

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
Programa de Pós-Graduação em Química



Tese de Doutorado

**Uso de catalisadores de cobre na síntese *one-pot* de  
4-selenopirazóis**

Thalita Fernanda Borges de Aquino

Pelotas, agosto de 2021

**Thalita Fernanda Borges de Aquino**

**Uso de catalisadores de cobre na síntese *one-pot* de 4-selenopirazóis**

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

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Raquel Guimarães Jacob  
Coorientadora : Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Daniela Hartwig de Oliveira

Pelotas, agosto de 2021

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação na Publicação

A111u Aquino, Thalita Fernanda Borges de

Uso de catalisadores de cobre na síntese one-pot de 4-selenopirazóis / Thalita Fernanda Borges de Aquino ; Raquel Guimarães Jacob, orientadora ; Daniela Hartwig de Oliveira, coorientadora. — Pelotas, 2021.

136 f. : il.

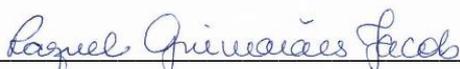
Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2021.

1. Pirazol. 2. Organosselênio. 3. Ciclocondensação. 4. Catálise heterogênea. 5. Alginato. I. Jacob, Raquel Guimarães, orient. II. Oliveira, Daniela Hartwig de, coorient. III. Título.

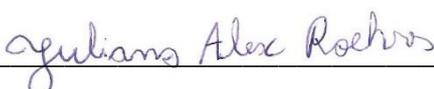
CDD : 541.3

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada: “**Uso de catalisadores de cobre na síntese *one-pot* de 4-selenopirazóis**”, de autoria de Thalita Fernanda Borges de Aquino

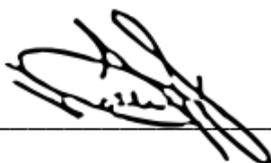
Banca Examinadora:



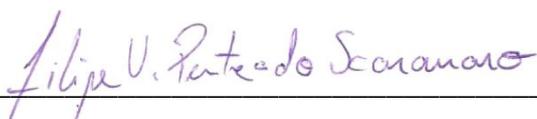
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Raquel Guimarães Jacob – Orientadora – UFPel



Prof. Dr. Juliano Alex Roehrs - IFSul/Pelotas



Prof. Dr. Marcio Santos da Silva - UFPel



Prof. Dr. Filipe Vinícius Penteado Scaranaro - FURG

*À minha avó Brandina por todo amor e suporte  
durante todos esses anos.*

*“A felicidade pode ser encontrada  
mesmo nos tempos mais sombrios,  
se apenas se lembrar de acender a luz.”*

Alvo Dumbledore

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus por todas as vitórias alcançadas e seu imenso amor.

Aos meus pais Mari e Gilceu que sempre transmitiram amor incondicional, dedico este trabalho a vocês.

Agradeço à professora Raquel Guimarães Jacob, por sua orientação e seus ensinamentos científicos. Pela sua paciência e dedicação prestadas ao longo de minha formação acadêmica.

À Daniela Hartwig, por todos seus ensinamentos e disposição para ajudar sempre que precisei, tanto no trabalho como na amizade, muito obrigada.

Ao professor André Fajardo, pela colaboração na elaboração de trabalhos e pelos ensinamentos concedidos.

Aos professores Eder João Lenardão, Diego Alves, Márcio Santos da Silva e Gelson Perin por todos os conhecimentos compartilhados, oportunidades e orientação durante o período do doutorado.

Agradeço em especial à Jéssica e Jaqueline pela colaboração e dedicação para que este trabalho fosse possível.

Aos colegas do Lab 207, José Edmilson, Ítalo, Nicole, Pâmela e Gabriela pelo apoio, amizade e companheirismo. Foi maravilhoso cada dia ao lado de vocês.

Aos colegas e amigos de todas as horas, Andressa, Bárbara e Patrick por me proporcionarem momentos de alegria, descontração e vários rolês infinitos.

Aos demais colegas do LASOL, que de uma forma ou de outra contribuíram para que este trabalho fosse finalizado.

À Capes, Finep, CNPq e à Fapergs pelo auxílio financeiro durante esses anos.

## RESUMO

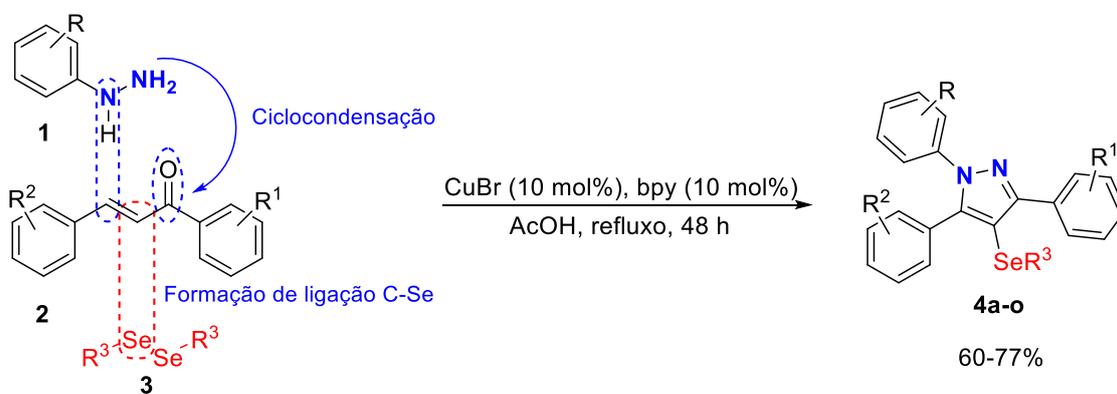
Título: Uso de catalisadores de cobre na síntese *one-pot* de 4-selenopirazóis.

Autora: Thalita Fernanda Borges de Aquino

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Raquel Guimarães Jacob

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Daniela Hartwig de Oliveira

Neste trabalho está descrito uma metodologia sintética para a obtenção de 1,3,5-triaril-4-(organoselânil)-1*H*-pirazóis através de reações de ciclocondensação seguida de uma selenização catalisada por cobre/bipiridina. Desenvolveu-se uma reação de selenização direta da ligação C-H dos 1,3,5-triaril-1*H*-pirazóis, através da reação de arilidrazinas **1**, chalconas **2** e disselenetos diorganoílicos **3**, utilizando uma quantidade catalítica de cobre/bipiridina (10 mol%) em ácido acético como solvente em temperatura de refluxo foi possível atingir excelentes resultados. Esta metodologia provou ser simples e eficiente para fornecer um vasto escopo reacional de 1,3,5-triaril-4-(organoselânil)-1*H*-pirazóis com rendimentos que foram de moderados a bons (Esquema 1).



R = H, 2-CH<sub>3</sub>, 2,4-CH<sub>3</sub>, 2,4-F, 2,4-Cl.

R<sup>1</sup> = H, 4-CH<sub>3</sub>, 4-Cl.

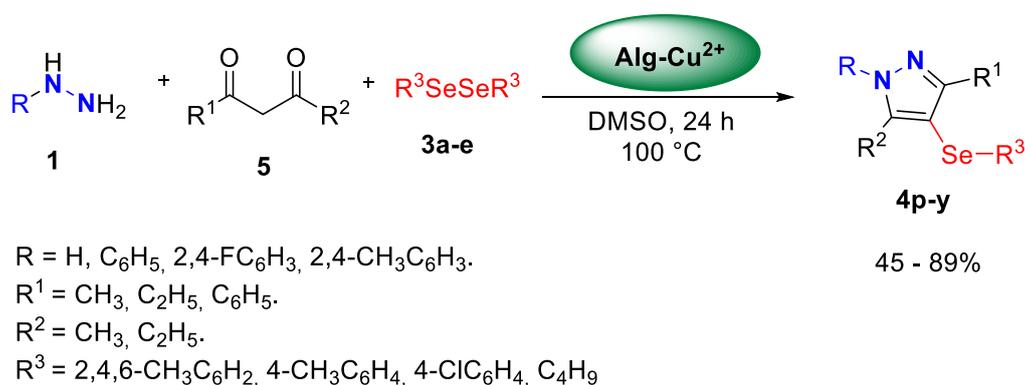
R<sup>2</sup> = H, 4-CH<sub>3</sub>, 4-Br

R<sup>3</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4,6-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>.

### Esquema 1

Seguindo a mesma linha de pesquisa para a obtenção de pirazóis funcionalizados com grupo orgânico de selênio, outro método foi descrito para obtenção de 4-organoselânil-1*H*-pirazóis **4p-y** usando um catalisador à base de

alginato de cobre. Neste estudo foram sintetizados 4-organoselânil-1*H*-pirazóis **4p-y** através da reação de ciclocondensação de dicetonas **5** e hidrazinas **1**, seguida pela reação de selenização direta usando disseleneto de difenila **3** e catálise de Alginato de cobre II. Através da catálise heterogênea de alginato de cobre, dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente à uma temperatura de 100 °C, os produtos **4p-y** foram obtidos com rendimentos que variaram de moderados a ótimos (Esquema 2). Além disso, foi realizado o estudo de reuso do catalisador, o qual se mostrou eficiente até o 3º uso consecutivo.



**Esquema 2**

**Palavras-chave:** pirazol; organoselênio; ciclocondensação; catálise heterogênea; alginato; cobre; reações *one-pot*.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
 Tese de Doutorado  
 Pelotas, agosto de 2021.

## ABSTRACT

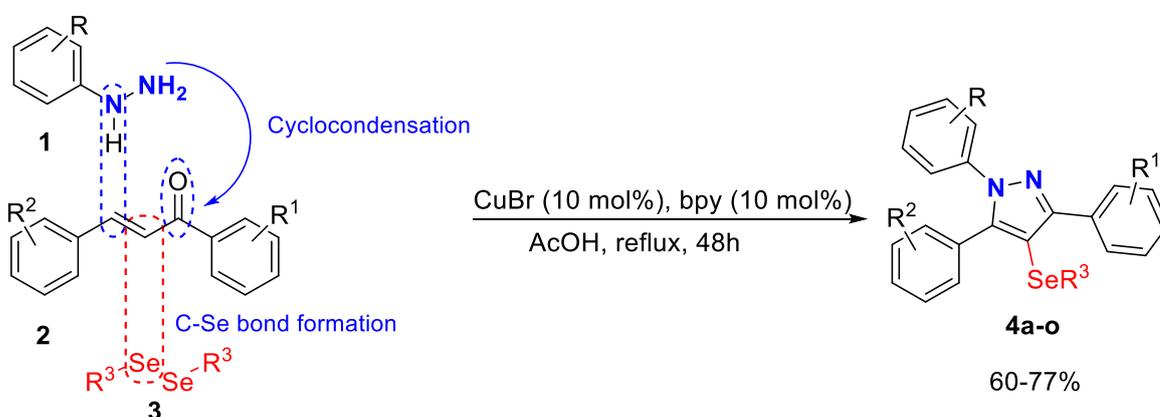
Title: Use of copper catalyst in the one-pot synthesis of 4-selenopyrazoles.

Author: Thalita Fernanda Borges de Aquino

Academic Advisor: Prof. Dr. Raquel Guimarães Jacob

Academic Co-advisor: Prof. Dr. Daniela Hartwig de Oliveira

This work describes a synthetic methodology to obtain 1,3,5-triaryl-4-(organoselanyl)-1*H*-pyrazoles through cyclocondensation reactions followed by a selenization catalyzed by copper/bipyridine. A direct selenization reaction of the CH bond of 1,3,5-triaryl-1*H*-pyrazoles was developed through the reaction of arylhydrazines **1**, chalcones **2** and diorganoyl diselenides **3**, using a catalytic amount of copper/bipyridine (10 mol%) in acetic acid as a solvent at reflux temperature it was possible to achieve excellent results. This methodology proved to be simple and efficient to provide a wide reaction scope of 1,3,5-triaryl-4-(organoselanyl)-1*H*-pyrazoles with moderate to good yields (Scheme 1).



$\text{R} = \text{H}, 2\text{-CH}_3, 2,4\text{-CH}_3, 2,4\text{-F}, 2,4\text{-Cl}.$

$\text{R}^1 = \text{H}, 4\text{-CH}_3, 4\text{-Cl}.$

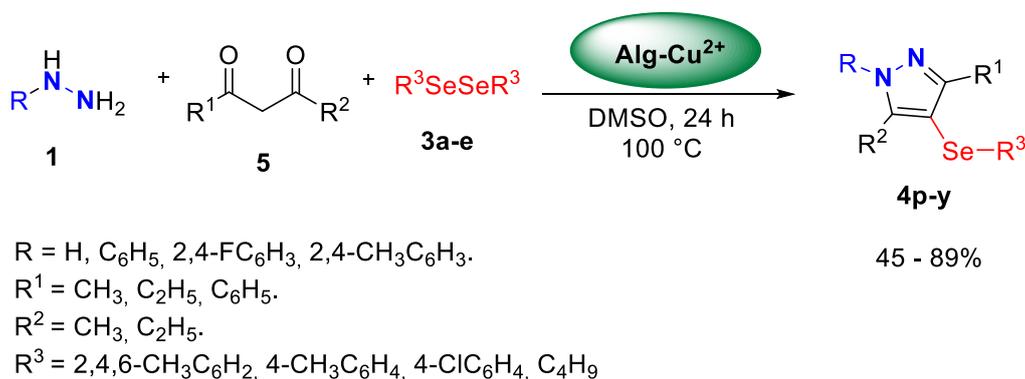
$\text{R}^2 = \text{H}, 4\text{-CH}_3, 4\text{-Br}.$

$\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5, 2\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 2,4,6\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_2, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_4\text{H}_9.$

**Scheme 1**

Following the same line of research to obtain pyrazoles functionalized with an organic selenium group, another method was described to obtain 4-

organoselanyl-1*H*-pyrazoles **4p-y** using a catalyst alginate-based copper. In this study, 4-organoselanyl-1*H*-pyrazoles **4p-y** were synthesized through the cyclocondensation reaction of diketones **5** and hydrazines **1**, followed by the direct selenization reaction using diphenyl diselenide **3** and copper Alginate II catalysis. Through heterogeneous catalysis of copper alginate, dimethylsulfoxide (DMSO) as solvent at a temperature of 100 °C, the **4p-y** products were obtained with yields ranging from moderate to excellent (Scheme 2). In addition, the catalyst reuse study was carried out, which proved to be efficient until the 3rd consecutive use.



**Scheme 2**

**keywords:** pyrazole; organoselenium; cyclocondensation; heterogeneous catalysis; alginate; copper; one-pot reactions.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
 PhD Thesis in Chemistry.  
 Pelotas, august 2021.

# SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS .....	vi
RESUMO.....	vii
ABSTRACT .....	ix
SUMÁRIO.....	xi
ÍNDICE DE FIGURAS .....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xvi
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....	1
1.1. Introdução .....	2
1.2. Objetivos .....	6
1.2.1. Objetivo Geral .....	6
1.2.2. Objetivos específicos .....	6
CAPÍTULO 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	7
2.1. Pirazóis .....	8
2.1.2. Síntese de pirazóis .....	11
2.1.2.1. Pirazóis a partir da cicloadição 1,3-dipolar .....	11
2.1.2.2. Pirazóis a partir da ciclocondensação [3 + 2] .....	14
2.1.2.3. Uso de catalisadores heterogêneos na síntese de pirazóis..	17
2.1.3. Selanilpirazóis.....	19
2.2. Alginato .....	24
CAPÍTULO 3 - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	27
3.1. Síntese de 1,3,5-triaril-4-(organoselanil)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	28
3.1.1. Otimização da síntese de 1,3,5-triaril-4-(organoselanil)-1 <i>H</i> -pirazóis .....	28
3.1.2. Estudo do escopo reacional para a obtenção dos 1,3,5-triaril-4-(organoselanil)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	34
3.2. Síntese de 4-(organoselanil)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	42

3.2.1. Otimização da síntese <i>one-pot</i> de 4-(organoselanyl)-1 <i>H</i> -pirazóis através da catálise heterogênea de alginato de cobre II .....	42
3.2.2. Estudo do escopo reacional para a obtenção dos 4-(organoselanyl)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	47
3.2.3. Estudo do reuso do Alginato de cobre II .....	52
CAPÍTULO 4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
CAPÍTULO 5 - PARTE EXPERIMENTAL.....	57
5.1. Materiais e Métodos.....	58
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	58
5.1.2. Espectrometria de Massas .....	58
5.1.3. Espectrometria de Absorção Atômica em chama (F AAS) .....	58
5.1.4. Pontos de Fusão.....	59
5.1.5. Solventes e Reagentes.....	59
5.2.1. Procedimentos gerais para a síntese chalconas 2a-e .....	59
5.2.2. Procedimento geral para a síntese dos selanyl-1 <i>H</i> -pirazóis .....	60
5.3. Dados espectrais de RMN <sup>1</sup> H, RMN <sup>13</sup> C e EM.....	60
5.3.1. Dados espectrais dos 1,3,5-triaril-4-(organoselanyl)-1 <i>H</i> -pirazóis 4a-o.....	60
5.3.2. Dados espectrais dos 4-(organoselanyl)-1 <i>H</i> -pirazóis 4p-y. ....	66
CAPÍTULO 6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
CAPÍTULO 7 - ESPECTROS SELECIONADOS.....	73

## Índice de Figuras

Figura 1: Exemplos de azóis. ....	3
Figura 2: Exemplos de pirazóis comercializados.....	4
Figura 3: Estrutura do ebselen. ....	5
Figura 4: Imidazol e Pirazol, isômeros estruturais.....	9
Figura 5: Estrutura de um pirazol natural. ....	9
Figura 6: Estrutura química do alginato com unidades de ácido $\beta$ -D-manurônico (M) e $\alpha$ -L-gulurônico (G).....	25
Figura 7: Representação esquemática da interação iônica entre os íons cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e as cadeias de alginato. ....	25
Figura 8: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4a. ....	30
Figura 9: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4a.....	31
Figura 10: Imagem do catalisador Alginato de cobre II. ....	44
Figura 11: Estrutura do catalisador Alginato de cobre II.....	44
Figura 12: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4p. ....	44
Figura 13: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4p.....	45
Figura 14: (a) Rendimento do produto 4p e (b) lixiviação cumulativa de cobre após cada ciclo reacional consecutivo. ....	54
Figura 15: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4a.....	74
Figura 16: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4a. ....	75
Figura 17: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4b.....	76
Figura 18: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4b. ....	77
Figura 19: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4c.....	78
Figura 20: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4c. ....	79
Figura 21: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4d.....	80
Figura 22: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4d.....	81
Figura 23: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4e.....	82
Figura 24: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4e. ....	79
Figura 25: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4f.....	84
Figura 26: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4f. ....	85
Figura 27: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4g.....	86
Figura 28: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4g. ....	87

Figura 29: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4h.....	88
Figura 30: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4h. ....	89
Figura 31: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4i.....	90
Figura 32: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4i. ....	91
Figura 33: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4j.....	88
Figura 34: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4j. ....	93
Figura 35: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4k.....	94
Figura 36: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4k.....	95
Figura 37: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4l.....	96
Figura 38: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4l. ....	97
Figura 39: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4m.....	98
Figura 40: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4m. ....	99
Figura 41: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4n.....	100
Figura 42: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4n. ....	101
Figura 43: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4o.....	98
Figura 44: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4o. ....	99
Figura 45: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4p.....	104
Figura 46: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4p. ....	105
Figura 47: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4q.....	106
Figura 48: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4q. ....	107
Figura 49: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4r. ....	108
Figura 50: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4r. ....	109
Figura 51: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4s.....	110
Figura 52: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4s. ....	111
Figura 53: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4t.....	112
Figura 54: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4t. ....	113
Figura 55: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4u.....	114
Figura 56: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4u. ....	115
Figura 57: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4v.....	116
Figura 58: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4v. ....	117
Figura 59: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4w.....	118
Figura 60: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4w.....	119
Figura 61: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4x.....	120
Figura 62: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4x. ....	121

Figura 63: RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4y.....	122
Figura 64: RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4y. ....	123

## LISTA DE ABREVIATURAS

Alg - Alginato

Bpy - 2,2'-bipiridina

CCD – Cromatografia em camada delgada

DBU - 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-dec-7-eno

DCE - Dicloroetano

DMF - Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

FAAS – Espectrometria de absorção atômica em chama

GABA - Ácido gama-aminobutírico

NCS - *N*-Clorosuccinimida

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

TBBDA - *N, N, N', N'*-Tetrabromobenzeno-1,3-dissulfonamida

TEMEDA - *N,N,N',N'*-tetrametil etileno diamina

THF – Tetraidrofurano

---

---

***Capítulo 1 - Introdução e Objetivos***

---

---

## 1. Introdução e Objetivos

### 1.1. Introdução

A química de compostos heterocíclicos é uma das mais interessantes áreas da química orgânica e tem sido intensamente estudada pelos pesquisadores, pois os heterocíclcos estão amplamente distribuídos na natureza, como por exemplo o triptofano, um aminoácido essencial. Esta classe de compostos é de grande importância para diversas áreas, como por exemplo, nas indústrias químicas, farmacêuticas, agroquímicas e de materiais poliméricos. Isto se dá pela versatilidade destas moléculas, bem como em função das propriedades apresentadas por elas, em destaque seu potencial biológico.<sup>1,2</sup>

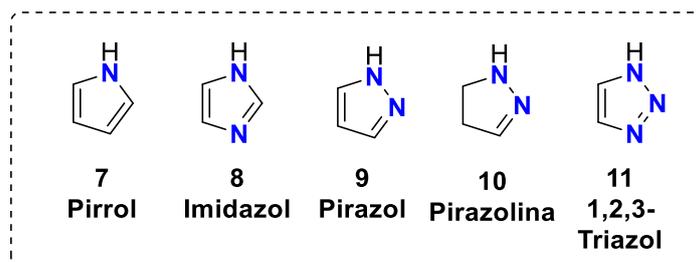
Estes compostos são caracterizados por apresentarem em sua estrutura um anel cíclico contendo pelo menos 1 átomo diferente de carbono e hidrogênio, onde os mais comuns são os átomos de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Dentro da classe dos heterocíclicos existem diversas subclasses, como por exemplo os compostos heterocíclcos nitrogenados, os quais possuem como heteroátomo o átomo de nitrogênio.<sup>1,2</sup>

Os heterocíclcos nitrogenados de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem a uma classe de substâncias denominada azol, sendo o mais simples deles, o pirrol **7** (Figura 1). Dentre esta classe de compostos, os pirazóis **9** e pirazolinas **10** classificados como 1,2-diazóis (Figura 1), apresentam uma posição de destaque devido a sua grande aplicabilidade em diversas áreas, principalmente na química medicinal e agroquímica, como por exemplo o metamizol, um anti-inflamatório não-esteroidal com ação analgésica e antitérmica.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> (a) Kaur, N. *Metal and Nonmetal Assisted Synthesis of Six-Membered Heterocycles*; Elsevier: Chennai, **2020**; (b) Saini, M, S.; et al, *Int. J. Pharma Sci. Res.* **2013**, *4*, 66; (c) Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles Structure, Reactions, Synthesis and Application*; Wiley: Nova Iorque, **2013**.

<sup>2</sup> Belen'kii, L. I.; et al, Chapter Five - The literature of heterocyclic chemistry, part XVII, 2017. In: *Advances in Heterocyclic Chemistry*; p 385; Elsevier: London, **2019**.



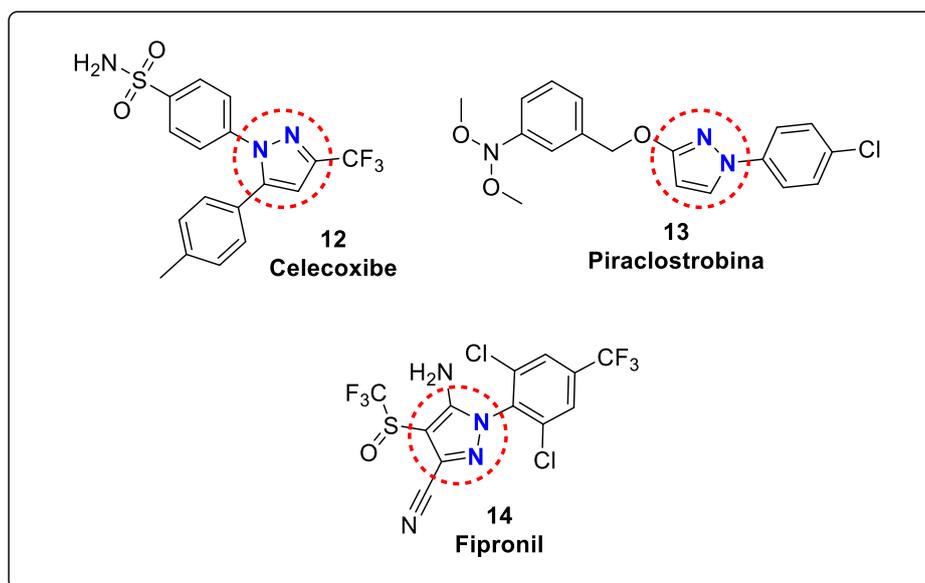
**Figura 1:** Exemplos de azóis.

Os pirazóis **9** (Figura 1) são compostos heterocíclicos nitrogenados, os quais são constituídos por um anel cíclico de 5 membros, onde possuem 2 átomos de nitrogênio em posições adjacentes 1 e 2. Tal núcleo tem sido amplamente estudado devido a sua estrutura estar presente em moléculas com alta aplicabilidade, dentre elas se destaca sua utilização na indústria farmacêutica, como por exemplo, o celecoxibe **12** (Figura 2), um anti-inflamatório usado para tratamento de osteoartrite.<sup>3</sup> Seus derivados são empregados pelo setor agroquímico como a piraclostroquina **13**, um antifúngico e o fipronil **14**, um inseticida usado para o controle de pragas. Este atua no sistema nervoso central, especificamente no sistema GABA (ácido gama-aminobutírico), o qual apresenta-se ativo principalmente por ingestão.<sup>4,5</sup>

<sup>3</sup> [a] Silveira, C. C.; et al, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4926; [b] Kale, O. E.; Oyesola, T. O.; Raji, F. S. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2018**, *58*, 84.

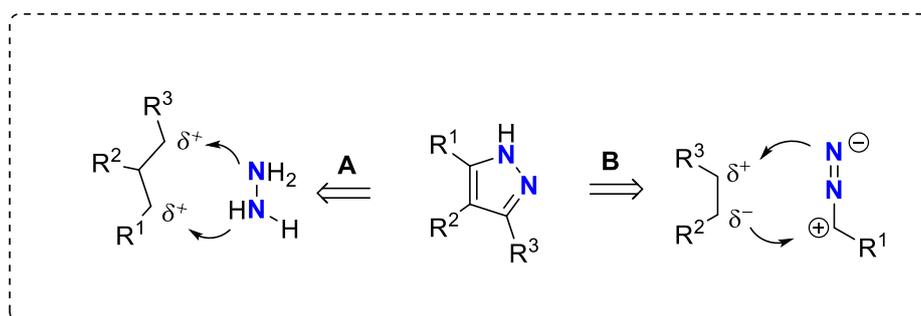
<sup>4</sup> [a] Guest, M.; et al, *Pestic Biochem Phys*, **2019**, *158*, 32; [b] Schmidt, A.; Dreger, A. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1423.

<sup>5</sup> [a] Wang, L.; et al, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2418; [b] Bouarab, C.; Thompson, B.; Polter, A. M. *Front. Neural Circuits*, **2019**, *13*, 1.



**Figura 2:** Exemplos de pirazóis comercializados.

Ainda que os compostos contendo o núcleo pirazólico apresentem grande importância, os mesmos ainda são encontrados relativamente em pequena proporção na natureza. Porém, muitas metodologias vêm sendo descritas ao longo dos anos para a síntese de pirazóis, onde as principais reações envolvem a construção de ligações C-N por ciclocondensação 3 + 2 [CCC + NM] entre hidrazinas e compostos 1,3-dicarbonílicos ou equivalentes 1,3-dieletrofílicos (Esquema 3, rota A). Também podem ser obtidos núcleos pirazólicos pela formação de uma ligação C-C e uma ligação C-N através de reações de cicloadição 1,3-dipolar (Esquema 3, rota B).<sup>5,6</sup>



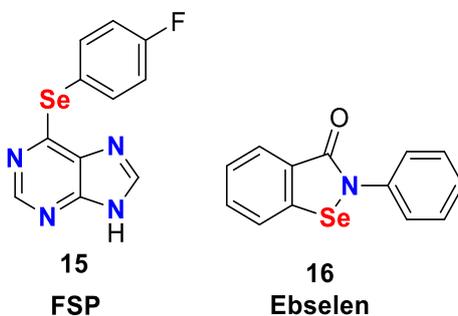
**Esquema 3**

Outra área da química que desperta grande interesse é a dos compostos organocalcogênios. Esta baseia-se na síntese ou utilização de compostos

<sup>6</sup> [a] Wang, L.; et al, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7555; [b] Chavan, A. S.; et al, *Synth Commun.* **2021**, *51*, 1963.

contendo átomos de calcogênios em transformações sintéticas, proporcionando uma ampla gama de moléculas funcionalizadas, que podem apresentar diferentes aplicações. Os compostos que constituem esta classe apresentam em sua estrutura os elementos enxofre (S), selênio (Se) ou telúrio (Te) ligado diretamente a um átomo de carbono.<sup>7</sup>

A química dos compostos organocalcogênios, em especial os com átomo de selênio, tem favorecido avanços em diversas áreas. Dentre as áreas mais estudadas estão a síntese orgânica, química de coordenação, atuando como ligantes, bem como nas ciências de materiais e biológicas.<sup>7,8</sup> Em destaque, o composto de organosselênio sintético 6-((4-fluorofenil)selanil)-9H-purina (FSP) **15**, foi recentemente investigado na proteção contra o comprometimento da aprendizagem e da memória, além disso mostrou-se eficaz na proteção contra ansiedade.<sup>8</sup> Outro composto em destaque investigado para o tratamento de múltiplas doenças, o ebselen **16** (Figura 3), demonstrou inibir a replicação do vírus Covid-19 em ensaios baseados em células. Assim, os compostos de organosselênio são promissores e podem emergir como moléculas de fármacos principais.<sup>7-9</sup>



**Figura 3:** Estrutura do FSP e do ebselen.

<sup>7</sup> [a] Srivastava, K. et al. *J. Organomet. Chem.* **2018**, 861, 174; [b] Joshi, P. G. et al. *Mater. Today Chem.* **2020**, 16, 100255.

<sup>8</sup> [a] Jain, V. K. *Dalton Trans.* **2020**, 49, 8817; [b] Jain, V. K.; Chauhan, R. S. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 306, 270; [c] Pinz, M. P. et al. *Metab Brain Dis.* **2021**, 36, 871.

<sup>9</sup> Jin, Z. et al, *Nature*, **2020**, 582, 289.

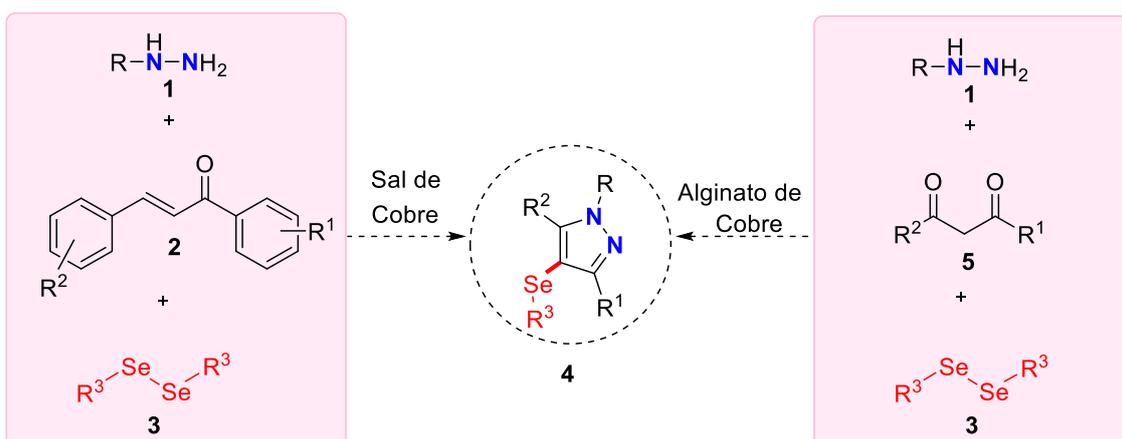
## 1.2. Objetivos

### 1.2.1. Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo geral desenvolver novos métodos para a síntese de 4-(organoselanyl)-1*H*-pirazóis, através de reações de ciclocondensação seguida de uma selenização direta via catálise de cobre.

### 1.2.2. Objetivos Específicos

- Estudar reações do tipo “one-pot” para a ciclização seguida de selenização direta na presença de catalisadores à base de cobre;
- Obter os 1,3,5-triaril-4-selenopirazóis a partir de chalconas **2** e catálise de sais de cobre;
- Avaliar a atividade catalítica das micropartículas de alginato de cobre II na síntese de selenopirazóis;
- Avaliar diferentes parâmetros como: temperatura, base, catalisador, solvente e quantidade de reagentes e/ou catalisadores;
- Estudar a ampliação do escopo reacional, bem como, verificar a abrangência do método proposto, aplicando diferentes substratos.



Esquema 4

---

---

***Capítulo 2 - Revisão Bibliográfica***

---

---

## 2. Revisão Bibliográfica

Neste capítulo serão abordados os estudos e conceitos significativos existentes sobre a temática desse trabalho. Inicialmente será exposto a importância dos pirazóis e métodos sintéticos para a sua obtenção. Posteriormente, será apresentada uma revisão relacionada à síntese de pirazóis contendo o átomo de selênio e por fim as características do alginato.

### 2.1. Pirazóis

Nas últimas décadas, a síntese e a funcionalização de heterocíclis continuaram a ser áreas centrais da pesquisa de síntese orgânica. Isto está relacionado com o papel central no desenvolvimento de moléculas bioativas e terapêuticas. Entre essas espécies, os heterocíclis de cinco membros contendo nitrogênio têm despertado particular interesse. Os *N*-arilpirazóis, por exemplo, constituem subestruturas chave em uma ampla gama de moléculas de interesse farmacêutico e agrícola, incluindo inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2), tais como celecoxib e mavacoxib, bem como inseticidas, tais como o fipronil.<sup>2-5</sup>

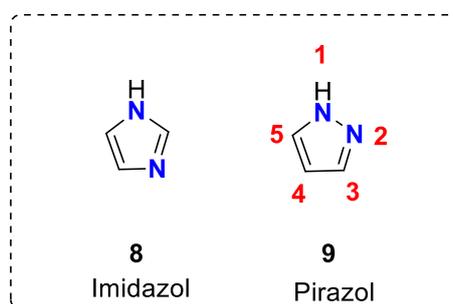
Muitos estudos relatam ainda o uso de compostos contendo o núcleo pirazólico como sensores fluorescentes para pequenos cátions inorgânicos. Tais compostos são atrativos para detecção de fluorescência de analitos não fluorescentes, como íons metálicos (cobre, sódio, lítio, cálcio, bário, etc.) em sistemas biológicos.<sup>10</sup> Além disso, os pirazóis também são valiosos como intermediários na síntese de compostos biologicamente ativos.<sup>4-5</sup>

O núcleo pirazol **9** é um heterociclo de cinco membros que possui em sua estrutura dois átomos de nitrogênio com características diferentes sendo um átomo do tipo pirrólico e outro do tipo piridínico nas posições 1 e 2, além disso, apresenta como isômero estrutural o imidazol **8** (Figura 4). Ele obedece a regra de Hückel, fazendo com que pertença a classe dos anéis aromáticos sendo um heterociclo rico em elétrons  $\pi$  onde, substituições eletrofílicas ocorrem preferencialmente na posição 4 do anel e o ataque nucleofílico ocorre

---

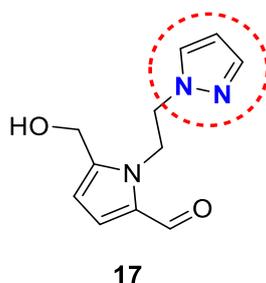
<sup>10</sup> [a] Mac, M. et al. *J. Fluoresc.* **2011**, *21*, 375; [b] Zhang, Y. L. et al. *Talanta*, **2019**, *197*, 341; [c] Ashraf, S. S. Selenium-based amorphous semiconductors and their application in biomedicine: *Electronic Devices, Circuits, and Systems for Biomedical Applications*; Academic Press: Nova Delhi, **2021**; pp 25-46.

nas posições 3 ou 5.<sup>11</sup> O termo pirazol foi introduzido em 1883 pelo cientista Ludwig Knorr,<sup>12</sup> referindo-se a esta classe de compostos



**Figura 4:** Imidazol e Pirazol, isômeros estruturais.

O pirazol é encontrado em poucos produtos naturais, presente em estruturas de alguns alcalóides. Recentemente, um derivado de pirazol **17**, foi isolado das sementes de *Citrullus lanatus*, uma espécie de melancia (Figura 5). Esse composto foi classificado como alcalóide pirazólico e postulado como derivado do ácido L- $\alpha$ -amino- $\beta$ -(pirazolil-*N*)-propanóico, um aminoácido de ocorrência natural com um anel pirazol, encontrado no suco de melancias.<sup>13</sup> Porém, pirazóis naturais ainda são pouco relatados na literatura e sua obtenção acaba sendo através de síntese, por isso, ao longo dos anos vêm sendo descritos diversos métodos sintéticos.<sup>5,6</sup>



**Figura 5:** Estrutura de um pirazol natural.

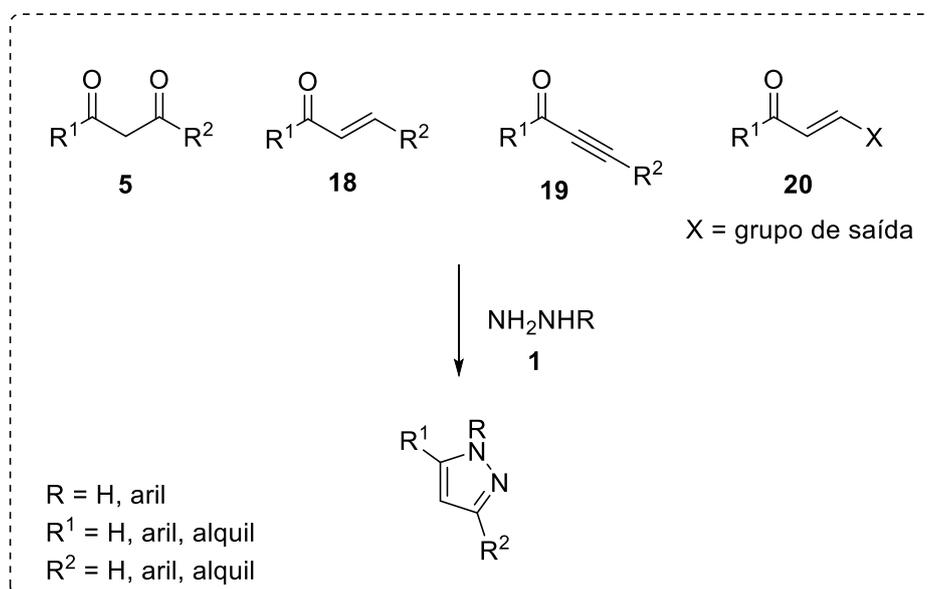
Através de uma breve revisão da literatura para a síntese de pirazóis, pode-se encontrar duas vias principais. Uma se dá através da ciclocondensação [3 + 2], a qual envolve a construção de duas ligações C-N pela condensação de hidrazinas **1** ou hidrazidas com compostos 1,3-

<sup>11</sup> [a] Davies, D. T. *Aromatic heterocyclic chemistry*; Oxford University Press: Nova Iorque, **13**, **1992**; [b] Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic chemistry*; Wiley: Manchester, **2010**.

<sup>12</sup> Knorr, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1883**, **16**, 2597.

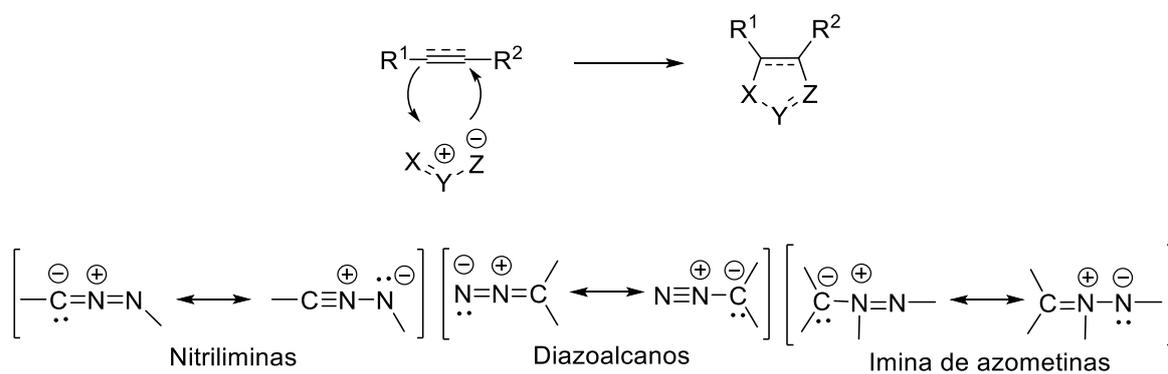
<sup>13</sup> Santos, N. E. et al. *Molecules*, **2020**, **25**, 1364.

dicarbonílicos **5**, aldeídos ou cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturado **18/19** e  $\beta$ -enaminonas ou compostos relacionados **20** (Esquema 5).<sup>5,6</sup>



**Esquema 5**

Outra estratégia se dá pela formação de uma ligação C-N e uma C-C via cicloadição [3+2] de 1,3-dipolos com dipolarófilos. Três das principais classes de 1,3-dipolos utilizados como *syntons* [CNM], são nomeados como, diazoalcanos, nitriliminas, e iminas de azometina, já o fragmento [CC] seria de alcenos ou alcinos (Esquema 6).<sup>5,6</sup>



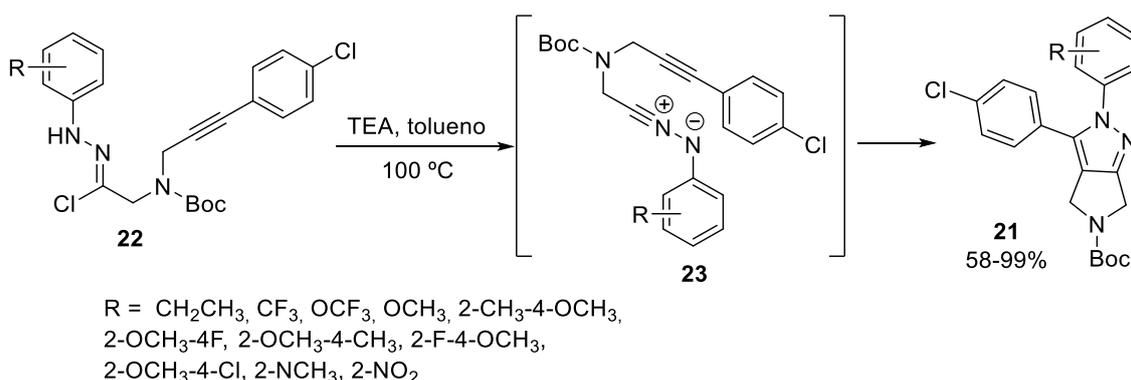
**Esquema 6**

## 2.1.2. Síntese de Pirazóis

### 2.1.2.1. Pirazóis a partir da cicloadição 1,3-dipolar

As reações de cicloadição 1,3-dipolar se configuram como importante mecanismo para obtenção de sistemas heterocíclicos de 5 membros e, usualmente são empregados 1,3-dipolos como diazoalcanos, nitriliminas, e iminas de azometina, já os dipolarófilos podem ser alcenos ou alcinos. Na última década, muitos estudos científicos foram publicados descrevendo protocolos sintéticos para a obtenção do núcleo pirazólico através da reação de cicloadição 1,3-dipolar. Neste tipo de estratégia, pode-se notar muitos métodos onde as condições reacionais requerem o uso de solventes orgânicos voláteis e catalisadores, bem como meio básico.<sup>6,14,15</sup>

Exemplificando com trabalhos encontrados na literatura, Winters<sup>14</sup> e colaboradores em 2012 sintetizaram 2,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazóis **21**. A partir de cloreto de hidrazonila **22** na presença de trietilamina e tolueno a 100 °C, formou-se o intermediário nitrilimina **23**, a qual sofre uma reação de cicloadição intramolecular proporcionando os pirazóis em rendimentos que variaram de 58 % a quantitativo (Esquema 7).<sup>14</sup>



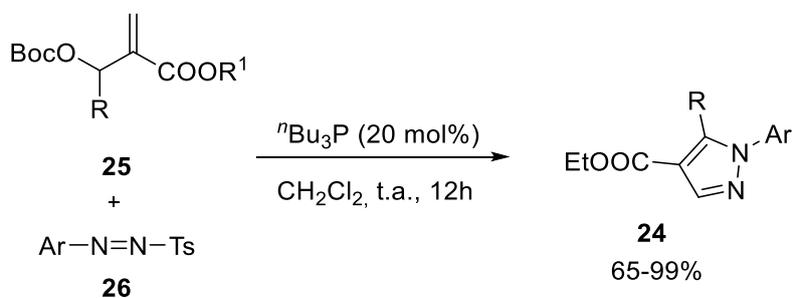
Esquema 7

Nas últimas décadas, algumas reações de cicloadição basearam-se no uso de fosfina terciária para reagir carbonatos alílicos, alcinos ativos ou alenos<sup>15</sup> com diferentes eletrófilos gerando compostos cíclicos. Em 2015,

<sup>14</sup> Winters, M. P.; Teleha, C. A.; Sui, Z. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2150.

<sup>15</sup> [a] Fan, Y. C.; Kwon, O. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11588; [b] Wang, Z.; Xu, X.; Kwon, O. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2927.

Zhang<sup>16</sup> e colaboradores descreveram a síntese de derivados de pirazol **24** pela cicloadição [3+2] de carbonatos alílicos **25** com arilazossulfonas **26**. Neste relato, os autores utilizaram a catálise de tri-*n*-butilfosfina (*n*Bu<sub>3</sub>P) e diclorometano como solvente, onde conseguiram obter 27 exemplos com ótimos rendimentos de 65 a 99% (Esquema 8).<sup>16</sup>



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, O<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
 R = H, CH<sub>3</sub>, BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 R<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>Bu

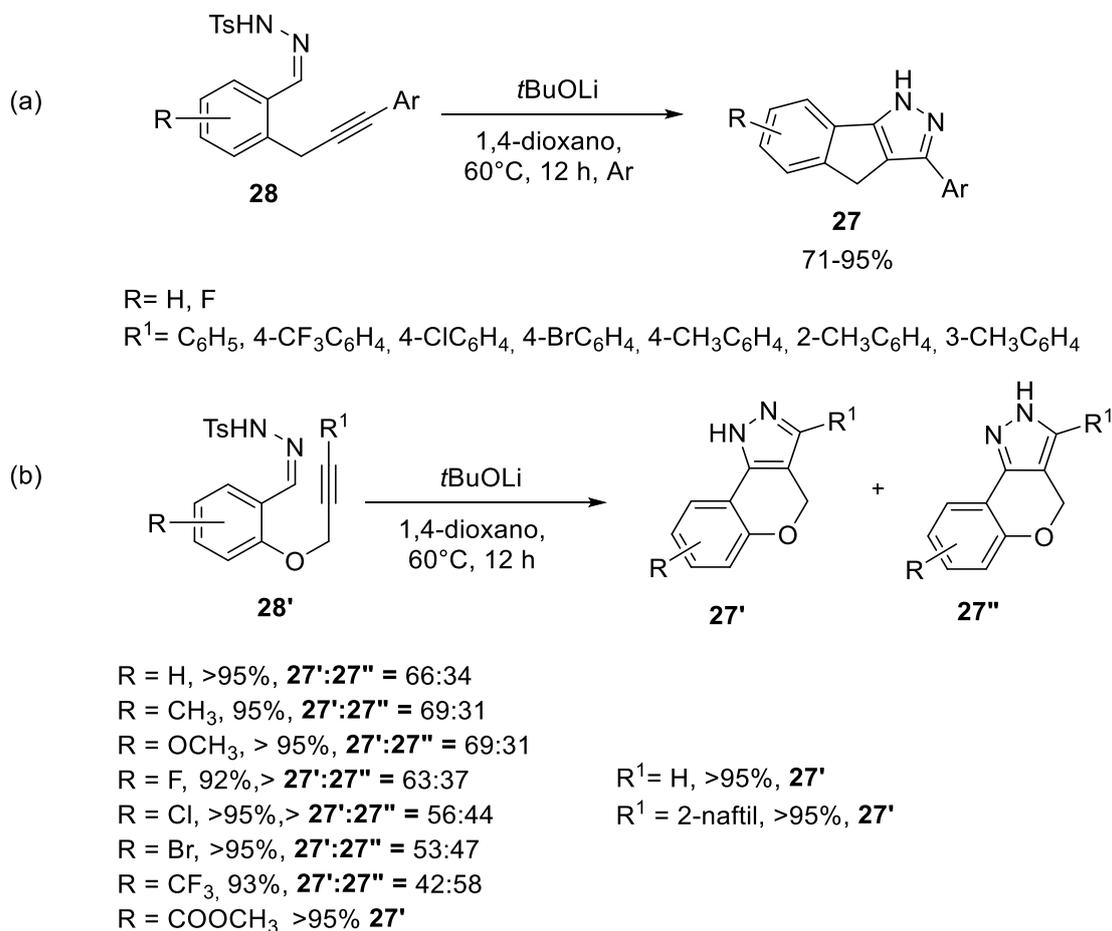
### Esquema 8

Alguns avanços foram divulgados para reações de cicloadição 1,3-dipolar como por exemplo, condições sem o uso de catalisador. Em 2015, Zheng<sup>17</sup> propôs um protocolo livre de metal de transição para obtenção de pirazóis policíclicos fundidos **27** via reação de cicloadição 1,3-dipolar intramolecular de tosildrazonas **28** com uma porção alcino. Neste relato, os autores conseguiram sintetizar 6,5,5-pirazóis tricíclicos **29** com altos e excelentes rendimentos através de condições usando *tert*-butóxido de lítio como base em 1,4-dioxano a uma temperatura de 60°C. Foi possível alta seletividade na cicloadição [3+2] intramolecular de hidrazonas com alcinos assimétricos internos. Os rendimentos mais elevados foram observados para grupos para-substituídos no alcino se comparado com grupos orto-substituídos (Esquema 9, a). Para explorar ainda mais a abrangência deste método, os autores avaliaram substratos de éter **28'** em vez de metileno. Em geral, todos os substratos testados deram os produtos desejados com rendimentos excelentes (>92%). Notavelmente, substrato com alcino terminal também reagiu muito bem, e deu o produto correspondente com rendimento > 95%.

<sup>16</sup> Zhang, Q. et al. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 872.

<sup>17</sup> Zheng, Y. et al. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11072.

