

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Andrei Lucca Belladona

**SÍNTESE DE SELANIL-(HETERO)ARENOS E
3-SELANIL-4-AMINO-2H-CROMEN-2-ONAS VIA SELENILAÇÃO
PROMOVIDA POR SELECTFLUOR®**

Santa Maria, RS
2021

Andrei Lucca Belladona

**SÍNTESE DE SELANIL-(HETERO)ARENOS E
3-SELANIL-4-AMINO-2H-CROMEN-2-ONAS VIA SELENILAÇÃO PROMOVIDA
POR SELECTFLUOR®**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Doutor em Ciências** (ênfase em Química Orgânica).

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

Santa Maria, RS

2021

Belladona, Andrei L
SÍNTESE DE SELANIL-(HETERO)ARENOS E 3-SELANIL-4
AMINO-2H-CROMEN-2-ONAS VIA SELENILAÇÃO PROMOVIDA POR
SELECTFLUOR® / Andrei L Belladona.- 2021.
194 p.; 30 cm

Orientador: Ricardo Frederico Schumacher
Coorientador: Claudio C Silveira
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2021

1. selenilação 2. organosselênio 3. selectfluor® 4.
(hetero)arenos 5. cromen-2-ona I. Schumacher, Ricardo
Frederico II. Silveira, Claudio C III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

©2021

Todos os direitos autorais reservados a Andrei Lucca Belladona. A reprodução de partes ou de todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

Andrei Lucca Belladona

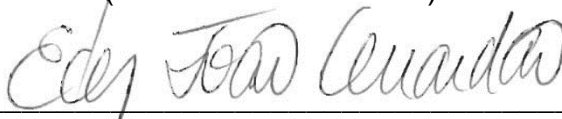
**SÍNTESE DE SELANIL-(HETERO)ARENOS E
3-SELANIL-4-AMINO-2H-CROMEN-2-ONAS VIA SELENILAÇÃO PROMOVIDA
POR SELECTFLUOR®**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Doutor em Ciências** (ênfase em Química Orgânica).

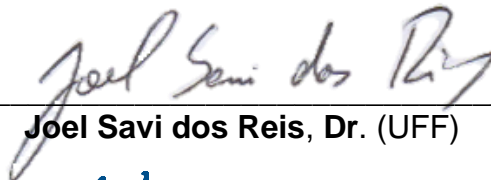
Aprovado em 26 de julho de 2021:



Ricardo Frederico Schumacher, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Eder Joao Lenardao, Dr. (UFPel)



Joel Savi dos Reis, Dr. (UFF)



Letiére Cabreira Soares, Dr. (UFFS)



Márcio Santos da Silva, Dr. (UFPel)

Santa Maria, RS

2021

*Dedico esta etapa tão importante em
minha vida pessoal e profissional a
minha família. Aos meus pais **Nair** e
Vilnei e minha irmã **Caroline**,
gratidão por todo amor e
apoio incondicional.*

Ao Prof. Ricardo F. Schumacher
*gratidão pela oportunidade em fazer
parte de seu grupo de pesquisa,
pelos ensinamentos, pelos
momentos de reflexão e
pelos conhecimentos
adquiridos neste período.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela vida e saúde.

Aos meus pais Nair e Vilnei pelo amor, incentivo, suporte e apoio incondicional.

A minha irmã Caroline pelo amor, incentivo e ótima convivência.

As minhas Tias Janete, Lecir e Lenita pelo amor, incentivo e carinho.

Aos meus familiares pelos ensinamentos e convivência.

Aos meus avós Olavo (*in memoriam*), Miguelina (*in memoriam*), Darcy (*in memoriam*) e Catarina pelos valores, incentivo e ensinamentos.

Ao Professor Ricardo F. Schumacher pela orientação na realização deste trabalho e grande referência profissional. Grato pela contribuição em minha formação profissional.

Ao Professor Claudio da Cruz Silveira, pela co-orientação e suporte técnico na realização deste trabalho.

Aos Professores Roberta Cargnelutti, Thiago Barcellos e Ethel A. Wilhelm pelo suporte técnico na obtenção de dados de raios-X em monocristal, massas de alta resolução e atividade biológica em andamento, respectivamente.

Aos colegas de laboratório Jean Carlo, Thiago, Felipe, Marina, Nathan, Guilherme, Alisson, Cristiano, Elba, Suelen e Carolina, pela convivência e apoio técnico.

Aos Professores Clarissa P. Frizzo (UFSM), Daniela A. Barancelli (UTFPR), Diego da S. Alves (UFPel) e Luciano Dornelles (UFSM) pelas valiosas contribuições e participação no exame de qualificação desta tese de doutorado.

Aos Professores Eder Joao Lenardao (UFPel), Joel Savi dos Reis (UFF), Letiére Cabreira Soares (UFFS) e Márcio Santos da Silva (UFPel) pelas valiosas contribuições e participação no exame de defesa desta tese de doutorado.

Aos Professores Ernesto S. Lang e Abram Ulrich, juntamente com Professor Ricardo pela oportunidade de propor um projeto interdisciplinar para doutorado sanduiche. Infelizmente devido a pandemia da COVID-19 não foi possível colocar em prática o projeto em Berlim.

Aos Professores Gilson Zeni, Cristina Nogueira, Roberta Cargnelutti, Benhur Godoi, Luciano Dornelles e Oscar Rodrigues pelo suporte técnico e seus respectivos grupos de pesquisas.

Aos colegas de pós-graduação pela confiança em meu trabalho como representante discente e vice-representante discente juntamente ao colegiado do PPGQ.

Aos colegas e amigos Felipe, Artur e Giovanny pela convivência, risadas e parceria.

Aos amigos Jean Carlo, Gabriel, Guilherme, Alexandre, Anderson, Kelvis, e Leonardo pelo incentivo e amizade.

Ao Sérgio Brondani pelo incentivo, amizade e exemplo profissional.

Ao Ademir, Valéria e Miguel pelo suporte e trabalho técnico juntamente a coordenação.

Ao Professor José Neri G. Paniz pelo suporte técnico em hialotecnica.

A todas as pessoas que fizeram parte desta minha caminhada.

Aos químicos e técnicos em química do departamento de química pelo suporte técnico juntamente ao almoxarifado.

Ao Departamento de Química e CCNE pela estrutura e suporte técnico.

Ao CNPq, CAPES e FAPERGS pelo importante financiamento na realização deste trabalho.

A UFSM por seu papel importantíssimo na construção de nossa sociedade, pelo ensino gratuito e de qualidade.

Gratidão a tudo e a todos!

A vida passa, você fica em tudo aquilo a que se dedicou.
F. Carpinejar

RESUMO

SÍNTESE DE SELANIL-(HETERO)ARENOS E 3-SELANIL-4-AMINO-2H-CROMEN-2-ONAS VIA SELENILAÇÃO PROMOVIDA POR SELECTFLUOR®

AUTOR: Andrei Lucca Belladona

ORIENTADOR: Ricardo Frederico Schumacher

No presente trabalho foram desenvolvidas duas metodologias sintéticas para o acesso a compostos organocalcogênicos, a partir de reações de selenilação direta utilizando diversos (hetero)arenos ou 4-amino-2H-cromen-2-onas e disselenetos de diorganoíla como fonte de selênio. Em ambos os protocolos, utilizou-se um agente oxidante seguro, estável, não tóxico e não higroscópico comercializado como Selectfluor®. A partir de dados obtidos por nosso grupo de pesquisa, observou-se que o agente oxidante promove a clivagem da ligação selênio-selênio nos disselenetos de diorganoíla para formar espécies eletrofílicas ativas de selênio. No primeiro trabalho desta tese, é relatado a síntese de 15 compostos derivados de selanil-(hetero)arenos, obtidos em rendimentos de reação que variam de 21% até 98%. No segundo trabalho desta tese, é relatado a síntese de 20 compostos derivados de 3-selanil-4-amino-2H-cromen-2-onas, obtidos em rendimentos de reação que variam de 31% até 97%, utilizando como metodologia a preparação da espécie nucleofílica na presença de NaHCO₃ em dimetilformamida em separado da espécie eletrofílica, preparada na presença da fonte de selênio e Selectfluor® em acetonitrila. Após quinze minutos, a solução contendo a espécie eletrofílica é gotejada lentamente sobre a solução contendo a espécie nucleofílica, que permanece por 24 horas sob agitação em temperatura ambiente. Ainda testou-se uma reação de oxidação utilizando um dos produtos de selenilação para formação de 8-metil-4-(fenilamino)-3-(fenilseleninil)cromen-2-ona. Os 36 compostos sintetizados nesta tese foram caracterizados e identificados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H), carbono (¹³C), selênio (⁷⁷Se) e alguns casos de flúor (¹⁹F), assim como por espectroscopia de massas de alta resolução (HRMS), ponto de fusão e por difração de raios-X em monocristal. As duas metodologias relatadas promovem o acesso facilitado a compostos organosselênio em condições brandas com rendimentos de reação de moderados a excelentes sem necessidade de sistema de atmosfera inerte.

Palavras chaves: selenilação, organosselênio, Selectfluor®, (hetero)arenos, cromen-2-ona

ABSTRACT

SYNTHESIS OF SELANYL-(HETERO)ARENES AND 3-SELANYL-4-AMINO-2*H*-CROMEN-2-ONAS VIA SELECTFLUOR® PROMOTED SELENYLATION

AUTHOR: Andrei Lucca Belladona

ADVISOR: Ricardo Frederico Schumacher

In the present work, two synthetic methodologies were developed to access organochalcogen compounds, from direct selenylation reactions using several (hetero)arenes or 4-amino-2*H*-chromen-2-ones and diorganyl diselenides as selenium source. In both protocols, a safe, stable, non-toxic and non-hygroscopic oxidizing agent marketed as Selectfluor® was used. From data obtained by our research group, it was observed that the oxidizing agent promotes the cleavage of the selenium-selenium bond in diorganyl diselenides to form active electrophilic selenium species. In the first work of this thesis, the synthesis of 15 compounds derived from selanyl-(hetero)arenes, obtained in reaction yields ranging from 21% to 98%, is reported. In the second work of this thesis, the synthesis of 20 compounds derived from 3-selanyl-4-amino-2*H*-chromen-2-ones is reported, obtained in reaction yields ranging from 31% to 97%, using the preparation as methodology of the nucleophilic species in the presence of NaHCO₃ in dimethylformamide separately from the electrophilic species, prepared in the presence of the selenium source and Selectfluor® in acetonitrile. After fifteen minutes, the solution containing the electrophilic species is slowly added onto the solution containing the nucleophilic species, which remains for 24 hours under stirring at room temperature. An oxidation reaction was also tested using one of the selenylation products to form 8-methyl-4-(phenylamino)-3-(phenylseleninyl)chromen-2-one. The 36 compounds synthesized in this thesis were characterized and identified by nuclear magnetic resonance spectroscopy of hydrogen (¹H), carbon (¹³C), selenium (⁷⁷Se) and in some cases fluorine (¹⁹F), as well as by high resolution mass spectroscopy (HRMS), melting point and by single crystal X-ray diffraction. The two reported methodologies promote easy access to organoselenium compounds under mild conditions with moderate to excellent reaction yields without the need for an inert atmosphere system.

Keywords: selenylation, organoselenium, Selectfluor®, (hetero)arenes, chromen-2-ones

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Moléculas biologicamente ativas: disseleneto de difenila e ebselen.	33
Figura 2. Estrutura do bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluordiazoniobiciclo..	46
Figura 3. Estrutura de ressonância do disseleneto de <i>para</i> -metóxibenzeno 12b	66
Figura 4. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do material de partida 6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (10a) em CDCl ₃	80
Figura 5. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 6-fenil-5-(fenilselanil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (12a) em CDCl ₃	80
Figura 6. Expansão da região 6,4 – 8,2 ppm referente a correspondência de sinais dos espectros de RMN ¹ H (400 MHz) de: a) 10a e b) 12a em CDCl ₃	81
Figura 7. Espectro de COSY ¹ H- ¹ H (400 MHz) do composto 12a em CDCl ₃ . Expansão da região de RMN ¹ H 6,7 a 8,2 ppm (f1) e RMN ¹ H 6,8 a 8,1 ppm (f2). ...	83
Figura 8. Espectro de HSQC-editado (400 MHz) do composto 12a em CDCl ₃ . Expansão da região RMN ¹³ C 100 a 175 ppm (f1) e RMN ¹ H 6,6 a 8,4 ppm (f2).....	84
Figura 9. Espectro de HMBC (400 MHz) do composto 12a em CDCl ₃ . Expansão da região RMN ¹³ C 100 a 160 ppm (f1) e RMN ¹ H 6,7 a 8,2 ppm (f2).....	85
Figura 10. Espectro de HMBC (400 MHz) do composto 12a em CDCl ₃ . Expansão da região RMN ¹³ C 126 a 135 ppm (f1) e RMN ¹ H 7,10 a 8,10 ppm (f2).....	86
Figura 11. Espectro de ¹³ C (100 MHz) do composto 12a em CDCl ₃ com atribuições dos sinais.	87
Figura 12. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do material de partida 4-(butilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (11i) em CDCl ₃	89
Figura 13. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13q) em CDCl ₃	89
Figura 14. Espectros de RMN ¹ H (400 MHz) de: a) 11i e b) 13q em CDCl ₃	91
Figura 15. Espectro de COSY ¹ H- ¹ H (400 MHz) do composto 13q em CDCl ₃ . Região RMN ¹ H 0 a 8 ppm para f1 e f2.	95
Figura 16. Espectro de COSY ¹ H- ¹ H (400 MHz) do composto 13q em CDCl ₃ . Expansão da região RMN ¹ H 7,0 a 8,0 ppm f1 e f2.....	96
Figura 17. Espectro de HSQC-editado (400 MHz) do composto 13q em CDCl ₃ . Expansão da região RMN ¹³ C 10 a 160 ppm (f1) e RMN ¹ H 0 a 8,5 ppm (f2).....	97
Figura 18. Espectro de HSQC-editado (400 MHz) do composto 13q em CDCl ₃ . Expansão da região RMN ¹³ C 10 a 55 ppm (f1) e RMN ¹ H 0,7 a 3,8 ppm (f2).....	98
Figura 19. Espectro de HSQC-editado (400 MHz) do composto 13q em CDCl ₃ . Expansão da região RMN ¹³ C 110 a 144 ppm (f1) e RMN ¹ H 6,7 a 8,0 ppm (f2).....	99
Figura 20. Espectro de HMBC (400 MHz) do composto 13q em CDCl ₃ . Região RMN ¹³ C 10 a 160 ppm (f1) e RMN ¹ H 0 a 8,0 ppm (f2).....	100
Figura 21. Espectro de HMBC (400 MHz) do composto 13q em CDCl ₃ . Expansão da região RMN ¹³ C 10 a 55 ppm (f1) e RMN ¹ H 0 a 8,0 ppm (f2).....	101
Figura 22. Espectro de HMBC (400 MHz) do composto 13q em CDCl ₃ . Expansão da região RMN ¹³ C 110 a 165 ppm (f1) e RMN ¹ H 0 a 8,0 ppm (f2).....	102
Figura 23. Espectro do composto 13q em CDCl ₃ : a) RMN DEPT 135 e b) RMN ¹³ C (100 MHz) com atribuições dos sinais.....	103
Figura 24. Espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ dos compostos (a) 13j e (b) 13y destacando o H9 na ligação de hidrogênio NH···O=Se.....	104
Figura 25. Estruturas de raios-X dos compostos sintetizados nesta tese de doutorado.	105
Figura 26. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 6-fenil-5-(fenilselanil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (12a) em CDCl ₃	140

Figura 27. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 6-fenil-5-(fenilselanil)-imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (12a) em CDCl ₃	140
Figura 28. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H} (76 MHz) do composto 6-fenil-5-(fenilselanil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (12a) em CDCl ₃	141
Figura 29. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 5-((4-metoxifenil)selanil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (12b) em CDCl ₃	141
Figura 30. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 5-((4-metoxifenil)selanil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (12b) em CDCl ₃	142
Figura 31. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H} (76 MHz) do composto 5-((4-metoxifenil)selanil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (12b) em CDCl ₃	142
Figura 32. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 6-fenil-5-((3-trifluorometil)fenil)selanil)-imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (12c) em CDCl ₃	143
Figura 33. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 6-fenil-5-((3-trifluorometil)fenil)selanil)-imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (12c) em CDCl ₃	143
Figura 34. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H} (76 MHz) do composto 6-fenil-5-((3-trifluorometil)fenil)selanil)imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (12c) em CDCl ₃	144
Figura 35. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 5-(mesitilselanil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (12d) em CDCl ₃	144
Figura 36. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 5-(mesitilselanil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (12d) em CDCl ₃	145
Figura 37. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H} (76 MHz) do composto 5-(mesitilselanil)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>]tiazol (12d) em CDCl ₃	145
Figura 38. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina (12e) em CDCl ₃	146
Figura 39. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina (12e) em CDCl ₃	146
Figura 40. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H} (76 MHz) do composto 2-fenil-3-(fenilselanil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina (12e) em CDCl ₃	147
Figura 41. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 3-((4-metoxifenil)selanil)-2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina (12f) em CDCl ₃	147
Figura 42. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 3-((4-metoxifenil)selanil)-2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina (12f) em CDCl ₃	148
Figura 43. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H} (76 MHz) do composto 3-((4-metoxifenil)selanil)-2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina (12f) em CDCl ₃	148
Figura 44. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 2-fenil-3-((3-((trifluorometil)fenil)selanil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina (12g) em CDCl ₃	149
Figura 45. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 2-fenil-3-((3-((trifluorometil)fenil)selanil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina (12g) em CDCl ₃	149
Figura 46. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H} (76 MHz) do composto 2-fenil-3-((3-((trifluorometil)fenil)selanil)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina (12g) em CDCl ₃	150
Figura 47. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 3-(mesitilselanil)-2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina (12h) em CDCl ₃	150
Figura 48. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 3-(mesitilselanil)-2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina (12h) em CDCl ₃	151
Figura 49. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H} (76 MHz) do composto 3-(mesitilselanil)-2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina (12h) em CDCl ₃	151
Figura 50. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 3-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -indol (12i) em CDCl ₃	152
Figura 51. Espectro de RMN ¹³ C (400 MHz) do composto 3-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -indol (12i) em CDCl ₃	152

Figura 52. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 3-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -indol (12i) em CDCl_3	153
Figura 53. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -pirazol (12j) em CDCl_3	153
Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -pirazol (12j) em CDCl_3	154
Figura 55. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -pirazol (12j) em CDCl_3	154
Figura 56. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)selanil)-1 <i>H</i> -pirazol (12k) em CDCl_3	155
Figura 57. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)selanil)-1 <i>H</i> -pirazol (12k) em CDCl_3	155
Figura 58. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)selanil)-1 <i>H</i> -pirazol (12k) em CDCl_3	156
Figura 59. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3,5-dimetil-4-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -pirazol (12l) em CDCl_3	156
Figura 60. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3,5-dimetil-4-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -pirazol (12l) em CDCl_3	157
Figura 61. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 3,5-dimetil-4-(fenilselanil)-1 <i>H</i> -pirazol (12l) em CDCl_3	157
Figura 62. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)selanil)-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol (12m) em CDCl_3	158
Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)selanil)-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol (12m) em CDCl_3	158
Figura 64. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)selanil)-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol (12m) em CDCl_3	159
Figura 65. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3-amino-4-(fenilselanil)-5-metil-isoxazol (12o) em CDCl_3	159
Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3-amino-4-(fenilselanil)-5-metil-isoxazol (12o) em CDCl_3	160
Figura 67. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 3-amino-4-(fenilselanil)-5-metil-isoxazol (12o) em CDCl_3	160
Figura 68. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 1-(fenilselanil)naftalen-2-ol (12r) em CDCl_3	161
Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 1-(fenilselanil)naftalen-2-ol (12r) em CDCl_3	161
Figura 70. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 1-(fenilselanil)naftalen-2-ol (12r) em CDCl_3	162
Figura 71. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13a) em CDCl_3	162
Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13a) em CDCl_3	163
Figura 73. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13a) em CDCl_3	163
Figura 74. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3-(fenilselanil)-4-(<i>p</i> -toluilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13b) em CDCl_3	164
Figura 75. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3-(fenilselanil)-4-(<i>p</i> -toluilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13b) em CDCl_3	164
Figura 76. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 3-(fenilselanil)-4-(<i>p</i> -toluilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13b) em CDCl_3	165

Figura 77. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)-amino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13c) em CDCl_3 .	165
Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)-amino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13c) em CDCl_3 .	166
Figura 79. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)-amino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13c) em CDCl_3 .	166
Figura 80. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13d) em CDCl_3 .	167
Figura 81. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13d) em CDCl_3 .	167
Figura 82. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13d) em CDCl_3 .	168
Figura 83. Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13d) em CDCl_3 .	168
Figura 84. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-((4-clorofenil)amino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13e) em CDCl_3 .	169
Figura 85. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-((4-clorofenil)amino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13e) em CDCl_3 .	169
Figura 86. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-((4-clorofenil)amino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13e) em CDCl_3 .	170
Figura 87. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-((4-bromofenil)-amino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13f) em CDCl_3 .	170
Figura 88. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-((4-bromofenil)-amino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13f) em CDCl_3 .	171
Figura 89. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-((4-bromofenil)-amino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13f) em CDCl_3 .	171
Figura 90. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-(benzilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13g) em CDCl_3 .	172
Figura 91. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-(benzilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13g) em CDCl_3 .	172
Figura 92. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-(benzilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13g) em CDCl_3 .	173
Figura 93. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-(fenetilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13h) em CDCl_3 .	173
Figura 94. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-(fenetilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13h) em CDCl_3 .	174
Figura 95. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-(fenetilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13h) em CDCl_3 .	174
Figura 96. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13i) em CDCl_3 .	175
Figura 97. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13i) em CDCl_3 .	175
Figura 98. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13i) em CDCl_3 .	176
Figura 99. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 8-metil-4-(fenilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13j) em CDCl_3 .	176
Figura 100. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 8-metil-4-(fenilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13j) em CDCl_3 .	177
Figura 101. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 8-metil-4-(fenilamino)-3-(fenilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13j) em CDCl_3 .	177

Figura 102. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-(<i>p</i> -toluilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13k) em CDCl ₃ .	178
Figura 103. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-(<i>p</i> -toluilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13k) em CDCl ₃ .	178
Figura 104. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 3-((4-clorofenil)-selanil)-4-(fenilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13l) em CDCl ₃ .	179
Figura 105. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 3-((4-clorofenil)-selanil)-4-(fenilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13l) em CDCl ₃ .	179
Figura 106. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H (76 MHz) do composto 3-((4-clorofenil)-selanil)-4-(fenilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13l) em CDCl ₃ .	180
Figura 107. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13m) em CDCl ₃ .	180
Figura 108. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13m) em CDCl ₃ .	181
Figura 109. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H (76 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13m) em CDCl ₃ .	181
Figura 110. Espectro de RMN ¹⁹ F (376 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13m) em CDCl ₃ .	182
Figura 111. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 3-(mesitilselanil)-4-(fenilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13n) em CDCl ₃ .	182
Figura 112. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 3-(mesitilselanil)-4-(fenilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13n) em CDCl ₃ .	183
Figura 113. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H (76 MHz) do composto 3-(mesitilselanil)-4-(fenilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13n) em CDCl ₃ .	183
Figura 114. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 3-(naftalen-2-ilaselanil)-4-(fenilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13o) em CDCl ₃ .	184
Figura 115. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 3-(naftalen-2-ilaselanil)-4-(fenilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13o) em CDCl ₃ .	184
Figura 116. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H (76 MHz) do composto 3-(naftalen-2-ilaselanil)-4-(fenilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13o) em CDCl ₃ .	185
Figura 117. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(mesitilaselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13p) em CDCl ₃ .	185
Figura 118. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(mesitilaselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13p) em CDCl ₃ .	186
Figura 119. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H (76 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(mesitilaselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13p) em CDCl ₃ .	186
Figura 120. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(mesitilaselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13q) em CDCl ₃ .	187
Figura 121. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(mesitilaselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13q) em CDCl ₃ .	187
Figura 122. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) (1) e DEPT135 (2) do composto 4-(butilamino)-3-(mesitilaselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13q) em CDCl ₃ .	188
Figura 123. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H (76 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(mesitilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13q) em CDCl ₃ .	188
Figura 124. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-(mesitilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13r) em CDCl ₃ .	189
Figura 125. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)-amino)-3-(mesitilselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13r) em CDCl ₃ .	189
Figura 126. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H (76 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)-amino)-3-(mesitilaselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13r) em CDCl ₃ .	190

Figura 127. Espectro de RMN ¹⁹ F (376 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)-amino)-3-(mesitilaselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13r) em CDCl ₃	190
Figura 128. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-(naftalen-2-ilaselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13s) em CDCl ₃	191
Figura 129. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)-amino)-3-(naftalen-2-ilaselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13s) em CDCl ₃	191
Figura 130. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H} (76 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)-amino)-3-(naftalen-2-ilaselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13s) em CDCl ₃	192
Figura 131. Espectro de RMN ¹⁹ F (376 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)-amino)-3-(naftalen-2-ilaselanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13s) em CDCl ₃	192
Figura 132. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13t) em CDCl ₃	193
Figura 133. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)-amino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13t) em CDCl ₃	193
Figura 134. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H} (76 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)-amino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13t) em CDCl ₃	194
Figura 135. Espectro de RMN ¹⁹ F (376 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)-amino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13t) em CDCl ₃	194
Figura 136. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) do composto 8-metil-4-(fenil-amino)-3-(fenilselenanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13y) em CDCl ₃	195
Figura 137. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz) do composto 8-metil-4-(fenil-amino)-3-(fenilselenanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13y) em CDCl ₃	195
Figura 138. Espectro de RMN ⁷⁷ Se- ¹ H} (76 MHz) do composto 8-metil-4-(fenil-amino)-3-(fenilselenanil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (13y) em CDCl ₃	196

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Compostos organosselênio com atividade biológica.	32
Esquema 2. Representação esquemática dos objetivos desta tese de doutorado. .	34
Esquema 3. Reações de preparação de selenolatos a selenóis.	36
Esquema 4. Reações de selenóis e selenolatos com eletrófilos: a) haletos de arila e b) epóxidos.	36
Esquema 5. Reações para síntese de disselenetos (RseSeR).	36
Esquema 6. Método para preparação de ânions seleneto ou disseleneto.	37
Esquema 7. Metodologias sintéticas para selenilação de (hetero)arenos.	38
Esquema 8. Catálise de cobre para formação de selenetos e disselenetos.	39
Esquema 9. Reações de selenilação de (hetero)arenos com haletos de arila e selênio em pó.	40
Esquema 10. Reações de selenilação de (hetero)arenos com ácidos borônicos, haletos de alquila e selênio em pó.	40
Esquema 11. Reações de selenilação catalisadas por cobre.	42
Esquema 12. Mecanismo de reação para catálise de brometo de cobre (I) na selenilação de imidazo[2,1- <i>b</i>]tiazóis.	42
Esquema 13. Selenilação direta através da ativação da ligação C-H.	44
Esquema 14. Reações de selenilação direta com base.	45
Esquema 15. Síntese de 3-sulfenil-indóis mediada por Selectfluor®.	47
Esquema 16. Reação de selenilação/sulfenilação mediada por TCCA e PhICl ₂	48
Esquema 17. Mecanismo proposto por Silveira e colaboradores para selenilação de indoís.	48

Esquema 18. Reações de selenilação mediada por espécies eletrofílicas de R ² Sel.	50
Esquema 19. Mecanismo proposto por Rafique e colaboradores para síntese de 4-selanilimidazo[1,2-a]piridinas mediada por I ₂	50
Esquema 20. Reações de selenilação mediadas por espécies eletrofílicas não-halogenadas.....	51
Esquema 21. Mecanismo proposto por Rodrigues e colaboradores para síntese de 4-selanil-heterociclos mediada por Oxone®.....	52
Esquema 22. Reações de selenilação mediadas por sais de haletos.	53
Esquema 23. Proposta de mecanismo de reação para selenilação de pirazois calatisada por sais de haleto.	54
Esquema 24. Mecanismo geral de selenilação mediada por espécies radicalares. .	56
Esquema 25. Reações de selenilação mediadas por espécies radicalares.	57
Esquema 26. Estrutura de heterociclos utilizados como substratos nucleofílicos.	59
Esquema 27. Síntese de selanil-(hetero)arenos 12a-r	65
Esquema 28. Proposta das espécies eletrofílicas formadas da reação de disseleneto de <i>para</i> -metóxibenzeno com Selectfluor®.	66
Esquema 29. Controle reacional para formação de 12a e produto de fluoração 12s	67
Esquema 30. Mecanismo proposto para formação dos produtos 12a-r	68
Esquema 31. Síntese de 3-selanil-4-(aril/alquil)amino-2 <i>H</i> -cromen-2-onas 13a-x	74
Esquema 34. Controle reacional para formação do produto 13a	75
Esquema 35. Reações de transformação com <i>m</i> CPBA.....	75
Esquema 34. Mecanismo de reação para formação do produto de selenilação 13a	77
Esquema 35. Mecanismo de reação para transformação de 13j utilizando <i>m</i> CPBA.	77
Esquema 36. Deslocamento químico de RMN ¹ H e RMN ⁷⁷ Se a partir da reação de oxidação de 13j para formação de 13y	93
Esquema 37. Análise a partir do PVD para o composto 13y : a) estrutura molecular; b) área de contato intramolecular; c) poliedro de coordenação do átomo de selênio.	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para síntese de 12a	62
Tabela 2. Otimização das condições reacionais para síntese de 13a	72
Tabela 3. Sinais correspondentes de RMN ¹ H entre as estruturas 10a e 12a	81
Tabela 4. Sinais correspondentes de RMN ¹ H entre as estruturas 11i e 13q	90
Tabela 5. Dados da coleta de difração de raios-x em monocristal do composto 12o	119
Tabela 6. Dados da coleta de difração de raios-x em monocristal dos compostos 13a, 13b, 13c, 13e, 13f, 13h, 13y	130

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i> (Espectroscopia de Correlação)
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl_3	Clorofórmio deuterado
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DEPT135	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i> (Intensificação da distorção por transferência de polarização)
HRMS	Espectrometria de Massas de alta resolução
HSQC	<i>Heteronuclear Single-Quantum Correlation</i> (Correlação Heteronuclear de Simples Quantum)
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i> (Coerência Heteronuclear de Múltiplas Ligações)
Hz	Hertz
MHz	Mega Hertz
J	Constante de acoplamento em Hz
$m\text{CPBA}$	Ácido metacloroperbenzóico
PF	Ponto de Fusão
PVD	Poliedro de Voronoi Dirichlet
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono treze
RMN ^{77}Se	Ressonância Magnética Nuclear de selênio setenta e sete
RMN ^{19}F	Ressonância Magnética Nuclear de flúor dezenove
Selectfluor®	Bis(tetrafluoroborato)-1-clorometil-4-fluordiazoniobiciclo[2.2.2]octano
TMS	Tetrametilsilano
TCCA	Ácido tricloroisocianúrico
t.a.	Temperatura ambiente
δ	Deslocamento químico em ppm

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	31
2. REVISÃO DA LITERATURA	35
2.1. PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS E TRANSFORMAÇÕES SINTÉTICAS DE COMPOSTOS DERIVADOS DE SELÊNIO	35
2.2. SELENILAÇÃO DIRETA DE (HETERO)ARENOS VIA CATÁLISE METÁLICA.....	37
2.2.1. <i>Reações de selenilação utilizando selênio elementar como fonte de selênio.....</i>	<i>38</i>
2.2.2. <i>Reações de selenilação utilizando disselenetos de diorganoíla como fonte de selênio</i>	<i>41</i>
2.3. REAÇÕES DE SELENILAÇÃO PROMOVIDAS POR ESPÉCIES ELETROFÍLICAS DE SELÊNIO EM MEIO LIVRE DE METAIS DE TRANSIÇÃO ..	45
2.3.1. <i>Reação de selenilação promovidas por espécies RSeF</i>	<i>45</i>
2.3.2. <i>Reações de selenilação promovidas por espécies RSeCl</i>	<i>47</i>
2.3.3. <i>Reações de selenilação promovidas por espécies RSeI.....</i>	<i>48</i>
2.3.4. <i>Reações de selenilação promovidas por espécies eletrofílicas não-halogenadas.....</i>	<i>51</i>
2.3.5. <i>Reações de selenilação promovidas por sais de haletos</i>	<i>52</i>
2.3.6. <i>Reações de selenilação promovidas por espécies radicalares</i>	<i>54</i>
2.4. HETEROCICLOS E (HETERO)ARENOS COMO ESPÉCIES NUCLEOFÍLICAS EM REAÇÕES DE SELENILAÇÃO	58
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	61
3.1. PRIMEIRO TRABALHO.....	61
3.1.1. <i>Síntese de selanil-(hetero)arenos 12a-r</i>	<i>61</i>
3.1.2. <i>Mecanismo de reação proposto para formação dos compostos 12a-r.....</i>	<i>66</i>
3.2. SEGUNDO TRABALHO	69
3.2.1. <i>Síntese de 3-selanil-4-amino-2H-cromen-2-onas 13a-x.....</i>	<i>69</i>
3.2.2. <i>Mecanismo de reação proposto para os compostos 13a-t e 13y... 76</i>	<i>76</i>
3.3. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SELANIL- (HETERO)ARENOS E SELANIL-4-AMINO-2H-CROMEN-2-ONAS	78
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	107

5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	109
5.1. MATERIAIS E MÉTODOS.....	109
5.1.1. <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)</i>	109
5.1.2. <i>Espectrometria de massas de baixa resolução</i>	109
5.1.3. <i>Espectrometria de massas de alta resolução</i>	110
5.1.4. <i>Ponto de fusão</i>	110
5.1.5. <i>Solventes e reagentes</i>	110
5.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	111
5.2.1. <i>Procedimento para síntese de disselenetos de diorganoíla (8)</i> . 111	
5.2.2. <i>Procedimento para síntese de 5-fenilimidazo[2,1-b]tiazol (10a)</i> . 111	
5.2.3. <i>Procedimento para síntese de 6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol (10b)</i> 112	
5.2.4. <i>Procedimento para a síntese dos produtos 12a-r</i>	112
5.2.5. <i>Procedimento para síntese de 4-((aril/alquil)amino)-2H-cromen-2-</i> <i>ona 11a-i</i> 120	
5.2.6. <i>Procedimento para a síntese dos produtos 13a-t</i>	120
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	131
7. ANEXOS: ESPECTROS DE RMN ¹H, RMN ¹³C, RMN ⁷⁷Se, RMN ¹⁹F	139

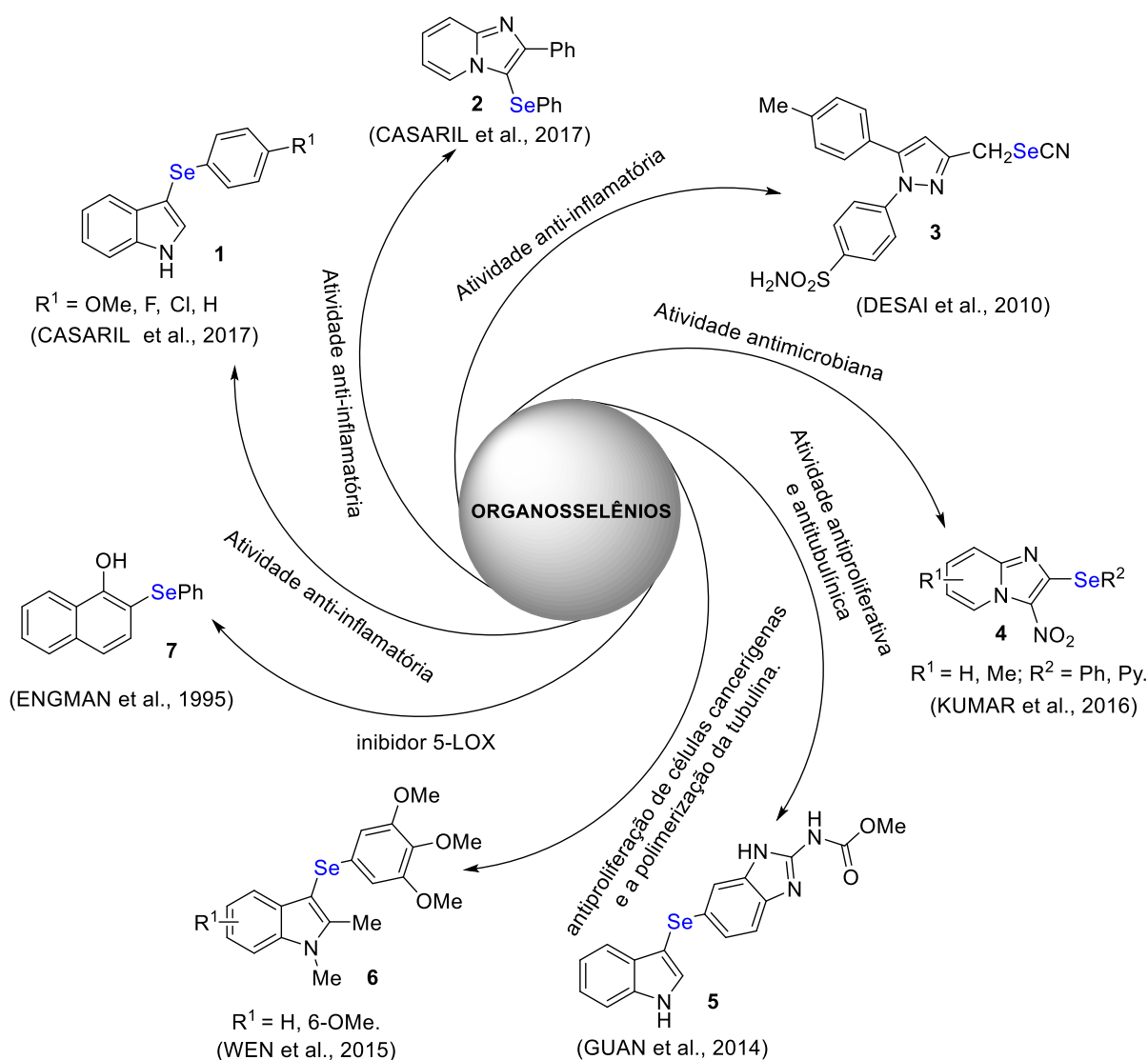
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos contendo selênio têm sido extensivamente estudados nos últimos anos por apresentarem importantes aplicações em agroquímica, síntese orgânica e ciência dos materiais (CAO et al., 2019; DEPKEN et al., 2018; MONTIS et al., 2018; V.K. JAIN, 2017). Esta classe de compostos também tem sido explorada extensivamente em química medicinal, destacando-se por promissoras atividades biológicas, incluindo anti-inflamatória, compostos **1**, **2** (CASARIL et al., 2017) e composto **3** (DESAI et al., 2010), antimicrobial, composto **4** (KUMAR et al., 2016), antiproliferativa e antitubulínica, composto **5** (GUAN et al., 2014), antiproliferativa de células cancerígenas, composto **6** (WEN et al., 2015), inibidora da enzima 5-lipoxigenase (5-LOX), composto **7** (ENGMAN et al., 1995) (Esquema 1), além de outras moléculas desta classe apresentarem potencial anti-HIV (V.K. JAIN, 2017), anti-Alzheimer (CANTO et al., 2014) e potencial controle de infecção por SARS-CoV-2 (MANGIAVACCHI et al., 2021; ZHANG et al., 2020). Além disso, o selênio é um micronutriente essencial no sistema de defesa como antioxidante e com importante atuação no sistema imunológico (BROWN; ARTHUR, 2001; GUILLIN et al., 2019).

O que promove de forma geral essa visibilidade a estes compostos, é que a fração contendo organosselênio eleva significativamente a atividade farmacológica de estruturas moleculares como heterociclos, que isolados nem sempre apresentam propriedades farmacológicas (VIEIRA et al., 2017; WEN et al., 2015). Assim, o potencial químico e biológico destas estruturas com selênio estimula que novas e eficientes metodologias em síntese orgânica sejam descritas devido a possível aplicação em química medicinal (LENARDÃO; SANTI; SANCINETO, 2018). A construção de estruturas químicas contendo a ligação C-Se são facilmente obtidas utilizando protocolos em condições reacionais suaves, dispensando a proteção de grupos funcionais (IVANOVA; ARSENYAN, 2018; NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004; PREEDY, 2015), a partir de metodologias convencionais, utilizando reagentes e solventes verdes, irradiação de micro-ondas, ultrassom, *ball milling* (moagem de bolas), métodos com luz visível e eletroquímica (KUNDU, 2021).

O selênio elementar é relativamente não-tóxico, sendo considerado um elemento essencial em traços aos seres vivos. Geralmente, as espécies de selênio podem sofrer transformações químicas diversas, podendo ser reduzidos aos estados

de oxidação para espécies inorgânicas mais comuns como: -2 (seleneto, Se^{-2}), 0 (elementar, Se^0) ou oxidado aos estados de oxidação Se(IV) (selenito, SeO_3^{2-}) ou Se(VI) (selenato, SeO_4^{2-}) (PREEDY, 2015). Além disso, em espécies orgânicas (organoselênio), é possível transformar o selênio aos estados de oxidação -1 (na presença de metais de transição, ex.: PhSeZnX , $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) (SANTI et al., 2008), +1 (na presença de halogênios, ex.: PhSeCl) (XING et al., 2019), ou ainda encontrá-lo na forma de Se(II), Se(IV) e Se(VI).



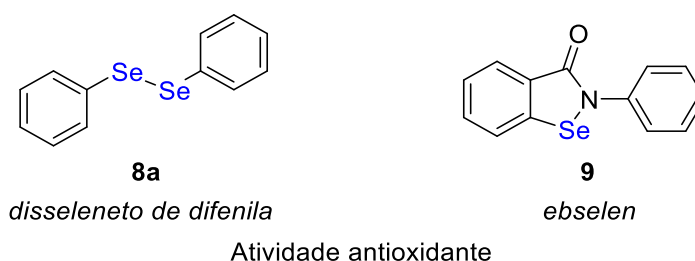
Esquema 1. Compostos organoselênio com atividade biológica.

Fonte: Autor

Uma classe de organocalcogênicos versáteis descritos na literatura são os disselenetos de diorganoíla **8**, com destaque ao disseleneto de difenila **8a**, biologicamente ativo, com atividade antioxidante (NOGUEIRA; ROCHA, 2010) (Figura

1). Os disselenetos de diorganoíla apresentam ligações Se-Se, facilmente transformadas e convertidas em espécies eletrofílicas (RSe^+), nucleofílicas (RSe^-) ou radicalares (RSe^\bullet) (IVANOVA; ARSENYAN, 2018). Entre as moléculas de baixa massa molecular, o ebselen (2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H)ona) **9** (Figura 1), destaca-se por ser uma das estruturas moleculares mais famosas da família dos organosselênios (LENARDÃO; SANTI; SANCINETO, 2018; MÜLLER et al., 1984; SANTI et al., 2013).

Figura 1. Moléculas biologicamente ativas: disseleneto de difenila e ebselen.



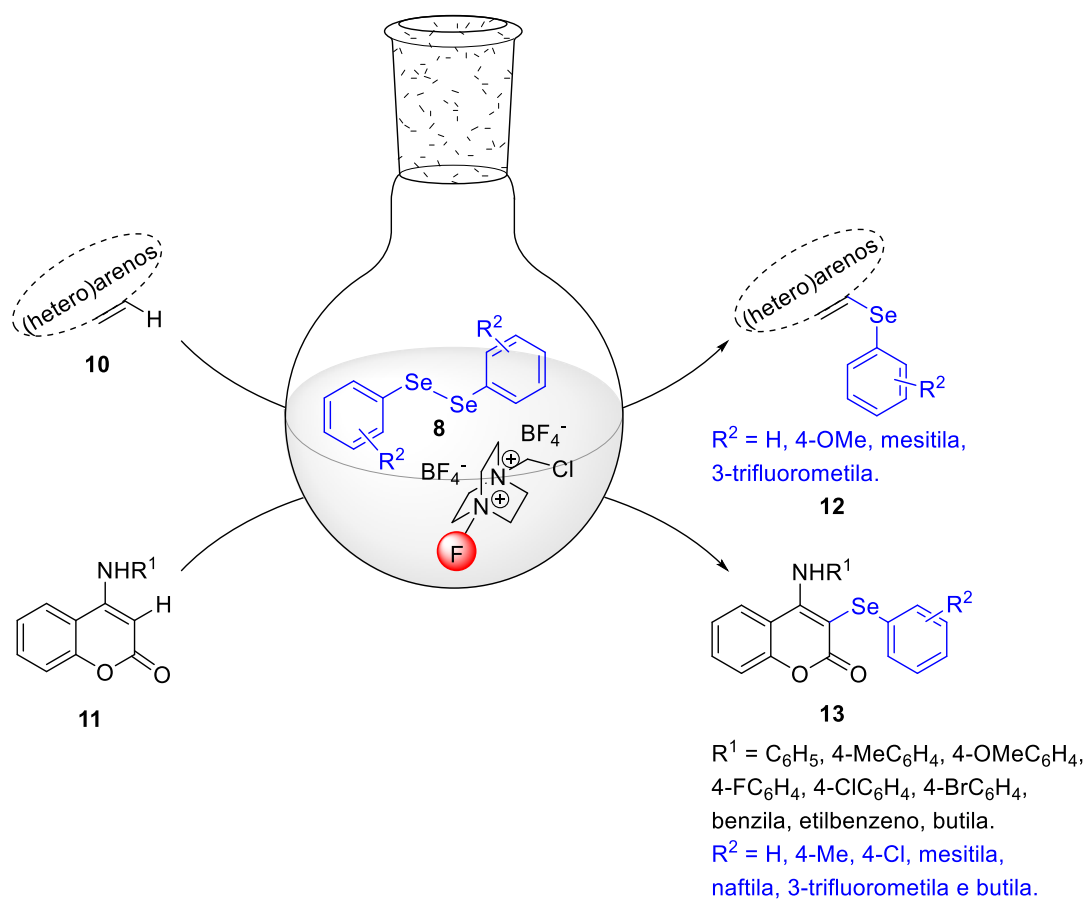
Fonte: Autor

Neste contexto, nosso grupo de pesquisa tem desenvolvido nos últimos anos metodologias sintéticas que favorecem o acesso a novas estruturas moleculares privilegiadas de organosselênio em heterociclos a partir da utilização de disselenetos de diorganoíla como fonte de selênio. Este trabalho de tese de doutorado tem por objetivo desenvolver uma metodologia em condições brandas e eficiente para a síntese de compostos organosselênio através da funcionalização direta da ligação $C(sp^2)-H$ em (hetero)arenos **10** e derivados de 4-amino-2H-cromeno-2-onas **11** (Esquema 2).

A maioria das metodologias descritas na literatura apresentam desvantagens como o uso de quantidades estequiométricas de aditivos (tóxicos ou agressivos), uso de excesso de disselenetos de diorganoíla, utilizando oxidantes tóxicos sob altas temperaturas ou ainda, metodologias sensíveis a presença de oxigênio molecular. (ZHANG et al., 2017).

Os objetivos específicos a serem apresentados nesta tese de doutorado podem ser descritos, como:

- i) Objetivo I (Trabalho I) - A partir de (hetero)arenos nitrogenados **10** com estruturas moleculares diferentes, promover a selenilação da ligação C(sp²)-H utilizando como fonte de selênio disselenetos de diorganoíla **8** com auxílio do Selectfluor® como agente oxidante;
- ii) Objetivo II (Trabalho II) - A partir de derivados de 4-amino-2*H*-cromeno-2-onas **11**, promover a selenilação da ligação C(sp²)-H utilizando como fonte de selênio disselenetos de diorganoíla **8** com auxílio do Selectfluor® como agente oxidante.



Esquema 2. Representação esquemática dos objetivos desta tese de doutorado.

Fonte: Autor.

2. REVISÃO DA LITERATURA

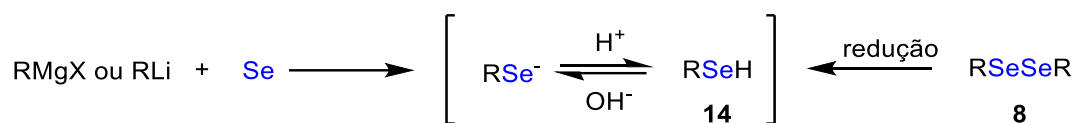
Nesta revisão da literatura, serão apresentados aspectos históricos, transformações sintéticas dos organosselênio e recentes avanços em reações de selenilação de (hetero)arenos.

2.1. PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS E TRANSFORMAÇÕES SINTÉTICAS DE COMPOSTOS DERIVADOS DE SELÊNIO

Em 1818, o químico sueco Jöns Jacob Berzelius, descobriu um elemento químico, nomeando-o como selênio, em homenagem à Deusa grega da lua, *Selene* (COMASSETO, 2010; MUGESH; DU MONT; SIES, 2001). O selênio é classificado como um não-metal com símbolo Se, número atômico 34 e massa atômica 78,96 u.m.a., situado no quarto período da tabela periódica, no grupo dos calcogênios. Aproximadamente 50 anos depois da descoberta de Berzelius, relatos dos primeiros compostos organosselênio foram publicados por Lowig, Wöhler e outros pesquisadores, compreendendo basicamente selenóis alifáticos simples (RSeH, **14**), selenetos (RSeR, **15**) e disselenetos (RSeSeR, **8**) (BACK, 2011).

Mesmo com dificuldade na purificação e manipulação dos compostos, diversas estruturas moleculares foram sendo divulgadas até 1970. Naquela época, a descoberta de uma diversidade de reações úteis e promissoras proporcionaram o surgimento de compostos com propriedades químicas e biológicas interessantes (BACK, 2011). A partir disso, a descoberta da presença de selênio nos seres vivos em forma de selenocisteína, levou a química de organosselênio a grandes desenvolvimentos científicos, passando de uma química exótica e malcheirosa, para uma área de pesquisa ecologicamente favorável, contribuindo, inclusive para uma síntese orgânica mais “verde”, ambientalmente favorável (LENARDÃO; SANTI; SANCINETO, 2018).

Os selenóis, **14** (RSeH) são ácidos, por exemplo PhSeH com $pK_a=5,9$ (REICH; COHEN, 1979), e suas bases conjugadas, os selenolatos (RSe⁻), são formados em soluções alcalinas. Estas espécies são facilmente preparadas por reagentes de Grignard ou alquil- ou aril-lítio com selênio elementar, seguido de acidificação ou ainda, pela redução de disselenetos de diorganoíla (Esquema 3) (BACK, 2011; NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004).

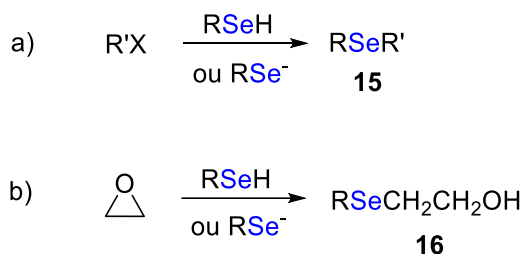


Esquema 3. Reações de preparação de selenolatos a selenóis.

Adaptado de (BACK, 2011).

Fonte: Autor.

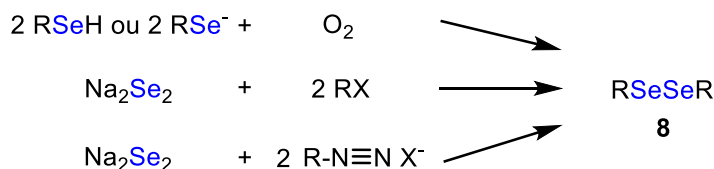
Embora os selenóis e os selenolatos sejam bases fracas, são favorecidos pela alta polarizabilidade do átomo de selênio, como nucleófilos poderosos e macios. Por exemplo, em algumas das reações, estas espécies reagem com facilidade frente a compostos eletrofílicos, como haletos de alquila e tosilatos formando selenetos **15** ou com epóxidos formando β -hidroxi-selenetos **16** (Esquema 4) (BACK, 2011).



Esquema 4. Reações de selenóis e selenolatos com eletrófilos: a) haletos de arila e b) epóxidos.

Adaptado de (BACK, 2011). Fonte: Autor

Disselenetos **8** são geralmente preparados por oxidação ao ar de selenóis ou selenolatos ou ainda, por reações com Li_2Se_2 , Na_2Se_2 ou outras espécies de Se_2^{2-} com haletos de alquila e arila. Ainda outra alternativa para obtenção de disselenetos arílicos são reações com espécies de sais de diazônio (Esquema 5) (BACK, 2011).



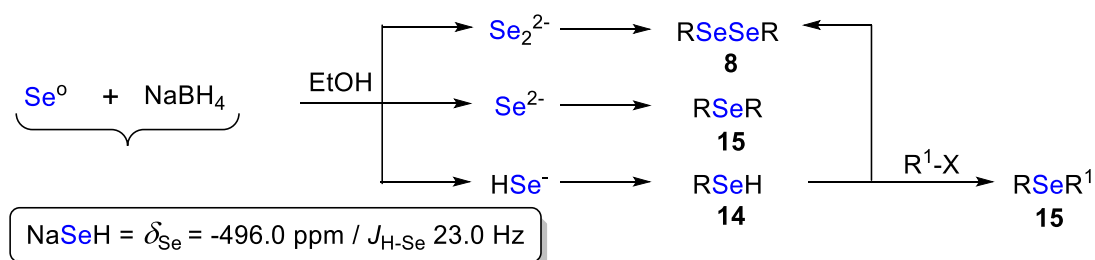
Esquema 5. Reações para síntese de disselenetos (RSeSeR).

Fonte: Autor

Com o passar dos anos, muitos trabalhos impactaram significativamente a área dos compostos organosselênio, uma vez que os disselenetos de diorganoíla **8** foram sendo aplicados em diversas transformações químicas, dada a sua versatilidade em formar espécies eletrofílicas (RSe^+), nucleofílicas (RSe^-) ou radicalares ($\text{RSe}\cdot$) (IVANOVA; ARSENYAN, 2018). Depois de introduzido em um substrato orgânico, o

grupo organoselênio ainda pode sofrer outras transformações, sendo facilmente removido pela eliminação do selenóxido e pelo rearranjo [2,3]-sigmatrópico. Além disso, a versatilidade desta química, favorece que a ligação C-Se sofra clivagem proporcionando a formação de outras ligações como carbono-hidrogênio, carbono-halogênio, carbono-lítio ou carbono-carbono (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004).

Em 2016, as espécies aniônicas de Se_2^{2-} , Se^{2-} e HSe^- foram descritas a partir de um estudo utilizando RMN ^{77}Se . Neste trabalho foi demonstrada a redução de selênio elementar a partir de diferentes estequiometrias de NaBH_4 em etanol em tubo de RMN (OLIVEIRA et al., 2016). Foi observado que o principal produto em todos os tubos era a espécie de HSe^- . Portanto, foi relatado que NaBH_4 em excesso não foi capaz de desprotonar a espécie de HSe^- . Os autores descreveram ainda que a espécie Se_2^{2-} estaria em equilíbrio com HSe^- (Esquema 6).

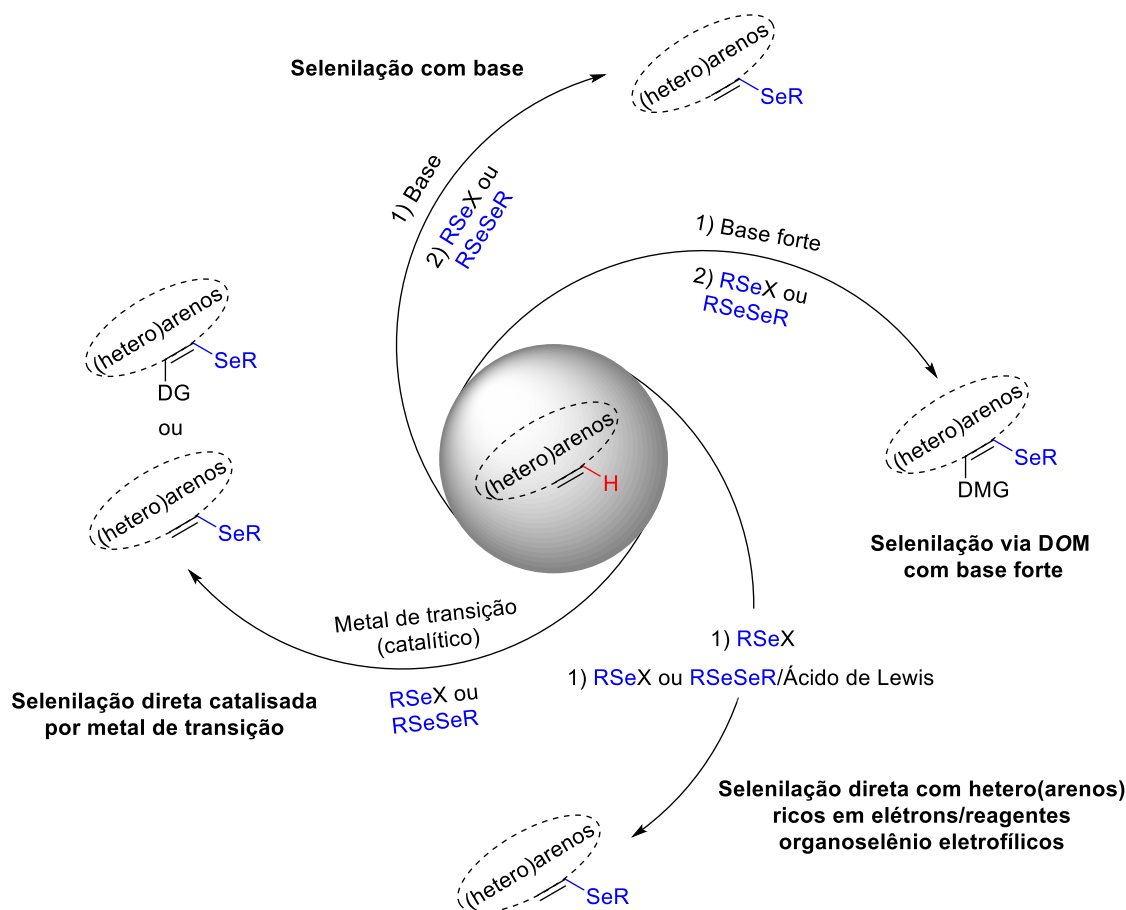


Esquema 6. Método para preparação de ânions seleneto ou disseleneto. Adaptado de (SILVA et al., 2021). Fonte: Autor

2.2. SELENILAÇÃO DIRETA DE (HETERO)ARENOS VIA CATÁLISE METÁLICA

Ao longo dos últimos anos, muitos trabalhos de selenilação foram publicados contemplando diversas metodologias sintéticas, dentre elas selenilação direta catalisada por metal de transição (Paládio (Pd), Níquel (Ni), Cobre (Cu), Prata (Ag), Ródio (Rh), Rutênio (Ru) e Ferro (Fe)), assim como selenilação na presença de base; selenilação DOM (direta *orto*-metalação) com base forte; e selenilação direta com (hetero)arenos ricos em elétrons/reagentes organoselênio eletrofílicos (RAMPON et al., 2019) (Esquema 7). Dentre estas metodologias, destacam-se alguns trabalhos utilizando diferentes fontes de selênio, porém dependentes da catálise de metais de transição e em alguns casos altas temperaturas para formação dos produtos. A seguir, serão apresentadas algumas reações envolvendo diferentes fontes de selênio nas

reações de selenilação, tais como: fonte de selênio elementar (selênio em pó) e fonte de selênio molecular (disselenetos de diorganoíla, **8**).



Esquema 7. Metodologias sintéticas para selenilação de (hetero)arenos.

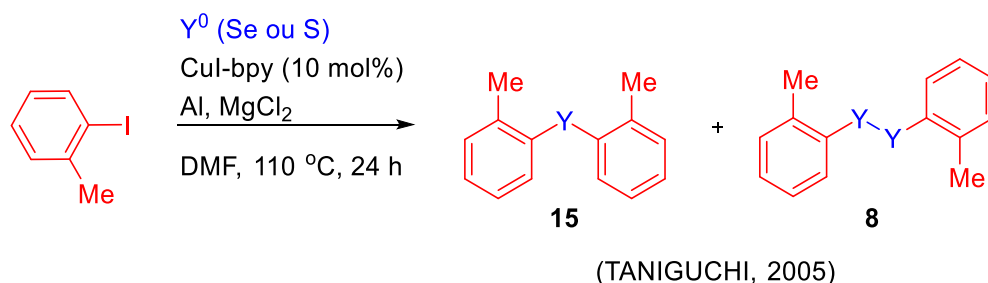
Adaptado (RAMPON et al., 2019).

Fonte: Autor

2.2.1. Reações de selenilação utilizando selênio elementar como fonte de selênio

Nos últimos anos, a utilização de selênio elementar em moléculas orgânicas catalisadas por metais de transição despertou interesse em uma nova abordagem sobre a química orgânica moderna, devido a sua estabilidade, facilidade de manuseio e disponibilidade comercial. Porém, estas metodologias exigem altas temperaturas reacionais e forte dependência de adição de base para quebrar as cadeias de selênio coloidal. O selênio elementar utilizado nas reações atua como átomo-ponte entre duas espécies cooperativas com a finalidade de favorecer o acoplamento cruzado (GAO, CHAO et al., 2017).

Taniguchi descreveu uma reação pioneira sobre a selenilação de iodetos de arila sob catálise de cobre para a formação de selenetos **15** e disselenetos de difenila simétricos **8**, utilizando alumínio como agente redutor e $MgCl_2$ como aditivo na presença de iodeto de cobre (CuI) e bipyridina (TANIGUCHI, 2005) (Esquema 8). Outros autores também descreveram a catálise oxidativa de cobre na selenilação de heterociclos nitrogenado para formação dos produtos **17** (LUO et al., 2016), **18** (GAO et al., 2017), **19** (HU et al., 2018) e **20** (GUO et al., 2018) (Esquema 9). Durante o processo reacional, o intermediário $PhSeCu$ é gerado através da catálise de cobre com selênio elementar na presença de iodetos de arila. Outros metais foram utilizados, como paládio em um complexo denominado $Pd@TATAM$ (4,4',4''-(1,3,5-triazina-2,4,6-triil)tribenzaldeído)-paládio para formação dos selenetos **15** (SADHASIVAM et al., 2018) e ferro na forma de nano ferrita de níquel (nano $NiFe_2O_4$) para formação dos produtos **21** e **22** (DAS; MUKHERJEE; DAS, 2019) (Esquema 9). Surgiram também relatos na literatura de reações de selenilação de (hetero)arenos com ácidos borônicos e haletos de alquila a partir de selênio em pó na formação de produtos **23** e **24**, respectivamente (Esquema 10).

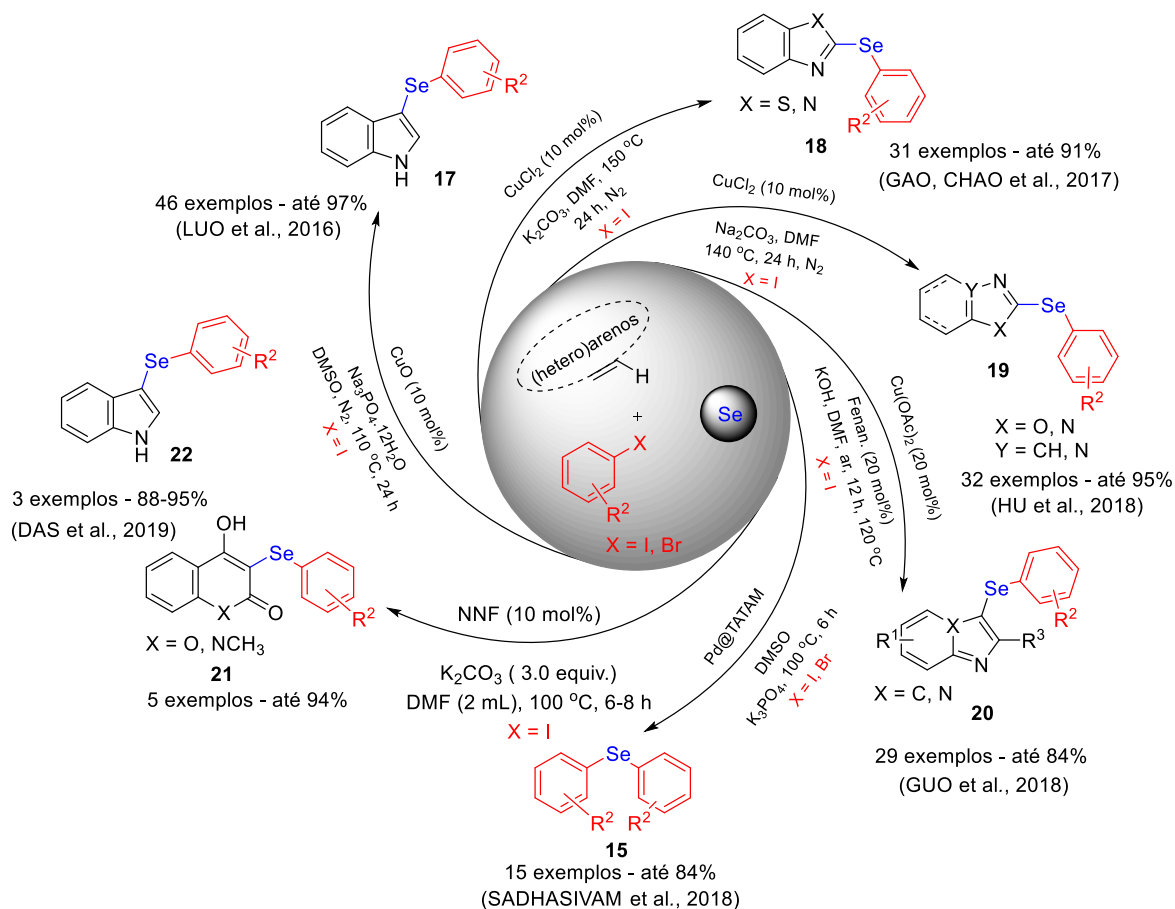


Esquema 8. Catálise de cobre para formação de selenetos e disselenetos.

Adaptado de TANIGUCHI, 2005.

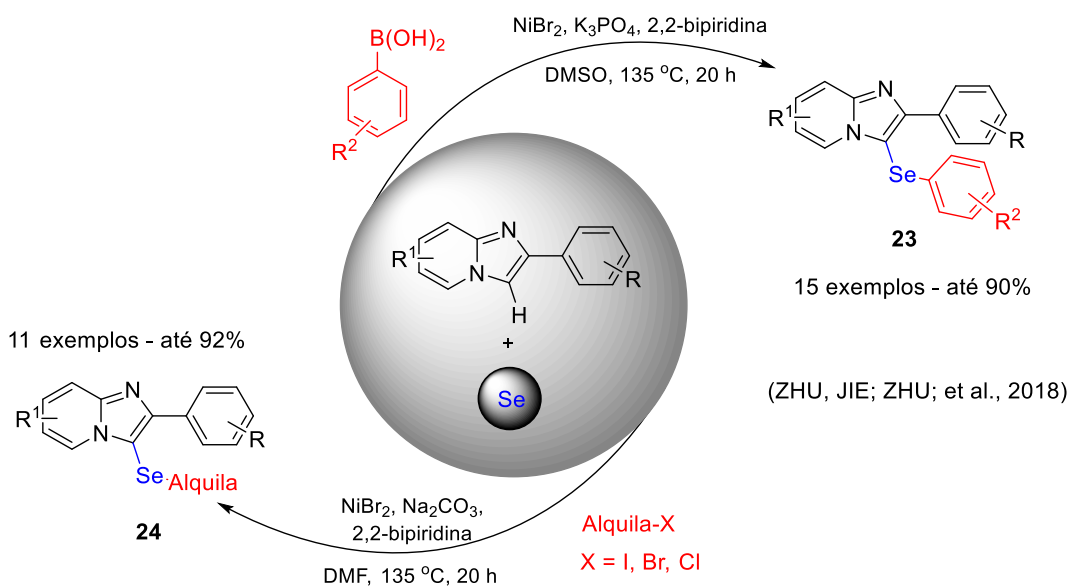
bpy: bipyridina

Fonte: Autor



Esquema 9. Reações de selenilação de (hetero)arenos com haletos de arila e selênio em pó.

Complexo de Pd@TATAM: 4,4',4''-(1,3,5-triazina-2,4,6-triil)tribenzaldeído(TATA) com paládio. NNF: Nano ferrita de níquel (nano NiFe₂O₄). Fonte: Autor.



Esquema 10. Reações de selenilação de (hetero)arenos com ácidos borônicos, haletos de alquila e selênio em pó.

Fonte: Autor

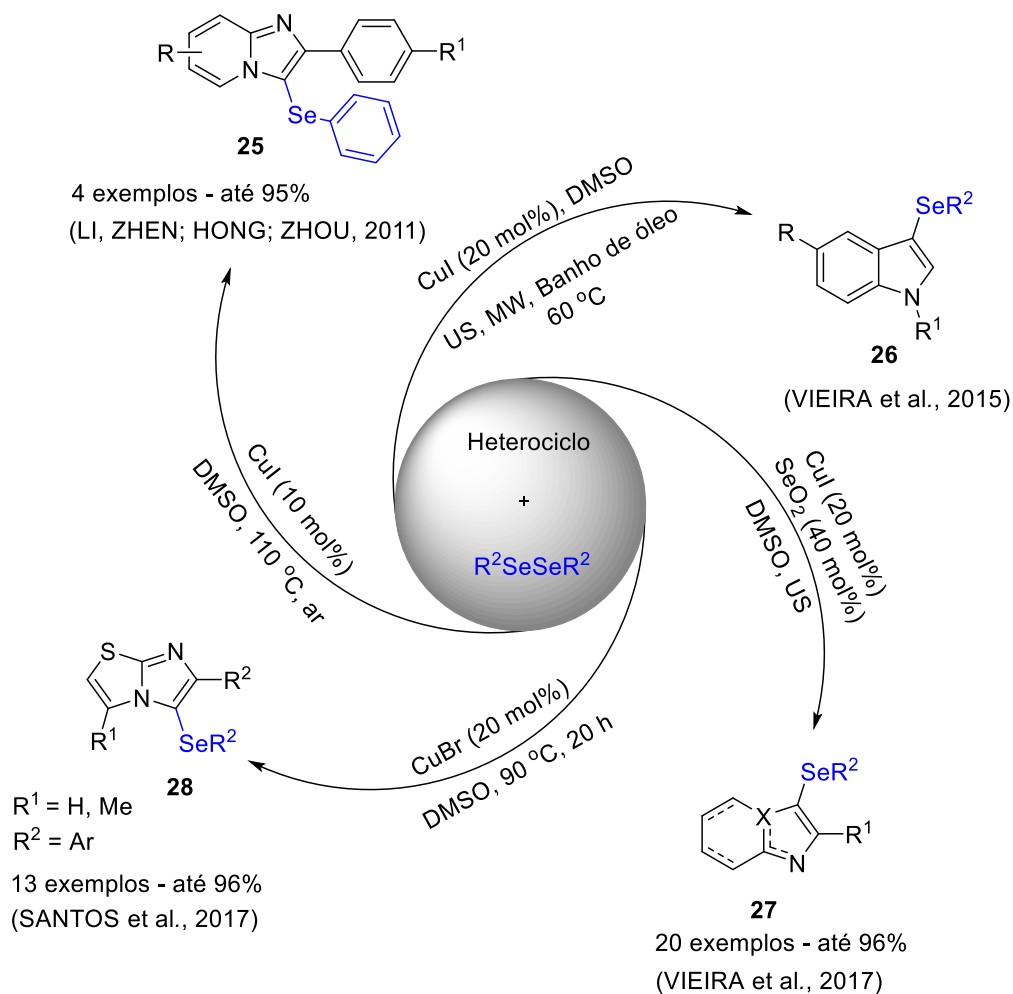
2.2.2. Reações de selenilação utilizando disselenetos de diorganoíla como fonte de selênio

Recentemente, muitos grupos de pesquisa têm se dedicado exclusivamente a esta química e conseqüentemente, os avanços, ano após ano, são expressivos e apresentam uma infinidade de aplicações.

De forma resumida, as reações catalisadas por cobre ganharam destaque na química de organosselênio, pois o cobre (I) e (II) promovem a formação de ligações Se-C(sp²) e Se-C(sp) a partir de complexos formados entre selênio e cobre (Se-Cu). Nestes complexos, os disselenetos de diorganoíla coordenam com facilidade ao centro metálico, devido a selenofilicidade estabelecida com o cobre et al., 2008; IVANOVA; ARSENYAN, 2018; REACTIVITY; KUNDU; ROY, 2000).

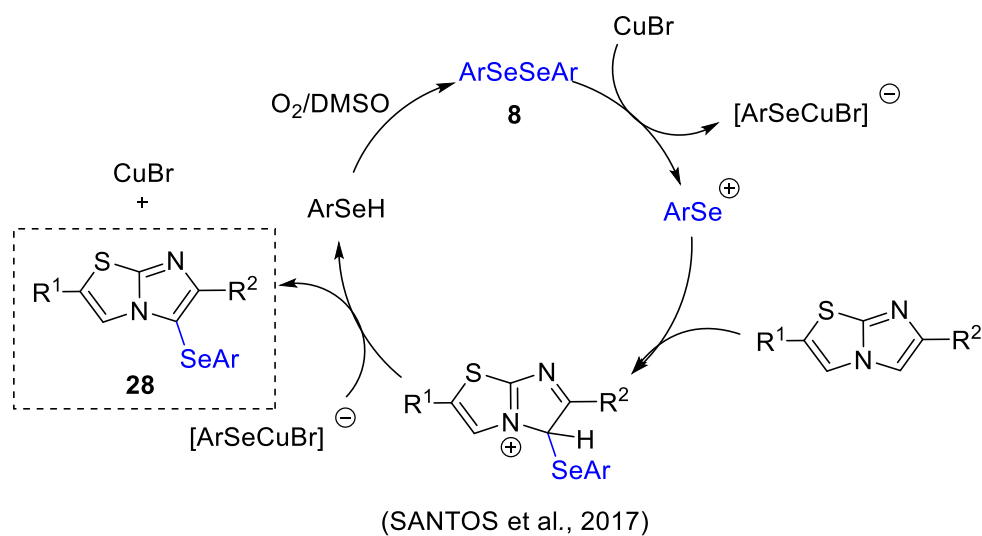
Nos últimos anos muitas reações foram publicadas utilizando catálise de cobre para promover a selenilação de heterociclos utilizando como catalisadores CuI, CuBr e Cu(AcO)₂. As condições e metodologias relatadas levam a formação de produtos de selenilação **25** (LI; HONG; ZHOU, 2011), **26** (VIEIRA et al., 2015), **27** (VIEIRA et al., 2017) e **28** (SANTOS et al., 2017) a partir de ultrassom, micro-ondas e método convencional (banho de óleo) em DMSO (Esquema 11). Dentre estas, a publicação para síntese do produto **28**, descreveu a síntese regioselectiva de 13 exemplos de 5-selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis. Nesta reação, os disselenetos reagem com CuBr produzindo ArSe⁺ como eletrófilo e [ArSeCuBr]⁻ como contraíon. A espécie eletrofílica formada sofre o ataque nucleofílico do imidazo[2,1-*b*]tiazol, que após desprotonação leva a formação do produto **28**, regenerando o CuBr e liberando uma espécie de arilselenol que converte-se em disseleneto por oxidação ao ar (Esquema 12) (SANTOS et al., 2017).

Outra abordagem sobre as reações de selenilação que receberam destaque na literatura, foram as reações de selenilação direta através da ativação da ligação C(sp²)-H por catálise de metais sem a necessidade da colaboração de grupos abandonadores na estrutura de substratos de (hetero)arenos. Neste contexto, a catálises de cobre, ferro, prata, paládio e rutênio ganharam destaque recentemente, sendo muito bem aplicados a substratos de heterociclos (Esquema 13).



Esquema 11. Reações de selenilação catalisadas por cobre.

Fonte: Autor



Esquema 12. Mecanismo de reação para catálise de brometo de cobre (I) na selenilação de imidazo[2,1-*b*]tiazóis.

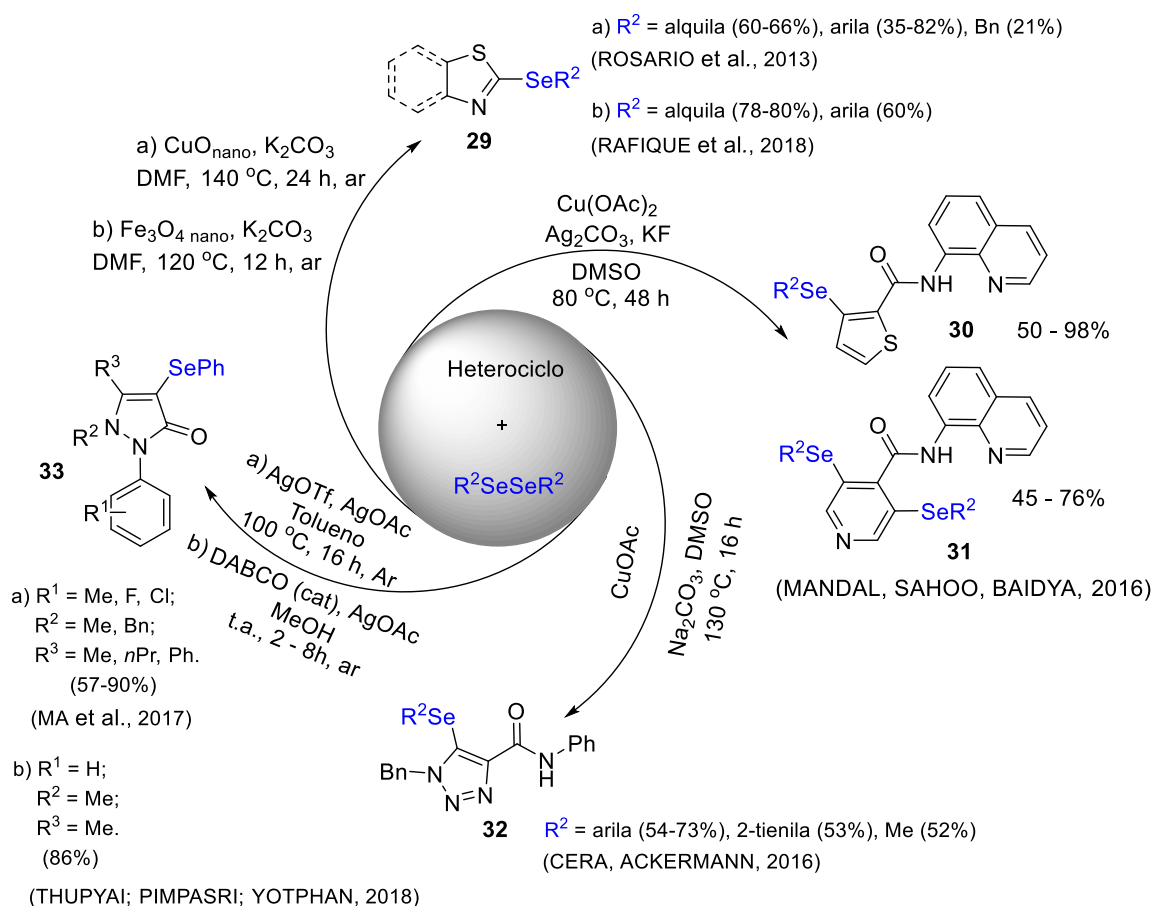
Adaptado de (SANTOS et al., 2017).

Fonte: Adaptado pelo autor.

Uma publicação de Rosario e colaboradores utilizando CuO nanoparticulado, na presença de base foi apresentada com a finalidade de ativar a ligação C-H em benzotiazóis, promovendo a formação de produtos de selenilação **29** na posição C2 do substrato nucleofílico (ROSARIO et al., 2013) (Esquema 13). A proposta dos autores é baseada na clivagem dos disselenetos através da complexação com cobre, e o benzotiazol desprotonado com K_2CO_3 , promovendo o ataque nucleofílico a espécie de selênio eletrofílica, formando o produto de selenilação **29** e como subprodutos [RSeK] e $KHCO_3$. Como alternativa a proposta de Rosario, Rafique e colaboradores promoveram a aplicação de Fe_3O_4 nanoparticulado com alta eficiência por promover a recuperação do catalisador com auxílio de um ímã externo, podendo ser utilizado por até quatro ciclos (RAFIQUE et al., 2018) (Esquema 13). Nesta proposta, Rafique e colaboradores propuseram o mecanismo a partir da ativação de disseleneto com o Fe_3O_4 atuando como ácido de Lewis para produzir o produto **29**.

Em 2016, Mandal e colaboradores promoveram a selenilação de (hetero)arenos utilizando catálise de $Cu(OAc)_2$. A funcionalização proposta pelos autores direcionou a formação *orto*-seletiva de produtos de selenilação de 8-aminoquinolinas **30** e **31**, através da formação de um complexo bidentado de cobre (II) com os nitrogênios do substrato, ativando conseqüentemente a ligação C-H no heterociclo, para atuarem como nucleófilos (MANDAL; SAHOO; BAIDYA, 2016) (Esquema 13).

Ainda em 2016, Ackermann e Cera publicaram a selenilação de $C(sp^2)$ -H em *N*-(triazolil)anilidas na presença de $CuOAc$ e base (CERA; ACKERMANN, 2016) (Esquema 13). As reações sob catálise de Cu (I) partiram da formação de um complexo bidentado e os produtos **32** foram obtidos de forma regiosseletiva. Substratos do tipo pirazonas também foram testados por Ackermann, Ma e colaboradores, em reações de selenilação mediadas por prata. A funcionalização das pirazonas apresentada pelos autores se mostrou seletiva na formação dos produtos **33**, não promovendo a selenilação na posição *orto*- da fenila, como poderia também ser esperada. Em contrapartida a proposta anterior, Thupyai e colaboradores propuseram uma catálise com $AgOAc$ utilizando DABCO, promovendo a formação dos produtos **33** sob condições brandas (THUPYAI; PIMPASRI; YOTPHAN, 2018) (Esquema 13). Apesar do relevante número de publicação envolvendo reações de selenilação catalisadas por metais de transição, estes métodos têm escopo de substratos limitado (RAMPON et al., 2019).

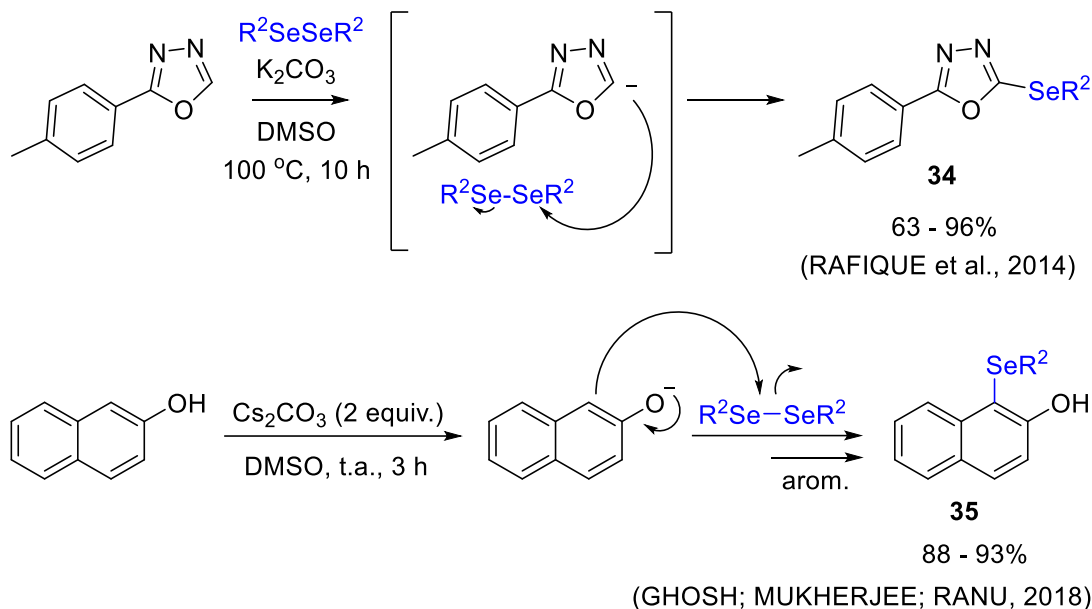


Esquema 13. Selenilação direta através da ativação da ligação C-H.

Fonte: Autor

Devido a capacidade dos disselenetos de difenila atuarem como reagentes eletrofílicos, mas em alguns casos dependerem da força do nucleófilo devido à ausência de mediadores, transformações alternativas foram sendo apresentadas na literatura. Neste sentido, Rafique e colaboradores publicaram a funcionalização de 1,3,4-oxadiazóis com K_2CO_3 , na ausência de metais de transição ou qualquer outro aditivo. Nesta reação de selenilação a base desprotona o heterociclo gerando um carbânion, que posteriormente promove o ataque nucleofílico ao disseleneto de diorganoíla para formação dos produtos **34**. Neste caso, a formação do produto depende da força do nucleófilo (RAFIQUE et al., 2014) (Esquema 14). Ghosh e colaboradores descreveram em 2018 a síntese de 1-selanil-2-naftóis **35** na presença de carbonato de céσιο (Cs_2CO_3) e na ausência de oxidantes, a temperatura ambiente. Com base em experimentos de controle, os autores sugerem que a base interage desprotonando o 2-naftol para formar o ânion naftolato, que reage com o disseleneto

de diorganoíla a partir do carbono C1. Após o ataque nucleofílico, ocorre a rearomatização do sistema para formar o produto da reação **35** (Esquema 14).



Esquema 14. Reações de selenilação direta com base.

Adaptado pelo autor.

2.3. REAÇÕES DE SELENILAÇÃO PROMOVIDAS POR ESPÉCIES ELETROFÍLICAS DE SELÊNIO EM MEIO LIVRE DE METAIS DE TRANSIÇÃO

Na última década, reações de selenilação mediadas por espécies eletrofílicas ganharam grande destaque em síntese orgânica (KUNDU, 2021; SCHUMACHER et al., 2021). Uma alternativa na síntese de organosselênios é a transformação da ligação Se-Se nos disselenetos de diorganoíla (RSeSeR , **8**) em espécies reativas de haletos de selênio. As espécies de RSeBr e RSeCl já são bem conhecidas na literatura, porém as espécies de RSeI e RSeF são normalmente formadas *in situ*. Após um número expressivo de reações envolvendo haletos de selênio, outros agentes oxidantes começaram ganhar destaque na literatura, demonstrando como alternativas sintéticas brandas em relação as demais propostas apresentadas na literatura.

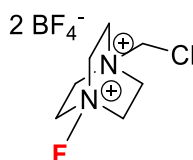
2.3.1. Reação de selenilação promovidas por espécies RSeF

A inserção de substituintes contendo átomos de flúor em moléculas orgânicas tem um longo histórico de desenvolvimento, tendo como principais formas de obtenção fontes nucleofílicas de flúor. Em contrapartida, o flúor molecular, foi por

muito tempo, uma fonte restrita de flúor eletrofílico, mas devido a sua facilidade em formar ligações C-F e sua periculosidade (altamente oxidante, alta toxicidade, pouca especificidade), tornou-se necessário o desenvolvimento de fontes alternativas de flúor eletrofílico. Assim, com o passar dos anos novos reagentes foram sendo comercializados, como por exemplo, o fluoróxitrifluormetano (CF_3OF), relatado por Barton e colaboradores (NYFFELER et al., 2004).

