

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Tese de Doutorado

Síntese de 4-organosselanil-1*H*-pirazóis e calcogenocromen-4-onas
utilizando metodologias verdes

PATRICK CARVALHO NOBRE

Pelotas, 06 de janeiro de 2020.

Patrick Carvalho Nobre

Síntese de 4-organosselanil-1*H*-pirazóis e calcogenocromen-4-onas utilizando metodologias verdes

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para à obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Pelotas, 06 de janeiro de 2020

Patrick Carvalho Nobre

Título: Síntese de 4-organosselanil-1*H*-pirazóis e calcogenocromen-4-onas utilizando metodologias verdes

Tese Aprovada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 06 de janeiro de 2020.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gelson Perin - Orientador - UFPel

Prof. Dr. Eder João Lenardão - UFPel

Prof. Dr. Márcio Santos da Silva - UFPel

Prof. Dr. Elton de Lima Borges - UNIR

*Aos meus familiares, especialmente aos
meus amados pais, Claudette e Eugênio
por todo o carinho, amor, dedicação,
ajuda e compreensão, sempre estando
ao meu lado e fazendo de tudo para o meu melhor.
Essa conquista é para vocês.*

Aos amigos (ou melhor, irmãos) do laboratório 411. Agradeço pela parceria na discussão e desenvolvimento de trabalhos, mas principalmente pelo companheirismo, ajuda, alegrias e brincadeiras que tivemos ao longo dos anos. Não teria conseguido nada sem vocês!! Dedico essa tese, e deixo o singelo agradecimento a todos vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Perin, meus sinceros agradecimentos pela orientação, paciência, ajuda e ensinamentos ao longo de toda minha iniciação científica, mestrado e doutorado.

Aos demais Professores do grupo Lasol: Eder, Diego, Raquel, Daniela H. e Márcio por todo o suporte, ajuda e ensinamentos ao longo desses anos.

Aos grandes amigos e irmãos que tenho: Anderson Rodrigues, Filipe Veleda, William Corrêa, Eduardo Quadros e José Eduardo que estiveram sempre torcendo pelo meu sucesso.

Aos colegas: Manoela, Thalita, Liane, Laura, Luana e Filipe, obrigado pelo companheirismo, brincadeiras e ajuda.

Um agradecimento especial a família do LASOL-411: Ricardo, Paola, Lucas, Jon, bYanka, Dani alta, Dani baixa, Helena (Helen), Igor (Krigor), menino ti...(Thiago) e Geh (Angelita), obrigado por tornarem os dias no laboratório momentos felizes. Obrigado todas as risadas, brincadeiras, paciência, ensinamentos, pela alegria realmente por tudo. Sou extremamente grato por ter conhecido vocês, hoje mais do que nunca nada que está aqui poderia ter acontecido sem vocês. Amo vocês!

Agradeço a Angelita por tudo, seja no desenvolvimento de trabalhos, no desenvolvimento dessa tese, além de toda a amizade que temos.

Agradeço a Daniela M. e ao Lucas por toda a ajuda no desenvolvimento dos trabalhos, sei que por vezes foi difícil, mas a ajuda de vocês foi fundamental para que isso ocorresse.

A Helen e a Daniela A. muito obrigado pelas risadas, brincadeiras, brigas para eu deixar de ser mula, por todos os conselhos e ajuda pessoal, sem dúvida vocês me ajudaram muito e vocês são muito especiais para mim.

Ao Thiago pela parceria, seja no desenvolvimento ou discussão de trabalhos, pelas horas de laboratório, por deixar eu ouvir as músicas no lab e além disso, por todo companheirismo e amizade, muito obrigado mesmo thi.

Ao Gabriel, agradeço a parceria, pelas conversas sobre química, tragos, mas principalmente por toda a amizade e toda a ajuda. Te coloquei em cada furada hein... e passei por tanta coisa que sem a tua ajuda não teria conseguido. Obrigado de coração meu querido!!

À Djanira e todo o corpo docente do programa de pós-graduação em química da UFPel.

À Capes, Finep, CNPq e à Fapergs pelo auxílio financeiro durante esse período.

RESUMO

Título: Síntese de 4-organosselanil-1*H*-pirazóis e calcogenocromen-4-onas utilizando metodologias verdes

Autor: Patrick Carvalho Nobre

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Um método simples e eficiente foi desenvolvido para a síntese de 4-organosselanil-1*H*-pirazóis, ocorrendo sob condições livres de metais e halogênios. As espécies eletrofílicas de selênio foram facilmente geradas *in situ* pela reação dos disselenetos de diorganoíla com Oxone[®], utilizando etanol como solvente em frasco aberto a 70 °C. Estas espécies de selênio eletrofílico foram empregadas na selenilação/ciclização de α,β -alquinil-hidrazonas para a formação dos respectivos produtos em rendimentos que variaram de moderados a excelentes. As espécies de selênio obtidas a partir da reação do disseleneto de difenila com Oxone[®] foram caracterizadas por espectroscopia de RMN ⁷⁷Se e espectrometria de massa de alta resolução (EMAR).

Além disso, foi desenvolvido um método alternativo e verde para a síntese de calcogenocromen-4-onas através do fechamento do anel de 2-cloro-etinil cetonas com NaHY (Y = S, Se). Estas espécies nucleofílicas de calcogênio foram geradas *in situ* utilizando NaBH₄, para reduzir o calcogênio elementar, em polietilenoglicol-400 (PEG-400) como solvente. Essas reações prosseguiram eficientemente a 100 °C sob atmosfera de argônio, aplicando diferentes o-cloro-etinil-cetonas contendo grupos substituintes como alquila, arila ou vinila contendo os calcogênios, selênio e enxofre. Através desta abordagem eficiente e simples, 9 selenocromen-4-onas e 9 tiocromen-4-onas foram obtidas com rendimentos que variaram de bons a excelentes após 2 h de reação.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado

Pelotas, 06 de janeiro de 2020.

ABSTRACT

Title: Synthesis of 4-organoselanyl-1*H*-pyrazoles and chalcogen-cromen-4-ones using green methodologies

Author: Patrick Carvalho Nobre

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

A simple and efficient method for the synthesis of 4-organoselanyl-1*H*-pyrazoles has been developed, taking place under metal and halogen-free conditions. Electrophilic species of selenium were easily generated *in situ* by the reaction of diorganyl diselenides with Oxone[®] in ethanol as solvent in an open-flask at 70 °C. These electrophilic selenium species were employed in the selenylation/cyclization of α,β -alkynyl hydrazones, giving the title compounds in moderate to excellent yields. The final species of selenium obtained from the reaction of diphenyl diselenide with Oxone[®], were characterized by ⁷⁷Se NMR spectroscopy and high-resolution mass spectrometry (HRMS).

Further, an alternative green method was described for the synthesis of chalcogen-cromen-4-ones by the ring closure of 2-chloro ethynyl ketones with NaHY (Y = S, Se). These nucleophilic chalcogen species were generated *in situ* using NaBH₄ to reduce elemental chalcogen using polyethylene glycol-400 (PEG-400) as the solvent. These reactions proceeded efficiently at 100 °C under argon, using a range of 2-chloro ethynyl ketones containing alkyl, aryl or vinyl groups and selenium or sulfur. By this efficient and simple approach, 9 selenochromen-4-ones and 9 thiochromen-4-ones were obtained in good to excellent yields after 2 h of reaction.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

PhD Thesis

Pelotas, January 06th, 2020.

Índice

AGRADECIMENTOS	vi
RESUMO.....	viii
ABSTRACT	ix
ÍNDICE DE TABELAS	xiii
ÍNDICE DE FIGURAS	xiv
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xv
1. Introdução e Objetivos	1
2. Revisão da Literatura	10
2.1. Síntese de selenopirazóis.....	11
2.1.1 Reações de selenação para obtenção de selenopirazóis	11
2.1.2 Reações de condensação para obtenção de selenopirazóis	15
2.1.3 Reações de ciclização para obtenção de selenopirazóis	18
2.2. Síntese de calcogenocromen-4-onas	19
2.2.1 Reações de fechamento de anel de o-halo-etinilcetonas para obtenção de calcogenocromen-4-onas.....	20
2.3. Utilização de Oxone® na obtenção de compostos organosselênio	24
2.4. Utilização de PEG-400 na obtenção de compostos organocalcogênios	33
2.4.1. Utilização de disselenetos de diorganoíla e PEG-400 na síntese de compostos organocalcogênios.....	33
2.4.1. Utilização de selênio elementar e PEG-400 na síntese de compostos organocalcogênios	35
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	38
3.1. Síntese de 4-organosselanil-1 <i>H</i> -pirazóis promovida por Oxone®	39
3.1.1. Síntese dos materiais de partida.....	39
3.1.2. Otimização das condições reacionais	40
3.1.3. Estudo da versatilidade do método	43
3.1.4. Proposta mecanística.....	46

3.1.5. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	52
3.2. Síntese de calcogenocromen-4-onas utilizando enxofre ou selênio elementares	53
3.2.1. Síntese dos materiais de partida.....	53
3.2.2. Otimização das condições reacionais	54
3.2.3. Estudo da versatilidade do método	56
3.2.4. Proposta mecanística.....	60
3.1.5. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	64
4. Considerações Finais	76
5. Parte Experimental	78
5.1. Materiais e Métodos.....	79
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	79
5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução	79
5.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução.....	79
5.1.4. Ponto de fusão	80
5.1.5. Solventes e reagentes.....	80
5.2. Procedimentos Experimentais	80
5.2.1. Procedimento para preparação dos disselenetos de diorganoíla 2a-f	80
5.2.3. Procedimento para a síntese dos álcoois propargílicos 60 a partir de acetilenos	81
5.2.3. Procedimento para a síntese dos 1,1-dibromoalquenos 67	81
5.2.3. Procedimento para a síntese dos álcoois propargílicos 60 a partir de 1,1-dibromoalquenos	82
5.2.4. Procedimento geral para a síntese de α,β -alquinilcetonas 61	82
5.2.5. Procedimento geral para a síntese de α,β -alquinilidrazonas 1	83
5.2.6. Procedimento geral para a síntese de 4-organosselanil-1 <i>H</i> -pirazóis	83

5.2.7. Procedimento para a síntese do selenóxido 66	83
5.2.7. Procedimento geral para a síntese das calcogenocrome-4-onas ...	84
5.3. Dados Espectrais.....	84
5.3.1. Dados Espectrais dos 4-organosselanil-1 <i>H</i> -pirazóis	84
5.3.2. Dados Espectrais das calcogenocrom-4-onas	90
6. Espectros Seleccionados.....	97
6.1. Espectros dos 4-organosselanil-1 <i>H</i> -pirazóis.....	98
6.2. Espectros de RMN ⁷⁷ Se e EMAR do estudo mecanístico.....	123
6.3. Espectros das calcogenocrome-4-onas.....	127

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Otimização das condições reacionais para síntese do 4-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -pirazol 3a	42
Tabela 2 - Variação do escopo reacional para a síntese de 4-(organosselanil)-1 <i>H</i> -pirazóis 3	44
Tabela 3. Otimização das condições reacionais para síntese da Se-cromen-4-ona 4a	56
Tabela 4. Variação do escopo reacional para a síntese de calcogenocromen-4-onas 4	58

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fármacos (a e b) e agroquímico (c) comercialmente disponíveis contendo o núcleo pirazol.	3
Figura 2. Estrutura química da flavona e seus derivados.....	6
Figura 3. Experimentos de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ da oxidação do disseleneto 2a pelo Oxone [®]	49
Figura 4. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3c	52
Figura 5. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto 3c	53
Figura 6. Espectros de RMN ^{77}Se do possível intermediário da reação.....	62
Figura 7. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 4h	65
Figura 8. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto 4h	66
Figura 9. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do produto 4h	67
Figura 10. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 4h	68
Figura 11. Espectro de RMN-2D COSY (400 MHz, CDCl_3) do composto 4h . .	69
Figura 12. Expansão do espectro de RMN-2D COSY (400 MHz, CDCl_3) do composto 4h	69
Figura 13. Expansão do espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 4h	70
Figura 14. Expansão do espectro de RMN-2D HMBC $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ (400 MHz, CDCl_3) do composto 4h	71
Figura 15. Expansão do espectro de RMN-2D HMBC $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ (400 MHz, CDCl_3) do composto 4h	72
Figura 16. Espectro de RMN-2D HMBC $^1\text{H}\text{-}^{77}\text{Se}$ (400 MHz, CDCl_3) do composto 4h	73
Figura 17. Expansão do espectro de RMN-2D HMBC $^1\text{H}\text{-}^{77}\text{Se}$ (400 MHz, CDCl_3) do composto 4h	73
Figura 18. Espectro de RMN-2D HMBC $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ (400 MHz, CDCl_3) do composto 4h	74
Figura 19. Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 4h . .	75
Espectros Seleccionados.....	98

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

APCI	<i>atmospheric pressure chemical ionization</i> (ionização química a pressão atmosférica)
Bpy	bipiridina
BQ	benzo-1,4-quinona
CC	cromatografia em coluna
CCD	cromatografia em camada delgada
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
EM	espectrometria de massas
EMAR	espectrometria de massas de alta resolução
EtOH	etanol
MeCN	acetotrinila
RMN	ressonância magnética nuclear
PEG	polietileno glicol
P.F.	ponto de fusão
ppm	parte por milhão
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
QTOF	<i>quadrupole time of flight mass spectrometry</i> (espectrometria de massa com tempo de voo quadrupolo)
SET	<i>single-electron transfer</i> (transferência de apenas um elétron)
t.a.	temperatura ambiente
TEMPO	2,2,6,-tetrametilpiperidin-1-oxila
TfOH	ácido tríflico
US	ultrassom
-OTs	tosilato

1. Introdução e Objetivos

1. Introdução e Objetivos

Os compostos heterocíclicos são definidos como compostos orgânicos cíclicos que apresentam em sua estrutura ao menos um átomo diferente do átomo de carbono. De modo geral, os heteroátomos frequentemente encontrados em tais estruturas, são os átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre e selênio. Essa é a maior e mais diversificada classe de compostos orgânicos presente na natureza e exerce um papel fundamental em diversos processos biológicos, como por exemplo, a síntese de proteínas e a respiração aeróbica. Mais especificamente, compostos *N*-heterocíclicos são de extrema importância na indústria agroquímica e indústria farmacêutica.¹

Nesse sentido, moléculas contendo o núcleo pirazólico constituem uma classe de heterociclos com presença notável em compostos biologicamente ativos.²⁻¹¹ Os pirazóis são compostos orgânicos cíclicos de cinco membros que contêm três átomos de carbono e 2 átomos de nitrogênio adjacentes. Estes compostos e seus derivados exibem uma variedade de atividades farmacológicas, como por exemplo, antimicrobiana,³ antifúngica,⁴ analgésica,⁵ anti-inflamatória,⁶ antiviral,⁷ bactericida⁸ e anticâncer.⁹ Adicionalmente, este

¹ a) Dinges, J.; Lamberth, C. in: *Bioactive Heterocyclic Compound Classes*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2012**; (b) Pozharshii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R. in: *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications 2 ed.*, John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, United Kingdom, **2011**; (c) Joule, J. A.; Mills, K. in: *Heterocyclic Chemistry 5 ed.*, John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, United Kingdom, **2010**; (d) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257-10274.

² (a) Karrouchi, K.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y. N.; Al-aizari, F. A.; Ansar, M. *Molecules* **2018**, 23, 134; (b) Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M.; Shamsuzzaman *New J. Chem.* **2017**, 41, 16-41; (c) Faria, J. V.; Vegi, P. F.; Miguita, A. G. C.; Santos, M. S.; Boechat, N.; Bernardino, M. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 5891-5903.

³ Ahn, M.; Gunasekaran, P.; Rajasekaran, G.; Kim, E. Y.; Lee, S.-J.; Bang, G.; Cho, K.; Hyun, J.-K.; Lee, H.-J.; Jeon, Y. H.; Kim, N.-H.; Ryu, E. K.; Shin, S. Y.; Bang, J. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 125, 551-564.

⁴ El Shehry, M. F.; Ghorab, M. M.; Abbas, S. Y.; Fayed, E. A.; Shedid, S. A.; Ammar, Y. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 143, 1463-1473.

⁵ Florentino, I. F.; Silva, D. P. B.; Martins, J. L. R.; Silva, T. S.; Santos, F. C. A.; Tonussi, C. R.; Vasconcelos, G. A.; Vaz, B. G.; Lião, L. M.; Menegatti, R.; Costa, E. A. *Inflammopharmacology* **2016**, 24, 265-275.

⁶ Banupriya, G.; Sribalan, R.; Padmini, V. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 9168-9173.

⁷ Tantawy, A. S.; Nasr, M. N. A.; El-Sayed, M. A. A.; Tawfik, S. S. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 4139-4149.

⁸ Sravanthi, K.; Snehalatha, P.; Subhasini, N. J. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2018**, 55, 508-516.

⁹ Verma, G.; Chashoo, G.; Ali, A.; Khan, M. F.; Akhtar, W.; Ali, I.; Akhtar, M.; Alam, M. M.; Shaquiquzzaman, M. *Bioorg. Chem.* **2018**, 77, 106-124.

1. Introdução e Objetivos

núcleo está presente na estrutura de importantes fármacos¹⁰ e agroquímicos¹¹ comercialmente disponíveis (Figura 1).

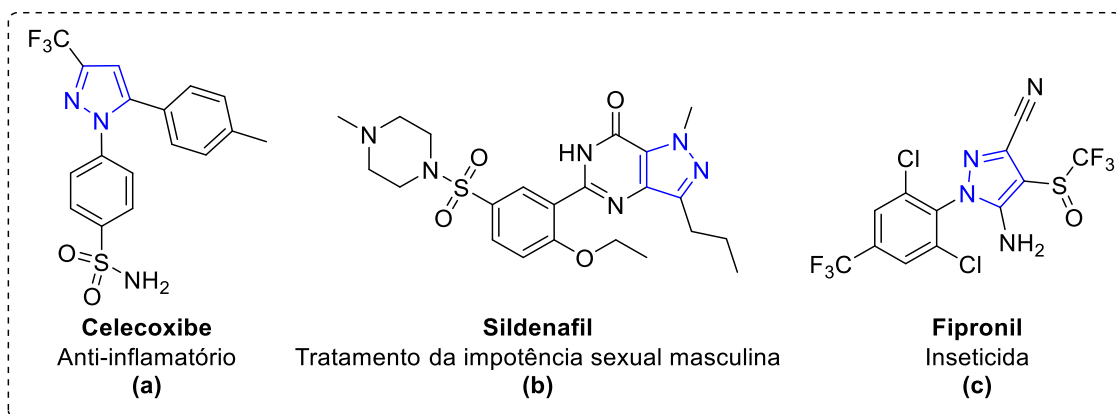


Figura 1. Fármacos (a e b) e agroquímico (c) comercialmente disponíveis contendo o núcleo pirazol.

Como consequência, muitos procedimentos são descritos na literatura para a formação deste importante núcleo e seus derivados.¹² Em termos gerais, pirazóis substituídos são convencionalmente obtidos através da condensação entre compostos 1,3-dicarbonílicos e hidrazinas,¹³ reações de cicloadição 1,3-dipolar,¹⁴ reações de hidrazinas com compostos carbonílicos α,β -insaturados,¹⁵ reações de ciclização intramolecular de *N*-propargilidrazonas ou hidrazonas α,β -

¹⁰ (a) McCormack, P. L. *Drugs* **2011**, *71*, 2427-2489; (b) Ismail, M. A. H.; Lehamann, J.; El Ella, D. A. A.; Albohy, A.; Abouzid, K. A. M. *Med. Chem. Res.* **2009**, *18*, 725-744; (c) Dunn, P. J.; Galvin, S.; Hettenbach, K. *Green. Chem.* **2004**, *6*, 43-48.

¹¹ (a) Romero, A.; Ramos, E.; Castellano, A. V.; Martínez, M.; Martínez-Larrañaga, M. R.; Anadón, A.; Martínez, M. A. *Toxicol. Lett.* **2016**, *252*, 42-49; (b) Despotopoulou, C.; Klier, L.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 326-3329; (c) Giomal, F.; Pazenok, S.; Rodefild, L.; Lui, N.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 2-11; (d) Hsieh, M.-T.; Lin, H.-C.; Kuo, S. C. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5880-5885.

¹² (a) Janin, Y. L. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3924-3958; (b) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984-7034; (c) Aggarwal, R.; Kumar, V.; Kumar, R.; Singh, S. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 179-197; (d) Fustero, S.; Simón-Fuentes, A.; Sanz-Cervera, J. F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 253-290.

¹³ (a) Fu, Y.; Wang, M.-X.; Zhang, D.; Hou, Y.-W.; Gao, S.; Zhao, L.-X.; Ye, F. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 46858-46865; (b) Silva, M. J. V.; Poletto, J.; Jacomini, A. P.; Pianowski, K. E.; Gonçalves, D. S.; Ribeiro, G. M.; Melo, S. M. S.; Back, D. F.; Moura, S.; Rosa, F. A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12590-12602.

¹⁴ (a) Das, P.; Gondo, S.; Tokunaga, E.; Sumii, Y.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 558-561; (b) Remy, R.; Bochet, C. G. *Eur. J. Chem.* **2018**, 316-328.

¹⁵ (a) Muzalevskiy, V. M.; Rulev, A. Y.; Romanov, A. R.; Kondrashov, E. V.; Ushavok, I. A.; Chertkov, V. A.; Nenajdenko, V. G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7200-7214; (b) Fricker, P.; Bialy, L.; Brown, A. W.; Czechtizky, W.; Méndez, M.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1688-1696.

insaturadas,¹⁶ entre outros.¹⁷ Embora haja muitas estratégias sintéticas descritas para a obtenção destes compostos, o desenvolvimento de novas abordagens para a síntese efetiva de pirazóis altamente funcionalizados em condições de reação brandas e com viabilidade econômica, continua a atrair o interesse dos químicos orgânicos sintéticos.

Em paralelo aos estudos sobre pirazóis, o interesse nos compostos organocalcogênicos tem aumentado continuamente devido a suas promissoras aplicações.¹⁸ Especificamente, estes são utilizados como catalisadores em reações orgânicas,¹⁹ são importantes intermediários sintéticos,²⁰ sendo utilizados em síntese orgânica como reagentes versáteis em reações seletivas.²¹ Cabe destacar ainda suas propriedades biológicas e farmacológicas, muito bem relatadas.²² Neste sentido, a modificação de compostos heterocíclicos envolvendo átomos de enxofre, selênio e telúrio é uma boa estratégia para a obtenção de espécies mais reativas, aumentando a sua aplicabilidade

¹⁶ (a) Yang, Y.; Hu, Z.-L.; Li, R.-H.; Chen, Y.-H.; Zhan, Z.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 197-201; (b) Kashiwa, M.; Kuwata, Y.; Sonoda, M.; Tanimori, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 304-311.

¹⁷ a) Tang, L.; Ma, M.; Zhang, Q.; Luo, H.; Wang, T.; Chai, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2610-2620; (b) Orrego-Hernández, J. Portilla, J. J. *Org. Chem.* **2017**, *82*, 13376-13385.

¹⁸ (a) Santi, C. (Ed.), *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry*, Bentham Science, Sharjah, e-book, DOI: 10.2174/97816080583891140101, 2014; (b) Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. *New Frontiers in Organoselenium Compound*; Organoselenium compounds in biology and medicine, Springer, DOI: 10.1007/978-3-319-92405-2, 2018; (c) Jain, V. K.; Priyadarsini K. I. *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments*, Royal Society of Chemistry, 2017.

¹⁹ (a) Horibe, T.; Ohmura, S.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5525-5528; (b) Jing, X.; Yuan, D.; Yu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1194-1201.

²⁰ (a) Wu, P.; Wu, K.; Wang, L.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5450-5453; (b) Temperini, A.; Piazzolla, F.; Minuti, L.; Curini, M.; Siciliano, C. J. *Org. Chem.* **2017**, *82*, 4588-4603.

²¹ (a) Elsherbini, M.; Hamama, W. S.; Zoorob, H. H. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *330*, 110-126; (b) Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *ChemistrySelect* **2016**, *2*, 205-258; (c) Lenardão, E. J.; Soares, L. K.; Barcellos, A. M.; Perin, G. *Curr. Green Chem.* **2016**, *3*, 4-17.

²² (a) Banerjee, B.; Koketsu, M. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *339*, 104-127; (b) Rocha, J. B. T.; Piccoli, B. C.; Oliveira, C. S. *Arkivoc* **2017**, *ii*, 457-491; (c) Barcellos, A. M.; Abenante, L.; Sarro, M. T.; Leo, I. D.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Curr. Org. Chem.* **2017**, *21*, 2044-2061.

biológica.²³ Porém, a síntese de 4-(organosselanil)-1*H*-pirazóis ainda é pouco relatada na literatura,²⁴ a qual será detalhada na revisão bibliográfica deste tese.

Entre os vários núcleos heterocíclicos, as flavonas e derivados de cromona fazem parte de uma grande família de produtos naturais com aplicações farmacêuticas. O sistema flavona (2-fenil-4*H*-cromen-4-ona, mostrado na Figura 2) é uma estrutura-chave que desempenha papéis importantes em vários processos biológicos.²⁵ A substituição do átomo de oxigênio do anel pirano pelo átomo de selênio e enxofre resulta na selenocromen-4-ona e na tiocromen-4-ona (Figura 2). As calcogenocromonas receberam atenção intensiva dos químicos medicinais devido à sua relação estrutura-atividade única, mostrando atividades antioxidantes, antiviral, anti-inflamatórias, anticâncer e antimicrobiana e antifúngica.²⁶

²³ (a) Barth, A.; Vogt, A. G.; dos Reis, A. S.; Pinz, M. P.; Krüger, R.; Domingues, W. B.; Alves, D.; Campos, V. F.; Pinton, S.; Paroul, N. *Mol. Neurobiol.* **2019**, *56*, 6398-6408; (b) Mochowski, J. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 931-938; (c) Vogt, A. G.; Voss, G. T.; de Oliveira, R. L.; Paltian, J. J.; Duarte, L. F. B.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Roman, S. S.; Roehrs, J. A.; Wilhelm, E. A. *Chem. Biol. Interact.* **2018**, *282*, 7-12; (d) Lopes, E. F.; Penteado, F.; Thurow, S.; Pinz, M.; Reis, A. S.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C.; Barcellos, T.; Dalberto, B.; Alves, D. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12452-12462; (e) Soares, A. T. G.; Rodrigues, L. B. L.; Salgueiro, W. G.; Dal Forno, A. H. de C.; Rodrigues, C. F.; Sacramento, M.; Franco, J.; Alves, D.; Oliveira, R. P.; Pinton, S. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2019**, *53*, 34-40; (f) de Freitas Couto, S.; Araujo, S. M.; Bortolotto, V. C.; Poetini, M. R.; Pinheiro, F. C.; Santos Musachio, E. A.; Meichtry, L. B.; do Sacramento, M.; Alves, D.; La Rosa Novo, D. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **2019**, *54*, 232-243.

²⁴ (a) Xu, M.; Zhang, X. H.; Zhong, P. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 3472-3481; (b) Zora, M.; Demirci, D.; Kivrak, A.; Kelgokemen, Y. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 993-997; (c) Oliveira, D. H.; Aquino, T. B.; Nascimento, J. E. R.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 4041-4049.

²⁵ (a) Khadem, S.; Marles, R. J. *Molecules* **2012**, *17*, 191-206; (b) K. Sharma, S.; Kumar, S.; Chand, K.; Kathuria, A.; Gupta, A.; Jain, R. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *18*, 3825-3852; (c) Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4960-4992; (d) Keri, R. S.; Budagumpi, S.; Pai, R. K.; Balakrishna, R. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 340-374.

²⁶ (a) Horvath, A.; Nussbaumer, P.; Wolff, B.; Billich, A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4268-4276; (b) Gotoda, S.; Takahashi, N.; Nakagawa, H.; Murakami, M.; Takechi, T.; Komura, T.; Uchida, T.; Takagi, Y. *Pestic. Sci.* **1998**, *52*, 309-320; (c) Zhang, D.; Ji, X.; Gao, R.; Wang, H.; Meng, S.; Zhong, Z.; Li, Y.; Jiang, J.; Li, Z. *Acta Pharm. Sin. B* **2012**, *2*, 575-580; (d) Kataoka, T.; Watanabe, S. I.; Mori, E.; Kadomoto, R.; Tanimura, S.; Kohno, M. *Bioorganic Med. Chem.* **2004**, *12*, 2397-2407; (e) Dong, J.; Zhang, Q.; Meng, Q.; Wang, Z.; Li, S.; Cui, J. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2018**, *18*, 1714-1732; (f) Choi, E. J.; Lee, J. I.; Kim, G. H. *Int. J. Mol. Med.* **2012**, *29*, 252-256; (g) Choi, Y. S.; Kim, D. M.; Kim, Y. J.; Yang, S.; Lee, K. T.; Ryu, J. H.; Jeong, J. H. *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *16*, 29574-29582; (h) Holshouser, M. H.; Loeffler, L. J.; Hall, I. H. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 853-858; (i) Nussbaumer, P.; Lehr, P.; Billich, A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4310-4320.

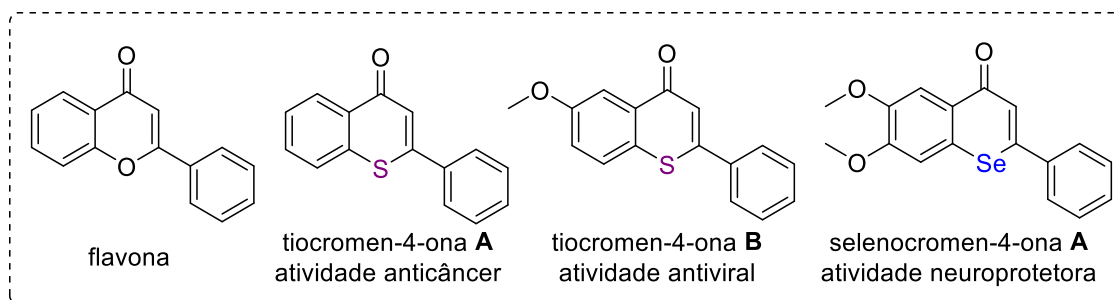


Figura 2. Estrutura química da flavona e seus derivados

Em relação à síntese desses compostos bioativos, eles podem ser preparados por dois principais procedimentos: 1) ciclização intramolecular de alquinonas 2-alquilcalcogenadas²⁷ e 2) fechamento de anel do 2-halo-etinil cetonas com a porção -SeH ou -SH.²⁸ Também na literatura, a tiocromen-4-ona foi preparada utilizando diferentes estratégias sintéticas como reações multicomponentes,²⁹ ciclização³⁰ e rearranjo intramolecular,³¹ cicloadição descarboxilativa,³² condensação,³³ entre outros.³⁴ No entanto, métodos sintéticos verdes para a obtenção de selenocromen-4-onas e tiocromen-4-onas ainda são limitados.

Neste contexto de química verde, várias abordagens sintéticas foram desenvolvidas para que se possa produzir uma grande variedade de compostos

²⁷ (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Lázaro-Milla, C.; Delgado-Martínez, P. *Chem.-A Eur. J.* **2018**, *24*, 8186-8194; (b) Kobayashi, K.; Kobayashi, A.; Ezaki, K. *Heterocycles* **2012**, *85*, 1997-2004; (c) Luxen, A. J.; Christiaens, L. E. E.; Renson, M. J. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *287*, 81-85; (d) Xu, J.; Zhang, F.; Zhang, S.; Zhang, L.; Yu, X.; Yan, J.; Song, Q. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1112-1115.

²⁸ Fuchs, F. C.; Eller, G. A.; Holzer, W. *Molecules* **2009**, *14*, 3814-3832; (b) Sangeetha, S.; Sekar, G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 75-79; (c) Yang, W. R.; Choi, Y. S.; Jeong, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3074-3083; (d) Sashida, H. *Synthesis* **1998**, 745-748; (e) Pistoia, R. P.; Back, D. F.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3794-3798.

²⁹ (a) Shen, C.; Spannenberg, A.; Wu, X. F. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55*, 5067-5070; (b) Willy, B.; Frank, W.; Müller, T. J. *J. Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 90-95; (c) Zhang, F. L.; Chen, Z. B.; Liu, K.; Yuan, Q.; Jiang, Q.; Zhu, Y. M. *Synlett* **2018**, *29*, 621-626; (d) Willy, B.; Müller, T. J. *J. Synlett* **2009**, 1255-1260.

³⁰ Lee, J. I. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 710-712.

³¹ Lee, J. I.; Kim, M. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 1383-1386.

³² Inami, T.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5660-5662.

³³ Jenifer Vijay, T. A.; Nandeesh, K. N.; Raghavendra, G. M.; Rangappa, K. S.; Mantelingu, K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6533-6537.

³⁴ (a) Yang, X.; Li, S.; Liu, H.; Jiang, Y.; Fu, H. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 6549-6554; (b) Nakazumi, H.; Ueyama, T.; Kitao, A. T. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 193-196; (c) Huang, C. N.; Chuang, R. R.; Kuo, P. Y.; Yang, D. Y. *Synlett* **2008**, 1825-1828; (d) Gu, Z. Y.; Cao, J. J.; Wang, S. Y.; Ji, S. J. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4067-4072; (e) Wang, D.; Sun, P.; Jia, P.; Peng, J.; Yue, Y.; Chen, C. *Synth.* **2017**, *49*, 4309-4320.

com mínimos danos ambientais.³⁵ Neste sentido, a utilização de Oxone® como reagente versátil em transformações orgânicas tem sido relatada na literatura. O Oxone® é comercializado como um sal triplo ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) contendo 50% do oxidante ativo/mol (ânion peroximonossulfato, HSO_5^-) e tem como principais vantagens a estabilidade sob várias condições, simplicidade no manuseio, ser ambientalmente seguro e possuir baixa toxicidade.^{36-Erro! Fonte de referência não encontrada.} Recentemente, Oxone® foi utilizado na transformação “*tandem*” de 2-aminobenzilaminas em benzimidazóis 2-substituídos,^{37a} na síntese cascata *one-pot* de 2-aminobenzimidazóis e 2-aminobenzoxazóis,^{Erro! Fonte de referência não encontrada.b} na síntese *one-pot* de α -bromocetonas e α -azidocetonas,^{Erro! Fonte de referência não encontrada.c} na síntese *one-pot* de sais de diariliodônio,^{Erro! Fonte de referência não encontrada.d} na halogenação de pirazóis,^{Erro! Fonte de referência não encontrada.e} entre outras reações.³⁸

No que diz respeito à utilização de Oxone® na síntese de compostos organocalcogênicos, seu uso na formação de compostos orgânicos de enxofre é bem relatado.³⁹ Entretanto, para síntese de derivados de selênio ainda são poucos os relatos na literatura. Recentemente nosso grupo de pesquisa descreveu o uso de Oxone® como um eficiente promotor da formação *in situ* de

³⁵ (a) Anastas, P.; Eghbali, N. *Soc. Rev.* **2010**, 39, 301-312; (b) de Marco, B. A.; B. S. Rechelo, E. G.; Tótolí, A. C. Kogawa, and H. R. N. Salgado. *Saudi Pharm. J.* **2019**, 27, 1-8; (c) Mulimani, P. *Br. Dent. J.* **2017**, 222, 954-961; (d) Bryan, M. C., P. J. Dunn, D. Entwistle, F. Gallou, S. G. Koenig, J. D. Hayler, M. R. Hickey, S. Hughes, M. E. Kopach, G. Moine, P. Richardson, F. Roschangar, A. Stevenh, and F. J. Weiberth. *Green Chem.* **2018**, 20, 5082-5103; (e) Erythropel, H. C., J. B. Zimmerman, T. M. de Winter, L. Petitjean, F. Melnikov, C. H. Lam, A. W. Lounsbury, K. E. Mellor, N. Z. Janković, Q. Tu, L. N. Pincus, M. M. Falinski, W. Shi, P. Coish, D. L. Plata, and P. T. Anastas. *Green Chem.* **2018**, 20, 1929-1961.

³⁶ Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3329-3371.

³⁷ (a) Hati, S.; Dutta, P. K.; Dutta, S.; Munshi, P.; Sen, S. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3090-3093; (b) Daswani, U.; Dubey, N.; Sharma, P.; Kumar, A. *New J. Chem.* **2016**, 40, 8093-8099; (c) Chandra, A.; Parida, K. N.; Moorthy, J. N. *Tetrahedron* **2017**, 73, 5827-5832; (d) Soldatova, N.; Postnikov, P.; Kukurina, O.; Zhdankin, V. V.; Yoshimura, A.; Wirth, T.; Yusubov, M. S. *ChemistryOpen* **2017**, 6, 18-20; (e) Olsen, K. L.; Jensen, M. R.; Mackay, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4111-4114.

³⁸ (a) Uyanik, M.; Mutsuga, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem.* **2017**, 129, 4014-4018; (b) Bikshapathi, R.; Parvathaneni, S. P.; Rao, V. J. *Green Chem.* **2017**, 19, 4446-4450; (c) Zhao, M.; Lu, W. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4560-4563; (d) Shuler, W. G.; Johnson, S. L.; Hilinski, M. K. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4790-4793.

³⁹ (a) Kupwade, R. V.; Khot, S. S.; Lad, U. P.; Desai, U. V.; Wadgaonkar, P. P. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, 43, 6875-6888; (b) Sharma, S.; Pathare, R. S.; Maurya, A. K.; Gopal, K.; Roy, T. K.; Sawant, D. M.; Padasani, R. T. *Org. Lett.* **2016**, 18, 356-359; (c) Parida, K. N.; Chandra, A.; Moorthy, J. N. *ChemistrySelect* **2016**, 3, 490-494; (d) Natarajan, P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4131-4134; (e) Madabhushi, S.; Jillella, R.; Sriramoju, V.; Singh, R. *Green Chem.* **2014**, 16, 3125-3131.

espécies eletrofílicas de selênio, que foram utilizadas em diferentes reações de ciclização e que serão descritas na revisão desta tese.

Outra estratégia verde que tem atraído grande atenção dos pesquisadores é a síntese orgânica utilizando um meio reacional adequado, seguro e ambientalmente aceitável.⁴⁰ Com a modificação de métodos tradicionais e a necessidade crescente de procedimentos mais ecológicos, o polietileno glicol-400 (PEG-400) pode ser o solvente de maior preferência devido às versáteis aplicações como meio verde de reação. O solvente PEG é considerado barato, de fácil acesso, não volátil, biodegradável, biocompatível, de baixa inflamabilidade, reciclável e termicamente estável.⁴¹ Algumas transformações orgânicas notáveis envolvem o PEG como solvente.⁴² Especificamente, este solvente vem sendo descrito como meio de reação para procedimentos envolvendo compostos organocalcogênicos.⁴³ Nosso grupo de pesquisa descreveu recentemente a geração *in situ* de ânions de calcogenolato usando o sistema RYYR/NaBH₄/PEG-400 (Y = S, Se, Te) e seu uso em reações seletivas.⁴⁴ Até agora, apenas dois procedimentos foram descritos usando o sistema NaBH₄/PEG-400 para reduzir o calcogênio elementar

⁴⁰ (a) F. M. Kerton and R. Marriott, RSC Green Chemistry Book Series - *Alternative Solvents for Green Chemistry*, RSC Publishing, Cambridge, UK, 2nd ed, 2013; (b) C. Reichardt and T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry* 4th ed, WILEY-VCH, Weinheim, 2011.

⁴¹ Chen, J.; Spear, S. K.; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D. *Green Chem.* **2005**, 7, 64-82.

⁴² (a) Vafaezadeh, M.; Hashemi, M. M. *J. Mol. Liq.* **2015**, 207, 73-79; (b) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Sultana, S. S. Reddy, N. R. *Org. Lett.* **2002**, 25, 4399-4401; (c) Harraza, F.A.; El-Hout, S. E.; Killa, H. M.; Ibrahim, I. A. *J. Catal.* **2012**, 286, 184-192; (d) Kadam, N. D.; Jayaram, R. V. *Curr. Catal.* **2018**, 7, 52-59; (e) Kumar, D.; Patel, G.; Mishra, B. G.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6974-6976.

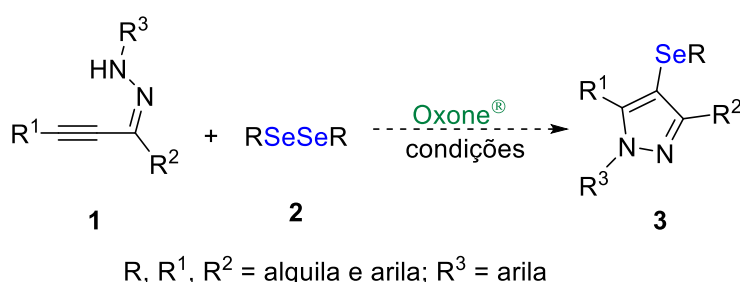
⁴³ (a) Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. L. *ChemistrySelect* **2016**, 2, 205-258; (b) Perin, G.; Silveira, M. B.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1531-1535; (c) Stach, G.; Peglow, T. J.; Roehrs, J. A.; Penteado, F.; Barcellos, T.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Synthesis* **2019**, 51, 578-586; (d) Borges, E. L.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Perin, G. *New J. Chem.* **2016**, 40, 2321-2326.

⁴⁴ (a) Perin, G.; Borges, E. L.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2066-2069; (b) Perin, G.; Borges, E. L.; Rosa, P. C.; Carvalho, P. N.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1718-1721; (c) Perin, G.; Borges, E. L.; Peglow, T. J.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5652-5655; (d) Silva, P. C.; Borges, E. L.; Lima, D. B.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Silva, M. S. *ARKIVOC* **2016**, 376-389; (e) Stach, G.; Peglow, T.; Roehrs, J.; Penteado, F.; Barcellos, T.; Jacob, R.; Lenardão, E.; Perin, G. *Synthesis* **2019**, 51, 578-586; (f) Perin, G.; Goulart, H. A.; Soares, L. K.; Peglow, T. J.; Schumacher, R. F.; Pinz, M. P.; Reis, A. S.; Luchese, C. *Appl Biochem Biotechnol.* **2018**, 184, 1398-1423.

1. Introdução e Objetivos

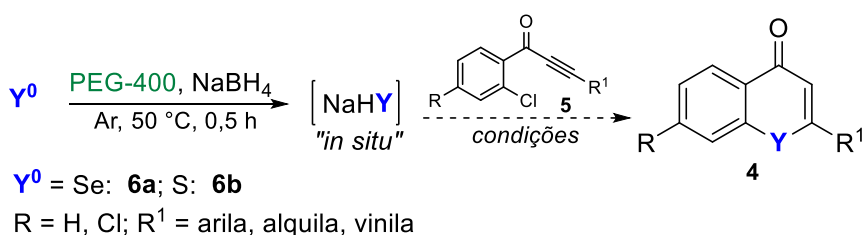
com aplicabilidade na preparação de derivados de disselenetos de bis(2-piridina) e selenetos e teluretos de divinila.⁴⁵

Desta forma, devido à importância química e bioquímica que o núcleo pirazólico apresenta, aliada ao interesse do nosso grupo de pesquisa de desenvolver novos métodos sintéticos alternativos para a síntese de compostos organocalcogênicos, dentro dos princípios da química verde, o presente trabalho tem como objetivo a obtenção de 4-(organosselanil)-1*H*-pirazóis **3**. Estes serão obtidos a partir da reação de ciclização eletrofílica intramolecular de α,β -alquinilidrazonas **1** e disselenetos de diorganoóla **2** utilizando Oxone® (Esquema 1).



Esquema 1

Adicionalmente, com a hipótese de que as espécies nucleofílicas de calcogênio geradas *in situ* pudessem ser aplicadas em outras transformações, a presente tese tem como segundo objetivo desenvolver um procedimento para a síntese de calcogenocromen-4-onas **4**. Estas serão obtidas através de um fechamento de anel, utilizando as 2-cloro-etinil-cetonas **5** e espécies nucleofílicas de calcogênio **6** geradas *in situ* (Esquema 2).



Esquema 2

⁴⁵ (a) Perin, G.; Barcellos, A.; Luz, E.; Borges, E.; Jacob, R.; Lenardão, E.; Sancineto, L.; Santi, C. *Molecules* **2017**, 22, 327; (b) Peglow, T. J.; Schumacher, R. F.; Cargnelutti, R.; Reis, A. S.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 3734-3738.

2. Revisão da Literatura

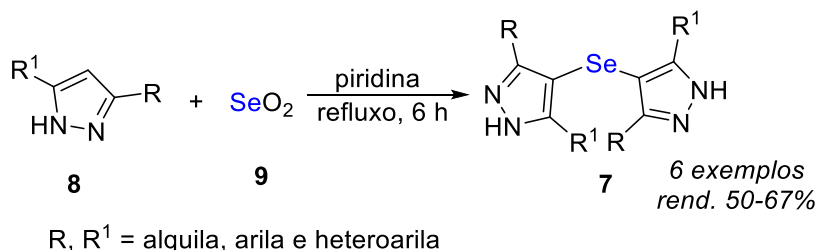
A seguir, será apresentada, de forma resumida, uma revisão sobre temas pertinentes a esse trabalho. Inicialmente serão feitas considerações sobre os métodos sintéticos para obtenção de pirazóis contendo uma porção organosselênio, bem como métodos para a formação de calcogenocrome-4-onas. Ainda, serão apresentados métodos relatando o uso de Oxone® na obtenção de compostos organosselênio, além do uso do sistema verde NaBH₄/PEG-400 na síntese de compostos organosselênio.

2.1. Síntese de selenopirazóis

Como já mencionado, o núcleo pirazólico recebe grande destaque devido a sua estrutura estar presente em diferentes compostos biologicamente ativos.^{Erro! Fonte de referência não encontrada.-Erro! Fonte de referência não encontrada.} Desta forma, há diversos métodos na literatura que descrevem sua formação.^{Erro! Fonte de referência não encontrada.-Erro! Fonte de referência não encontrada.} No que diz respeito à síntese de pirazóis contendo uma porção organosselênio, os métodos descritos podem ser divididos em: reações de selenação do núcleo pirazólico, reações de condensação e reações de ciclização.

2.1.1 Reações de selenação para obtenção de selenopirazóis

Em 2010, foi relatada a síntese dos selenopirazóis **7** em moderados rendimentos, através reação de pirazóis **8** e dióxido de selênio **9** utilizando piridina como solvente sob refluxo (Esquema 3). Através deste método foram obtidos seis diferentes compostos após 6 h de reação.⁴⁶

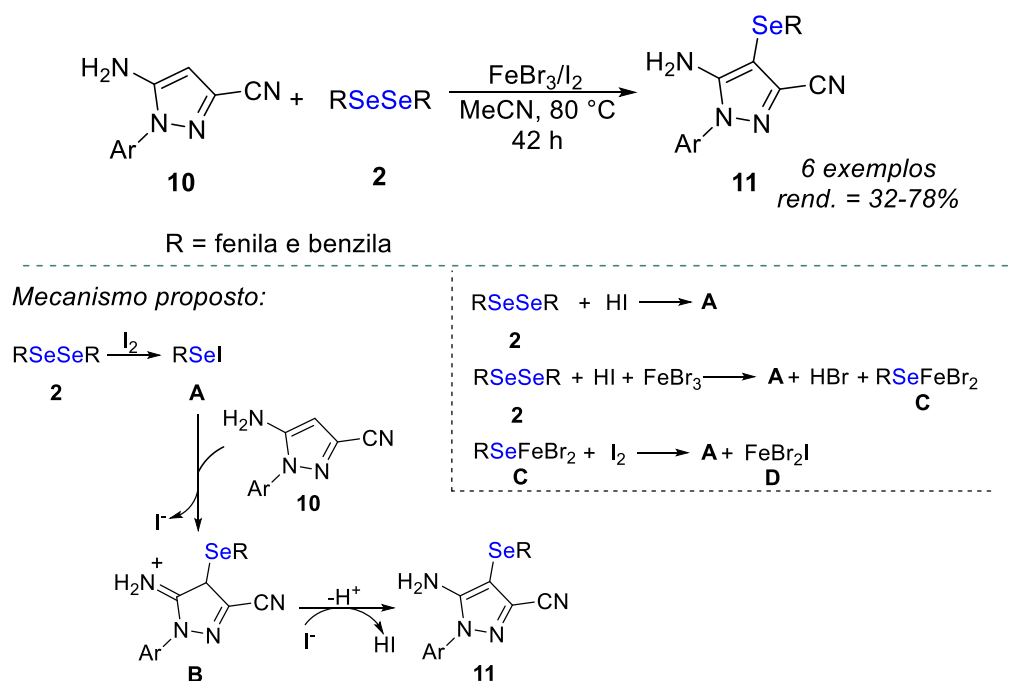


Esquema 3

Posteriormente, Xu e colaboradores reportaram a selenação direta de arilpirazóis **10**, com o objetivo de obter derivados selenados do inseticida fipronil,

⁴⁶ Seredyuk, M.; Fritsky, I. O.; Krämer, R.; Kozłowski, H.; Haukka, M.; Gütllich, P. *Tetrahedron* **2010**, 66, 8772-8777.

utilizando o sistema catalítico FeBr_3/I_2 e disselenetos de diorganoíla **2** (Esquema 4).⁴⁷ Através deste método foram obtidos seis selenopirazóis **11** em rendimentos de moderados a bons após 42 h de reação. Ainda, os autores estenderam o método ao uso de dissulfetos de diorganoíla, obtendo assim dez tiopirazóis em rendimentos de bons a excelentes. Os autores descreveram também uma proposta mecanística na qual primeiramente envolve a reação entre o disseleneto **2** e o iodo, levando a espécie eletrofílica **A**. Esta reagiu com o pirazol **10**, formando o intermediário **B**, que após uma desprotonação leva a formação do produto de interesse. Ainda, foi relatada a formação de outras espécies eletrofílicas geradas a partir do FeBr_3 . Entretanto, os autores citam que a espécie **A** seria a majoritária dentre elas.

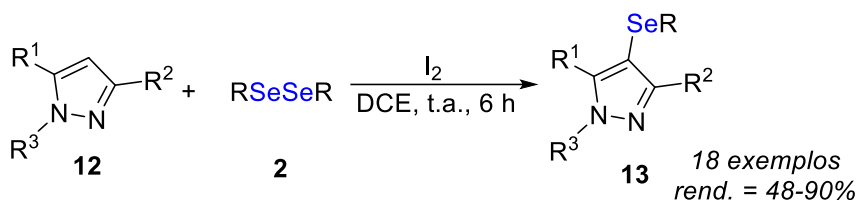


Esquema 4

Seguindo a linha da utilização de iodo na formação de espécies eletrofílicas de selênio, foi descrita a síntese de selenopirazóis utilizando disselenetos de diorganoíla **2** e pirazóis **12**, na presença de quantidade equivalente de I_2 e dicloroetano como solvente (Esquema 5).⁴⁸ Utilizando essa estratégia, foram obtidos dezoito selenopirazóis **13** em rendimentos de moderados a excelentes após 6 h.

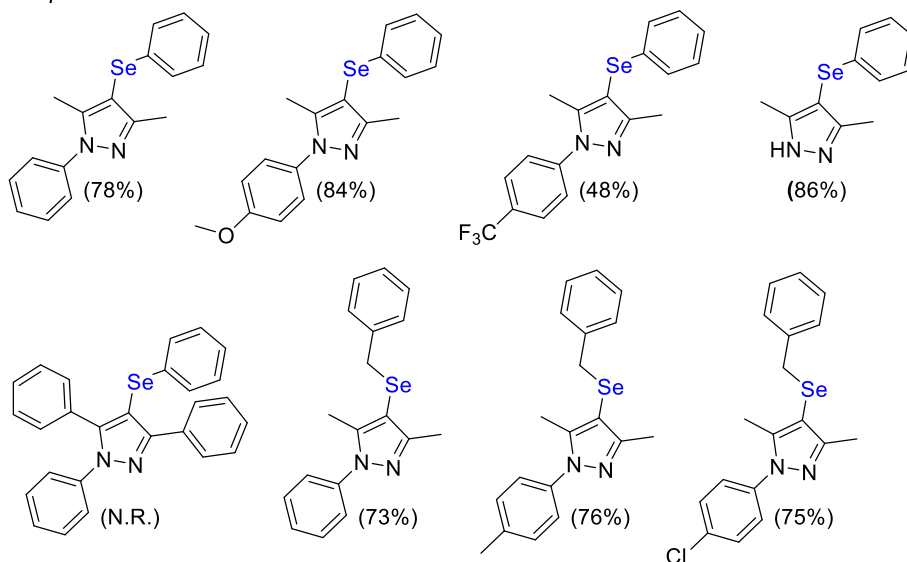
⁴⁷ Xu, M.; Zhang, X. H.; Zhong, P. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 3472-3481.

⁴⁸ Wang, J.; Liu, Y.; Yan, J. *New J. Chem.* **2018**, 42, 13684-13688.



R = fenila e benzila; R^1 = alquila e arila;
 R^2 = alquila, arila, EtO; R^3 = H, alquila e arila

Exemplos selecionados:

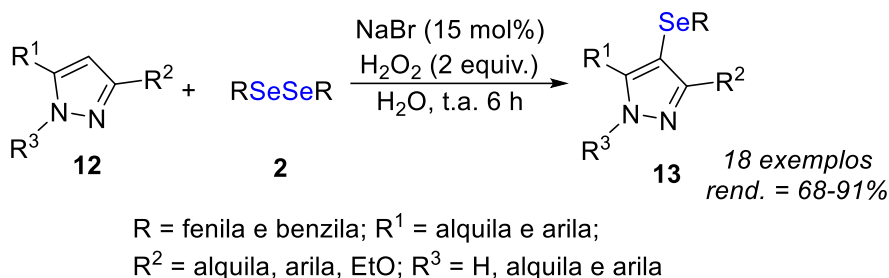


Esquema 5

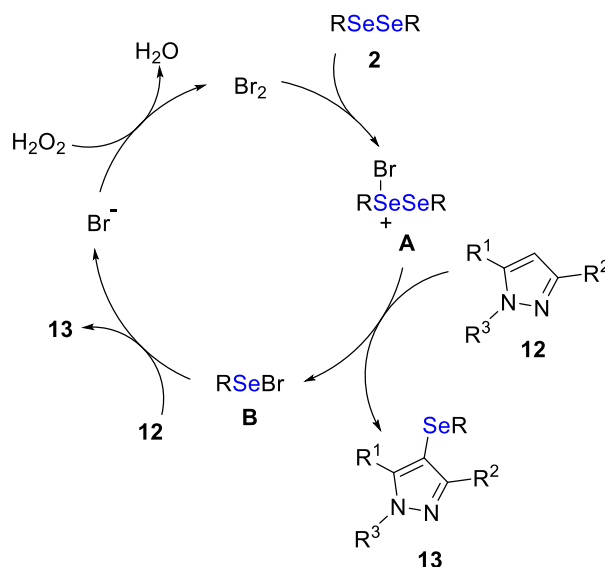
Já em 2019, Fang e colaboradores relataram a síntese de selenopirazóis **13** através da reação de selenação de pirazóis **12** utilizando disselenetos de diorganoíla **2**, brometo de sódio e H_2O_2 como oxidante (Esquema 6).⁴⁹ A reação é promovida utilizando apenas 15 mol% de brometo de sódio e 2 equivalentes de H_2O_2 em água como solvente à temperatura ambiente. Desta forma, foram obtidos dezoito produtos em rendimentos de moderados a excelentes após 6 h. Os autores realizam uma proposta mecanística em que inicialmente, o ânion brometo é oxidado pelo peróxido de hidrogênio levando à formação *in situ* de bromo molecular que, por sua vez, reage rapidamente com os disselenetos **2** obtendo-se o intermediário **A**. Este intermediário, altamente eletrofílico, reage imediatamente com o pirazol **12** levando à formação do produto **13** e conjuntamente à formação do intermediário **B**. Os autores ainda mencionam que

⁴⁹ Fang, Y.; Wang, J.; Liu, Y.; Yan, J. *Appl Organometal Chem.* **2019**, 33, e4921.

devido ao seu caráter eletrofílico, o intermediário **B** pode reagir também com o pirazol **12**, levando assim ao produto de interesse.



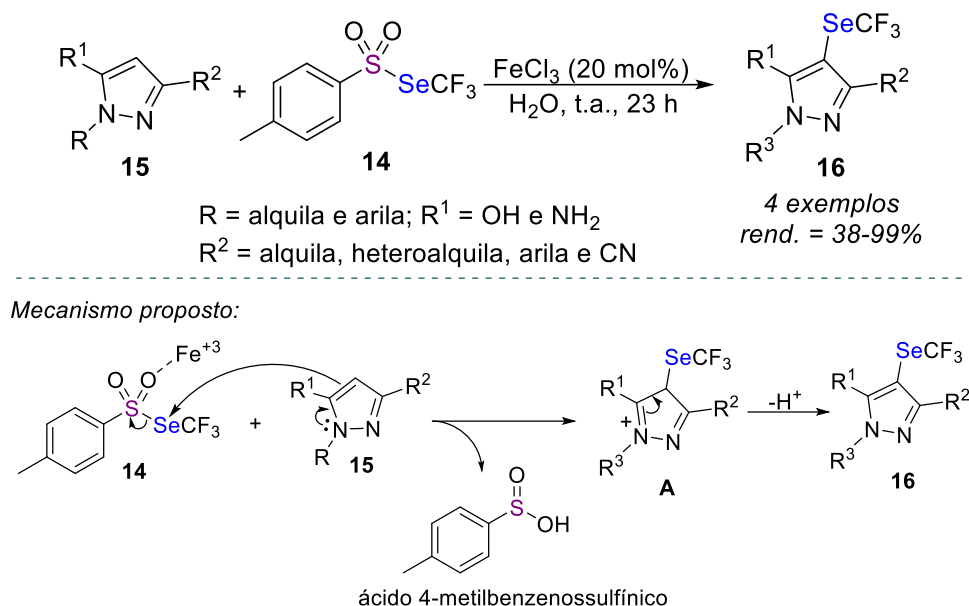
Mecanismo proposto:



Recentemente, foi relatada a trifluorometilselenação de pirazóis utilizando catálise de ferro em meio aquoso. Para isso, os autores utilizaram o composto **14** como fonte de selênio e diferentes pirazóis **15**, na presença de 20 mol% de cloreto férrico (Esquema 7).⁵⁰ Através deste procedimento foram sintetizados quatro diferentes trifluorometilselenopirazóis **16** em rendimentos de moderados a excelentes após 23 h de reação. Ainda, os autores estenderam o método desenvolvido para diferentes *N*-heterociclos, obtendo assim dezessete compostos derivados de indóis, dois derivados de pirróis, um derivado de indolizina, um derivado de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina além de um derivado do 1,3,5-trimetoxibenzeno. O mecanismo proposto envolve inicialmente a ativação o composto **14** pelo cloreto férrico. Após, esta espécie sofre um ataque

⁵⁰ Zhao, X.; Wei, X.; Tian, M.; Zheng, X.; Ji, L.; Li, Q.; Lin, Y.; Lu, K. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 1796-1799.

nucleofílico do pirazol **15**, liberando o ácido 4-metilbenzenossulfínico para o meio e levando à formação do intermediário **A**, que após uma desprotonação, leva a ao respectivo produto.

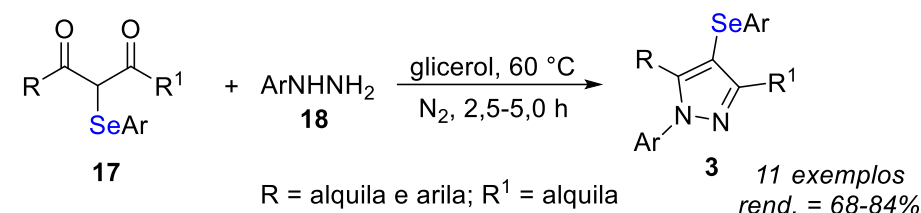


Esquema 7

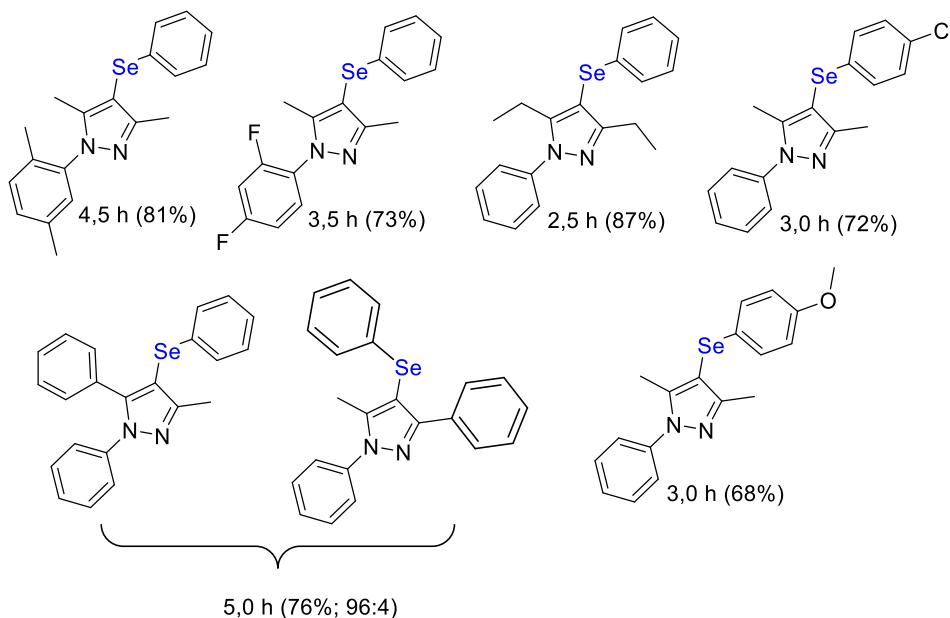
2.1.2 Reações de condensação para obtenção de selenopirazóis

Buscando o desenvolvimento de métodos alternativos para a obtenção de selenopirazóis, nosso grupo de pesquisa relatou no ano de 2015 a condensação de α -arilselanil-1,3-dicetonas **17** com arilidrazinas **18** (Esquema 8).⁵¹ Para isso, foi utilizado glicerol como solvente verde à temperatura de 60 °C e atmosfera inerte de nitrogênio, obtendo-se assim, onze diferentes selenopirazóis **3** em rendimentos de moderados a bons. Neste método, foram utilizadas α -arilselanil-1,3-dicetonas **17** simétricas e apenas uma não-simétrica, sendo que nesse caso, uma excelente regiosseletividade foi observada (96:4) para o regioisômero contendo o grupamento metila na posição 5 do anel pirazólico.

⁵¹ Nascimento, J. E. R.; Oliveira, D. H.; Abib, P. B.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, 26, 1533-1541.



Exemplos selecionados:

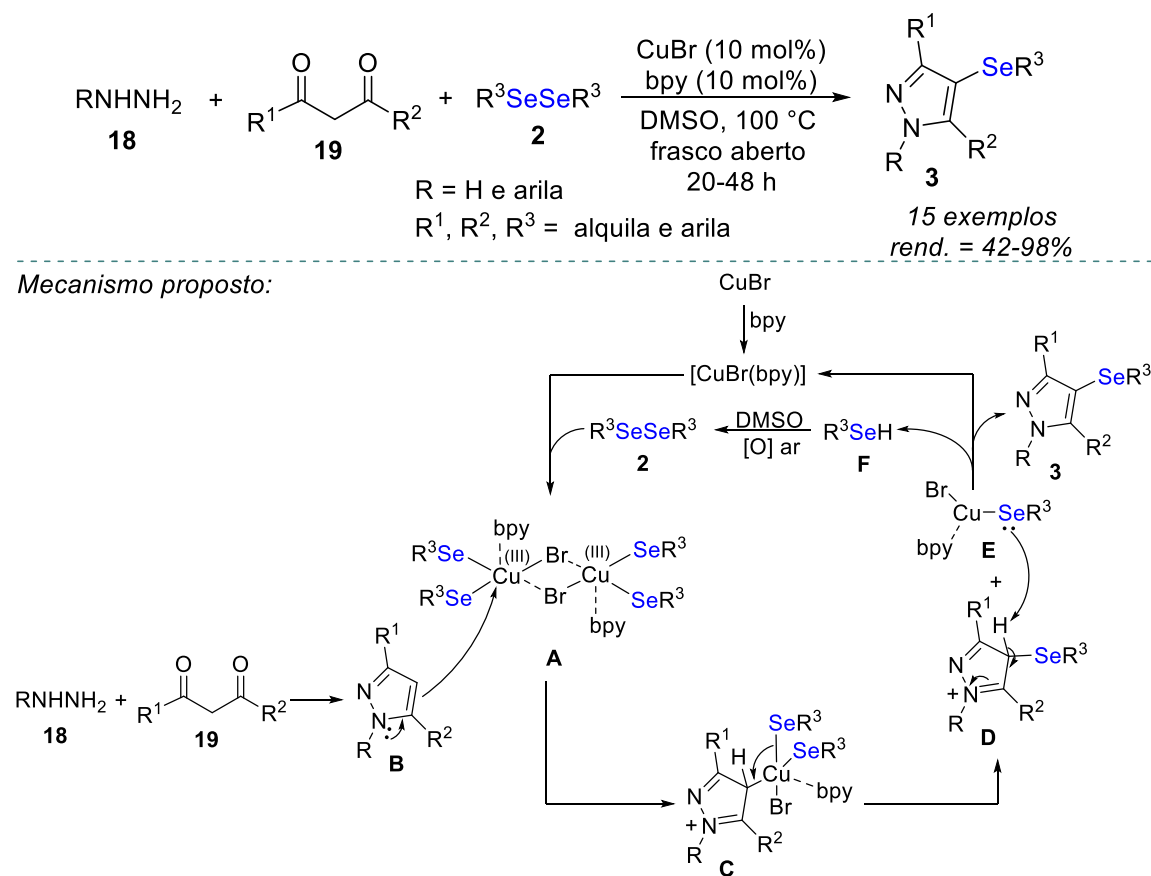


Esquema 8

No mesmo ano, nosso grupo de pesquisa relatou a obtenção de selenopirazóis **3** através de uma reação multicomponente utilizando catálise de cobre (Esquema 9).^{24c} O método descreve a reação de condensação entre arilidrazinas **18** e 1,3-dicetonas **19**, seguida da selenação direta utilizando disselenetos de diorganoíla **2**. Para isso, foram utilizados 10 mol% de brometo de cobre(I) como catalisador e 10 mol% de bipyridina (bpy) como ligante, DMSO como solvente a 100 °C em frasco aberto. Deste modo, foram obtidos quinze compostos em rendimentos de moderados a excelentes.

Ainda, foi proposto um mecanismo para esta reação, em que inicialmente ocorre uma interação entre o CuBr/bpy e o disseleneto **2**, formando o intermediário **A** tetracoordenado de cobre(III). Posteriormente, o pirazol **B**, previamente formado pela reação entre a arilidrazina **18** e a 1,3-dicetona **19**, realiza um ataque ao intermediário **A**, formando o intermediário **C**. A eliminação redutiva promove a formação da ligação Se-C e o pirazol **D**, além do complexo aniônico **E**. Posteriormente, ocorre a desprotonação do intermediário **D** pelo

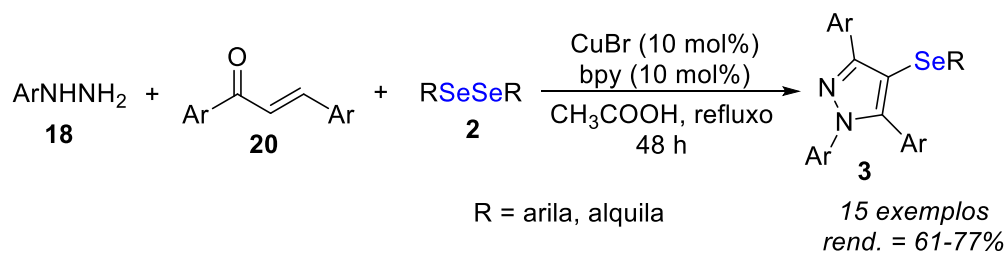
complexo **E**, formando o produto **3** e selenol **F**. Este, por sua vez, é oxidado pelo ar atmosférico e pelo DMSO, regenerando assim o disseleneto **2** e CuBr/bpy para um novo ciclo catalítico.



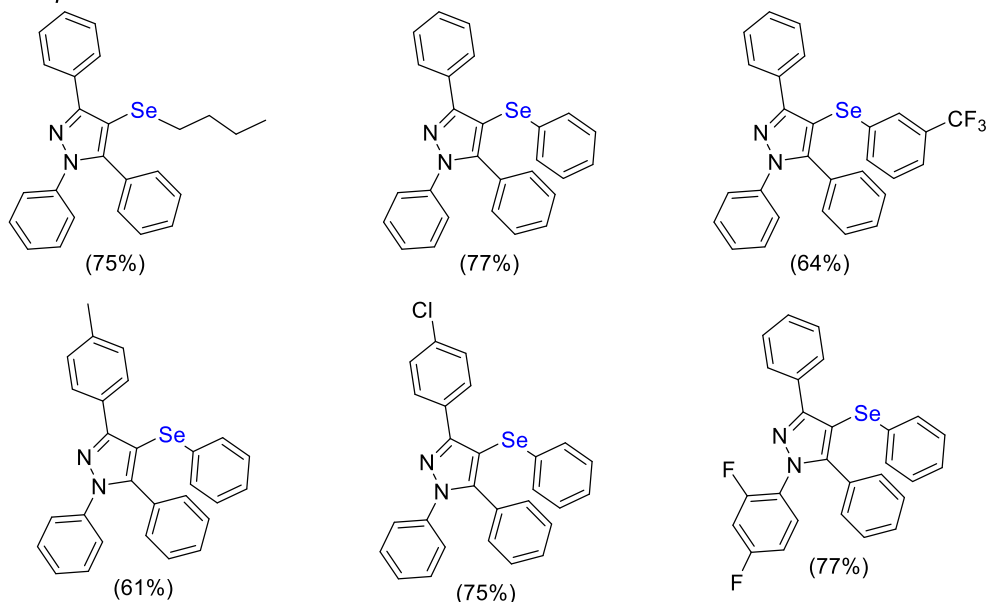
Esquema 9

Seguindo a linha de reações multicomponentes utilizando catálise de cobre, recentemente nosso grupo de pesquisa relatou a obtenção de selenopirazóis **3** utilizando disselenetos de diorganoíla **2**, arilidrazinas **18** e chalconas **20** (Esquema 10).⁵² Neste protocolo fez-se novamente o uso do sistema CuBr/bpy empregando ácido acético como solvente à temperatura de refluxo. Desta forma, uma série de selenopirazóis foram obtidos em rendimentos de moderados a bons após 48 h.

⁵² Aquino, T. F. B.; Seidel, J. P.; Oliveira, D. H.; Nascimento, J. E. R.; Alves, D.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Schumacher, R. F.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 4090-4095.



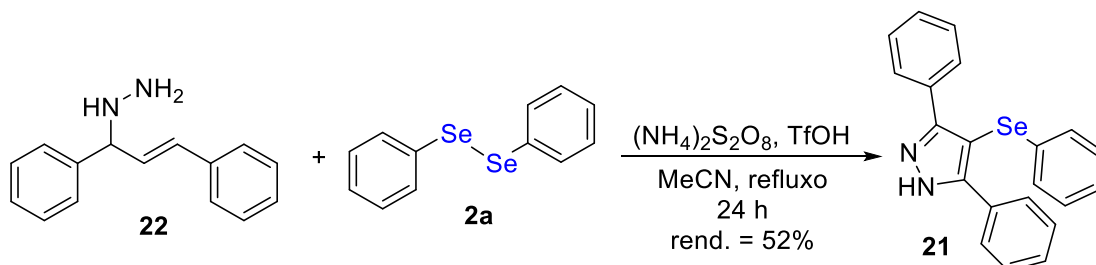
Exemplos selecionados:



Esquema 10

2.1.3 Reações de ciclização para obtenção de selenopirazóis

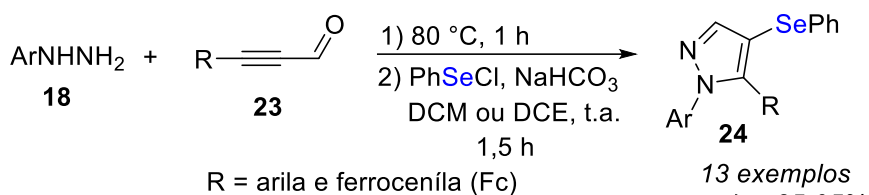
Em 1997, Tieco e colaboradores relataram a obtenção do selenopirazol **21** através da reação de ciclização intramolecular da alilidrazina **22** e espécies eletrofílicas de selênio, geradas *in situ* pela reação entre o disseleneto de difenila **2a**, persulfato de amônio e ácido trifílico, utilizando acetonitrila (Esquema 11).⁵³ Deste modo, o produto de interesse foi obtido em 52% de rendimento após 3 h.



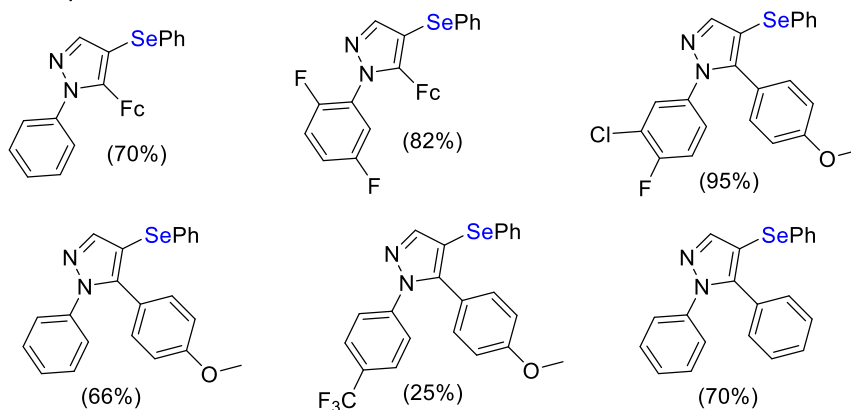
Esquema 11

⁵³ Tieco, M.; Testaferri, L.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Santi, C.; Temperini, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 4441-4446.

Após 19 anos da publicação de Tieco, foi descrita novamente a utilização de espécies eletrofílicas de selênio para a obtenção de selenopirazóis. Em 2016, Zora e colaboradores descreveram a ciclização de α,β -alquinilidrazonas, geradas *in situ* a partir de arilidrazinas **18** e α,β -alquinilaldeídos **23**, utilizando cloreto de fenilselenenila como fonte de selênio eletrofílico, bicarbonato de sódio como base e diclorometano ou dicloroetano como solvente à temperatura ambiente (Esquema 12).^{24b} Assim uma série de selenopirazóis **24** foram obtidos em moderados a excelentes rendimentos após 1,5 h de reação.



Exemplos selecionados:



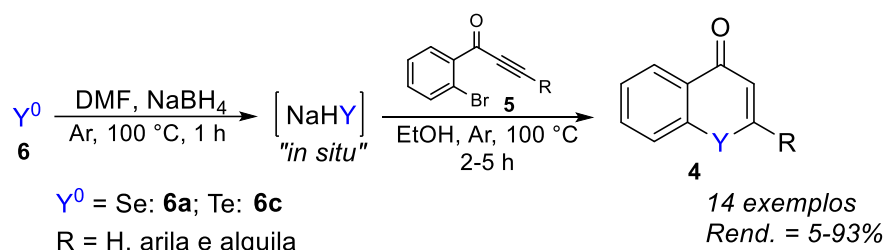
Esquema 12

2.2. Síntese de calcogenocromen-4-onas

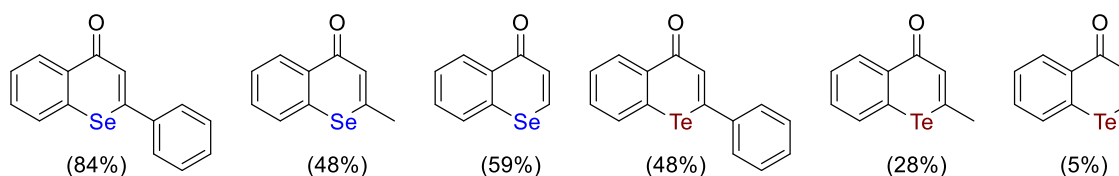
De forma semelhante ao núcleo pirazólico, as calcogenocromen-4-onas apresentam importantes atividades biológicas,^{Erro! Fonte de referência não encontrada.} atraindo assim a atenção de pesquisadores. Com relação a sua síntese, existem variados métodos para a obtenção deste importante heterociclo.^{Erro! Fonte de referência não encontrada.} Entretanto, devido ao foco de estudo desta tese, será realizada uma revisão mais detalhada dos métodos descritos através do fechamento de anel de 2-halo-etinil-cetonas.

2.2.1 Reações de fechamento de anel de o-halo-etinilcetonas para obtenção de calcogenocromen-4-onas

O primeiro relato da utilização desta estratégia sintética para a obtenção de calcogenocromen-4-onas foi realizado por Sashida, em 1998.^{Erro! Fonte de referência não encontrada.d} Neste trabalho, o autor fez uso de NaHSe, gerado *in situ*, através da reação entre selênio elementar e hidreto de boro e sódio (NaBH₄) como agente redutor, em dimetilformamida (DMF) como solvente a 100 °C por 1 h, seguido da adição de uma solução da 2-bromo- α,β -alquinilcetona **5** em etanol (Esquema 13). Utilizando este método foram obtidos sete compostos de interesse, em rendimentos de moderados a excelentes. Ainda cabe destacar que o método foi estendido para o uso de telúrio elementar, obtendo-se assim sete teluro-cromen-4-onas em rendimentos que variaram de baixos a moderados.

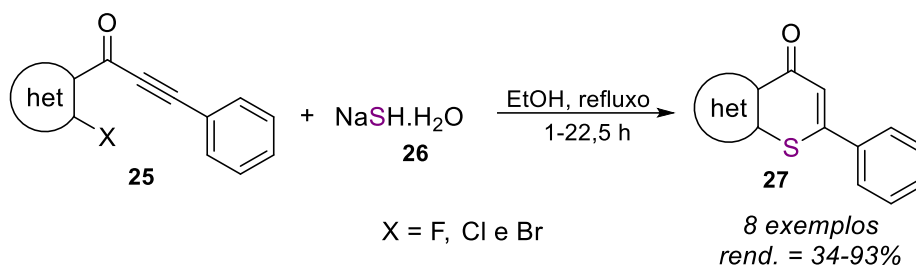


Exemplos Selecionados:

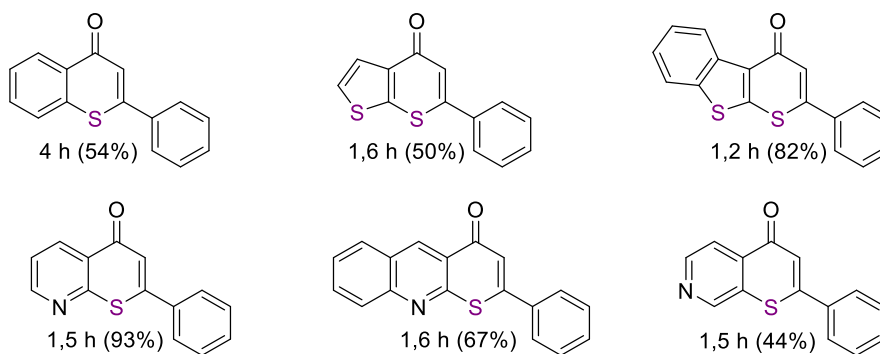


Esquema 13

Somente após 11 anos esta estratégia foi utilizada novamente. Em 2009, foi descrita a ciclização de 2-halo- α,β -alquinilcetonas **25**, na presença de NaSH hidratado **26** e etanol como solvente à temperatura de refluxo (Esquema 14).^{Erro! Fonte de referência não encontrada.a} Através deste método foram obtidas oito tiocromen-4-onas **27** em rendimentos de baixos a excelentes.