Ainda neste trabalho, foram observados os tautômeros diferentes com o próton ligado aos dois átomos de nitrogênio **27'** e **27''**, os quais foram de difícil separação por coluna cromatográfica. No entanto, foram determinadas as proporções dos produtos por Ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) (Esquema 9, b).<sup>17</sup>

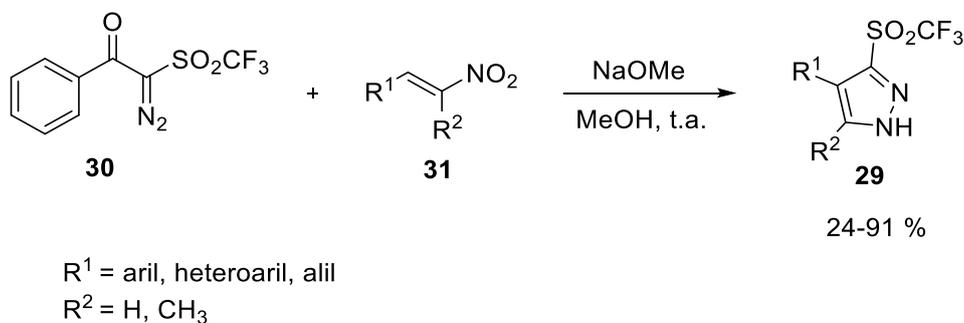


### Esquema 9

Já em 2018, Das<sup>18</sup> e colaboradores, desenvolveram a síntese de pirazol-3-triflonas (grupo SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) **29**, através da reação de diazotriflona **30** com nitroalcenos **31** (Esquema 10). A chave para esta transformação é a geração de trifildiazometano aniônico induzida pela base seguido pela reação de cicloadição [3+2]. Neste estudo foi relatada uma tolerância alta de grupos funcionais, e assim puderam ser sintetizadas uma variedade de pirazol-triflonas **29** dependendo do uso de nitroalcenos. Ainda foi possível a obtenção de (difluorometanossulfonyl)-pirazóis através deste protocolo, usando o composto

<sup>18</sup> Das, P. et al. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 558.

diazo-difluorometanossulfonil. Os autores relatam que os resultados não indicam apenas uma síntese eficiente de pirazol-triflonas **29**, mas também expandem a diversidade de diazotriflona **30** para a síntese de compostos fluoro-funcionalizados.<sup>18</sup>

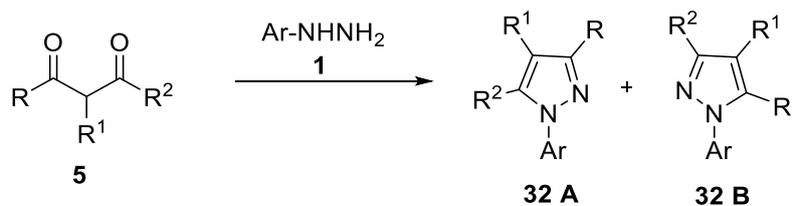


### Esquema 10

Segundos os trabalhos relatados, a cicloadição é uma via sintética eficaz para a obtenção de pirazóis, porém requer na maioria das vezes reagentes caros ou que demandam várias etapas reacionais. Além disso, muitos dos 1,3-dipolos necessários são instáveis sendo apenas gerados “*in situ*” na presença do dipolarófilo, a partir de um precursor adequado.<sup>14-18</sup>

#### 2.1.2.2. Pirazóis a partir da ciclocondensação [3 + 2]

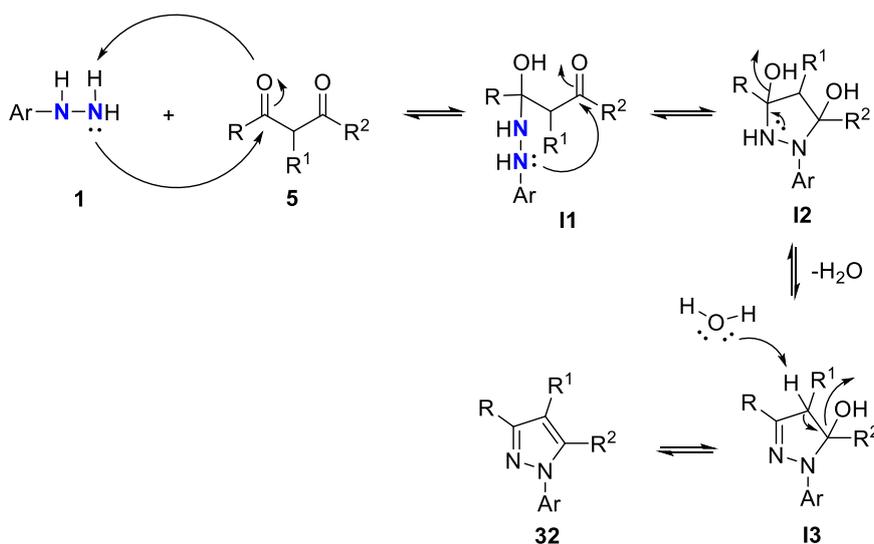
O principal método usado para obter pirazóis substituídos é através da reação de ciclocondensação entre uma hidrazina apropriada que atua como um nucleófilo e uma unidade de carbono como um composto 1,3-dicarbonílicos, um 1,3-dicarbonílicos derivados ou um aldeído ou cetona  $\alpha$ - $\beta$ -insaturada.<sup>5</sup> A ciclocondensação dos compostos 1,3-dicarbonílicos com os derivados de hidrazina é uma abordagem simples e rápida para se obter pirazóis substituídos nas posições C-3 e C-5 do núcleo pirazólico.<sup>5,6</sup> A primeira síntese de pirazóis substituídos foi realizada em 1883 por Knorr<sup>11</sup> que reagiu  $\beta$ -dicetona **5** com derivados da hidrazina **1** para obter dois regioisômeros **32A** e **32B**. Neste relato o autor descreve ainda que o produto foi formado quantitativamente (Esquema 11).<sup>11</sup>



R, R<sup>1</sup> ou R<sup>2</sup> = H, aril, alquil, acetil

**Esquema 11**

O mecanismo para a formação do núcleo pirazólico se dá a partir do ataque dos pares de elétrons do nitrogênio aos carbonos da carbonila do composto 1,3-dicarbonílico, gerando o intermediário 3,5-dihidróxipirazolidina **I2**. Na sequência, ocorre uma dupla desidratação seguida de uma deslocalização de elétrons levando a formação do produto final da ciclocondensação, o 1H-pirazol **32** (Esquema 12).<sup>19</sup>



**Esquema 12**

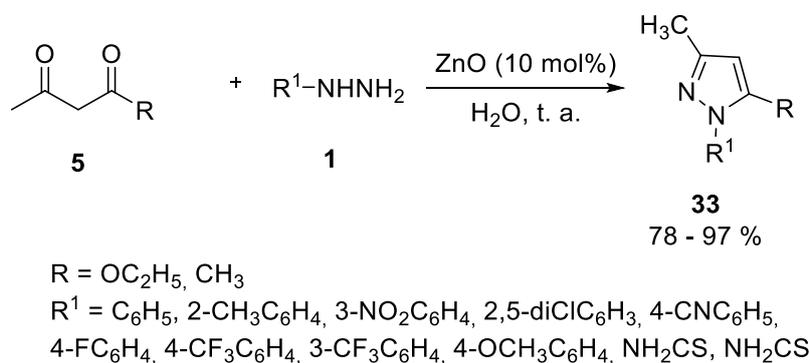
As reações de ciclocondensação entre hidrazinas e compostos 1,3-dicarbonílicos são geralmente facilitadas com o uso de solventes polares próticos.<sup>20</sup> Em 2014, Girish<sup>21</sup> descreveu um protocolo verde e eficiente, onde usou nano partículas de óxido de zinco (ZnO) como catalisador e água como solvente. Neste protocolo foi possível a síntese de derivados de pirazol 1,3,5-substituídos **33**, por condensação de arilhidrazina **1** com compostos 1,3-

<sup>19</sup> Singh, S.P, et al, *J. Can. J. Chem.* **2000**, 78, 1109.

<sup>20</sup> Gharib, A.; Jahangir, M.; Scheeren, J.W. *Synthetic Commun.* **2013**, 43, 309.

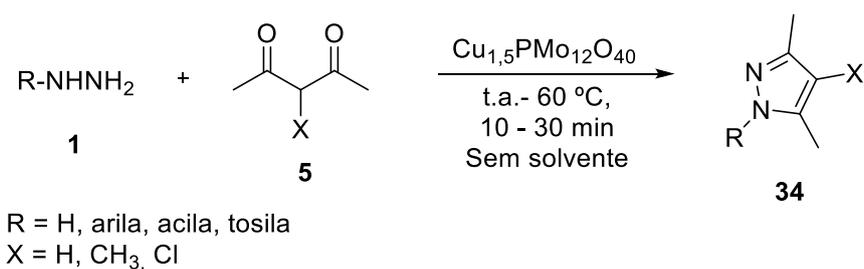
<sup>21</sup> Girish, Y.R. et al. *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, 61, 1175.

dicarbonílicos **5** (Esquema 13). A principal vantagem deste protocolo é o excelente rendimento (78 – 97%) alcançado em curto tempo reacional (5 – 45 min).<sup>21</sup>



**Esquema 13**

A obtenção de pirazóis polissubstituídos a partir de reações de ciclocondensação em meio livre de solvente também é descrita. No trabalho desenvolvido por Yang<sup>22</sup> em 2018, tem-se um protocolo conveniente para a preparação de derivados de pirazol **34** pela ciclocondensação de hidrazinas/hidrazidas **1** e 1,3-dicetonas **5** na presença de Cu<sub>1,5</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> como catalisador e meio livre de solvente (Esquema 14). Vários pirazóis foram obtidos com excelentes rendimentos. A reação ocorreu com baixa quantidade catalítica (0,33 mol%) e curtos tempos reacionais (10-30 min), o que representa um método de baixo custo e ambientalmente mais adequado.<sup>22</sup>



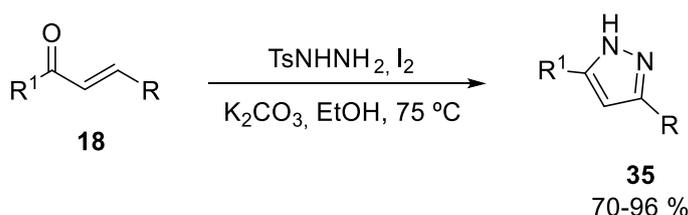
**Esquema 14**

A obtenção do núcleo pirazólico através da utilização de compostos carbonílicos  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados também já foi relatada. No trabalho publicado por Zhang<sup>23</sup> e colaboradores em 2016, através de um sistema simples e verde, foram preparados derivados de 1H-pirazol **35** com alta regioseletividade.

<sup>22</sup> Yang, G. et al. *Appl. Organometal Chem.* **2018**, *32*, 1.

<sup>23</sup> Zhang, H. et al. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2633.

Neste protocolo foram usados compostos carbonílicos  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados **18**, sulfonil hidrazida como fonte de nitrogênio, etanol e 2 mol% de iodo (Esquema 15). Este sistema sintético mostrou a utilização de quantidades catalíticas de iodo como um protocolo eficiente para sintetizar a fração pirazol em uma ciclocondensação em um único recipiente (*One-pot*). O método foi eficaz e produziu os produtos com bons rendimentos, além de tolerar uma ampla variedade de arilas substituídas, que abre o caminho para a síntese de compostos 1*H*-pirazóis **35**.<sup>23</sup>



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-naftil, 2-tienil  
R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1-naftil

**Esquema 15**

### 2.1.2.3. Uso de catalisadores heterogêneos na síntese de pirazóis

Mais de 85% de todos os processos industriais de transformação química envolvem etapas de catálise, assim, esta acaba emergindo como uma tecnologia com grande influência no desenvolvimento socioeconômico. A aplicação da catálise na indústria química é bastante diversificada, sendo intensamente utilizada nos setores petroquímico, plásticos, controle ambiental, entre outros. Sua utilização na síntese de moléculas orgânica complexas tem crescido intensamente e, em consequência, catalisadores ocupam um lugar de destaque nos setores de química fina e de fármacos.<sup>24</sup>

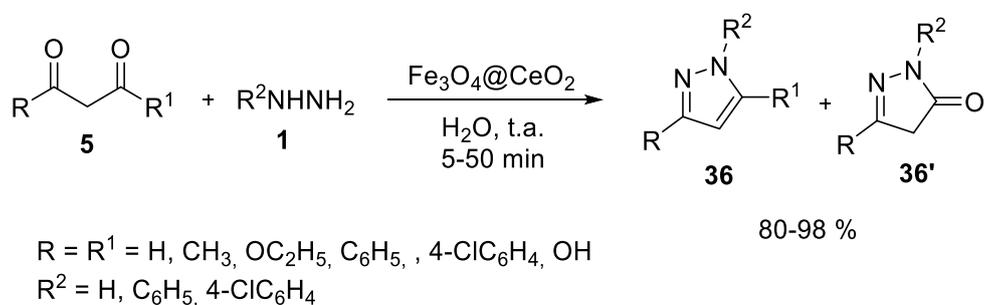
A catálise se caracteriza pelo processo em que é adicionada uma substância química ou um agente, o qual ajuda a diminuir a energia de ativação ( $E_a$ ), favorecendo energeticamente a reação. A catálise pode ser classificada

<sup>24</sup> [a] Ullmann, M. A.; Santos, J. Z. *J. Catal.* **2020**, *385*, 30; [b] Buffon, R. *Hybrid Materials, Composites, and Organocatalysts*; p. 123; Elsevier: Campinas, **2013**; [c] Takaya, J. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 1964.

em dois tipos, homogênea e heterogênea, o que está relacionado diretamente com as fases em que se encontram o catalisador e os reagentes.<sup>24</sup>

Na catálise homogênea, o catalisador está no mesmo estado físico que os reagentes, já na catálise heterogênea eles estão em estados físicos diferentes. Os catalisadores heterogêneos possuem alta estabilidade e são relativamente mais fáceis de ser separados do meio reacional se comparado aos catalisadores homogêneos, os quais se misturam no meio, dificultando sua separação.<sup>24</sup>

Nos últimos anos foram relatados infinitos estudos utilizando catálise heterogênea em reações de ciclização para a obtenção de compostos heterocíclicos. Um trabalho publicado em 2020 por Hassani,<sup>25</sup> descreve a síntese de pirazóis através da reação de ciclocondensação de compostos β-dicarbonílicos com hidrazinas em meio aquoso, na presença de nanocompósito Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@CeO<sub>2</sub> como um nanocatalisador heterogêneo eficiente. Os produtos **36** e **36'** foram obtidos com bons a excelentes rendimentos de 80 a 98 %. Além disso, o nanocatalisador magnético pode ser facilmente separado usando um ímã externo e reutilizado pelo menos seis vezes sem perda da atividade catalítica (Esquema 16).<sup>25</sup>



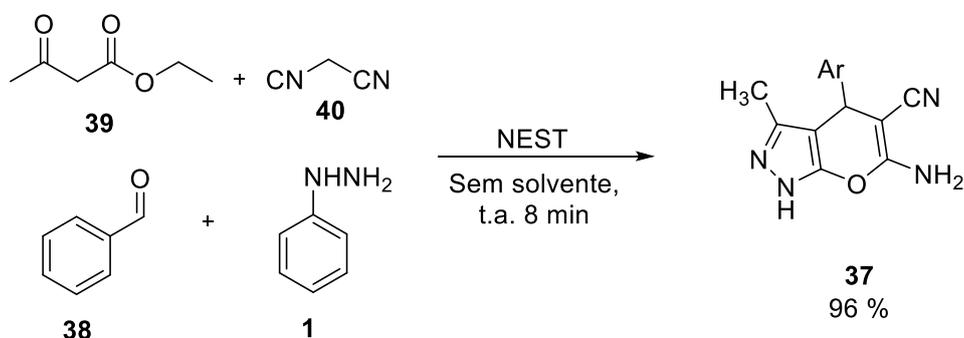
**Esquema 16**

Um novo catalisador foi obtido a partir de casca de ovo nanoparticulada e titânio (IV) (NEST). Este foi aplicado na síntese de derivados de di-hidropirano[2,3-c]pirazol **37** por Dehghani<sup>26</sup> onde os produtos foram sintetizados na presença do catalisador por meio de uma reação de quatro componentes com benzaldeído **38**, acetoacetato de etila **39**, malononitrila **40** e hidrazina **1** a temperatura ambiente em condições livres de solvente (Esquema

<sup>25</sup> Hassani, H. Jahani, Z. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 485.

<sup>26</sup> Dehghani, A. T. et al. *BMC Chemistry*, **2021**, *15*, 6.

17). Os principais aspectos deste procedimento são condições brandas, curtos tempos de reacionais, fácil processamento, altos rendimentos (96 %), reutilização do catalisador e a ausência de solventes.<sup>26</sup>



**Esquema 17**

O desenvolvimento de novos materiais para catálise heterogênea vem sendo usado na preparação de suportes híbridos orgânico-inorgânicos, onde o catalisador é aplicado na superfície de diferentes suportes, como sílica, alumina, cloreto de magnésio e materiais zeólitos. A imobilização de catalisadores em membranas poliméricas tem sido uma das estratégias recentes utilizadas na busca de catalisadores heterogêneos, com maior seletividade, rendimento e velocidade para algumas reações.<sup>27</sup>

### 2.1.3. Selanilpirazóis

É crescente o número de pesquisas frente a síntese e a aplicação de compostos organocalcogênicos, em especial os contendo o átomo de selênio. Estes têm atraído grande atenção dos cientistas nos últimos anos devido ao seu importante desempenho farmacológico. Os compostos organosselênio podem exibir atividades biológicas como, antioxidante, anticâncer e anti-inflamatória.<sup>28</sup> Além disso, o selênio é considerado um componente essencial para a enzima glutationa peroxidase.<sup>7-9</sup>

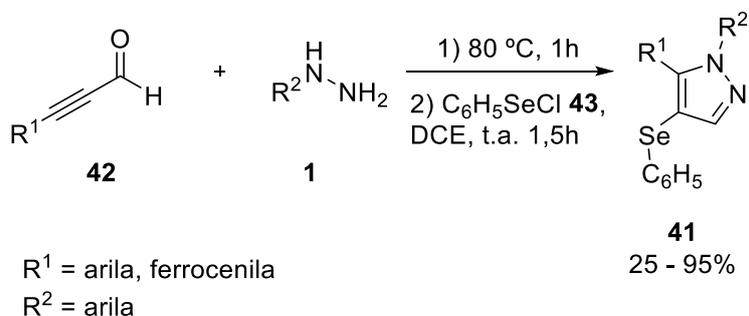
Os pirazóis funcionalizados com selênio por sua vez, têm sido alvos de diversos estudos na última década.<sup>28</sup> Isto está relacionado com o potencial

<sup>27</sup> Verma, A. et al. *Dalton Trans.* **2020**, 49, 625.

<sup>28</sup> [a] Savegnago, L. et al. *D. RSC Advances*, **2016**, 6, 8021; [b] Da Cruz, E. H. G. et al. *Eur J Med Chem*, **2016**, 122, 16; [c] Márió, G. et al. *Acta Pharm. Hung.* **2018**, 88, 59.

biológico que estas moléculas apresentam. Dentre as atividades apresentadas pelos selanilpirazóis pode-se destacar atividades, anticâncer, anti-inflamatória, antioxidante, antinociceptiva, dentre outras.<sup>29</sup>

Zora<sup>30</sup> e colaboradores em 2016 descreveram a síntese de 4-fenilselanilpirazóis **41**, através de reações de cicloadição 1,3-dipolar (Esquema 18). Os autores conseguiram obter por uma metodologia simples, novos compostos como potenciais farmacóforos e “*scaffolds*” (blocos de construção de moléculas complexas). Quando  $\alpha$ - $\beta$ -alquinil aldeídos **42** reagem com hidrazinas **1**, produzem  $\alpha$ - $\beta$ -alquinil hidrazonas “*in situ*” as quais, após tratamento com cloreto de fenilselenenila **43**, sofrem ciclização para proporcionar os 4-fenilselanilpirazóis com bons a elevados rendimentos. Os autores verificaram que esta ciclização é geral para uma variedade de  $\alpha$ - $\beta$ -alquinil hidrazonas geradas “*in situ*” e apresenta boa tolerância para uma ampla gama de substituintes, incluindo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático. O enriquecimento do núcleo pirazólico com uma porção de selênio, bem como com grupos arila e/ou ferrocenila **41**, pode conferir um potencial para a síntese de moléculas com atividades biológicas pronunciadas ou distintas.<sup>30</sup>



### Esquema 18

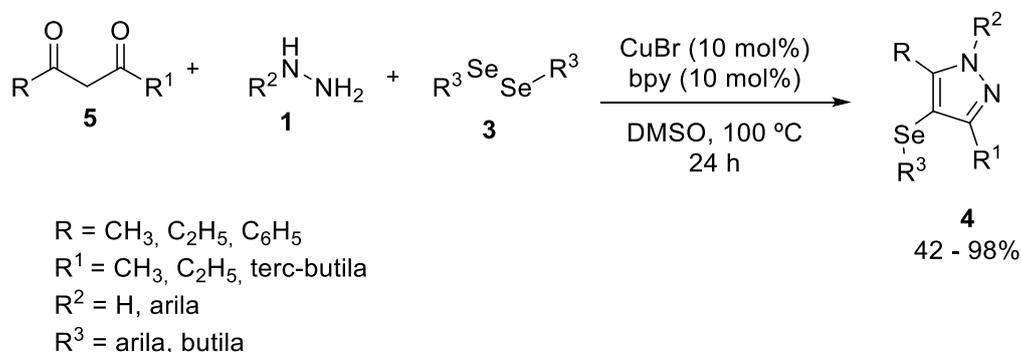
Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa vem explorando métodos alternativos para síntese de selanilpirazóis. Em 2015, Oliveira<sup>31</sup> e colaboradores descreveram a síntese de 4-organoselanilpirazóis **4** através de uma reação do tipo multicomponente catalisada por sais de cobre. Através da

<sup>29</sup> [a] Birmann, P. T. et al. *Brain Res.* **2020**, 1741, 146880; [b] Birmann, P. T. et al. *Behav. Brain Res.* **2021**, 396, 112874; [c] Oliveira, D. H. et al. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2020**, 98, 441.

<sup>30</sup> Zora, M. et al, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 993.

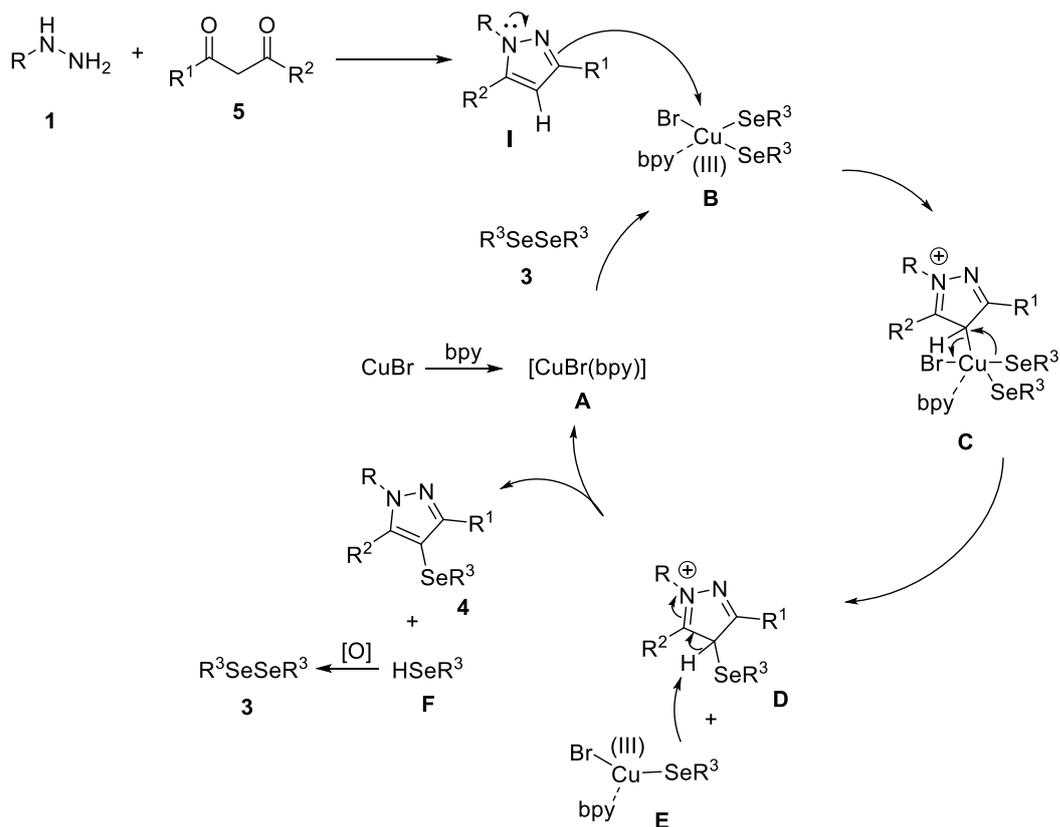
<sup>31</sup> Oliveira, D. H. et al. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 4041.

reação de ciclocondensação/selenização entre dicetonas **5**, hidrazinas **1** na presença de sais de cobre e disseleneto de diorganoíla **3**, foi possível obter uma série de diferentes selanilpirazóis com rendimentos de moderados a excelentes (Esquema 19).<sup>31</sup>



**Esquema 19**

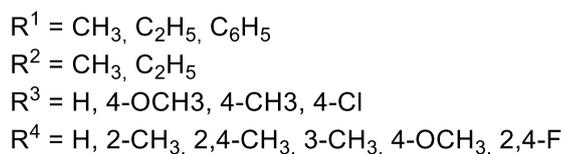
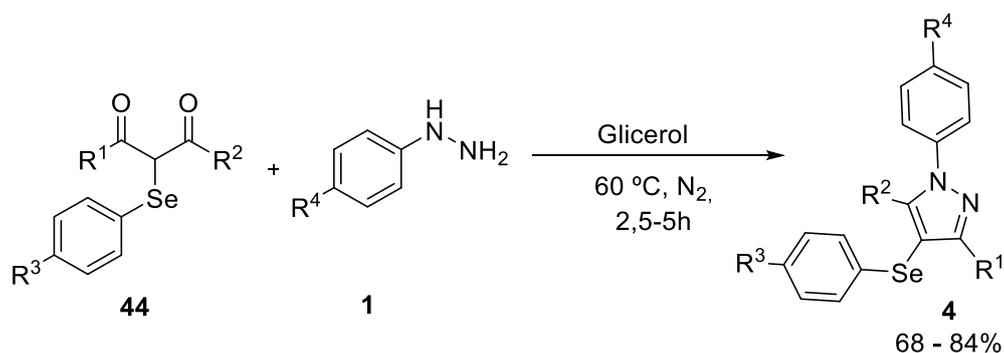
Neste trabalho, os autores descreveram um mecanismo plausível para a obtenção dos produtos de selenização (Esquema 20). Segundo Oliveira<sup>31</sup> e colaboradores primeiramente ocorre a ciclocondensação entre o composto 1,3-dicarbonílico **5** e a fenilidrazina **1** levando a formação do produto cíclico pirazol **I**. Simultaneamente, ocorre uma interação entre o sal de cobre e a biperidina, formando o sistema catalítico brometo de cobre-biperidina (CuBr-bpy) **A**. Em seguida ocorre a formação do intermediário tetracoordenado **B**, que é uma espécie de cobre(III), obtida através da interação entre o sistema catalítico e a espécie orgânica de selênio **3**. Posteriormente, o núcleo pirazólico **I**, previamente formado a partir da ciclocondensação entre a fenilidrazina **1** e o composto 1,3-dicarbonílico **5**, ataca o intermediário **B** gerando o intermediário **C**. Após, ocorre uma eliminação redutiva, promovendo a construção de uma nova ligação C–Se, gerando o intermediário pirazólico **D**, e a formação de um complexo aniônico **E**. O complexo **E** abstrai um próton do intermediário **D**, gerando o respectivo produto **4** e uma espécie reduzida de organosselênio, selenol **F**. O sistema catalítico CuBr-bpy **A** é regenerado, retornando ao início do ciclo reacional. Além disso, quando uma espécie oxidada de organocalcogênio é utilizada no meio reacional, como o disseleneto de diorganoíla **3** por exemplo, pode ocorrer uma etapa de oxidação das espécies reduzidas de selenol **F** geradas no meio reacional, a partir da ação do ar atmosférico e do dimetilsulfóxido usado como solvente, gerando novamente as espécies de disseleneto de diorganoíla **3**.<sup>31</sup>



**Esquema 20**

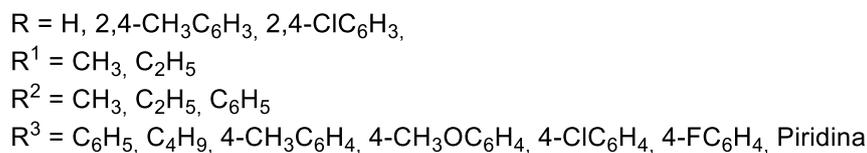
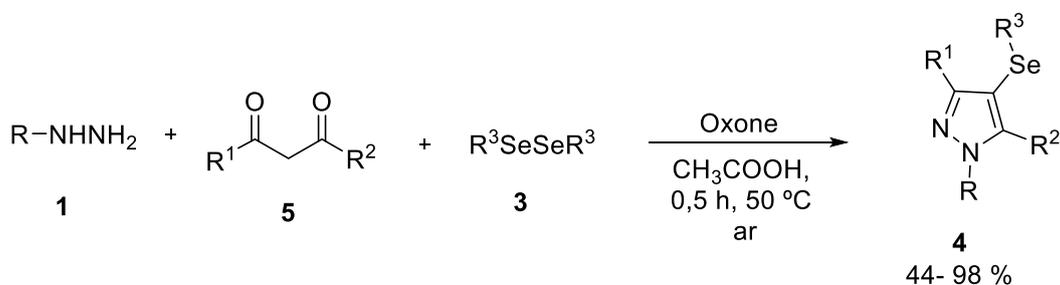
No mesmo ano Nascimento<sup>32</sup> e colaboradores, descreveram a síntese de 4-organoselanilpirazóis **4** através de reações de ciclocondensação entre dicetonas funcionalizadas com grupo organoselênio **44** com hidrazinas **1** (Esquema 21). Os autores utilizaram o glicerol como solvente o qual é um subproduto da produção de biodiesel e considerado um solvente verde. Neste trabalho foram obtidos diferentes selanilpirazóis com rendimentos de bons a ótimos em um tempo reacional de até 5 horas.<sup>32</sup>

<sup>32</sup> Nascimento, J. E. R. et al, *Braz. Chem. Soc.* **2015**, 26, 1533.



**Esquema 21**

Mais recentemente em 2019, Jacob<sup>33</sup> descreveu um protocolo eficiente para a síntese “one-pot” de 4-organoselanilpirazóis **4** via reações de ciclocondensação e selenização direta da ligação C–H a partir de hidrazinas **1**, 1,3-dicetonas **5** e disselenetos de diorganila **3** (Esquema 22). Este protocolo foi promovido por Oxone® e os produtos foram obtidos através de uma metodologia livre de catalisador metálico, sob condições suaves, em curtos tempos reacionais e os rendimentos foram de 44 a 98 %.<sup>33</sup>



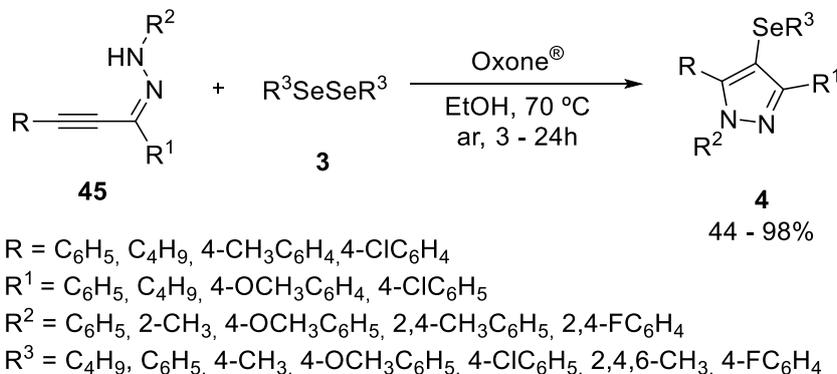
**Esquema 22**

Um método simples e eficiente para a síntese de 4-organoselanil-1*H*-pirazóis **4** em condições livres de metais de transição e halogênio foi desenvolvido por Perin<sup>34</sup> em 2019 (Esquema 23). Espécies eletrofílicas de selênio foram facilmente geradas “*in situ*” pela reação de disselenetos de

<sup>33</sup> Jacob, R. G. et al. *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, *30*, 2144.

<sup>34</sup> Perin, G. et al. *Synthesis*, **2019**, *51*, 2293.

diorganoíla **3** com Oxone® em etanol a 70 °C. Estas espécies de selênio eletrofílico foram empregadas na selenização/ciclização de  $\alpha$ - $\beta$ -alquinil hidrazonas **45**, formando os produtos com rendimentos moderados a excelentes.<sup>34</sup>

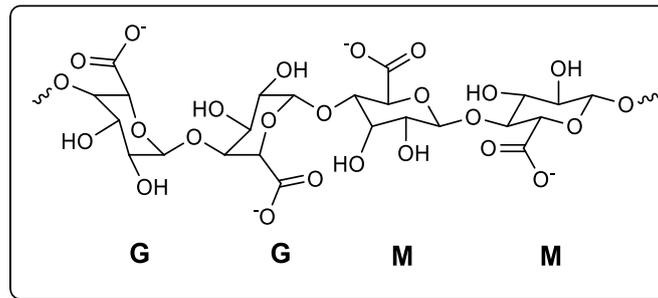


**Esquema 23**

## 2.2. Alginato

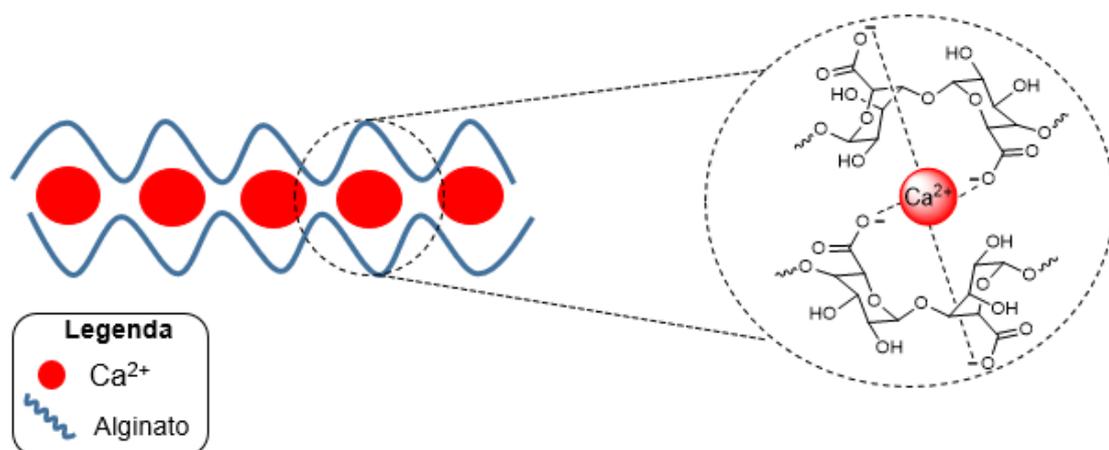
O alginato (Alg) (Figura 6) é um polissacarídeo encontrado em algas marinhas marrons e em algumas espécies de bactérias e apresenta características atrativas, tais como: ser atóxico, biocompatível, biodegradável, e ainda, pode ser facilmente moldável e reticulável. Ele é um copolímero de cadeia linear, formado por ligações glicosídicas do tipo (1→4) entre as unidades de ácido  $\beta$ -D-manurônico (M) e de unidades  $\alpha$ -L-gulurônico (G) unidas por ligações glicosídicas. Essas unidades são chamadas de isômeros conformacionais, por possuírem a mesma fórmula molecular com diferentes arranjos espaciais. Dependendo da espécie bacteriana ou da alga de onde é extraído, a estrutura do Alg pode apresentar regiões formadas por blocos MM, GG ou ainda MG. Além disso, o Alg possui diversos grupos hidroxilas (–OH) e carboxilatos (–COO<sup>-</sup>) em sua estrutura, o que lhe permite formar ligações de hidrogênio intra e intermolecular.<sup>35</sup>

<sup>35</sup> [a] Agüero, L. et al. *Carbohydr. Polym.* **2017**, *168*, 32; [b] Kumar, S. et al. *Carbohydr. Polym.* **2014**, *101*, 1061; [c] Nasrollahzadeh, M. et al. *Carbohydr. Polym.* **2020**, *241*, 116353.



**Figura 6:** Estrutura química do alginato com unidades de ácido  $\beta$ -D-manurônico (M) e  $\alpha$ -L-gulurônico (G).

A natureza aniônica do Alg, decorrente de seus grupos carboxilatos, o torna facilmente moldável e reticulável quando em contato com cátions divalentes sendo o cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) o mais utilizado. Vários estudos relatam a formação de redes poliméricas fortemente reticuladas ao se adicionar Alg em soluções de  $\text{Ca}^{2+}$ . Isso ocorre devido à formação de uma forte interação iônica entre os grupos carboxilatos do Alg e os íons  $\text{Ca}^{2+}$  resultando em uma estrutura conhecida como “egg-box” (caixa de ovo, na tradução livre) (Figura 7).<sup>35,36</sup>

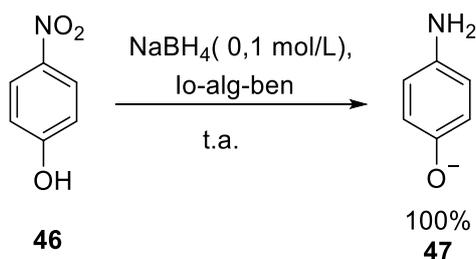


**Figura 7:** Representação esquemática da interação iônica entre os íons cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e as cadeias de alginato.

A utilização de polissacarídeos no desenvolvimento de novos materiais catalíticos tem sido amplamente reportada possivelmente em razão de suas atraentes propriedades, as quais incluem biodegradabilidade, alta funcionalidade, baixo custo e origem renovável. Com isso, materiais a base de

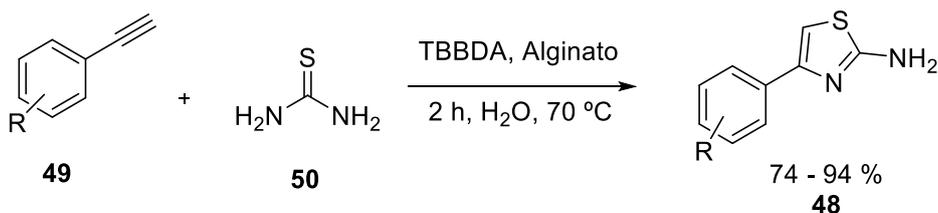
<sup>36</sup> Costa, M. P. M.; Prates, L. M.; Baptista, L.; Cruz, M. T. M. *Carbohydr. Polym.* **2018**, *198*, 51.

alginato vêm emergindo como excelentes catalisadores.<sup>35</sup> Em 2021, Biswas<sup>37</sup> e Pal descreveram a síntese e caracterização de grânulo de hidrogel composto de alginato-bentonita carregado de ferro (lo-alg-ben). O material foi usado como um catalisador para a redução de 4-nitrofenol **46** com hidreto de boro e sódio para o 4-nitrofenolato **47**. O material se mostrou muito eficiente, além de ser econômico e reciclável (Esquema 24).<sup>37</sup>



**Esquema 24**

Gorji<sup>38</sup> em 2021, descreveu a utilização do alginato de sódio como um catalisador para a síntese de derivados de 2-amino-4-ariltiazol **48** através de reações do arilacetileno **49** e tiouréia **50** em fase aquosa. O material se mostrou de fácil purificação, reutilização, alta estabilidade térmica e química, alta seletividade com diferentes grupos retiradores e doadores de elétrons (Esquema 25).<sup>38</sup>



R = H, 4-CH<sub>3</sub>, 4-OH, 4-OCH<sub>3</sub>, 3-piridina, 4-Cl, 4-NO<sub>2</sub>, 4-Br, 4-NH<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>

**Esquema 25**

<sup>37</sup> Biswas, S.; Pal, A. *Mater. Today Commun.* **2021**, *58*, 102588

<sup>38</sup> Gorji, S.; Vaghei, R. G.; Alavinia, S. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1231*, 129900.

---

***Capítulo 3 - Apresentação e Discussão dos  
Resultados***

---

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

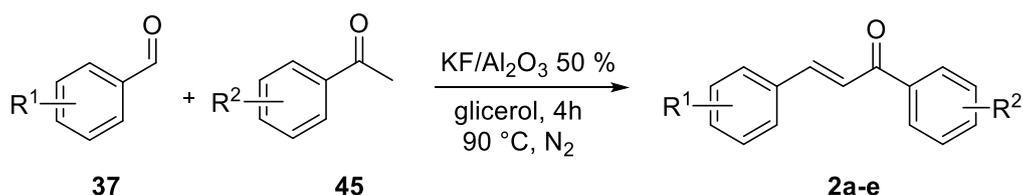
Nesta seção serão apresentados e discutidos de forma sistemática os resultados obtidos durante o desenvolvimento desse trabalho. Inicialmente serão expostos os resultados obtidos referentes à síntese dos 1,3,5-triaril-4-(organoselânio)-1*H*-pirazóis utilizando um sistema catalítico composto por brometo de cobre–bipiridina e ácido acético como solvente. Em seguida, serão apresentados os resultados obtidos para a síntese de 4-(organoselânio)-1*H*-pirazóis usando um sistema catalítico heterogêneo composto por micropartículas de alginato de cobre II.

#### 3.1. Síntese de 1,3,5-triaril-4-(organoselânio)-1*H*-pirazóis

##### 3.1.1. Otimização da síntese de 1,3,5-triaril-4-(organoselânio)-1*H*-pirazóis

Como relatado na seção anterior (Capítulo 2) os compostos 1,3,5-trissubstituídos-1*H*-pirazóis, bem como, compostos organosselênio apresentam grande importância tanto para a indústria farmacêutica, quanto química. Com isso, o presente trabalho relata o estudo da reação do tipo “one-pot” de 1,3,5-trifenil-4-(fenilselânio)-1*H*-pirazol **4a**, a partir de chalconas **2**.

Com base no trabalho publicado por Perin<sup>39</sup> e colaboradores, inicialmente foram sintetizadas as (*E*)-chalconas **2a-e** utilizadas como materiais de partida nesse trabalho (Esquema 26).

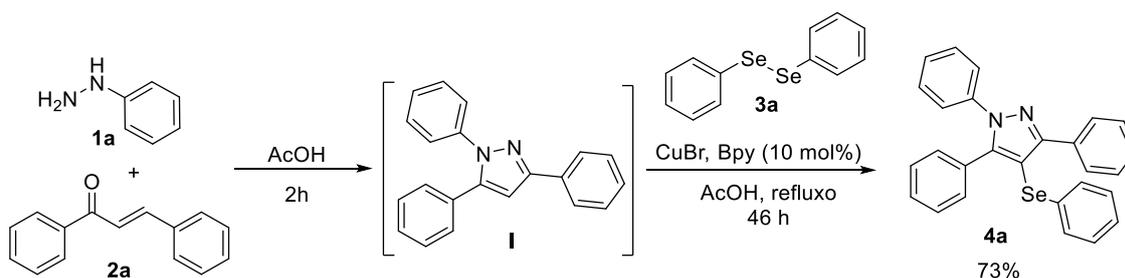


- 2a** =  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  = H = 90%
- 2b** =  $\text{R}^1$  =  $\text{CH}_3$  e  $\text{R}^2$  = H = 87%
- 2c** =  $\text{R}^1$  = H e  $\text{R}^2$  =  $\text{CH}_3$  = 90%
- 2d** =  $\text{R}^1$  = H e  $\text{R}^2$  = Cl = 84 %
- 2e** =  $\text{R}^1$  = Br e  $\text{R}^2$  = H = 89 %

**Esquema 26**

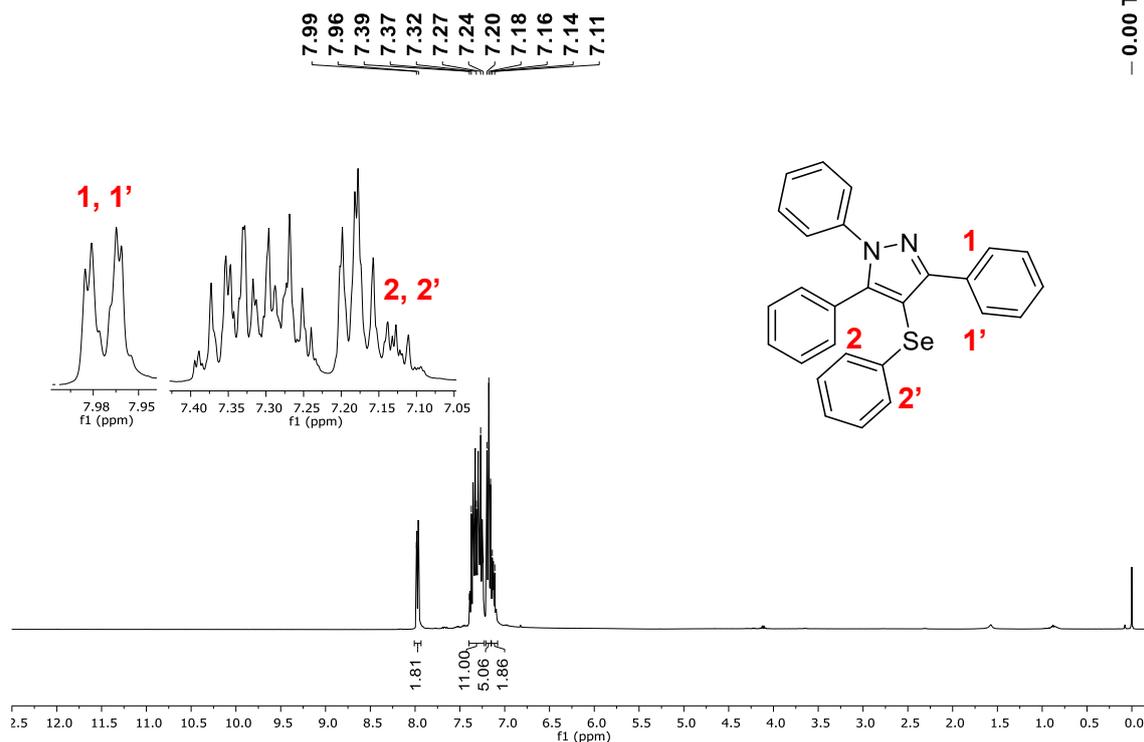
<sup>39</sup> Perin, G.; Mesquita, K.; Calheiro, T. P.; Silva, M. S.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Jacob, R. G. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 49.

Após a obtenção dos materiais de partida, foram iniciados os estudos para a síntese de 1,3,5-trifenil-4-(fenilselanil)-1*H*-pirazol **4**. Assim, uma mistura de fenilidrazina **1a**, (*E*)-chalcona em ácido acético como solvente foi agitada a temperatura de refluxo durante 2 h para proporcionar “*in situ*” o núcleo pirazólico. Após isso, o disseleneto de difenila **3a** e o sistema catalítico, CuBr–bipiridina (Bpy) foram adicionados no frasco reacional. A mistura reacional foi mantida sob agitação e temperatura de refluxo do solvente por mais 46 h de reação. Sob esta condição reacional obteve-se o produto desejado **4a** com 73% de rendimento (Esquema 27).



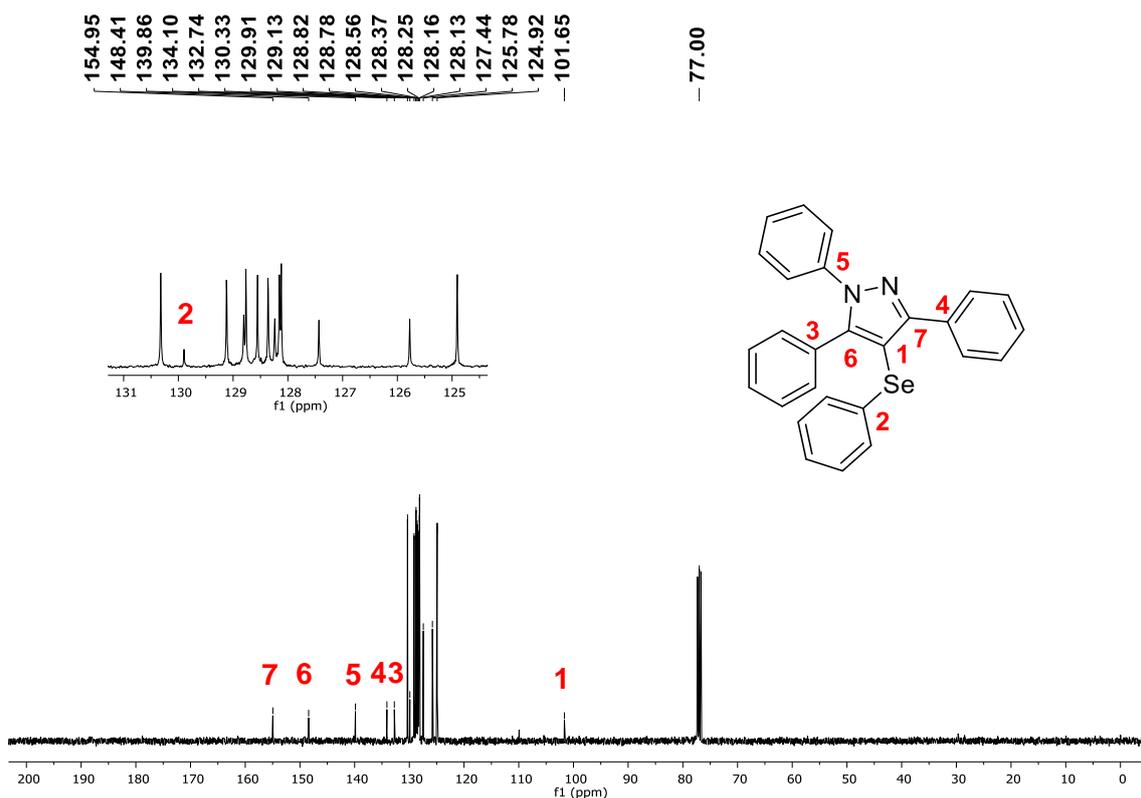
**Esquema 27**

A fim de caracterizar o produto obtido, o mesmo foi analisado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (<sup>1</sup>H) e carbono (<sup>13</sup>C) descritos nas Figuras **8** e **9** respectivamente. No espectro de RMN de hidrogênio (<sup>1</sup>H) do composto **4a** (Figura 8) pode-se observar que na região entre 7,99-7,96 ppm, encontra-se um duplete com integral relativa de 2H, referentes aos dois hidrogênios das posições *orto* do anel aromático ligado no carbono C3 ligado ao núcleo pirazólico. Também se observa na região compreendida entre 7,20-7,18 ppm, encontra-se um multiplete com integral relativa de 5H, referente aos hidrogênios do anel aromático ligado ao átomo de nitrogênio. Na região entre 7,16-7,11 ppm encontra-se um multiplete com integral relativa de 2 H, referente aos hidrogênios das posições *orto* do anel aromático ligado ao átomo de selênio. Os demais hidrogênios aromáticos da molécula estão na região compreendida entre 7,39-7,24 ppm com integral relativa a 11 H, totalizando os 20 hidrogênios do produto **4a**.