Com a crescente procura por reagentes alternativos de flúor eletrofílico, outras fontes foram sendo utilizadas em síntese orgânica, incluindo o fluoreto perclórico (FCIO_3), fluoreto de xenônio (XeF_2) e fluoretos de óxido de nitrogênio (FNO). Embora estes reagentes tenham suprido algumas necessidades industriais e acadêmicas, uma forma mais estável e não tóxica de flúor eletrofílico ainda era necessária. Como alternativa, uma nova classe de reagentes com estrutura geral $\text{R}_2\text{N-F}$ ou $\text{R}_3\text{N}^+\text{-F}$ foi ganhando popularidade, como fontes eletrofílicas mais seguras, seletivas, estáveis e de fácil obtenção sintética, provando ser tão reativos quanto as anteriormente citadas. O desenvolvimento do reagente conhecido como Selectfluor® (Figura 2) trouxe até a química orgânica moderna uma poderosa fonte de flúor eletrofílico. O Selectfluor® é um sólido cristalino não-higroscópico, estável, de fácil manuseio e comercialmente disponível, sendo isento de perigo (NYFFELER et al., 2004).

Figura 2. Estrutura do bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluordiazoniobiciclo [2.2.2]octano, selectfluor®.

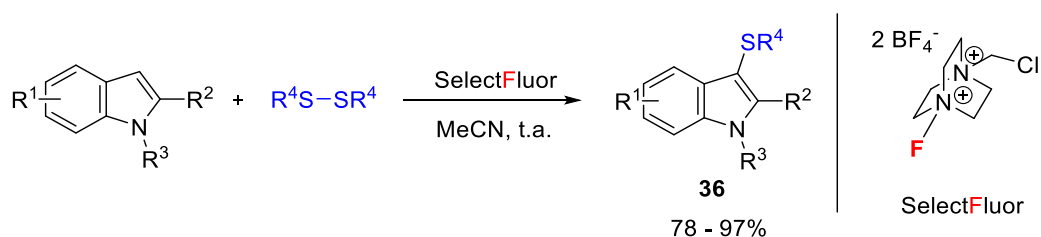


SelectFluor

Fonte: Autor.

Desde a sua publicação como patente (BANKS, 1992), o Selectfluor® tornou-se muito explorado em síntese orgânica (NYFFELER et al., 2004), destacando seu uso principalmente em trabalhos como reações de descarboxilação, seguida de fluoração (YUAN; YAO; TANG, 2017), ou somente fluoração (BAUDOUX et al., 2002; LIU et al., 2015; TAKEUCHI; TARUI; SHIBATA, 2000) e funcionalização de heterociclos (GALLOWAY; MAI; BAXTER, 2017; LIANG et al., 2019; XIE et al., 2018; ZHAO; JIN, 2019).

Dentre os trabalhos envolvendo funcionalização da ligação C-H para formação de organocalcogênios, Yadav e colaboradores relataram a sulfenilação de indóis para formação de 3-sulfenil-indóis **36** utilizando Selectfluor® como agente oxidante (YADAV; REDDY; REDDY, 2007) (Esquema 15). Além disso, sobre a formação específica de intermediários RSeF para a incorporação de selênio em (hetero)arenos, apenas um trabalho do nosso grupo de pesquisa sobre ciclização eletrofílica para a síntese de 3-selanil-benzo[*b*]furanos é relatado na literatura. Neste trabalho, os autores descrevem a formação de espécies de selênio a partir de RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ e ^{19}F (DIEM FERREIRA XAVIER et al., 2020).

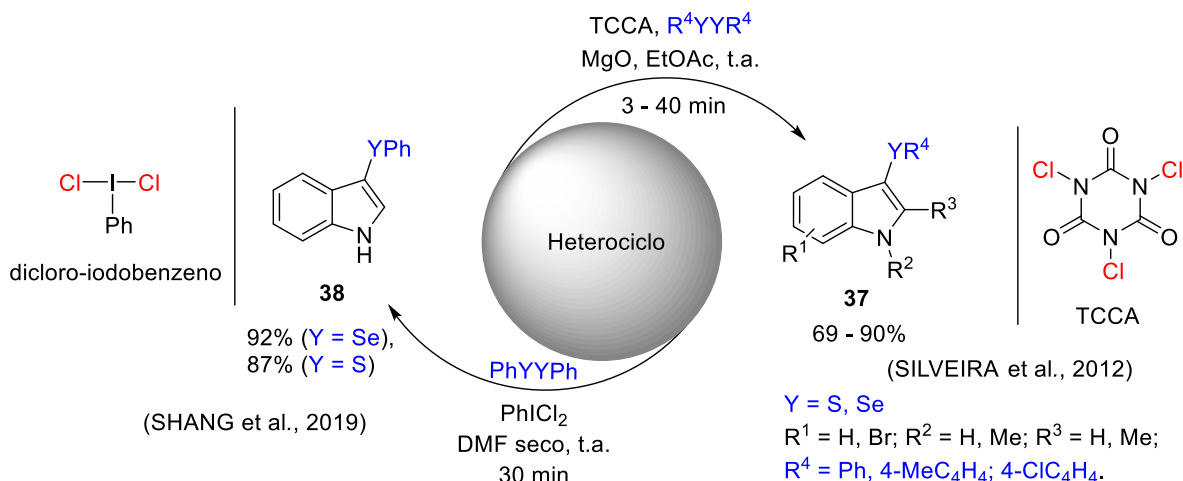


Esquema 15. Síntese de 3-sulfenil-indóis mediada por Selectfluor®. Fonte: Autor

2.3.2. Reações de selenilação promovidas por espécies RSeCl

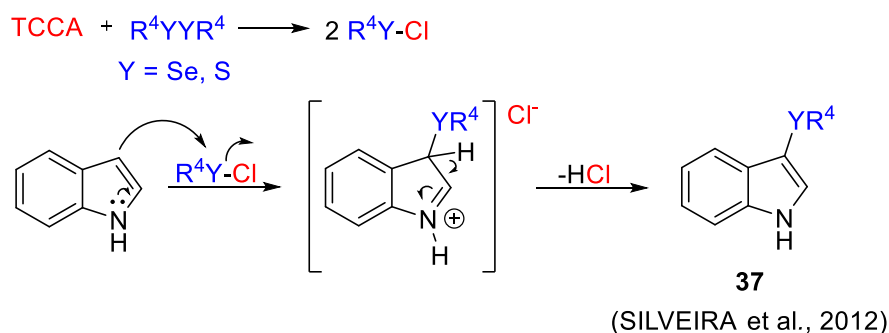
Silveira e colaboradores em 2012, propuseram reações de selenilação/sulfenilação a partir de espécies eletrofílicas geradas *in situ*, através de reações de substituição eletrofílica em indóis e diaril dicalcogenetos promovida por ácido tricloroisocianúrico (TCCA), como fonte de cloro (SILVEIRA et al., 2012). Os autores monitoraram por CG/MS a formação de espécies ativas de PhSeCl e PhSCI, que foram consumidas durante a reação. Estas espécies eletrofílicas foram responsáveis pela selenilação e sulfenilação dos indóis, produtos **37** (Esquema 16).

Os autores obtiveram produtos de selenilação e sulfenilação com 69-90%, através de um mecanismo de substituição no carbono C3, posteriormente estudado e proposto pelos mesmos. O carbono C3 do indol, nucleofílico, permitiu que a substituição nucleofílica ocorresse na presença da espécie de haleto de calcogênio, para formar os produtos **37** (Esquema 17). Ainda neste contexto, Shang e colaboradores relatam a formação *in situ* de espécies ativas de PhSeCl e uma variedade de produtos a partir da espécie PhSCI, seguindo de forma semelhante ao mecanismo apresentado por Silveira e colaboradores, utilizando dicloro-iodobenzeno como fonte de cloro para formação da espécie eletrofílica de selênio e enxofre (Esquema 16) (SHANG et al., 2019).



Esquema 16. Reação de selenilação/sulfenilação mediada por TCCA e PhICl₂.

Fonte: Autor



Esquema 17. Mecanismo proposto por Silveira e colaboradores para selenilação de indóis.

Adaptado pelo autor.

2.3.3. Reações de selenilação promovidas por espécies RSeI

A espécie eletrofílica com grande destaque na literatura, envolvendo um grande número de publicações, é a espécie formada *in situ* de RSeI, a partir de diferentes fontes de iodo (Esquema 18). Em 2009, Fang e colaboradores publicaram a síntese de 3-selanil/sulfenil-indóis **39** utilizando catálise de ferro e iodo. A combinação de fluoreto de ferro (III) (FeF₃) e iodo molecular, resultou na formação da espécie eletrofílica de RSeI, promovendo a formação de derivados de selênio e enxofre em bons rendimentos (FANG et al., 2009) (Esquema 18).

Em 2014, Azeredo e colaboradores descreveram a síntese de 3-selanil-indóis **40** na ausência de solvente, sob irradiação de micro-ondas, em 5 minutos de reação, empregando iodo molecular como catalisador. Os autores descreveram a metodologia empregada neste trabalho como um método rápido e econômico devido a formação

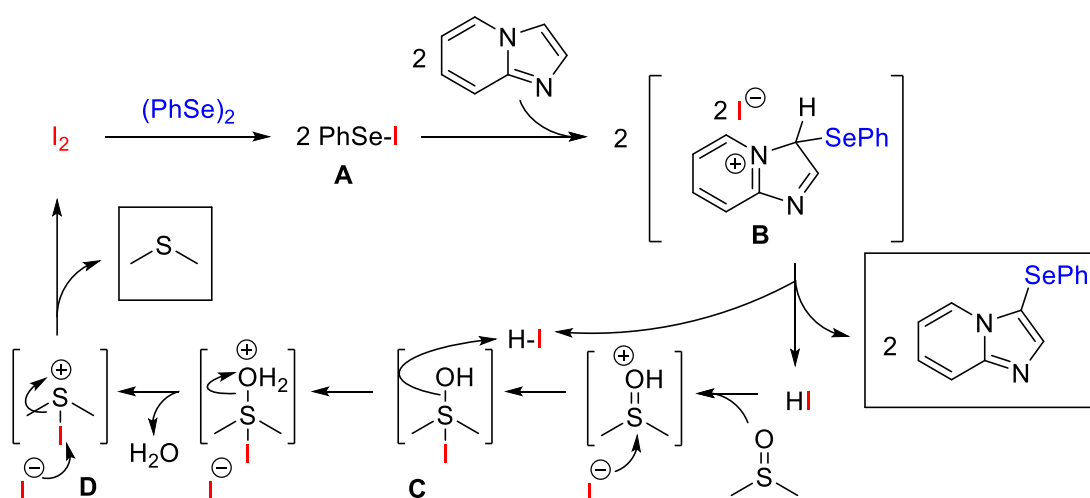
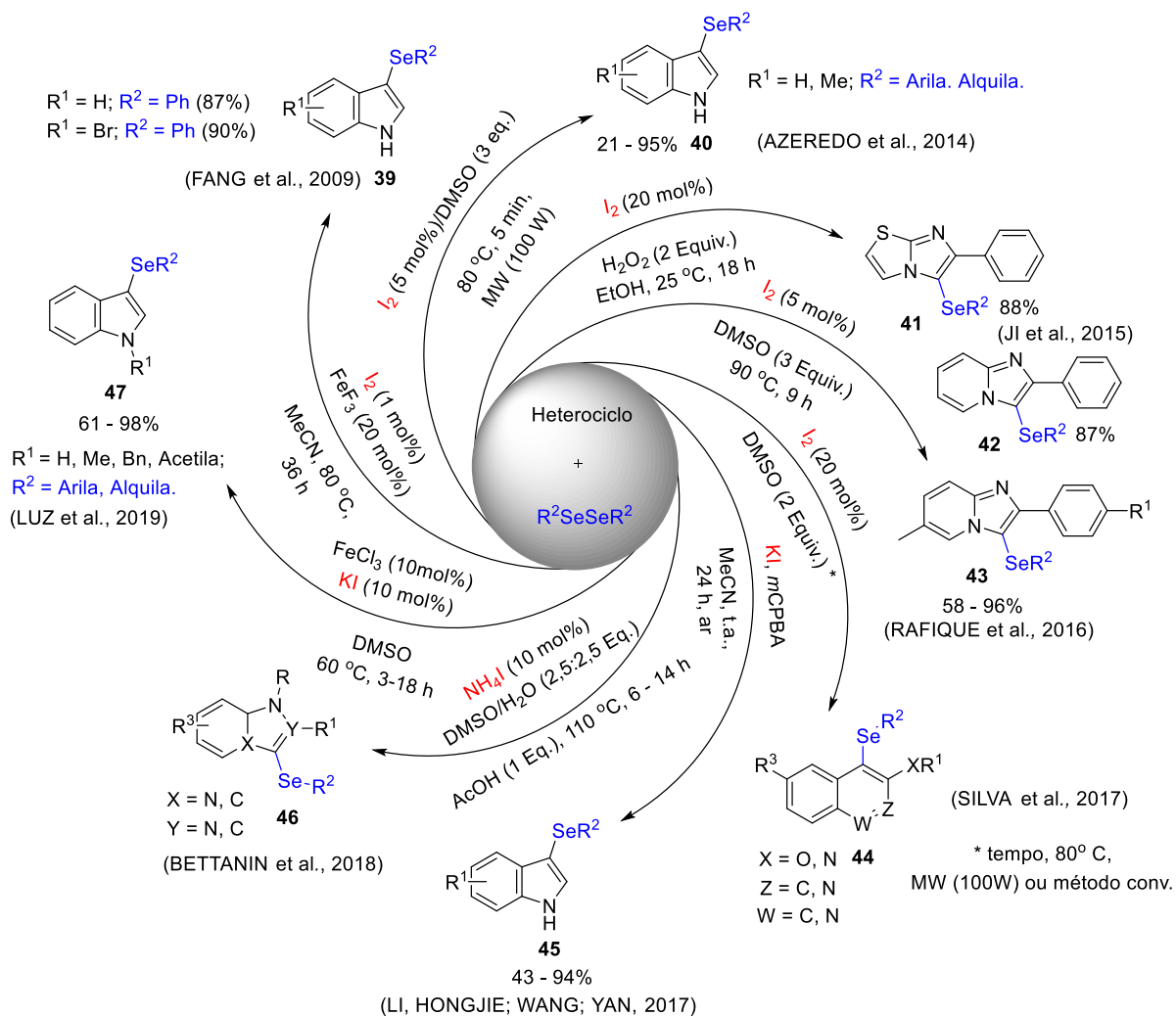
de produtos em bons rendimentos (AZEREDO et al., 2014). O mesmo grupo em 2016, descreveu a selenilação direta da ligação C(sp²)-H utilizando catálise de iodo molecular (I₂), em DMSO, 90° C por 9 h, formando imidazo[1,2-*a*]piridinas **43** (Esquema 18), além de promover a funcionalização de outros heterocíclis como: indazóis (79-85%), 1,3,4-oxadiazóis (33-39%) e benzotiazóis (19-20%) (RAFIQUE et al., 2016). O mecanismo proposto pelos autores descreve a formação da espécie eletrofílica de PhSeI, seguida do ataque nucleofílico do heterociclo, promovendo a formação dos produtos (Esquema 19). Este mecanismo é equivalente para ambos os trabalhos apresentados (AZEREDO et al., 2014; RAFIQUE et al., 2016).

Jl e colaboradores promoveram a síntese de imidazo[2,1-*b*]tiazóis **41** e imidazo[1,2-*a*]piridinas **42** utilizando peróxido de hidrogênio e iodo molecular (Esquema 18). Nesta condição reacional, os autores sugerem que PhSeSePh e I₂ levam a formação da espécie ativa de PhSeI e HI. Já o H₂O₂ atua como oxidante, transformando HI em I₂ com a finalidade de o restabelecer o ciclo catalítico (Jl et al., 2015).

Silva e colaboradores descreveram o acoplamento C-Se na presença de catálise de I₂, DMSO como oxidante, sob irradiação de micro-ondas (MW) (100W) ou em método convencional na formação de (biciclo)arenos **44** (Esquema 18) (SILVA et al., 2017). O mesmo grupo reportou a síntese de diferentes *N*-heterocíclis **46**, utilizando como alternativa à fonte de I₂, iodeto de amônio para a iodação de disselenetos (BETTANIN et al., 2018) (Esquema 18).

Li e colaboradores desenvolveram a síntese de 3-selanil-indóis **45** em que o catalisador de KI é oxidado com *m*CPBA, produzindo como fonte de iodo, HIO. A fonte de RSeI gerada *in situ*, a partir de HIO e ArSeSeAr **8**, participa da reação de substituição eletrofílica formando produtos com rendimentos de moderado a excelentes (LI; WANG; YAN, 2017) (Esquema 18).

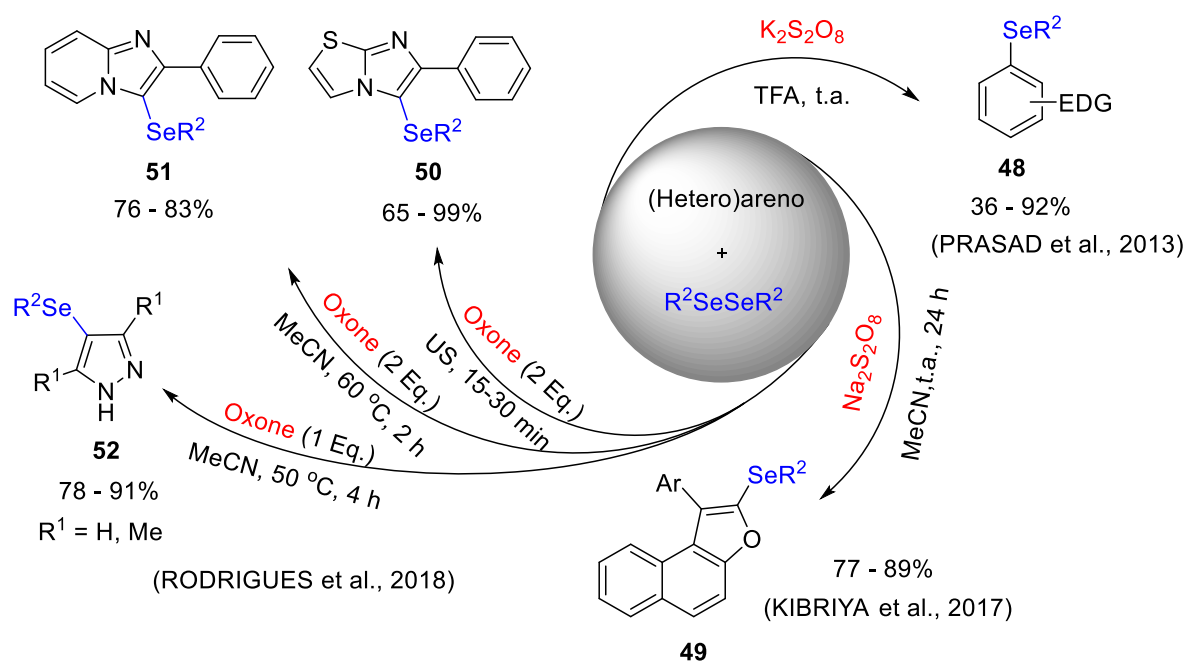
Em 2019, Luz e colaboradores descreveram a síntese de 3-calcogeno-indóis **47** através da catálise de cloreto de ferro (III) e iodeto de potássio em DMSO a 60 °C. Os autores descreveram o mecanismo da reação a partir de experimentos de controle e da Ressonância Paramagnética de Elétrons da banda X (EPR), suportando que houve redução de Fe (III) a Fe (II), catalisada por iodo molecular, a partir da formação da espécie eletrofílica RSe-I··FeCl₃ (LUZ et al., 2019) (Esquema 18).



2.3.4. Reações de selenilação promovidas por espécies eletrofílicas não-halogenadas

Como alternativa as fontes citadas anteriormente, agentes oxidantes mais brandos e estáveis foram sendo divulgados. Dentre estes, pode-se citar o persulfato de potássio ($K_2S_2O_8$) e de sódio ($Na_2S_2O_8$). Prasad e colaboradores descreveram a síntese de diaril-calcoogenetos **48** utilizando $K_2S_2O_8$ como oxidante. Os autores observaram por RMN ^{77}Se a formação do intermediário $PhSeSO_4$ em $CDCl_3$ ($\delta^{77}Se = 788,41$ ppm), como a espécie ativa que recebe o ataque nucleofílico por arenos ricos em elétrons. Já Kibriya e colaboradores, descreveram a selenilação direta de naftofuranos, benzofuranos e furocumarinas de forma seletiva na obtenção dos produtos **49** em MeCN, t.a. e 24 h utilizando $Na_2S_2O_8$ como oxidante (KIBRIYA et al., 2017)(Esquema 20).

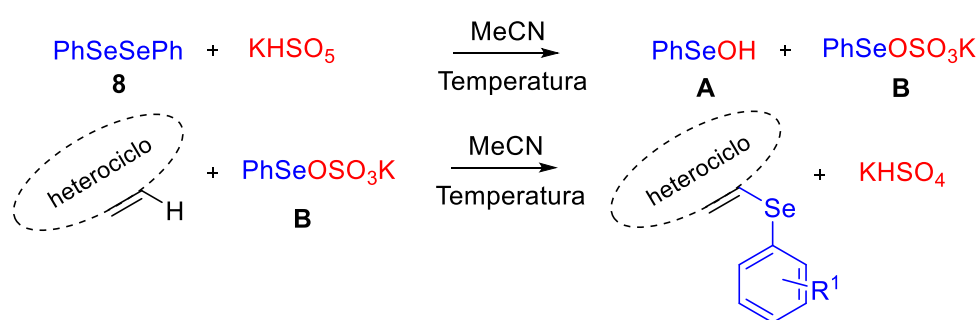
Recentemente, nosso grupo de pesquisa descreveu a selenilação direta de imidazo[2,1-*b*]tiazóis, imidazo[1,2-*a*]piridinas e 1*H*-pirazóis utilizando um oxidante verde o Oxone®, disponível na forma de um sal triplo inorgânico ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$), para a formação de espécies eletrofílicas de selênio. Neste trabalho, os produtos **50-52** foram obtidos em bons a excelentes rendimentos, em MeCN entre 50 - 60° C (RODRIGUES et al., 2018)(Esquema 20).



Esquema 20. Reações de selenilação mediadas por espécies eletrofílicas não-halogenadas.

EDG = grupo doador de elétrons. Ar = arila e (hetero)areno. Fonte: Autor.

Os autores propuseram um mecanismo de reação em que o Oxone®, a partir de sua espécie ativa KHSO_5 (peroximonossulfato de potássio), promove a clivagem do disseleneto de diorganoíla **8** seguido da formação das espécies **A** e **B** (Esquema 21), que recentemente foram investigadas por Perin e colaboradores (PERIN et al., 2018). Na reação de selenilação descrita, o heterociclo ataca a espécie eletrofílica **B**, formando um intermediário que ao ser desprotonado, promove a formação do produto (**50-52**), gerando como subproduto, bissulfato de potássio (Esquema 21).



Esquema 21. Mecanismo proposto por Rodrigues e colaboradores para síntese de 4-selanil-heterociclos promovidas por Oxone®.

Fonte: Adaptado pelo autor.

2.3.5. Reações de selenilação promovidas por sais de haletos

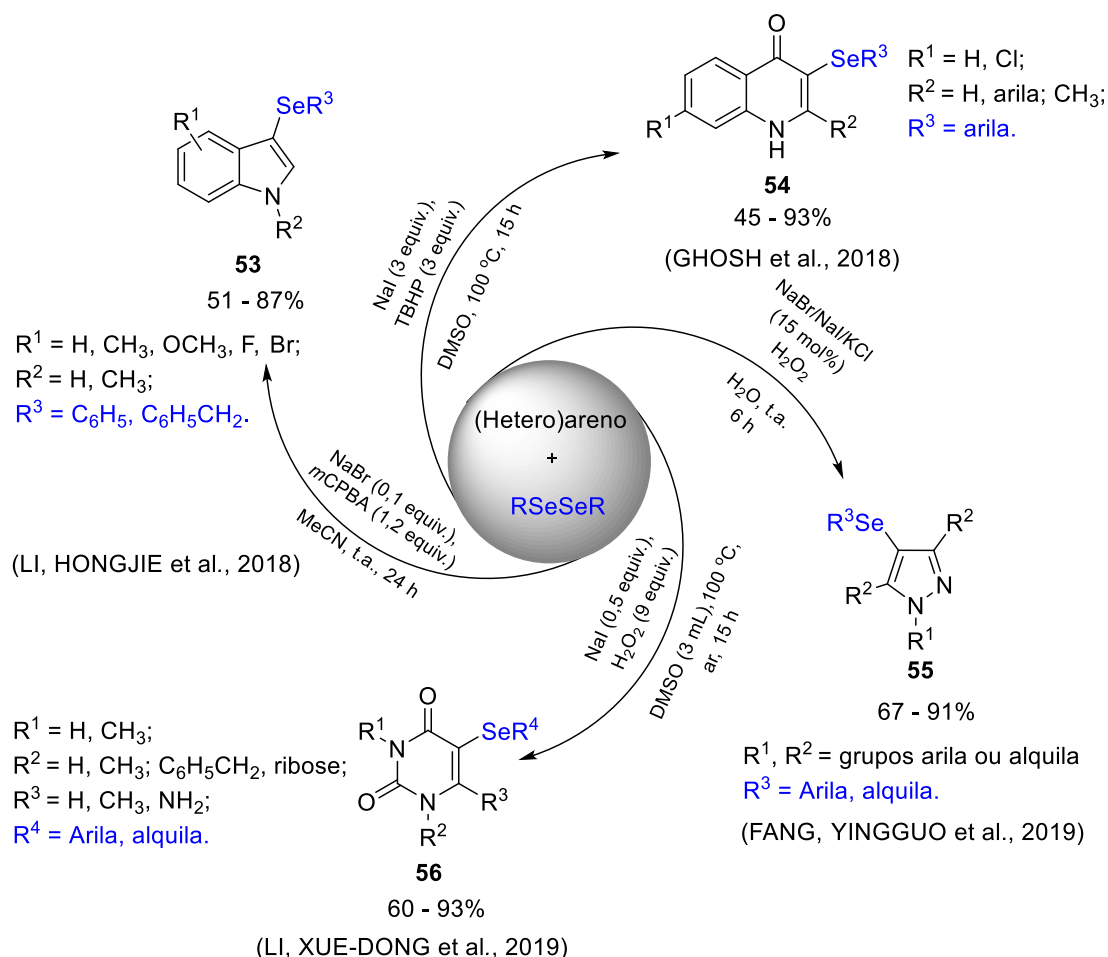
Yan e colaboradores descreveram a síntese de selanil-indóis **53** mediada por NaBr, na presença de *m*CPBA à temperatura ambiente. Nesta abordagem, o NaBr é oxidado a bromo molecular por ação do *m*CPBA. Então a reação do disseleneto de diorganoíla e Br_2 levam a espécie RSeBr eletrofílica que reagem com o indol para formar o 3-selanil-indol **53** em bom rendimento e alta regiosseletividade (Esquema 22)(LI et al., 2018).

Outra metodologia descreve a reação promovida por NaI e TBHP para a síntese de 4-quinolonas contendo organosselênio **54** em excelentes rendimentos. De acordo com os autores as principais vantagens desta metodologia é a ausência de catalisadores de metais de transição ou grupos protetores para a síntese dos produtos com alta regiosseletividade (Esquema 22)(GHOSH et al., 2018).

Fang e colaboradores descreveram a síntese de 4-selanil-pirazois **55** a partir de pirazois *N*-protegidos (Esquema 22) (FANG et al., 2019). O destaque desta metodologia é a possibilidade de obtenção dos produtos empregando três diferentes

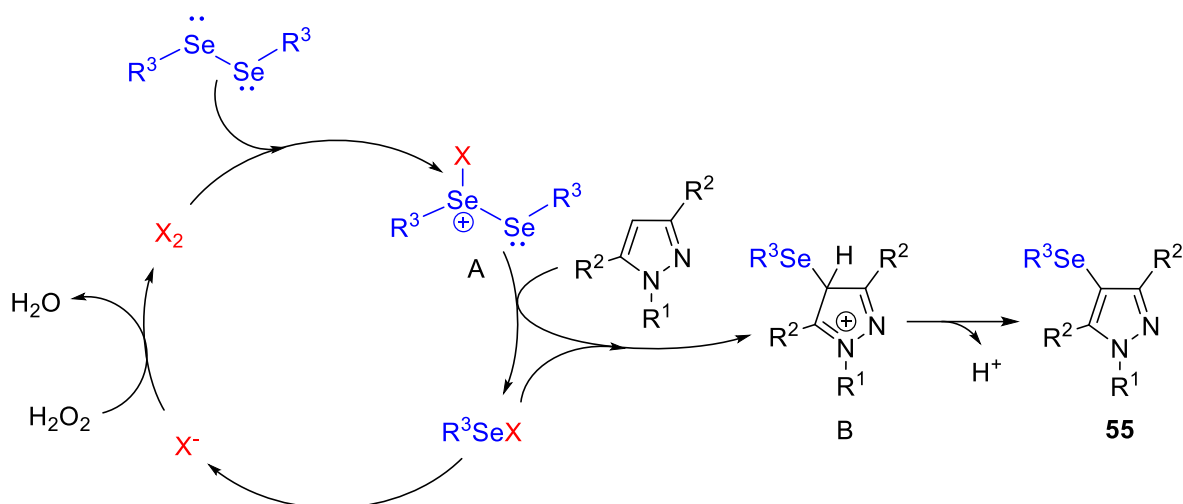
catalisadores (NaBr, NaI ou KCl) em água, utilizando H₂O₂ como oxidante em temperatura ambiente e ao ar. Os autores descreveram o mecanismo da reação em que o haleto aniônico é primeiro oxidado por H₂O₂, a partir de dados preliminares, reagindo facilmente com disseleneto de diorganoíla **8** para formar o intermediário **A** (Esquema 23). A partir da clivagem da ligação Se-Se, a espécie eletrofílica *in situ* reage com o pirazol a partir de um mecanismo de substituição eletrofílica para formar o intermediário **B**, seguido da desprotonação e formação do produto 4-selanil-pirazol **55**. Em paralelo uma outra espécie eletrofílica pode atuar no meio reacional para promover a selenilação do pirazol (R³SeX) (Esquema 23) (FANG et al., 2019).

De forma similar, Li e colaboradores utilizaram iodeto de sódio (NaI) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂) para promover a selenilação de derivados de uracila, produtos **56** em até 93% em DMSO, 100 °C, por 15 h em atmosfera de ar (Esquema 22).



Esquema 22. Reações de selenilação promovidas por sais de haletos.

Fonte: Autor



Esquema 23. Proposta de mecanismo de reação para selenilação de pirazóis catalisada por sais de haleto.

Adaptado pelo autor.

2.3.6. Reações de selenilação promovidas por espécies radiculares

Na última década, a utilização de luz visível como metodologia sintética ganhou destaque como uma fonte de energia sustentável e econômica com a finalidade de atuar como inicializador em uma grande variedade de reações orgânicas, para formação de ligações C-C e C-heteroátomo. Estes protocolos são ambientalmente corretos, uma vez que as reações são conduzidas à temperatura ambiente, com fonte de energia não ionizante e sem gerar resíduos. Neste contexto, dentro da síntese de organocalcogênios, o conceito de fotocatalise utilizando luz visível foi aplicado para a síntese de (hetero)areno-selenetos, o que proporcionou o relato de um número expressivo de protocolos sintéticos (KUNDU, 2021).

Liu e colaboradores descreveram um grande escopo de produtos a partir de reações de selenilação utilizando um oxidante aeróbico em temperatura ambiente e acetonitrila (ZHANG et al., 2017) (Esquema 25). Os autores utilizaram um complexo de irídio, (bis[2-(4,6-difluorfenil)piridinato-C2,N](picolinato)-irídio(III)) (Flrpic), juntamente com diferentes (hetero)arenos e disselenetos de diorganoíla, o que produziu selanil-(hetero)arenos **57** de bons a excelentes rendimentos. Os autores propuseram um mecanismo para formação dos produtos, que pode ser representado de forma genérica pelo Esquema 24, onde a espécie **III** (ArSe^+) sofre o ataque nucleofílico dos (hetero)arenos. De acordo com a proposta dos autores, ArSe^+ é gerada através da transferência de um único elétron do fotocatalisador de *Blue LED*

(LED azul) (Ox^*) para ArSeSeAr, formando I (ArSe \cdot), seguida da oxidação por oxigênio (Esquema 24).

Kumaraswamy e colaboradores descreveram a direta e regioseletiva C(sp²)-H selenilação de uma variedade de produtos **58**, incluindo indoís, imidazopiridinas e (hetero)arenos sobre irradiação com *White* LED (LED branco) com catálise de LiCl em temperatura ambiente sobre ar (KUMARASWAMY et al., 2018). A catálise de LiCl utilizada pelos autores, tem por finalidade atuarem como íons que estabilizam as espécies radicalares formadas no meio reacional. O mecanismo proposto pelos autores segue o mecanismo apresentado no Esquema 24.

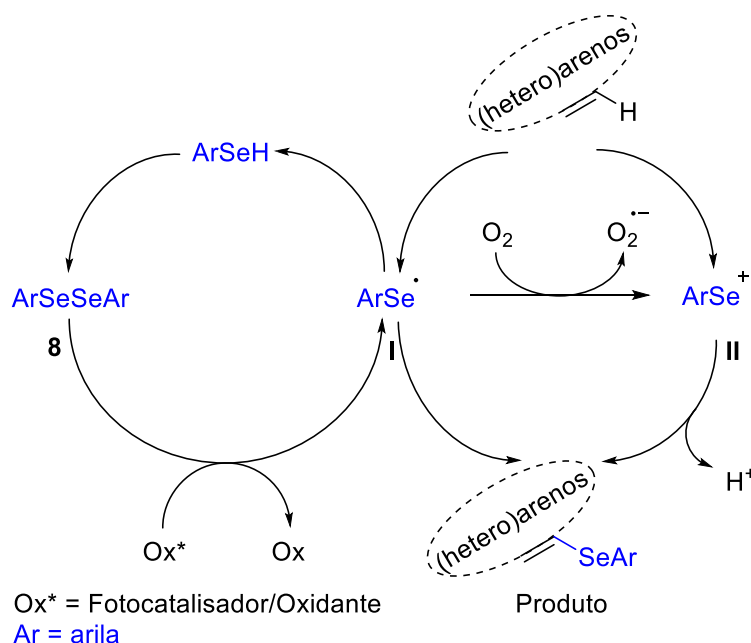
Yang e colaboradores descreveram a direta e regioseletiva C(sp²)-H selenilação de derivados de amino-cumarinas substituídas com disselenetos de diorganoíla na ausência de fotocatalisador, apenas em acetonitrila, ao ar sobre *Blue* LED. Com a ausência de fotocatalisador, os autores utilizaram persulfato de amônio ((NH₄)₂S₂O₈) como oxidante. Neste trabalho, os autores apresentaram a conversão em bons rendimentos de N-aril-cumarinas em produtos de selenilação **59** (produtos de mono-selenilação) e **60** (produtos de di-selenilação), porém quando utilizado -NH₂ and -NHMe não observou-se formação de produto (YANG et al., 2018). Os autores descreveram o mecanismo da reação que segue o mecanismo geral no Esquema 24, porém o (NH₄)₂S₂O₈ atua como inicializador da reação através de um mecanismo de transferência de um único elétron (SET), levando a formação das espécies radicalares ativas.

Saba e colaboradores descreveram uma metodologia utilizando Rose Bengal como fotocatalisador para síntese de **61** (selanil-indoís, selanil-imidazoís e selanil-arenos) na presença de *Blue* LED em acetonitrila a temperatura ambiente. Essa metodologia foi descrita restritamente a compostos organosselênio, sendo incompatível com a formação de produtos a partir de dissulfetos e diteluretos (SABA et al., 2018) (Esquema 25). O mecanismo proposto pelos autores segue a proposta discutida anteriormente (Esquema 24).

Ding e colaboradores descreveram a direta e regioseletiva C(sp²)-H selenilação de diferentes heterociclos com disselenetos de diorganoíla sobre catálise de NIS e TBHP como aditivo para formação dos produtos **62**, em DMF a 70 °C (DING et al., 2018) (Esquema 25). O mecanismo proposto pelos autores segue o Esquema 24. Rathore, Kumar e colaboradores descreveram uma metodologia para síntese de -3-selanil-indoís **63** a partir de luz visível em acetona, com base, em temperatura

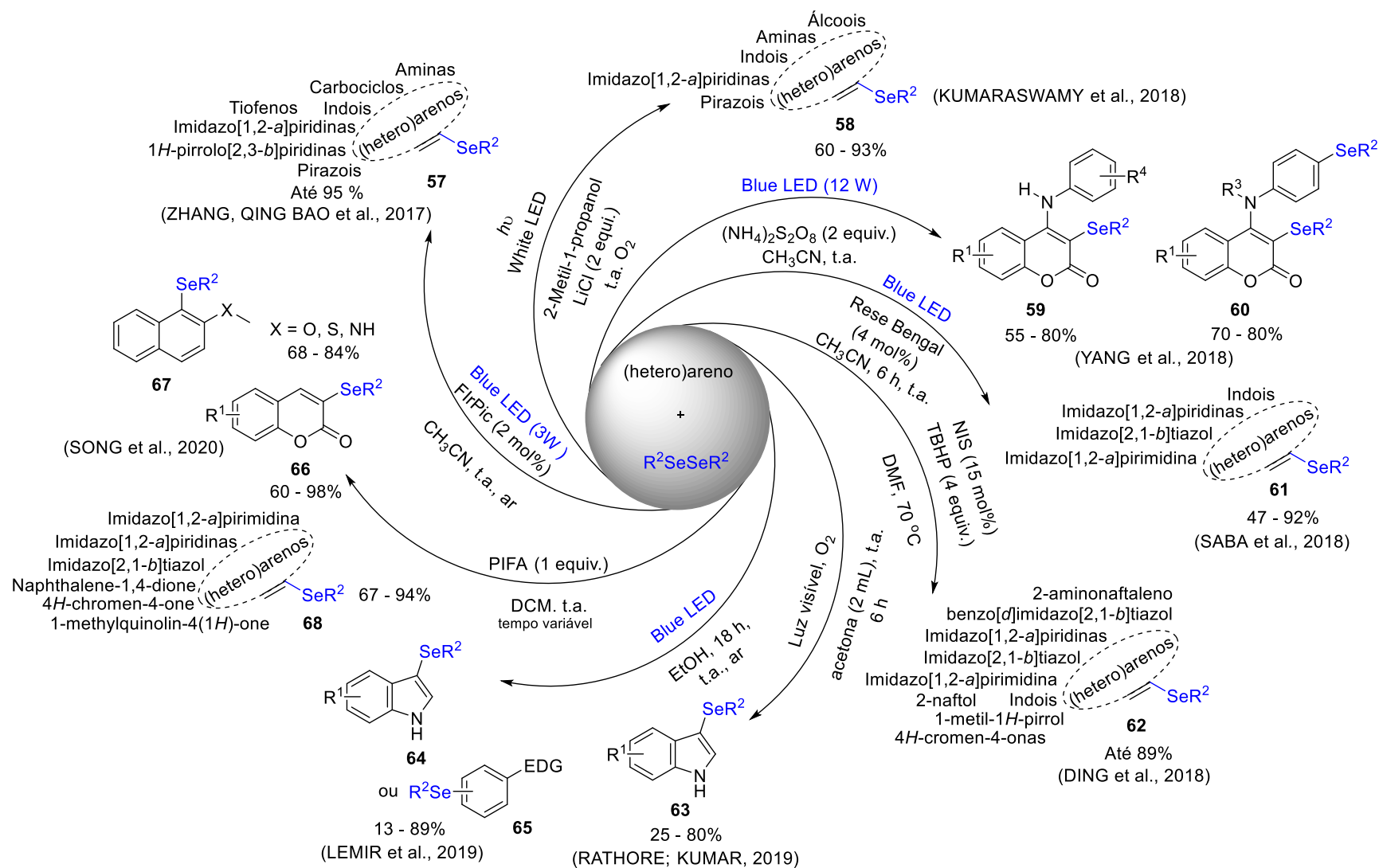
ambiente, ao ar, sem catalisador (RATHORE; KUMAR, 2019). Os autores utilizaram também dissulfetos e teluretos, porém obtiveram produtos com rendimentos bem inferiores aos sintetizados com disselenetos, seguindo o mecanismo descrito no Esquema 24.

Lemir, Heredia, Arguello e colaboradores descreveram uma metodologia regioseletiva para obtenção de 3-selanil-indois **64** a partir de indoís e disselenetos de diorganoíla, em temperatura ambiente, além da síntese dos produtos **65** sem *Blue LED* na ausência de fotocatalisador (LEMIR et al., 2019) (Esquema 25). Os autores propuseram um mecanismo de reação misto, passando pelas espécies **I** e **II**, como descrito no Esquema 24. Recentemente, Song e colaboradores descreveram uma metodologia regioseletiva de selenilação/sulfenilação de cumarinas **66** e disselenetos de diorganoíla na presença de (bis(trifluoroacetóxi)iodo)benzeno (PIFA), em temperatura ambiente (SONG et al., 2020) Esquema 25, além da síntese de uma grande diversidade de calcogeno-(hetero)arenos **67** e heterociclos **68** em bons a excelentes rendimentos. Os produtos **66-68** foram obtidos através de um mecanismo radicalar, mediados por PIFA, agente responsável pela formação da espécie radicalar ativa de selênio **I** ($\text{ArSe}\cdot$) (Esquema 24).



Esquema 24. Mecanismo geral de selenilação mediada por espécies radicalares.

Fonte: Autor.

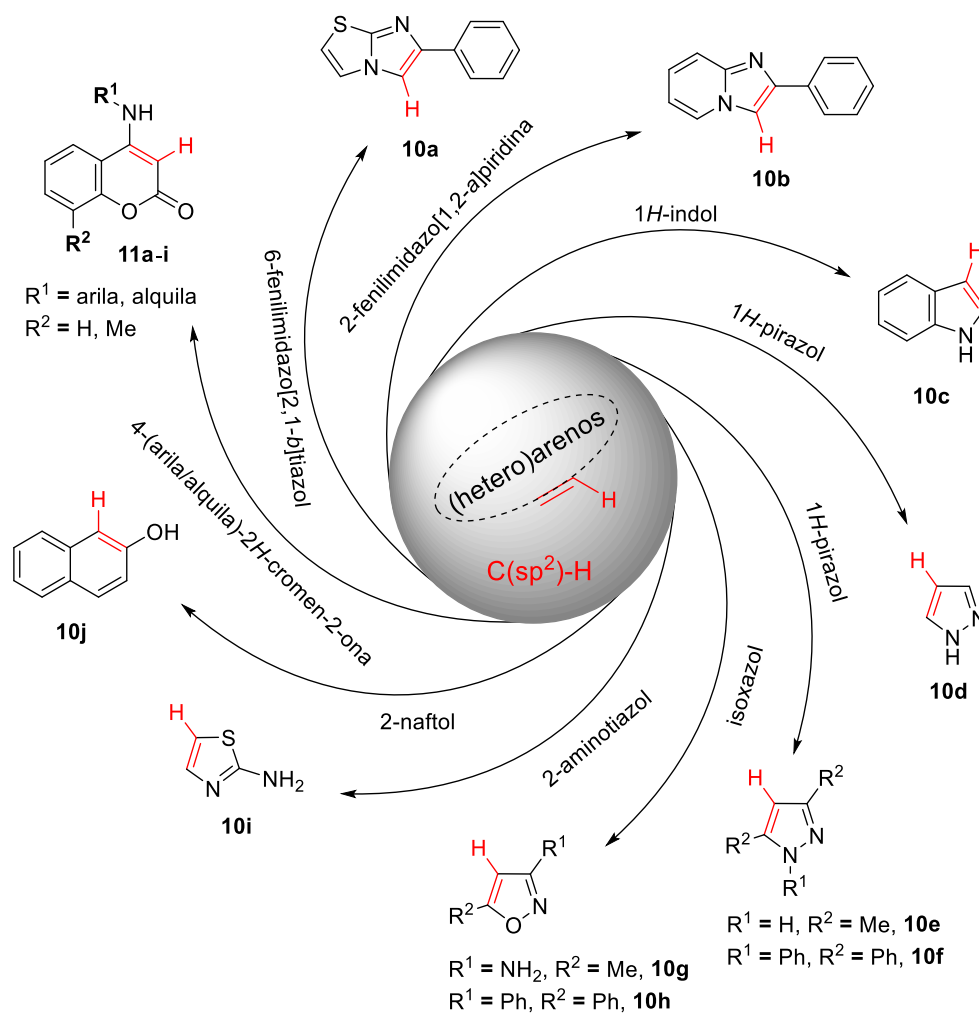


Esquema 25. Reações de selenilação mediadas por espécies radicalares.

Fonte: Autor

2.4. HETEROCICLOS E (HETERO)ARENOS COMO ESPÉCIES NUCLEOFÍLICAS EM REAÇÕES DE SELENILAÇÃO

Devido à importância dos heteroaril-selenetos e ao valor agregado como substâncias farmacológicas ativas, vários protocolos sintéticos foram apresentados anteriormente, com a finalidade de construir novas ligações carbono-selênio para produzir compostos simétricos e não simétricos de selênio. Neste contexto, unir propriedades químicas e biológicas de substratos como heterociclos e (hetero)arenos com derivados de selênio em uma única molécula, proporcionam ou potencializam atividades biológicas quando comparado com seus materiais de partida em separado. A relevância destes compostos utilizando heterociclos podem ser evidenciadas a partir do grande número de publicações com interesse químico, farmacêutico e em ciências dos materiais (CASARIL et al., 2017; SCHUMACHER et al., 2021; VIEIRA et al., 2015; WEN et al., 2015). Ao planejar a síntese de heteroaril-selenetos a partir da formação de ligações carbono-selênio, é necessário selecionar substratos que apresentem carbonos suficientemente nucleofílicos, ou ainda, que possam ser transformados em espécies nucleofílicas ativas. Por exemplo, as estruturas utilizadas nesta tese de doutorado, como 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol (**10a**), 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (**10b**), 1*H*-indol (**10c**), 1*H*-pirazóis (**10d-f**), 3-fenil-5-fenil-isoxazol (**10g**), 3-amino-5-metil-isoxazol (**10h**), 2-amino-tiazol (**10i**), 2-naftol (**10j**) e 4-(arila/alquila)amino-2*H*-cromen-2-ona (**11a-i**) (Esquema 26), apresentam em comum pelo menos um carbono hibridizado em sp^2 com caráter nucleofílico, sendo conhecidos como substratos com ligação C(sp^2)-H ativada, que podem ser suscetíveis a reações de substituição eletrofílica aromática, ou ainda conhecidas como ligação com potencial funcionalização com espécies eletrofílicas.



Esquema 26. Estrutura de heterociclos utilizados como substratos nucleofílicos.
 Fonte: Autor.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1. PRIMEIRO TRABALHO

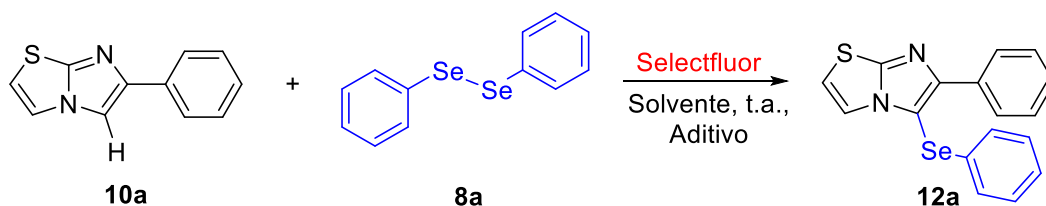
Este trabalho contempla a síntese de selanil-(hetero)arenos **12** através do acoplamento direto entre (hetero)arenos **10** e disselenetos de diorganoíla **8** na presença de Selectfluor® como oxidante. Nesta seção serão apresentados os compostos sintetizados e a proposta de mecanismo de reação. A caracterização dos compostos será apresentada como última seção, assim como nos anexos deste trabalho.

3.1.1. Síntese de selanil-(hetero)arenos **12a-r**

Inicialmente, baseando-se na publicação de Yadav e colaboradores (YADAV; REDDY; REDDY, 2007), selecionou-se como modelos de substratos para a reação, 0,25 mmol de 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol (**10a**) e 0,13 mmol de disseleneto de difenila (**8a**) na presença de 0,25 mmol de Selectfluor® em diferentes condições (Tabela 1). No primeiro experimento, a reação foi conduzida em acetonitrila, em temperatura ambiente, em um frasco aberto a atmosfera de oxigênio molecular que após 2 horas, o desaparecimento completo do substrato **10a** foi observado por placa de cromatografia em camada delgada (CCD). Sob estas condições a reação foi recebida em água e extraída com acetato de etila (AcOEt), seguida da purificação por coluna cromatográfica, obtendo o produto 6-fenil-(5-fenilselanil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (**12a**) em 98% de rendimento (Tabela 1 – entrada 1). Quando a reação foi conduzida utilizando 0,12 mmol de Selectfluor® em acetonitrila (Tabela 1 – entrada 2) observou-se o consumo incompleto dos materiais de partida, obtendo o produto **12a** em 80% de rendimento. A partir destes dois resultados preliminares, testou-se a redução de Selectfluor® para 0,05 mmol, o que causou um drástico decréscimo no rendimento de **12a** (Tabela 1 – entrada 3). Outros solventes foram testados, como por exemplo, polietilenoglicol-400 (PEG-400), dimetilsulfóxido (DMSO), etanol (EtOH) e acetato de etila (AcOEt), (Tabela 1 – entradas 4-7). Após a análise das entradas 1 a 7 na Tabela 1, observou-se que o solvente ideal foi a acetonitrila. Ainda testou-se alguns aditivos, como por exemplo, fluoreto de potássio (KF) e fluoreto de tetra-*n*-butilamônio (TBAF), como proposta de ambos atuarem como possíveis fontes de flúor (Tabela 1 – entradas

8 e 9), favorecendo a redução na quantidade de Selectfluor®. Porém o produto **12a** não foi observado com rendimento superior ou equivalente aos experimentos anteriores. Baseando-se em outros trabalhos que utilizaram base (RAFIQUE et al., 2014; SILVEIRA et al., 2012), motivou-se testar a reação com adição de bicarbonato de sódio (NaHCO₃). Para este experimento, observou-se redução no tempo de consumo dos materiais de partida para a formação de **12a**, reduzindo o tempo 2 h (98% de rendimento) (Tabela 1 – entrada 1) para 0,5 h (98% de rendimento) (Tabela 1 – entrada 10). Desta forma, a condição ideal para formação de **12a** foi utilizar 0,25 mmol de **10a**, 0,13 mmol de **8a** e 0,25 mmol de Selectfluor® em MeCN na presença de 0,25 mmol de NaHCO₃ por um período de 0,5 h em temperatura ambiente sem a necessidade de atmosfera inerte (Tabela 1 – entrada 10).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para síntese de **12a**.^a



Entrada	Solvente	Aditivo	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	MeCN	-	2	98
2 ^b	MeCN	-	3	80
3 ^c	MeCN	-	12	27
4	PEG-400	-	12	45
5	DMSO	-	5	12
6	EtOH	-	23	50
7	AcOEt	-	12	17
8 ^c	MeCN	KF ^d	12	16
9 ^c	MeCN	TBAF ^d	12	0
10	MeCN	NaHCO₃^d	0,5	98

^a As reações foram conduzidas utilizando **10a** (0,25 mmol), **8a** (0,13 mmol) e Selectfluor® (0,25 mmol) em solvente (3,0 mL) à temperatura ambiente. ^b Reações utilizando 0,12 mmol de Selectfluor®. ^c Reação utilizando 0,05 mmol de Selectfluor®. ^d Reações utilizando 0,25 mmol de aditivo.

Com a finalidade de avaliar a eficiência e possíveis limitações da condição reacional citada na Tabela 1 – entrada 10, o escopo reacional foi explorado utilizando diferentes (hetero)arenos nitrogenados **10a-j**, com diferentes disselenetos de diorganoíla (**8a-d**) (Esquema 27). Inicialmente, manteve-se o 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol **10a** e alterou-se o disseleneto de diorganoíla. Ao utilizar o disseleneto de

dimetoxila **8b**, foi possível observar que não houve significativo consumo do substrato **10a** nos primeiros 30 minutos de reação, como na reação de formação do **12a**, através do monitoramento por CCD. Após 5 h de reação, foi possível observar que a CCD permanecia com características iguais à anterior (0,5 h **12b**), sendo extraída a reação e obtendo-se o produto **12b** com 36% de rendimento (Esquema 27). Outro substrato explorado foi o disseleneto de 3-trifluorometanobenzeno **8c**, que após 5 h a reação foi extraída, devido ao acompanhamento da reação por CCD não demonstrar aumento no consumo dos materiais de partida, obtendo-se o produto **12c** com 85% de rendimento (Esquema 27). Ao utilizar o disseleneto de dimesitila **8d**, foi possível observar por CCD que nesta reação, também não houve consumo total dos materiais de partida após 5 h. Assim, para este substrato, a reação foi extraída com 5 h obtendo-se **12d** com 63% de rendimento (Esquema 27).

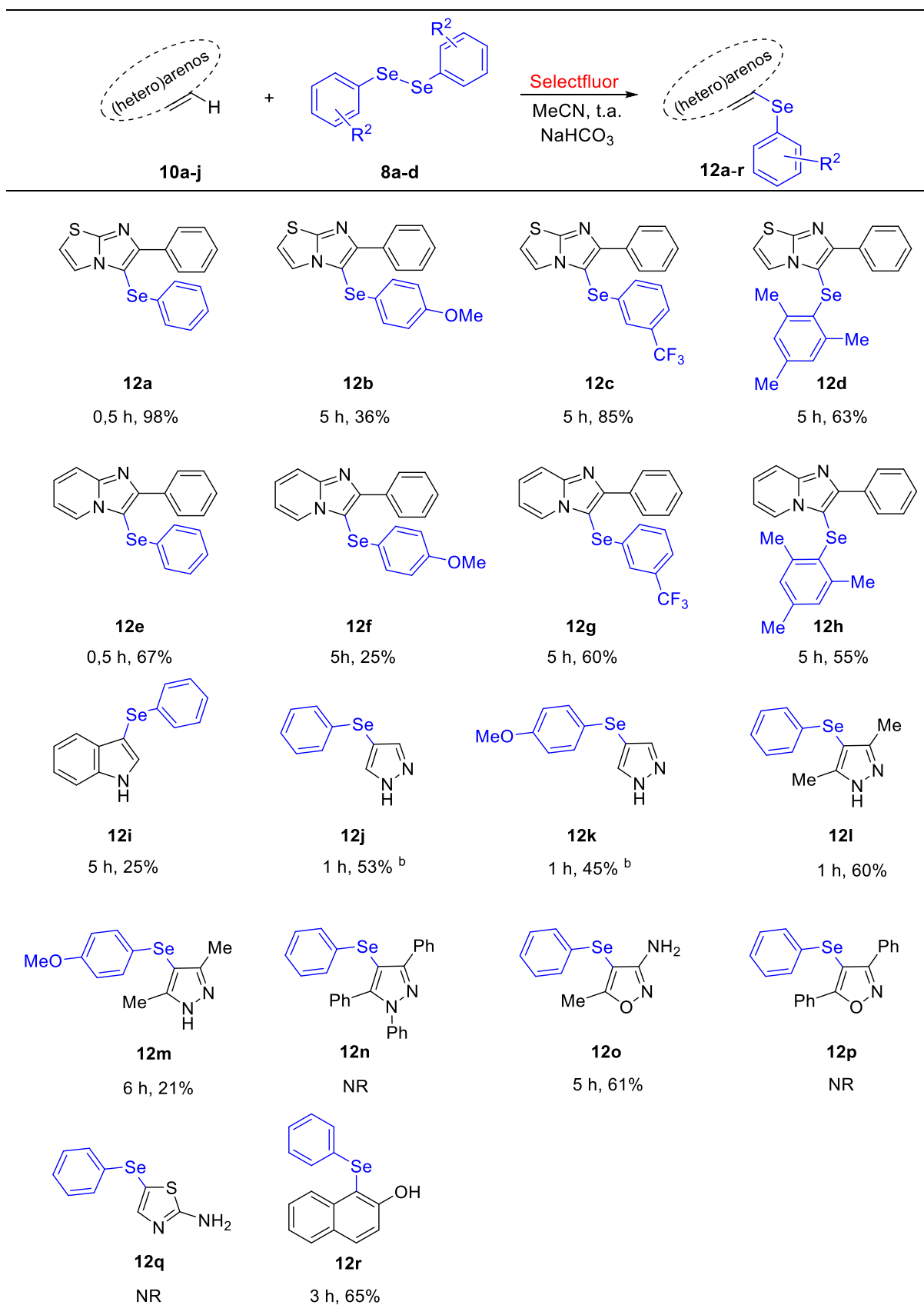
Alterando-se o *N*-heterociclo para 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **10b**, as reações de selenilação foram exploradas com **8a-d**. A reação de **10b** com **8a** foi extraída com 0,5 h, obtendo-se **12e** com 67% de rendimento (Esquema 27). Já para a reação de **10b** com **8b**, observou-se por CCD que os materiais de partida mantiveram-se inalterados, sendo a reação extraída com 5 h e obtendo-se **12f** com 25% de rendimento (Esquema 27). Os produtos **12g-h** foram extraídos após 5 h com 60% e 55% de rendimento, respectivamente (Esquema 27).

Outro substrato testado foi o 1*H*-indol **10c**. Ao ser submetido à reação com **8a**, monitorou-se por CCD entre 0,5 h e 5 h, sendo possível observar que **10c** não era totalmente consumido e convertido em produto. Então, após 5 h a reação foi extraída obtendo-se **12i** com 25% de rendimento (Esquema 27). Inicialmente, cogitou-se que a base poderia estar influenciando no baixo rendimento e então a reação de **10c** com **8a** foi realizada na ausência de NaHCO₃ obtendo-se **12i** com 11% de rendimento. A partir disso, levantou-se dúvidas que o 1*H*-indol apresentava alguma incompatibilidade com o Selectfluor®, pois além de **12i** ser formado com baixo rendimento, apenas outra fração foi observada e isolada. Uma fração com coloração roxa, obtida na purificação, mas não sendo possível de identificação por MS ou RMN, podendo ser um subproduto da decomposição do 1*H*-indol com Selectfluor®. Outro grupo de pesquisa evidenciou o mesmo problema sintético, relatando que 1*H*-indóis não protegidos poderiam ser transformados por Selectfluor® (SHI et al., 2014) em espécies inativas no meio reacional. Porém, YADAV e colaboradores descreveram reações de sulfenilação utilizando 1*H*-indóis e Selectfluor® (YADAV; REDDY;

REDDY, 2007). A partir destes relatos e do resultado obtido neste trabalho, optou-se por não explorar outras reações de **10c** com **8b-d** na presença de selectfluor®.

Outra classe de *N*-heterociclo explorada neste trabalho foi do 1*H*-pirazol **10d-e** com disselenetos de diorganoíla **8a-b**. As reações de **10d** com **8a-b**, foram conduzidas por 1 h na ausência de NaHCO₃, obtendo-se **12j-k** com 53% e 45% de rendimento, respectivamente (Esquema 27). Neste caso, as reações foram conduzidas sem base, pois testes anteriores produziram produtos com rendimentos de reação baixos, relativamente inferiores aos demais exemplos. Assim como, as reações de **10e** com os disselenetos de diorganoíla **8a-b**, produziram os produtos **12l-m** com 60% e 21% de rendimento em 1 h e 6 h, respectivamente (Esquema 27).

Outro heterociclo avaliado nesta metodologia foi o substrato 3-fenil-5-fenil-isoxazol **10g** frente ao disseleneto de difenila **8a**. Neste experimento, não observou-se a conversão dos materiais de partida em produto **12n** através da CCD. Já o substrato 5-metil-3-amino-isoxazol **10h** foi explorado com disseleneto de difenila **8a**, obtendo-se **12o**, após 5 h com 61% (Esquema 27). Utilizou-se ainda como substrato 2-amino-tiazol **10i** com **8a**, porém não observou-se a formação do produto **12p**. Ainda, explorou-se **10j** com **8a**, extraindo-se a reação após 3 h, obtendo-se **12r** com 65% (Esquema 27). As reações do Esquema 27 foram regioseletivas formando apenas um produto.

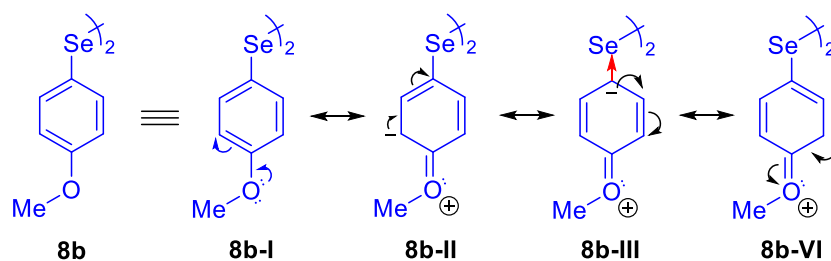


Esquema 27. Síntese de selanil-(hetero)arenos 12a-r.^a

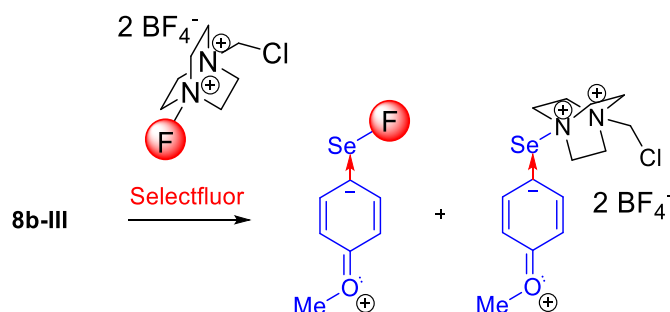
^a As reações foram conduzidas utilizando **10** (0,25 mmol), **8** (0,13 mmol), Selectfluor® (0,25 mmol) e NaHCO₃ (0,25 mmol) em MeCN (3,0 mL) em temperatura ambiente. ^b Reações sem adição de NaHCO₃. NR: não reagiu.

Em relação aos produtos **12b**, **12f**, **12k** e **12m**, sugere-se que os baixos rendimentos estejam relacionados as estruturas de ressonâncias adotadas pelo disseleneto de *para*-metoxifenil (Figura 3) que reagem com Selectfluor® para formar as espécies eletrofílicas ativas de selênio *in situ*. A deslocalização de elétrons nos híbridos de ressonância para este disseleneto promove a formação da espécie **8b-III**, com alta concentração de densidade eletrônica no *C*_{ipso} ligado ao selênio, formando por consequência, espécies menos eletrofílicas (Esquema 28) quando comparado aos demais disselenetos explorados neste trabalho.

Figura 3. Estrutura de ressonância do disseleneto de *para*-metoxifenil **8b**.



Fonte: Autor.



Esquema 28. Proposta das espécies eletrofílicas formadas na reação de disseleneto de *para*-metoxifenil com Selectfluor®.

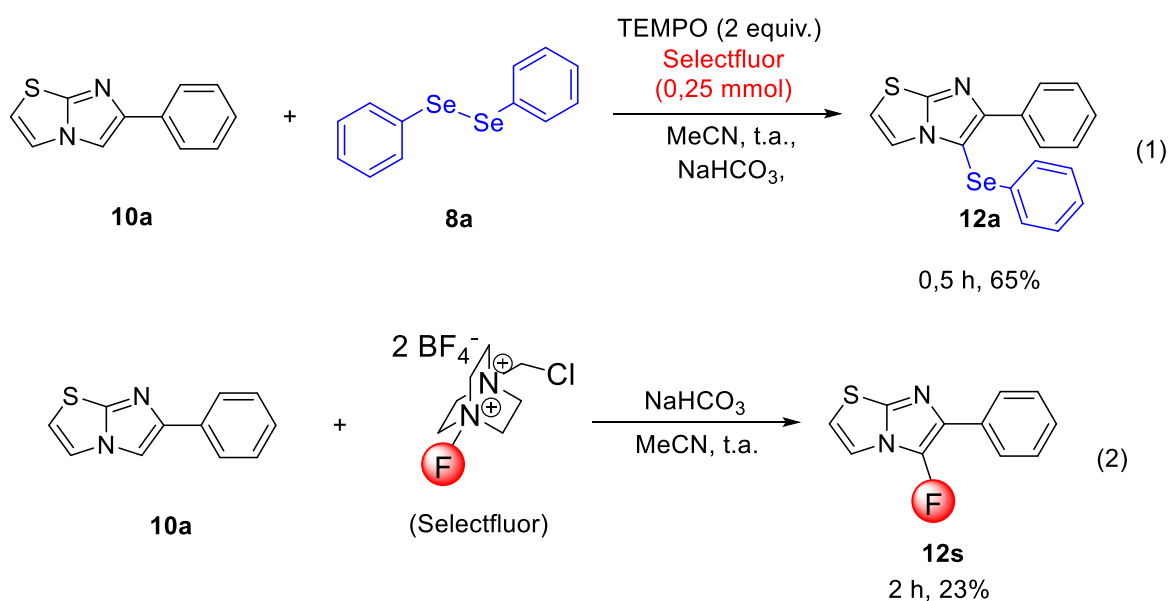
Fonte: Autor.

3.1.2. Mecanismo de reação proposto para formação dos compostos **12a-r**

Após avaliar a metodologia apresentada no Esquema 27, utilizando diferentes substratos, alguns estudos de controle reacional foram realizados com o objetivo de compreender o mecanismo envolvido nas reações. Assim, a reação da Tabela 1 – entrada 10 foi novamente explorada para formação do produto **12a**, porém com acréscimo de 2 equivalentes do reagente 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinoxil (TEMPO), obtendo-se o produto com 65% de rendimento em 0,5 h (Esquema 29 – equação 1).

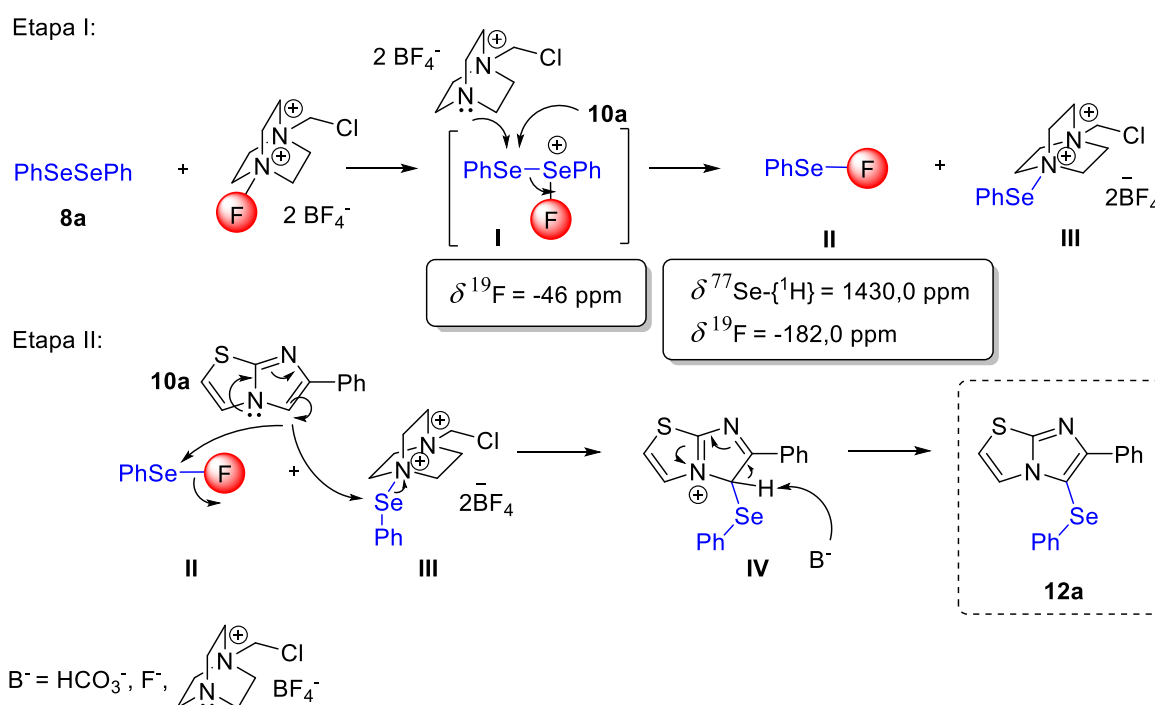
Com este resultado, sugere-se que a reação ocorra majoritariamente através de um mecanismo iônico, uma vez que, o reagente TEMPO atua como inibidor radicalar. Mesmo assim, sugere-se que a reação possa ocorrer através de um mecanismo paralelo ao mecanismo iônico, através de um mecanismo radicalar para a formação do produto **12a**.

Com a intenção de testar a possível formação de um produto fluorado, 5-fluor-6-fenil-imidazo[2,1-*b*]tiazol **12s**, a reação foi realizada na ausência de disseleneto de difenila (Esquema 29 – Equação 2). Após 2 h, o produto de fluoração **12s** foi isolado com 23% de rendimento sob condição padrão de reação. Importante ressaltar que a reação na presença de disseleneto de difenila leva seletivamente a formação do produto **12a**, sem a obtenção do produto **12s**. Este resultado demonstra que nas condições padrões o Selectfluor® reage seletivamente com disseleneto de diorganoíla. Esta observação sugere que não há competição entre a fluoração direta do heterociclo e formação da ligação Se-F. Acredita-se que a espécie eletrofílica intermediária desta reação seja o ArSeF, a qual foi observada através da caracterização reportada por nosso grupo de pesquisa (DIEM FERREIRA XAVIER et al., 2020) através da espectroscopia da RMN, sendo RMN $^{77}\text{Se}-\{^1\text{H}\}$ em δ 1430,0 ppm, RMN ^{19}F em δ -182,0 ppm e RMN ^{19}F em δ -46,0 ppm.



Esquema 29. Controle reacional para formação de **12a** e produto de fluoração **12s**.

A partir das reações apresentadas no Esquema 29, é possível propor um mecanismo para as reações de selenilação no Esquema 30. Partindo-se do disseleneto de difenila **8a** e Selectfluor® no meio reacional, é possível propor que as espécies **I**, **II** e **III** sejam formadas a partir da reação entre o selênio no disseleneto (base de Lewis) frente ao agente oxidante (Etapa I) levando a formação de ligações Se-F. Assim, as espécies atuam eletrofilicamente na reação, recebendo o ataque nucleofílico de **10a** (heterociclo rico em elétrons), proporcionando a formação da espécie catiônica **IV** (Etapa II). Após a abstração do próton pela base, ocorre a rearomatização do heterociclo, obtendo-se o produto **12a** (Etapa II) (Esquema 30).



Esquema 30. Mecanismo proposto para formação dos produtos **12a-r**.

Fonte: Autor

3.2. SEGUNDO TRABALHO

Este trabalho contempla a síntese de derivados de 3-selanil-4-amino-2*H*-cromen-2-onas **13a-x** através do acoplamento direto de 4-amino-2*H*-cromen-2-onas **11a-n**, com disselenetos de diorganoíla **8a-g** e Selectfluor® como oxidante. Nesta seção serão apresentados os compostos sintetizados e a proposta de mecanismo de reação. A caracterização dos compostos será apresentada como última seção, assim como nos anexos deste trabalho.

3.2.1. Síntese de 3-selanil-4-amino-2*H*-cromen-2-onas **13a-x**

Fundamentado pela literatura, apenas uma publicação relata a reação de selenilação envolvendo 4-amino-2*H*-cromen-2-onas e disselenetos de diorganoíla (YANG et al., 2018), motivando assim explorar estes substratos de forma sintética e farmacológica. Além disso, os substratos reportados por Dilelio e colaboradores (DILELIO et al., 2019) motivaram esta proposta para reação de selenilação, uma vez que na publicação referente ao primeiro trabalho desta tese (BELLADONA et al., 2020), o Selectfluor® proporcionou a obtenção dos produtos previamente planejados.

Inicialmente, selecionou-se como modelos de substratos para a reação de otimização 0,25 mmol de 4-(fenilamino)-2*H*-cromen-2-ona (**11a**) e 0,13 mmol de disseleneto de difenila (**8a**) na presença de 0,25 mmol de Selectfluor® em acetonitrila (2 mL), a temperatura ambiente por 24 h. Após transcorrido o tempo reacional, observou-se por CCD que os materiais de partida não haviam sido consumidos completamente. Com base na CCD (mistura de solventes hexano e acetato de etila 8:2), três compostos foram observados, sendo um polar (**11a**), um de polaridade intermediária (**13a**) e outra apolar (**8a**). A reação foi posteriormente recebida em água destilada e extraída com diclorometano (DCM), seguida de purificação por coluna cromatográfica, obtendo-se o produto 4-(fenilamino)-3-(selanilfenil)-2*H*-cromen-2-ona (**13a**) em 12% de rendimento (Tabela 2 – entrada 1).

A partir do rendimento da entrada 1, motivou-se utilizar a estequiometria relatada por Yang e colaboradores, com 0,25 mmol de **11a**, 0,187 mmol de **8a** na presença de 0,374 mmol de Selectfluor®, em acetonitrila (2 mL), em temperatura ambiente por 24 h. Após purificação, obteve-se o produto **13a** com 26% de rendimento (Tabela 2 – entrada 2). De posse dos dados da Tabela 2 – entradas 1 e 2, testou-se

a adição de base (NaHCO_3) com a finalidade de promover a abstração do próton presente na posição C3 da 2*H*-cromen-2-ona, obtendo-se o produto **13a** com 43% de rendimento (Tabela 2 – entrada 3). Outra estratégia utilizada com a finalidade de melhorar o rendimento reacional, foi utilizar o Selectfluor® em 0,5 mmol em MeCN, com NaHCO_3 , porém obteve-se o produto **13a** em 14% de rendimento (Tabela 2– entrada 4).

Outras estratégias sintéticas foram testadas a partir dos dados citados anteriormente, como por exemplo, avaliar o comportamento dos materiais de partida na presença de 2 mL de DCM (Tabela 2 – entrada 5) utilizando 0,25 mmol de **11a** e 0,187 mmol de **8a** na presença de 0,374 mmol de Selectfluor®. Observou-se que após 24 h, o sólido branco cristalino característico do Selectfluor® permanecia parcialmente inalterado, obtendo o produto **13a** em quantidade traço. Testou-se ainda nas mesmas condições a troca do DCM por DMF, o que possibilitou observar evolução na formação do produto **13a** em 48% de rendimento (Tabela 2 – entrada 6). Com base nos dados apresentados na Tabela 2 – entradas 1 a 6, considerou-se a particularidade existente sobre a solubilidade da 4-(fenilamino)-2*H*-cromen-2-ona (**11a**) – solúvel em DCM – e a particularidade do Selectfluor® – solúvel em MeCN. A partir desta análise, a estratégia sintética foi observar o comportamento da reação após as espécies nucleofílica e eletrofílica reagirem em separado por 15 min, adicionando posteriormente uma solução sobre a outra. Desta forma, em um balão de 25 mL adicionou-se a 4-(fenilamino)-2*H*-cromen-2-ona (**11a**) e NaHCO_3 em DCM (rotulada como solução nucleofílica). Em um tubo de ensaio em separado, adicionou-se o disseleneto de difenila (**8a**) com Selectfluor® em MeCN (rotulada como solução eletrofílica). Os sistemas permaneceram por 15 min em agitação em temperatura ambiente. Observou-se que no balão contendo o nucleófilo, a coloração amarelada da solução se intensificou após os 15 min e no tubo de ensaio contendo o eletrófilo, com o passar do tempo, a mistura passou de incolor para rosa até completar os 15 min, finalizando em uma coloração vermelho escuro. Nestas condições, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur a solução contendo disseleneto de difenila (**8a**), Selectfluor® e MeCN foi gotejada lentamente sobre a solução de 4-(fenilamino)-2*H*-cromen-2-ona (**11a**) e NaHCO_3 em DCM. Posterior a adição lenta das soluções, observou-se que a mistura apresentou a coloração amarela clara. Após 24 h a reação foi recebida em água e extraída com DCM, sendo purificada por coluna cromatográfica com hexano, acetato de etila e diclorometano (DCM) (6:2:2), obtendo-se o produto

13a com 92% de rendimento (Tabela 2 – entrada 7). Testou-se ainda a condição descrita na entrada 7, porém com DMF para a solução com nucleófilo, obtendo-se o produto **13a** com 95% de rendimento (Tabela 2 – entrada 8). Ainda avaliando a influência do solvente, testou-se a troca de DMF por 1,4-dioxano, porém observou-se decréscimo no rendimento da reação, obtendo-se o produto **13a** com 60% de rendimento (Tabela 2 – entrada 9).

A partir dos dados apresentados anteriormente, testou-se a efetividade da participação do NaHCO₃, obtendo-se na sua ausência o produto **13a** com 39% após 24 h (Tabela 2 – entrada 10). Além disso, é possível constatar que a mistura de solventes (DMF e MeCN) e a presença de base são relevantes na formação do produto em excelente rendimento de reação (Tabela 2 – entrada 8).

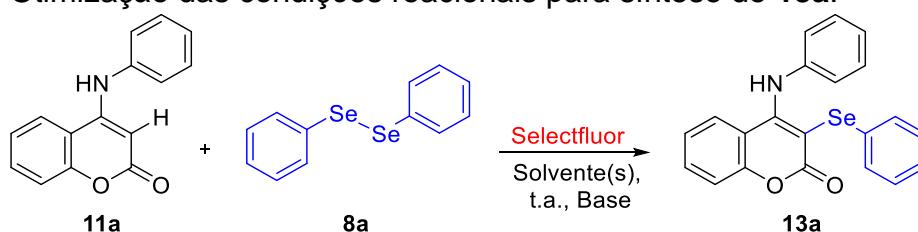
Outras bases foram testadas seguindo o protocolo definido anteriormente. Observou-se que as bases K₂CO₃, K₃PO₄ e NaOH, promoveram a formação do produto **13a** com 16%, 18% e 22% de rendimento (Tabela 2 – entradas 11, 12 e 13), respectivamente.

Ao avaliar a redução da quantidade de disseleneto de difenila **8a** para 0,125 mmol, observou-se decréscimo no rendimento do produto **13a** para 17%. Assim como, a redução da quantidade de Selectfluor® para 0,187 mmol, resultou em decréscimo no rendimento de **13a** para 19% (Tabela 2 – entradas 14 e 15), respectivamente. A variável tempo reacional também foi avaliada e obteve-se o produto **13a** em 84% após 18 h (Tabela 2 – entrada 16). Testou-se a redução do tempo reacional, na condição padrão de otimização em 12 h a 60 °C, porém obteve-se o produto **13a** com 42% (Tabela 2 – entrada 17). Por fim, testou-se a condição padrão de reação na ausência de Selectfluor®, corroborando teoricamente para a hipótese que há dependência do oxidante na formação da nova ligação C-Se – obtendo-se traços do produto **13a** (Tabela 2 – entrada 18).

Importante ressaltar que desde o primeiro experimento, observou-se uma ligeira dificuldade da solubilidade das espécies em acetonitrila e acetato de etila (este último utilizado de forma geral nas estratégias de síntese para extração envolvendo organocalcogênios), por isso justifica-se a utilização de diclorometano na extração. Assim como, observou-se dificuldade de solubilidade no meio reacional e na extração, resultando em uma difícil separação das substâncias presentes na CCD ao utilizar a mistura de hexano e acetato de etila. A partir disso motivou-se testar uma combinação de solventes diferentes da condição padrão. Neste sentido, testou-se a combinação

de uma tríade de solventes sendo: hexano, acetato de etila e diclorometano em diferentes proporções, uma vez que a cromen-2-ona era totalmente solúvel em DCM. A partir do resultado desta tríade de solventes, observou-se uma melhora significativa na separação dos materiais de partida em relação ao produto na CCD e coluna cromatográfica, além da economia do volume de solvente utilizado para purificação do produto por coluna cromatográfica. Desta forma, a combinação de solventes hexano/acetato de etila/diclorometano em uma proporção de 6:2:2 foi definida como a ideal para eluição e purificação do produto explorado na tabela de otimização desta reação (Tabela 2).

Tabela 2. Otimização das condições reacionais para síntese de **13a**.^a



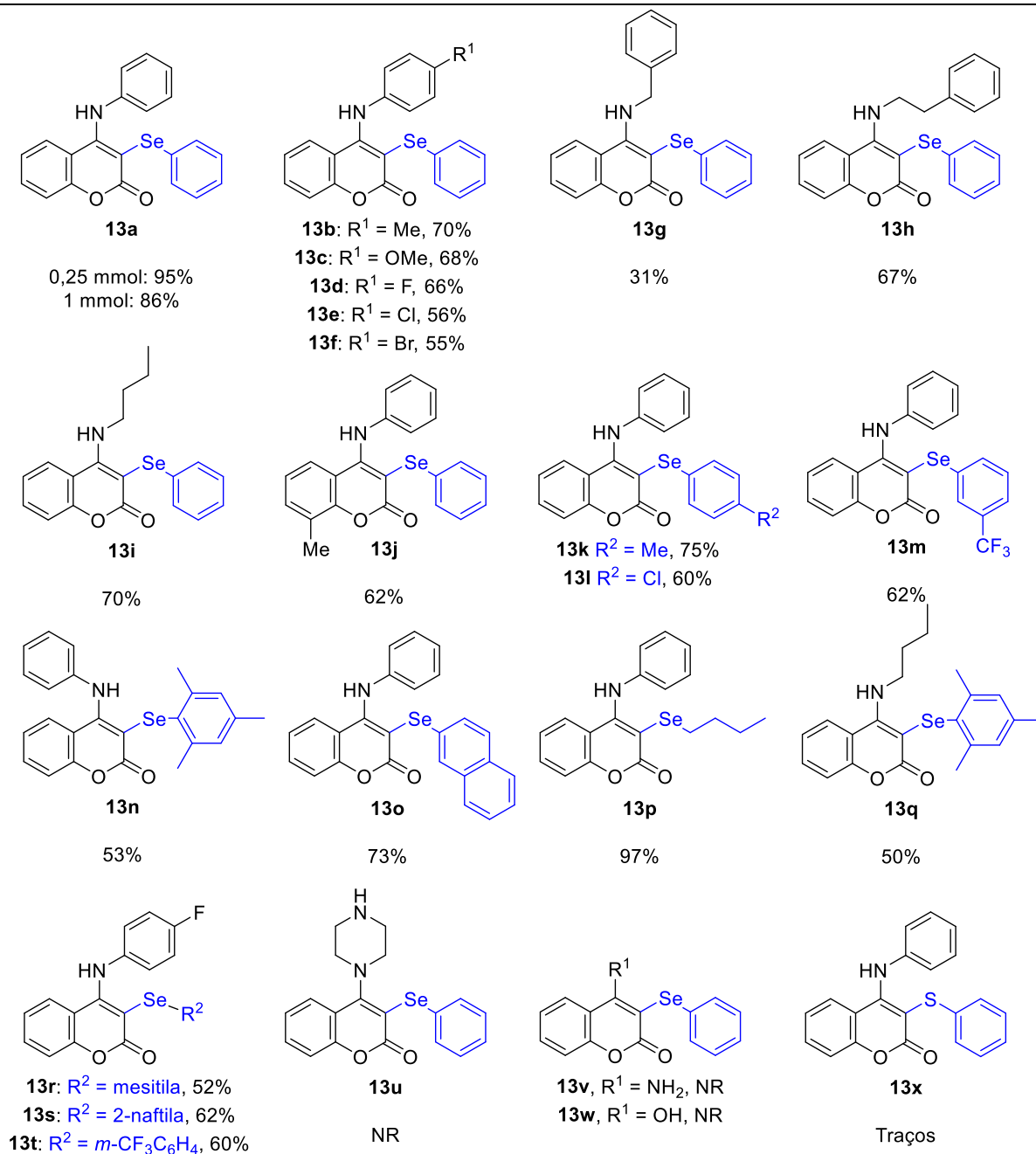
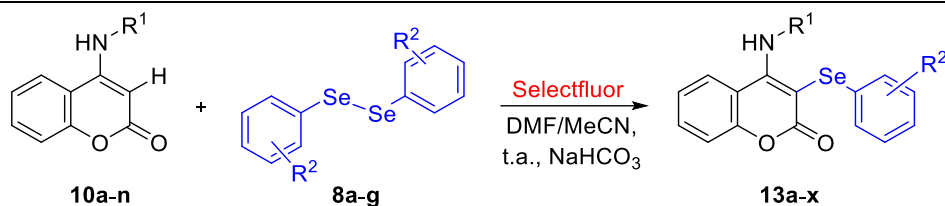
Entrada	Base	Solvente (s)	Tempo (h)	Rend. 13a (%)
1 ^b	-	MeCN	24	12
2	-	MeCN	24	26
3	NaHCO ₃	MeCN	24	43
4 ^c	NaHCO ₃	MeCN	24	14
5	NaHCO ₃	DCM	24	traços
6	NaHCO ₃	DMF	24	48
7	NaHCO ₃	DCM/MeCN	24	92
8	NaHCO₃	DMF/MeCN	24	95
9	NaHCO ₃	Dioxano/MeCN	24	60
10	-	DMF/MeCN	24	39
11	K ₂ CO ₃	DMF/MeCN	24	16
12	K ₃ PO ₄	DMF/MeCN	24	18
13	NaOH	DMF/MeCN	24	22
14 ^d	NaHCO ₃	DMF/MeCN	24	17
15 ^e	NaHCO ₃	DMF/MeCN	24	19
16	NaHCO ₃	DMF/MeCN	18	84
17 ^f	NaHCO ₃	DMF/MeCN	12	42
18 ^g	NaHCO ₃	DMF/MeCN	24	traços

^a **11a** (0,25 mmol), **8a** (0,187 mmol), Selectfluor® (0,374 mmol), 2 mL de solvente (1:1 quando utilizado dois solventes) em sistema aberto; ^b **11a** (0,25 mmol), **8a** (0,13 mmol), Selectfluor® (0,25 mmol), 2 mL de solvente, ^c Selectfluor® (0,5 mmol); ^d **8a** (0,125 mmol); ^e Condição padrão utilizando 0,187 mmol de Selectfluor®; ^f 60 °C. ^g Sem Selectfluor®.

Desta forma, a condição reacional ideal para formação do produto de selenilação, **13a** é a entrada 8 da Tabela 2. Nesta condição reacional foram utilizados 0,25 mmol de 4-(fenilamino)-2*H*-cromen-2-ona **11a**, 0,187 mmol de disseleneto de difenila **8a**, 0,374 mmol de Selectfluor®, 0,25 mmol de NaHCO₃ e 2 mL de DMF/MeCN (1:1) em sistema aberto à temperatura ambiente por 24 h. Uma vez definida a condição ideal para a reação, aplicou-se esta estratégia sintética para obtenção de um escopo de derivados de 3-selanil-4-amino-2*H*-cromen-2-onas, utilizando substratos como 4-amino-2*H*-cromen-2-onas **11** e disselenetos de diorganoíla **8**.

Primeiramente, verificou-se a influência dos substituintes presentes na 4-amino-2*H*-cromen-2-ona **11**, como doadores de elétrons (metila, metoxila, benzila, etilbenzeno e butila) e retiradores de elétrons (flúor, cloro e bromo). De modo geral, é possível evidenciar que a variação de substituintes na porção amina da cromen-2-ona resultou em um leve decréscimo no rendimento dos produtos **13a-f**, Esquema 31. Sendo assim, é possível observar que o efeito eletrônico dos substituintes não afetou o rendimento das reações.