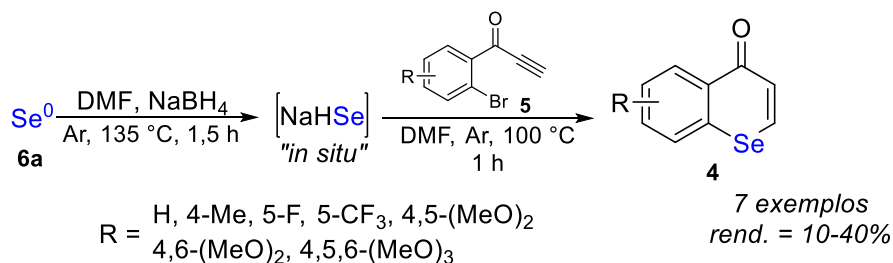


Exemplos selecionados:

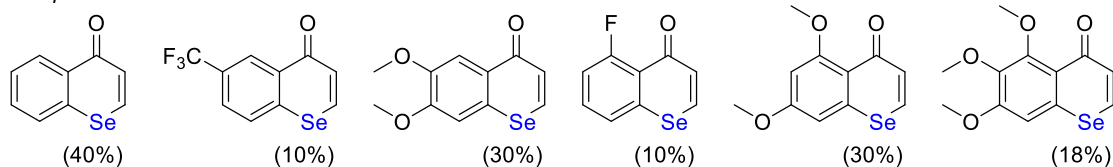


Esquema 14

Em 2017 Yang e colaboradores, buscando a síntese de polimetoxisselenoflavonas através de reações acoplamento C-H utilizando catálise de paládio, sintetizaram diferentes Se-cromen-4-onas **4** que foram utilizadas como substrato para tal transformação. A estratégia para a síntese destes compostos envolveu a adição de espécies nucleofílicas de selênio, geradas *in situ* pela reação de selênio elementar com NaBH₄ em DMF como solvente, à 2-bromo- α,β -alquinilcetonas **5**. Foram obtidas sete Se-cromen-4-onas em rendimentos de baixos a moderados (Esquema 15).^{Erro! Fonte de referência não encontrada.c}

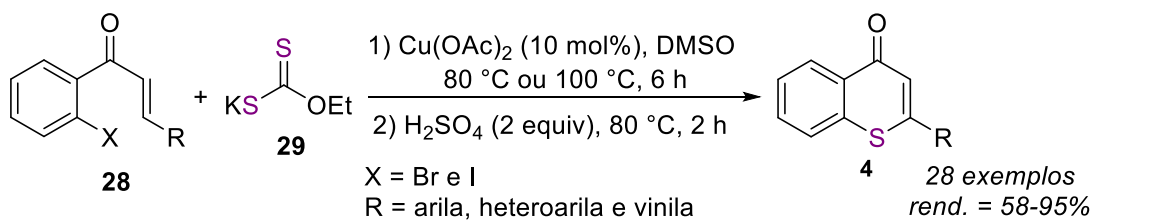


Exemplos selecionados:

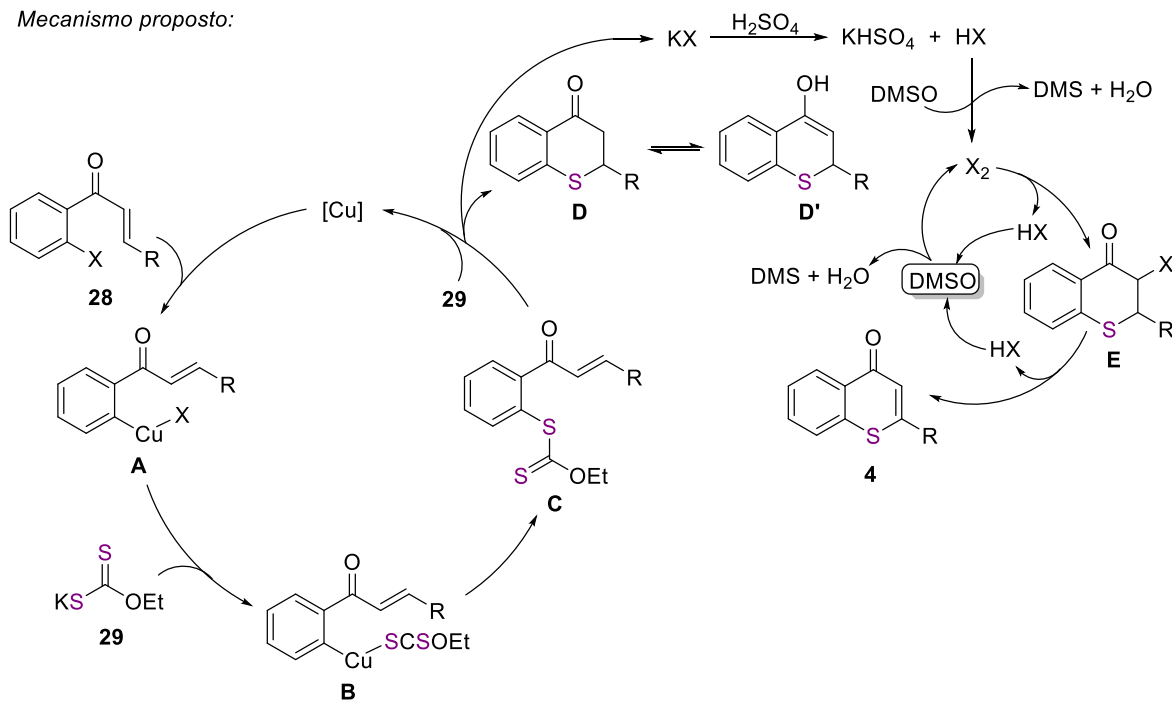


Esquema 15

Recentemente, foi descrita a síntese de tiocromen-4-onas **4** através da reação *one-pot* entre 2'-halo-chalconas **28** e xantato de potássio **29** como fonte de enxofre, promovida por catálise de cobre (Esquema 16).^{Erro! Fonte de referência não encontrada.^b} Neste estudo, foi avaliada a reatividade do composto **28**, sendo utilizadas as 2'-bromo ou 2'-iodo-chalconas. Foram obtidas vinte e oito S-cromen-4-onas **4** em rendimentos de moderados a excelentes. Os autores relataram que dois caminhos reacionais estão envolvidos para a obtenção dos produtos de interesse. O primeiro inicia-se pela reação da 2'-halo-chalcona **28** com o xantato de potássio **29**, pela presença do acetato de cobre(II), levando à formação da S-croman-4-ona **D** e haleto de potássio como subproduto. Posteriormente, o haleto é convertido em ácido, pela reação de ácido sulfúrico (H₂SO₄), que por sua vez é oxidado *in situ* a halogênio molecular, pelo DMSO. O segundo caminho reacional inicia-se pela reação do halogênio molecular com o tautômero enol da S-croman-4-ona **D**, obtendo-se a 3-halo-tioflavona **E**. Este intermediário leva à formação do produto **4** através de uma eliminação de ácido, que novamente é oxidado pelo DMSO regenerando halogênio molecular para um novo ciclo reacional.

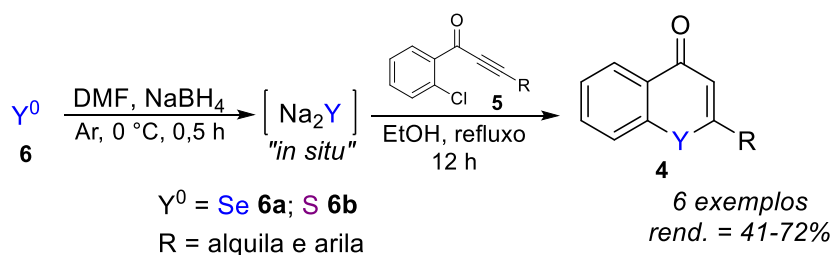


Mecanismo proposto:

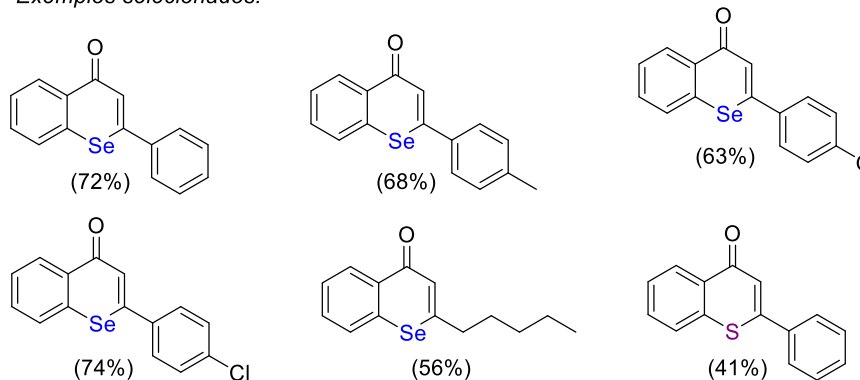


Esquema 16

No mesmo ano, Pistoia e colaboradores estudaram a síntese estereosseletiva de selenetos vinílicos de configuração Z. Para demonstrar a versatilidade do método desenvolvido, realizada a síntese de calchogenocromen-4-onas **4**. Para isso, os autores reagiram o calcogenolato de sódio, previamente gerado pela reação entre calcogênio elementar e NaBH_4 em DMF como solvente, e a α,β -alquinilcetonas **4** utilizando etanol como solvente à temperatura de refluxo por 12 h (Esquema 17).^{Erro! Fonte de referência não encontrada.} Assim, foram obtidos produtos esperados em rendimentos de moderados a bons, contendo derivados de selênio e um derivado de enxofre.



Exemplos selecionados:

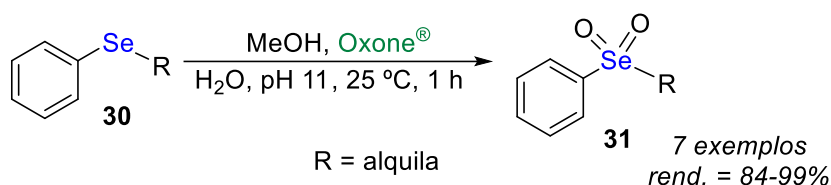


Esquema 17

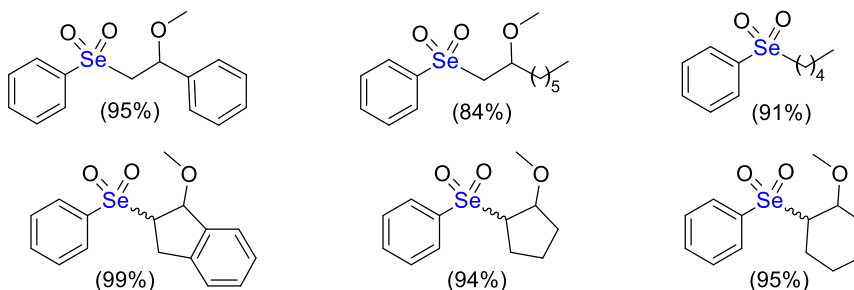
2.3. Utilização de Oxone® na obtenção de compostos organosselênio

Em 1995, Ceccherelli e colaboradores relataram pela primeira vez o uso de Oxone® para a obtenção de compostos organosselênio. Os autores realizaram a oxidação de selenetos **30** as suas respectivas selenonas **31**, utilizando etanol como solvente e água com pH 11 (Esquema 18).⁵⁴ Desta forma, as respectivas selenonas **31** foram obtidas em rendimentos excelentes após 1 h. Entretanto, este método mostrou-se ineficiente na utilização de α -hidroxisselenetos, uma vez que em todos os casos apenas o respectivo furano foi obtido.

⁵⁴ Ceccherelli, P.; Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8412-8413.



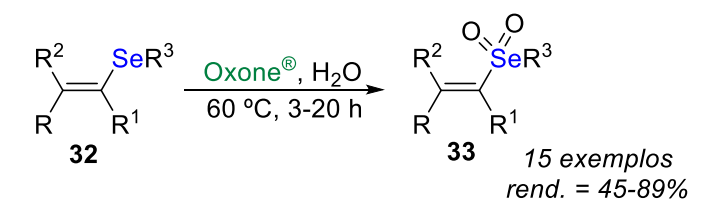
Exemplos selecionados:



Esquema 18

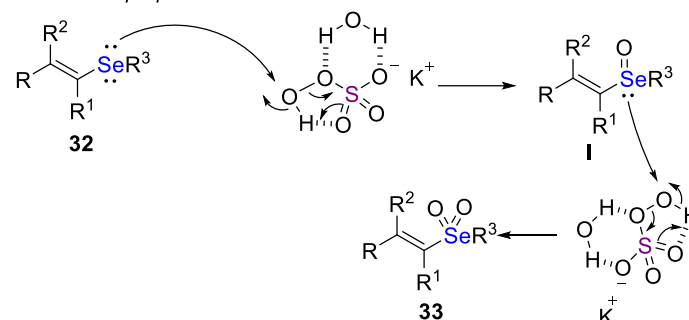
Somente em 2018 novos estudos relatando a utilização do Oxone[®] na obtenção de compostos organosselênio voltaram a ser descritas. Naquele ano, Palomba e colaboradores utilizaram este oxidante para promover a oxidação de selenetos de vinila **32** às correspondentes vinilselenonas **33** em meio aquoso a 60 °C, obtendo assim os respectivos produtos em rendimentos de moderados a bons (Esquema 19).⁵⁵ Os autores relatam que a água exerce um papel fundamental nesta reação, uma vez que a mesma atua tanto dissolvendo o Oxone[®], como também modulando a atividade deste oxidante. Os autores afirmam que a utilização de água faz com que ocorra a formação de ligações de hidrogênio inter- e intramoleculares, facilitando assim a transferência de oxigênio e, desta forma, favorecendo a formação das vinilselenonas **33**.

⁵⁵ Palomba, M.; Trappetti, F.; Bagnoli, L.; Santi, C.; Marini, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 29, 3914-3919.



R, R¹ = arila, alquila, H; R² = alquila, H; R³ = alquila e arila

Mecanismo proposto:



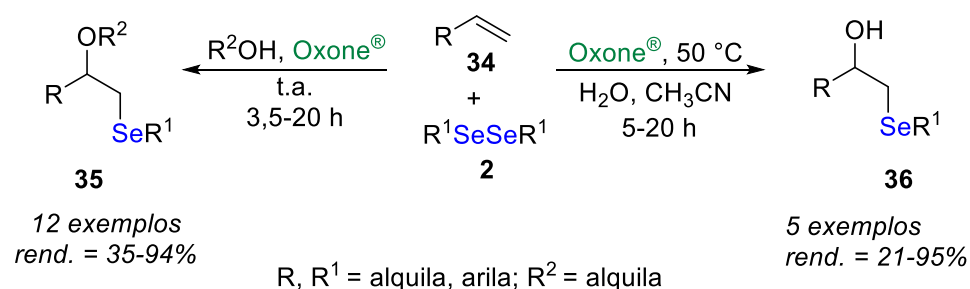
Esquema 19

Neste mesmo ano, nosso grupo de pesquisa relatou a reação de selenometoxilação e selenoidroxilação de alquenos utilizando o Oxone[®] para a geração *in situ* de espécies eletrofílicas de selênio. O método desenvolvido envolve a reação entre alcenos **34**, disselenetos de diorganoíla **2** e Oxone[®] em metanol ou meio aquoso sob condições brandas, para formação de β -metoxi-selenetos **35** e β -hidroxi-selenetos **36**, respectivamente (Esquema 20).⁵⁶ O método mostrou-se eficiente frente a utilização de alcenos e disselenetos aromáticos e alifáticos, sendo obtidos doze β -metoxi-selenetos **35** e cinco β -hidroxi-selenetos **36**.

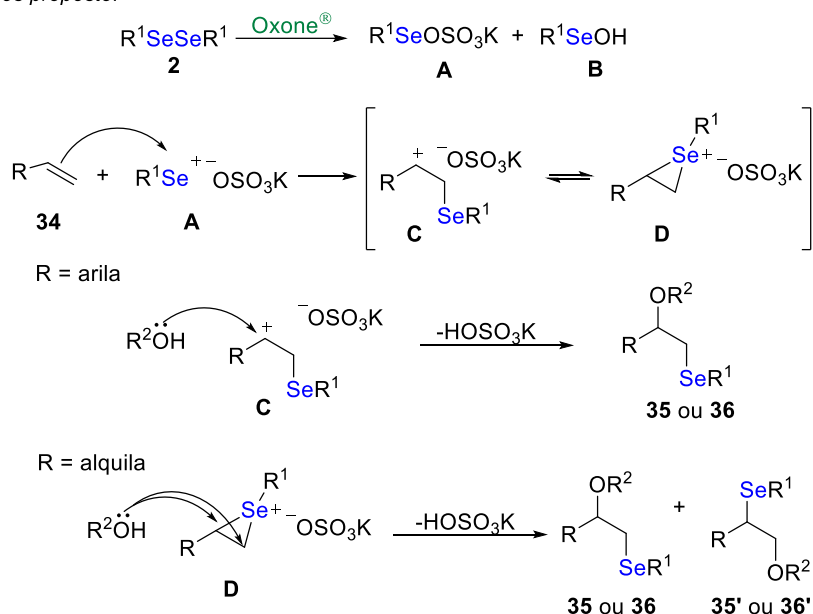
O mecanismo da reação envolve primeiramente, a reação entre o disseleneto de difenila **2** e o Oxone[®] para formar os intermediários **A** e **B**. Após, a espécie eletrofílica **A** sofre um ataque dos pares de elétrons da ligação π carbono-carbono do alceno **34**, levando à formação do carbocátion **C**, que por sua vez pode ser estabilizado pelo grupo organosselênio através da formação do intermediário selenirânio **D**. Posteriormente, dois caminhos reacionais são possíveis para a formação dos respectivos produtos. No primeiro caminho, quando alcenos arílicos foram utilizados, o carbocátion **C** sofre um ataque nucleofílico de R²OH (R² = CH₃, C₂H₅ ou H) levando à formação dos respectivos

⁵⁶ Perin, G.; Santoni, P.; Barcellos, A. M.; Nobre, P. C.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 1224-1229.

produtos **35** ou **36**, via um mecanismo do tipo S_N1 . Já para o segundo caminho, na presença de alcenos alquílicos, é favorecida a formação do intermediário selenirânio **D**, que por sua vez sofre um ataque nucleofílico pelo R^2OH , levando à formação de uma mistura dos adutos de Markovnikov **35/36** e anti-Markovnikov **35'/36'**.



Mecanismos proposto:

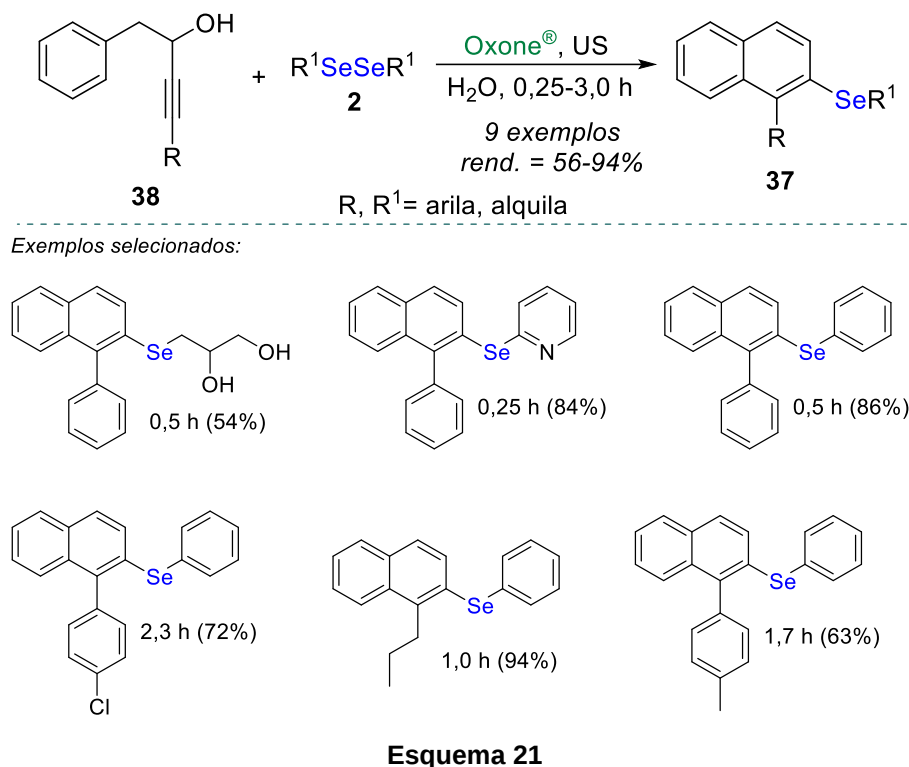


Esquema 20

O Oxone[®] foi utilizado também na obtenção de 2-organosselanil-naftalenos **37**. Para isso, a carbociclação de alquinóis **38** foi realizada utilizando espécies eletrofílicas de selênio, geradas *in situ* a partir da reação entre disselenetos de diorganoíla **2** e o Oxone[®], empregando água como solvente e irradiação de ultrassom como fonte alternativa de energia (Esquema 21).⁵⁷ Com

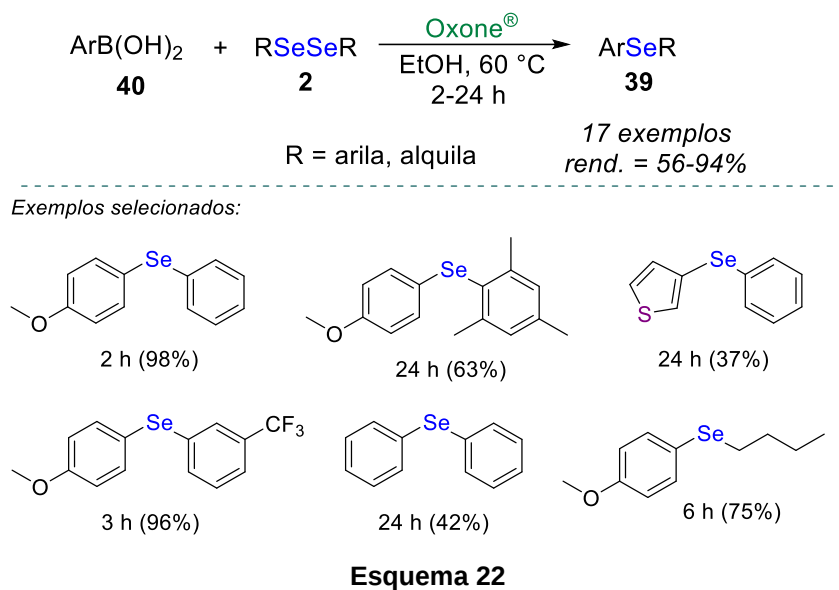
⁵⁷ Perin, G.; Araujo, D. R.; Nobre, P. C.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Roehrs, J. A. *PeerJ*. **2018**, 6, e4706.

este método, foram obtidos nove 2-selenanil-naftalenos **27** em rendimentos de moderados a excelentes.



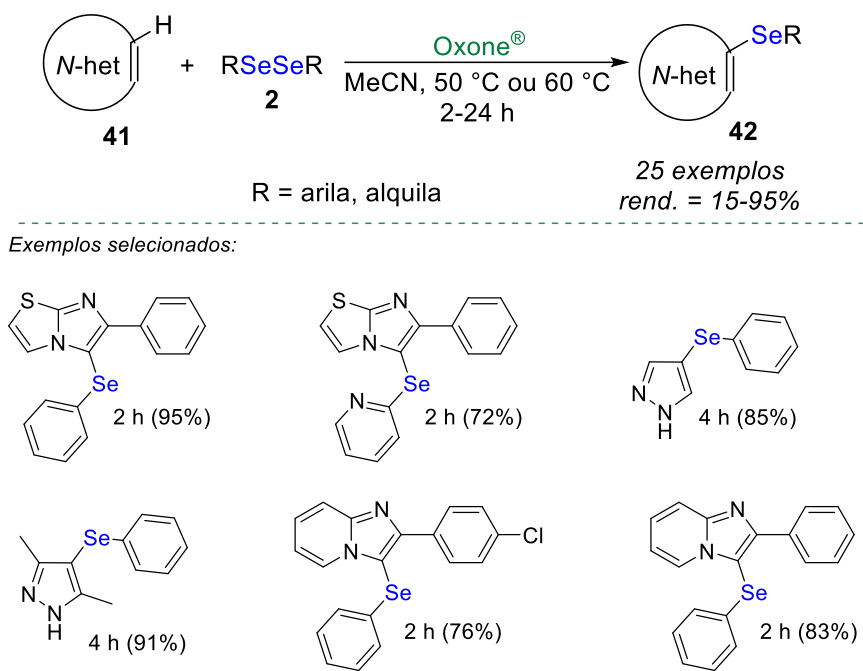
Adicionalmente, o Oxone[®] foi utilizado na síntese de selenetos de diorganoíla não simétricos **39**. Nesse sentido, foram utilizados disselenetos diorganoíla **2**, diferentes ácidos arilborônicos **40**, na presença do Oxone[®] e etanol como solvente (Esquema 22).⁵⁸ Desta forma, foram obtidos dezessete selenetos em rendimentos de moderados a excelentes. Cabe destacar ainda, que o método foi estendido para o uso de ditelureto de diorganoíla, obtendo também teluretos de diorganoíla em rendimentos de moderados a excelentes, sendo esse o primeiro relato da utilização do Oxone[®] na obtenção de compostos organotelúrio.

⁵⁸ Perin, G.; Duarte, L. F. B.; Neto, J. S. S.; Silva, M. S.; Alves, D. *Synlett* **2018**, 29, A-F.



Ainda em 2018, nosso grupo de pesquisa descreveu a arilselenilação direta de *N*-heterociclos promovida pelo Oxone[®]. Para isso, foram utilizados *N*-heterociclos nitrogenados **41**, disselenetos de diorganoíla **2**, Oxone[®] e acetonitrila como solvente. Obteve-se uma série de produtos em moderados a excelentes rendimentos após um período de 2-4 h em aquecimento convencional (Esquema 23).⁵⁹ Juntamente, foi realizado o uso da irradiação de ultrassom como uma fonte de energia alternativa, para a obtenção dos 5-selanilimidazo[2,1-*b*]tiazóis **42**, em que os mesmos foram obtidos em apenas alguns minutos.

⁵⁹ Rodrigues, I.; Barcellos, A. M.; Belladonna, A. L.; Roehrs, J. A.; Cargnelutti, R.; Alves, D.; Perin, G.; Schumacher, R. F. *Tetrahedron* **2018**, 74, 4242-4246.



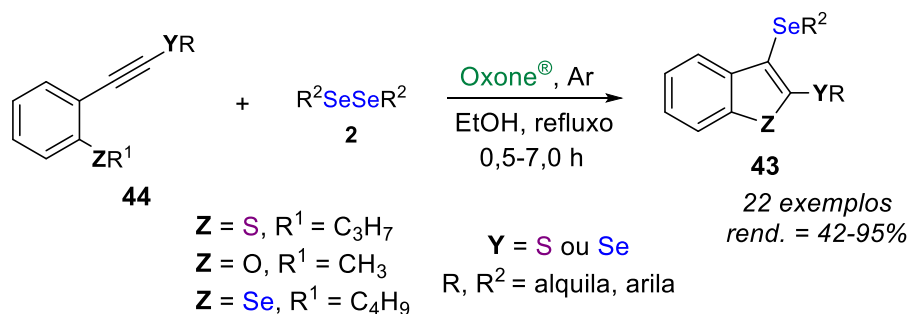
Esquema 23

Em 2019, nosso grupo relatou a obtenção de 2,3-bis-organocalcogenilbenzo[*b*]calcogenofenos **43** promovida pelo Oxone[®], através da reação de ciclização eletrofílica de calcogenoalquinos 2-funcionalizados **44**, juntamente com disselenetos de diorganoóila **2** em etanol como solvente sob atmosfera inerte de argônio (Esquema 24).⁶⁰ Com este método, foram obtidos derivados de benzo[*b*]tiofenos, benzo[*b*]furanos e benzo[*b*]selenofenos em rendimentos de moderados a excelentes após 0,5-7,0 h.

Além disso, foi realizada uma proposta mecanística para esta reação, na qual primeiramente, ocorre a reação do KHSO₅ com disseleneto **2**, levando à formação das espécies eletrofílicas **A** e **B**. Uma vez que a reação funciona parcialmente na presença de inibidores radiculares, dois mecanismos podem estar envolvidos na formação das espécies **A** e **B**: um mecanismo iônico e um mecanismo radicalar (*SET*). Uma vez formada a espécie eletrofílica **B**, esta sofre uma ativação em meio ácido para formar **B'**, espécie esta mais eletrofílica. Posteriormente, na etapa de ciclização, o calcogenoalquino **44** reage tanto com o intermediário **A** (levando à eliminação do ânion sulfato) quanto com a espécie protonada **B'**, (levando à eliminação de água), formando assim o intermediário

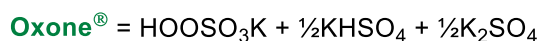
⁶⁰ Perin, G.; Soares, L. K.; Hellwig, P. S.; Silva, M. S.; Neto, J. S. S.; Roehrs, J. A.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J. *New J. Chem.* **2019**, 43, 6323-6331.

C. Este, por sua vez sofre um ataque nucleofílico pelas espécies presentes no meio reacional (SO_4^{2-} , HSO_4^-) para a obtenção dos respectivos produtos **43**.

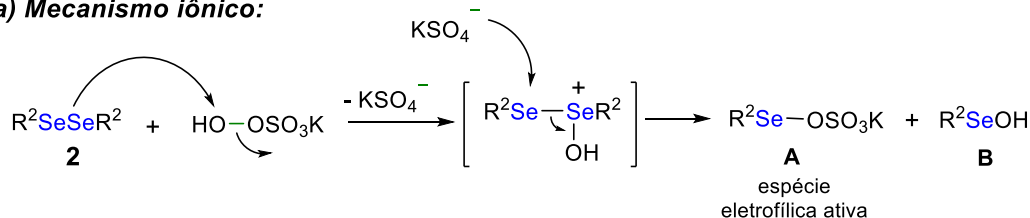


Mecanismo proposto

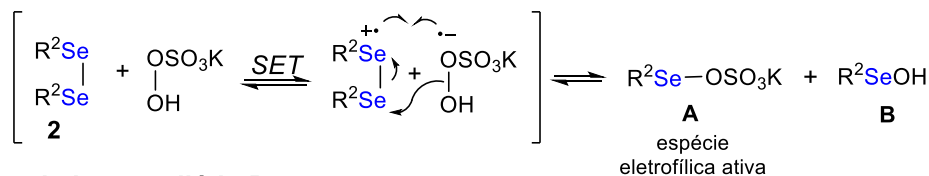
Formação dos eletrófilos:



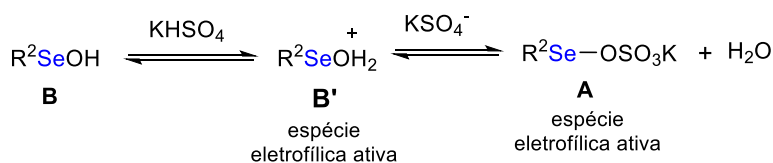
a) Mecanismo iônico:



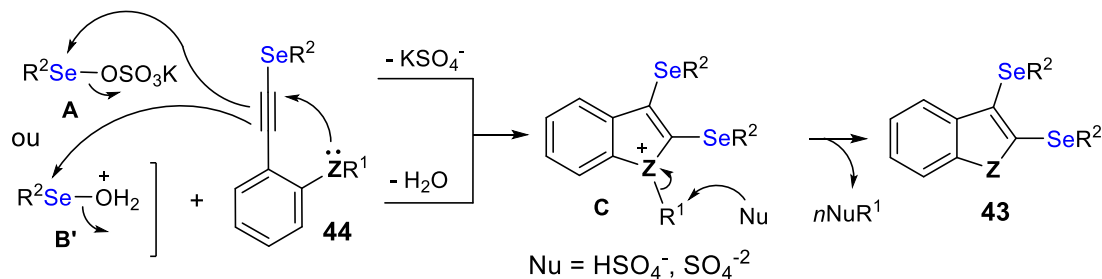
b) Mecanismo radicalar:



Ativação do intermediário B:

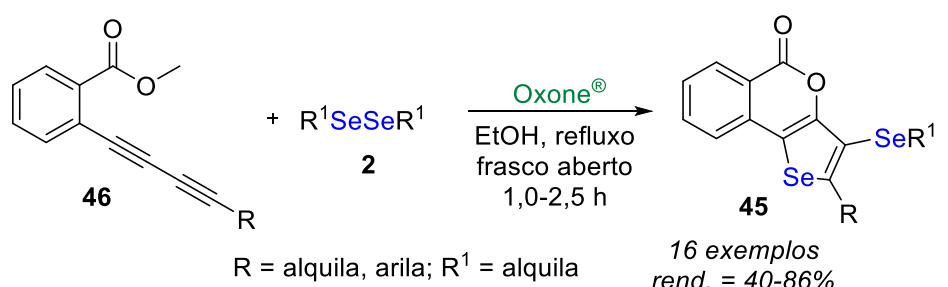


Etapa de ciclização:

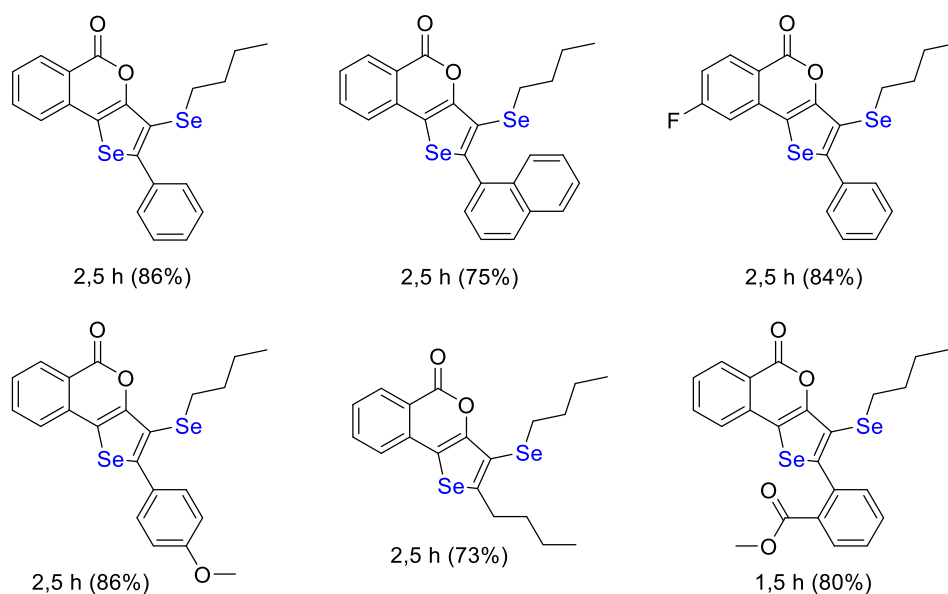


Esquema 24

No mesmo ano, foi desenvolvido um método para a preparação de isocromenonas fundidas a selenofenos **45** a partir de 2-(organil-1,3-diinil)benzoatos **46**. A reação foi promovida por meio de espécie eletrofílica de selênio gerada *in situ* pela reação de disselenetos de dialquila **2** com Oxone[®], utilizando etanol como solvente (Esquema 25).⁶¹ Os correspondentes produtos foram sintetizados através da reação de dupla ciclização intramolecular de 2-(organil-1,3-diinil)benzoatos **46** à temperatura de refluxo, em atmosfera aberta, sendo os mesmos obtidos em rendimentos de moderados a excelentes e curtos tempos reacionais. Cabe destacar que este foi o primeiro método que descreve a fusão dos núcleos isocromenonas e selenofenos.



Exemplos selecionados:

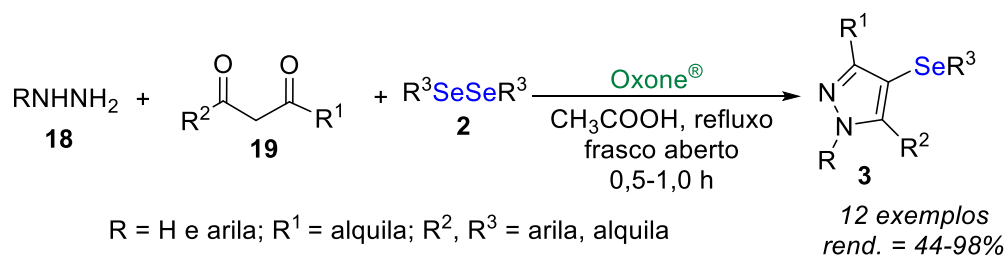


Esquema 25

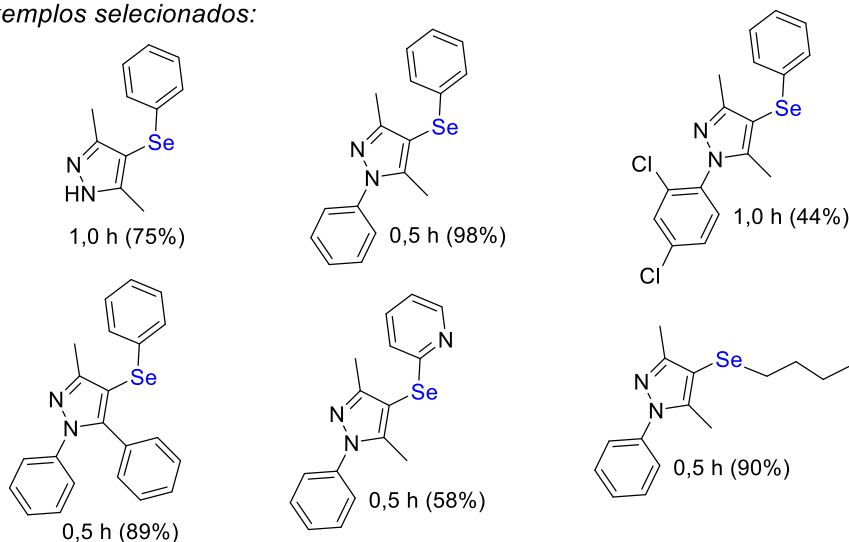
Recentemente, nosso grupo de pesquisa relatou a utilização de espécies eletrofílicas de selênio, geradas *in situ* pela reação entre disselenetos de

⁶¹ Goulart, H. A.; Neto, J. S. S.; Barcellos, A. M.; Barcellos, T.; Silva, M. S.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 3403–3411.

diorganoíla e Oxone® na síntese *one-pot* de 4-(organosselanil)-1*H*-pirazóis (Esquema 26).⁶² Este método engloba reações de ciclocondensação direta, a partir da utilização de arilidrazinas **18**, 1,3-dicetonas **19**, seguida da selenação da ligação C-H, utilizando disselenetos de diorganoíla **2** e Oxone®, em ácido acético como solvente a 50 °C e em frasco aberto. Desta forma, foram obtidos doze selenopirazóis em rendimentos de moderados a excelentes em tempos reacionais de 0,5-1,0 h.



Exemplos selecionados:



Esquema 26

2.4. Utilização de PEG-400 na obtenção de compostos organocalcogênicos

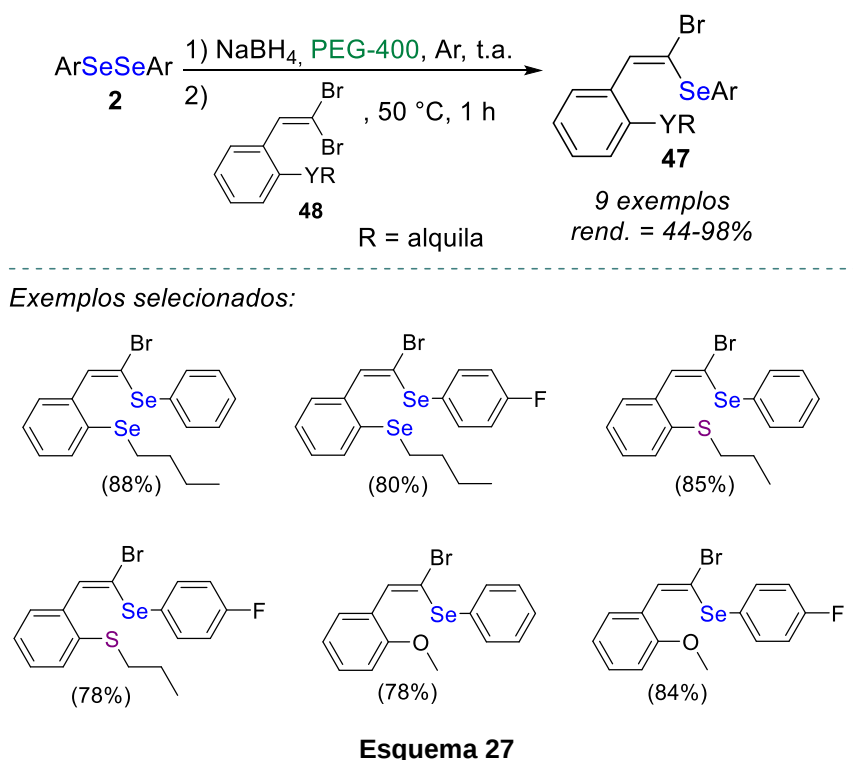
2.4.1. Utilização de disselenetos de diorganoíla e PEG-400 na síntese de compostos organocalcogênicos

Como dito na introdução desta tese, o polietilenoglicol-400 (PEG-400) tem sido considerado um solvente verde devido as suas propriedades químicas e

⁶² Jacob, R. G.; Oliveira, D. H.; Peglow, T. J.; Nascimento, J. E. R.; Bartz, R. H. J. *Braz. Chem. Soc.* **2019**, 30, 2144-2152.

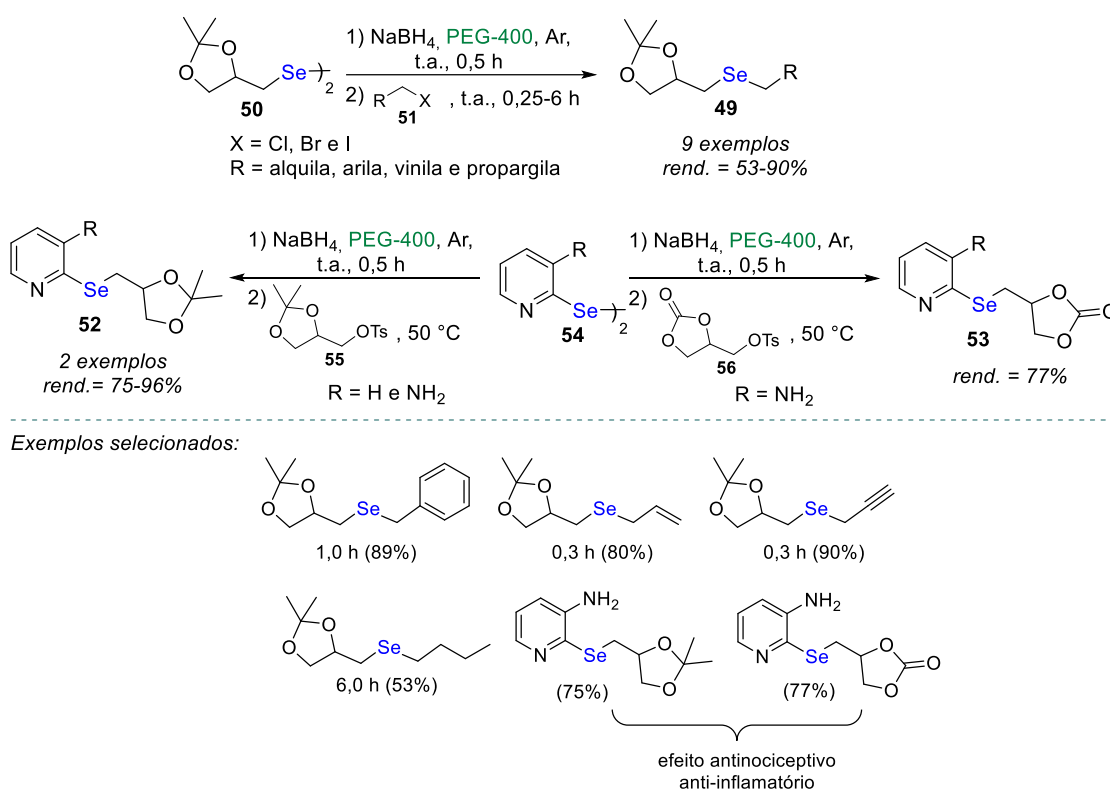
físicas, tais como alta estabilidade térmica, pressão de vapor desprezível e apresentar baixa toxicidade, além de ser comercializado a baixo custo. Neste sentido, nosso grupo vem aplicando este solvente em um considerável número de trabalhos visando à obtenção de compostos organocalcogênios.^{43a} De modo geral, estes trabalhos envolvem a geração *in situ* de ânions calcogenolato usando o sistema RYYR/NaBH₄/PEG-400 (Y = S, Se, Te).

A título de exemplo, recentemente, nosso grupo de pesquisa objetivando a síntese de benzo[*b*]calcogenofenos, realizou um estudo utilizando estas espécies nucleofílicas de selênio, geradas *in situ* pela reação de diferentes disselenetos de diorganoíla **2** com NaBH₄ em PEG-400 como solvente, para a formação dos selenetos vinílicos **47**. Desta forma, foram obtidos nove compostos em rendimentos de moderados a bons. Estes por sua vez, foram utilizados como substratos na obtenção de benzo[*b*]calcogenofenos através de catálise de cobre, obtendo-se assim os compostos de interesse em moderados a excelentes rendimentos (Esquema 27).^{Erro! Fonte de referência não encontrada.}



No mesmo ano, nosso grupo realizou a síntese de seleno-éteres derivados do glicerol **49**, através da reação de substituição entre os disselenetos **50** e haletos orgânicos **51** (Esquema 28). Para a formação das espécies

nucleofílicas foi utilizado o NaBH_4 como agente redutor e PEG-400 como solvente verde, obtendo-se assim nove diferentes compostos em rendimentos de moderados a excelentes. Ainda, o método foi estendido para a síntese de piridilselenetos derivados do glicerol **52** e **53**, utilizando espécies nucleofílicas de selênio, provenientes da reação entre o disseleneto **54** e NaBH_4 em PEG-400 como solvente, e o tosil solketal **55** ou o tosil carbonato **56**. Desta forma, foram obtidos quatro compostos em rendimentos de moderados a excelentes. Cabe-se destacar ainda que foi avaliado o potencial biológico dos piridilselenetos **52** e **53** sintetizados e bons efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios foram obtidos, além de não apresentarem toxicidade aguda.^{Errro! Fonte de referência não encontrada.f}

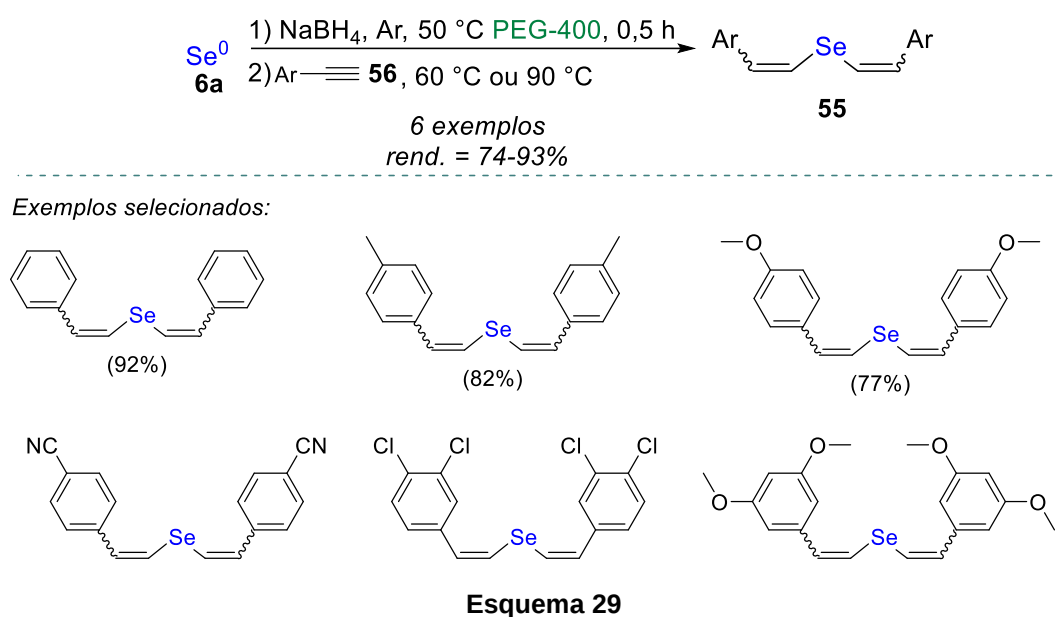


Esquema 28

2.4.1. Utilização de selênio elementar e PEG-400 na síntese de compostos organocalcogênicos

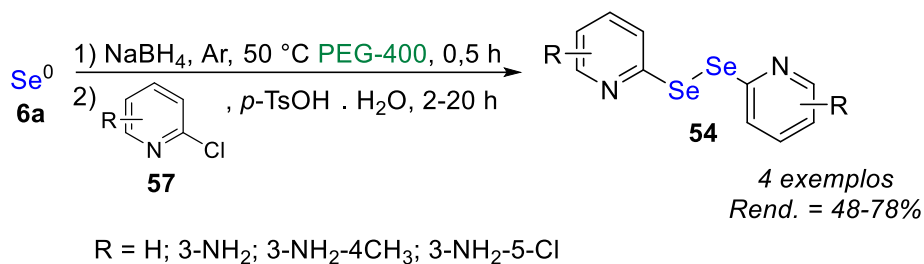
Com o intuito de preparar espécies de selênio inorgânicas de características nucleofílicas, nosso grupo também explorou o uso do sistema $\text{NaBH}_4/\text{PEG-400}$ e calcogênio elementar na obtenção de compostos organocalcogênicos. Em 2017, foi relatada a síntese de selenetos de divinila **55** a partir da reação entre espécies nucleofílicas de selênio, obtidas através da

reação entre selênio elementar e NaBH₄ em PEG-400, e arilacetilenos **56** (Esquema 29).^{Erro! Fonte de referência não encontrada.a} Assim, uma série de selenetos de divinila **55** foram obtidos em rendimentos de bons a excelentes, com maior seletividade para o estereoisômero de configuração Z,Z. Entretanto, o método não mostrou-se eficiente para o uso de acetilenos alquílicos e derivados de álcoois, não ocorrendo a formação dos respectivos produtos. Foi explorada ainda a obtenção de teluretos de divinila, sendo utilizado telúrio elementar em meio básico nas condições pré-estabelecidas, obtendo dois compostos com exclusividade para o estereoisômero Z,Z.

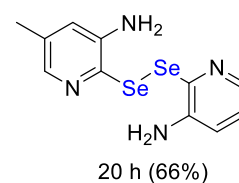
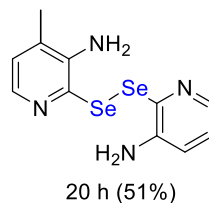
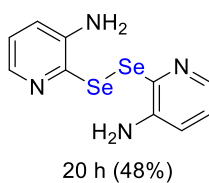
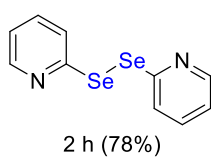


No mesmo ano, essa estratégia foi utilizada para a obtenção de disselenetos derivados da piridina **54**. Para isso, foram utilizadas 2-cloropiridinas **57**, selênio elementar, NaBH₄ como agente redutor e PEG-400 como solvente verde (Esquema 30).^{Erro! Fonte de referência não encontrada.b} Com esse método foi possível obter quatro diferentes compostos em ~~moderados~~ rendimentos moderados. Para demonstrar o potencial sintético dos compostos obtidos o disseleneto contendo o grupo amino na posição 3 foi utilizado como substrato para a síntese de 2-aril[1,3]selenazol[5,4-*b*]-piridinas, 2-(alquilselanil)piridin-3-aminas e 3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]selenalizina. O potencial biológico do mesmo também foi investigado, mostrando ótimos resultados *in vitro* no efeito inibitório da acetilcolinesterase (AChE) e capacidade antioxidante, demonstrando assim

ser um promissor agente no tratamento da doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas.



Exemplos Selecionados:



Inibição da AChE
Antioxidante
in vitro

Esquema 30

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir serão apresentados e discutidos de forma sistemática, os resultados obtidos durante o período de doutorado. Primeiramente, serão abordados os resultados dos testes da otimização reacional para a síntese de 4-organosselanil-1*H*-pirazóis promovida por Oxone[®], seguido do estudo da versatilidade do método. Nesta seção ainda, será apresentada uma proposta mecanística seguidos da apresentação e discussão dos dados espectrais.

Posteriormente, serão abordados os resultados dos testes da otimização reacional para a síntese de calcogenocromen-4-onas utilizando PEG-400 como solvente verde, seguido do estudo da versatilidade do método. Por fim, será apresentada uma proposta mecanística, seguida da apresentação e discussão dos dados espectrais.

3.1. Síntese de 4-organosselanil-1*H*-pirazóis promovida por Oxone[®]

3.1.1. Síntese dos materiais de partida

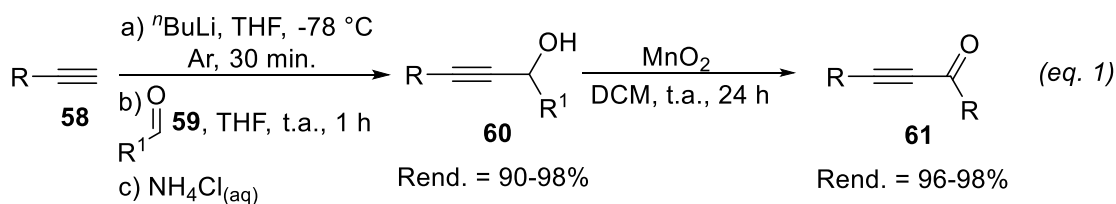
Inicialmente, fez-se necessária a preparação das α,β -alquinilidrazonas **1**, uma vez que as mesmas não são disponíveis comercialmente. Assim, com base em procedimentos descritos na literatura,^{63, Erro! Fonte de referência não encontrada.b} inicialmente promoveu-se a reação de adição de alquinos **58** aos respectivos aldeídos **59**. Para isso, reagiu-se o alquino e ⁿBuLi na presença de THF a -78 °C e atmosfera inerte de argônio durante 30 minutos para geração do ânion acetileto. Em seguida, neste sistema adicionou-se uma solução do aldeído em THF e deixou-se reagir à temperatura ambiente por 1 h, para a obtenção dos respectivos álcoois propargílicos **60** em 90-98% de rendimento (Esquema 31, equação 1). Após, estes compostos foram submetidos a uma reação de oxidação utilizando dióxido de manganês (MnO₂) em diclorometano (DCM) à temperatura ambiente por 24 h para a formação das α,β -alquinilcetonas **61** em 96-98% de rendimento (Esquema 31, equação 1). Posteriormente, as α,β -alquinilcetonas **61** foram submetidas a uma reação de condensação com hidrazinas hidrocloreas **18** em meio livre de solvente a 70 °C durante 12 h levando às α,β -

⁶³ (a) Liu, P.; Deng, C.-I.; Lei, X.; Lin, G.-Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7308-7316; (b) Teng, Q.-H.; Xu, Y.-I.; Liang, Y.; Wang, H.-S.; Wang, Y.-C.; Pan, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1897-1902.

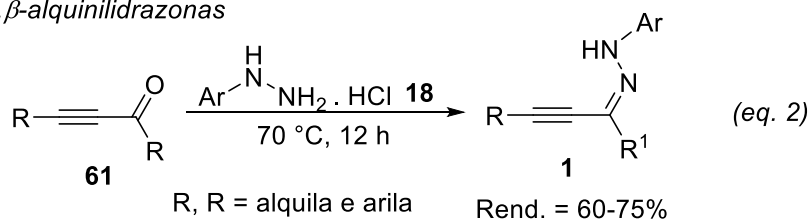
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

alquinilidrazonas correspondentes **1** em 60-75% de rendimento (Esquema 31, equação 2).

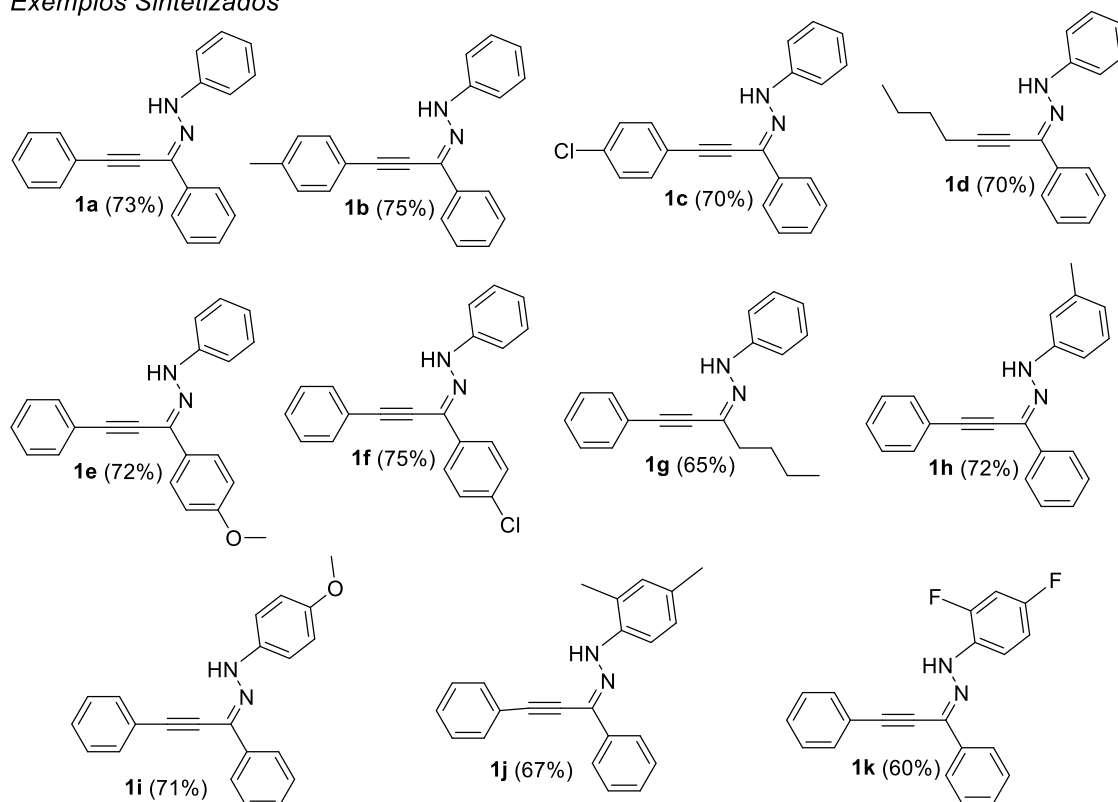
a) Síntese das α,β -alquinilcetonas



b) Síntese das α,β -alquinilidrazonas



Exemplos Sintetizados



Esquema 31

3.1.2. Otimização das condições reacionais

De posse dos materiais de partida **1**, realizou-se um estudo para determinar as melhores condições reacionais para a obtenção dos 4-organosselanil-1H-pirazóis **3**. Desta forma, escolheu-se a α,β -alquinilidrazona

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

1a, o disseleneto de difenila **2a** e o Oxone® como reagentes para esta reação. Avaliou-se alguns parâmetros, tais como o solvente, a temperatura e a estequiometria dos reagentes da reação (Tabela 1). Inicialmente, utilizou-se a α,β -alquinilidrazona **1a** (0,250 mmol), o disseleneto de difenila **2a** (0,125 mmol), Oxone® (0,250 mmol) e etanol como solvente à temperatura ambiente. Nestas condições não observou-se o total consumo dos materiais de partida e o produto desejado **3a** foi obtido em 45% de rendimento após 24 h (Tabela 1, linha 1). A fim de melhorar o rendimento, realizou-se um teste com o aumento da temperatura para 50 °C e, nesse caso, o produto **3a** foi obtido em 76% de rendimento após 8 h de reação (Tabela 1, linha 2).

Visto que o aumento da temperatura promoveu uma maior conversão dos materiais de partida ao produto **3a**, além de reduzir o tempo reacional, realizou-se novos testes a temperaturas superiores a 50 °C. Sendo assim, quando a reação ocorreu a 70 °C, o produto desejado **3a** foi obtido em 88% de rendimento isolado. Quando a reação foi realizada à temperatura de refluxo do etanol não houve uma melhora significativa no rendimento (Tabela 1, linha 3 vs 4). Cabe salientar que em ambos os casos não foi observado o total consumo da α,β -alquinilidrazona **1a**, sendo essa recuperada em coluna cromatográfica (Tabela 1, linhas 3-4).

Após fixada a temperatura de 70 °C, foi avaliado o melhor solvente para esta reação, sendo testados dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), polietilenoglicol-400 (PEG-400), glicerol e água (Tabela 1, linhas 5-9). De uma maneira geral, nenhum dos solventes testados apresentou melhor eficiência para a obtenção do produto **3a** quando comparados ao etanol (Tabela 1, linha 3 vs 5-9). Quando utilizado DMSO ou DMF como solvente, foi observado um baixo consumo dos materiais de partida e o produto **3a** foi isolado em 32% e 38% de rendimento, respectivamente após 24 h de reação (Tabela 1, linhas 5 e 6). O uso de solventes alternativos, como PEG-400 e glicerol, elevou o rendimento do produto **3a** para 65% e 47%, respectivamente (Tabela 1, linhas 7-8). Água mostrou-se um solvente inadequado para a obtenção do produto **3a**, uma vez que não foi observado o consumo dos materiais de partida, possivelmente devido à baixa solubilidade destes em água (Tabela 1, linhas 9).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 1- Otimização das condições reacionais para síntese do 4-(fenilselanil)-1*H*-pirazol **3a**.^a

c1ccc(cc1)C#CC(=N)Nc2ccccc2 (**1a**) + c1ccc(cc1)Se(c2ccccc2)c3ccccc3 (**2a**) $\xrightarrow[\text{temperatura ambiente, atmosfera aberta}]{\text{solvente, Oxone}^{\text{®}}}$ c1ccc(cc1)c2nc3c(cc2)sc(c3)c4ccccc4 (**3a**)

Linha	2a (mmol)	Solvente	Oxone [®] (mmol)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. ^b (%)
1	0,125	etanol	0,250	25	24	45
2	0,125	etanol	0,250	50	8	76
3	0,125	etanol	0,250	70	4	88
4	0,125	etanol	0,250	78	4	90
5	0,125	DMSO	0,250	70	24	32
6	0,125	DMF	0,250	70	24	38
7	0,125	PEG-400	0,250	70	24	65
8	0,125	glicerol	0,250	70	24	47
9	0,125	H ₂ O	0,250	70	24	-
10	0,150	etanol	0,300	70	3	95
11	0,150	etanol	0,150	70	4	93
12	0,150	etanol	0,075	70	24	46
13 ^c	0,150	etanol	0,150	70	19	91

^a Condições reacionais: uma mistura da α,β -alquinilidrazona **1a** (0,250 mmol), disseleneto de difenila **2a**, Oxone[®] e solvente (2,0 mL) foi agitada sob frasco aberto. ^b Rendimento do produto isolado. ^c Condições reacionais sob atmosfera inerte de Ar.

Em continuação aos nossos estudos, fixou-se a α,β -alquinilidrazona **1a** (0,250 mmol) e o etanol como solvente a 70 °C e verificou-se a influência da quantidade do disseleneto de difenila **2a** e do Oxone[®] (Tabela 1, linhas 10-12). Quando utilizado um excesso de 20% do disseleneto de difenila **2a** (0,150 mmol), foi observado um consumo total da α,β -alquinilidrazona **1a** e o produto **3a** foi obtido em 95% de rendimento isolado (Tabela 1, linha 10). Então, a fim de avaliar a influência de Oxone[®] no meio reacional, sua quantidade foi reduzida de 0,300 mmol para 0,150 mmol e, nesse caso, foi obtido um excelente rendimento de 93% (Tabela 1, linha 11). Este resultado nos levou a avaliar a possibilidade de reduzir ainda mais a quantidade de Oxone[®] para 0,075 mmol. Entretanto, observou-se um decréscimo no rendimento de **3a** para 46% após 24 h (Tabela 1, linha 12).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

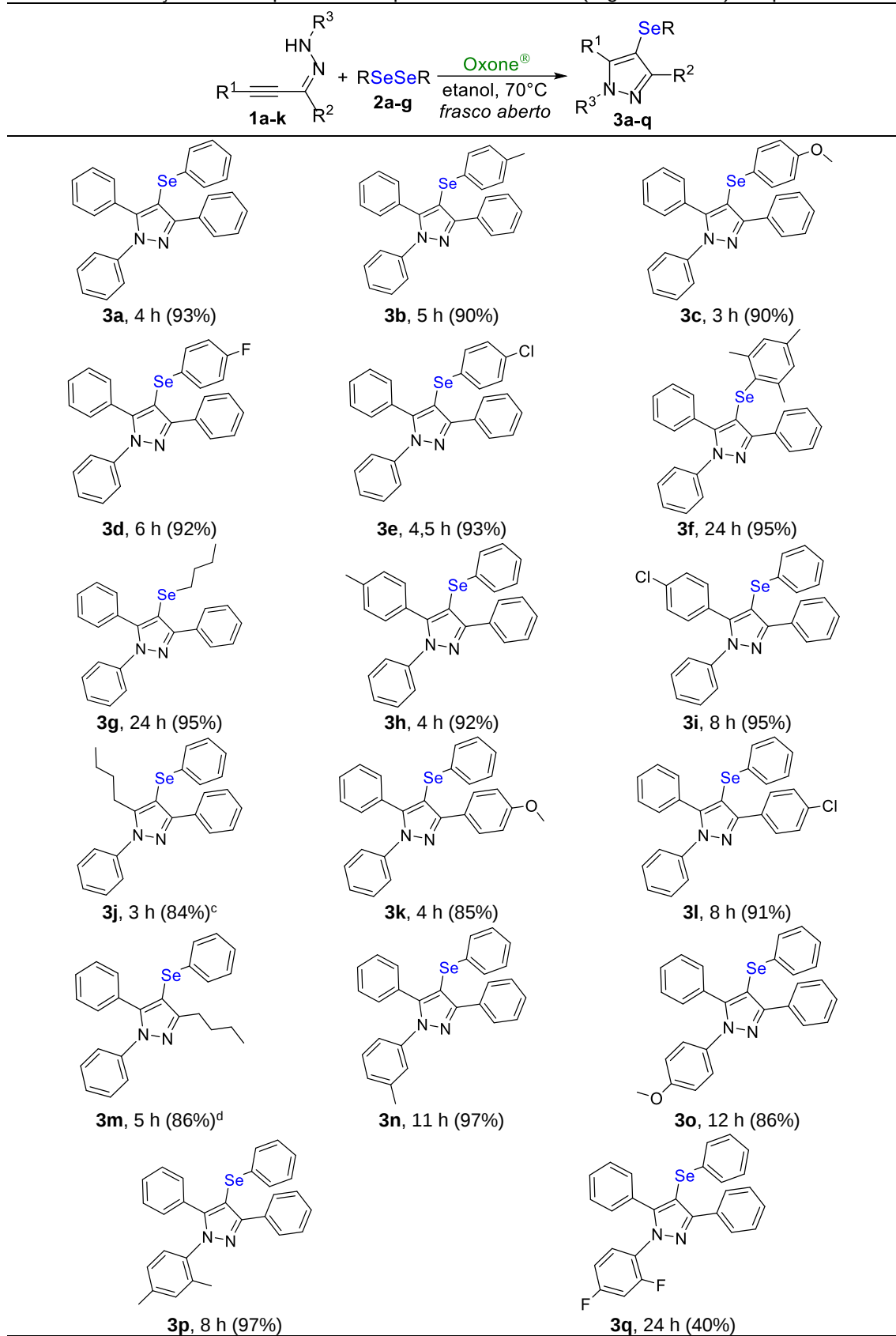
Por fim, foi examinado o efeito do oxigênio atmosférico na reação. Quando a reação foi conduzida sob atmosfera inerte de argônio foi necessário 19 h para o total consumo dos materiais partida **1a** e **2a** (Tabela 1, linha 13). Desta forma, estabeleceu-se o uso da α,β -alquinilidrazona **1a** (0,250 mmol), disseleneto de difenila **2a** (0,150 mmol), Oxone® (0,150 mmol) e etanol (2 mL) como solvente a 70 °C e atmosfera aberta como a melhor condição reacional para a formação do 1,3,5-trifenil-4-(fenilselanil)-1*H*-pirazol **3a** (Tabela 1, linha 11), assim, estudos acerca do escopo do método passaram a ser realizados.

3.1.3. Estudo da versatilidade do método

Para os estudos das limitações e generalidade do método otimizado, foi avaliada a influência dos substituintes ligados à α,β -alquinilidrazona **1** e ao disseleneto de diorganoíla **2** (Tabela 2). Inicialmente, foi estudada a reação da α,β -alquinilidrazona **1a** frente a diferentes disselenetos de diarila **2**, contendo grupos doadores (4-CH₃ e 4-CH₃O) e grupos retiradores de elétrons (4-F e 4-Cl) ligados ao anel aromático (Tabela 2). Pode ser observado que a eficiência da reação não foi afetada por efeito eletrônico, uma vez que os respectivos produtos foram obtidos em rendimentos bons independentemente do efeito exercido pelos grupos ligados ao anel aromático do disseleneto de diarila **2**. O efeito estérico exercido pelos grupos ligados ao disseleneto de diarila **2** também foi avaliado. O disseleneto de dimesitila **2f** foi convertido no produto **3f** após 24 h de reação, mostrando que o volume dos substituintes influencia a velocidade da reação (Tabela 2). Da mesma forma, o disseleneto alifático **2g** também necessitou de um maior tempo reacional para levar à formação do produto desejado **3g**, que foi obtido em 95% de rendimento (Tabela 2).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 2 - Variação do escopo reacional para a síntese de 4-(organosselanil)-1*H*-pirazóis **3**.^{a,b}



^a Condições reacionais: uma mistura da α,β -alquinilidrazona **1** (0,250 mmol), disseleneto de diorganoíla **2** (0,150 mmol) e Oxone[®] (0,150 mmol) em etanol (2,0 mL) foi agitada a 70 °C em frasco aberto. ^b Rendimento do produto isolado. ^c Foi obtido 8% do respectivo pirazol sem a incorporação do grupo fenilselanila. ^d Foi obtido 10% do respectivo pirazol sem a incorporação do grupo fenilselanila.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

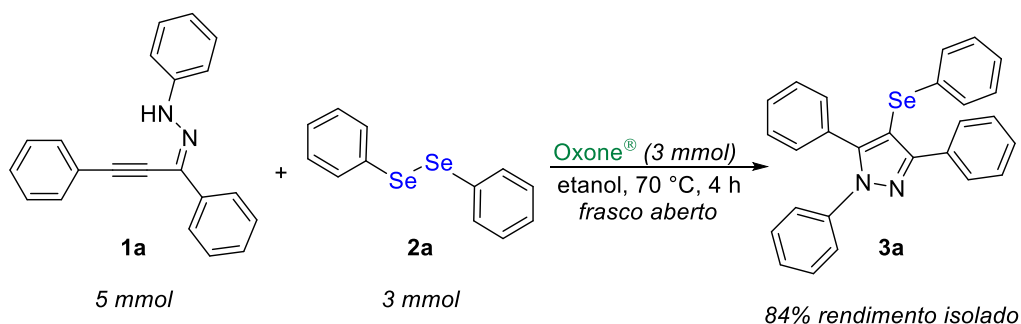
Posteriormente, fixou-se o disseleneto de difenila **2a** e estudou-se a reatividade das α,β -alquinilidrazonas **1** com diferentes substituintes ligados à tripla ligação (Tabela 2). Em um primeiro momento, estudou-se a influência do grupo R^1 ligado à α,β -alquinilidrazona **1**. Assim, quando utilizada a α,β -alquinilidrazona **1b**, contendo um grupo doador de elétrons ligado ao anel aromático, ou a α,β -alquinilidrazona **1c**, contendo um grupo retirador de elétrons, os respectivos produtos **3h** e **3i** foram obtidos em 92% e 95% de rendimento após 7 e 8 h de reação, respectivamente (Tabela 2). O método também mostrou-se eficiente quando utilizada a α,β -alquinilidrazona alifática **1d**, obtendo-se o 4-(fenilselanil)-1*H*-pirazol **3j** em 84% de rendimento após 3 h. É importante mencionar que nessa reação, juntamente ao produto, foi observada a formação do pirazol sem a incorporação do grupo fenilselanila em 8% (Tabela 2).

Em seguida, foi estudada a influência do grupo R^2 ligado ao carbono imínico da α,β -alquinilidrazona **1** (Tabela 2). Observou-se a influência do efeito eletrônico dos substituintes ligados ao anel aromático na obtenção dos produtos desejados. Ao utilizar a α,β -alquinilidrazona **1e** contendo o substituinte 4-CH₃O no anel aromático, o respectivo pirazol **3k** foi obtido em 85% de rendimento após 4 h. Quando a α,β -alquinilidrazona **1f** contendo o substituinte 4-Cl no anel aromático foi utilizada, foram necessárias 8 h de reação para a formação do respectivo produto **3l** em 91% de rendimento, mostrando que o grupo retirador de elétrons influencia negativamente na velocidade da reação (Tabela 2). Um bom resultado foi observado ao utilizar a α,β -alquinilidrazona alifática **1g**, sendo o pirazol desejado **3m** obtido em 86% de rendimento isolado após 5 h. De forma semelhante ao observado para o composto **3j**, houve a formação do pirazol sem a incorporação do grupo fenilselanila em 10% (Tabela 2).

Por fim, avaliou-se a influência do grupo R^3 ligado a um dos átomos de nitrogênio da α,β -alquinilidrazona **1** (Tabela 2). Foram utilizados substratos mono- e dissustituídos e o efeito eletrônico dos substituintes ligados ao anel aromático apresentou grande influência no tempo reacional para a obtenção dos respectivos produtos **3n-q** (Tabela 2). Por exemplo, a α,β -alquinilidrazona **1k**, contendo os átomos 2,4-F₂ ligados ao anel aromático na posição R^3 , forneceu o respectivo pirazol **3q** em apenas 40% de rendimento, mesmo após 24 h de reação (Tabela 2).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Como já mencionado anteriormente, o núcleo pirazólico possui grande aplicabilidade industrial, e um importante teste a ser realizado é o de aumento de escala para determinar se os métodos em escala laboratorial sofrem perdas significativas quando conduzidos em escala superior. A fim de demonstrar a eficiência do método desenvolvido, realizou-se um teste de aumento de escala (5,0 mmol), no qual utilizou-se a α,β -alquinilidrazona **1a** (5,0 mmol; 1,48 g), disseleneto de difenila **2a** (3,0 mmol; 0,942 g) e Oxone[®] (3,0 mmol; 0,921 g) nas condições pré-estabelecidas. Desta forma, obteve-se o 1,3,5-trifenil-4-(fenilselanyl)-1*H*-pirazol **3a** em rendimento de 84% após 4 h de reação (4,2 mmol; 1,89 g). Assim, o produto de interesse pôde ser obtido com um pequeno decréscimo no rendimento (de 93% para 84%) mesmo após um aumento de 20 vezes na escala reacional (Esquema 32).

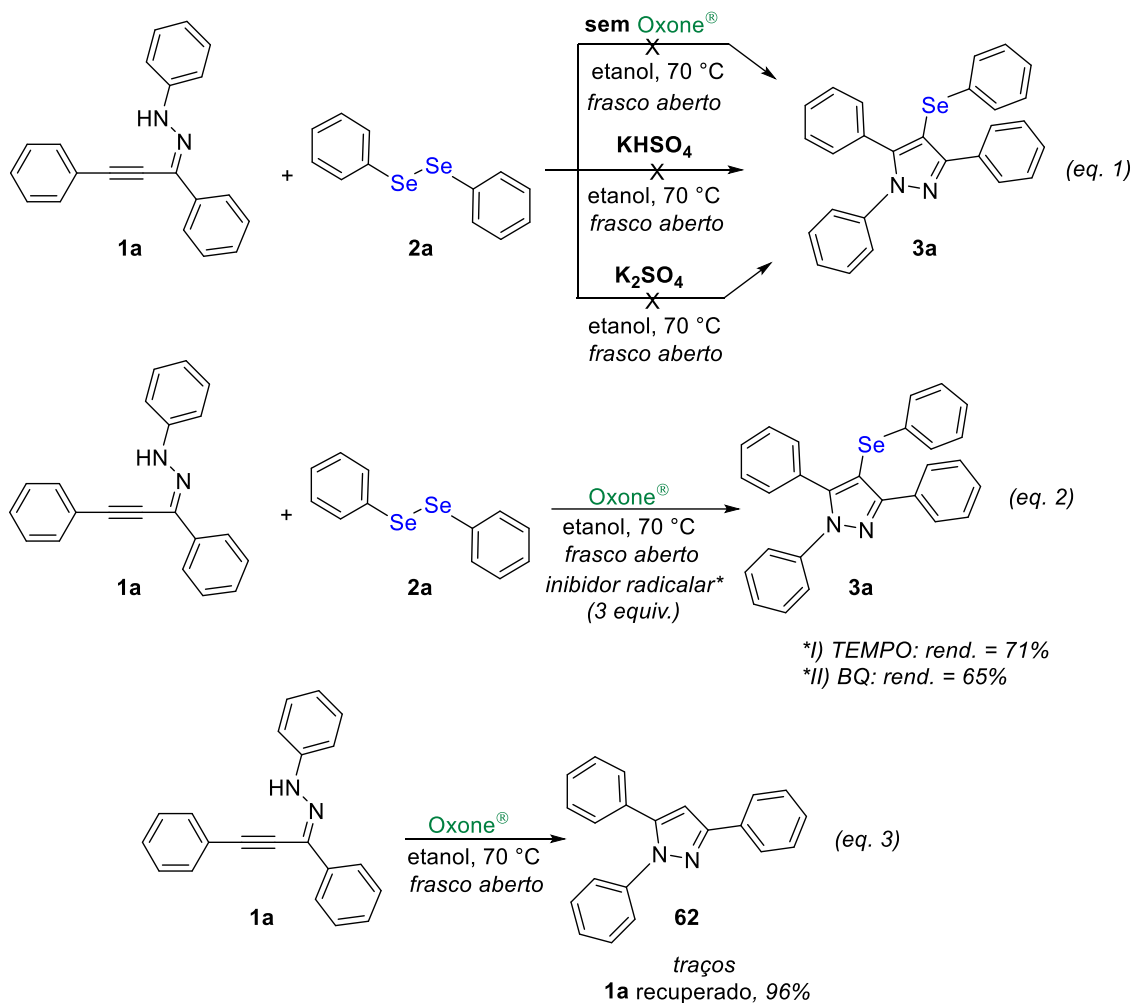


Esquema 32

3.1.4. Proposta mecanística

Para uma melhor compreensão do mecanismo envolvido nesta reação foram realizados alguns ensaios de controle, bem como análises de RMN de ⁷⁷Se e EMAR para a identificação dos possíveis intermediários. Inicialmente, foi avaliada a importância do Oxone[®] na reação. Desta forma, misturou-se a α,β -alquinilidrazona **1a** e disseleneto de difenila **2a** sem a utilização de Oxone[®], nas condições pré-estabelecidas e não houve a formação do produto de interesse (Esquema 33, eq. 1). Resultados semelhantes foram obtidos quando utilizado o bissulfato de potássio (KHSO₄) ou sulfato de potássio (K₂SO₄) ao invés de Oxone[®] (Esquema 33, eq. 1). Estes resultados indicam que o ânion peroximonossulfato (HSO₅⁻) é fundamental nessa reação.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 33

Adicionalmente, foi avaliada a possibilidade de formação de espécies radicais no meio reacional ao reagir a α,β -alquinilidrazona **1a**, disseleneto de difenila **2a**, Oxone® em etanol a 70 °C na presença e inibidores radicais, como a 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxila (TEMPO) ou a benzo-1,4-quinona (BQ). Nessas condições, o 1,3,5-trifenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol **3a** foi obtido em 71% de rendimento na reação na presença de TEMPO e 65% na presença de BQ (Esquema 33, eq. 2). Estes resultados indicam que a reação não ocorre unicamente por via radicalar. Por fim, reagiu-se a α,β -alquinilidrazona **1a** e Oxone® sem a utilização do disseleneto de difenila **2a**, para verificar a formação do 1,3,5-trifenil-1H-pirazol **8** como um possível intermediário reacional (Esquema 33, eq. 3). Entretanto, apenas traços do produto desejado foi obtido e o material de partida **1a** foi recuperado ao término da reação. Este teste indica que a incorporação do grupo fenilselanila não ocorre após uma etapa de ciclização

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

intramolecular da α,β -alquinilidrazona **1a** e, portanto, o 1,3,5-trifenil-1*H*-pirazol **62** não é um intermediário nesta reação.

Posteriormente, buscamos a identificação dos possíveis intermediários da reação entre o disseleneto de diorganoíla **2** e Oxone[®]. Para isso, uma mistura de disselenetos de difenila **2a** (1 equiv.) e Oxone[®] (1 equiv.) em metanol-*d*₄ como solvente foi agitada a 70 °C e posteriormente submetida à análise de ressonância magnética nuclear de selênio-77 (RMN ⁷⁷Se). Ao analisar o espectro obtido, podemos observar um sinal com deslocamento químico em 463 ppm referente ao disseleneto **2a** e um sinal com deslocamento químico de 1218 ppm (Figura 3, espectro A). Segundo estudo relatado por Henriksen e Sturn-Hansen, este sinal pode ser atribuído ao metil benzenosseleninato **63**, o qual é obtido *in situ* pela reação do ácido benzenosselenínico **64** com metanol.⁶⁴

Para confirmar essa hipótese, primeiramente, foi realizada a análise de RMN ⁷⁷Se do ácido benzenosselenínico **64** em DMSO-*d*₆, no qual foi possível observar um sinal com deslocamento químico de 1160 ppm (Figura 3, espectro B), que está de acordo com valores encontrados na literatura.^{19b} Posteriormente, foi adicionado metanol ao mesmo tubo e imediatamente realizada a análise de RMN ⁷⁷Se, no qual foi observado um novo sinal com deslocamento químico de 1210 ppm, sinal atribuído ao metil benzenosseleninato **63** (Figura 3, espectro C). Estes testes mostram que quando a análise é conduzida somente em DMSO-*d*₆ o ácido benzenosselenínico **64** é a principal espécie da solução; já quando ocorre a adição de metanol e devido ao seu caráter nucleofílico, este reage com o ácido levando a formação do metil benzenosseleninato **63**. Cabe destacar que a variação de deslocamento químico observado no espectro A e no espectro C pode ser atribuída ao caráter ácido do meio provocado pelo Oxone[®], além de efeitos relacionados ao solvente da análise (Figura 3, espectro A vs espectro C).

Ainda, a fim de demonstrar o papel do solvente na formação do composto **63**, foi adicionado água ao tubo contendo a solução de disseleneto **2a**/Oxone[®] em metanol-*d*₄. Como resultado podemos observar o surgimento de um sinal em 1172 ppm, este atribuído ao ácido benzenosselenínico **64** (Figura 3, espectro D).