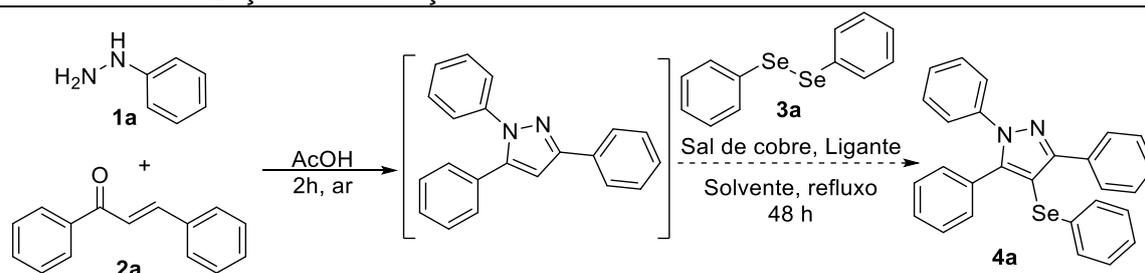
**Figura 8:** Espectro de RMN de hidrogênio  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4a**.

No espectro de RMN de carbono ( $^{13}\text{C}$ ) do composto **4a** (Figura 9), por sua vez observam-se 19 sinais referentes aos 27 carbonos do produto, conforme o esperado. Com isso, pode-se observar os 7 carbonos quaternários da molécula onde destacam-se alguns sinais, como por exemplo em 101,6 ppm encontra-se um sinal referente ao carbono C-1 do anel pirazólico. Este carbono encontra-se mais blindado, pois está diretamente ligado ao átomo de selênio, que é pesado e apresenta efeito eletrônico de blindagem. Assim pode-se destacar também o sinal em 130,3 ppm referente ao carbono C-2 da fenila ligada ao selênio. Já os sinais em 132,7 e 134,1 e 139,9 ppm são referentes aos carbonos C-3, C-4 e C-5 respectivamente. Já os carbonos C-6 e C-7 são os que se observam na região mais desblindada, ou seja, possuem menor densidade eletrônica devido a influência dos átomos de N e encontram-se na região entre 148,4 e 154,9 ppm. Os demais sinais dos carbonos encontram-se na região compreendida entre 124,9 ppm e 130,3 ppm.



**Figura 9:** Espectro de RMN de carbono  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4a**.

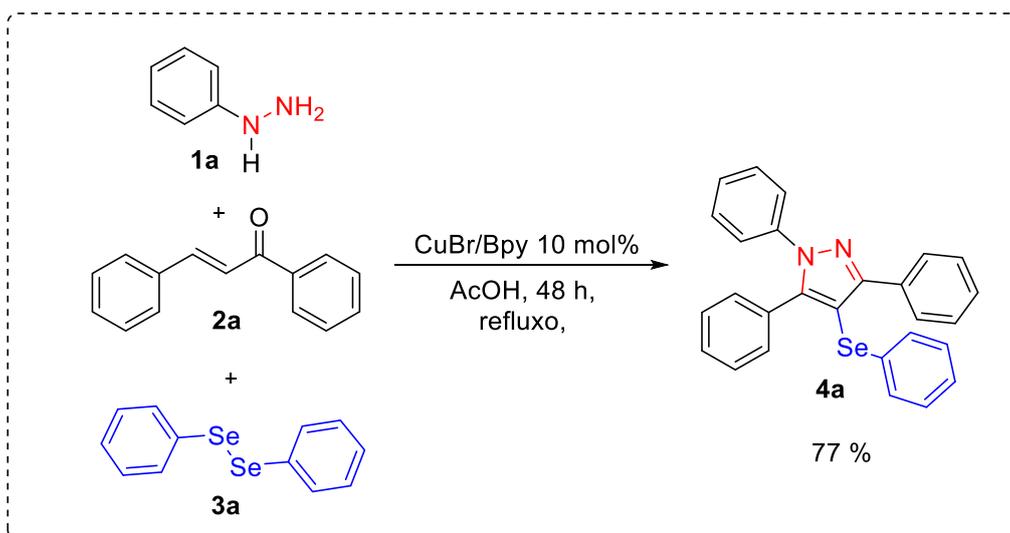
Após a caracterização do produto **4a** obtido, alguns parâmetros reacionais foram estudados a fim de aumentar o rendimento da reação, como o uso de diferentes catalisadores de cobre, o ligante e a natureza do solvente. Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 1. Nesse sentido, primeiramente foram avaliados o uso de diferentes solventes como, glicerol, etanol, ácido píválico, DMSO e DMF. No entanto, quando foram usados o glicerol ou etanol, não foi possível observar a formação do produto **4a**. Já quando utilizado o ácido píválico, um ácido mais fraco que o ácido acético, obteve-se um rendimento de 58%, mostrando que a força do ácido influencia esta reação. Porém quando testados solventes apróticos DMSO e o DMF, a formação do produto **4a** foi com rendimentos mais baixos que quando utilizado o ácido acético (Tabela 1, linhas 2 – 6 vs linha 1). Com estes resultados pode-se observar que ácidos orgânicos como solvente facilitam a reação, levando a rendimentos maiores.

**Tabela 1:** Otimização das condições reacionais.

Linha	Catalisador (mol%)	Ligante (mol%)	Solvente	Rendimento % <sup>b</sup>
1	CuBr (10)	Bpy (10)	Ácido acético	73
2 <sup>c</sup>	CuBr (10)	Bpy (10)	Glicerol	-
3 <sup>c</sup>	CuBr (10)	Bpy (10)	Etanol	-
4	CuBr (10)	Bpy (10)	Ácido Piválico	58
5 <sup>c</sup>	CuBr (10)	Bpy (10)	DMSO	Traços
6	CuBr (10)	Bpy (10)	DMF	27
<b>7<sup>d</sup></b>	<b>CuBr (10)</b>	<b>Bpy (10)</b>	<b>Ácido acético</b>	<b>77</b>
8 <sup>d,e</sup>	CuBr (10)	Bpy (10)	Ácido acético	68
9 <sup>d</sup>	CuBr (20)	Bpy (20)	Ácido acético	71
10 <sup>d</sup>	CuBr (5)	Bpy (5)	Ácido acético	48
11 <sup>d,f</sup>	CuBr (10)	Bpy (10)	Ácido acético	48
12 <sup>d</sup>	CuCl (10)	Bpy (10)	Ácido acético	63
13 <sup>d</sup>	CuCN (10)	Bpy (10)	Ácido acético	60
14 <sup>d</sup>	CuI (10)	Bpy (10)	Ácido acético	68
15 <sup>d</sup>	CuCl <sub>2</sub> (10)	Bpy (10)	Ácido acético	Traços
16 <sup>d</sup>	CuSO <sub>4</sub> (10)	Bpy (10)	Ácido acético	67
17 <sup>d</sup>	CuBr (10)	1,10-Fen	Ácido acético	46
18 <sup>d</sup>	CuBr (10)	TMEDA	Ácido acético	59

<sup>[a]</sup> Reações usando substratos **1a** (0,6 mmol), **2a** (0,5 mmol) e **3a** (0,3 mmol) em 1,0 mL de solvente a temperatura de refluxo por 48 h. <sup>[b]</sup> Rendimentos calculados com o produto isolado **4a**. <sup>[c]</sup> Reações sob temperatura de 115 °C ou refluxo para o etanol. <sup>[d]</sup> Uma mistura de **1a**, **2a**, **3a** e sistema catalítico adicionados em uma etapa (multicomponente) e temperatura de refluxo por 48 h. <sup>[e]</sup> A reação se deu por 36 h <sup>[f]</sup> Reação sob atmosfera inerte de nitrogênio.

Com o objetivo de melhorar a eficiência desta reação, evitando várias etapas reacionais, foi realizada uma reação multicomponente (Esquema 28). Para isto, adicionou-se a um frasco reacional os reagentes e o catalisador na seguinte ordem: **1a** (0,6 mmol), **2a** (0,5 mmol), CuBr (10 mol%), Bpy (10 mol%) e **3a** (0,3 mmol), seguido pelo solvente. A reação foi mantida sob refluxo durante 48 h. Felizmente, sob estas condições reacionais, o produto desejado **4a** foi obtido com 77% de rendimento (Tabela 1, Linha 7).



**Esquema 28**

Porém, quando a reação multicomponente foi realizada em um tempo de reação mais curto, foi observada uma diminuição no rendimento (Tabela 1, Linha 8). Ainda, diferentes proporções do sistema catalítico foram avaliadas (Tabela 1, Linhas 9 e 10). Contudo, quando a reação foi realizada utilizando 20 mol% de CuBr e 20 mol % de Bpy ou quando a quantidade do catalisador foi reduzida para 5 mol % de CuBr e 5 mol % de Bpy obtiveram-se rendimentos mais baixos do produto **4a**. Neste contexto, a quantidade ideal do sistema catalítico foi fixada em 10 mol% de CuBr e 10 mol% de Bpy. A influência da atmosfera também foi avaliada onde uma reação foi realizada sob atmosfera inerte de nitrogênio, levando ao produto **4a** com um rendimento de somente 48%, demonstrando assim que a reação necessita da presença de O<sub>2</sub> (Tabela 1, Linha 11). Isto explica o mecanismo proposto para a reação na qual uma espécie de selenol é formada e oxidada, voltando ao disseleneto de difenila, assim o oxigênio do ar juntamente com o solvente acaba facilitando esta etapa da reação.

Além disso, outros sais de cobre como CuCl, CuI, CuCN, CuCl<sub>2</sub> e CuSO<sub>4</sub> e alguns ligantes, como 1,10-fenantrolina (1,10-Phen) e *N,N,N',N'*-tetrametil etileno diamina (TEMED) foram avaliados (Tabela 1, Linhas 12-18). Em geral, não foram observados efeitos significativos para diferentes sais de cobre e ligantes para o rendimento da reação. Apenas quando se utilizou CuCl<sub>2</sub>, foram observados traços do produto desejado **4a**.

Neste sentido, a melhor condição de reação para a reação catalisada por Cu foi a utilização de 10 mol% de CuBr, 10 mol% de Bpy, 1,0 equiv. de chalcona **2a**, 1,2 equiv. de hidrazina **1a** e 1,2 equiv. de disseleneto de difenila **3a** em ácido acético a temperatura de refluxo durante 48 h em um protocolo multicomponente (Tabela 1, Linha 7).

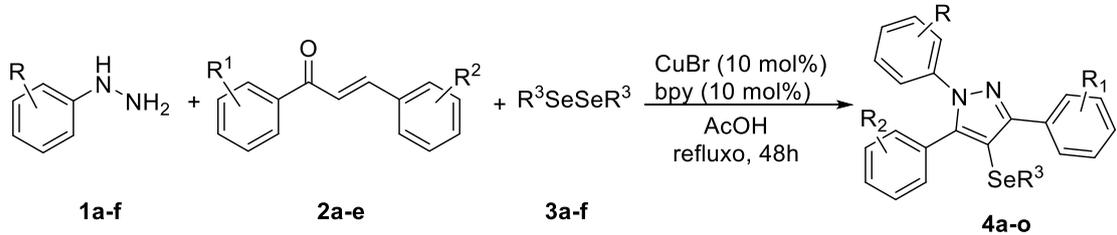
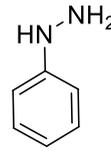
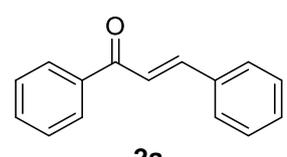
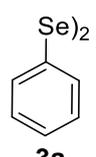
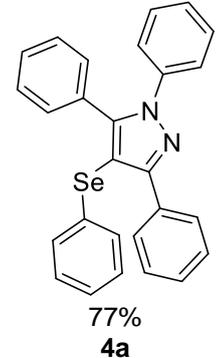
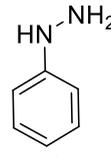
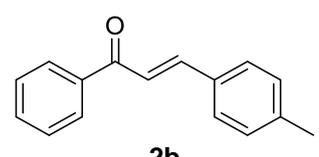
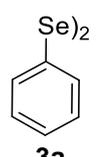
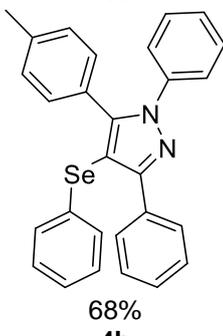
### 3.1.2. Estudo do escopo reacional para a obtenção dos 1,3,5-triaril-4-(organoselânil)-1*H*-pirazóis

Depois que as melhores condições reacionais foram estabelecidas, a ampliação do escopo reacional foi estudada utilizando diferentes (*E*)-chalconas **2a-e**, hidrazinas substituídas **1a-e** e disselenetos de diorganoíla **3a-g** (Tabela 2). Com isto, algumas (*E*)-chalconas contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons no anel arílico mostraram-se efetivas para a reação, fornecendo os produtos desejados 1,3,5-triaril-4-(organoselânil)-1*H*-pirazóis **4a-e** em bons rendimentos (Tabela 2, Linhas 1-5). Nestes casos, a presença desses grupos teve um pequeno efeito eletrônico. Quando foi utilizado grupos doadores (CH<sub>3</sub>) os rendimentos foram de 68 e 61%. Porém quando utilizados halogênios os rendimentos foram de 74 e 75%. Isto vai de encontro com a literatura, onde o rendimento está diretamente relacionado com os grupos substituintes das chalconas ou substratos 1,3-dieletrófilico utilizados. Assim, a etapa de ciclocondensação é favorecida quando utilizadas as chalconas com grupos retiradores e posteriormente, levando a formação dos produtos da selenização com bons rendimentos. A fim de ampliar o escopo desta reação, também foram utilizadas diferentes arilidrazinas substituídas **1a-e** e os resultados demonstraram que as reações não foram sensíveis aos efeitos eletrônicos (Tabela 2, Linhas 6-9). Por exemplo, quando foi utilizada a 2,4-(diclorofenil) hidrazina **1e**, contendo dois grupos retiradores de elétrons no anel aromático, obteve-se um rendimento de 72% do produto **4i**. Este resultado foi semelhante ao do composto **4g** (70%), quando utilizada a hidrazina **1c** substituída por grupos 2,4-(dimetil) mostrando que a reação não é dependente da reatividade da hidrazina utilizada (Tabela 2, Linha 7).

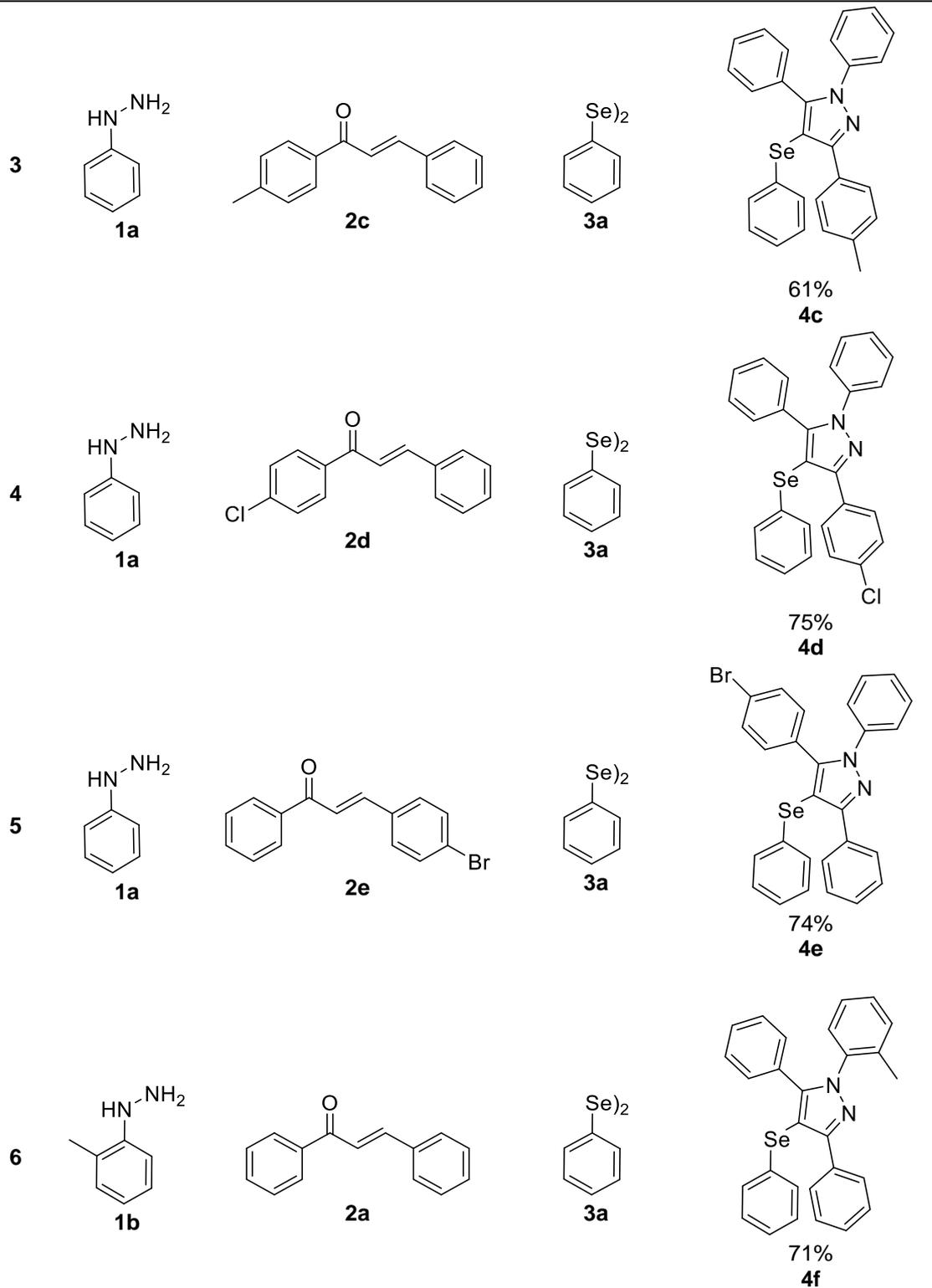
Quando as reações foram realizadas com diferentes disselenetos de diarila contendo substituintes como 2-OCH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 2,4,6-CH<sub>3</sub>, 4-Cl e 3-CF<sub>3</sub> os respectivos 4-selânilpirazóis **4k-n** foram obtidos com bons rendimentos.

Com os resultados obtidos na tabela 2, Linhas 10-14, observou-se que as reações não foram sensíveis aos efeitos eletrônicos dos grupos substituintes, uma vez que os disselenetos se diarila **3b** e **3d** com grupos doadores de elétrons e **3e** e **3f**, com grupos retiradores de elétrons, proporcionaram bons rendimentos para os produtos esperados (60%, 71%, 70%, 75% e 64%) respectivamente. Por fim, com o intuito de ampliar ainda mais o escopo deste método, a reação foi realizada com disseleneto de dibutila **3g**, um grupo alifático de cadeia aberta. Neste caso, o respectivo produto **4o** foi obtido com um rendimento de 75% (Tabela 2, entrada 15) mostrando a eficiência do método para diferentes grupos.

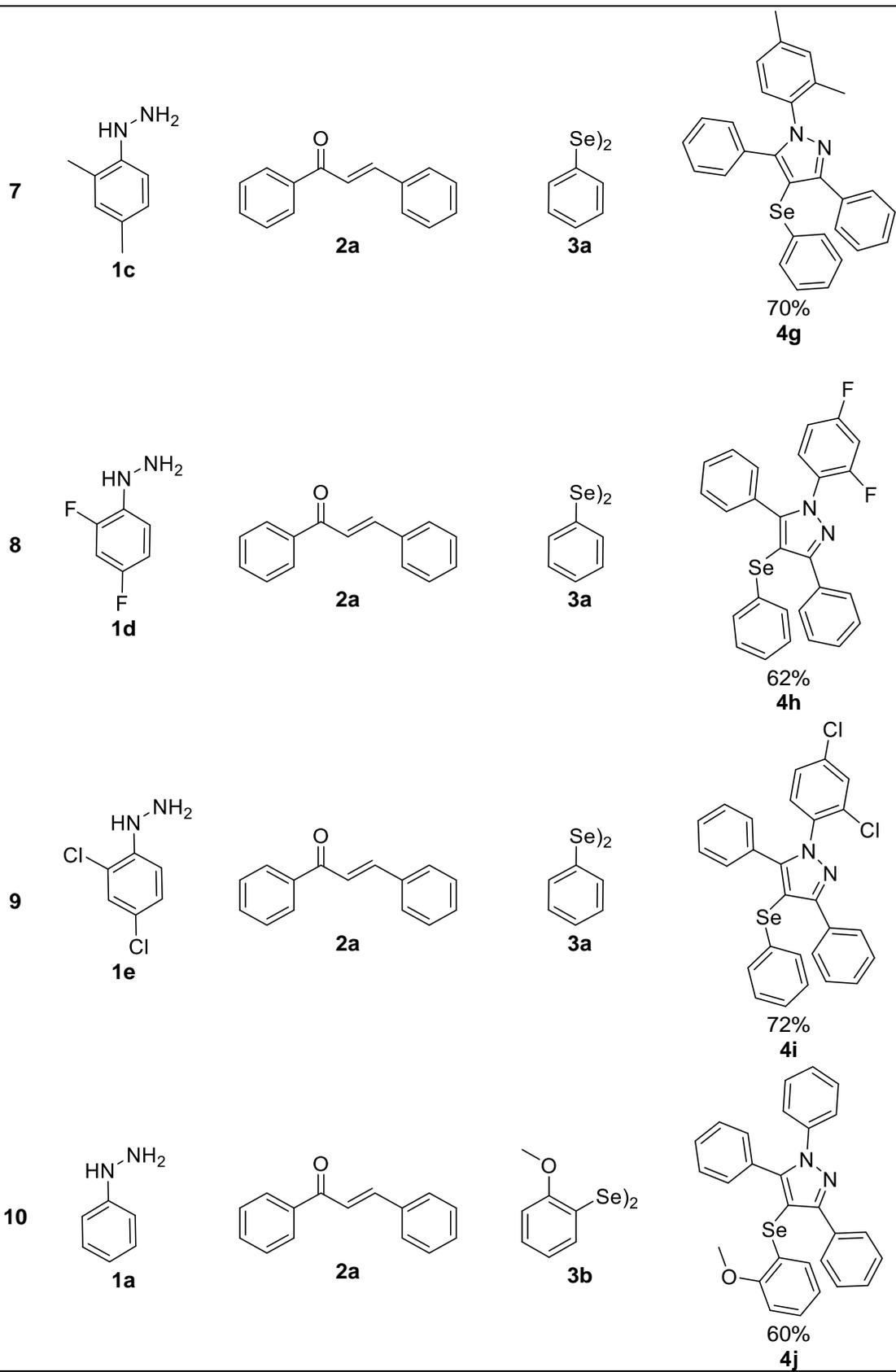
**Tabela 2:** Variação dos exemplos [a]

				
Linha	Hidrazina 1	Chalcona 2	Disseleneto 3	Produto 4 (%) [b]
1				 77% <b>4a</b>
2				 68% <b>4b</b>

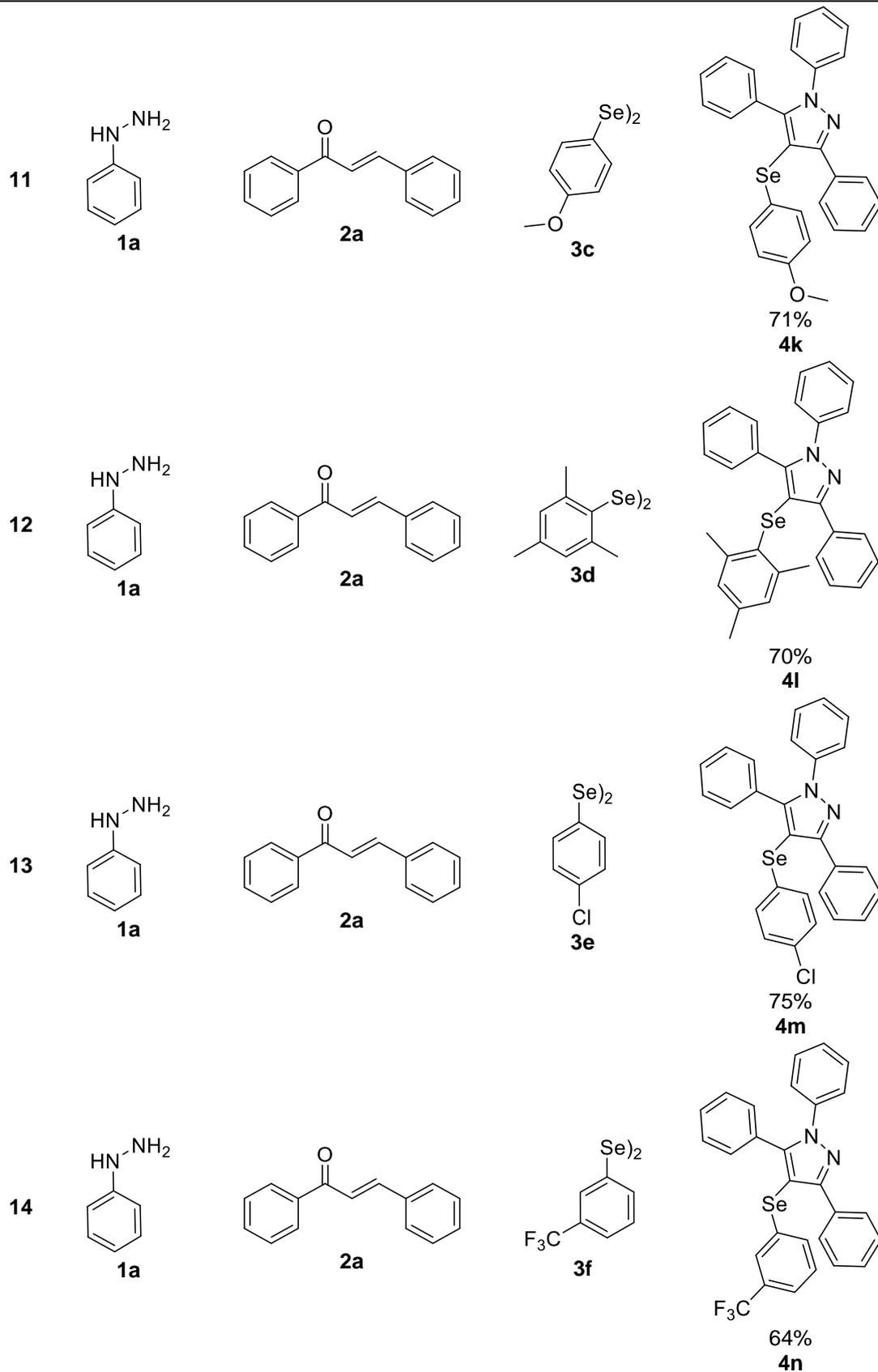
Continua



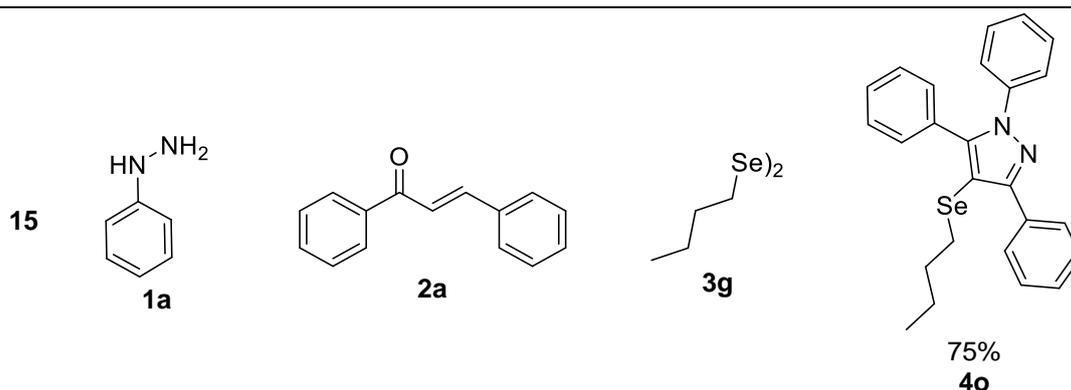
Continua



Continua

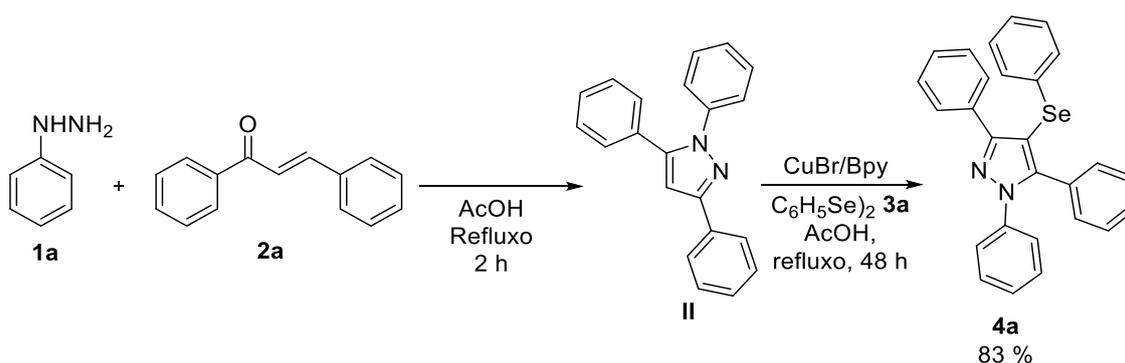


Continua



[<sup>a</sup>] As reações foram realizadas usando uma mistura de substratos **1a-e** (0,6 mmol), **2a-e** (0,5 mmol) e **3a-g** (0,3 mmol) em 1,0 mL de solvente e sistema catalítico adicionados no frasco em uma etapa e foi agitada à temperatura de refluxo durante 48 h; [<sup>b</sup>] Rendimentos calculados com o produto isolado **4a-o**.

Por fim foi realizado um teste para avaliar a selenização direta do 1,3,5-triaril-1*H*-pirazol **I** produzindo o 1,3,5-trifenil-4-(fenilselanil)-1*H*-pirazol **4a** (Esquema 29). Para isso, primeiramente foi realizada a ciclocondensação entre a fenilidrazina **1a**, (*E*)-chalcona **2a** em ácido acético a temperatura de refluxo por 2 h. Após a obtenção do intermediário **I**, o mesmo foi isolado e reagiu-se com disseleneto de difenila **3a** sob as condições de reação otimizadas e o produto desejado **4a** foi obtido com rendimento de 83%, provando assim que a metodologia é eficaz para a selenização de pirazóis 1,3,5-aril-substituídos e ajudando a explicar o mecanismo proposto.



Esquema 29

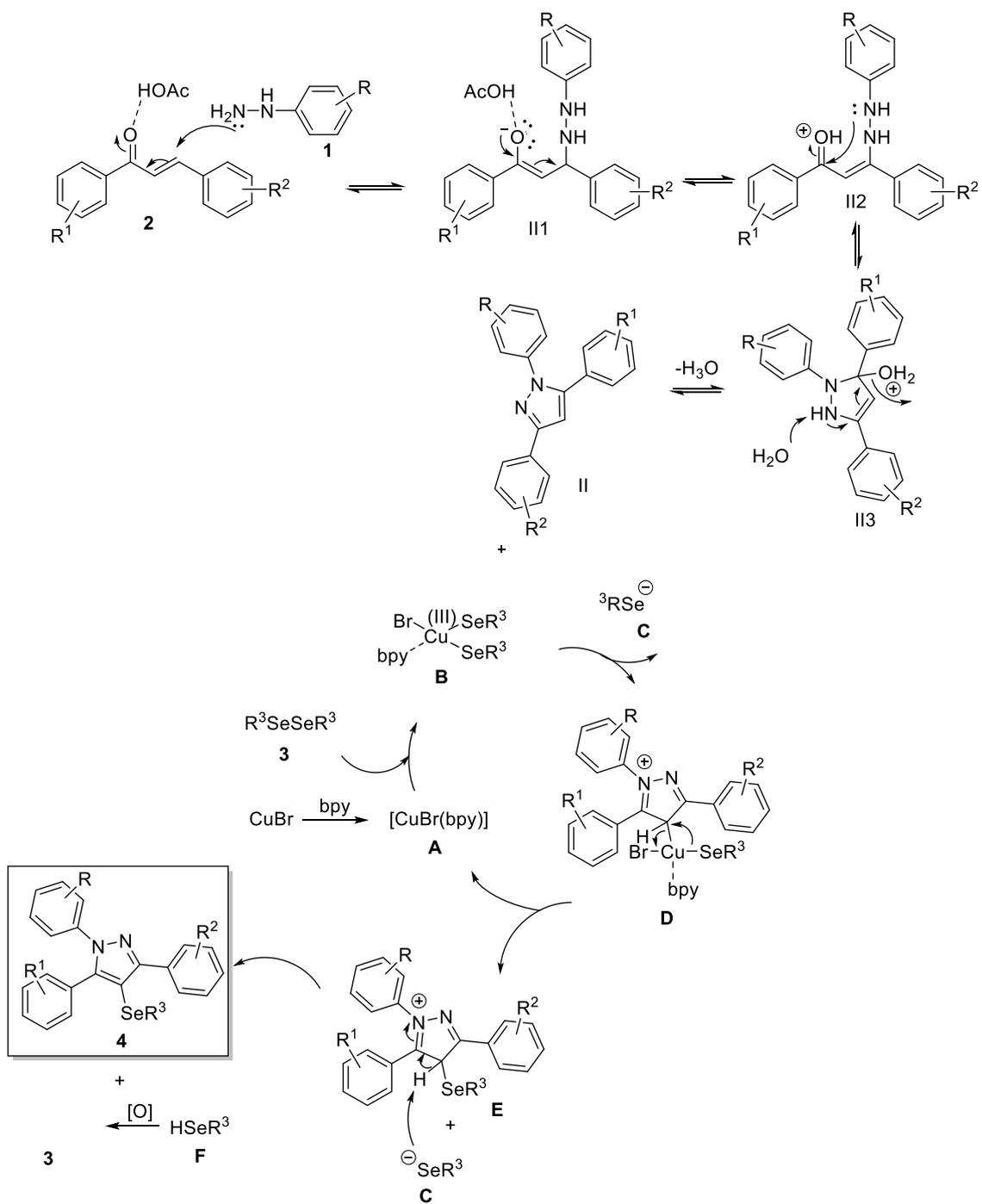
Com base nos relatos da literatura e nas observações experimentais, um mecanismo plausível para a síntese de 1,3,5-triaril-4-(organoselanil)-1*H*-pirazóis **4** é proposto no Esquema 30. Assim, primeiramente o pirazol **II** é formado a partir da ciclocondensação da hidrazina **1** e chalcona **2**, na presença

de ácido acético. Para isso, primeiramente ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio a ligação dupla C-C na posição  $\beta$ . O meio ácido favorece a etapa de protonação da carbonila e aumenta a reatividade do carbono  $\beta$ , já que a dupla ligação desloca a densidade eletrônica em direção a carbonila. Grupos doadores de elétrons geralmente dificultam a reação porque diminuem o caráter positivo do carbono  $\beta$ , porém, grupos retiradores de elétrons acabam aumentando significativamente o caráter positivo do carbono  $\beta$  e facilitam a reação. Após, uma sequência de reações intermoleculares ocorre à formação do pirazol **II**.<sup>40</sup>

Simultaneamente, ocorre uma interação de CuBr/Bpy **A** com o disseleneto de diorganoíla **3**, formando o intermediário tetracoordenado Cu (III) **B** e liberando uma molécula de selenolato **C**. Depois disso, o intermediário **II** reage com o composto de cobre (III) **B**, formando o intermediário reativo  $Csp^3$ -Cu **D**. Então, ocorre uma eliminação redutiva promovendo a formação da ligação C-Se com a formação de um intermediário pirazólico **E** e a liberação do complexo [CuBr(bpy)] **A**. Após, um próton é removido do intermediário **E** pelo selenolato **C**, resultando na formação de 1,3,5-triaril-4-(organoselanil)-1*H*-pirazóis **4** com a regeneração concomitante do CuBr/Bpy para o ciclo catalítico. Já as espécies de selenol ( $R^3SeH$ ) **F** são oxidadas pelo oxigênio da atmosfera e regeneradas para disseleneto de diorganoíla **3** (Esquema 30).<sup>31</sup>

---

<sup>40</sup> (a) Bhat, B. A. et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3177; (b) Lin, Z; Li, J. *J. Chem.* **2012**, *9*, 267.



Esquema 30

## 3.2. Síntese de 4-(organoselânil)-1*H*-pirazóis

### 3.2.1. Otimização da síntese *one-pot* de 4-(organoselânil)-1*H*-pirazóis através da catálise heterogênea de alginato de cobre II

Em continuidade aos estudos frente a síntese do núcleo pirazólico contendo selênio, foi realizado o estudo da aplicação de um catalisador renovável para a síntese de selanilpirazóis. Nesse sentido, serão abordados aqui os resultados obtidos na aplicação do novo catalisador a partir de micropartículas de alginato de cobre II (MP/Alg-Cu<sup>2+</sup>) na síntese do 4-(organoselânil)-1*H*-pirazóis.

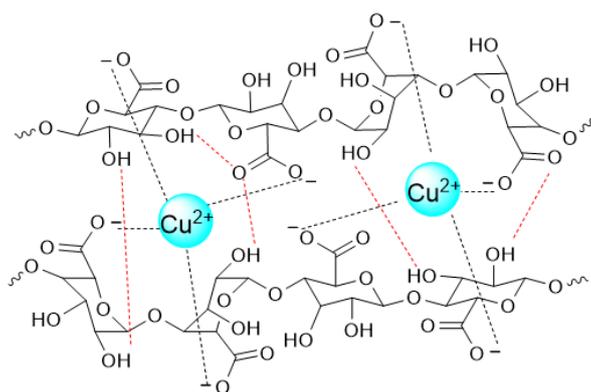
As micropartículas de alginato de cobre utilizadas no trabalho foram sintetizadas pelo grupo de pesquisa LaCoPol (Laboratório de Tecnologia e Desenvolvimento de Compósitos e Materiais Poliméricos) da Universidade Federal de Pelotas-RS em parceria com nosso laboratório (Figuras 10 e 11). Após a síntese do catalisador e com o intuito de avaliar sua atividade catalítica, os esforços foram no desenvolvimento de um método para a síntese de 4-(organoselânil)-1*H*-pirazóis **4p-y** <sup>41</sup>.



**Figura 10:** Imagem do catalisador Alginato de cobre II.

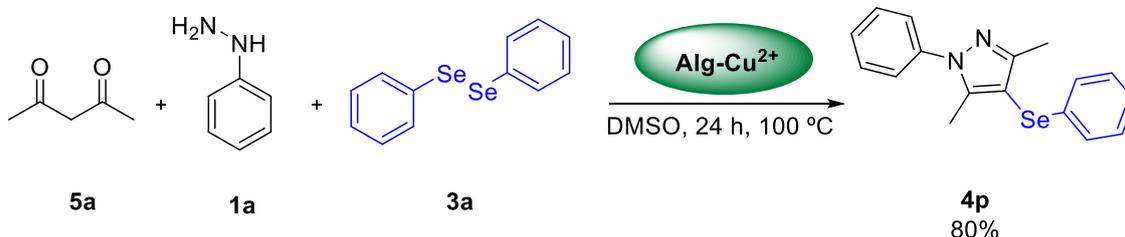
---

<sup>41</sup> Souza, J. F.; Aquino, T. F.; Nascimento, J. E.; Jacob, R. G.; Fajardo, A. R. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 3918



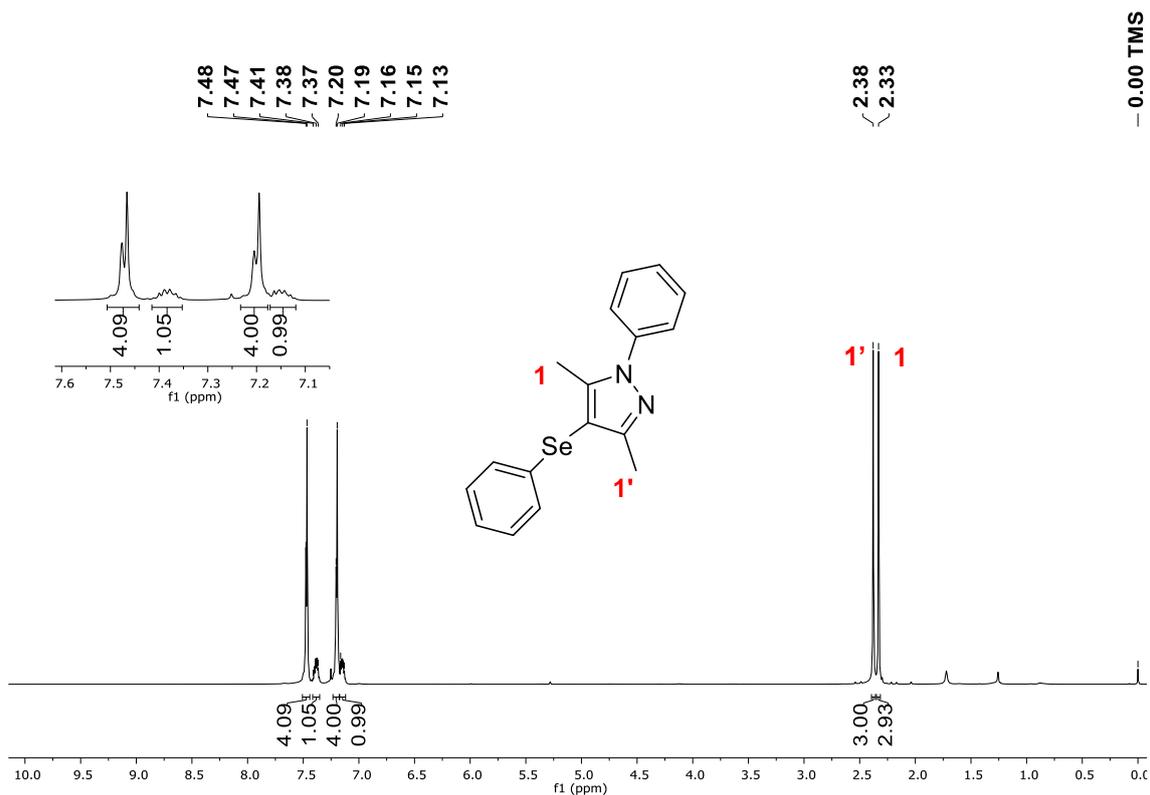
**Figura 11:** Estrutura do catalisador Alginato de cobre II.

Baseando-se em estudos anteriores,<sup>31</sup> primeiramente foi realizado um teste com os substratos 2,4-pentanediona **5a**, fenilidrazina **1a** e disseleneto de difenila **3a**. A reação foi mantida sob agitação a temperatura de 100 °C na presença de DMSO como solvente e atmosfera aberta por 24 h, utilizando MP/Alg-Cu<sup>2+</sup> (4,0 mg de cobre/ 6 mol%) como sistema catalítico. Após este tempo, a mistura foi filtrada diretamente para remoção do catalisador e o produto obtido foi purificado por cromatografia em sílica gel proporcionando o composto desejado **4p** com 80% de rendimento (Esquema 29).



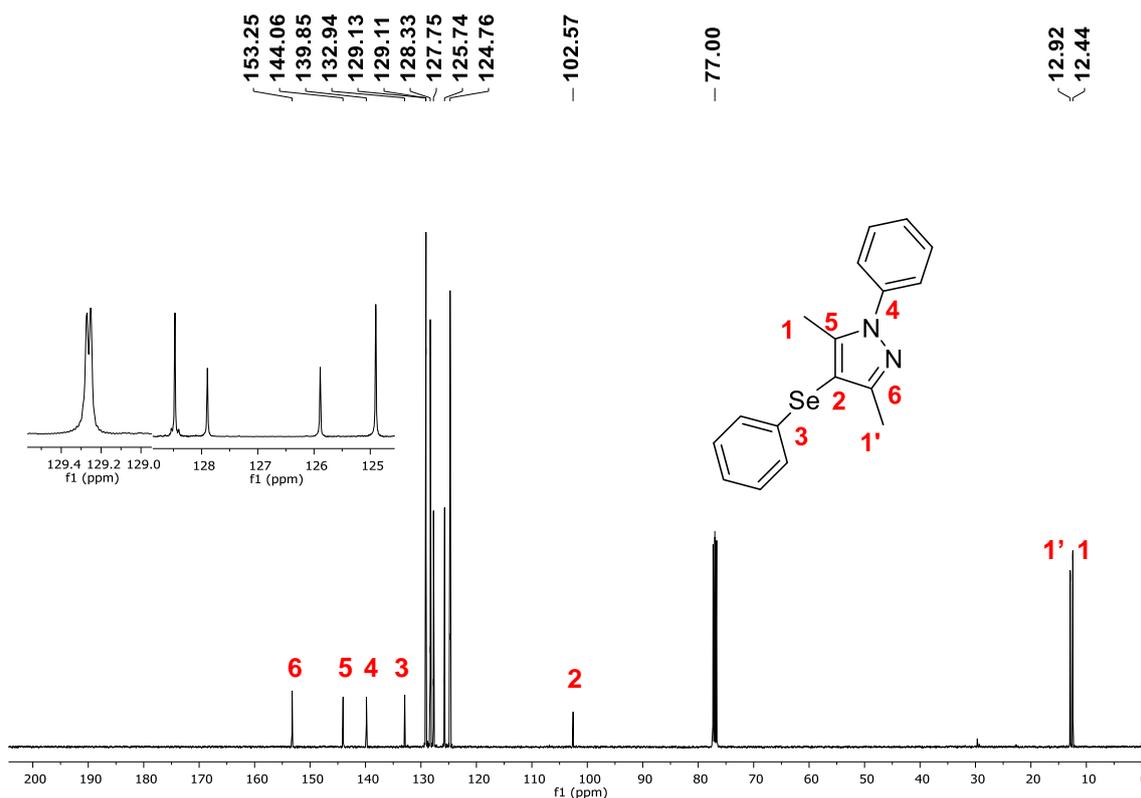
**Esquema 29**

Para caracterização do produto obtido, foi realizada análise de RMN de hidrogênio (<sup>1</sup>H) e de carbono (<sup>13</sup>C). No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **4p** (Figura 12), pode-se observar na região de 2,33 e 2,38 ppm, dois singletos referentes aos hidrogênios das metilas, as quais, encontram-se ligadas ao núcleo pirazólico e apresentam valores relativos às integrais somadas de 6H. Na região entre 7,13–7,20 ppm, observa-se dois multipletos referentes aos 5H hidrogênios aromáticos ligados diretamente ao anel vizinho ao átomo de selênio. Já na região mais desblindada, compreendida entre 7,37–7,48 ppm, observar dois multipletos referente aos 5H aromáticos derivados da fenilidrazina.



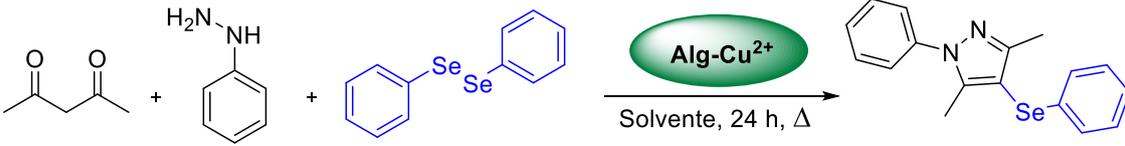
**Figura 12:** Espectro de RMN de hidrogênio (<sup>1</sup>H) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4p**.

No espectro de RMN de carbono (<sup>13</sup>C) do composto **4p** (Figura 13), por sua vez, observam-se os sinais referentes aos carbonos da molécula, totalizando 13 sinais, conforme o esperado. No deslocamento químico de 153,2 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono imínico do núcleo pirazólico (C6). Já no deslocamento químico de 144,0 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono de posição cinco no anel pirazólico, o qual está ligado por uma ligação simples a um átomo de nitrogênio (C5). Já em um deslocamento químico de 139,8 e 132,9 ppm, encontram-se os carbonos relativos aos carbonos do anel aromático ligados diretamente aos átomos de nitrogênio e selênio (C4 e C3), respectivamente. Nos deslocamentos de 129,1; 128,3; 127,7; 125,7 e 124,8 ppm podem-se observar os sinais referentes aos carbonos presentes nos anéis aromáticos da molécula. O carbono (C2) de posição quatro no núcleo pirazolínico, o qual está ligado diretamente ao átomo de selênio, encontra-se no deslocamento químico de 102,6 ppm. Já em uma frequência mais baixa, em 12,9 e 12,4 ppm, encontram-se os sinais relativos aos dois carbonos das metilas (C1 e C1').



**Figura 13:** Espectro de RMN de carbono (<sup>13</sup>C) (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4p**.

Após a caracterização do produto **4p**, com intuito de otimizar as condições da reação, foram investigados alguns parâmetros experimentais. Assim, a natureza do solvente, a temperatura, quantidade de catalisador e quantidade de reagente **5a** foram estudados para determinar as melhores condições da reação. Com isso, na Tabela 3 estão descritos os resultados obtidos na síntese do produto **4p** para diferentes condições experimentais. Foi observado que as reações “*one-pot*” realizadas sob condições semelhantes, mas com diferentes solventes (tolueno ou DMF em vez de DMSO) diminuem o rendimento da reação consideravelmente (Tabela 3, linhas 2 e 3). O tolueno é um solvente apolar, que pode prejudicar o contato dos reagentes com os íons Cu<sup>2+</sup> imobilizados nas micropartículas de alginato. Da mesma forma, a polaridade mais baixa de DMF em comparação com DMSO também pode prejudicar a catálise. Assim, o DMSO foi selecionado como o solvente ideal.

**Tabela 3:** Otimização das condições reacionais para a síntese de **4p**.

The reaction scheme shows the synthesis of product **4p** from three starting materials: 2,4-pentanedione (**5a**), phenylhydrazine (**1a**), and diphenyl diselenide (**3a**). The reaction is catalyzed by Alg-Cu<sup>2+</sup> in a solvent for 24 hours under heat (Δ). The product **4p** is a 5-phenyl-2-(phenylselenyl)-1H-pyrazole derivative.

Linha	Catalisador (mol%)	Solvente	Temperatura (°C)	Rend (%) <sup>[b]</sup>
1	6,0 <sup>[a]</sup>	DMSO	100	80
2	6,0 <sup>[a]</sup>	Tolueno	100	17
3	6,0 <sup>[a]</sup>	DMF	100	20
4	6,0 <sup>[a]</sup>	DMSO	80	40
5	6,0 <sup>[a]</sup>	DMSO	120	60
6	12,0 <sup>[a]</sup>	DMSO	100	75
7	3,0 <sup>[a]</sup>	DMSO	100	42
8	6,0 <sup>[c]</sup>	DMSO	100	81
9	Alg-Ca <sup>2+</sup> <sup>[d]</sup>	DMSO	100	-
10	6,0 <sup>[e]</sup>	DMSO	100	61

<sup>[a]</sup> As reações foram realizadas com substratos 2,4-pentanodiona **5a** (1,0 mmol), fenilidrazina **1a** (1,0 mmol) e disseleneto de difenil **3a** (0,5 mmol) usando micropartículas de Alg-Cu<sup>2+</sup> como catalisador em 1,0 mL de solvente sob atmosfera aberta por 24 h. <sup>[b]</sup> Rendimentos calculado para produtos isolados por coluna cromatográfica. <sup>[c]</sup> Reação usando um excesso de **5a** (1,2 equiv.). <sup>[d]</sup> Apenas pirazol sem o átomo de selênio foi observado como produto. <sup>[e]</sup> Reação realizada usando CuCl<sub>2</sub>.

