

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
Programa de Pós-Graduação em Química



Tese de Doutorado

Heterociclos nitrogenados funcionalizados com selênio: síntese de  
organosselanilpirróis promovida por ultrassom e de  
organosselanilpiridinas utilizando Oxone®

THIAGO JACOBSEN PEGLOW

Pelotas, 2021

Thiago Jacobsen Peglow

Heterociclos nitrogenados funcionalizados com selênio: síntese de organosselanilpirróis promovida por ultrassom e de organosselanilpiridinas utilizando Oxone<sup>®</sup>

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

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

Pelotas, 2021

Thiago Jacobsen Peglow

Título: Heterociclos nitrogenados funcionalizados com selênio: síntese de organosselanilpirróis promovida por ultrassom e de organosselanilpiridinas utilizando Oxone®

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

Data da Defesa: 14 de julho de 2021.

**Banca Examinadora:**



---

Prof. Dr. Gelson Perin - Orientador - UFPel



---

Prof. Dr. Eder João Lenardão - UFPel



---

Prof. Dr. Thiago Barcellos da Silva - UCS



---

Dra. Angelita Manke Barcellos - UFPel

*“Agradeço a Deus e a todos que me ajudaram na  
realização deste trabalho de uma forma direta ou  
indireta, assim como todos meus colegas de  
laboratório por toda a ajuda e companheirismo.”*

*Aos meus Pais (Alcides Peglow e Iracema  
Jacobsen Peglow) por todo apoio durante este  
período. Também por toda paciência e incentivo.*

*Muito obrigado!!!*

## AGRADECIMENTOS

*Ao Prof. Perin, meu agradecimento pela orientação desde minha iniciação científica. Agradeço principalmente pelos seus diversos ensinamentos científicos e toda contribuição na minha formação. Muito obrigado!!!*

*Aos professores Eder, Diego, Raquel, Juliano, Daniela H. e Márcio por toda ajuda e ensinamentos transmitidos ao longo desses anos.*

*Um agradecimento especial aos professores Diego Alves (UFPEL) e Ricardo Frederico Schumacher (UFSM), por toda ajuda e parceria de sempre e pela colaboração nos trabalhos aqui apresentados.*

*À professora Roberta Cargnelutti (UFSM) pela ajuda com análises de raios-X.*

*Agradeço à professora Ethel (Laboratório de Pesquisa em Farmacologia Bioquímica), pela colaboração em outros trabalhos desenvolvidos neste período.*

*Um agradecimento especial a todos do LASOL-411: Ricardo, Paola, Lucas, Jon, Igor (Krigor), bYanka (Yanka), Gê (Angelita), Ney (Patrick), Dani II (baixa), Dani III (alta), Helena (Helen) e Emily, muito obrigado por tornarem os momentos no laboratório mais alegres. Sou muito grato por ter conhecido vocês!*

*Aos guris: Meus amigos/irmãos Gabriel e Ney pela parceria em tudo, conversas, trabalhos, jogos, churrascos...*

*À Angelita por toda ajuda e paciência (e foi muita) durante este período. Sempre com disposição para ajudar em qualquer hora e, também para debater e disponibilizar séries para o pessoal, em especial GOT kkkkk.*

*Aos colegas de RMN e CG-EM Dani II, Helen, Ricardo, Filipe, Ney, Dapper, Cátia, e em especial ao prof. Márcio que nos ensinou muita coisa sobre RMN e ainda nos socorre quando precisamos.*

*Um agradecimento especial ao Ricardo (T2) e ao Gabriel, por toda a ajuda, paciência e companheirismo nesse período. Agradeço vocês por toda a ajuda no desenvolvimento dos trabalhos, a ajuda de vocês foi fundamental para que isso ocorresse. E Ricardo, me desculpa pelas inúmeras ideias furadas que te meti... kkkkk*

*Ao professor Elton que me ajudou muito no início da iniciação científica com diversos ensinamentos os quais eu trouxe ao longo dos anos.*

*Aos amigos do laboratório 208: João, Laura e Caroline. Laboratório 210: Manoela, Maurício, Gustavo, Allya e Liane. E laboratório 207: Thalita e José Edmilson.*

*Aos demais colegas do LASOL que de uma forma geral contribuíram com minha formação.*

*À minha namorada Clarissa, obrigado por todo apoio durante esse tempo, te amo.*

*Aos meus avós, tios, primos e amigos que sempre torceram por mim.*

*À Djanira secretária do PPGQ-UFPel por todos os serviços prestados.*

*Ao professor Thiago Barcellos pela realização das análises de EMAR.*

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

# RESUMO

Título: Heterociclos nitrogenados funcionalizados com selênio: síntese de organosselanilpirróis promovida por ultrassom e de organosselanilpiridinas utilizando Oxone<sup>®</sup>

Autor: Thiago Jacobsen Peglow

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

No presente trabalho, foi descrita a síntese de mono- e bis(organosselanil)-1*H*-pirróis a partir de uma reação multicomponente entre a 2,5-hexanodiona, aminas primárias e disselenetos de diorganoíla. A reação foi realizada na presença do catalisador iodeto de cobre(I) e promovida por irradiação ultrassônica em DMSO como solvente. Através desta abordagem eficiente e simples, trinta e dois produtos de mono- ou bisorganosselenação foram obtidos com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (45-95%) em curtos tempos reacionais (0,5 h a 4 h).

Além disso, foi desenvolvido um método verde para a síntese de 2-aril-(3-organocalcogenil)tieno[2,3-*b*]piridinas utilizando espécies eletrofílicas de calcogênio. Estas espécies foram geradas *in situ* pela reação entre dicalcogenetos de diorganoíla e Oxone<sup>®</sup>, utilizando etanol como solvente a 78 °C. Assim, as reações de calcogenação/ciclização de 3-(ariletinil)-2-(alquiltio)piridinas foram realizadas em períodos de 2 h a 24 h, obtendo-se vinte e um produtos em rendimentos que variaram de bons a excelentes (70-99%). Em complemento, o potencial sintético dos compostos sintetizados foi avaliado em reações de oxidação, selenação e hidrogenação.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado em Ciências

Pelotas, 14 de julho de 2021.

# ABSTRACT

Title: Selenium-functionalized nitrogen heterocycles: ultrasound-promoted synthesis of organoselanylpyrroles and of organoselanylpyrindines using Oxone®

Author: Thiago Jacobsen Peglow

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

Academic Co-advisor: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

In the present work, the synthesis of mono- and bisorganylselanyl-1*H*-pyrroles through a multicomponent reaction between 2,5-hexanedione, primary amines and diorganyl diselenides was developed. The reaction was carried out in the presence of copper(I) iodide catalyst and under ultrasonic irradiation in DMSO as a solvent. By this efficient and simple approach, thirty-two mono- or bisorganylselenation products were obtained in moderate to excellent yields (45-95%) in short reaction times (0.5 h to 4 h).

Furthermore, a green method for the synthesis of 2-aryl-(3-organochalcogenyl)thieno[2,3-*b*]pyridines using electrophilic chalcogen species was developed. These species were generated *in situ* by the reaction between diorganyl dichalcogenides and Oxone®, using ethanol as a solvent at 78 °C. Thus, the chalcogenation/cyclization reactions of 3-(arylethynyl)-2-(alkylthio)pyridines were carried out in 2 h to 24 h, obtaining twenty-one products in good to excellent yields (70-99%). In addition, some synthetic transformations of the synthesized compounds were evaluated in oxidation, selenation and hydrogenation reactions.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

PhD Thesis

Pelotas, July 14<sup>th</sup>, 2021.

# ÍNDICE

RESUMO.....	viii
ÍNDICE .....	x
ÍNDICE DE FIGURAS .....	xiii
ÍNDICE DE TABELAS .....	xix
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....	xx
1. Introdução e Objetivos .....	1
2. Revisão da Literatura.....	9
2.1. Síntese e funcionalização de 1 <i>H</i> -pirróis .....	10
2.2. Síntese e funcionalização de tieno[2,3- <i>b</i> ]piridinas .....	20
2.3. Síntese de compostos heterocíclicos funcionalizados com selênio .....	26
2.3.1. Utilização de sais de cobre na selenação de compostos heterocíclicos.....	27
2.3.2. Utilização de Oxone® na selenação de compostos heterocíclicos .....	45
3. Apresentação e Discussão dos Resultados .....	59
3.1. Síntese de 3-(organosselanil)-1 <i>H</i> -pirróis e 3,4-bis(organosselanil)-1 <i>H</i> -pirróis promovida por ultrassom.....	60
3.1.1. Otimização das condições reacionais para os 3-(organosselanil)-1 <i>H</i> -pirróis .....	60
3.1.2. Estudo da versatilidade do método para a obtenção dos 3-(organosselanil)-1 <i>H</i> -pirróis .....	64
3.1.3. Otimização das condições reacionais para os 3,4-bis(organosselanil)-1 <i>H</i> -pirróis .....	67
3.1.4. Estudo da versatilidade do método para a síntese dos 3,4-bis(organosselanil)-1 <i>H</i> -pirróis .....	68
3.1.5. Estudos de reatividade.....	70

3.1.6. Proposta mecanística .....	72
3.1.7. Apresentação e discussão dos dados espectrais .....	73
3.2. Síntese de 2-aril-(3-organocalcogenil)tieno[2,3- <i>b</i> ]piridinas promovida por Oxone® .....	93
3.2.1. Síntese dos materiais de partida 3-(ariletinil)-2-(alquiltio)piridinas .....	93
3.2.2. Otimização das condições reacionais para a obtenção das 2-aril-(3-organocalcogenil)tieno[2,3- <i>b</i> ]piridinas.....	94
3.2.3. Estudo da versatilidade do método para a obtenção das 2-aril-(3-organocalcogenil)tieno[2,3- <i>b</i> ]piridinas .....	97
3.2.4. Estudos de reatividade.....	101
3.2.5. Proposta mecanística .....	102
3.2.6. Aplicações sintéticas.....	103
3.2.7. Apresentação e discussão dos dados espectrais .....	105
4. Considerações Finais .....	114
5. Parte Experimental .....	116
5.1. Materiais e Métodos.....	117
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ....	117
5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução.....	117
5.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução .....	117
5.1.4. Ponto de fusão .....	118
5.1.5. Solventes e reagentes .....	118
5.1.6. Ultrassom .....	118
5.1.7. Difração de Raios-X em Monocristal .....	119
5.2. Procedimentos Experimentais.....	119
5.2.1. Procedimento geral para a preparação do PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .....	119
5.2.2. Procedimento para preparação dos dicalcogenetos de diorganoíla 3.....	119

5.2.3. Procedimento para a síntese do 2,5-dimetil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirrol 13a .....	122
5.2.4. Procedimento geral para a síntese dos 3-(organosselanil)-1 <i>H</i> -pirróis 4.....	122
5.2.5. Procedimento geral para a síntese dos 3,4-bis(organosselanil)-1 <i>H</i> -pirróis 5 .....	129
5.2.6. Procedimento geral para a síntese das 3-bromo-2-(alquiltio)piridinas 102a-f.....	136
5.2.7. Procedimento geral para a síntese das 3-(ariletinil)-2-(alquiltio)piridinas 6a-h.....	139
5.2.8. Procedimento geral para a síntese das 2-aril-3-(organosselanil)tieno[2,3- <i>b</i> ]piridinas 7a-v .....	142
6. Espectros Seleccionados .....	155
7. Anexos .....	230

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Exemplos de fármacos contendo o núcleo 1 <i>H</i> -pirrol. ....	3
<b>Figura 2.</b> Exemplos de compostos biologicamente ativos contendo o núcleo tieno[2,3- <i>b</i> ]piridina. ....	4
<b>Figura 3.</b> Estrutura da tieno[2,3- <i>b</i> ]piridina. ....	20
<b>Figura 4.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4g</b> . ....	75
<b>Figura 5.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4g</b> . ....	76
<b>Figura 6.</b> Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4g</b> . ..	77
<b>Figura 7.</b> Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4g</b> . ...	78
<b>Figura 8.</b> Espectro de RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4g</b> . ...	79
<b>Figura 9.</b> Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4g</b> . ....	79
<b>Figura 10.</b> Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4g</b> . ....	80
<b>Figura 11.</b> Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4g</b> . ....	81
<b>Figura 12.</b> Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4g</b> . ....	81
<b>Figura 13.</b> Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4g</b> . ....	82
<b>Figura 14.</b> Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4g</b> . ....	83
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN <sup>77</sup> Se (76 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4g</b> . ....	84
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN-2D <sup>1</sup> H- <sup>15</sup> N-HMBC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>4g</b> . ....	84
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>5g</b> . ....	86
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>5g</b> . ....	87
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>5g</b> . ..	88
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>5g</b> . ..	89
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN-2D <sup>1</sup> H- <sup>15</sup> N-HMBC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>5g</b> . ....	90
<b>Figura 22.</b> Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>5g</b> . ....	91
<b>Figura 23.</b> Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>5g</b> . ....	91
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN <sup>77</sup> Se (76 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>5g</b> . ....	92
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>7b</b> . ....	106
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>7b</b> . ....	107
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>7b</b> . ....	108

<b>Figura 28.</b> Expansão RMN-2D $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>7b</b> .	109
<b>Figura 29.</b> Expansão RMN-2D $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>7b</b> .	109
<b>Figura 30.</b> Expansão RMN-2D $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ -HMBC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>7b</b> .	110
<b>Figura 31.</b> Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>7b</b> .	111
<b>Figura 32.</b> Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>7b</b> .	112
<b>Figura 33.</b> Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>7b</b> .	112
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN $^{77}\text{Se}$ (76 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>7b</b> .	113
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>13a</b> .	156
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>13a</b> .	156
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4a</b> .	157
<b>Figura 38.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4a</b> .	157
<b>Figura 39.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4b</b> .	158
<b>Figura 40.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4b</b> .	158
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4c</b> .	159
<b>Figura 42.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4c</b> .	159
<b>Figura 43.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4d</b> .	160
<b>Figura 44.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4d</b> .	160
<b>Figura 45.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4e</b> .	161
<b>Figura 46.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4e</b> .	161
<b>Figura 47.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4f</b> .	162
<b>Figura 48.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4f</b> .	162
<b>Figura 49.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4g</b> .	163
<b>Figura 50.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4g</b> .	163
<b>Figura 51.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4h</b> .	164
<b>Figura 52.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4h</b> .	164
<b>Figura 53.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4i</b> .	165
<b>Figura 54.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4i</b> .	165
<b>Figura 55.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4j</b> .	166
<b>Figura 56.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4j</b> .	166
<b>Figura 57.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4k</b> .	167
<b>Figura 58.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4k</b> .	167

<b>Figura 59.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4l</b> .....	168
<b>Figura 60.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4l</b> .....	168
<b>Figura 61.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4m</b> .....	169
<b>Figura 62.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4m</b> .....	169
<b>Figura 63.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4n</b> .....	170
<b>Figura 64.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4n</b> .....	170
<b>Figura 65.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4o</b> .....	171
<b>Figura 66.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4o</b> .....	171
<b>Figura 67.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4p</b> .....	172
<b>Figura 68.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4p</b> .....	172
<b>Figura 69.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5a</b> .....	173
<b>Figura 70.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5a</b> .....	173
<b>Figura 71.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5b</b> .....	174
<b>Figura 72.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5b</b> .....	174
<b>Figura 73.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5c</b> .....	175
<b>Figura 74.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5c</b> .....	175
<b>Figura 75.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5d</b> .....	176
<b>Figura 76.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5d</b> .....	176
<b>Figura 77.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5e</b> .....	177
<b>Figura 78.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5e</b> .....	177
<b>Figura 79.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5f</b> .....	178
<b>Figura 80.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5f</b> .....	178
<b>Figura 81.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5g</b> .....	179
<b>Figura 82.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5g</b> .....	179
<b>Figura 83.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5h</b> .....	180
<b>Figura 84.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5h</b> .....	180
<b>Figura 85.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5i</b> .....	181
<b>Figura 86.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5i</b> .....	181
<b>Figura 87.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5j</b> .....	182
<b>Figura 88.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5j</b> .....	182
<b>Figura 89.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5k</b> .....	183
<b>Figura 90.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5k</b> .....	183
<b>Figura 91.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5l</b> .....	184
<b>Figura 92.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5l</b> .....	184

<b>Figura 93.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5m</b> .....	185
<b>Figura 94.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5m</b> .....	185
<b>Figura 95.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5n</b> .....	186
<b>Figura 96.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5n</b> .....	186
<b>Figura 97.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5o</b> .....	187
<b>Figura 98.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5o</b> .....	187
<b>Figura 99.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5p</b> .....	188
<b>Figura 100.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5p</b> .....	188
<b>Figura 101.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>102a</b> .....	189
<b>Figura 102.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>102a</b> ..	189
<b>Figura 103.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>102b</b> .....	190
<b>Figura 104.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>102b</b> ..	190
<b>Figura 105.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>102c</b> .....	191
<b>Figura 106.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>102c</b> ..	191
<b>Figura 107.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>102d</b> .....	192
<b>Figura 108.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>102d</b> ..	192
<b>Figura 109.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>102e</b> .....	193
<b>Figura 110.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>102e</b> ..	193
<b>Figura 111.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>102f</b> .....	194
<b>Figura 112.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>102f</b> ..	194
<b>Figura 113.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>6a</b> .....	195
<b>Figura 114.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>6a</b> .....	195
<b>Figura 115.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>6b</b> .....	196
<b>Figura 116.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>6b</b> .....	196
<b>Figura 117.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>6c</b> .....	197
<b>Figura 118.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>6c</b> .....	197
<b>Figura 119.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>6d</b> .....	198
<b>Figura 120.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>6d</b> .....	198
<b>Figura 121.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>6e</b> .....	199
<b>Figura 122.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>6e</b> .....	199
<b>Figura 123.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>6f</b> .....	200
<b>Figura 124.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>6f</b> .....	200
<b>Figura 125.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>6g</b> .....	201
<b>Figura 126.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>6g</b> .....	201



<b>Figura 161.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>7r</b> .	219
<b>Figura 162.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>7r</b> .	219
<b>Figura 163.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>7s</b> .	220
<b>Figura 164.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>7s</b> .	220
<b>Figura 165.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>7t</b> .	221
<b>Figura 166.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>7t</b> .	221
<b>Figura 167.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>7u</b> .	222
<b>Figura 168.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>7u</b> .	222
<b>Figura 169.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>7v</b> .	223
<b>Figura 170.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>7v</b> .	223
<b>Figura 171.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>103</b> .	224
<b>Figura 172.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>103</b> .	224
<b>Figura 173.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>105</b> .	225
<b>Figura 174.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>105</b> .	225
<b>Figura 175.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>106</b> .	226
<b>Figura 176.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>106</b> .	226
<b>Figura 177.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>108</b> .	227
<b>Figura 178.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>108</b> .	227
<b>Figura 179.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>109</b> .	228
<b>Figura 180.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>109</b> .	228
<b>Figura 181.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>4g</b> com a utilização de 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.	229
<b>Figura 182.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto <b>5g</b> com a utilização de 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.	229
<b>Figura 183.</b> Gráfico de elipsóides térmicos anisotrópicos a 50% de probabilidade do composto <b>7a</b> . A estrutura cristalina deste composto contém duas moléculas independentes.	232
<b>Figura 184.</b> Estrutura molecular de <b>7j</b> . Os elipsóides são representados com 50% de probabilidade.	232
<b>Figura 185.</b> Elipsóides térmicos anisotrópicos plotagens a 50% de probabilidade do composto <b>106</b> .	233

# ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Otimização das condições reacionais para síntese multicomponente de 2,5-dimetil-1-fenil-3-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>4a</b> .....	62
<b>Tabela 2:</b> Variação do escopo reacional para a síntese multicomponente de 3-(organosselanil)-1 <i>H</i> -pirróis <b>4</b> .....	66
<b>Tabela 3:</b> Otimização das condições reacionais para síntese multicomponente de 2,5-dimetil-1-fenil-3,4-bis(fenilselanil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>5a</b> .....	68
<b>Tabela 4:</b> Variação do escopo reacional para a síntese multicomponente de 3,4-bis(organosselanil)-1 <i>H</i> -pirróis <b>5</b> .....	69
<b>Tabela 5:</b> Otimização das condições reacionais para síntese da 2-fenil-(3-fenilselanil)tieno[2,3- <i>b</i> ]piridina <b>7a</b> .....	96
<b>Tabela 6:</b> Variação do escopo reacional para a síntese das 2-aryl-(3-organocalcogenil)tieno[2,3- <i>b</i> ]piridinas <b>7</b> .....	98
<b>Tabela 7:</b> Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para os compostos <b>7a</b> , <b>7j</b> e <b>106</b> .....	231

# LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

$\delta$	Deslocamento Químico (em ppm)
APCI	<i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i> (Ionização Química à Pressão Atmosférica)
Bpy	Bipiridina
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
EM	Espectrometria de Massas
Int. Rel.	Intensidade Relativa
$J$	Constante de Acoplamento (em Hertz)
$M^+$	Íon Molecular
$m/z$	Razão Massa/Carga
MO	Micro-ondas
P.F.	Ponto de Fusão
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
QTOF	<i>Quadrupole Time of Flight Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas com Tempo de Voo Quadrupolo)
RMN $^1\text{H}$	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN $^{13}\text{C}$	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
RMN $^{77}\text{Se}$	Ressonância Magnética Nuclear de Selênio Setenta e Sete
SET	<i>Single-electron Transfer</i> (Transferência de apenas um Elétron)
TMS	Tetrametilsilano
t.a.	Temperatura Ambiente (25 °C)
TBAB	Brometo de Tetrabutylamônio
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-oxila
TMSCN	Cianeto de Trimetilsilila
US	Ultrassom
X-Phos	(2-Diciclohexilfosfina-2,4,6-triisopropilbifenila)

---

## 1. Introdução e Objetivos

---

Os compostos heterocíclicos orgânicos são carbociclos que apresentam em sua estrutura ao menos um heteroátomo. De forma geral, o átomo de nitrogênio é um dos heteroátomos mais comumente descritos, com base em pesquisas envolvendo compostos que apresentam essas importantes unidades estruturais.<sup>1</sup> Estes heterociclos apresentam amplo espectro de atividades biológicas<sup>2</sup> e estão disponíveis em diversos fármacos comercializados ou em desenvolvimento,<sup>2c,3</sup> além de agroquímicos<sup>4</sup> e materiais funcionais.<sup>5</sup> Neste sentido, dentre as diferentes classes de heterociclos contendo nitrogênio, é interessante destacar os núcleos dos pirróis e das piridinas, os quais são formados por um anel aromático contendo cinco ou seis membros, respectivamente, incluindo um átomo de nitrogênio, sendo os demais átomos de carbono.

Devido a sua estrutura e reatividade, estes compostos possibilitam uma diversificada gama de aplicações em diferentes áreas da ciência. Especificamente, os pirróis e seus derivados apresentam diferentes atividades biológicas, como antibióticos, anti-inflamatórios, fungicidas e agem como antitumorais e redutores de colesterol.<sup>6</sup> Sabe-se também que os derivados dos pirróis inibem o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), bem como estão presentes em corantes, compostos fluorescentes, materiais condutores,

---

<sup>1</sup> (a) Kaur, N. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 273-299; (b) Jampilek, J. *Molecules* **2019**, *24*, 1-4; (c) Časar, Z. *Synthesis of Heterocycles in Contemporary Medicinal Chemistry*, Springer: Switzerland, 2016; (d) Rao, R. N.; Jena, S.; Mukherjee, M.; Maiti, B.; Chanda, K. *Environ. Chem. Lett.* **2021**, *19*, 3315-3358.

<sup>2</sup> (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139-165; (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 166-187; (c) Yoshikai, N.; Wei, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 466-478; (d) Rusinov, V. L.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, *67*, 573-599; (e) Sun, Z.; Zhou, T.; Pan, X.; Yang, Y.; Huan, Y.; Xiao, Z.; Chen, Z.; Liu, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 3050-3056; (f) Wei, Z. -Y.; Chi, K. -Q.; Wang, K. -S.; Hu, J.; Liu, L. -P.; Piao, H. -R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1797-1803; (g) Grande, F.; Occhiuzzi, M. A.; Ioele, G.; Ragno, G.; Garofalo, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *151*, 121-144.

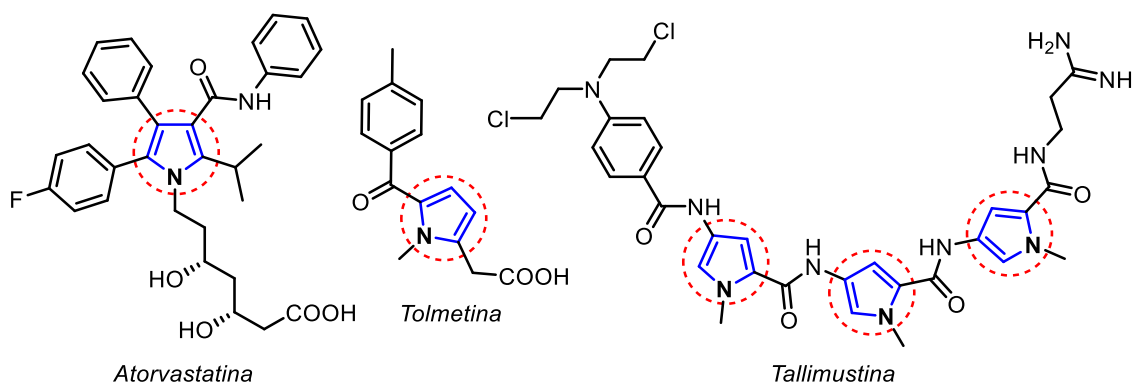
<sup>3</sup> (a) Smith, B.; Medda, F.; Gokhale, V.; Dunckley, T.; Hulme, C. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 857-872; (b) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.

<sup>4</sup> Hu, Y.; Li, C. -Y.; Wang, X. -M.; Yang, Y. -H.; Zhu, H. -L. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5572-5610.

<sup>5</sup> (a) Hughes, G.; Bryce, M. R. *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 94-107; (b) Kimyonok, A.; Wang, X. -Y.; Weck, M. J. *Macromol. Sci., Part C; Polym. Rev.* **2006**, *46*, 47-77; (c) Elbert, S. M.; Reinschmidt, M.; Baumgärtner, K.; Rominger, F.; Mastalerz, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 532-536; (d) Ashourirad, B.; Demir, M.; Smith, R. A.; Gupta, R. B.; El-Kaderi, H. M. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 12300-12309.

<sup>6</sup> (a) Kaur, R.; Rani, V.; Abbot, V.; Kapoor, Y.; Konar, D.; Kumar, K. *J. Pharm. Chem. Chem. Sci.* **2017**, *1*, 17-32; (b) Lee, H.; Lee, J.; Lee, S.; Shin, Y.; Jung, W.; Kim, J. -H.; Park, K.; Kim, K.; Cho, H. S.; Ro, S.; Lee, S.; Jeong, S.; Choi, T.; Chung, H. -H.; Koh, J. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3069-3072.

entre outros.<sup>6a,7</sup> Alguns exemplos de fármacos que contêm o núcleo 1*H*-pirrol em suas estruturas são: a Atorvastatina, que é um fármaco utilizado no tratamento do colesterol elevado, o agente anti-inflamatório Tolmetina (comercializado como Tolectina) e o agente anticâncer Tallimustina (Figura 1).<sup>8</sup>



**Figura 1.** Exemplos de fármacos contendo o núcleo 1*H*-pirrol.

As piridinas também se destacam por suas importantes atividades biológicas, sendo frequentemente encontradas em substâncias naturais bioativas.<sup>9</sup> Além disso, são intermediários valiosos para a síntese de inúmeras substâncias de ampla importância sintética. Um exemplo disso são as tienopiridinas, obtidas pela fusão da piridina ao tiofeno. Os derivados contendo o núcleo tieno[2,3-*b*]piridinas apresentaram excelente potencial farmacológico, demonstrando eficiência na inibição do vírus da hepatite C (composto A),<sup>10</sup> como agentes anti-HIV (composto B),<sup>11</sup> moduladores de multirresistência a fármacos (composto C),<sup>12</sup> e eficientes inibidores da enzima glicogênio sintase quinase-3

<sup>7</sup> Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S.; Sharma, P. *RSC Adv.* **2015**, 5, 15233-15266.

<sup>8</sup> Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4402-4421.

<sup>9</sup> Gujjarappa, R.; Vodnala, N.; Malakar, C. C. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 8745-8758.

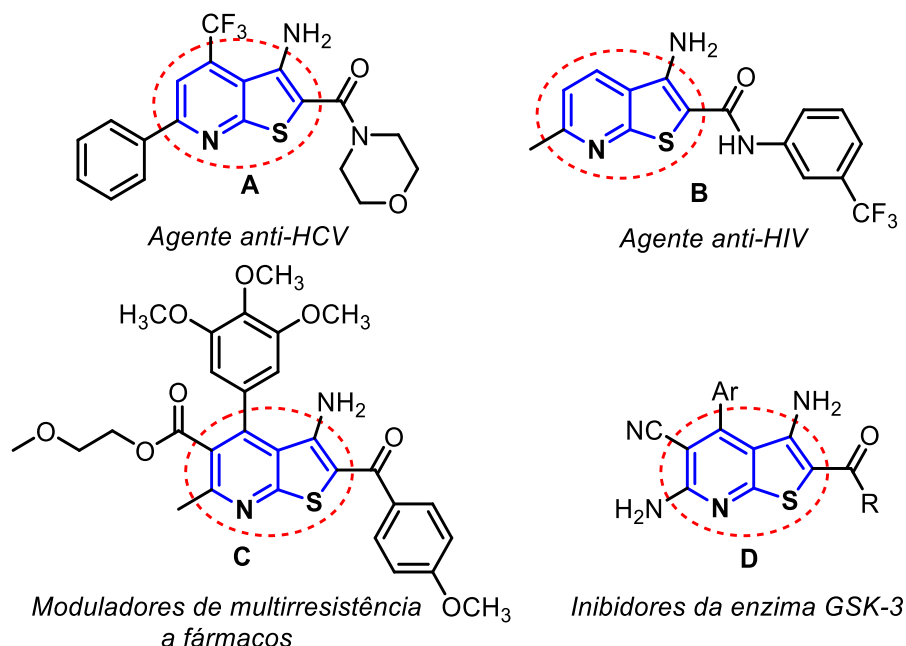
<sup>10</sup> Wang, N.-J.; Zuo, W.-Q.; Xu, Y.; Gao, C.; Zeng, X.-X.; Zhang, L.-D.; You, X.-Y.; Peng, C.-T.; Shen, Y.; Yang, S.-Y.; Wei, Y.-Q.; Yu, L.-T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1581-1588.

<sup>11</sup> (a) Abulwerdi, F. A.; Shortridge, M. D.; Sztuba-Solinska, J.; Wilson, R.; Le Grice, S. F. J.; Varani, G.; Schneekloth, J. S. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 11148-11160; (b) Sztuba-Solinska, J.; Shenoy, S. R.; Gareiss, P.; Krumpe, L. R. H.; Le Grice, S. F. J.; O'Keefe, B. R.; Schneekloth, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 8402-8410.

<sup>12</sup> Krauze, A.; Grinberg, S.; Krasnova, L.; Adlere, I.; Sokolova, E.; Domracheva, I.; Shestakova, I.; Andzans, Z.; Duburs, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 5860-5870.

## 1. Introdução e Objetivos

(GSK-3) do *Plasmodium falciparum*, responsável por causar malária em humanos (composto D) (Figura 2).<sup>13</sup>



**Figura 2.** Exemplos de compostos biologicamente ativos contendo o núcleo tieno[2,3-*b*]piridina.

Em paralelo aos estudos dos núcleos heterocíclicos, o interesse nos compostos organosselênio tem aumentado continuamente devido às suas promissoras aplicações em diversos campos. O átomo de selênio é um oligoelemento, ou seja, é considerado um nutriente essencial na dieta de mamíferos. Este elemento apresenta diversas funções fisiológicas como componente estrutural de diversas enzimas antioxidantes, desempenhando um papel importante nas vias metabólicas, incluindo o metabolismo hormonal e a

<sup>13</sup> (a) Masch, A.; Nasereddin, A.; Alder, A.; Bird, M. J.; Schweda, S. I.; Preu, L.; Doerig, C.; Dzikowski, R.; Gilberger, T. W.; Kunick, C. *Malar J.* **2019**, *18*, 89; (b) Fugel, W.; Oberholzer, A. E.; Gschloessl, B.; Dzikowski, R.; Pressburger, N.; Preu, L.; Pearl, L. H.; Baratte, B.; Ratin, M.; Okun, I.; Doerig, C.; Kruggel, S.; Lemcke, T.; Meijer, L.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 264-275; (c) Masch, A.; Kunick, C. *Biochim. Biophys. Acta*, **2015**, *1854*, 1644-1649.

função imune.<sup>14</sup> Além disso, o interesse na farmacologia<sup>15</sup> e química sintética<sup>16</sup> dos compostos organosselênio aumentou consideravelmente nas últimas duas décadas, principalmente devido à variedade de compostos sintéticos de selênio que possuem atividades biológicas variadas.<sup>15</sup> Consequentemente, a busca por novos e eficientes métodos para a síntese de compostos organosselênio, mais especificamente *N*-heterociclos, se tornou uma área em amplo crescimento na síntese orgânica.<sup>17</sup>

Em contrapartida, muitos dos métodos sintéticos para funcionalizar núcleos heterocíclicos apresentam algumas desvantagens, como altas

<sup>14</sup> (a) Ursini, F.; Bindoli, A. *Chem. Phys. Lipids*. **1987**, *44*, 255-276; (b) Stazi, A. V.; Trinti, B. *Minerva Med.* **2008**, *99*, 643-653.

<sup>15</sup> (a) da Fonseca, C. A. R.; dos Reis, A. S.; Pinz, M. P.; Peglow, T. J.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Martins, A. W. S.; Domingues, W. B.; Campos, V. F.; Soares, M. P.; Roehrs, J. A.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *Chem.-Biol. Interact.* **2021**, *345*, 109564; (b) Bortolatto, C. F.; Chagas, P. M.; Wilhelm, E. A.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 677-684; (c) Brüning, C. A.; Prigol, M.; Luchese, C.; Jesse, C. R.; Duarte, M. M. M. F.; Roman, S. S.; Nogueira, C. W. *Neurochem. Res.* **2012**, *37*, 2249-2258; (d) Petronilho, F.; Michels, M.; Danielski, L. G.; Goldim, M. P.; Florentino, D.; Vieira, A.; Mendonça, M. G.; Tournier, M.; Piacentini, B.; Giustina, A. D.; Leffa, D. D.; Pereira, G. W.; Pereira, V. D.; da Rocha, J. B. T. *Pathol. Res. Pract.* **2016**, *212*, 755-760; (e) Rosa, S. G.; Quines, C. B.; Stangherlin, E. C.; Nogueira, C. W. *Physiol. Behav.* **2016**, *155*, 1-8; (f) Oliveira, C. E. S.; Sari, M. H. M.; Zborowski, V. A.; Araujo, P. C. O.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2017**, *154*, 31-38; (g) Rodrigues, K. C.; Bortolatto, C. F.; da Mota, K. P.; de Oliveira, R. L.; Paltian, J. J.; Krüger, R.; Roman, S. S.; Boeira, S. P.; Alves, D.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C. *Psychopharmacology* **2021**, *238*, 1937-1951.

<sup>16</sup> (a) Alberto, E. E.; Braga, A. L. In: Derek, W. J.; Risto, L. (Eds.) *Selenium and tellurium chemistry - From small molecules to biomolecules and materials*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011; (b) Wirth, T. *Organoselenium chemistry: synthesis and reactions*. Weinheim: Wiley-VCH; 2011; (c) Menezes, P. H.; Zeni, G. Vinyl Selenides. Patai's *Chemistry of Functional Groups*. Oxford: John Wiley & Sons; 2011; (d) Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *ChemistrySelect*. **2016**, *2*, 205-258.

<sup>17</sup> (a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277-1301; (b) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649-1664; (c) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8559-8562; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409-8411; (d) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1921-1938; (e) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11347-11355; (f) Mugesh, G.; du Mont, W. -W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125-2179; (g) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255-6285; (h) Alberto, E. E.; do Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032-2041; (i) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055-2071; (j) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 1313-1359; (k) Álvarez-Pérez, M.; Ali, W.; Marcé, M. A.; Handzlik, J.; Domínguez-Álvarez, E. *Molecules* **2018**, *23*, 628-647; (l) Kamal, A.; Iqbal, M. A.; Bhatti, H. N. *Rev. Inorg. Chem.* **2018**, *38*, 49-76; (m) Pinz, M. P.; dos Reis, A. S.; Vogt, A. G.; Krüger, R.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Roman, S. S.; Soares, M. P.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, *105*, 1006-1014; (n) Devillanova, F. A.; du Mont, W. -W. (Eds.), *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium*, 2nd ed., RSC Publishing, Cambridge, 2013; (o) Woolins, J. D.; Laitinen R. S. (Eds.), *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*, Springer-Verlag, Berlin, 2011; (p) Patai, S.; Rappoport, Z. (Eds.), *PATAI's Chemistry of Functional Groups: Organic Selenium and Tellurium Compounds*, Wiley, Chichester, 2013; (q) Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. *New Frontiers in Organoselenium compounds*, Springer, Switzerland, 2018.

temperaturas e excesso de reagentes.<sup>18</sup> Neste sentido, há um interesse na busca por novos procedimentos para a obtenção, bem como a funcionalização da ligação C-H destes derivados heterocíclicos. A combinação de dois ou mais grupos bioativos em uma molécula (hibridização molecular) é uma estratégia eficaz para projetar novos candidatos a fármacos.<sup>19</sup> Porém, métodos sintéticos para preparar pirróis e tieno[2,3-*b*]piridinas funcionalizados com selênio ainda são pouco relatados na literatura, os quais serão detalhados na revisão bibliográfica desta tese.

No contexto de química verde, várias abordagens sintéticas foram desenvolvidas para produzir uma grande variedade de compostos com mínimos danos ambientais.<sup>20</sup> Nesta linha, a utilização da irradiação ultrassônica é uma ferramenta valiosa para promover reações químicas. A sonoquímica é um ramo da química que aproveita o efeito da cavitação causado pela irradiação de ultrassom. O processo de cavitação é um fenômeno físico que ocorre devido à interação entre energia mecânica e fluidos. Neste processo, ocorre a formação de microbolhas, as quais sofrem compressão e descompressão até atingirem seu estado crítico, ocorrendo a implosão das mesmas e assim liberando uma grande quantidade de energia.<sup>21</sup> Alguns modelos matemáticos demonstraram

---

<sup>18</sup> (a) Paine, J. B. *The Porphyrins*, Dolphin, D., (Ed.); Academic Press: London, Vol. I, Chapter 4, 1978; (b) Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, 33, 411-454; (c) Jolicoeur, B.; Chapman, E. E.; Thompson, A.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11531-11563.

<sup>19</sup> (a) Choi, S. K. *Synthetic Multivalent Molecules*, Wiley, New York, 2004; (b) Martinez, D. M.; Barcellos, A. M.; Casaril, A. M.; Savegnago, L.; Perin, G.; Schiesser, C. H.; Callaghan, K. L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2243-2246; (c) de Souza, D.; Mariano, D. O. C.; Nedel, F.; Schultze, E.; Campos, V. F.; Seixas, F.; da Silva, R. S.; Munchen, T. S.; Ilha, V.; Dornelles, L.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T.; Collares, T.; Rodrigues, O. E. D. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3329-3339.

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

<sup>21</sup> (a) Penteado, F.; Monti, B.; Sancineto, L.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 2368-2358; (b) Mojtahedi, M. M.; Abaee, M. S. *Ultrasound Applications in Synthetic Organic Chemistry*, in: Chen, D.; Sharma, S. K.; Mudhoo A. (Eds.), *Handbook on Applications of Ultrasound Sonochemistry for Sustainability*, New York, CRC Press, 2012, pp. 281-322.

que altas temperaturas (~5000 K) e pressão (~10000 atm) podem ser facilmente alcançadas durante esse processo.<sup>22</sup>

Aliada às estratégias da química verde, a utilização de Oxone<sup>®</sup> como reagente versátil em transformações orgânicas tem sido amplamente relatada na literatura. O Oxone<sup>®</sup> é comercializado como um sal triplo ( $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ ) contendo 50% (mol/mol) do oxidante ativo (ânion peroximonossulfato,  $\text{HSO}_5^-$ ) e têm como principais vantagens a estabilidade sob várias condições, simplicidade no manuseio, baixo custo, ser ambientalmente seguro e possuir baixa toxicidade.<sup>23</sup>

No que diz respeito à utilização de Oxone<sup>®</sup> em síntese orgânica, em especial em compostos organocalcogênicos, seu uso na formação de compostos orgânicos de enxofre é bem relatado.<sup>24</sup> Entretanto, para síntese de derivados de selênio e telúrio ainda existem poucos relatos na literatura. Nos últimos anos o nosso grupo de pesquisa tem utilizado o Oxone<sup>®</sup> na formação de espécies eletrofílicas de selênio *in situ*, que foram aplicadas em diferentes reações de ciclização para formação de novos heterociclos que serão descritas no decorrer desta tese.

Desta forma, devido à importância química e bioquímica que o núcleo pirrólico apresenta, aliada ao interesse do nosso grupo de pesquisa no desenvolvimento de novos métodos sintéticos para a síntese de compostos organosselênio, de acordo com os princípios da química verde, o presente trabalho tem como objetivo a utilização do ultrassom como fonte alternativa de energia. Assim, a reação multicomponente catalisada por cobre foi realizada na presença de aminas primárias **1**, 2,5-hexanodiona **2** e disselenetos de diorganoíla **3** levando à obtenção dos respectivos 3-(organosselanil)-1*H*-pirróis **4** ou 3,4-bis(organosselanil)-1*H*-pirróis **5** (Esquema 1).

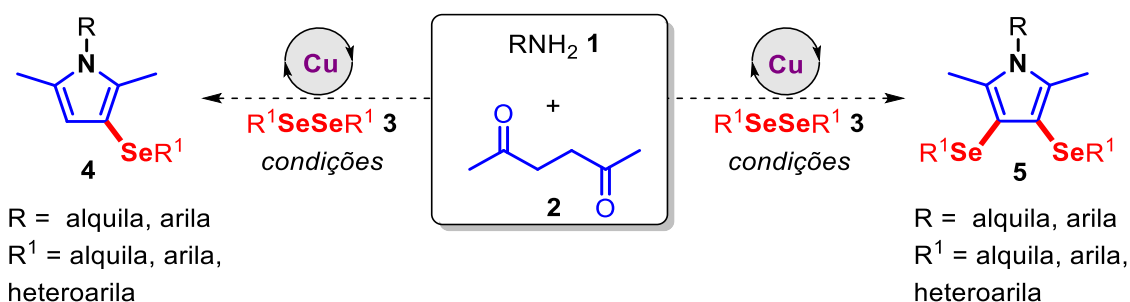
---

<sup>22</sup> (a) Rayleigh, L. *Philos Mag. A.* **1917**, *34*, 94-98; (b) Flint, E. B.; Suslick, K. S. *Science* **1991**, *253*, 1397-1399.

<sup>23</sup> Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3329-3371.

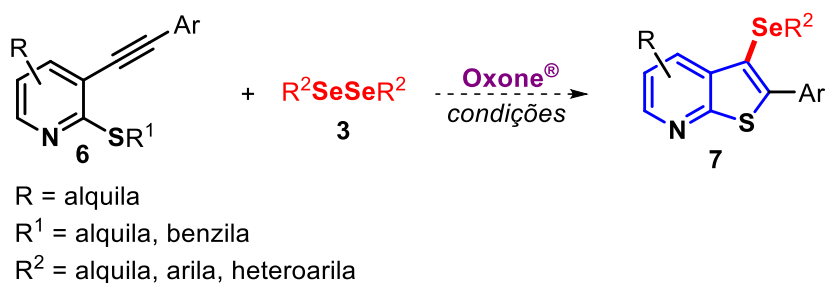
<sup>24</sup> (a) Kupwade, R. V.; Khot, S. S.; Lad, U. P.; Desai, U. V.; Wadgaonkar, P. P. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 6875-6888; (b) Sharma, S.; Pathare, R. S.; Maurya, A. K.; Gopal, K.; Roy, T. K.; Sawant, D. M.; Padasani, R. T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 356-359; (c) Parida, K. N.; Chandra, A.; Moorthy, J. N. *ChemistrySelect* **2016**, *3*, 490-494; (d) Natarajan, P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4131-4134; (e) Madabhushi, S.; Jillella, R.; Sriramoju, V.; Singh, R. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3125-3131.

## 1. Introdução e Objetivos



Esquema 1

Adicionalmente, considerando a limitação de métodos ambientalmente amigáveis para a obtenção de derivados de tieno[2,3-*b*]piridinas, tanto em relação à eficiência energética quanto à geração de espécies eletrofílicas de selênio, a presente tese tem como segundo objetivo desenvolver um procedimento para a síntese de 2-*aril*-(3-organosselanil)tieno[2,3-*b*]piridinas **7**. Estas serão obtidas a partir de uma reação de fechamento de anel do tipo 5-*endo-dig*, utilizando 3-(*ariletilinil*)-2-(*alquiltio*)piridinas **6** e espécies eletrofílicas de selênio geradas *in situ* por meio de uma reação entre disselenetos de diorganoila **3** e Oxone<sup>®</sup> (Esquema 2).



Esquema 2

---

## **2. Revisão da Literatura**

---

A seguir, será apresentada, de forma resumida, uma revisão sobre os temas pertinentes a esse trabalho. Inicialmente serão feitas considerações sobre os métodos sintéticos para obtenção dos núcleos 1*H*-pirróis e tieno[2,3-*b*]piridinas. Ainda, serão apresentados métodos relatando o uso de sais de cobre e Oxone® na obtenção de compostos heterocíclicos funcionalizados com selênio utilizando aquecimento convencional ou fontes alternativas de energia.

### 2.1. Síntese e funcionalização de 1*H*-pirróis

Embora existam uma variedade de metodologias descritas para a síntese de pirróis, as mais conhecidas são as reações de Hantzsch,<sup>25</sup> Paal e Knorr<sup>26</sup>, e Paal-Knorr.<sup>27</sup> A síntese de Hantzsch utiliza  $\beta$ -cetoésteres **8**,  $\alpha$ -halocetonas **9** e amônia aquosa sob refluxo, levando à formação dos pirróis substituídos **10** (Esquema 3-A). Já em 1884, Paal e Knorr descreveram simultaneamente a síntese dos pirróis **12** e **13** a partir de derivados de 1,4-dicetonas e amônia, acetato de amônio ou metilamina (Esquemas 3-B-C). Complementarmente, a síntese de Paal-Knorr permitiu a utilização de diferentes 1,4-dicetonas **2** e aminas primárias **1**, levando a formação dos 1-organil-1*H*-pirróis substituídos **13** (Esquema 3-D).

Das reações aqui apresentadas, a síntese de Hantzsch é a única que se caracteriza como uma reação multicomponente. No entanto, existem outros métodos descritos na literatura que utilizam essa estratégia sintética para a síntese de pirróis.<sup>8</sup> As reações multicomponentes (RMC) são reações que partem de três ou mais reagentes, de modo a se obter um único produto que contenha todos ou a maior parte dos átomos de carbono envolvidos em sua formação. Ela apresenta inúmeras vantagens sobre as reações ditas lineares: menor número de etapas, menor número de processos de purificação, não há necessidade de isolamento de intermediários, facilidade operacional, além de reduzir a geração de resíduos.

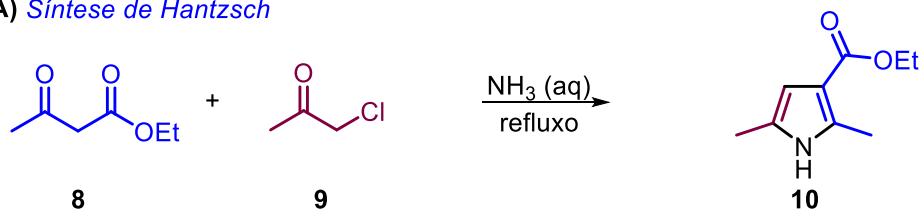
---

<sup>25</sup> (a) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474-1476; (b) Leonardi, M.; Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Synthesis* **2019**, 51, 816-828.

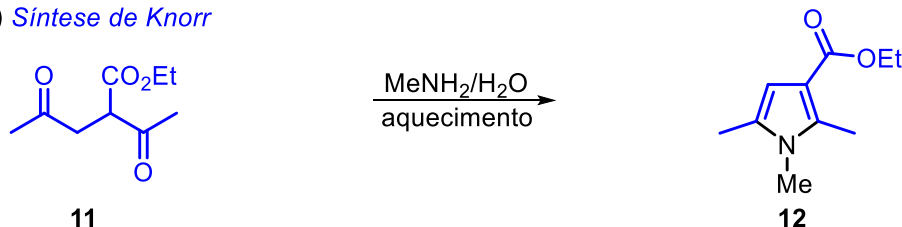
<sup>26</sup> (a) Knorr, Ludwig. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1884**, 17, 1635-1642; (b) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press: Burlington, MA, 2005.