⁶⁴ Henriksen, L.; Stühr-Hansen, N. *Phosphorus Sulfur and Silicon* **1998**, 136, 175-190.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

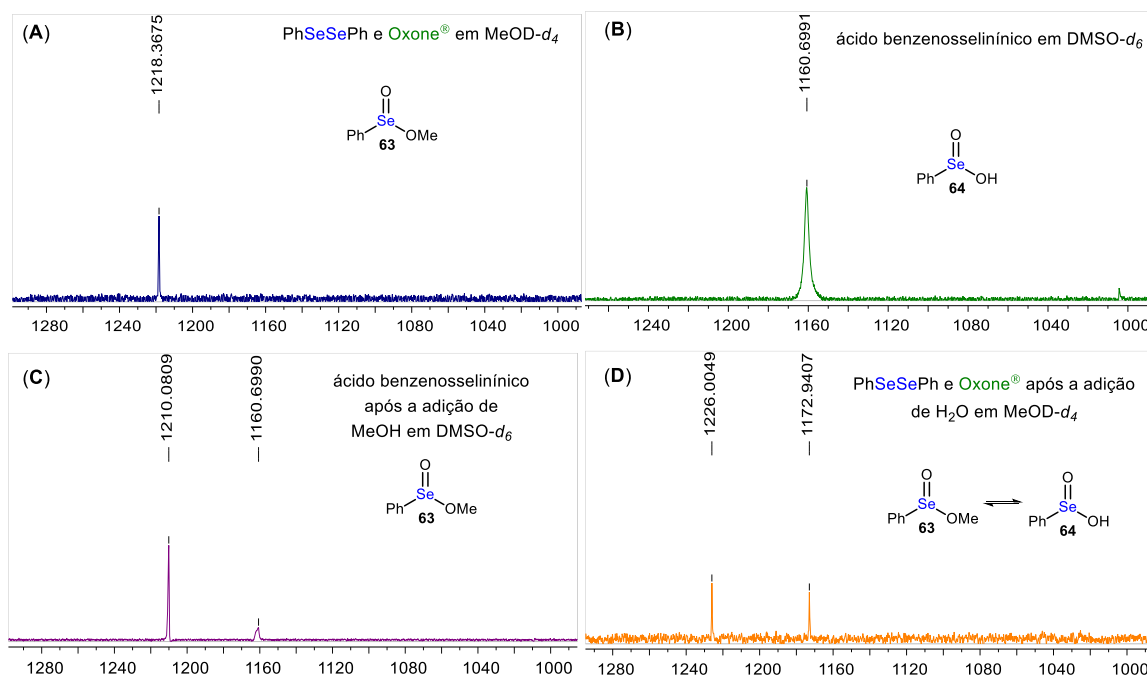
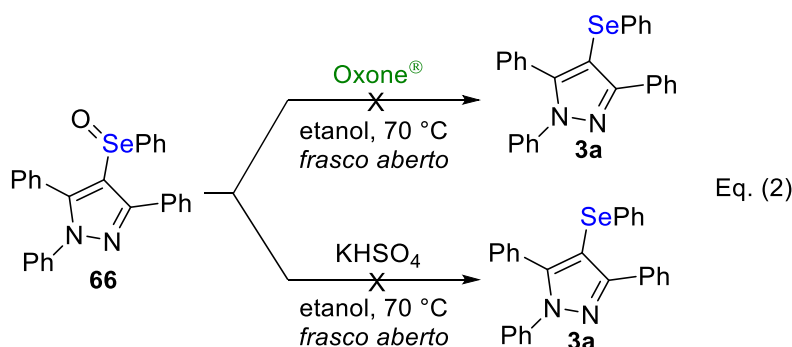
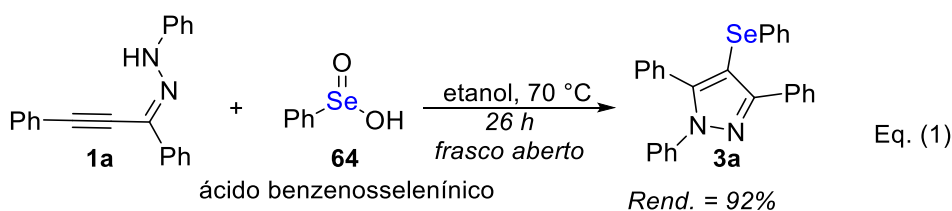


Figura 3. Experimentos de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ da oxidação do disseleneto **2a** pelo Oxone[®]

Também foi realizada a identificação dos intermediários utilizando espectrometria de massas de alta resolução (EMAR). Inicialmente, uma alíquota de uma mistura, previamente agitada, de disseleneto **2a**/Oxone[®] em etanol foi solubilizada em acetonitrila e imediatamente injeta em uma fonte APCI(+). No espectro de massas foi possível detectar um íon catiônico com $m/z = 190,9610$, que devido ao padrão isotópico e massa exata sugerem a fórmula química $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2\text{Se}$, correspondendo ao íon $[\text{M}+\text{H}]^+$ do ácido benzenosselenínico **64**. Juntamente, foi detectado o íon do disseleneto **2a** com $m/z = 313,9126$, além do íon $[\text{M}+\text{H}]^+$ com $m/z = 218,9921$, atribuído ao etil benzenosseleninato **65**. Curiosamente, quando a alíquota foi solubilizada em etanol juntamente com os picos já citados, foi detectado o íon $[\text{M}+\text{H}]^+$ com $m/z = 204,9769$, correspondente ao metil benzenosseleninato **63**. Os resultados obtidos por EMAR corroboram com os obtidos por RMN ^{77}Se , mostrando que o solvente tem uma participação importante na formação das espécies de selênio desta reação. Ainda com o intuito de identificar possíveis intermediários na etapa de selenação, a α,β -alquinilidrazona **1a** foi adicionada à mistura disseleneto **2a**/Oxone[®] em etanol e alíquotas foram injetas na fonte APCI(+); entretanto, apenas o íon atribuído ao produto **3a** foi detectado.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Uma vez que em ambos os testes de identificação foi detectada a formação do ácido benzenosselenínico **64** e o benzenosseleninato, oriundo da reação com o solvente, realizou-se um teste utilizando o ácido benzenosselenínico **64** como fonte de selênio e reagiu-se com a α,β -alquinilidrazona **2a** em etanol a 70 °C (Esquema 34, equação 1). Apesar de um maior tempo reacional, de 26 h, o produto **3a** foi obtido em um excelente rendimento, mostrando a natureza eletrofílica das espécies de selênio geradas. Na tentativa de obter evidências para obtenção do produto **3a**, o selenóxido **66**, um possível intermediário da reação, foi sintetizado e utilizado como material de partida em uma reação com Oxone® (1 equiv.) ou KHSO₄ (1 equiv.) utilizando etanol como solvente nas condições previamente estabelecidas (Esquema 34, equação 2). Entretanto, em ambos os casos não foi observada a formação do produto de interesse e o selenóxido permaneceu intacto, descartando assim este como um intermediário da reação.



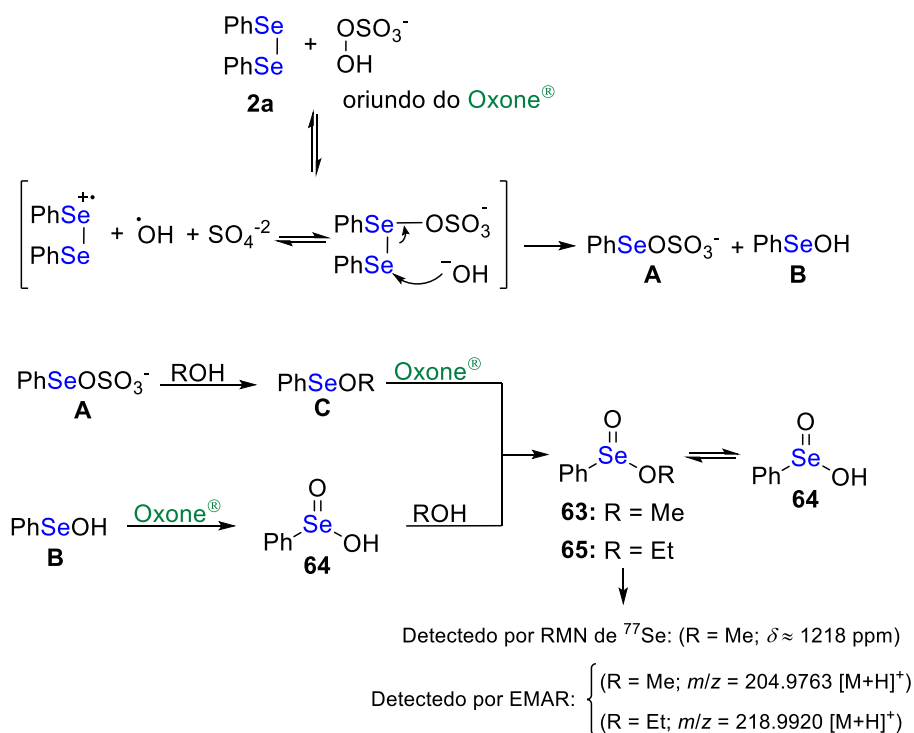
Esquema 34

Assim, com base nos experimentos de controle realizados, bem como os resultados obtidos nas análises de RMN ⁷⁷Se e EMAR, o seguinte mecanismo foi proposto (Esquema 35). Primeiramente, ocorre uma transferência de apenas um elétron do disseleneto **2** para o HSO₅⁻ (espécie ativa do Oxone®), seguida da clivagem da ligação Se-Se, formando as espécies **A** e **B**, altamente eletrofílicas. Essas espécies são similares às obtidas por Tieco, a partir da oxidação de

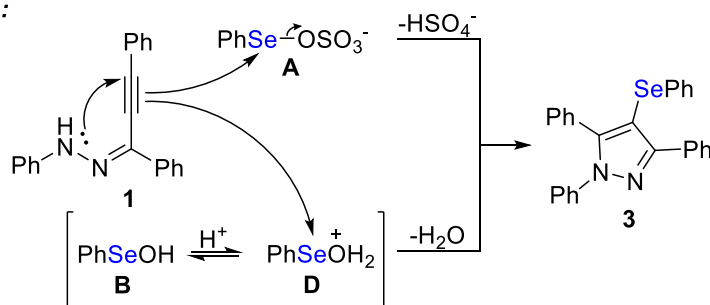
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

disselenetos com persulfato de amônio⁶⁵ e possivelmente são os eletrófilos ativos na reação com a hidrazona **2**. Os eletrófilos **A** e **B** na presença de Oxone® e etanol levam à formação do ácido benzenosselenínico **50** e o benzenosseleninato **63/65**, ambos detectados nos experimentos de RMN ⁷⁷Se e EMAR. Uma vez formada, a espécie **A** reage com a α,β -alquinilidrazona **2**, levando à eliminação de HSO₄⁻ para o meio reacional e à formação do produto desejado. Já a espécie **B** primeiramente é protonada pelo meio reacional, levando à formação da espécie **C**, que por sua vez reage com a α,β -alquinilidrazona **1** levando ao produto **3** e à eliminação de água para o meio reacional (Esquema 35).

Geração das espécies eletrofílicas:



Ciclização:



Esquema 35

⁶⁵ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Bartoli, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1417.

3.1.5. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H), carbono-13 (RMN ^{13}C) e selênio-77 (RMN ^{77}Se), bem como espectrometria de massas de baixa (EM) e alta resolução (EMAR). A título de discussão foram escolhidos os RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **3c** (Figuras 4 e 5).

Ao analisar o espectro de RMN ^1H (Figura 4) é possível observar que a soma das integrais relativas é igual a 22 totalizando os 22 hidrogênios existentes na estrutura do composto **3c**. Dentre os sinais pode-se destacar o singlete com deslocamento químico de 3,62 ppm e integral relativa igual a 3 H referente aos três átomos de hidrogênios do grupo metoxila.

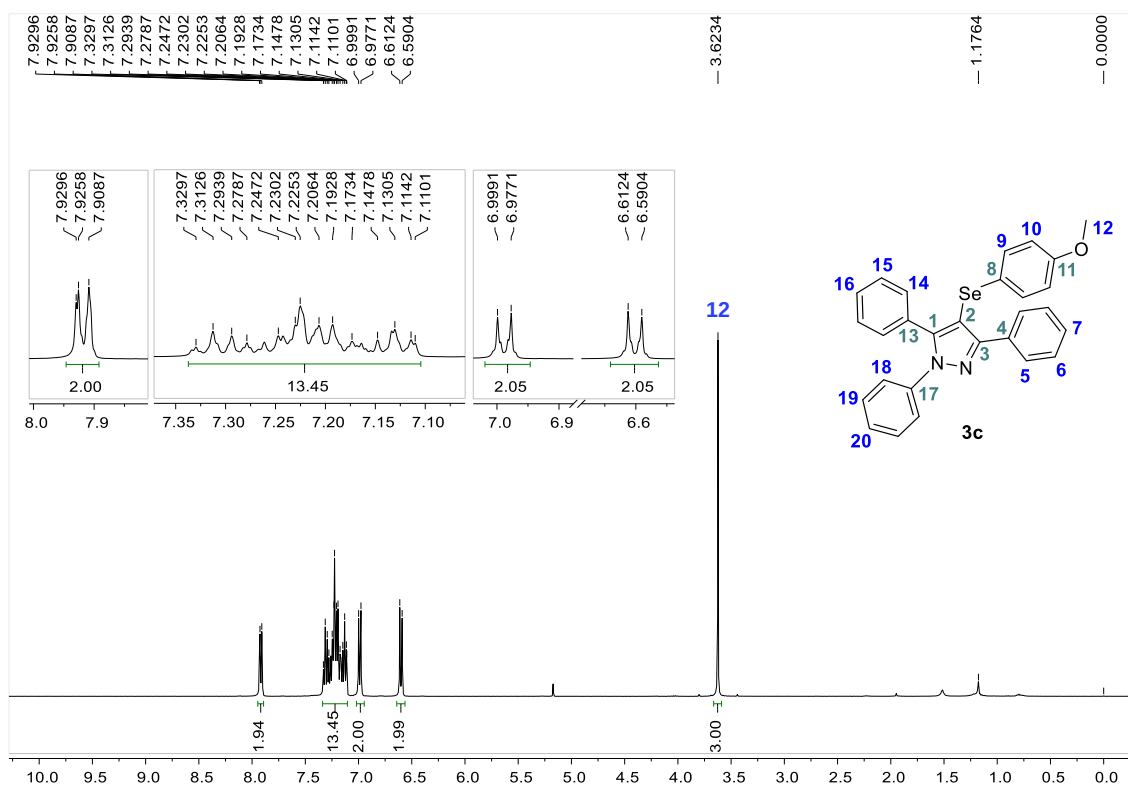


Figura 4. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3c**

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 5) do composto **3c** é possível observar 20 sinais referentes aos 28 carbonos existentes na estrutura do composto de interesse. Podemos destacar o sinal referente ao carbono do grupo metoxila.

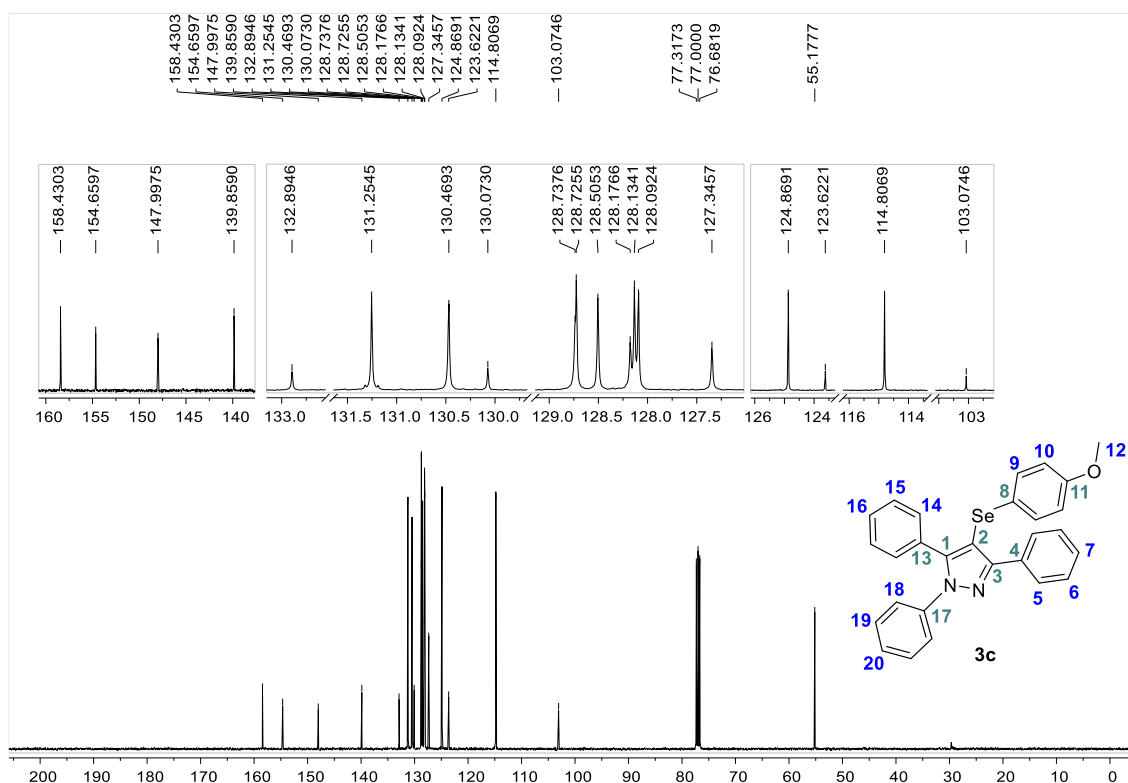


Figura 5. Espectro de RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **3c**.

3.2. Síntese de calcogenocromen-4-onas utilizando enxofre ou selênio elementares

3.2.1. Síntese dos materiais de partida

Primeiramente, fez-se necessária a preparação de algumas α,β -alquinilcetonas **5**, uma vez que as mesmas não são disponíveis comercialmente. Assim, com base em procedimentos descritos na literatura, as mesmas podem ser obtidas através de três etapas reacionais.^{64, 66}

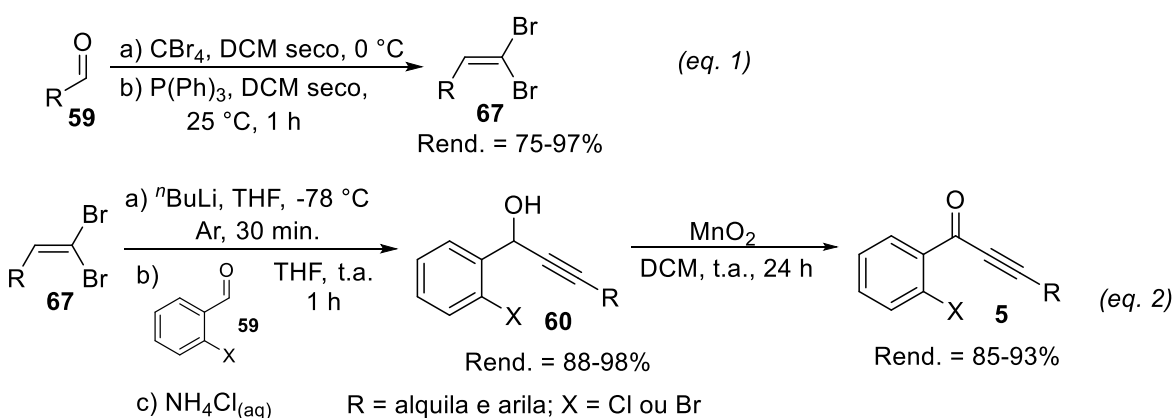
Primeiramente, foi adicionada uma solução de tetrabrometo de carbono em DCM seco a uma solução do respectivo aldeído **59** em DCM seco a 0 °C. Posteriormente, foi adicionada uma solução de trifenilfosfina em DCM seco e mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 1 h, obtendo-se assim os respectivos 1,1-dibromoalquenos **67** em 75-97% de rendimento (Esquema 36, equação 1). Após, reagiu-se o respectivo 1,1-dibromoalqueno com 2 equivalentes de $n\text{BuLi}$ na presença de THF a -78 °C e atmosfera inerte de argônio durante 30 minutos para geração *in situ* do ânion acetileto. Em seguida,

⁶⁶ Huh, D. H.; Jeong, J. S.; Lee, H. B.; Ryu, H.; Kim, Y. G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9925-9932.

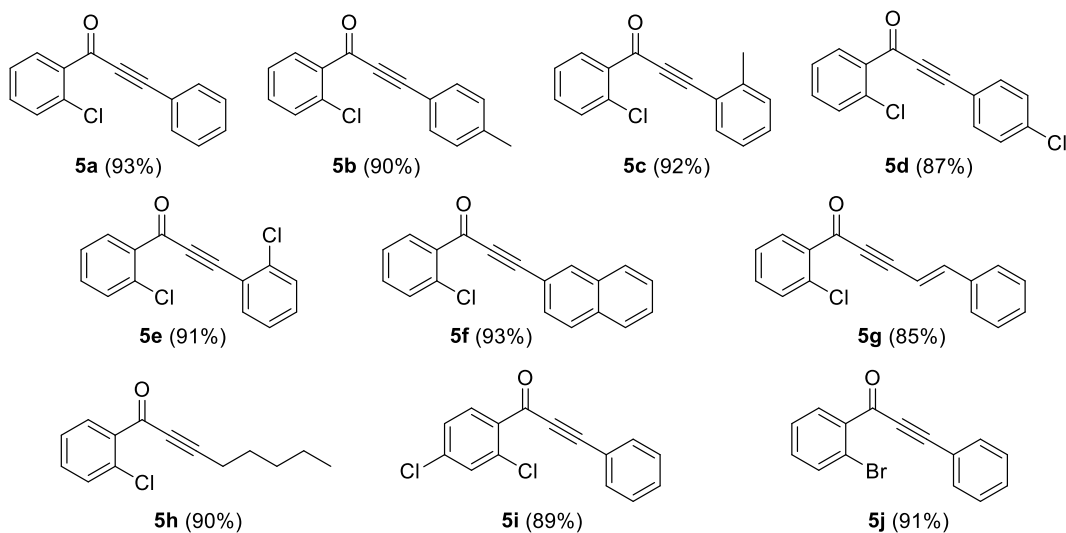
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

adicionou-se uma solução do aldeído **59** em THF e deixou-se reagir à temperatura ambiente por 1 h, para a obtenção dos respectivos álcoois propargílicos **60** em 88-98% de rendimento. Posteriormente, estes compostos foram submetidos a uma reação de oxidação utilizando dióxido de manganês (MnO_2) em diclorometano (DCM) à temperatura ambiente por 24 h para a formação das α,β -alquinilcetonas **5** em 85-93% de rendimento (Esquema 36, equação 2).

Síntese das α,β -alquinilcetonas



Exemplos Sintetizados



Esquema 36

3.2.2. Otimização das condições reacionais

De posse dos materiais de partida **5**, realizou-se um estudo para determinar as melhores condições reacionais para a obtenção das calcogenocromen-4-onas **4**. Com base nos recentes resultados do nosso grupo

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

de pesquisa na utilização de calcogênio elementar para a obtenção de compostos organocalcogênios,⁴⁶ escolhemos selênio elementar em pó **6a**, NaBH₄ como agente redutor e a α,β -alquinilcetona **5a** como substratos para identificar as condições ideais (Tabela 3). Assim, foi avaliado o rendimento do produto **4a** frente a diferentes quantidades de selênio elementar, temperaturas e a natureza do solvente, sob atmosfera de argônio. Primeiramente, uma mistura de selênio (0,25 mmol) e NaBH₄ (0,6 mmol) em PEG-400 (2 mL) foi agitada a 50 °C, para geração *in situ* de espécies nucleofílicas de selênio. Esta formação foi monitorada pela mudança de cor na reação, de cinza para incolor (0,5 h de agitação). Depois, foi adicionada a α,β -alquinilcetona **5a** (0,25 mmol) ao sistema reacional e a temperatura foi aumentada para 100 °C. Nesta condição, após 2 h a correspondente Se-cromen-4-ona **4a** foi obtida em 56% de rendimento determinado por cromatografia gasosa, utilizando *n*-dodecano como padrão interno (Tabela 3, linha 1). Com o objetivo de aumentar o rendimento do produto **4a**, a quantidade de selênio foi aumentada para 0,3 mmol (1,2 equiv) proporcionando uma melhora na reação, obtendo o composto **4a** com 99% de rendimento por CG e 98% de rendimento do produto isolado (Tabela 3, linha 2). Desta forma, fixou-se a quantidade de 0,3 mmol de selênio elementar e realizou-se um teste deixando a segunda etapa reacional pelo período de 1,0 h. Entretanto, a diminuição deste período reacional acarretou um menor rendimento do produto **4a**, obtendo o mesmo com apenas 69% de rendimento por CG (Tabela 3, linha 3).

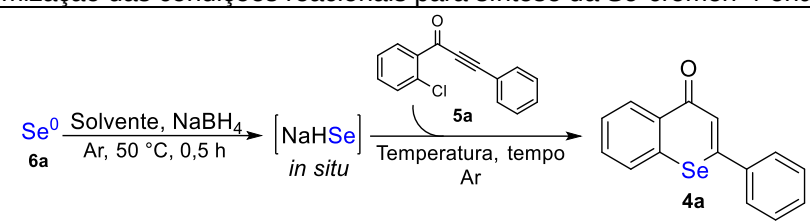
A fim de avaliar a influência da temperatura na reação, foram realizados novos testes a temperaturas inferiores a 100 °C. Sendo assim, foram avaliadas temperaturas de 25 °C, 50 °C e 80 °C. De uma forma geral, a diminuição da temperatura teve um efeito negativo na reação e em todos os casos foi observada uma diminuição linear no rendimento do produto **4a** (Tabela 3, linhas 4-6). Após fixada a temperatura de 100 °C, foi avaliado o melhor solvente para esta reação, sendo testados etanol, glicerol, água, dimetilsulfóxido (DMSO) e acetonitrila (Tabela 3, linhas 7-11). A utilização de solventes polares próticos como etanol, glicerol e água mostraram-se eficientes na formação do produto de interesse, entretanto com rendimentos muito inferiores ao uso de PEG-400 (Tabela 3, linhas 7-9 vs linha 2). No entanto, o uso de solvente apróticos, como

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

DMSO e MeCN, foram totalmente ineficientes, sendo que não foi observada a formação do produto **4a** em nenhum dos casos (Tabela 3, linhas 10-11).

Sendo assim, foi estabelecido como a melhor condição reacional para a síntese da Se-cromen-4-ona **4** o uso de 0,3 mmol de selênio elementar **6a** e NaBH₄ (0,72 mmol) em PEG-400 (2 mL) como solvente, a 50 °C sob atmosfera de nitrogênio por 0,5 h. Após a formação da espécie nucleofílica de selênio ocorreu a da adição da α,β -alquinilcetona **5** (0,25 mmol) à temperatura de 100 °C, deixando-se agitar por mais 2 h (Tabela 3, linha 2).

Tabela 3. Otimização das condições reacionais para síntese da Se-cromen-4-ona **4a**



Linha	Se ⁰ (mmol)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	0,25	PEG-400	100	2	56
2	0,30	PEG-400	100	2	99 (98)^c
3	0,30	PEG-400	100	1	69
4	0,30	PEG-400	80	2	82
5	0,30	PEG-400	50	2	76
6	0,30	PEG-400	25	2	57
7	0,30	etanol	78	2	32
8	0,30	glicerol	100	2	12
9	0,30	H ₂ O	100	2	16
10	0,30	DMSO	100	2	NR
11	0,30	MeCN	100	2	NR

^a Condições reacionais: Uma mistura de Se⁰ **6a**, NaBH₄ (2,4 equivalentes em relação ao Se⁰) em 2 mL de solvente foi agitada a 50°C sob atmosfera inerte de argônio por 0,5 h. Após, foi adicionado **5a** (0,25 mmol) e mantida sob agitação pelo tempo e temperatura indicados na tabela. ^b Rendimento determinado por CG, utilizando *n*-dodecano como padrão interno. ^c Rendimento do produto isolado. NR = Não Reagiu.

3.2.3. Estudo da versatilidade do método

Com a melhor condição estabelecida (Tabela 3, linha 2), passou-se a estudar a eficiência do método estabelecido para a obtenção de diferentes calcogenocromen-4-onas **4**. Foi avaliada a influência dos substituintes ligados à

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

α,β -alquinilicetona **5** e a utilização de enxofre e selênio como fonte de calcogênio (Tabela 4). Inicialmente, foi estudada a reação entre o selênio elementar e α,β -alquinilicetonas arílicas contendo grupamentos doadores de elétrons (4-CH₃ e 2-CH₃) e retiradores de elétrons (4-Cl e 2-Cl) diretamente ligados ao anel aromático (Tabela 4).

Pode-se observar uma diferenciação de rendimento de acordo com o efeito eletrônico, uma vez que melhores resultados foram obtidos quando utilizados grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático, em comparação a grupos retiradores de elétrons, independentemente da posição do substituinte. Analisando os rendimentos dos produtos isolados contendo substituintes doadores de elétrons nas diferentes posições do anel aromático (*para* ou *orto*), não foi observada influência significativa, obtendo-se as respectivas Se-cromen-4-onas **4b** e **4c** em 90% e 98% de rendimento. Entretanto, quando grupos retiradores de elétrons estavam presentes em diferentes posições do anel aromático, foi observada uma interferência no rendimento dos produtos desejados, sendo que quando o substituinte encontra-se na posição *para* o produto **4d** foi isolado com 61% de rendimento e quando o mesmo encontra-se na posição *orto* o respectivo produto **4e** foi obtido em 76% de rendimento. Cabe destacar ainda que a reação mostrou-se regioseletiva, uma vez que não foi observado nenhum tipo de reação paralela envolvendo os derivados contendo cloro ligados ao anel aromático da posição R¹ (Tabela 4).

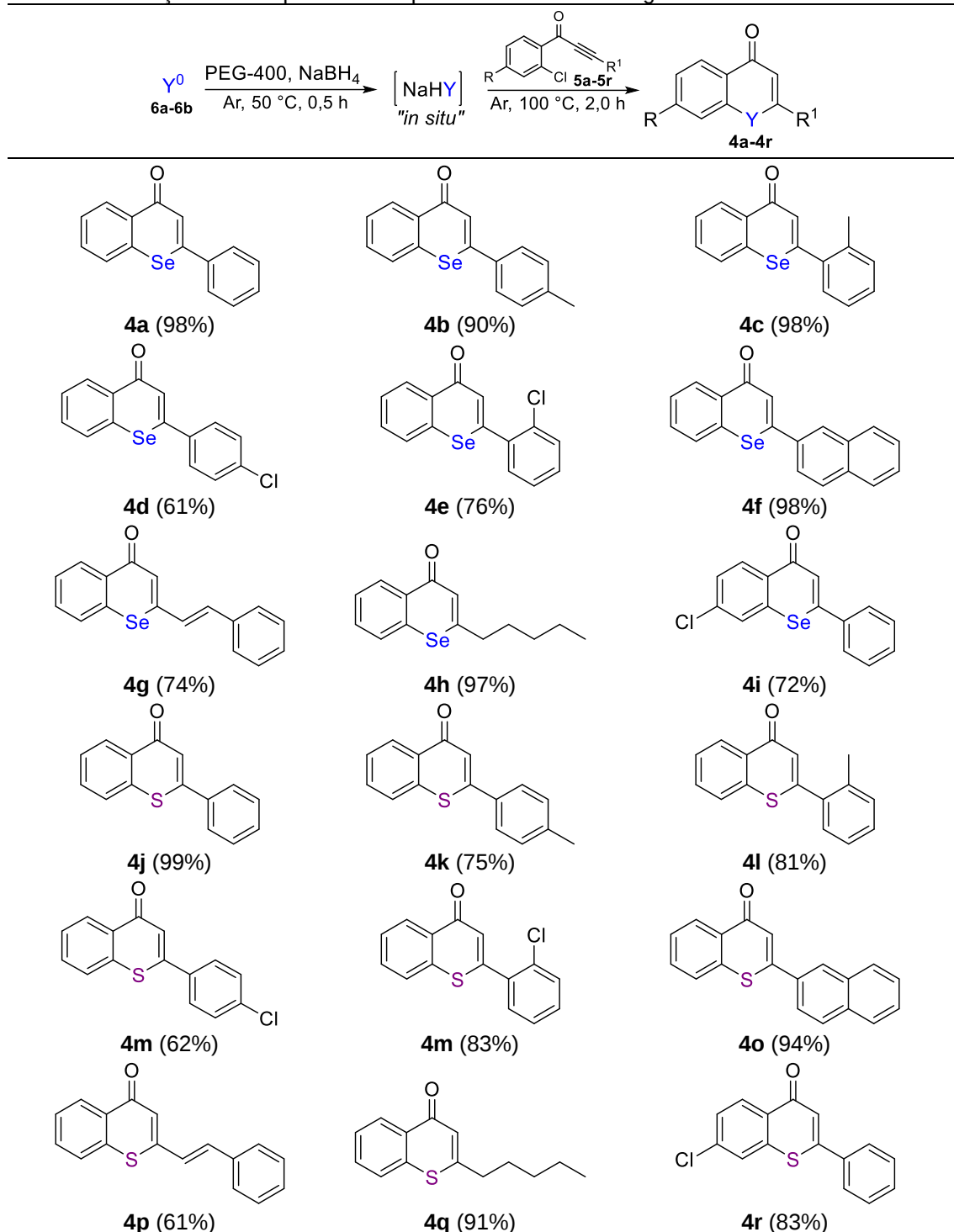
A utilização de um grupo volumoso (β -naftila) ligado a α,β -alquinilicetona não causou qualquer interferência na obtenção do produto e o respectivo produto **4f** obtido em 98% de rendimento, mostrando que reação não é sensível a efeito estérico nesta posição. Também foi utilizada a α,β -alquinilicetona contendo como substituinte o grupo estirila e nesse caso a Se-cromen-4-ona **4g** foi obtida em 74% de rendimento. Este resultado mostra que a reação é quimiosseletiva, uma vez que não foi observada qualquer reação na dupla ligação do grupo estirila (Tabela 4). Posteriormente, foi avaliada a utilização de um grupo alifático ligado na posição R¹ da α,β -alquinilicetona. A reação mostrou-se eficiente frente a este grupo e o produto **4h** foi obtido em 97% de rendimento.

Por fim, foi avaliada a utilização de um grupo retirador de elétrons ligado à posição R da α,β -alquinilicetona. Nesse caso, o produto de interesse **4i** (R = Cl) foi obtido em 72% de rendimento. Novamente foi possível observar a

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

regiosseletividade da reação, uma vez que não foi observada qualquer reação no átomo de cloro da posição R da α,β -alquinilicetona (Tabela 4).

Tabela 4. Variação do escopo reacional para a síntese de calcogenocromen-4-onas **4**.^{a,b}



^a Condições reacionais: uma mistura do calcogênio **6** (0,30 mmol), NaBH₄ (0,72 mmol) em PEG-400 (2 mL) foi agitada sob atmosfera inerte de Ar a 50 °C durante 0,5 h. Após, a α,β -alquinilicetona **5** (0,25 mmol) foi adicionada e mantida sob agitação a 100 °C durante 2,0 h. ^b Rendimento dos produtos após purificação por coluna cromatográfica.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

O método desenvolvido foi estendido para a utilização de enxofre elementar como fonte de calcogênio, com o objetivo de obter tiocromen-4-onas (Tabela 4). Desta forma, utilizando a α,β -alquinilicetona **5a** foi possível obter a tiocromen-4-ona **4j** com 99% de rendimento isolado. Diante deste excelente resultado, o método foi estendido para o uso de outras α,β -alquinilicetonas **5**.

Inicialmente, foi investigada a influência eletrônica causada pelos substituintes diretamente ligados ao anel aromático na posição R¹ da α,β -alquinilicetona **5** (Tabela 4). Diferente da obtenção de Se-cromen-4-onas, não foi observada interferência eletrônica de grupos doadores (4-CH₃ e 2-CH₃) e retiradores de elétrons (4-Cl e 2-Cl) na obtenção das S-cromen-4-onas. Analisando mais detalhadamente os rendimentos dos produtos contendo os substituintes doadores de elétrons ligados a diferentes posições do anel aromático (*para* e *orto*), não houve grande influência, uma vez que as S-cromen-4-onas **4k** e **4l** foram obtidas com 75% e 81% de rendimento, respectivamente. Entretanto, novamente uma interferência acentuada foi observada quando a posição do grupo retirador de elétrons muda de *orto*, na qual o produto **4m** foi obtido em 83% de rendimento, para a posição *para*, na qual o produto **4n** foi obtido em apenas 62% de rendimento isolado (Tabela 4).

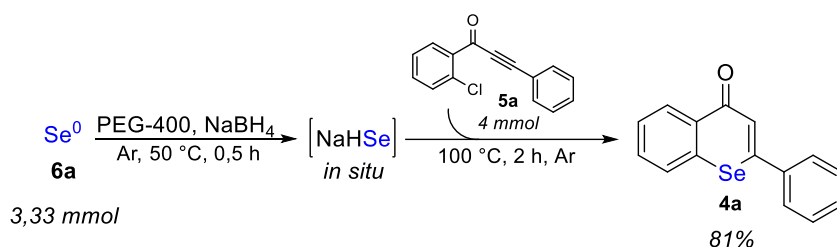
Assim como observado para Se-cromen-4-ona **4f**, a obtenção de S-cromen-4-ona **4o**, contendo o grupo naftila mostrou-se bem satisfatória, tendo sido obtida em 94% de rendimento. Já para a α,β -alquinilicetona contendo o substituinte estirila, observou-se uma queda no rendimento, sendo o produto **4p** obtido em apenas 61%. Mesmo com um baixo rendimento, não foi observado nenhum tipo de reação paralela na dupla ligação do grupo estirila, demonstrando a quimiosseletividade da reação (Tabela 4). Posteriormente, foi avaliada a utilização de um grupo alifático ligado na posição R¹ da α,β -alquinilicetona. Dessa forma, a S-cromen-4-ona **4q** (R= C₅H₁₁) foi obtida em 91% de rendimento.

Por fim, também foi avaliada a utilização de um grupo retirador de elétrons ligado à posição R da α,β -alquinilicetona. Nesse caso, o produto de interesse **4r** foi obtido em 83% de rendimento. Além disso, novamente não foi observada qualquer reação no átomo de cloro da posição R da α,β -alquinilicetona (Tabela 4).

Com o intuito de demonstrar a utilidade do método desenvolvido foi realizado um teste de aumento de escala. Para isso, reagiu-se selênio elementar

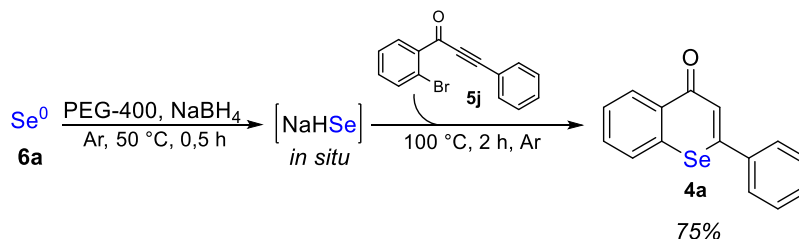
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

(3,3 mmol) e NaBH_4 (7,92 mmol) em PEG-400 por 0,5 h, gerando a espécie nucleofílica de selênio. Após, foi adicionada a α,β -alquinilcetona **5a** (4 mmol) e a temperatura foi elevada para 100 °C, mantendo-se a agitação por 2 h adicionais. Assim, a Se-cromen-4-ona **4a** foi obtida em 81% de rendimento, demonstrando a eficiência do método mesmo após um aumento de 16 vezes na escala reacional (Esquema 37).



Esquema 37

Também foi avaliada o efeito na reatividade causado pela mudança do átomo de halogênio da α,β -alquinilcetona. Nesse caso, foi utilizada a α,β -alquinilcetona **5j**, contendo o átomo de bromo na posição 2 do anel aromático, como substrato e reagiu-se com selênio elementar nas condições pré-estabelecidas. Esta mudança acarretou uma diminuição no rendimento da reação. Mesmo assim, a Se-cromen-4-ona **5a** foi obtida em 75% de rendimento após 2 h de reação, demonstrando que o átomo de halogênio ligado nessa posição do substrato interfere significativamente na reação (Esquema 38).



Esquema 38

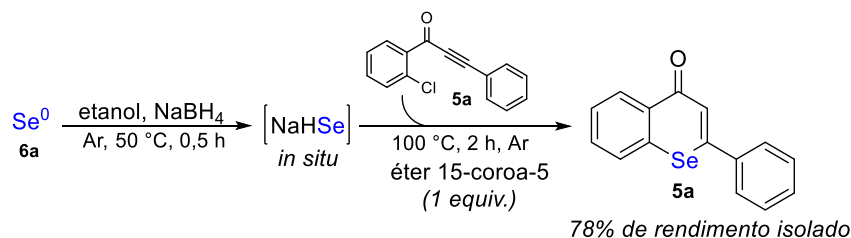
3.2.4. Proposta mecanística

Para uma melhor compreensão do mecanismo envolvido nesta reação foram realizados alguns ensaios reacionais, bem como análises de RMN ^{77}Se para a identificação dos possíveis intermediários. Inicialmente, devido aos excelentes resultados obtidos utilizando PEG-400 foi avaliado o papel deste solvente no sistema reacional. Na literatura existem estudos relatando a

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

capacidade dos PEG's de atuarem de forma semelhante aos éteres de coroa, coordenando-se a cátions e, assim, facilitando a atuação de espécies nucleofílicas.⁶⁷

Para tentar demonstrar esse efeito, realizou uma reação utilizando selênio elementar, NaBH₄ e etanol como solvente, uma vez que este mostrou-se o segundo mais eficiente na obtenção da Se-cromen-4-ona **4a** (Tabela 3, linha 7 em 32% de rendimento), nas condições pré-estabelecidas. Posteriormente, foi adicionado a α,β -alquinilcetona **5a** juntamente com o éter de coroa 15-coroa-5 (1 equivalente) e a reação foi mantida sob agitação magnética sob refluxo por 2 h (Esquema 39). Nessas condições, o respectivo produto **4a** foi obtido em 78% de rendimento, o qual demonstra que a coordenação do éter de coroa ao átomo sódio da espécie nucleofílica de selênio, facilita o ataque da mesma à α,β -alquinilcetona **5a**, visto que na ausência do éter de coroa o produto foi obtido em apenas 32% de rendimento (Tabela 3, linha 7). Este resultado demonstra que o PEG-400 pode estar atuando de forma semelhante ao éter de coroa 15-coroa-5, coordenando-se com o átomo de sódio e aumentando assim o caráter nucleofílico da espécie gerada.



Esquema 39

Posteriormente, buscamos a identificação da espécie nucleofílica gerada pela reação entre o calcogênio elementar **6** e o sistema NaBH₄/PEG-400. Com base em um estudo publicado por Oliveira e colaboradores em 2016,⁶⁸ no qual os autores realizam a identificação de espécies nucleofílicas de selênio por análises de RMN ⁷⁷Se, foi realizado um teste similar, no qual uma mistura de selênio elementar **6a** (0,3 mmol) e NaBH₄ (0,72 mmol) em etanol foi agitada a 50

⁶⁷ (a) Li, Y. N.; Wang, J. L.; He, L. N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3485-3488; (b) Humne, V.; Lokahnde, P. *Synth. Commun.* **2014**, 44, 929-935; (c) Panwar, V.; Ray, S. S.; Jain, S. L. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4184-4186.

⁶⁸ Oliveira, A. R.; M.; Piovan, L.; Simonelli, F.; Barison, A.; Santos, M. F. C.; Mello, M. B. M. J. *Organomet. Chem.* **2016**, 806, 54-59

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

°C por 0,5 h e posteriormente submetida à análise de ressonância magnética nuclear de selênio-77 (RMN ^{77}Se). Ao analisar o espectro obtido, podemos observar um dubleto com deslocamento químico de -493,7 ppm e constante de acoplamento de 22,9 Hz (Figura 6, espectro A), o qual, segundo de Oliveira corresponde ao composto NaHSe. Posteriormente, foi realizado novo teste utilizando selênio elementar **6a** (0,3 mmol) e NaBH₄ (0,72 mmol) em PEG-400 como solvente, sendo a mistura agitada a 50 °C por 0,5 h e posteriormente submetida à análise de RMN ^{77}Se . Analisando o espectro obtido, é possível observar um dubleto com deslocamento químico de -458,1 ppm e constante de acoplamento igual a 16,9 Hz, similar aos resultados obtidos anteriormente; desta forma, este sinal foi atribuído ao NaSeH (Figura 6, espectro B). Cabe destacar ainda que uma pequena diferença no deslocamento químico, bem como no valor da constante de acoplamento foram observadas. Entretanto esses já são relatados por de Oliveira como sendo interferências causadas pela mudança de solvente na realização da análise.

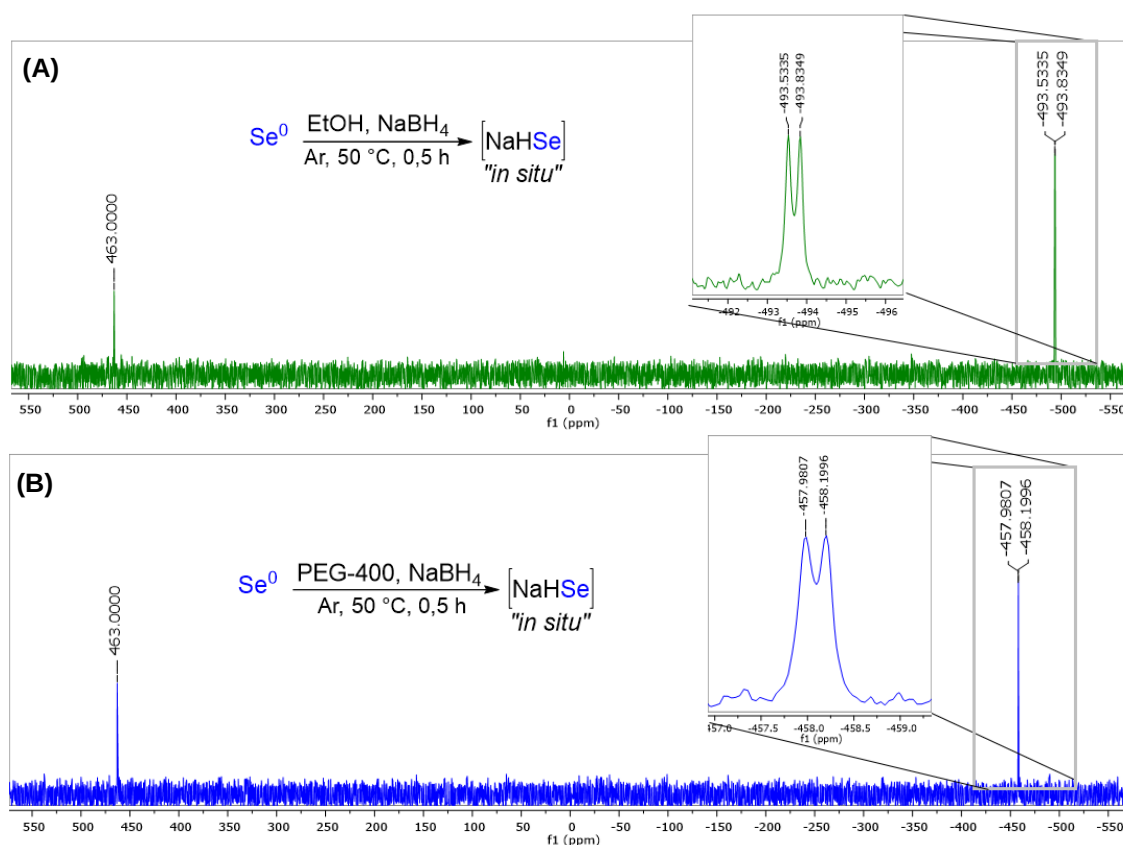


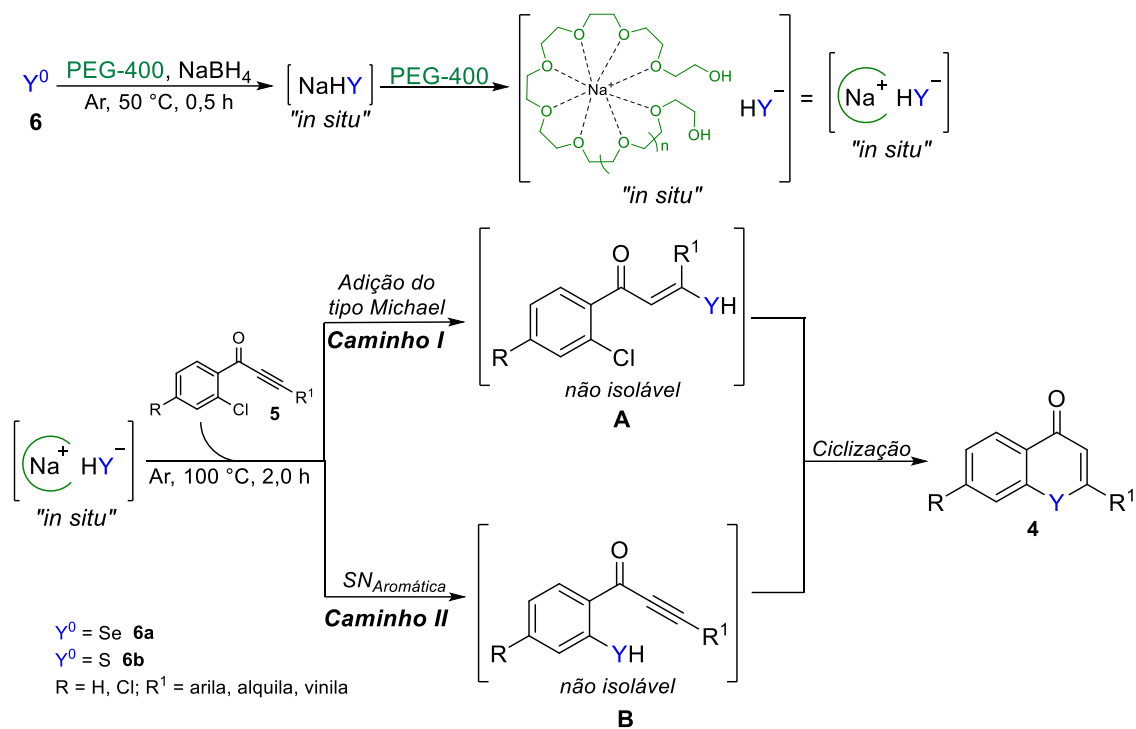
Figura 6. Espectros de RMN ^{77}Se do possível intermediário da reação.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Assim, com base nos experimentos realizados, bem como nos resultados obtidos nas análises de RMN ^{77}Se , o seguinte mecanismo foi proposto (Esquema 40). Primeiramente, ocorre a redução do calcogênio elementar pelo NaBH_4 levando à formação *in situ* do NaHY . A presença de PEG-400 faz com que ocorra uma coordenação do mesmo ao átomo de sódio, deixando assim o nucleófilo mais ativo. Posteriormente, o ataque do nucleófilo pode se dar por dois caminhos reacionais: ataque do tipo Michael (Esquema 40, Caminho I) e/ou uma reação de substituição nucleofílica aromática (Esquema 40, Caminho II). No primeiro caso, a espécie nucleofílica de calcogênio se adiciona à tripla ligação da α,β -alquinilcetona **5a**, levando à formação do intermediário não isolável **A**. Após, ocorre uma reação de substituição nucleofílica aromática intramolecular do intermediário **B**, na qual o átomo de calcogênio ataca o átomo de carbono ao qual está ligado o átomo de cloro, obtendo-se assim as calcogenocromen-4-onas **4** (Esquema 40, Caminho I).

No segundo caminho, ocorre um ataque da espécie nucleofílica de calcogênio ao átomo de carbono ao qual está ligado o átomo de cloro, levando à formação do intermediário **B**. Este, por sua vez, sofre uma reação do tipo Michael intramolecular, uma vez que o átomo de calcogênio ataca a tripla ligação, levando assim à formação das calcogenocrom-4-onas **4** (Esquema 40, Caminho II).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 40

3.1.5. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H), carbono-13 (RMN ¹³C), selênio-77 (RMN ⁷⁷Se), RMN em duas dimensões e intensificação sem distorção por transferência de polarização (*distortionless enhancement by polarization transfer* - DEPT-135) bem como espectrometria de massas de baixa (EM) e alta resolução (EMAR). A título de discussão, foi escolhido o RMN ¹H-e RMN ¹³C e RMN ⁷⁷Se da Se-cromen-4-ona **4h** (Figuras 7-19).

Ao analisar o espectro de RMN ¹H (Figura 7) na região de campo baixo, é possível observar um multipeto com deslocamento químico de 8,57-8,55 ppm e integral relativa igual a 1 H, um multipeto com deslocamento químico de 7,63-7,58 ppm e integral relativa igual a 1 H e um multipeto com deslocamento químico de 7,51-7,44 ppm e integral relativa igual a 2 H, todos estes referentes aos 4 hidrogênios ligados aos carbonos 3-6. Observa-se em 7,01 ppm um singlete com integral relativa igual a 1 H, sendo referente ao hidrogênio vinílico ligado ao carbono 9. Analisando a região de campo alto, é possível observar um tripleto em 2,73 ppm com constante de acoplamento igual a 7,4 Hz e integral relativa igual a 2 H referente aos hidrogênios ligados ao carbono 10, observa-se

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

também um quinteto em 1,72 ppm com integral relativa igual a 2 H e constante de acoplamento igual a 7,4 Hz referente aos dois hidrogênios ligados ao carbono 11. Por fim, observa-se em na região entre 1,41-1,31 ppm um multipletto com integral relativa igual a 4 H referente aos hidrogênios ligados aos carbonos 12 e 13, e na região mais blindada do espectro observa-se um tripleto em 0,90 ppm com integral relativa igual a 3 H e constante de acoplamento igual a 7,4 Hz referente aos hidrogênios da metila 14.

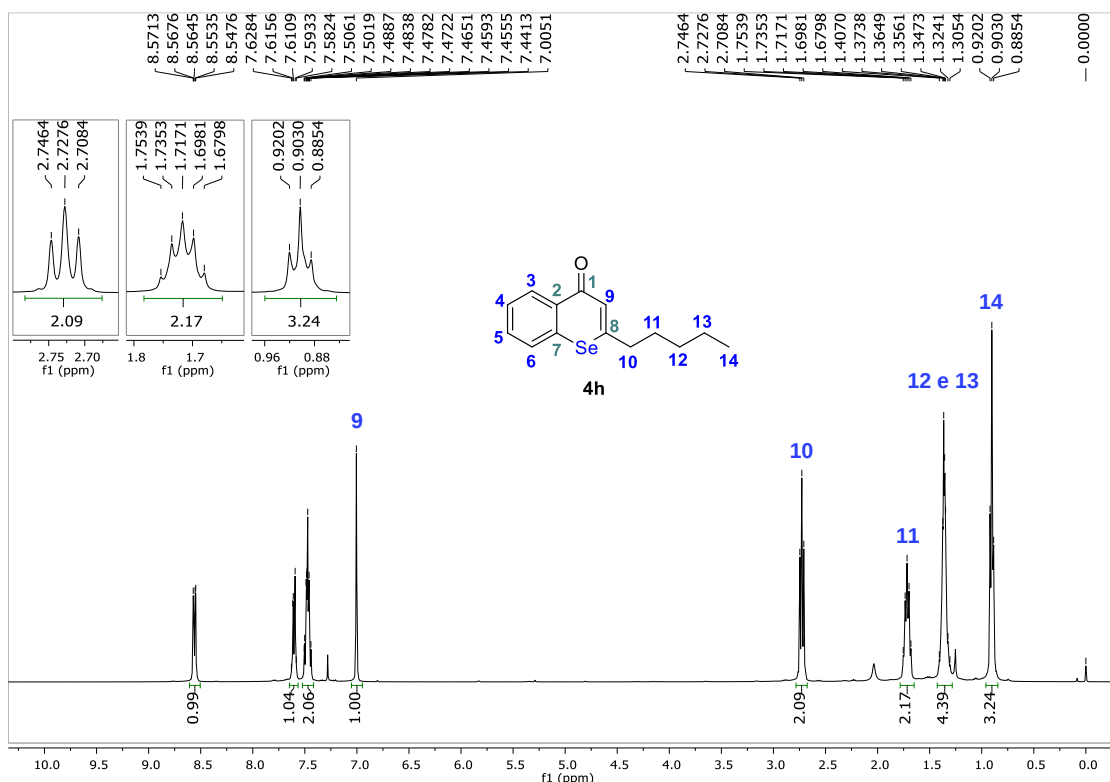


Figura 7. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4h**

No espectro de RMN ¹³C (Figura 8) do composto **4h** é possível observar 14 sinais referentes aos 14 carbonos existentes na estrutura do composto de interesse. Podemos destacar com deslocamento químico de 182,4 ppm o sinal referente carbono carbonílico 1. Com deslocamento químico de 131,8 ppm é observado o sinal referente ao carbono 8 e em 126,0 ppm o sinal do carbono 9. Por fim, na região mais blindada do espectro é observar os cinco carbonos alifáticos da molécula, sendo que na região entre 38,9-22,2 ppm encontram-se os carbonos 10, 12, 11 e 13 respectivamente e como sinal mais blindado (13,8 ppm) encontra-se o sinal do carbono 14.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

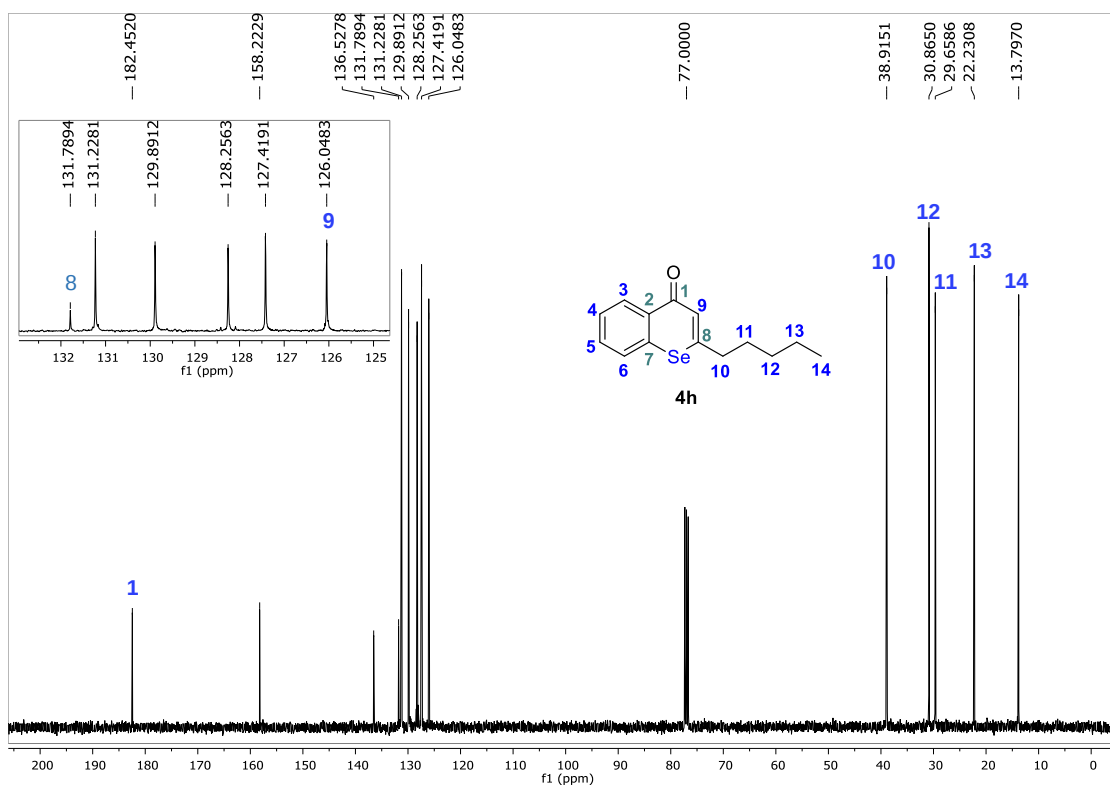


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **4h**.

No espectro de RMN ^{77}Se (Figura 9) do composto **4h** é possível observar um multipeto com deslocamento químico de 400,8 ppm. Esse desdobramento é causado pelo acomplamento do átomo de selênio aos átomos de hidrogênio dos carbonos 9 e 10 da Se-cromen-4-ona **4h**. Cabe descrever que os sinais de RMN de ^{77}Se das outras selenocromonas sintetizadas apresentaram deslocamentos compreendidos na região de 388-427 ppm.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

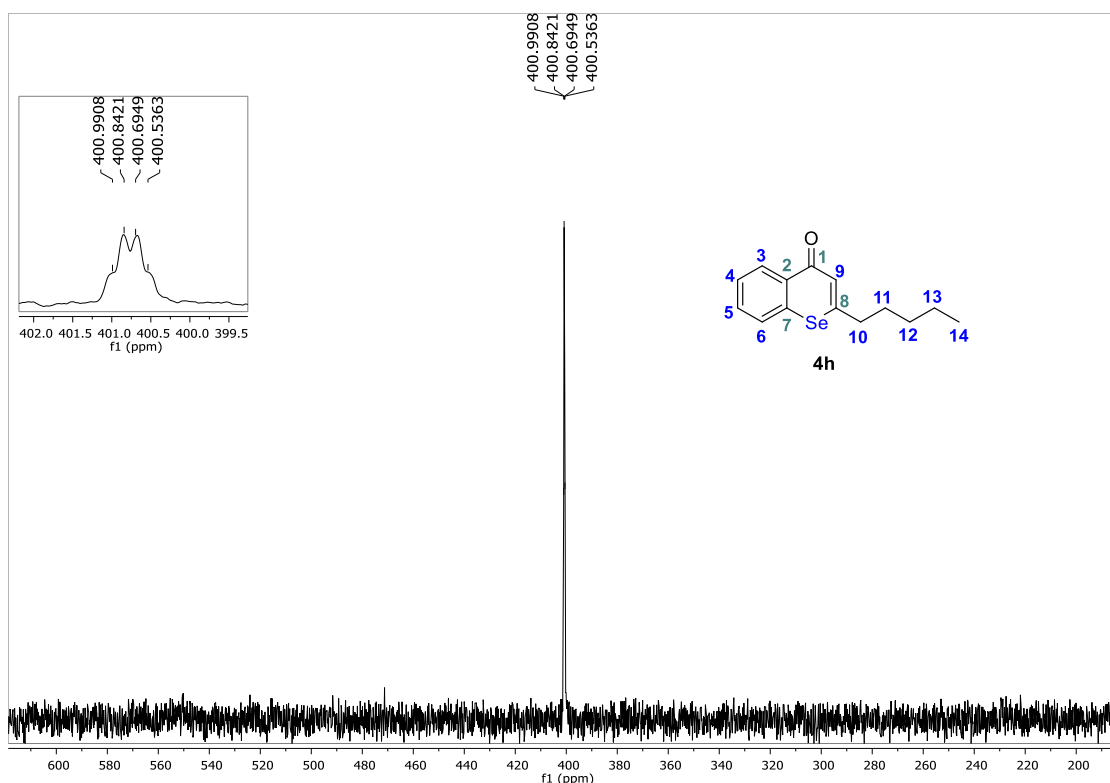


Figura 9. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do produto **4h**.

Adicionalmente, foram realizados experimentos de DEPT-135 e RMN em duas dimensões, com as quais foram utilizados para atribuir os sinais descritos nos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Inicialmente, foi realizado o experimento de DEPT-135, o qual apresenta os sinais referentes aos carbonos metílicos (CH_3) e metínicos (CH) em fase positiva e os carbonos metilênicos (CH_2) em fase oposta, além do desaparecimento dos sinais referentes a carbonos quaternários. Assim, analisando o espectro de DEPT-135 do composto **4h** (Figura 10) é identificar o carbono metílico 14 em 13,8 ppm, na região entre 38,9-22,2 ppm encontra-se os carbonos metilênicos 10-13 e na região entre 131,2-126,0 ppm os carbonos metínicos 3-6 e 9. Além disso, é possível identificar que os sinais em 182,5 ppm; 158,2 ppm; 136,5 ppm e 131,8 ppm correspondem a carbonos quaternários, uma vez que por comparação ao espectro de RMN de ^{13}C ocorre o desaparecimento dos mesmos.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

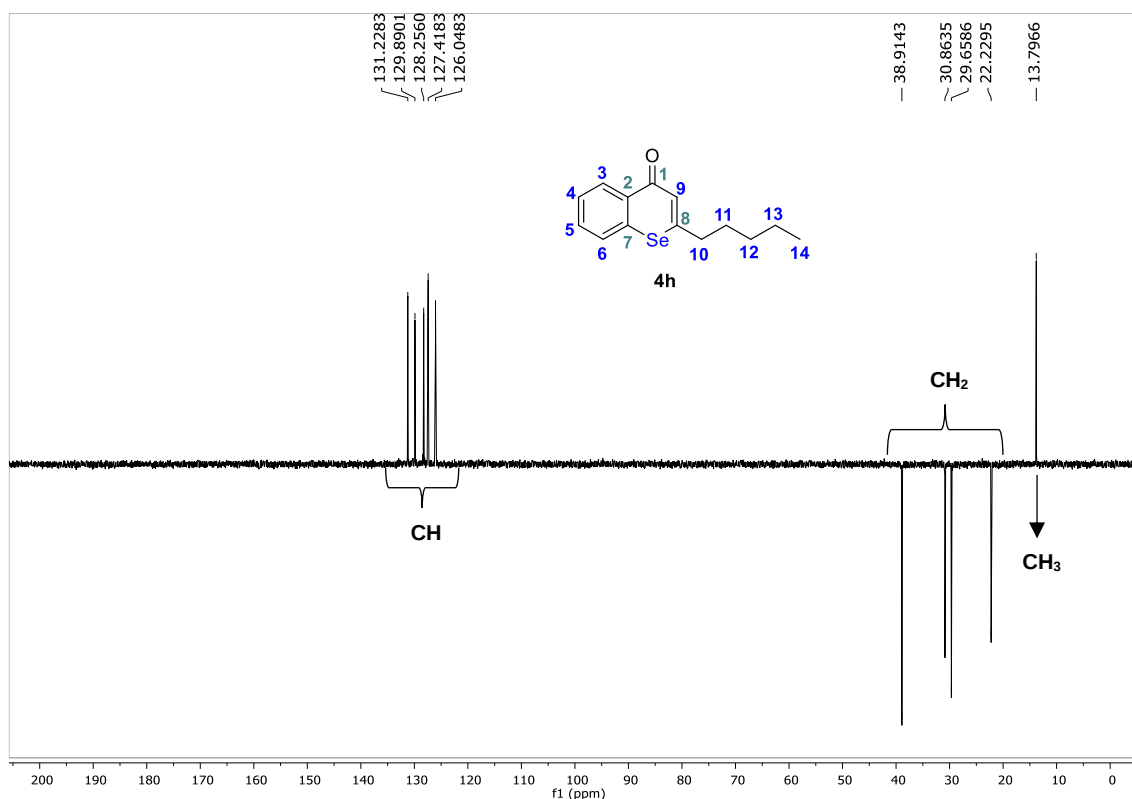


Figura 10. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto **4h**.

Utilizando o experimento de COSY (*Correlation Spectroscopy*), experimento que mostra as conectividades vicinais dos prótons e tendo como referência os hidrogênios metílicos, é possível observar uma correlação com o multipeto em 1,41-1,31 ppm. Analisando a estrutura do compostos **4h** esta correlação é referente aos hidrogênios 13. Ainda, é possível observar que o quinteto em 1,72 ppm também possui uma correlação com multipeto em 1,41-1,31 ppm e uma correlação com o tripleto em 2,73 ppm, sendo este sinal correspondente aos hidrogênios 11. Adicionalmente, pode-se atribuir que o tripleto em 2,73 ppm corresponde aos hidrogênios 10, uma vez que estes apresentam a correlação com os hidrogênios 11 (Figuras 11 e 12).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

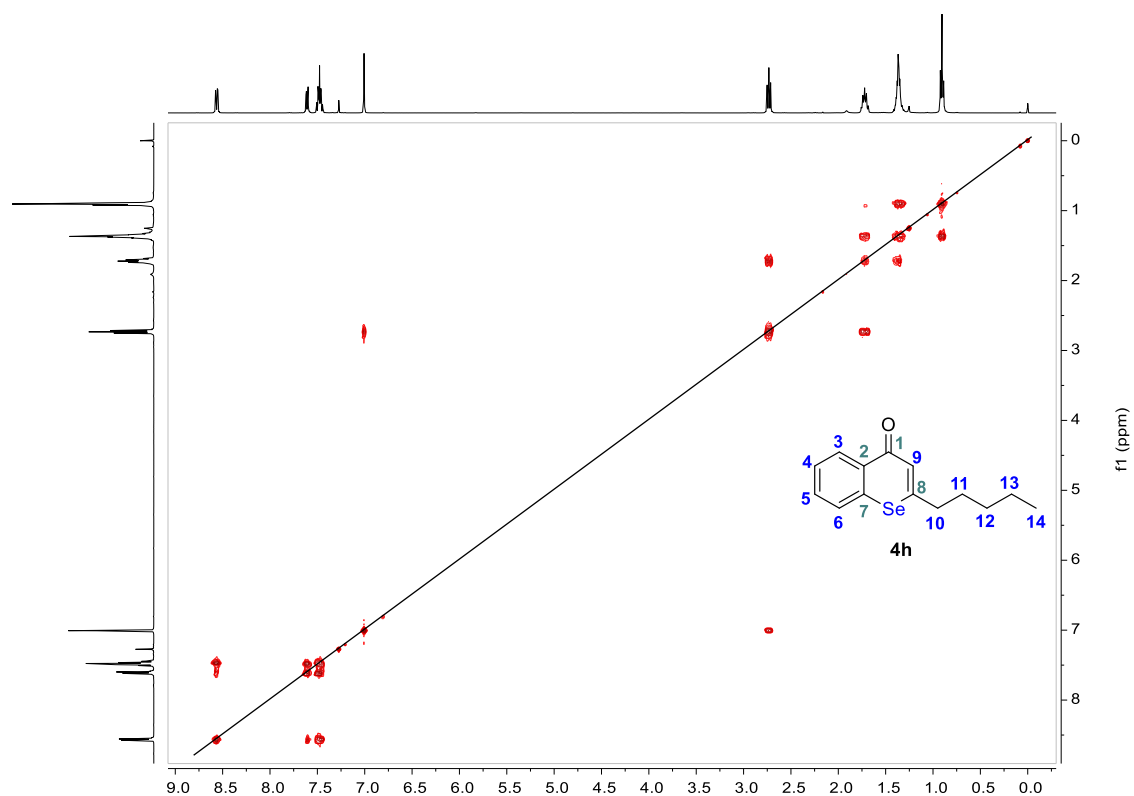


Figura 11. Espectro de RMN-2D COSY (400 MHz, CDCl₃) do composto 4h.

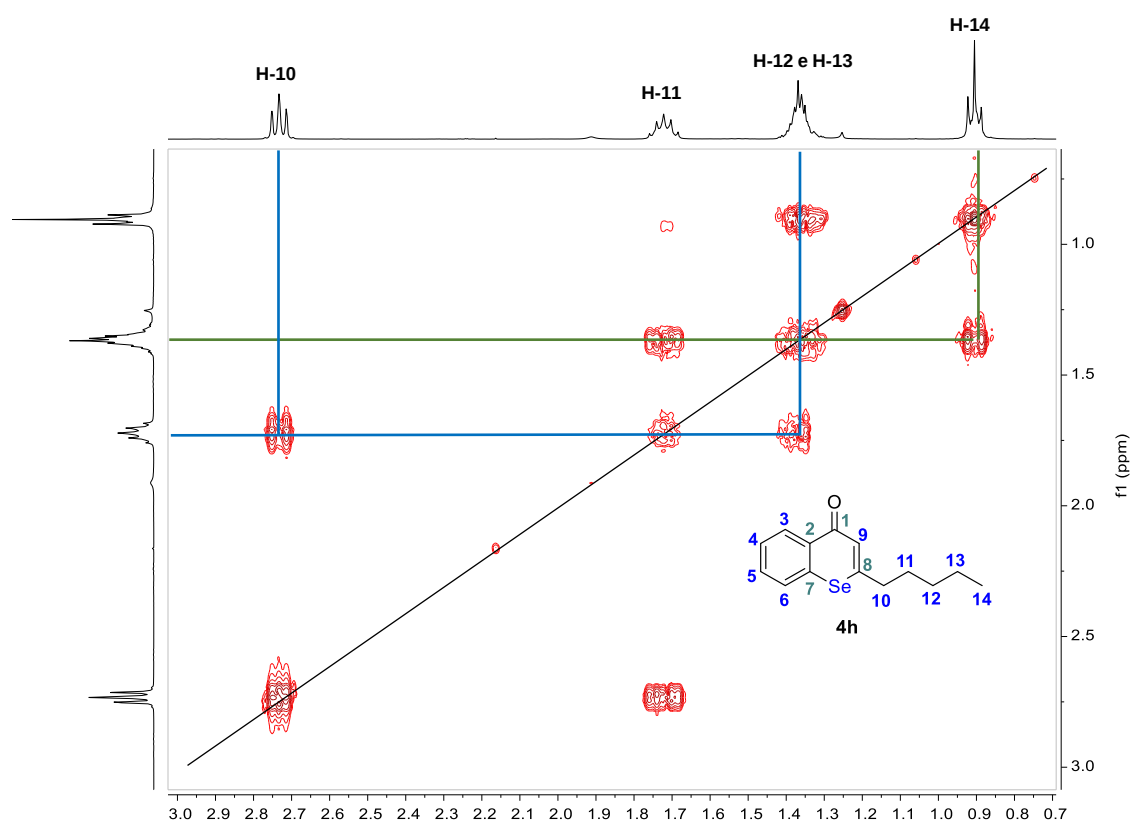


Figura 12. Expansão do espectro de RMN-2D COSY (400 MHz, CDCl₃) do composto 4h.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Uma vez conhecendo o deslocamento químico dos hidrogênios alquílicos é possível identificar os seus respectivos carbonos, utilizando o experimento de HSQC (*Heteronuclear Single-Quantum Correlation*), que mostra a correlação direta entre um hidrogênio e seu respectivo carbono. Analisando o espectro obtido para o composto **4h** é possível atribuir que o sinal em 13,8 ppm corresponde ao carbono 14, o sinal em 29,7 ppm corresponde ao carbono 11 e em 38,9 ppm corresponde ao carbono 10. Os sinais em 30,9 ppm e 22,2 ppm correspondem aos carbonos 12 e 13, entretanto, sem ainda ser possível diferenciar os mesmos (Figura 13).

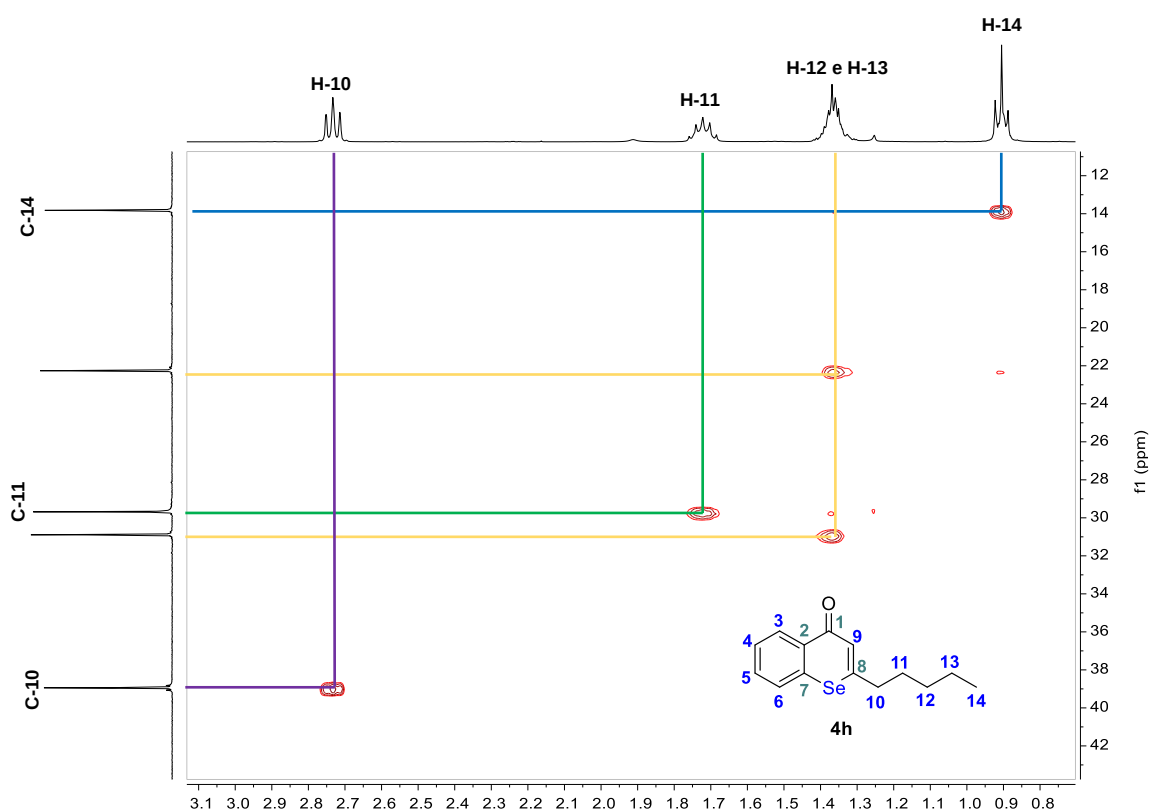


Figura 13. Expansão do espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl₃) do composto **4h**.

Para identificar os carbonos 12 e 13 foi realizado o experimento de HMBC (¹H-¹³C *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*), que mostra a correlação entre carbonos e hidrogênios separados por duas ou mais ligações (Figura 14). Conhecendo-se os hidrogênios 10 é possível observar duas correlações, uma com o sinal em 29,7 ppm, referente a correlação de duas ligações ao carbono 11, e outra com o sinal em 30,9 ppm. Analisando esta última correlação e a estrutura do composto **4h**, pode-se atribuir que esta é correspondente a uma

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

correlação de três ligações de distância entre os hidrogênios 10 e o carbono 12. Ainda não é possível observar nenhuma correlação entre o sinal em 22,7 ppm e os hidrogênios 10, comprovando que este sinal corresponde a carbono 13, que está a quatro ligações de distância dos hidrogênios 10.

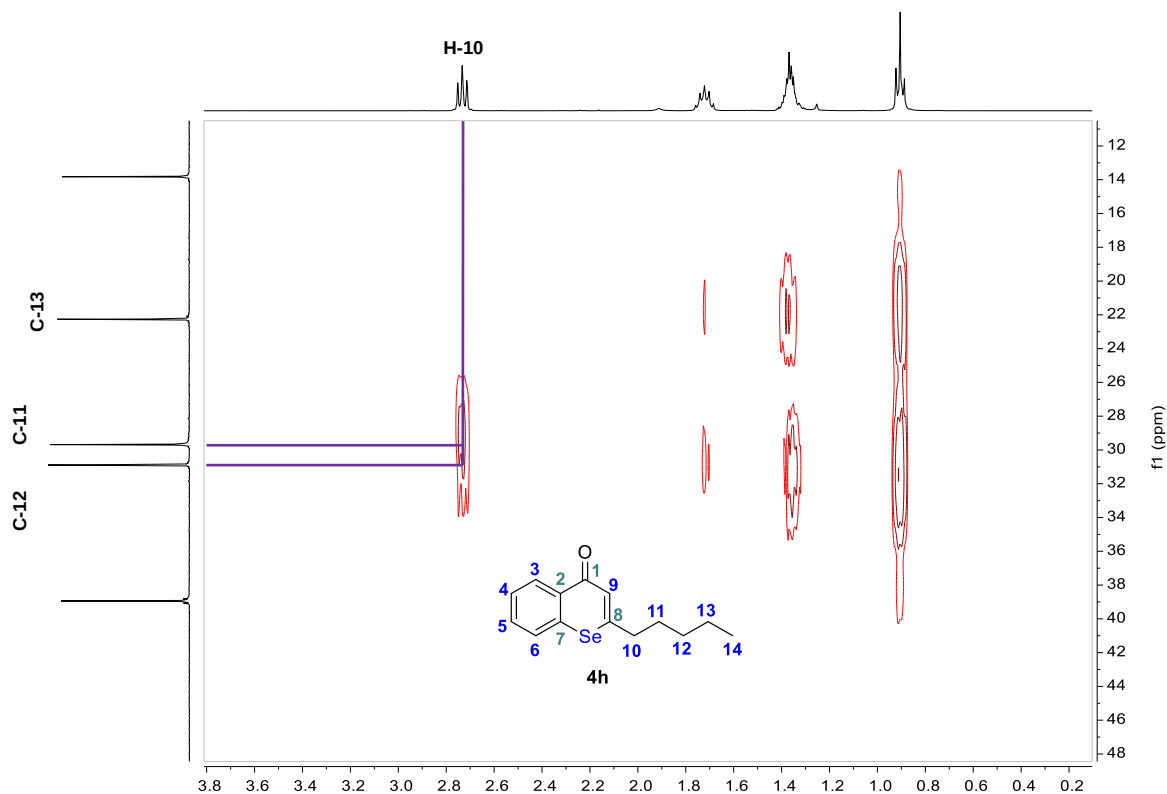


Figura 14. Expansão do espectro de RMN-2D HMBC ^1H - ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto **4h**.

Ainda analisando o espectro de HMBC é possível observar outras correlações com os hidrogênios alquílicos. Uma correlação do sinal em 126,0 ppm com os hidrogênios 10, que ao analisar a estrutura do composto corresponde a correlação com o carbono 9, a três ligações de distância. Também é possível observar duas correlações do sinal em 158,2 ppm, uma com os hidrogênios 10 e uma fraca correlação com os hidrogênios 11. Analisando a estrutura do composto **4h** este sinal em 158,2 ppm corresponde ao carbono 8, e que apresentam a correlação com os hidrogênios 10 a duas ligações de distâncias e com os hidrogênios 11 a três ligações (Figura 15).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

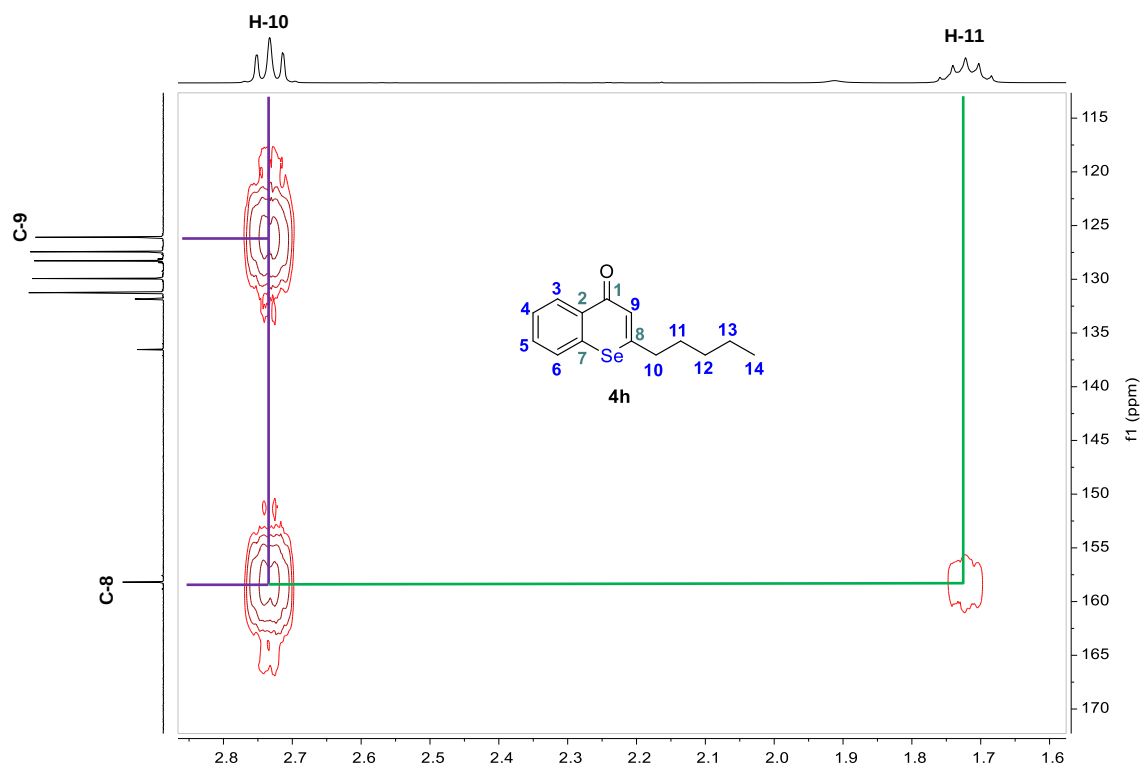


Figura 15. Expansão do espectro de RMN-2D HMBC ^1H - ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto **4h**.

