5), fármaco natural, o qual possui ação analgésica e consiste na primeira escolha dos médicos quando o paciente está sofrendo dores fortes. Há outros diversos fármacos que são constituídos de anéis heterocíclicos, como por exemplo, a penicilina **10** (Figura 5), utilizada como antibiótico natural desde 1941.^{2b,17}

Além dos compostos heterocíclicos que podem ser obtidos através da extração de plantas e outras fontes naturais, existem também os fármacos sintéticos. Como o diazepam¹⁸ **11** (Figura 5), que é usualmente aplicado para tratar distúrbios causados pela ansiedade. Outro medicamento bastante comercializado, é o captopril¹⁹ **12** (Figura 5), que tem como principal utilização o controle da hipertensão arterial.

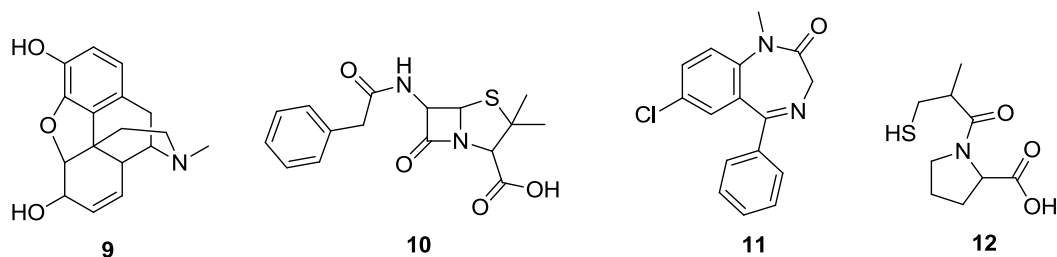


Figura 5: Estrutura da morfina **9**, penicilina **10**, diazepam **11** e captopril **12**.

Existem outros compostos heterocíclicos que são abundantemente encontrados na natureza, os quais podem desempenhar funções vitais. Como no caso de diversas vitaminas, tais como tiamina **13** (vitamina B1) a qual ajuda a manter o sistema nervoso e circulatório saudáveis. A riboflavina **14** (vitamina B2) auxilia na formação das células em organismos humanos, proporcionando seu bom funcionamento. Já a nicotinamida **15** (vitamina B3) contribui para a manutenção do sistema nervoso e digestivo. Enquanto que o ácido ascórbico **16** (vitamina C) desempenha importante função na manutenção do tecido conjuntivo, fortalecendo também o sistema imunológico contra processos infecciosos. As estruturas dessas substâncias essenciais para o organismo, podem ser visualizadas na Figura 6.^{15,17}

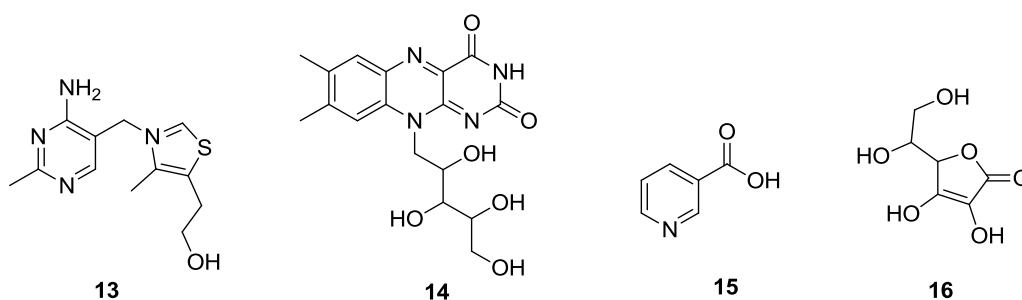


Figura 6: Estrutura da tiamina **13**, riboflavina **14**, nicotinamida **15** e ácido ascórbico **16**.

Além de serem constituintes de diversos fármacos e vitaminas, as substâncias heterocíclicas estão presentes em diferentes formas nos organismos vivos. Participando inclusive, da transferência de informação hereditária entre os indivíduos, através de diversas reações químicas que envolvem essas moléculas.¹⁷

Portanto, pode-se dizer que a importância atribuída às substâncias heterocíclicas é justificada pela grande aplicabilidade que estas moléculas possuem nos mais variados âmbitos da pesquisa científica, bem como da indústria em geral.

2.2 Pirazóis

Os heterocíclicos orgânicos de cinco membros contendo ao menos um átomo de nitrogênio no anel, são chamados de azóis. Sendo que, os que contêm dois átomos adjacentes de nitrogênio nas posições um e dois do anel, são denominados pirazóis (Figura 7).¹⁶ Essa ligação existente entre os átomos de nitrogênio (N-N) do anel pirazolínico é a mais fraca da estrutura.²⁰

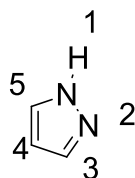


Figura 7: Estrutura básica do pirazol.

Por essa razão, torna-se difícil a síntese dos pirazóis em organismos vivos, o que faz com que seja raro encontrar esses compostos na natureza. Mesmo assim, é possível citar algumas dessas estruturas que são descritas na literatura, como por exemplo, a nostocina A **17** (Figura 8) que é um pigmento de cor violeta e é produzido pela cianobactéria de água doce *Nostoc spongiaeforme*. Outro exemplo é o composto fluviol A **18** (Figura 8), produzido por *Pseudomonas fluorescens*, e apresenta forte propriedade antitumoral.²¹ Em 1954, um trabalhador japonês, também isolou um derivado de pirazol da planta natural da Ásia *Houttuynia cordata*, sendo que esta substância conhecida como 3-nonilpirazol **19** (Figura 8), mostrou ter grande atividade antimicrobiana.^{21, 22}

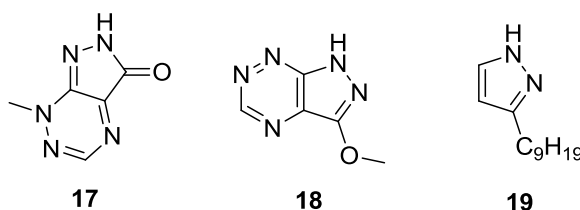


Figura 8: Compostos naturais derivados de pirazóis: nostocina A **17**, fluviol A **18** e 3-nonilpirazol **19**.

Com base no que foi exposto até então, pode-se dizer que, embora compostos que contenham o núcleo pirazolínico sejam dificilmente encontrados na natureza, eles constituem uma classe muito importante quanto às suas propriedades biológicas, o que torna bastante viável a pesquisa para bons métodos de obtenção desses compostos através de síntese orgânica.

São descritos cientificamente diversas outras moléculas sintetizadas que possuem grande importância na indústria farmacêutica. As mais conhecidas comercialmente são: Metamizol **20** (Dipirona), que possui atividade analgésica,²³ sildenafil **21** (Viagra®), utilizado para tratar impotência sexual,²⁴ zaleplon **22** (Sonata®), usualmente indicado para tratar problemas de insônia,²⁵ celecoxib **23** (Celebra®), potente anti-inflamatório.²⁶ Como se pode observar na Figura 9, todos esses compostos pertencem a classe dos pirazóis. Sendo que, sua relevância não se restringe apenas às potentes fármacos, mas também é reconhecida pela indústria agroquímica, como por exemplo, no caso do composto fipronil **24**, bastante utilizado como herbicida (Figura 9).²⁷

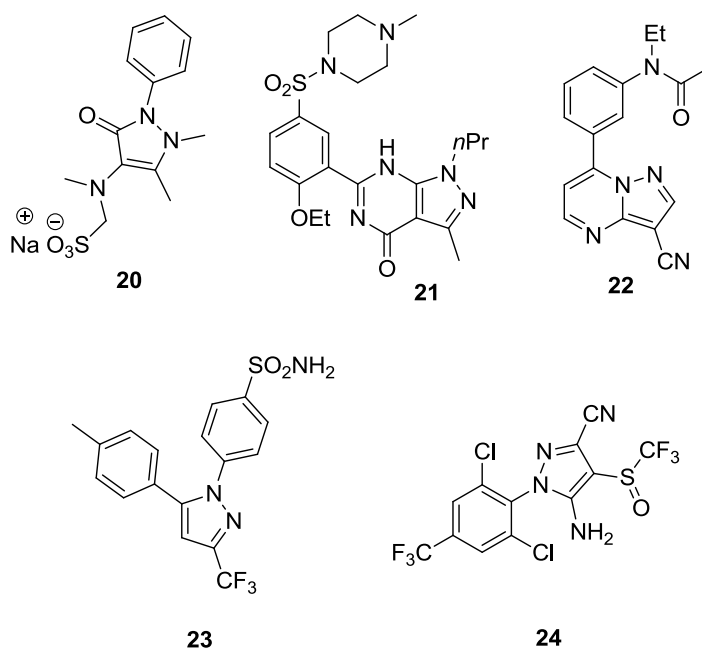
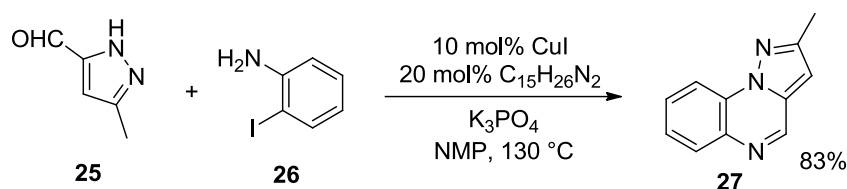


Figura 9: Exemplos de compostos pirazóis comercializados.

Além do grande destaque que essa classe de compostos recebe por suas propriedades biológicas, os pirazóis também são muito utilizados como intermediários sintéticos em química orgânica.

Um exemplo é o trabalho descrito por Reeves e colaboradores,²⁸ onde os autores verificaram que em condições catalíticas de iodeto de cobre e esparteína, foi possível obter a 2-metilpirazolo[1,5- α]quinoxalina **27** com rendimento de 83%. Para isto, foi utilizado o formilpirazol **25** e a 2-iodoanilina **26** como reagentes da síntese, que ocorreu através de uma ciclocondensação, como observado no Esquema 2.



Esquema 2

Esse estudo demonstra a versatilidade e facilidade com que os pirazóis podem ser utilizados para obter compostos bicíclicos ainda mais complexos. Torna-se possível perceber então, a relevância que os pirazóis possuem para a ciência.²⁹

2.2.1 Aminopirazóis

Os compostos que possuem em sua estrutura o núcleo pirazolínico e um grupamento amina incorporado diretamente ao anel são comumente chamados de aminopirazóis.⁴ Essas substâncias além de possuírem propriedades biológicas já bem documentadas na literatura, também possuem grande potencial como intermediários sintéticos, podendo ser amplamente explorados como materiais de partida para se alcançar moléculas ainda mais complexas, como será visto a seguir.

São relatados estudos sobre aminopirazóis que possuem promissoras propriedades biológicas. Nesse trabalho, pode-se citar o estudo realizado por Kordic e colaboradores,³⁰ onde o 5-aminopirazol **28** (Figura 10) apresentou considerável seletividade em relação aos receptores NPY1 e NPY2, que são neuropeptídios amplamente distribuídos no corpo humano, com funções relacionadas à regulação metabólica, como ingestão de alimentos e obesidade.

Em 2006, Krystof e colaboradores, descreveram um estudo em que vários compostos da família dos 4-arylazo-3,5-diamino-1-*H*-pirazóis, foram testados quanto ao seu potencial de inibir proteínas CDK, que regulam o ciclo celular. Onde o

composto 4-[(3,5-diamino-1*H*-pirazol)diazonil]fenol **29** (Figura 10), mostrou-se mais potente em relação a atividade anticancerígena.^{30a, 31}

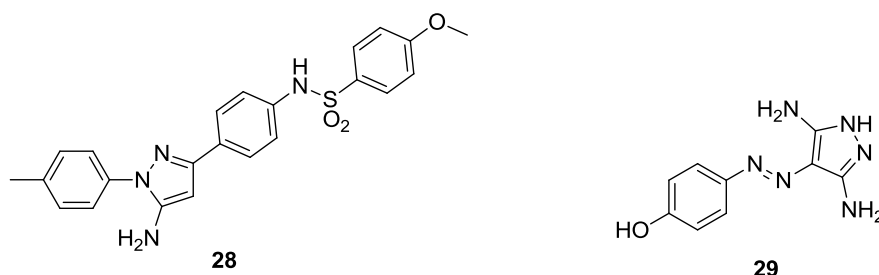
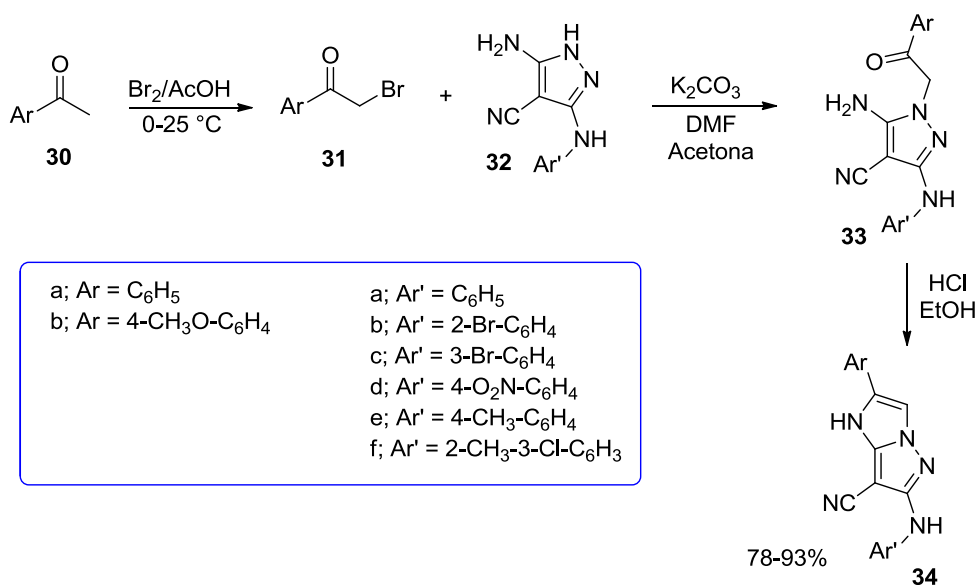


Figura 10: Exemplos de aminopirazóis **28** e **29** com propriedades biológicas.

Devido à grande reatividade do grupo amino (NH₂), os compostos aminopirazóis têm ampla aplicabilidade como materiais de partida para a síntese de outras moléculas formadas por heterociclos fundidos.

Entre vários desses compostos bi-heterocíclicos, os imidazopirazóis exibem uma vasta linha de propriedades biológicas como, antitumor, anti-inflamatória, herbicida, entre outras.³² Esse fato faz despertar interesse pela síntese dessas estruturas. Como no caso, de Khalafy e colaboradores,³² que sintetizaram novos 2-aryl-6-(arilamino)-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazolo-7-carbonitrilas **34**, através da ciclocondensação de um aminopirazol **33**, como observado no Esquema 3.

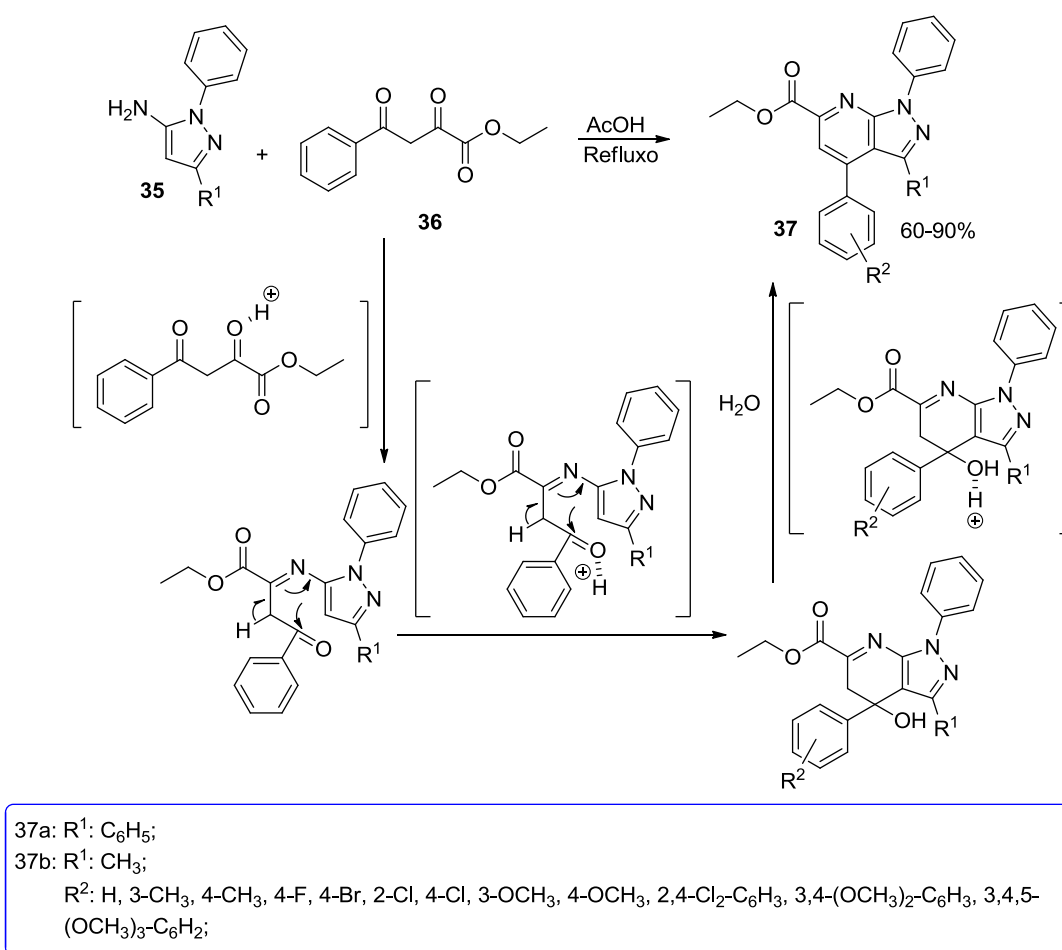


Esquema 3

Os autores salientam a eficiência do método, sendo que as reações ocorrem em condições brandas e a metodologia utilizada é de fácil reprodução. Salientam também, a dificuldade de encontrar artigos científicos que contemplem a síntese de imidazopirazóis.

Acredita-se que uma das classes mais importantes de anéis heterocíclicos fundidos seja a que engloba a junção dos núcleos pirazol e piridina. Isso se deve as diversas potencialidades biológicas que essas estruturas apresentam e que contribuem para novos produtos farmacêuticos e medicinais.³³

Recentemente, a classe de compostos denominada como pirazolopiridinas foi alvo de uma pesquisa, onde Ghaedi e seus col.³³ descreveram uma síntese eficiente para os etil-1,3,4-trifenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxilatos **37**, obtidos através da condensação entre derivados de aminopirazol **35** e espécies que contêm grupos carbonila ativados **36**, utilizando ácido acético como solvente (Esquema 4).

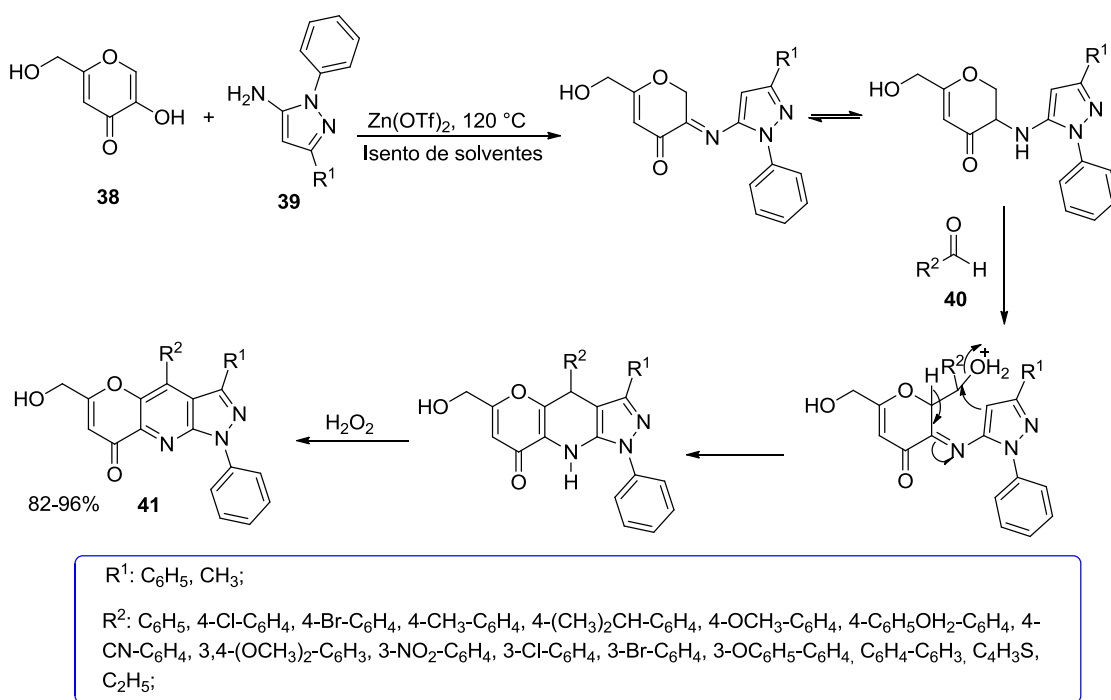


Esquema 4

Com base na metodologia utilizada, os autores destacam vantagens importantes como ausência de catalisador sintético e complexo, tempos reacionais relativamente baixos, bem como, método operacional simples.

Estudos atuais vêm tentando aliar os efeitos farmacológicos encontrados em duas classes de moléculas, as piranopiridinas, onde diversas estruturas que contêm estes núcleos possuem efeito antialérgico e antiasmático. E as pirazolopiridinas, as quais podem apresentar potencial antibacteriano e antierpético. Além disto, ambas as classes são reconhecidas por possuírem propriedades anti-inflamatórias.

Com a pretensão de aumentar o número de metodologias descritas como eficientes para a obtenção de pirano-[3,2-*b*]pirazolo[4,3-*e*]piridina-8(1*H*)-onas **41**, Safaei e colaboradores,³⁴ sintetizaram essas moléculas a partir da condensação entre ácido kójico **38**, 1-*H*-pirazol-5-aminas **39** e aldeídos **40**, na presença de Zn(OTf)₂ em quantidade catalítica seguida pela oxidação com H₂O₂ (Esquema 5).

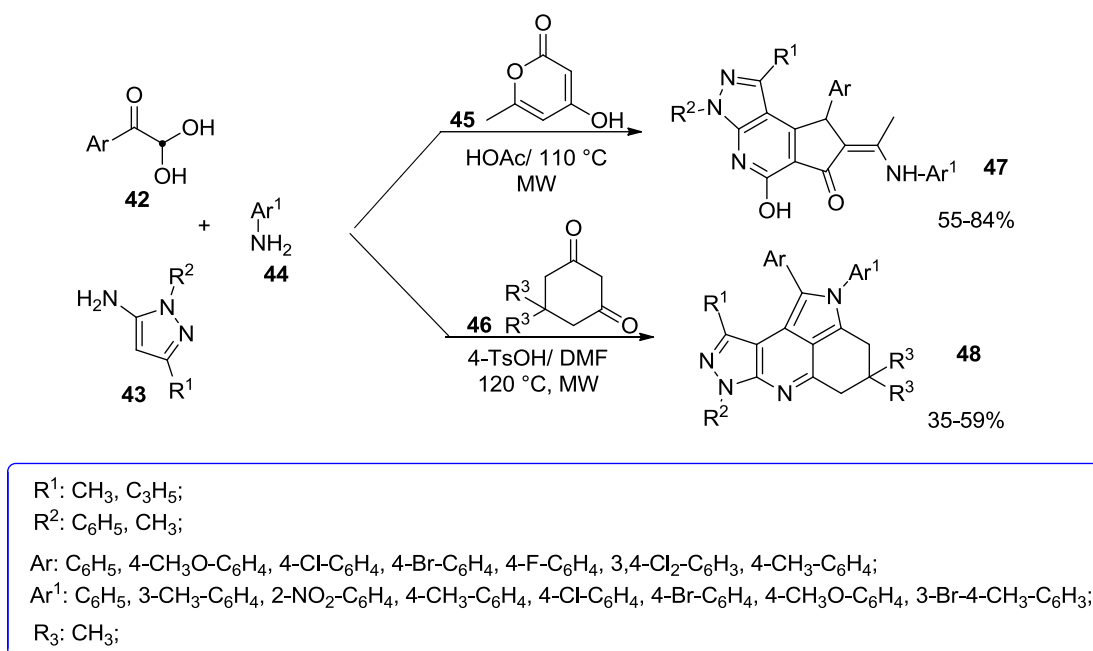


Esquema 5

Se torna importante ressaltar que esta síntese com três componentes, consiste em uma metodologia *one-pot* com curtos tempos reacionais, de fácil e simples reprodução, além de rendimentos reacionais que podem ser considerados bons (82-96%).

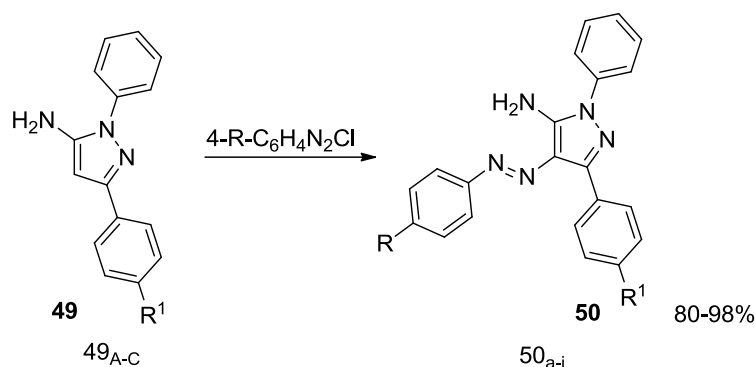
São descritas também na literatura metodologias *one-pot* envolvendo a reação de quatro componentes. Um exemplo é o estudo realizado por Tu e colaboradores,³⁵ onde foram utilizados os compostos carbonílicos **42**, 5-aminopirazóis **43**, aminas aromáticas **44** e 4-hidroxi-6-metil-2H-piran-2-ona **45** ou 1,3-ciclohexanodionas **46**, para se obter 37 exemplos dos pirazolo[3,4-*b*]piridinas **47** e **48** (Esquema 6).

Essa ciclização apresenta vantagens como o fato de ser realizada por micro-ondas, além dos produtos serem obtidos com estereosseletividade. O método é simples e de fácil reprodução.



Esquema 6

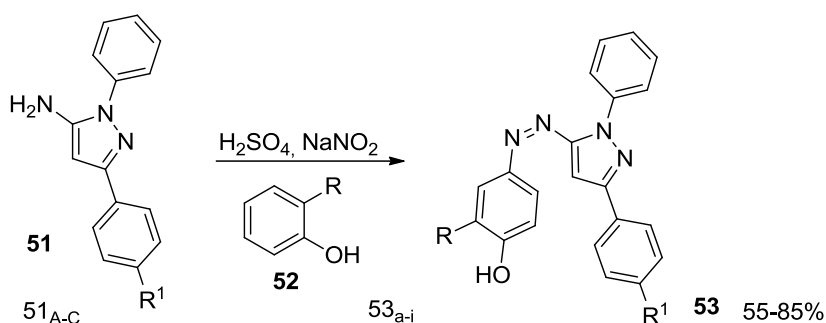
Em 2011, Risk e colaboradores³⁶ publicaram um trabalho relatando a síntese de 5-amino-4-arilazopirazóis substituídos **50**. Neste trabalho, a partir da adição de uma solução de nitrito de sódio à uma solução fria de aminas aromáticas em ácido clorídrico, foi obtido um sal de diazônio que foi adicionado à uma solução fria de 5-aminopirazóis **49** em etanol contendo acetato de sódio. No Esquema 7, pode-se observar que através desta síntese foram obtidos doze novos produtos, todos com rendimentos que variaram de 80-98%.



A: R ¹ = H	a: R ¹ = H, R = OCH ₃	b: R ¹ = H, R = Cl
B: R ¹ = Cl	c: R ¹ = H, R = COOH	d: R ¹ = H, R = OH
C: R ¹ = CH ₃	e: R ¹ = Cl, R = OCH ₃	f: R ¹ = Cl, R = Cl
	g: R ¹ = Cl, R = COOH	h: R ¹ = Cl, R = OH
	i: R ¹ = CH ₃ , R = OCH ₃	j: R ¹ = CH ₃ , R = Cl
	k: R ¹ = CH ₃ , R = COOH	i: R ¹ = CH ₃ , R = OH

Esquema 7

Além da síntese descrita acima, o trabalho em questão contempla também a preparação de outras moléculas, os 5-arylazopirazóis substituídos **53**. Nesse caso, o diferencial é a diazotação do grupo amino na posição 5 do anel pirazol **51** pelo ácido nitrosil sulfúrico, ocorrendo em seguida o acoplamento com diferentes fenóis **52**. Nove compostos novos foram obtidos através desta metodologia, onde os rendimentos reacionais variaram de 55-85% (Esquema 8).



A: R ¹ = H	a: R ¹ = H, R = NO ₂	b: R ¹ = H, R = CHO
B: R ¹ = Cl	c: R ¹ = H, R = NH ₂	d: R ¹ = Cl, R = NO ₂
C: R ¹ = CH ₃	e: R ¹ = Cl, R = CHO	f: R ¹ = Cl, R = NH ₂
	g: R ¹ = CH ₃ , R = NO ₂	h: R ¹ = CH ₃ , R = CHO
	i: R ¹ = CH ₃ , R = NH ₂	

Esquema 8

Os compostos sintetizados por Risk³⁶ e seu grupo de pesquisa, foram testados quanto a suas propriedades como corantes. Diversos testes para determinar se estes

compostos seriam eficientes corantes para poliéster, lã e uma mistura de lã/poliéster foram realizados como por exemplo, de resistência a lavagem, resistência a transpiração, rapidez à sublimação, rapidez à luz, fricção, entre outros.

Com base nos resultados obtidos, os autores do trabalho concluíram que os compostos apresentaram intensidade de absorção uniforme e elevada, com tonalidades intensas de amarelo a laranja devido a variação da polaridade. Se deve levar em conta também, as boas propriedades que os tecidos tingidos demonstraram quanto a solidez à lavagem, à transpiração, à sublimação e à luz.

2.3 Potencial antioxidante de pirazóis

Por definição, os antioxidantes são compostos capazes de desacelerar ou retardar a oxidação de um material oxidável. Mesmo quando utilizados em quantidades muito modestas (<1%, comumente de 1-1000 mg / L) em comparação à quantidade de material que se deseja proteger.³⁷ Desta forma, pode-se dizer que essas espécies possuem a capacidade de neutralizar as moléculas reativas de oxigênio e de nitrogênio que estão presentes ou que são produzidas em desequilíbrio.