No substrato com o grupamento benzila na porção da amina, observou-se que o produto **13g** teve o rendimento baixo (31%), devido ao efeito estérico deste grupamento, de forma oposta ao resultado comparado a **13h**, que foi obtido com 67% de rendimento. Ao avaliar o substrato com grupamento butila na amina, obteve-se o produto **13i** com 70% de rendimento e ao utilizar o substrato com grupamento metila na posição 8 do anel da cumarina, obteve-se o produto **13j** com 62% de rendimento. Em relação aos substituintes no anel aromático nos derivados dos disselenetos, observou-se que tanto grupos doadores de elétrons (*para*-metila e butila), assim como retiradores de elétrons (*para*-cloro e *meta*-trifluorometano), grupamentos com impedimento estérico (mesitila) e 2-naftila, foram bem tolerados resultando nos produtos desejados **13k-t** com rendimentos moderados a bons. É possível evidenciar que em especial ao grupamento mesitila, os produtos **13n**, **13q** e **13r**, foram obtidos em rendimentos inferiores aos demais substituintes explorados devido ao efeito estérico associado a este substituinte. Porém, nem todos os substratos de cumarinas foram compatíveis com disselenetos, como por exemplo ao utilizar a 4-(piperazin-1-il)-2*H*-cromen-2-ona para obtenção de **13u**, 4-amino-2*H*-cromen-2-ona em **13v**, 4-hidroxi-2*H*-cromen-2-ona em **13w** e 4-(fenilamino)-2*H*-cromen-2-ona com dissulfeto de difenila em **13x** (Esquema 31).

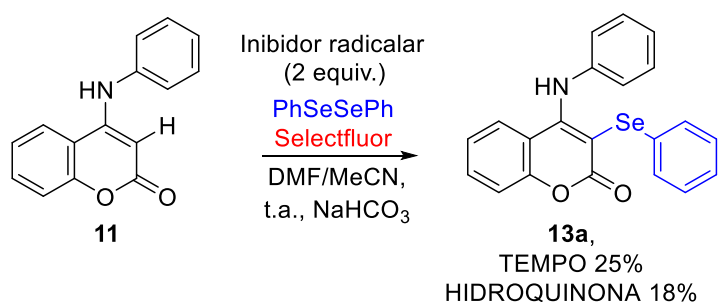


Esquema 31. Síntese de 3-selanil-4-(aril/alquil)amino-2H-cromen-2-onas **13a-x**.^a

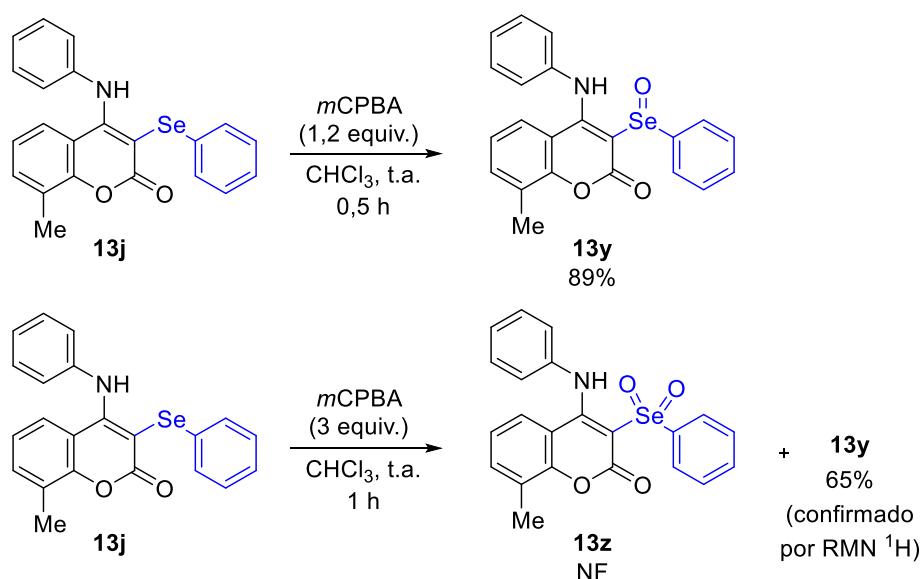
^a As reações foram conduzidas utilizando **10** (0,25 mmol), **8** (0,187 mmol), Selectfluor® (0,374 mmol), NaHCO₃ (0,25 mmol) em 2 mL de DMF/MeCN (1:1), em temperatura ambiente em sistema aberto. NR: não reagiu.

Após as reações com derivados da 4-amino-2H-cromen-2-ona, testou-se a condição padrão de reação na presença de inibidores radiculares, obtendo-se o

produto **13a** com 25% (TEMPO) e 18% (hidroquinona) de rendimento. A partir disso, sugere-se que o mecanismo envolvido nas reações do segundo trabalho desta tese seja predominantemente radicalar, podendo ser proposto também em um mecanismo iônico (Esquema 32). Ainda testou-se a versatilidade sintética dos compostos **13** (compostos com estados de oxidação do Se(II)), baseando-se na reação de oxidação reportada por Peglow e colaboradores (PEGLOW et al., 2021) na presença de 1,2 equivalentes de ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*CPBA) à t.a em clorofórmio por 0,5 h, obtendo o produto de oxidação de selênio **13y** (composto com estado de oxidação do Se(IV)) com 89% de rendimento (Esquema 33). A estrutura molecular do produto **13y** foi confirmada através da difração de raios-x em monocristal (Figura 25). Além disso, testou-se o composto **13j** com 3 equivalentes de *m*CPBA, que em excesso não favoreceu a oxidação para formação do produto selenona (Se(VI)), recuperando como subproduto da reação **13y** em 65% de rendimento (Esquema 33).



Esquema 32. Controle reacional para formação do produto **13a**.

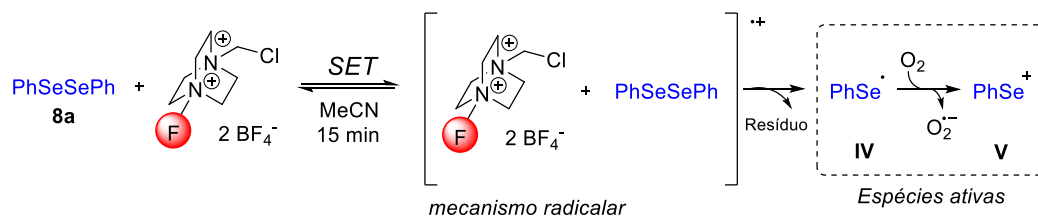
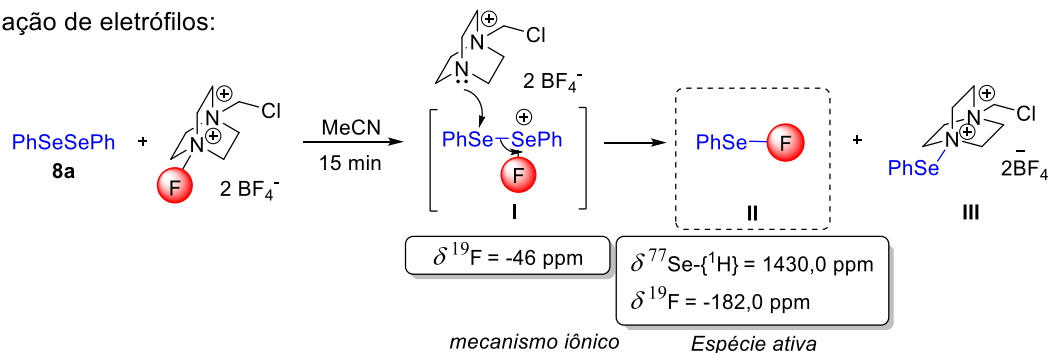


Esquema 33. Reações de transformação com *m*CPBA. NF = não formado.

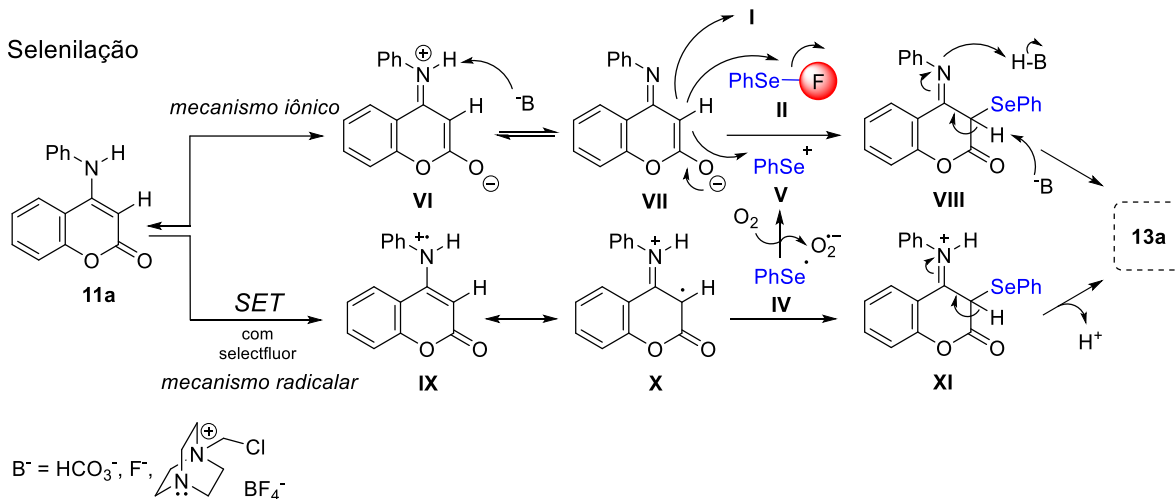
3.2.2. Mecanismo de reação proposto para os compostos **13a-t** e **13y**

Baseado em trabalhos descritos por nosso grupo de pesquisa (BELLADONA et al., 2020; DIEM FERREIRA XAVIER et al., 2020; PEGLOW et al., 2021) e trabalhos descritos na literatura (LEMIR et al., 2019; SONG et al., 2020; YANG et al., 2018; ZHANG et al., 2017), mecanismos iônico e radicalar são apresentados como proposta para a formação dos produtos **13a-t** (Esquema 34). Inicialmente, sugere-se que a reação entre disseleneto de difenila **8** e Selectfluor® leve à formação de espécies de selênio como demonstrado pelos intermediários **I**, **II**, **III**, **IV** e **V**. A formação das espécies **I**, **II** e **III** ocorrem por um mecanismo iônico já reportado por nosso grupo (DIEM FERREIRA XAVIER et al., 2020), e a espécie **IV** é formada a partir de um processo denominado transferência de um único elétron (SET), do inglês *single-electron transfer*. O radical representado pelo intermediário **IV** (PhSe[•]), pode ainda ser oxidado a um cátion de selênio representado pelo intermediário **V** (PhSe⁺) por oxigênio molecular para atuar em paralelo ao mecanismo radicalar, no mecanismo iônico. Desta forma, as espécies **I**, **II**, **IV** e **V** podem atuar concomitantemente (Esquema 32). Para a reação de selenilação via mecanismo iônico, o substrato **11a** é transformado no intermediário **VI** que na presença da base de Lewis, promove a formação do intermediário **VII** que captura a espécie eletrofílica de selênio **I** ou **II** e/ou **V**. Já para a reação de selenilação via mecanismo radicalar, sugere-se que o substrato **11a** na presença de Selectfluor®, potencialize a formação da espécie **IX** através de um processo SET para formação do intermediário **X** (YANG et al., 2018) que captura a espécie radicalar de selênio representado pelo intermediário **IV** para formar o intermediário **XI**. Finalmente, a desprotonação de intermediário **XI** leve a formação do produto **13a** (Esquema 34). Para a reação de transformação utilizando *m*CPBA, um mecanismo clássico baseado na literatura (AZIZIAN et al., 2020) para transformação de **13j** no produto de oxidação de selênio **13y** é apresentado no Esquema 35.

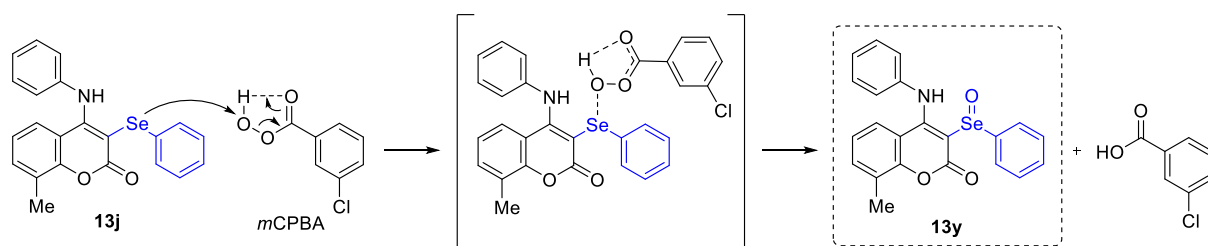
Formação de eletrófilos:



Selenilação



Esquema 34. Mecanismo de reação para formação do produto de selenilação **13a**.



Esquema 35. Mecanismo de reação para transformação de **13j** utilizando *m*CPBA.

3.3. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SELANIL-(HETERO)ARENOS E SELANIL-4-AMINO-2H-CROMEN-2-ONAS

A identificação e caracterização dos compostos sintetizados nesta tese de doutorado foram realizadas através de técnicas da Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio (^1H), Carbono-13 (^{13}C), Selênio-77 (^{77}Se) e quando existente na estrutura de Flúor-19 (^{19}F), espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e ponto de fusão, assim como através da difração de raios-X em monocristal (demais dados nos anexos). A seguir serão discutidas as estruturas 6-fenil-5-(fenilselanil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (**12a**) e 4-(butilamino)-3-(mesitilselanil)-2H-cromen-2-ona (**13q**) por diferentes experimentos de RMN, seguido da apresentação das estruturas obtidas através da difração de raios-X.

Com base nas restritas informações contidas na literatura sobre a caracterização da classe de compostos apresentada nesta tese, motivou-se identificar e caracterizar os organocalcogênios reportados neste trabalho em um contexto mais amplo. Além das técnicas tradicionalmente apresentadas de RMN ^1H e RMN ^{13}C , motivou-se explorar experimentos de RMN ^{77}Se e RMN 2D (COSY ^1H - ^1H , HSQC e HMBC), sendo este último para dois exemplos selecionados. Para a discussão, selecionou-se duas estruturas, sendo cada composto referente a cada trabalho desta tese de doutorado. Inicialmente será apresentada e discutida a estrutura do composto 6-fenil-5-(fenilselanil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (**12a**) e posteriormente, será apresentada e discutida a estrutura do composto 4-(butilamino)-3-(mesitilselanil)-2H-cromen-2-ona (**13q**). Os demais espectros dos compostos encontram-se nos anexos a partir da Figura 26.

Inicialmente, são apresentados os espectros de RMN ^1H do material de partida **10a** (Figura 4) e o espectro do composto **12a** (Figura 5). A partir da análise e atribuição dos sinais nestes espectros, é possível evidenciar a correspondência dos sinais entre as duas estruturas (Figura 6). Com base nos dados apresentados na Tabela 3, verificou-se que todos os sinais de **12a** desblindaram em relação aos sinais de **10a**. O conjunto de sinais que sofreu maior efeito da selenilação na estrutura, foram os hidrogênios H9 e H9', desblindando em $\Delta\delta$ 0,275 ppm para campo baixo no espectro de **12a** quando comparado ao espectro de **10a** (Tabela 3). Ainda com base na Tabela 3, foi possível identificar que o hidrogênio H11 apresentou maior diferença de deslocamento químico que os sinais H10 e H10', sendo $\Delta\delta$ 0,060 ppm e $\Delta\delta$ 0,025 ppm, respectivamente. A este conjunto de dados, é possível avaliar que o hidrogênio

H11, na posição *para* em relação ao carbono C8, sofre maior influência da selenilação quando comparado aos hidrogênios H10 e H10', presentes na posição *meta* ao carbono C8 do heterociclo. Já entre os hidrogênios H2 e H3 do tiazol, o hidrogênio que apresenta maior diferença de deslocamento químico, quando comparado **10a** e **12a**, é H2 com $\Delta\delta$ 0,110 ppm em relação a $\Delta\delta$ 0,085 ppm para H3. Desta forma, é possível avaliar que o efeito da selenilação é sentida preferencialmente sobre o hidrogênio H2 em **12a** (Tabela 3, Figura 6).

Os dois conjuntos de sinais sem correspondência (7,65 ppm e 7,19-7,17 ppm - Figura 6), pode-se atribuir ao hidrogênio H5 de **10a** e os hidrogênios H13, H13', H14, H14' e H15 do grupamento fenil-seleneto em **12a**. O sinal em 7,65 ppm, que não acopla com nenhum outro hidrogênio, corresponde ao H5 no carbono 5 para **10a** (Figura 6 - a) já o conjunto de sinais em 7,19-7,17 ppm, pode-se atribuir aos cinco hidrogênios do grupamento do seleneto de fenila (H13, H13', H14, H14' e H15) para **12a** (Figura 6 - b). Com os sinais de hidrogênio do composto **12a** previamente identificados, pode-se confirmar a correlação existente entre os sinais a partir do espectro de 2D COSY ^1H - ^1H (do inglês, *CORrelation SPECTROSCOPY*). A partir desta técnica de espectroscopia é possível indicar quais hidrogênios estão acoplado com seus respectivos sistemas de *spins*. Na Figura 7, o multiplete localizado mais a campo baixo, entre 8,09-8,06 ppm - H9 e H9' - em **12a**, apresentam acoplamento espacial com outros dois hidrogênios, que são H10 e H10' (7,41-7,37 ppm (m)), respectivamente. Assim como, é possível verificar que H10 e H10', acoplam com H11 (Figura 7). Ainda no espectro de COSY ^1H - ^1H (Figura 7), pode-se identificar a presença de dois dubletos, em 7,43 ppm (d, $J = 4,5$ Hz, 1H) e 6,80 ppm (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), que acoplam entre si, como sendo, H2 e H3, respectivamente.

A atribuição de sinais apresentada até o presente momento pode ser confirmada a partir da análise do espectro de 2D HSQC (do inglês, *Heteronuclear Single Quantum Correlation*), que favorece a atribuição dos sinais a partir dos heteronúcleos (^{13}C e ^{15}N) ligados diretamente ao hidrogênio, neste caso, os carbonos ligados diretamente aos hidrogênios.

Figura 4. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do material de partida 6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol (**10a**) em CDCl_3 .

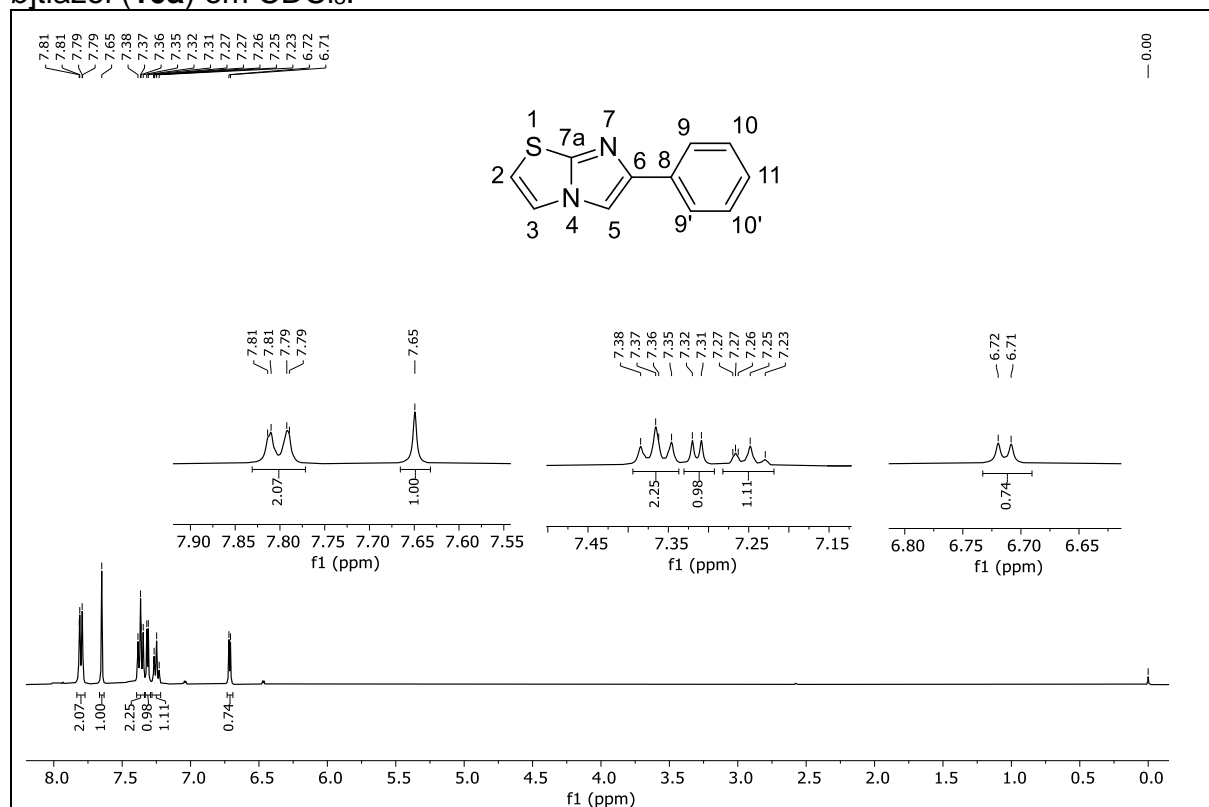


Figura 5. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6-fenil-5-(fenilselanyl)imidazo[2,1-*b*]tiazol (**12a**) em CDCl_3 .

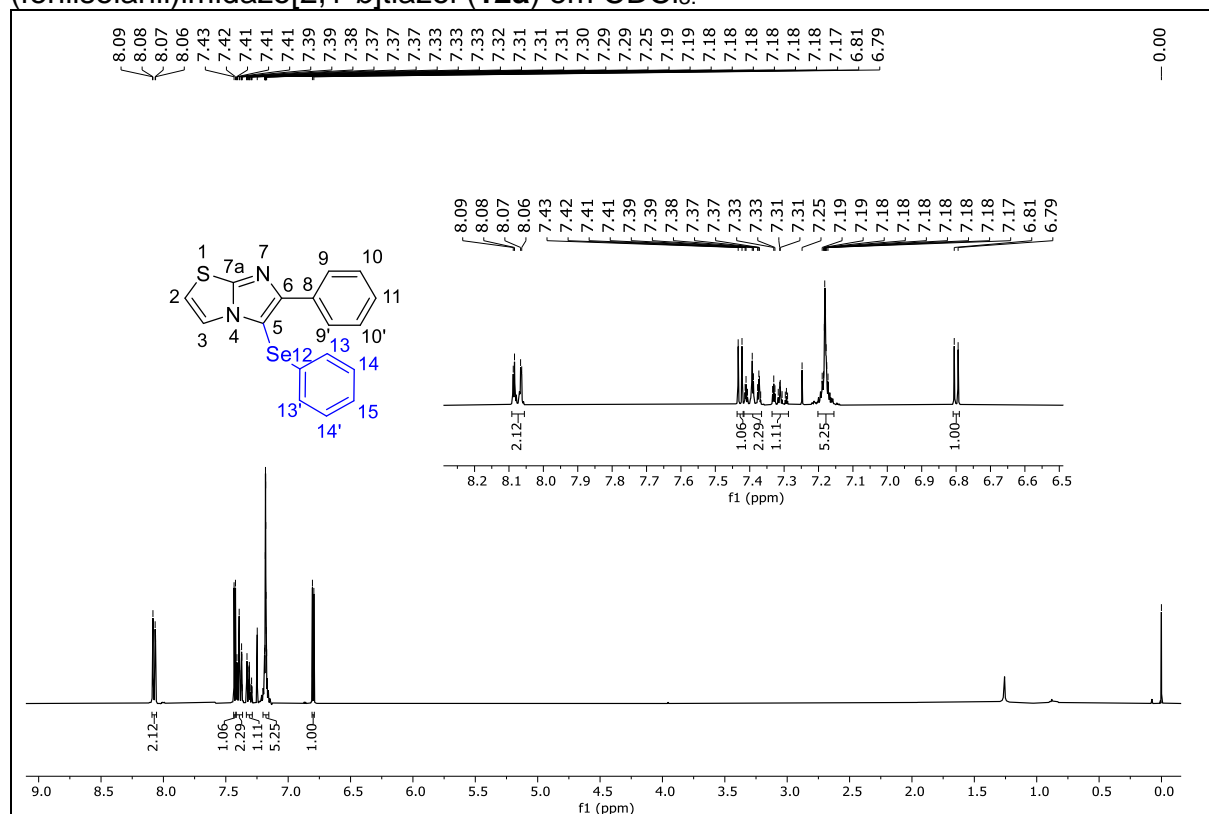
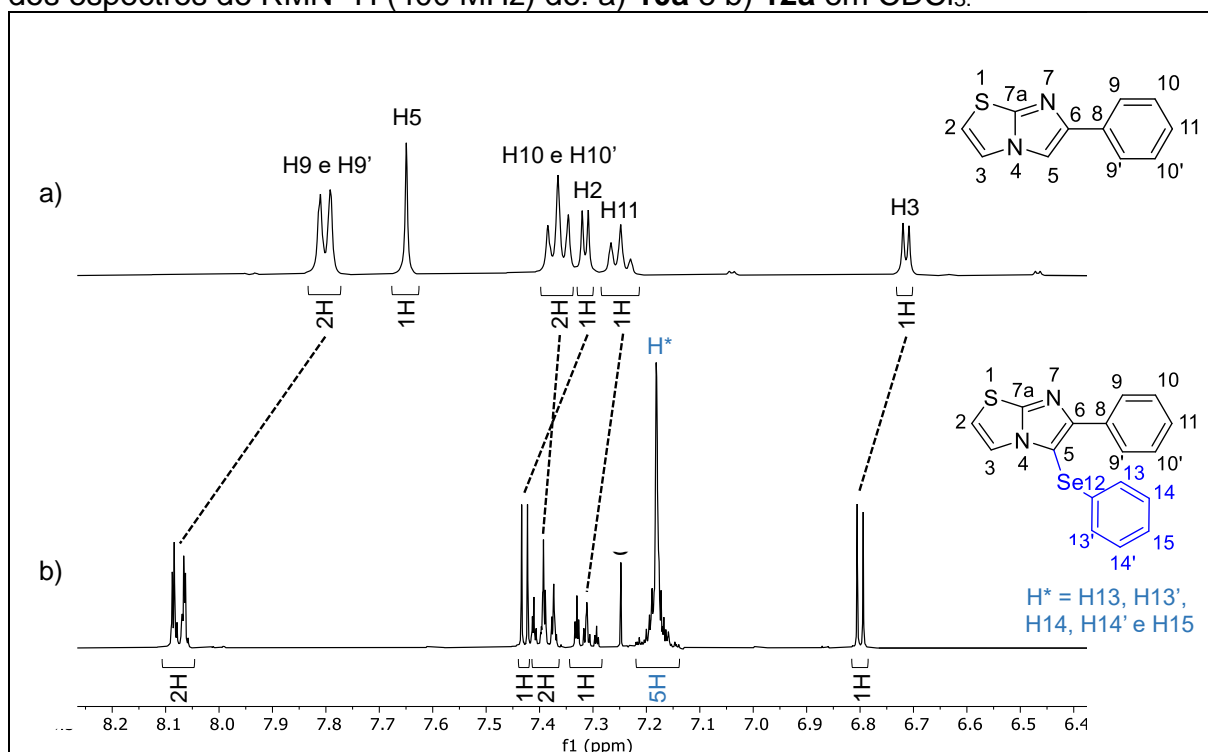


Tabela 3. Sinais correspondentes de RMN ^1H entre as estruturas **10a** e **12a**.

	H9 e H9'	H10 e H10'	H2	H11	H3
10a ^a	7,81-7,79 (m)	7,38-7,35 (m)	7,32-7,31 (d)	7,27-7,23 (m)	6,72-6,71 (d)
12a ^a	8,09-8,06 (m)	7,41-7,37 (m)	7,43-7,42 (d)	7,33-7,29 (m)	6,81-6,79 (d)
$\Delta\delta$ ^b	0,275	0,025	0,110	0,060	0,085
H ^c	2H	2H	1H	1H	1H

^a Deslocamento químico em ppm. ^b Diferença de deslocamento químico medida pela média dos sinais em ppm; ^c Número de hidrogênios a partir da integração dos sinais. H2 e H3 em **3a**, dublete, $J = 4.5$ Hz.

Figura 6. Expansão da região 6.4 – 8.2 ppm referente a correspondência de sinais dos espectros de RMN ^1H (400 MHz) de: a) **10a** e b) **12a** em CDCl_3 .

No experimento HSQC (Figura 8), é possível atribuir que o dubleto em 6,80 ppm (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), referente ao H3, está ligado diretamente ao C3 em 112,45 ppm e o dubleto em 7,43 ppm (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), referente ao H2, ligado ao C2 em 118,73 ppm, sendo este último, deslocado mais a campo baixo que em comparação ao H3. O multiplete em 7,41-7,37 ppm, referente aos hidrogênios H10 e H10' estão ligados ao C10 e C10' em 128,27 ppm. Já as correlações entre os hidrogênios do seleneto de fenila (H13, H13', H14, H14' e H15), não são possíveis de serem atribuídos para cada carbono, uma vez que os sinais de hidrogênio estão formando um multiplete, em 7,19-7,17 ppm. O que é possível observar, são as correlações, sem a direta atribuição, sendo destacados os carbonos pelas linhas azuis na Figura 8.

Outro experimento muito útil nesta identificação é o 2D HMBC (do inglês, *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*), que auxilia na correlação entre núcleos de carbono e hidrogênio distantes por mais de uma ligação, ou seja, a duas ou três ligações (J^2 e J^3). No experimento de HMBC (Figura 9), o hidrogênio H2 em 7,43 ppm (d, $J = 4,5$ Hz), acopla por J^2 com C3 (112,45 ppm) e J^3 com C7a (151,57 ppm). O hidrogênio H3 em 6,80 ppm (d, $J = 4,5$ Hz), acopla por J^2 com C2 (118,73 ppm), J^3 com C5 (102,51 ppm) e J^3 com C7a (151,57 ppm). Ainda na Figura 9, é possível observar que os hidrogênios H9 e H9', acoplam por J^3 com C6 (152,94 ppm).

Com a expansão do espectro do experimento de HMBC (Figura 10), é possível observar que os hidrogênios H9 e H9' acoplam por J^3 com C11 (127,98 ppm), assim como, H10 e H10' acoplam por J^3 com C8 (133,87 ppm). Já os hidrogênios do seleneto de fenila (H13, H13', H14, H14' e H15), com possíveis $J^2, 3, 4$, não são atribuídos em separado, mas podem receber uma identificação dos demais já atribuídos através das linhas azuis, como demonstrado na expansão da Figura 10. A partir da atribuição dos sinais da estrutura do composto **12a**, é possível demonstrar os sinais de carbonos e seus deslocamentos na Figura 11.

Figura 7. Espectro de COSY ^1H - ^1H (400 MHz) do composto **12a** em CDCl_3 . Expansão da região de RMN ^1H 6,7 a 8,2 ppm (f1) e RMN ^1H 6,8 a 8,1 ppm (f2).

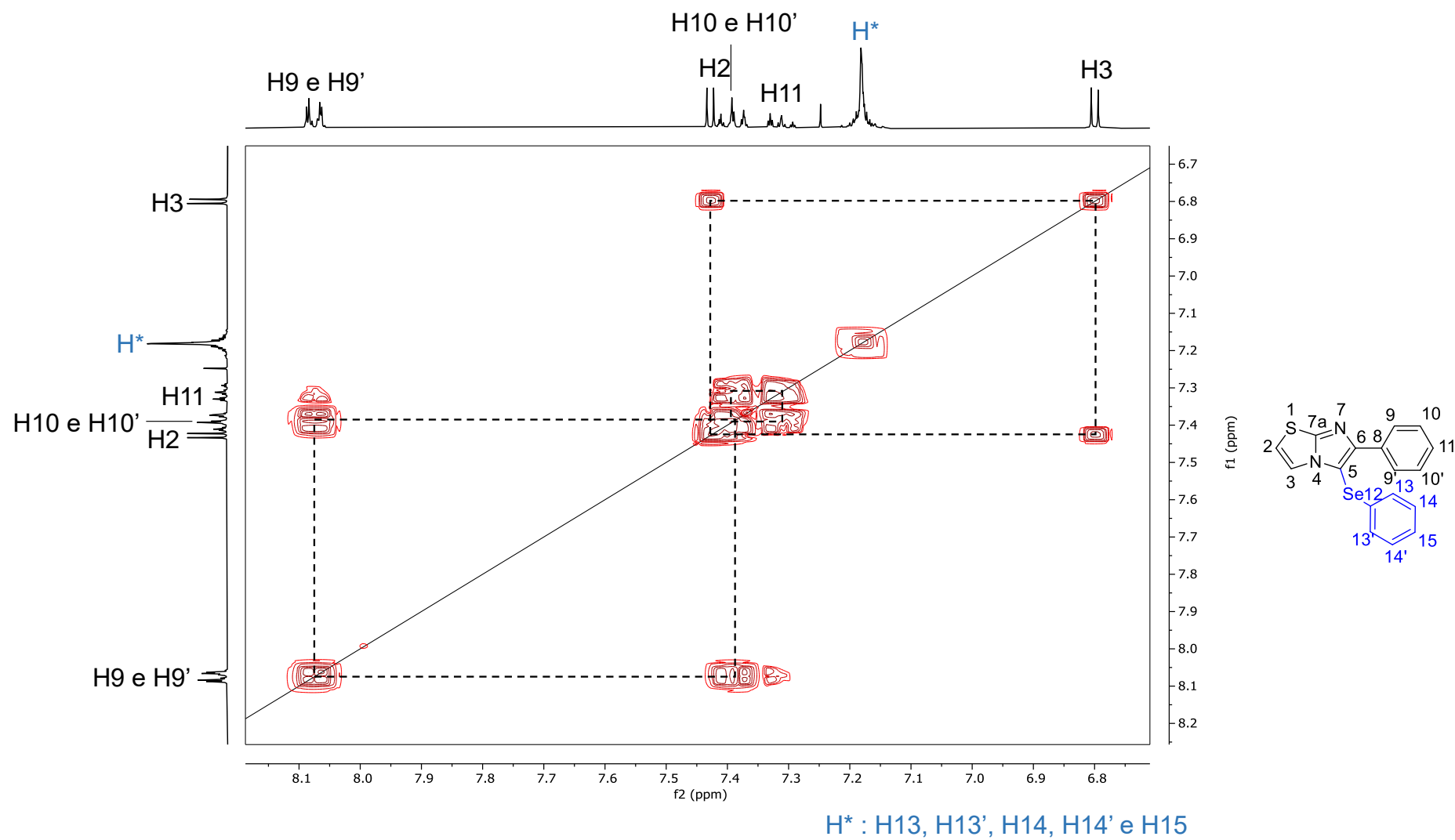


Figura 8. Espectro de HSQC-editado (400 MHz) do composto **12a** em CDCl_3 . Expansão da região RMN ^{13}C 100 a 175 ppm (f1) e RMN ^1H 6,6 a 8,4 ppm (f2).

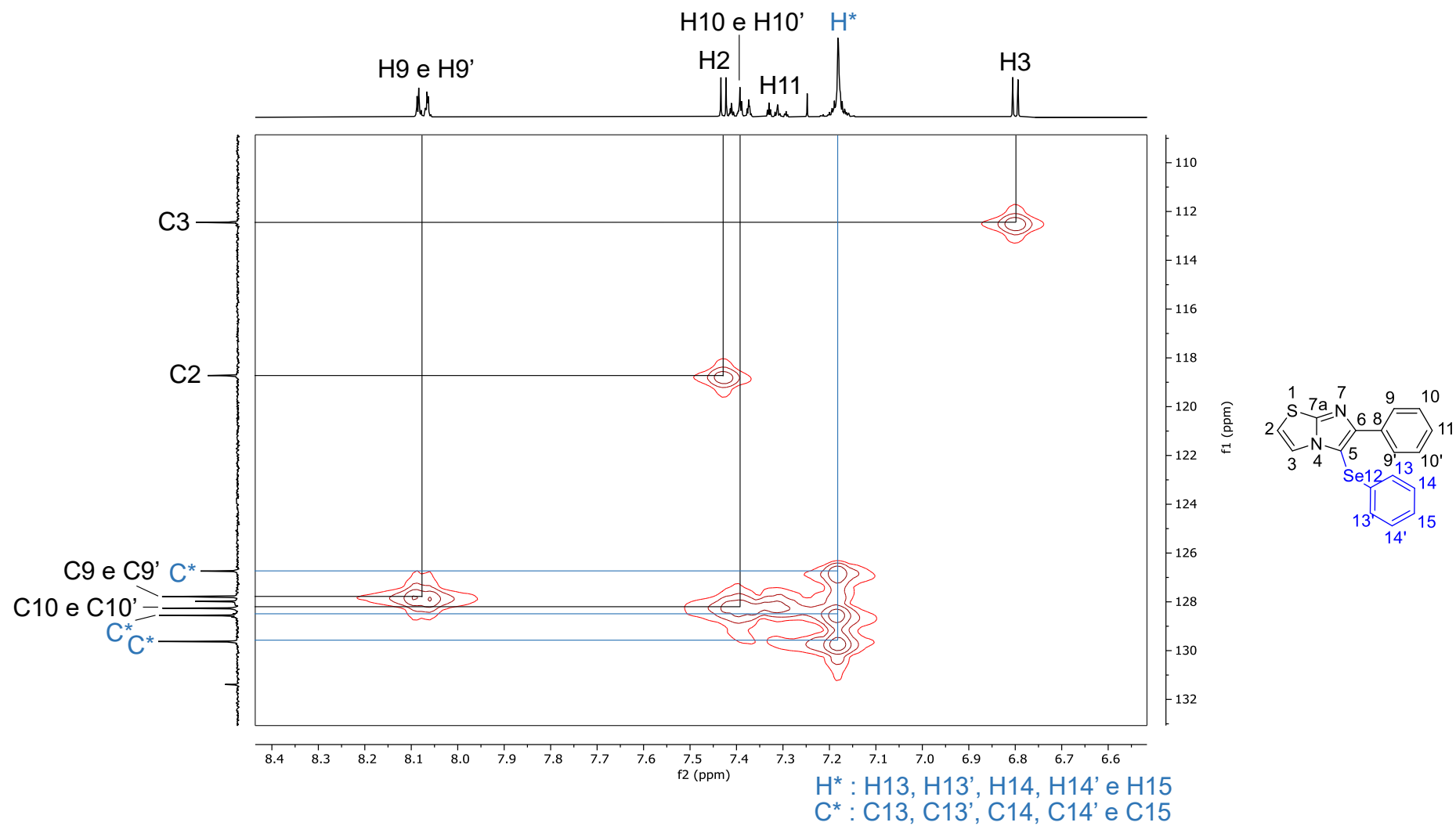


Figura 9. Espectro de HMBC (400 MHz) do composto **12a** em CDCl₃. Expansão da região RMN ¹³C 100 a 160 ppm (f1) e RMN ¹H 6,7 a 8,2 ppm (f2).

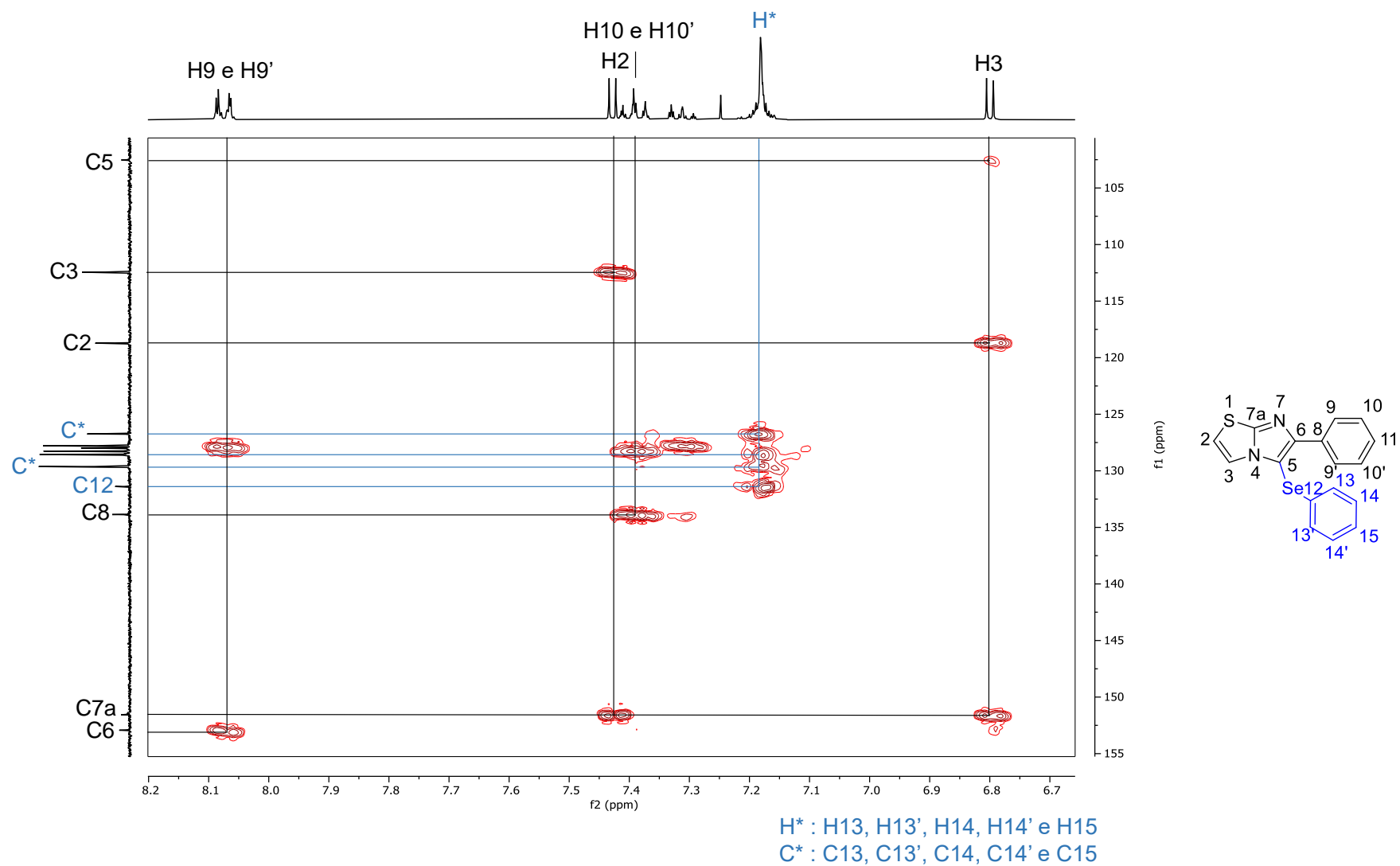


Figura 10. Espectro de HMBC (400 MHz) do composto **12a** em CDCl₃. Expansão da região RMN ¹³C 126 a 135 ppm (f1) e RMN ¹H 7,10 a 8,10 ppm (f2).

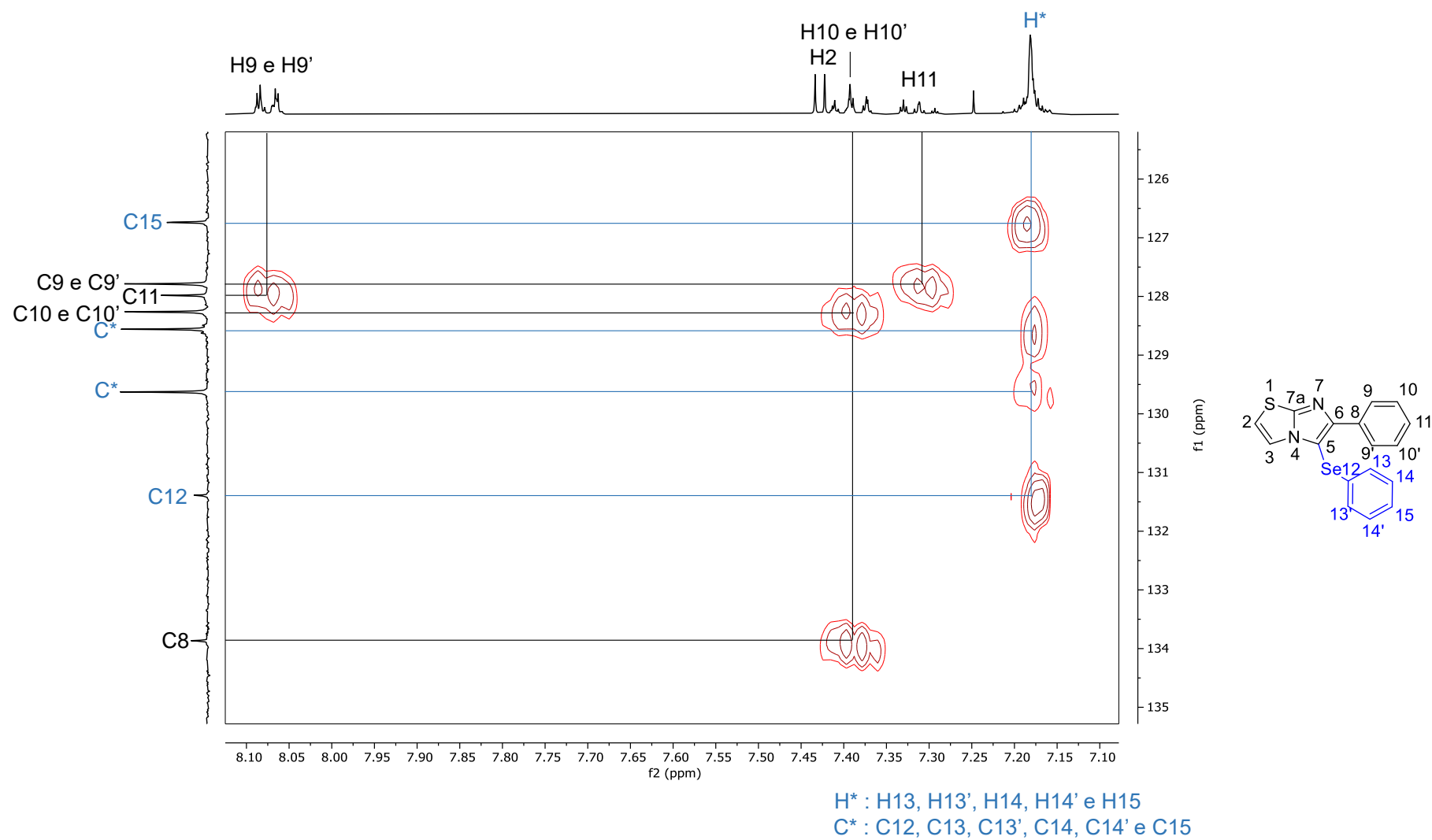
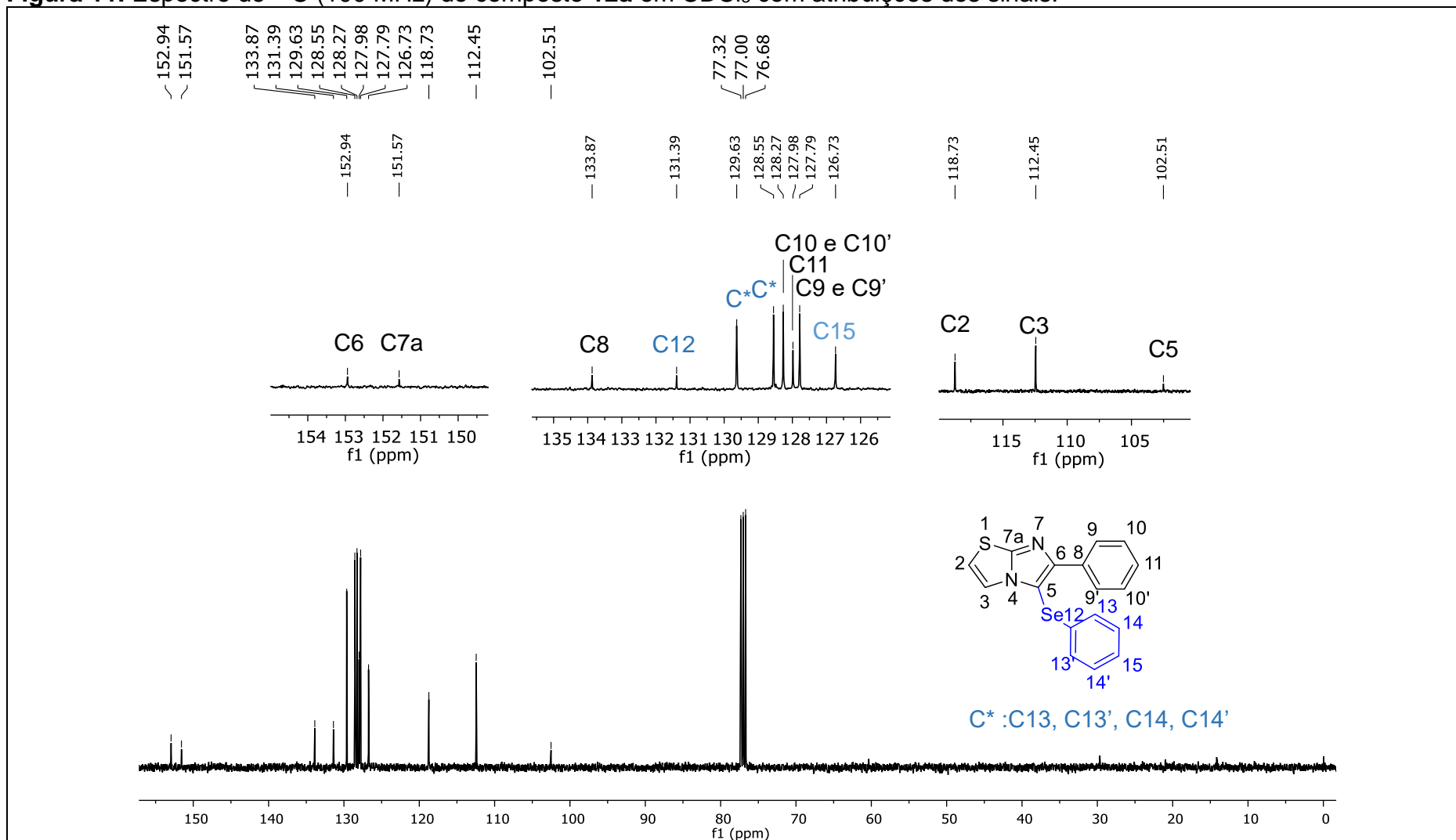


Figura 11. Espectro de ^{13}C (100 MHz) do composto **12a** em CDCl_3 com atribuições dos sinais.



A respeito do segundo trabalho desta tese, na Figura 12 é possível observar o espectro de RMN ^1H do material de partida **11i** e na Figura 13 o espectro de RMN ^1H do composto **13q**. A partir da análise e atribuição dos sinais nestes espectros, é possível evidenciar a correspondência dos sinais entre as duas estruturas (Figura 14) avaliando o efeito da selenilação, promovendo a mudança de deslocamento químico dos núcleos atômicos da estrutura da *2H*-cromen-2-ona. Com base nos dados apresentados na Tabela 4, observou-se mudanças nos deslocamentos químicos de ^1H de **13q**, demonstrando que alguns sinais blindaram e outros desblindaram quando comparado com o espectro de **11i**. O conjunto de sinais que sofreu maior efeito da selenilação na estrutura, foram os hidrogênios H10, desblindando em $\Delta\delta$ 0,265 ppm para campo baixo no espectro de **13q** quando comparado ao espectro de **11i**, e o conjunto de sinais de H11, blindando em $\Delta\delta$ 0,255 ppm para campo alto (Tabela 4, Figura 14). O hidrogênio do grupamento NH mostrou ser o terceiro núcleo que mais sofreu o efeito eletrônico da selenilação, desblindando em $\Delta\delta$ 0,130 ppm para campo baixo. Além disso, os sinais dos hidrogênios H12 e H13 blindaram $\Delta\delta$ 0,140 ppm e $\Delta\delta$ 0,080 ppm para campo alto, respectivamente (Tabela 4, Figura 14). Já os sinais dos hidrogênios H5 a H8 no produto **13q** desblindaram levemente a campo baixo em comparação a **11i**.

Após a avaliação dos espectros unidimensionais, é possível correlacionar estes dados com os espectros de RMN 2D. Desta forma, na região a campo alto no espectro de COSY ^1H - ^1H (Figura 15), referente aos sinais do substituinte butila da cromenona, o tripleto localizado em 0,91 ppm (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), correspondente aos hidrogênios H13, observou-se o acoplamento com H12 em 1,39-1,26 ppm (m, 2H) e H11 em 1,53-1,41 ppm (m, 2H), respectivamente. O hidrogênio H11 acopla com H10 em 3,54 ppm (td, $J = 7,1, 5,4$ Hz, 2H), assim como observa-se um acoplamento de H10 com H9 em 5,49 ppm (t, $J = 5,4$ Hz, 1H) (Figura 15).

Em relação ao substituinte selanil-mesitila, no espectro da Figura 15, observa-se que o singlete em 2,23 ppm (s, 3H) corresponde aos hidrogênios H19 do substituinte mesitila. Os hidrogênios H19 acoplam com os hidrogênios H17 e H17' por J^4 em 6,88 ppm (d, $J = 1,4$ Hz, 2H). Assim como, os hidrogênios H16 e H16' em 2,49 (s, 6H) acoplam com H17 e H17', respectivamente. Os hidrogênios entre 7,15-7,76 ppm na Figura 15 serão discutidos na Figura 16, a partir da expansão desta região do espectro.

Figura 12. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do material de partida 4-(butilamino)-2*H*-cromen-2-ona (**11i**) em CDCl_3 .

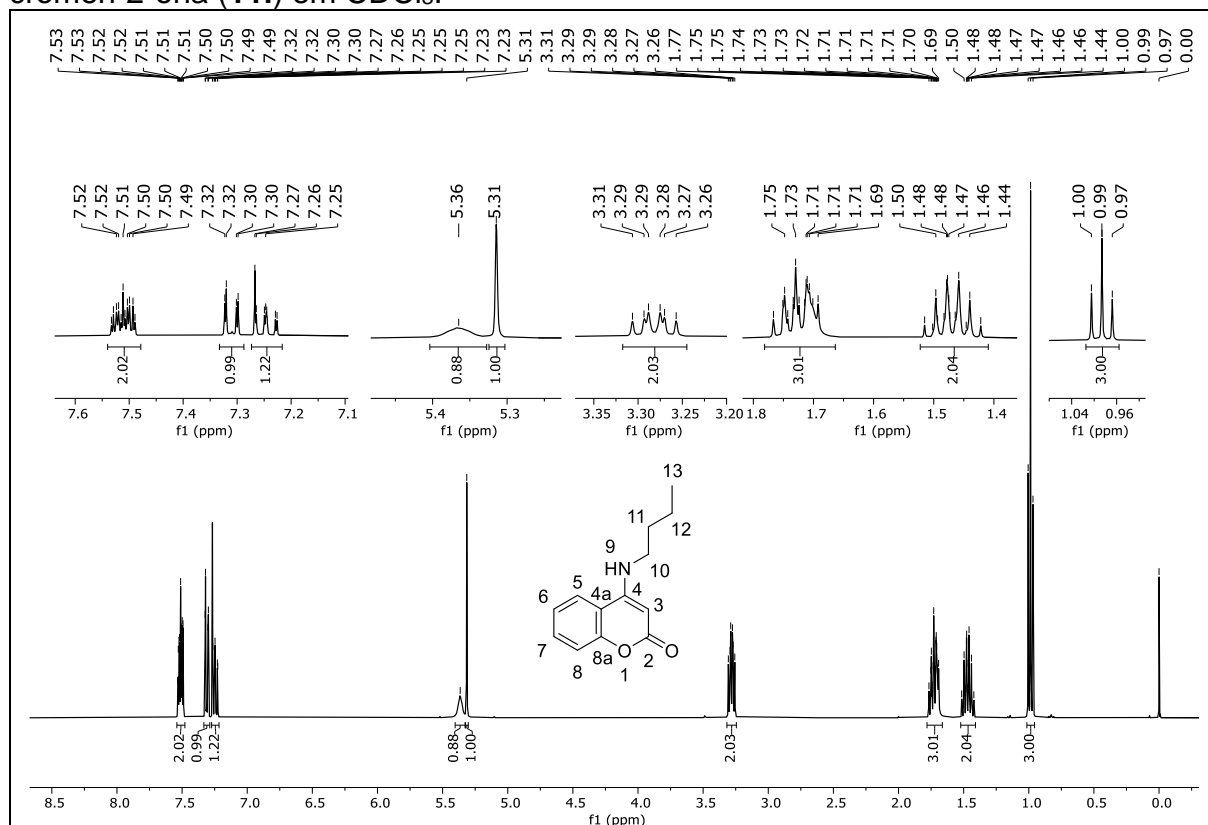


Figura 13. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(fenilselanyl)-2*H*-cromen-2-ona (**13q**) em CDCl_3 .

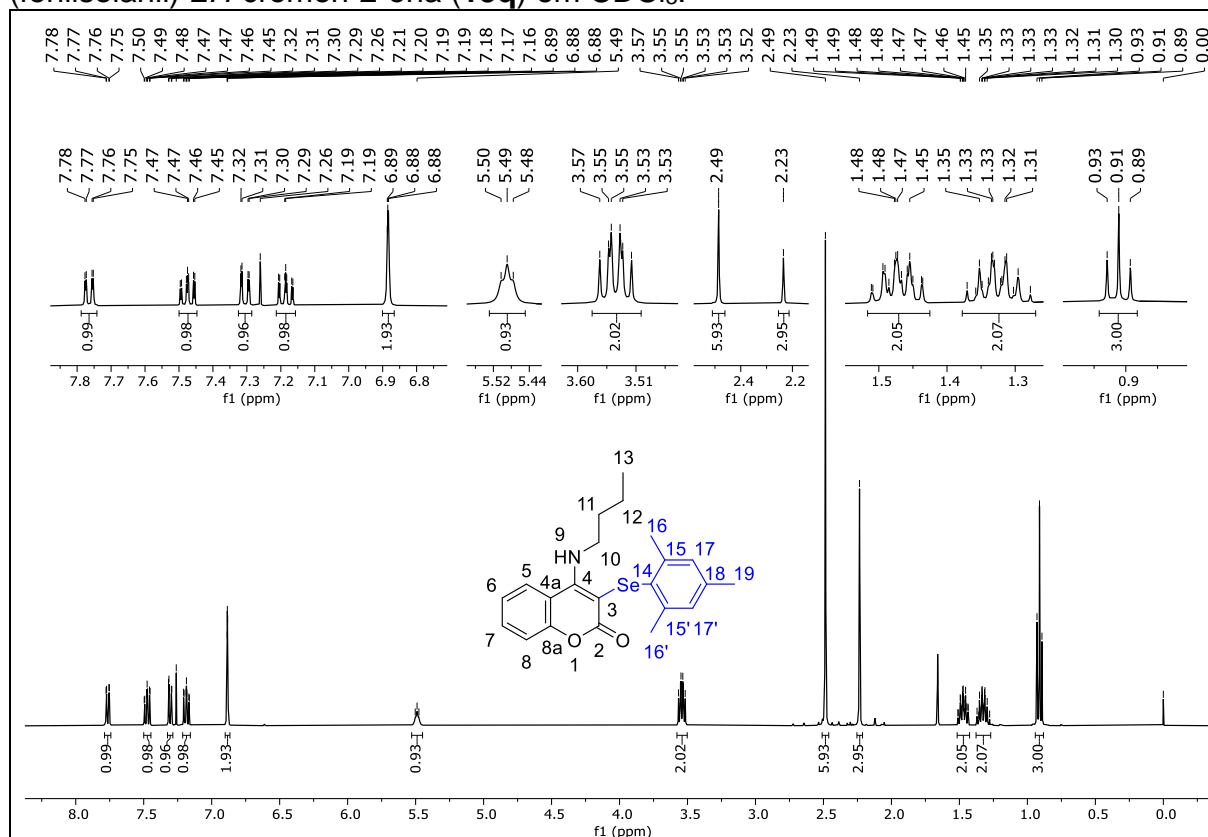
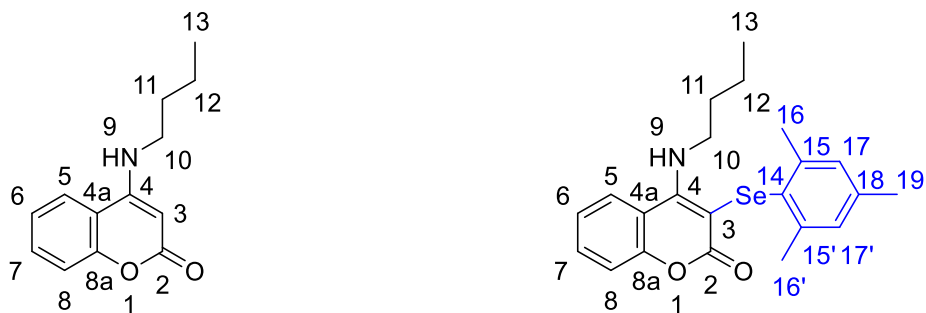


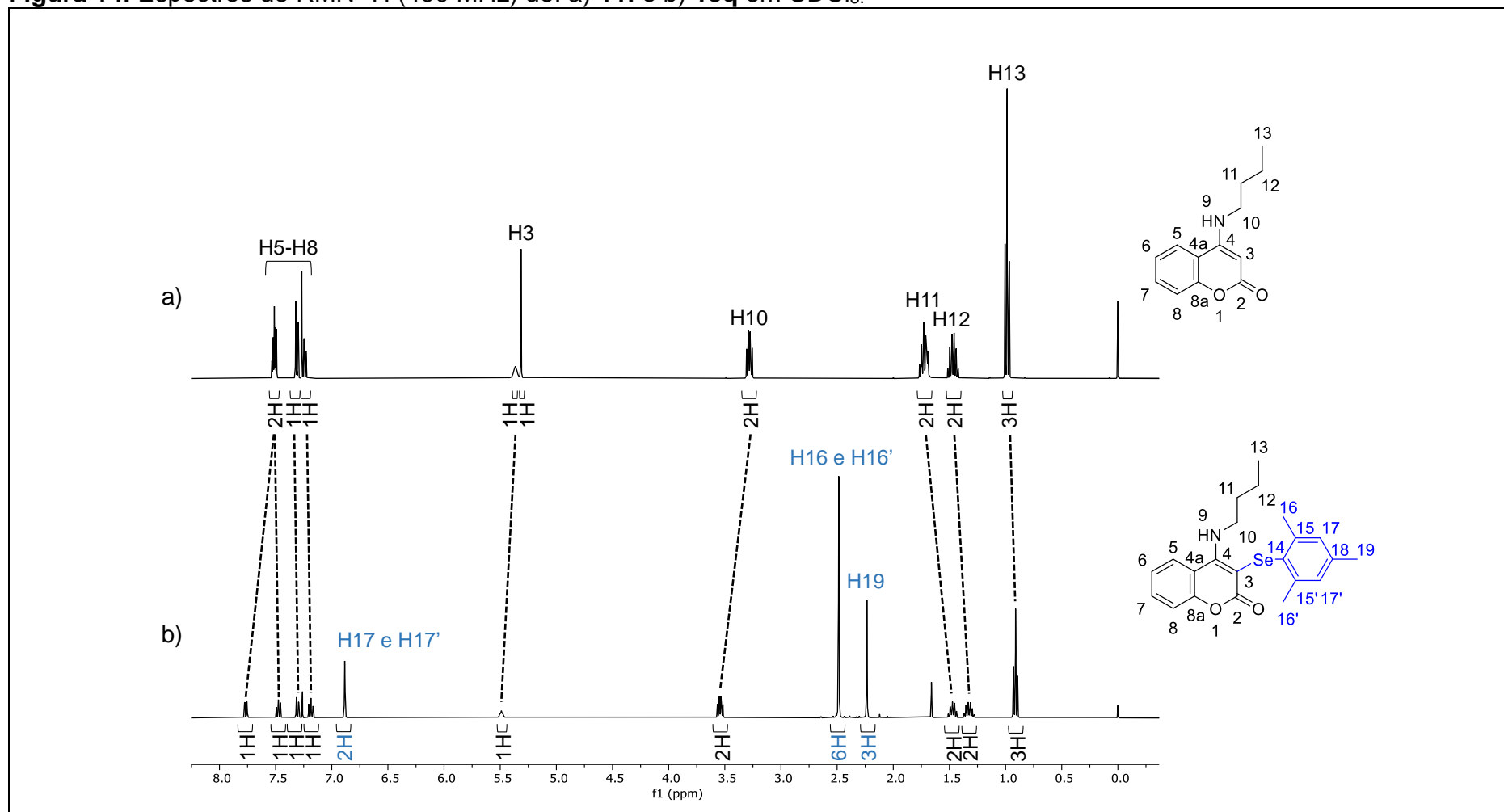
Tabela 4. Sinais correspondentes de RMN ¹H entre as estruturas **11i** e **13q**.

	H9	H10	H11	H12	H13
11i ^a	5,36 (t)	3,31-3,26 (m)	1,75-1,69 (m)	1,50-1,44 (m)	0,99 (t)
13q ^a	5,49 (t)	3,57-3,53 (dt)	1,48-1,45 (m)	1,35-1,31 (m)	0,91 (t)
$\Delta\delta$ ^b	0,130	0,265	0,255	0,140	0,080
H ^c	1H	2H	2H	2H	3H

^a Deslocamento químico em ppm. ^b Diferença de deslocamento químico calculada pela média dos sinais em ppm; ^c Número de hidrogênios a partir da integração dos sinais.

De acordo com a Figura 16, observou-se que o hidrogênio em 7,19 ppm (ddd, $J = 8,4, 7,2, 1,3$ Hz, 1H) referente ao H7 acopla com H6 em 7,47 ppm (ddd, $J = 8,6, 7,2, 1,5$ Hz, 1H). Assim como, H7 acopla com H5 em 7,76 ppm (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H). A partir destas correlações, observa-se o acoplamento de H6 com H8 em 7,31 ppm (dd, $J = 8,4, 1,3$ Hz, 1H) (Figura 16).

Os sinais atribuídos até o presente momento, podem ser confirmados e correlacionados a partir da análise do espectro de 2D HSQC-editado (Figura 17) e expansões das regiões deste espectro (Figura 18 e Figura 19, respectivamente), para os carbonos e seus respectivos hidrogênios conectados quimicamente a uma ligação. A partir da expansão demonstrada na Figura 18, entre 0,90-3,55 ppm, é possível atribuir: H13 em 0,91 ppm corresponde ao carbono em 13,6 ppm (C13); H12 em 1,39-1,26 ppm corresponde ao sinal em 19,8 ppm (C12); H11 em 1,53-1,41 ppm corresponde ao sinal em 33,0 ppm (C11) e H10 em 3,54 ppm corresponde ao sinal em 48,2 ppm (C10), respectivamente (Figura 18). Ainda na Figura 18 é possível observar que H19 em 2,23 ppm corresponde ao sinal em 20,7 ppm (C19) e H16 e H16' correspondem ao sinal em 23,9 ppm (C16 e C16'), respectivamente.

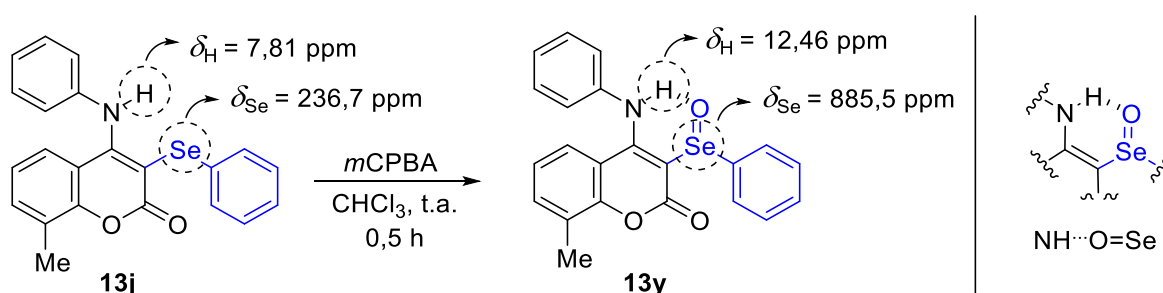
Figura 14. Espectros de RMN ^1H (400 MHz) de: a) **11i** e b) **13q** em CDCl_3 .

Na Figura 19, na expansão da região entre 6,88-7,55 ppm, observou-se que: H17 e H17' em 6,88 ppm correspondem ao sinal em 129,2 ppm (C17 e C17'); H7 em 7,19 ppm corresponde ao sinal em 122,8 ppm (C7); H8 em 7,76 ppm corresponde ao sinal em 117,8 ppm (C8); H6 em 7,47 ppm corresponde ao sinal em 131,6 ppm (C6) e H5 em 7,31 ppm corresponde ao sinal em 124,8 ppm (C5). Os sinais em 114,4 ppm, 138,0 ppm e 142,0 ppm não estão correlacionados diretamente a carbonos hidrogenados, o que sugere que o experimento de HMBC possibilite a atribuição para estes núcleos a partir da Figura 20 e suas expansões (Figura 21 e Figura 22). A partir destas expansões é possível observar os sinais que estão relacionados a múltiplas ligações confirmando as atribuições até aqui descritas. Além disso, é possível observar que a correlação dos hidrogênios H8 e H7 por J^2 e J^3 respectivamente, levam à atribuição do carbono C8a (114,4 ppm), Figura 22. Os carbonos C18, C15 e C15' podem ser identificados e atribuídos a partir dos acoplamentos J^2 com H19 e, H16 e H16', respectivamente, assim como o carbono C14 pode ser atribuído a partir do acoplamento J^3 com H16 e H16' (Figura 22). O carbono C4 pode ser correlacionado e atribuído por J^3 a partir dos hidrogênios H10 e H5, assim como o C4a por J^2 com H5. A partir das atribuições dos hidrogênios e carbonos do produto **13q** é possível resumir a identificação de cada núcleo atômico no espectro de RMN ^{13}C com o DEPT 135 para diferenciar e confirmar a atribuição dos carbonos metílicos e demais sinais (Figura 23).

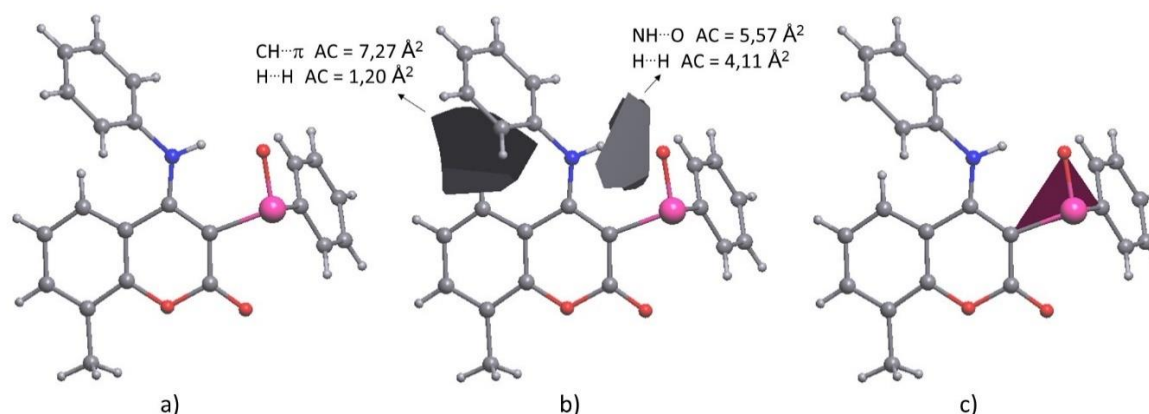
Em relação à reação de oxidação apresentada no Esquema 33, é possível fazer uma avaliação comparativa entre as estruturas **13j** e **13y** utilizando os respectivos espectros de RMN ^1H (Figura 24) e espectros de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (Figura 101 e Figura 138). Observou-se diferenças de deslocamentos químicos significativos na estrutura de oxidação de selênio **13y** quando avaliando os sinais de hidrogênio do grupo amino e o sinal de selênio (^{77}Se) em relação a **13j**. Baseado nos respectivos espectros de RMN, no Esquema 36 é possível observar a desblindagem do hidrogênio do grupamento amino e do núcleo de selênio em **13y** em relação a **13j** em $\Delta\delta$ (RMN ^1H) 4,65 ppm e $\Delta\delta$ (RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$) 648,8 ppm, respectivamente. Em relação ao selênio, sugere-se que o deslocamento químico esteja associado à oxidação promovida pelo *m*CPBA, alterando o estado de oxidação do selênio de Se(II) (**13j**) a Se(IV) (**13y**). Já a desblindagem do átomo de hidrogênio em **13y**, sugere-se que seja devido a

formação de ligações de hidrogênio entre os átomos que compõe a interação amino-selenóxido ($\text{NH}\cdots\text{O}=\text{Se}$), Esquema 36, ausente na estrutura do composto **13j**.

Utilizando os dados de raios-x em monocristal e a metodologia do Poliedro de Voronoi Dirichlet (PVD) (BLATOV; SHEVCHENKO; PROSERPIO, 2014) foi possível encontrar regiões com área de contato (AC) intramolecular na estrutura do composto **13y** (Esquema 37). As áreas de contato contemplam os átomos $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{Se}$ e o grupo fenil da anilina, sugerindo a existência de pelo menos duas ligações de hidrogênio ($\text{NH}\cdots\text{O}$ AC = $5,57 \text{ \AA}^2$ e $\text{NH}\cdots\text{H}$ AC = $4,11 \text{ \AA}^2$) e interações $\text{CH}\cdots\pi$ e $\text{H}\cdots\text{H}$ ($\text{CH}\cdots\pi$ AC = $7,27 \text{ \AA}^2$ e $\text{H}\cdots\text{H}$ AC = $1,20 \text{ \AA}^2$), respectivamente (Esquema 37b). Estes dados de área de contato, corroboram com a hipótese que a formação de ligações de hidrogênio entre os átomos $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{Se}$ sejam responsáveis pela variação de deslocamento químico de RMN ^1H , refletindo o comportamento do estado líquido pelos dados obtidos no estado sólido. Ainda a partir do PVD, foi possível confirmar a geometria piramidal do átomo de selênio Esquema 37c.



Esquema 36. Deslocamento químico de RMN ^1H e RMN ^{77}Se a partir da reação de oxidação de **13j** para formação de **13y**.



Esquema 37. Análise a partir do PVD para o composto **13y**: a) estrutura molecular; b) área de contato intramolecular; c) poliedro de coordenação do átomo de selênio.

Em relação aos demais dados de raios-x em monocristal, após as análises da RMN, todos os compostos presentes nos tubos foram transferidos para frascos individualizados de 5 mL onde permaneceram por aproximadamente 7 dias em uma mistura de CDCl_3 , DCM e Hexano para evaporação lenta do solvente e formação dos monocristais. Alguns dos compostos, sendo eles: **12o**, **13a**, **13b**, **13c**, **13e**, **13f**, **13h** e **13y** formaram cristais com características adequadas para difração em raios-x de monocristal (Figura 25).

Figura 15. Espectro de COSY ^1H - ^1H (400 MHz) do composto **13q** em CDCl_3 . Região RMN ^1H 0 a 8 ppm para f1 e f2.

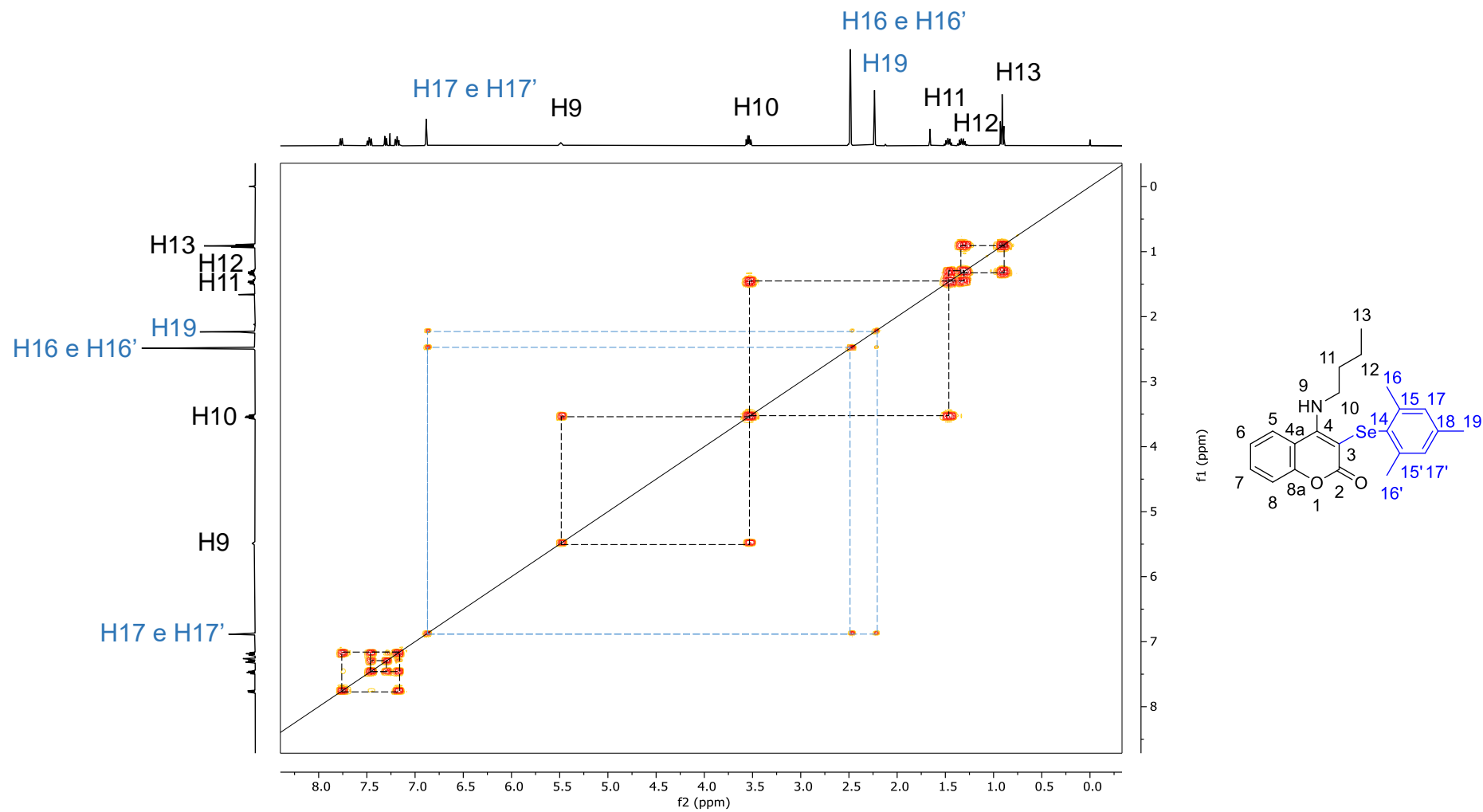


Figura 16. Espectro de COSY ^1H - ^1H (400 MHz) do composto **13q** em CDCl_3 . Expansão da região RMN ^1H 7,0 a 8,0 ppm f1 e f2.

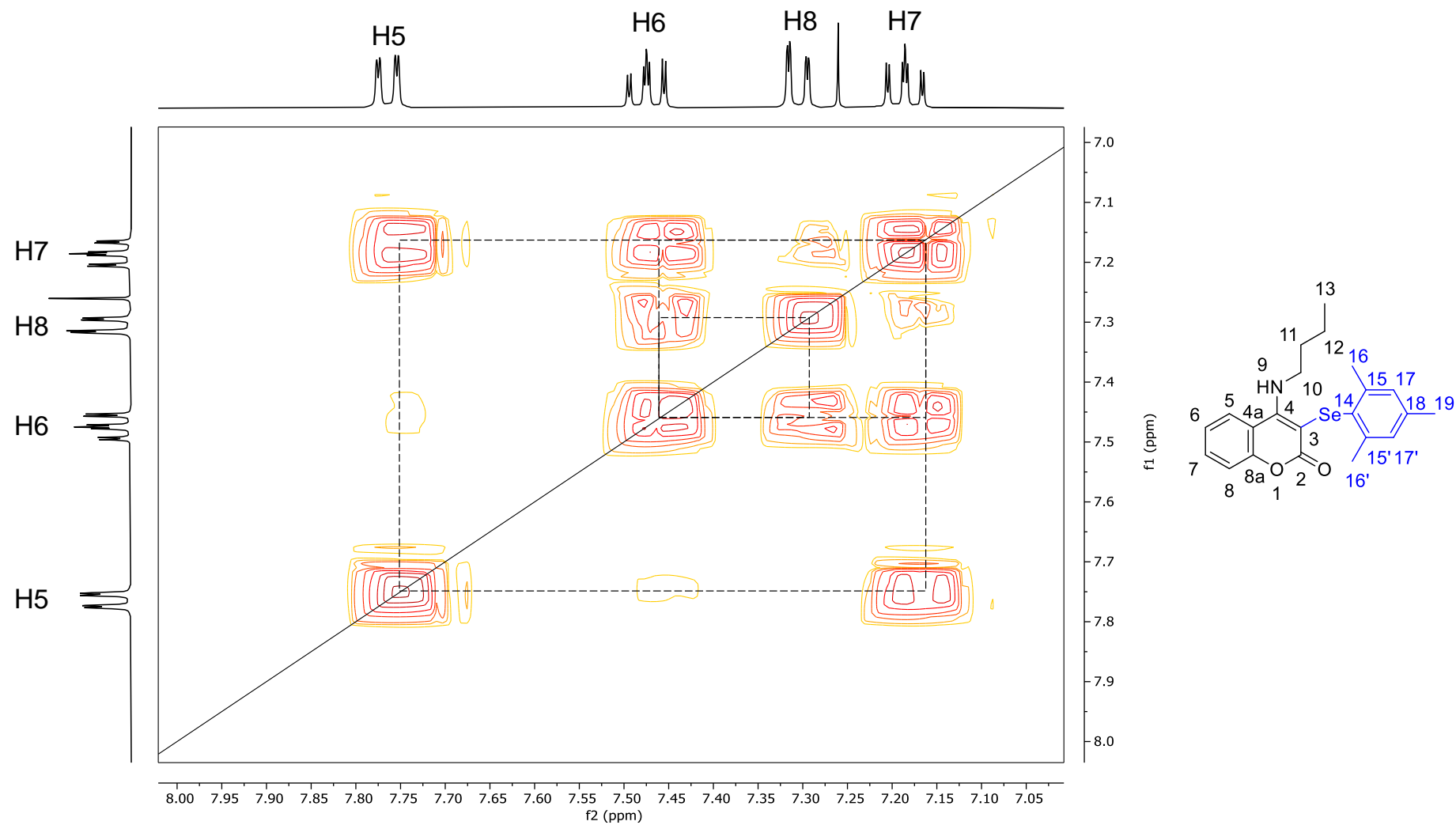


Figura 17. Espectro de HSQC-editado (400 MHz) do composto **13q** em CDCl_3 . Expansão da região RMN ^{13}C 10 a 160 ppm (f1) e RMN ^1H 0 a 8,5 ppm (f2).

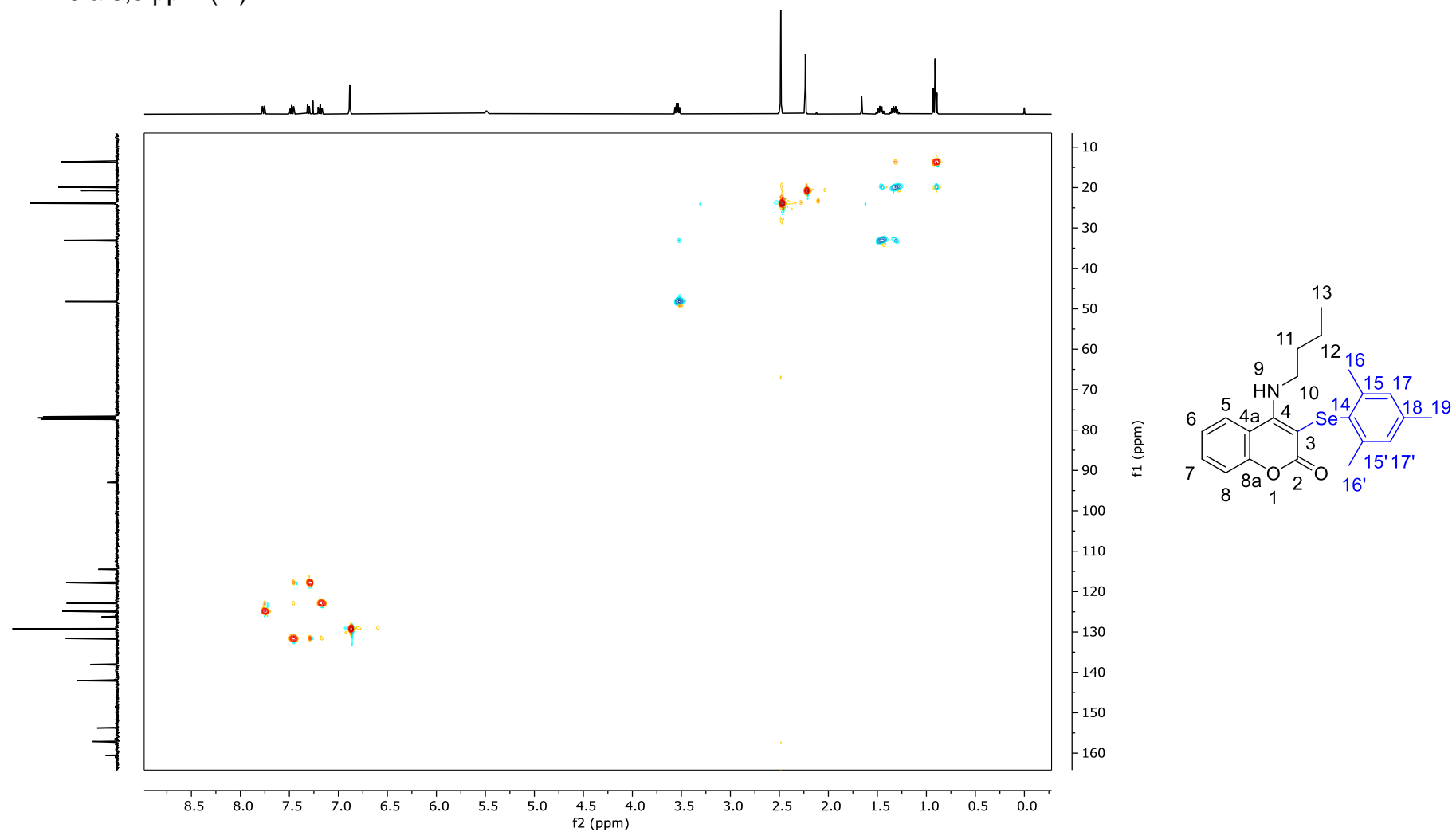


Figura 18. Espectro de HSQC-editado (400 MHz) do composto **13q** em CDCl_3 . Expansão da região RMN ^{13}C 10 a 55 ppm (f1) e RMN ^1H 0,7 a 3,8 ppm (f2).