Com a intenção de identificar os hidrogênios ligados ao sistema aromático foi realizada o experimento de HMBC ^1H - ^{77}Se (Figura 16 e 17). No espectro obtido é possível observar três correlações entre o átomo de selênio e os átomos de hidrogênio. Que analisando a estrutura do composto é possível atribuir uma correlação com os hidrogênios alquílicos 10, outra correlação com o singlete em 7,01 ppm, correspondente ao hidrogênio 9 e outra correlação com o multiplete em 7,63-7,58 ppm correspondente ao hidrogênio 6.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

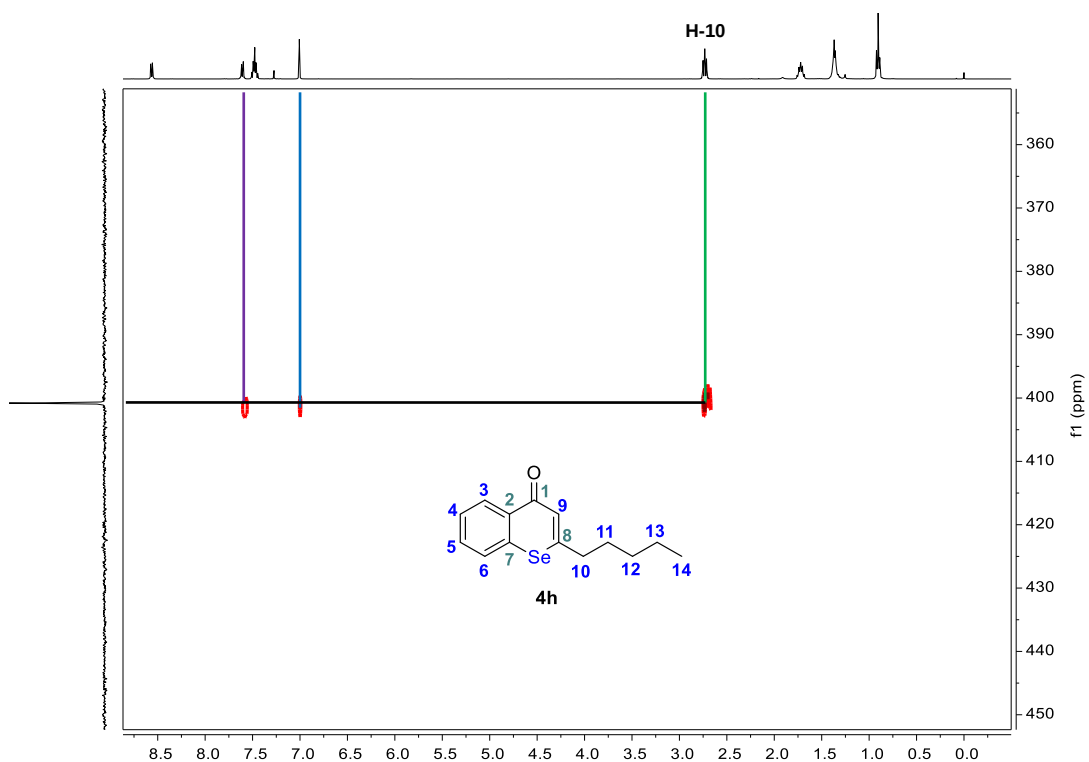


Figura 16. Espectro de RMN-2D HMBC ^1H - ^{77}Se (400 MHz, CDCl_3) do composto **4h**.

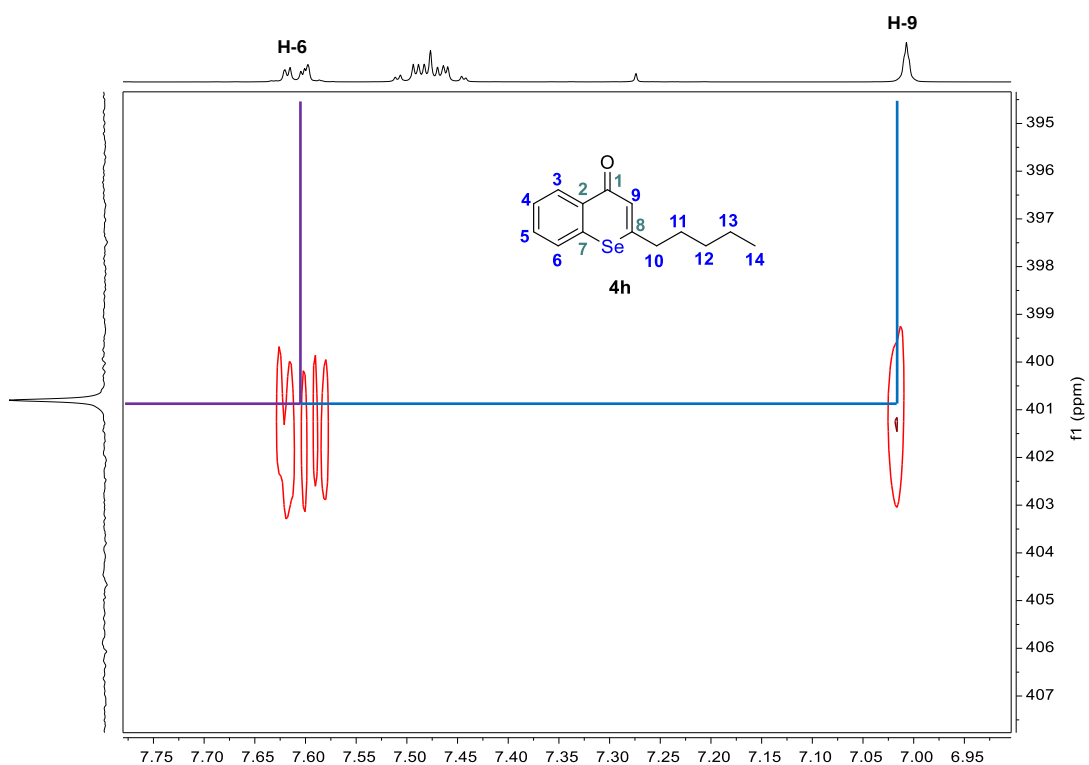


Figura 17. Expansão do espectro de RMN-2D HMBC ^1H - ^{77}Se (400 MHz, CDCl_3) do composto **4h**.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Analizando novamente o espectro de HMBC ^1H - ^{13}C do composto **4h** é possível uma correlação do 131,8 ppm com o hidrogênio 9 e com o multipeto em 7,51-7,44 ppm, analisando a estrutura do composto, este sinal corresponde ao carbono 2. Ainda é possível observar uma correlação do hidrogênio 6 com o sinal em 127,4 ppm, correspondente ao carbono 4 que está a 3 ligações de distância. Também é possível observar uma correlação do carbono carbonílico 1 com o multipeto em 8,57-8,55 ppm, além disso, este apresenta outra correlação com o sinal em 131,2 ppm. Assim é possível atribuir que o multipeto em 8,57-8,55 ppm corresponde a hidrogênio 3 que correlaciona-se a três ligações com o carbono carbonílico 1 em 182,5 ppm e com o carbono 5 em 131,2 ppm também a três ligações de distância. Além disso, é possível identificar o carbono 7 por exclusão, uma vez que o mesmo não apresentou nenhuma correlação (Figura 18).

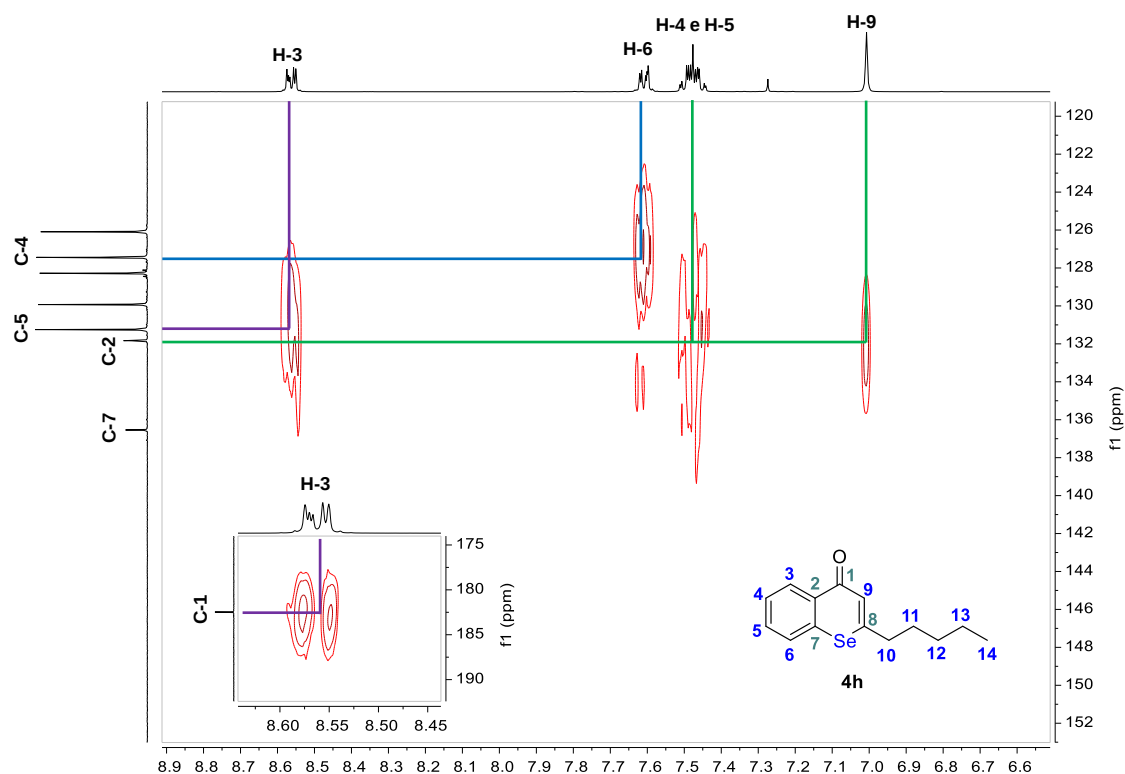


Figura 18. Espectro de RMN-2D HMBC ^1H - ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto **4h**.

Conhecendo os hidrogênios 3, 6 e 9 é possível identificar seus respectivos carbonos utilizando novamente o experimento de HSQC. Assim é possível atribuir carbono 3 com deslocamento químico em 129,9 ppm; o carbono 6 em 128,3 ppm e o carbono 9 em 126,0 ppm (Figura 19).

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

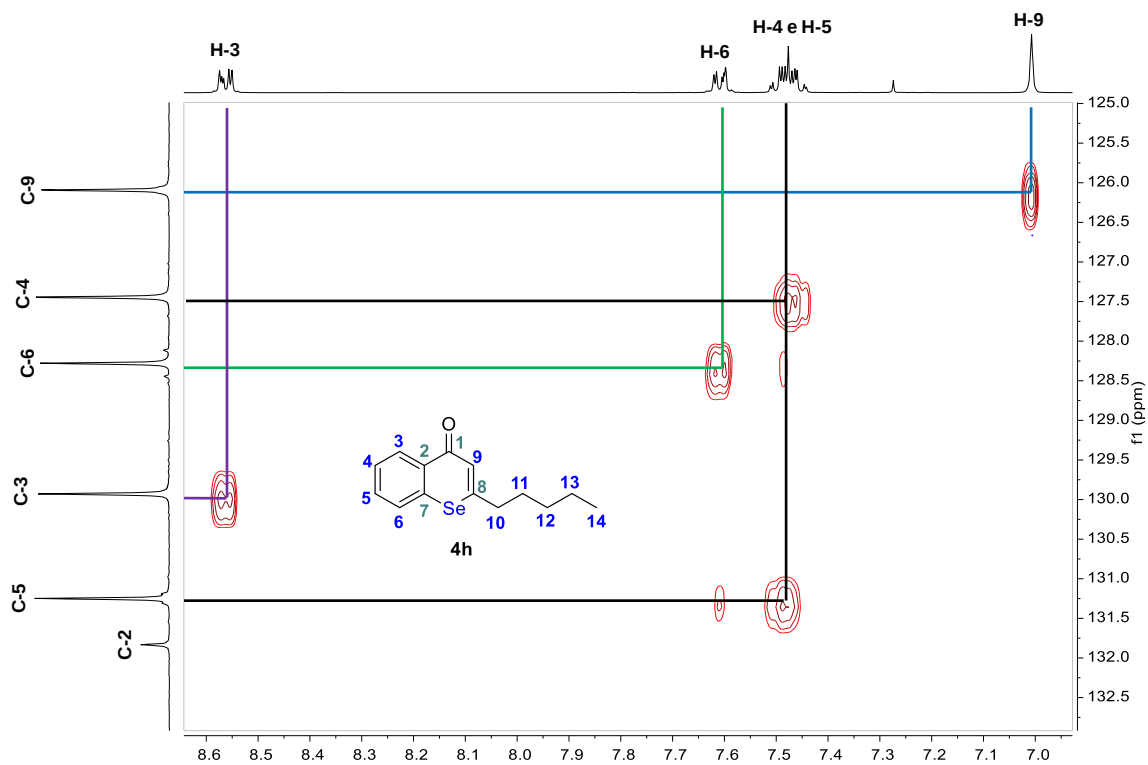


Figura 19. Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto **4h**.

4. Considerações Finais

4. Considerações Finais

Com base no que foi proposto inicialmente, foi desenvolvido um método alternativo para preparação de 4-(organosselanil)-1*H*-pirazóis utilizando Oxone[®]. Esta estratégia envolve a reação de ciclização eletrofílica intramolecular de α,β -alquinilidrazona com espécies eletrofílicas geradas *in situ* a partir da reação entre disselenetos de diorganoíla e Oxone[®] utilizando etanol como solvente em frasco aberto. Foram obtidos 17 compostos com bons a excelentes rendimentos isolados. É importante destacar que trata-se de um método geral e livre de espécies eletrofílicas halogenadas, livre de metais de transição e que ocorre em condições brandas de reação. Este trabalho foi publicado no periódico internacional: *Synthesis* 2019, 51, 2293-2304.

Juntamente, foi desenvolvido um método alternativo para preparação de calcogenocromen-4-onas utilizando espécies nucleofílicas de calcogênio geradas *in situ*, a partir da reação entre selênio ou enxofre elementar e NaBH₄, empregando PEG-400 como solvente verde. Através deste método foi possível obter uma variada gama de calcogenocromen-4-onas, até então pouco exploradas, com rendimentos de bons a excelentes em apenas 2 h de reação. Este trabalho encontra-se em fase final de redação do artigo científico e posterior publicação em um periódico da área. Além disso, ajuda a compreender o papel do PEG-400 na geração de espécies nucleofílicas de calcogênio.

5. Parte Experimental

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e RMN de ^{77}Se foram obtidos em espectrômetros de RMN Bruker Ascend 400 e Bruker Fourie 300, que operam nas frequências de 400 MHz e 300 MHz (Centro Integrado de Análises/Universidade Federal do Rio Grande – CIA/Furg, Laboratório de Biotecnologia e Síntese de Produtos Naturais - Universidade de Caxias do Sul - UCS Caxias do Sul e Central Analítica - Centro de Ciências Química, Farmacêuticas e de Alimentos – Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas - RS). 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-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, quin = quinteto, sex = sexteto e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução

Os espectros de massa (EM) de baixa resolução foram medidos em um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP2010 (Central Analítica – Centro de Ciências Química, Farmacêuticas e de Alimentos – Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas – RS). Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

5.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução

As análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) por ionização de *eletrospray* (ESI-QTOF) foram realizadas em um instrumento Bruker Daltonics micrQTOF-Q II em modo positivo. As amostras foram solubilizadas em acetonitrila de grau HPLC e injetadas na fonte APCI por meio de uma seringa a uma taxa de fluxo de $5,0 \mu\text{L min}^{-1}$. Os seguintes parâmetros do instrumento foram aplicados: as voltagens de capilar e cone foram ajustadas para +3500 V e -500 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de 180 °C. Para a aquisição e processamento dos dados, utilizou-

se o *software* Compass 1.3 para o micrOTOF-Q II (Bruker daltonics, USA). Os dados foram coletados na faixa m/z de 50-1200 à velocidade de duas varreduras por segundo.

5.1.4. Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em um aparelho Marte, modelo PDF III com precisão de 0,1 °C.

5.1.5. Solventes e reagentes

Os solventes hexano, acetato de etila e diclorometano foram purificados através de destilação simples.⁶⁹ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Os materiais de partida não disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição utilizados foram sintetizados no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel, sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos, foram obtidos comercialmente.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com as polaridades dos produtos obtidos. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais (Sílica G/UV₂₅₄ 0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, iodo e solução ácida de vanilina.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Procedimento para preparação dos disselenetos de diorganoíla 2a-f.

Em um balão de 100 mL de duas bocas munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, conectou-se um condensador de refluxo, adicionou-se magnésio metálico (0,75 g; 31 mmol), iodo e THF (5 mL). Em seguida, com a ajuda de um funil de adição de líquidos foram adicionados aproximadamente 17% de uma solução de brometo de arila (30 mmol) em THF (25 mL). Após

⁶⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: New York, 1980.

alguns minutos de agitação (ou seja, após o desaparecimento da coloração do iodo, indicando o início da reação), foi adicionado gota a gota o restante da solução de brometo de arila, e mantido sob agitação até que praticamente todo o magnésio fosse consumido. Em seguida, substituiu-se rapidamente o funil de adição de líquidos por um de adição de sólidos, através do qual passou-se a adicionar selênio elementar (2,45 g; 31 mmol) em pequenas porções por um período de 30 minutos. Após o consumo de todo o selênio adicionou-se, cuidadosamente, uma solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se o sistema aberto por 12 h para que ocorresse a oxidação para disseleneto de diorganoíla. A reação foi extraída com acetato de etila (5x 100 mL), seca sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto, quando sólido, foi obtido puro após recristalização em hexano.

5.2.3. Procedimento para a síntese dos álcoois propargílicos 60 a partir de acetilenos^{63a}

Em um balão de duas bocas de 100 mL adicionou-se gota-a-gota uma solução de ⁿBuLi em hexano (2,2 mL, 5,0 mmol, 2,3 M) a uma solução do respectivo alquino **58** (5,0 mmol) em THF seco (10 mL) à -78 °C e sob atmosfera inerte de argônio. A solução reacional foi mantida sob agitação magnética durante 30 minutos e após adicionou-se uma solução do respectivo aldeído **59** (5,0 mmol) em THF seco (5 mL). Essa solução foi mantida sob agitação magnética durante 1 h à temperatura ambiente. Após, adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (40 mL) e o produto foi extraído utilizando aceto de etila (3x 15 mL), as fases orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e o solvente removido sob pressão reduzida. O bruto da reação foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20) como eluente.

5.2.3. Procedimento para a síntese dos 1,1-dibromoalquenos 67⁶⁶

Em um balão de 250 mL de duas bocas, sob agitação magnética e atmosfera de argônio e banho de gelo foi preparada uma solução do respectivo aldeído **59** (10 mmol) e tetrabrometo de carbono (5,0 g; 15 mmol) em diclorometano seco (80 mL). A esta solução foi adicionado, em pequenas

porções, uma solução de trifenilfosfina (7,9 g; 30 mmol) em diclorometano seco (80 mL). Após 1 hora de reação foi adicionado hexano (40 mL) e a mesma foi filtrada para a remoção do óxido de trifenilfosfina formado. Após o solvente ser removido sob pressão reduzida, os produtos **67** foram purificados por coluna cromatográfica utilizando hexano como eluente.

5.2.3. Procedimento para a síntese dos álcoois propargílicos **60 a partir de 1,1-dibromoalquenos**

Em um balão de duas bocas de 100 mL adicionou-se gota a gota uma solução de n BuLi em hexano (4,4 mL; 5,0 mmol; 2,3 M) a uma solução do respectivo 1,1-dibromoalqueno **67** (5,0 mmol) em THF seco (10 mL) à -78 °C e sob atmosfera inerte de argônio. A solução reacional foi mantida sob agitação magnética durante 30 minutos, após adicionou-se uma solução do respectivo aldeído **59** (5,0 mmol) em THF seco (5 mL). Essa solução foi mantida sob agitação magnética durante 1 h à temperatura ambiente. Então, adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl (40 mL) e o produto foi extraído utilizando aceto de etila (3x 15 mL), as fases orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e o solvente removido sob pressão reduzida. O bruto da reação foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20) como eluente.

5.2.4. Procedimento geral para a síntese de α,β -alquinilcetonas **61^{63b}**

Em um balão de 100 mL e duas bocas, adicionou-se o MnO_2 (2,0 g; 23 mmol) em uma solução do respectivo álcool propargílico **60** (5,0 mmol) em diclorometano (30 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 24 h. Após, o sólido foi filtrado e o solvente removido sob pressão reduzida. A mistura remanescente foi purificada por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila (90:10) como eluentes.

5.2.5. Procedimento geral para a síntese de α,β -alquinilidrazonas **1** Erro! Fonte de referência não encontrada.^b

Em um balão de 25 mL, adicionou-se o a respectiva fenilidrazina hidrociorada **18** (2,0 mmol) e a α,β -alquinilcetonas **61** (2,0 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a 70 °C e atmosfera inerte de argônio durante 12 h. Após, o bruto da reação foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente.

5.2.6. Procedimento geral para a síntese de 4-organosselanil-1H-pirazóis

Em um balão de 25 mL de duas bocas, munido de agitação magnética adicionou-se a apropriada α,β -alquinilidrazona **1** (0,25 mmol), o respectivo disseleneto de diorganoíla **2** (0,15 mmol), etanol (2 mL) e Oxone[®] (0,046 g; 0,15 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação em frasco aberto, e o progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD), até o completo consumo do material de partida **1**. Após o tempo indicado na Tabela 2, a mistura reacional foi recebida em água (10 mL), e o produto extraído utilizando aceto de etila (3x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas secas com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e o solvente removido sob pressão reduzida. O bruto da reação foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (97:3) como eluente.

5.2.7. Procedimento para a síntese do selenóxido **66⁷⁰**

Em um balão de 25 mL de duas bocas, munido de agitação magnética adicionou-se o pirazol **3a** (0,25 mmol) e diclorometano (2 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação, à 0 °C em frasco aberto, e foi adicionada uma solução de ácido *m*-cloroperbenzóico (0,55 mmol; 2,2 equiv.) em diclorometano (2,0 mL). A reação foi mantida sob agitação por 1,5 h e após este período foi adicionado uma solução saturada de NaHCO₃ (10 mL), o produto é extraído utilizando diclorometano (3x 15 mL), as fases orgânicas foram combinadas

⁷⁰ Sahoo, H.; Mandal, A.; Dana, S.; Baidya, M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1099-1103.

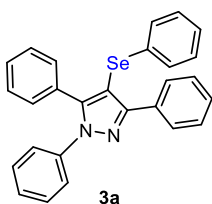
secas com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e o solvente removido sob pressão reduzida. O bruto da reação foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20) como eluente.

5.2.8. Procedimento geral para a síntese das calcogenocromonas

Em um balão de 25 mL e duas bocas, munido de agitação magnética e atmosfera inerte de argônio, é adicionado o calcogênio elementar **6** (0,3 mmol) e o PEG-400 (2 mL). A essa mistura reacional foi adicionado NaBH_4 (0,72 mmol; 2,4 equiv.) e a temperatura foi elevada para 50 °C. Após 0,5 h, é obtida uma solução de coloração incolor, posteriormente, é adicionada a α,β -alquinilcetona **5** (0,25 mmol), então a temperatura é elevada para 100 °C. A reação foi mantida sob agitação magnética por 2 h a 100 °C. Após este período, a mistura reacional foi recebida em água (10,0 mL), e o produto é extraído utilizando aceto de etila (3x 15 mL), as fases orgânicas foram combinadas secas com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e o solvente removido sob pressão reduzida. O bruto da reação foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluente.

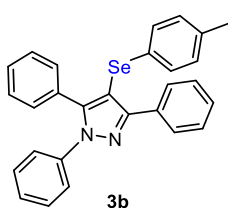
5.3. Dados Espectrais

5.3.1. Dados Espectrais dos 4-organosselanil-1H-pirazóis

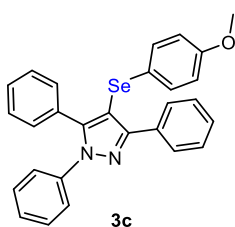


1,3,5-Trifenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol 3a: Rend.: 0,105 g (93%); Sólido amarelo; P.F. = 127-129 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,99-7,97 (m, 2H); 7,39-7,10 (m, 18H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154,9; 148,4; 139,9; 134,1; 132,7; 130,3; 129,9; 129,1; 128,8; 128,76; 128,6; 128,4; 128,2; 128,15; 128,1; 127,4; 125,8; 124,9; 101,7. RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 233,5. EM: m/z (int. rel., %) 452 (M^+ ; 24,3); 372 (50,0); 268 (10,2); 180 (35,3); 165 (15,4); 77 (100,0); 51 (35,5). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 453,0870; encontrada: 453,0870.

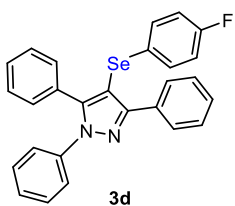
5. Parte Experimental



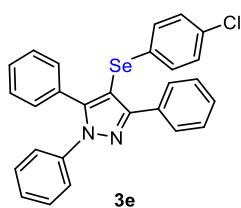
1,3,5-Trifenil-4-(4-toluiselanyl)-1H-pirazol 3b: Rend.: 0,099 g (85%); Sólido branco; P.F. = 158-160 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,00-7,98 (m, 2H); 7,39-7,19 (m, 13H); 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,24 (s, 3H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154,9; 148,3; 139,9; 135,6; 132,8; 130,4; 130,2; 130,0; 129,9; 128,8; 128,7; 128,4; 128,2; 128,13; 128,1; 127,4; 124,9; 102,0; 20,9. RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 226,0. EM: m/z (int. rel., %) 466 (M^+ ; 52,4); 386 (100,0); 267 (9,2); 193 (10,3); 180 (26,4); 91 (4,8); 77 (28,0); 51 (4,6). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467,1026; encontrada: 467,1017.



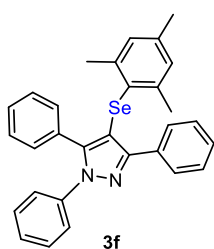
4-[(4-Metoxifenil)selanyl]-1,3,5-trifenil-1H-pirazol 3c: Rend.: 0,108 g (90%); Sólido branco; P.F. = 143-147 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,93-7,91 (m, 2H); 7,33-7,11 (m, 13H); 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 3,62 (s, 3H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 158,4; 154,7; 148,0; 139,9; 132,9; 131,3; 130,5; 130,1; 128,74; 128,73; 128,5; 128,2; 128,13; 128,09; 127,3; 124,9; 123,6; 114,8; 103,1; 55,2. RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 218,9. EM: m/z (int. rel., %) 482 (M^+ ; 39,8); 402 (100,0); 201 (3,7); 77 (7,6); 51 (6,2). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 483,0976; encontrada: 483,0976.



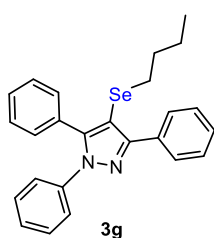
4-[(4-Fluorofenil)selanyl]-1,3,5-trifenil-1H-pirazol 3d: Rend.: 0,108 g (92%); Sólido amarelo; P.F. = 129-130 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,98-7,95 (m, 2H); 7,39-7,26 (m, 11H); 7,23-7,17 (m, 2H); 7,13-7,08 (m, 2H); 6,84 (t, J = 8,8 Hz, 2H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 161,6 (d, J = 243,7 Hz); 154,7; 148,1; 139,7; 132,6; 130,9 (d, J = 7,6 Hz); 130,3; 129,8; 128,9; 128,8; 128,4; 128,3; 128,2; 128,17; 128,0 (d, J = 3,1 Hz); 127,5; 124,8; 116,2 (d, J = 21,5 Hz); 102,3. RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 229,8. EM: m/z (in. rel., %) 470 (M^+ ; 62,2); 390 (100,0); 285 (8,2); 180 (42,0); 77 (41,5); 51 (8,3). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 471,0776; encontrada: 471,0773.



4-[(4-Clorofenil)selanil]-1,3,5-trifenil-1H-pirazol **3e:** Rend.: 0,106 g (87%); Sólido amarelo; P.F. = 164-168 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,89-7,87 (m, 2H); 7,32-7,17 (m, 11H); 7,10-7,08 (m, 2H); 7,04-6,99 (m, 4H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154,8; 148,4; 139,7; 132,6; 132,2; 131,9; 130,3; 129,9; 129,8; 129,2; 128,9; 128,8; 128,4; 128,3; 128,24; 128,2; 127,5; 124,9; 101,4. EM: m/z (int. rel., %) 486 (M^+ ; 57,6); 406 (100,0); 267 (21,7); 180 (61,9); 77 (84,5); 51 (20,2). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 487,0480; encontrada: 487,0483.

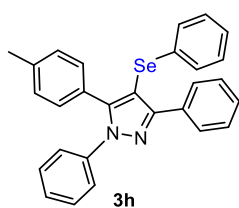


4-(Mesitilselanil)-1,3,5-trifenil-1H-pirazol **3f:** Rend.: 0,118 g (95%); Sólido branco; P.F. = 138-141 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,82-7,81 (m, 2H); 7,38-7,37 (m, 3H); 7,23-7,18 (m, 8H); 7,00-6,97 (m, 2H); 6,59 (s, 2H); 2,12 (s, 3H); 1,96 (s, 6H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154,5; 146,2; 141,5; 139,9; 137,2; 133,3; 130,5; 130,3; 128,4; 128,7; 128,6; 128,4; 128,3; 127,93; 127,9; 127,1; 124,6; 104,8; 23,7; 20,7. EM: m/z (int. rel., %) 494 (M^+ ; 73,3); 296 (100,0); 198 (81,8); 91 (16,7); 77 (62,9); 51 (11,8). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 495,1339; encontrada: 495,1341.

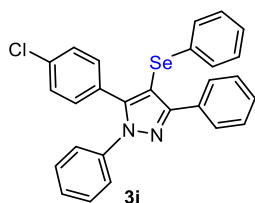


4-(Butilselanil)-1,3,5-trifenil-1H-pirazol **3g:** Rend.: 0,103 g (95%); Sólido branco; P.F. = 125-126 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,12-8,01 (m, 2H); 7,46-7,43 (m, 2H); 7,39-7,20 (m, 11H); 2,37 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,28 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,08 (sext, J = 7,4 Hz, 2H); 0,65 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154,1; 147,1; 139,9; 133,3; 130,6; 130,4; 128,7; 128,6; 128,4; 128,13; 128,1; 128,0; 127,1; 124,8; 102,5; 31,5; 29,0; 22,3; 13,3. EM: m/z (int. rel., %) 432 (M^+ ; 54,2); 376 (20,0); 296 (100,0); 193 (39,1); 180 (44,6); 77 (63,5); 57 (3,4); 51 (14,0). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433,1183; encontrada: 433,1187.

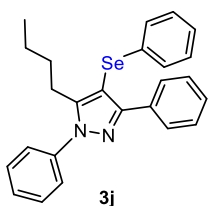
5. Parte Experimental



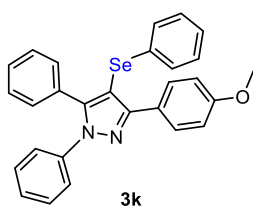
1,3-Difenil-4-(fenilselanil)-5-(4-tolil)-1H-pirazol 3h: Rend.: 0,107 g (92%); Sólido branco; P.F. = 133-134 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,26-7,02 (m, 17H); 2,26 (s, 3H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155,0; 148,4; 139,9; 138,0; 134,3; 130,3; 130,0; 129,9; 129,1; 128,9; 128,7; 128,5; 128,2; 128,1; 127,4; 125,7; 124,9; 101,5; 21,3. RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 233,9. EM: m/z (int. rel., %) 466 (M^+ ; 51,7); 386 (100,0); 193 (14,2); 180 (41,8); 165 (10,4); 91 (3,9); 77 (36,4); 51 (6,6). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467,1026; encontrada: 467,1022.



5-(4-Clorofenil)-1,3-difenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol 3i: Rend.: 0,115 g (95%); Sólido branco; P.F. = 142-141 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,26-7,01 (m, 17H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 153,6; 148,6; 139,7; 134,2; 133,7; 131,3; 130,3; 129,7; 129,6; 129,2; 128,9; 128,8; 128,5; 128,3; 128,2; 127,6; 125,9; 124,9; 101,6. RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 233,1. EM: m/z (int. rel., %) 486 (M^+ ; 63,0); 406 (100,0); 180 (26,3); 165 (13,0); 77 (46,2); 51 (10,7). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 487,0480; encontrada 487,0479.



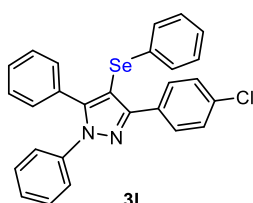
5-Butil-1,3-difenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol 3j: Rend.: 0,091 g (84%); Sólido branco; P.F. = 62-63 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,29-7,12 (m, 15H); 2,76 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 1,69 (quint, J = 7,3 Hz, 2H); 1,39 (sext, J = 7,3 Hz, 2H); 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157,8; 146,9; 140,0; 133,7; 130,2; 130,1; 129,0; 128,7; 128,6; 128,56; 128,1; 127,1; 125,7; 124,8; 102,9; 31,5; 27,4; 22,7; 13,8. RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 210,3. EM: m/z (int. rel., %) 432 (M^+ ; 74,1); 390 (96,8); 351 (21,7); 309 (28,0); 193 (47,5); 180 (83,1); 91 (43,7); 77 (100,0); 51 (17,5). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433,1183; encontrada: 433,1178.



3k

3-(4-Metoxifenil)-1,5-difenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol **3k:**

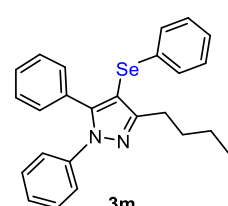
Rend.: 0,102 g (85%); Óleo amarelado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,98 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,35-7,09 (m, 15H); 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 3,69 (s, 3H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 159,8; 154,8; 148,3; 139,9; 134,2; 132,8; 131,5; 129,1; 128,7; 128,3; 128,26; 128,1; 128,0; 127,3; 125,7; 124,8; 121,9; 113,6; 101,3; 55,0. RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 233,9. EM: m/z (int. rel., %) 482 (M^+ ; 49,7); 402 (100,0); 325 (3,3); 210 (27,7); 77 (31,0); 51 (8,3). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 483,0976; encontrada: 483,0972.



3l

3-(4-Clorofenil)-1,5-difenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol **3l:**

Rend.: 0,111 g (91%); Sólido amarelado; P.F. = 136-137 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,90-7,87 (m, 2H); 7,31-7,15 (m, 10H); 7,09-7,02 (m, 7H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155,1; 147,1; 139,6; 135,0; 133,8; 132,6; 131,6; 129,2; 128,9; 128,5; 128,3; 128,2; 127,7; 125,9; 124,9; 101,9. RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 233,4. EM: m/z (int. rel., %) 486 (M^+ ; 71,4); 406 (100,0); 214 (46,9); 77 (64,2); 51 (13,9). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 487,0480; encontrada: 487,0476.

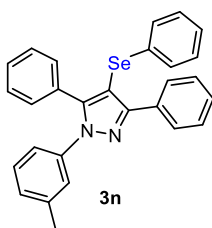


3m

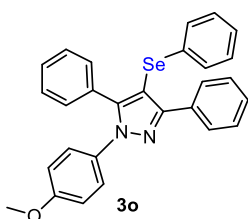
3-Butil-1,5-difenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol **3m:**

Rend: 0,093 g (86%); Sólido amarelo; P.F. = 63-66 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,85 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 7,45-7,02 (m, 13H); 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 1,29 (quint, J = 7,6 Hz, 3H); 1,08 (sext, J = 7,6 Hz, 2H); 0,63 (t, J = 7,6 Hz, 3H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154,3; 150,0; 140,0; 133,9; 132,9; 129,2; 129,1; 128,4; 128,13; 128,1; 128,0; 125,7; 99,7; 31,2; 25,5; 22,3; 13,4. EM: m/z (int. rel., %) 432 (M^+ ; 74,4); 351 (26,4); 310 (33,6); 275 (26,4); 233 (100,0); 160 (33,9); 130 (21,2); 91 (44,7); 77 (46,8); 51,7. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433,1183; encontrada: 433,1178.

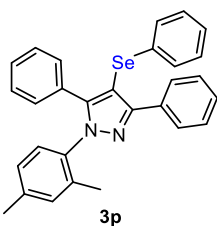
5. Parte Experimental



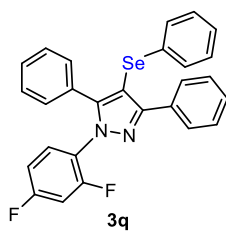
3,5-Difenil-4-(fenilselanil)-1-(3-tolil)-1H-pirazol 3n: Rend: 0,113 g (97%); Sólido branco; M.P. = 116-117 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,98-7,96 (m, 2H); 7,39-7,10 (m, 15H); 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 2,30 (s, 3H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154,9; 148,4; 139,8; 138,9; 134,1; 132,8; 130,2; 130,0; 129,1; 128,7; 128,5; 128,4; 128,23; 128,2; 128,1; 125,8; 125,6; 122,0; 101,5; 21,3. RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 233,3. EM: m/z (int. rel., %) 466 (M^+ ; 65,6); 386 (100,0); 194 (42,0); 91 (33,4); 77 (8,2); 51 (4,2). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467,1026; encontrada: 467,1023.



1-(4-Metoxifenil)-3,5-difenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol 3o: Rend.: 0,104 g (86%); Sólido amarelo; P.F. = 116-120 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,96 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 7,38-7,08 (m, 15H); 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 3,76 (s, 3H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 158,7; 154,6; 148,3; 134,2; 133,1; 132,8; 130,3; 129,9; 129,1; 128,7; 128,5; 128,4; 128,2; 128,1; 126,3; 125,7; 113,9; 101,0; 55,4. RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 233,6. EM: m/z (int. rel., %) 482 (M^+ ; 53,8); 402 (100,0); 210 (23,3); 77 (23,2); 51 (4,0). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 483,0976; encontrada: 483,0970.

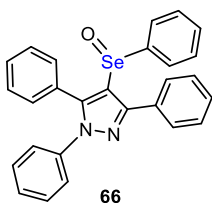


1-(2,4-Dimetilfenil)-3,5-difenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol 3k: Rend.: 0,116 g (97%); Sólido amarelado; P.F. = 59-61 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,98-7,96 (m, 2H); 7,36-7,09 (m, 14H); 6,98-6,95 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,02 (s, 3H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154,6; 149,8; 138,9; 136,6; 134,9; 134,5; 132,9; 131,5; 130,0; 129,5; 129,2; 128,6; 128,3; 128,1; 128,05; 127,8; 127,0; 125,6; 99,3; 21,1; 17,6. RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 234,7. EM: m/z (int. rel., %) 480 (M^+ ; 100,0); 399 (83,4); 385 (32,2); 323 (21,0); 208 (39,5); 105 (12,1); 91 (4,9); 77 (28,6); 51 (5,4). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada par $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 481,1183; encontrada: 481,1173.



1-(2,4-Difluorofenil)-3,5-difenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol 3k:

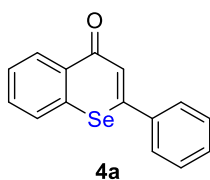
Rend.: 0,049 g (40%); Sólido amarelado; P.F. = 100-101 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,94-7,92 (m, 2H); 7,55-7,49 (m, 1H); 7,39-7,10 (m, 13H); 6,95-6,90 (m, 1H); 6,82-6,77 (m, 1H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 162,7 (dd, J = 250,3 e 10,7 Hz); 156 (dd, J = 254,1 e 12,5 Hz); 155,7; 150,7; 133,9; 132,5; 130,0 (d, J = 10;2 Hz); 129,7; 129,2; 129,1; 129,0; 128,5; 128,42; 128,4; 128,2; 128,1; 125,9; 124,6 (dd, J = 12;3 e 4,2 Hz); 111,8 (dd, J = 22,5 e 4,0 Hz); 104,9 (dd, J = 26,2 e 23,4 Hz); 100,9. RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 234,1. EM: m/z (int. rel., %) 488 (M^+ ; 84,8); 408 (100,0); 216 (98,5); 165 (12,6); 113 (6,9); 77 (53,2); 51 (8,9). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 489,0682; encontrada: 489,0677.



1,3,5-Trifenil-4-(fenilseleninil)-1H-pirazol 66:

Rend.: 0,897 g (78%); Sólido branco; P.F. = 188-190 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,86 (dd, J = 7,8 e 1,4 Hz, 2H); 7,37-7,24 (m, 15H); 7,14-7,10 (m, 3H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154,0; 147,6; 138,7; 138,4; 131,0; 130,6; 130,0; 129,4; 129,2; 128,8; 128,6; 128,41; 128,4; 128,1; 127,9; 127,6; 126,3; 125,0; 118,1. RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 823,8. EM: m/z (int. rel., %) 468 (M^+ , 2,6); 452 (48,4); 372 (100,0); 268 (16,8); 180 (52,7); 165 (17,7).

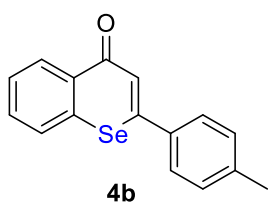
5.3.2. Dados Espectrais das calcogenocrom-4-onas



2-Fenil-4H-selenocromen-4-ona 4a:^{28e} Rend.: 0,070 g (98%);

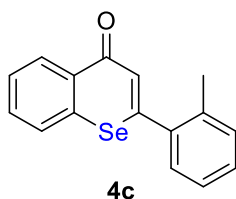
Sólido amarelado, P.F. = 123-125 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,53-8,50 (m, 1H); 7,59-7,57 (m, 1H); 7,54-7,50 (m, 2H); 7,46-7,35 (m, 5H); 7,28 (s, 1H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 182,7; 154,1; 138,0; 136,8; 131,6; 131,5; 130,6; 130,0; 129,2; 128,3; 127,8; 126,8; 125,5. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 131,5 (CH); 130,6 (CH); 130,0 (CH); 129,2 (2x CH); 128,3 (CH); 127,8 (CH); 126,8 (2x CH); 125,5 (CH). RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 391,4 (d, J = 10,3 Hz). EM (int. rel., %) m/z : 286 (M^+ ; 85,8); 258 (29,9); 184 (100,0); 156 (56,7);

102 (20,3). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₁₅H₁₀OSe [M+H]⁺: 286,9975; encontrada: 286,9978.



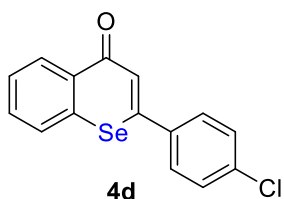
2-(4-Tolil)-4H-selenocromen-4-ona 4b:^{28e} Rend.: 0,068 g (90%); Sólido amarelo, P.F. = 136-138 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8,61-8,57 (m, 1H); 7,67-7,62 (m, 1H); 7,53-7,46 (m, 4H); 7,34 (s, 1H); 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 182,7; 154,0; 141,1; 136,8; 135,1; 131,7; 131,4; 129,9; 128,2; 127,6; 126,6; 124,9; 21,2. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 131,4 (CH); 129,9 (2x CH); 128,2 (CH); 127,6 (CH); 126,6 (2x CH); 124,9 (CH); 21,2 (CH₃). RMN ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 388,3 (d, J = 10,8 Hz). EM (int. rel., %) m/z: 300 (M⁺; 58,8); 272 (13,5); 184 (100,0); 156 (48,1); 115 (54,9).



2-(2-Tolil)-4H-selenocromen-4-ona 4c: Rend.: 0,074 g (98%); Óleo amarelado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8,67-8,62 (m, 1H); 7,66-7,64 (m, 1H); 7,56-7,49 (m, 2H); 7,35-7,24 (m, 4H); 7,05 (s, 1H); 2,38 (s, 3H).

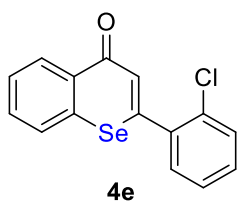
RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 182,3; 154,5; 137,7; 137,5; 135,0; 131,7; 131,5; 130,8; 130,1; 129,5; 128,5; 128,3; 128,1; 127,7; 125,9; 19,9. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 131,5 (CH); 130,8 (CH); 130,1 (CH); 129,5 (CH); 128,5 (CH); 128,3 (CH); 128,1 (CH); 127,7 (CH); 125,9 (CH); 19,9 (CH₃). RMN ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 414,5 (d, J = 9,8 Hz). EM (int. rel., %) m/z: 300 (M⁺; 90,8); 271 (7,6); 219 (73,3); 184 (100,0); 156 (47,3) 115 (41,9).



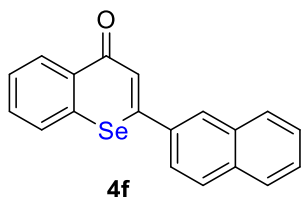
2-(4-Clorofenil)-4H-selenocromen-4-ona 4d:^{28e} Rend.: 0,049 g (61%); Sólido amarelado, P.F. = 136-137 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8,61-8,58 (m, 1H); 7,68-7,66 (m, 1H); 7,56-7,49 (m, 4H); 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,32 (s, 1H).

RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 182,6; 152,3; 136,9; 136,49; 136,47; 131,7; 131,6; 130,1; 129,5; 128,2; 128,1; 127,9; 125,8. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 131,7 (CH); 130,1 (CH); 129,5 (2x CH); 128,2 (CH); 128,1 (2x CH); 127,9 (CH); 125,8 (CH). RMN ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃)

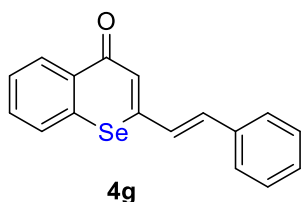
δ (ppm) = 389,6 (d, J = 11,2 Hz). EM (int. rel., %) m/z : 320 (M^+ ; 76,4); 292 (21,1); 184 (100,0); 156 (42,3); 136 (6,9).



2-(2-Clorofenil)-4H-selenocromen-4-ona 4e: Rend.: 0,058 g (72%); Sólido laranja, P.F. = 118-119 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,65-8,62 (m, 1H); 7,69-7,63 (m, 1H); 7,58-7,47 (m, 3H); 7,43-7,31 (m, 3H); 7,152-7,149 (m, 1H). RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 182,3; 151,0; 137,5; 136,6; 132,0; 131,62; 131,57; 130,8; 130,4; 130,3; 130,1; 129,3; 128,1; 127,8; 127,0. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 131,62 (CH); 130,8 (CH); 130,4 (CH); 130,3 (CH); 130,1 (CH); 129,3 (CH); 128,1 (CH); 127,8 (CH); 127,0 (CH). RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 419,2 (d, J = 10,2 Hz). EM (int. rel., %) m/z : 320 (M^+ ; 76,9); 292 (15,3); 184 (100,0); 156 (41,3); 136 (5,2).

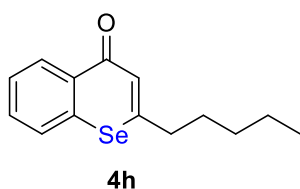


2-(Naftalen-2-il)-4H-selenocromen-4-ona 4f: Rend.: 0,082 g (98%); Sólido amarelado, P.F. = 132-133 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,71-8,67 (m, 1H); 8,10-8,08 (m, 1H); 7,91-7,87 (m, 2H); 7,65-7,60 (m, 1H); 7,54-7,46 (m, 6H); 7,29 (s, 1H). RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 182,2; 153,1; 137,9; 135,4; 133,6; 131,8; 131,5; 130,11; 130,08; 130,05; 129,4; 128,4; 128,0; 127,8; 127,0; 126,54; 126,49; 125,0; 124,9. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 131,5 (CH); 130,11 (CH); 130,08 (CH); 129,4 (CH); 128,4 (CH); 128,0 (CH); 127,8 (CH); 127,0 (CH); 126,54 (CH); 126,49 (CH); 125,0 (CH); 124,9 (CH). RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 427,3 (d, J = 9,2 Hz). EMS (int. rel., %) m/z : 336 (M^+ ; 35,5); 319 (100,0); 184 (34,8); 156 (30,7); 152 (96,0).

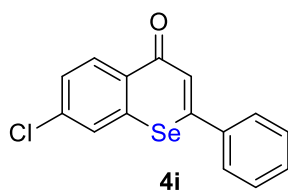


(E)-2-Estiril-4H-selenocromen-4-ona 4g: Rend.: 0,058 g (74%); Sólido amarelado; P.F. = 133-135 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,54 (dd, J = 7,9 and 1,4 Hz, 1H); 7,65-7,63 (m, 1H); 7,54-7,45 (m, 4H); 7,42-7,34 (m, 3H); 7,18-7,14 (m, 2H); 7,08 (d, J = 16,1 Hz, 1H). RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 183,0; 149,6; 136,1; 135,1; 132,2; 131,7; 129,9; 129,6; 129,0; 128,3; 127,7; 127,6; 127,4; 127,0. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 136,1

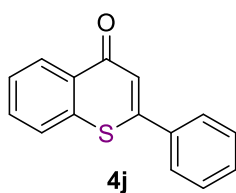
(CH); 131,7 (CH); 129,9 (CH); 129,6 (CH); 129,0 (2x CH); 128,3 (CH); 127,7 (CH); 127,6 (CH); 127,4 (2x CH); 127,0 (CH). RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 360,2 (t, $J = 9,8$ Hz). EM (int. rel., %) m/z : 312 (M^+ ; 37,0); 295 (9,3); 184 (100,0); 156 (39,5); 128 (60,6).



2-Pentil-4H-selenocromen-4-ona 4h:^{28e} Rend.: 0,068 g (97%); Sólido amarelado, P.F. = 38-39 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,57-8,55 (m, 1H); 7,63-7,58 (m, 1H); 7,51-7,44 (m, 2H); 7,01 (s, 1H); 2,73 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,72 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,41-1,31 (m, 4H); 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 182,5; 158,2; 136,5; 131,8; 131,2; 129,9; 128,3; 127,4; 126,0; 38,9; 30,9; 29,7; 22,2; 13,8. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 131,2 (CH); 129,9 (CH); 128,3 (CH); 127,4 (CH); 126,0 (CH); 38,9 (CH_2); 30,9 (CH_2); 29,7 (CH_2); 22,2 (CH_2); 13,8 (CH_3). RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 400,8 (m). EM (int. rel., %) m/z : 280 (M^+ ; 34,0); 224 (79,0); 184 (100,0); 156 (35,2); 115 (43,9); 95 (5,0).

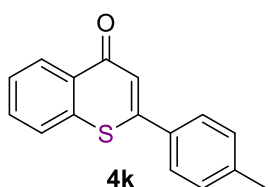


7-Cloro-2-fenil-4H-selenocromen-4-ona 4i: Rend.: 0,058 g (72%); Sólido amarelado, P.F. = 148-149 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,61-7,59 (m, 2H); 7,51-7,44 (m, 4H); 7,33 (s, 1H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 181,8; 153,7; 138,3; 137,9; 137,7; 131,4; 130,9; 130,0; 129,3; 128,4; 127,6; 126,8; 125,6. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 131,4 (CH); 130,9 (CH); 129,3 (2x CH); 128,4 (CH); 127,6 (CH); 126,8 (2x CH); 125,6 (CH). RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 396,5 (d, $J = 8,5$ Hz). EM (int. rel., %) m/z : 320 (M^+ ; 84,5); 292 (29,1); 218 (100,0); 190 (32,6); 102 (14,4).

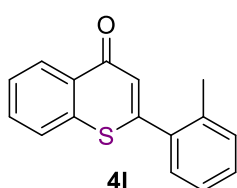


2-Fenil-4H-tiocromen-4-ona 4j:^{28e} Rend.: 0,059 g (99%); Sólido amarelado, P.F. = 95-96 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,70-7,59 (m, 4H); 7,56-7,47 (m, 4H); 7,24 (s, 1H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 180,8; 153,0; 137,6; 136,5; 131,5; 130,84; 130,76; 129,2; 128,5; 127,7;

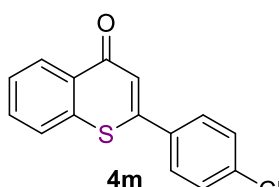
126,9; 126,4; 123,4. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 131,5 (CH); 130,76 (CH); 129,2 (2x CH); 128,5 (CH); 127,7 (CH); 126,9 (2x CH); 126,4 (CH); 123,4 (CH). EM (int. rel., %) m/z : 238 (M⁺; 100,0); 210 (94,5); 136 (57,5); 108 (53,9); 102 (6,4). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₁₅H₁₀OS [M+H]⁺: 239,0531; encontrada: 239,0523.



2-(4-Tolil)-4H-tiocromen-4-ona **4k**:^{28b} Rend.: 0,047 g (75%); Sólido cinza, P.F. = 109-110 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,66-7,52 (m, 5H); 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,23 (s, 1H); 2,42 (s, 3H). RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 180,9; 153,1; 141,3; 137,7; 133,7; 131,5; 130,9; 129,9; 128,5; 127,6; 126,8; 126,4; 122,8; 21,3. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 131,5 (CH); 129,9 (2x CH); 128,5 (CH); 127,6 (CH); 126,8 (2x CH); 126,4 (CH); 122,8 (CH); 21,3 (CH₃). EM (int. rel., %) m/z : 252 (M⁺; 100,0); 224 (91,8); 136 (65,5); 115 (30,8); 108 (51,7).

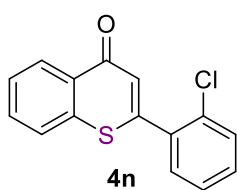


2-(2-Tolil)-4H-tiocromen-4-ona **4l**:^{28b} Rend.: 0,051 g (81%); Óleo amarelo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8,58 (dt, J = 8,0 e 1,0 Hz, 1H); 7,64-7,59 (m, 2H); 7,57-7,53 (m, 1H); 7,38-7,25 (m, 4H); 6,92 (s, 1H); 2,38 (s, 3H). RMN C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 180,4; 153,5; 138,3; 136,0; 135,6; 131,5; 130,84; 130,80; 129,7; 128,9; 128,6; 127,7; 126,2; 126,1; 126,0; 19,8. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 131,5 (CH); 130,80 (CH); 129,7 (CH); 128,9 (CH); 128,6 (CH); 127,7 (CH); 126,2 (CH); 126,1 (CH); 126,0 (CH); 19,8 (CH₃). EM (int. rel., %) m/z : 252 (M⁺; 100,0); 223 (38,4); 136 (45,9); 115 (29,5); 108 (34,7).

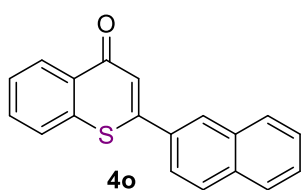


2-(4-Clorofenil)-4H-tiocromen-4-ona **4m**:^{28b} Rend.: 0,042 g (62%); Sólido amarelado, P.F. = 159-160 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,65-7,60 (m, 4H); 7,56-7,52 (m, 1H); 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,18 (s, 1H). RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 180,6; 151,5; 137,3; 137,0; 134,9; 131,7; 130,7; 129,5; 128,5; 128,1; 127,9; 126,4; 123,4. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 131,7 (CH); 129,5 (2x CH); 128,5 (CH); 128,1 (2x

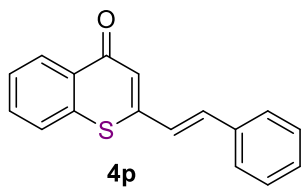
CH); 127,9 (CH); 126,4 (CH); 123,4 (CH). EM (int. rel., %) m/z : 272 (M^+ ; 100,0); 244 (90,3); 136 (80,3); 108 (46,3).



2-(2-Clorofenil)-4H-tiocromen-4-ona 4n:^{28b} Rend.: 0,044 g (64%); Sólido branco, P.F. = 126-127 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,67-7,62 (m, 2H); 7,59-7,51 (m, 2H); 7,46-7,36 (m, 3H); 7,02 (s, 1H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 180,4; 150,4; 138,1; 135,2; 132,6; 131,7; 131,1; 130,9; 130,7; 130,5; 128,7; 127,8; 127,2; 127,1; 126,3. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 131,7 (CH); 131,1 (CH); 130,7 (CH); 130,5 (CH); 128,7 (CH); 127,8 (CH); 127,2 (CH); 127,1 (CH); 126,3 (CH). EM (int. rel., %) m/z : 272 (M^+ ; 100,0); 244 (71,4); 136 (73,0); 108 (41,9).



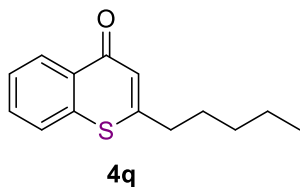
2-(Naftalen-2-il)-4H-tiocromen-4-ona 4o:⁷¹ Rend.: 0,068 g (94%); Sólido amarelado, P.F. = 135-136 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 8,06-8,04 (m, 1H); 7,95-7,88 (m, 2H); 7,63-7,47 (m, 7H); 7,15 (s, 1H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 180,2; 152,2; 138,5; 133,9; 133,6; 131,5; 131,0; 130,4; 130,3; 128,6; 128,4; 127,7; 127,2; 127,12; 127,06; 126,5; 126,1; 124,9; 124,8. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 131,5 (CH); 130,3 (CH); 128,6 (CH); 128,4 (CH); 127,7 (CH); 127,2 (CH); 127,12 (CH); 127,06 (CH); 126,5 (CH); 126,1 (CH); 124,9 (CH); 124,8 (CH). EM (int. rel., %) m/z : 288 (M^+ ; 23,3); 271 (100,0); 152 (21,1); 136 (6,3); 108 (9,5).



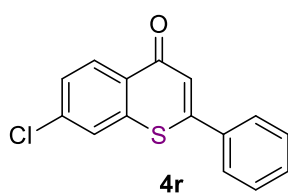
(E)-2-Estiril-4H-tiocromen-4-ona 4p:^{28b} Rend.: 0,040 g (61%); Sólido amarelado, P.F. = 119-120 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,50-8,48 (m, 1H); 7,64-7,49 (m, 5H); 7,44-7,35 (m, 3H); 7,31 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 7,04 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 7,01 (s, 1H). RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 181,1; 149,2; 136,6; 135,6; 135,1; 131,7; 131,3; 129,7; 129,0; 128,5; 127,5; 127,4; 126,4; 125,9; 124,6. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 135,6

⁷¹ French, K. L.; Angel, A. J.; Williams, A. R.; Hurst, D. R.; Beam, C. F. *J. Heterocyclic. Chem.* **1998**, 35, 45-48.

(CH); 131,7 (CH); 129,7 (CH); 129,0 (2x CH); 128,5 (CH); 127,5 (CH); 127,4 (2x CH); 126,4 (CH); 125,9 (CH); 124,6 (CH). EM (int. rel., %) m/z : 264 (M^+ ; 72,1); 263 (100,0); 247 (59,9); 136 (39,8); 128 (40,6); 108 (52,8).



2-Pentil-4H-tiocromen-4-ona 4q:⁷² Rend.: 0,053 g (91%); Sólido amarelado, P.F. = 36-37 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,59-7,55 (m, 2H); 7,52-7,47 (m, 1H); 6,86 (s, 1H); 2,67 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 1,73 (quint, J = 7,3 Hz, 2H); 1,39-1,35 (m, 4H); 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN ¹³C-¹H (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 180,6; 156,5; 137,7; 131,2; 130,9; 128,4; 127,4; 126,1; 124,0; 37,3; 30,9; 29,4; 22,2; 13,8. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 131,2 (CH); 128,4 (CH); 127,4 (CH); 126,1 (CH); 124,0 (CH); 37,3 (CH₂); 30,9 (CH₂); 29,4 (CH₂); 22,2 (CH₂); 13,8 (CH₃). EM (int. rel., %) m/z : 232 (M^+ ; 28,0); 176 (100,0); 136 (67,2); 108 (21,3); 95 (1,8).



7-Cloro-2-fenil-4H-tiocromen-4-ona 4r:^{73a} Rend.: 0,056 g (83%); Sólido amarelado, P.F. = 134-135 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,64 (dd, J = 7,6 e 1,8 Hz, 2H); 7,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,53-7,44 (m, 4H); 7,18 (s, 1H). RMN ¹³C-¹H (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 179,8; 152,6; 138,9; 138,2; 136,0; 130,9; 130,1; 129,3; 129,2; 128,3; 126,8; 125,6; 123,4. RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 130,9 (CH); 130,1 (CH); 129,2 (2x CH); 128,3 (CH); 126,8 (2x CH); 125,6 (CH); 123,4 (CH). EM (int. rel., %) m/z : 272 (M^+ ; 100,0); 244 (92,1); 170 (39,5); 142 (20,1); 102 (6,9).

⁷²) Shen, C.; Spanneneberg, A.; Wu, X. -F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5067-5070; (b) Kim, H. Y.; Song, E.; Oh, K. *Org. Lett.* **2017**, 19, 312-315.

6. Espectros Seleccionados

6.1. Espectros dos 4-organosselanil-1*H*-pirazóis

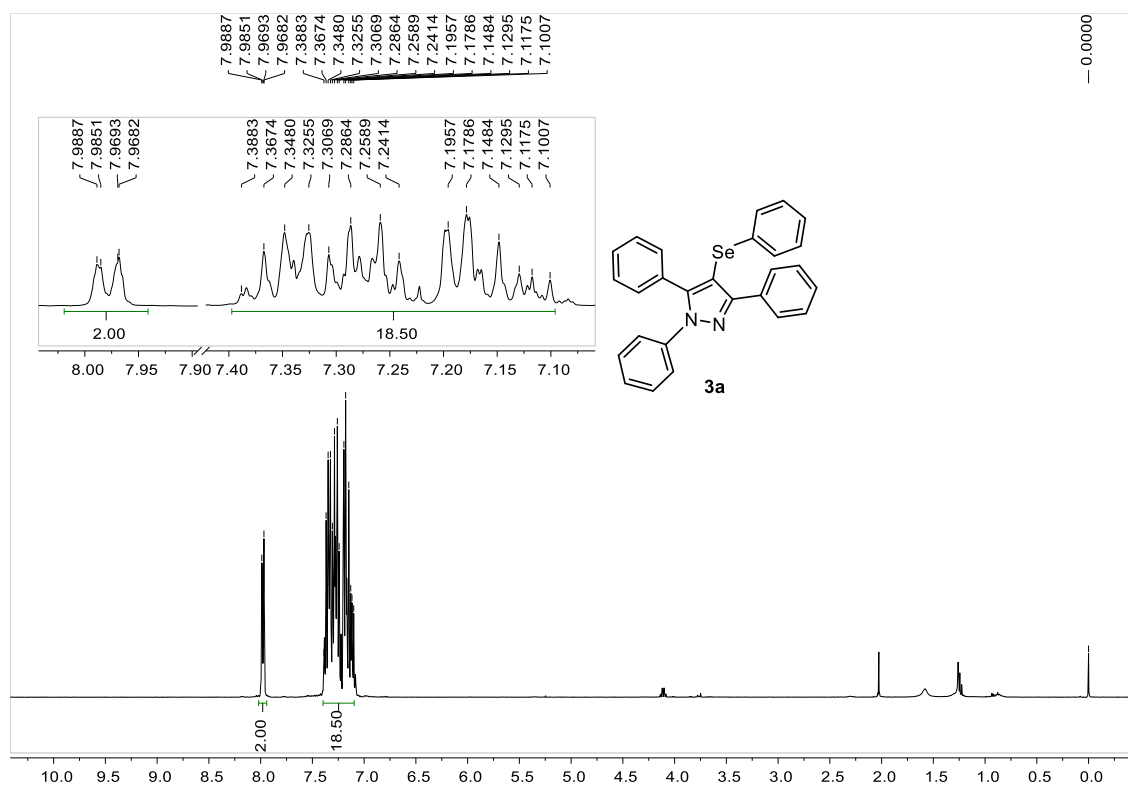


Figura 20. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3a**.

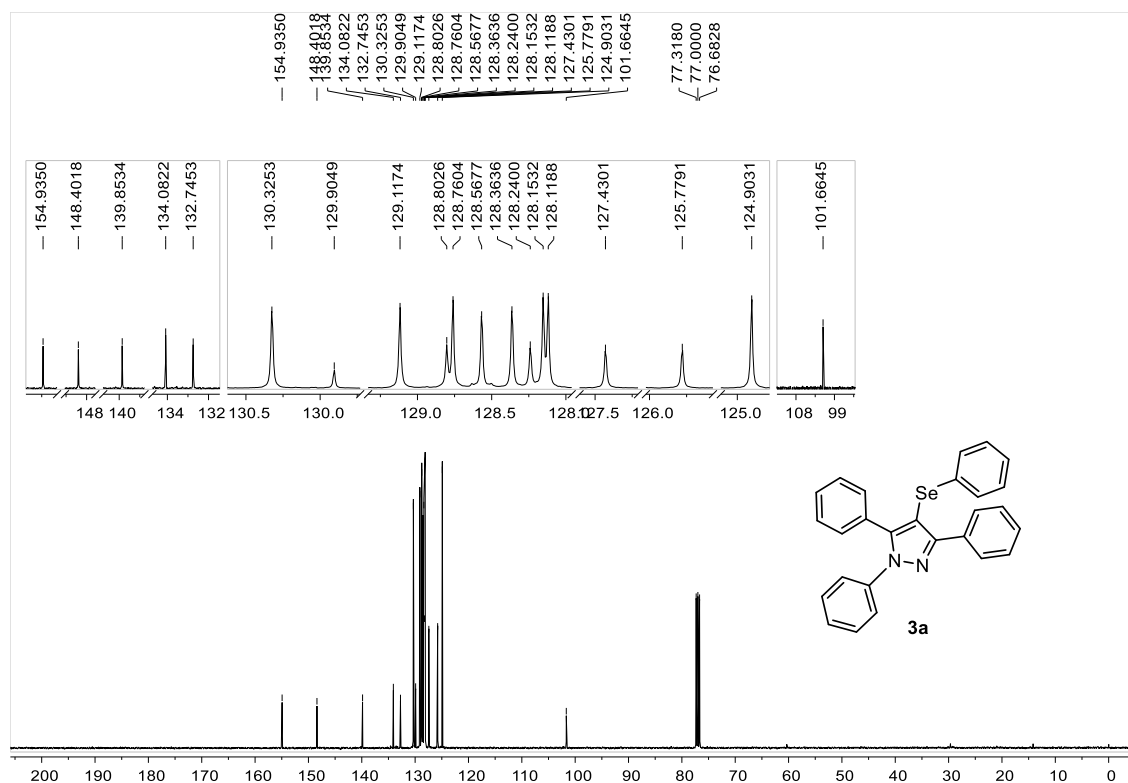


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **3a**.

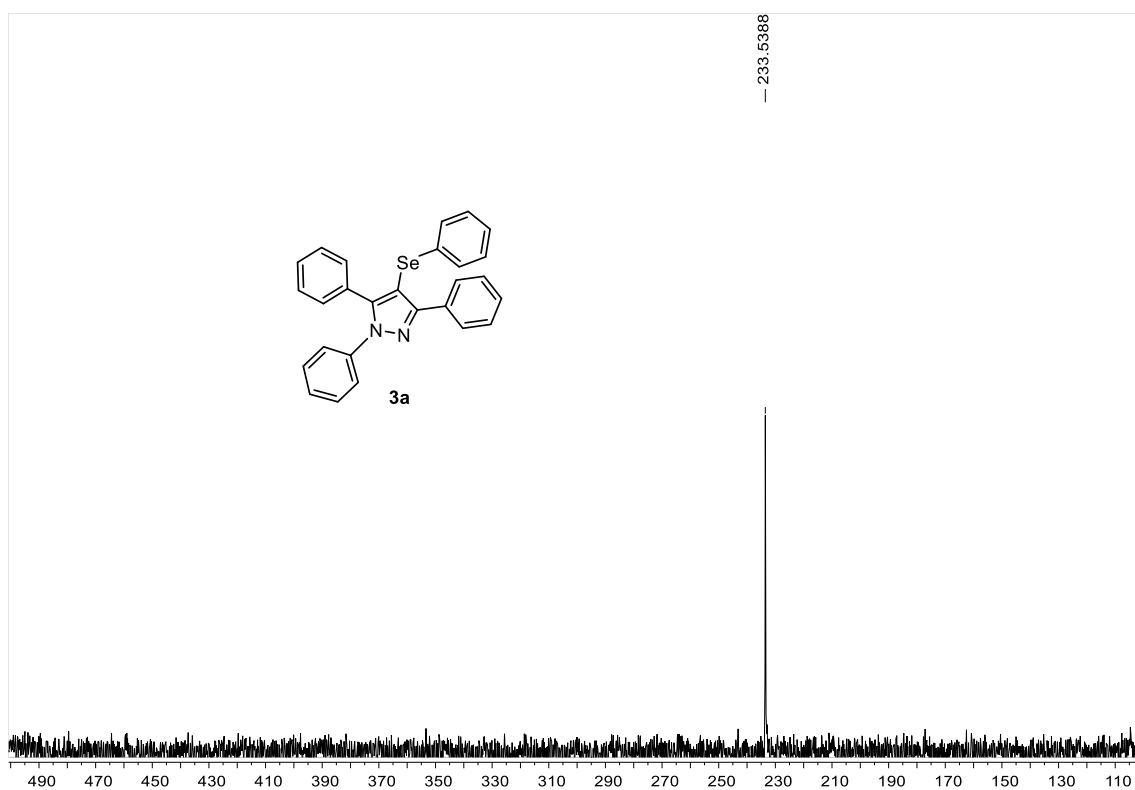


Figura 22. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3a**.

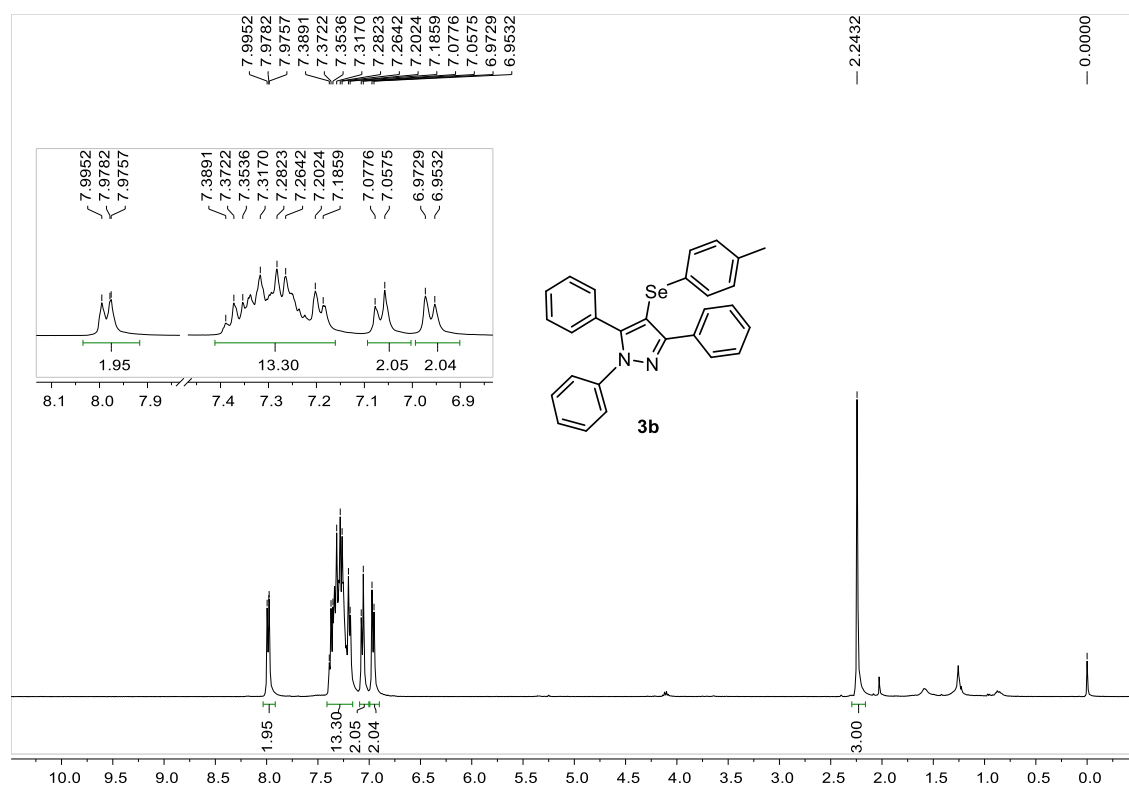


Figura 23. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3b**.

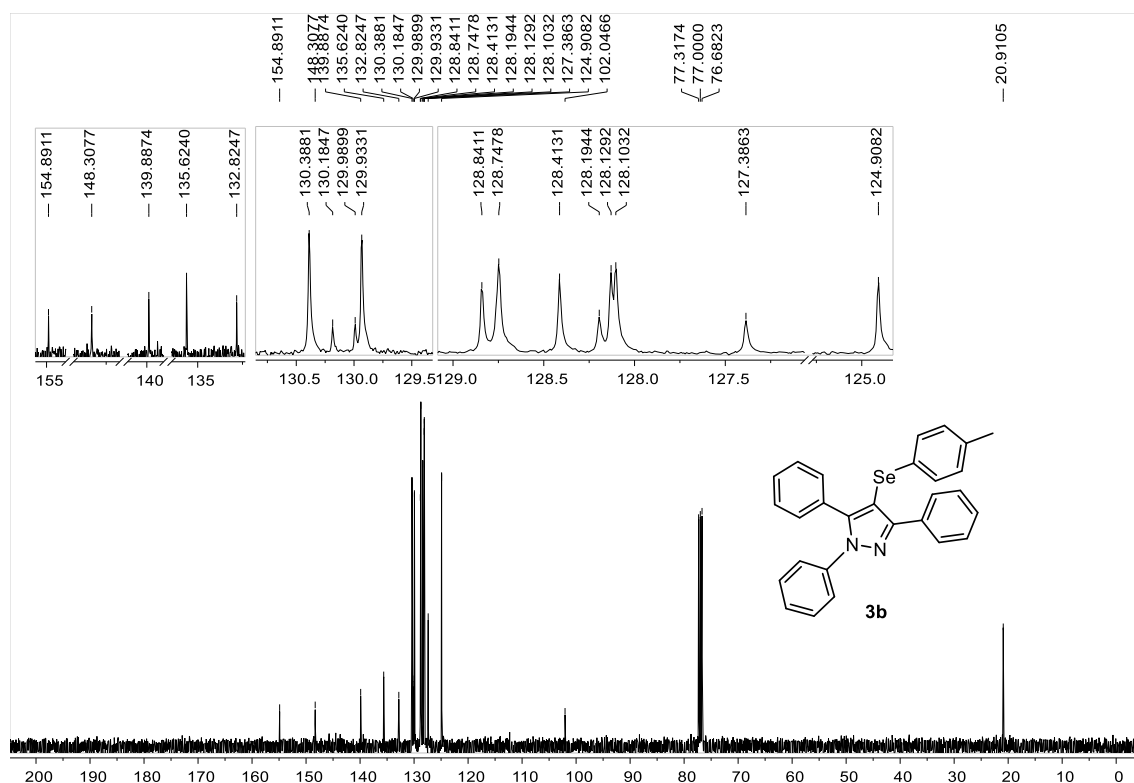


Figura 24. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **3b**.

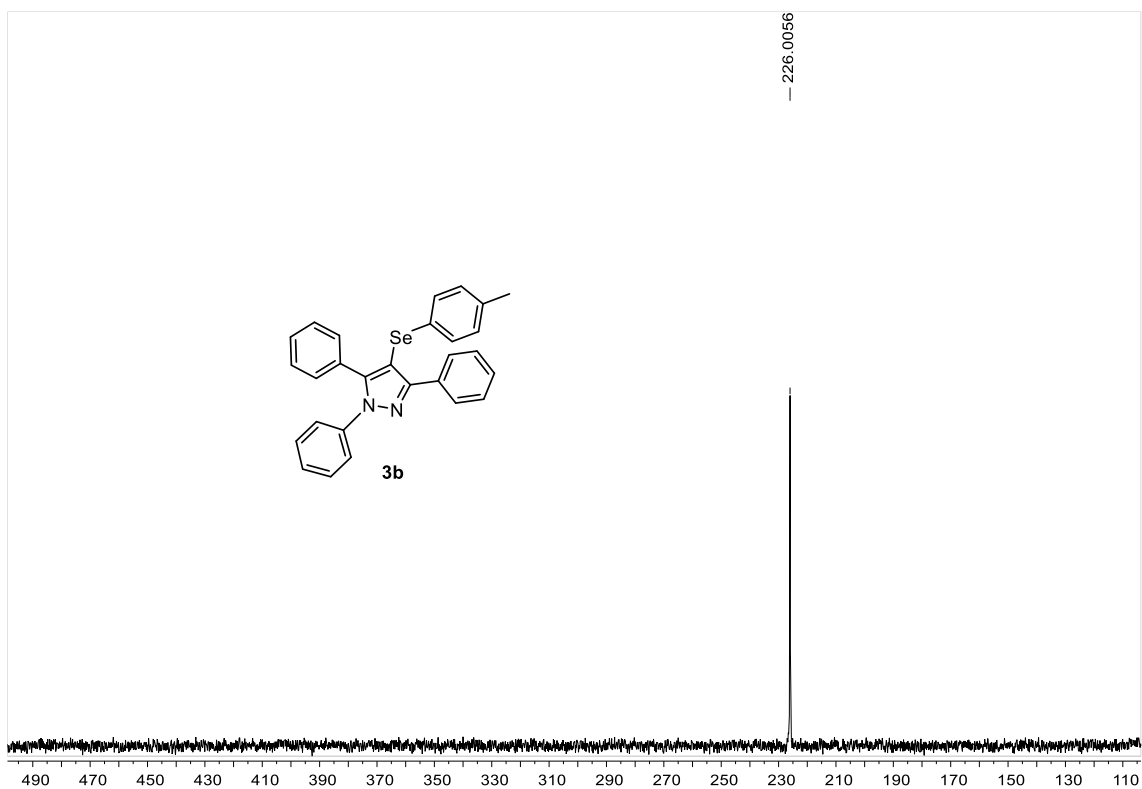


Figura 25. Espectro de RMN ⁷⁷Se-{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do produto **3b**.

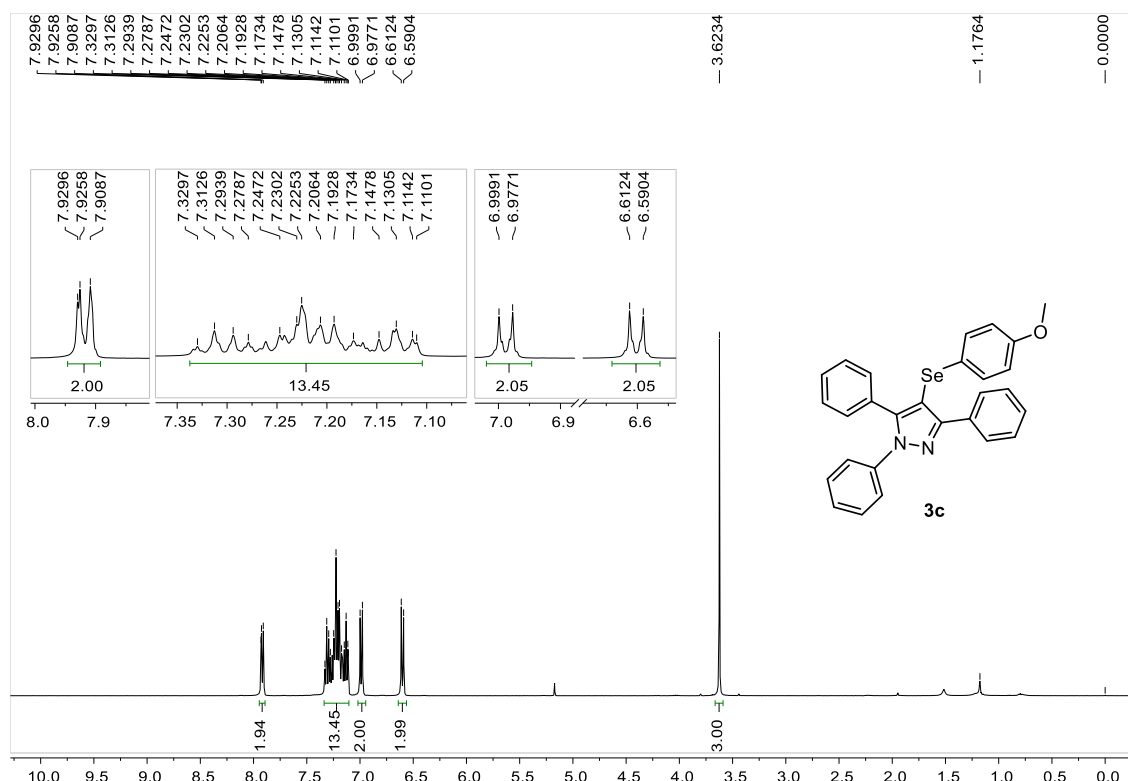


Figura 26. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3c**.