A geração excessiva de radicais livres ou a diminuição da velocidade de remoção dos mesmos, pode ocorrer em diferentes organismos (denomina-se estresse oxidativo), e ocasionar severos danos em biomoléculas que constituem as porções celulares. Causando perda de suas funções biológicas e produzindo enfermidades crônicas como alguns tipos de câncer, mutações, envelhecimento, doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, entre outras.³⁸

Levando-se em consideração processos de relevância em sistemas biológicos ou em ciência de alimentos, os materiais suscetíveis à danos oxidativos são mais comumente lipídios, proteínas, carboidratos e, em menor medida, outras moléculas orgânicas que compõem tecidos de origem animal ou vegetal.³⁸

A oxidação ocorre através de várias reações em cadeia mediadas por radicais livres, na Figura 11, exemplificados pelo radical peroxíla ($\text{ROO}^{\bullet}$), se pode observar três etapas durante o processo em questão, a iniciação ocorre devido a captura de um átomo que tornava estável a molécula de algum substrato, isso origina a segunda etapa de propagação, onde o radical gerado irá reagir com O_2 , que pode ser oriundo de diversas fontes, formando um novo radical $\text{ROO}^{\bullet}$ (peroxíla), este por sua vez, pode reagir com outro radical e assim formarem produtos não radicalares. Pode ainda,

reagir com alguma substância já existente no organismo, formando um radical ainda mais agressivo. Todo esse processo seria evitado se houvesse uma prevenção antioxidante, também há a possibilidade de adicionar antioxidantes durante esse processo, quebrando a cadeia de oxidação.³⁹

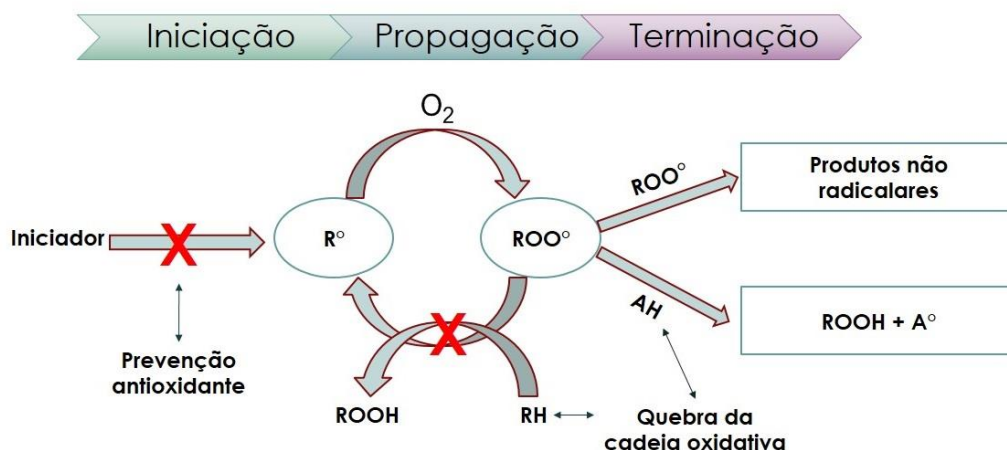


Figura 11: Exemplo de reações radicalares em cadeia.
(Fonte: Adaptado de Amorati, 2013, p. 10836.)

Compostos capazes de prejudicar essa reação radicalar em cadeia são chamados antioxidantes diretos e são divididos em dois principais grupos em função do seu mecanismo de interferência. Onde antioxidantes preventivos interferem no processo de iniciação, isto é, eles retardam a formação inicial das espécies radicalares. Outro método seria o de auto-oxidação, onde os compostos antioxidantes reagem com radicais mais rapidamente do que o substrato oxidável para formar as espécies que não se propagam na cadeia oxidativa.³⁸

Há vários compostos que não apresentam relevante comportamento antioxidante na proteção de lipídeos, por exemplo, no entanto, são capazes de aumentar de forma significativa a atividade enzimática antioxidante, estes são chamados de antioxidantes indiretos.³⁸

Pode-se encontrar na literatura diversos pirazóis que apresentam potencial antioxidante. Um exemplo disso, é o estudo descrito por Musad e col.⁴⁰ onde uma série de pirazóis 3,5-bis(substituídos) **54** foram sintetizados e avaliados. Os resultados obtidos foram considerados satisfatórios, principalmente quanto ao composto representado na Figura 12, o qual mostrou-se um potente antioxidante nos testes *in*

vitro realizados, sendo necessária baixa concentração da amostra para inibir a oxidação dos radicais utilizados.

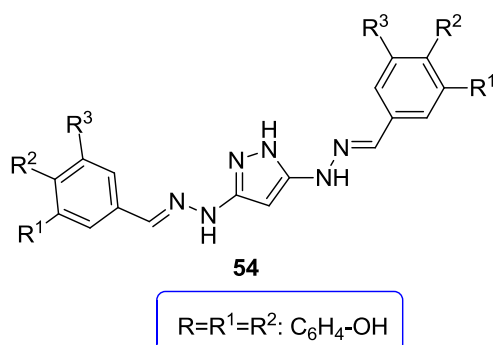


Figura 12: Derivado de pirazol **54** com potencial antioxidante.

Três séries de novos derivados de pirazóis **55**, **56** e **57** (Figura 13) foram avaliados perante seu potencial antioxidante. Dentre as amostras testadas, os derivados de pirazóis que apresentaram melhores resultados foram **Id**, **Ilc**, **IIlb**, **IIlc**, **IIId**, **Ib**, **Ic**, **Ia**, **IIla**, **IIb**, seguindo essa ordem de forma crescente.⁴¹

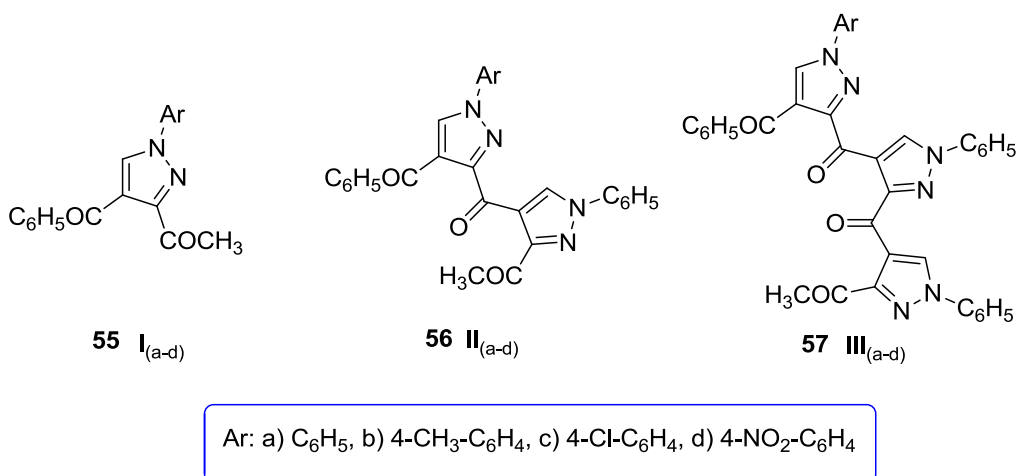


Figura 13: Exemplos de pirazóis **55**, **56** e **57** com potencial antioxidante.

Além de se mostrarem espécies antioxidantes, esses compostos também apresentaram potencial de inibição ao vírus HCV, causador da hepatite C. Da mesma forma, para a doença de panencefalite esclerosante subaguda, que resulta de uma infecção cerebral aguda. Demonstrando também, potencial anticancerígeno.

Sribalan e colaboradores⁴² em um estudo recente investigou o potencial antioxidante de uma série de compostos, derivados de pirazóis, onde bons resultados foram obtidos.

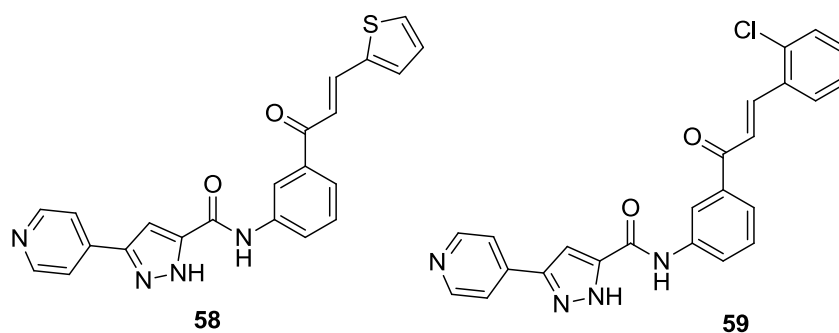
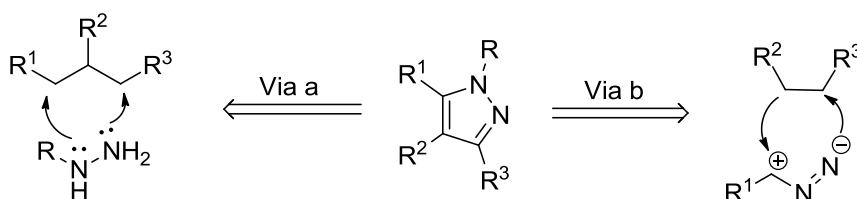


Figura 14: Pirazóis **58** e **59** com potencial antioxidante.

Dentre os substratos testados, 3-(pirin-4-il)-1*H*-pirazolo-5-carboxiamidas, os compostos **58** e **59** (Figura 14), contendo um grupo tiofeno ou *orto*-cloro-fenil substituído, apresentaram melhores resultados quando comparados aos demais compostos no ensaio de neutralização dos radicais sintéticos DPPH.

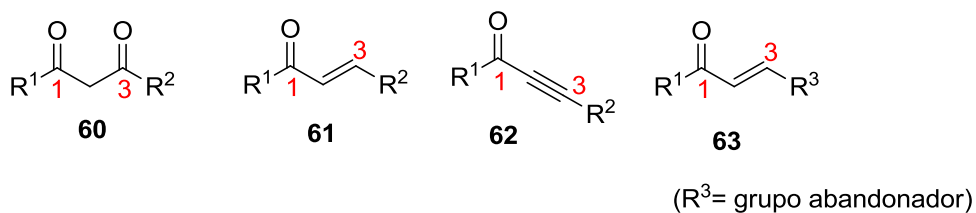
2.2.2 Metodologias para a síntese de pirazóis e aminopirazóis

As abordagens mais convencionais para a síntese de pirazóis substituídos, consistem na construção de duas ligações C-N, através da condensação de hidrazinas com compostos 1,3-dicarbonílicos, ou seus derivados 1,3-dieletrófilicos (Esquema 9, via a). Ou ainda, a partir da geração de uma ligação C-N, e de outra ligação C-C, esse método consiste na cicloadição 1,3- dipolar (Esquema 9, via b).



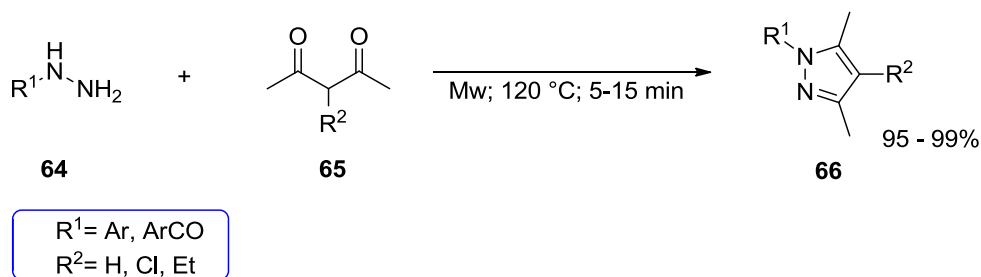
Esquema 9

Com base na literatura, se pode afirmar que a obtenção de pirazóis funcionalizados nas posições C-3 e C-5 do anel, está diretamente relacionada às reações de ciclocondensação. Onde uma hidrazina age como nucleófilo para que a reação de ciclização ocorra com uma unidade de três carbonos deficiente de elétrons, nas posições 1 e 3. Sendo estes compostos 1,3-dicarbonílicos **60** ou α,β -insaturados **61**, **62** e **63**, como é possível observar no Esquema 10.⁴³



Esquema 10

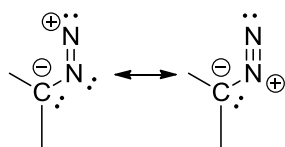
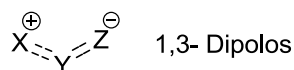
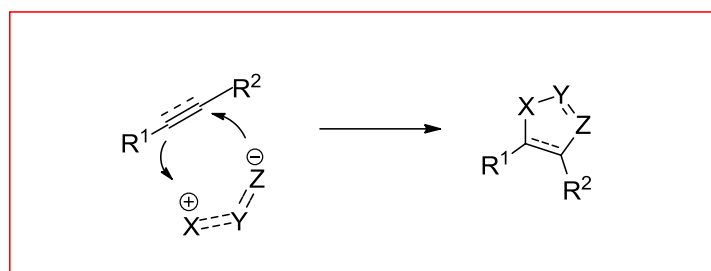
Um exemplo disso, é a reação com arilidrazinas **64** que sofrem condensação com dicetonas **65** para gerar pirazóis **66** (Esquema 11). Vaddula e colaboradores⁴⁴ realizaram as reações com aquecimento por irradiação de micro-ondas, à uma temperatura de 120 °C, onde o tempo reacional foi de 5 a 15 minutos, obtendo-se os produtos com rendimentos que variaram de 95-99%.



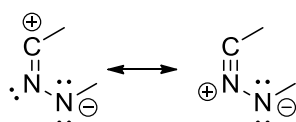
Esquema 11

Através da metodologia sintética descrita acima, pode-se ressaltar importantes vantagens desse protocolo, como a ausência de espécies catalíticas, bem como, solventes, além da simplicidade do método, ele também pode ser considerado verde e bastante eficiente.

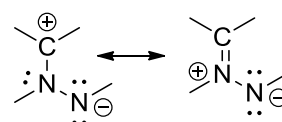
Uma outra maneira bastante usual de se obter pirazóis, é a partir da cicloadição 1,3- dipolar, onde geralmente são utilizadas três principais classes de 1,3-dipolos, os diazoalcanos, as nitriliminas e as azometiliminas, como fonte de C-N-N. O outro fragmento C-C, geralmente está associado a alquenos ou alquinos, como observa-se no Esquema 12.⁴³



Diazoalcanos



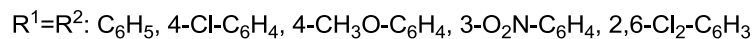
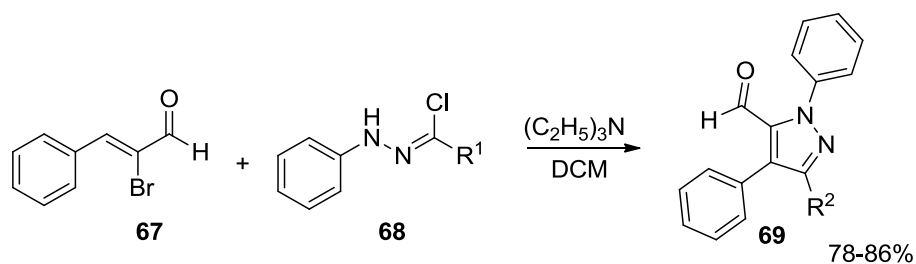
Nitriliminas



Azometil iminas

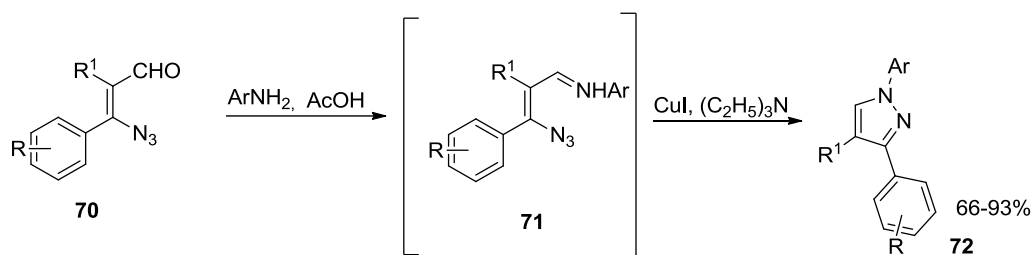
Esquema 12

Como exemplo de uma síntese que ocorre através de cicloadição 1,3-dipolar, pode-se citar o estudo realizado por Dadiboyena e col.⁴⁵ que permitiu a formação de pirazóis tetrassubstituídos **69**. A reação entre bromocinamaldeído **67** e nitriliminas **68** ocorreu a temperatura ambiente, usando diclorometano como solvente e os rendimentos dos compostos obtidos variaram de 78 a 86% (Esquema 13).



Esquema 13

Hu e colaboradores,^{46a} relataram a ciclização de azidas **70** a partir de aminas primárias (Esquema 14). Sendo que, logo após a formação do intermediário arilimina **71** (gerado *in situ*), é adicionado ao sistema reacional iodeto de cobre, utilizado como catalisador.⁴⁶



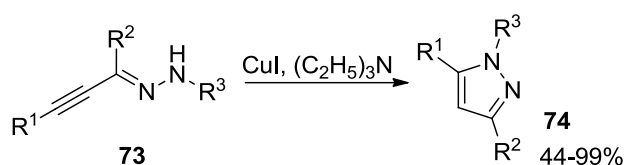
R: 4-OCH₃-C₆H₄, 4-CH₃-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, C₆H₅;

R¹: CH₃, C₆H₅;

Ar: 4-CH₃-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-OCH₃-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 2-OCH₃-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 2-F-C₆H₄, 2,5-(OCH₃)₂-C₆H₃, 3-CF₃-C₆H₄;

Esquema 14

Zora e Kivrak,⁴⁷ também utilizaram iodeto de cobre e trietilamina para promover a ciclização de hidrazonas **73** e gerar novos exemplos de pirazóis **74**, obtendo rendimentos de 44-99%, como observado no Esquema 15.



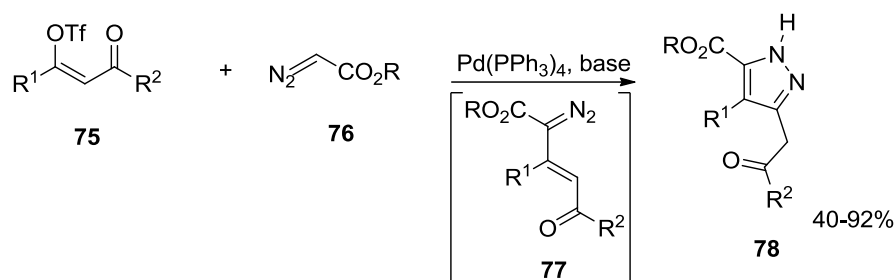
R¹: C₆H₅, C₁₀H₇Fe;

R²: H, CH₃, C₆H₅, 4-CH₃-C₆H₄, 4-OCH₃-C₆H₄, C₅H₁₁;

R³: 4-CF₃-C₆H₄, 3-Cl-4-F-C₆H₃, 2,5-F₂-C₆H₃;

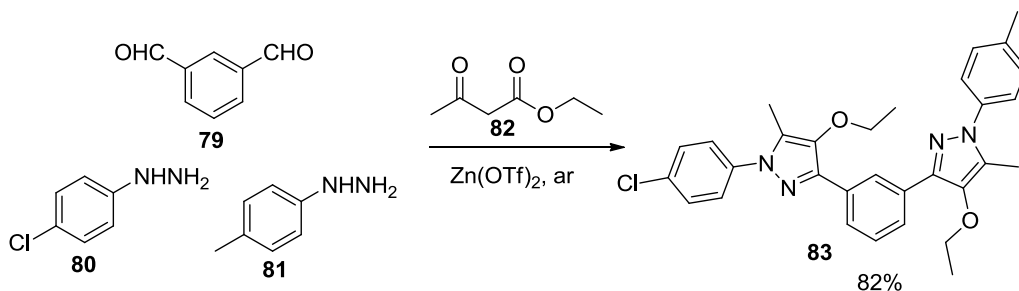
Esquema 15

Babinski,⁴⁸ relata uma síntese que se baseia em um acoplamento cruzado, que utiliza catálise de paládio, onde ocorre uma eletrociclização entre os reagentes triflatos de enol **75** e diazocetonas **76**, resultando em vinte e cinco exemplos de pirazóis **78**, onde os rendimentos variaram de 40-92%. Conforme é possível visualizar no Esquema 16.



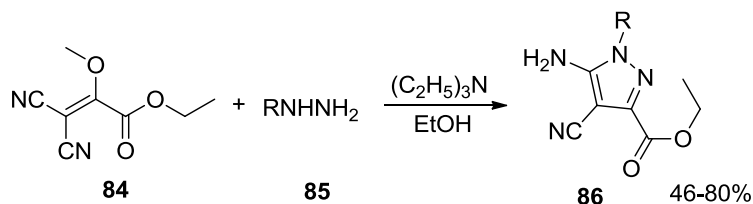
Esquema 16

Safaei e colaboradores,⁴⁹ utilizaram uma mistura do aldeído **79** com arilidrazinas **80** e **81** e acetocetato de etila **82**, para produzir pirazóis substituídos e bispirazóis **83**. As reações foram realizadas na presença de ar atmosférico (para oxidar) e com catálise de triflato de zinco (Esquema 17).



Esquema 17

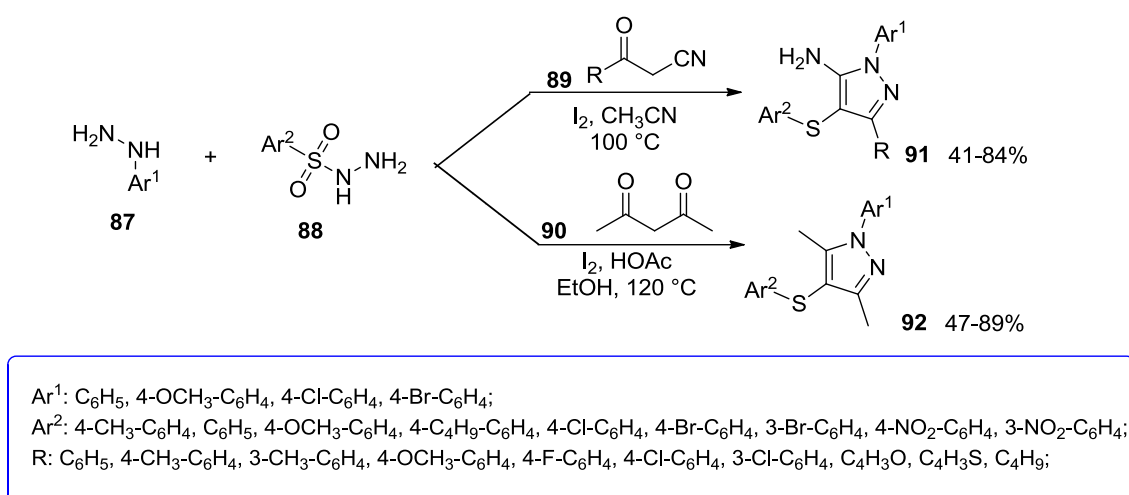
Um exemplo da síntese de aminopirazóis pode ser observado a partir da utilização de etil 3,3-diciano-2-metoxiacrilato **84** com hidrazinas substituídas **85** e etanol como solvente, para gerar os 3-etoxicarbonil-4-ciano-5-aminopirazóis **86**.⁵⁰ Os compostos foram obtidos com regioseletividade e bons rendimentos, como visto no Esquema 18.



R: CH_3 , C_6H_{11} , $4\text{-CH}_3\text{SO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$, $4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{N}_2$, $\text{C}_7\text{H}_4\text{NO}$, $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_2$;

Esquema 18

Sun e col.⁵¹ relataram a síntese que utiliza hidrazinas **87** e acetonitrilas **89** ou 2,4-pentanodiona **90**, para gerar aminopirazóis **91** e pirazóis substituídos **92**, respectivamente, além da sua sulfenilação que ocorre através do uso de arilsulfonilhidrazidas **88** e catalisada por iodo molecular. A reação permite a formação de uma ligação C-S e duas ligações C-N, como é possível observar no Esquema 19.



Esquema 19

As grandes vantagens dessa metodologia salientadas pelos autores são a facilidade e a simplicidade do método, que se baseia na utilização de substratos com baixo custo e acessíveis.

2.4 Compostos de selênio

Em 1817 o pesquisador Jon Jakob Berzelius descobriu o elemento selênio (Se) na lama de uma câmara de chumbo, acreditando que este deveria ser considerado um metal eletronegativo.⁵² Porém, este não-metal pertence ao grupo dos calcogênios juntamente com o oxigênio (O), enxofre (S), telúrio (Te) e polônio (Po).

Quando na natureza, o selênio pode ser encontrado combinado ao chumbo (Pb), cobre (Cu), mercúrio (Hg) e prata (Ag), formando selenetos com esses metais.⁵³ A concentração de selênio encontrada nas plantas é diretamente proporcional ao teor desse elemento disponível no solo de cultivo. As fontes dietéticas mais importantes de selênio são trigo e carnes, há também, diversos alimentos que contêm Se em diferentes concentrações, como por exemplo, ovos, nozes, castanhas, e vários outros.

Embora essa estimativa seja sujeita a variações de acordo com cada indivíduo e com o tipo de alimento consumido, cerca de 80% do selênio ingerido é absorvido pelo organismo humano. Sendo assim, essa absorção total pode ser considerada relativamente alta. A quantidade total de Se no corpo oscila entre 10 a 20 mg, sendo que, a maior fração desse elemento se localiza no esqueleto, músculos, em órgãos como rins, fígado, testículos e são bastante utilizados por células do sistema imunológico, eritrócitos e plaquetas. O meio mais comum de eliminação do selênio pelo organismo é através da urina.⁵⁴

O selênio pode ser considerado um micronutriente essencial para o crescimento e desenvolvimento normal da maioria dos organismos. Estando presente na composição de diversas proteínas, enzimas e ácidos nucleicos, como exemplo, o aminoácido selenocisteína (Figura 15).⁵⁵

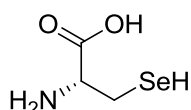


Figura 15: Aminoácido selenocisteína.

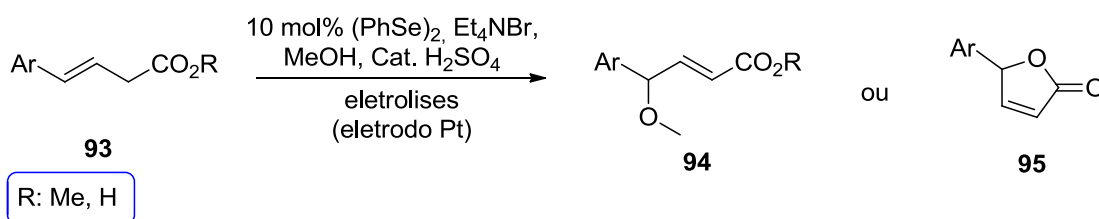
Além disso, existem diversos relatos na literatura que comprovam o potencial biológico de espécies orgânicas que contêm selênio em sua estrutura, os quais indicam propriedades como antifúngica,⁵⁶ antidepressiva,⁵⁷ anti-inflamatória,⁵⁸ entre outras. Nesse contexto destaca-se a revisão da literatura realizada por Battin e colaboradores,⁵⁹ descrevendo alguns mecanismos antioxidantes que ocorrem através da interação entre espécies reativas de oxigênio (ROS) com enxofre e selênio. É um fato conhecido que a oxidação de moléculas reativas de oxigênio, produzidas muitas vezes, a partir da respiração celular, podem causar doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, e até mesmo o câncer. Sendo que, os antioxidantes que contêm selênio podem melhorar o dano oxidativo. Como no caso de pacientes com tuberculose pulmonar que apresentaram reduzido estresse oxidativo a partir da suplementação com Se.

Uma pesquisa realizada por Raymann e colaboradores,⁶⁰ teve como objetivo mostrar as várias intervenções feitas com selênio, tendo o intuito de explorar as propriedades de prevenção ao câncer que este elemento possui. Pode-se dizer que os resultados foram considerados benéficos pelos pesquisadores, reduzindo a

incidência da doença, bem como, o risco de mortalidade causado por ela. O Se mostrou-se bastante eficiente contra cânceres de fígado, próstata, colo-retal e pulmão.

Assim como, o trabalho descrito por Faghfuri e colaboradores,⁶¹ onde é relatado um estudo voltado para a possível relação entre selênio e propriedades anticancerígenas específicas para tumores localizados na mama. Essa pesquisa obteve resultados promissores quanto à testes em ratos do sexo feminino, onde foram avaliados os efeitos de diferentes concentrações de nanopartículas de selênio no organismo desses animais. O trabalho comprovou a inibição da doença e o aumento no período de vida das cobaias.

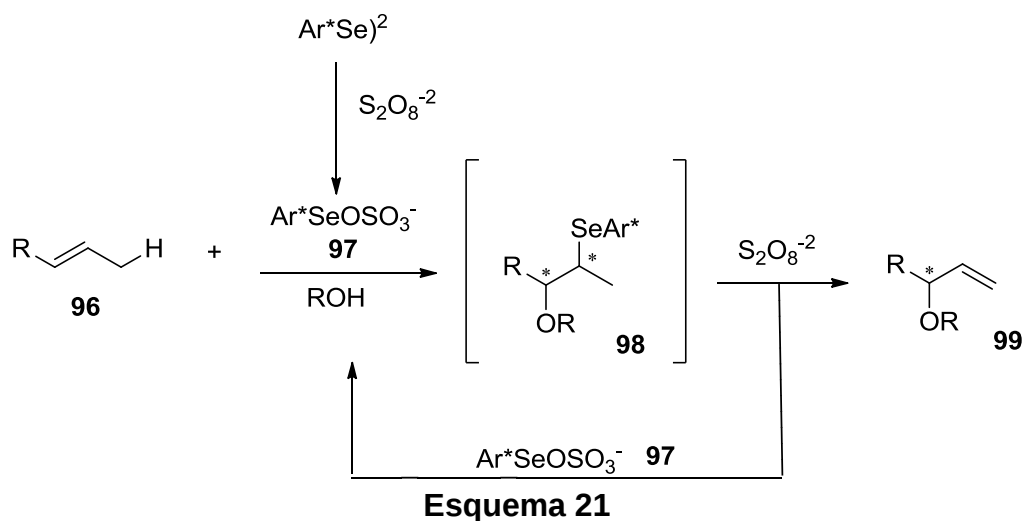
Além das comprovadas potencialidades biológicas, o selênio tem um papel chave na síntese orgânica. Diversos tipos de transformações químicas são possíveis com a utilização desse elemento.⁵³ O que vem despertando grande interesse nos pesquisadores é a utilização de catalisadores à base de selênio. Como por exemplo, a síntese envolvendo o substrato **93**, o qual sofre uma sequência de eliminação-adição para obter o composto **94**, ou ainda sofrer uma eliminação seguida de ciclização para conseguir o produto **95**, através de um procedimento eletroquímico (Esquema 20). A síntese é iniciada a partir de uma oxidação anódica, em seguida a espécie de bromo reage com o disseleneto de difenila para formar o brometo de arilselenenila, o qual promove a selenofuncionalização. Na sequência ocorre a eliminação do selênio, gerando os produtos **94** ou **95**, e regenerando o brometo de arilselenenila.⁶²



Esquema 20

No Esquema 21, é possível observar o composto quiral sulfato de selenenila **97** como eletrófilo, que é gerado neste caso, pela reação do disseleneto com persulfato. A reação com o alceno **96** ocorre para formar o composto de selênio **98**, que é oxidado pelo excesso de persulfato, gerando o éter alílico **99**, e simultaneamente regenerando o sulfato de selenenila **97**. Vários outros compostos de

selênio foram também testados nessa síntese como catalisadores, obtendo-se bons resultados.¹¹



Uemura e colaboradores,⁶³ verificaram que dicalcogenetos contendo ferro em sua estrutura, podem atuar como eficientes espécies ligantes. Em especial os compostos de disselenetos (Figura 16), funcionam eficazmente como ligantes quirais para a hidrossiliação assimétrica e para a hidrogenação por transferência de várias alquilcetonas.

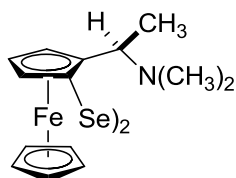


Figura 16: Exemplo de composto contendo selênio utilizado como espécie ligante.

Como se pode observar, os compostos de organosselênio vêm sendo comumente empregados de forma muito útil nas reações orgânicas, seja como catalisadores ou ligantes, por proporcionarem a introdução de grupos funcionais em substratos complexos utilizando metodologias extremamente brandas.¹¹

Os compostos de selênio também estão sendo estudados como sinalizadores fluorescentes para determinação de mercúrio. Esses íons de metal pesado podem causar uma série de problemas e riscos à saúde humana, pois são tóxicos, podendo resultar em efeitos biológicos que ocasionem doenças digestivas, cardíacas, renais e neurológicas.

Por isso, métodos de monitoramento para detecção de mercúrio, despertam interesse, como quimiossensores moleculares que utilizam propriedades fotofísicas. Considerando a estabilidade da ligação mercúrio-selênio, um estudo a ser citado, foi descrito por Samb e colaboradores.¹² Nesse estudo, os pesquisadores constataram que o substituinte fósforo-selênio (Figura 17) permitiu uma complexação seletiva do sal de mercúrio, que gerou óxido de fosfina, o que produz uma ativação da fluorescência.

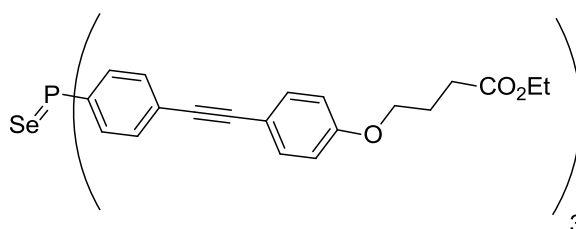
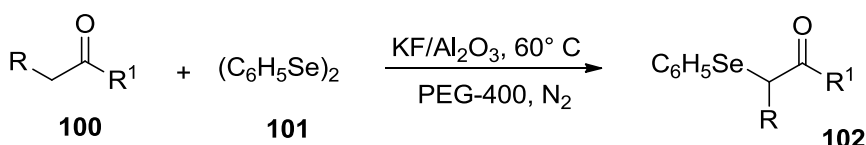


Figura 17: Composto utilizado como dosímetro de mercúrio.