<sup>27</sup> (a) Knorr, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1885**, 18, 299-311; (b) Paal, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1885**, 18, 367-371.

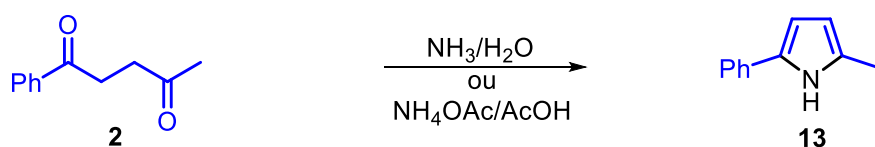
## A) Síntese de Hantzsch



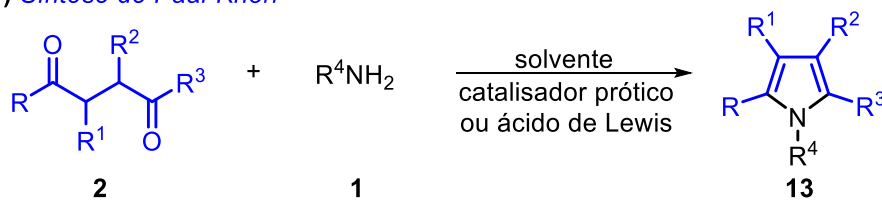
## B) Síntese de Knorr



## C) Síntese de Paal



## D) Síntese de Paal-Knorr



Esquema 3

Por outro lado, a reação de Paal-Knorr tem recebido maior destaque, principalmente devido ao uso de materiais de partida prontamente disponíveis, eficiência e características reacionais mais brandas, sendo uma das abordagens mais clássicas para a obtenção deste núcleo.<sup>28</sup>

Nos últimos anos, diversas estratégias sintéticas verdes foram descritas para a obtenção de pirróis a partir de reações de Paal-Knorr. Dentre elas, a irradiação ultrassônica demonstrou grande eficiência em comparação aos métodos tradicionais e alguns exemplos são apresentados no Esquema 4. A reação entre 2,5-hexanodiona **2** e aminas primárias **1** foi relatada por Zhang e

<sup>28</sup> (a) Aghapoor, K.; Mohsenzadeh, F.; Darabi, H. R.; Rastgar, S. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, *44*, 4063-4072; (b) Liu, Y.; Hu, Y. L. *J. Iran. Chem. Soc.* **2018**, *15*, 1033-1040; (c) Wozniak, B.; Li, Y.; Hinze, S.; Tin, S.; Vries, J. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2009-2012; (d) Wu, X.; Zhao, P.; Geng, X.; Wang, C.; Wu, Y. -D.; Wu, A. -X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 688-691; (e) He, Y. -H.; Wang, G. -Q.; Xu, K. -L.; Guan, Z. *Z. Naturforsch.* **2011**, *66b*, 191-196; (f) Song, G.; Wang, B.; Wang, G.; Kang, Y.; Yang, T.; Yang, L. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1051-1057.

colaboradores<sup>29</sup> em 2008, utilizando cloreto de zircônio(IV) como catalisador em um sistema livre de solvente em banho de ultrassom (40 kHz) a 40 °C. A partir deste procedimento foram obtidos trinta 1*H*-pirróis **13** em curtos tempos reacionais e moderados a bons rendimentos.

Da mesma maneira, Satyanaraya e colaboradores<sup>30</sup> descreveram essa síntese utilizando uma sonda de ultrassom (16 kHz) e como catalisador o nitrato de uranila hexa-hidratado (10 mol%) em metanol como solvente à temperatura ambiente. Os produtos foram obtidos em bons a excelentes rendimentos em períodos de 5 a 16 minutos de sonicação.

A reação também se mostrou efetiva frente à utilização de uma solução aquosa de ácido glucônico (SAAG) em banho de ultrassom (40 kHz) à temperatura ambiente, como descrito por Sharma e colaboradores.<sup>31</sup> O SAAG promoveu a reação como solvente e catalisador na ativação do composto 1,4-dicarbonílico e pôde ser regenerado e reutilizado por cinco novos ciclos reacionais sem perdas significativas. Por esse método, foram obtidos dezoito produtos em bons a excelentes rendimentos após 2 a 15 minutos.

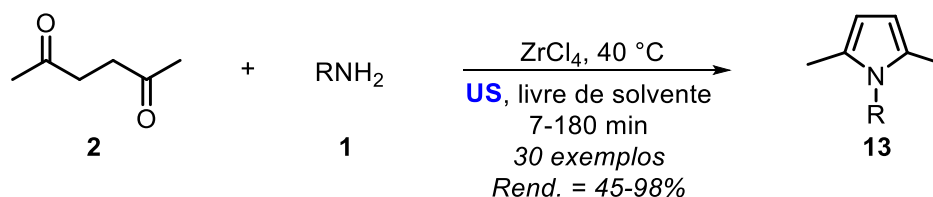
---

<sup>29</sup> Zhang, Z.-H.; Li, J.-J.; Li, T.-S. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 673-676.

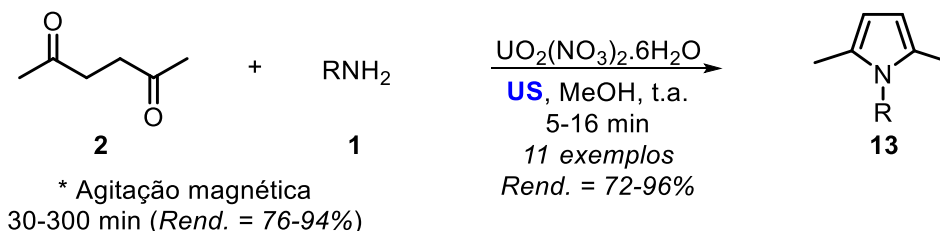
<sup>30</sup> Satyanarayana, V. S. V.; Sivakumar, A. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 917-922.

<sup>31</sup> Sharma, A.; Kalyani, I. S.; Fatima, A. *Lett. Org. Chem.* **2018**, *15*, 226-232.

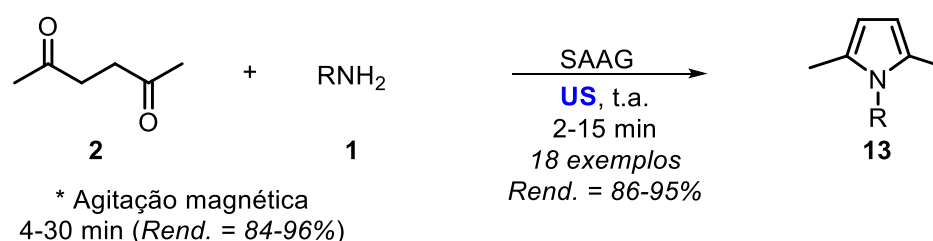
**A) Zhang e colaboradores (2008)**



**B) Satyanarayana e Sivakumar (2011)**



**C) Sharma e colaboradores (2018)**



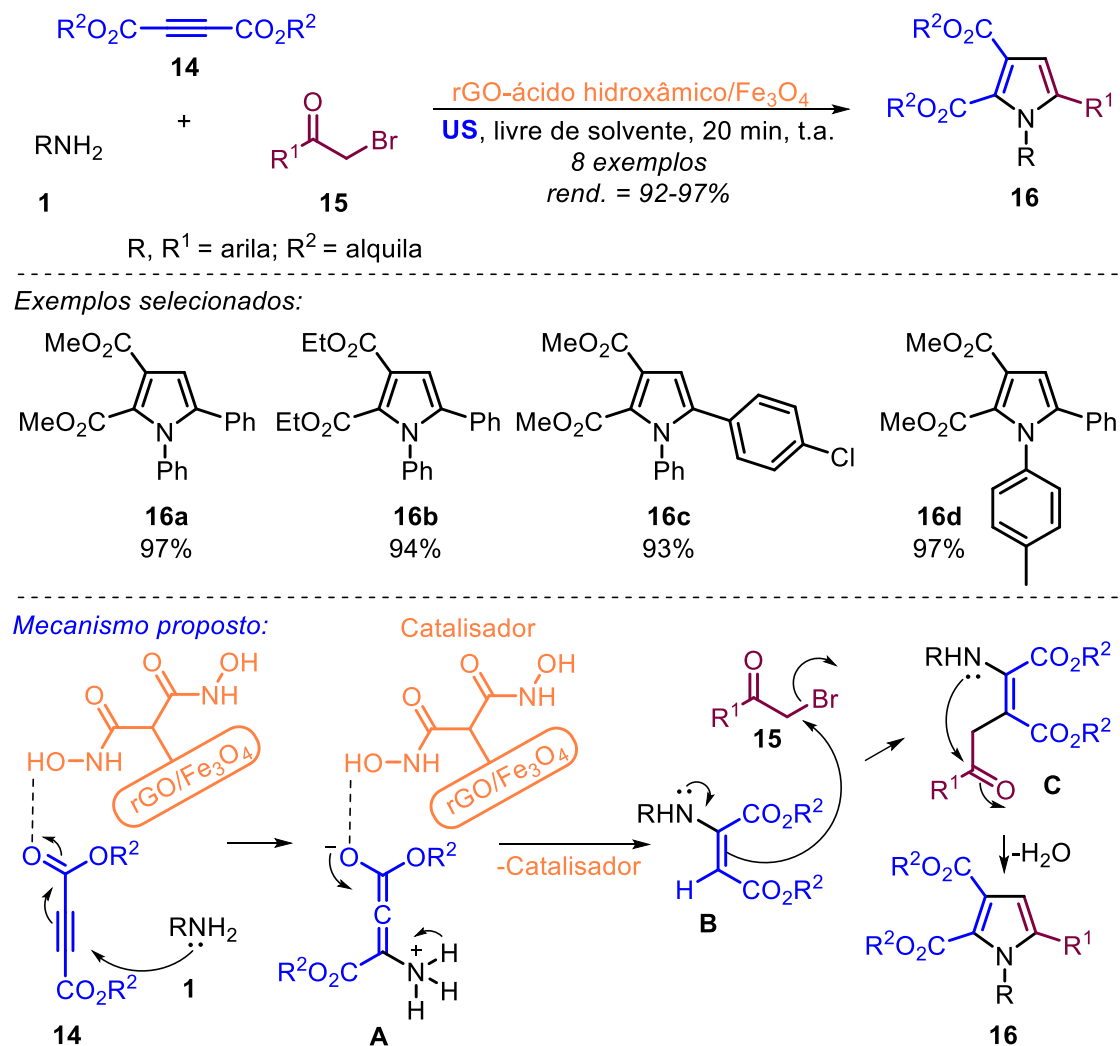
**Esquema 4**

Nos dois últimos estudos citados, os autores realizaram uma comparação entre a utilização de agitação magnética à temperatura ambiente e o uso da irradiação ultrassônica. Os autores relatam um decréscimo significativo no tempo necessário para a formação dos 1H-pirróis **13** pela utilização do ultrassom, sem prejuízos no rendimento das reações.

Além disso, outras reações para a síntese de 1H-pirróis promovidas por ultrassom foram descritas. Entre elas, uma reação análoga à de Hantzsch, descrita por Sadjadi<sup>32</sup> em 2020. Esta reação foi realizada em um banho de ultrassom (40 kHz) na presença de óxido de grafeno funcionalizado com ácido hidroxâmico e suportado em magnetita catalisador, aminas aromáticas **1**, α-bromoacetofenonas **15** e acetilenodicarboxilato de dialquila **14** na ausência de solvente (Esquema 5). Desta forma, foram obtidos oito 1H-pirróis **16** após 20 minutos em excelentes rendimentos. O catalisador foi facilmente recuperado e o seu reuso mostrou-se eficaz por três novos ciclos catalíticos.

<sup>32</sup> Sadjadi, S. *Adv. Nanochem.* **2020**, 1, 15-20.

O mecanismo proposto envolve inicialmente a ativação do composto acetilenodicarboxilato de dialquila **14** pelo catalisador (rGO-ácido hidroxâmico/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>), facilitando o ataque dos pares de elétrons da amina **1**. A subsequente adição de Michael leva ao intermediário **A** que, com a saída do catalisador fornece o composto  $\alpha,\beta$ -insaturado **B**. Este, por sua vez, reage com as  $\alpha$ -bromoacetofenonas **15** formando o intermediário **C** que, a partir de uma ciclização desidrogenativa, forma o produto desejado (Esquema 5).



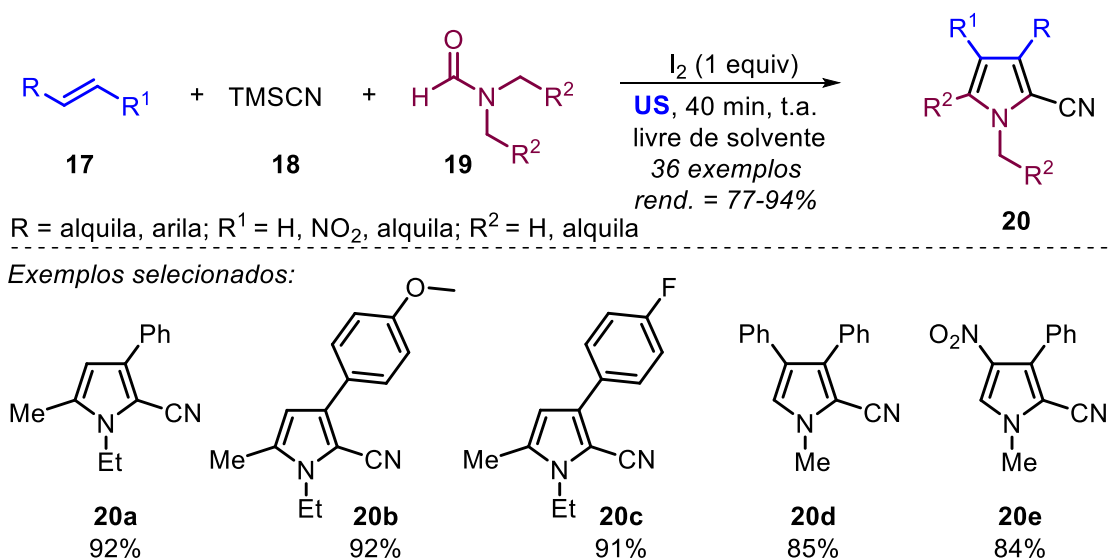
**Esquema 5**

No mesmo ano, Gui e colaboradores<sup>33</sup> relataram a reação multicomponente para formação de pirrol-2-carbonitrilas tri- e tetra-substituídas **20** a partir de alquenos **17**, cianeto de trimetilsilila **18** (TMSCN) e formamidas

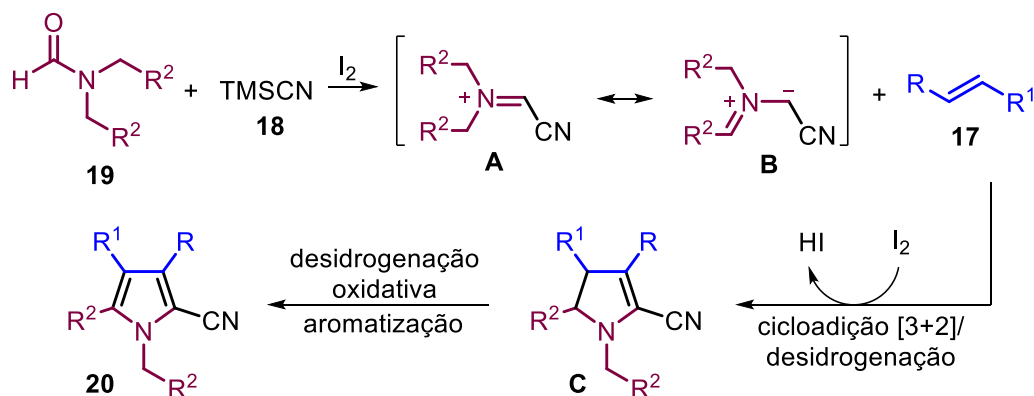
<sup>33</sup> Gui, Q.-W.; Teng, F.; Ying, S.-N.; Liu, Y.; Guo, T.; Tang, J.-X.; Chen, J.-Y.; Cao, Z.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 3241-3244.

*N,N*-dissubstituídas **19** utilizando um banho de ultrassom (40 kHz) (Esquema 6). A reação foi realizada na presença de 1 equivalente de iodo e não necessitou do uso de solvente, permanecendo sob irradiação ultrassônica por 40 minutos à temperatura ambiente. Por esse método foram obtidos trinta e seis produtos em rendimentos de bons a excelentes.

O mecanismo da reação envolve, primeiramente, a reação de cianação das formamidas *N,N*-dissubstituídas **19** catalisada por iodo molecular, levando aos intermediários **A** e **B**. O intermediário **B** reage com os alquenos **17** através de uma reação regioseletiva de cicloadição [3+2], seguida por uma desidrogenação *in situ*, obtendo-se o intermediário diidropirrol-2-carbonitrila **C**. Após, esta espécie sofre uma desidrogenação oxidativa e uma aromatização, levando ao respectivo produto (Esquema 6).

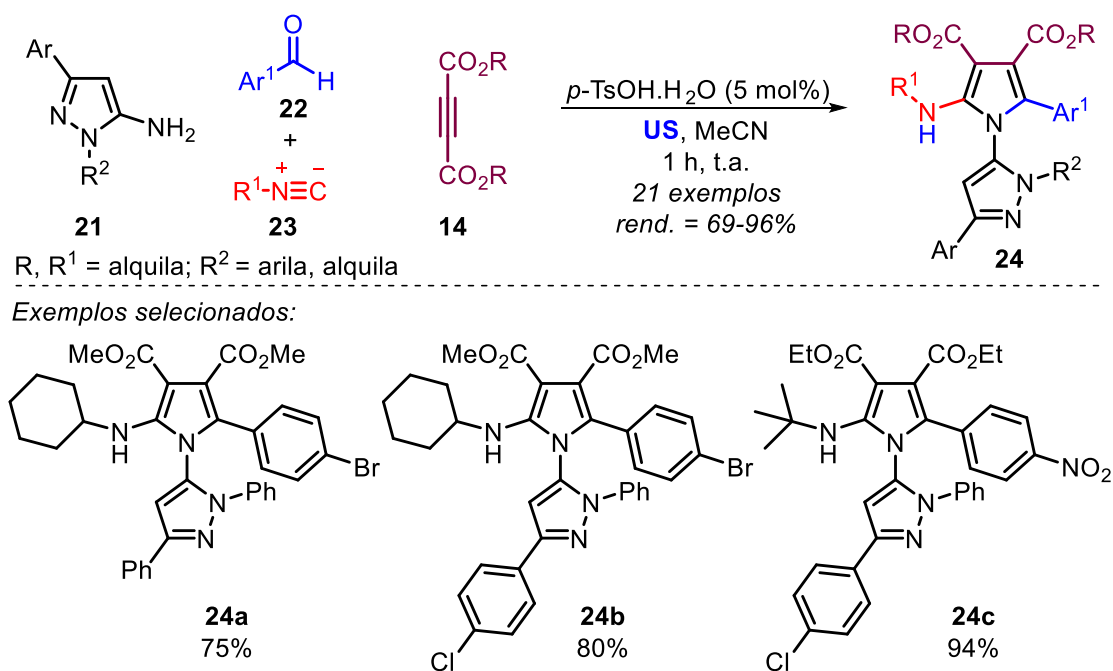


*Caminho reacional proposto pelos autores:*



**Esquema 6**

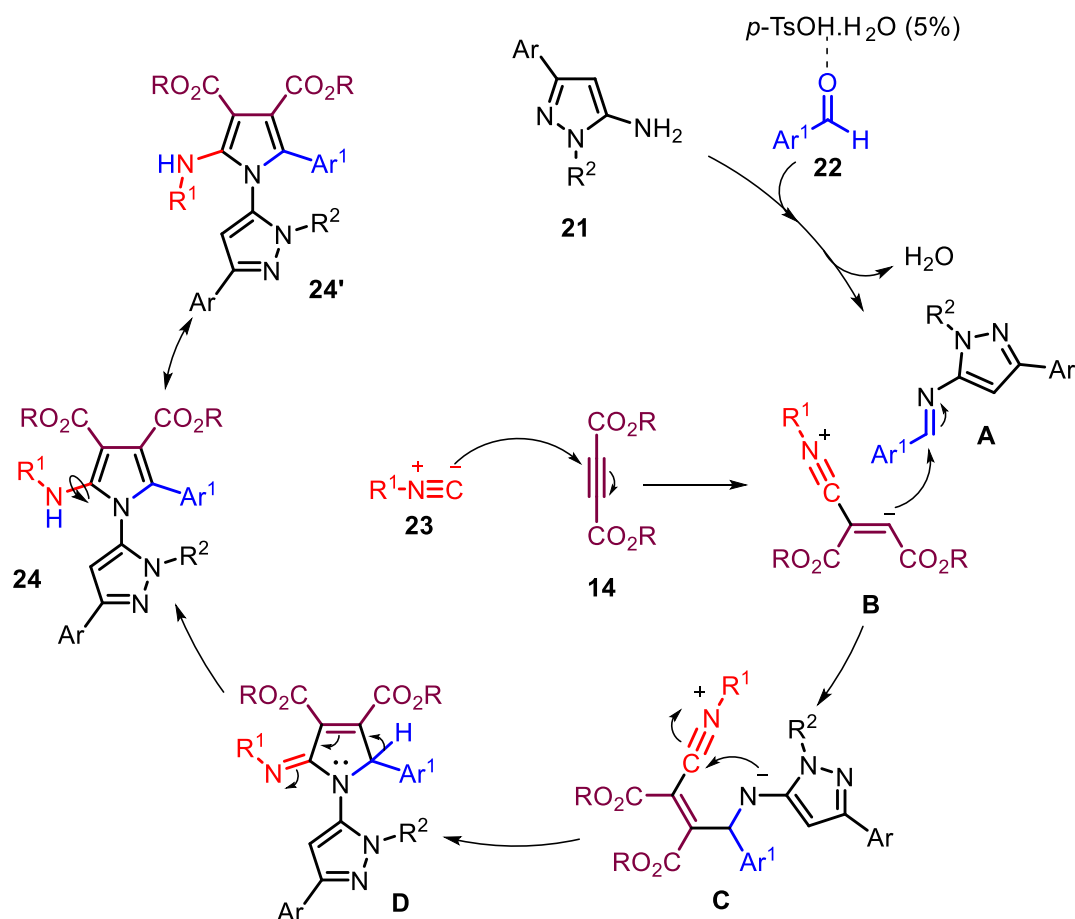
Recentemente, também utilizando um banho ultrassônico (45 kHz), Nazeri e colaboradores<sup>34</sup> relataram a síntese de 1*H*-pirróis totalmente substituídos **24** envolvendo uma reação multicomponente entre quatro substratos (Esquema 7). A reação foi realizada na presença de 5-amino-pirazóis **21**, aldeídos **22**, acetilenodicarboxilatos de dialquila **14** e isocianetos **23** utilizando o ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH) hidratado (5 mol%) como catalisador à temperatura ambiente. Assim, uma série de derivados foram obtidos em moderados a excelentes rendimentos após 1 h de reação.



Esquema 7

Ainda, foi proposto um mecanismo para esta reação, em que inicialmente ocorre a formação da imina **A** pela reação entre os 5-amino-pirazóis **21** e aldeídos **22** na presença do catalisador *p*-TsOH. Por outro caminho, é formado o intermediário **B** pela reação entre os isocianetos **23** e acetilenodicarboxilatos de dialquila **14**. A espécie zwitteriônica **B** realiza um ataque nucleofílico na imina **A** levando ao intermediário **C**. Então, uma ciclização intramolecular ocorre resultando no intermediário pirrólico **D**, que por sua vez sofre um deslocamento [1,5-H] levando ao produto desejado **24** ou seu rotâmero **24'** (Esquema 8).

<sup>34</sup> Nazeri, M. T.; Shaabani, A.; Notash, B. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 3722-3734.



No entanto, os métodos de síntese para estes heterociclos contendo selênio são limitados. Sendo que, dentre os relatos existentes, apenas poucos exemplos de derivados pirrólicos contendo selênio foram reportados até o presente momento. A seguir, são apresentados alguns dos métodos que proporcionaram os respectivos 1*H*-pirróis organosselenados (Esquema 9).

A fotocatalise foi empregada em dois destes métodos para a síntese de 1*H*-pirróis organosselenados. O primeiro foi descrito em 2017, e consiste na utilização de disseleneto de difenila **3a** (0,6 equiv) sob irradiação de luz utilizando LEDs azuis (3 W) e um fotocatalisador de irídio (FlrPic).<sup>35</sup> Por esse método, foi possível funcionalizar a posição C2 livre do substrato **25** levando ao produto **26** em 77% de rendimento.

<sup>35</sup> Zhang, Q.-B.; Ban, Y.-L.; Yuan, P.-F.; Peng, S.-J.; Fang, J.-G.; Wu, L.-Z.; Liu, Q. *Green Chem.* **2017**, *19*, 5559-5563.

Um ano depois, Kumaraswamy e colaboradores<sup>36</sup> descreveram a funcionalização de 1-organil-1*H*-pirróis **27** utilizando LEDs brancos (7 W) e 2 equivalentes de cloreto de lítio. Foram obtidos assim dois 1-organil-1*H*-pirróis C3-monosselenados **28a** e **28b** ambos em 80% de rendimento após 10 h a 15 h.

No mesmo ano, Ding e colaboradores<sup>37</sup> relataram a síntese de 1-organil-1*H*-pirróis bisselenados nas posições C2 e C5 utilizando 1 equivalente de disseleneto de difenila **3a**, *N*-iodosuccinimida (15 mol%) e hidroperóxido de *tert*-butila (4 equiv). Os produtos **29a** e **29b** foram obtidos após 4 h em rendimentos de 67% a 72%, respectivamente. Juntamente com o composto **29a** foi obtido o produto monosselenado em 33% de rendimento.

Por fim, em 2019 foram descritos dois métodos para obter derivados de pirróis contendo selênio a partir de catálise com sais de cobre(I). Assim, outro 1*H*-pirrol 2,5-bisselenado foi descrito por Xu e colaboradores<sup>38</sup> utilizando 2 equivalentes de disseleneto de difenila **3a**, CuI (10 mol%), X-Phos (10 mol%) em DMSO como solvente a 120 °C. Por esse método o produto **31** foi obtido em 48% de rendimento após 24 h.

Ainda, foi relado o uso de um reagente à base de selenito de sódio (NaO<sub>2</sub>SePh) **33** que, juntamente com um agente redutor de fósforo [(MeO)<sub>2</sub>P(O)H] levou a formação de disseleneto de difenila **3a** *in situ*, seguido pela formação da espécie eletrofílica de selênio mediada pelo cloreto de cobre(I) (10 mol%) como catalisador.<sup>39</sup> Os autores descreveram que o produto **34** é instável e sua conversão foi determinada em relação ao material de partida a partir de uma análise de CG em 41%.

---

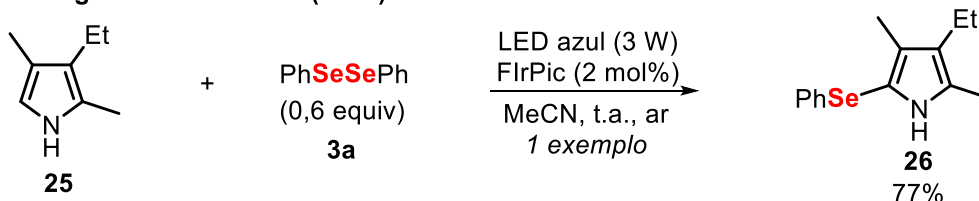
<sup>36</sup> Kumaraswamy, G.; Ramesh, V.; Gangadhar, M.; Vihaykumar, S. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 1689-1697.

<sup>37</sup> Ding, C.; Yu, Y.; Yu, Q.; Xie, Z.; Zhou, Y.; Zhou, J.; Liang, G.; Song, Z. *ChemCatChem* **2018**, 10, 5397-5401.

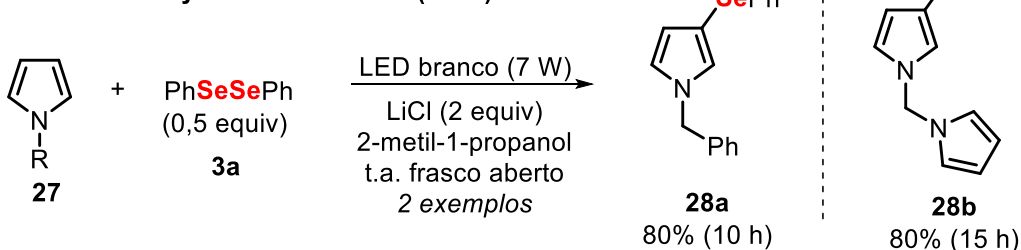
<sup>38</sup> Xu, W.; Hei, Y.-Y.; Song, J.-L.; Zhan, X.-C.; Zhang, X.-G.; Deng, C.-L. *Synthesis* **2019**, 51, 545-551.

<sup>39</sup> Cao, Y.; Liu, J.; Liu, F.; Jiang, L.; Yi, W. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 825-829.

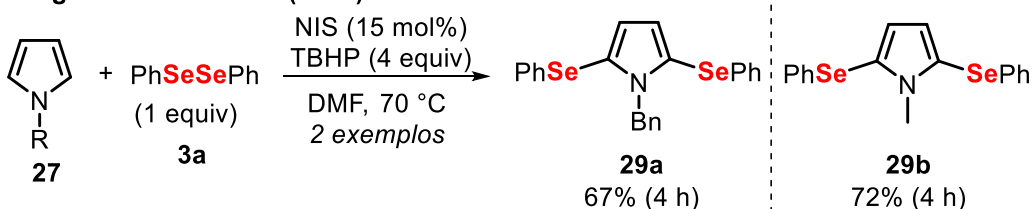
## Zhang e colaboradores (2017)



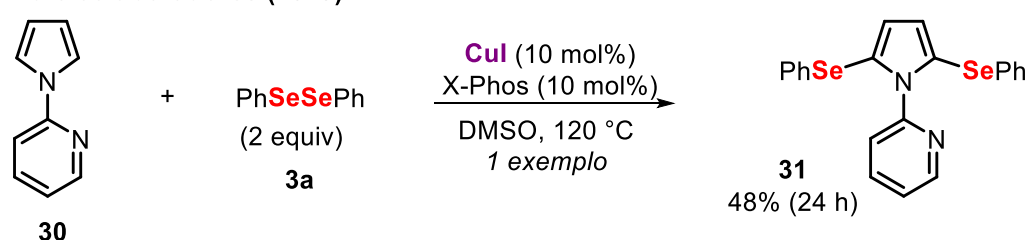
## Kumaraswamy e colaboradores (2018)



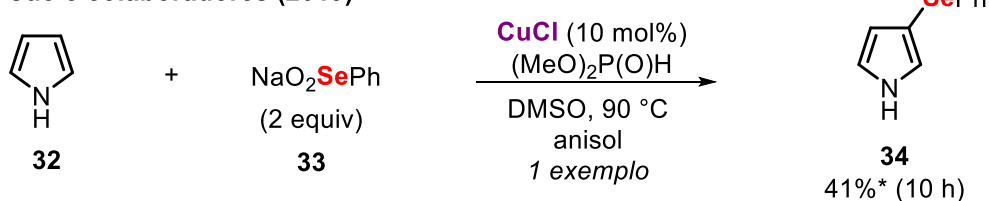
## Ding e colaboradores (2018)



## Xu e colaboradores (2019)



## Cao e colaboradores (2019)

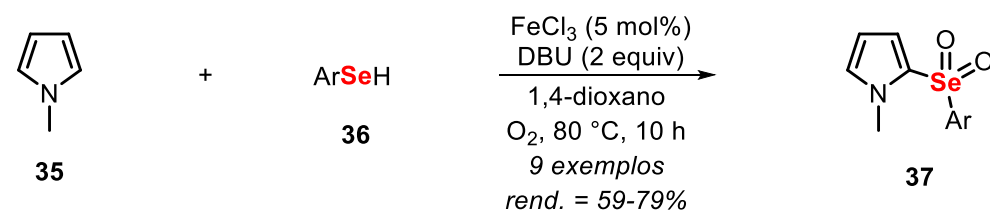


\* Produto instável (Rendimento determinado por CG)

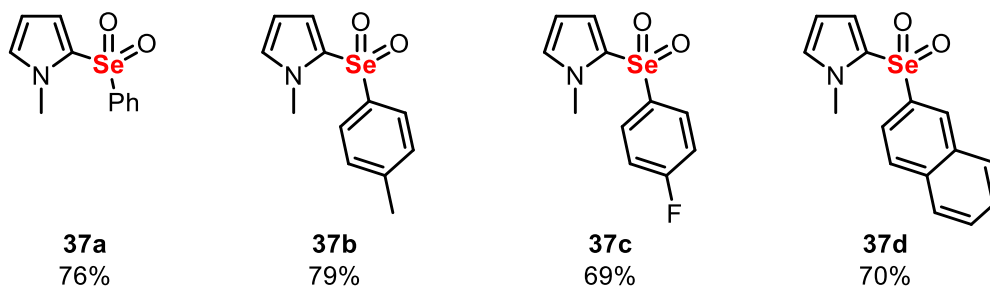
## Esquema 9

Recentemente, Guan e colaboradores<sup>40</sup> relataram a síntese seletiva de 2-organosselenonil-1*H*-pirróis **37** a partir de *N*-metilpirróis **35**, arilselenóis **36**, cloreto de ferro(III) (5 mol%), DBU (2 equiv) e 1,4-dioxano como solvente sob atmosfera de oxigênio a 80 °C. A partir deste método, foram obtidos nove 2-organosselenonil-1*H*-pirróis **37** em bons rendimentos (Esquema 10).

<sup>40</sup> Guan, S.; Chen, Y.; Wu, H.; Xu, R. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 27058-27063.



Exemplos selecionados:



Esquema 10

Diferentemente da funcionalização de 1*H*-pirróis com selênio, métodos empregando o uso de grupos organo enxofre são frequentemente encontrados na literatura, sendo recentemente descritos para a formação de 1*H*-pirróis funcionalizados.<sup>41</sup>

## 2.2. Síntese e funcionalização de tieno[2,3-*b*]piridinas

Essa classe de compostos é formada pela fusão entre dois heterociclos, o anel tiofeno ligado a face *b* de um anel piridínico, resultando no heterociclo tieno[2,3-*b*]piridina (Figura 3).<sup>42</sup>

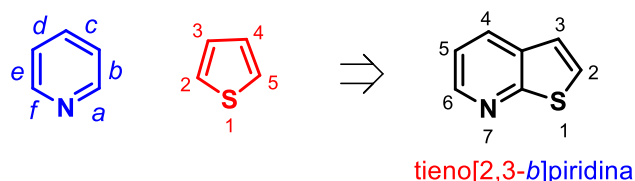


Figura 3. Estrutura da tieno[2,3-*b*]piridina.

<sup>41</sup> (a) Mondal, P.; Chatterjee, S.; Nurjamal, K.; Maity, S.; Bhaumik, A.; Brahmachari, G.; Ghosh, P.; Mukhopadhyay, C. *Catal. Commun.* **2020**, 139, 105966-105973; (b) Yuan, B.; Jiang, Y.; Qi, Z.; Guan, X.; Wang, T.; Yan, R. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 5112-5117.

<sup>42</sup> (a) Stefani, H. A. *Introdução à química de compostos heterocíclicos*, Editora Guanabara Koogan S.A.: Rio de Janeiro, 2009; (b) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 5<sup>th</sup> Ed, Wiley-Blackwell: United Kingdom, 2010.

Estes heterociclos fundidos apresentam um amplo potencial farmacológico, como já abordado ao decorrer deste documento, justificando-se assim o interesse em novas estratégias sintéticas para a obtenção deste núcleo.

Existem uma diversificada gama de alternativas sintéticas para a obtenção de tieno[2,3-*b*]piridinas descritas na literatura.<sup>43</sup> No entanto, dentre os protocolos mais acessíveis destacam-se as reações de ciclização nucleofílica ou eletrofílica utilizando organoetilpiridinas.

A reação de ciclização nucleofílica é empregada quando busca-se a obtenção de tieno[2,3-*b*]piridinas com a posição C3 livre de substituintes. Em 2012, Peixoto e colaboradores<sup>44</sup> relataram um método para a síntese de 2-(hetero)ariltieno[2,3-*b*]- ou [3,2-*b*]piridinas **40** e **41** a partir da reação entre 2- ou 3-cloro-(hetero)ariletinilpiridinas **38** e **39** e 4 equivalentes de sulfeto de sódio(II) em DMF como solvente a 130 °C (Esquema 11-A). Além deste trabalho, Cai e colaboradores<sup>45</sup> descreveram a síntese em cascata das tieno[2,3-*b*]piridinas **43** através de uma reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio entre 2,3-dialopiridinas **42** e alquinos terminais **43**, seguida por uma reação de tiolação utilizando etilxantato de potássio (2 equiv) em DMSO como solvente a 90 °C e uma tiociclização do tipo 5-*endo*-dig catalisado por CuI (10 mol%) (Esquema 11-B). Recentemente, nós descrevemos a síntese destes derivados a partir de uma reação de ciclização de *orto*-cloroetinilpiridinas **38** utilizando calcogênio elementar **44** (selênio, enxofre ou telúrio). As espécies nucleofílicas de calcogênios foram obtidas a partir da redução das mesmas *in situ* pelo sistema NaBH<sub>4</sub>/PEG-400 a 50 °C por aproximadamente meia hora. Após a formação da espécie nucleofílica, as *orto*-cloroetinilpiridinas **38** foram adicionadas ao sistema reacional e a temperatura foi acrescida para 100 °C por um período adicional de 2 h. Por esse método foram obtidos dezessete exemplos em baixos a excelentes rendimentos (Esquema 11-C).<sup>46</sup> O mecanismo proposto para a reação indica o ataque do NaHY (NaHSe detectado por RMN <sup>77</sup>Se) pré-formado à ligação tripla da *orto*-cloroetinilpiridina **38**, gerando o intermediário **A**, seguido por uma reação

<sup>43</sup> (a) Sajadikhah, S. S.; Marandi, G. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2019**, 55, 1171-1173; (b) Litvinov, V. P.; Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2007**, 93, 117-178.

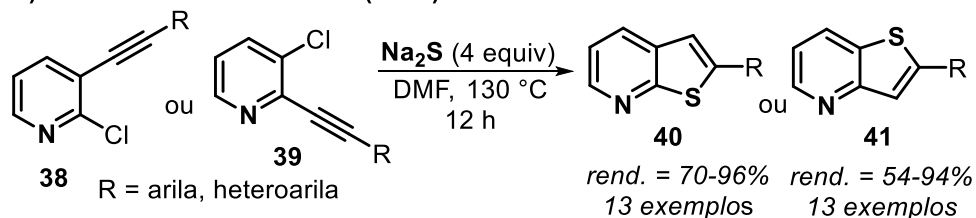
<sup>44</sup> Peixoto, D.; Begouin, A.; Queiroz, M.-J.R.P. *Tetrahedron* **2012**, 68, 7082-7094.

<sup>45</sup> Cai, J.; Huang, S.; He, R.; Chen, L.; Chen, D.; Jiang, S.; Li, B.; Li, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 333-337.

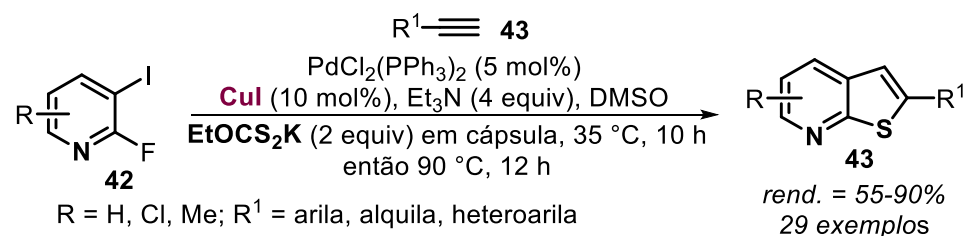
<sup>46</sup> Peglow, T. J.; Bartz, R. H.; Martins, C. C.; Belladonna, A. L.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Schumacher, R. F.; Perin, G. *ChemMedChem* **2020**, 15, 1741-1751.

de substituição nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ) intramolecular (caminho I). No entanto, a reação também pode passar por outro caminho, que consiste em um ataque nucleofílico ( $S_NAr$ ) do ânion calcogênio à *orto*-cloroetinilpiridina **38**, seguido por uma reação de hidrocalcogenação intramolecular da ligação tripla (caminho II).

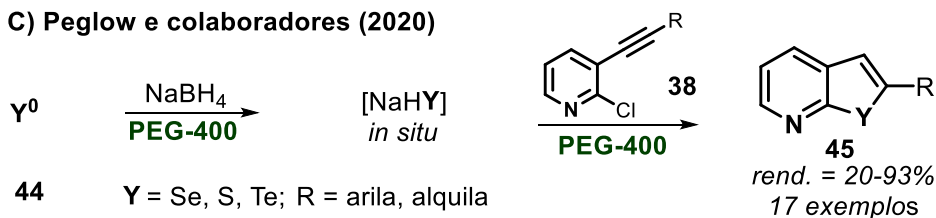
### A) Peixoto e colaboradores (2012)



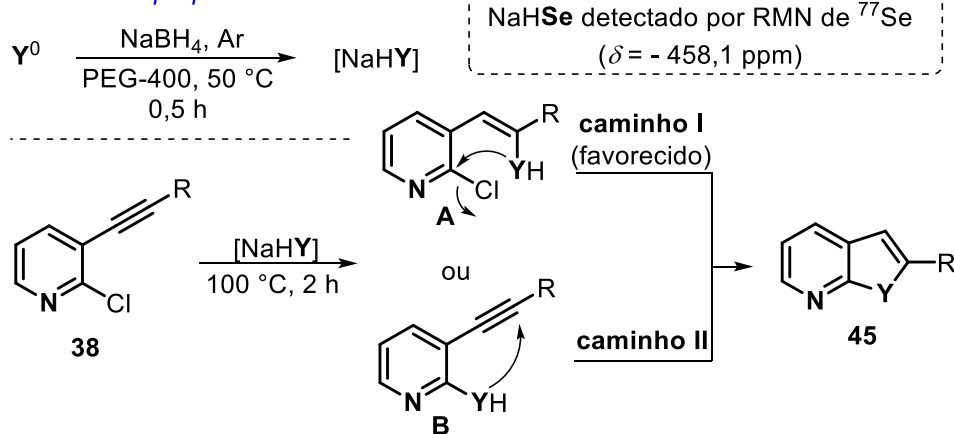
### B) Cai e colaboradores (2017)



### C) Peglow e colaboradores (2020)



### Mecanismo proposto:

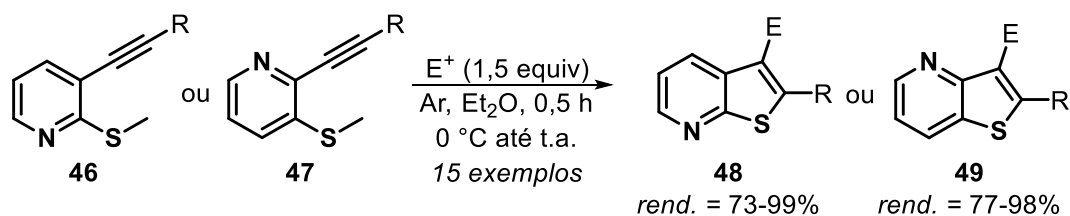


Esquema 11

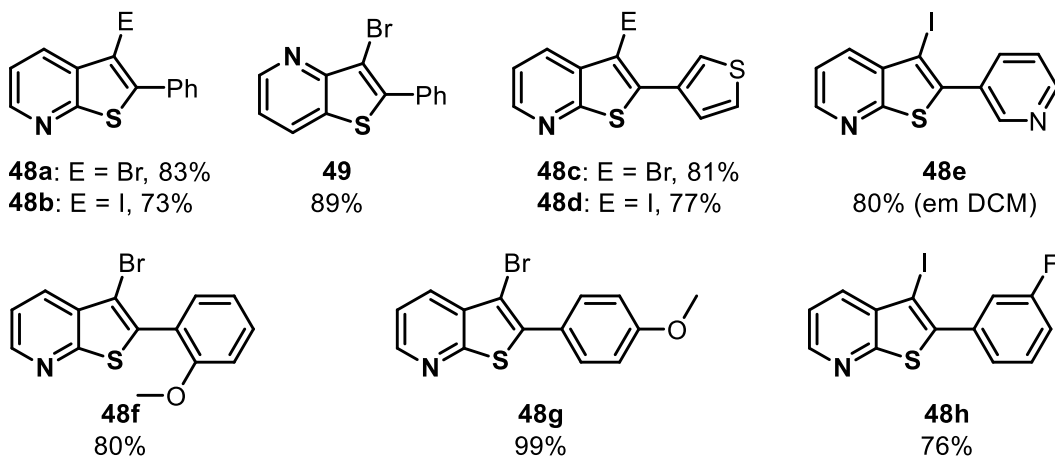
No entanto, procedimentos que levam a tieno[2,3-*b*]piridinas funcionalizadas são limitados e serão detalhados a seguir. Nesse caso, reações de ciclização eletrofílica entre *orto*-organoetinilpiridinas e espécies eletrofílicas

são as abordagens mais convencionais encontradas na literatura. Uma das principais vantagens dos métodos de ciclização eletrofílica é a obtenção de compostos funcionalizados em uma única etapa reacional, sem a necessidade de funcionalização posterior a obtenção do heterociclo. Além disso, permitem a construção de anéis aromáticos com funcionalização não acessada via reações tradicionais em muitos casos.

O precursor nesse campo foi Begouin e colaboradores,<sup>47</sup> que relataram em 2013 a síntese de 3-halo-2-(hetero)ariltieno[2,3-*b*]piridinas **48** e tieno[3,2-*b*]piridinas **49** a partir da reação de halociclização de *orto*-tioetinilpiridinas **46** e **47** utilizando bromo ou iodo molecular em éter etílico como solvente. A partir deste método foram obtidos quinze compostos com rendimentos de bons a excelentes em apenas 30 minutos (Esquema 12).



Exemplos selecionados:



**Esquema 12**

De maneira semelhante, Sonawane e colaboradores<sup>48</sup> descreveram a ciclização intramolecular de 3-alquinil-2-metilselanilquinolinas **50** utilizando

<sup>47</sup> Begouin, A.; Peixoto, D.; Queiroz, M.-J. R. P. *Synthesis* **2013**, 45, 1489-1496.

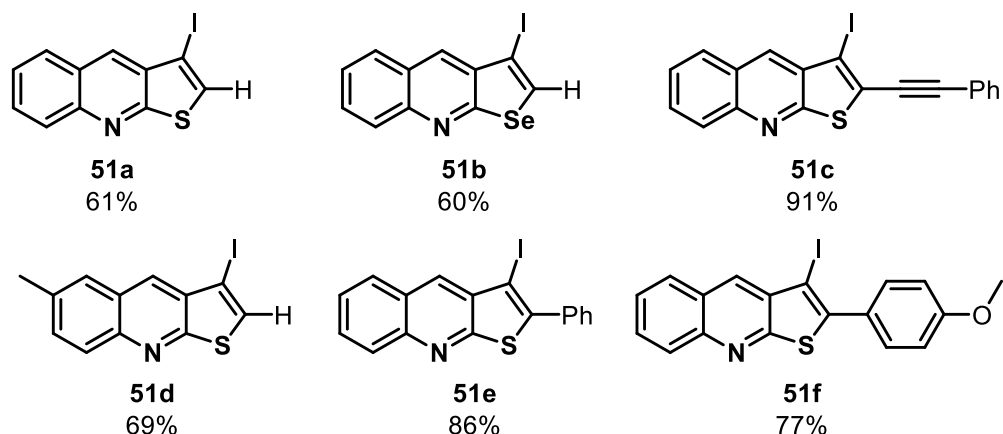
<sup>48</sup> Sonawane, A. D.; Garud, D. R.; Udagawa, T.; Koketsu, M. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 245-255.

diferentes eletrófilos ( $I_2$  ou NIS) em diclorometano como solvente à temperatura ambiente por 6 h. Por este método, foram obtidos trinta 3-iodocalcogenil[2,3-*b*]quinolinas **51** em bons a ótimos rendimentos (Esquema 13).