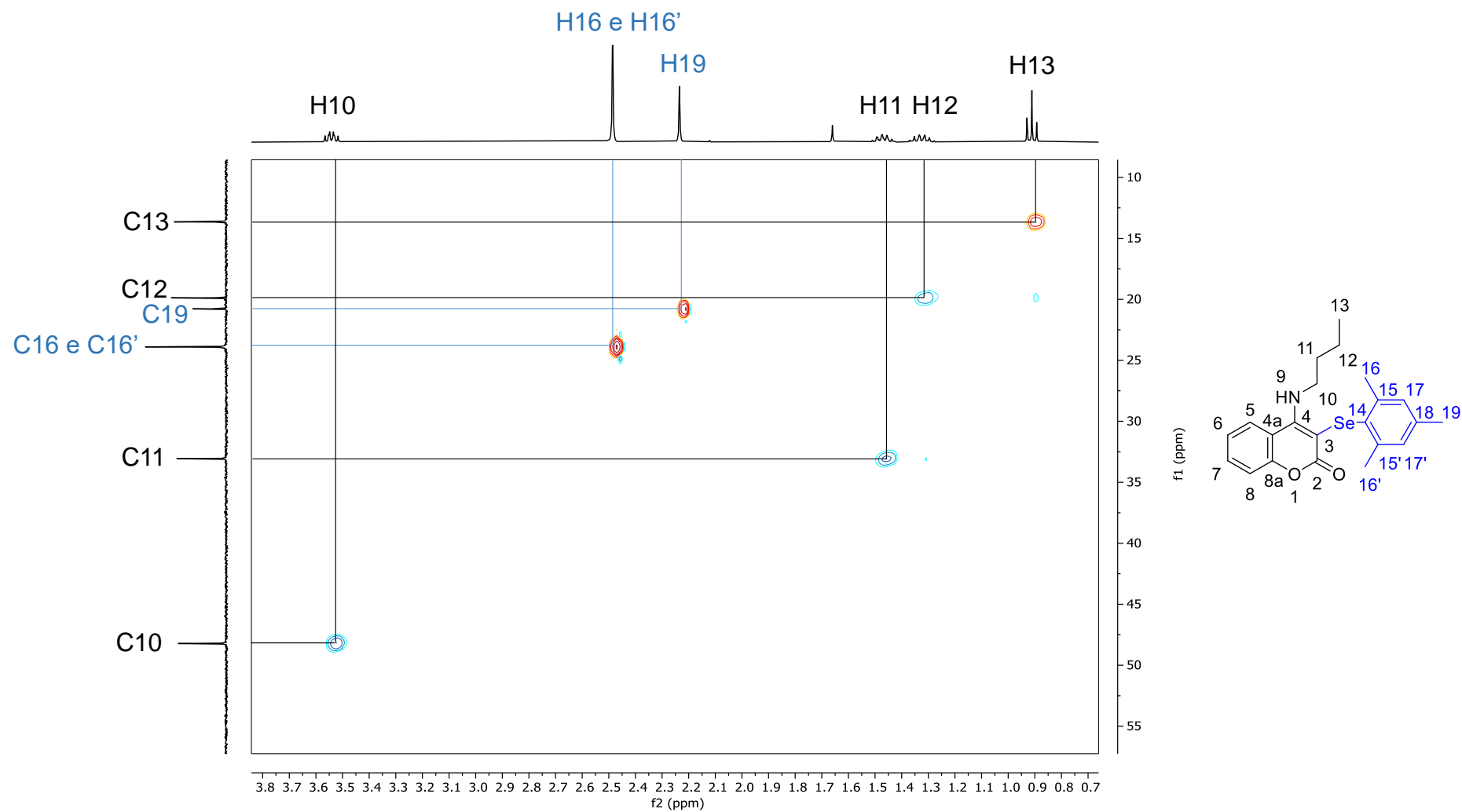


Figura 19. Espectro de HSQC-editado (400 MHz) do composto **13q** em CDCl_3 . Expansão da região RMN ^{13}C 110 a 144 ppm (f1) e RMN ^1H 6,7 a 8,0 ppm (f2).

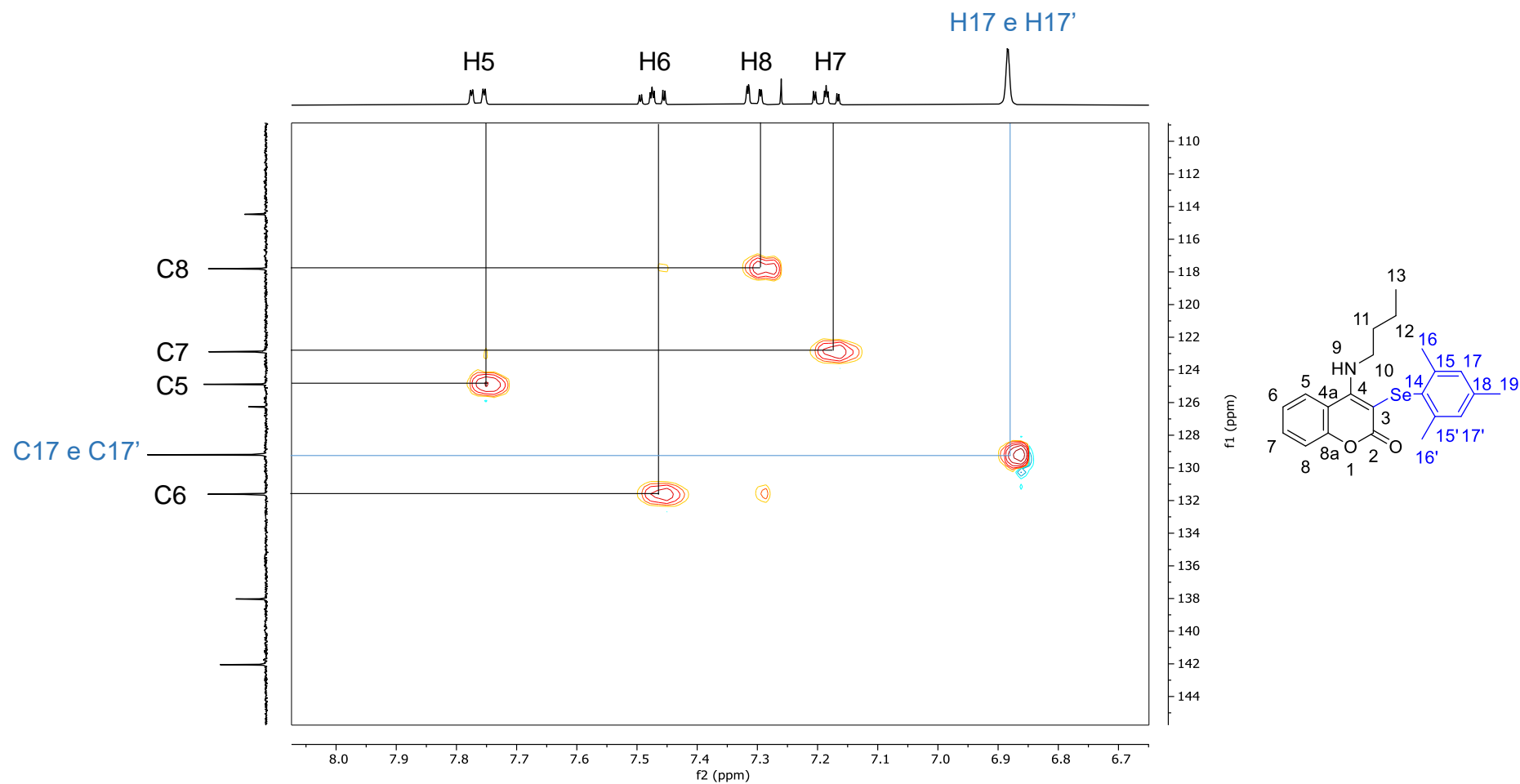


Figura 20. Espectro de HMBC (400 MHz) do composto **13q** em CDCl_3 . Região RMN ^{13}C 10 a 160 ppm (f1) e RMN ^1H 0 a 8,0 ppm (f2).

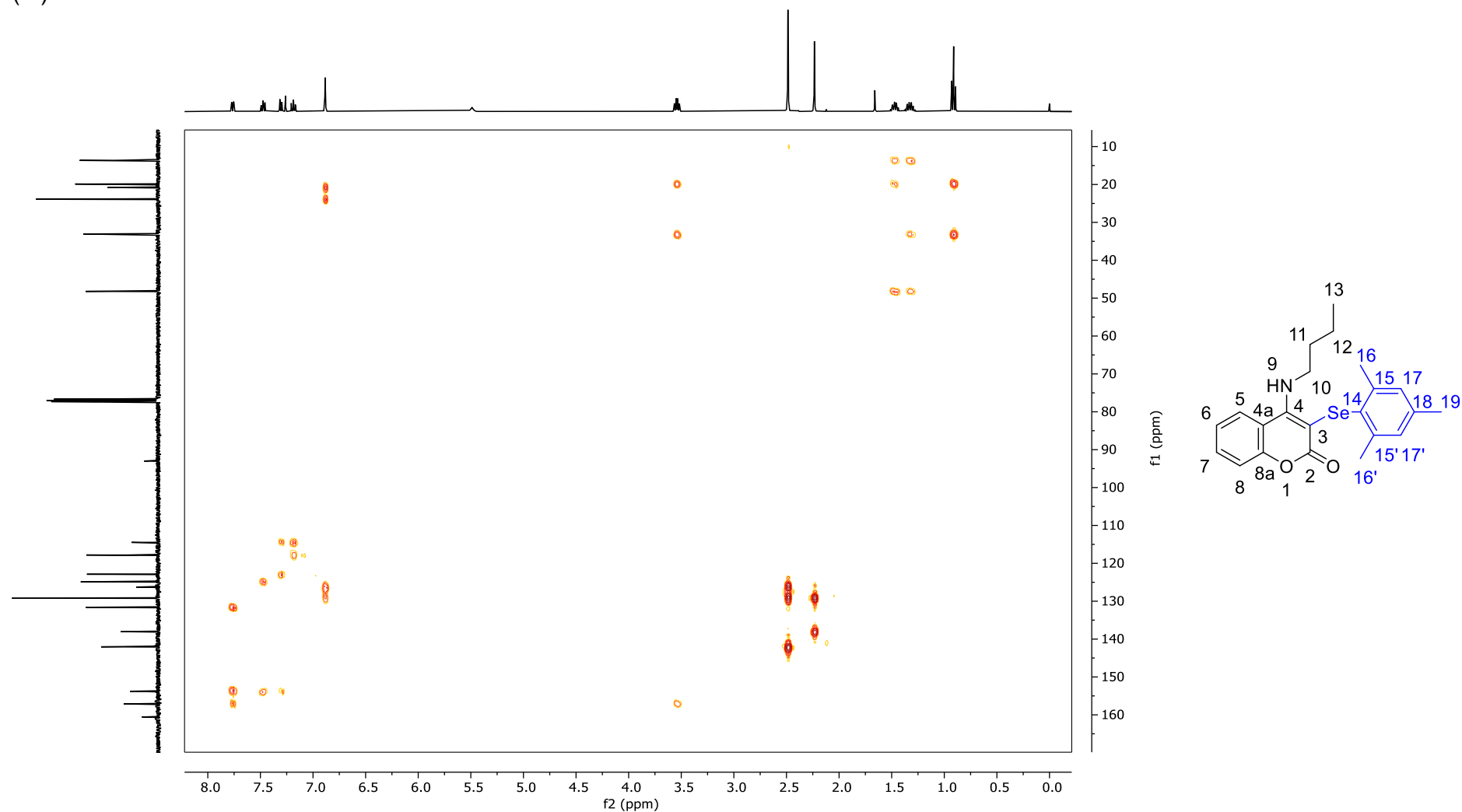


Figura 21. Espectro de HMBC (400 MHz) do composto **13q** em CDCl₃. Expansão da região RMN ¹³C 10 a 55 ppm (f1) e RMN ¹H 0 a 8,0 ppm (f2).

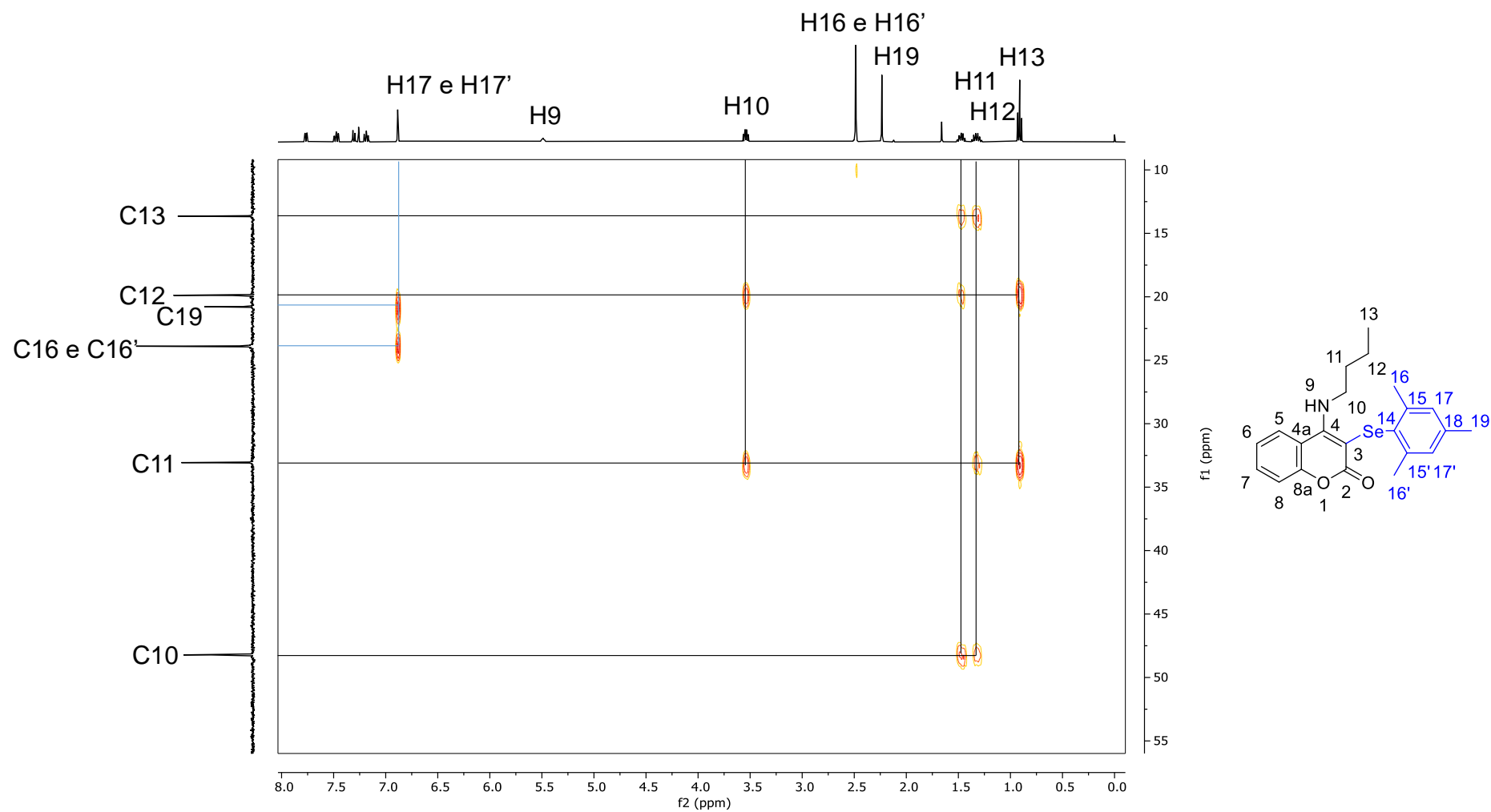


Figura 22. Espectro de HMBC (400 MHz) do composto **13q** em CDCl₃. Expansão da região RMN ¹³C 110 a 165 ppm (f1) e RMN ¹H 0 a 8,0 ppm (f2).

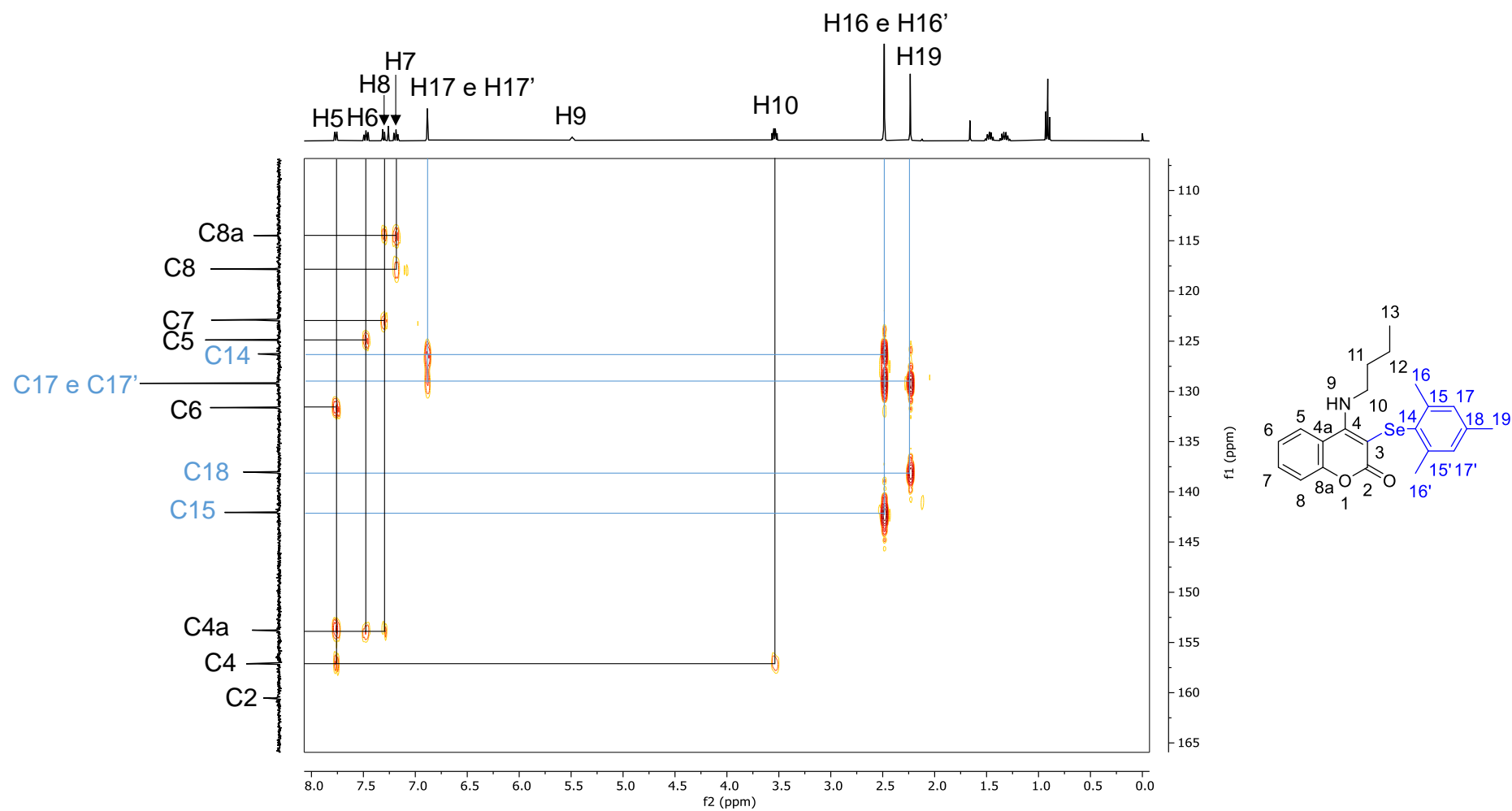


Figura 23. Espectro do composto **13q** em CDCl_3 : a) RMN DEPT 135 e b) RMN ^{13}C (100 MHz) com atribuições dos sinais.

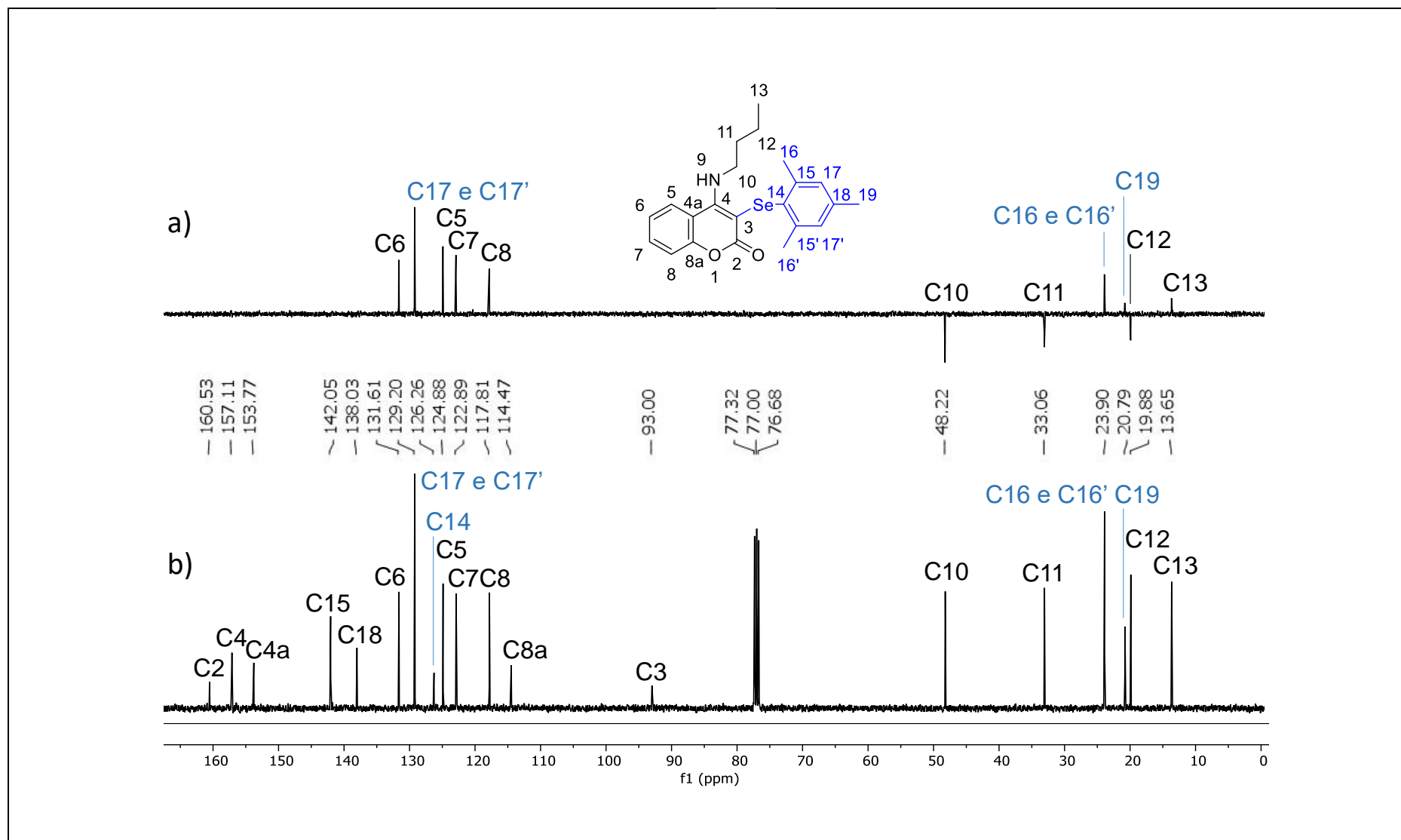


Figura 24. Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 dos compostos (a) **13j** e (b) **13y** destacando o H9 na ligação de hidrogênio $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{Se}$.

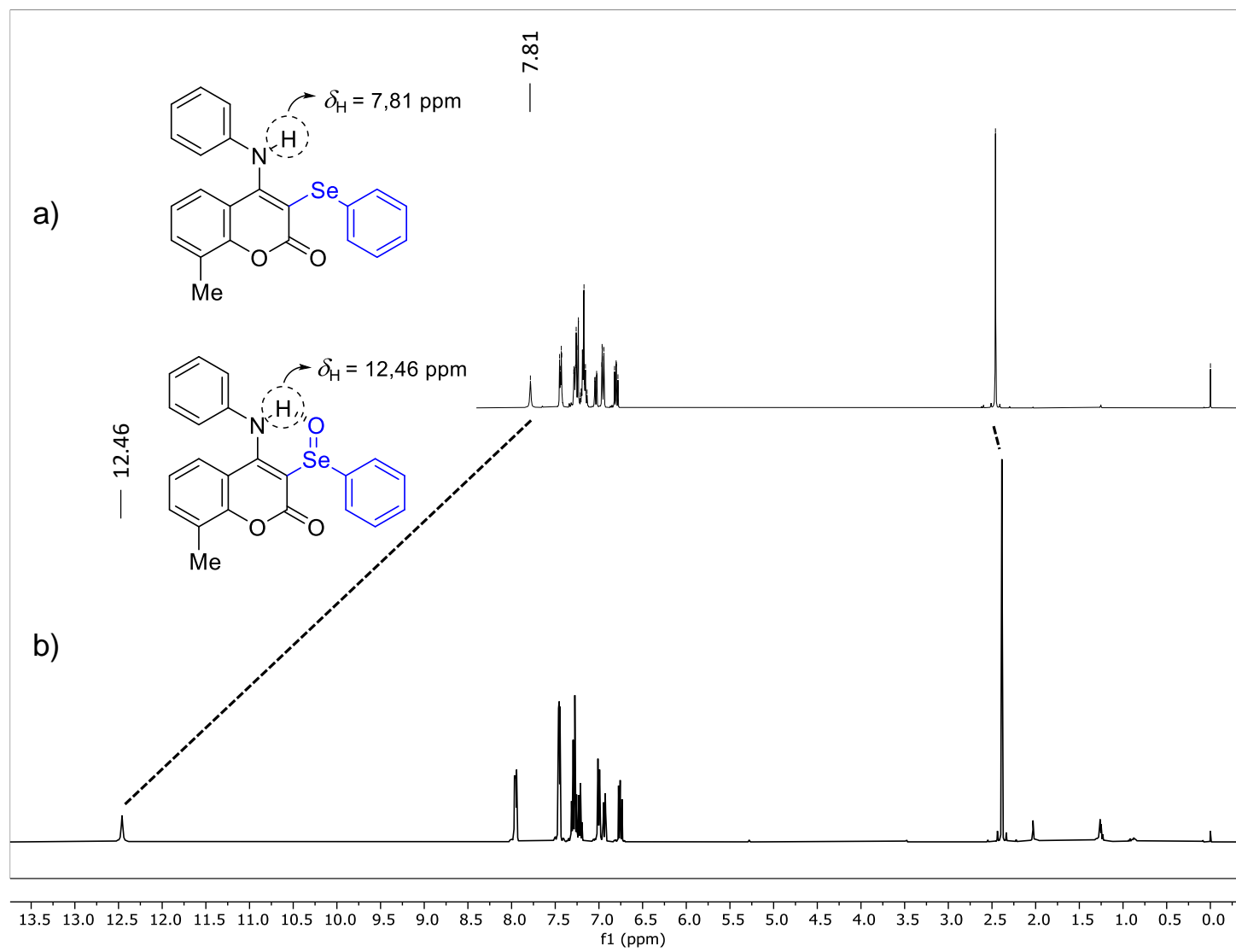
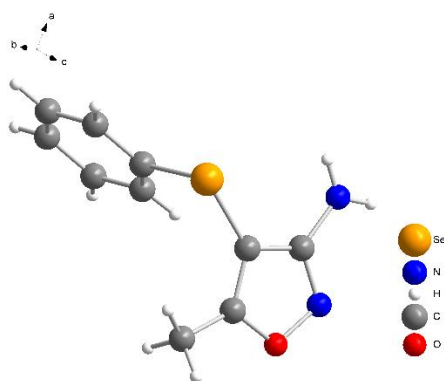
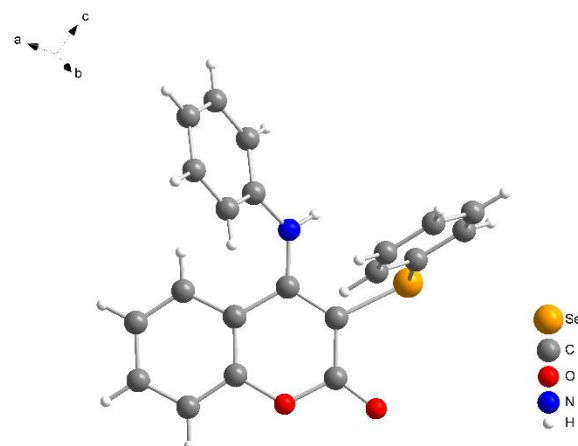


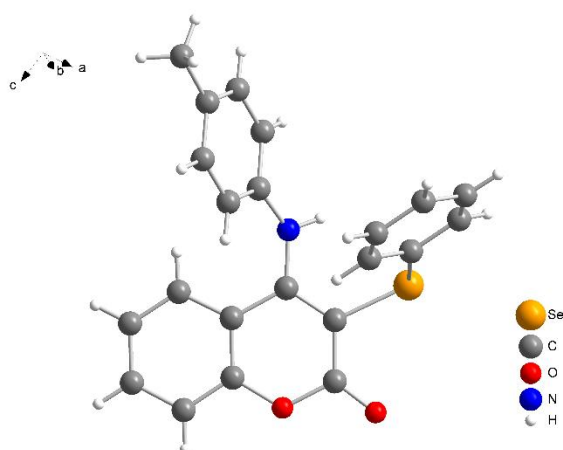
Figura 25. Estruturas de raios-X dos compostos sintetizados nesta tese de doutorado.



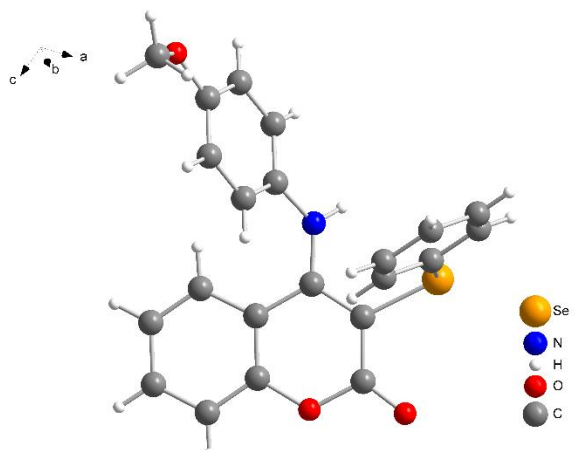
12o



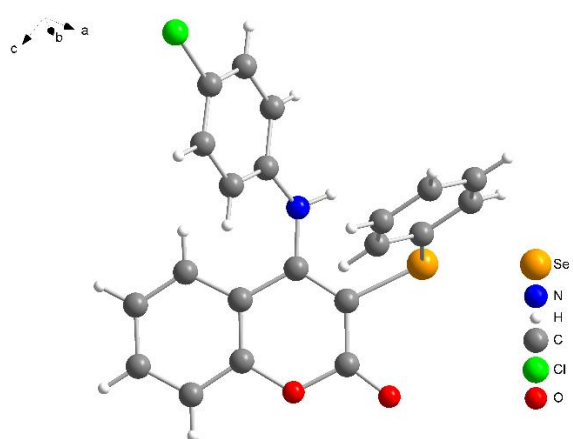
13a



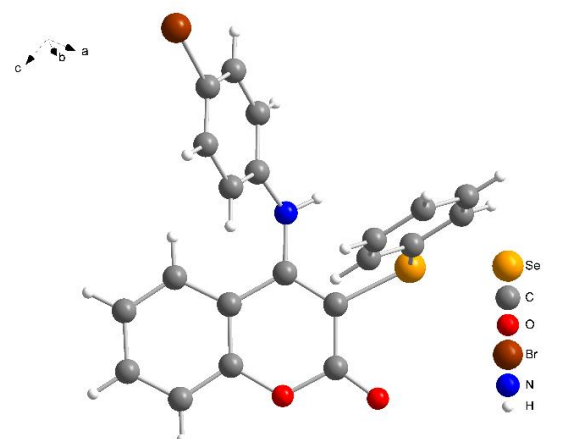
13b



13c

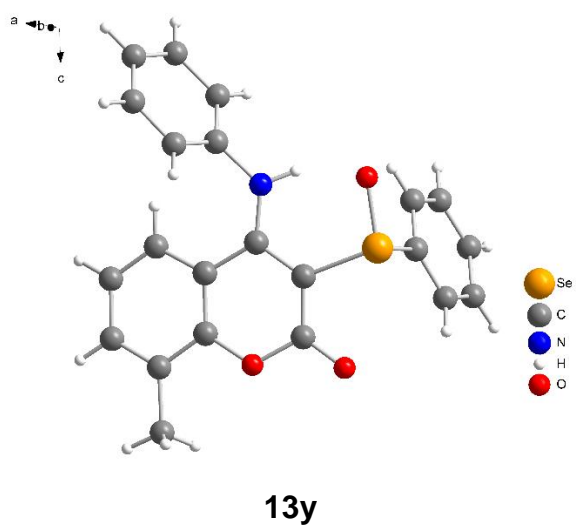
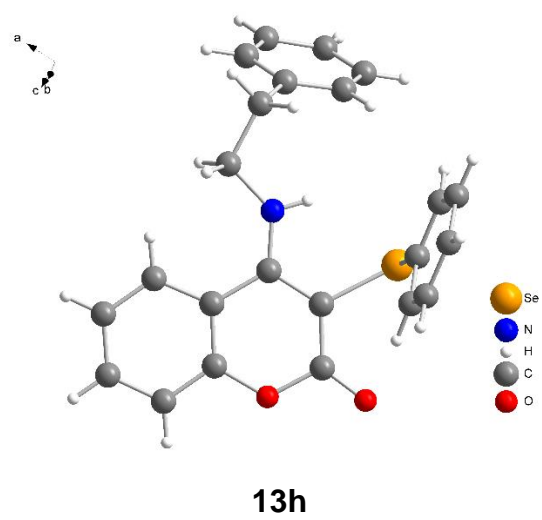


13e



13f

Figura 25. Continuação



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No primeiro trabalho desta tese de doutorado, uma nova metodologia para síntese de selanil-(hetero)arenos **12** a partir de (hetero)arenos **10**, disselenetos de diorganoíla **8** e Selectfluor® foi apresentada. As condições reacionais empregadas são brandas, em um curto período de tempo e à temperatura ambiente. O escopo reacional obtido apresentou rendimentos de reação entre 21-98%, fornecendo 15 produtos – um produto inédito (**12o**), a partir de diferentes substratos, evidenciando efeitos eletrônicos relevantes. A metodologia estudada e descrita no primeiro trabalho pode ser encontrada na forma de artigo científico no periódico Tetrahedron Letters (BELLADONA et al., 2020).

No segundo trabalho, uma nova metodologia para síntese de derivados de 3-selanil-4-amino-2*H*-cromen-2-onas **13** a partir de derivados de 4-amino-2*H*-cromen-2-onas **11**, disselenetos de diorganoíla **8** e Selectfluor® foi apresentada. As condições reacionais empregadas são brandas em temperatura ambiente. Neste protocolo, foi necessário gerar as espécies eletrofílica e nucleofílica separadamente e após 15 min adicionar uma solução sobre a outra. Esta estratégia sintética proporcionou a obtenção de 20 produtos em rendimentos de reação de bons a excelentes (31-97%), dentre estes, 16 compostos inéditos **13d** e **13f-t**.

A partir da estrutura dos substratos e a correlação com os rendimentos observados, em ambos os protocolos, foi possível propor um mecanismo de reação (iônico e radicalar) para a formação dos 35 compostos sintetizados, a partir de reações de controle utilizando inibidores radicalares como TEMPO e hidroquinona. Ainda no segundo trabalho desta tese, a reação de oxidação do produto **13j** levou à formação do produto **13y**, evidenciando alterações estruturais a partir da análise dos espectros de RMN ¹H e RMN ⁷⁷Se e da confirmação estrutural por difração de raios-X em monocristal. A partir destes dados, sugere-se que o hidrogênio da amina sofre deslocamento a campo baixo em RMN ¹H devido à formação de ligações de hidrogênio e que o sinal de selênio no RMN ⁷⁷Se é devido à oxidação a qual o átomo de selênio foi submetido para formação da ligação selênio-oxigênio.

As estruturas dos compostos sintetizados foram confirmadas por experimentos unidimensionais de RMN ¹H, RMN ¹³C, RMN ⁷⁷Se, RMN ¹⁹F, sendo experimentos bidimensionais de RMN COSY ¹H-¹H, HMQC e HSQC-editado utilizados para determinação estrutural dos compostos **12a** e **13q**. Além disso, ponto de fusão, HRMS

e difração de raios-X em monocristal corroboraram para elucidação estrutural dos compostos.

No primeiro trabalho os (hetero)arenos formaram produtos de selenilação com disselenetos de diorganoíla em um curto período de tempo (0,5 – 6 h), enquanto que no segundo trabalho os derivados de 4-amino-2*H*-cromen-2-onas formaram produtos de selenilação com tempo de reação de 24 h. Os protocolos aqui reportados demonstraram que o Selectfluor® foi compatível com diferentes substratos para reações de selenilação a partir de condições brandas. Através de uma metodologia branda as reações de selenilação foram conduzidas à temperatura ambiente, na ausência de metais de transição, com bicarbonato de sódio como base, utilizando um agente oxidante sólido cristalino, não-higroscópico, estável, de fácil manuseio e comercialmente disponível.

5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , RMN de ^{77}Se e RMN de ^{19}F foram obtidos no espectrômetro de RMN Bruker AVANCE NANOBAV V3-I 400 MHz localizado no LabRMN - UFSM, a temperatura de 303 K, nas dependências do departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = sinpleto, sl = sinpleto largo, d = dubleto, dd = duplo dubleto, ddd = duplo duplo dubleto, dt = duplo tripleto, t = tripleto, m = multipleto, sext = sexteto, quint = quindupleto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz). Os deslocamentos químicos (δ) para os espectros de RMN de ^{77}Se estão relacionados aos padrões de referência de substituição: disseleneto de difenila ($\delta = 463$ ppm (referência a partir do disseleneto de dimetila $\delta = 0$ ppm)) e deslocamentos químicos (δ) para os espectros de RMN de ^{19}F estão relacionados ao padrão de referência de substituição: 2-flúor-benzaldeído ($\delta = -122,4$ ppm).

5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução

Esta técnica de identificação foi utilizada no decorrer do trabalho com a finalidade de monitorar os compostos do primeiro trabalho desta tese de doutorado no decorrer da preparação dos materiais de partida e confirmação prévia da pureza dos produtos. Os compostos sintetizados no segundo trabalho desta tese de doutorado não responderam a esta técnica de forma acessível como os compostos do primeiro trabalho. Desta forma, optou-se por monitorar as reações do segundo trabalho apenas por CCD. Os espectros de massa (EM) de baixa resolução foram medidos em um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP2010 localizado no Departamento de Química da UFSM.

5.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução

As análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) por ionização de *eletrospray* (*ESI-QTOF*) foram realizadas em um instrumento Bruker Daltonics micrQTOF-Q II em modo positivo, localizado no Laboratório de Biotecnologia e Produtos Sintéticos da Universidade de Caxias do Sul (UCS), em Caxias do Sul, RS. As amostras foram solubilizadas em acetonitrila de grau *HPLC* e injetadas na fonte APCI por meio de uma seringa a uma taxa de fluxo de 5,0 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. Os seguintes parâmetros do instrumento foram aplicados: as voltagens de capilar e cone foram ajustadas para +3500 V e -500 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de 180 °C. Para a aquisição e processamento dos dados, utilizou-se o *software* Compass 1.3 para o microTOF-Q II (Bruker daltonics, USA). Os dados foram coletados na faixa *m/z* de 50-1200 à velocidade de duas varreduras por segundo.

5.1.4. Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (P.F.) foram determinados em um aparelho Marte, modelo PDF III com precisão de 0,1 °C localizado no departamento de Química da UFSM.

5.1.5. Solventes e reagentes

Os solventes utilizados nas atividades laboratoriais como hexano e acetato de etila foram purificados através de destilação fracionada. Os reagentes foram obtidos comercialmente, assim como os materiais de partida não disponíveis comercialmente ou com valor comercial alto, foram utilizados após serem sintetizados em nosso grupo de pesquisa a partir de metodologias descritas na literatura e descritas a seguir.

Os compostos sintetizados foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, hexano ou mistura de hexano/acetato de etila ou mistura de hexano/acetato de etila/diclorometano, de acordo com a necessidade específica e polaridades dos

produtos obtidos. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais (Sílica G/UV₂₅₄ 0,20 mm), utilizando de métodos de revelação luz ultravioleta, iodo e solução ácida de vanilina.

5.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1. Procedimento para síntese de disselenetos de diorganoíla (**8**).

Em um balão de 100 mL de três bocas, agitação magnética sob atmosfera de nitrogênio, com condensador de refluxo, adicionou-se magnésio metálico (0,25 g; 10 mmol), quantidade de iodo e THF seco (3,0 mL). Em seguida, com a ajuda de um funil de adição de líquidos foram adicionados aproximadamente 20% de uma solução de brometo de arila (2,0 mmol) em THF seco (7,0 mL). Após alguns minutos de agitação (após o desaparecimento da coloração do iodo, indicando o início da reação), foi adicionado gota-a-gota o restante da solução de brometo de arila, e mantido sob agitação até que praticamente todo o magnésio fosse consumido. Em seguida, com auxílio de um funil de adição de sólidos, adicionou-se selênio elementar (0,83 g; 10 mmol) em pequenas porções por um período de 30 minutos. Após o consumo de todo o selênio adicionou-se, cuidadosamente, uma solução saturada de cloreto de amônio. Com o sistema aberto *overnight* a reação permaneceu sob agitação para oxidação e formação do dicalcogeneto de diorganoíla. A reação foi extraída com acetato de etila (3 x 25,0 mL), submetida a secagem com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Os produtos **8a-8f**, sólidos, foram obtidos puro após recristalização em hexano. Já o produto **8g**, óleo, apenas foi extraído com acetato de etila. Procedimento adaptado (HANS J. REICH, MARTIN L. COHEN, 1979).

5.2.2. Procedimento para síntese de 5-fenilimidazo[2,1-b]tiazol (**10a**)

Em um balão de 100 mL com duas bocas, agitação magnética sob atmosfera de nitrogênio, com condensador de refluxo, adicionou-se 2-aminotiazol (1,0 g, 10 mmol) e 2-bromoacetofenona (1,97 g, 10 mmol) em 40 mL de acetona, 80 °C por 3 h. Após isso, removeu-se o septo, cessando a atmosfera de nitrogênio, e o balão permaneceu em repouso para evaporação da acetona, sob capela de exaustão.

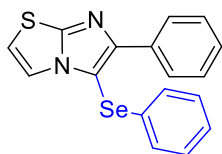
Após o balão resfriar, adicionou-se 35 mL de ácido clorídrico 2N, mantendo a reação em refluxo por 2 h. Após o tempo transcorrido, a reação foi neutralizada com solução de hidróxido de amônio 25% (v/v). A reação foi extraída com acetato de etila (3 x 25,0 mL), submetida a secagem com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (CC), utilizando hexano/acetato de etila como eluente. Procedimento adaptado (BIN SAYEED et al., 2017).

5.2.3. Procedimento para síntese de 6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol (**10b**)

Em um balão de 100 mL com agitação magnética, adicionou-se 2-aminopiridina (0,94g, 10 mmol), 2-bromoacetofenona (1,98 g, 10 mmol) e bicarbonato de sódio (0,84g, 10 mmol) em 40 mL de etanol, por 6 h a temperatura ambiente. Após transcorrido o tempo reacional, a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 25,0 mL), submetida a secagem com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (CC), utilizando hexano/acetato de etila como eluente. Procedimento adaptado (SU et al., 2017).

5.2.4. Procedimento para a síntese dos produtos **12a-r**

Em um balão de 10 mL com agitação magnética, adicionou-se o hetero(areno) (0,25 mmol), disseleneto de diorganoíla (0,13 mmol), Selectfluor® (0,25 mmol) e bicarbonato de sódio (0,25 mmol) em 3 mL de acetonitrila, a temperatura ambiente. Os tempos reacionais para conversão dos materiais de partida em produtos, foram monitorados por CCD. Após transcorrido o tempo reacional, as reações foram recebidas com água destilada (3 x 25,0 mL) e extraídas com acetato de etila, seguida da secagem com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Os produtos **12a-r** foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando hexano/acetato de etila como eluente (BELLADONA et al., 2020).

6-fenil-5-(fenilselanil)imidazo[2,1-b]tiazol (12a):

Rendimento: 98%.

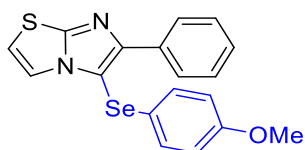
Óleo amarelo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) (Figura 26): 8,09-8,06 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 5H), 6,80 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 27): 152.9, 151.5, 133.8, 131.3, 129.6, 128.5, 128.2, 127.9, 127.7, 126.7, 118.7, 112.4, 102.5.

RMN ⁷⁷Se-¹H} (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 28): 247,5.

EM *m/z* (intensidade relativa): 355,80 (25,57), 353,85 (13), 276 (100), 274,95 (45), 186,90 (25), 137,55 (16), 89 (13,83), 77 (34,87), 51 (9,74). HRMS calculada para C₁₇H₁₂N₂SSe: [M+H]⁺ 356,9959. Encontrada: 356,9963.

5-((4-metoxifenil)selanil)-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol (12b):

Rendimento: 36%.

Sólido amarelo.

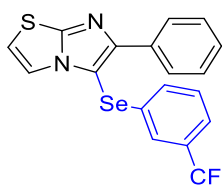
P.F.: 98-100° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 29): 8,11-8,09 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,76-6,70 (m, 2H), 3,71 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 30): 158,9, 151,8, 151,0, 133,8, 131,0, 128,1, 127,7, 127,6, 120,8, 118,5, 115,1, 112,2, 103,6, 55,1.

RMN ⁷⁷Se-¹H} (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 31): 237,1.

EM *m/z* (intensidade relativa): 306 (100), 291 (28,50), 187 (19,98), 77 (17). HRMS calculada para C₁₈H₁₄N₂OSSe: [M+H]⁺ 387,0064. Encontrada: 387,0073.

6-fenil-5-((3-trifluorometil)fenil)selanil)imidazo[2,1-b]tiazol (12c):

Rendimento: 85%.

Óleo marrom.

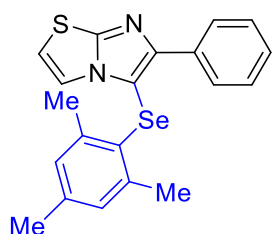
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) (Figura 32): 7,94 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 7H), 6,74 (d, $J = 4.4$, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 33): 153,5, 151,9, 133,5, 132,7, 131,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,4$ Hz), 131,6, 131,4, 129,9, 128,3, 128,2, 127,7, 124,9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4,1$ Hz), 123,5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,9$ Hz), 123,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273,0$ Hz), 118,4, 112,9, 101,3.

RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 34): 257.4.

EM m/z (intensidade relativa): 418,05 (44,80), 338,15 (100), 273 (17,48), 193,05 (11,88), 181,05 (13,61), 78,05 (72,81), 51 (10,16). HRMS calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{SSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,9833. Encontrada: 424,9839.

5-(mesitilselanyl)-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol (12d):



Rendimento: 63%.

Sólido amarelo.

P.F.: 128-132° C.

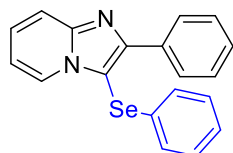
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) (Figura 35): 7,99-7,97 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6,85-6.84 (m, 2H), 6,70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 36): 150,6, 150,4, 141,5, 138,3, 134,3, 129,3, 128,6, 128,0, 127,9, 127,5, 126,6, 118,4, 112,0, 104,2, 23,7, 20,7.

RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 37): 170,1.

EM m/z (intensidade relativa): 398 (34), 199,95 (100), 197,90 (53,96), 195,90 (25,80), 117,05 (10,75), 91 (12,56), 77 (21,14). HRMS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{SSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399,0428. Encontrada: 399,0427.

2-fenil-3-(fenilselanyl)imidazo[1,2-a]piridina (12e):



Rendimento: 67%.

Óleo marrom.

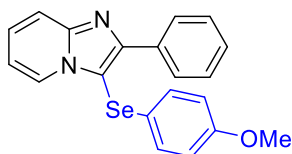
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) (Figura 38): 8,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,17-8,15 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 5H), 6,82 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 39): 151,7, 147,7, 133,7, 130,8, 129,6, 128,7, 128,4, 128,2, 126,6, 126,3, 125,5, 117,4, 112,9, 102,8.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 40): 216,3.

EM m/z (intensidade relativa): 350 (38), 347,90 (19,58), 270 (100), 181 (10), 134,60 (23,70), 78 (81), 51 (17,63). HRMS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Se}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351,0395. Encontrada: 351,0408.

3-((4-metoxifenil)selanil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (12f):



Rendimento: 25%.

Sólido marrom.

P.F.: 113-116° C.

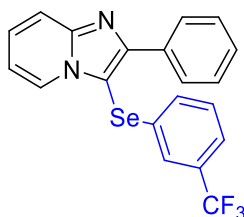
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) (Figura 41): 8,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,19-8,17 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 3H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,74-6,72 (m, 2H), 3,72 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 42): 159,1, 151,1, 147,4, 133,9, 130,7, 128,7, 128,2, 128,1, 125,9, 125,4, 120,5, 117,4, 115,4, 112,6, 104,0, 55,1.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 43): 205,7.

EM m/z (intensidade relativa): 380 (23,71), 300 (100), 285,05 (28,54), 256,05 (15,78), 181,05 (12,62), 128,10 (14,92), 78 (77,17), 51 (10,94). HRMS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381,0501. Encontrada: 381,0506.

2-fenil-3-((3-((trifluorometil)fenil)selanil)imidazo[1,2-a]piridina (12g):



Rendimento: 60%.

Óleo marrom.

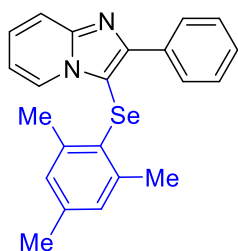
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) (Figura 44): 8,30 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,13-8,10 (m, 2H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,48-7,29 (m, 6H), 7,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,86 (td, $J = 6,9, 1,2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 45): 152,2, 147,8, 133,3, 131,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$ Hz), 131,1, 130,0, 128,7, 128,6, 126,3, 125,3, 124,9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4,0$ Hz), 123,5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 123,0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272,4$ Hz), 117,6, 113,3, 101,8.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 46): 226,8.

EM m/z (intensidade relativa): 418 (46,95) 338,15 (100), 273 (16,23), 193,05 (10,89), 181,10 (12,97), 78,10 (72,04), 51,05 (10,39). HRMS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{Se}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419,0269. Encontrada: 419,0279.

3-(mesitilselanil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (12h):



Rendimento: 55%.

Sólido amarelo.

P.F.: 159-162° C.

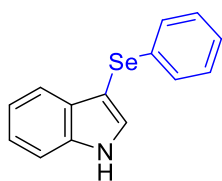
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) (Figura 47): 8,05-8,03 (m, 3H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,81-6,72 (m, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,16 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 48): 150,0, 146,7, 141,2, 137,9, 134,1, 129,3, 128,9, 128,6, 128,0, 128,0, 127,7, 126,2, 126,2, 125,3, 125,3, 123,7, 120,3, 117,8, 117,3, 112,5, 104,5.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 49): 139,7.

EM m/z (intensidade relativa): 392,10 (23,46), 198 (42,86), 194,10 (100), 117,10 (20,08), 89 (18,48), 78,05 (68,41), 51,05 (12,50). HRMS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Se}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,0865. Encontrada: 393,0865.

3-(fenilselanil)-1H-indol (12i):



Rendimento: 25%.

Sólido branco.

P.F.: 135-138 °C.

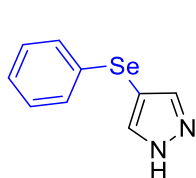
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) (Figura 50): 8,34 (sl, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,17-7,07 (m, 5H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 51): 136,5, 133,8, 131,0, 130,0, 128,9, 125,6, 122,9, 120,9, 120,4, 111,3, 98,5.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 52): 210,1.

EM m/z (intensidade relativa): 273,05 (21,20), 193,10 (100), 165,10 (18,65), 116,05 (10,34), 89,05 (21,30), 77,05 (11,07). HRMS: calculada para C₁₄H₁₁NSe: [M]⁺ 273,0051; encontrada: 273,0065.

4-(fenilselanyl)-1H-pirazol (12j):



Rendimento: 53%.

Sólido amarelo.

P.F.: 82-85° C.

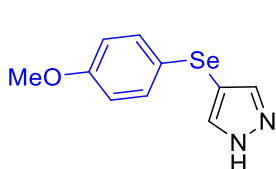
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) (Figura 53): 7,77 (s, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 54): 139,7, 133,0, 129,2, 129,0, 126,1, 101,0.

RMN ⁷⁷Se-¹H} (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 55): 221,3.

EM m/z (intensidade relativa): 223,95 (28,99), 144,10 (100), 117,05 (39,30), 91,05 (32,16), 77 (37,06), 51 (30,76). HRMS: calculada para C₉H₈N₂Se: [M + H]⁺ 224,9925; encontrada: 224,9928.

4-((4-metoxifenil)selanyl)-1H-pirazol (12k):



Rendimento: 45%.

Sólido amarelo.

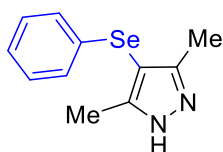
P.F.: 97-99° C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) (Figura 56): 7,69 (s, 2H), 7,31-7,29 (m, 2H), 6,78-6,76 (m, 2H), 3,76 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 57): 158,8, 138,9, 134,5, 132,3, 127,6, 122,5, 114,8, 55,2.

RMN ⁷⁷Se-¹H} (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 58): 214,5.

EM m/z (intensidade relativa): 254 (3,08), 214,10 (100), 199,10 (76,26), 171,10 (32,32), 128,10 (27,21), 107,10 (19,81), 92,05 (11,62), 64,05 (14,86). HRMS: calculada para C₁₀H₁₀N₂OSe: [M + H]⁺ 255,0031; encontrada: 255,0039.

3,5-dimetil-4-(fenilselanyl)-1H-pirazol (12l):

Rendimento: 60%.

Sólido branco.

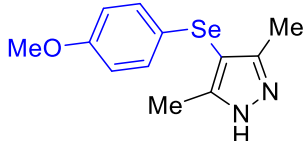
P.F.: 94-97° C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) (Figura 59): 11,27 (sl, 1H), 7,14-7,02 (m, 5H), 2,25 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 60): 148,9, 133,0, 129,0, 128,2, 125,6, 100,1, 11,8.

RMN ⁷⁷Se-{¹H} (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 61): 182,3.

EM m/z (intensidade relativa): 251,90 (58,24), 172 (100), 157 (11,12), 144,05 (14,98) 130,05 (27,40), 95 (14,25), 77 (18,23), 51 (15,40). HRMS: calculado para C₁₁H₁₂N₂Se: [M + H]⁺ 253,0238; encontrada: 253,0241.

4-((4-metoxifenil)selanyl)-3,5-dimetil-1H-pirazol (12m):

Rendimento: 21%.

Sólido branco.

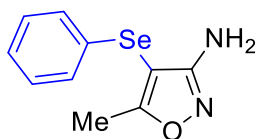
P.F.: 99-102° C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) (Figura 62): 7,14-7,11 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,31 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 63): 158,4, 130,8, 122,8, 114,9, 101,4, 55,3, 12,0.

RMN ⁷⁷Se-{¹H} (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 64): 174,3.

EM m/z (intensidade relativa): 282 (16,64), 214 (100), 202 (57,79), 187,10 (36,45), 171,10 (19,41) 128,15 (11,37), 107,10 (14,42), 63,05 (10,75), 51 (15,40). HRMS: calculada para C₁₂H₁₄N₂OSe: [M + H]⁺ 283,0344; encontrada: 283,0354.

3-amino-4-(fenilselanyl)-5-metil-isoxazol (12o):

Rendimento: 61%.

Sólido amarelo.

P.F.: 63-66° C.

Dados da difração de raios-x em monocristal (Tabela 5).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) (Figura 65): 7,24-7,19 (m, 5H), 4,12 (sl, 2H),

2,41 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 66): 173,6, 164,2, 129,5, 128,9, 126,7, 12,4.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 67): 175,5.

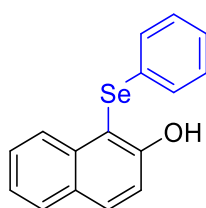
EM m/z (intensidade relativa): 149,15 (100), 113,20 (11,45), 104,05 (10,13), 83,10 (12,21), 71,10 (47,65), 57,10 (85,49), 55,10 (31,01). HRMS: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OSe}$: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 255,0031; encontrada: 255,0033.

Tabela 5. Dados da coleta de difração de raios-x em monocristal do composto **12o**.

Dados do cristal	12o (Figura 25)
CCDC number	1992256
Empirical Formula	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OSe}$
Fw (g mol $^{-1}$)	253,16
T (K)	294 (2)
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/n$
a/Å	7,0811(3)
b/Å	6,7715(3)
c/Å	22.4467(9)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	91.8910(10)
$\gamma/^\circ$	90
V/Å 3	1075,73(8)
Z	4
D_{calc} (g cm $^{-3}$)	1,563
Abs. coef. (mm $^{-1}$)	1,838
$\lambda/\text{Å}$	0,56086
F (000)	504
Collected reflns.	32170
Unique reflns.	3274
Goof (F^2)	1,087
R_1^a	0,0526
wR_2^b	0,1316

$$^a R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}; \quad ^b wR_2 = \left\{ \frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right\}^{1/2}$$

1-(fenilselanyl)naftalen-2-ol (**12r**):



Rendimento: 65%.

Sólido branco.

P.F.: 78-81° C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) (Figura 68): 8,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 69): 156,2, 135,7, 132,7, 130,9, 130,5, 129,4, 129,0, 128,4, 127,9, 126,9, 126,5, 123,7, 116,5, 108,9.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 70): 150,9.

EM m/z (intensidade relativa): 300 (33,88), 220,05 (100), 193,95 (24,67), 191 (19,13), 115,10 (60,07), 89,10 (10,61), 77,10 (12,84), 51,10 (12,70). HRMS: calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{OSe}$: $[\text{M}]^+$ 300,0053; encontrada: 300,0059.

5.2.5. Procedimento para síntese de 4-((*aril/alquil*)amino)-2H-cromen-2-ona **11a-i**

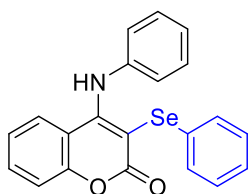
Em um balão de 100 mL com agitação magnética, adicionou-se a 4-hidroxicumarina (10 mmol) e amina (30 mmol) que permaneceram a 130 °C por 5 horas. Após transcorrido o tempo reacional, a temperatura de 60 °C, adicionou-se 15 mL de metanol, mantendo a agitação e temperatura por 15 minutos. Posteriormente, a reação foi mantida em repouso até que o sistema atingisse a temperatura ambiente. O sólido resultante foi filtrado a vácuo, lavado com metanol gelado e éter de petróleo. O produto foi purificado por recristalização em etanol e água (9:1) (DILELIO et al., 2019; SAHA; PRADHAN; DAS, 2016).

5.2.6. Procedimento para a síntese dos produtos **13a-t**

Em um balão de 10 mL com agitação magnética, adicionou-se a 4-amino-2H-cromen-2-ona **11** (0,25 mmol) e bicarbonato de sódio (0,25 mmol) em DMF (1 mL). Em separado, em um tubo de ensaio, adicionou-se o disseleneto de diorganoíla **8** (0,187 mmol) e Selectfluor® (0,374 mmol) em MeCN (1 mL). As misturas permaneceram em agitação magnética por 15 min a temperatura ambiente. Após transcorrido o tempo reacional, a mistura contendo disseleneto de diorganoíla **8** foi gotejada lentamente com o auxílio de uma pipeta de Pasteur sobre o balão contendo a 4-amino-2H-cromen-2-ona **11**. As reações permaneceram por 24 h, a temperatura ambiente sob agitação. Após o tempo reacional estabelecido as reações foram recebidas em água destilada (3 x 25,0 mL) e extraídas com diclorometano (DCM). A fase orgânica foi submetida a secagem com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Os produtos **13a-t** foram purificados por cromatografia em coluna (CC) em sílica, utilizando hexano/acetato de

etila/diclorometano (6:2:2) como eluente, com exceção dos produtos **13k** e **13l** que foram purificados através da precipitação em acetona seguida da lavagem com hexano devido a solubilidade dificultada em hexano/acetato de etila/diclorometano.

4-(fenilamino)-3-(fenilselanil)-2H-cromen-2-ona (**13a**):



Rendimento: 95%

Sólido amarelo.

P.F.: 207-209 °C.

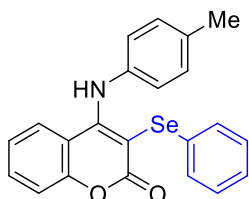
Dados da difração de raios-x em monocristal (Tabela 6).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 71): 7,87 (sl, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 5H), 7,01-6,99 (m, 2H), 6,92 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 72): 161,0, 155,7, 154,2, 141,1, 132,3, 130,6, 129,8, 129,5, 129,4, 127,2, 126,6, 125,8, 123,7, 122,8, 117,6, 113,6, 98,1.

RMN ⁷⁷Se-¹H} (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 73): 236,8.

3-(fenilselanil)-4-(*p*-toloilamino)-2H-cromen-2-ona (**13b**):



Rendimento: 70%.

Sólido amarelo.

P.F.: 126-129 °C.

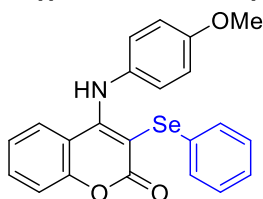
Dados da difração de raios-x em monocristal (Tabela 6).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 74): 7,88 (sl, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,33 (dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 4H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,94-6,90 (m, 3H), 2,35 (s, 3H),

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 75): 161,1, 156,0, 154,3, 138,4, 136,5, 132,3, 130,5, 130,1, 130,0, 129,4, 127,1, 126,7, 124,0, 122,7, 117,6, 113,6, 96,9, 20,0.

RMN ⁷⁷Se-¹H} (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 76): 234,5.

4-((4-metoxifenil)amino)-3-(fenilselanil)-2H-cromen-2-ona (**13c**):



Rendimento: 68%.

Sólido amarelo.

P.F.: 95-97 °C.

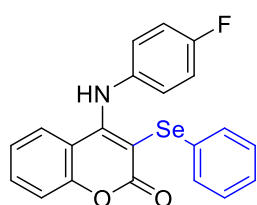
Dados da difração de raios-x em monocristal (Tabela 6).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 77): 7,92 (sl, 1H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,31 (dd, $J = 8,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 4H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,90 (ddd, $J = 8,4, 7,2, 1,3$ Hz, 1H), 6,86-6,82 (m, 2H), 3,80 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 78): 161,1, 158,0, 156,0, 154,3, 133,6, 132,2, 130,2, 130,0, 129,3, 127,0, 126,5, 125,9, 122,7, 117,5, 114,7, 113,4, 95,5, 55,4.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 79): 230,1.

4-((4-fluorfenil)amino)-3-(fenilselanil)-2H-cromen-2-ona (13d):



Rendimento: 66%.

Sólido amarelo.

P.F.: 167-169 °C.

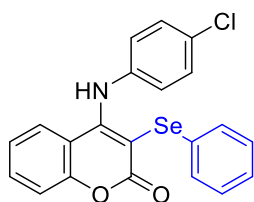
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 80): 7,81 (sl, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,34 (dd, $J = 8,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 3H), 7,14 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 4H), 6,94 (ddd, $J = 8,4, 7,2, 1,3$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 81): 160,9, 160,6 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 248,0$ Hz), 155,7, 154,3, 137,1 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz), 132,4, 130,6, 129,8, 129,4, 127,3, 126,4, 125,6 (d, $^3J_{\text{C-F}} J = 8,6$ Hz), 122,9, 117,7, 116,4 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22,8$ Hz), 113,4, 98,0.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 82): 238,2.

RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 83): -116,1.

4-((4-clorofenil)amino)-3-(fenilselanil)-2H-cromen-2-ona (13e):



Rendimento: 56%.

Sólido amarelo.

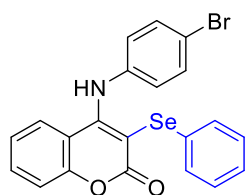
P.F.: 162-164 °C.

Dados da difração de raios-x em monocristal (Tabela 6).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 84): 7,72 (sl, 1H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,34 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 4H), 6,97 (ddd, $J = 8,4, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 6,92-6,88 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 85): 160,8, 155,3, 154,2, 139,8, 132,5, 131,0, 130,8, 129,6, 129,6, 129,5, 127,4, 126,3, 124,4, 123,0, 117,7, 113,5, 99,5.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 86): 241,7.

4-((4-bromofenil)amino)-3-(fenilselanil)-2H-cromen-2-ona (13f):

Rendimento: 55%.

Sólido marron.

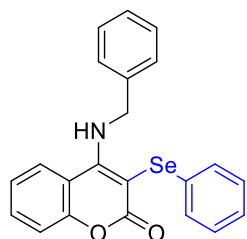
P.F.: 145-147 °C.

Dados da difração de raios-x em monocristal (Tabela 6).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 87): 7,68 (sl, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 4H), 6,98 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 6,86-6,82 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 88): 160,8, 155,2, 154,2, 140,3, 132,5, 132,5, 130,9, 129,6, 129,5, 127,4, 126,4, 124,7, 123,1, 118,6, 117,7, 113,5, 99,9.

RMN ⁷⁷Se-¹H} (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 89): 242,4.

4-(benzilamino)-3-(fenilselanil)-2H-cromen-2-ona (13g):

Rendimento: 31%.

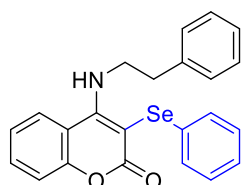
Sólido branco.

P.F.: 140-142 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 90): 7,83 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,55 (ddd, *J* = 8,6, 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 5H), 7,24 – 7,15 (m, 6H), 6,59 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 91): 161,4, 158,7, 154,3, 137,3, 132,6, 130,4, 130,0, 129,3, 129,1, 128,2, 127,1, 126,9, 125,0, 123,3, 118,1, 113,9, 92,2, 51,9.

RMN ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 92): 228,4.

4-(fenetilamino)-3-(fenilselanil)-2H-cromen-2-ona (13h):

Rendimento: 67%.

Sólido branco.

P.F.: 125-127 °C.

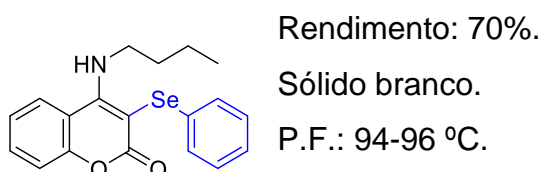
Dados da difração de raios-x em monocristal (Tabela 6).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 93): 7,82 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 8,5, 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,30-7,13 (m, 11H), 6,37 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,99 (td, *J* = 7,0, 5,3 Hz, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 94): 161,3, 158,4, 154,2, 137,0, 132,4, 130,5, 129,6, 129,2, 128,8, 128,7, 127,0, 126,6, 124,9, 123,1, 118,0, 114,0, 90,9, 49,1, 36,8.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 95): 228,0.

4-(butilamino)-3-(fenilselanil)-2H-cromen-2-ona (13i):

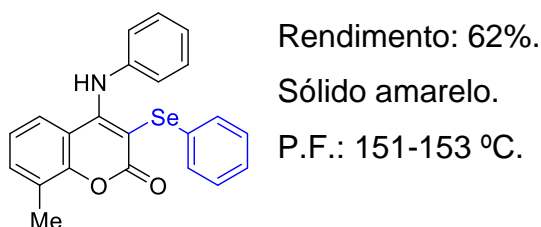


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 96): 7,90 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,56 (ddd, $J = 8,6, 7,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 3H), 7,24 (ddd, $J = 8,6, 7,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 3H), 6,36 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,71 (td, $J = 7,0, 5,1$ Hz, 2H), 1,57 (p, $J = 8,7, 6,7$ Hz, 2H), 1,33 (h, $J = 14,7, 7,4$ Hz, 2H), 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 97): 161,5, 158,6, 154,3, 132,5, 130,4, 129,5, 129,2, 126,6, 125,2, 123,1, 118,0, 113,9, 90,1, 47,9, 32,8, 19,6, 13,5.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 98): 221,1.

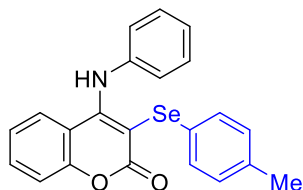
8-metil-4-(fenilamino)-3-(fenilselanil)-2H-cromen-2-ona (13j):



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 99): 7,81 (s, 1H), 7,57 – 7,39 (m, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,13 (m, 4H), 7,05 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,02 – 6,93 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 8,3, 7,3$ Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 100): 161,0, 156,1, 152,6, 141,5, 133,5, 130,7, 130,0, 129,4, 129,4, 127,2, 127,0, 125,6, 124,4, 123,5, 122,3, 113,4, 98,4, 16,0.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 101): 236,7.

4-(fenilamino)-3-(*p*-toluilselanil)-2*H*-cromen-2-ona (13k):

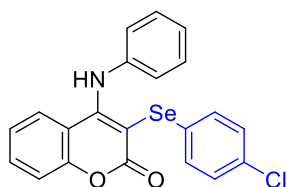
Rendimento: 75%.

Sólido amarelo.

P.F.: 231-233 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 102): 7,84 (sl, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 8,5, 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 3H), 7,21 – 7,17 (m, 2H), 7,07 – 6,96 (m, 4H), 6,91 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 103): 161,0, 155,4, 154,2, 141,3, 137,5, 132,2, 131,4, 130,3, 129,5, 126,6, 126,0, 125,7, 123,5, 122,8, 117,6, 113,8, 99,2, 21,0.

3-((4-clorofenil)selanil)-4-(fenilamino)-2*H*-cromen-2-ona (13l):

Rendimento: 60%.

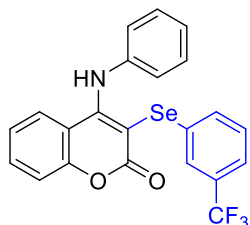
Sólido amarelo.

P.F.: 225-227 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 104): 7,83 (sl, 1H), 7,46 (ddd, *J* = 8,6, 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 3H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,21 – 7,16 (m, 3H), 7,03 – 6,99 (m, 2H), 6,93 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 105): 160,9, 155,9, 154,3, 141,0, 133,6, 132,5, 132,1, 129,6, 129,6, 128,1, 126,7, 126,0, 123,7, 122,9, 117,7, 113,5, 97,9.

RMN ⁷⁷Se-¹H} (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 106): 235,6.

4-(fenilamino)-3-((3-(trifluormetil)fenil)selanil)-2*H*-cromen-2-ona (13m):

Rendimento: 56%.

Sólido marron.

P.F.: 151-153 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 107): 7,85 (sl, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,63-7,62 (m, 1H), 7,48 (ddd, *J* = 8,6, 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,95 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,3 Hz, 1H).

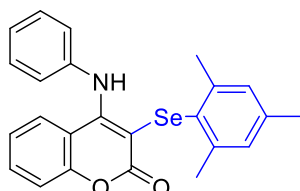
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 108): 160,8, 156,3, 154,4, 140,8, 133,6, 132,8, 131,7 (q, ²*J*_{C-F} = 32,3 Hz), 131,3, 129,8, 129,7, 126,9 (q, ³*J*_{C-F} = 3,9 Hz), 126,7,

126,2, 124,0 (q, $^3J_{C-F} = 3,7$ Hz), 123,6 (q, $^1J_{C-F} = 272,3$ Hz), 123,8, 123,0, 117,8, 113,5, 96,8.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 109): 245,0.

RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 110): -63,1.

3-(mesetilaselanil)-4-(fenilamino)-2H-cromen-2-ona (13n):



Rendimento: 56%.

Sólido amarelo.

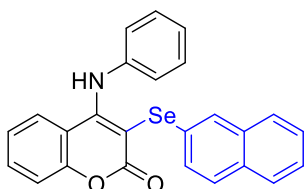
P.F.: 130-132 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 111): 7,39 (ddd, $J = 8,6, 7,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,15 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,91 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 1,3$ Hz, 1H), 6,90 (sl, 1H), 6,85 (q, $J = 0,7$ Hz, 2H), 6,72-6,69 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,19 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 112): 160,4, 153,4, 152,6, 142,4, 141,4, 138,8, 131,4, 129,2, 129,2, 125,9, 124,3, 122,8, 121,5, 117,3, 114,5, 102,3, 24,0, 20,8.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 113): 187,9.

3-(naftalin-2-ilselanil)-4-(fenilamino)-2H-cromen-2-ona (13o):



Rendimento: 73%.

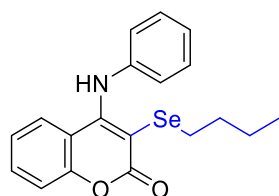
Sólido amarelo.

P.F.: 187-190 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 114): 7,96 – 7,88 (m, 2H), 7,76 – 7,70 (m, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 7,51 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 3H), 7,34 (dd, $J = 8,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,92 (ddd, $J = 8,4, 7,1, 1,3$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 115): 161,1, 155,8, 154,2, 141,0, 133,9, 132,3, 129,5, 129,5, 128,9, 128,1, 127,6, 127,2, 127,1, 126,6, 126,5, 126,0, 125,7, 123,6, 122,8, 117,6, 113,6, 98,2.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 116): 240,4.

3-(butilselanyl)-4-(fenilamino)-2H-cromen-2-ona (13p):

Rendimento: 97%.

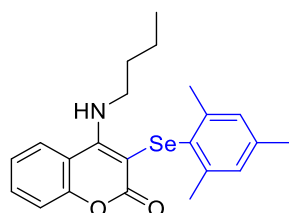
Sólido amarelo.

P.F.: 69-72 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 117): 7,87 (sl, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 8,6, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,93 (ddd, *J* = 8,4, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 2,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,64 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,39 (sext, 7,4 Hz, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 118): 160,7, 155,5, 153,8, 141,5, 131,8, 129,4, 126,4, 125,2, 123,0, 122,7, 117,3, 113,7, 98,1, 32,3, 27,9, 22,7, 13,3.

RMN ⁷⁷Se-¹H} (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 119): 130,9 – 130,5 (m).

4-(butilamino)-3-(mesitilaselanyl)-2H-cromen-2-ona (13q):

Rendimento: 50%.

Sólido amarelo.

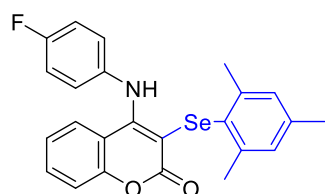
P.F.: 96-98 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 120): 7,76 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 8,6, 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 5,49 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,54 (dt, *J* = 7,1, 5,4 Hz, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,53-1,41 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 121): 160,5, 157,1, 153,7, 142,0, 138,0, 131,6, 129,2, 126,2, 124,8, 122,8, 117,8, 114,4, 93,0, 48,2, 33,0, 23,9, 20,7, 19,8, 13,6.

RMN ¹³C e RMN DEPT 135 (Figura 122).

RMN ⁷⁷Se-¹H} (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (Figura 123): 166,4.

4-((4-fluorfenil)amino)-3-(mesitilaselanyl)-2H-cromen-2-ona (13r):

Rendimento: 52%.

Sólido amarelo.

P.F.: 169-172 °C.

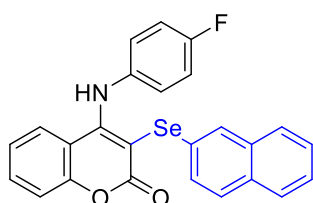
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 124): 7,40 (ddd, $J = 8,6, 7,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 6,98 – 6,87 (m, 3H), 6,85 – 6,84 (m, 2H), 6,83 (sl, 1H), 6,74 – 6,63 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,20 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 125): 160,3, 159,8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 244,6$ Hz), 153,5, 152,8, 142,4, 138,8, 137,6 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2,85$ Hz), 131,5, 129,3, 126,0, 125,7, 123,4 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,1$ Hz), 122,9, 117,5, 116,0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22,7$ Hz), 114,3, 102,3, 24,0, 20,7.

RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 126): 185,3.

RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 127): -116,9.

4-((4-fluorfenil)amino)-3-(naftalen-2-ilselanil)-2H-cromen-2-ona (13s):



Rendimento: 62%.

Sólido amarelo.

P.F.: 157-159 °C.

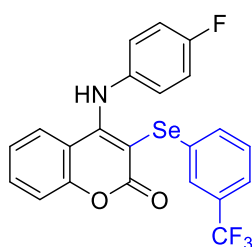
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 128): 7,93 – 7,91 (m, 1H), 7,82 (sl, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 3H), 7,34 (dd, $J = 8,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 6,97 – 6,89 (m, 5H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 129): 161,0, 160,5 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246,5$ Hz), 155,7, 154,3, 137,1 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3,3$ Hz), 133,9, 132,4, 132,4, 129,6, 129,0, 128,1, 127,7, 127,2, 127,1, 126,5, 126,3, 126,1, 125,5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,7$ Hz), 122,9, 117,7, 116,3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22,8$ Hz), 113,5, 98,2.

RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 130): 240,7.

RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 131): -114,6.

4-((4-fluorfenil)amino)-3-((3-(trifluormetil)fenil)selanil)-2H-cromen-2-ona (13t):



Rendimento: 60%.

Sólido amarelo.

P.F.: 110-113 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 132): 7,81 (sl, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,49 (ddd, $J = 8,6, 7,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,36-7,31

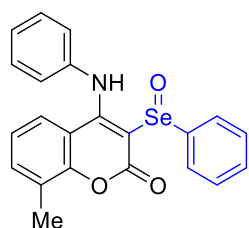
(m, 2H), 7,17 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 6,97 (ddd, $J = 8,3, 7,2, 1,3$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 133): 160,8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 247,0$ Hz), 160,7, 156,2, 154,4, 136,8 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz), 133,5, 132,8, 131,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,3$ Hz), 131,2, 129,7, 126,9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz), 126,4, 125,7 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,6$ Hz), 124,0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz), 123,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272,8$ Hz), 123,1, 117,8, 116,5 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23,2$ Hz), 113,2, 96,6.

RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 134): 245,2.

RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 135): -62,0 e -114,0.

8-metil-4-(fenilamino)-3-(fenilselenanil)-2H-cromen-2-ona (13y):



Rendimento: 89%.

Sólido amarelo.

P.F.: 154-156 °C.

Dados da difração de raios-x em monocristal (Tabela 6).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 136): 12,46 (sl, 1H), 8,01 – 7,90 (m, 2H), 7,50 – 7,41 (m, 3H), 7,34 – 7,23 (m, 3H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 2H), 6,94 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,3, 7,3$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 137): 160,4, 159,6, 153,0, 142,0, 140,3, 134,0, 131,2, 129,5, 129,4, 127,3, 126,0, 126,0, 124,3, 124,2, 122,3, 114,6, 97,2, 15,8.

RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (Figura 138): 885,5.

Tabela 6. Dados da coleta de difração de raios-x em monocristal dos compostos **13a**, **13b**, **13c**, **13e**, **13f**, **13h**, **13y**.

Dados do Cristal	13a	13b	13c	13e	13f	13h	13y
Empirical Formula	C ₂₁ H ₁₅ NO ₂ Se	C ₂₂ H ₁₇ NO ₂ Se	C ₂₂ H ₁₇ NO ₃ Se	C ₂₁ H ₁₄ ClNO ₂ Se	C ₂₁ H ₁₄ BrNO ₂ Se	C ₂₃ H ₁₉ NO ₂ Se	C ₂₂ H ₁₇ NO ₃ Se
Fw (g mol ⁻¹)	392,30	406,33	422,32	426,74	471,20	420,35	422,32
T (K)	300	302	298	303	298	297	299
Crystal system	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Space group	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>
<i>a</i> /Å	10.082 (2)	10.420 (5)	10.380 (4)	10.344 (2)	10.106 (3)	18.017 (4)	11.353 (4)
<i>b</i> /Å	9.224 (2)	8.909 (2)	9.596 (3)	8.836 (3)	9.5590 (17)	17.028 (4)	8.879 (3)
<i>c</i> /Å	18.251 (5)	19.626 (6)	18.811 (7)	19.802 (5)	19.020 (5)	12.418 (3)	18.673 (9)
α /°	90	90	90	90	90	90	90
β /°	96,771 (2)	95,895 (17)	97,381 (16)	96,673 (7)	98,013 (10)	97,862 (9)	97,927 (14)
γ /°	90	90	90	90	90	90	90
<i>V</i> /Å ³	1685,4 (7)	1812,4 (11)	1858,2 (11)	1797,7 (8)	1819,4 (8)	3773,9 (14)	1864,4 (12)
<i>Z</i>	4	4	4	4	4	8	4
<i>D</i> _{calc} (g cm ⁻³)	1,546	1,489	1,510	1,577	1,720	1,480	1,505
Abs. coef. (mm ⁻¹)	2,242	2,087	2,043	2,252	4,275	2,008	2,036
λ /Å	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073	0,71073
<i>F</i> (000)	792,0	824,0	856,0	856,0	928,0	1712,0	856,0
Collected reflns.	5155	5560	5696	5504	5561	11590	5697
Unique reflns.	3920	3161	2975	3488	4385	7680	2982
<i>Goof</i> (<i>F</i> ²)	0,999	0,998	1,009	1,077	1,023	1,023	1,018
<i>R</i> ₁ ^a	0,0318	0,0385	0,0480	0,0348	0,0361	0,0384	0,0521
<i>wR</i> ₂ ^b	0,1027	0,1231	0,1299	0,0884	0,1044	0,1092	0,1425

^a $R_1 = \sum |F_{ol} - |F_{cl}| / \sum |F_{ol}|$; ^b $wR_2 = \{ \sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2 \}^{1/2}$. Imagens das estruturas Figura 25.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEREDO, J. B. et al. A Solvent- and Metal-Free Synthesis of 3-Chalcogenyl-indoles Employing DMSO/I₂ as an Eco-friendly Catalytic Oxidation System. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 9, p. 4125, 2014.

AZIZIAN, H. et al. Pantoprazole Derivatives: Synthesis, Urease Inhibition Assay and In Silico Molecular Modeling Studies. **ChemistrySelect**, v. 5, n. 15, p. 4580, 2020.

BACK, T. G. Selenium: Organoselenium Chemistry. In: **Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., v. 41p. 4771, 2011.

BAUDOUX, J. et al. Ionic liquids as solvents of choice for electrophilic fluorination: fluorination of indoles by F-TEDA-BF₄. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 37, p. 6573, 2002.

BELLADONA, A. L. et al. C–H functionalization of (hetero)arenes: Direct selenylation mediated by Selectfluor. **Tetrahedron Letters**, v. 61, n. 26, p. 152035, 2020.

BETTANIN, L. et al. NH₄I-catalyzed chalcogen(S/Se)-functionalization of 5-membered *N*-heteroaryls under metal-free conditions. **Tetrahedron**, v. 74, n. 29, p. 3971, 2018.

BIN SAYEED, I. et al. Development and Biological Evaluation of Imidazothiazole propenones as Tubulin Inhibitors that Effectively Triggered Apoptotic Cell Death in Alveolar Lung Cancer Cell Line. **ChemistrySelect**, v. 2, n. 22, p. 6480, 2017.

BLATOV, V. A.; SHEVCHENKO, A. P.; PROSERPIO, D. M. Applied Topological Analysis of Crystal Structures with the Program Package ToposPro. **Crystal Growth & Design**, v. 14, n. 7, p. 3576, 2014.

BROWN, K.; ARTHUR, J. Selenium, selenoproteins and human health: a review. **Public Health Nutrition**, v. 4, n. 2b, p. 593, 2001.

CANTO, R. F. S. et al. Design, synthesis and evaluation of selenodihydropyrimidinones as potential multi-targeted therapeutics for Alzheimer's disease. **Org. Biomol. Chem.**, v. 12, n. 21, p. 3470, 2014.

CAO, F.-Y. et al. Naphthobisthiadiazole-Based Selenophene-Incorporated Quarterchalcogenophene Copolymers for Field-Effect Transistors and Polymer Solar Cells. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 11, n. 12, p. 11674, 2019.

CASARIL, A. M. et al. Selenium-containing indolyl compounds: Kinetics of reaction with inflammation-associated oxidants and protective effect against oxidation of extracellular matrix proteins. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 113, p. 395, 2017.

CERA, G.; ACKERMANN, L. Weak O-Assistance Outcompeting Strong *N,N*-

Bidentate Directing Groups in Copper-Catalyzed C–H Chalcogenation. **Chemistry - A European Journal**, v. 22, n. 25, p. 8475, 2016.

CHOUDHURY, J. et al. Selenophilicity of copper in selenium-carbon bond formation from selenous acid using Cu(II)/Sn(II) reagent. **Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements**, v. 183, n. 12, p. 2943, 2008.

COMASSETO, J. V. Selenium and tellurium chemistry: historical background. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2027, 2010.

DAS, D.; MUKHERJEE, P.; DAS, A. R. Magnetically Recyclable Nano Nickel Ferrite Catalyzed One-pot Chalcogenation of Bioactive Heterocycles Under Aerobic Condition. **ChemistrySelect**, v. 4, n. 6, p. 1971, 2019.

DEPKEN, C. et al. Photocatalytic Aerobic Phosphatation of Alkenes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 57, n. 9, p. 2459, 2018.

DESAI, D. et al. Synthesis and evaluation of the anti-inflammatory properties of selenium-derivatives of celecoxib, 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. (2017). *Ultr.* **Chemico-Biological Interactions**, v. 188, n. 3, p. 446, 2010.

DIEM FERREIRA XAVIER, M. C. et al. Synthesis of 3-selanylbenzo[*b*]furans promoted by SelectFluor®. **RSC Advances**, v. 10, n. 24, p. 13975, 2020.

DILELIO, M. C. et al. Synthesis and Photophysical Properties of 1,4-Dihydro-2-*H,5H*-chromeno[4,3-*d*][1,3]oxazin-5-ones, and Derivatives Containing Tethered 1,2,3-Triazoles, from 4-Aminocoumarins. **Synthesis (Germany)**, v. 51, n. 15, p. 2965, 2019.

DING, C. et al. NIS/TBHP Induced Regioselective Selenation of (Hetero)Arenes via Direct C–H Functionalization. **ChemCatChem**, v. 10, n. 23, p. 5397, 2018.

ENGMAN, L. et al. Synthesis, antioxidant properties, biological activity and molecular modelling of a series of chalcogen analogues of the 5-lipoxygenase inhibitor DuP 654. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 3, n. 9, p. 1255, 1995.

FANG, X.-L. et al. Iron-Catalyzed Sulfenylation of Indoles with Disulfides Promoted by a Catalytic Amount of Iodine. **Synthesis**, 2009.

FANG, Y. et al. An environmentally benign and efficient synthesis of 4-Selanylpyrazoles catalyzed by haloid salts in water. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 33, n. 6, p. 1, 2019.

GALLOWAY, J. D.; MAI, D. N.; BAXTER, R. D. Silver-Catalyzed Minisci Reactions Using Selectfluor as a Mild Oxidant. **Organic Letters**, v. 19, n. 21, p. 5772–5775, 2017.

GAO, C. et al. Copper-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction of Azoles, Se Powder, and Aryl Iodides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 1, p. 250, 2017.

GHOSH, P. et al. Generation of ArS- and ArSe-Substituted 4-Quinolone Derivatives Using Sodium Iodide As an Inducer. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 20, p. 12411, 2018.

GUAN, Q. et al. Synthesis and evaluation of benzimidazole carbamates bearing indole moieties for antiproliferative and antitubulin activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 87, p. 306, 2014.

GUILLIN, O. et al. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 2101, 2019.

GUO, T. et al. Direct selenation of imidazoheterocycles and indoles with selenium powder in a copper-catalyzed three-component one-pot system. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 26, p. 2554, 2018.

HANS J. REICH, MARTIN L. COHEN, AND P. S. C. Reagents for synthesis of organoselenium compounds: diphenyl diselenide and benzeneselenenyl chloride. **Organic Syntheses**, v. 59, p. 141, 1979.

HU, D. et al. Copper-catalyzed diarylation of Se with aryl iodides and heterocycles. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 8, p. 1352, 2018.

IVANOVA, A.; ARSENYAN, P. Rise of diselenides: Recent advances in the synthesis of heteroarylselenides. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 370, p. 55, 2018.

JI, X. M. et al. Direct sulfenylation of imidazoheterocycles with disulfides in an iodine-hydrogen peroxide system. **Synthesis (Germany)**, v. 47, n. 5, p. 659, 2015.