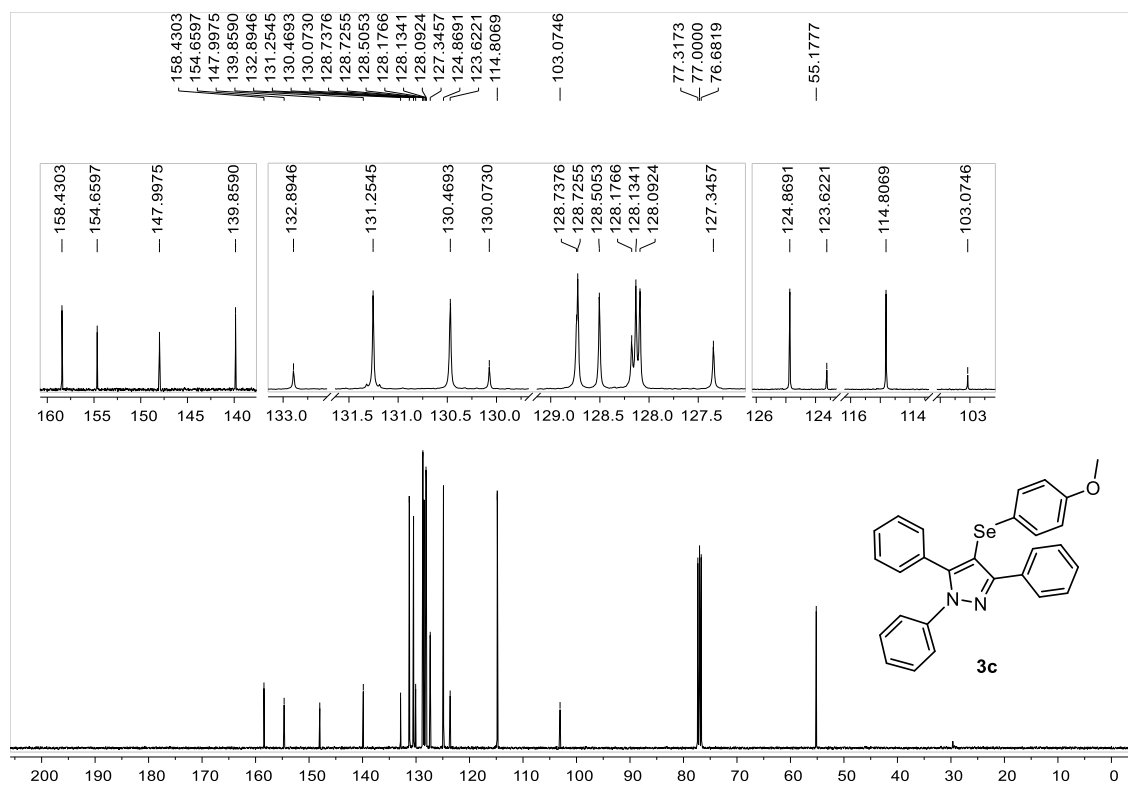


Figura 27. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **3c**.

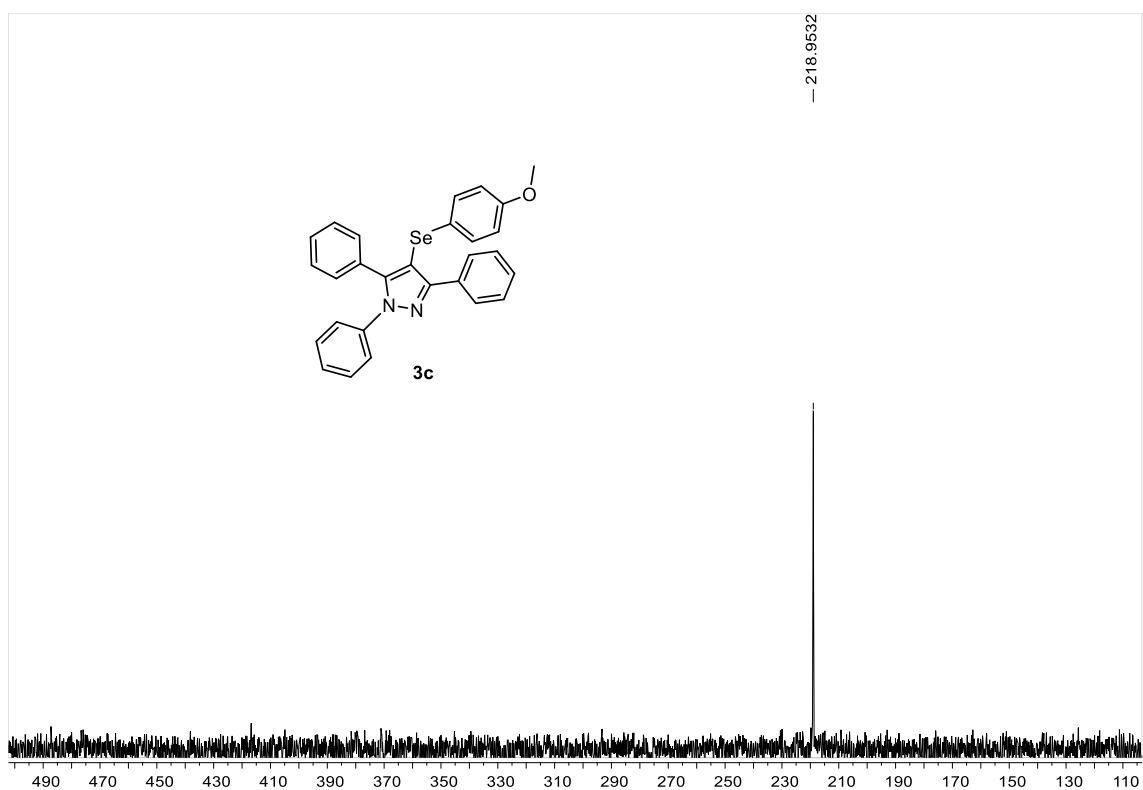


Figura 28. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3c**.

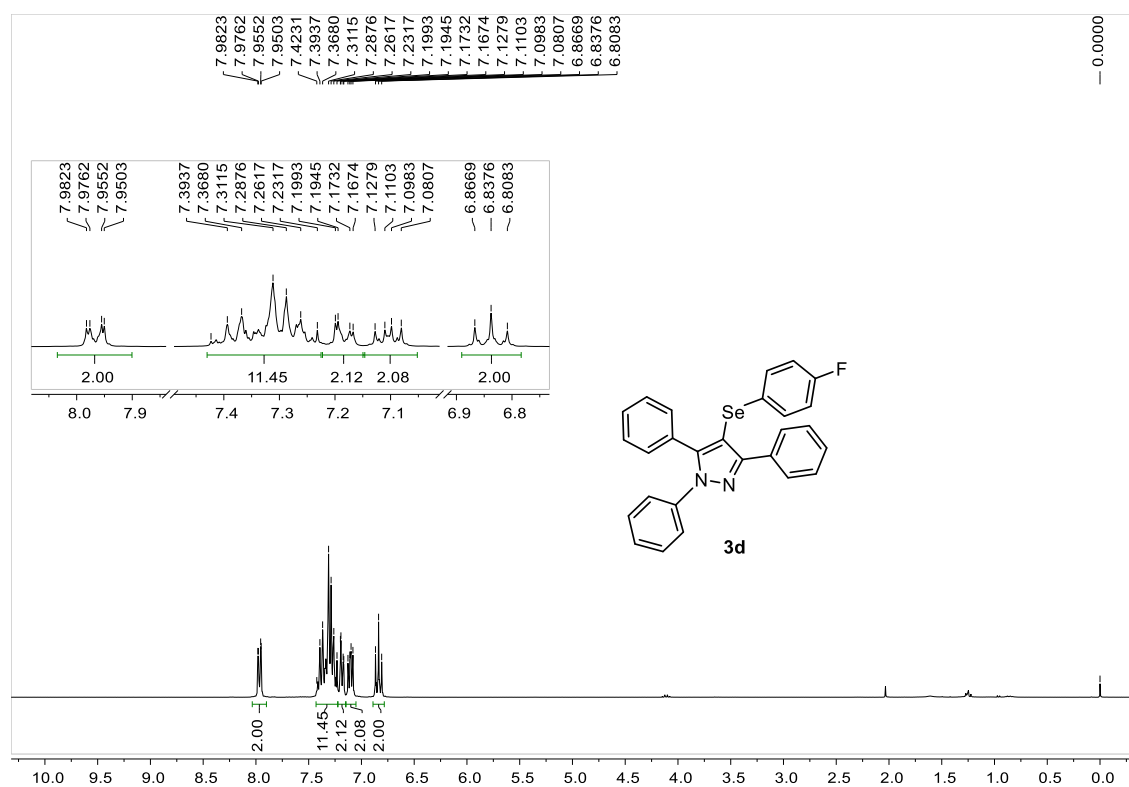


Figura 29. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto **3d**.

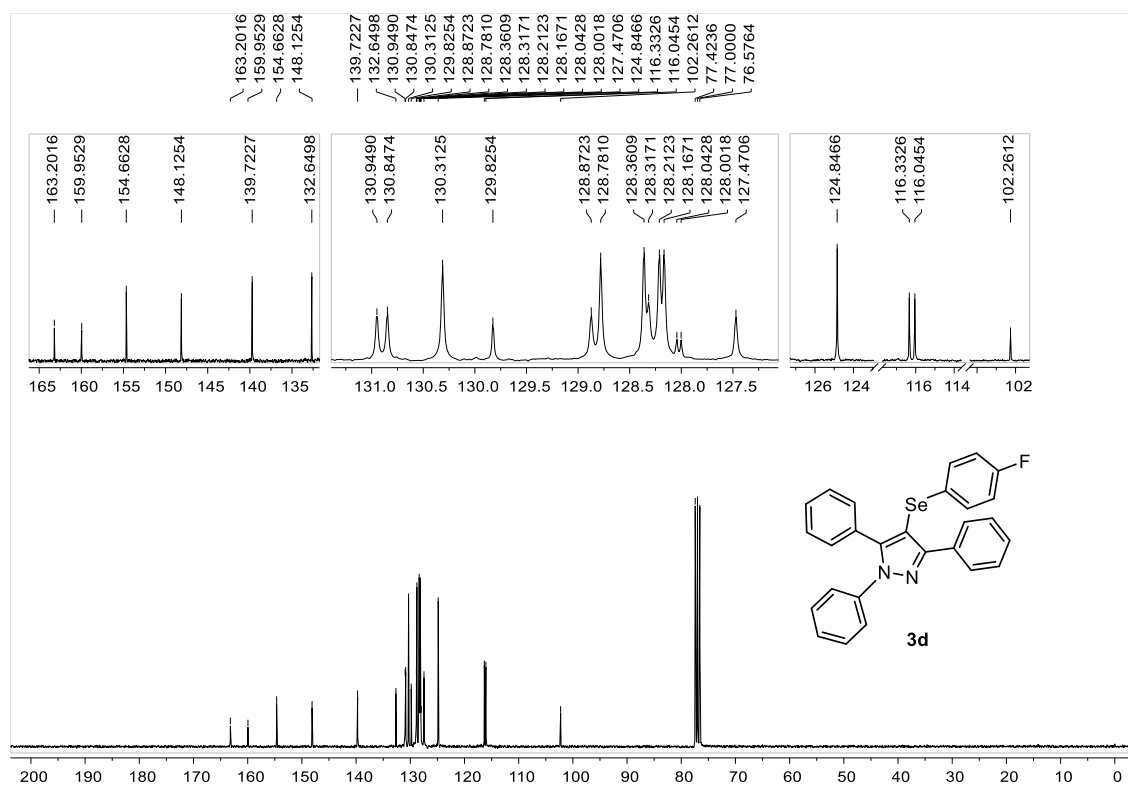


Figura 30. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **3d**.

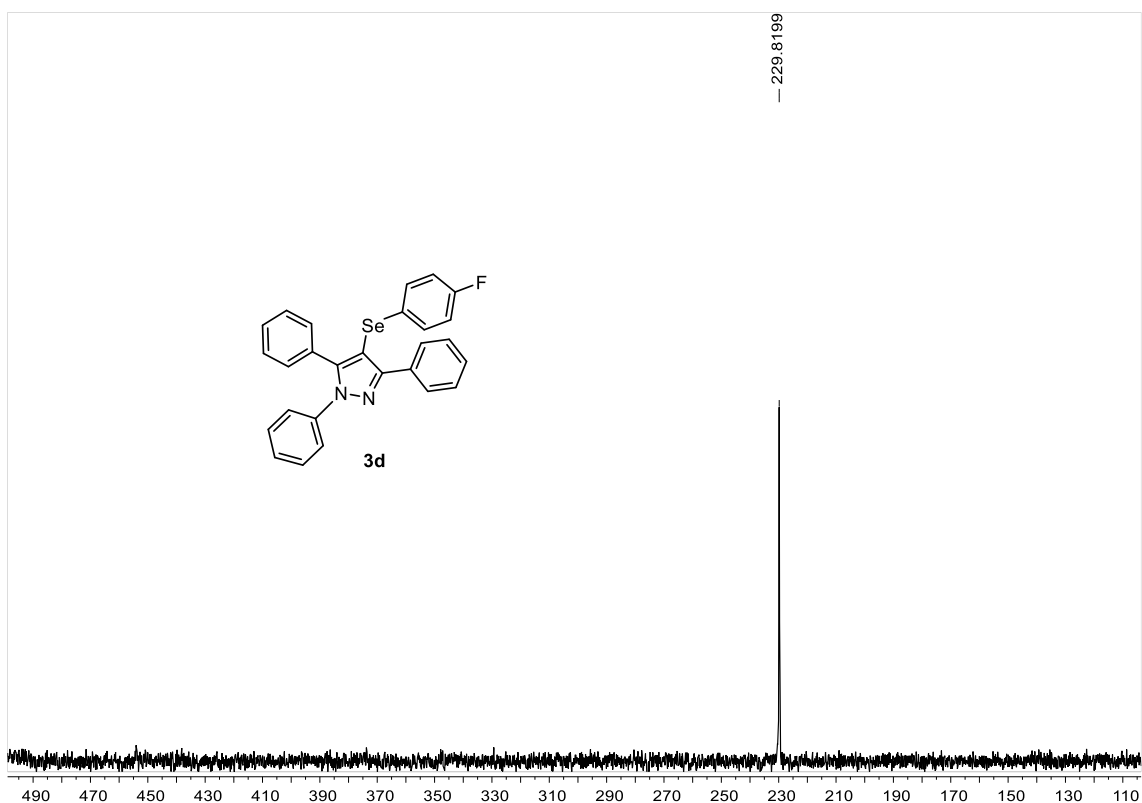


Figura 31. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3d**.

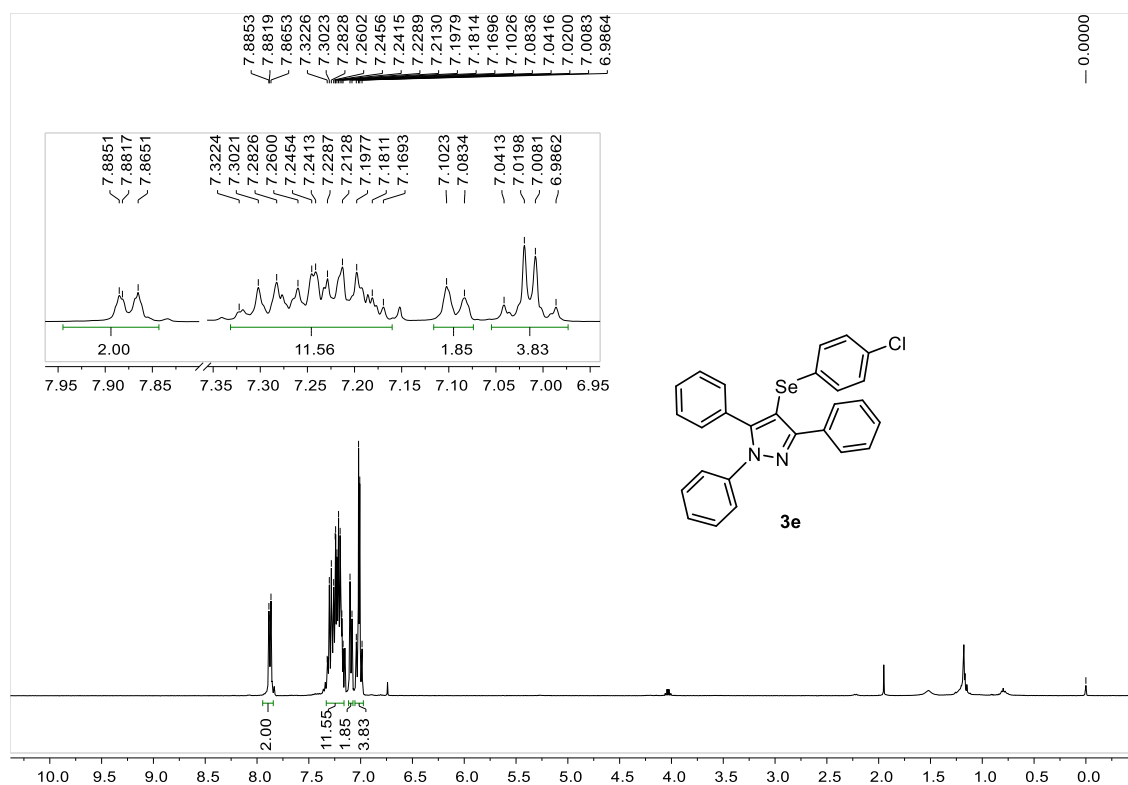


Figura 32. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3e.

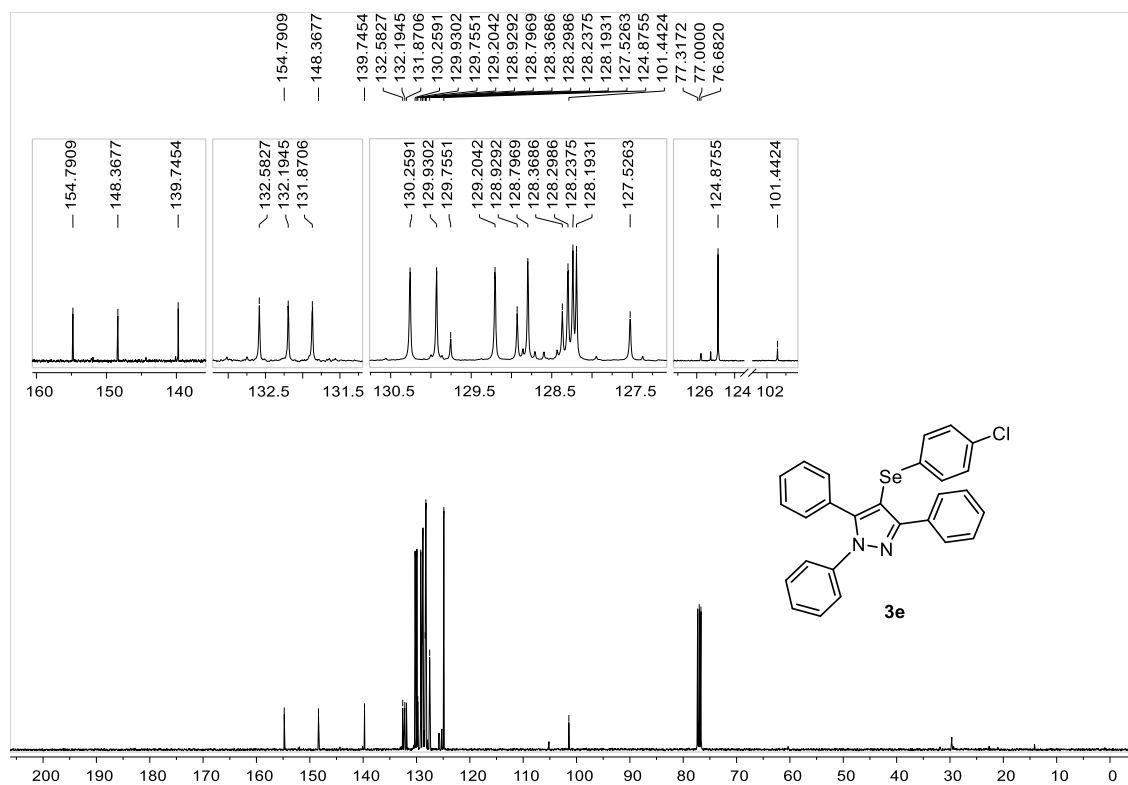


Figura 33. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 3e.

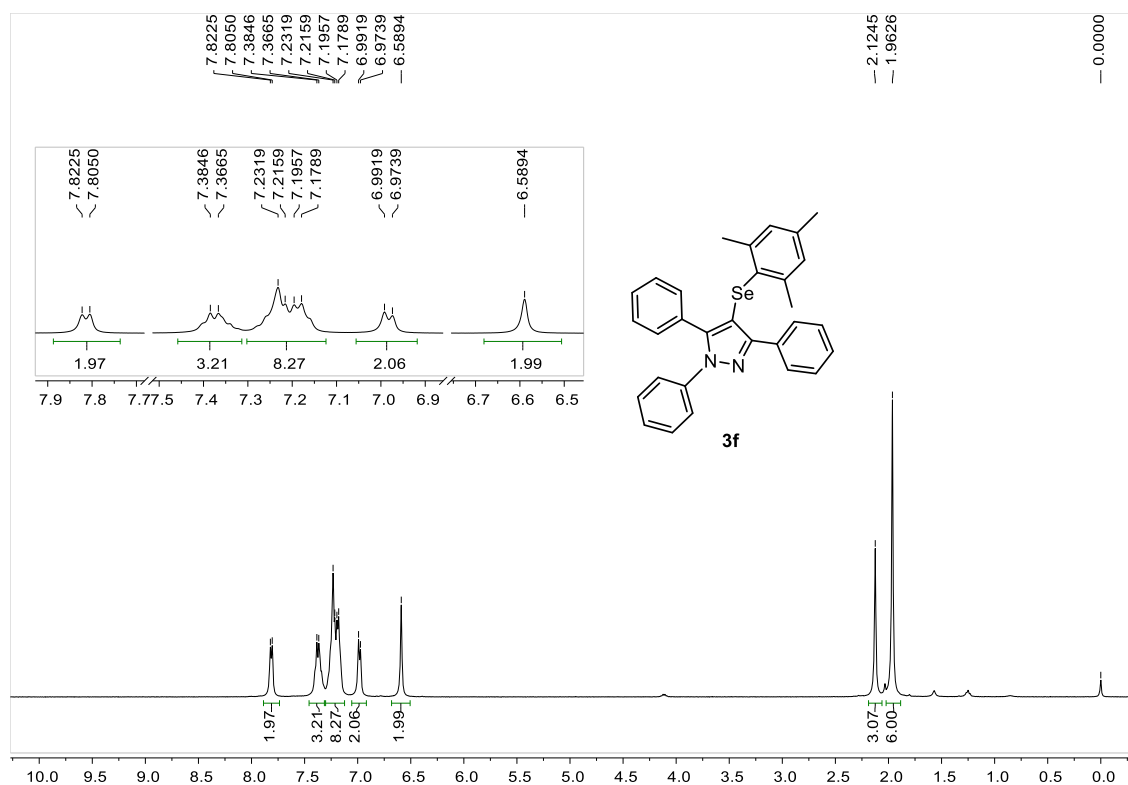


Figura 34. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3f.

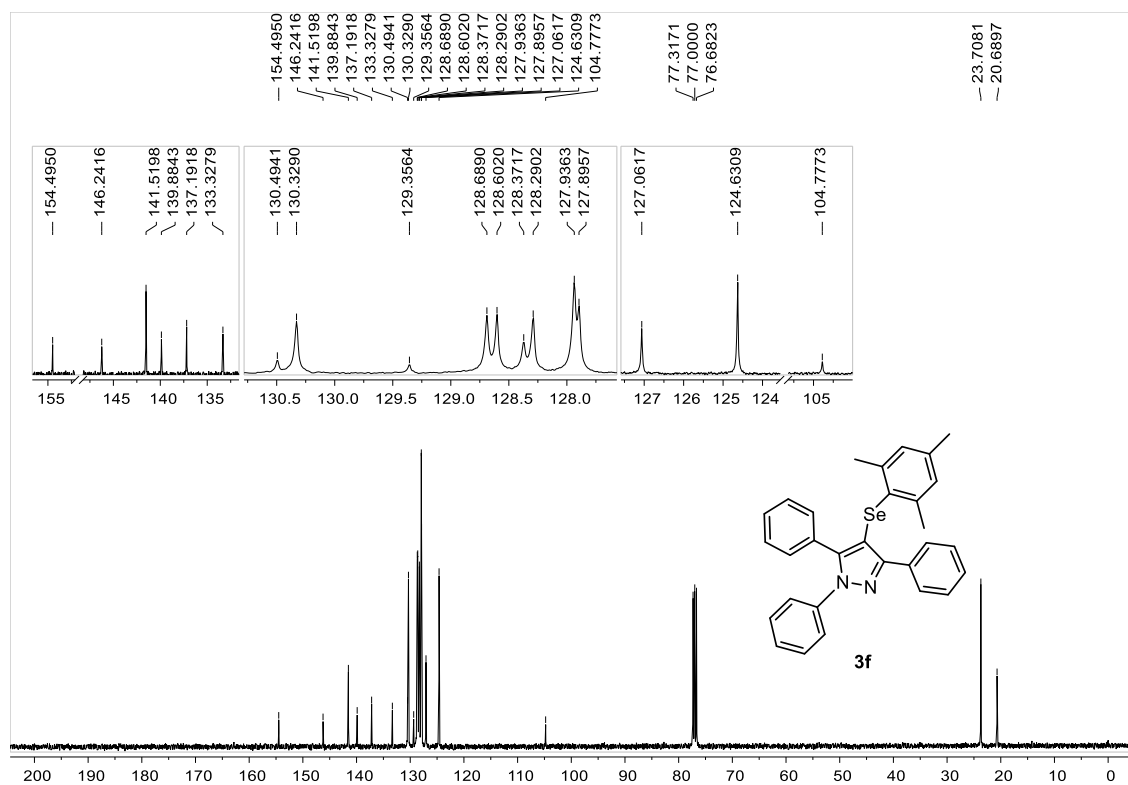


Figura 35. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 3f.

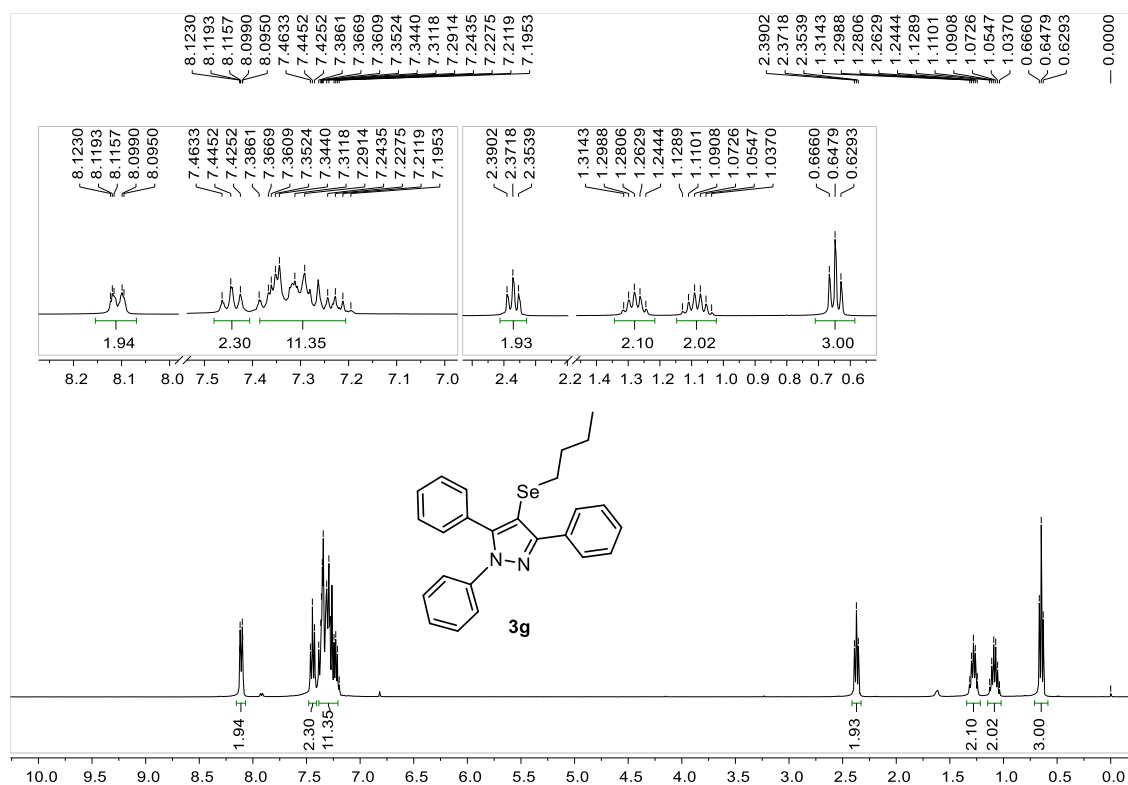


Figura 36. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3g**.

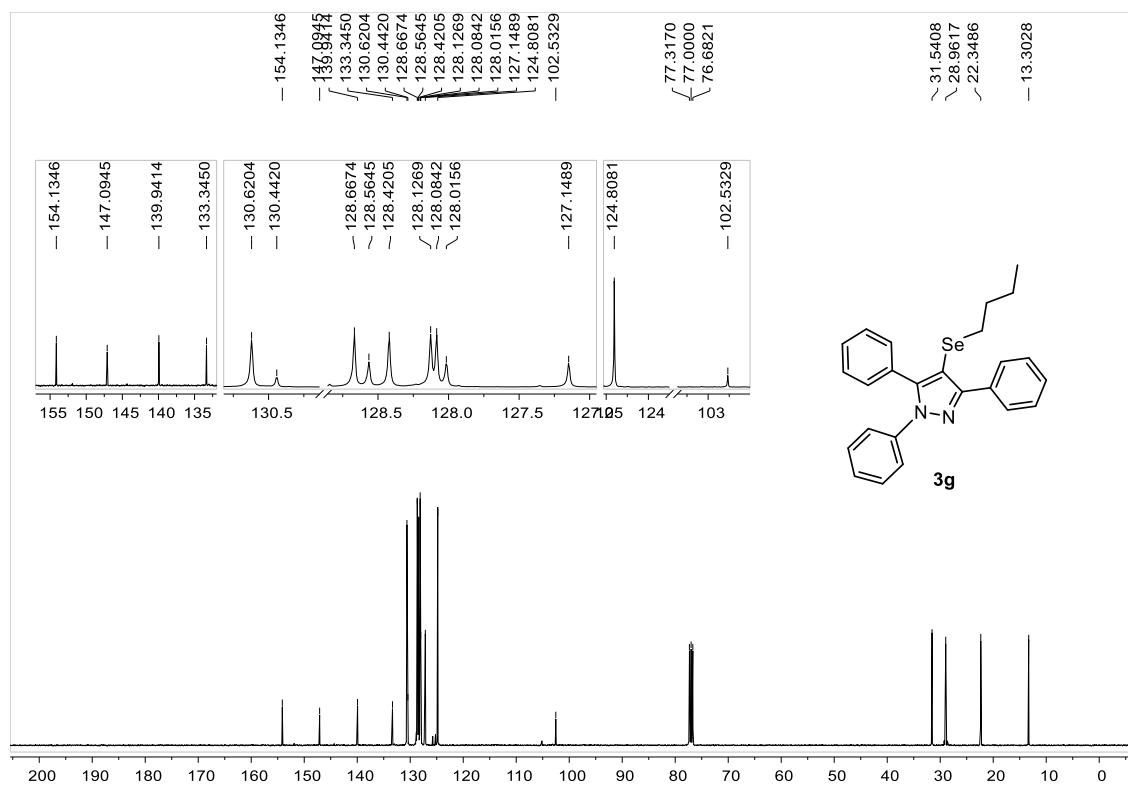


Figura 37. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **3g**.

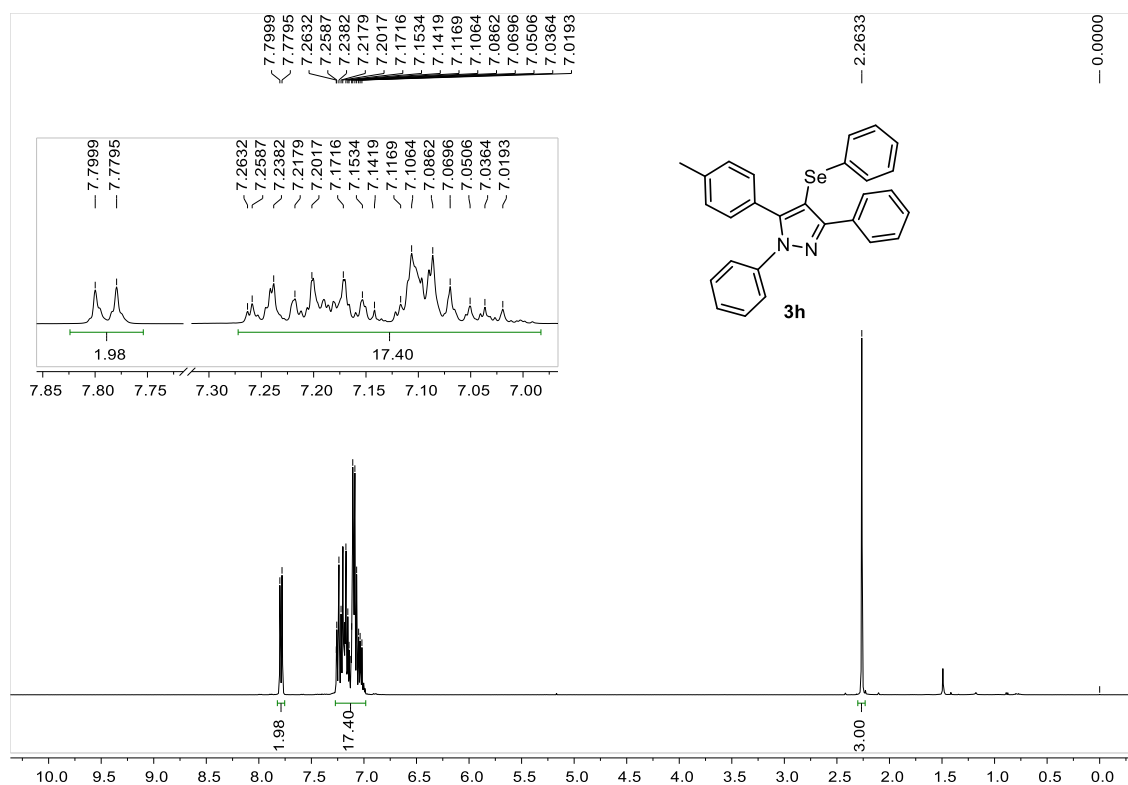


Figura 38. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3h.

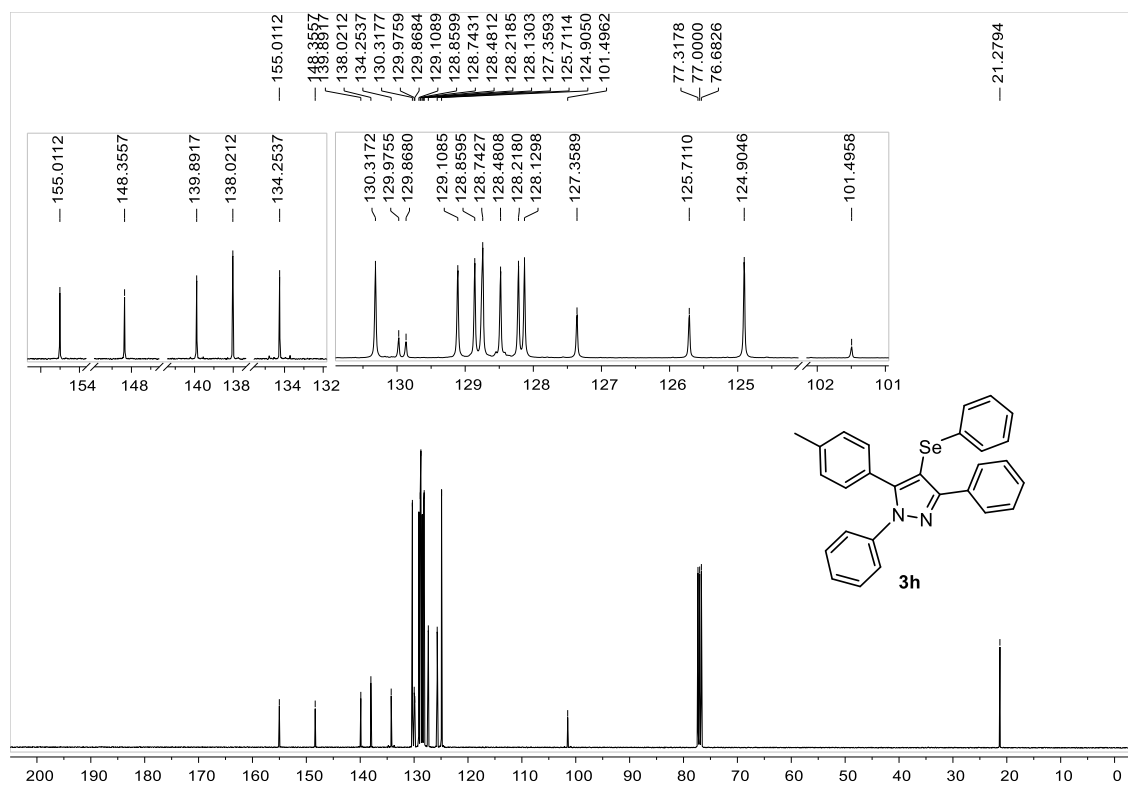


Figura 39. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 3h.



Figura 40. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3h**.

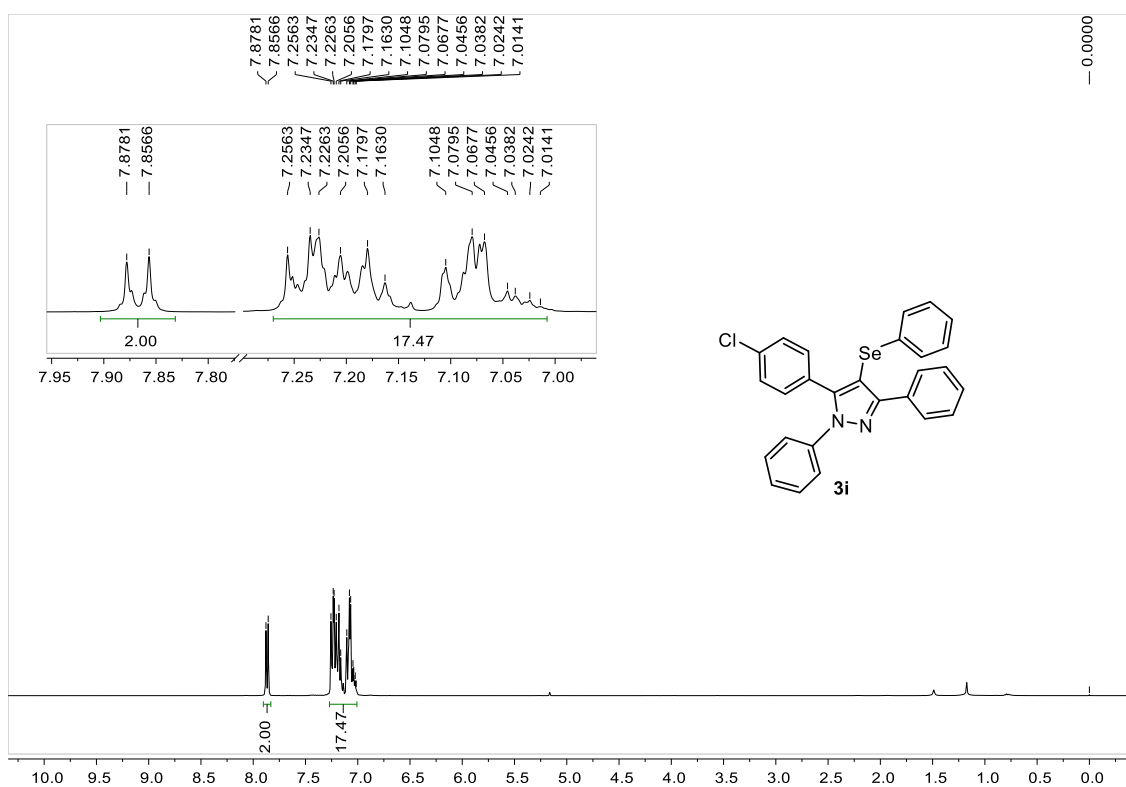


Figura 41. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3i**.

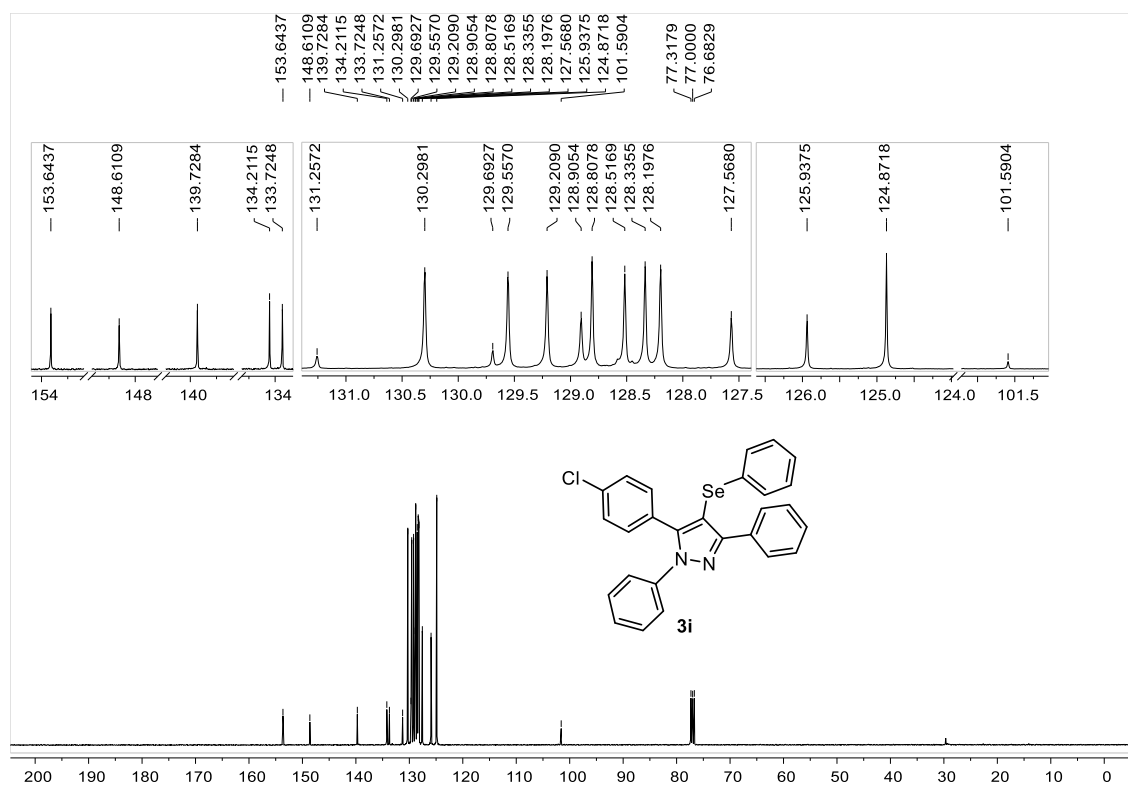


Figura 42. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **3i**.

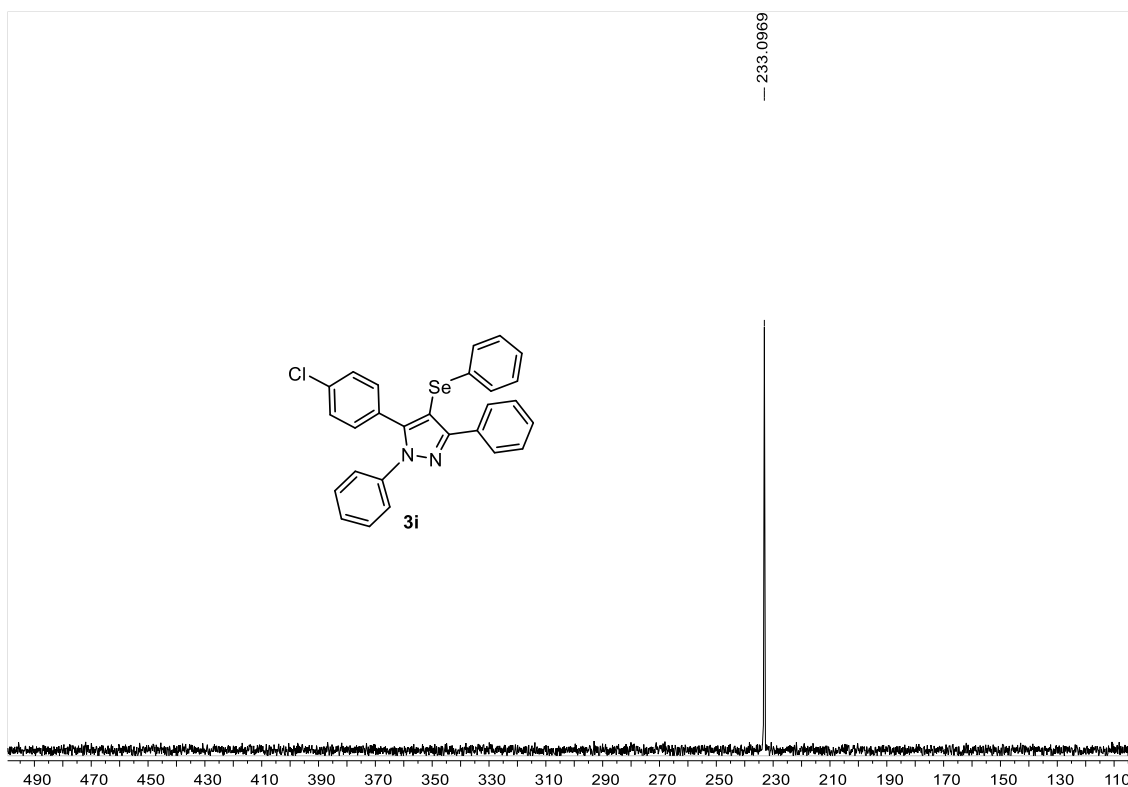


Figura 43. Espectro de RMN ⁷⁷Se-{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do produto **3i**.

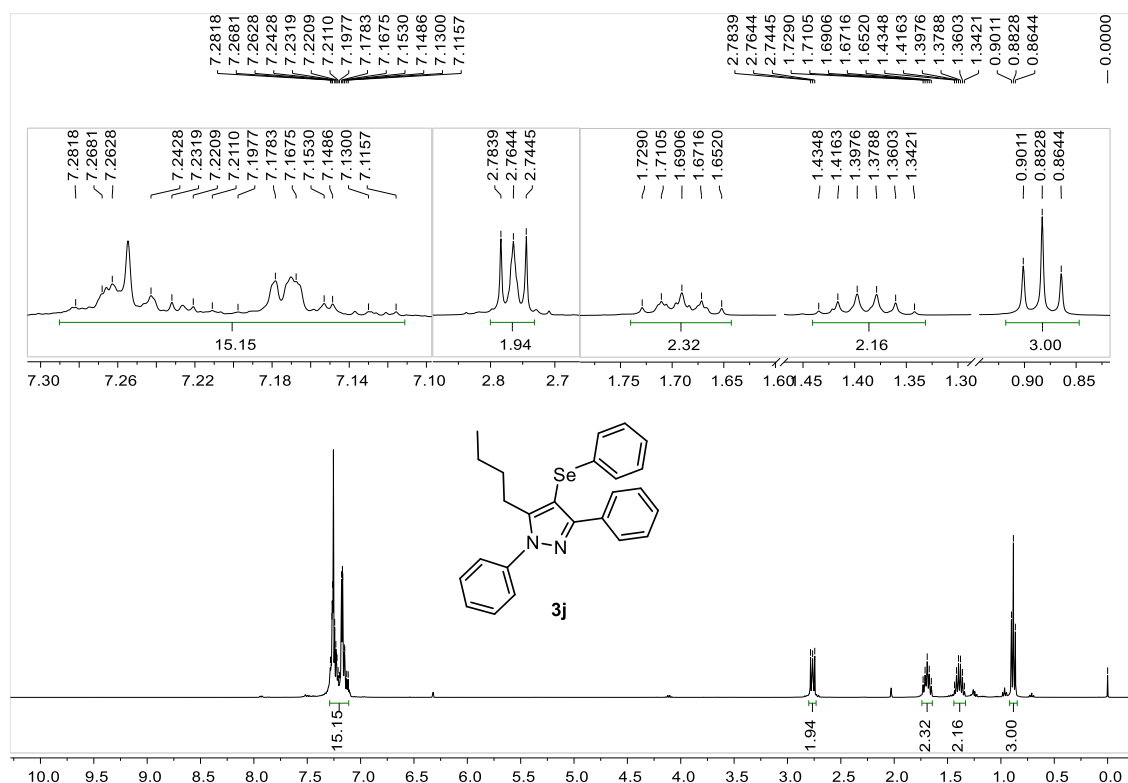


Figura 44. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3j**.

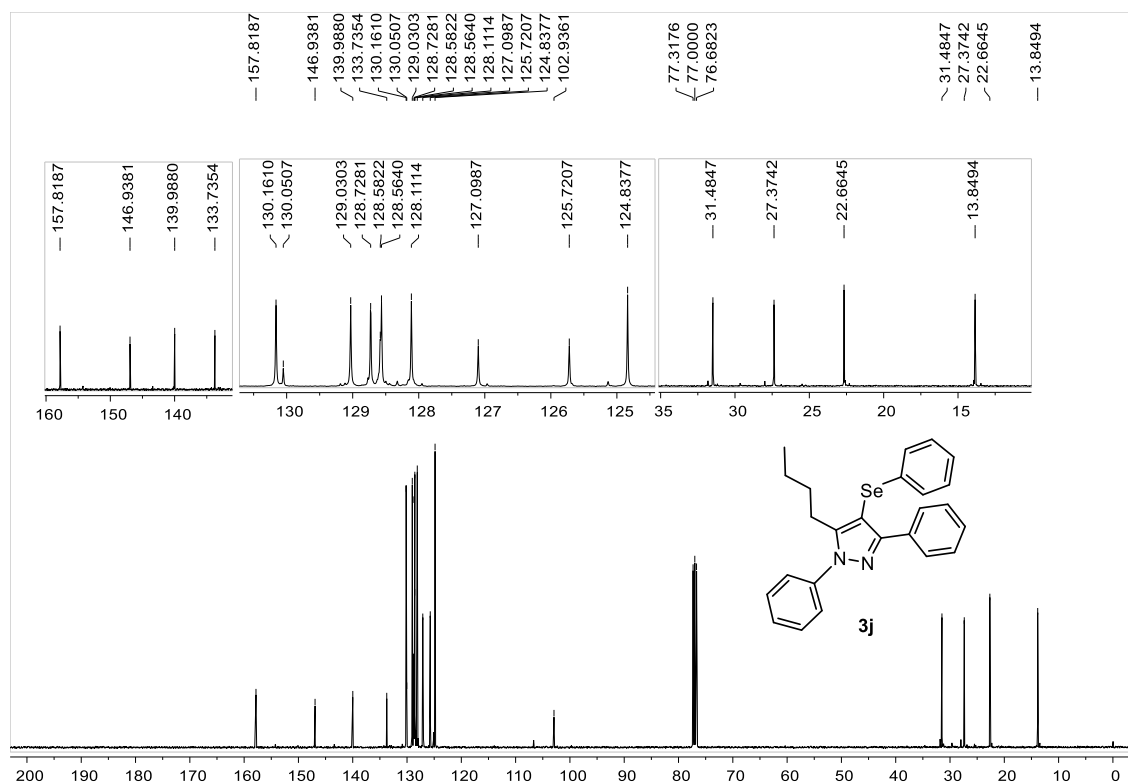


Figura 45. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **3i**.

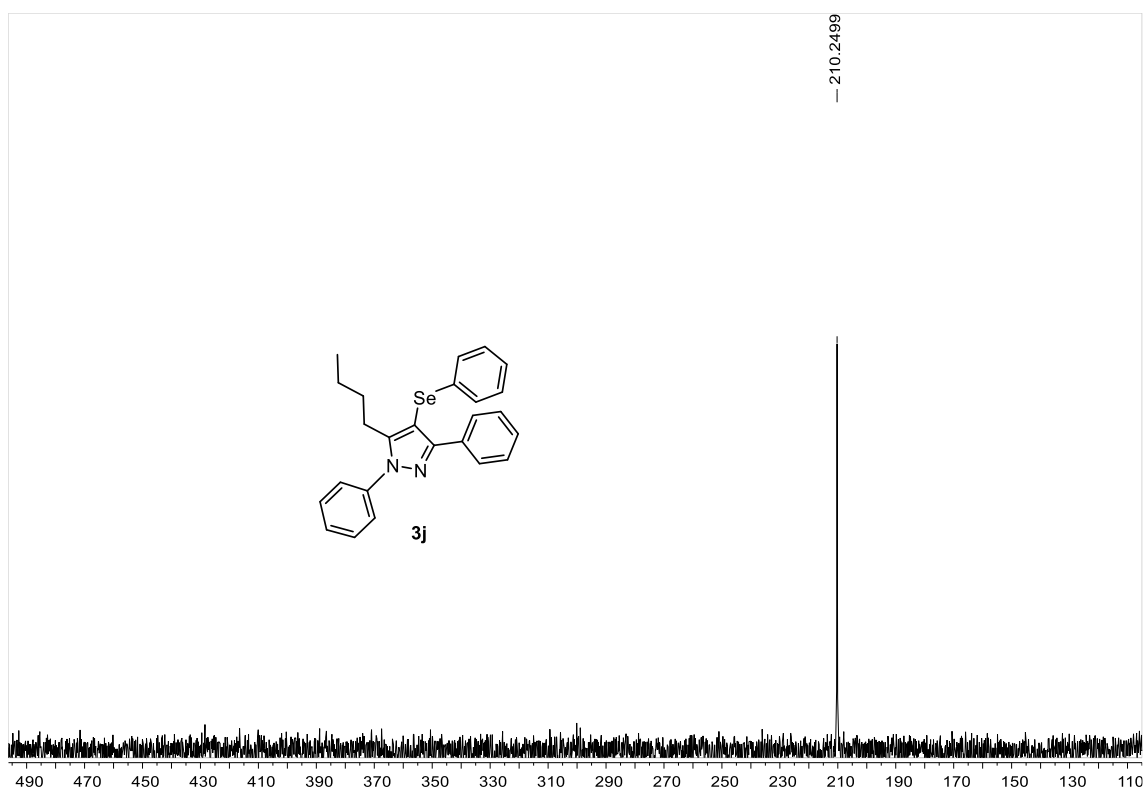


Figura 46. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3j**.

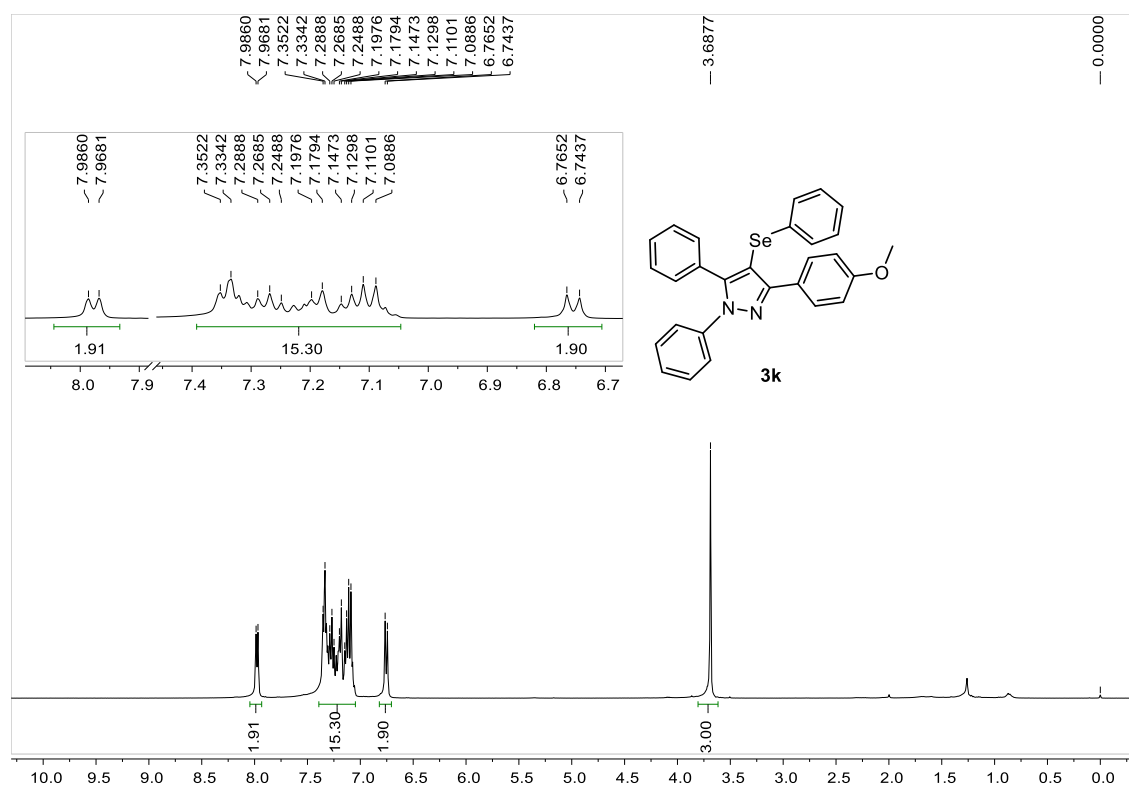


Figura 47. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3k**.

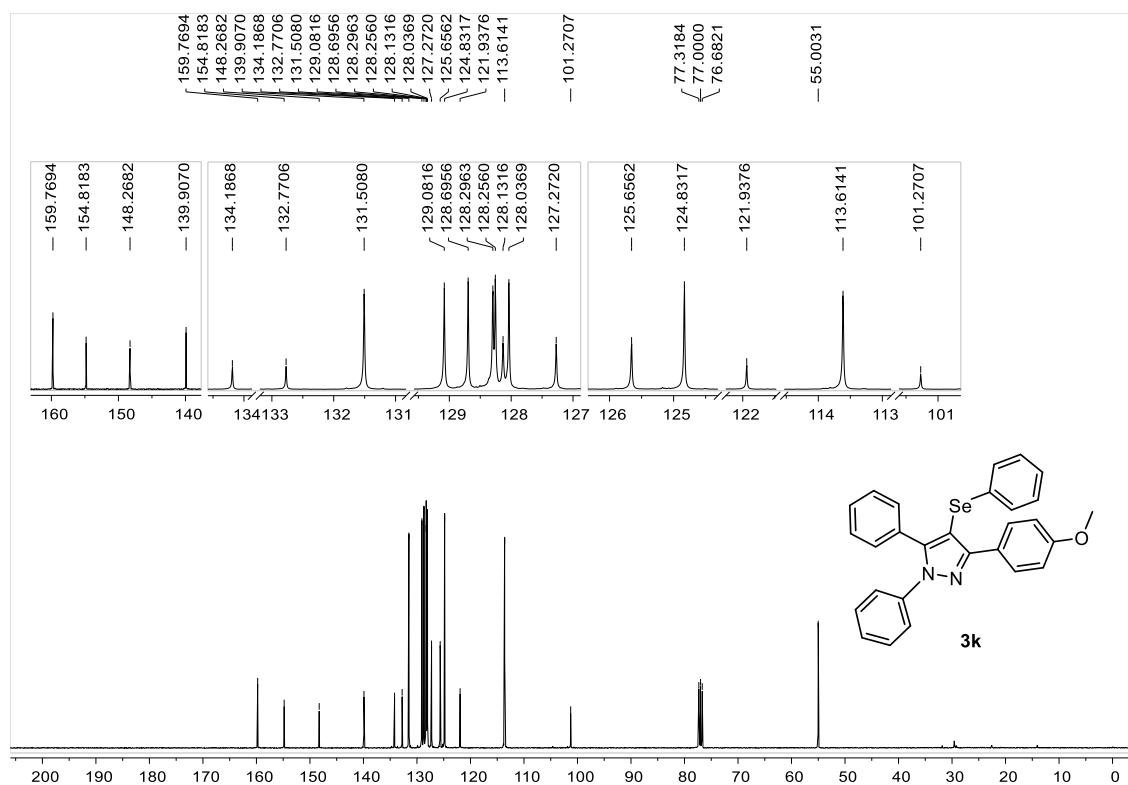


Figura 48. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 3k.

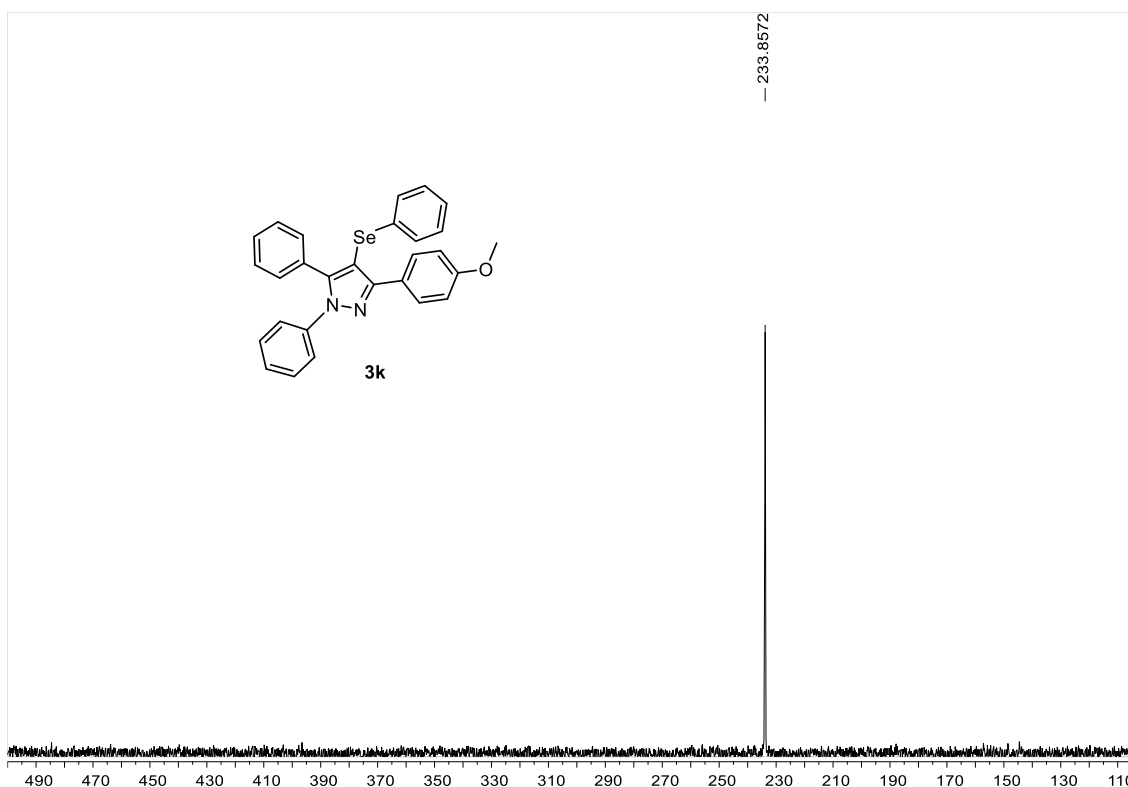


Figura 49. Espectro de RMN ⁷⁷Se-{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do produto 3k.

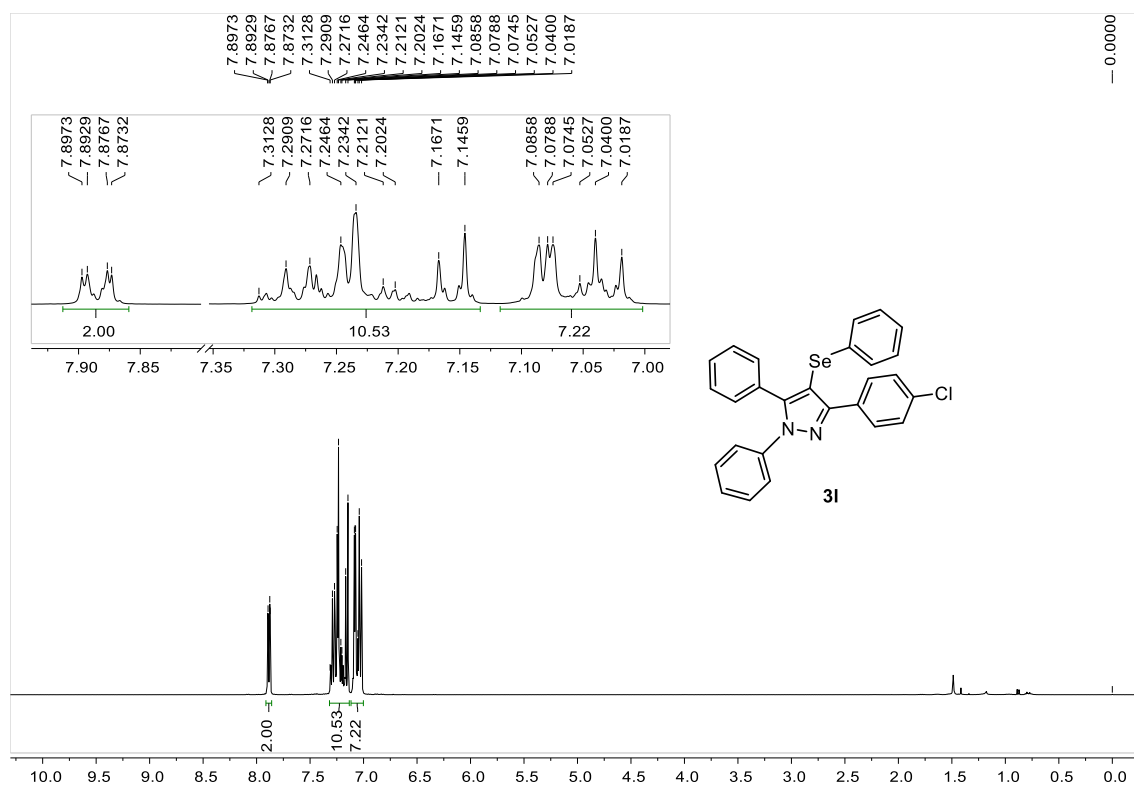


Figura 50. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3I.

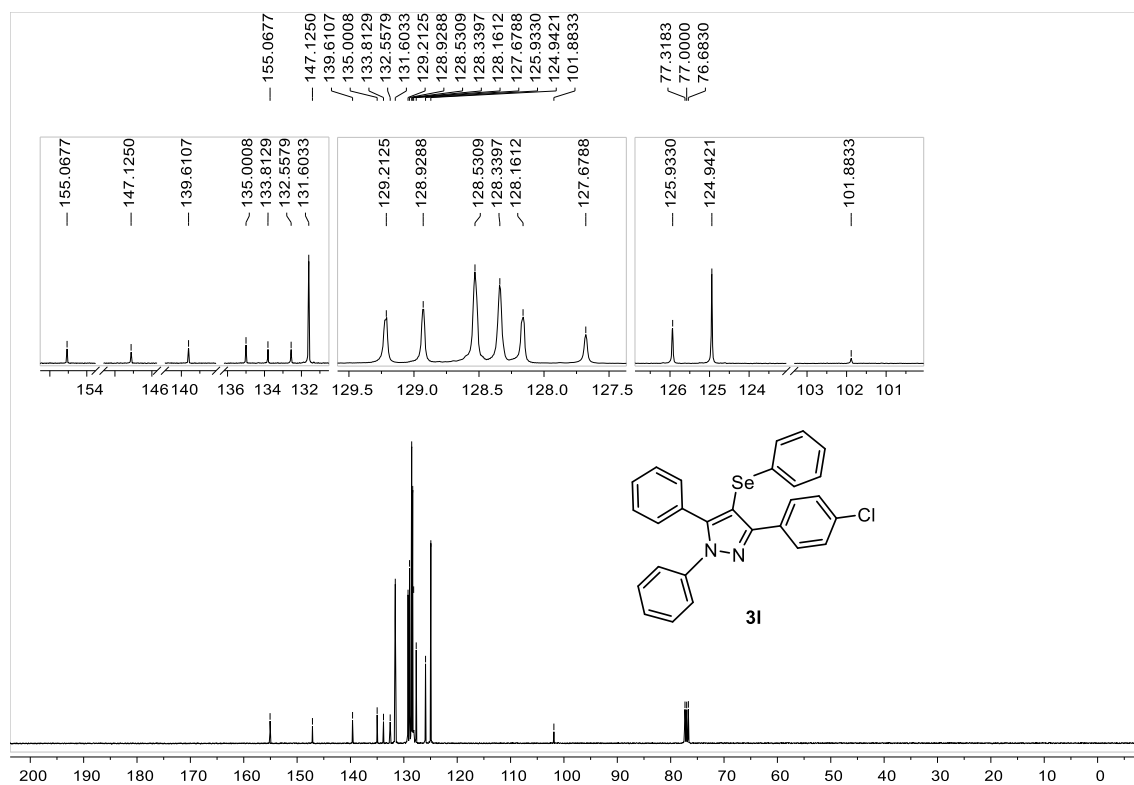


Figura 51. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 3I.

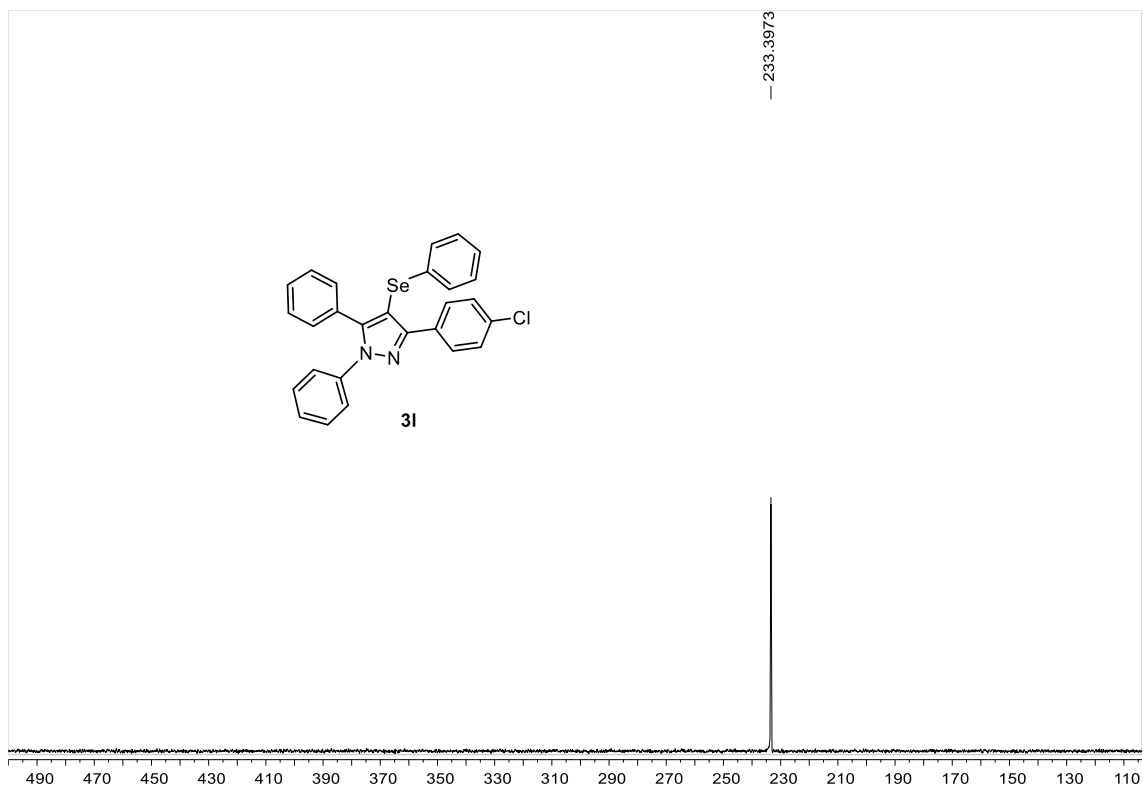


Figura 52. Espectro de RMN ⁷⁷Se-{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do produto **3I**.

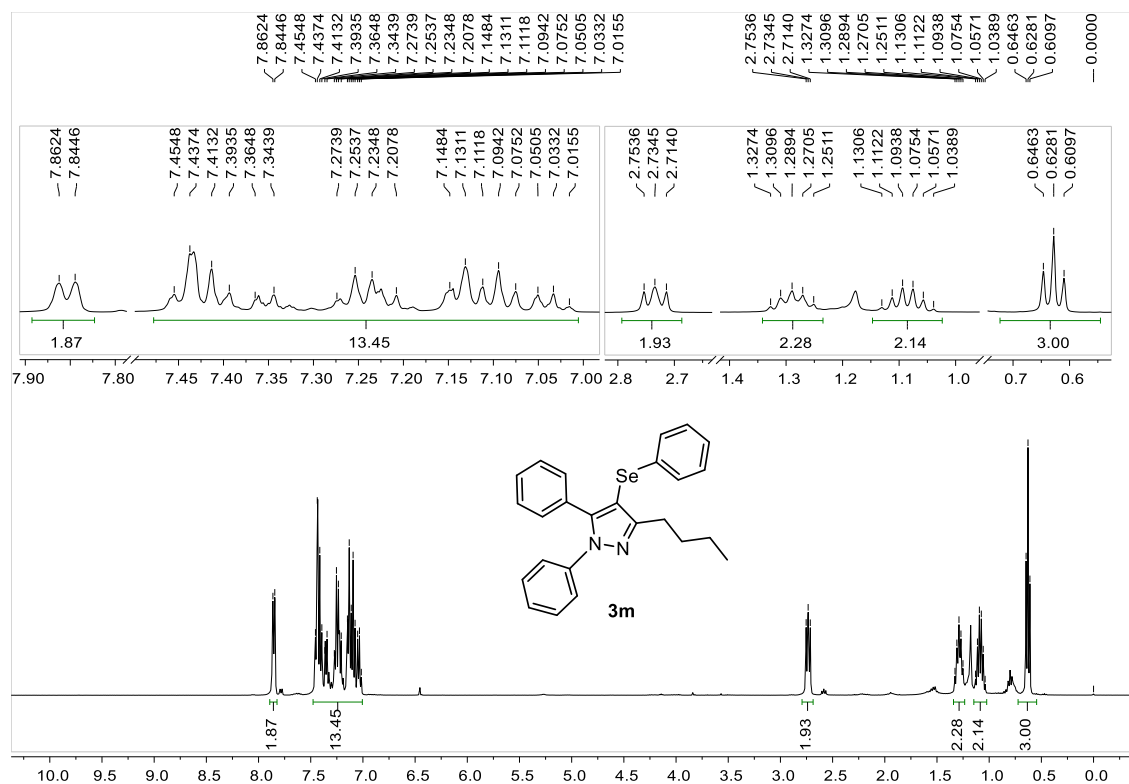
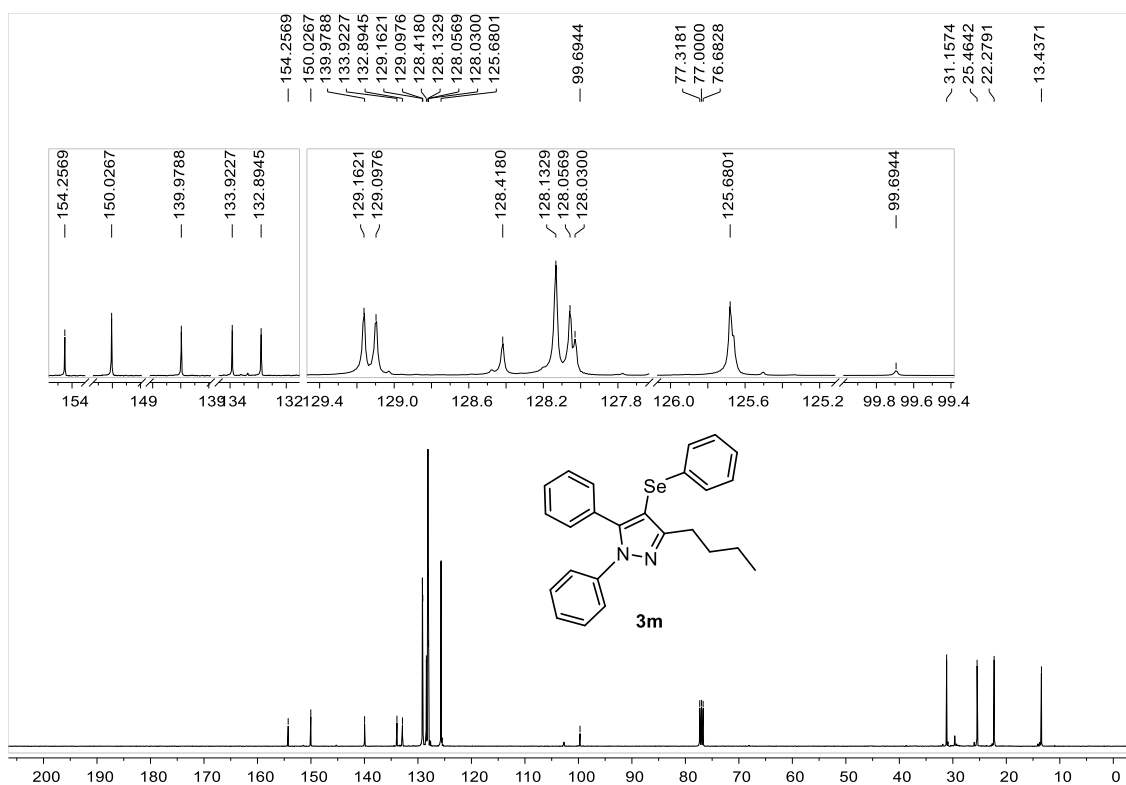
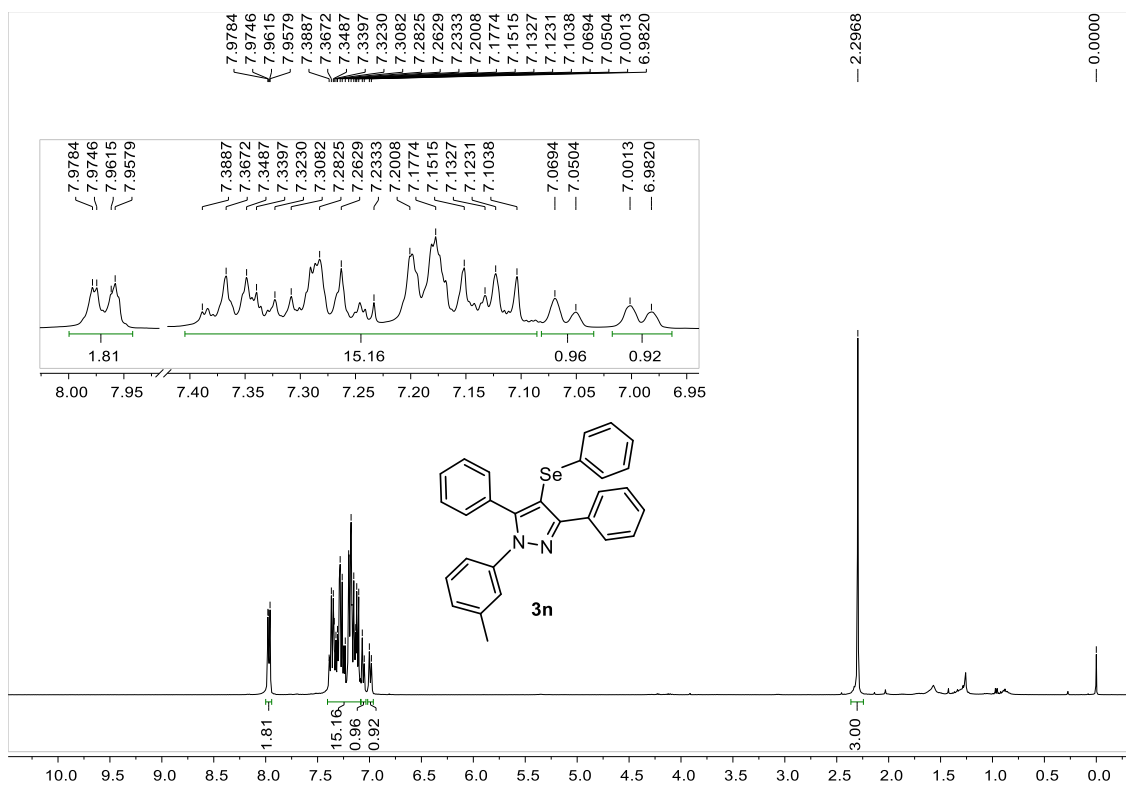


Figura 53. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3m**.

Figura 54. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **3m**.Figura 55. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3n**.

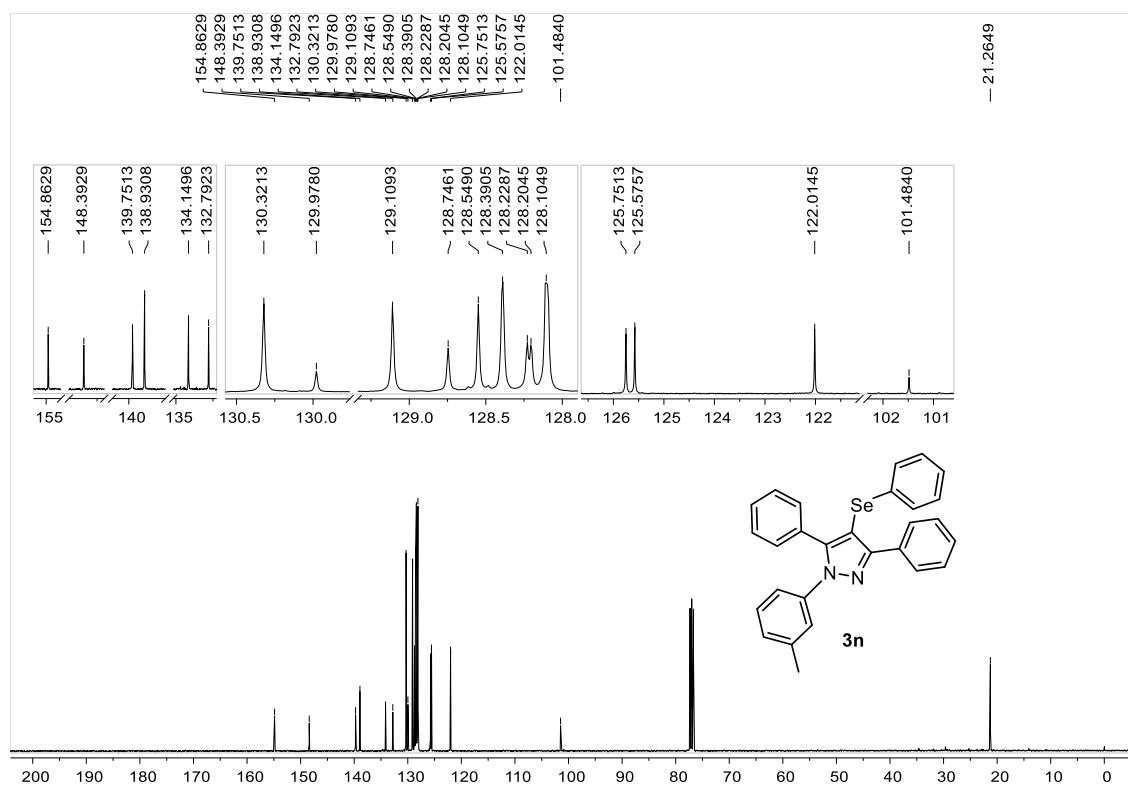


Figura 56. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **3n**.