Os resultados obtidos foram considerados promissores, sendo que se desenvolveu um método sensível e seletivo para a sinalização de cátions de mercúrio.¹²

Assim como este estudo, vários outros relatam na literatura a utilização de moléculas com diferentes estruturas contendo selênio, com as mais variadas utilizações. Como um detector de tióis em células vivas,⁶⁴ ou ainda, utilizado para determinar ânions de carboxilato e ácidos monocarboxílicos.⁶⁵ Comprovando assim, sua eficácia em diferentes formas de aplicação que se utilizam da fluorescência.

Os compostos de organosselênio são atrativos alvos sintéticos em função de suas reações já consagradas por serem seletivas.⁶⁶ Um trabalho que exemplifica uma síntese seletiva é descrito por Victoria e colaboradores,¹⁰ que descreve a α -selenação de aldeídos e cetonas **102**.



Esquema 22

Utilizando como catalisador sólido suportado $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ (40 mol%), a temperatura de 60° C, tendo polietilenoglicol-400 (PEG-400) como solvente e sob

atmosfera inerte de nitrogênio, como observado no Esquema 22. Foram preparados diversos produtos, gerados a partir da reação que utilizou como materiais de partida diferentes cetonas e aldeídos **100** reagindo com disseleneto de difenila **101**, para formar 2-fenilselenoaldeídos e cetonas **102** com bons rendimentos reacionais (Figura 18).

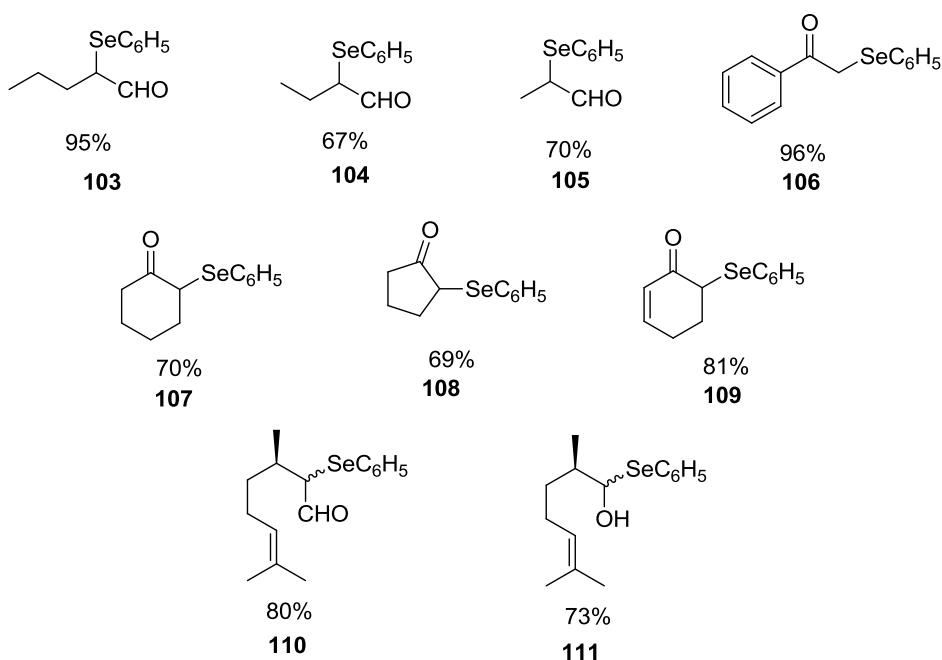


Figura 18. 2-fenilseleno aldeídos e cetonas e seus respectivos rendimentos.

Os autores do trabalho, demonstraram interesse em elaborar uma metodologia mais limpa e que se utiliza de recursos renováveis. Em virtude disso, testaram a possibilidade de reuso do sistema catalítico e do solvente ($\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ e PEG-400). Concluíram então, que o reuso seria possível sem constatar perda de eficiência por quatro ciclos reacionais.

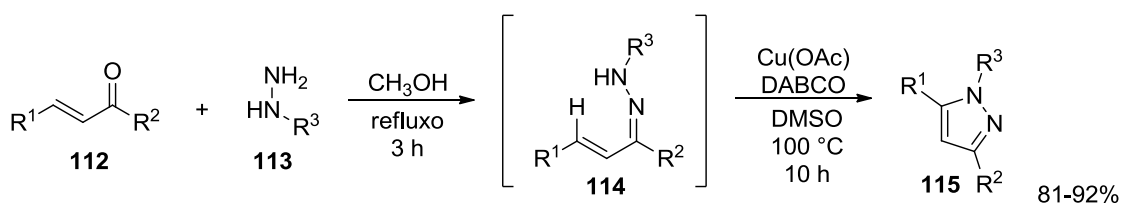
Os compostos 2-fenilselenocitronelal **110** e 2-fenilselenocitronelol **111** (Figura 18) foram submetidos a testes de atividade antibacteriana. Sendo que, estudos preliminares mostraram grande potencial destes compostos, principalmente do 2-fenilselenocitronelal **110** que se mostrou mais eficiente do que seu material de partida o citronelal.

2.5 Catálise de cobre

Nos últimos anos foram desenvolvidos novos métodos catalíticos que merecem destaque. Como aqueles que utilizam metais de transição, os quais mudaram bastante a química orgânica, introduzindo diversas novas metodologias sintéticas. Em especial, as metodologias que contribuem para a formação de ligações entre carbono e heteroátomos.

Em alguns casos, os métodos catalíticos que se utilizam de metais de transição como o cobre por exemplo, apresentam vantagens como, técnicas reacionais mais simplificadas, utilização de solventes mais baratos e menor incidência de reações secundárias, devido a utilização de temperaturas mais baixas. Os catalisadores de cobre não apenas são uma boa escolha por estarem mais disponíveis comercialmente e serem de baixo custo, mas também pela eficiência e tolerância a diversos grupos funcionais. São comuns os sistemas reacionais que possibilitam a reutilização da catálise de cobre.^{14a, 67}

Diversos estudos descrevem a utilização de sais de cobre como catalisadores para a síntese de diferentes pirazóis. Como no caso do trabalho de Li e colaboradores⁶⁸ onde se relatou uma aminação oxidativa catalisada por cobre, para a obtenção de uma série de pirazóis substituídos **115** a partir do intermediário **114**, gerado através de hidrazinas **113** e cetonas **112** como se observa no Esquema 23. A reação foi realizada na presença de Cu(OAc) (10 mol%), DABCO (30 mol%), DMSO foi utilizado como solvente e oxigênio molecular como agente oxidante. Esta transformação promovida pelo cobre (I) foi eficiente para obtenção dos respectivos pirazóis com rendimentos que variaram de 81 a 92%.



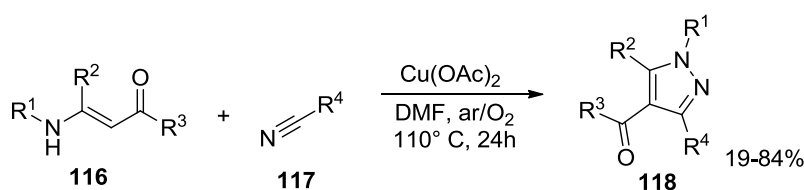
R^1 : C_6H_5 , C_4H_3S , 2,6,6- $(CH_3)_3-C_6H_6$, 4- $Cl-C_6H_4$;

R^2 : CH_3 , C_6H_5 , 4- $CH_3-C_6H_4$, $C_2H_2-C_6H_5$;

R^3 : Ts, C_6H_5 , 4- $OCH_3-C_6H_4$, 4- $CN-C_6H_4$, 4- $F-C_6H_4$, 4- $Br-C_6H_4$, C_4H_9 , 4- $CF_3-C_6H_4$, SO_2NH_2 , $COOH$, H;

Esquema 23

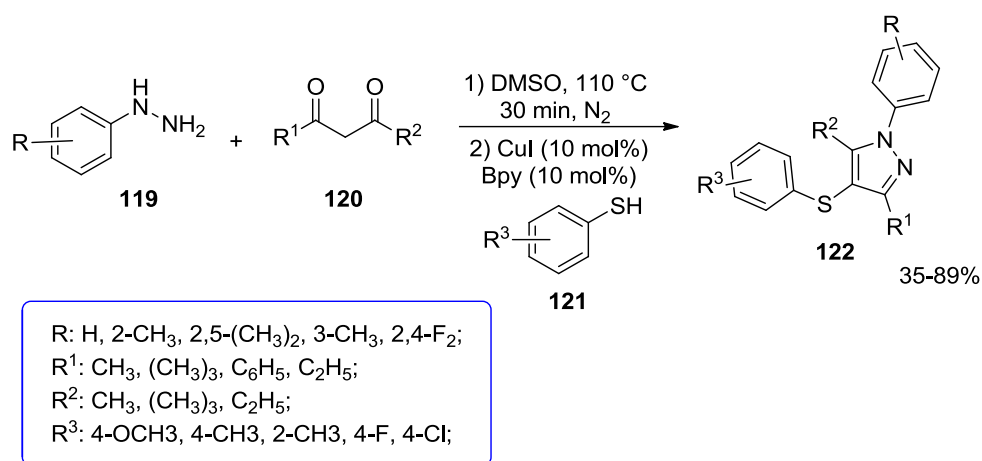
Um trabalho descrito por Suri e colaboradores⁶⁹ relata a formação de pirazóis tetra-substituídos **118**, onde essa síntese ocorre a partir da utilização da catalise de cobre, sendo os materiais de partida diferentes enaminas **116** e nitrilas **117** (Esquema 24). O oxigênio foi usado com sucesso como agente oxidante, tendo vantagens econômicas e ambientais importantes. Os pesquisadores envolvidos neste projeto, salientam a relevância do método por este consistir em uma síntese regioseletiva e átomo econômica.



R^1 : 2- CH_3 - C_6H_4 , 3- CH_3 - C_6H_4 , 4- CH_3 - C_6H_4 , 4- C_2H_5 - C_6H_4 , 4- $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}$ - C_6H_4 , 4- F - C_6H_4 , 4- COOC_2H_5 - C_6H_4 , 2- CF_3 - C_6H_4 , 3- CF_3 - C_6H_4 , 4- CF_3 - C_6H_4 , 2,4,6- CH_3 - C_6H_2 , 2,6- C_3H_7 - C_6H_3 , CH_3 , C_4H_9 , C_3H_7 ;
 R^2 : CH_3 , C_6H_5 ;
 R^3 : CH_3 , C_2H_5 , C_6H_5 ;
 R^4 : C_6H_5 , 4- F - C_6H_4 , 2- F - C_6H_4 , 3- CH_3 - C_6H_4 , 4- OC_2H_5 - C_6H_4 , 4- COCH_3 - C_6H_4 , 3- CF_3 - C_6H_4 , 4- $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}$ - C_6H_4 , CH_3 , C_2H_5 , 2- CH_3 - $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$;

Esquema 24

Dois trabalhos descritos por Oliveira e colaboradores^{70,71} descrevem a inserção de átomos de organocalcogênio em pirazóis a partir da utilização de sais de cobre como espécies catalíticas. Um dos trabalhos envolve a ciclocondensação entre hidrazinas **119** e dicetonas **120** onde houve a utilização da catálise de cobre para promover com eficiência a sulfenilação na ligação C-H (Esquema 25). Os autores do trabalho salientam a simplicidade do método que consiste em uma síntese multicomponente a qual proporcionou uma série de 4-(arilsulfenil)-1H-pirazóis **122**.⁷⁰



Esquema 25

Em especial, destaca-se um outro estudo realizado por Oliveira e colaboradores⁷¹ que relata a eficiente metodologia para obter selanilpirazóis substituídos **126**. As reações ocorrem através de etapas que envolvem ciclocondensação e selenação entre hidrazinas **123**, 1,3-dicetonas **124** e disselenetos **125**. Utilizando quantidades catalíticas de brometo de cobre e bipyridina como espécie ligante, dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, sob temperatura de 100 °C (Esquema 26).



R= H, C₆H₅, 2-CH₃-C₆H₄, 2,5-CH₃-C₆H₃, 3-CH₃-C₆H₄, 2,5-F₂-C₆H₃;
 R¹ e R²= CH₃, C₂H₅, C₃H₉, C₆H₅;
 R³= C₆H₅, 4-Cl-C₆H₄, 2,4,6-CH₃-C₆H₂, 4-CH₃-C₆H₄, 4-OCH₃-C₆H₄, 3-CF₃-C₆H₄, C₄H₉;

Esquema 26

Como se pode observar no Esquema 26, os produtos obtidos a partir da metodologia sintética em questão, foram produzidos com rendimentos que podem ser considerados de moderados a bons, variando de 42 a 98%. Essa metodologia merece destaque pois ela utiliza catálise de cobre para fornecer pirazóis funcionalizados com selênio.

3. Apresentação e discussão dos resultados

3. Apresentação e discussão dos resultados

Buscando ampliar nossos conhecimentos em relação a síntese de compostos pirazóis que contenham átomos de selênio em sua estrutura, serão a seguir apresentados e discutidos os resultados referentes a síntese de 5-amino-1,3-diaril-(4-arilselanil)-1*H*-pirazóis. Bem como, uma avaliação preliminar relativa ao potencial antioxidante das amostras selecionadas.

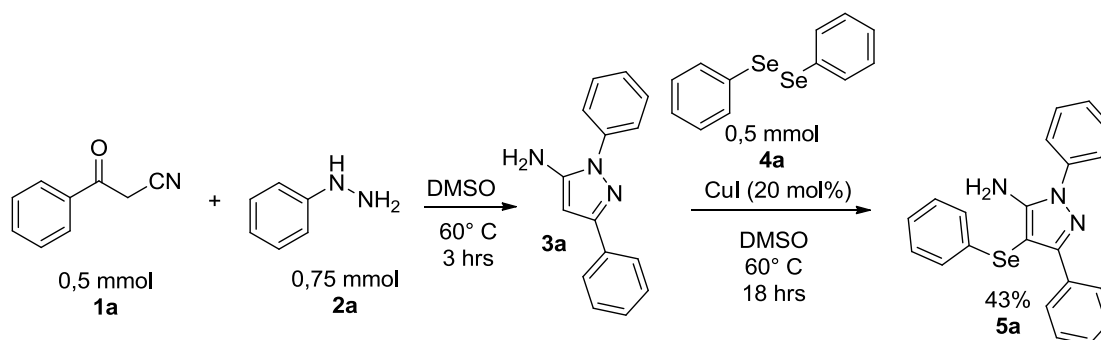
3.1 Síntese dos compostos 5-amino-1,3-diaril-(4-arilselanil)-1*H*-pirazóis

Através do trabalho descrito por Sun e colaboradores (2015),⁵¹ observou-se ser possível chegar ao intermediário desejado, 5-aminopirazol, utilizando como reagentes, compostos de benzoilacetonitrilas e hidrazinas. Após essa constatação, buscou-se como foco para um novo projeto, a inserção de um átomo de selênio em uma classe de compostos reconhecida por suas propriedades biológicas. Por isso, foi utilizado como base para este estudo dois trabalhos descritos por Oliveira e colaboradores (2015),^{70, 71} onde é relatada a inserção de átomos de organocalcogênio (selênio e enxofre) em compostos pirazóis utilizando catálise de cobre.

Para a realização deste projeto foi necessária a síntese de um dos materiais de partida, o disseleneto de difenila **4a**, a qual se deu através de uma metodologia previamente conhecida e adaptada.⁷⁷ Os demais reagentes utilizados como benzoilacetonitrila **1a** e fenilidrazina **2a** foram obtidos comercialmente para desenvolvimento deste trabalho.

A realização do primeiro teste reacional, teve como intuito obter o produto 5-amino-1,3-difenil-4-(fenilselanil)-1*H*-pirazol **5a**, e ocorreu a partir da adição de 0,5 mmol de benzoilacetonitrila **1a**, 0,75 mmol de fenilidrazina **2a** e 1mL de solvente, onde neste caso, utilizou-se dimetilsulfóxido (DMSO). Essa mistura foi mantida a 60° C durante 3 horas. Através da análise por cromatografia em camada delgada (CCD) foi observada uma mancha correspondente a formação do intermediário 5-aminopirazol **3a**, aparentemente não restavam mais no meio reacional os materiais de partida utilizados, fenilidrazina **2a** e benzoilacetonitrila **1a**. Sendo assim, foram adicionados ao sistema reacional os demais compostos, como o catalisador iodeto de cobre (CuI) na proporção de 20 mol% e 0,5 mmol de disseleneto de difenila **4a**. Esse sistema foi

mantido sob agitação magnética, mantendo a temperatura inicial (60° C) durante 18 horas (Tabela 1, linha 1) como pode ser observado no Esquema 27.



Esquema 27

A extração do produto foi feita utilizando acetato de etila, onde para a purificação do mesmo, foi realizada a técnica de cromatografia por coluna (CC). Foi utilizada a sílica gel como fase estacionária e como fase móvel, uma mistura dos eluentes hexano/acetato de etila (nas proporções 96-4%). Em seguida, a amostra foi submetida a análises de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C (RMN ^1H e RMN ^{13}C), onde foi possível confirmar a formação do produto **5a**, isolado com 43% de rendimento.

No espectro de RMN ^1H do composto **5a** (Figura 19), pode-se observar na região de 4,30 ppm um singleto referente aos dois hidrogênios do grupo amino (NH_2), os quais apresentam valores relativos às integrais somadas de 2H. Na região compreendida de 7,11 - 7,21 ppm observa-se um multipeto referente a 3H, enquanto que na região de 7,25 – 7,37 ppm tem-se um multipeto referente a 6H, na região de 7,48 ppm há um tripleto correspondente a 2H.

Enquanto que na região mais desblindada do espectro pode-se observar um dupeto na região de 7,66 ppm referente a 2H, e na região de 7,92 ppm, visualiza-se outro dupeto referente a 2H, sendo que eles representam hidrogênios ligados aos anéis aromáticos da molécula. Sendo assim, é possível visualizar dezessete sinais de hidrogênio que correspondem ao esperado para a caracterização dessa molécula.

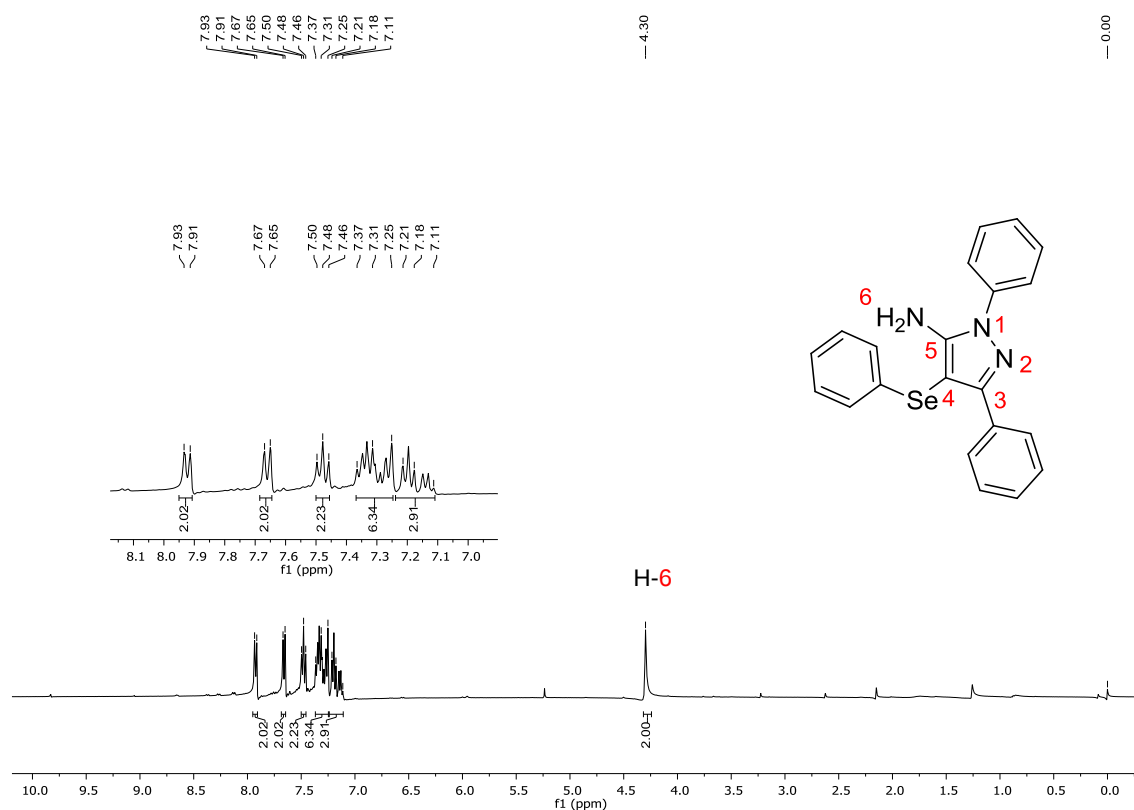


Figura 19: Espectro de RMN ^1H do produto **5a** (400 MHz, CDCl_3).

O RMN ^{13}C do composto **5a** (Figura 20) mostra em 82,39 ppm um sinal referente ao carbono do anel pirazol na posição 4 (C-4), ligado ao selênio. Os sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos podem ser observados na região correspondente de 123,57 a 138,61 ppm. Na região de 149,48 ppm, nota-se o sinal que representa o carbono na posição 5 do anel (C-5), que está ligado ao grupo amino. Na região de 153,59 ppm há um sinal que corresponde ao carbono localizado na posição 3 do anel pirazol (C-3).

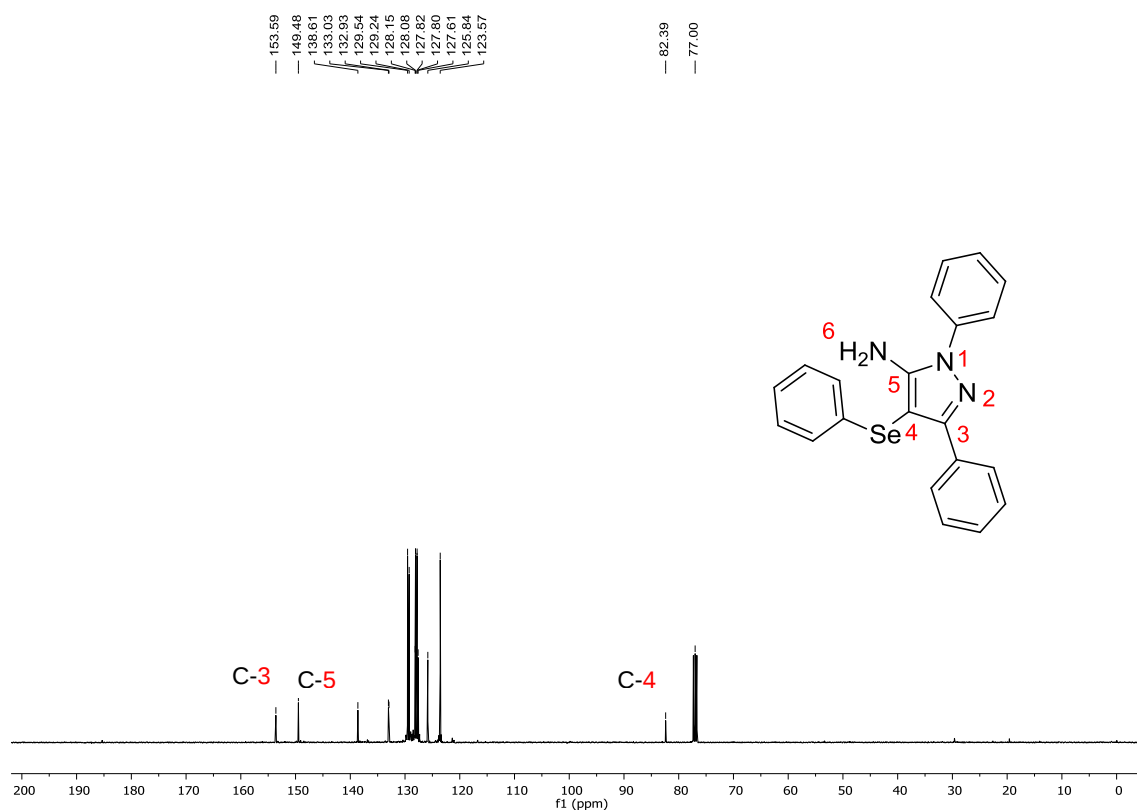
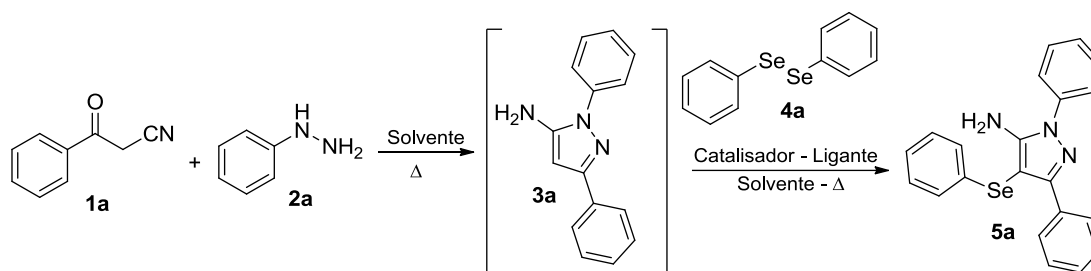


Figura 20: Espectro de RMN ^{13}C do produto **5a** (100 MHz, CDCl_3).

Após a confirmação do produto **5a**, o foco do estudo se manteve em encontrar a melhor condição reacional para a síntese do 5-amino-1,3-difenil-(4-fenilselanyl)-1H-pirazol. Dando seguimento ao trabalho, foram avaliados diferentes parâmetros, como o uso de uma espécie ligante, como pode ser visto na linha 2 da Tabela 1. Para isto, utilizou-se bipyridina (Bpy) na proporção de 20 mol% (as demais variáveis foram mantidas de acordo com a linha 1 da Tabela 1), onde obteve-se o produto com rendimento de 67%. A partir do significativo aumento no rendimento reacional, fixou-se o uso de ligante como uma condição no escopo reacional desta síntese.

Tabela 1. Estudos de otimização para a síntese do composto **5a**.



Linha ^a	Catalisador (mol%)	Ligante (mol%)	Solvente (1 mL)	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rend. (%) ^b
1	CuI (20)	--	DMSO	18	60	43
2	CuI (20)	Bpy (20)	DMSO	18	60	67
3	CuI (20)	Bpy (20)	DMSO	24	60	69
4	CuI (20)	Bpy (20)	DMSO	24	100	74
5	CuI (20)	Bpy (20)	DMSO	18	100	60
6	CuI (20)	Bpy (20)	DMSO	48	100	77
7	CuI (10)	Bpy (10)	DMSO	24	100	58
8	CuI (30)	Bpy (30)	DMSO	24	100	65
9	CuI (20)	Bpy (30)	DMSO	24	100	60
10	CuBr (20)	Bpy (20)	DMSO	24	100	74
11	CuCl (20)	Bpy (20)	DMSO	24	100	48
12	CuCl ₂ (20)	Bpy (20)	DMSO	24	100	52
13	Cu(OAc) ₂ (20)	Bpy (20)	DMSO	24	100	71
14	CuI (20)	1,10-Phen (20)	DMSO	24	100	65
15	CuI (20)	TMEDA (20)	DMSO	24	100	50
16	CuI (20)	Bpy (20)	PEG 400	24	100	61
17	CuBr (20)	Bpy (20)	PEG 400	24	100	63
18	CuI (20)	Bpy (20)	Dioxano	24	100	46
19	CuI (20)	Bpy (20)	MeCN	24	100	59

^a) Reações usando 0,5 mmol de benzoiacetnitrila **1a**, 0,75 mmol de fenilidrazina **2a** e 0,5 mmol de disseleneto de difenila **4a**. ^b) Rendimento dos produtos isolados através de coluna cromatográfica.

Em seguida, decidiu-se testar a viabilidade deste método frente a diferentes tempos e temperaturas reacionais (Tabela 1, linhas 3-6), visando melhores rendimentos. A reação foi mantida durante 24 horas, mantendo a temperatura em 60 °C, onde obteve-se um rendimento de 69% (Tabela 1, linha 3,). Quando se observa a linha 4 da Tabela 1, pode-se concluir que conforme aumenta-se ainda mais a temperatura da reação para 100° C, mantendo-a durante 24 horas, o rendimento da mesma, também aumentou, para 74%. Determinou-se então, manter a temperatura de 100° C e diminuir o tempo de reação para apenas 18 horas, porém não foram obtidos resultados melhores aos já encontrados, como pode-se conferir na linha 5 da Tabela 1, o rendimento reacional diminuiu para 60%.

Sendo assim, a temperatura de 100° C para esta síntese foi fixada, e foi proposto aumentar ainda mais o tempo reacional, para 48 horas, e como pode-se visualizar na linha 6 da Tabela 1, o rendimento foi de 77%, o maior obtido até então. Porém, essa condição não foi considerada viável frente ao grande aumento do tempo reacional (quando comparado este resultado com o descrito na Tabela 1, linha 4). Por essa razão, se manteve o tempo de 24 horas, para esta síntese.

Visando obter melhores condições para este trabalho, buscou-se variar a quantidade de catalisador e ligante para esta reação (Tabela 1, das linhas 7 até 9). Como pode-se visualizar na linha 7 da Tabela 1, as quantidades foram diminuídas para 10 mol% de iodeto de cobre e 10 mol% de bipyridina, no entanto, o resultado obtido não foi considerado bom, pois o rendimento da reação foi de apenas 58%. Se observou então, que a diminuição das quantidades de catalisador e ligante para esta síntese não foram favoráveis. Por essa razão, fez-se outros testes, onde em um deles foi verificado o comportamento desta reação utilizando 30 mol% de iodeto de cobre e 30 mol% de bipyridina (Tabela 1, linha 8). Neste caso, o rendimento reacional foi de 65%. Quando se testou a reação utilizando 20 mol% de iodeto de cobre e 30 mol% de bipyridina (Tabela 1, linha 9) observou-se um rendimento de 60%. Acredita-se que isso ocorra em função de uma complexação que ocorre entre o ligante e o sal de cobre, tornando assim, o cobre menos disponível para reagir com o organosselênio, ocasionado pela maior quantidade de ligante. Sendo assim, foi determinada como condição para esta metodologia, as quantidades de 20 mol% de catalisador e 20 mol% de ligante.

Dando sequência a etapa de otimização do trabalho, foram realizados testes com diferentes catalisadores, como observa-se na Tabela 1, das linhas 10 a 13.

Inicialmente, utilizou-se brometo de cobre I (20 mol%) como espécie catalítica e obteve-se um rendimento considerado satisfatório de 74% (Tabela 1, linha 10). Em seguida, testou-se cloreto de cobre I na proporção de 20 mol% (Tabela 1, linha 11) e foi observado um decréscimo no rendimento da síntese, o qual foi de apenas 48%. Ao avaliar a utilização de cloreto de cobre II, foi possível obter um rendimento reacional de 52%, como visto na Tabela 1, linha 12. Posteriormente, testou-se outra espécie de cobre II como catalisador, nesse caso, o acetato de cobre II onde o produto desejado foi isolado em 71% de rendimento (Tabela 1, linha 13).

Quando utilizado 20 mol% de brometo de cobre como catalisador, obteve-se um resultado relevante, pois o produto desejado foi obtido com 74% de rendimento, o mesmo encontrado na linha 4 da Tabela 1, quando utilizado iodeto de cobre. Porém, quando feita a reação com brometo de cobre (CuBr), era possível visualizar por análise de CCD a formação de diversas outras manchas formadas durante o procedimento, as quais não foram possíveis de serem identificadas, pois todas existiam em pequenas quantidades, o que iria atrapalhar no processo de purificação das amostras. Levando em conta o fato de que a disponibilidade de iodeto de cobre no laboratório é maior, optou-se por utilizar este composto como catalisador da síntese. Portanto, foi determinado o iodeto de cobre (20 mol%) como catalisador para as reações seguintes.