$Y = S, Se$ ;  $E = NIS, I_2$ ;  $R, R^1, R^2 = H, Me$ ;  $R^3 = H, Br, arila, feniletinila$

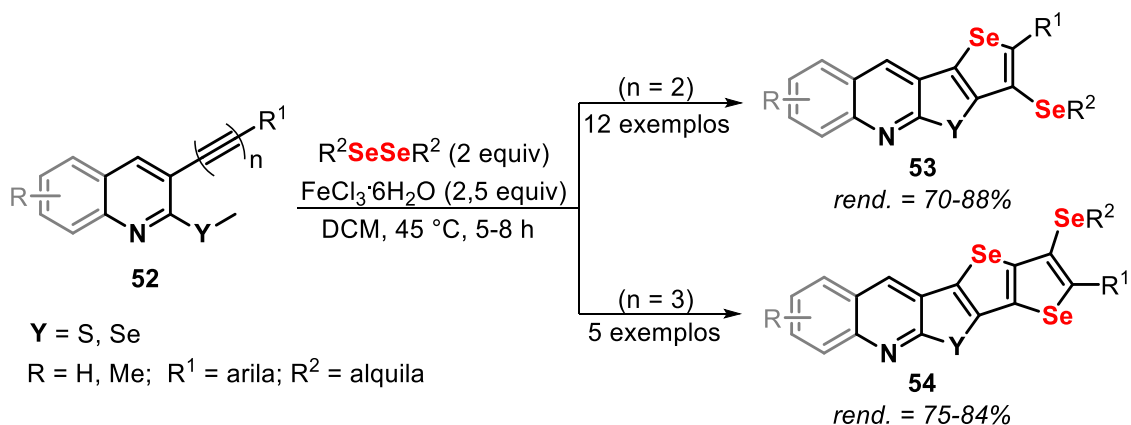
Exemplos selecionados:



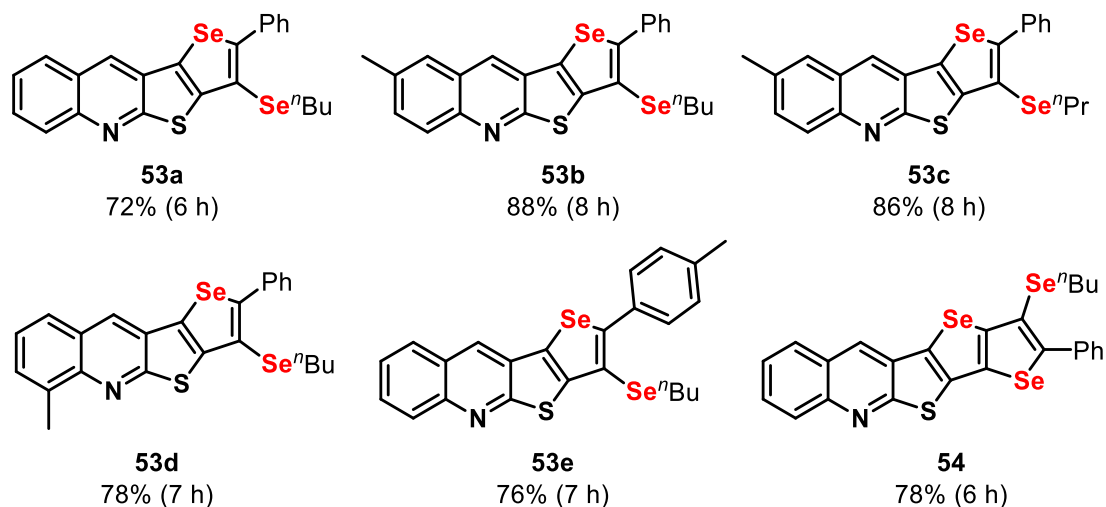
**Esquema 13**

Os mesmos autores descreveram recentemente a síntese de quinolinas fundidas com calcogenofeno a partir da ciclização eletrofílica em cascata de 1,3-di- ou 1,3,5-triinos **52** utilizando disselenetos de dialquila **3** e cloreto de ferro(III) hexa-hidratado em DCM como solvente a 45 °C.<sup>49</sup> Este trabalho foi o precursor e único descrito até o momento de *calcogenil*-funcionalização de derivados contendo o núcleo tieno[3,2-*b*]piridina. Nesse método, foram obtidos dezessete tieno/selenofeno[2,3-*b*]quinolinas fundidas com selenofeno **53** e **54** em 70-88% de rendimento após 5-8 horas (Esquema 14).

<sup>49</sup> Sonawane, A. D.; Kubota, Y.; Koketsu, M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8602-8614.

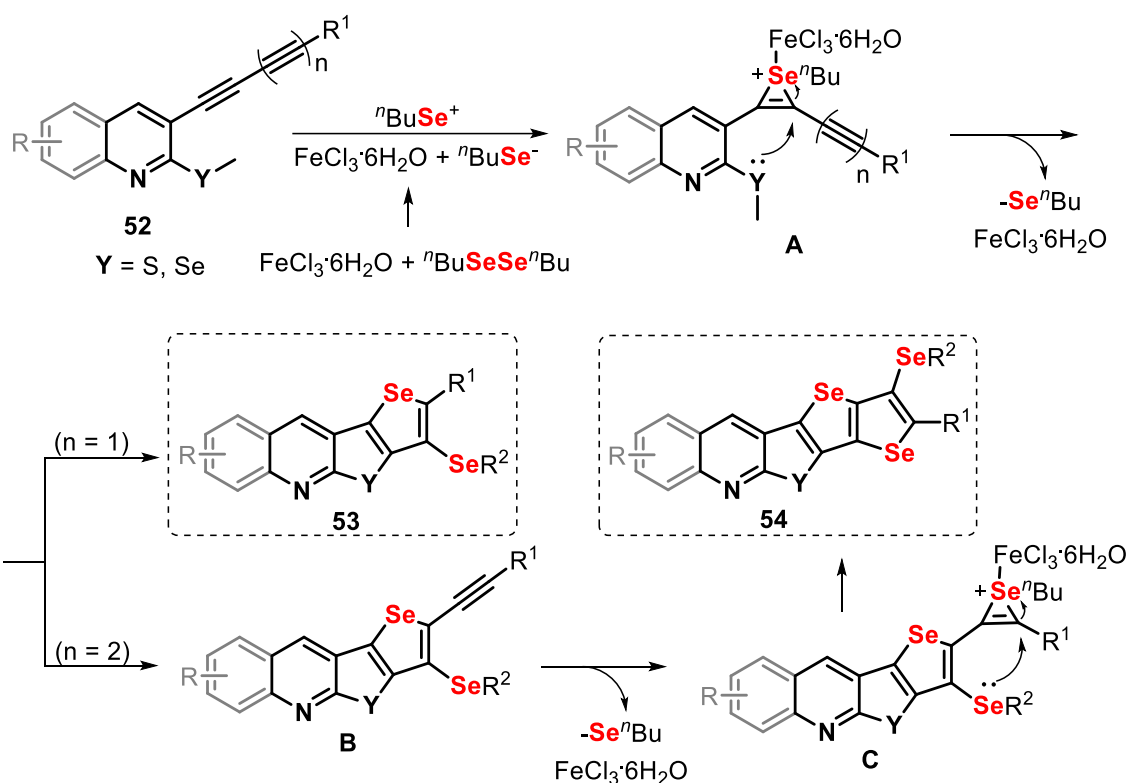


Exemplos selecionados:



**Esquema 14**

Um mecanismo para a reação foi proposto pelos autores em que inicialmente o sal de ferro reage com o disseleneto de dialquila **3**, promovendo a clivagem da ligação Se-Se gerando um cátion e um ânion organosselanila. O Fe(III) se coordena com o átomo de selênio do disseleneto de dialquila **3** e ao 1,3-di- ou 1,3,5-triino **52** gerando o intermediário selenirânio **A**. Em seguida, ocorre uma S-ciclização intramolecular seguido por um ataque nucleofílico para a remoção do grupo metila resultando no produto **53** (se  $n = 1$ ) ou no intermediário **B** (se  $n = 2$ ). Neste último caso, o intermediário **B** segue o mesmo caminho reacional levando ao produto **54** (Esquema 15).

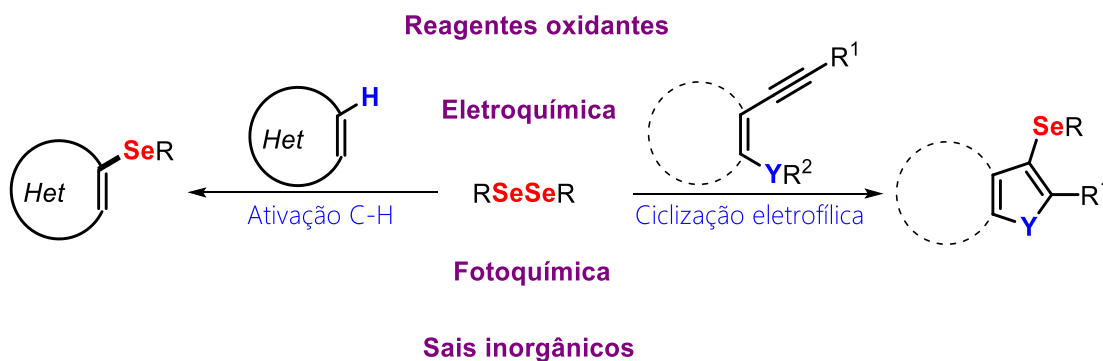


### 2.3. Síntese de compostos heterocíclicos funcionalizados com selênio

Existem muitas metodologias descritas na literatura para a formação seletiva de ligação C-Se em compostos heterocíclicos. Os principais métodos consistem em ativação da ligação C-H ou ciclização eletrofílica, promovidas por fotoquímica, eletroquímica, reagentes oxidantes e sais inorgânicos (Esquema 16).<sup>50</sup> A organosselenação direta ou indireta de heterociclos é um método econômico, prático e útil para introduzir a estes grupos diferentes unidades de compostos organosselênio substituídos. Descrevemos recentemente uma

<sup>50</sup> (a) Rathore, V.; Kumar, S. *Green Chem.* **2019**, *21*, 2670-2676; (b) Saba, S.; Rafique, J.; Franco, M. S.; Schneider, A. R.; Espíndola, L.; Silva, D. O.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 880-885; (c) Lemir, I. D.; Castor-Godoy, W. D.; Heredia, A. A.; Schmidt, L. C.; Agüello, J. E. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 22685-22694; (d) Yang, D.; Li, G.; Xing, C.; Cui, W.; Li, K.; Wei, W. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2974-2979; (e) Rafique, J.; Saba, S.; Rosário, A. R.; Braga, A. L. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11854-11862; (f) Shibahara, F.; Kanai, T.; Yamaguchi, E.; Kamei, A.; Yamauchi, T.; Murai, T. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 237-244; (g) Li, Z.; Hong, J.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3690-3697; (h) Ivanova, A.; Arsenyan, P. *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *370*, 55-68; (i) Wu, Y.; Chen, J.-Y.; Ning, J.; Jiang, X.; Deng, J.; Deng, Y.; Xu, R.; He, W.-M. *Green Chem.* **2021**. Doi: 10.1039/d1gc00562f; (j) Sonawane, A. D.; Kubota, Y.; Koketsu, M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8602-8614; (k) Neto, J. S. S.; Iglesias, B. A.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3572-3585; (l) Pinheiro, R. C.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1866-1873; (m) Lutz, G.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1096-1105; (n) Rafique, J.; Saba, S.; Franco, M. S.; Bettanin, L.; Schneider, A. R.; Silva, L. T.; Braga, A. L. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4173-4180; (o) Zhang, X.; Wang, C.; Jiang, H.; Sun, L. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8781-8784.

revisão abordando os recentes avanços na síntese de heterociclos funcionalizados com selênio utilizando métodos alternativos.<sup>51</sup>



Esquema 16

A seguir, serão descritos os métodos mais relevantes para a formação da ligação C-Se em heterociclos a partir do uso de disselenetos de diorganoíla e sais de cobre ou Oxone®.

### 2.3.1. Utilização de sais de cobre na selenação de compostos heterocíclicos

Em 2015 nosso grupo de pesquisa relatou a funcionalização de indóis **55** utilizando disselenetos de diorganoíla **3**, CuI (20 mol%) em DMSO como solvente. A reação foi comparada entre diferentes fontes de energia, como o uso de aquecimento convencional (banho de óleo a 60 °C), irradiação de micro-ondas e irradiação ultrassônica (Esquema 17, Equação A).<sup>52</sup> Através deste procedimento, foram sintetizados seletivamente onze 3-organosselanilindóis **56** em rendimentos que variaram de baixos a excelentes. De maneira geral, o uso da irradiação de micro-ondas proporcionou os produtos **56** em baixos rendimentos após 2 h de reação. Por outro lado, com a utilização do ultrassom (20 kHz) como fonte de energia, foram obtidos ótimos resultados quando utilizado o disseleneto de difenila **3a** frente a diferentes derivados indólicos **55**. No entanto, houve um acréscimo significativo no tempo reacional e diminuição nos rendimentos quando diferentes disselenetos de diorganoíla **3** foram

<sup>51</sup> Penteadó, F.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2020**, 26, 100372-100383.

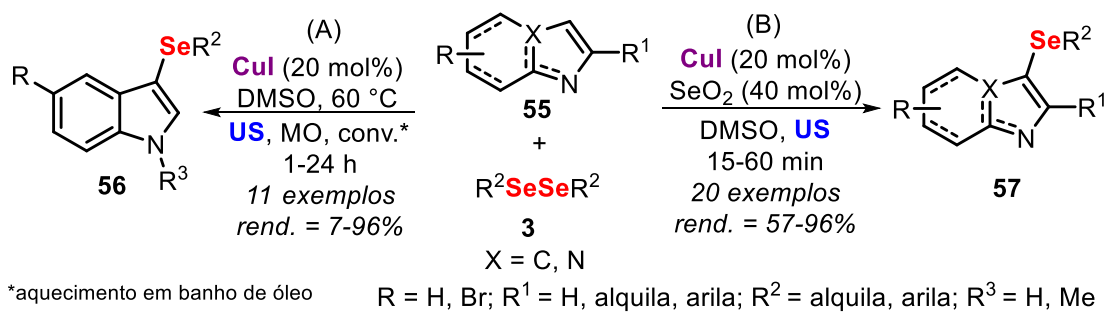
<sup>52</sup> Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, 27, 192-199.

empregados na reação. Apesar da limitação, essa estratégia demonstrou boa eficiência na obtenção dos 3-organosselanilindóis **56** em comparação ao uso de aquecimento convencional.

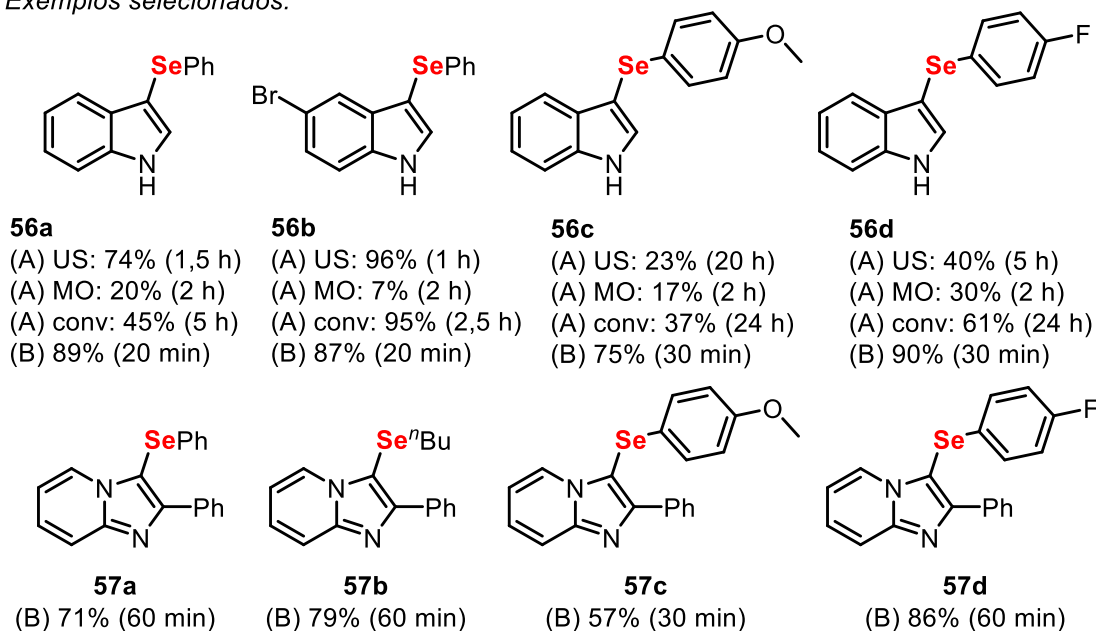
Com o objetivo de contornar essas limitações citadas acima com a utilização do ultrassom, os mesmos autores, em continuação aos seus estudos, relataram em 2017 a obtenção dos 3-organosselanil-1*H*-indóis **56** utilizando CuI (20 mol%) e o dióxido de selênio (40 mol%) como oxidante em DMSO como solvente (Esquema 17, Equação B).<sup>53</sup> Com a utilização desse aditivo, os mesmos onze 3-organosselanilindóis **56** descritos no trabalho anterior foram obtidos em bons a excelentes rendimentos (74-96%) e os tempos reacionais foram reduzidos significativamente. Cabe destacar que o método também permitiu a Se-funcionalização de 2-arylimidazopiridinas **55**. Desta forma, foram obtidos nove 2-aryl-3-selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas **57** em rendimentos de moderados a excelentes (57-86%) em curtos tempos reacionais (15-60 min). Cabe destacar ainda que foi avaliado o potencial biológico dos 1*H*-indol **56** e imidazopiridinas **57** sintetizadas e bons efeitos antioxidantes foram obtidos *in vitro*.

---

<sup>53</sup> Vieira, B. M.; Thurow, S.; da Costa, M.; Casaril, A. M.; Domingues, M.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 1635-1646.

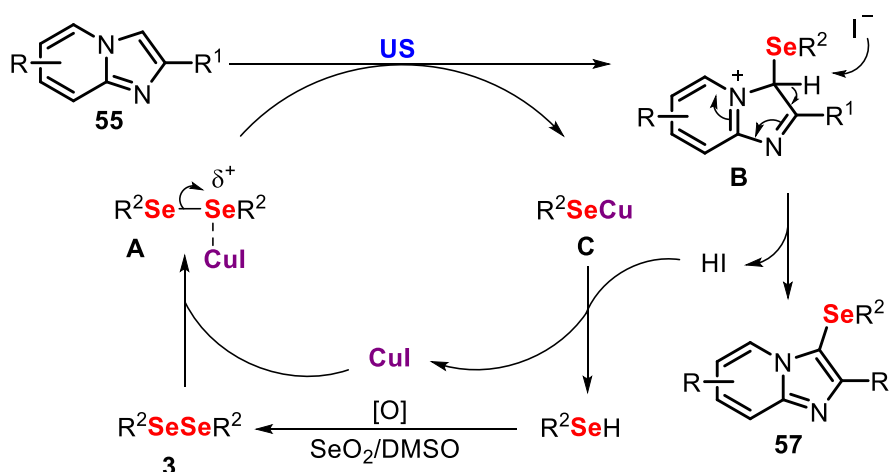


Exemplos selecionados:



Esquema 17

Os autores descreveram também uma proposta mecanística na qual inicialmente, ocorre uma coordenação do átomo de selênio dos disselenetos de diorganoíla ao iodeto de cobre(I), levando ao intermediário **A**. Após, a imidazopiridina **55** realiza um ataque nucleofílico ao intermediário **A**, levando a formação dos intermediários **B** e **C**. O intermediário **B**, sofre uma desprotonação levando a formação do produto de interesse **57** e selenol, regenerando o CuI ao ciclo catalítico. Na sequência, ocorre a oxidação do selenol na presença de DMSO e ar atmosférico, bem como com o auxílio significativo do oxidante SeO<sub>2</sub>, liberando o disseleneto de diorganoíla **3** ao novo ciclo reacional (Esquema 18).

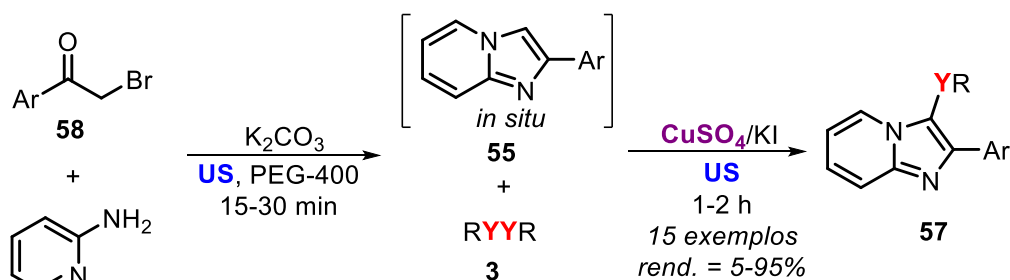


Esquema 18

Em 2019, nosso grupo de pesquisa descreveu um método complementar para a síntese das 2-aryl-3-selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas **57** a partir da Se-funcionalização de 2-aryl-imidazo[1,2-*a*]piridinas **55** (Esquema 19).<sup>54</sup> De acordo com a proposta mecanística descrita pelos autores, a etapa inicial de reação envolve a formação *in situ* das 2-aryl-imidazo[1,2-*a*]piridinas **55** pela reação entre a 2-aminopiridina **59** e a 2-bromoacetofenonas **58** promovida por carbonato de potássio em PEG-400 como solvente e irradiação de ultrassom. Após, foram utilizados  $\text{CuSO}_4/\text{KI}$  (2 equivalentes de cada) que levou a formação *in situ* de iodo molecular que, por sua vez, reage com os disselenetos de diorganoila **3** obtendo-se a espécie eletrofílica **A**. Essa espécie sofre um ataque nucleofílico da imidazo[1,2-*a*]piridina **55** para fornecer o intermediário **B**, que após uma desprotonação, leva ao respectivo produto **57**.

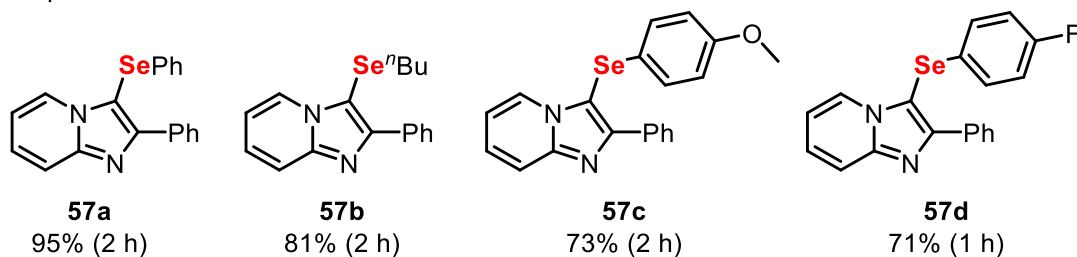
Ainda, o método foi estendido para a síntese da 2-fenil-3-sulfenilimidazo[1,2-*a*]piridinas a partir da S-funcionalização do heterociclo de interesse utilizando dissulfeto de difenila. A partir deste procedimento foram sintetizados quinze diferentes 2-aryl-3-calcogenilimidazo[1,2-*a*]piridinas **57** em rendimentos de baixos a excelentes (5-95%) após 1-2 h de reação.

<sup>54</sup> Vieira, B. M.; Padilha, N.; Nascimento, N. M.; Perin, G.; Alves, D.; Schumacher, R. F.; Lenardão, E. J. *Arkivoc* **2019**, 6-23.

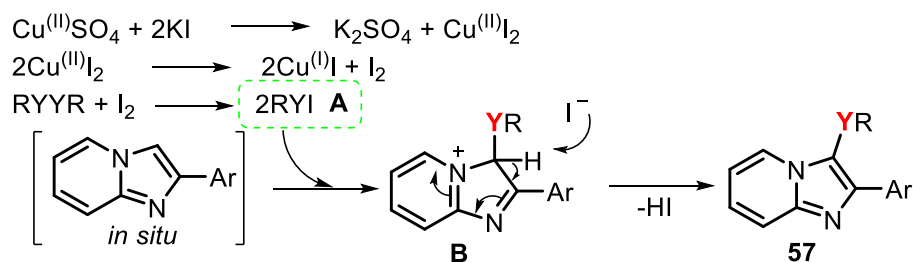


R = alquila, arila; Y = Se, S

Exemplos selecionados:



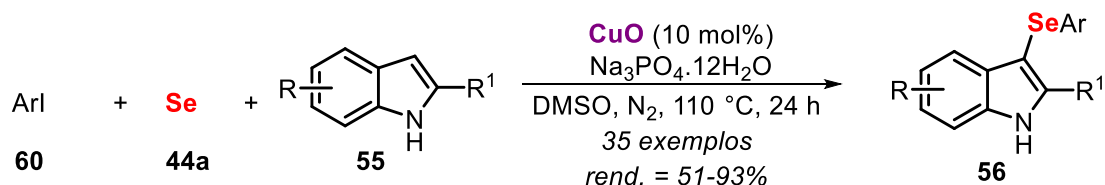
Mecanismo proposto:



Esquema 19

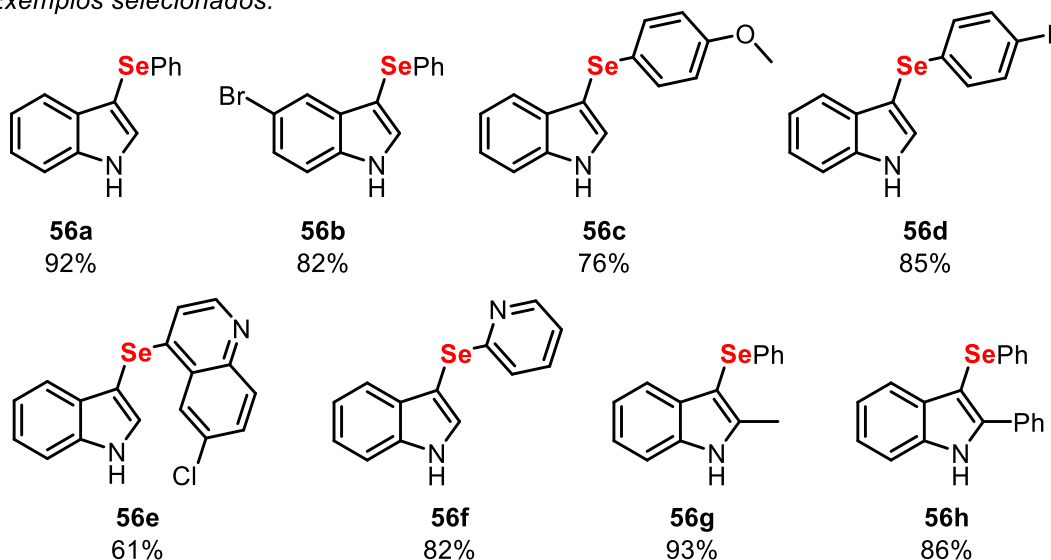
Outra estratégia sintética para a Se-funcionalização de *N*-heterociclos foi descrita por Wu e colaboradores a partir da reação de diarilação catalisada por cobre entre iodetos de diarila **60** e selênio elementar. A partir deste método, os pesquisadores descreveram em 2016 a Se-funcionalização de diversos 1*H*-indóis **55** utilizando CuO (10 mol%), Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O em DMSO como solvente a 110 °C por 24 h sob atmosfera de nitrogênio (Esquema 20).<sup>55</sup> Desta forma, foram obtidos trinta e cinco 3-organosselanil-1*H*-indóis **56** em rendimentos de moderados a excelentes após 24 h.

<sup>55</sup> Luo, D.; Wu, G.; Yang, H.; Liu, M.; Gao, W.; Huang, X.; Chen, J.; Wu, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4485-4493.



R = H, Me, BnO, CN, F, Cl, Br, MeO, NO<sub>2</sub>, MeCO<sub>2</sub>, CHO; R<sup>1</sup> = H, Me, Ph

Exemplos selecionados:

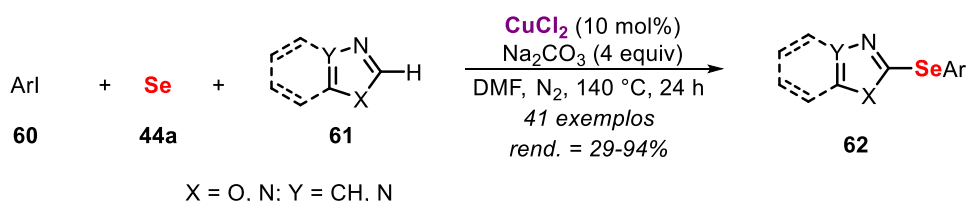


Esquema 20

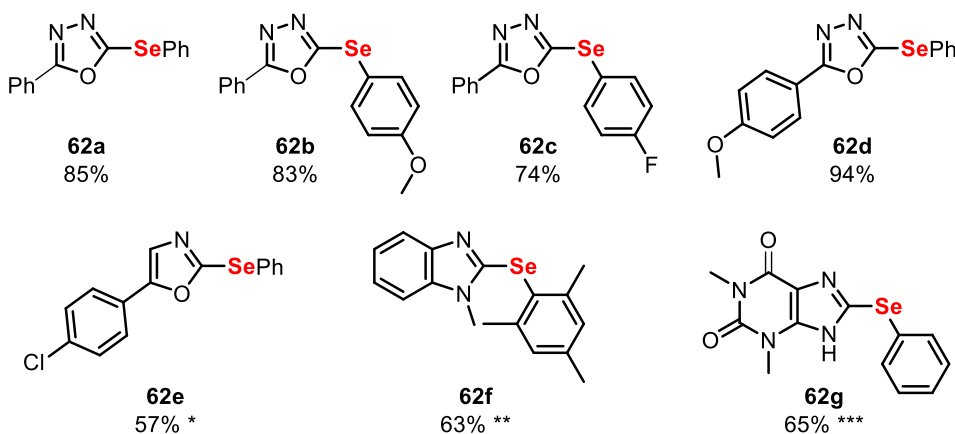
Em complemento, os autores descreveram no ano de 2018 um método similar para a Se-funcionalização de vários *N*-heterociclos **61** utilizando cloreto de cobre(II) (10 mol%) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em DMF como solvente a 140 °C por 24 h sob atmosfera de nitrogênio (Esquema 21).<sup>56</sup> Ainda, os autores estenderam o método desenvolvido para diferentes *N*-heterociclos, obtendo assim quarenta e um novos *N*-heterociclos funcionalizados com selênio em rendimentos de baixos a excelentes após 24 h. Dependendo do heterociclo empregado, foram realizadas algumas modificações no método, como a utilização de diferentes bases e/ou sais de cobre. O mecanismo proposto pelos autores sugere uma dupla formação da ligação C-Se, a partir de uma reação de selenação do tipo Ullman entre iodetos de arila **60** e o selênio elementar, seguido por um acoplamento cruzado oxidativo com o respectivo heterociclo. As etapas reacionais consistem, inicialmente, na formação do ânion seleneto em meio básico, seguido por uma adição oxidativa do catalisador de cobre com o iodeto

<sup>56</sup> Hu, D.; Liu, M.; Wu, H.; Gao, W.; Wu, G. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 1352-1355.

de arila **60** levando ao intermediário **A**, que posteriormente, sofre uma troca do ligante com o  $\text{Se}^{2-}$ , seguido por uma transferência do átomo de Se obtendo-se o intermediário **B**. Em seguida, ocorre uma metalação da ligação C-H do heterociclo na presença de base, e uma reação de desproporcionamento do Cu(II) gerando o intermediário **C**, que por sua vez sofre uma eliminação redutiva levando ao produto desejado e regenerando o CuX ao ciclo catalítico.

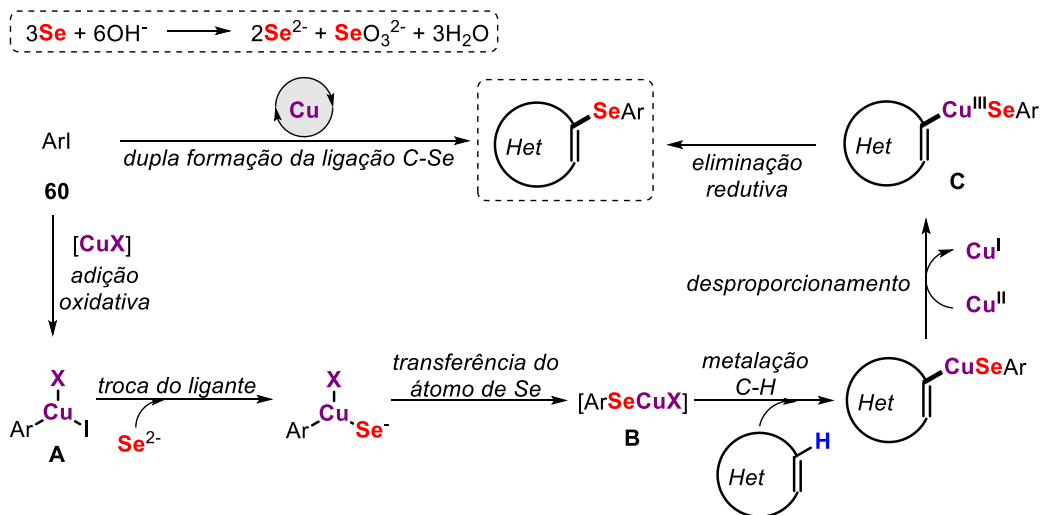


Exemplos selecionados:



\*  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7 equiv); \*\*  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5 equiv); \*\*\*  $\text{NaHCO}_3$  (4 equiv)

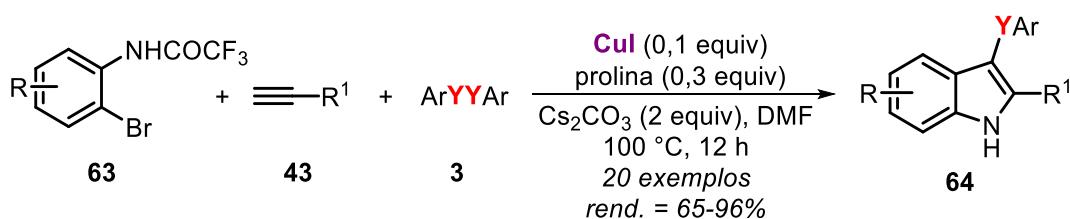
Mecanismo geral proposto:



**Esquema 21**

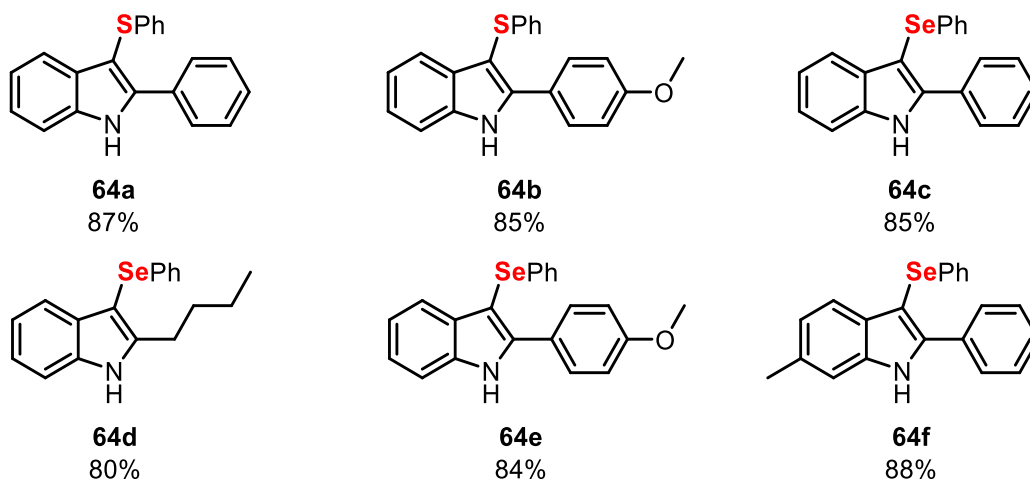
Além dos métodos de selenação direta da ligação C-H do núcleo 1*H*-indol descritos acima, os derivados 3-organocalcogenil-1*H*-indóis **64** também foram

obtidos a partir de uma reação multicomponente entre *N*-(2-bromofenil)trifluoroacetamidas **63**, alquinos terminais **43**, dicalcogenetos de diorganoíla **3**, CuI (10 mol%) e prolina (30 mol%) em meio básico utilizando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e DMF como solvente a 100 °C por 12 h (Esquema 22).<sup>57</sup> Por esse método, foram obtidos vinte 3-organocalcogenil-1*H*-indóis **64** em rendimentos de bons a excelentes (65-96%).



$\text{Y} = \text{S, Se}$      $\text{R} = \text{H, Me, NO}_2$ ;  $\text{R}^1 = \text{H, alquila, arila}$

Exemplos selecionados:

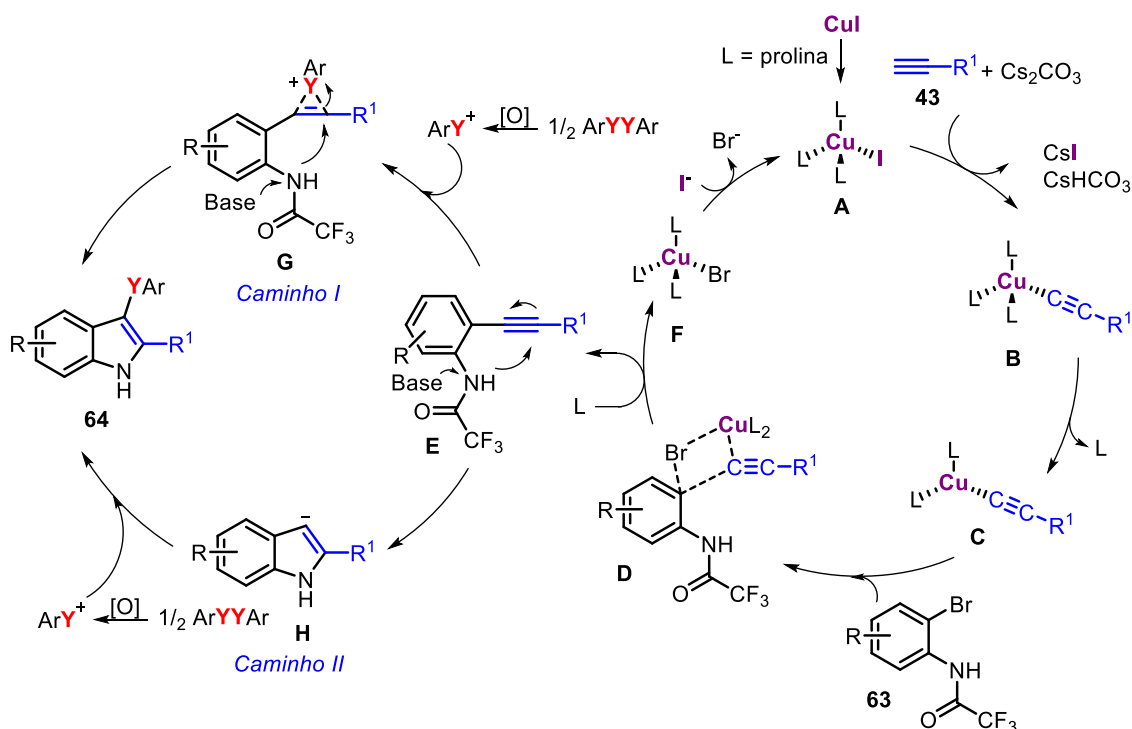


**Esquema 22**

Ainda, foram propostos pelos autores dois mecanismos para esta reação, em que inicialmente o alquino **43** é desprotonado e reage com o complexo cobre/ligante **A**, obtendo-se o acetileno de cobre **B** e em seguida, forma-se o intermediário **C** *in situ*, que reage através de um acoplamento com o brometo de arila **63** levando a um estado de transição representado pelo intermediário **D**, seguido pelo acoplamento para a formação do intermediário **E** e eliminação do complexo de cobre **F**. A partir desse ponto, os autores propõem dois possíveis caminhos reacionais. No caminho I, o dicalcogeneto de diorganoíla **3** é oxidado e ocorre uma adição eletrofílica no intermediário **E**, obtendo-se o intermediário

<sup>57</sup> Gou, R.; Zhang, Y.; Wu, S.-w.; Liu, F. *Synlett* **2019**, 30, 207-212.

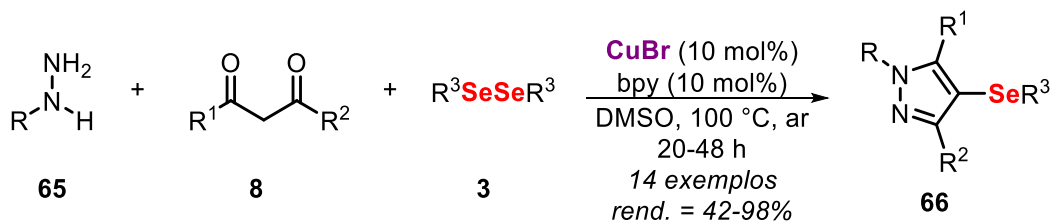
**G**, que é seguido pela reação de *N*-ciclização promovendo a eliminação do grupo trifluoroacetila levando a formação dos respectivos produtos **64**. Já o caminho II, consiste na *N*-ciclização direta do intermediário **E**, levando ao ânion 1*H*-indol **H** que reage com a espécie eletrofílica de calcogênio dando o produto desejado, com a eliminação do ânion iodeto. Em ambos os caminhos, ocorre a troca de halogênio pelo íon iodeto que sai com o intermediário **F** regenerando o complexo de cobre **A** ao ciclo catalítico (Esquema 23).



Esquema 23

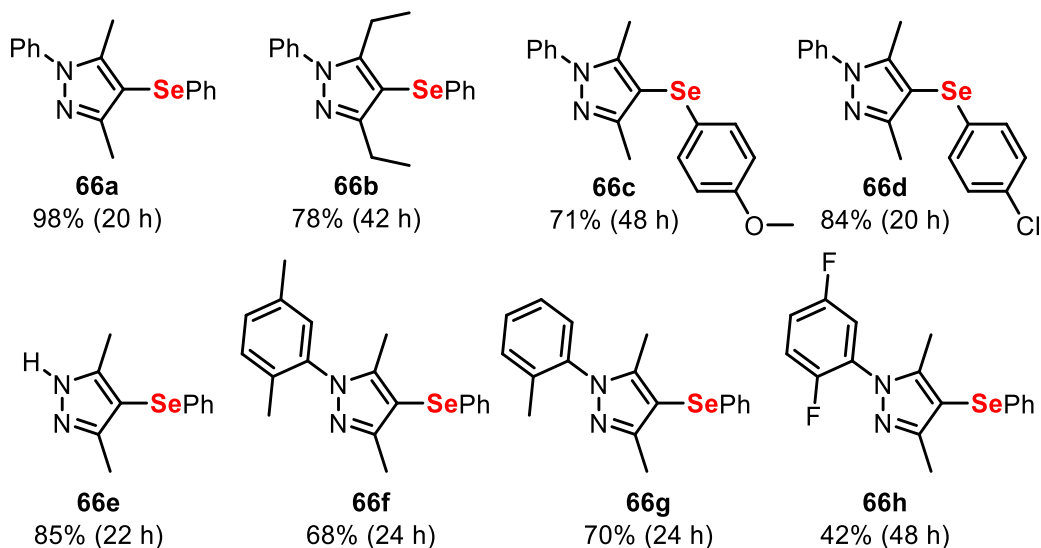
Seguindo a linha de reações multicomponentes utilizando catálise de cobre, recentemente nosso grupo de pesquisa relatou a obtenção de 4-(organosselanil)-1*H*-pirazóis **66** a partir da reação de ciclocondensação entre hidrazinas **65** e, 1,3-dicetonas **8** para a formação *in situ* do núcleo pirazol e posterior reação de selenação *one-pot* da ligação C-H, utilizando disselenetos de diorganoíla **3**. Para isso, foram utilizados 10 mol% de brometo de cobre(I) e 10 mol% de bipyridina como ligante, DMSO como solvente a 100 °C em frasco aberto. Deste modo, foram obtidos quinze compostos em rendimentos de moderados a excelentes (Esquema 24).<sup>58</sup>

<sup>58</sup> Oliveira, D. H.; Aquino, T. B.; Nascimento, J. E. R.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 4041-4049.



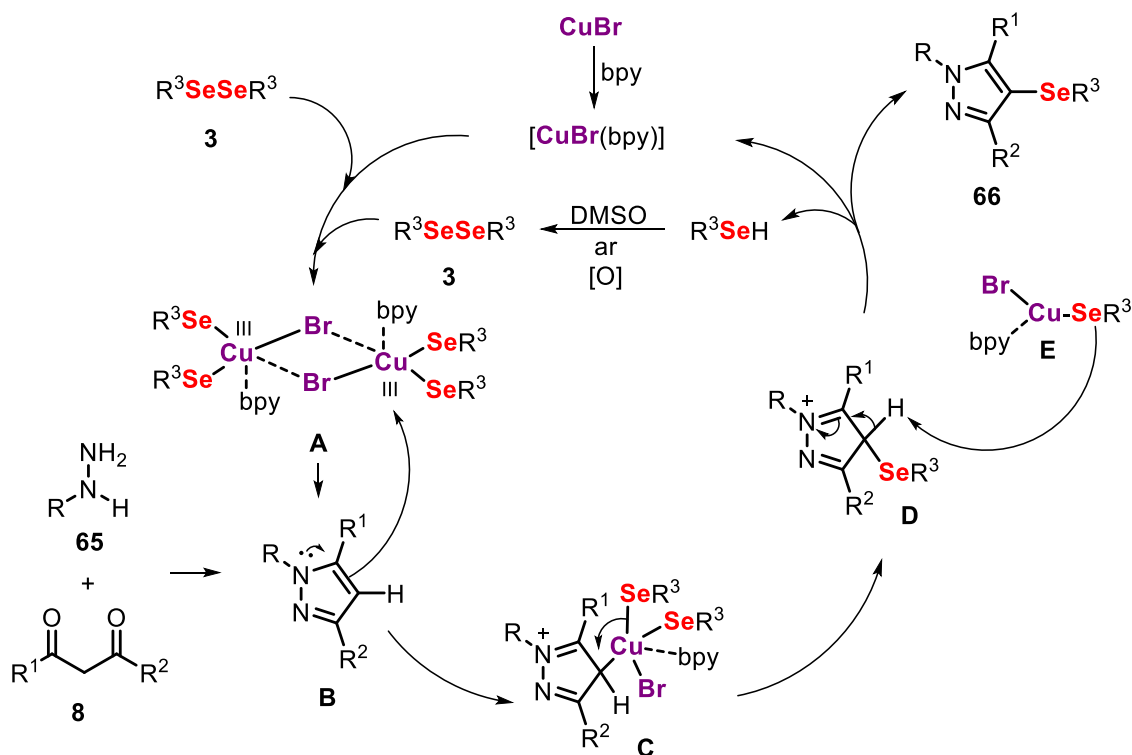
R = H, arila; R<sup>1</sup> = alquila, arila; R<sup>2</sup> = alquila; R<sup>3</sup> = alquila, arila

Exemplos selecionados:



Esquema 24

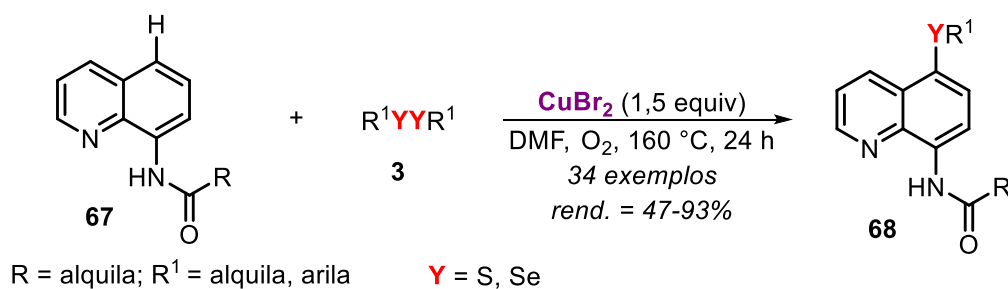
Ainda, foi proposto pelos autores um mecanismo para esta reação, em que inicialmente ocorre uma interação entre o complexo de CuBr/bpy e o disseleneto de diorganoíla **3**, formando o intermediário de cobre(III) tetracoordenado **A**. Posteriormente, o pirazol **B**, previamente formado *in situ* pela reação entre a hidrazina **65** e a 1,3-dicetona **8**, realiza um ataque nucleofílico ao intermediário **A**, formando o intermediário **C**. A eliminação redutiva promove a formação da ligação C-Se e o pirazol **D**, além do complexo aniônico **E**. Posteriormente, ocorre a desprotonação do intermediário **D** pelo complexo **E**, formando o produto **66** e selenol. Este, por sua vez, é oxidado pelo ar atmosférico e pelo DMSO, regenerando assim o disseleneto de diorganoíla **3** e CuBr/bpy para um novo ciclo catalítico (Esquema 25).