Já as reações realizadas em temperaturas inferiores ou superiores a 100 °C também afetaram na reatividade negativamente (Tabela 3, linhas 4 e 5). Mudanças da temperatura na reação perturbam a dinâmica molecular afetando a eficiência da catálise. Neste caso particular, a condição ótima para a temperatura de reação foi de 100 °C. Quando a reação procedeu-se usando o dobro de catalisador (12,0 mol%) o rendimento obtido foi de 75%, enquanto uma quantidade menor de catalisador (3,0 mol%) diminuiu o rendimento para 42% (Tabela 3, linhas 6 e 7). Por este motivo, a quantidade de catalisador foi fixada em 6,0 mol%. Também foi estudada a reação com um excesso de reagente **5a** (1,2 equiv.) onde não apresentou uma alteração significativa do rendimento **4p** (81%) (Tabela 3, linha 8), o que torna o uso desse excesso não atraente.

Por fim, duas reações adicionais foram realizadas para verificar o efeito das micropartículas de Alg-Ca<sup>2+</sup> e CuCl<sub>2</sub> (a fonte de íons Cu<sup>2+</sup>) no rendimento do produto de interesse **4p**. Conforme demonstrado na Tabela 3 (linha 9), as micropartículas sem Cu<sup>2+</sup> não foram capazes de catalisar a reação para síntese de **4p**, destacando a importância do cobre para esta reação. Além disso, a reação catalisada por CuCl<sub>2</sub> proporcionou a formação do produto **4p** com rendimento moderado (Tabela 3, linha 10); entretanto, esse rendimento foi 20%

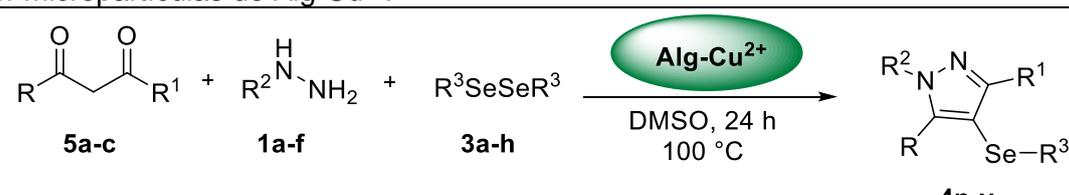
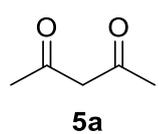
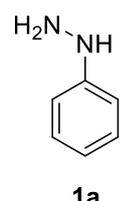
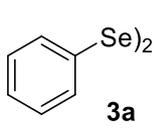
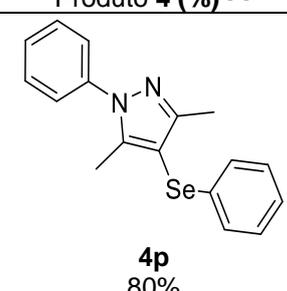
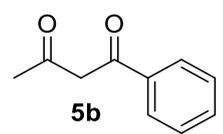
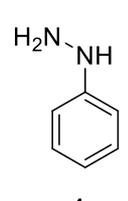
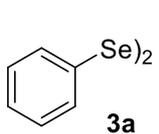
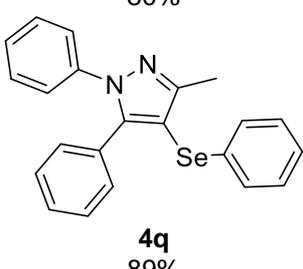
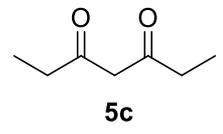
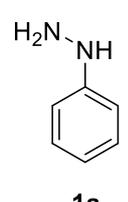
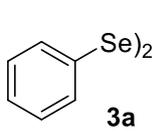
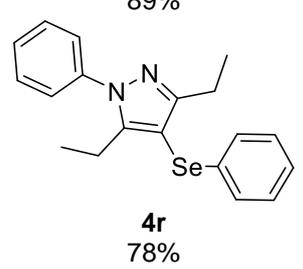
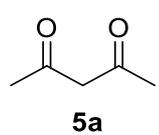
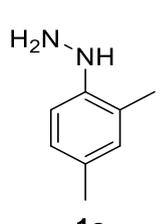
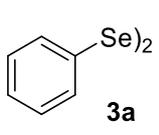
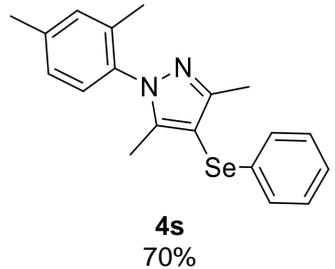
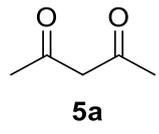
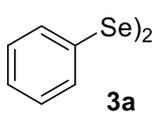
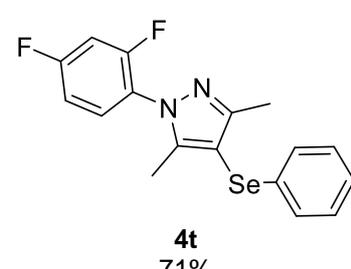
menor em comparação com a reação catalisada por micropartículas Alg-Cu<sup>2+</sup>. De maneira geral, este resultado confirma que a imobilização de íons Cu<sup>2+</sup> nas microesferas é uma estratégia adequada para aumentar o rendimento desse tipo de reação, uma vez que a seletividade e atividade do Alg-Cu<sup>2+</sup> foi maior do que em condições homogêneas. Portanto, as condições de reação descritas na entrada 1 (Tabela 3) foram selecionadas como ótimas e fixadas para a sistematização e ampliação do escopo reacional para diferentes substratos.

### 3.2.2. Estudo do escopo reacional para a obtenção dos 4-(organoselânil)-1H-pirazóis

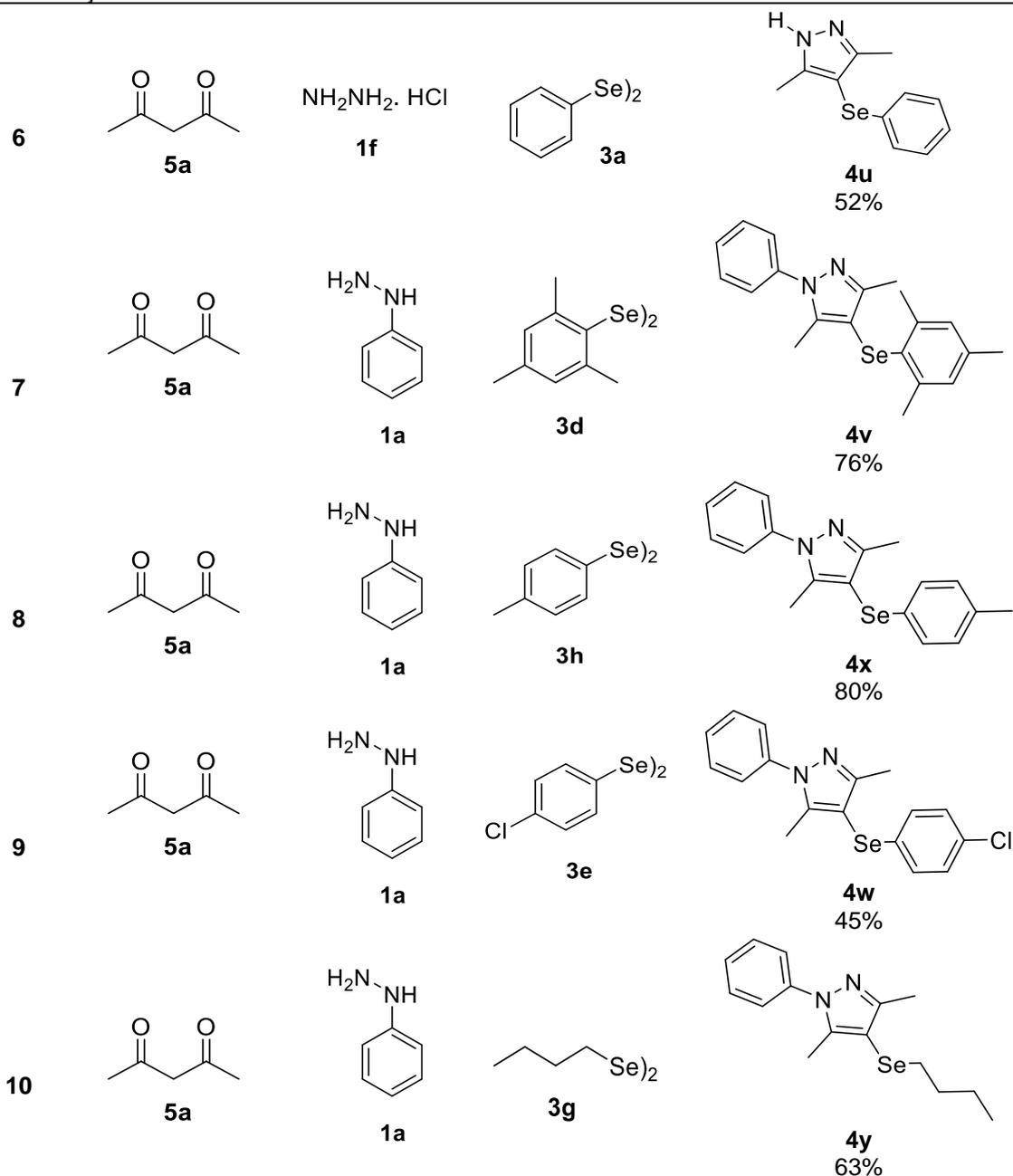
A fim de estender o escopo desta reação e explorar a versatilidade do método estudado, reações “*one-pot*” usando diferentes 1,3-dicetonas (**5a-c**), hidrazinas (**1a-f**) e disselenetos (**3a-h**) foram realizadas. As condições de reação e os rendimentos estão demonstrados na Tabela 4.

Para estudar a reatividade das diferentes dicetonas (Tabela 4, linhas 1-3) foram realizadas reações usando dicetonas **5a-c**, fenilhidrazina **1a** e disseleneto de difenila **3a** como reagentes. Todas essas reações apresentaram bons rendimentos dos produtos correspondentes **4p-y**. Quando a reação é realizada com a dicetona assimétrica estericamente impedida **5b**, a formação seletiva do produto **4q** foi obtida com 89% de rendimento (Tabela 4, linha 2). A estabilidade do tautômero enol pelo efeito de conjugação do anel aromático no substrato **5b**, pode contribuir para aumentar a regioseletividade desta ciclização para a formação do produto **4q** seletivamente. Também foi analisada a reatividade do substrato fenilhidrazina **1a** e disseleneto de difenila **3a** reagido com 3,5-heptanodiona **5c**, onde observou-se a formação do produto **4r** com rendimento de 78% (Tabela 4, linha 3).

**Tabela 4:** Escopo reacional da síntese de 4-organoselanil-1*H*-pirazóis (**4p-y**) mediada por micropartículas de Alg-Cu<sup>2+</sup>.<sup>[a]</sup>

				
Linha	Dicetona 5	Hidrazina 1	Disseleneto 3	Produto 4 (%) <sup>[b]</sup>
1				 <b>4p</b> 80%
2				 <b>4q</b> 89%
3				 <b>4r</b> 78%
4				 <b>4s</b> 70%
5				 <b>4t</b> 71%

Continua



<sup>[a]</sup> As reações foram realizadas com substratos 1,3-dicetonas **5a-c** (1,0 mmol), hidrazinas **1a-f** (1,0 mmol) e disselenetos de difenila **3a-h** (0,5 mmol) usando microesferas Alg-Cu<sup>2+</sup> como catalisador em 1,0 mL de DMSO sob atmosfera de ar por 24 h. <sup>[b]</sup> Os rendimentos são dados para os produtos isolados.

Além disso, as reações “one-pot” foram realizadas usando outras hidrazinas **1a-f** como reagentes. Observamos que as arilidrazinas **1c** e **1d** não mostraram sensibilidade ao efeito eletrônico do anel aromático (Tabela 4, linhas 4-5). Quando foram utilizados a (2,4-dimetilfenil)-hidrazina **1c**, que contém grupo doador de elétrons, e (2,4-difluorofenil)-hidrazina **1d**, com um grupo retirador de elétrons no anel aromático, ambas as reações alcançaram bons rendimentos dos produtos correspondentes **4s** e **4t** (70% e 71%,

respectivamente). Por outro lado, quando se testou o monoclóridato de hidrazina **1f**, o produto **4u** foi obtido com apenas 52% de rendimento (Tabela 4, linha 6).

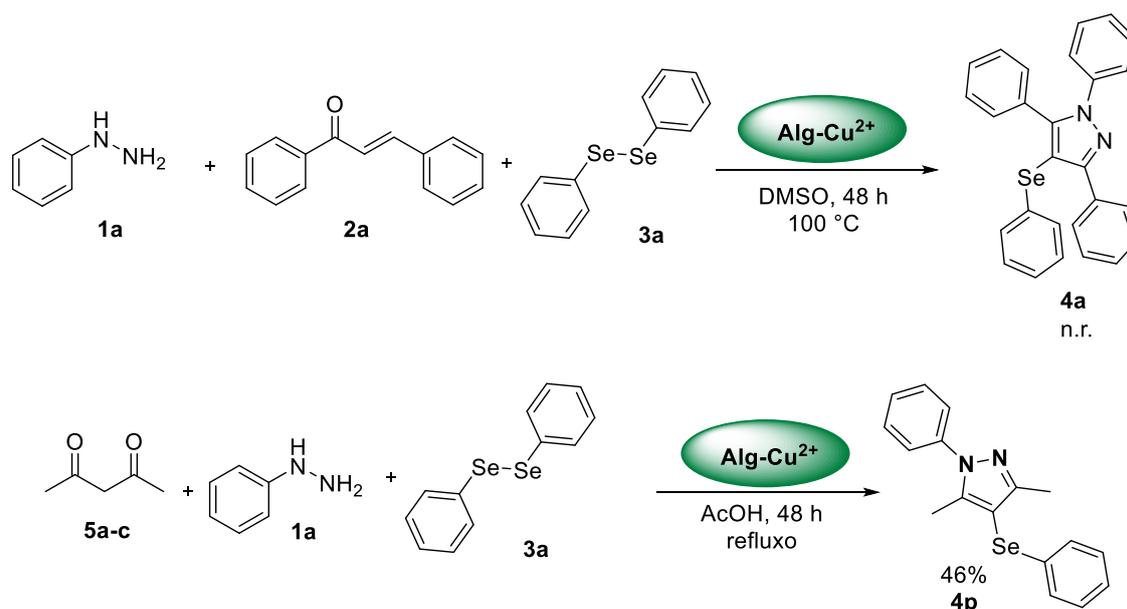
As reações “one- pot” foram realizadas com disselenetos de diarila substituídos **3a-h** (Tabela 4, linhas 7-9) contendo grupos doadores de elétrons, como mesitol, *p*-metil, e grupo retirador de elétrons, como *p*-cloro. Percebeu-se que as reações foram sensíveis ao efeito eletrônico do anel aromático. Notavelmente, na reação realizada com disseleneto de mesitila substituído **3d**, foi observado que os efeitos estéricos tiveram pouca influência sobre esta reação, resultando em um rendimento de 76% de **4v** (Tabela 4, linha 7). A reação com disselenetos substituídos (*p*-Me) **3h**, produziu o selanilpirazol **4x** com bom rendimento (Tabela 4, linha 8). Por outro lado, quando o disseleneto substituído **3e** com grupo retirador de elétrons (*p*-Cl) foi reagido, o rendimento do produto **4w** foi visivelmente baixo (45%) (Tabela 4, linha 9). Finalmente, a reação realizada com disseleneto de dibutila **3g** resultou no produto **4y** com rendimento moderado (60%) (Tabela 4, linha 10). Em todos os exemplos relatados na Tabela 4, os reagentes de partida foram eficientemente convertidos por meio de reações do tipo “one-pot” em diferentes derivados de 4-organoselanil-1*H*-pirazol com rendimentos moderados a excelentes. Este resultado estabelece que Alg-Cu<sup>2+</sup> é um catalisador muito promissor para a síntese desta classe de pirazóis substituídos.

Além disso, o uso do Alg-Cu<sup>2+</sup> como catalisador apresenta várias vantagens, como baixo custo, fácil manuseio, alta estabilidade térmica, biodegradabilidade e possibilidade de reutilização. Essas características podem ser estratégias importantes para as indústrias química e farmacológica na preparação de novas moléculas com atividades biológicas.

A fim de avaliar a abrangência da atividade catalítica das micropartículas de Alg-Cu<sup>2+</sup>, dois testes adicionais foram realizados (Esquema 31). No primeiro, foi analisada a reação na presença de chalcona **2a** frente ao método do tópico 3.2. aplicado para a síntese de 4-selanilpirazóis, verificando se as micropartículas eram eficientes para a formação do produto 1,3,5-trifenil-4-fenilselanil-1*H*-pirazol **4a**. No entanto não houve reação, o que pode estar associado com a utilização de um solvente polar aprótico (DMSO), o qual não favorece este tipo de reação entre compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados e hidrazinas.

Além disso, pode estar ocorrendo um impedimento estérico na etapa de selenização, dificultando ainda mais a formação do produto desejado.

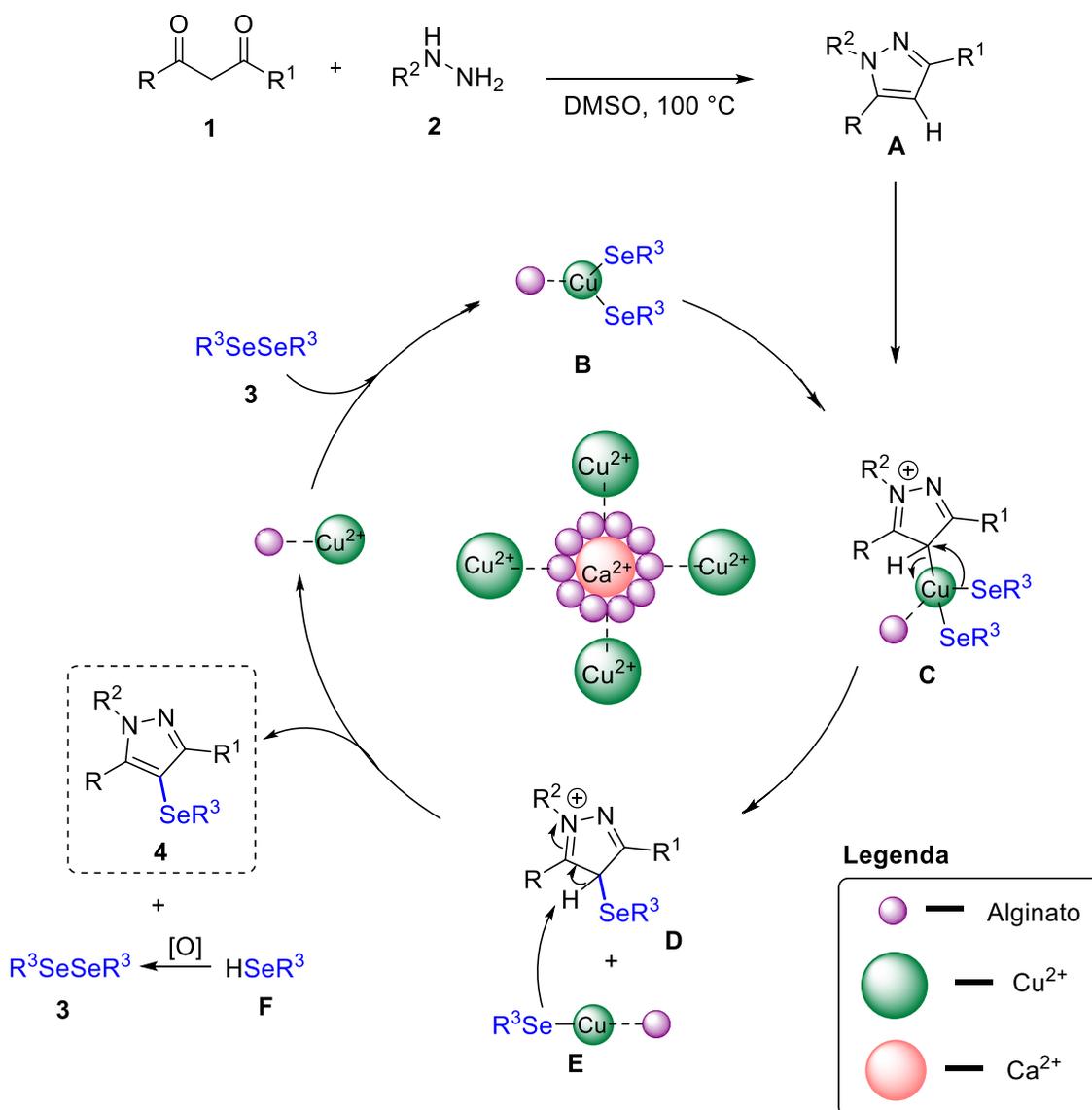
No segundo teste, foi avaliada a reação aplicada no tópico 3.2., porém na presença de ácido acético. O produto **4p** foi obtido com apenas 46%, onde este resultado pode estar relacionado com a interação das micropartículas com o solvente polar prótico (ácido acético), onde os grupos hidroxila e carboxila das esferas (Alg) ficam rodeados pelo solvente, dificultando a reação.



Esquema 31

Com base em resultados anteriores, um mecanismo plausível é proposto. Conforme ilustrado no Esquema 32, acredita-se que o pirazol **A** é formado primeiramente a partir da reação de ciclocondensação de 1,3-dicetonas **5** com hidrazina **1**, na presença de DMSO.<sup>19</sup> Simultaneamente, o catalisador (Alg-Cu<sup>2+</sup>) reage com o disseleneto **3** para gerar o complexo **B** ativando o selênio e promovendo a formação de uma espécie rica em elétrons. Em seguida, ocorre a reação do pirazol **A** com o complexo **B** (espécie rica em elétrons) resultando no intermediário **C**. Em seguida, ocorre uma etapa de eliminação redutiva formando a ligação C-Se no intermediário **D** e liberando o complexo **E**. Neste ponto, um próton é abstraído do intermediário **D** pelo complexo **E** regenerando o catalisador Alg-Cu<sup>2+</sup> no meio de reação e formando o selenol **F** (R<sup>3</sup>SeH). Paralelamente, produz-se 4-organoselânio-1*H*-pirazol **4** e o

selenol **F** é oxidado pelo O<sub>2</sub> com o auxílio do DMSO para gerar o disseleneto de diorganila **3**, que retorna ao ciclo de reação.



Esquema 32

### 3.2.3. Estudo do reuso do Alginato de cobre II

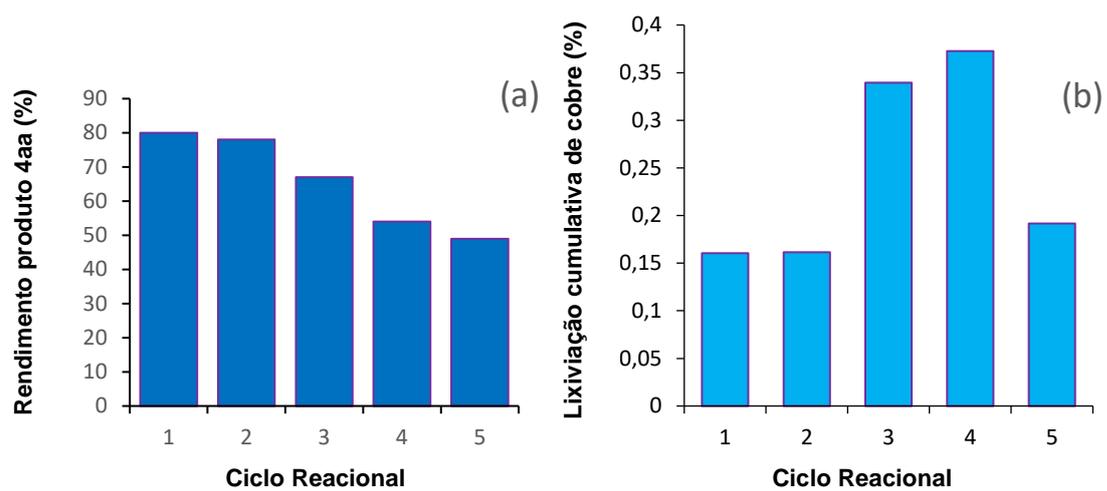
Um estudo para investigar o potencial de reciclagem e reutilização do catalisador pós-utilizado foi realizado. Para isso, o desempenho catalítico do Alg-Cu<sup>2+</sup> foi investigado em cinco reações consecutivas. As reações “one-pot” foram realizadas sob o protocolo otimizado e, após a formação do produto **4p** (primeira reação executada), foi adicionado acetato de etila (3 x 5 mL) ao sistema reacional, o sobrenadante foi coletado para remover as microesferas

do catalisador. Em seguida, o catalisador recuperado foi seco sob vácuo e reutilizado diretamente na próxima reação. Este processo foi repetido cinco vezes, e o progresso de cada reação foi monitorado por CCD por 24 horas. De acordo com os dados experimentais coletados após cada reação, foi possível observar que um bom nível de eficiência foi mantido mesmo após o catalisador ter sido reutilizado por três vezes consecutivas.

Em geral, o rendimento de 3,5-dimetil-1-fenil-4-(fenilselanil)-1*H*-pirazol (**4p**) variou de 80% a 69% após três reações consecutivas, o que sugere que a eficiência catalítica de Alg-Cu<sup>2+</sup> é ligeiramente prejudicada. Na quarta e quinta reutilização, a eficácia do catalisador apresentou uma redução notável e, como consequência, os rendimentos da reação caíram para 54% e 49%, respectivamente. A lixiviação de cobre das microesferas Alg-Cu<sup>2+</sup> para o meio de reação foi medida para investigar esta deficiência. Para isso, logo após cada reação, uma alíquota do meio reacional foi coletada, e a concentração de cobre lixiviado foi quantificada por análise de F AAS. A porcentagem cumulativa de cobre lixiviado após cada execução de reação é ilustrada na (Figura 14). Para as duas primeiras execuções reacionais, observou-se uma baixa porcentagem de cobre lixiviado no meio de reação (<1,2%), o que explica a manutenção do alto rendimento do produto. A partir do terceiro ciclo reacional, houve um aumento considerável na lixiviação do cobre, que afetou a eficiência da catálise, e as reações tiveram um rendimento menor. Após a quinta reação, a porcentagem de cobre lixiviado das microesferas atingiu 3,05%, respectivamente. Estes dados corroboram com outros estudos que relatam o efeito prejudicial na atividade catalítica de catalisadores de cobre suportados devido ao processo de lixiviação.<sup>42</sup>

---

<sup>42</sup> [a] Arena, F. *et al. Appl. Catal. B-Environ.* **2003**, *45*, 51; [b] Sadaba, I. *et al. Green Chem.* **2015**, *17*, 4133.



**Figura 14:** (a) Rendimento do produto **4p** e (b) lixiviação cumulativa de cobre após cada ciclo reacional consecutivo.

---

---

***Capítulo 4 - Considerações finais***

---

---

### 3. Considerações Finais

Considerando os objetivos propostos para este trabalho e os resultados aqui apresentados para a síntese dos 1,3,5-triaril-4-(arilselanil)-1*H*-pirazóis **4**, podemos concluir que o método sintético desenvolvido se mostrou eficaz para a formação dos produtos desejados **4a-o**. Assim, foi possível a síntese dessas moléculas, através de reações de ciclocondensação entre arilidrazinas e chalconas, seguido da adição do grupo orgânico de selênio a partir de um sistema catalítico de CuBr/Bpy, usando ácido acético como solvente. Além disso, foi possível realizar uma reação “*one-pot*” do tipo multicomponente, diminuindo as etapas reacionais e de purificação, se tornando um método mais verde.

Ainda neste trabalho de tese de doutorado, foi possível comprovar que micropartículas de alginato de cobre II é um eficiente catalisador para a síntese de diversos derivados de 4-organoselanil-1*H*-pirazol **4p-y** por meio de reações “*one-pot*”. Os derivados alvo foram sintetizados com rendimentos moderados a altos, e o catalisador heterogêneo mostrou-se eficiente. Além disso, foi demonstrado que este novo catalisador é reciclável e pode ser reutilizado por cinco execuções consecutivas com uma pequena diminuição na reatividade. Todos esses recursos são fundamentais para as indústrias químicas e farmacológicas que se dedicam a sintetizar novas moléculas com atividades biológicas.



## **5.1. Materiais e Métodos**

### **5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e RMN de carbono ( $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance DPX 400 que opera na frequência de 400 MHz para RMN de  $^1\text{H}$  e na frequência de 100 MHz para RMN de  $^{13}\text{C}$  (Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos – UFPel). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS) utilizado como padrão interno para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = duplete, t = tripleto, 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**

Os espectros de massas foram obtidos a partir de um aparelho de CG/MS QP 2010-Plus-Shimadzu (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas-UFPel - Pelotas - RS).

### **5.1.3. Espectrometria de Absorção Atômica em chama (F AAS)**

Para a determinação de Cu foi utilizado um espectrômetro de absorção atômica em chama (F AAS), modelo AAnalyst 200 (Perkin Elmer, Singapura), equipado com uma lâmpada de cátodo oco de Cu (Lumina, Perkin Elmer) e uma lâmpada de arco de deutério como corretor de fundo (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas-UFPel - Pelotas - RS). Além disto, foi utilizado como gás combustível o acetileno (Linde, Barueri, SP, Brasil) e como gás oxidante o ar comprimido. A altura do atomizador utilizada foi de 0,5 cm e a vazão do gás acetileno foi de 2,5 L min<sup>-1</sup>. O comprimento de onda foi de 324,75 nm; fenda espectral de 2,7/0,8 nm e corrente da lâmpada de 15 mA. A faixa linear de

trabalho foi de 1 a 4 mg L<sup>-1</sup>, a qual foi preparada em meio aquoso, a partir de um padrão de Cu de 1000 mg L<sup>-1</sup> (Merck, Darmstadt, Alemanha).

#### 5.1.4. Pontos de Fusão

Os pontos de fusão das amostras sólidas foram medidos utilizando o Aparelho de Ponto de Fusão Digital (Modelo: PFD III) da marca Marte.

#### 5.1.4. Solventes e Reagentes

Os solventes hexano, acetato de etila (AcOEt) e diclorometano foram purificados por destilação fracionada. Os disselenetos de diorganoíla **3a-h** foram obtidos pelo método descrito por Clemenceau.<sup>43</sup> As micropartículas de alginato de cobre II foram sintetizadas conforme o método descrito por Souza.<sup>41</sup> As chalconas **2a-e** foram sintetizadas e purificadas em nosso laboratório através da reação entre acetofenona e benzaldeído conforme o item **5.2.1**. Já os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) realizada em Silica da Merck (60 F254) obtida por fontes comerciais. Utilizou-se luz UV como agente de visualização e 5% de vanilina em 10% de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e aquecimento como agente de revelação. A cromatografia em coluna foi realizada utilizando Silica Gel Merck (230-400 mesh) e como eluente hexano ou uma mistura de hexano/ acetato de etila, de acordo com a polaridade do produto obtido.

## 5.2. Procedimentos Experimentais

### 5.2.1. Procedimentos gerais para a síntese chalconas 2a-e

Em um balão de 2 bocas de 25 mL adicionou-se 6 mmol de benzaldeído e 5 mmol de acetofenona. Após adicionou-se 5 mmol de fluoreto de potássio suportado em óxido de alumínio 50 % (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/KF) e 5 mL de glicerol. A reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura de 90 °C e atmosfera inerte

---

<sup>43</sup> Clemenceau, A. *et al. Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18368.

de nitrogênio (N<sub>2</sub>). A reação foi extraída com acetato de etila e água e o produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel. Utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (98:2).

### 5.2.2. Procedimento geral para a síntese dos selanil-1H-pirazóis

*(a) Procedimento para a síntese dos 1,3,5-triaril-4-(organoselanil)-1H-pirazóis 4a-o.*

Em um balão reacional de fundo redondo de 25 mL contendo uma solução de arilidrazina (**1a-f**; 0,6 mmol) em ácido acético (2,0 mL), foram adicionados a chalcona (**2a-e**; 0,5 mmol), CuBr (10% mol), Bpy (10 mol %) e disseleneto de diorganoíla (**3a-f**; 0,3 mmol). A solução resultante foi agitada durante 48 horas à temperatura de refluxo. Após o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (98: 2) como eluente para proporcionar os produtos desejados (**4a-o**).

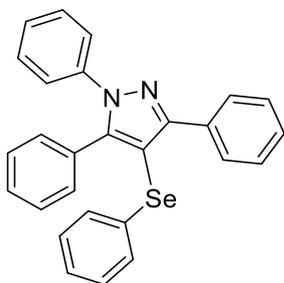
*(b) Procedimento para a síntese dos 4-(organoselanil)-1H-pirazóis 4p-y.*

Em um balão reacional de fundo redondo de 25 mL foi adicionada as respectivas 1,3-dicetonas **5a-c** (1 mmol), hidrazinas **2a-d** (1 mmol), disselenetos de diorganoíla **3a-h** (0,5 mmol) e MP/Alg-Cu<sup>2+</sup> (4,0 mg) em DMSO (1 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C, sob atmosfera de ar até o consumo completo dos materiais de partida. Após o desaparecimento total dos materiais de partida, foi adicionado acetato de etila (3 x 5 mL) e a mistura reacional foi então separada das MP/Alg-Cu<sup>2+</sup> usando uma pipeta Pasteur. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi isolado por cromatografia em coluna usando hexano/acetato de etila (98/2%) como eluente.

### 5.3. Dados espectrais de RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C e EM

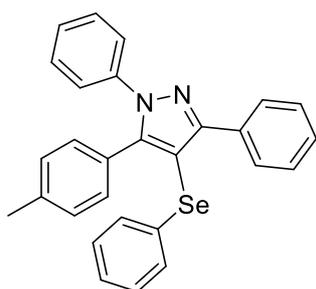
#### 5.3.1. Dados espectrais dos 1,3,5-triaril-4-(organoselânil)-1H-pirazóis

4a-o.



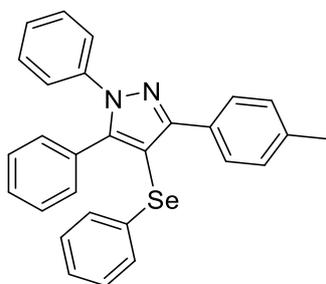
#### 1,3,5-Trifenil-4-(fenilselânil)-1H-pirazol 4a:

Rendimento: 0,174g (77%); Sólido amarelo, p.f. 127–128 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,99–7,96 (d, 2H), 7,39–7,24 (m, 11H), 7,20–7,16 (m, 5H), 7,14–7,11 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  154,9; 148,4; 139,9; 134,1; 132,7; 130,3; 129,9; 129,1; 128,8; 128,7; 128,6; 128,4; 128,2; 128,1; 128,0; 127,4; 125,8; 124,9; 101,7. MS (intensidade relativa/%) m/z: 452(M<sup>+</sup>, 69); 450(37); 372(100); 295(10); 267(14); 189(15); 180(40); 165(16); 89(10); 77(64); 51(18). HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 453,0864. Encontrado: 453,0872.



#### 1,3-Difenil-4-(fenilselânil)-5-(p-toluil)-1H-pirazol 4b:

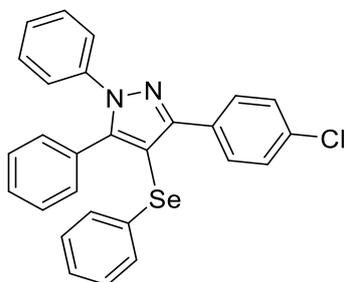
Rendimento: 0,158 g (68%); Sólido branco, p. f. 133 – 134 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,24 – 7,22 (m, 2H), 7,18 – 7,11 (m, 6H), 7,10 – 6,98 (m, 9H), 2,23 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  154,9; 148,3; 139,8; 138,0; 134,2; 130,3; 129,9; 129,8; 129,1; 128,8; 128,7; 128,4; 128,2; 128,1; 127,3; 125,7; 124,8; 122,0; 101,4; 21,2. MS (intensidade relativa/%) m/z: 466(M<sup>+</sup>, 60); 386(100); 310(21); 267(11); 202(10); 193(21); 180(49); 165(16); 119(13); 91 (16); 77(74); 51(20). HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 467,1021. Encontrado: 467,1028.



#### 1,5-Difenil-4-(fenilselânil)-3-(p-toluil)-1H-pirazol 4c:

Rendimento 0,142 g (61%); Sólido amarelo, p. f. 120–121 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,24–7,21 (m, 2H), 7,18–7,11 (m, 6H), 7,10–6,96 (m, 9H) 2,23 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  154,9; 148,3; 139,8; 138,0; 134,2; 130,2; 129,9; 129,8; 129,1; 128,8; 128,7; 128,7; 128,4; 128,1; 128,0; 127,3; 125,7; 124,8; 101,4; 21,2. MS (intensidade relativa/%) m/z: 466(M<sup>+</sup>, 57); 463(15); 386(95);

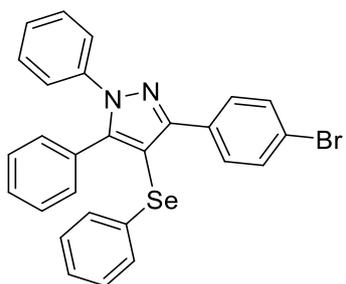
310(60); 267(13); 207(15); 192(16); 180(15); 165(17); 105(16); 91(19); 77(100); 51(32). HRMS calculado para  $C_{28}H_{23}N_2Se$ :  $[M + H]^+$  467,1021. Encontrado: 467,1019.



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

**pirazol 4d:** Rendimento: 0,182 g (75%); Sólido amarelo, p.f. 136–137 °C; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,02 – 7,96 (m, 2H), 7,75 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 7,60–7,55 (m, 2H), 7,52 – 7,48 (m, 2H), 7,39 – 7,16 (m, 8H), 7,16–7,10 (m, 4H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100

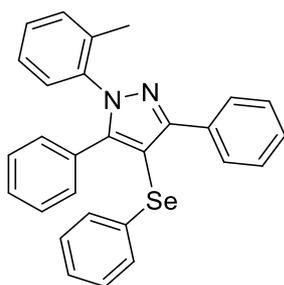
MHz)  $\delta$  155,1; 147,1; 143,2; 139,6; 138,0; 136,4; 132,9; 131,6; 129,5; 129,2; 128,9; 128,6; 128,5; 128,4; 128,3; 128,2; 127,7; 125,9; 124,9; 122,4; 101,8. MS (intensidade relativa?) m/z: 486( $M^+$ , 45); 406(61); 329(6); 267(10); 214(34); 202(7); 189(14); 165(13); 105(11); 77(100); 40(25). HRMS calculado para  $C_{27}H_{20}ClN_2Se$ :  $[M + H]^+$  487,0475. Encontrado: 487,0479.



**3-(4-Bromofenil)-1,5-difenil-4-(fenilselanil)-1H-**

**pirazol 4e:** Rendimento: 0,196 g (74%); Sólido amarelo, p.f. 98 – 100 °C. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,81 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,42 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 8H), 7,12 – 7,04 (m, 7H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  153,7; 148,7; 139,7; 133,7;

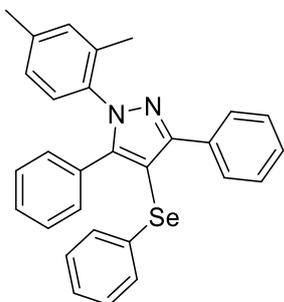
131,7; 131,3; 130,3; 129,9; 129,7; 129,2; 128,9; 128,8; 128,5; 128,2; 127,6; 126,0; 124,9; 122,6; 101,6. MS (intensidade relativa/%) m/z: 532 [ $(M+2)^+$ , 32]; 530 ( $M^+$ , 41); 450(40); 374(43); 293(11); 267(14); 185(17); 180(26); 165(21); 146(11); 89(16); 77(100); 51(35). HRMS calculado para  $C_{27}H_{20}BrN_2Se$ :  $[M + H]^+$  530,9970. Encontrado: 530,9974.



**3,5-Difenil-4-(fenilselanil)-1-(o-toluidil)-1H-pirazol 4f:**

Rendimento: 0,165 g (71%); Sólido branco, p. f. 116 – 117 °C; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,83 – 7,81 (m, 2H), 7,51 – 7,25 (m, 5H), 7,22 – 6,91 (m, 12H), 2,20 (s, 3H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  151,7; 144,6; 144,2; 139,9; 138,9; 133,0; 130,5; 130,4; 130,2; 128,8; 128,5; 128,5;

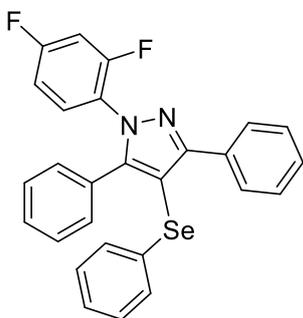
128,3; 128,1; 127,8; 125,8; 125,7; 122,3; 121,9; 104,9; 21,2. MS (intensidade relativa/%) m/z: 466(M<sup>+</sup>, 69); 402(11); 386(77); 362(18); 309(16); 267(10); 205(11); 194(30); 170(17); 156(25); 91(37); 77(100); 51(13). HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 467,1021. Encontrado: 467,1028.



**1-(2,4-Dimetilfenil)-3,5-difenil-4-(fenilselanil)-1H-**

**pirazol 4g:** Rendimento: 0,168 g (70%); Sólido amarelo, p.f. 60 – 62. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,90–7,88 (m, 2H), 7,30–7,28 (m, 3H), 7,22–7,03 (m, 11H), 6,92–6,89 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 154,7; 149,8; 138,9; 136,7; 135,0; 134,6; 132,9;

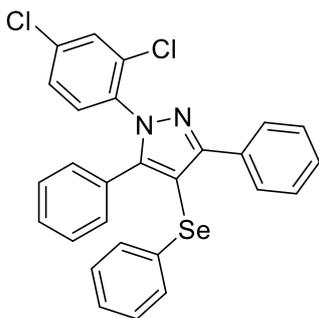
131,5; 130,0; 129,5; 129,2; 128,6; 128,3; 128,1; 128,1; 127,9; 127,1; 125,7; 99,3; 21,1; 17,7. MS (intensidade relativa/%) m/z: 482(25); 480(M<sup>+</sup>, 100); 478(61); 399(68); 323(55); 309(28); 245(9); 208(31); 189(15); 115(7); 91(12); 77(63); 51(20). HRMS calculado para C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 481,1177. Encontrado: 481,1185.



**1-(2,4-Difluorofenil)-3,5-difenil-4-(fenilselanil)-1H-**

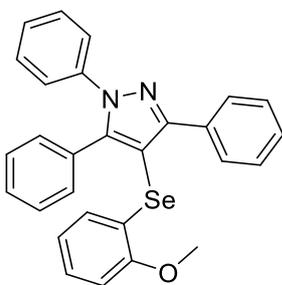
**pirazol 4h:** Rendimento: 0,152 g (62%); Sólido amarelo, p. f. 99 – 101 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,87–7,84 (m, 2H), 7,48–7,42 (m, 1H), 7,32–7,24 (m, 3H), 7,23–7,15 (m, 3H), 7,12–7,04 (m, 7H), 6,88–6,83 (dddd, J = 9,0; 7,7; 2,7; 1,5 Hz, 1H), 6,75–6,70 (ddd, J =

9,8; 8,5; 2,7 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 163,9 (d, J = 252,2 Hz); 161,4 (d, J = 252,8 Hz); 158,2 (d, J = 12,5 Hz); 155,7; 155,5 (d, J = 12,8 Hz); 150,6; 133,9; 132,4; 130,0 (d, J = 10,0 Hz); 129,9; 129,7; 129,2; 129,1; 129,0; 128,5; 128,4; 128,3; 128,2; 128,1; 125,9; 124,7; 124,5; 111,9 (d, J = 3,9 Hz); 111,7 (d, J = 3,7 Hz); 105,2 (d, J = 26,7 Hz); 104,7 (d, J = 26,4 Hz), 100,8. MS (intensidade relativa/%) m/z: 488(M<sup>+</sup>, 5); 487(15); 408(20); 332(100); 228(8); 216(41); 201(9); 189(9); 127(12); 91(12); 77(64); 51(21). HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 489,0676. Encontrado: 489,0683.



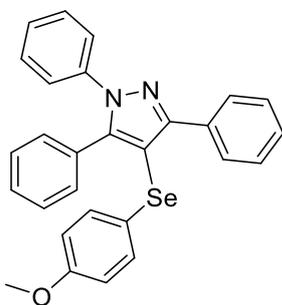
**1-(2,4-Diclorofenil)-3,5-difenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol 4i:**

Rendimento: 0,187g (72%); Sólido laranja, p.f. 89–91. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,72–6,70 (m, 2H), 6,26–6,02 (m, 6H), 5,97–5,78 (m, 10H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 155,4; 150,4; 144,6; 136,3; 135,4; 133,9; 132,9; 132,3; 130,5; 129,9; 129,7; 129,1; 128,8; 128,7; 128,2; 128,0; 127,9; 127,5; 125,6; 121,9; 100,3. MS (intensidade relativa/%) m/z: 520(M<sup>+</sup>, 82); 485(100); 405(26); 381(8); 364(24); 329(17); 267(15); 247(30); 219(6); 165(21); 91(12); 77(42); 51(8). HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 521,0085. Encontrado: 521,0087.



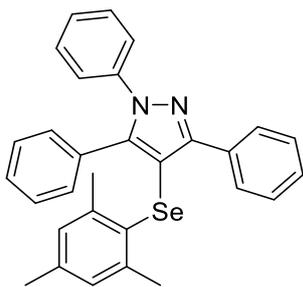
**4-[(2-metoxifenil)selanil]-1,3,5-trifenil-1H-pirazol 4j:**

Rendimento: 0,145 g (60%); Óleo amarelo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,90 – 7,88 (m, 2H), 7,27 – 7,08 (m, 13H), 7,02 – 6,98 (m, 1H), 6,88 – 6,86 (m, 1H), 6,71 – 6,65 (m, 2H), 3,70 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 156,2; 155,4; 148,9; 140,1; 132,9; 130,3; 130,0; 128,8; 128,7; 128,3; 128,1; 128,1; 128,1; 127,9; 127,4; 126,4; 125,0; 123,7; 121,8; 110,3; 99,9; 55,7. MS (intensidade relativa/%) m/z: 482(M<sup>+</sup>, 67); 451(23); 402(26); 371(10); 295(28); 267(6); 189(16); 180(57); 165(12); 89(11); 77(100); 51(30). HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>OSe: [M + H]<sup>+</sup> 483,0970. Encontrado: 483,0977.



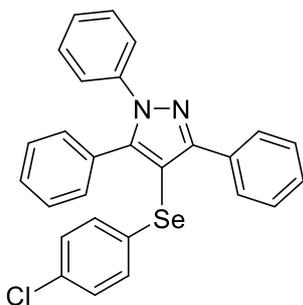
**4-[(4-metoxifenil)selanil]-1,3,5-trifenil-1H-pirazol 4k:**

Rendimento: 0,172 g (71%); Sólido amarelo, p. f. 145 – 147 °C; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,83–7,81 (m, 2H), 7,32–7,15 (m, 15H), 6,70–6,68 (m, 2H), 3,62 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 159,8; 151,9; 144,3; 140,1; 133,0; 132,5; 130,5; 128,9; 128,8; 128,6; 128,5; 128,4; 128,2; 127,9; 127,3; 125,7; 125,2; 114,6; 105,1; 55,2. MS (intensidade relativa/%) m/z: 482(M<sup>+</sup>, 10); 434(100); 372(78); 296(27); 284(9); 192(8); 180(43); 165(11); 139(10); 77(41); 51(8). HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>OSe: [M + H]<sup>+</sup> 483,0970. Encontrado: 483,0980.



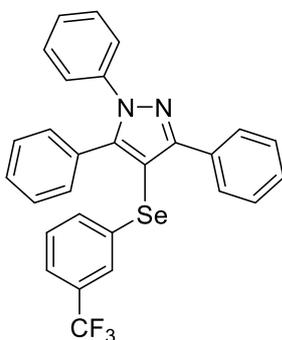
**4-(Mesitylselanil)-1,3,5-trifenil-1H-pirazol 4i:**

Rendimento: 0,173 g (70%); Sólido laranja, p.f. 139 – 141 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,75–7,73 (m, 2H), 7,34–7,25 (m, 3H), 7,22–7,09 (m, 8H), 6,92–6,90 (m, 2H), 6,52 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,89 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 154,5; 146,2; 141,5; 139,9; 137,2; 133,3; 130,5; 130,3; 129,3; 128,7; 128,6; 128,4; 128,3; 127,9; 127,9; 127,1; 124,6; 104,8; 23,7; 20,7. MS (intensidade relativa/%) m/z: 494(M<sup>+</sup>, 52); 372(14); 296(100); 268(7); 198(65); 192(19); 180(16); 165(14); 117(10); 91(14); 77(58); 51(12). HRMS calculado para C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 495,1334. Encontrado: 495,1342.



**4-[(4-Chlorofenil)selanil]-1,3,5-trifenil-1H-pirazol 4m:**

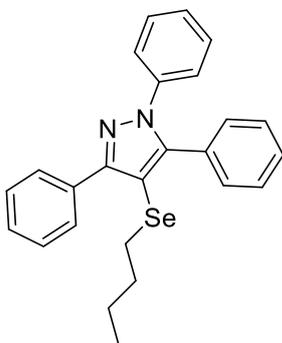
Rendimento: 0,183 g (75%); Sólido amarelo, p.f. 164 – 166 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,89–7,86 (m, 2H), 7,33–7,17 (m, 11H), 7,11–7,08 (m, 2H), 7,05–6,99 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 154,8; 148,4; 139,8; 132,6; 132,2; 131,9; 130,3; 129,9; 129,8; 129,2; 128,9; 128,8; 128,4; 128,3; 128,3; 128,2; 127,5; 124,9; 101,4. MS (intensidade relativa/%) m/z: 486(M<sup>+</sup>, 46); 406(61); 329(6); 267(10); 214(34); 202(7); 189(15); 165(13); 105(11), 77(100), 51(36). HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>Se: [M + H]<sup>+</sup> 487,0475. Encontrado: 487,0479.