Foram também testadas diferentes espécies ligantes (Tabela 1, linhas 14 e 15), como por exemplo, 1,10-fenantrolina (Tabela 1, linha 14) onde se obteve 65% de rendimento nesta reação. Avaliou-se também, o composto TMEDA (tetrametiletilenodiamino) como ligante, obtendo-se apenas 50% de rendimento (Tabela 1, linha 15). Como os resultados obtidos não foram satisfatórios, manteve-se a bipyridina (20 mol%) como espécie ligante para este trabalho.

Por fim, analisou-se a capacidade deste método frente a diferentes solventes, conforme visto na Tabela 1, nas linhas 16 à 19. Buscando o uso de um solvente verde para a síntese, o polietilenoglicol 400 (PEG 400) foi testado, porém o rendimento de 61% não foi considerado satisfatório (Tabela 1, linha 16), frente aos resultados obtidos anteriormente. Sendo assim, ainda testou-se PEG 400 como solvente juntamente com o catalisador brometo de cobre, o qual se mostrou tão eficiente quanto iodeto de cobre, como já visto. Houve um pequeno aumento (2%) no rendimento da reação, comparando as linhas 16 e 17 da Tabela 1, onde ao utilizar PEG 400 e o catalisador brometo de cobre, o rendimento foi de 63%.

O solvente dioxano também foi testado como solvente (Tabela 1, linha 18), o qual não se mostrou eficiente neste caso, apresentando um resultado de apenas 46% do produto desejado **5a**. Conforme o trabalho descrito por Sun e col.⁵¹ testou-se como solvente acetonitrila (Tabela 1, linha 19), este por sua vez apresentou um baixo rendimento para a reação, de apenas 59%. Sendo assim, o solvente DMSO foi determinado como o ideal para esta metodologia, uma vez que se acredita que este solvente participe da etapa de oxidação desta síntese, a qual envolve a formação da ligação Se-Se.⁷¹

Por fim, determinou-se como a melhor condição reacional para esta síntese, aquela que está descrita na linha 4 da Tabela 1, onde utilizou-se 0,5 mmol do reagente benzoilacetonitrila **1a**, 0,75 mmol de fenilidrazina **2a**, 1 mL de DMSO como solvente. Após manter o sistema sob agitação por 3 horas, adicionou-se 20 mol% de iodeto de cobre como catalisador, 20 mol% de bipyridina como ligante e 0,5 mmol de disseleneto de difenila **4a**, onde o sistema foi mantido por mais 24 horas na temperatura de 100° C, obtendo-se o produto **5a** isolado com 74% de rendimento.

Utilizando as mesmas quantidades de reagentes determinadas acima, foi realizado um teste reacional com objetivo de avaliar o comportamento da síntese frente à uma fonte alternativa de energia, o ultrassom, nesse caso a primeira etapa da reação foi mantida por 30 minutos, após adicionou-se ao sistema os demais reagentes correspondentes à segunda etapa da reação, mantendo o sistema por mais 1 hora. Nesse caso percebeu-se a formação do produto **5a** com rendimento de 56%.

Um outro teste ainda foi feito, onde o intermediário **3a** (5-aminopirazol) foi isolado (através do método de coluna cromatográfica) após 3 horas de reação, sendo que o rendimento reacional foi de 98% de rendimento. Em seguida o substrato **3a** foi submetido à uma reação juntamente com disseleneto de difenila **4a**, iodeto de cobre e bipyridina, utilizando DMSO como solvente à temperatura de 100 °C durante 24 horas. O produto desejado **5a** foi formado em apenas 38% de rendimento.

Após o término da otimização, foram feitas uma série de reações para testar a viabilidade desta metodologia frente a diferentes derivados dos materiais de partida, benzoilacetonitrila (**1a-1f**), hidrazina (**2a-2f**) e disselenetos de diarila (**4a-4e**). Com a utilização da condição reacional estabelecida na etapa anterior, foi possível sintetizar diversos produtos inéditos na literatura, com rendimentos considerados de moderados à bons (49-90%).

Inicialmente estendeu-se o protocolo a derivados de benzoilacetonitrila (**1a-1f**), contendo grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático. Quando se utilizou grupos retiradores de elétrons, como é o caso do bromo (Tabela 2, linha 2) e cloro (Tabela 2, linha 3) ligados ao anel aromático, observou-se rendimentos elevados. Quando foi utilizado a 4-bromobenzoilacetonitrila **1b**, o rendimento foi de 71% após 48 horas de reação e quando foi utilizado a 4-clorobenzoilacetonitrila **1c**, o rendimento foi de 83% após 48 horas de reação, como observado na linha 3 da Tabela 2. Quando utilizado 4-fluorbenzoilacetonitrila **1d**, que também contém um grupo retirador de elétrons ligado ao anel aromático, como vemos na Tabela 2 linha 4, o rendimento da reação foi menor (62%).

E ao utilizar grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático das benzoilacetonitrilas, constatou-se que os rendimentos foram relativamente moderados. Como por exemplo, ocorreu com o uso da 4-metóxi benzoilacetonitrila **1e** (Tabela 2, linha 5), onde obtivemos 67% de rendimento do produto (**5e**) desejado. Resultado semelhante foi observado quando a reação foi feita com 4-metilbenzoilacetonitrila **1f** (Tabela 2, linha 6), onde o rendimento foi de 64%. Acredita-se que a presença de grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático das benzoilacetonitrilas, aumenta a densidade eletrônica em torno do carbono da carbonila deste composto, dificultando o ataque dos pares de elétrons do nitrogênio terminal da hidrazina.

As reações até então descritas (Tabela 2), as quais foram realizadas com diferentes derivados de benzoilacetonitrilas (**1b-1f**) e também, as que serão descritas a seguir (Tabela 3), relativas às variações dos substituintes das hidrazinas (**2b-2f**), necessitaram de um maior tempo reacional (48 horas) para consumirem os respectivos materiais de partida. Com isso, foi possível obter os respectivos produtos com rendimentos mais elevados.

Tabela 2. Avaliação do escopo reacional: variação de benzoilacetônitrilas (**1a-1f**).

Linha ^a	Reagente	Produto	Rend.(%) ^c
1			74
2 ^b			71
3 ^b			83
4 ^b			62
5 ^b			67
6 ^b			64

^a) Condições Reacionais: benzoilacetônitrilas (**1a-1f**) (0,5 mmol), fenilidrazina **2a** (0,75 mmol), DMSO (1 mL), CuI (20 mol%), Bpy (20 mol%), disseleneto de difenila **4a** (0,5 mmol), 100 °C. ^b) Tempo reacional de 48h. ^c) Rendimento dos produtos isolados por coluna cromatográfica.

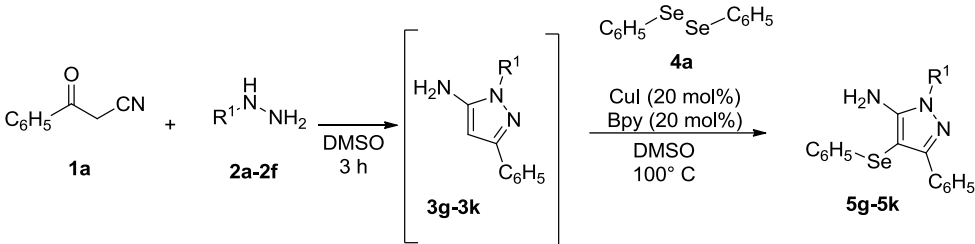
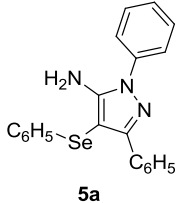
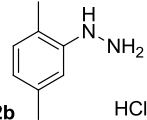
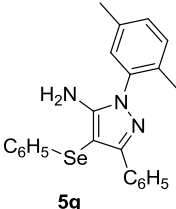
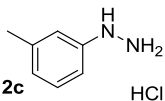
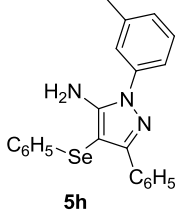
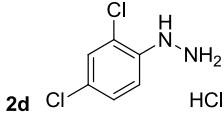
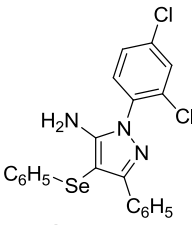
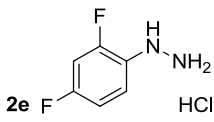
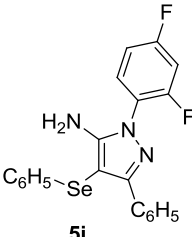
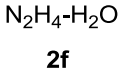
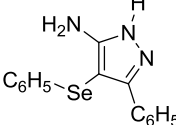
As primeiras reações (Tabela 3, linhas 2 e 3), utilizaram hidrazinas com substituintes aromáticos contendo grupos doadores de elétrons. Como no caso da linha 2 da Tabela 3, onde foi utilizada a 2,5-dimetilfenilidrazina hidrocloreada **2b** e após 48 horas de reação, se obteve o produto com 49% de rendimento. O resultado mais significativo foi obtido quando foi utilizada a 3-metilfenilidrazina hidrocloreada **2c**, obtendo-se 71% de rendimento do produto desejado (**5h**), conforme linha 3, Tabela 3.

Na linha 4 da Tabela 3, a metodologia foi realizada utilizando um derivado contendo grupos retiradores de elétrons, o composto 2,4-diclorofenilidrazina hidrocloreada **2d**. Nesse caso, o produto purificado foi obtido com rendimento de 52%, após 48 horas de reação. Quando utilizado outro derivado contendo outro grupo retirador de elétrons, dessa vez, a 2,4-difluorofenilidrazina hidrocloreada **2e**, o rendimento foi de 50% (Tabela 3, linha 5).

Foi possível obter o produto **5k**, com 70% de rendimento (Tabela 3, linha 6) ao adicionar a hidrazina **2f** em duas etapas (inicialmente adicionou-se ao sistema 0,38 mmol da hidrazina **2f**, após uma hora e trinta minutos de reação adicionou-se mais 0,37 mmol da hidrazina **2f**). Esse procedimento mostrou-se necessário em função da temperatura de ebulição desse composto (114 °C), uma vez que a reação é realizada na temperatura de 100 °C. Dessa forma, foi obtido o exemplo **5k** em bom rendimento a partir de uma hidrazina não substituída (**2f**).

Sendo assim, pode-se dizer que os produtos obtidos a partir das variações de compostos hidrazínicos, são sensíveis a interferências ocasionadas pelos grupos ligados aos anéis aromáticos. Acredita-se que os substituintes doadores de elétrons presentes nas arilidrazinas **2b** e **2c** deveriam favorecer o ataque aos compostos de benzoilacetonitrila, gerando o produto desejado em maior rendimento. Esse fato foi observado na linha 3 da Tabela 3, quando o substituinte era uma metila ligada ao anel aromático. Porém, quando utilizado o composto **2b** como material de partida houve um baixo rendimento do produto **5g** em função do impedimento estérico desse composto. Os substituintes contendo grupos retiradores de elétrons possibilitaram a diminuição da densidade eletrônica nos átomos de nitrogênio, o que dificulta o ataque aos compostos de benzoilacetonitrila, dificultando a formação dos produtos e resultando em menores rendimentos.

Tabela 3. Avaliação do escopo reacional: variação de hidrazinas (**2a-2f**).

			
Linha ^a	Reagente	Produto	Rend. (%) ^c
1	 2a	 5a	74
2 ^b	 2b HCl	 5g	49
3 ^b	 2c HCl	 5h	71
4 ^b	 2d HCl	 5i	52
5 ^b	 2e HCl	 5j	50
6 ^b	 2f	 5k	70

^a) Condições Reacionais: benzoylacetoneitrila (**1a**) (0,5 mmol), hidrazinas (**2a-2f**) (0,75 mmol), DMSO (1 mL), CuI (20 mol%), Bpy (20 mol%), disseleneto de difenila **4a** (0,5 mmol), 100 °C. ^b) Tempo reacional de 48h. ^c) Rendimento dos produtos isolados por coluna cromatográfica.

Como grande parte dos compostos gerados a partir das reações com diferentes substituintes nas arilidrazinas foram obtidos em baixos rendimentos, foram realizados alguns testes adicionais, com o intuito de promover melhores resultados. Todas as reações em questão, foram realizadas tendo como material de partida a 2,5-dimetilfenilidrazina hidrocloreada **2b**, pois acreditava-se que o fato dos reagentes (**2b-2e**) derivados de fenilidrazina serem hidroclorados estaria afetando o processo reacional.

Mantendo as condições previamente estabelecidas anteriormente (Tabela 1, linha 6), porém apenas nesta reação, aumentando a quantidade de benzoilacetonitrila **1a** para 0,75 mmol, decidiu-se realizar um teste, onde como resultado não se observou manchas significativas de produto. Além disso, outra reação foi feita, nesse caso, avaliando a quantidade de disseleneto de difenila **4a** na síntese, sendo utilizado apenas 0,25 mmol do composto **4a**, nesse caso, observou-se que ao diminuir a quantidade deste reagente o rendimento também diminuiu para 53% do produto desejado isolado.

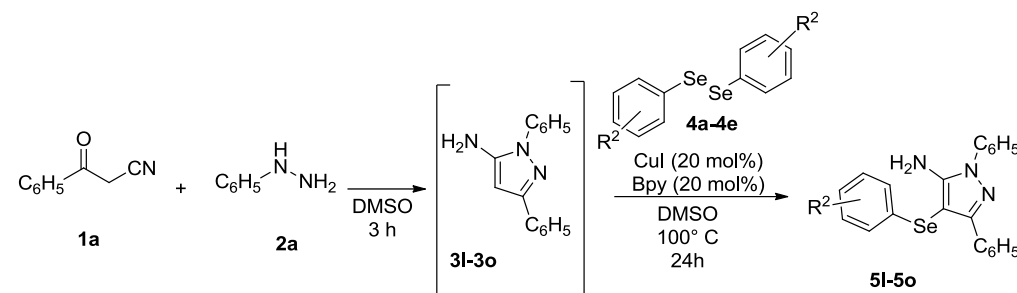
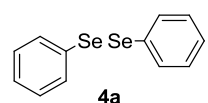
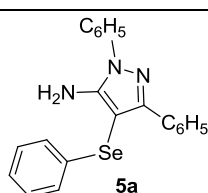
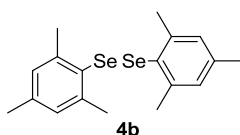
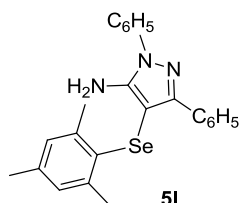
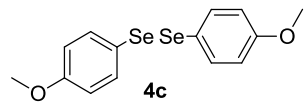
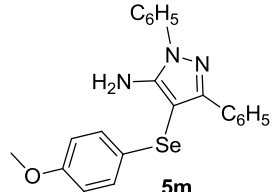
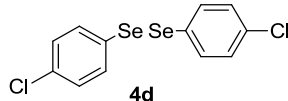
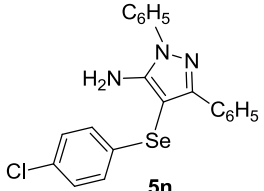
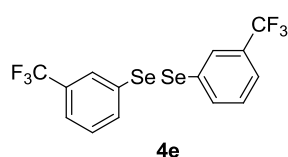
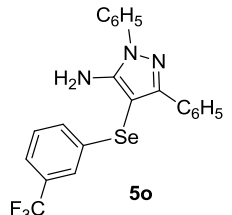
Em outra ocasião, foi utilizado 0,75 mmol de sulfato de magnésio, como agente secante a fim de impedir que moléculas de água geradas durante a reação atrapalhassem no processo. Porém observou-se um rendimento de apenas 37% do produto desejado **5g**, menor inclusive do que o observado na linha 2 da Tabela 3, onde não se fez uso do agente secante. A utilização de peneira molecular também foi avaliada afim de obter melhores resultados para a síntese de produtos com diferentes substituintes nas arilidrazinas. Nesse caso, o rendimento da reação foi de 30 % do produto esperado, o que não foi considerado satisfatório.

Por fim, mais duas tentativas de elevar os rendimentos dos respectivos produtos foram feitas. Para isto, foi utilizado 0,75 mmol de trietilamina como base, visando a neutralização desses compostos hidroclorados, porém o rendimento foi muito baixo, de 19% para o produto (**5g**) purificado. Outra espécie também foi utilizada como base, desta vez carbonato de sódio (0,75 mmol), sendo que o rendimento observado para o produto **5g** foi de 32%. Como não foi possível a partir dos testes realizados obter melhores resultados para a síntese dos compostos provenientes de arilidrazinas substituídas. Teve início a próxima etapa deste trabalho, abaixo é possível visualizar através da tabela 4 os resultados obtidos referentes a síntese de 5-aminopirazóis com diferentes substituintes ligados aos anéis aromáticos contendo selênio (**4a-4e**).

Observa-se na linha 2 da Tabela 4 que ao utilizar o 1,2-dimesitildisseleneto **4b** o qual é um composto volumoso, se obteve o rendimento de 73%, após 24 horas de reação. Foi obtido um resultado melhor quando utilizado o 1,2-bis(4-metoxifenil)disseleneto **4c** (Tabela 4, linha 3), um composto que possui grupo doador de elétrons, nesse caso o resultado foi de 90% de rendimento. Estes resultados descritos comprovaram que bons rendimentos foram obtidos quando utilizados substituintes doadores de elétrons ligados ao anel aromático. Porém, se comprova também que o rendimento da reação sofre um decréscimo quando utilizado um substrato bastante volumoso **4b**, isso se deve ao impedimento estérico existente no substituinte de disseleneto de diarila que dificulta a aproximação deste ao intermediário 5-aminopirazol, tornando mais difícil a formação do produto **5l**.

Na linha 4 da Tabela 4, descreve-se a reação utilizando o 1,2-bis(4-clorofenil)disseleneto **4d**, sendo que o produto desejado (**5n**) foi obtido em 81% de rendimento. Testou-se então a reação frente a outra molécula que contém grupo receptor de elétrons, nesse caso, com a porção CF_3 (**4e**), e obteve-se o rendimento reacional de 86% (Tabela 4, linha 5). Sendo assim, todos os produtos obtidos a partir das reações com diferentes substituintes na posição 4 do anel pirazolínico, resultaram em bons rendimentos.

Tabela 4. Avaliação do escopo reacional: variação do disseleneto de diarila (**4a-4e**).

			
Linha ^a	Reagente	Produto	Rend. (%) ^b
1	 4a	 5a	74
2	 4b	 5l	73
3	 4c	 5m	90
4	 4d	 5n	81
5	 4e	 5o	86

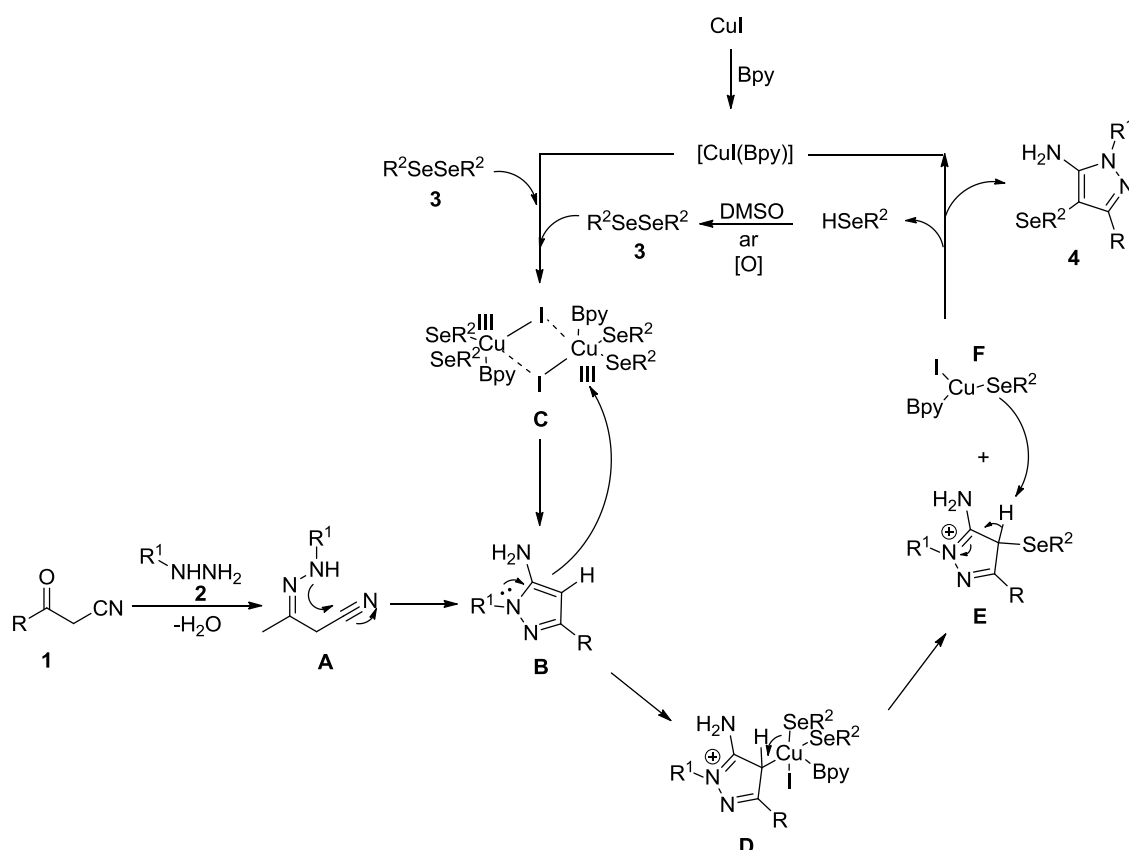
^a) Reações usando 0,5 mmol de benzoiacetonitrila **1a**, 0,75 mmol de fenilidrazina **2a** e 0,5 mmol de disseleneto de diarila (**4a-4e**). ^b) Rendimento dos produtos isolados através de coluna cromatográfica.

3.2 Proposta de mecanismo para a síntese de 5-amino-1,3-diaril-(4-arilselanil)-1*H*-pirazóis

Buscando compreender melhor a síntese em questão e baseando-se em dados obtidos da literatura, foi proposto um mecanismo para a formação dos aminopirazóis funcionalizados com selênio. Este estudo está descrito abaixo no Esquema 28. Essa proposta tem como base dois trabalhos, o primeiro realizado por Sun e col.⁵¹ que relata a formação de aminopirazóis, a partir do ataque dos pares de elétrons da hidrazina à carbonila do composto benzoilacetoneitrila, essa etapa de condensação gera a eliminação de água, e proporciona a formação de uma dupla ligação entre C-N, gerando a hidrazona **A**. Em seguida os pares de elétrons livres do nitrogênio da hidrazona **A** atacam a tripla ligação da nitrila ocorrendo assim, uma ciclização que resulta no aminopirazol **B**. Esse processo, segundo os autores do trabalho utilizado como referência, pode ser chamado de anelação [3+2], pois envolve a reação entre um grupo de três átomos derivados da benzoilacetoneitrila e dois átomos do composto hidrazínico.

Essa proposta de mecanismo é capaz de explicar porque os produtos gerados a partir de benzoilacetoneitrilas com substituintes retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, foram obtidos com rendimentos mais elevados, ao contrário dos grupos doadores de elétrons. Sendo que, os grupos retiradores de elétrons deixaram o carbono da carbonila mais deficiente de elétrons e portanto, mais suscetível ao ataque nucleofílico dos pares de elétrons livres do nitrogênio da hidrazina.

Já a presença de grupos retiradores de elétrons no anel aromático das arilidrazinas possibilita a diminuição da densidade eletrônica nos átomos de nitrogênio, o que dificulta o ataque aos compostos de benzoilacetoneitrila, dificultando a formação dos produtos desejados. Entretanto, a presença de grupos doadores de elétrons nas arilidrazinas, favorece o ataque às benzoilacetoneitrilas, favorecendo a formação dos produtos.



Esquema 28

Para tentar explicar a segunda etapa da reação, utilizou-se como base um estudo realizado em nosso grupo de pesquisa, onde Oliveira e col.⁷¹ descreveram uma proposta que contempla a inserção do grupo fenilselênio ao anel pirazolínico, através de um complexo formado entre iodeto de cobre e bipyridina, onde o solvente DMSO, tem a função de auxiliar no processo oxidativo.

Como pode-se observar no Esquema 28, acreditamos que a segunda etapa da reação tem início pela interação de iodeto de cobre e bipyridina com a espécie de disseleneto **3**, gerando o intermediário de cobre (III) tetra-cordenado **C**, em seguida o aminopirazol **B** previamente formando atacaria o intermediário **C** para formar a espécie **D**. Ocorre então, uma etapa de eliminação redutiva que causa a formação da ligação C-Se, promovendo o intermediário **E**, e também a formação de um complexo aniônico **F**, onde este por sua vez, provoca uma abstração de prótons do intermediário **E**, gerando o produto **4** e selenol ($HSeR^2$) que é oxidado pela atmosfera de ar e DMSO, o que faz com que seja possível a regeneração do disseleneto **3** e da espécie CuI/Bpy no ciclo catalítico.

3.3 Avaliação do potencial antioxidante dos compostos 5-amino-pirazóis

De acordo com a literatura são atribuídos aos pirazóis diversas propriedades biológicas, são descritos em alguns casos, como potentes compostos antioxidantes. Por isso, após a obtenção dos 5-amino-1,3-diaril-(4-arilselanil)-1*H*-pirazóis, foram realizados alguns testes preliminares afim de avaliar o possível potencial antioxidante desses compostos. Além disso, verificou-se também se a adição de um grupo orgânico de selênio com substituintes distintos, à estrutura dos 5-aminopirazóis, é capaz de causar alterações no potencial antioxidante destas moléculas.

Em meio a esse contexto, foram selecionados os compostos **3a**, **5a**, **5c**, **5e**, **5n** e **5m** (Figura 21) para serem avaliados frente ao seu potencial antioxidante, através dos ensaios espectrofotométricos baseados na estabilização dos radicais livres sintéticos de 1,1-difenil-2-picril-hidrazil (DPPH) e ácido 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico (ABTS). Foi realizado também um experimento complementar para avaliar a capacidade das amostras em reduzir o íon férrico presente em solução, o potencial redutor do íon férrico (Fe^{3+}) (FRAP) a íon ferroso (Fe^{2+}). Esses métodos foram utilizados por apresentarem grande sensibilidade e por serem simples e rápidos.

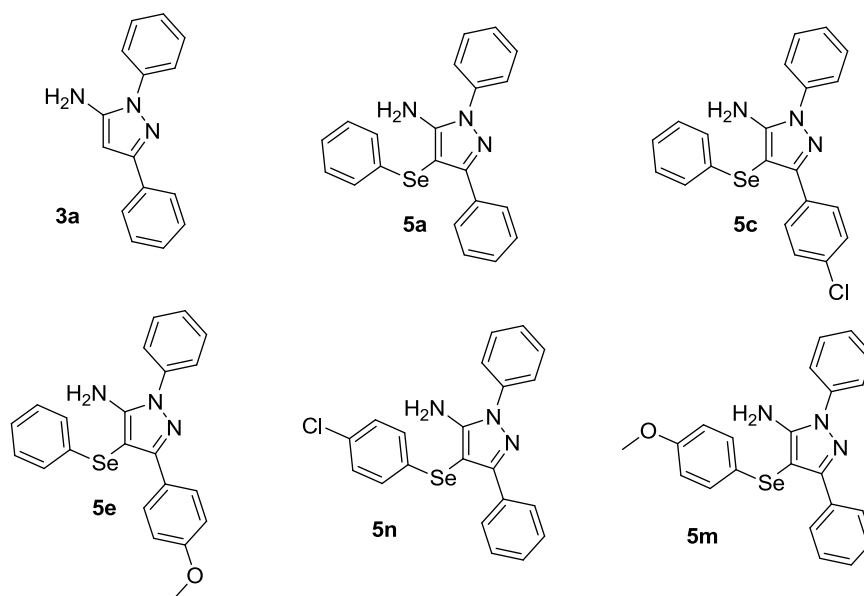


Figura 21: Estrutura dos 5-aminopirazóis selecionados para avaliação do potencial antioxidante.

Dentre os compostos selecionados, o 5-aminopirazol **3a** é o único que não possui selênio em sua estrutura. O composto **5a** foi testado afim de avaliar a contribuição do grupo organocalcogênio, presente no núcleo pirazolínico, frente a sua possível ação farmacológica. Os demais compostos testados, diferem-se entre si por apresentarem em suas estruturas átomos de cloro, sendo este um grupo retirador de elétrons (**5c** e **5n**) ou grupo metóxi, doador de elétrons (**5e** e **5m**) ligados aos anéis aromáticos presentes nas respectivas moléculas.

Considerando os experimentos realizados, os compostos foram adicionados as soluções contendo as espécies radicalares. Dessa forma, quando as moléculas apresentam potencial antioxidante, observa-se uma descoloração da solução etanólica de coloração violeta no ensaio de DPPH, e uma descoloração da solução aquosa de cor verde no ensaio de ABTS. Sendo assim, qualquer alteração nesses cromógenos possibilita uma análise eficiente sobre o potencial antioxidante das amostras testadas.

Foram avaliadas diferentes concentrações (10-500 μM) dos compostos 5-aminopirazóis frente ao radical sintético DPPH, onde observou-se de acordo com os resultados que apenas o composto **3a**, o qual não possui o grupo organocalcogênio em sua composição, apresentou efeito antioxidante, como exposto na Figura 22. Os demais compostos testados **5a**, **5c**, **5e**, **5n** e **5m** não demonstraram efeitos significativos neste experimento, e por isso seus resultados não serão apresentados.

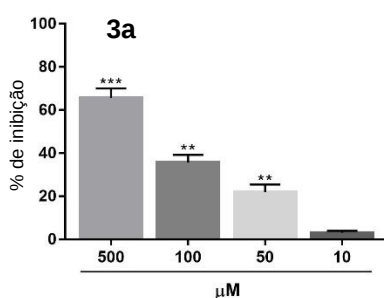


Figura 22: Efeito do composto **3a** na capacidade de neutralização dos radicais DPPH. Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão, (n=4). Os asteriscos representam efeitos significativos ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ quando comparados com o grupo de controle, (one-way ANOVA seguido por teste de Newman-Keuls de comparações múltiplas).

De acordo com os resultados obtidos, os quais estão expressos no gráfico da Figura 22, observou-se que o aumento na neutralização dos radicais sintéticos DPPH é proporcional ao aumento da concentração testada, e que a inibição máxima ($I_{\text{máx}}$) observada foi de $65.70 \pm 2.19 \mu\text{M}$ para o composto **3a**. Tendo em vista que os demais compostos avaliados neste experimento não demonstraram resultados relevantes, pode-se concluir que, a inserção do grupo orgânico de selênio aos 5-aminopirazóis, não se mostrou eficiente quanto a atividade antioxidante, quando avaliada a ação antioxidante frente aos radicais de DPPH. Ainda assim, outros testes, os quais se utilizam de diferentes mecanismos de ação, foram realizados, com intuito de avaliar a possível capacidade antioxidante destes compostos.

Dessa forma, na sequência, foi realizado o ensaio de neutralização dos radicais livres sintéticos de ABTS, o qual está associado a um possível mecanismo de ação relacionado à transferência de elétrons do substrato para o radical cátion, tornando-o estável.⁷² Os compostos em questão **3a**, **5a**, **5c**, **5e**, **5n** e **5m** foram submetidos ao ensaio em presença das espécies radicalares de ABTS, os quais foram testados em diferentes concentrações que variaram de 1-500 μM . É importante salientar que neste experimento todos os compostos testados apresentaram resultados significativos, conforme podemos observar na Figura 23.