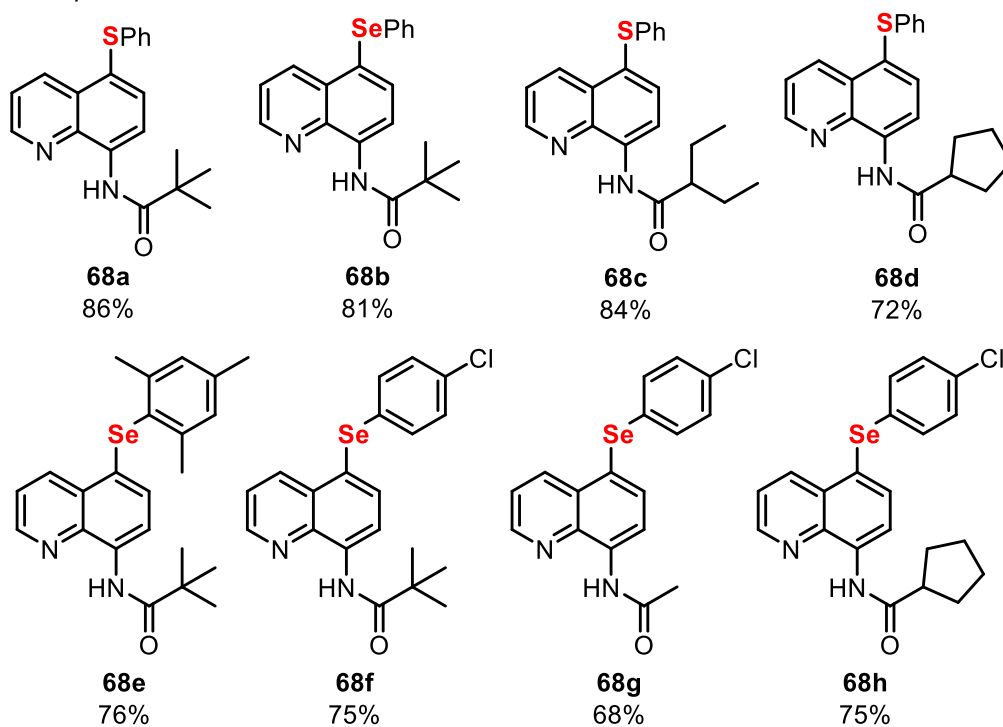
Esquema 25

Além disso, durante os últimos anos foram descritos diversos métodos para a selenação direta da ligação C-H de *N*-heterociclos. Zhu e colaboradores<sup>59</sup> relataram um método para a selenação de 8-aminoquinolinas **67** utilizando dicalcogenetos de diorganoíla **3**, brometo de cobre(II) (1,5 equiv), DMF como solvente sob atmosfera de oxigênio a 160 °C (Esquema 26). Desta forma, foram obtidos trinta e quatro *N*-[5-(arilcalcogenil)quinolin-8-il]amidas **68** em rendimentos de moderados a excelentes após 24 h.

<sup>59</sup> Zhu, L.; Qiu, R.; Cao, X.; Xiao, S.; Xu, X.; Au, C. -T.; Yin, S. -F. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5528-5531.

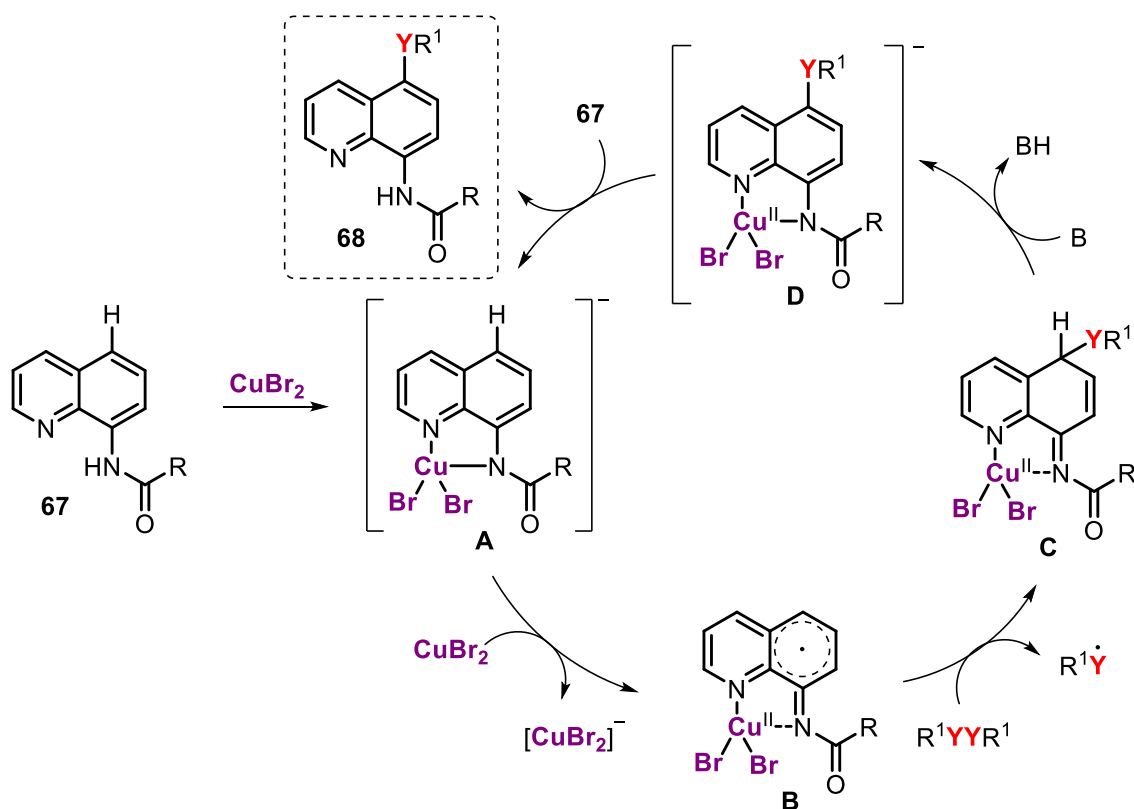


Exemplos selecionados:



Esquema 26

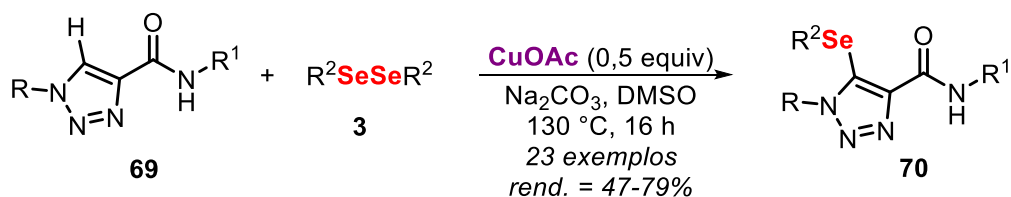
Os autores realizam uma proposta mecanística em que inicialmente, a amida **67** se coordena ao sal de cobre formando o complexo aniônico **A**. Em seguida ocorre um mecanismo radicalar intramolecular (*SET*) entre a imidoquinolina e o  $Cu(II)$ , levando a formação do intermediário radicalar **B**. Posteriormente, o dicalcogeneto de diorganoíla **3** é inserido ao heterociclo via radicalar resultando no intermediário **C**, que a partir de uma desprotonação reestabelece a aromaticidade do sistema resultando no intermediário **D**. Segundo os autores, ocorre então uma troca de ligante no intermediário **D** com o substrato **67** levando a formação do produto **68** e regenerando o complexo aniônico **A** ao ciclo catalítico (Esquema 27).



Esquema 27

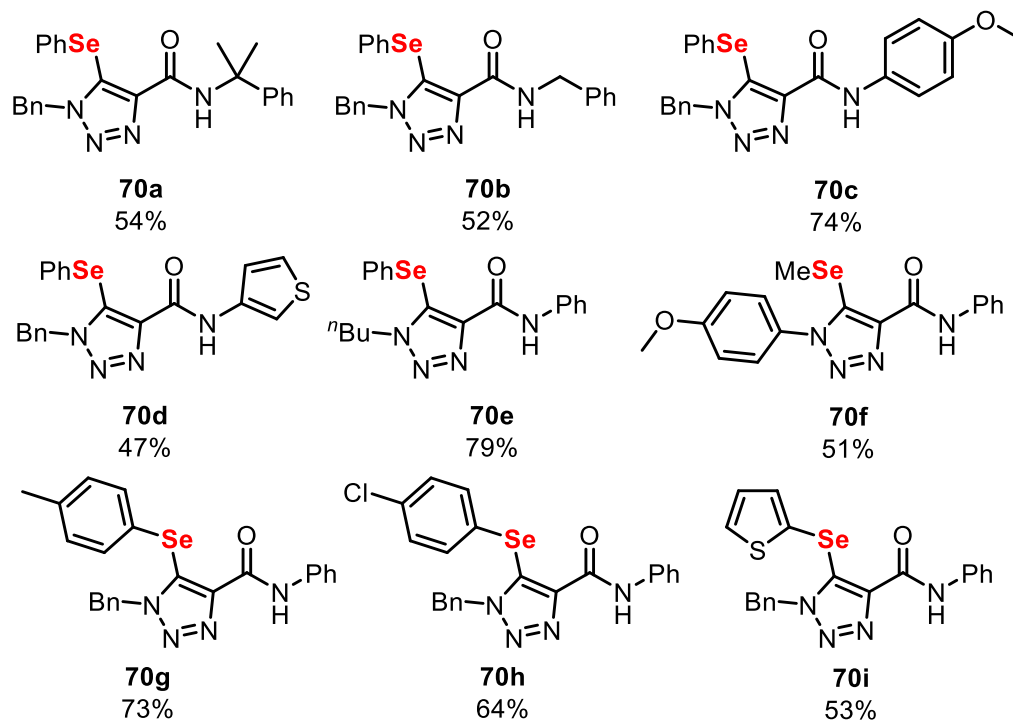
Em outro estudo, Cera e Ackermann<sup>60</sup> desenvolveram uma metodologia eficiente de selenação da ligação C-H de 1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamidas **69** com disselenetos de diarila **3** na presença de acetato de cobre(I) e carbonato de sódio em DMSO como solvente a 130 °C por 16 h (Esquema 28). Esse método foi o precursor ao descrever uma coordenação fraca O-monodentada sendo mais eficiente que uma coordenação forte do grupo direcionador *N*-*N*-bidentado na funcionalização C-H. Por esse método foram obtidos vinte e três 5-(arilselanil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamidas **70** em moderados a bons rendimentos.

<sup>60</sup> Cera, G.; Ackermann, L. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 8475-8478.



R = Bn,  $^n\text{Bu}$ , 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = alquila, arila, heteroarila; R<sup>2</sup> = alquila, arila, heteroarila

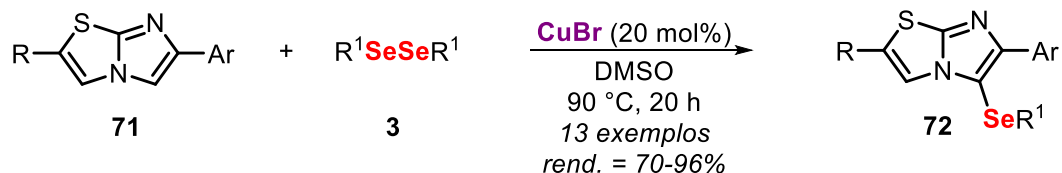
Exemplos selecionados:



**Esquema 28**

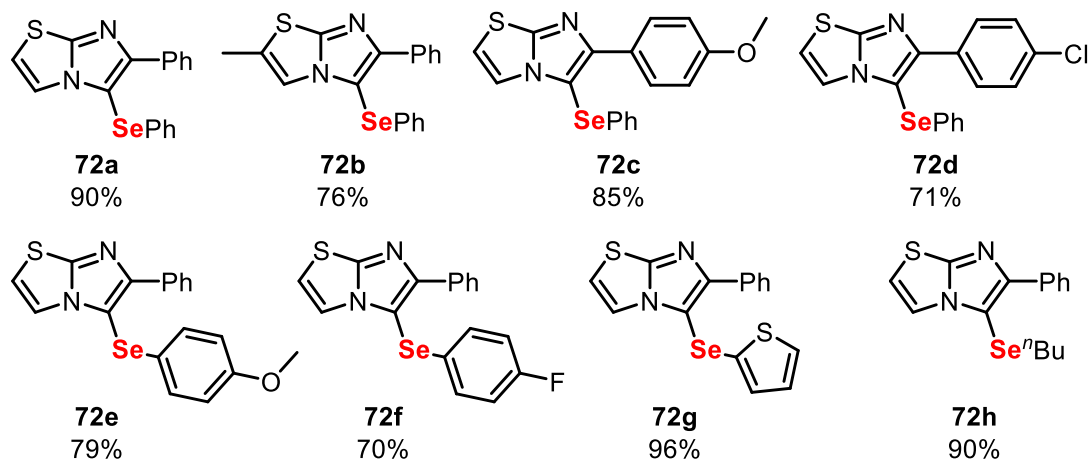
Os 5-organoselanilimidazo[2,1-*b*]tiazóis **72**, também puderam ser sintetizados através do método de selenação da ligação C-H de imidazo[2,1-*b*]tiazóis **71** mediado por sais de cobre e disselenetos de diorganoíla **3**. A reação foi promovida utilizando 20 mol% de CuBr em DMSO como solvente a  $90\text{ }^\circ\text{C}$ . Desta forma, foram obtidos treze produtos em rendimentos de bons a excelentes após 20 h (Esquema 29).<sup>61</sup>

<sup>61</sup> Santos, K. S.; Sandagorda, E. M. A.; Cargnelutti, R.; Barcellos, T.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Schumacher, R. F. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 10793-10797.



R = H, Me;  $\text{R}^1$  = alquila, arila, heteroarila

Exemplos selecionados:

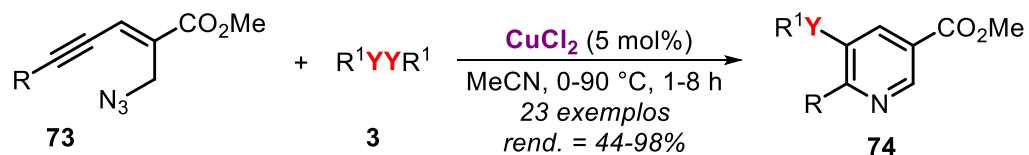


Esquema 29

Nota-se que nos últimos anos os diversos métodos descritos para a Se-funcionalização de heterociclos consistem em sua maioria na ativação C-H do heteronúcleo previamente obtido. No entanto, recentemente alguns métodos para a selenação de heterociclos foram descritos a partir de reações de ciclização eletrofílica mediadas por cobre. A reação proporciona a síntese do heteronúcleo de interesse, bem como sua Se-funcionalização em uma etapa única, o que pode minimizar a geração de resíduos e gastos.

Baseado nessa estratégia sintética, Reddy e colaboradores<sup>62</sup> reportaram em 2019 a síntese de 5-organosselanilnicotinatos **74** envolvendo *N*-anelação de eninilazidas **73** com disselenetos de diorganoíla **3** catalisados por cobre (Esquema 30). A reação *one-pot* envolve o uso de pequenas quantidades do catalisador  $\text{CuCl}_2$  (5 mol%), acetonitrila como solvente a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 1 h. Ainda, diferentes dissulfetos de diarila foram utilizados na reação, no entanto, a condição ideal para a reação de ciclização intramolecular da eninilazida **73** foi o aquecimento a  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$  pelo período de 8 h.

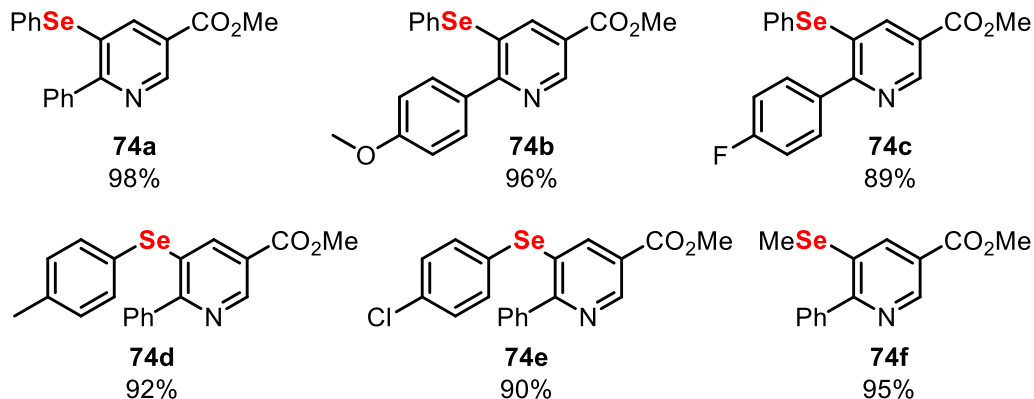
<sup>62</sup> Reddy, C. R.; Ranjan, R.; Prajapati, S. K. *Org. Lett.* **2019**, 21, 623-626.



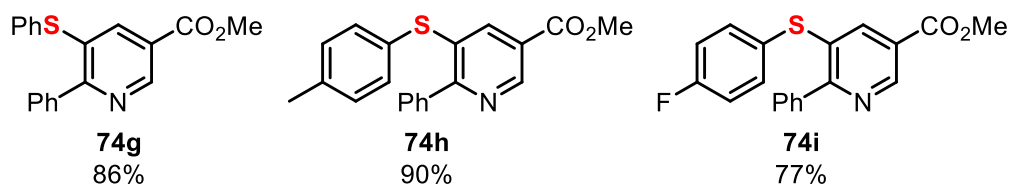
$\text{Y} = \text{S}, \text{Se}$      $\text{R} = \text{arila, heteroarila}$ ;  $\text{R}^1 = \text{alquila, arila, heteroarila}$

Exemplos selecionados:

Condição reacional: 0 °C, 1 h

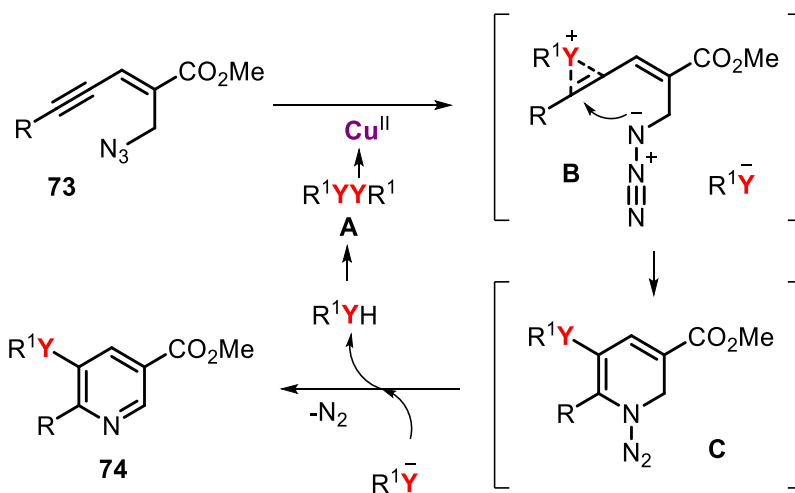


Condição reacional: 90 °C, 8 h



**Esquema 30**

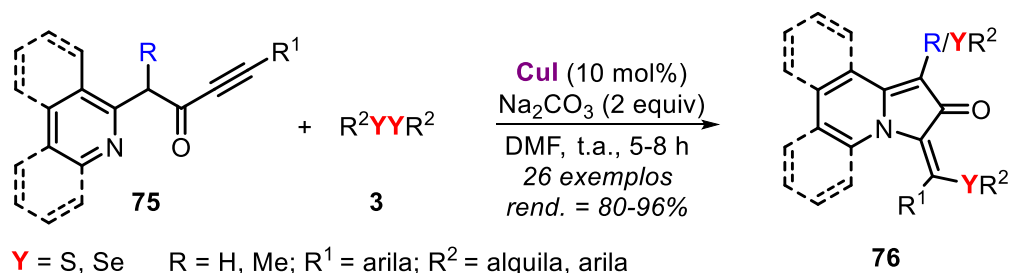
Um caminho reacional foi proposto pelos autores, em que inicialmente ocorre uma interação entre o  $\text{R}^1\text{YYR}^1$  e  $\text{CuCl}_2$  resultando em uma polarização da ligação Y-Y representado pelo complexo **A**, que promove uma adição eletrofílica ao alquino **73** levando ao intermediário **B**. Em seguida, ocorre o ataque intramolecular da amida resultando no produto ciclizado **C** que, por sua vez, sofre uma desprotonação levando ao produto desejado **74** e liberando selenol/tiol, que será reoxidado a fim de retornar ao ciclo reacional (Esquema 31).



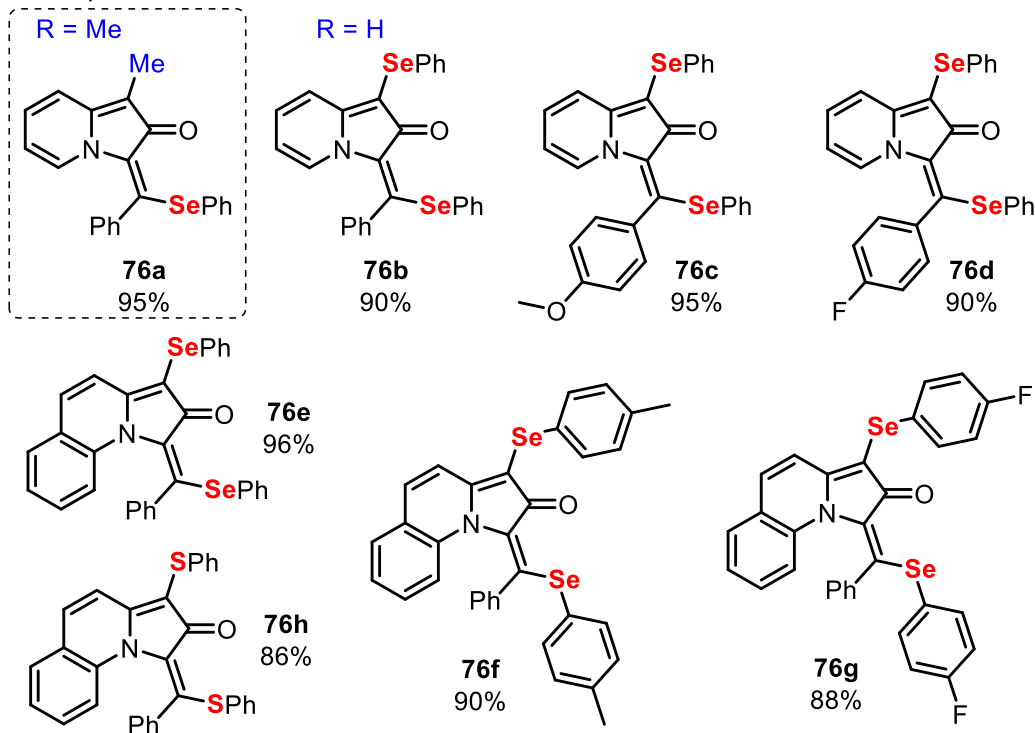
**Esquema 31**

Recentemente, Sahoo e colaboradores<sup>63</sup> descreveram um método para a obtenção das organocalcogenilindolizinas **76** a partir da ciclização eletrofílica intramolecular de piridil-, quinolil-, e isoquinolil-inonas **75** promovida por cobre (Esquema 32). A reação foi realizada na presença de dicalcogenetos de diorganoíla **3**, CuI (10 mol%), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv), DMF como solvente à temperatura ambiente sob atmosfera aberta por 5-8 h. Deste modo, foram obtidos vinte e seis compostos de mono- ou bisselenação em rendimentos de bons a excelentes.

<sup>63</sup> Sahoo, S. R.; Sarkar, D.; Henkel, F.; Reuter, H. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 902-911.

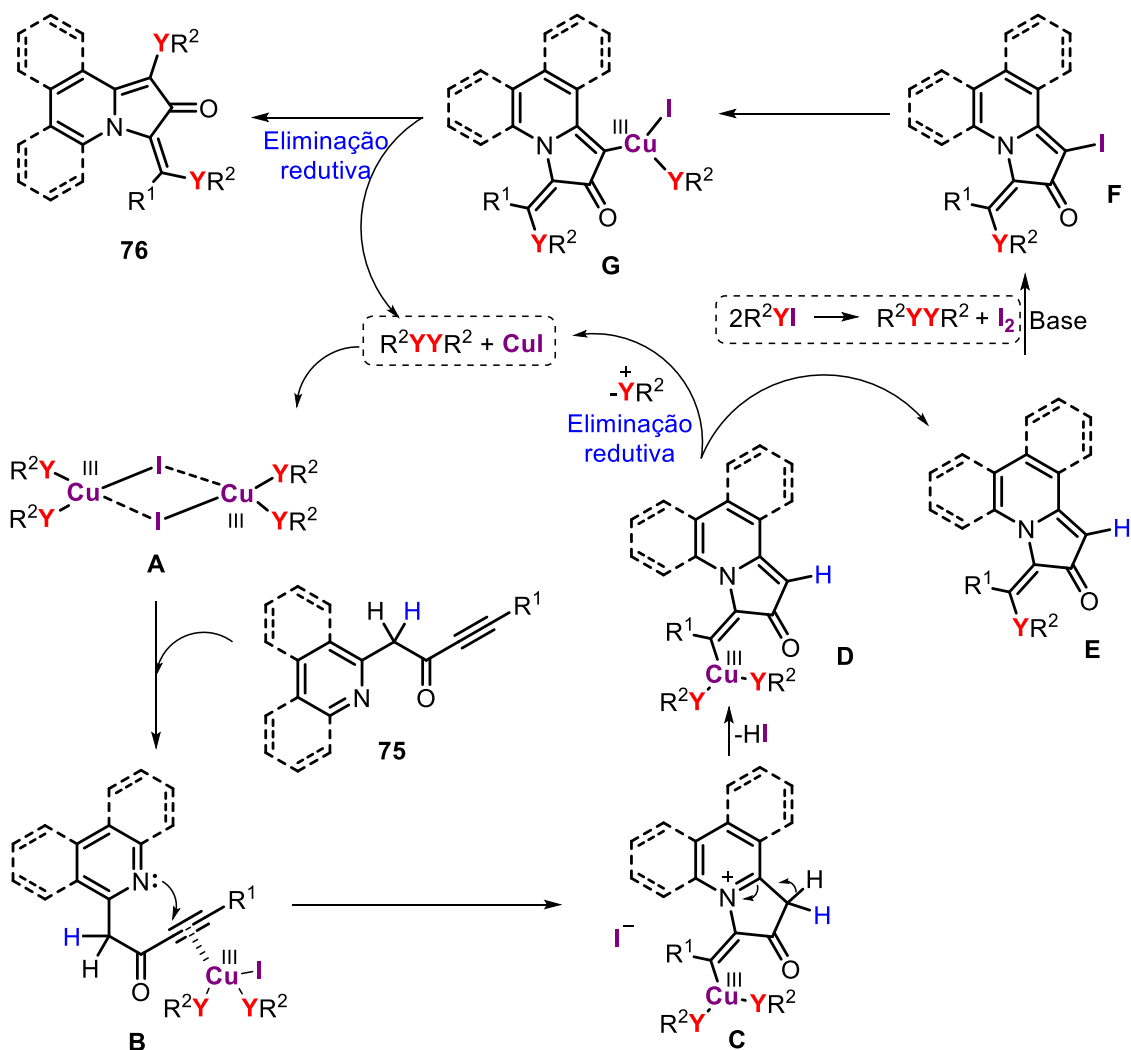


Exemplos selecionados:



Esquema 32

Ainda, foi proposto pelos autores um mecanismo para esta reação, em que inicialmente ocorre a formação do complexo de cobre-organocalcogênio a partir da oxidação do Cu(I) a Cu(III), sendo estabilizado pelo complexo dinuclear **A**. Este complexo interage com o C-sp da tripla ligação ativando a inona **B** que, por sua vez sofre uma ciclização intramolecular do tipo 5-exo-dig levando ao intermediário **C**, que passa por uma desprotonação para dar o intermediário **D**. Posteriormente, ocorre uma eliminação redutiva liberando a indolizina 3-organocalcogenada **E**. Em seguida ocorre uma troca do hidrogênio ácido pelo iodo, sendo obtido o intermediário **F** e, em seguida o intermediário **G**. Por fim, ocorre outra eliminação redutiva levando a indolizina 1-organocalcogenada **76** (Esquema 33).

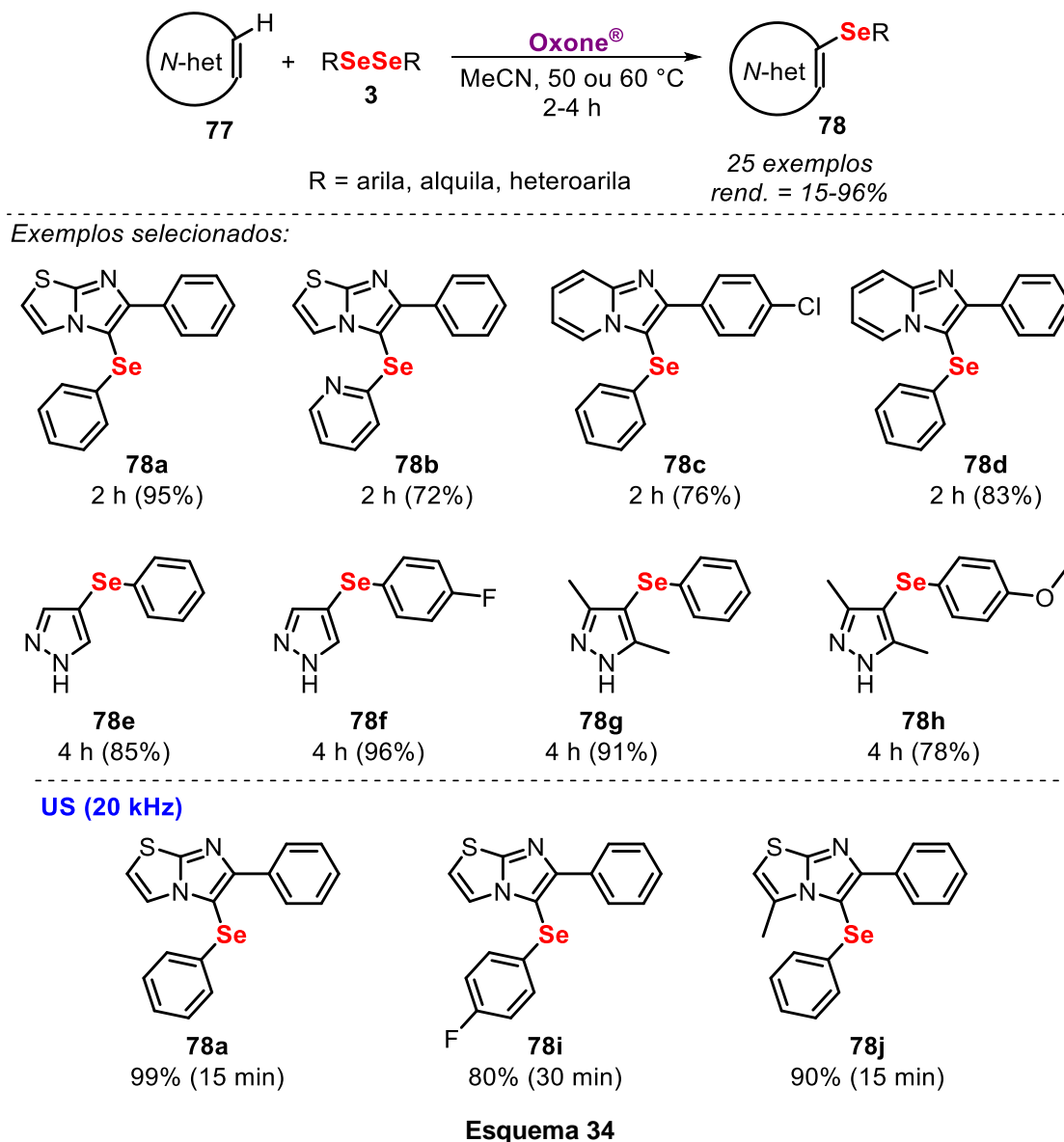


### 2.3.2. Utilização de Oxone® na selenação de compostos heterocíclicos

Como já mencionado previamente, o Oxone® tem sido amplamente utilizado nos últimos anos, principalmente como um oxidante eficaz na geração de espécies eletrofílicas de selênio *in situ*. Esta estratégia é uma alternativa verde ao uso de oxidantes fortes na clivagem da ligação Se-Se. Em muitos casos, ainda é possível aliar o uso deste oxidante a uma fonte alternativa de energia, como a irradiação ultrassônica, tornando o protocolo mais eficiente.

Em 2018, nosso grupo de pesquisa descreveu pela primeira vez o uso de Oxone® na obtenção de compostos heterocíclicos através da funcionalização da ligação C-H com um grupo organosselênio. Para isso, foram utilizados *N*-heterociclos nitrogenados **77**, disselenetos de diorganoíla **3**, Oxone® e acetonitrila como solvente. Obteve-se uma série de produtos em moderados a

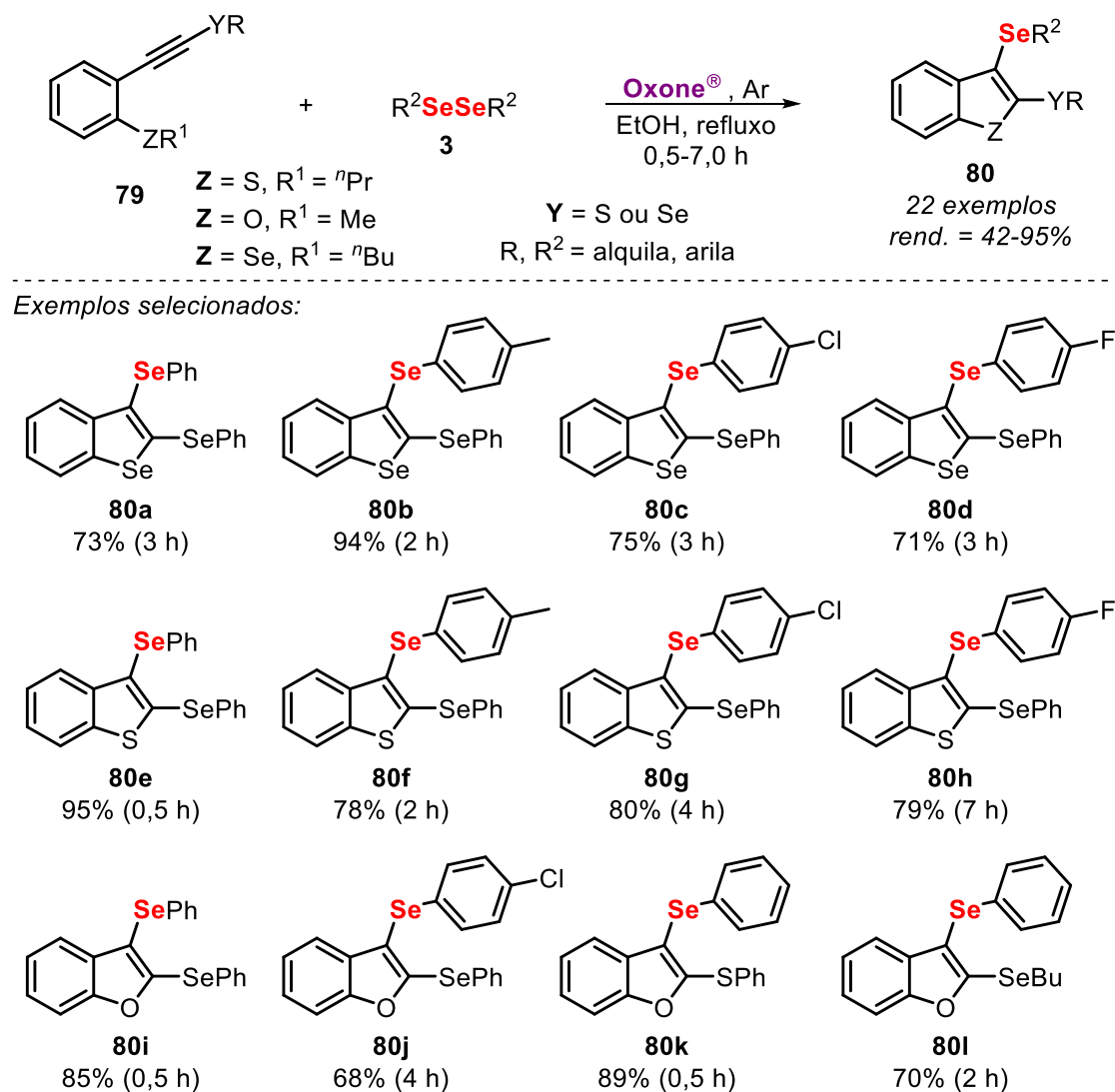
excelentes rendimentos após um período de 2-4 h sob aquecimento convencional (Esquema 34).<sup>64</sup> Juntamente, foi realizado o uso da irradiação ultrassônica como uma fonte de energia alternativa, para a obtenção dos 5-selanilimidazo[2,1-*b*]tiazóis **78**, em que os mesmos foram obtidos em apenas alguns minutos.



Em 2019, nosso grupo relatou a obtenção de 2,3-bisorganocalcogenilbenzo[*b*]calcogenofenos **80** promovida pelo Oxone®, através da reação de ciclização eletrofílica de calcogenoalquinos 2-funcionalizados **79**, juntamente com disselenetos de diorganoóila **3** em etanol como solvente sob

<sup>64</sup> Rodrigues, I.; Barcellos, A. M.; Belladonna, A. L.; Roehrs, J. A.; Cargnelutti, R.; Alves, D.; Perin, G.; Schumacher, R. F. *Tetrahedron* **2018**, 74, 4242-4246.

atmosfera inerte de argônio (Esquema 35).<sup>65</sup> Com este método, foram obtidos derivados de benzo[*b*]tiofenos, benzo[*b*]furanos e benzo[*b*]selenofenos em rendimentos de moderados a excelentes após 0,5-7 h.



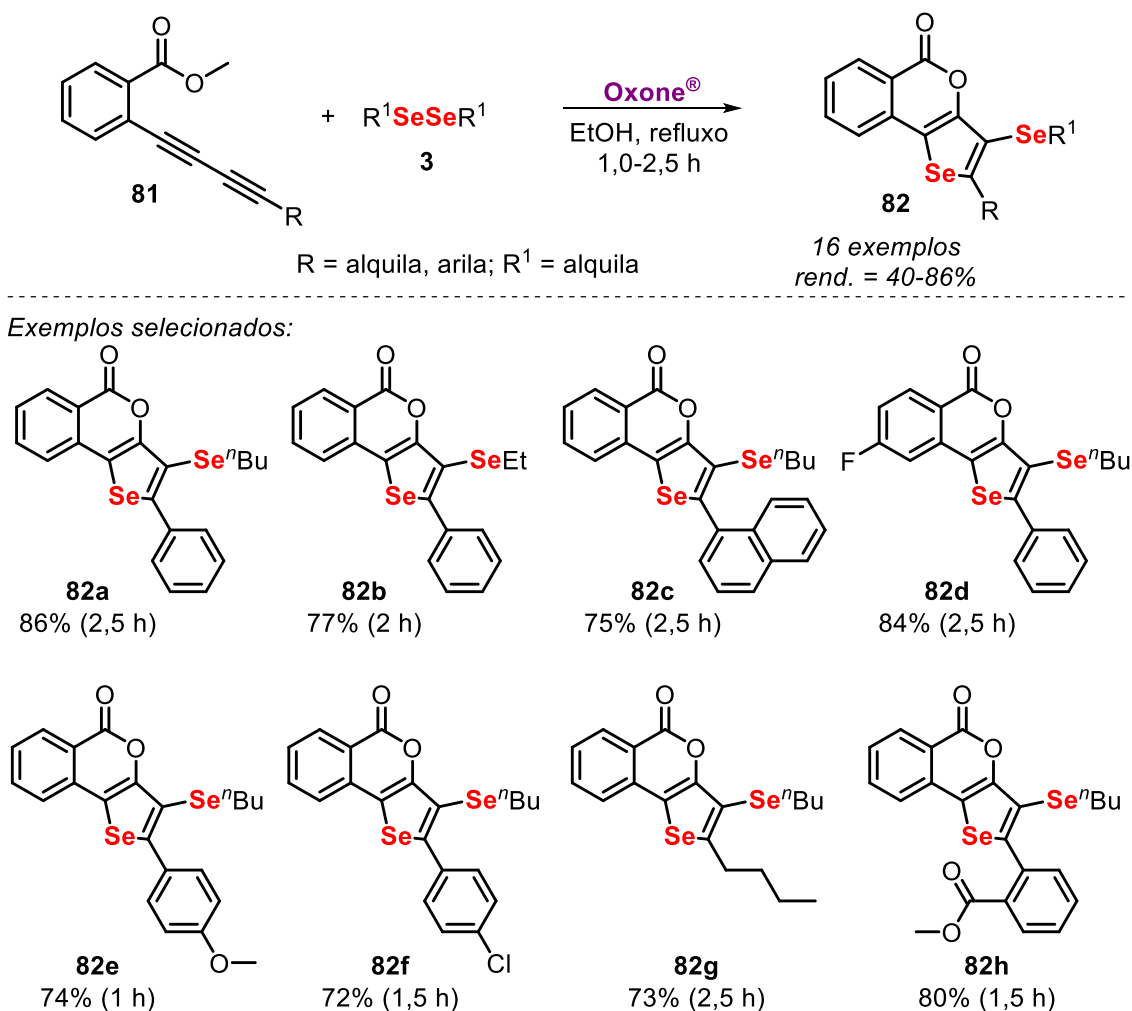
Esquema 35

No mesmo ano, foi desenvolvido um método para a preparação de isocromenonas fundidas a selenofenos **82** a partir de 2-(organo-1,3-diinil)benzoatos **81**. A reação foi promovida por meio de espécie eletrofílica de selênio gerada *in situ* pela reação entre disselenetos de dialquila **3** e Oxone®, utilizando etanol como solvente (Esquema 36).<sup>66</sup> Os respectivos produtos foram

<sup>65</sup> Perin, G.; Soares, L. K.; Hellwig, P. S.; Silva, M. S.; Neto, J. S. S.; Roehrs, J. A.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J. *New J. Chem.* **2019**, 43, 6323-6331.

<sup>66</sup> Goulart, H. A.; Neto, J. S. S.; Barcellos, A. M.; Barcellos, T.; Silva, M. S.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 3403-3411.

sintetizados através da reação de dupla ciclização intramolecular de 2-(organo-1,3-diinil)benzoatos **81** à temperatura de refluxo, em atmosfera aberta, sendo os mesmos obtidos em rendimentos de moderados a excelentes e curtos tempos reacionais. Cabe destacar que este foi o primeiro método que descreve a fusão dos núcleos isocromenonas e selenofenos.

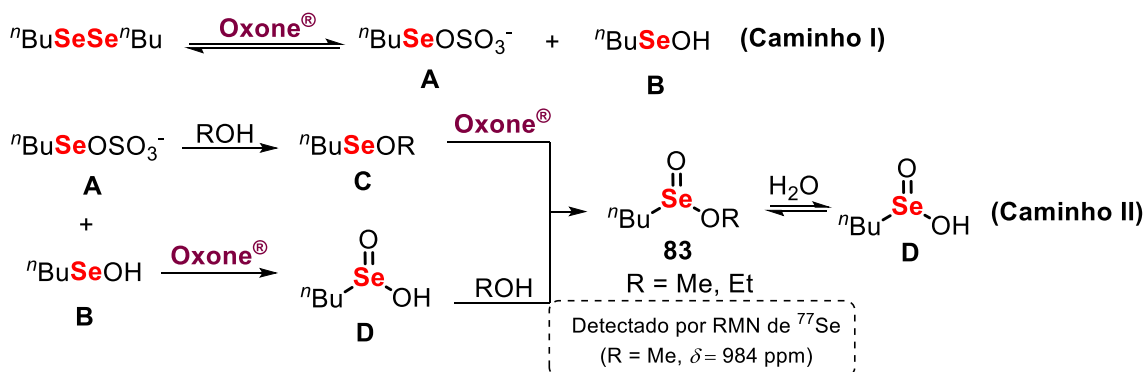


Esquema 36

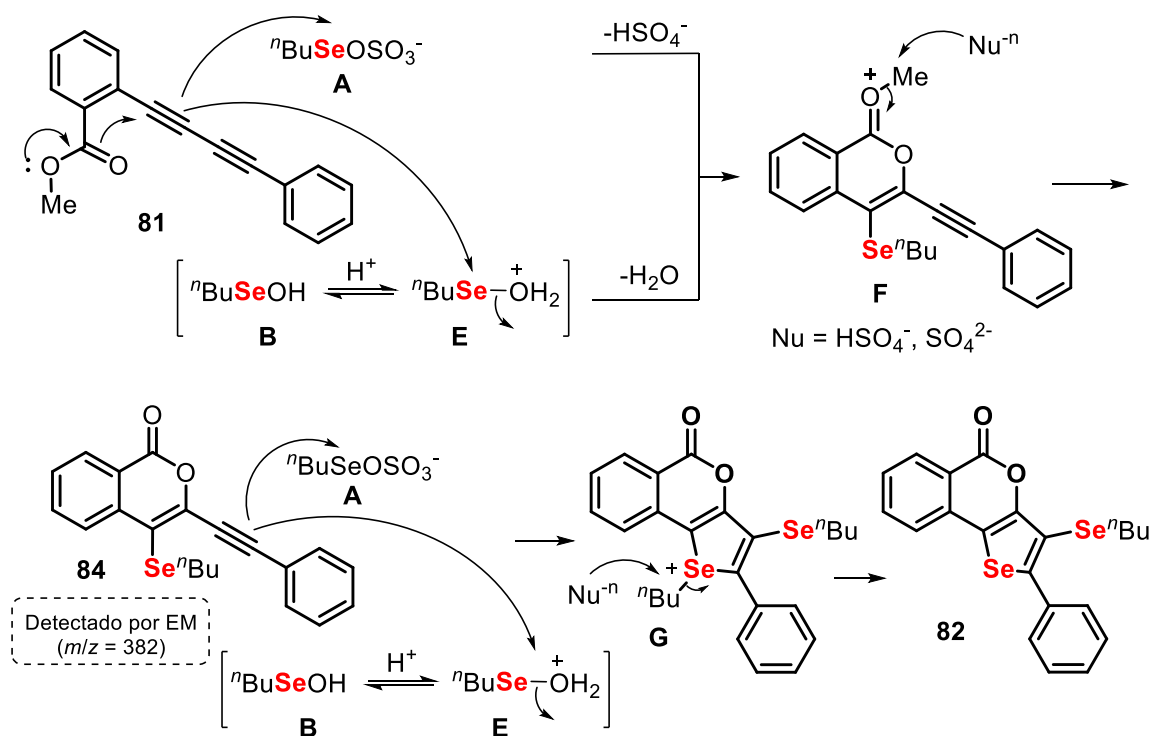
Os autores descreveram uma série de experimentos de controle para a identificação das espécies ativas de selênio eletrofílico envolvidas na reação. Para isso, espectros de RMN  $^{77}Se$  foram realizados da mistura de reação entre Oxone<sup>®</sup> e disseleneto de dibutila **3**, utilizando MeOD- $d_4$  como solvente. Foi observado o aparecimento de um sinal em 984 ppm, e atribuído ao metilbutiliseleninato **83**, formado a partir da reação entre o ácido butilselenínico **D** e o MeOD- $d_4$ . A formação do ácido butilselenínico **D** é resultado da superoxidação do disseleneto de dibutila **3** pelo Oxone<sup>®</sup>, que poderia passar

pelos intermediários  $\text{BuSeOSO}_3^-$  **A** e  $\text{BuSeOH}$  **B**. Ainda, o intermediário de O-ciclização **84** foi observado por análise de CG-EM com  $m/z = 382$ . Com base nestes experimentos, um mecanismo para a reação foi proposto pelos autores, envolvendo primeiramente a reação entre o disseleneto de dibutila **3** e o Oxone<sup>®</sup> para formar os intermediários **A** e **B** (Esquema 37, caminho I). Uma vez formada, a espécie **A** reage com o diino **81**, levando à eliminação de  $\text{HSO}_4^-$  para o meio reacional e à formação do produto desejado **F**. Já a espécie **B** primeiramente é protonada pelo meio reacional, levando à formação da espécie  $\text{BuSeOH}_2^+$  **E**, que por sua vez reage com o diino **81**, levando ao intermediário cíclico **F** com a eliminação de água para o meio reacional. Ocorre então um ataque nucleofílico para a remoção do grupo metila fornecendo o produto **84**. Em seguida, a ligação tripla restante de **84** reage de maneira semelhante com os intermediários **A** e **E**, dando origem ao intermediário **G** que, seguido pela remoção do grupo butila do cátion selenônio por um nucleófilo fornece a 5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-ona **82** desejada.