**1,3,5-Trifenil-4-[[3-(trifluorometil)fenil]selanil]-1H-**

**pirazol 4n:** Rendimento: 0,195 g (64%); Sólido amarelo, p.f. 90 – 91 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,02–8,01 (m, 1H), 7,95–7,93 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,64–7,62 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 7,48–7,17 (m, 14H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 154,8; 148,3; 144,8; 139,7; 138,1; 134,8 (d, *J* = 3,4 Hz), 132,7; 131,1 (q, *J* = 32,3 Hz), 130,2; 129,3; 128,9; 128,8; 128,5; 128,4; 128,3; 128,2; 128,2; 127,5; 124,8; 122,7 (q, *J* = 276,3 Hz); 122,0; 101,1. MS (intensidade relativa/%) m/z: 520(M<sup>+</sup>, 44); 440(58); 296(31); 267(9); 207(8); 189(21); 180(50); 165(17);

105(14); 89(15); 77(100); 51(33). HRMS calculado para  $C_{28}H_{20}F_3N_2Se$ :  $[M + H]^+$  521,0738. Encontrado: 521,0746.



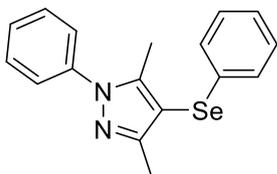
#### 4-(Butilselanyl)-1,3,5-trifenil-1H-pirazol

**4o:**

Rendimento: 0,162 g (75%); Sólido amarelo, p.f. 123 – 125 °C. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,04–8,02 (m, 1H), 7,87–7,79 (m, 2H), 7,66 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 7,46–7,44 (m, 2H), 7,38–7,13 (m, 9H), 2,25 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,17 (quint,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 0,96 (sex,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 0,52 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  154,0;

151,8; 147,0; 144,5; 144,3; 140,2; 140,0; 138,2; 134,8; 133,4; 133,1; 132,5; 130,6; 130,5; 105,1; 31,5; 28,9; 22,3; 13,2. MS (intensidade relativa/%)  $m/z$ : 432( $M^+$ , 34); 376(9); 296(100); 268(7); 193(27); 180(32); 165(19); 89(12); 77(90); 51(37). HRMS calculado para  $C_{25}H_{25}N_2Se$ :  $[M + H]^+$  433,1177. Encontrado: 433,1184.

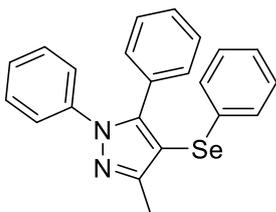
### 5.3.2. Dados espectrais dos 4-(organoselanyl)-1H-pirazóis 4p-y.<sup>31</sup>



#### 3,5-Dimetil-1-fenil-4-(fenilselanyl)-1H-pirazol

**(4p):**

Rendimento: 0,262 g (80%); Sólido laranja, p.f. 82 - 84 °C; RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,48–7,37 (m, 5H), 7,19–7,13 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  153,2; 144,1; 139,9; 133,0; 129,1; 129,1; 128,3; 127,8; 125,7; 124,8; 102,6; 12,9; 12,4; MS (intensidade relativa/%)  $m/z$ : 328 ( $M^+$ , 75), 77 (96), 118 (55), 157 (4), 171 (5), 248 (100).

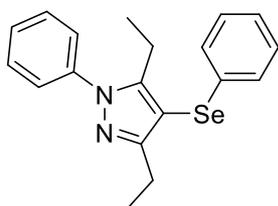


#### 3-Metil-1,5-difenil-4-(fenilselanyl)-1H-pirazol

**(4q):**

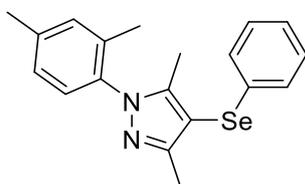
Rendimento 0,347 g (89%); Sólido bege, p. f. 68 - 69 °C. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,30–7,24 (m, 8H); 7,19–7,13 (m, 7H), 2,39 (s, 3H); RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  154,0; 147,0; 139,9; 133,3; 130,2; 130,0; 129,2; 128,8; 128,7;

128,6; 128,2; 127,2; 125,8; 124,8; 103,5; 13,0. MS (intensidade relativa/%)  $m/z$ : 390 ( $M^+$ , 70), 310 (100), 233 (5), 180 (19), 157 (1), 77 (72).



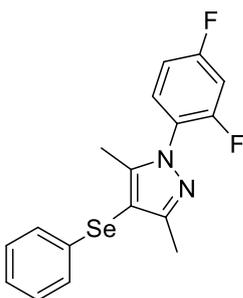
**3,5-Dietil-1-fenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol (4r):**

Rendimento 0,213 g (78%); Óleo laranja. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,47-7,41 (m, 5H), 7,26-7,19 (m, 5H), 2,79 (q, 2H,  $J = 7,6$  Hz), 2,71 (q, 2H,  $J = 7,6$  Hz), 1,23 (t, 3H,  $J = 7,6$  Hz), 1,00 (t, 3H,  $J = 7,6$  Hz). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  158,3; 149,8; 140,1; 133,7; 129,2; 129,1; 128,1; 128,0; 125,6; 125,4; 100,3; 20,9; 19,2; 13,9; 13,7. MS (intensidade relativa/%)  $m/z$ : 356 ( $M^+$ , 37), 275 (100), 199 (3), 157 (2), 132 (17.), 77 (48).



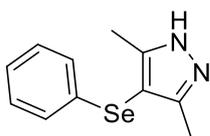
**1-(2,4-Dimetilfenil)-3,5-dimetil-4-fenilselanil-1H-pirazol (4s)**

Rendimento 0,249 g (70%); Sólido amarelado, p. f. 84 - 86 °C. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,22 - 7,07 (m, 8H) 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  152,8; 145,2; 139,2; 136,2; 135,6; 133,3; 131,5; 129,1; 128,0; 127,4; 127,2; 125,6; 100,3; 21,2; 17,1; 12,9; 11,3. MS (intensidade relativa/%)  $m/z$ : 356 ( $M^+$ , 100), 275 (66), 199 (11), 157 (13), 118 (5), 105 (28), 77 (45).



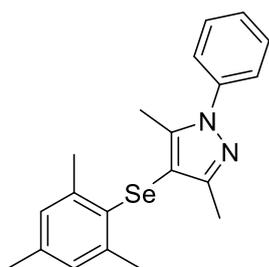
**1-(2,4-Difluorofenil)-3,5-dimetil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol (4t):**

Rendimento 0,254 g (71%); Óleo amarelo. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,15 - 7,26 (m, 5 H), 6,98 - 7,04 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H). RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  163,9 (dd,  $J = 254,2$  e 12,6 Hz); 161,3 (dd,  $J = 254,7$  e 12,8 Hz); 158,3; 154,09; 146,2; 132,7; 129,7 (dd,  $J = 10,1$  e 1,4 Hz); 129,2; 128,3; 125,8; 124,1 (dd,  $J = 12,6$  e 4,3 Hz), 112,0 (dd,  $J = 23,5$  e 4,1 Hz), 105,0 (dd,  $J = 25,9$  e 23,4 Hz); 102,0; 12,9; 11,3 (d,  $J = 3,4$  Hz); 11,2; MS (intensidade relativa/%)  $m/z$ : 366 ( $M^+$ , 12); 365 (6); 364 (59); 362 (30); 284 (99); 283 (63); 269 (7); 268 (18); 263 (9); 256 (8); 243 (11); 242 (16); 236 (4); 222 (5); 207 (8); 194 (2); 166 (6); 155 (13); 154 (100); 143 (5); 140 (7); 128 (16); 127 (28); 113 (42); 103 (9); 91 (6); 77 (32); 65 (11); 63 (3); 41 (6).



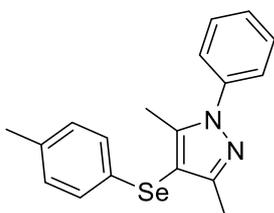
**3,5-Dimetil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol (4u):**

Rendimento 0,131 g (52%); Sólido branco, p. f. 103 - 105 °C.  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 11,65 (s, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 5H), 2,34 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 149,0; 133,1; 129,0; 128,1; 125,6; 100,0; 11,9. MS (intensidade relativa/%) *m/z*: 252 (M<sup>+</sup>, 59), 172 (100), 157 (11), 118 (2), 95 (13), 77 (16).



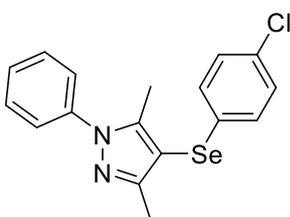
**4-(Mesitylselanil)-3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol (4v):**

Rendimento 0,281 g (76%); Óleo amarelo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,45–7,38 (m, 5H), 6,88 – 6,80 (s, 2H), 2,44 (s, 6H), 2,25 (s, 6H), 2,15 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 151,8; 141,8; 141,6; 139,9; 137,6; 130,0; 129,0; 128,8; 127,9; 127,5; 124,7; 104,2; 24,0; 20,8; 12,9; 12,3. MS (intensidade relativa/%) *m/z*: 372 (M<sup>+</sup>, 14), 371 (17), 370 (74), 369 (18), 368 (40), 367 (15), 366 (14), 289 (9), 200 (28), 198 (100), 196 (51), 196 (26), 195 (22), 183 (10), 171 (12), 158 (16), 130 (7), 118 (42), 117 (19), 77 (61).



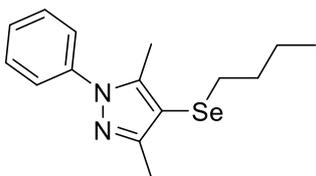
**3,5-Dimetil-1-fenil-4-(p-toluiselanil)-1H-pirazol (4w):**

Rendimento 0,273 g (80%); Sólido alaranjado, p. f. 95 - 97 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,45-7,46 (m, 4H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,12 – 7,10 (m, 2H), 7,03 – 7,01 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 153,1; 143,8; 139,9; 135,6; 129,9; 129,1; 129,0; 128,9; 127,7; 124,8; 103,0; 20,9; 12,9; 12,4. MS MS (intensidade relativa/%) *m/z*: 342 (M<sup>+</sup>, 47), 262 (100), 171 (6), 170 (4), 118 (32), 77 (55).



**4-[(4-Clorofenil)selanil]-3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol**

**(4x):** Rendimento 0,147 g (45%); Sólido amarelado, p. f. 124 - 125 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,51 – 7,39 (m, 5H), 7,26 – 7,11 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 153,1; 144,1; 139,8; 131,8; 131,23 129,7; 129,3; 129,2; 127,9; 124,8; 102,4; 12,9; 12,4. MS (intensidade relativa/%) *m/z*: 362 (M<sup>+</sup>, 66), 282 (84), 191 (2), 171 (4), 118 (60), 77 (100).



**4-(Butilselanil)-3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol (4y):**

Rendimento 0,194 g (63%); Óleo amarelado. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,48 – 7,44 (m, 4H), 7,36 – 7,34 (m, 1H), 2,58 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,58 (quint,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,42 (sext,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 0,90 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  152,9; 143,3; 140,0; 129,0; 127,5; 124,7; 103,3; 32,4; 28,4; 22,8; 13,6; 13,1; 12,6. MS (intensidade relativa/%)  $m/z$ : 308 ( $\text{M}^+$ , 44), 251 (24), 171 (100), 118 (75), 77 (72), 57 (6).

---

---

***Capítulo 6 - Referências bibliográficas***

---

---

## 6. Referências bibliográficas

1. [a] Kaur, N. *Metal and Nonmetal Assisted Synthesis of Six-Membered Heterocycles*; Elsevier: Chennai, **2020**; [b] Saini, M. S.; et al, *Int. J. Pharma Sci. Res.* **2013**, *4*, 66; [c] Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles Structure, Reactions, Synthesis and Application*; Wiley: Nova Iorque, **2013**.
2. Belen'kii, L. I.; et al, Chapter Five - The literature of heterocyclic chemistry, part XVII, 2017. In: *Advances in Heterocyclic Chemistry*; p 385; Elsevier: London, **2019**.
3. [a] Silveira, C. C.; et al, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4926; [b] Kale, O. E.; Oyesola, T. O.; Raji, F. S. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2018**, *58*, 84.
4. [a] Guest, M.; et al, *Pestic Biochem Phys.* **2019**, *158*, 32; [b] Schmidt, A.; Dreger, A. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1423.
5. [a] Wang, L.; et al, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2418; [b] Bouarab, C.; Thompson, B.; Polter, A. M. *Front. Neural Circuits*, **2019**, *13*, 1.
6. [a] Wang, L.; et al, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7555; [b] Chavan, A. S; et al, *Synth Commun.* **2021**, *51*, 1963.
7. [a] Srivastava, K. et al. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *861*, 174; [b] Joshi, P. G. et al. *Mater. Today Chem.* **2020**, *16*, 100255.
8. [a] Jain, V. K. *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 8817; [b] Jain, V. K.; Chauhan, R. S. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *306*, 270; [c] Pinz, M. P. et al. *Metab Brain Dis.* **2021**, *36*, 871.
9. Jin, Z. et al, *Nature*, 2020, 582, 289.
10. [a] Mac, M. et al. *J. Fluoresc.* **2011**, *21*, 375; [b] Zhang, Y. L. et al. *Talanta*, **2019**, *197*, 341; [c] Ashraf, S. S. Selenium-based amorphous semiconductors and their application in biomedicine: *Electronic Devices, Circuits, and Systems for Biomedical Applications*; Academic Press: Nova Delhi, **2021**; pp 25-46.
11. [a] Davies, D. T. *Aromatic heterocyclic chemistry*; Oxford University Press: Nova Iorque, *13*, **1992**; [b] Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic chemistry*; Wiley: Manchester, **2010**.
12. Knorr, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1883**, *16*, 2597.
13. Santos, N. E. et al. *Molecules*, **2020**, *25*, 1364.
14. Winters, M. P.; Teleha, C. A.; Sui, Z. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2150.
15. [a] Fan, Y. C.; Kwon, O. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11588; [b] Wang, Z.; Xu, X.; Kwon, O. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2927.
16. Zhang, Q. et al. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 872.
17. Zheng, Y. et al. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11072.
18. Das, P. et al. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 558.
19. Singh, S.P, et al, *J. Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1109.
20. Gharib, A.; Jahangir, M.; Scheeren, J.W. *Synthetic Commun.* **2013**, *43*, 309.
21. Girish, Y.R. et al. *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, *61*, 1175.
22. Yang, G. et al. *Appl. Organometal Chem.* **2018**, *32*, 1.
23. Zhang, H. et al. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2633.
24. [a] Ullmann, M. A.; Santos, J. Z. *J. Catal.* **2020**, *385*, 30; [b] Buffon, R. *Hybrid Materials, Composites, and Organocatalysts*; p. 123; Elsevier: Campinas, **2013**; [c] Takaya, J. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 1964.
25. Hassani, H. Jahani, Z. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 485.
26. Dehghani, A. T. et al. *BMC Chemistry*, **2021**, *15*, 6.
27. Verma, A. et al. *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 625.
28. [a] Savegnago, L. et al. *D. RSC Advances*, **2016**, *6*, 8021; [b] Da Cruz, E. H. G. et al. *Eur J Med Chem*, **2016**, *122*, 16; [c] Márió, G. et al. *Acta Pharm. Hung.* **2018**, *88*, 59.
29. [a] Birmann, P. T. et al. *Brain Res.* **2020**, 1741, 146880; [b] Birmann, P. T. et al. *Behav. Brain Res.* **2021**, 396, 112874; [c] Oliveira, D. H. et al. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2020**, *98*, 441.
30. Zora, M. et al, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 993.
31. Oliveira, D. H. et al. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 4041.
32. Nascimento, J. E. R. et al, *Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 1533.
33. Jacob, R. G. et al. *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, *30*, 2144.
34. Perin, G. et al. *Synthesis*, **2019**, *51*, 2293.
35. [a] Agüero, L. et al. *Carbohydr. Polym.* **2017**, *168*, 32; [b] Kumar, S. et al. *Carbohydr. Polym.* **2014**, *101*, 1061; [c] Nasrollahzadeh, M. et al. *Carbohydr. Polym.* **2020**, *241*, 116353.
36. Costa, M. P. M.; Prates, L. M.; Baptista, L.; Cruz, M. T. M. *Carbohydr. Polym.* **2018**, *198*, 51.
37. Biswas, S.; Pal, A. *Mater. Today Commun.* **2021**, *58*, 102588
38. Gorji, S.; Vaghei, R. G.; Alavinia, S. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1231*, 129900.

39. Perin, G.; Mesquita, K.; Calheiro, T. P.; Silva, M. S.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Jacob, R. G. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 49.
40. [a] Bhat, B. A. et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3177; [b] Lin, Z; Li, J. *J. Chem.* **2012**, *9*, 267.
41. Souza, J. F.; Aquino, T. F.; Nascimento, J. E.; Jacob, R. G.; Fajardo, A. R. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 3918.
42. [a] Arena, F. et al. *Appl. Catal. B-Environ.* **2003**, *45*, 51; [b] Sadaba, I. et al. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4133.
43. Clemenceau, A. et al. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18368.

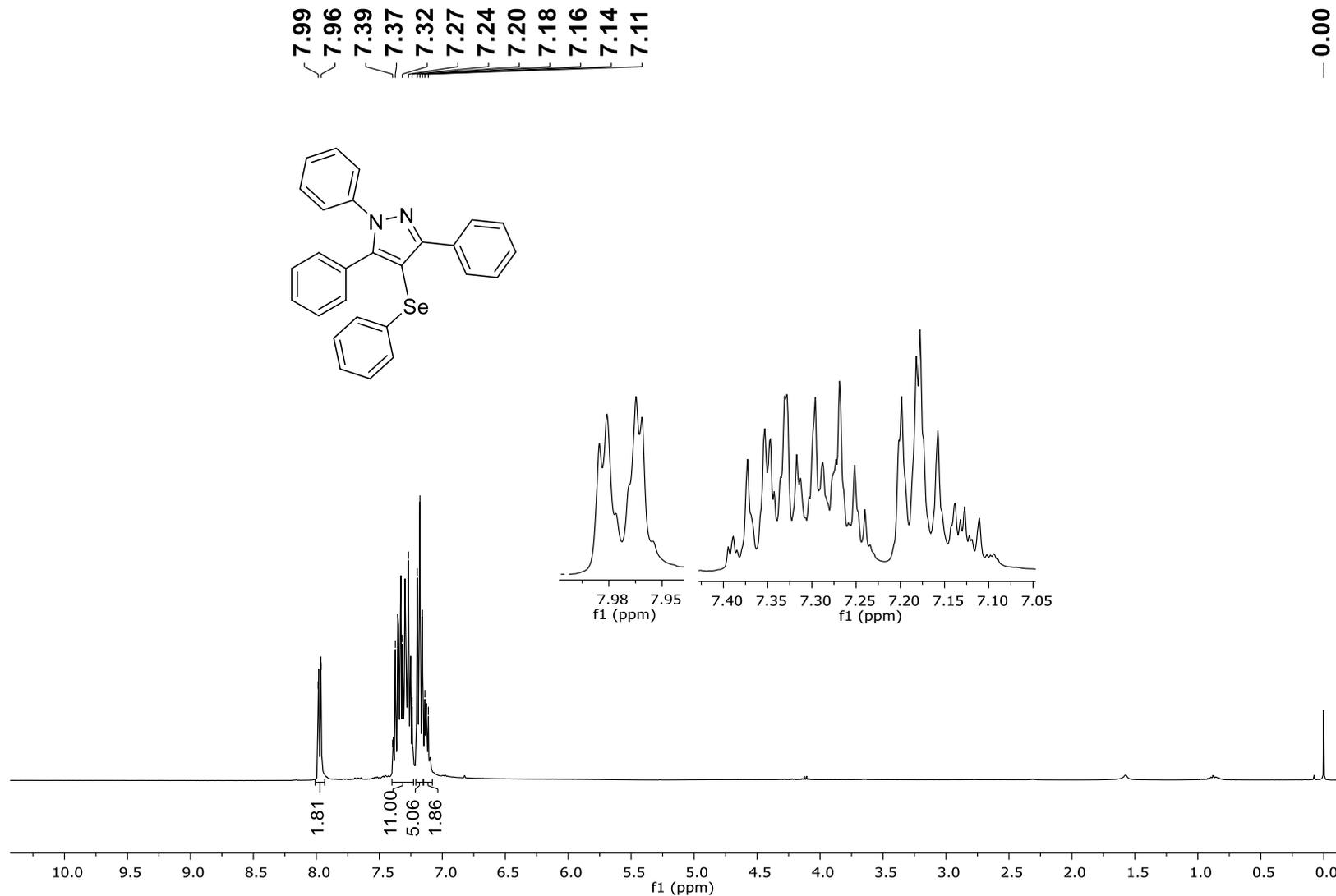
---

---

***Capítulo 7 - Espectros Seleccionados***

---

---



**Figura 15:** RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **4a**.

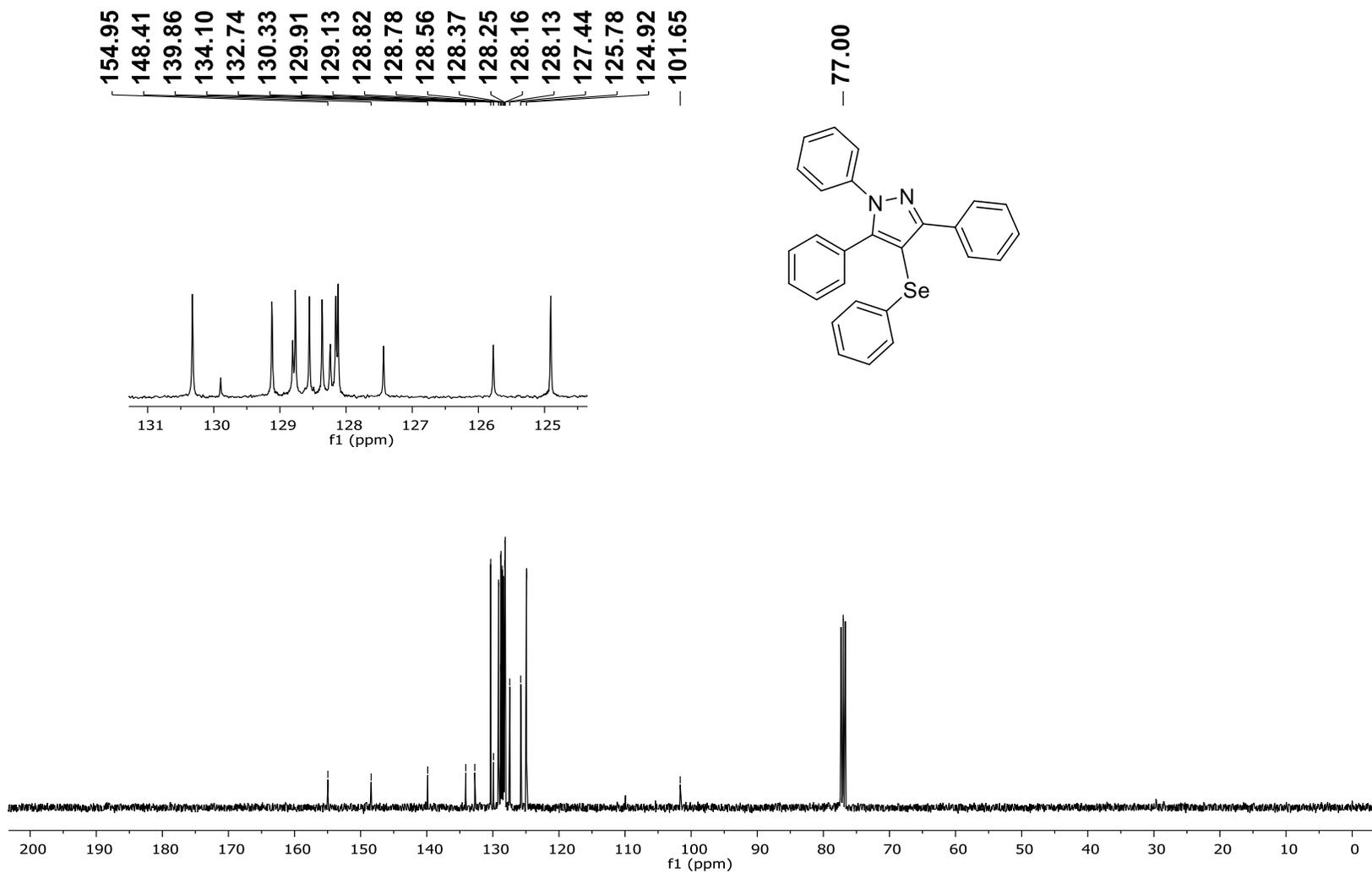
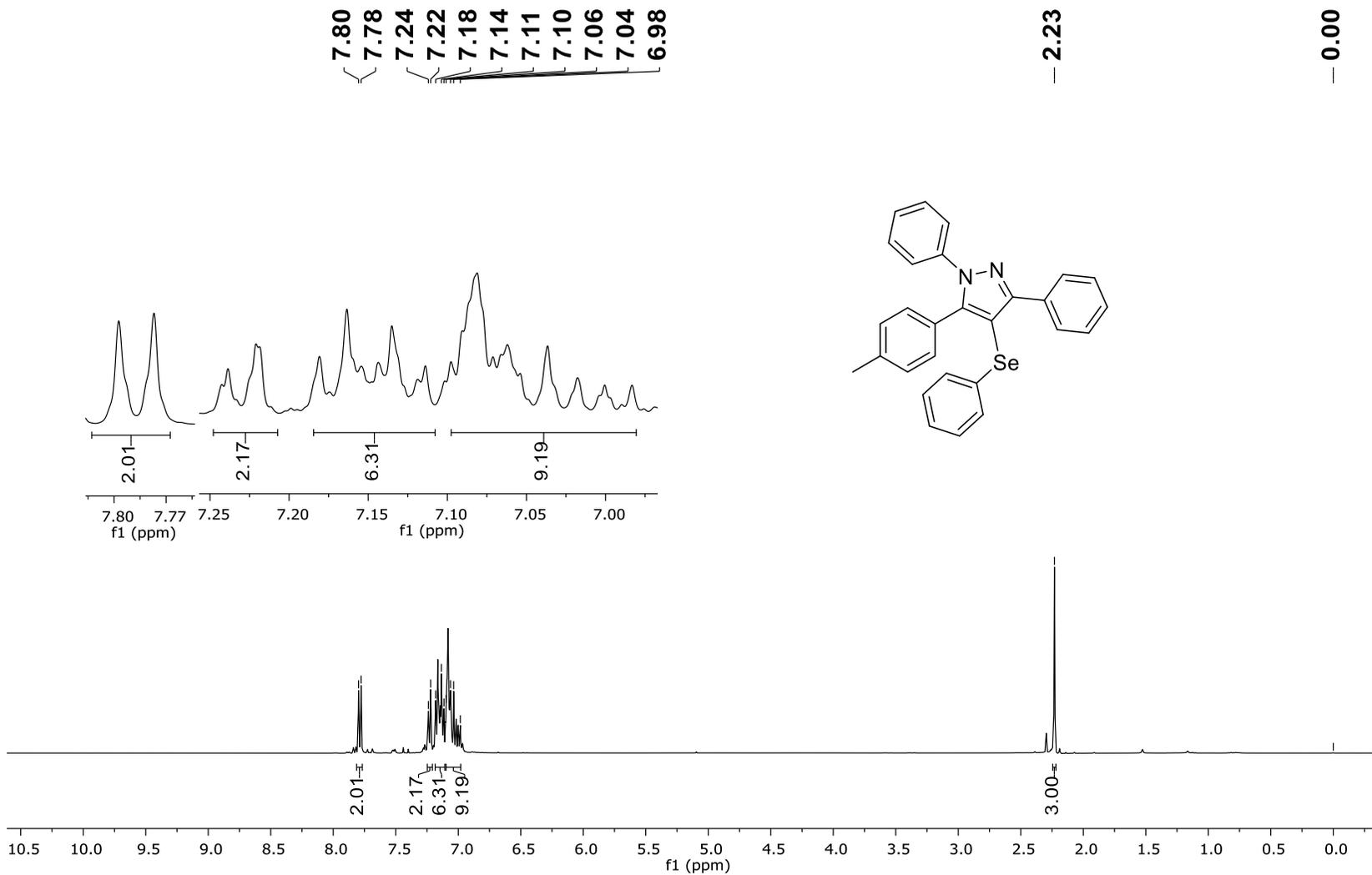


Figura 16: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4a.



**Figura 17:** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **4b**.

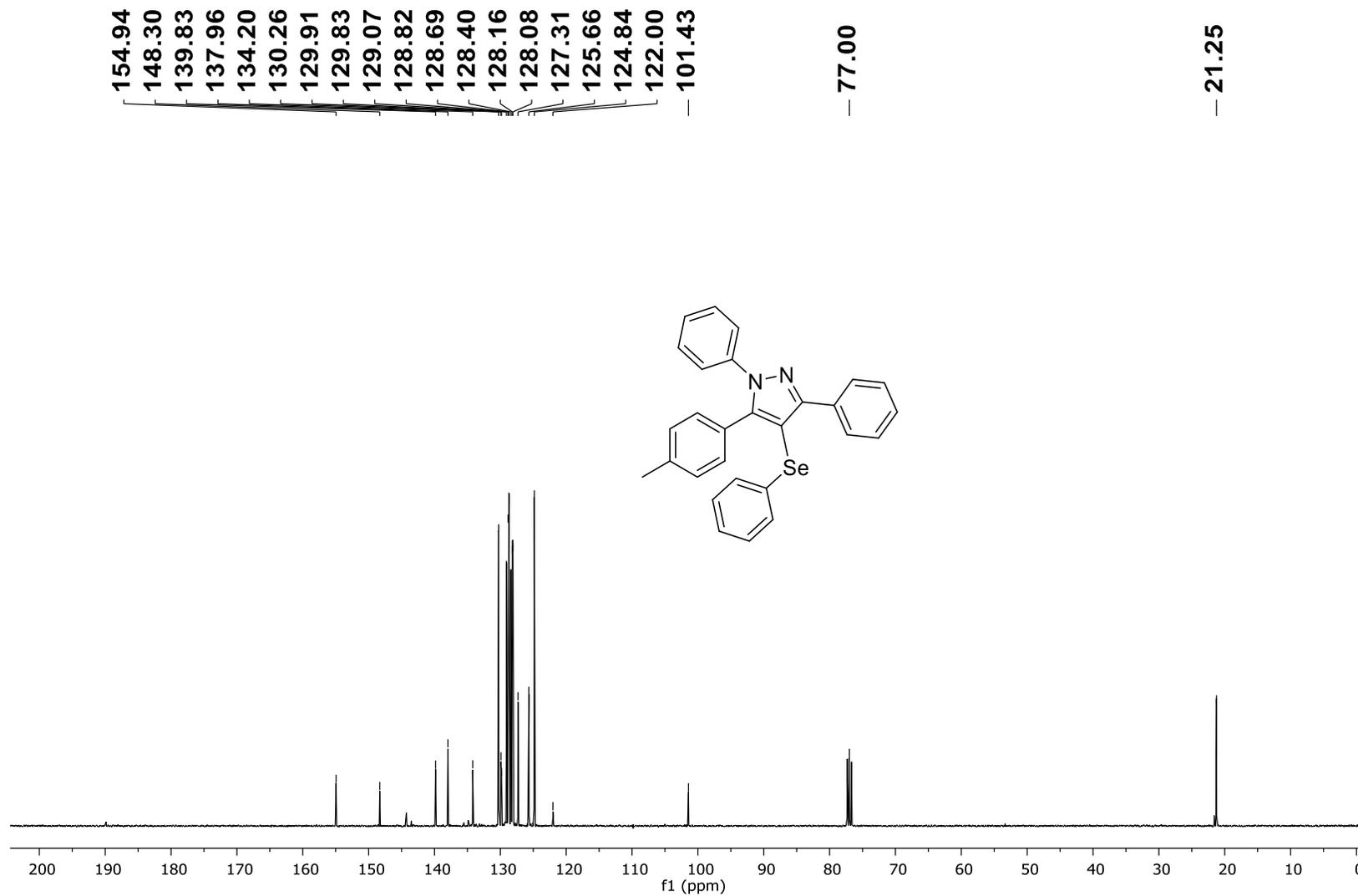
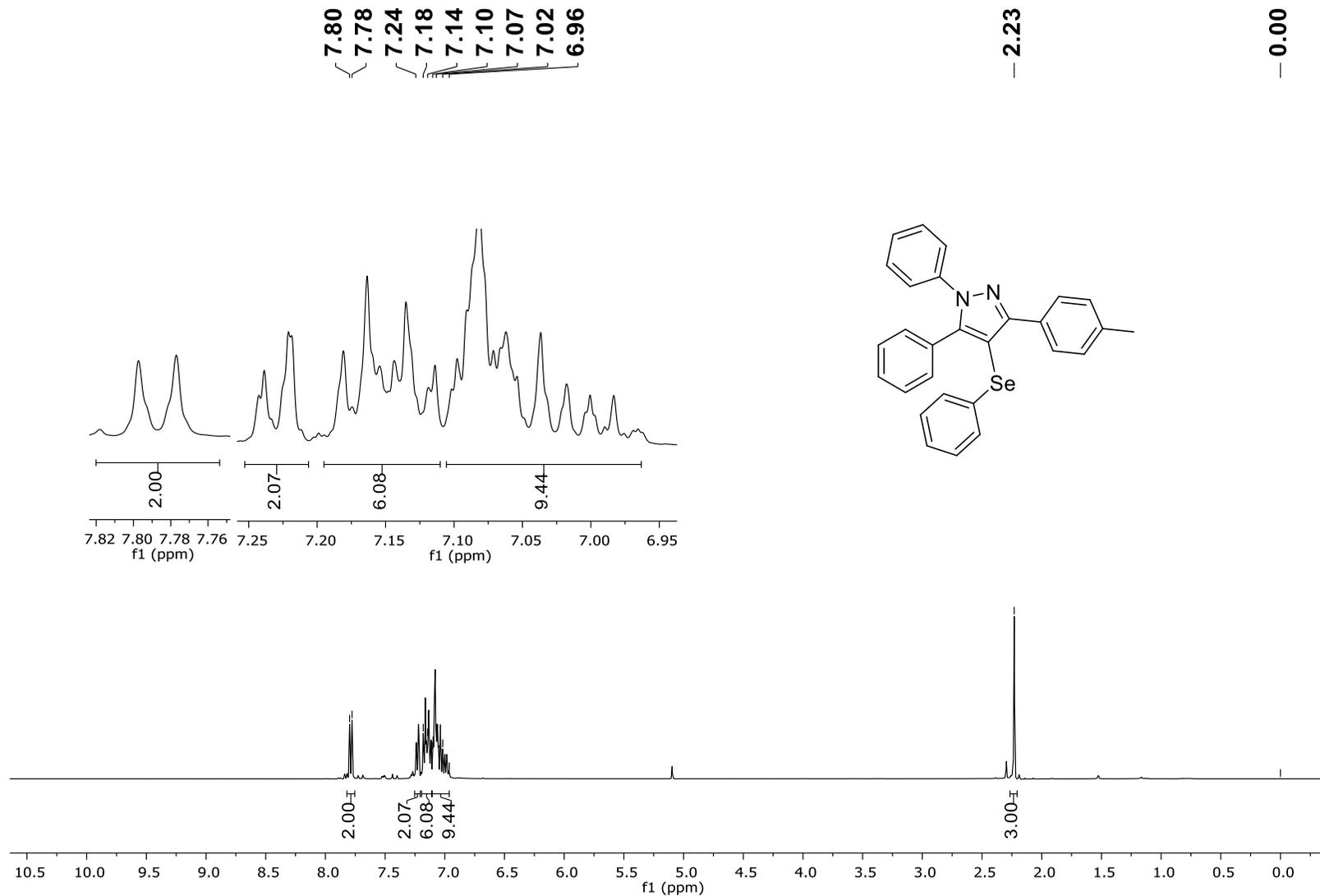


Figura 18: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 4b.



**Figura 19:** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **4c**.

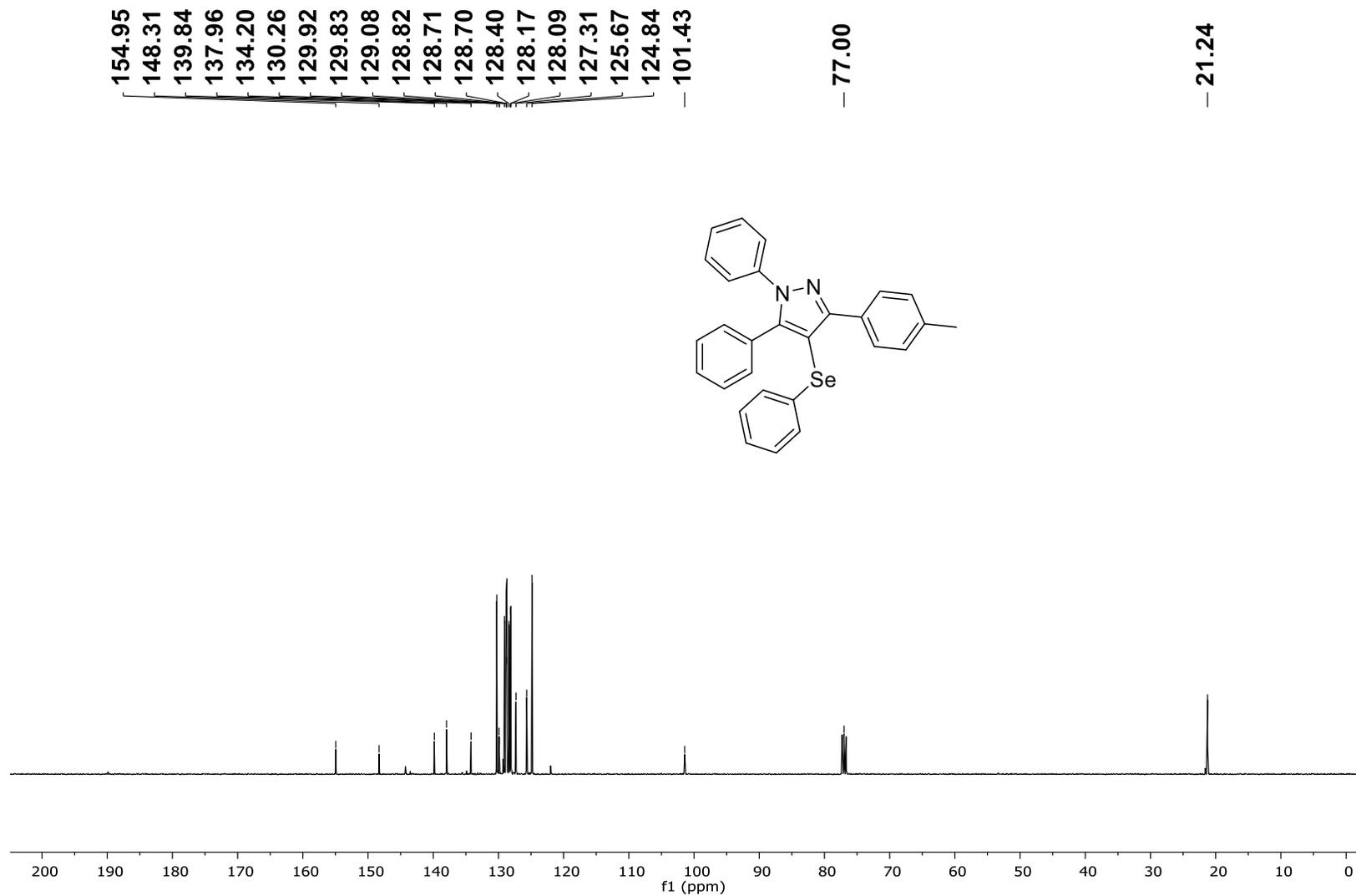
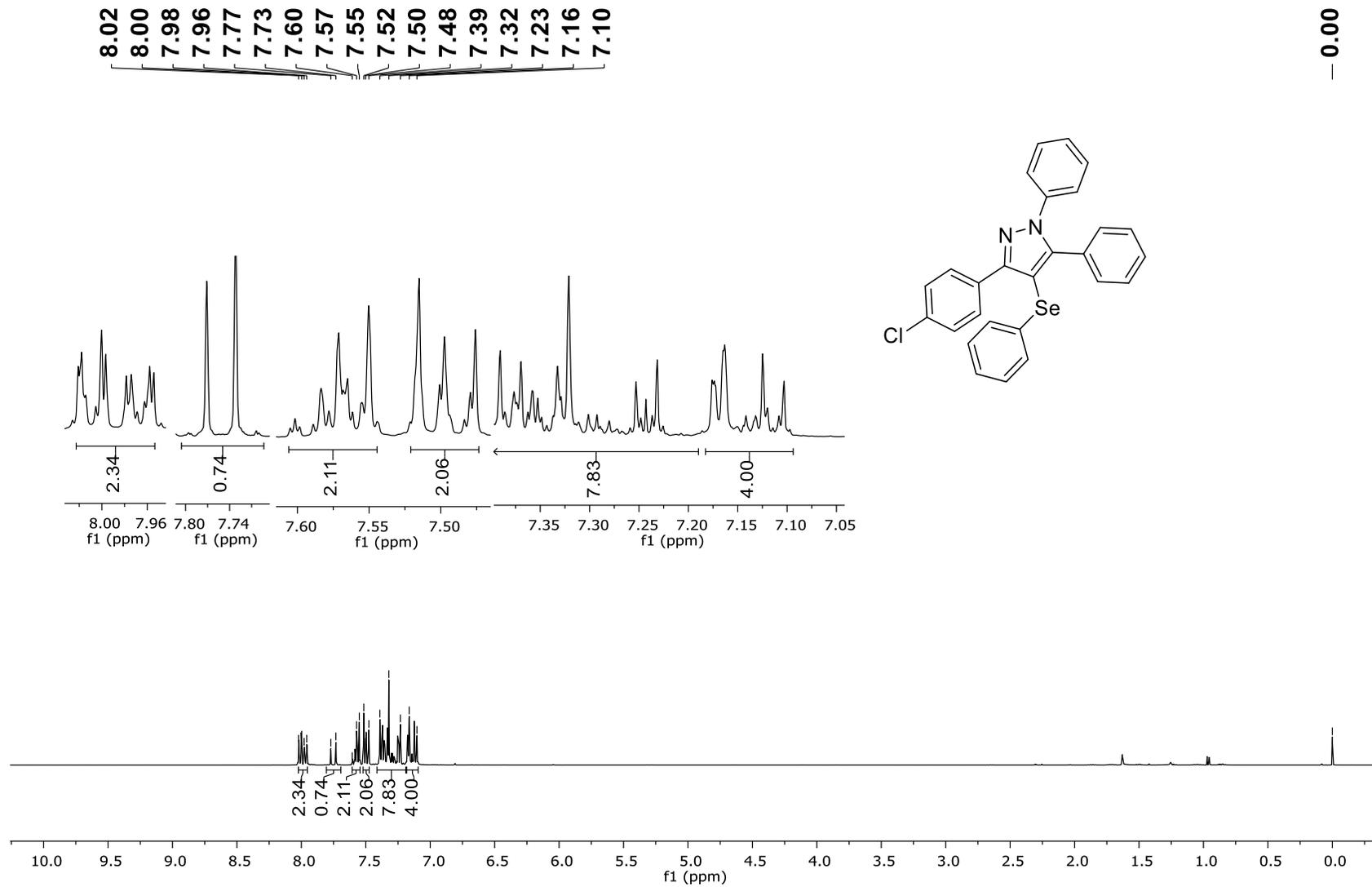


Figura 20: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 4c.



**Figura 21:** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **4d**.

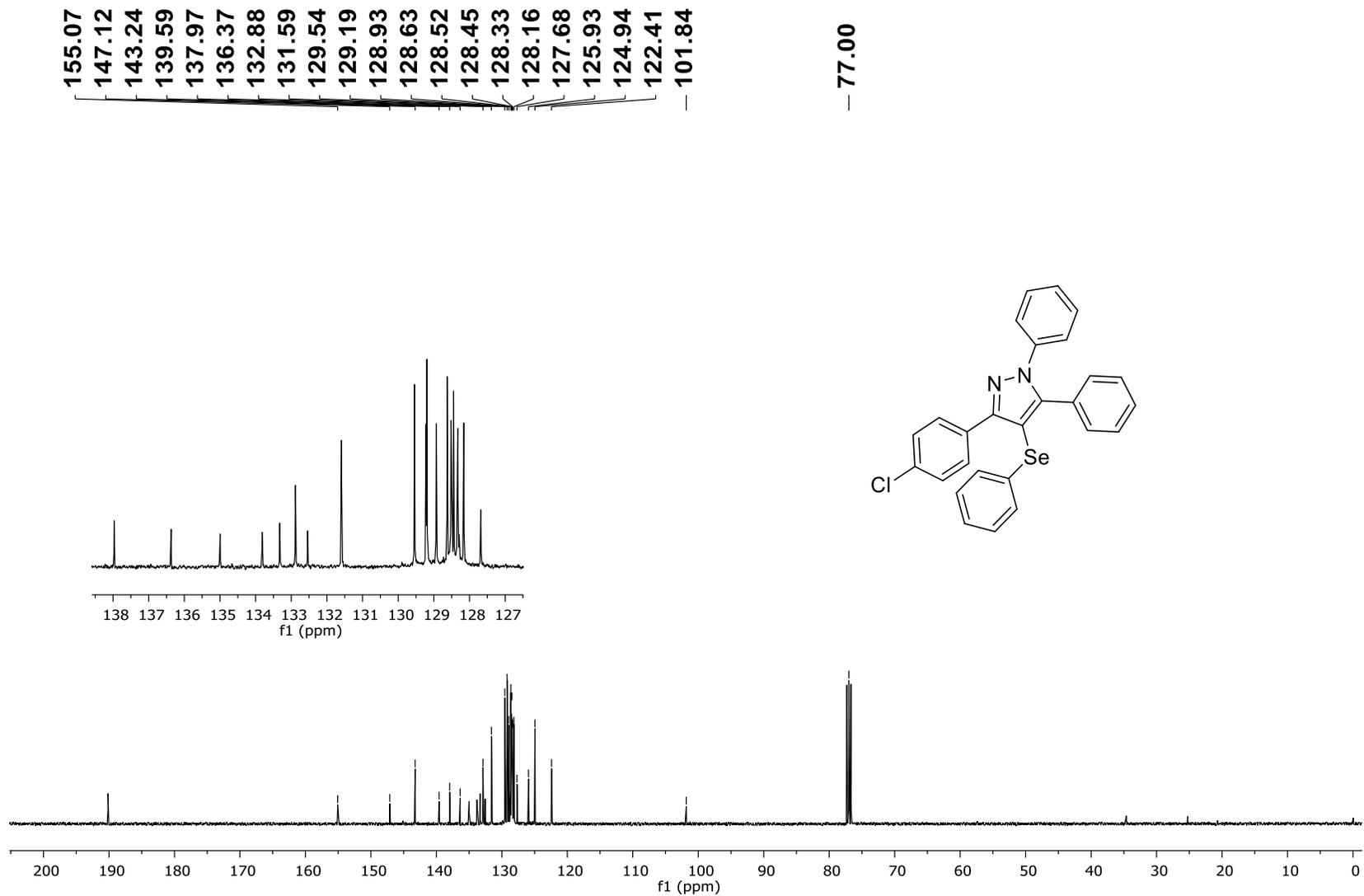
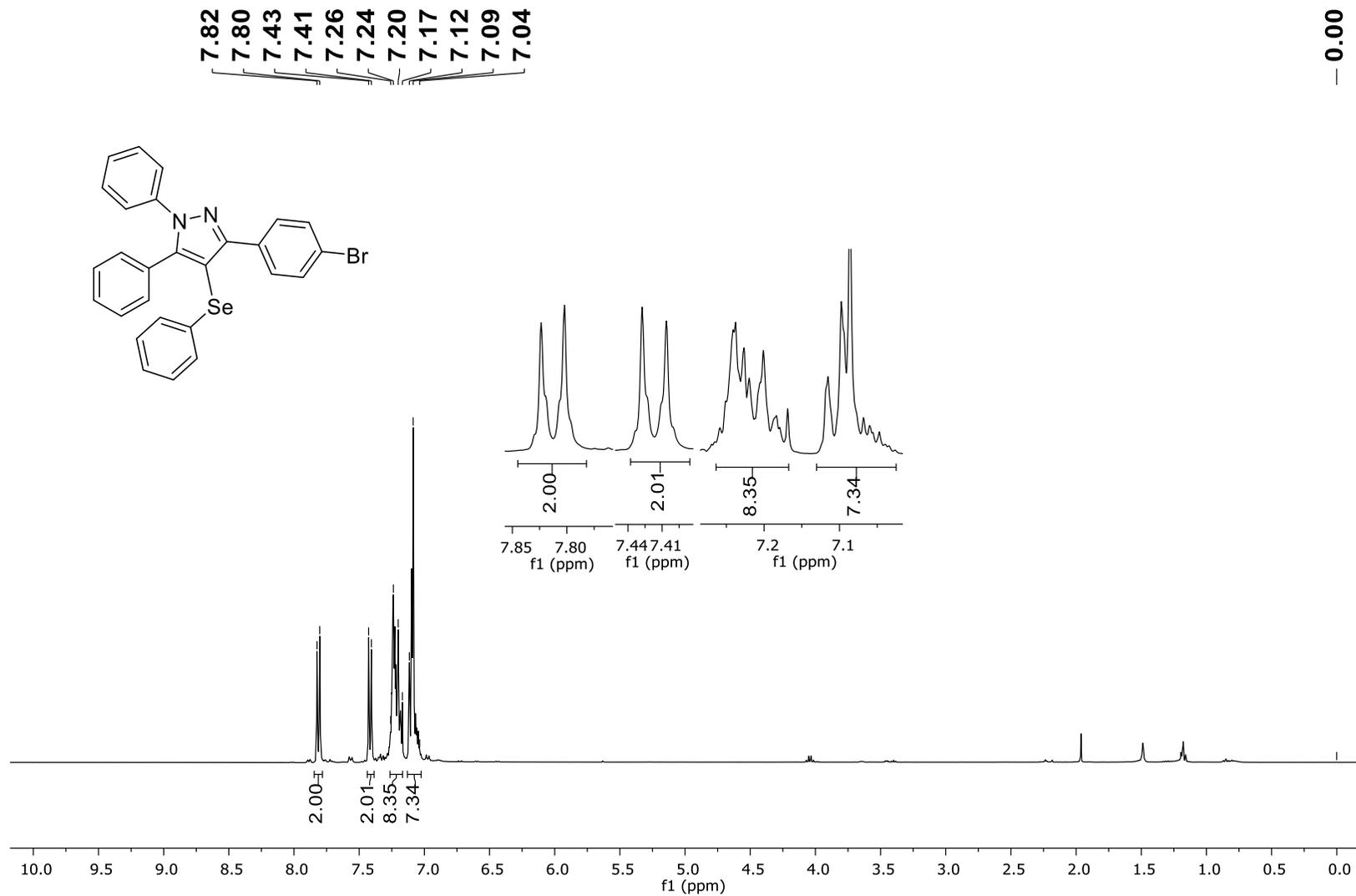


Figura 22: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **4d**.