KIBRIYA, G. et al. Sodium Persulfate Mediated Selenylation of Arenofurans. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 21, p. 3055, 2017.

KONDO, K. et al. Synthesis of 2-Aryl-3-(arylselanyl)imidazo[1,2-a]pyridines: Copper-Catalyzed One-Pot, Two-Step Se-Arylation of Selenium with Imidazopyridines and Triaryl-bismuthanes. **Synthesis**, v. 50, n. 11, p. 2200–2210, 2018.

KUMAR, S. et al. Facile synthesis, structural evaluation, antimicrobial activity and synergistic effects of novel imidazo[1,2-a]pyridine based organoselenium compounds. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 123, p. 916, 2016.

KUMARASWAMY, G. et al. Catalyst and Sensitizer-Free Visible-Light-Induced C(sp²)-H Chalcogenation of Arenes/ Heteroarenes with Dichalcogenides. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 7, n. 8, p. 1689, 2018.

KUNDU, D. Synthetic strategies for aryl/heterocyclic selenides and tellurides under transition-metal-catalyst free conditions. **RSC Advances**, v. 11, n. 12, p. 6682, 2021.

LEMIR, I. D. et al. Metal- and photocatalyst-free synthesis of 3-selenylindoles and asymmetric diarylselenides promoted by visible light. **RSC Advances**, v. 9, n. 39, p. 22685, 2019.

LENARDÃO, E. J.; SANTI, C.; SANCINETO, L. **New Frontiers in Organoselenium Compounds**. Cham: Springer International Publishing, 2018.

LI, H. et al. NaBr mediated regioselective synthesis of 3-Selanylindoles. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 193, n. 6, p. 394, 2018.

LI, H.; WANG, X.; YAN, J. Selective synthesis of 3-Selanylindoles from Indoles and Diselenides using IK/mCPBA system. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 31, n. 12, p. 1, 2017.

LI, Z.; HONG, J.; ZHOU, X. An efficient and clean CuI-catalyzed chalcogenylation of aromatic azaheterocycles with dichalcogenides. **Tetrahedron**, v. 67, n. 20, p. 3690, 2011.

LIANG, X.-A. et al. Visible-Light-Induced C(sp³)-H Oxidative Arylation with Heteroarenes. **Organic Letters**, v. 21, n. 7, p. 2441, 5 abr. 2019.

LIU, P. et al. Regioselective Fluorination of Imidazo[1,2-a]pyridines with Selectfluor in Aqueous Condition. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 22, p. 11559, 20 nov. 2015.

LUO, D. et al. Copper-Catalyzed Three-Component Reaction for Regioselective Aryl- and Heteroarylselenation of Indoles using Selenium Powder. **Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 11, p. 4485, 2016.

LUZ, E. Q. et al. Fe(III)-Catalyzed direct C3 chalcogenylation of indole: The effect of iodide ions. **Tetrahedron**, v. 75, n. 9, p. 1258, mar. 2019.

MANDAL, A.; SAHOO, H.; BAIDYA, M. Copper-Catalyzed 8-Aminoquinoline-Directed Selenylation of Arene and Heteroarene C-H Bonds. **Organic Letters**, v. 18, n. 13, p. 3202, 2016.

MANGIAVACCHI, F. et al. Seleno-functionalization of quercetin improves the non-covalent inhibition of mpro and its antiviral activity in cells against sars-cov-2. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 7048, 2021.

MONTIS, R. et al. Structural diversity in the products formed by the reactions of 2-arylselanyl pyridine derivatives and dihalogens. **New Journal of Chemistry**, v. 42, n. 13, p. 10592, 2018.

MUGESH, G.; DU MONT, W.-W.; SIES, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. **Chemical Reviews**, v. 101, n. 7, p. 2125, 2001.

MÜLLER, A. et al. A novel biologically active seleno-organic compound-I. Glutathione peroxidase-like activity in vitro and antioxidant capacity of PZ 51 (Ebselen). **Biochemical pharmacology**, v. 33, n. 20, p. 3235, 1984.

NOGUEIRA, C. W.; ROCHA, J. B. T. Diphenyl diselenide a janus-faced molecule. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2055, 2010.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255, 2004.

NYFFELER, P. T. et al. Selectfluor: Mechanistic insight and applications. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 44, n. 2, p. 192, 2004.

OLIVEIRA, A. R. M. DE et al. A ^{77}Se NMR study of elemental selenium reduction using NaBH_4 . **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 806, p. 54, 2016.

PEGLOW, T. J. et al. Synthesis of 2-Aryl-(3-Organochalcogenyl)Thieno[2,3-*b*]Pyridines Promoted by Oxone[®]. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 10, n. 5, p. 1198, 2021.

PERIN, G. et al. Selenomethoxylation of Alkenes Promoted by Oxone[®]. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2018, n. 10, p. 1224, 2018.

PREEDY, V. R. (ED.). **Selenium**. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2015.

RAFIQUE, J. et al. K_2CO_3 -mediated, direct C–H bond selenation and thiolation of 1,3,4-oxadiazoles in the absence of metal catalyst: an eco-friendly approach. **RSC Adv.**, v. 4, n. 93, p. 51648, 2014.

RAFIQUE, J. et al. Regioselective, Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Imidazo[1,2-*a*]pyridines by Employing I_2/DMSO as the Catalytic Oxidation System. **Chemistry - A European Journal**, v. 22, n. 33, p. 11854, 2016.

RAFIQUE, J. et al. Fe_3O_4 Nanoparticles: A Robust and Magnetically Recoverable Catalyst for Direct C-H Bond Selenylation and Sulfenylation of Benzothiazoles. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 1, p. 328, 2018.

RAMPON, D. S. et al. Transition metal catalysed direct selenylation of arenes and heteroarenes. **Dalton Transactions**, v. 48, n. 27, p. 9851, 2019.

RATHORE, V.; KUMAR, S. Visible-light-induced metal and reagent-free oxidative coupling of: Sp^2 C-H bonds with organo-dichalcogenides: Synthesis of 3-organochalcogenyl indoles. **Green Chemistry**, v. 21, n. 10, p. 2670, 2019.

REACTIVITY, B.; KUNDU, A.; ROY, S. Alkynylation, and Benzoylation of Diselenides: A Novel. n. li, p. 105, 2000.

REICH, H. J.; COHEN, M. L. Organoselenium chemistry. Dealkylation of amines with benzeneselenol. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 44, n. 18, p. 3148, 1979.

RODRIGUES, I. et al. Oxone[®]-mediated direct arylselenylation of imidazo[2,1-*b*]thiazoles, imidazo[1,2-*a*]pyridines and 1*H*-pyrazoles. **Tetrahedron**, v. 74, n. 31, 2018.

ROSARIO, A. R. et al. Copper Oxide Nanoparticle-Catalyzed Chalcogenation of the Carbon-Hydrogen Bond in Thiazoles: Synthesis of 2-(Organochalcogen)thiazoles. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 355, n. 14, p.

2960, 2013.

SABA, S. et al. Rose Bengal catalysed photo-induced selenylation of indoles, imidazoles and arenes: A metal free approach. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 6, p. 880, 2018.

SADHASIVAM, V. et al. Palladium Nanoparticles Supported on Nitrogen-rich Containing Melamine-based Microporous Covalent Triazine Polymers as Efficient Heterogeneous Catalyst for C–Se Coupling Reactions. **ChemCatChem**, v. 10, n. 17, p. 3833, 2018.

SAHA, M.; PRADHAN, K.; DAS, A. R. Facile and eco-friendly synthesis of chromeno[4,3-*b*]pyrrol-4(1*H*)-one derivatives applying magnetically recoverable nano crystalline CuFe₂O₄ involving a domino three-component reaction in aqueous media. **RSC Advances**, v. 6, n. 60, p. 55033, 2016.

SANTI, C. et al. Preparation of the First Bench-Stable Phenyl Selenolate: an Interesting “On Water” Nucleophilic Reagent. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2008, n. 32, p. 5387, 2008.

SANTI, C. et al. Selenium Containing Compounds from Poison to Drug Candidates: A Review on the GPx-like Activity. **Current Chemical Biology**, v. 7, n. 1, p. 25, 2013.

SANTOS, K. S. et al. Copper-Catalyzed Selective Synthesis of 5-Selanyl-imidazo[2,1-*b*]thiazoles. **ChemistrySelect**, v. 2, n. 33, p. 10793, 2017.

SCHUMACHER, R. F. et al. Regioselective C–H selenylation of heteroarenes under metal-free conditions. **Current Organic Chemistry**, v. 25, 2021. DOI: 10.2174/1385272825666210509013417

SHANG, Z. et al. in situ Formation of RSeCl/ArSeCl and Their Oxidative Coupling with Enaminone Derivatives Under Transition-metal Free Conditions. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 361, n. 21, p. 4926, 2019.

SHI, L. et al. The direct C–H halogenations of indoles. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 14, p. 2243, 2014.

SILVA, L. T. et al. Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Bicyclic Arenes Using I₂/DMSO as Non-Metallic Catalytic System. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 32, p. 4740, 2017.

SILVA, M. S. et al. Selenium-NMR Spectroscopy in Organic Synthesis: From Structural Characterization Toward New Investigations. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 91, 2021.

SILVEIRA, C. C. et al. Efficient synthesis of 3-selanyl- and 3-sulfanylindoles employing trichloroisocyanuric acid and dichalcogenides. **Tetrahedron**, v. 68, n. 51, p. 10464, 2012.

SONG, Z. et al. Metal-free regioselective C-H chalcogenylation of coumarins/(hetero)arenes at ambient temperature. **Chemical Communications**, v.

56, n. 12, p. 1847, 2020.

SU, H. et al. Iron-Catalyzed Dehydrogenative sp^3 - sp^2 Coupling via Direct Oxidative C-H Activation of Acetonitrile. **Organic Letters**, v. 19, n. 9, p. 2226, 5, 2017.

TAKEUCHI, Y.; TARUI, T.; SHIBATA, N. A Novel and Efficient Synthesis of 3-Fluorooxindoles from Indoles Mediated by Selectfluor. **Organic Letters**, v. 2, n. 5, p. 639, 2000.

TANIGUCHI, N. Mono- or dichalcogenation of aryl iodide with sulfur or selenium by copper catalyst and aluminum. **Synlett**, v. 2, n. 11, p. 1687, 2005.

THUPYAI, A.; PIMPASRI, C.; YOTPHAN, S. DABCO-catalyzed silver-promoted direct thiolation of pyrazolones with diaryl disulfides. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 3, p. 424, 2018.

V.K. JAIN, K. I. P. **Organoselenium compounds in biology and medicine: synthesis, biological and therapeutic treatments.**

VIEIRA, B. M. et al. Sonochemistry: An efficient alternative to the synthesis of 3-selanylindoles using CuI as catalyst. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 27, p. 192, 2015.

VIEIRA, B. M. et al. Ultrasound-Assisted Synthesis and Antioxidant Activity of 3-Selanyl-1*H*-indole and 3-Selanylimidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 6, n. 11, p. 1635, 2017.

VIEIRA, B. M. et al. Ultrasound-assisted synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines and sequential one-pot preparation of 3-selanyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives. **Arkivoc**, v. 2019, n. 2, p. 6, 2019.

WEN, Z. et al. 3-(3,4,5-Trimethoxyphenylselenyl)-1*H*-indoles and their selenoxides as combretastatin A-4 analogs: Microwave-assisted synthesis and biological evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 90, p. 184, 2015.

XIE, L.-Y. et al. Selectfluor-mediated regioselective nucleophilic functionalization of *N*-heterocycles under metal- and base-free conditions. **Green Chemistry**, v. 20, n. 3, p. 760, 2018.

XING, L. et al. In Situ Formation of RSeCl/ArSeCl and Their Application to the Synthesis of 4-Chalcogenylisocoumarins/Pyrones from *o*-(1-Alkynyl)benzoates and (*Z*)-2-Alken-4-ynoates. **Organic Letters**, v. 21, n. 10, p. 3620, 2019.

YADAV, J. S.; REDDY, B. V. S.; REDDY, Y. J. A rapid synthesis of 3-sulphenyl indoles using SelectfluorTM. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 39, p. 7034, 2007.

YANG, D. et al. Metal- and photocatalyst-free visible-light-promoted regioselective selenylation of coumarin derivatives: Via oxidation-induced C-H functionalization. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 20, p. 2974, 2018.

YUAN, X.; YAO, J.-F.; TANG, Z.-Y. Decarboxylative Fluorination of Electron-Rich Heteroaromatic Carboxylic Acids with Selectfluor. **Organic Letters**, v. 19, n. 6, p.

1410, 2017.

ZHANG, J. et al. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. **Redox Biology**, v. 37, p. 101715, 2020.

ZHANG, Q. B. et al. Visible-light-mediated aerobic selenation of (hetero)arenes with diselenides. **Green Chemistry**, v. 19, n. 23, p. 5559, 2017.

ZHAO, H.; JIN, J. Visible Light-Promoted Aliphatic C–H Arylation Using Selectfluor as a Hydrogen Atom Transfer Reagent. **Organic Letters**, 2019.

7. ANEXOS: Espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{77}Se , RMN ^{19}F



Figura 26. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6-fenil-5-(fenilselanil)imidazo[2,1-b]tiazol (**12a**) em CDCl_3 .

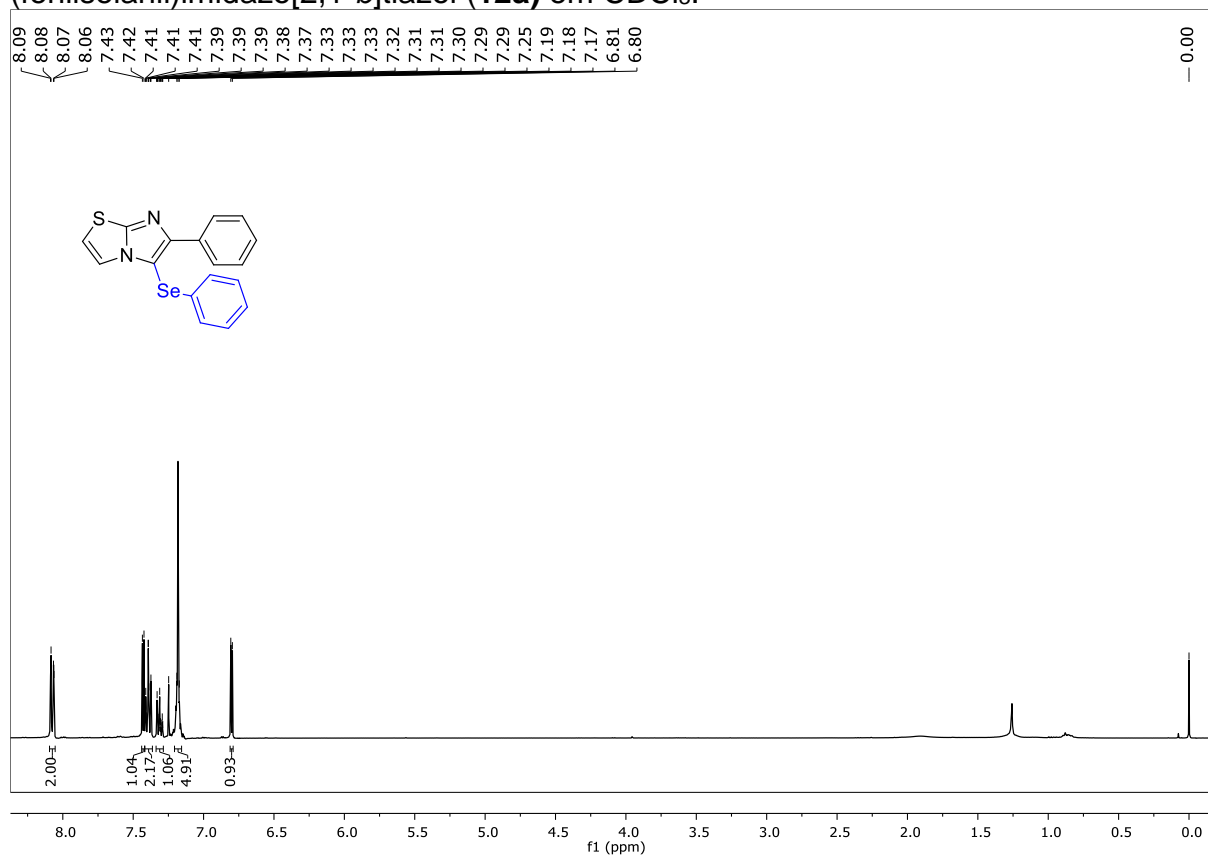


Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6-fenil-5-(fenilselanil)imidazo[2,1-b]tiazol (**12a**) em CDCl_3 .

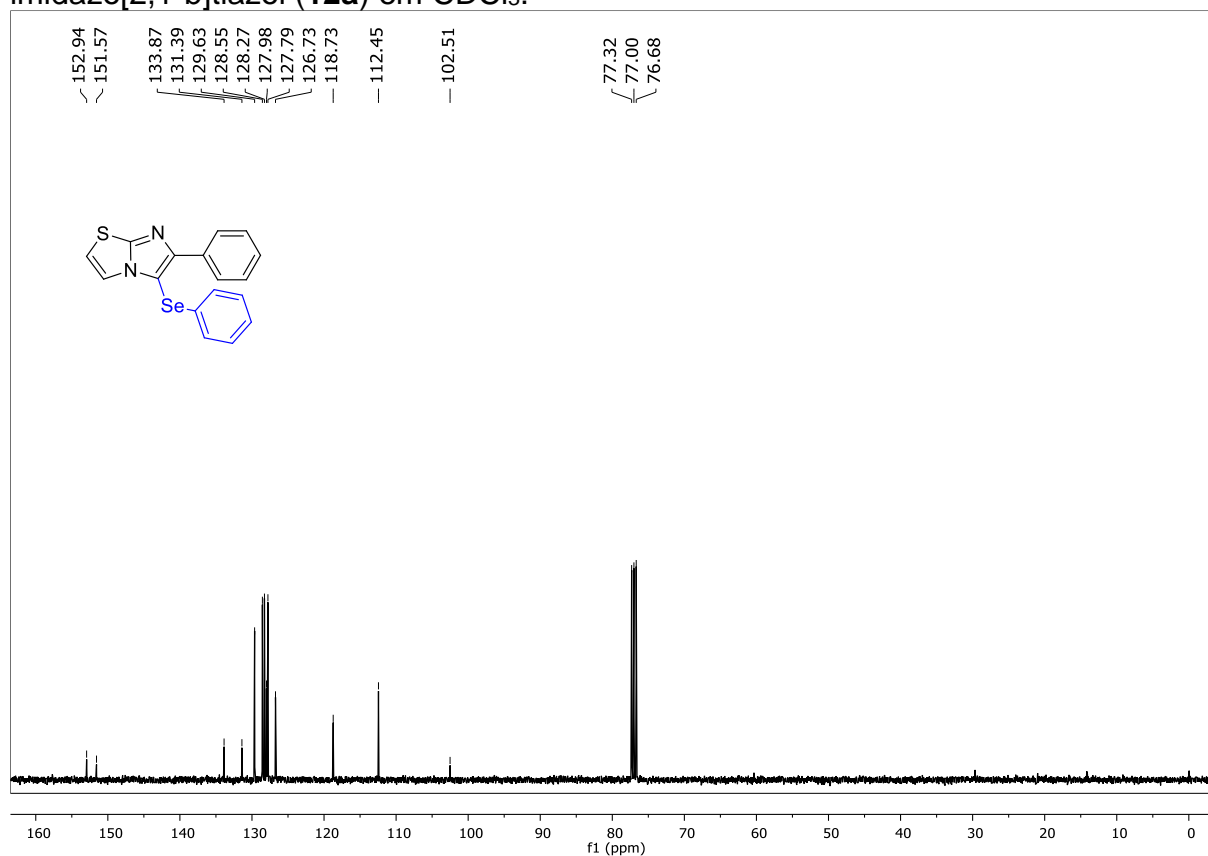


Figura 28. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 6-fenil-5-(fenilselanil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (**12a**) em CDCl_3 .

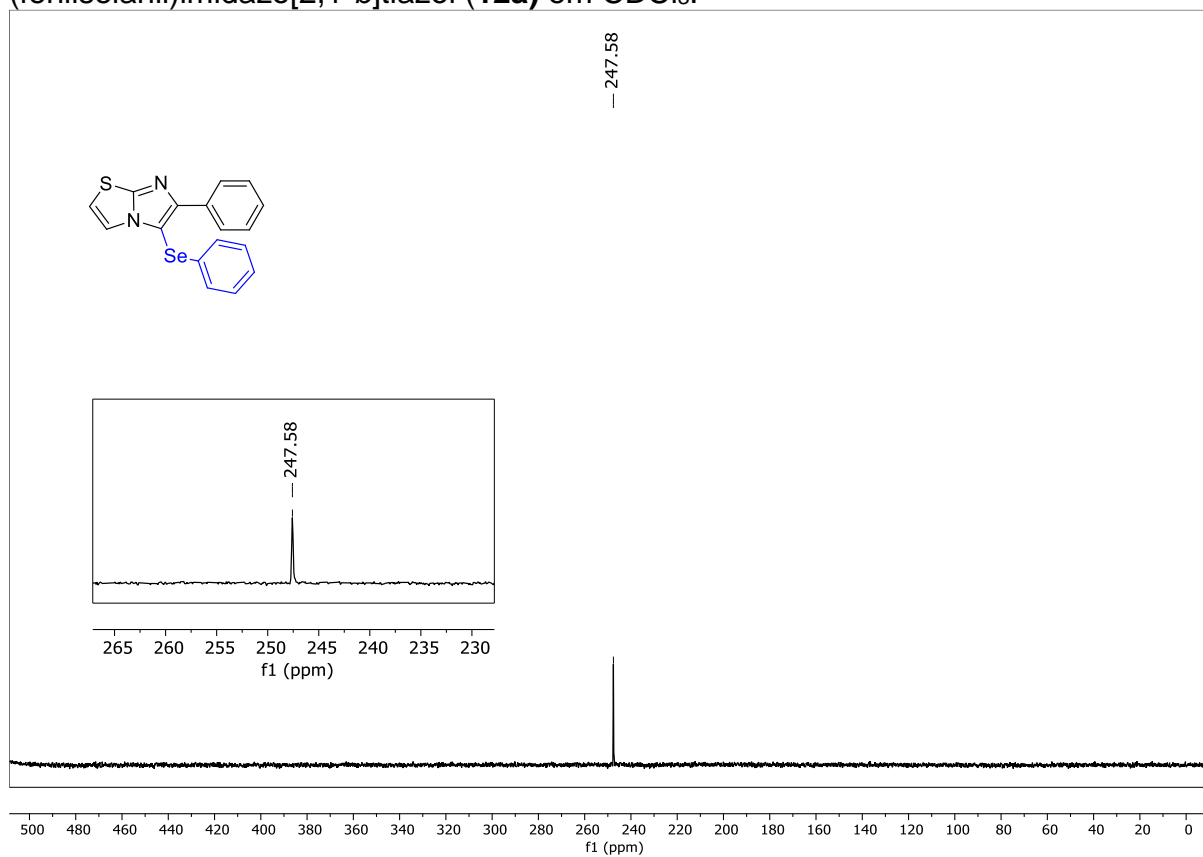


Figura 29. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5-((4-metoxifenil)selanil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol (**12b**) em CDCl_3 .

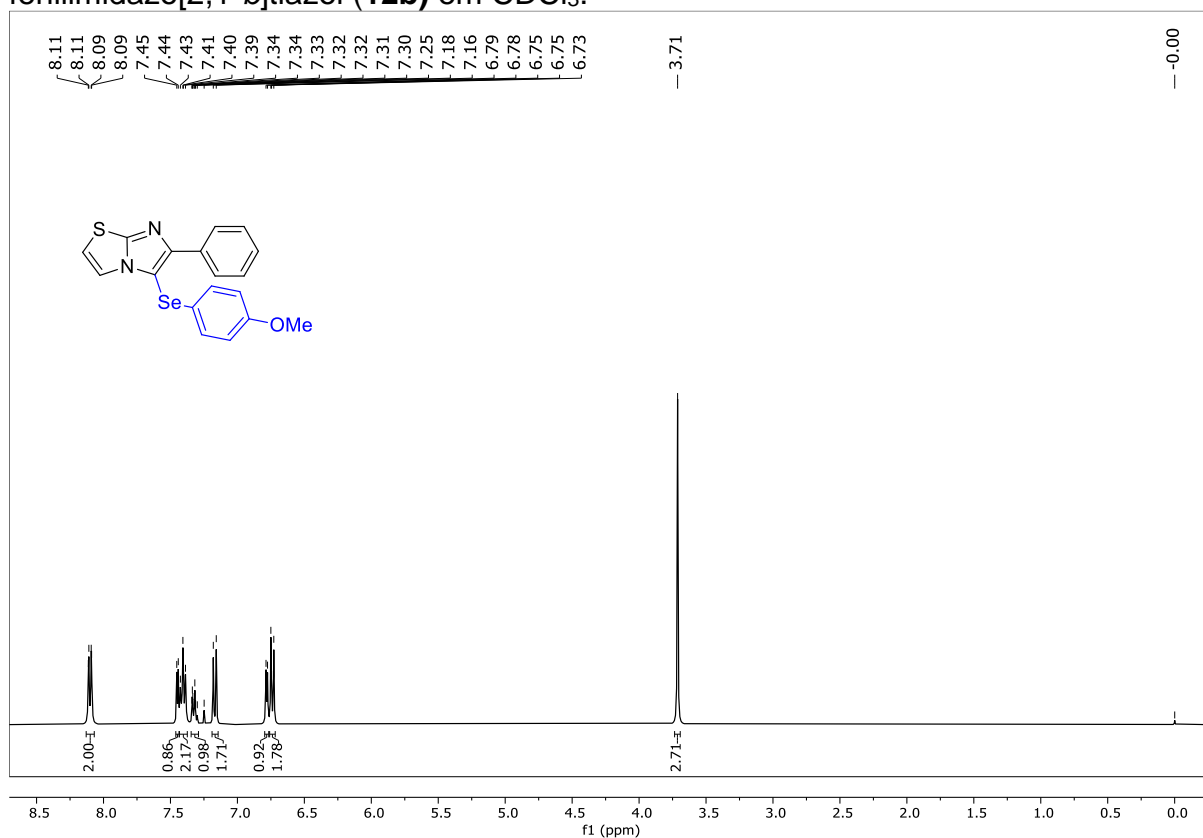


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5-((4-metoxifenil)selanil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol (**12b**) em CDCl_3 .

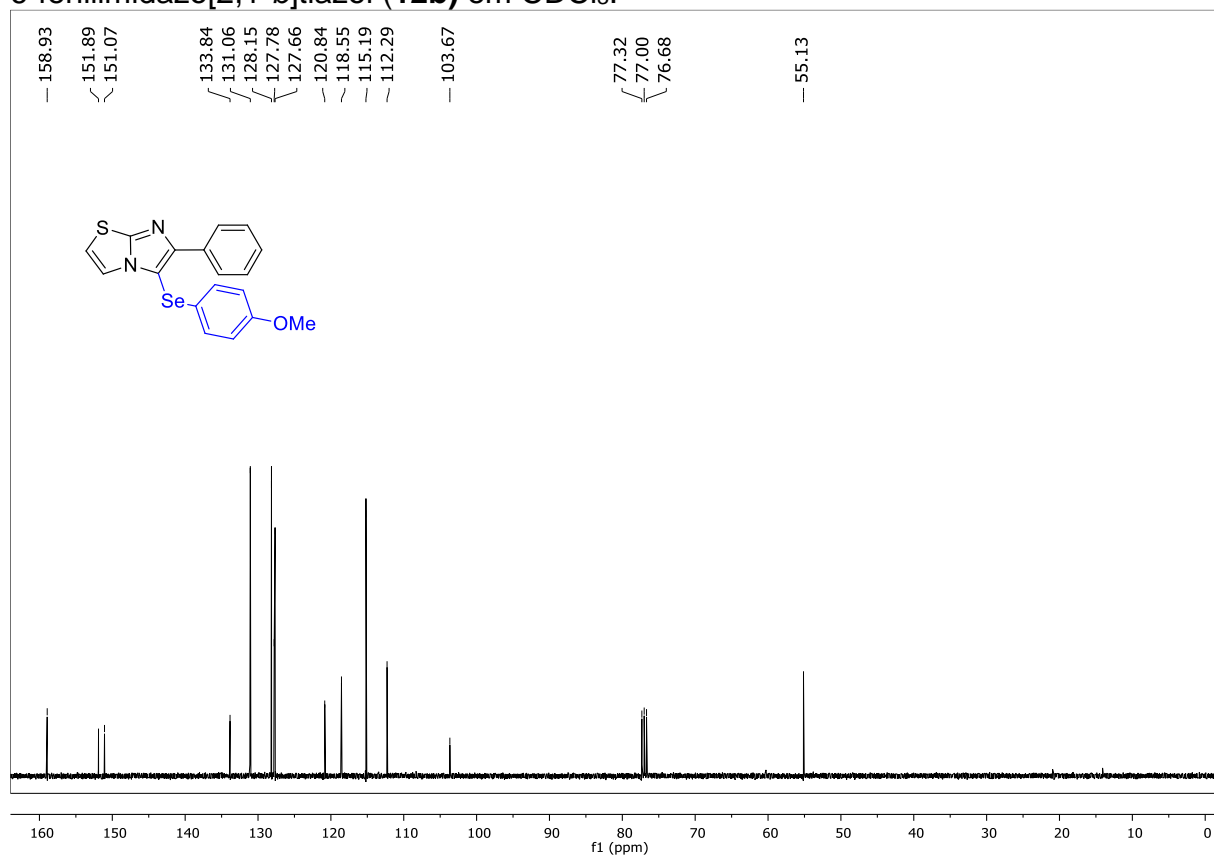


Figura 31. Espectro de RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 5-((4-metoxifenil)selanil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol (**12b**) em CDCl_3 .

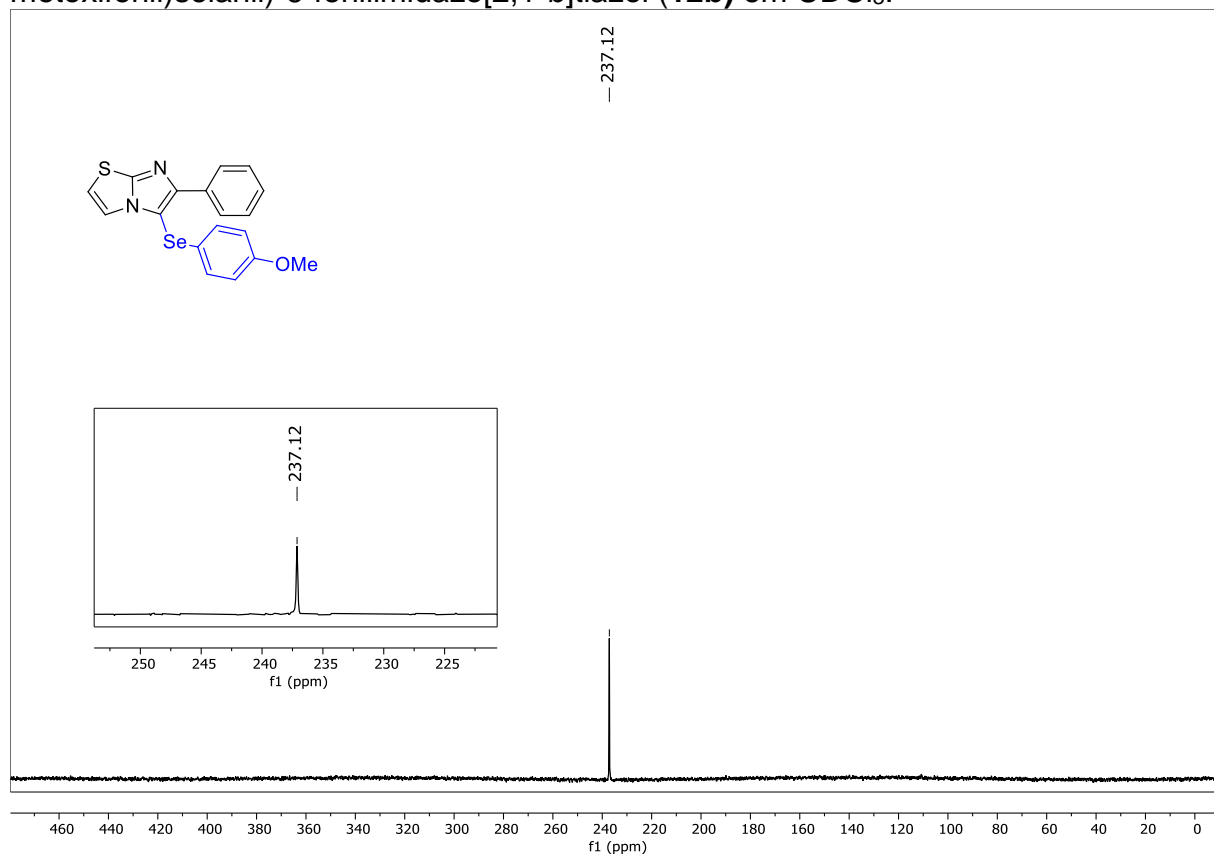


Figura 32. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6-fenil-5-((3-trifluorometil)fenil)selanil)-imidazo[2,1-*b*]tiazol (**12c**) em CDCl_3 .

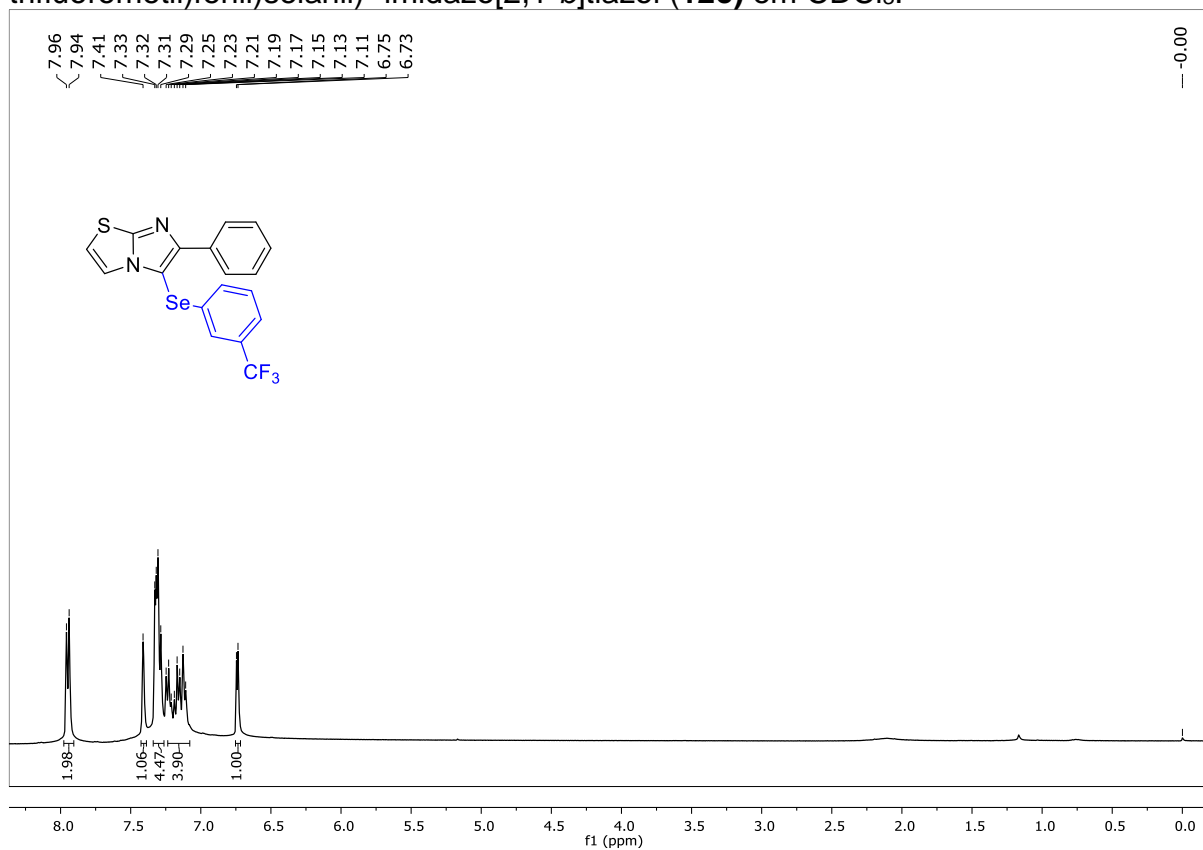


Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6-fenil-5-((3-trifluorometil)fenil)selanil)-imidazo[2,1-*b*]tiazol (**12c**) em CDCl_3 .

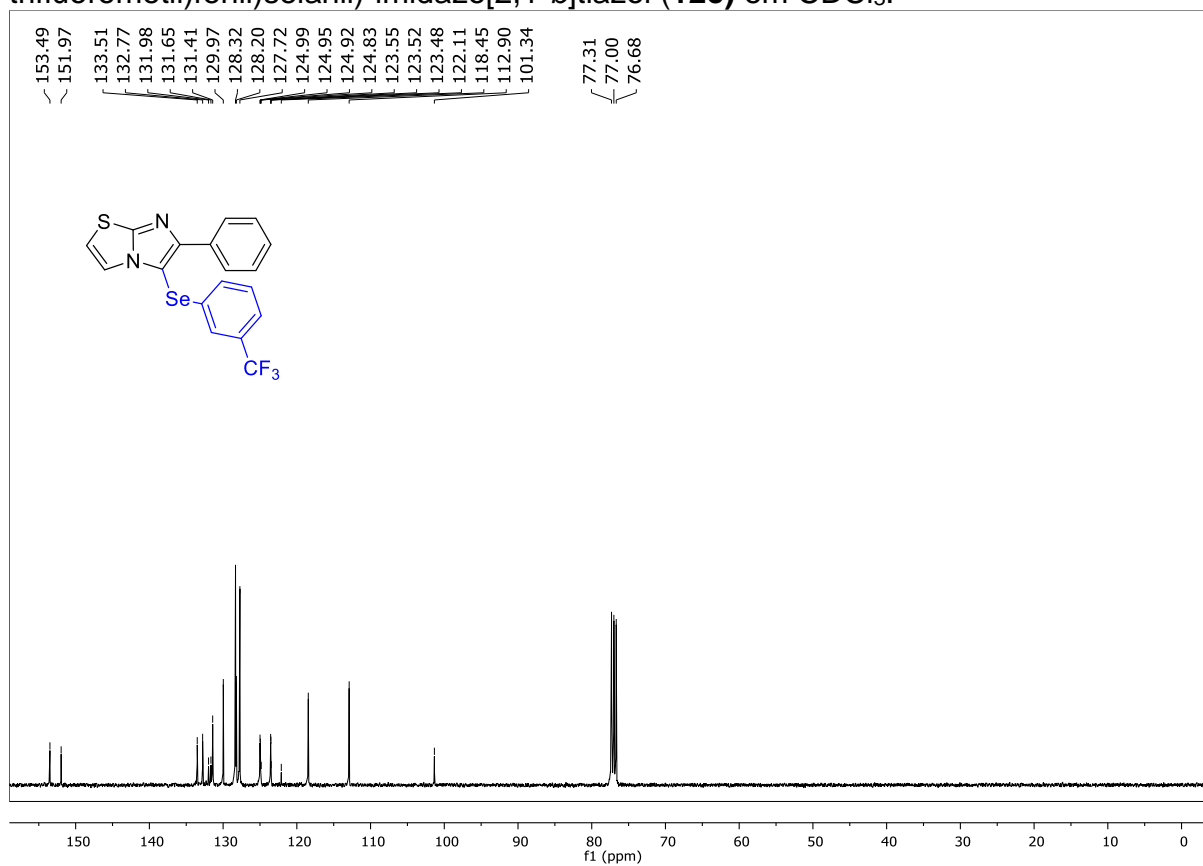


Figura 34. Espectro de RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 6-fenil-5-((3-trifluorometil)fenil)selanil)imidazo[2,1-*b*]tiazol (**12c**) em CDCl_3 .

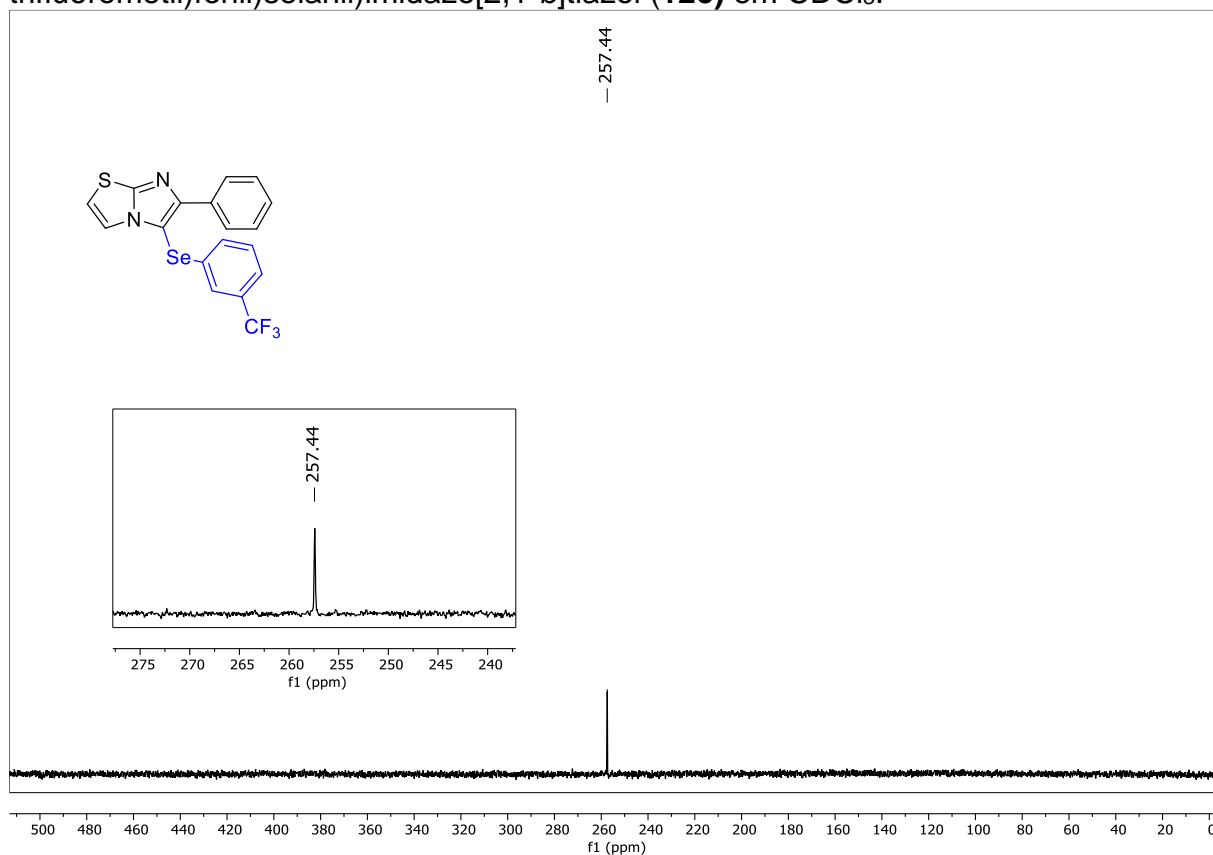


Figura 35. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5-(mesitilselanil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol (**12d**) em CDCl_3 .

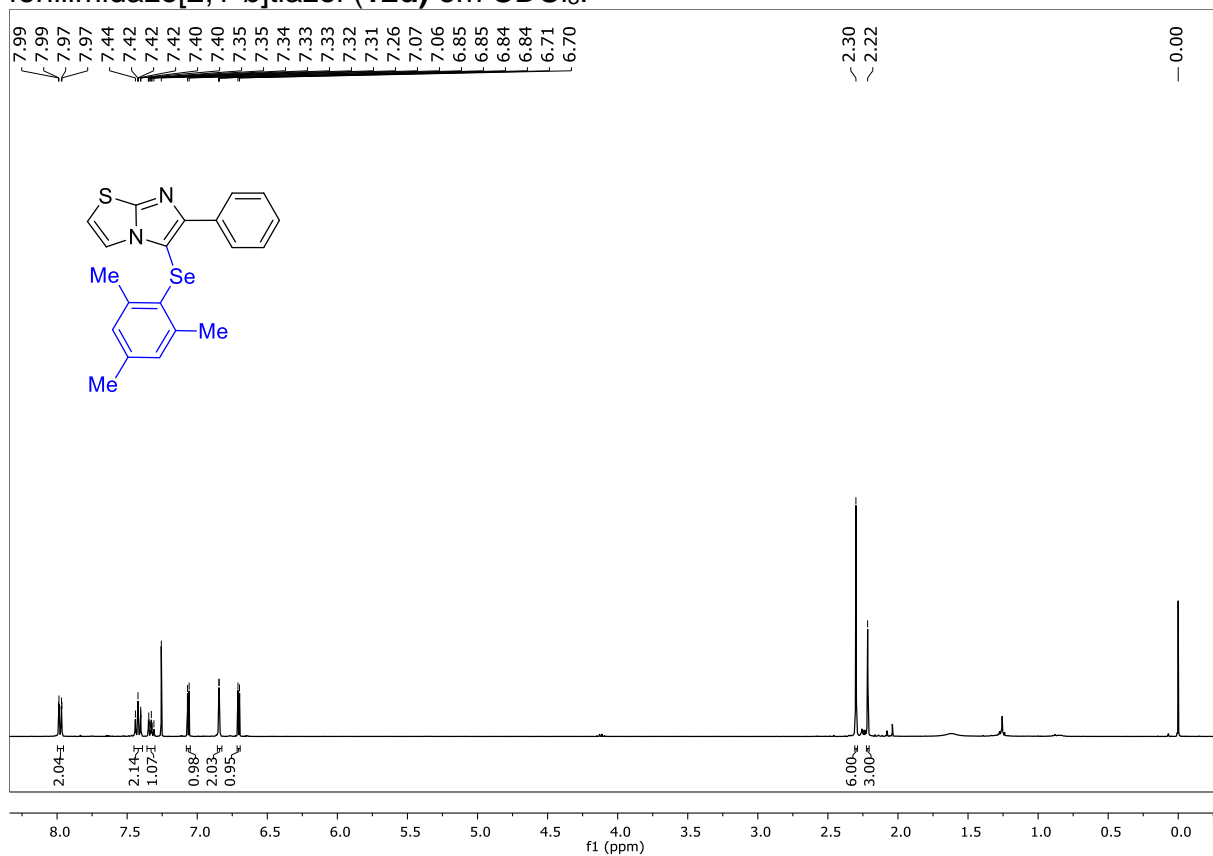


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5-(mesitilselanil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol (**12d**) em CDCl_3 .

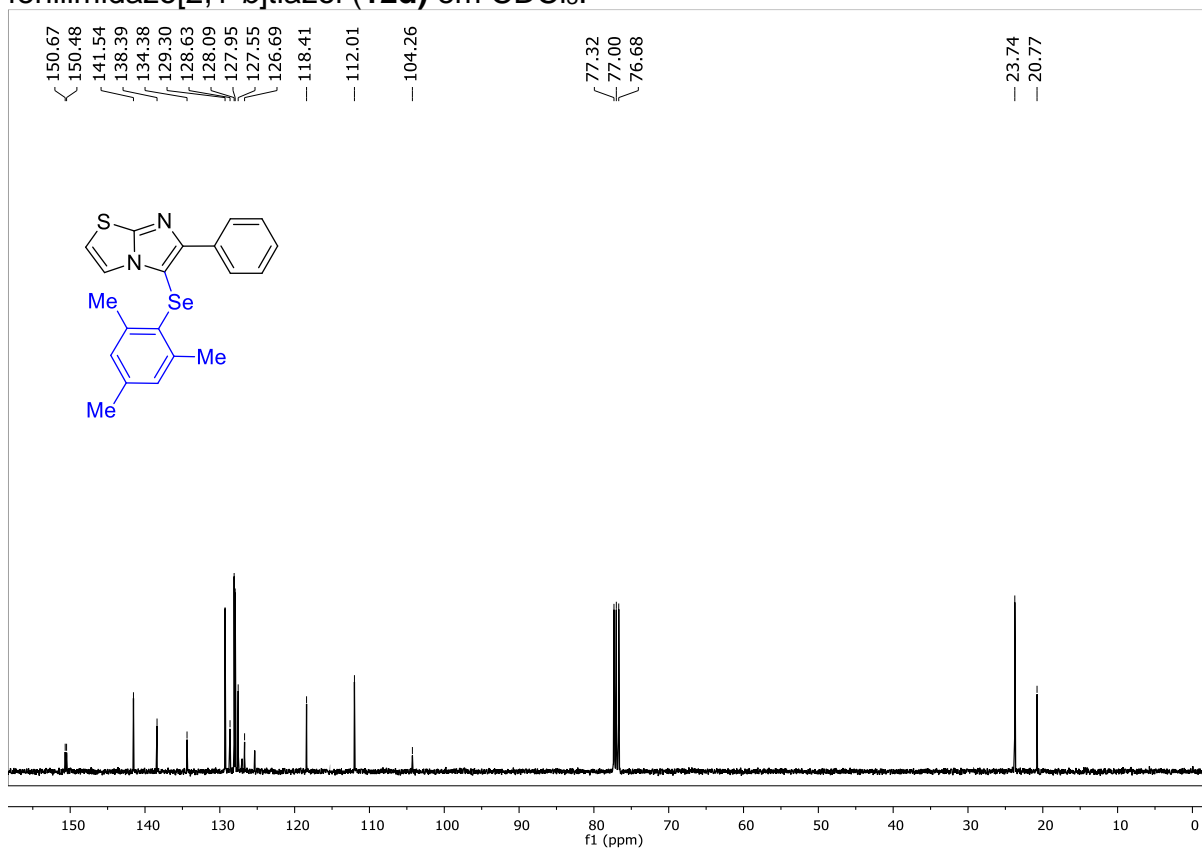


Figura 37. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 5-(mesitilselanil)-6-fenilimidazo[2,1-*b*]tiazol (**12d**) em CDCl_3 .

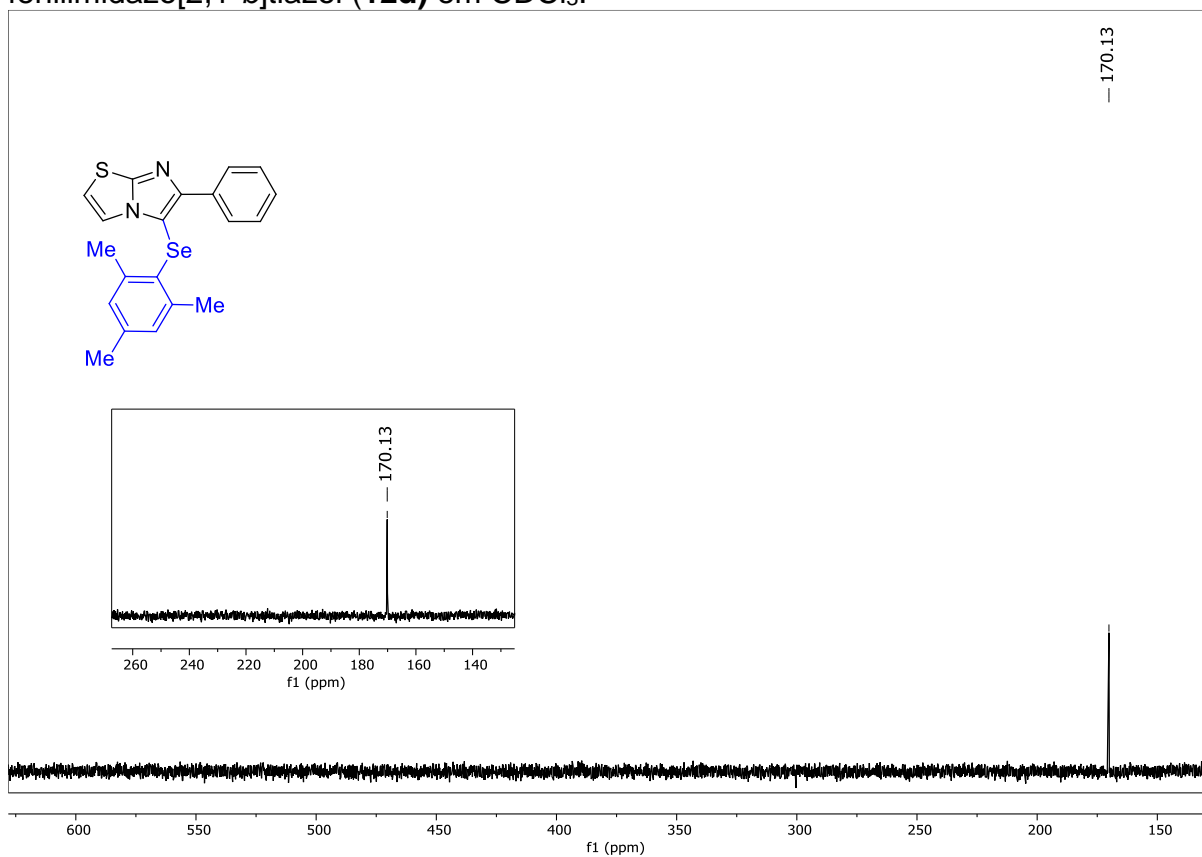


Figura 38. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 2-fenil-3-(fenilselanyl)imidazo[1,2-a]piridina (**12e**) em CDCl_3 .

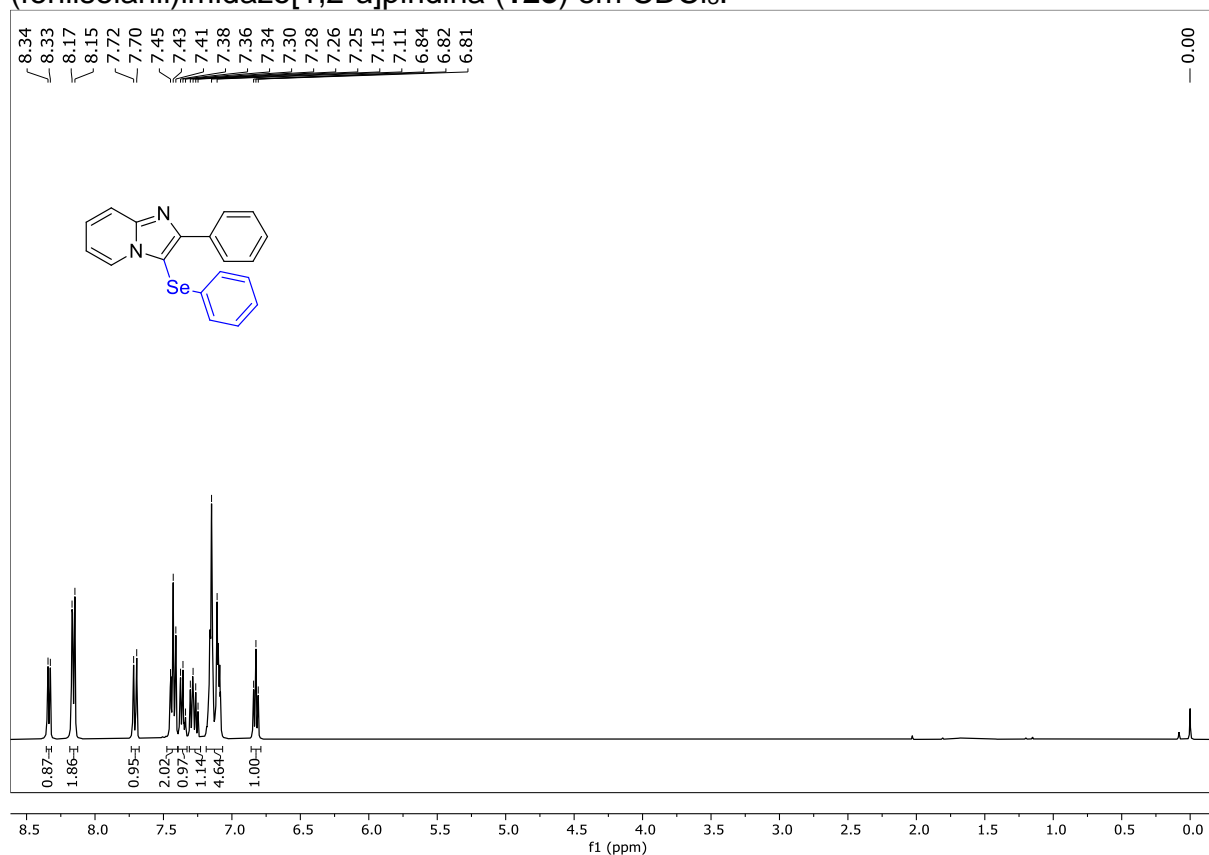


Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2-fenil-3-(fenilselanyl)imidazo[1,2-a]piridina (**12e**) em CDCl_3 .

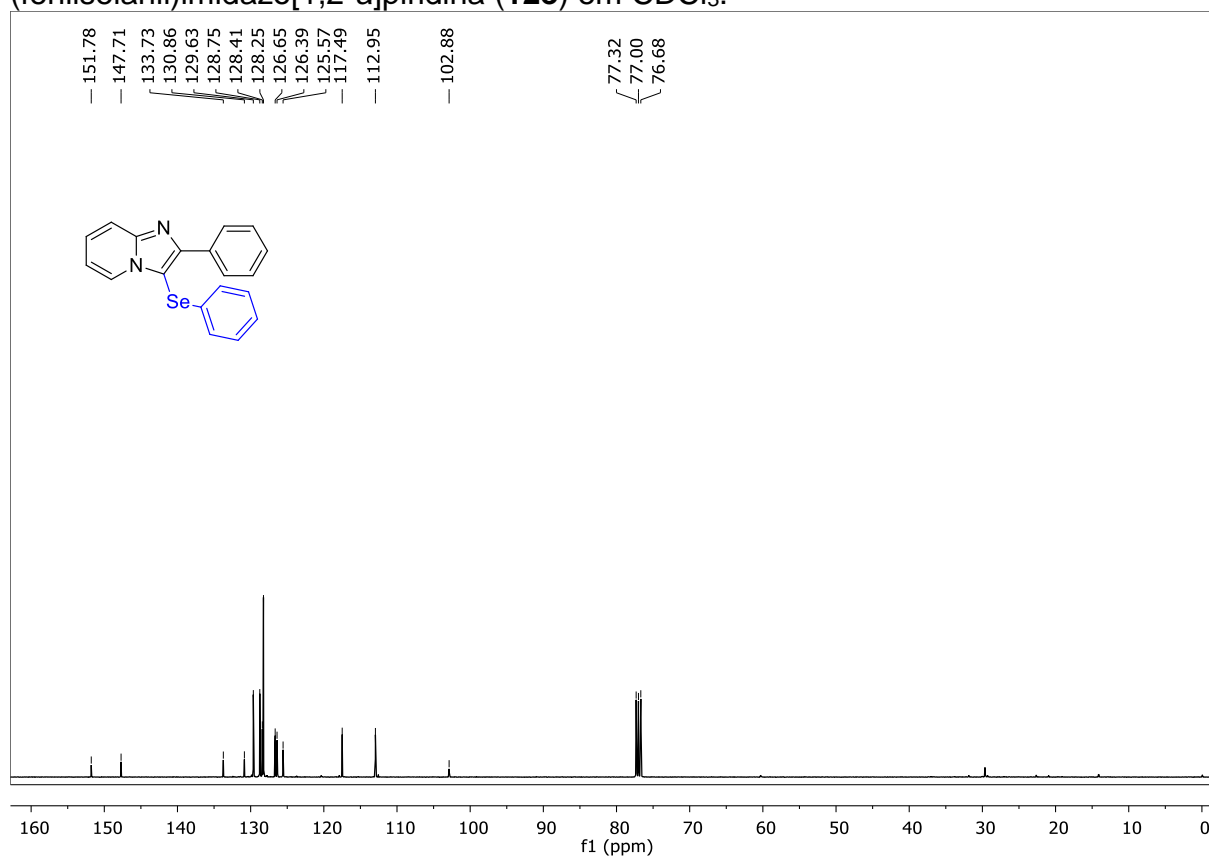


Figura 40. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 2-fenil-3-(fenilselanyl)imidazo[1,2-a]piridina (**12e**) em CDCl_3 .

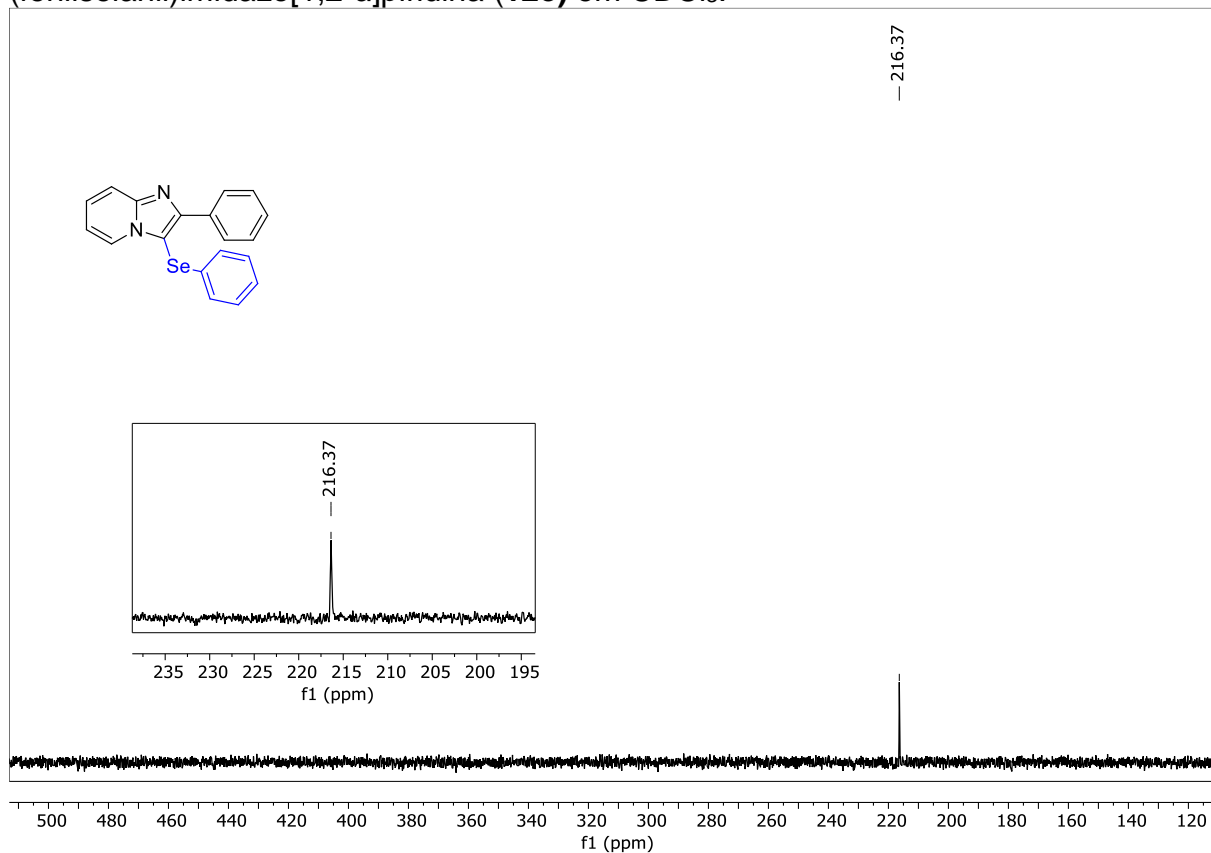


Figura 41. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3-((4-metoxifenil)selanyl)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (**12f**) em CDCl_3 .

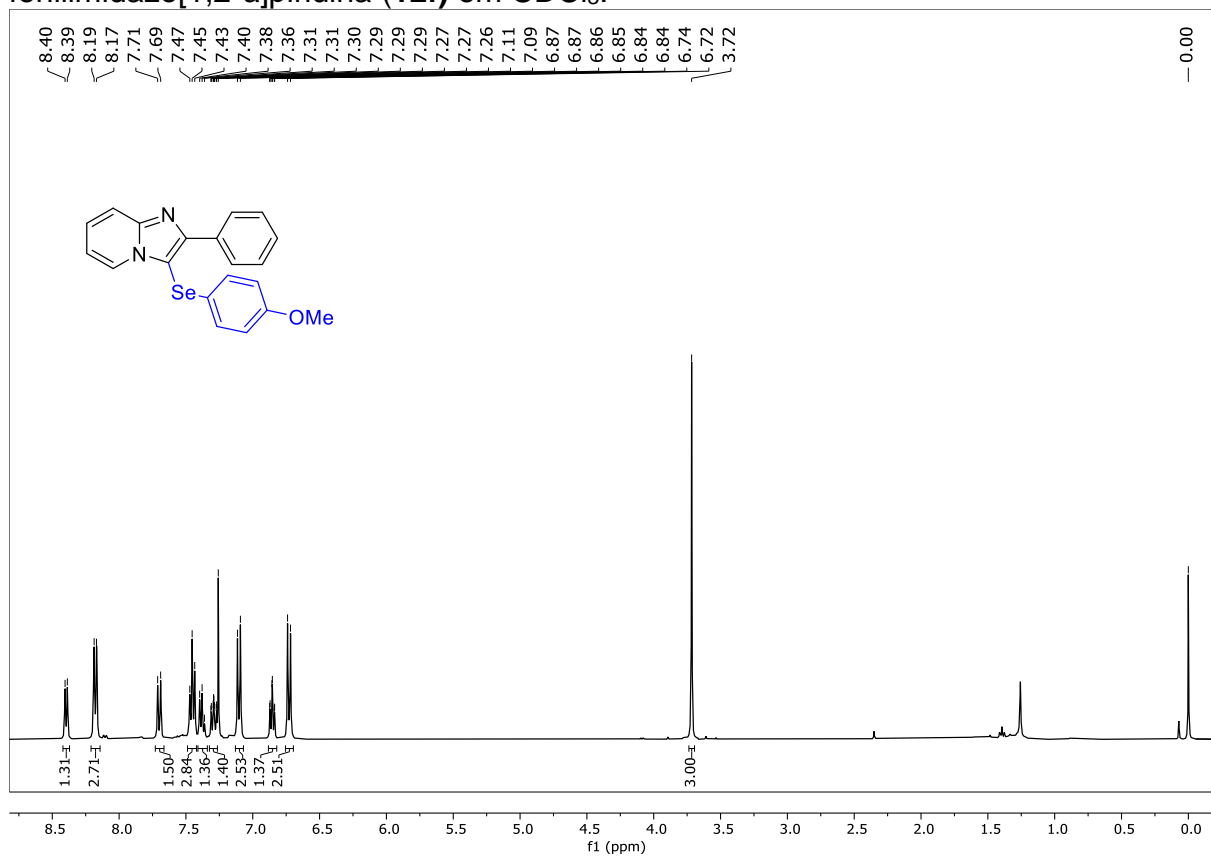


Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3-((4-metoxifenil)selanil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (**12f**) em CDCl_3 .

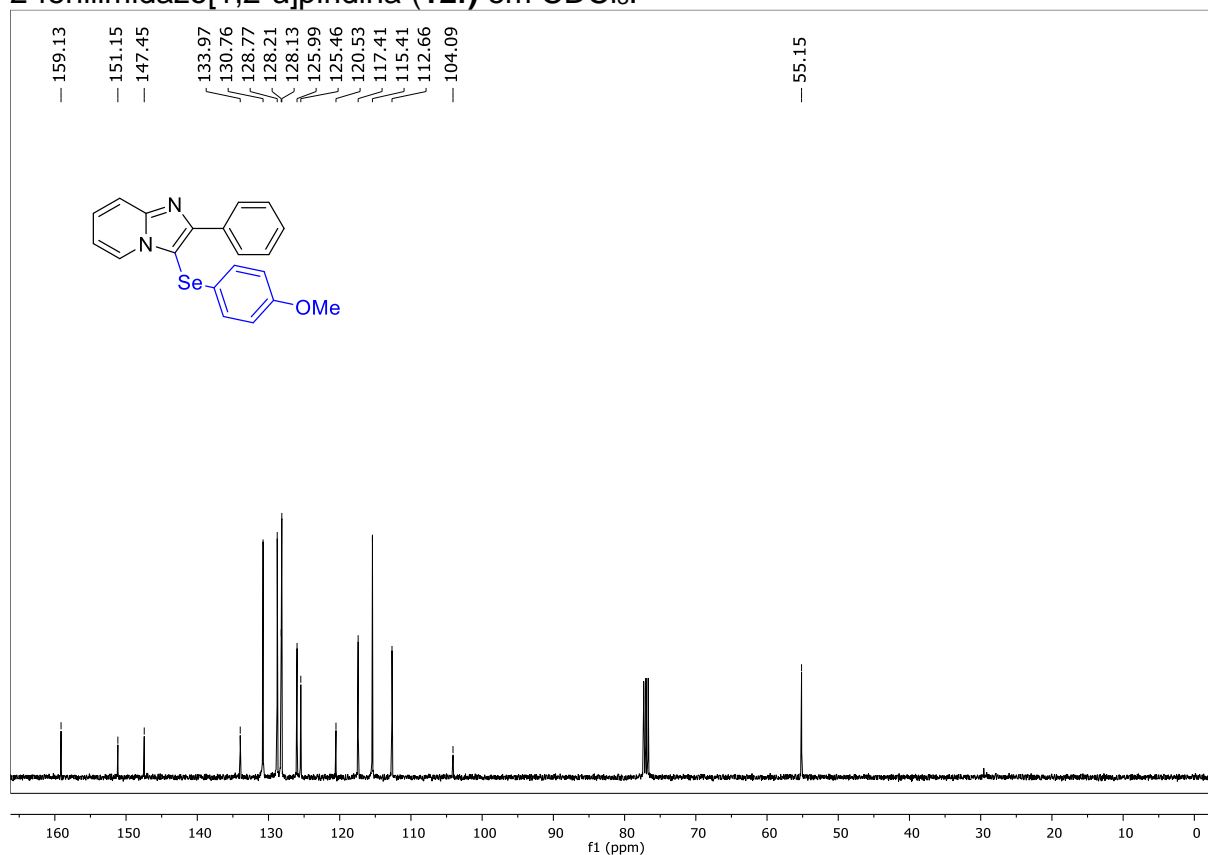


Figura 43. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 3-((4-metoxifenil)selanil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (**12f**) em CDCl_3 .

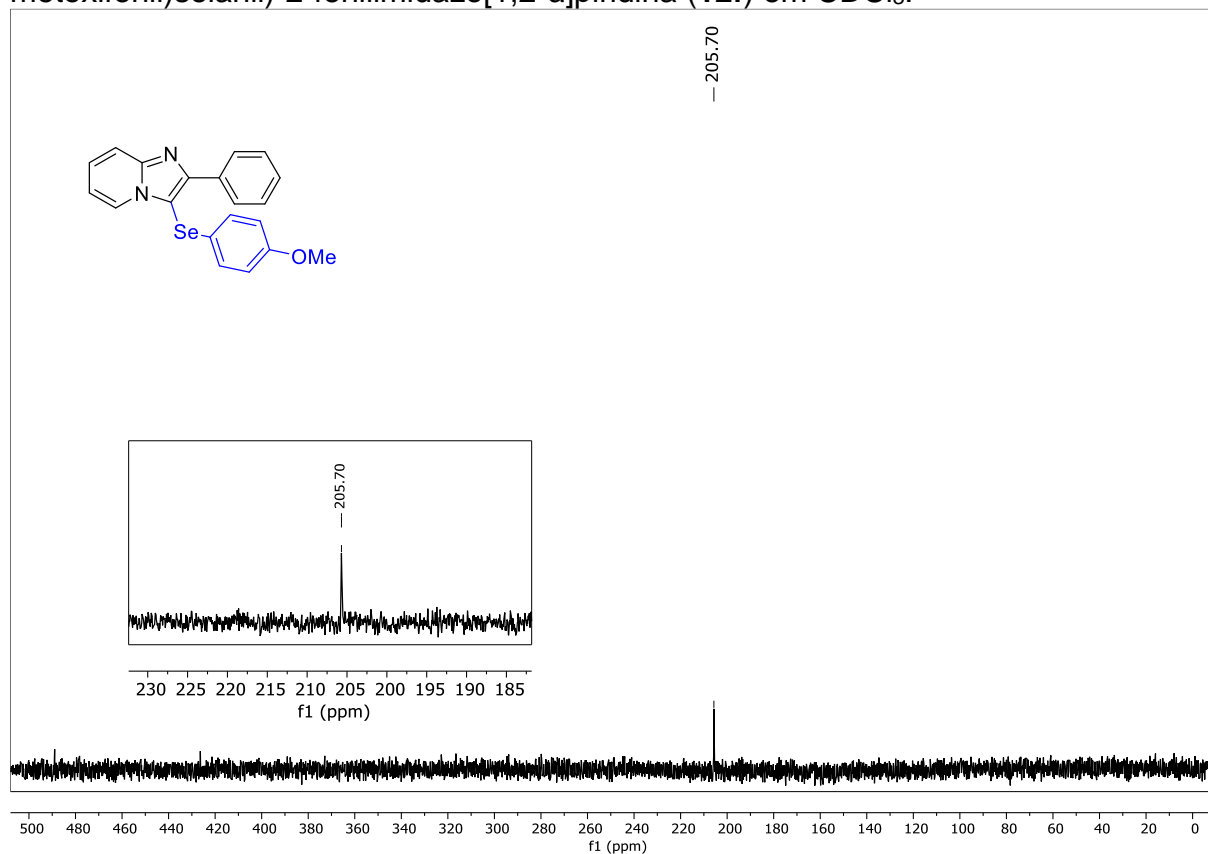


Figura 44. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 2-fenil-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)imidazo[1,2-a]piridina (**12g**) em CDCl_3 .

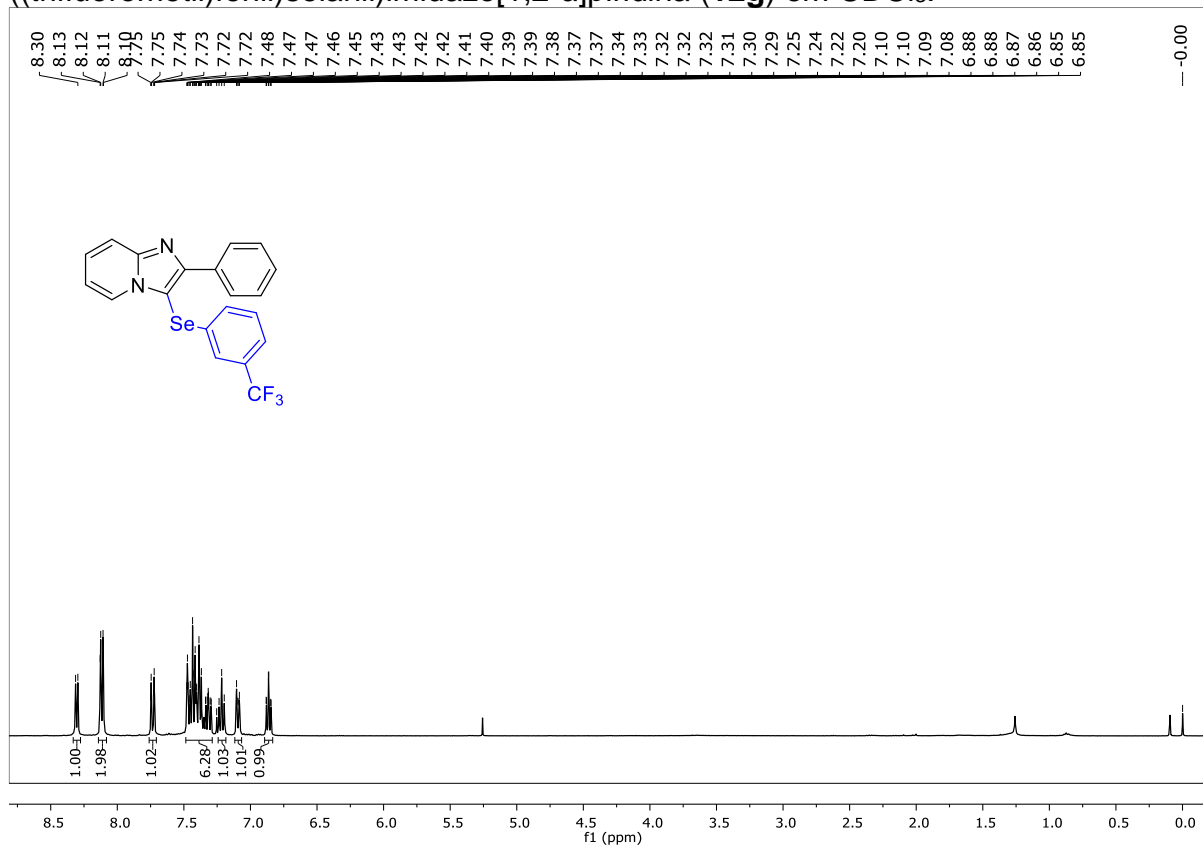


Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2-fenil-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)imidazo[1,2-a]piridina (**12g**) em CDCl_3 .

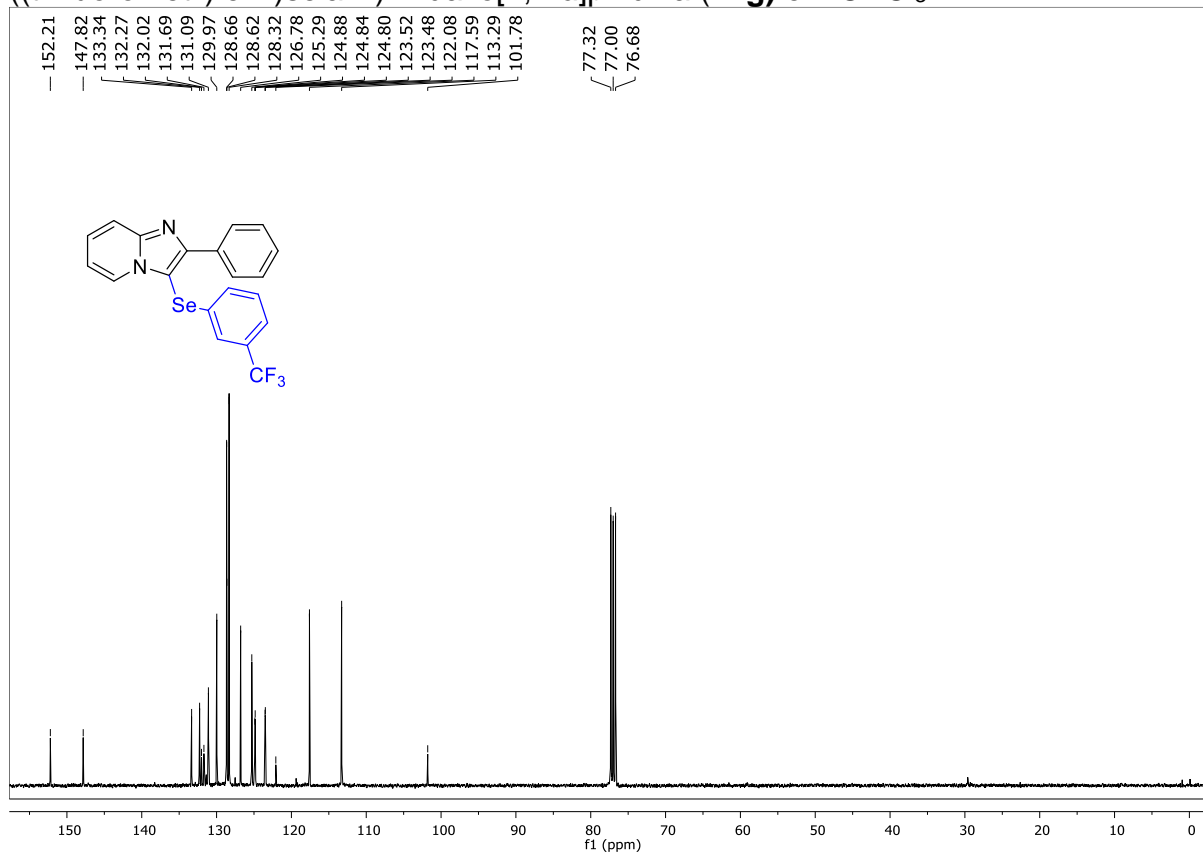


Figura 46. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 2-fenil-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)imidazo[1,2-a]piridina (**12g**) em CDCl_3 .

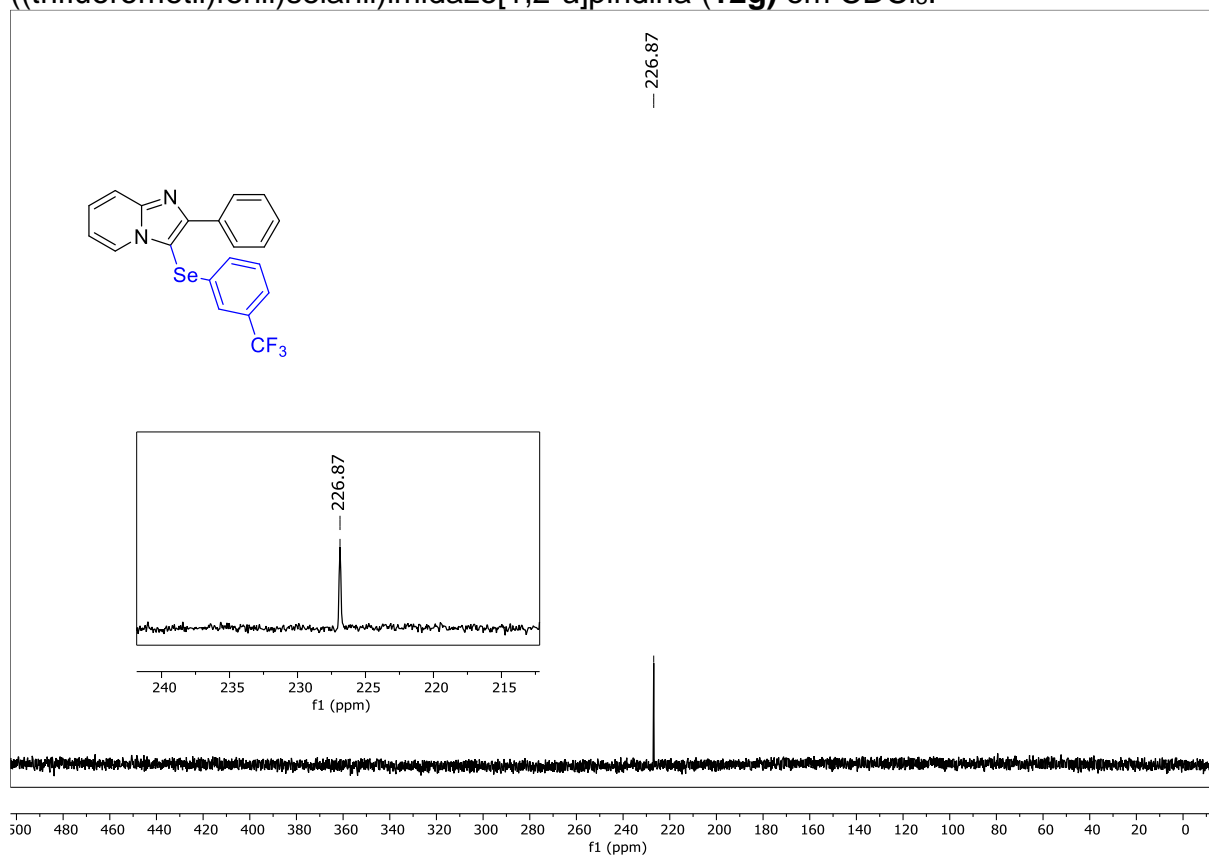


Figura 47. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3-(mesitilselanil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (**12h**) em CDCl_3 .

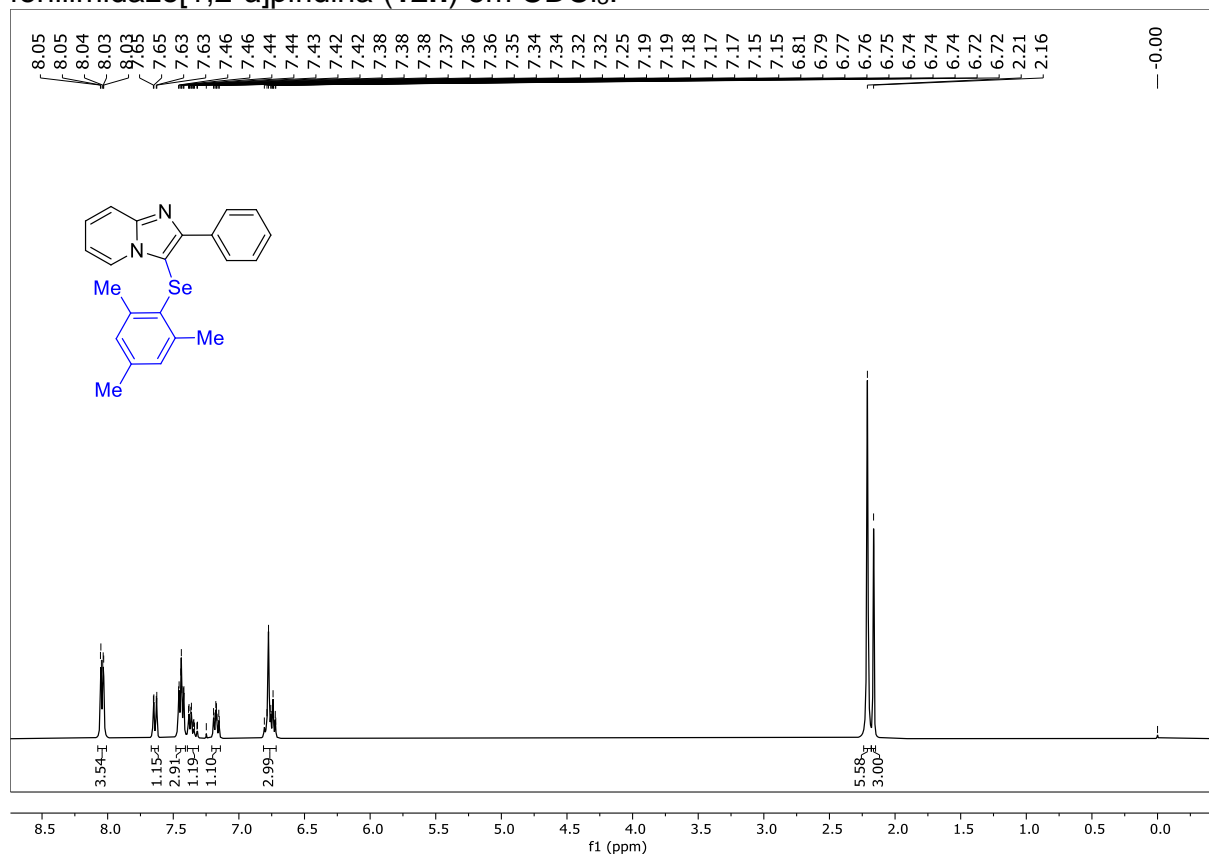


Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3-(mesitilselanil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (**12h**) em CDCl_3 .