**Formação das espécies eletrofílicas:**



**Ciclização:**



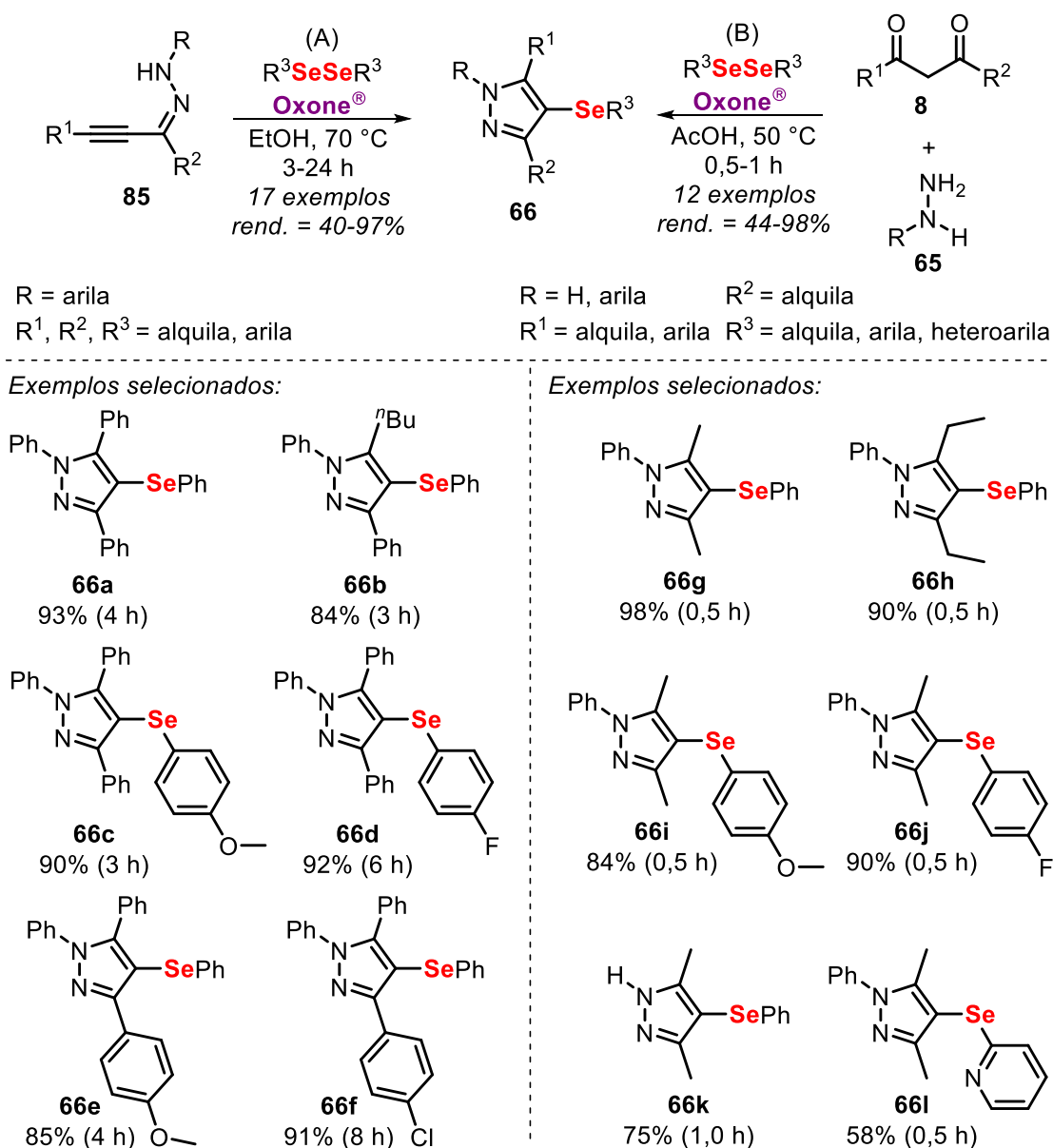
### Esquema 37

Recentemente, nosso grupo de pesquisa relatou dois protocolos com a utilização de espécies eletrofílicas de selênio, geradas *in situ* pela reação entre disselenetos de diorganoíla **3** e Oxone® na síntese de 4-(organosselanil)-1*H*-pirazóis **66** (Esquema 38).<sup>67,68</sup> O primeiro método descreve a ciclização eletrofílica de  $\alpha,\beta$ -alquinilidrazonas **85**, em EtOH como solvente a 70 °C em um frasco aberto. Com esse método, foram obtidos os respectivos 4-organosselanil-

<sup>67</sup> Perin, G.; Nobre, P. C.; Mailahn, D. H.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Santi, C.; Roehrs, J. A. *Synthesis* **2019**, 51, 2293-2304.

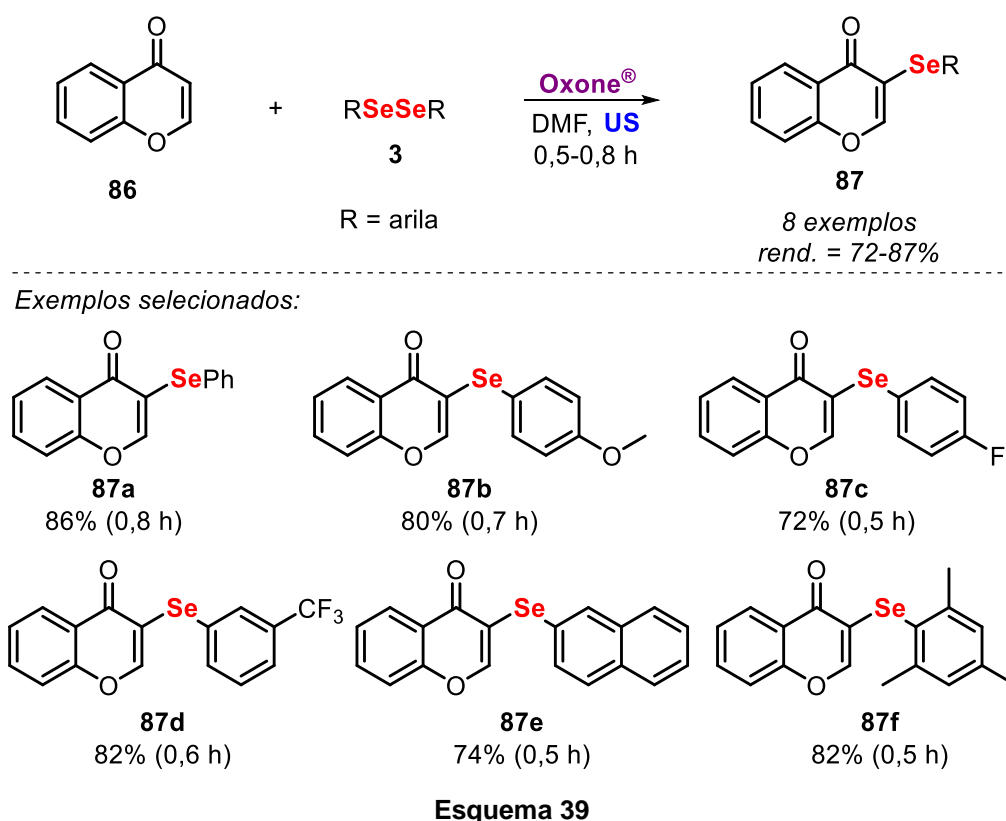
<sup>68</sup> Jacob, R. G.; Oliveira, D. H.; Peglow, T. J.; Nascimento, J. E. R.; Bartz, R. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, 30, 2144-2152.

1*H*-pirazóis **66a-f** com rendimentos de moderados a excelentes após 3-24 h (Esquema 38-A). Além disso, no segundo método, a mesma classe de moléculas foi obtida através de reações *one-pot* de ciclocondensação direta, a partir da utilização de arilidrazinas **65**, 1,3-dicetonas **8**, seguida da selenação da ligação C-H, utilizando disselenetos de diorganoíla **3** e Oxone®, em ácido acético como solvente a 50 °C e em frasco aberto. Desta forma, foram obtidos doze selanilpirazóis **66g-l** em rendimentos de moderados a excelentes em tempos reacionais de 0,5-1 h (Esquema 38-B).



**Esquema 38**

Já no ano de 2020, relatamos a selenação direta da ligação C3-H do heterociclo cromona **86**. Neste trabalho foi descrita sua funcionalização com diferentes espécies eletrofílicas de organosselênio, obtidas pela reação entre disselenetos de diorganoíla **3** e Oxone® em DMF como solvente sob irradiação ultrassônica (20 kHz, 60% de amplitude). Os produtos **87** foram obtidos em bons rendimentos (72-87%) após curtos períodos reacionais (Esquema 39).<sup>69</sup>



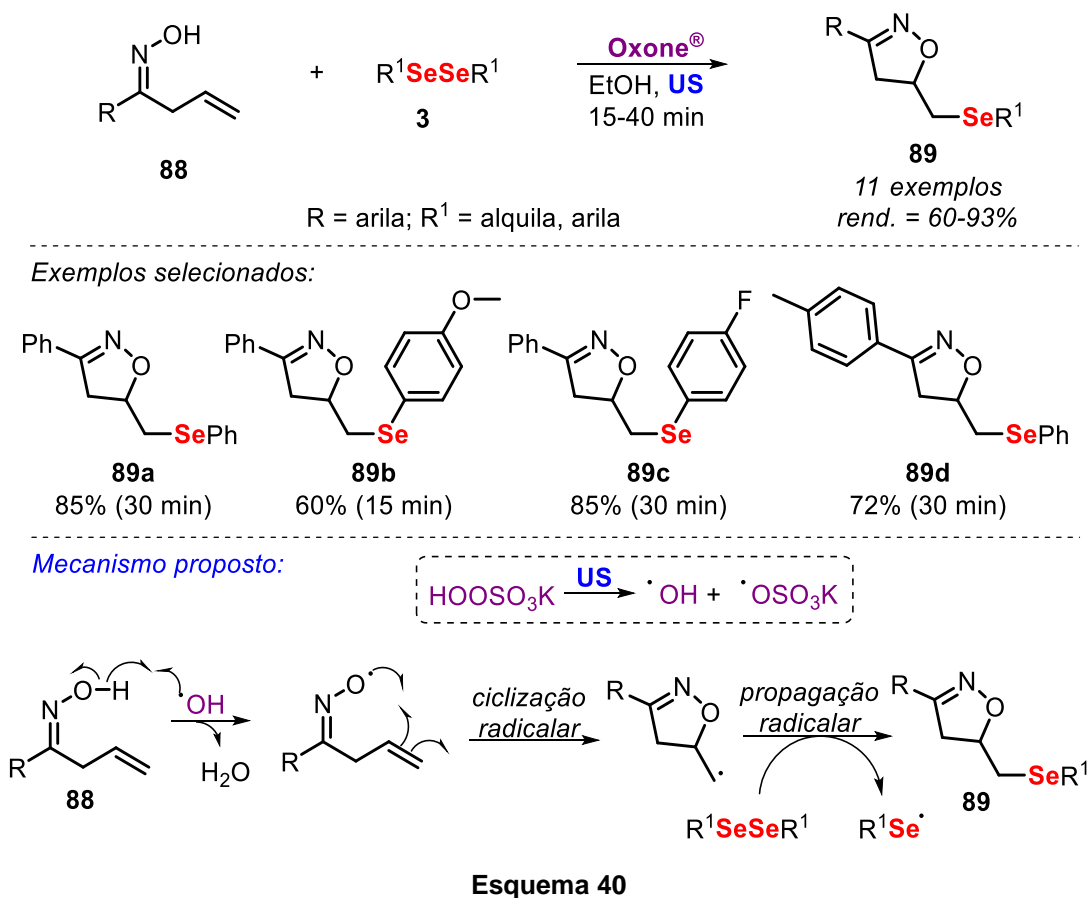
Esquema 39

Também com o uso do ultrassom como fonte de energia e o Oxone® como oxidante para a obtenção de espécies eletrofílicas de selênio, nosso grupo de pesquisa descreveu a síntese de 5-metilselanil-4,5-diidroisoxazóis **89** (Esquema 40).<sup>70</sup> Neste método foram utilizadas diferentes oximas **88**, disselenetos de diorganoíla **3**, Oxone® e etanol como solvente. Os respectivos produtos foram sintetizados através da reação de ciclização radicalar das oximas **88**, sendo os mesmos obtidos em rendimentos de moderados a excelentes e curtos tempos reacionais. Ainda, os autores destacam que o mecanismo da reação ocorre

<sup>69</sup> Araujo, D. R.; Lima, Y. R.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Perin, G. *Arkivoc* **2020**, vi, 276-286.

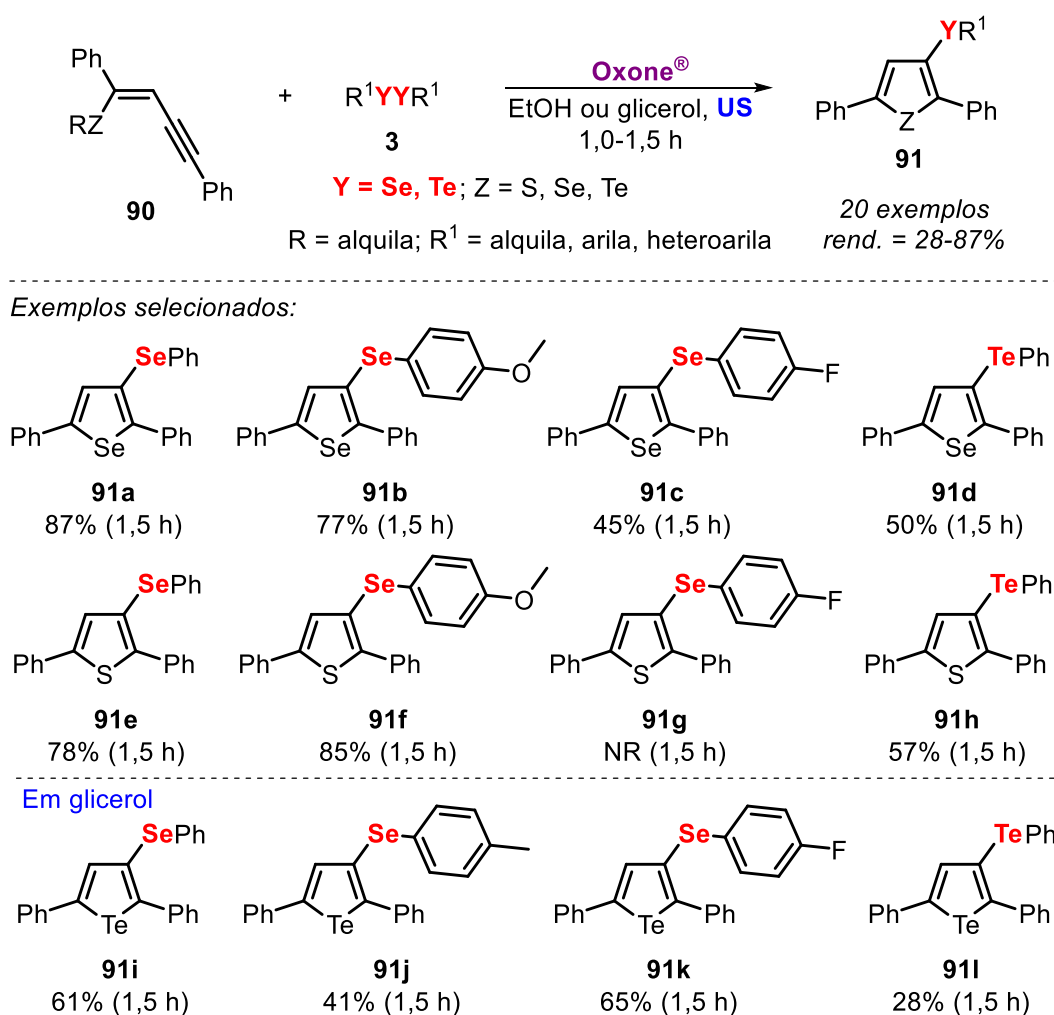
<sup>70</sup> Araujo, D. R.; Lima, Y. R.; Barcellos, A. M.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Bagnoli, L.; Santi, C.; Perin, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 586-592.

exclusivamente via radicalar quando utilizado o ultrassom como fonte de energia, tendo como etapa chave da reação a clivagem homolítica do KHSO<sub>5</sub>, levando à formação de radicais sulfato e hidroxila.



No mesmo ano, descrevemos também a ciclização de (*Z*)-calcogenoeninos **90** utilizando Oxone® e dicalcogenetos de diorganoíla **3** sob irradiação ultrassônica (Esquema 41).<sup>71</sup> A reação foi promovida entre espécies eletrofílicas de calcogênios e (*Z*)-calcogenoeninos, utilizando etanol como solvente para a síntese dos 3-calcogenotio- e selenofenos e glicerol para a síntese dos 3-calcogenotelurofenos. Os respectivos produtos **91** foram obtidos em rendimentos de baixos a bons em curtos tempos reacionais. Cabe destacar que este método foi o precursor na funcionalização de heterociclos utilizando espécies eletrofílicas de telúrio geradas *in situ* com Oxone®.

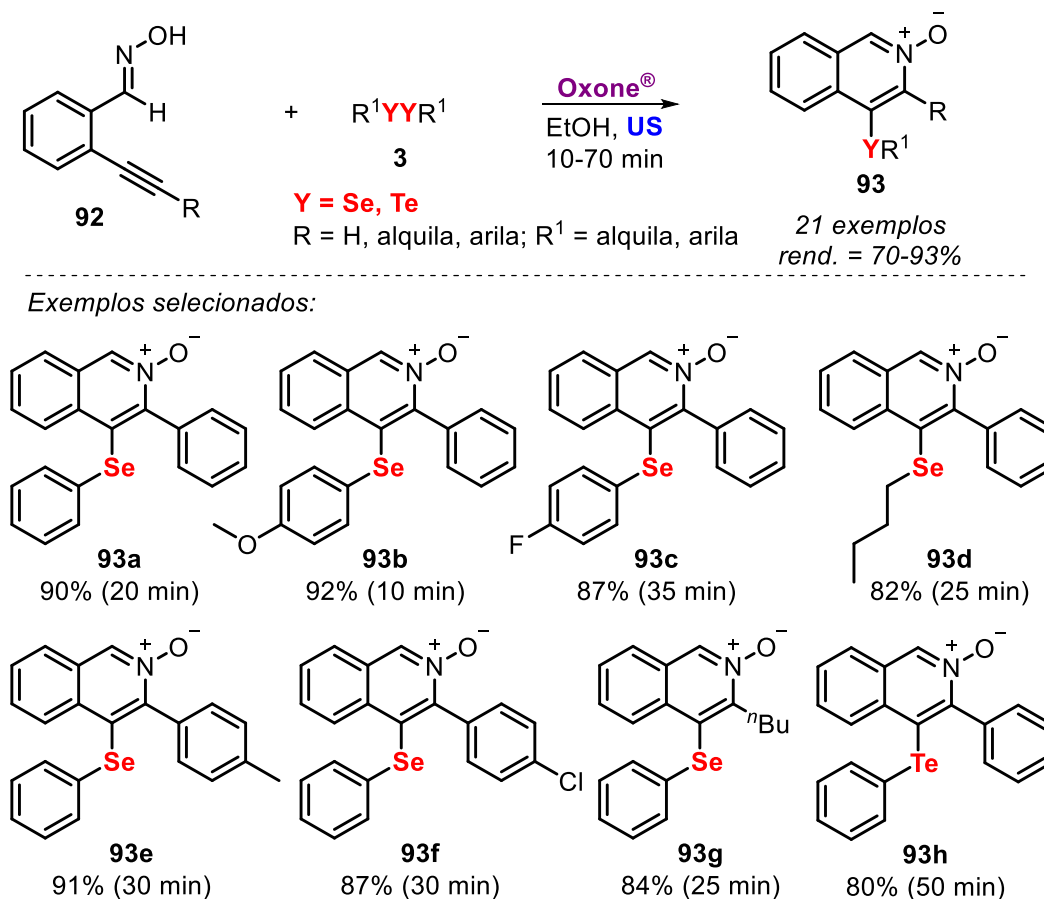
<sup>71</sup> Soares, L. K.; Barcellos, A. M.; Neto, J. S. S.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Rosati, O.; Santi, C.; Perin, G. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 9813-9819.



Esquema 41

Neste ano (2021), nosso grupo de pesquisa explorou ainda mais o uso do Oxone® em reações de ciclização eletrofílica para a obtenção de diversos heteronúcleos de interesse. Assim, descrevemos a reação de ciclização intramolecular de alquinilbenzaldoximas **92** e espécies eletrofílicas de calcogênio, geradas *in situ* pela reação entre dicalcogenetos de diorganíla **3** e Oxone®, empregando etanol como solvente e irradiação de ultrassom como fonte alternativa de energia (Esquema 42).<sup>72</sup> Com este método, foram obtidos vinte e um 4-(calcogenil)isoquinolina-*N*-óxidos **93** em rendimentos de bons a ótimos (70-93%) em curtos tempos reacionais (10-70 min).

<sup>72</sup> Araujo, D. R.; Goulart, H. A.; Barcellos, A. M.; Cargnelutti, R.; Lenardão, E. J.; Perin, G. J. *Org. Chem.* **2021**, 86, 1721-1729.



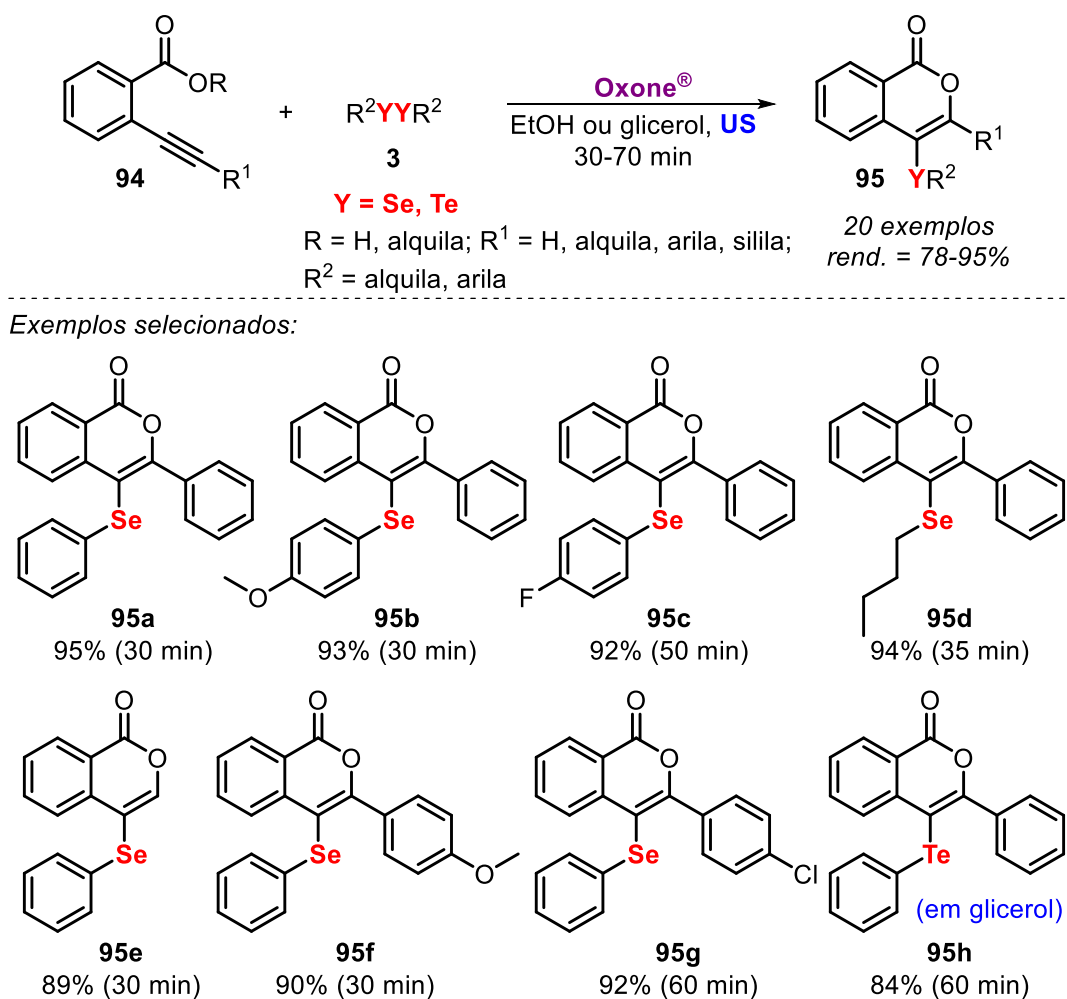
Esquema 42

Descrevemos outro estudo semelhante de cicização eletrofílica intramolecular de ésteres de 2-alquinilarila **94** e dicalcogenetos de diorganila **3** (Esquema 43).<sup>73</sup> Neste método, como nos demais, o Oxone<sup>®</sup> foi utilizado para a formação *in situ* das espécies eletrofílicas de calcogênio em etanol como solvente sob irradiação ultrassônica. Cabe destacar que a reação não ocorreu na presença de ditelureto de difenila nas condições otimizadas. Assim, os autores relatam o uso do glicerol como solvente, que devido às suas características possibilitou o acréscimo da temperatura interna gerada na reação, levando a formação das 1*H*-isocromen-1-onas funcionalizadas com telúrio em bons rendimentos. No entanto, quando foi utilizado um ditelureto contendo um substituinte retirador de elétrons ligado ao anel aromático (4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), ou um ditelureto de dialquila, a respectiva porção organotelúrio não permaneceu na molécula levando a formação da 3-fenil-1*H*-isocromen-1-ona em

<sup>73</sup> Goulart, H. A.; Neto, J. S. S.; Barcellos, A. M.; Silva, K. B.; de Moraes, M. C.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Barcellos, T.; Perin, G. *J. Org. Chem.* **2021**. Doi: 10.1021/acs.joc.1c00271

ambos os casos. Com este método, foram obtidos vinte 4-calcogenil-1*H*-isocromen-1-onas **95** em rendimentos de bons a excelentes (78-95%) em curtos tempos reacionais (30-70 min).

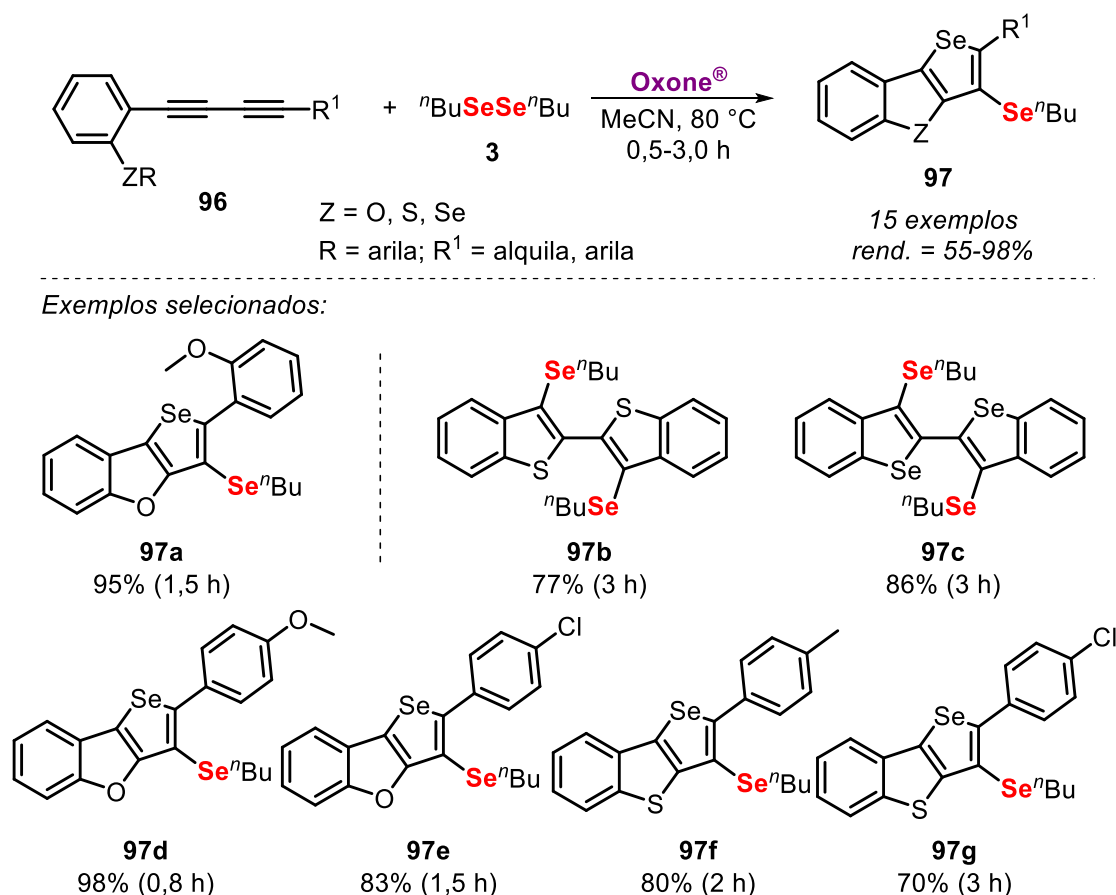
Além disso, os derivados sintetizados foram utilizados como substratos na reação de tionação, juntamente com o reagente de Lawesson sob irradiação de micro-ondas em condições livres de solvente. Desta forma, foram obtidos quatro tio-derivados em excelentes rendimentos em apenas 15 min. Esta reação não ocorreu quando foi utilizado a 4-telanil-1*H*-isocromen-1-ona **95h**.



**Esquema 43**

Também neste ano, descrevemos dois protocolos para a síntese de selenofenos e selenofenos fundidos utilizando diinos sob aquecimento convencional. O primeiro estudo envolve a reação de ciclização intramolecular de 1,3-diinos substituídos na posição *orto* com grupos calcogenoalquílicos **96**. O método consiste em uma reação de dupla ciclização dos 1,3-diinos **96** promovida

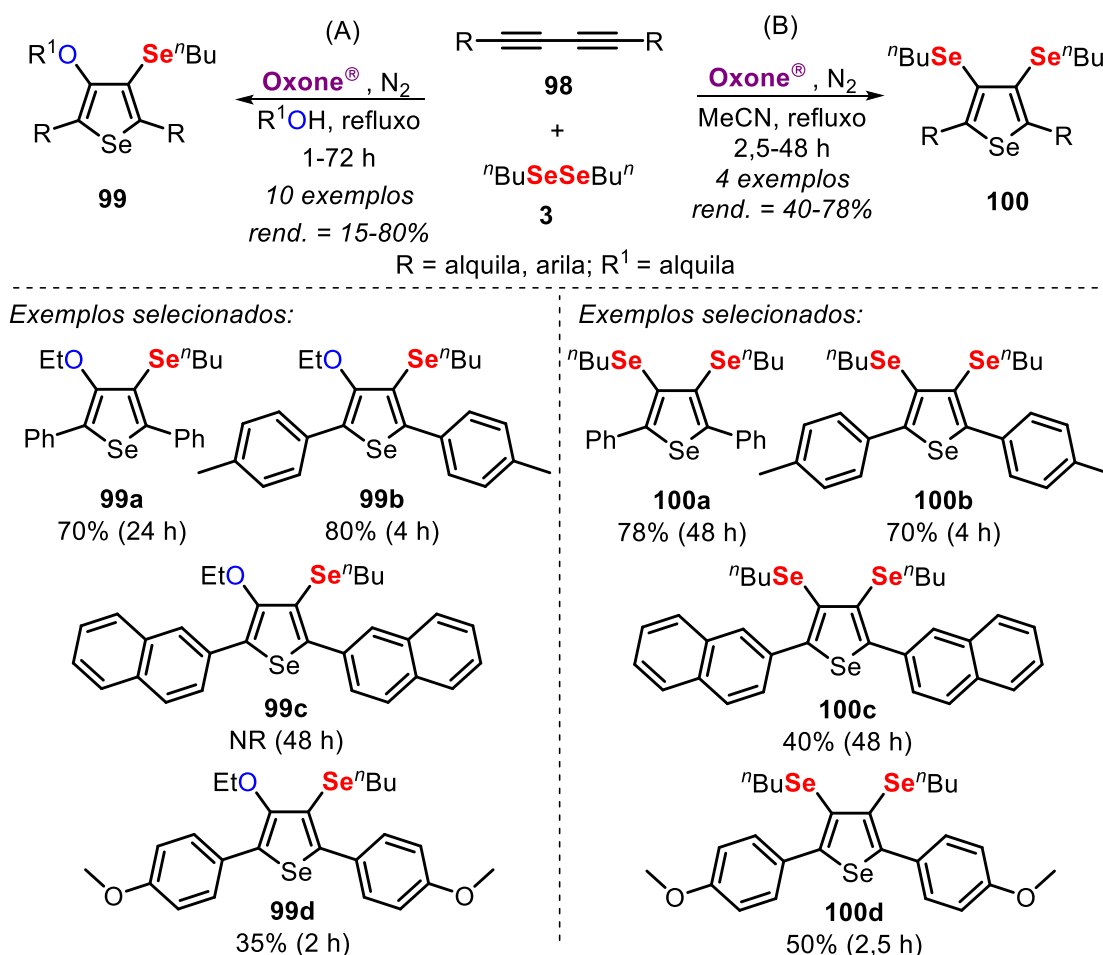
por espécies eletrofílicas de organosselênio gerado *in situ* pela clivagem oxidativa da ligação Se-Se do disseleneto de dibutila **3** usando Oxone® em acetonitrila como solvente em um frasco aberto a 80 °C (Esquema 44).<sup>74</sup> Inicialmente os autores utilizaram diferentes 1,3-diinos simétricos *orto*-calcogeno-substituídos **96**, nestes casos, quando ZR = OMe o derivado selenofeno[3,2-*b*]benzofurano **97a** foi obtido em 95% de rendimento após 1,5 h de reação. No entanto, quando diferentes heteroátomos nucleofílicos foram avaliados no 1,3-diino (ZR = SPr e SeBu), ocorreu apenas a primeira etapa da ciclização descrita, entre as duas extremidades do 1,3-diino, levando a formação dos respectivos 3,3'-bis(butilselanil)-2,2'-dibenzo[*b*]tio- e selenofeno **97b** e **97c**. O protocolo ainda permitiu o uso de diferentes 1,3-diinos assimétricos *orto*-calcogeno-substituídos **96**, levando a formação de quinze derivados de selenofenos em rendimentos de moderados a excelentes (55-98%) após curtos tempos reacionais (0,5-3 h).



Esquema 44

<sup>74</sup> Hellwig, P. S.; Guedes, J. S.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Silveira, C. C.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 596-604.

De uma maneira semelhante, no segundo estudo foram utilizados apenas 1,3-diinos simétricos **98** na ausência de substituintes calcogenoalquílicos nas posições *orto* ao anel aromático (Esquema 45).<sup>75</sup> Os autores relataram a obtenção seletiva de dois derivados de selenofenos controlando a identidade do solvente e a quantidade de disseleneto de dibutila. Deste modo, para a obtenção dos 3,4-bis(butilselanil)selenofenos **100** foram utilizados 4 equivalentes de disseleneto de dibutila em acetonitrila como solvente a temperatura de refluxo, levando a formação de quatro derivados que foram obtidos em rendimentos de moderados a bons (40-78%). No entanto, quando foram utilizados 3 equivalentes de disseleneto de dibutila, na presença de álcoois alifáticos como solvente/nucleófilos sob temperatura de refluxo, dez 3-(butilselanil)-4-alcoxisselenofenos **99** foram obtidos seletivamente em rendimentos que variaram de baixos a bons (15-80%).



**Esquema 45**

<sup>75</sup> Hellwig, P. S.; Guedes, J. S.; Barcellos, A. M.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Molecules* **2021**, 26, 2378-2392.

---

### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

---

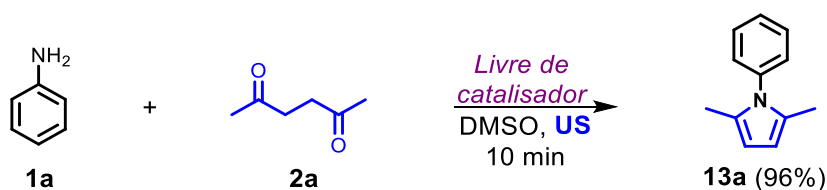
### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos para a síntese de mono- e bis(organosselanil)-1*H*-pirróis e das 2-aril-(3-organosselanil)tieno[2,3-*b*]piridinas. Primeiramente, serão abordados os testes iniciais para determinação da melhor condição reacional, seguidos da ampliação do escopo reacional com a exploração das limitações dos métodos, além da discussão dos dados espectrais.

#### 3.1. Síntese de 3-(organosselanil)-1*H*-pirróis e 3,4-bis(organosselanil)-1*H*-pirróis promovida por ultrassom

##### 3.1.1. Otimização das condições reacionais para os 3-(organosselanil)-1*H*-pirróis

Com base em um estudo descrito em 2012 por nosso grupo de pesquisa,<sup>76</sup> no qual a metodologia desenvolvida permite a formação de ligações C-S em pirróis utilizando dissulfetos ou tióis, na presença de CuI como catalisador e DMSO como solvente, realizou-se o primeiro teste reacional. Inicialmente, foi necessário sintetizar o 2,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirrol **13a**, não disponível comercialmente.<sup>30</sup> Dessa forma, realizou-se a reação entre a anilina **1a** e a 2,5-hexanodiona **2** em quantidades equivalentes na presença de DMSO. A reação foi conduzida utilizando uma fonte de energia alternativa, a irradiação ultrassônica (amplitude de 60%) e assim, o pirrol **13a** pode ser obtido com 96% de rendimento após 10 minutos de reação, sem a adição de quaisquer catalisadores (Esquema 46).

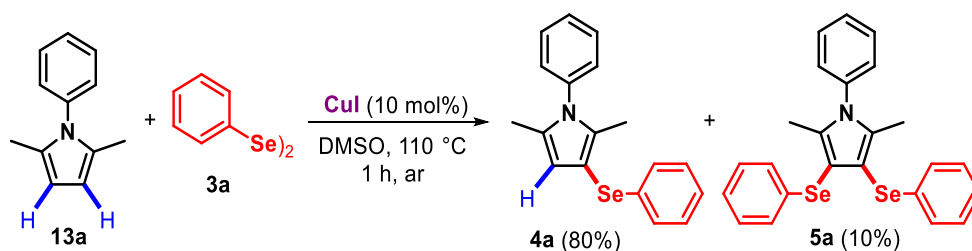


Esquema 46

Após o composto **13a** ser isolado, este foi submetido à reação de selenação. No teste inicial, foi utilizado o pirrol **13a** (0,5 mmol), juntamente com disseleneto de difenila **3a** (0,25 mmol), CuI (10 mol%) como catalisador e DMSO como solvente sob aquecimento convencional a 110 °C (Esquema 47).

<sup>76</sup> Alves, D.; Lara, R. G.; Contreira, M. E.; Radatz, C. S.; Duarte, L. F. B.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3364-3368.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 47

A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) e após 1 h verificou-se o consumo completo dos materiais de partida. Após a etapa de purificação, foram obtidos os produtos de monosselenação **4a** e bisselenação **5a**, com rendimentos de 80% e 10%, respectivamente.

Com este resultado, os esforços foram voltados para a realização de uma reação multicomponente, a fim de minimizar as etapas reacionais e melhorar a seletividade da reação. Assim, através de uma condensação de Paal-Knoor seguida de uma reação de selenação *one-pot* da ligação C3-H foi possível obter o produto de monosselenação **4a**. Foram realizados diversos estudos a fim de encontrar um método mais efetivo e econômico para esta síntese (Tabela 1).

Inicialmente foi realizada a reação multicomponente entre anilina **1a** (0,5 mmol), 2,5-hexanodiona **2a** (0,5 mmol) e disseleneto de difenila **3a** (0,25 mmol) sob as mesmas condições reacionais descritas no Esquema 47. Assim, o 2,5-dimetil-1-fenil-3-(fenilselanil)-1H-pirrol **4a** foi isolado em 55% de rendimento após 1 h de reação, além da obtenção de 9% do produto de bisselenação **5a** (Tabela 1, linha 1). Com o objetivo de aumentar o rendimento da reação, foi utilizada a irradiação de micro-ondas a 110 °C, obtendo-se o produto desejado **4a** em 67% de rendimento e 8% do produto de bisselenação **5a** após 2 h de reação (Tabela 1, linha 2). Como este resultado não trouxe um acréscimo significativo ao rendimento da reação, diferentes temperaturas foram avaliadas utilizando aquecimento convencional, ao diminuir a temperatura para 80 °C, o produto **4a** foi obtido em um rendimento similar quando comparado à temperatura de 110 °C (Tabela 1, linha 1 vs. 3). Em outro experimento, com um aquecimento brando (50 °C), foi observado um pequeno aumento no rendimento do produto **4a** (Tabela 1, linha 4). Porém, quando a reação foi realizada à temperatura ambiente, foram observados apenas traços do produto **4a** por CCD, mesmo após 24 h (Tabela 1, linha 5).

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

**Tabela 1:** Otimização das condições reacionais para síntese multicomponente de 2,5-dimetil-1-fenil-3-(fenilselanil)-1*H*-pirrol **4a**.<sup>a</sup>

Linha	"Cu" (mol%)	Fonte de energia	Solvente	Temp.	Tempo (h)	Rend. <b>4a</b> (%) <sup>b</sup>	Rend. <b>5a</b> (%) <sup>b</sup>
1	CuI (10)	Conv.	DMSO	110 °C	1	55	9
2	CuI (10)	M.O	DMSO	110 °C	2	67	8
3	CuI (10)	Conv.	DMSO	80 °C	2	50	11
4	CuI (10)	Conv.	DMSO	50 °C	3	69	4
5	CuI (10)	Conv.	DMSO	t.a.	24	traços	-
6	CuI (10)	US (40%)	DMSO	t.a.	0,5	traços	-
7	CuI (10)	US (60%)	DMSO	t.a.	0,5	70	5
8	CuI (10)	US (80%)	DMSO	t.a.	0,25	52	24
9	CuI (10)	US (60%)	DMF	t.a.	0,5	9	-
10	CuI (10)	US (60%)	NMP	t.a.	0,5	63	4
11	CuI (10)	US (60%)	DMA	t.a.	0,5	traços	-
12	CuI (10)	US (60%)	MeCN	t.a.	0,5	traços	-
13	CuI (10)	US (60%)	PEG-400	t.a.	0,5	traços	-
14	CuI (10)	US (60%)	EtOH	t.a.	0,5	-	-
15	CuBr (10)	US (60%)	DMSO	t.a.	0,5	52	8
16	CuBr <sub>2</sub> (10)	US (60%)	DMSO	t.a.	0,5	62	7
17	Cu <sub>2</sub> O (10)	US (60%)	DMSO	t.a.	0,5	-	-
18	Cu(OAc) <sub>2</sub> (10)	US (60%)	DMSO	t.a.	0,5	22	-
19	CuCl (10)	US (60%)	DMSO	t.a.	0,5	40	11
20	CuI (15)	US (60%)	DMSO	t.a.	0,5	62	4
21	CuI (5)	US (60%)	DMSO	t.a.	0,5	31	-
22 <sup>c</sup>	CuI (10)	US (60%)	DMSO	t.a.	0,5	63	8
<b>23<sup>d</sup></b>	<b>CuI (10)</b>	US (60%)	<b>DMSO</b>	<b>t.a.</b>	<b>0,5</b>	<b>80</b>	<b>5</b>
24 <sup>d,e</sup>	CuI (10)	US (60%)	DMSO	t.a.	0,5	15	-

<sup>a</sup> A reação foi realizada na presença de anilina **1a** (0,5 mmol), 2,5-hexanodiona **2a** (0,5 mmol), disseleneto de difenila **3a** (0,25 mmol) e o respectivo solvente (2 mL). O progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado. <sup>c</sup> A reação foi realizada com 0,3 mmol de disseleneto de difenila **3a**. <sup>d</sup> A reação foi realizada com 0,6 mmol de anilina **1a** e 0,6 mmol de 2,5-hexanodiona **2a**. <sup>e</sup> Reação realizada sob atmosfera de argônio.

Os rendimentos moderados encontrados nos levaram a explorar um procedimento alternativo para obter o produto **4a** em maior rendimento e seletividade. Nesse sentido, o ultrassom (US) tornou-se uma boa alternativa

### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

como fonte de energia não convencional, capaz de acelerar reações através do fenômeno da cavitação como já mencionado nesta tese. Assim, utilizando a mesma quantidade dos reagentes (Tabela 1, linhas 1-5), a reação foi realizada sob irradiação ultrassônica utilizando uma sonda (amplitude de 40%). No entanto, após 0,5 h apenas traços do produto **4a** foram observados por CCD (Tabela 1, linha 6). Com essa amplitude a temperatura interna da reação ficou na faixa dos 50-60 °C (aferição realizada com a utilização de um termômetro digital com sensor infravermelho). Por outro lado, quando a reação foi realizada com amplitude de irradiação ultrassônica de 60%, a temperatura interna chegou na faixa dos 110-120 °C, assim o 3-(fenilselanil)-1*H*-pirrol **4a** foi obtido em 70% de rendimento após 0,5 h (Tabela 1, linha 7). Incentivados por esse resultado, a reação também foi realizada com amplitude de 80%, havendo o consumo dos materiais de partida em um curto tempo reacional (0,25 h), com a temperatura interna mantida próxima a 120 °C. Entretanto, sob estas condições a reação foi pouco seletiva, obtendo-se neste caso os produtos de mono- e bisselenação **4a** e **5a** em 52% e 24% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, linha 8).

Com base no resultado descrito na linha 7, outros experimentos adicionais foram realizados utilizando irradiação ultrassônica (amplitude de 60%). Com a finalidade de aumentar o rendimento e a seletividade da reação, foram examinados os efeitos de diferentes catalisadores de cobre, solventes e quantidade dos materiais de partida.

Diferentes solventes, como: dimetilformamida (DMF), metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida (DMA), acetonitrila (MeCN), polietilenoglicol-400 (PEG-400) e etanol (EtOH) foram avaliados e quando comparado ao resultado utilizando DMSO, rendimentos inferiores foram observados (Tabela 1, linhas 9-14). Também foram avaliados outros catalisadores de cobre, como: CuBr, CuBr<sub>2</sub>, Cu<sub>2</sub>O, Cu(OAc)<sub>2</sub> e CuCl, o produto **4a** foi obtido em rendimentos inferiores aos da reação realizada com CuI (Tabela 1, linhas 15-19 vs. 7). Além disso, aumentando a quantidade de catalisador de 10 mol% para 15 mol%, foi observado um pequeno decréscimo no rendimento do composto **4a** (Tabela 1, linha 20). É importante notar que quando a quantidade de catalisador foi reduzida de 10 mol% para 5 mol%, o produto **4a** foi obtido em apenas 31% de rendimento, neste caso, não houve o consumo completo do intermediário **13a** (Tabela 1, linha 21).

### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

Também foi analisado a utilização de excesso de disseleneto de difenila **3a** (0,3 mmol), o que não influenciou significativamente no rendimento da reação (Tabela 1, linha 22). Por outro lado, quando foi utilizado 0,6 mmol de ambos os materiais de partida **1a** e **2a**, o composto 3-(fenilselanil)-1*H*-pirrol **4a** foi obtido em 80% de rendimento, demonstrando que um excesso de 20% destes materiais de partida é necessário para a obtenção de melhores resultados (Tabela 1, linha 23). Para verificar a influência da atmosfera inerte, realizamos uma reação sob atmosfera de argônio, o que gerou apenas 15% do produto desejado **4a**, comprovando a importância da atmosfera aberta para esta reação (Tabela 1, linha 24).

Analisando a Tabela 1, foi determinado como a melhor condição reacional para a obtenção do 3-(fenilselanil)-1*H*-pirrol **4a** o uso de anilina **1a** (0,6 mmol), 2,5-hexanodiona **2a** (0,6 mmol), disseleneto de difenila **3a** (0,25 mmol), CuI (10 mol%) e DMSO (2 mL) sob irradiação ultrassônica (amplitude de 60%).

#### **3.1.2. Estudo da versatilidade do método para a obtenção dos 3-(organosselanil)-1*H*-pirróis**

Após a otimização das condições reacionais, foi avaliada a versatilidade deste método, a partir da síntese de uma série de pirróis mono-organosselenados **4**. Estes foram preparados utilizando diferentes substituintes ligados às aminas **1** e aos disselenetos de diorganoíla **3**. Os resultados são demonstrados na Tabela 2.

A presença de grupos doadores de elétrons (CH<sub>3</sub> e OCH<sub>3</sub>) ligados na posição *para* dos anéis aromáticos dos disselenetos de diarila **3b** e **3c**, resultaram nos produtos **4b** e **4c** em rendimentos similares de 57% e 64% após 1,5 h e 1 h, respectivamente. Por outro lado, o efeito retirador de elétrons exercido pelos átomos de flúor ou cloro no anel aromático dos disselenetos de diarila **3d** e **3e** foi considerável. Nestes casos, foi requerido maior tempo reacional (3 h) e, rendimentos ligeiramente inferiores em relação àqueles obtidos com os disselenetos ricos em elétrons foram obtidos (Tabela 2, compostos **4d-e** vs. **4b-c**).