**Figura 23:** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **4e**.

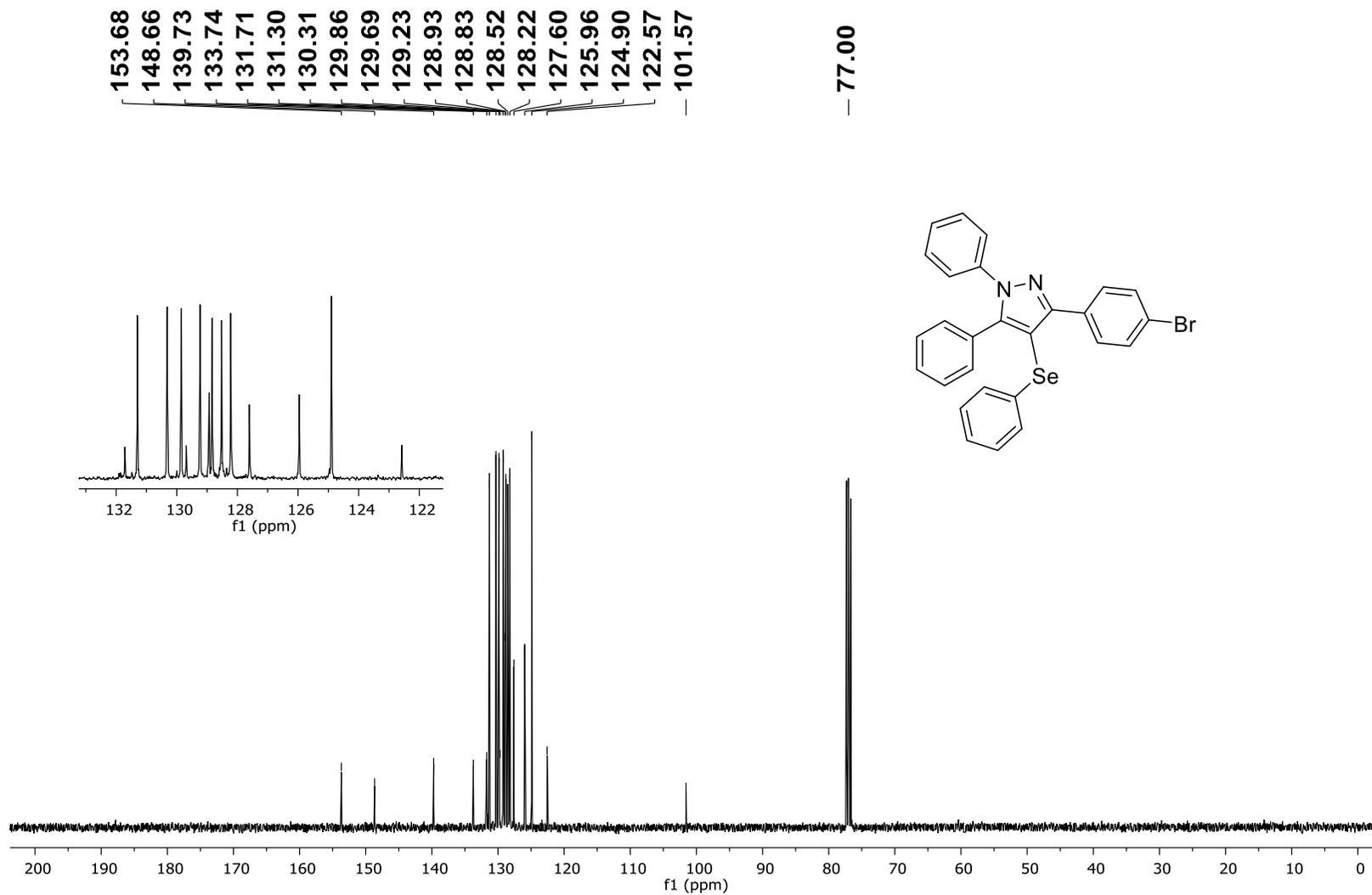
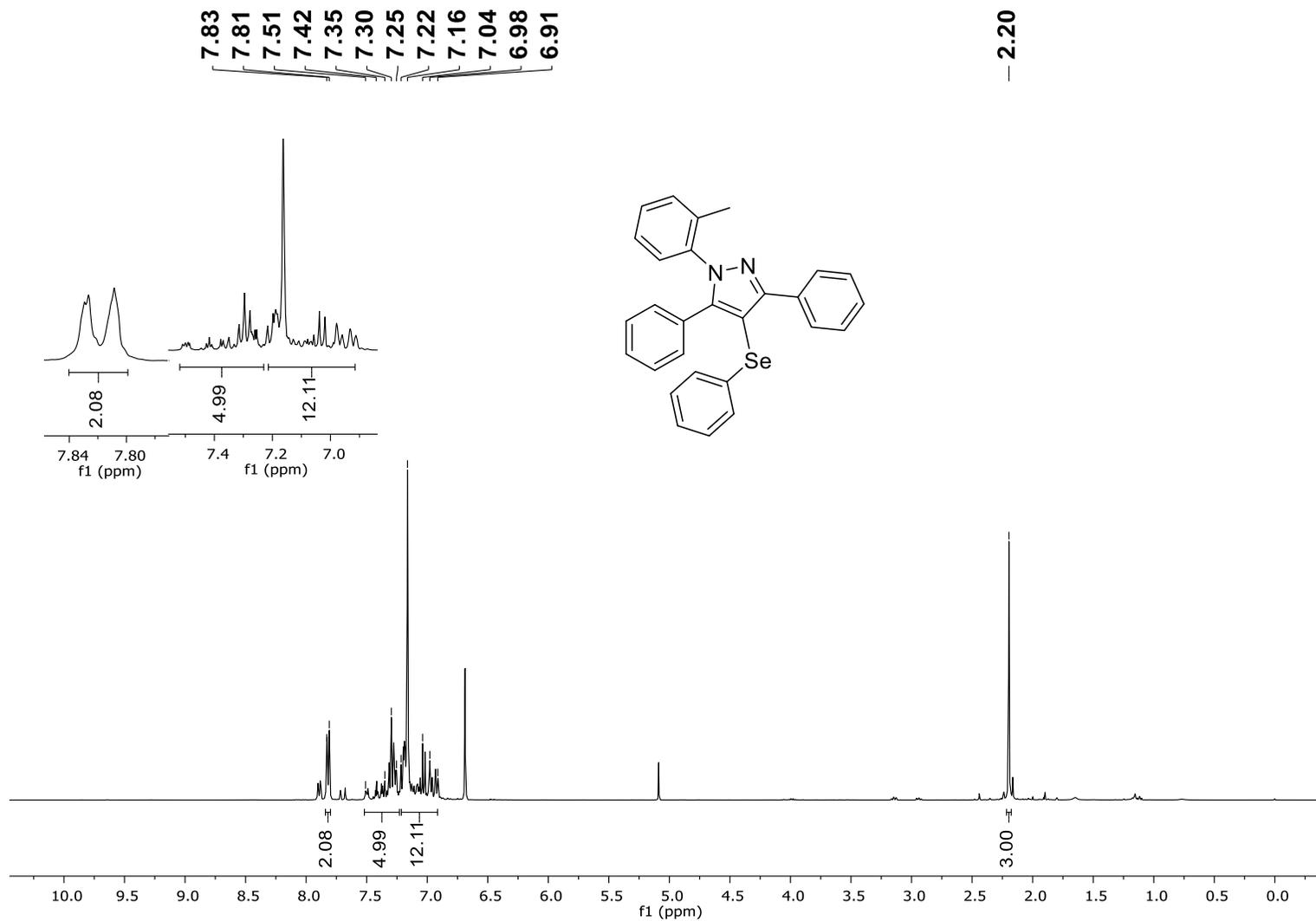


Figura 24: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4e.



**Figura 25:** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **4f**.

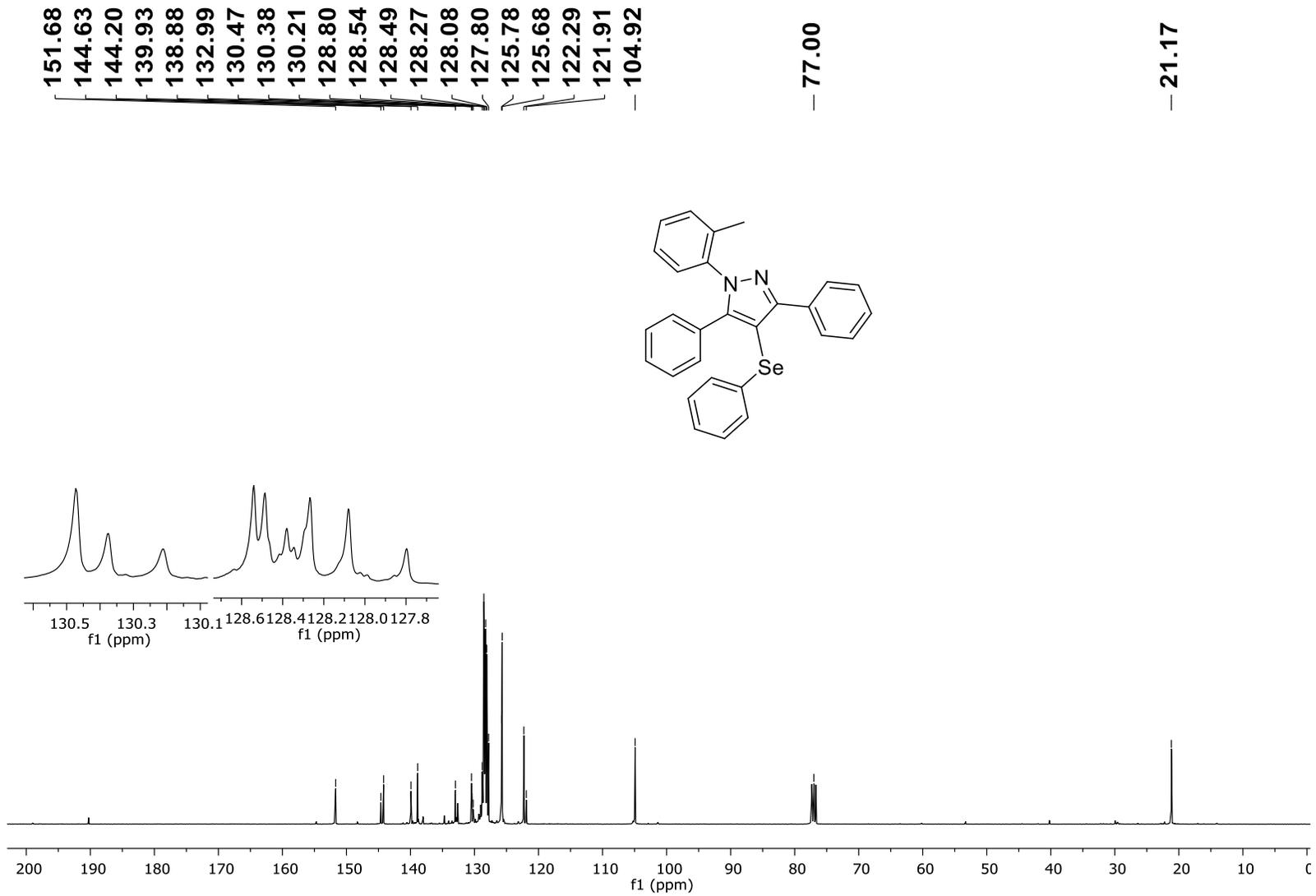
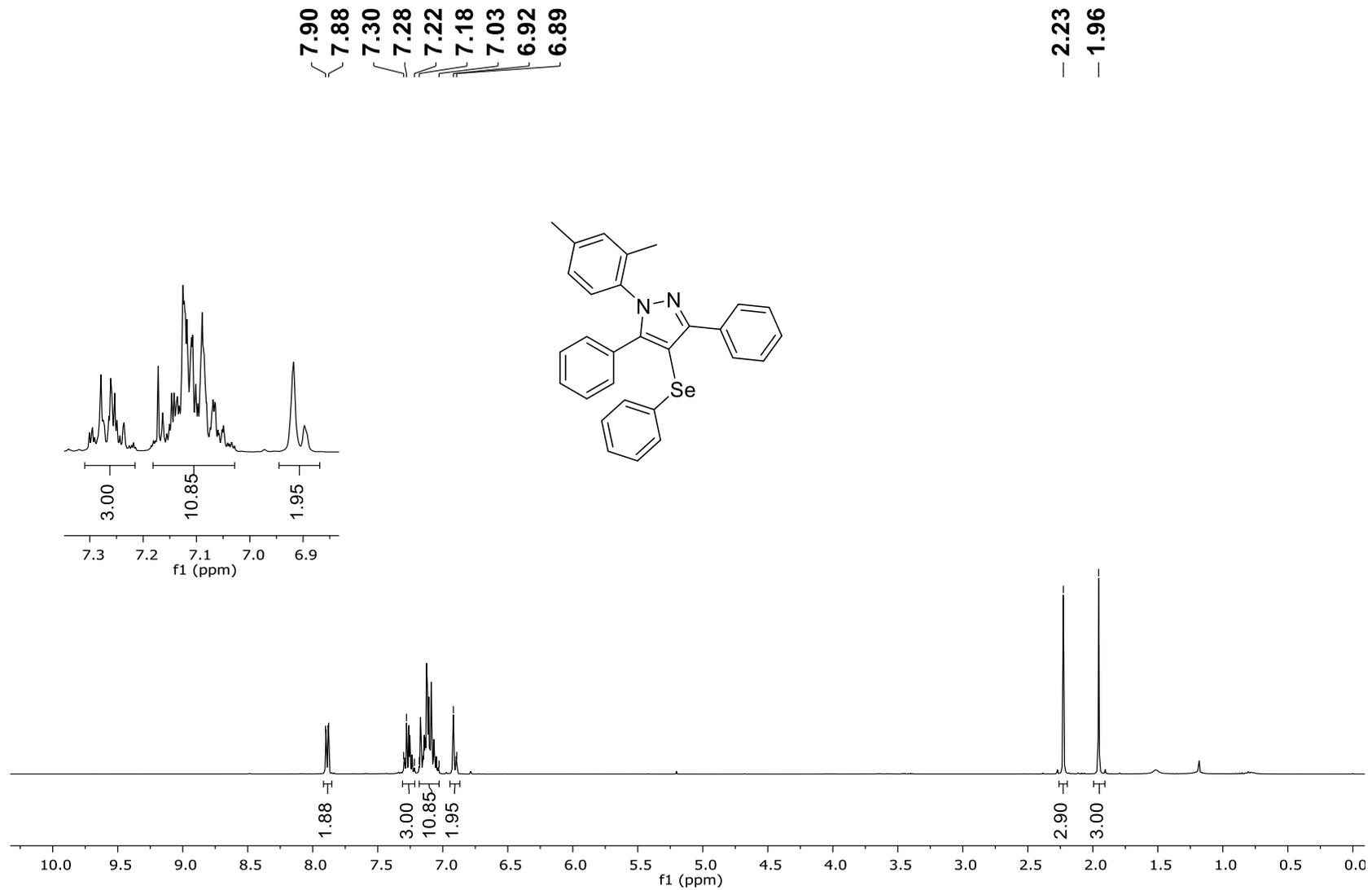
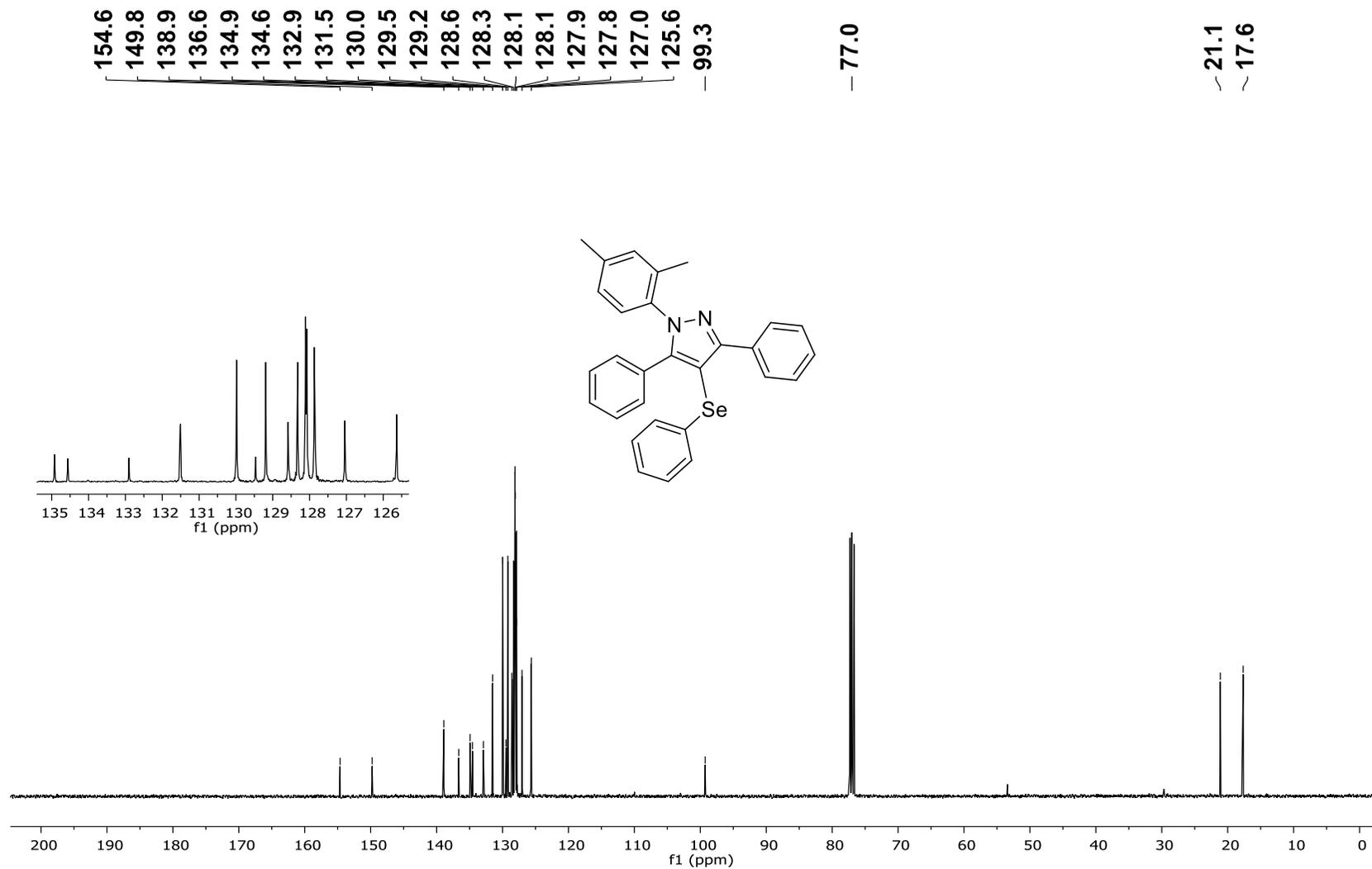


Figura 26: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 4f.





**Figura 28:** RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **4g**.

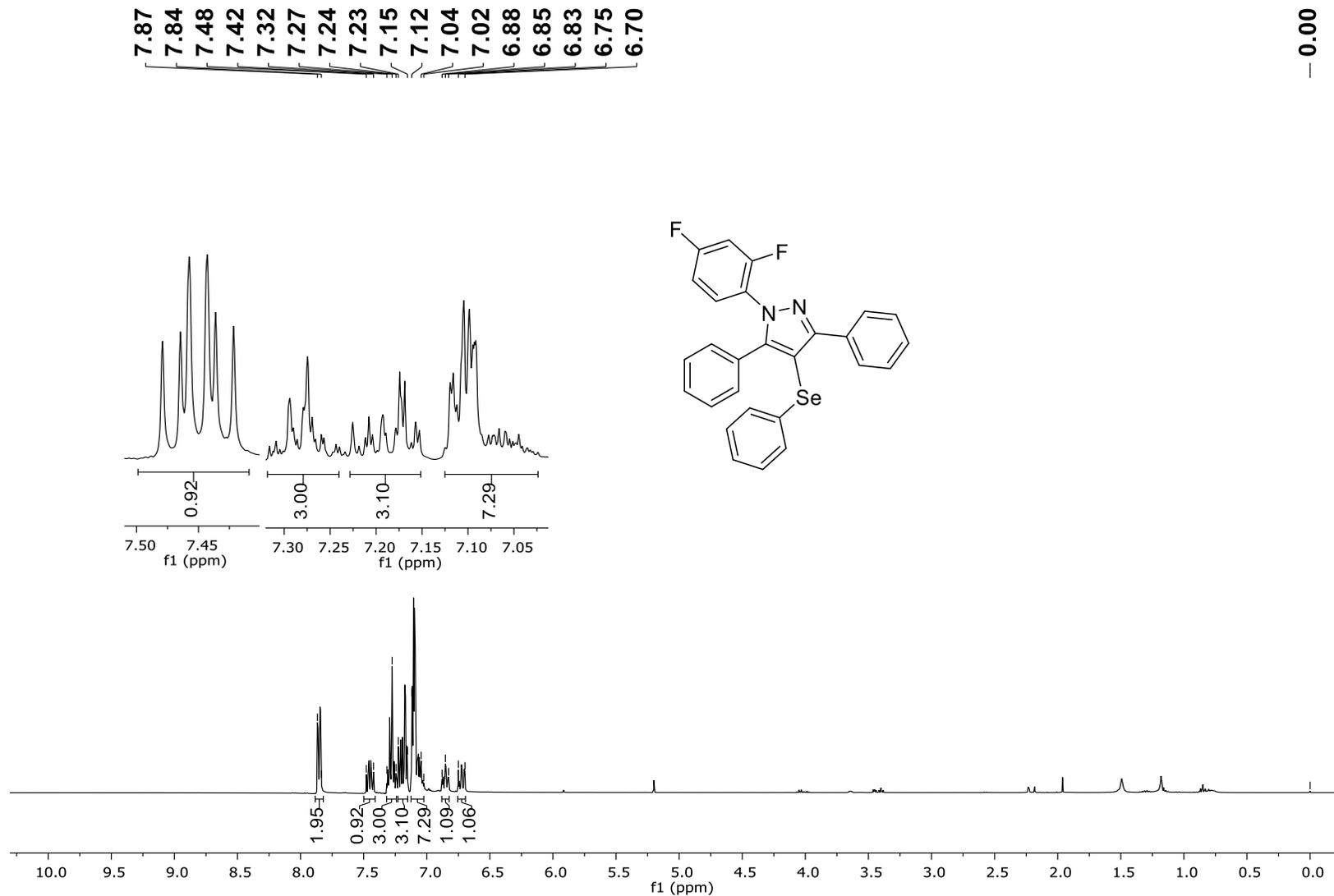


Figura 29: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 4h.

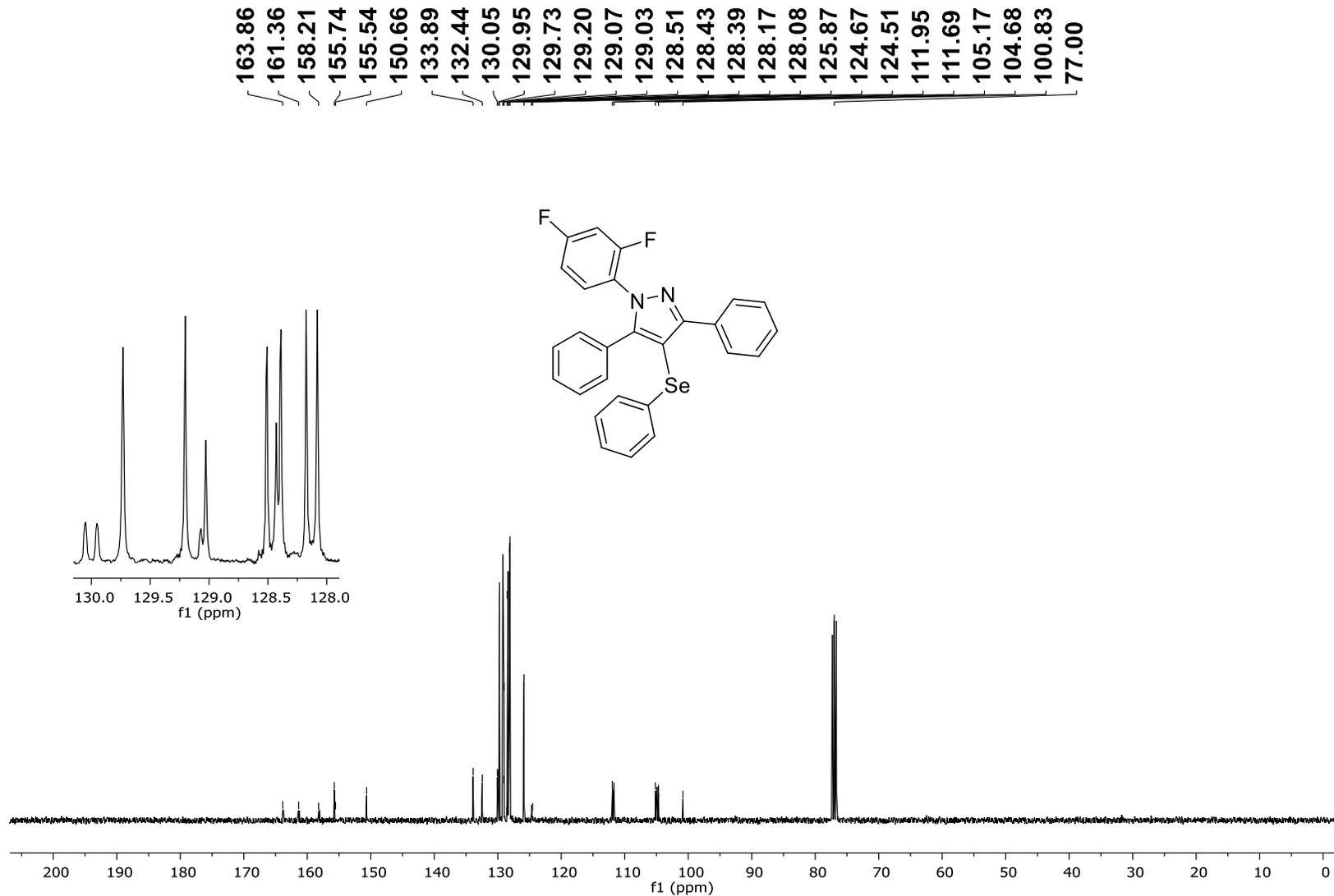
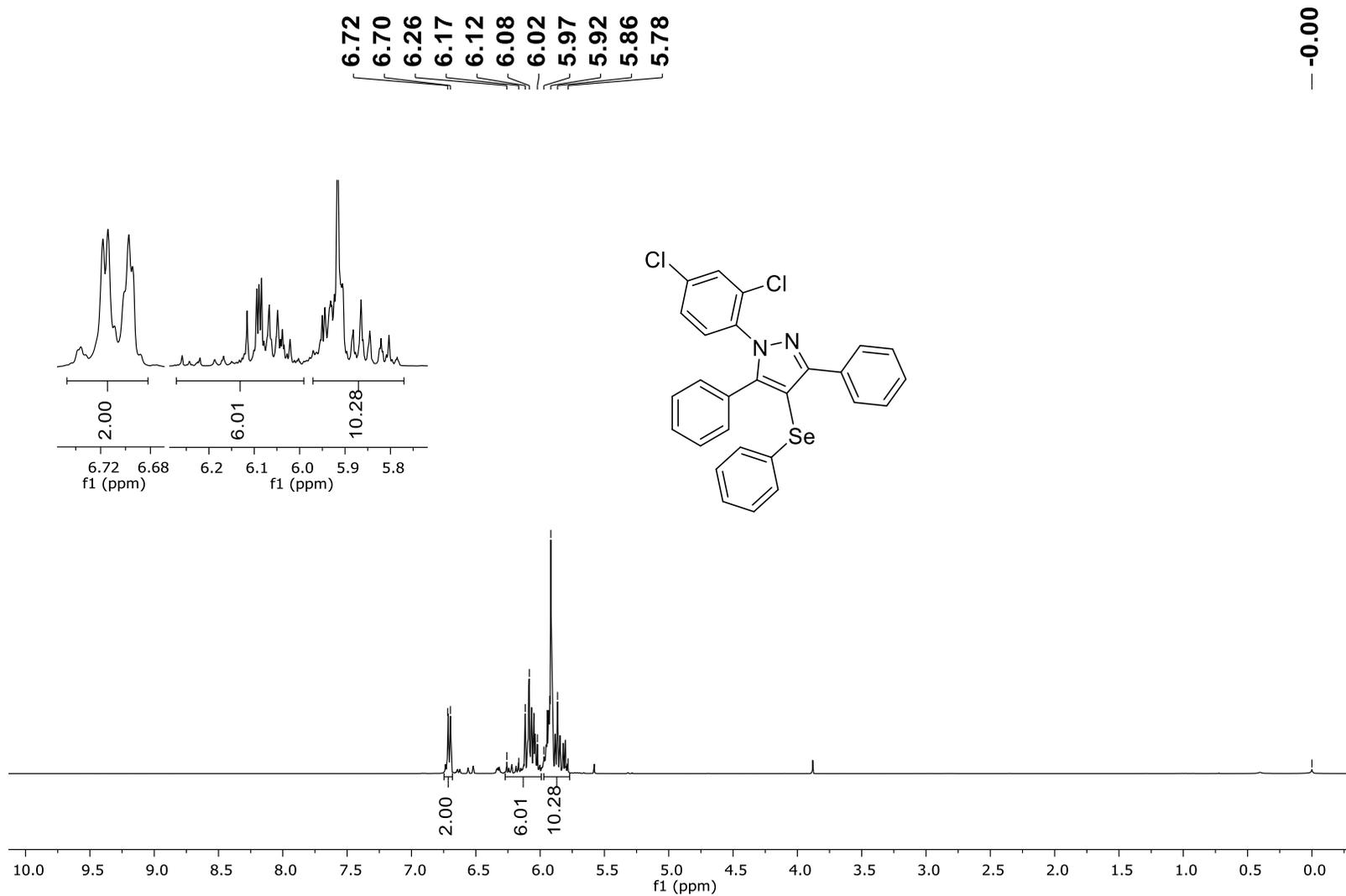


Figura 30: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 4h.



**Figura 31:** RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **4i**.

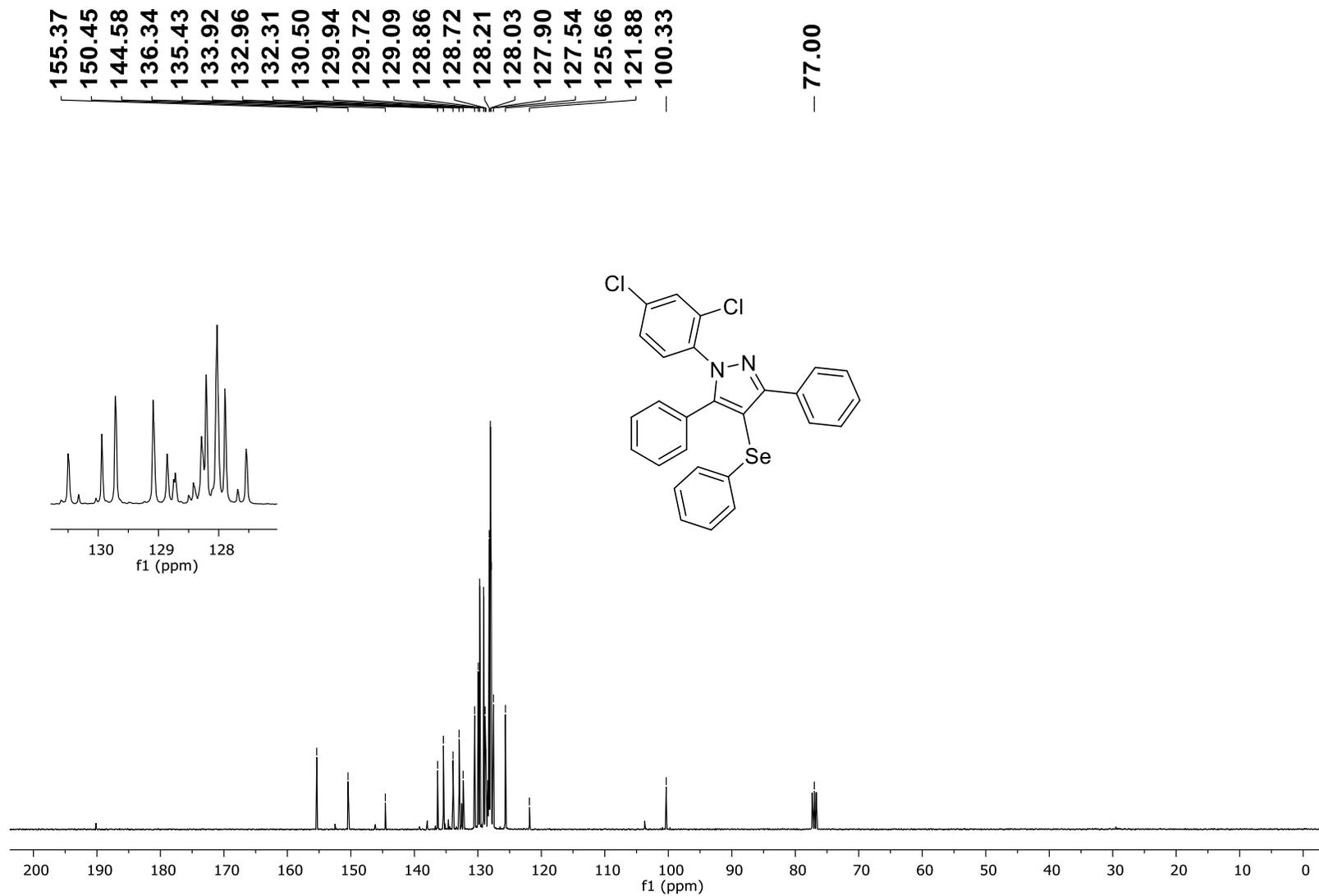


Figura 32: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 4i.

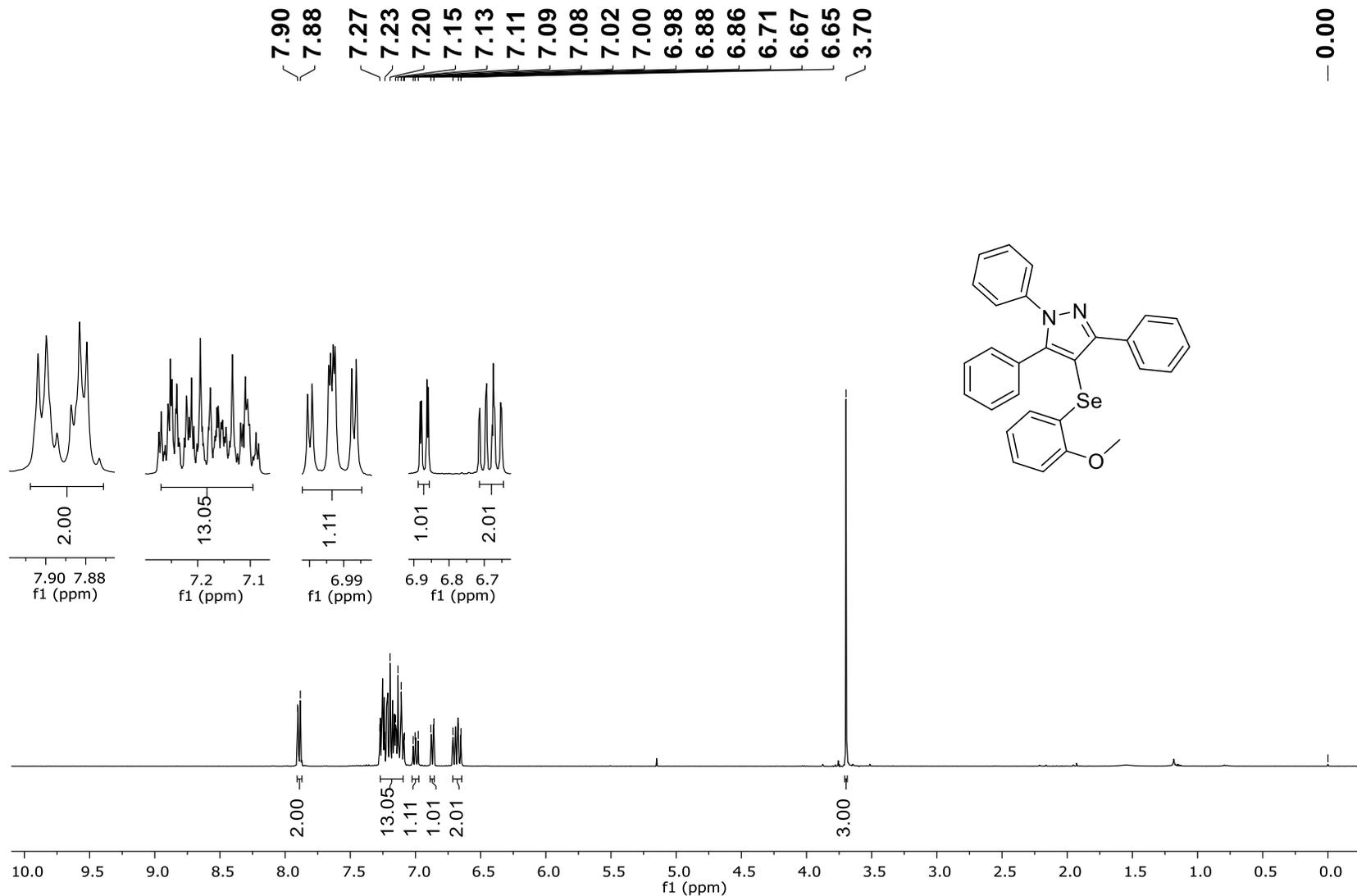


Figura 33: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4j.

156.20  
 155.44  
 148.89  
 140.10  
 132.91  
 130.28  
 130.05  
 128.73  
 128.71  
 128.28  
 128.13  
 128.12  
 128.08  
 127.96  
 127.38  
 126.45  
 124.99  
 123.70  
 121.83  
 110.32

— 99.91

— 77.00

— 55.76

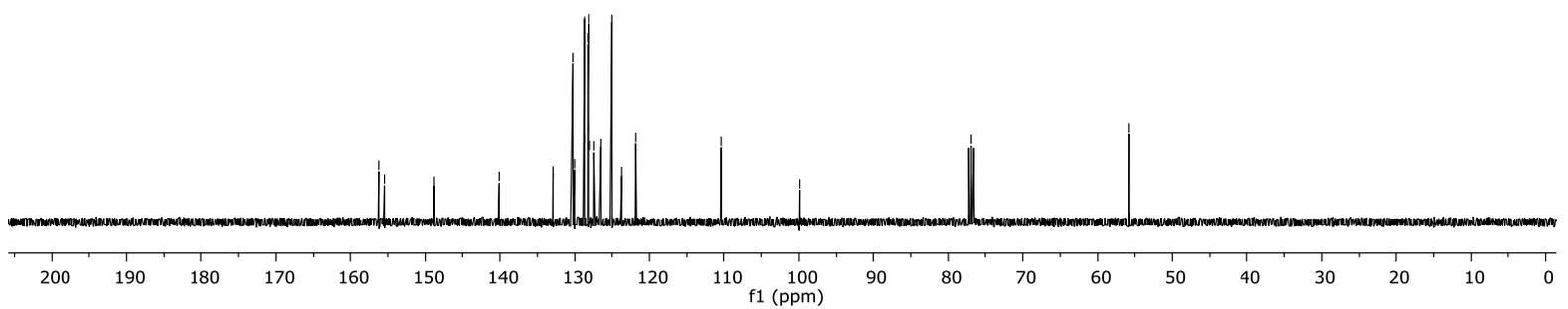
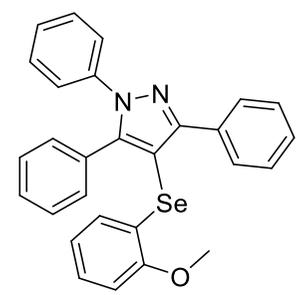
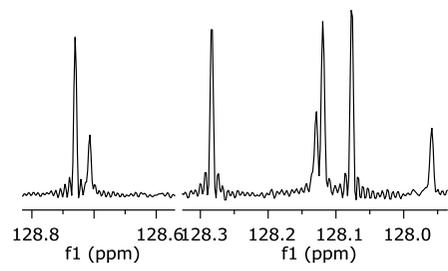
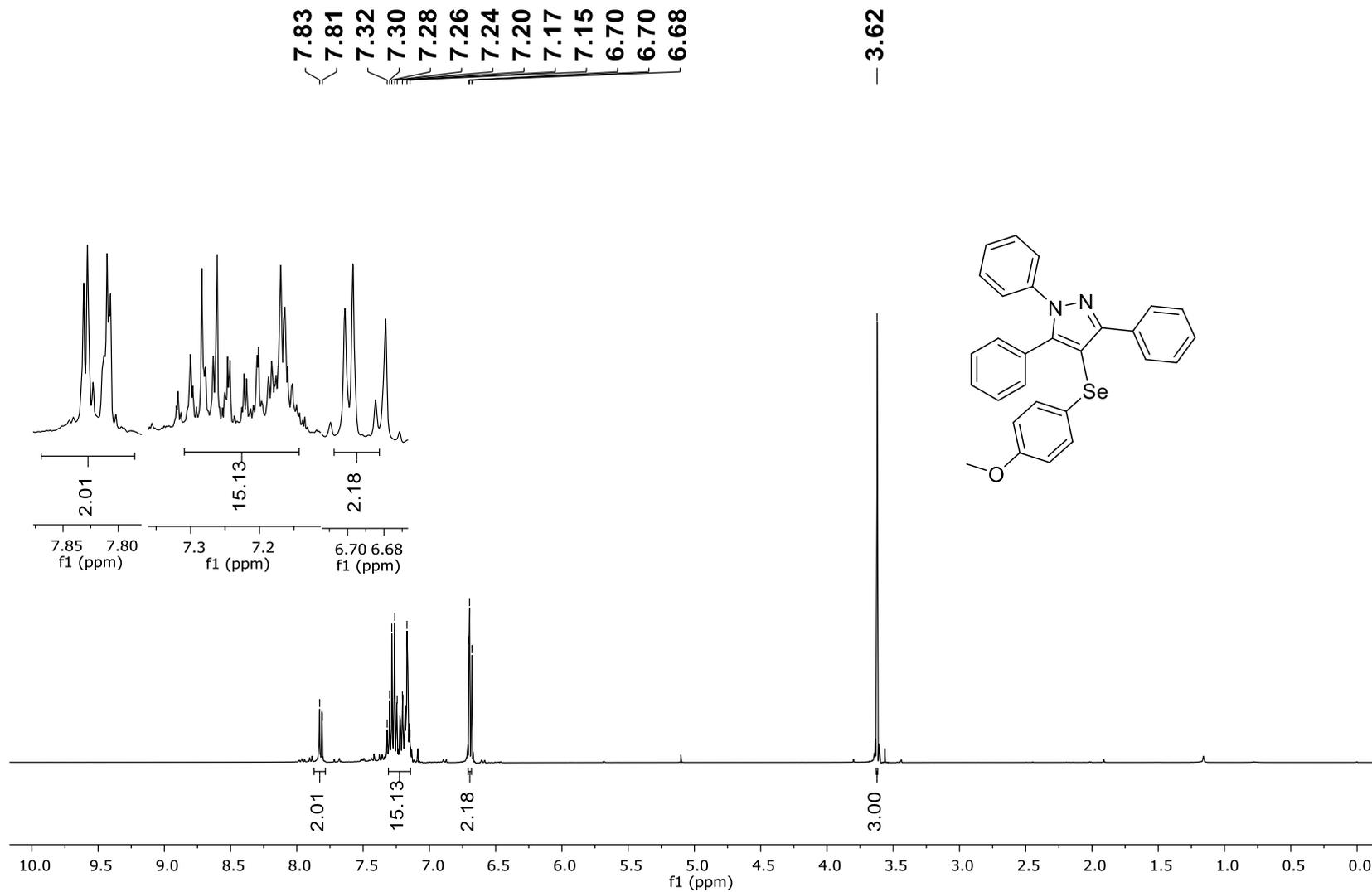
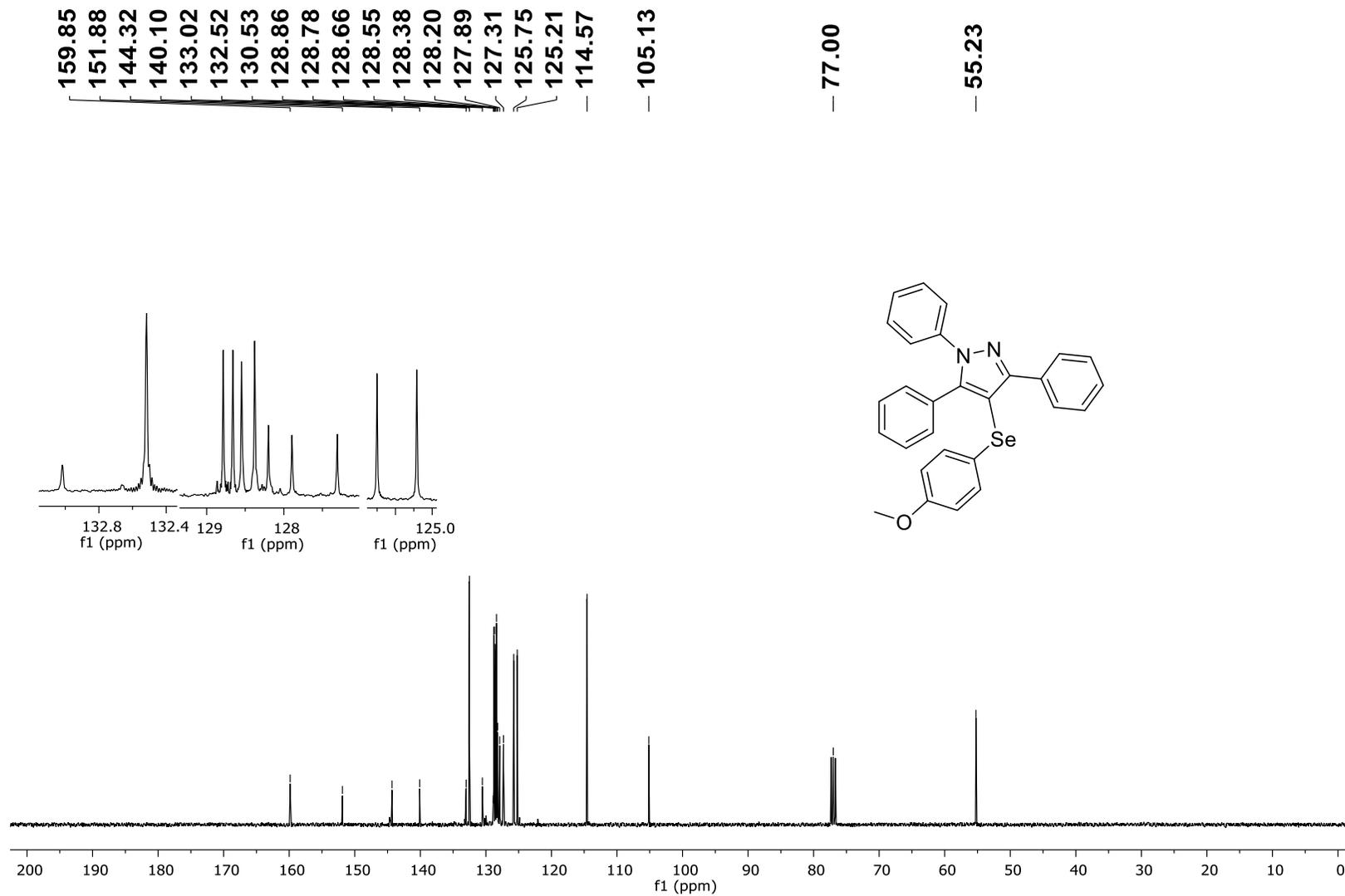


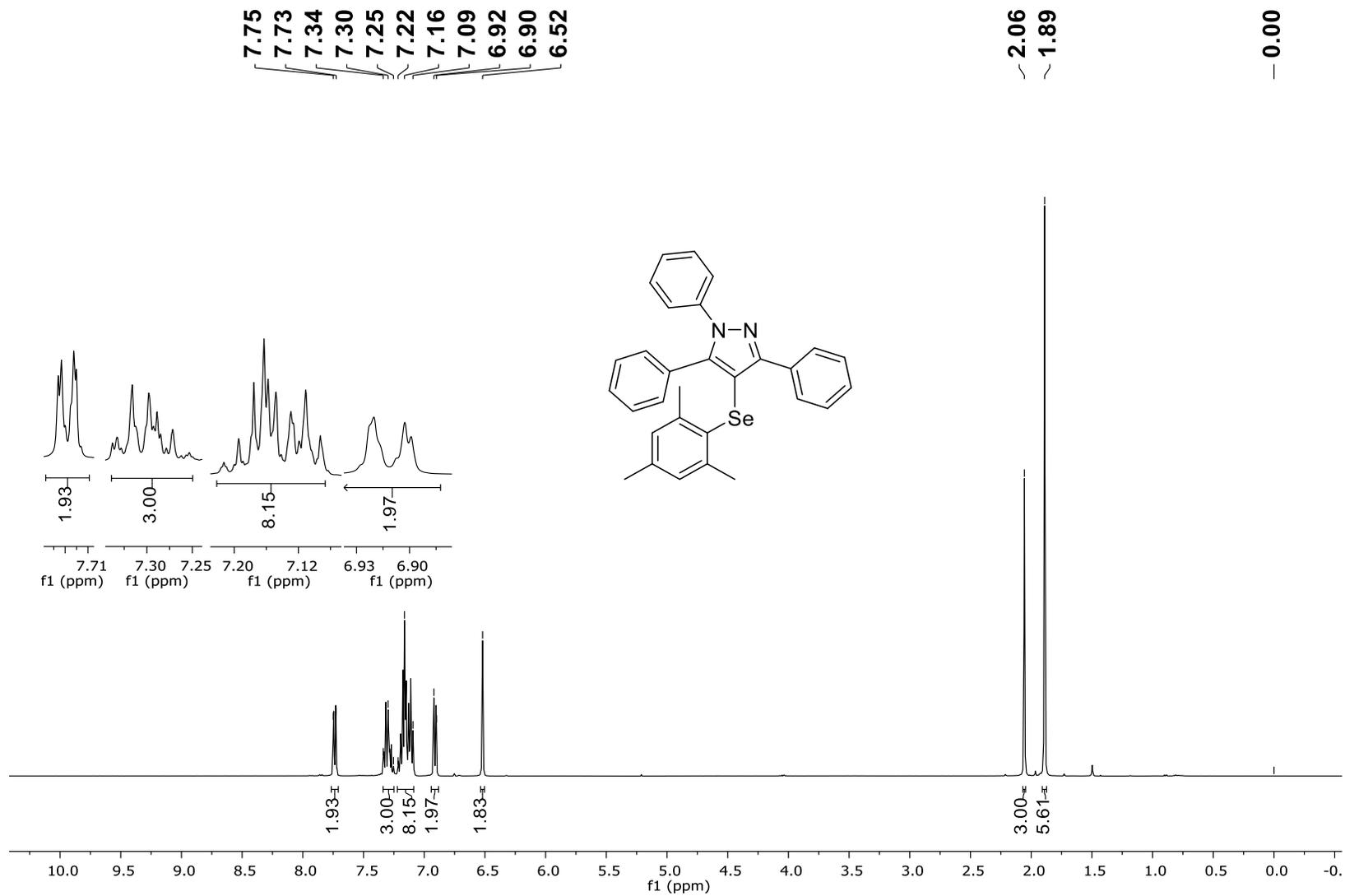
Figura 34: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 4j.