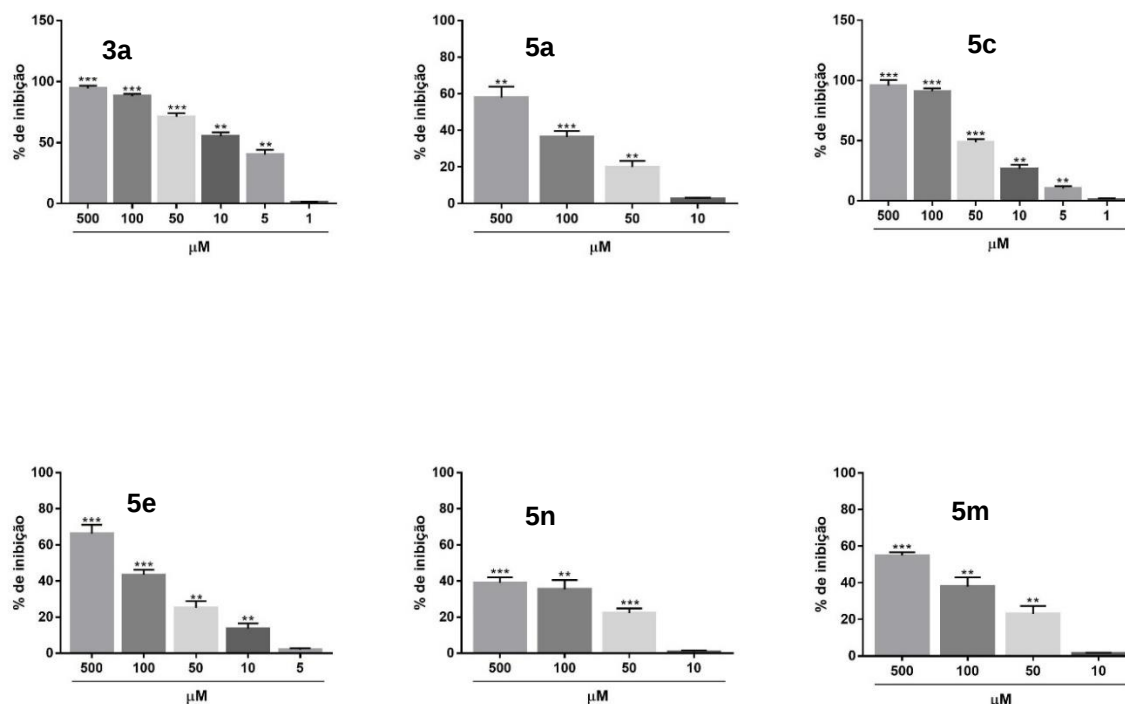


Figura 23: Efeito dos compostos **3a**, **5a**, **5c**, **5e**, **5n** e **5m** na capacidade de neutralização dos radicais ABTS. Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão, ($n=4$). Os asteriscos representam efeitos significativos ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ quando comparados com o grupo de controle, (one-way ANOVA seguido por teste de Newman-Keuls de comparações múltiplas).

A partir dos dados evidenciados na Figura 23, pode-se dizer que, os compostos **3a** e **5c** foram os que obtiveram melhores resultados no ensaio de neutralização dos radicais ABTS. A inibição máxima observada foi de $94.40 \pm 2.30 \mu\text{M}$ e $95.90 \pm 2.32 \mu\text{M}$, respectivamente, sendo que, neste experimento o potencial antioxidante do 4-selenoaminopirazol com cloro ligado ao anel aromático na posição 3 do ciclo (**5c**), mostrou-se pouco superior ao do composto 5-aminopirazol que não contém o grupo orgânico de selênio (**3a**). Entretanto, os demais compostos avaliados também apresentaram resultados significativos, com inibições máximas de $58.00 \pm 3.01 \mu\text{M}$ para a molécula **5a**, $66.30 \pm 2.40 \mu\text{M}$ para **5e**, $39.00 \pm 1.54 \mu\text{M}$ para **5n** e $55.90 \pm 0.89 \mu\text{M}$ para o composto **5m**.

Ainda buscando avaliar o comportamento dos compostos selecionados (Figura 21) frente a capacidade de doação de elétrons, outra técnica foi utilizada. Nesse caso, a avaliação da atividade antioxidante foi determinada a partir do ensaio FRAP, o qual

avalia a capacidade de redução do complexo de ferro III (férico tripiridiltiazina - Fe^{3+}) a complexo de ferro II (ferroso tripiridiltiazina - Fe^{2+}).

O comportamento redutor da amostra é medido pela alteração na absorbância da solução final, sendo que o complexo de Fe^{2+} formado em solução, a partir de substâncias com ação antioxidante, possui coloração azul intenso. As amostras foram testadas em concentrações que variaram de 5-500 μM , e os resultados estão descritos nos gráficos da Figura 24.

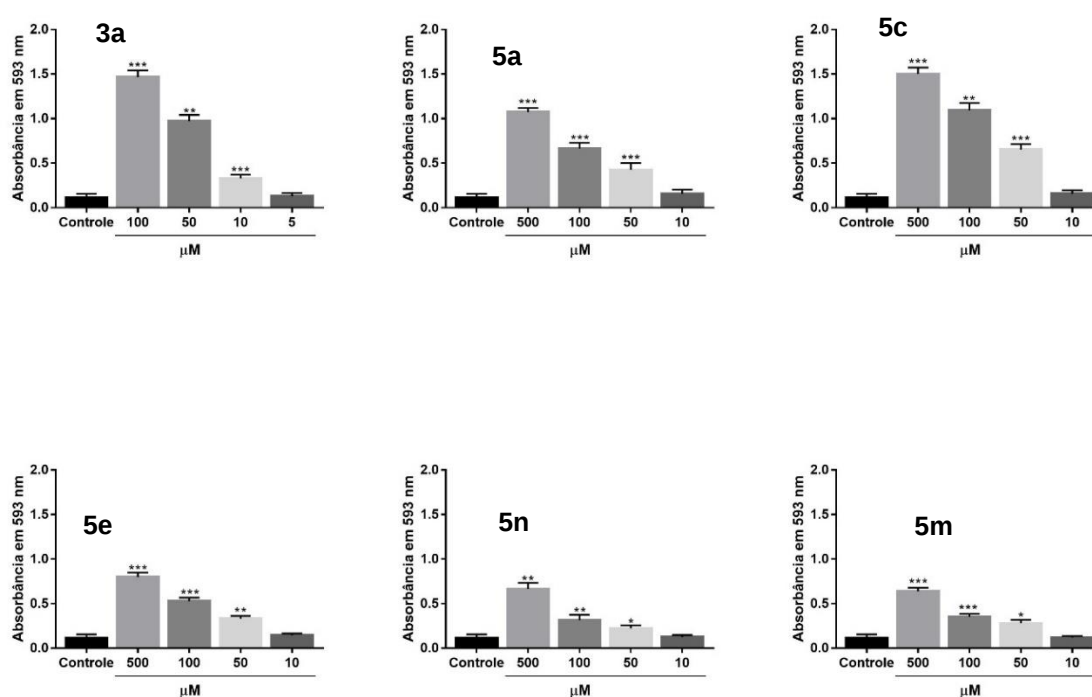


Figura 24: Efeito dos compostos **3a**, **5a**, **5c**, **5e**, **5n** e **5m** na capacidade de reduzir íons férrico a ferroso. Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão, (n=4). Os asteriscos representam efeitos significativos * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ quando comparados com o grupo de controle, (one-way ANOVA seguido por teste de Newman-Keuls de comparações múltiplas).

De acordo com os dados expressos na Figura 24, podemos observar que os efeitos expressivos observados para os compostos **5a** e **5c** não podem ser relacionados diretamente a presença do grupo orgânico de selênio, uma vez que o composto **3a** também apresentou uma excelente capacidade em reduzir o íon férrico a ferroso. É importante salientar também que os demais compostos testados **5e**, **5n** e

5m também apresentaram efeitos significativos quando comparados ao grupo controle, entretanto, para estes os resultados obtidos não foram tão expressivos.

Nesse contexto, os resultados obtidos evidenciam a capacidade de transferência de elétrons dos 4-(arilselanil)-5-amino-1*H*-pirazóis presentes em solução, mostrando que seu mecanismo de ação está possivelmente baseado na estabilização por transferência de elétrons. Estes resultados vão de encontro a outros estudos descritos na literatura, os quais têm demonstrado que a capacidade de doar elétrons em reações de oxirredução, podem estar associados à atividade antioxidante em organismos vivos.⁷³

4. Considerações Finais e Conclusões

4. Considerações Finais e Conclusões

Levando em consideração os objetivos propostos no início deste trabalho, e os resultados obtidos e expostos no decorrer do mesmo, pode-se fazer algumas considerações sobre o estudo realizado.

Inicialmente a pesquisa feita nos mostrou que é possível gerar uma série de 5-amino-1,3-diaril-(4-arilselanil)-1*H*-pirazóis. Utilizando como reagentes benzoilacetonitrilas, hidrazinas e disselenetos de diarila com diferentes substituintes, iodeto de cobre e bipyridina foram utilizados como catalisador e ligante respectivamente, ambos na proporção de 20 mol%. Foi determinado também, que o melhor solvente testado para esta síntese é o DMSO, assim como a melhor temperatura determinada foi a de 100 °C.

Quando variados os substituintes dos compostos de benzoilacetonitrilas e hidrazinas as reações necessitaram de 48 horas para melhor obtenção dos produtos esperados. No caso das reações com diferentes disselenetos de diarila, 24 horas de reação foram suficientes para se obter os compostos desejados em bons rendimentos.

Sendo assim, pode-se dizer que a metodologia *one-pot* desenvolvida é simples e de fácil reprodução, tornando possível a obtenção de 5-amino-1,3-diaril-(4-arilselanil)-1*H*-pirazóis, onde todos os quinze produtos são inéditos na literatura. Os quais foram gerados com rendimentos que variaram de 49 a 90%, resultados que podem ser entendidos como de moderados a bons.

Além da metodologia desenvolvida para a síntese de 4-arilselanil-5-amino-pirazóis, foram também realizados testes biológicos preliminares *in vitro* com o intuito de avaliar a capacidade antioxidante destes substratos.

Nesse sentido, de acordo com os resultados observados, foi possível perceber que a adição do grupo orgânico de selênio não potencializou os efeitos biológicos observados nos experimentos, quando comparados ao seu análogo sem o grupo organocalcogênio, o aminopirazól **3a**. Entretanto, resultados semelhantes aos obtidos para o composto **3a** foram obtidos também para os compostos **5a** e **5c**, o que indica que estes substratos também apresentam um possível efeito farmacológico. De acordo com os ensaios biológicos realizados, de neutralização de espécies reativas e redução do íon férrico, foi possível evidenciar que seu efeito está provavelmente relacionado a sua capacidade de transferência de elétrons, mostrando que o

mecanismo de ação pode estar relacionado a estabilização por transferência de elétrons.

Sendo assim, a perspectiva para este estudo está relacionada a continuação de experimentos capazes de avaliar mais profundamente o potencial antioxidante destes compostos. Como visto anteriormente neste trabalho, a classe dos aminopirazóis é reconhecida pelo potencial anticancerígeno que diversas dessas moléculas possuem. Por esse motivo, se torna interessante avaliar também estes aspectos farmacológicos que os compostos de 5-amino-1,3-diaril-(4-ariselanyl)-1*H*-pirazóis possam apresentar.

5. Parte experimental

5. Parte experimental

5.1 Materiais e métodos

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos a partir do espectrômetro Varian que opera na frequência de 400 MHz para as análises de RMN ^1H e 100 MHz para as de RMN ^{13}C , as mesmas foram realizadas no Departamento de Química da UFSM. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C), colocando entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipletto), o número de hidrogênios deduzidos na integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2 Espectrometria de massas

Os espectros de massas (EM) de baixa resolução foram obtidos a partir de análises feitas em um Shimadzu GCMS-QP2010 espectrômetro de massa, disponível na Central Analítica – Centro de Ciências Químicas Farmacêuticas e de Alimentos – Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas - RS.

5.1.3 Solventes e Reagentes

Os solventes diclorometano, acetato de etila e hexano foram purificados a partir de uma destilação fracionada. Os demais reagentes foram obtidos de forma comercial e não necessitaram de previa purificação. Os materiais de partida que não eram disponíveis comercialmente, ou os quais sua aquisição não era viável, foram sintetizados no Centro de Ciências Químicas Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel, sendo que os reagentes para a síntese desses compostos foram obtidos de fonte comercial.

Os produtos que foram purificados, passaram por cromatografia em coluna (por gravidade), utilizando sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK), e como eluente uma mistura dos solventes hexano/acetato de etila, onde a proporção de cada mistura varia

de acordo com a polaridade de cada produto. As placas de cromatografia de camada delgada (CCD) foram obtidas comercialmente (Sílica G/UV₂₅₄ 0,20 mm). Utilizou-se como forma de revelação, luz ultravioleta, iodo e solução ácida de vanilina.

5.1.4 Análise estatística

Os resultados experimentais são mostrados como média $\pm$ erro padrão (EP) para evidenciar as variações entre os grupos. As análises estatísticas foram realizadas por análise de variância (ANOVA) de uma via seguido pelo teste de comparação múltipla de Newman-Keuls quando apropriado. Todos os testes *in vitro* foram realizados pelo menos três vezes em duplicata.

5.2 Procedimentos experimentais

5.2.1 Procedimento geral para a síntese dos 5-amino-1,3-diaril-(4-arilselanil)-1*H*-pirazóis

Em um balão reacional de duas bocas de 25 mL, foi adicionado hidrazina **2a-2f** (0,75 mmol), dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente (1 mL) e benzoilacetoneitrila **1a-1f** (0,5 mmol). Essa mistura foi mantida durante 3 horas, sob agitação magnética a 100 °C. Em seguida, adicionou-se iodeto de cobre (CuI) na proporção de 20 mol% como catalisador, bipyridina (Bpy) também na proporção de 20 mol% como ligante e disseleneto de diarila **4a-4e** (0,5 mmol), onde a reação foi mantida por mais 24 horas (quando variados os substituintes dos compostos de benzoilacetoneitrila e hidrazina, as reações foram mantidas por 48 horas), sob agitação magnética à temperatura de 100 °C.

Após completar a reação, a mistura foi extraída com acetato de etila. Na sequência, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e o solvente evaporado. O produto foi purificado a partir de coluna cromatográfica de sílica gel, através de um processo gravitacional, usando como eluente, uma mistura de hexano e acetato de etila (96:4).

5.2.2 Avaliação do potencial antioxidante dos 5-amino-pirazóis

Os protocolos experimentais utilizados para determinar o potencial antioxidante *in vitro*, dos 4-arilselenoaminopirazóis foram desenvolvidos no Centro de Desenvolvimento Tecnológico – CDTec, Unidade de Biotecnologia, no laboratório do Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia (GPN) – UFPel, sob orientação da Prof. Dra. Lucielli Savegnago.

5.2.2.1 Ensaio de neutralização das espécies radicalares de 1,1-difenil-2-picril-hidrazil (DPPH)

A atividade “scavenger” do radical de DPPH foi avaliada de acordo com o método descrito na literatura com algumas modificações.⁷⁴ Para isso, 10 µL de uma solução com diferentes concentrações (10-500 µM) dos 5-amino-pirazóis foram misturados a 990 µL de uma solução etanólica contendo os radicais de DPPH (50 µM). Posteriormente, essa mistura foi agitada e incubada durante 30 min a 30 °C ao abrigo da luz. Em seguida, leu-se a absorbância num comprimento de onda de 517 nm, onde um decréscimo na absorbância indica a neutralização dos radicais de DPPH. Os resultados obtidos no ensaio foram calculados a partir da equação abaixo e expressos em porcentagem de inibição dos radicais de DPPH (decréscimo da absorbância) em relação aos valores do controle.

$$\% I_{DPPH} = [(Ac - Aa / Ac) \times 100]$$

Onde Ac é a absorbância do controle e Aa é a absorbância da amostra analisada.

5.2.2.2 Ensaio de neutralização das espécies radicalares do ácido 2,2-azinobis-(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) (ABTS^{•+})

A avaliação da neutralização do radical cátion do ácido 2,2-azinobis-(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) (ABTS^{•+}) pelos 5-amino-pirazóis foi realizada de acordo com a metodologia descrita por Re e colaboradores (1999), com algumas modificações.⁷⁵ Inicialmente, para se preparar a solução estoque de radicais ABTS^{•+}, foi misturado 10 mL de solução estoque de ABTS (7 mM) com 175 µL da solução de persulfato de sódio (140 mM) ao abrigo da luz. A solução formada ficou em repouso

sob refrigeração por 16 horas para que ocorra a formação dos radicais cátion de ABTS^{•+}.

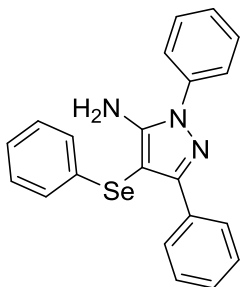
No dia do ensaio, a solução contendo os radicais ABTS^{•+} (solução estoque) foi diluída no tampão fosfato de potássio (5 mM, pH 7,4) na proporção de 1,47 mL para 100 mL. Depois de realizada a diluição, adicionou-se 10 µL da solução contendo a amostra, (1-500 µM) em um tubo de ensaio e em seguida, adicionou-se 990 µL da solução contendo os radicais ABTS^{•+}. A mistura foi vigorosamente agitada e incubada ao abrigo da luz a temperatura ambiente por 30 minutos. Após este período foi lida a absorbância da solução formada em 734 nm, onde a diminuição da absorbância indica a atividade antioxidante da amostra. Os resultados foram expressos em porcentagem de neutralização dos radicais ABTS^{•+} em relação aos valores de controle, de acordo com a equação descrita abaixo, onde A_c é equivalente a absorbância do controle e A_a é a absorbância da amostra analisada.

$$\% I_{ABTS^{•+}} = [(A_c - A_a) / A_c] \times 100$$

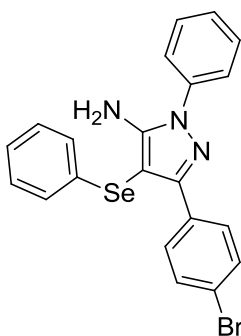
5.2.2.3 Ensaio de avaliação da capacidade redutora do íon férrico (Fe³⁺) (FRAP)

O ensaio FRAP é um método no qual se busca avaliar a capacidade da amostra, possível antioxidante, em reduzir os íons férrico presente em solução aquosa.⁷⁶ Para realizar este ensaio, foram utilizadas 10 µL de diferentes concentrações de uma solução contendo os 5-aminopirazóis (5-500 µM), as quais foram misturadas a 990 µL de uma solução de trabalho FRAP. Esta solução de trabalho foi preparada utilizando-se uma solução de triazina (10 mM), cloreto férrico (20 mM) e acetato de sódio (38 mM, pH=3,6). A mistura reacional foi incubada por 40 min a 37 °C ao abrigo da luz. Posteriormente foi realizada a leitura da absorbância da solução em um comprimento de onda de 593 nm, onde um aumento da absorbância em relação ao controle indica a capacidade redutora da amostra.

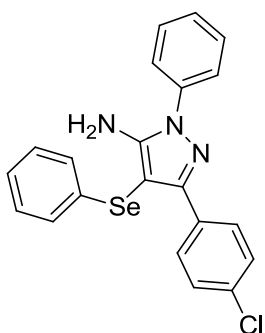
5.2.3 Dados espectrais de RMN ^1H , RMN ^{13}C , EM e HRMS



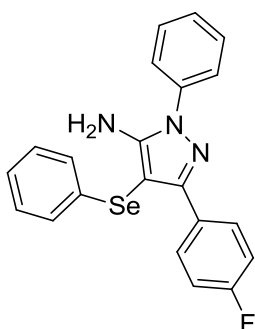
5-amino-1,3-diphenyl-4-(fenilselanil)-1H-pirazol (5a): Rendimento 74%; líquido viscoso laranja. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 2H) 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37-7,25 (m, 6H), 7,21-7,11 (m, 3H) 4,30 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 153,59, 149,48, 138,61, 133,03, 132,93, 129,54, 129,24, 128,15, 128,08 127,82 127,80, 127,61, 125,84, 123,57, 82,39. EM (intensidade relativa) m/z : 391 (43), 389 (23), 311 (M^+ , 100), 293 (3), 208 (15), 155 (8). EMAR calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 392,0660. Encontrado: 392,0663.



5-amino-3-(4-bromofenil)-1-fenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol (5b): Rendimento 71%; sólido marrom; pf: 43-45 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,75 (dt, J = 7,7 Hz, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 4H), 7,27 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,16-7,04 (m, 5H), 4,14 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 152,33, 149,66, 138,58, 132,76, 132,00, 131,24, 129,60, 129,34, 127,97, 127,79, 126,05, 123,61, 123,39, 82,47. EM (intensidade relativa) m/z : 469 (51), 468 (10), 389 (99), 309 (7), 267 (5), 233 (4), 208 (33), 155 (13), 127 (15), 119 (28), 77 (M^+ , 100). EMAR calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 469,9766. Encontrado: 469,9763.

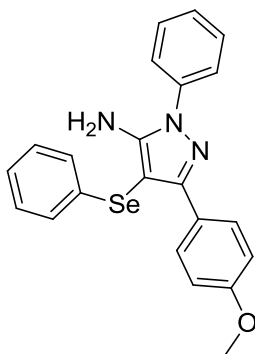


5-amino-3-(4-clorofenil)-1-fenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol (5c): Rendimento 83%; líquido viscoso marrom. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,82 (dt, J = 7,8 Hz, 2H), 7,58-7,56 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,17-7,06 (m, 5H), 4,18 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 152,37, 149,65, 138,62, 134,12, 132,79, 131,56, 129,62, 129,35, 129,07, 128,31, 127,99, 127,81, 126,06, 123,66, 82,52. EM (intensidade relativa) m/z : 425 (31), 421 (6), 347 (35), 345 (M^+ , 100), 309 (4), 267 (3), 233 (2), 208 (16), 180 (2), 162 (9), 153 (3), 177 (35). EMAR calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 426,0271. Encontrado: 426,0262.



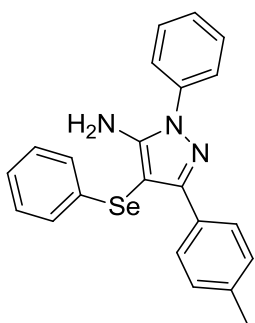
5-amino-3-(4-fluorofenil)-1-fenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol

(5d): Rendimento 62%; líquido viscoso vermelho. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,82 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,56–7,54 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,16–7,04 (m, 5H), 6,91 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 162,84 (d, J = 247,3 Hz), 152,66, 149,56, 138,65, 137,87, 129,62, 129,57, 129,54, 129,30, 129,21 (d, J = 3,3 Hz), 127,94, 127,68, 125,99, 123,59, 115,00 (d, J = 21,5 Hz), 82,42. EM (intensidade relativa) m/z : 409 (41), 407 (20), 329 (M^+ , 100), 286, (2), 253 (4), 208 (15), 164 (3), 132 (15), 119 (14), 77 (44). EMAR calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 410,0566. Encontrado: 410,0567.



5-amino-3-(4-metoxifenil)-1-fenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol

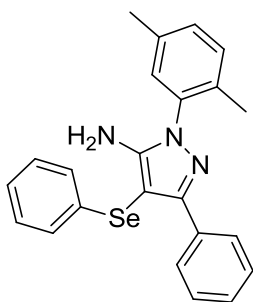
(5e): Rendimento 67%; líquido viscoso marrom. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,81 (dt, J = 8,9 Hz, 2H), 7,61–7,59 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,30–7,26 (m, 1H), 7,20–7,06 (m, 5H), 6,80 (dt, J = 8,9 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,71 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 159,76, 153,40, 149,45, 138,82, 133,17, 129,57, 129,28, 129,12, 127,97, 127,56, 125,89, 125,72, 123,65, 113,65, 82,37, 55,20. EM (intensidade relativa) m/z : 421 (3), 394 (10), 367 (4), 357 (17), 345 (2), 302 (6), 286 (4), 242 (5), 224 (22), 210 (M^+ , 100), 167 (15), 152 (20), 110 (12), 77 (55). EMAR calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OSe}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 422,0766. Encontrado: 422,0768.



5-amino-1-fenil-4-(fenilselanil)-3-(p-toluil)-1H-pirazol

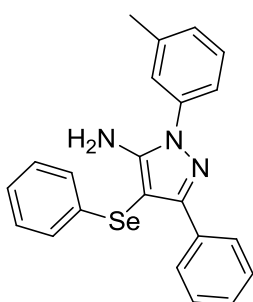
(5f):

Rendimento 64%; líquido viscoso vermelho. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61–7,59 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,35–7,25 (m, 2H), 7,20–7,06 (m, 6H), 4,21 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 153,70, 149,46, 137,98, 133,18, 130,62, 130,18, 129,58, 129,27, 128,85, 128,00, 127,77, 127,60, 125,88, 123,68, 82,60, 21,25. EM (intensidade relativa) m/z : 405 (37), 325 (M^+ , 100), 307 (2), 232 (3), 208 (13), 162 (4), 132 (15), 119 (14), 77 (35). EMAR calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 406,0817. Encontrado: 406,0820.



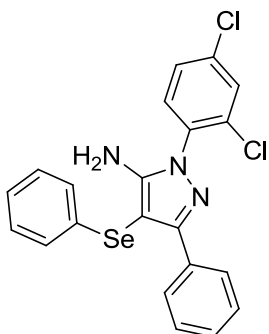
5-amino-1-(2,5-dimetilfenil)-3-fenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol

(5g): Rendimento 49%; líquido viscoso laranja. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24-7,16 (m, 6H), 7,12-7,01 (m, 5H), 3,90 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 153,10, 150,27, 139,69, 136,19, 134,19, 133,48, 133,30, 132,03, 129,19, 128,00, 127,92, 127,77, 127,69, 127,59, 127,49, 125,70, 80,29, 21,11, 17,37. EM (intensidade relativa) m/z : 419 (85), 417 (45), 339 (M^+ , 100), 323 (16), 297 (5), 2,62 (12), 235 (38), 184 (6), 159 (15). EMAR calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 420,0973. Encontrado: 420,0982.



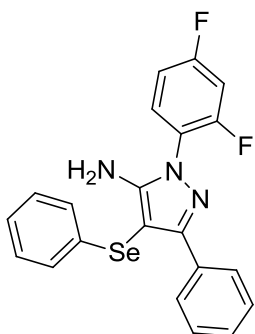
5-amino-3-fenil-4-(fenilselanil)-1-(m-toluil)-1H-pirazol (5h):

Rendimento 71%; líquido viscoso marrom. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,92-7,90 (m, 2H), 7,48-7,12 (m, 12H), 4,28 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 153,44, 149,42, 139,77, 138,42, 133,07, 132,93, 129,22, 128,43, 128,07, 127,76, 127,72, 125,77, 124,37, 120,39, 82,06, 21,35. EM (intensidade relativa) m/z : 405 (31), 391 (3), 325 (M^+ , 100), 283 (17), 248 (3), 222 (15), 146 (17). EMAR calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 406,0817. Encontrado: 406,0818.



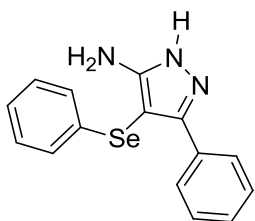
5-amino-1(2,4-diclorofenil)-3-fenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol

(5i): Rendimento: 46%; líquido viscoso marrom. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,81 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,32-7,05 (m, 9H), 4,02 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 154,51, 150,90, 136,19, 134,65, 133,03, 132,92, 132,85, 130,83, 130,45, 129,31, 128,42, 128,32, 128,13, 127,91, 127,84, 125,91, 82,04. EM (intensidade relativa) m/z : 458 (80), 456 (39), 424 (M^+ , 100), 381 (50), 321 (8), 276 (17), 218 (11), 199 (14), 128 (41), 77 (60). EMAR calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 459,9881. Encontrado: 459,9882.



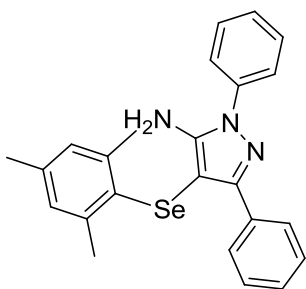
5-amino-1-(2,4-difluorofenil)-3-fenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol (5j):

Rendimento 50%; sólido marrom; pf: 102-103 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,92–7,87 (m, 2H), 7,63–7,57 (m, 1H), 7,42–7,30 (m, 4H), 7,25–7,13 (m, 4H), 7,03–6,99 (m, 2H), 4,21 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 162,55 (dd, J = 241,2 e 11,15 Hz), 156,66 (dd, J = 241,2 e 11,15 Hz), 154,68, 150,97, 147,96, 143,38, 132,88, 132,69, 130,05, 129,94, 129,29, 128,33, 128,12, 127,81, 127,75, 127,10, 125,89, 122,59 (dd, J = 12,1 e 4 Hz), 112,47 (dd, J = 22,5 e 3,7 Hz), 105,12 (dd, J = 26,5 e 23,6 Hz), 82,29. EM (intensidade relativa) m/z : 427 (48), 425 (25), 383 (2), 347 (M^+ , 100), 305 (2), 244 (23), 218 (6), 155 (19), 128 (18). EMAR calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 428,0472. Encontrado: 428,0486.



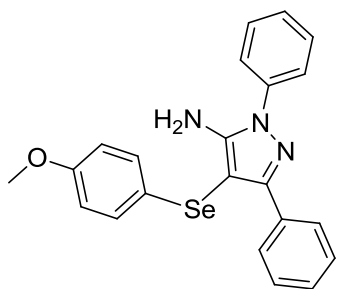
5-amino-3-fenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol (5k):

Rendimento 70%; líquido viscoso marrom. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,54 (s, 2H), 7,44–7,16 (m, 5H), 7,11–6,96 (m, 6H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 153,53, 149,55, 138,37, 134,48, 132,71, 130,96, 129,48, 128,80, 127,72, 124,46, 123,55, 122,64, 81,48. EM (intensidade relativa) m/z : 315 (4), 313 (10), 311 (M^+ , 100), 293 (11), 269 (23), 245 (12), 216 (7), 193 (31), 155 (23). EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 316,0347. Encontrado: 316,0365.



5-amino-4-(mesitilselanil)-1,3-difenil-1H-pirazol (5l):

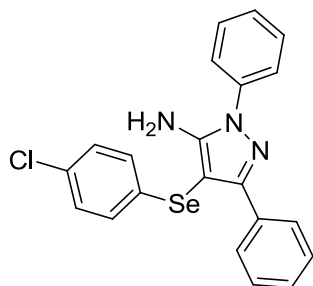
Rendimento 73%; sólido marrom; pf: 38-40 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,34–7,18 (m, 4H), 6,72 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,10 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 153,43, 147,55, 141,50, 138,65, 137,50, 133,64, 129,38, 128,98, 128,19, 128,13, 127,87, 127,84, 127,36, 123,57, 84,98, 23,86, 20,71. EM (intensidade relativa) m/z : 433 (25), 429 (8), 352 (8), 327 (5), 281 (22), 253 (10), 235 (M^+ , 100), 207 (78), 198 (10), 177 (4), 119 (19), 105 (15), 77 (35). EMAR calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 434,1130. Encontrado: 434,1136.



5-amino-4-((4-metoxifenil)selanil)-1,3-difenil-1H-pirazol

(5m): Rendimento 90%; sólido marrom; pf: 38-40 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,86-7,84 (m, 2H), 7,49-7,48 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,22-7,16 (m, 4H), 7,06 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,53 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 158,42, 153,15, 149,27,

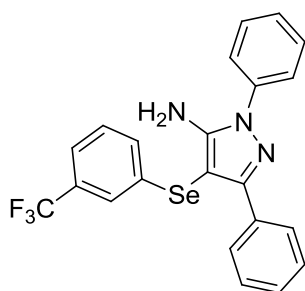
138,67, 133,10, 132,86, 130,04, 129,35, 127,94, 127,78, 127,35, 123,36, 122,85, 115,01, 83,74, 55,08. EM (intensidade relativa) m/z : 421 (6), 347 (34), 345 (m^+ , 100), 327 (7), 309 (8), 281 (28), 267 (8), 253 (16), 235 (7), 207 (84), 191 (12), 155 (5), 119 (25), 104, (16), 77 (82).



5-amino-4-((4-clorofenil)selanil)-1,3-difenil-1H-pirazol

(5n): Rendimento 81%; sólido vermelho; pf: 40-43 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,26-7,22 (m, 4H), 7,10-7,04 (m, 4H), 6,84-6,64 (m, 1H), 4,22 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 153,46, 149,46, 138,64, 132,89, 131,95, 131,37,

129,57, 129,32, 129,24, 128,24, 128,13, 127,76, 123,59, 113,77, 82,21. EM (intensidade relativa) m/z : 425 (48), 423 (24), 386 (13), 345 (M^+ , 100), 306 (44), 267 (3), 242 (11), 217 (8), 119 (20). EMAR calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 426,0271. Encontrado: 426,0276.