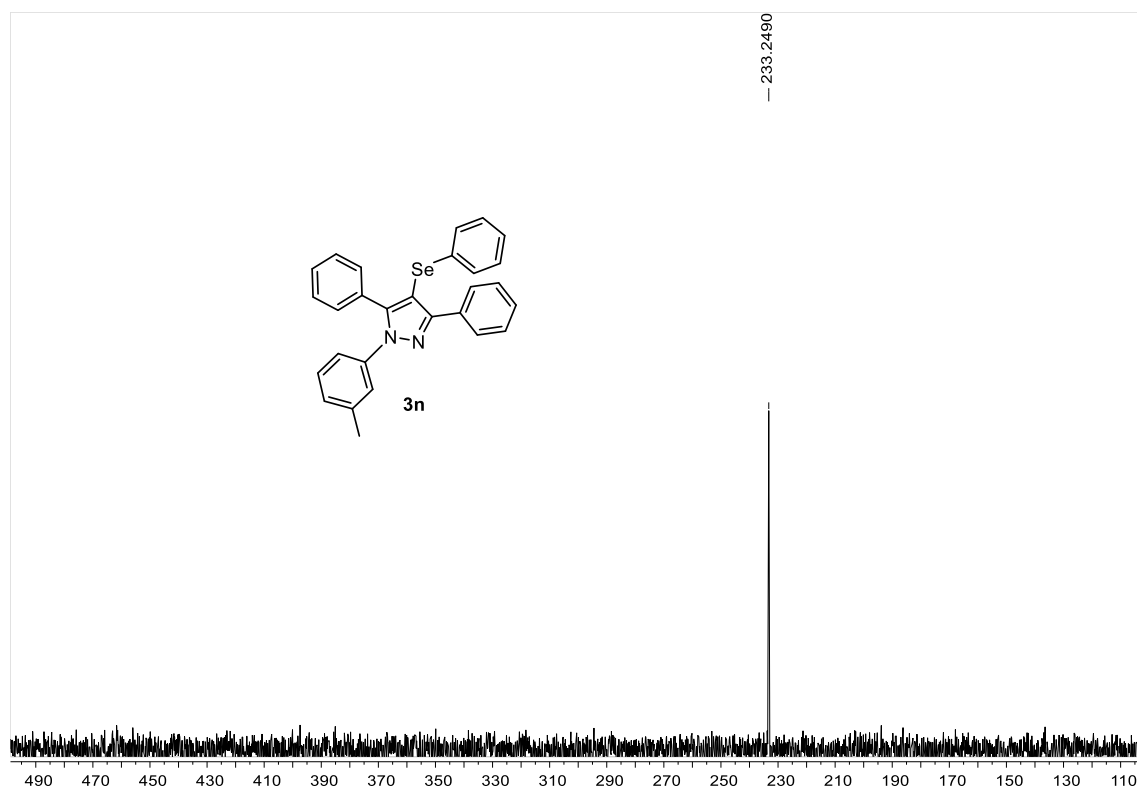


Figura 57. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3n**.

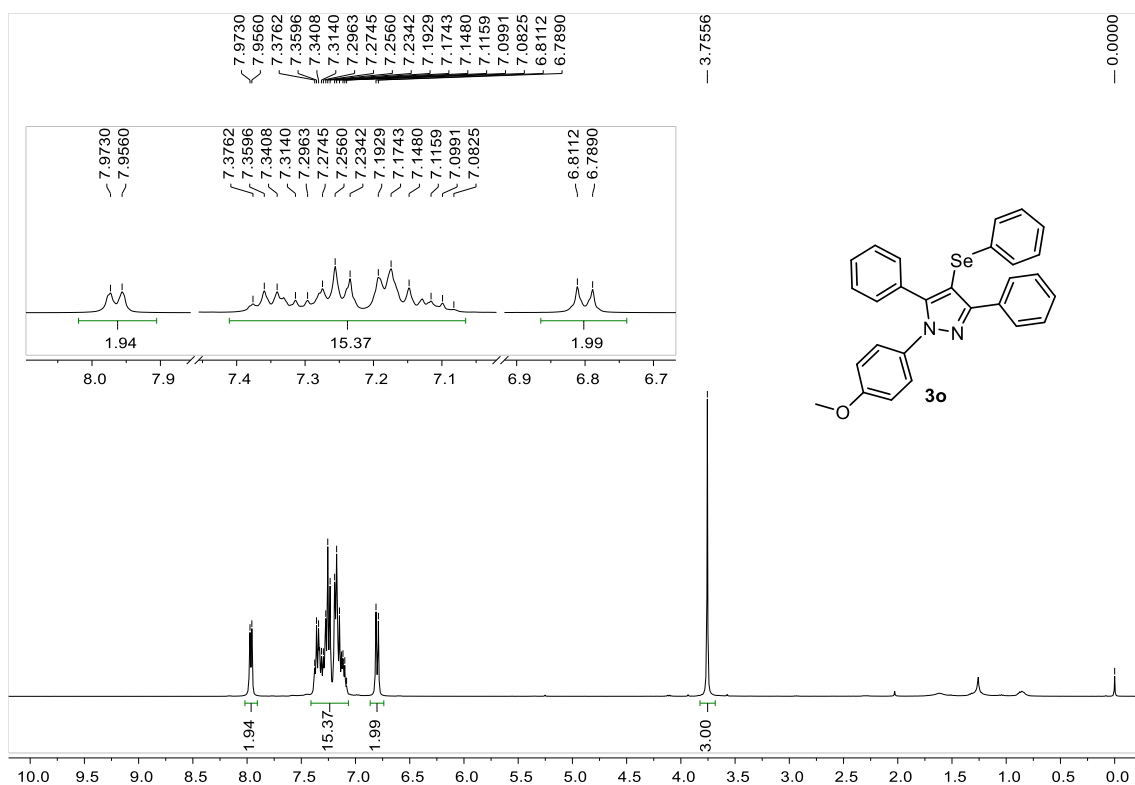


Figura 58. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3o.

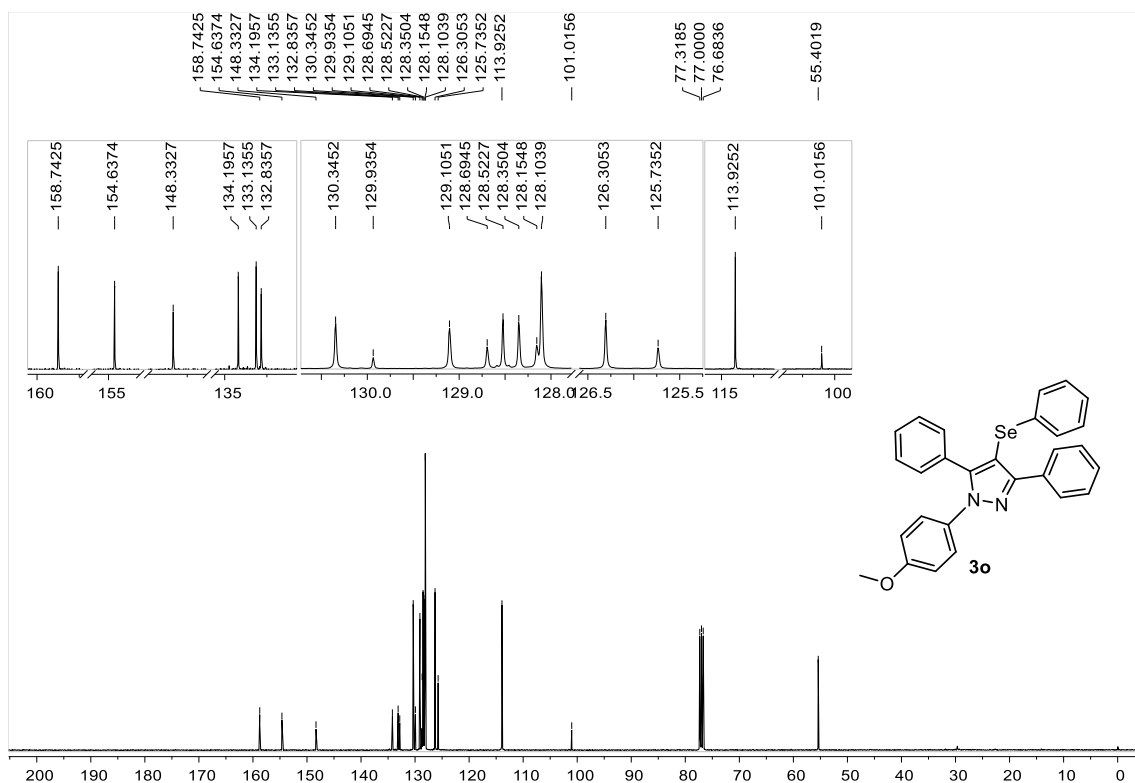


Figura 59. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 3o.

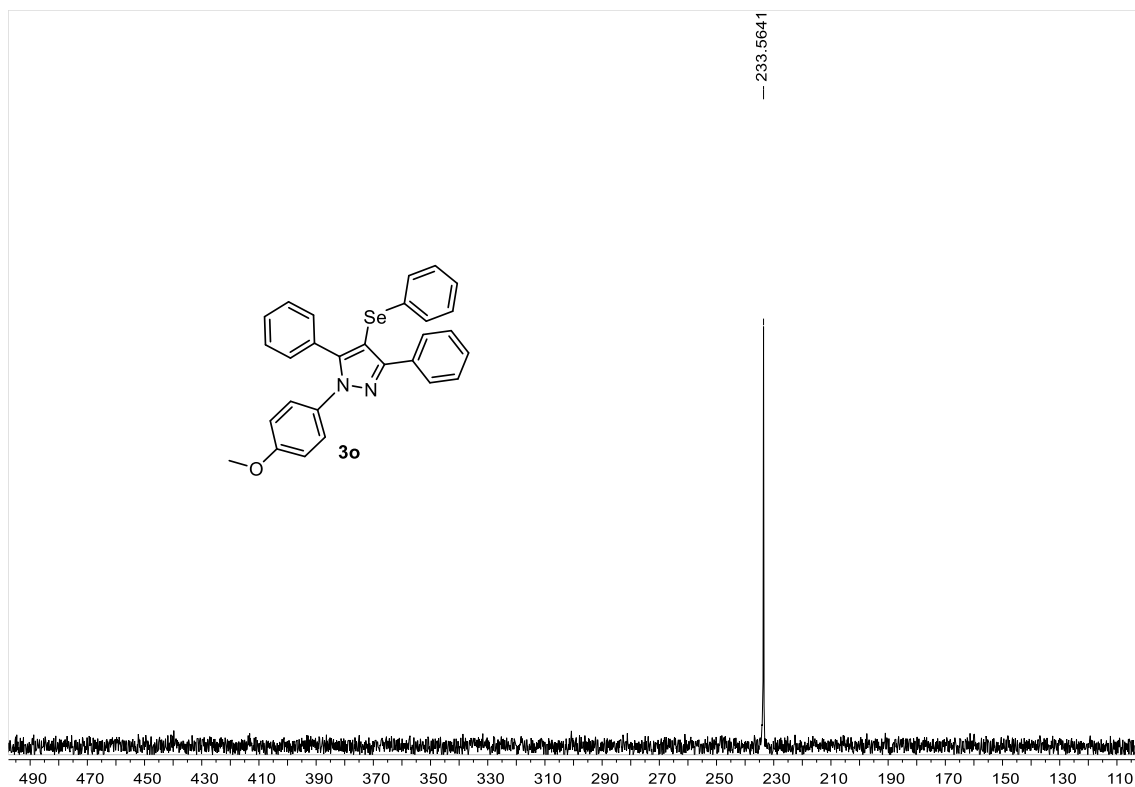


Figura 60. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3o**.

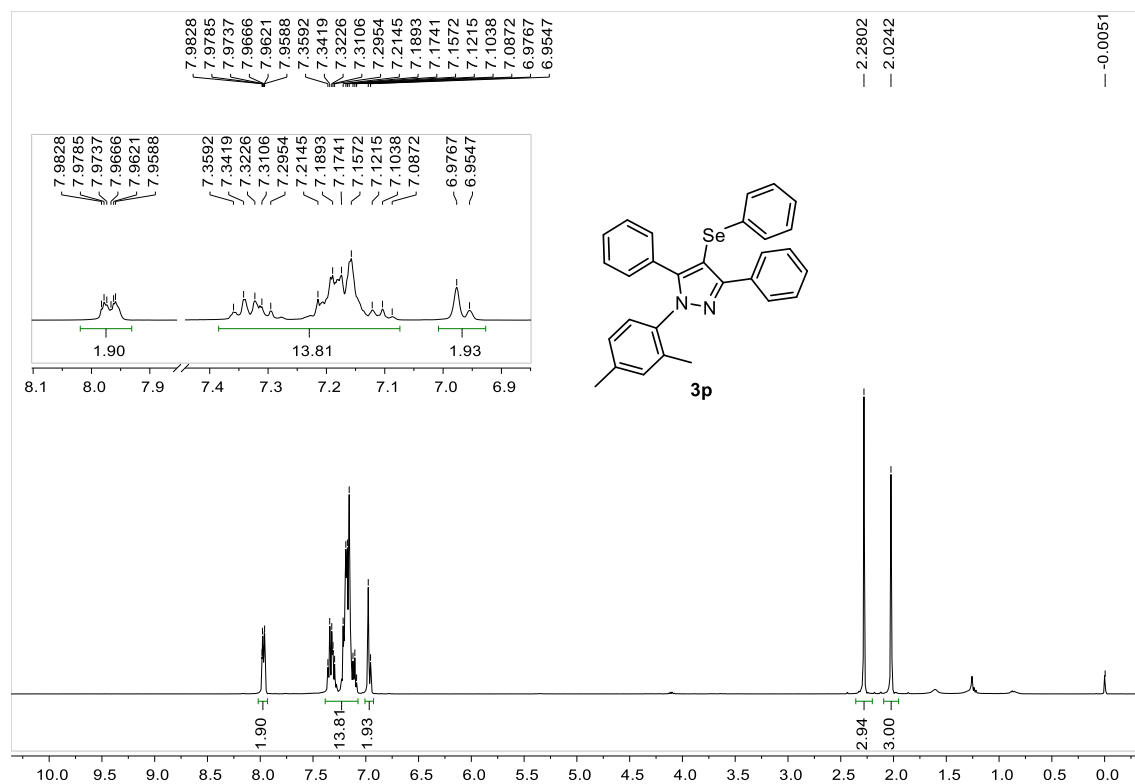


Figura 61. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3p**.

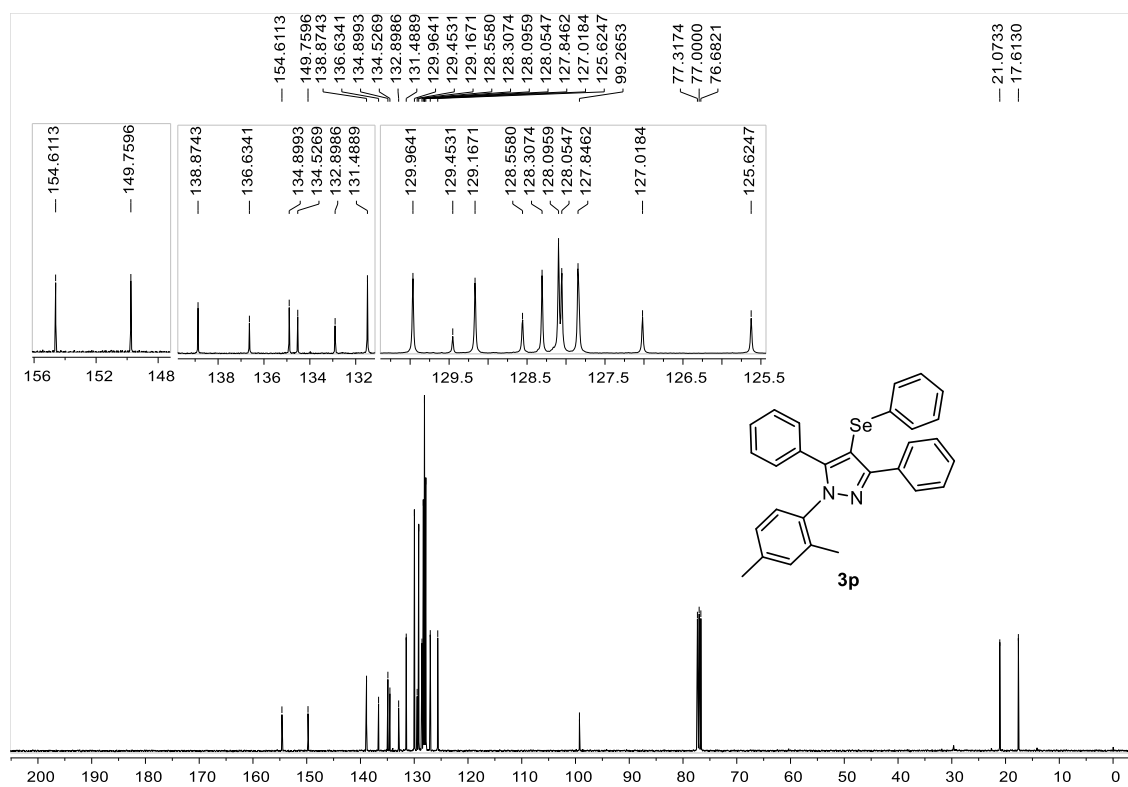


Figura 62. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto 3p.

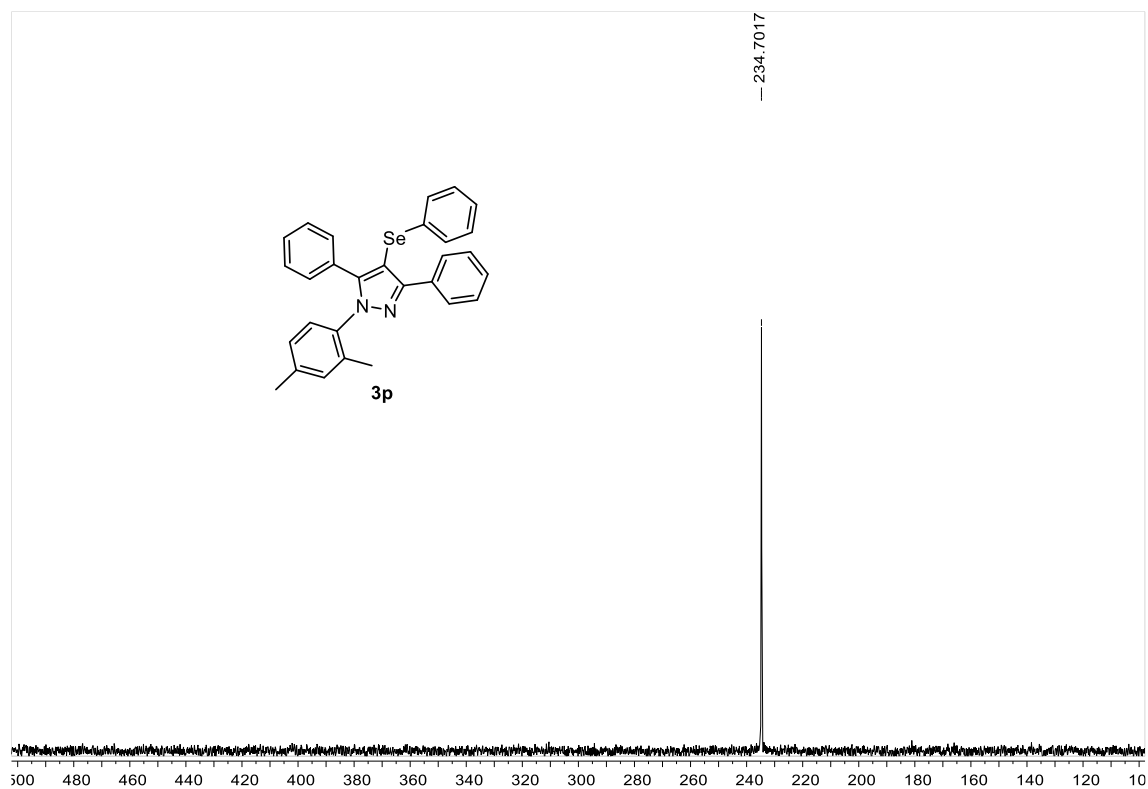


Figura 63. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto 3p.

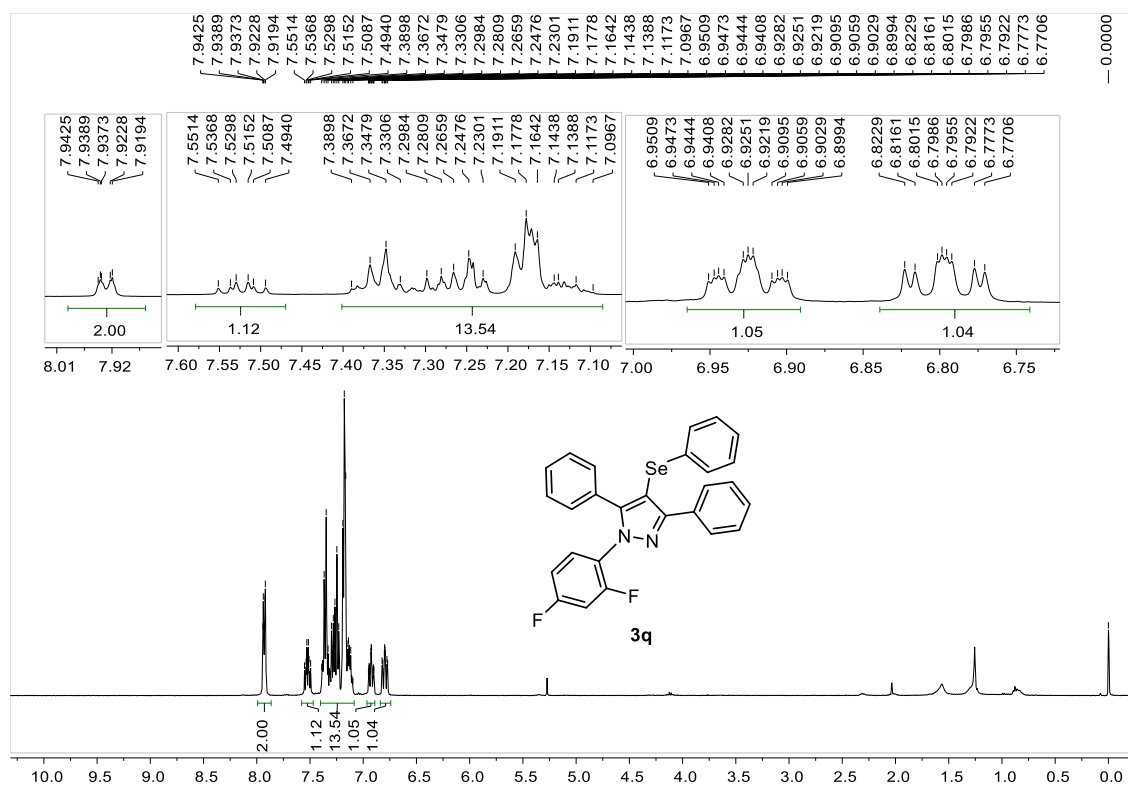


Figura 64. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 3q.

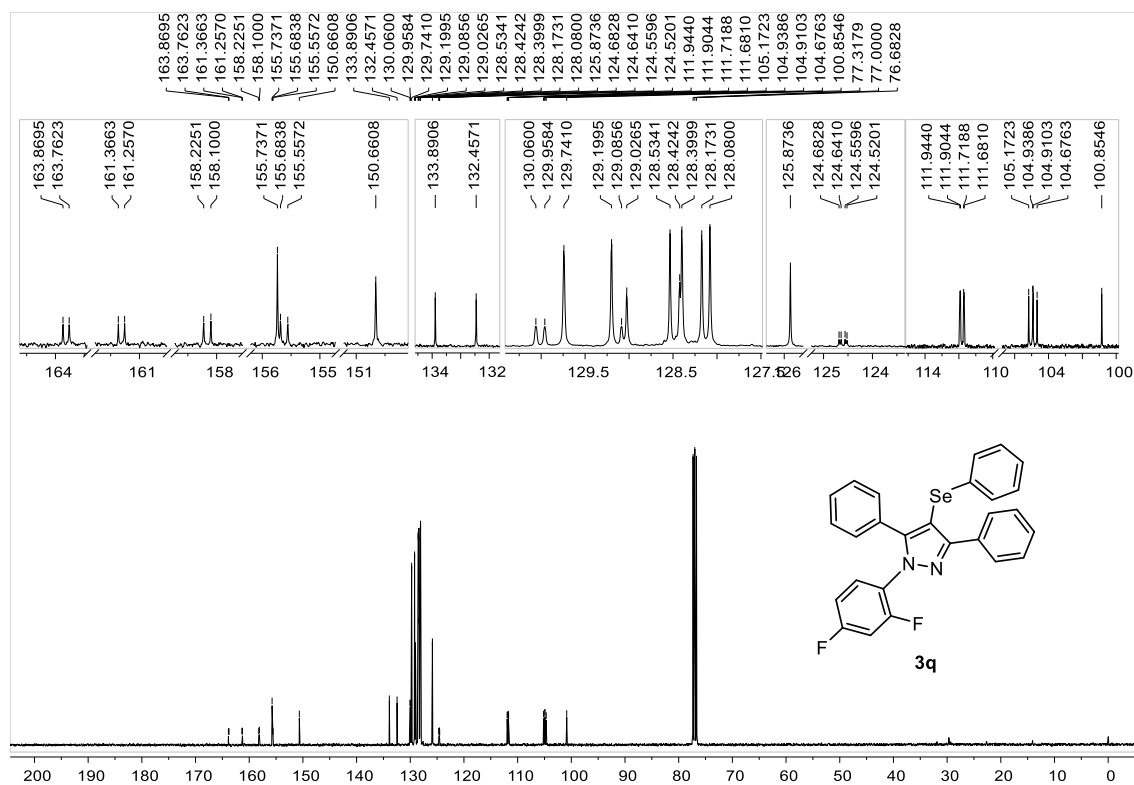


Figura 65. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 3q.

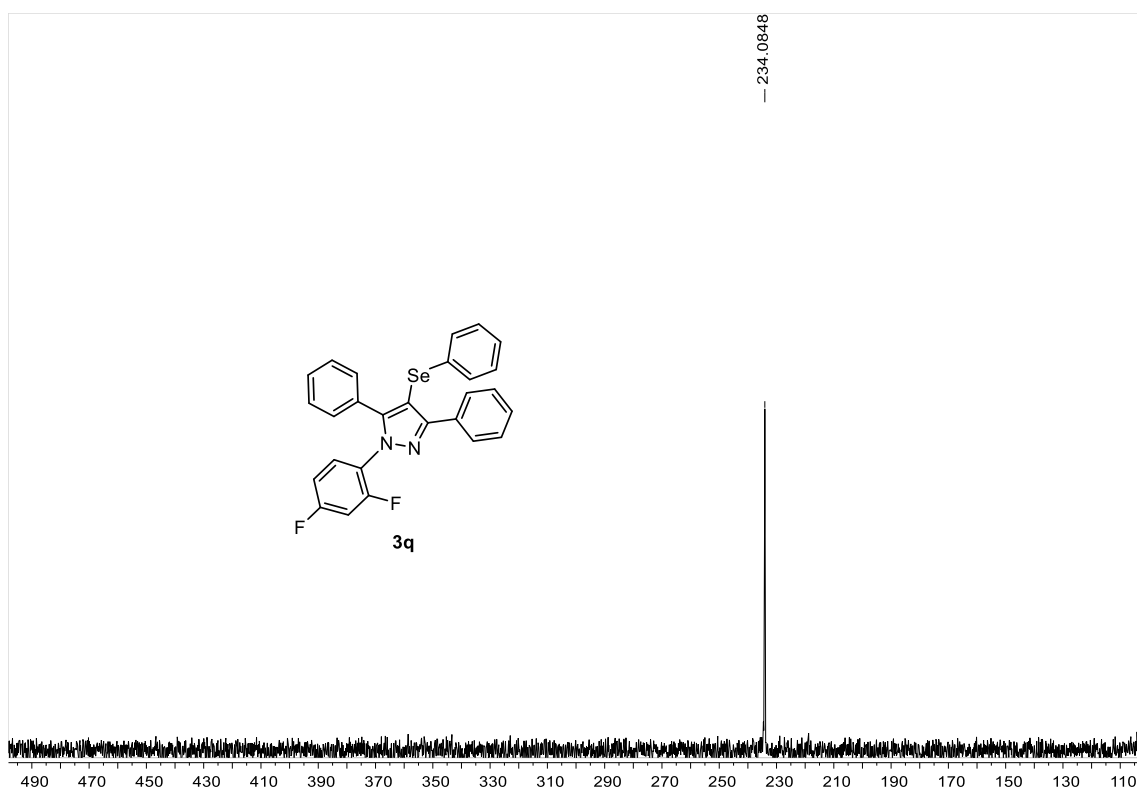


Figura 66. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3q**.

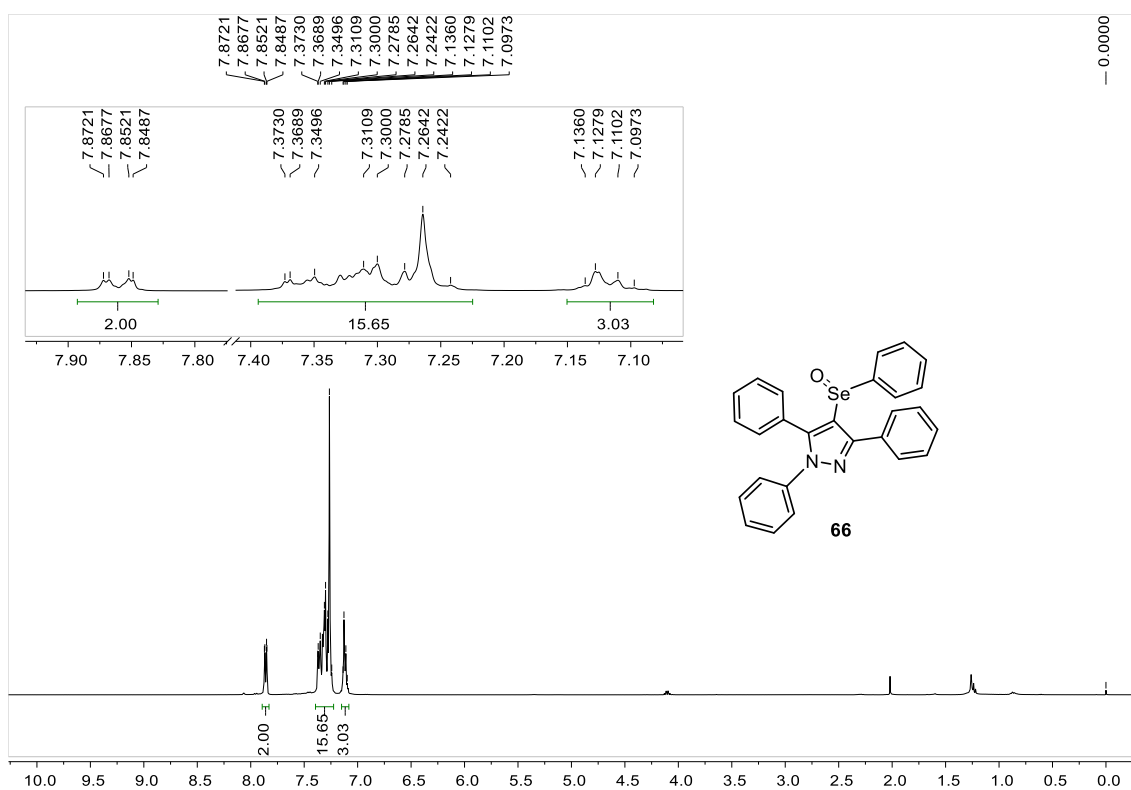


Figura 67. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do selenóxido **66**.

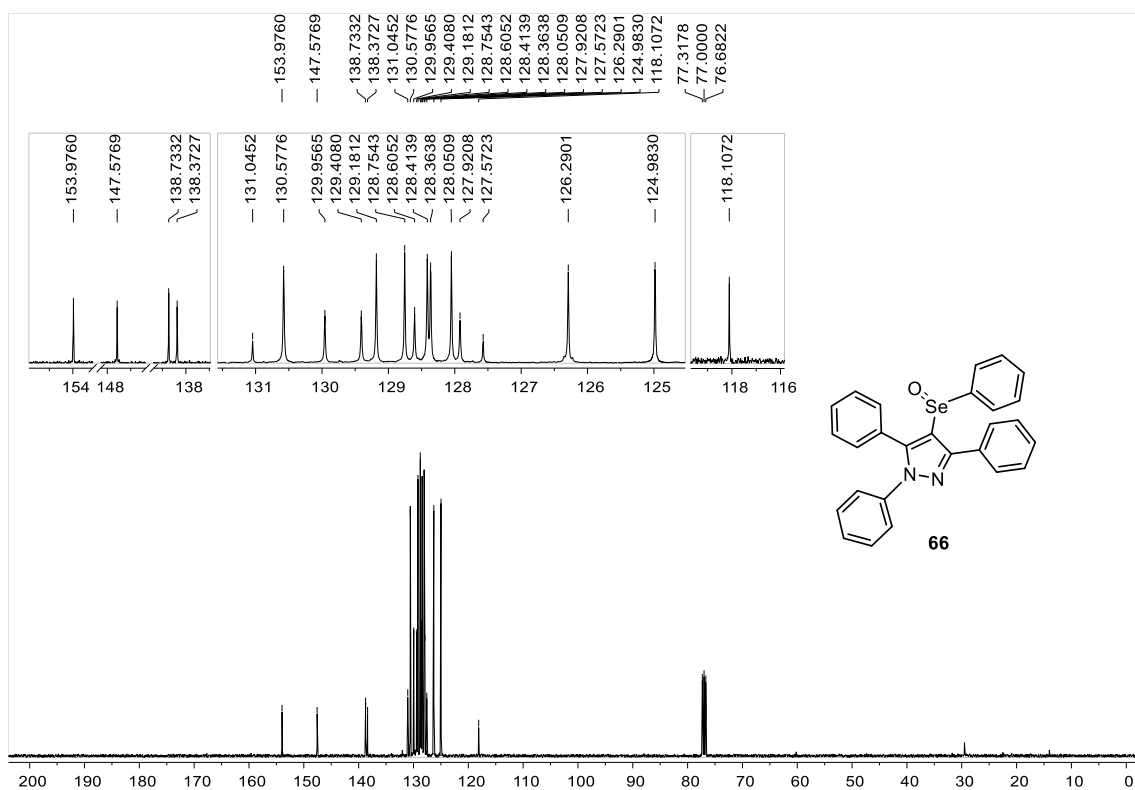


Figura 68. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do selenóxido **66**.

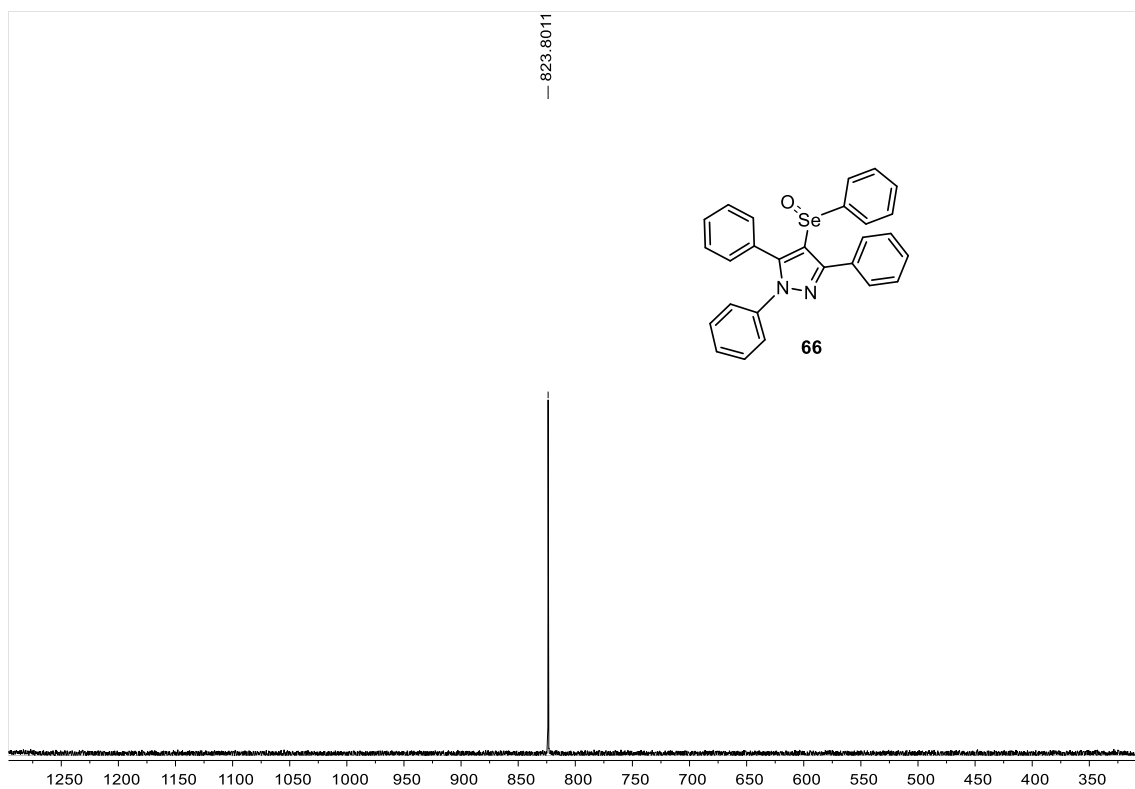


Figura 69. Espectro de RMN ⁷⁷Se-{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do selenóxido **66**.

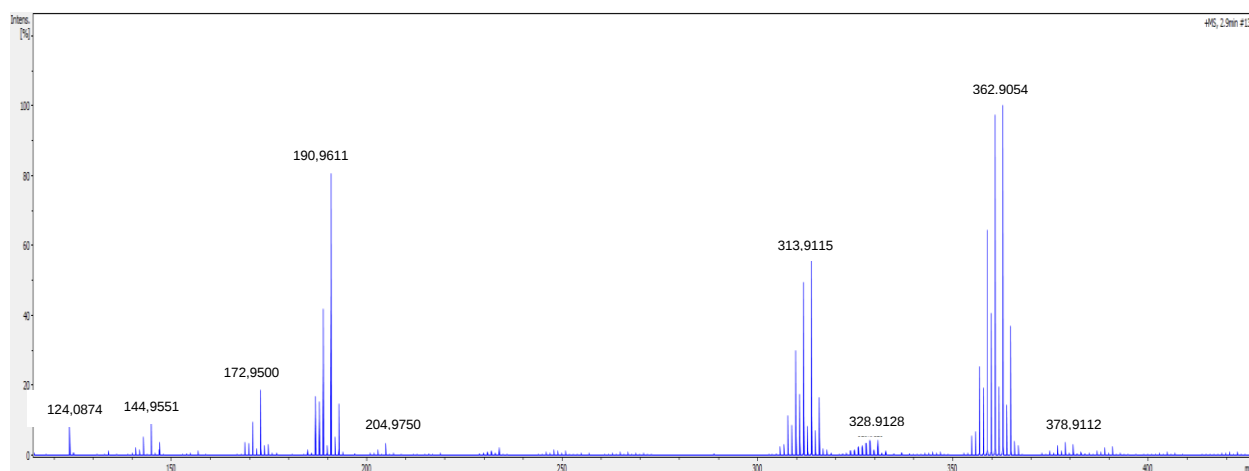
6.2. Espectros de RMN ^{77}Se e EMAR do estudo mecanístico

Figura 70. Expansão do espectro de EMAR da região entre m/z 100-400, obtida da oxidação do disseleneto de difenila pelo Oxone[®] em etanol.

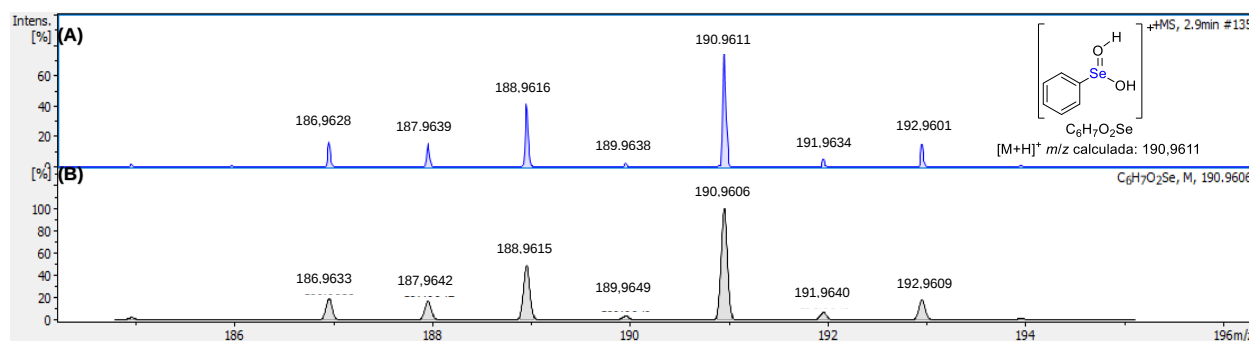


Figura 71. (A) Expansão do espectro de EMAR mostrando o pico com m/z de 190,9611, atribuído ao ácido benzosselenínico **50**. **(B)** Simulação m/z e padrão isotópico para fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

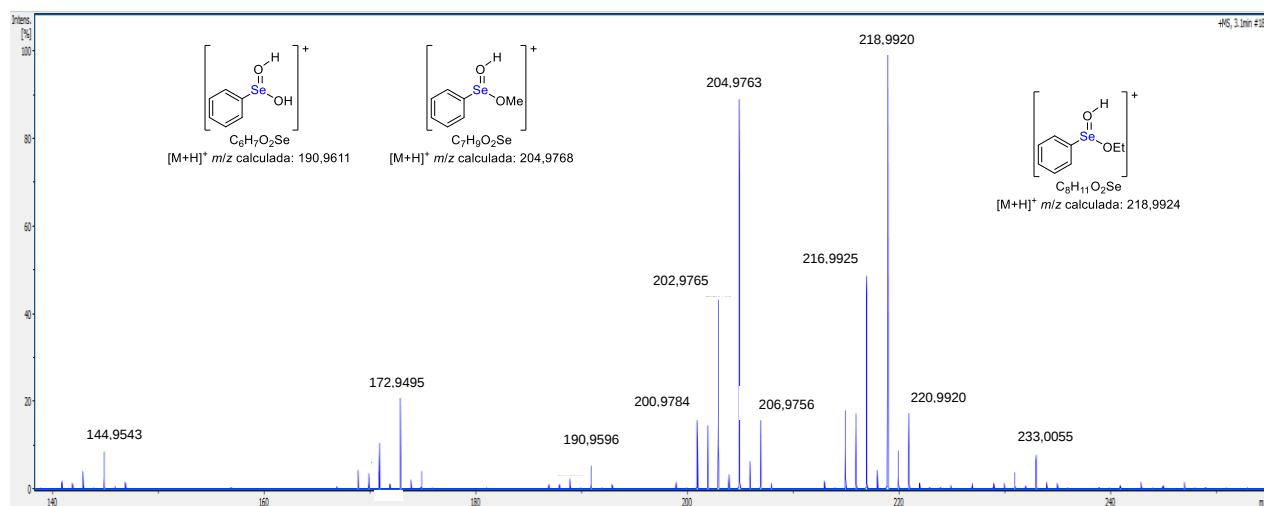


Figura 72. Expansão do espectro de EMAR da oxidação do disseleneto de difenila **2a** pelo Oxone[®] em etanol e posteriormente solubilizado em metanol. A m/z de 190,9596 foi atribuída ao ácido benzenosselenínico **50**, a m/z 204,9763 foi atribuída ao benzenosseleninato de metila **49** e a m/z 218,9920 foi atribuída ao benzenosseleninato de etila **51**. Todas m/z foram detectadas como íons $[\text{M}+\text{H}]^+$.

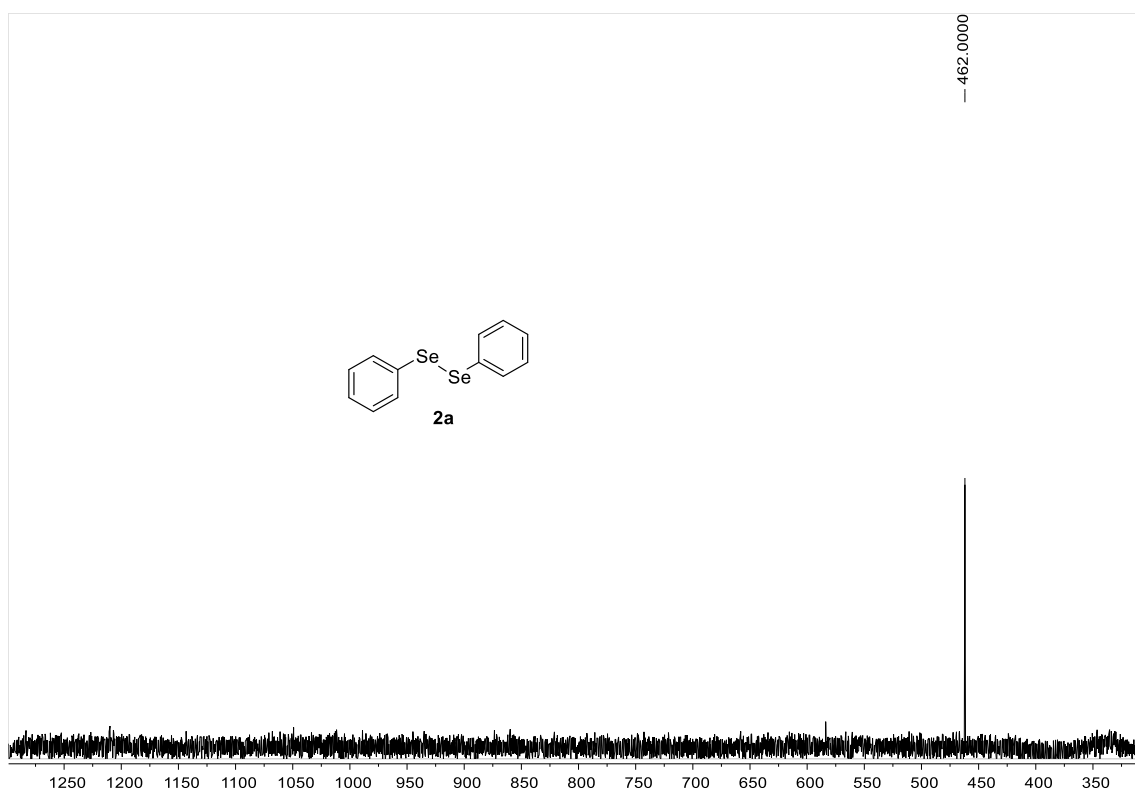


Figura 73. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) do disseleneto de difenila **2a**.

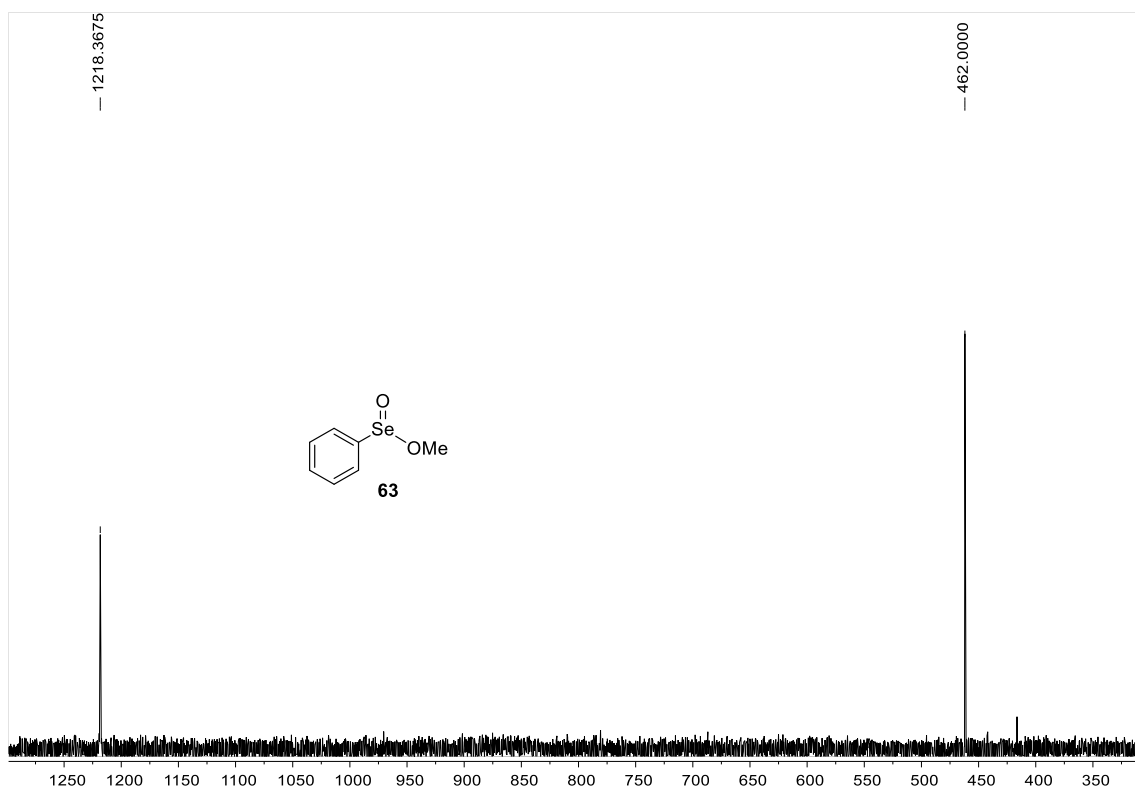


Figura 74. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) da oxidação do disselenetos de difenila **2a** pelo Oxone®.

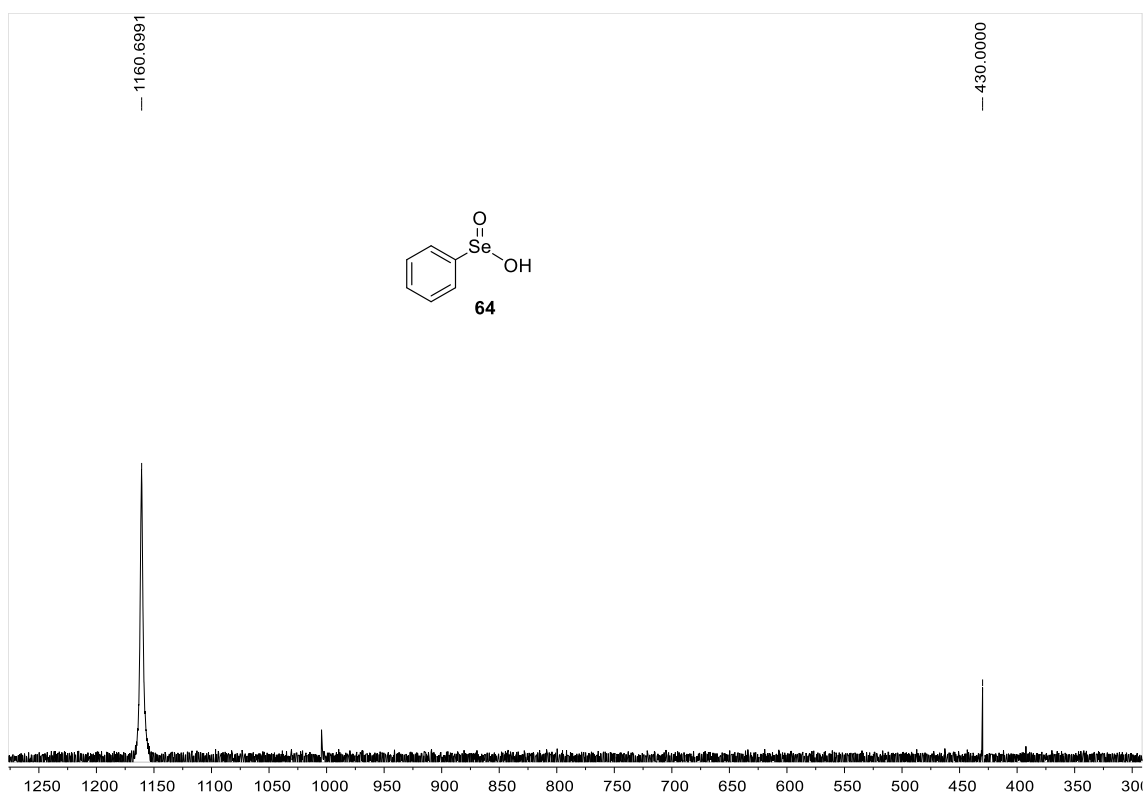


Figura 75. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do ácido benzenosselenínico **64**.

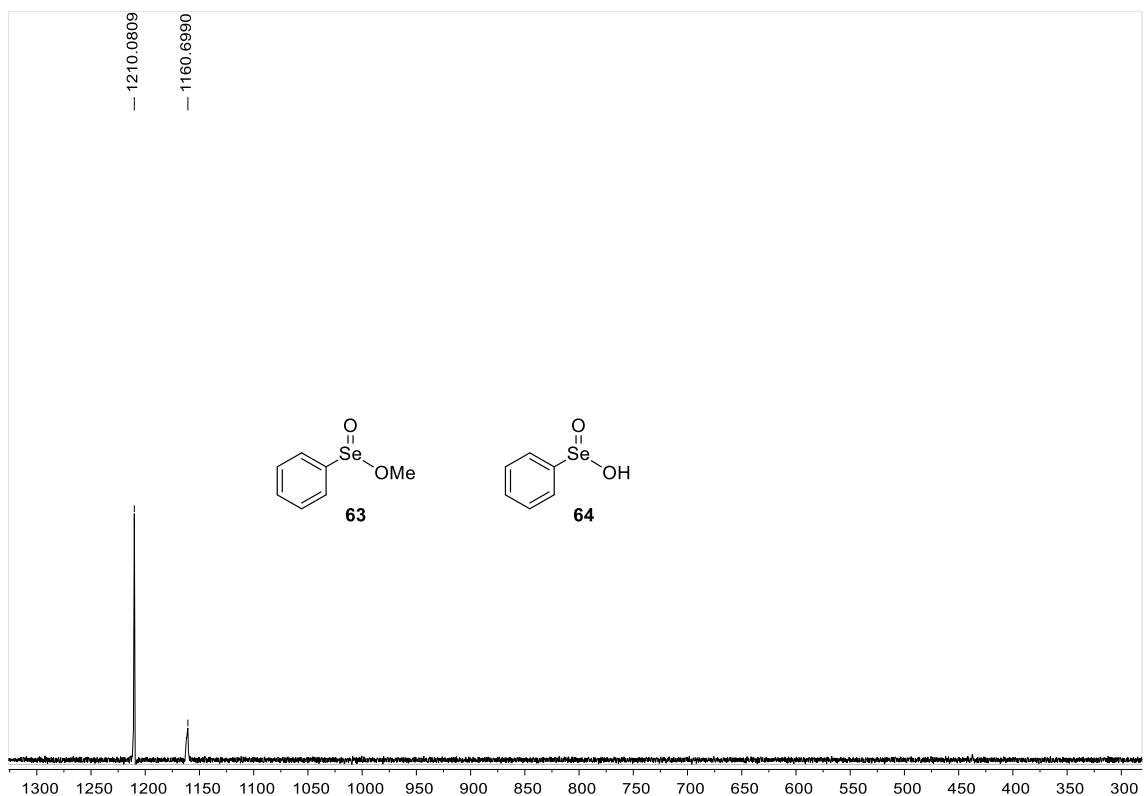


Figura 76. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do ácido benzenosselenínico **64** após a adição de metanol.

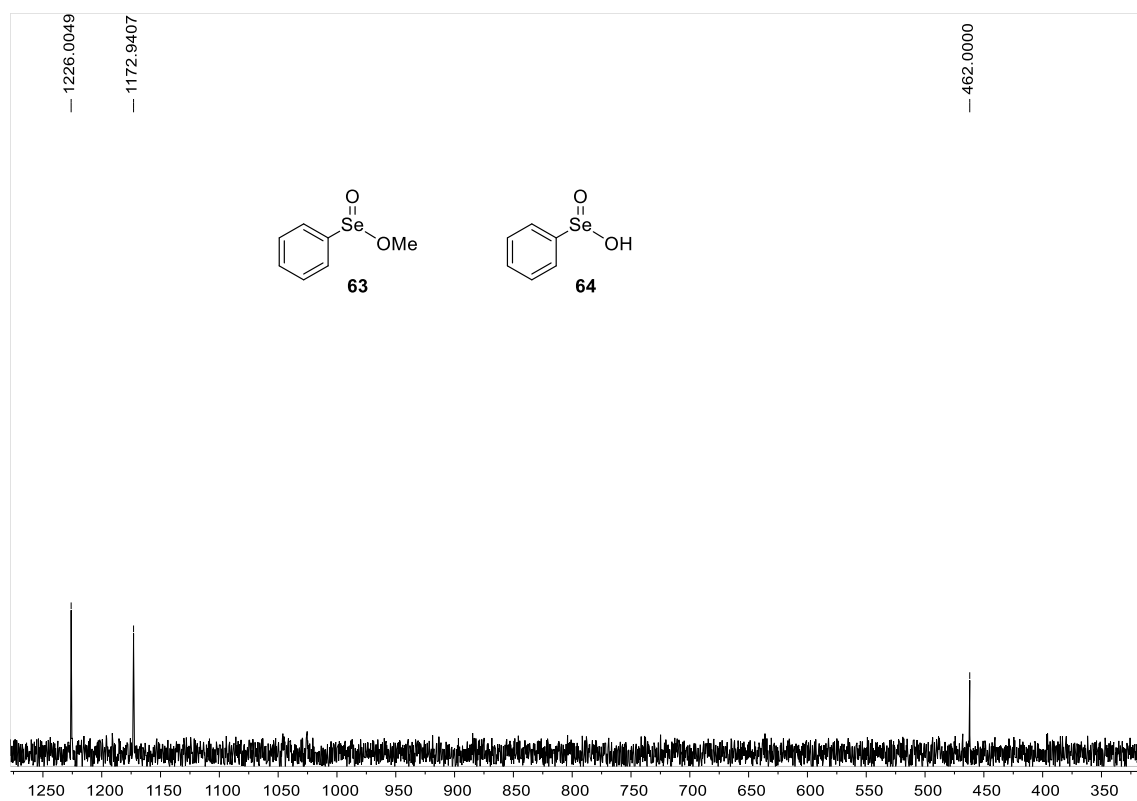
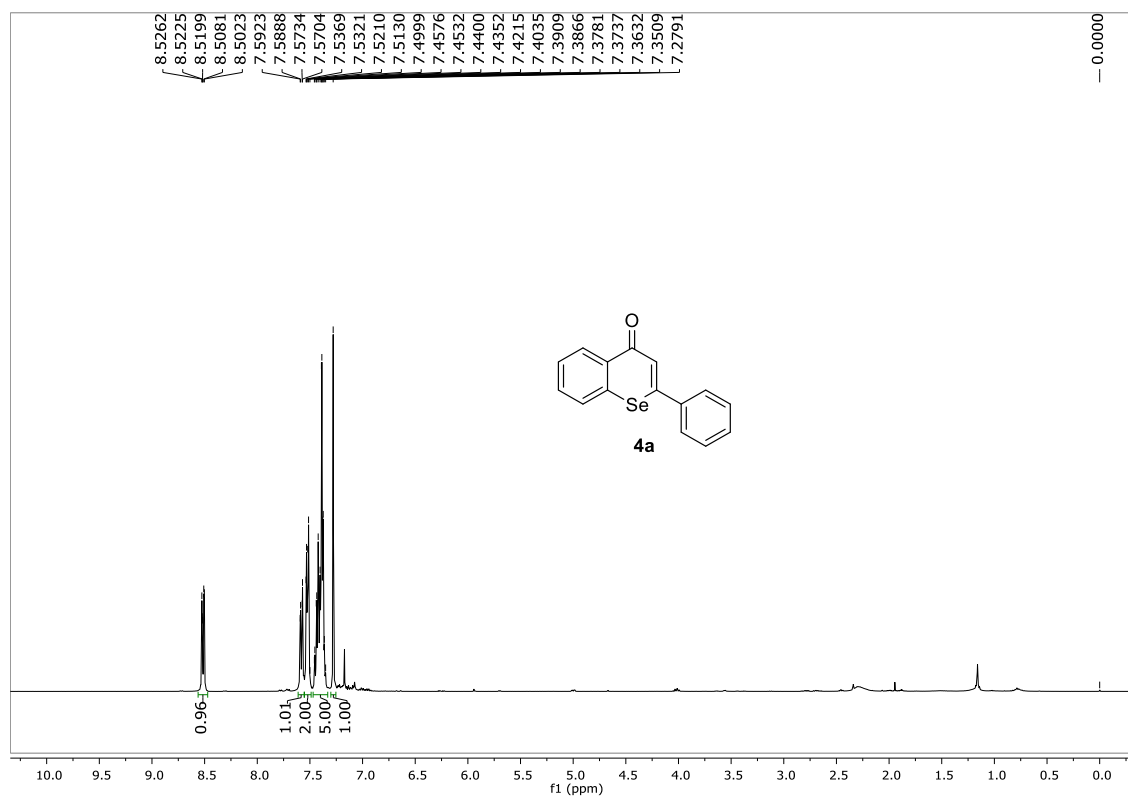
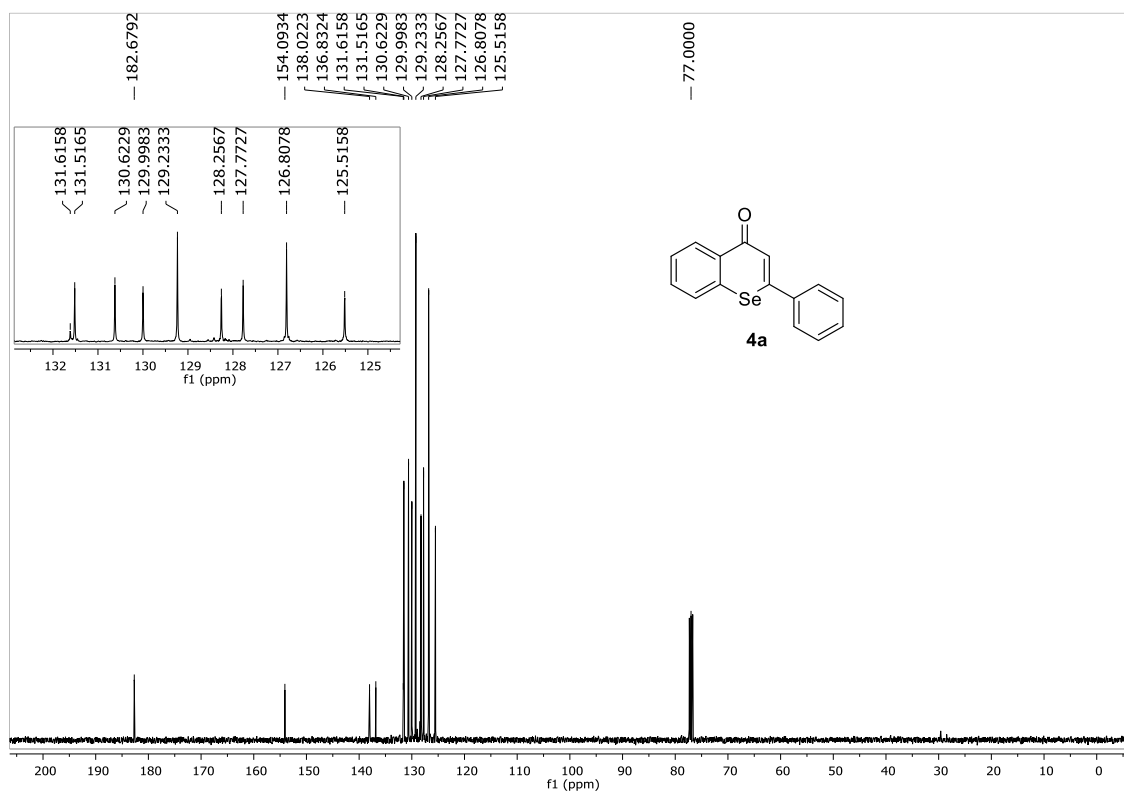


Figura 77. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) da oxidação do disselenetos de difenila **2a** pelo Oxone[®] após a adição de água.

6.3. Espectros das calcogenocrome-4-onas

Figura 78. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4a.Figura 79. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4a.

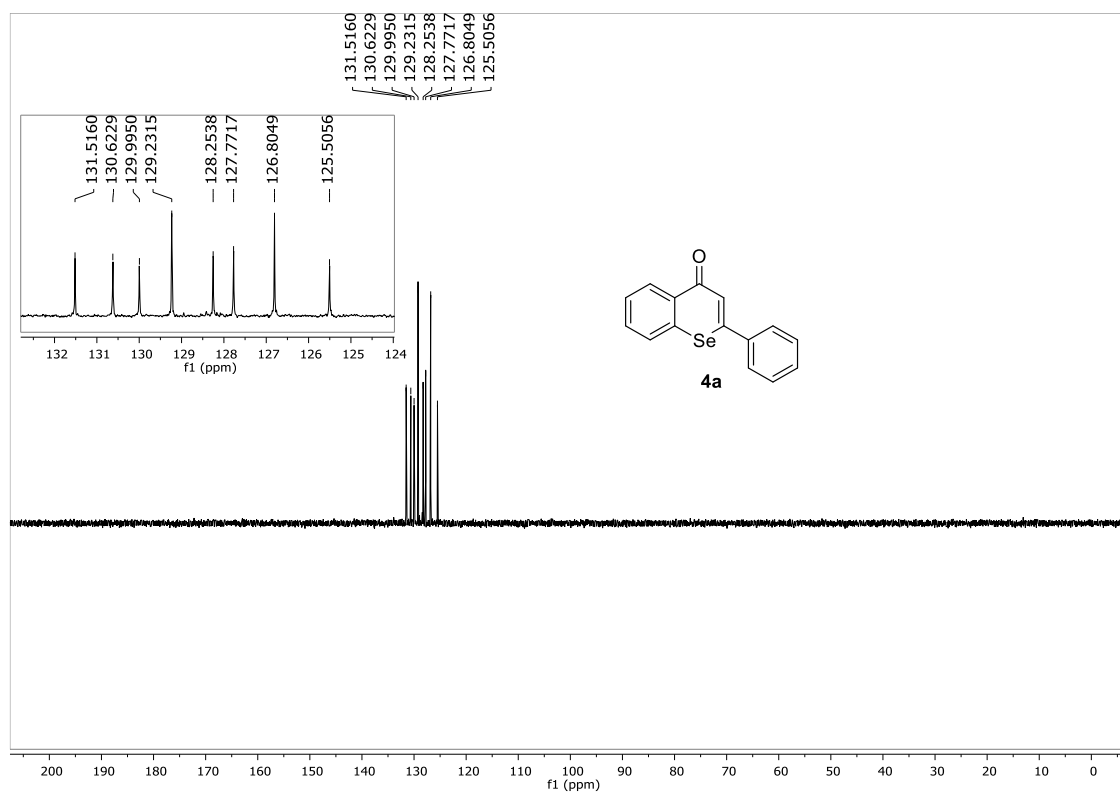


Figura 80. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **4a**.

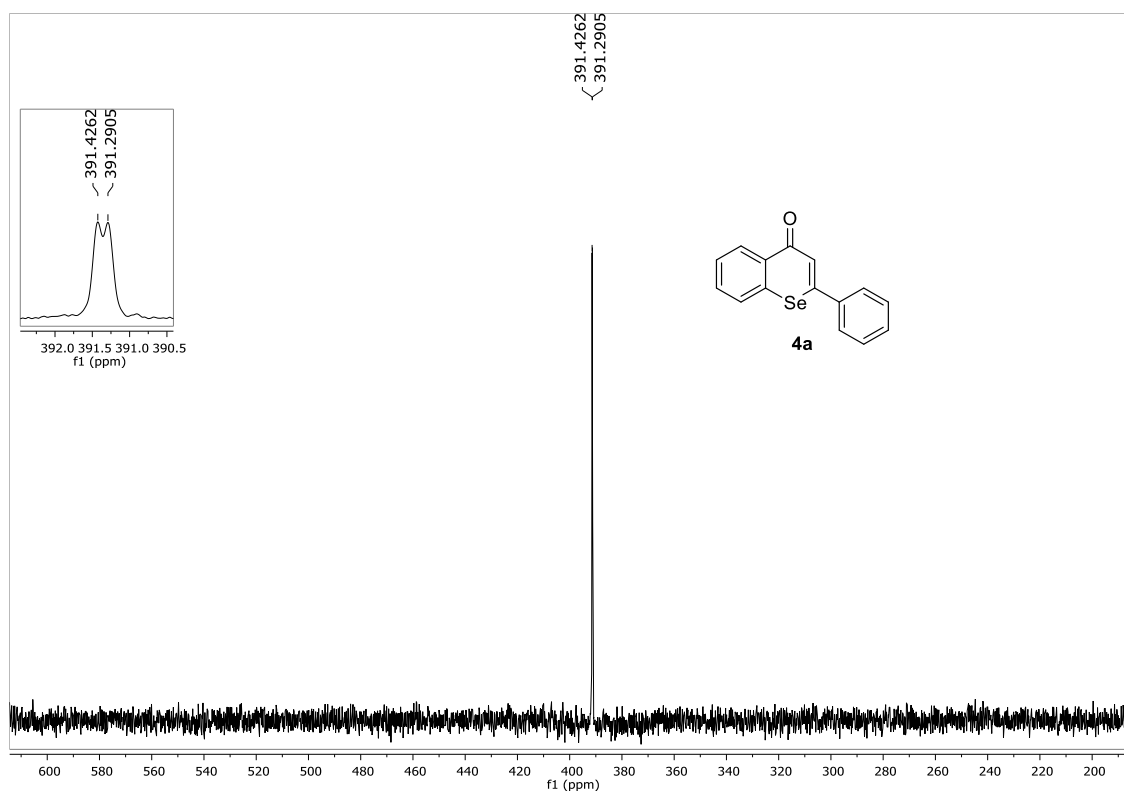


Figura 81. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do produto **4a**.

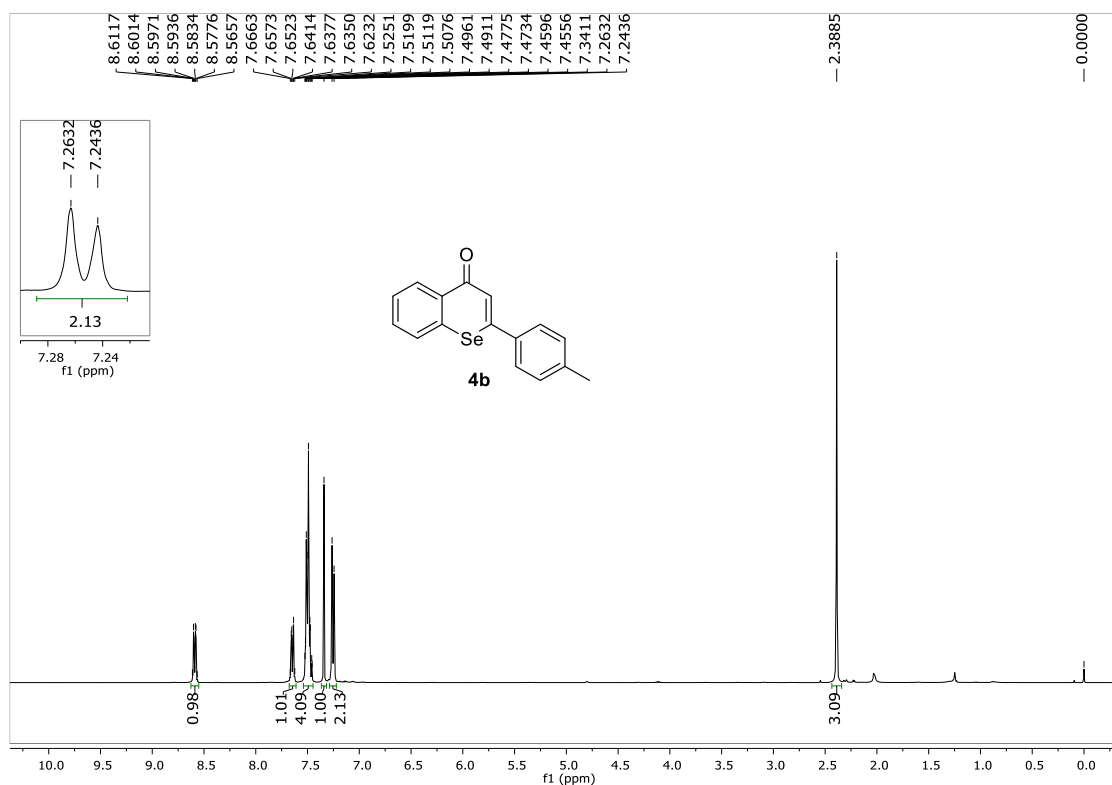


Figura 82. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4b**.

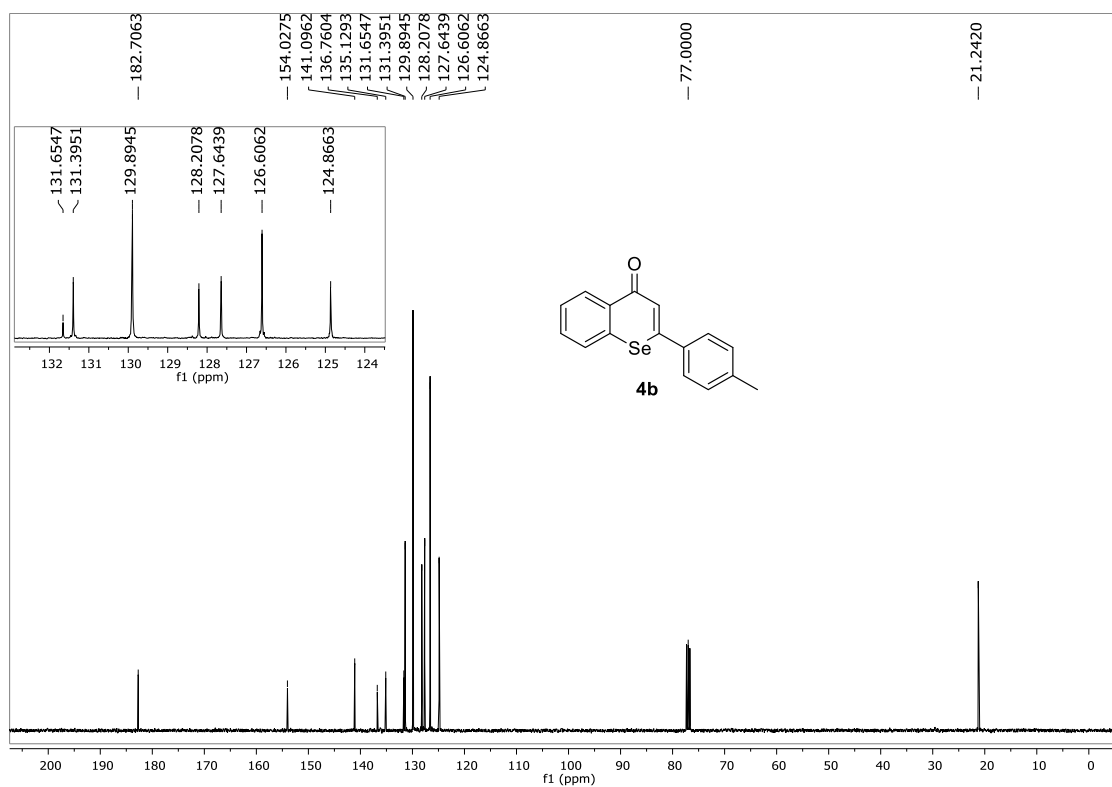


Figura 83. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **4b**.

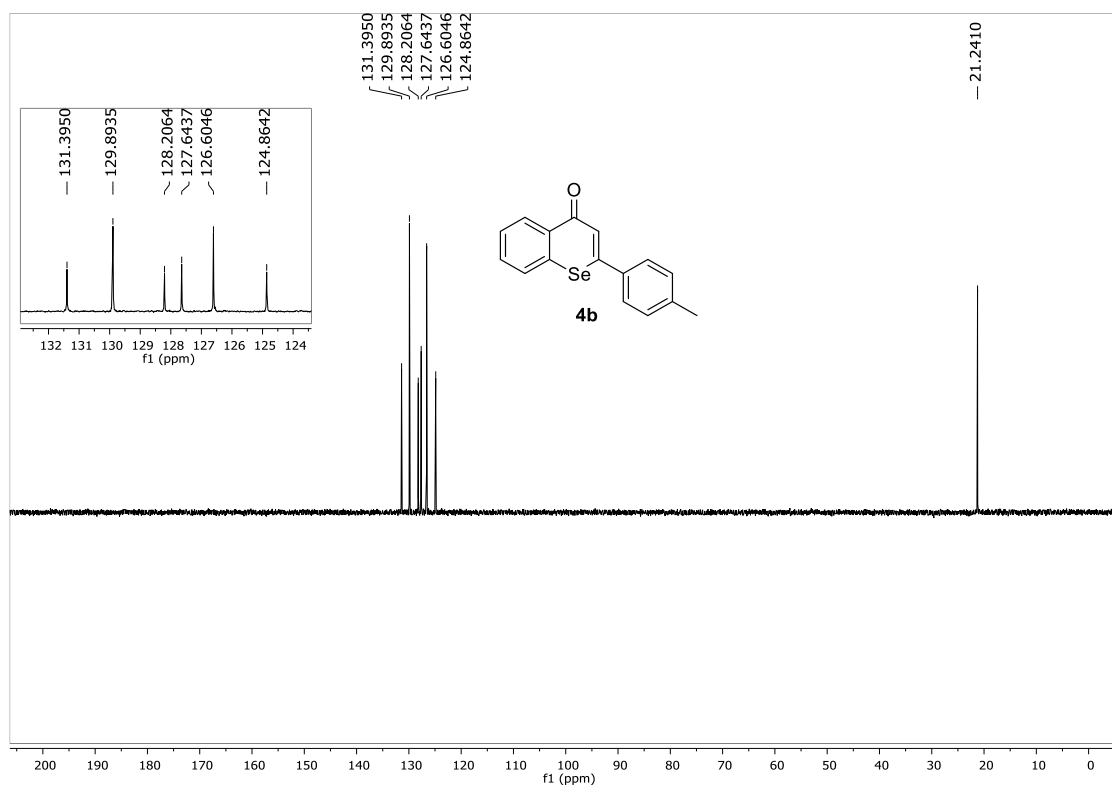


Figura 84. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto **4b**.

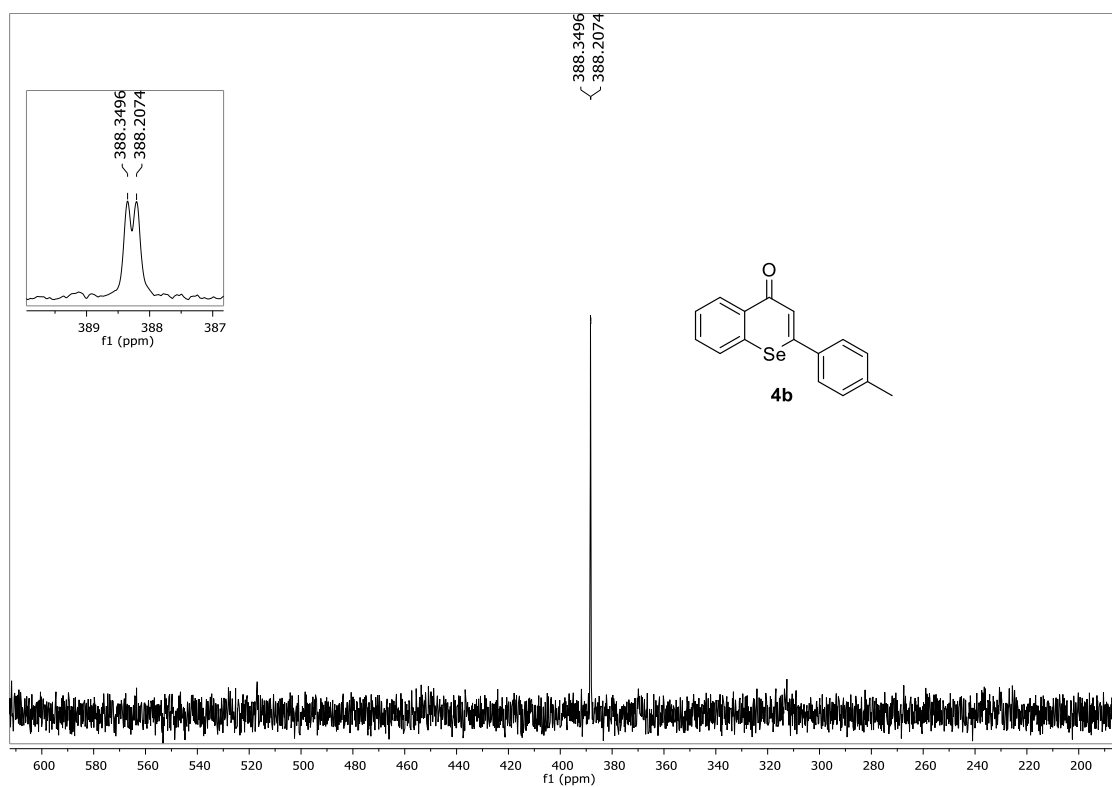


Figura 85. Espectro de RMN ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do produto **4b**.