**Figura 35:** RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 4k.



**Figura 36:** RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 4k.



**Figura 37:** RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **4I**.

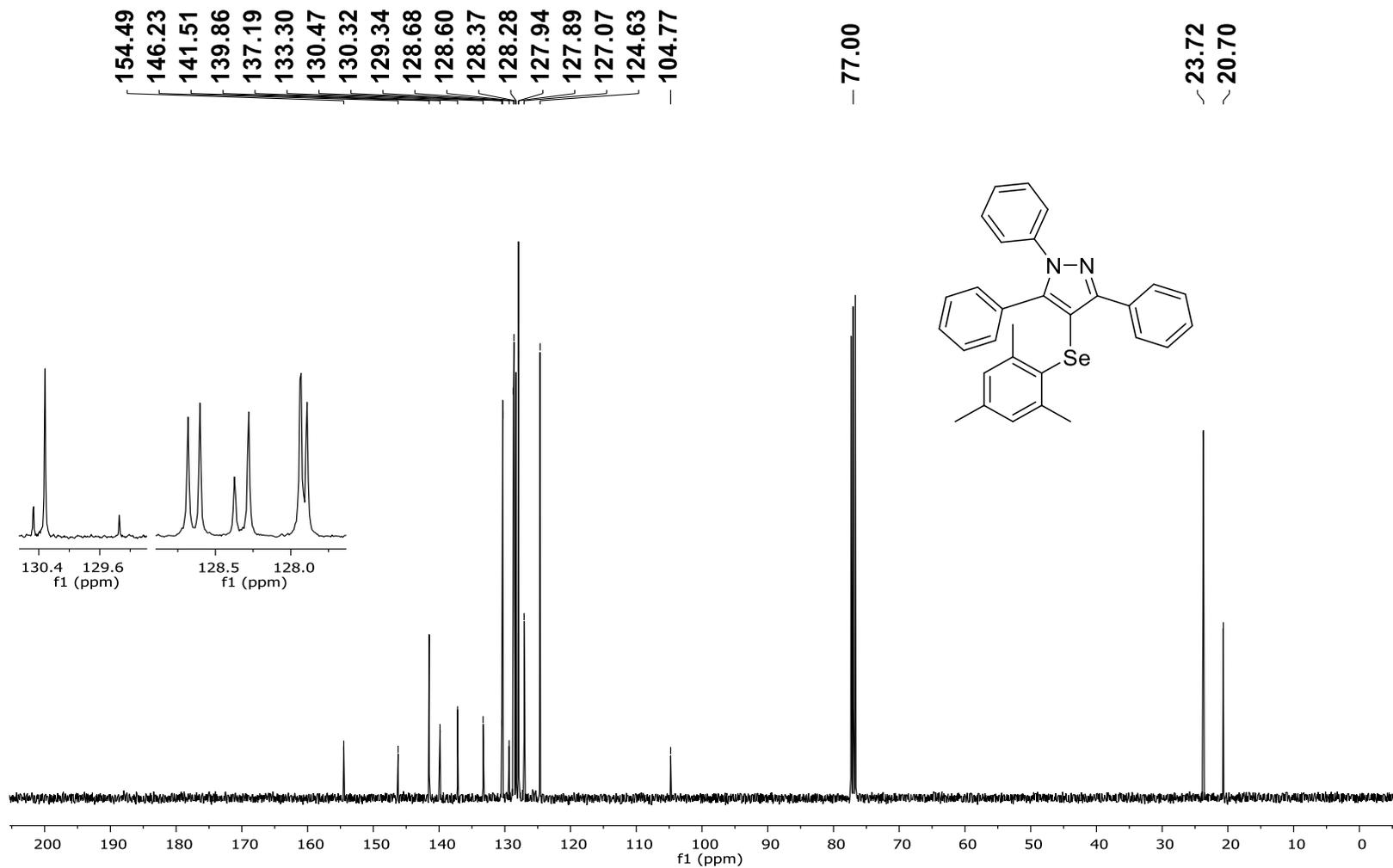


Figura 38: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4I.

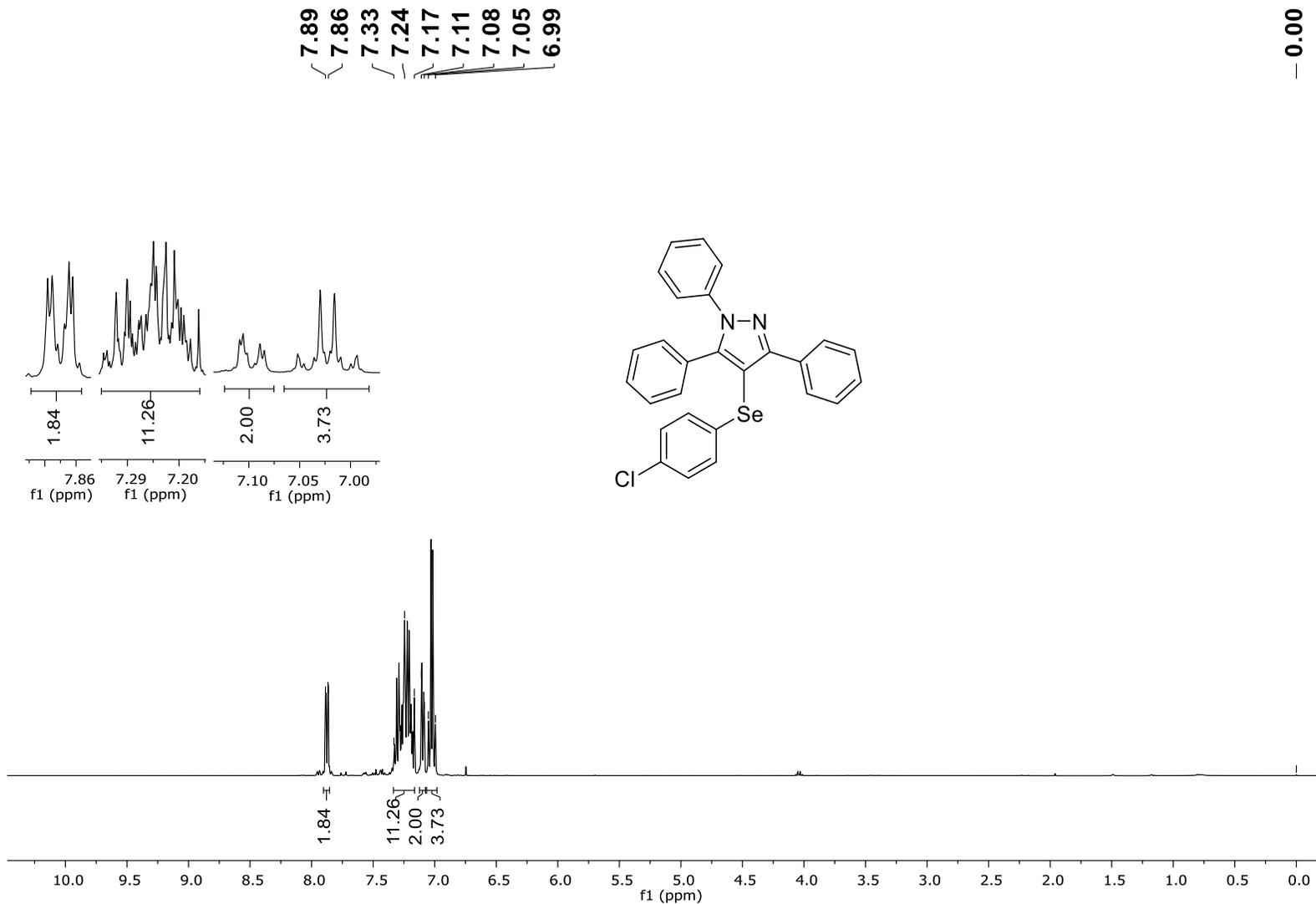


Figura 39: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 4m.

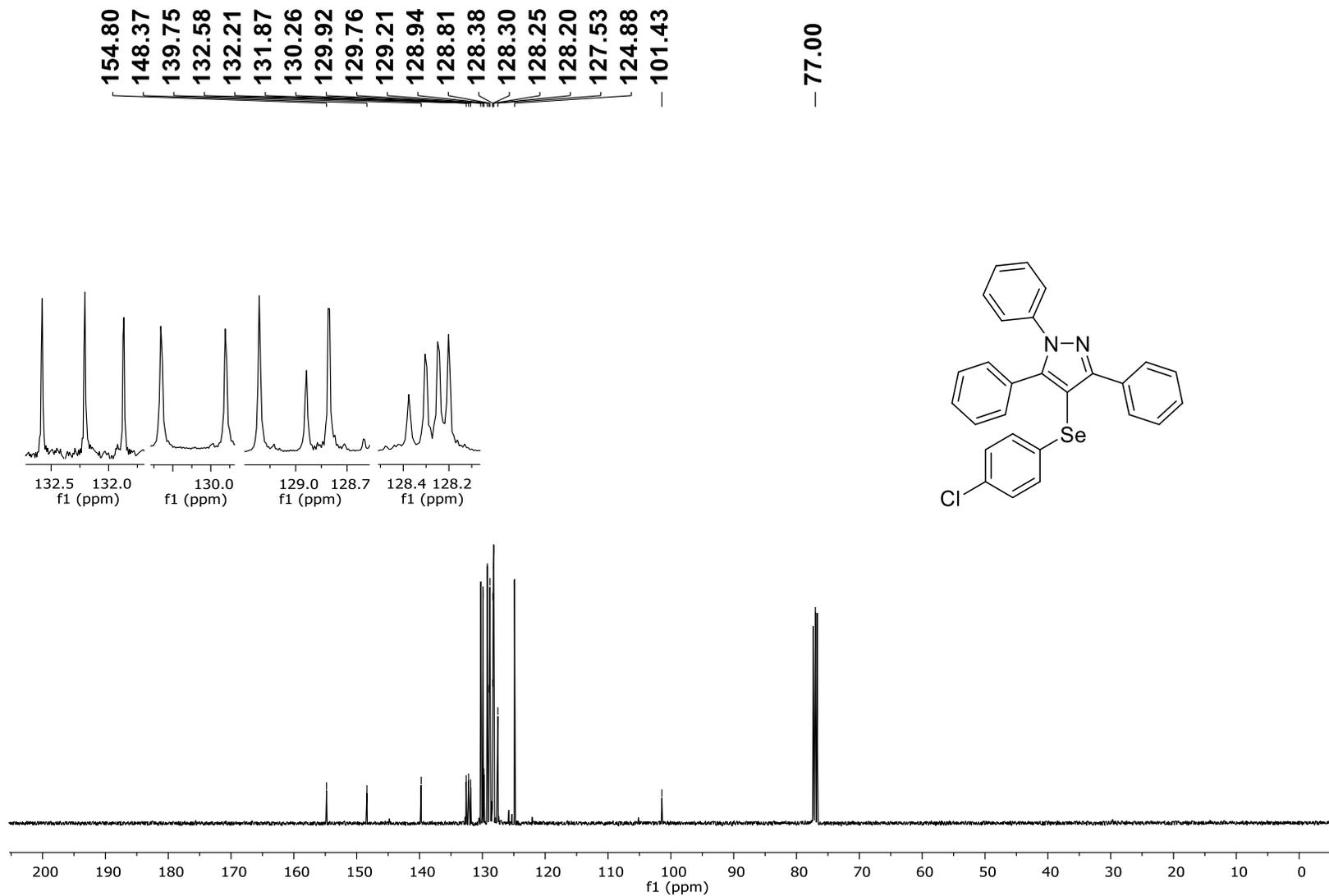


Figura 40: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4m.

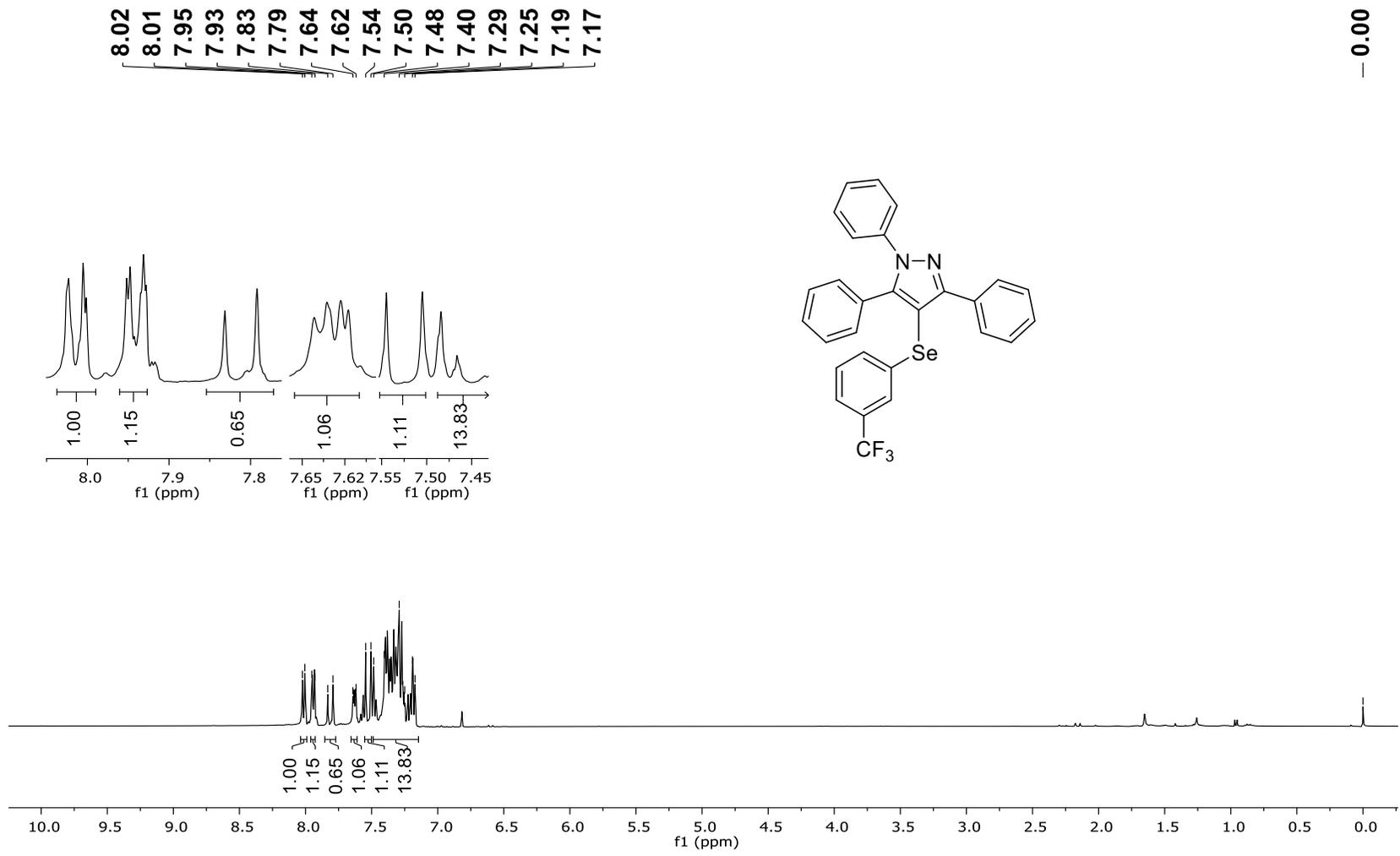


Figura 41: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 4n.

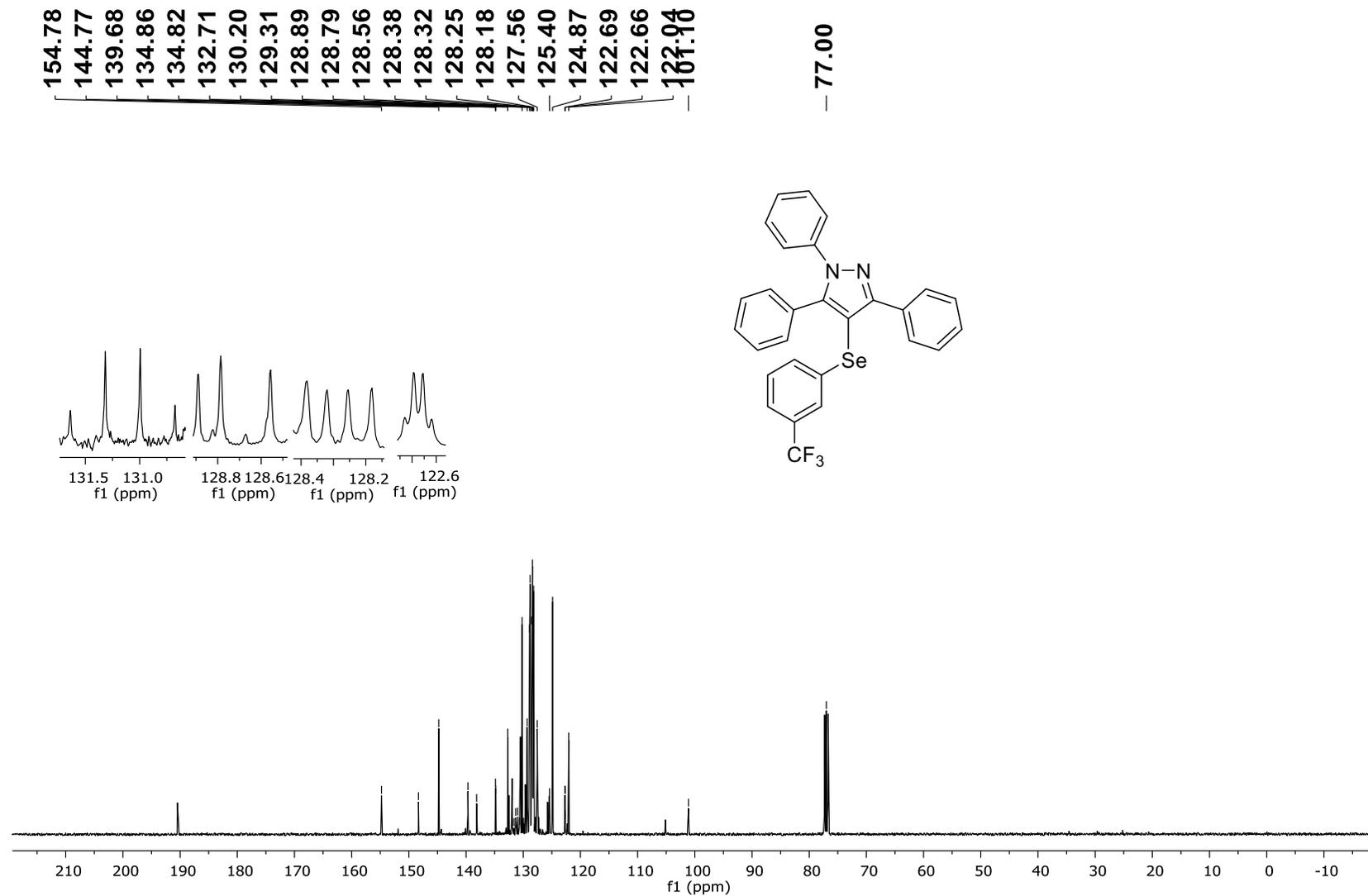
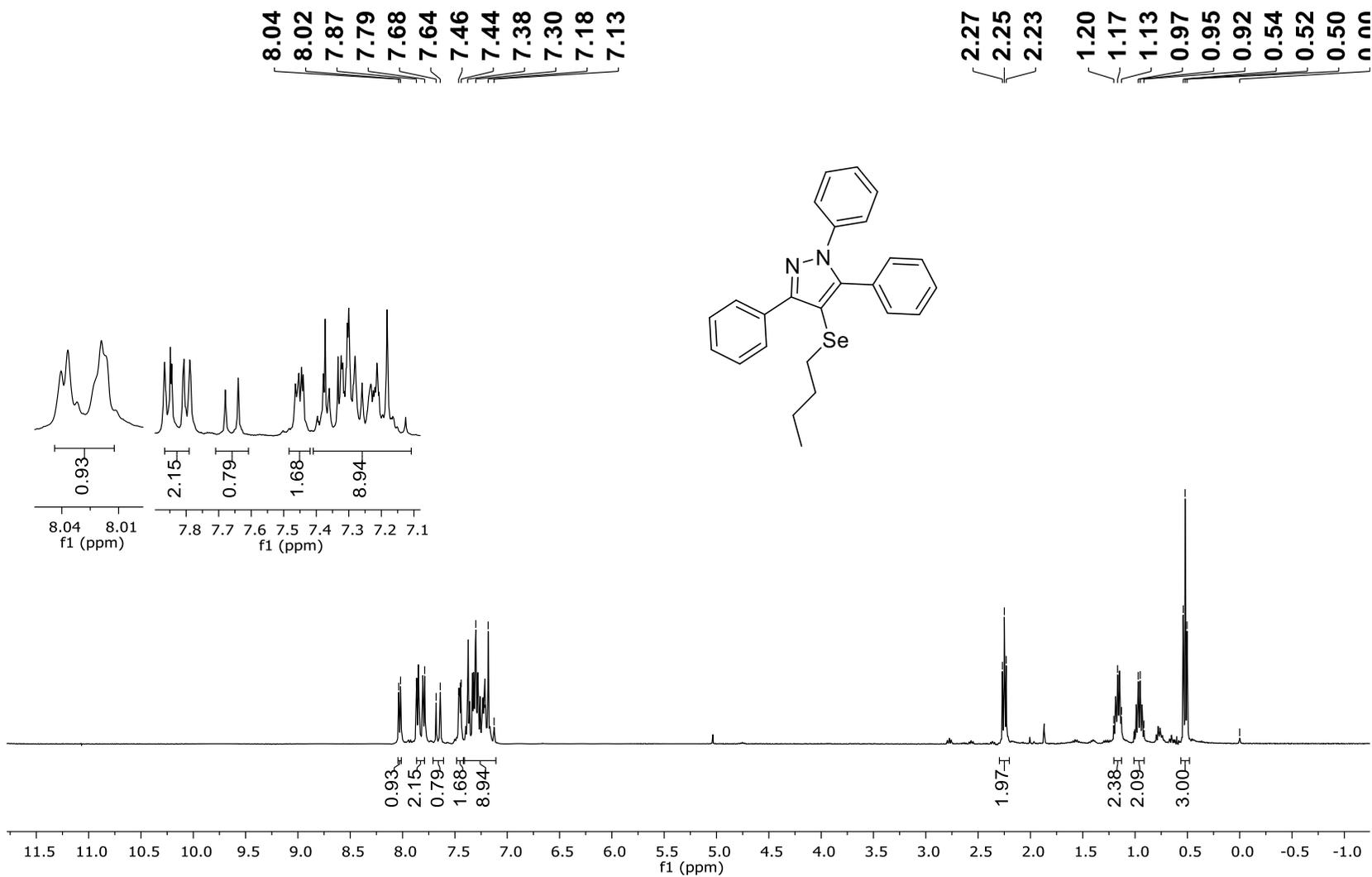
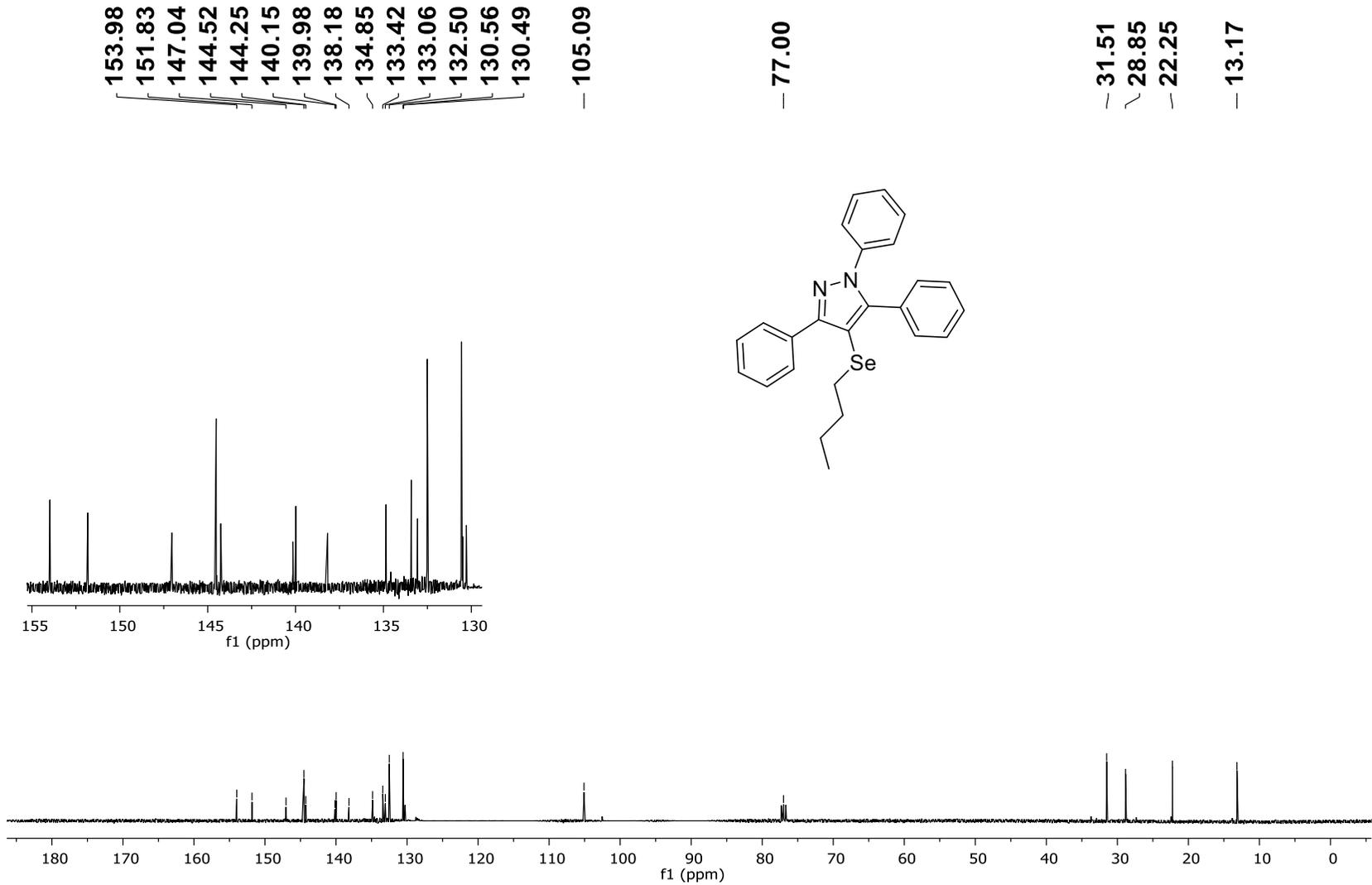


Figura 42: RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **4n**.



**Figura 43:** RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **4o**.



**Figura 44:** RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **4o**.

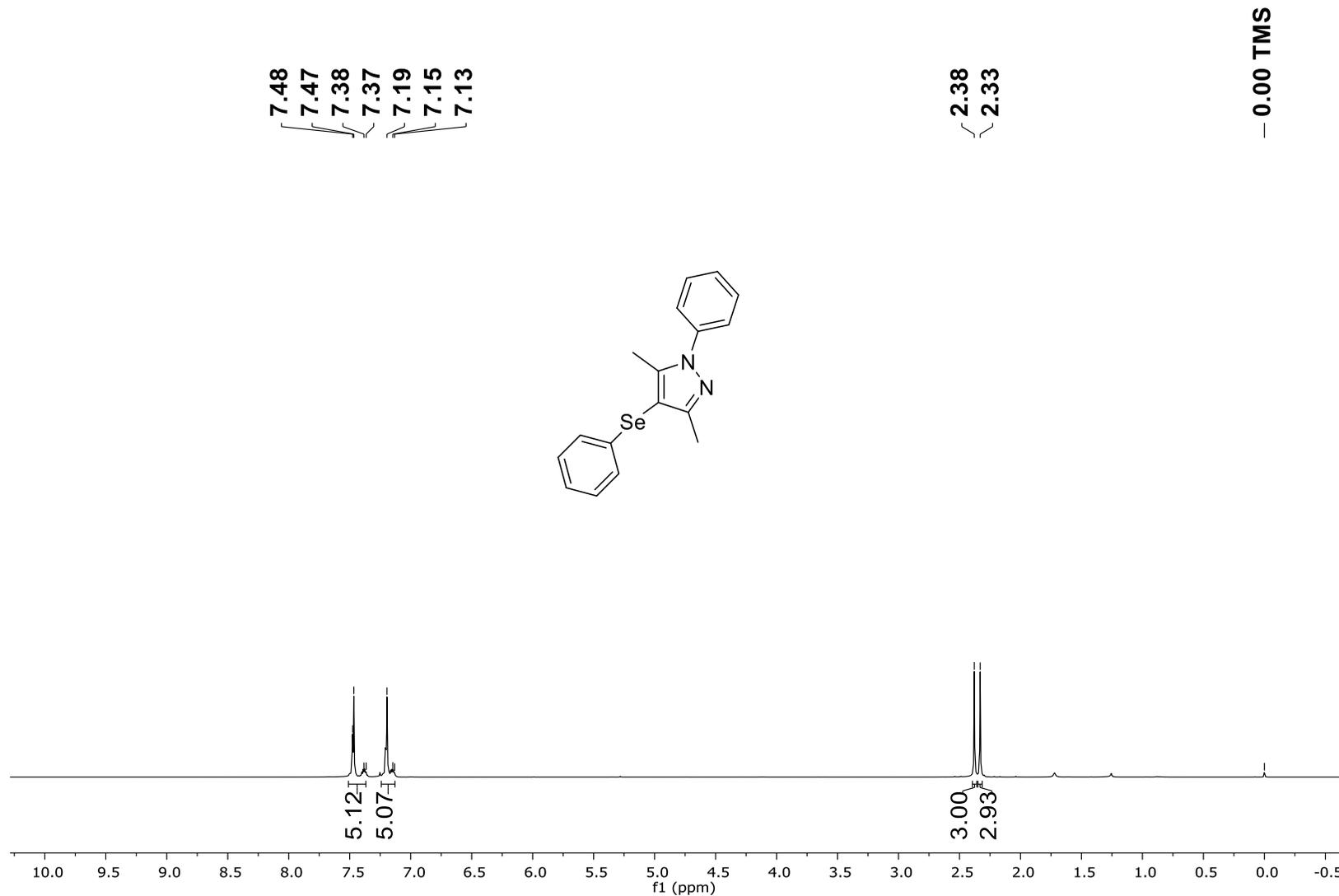


Figura 45: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 4p.

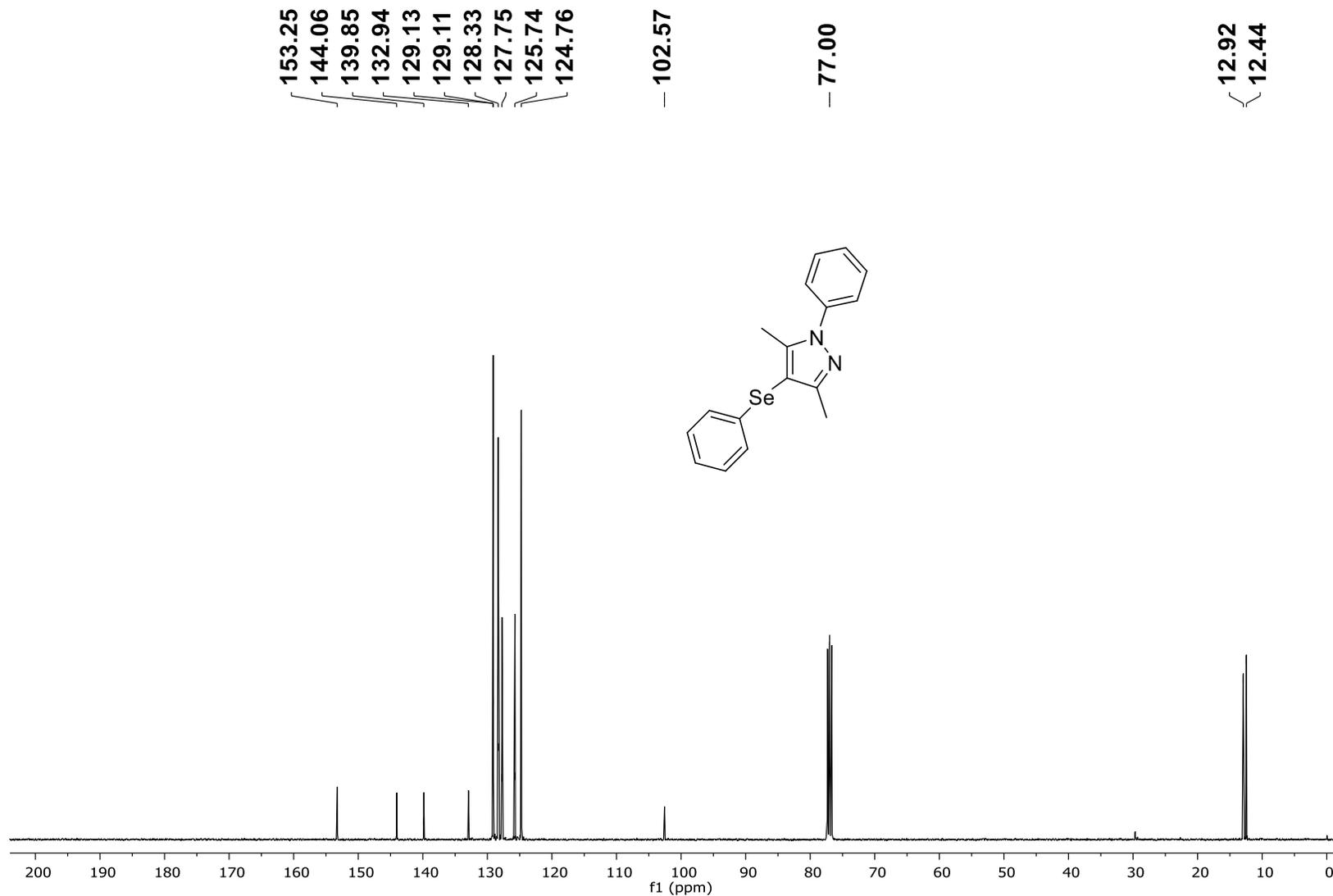


Figura 46: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4p.

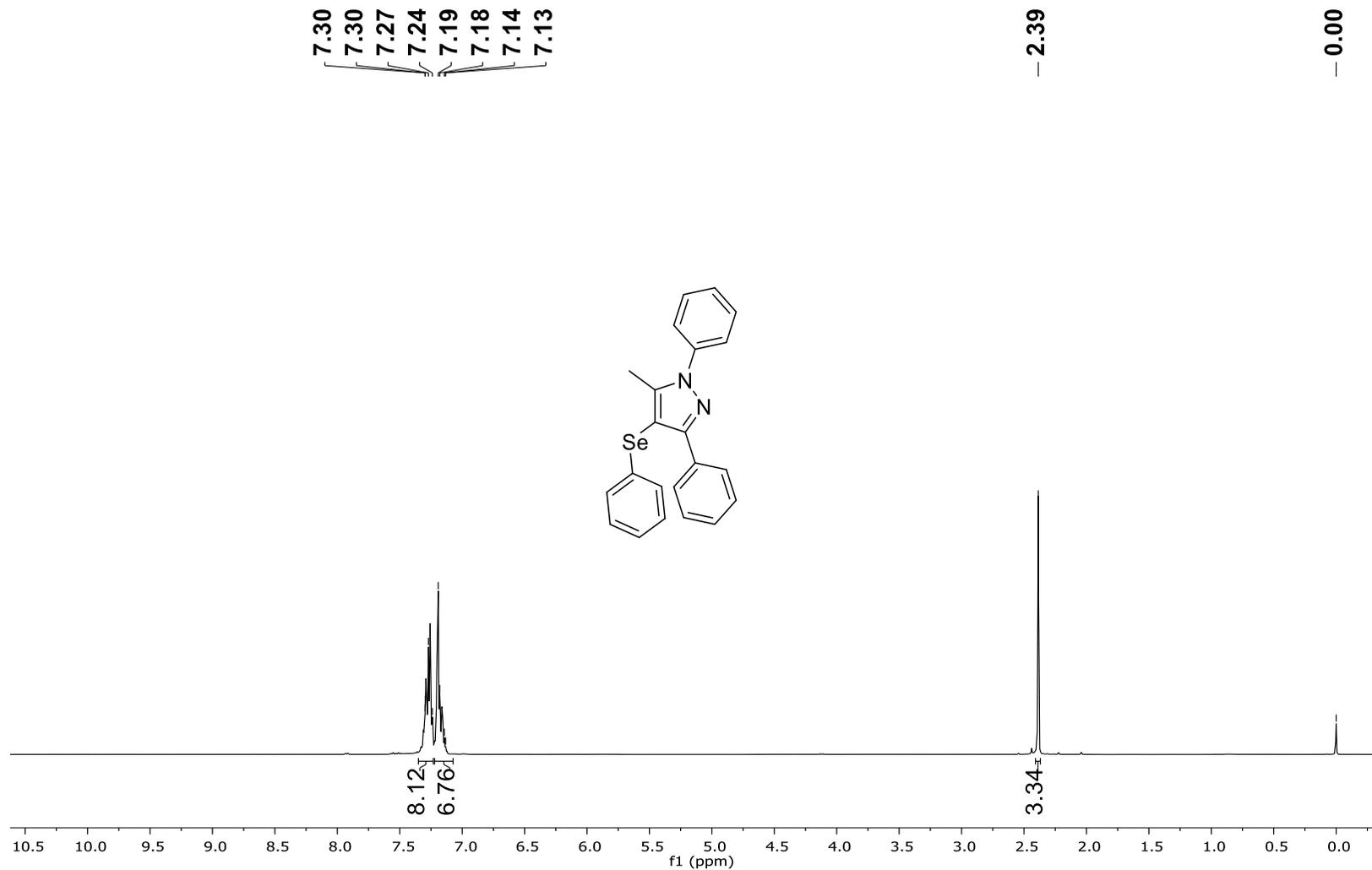


Figura 47: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 4q.

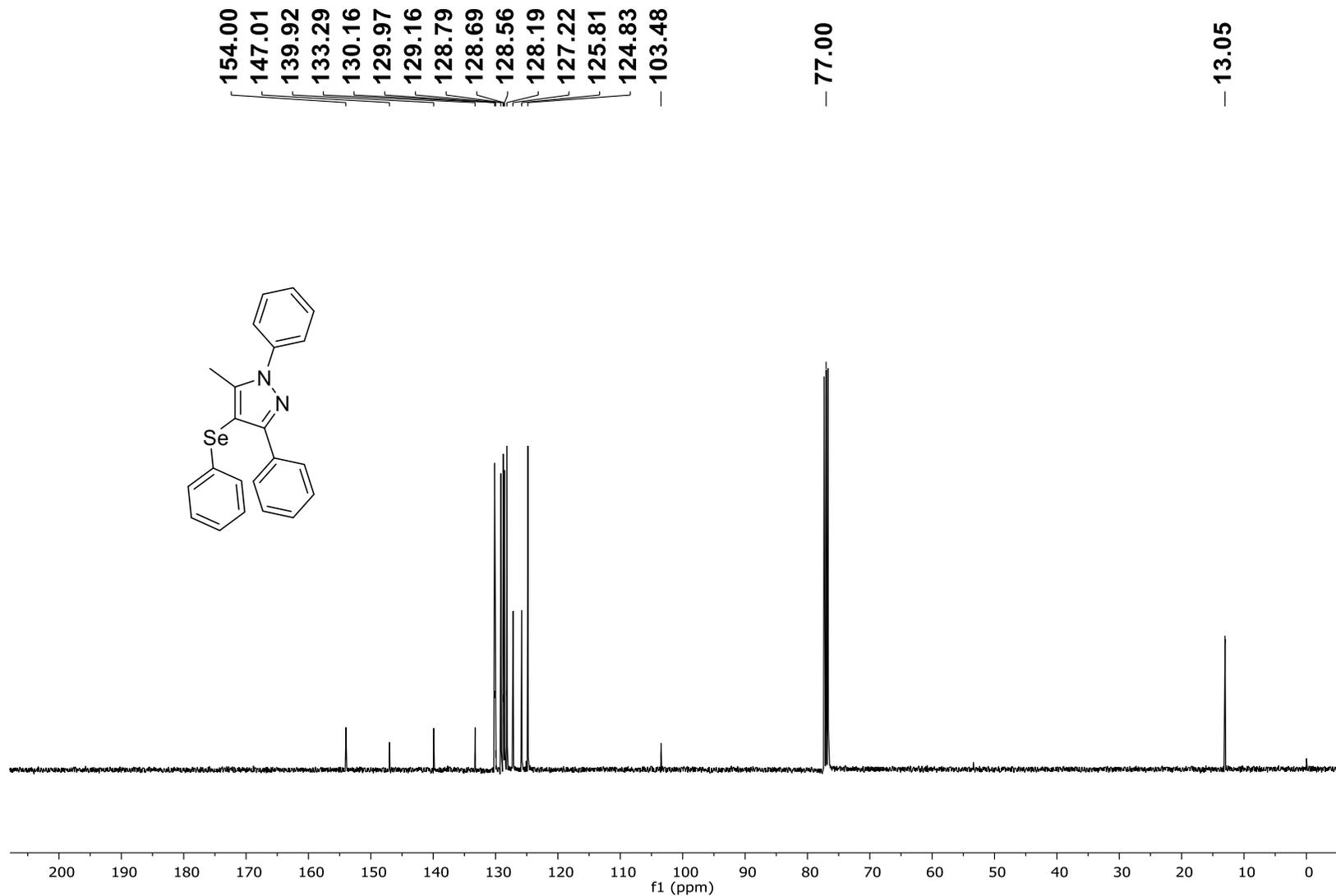


Figura 48: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4q.

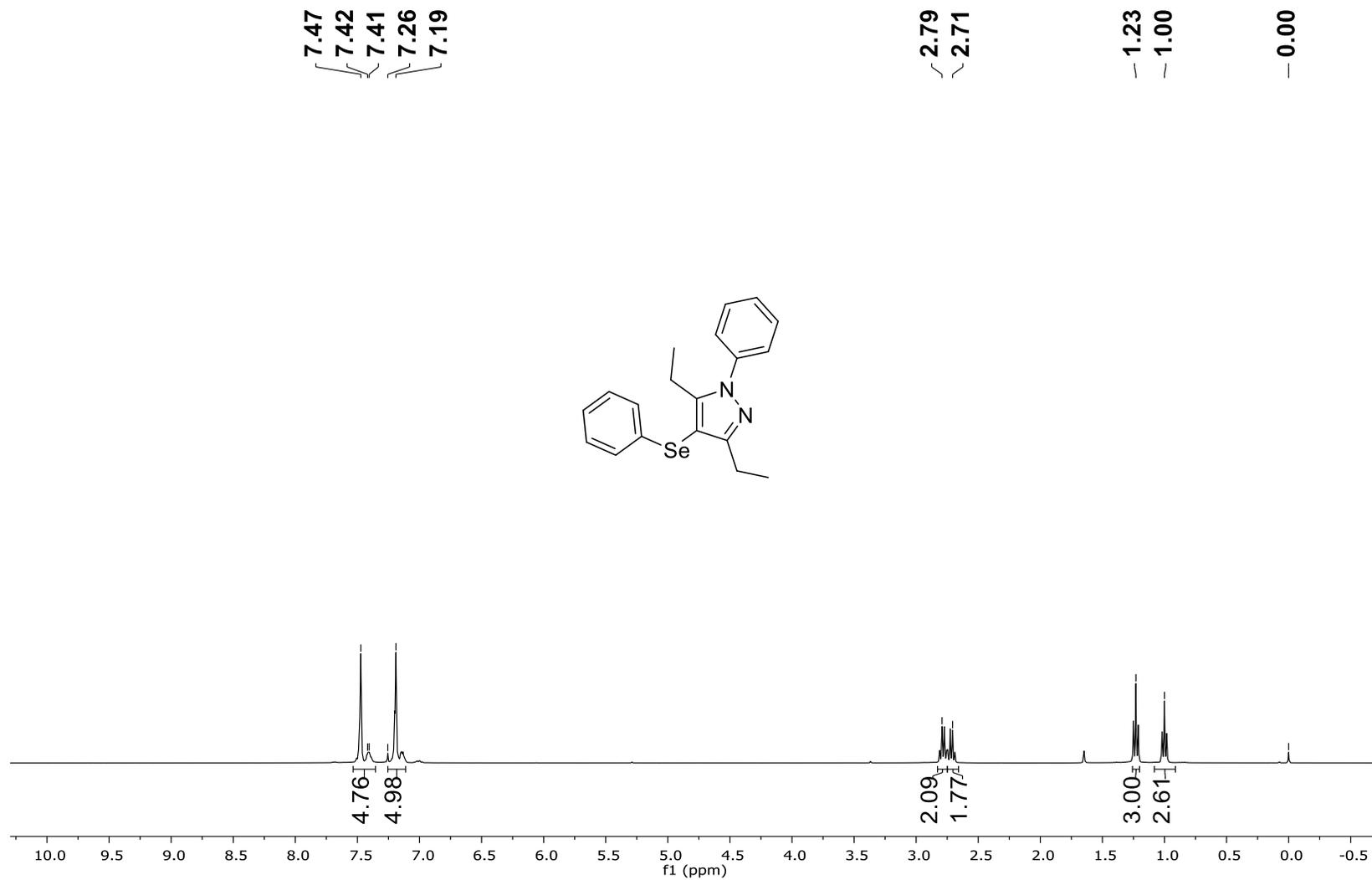


Figura 49: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4r.

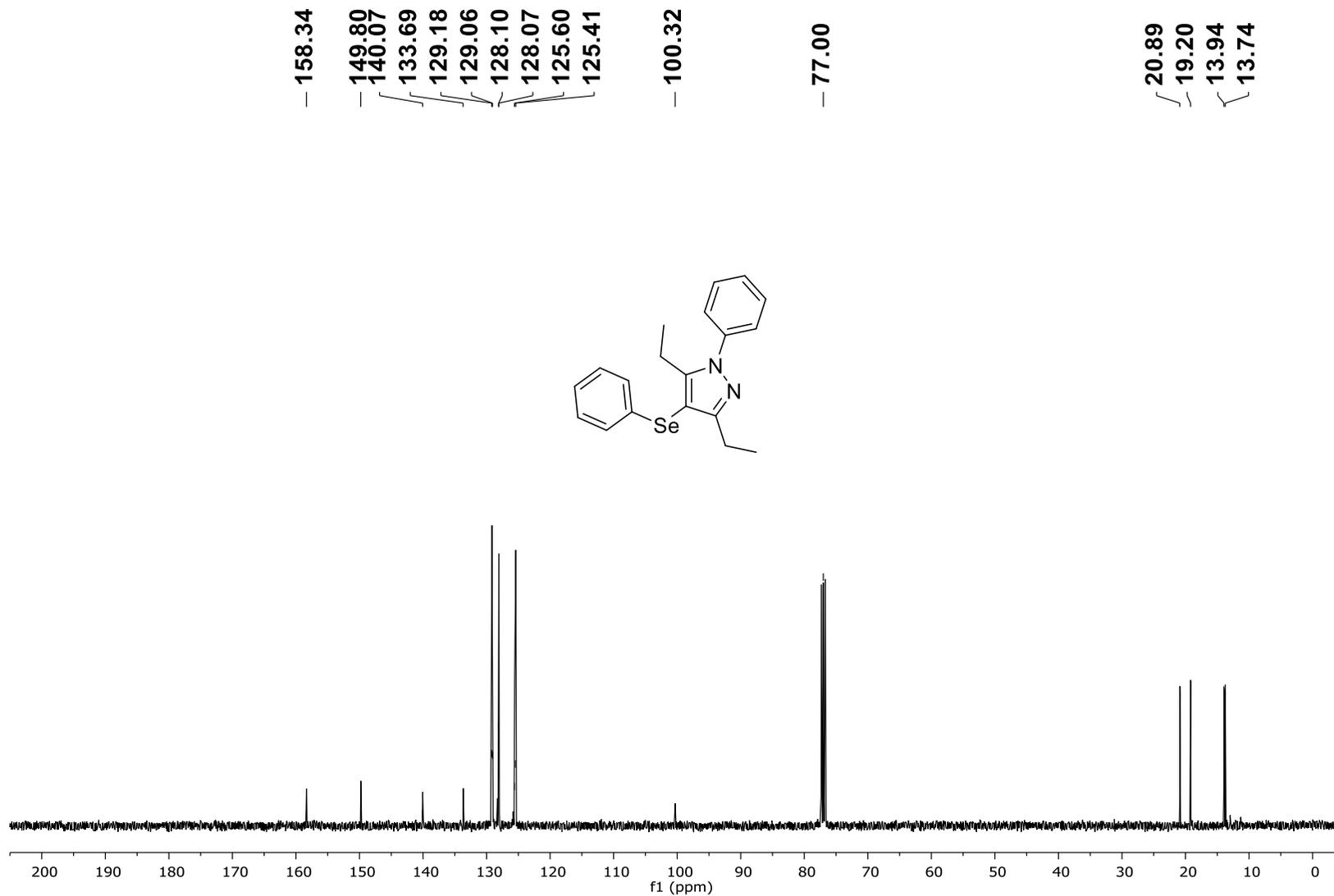


Figura 50: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4r.

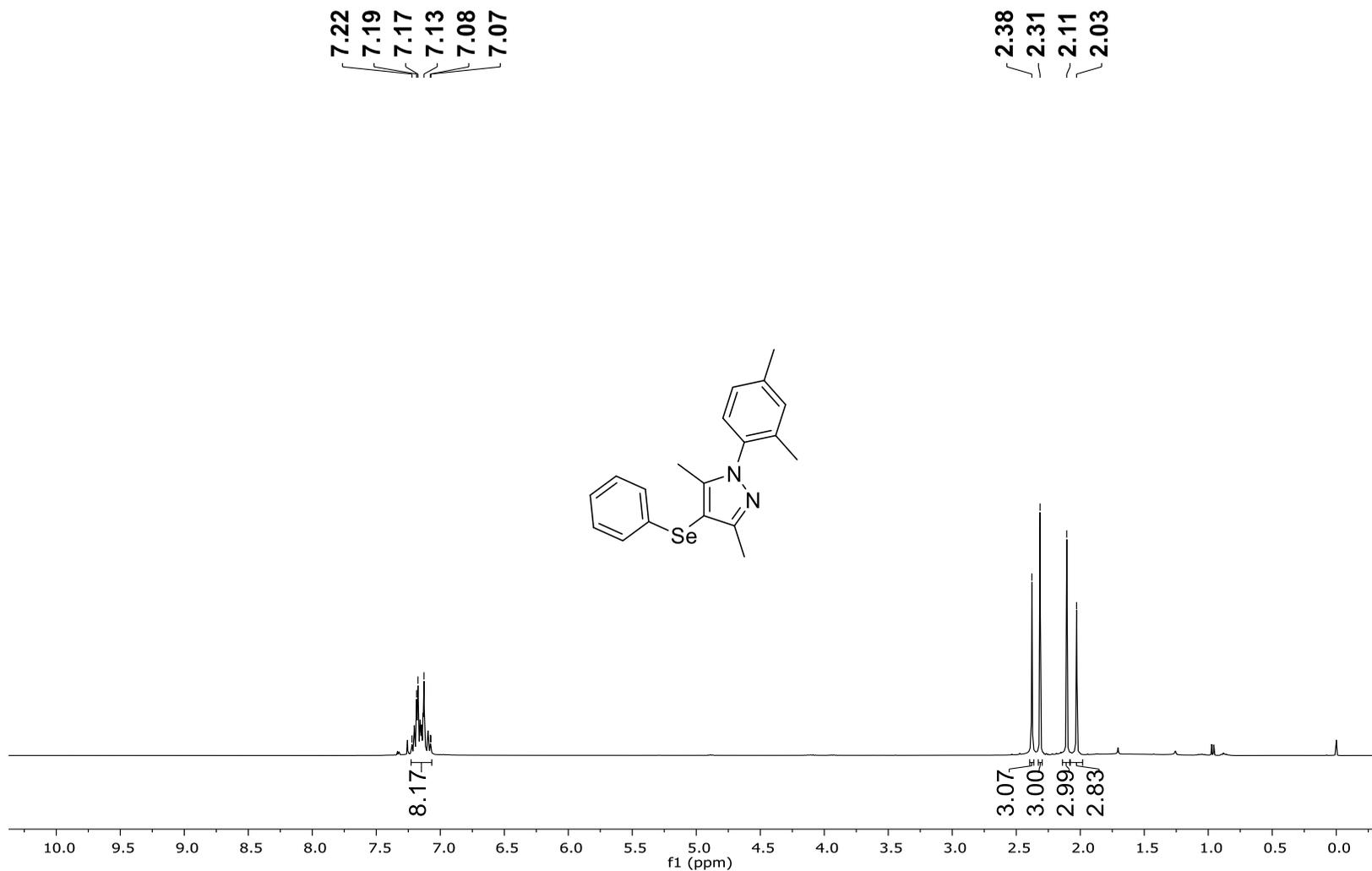


Figura 51: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4s.