Foi possível utilizar ainda um disseleneto heteroaromático (disseleneto de 2,2'-ditienila **3f**), no entanto o produto desejado **4f** foi obtido em apenas 36% de rendimento após 1,5 h de reação. Porém, quando utilizou-se um disseleneto

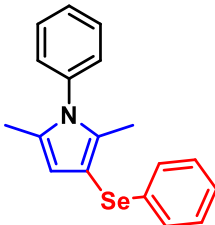
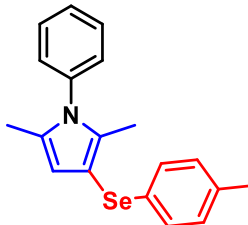
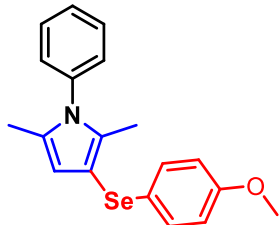
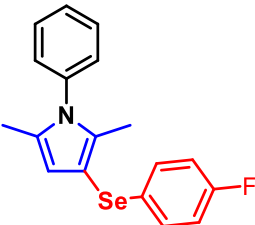
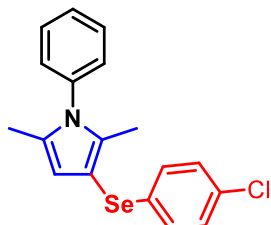
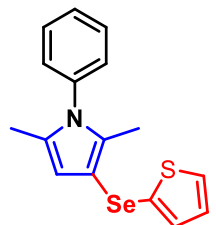
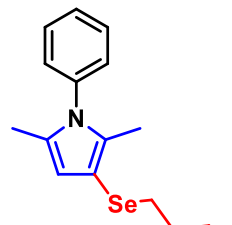
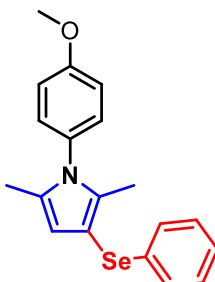
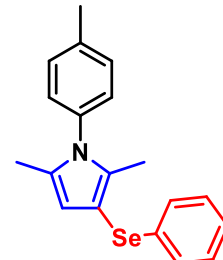
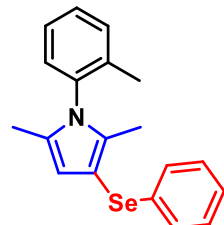
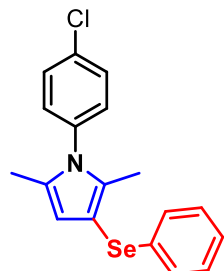
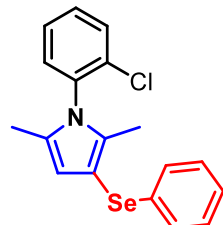
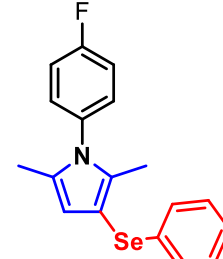
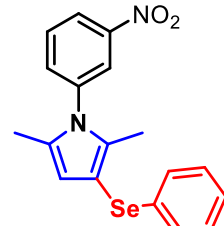
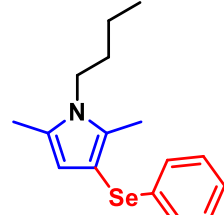
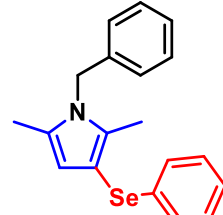
### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

alifático (disseleneto de dibutila **3g**), foi observada uma baixa reatividade na reação para a obtenção do 3-(butilselanil)-2,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirrol **4g**. A reação foi mantida sob sonicação por 2 h, devido à decomposição parcial do produto e ao aumento na formação de subprodutos em tempos superiores (4 h). Assim, foi obtida uma mistura inseparável do produto de monosselenação **4g** e do intermediário 2,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirrol **13a** na razão de 1:3. Os dois compostos foram identificados e quantificados por análise de RMN <sup>1</sup>H, utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno, obtendo-se um rendimento de 14% do produto **4g**.

Nos experimentos seguintes, foi estendida a aplicabilidade das condições otimizadas para outras aminas substituídas **1b-j**. Assim, vários substituintes diretamente ligados à anilina foram analisados, porém, é importante salientar que os efeitos eletrônicos destes substituintes tiveram pouca influência, tanto no tempo reacional, quanto no rendimento dos correspondentes 3-(fenilselanil)-1*H*-pirróis **4**. Por exemplo, para as anilinas substituídas com grupos 4-metoxila (**1b**) e 4-metila (**1c**), foram obtidos rendimentos ligeiramente superiores quando comparados aos observados com a presença de grupos retiradores de elétrons 4-cloro (**1e**) e 4-flúor (**1g**) (Tabela 2, compostos **4h-i** vs. **4k** e **4m**). Além disso, é interessante notar que quando os substituintes na posição *orto* das anilinas foram avaliados (**1d** e **1f**), os produtos **4j** e **4l** foram obtidos em 63% e 50% de rendimento, respectivamente. Da mesma maneira, quando foi utilizado o substituinte nitro (NO<sub>2</sub>) ligado à posição *meta* da anilina, o produto **4n** foi obtido em 50% de rendimento. Por fim, foi avaliada também a reatividade da reação utilizando butilamina **1i** e benzilamina **1j** sob as mesmas condições reacionais, obtendo-se os produtos **4o** e **4p** em 56% e 79% de rendimento, respectivamente.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

**Tabela 2:** Variação do escopo reacional para a síntese multicomponente de 3-(organosselânil)-1*H*-pirróis **4**.<sup>a,b</sup>

$\text{RNH}_2 + \text{2a} + \text{R}^1\text{SeSeR}^1 \xrightarrow[\text{DMSO, t.a.}]{\text{CuI (10 mol\%)}} \text{4a-p}$ <p style="text-align: center;"> <b>1a-j</b>                      <b>2a</b>                      <b>3a-g</b>                      <b>US</b> </p>			
 <p><b>4a</b> 80% (0,5 h)</p>	 <p><b>4b</b> 57% (1,5 h)</p>	 <p><b>4c</b> 64% (1 h)</p>	 <p><b>4d</b> 55% (3 h)</p>
 <p><b>4e</b> 49% (3 h)</p>	 <p><b>4f</b> 36% (1,5 h)</p>	 <p><b>4g</b> 14%<sup>c</sup> (2 h)</p>	 <p><b>4h</b> 92% (0,5 h)</p>
 <p><b>4i</b> 83% (0,5 h)</p>	 <p><b>4j</b> 63% (0,5 h)</p>	 <p><b>4k</b> 60% (0,5 h)</p>	 <p><b>4l</b> 50% (0,5 h)</p>
 <p><b>4m</b> 66% (0,5 h)</p>	 <p><b>4n</b> 50% (0,75 h)</p>	 <p><b>4o</b> 56% (0,5 h)</p>	 <p><b>4p</b> 79% (0,5 h)</p>

<sup>a</sup> Condição reacional: amina **1a-j** (0,6 mmol), 2,5-hexanodiona **2a** (0,6 mmol), disseleneto de diorganoila **3a-g** (0,25 mmol), CuI (10 mol%) como catalisador, em DMSO (2 mL) como solvente sob irradiação ultrassônica (amplitude de 60%) pelo tempo indicado (monitorado por CCD). <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado. <sup>c</sup> Rendimento do produto determinado por análise de RMN <sup>1</sup>H utilizando o 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.

### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

#### **3.1.3. Otimização das condições reacionais para os 3,4-bis(organosselanil)-1*H*-pirróis**

Como observado na Tabela 1 e nos testes anteriormente descritos, houve a formação de uma pequena quantidade dos respectivos pirróis dissustituídos em todos os casos estudados. Assim, a fim de direcionar a reação à formação seletiva de 3,4-bis(organosselanil)-1*H*-pirróis **5**, foram realizados novos experimentos para buscar uma condição reacional ideal para a obtenção desta classe de compostos (Tabela 3).

Neste sentido, a partir da melhor condição reacional otimizada na Tabela 1, foi realizada a reação entre anilina **1a** (0,6 mmol), 2,5-hexanodiona **2a** (0,6 mmol) e o dobro da quantidade de disseleneto de difenila **3a** (0,5 mmol). Sob esta condição, com a utilização de irradiação ultrassônica (amplitude de 60%), CuI (10 mol%) e DMSO (2 mL), após 1 h de reação, o produto 2,5-dimetil-1-fenil-3,4-bis(fenilselanil)-1*H*-pirrol **5a** foi obtido em 79% de rendimento, entretanto, foi obtida uma quantidade significativa do produto de monosselenação **4a** (Tabela 3, linha 1). Um resultado semelhante foi obtido quando a quantidade de anilina **1a** e 2,5-hexanodiona **2a** foram reduzidas para 0,5 mmol (Tabela 3, linha 2). Porém, quando foi aumentada a carga do catalisador de cobre (15 e 20 mol%), excelentes resultados foram obtidos, resultando na formação do produto **5a** em 91% e 89% de rendimento, respectivamente (Tabela 3, linhas 3 e 4). Cabe ainda ressaltar que sob estas condições, apenas traços do pirrol monosselenado **4a** foram observados.

Além disso, testes adicionais foram realizados, fixando a quantidade de 15 mol% de catalisador (CuI), e utilizando excesso de disseleneto de difenila **3a**, bem como dos materiais de partida **1a** e **2a** em um segundo experimento, no entanto, em ambos os casos não ocorreu um aumento significativo no rendimento do produto (Tabela 3, linhas 5-6 vs. 3). O mesmo resultado foi observado quando a reação foi realizada sob irradiação ultrassônica com amplitude de 80% (Tabela 3, linha 7 vs. 3).

Assim, ao analisar os resultados apresentados na Tabela 3, foi estabelecido como a melhor condição reacional para a síntese do composto **5a**, o uso de anilina **1a** (0,5 mmol), 2,5-hexanodiona **2a** (0,5 mmol), disseleneto de difenila **3a** (0,5 mmol), CuI (15 mol%) e DMSO (2 mL) sob irradiação ultrassônica (amplitude de 60%) por 1 h (Tabela 3, linha 3).

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

**Tabela 3:** Otimização das condições reacionais para síntese multicomponente de 2,5-dimetil-1-fenil-3,4-bis(fenilselanil)-1*H*-pirrol **5a**.<sup>a</sup>

Linha	CuI (mol%)	Tempo (h)	<b>3a</b> (mmol)	Rend. <b>4a</b> (%) <sup>b</sup>	Rend. <b>5a</b> (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	10	1	0,50	12	79
2	10	1	0,50	7	79
<b>3</b>	<b>15</b>	<b>1</b>	<b>0,50</b>	<b>traços</b>	<b>91</b>
4	20	1	0,50	traços	89
5	15	1	0,60	traços	86
6 <sup>c</sup>	15	1	0,50	6	84
7 <sup>d</sup>	15	0,5	0,50	8	83

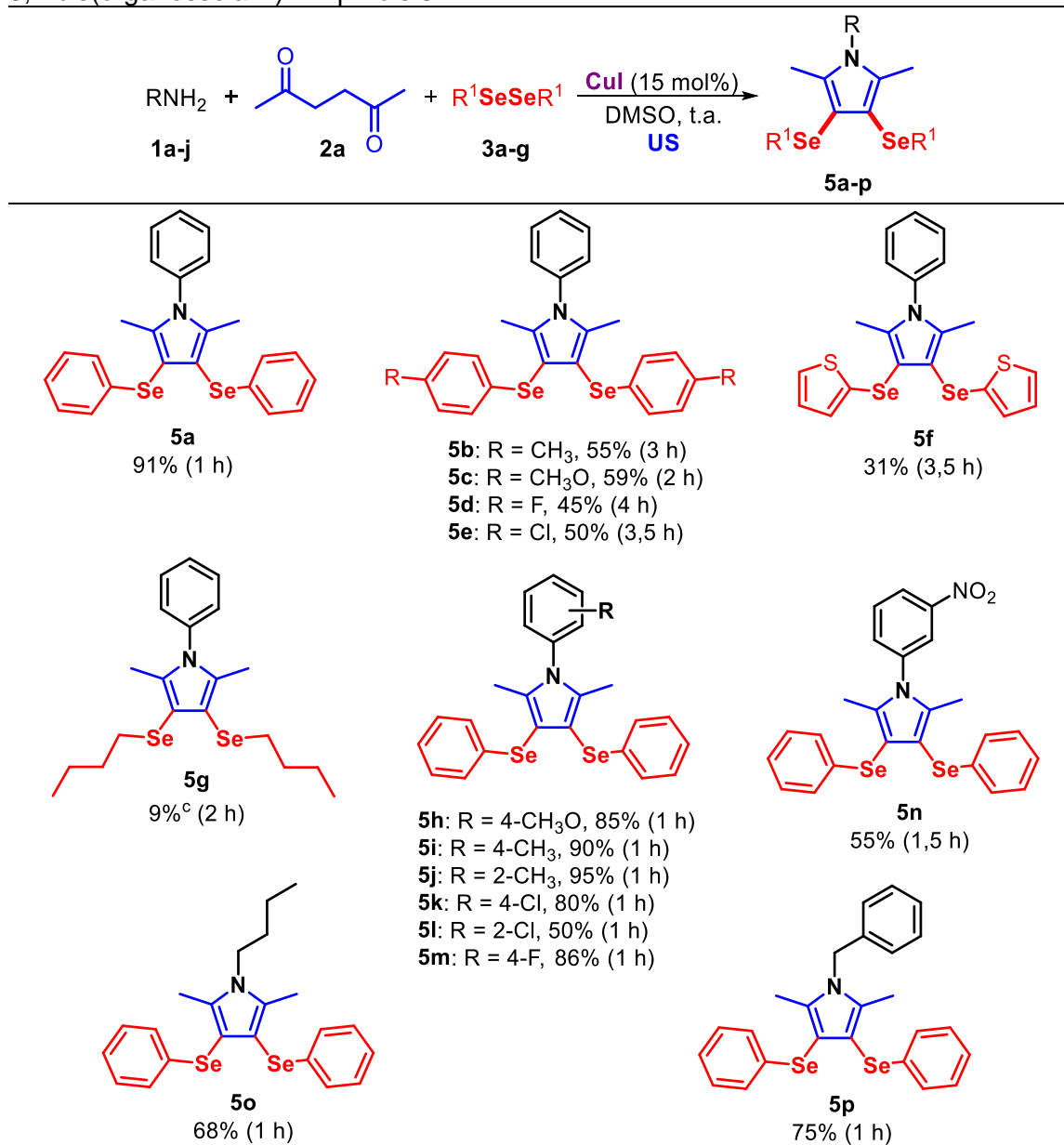
<sup>a</sup> A reação foi realizada na presença de anilina **1a** (0,5 mmol), 2,5-hexanodiona **2a** (0,5 mmol) e disseleneto de difenila **3a**, utilizando DMSO como solvente (2 mL) sob irradiação ultrassônica (amplitude de 60%). O progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado. <sup>c</sup> A reação foi realizada com 0,6 mmol de anilina **1a** e 0,6 mmol de 2,5-hexanodiona **2a**. <sup>d</sup> A reação foi realizada sob irradiação ultrassônica (amplitude de 80%).

#### 3.1.4. Estudo da versatilidade do método para a síntese dos 3,4-bis(organosselanil)-1*H*-pirróis

Para demonstrar a eficiência e versatilidade deste método, esta condição otimizada foi estendida para a síntese de diferentes 3,4-bis(organosselanil)-1*H*-pirróis **5a-p**. Os resultados são demonstrados na Tabela 4. Em um primeiro momento, o escopo reacional foi estendido a diferentes disselenetos de diarila contendo grupos doadores de elétrons (**3b** e **3c**) e retiradores de elétrons (**3d** e **3e**) ligados ao anel aromático e, de acordo com os resultados obtidos, a reação se mostrou efetiva na presença desses grupos, porém, com maiores tempos reacionais e rendimentos inferiores quando comparado à reação com o anel aromático não substituído (Tabela 4, compostos **5b-e** vs. **5a**).

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

**Tabela 4:** Variação do escopo reacional para a síntese multicomponente de 3,4-bis(organo-selanyl)-1*H*-pirróis **5**.<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup> Condição reacional: amina **1a-j** (0,5 mmol), 2,5-hexanodiona **2a** (0,5 mmol), disseleneto de diorganoíla **3a-g** (0,5 mmol), CuI (15 mol%) como catalisador, em DMSO (2 mL) como solvente sob irradiação ultrassônica (amplitude de 60%) pelo tempo indicado (monitorado por CCD). <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado. <sup>c</sup> Rendimento do produto determinado por análise de RMN <sup>1</sup>H utilizando o 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.

A reação também possibilitou utilizar o disseleneto de 2,2'-ditienila **3f** e, assim como na síntese do pirrol monossustituído **4f**, o produto dissustituído **5f** foi obtido em apenas 31% de rendimento após 3,5 h de reação. O disseleneto de dibutila **3g** também se apresentou como uma limitação a este protocolo. A reação foi conduzida por 2 h e, uma mistura inseparável entre os compostos **4g**, **5g** e o pirrol **13a** foi obtida. A razão entre cada composto (5:2:2, respectivamente)

### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

foi determinada por RMN  $^1\text{H}$  utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno, com a obtenção do composto bisselenado **5g** em 9% de rendimento e o composto monosselenado **4g** em 19% de rendimento.

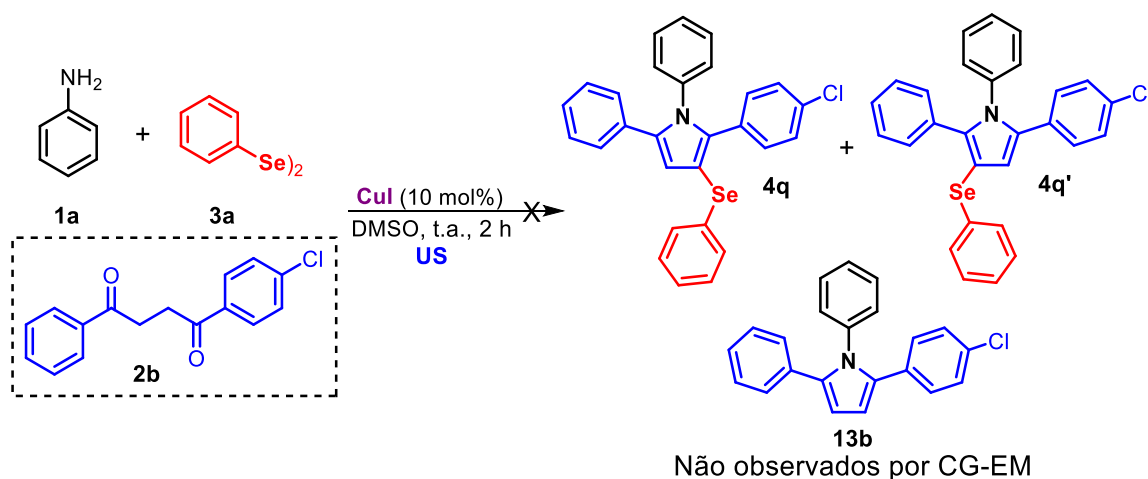
Bons resultados foram obtidos quando foram utilizadas anilinas substituídas com grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático. Quando a 4-anisidina **1b** ( $\text{R} = 4\text{-OCH}_3$ ) foi utilizada, o produto **5h** foi obtido em 85% de rendimento. Um resultado similar foi obtido quando utilizadas a 4-toluidina ( $\text{R} = 4\text{-CH}_3$ ) e a 2-toluidina ( $\text{R} = 2\text{-CH}_3$ ), obtendo-se os compostos **5i** e **5j** em 90% e 95% de rendimento, respectivamente.

Também foram utilizadas anilinas contendo átomos retiradores de elétrons, como a 4-cloroanilina **1e** e 4-fluoroanilina **1g**, obtendo-se os respectivos produtos **5k** e **5m** em 80% e 86% de rendimento, respectivamente. Já quando foram utilizadas a 2-cloroanilina **1f** e a 3-nitroanilina **1h**, os respectivos produtos foram obtidos com rendimentos levemente inferiores (50% e 55%, respectivamente) (Tabela 4, compostos **5l** e **5n**). Ainda, inspirados pelo resultado positivo na reação de monosselenação quando foram utilizadas butilamina **1i** e benzilamina **1h** (Tabela 3, compostos **4o** e **4p**), a reação de bisselenação foi realizada e os produtos **5o** e **5p** foram obtidos em 68% e 75% de rendimento, respectivamente.

#### **3.1.5. Estudos de reatividade**

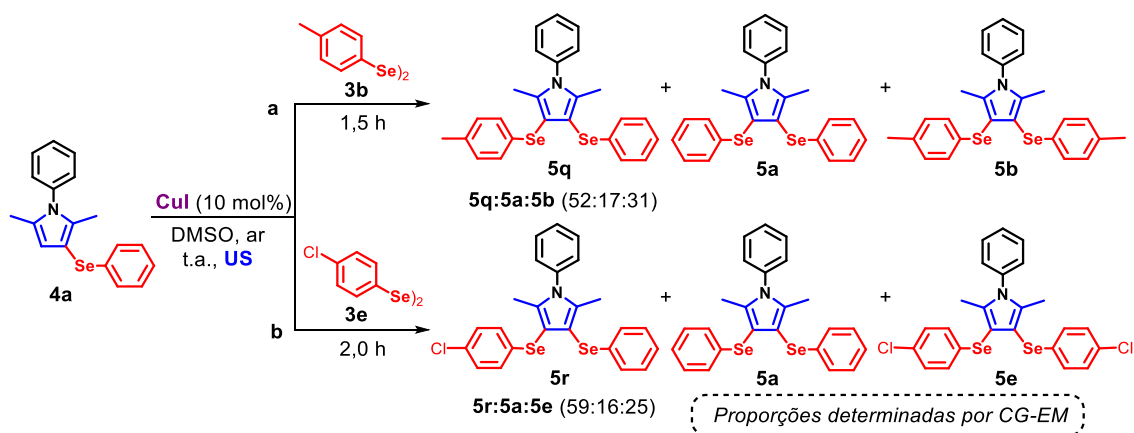
A fim de verificar a possibilidade da utilização de outro composto dicarbonílico foi realizada a reação utilizando 1-(4-clorofenil)-4-fenilbutano-1,4-diona **2b**. Para esta reação, utilizou-se uma mistura de anilina **1a** (0,6 mmol), dicetona **2b** (0,6 mmol), disseleneto de difenila **3a** (0,25 mmol), Cul como catalisador (10 mol%) e DMSO (2 mL) como solvente. Esta mistura foi submetida à irradiação ultrassônica por 2 h (60% da amplitude) (Esquema 48). Contudo, não observamos a formação dos produtos de selenação desejados **4q** ou **4q'**, nem mesmo a formação do produto da condensação de Paal-Knorr **13b**. Assim, os materiais de partida utilizados foram recuperados.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 48

Além disso, também tentamos obter produtos dissustituídos não simétricos pela reação entre 2,5-dimetil-1-fenil-3-(fenilselanil)-1*H*-pirrol **4a** e o disseleneto de bis(4-toluíla) **3b** ou o disseleneto de bis(4-clorofenila) **3e** sob as condições previamente otimizadas. Infelizmente, após 1,5 h de reação entre o pirrol **4a** e o disseleneto **3b**, foi obtida uma mistura inseparável de compostos. Os componentes desta mistura e sua proporção foram determinados por análises de CG-EM, obtendo-se uma mistura entre o composto não simétrico desejado **5q** e os pirróis simétricos **5a** e **5b** em proporções de 52:17:31, respectivamente (Esquema 49, Equação a). Um resultado semelhante foi obtido na reação entre o pirrol **4a** e o disseleneto **3e**, resultando no produto dissustituído não simétrico **5r**, e os demais produtos simétricos **5a** e **5e** com proporções de 59:16:25, respectivamente (Esquema 49, Equação b).

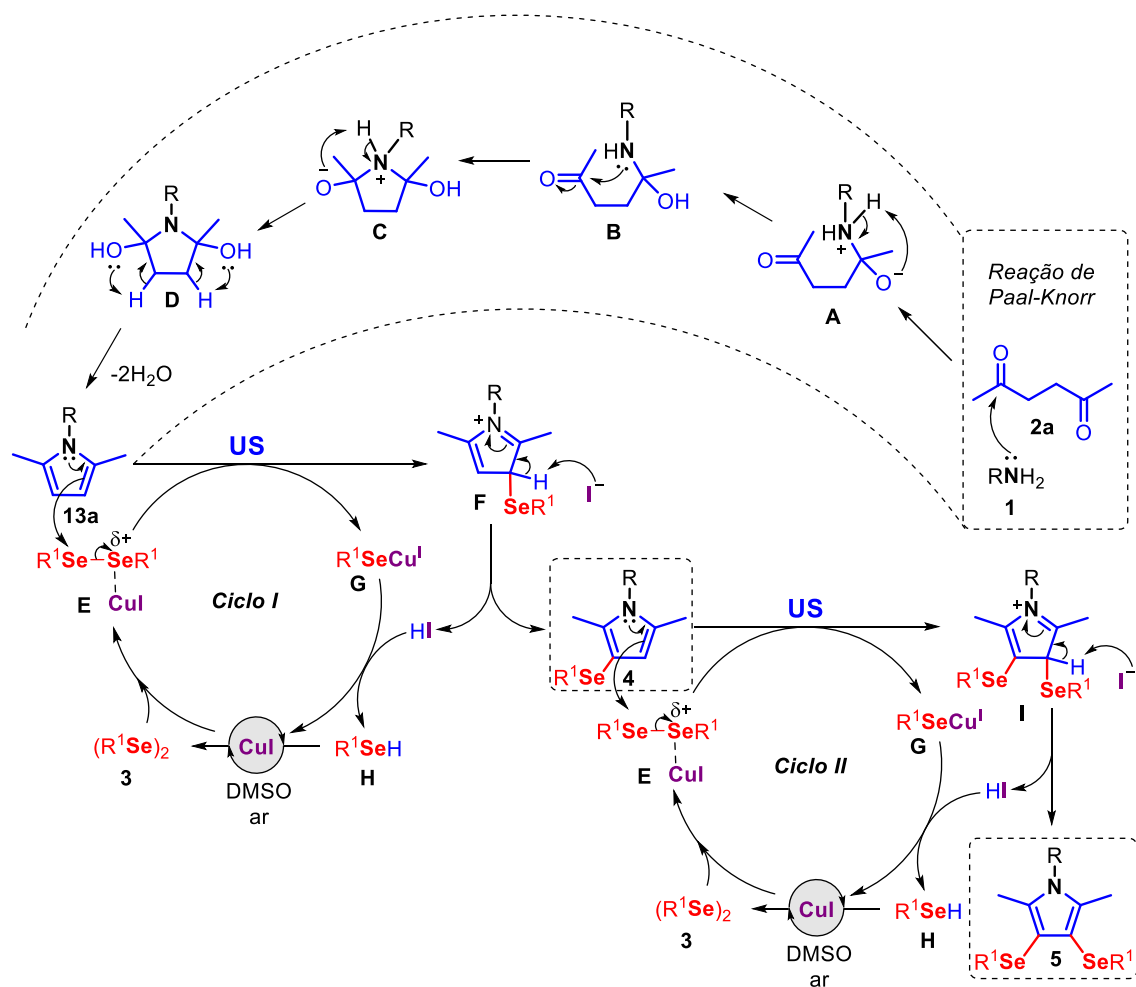


Esquema 49

#### **3.1.6. Proposta mecanística**

Com base nesses resultados e em trabalhos já descritos na literatura,<sup>53,61</sup> acredita-se que, inicialmente a reação entre a amina **1** e a 2,5-hexanodiona **2a** gere o produto de condensação de Paal-Knorr (composto **13**). Para isso, ocorre uma adição nucleofílica da amina **1** na carbonila da 2,5-hexanodiona **2a** gerando o intermediário hemiaminal **A**. Em seguida, há um novo ataque do nitrogênio, dando o intermediário ciclizado **C**. Por fim, ocorre uma reação de desidratação, levando ao respectivo 1*H*-pirrol **13** (Esquema 50).

Em paralelo, ocorre a interação de Cul com disseleneto de diorganoíla **3**, levando à formação do intermediário **E**. Depois disso, ocorre o ataque nucleofílico do composto **13** a uma porção R<sup>1</sup>Se do intermediário **E**, gerando os intermediários **F** e **G**. Então, o intermediário **F** é desprotonado para formar o produto **4** e o organosselenol **H** que, por sua vez, sofre uma oxidação por consequência do meio oxidante (atmosfera aberta e DMSO), regenerando o disseleneto de diorganoíla **3** e o Cul ao ciclo catalítico. Para a síntese dos 3,4-bis(organosselanil)-1*H*-pirróis **5**, repete-se o ciclo catalítico, a partir do composto de monosselenação **4** (Esquema 50).



Esquema 50

#### 3.1.7. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H), carbono treze (RMN <sup>13</sup>C), DEPT-135 (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*), selênio setenta e sete (RMN <sup>77</sup>Se), espectrometria de massas de baixa (EM) e alta resolução (EMAR). Para uma melhor elucidação e determinação estrutural dos 3-(organosselanil)-1*H*-pirróis **4** e 3,4-bis(organosselanil)-1*H*-pirróis **5**, foram escolhidos os compostos **4g** e **5g** como exemplos para discutir os experimentos de RMN realizados.

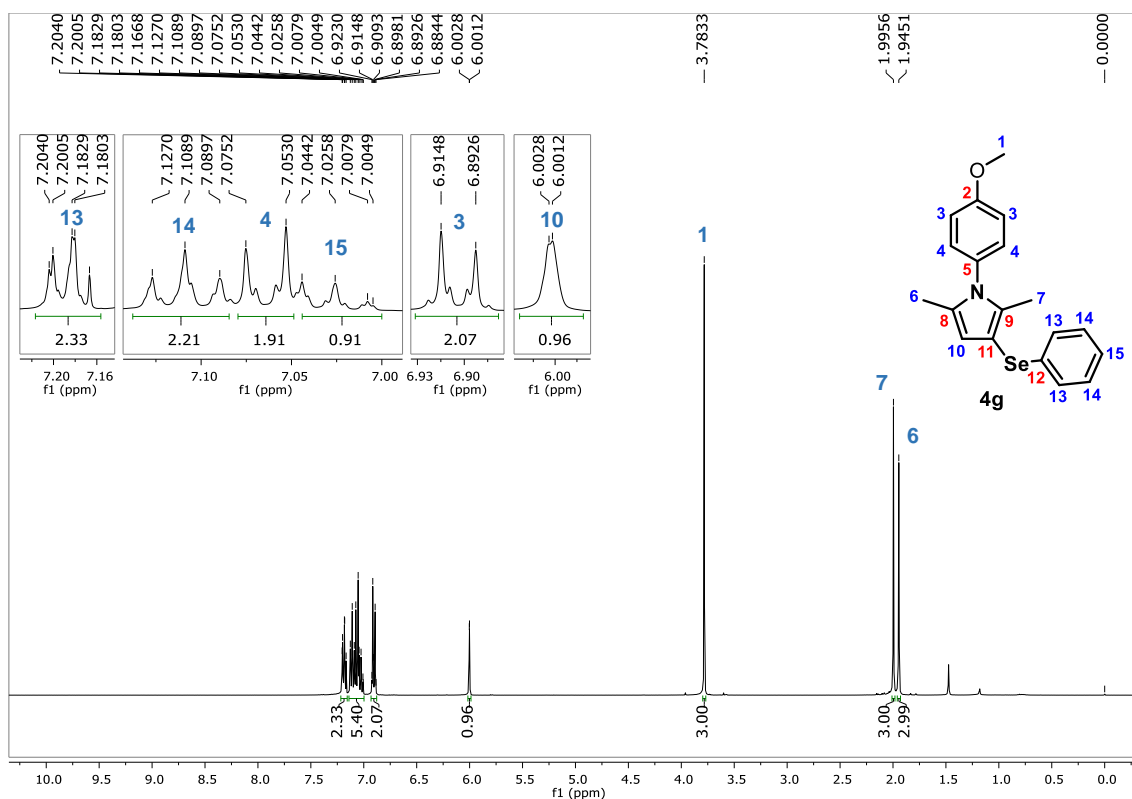
O RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C do composto **4g** foram escolhidos para dar início à elucidação da molécula. Assim, a Figura 4 ilustra o espectro de RMN <sup>1</sup>H deste composto, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) e submetido à um campo magnético de 9,4 T na frequência de 400 MHz. Analisando a região

### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

de campo baixo do RMN  $^1\text{H}$  é possível observar um multiplete com deslocamento químico de 7,20-7,18 ppm e integral relativa igual a 2 H referente aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-13. É observado, outro multiplete com deslocamento químico de 7,13-7,09 ppm, com integral relativa igual a 2 H, referente aos hidrogênios H-14. Também se observa um dubleto na região de 7,06 ppm, com constante de acoplamento  $J = 8,9$  Hz e integral relativa igual a 2 H, referente aos dois átomos de hidrogênio H-4. Na região de 7,04-7,00 ppm encontra-se um multiplete com integral relativa igual a 1 H referente ao hidrogênio H-15. Ainda, pode ser observado na região de 6,90 ppm um dubleto com constante de acoplamento  $J = 8,9$  Hz e integral relativa igual a 2 H, referente aos dois átomos de hidrogênio H-3. Na região intermediária do espectro, na região de 6,003-6,001 ppm é observado um multiplete com integral relativa igual a 1 H referente ao hidrogênio H-10 ligado ao C- $\text{sp}^2$  do pirrol. Neste caso, esperava-se um singlete; entretanto observa-se uma correlação fraca oriunda dos hidrogênios presentes na metila vizinha.

Analisando a região de campo alto do espectro é observado em 3,78 ppm um singlete com integral relativa igual a 3 H referente aos três átomos de hidrogênio H-1 do grupo metoxila. Por fim, nas regiões de 2,00 e 1,95 ppm foram observados dois singletos com integral relativa igual a 3 H cada, referente aos três átomos de hidrogênio H-7 e H-6, respectivamente.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados



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

A Figura 5 ilustra o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4g**, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) e submetido à um campo magnético de 9,4 T na frequência de 100 MHz. Analisando o espectro é possível observar 15 sinais referentes aos 19 carbonos da estrutura. O primeiro sinal observado em campo baixo, na região de 159,1 ppm corresponde ao carbono C-2, um carbono com hibridização  $sp^2$  presente no anel aromático e diretamente ligado ao átomo de oxigênio. Em seguida, em 135,1 ppm pode ser observado o sinal do carbono C-12 da fenila ligado diretamente ao átomo de selênio. Na região de 134,3, 131,6 e 129,8 ppm são observados três sinais correspondentes aos carbonos diretamente ligados ao átomo de nitrogênio C-9, C-5 e C-8, respectivamente. Em 129,1 ppm é observado um sinal referente aos carbonos C-4 quimicamente equivalentes na posição *meta* ao grupo metoxila e, em 128,8 e 128,3 ppm são observados os sinais referentes aos carbonos quimicamente equivalentes C-14 e C-13, respectivamente. Já o sinal do carbono C-15 pode ser observado em 125,1 ppm. Ainda, em 114,3 ppm é observado o sinal referente aos carbonos C-3 quimicamente equivalentes localizados na posição *orto* ao grupo metoxila e, em 112,7 ppm o sinal referente ao carbono

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

hidrogenado C-10 do núcleo pirrol. Por fim, em 100,2 ppm é observado o sinal correspondente ao carbono C-11 do pirrol, ligado ao átomo de selênio.

Com relação a região de campo alto do espectro, de 55,5 a 12,2 ppm foi possível observar os três carbonos alquílicos da molécula sendo que em 55,5 ppm é observado o sinal do carbono da metoxila C-1, seguidos dos sinais dos carbonos das duas metilas em 12,8 e 12,2 ppm correspondentes aos carbonos C-6 e C-7, respectivamente.

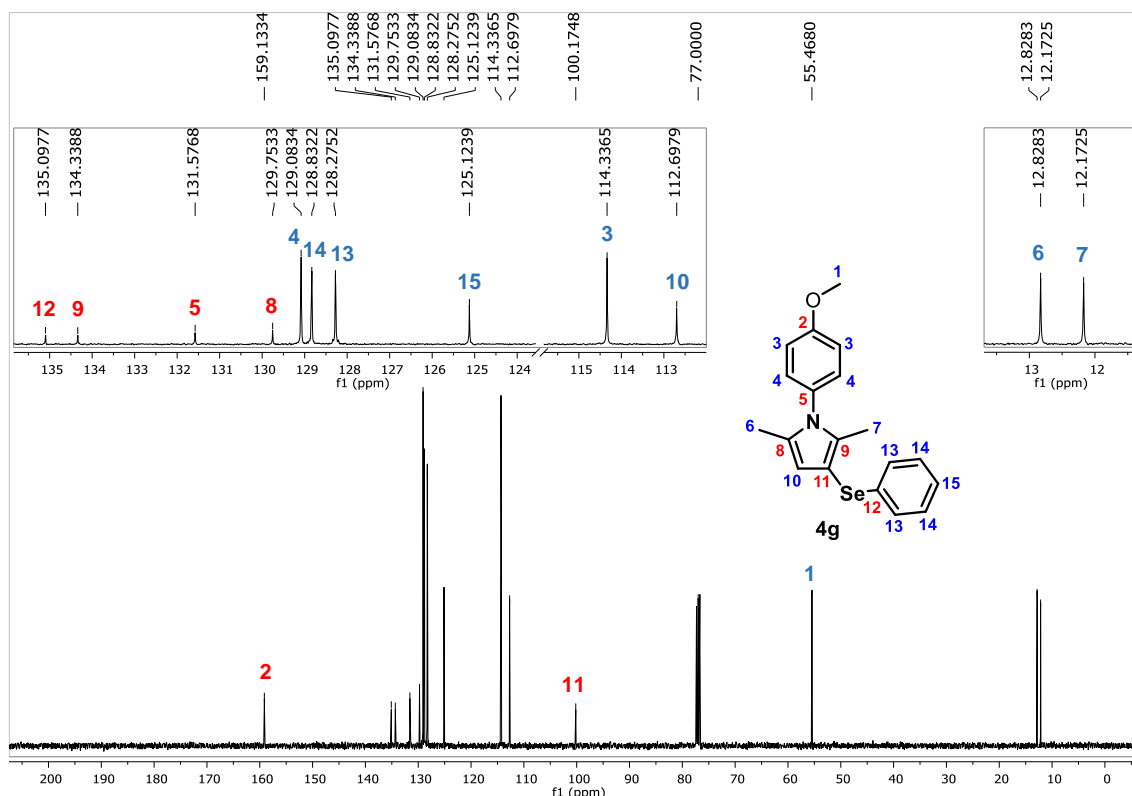
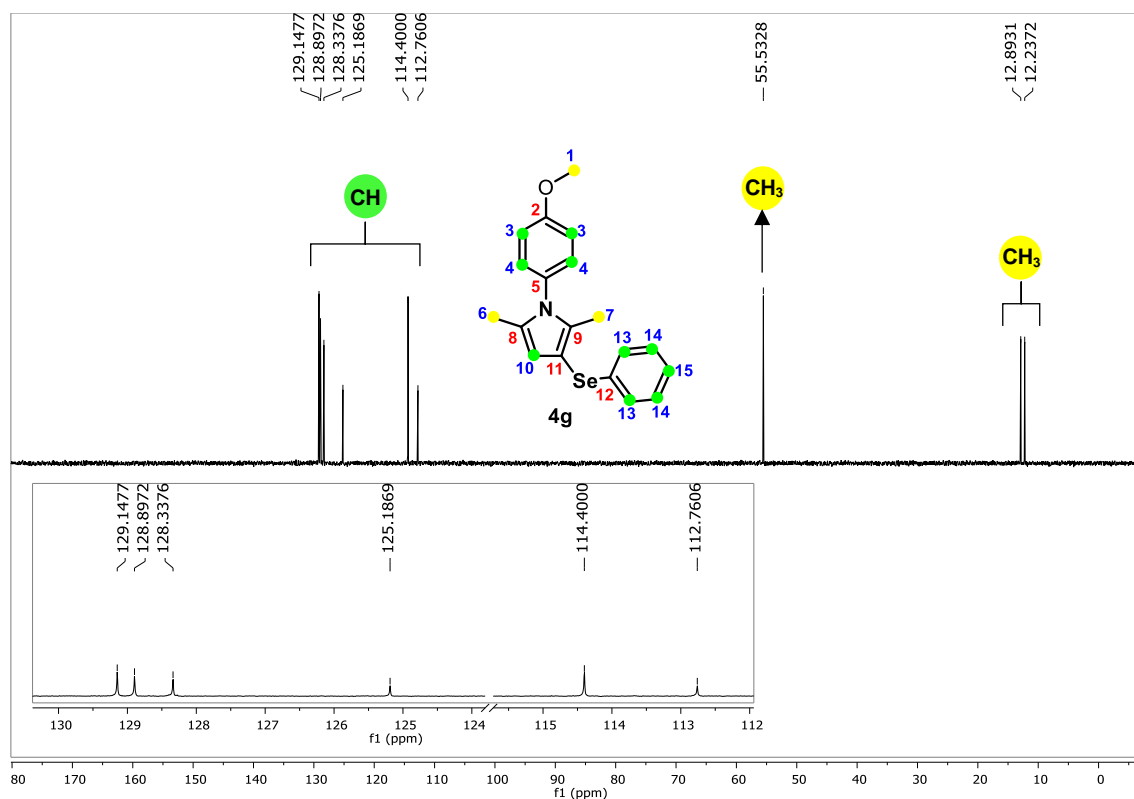


Figura 5. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4g**.

Adicionalmente, foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões, e também DEPT-135 e  $^{77}\text{Se}$ , a fim de determinar os sinais dos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Inicialmente foi realizado o experimento DEPT-135, que apresenta os sinais referentes aos carbonos metílicos ( $\text{CH}_3$ ) e metínicos ( $\text{CH}$ ) em fase positiva e os carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ) em fase oposta, além do desaparecimento dos sinais referentes a carbonos quaternários. Desta forma, analisando o espectro de DEPT-135 do composto **4g** (Figura 6) foi possível identificar os carbonos quaternários por comparação ao experimento de RMN  $^{13}\text{C}$ , devido ao desaparecimento dos mesmos neste experimento.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados



**Figura 6.** Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4g**.

Conhecendo-se os hidrogênios H-1 e H-10 através do seu deslocamento químico, puderam ser determinados os carbonos C-1 e C-10 através do experimento de HSQC (*Heteronuclear Single-Quantum Correlation*), que mostra a correlação direta entre um hidrogênio e seu respectivo carbono (Figura 7).

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

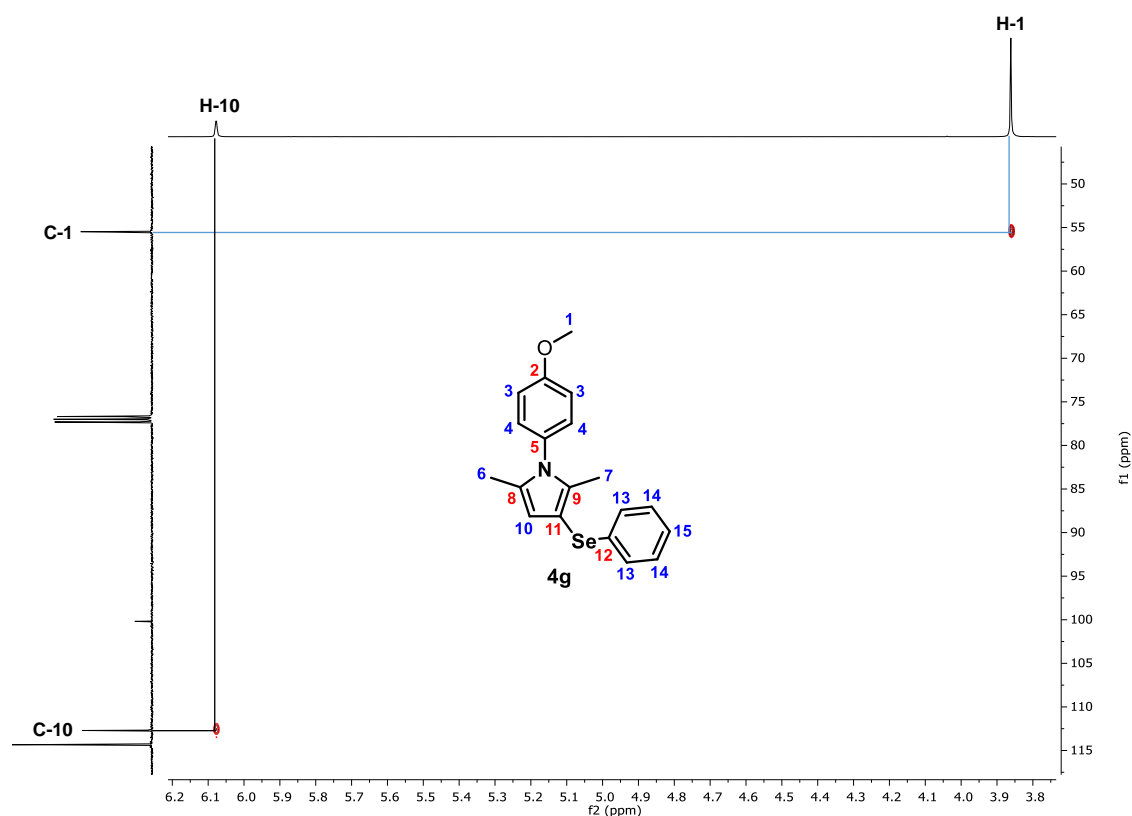


Figura 7. Espectro de RMN-2D HSQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4g**.

Partindo-se dos hidrogênios H-1 e H-10, através do experimento HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*), que mostra a correlação entre carbonos e prótons separados por duas ou três ligações, foi observada uma correlação intensa do H-1 com o carbono C-2 ( $^3J$ ) (Figura 8). Conhecendo-se também o hidrogênio H-10 foi possível verificar a correlação com o carbono C-6, e suas correlações com os carbonos C-9 ( $^3J$ ), C-8 e C-11 ( $^2J$ ) (Figura 9). Com a identificação do carbono C-6 foi possível identificar também o carbono C-7, identificando os últimos hidrogênios presentes na região alifática do espectro através do experimento de HSQC com a correlação direta entre eles (Figura 10).

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

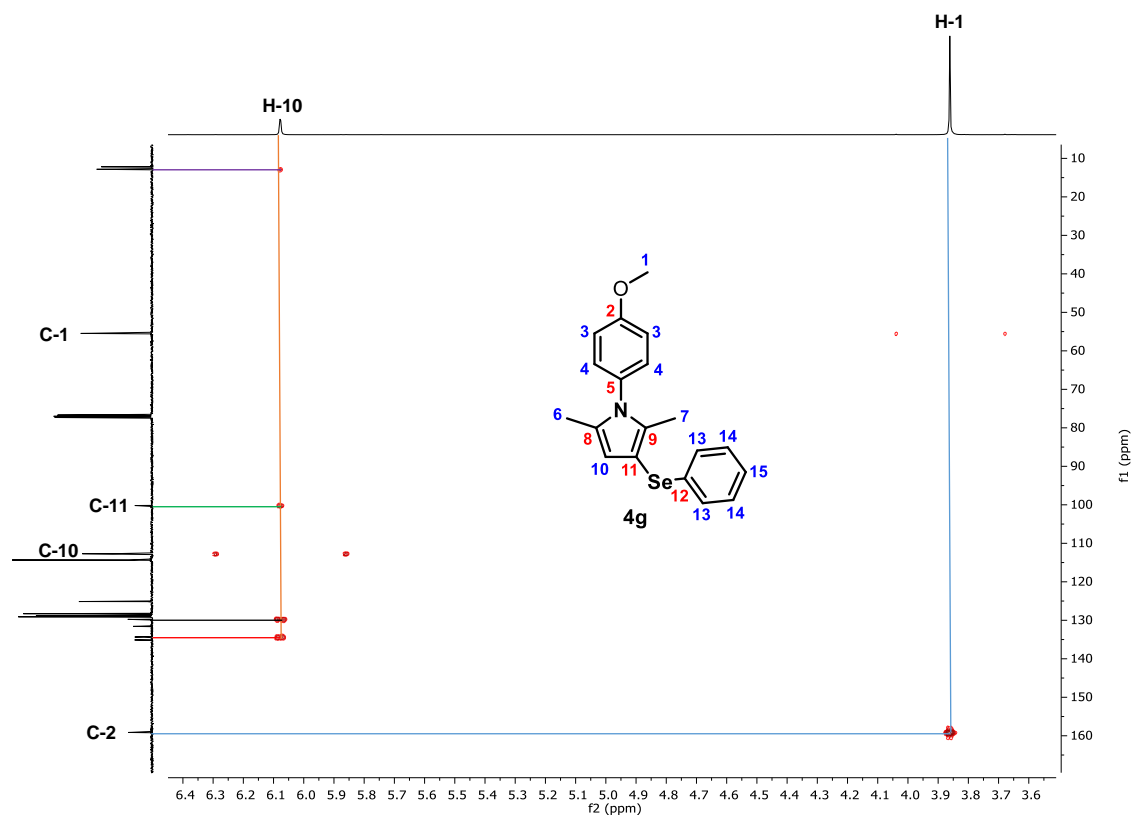


Figura 8. Espectro de RMN-2D HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4g**.