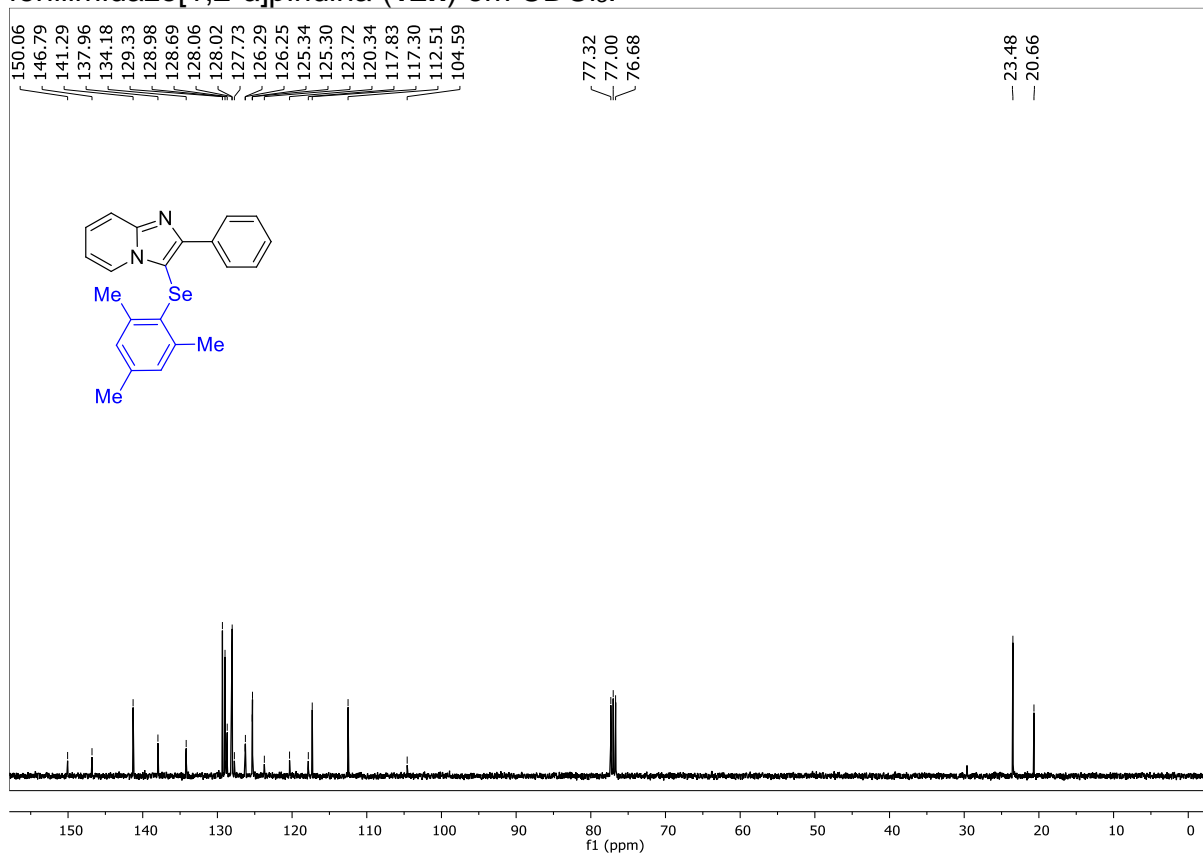


Figura 49. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 3-(mesitilselanil)-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina (**12h**) em CDCl_3 .

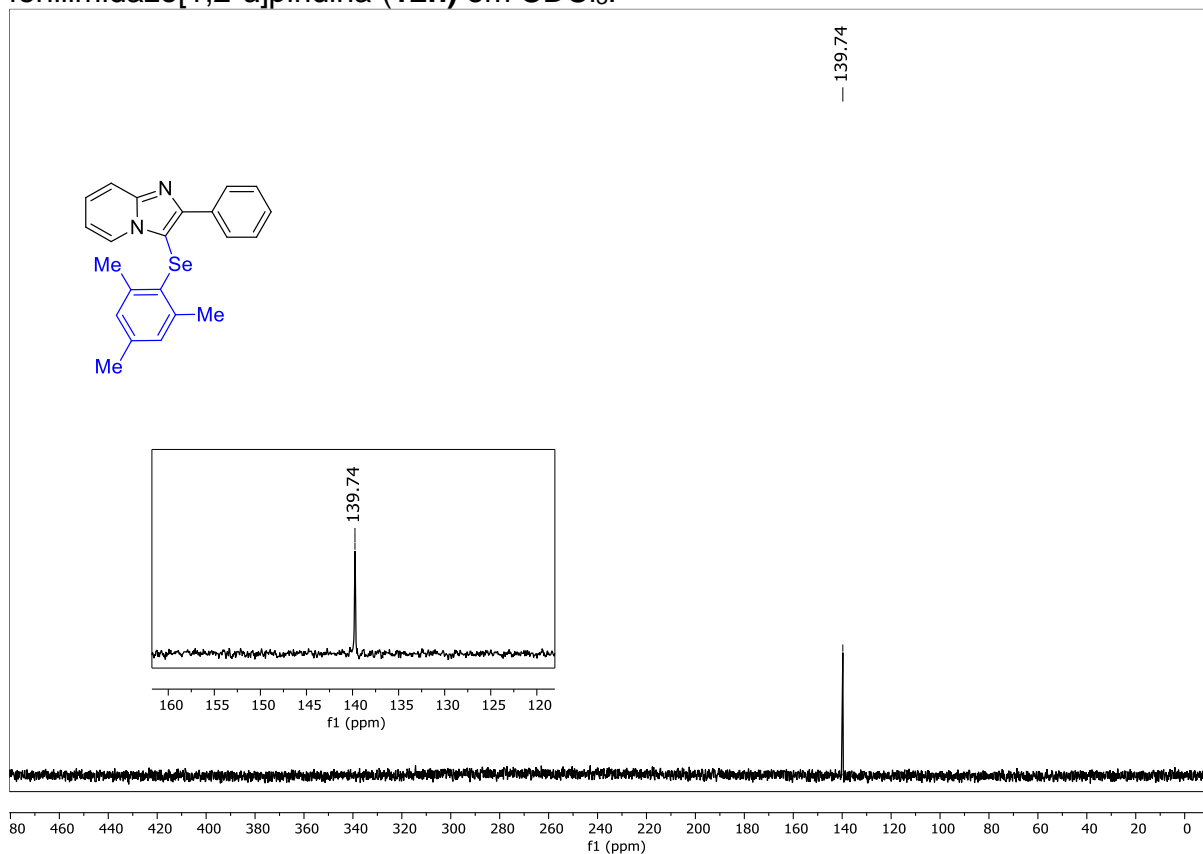


Figura 50. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3-(fenilselânil)-1*H*-indol (**12i**) em CDCl_3 .

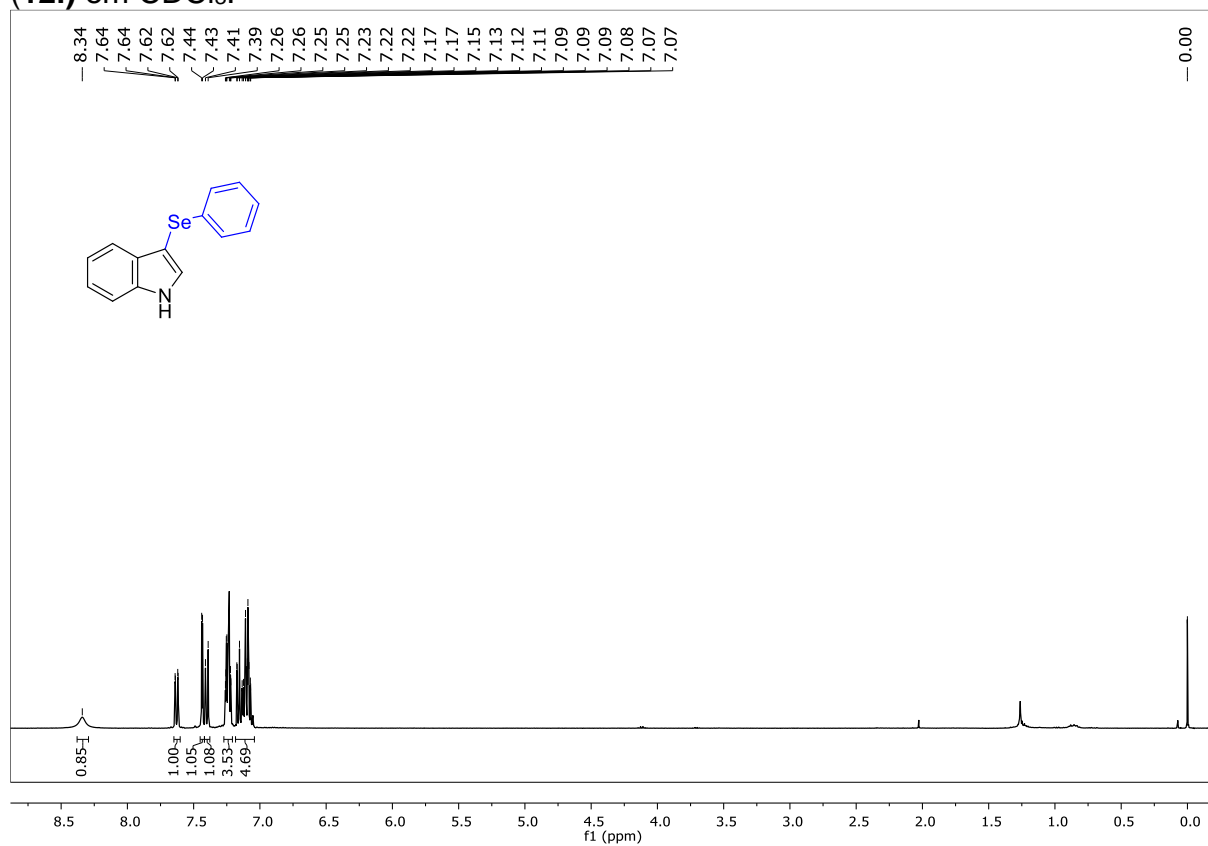


Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz) do composto 3-(fenilselânil)-1*H*-indol (**12i**) em CDCl_3 .

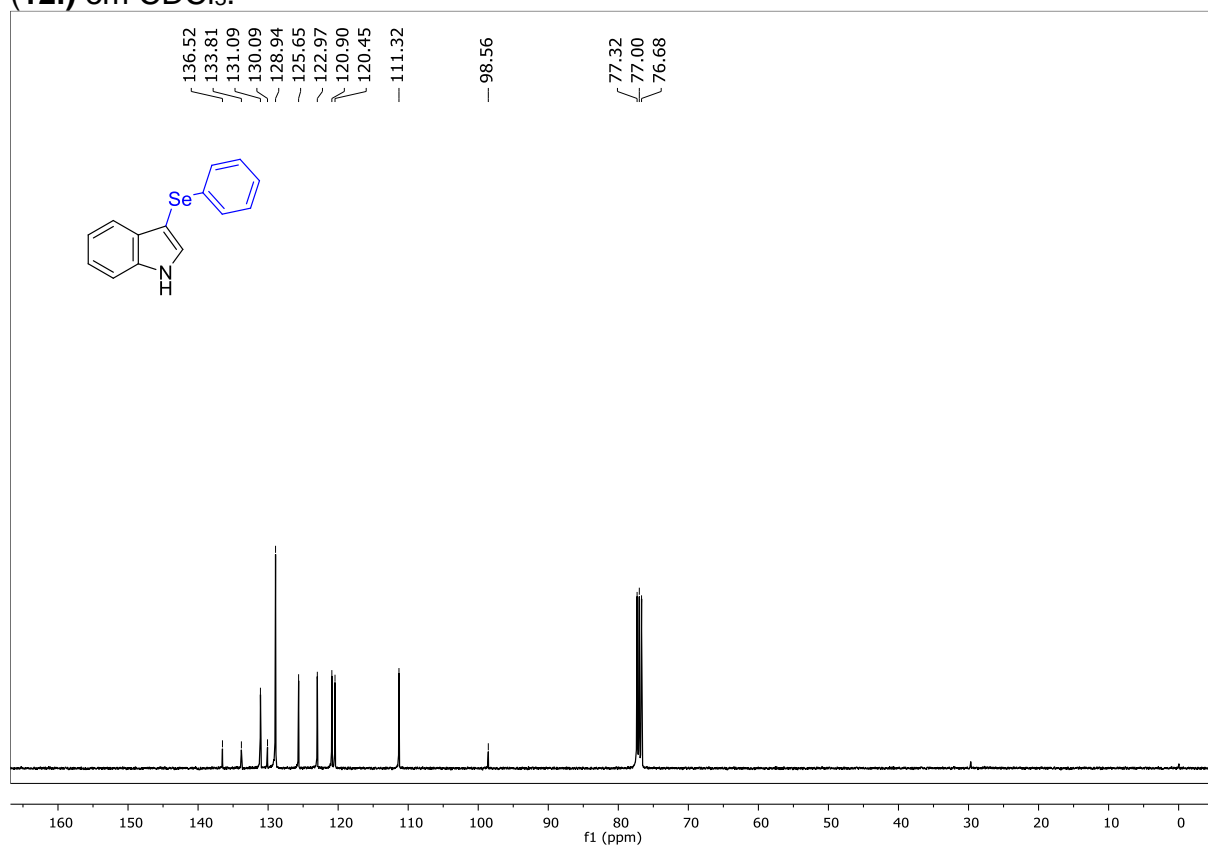


Figura 52. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 3-(fenilselanil)-1*H*-indol (**12i**) em CDCl_3 .

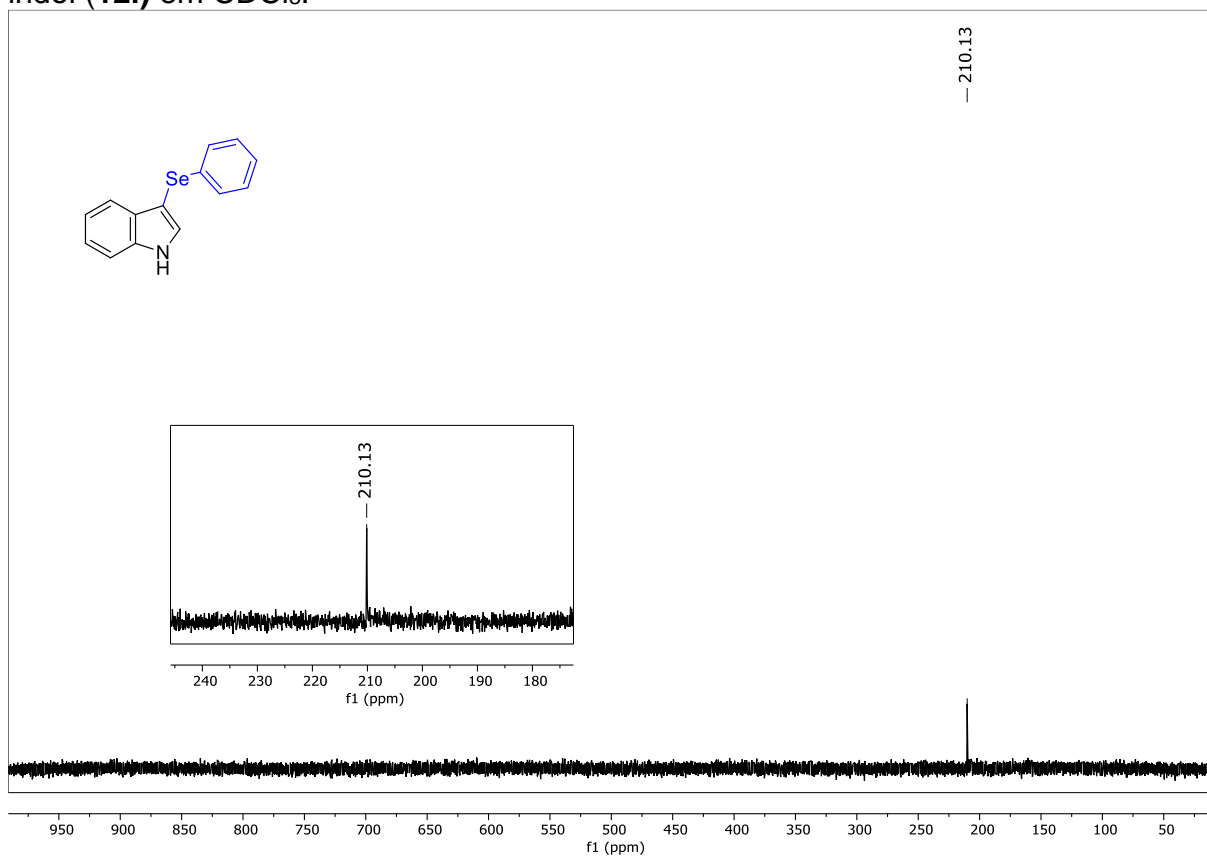


Figura 53. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-(fenilselanil)-1*H*-pirazol (**12j**) em CDCl_3 .

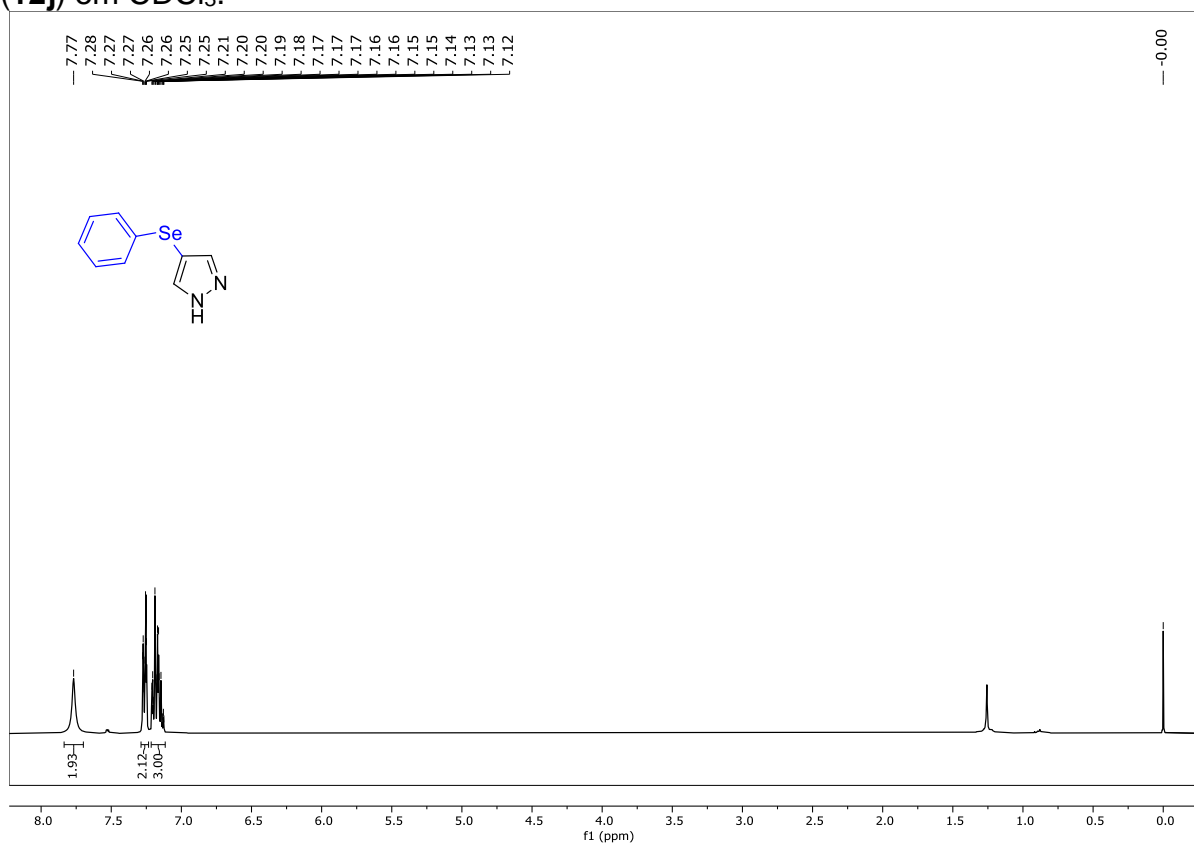


Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-(fenilselânil)-1*H*-pirazol (12j) em CDCl_3 .

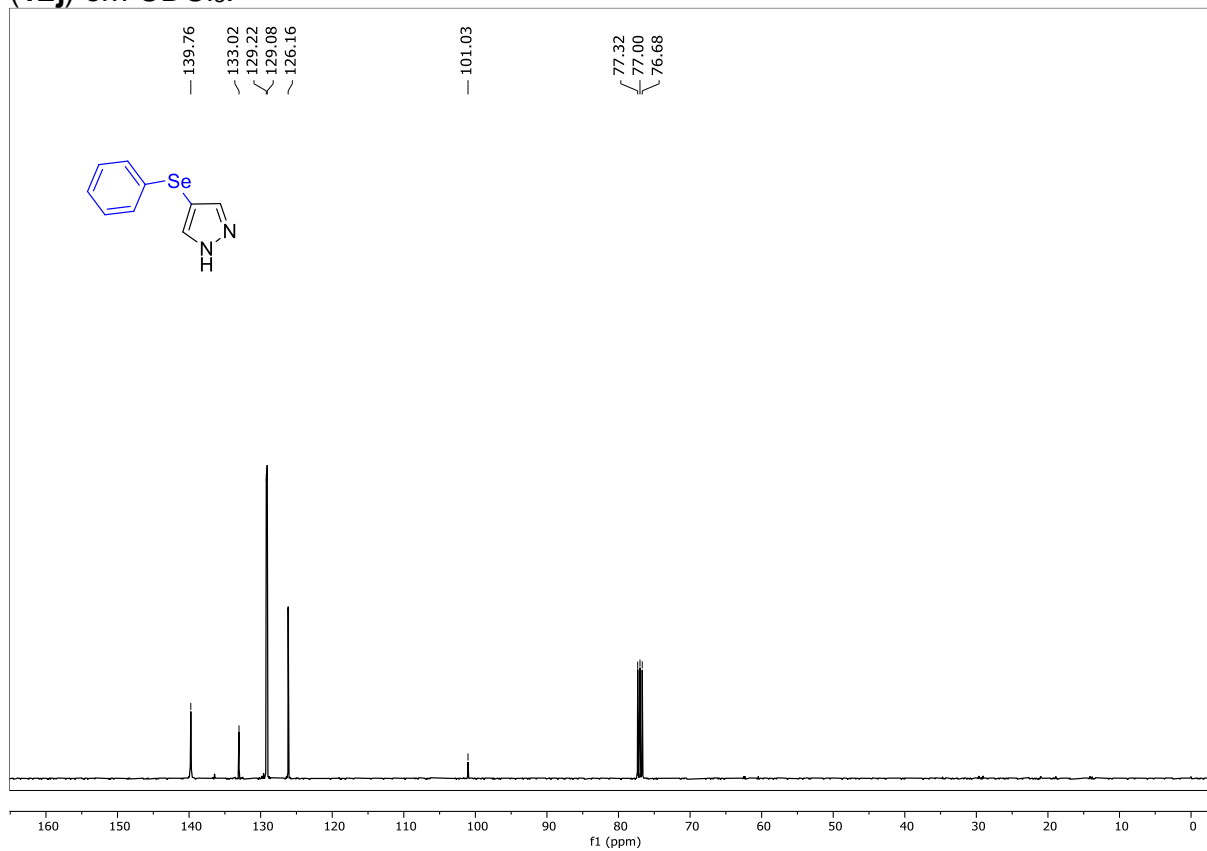


Figura 55. Espectro de RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-(fenilselânil)-1*H*-pirazol (12j) em CDCl_3 .

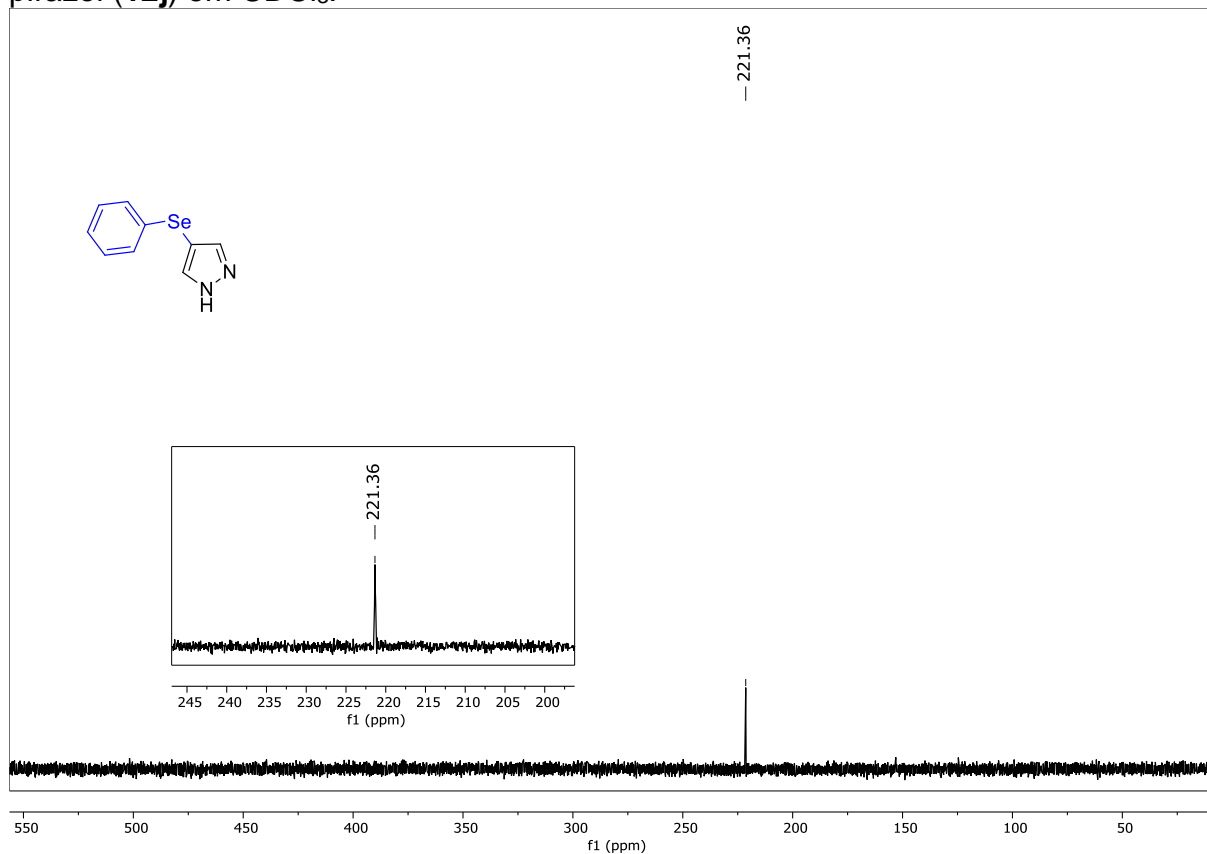


Figura 56. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)selanil)-1H-pirazol (**12k**) em CDCl_3 .

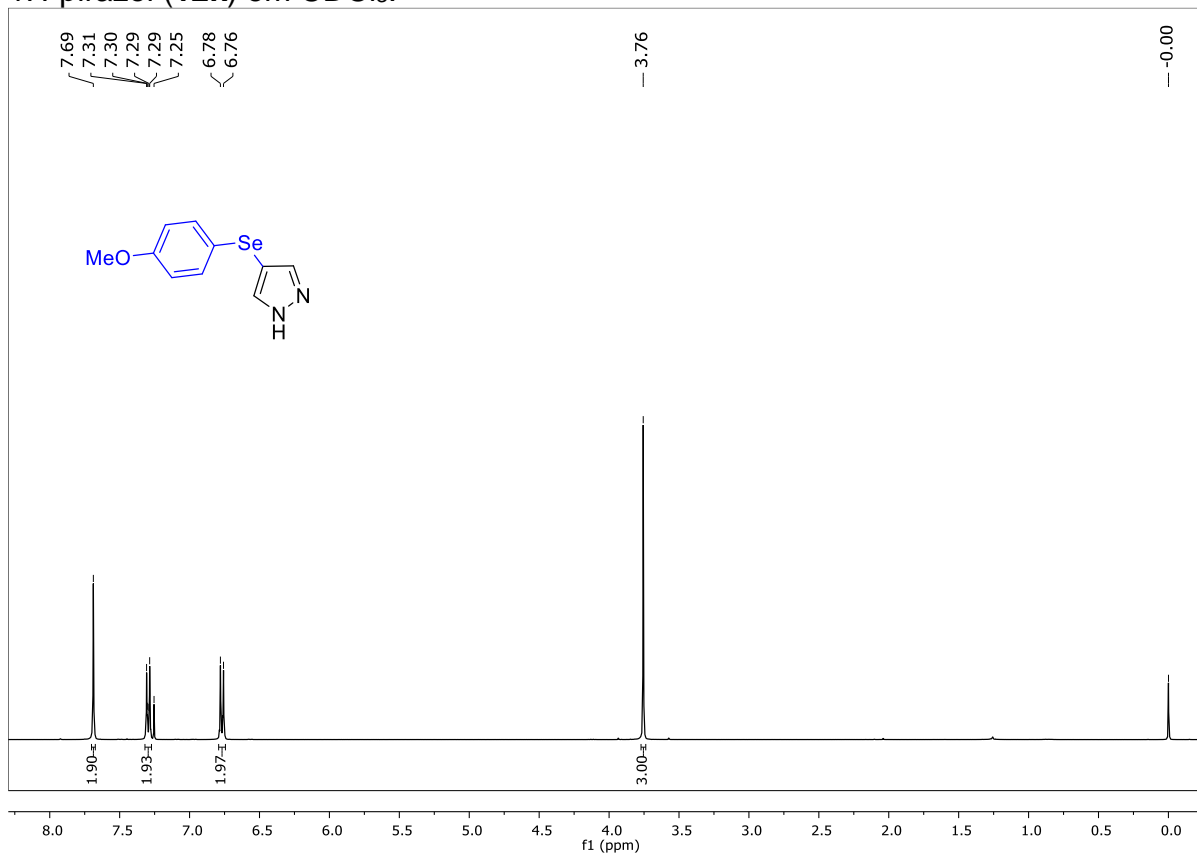


Figura 57. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)selanil)-1H-pirazol (**12k**) em CDCl_3 .

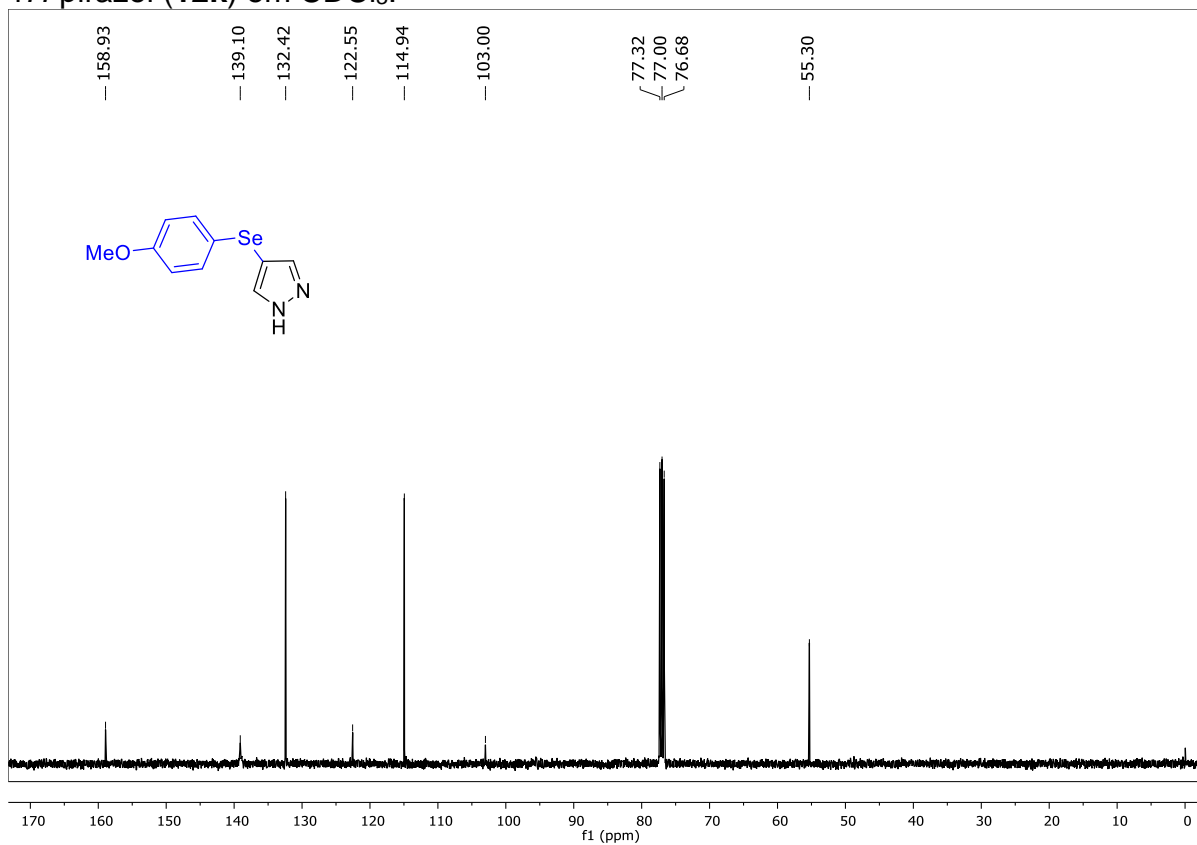


Figura 58. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)selanil)-1*H*-pirazol (**12k**) em CDCl_3 .

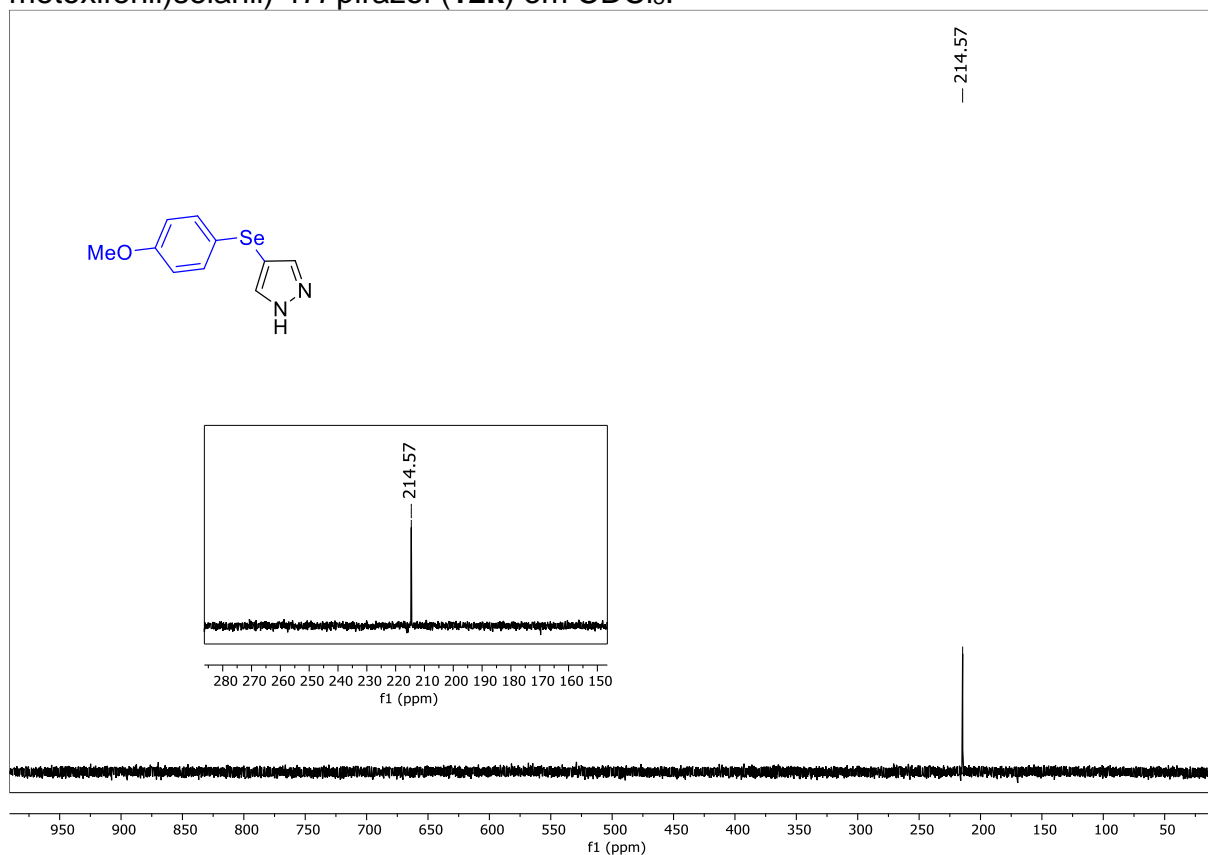


Figura 59. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3,5-dimetil-4-(fenilselanil)-1*H*-pirazol (**12l**) em CDCl_3 .

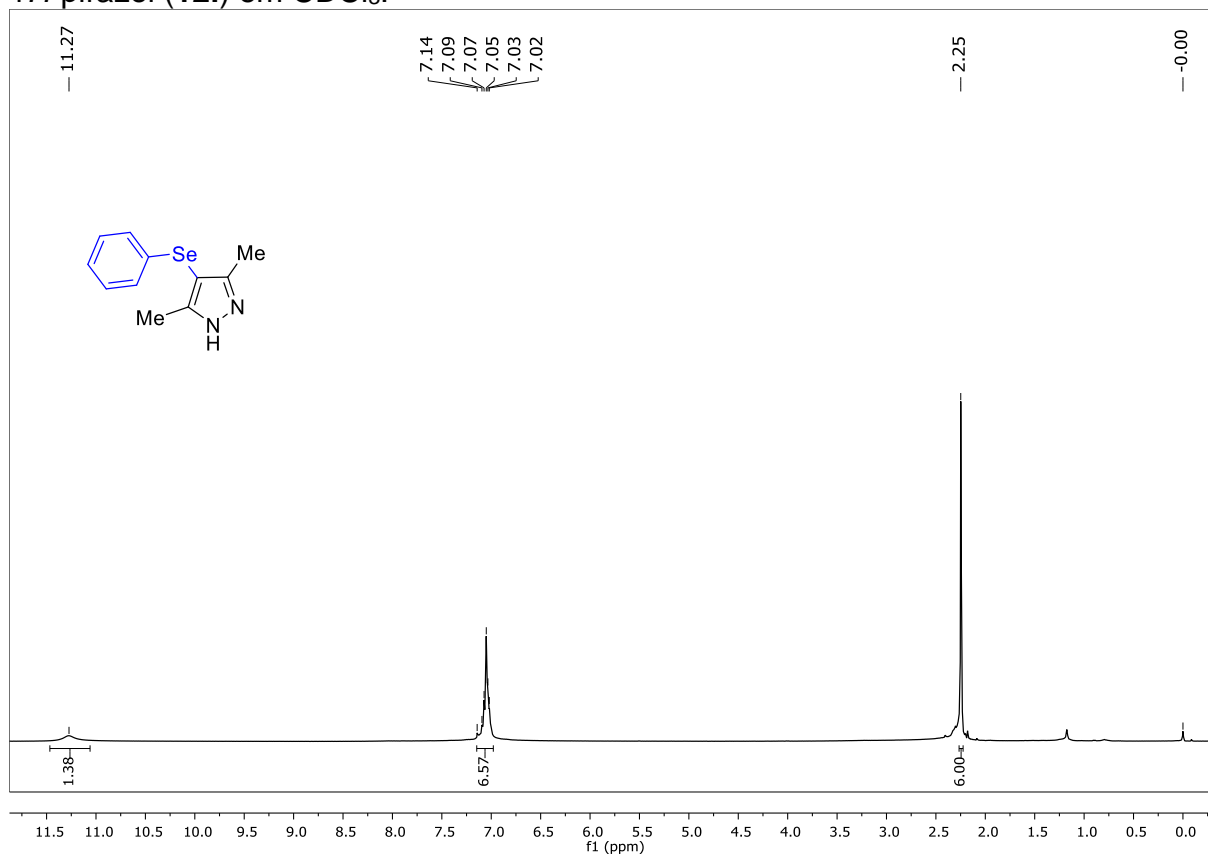


Figura 60. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3,5-dimetil-4-(fenilselânil)-1*H*-pirazol (**12I**) em CDCl_3 .

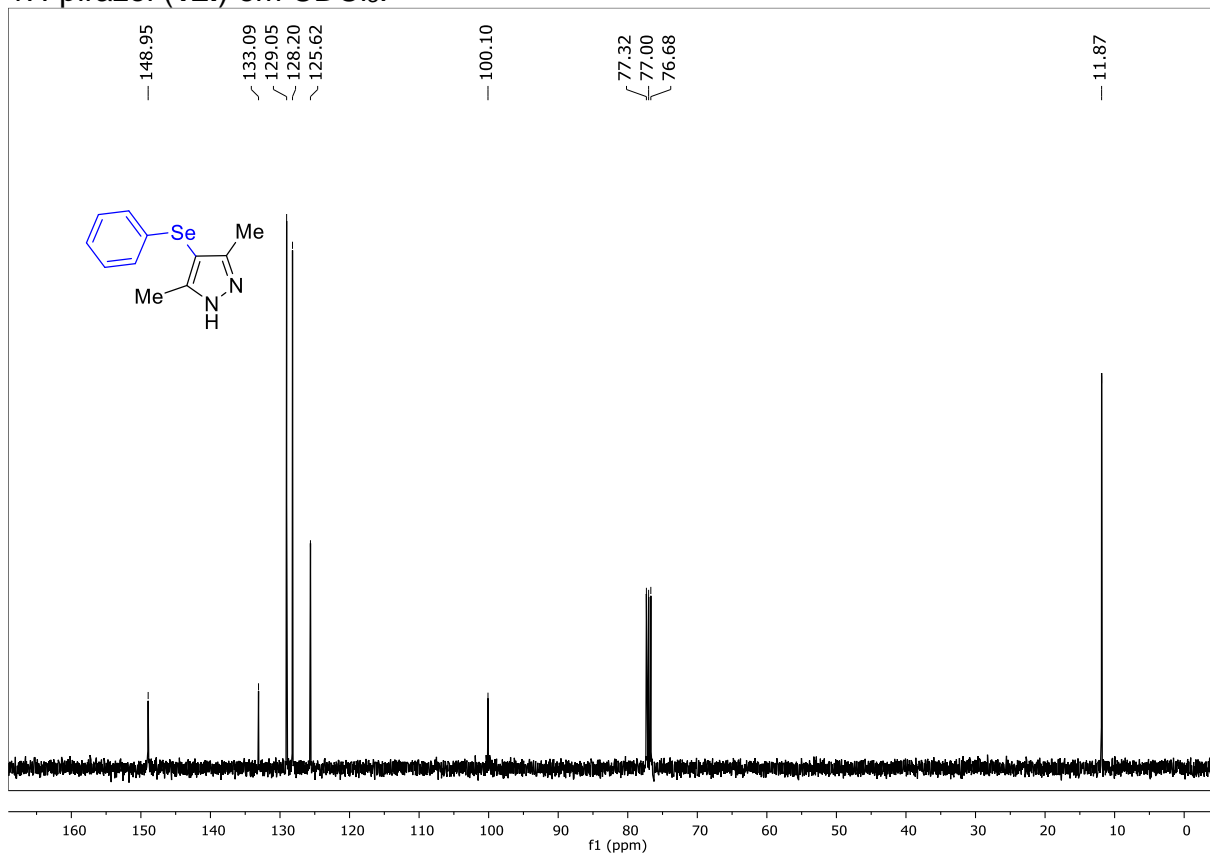


Figura 61. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 3,5-dimetil-4-(fenilselânil)-1*H*-pirazol (**12I**) em CDCl_3 .

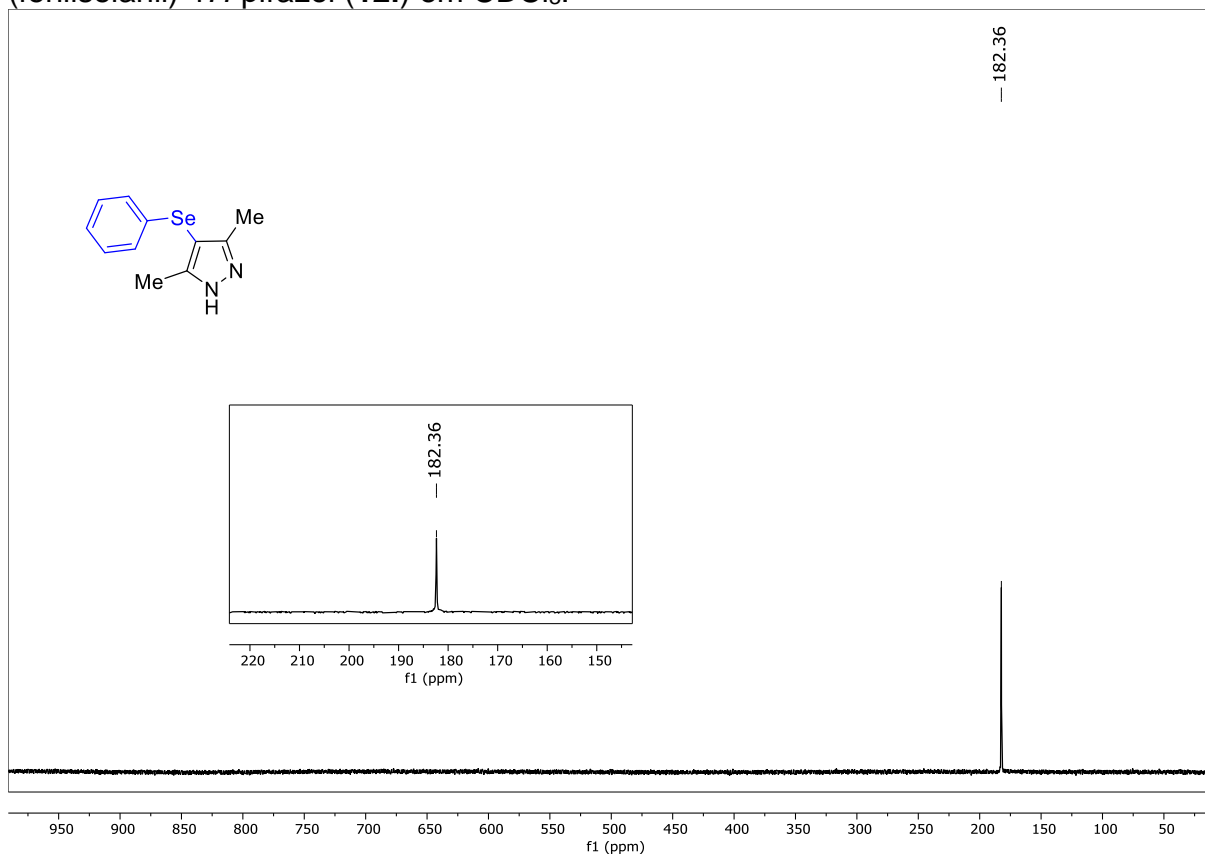


Figura 62. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)selanil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol (**12m**) em CDCl_3 .

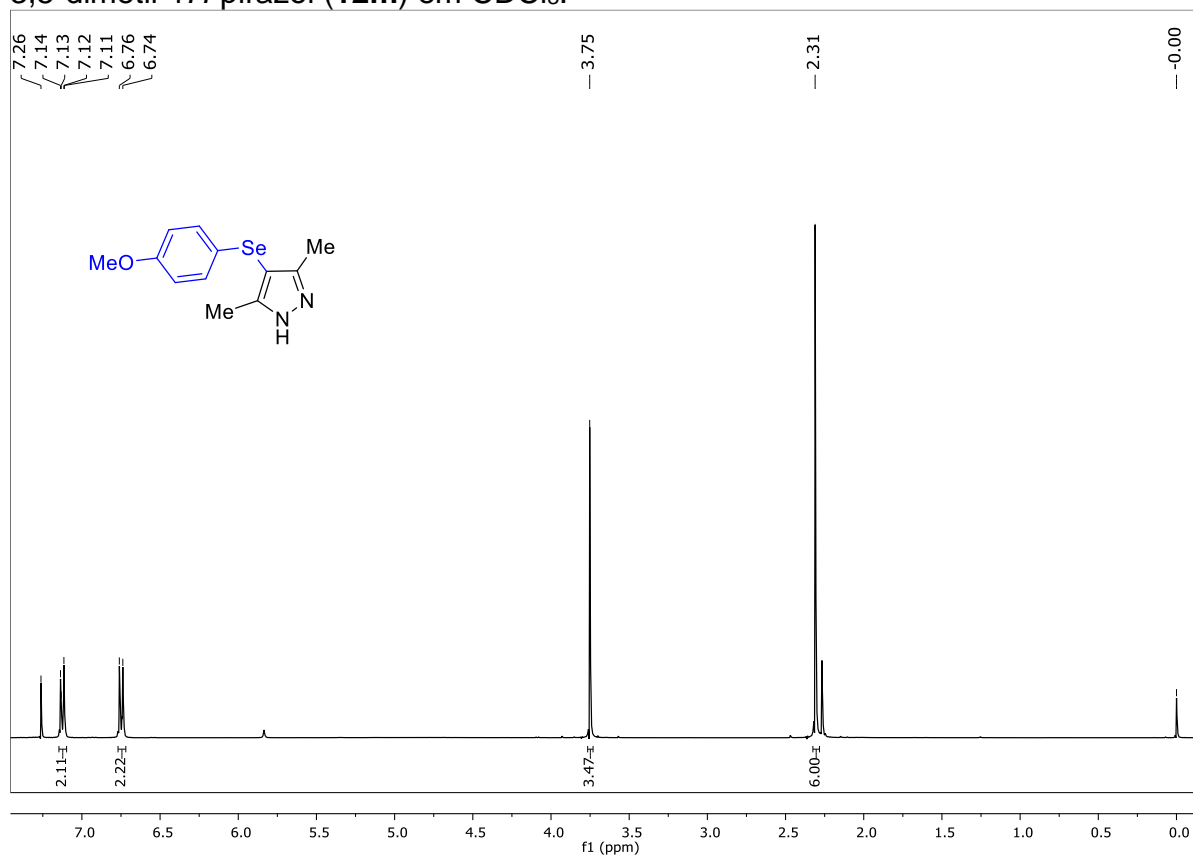


Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)selanil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol (**12m**) em CDCl_3 .

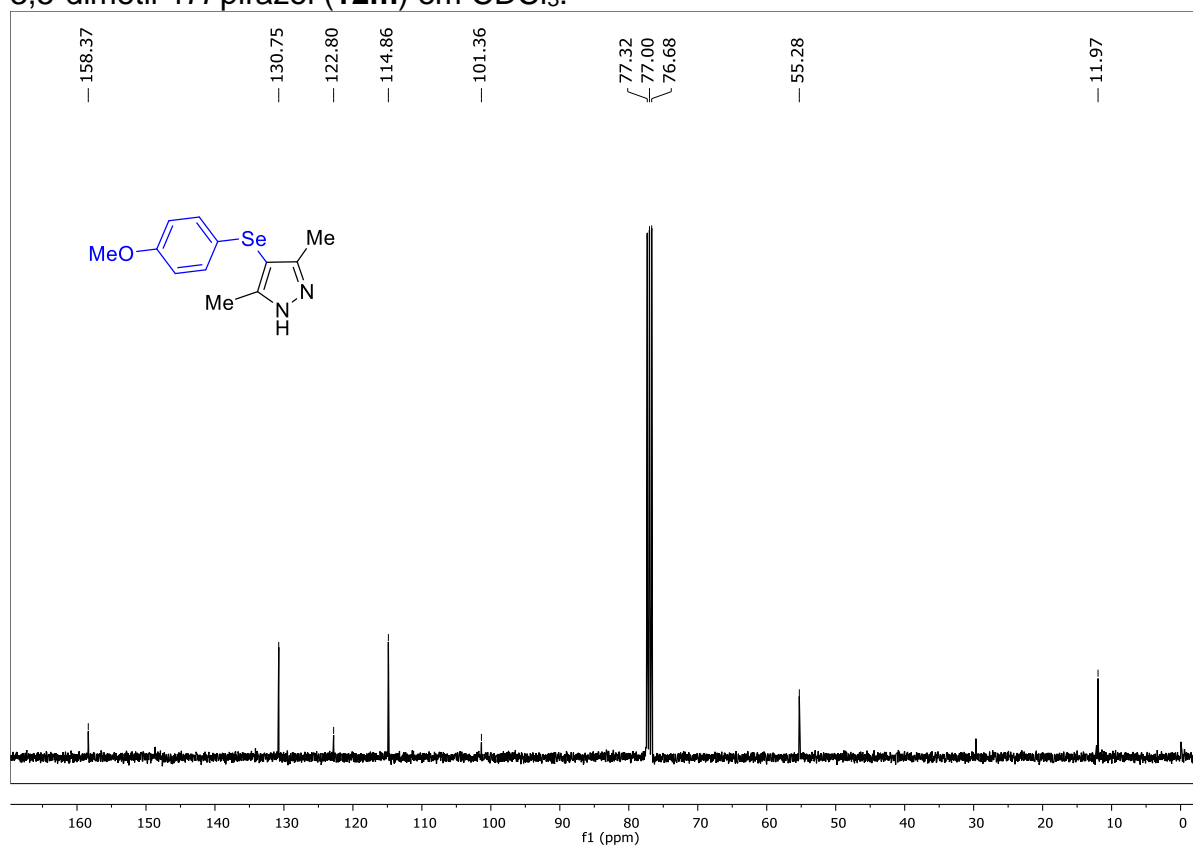


Figura 64. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)selanil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol (**12m**) em CDCl_3 .

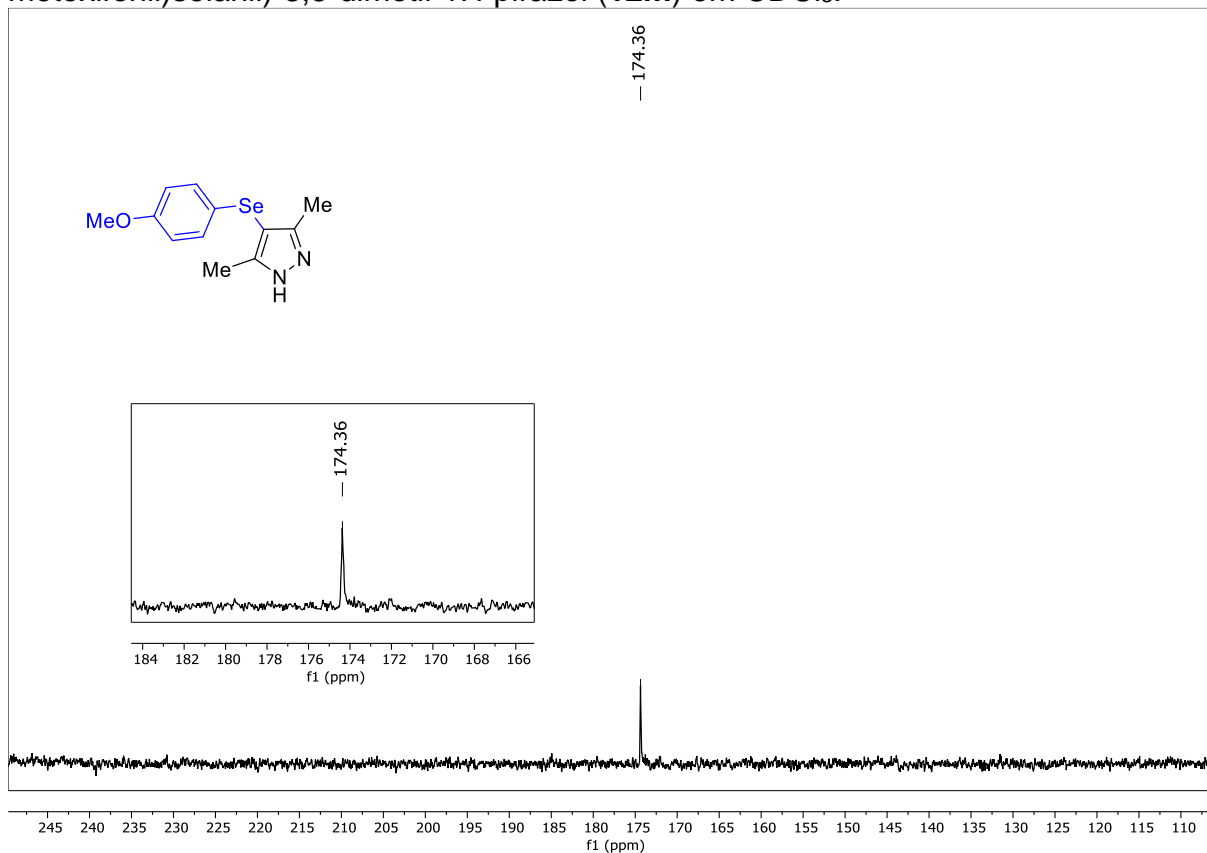


Figura 65. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3-amino-4-(fenilselanil)-5-metil-isoxazol (**12o**) em CDCl_3 .

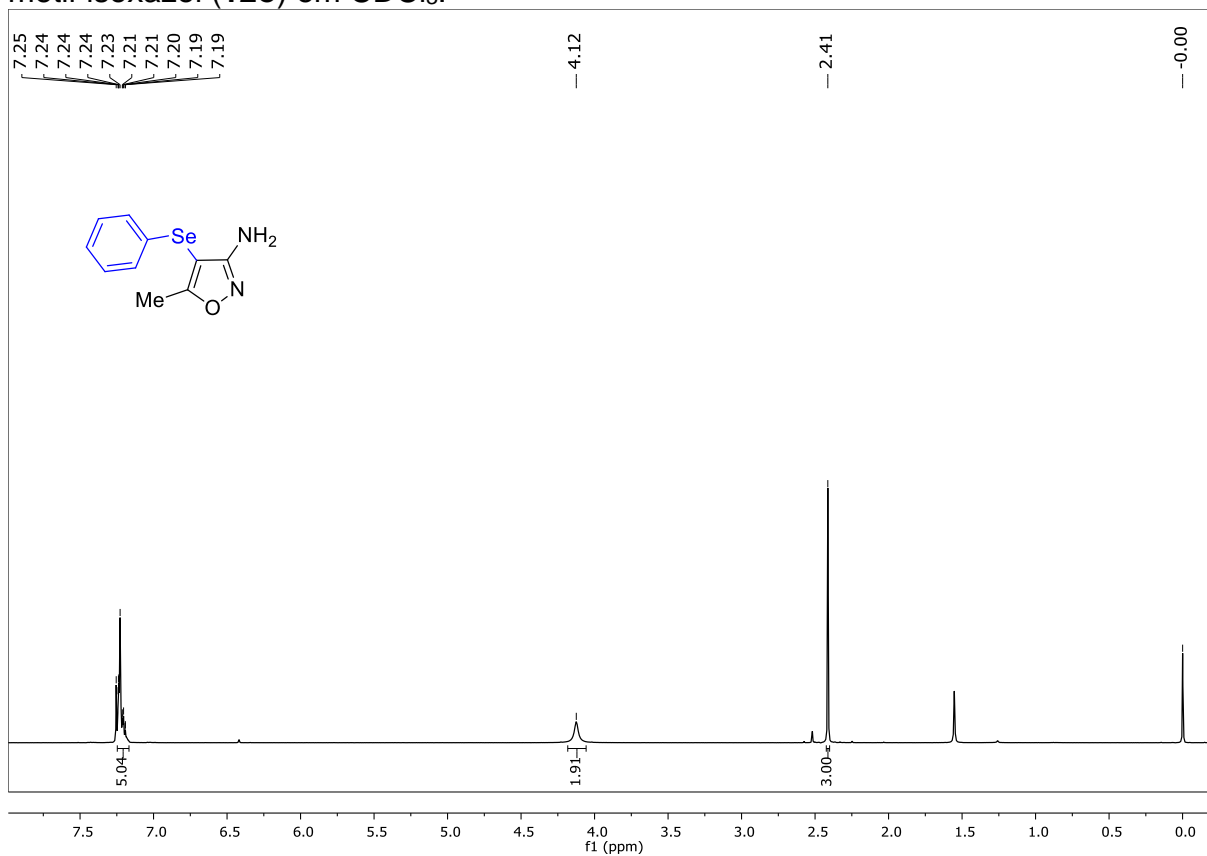


Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3-amino-4-(fenilselânil)-5-metil-isoxazol (**12o**) em CDCl_3 .

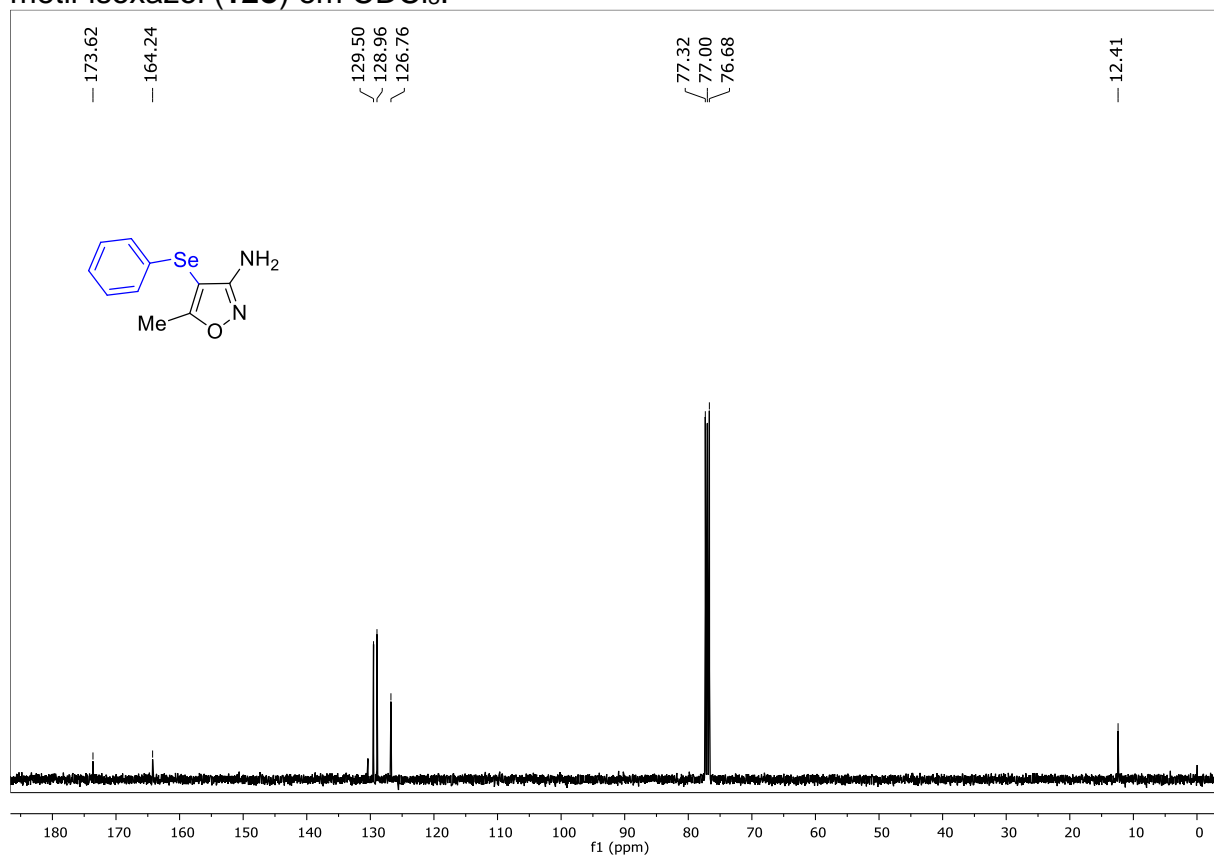


Figura 67. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 3-amino-4-(fenilselânil)-5-metil-isoxazol (**12o**) em CDCl_3 .

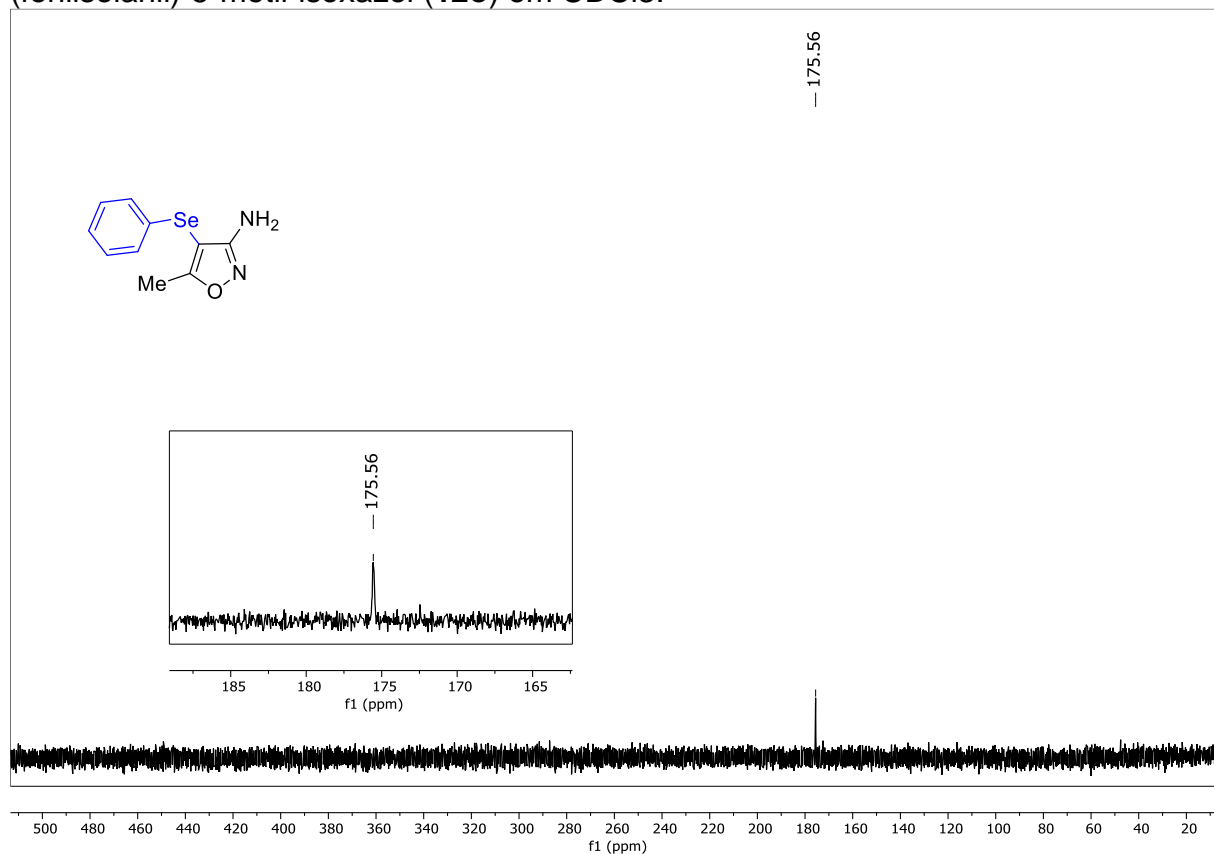


Figura 68. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 1-(fenilselânil)naftalen-2-ol (**12r**) em CDCl_3 .

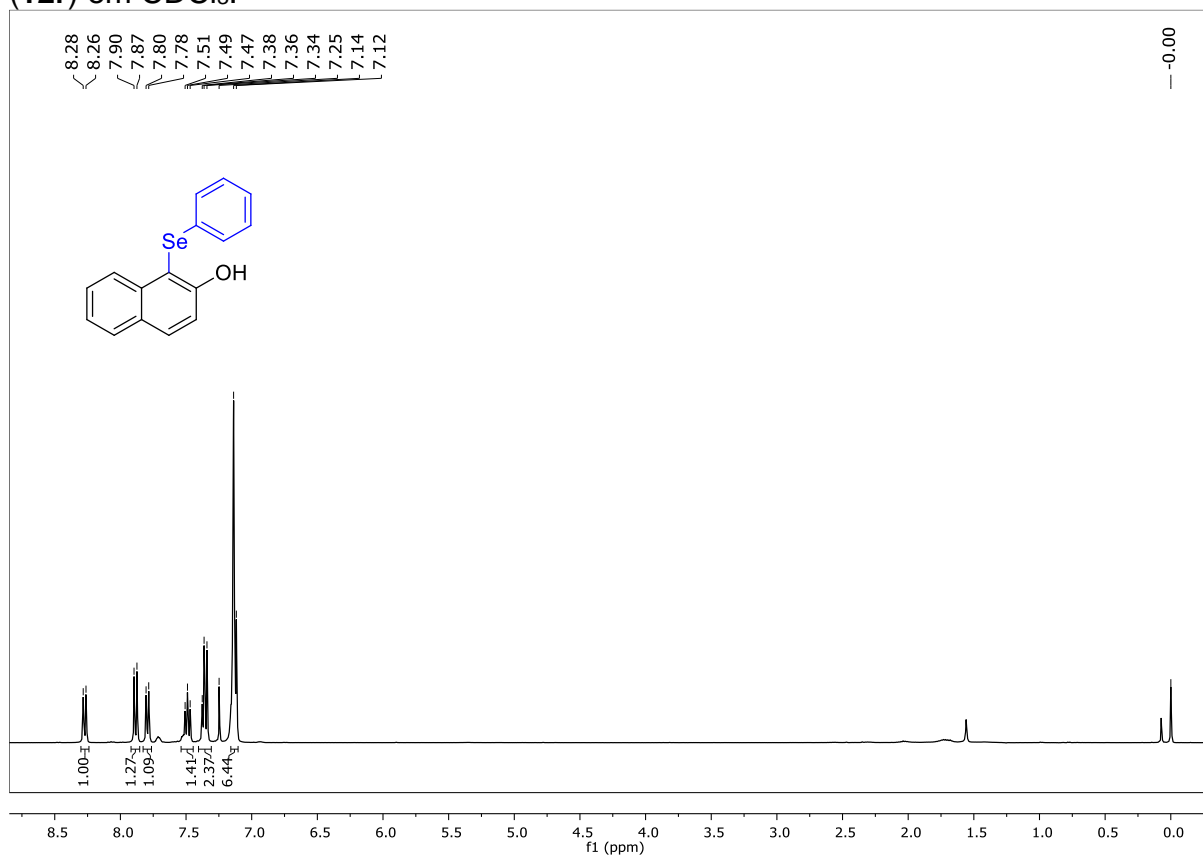


Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 1-(fenilselânil)naftalen-2-ol (**12r**) em CDCl_3 .

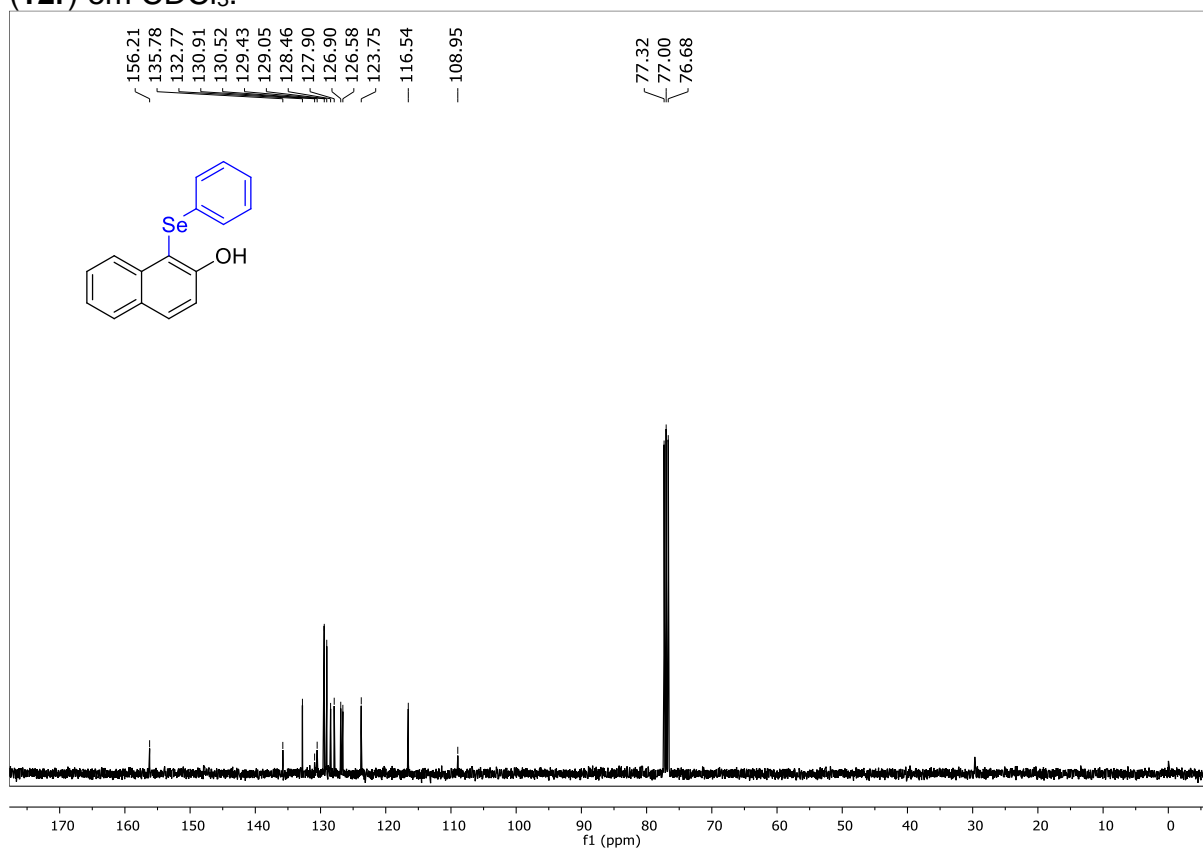


Figura 70. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 1-(fenilselânil)naftalen-2-ol (**12r**) em CDCl_3 .

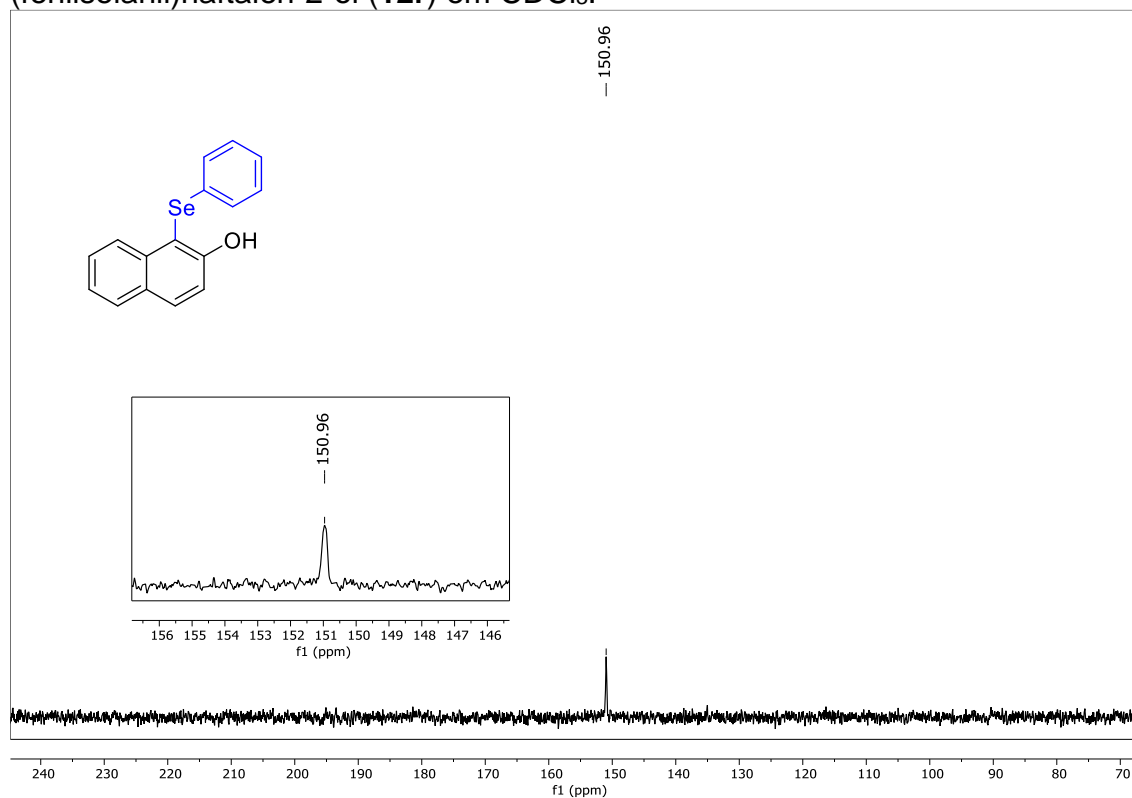


Figura 71. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-(fenilselânil)-2H-cromen-2-ona (**13a**) em CDCl_3 .

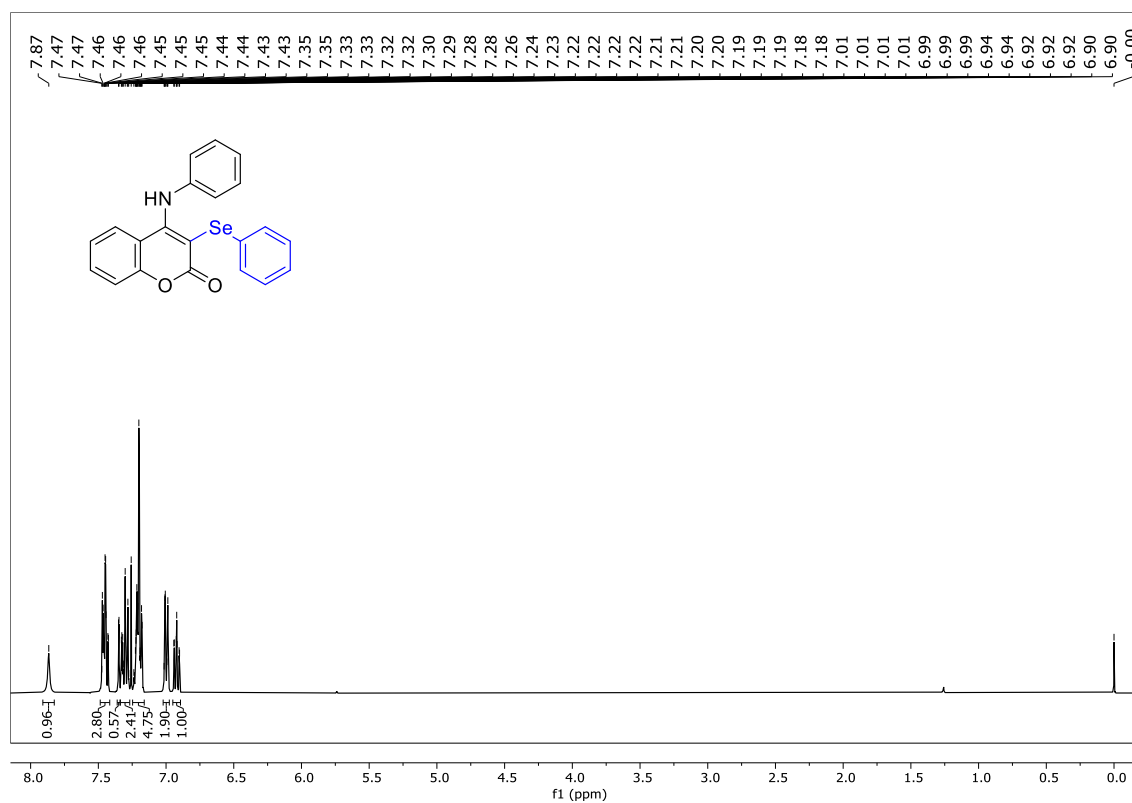


Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-(fenilselanyl)-2H-cromen-2-ona (**13a**) em CDCl_3 .

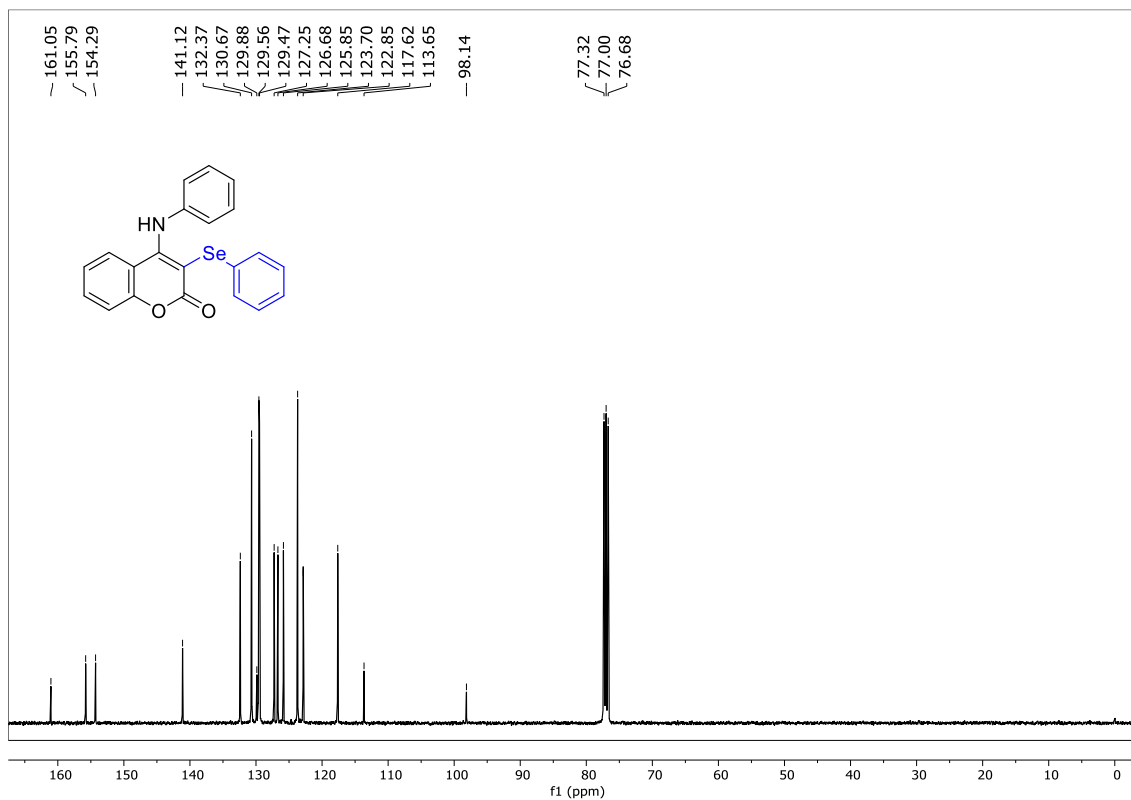


Figura 73. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-(fenilselanyl)-2H-cromen-2-ona (**13a**) em CDCl_3 .

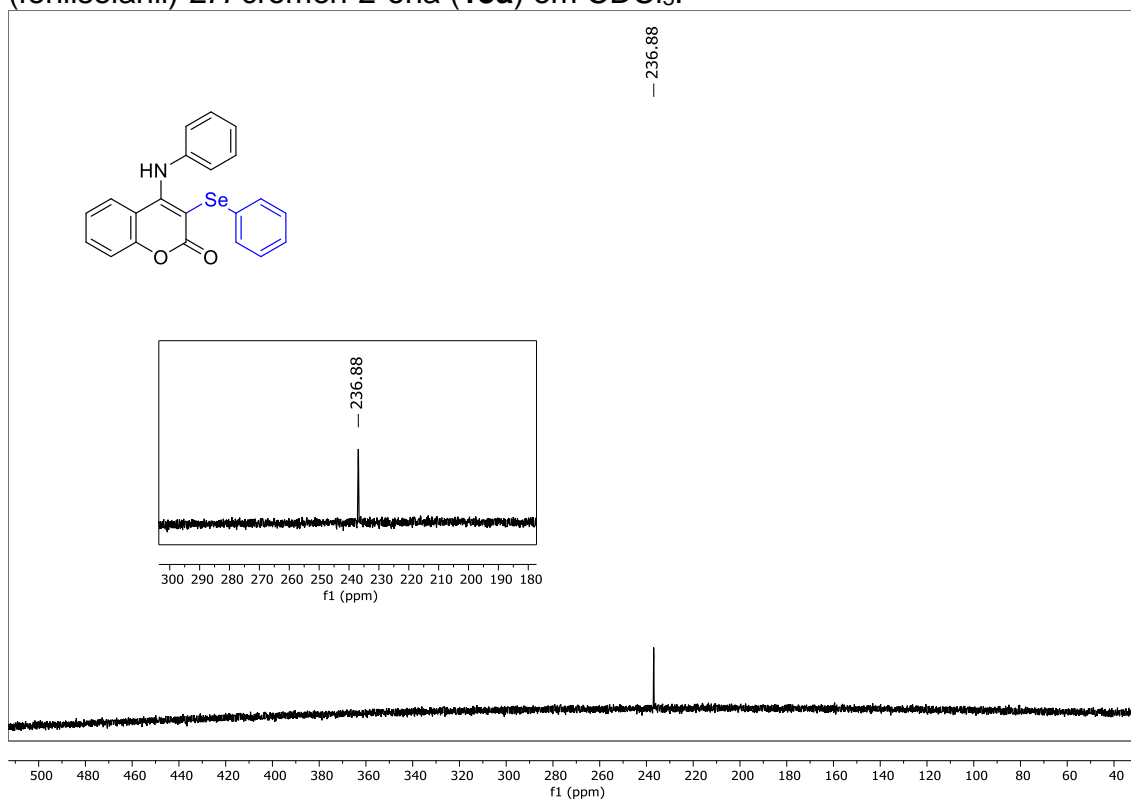


Figura 74. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3-(fenilselanyl)-4-(*p*-toluilamino)-2*H*-cromen-2-ona (**13b**) em CDCl_3 .

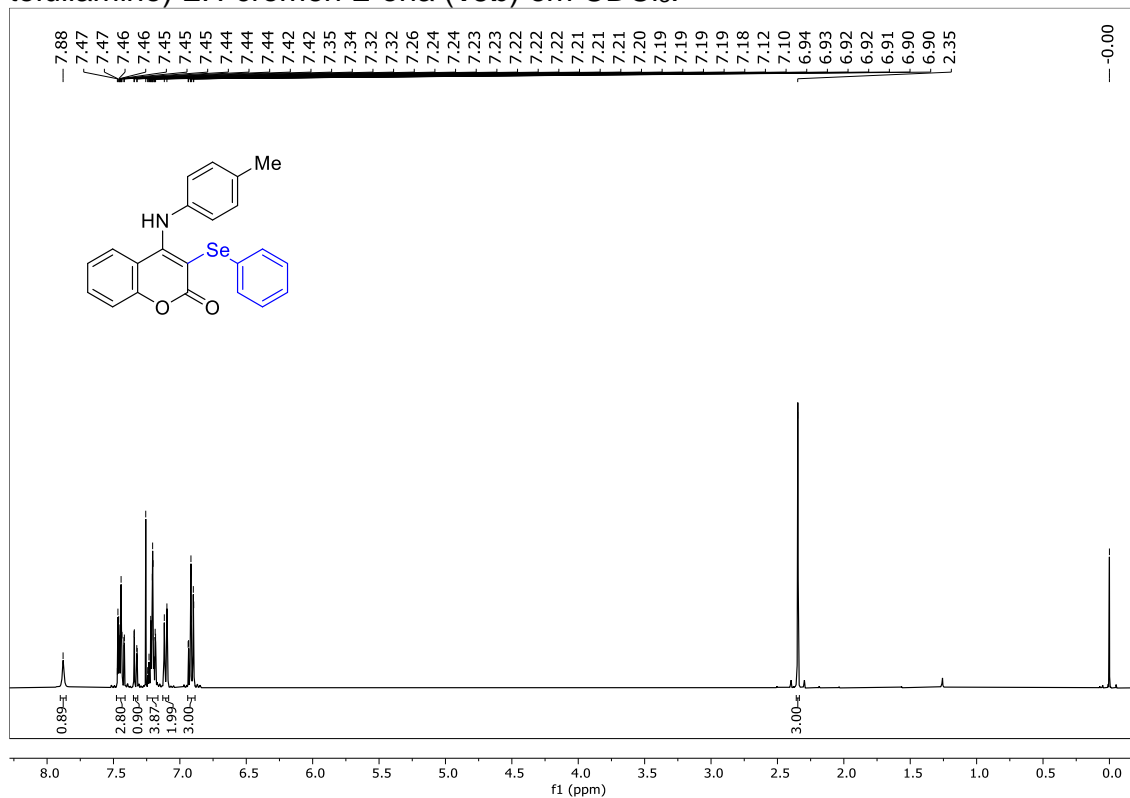


Figura 75. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3-(fenilselanyl)-4-(*p*-toluilamino)-2*H*-cromen-2-ona (**13b**) em CDCl_3 .