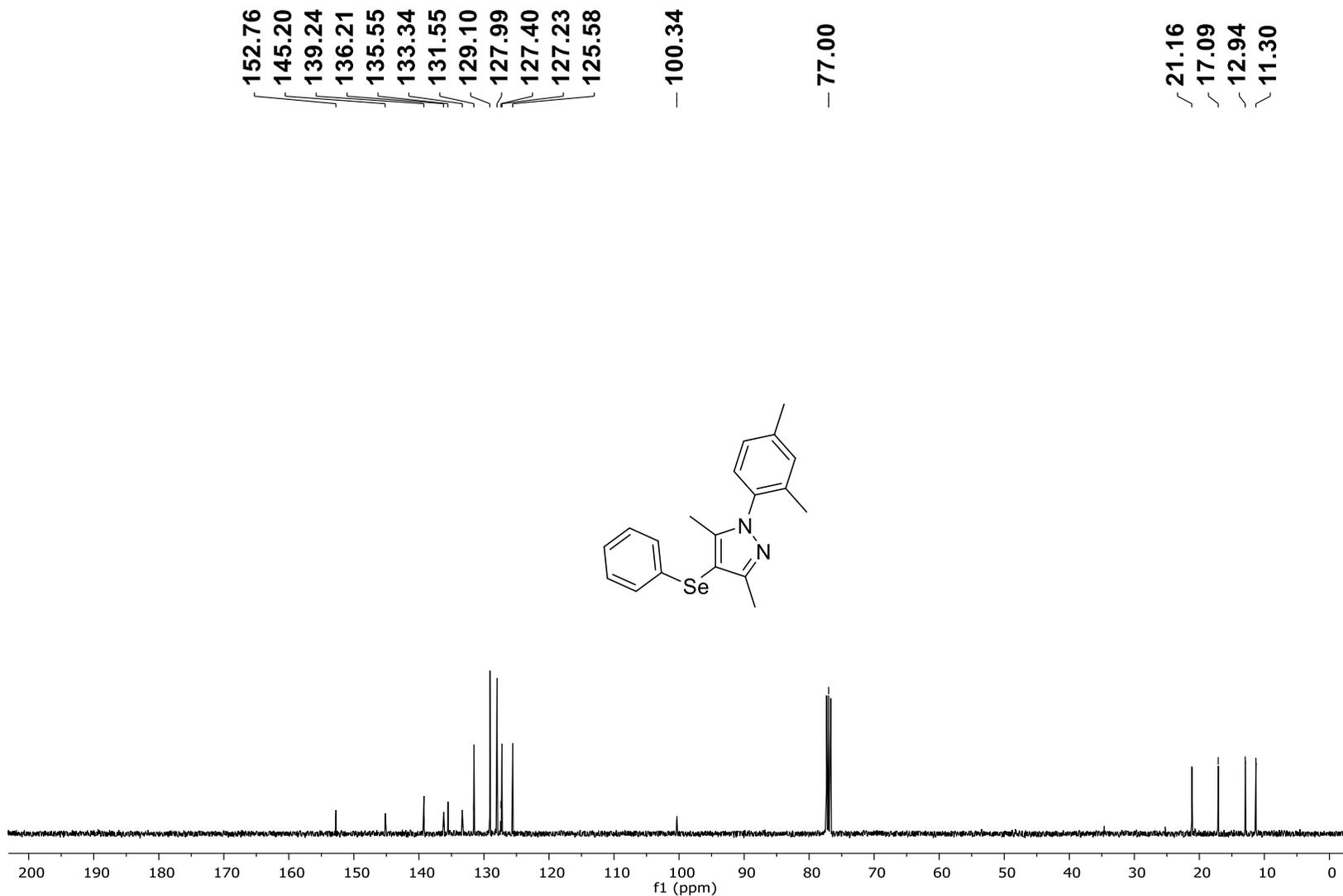


Figura 52: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4s.

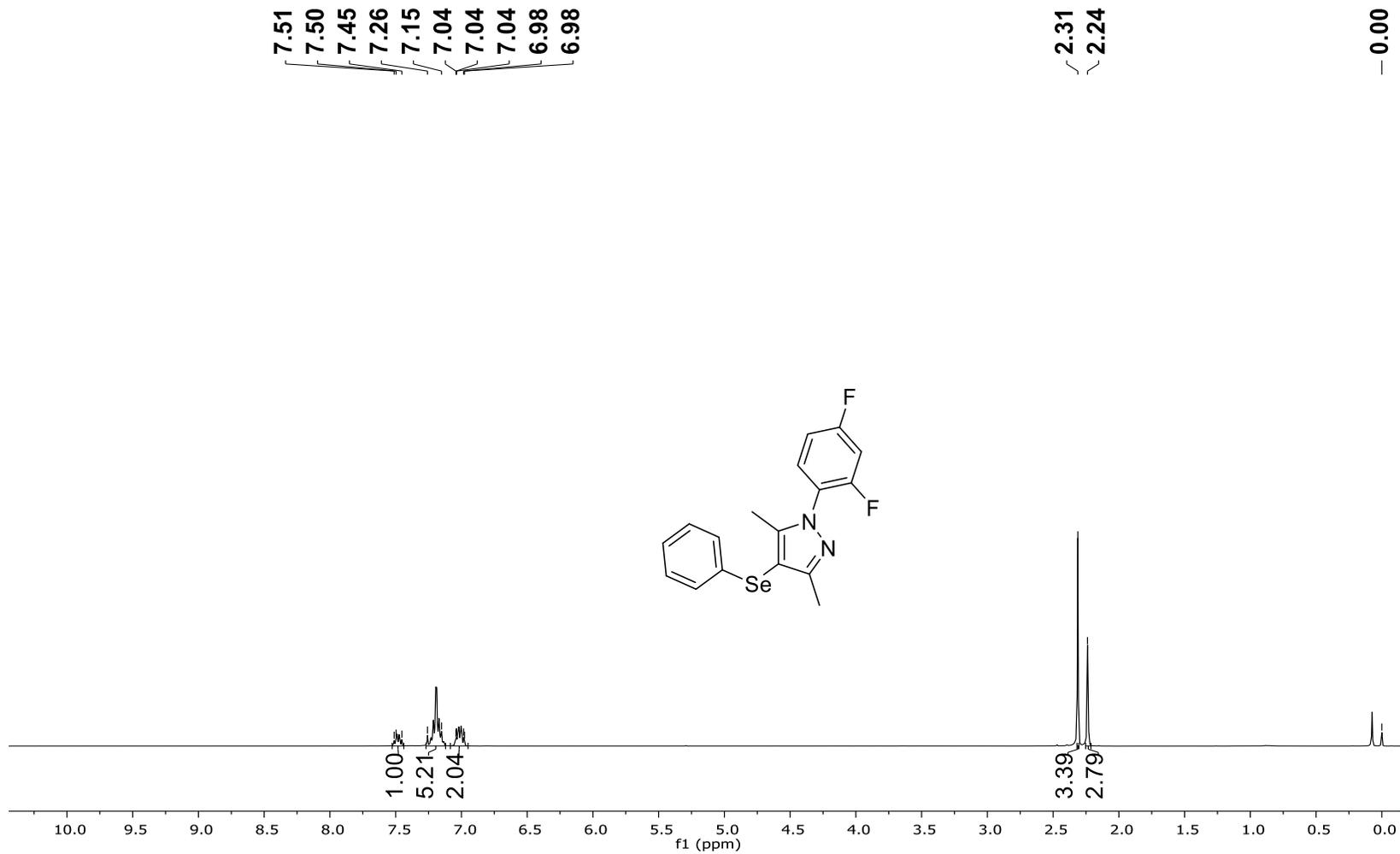


Figura 53: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4t.

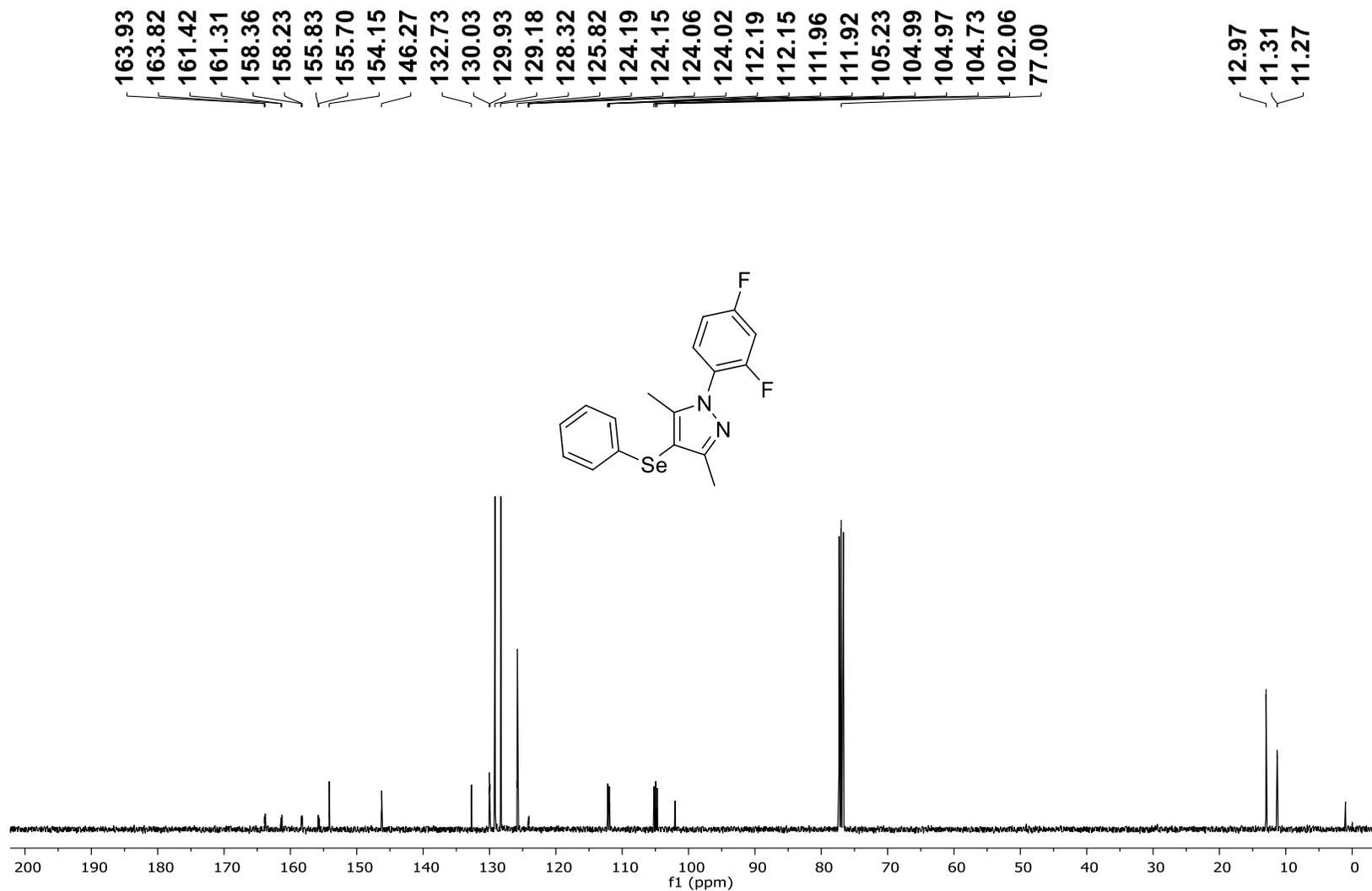


Figura 54: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4t.

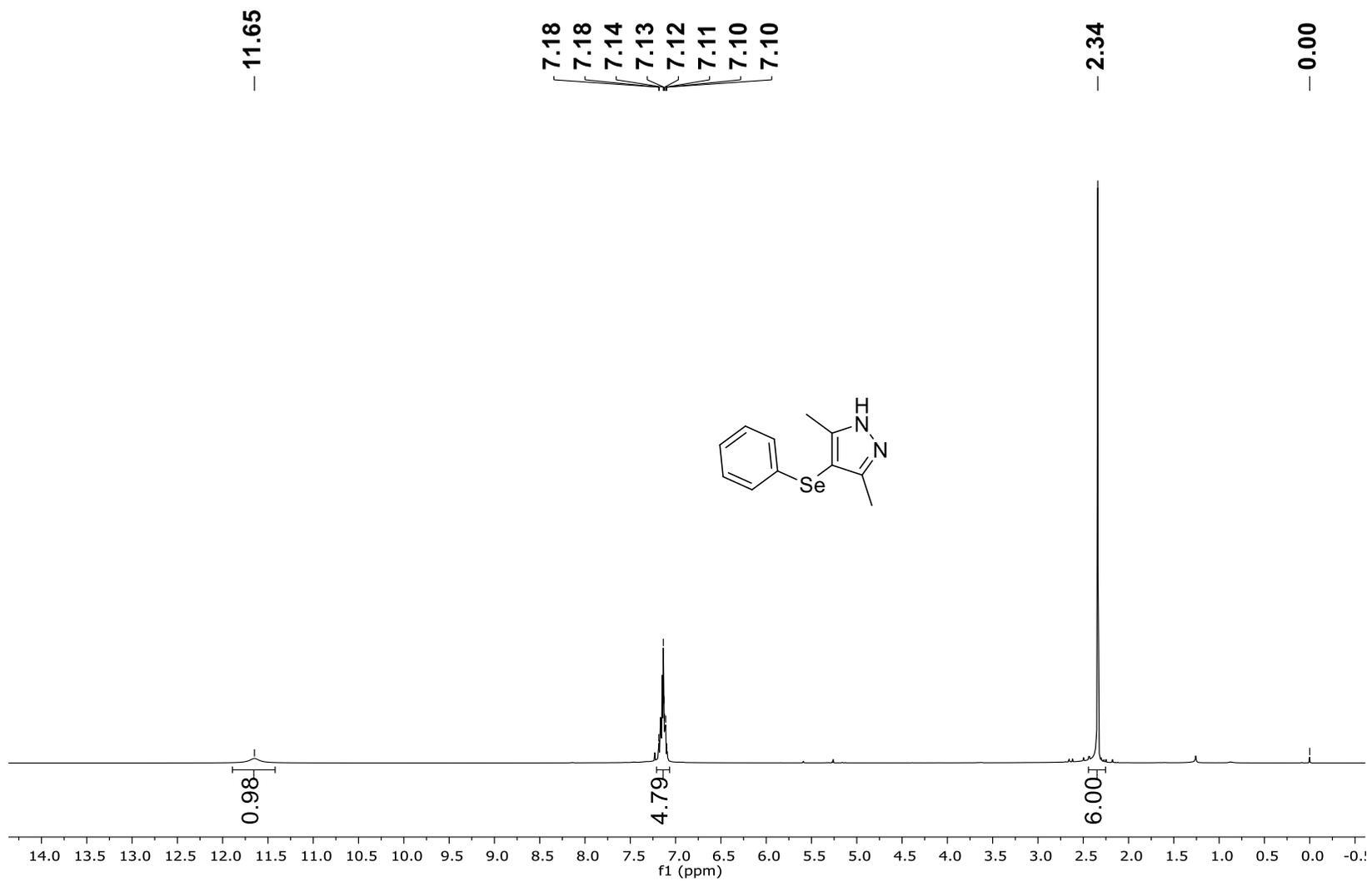


Figura 55: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4u.

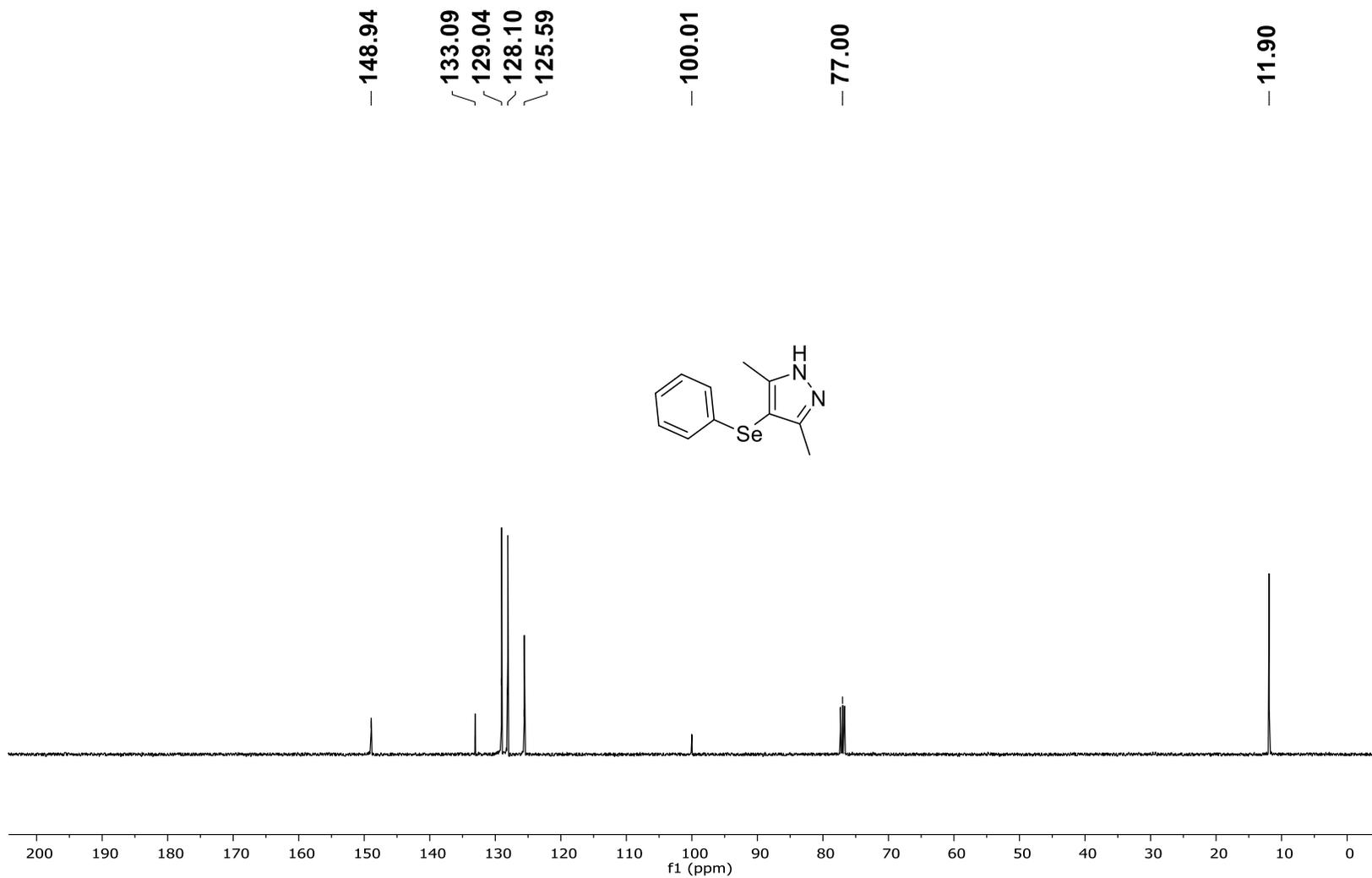


Figura 56: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **4u**.

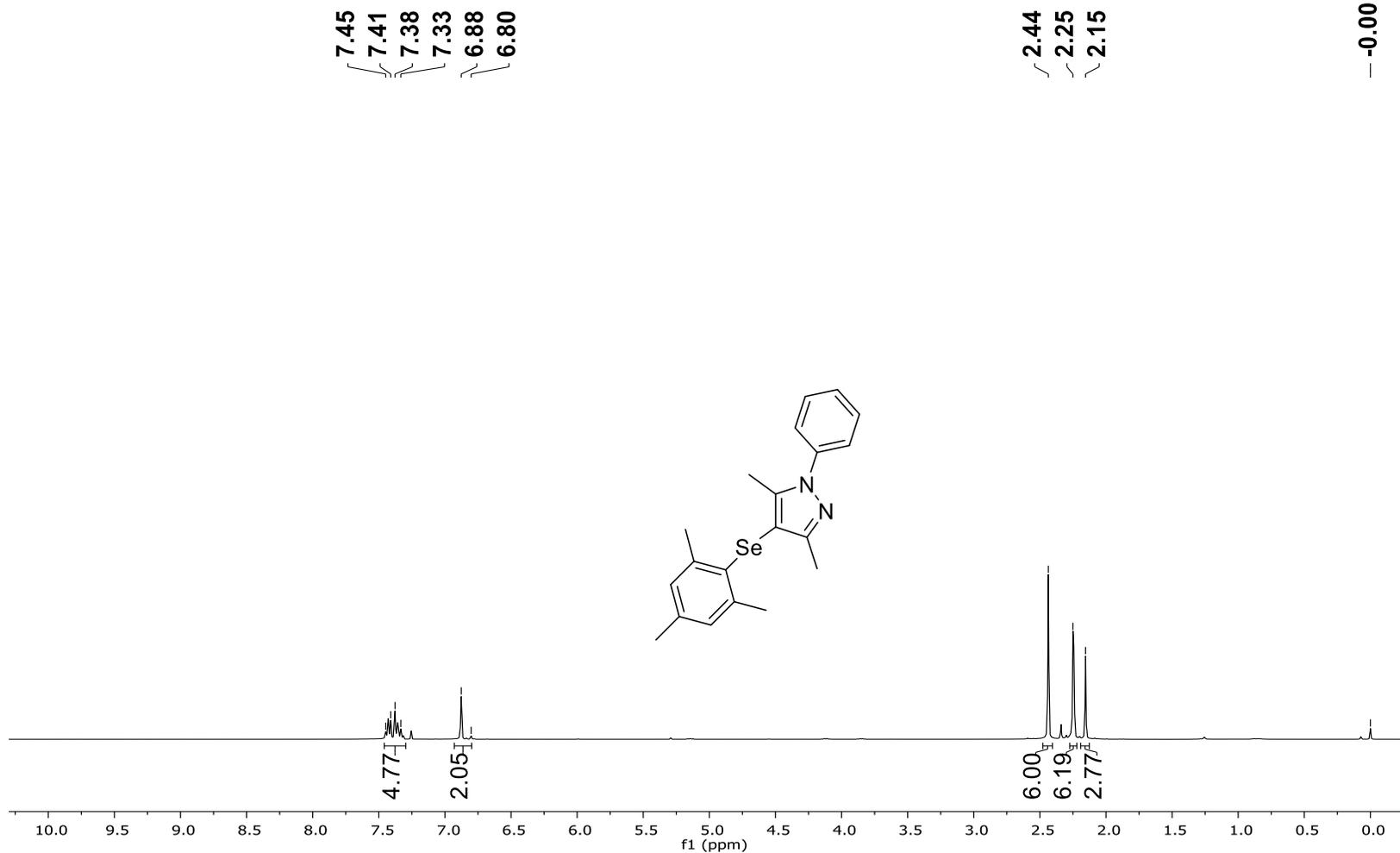


Figura 57: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4v.

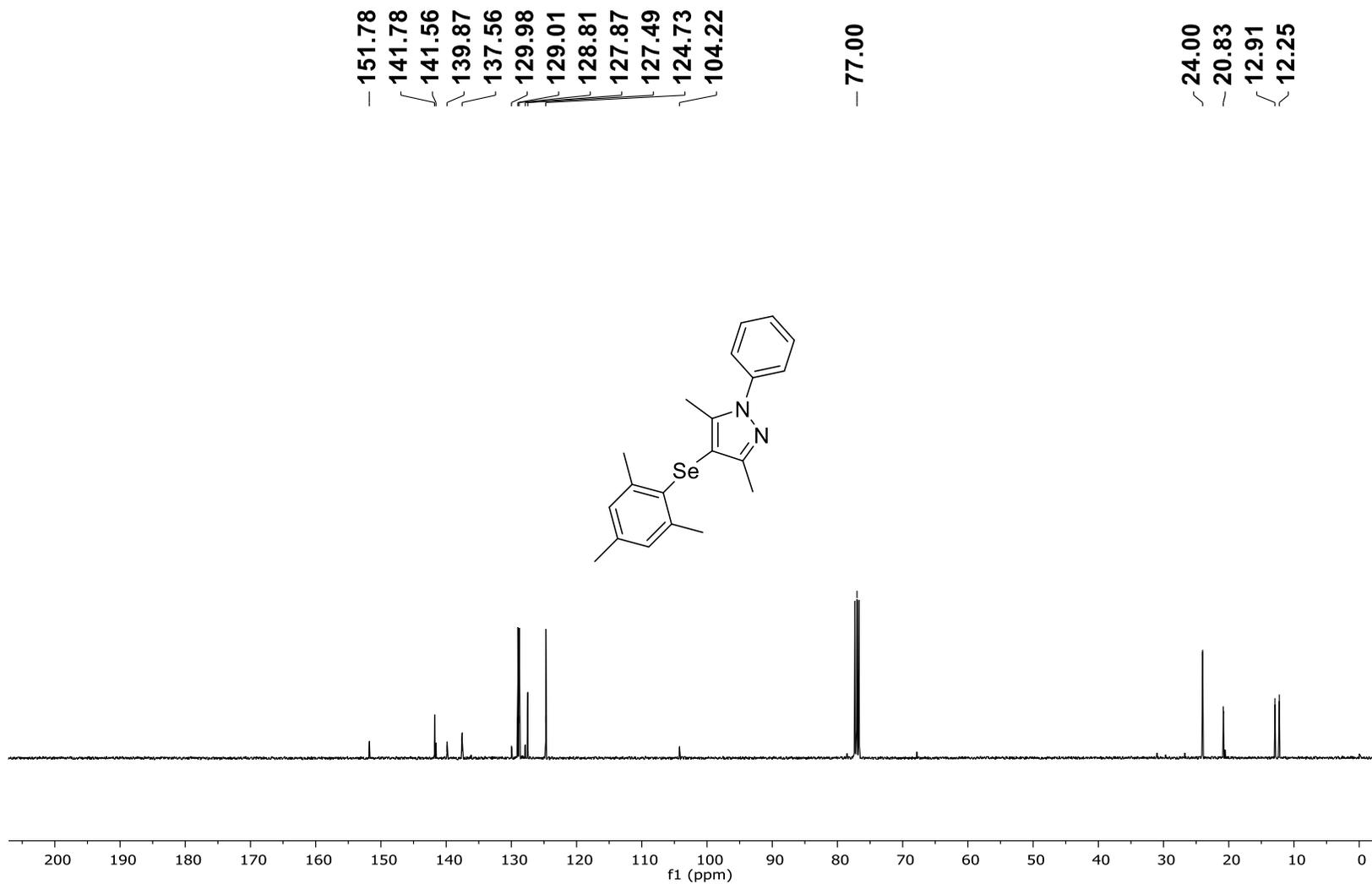


Figura 58: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4v.

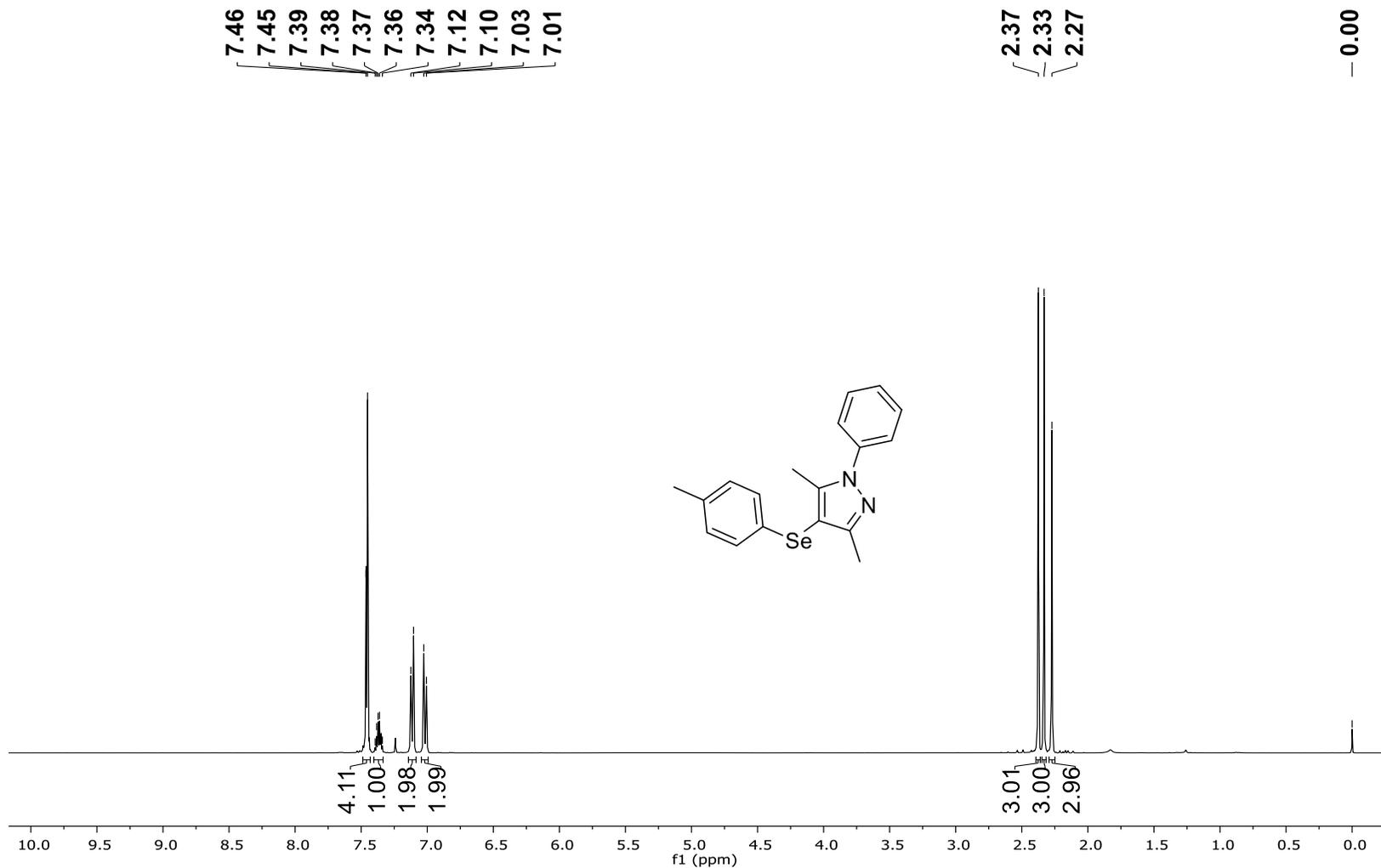


Figura 59: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4w.

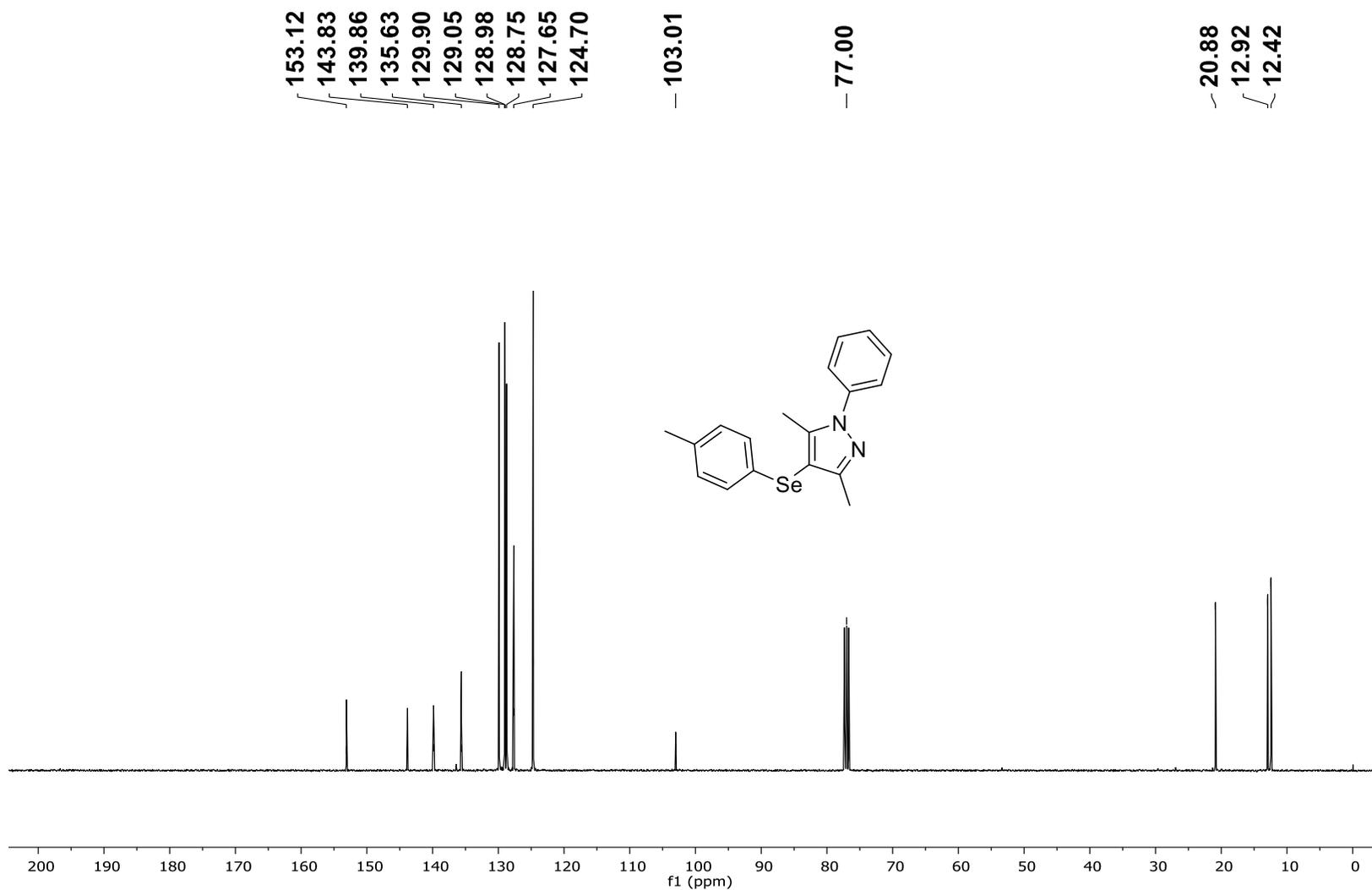


Figura 60: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **4w**.

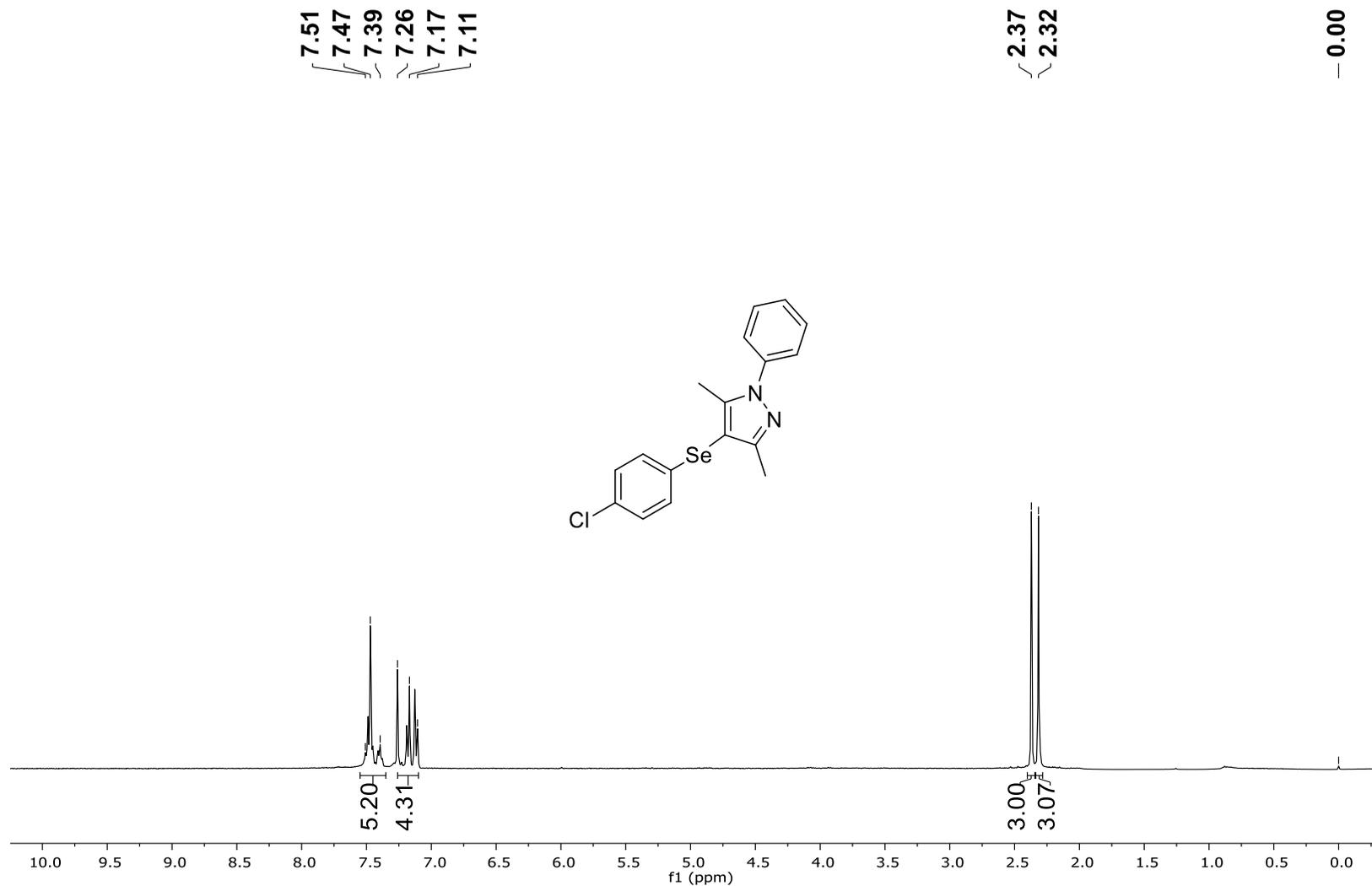


Figura 61: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 4x.

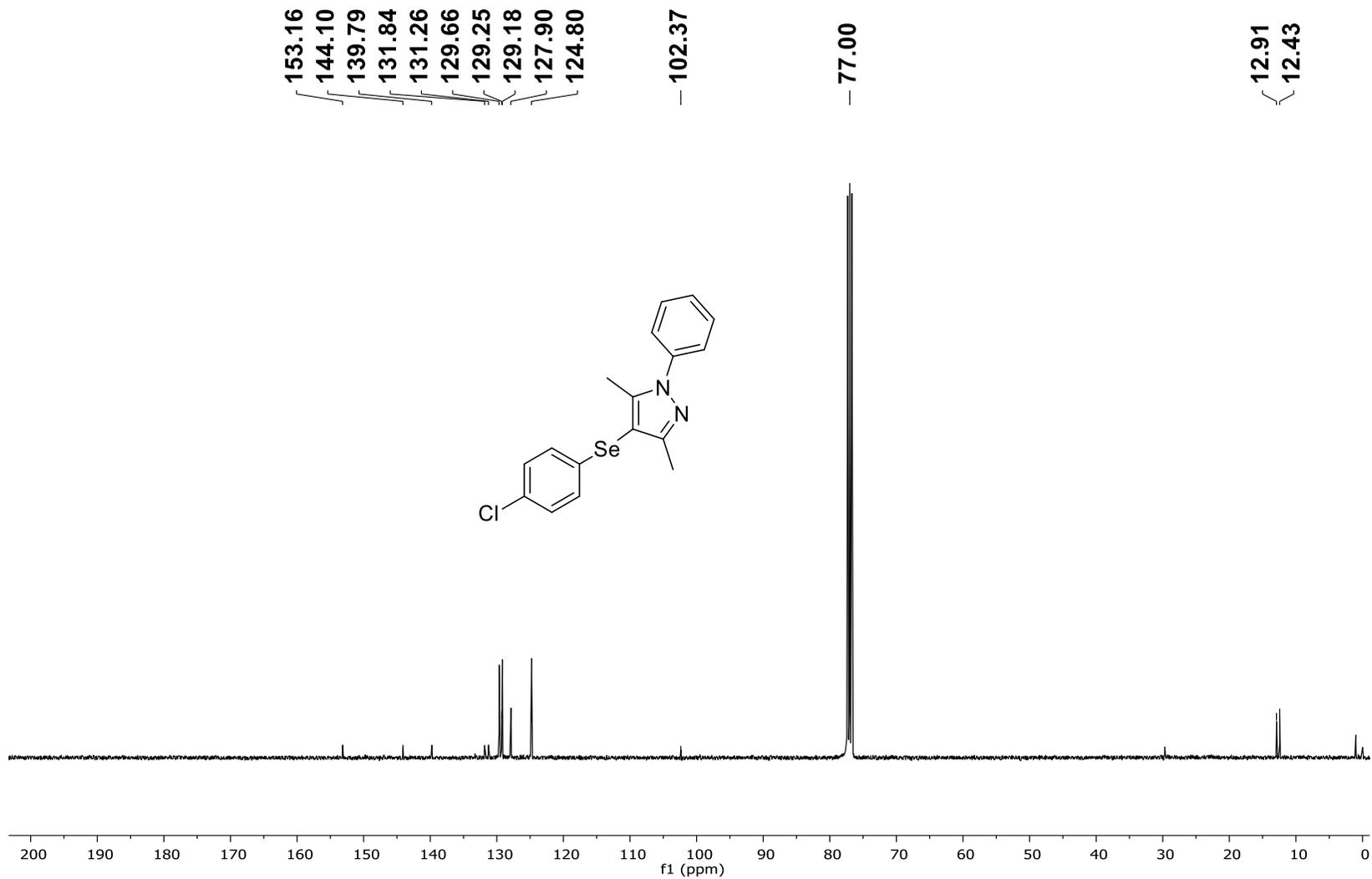


Figura 62: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **4x**.

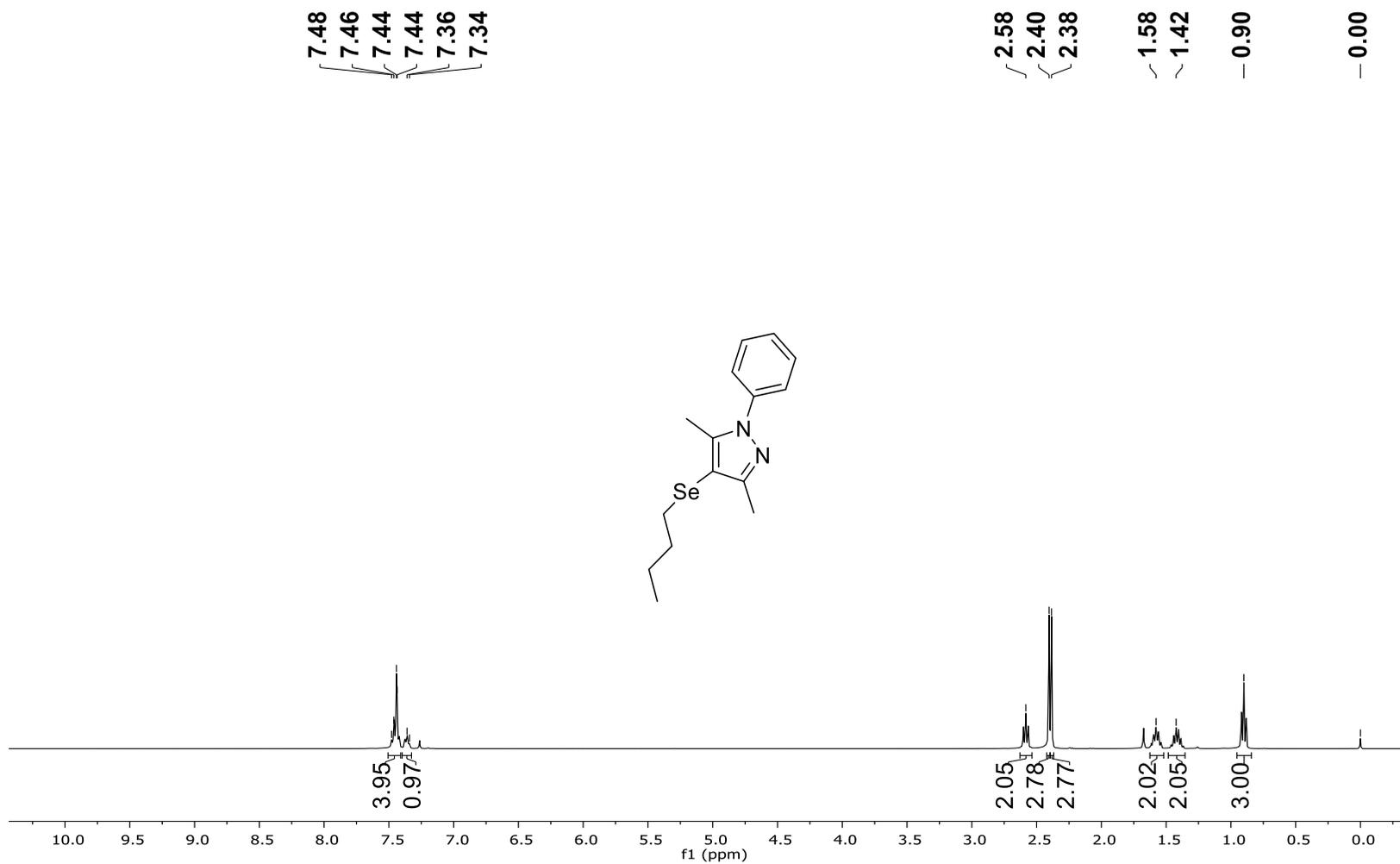


Figura 63: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4y.

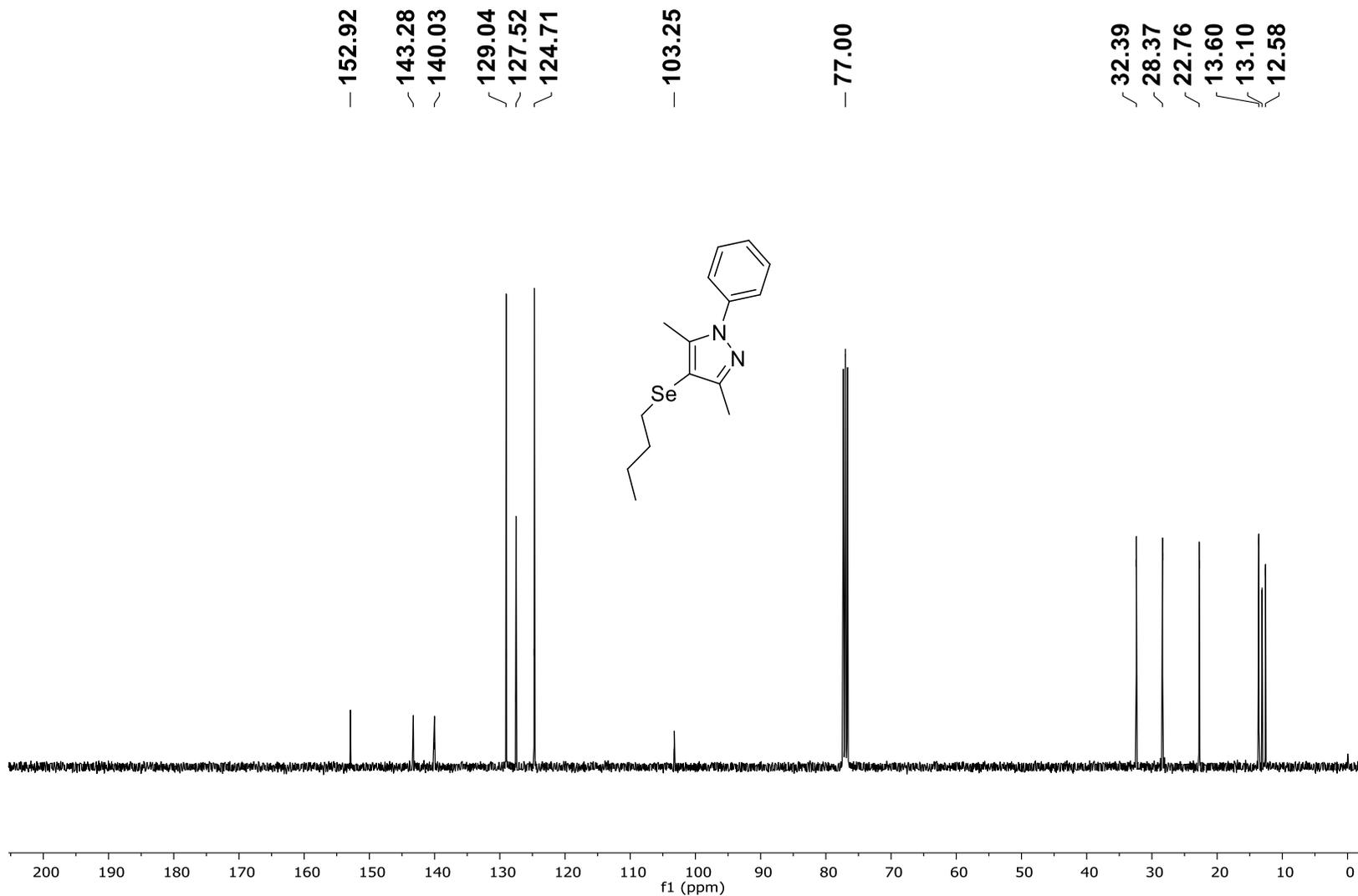


Figura 64: RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 4y.