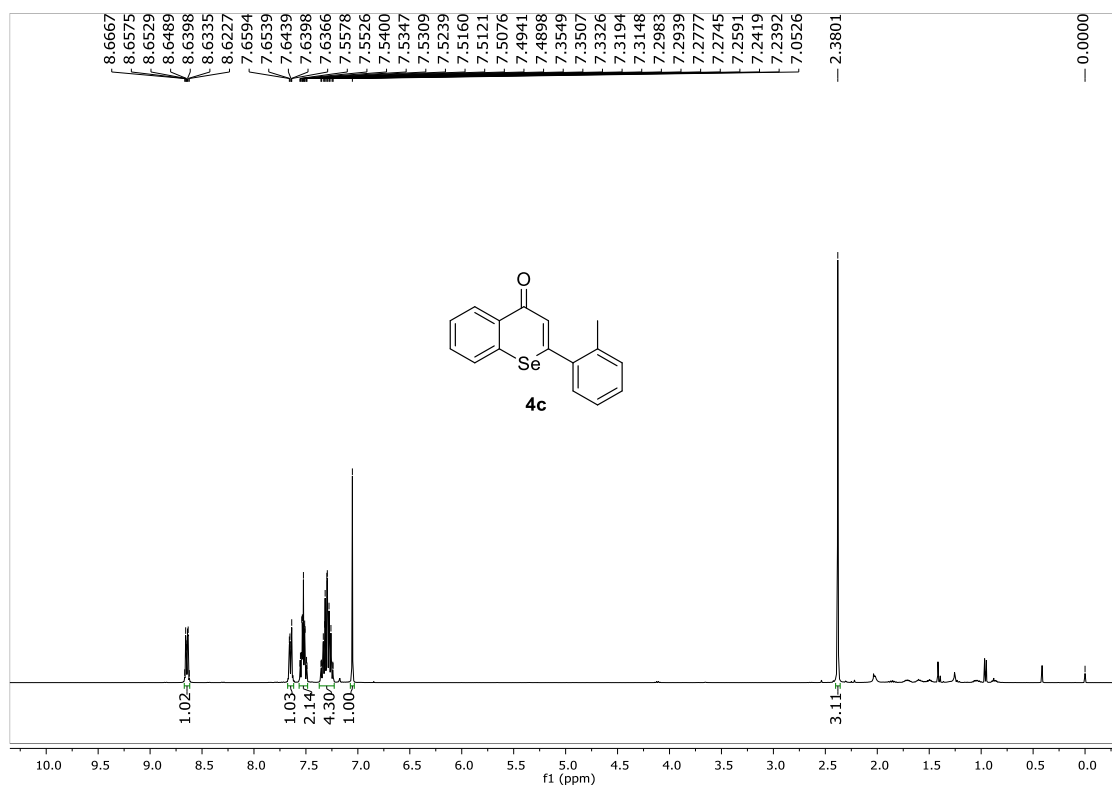


Figura 86. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4c.

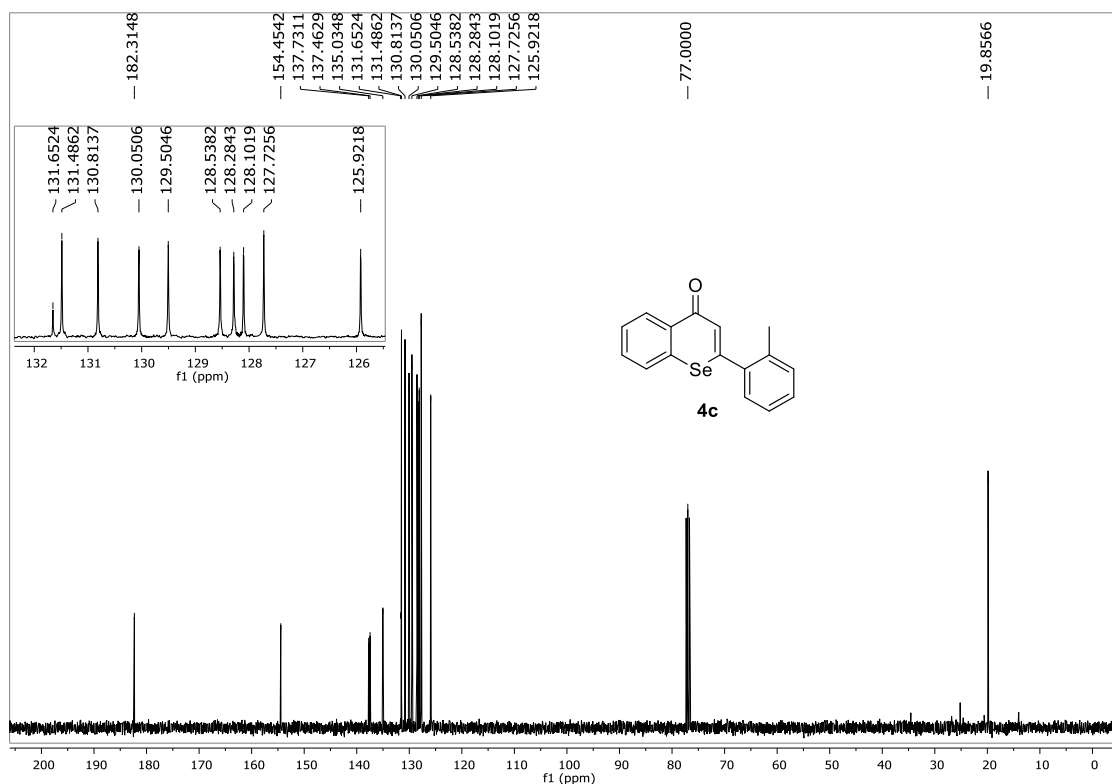


Figura 87. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4c.

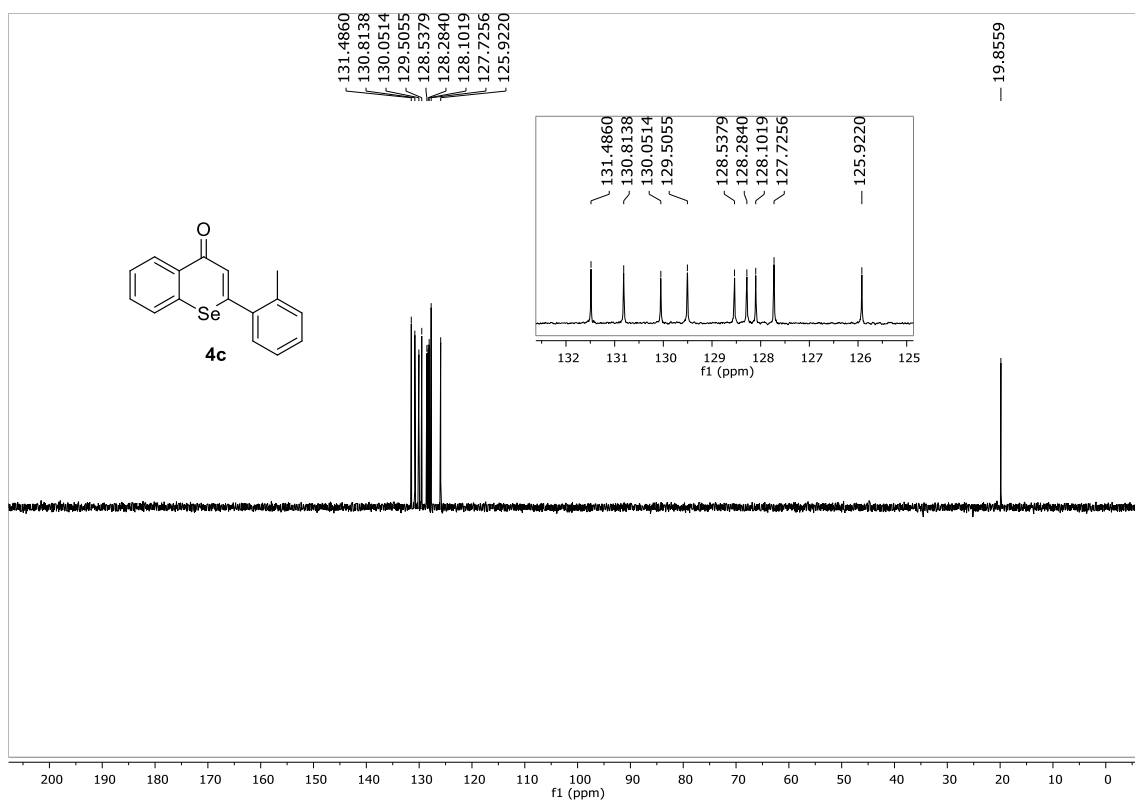


Figura 88. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **4c**.

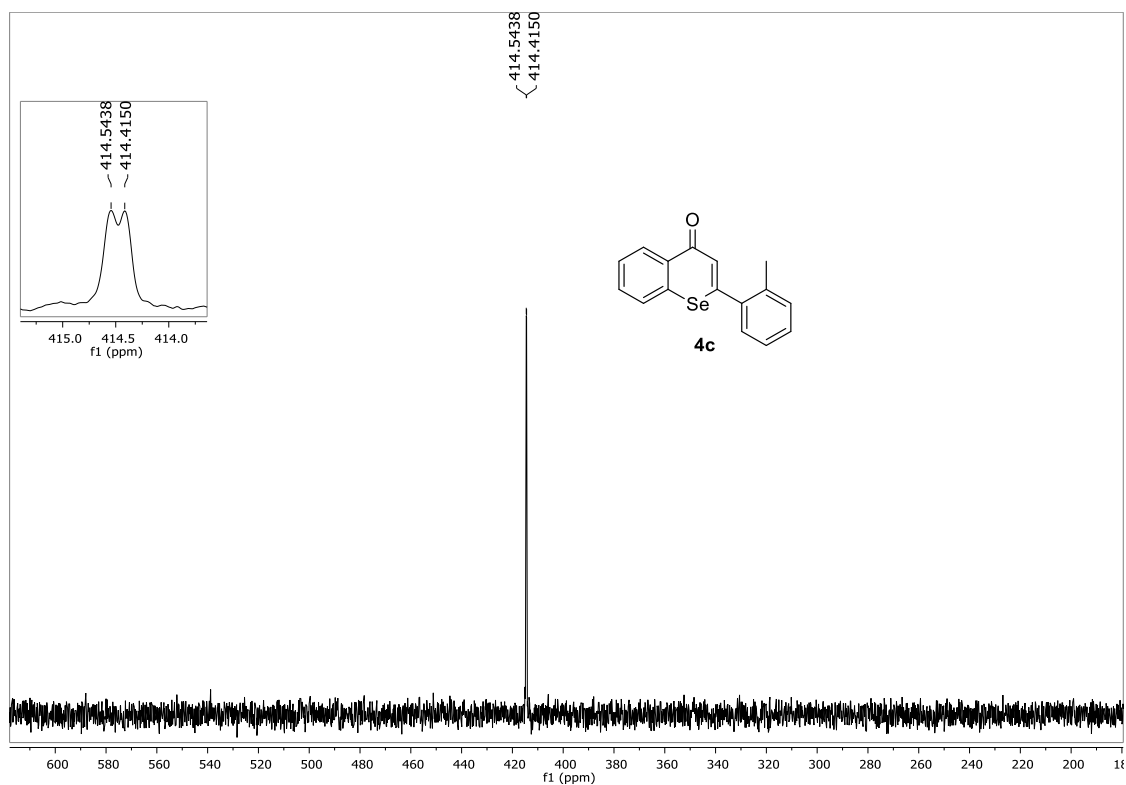


Figura 89. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do produto **4c**.

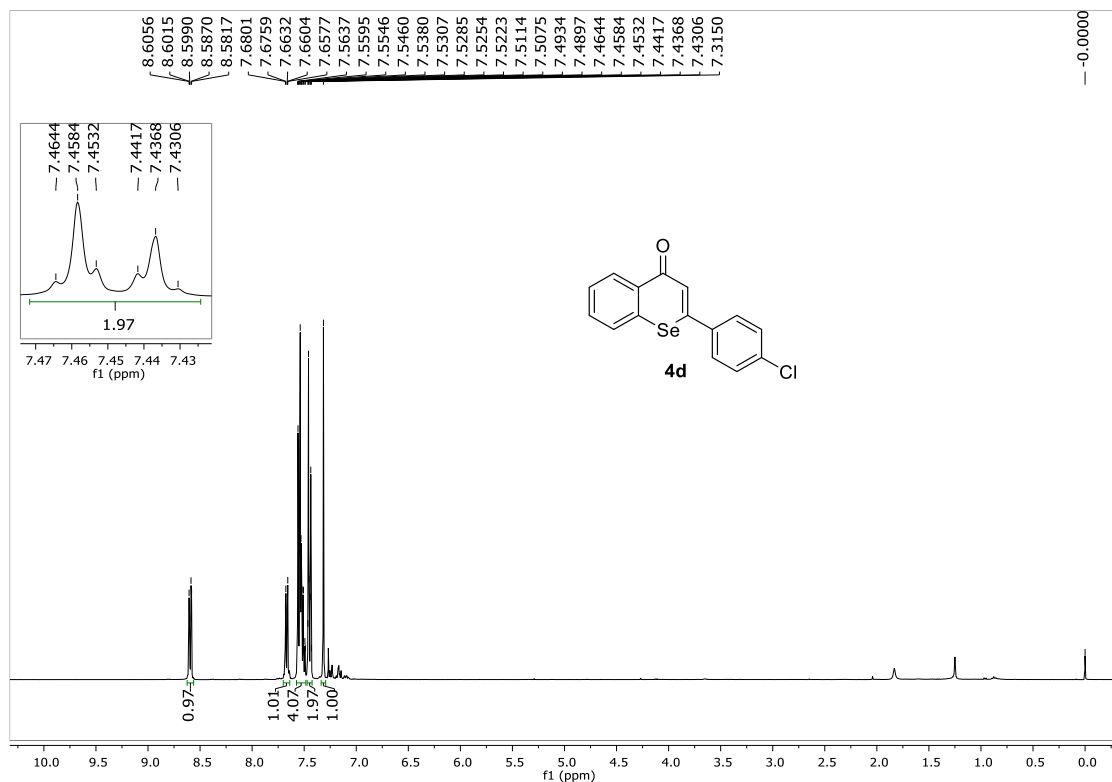


Figura 90. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4d.

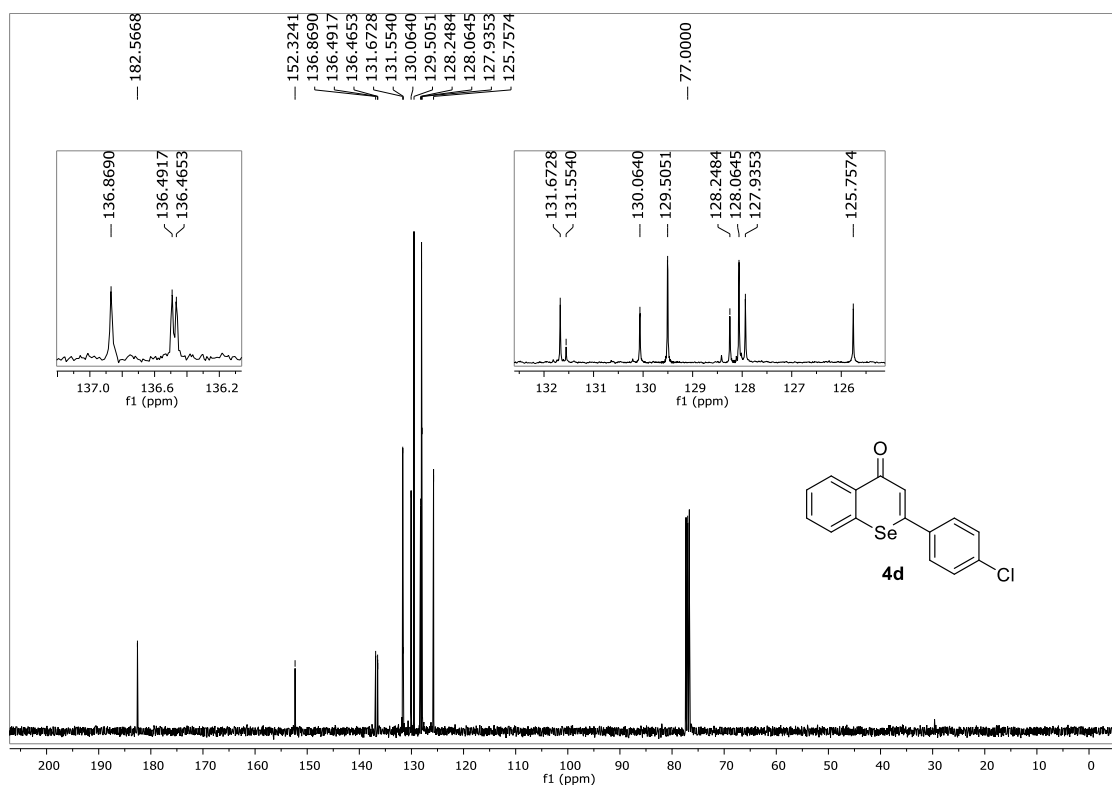


Figura 91. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 4d.

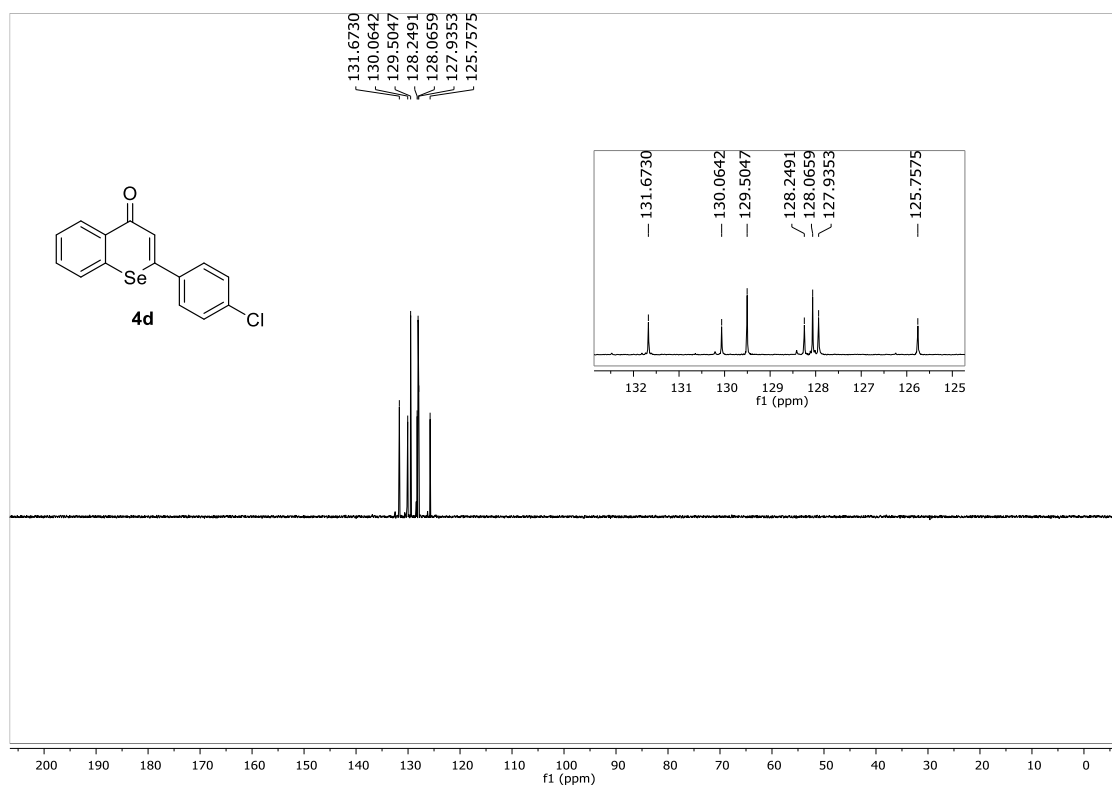


Figura 92. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 4d.

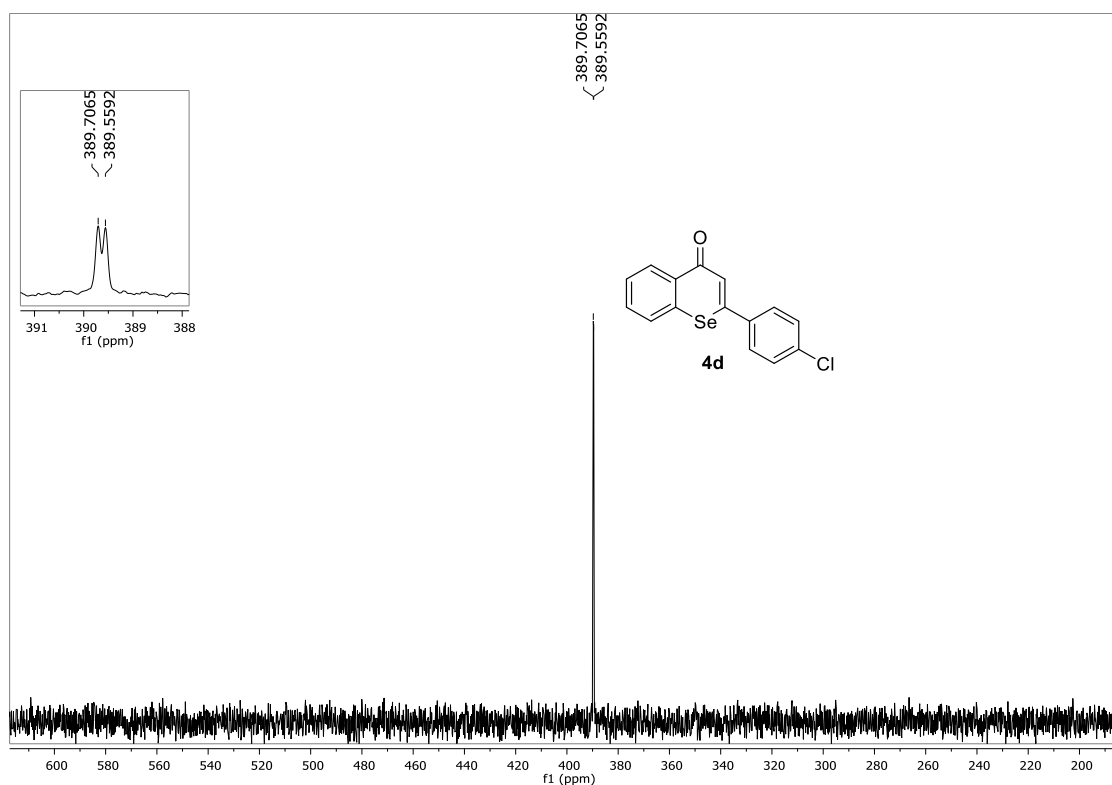


Figura 93. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do produto 4d.

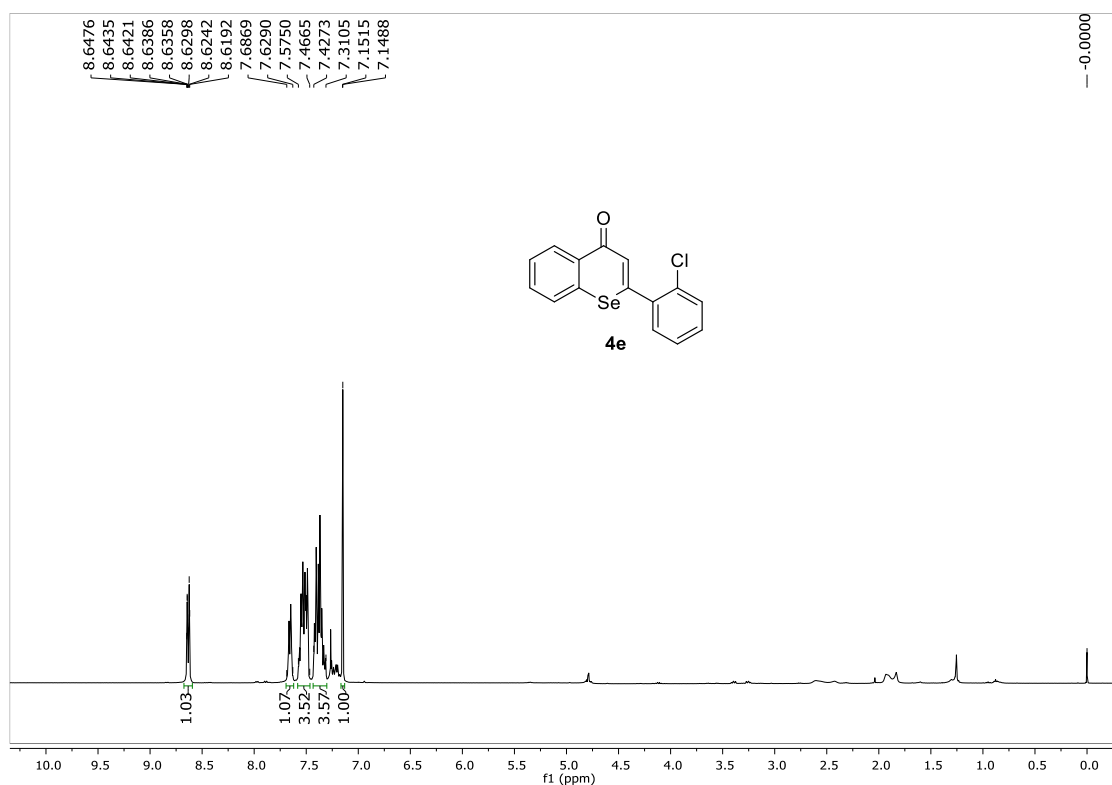


Figura 94. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4e.

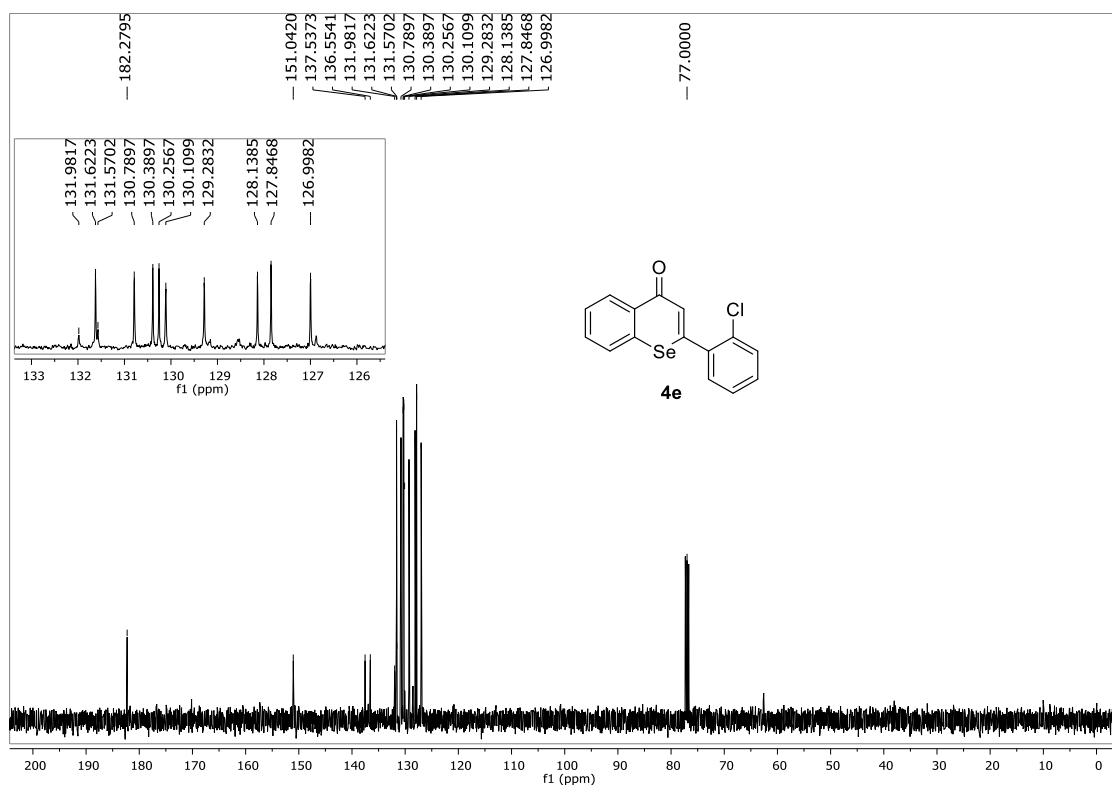


Figura 95. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4e.

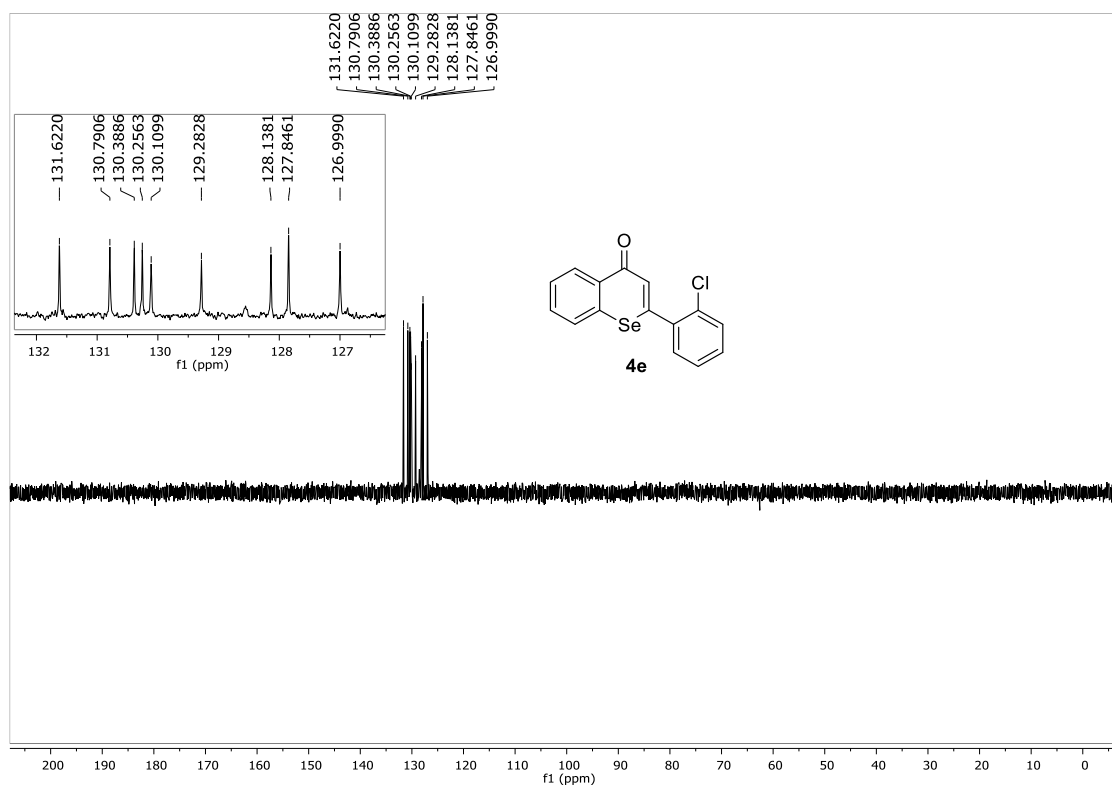


Figura 96. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto **4e**.

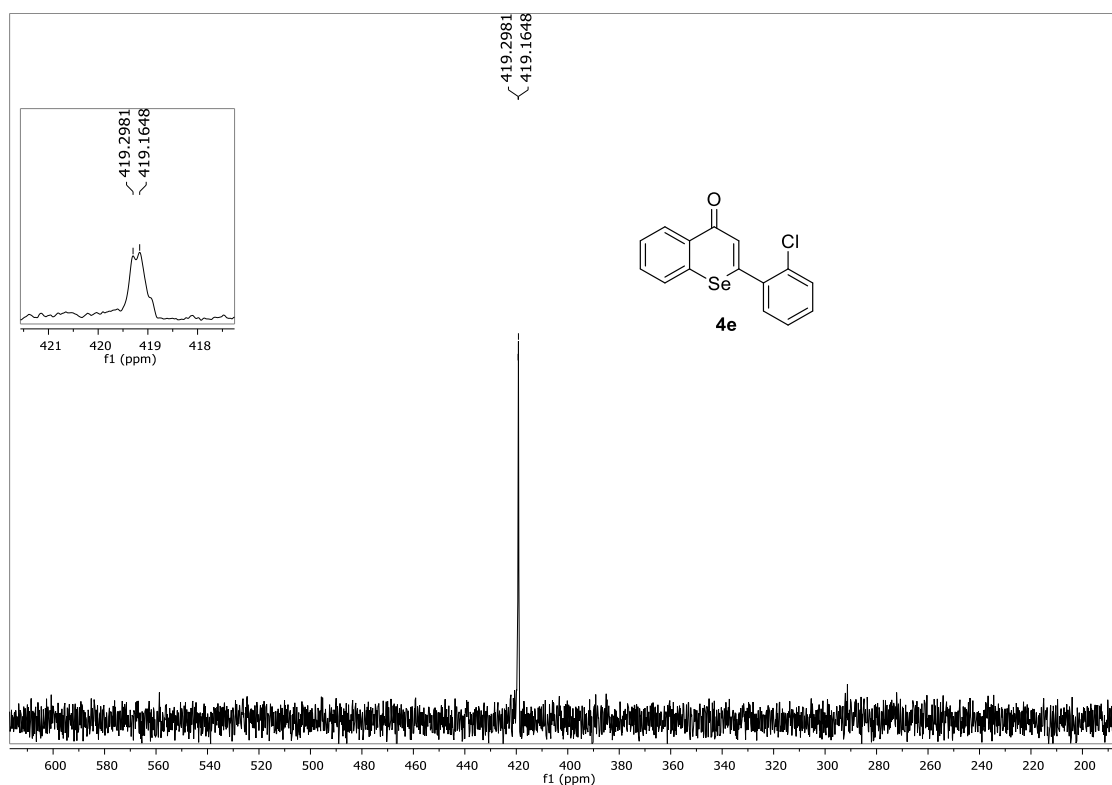


Figura 97. Espectro de RMN ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do produto **4e**.

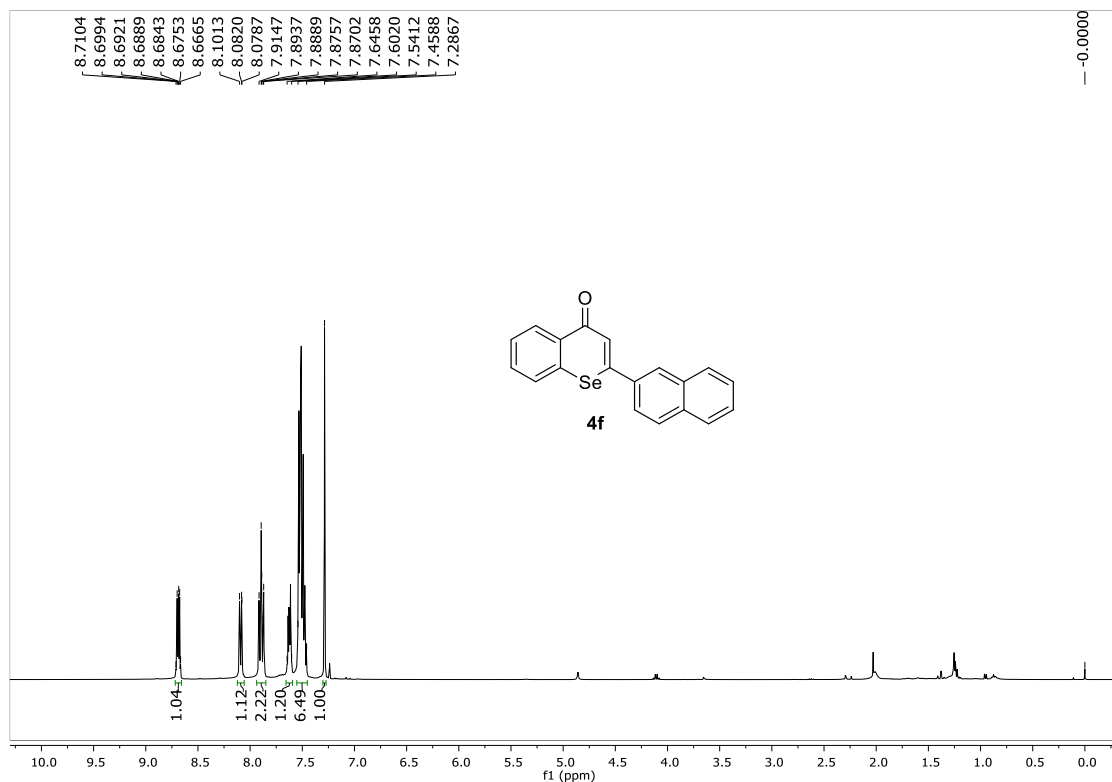


Figura 98. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4f**.

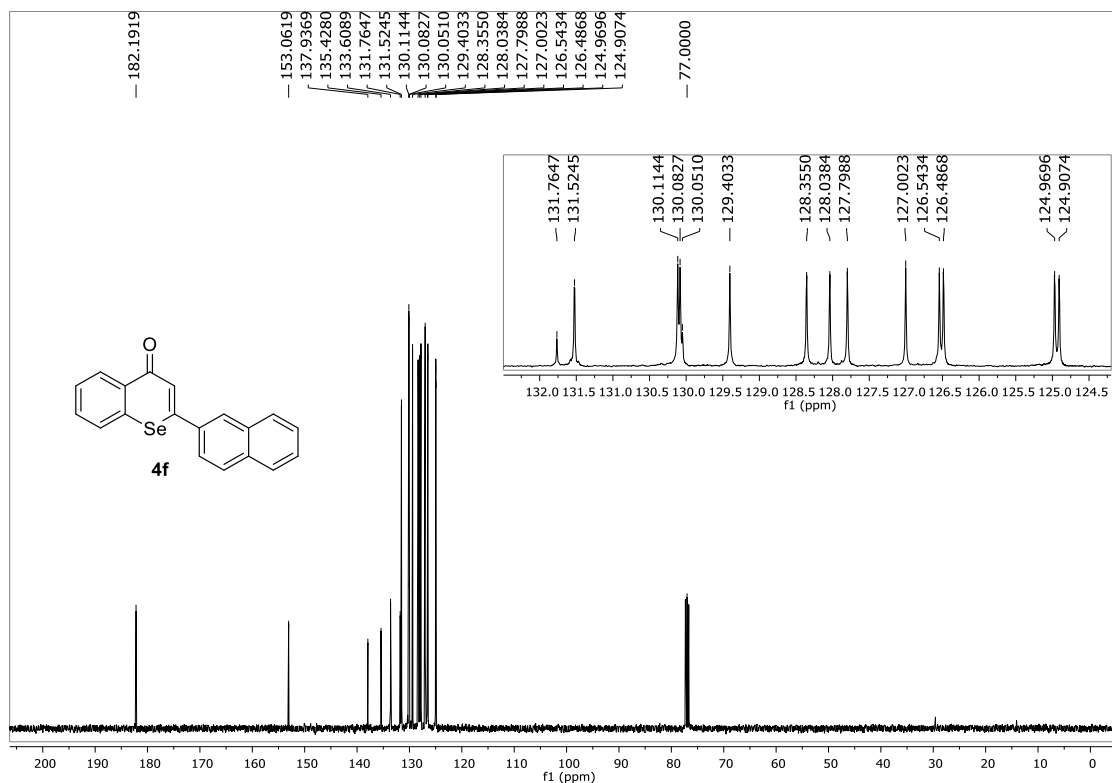


Figura 99. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **4f**.

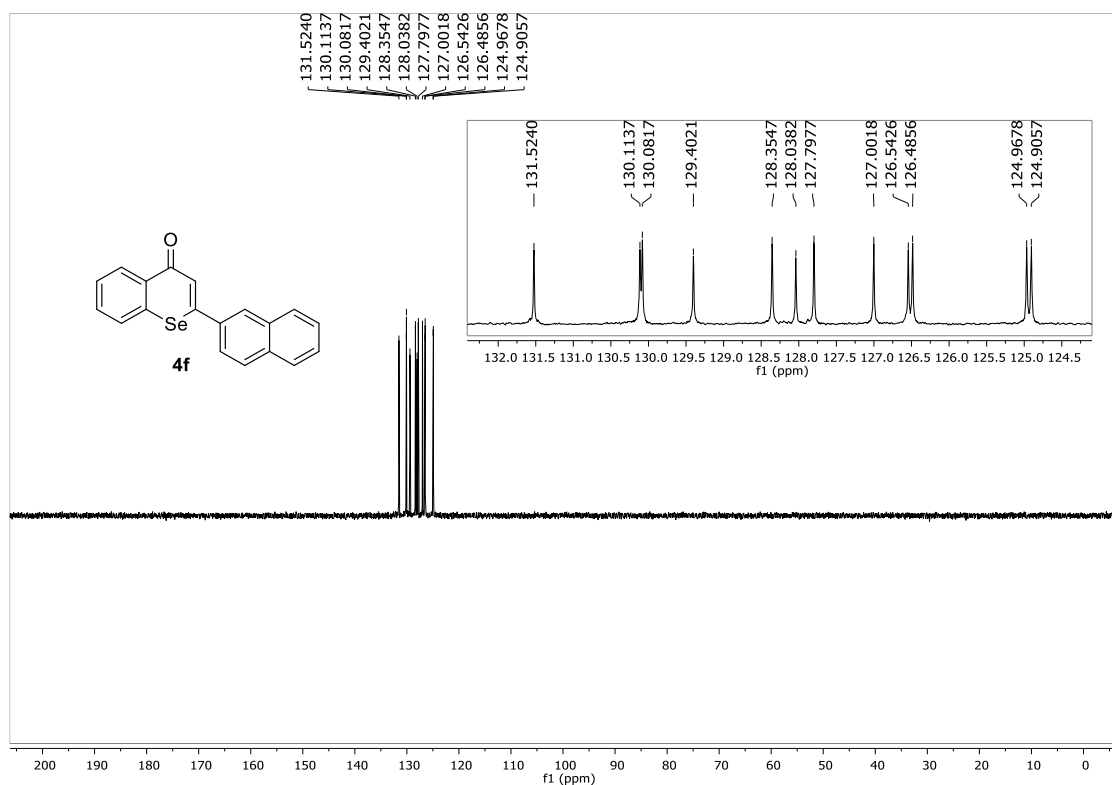


Figura 100. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto **4f**.

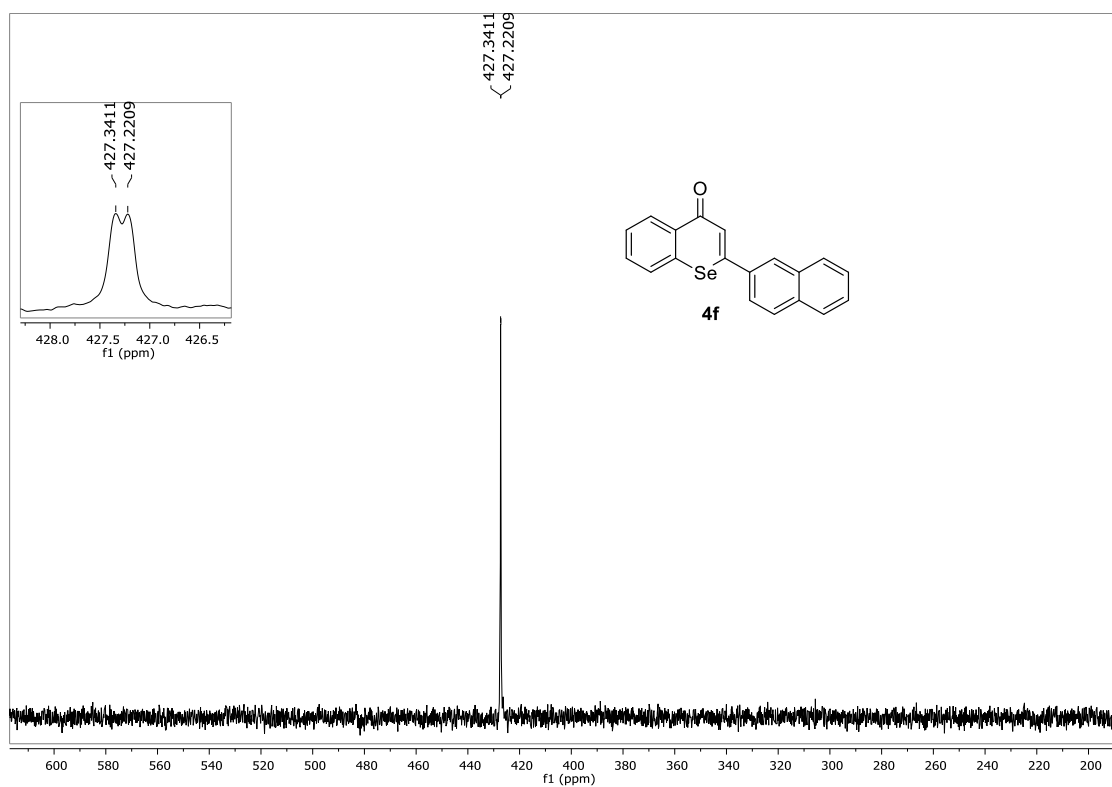


Figura 101. Espectro de RMN ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do produto **4f**.

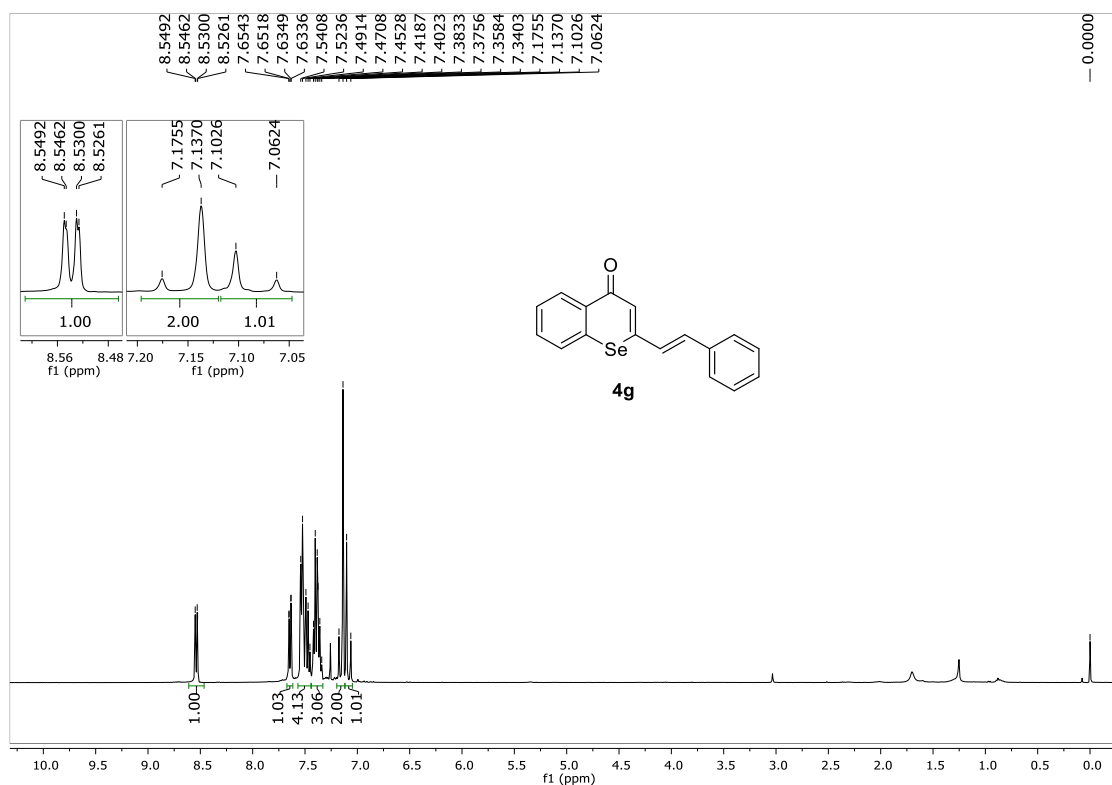


Figura 102. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4g.

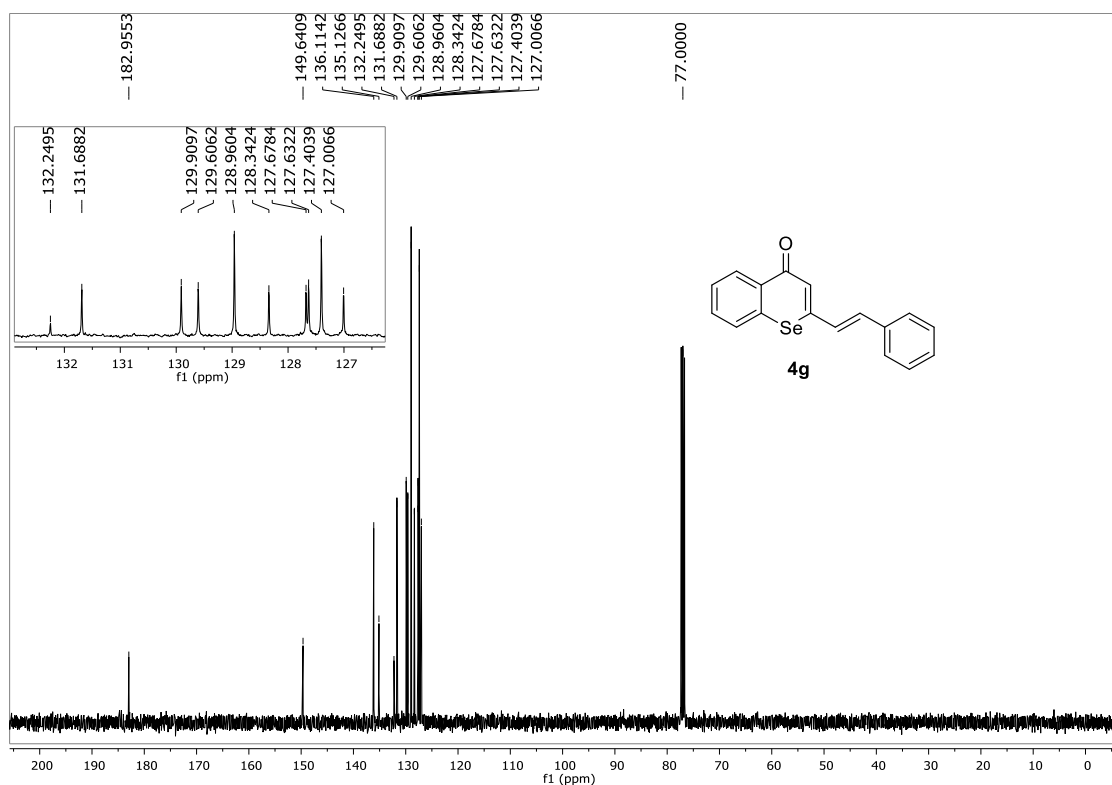


Figura 103. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4g.

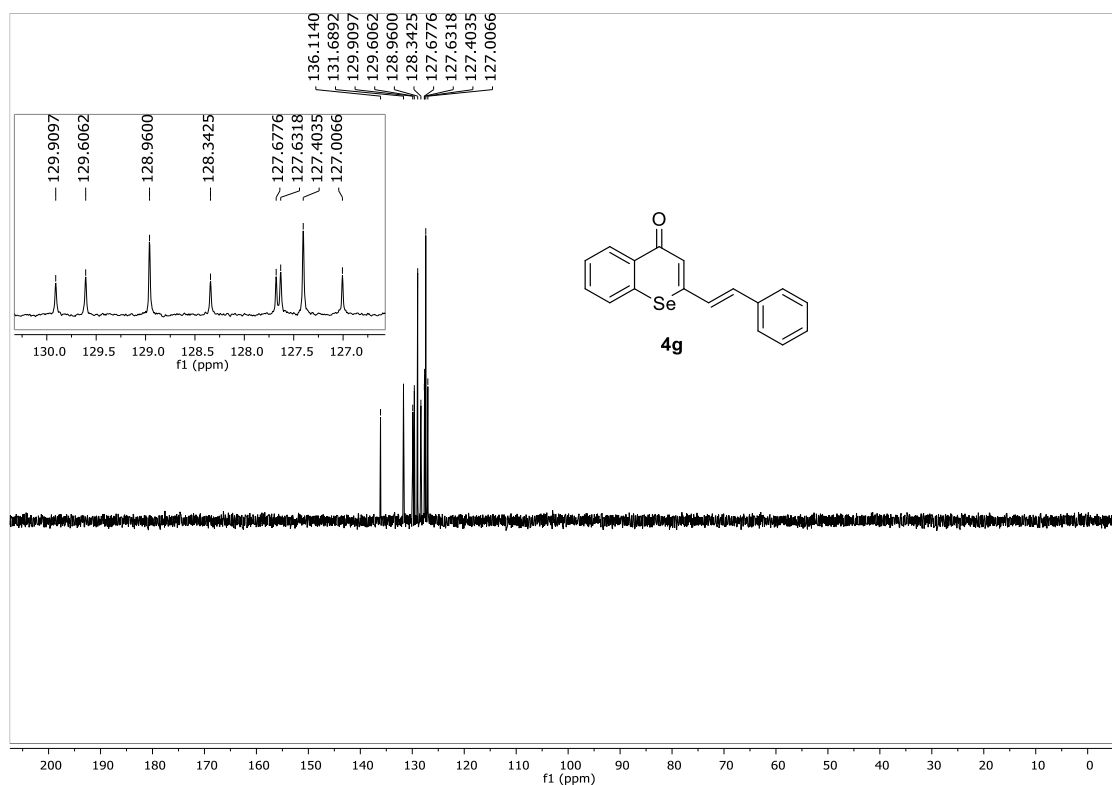


Figura 104. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto **4g**.

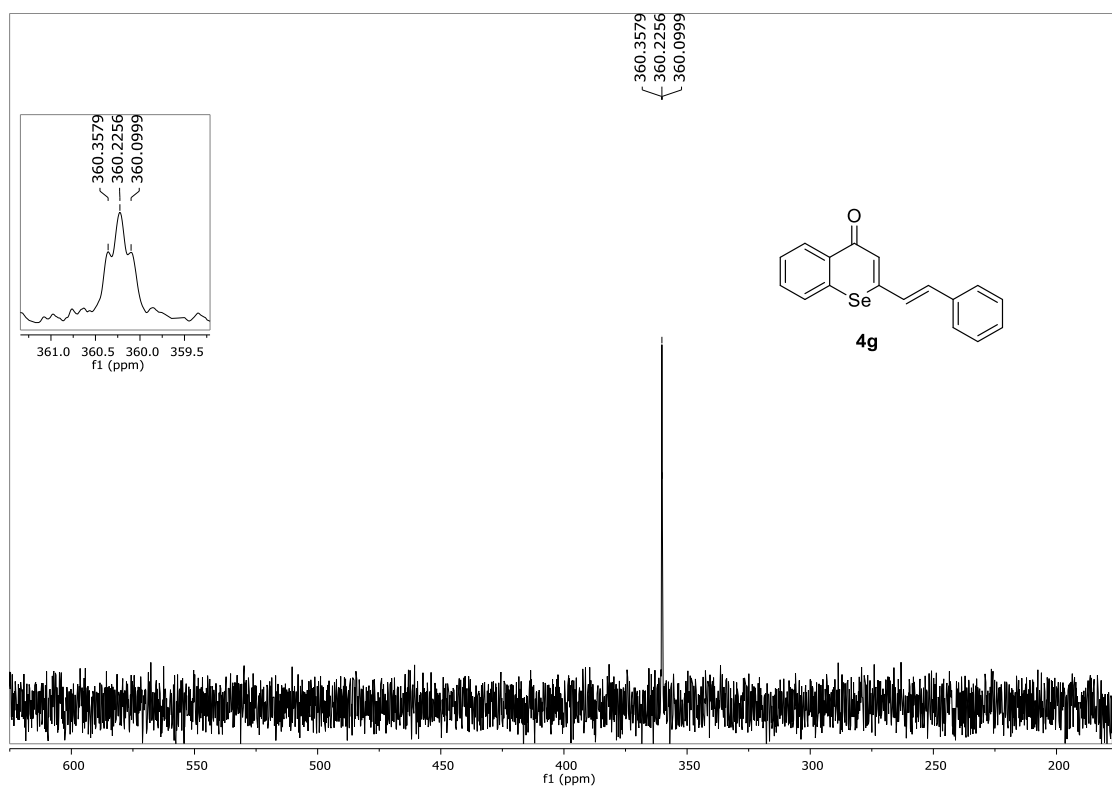


Figura 105. Espectro de RMN ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) do produto **4g**.

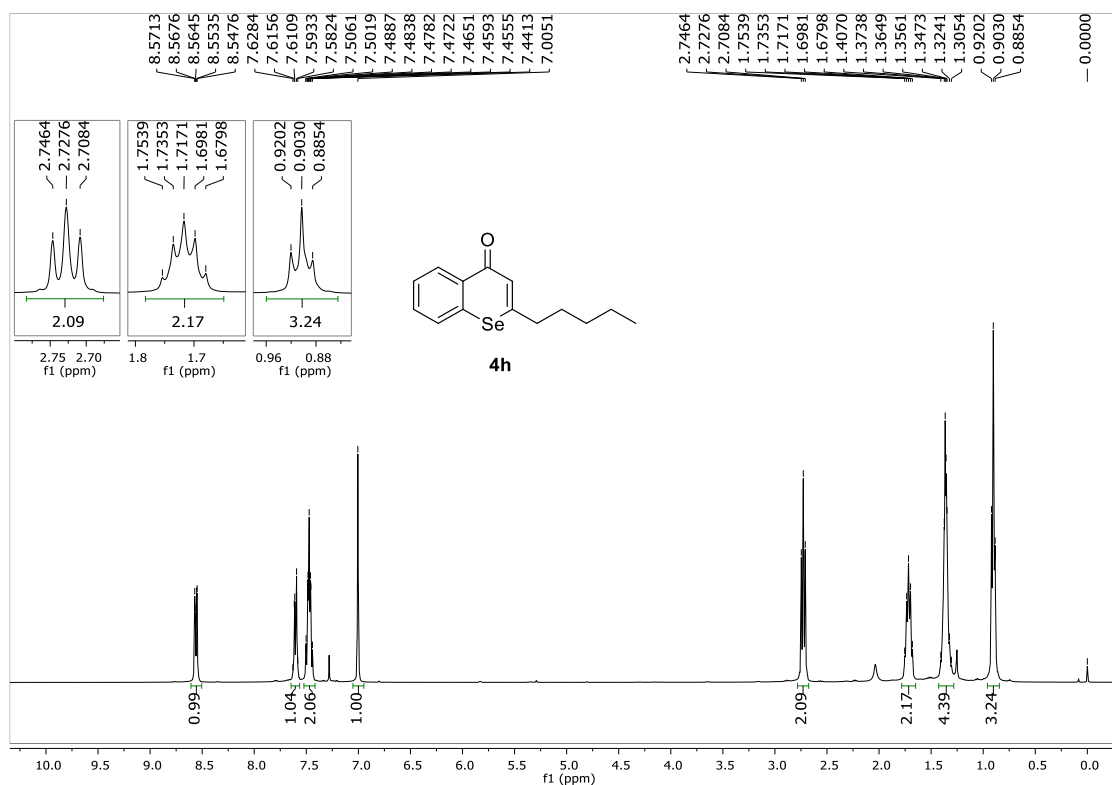


Figura 106. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4h.

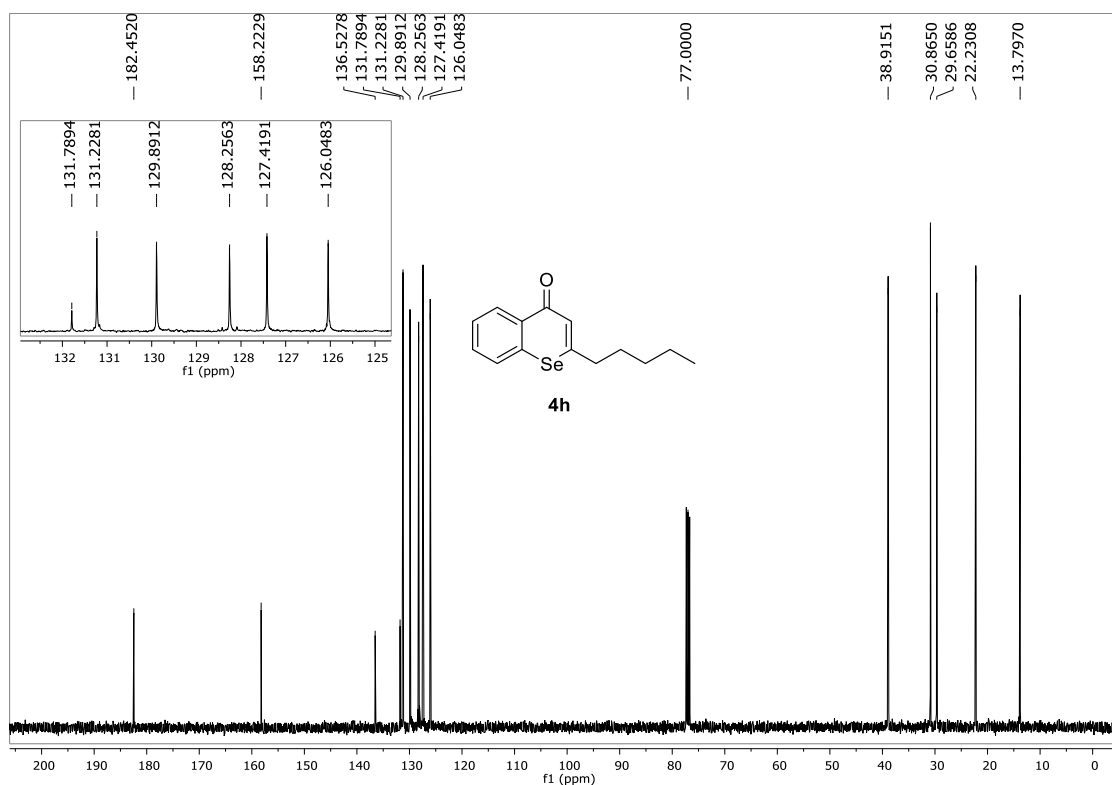


Figura 107. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4h.

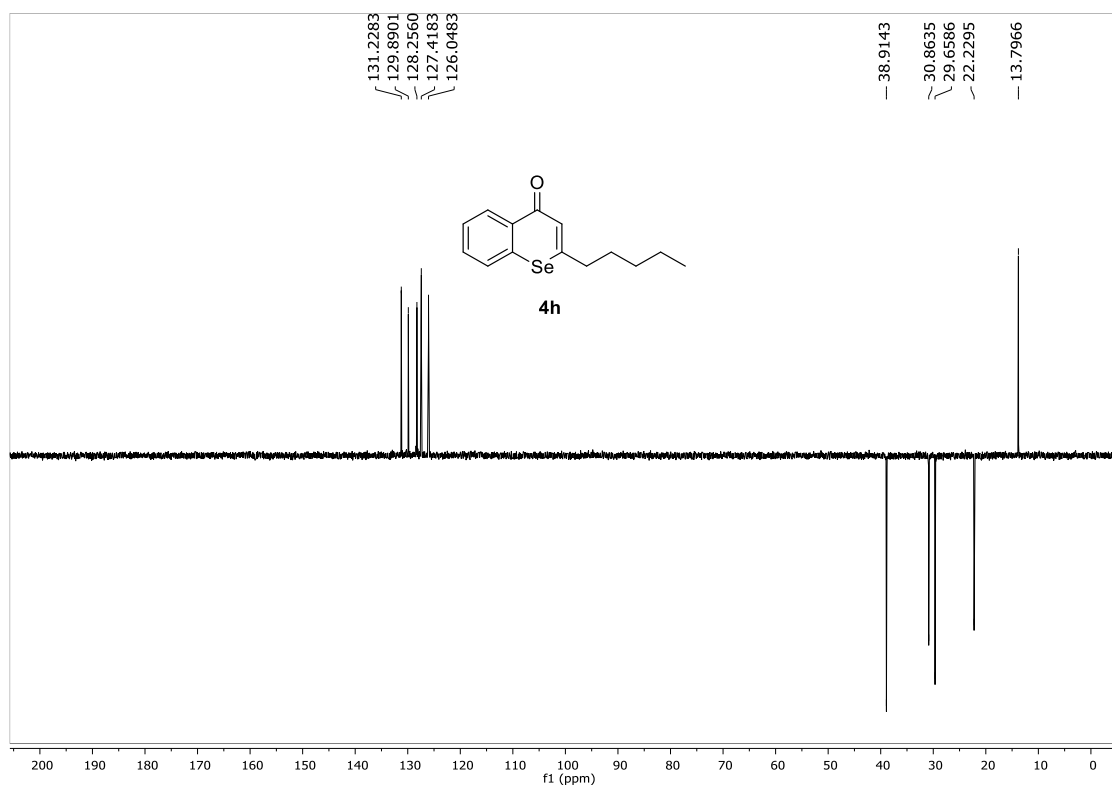


Figura 108. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 4h.

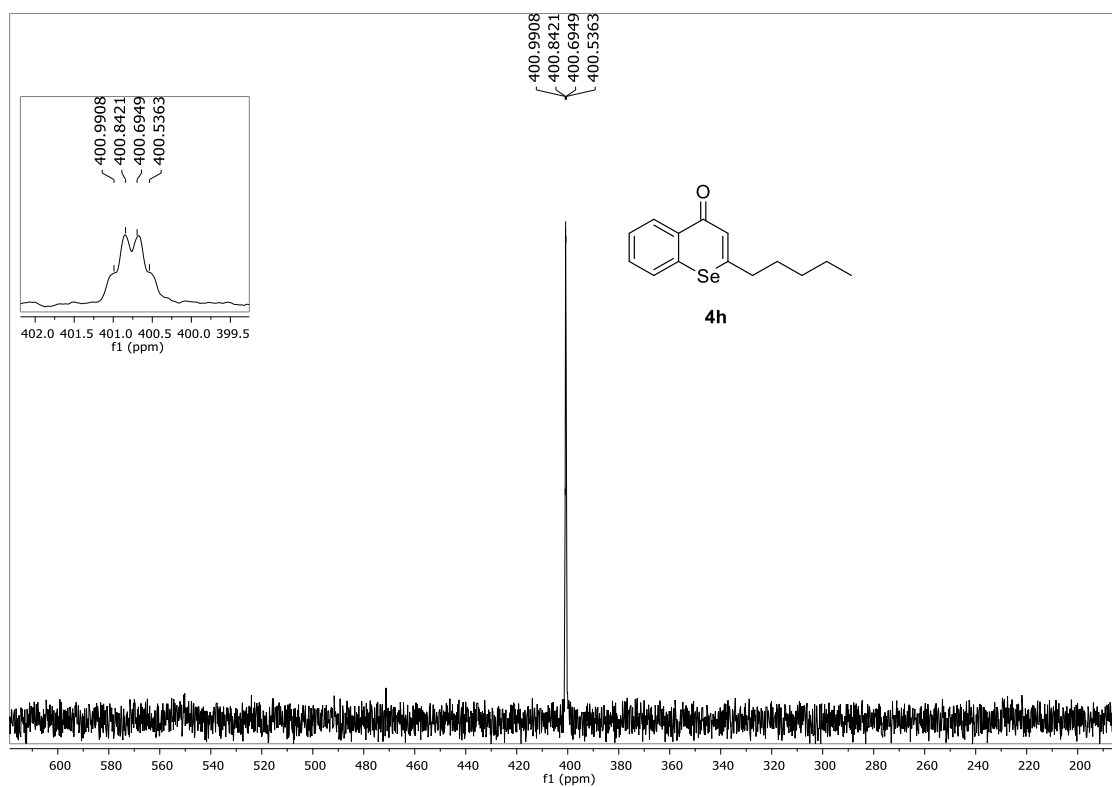


Figura 109. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do produto 4h.

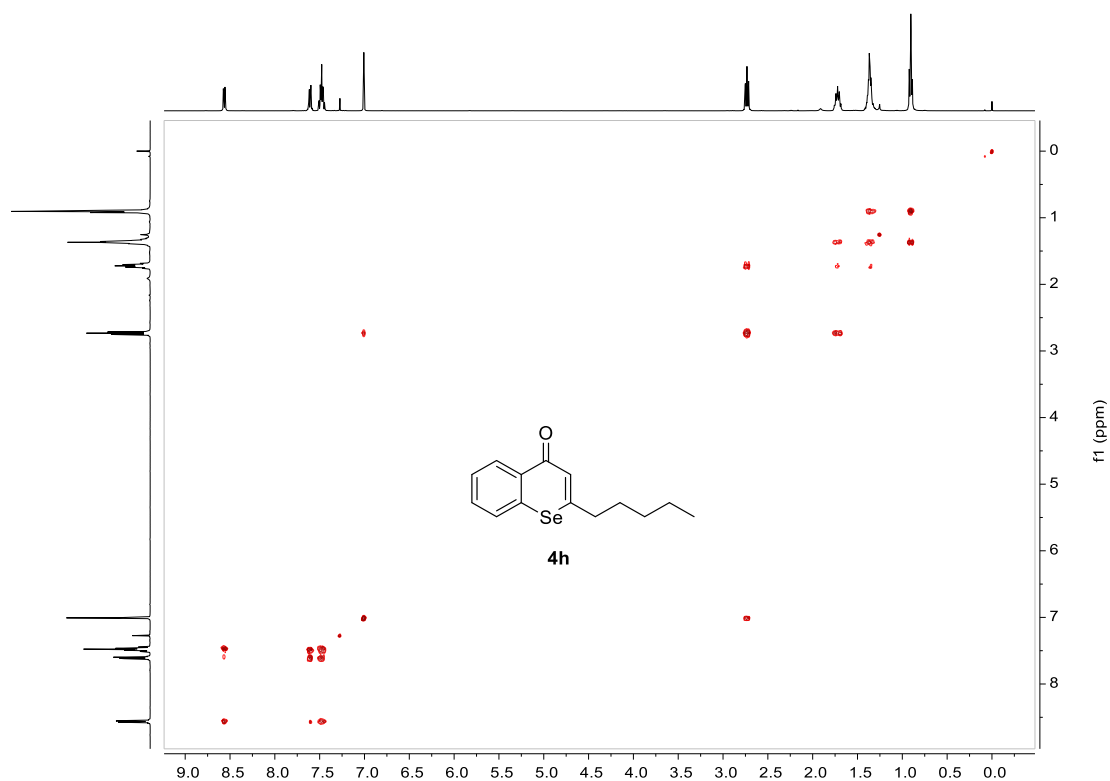


Figura 110. Espectro de RMN-2D COSY (400 MHz, CDCl_3) do produto 4h.

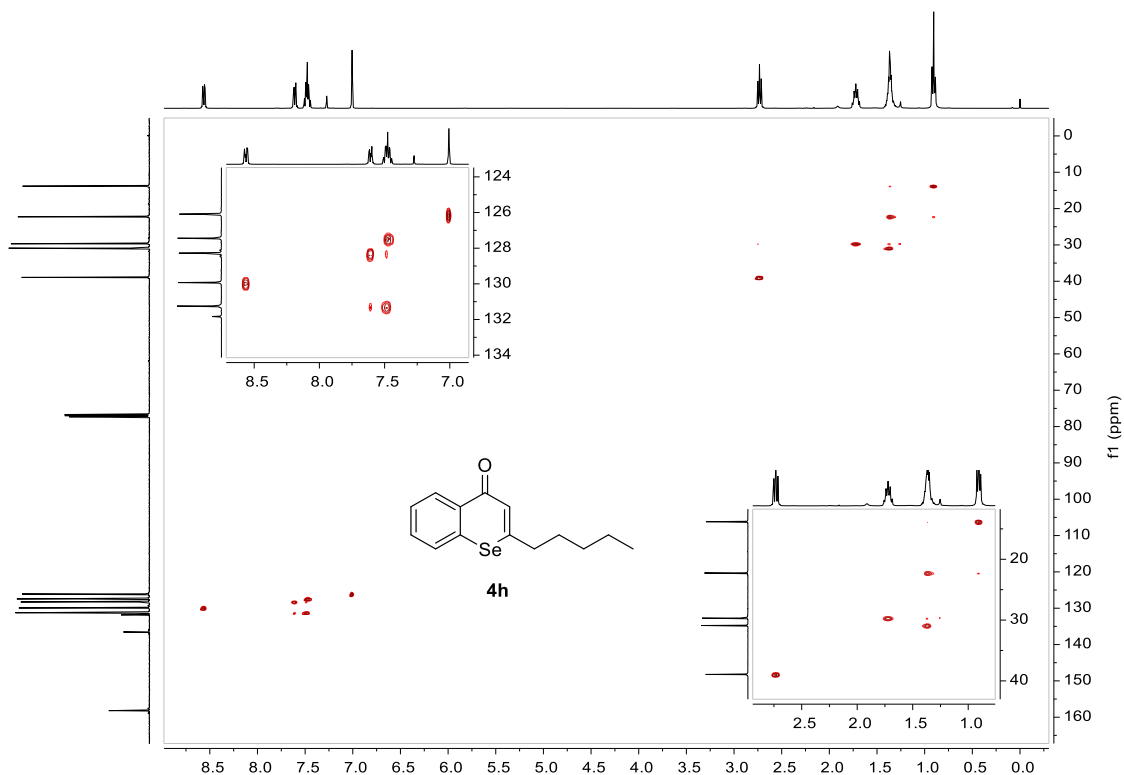


Figura 111. Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do produto 4h.

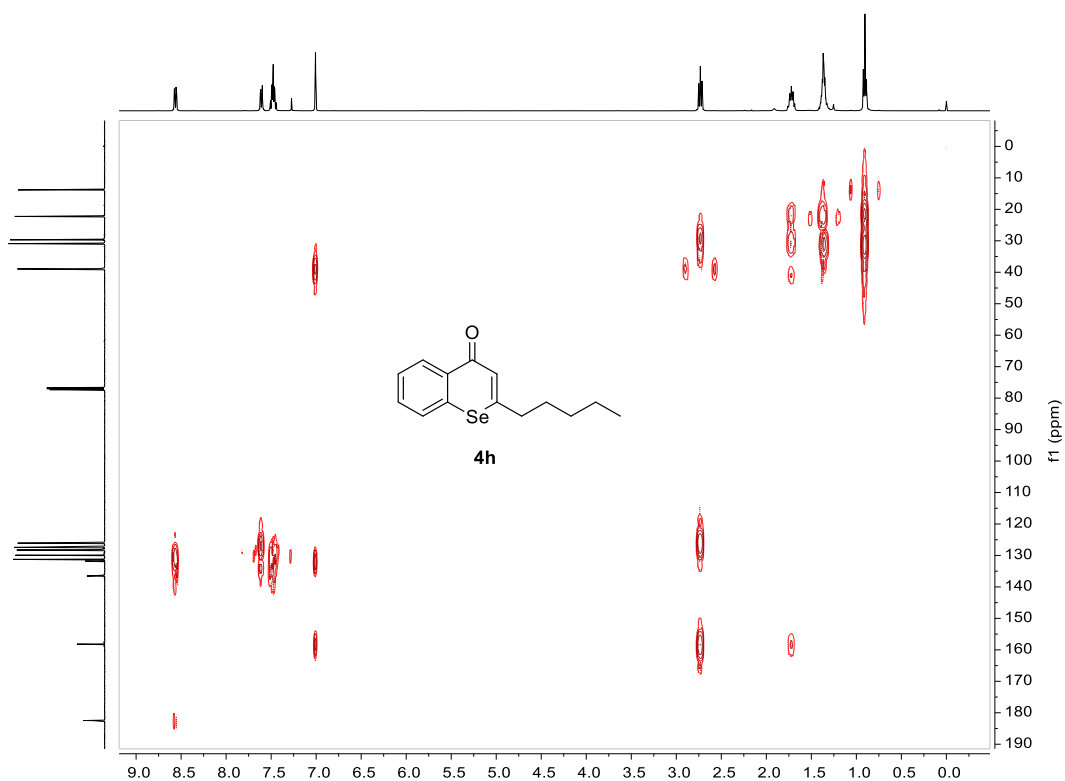


Figura 112. Espectro de RMN-2D HMBC ^1H - ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do produto **4h**.

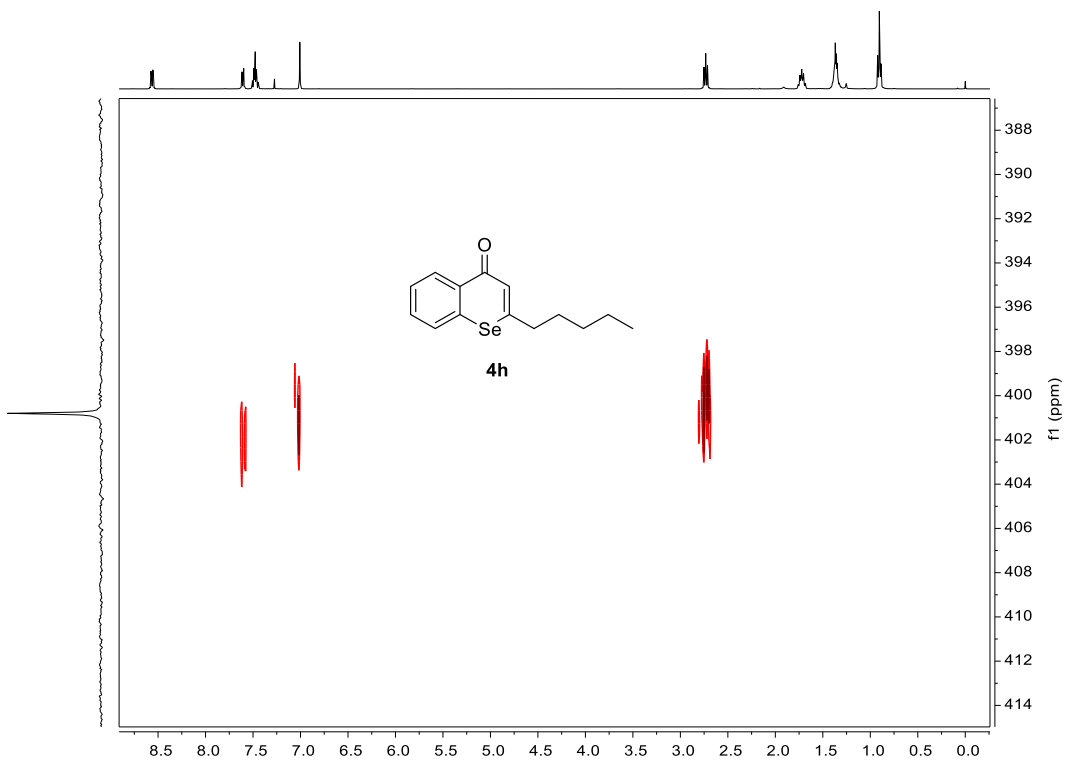


Figura 113. Espectro de RMN-2D HMBC ^1H - ^{77}Se (400 MHz, CDCl_3) do produto **4h**.

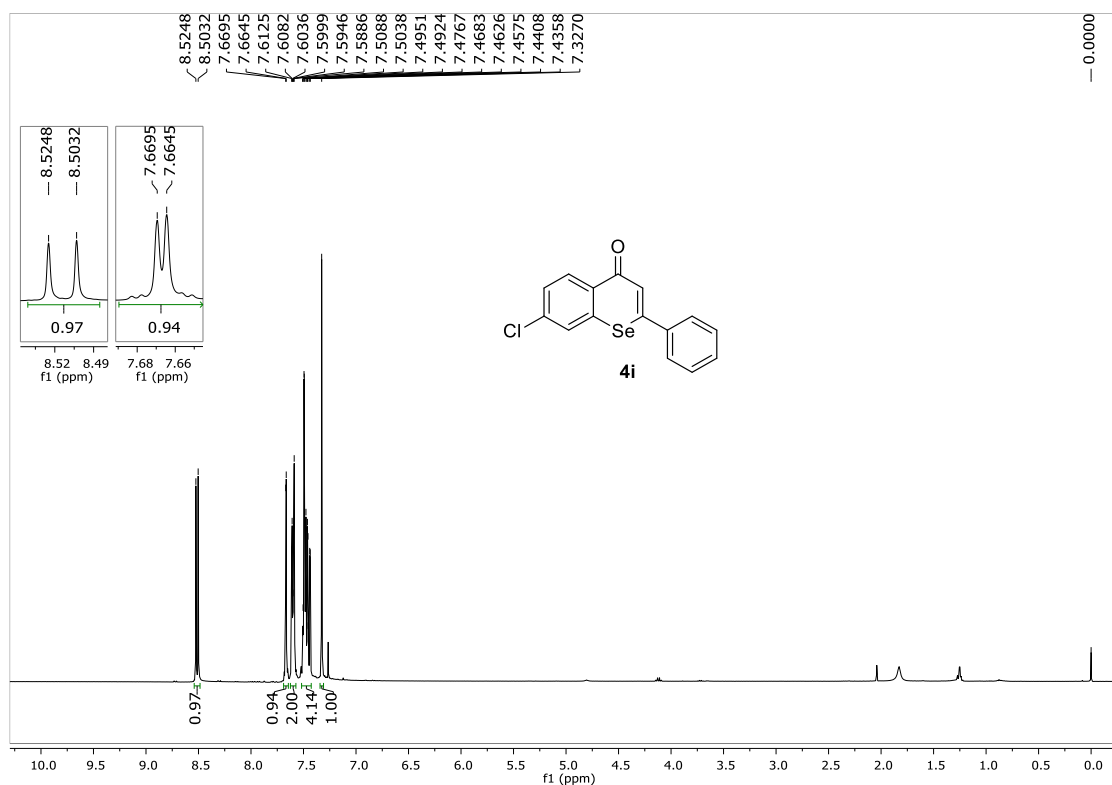


Figura 114. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4i.

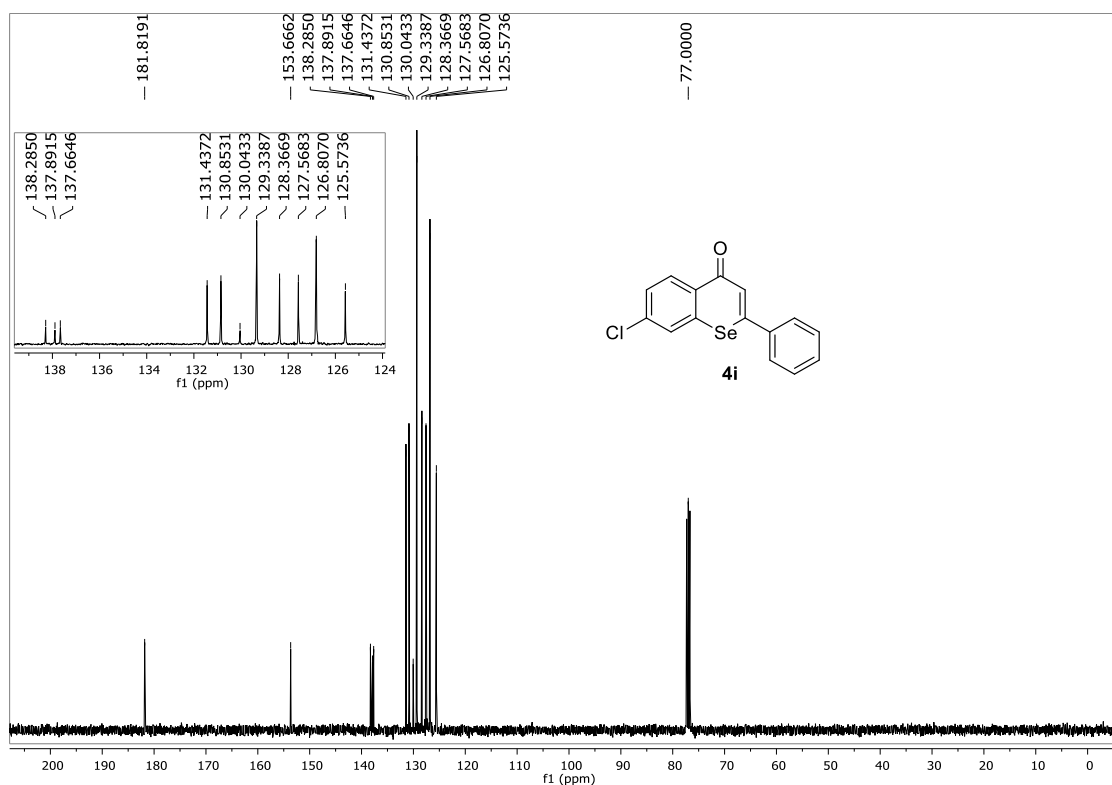


Figura 115. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4i.