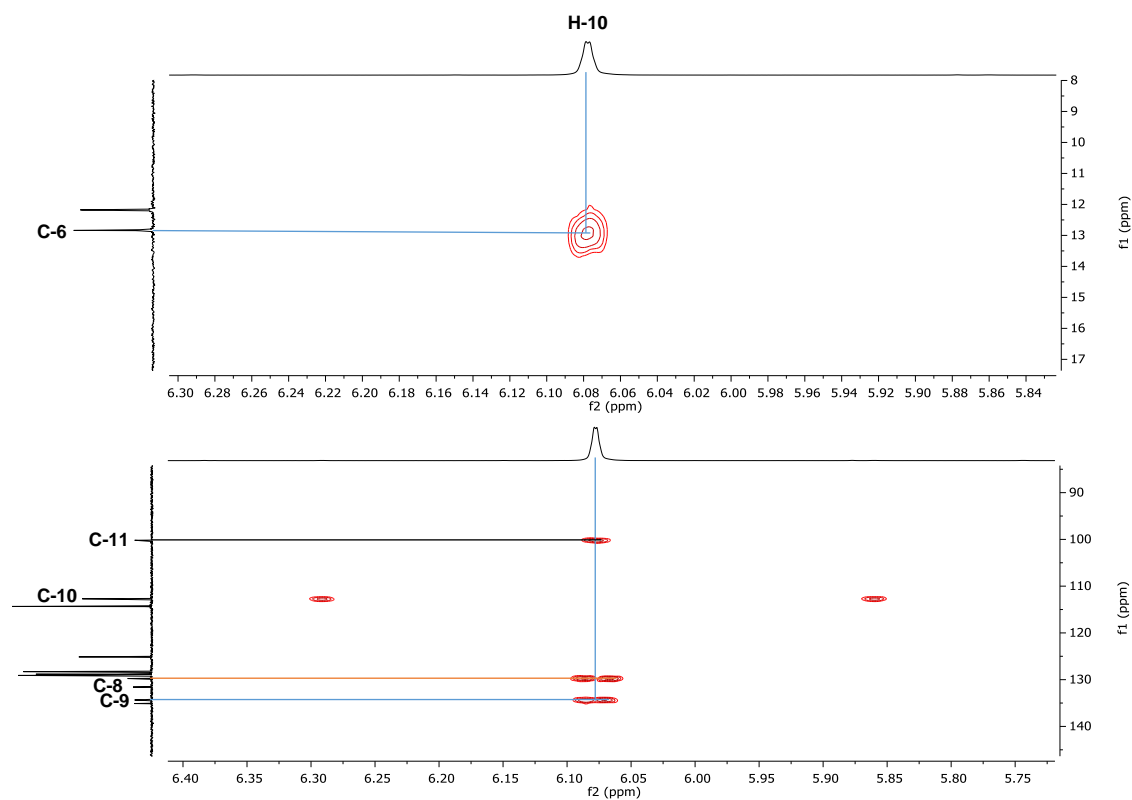
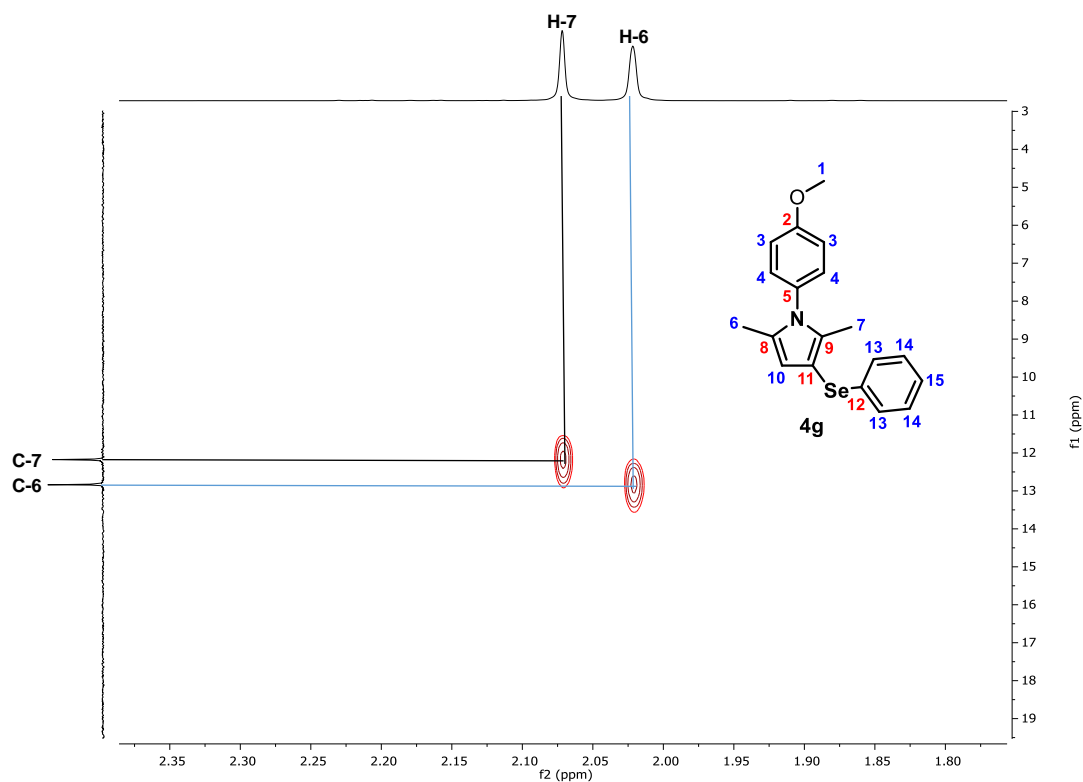


Figura 9. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4g**.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados



**Figura 10.** Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4g**.

Após a identificação dos hidrogênios das metilas presentes no núcleo do pirrol e, através do experimento de HMBC foi possível identificar a correlação dos hidrogênios H-6 com os carbonos C-8 ( $^2J$ ), C-10 ( $^3J$ ) e C-11 ( $^4J$ ) e também dos hidrogênios H-7 com os carbonos C-9 ( $^2J$ ), C-10 ( $^4J$ ) e C-11 ( $^3J$ ) (Figura 11), comprovando as atribuições relatadas anteriormente para estes carbonos.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

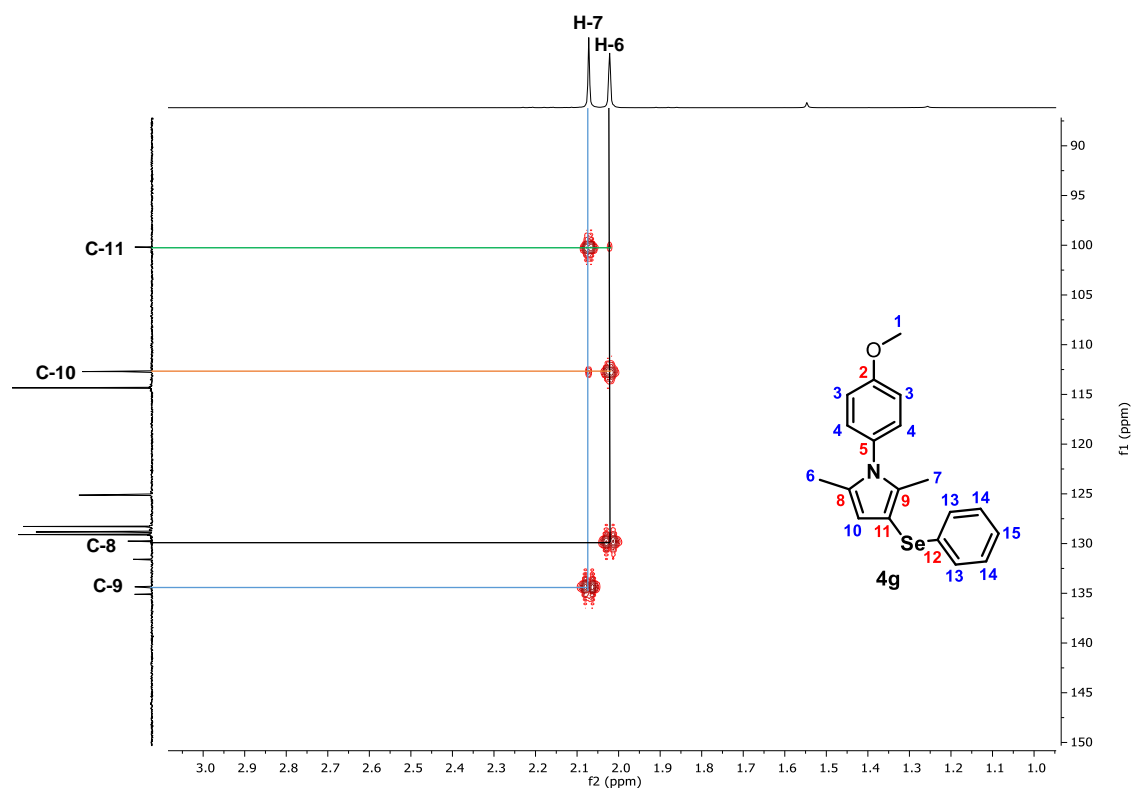


Figura 11. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4g**.

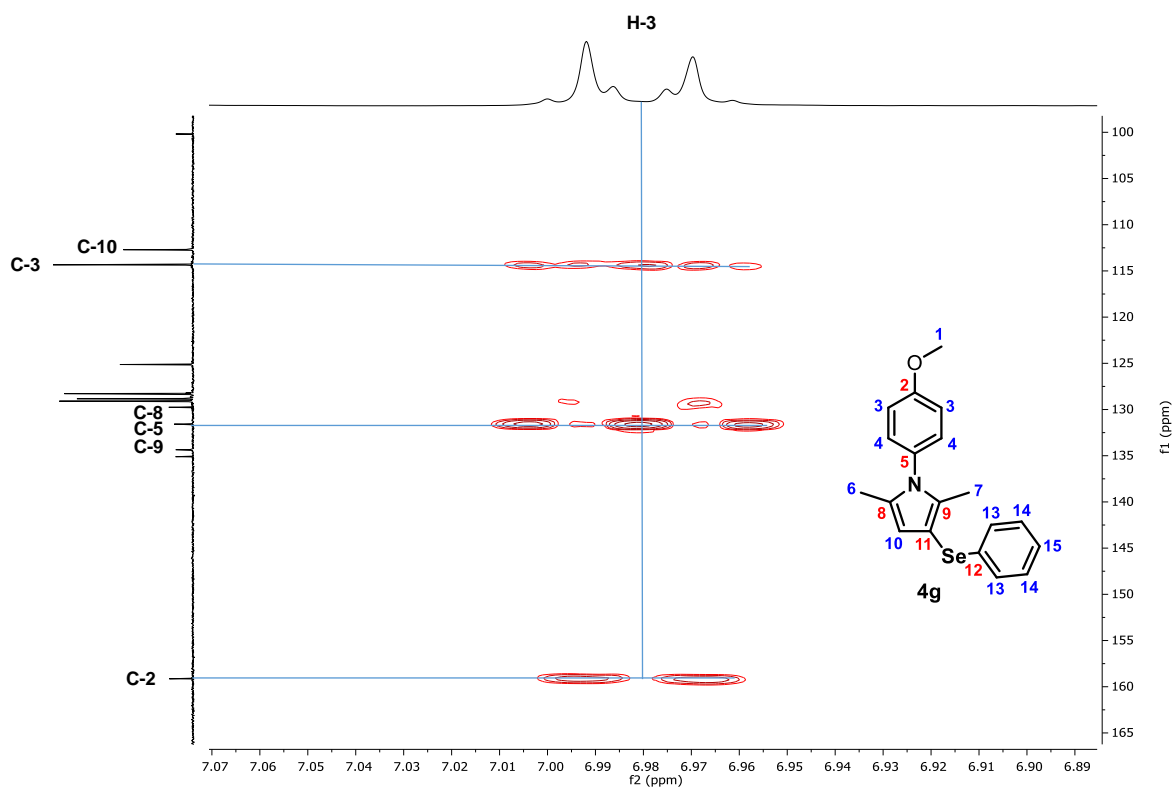


Figura 12. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4g**.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Analisando agora a região de campo baixo no espectro, foi observado que o dubleto em aproximadamente 6,98 ppm possui correlação com os carbonos C-2 ( $^2J$ ) e C-5 ( $^3J$ ), como esperado para os hidrogênios H-3 da posição *orto* ao grupo metoxila (Figura 12). Portanto, o dubleto restante, em aproximadamente 7,14 ppm, é referente aos hidrogênios H-4 da posição *meta* ao grupo metoxila. Para comprovar essa afirmação foi verificado o acoplamento destes hidrogênios com os carbonos C-2 ( $^3J$ ), C-5 ( $^2J$ ) e C-3 ( $^2J$ ). Considerando o multipletto com integral relativa igual a um, o mesmo pode ser apenas o hidrogênio H-15, este possuindo correlações com os carbonos C-13 ( $^3J$ ) e C-12 ( $^4J$ ). Por fim, foi observada a correlação do carbono C-12 com os dois multipletos restantes dos hidrogênios H-13 e H-14. Nota-se que a correlação do carbono C-12 é mais intensa com os hidrogênios H-14 ( $^3J$ ) do que com os hidrogênios H-13 ( $^2J$ ). Assim, outras correlações pertinentes são as dos hidrogênios H-13 com os carbonos C-15 ( $^3J$ ) e dos hidrogênios H-14 com o carbono C-12 ( $^3J$ ) (Figura 13).

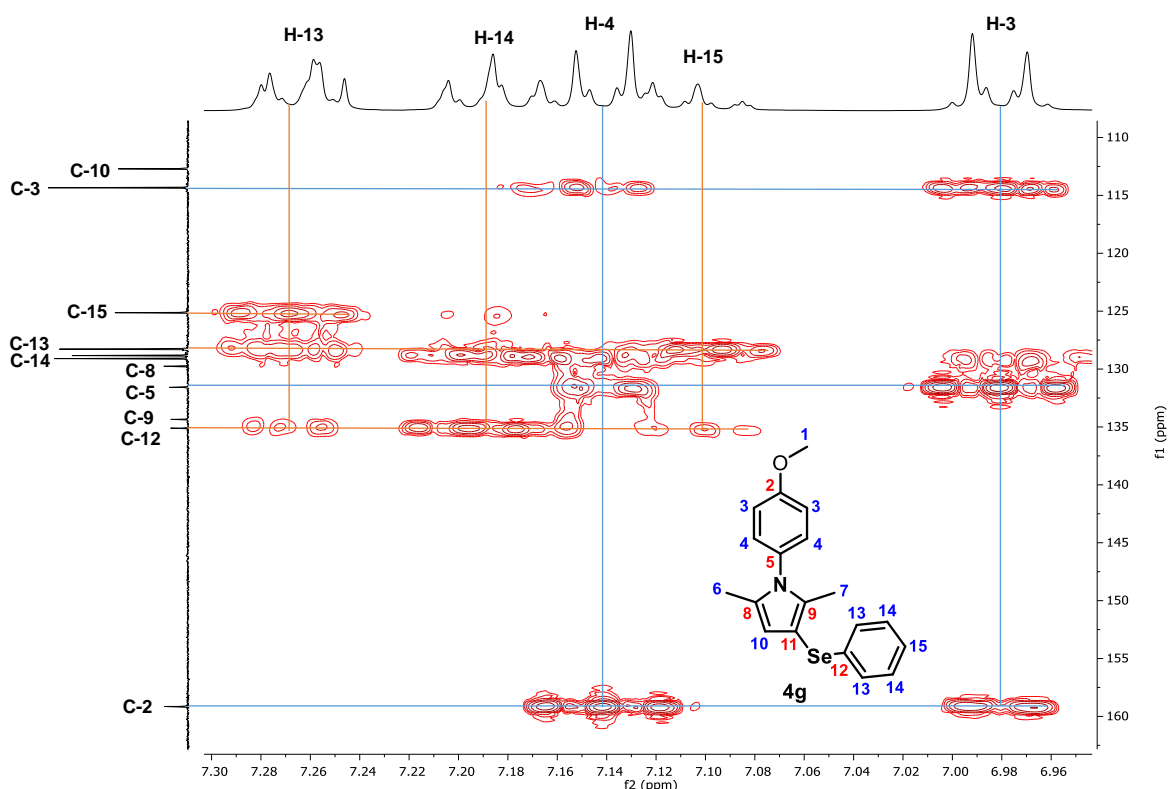
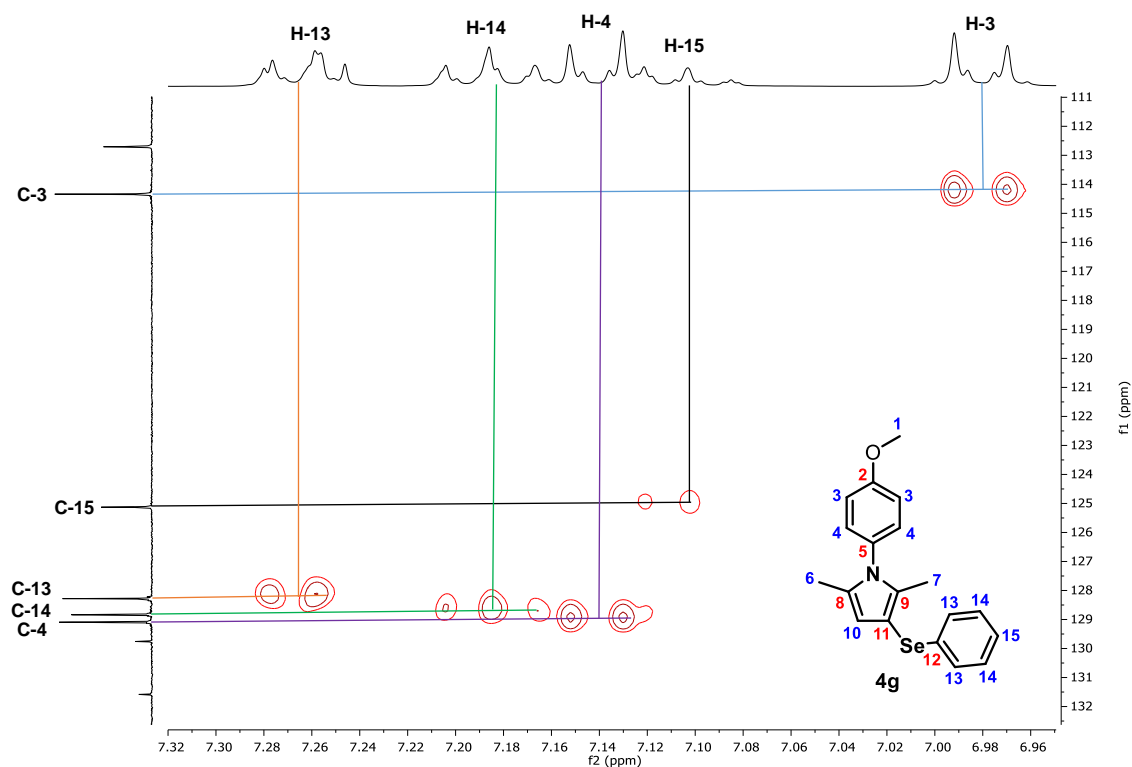


Figura 13. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4g**.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Com a atribuição de todos os hidrogênios presentes no composto **4g**, foi observado através do experimento de HSQC a correlação direta ( $^1J$ ) com os carbonos correspondentes (Figura 14).



**Figura 14.** Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4g**.

Ainda, a fim de complementar a elucidação do composto **4g** foi realizado um experimento de RMN  $^{77}\text{Se}$  no qual foi obtido um sinal em 238,3 ppm referente ao átomo de selênio da molécula (Figura 15). Por fim, um experimento de RMN-2D  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ -HMBC foi realizado obtendo-se um sinal em aproximadamente 175,0 ppm, referente ao nitrogênio presente na molécula, este apresentou um deslocamento químico de acordo com a região característica descrita na literatura para nitrogênios de pirróis. Neste experimento, bem como no  $^{13}\text{C}$ -HMBC, mostra as correlações entre nitrogênios e prótons separados por duas ou três ligações. Foi possível observar então quatro correlações fortes do átomo de nitrogênio com os hidrogênios H-4, H-10, H-7 e H-6 (correlação  $^3J$  para ambos) (Figura 16).

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

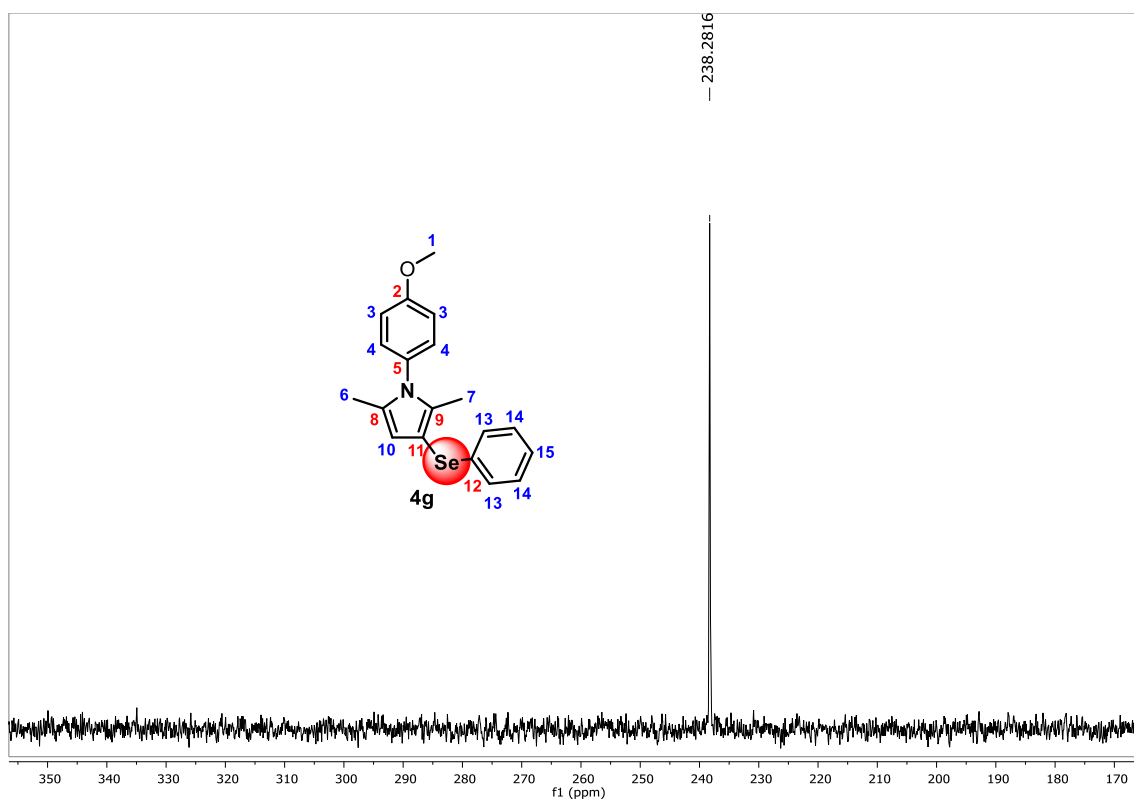


Figura 15. Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4g**.

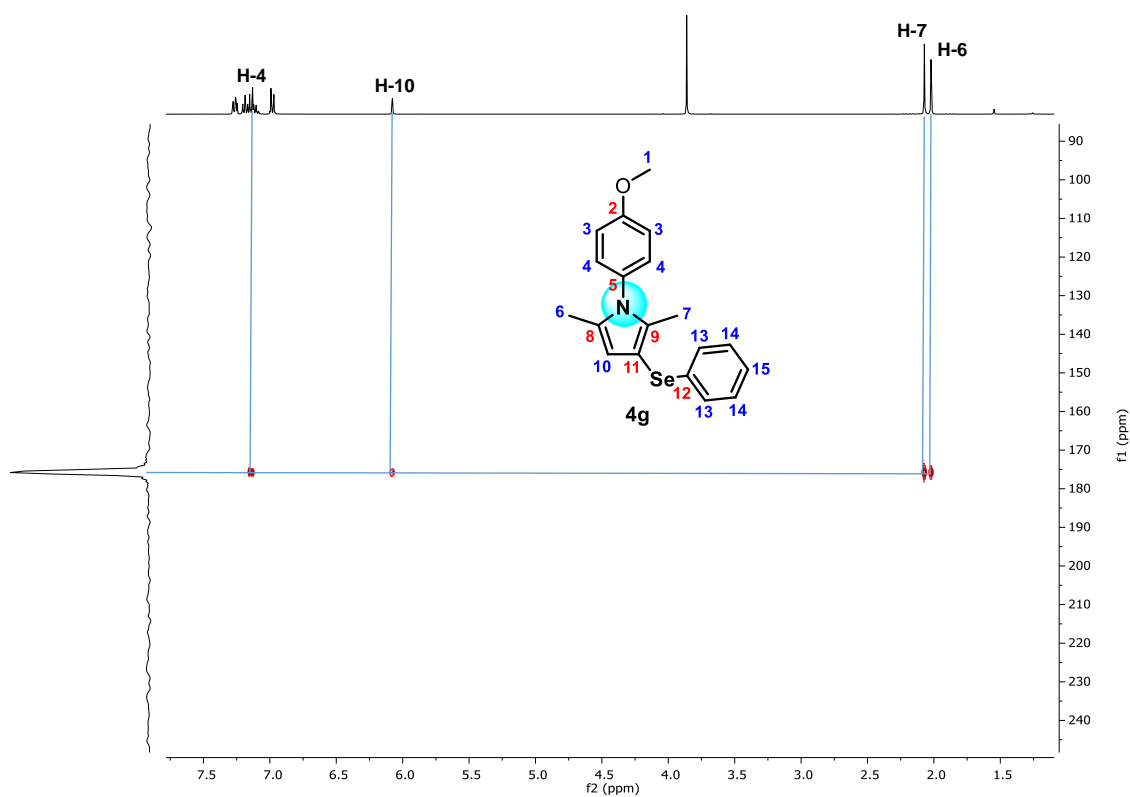


Figura 16. Espectro de RMN-2D  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ -HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **4g**.

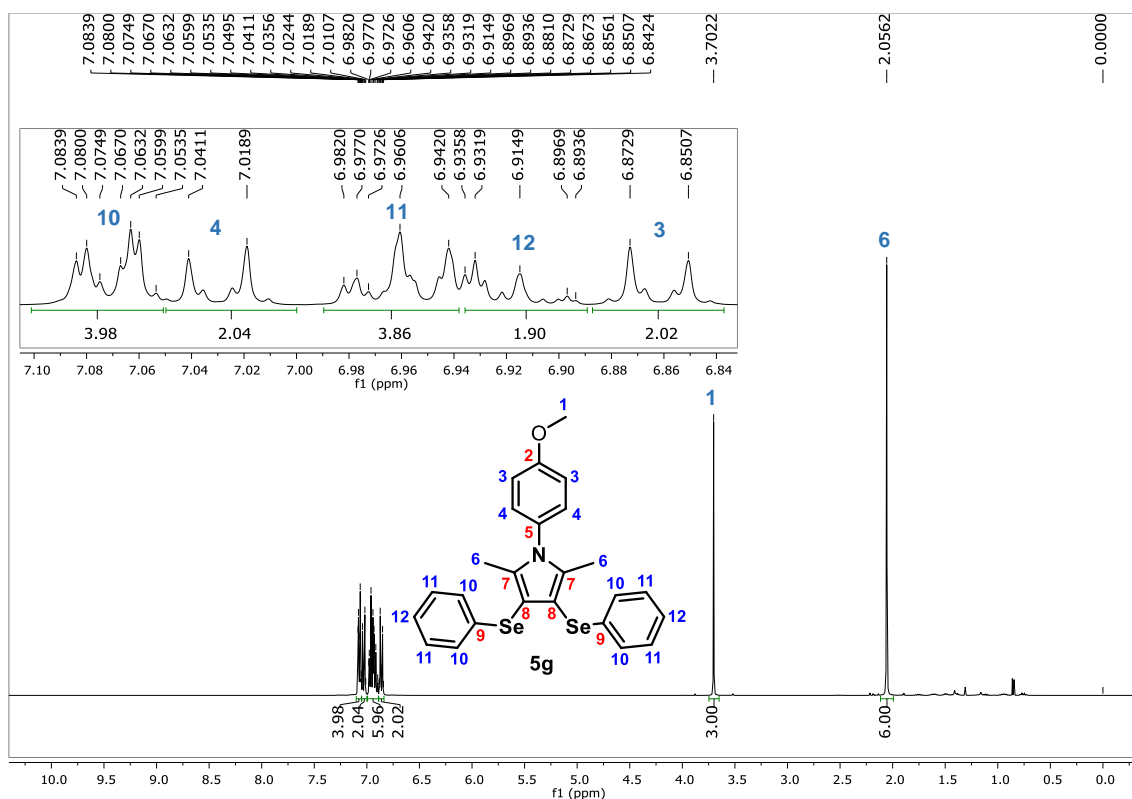
### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

Para dar início a elucidação estrutural do composto **5g**, foi escolhido o RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ . A elucidação deste composto ocorre de maneira facilitada em relação ao composto **4g** tendo em vista que esta classe de compostos apresenta um plano de simetria.

Assim, a Figura 17 ilustra o espectro de RMN  $^1\text{H}$  deste composto, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) e submetido à um campo magnético de 9,4 T na frequência de 400 MHz. Analisando a região de campo baixo do RMN  $^1\text{H}$  é observado um multipeto com deslocamento químico de 7,08-7,05 ppm e integral relativa igual a 4 H referente aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-10. É observado, em 7,03 ppm um dubleto, com constante de acoplamento  $J = 8,9$  Hz e integral relativa igual a 2 H, referente aos dois átomos de hidrogênio H-4. Em um deslocamento químico de 6,98-6,94 ppm, foi observado outro multipeto com integral relativa igual a 4 H, referente aos hidrogênios H-11. Também se observa, na região de 6,94-6,89 ppm, um multipeto com integral relativa igual a 2 H referente aos hidrogênios H-12. Ainda, pode ser observado na região de 6,86 ppm um dubleto com constante de acoplamento  $J = 8,9$  Hz e integral relativa igual a 2 H, referente aos dois átomos de hidrogênio H-3.

Analisando a região de campo alto do espectro é observado um singleto em 3,70 ppm com integral relativa igual a 3 H referente aos três átomos de hidrogênio H-1 do grupo metoxila. Por fim, na região de 2,06 ppm é observado um singleto com integral relativa igual a 6 H, referente aos seis átomos de hidrogênio H-6.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados



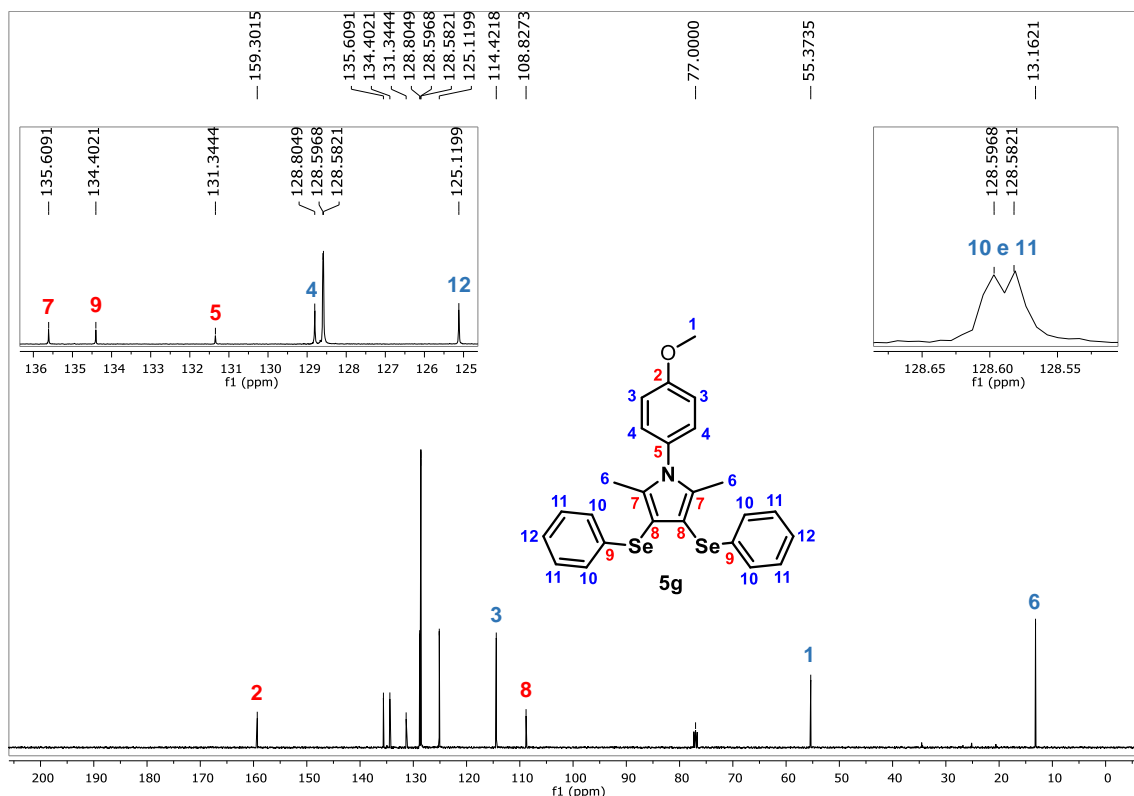
**Figura 17.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5g**.

A Figura 18 ilustra o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5g**, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) e submetido à um campo magnético de 9,4 T na frequência de 100 MHz. Analisando o espectro é possível observar 12 sinais referentes aos 25 carbonos da estrutura. O primeiro sinal observado em campo baixo, na região de 159,3 ppm corresponde ao carbono C-2, um carbono  $sp^2$  presente no anel aromático e diretamente ligado ao átomo de oxigênio. Em seguida, em 135,6 ppm pode ser observado o sinal dos carbonos C-7 do pirrol, ligados diretamente ao átomo de nitrogênio. Na região de 134,4 ppm é observado o sinal correspondente aos carbonos C-9 da fenila, diretamente ligados ao átomo de selênio. Em 131,3 ppm é observado um sinal referente ao carbono C-5, também diretamente ligado ao átomo de nitrogênio. Já em 128,8 ppm são observados os carbonos quimicamente equivalentes C-4 na posição *meta* ao grupo metoxila e, em 128,60 e 128,58 ppm são observados os sinais referentes aos carbonos quimicamente equivalentes C-10 e C-11. Já o sinal do carbono C-12 pode ser observado em 125,1 ppm. Ainda, em 114,4 ppm é observado o sinal referente aos carbonos C-3 quimicamente equivalentes

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

localizados na posição *orto* ao grupo metoxila e em 108,8 ppm o sinal referente aos carbonos C-8 do núcleo pirrol diretamente ligados ao átomo de selênio.

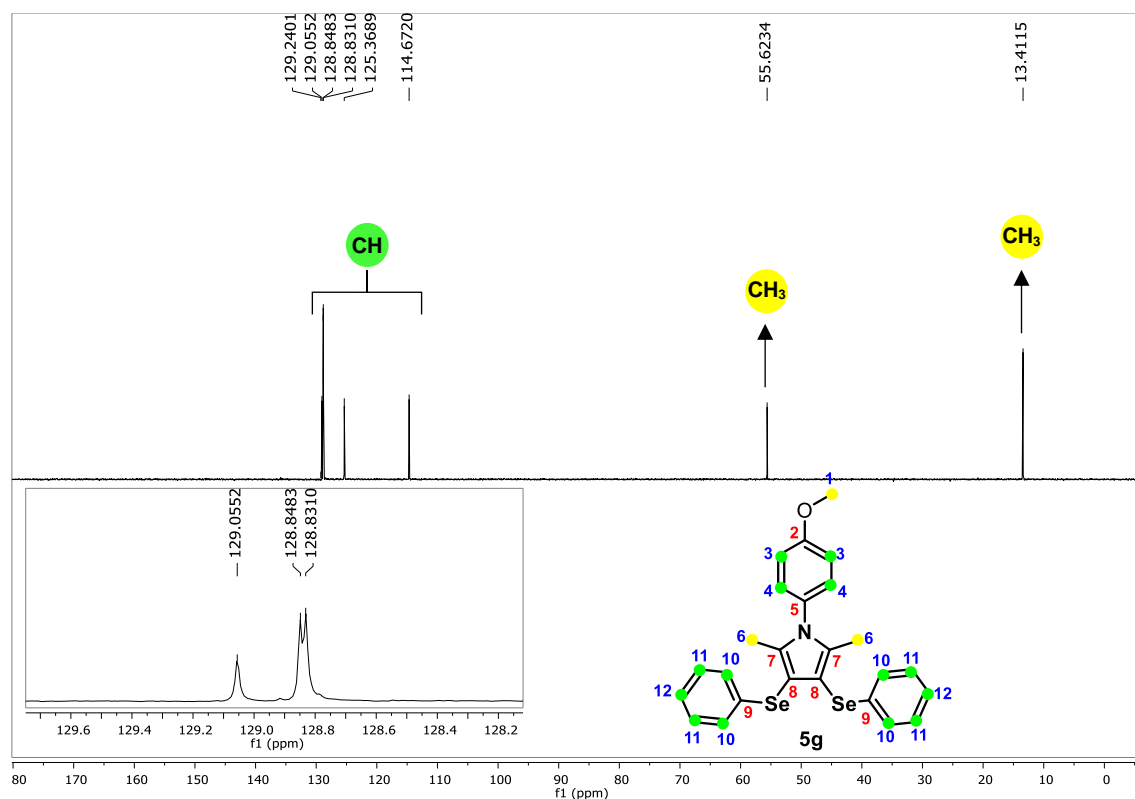
Com relação a região de campo alto do espectro, foram observados apenas dois sinais da molécula, sendo que em 55,4 ppm é observado o sinal do carbono da metoxila C-1 e em 13,2 ppm um sinal correspondente aos carbonos C-6 das metilas.



**Figura 18.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5g**.

Adicionalmente, também foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões, além de DEPT-135 e  $^{77}\text{Se}$ , a fim de confirmar as atribuições efetuadas a partir dos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Desta forma, analisando o espectro de DEPT-135 do composto **5g** (Figura 19) foi possível identificar o desaparecimento dos carbonos quaternários por comparação ao experimento de RMN  $^{13}\text{C}$ .

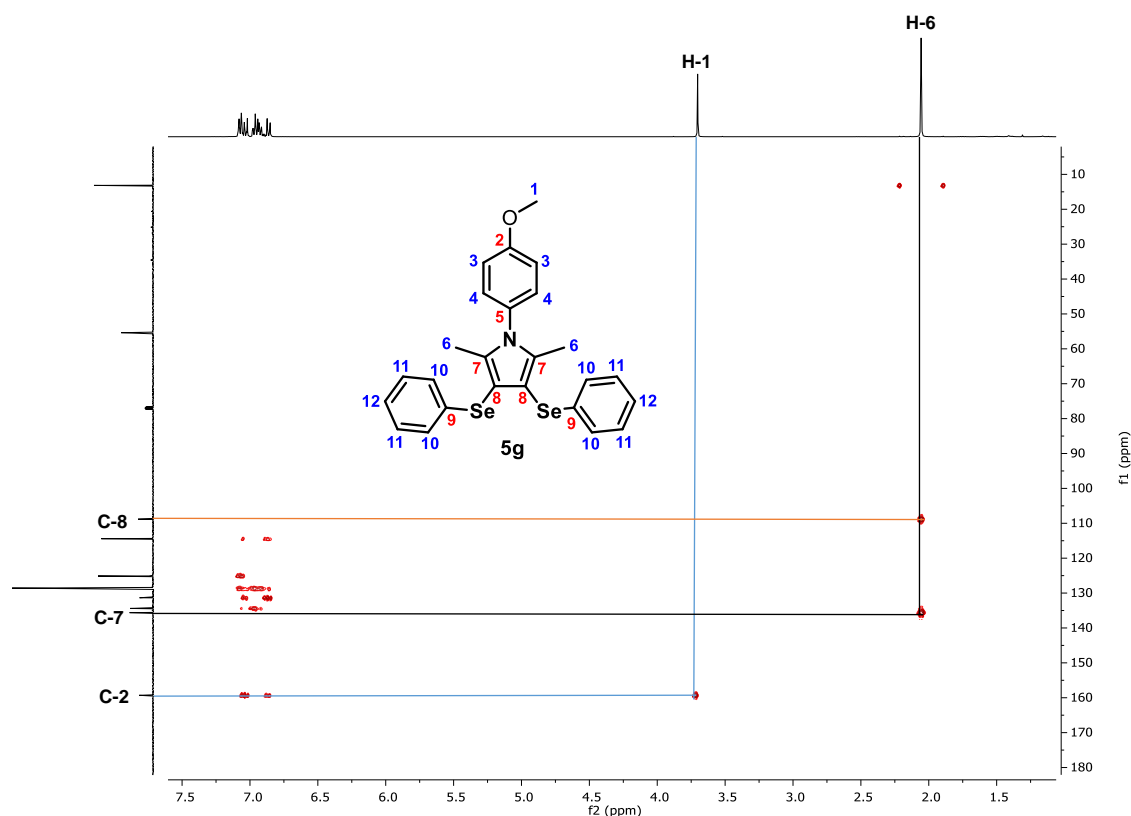
### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados



**Figura 19.** Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5g**.

Conhecendo-se os hidrogênios H-1 e H-6 através de sua multiplicidade e deslocamento químico, puderam ser determinados os carbonos C-2 ( $^3J$  com H-1), C-7 e C-8 ( $^2J$  e  $^3J$  com H-6, respectivamente) através do experimento de HMBC, assim demonstrando as correlações a longa distância entre um hidrogênio e um carbono (Figura 20).

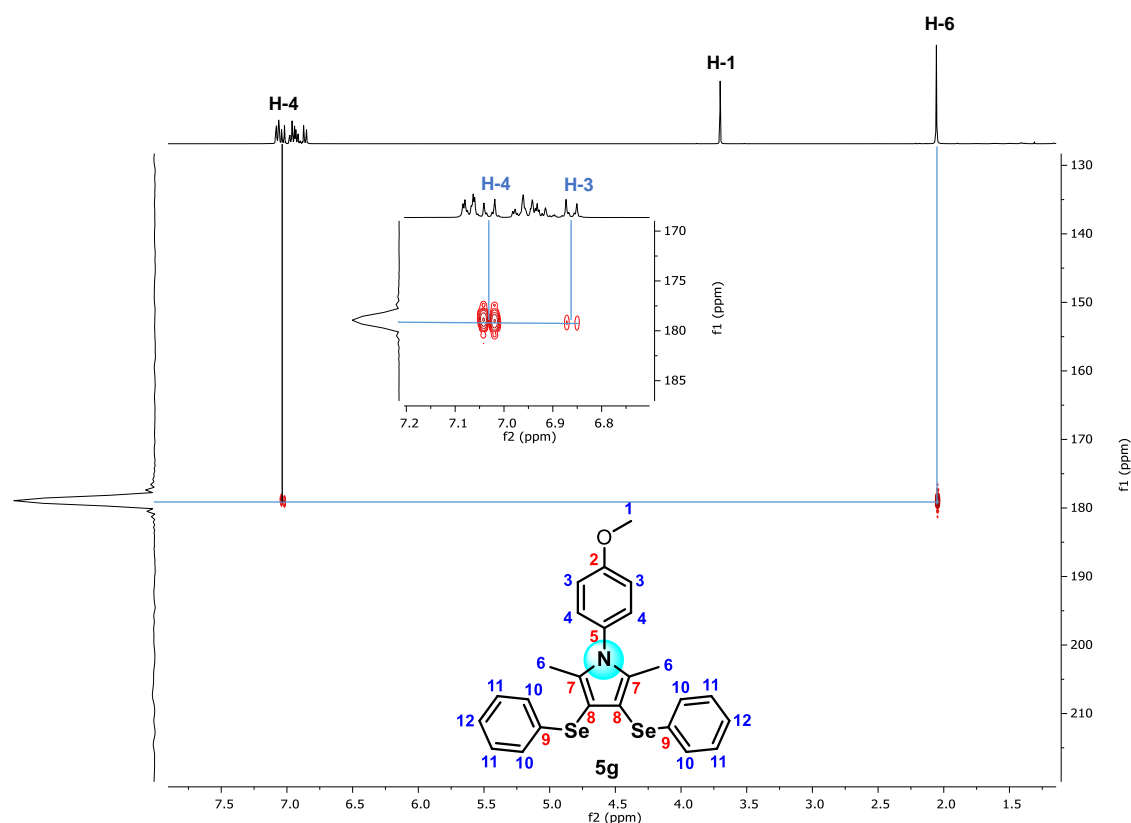
### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados



**Figura 20.** Espectro de RMN-2D HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5g**.

Para facilitar a elucidação da região de campo baixo do espectro, foi realizado um experimento de RMN  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ -HMBC para verificar a correlação a três ligações ( $^3J$ ) esperada somente para o dubleto referente ao hidrogênio H-4. Foi obtido um sinal referente ao átomo de nitrogênio presente na molécula em aproximadamente 180,0 ppm e, essa correlação esperada foi obtida, confirmando que o dubleto em aproximadamente 7,32 ppm é referente ao hidrogênio H-4 na posição *meta* ao grupo metoxila. Realizando uma ampliação nota-se ainda que é possível observar uma correlação fraca ( $^4J$ ) com os hidrogênios H-3. Ainda é possível observar a correlação do nitrogênio com os hidrogênios H-6 das metilas (Figura 21).

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados



**Figura 21.** Espectro de RMN-2D  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ -HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5g**.

Com essas informações, foi analisada a região de campo baixo através do espectro de RMN-2D HMBC baseado nas correlações dos hidrogênios H-3 e H-4. Nota-se que há uma correlação maior do carbono C-2 com os hidrogênios H-4 ( $^3J$ ) do que com os hidrogênios H-3 ( $^2J$ ). Ainda, foi possível verificar uma correlação intensa ( $^3J$ ) entre os hidrogênios H-3 e o carbono quaternário C-5. Além de uma correlação a duas ligações ( $^2J$ ) com o carbono C-2 (Figura 22).

De acordo com as integrais relativas dos multipletos restantes, sabe-se que o multipeto mais blindado com integral relativa de 2 H é referente aos hidrogênios H-12. Com base nisto, através do experimento de RMN-2D HSQC foi possível observar a correlação direta do hidrogênio com o carbono ligado diretamente a ele (Figura 23). Com isso, voltamos na Figura 22, a fim de atribuir quais dos multipletos são referentes aos hidrogênios H-10 e H-11. Nota-se que apenas um dos hidrogênios apresenta correlação com o carbono C-12, assim podemos afirmar que os hidrogênios presentes no multipeto mais desblindado tratam-se dos hidrogênios H-10. Assim como, a correlação dos hidrogênios H-11 com os carbonos quaternários C-9 ( $^3J$ ) (Figura 22).

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

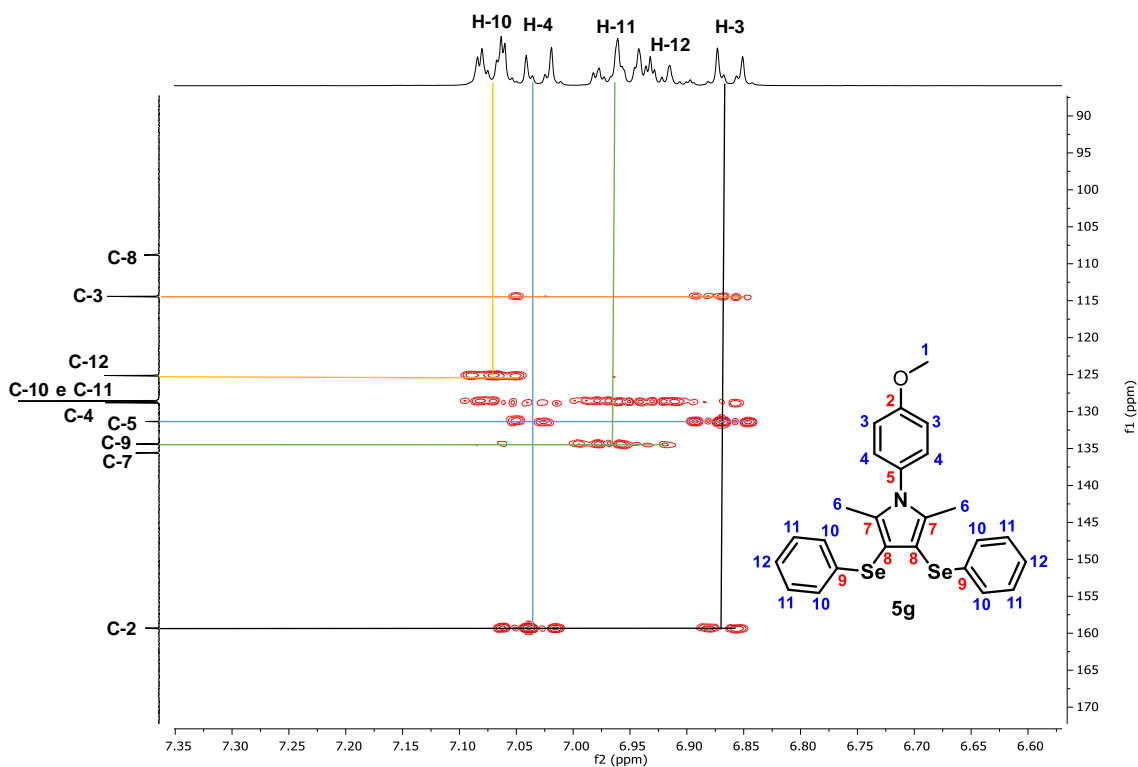


Figura 22. Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5g**.