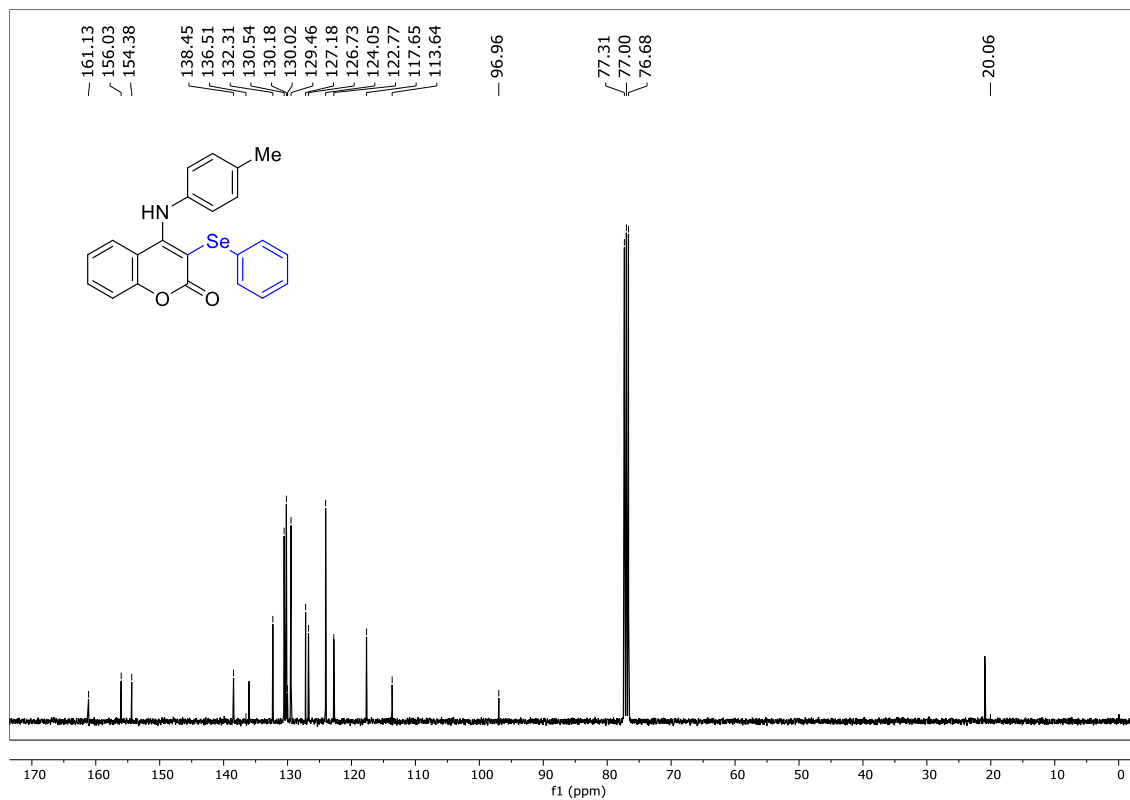


Figura 76. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 3-(fenilselânil)-4-(*p*-toluilamino)-2*H*-cromen-2-ona (**13b**) em CDCl_3 .

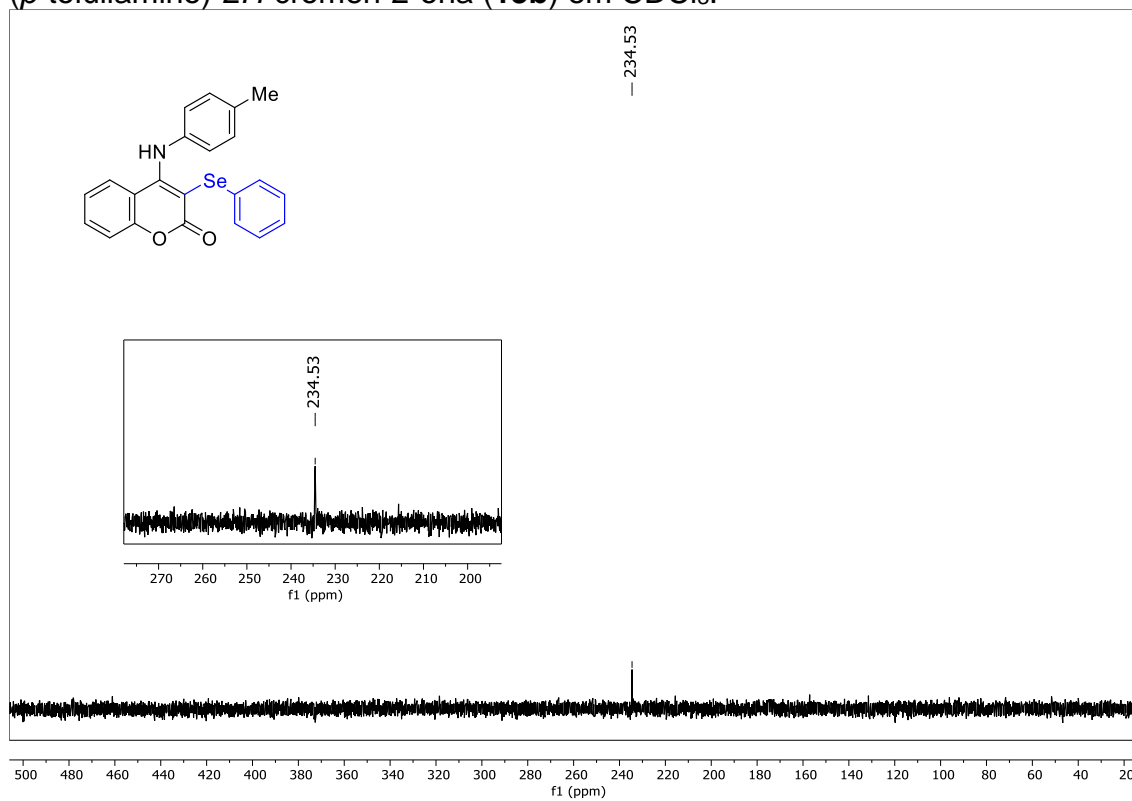


Figura 77. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)-amino)-3-(fenilselânil)-2*H*-cromen-2-ona (**13c**) em CDCl_3 .

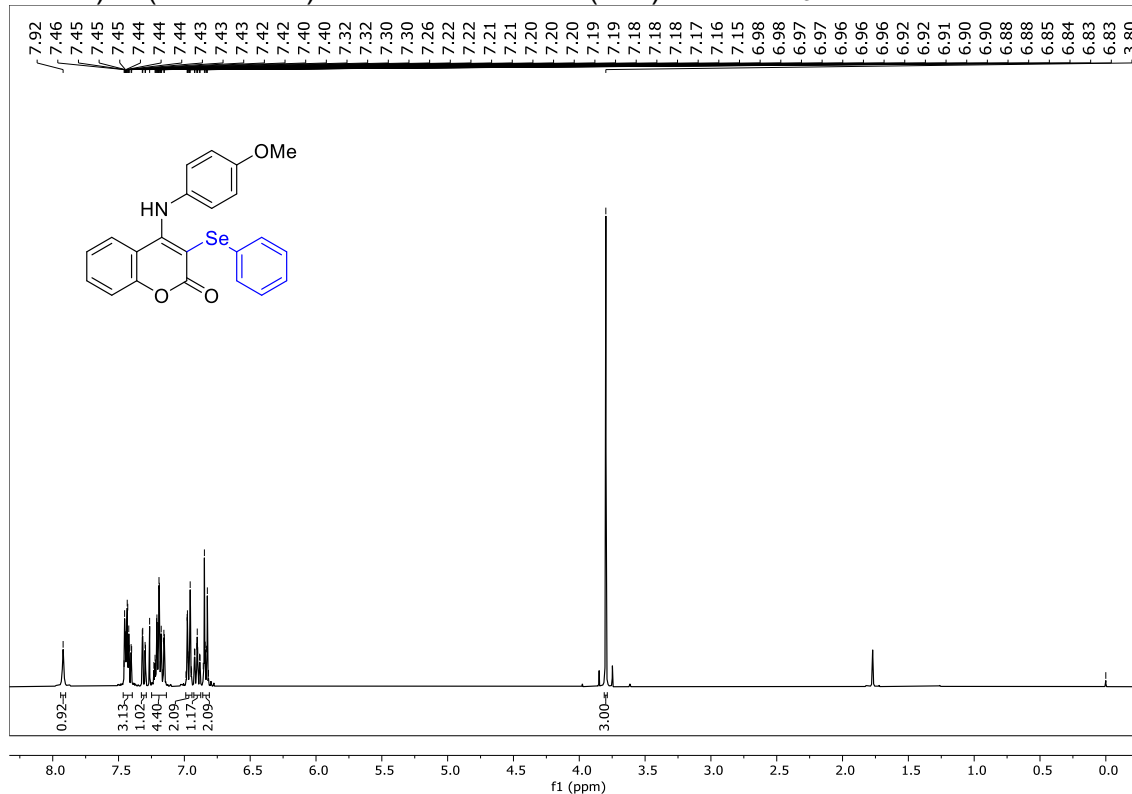


Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)-amino)-3-(fenilselanyl)-2H-cromen-2-ona (**13c**) em CDCl_3 .

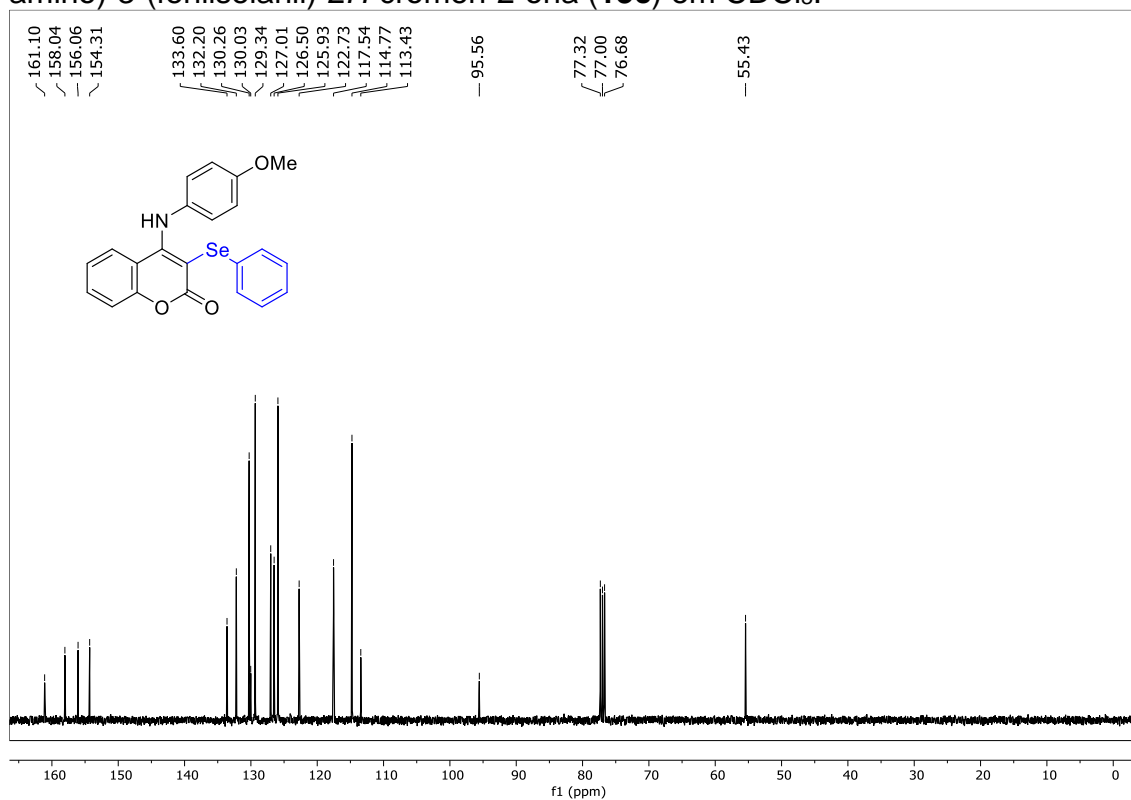


Figura 79. Espectro de RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-((4-metoxifenil)-amino)-3-(fenilselanyl)-2H-cromen-2-ona (**13c**) em CDCl_3 .

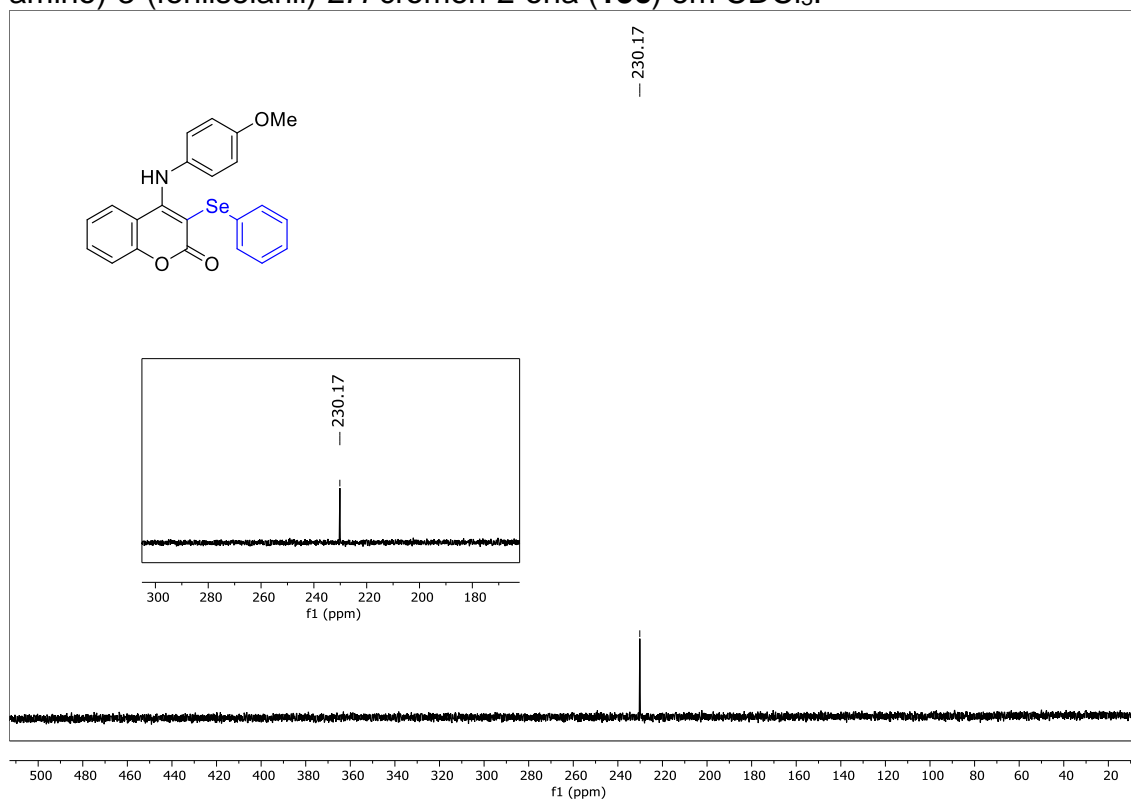


Figura 80. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-(fenilselanyl)-2H-cromen-2-ona (**13d**) em CDCl_3 .

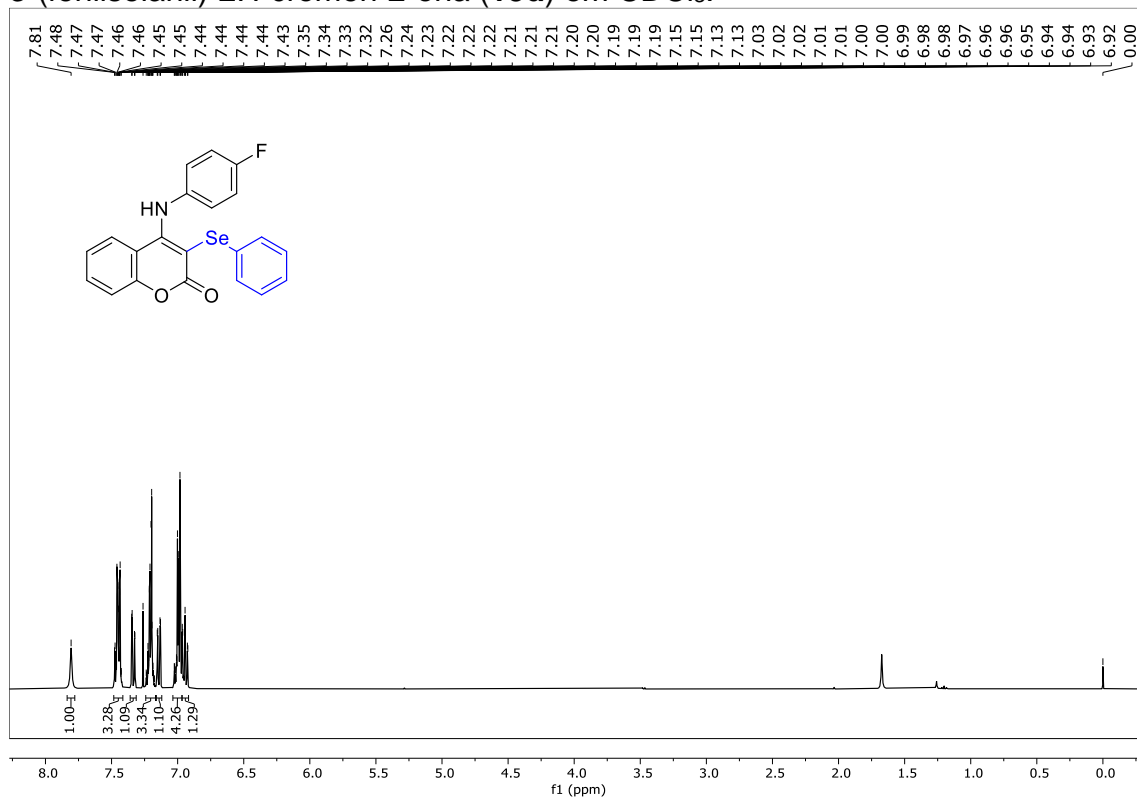


Figura 81. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-(fenilselanyl)-2H-cromen-2-ona (**13d**) em CDCl_3 .

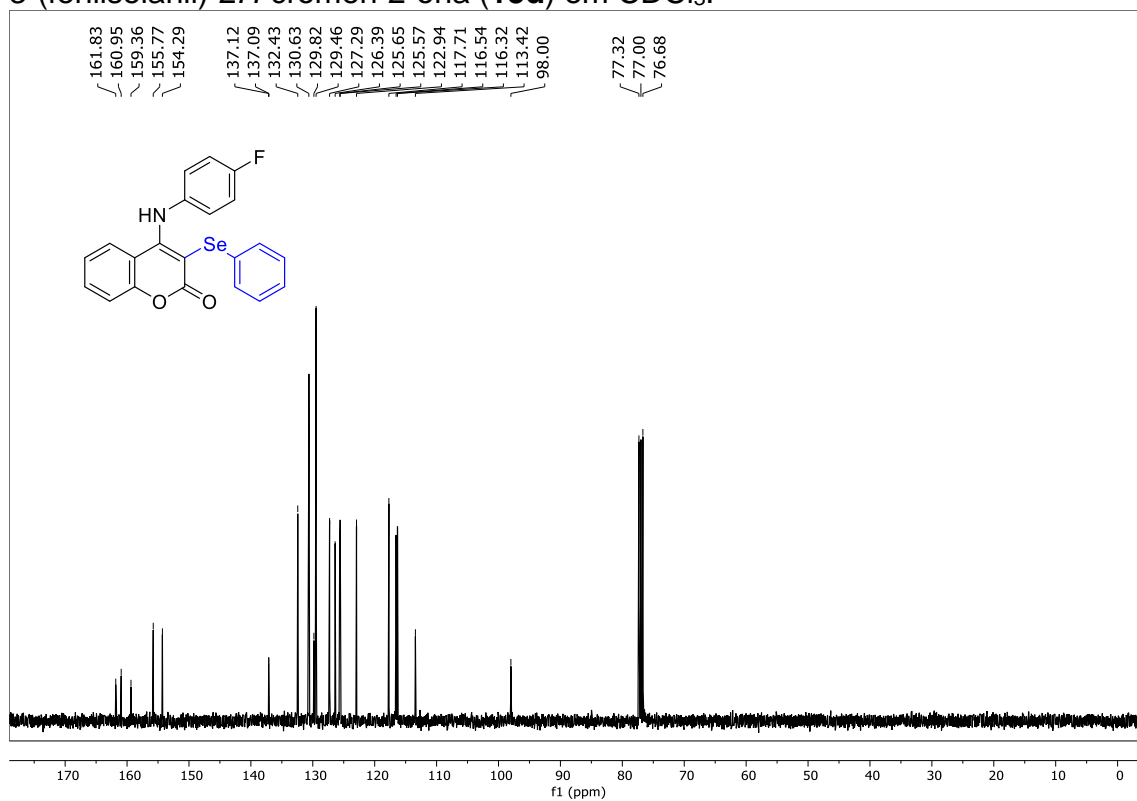


Figura 82. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-(fenilselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13d**) em CDCl_3 .

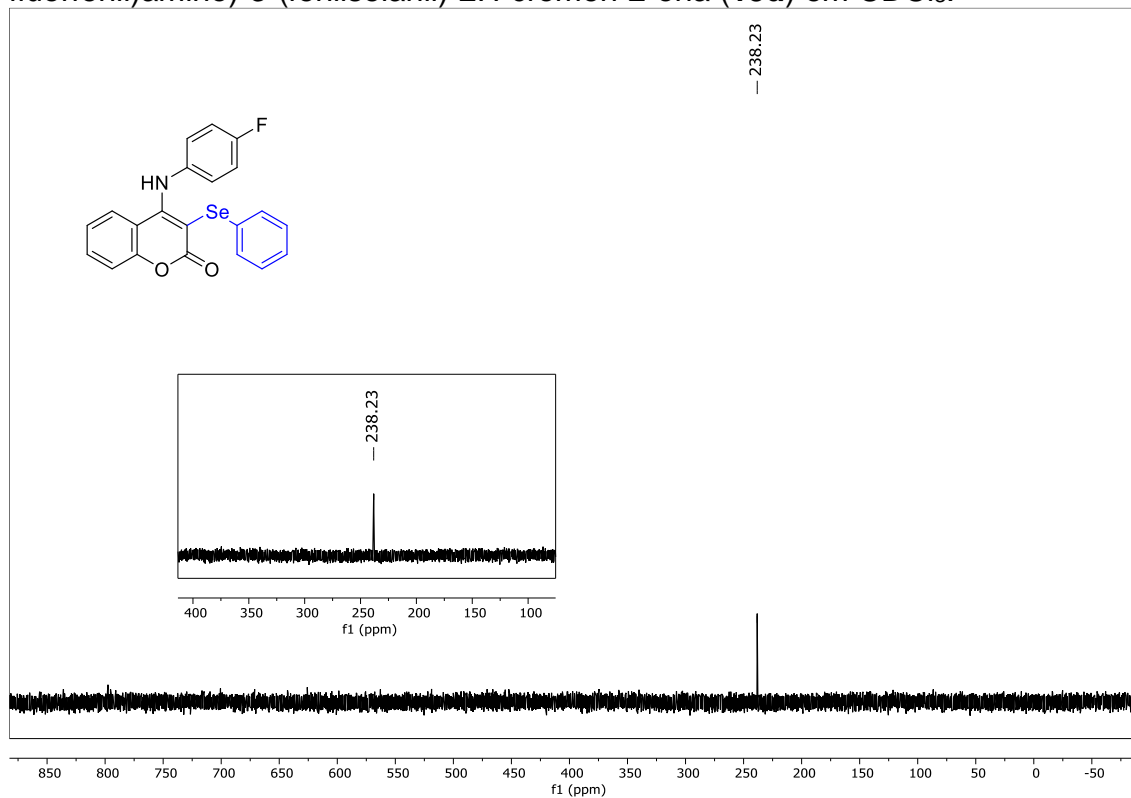


Figura 83. Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-(fenilselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13d**) em CDCl_3 .

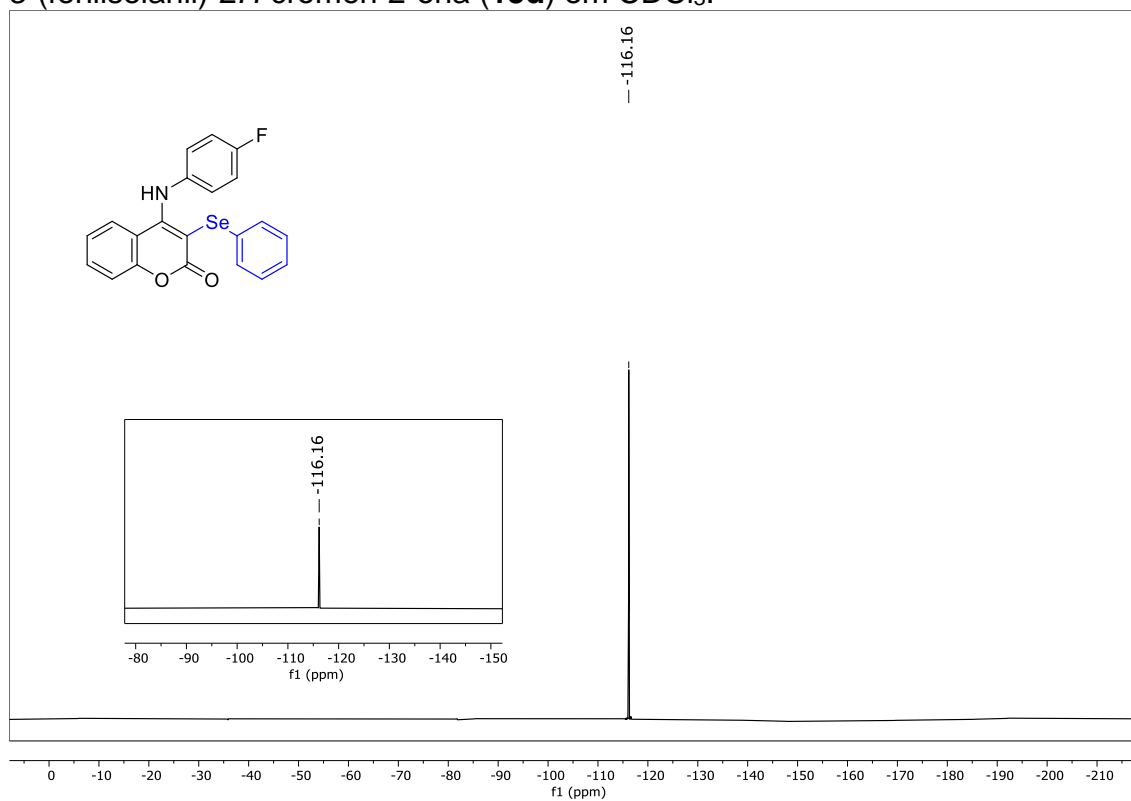


Figura 84. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-((4-clorofenil)amino)-3-(fenilselanyl)-2H-cromen-2-ona (**13e**) em CDCl_3 .

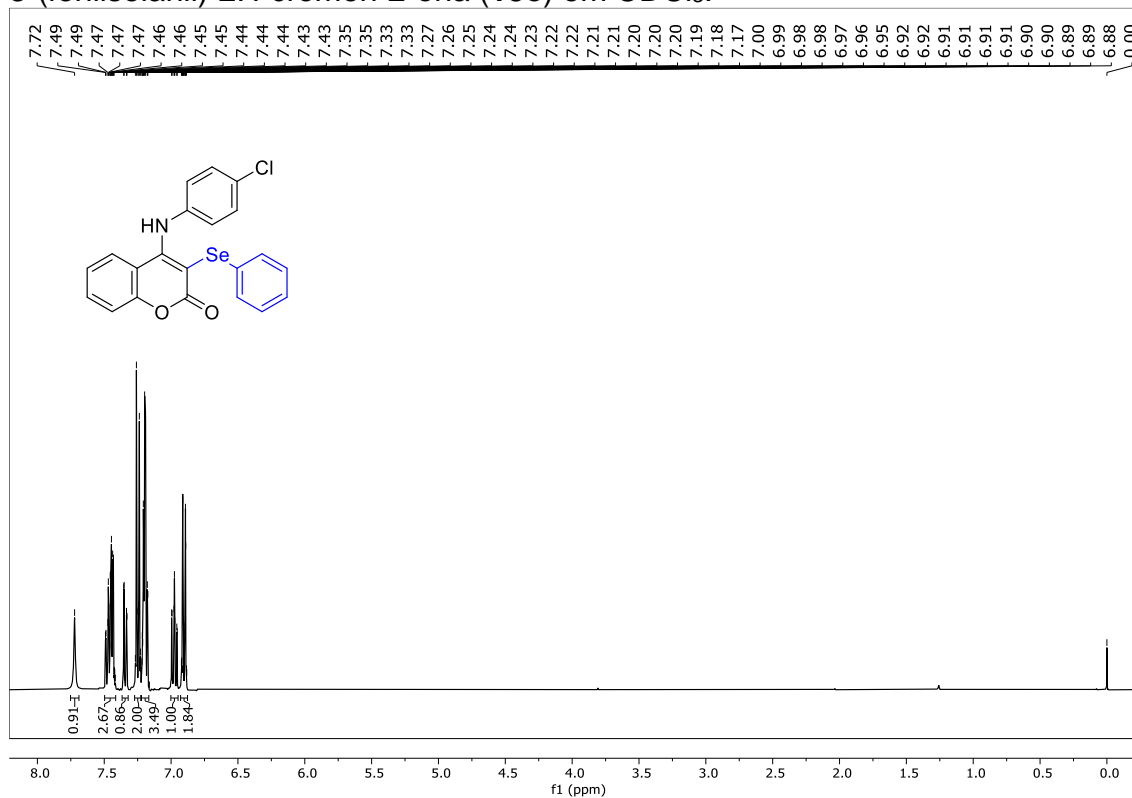


Figura 85. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-((4-clorofenil)amino)-3-(fenilselanyl)-2H-cromen-2-ona (**13e**) em CDCl_3 .

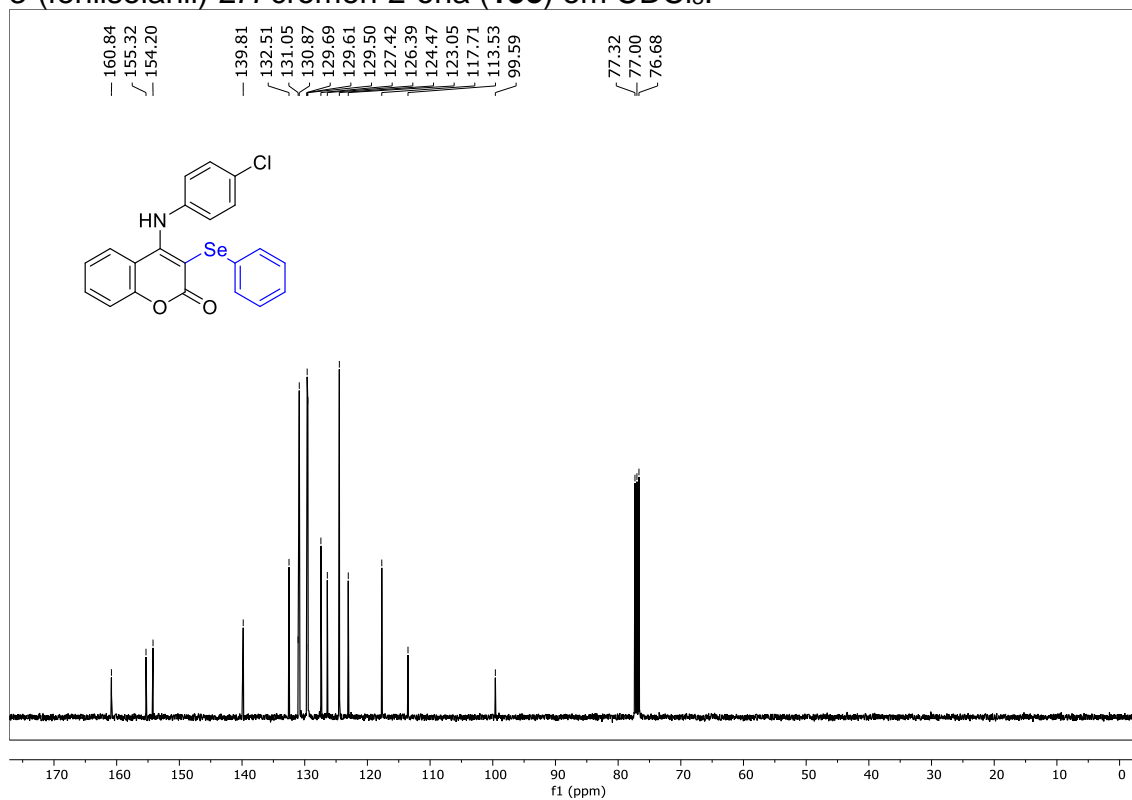


Figura 86. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-((4-clorofenil)amino)-3-(fenilselaniil)-2H-cromen-2-ona (**13e**) em CDCl_3 .

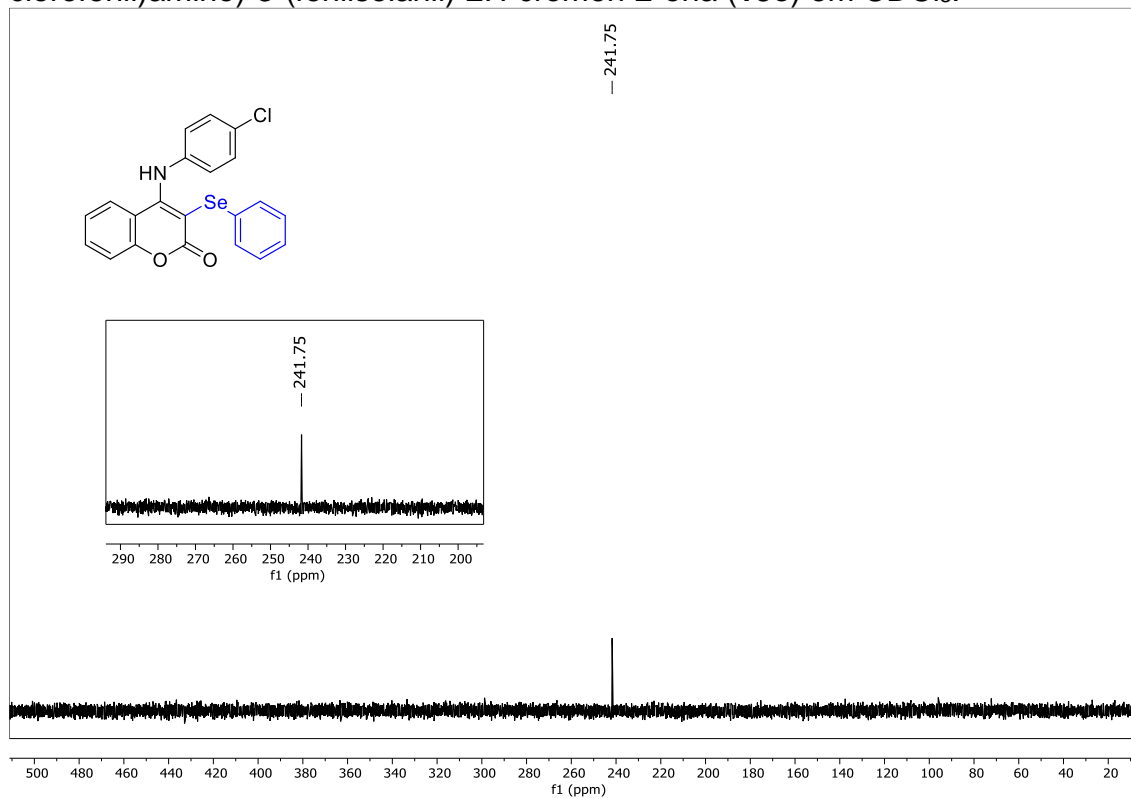


Figura 87. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-((4-bromofenil)amino)-3-(fenilselaniil)-2H-cromen-2-ona (**13f**) em CDCl_3 .

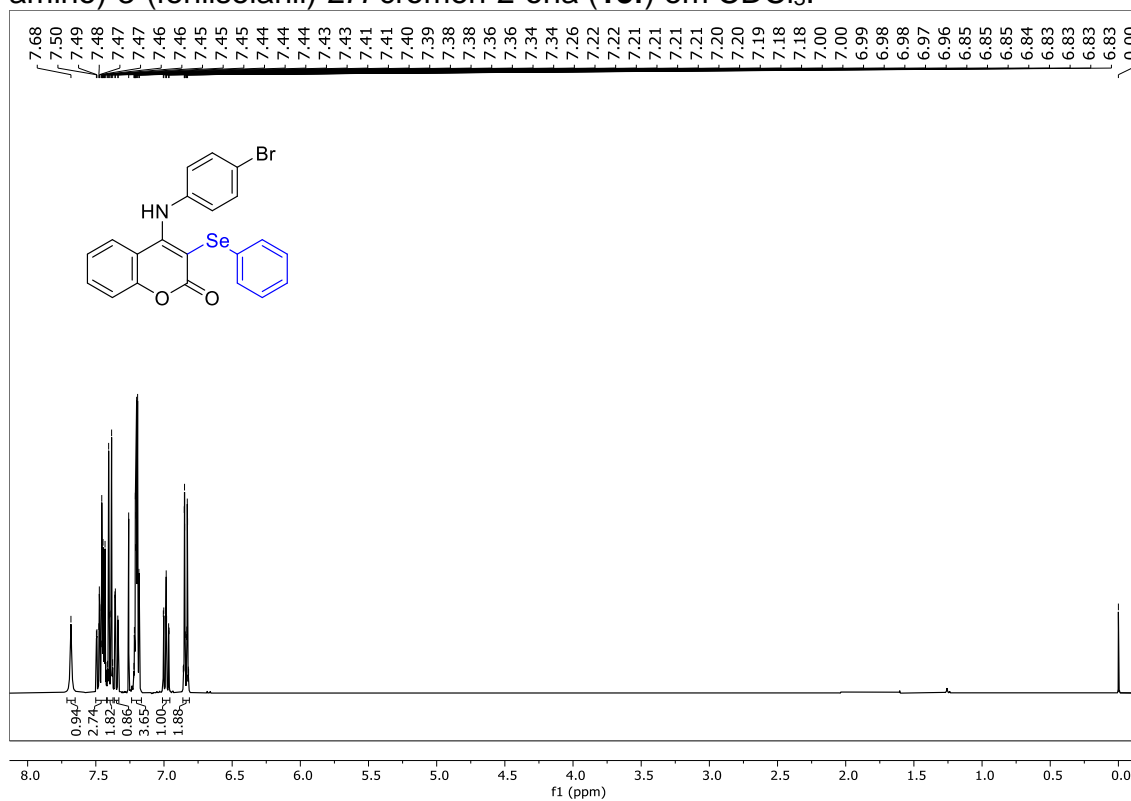


Figura 88. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-((4-bromofenil)-amino)-3-(fenilselaniil)-2*H*-cromen-2-ona (**13f**) em CDCl_3 .

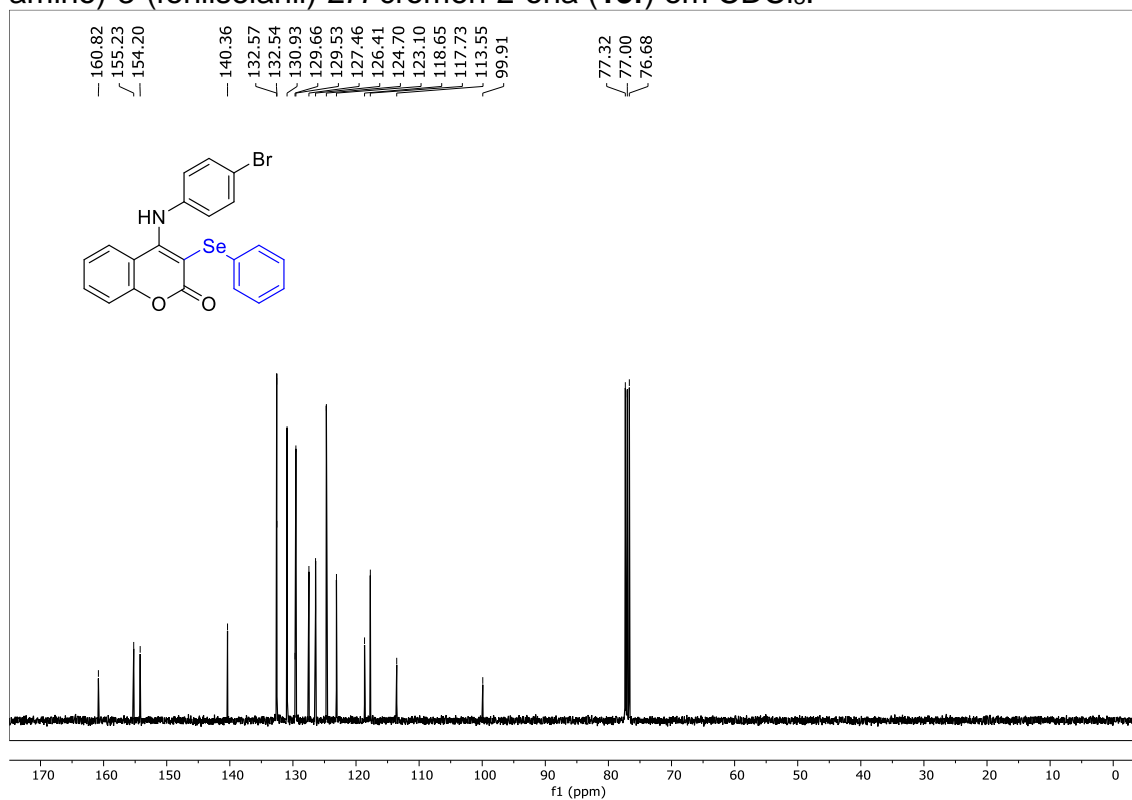


Figura 89. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-((4-bromofenil)-amino)-3-(fenilselaniil)-2*H*-cromen-2-ona (**13f**) em CDCl_3 .

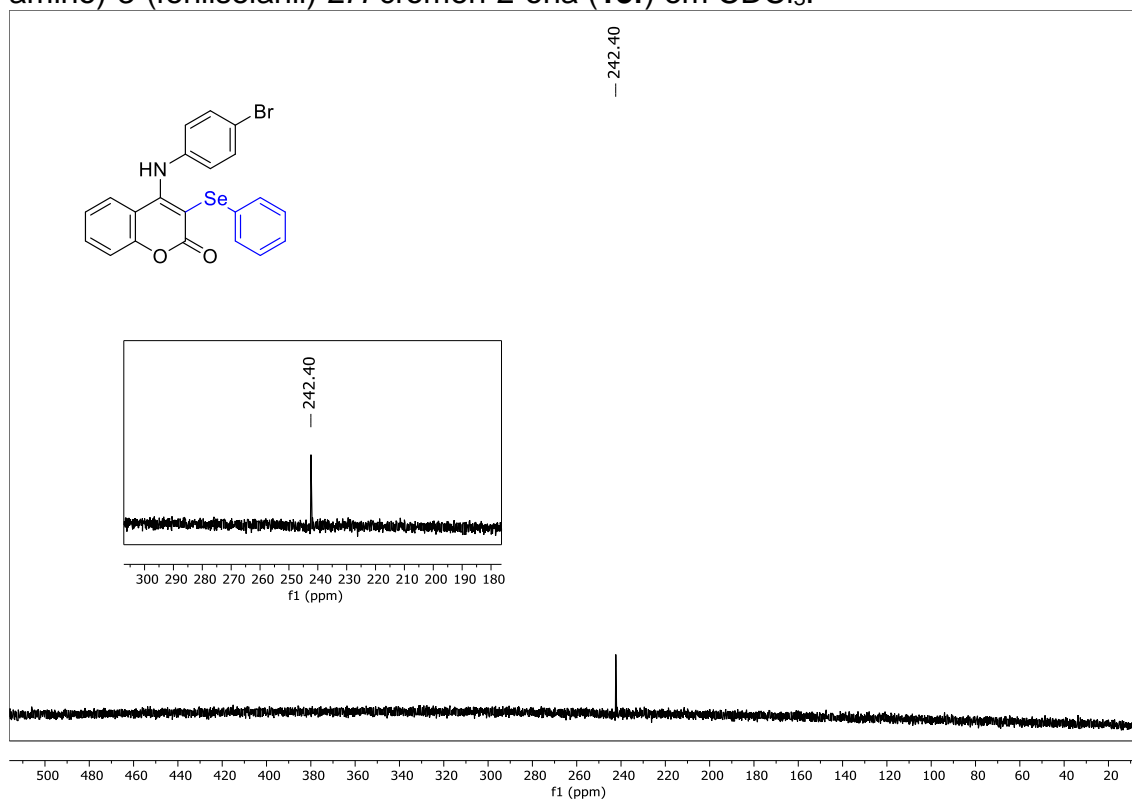


Figura 90. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-(benzilamino)-3-(fenilselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13g**) em CDCl_3 .

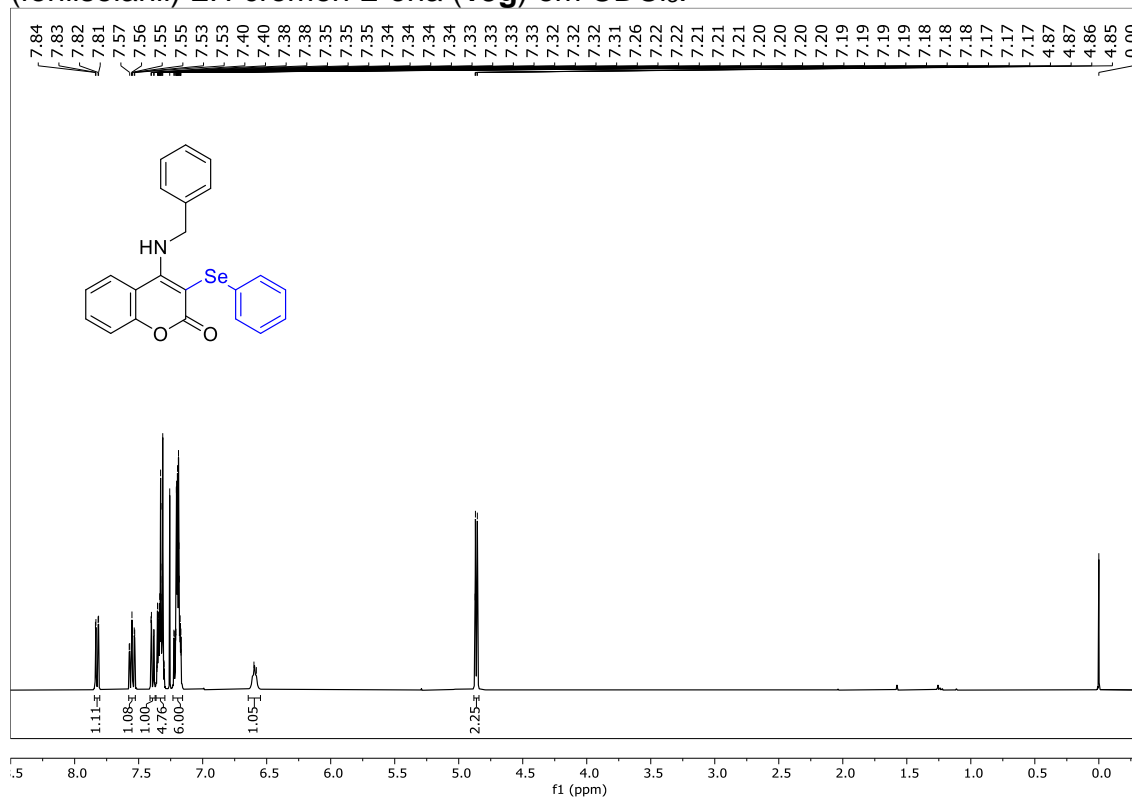


Figura 91. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-(benzilamino)-3-(fenilselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13g**) em CDCl_3 .

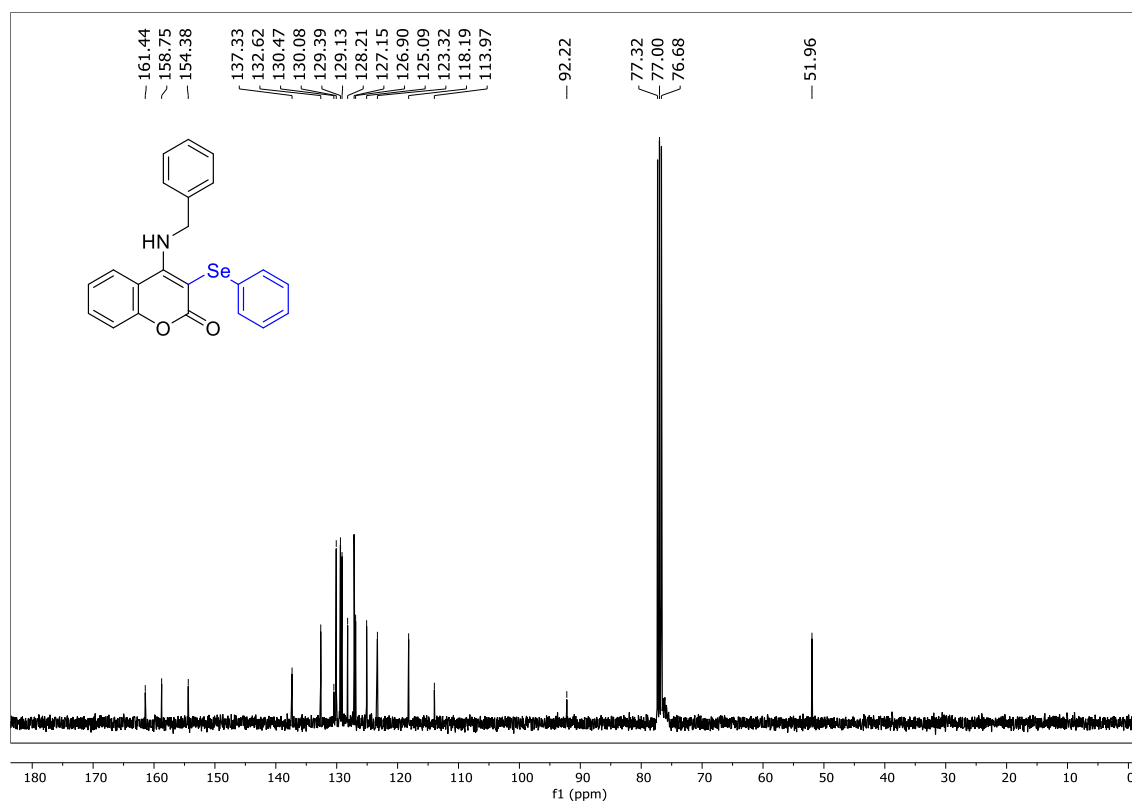


Figura 92. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-(benzilamino)-3-(fenilselaniil)-2H-cromen-2-ona (**13g**) em CDCl_3 .

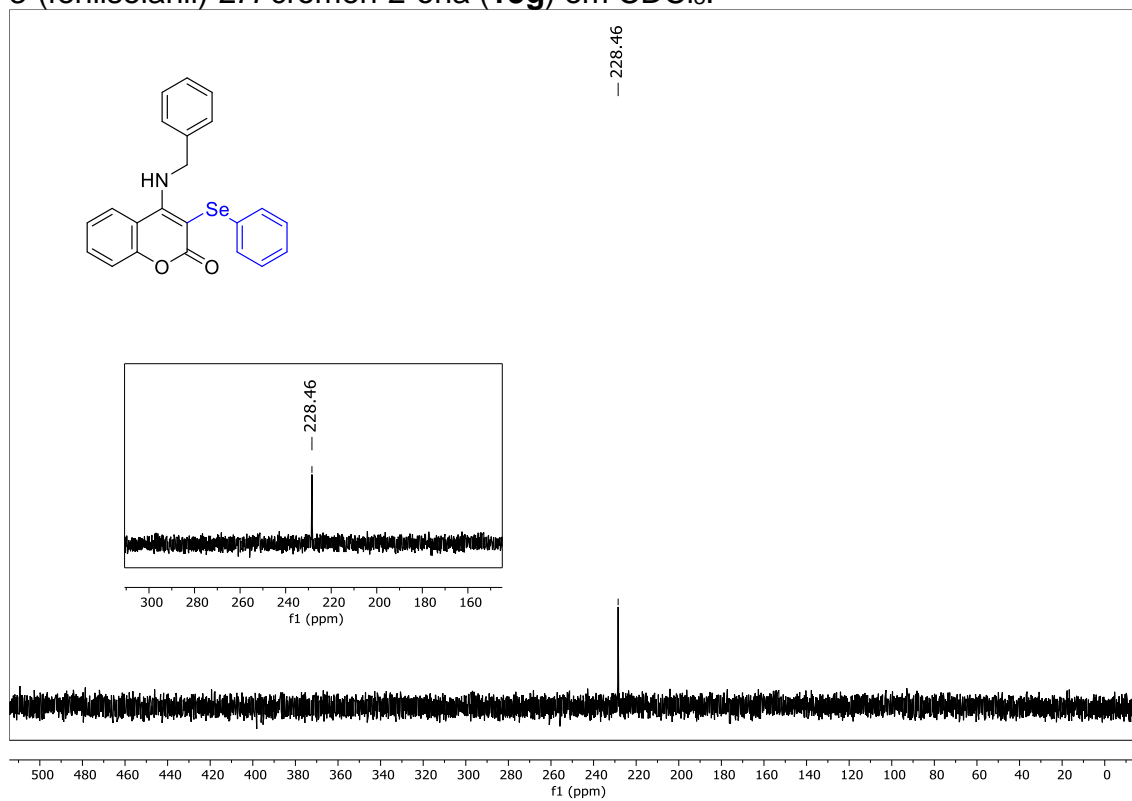


Figura 93. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-(fenetilamino)-3-(fenilselaniil)-2H-cromen-2-ona (**13h**) em CDCl_3 .

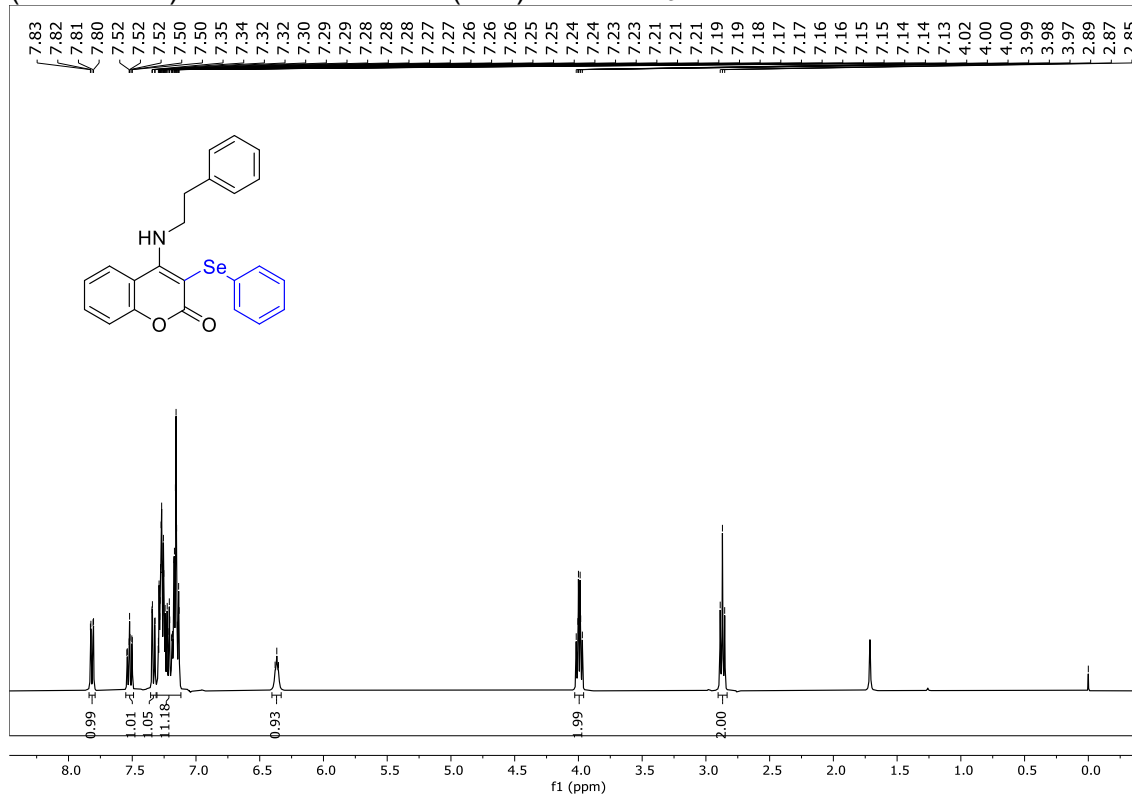


Figura 94. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-(fenetilamino)-3-(fenilselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13h**) em CDCl_3 .

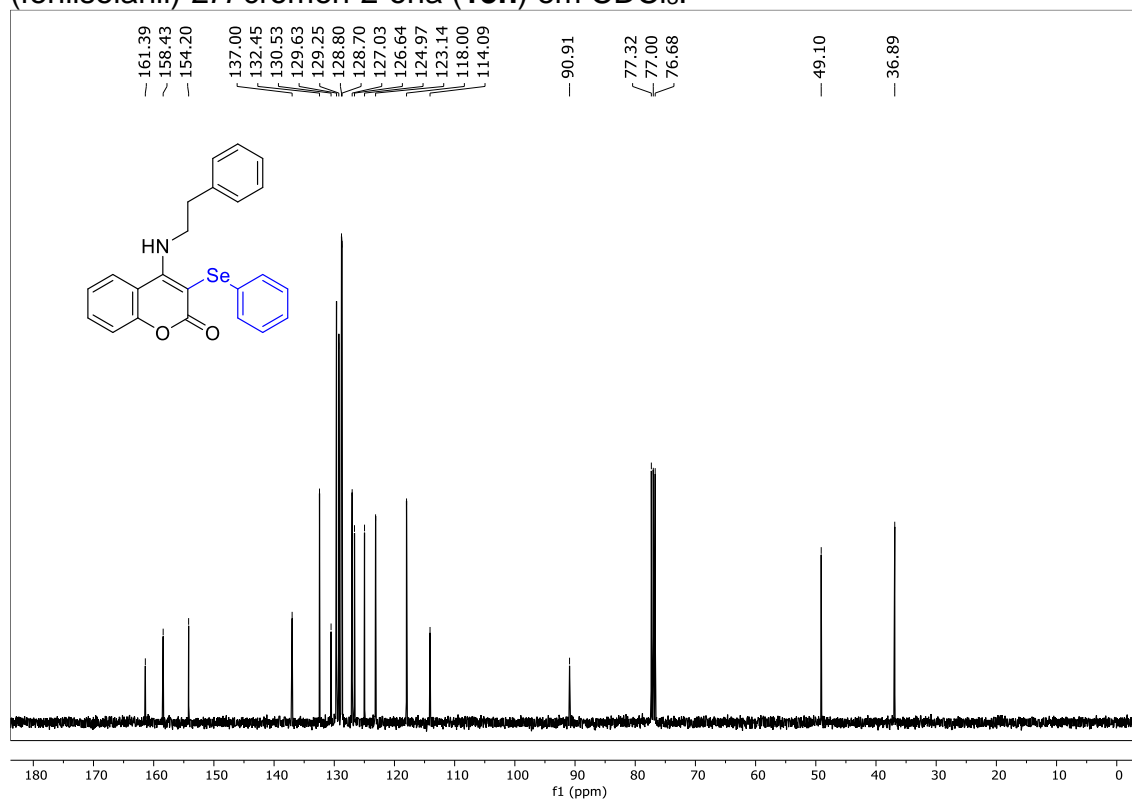


Figura 95. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-(fenetilamino)-3-(fenilselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13h**) em CDCl_3 .

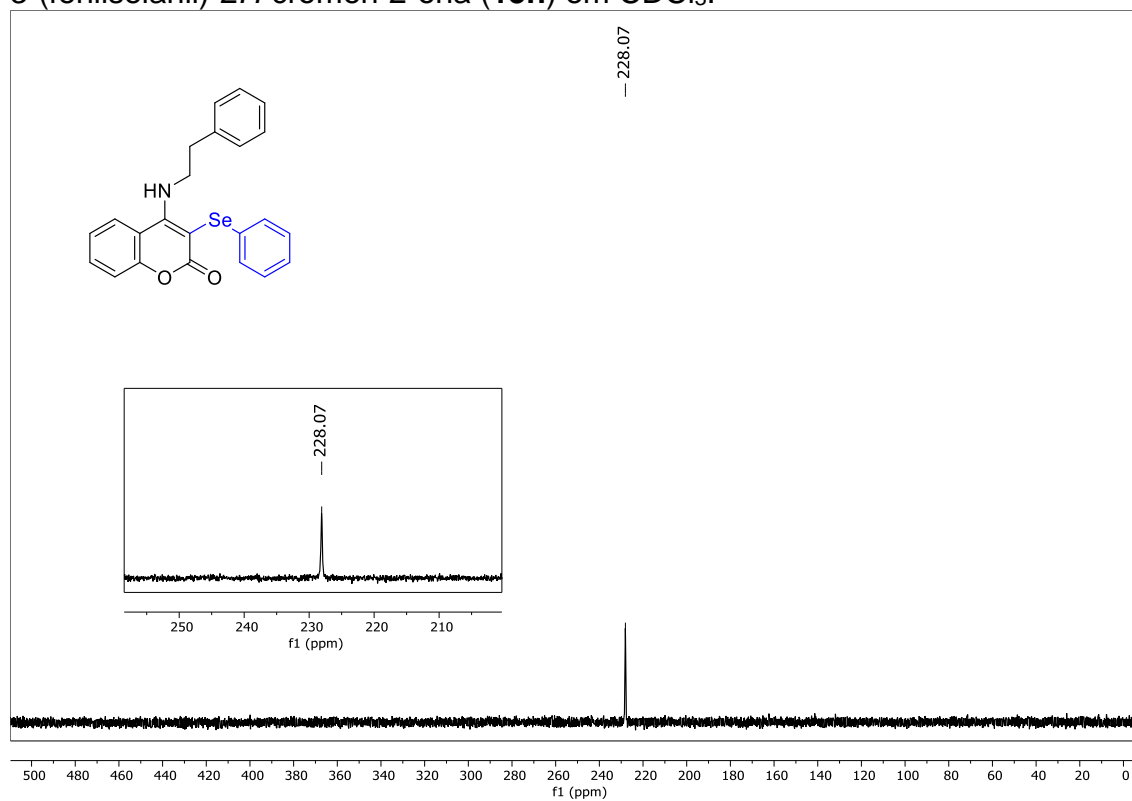


Figura 96. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(fenilselanyl)-2*H*-cromen-2-ona (**13i**) em CDCl_3 .

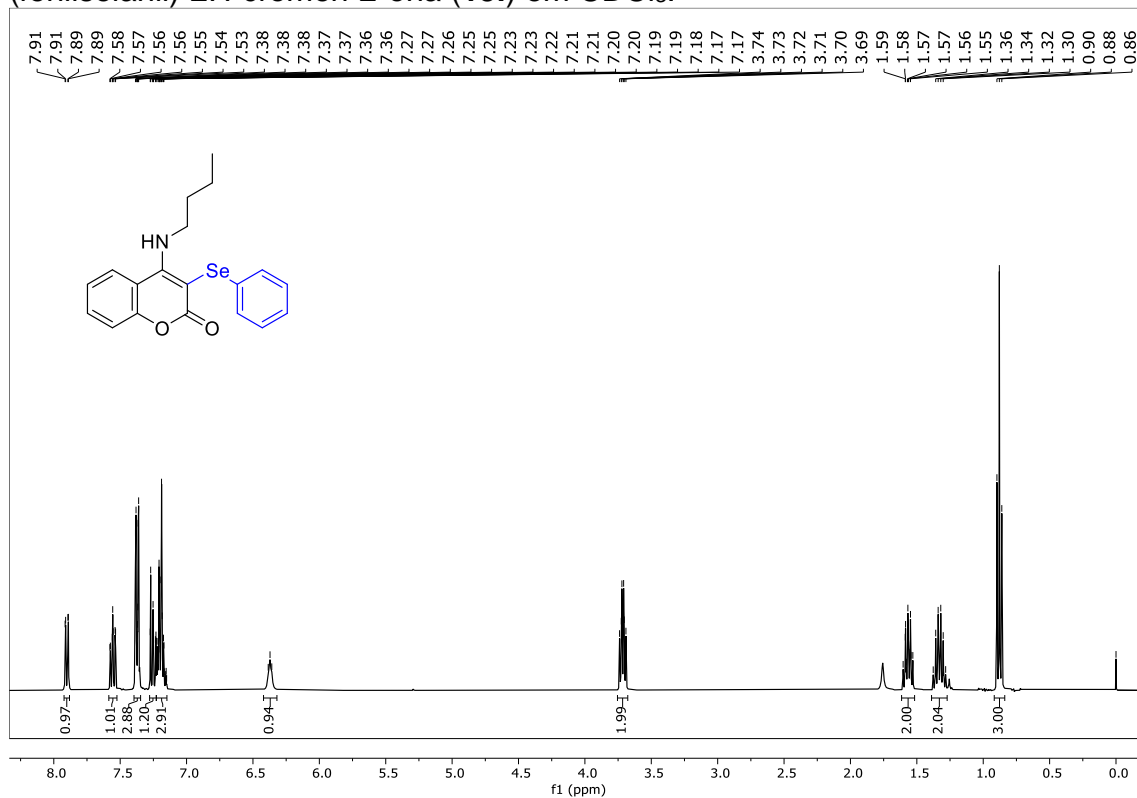


Figura 97. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(fenilselanyl)-2*H*-cromen-2-ona (**13i**) em CDCl_3 .

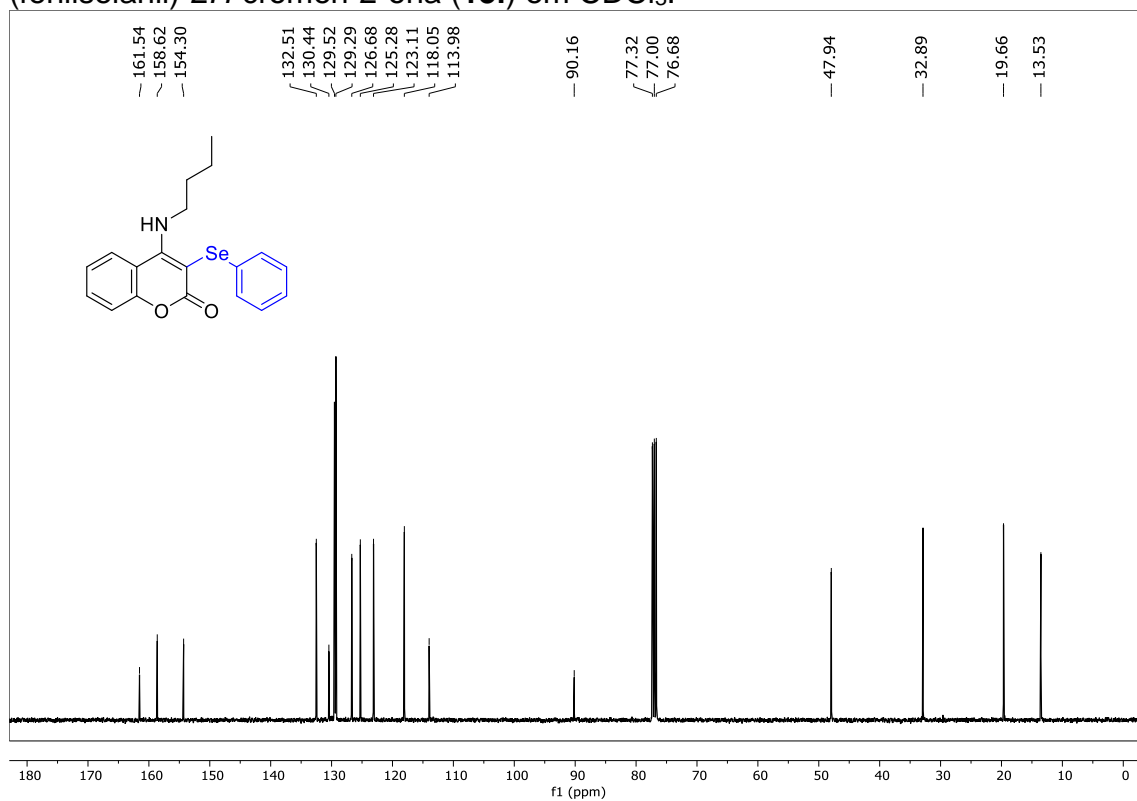


Figura 98. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(fenilselanyl)-2H-cromen-2-ona (**13i**) em CDCl_3 .

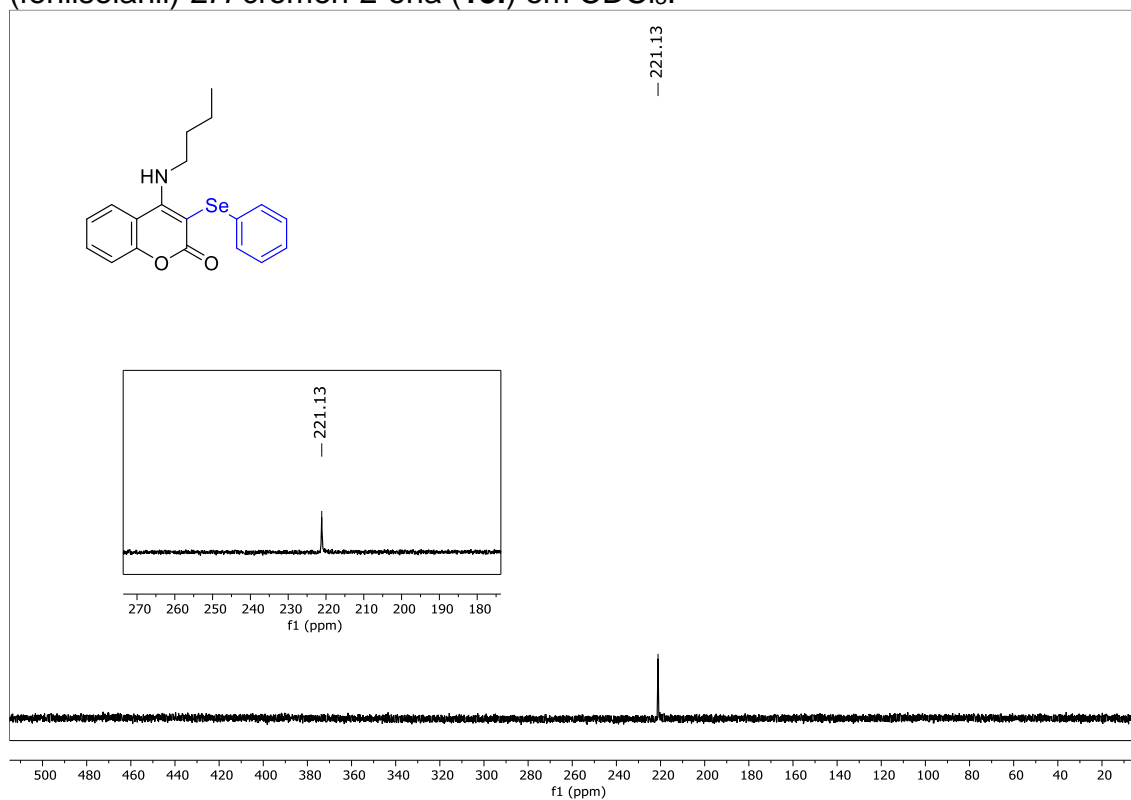


Figura 99. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 8-metil-4-(fenilamino)-3-(fenilselanyl)-2H-cromen-2-ona (**13j**) em CDCl_3 .

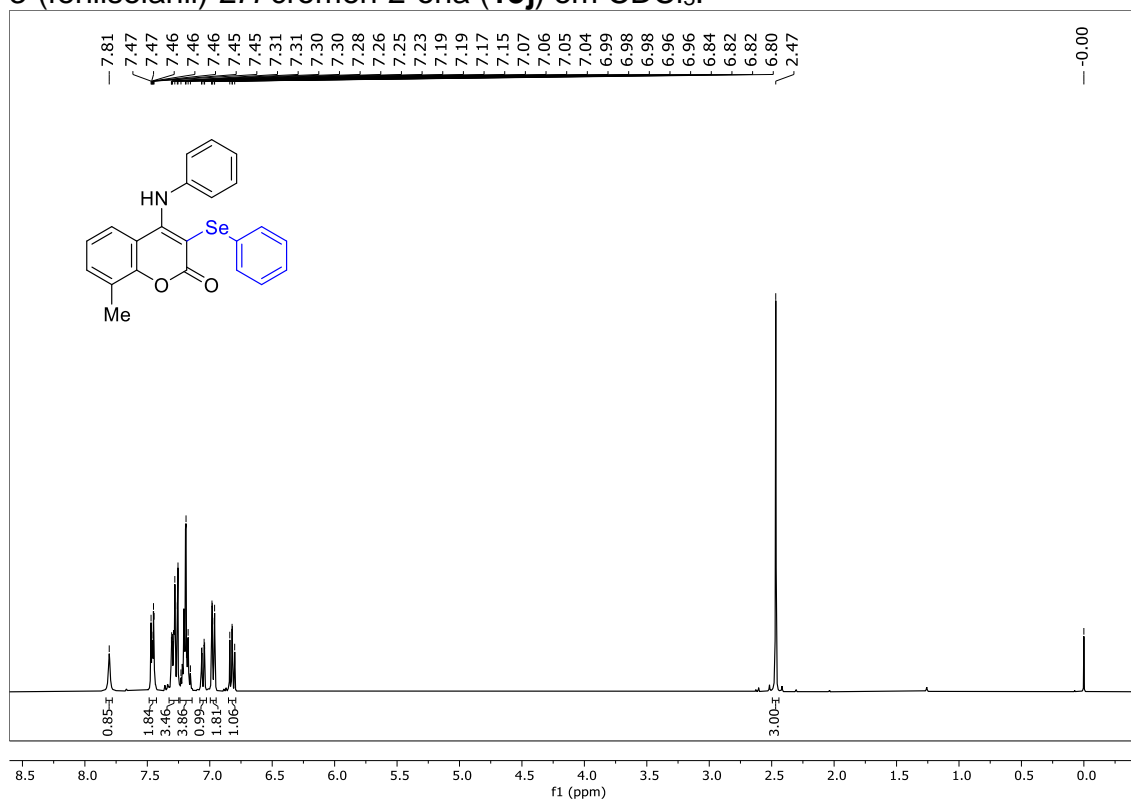


Figura 100. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 8-metil-4-(fenilamino)-3-(fenilselanyl)-2H-cromen-2-ona (**13j**) em CDCl_3 .

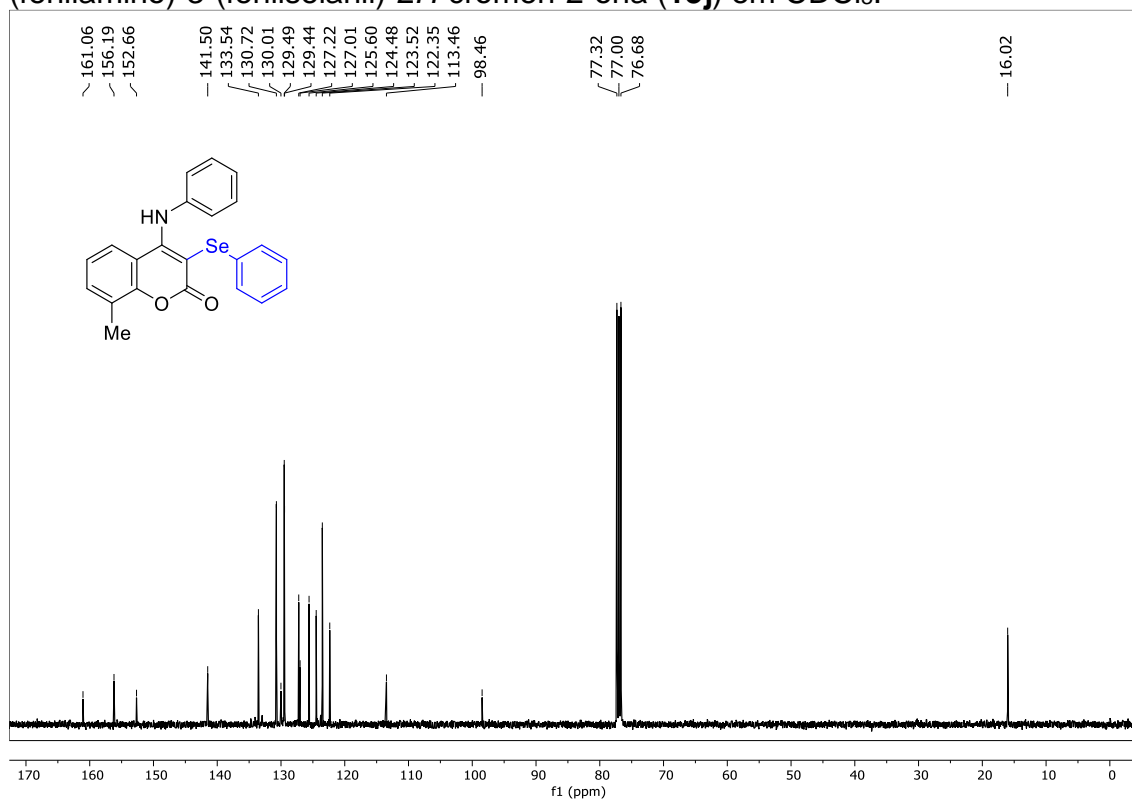


Figura 101. Espectro de RMN ^{77}Se - $\{^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 8-metil-4-(fenilamino)-3-(fenilselanyl)-2H-cromen-2-ona (**13j**) em CDCl_3 .

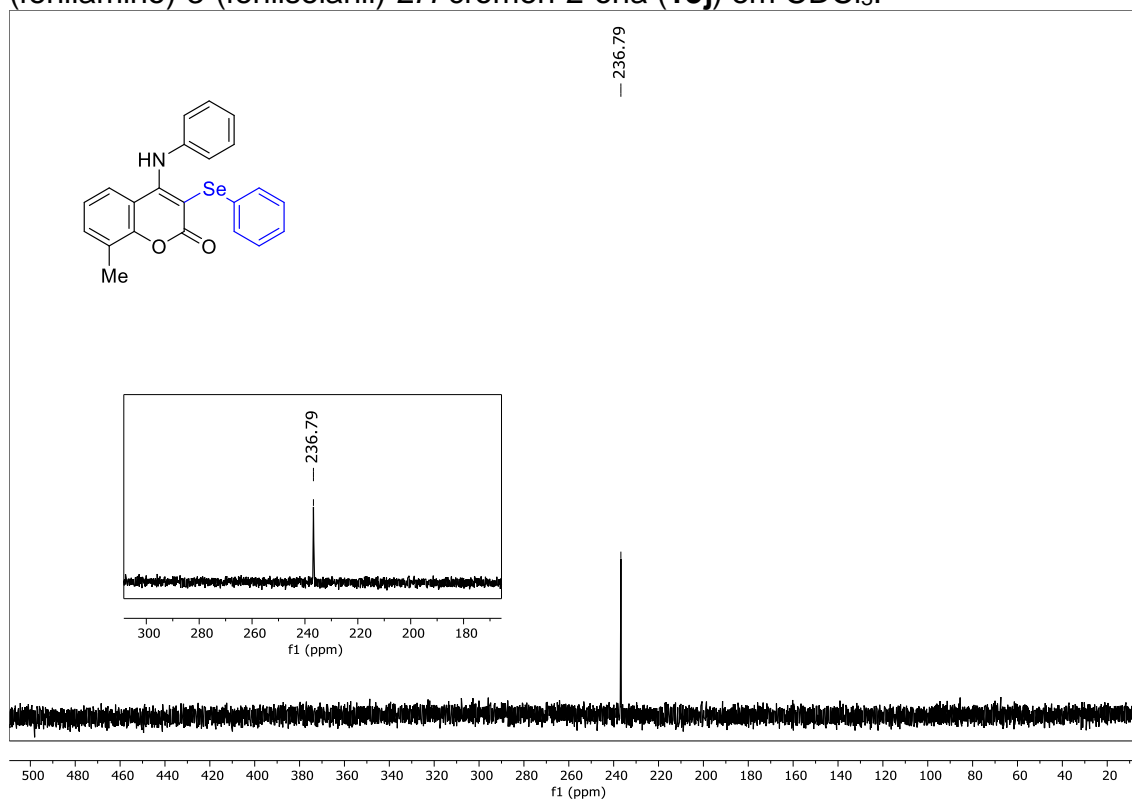


Figura 102. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-(*p*-toluilselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13k**) em CDCl_3 .

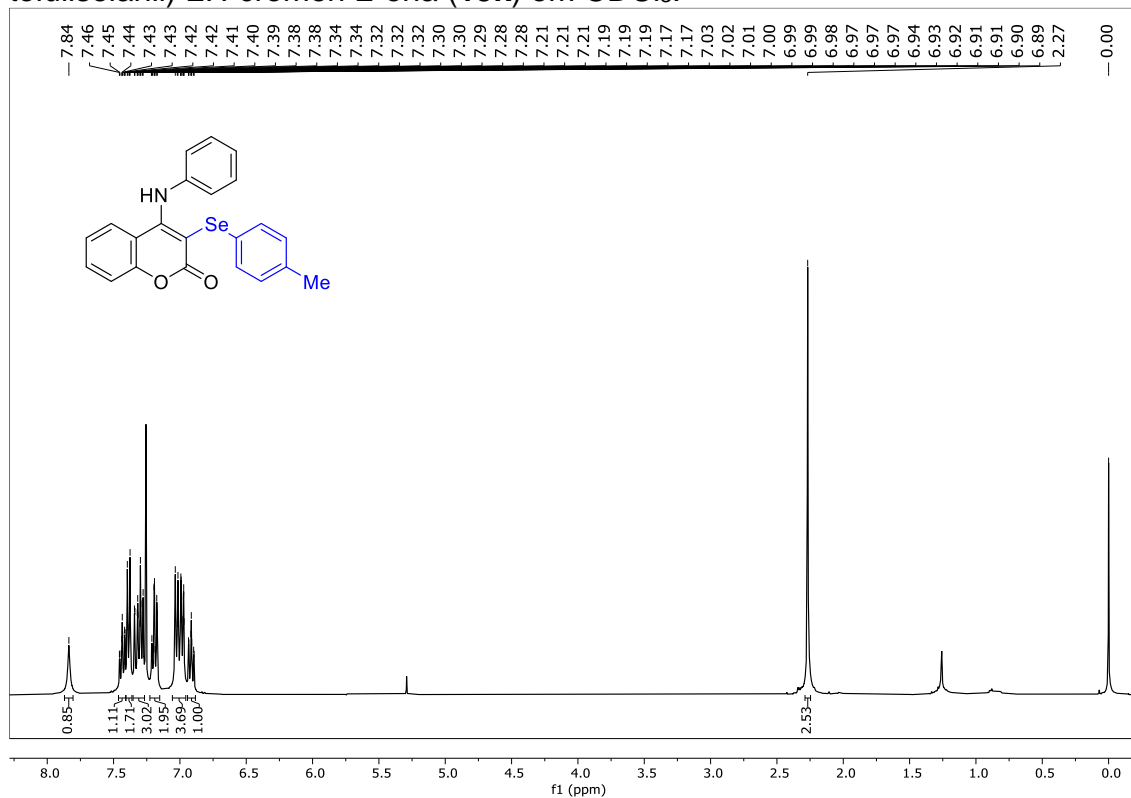


Figura 103. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-(*p*-toluilselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13k**) em CDCl_3 .

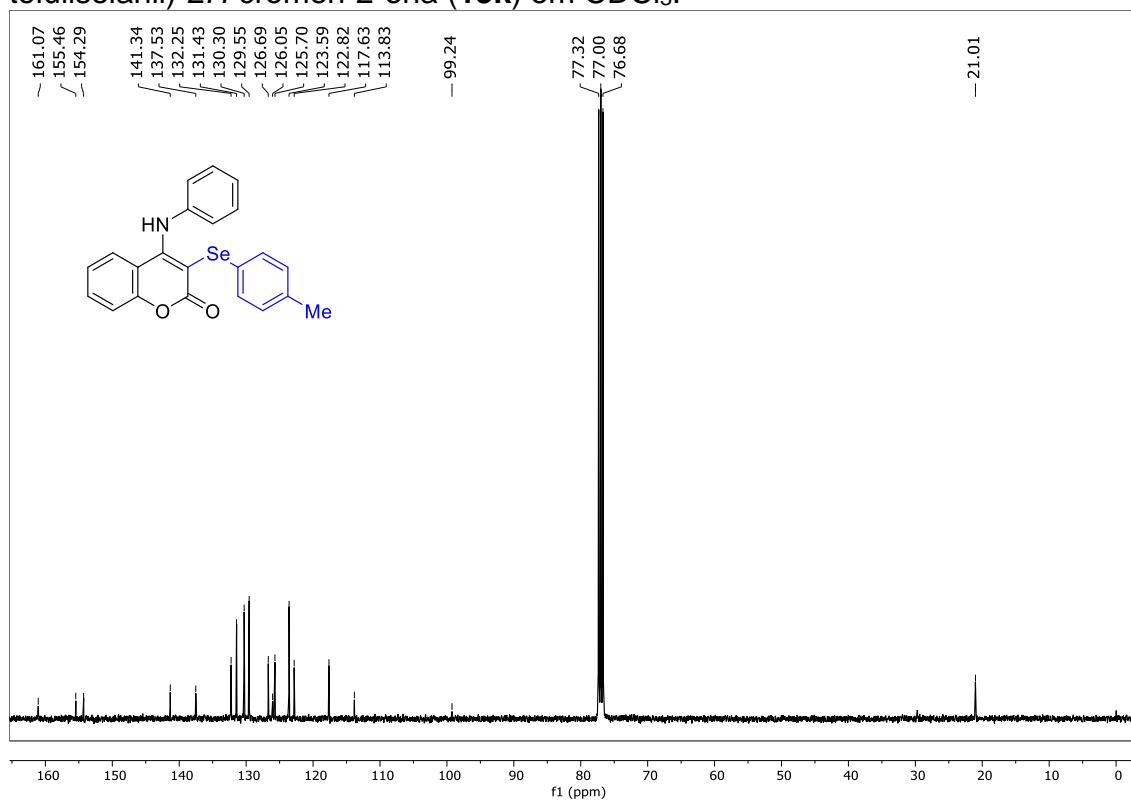


Figura 104. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3-((4-clorofenil)-selanil)-4-(fenilamino)-2H-cromen-2-ona (**13**) em CDCl_3 .