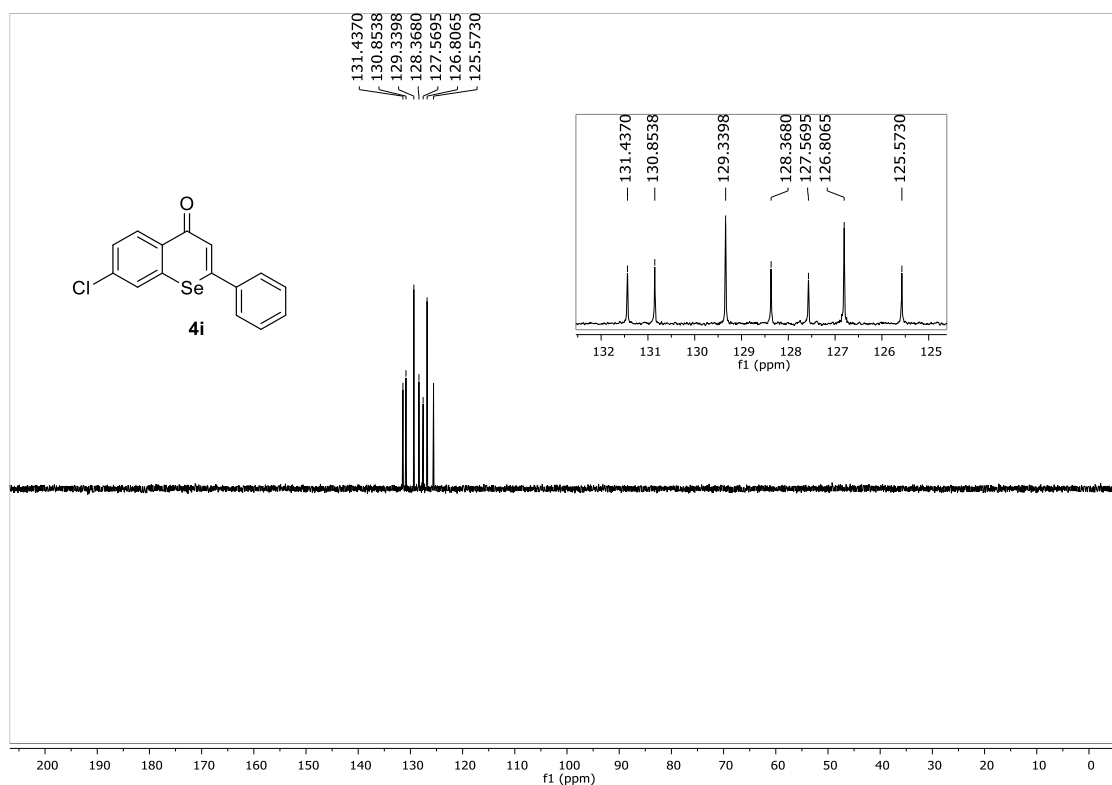


Figura 116. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **4i**.

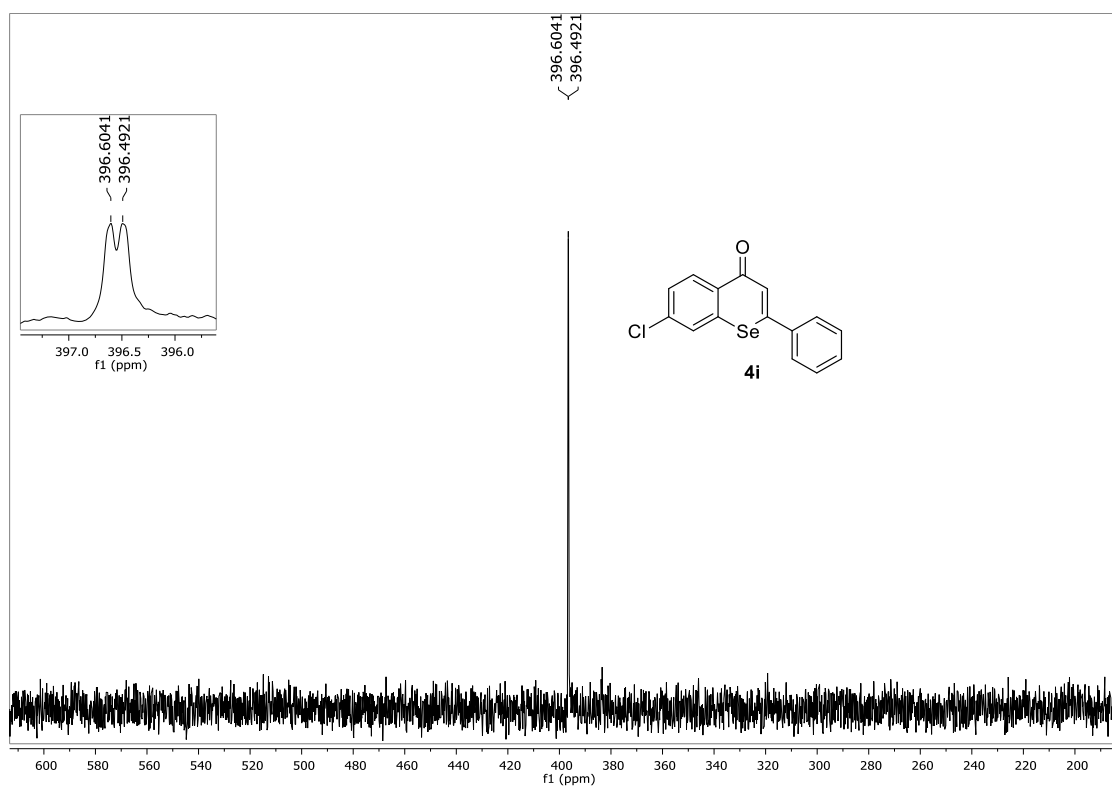


Figura 117. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do produto **4i**.

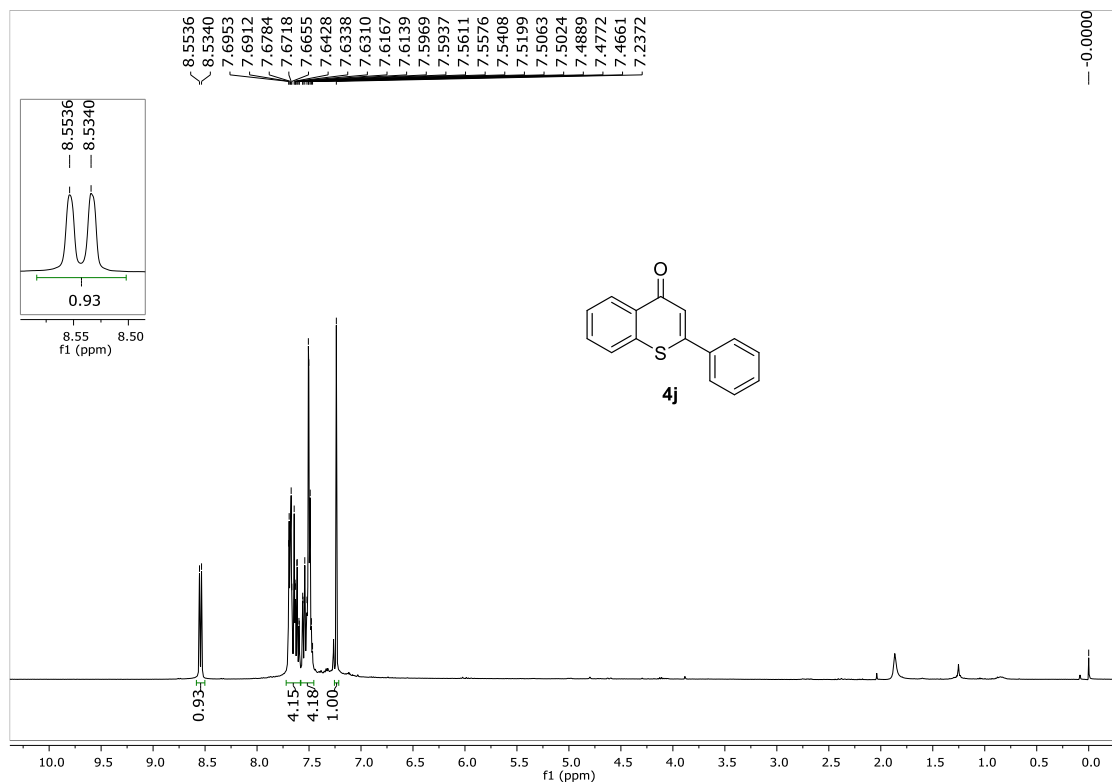


Figura 118. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4j.

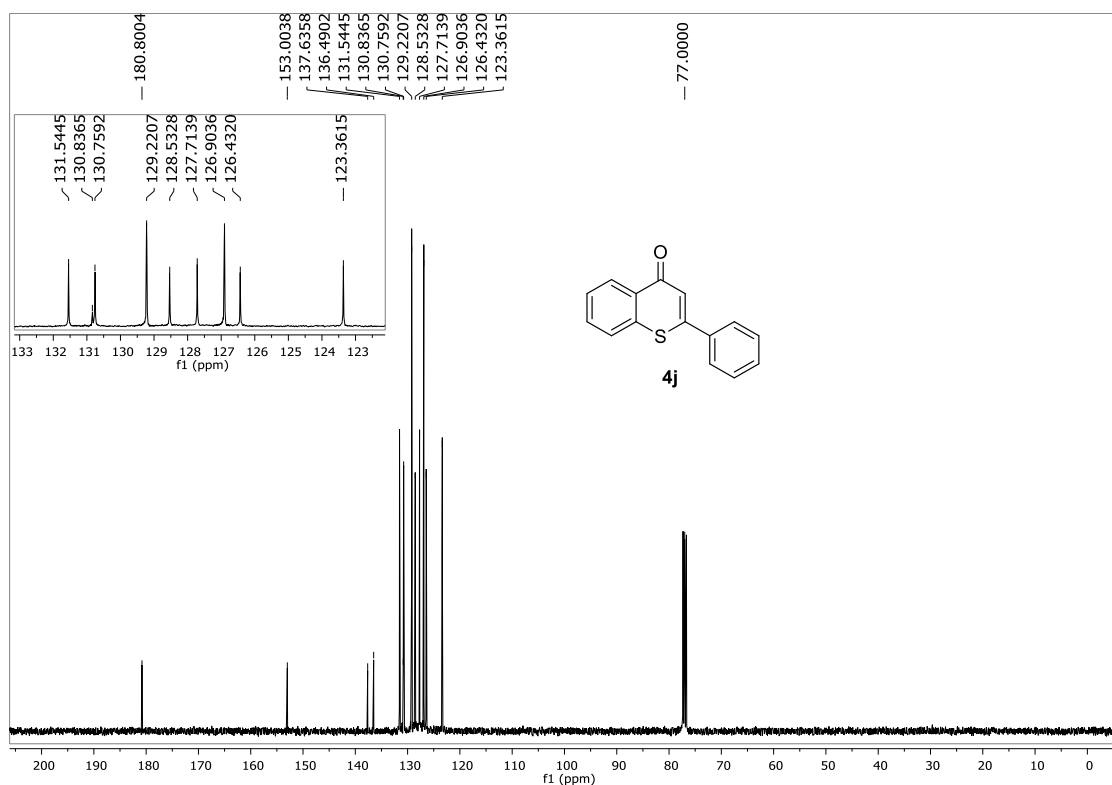


Figura 119. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4j.

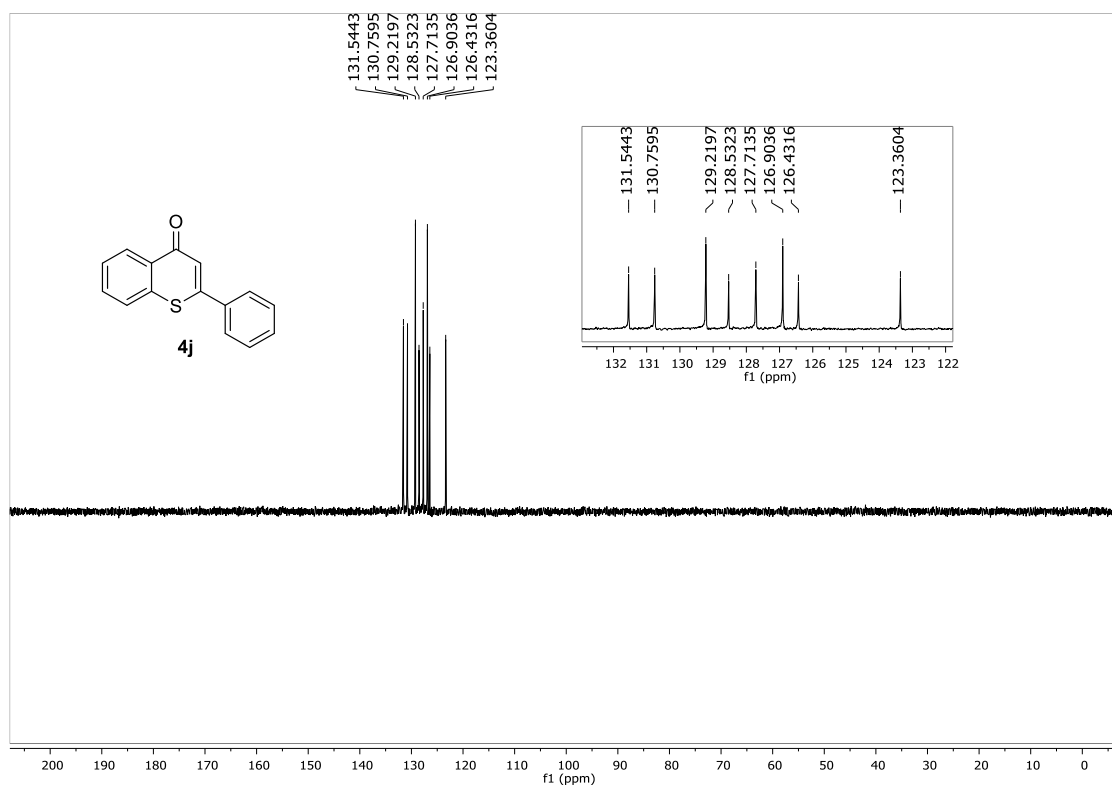


Figura 120. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto **4j**.

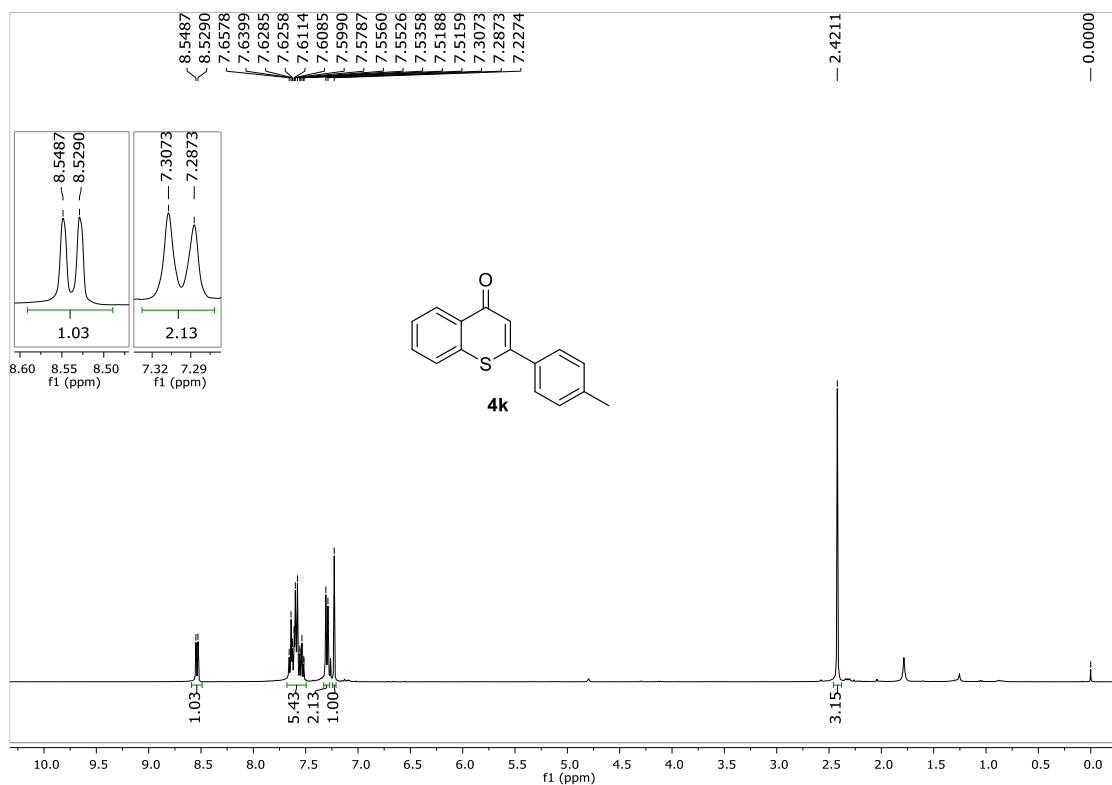


Figura 121. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4k**.

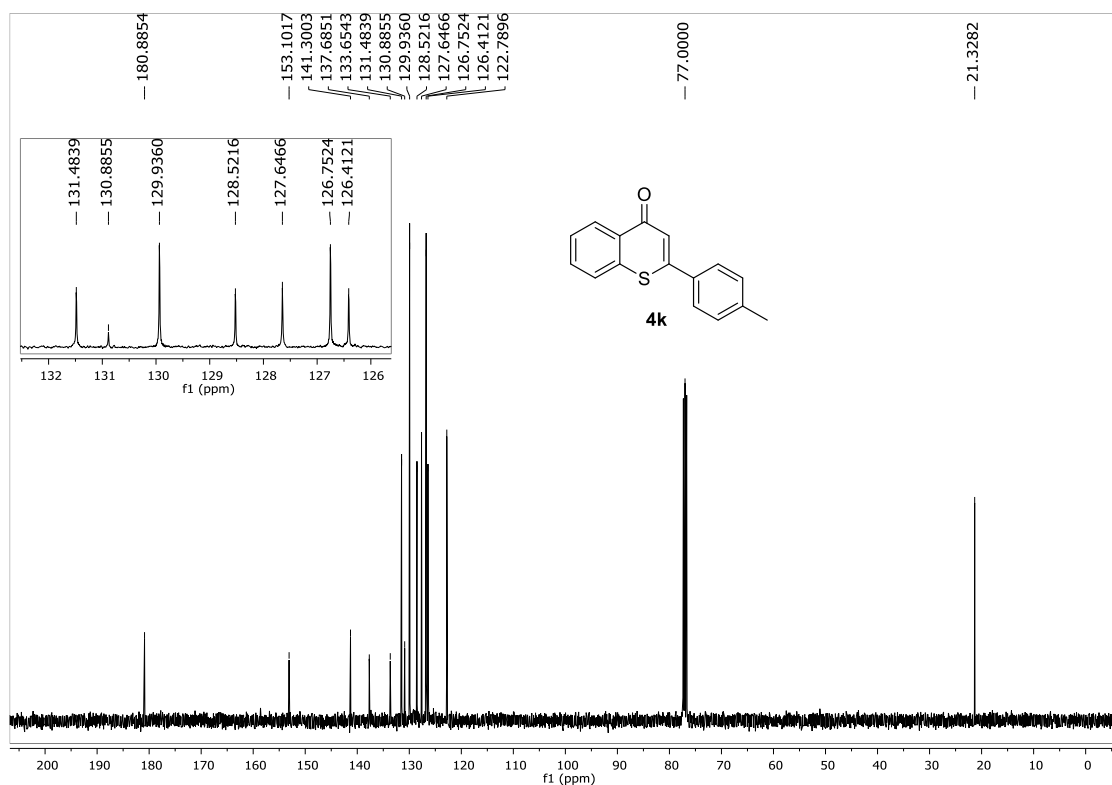


Figura 122. Espectro de RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto 4k.

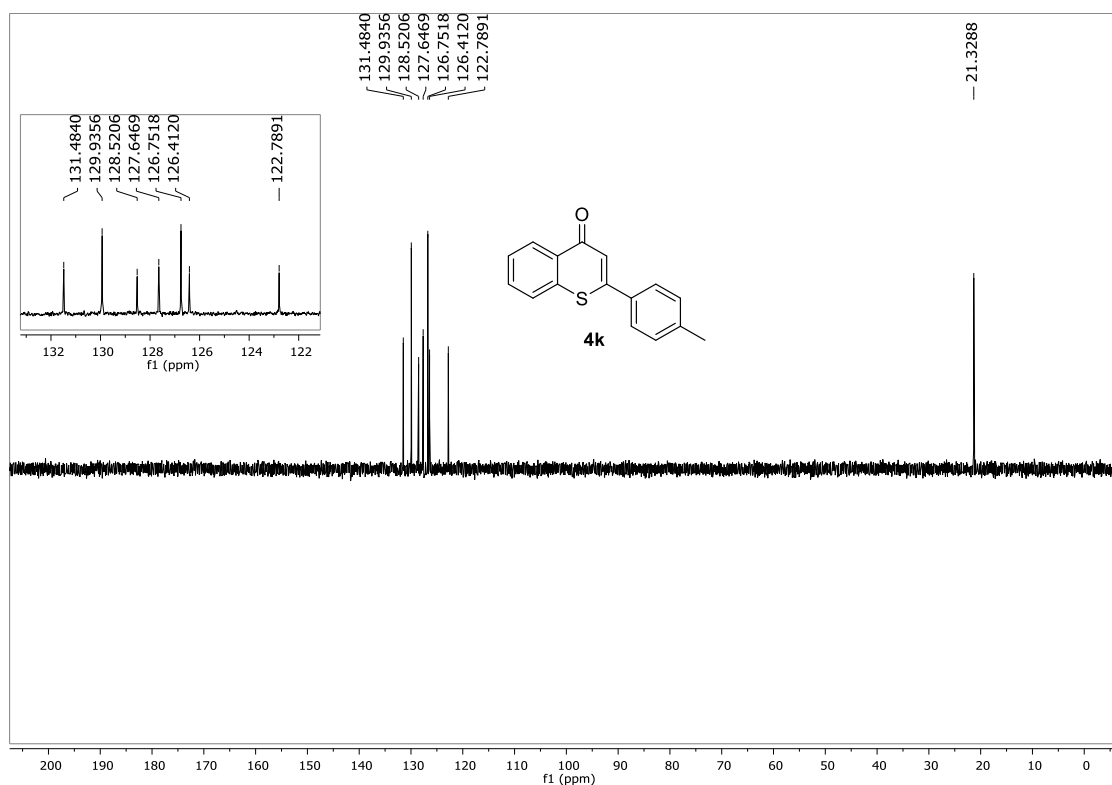


Figura 123. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 4k.

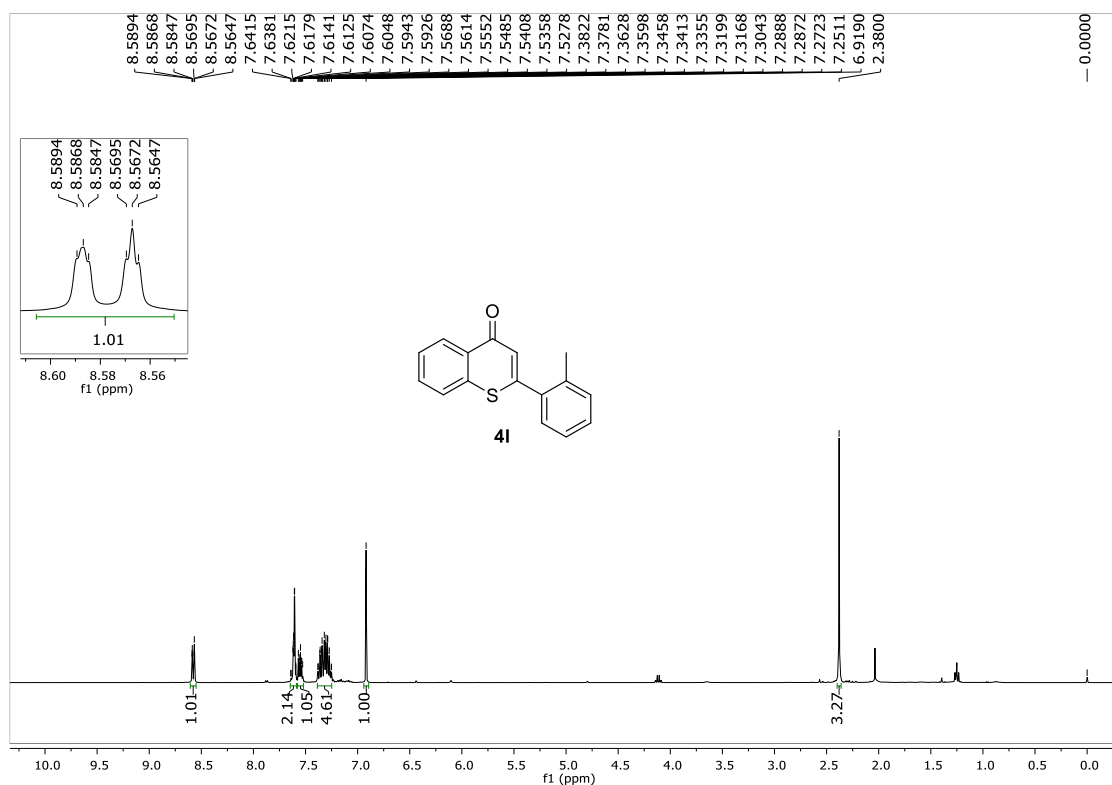


Figura 124. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4I.

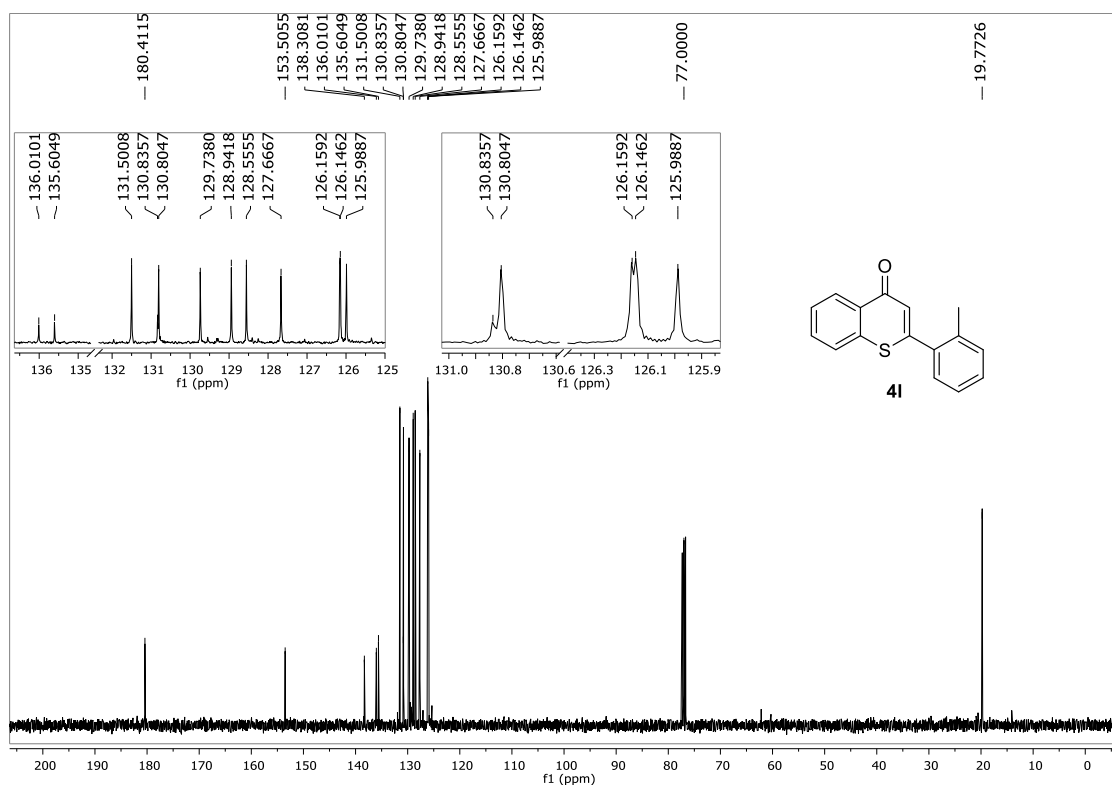


Figura 125. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4I.

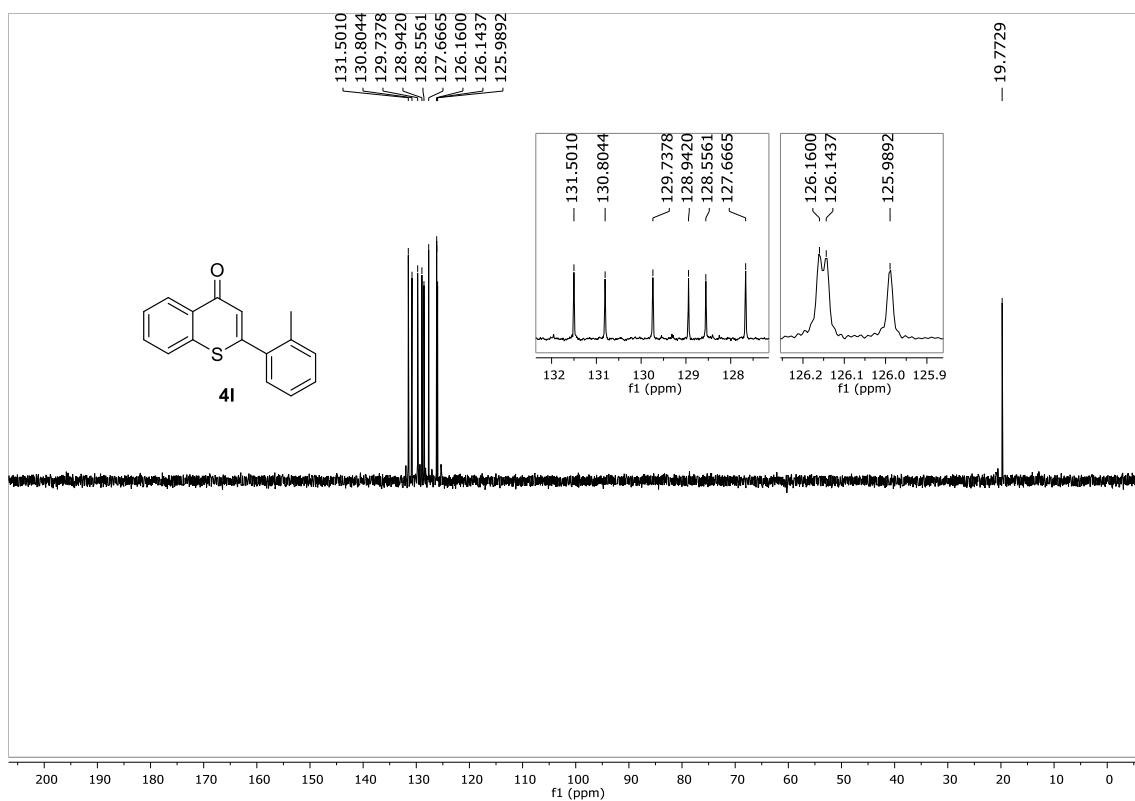


Figura 126. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto **4l**.

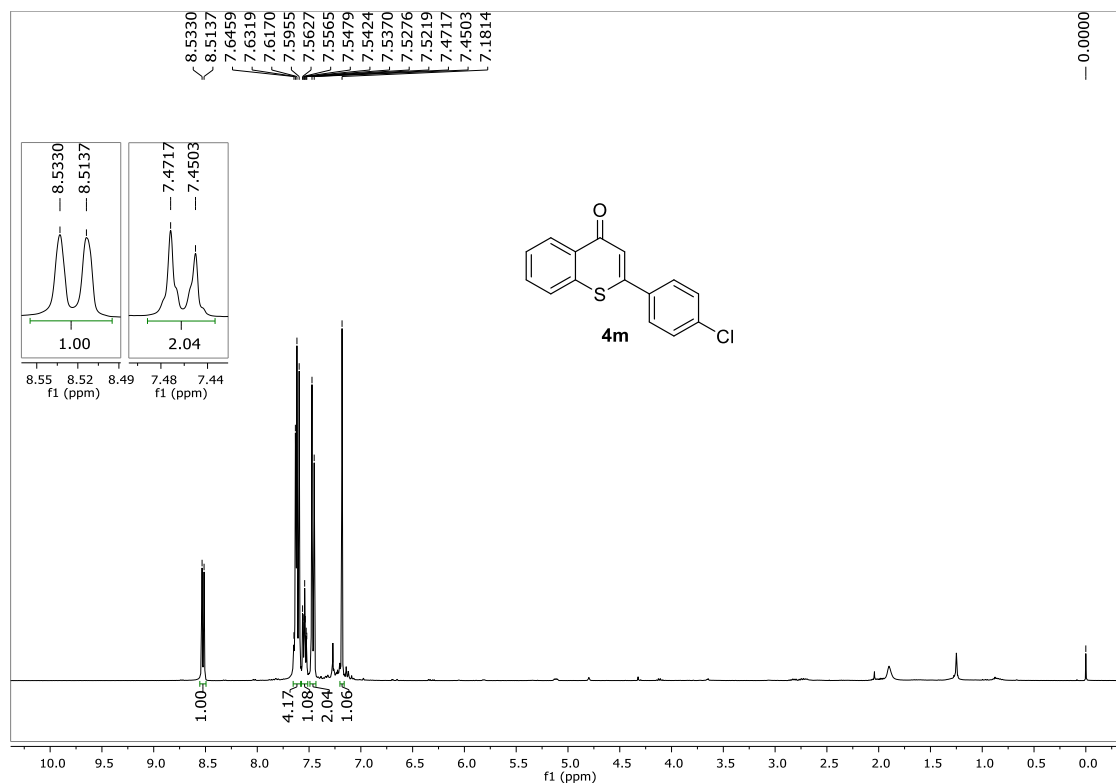


Figura 127. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4m**.

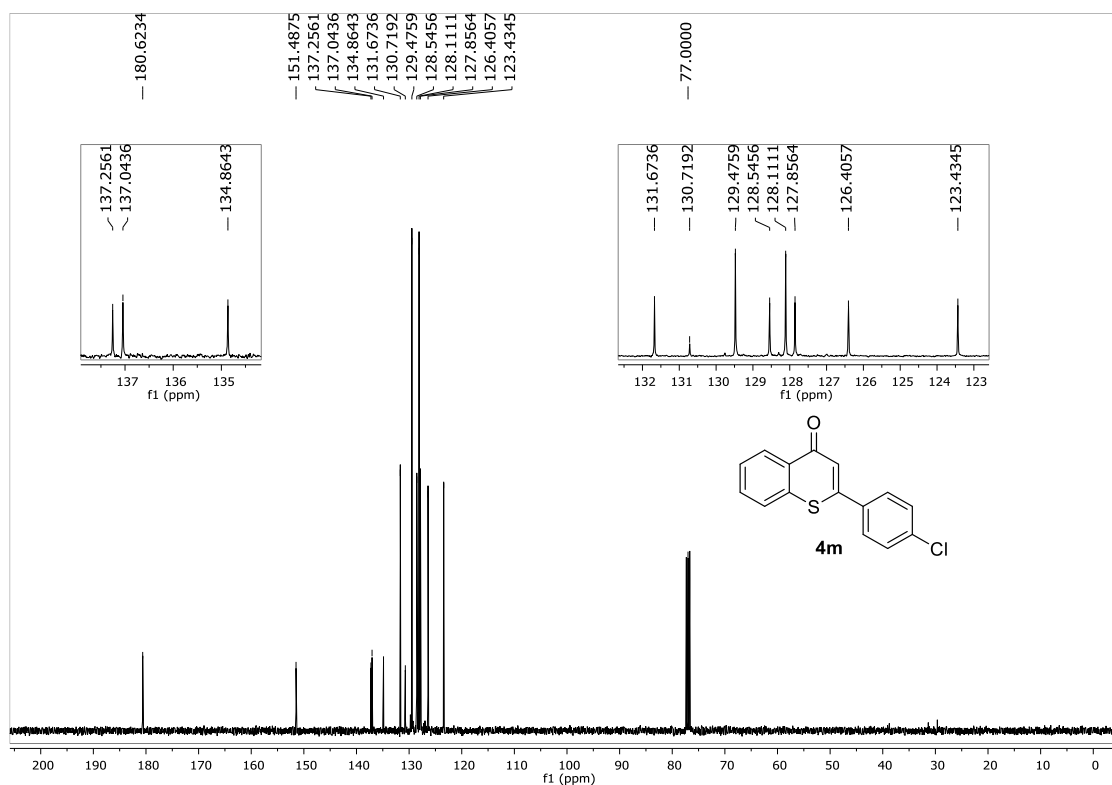


Figura 128. Espectro de RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto 4m.

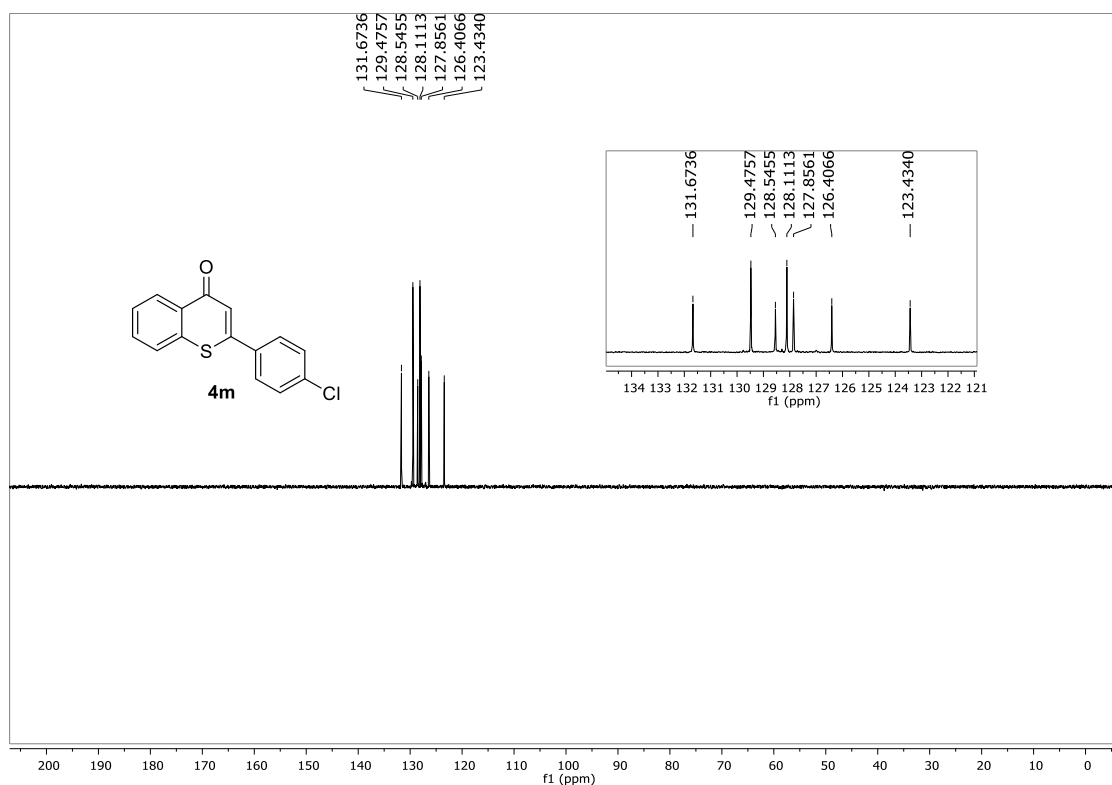


Figura 129. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 4m.

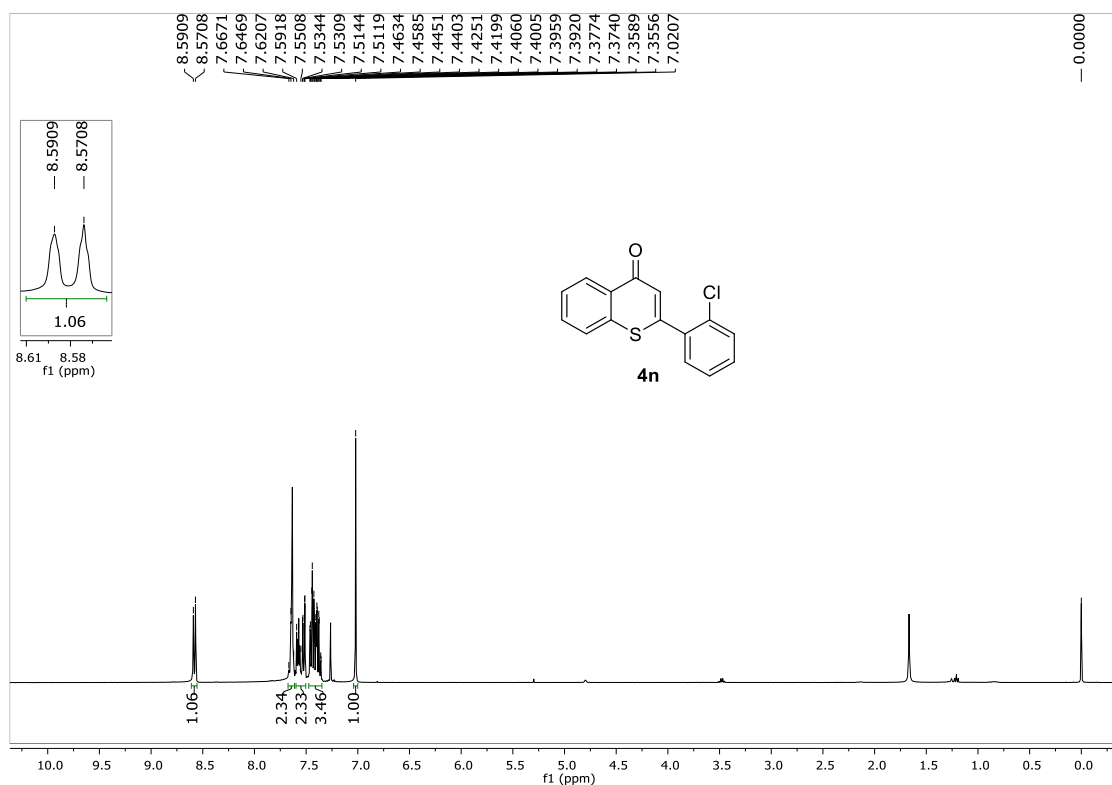


Figura 130. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4n.

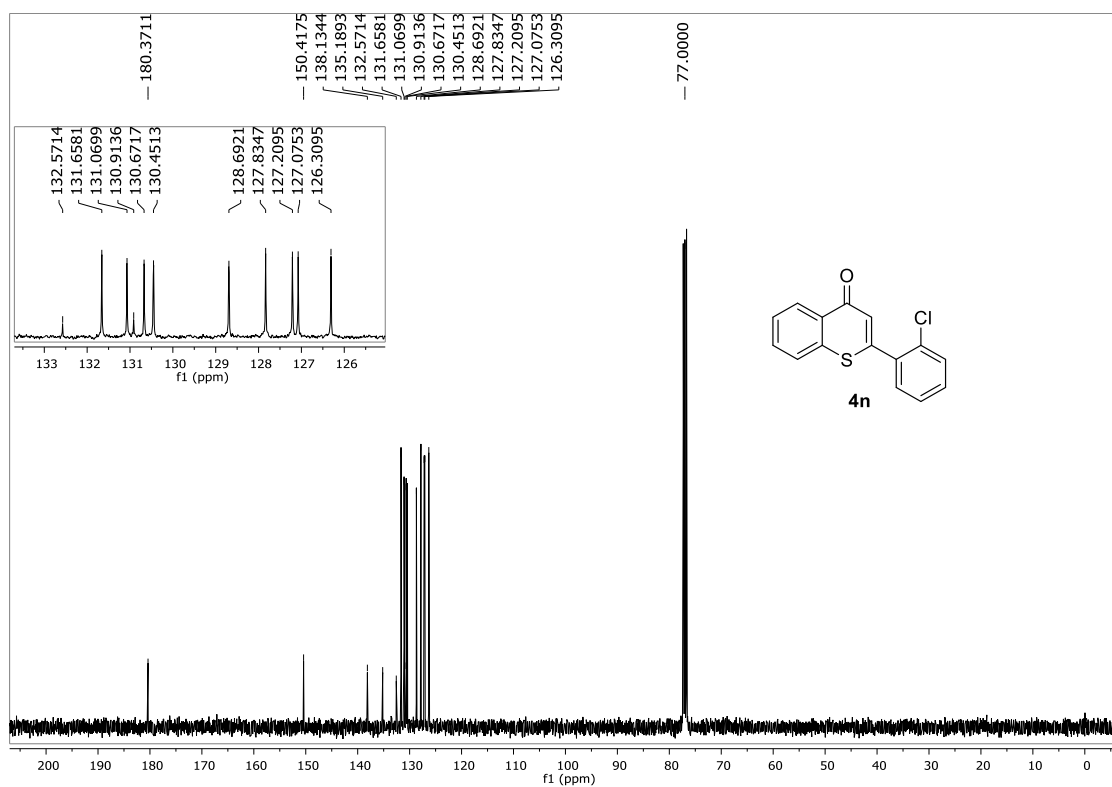


Figura 131. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4n.

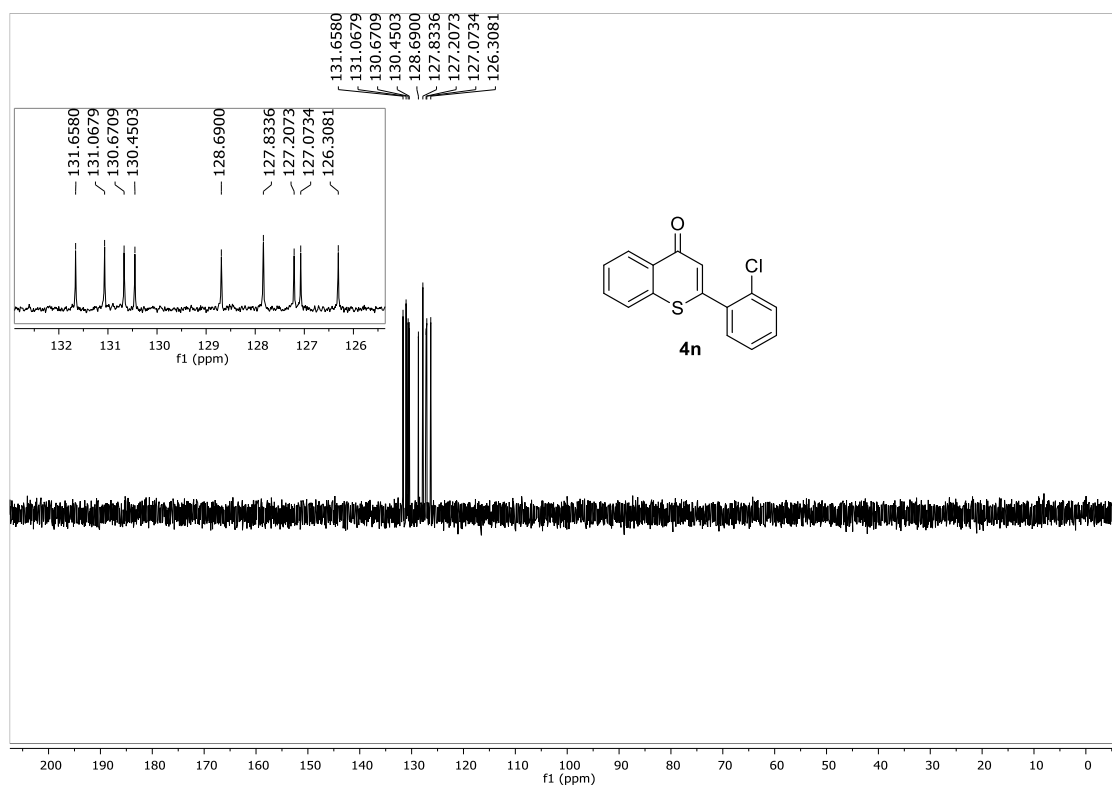


Figura 132. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **4n**.

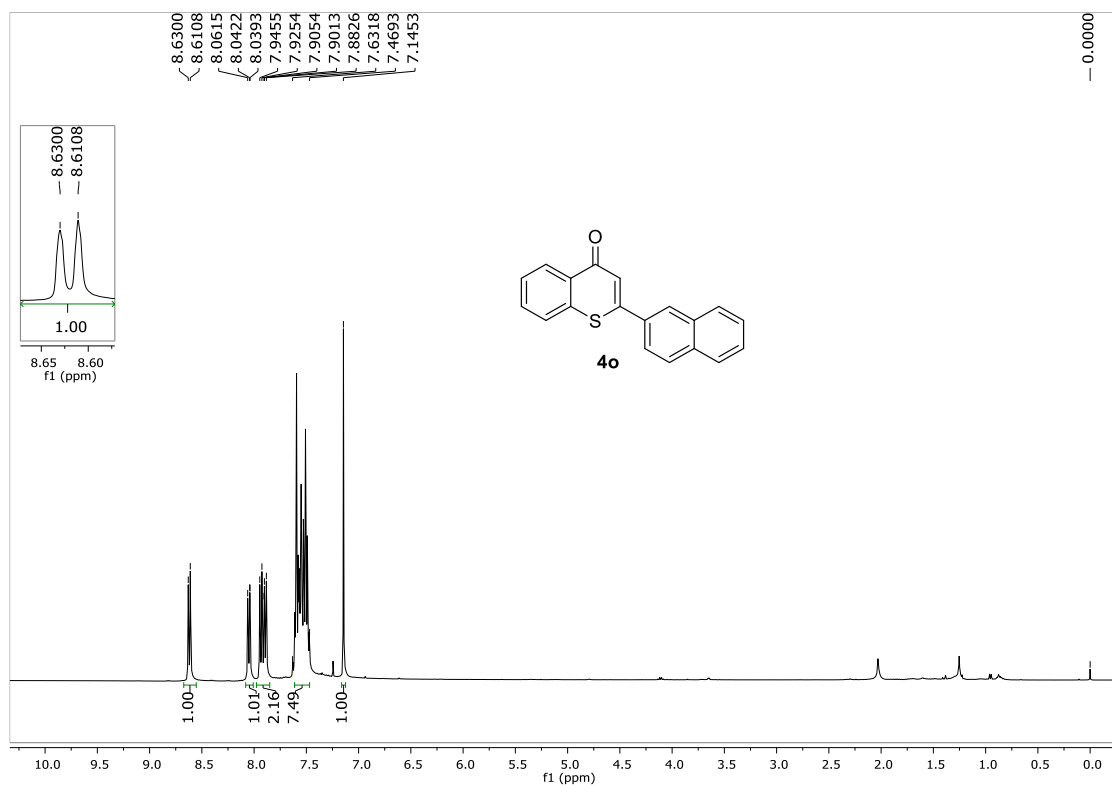


Figura 133. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **4o**.

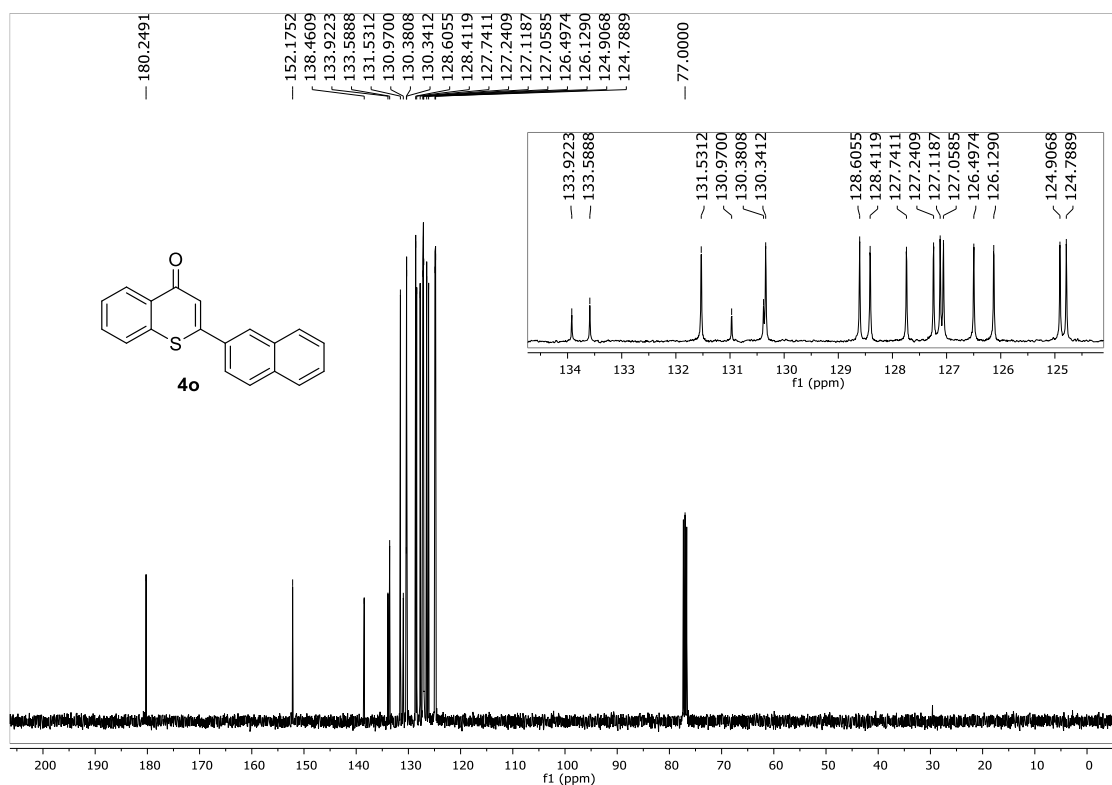


Figura 134. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **4o**.

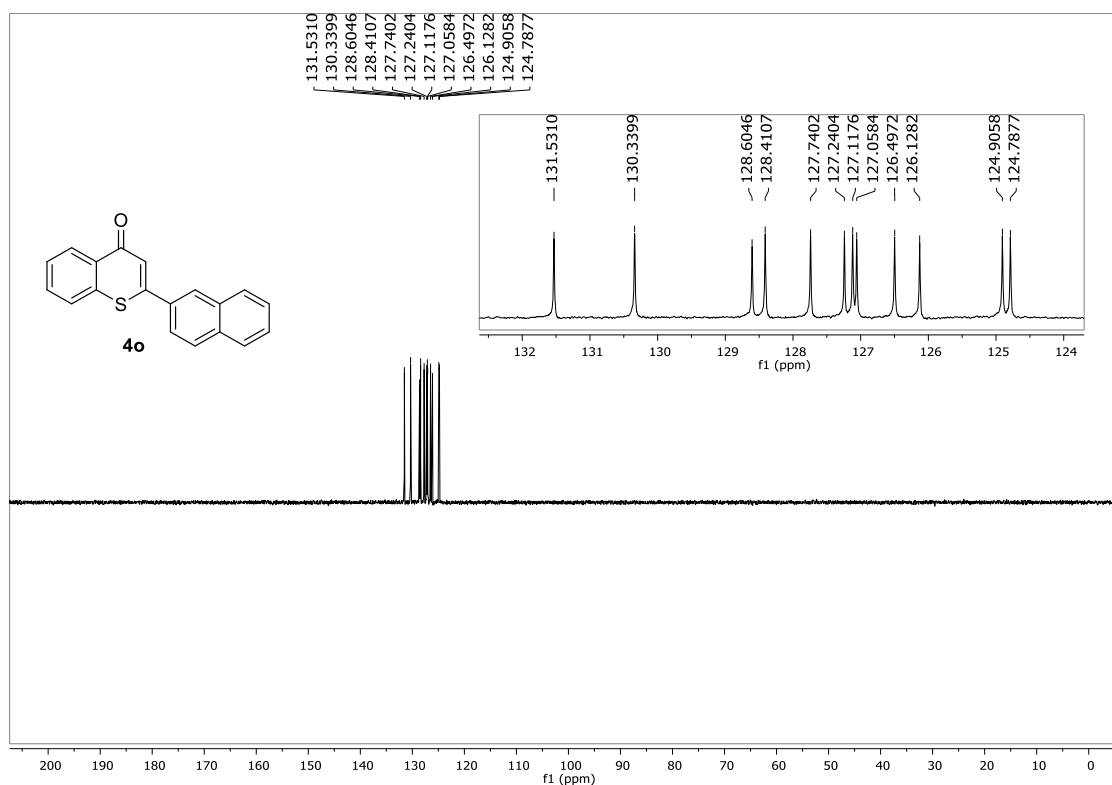


Figura 135. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto **4o**.

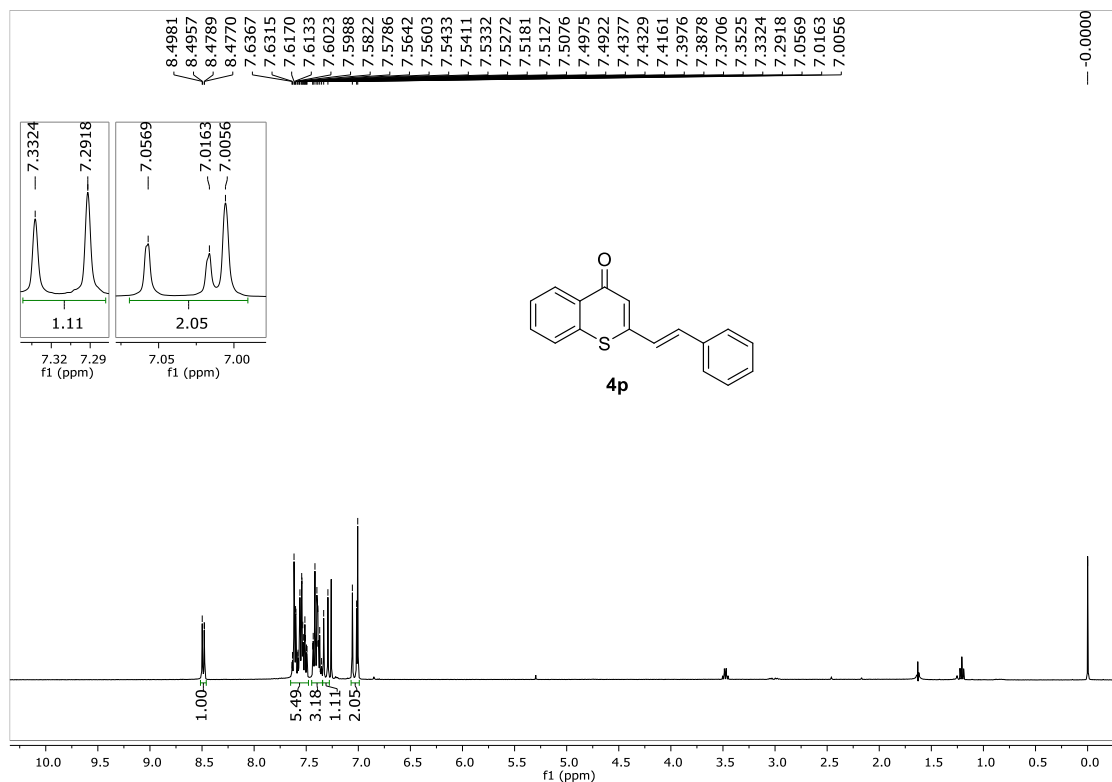


Figura 136. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4p.

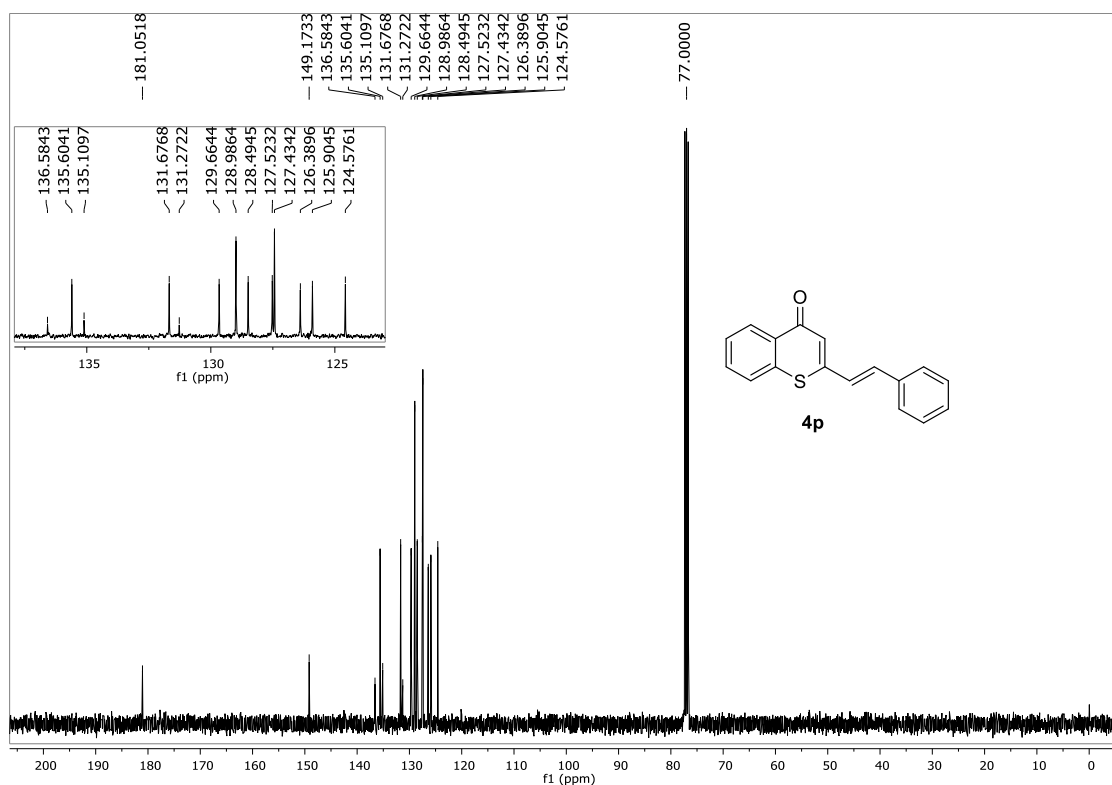


Figura 137. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4p.

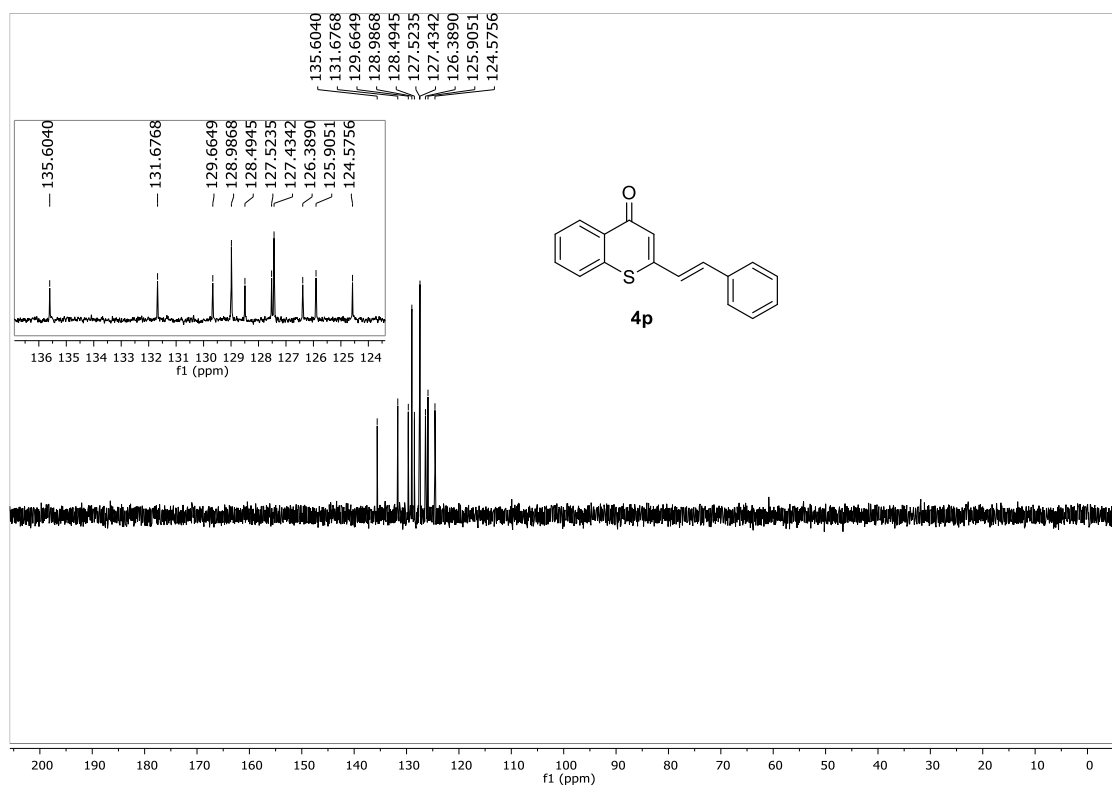


Figura 138. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do produto 4p.

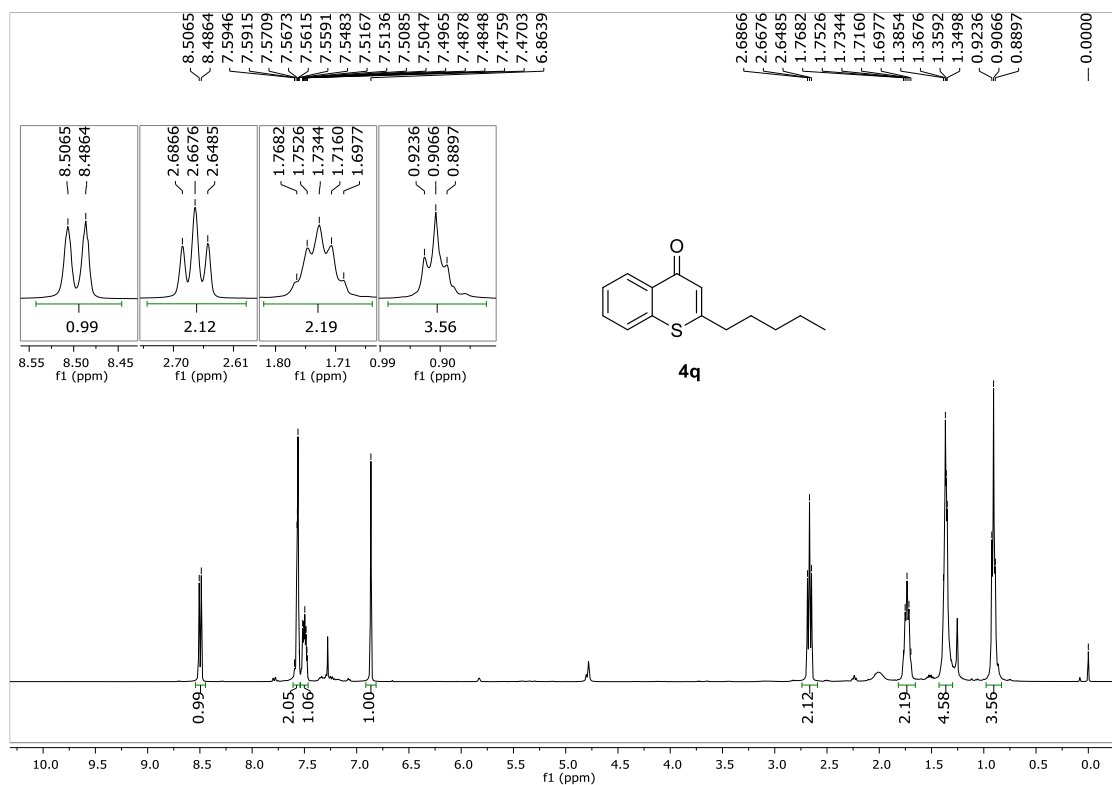


Figura 139. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4q.

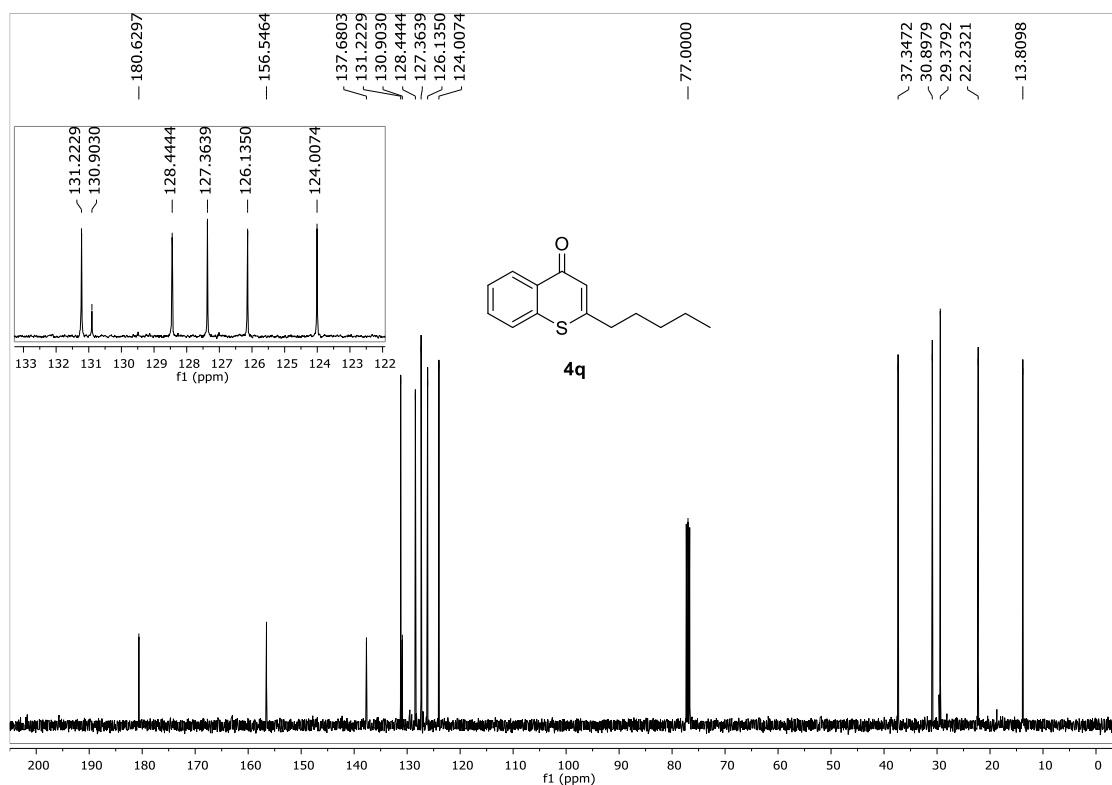


Figura 140. Espectro de RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto 4q.

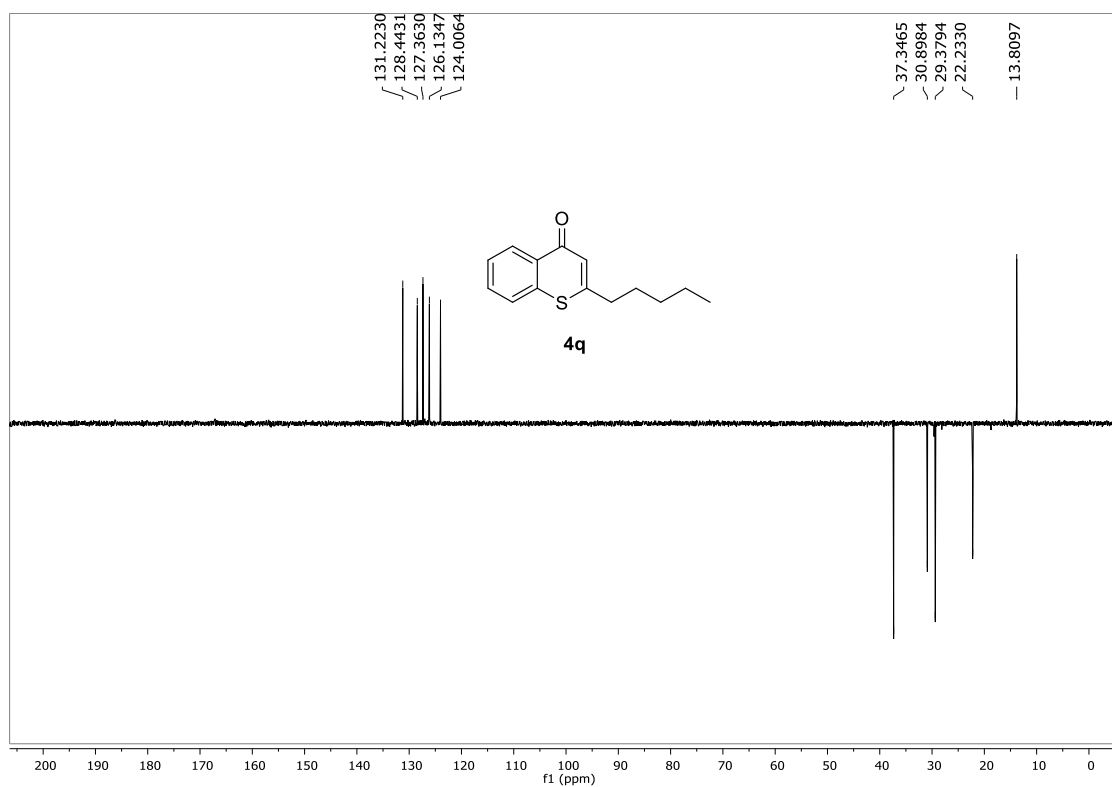


Figura 141. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto 4q.

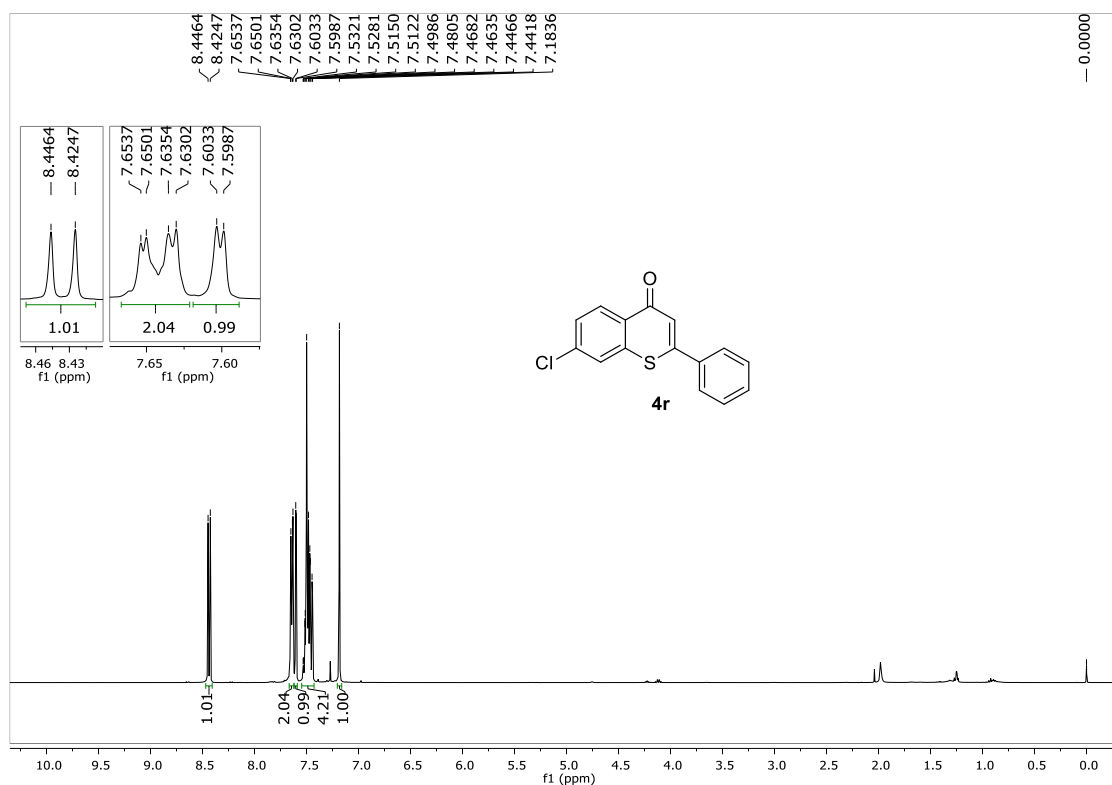


Figura 142. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4r.

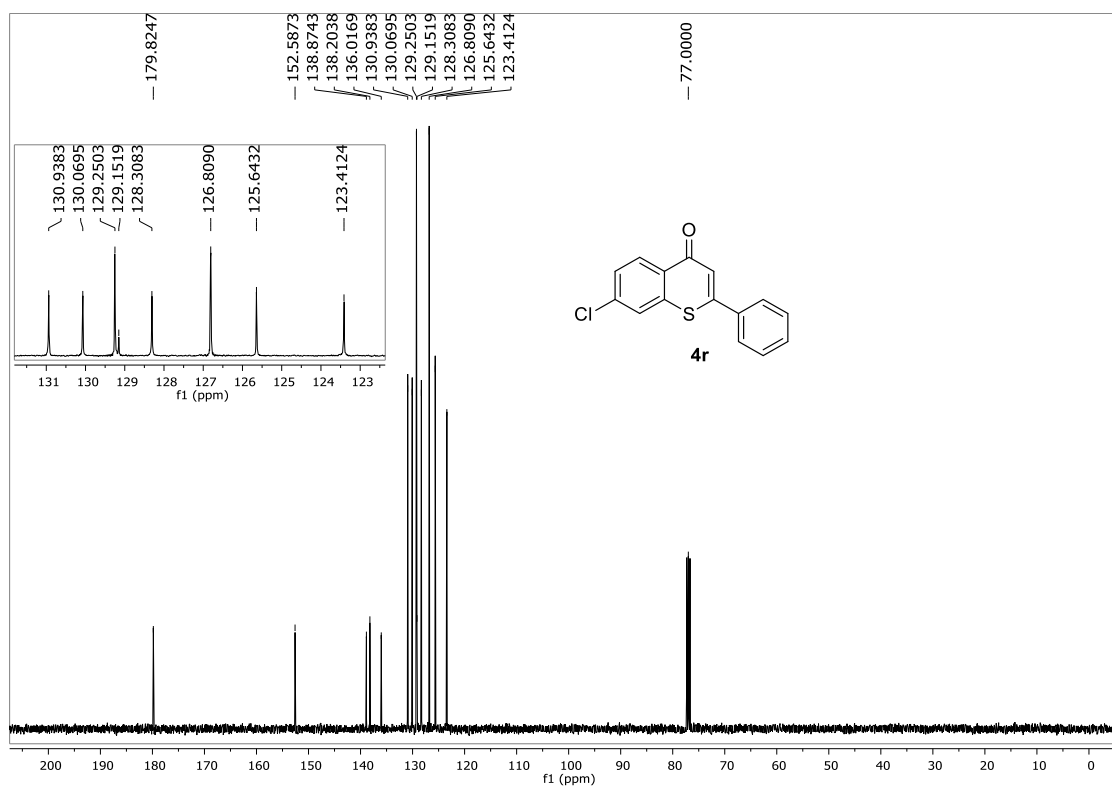


Figura 143. Espectro de RMN ¹³C-{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 4r.

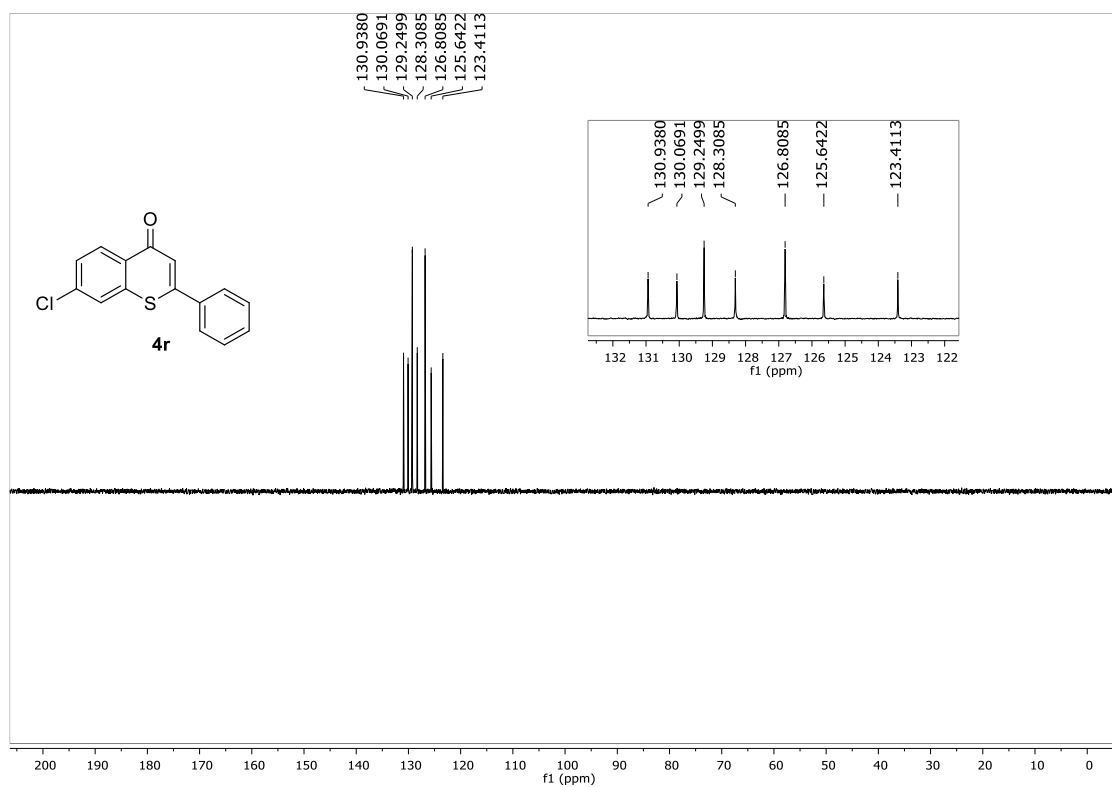


Figura 144. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do produto **4r**.