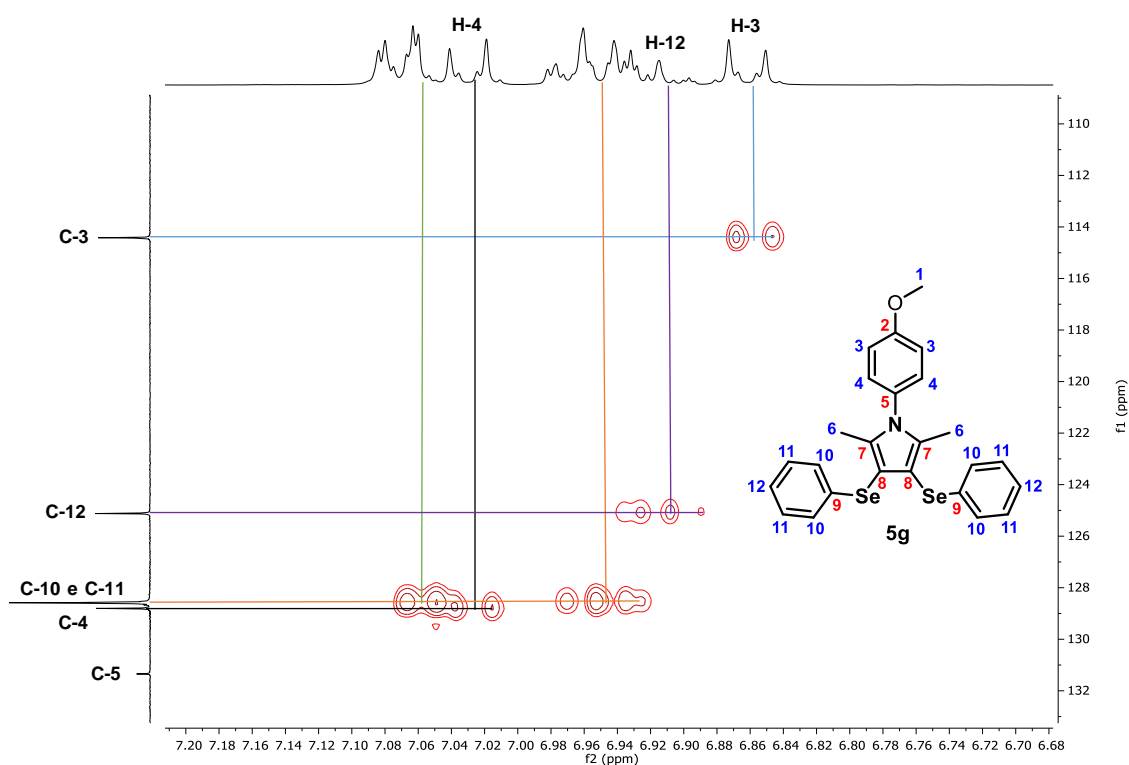
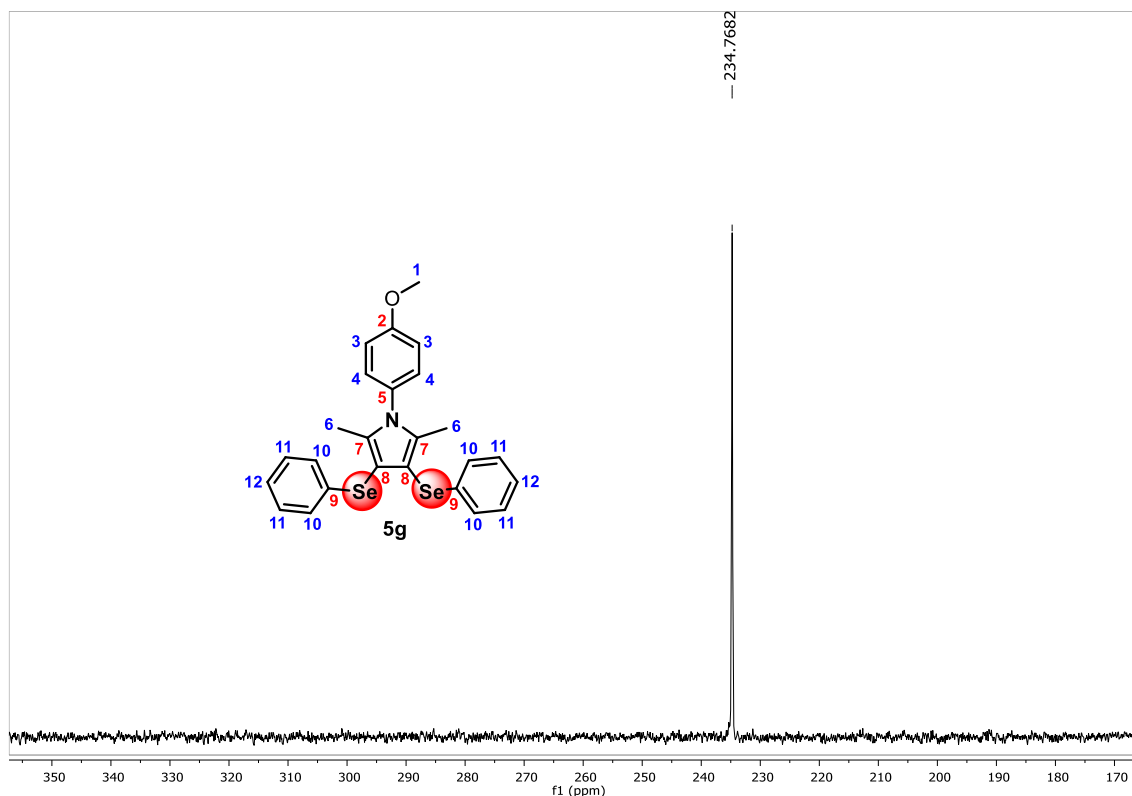


Figura 23. Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5g**.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

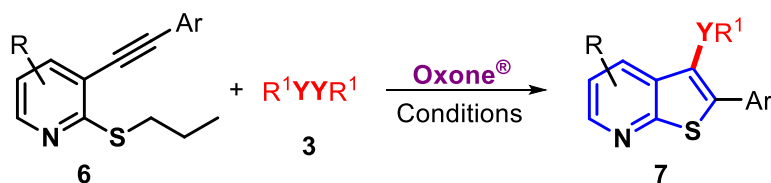
Ainda, a fim de complementar a elucidação do composto **5g** foi realizado um experimento de RMN  $^{77}\text{Se}$  onde obteve-se um sinal em 234,8 ppm referente aos dois átomos de selênio da molécula (Figura 24). Mostrando ser discretamente mais blindado no espectro em relação ao produto de monosselenação **4g** que apresentou um deslocamento químico de 238,3 ppm.



**Figura 24.** Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5g**.

#### 3.2. Síntese de 2-aryl-(3-organocalcogenil)tieno[2,3-*b*]piridinas promovida por Oxone®

##### 3.2.1. Síntese dos materiais de partida 3-(ariletinil)-2-(alquiltio)piridinas

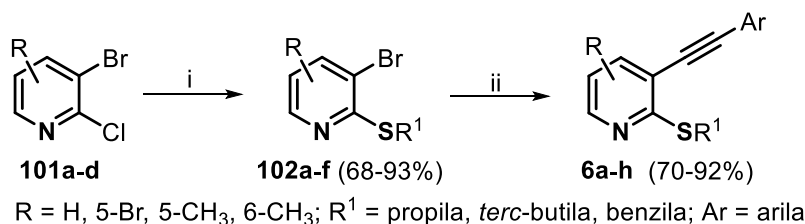


Esquema 51

Inicialmente, fez-se necessária a preparação das 3-(ariletinil)-2-(alquiltio)piridinas **6**, uma vez que as mesmas não são disponíveis comercialmente (Esquema 51). Assim, com base em procedimentos descritos na literatura,<sup>77,47</sup> e com pequenas modificações, inicialmente promoveu-se uma reação de substituição nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ) entre 3-bromo-2-cloropiridinas **101** e alquiltióis. Para isso, reagiu-se o respectivo tiol (1,4 equiv) com NaOH (1,4 equiv) utilizando H<sub>2</sub>O como solvente à temperatura ambiente durante 0,5 h. Em seguida, adicionou-se a respectiva 3-bromo-2-cloropiridina **101** (1 equiv) e TBAB (0,03 equiv). A reação foi então aquecida a 82 °C (banho de óleo) e deixou-se reagir por 12 h, para a obtenção das respectivas 3-bromo-2-(alquiltio)piridinas **102a-f** em 68-93% de rendimento (Esquema 52, condição i). Após, estes compostos foram submetidos a uma reação de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira utilizando o respectivo arilacetileno (1,1 equiv), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol%), CuI (2 mol%) em trietilamina sob atmosfera de nitrogênio a 100 °C por 3 h para a formação das 3-(ariletinil)-2-(alquiltio)piridinas **6a-h** em 70-92% de rendimento (Esquema 52, condição ii).

<sup>77</sup> Tu, S.; Xie, Y.-Q.; Gui, S.-Z.; Ye, L.-Y.; Huang, Z.-L.; Huang, Y.-B.; Che, I.-M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2173-2176.

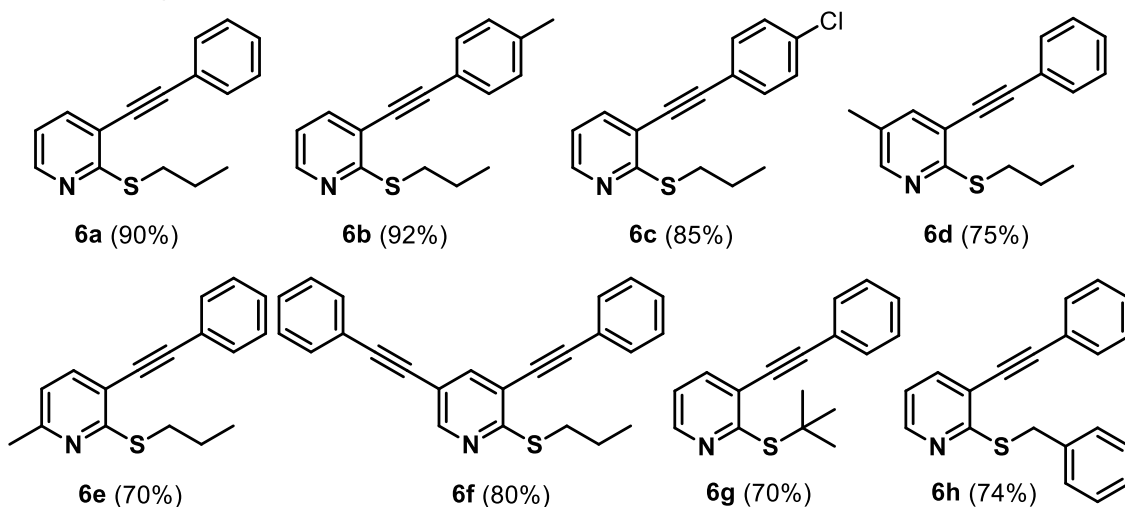
### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados



Reagentes e condições:

- i) NaOH (1,4 equiv), H<sub>2</sub>O, TBAB (0,03 equiv), alquiltiol (1,4 equiv), 82 °C, 12 h;  
ii) arilacetileno (1,1 equiv. ou 2,2 equiv. quando R = Br), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol%),  
CuI (2 mol%), Et<sub>3</sub>N, 100 °C, 3 h, N<sub>2</sub>.

Exemplos sintetizados



Esquema 52

#### 3.2.2. Otimização das condições reacionais para a obtenção das 2-aryl-(3-organocalcogenil)thieno[2,3-*b*]piridinas

De posse dos materiais de partida **6**, realizou-se um estudo para determinar a melhor condição reacional para a obtenção das 2-aryl-(3-organocalcogenil)thieno[2,3-*b*]piridinas **7**. Desta forma, escolheu-se a 3-(feniletinil)-2-(propiltio)piridina **6a**, disseleneto de difenila **3a** e o Oxone<sup>®</sup> como reagentes para esta reação. Avaliou-se alguns parâmetros, tais como a atmosfera, o solvente, a temperatura e a quantidade dos reagentes da reação (Tabela 5). Inicialmente, com base em um método descrito pelo nosso grupo de pesquisa para a síntese de 2,3-bis(organocalcogenil)-benzo[*b*]calcogenofenos,<sup>65</sup> nosso experimento envolveu a agitação de uma mistura entre 3-(feniletinil)-2-(propiltio)piridina **6a** (0,250 mmol), disseleneto de difenila **3a** (0,275 mmol), Oxone<sup>®</sup> (0,25 mmol) em 3 mL de etanol a 78 °C (banho de óleo) sob atmosfera

### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

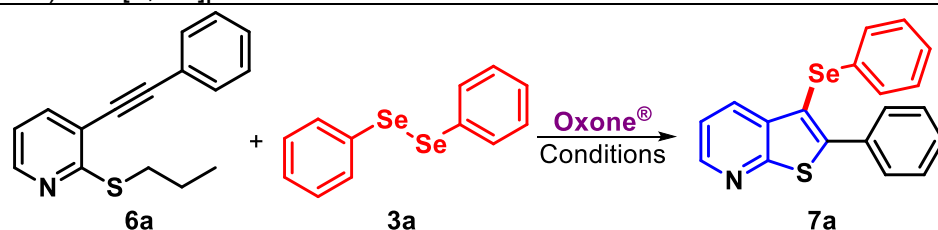
de nitrogênio. A reação foi agitada durante 2 h (monitorada por CCD), obtendo-se o produto desejado **7a** em 99% de rendimento (Tabela 5, linha 1).

Em seguida, com o objetivo de manter o excelente rendimento da reação, aliado ao uso de fontes alternativas de energia, a reação foi realizada sob irradiação ultrassônica (20 kHz) a 60% da amplitude. No entanto, sob esta condição, não foi observado uma redução significativa no tempo reacional e o produto **7a** foi obtido em 83% de rendimento após 2 h (Tabela 5, linha 2).

Visto que houve um decréscimo no rendimento da reação, além disso o uso do ultrassom não proporcionou uma redução significativa no tempo reacional, voltamos os ensaios ao aquecimento convencional e foi examinado o efeito do oxigênio atmosférico na reação. Quando a reação foi conduzida sob atmosfera aberta o produto **7a** foi obtido novamente em 99% de rendimento, indicando que o uso da atmosfera inerte de nitrogênio não é necessário para esta reação (Tabela 5, linha 3). Posteriormente, verificou-se a influência da quantidade do disseleneto de difenila **3a** na reação (Tabela 5, linhas 4-6). Quando sua quantidade foi reduzida para 0,250 mmol (2 equiv) e 0,180 mmol (1,44 equiv), nenhuma mudança no rendimento da reação e no tempo foi observada (Tabela 5, linhas 4 e 5 vs. 3). Este resultado nos levou a avaliar a possibilidade de reduzir ainda mais a quantidade do disseleneto de difenila **3a** para 0,125 mmol (1 equiv). Entretanto, apesar do ótimo rendimento obtido, houve um acréscimo de 1 h no tempo reacional para consumo total dos materiais de partida (Tabela 5, linha 6). Apesar do leve aumento no tempo reacional, este resultado é excelente devido à praticidade, e facilidade de purificação do produto, aliado à economia atômica.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

**Tabela 5:** Otimização das condições reacionais para síntese da 2-fenil-(3-fenilselanil)tieno[2,3-*b*]piridina **7a**.<sup>a</sup>



Linha	<b>3a</b> (mmol)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. <b>7a</b> (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	0,275	EtOH	78	2	99
2 <sup>d</sup>	0,275	EtOH	t.a.	2	83
3	0,275	EtOH	78	2	99
4	0,250	EtOH	78	2	99
5	0,180	EtOH	78	2	99
<b>6</b>	<b>0,125</b>	<b>EtOH</b>	<b>78</b>	<b>3</b>	<b>99</b>
7 <sup>e</sup>	0,125	EtOH	78	24	90
8	0,125	MeCN	82	24	77
9	0,125	PEG-400	100	24	60
10	0,125	H <sub>2</sub> O	100	24	-
11	0,125	EtOH	50	24	82

<sup>a</sup> A reação foi realizada na presença de 3-(feniletinil)-2-(propiltio)piridina **6a** (0,25 mmol), Oxone® (0,25 mmol) e disseleneto de difenila **3a** utilizando 3 mL de solvente. A reação foi mantida sob agitação na temperatura e tempo indicados. O progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado.

<sup>c</sup> Reação realizada sob uma atmosfera inerte de nitrogênio. <sup>d</sup> Reação realizada sob irradiação ultrassônica (US) a 60% da amplitude. <sup>e</sup> Foi utilizado 0,180 mmol de Oxone®.

Em continuação aos nossos estudos, fixou-se o disseleneto de difenila **3a** 0,125 mmol (1 equiv) e verificou-se a influência da quantidade do Oxone® no meio reacional. Então, sua quantidade foi reduzida de 0,25 mmol para 0,18 mmol e, nesse caso, houve o consumo incompleto dos materiais de partida, obtendo-se o produto desejado **7a** em 90% de rendimento após 24 h (Tabela 5, linha 7).

Em seguida, foi avaliado o melhor solvente para esta reação, sendo testados acetonitrila (MeCN), polietilenoglicol-400 (PEG-400) e água (Tabela 5, linhas 8-10). De uma maneira geral, nenhum dos solventes testados apresentou melhor eficiência para a obtenção do produto **7a** quando comparados ao etanol (Tabela 5, linha 6 vs. 8-10). Quando utilizado CH<sub>3</sub>CN ou PEG-400 como solvente, foi observado o consumo incompleto dos materiais de partida e o produto **7a** foi isolado em 77% e 60% de rendimento, respectivamente após 24 h de reação (Tabela 5, linhas 8 e 9). Por outro lado, a água mostrou-se um

### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

solvente inadequado para a obtenção do produto **7a**, uma vez que não foi observado o consumo dos materiais de partida, possivelmente devido à baixa solubilidade destes em água, sendo estes recuperados após 24 h de reação (Tabela 5, linha 10).

Por fim, após estabelecer o etanol como o melhor solvente para esta reação, foi realizado um teste com a redução da temperatura do meio reacional de 78 °C para 50 °C, neste caso, o produto **7a** foi obtido em 82% de rendimento após 24 h de reação (Tabela 5, linha 11).

Desta forma, a partir dos resultados apresentados na Tabela 5 estabeleceu-se o uso da 3-(feniletinil)-2-(propiltio)piridina **6a** (0,25 mmol), disseleneto de difenila **3a** (0,125 mmol), Oxone® (0,250 mmol) e etanol (3 mL) como solvente a 78 °C e atmosfera aberta durante 3 h como a melhor condição reacional para a formação do 2-fenil-(3-fenilselanil)tieno[2,3-*b*]piridina **7a** (Tabela 5, linha 6). Para confirmar a estrutura do produto **7a**, além dos dados coletados por RMN, o composto foi cristalizado e realizou-se a análise de difração de raios-X em monocristal, conforme representado em Anexos - Tabela 7 e Figura 181. Assim, estudos acerca do escopo do método passaram a ser realizados.

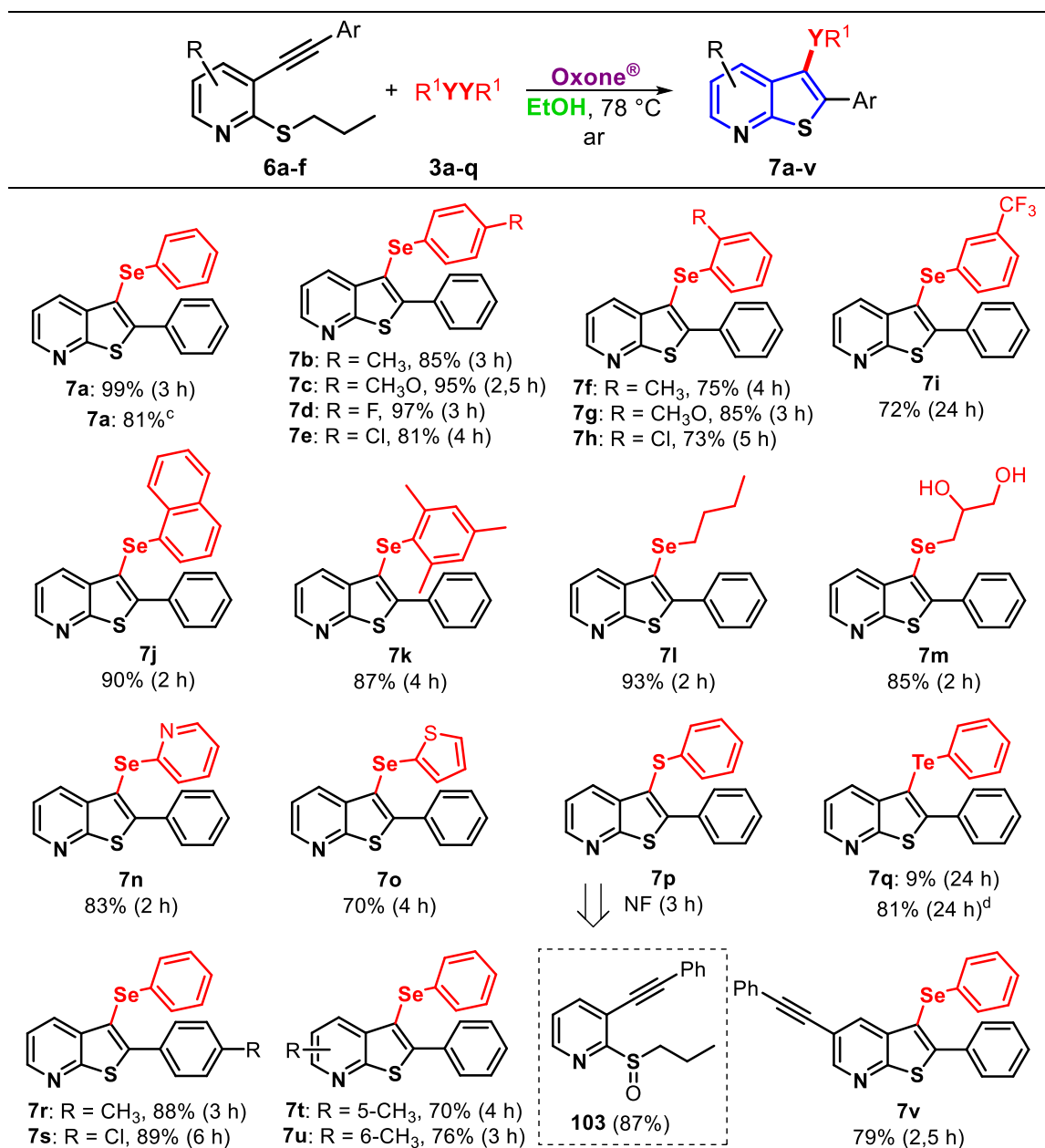
#### **3.2.3. Estudo da versatilidade do método para a obtenção das 2-aril-(3-organocalcogenil)tieno[2,3-*b*]piridinas**

Para os estudos das limitações e generalidade do método otimizado, foi avaliada a influência dos substituintes ligados às 3-(ariletinil)-2-(propiltio)piridinas **6** e aos disselenetos de diorganoíla **3**. Os resultados são demonstrados na Tabela 6.

Inicialmente, foi estudada a reação da 3-(feniletinil)-2-(propiltio)piridina **6a** frente a diferentes disselenetos de diarila **3**, contendo grupos doadores (CH<sub>3</sub> e OCH<sub>3</sub>) e átomos retiradores de elétrons (F e Cl) ligados ao anel aromático (Tabela 6). Pode ser observado que a eficiência da reação não foi afetada pelo efeito eletrônico, uma vez que os respectivos produtos foram obtidos em rendimentos bons independentemente do efeito exercido pelos grupos ligados ao anel aromático do disseleneto de diarila **3**. Assim, quando foram utilizados os grupos metila (**3b**) e metoxila (**3c**) nas posições *para* dos anéis aromáticos, os respectivos produtos **7b** e **7c** foram obtidos em 85% e 95% de rendimento após 3 h e 2,5 h de reação, respectivamente.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

**Tabela 6:** Variação do escopo reacional para a síntese das 2-aryl-(3-organocalcogenil)tieno[2,3-*b*]piridinas **7**.<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup> Condição reacional: A mistura de 3-(ariletil)-2-(propiltio)piridinas **6a-f** (0,25 mmol), dicalcogenetos de diorganoíla **3a-q** (0,125 mmol), Oxone® (0,25 mmol) em etanol (3 mL) como solvente sob atmosfera aberta a 78 °C (banho de óleo) permaneceu sob agitação magnética durante o tempo indicado (monitorado por CCD). <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado. <sup>c</sup> Foi realizado o aumento de escala da reação utilizando 4 mmol do precursor **6a**. <sup>d</sup> A reação foi realizada em um tubo selado a 100 °C. NF = não formou.

Quando disselenetos de diarila **2** contendo átomos retiradores de elétrons como o flúor (**3d**) ou cloro (**3e**) foram utilizados, os respectivos produtos **7d** e **7e** foram obtidos em 97% e 81% de rendimento após 3 h e 4 h de reação, respectivamente. Porém, quando disselenetos *orto*-substituídos foram utilizados (**3f-h**), houve um ligeiro aumento no tempo reacional e uma redução nos

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

rendimentos em comparação com os mesmos grupos *para*-substituídos, obtendo-se os produtos **7f**, **7g** e **7h** após 4 h, 3 h e 5 h, respectivamente. Em seguida, foi estudada a influência de um grupo fortemente retirador de elétrons (CF<sub>3</sub>) na posição *meta* do anel aromático, obtendo-se o produto **7i** em 72% de rendimento após 24 h.

O efeito estérico exercido pelos grupos ligados ao disseleneto de diarila **3** também foi avaliado. Assim, o disseleneto de dinaftila **3j** e o disseleneto de dimesitila **3k** foram convertidos nos produtos **7j** e **7k** em ótimos rendimentos, após 2 h e 4 h de reação, respectivamente, mostrando que o volume dos substituintes não influencia na velocidade da reação. Para confirmar a estrutura molecular do produto **7j**, o composto também foi cristalizado e realizou-se a análise de difração de raios-X em monocristal, conforme representado em Anexos - Tabela 7 e Figura 182. Da mesma forma, disselenetos alifáticos **3** também foram testados na reação de ciclização. Quando o disseleneto de dibutila **3l** foi utilizado o produto **7l** foi obtido em 93% de rendimento após 2 h de reação. Já quando utilizou-se o disseleneto de bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetila) **3m**, o produto desprotegido **7m** foi obtido em 85% de rendimento. Esse resultado provavelmente está associado à capacidade de desproteção do grupo cetil promovida pelo Oxone®, conforme relatado anteriormente na literatura.<sup>78</sup> A fim de avaliar a influência de disselenetos heteroaromáticos na reação, utilizou-se o disseleneto de 2,2'-dipiridina **3n** e o disseleneto de 2,2'-ditienila **3o**, obtendo-se os compostos desejados **7n** e **7o** em rendimentos de 83% e 70%, respectivamente.

Posteriormente, testou-se a reação frente a diferentes dicalcogenetos de diarila **3** contendo átomos de enxofre e telúrio. Na reação com dissulfeto de difenila **3p**, o produto **7p** não foi obtido. No entanto, ocorreu a reação de oxidação do material de partida **6a**, obtendo-se a 3-(feniletinil)-2-(propilsulfinil)piridina **103** em 87% de rendimento após 3 h, sendo o dissulfeto de difenila **3p** recuperado. Esse resultado demonstra que a formação de espécies eletrofílicas de enxofre a partir da reação entre PhSSPh e Oxone® é menos favorecida quando comparada aos análogos de selênio, uma vez que a oxidação paralela do sulfeto a sulfóxido

---

<sup>78</sup> (a) Mohammadpoor-Baltork, I.; Amini, M. K.; Farshidipoor, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2775-2778; (b) Perin, G.; Araujo, D. R.; Nobre, P. C.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Roehrs, J. A. *PeerJ* **2018**, *6*, e4706.

### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

promovida por Oxone<sup>®</sup> em etanol ocorreu preferencialmente, conforme descrito por Yu e colaboradores.<sup>79</sup> Por outro lado, quando utilizou-se o ditelureto de difenila **3q**, a reação permaneceu por 24 h e o produto **7q** foi obtido em apenas 9% de rendimento. Devido a este baixo rendimento, optou-se por realizar a reação em um tubo selado a 100 °C, obtendo-se o produto **7q** em 81% de rendimento após 24 h.

Por fim, diferentes 3-(ariletinil)-2-(propiltio)piridinas **6** contendo substituinte doador de elétrons (4-CH<sub>3</sub>) e retirador de elétrons (4-Cl) presentes no anel aromático da porção ariletinila foram usados. Nestes casos, os compostos **7r** e **7s** foram obtidos em bons rendimentos (88% e 89%) após 3 h e 6 h, respectivamente.

Além disso, também testou-se a reação frente a diferentes grupos ligados à porção R da piridina **6**. Assim, a reação foi satisfatória quando utilizou-se os grupos 5-metil e 6-metil e os produtos **7t** e **7u** foram obtidos em rendimentos de 70% e 76% após 4 h e 3 h, respectivamente. Da mesma maneira, quando empregou-se o grupo feniletinila, houve a formação regioseletiva do produto **7v** em 79% de rendimento após 2,5 h.

Como já mencionado anteriormente, estes compostos heterocíclicos com foco na classe nitrogenada possuem grande aplicabilidade industrial, e um importante teste a ser realizado é o de aumento de escala para determinar se os métodos em escala laboratorial sofrem perdas significativas quando conduzidos em escala superior. A fim de demonstrar a eficiência do método desenvolvido, realizou-se um teste de aumento de escala, no qual utilizou-se a 3-(feniletinil)-2-(propiltio)piridina **6a** (4 mmol), disseleneto de difenila **3a** (2 mmol) e Oxone<sup>®</sup> (2 mmol) nas condições pré-estabelecidas. Desta forma, obteve-se a 2-fenil-(3-fenilselanil)tieno[2,3-*b*]piridina **7a** em 81% de rendimento (3,24 mmol; 1,19 g). Assim, o produto de interesse pôde ser obtido com um pequeno decréscimo no rendimento (de 99% para 81%) mesmo após um aumento de 16 vezes na escala reacional.

---

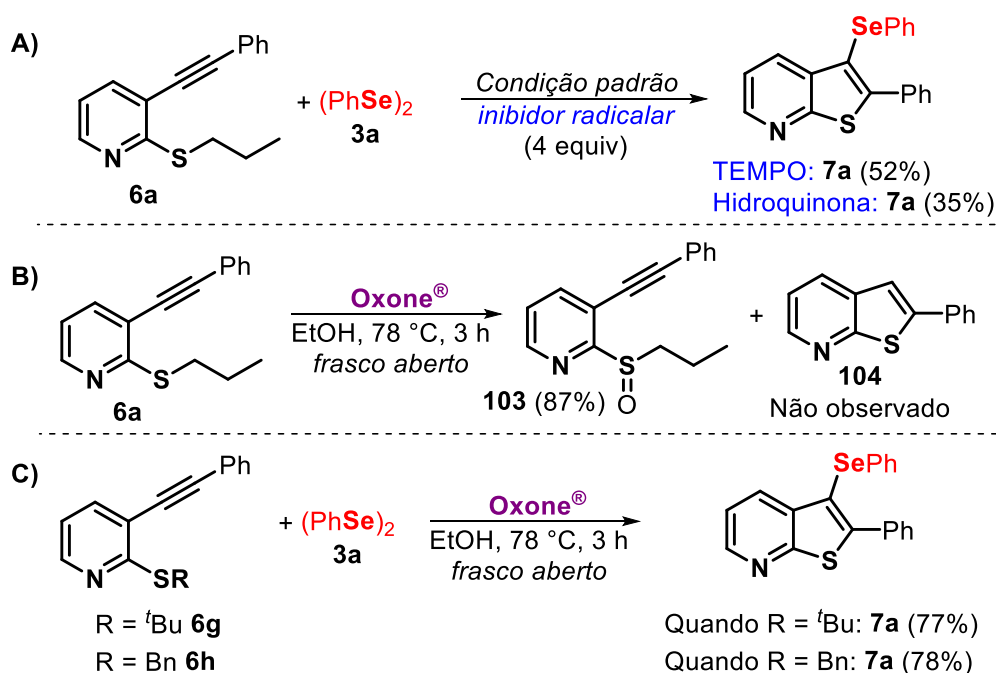
<sup>79</sup> Yu, B.; Liu, A.-H.; He, L.-N.; Li, B.; Diao, Z.-F.; Li, Y.-N. *Green Chem.* **2012**, *14*, 957-962.

### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

#### **3.2.4. Estudos de reatividade**

Com o objetivo de coletar evidências para elucidar o mecanismo de síntese dos compostos obtidos, alguns experimentos foram realizados (Esquema 53). Inicialmente, foi avaliada a possibilidade de formação de espécies radicalares no meio reacional ao reagir a 3-(feniletinil)-2-(propiltio)piridina **6a**, disseleneto de difenila **3a**, Oxone® em etanol a 78 °C na presença de inibidores radicalares, como a 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxila (TEMPO) ou o benzeno-1,4-diol (hidroquinona). Nessas condições, a 2-fenil-(3-fenilselanil)tieno[2,3-*b*]piridina **7a** foi obtida em 52% de rendimento na reação na presença de TEMPO e 35% na presença de hidroquinona (Esquema 53-A). Estes resultados indicam que a reação pode ocorrer tanto por via iônica quanto por via radicalar. Em outro experimento, a reação foi realizada na ausência do disseleneto de difenila **3a**, e após 3 h de reação a formação do produto de ciclização **104** não foi observada. Este resultado sugere que a formação da ligação C-Se não ocorre após a etapa de fechamento do anel. Nesse caso, ocorreu a oxidação do sulfeto a sulfóxido promovida pelo sistema Oxone®/etanol, obtendo-se o produto **103** em 87% de rendimento após 3 h (Esquema 53-B).<sup>79</sup> Por fim, avaliou-se o uso de diferentes substituintes diretamente ligados ao átomo de enxofre. Para isso, foram utilizados substratos contendo substituintes volumosos, como os grupos *terc*-butila **6g** e benzila **6h**, obtendo-se o produto **7a** em rendimentos inferiores aos obtidos pelo substrato contendo o grupo de saída *n*-propila **6a** (Esquema 53-C).

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados



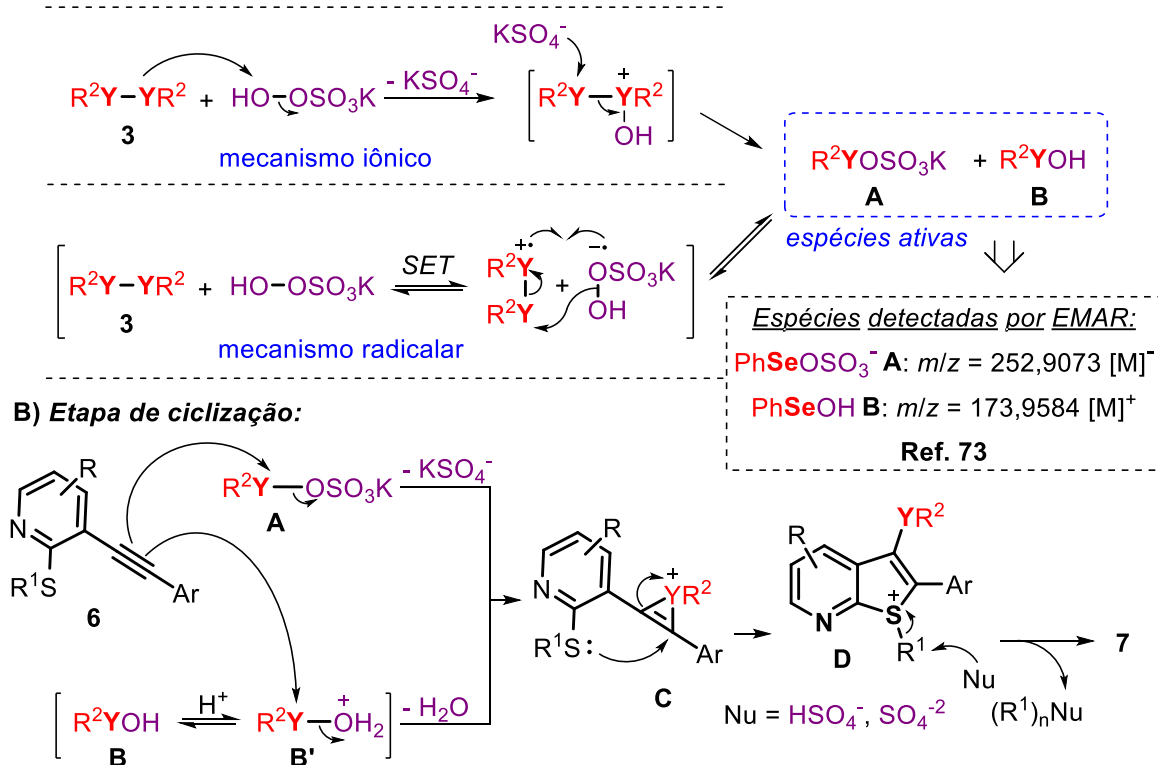
Esquema 53

#### 3.2.5. Proposta mecanística

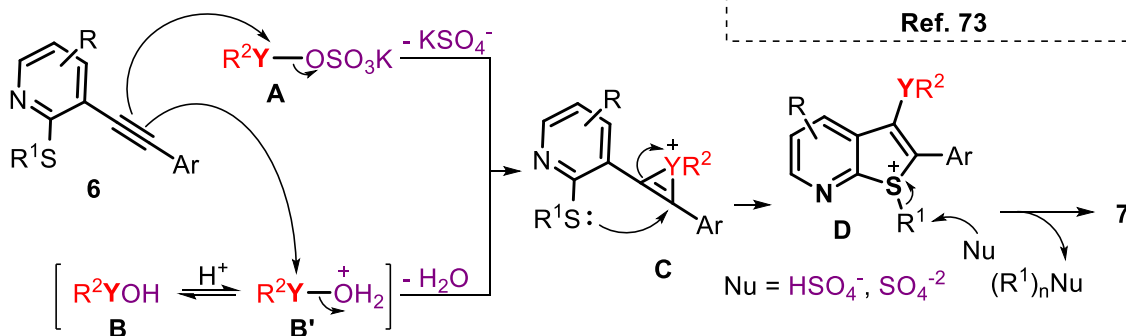
Assim, com base nos experimentos de controle realizados, bem como os estudos descritos na literatura,<sup>65,67,73</sup> o seguinte mecanismo foi proposto (Esquema 54). Inicialmente, ocorre a reação do  $\text{KHSO}_5^-$  com os disselenetos de diorganoíla **3**, levando à formação das espécies eletrofílicas **A** e **B**. Uma vez que a reação funciona parcialmente na presença de inibidores radiculares, dois mecanismos podem estar envolvidos na formação das espécies **A** e **B**: um mecanismo iônico e um mecanismo radicalar (*SET*). Uma vez formada a espécie eletrofílica **B**, esta sofre uma ativação em meio ácido para formar **B'**, tornando-o mais eletrofílico. Posteriormente, na etapa de ciclização, o 3-(ariletinil)-2-(propiltio)piridina **6** reage tanto com o intermediário **A** (levando à eliminação do ânion sulfato) quanto com a espécie protonada **B'** (levando à eliminação de água), formando assim o intermediário calcogenirânio **C**. Após a formação desta espécie, ocorre uma reação de tiociclização do tipo 5-*endo*-dig para dar o intermediário calcogenônio **D**. Este, por sua vez, sofre um ataque nucleofílico pelas espécies presentes no meio reacional ( $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ) para a obtenção dos respectivos produtos **7**.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

#### A) Formação dos eletrófilos:



#### B) Etapa de ciclização:



Esquema 54

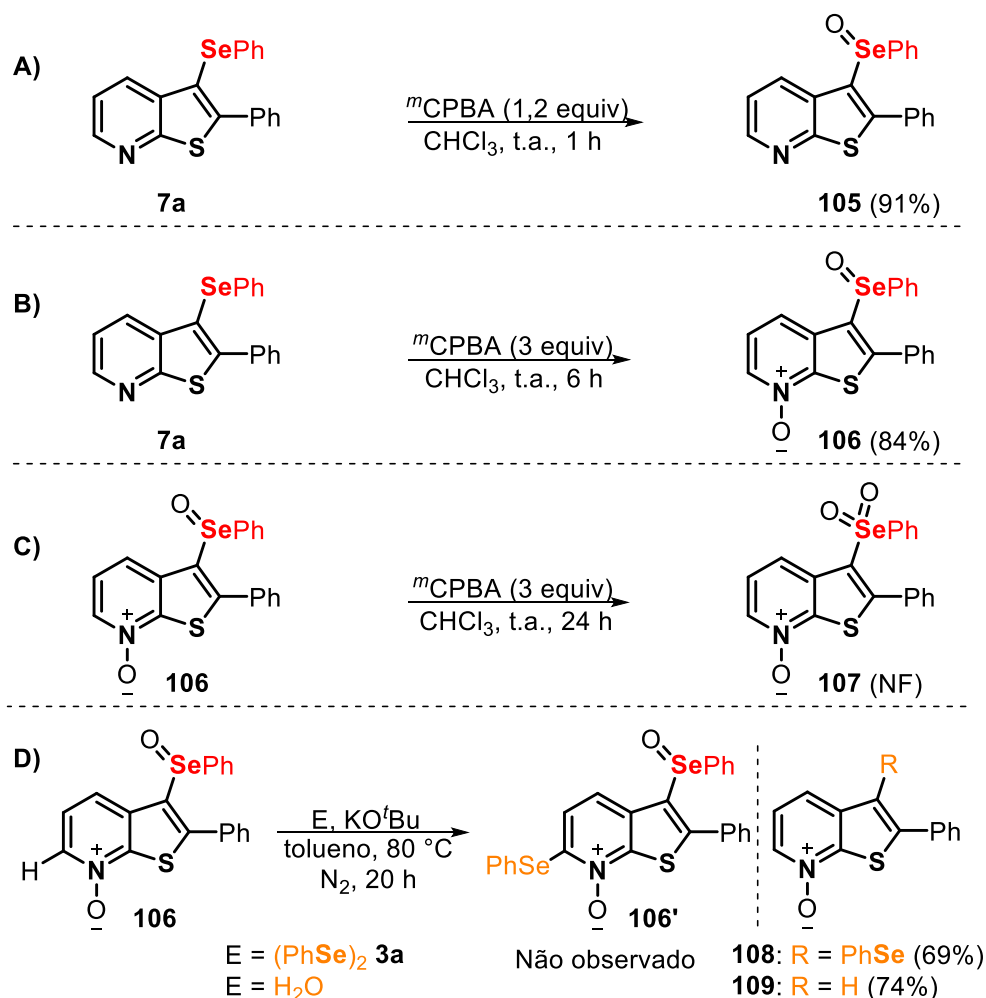
#### 3.2.6. Aplicações sintéticas

Para explorar a aplicabilidade sintética dos compostos sintetizados, o composto **7a** foi utilizado como substrato nas seguintes transformações sintéticas representadas no Esquema 55. Inicialmente, reagiu-se o substrato **7a** frente a 1,2 equivalente do agente oxidante *m*CPBA em clorofórmio como solvente à temperatura ambiente levando a formação do selenóxido **105** em 91% de rendimento (Esquema 55-A). No entanto, quando 3 equivalentes de *m*CPBA foram adicionados, verificou-se um processo de oxidação sequencial Se/N levando ao *N*-óxido **106**, (estrutura confirmada por difração de raios-X de monocristal, conforme apresentado em Anexos - Tabela 7 e Figura 183) em 84% rendimento após 6 h (Esquema 55-B).<sup>80</sup> Além disso, com o intuito de aumentar o estado de oxidação do selênio, 3 equivalentes de *m*CPBA foram adicionados ao composto pré-formado **106**, no entanto, a selenona **107** não foi obtida e o produto **106** foi recuperado (Esquema 55-C). Por fim, testou-se a utilização do

<sup>80</sup> Chen, H.-Y.; Nikolka, M.; Wadsworth, A.; Yue, W.; Onwubiko, A.; Xiao, M.; White, A. J. P.; Baran, D.; Sirringhaus, H.; McCulloch, I. *Macromolecules* **2018**, 51, 71-79.

### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

derivado *N*-óxido **106** na reação de selenação usando KO<sup>t</sup>Bu e disseleneto de difenila **3a** em tolueno como solvente a 80 °C por 20 h. Por esse método, o derivado *N*-óxido selenado **108** foi obtido seletivamente em 69% de rendimento (Esquema 55-D). Embora Lee e colaboradores<sup>81</sup> tenham demonstrado em um trabalho recente a selenação da ligação C-H de *N*-óxidos, observamos a selenação C3 seletiva da porção tiofeno através da saída concomitante do grupo selenóxido. Complementarmente, quando uma reação foi realizada na presença de água, o tieno[2,3-*b*]piridina 7-óxido **109** foi obtido em 74% de rendimento. Estes resultados forneceram uma alternativa viável para a obtenção de derivados de *N*-óxidos contendo diferentes padrões de substituição na posição C3.



Esquema 55

<sup>81</sup> Lee, S. H.; Kwon, N. Y.; Lee, J. Y.; An, W.; Jung, Y. H.; Mishra, N. K.; Ghosh, P.; Park, J. S.; Kim, I. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4886-4892.

#### **3.2.7. Apresentação e discussão dos dados espectrais**

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ), carbono treze (RMN  $^{13}\text{C}$ ), DEPT-135 (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*), selênio setenta e sete (RMN  $^{77}\text{Se}$ ) ou telúrio cento e vinte e cinco (RMN  $^{125}\text{Te}$ ), espectrometria de massas de baixa (EM) e alta resolução (EMAR). Para uma melhor elucidação e determinação estrutural das 2-aril-(3-organocalcogenil)tieno[2,3-*b*]piridinas **7**, foi escolhido o composto **7b** para demonstrar os experimentos de RMN realizados.

Iniciando pelos espectros de RMN unidimensionais, foram realizados os experimentos de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7b** para dar início à elucidação da molécula. Assim, a Figura 25 ilustra o espectro de RMN  $^1\text{H}$  deste composto, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) e submetido à um campo magnético de 9,4 T na frequência de 400 MHz. Analisando a região de campo baixo do RMN  $^1\text{H}$  é possível observar na região de 8,54 ppm um duplo dubleto com constantes de acoplamento  $J = 4,6$  e  $1,6$  Hz e integral relativa igual a 1 H, referente ao hidrogênio diretamente ligado ao nitrogênio da piridina H-1. Seguido de outro duplo dubleto, em 8,05 ppm, com constantes de acoplamento  $J = 8,1$  e  $1,6$  Hz e integral relativa igual a 1 H, referente aos hidrogênios H-3 ligado à piridina. Na região de 7,68-7,64 ppm encontra-se um multipletto com integral relativa igual a 2 H referentes aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-14, seguido de outro multipletto na região de 7,46-7,40 ppm com integral relativa igual a 3 H referentes aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-15 e o H-16, ambos presentes na fenila não substituída. Ainda, pode ser observado na região de 7,27 ppm um duplo dubleto com constantes de acoplamento  $J = 8,1$  e  $4,6$  Hz e integral relativa igual a 1 H, referente ao átomo de hidrogênio H-2 da piridina. Também se observa mais dois multipletos, nas regiões de 7,06-7,03 e 6,96-6,94 ppm, com integral relativa igual a 2 H cada, referentes aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-9 e H-10, respectivamente. Analisando a região de campo alto do espectro é observado em 2,23 ppm um singleto com integral relativa igual a 3 H referente aos três átomos de hidrogênio H-12 do grupo metila.