5-amino-1,3-difenil-4-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-1H-pirazol (5o): Rendimento 86%; líquido viscoso vermelho. ^1H

RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,09-6,96 (m, 2H), 6,69-6,33 (m, 12H), 3,38 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 153,33, 149,55, 138,37, 134,48, 132,71, 131,82, 131,34 (d, J = 32 Hz), 130,96 (d, J = 1,5 Hz), 129,48, 128,25, 128,08, 127,72, 124,45

(d, J = 3,9 Hz), 123,68 (d, J = 272 Hz) 123,55, 122,62 (d, J = 3,9 Hz), 81,52. EM (intensidade relativa) m/z : 459 (44), 457 (22), 379 (M^+ , 100), 358 (3), 341 (4), 281 (12), 253 (5), 207 (35), 180 (3), 132 (24), 119 (22), 77 (57). EMAR calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{Se}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 460,0534. Encontrado: 460,0544.

6. Referências Bibliográficas

6. Referências Bibliográficas

1. Stockman, R. A. *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B.* **2008**, *104*, 106.
2. (a) Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K. *Advan. Biol. Res.* **2011**, *5*, 120. (b) Quin, L. D.; Tyrell, J. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*; Wiley: 2010, ISBN: 978-0-470-56669-5.
3. (a) Pizzuti, L.; Martins, P. L. G.; Ribeiro, B.; Quina, F. H.; Pinto, E.; Flores, A. F. C.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 34. (b) Bouchékif, H.; Tunc, D.; Coz, C.; Deffieux, A.; Desbois, P.; Carlotti, S.; *Polymer* **2014**, *55*, 5991.
4. Anwar, H. F.; Elnagdi, M. H. *Arkivoc.* **2009**, *1*, 198.
5. Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, 1996;
6. Wilhelm, E. A.; Machado, N. C.; Pedroso, A. B.; Goldani, B. S.; Seus, N.; Moura S.; Savegnago, L.; Jacob, R. G.; Alves, D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 41437.
7. (a) Rabinowitz, M. H.; Barrett, T. D.; Rosen, M. D.; Venkatesa, H. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2010**, *45*, 130. (b) Warshakoon, N. C.; Wu, S.; Boyer, A.; Kawamoto, R.; Sheville, J.; Bhatt, R. T.; Renock, S.; Xu, K.; Pokross, M.; Zhou, S.; Walter, R.; Mekel, M.; Evdokimov, A. G.; East, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5616. (c) Warshakoon, N. C.; Wu, S.; Boyer, A.; Kawamoto, R.; Renock, S.; Xu, K.; Pokross, M.; Zhou, S.; Winter, C.; Walter, R.; Mekel, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5687. (d) Rabinowitz, M. H.; Barrett, T. D.; Rosen, M. D.; Venkatesa, H. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2010**, *45*, 135.
8. Havrylyuk, D.; Zimenkovsky, B.; Vasylenko, O.; Gzella, A.; Lesyk, R. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8630.
9. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (b) Nogueira, C. W.; Rotta, L. N., Zeni, G.; Souza, D. O.; e Rocha, J. B. *Neurochem Res.* **2002**, *27*, 283. (c) Parnham, M. J.; Graf, E.; *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 3095. (d) Masumoto, H.; Sies, H. *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, *9*, 262. (e) Maorino, M.; Roveri, A.; e Ursini, F. *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, *295*, 404.
10. Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. J.; Alves, D.; Savegnago, L.; Motta, A. S.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J.; *Food Control.* **2012**, *23*, 95.
11. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1921.
12. Samb, I.; Bell, J.; Toullec, P. Y.; Michelet, V.; Leray, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1182.

13. Reddy, V. P.; Kumar, A. V.; Swapna, K.; Rao, K. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 951.
14. Ananikov, V. P.; Beletskaya, I. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.
15. Arora, P.; Arora, V.; Lamba, H. S.; Wadhwa, D. *IJPSR.* **2012**, *3*, 2947.
16. Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. *The Chemistry of Heterocycles*, 2 ed. 1995.
17. Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K. *Advan. Biol. Res.* **2011**, *5*, 120.
18. Hu, G.; Li, H.; Feng, L.; *Macromolecules* **2002**, *35*, 8247.
19. Atkinson, A. B.; Lever, A. F.; Brown, J. J.; Robertson, J. I. S. *Lancet.* **1980**, *316*, 105.
20. Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2 ed. 2000.
21. Kumar, V.; Kaur, K.; Gupta, G. K.; Sharma, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 735.
22. Kosuge, T.; Okeda, H. *J. Biochem.* **1954**, *41*, 183.
23. Carlsson, K. H.; Helmreich, J.; Ilmar Juma, I. *Pain.* **1986**, *27*, 373.
24. Eardley, I.; Morgan, R.; Dinsmore, W.; Yates, P.; Boolell, M. *Brit. J. Psychiat.* **2001**, *178*, 325.
25. Weitzel, K. W.; Wickman, J. M.; Augustin, S. G.; Strom, J. G.; *Clin. Ther.* **2000**, *22*, 1254.
26. Kismet, K.; Akay, T. M.; Osman Abbasoglu, O.; Ercan, A. *Cancer Detect. Prev.* **2004**, *28*, 127.
27. Hainzl, D.; Cole, L. M.; Casida, J. E. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1529.
28. Reeves, J. T.; Fandrick, D. R.; Tan, Z.; Song, J. J.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 992.
29. Rashad, A. E.; Hegab, M. I.; Abdel-Megeid, R. E.; Micky, J. A.; Abdel-Megeid, F. M. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7102.
30. (a) Fernández, R. P.; Goya, P.; Elguero, J. *Arkivoc.* **2014**, *2*, 233. (b) Kordic, C. P.; Luo, C.; Zaroni, B. C.; Lovenberg, T. W.; Wilson, S. J.; Vaidya, A. H.; Crooke, J. J.; Rosenthal, D. I.; Reitz, A. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2287. (c) Kordic, C. P.; Luo, C.; Zaroni, B. C.; Dax, S. L.; McNally, J. J.; Lovenberg, T. W.; Wilson, S. J.; Reitz, A. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *11*, 2283. (d) Brothers, S. P.; Wahlestedt, C. *EMBO Mol Med.* **2010**, *2*, 429.

31. (a) Krystof, V.; Cankar, P.; Frysová, I.; Slouka, J.; Kontopidis, G.; Dzubák, P.; Hajdúch, M.; Srovnal, J.; Azevedo, W. F.; Orság, M.; Paprskárová, M.; Rolcík, J.; Látr, A.; Fischer, P. M.; Strnad, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6500. (b) Pevarello, P.; Brasca, M. G.; Orsini, P.; Tranquandi, G.; Longo, A.; Nesi, M.; Orzi, F.; Piutti, C.; Sansonna, P.; Varasi, M.; Cameron, A.; Vulpetti, A.; Roletto, F.; Alzani, R.; Cimei, R.; Albanese, C.; Pastori, W.; Marsiglio, A.; Pesenti, E.; Fiorentini, F.; Bischoff, J. R.; Mercurio, C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2944.)
32. Khalafy, J.; Marjani, A. P.; Salami, F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6671.
33. Ghaedi, A.; Bardajee, G. R.; Mirshokrayi, A.; Mahdavi, M.; Shafiee, A.; Akbarzadeh, T. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 89652.
34. Safaei, S.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Khosropour, A. R.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V.; Khavasi, H. R.; *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 141.
35. Tu, X. J.; Hao, W. J.; Ye, Q.; Wang, S. S.; Jiang, B.; Li, G.; Tu, S. J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11110.
36. Risk, H. F.; El-Badawi, M. A.; Ibrahim, S. A.; El-Borai, M. A. *Arabia. J. Chem.* **2011**, *4*, 37.
37. Valgimigli, L.; Pratt, D. A. *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*; Wiley: 2012, ISBN: 9781119953678.
38. Barbosa, F.F.; Bandeira, J.M.; Rodrigues, L.M.P.; Bacarin, I.C.S.; Peters, M.A.; Braga, E.B. *Rev. Bras. Plantas Med.* **2010**, *13*, 157.
39. Amorati, R.; Foti, M. C.; Valgimigli, L. *J. Agric. Food. Chem.* **2013**, *61*, 10835.
40. Musad, E. A.; Mohamed, R.; Saeed, B. A.; Vishwanath, B. S.; Rai, K. M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3536.
41. Riyadh, S. M.; Farghaly, T. A.; Abdallah, M. A.; Abdalla, M. M.; El-Aziz, M. R. *A. Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1042.
42. Sribalan, R.; Banupriya, G.; Kirubavathi, M.; Jayachitra, A.; Padmini, V. *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5624.
43. Fustero, S.; Roselló, M. S.; Barrio, P.; Fuentes, A. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.
44. Vaddula, B. R.; Varma, R. S.; Leazer, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1538.
45. Dadiboyena, S.; Valente, E. J.; Hamme, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1341.
46. (a) Hu, J.; Cheng, Y.; Yang, Y.; Rao, Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10133. (b) Aldabbagh, F. *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B: Org. Chem.* **2012**, *108*, 110.

47. Zora, M.; Kivrak, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9379.
48. Babinski, D. J.; Aguilar, H. R.; Still, R.; Frantz, D. E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5915.
49. Safaei, S.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Khosropour, A. R.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V. *Synlett* **2011**, *15*, 2214.
50. (a) Ge, M.; Cline, E.; Yang, L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5797. (b) Yoon, J. Y.; Lee, S.; Shin, H. *Curr Org Chem.* **2011**, *15*, 657.
51. Sun, J.; Qiu, J. K.; Zhu, Y. L.; Guo, C.; Hao, W. J.; Jiang, B.; Tu, S. J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8217.
52. Partington, J. R. *A History of Chemistry*, 1 ed. 1964.
53. Wilber, C. G.; *Clin Toxicol.* **1980**, *17*, 171.
54. Alarcon, M. N.; Vique, C. C. *Sci Total Environ.* **2008**, *400*, 115.
55. Seixas, T. G.; Kehrig, H. A. *Oecol. Bras.* **2007**, *11*, 264.
56. Alves, D. S.; Perin, G.; Savegnago, L.; Libero, F. M.; Xavier, M. C. D.; Victoria, F.; Nascente, P. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3091.
57. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Oliveira, C. E. S.; Gai, B. M.; Godoi, B. *Eur. J. Pharmacol.* **2012**, *690*, 119.
58. Prabhu, S. K.; Desai, D.; Khausai, N.; Gandhib, U. H.; Arner, R. J.; D'Souza, C.; Chen, G.; Vunta, H.; El-Bayoume, K.; Amin, S. *Chem. Biol. Interact.* **2010**, *188*, 446.
59. (a) Battin, E. E.; Brumaghim, J. L.; *Cell Biochem Biophys* **2009**, *55*, 1. (b) Seyedrezazadeh, E.; Ostadrahimi, A.; Mahboob, S.; Assadi, Y.; Ghaemmagami, J.; Pourmogaddam, M. *Respirology* **2008**, *13*, 294.
60. Rayman, M. P. *Proc Nutr Soc.* **2005**, *64*, 527.
61. Faghfuri, E.; Yazdi, M. H.; Mahdavi, M.; Sepehrizadeh, Z.; Faramarzi, M. A.; Mavandadnejad, F.; Shahverdi, A. R. *Arch. Med. Res.* **2015**, *46*, 31.
62. Freudendal, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409.
63. Nishibayashi, Y.; Singh, J. D.; Segawa, K.; Fukuzawa, S. L.; Uemura, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1375.
64. Tang, B.; Xing, Y.; Li, P.; Zhang, N.; Yu, F.; Yang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11666.
65. Goswami, S.; Hazra, A.; Chakrabarty, R.; Fun, H. K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4350.

66. (a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (b) Freitas, C. S.; Barcellos, A. M.; Ricordi, V. G.; Pena, J. M.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2931.
67. (a) Taniguchi, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1241. (b) Reddy, V. P.; Kumar, A. V.; Swapna, K.; Rao, K. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 951. (c) Allen, S. E.; Walvoord, R. R.; Salinas, R. P.; Koslowski, M. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234.
68. Li, X.; He, L.; Chen, H.; Wu, W.; Jiang, H.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3636.
69. Suri, M.; Jousseume, T.; Neumann, J. J.; Glorius, F. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2193.
70. Oliveira, D. H.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Xavier, M. C. F. *Curr. Org. synth.* **2015**, *12*, 822.
71. Oliveira, D. H.; Aquino, T. B.; Nascimento, J. E. R.; Perin, G. Jacob, R. G.; Alves, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 4041.
72. Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. *Free Radical Biol. Med.* **1999**, *26*, 1231.
73. (a) Siddhuraju, P., Nithiyantham, S., Francis, G. *Ind. Crops Prod.* **2013**, *43*, 261. (b) Arabshahi-Delouee, S.; Urooj, A. *Food Chem.* **2007**, *52*, 524. (c) Gülçin, I., Elmastas, M., Aboul-Enein, H.Y. *Arabian J. Chem.* **2010**, *5*, 489.
74. Choi, C.W., Kim, S.C., Hwang, S.S., Choi, B.K., Ahn, H.J., Lee, M.Y., Park, S.H., Kim, S.K. *Plant Sci.* **2002**, *163*, 1161.
75. Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. *Free Radical Biol. Med.* **1999**, *26*, 1231.
76. Stratil, P., Klejdus, B., Kuban, V. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 607.
77. Sharpless, K. B.; Young, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947.

7. Espectros Seleccionados

7. Espectros Seleccionados

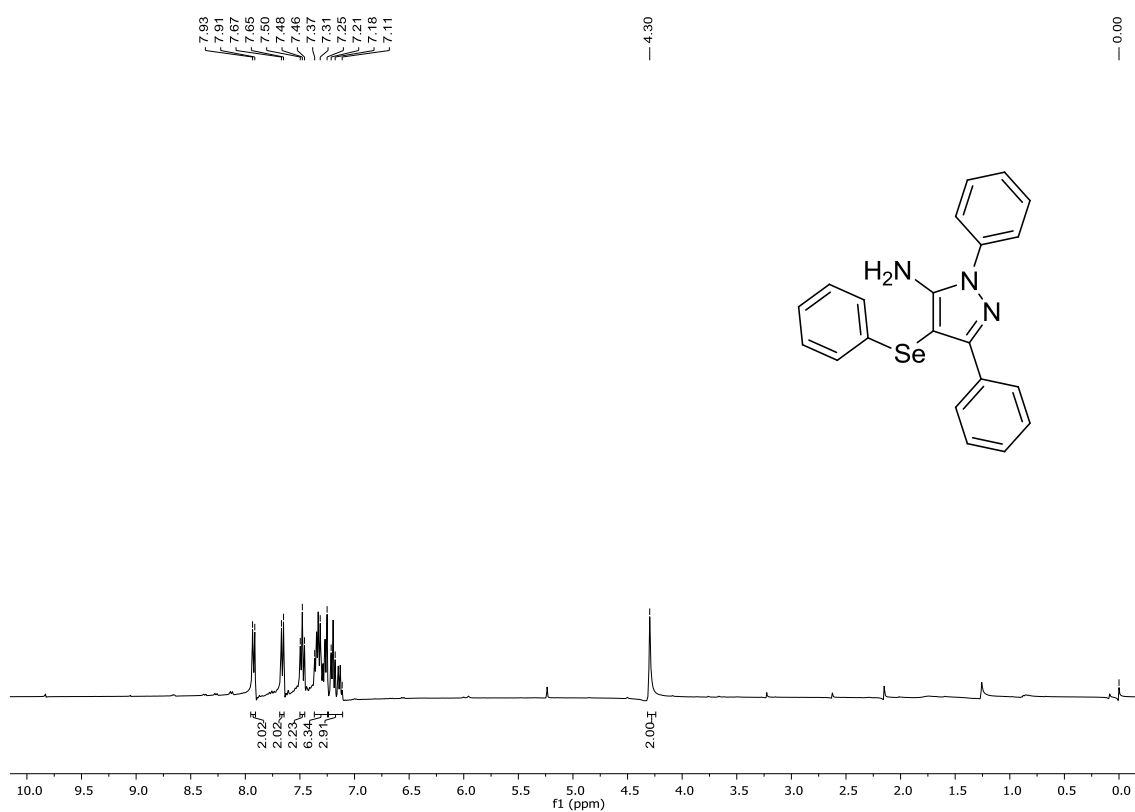


Figura 25. Espectro de RMN ¹H do composto **5a** (400 MHz, CDCl₃).

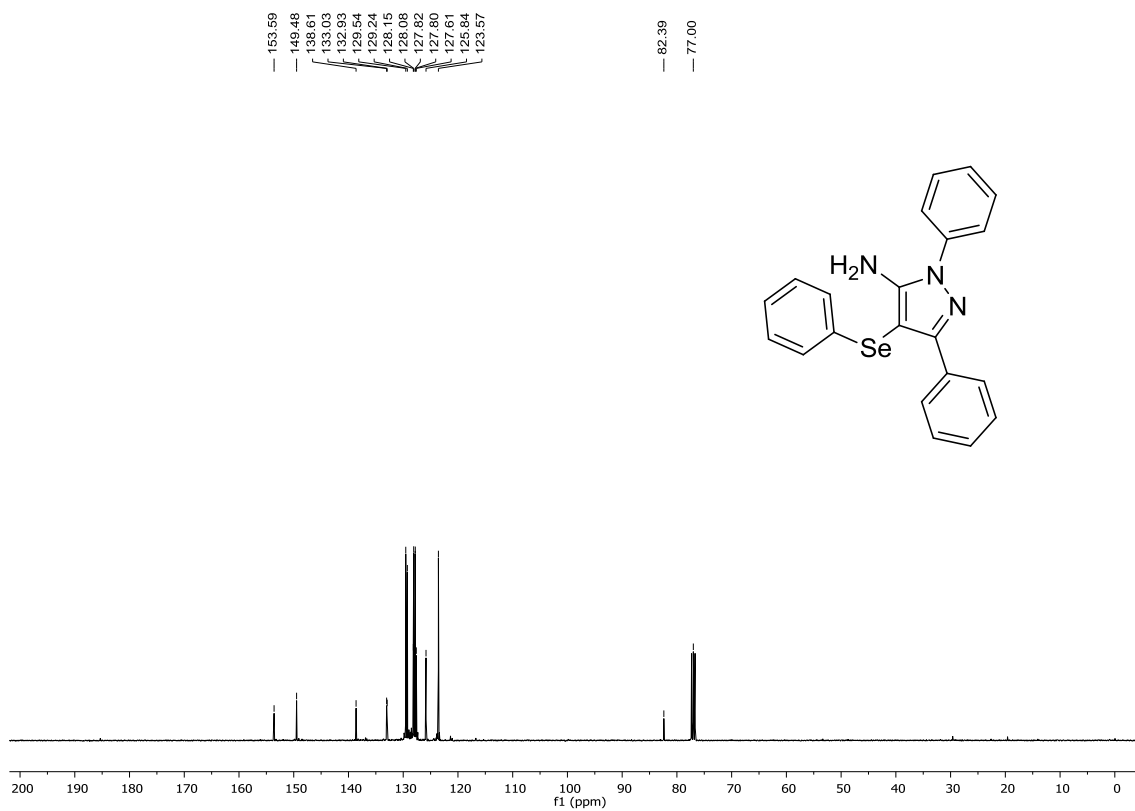


Figura 26. Espectro de RMN ¹³C do composto **5a** (100 MHz, CDCl₃).

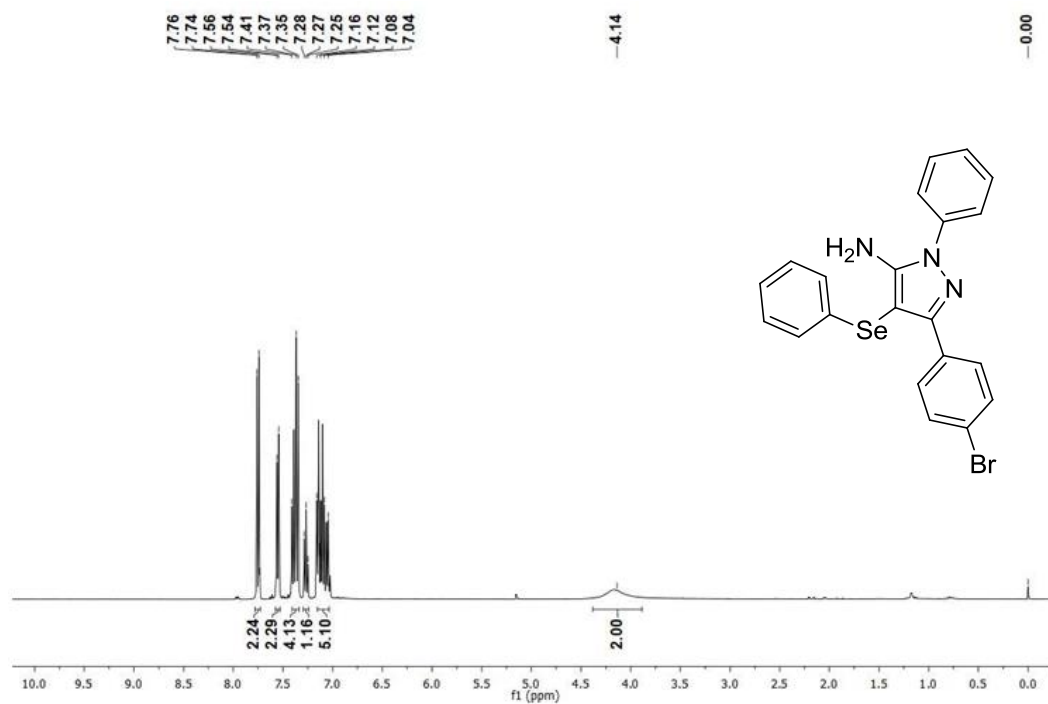


Figura 27. Espectro de RMN ¹H do composto **5b** (400 MHz, CDCl₃).

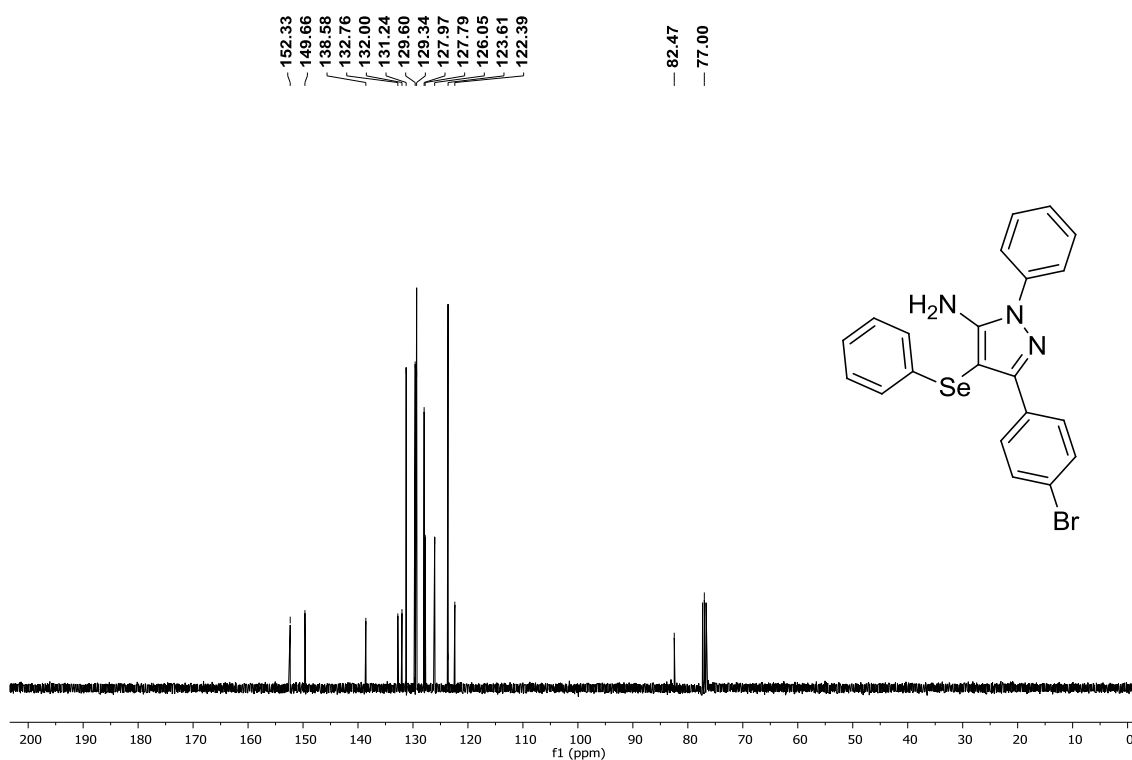


Figura 28. Espectro de RMN ¹³C do composto **5b** (100 MHz, CDCl₃).

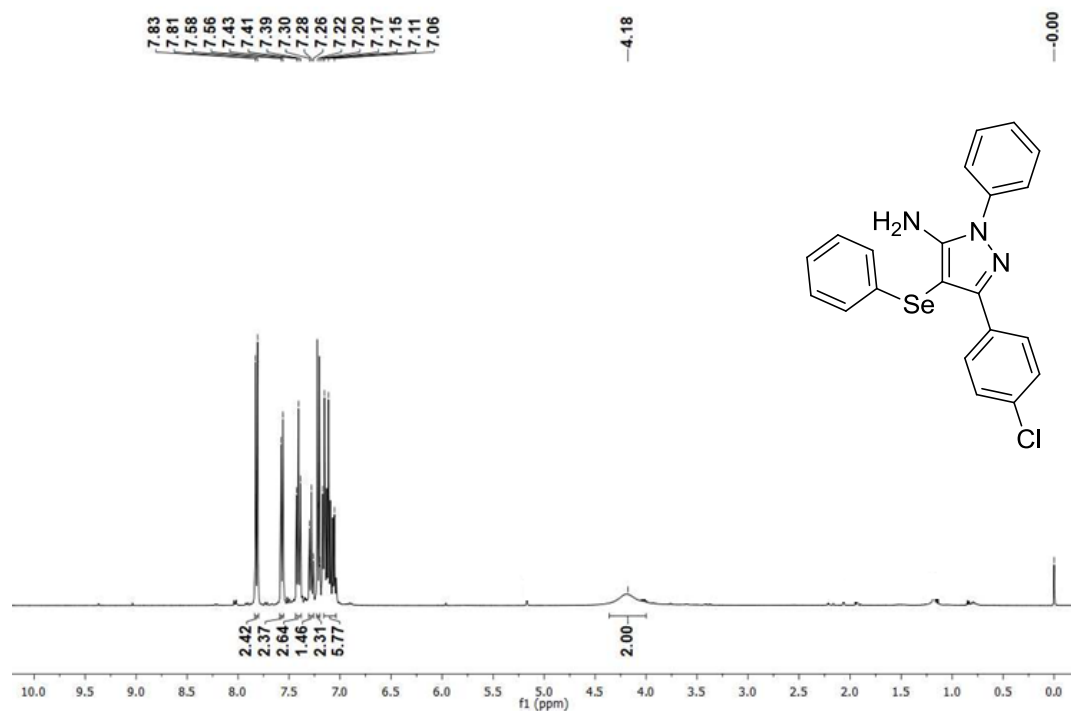


Figura 29. Espectro de RMN ¹H do composto **5c** (400 MHz, CDCl₃).

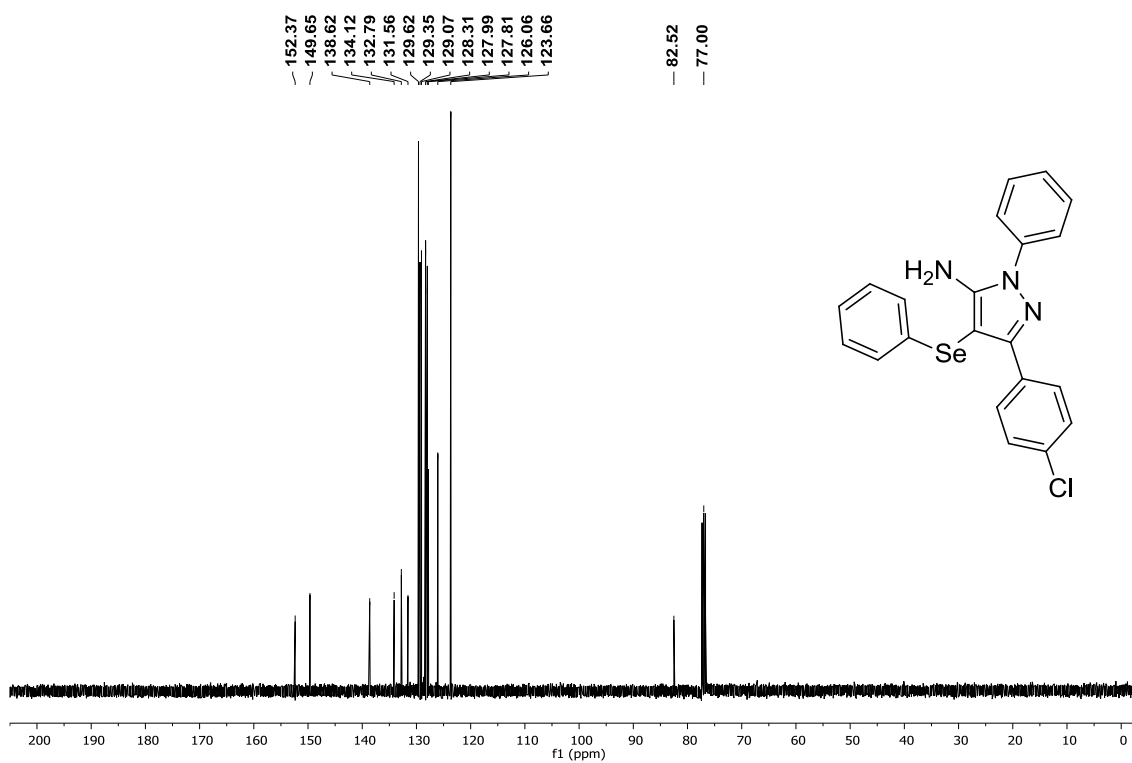


Figura 30. Espectro de RMN ¹³C do composto **5c** (100 MHz, CDCl₃).

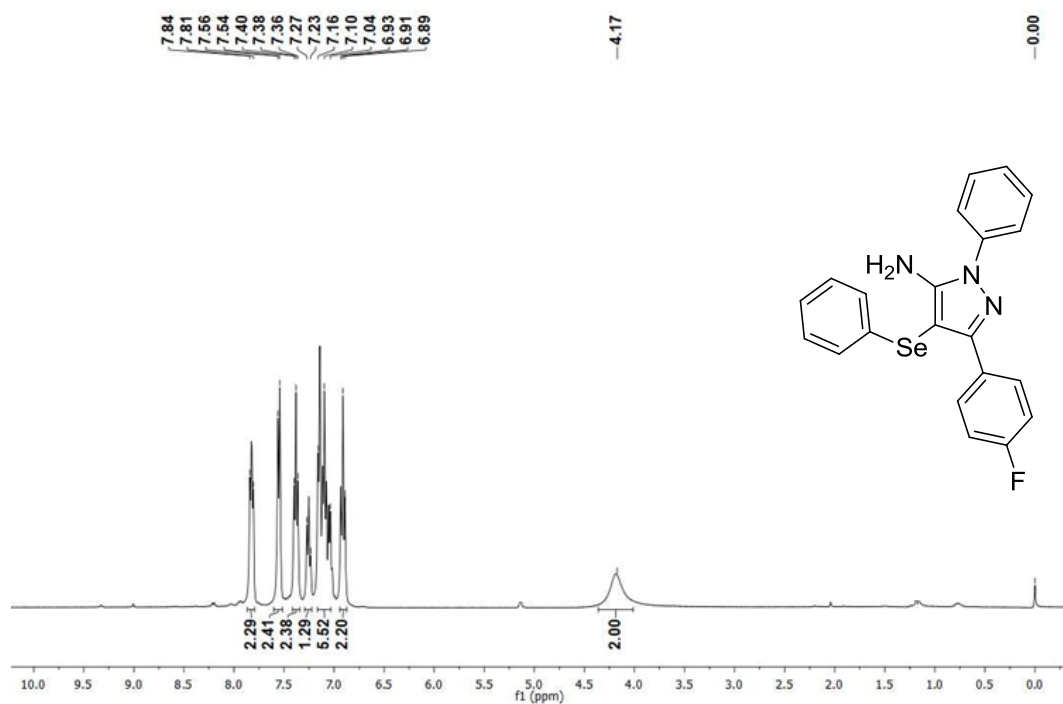


Figura 31. Espectro de RMN ¹H do composto **5d** (400 MHz, CDCl₃).

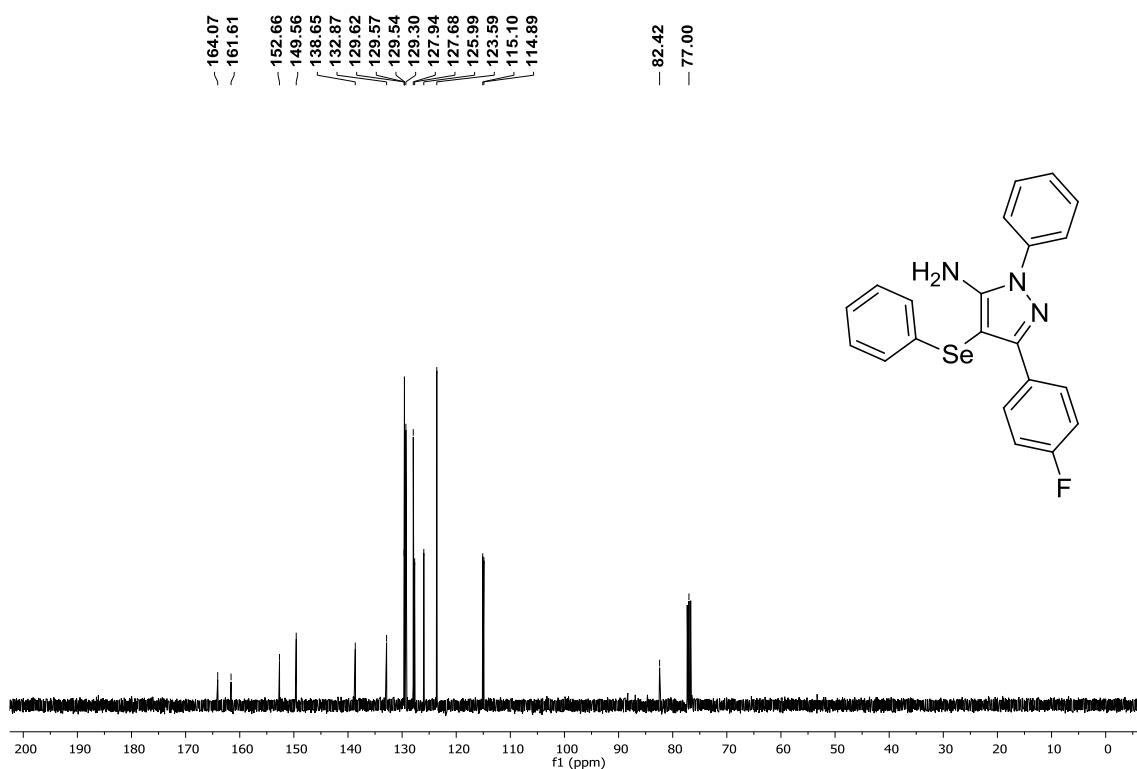


Figura 32. Espectro de RMN ¹³C do composto **5d** (100 MHz, CDCl₃).

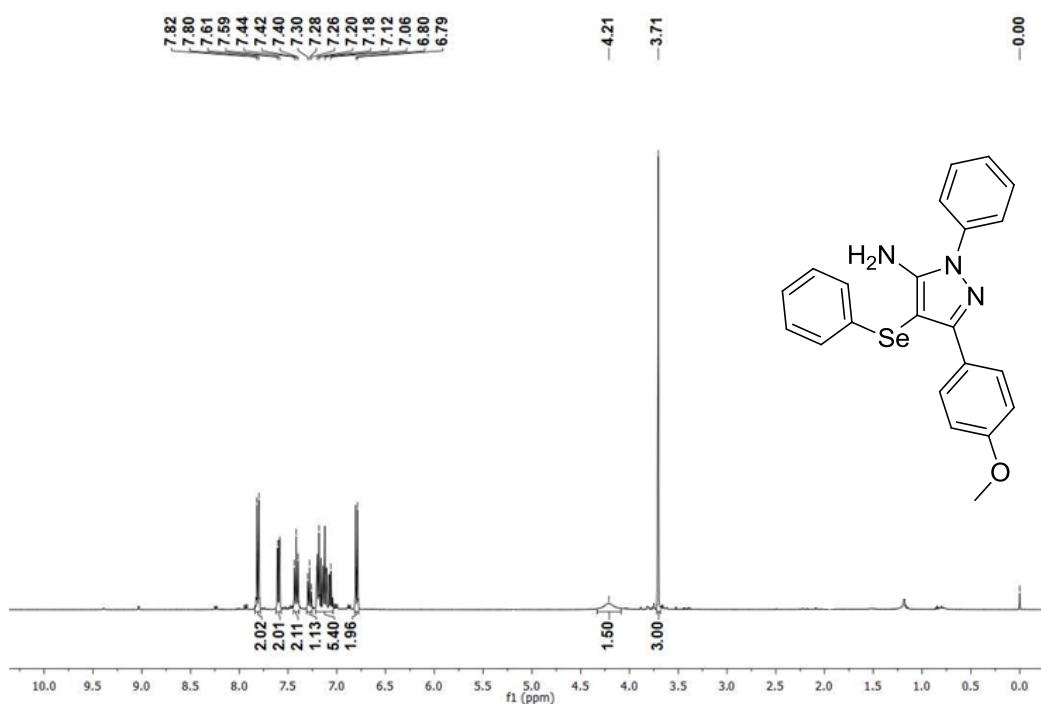


Figura 33. Espectro de RMN ^1H do composto **5e** (400 MHz, CDCl_3).

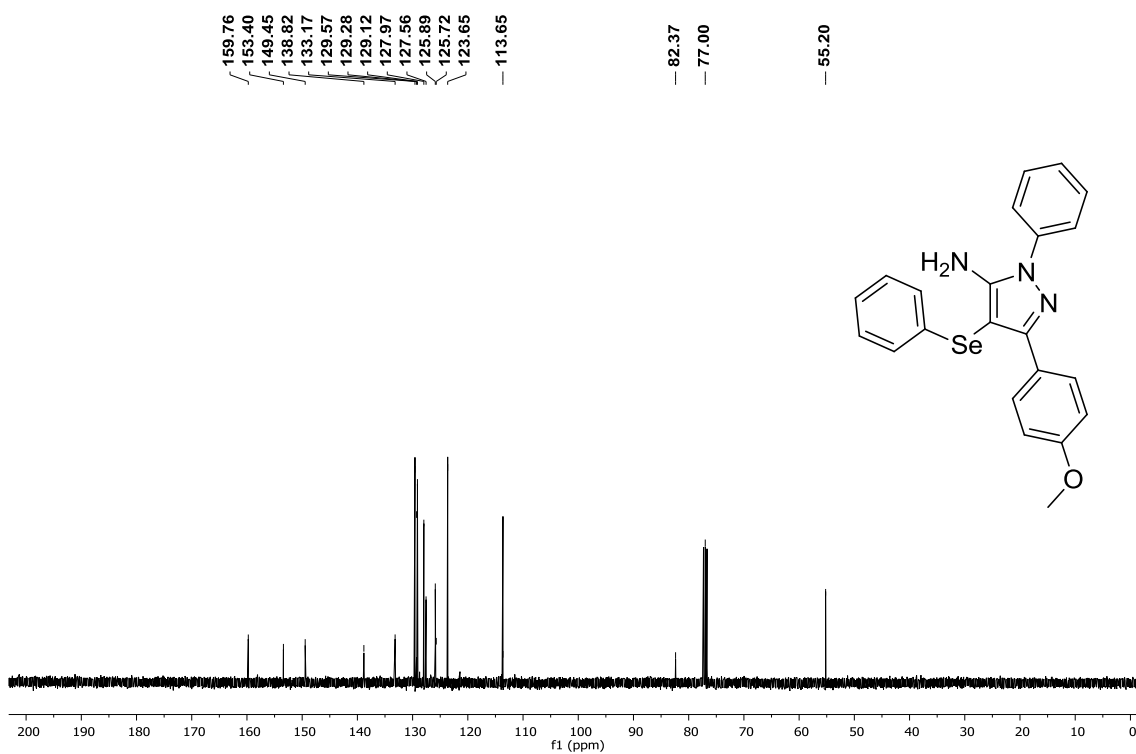


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5e** (100 MHz, CDCl_3).

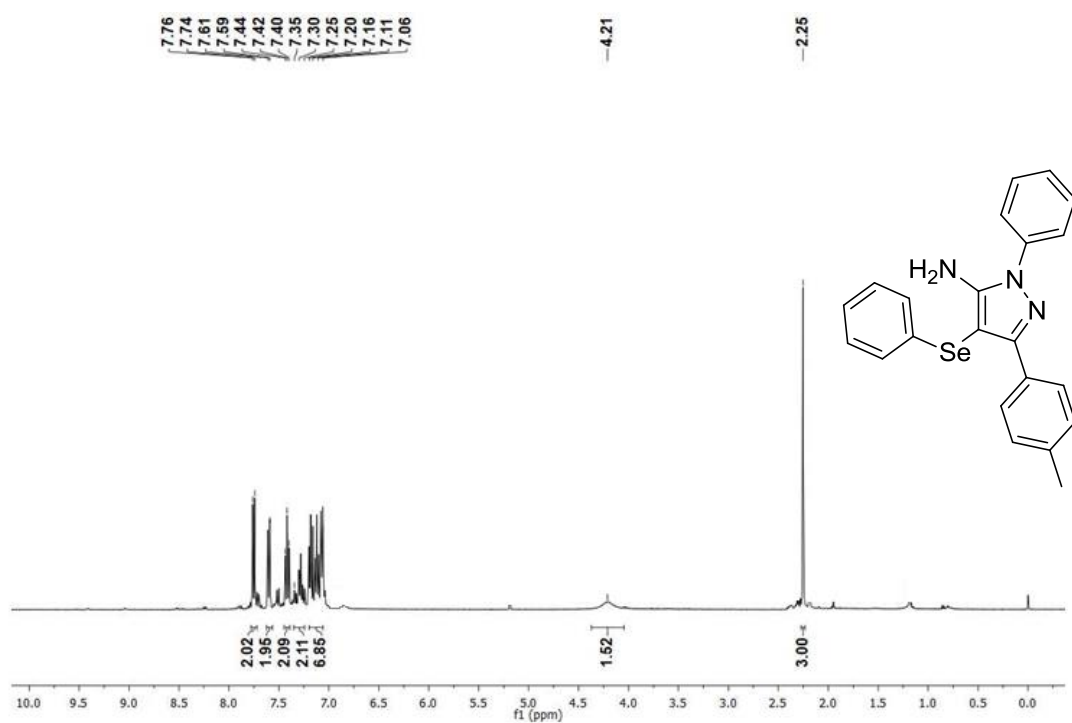


Figura 35. Espectro de RMN ¹H do composto **5f** (400 MHz, CDCl₃).

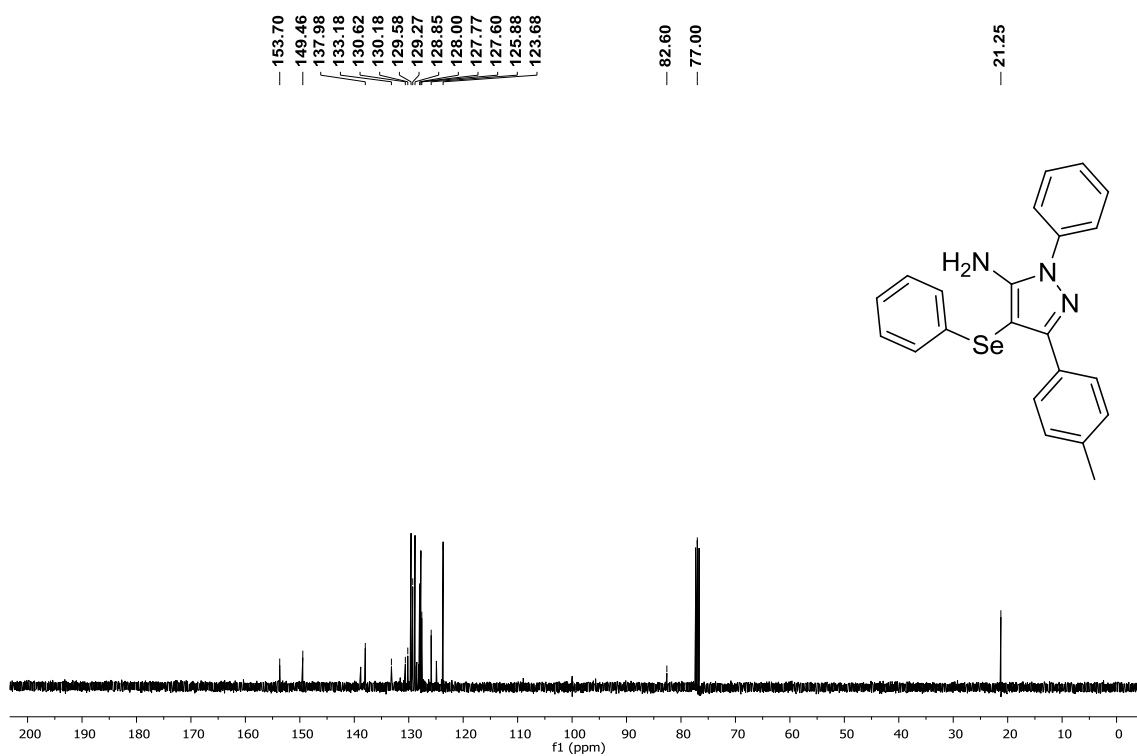


Figura 36. Espectro de RMN ¹³C do composto **5f** (100 MHz, CDCl₃).

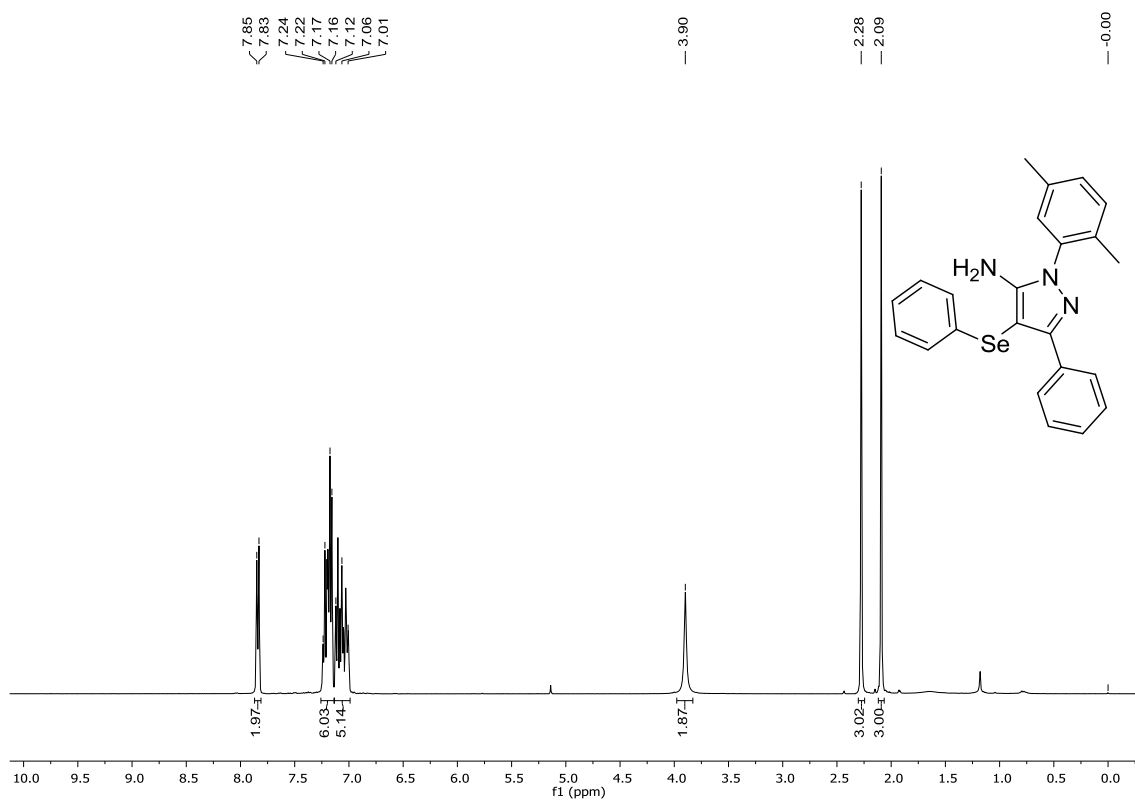


Figura 37. Espectro de RMN ¹H do composto **5g** (400 MHz, CDCl₃).

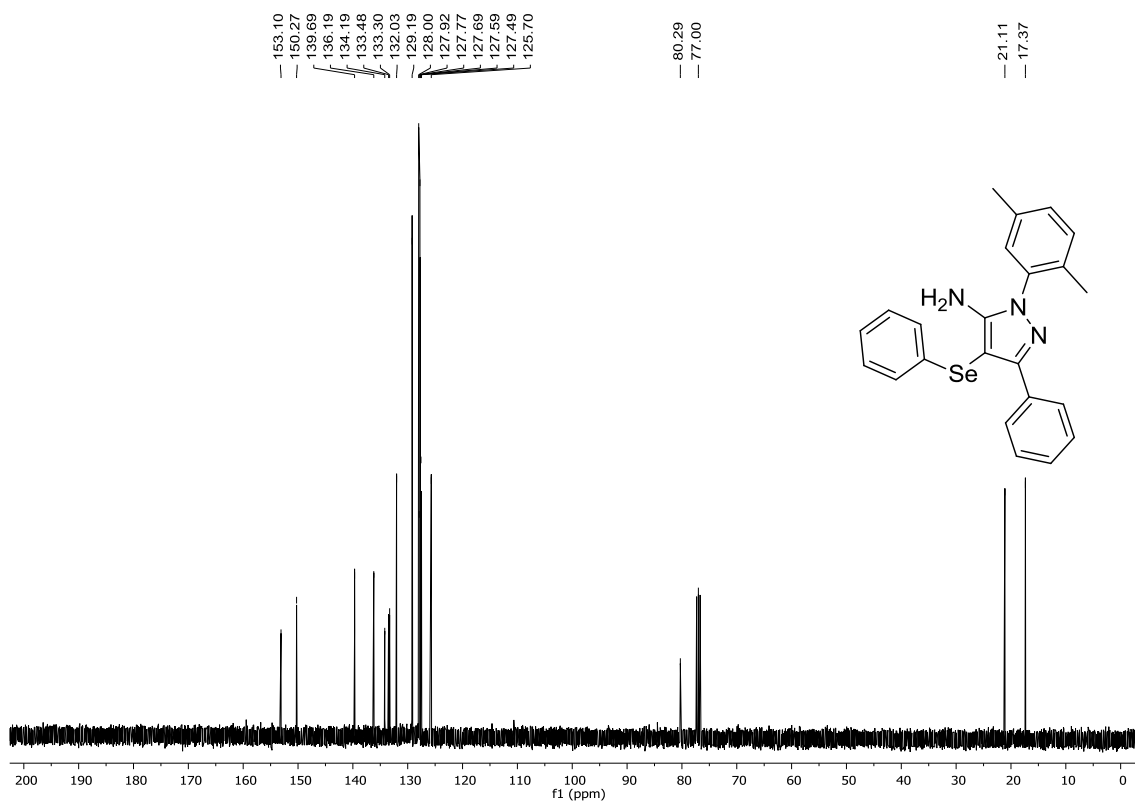


Figura 38. Espectro de RMN ¹³C do composto **5g** (100 MHz, CDCl₃).

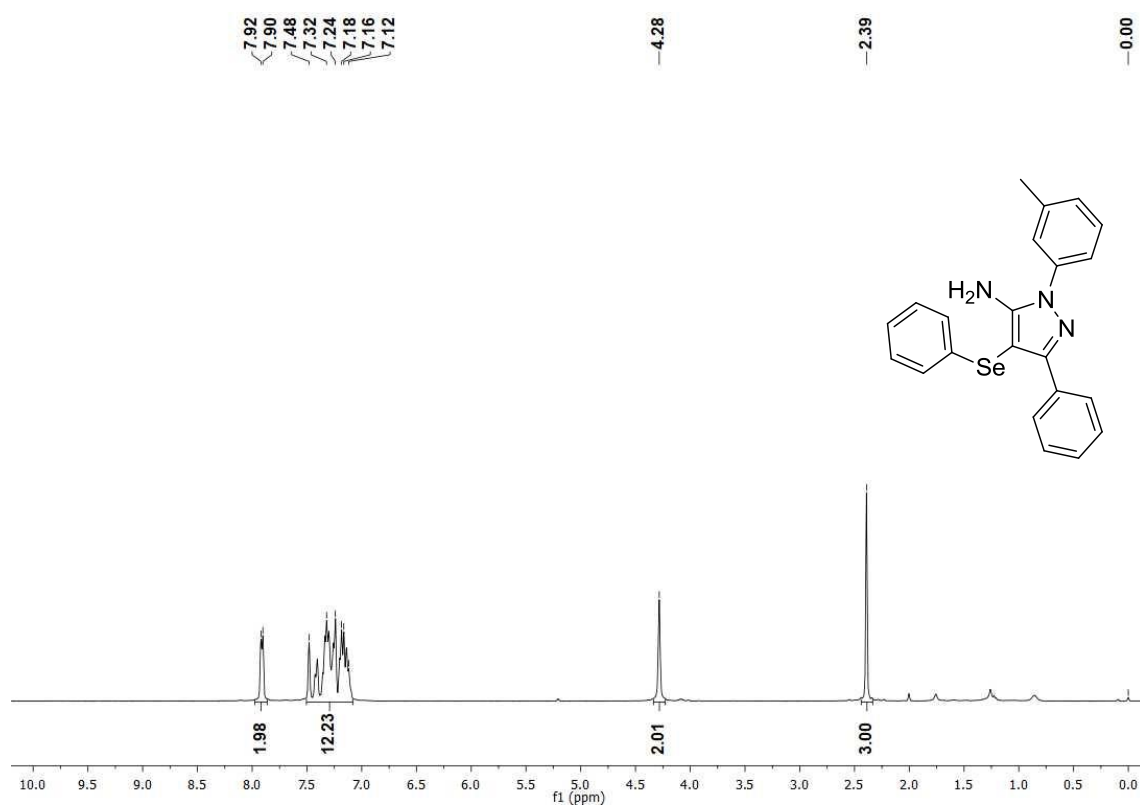


Figura 39. Espectro de RMN ¹H do composto **5h** (400 MHz, CDCl₃).

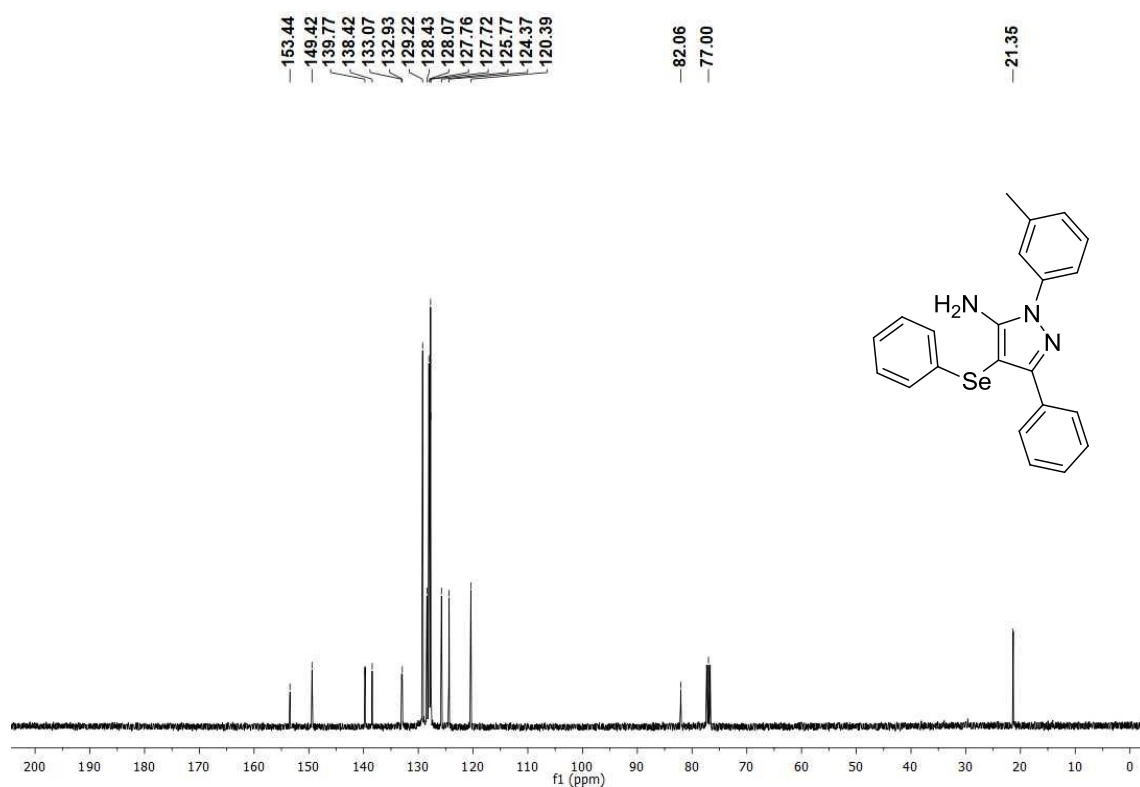


Figura 40. Espectro de RMN ¹³C do composto **5h** (100 MHz, CDCl₃).

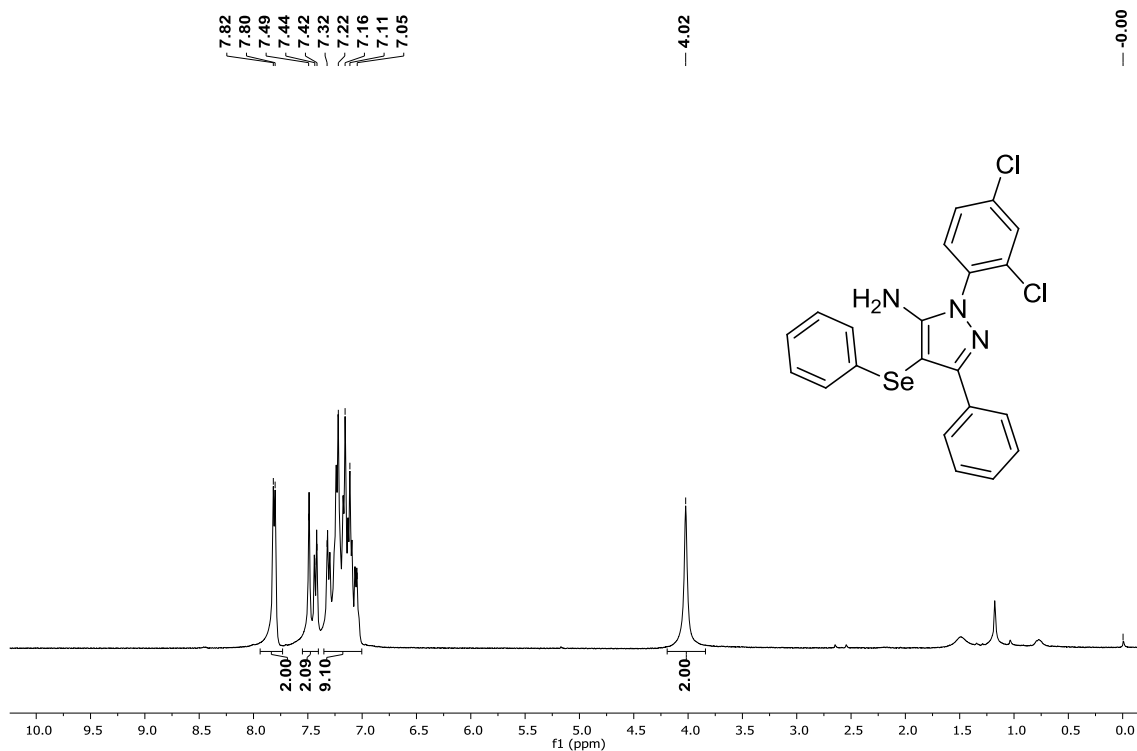


Figura 41. Espectro de RMN ¹H do composto **5i** (400 MHz, CDCl₃).

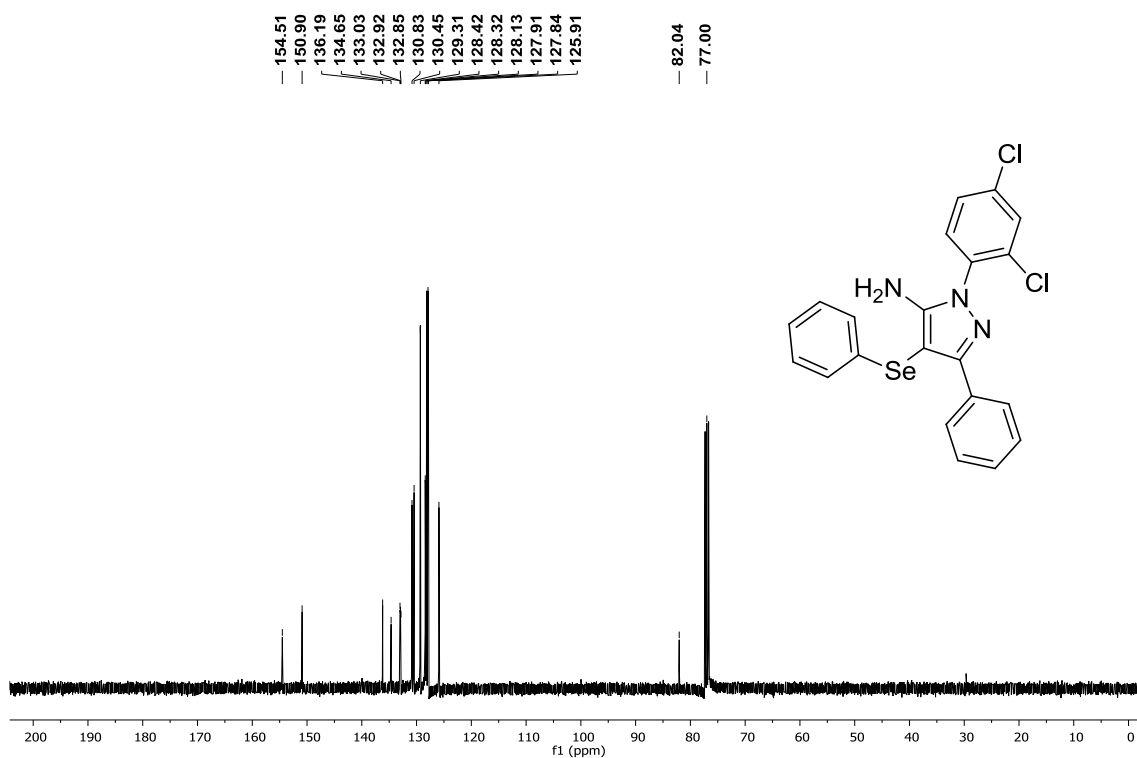


Figura 42. Espectro de RMN ¹³C do composto **5i** (100 MHz, CDCl₃).

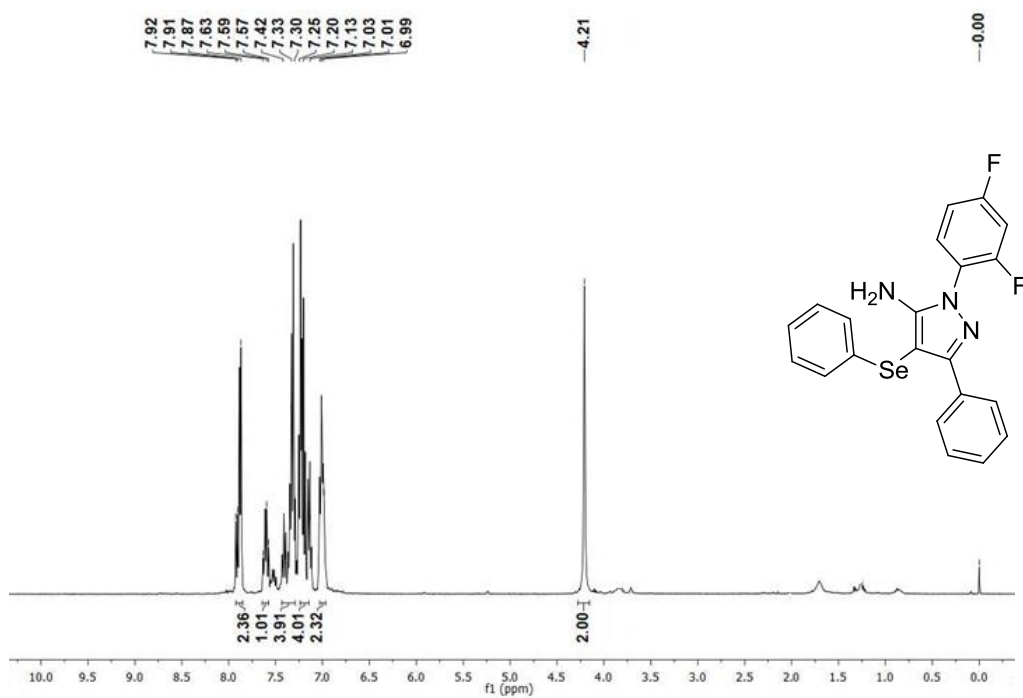


Figura 43. Espectro de RMN ¹H do composto **5j** (400 MHz, CDCl₃).

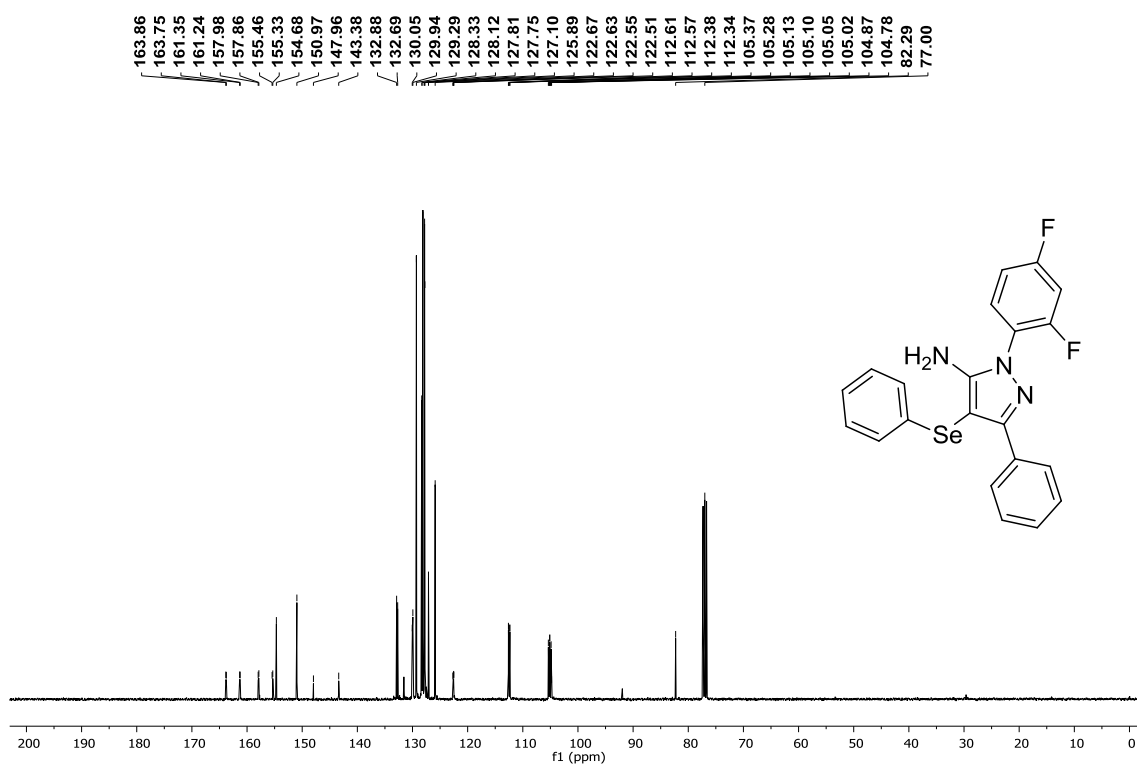


Figura 44. Espectro de RMN ¹³C do composto **5j** (100 MHz, CDCl₃).

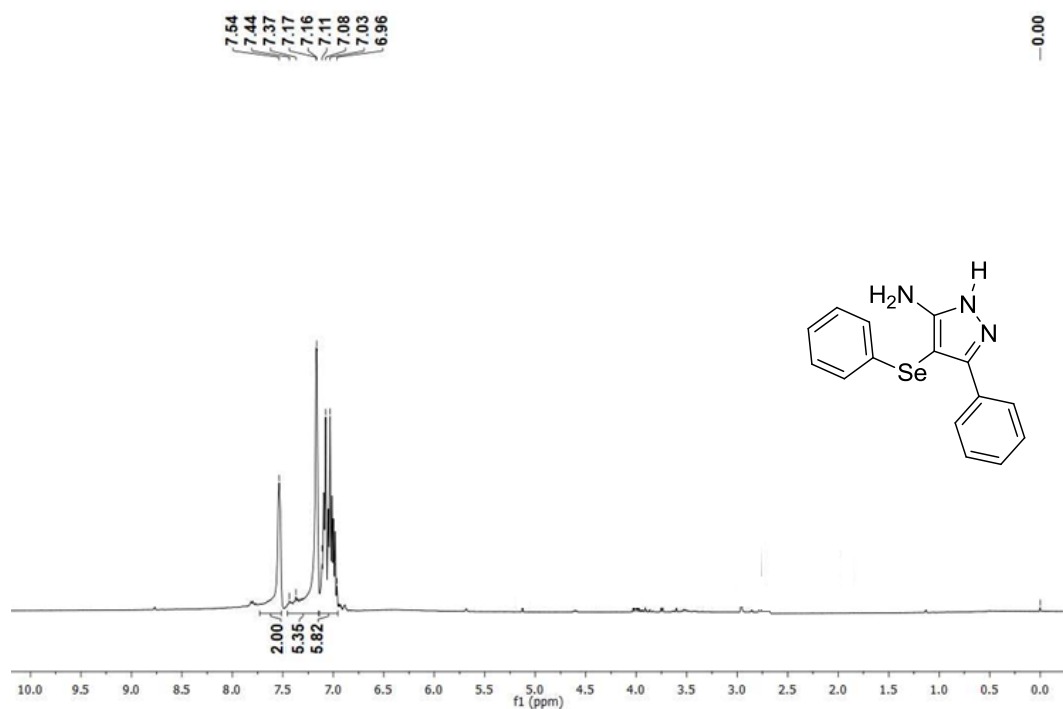


Figura 45. Espectro de RMN ¹H do composto **5k** (400 MHz, CDCl₃).

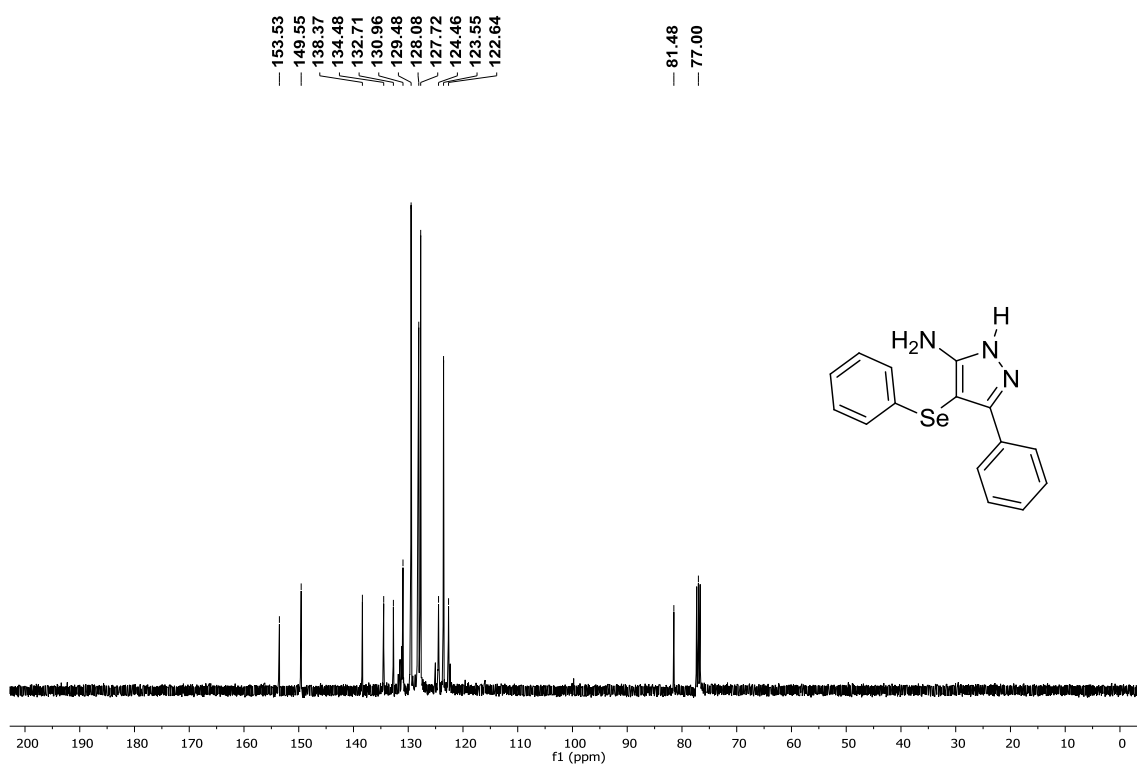


Figura 46. Espectro de RMN ¹³C do composto **5k** (100 MHz, CDCl₃).

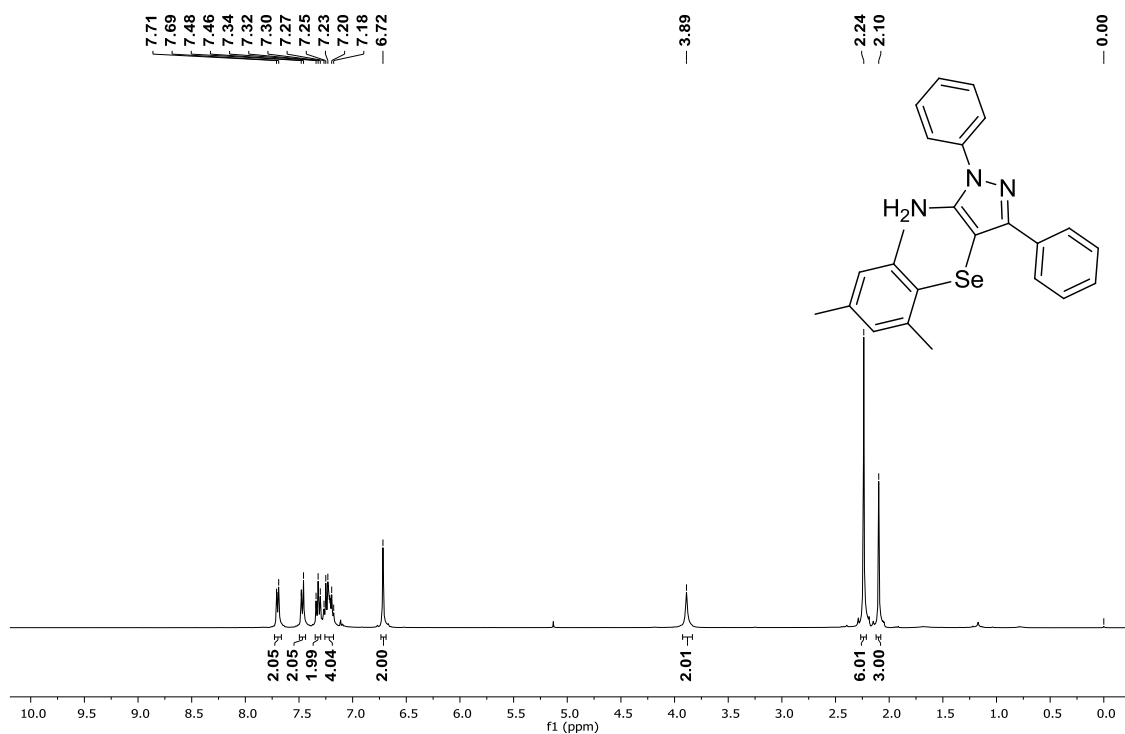


Figura 47. Espectro de RMN ¹H do composto **5I** (400 MHz, CDCl₃).

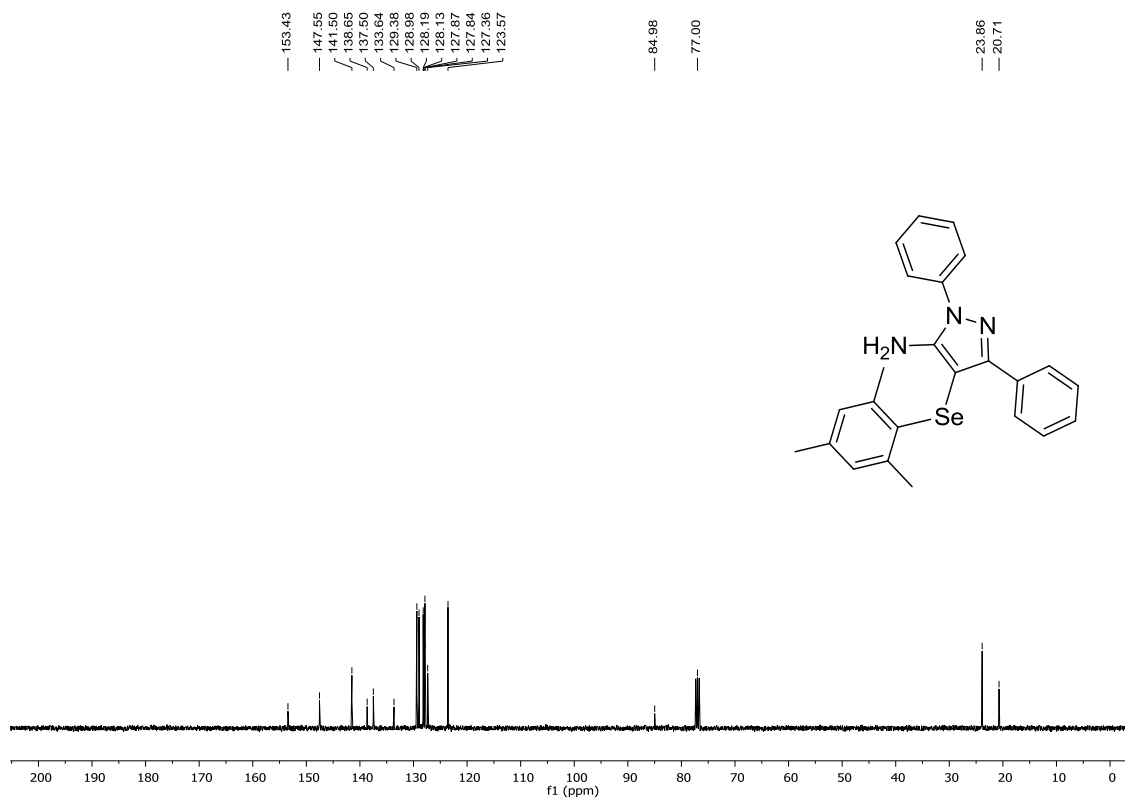


Figura 48. Espectro de RMN ¹³C do composto **5I** (100 MHz, CDCl₃).

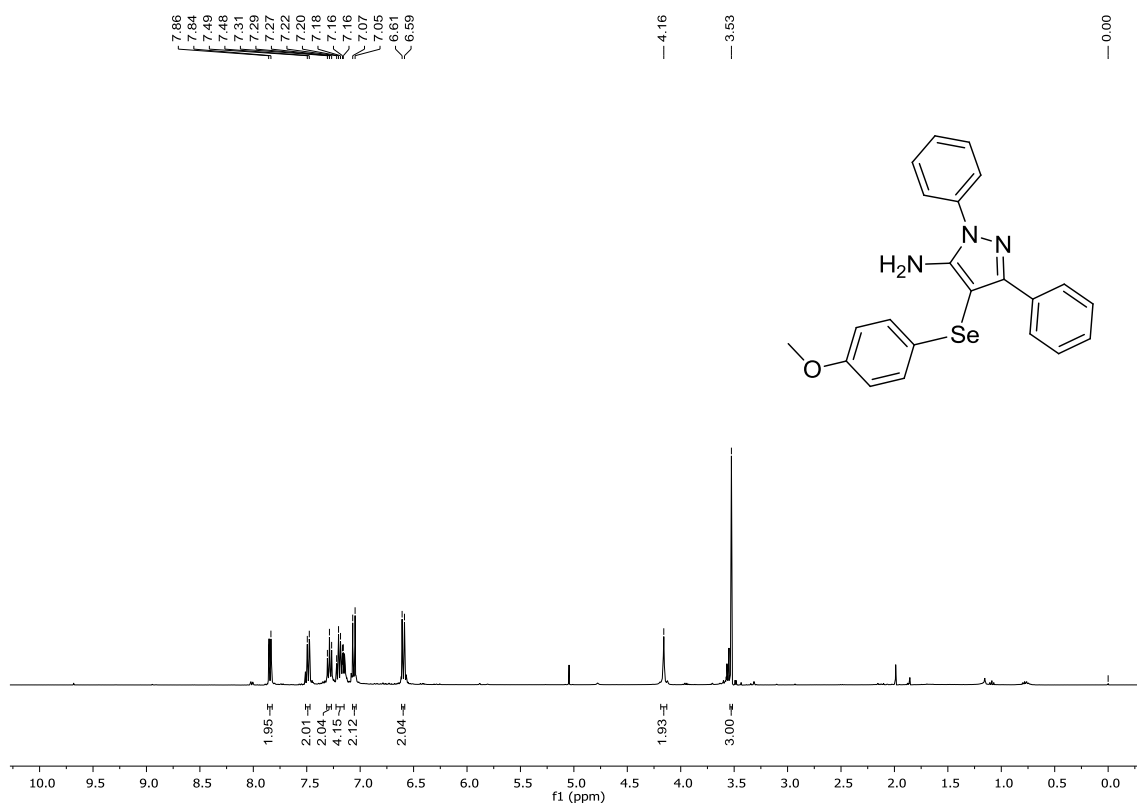


Figura 49. Espectro de RMN ¹H do composto **5m** (400 MHz, CDCl₃).

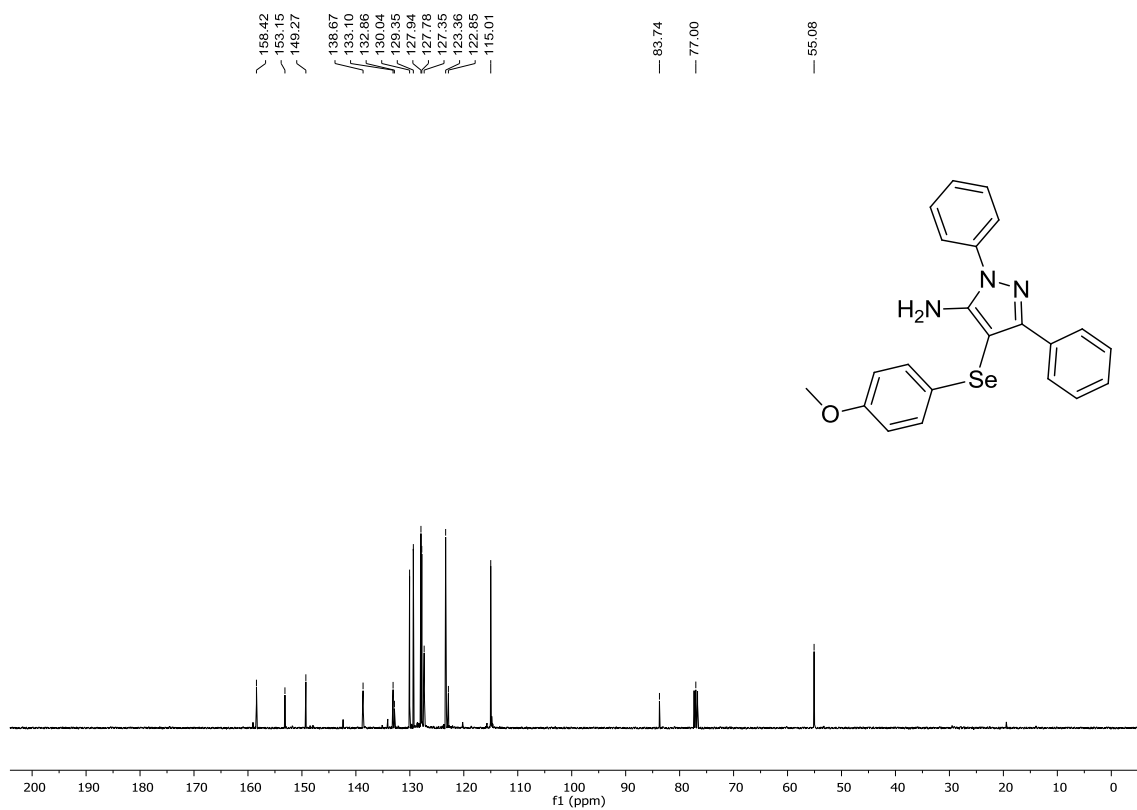


Figura 50. Espectro de RMN ¹³C do composto **5m** (100 MHz, CDCl₃).

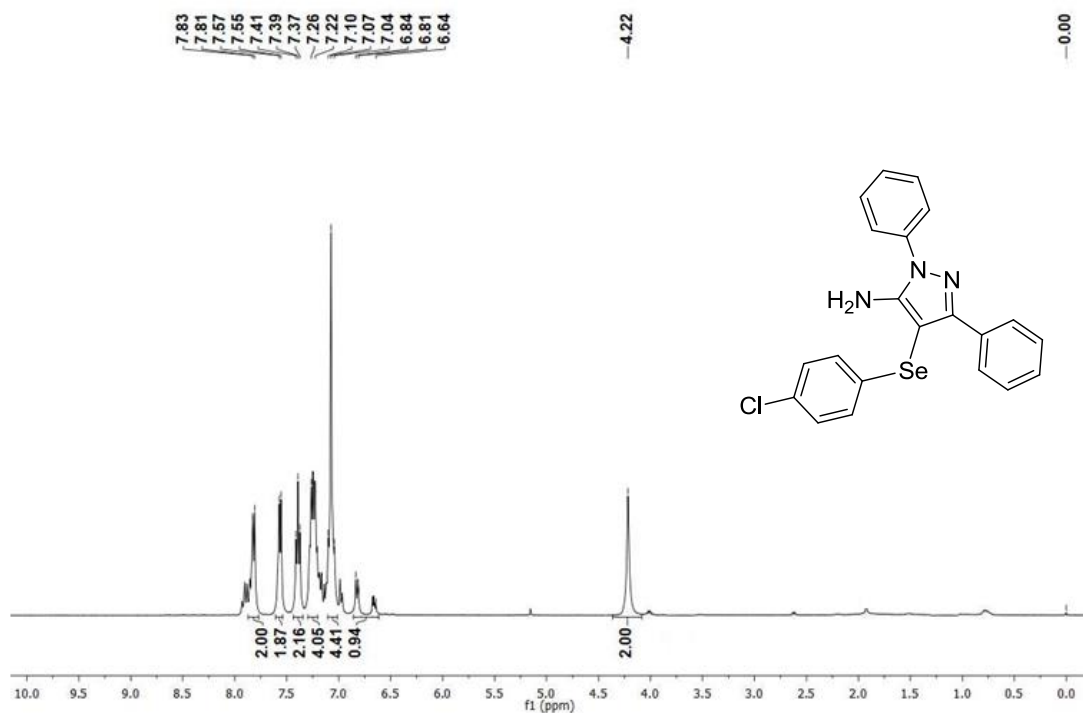


Figura 51. Espectro de RMN ^1H do composto **5n** (400 MHz, CDCl_3).

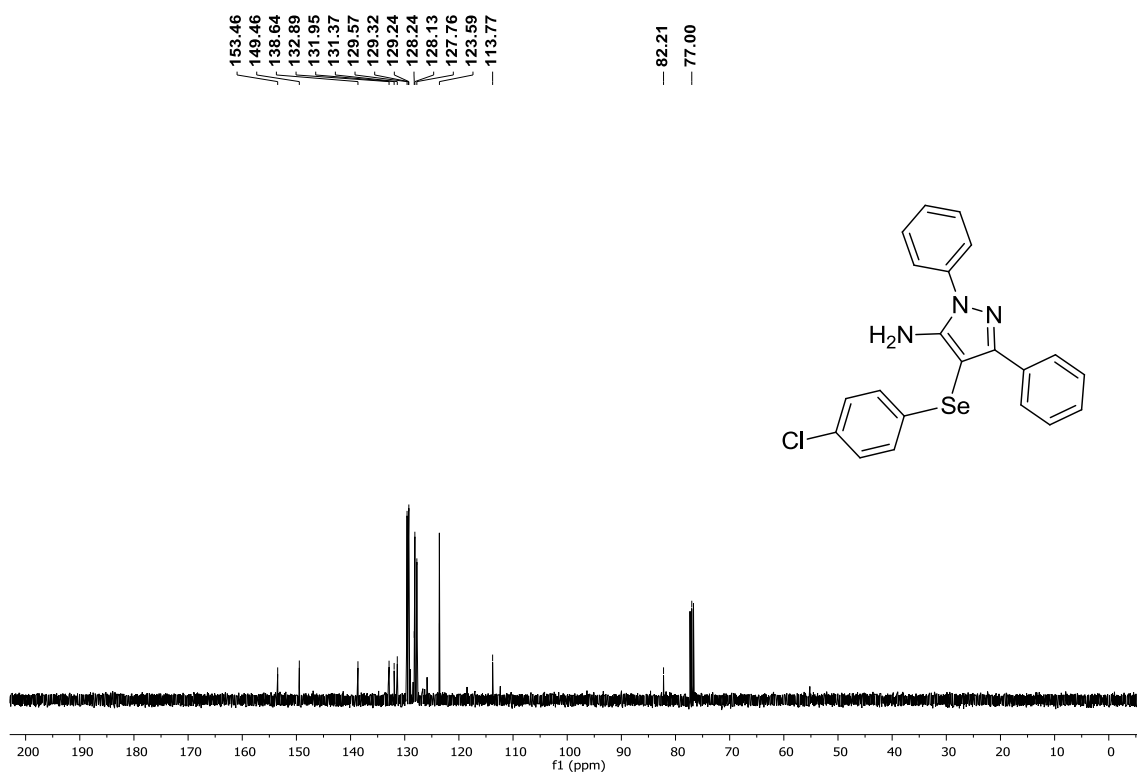


Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5n** (100 MHz, CDCl_3).

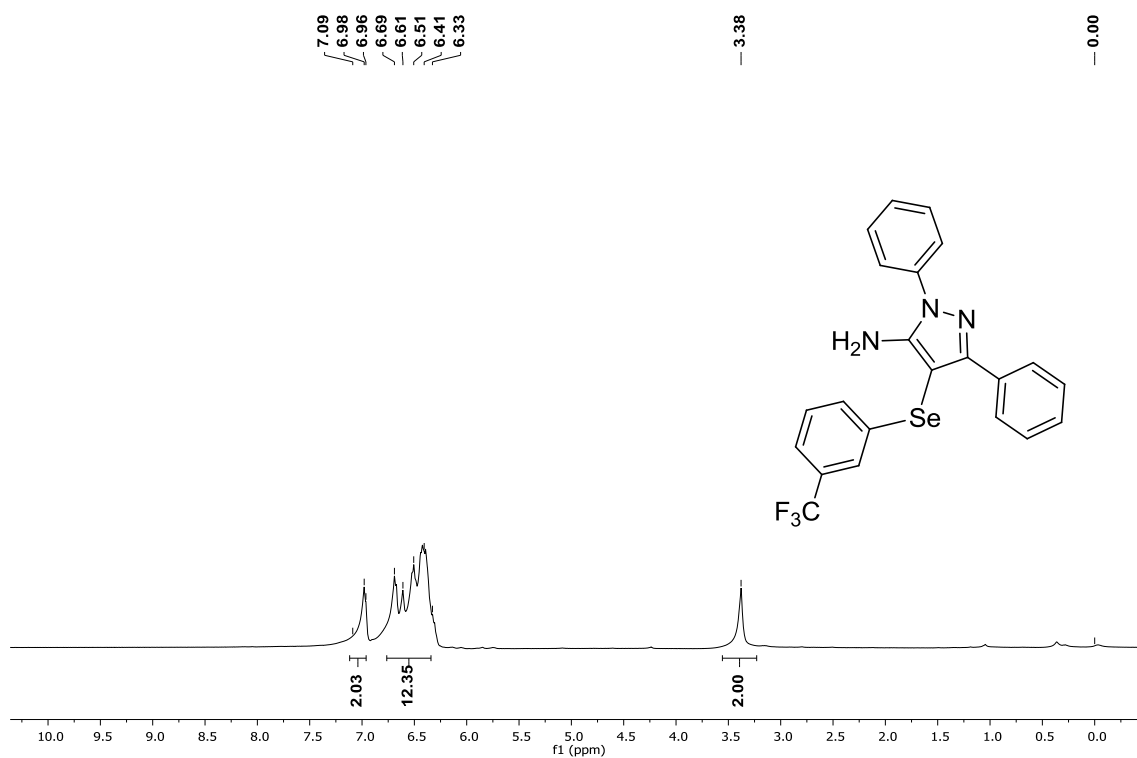


Figura 53. Espectro de RMN ¹H do composto **5o** (400 MHz, CDCl₃).

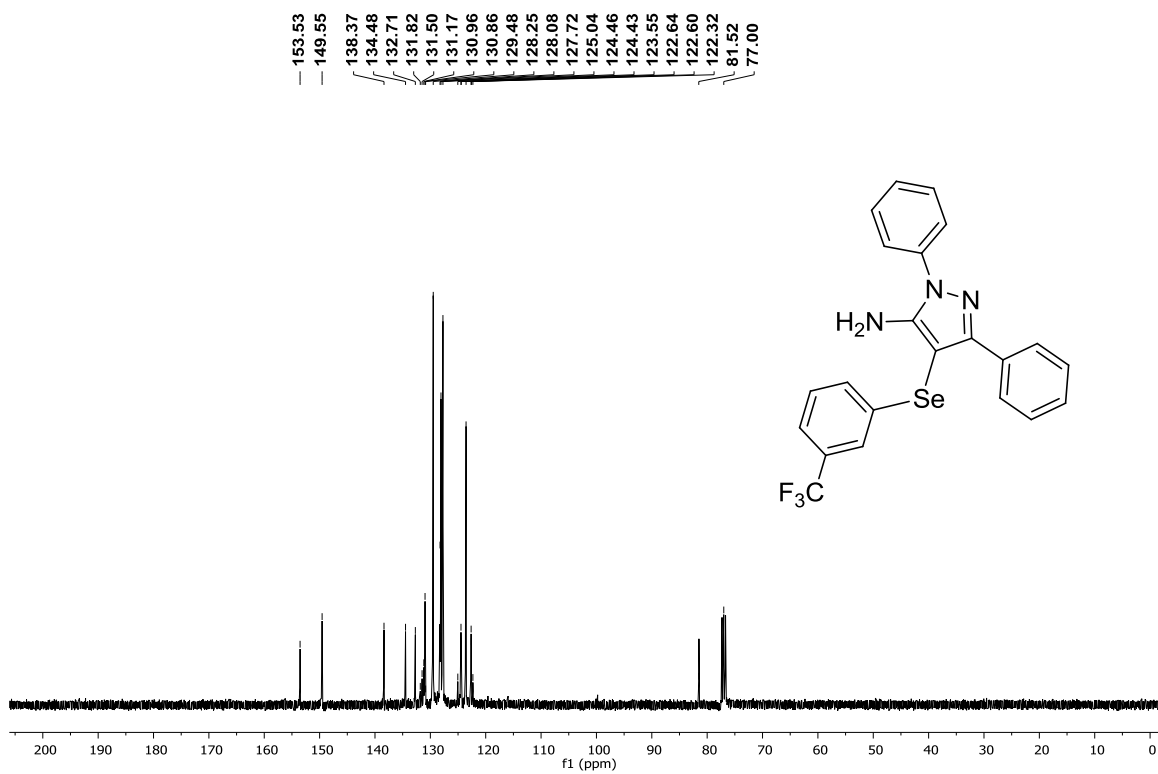


Figura 54. Espectro de RMN ¹³C do composto **5o** (100 MHz, CDCl₃).