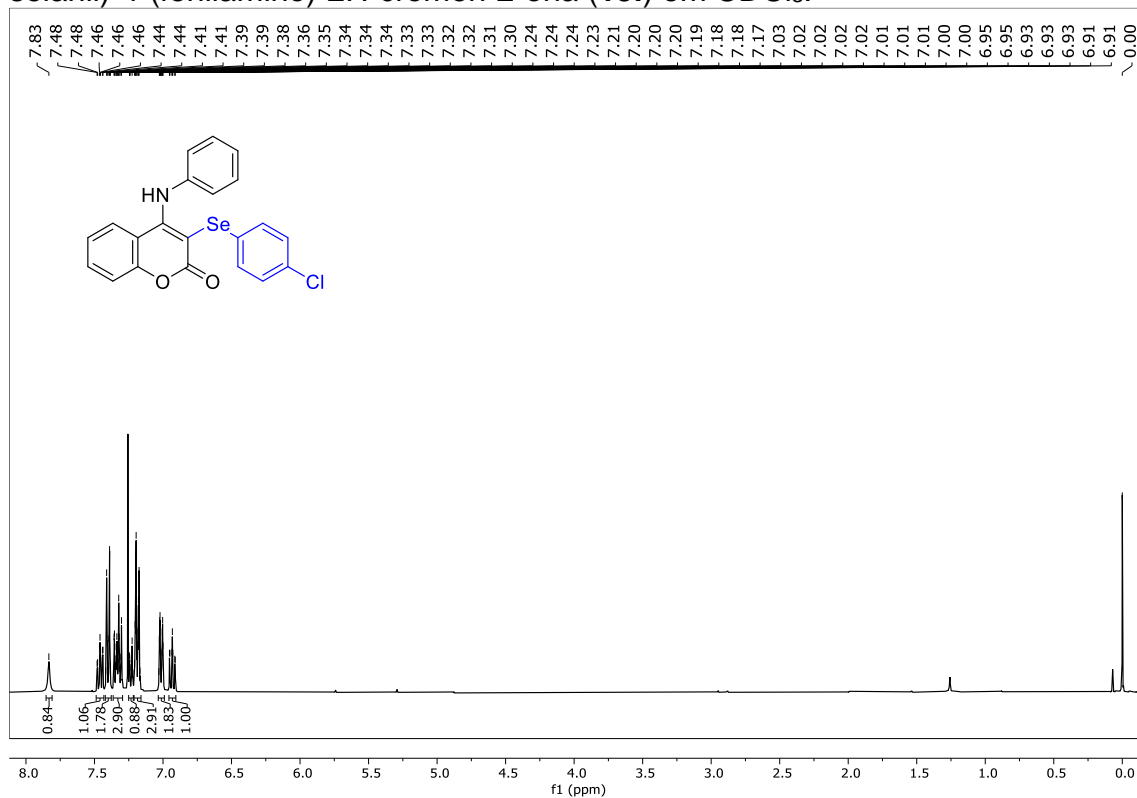


Figura 105. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3-((4-clorofenil)-selanil)-4-(fenilamino)-2H-cromen-2-ona (**13**) em CDCl_3 .

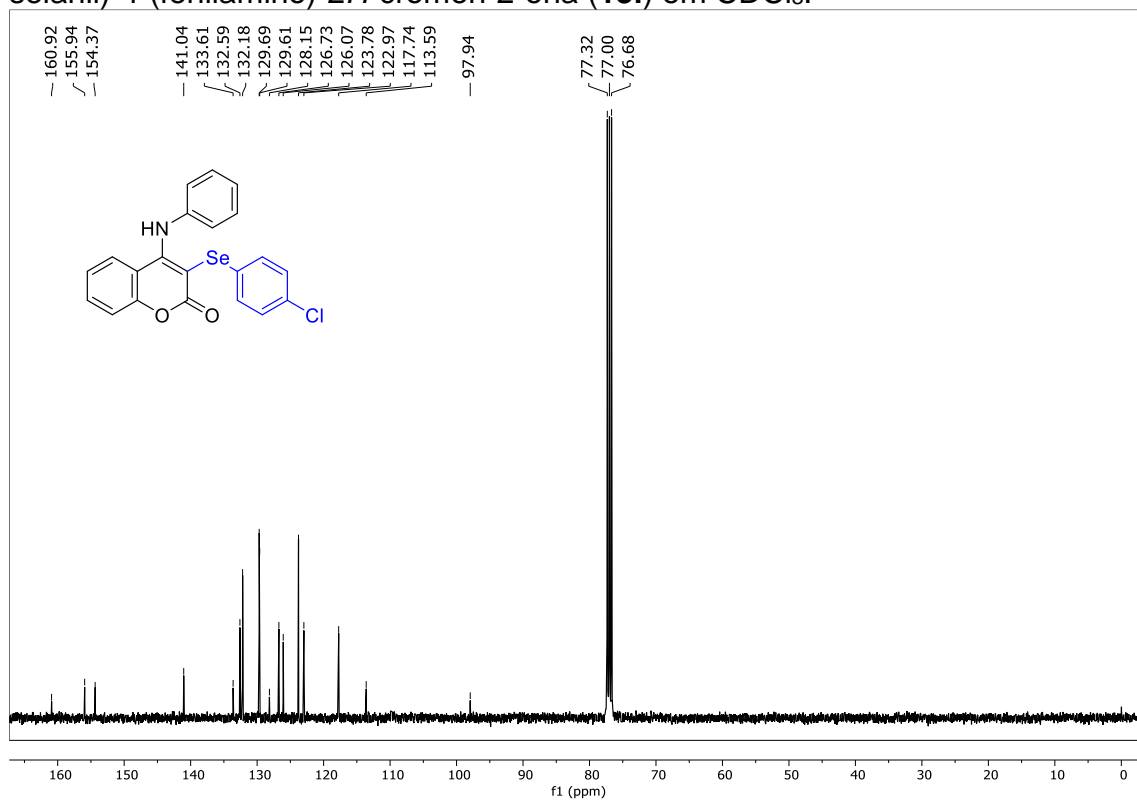


Figura 106. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 3-((4-clorofenil)-selanil)-4-(fenilamino)-2*H*-cromen-2-ona (**13l**) em CDCl_3 .

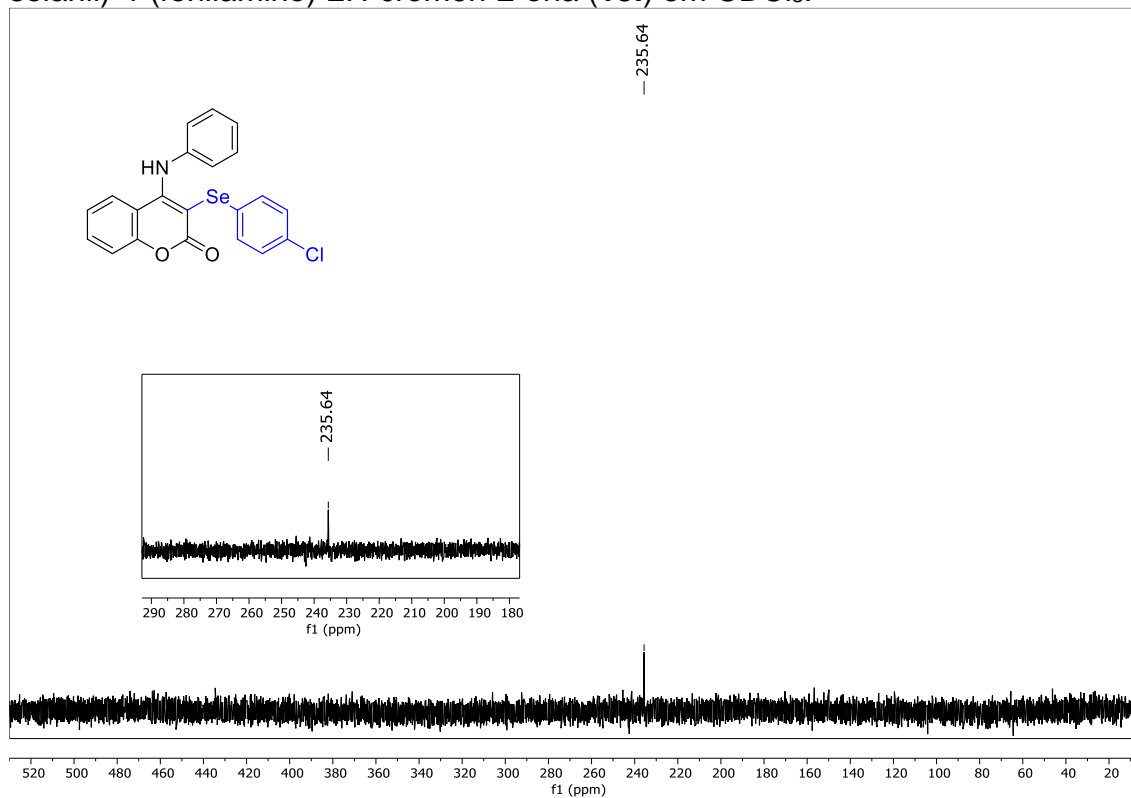


Figura 107. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13m**) em CDCl_3 .

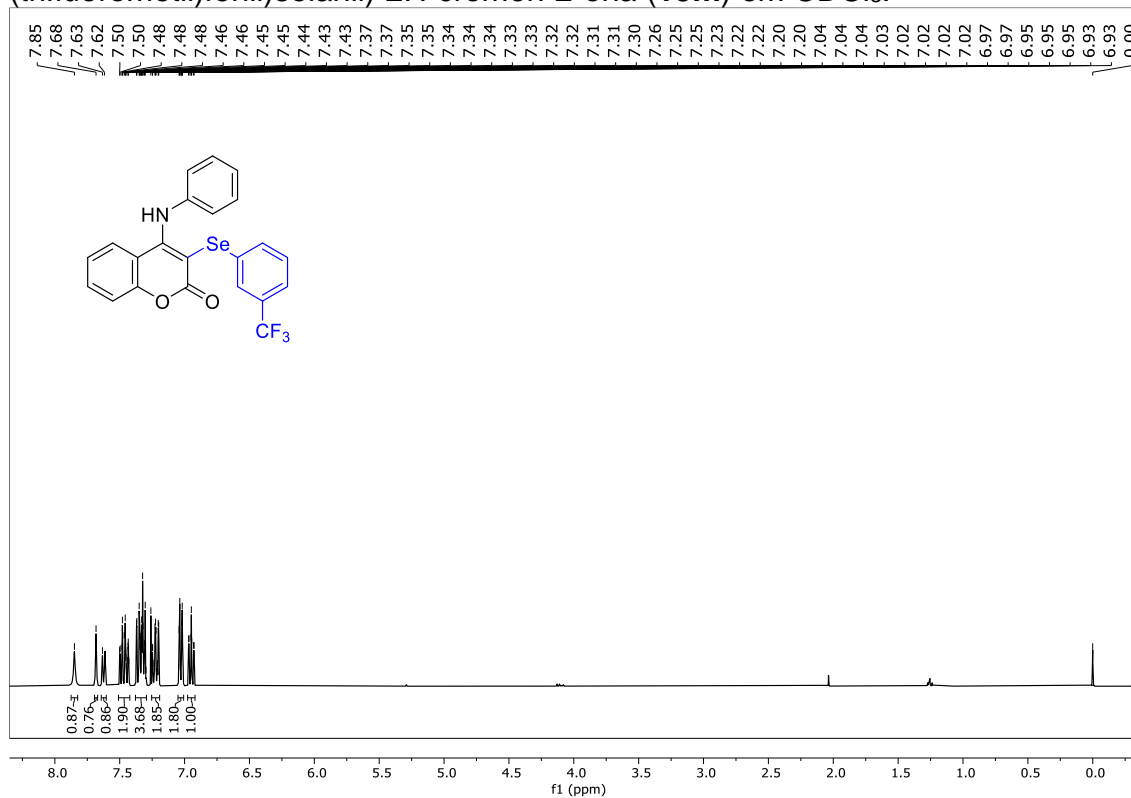


Figura 108. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13m**) em CDCl_3 .

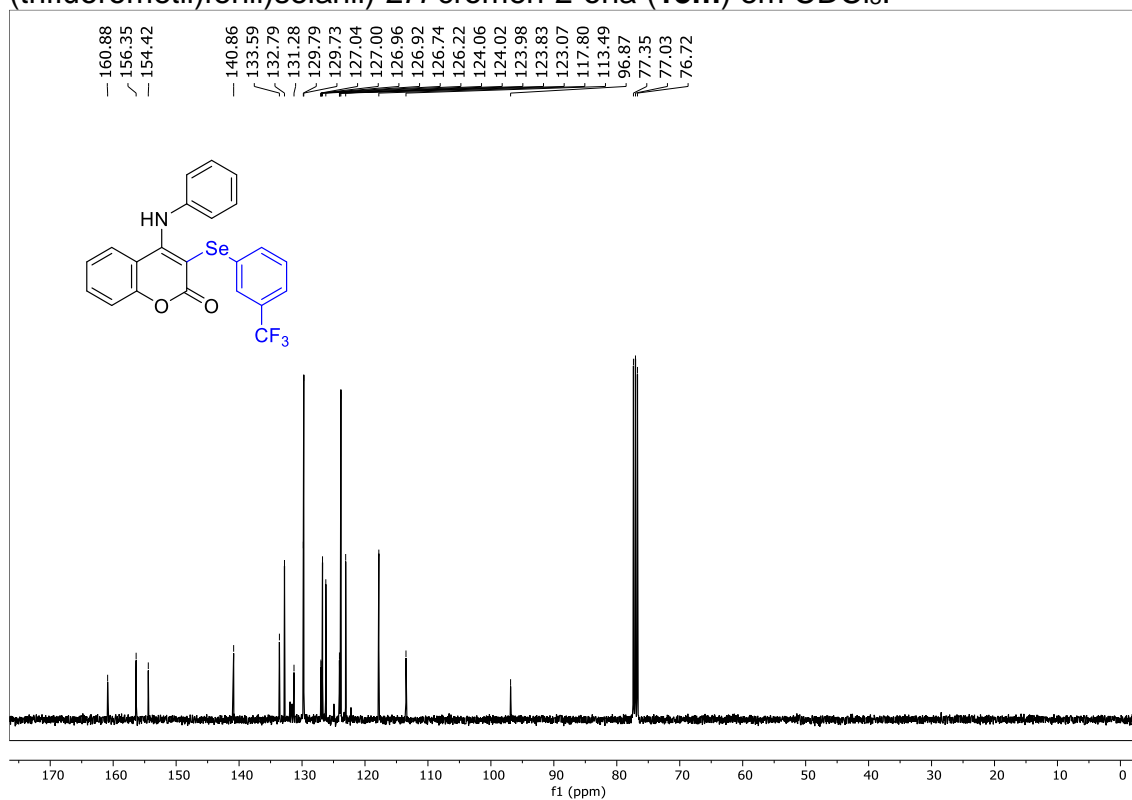


Figura 109. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13m**) em CDCl_3 .

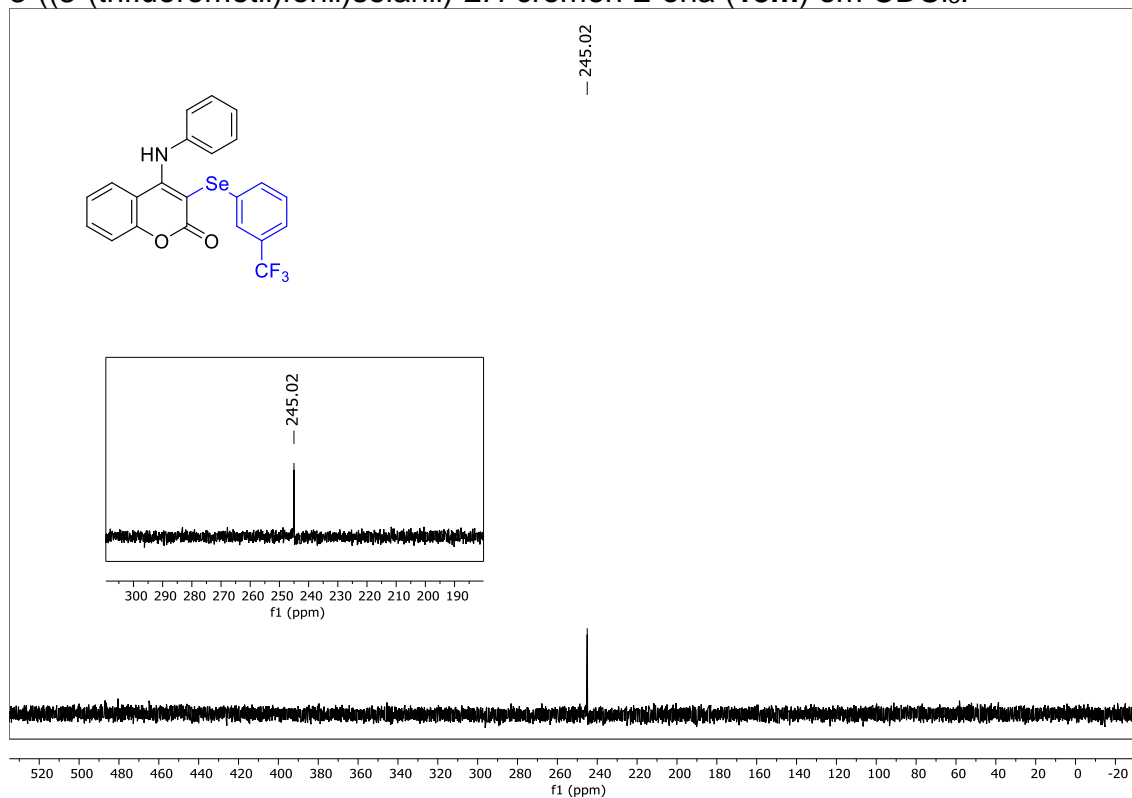


Figura 110. Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz) do composto 4-(fenilamino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13m**) em CDCl_3 .

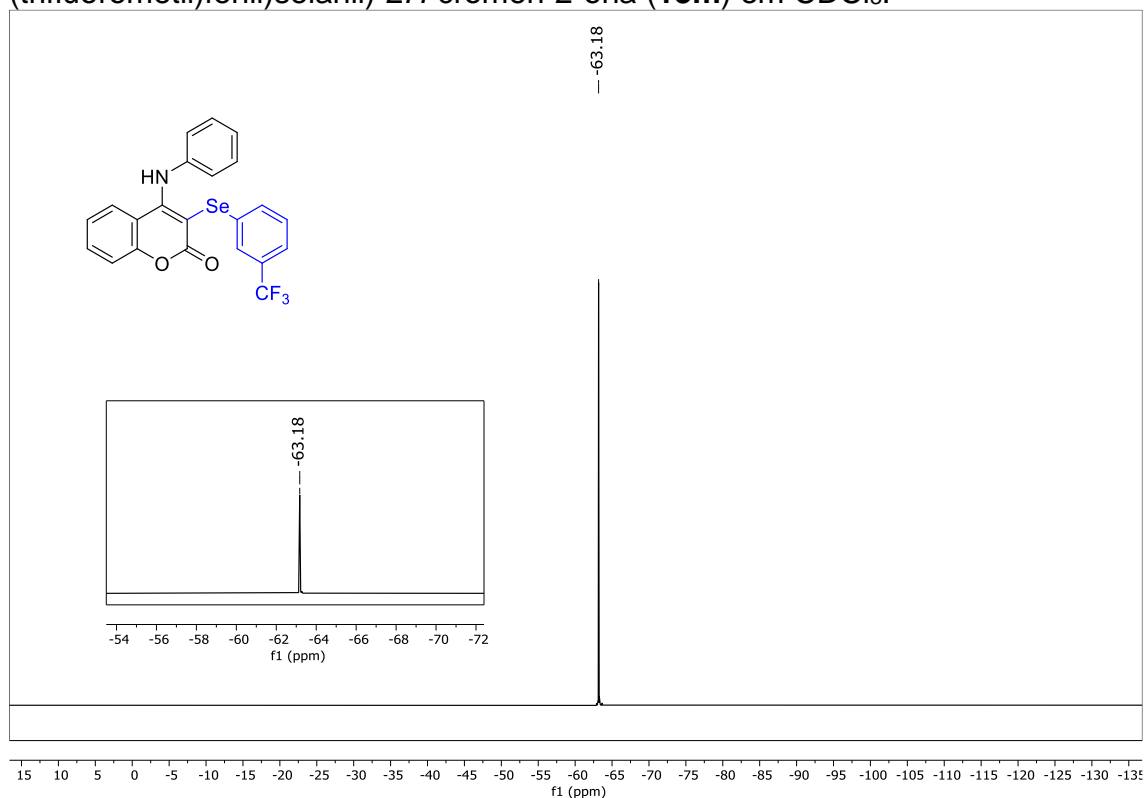


Figura 111. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3-(mesitilselanil)-4-(fenilamino)-2*H*-cromen-2-ona (**13n**) em CDCl_3 .

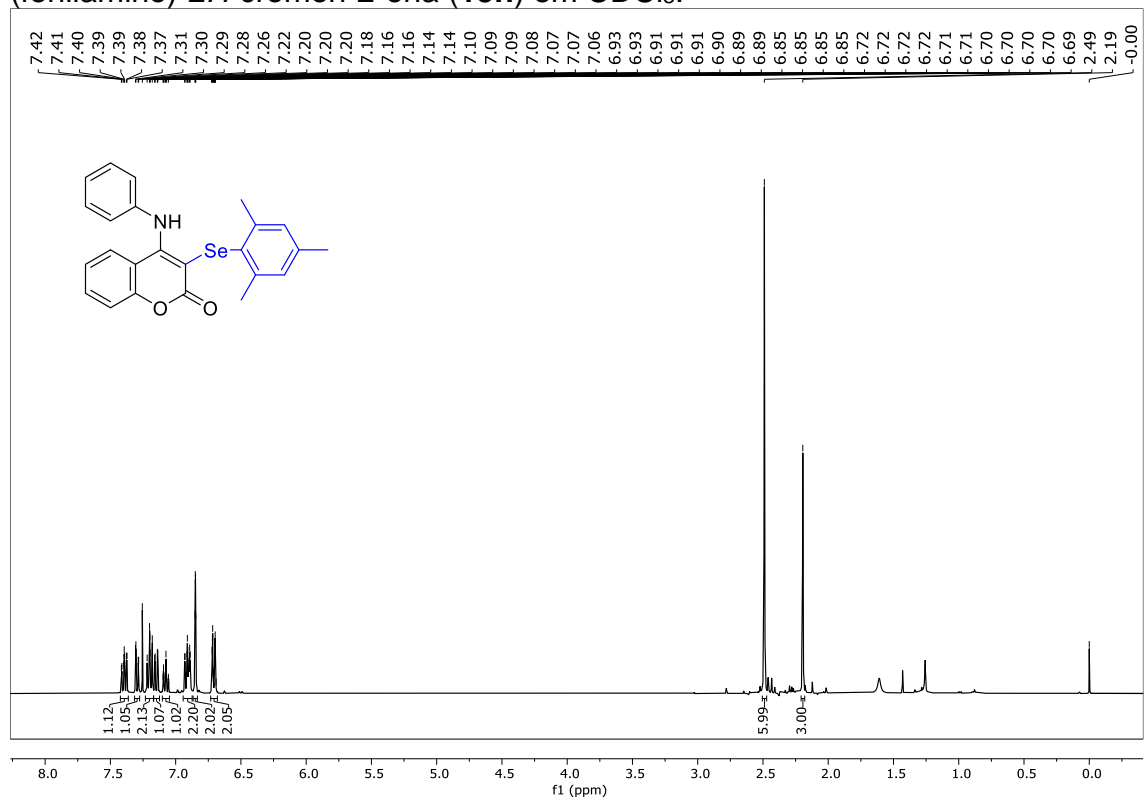


Figura 112. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3-(mesitilselanil)-4-(fenilamino)-2H-cromen-2-ona (**13n**) em CDCl_3 .

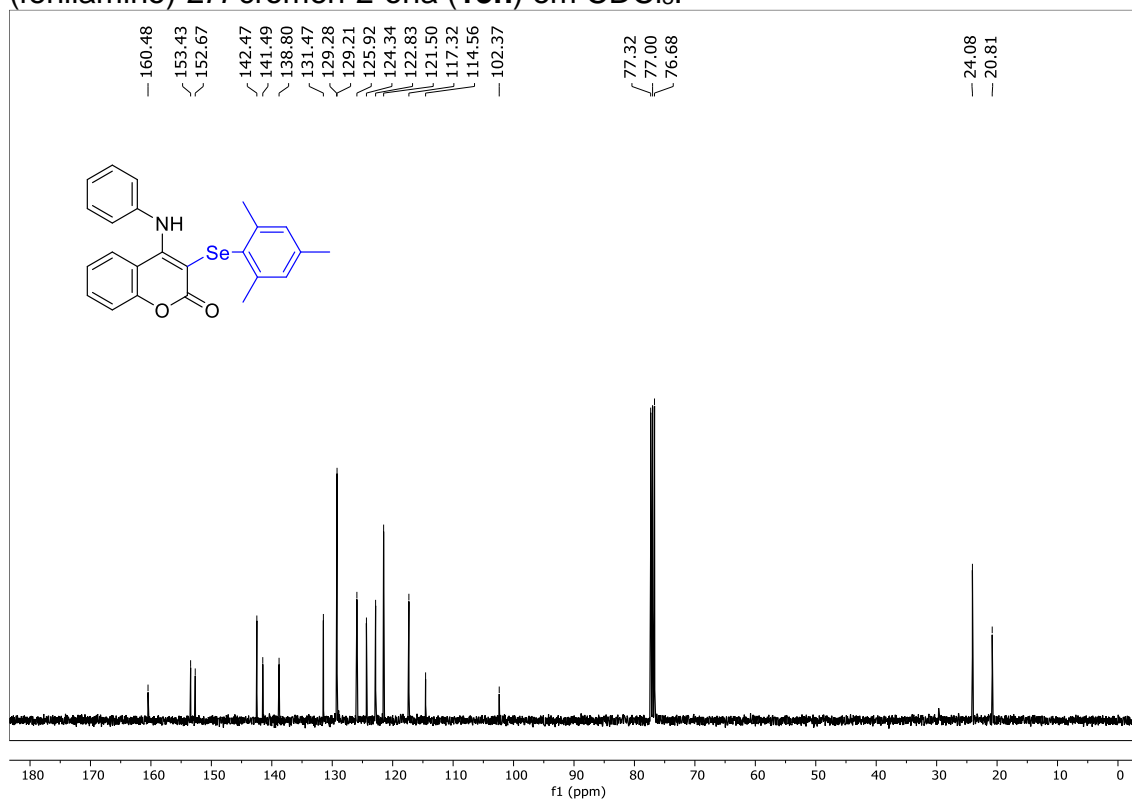


Figura 113. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 3-(mesitilselanil)-4-(fenilamino)-2H-cromen-2-ona (**13n**) em CDCl_3 .

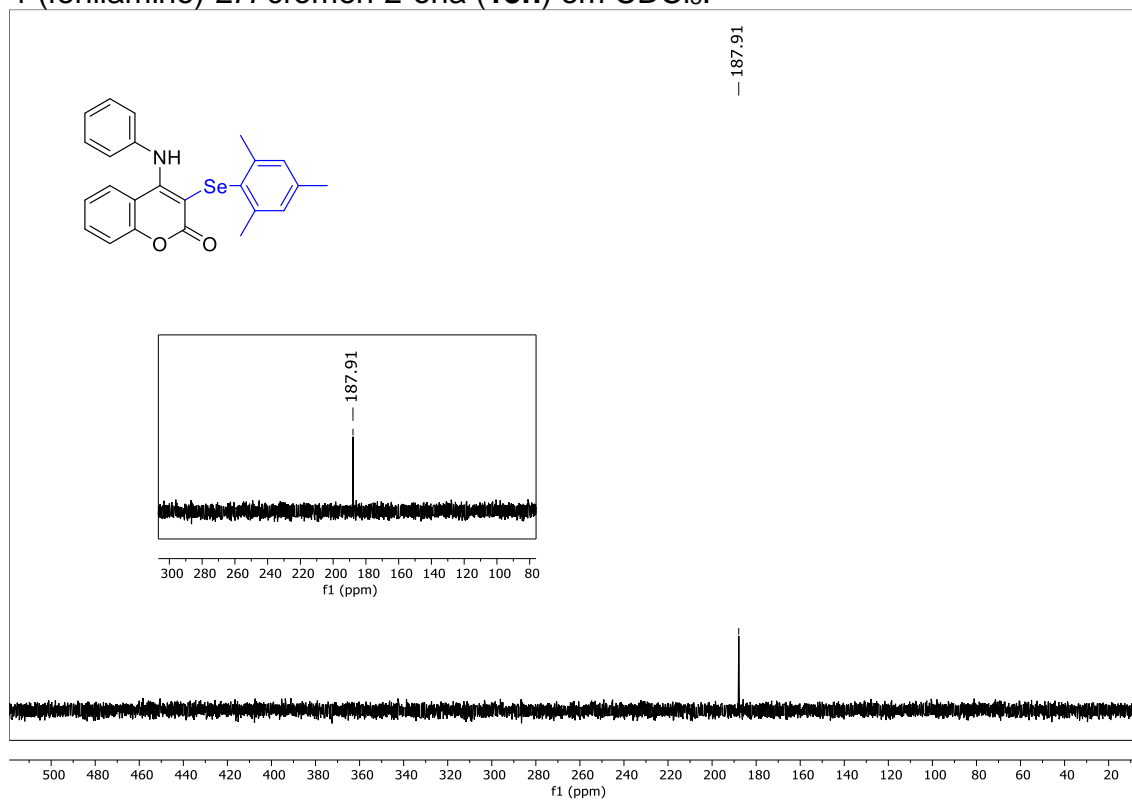


Figura 114. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3-(naftalen-2-ilaselanil)-4-(fenilamino)-2H-cromen-2-ona (**13o**) em CDCl_3 .

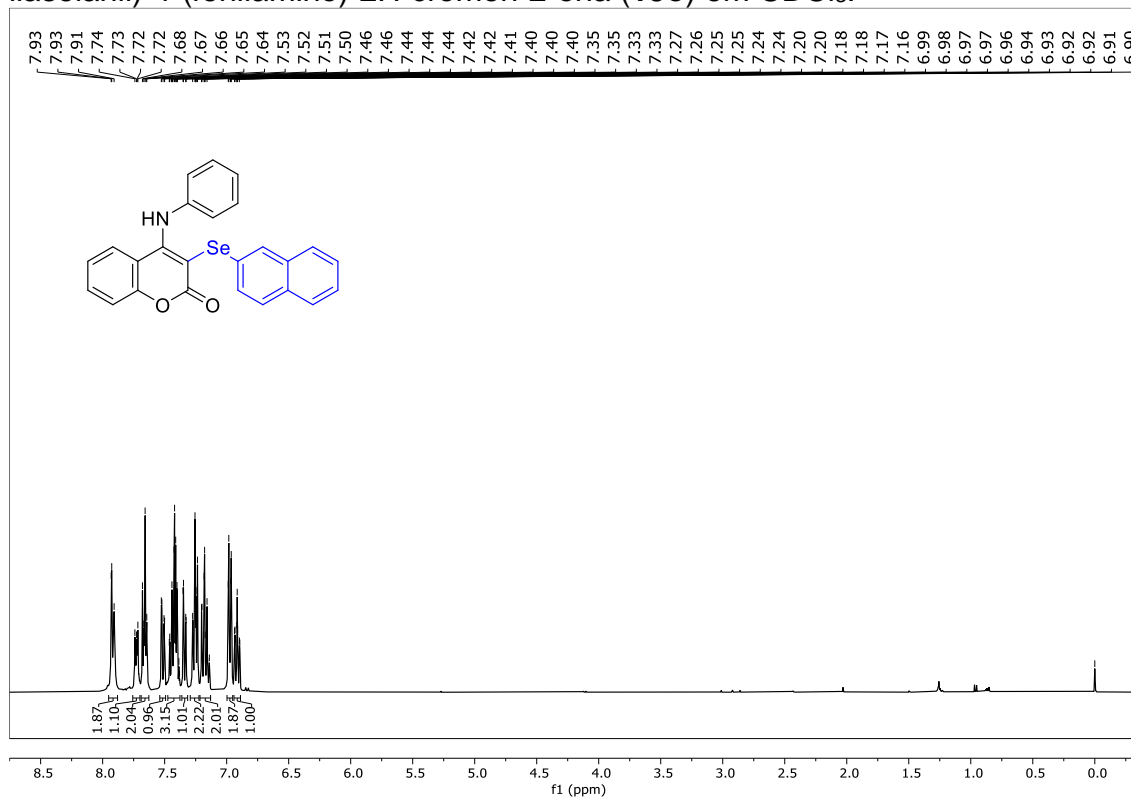


Figura 115. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3-(naftalen-2-ilaselanil)-4-(fenilamino)-2H-cromen-2-ona (**13o**) em CDCl_3 .

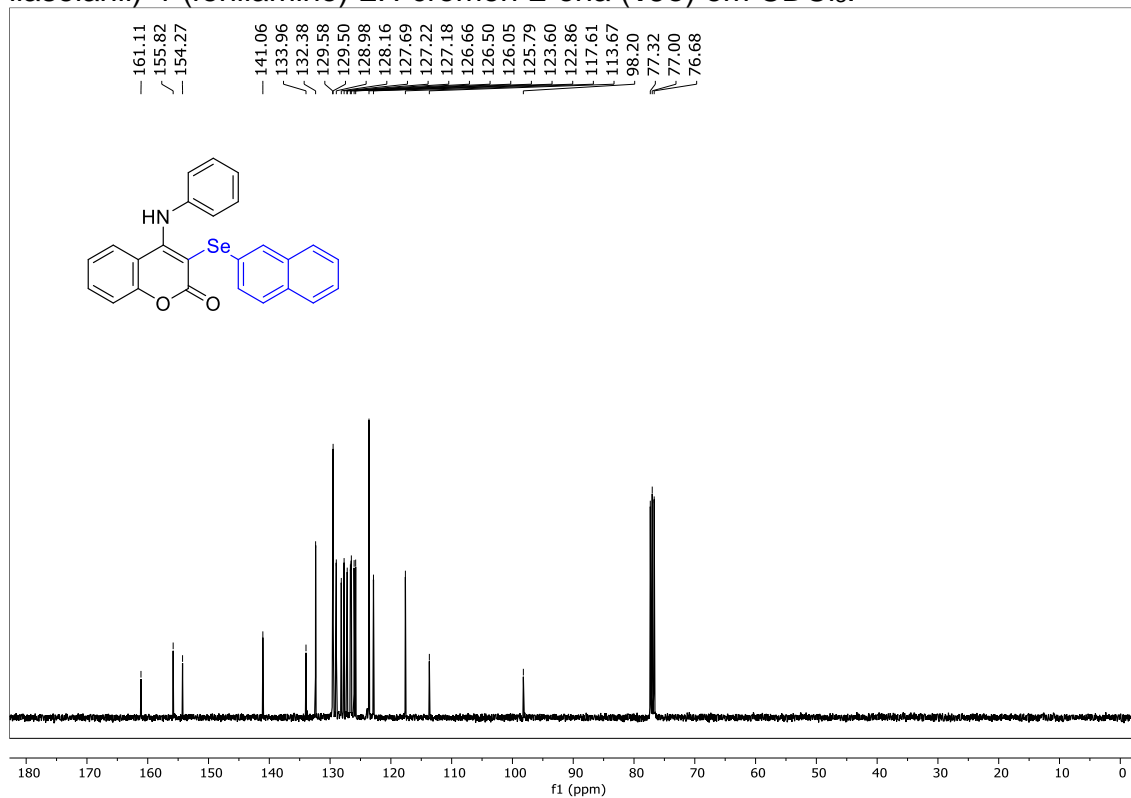


Figura 116. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 3-(naftalen-2-ilaselanil)-4-(fenilamino)-2H-cromen-2-ona (**13o**) em CDCl_3 .

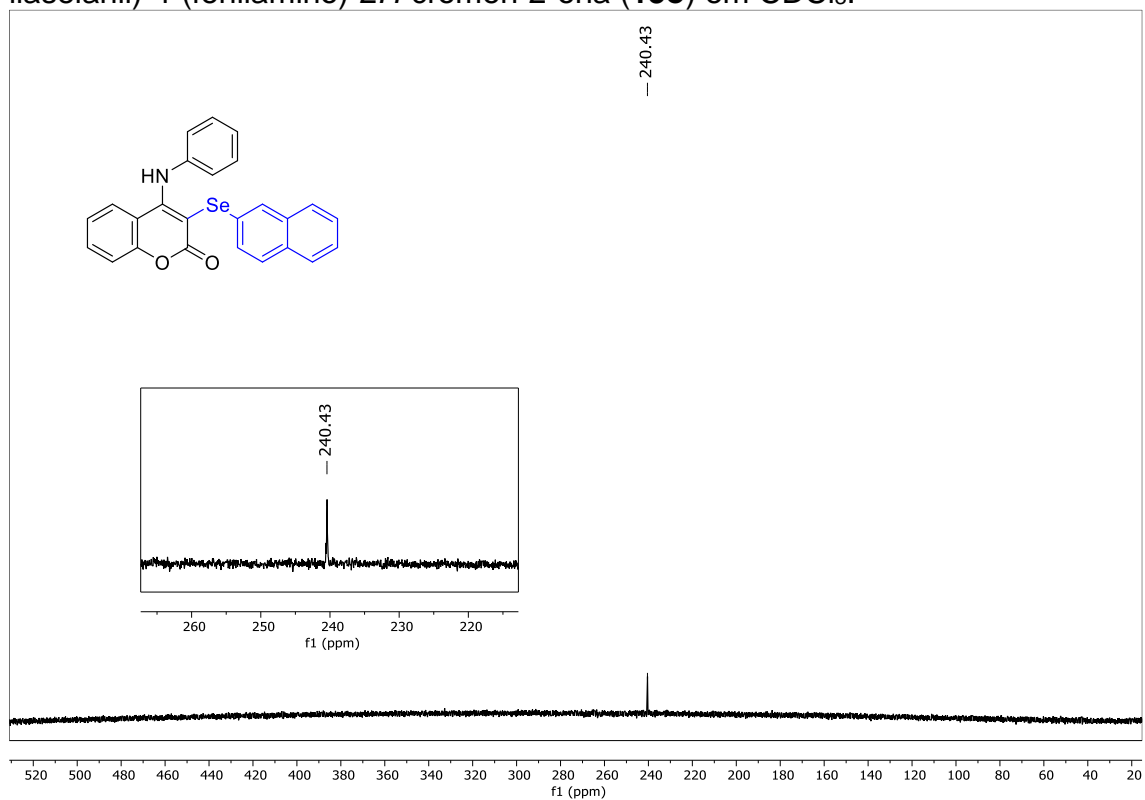


Figura 117. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(mesitilaselanil)-2H-cromen-2-ona (**13p**) em CDCl_3 .

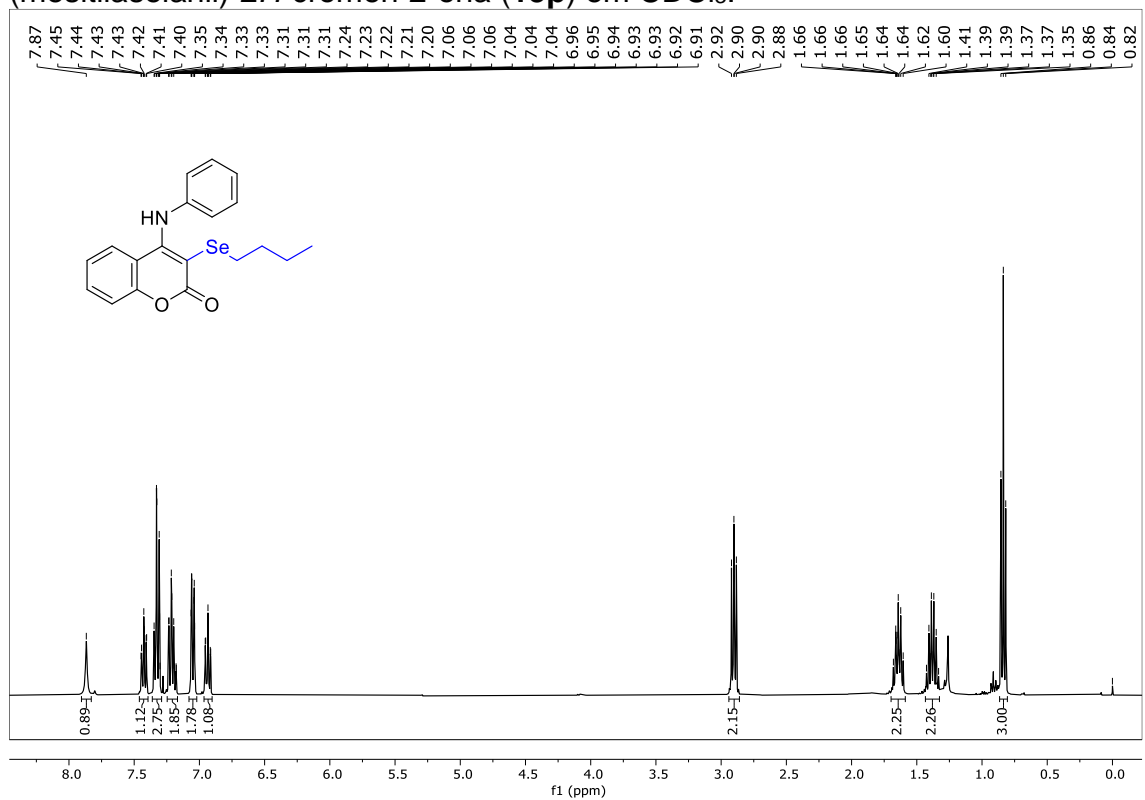


Figura 118. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(mesitilaselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13p**) em CDCl_3 .

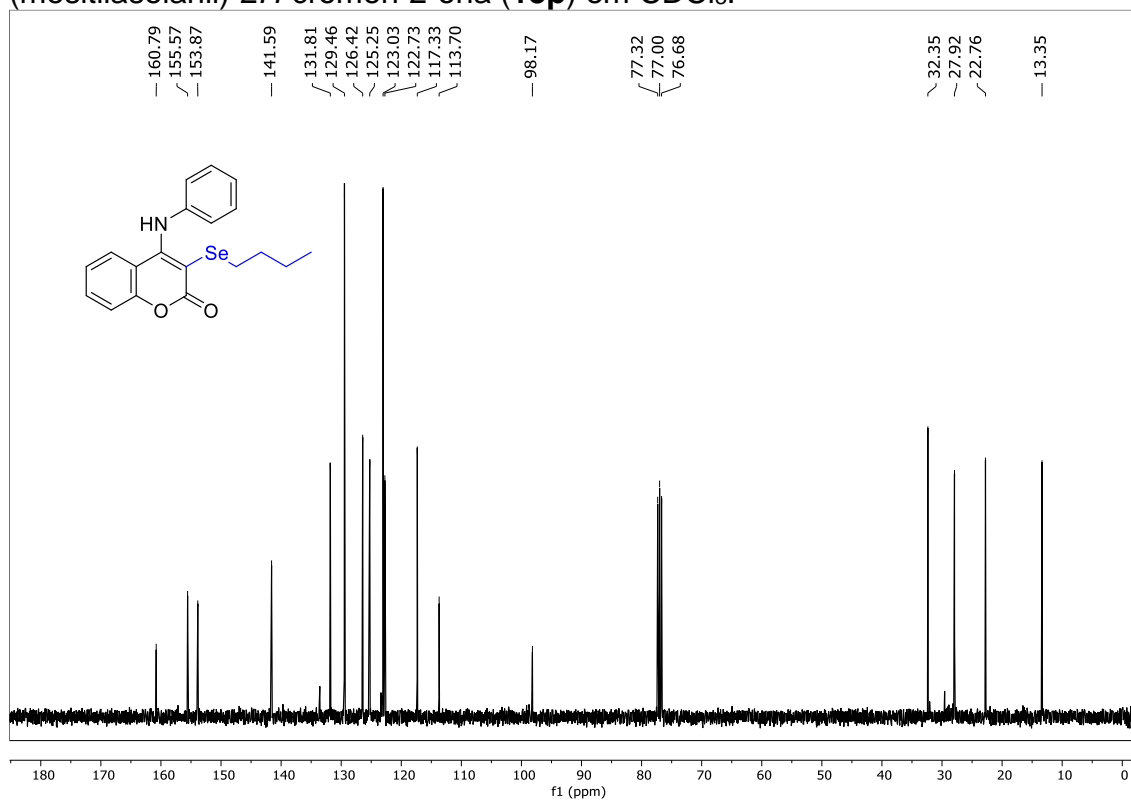


Figura 119. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(mesitilaselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13p**) em CDCl_3 .

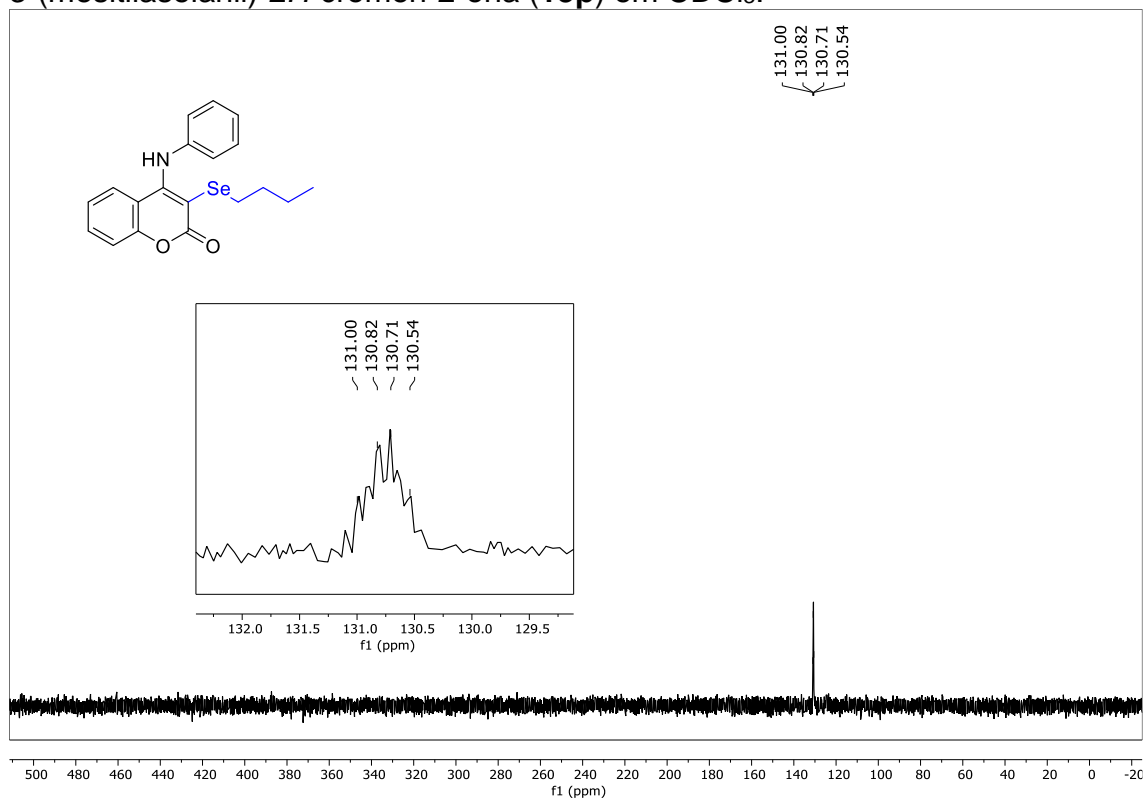


Figura 120. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(mesitilaselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13q**) em CDCl_3 .

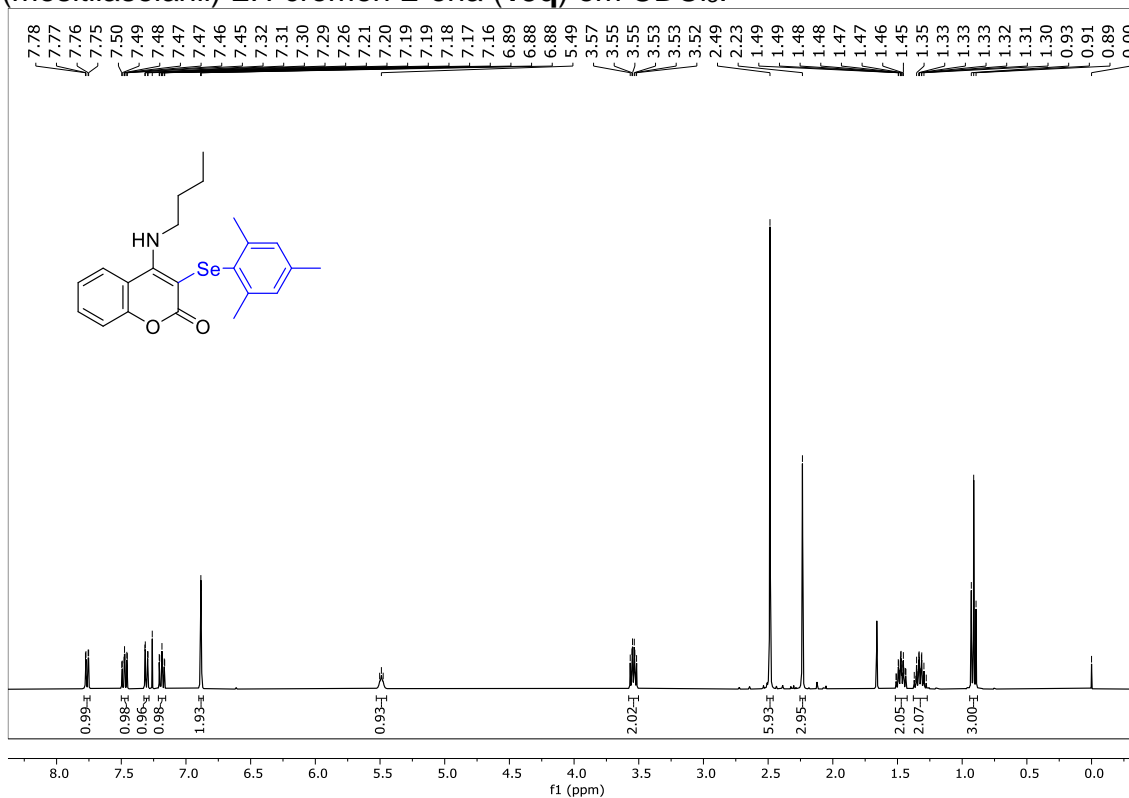


Figura 121. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(mesitilaselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13q**) em CDCl_3 .

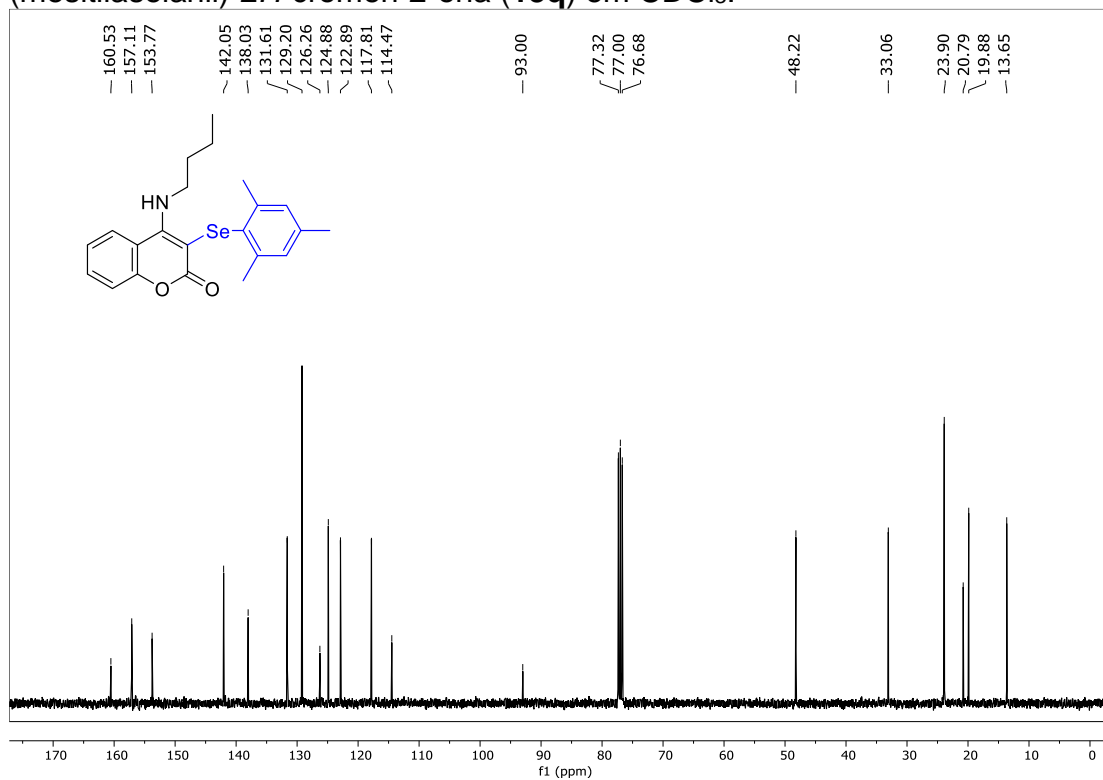


Figura 122. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) (1) e DEPT135 (2) do composto 4-(butilamino)-3-(mesitilaselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13q**) em CDCl_3 .

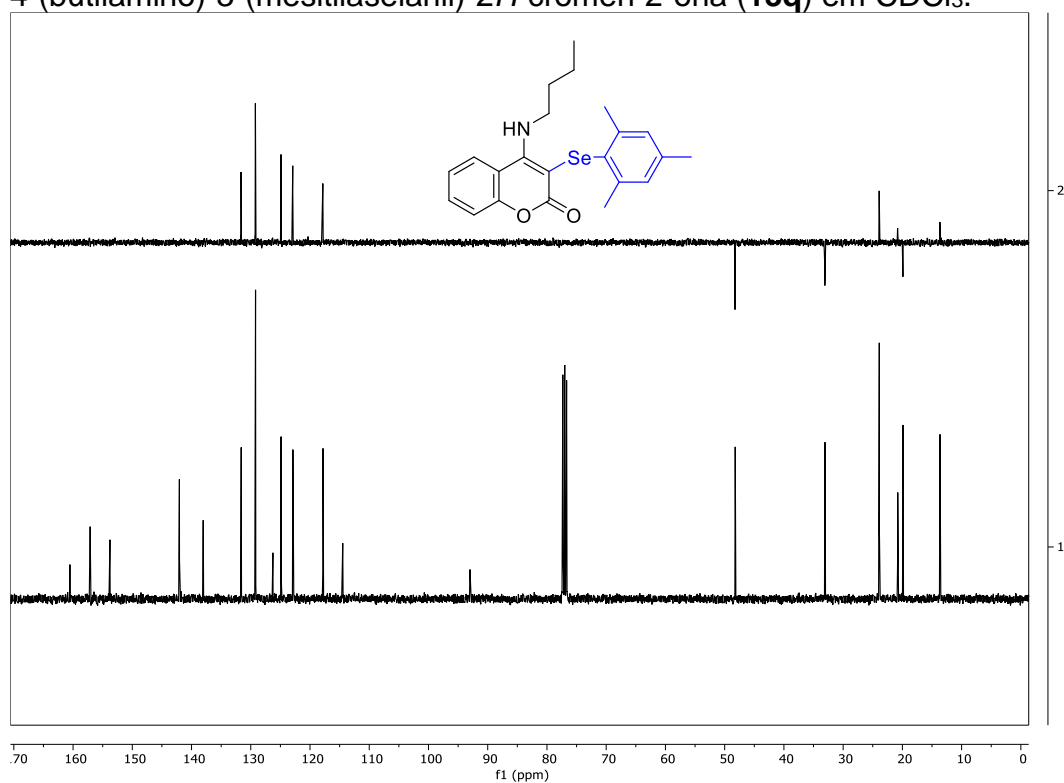


Figura 123. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-(butilamino)-3-(mesitilaselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13q**) em CDCl_3 .

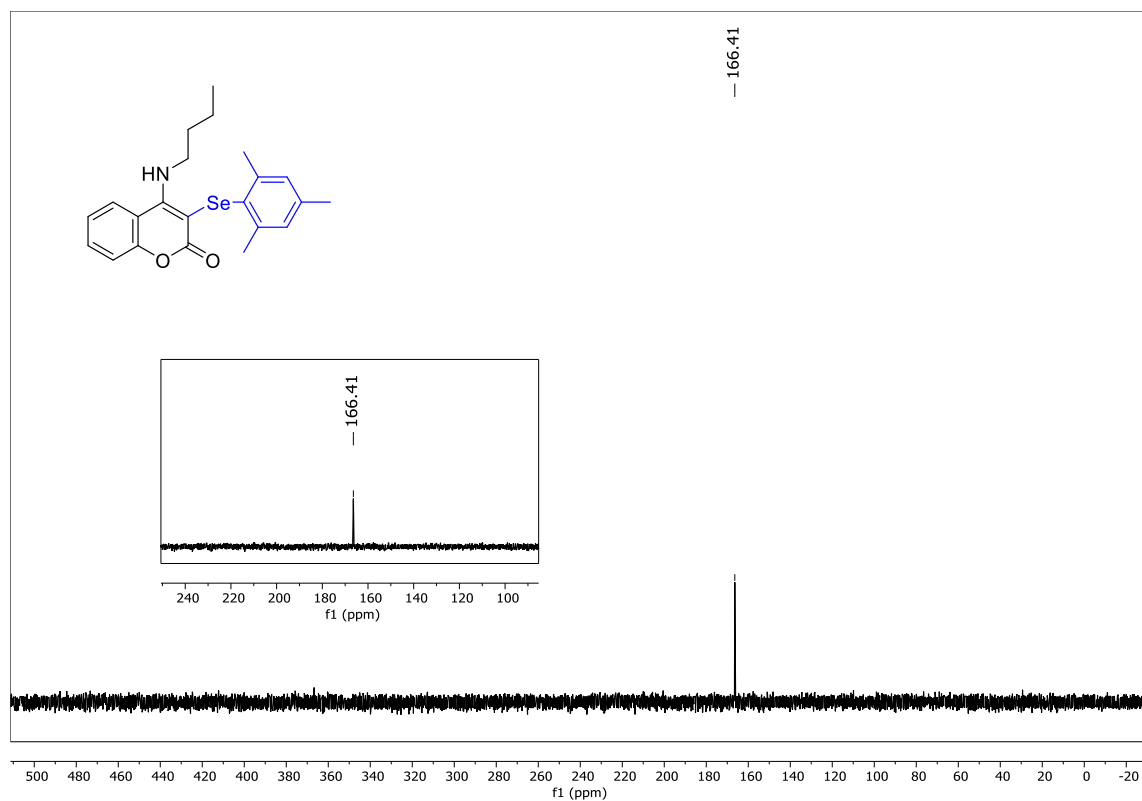


Figura 124. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-(mesitilselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13r**) em CDCl_3 .

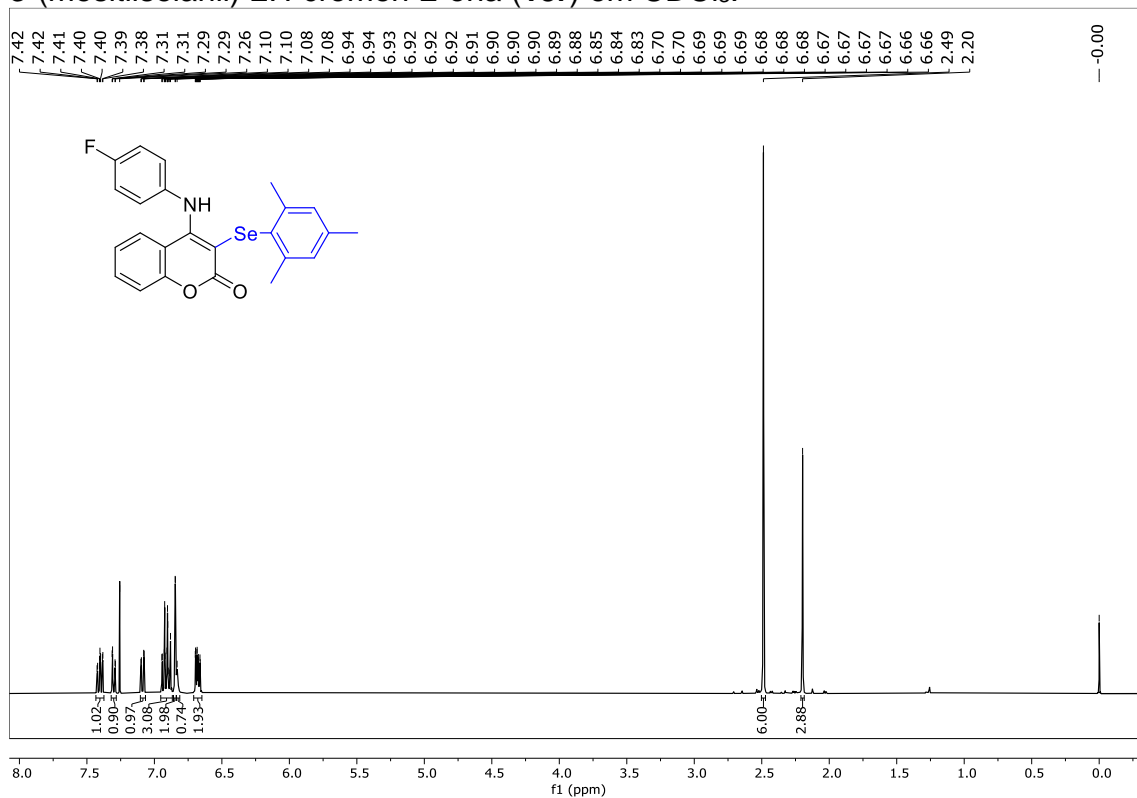


Figura 125. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-(mesitilselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13r**) em CDCl_3 .

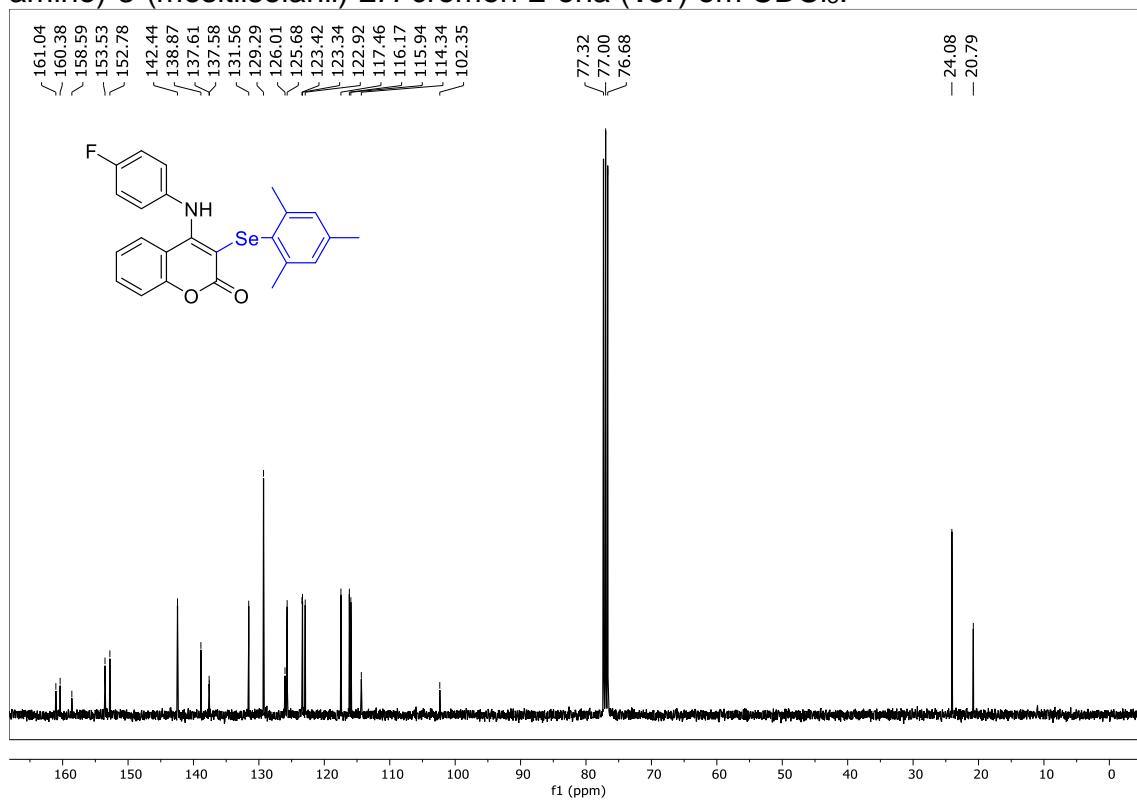


Figura 126. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)-amino)-3-(mesitilaselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13r**) em CDCl_3 .

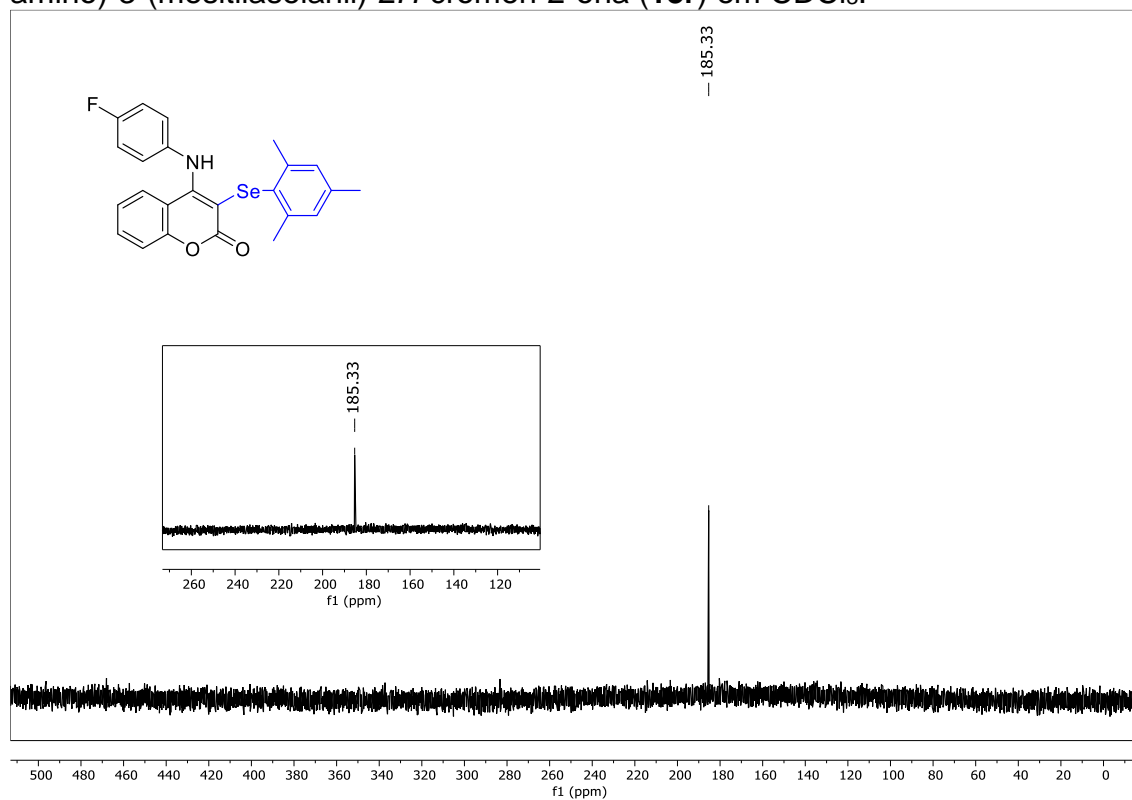


Figura 127. Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)-amino)-3-(mesitilaselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13r**) em CDCl_3 .

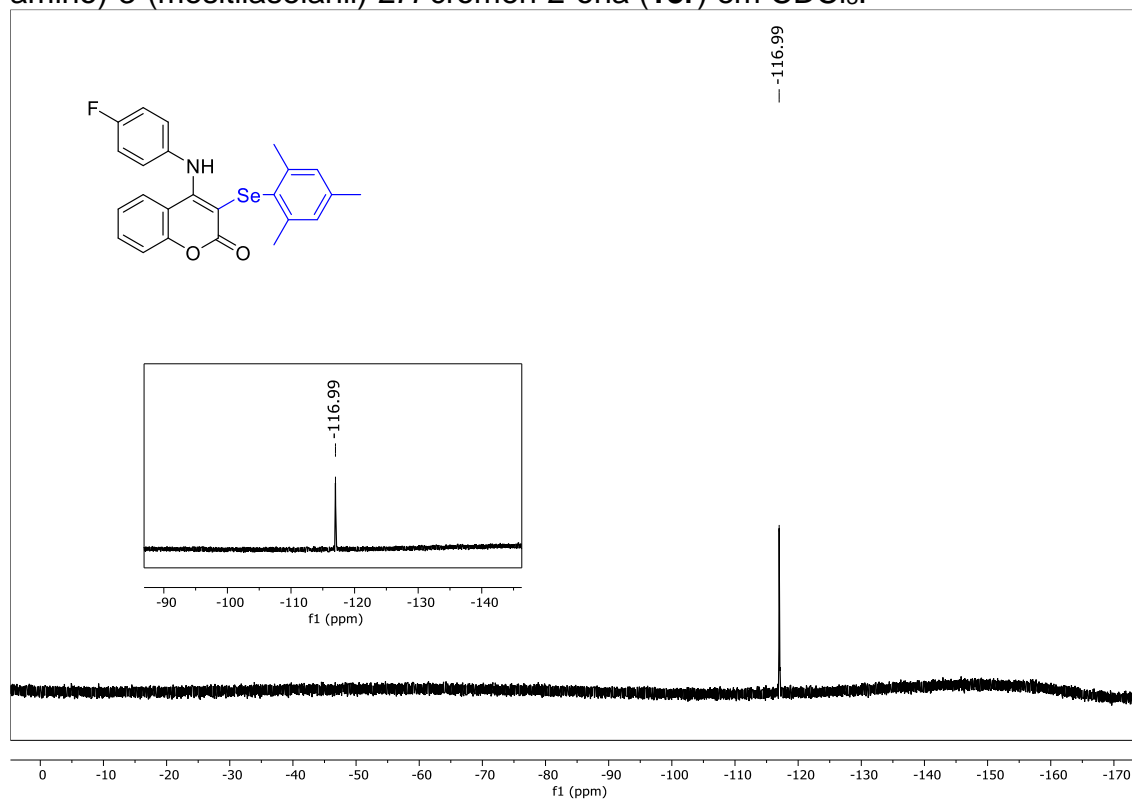


Figura 128. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-(naftalen-2-ilaselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13s**) em CDCl_3 .

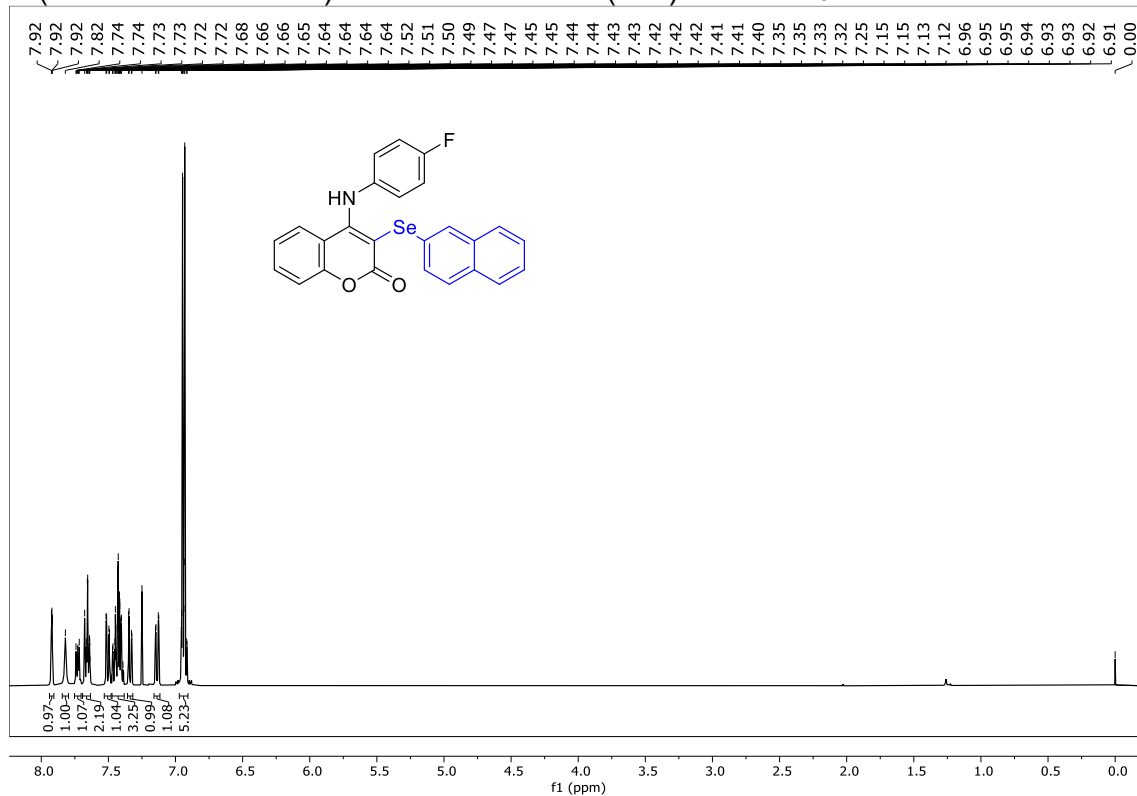


Figura 129. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-(naftalen-2-ilaselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13s**) em CDCl_3 .

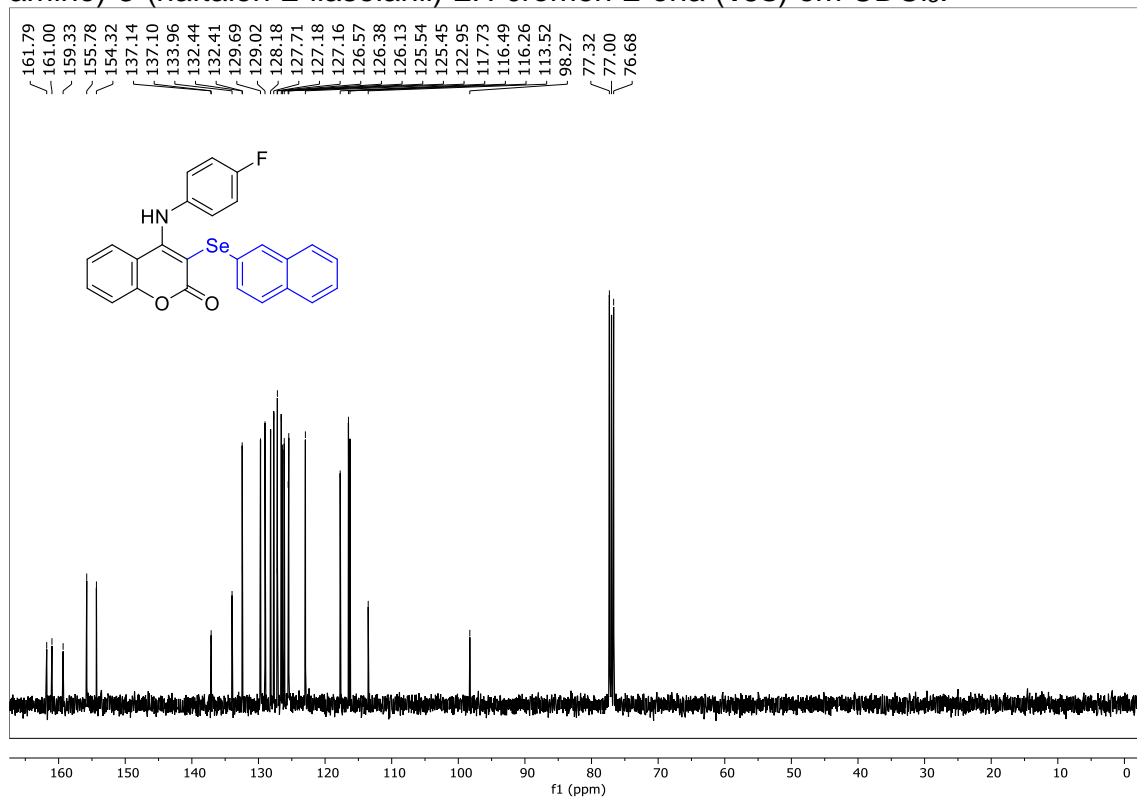


Figura 130. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)-amino)-3-(naftalen-2-ilaselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13s**) em CDCl_3 .

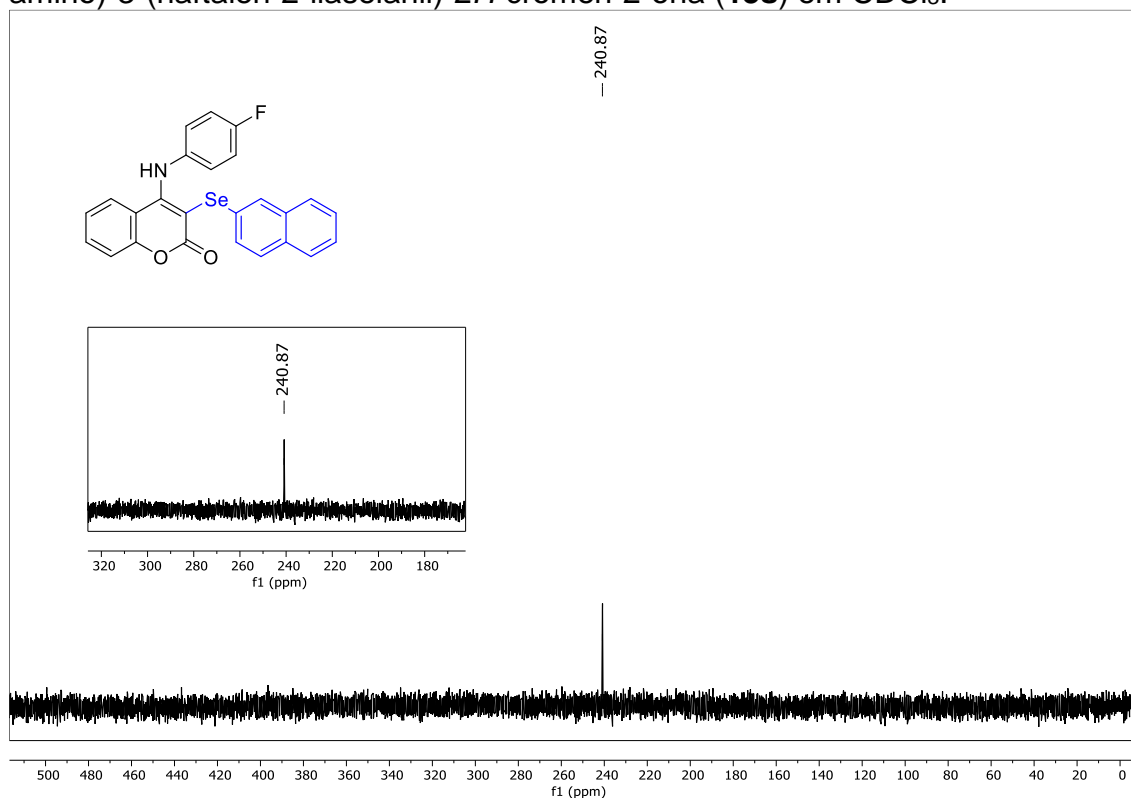


Figura 131. Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)-amino)-3-(naftalen-2-ilaselanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13s**) em CDCl_3 .

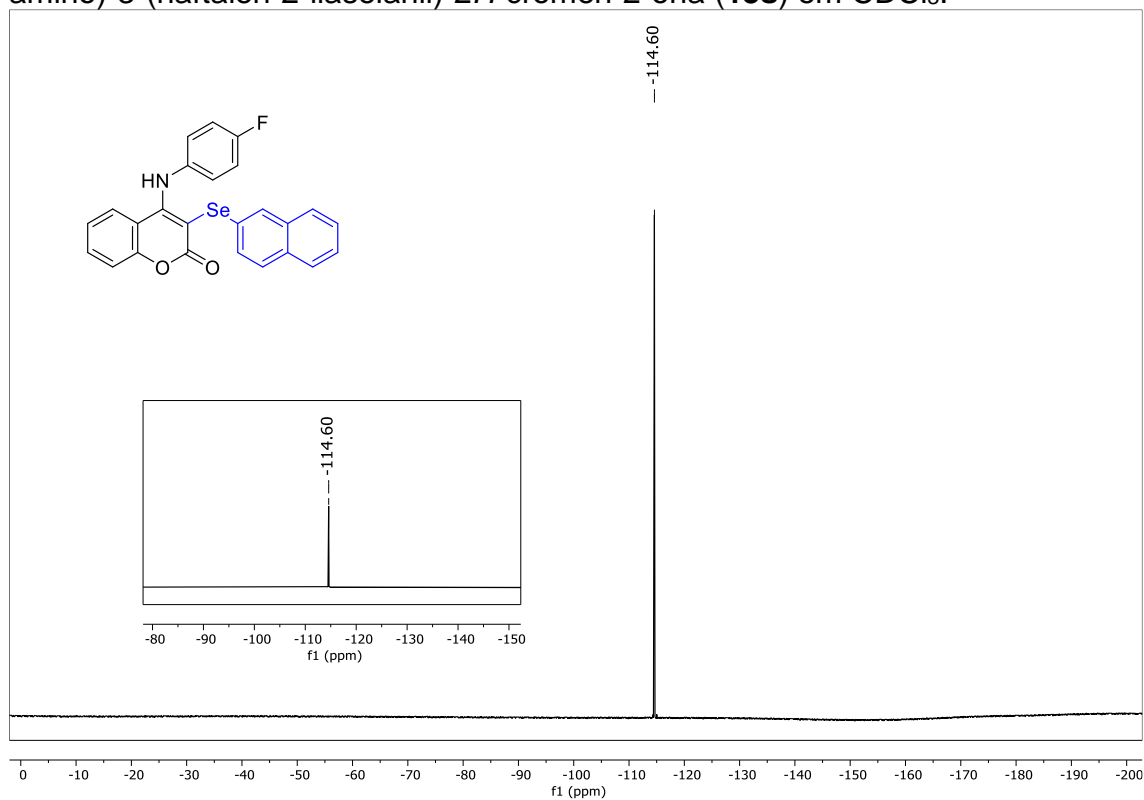


Figura 132. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13t**) em CDCl_3 .

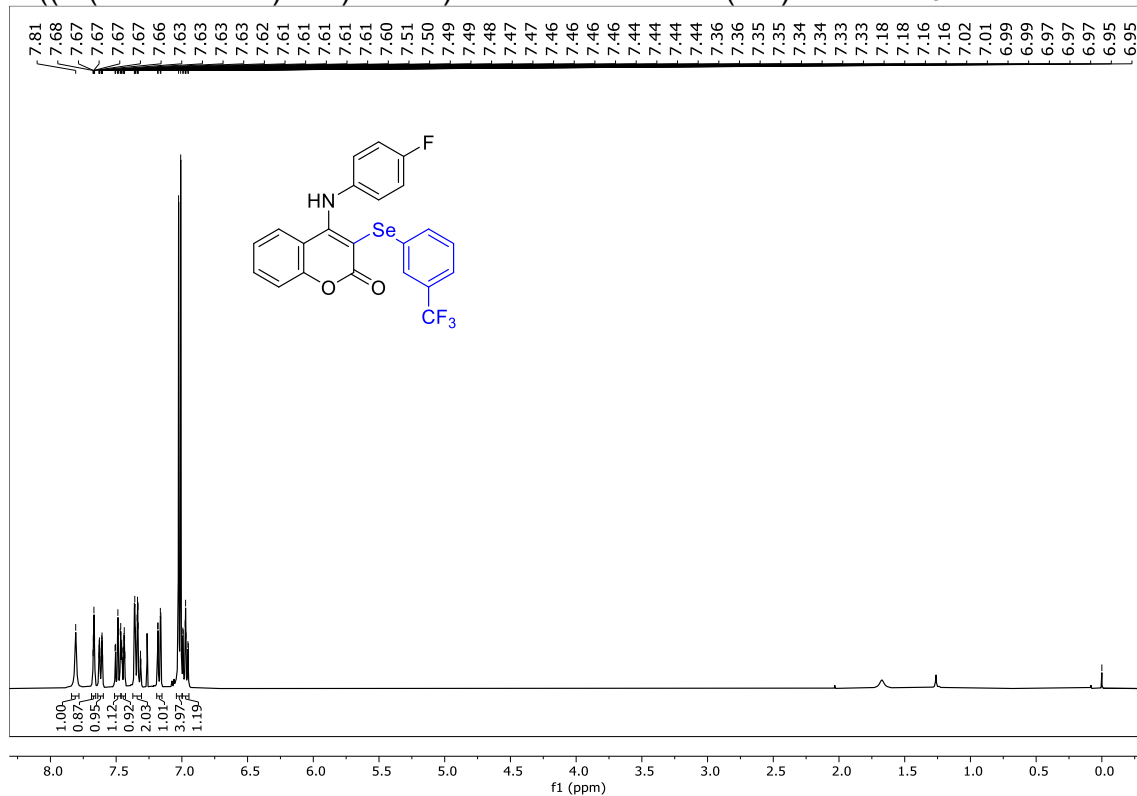


Figura 133. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)amino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13t**) em CDCl_3 .

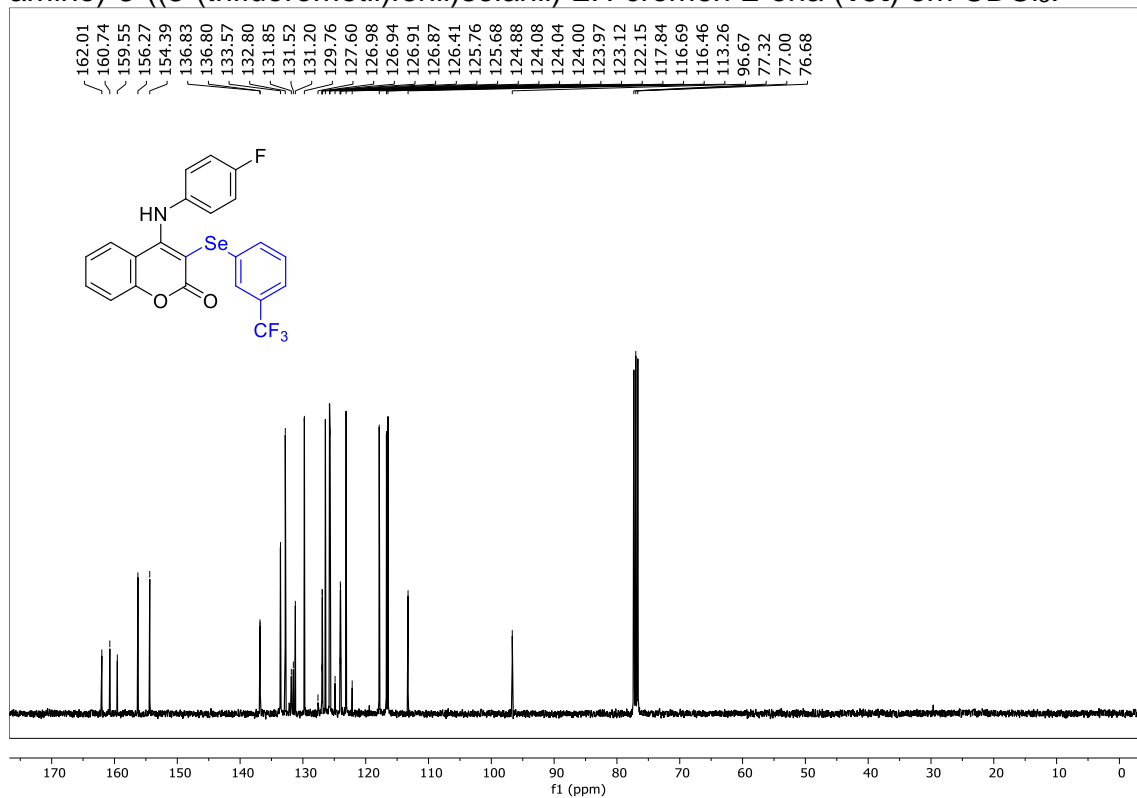


Figura 134. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)-amino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13t**) em CDCl_3 .

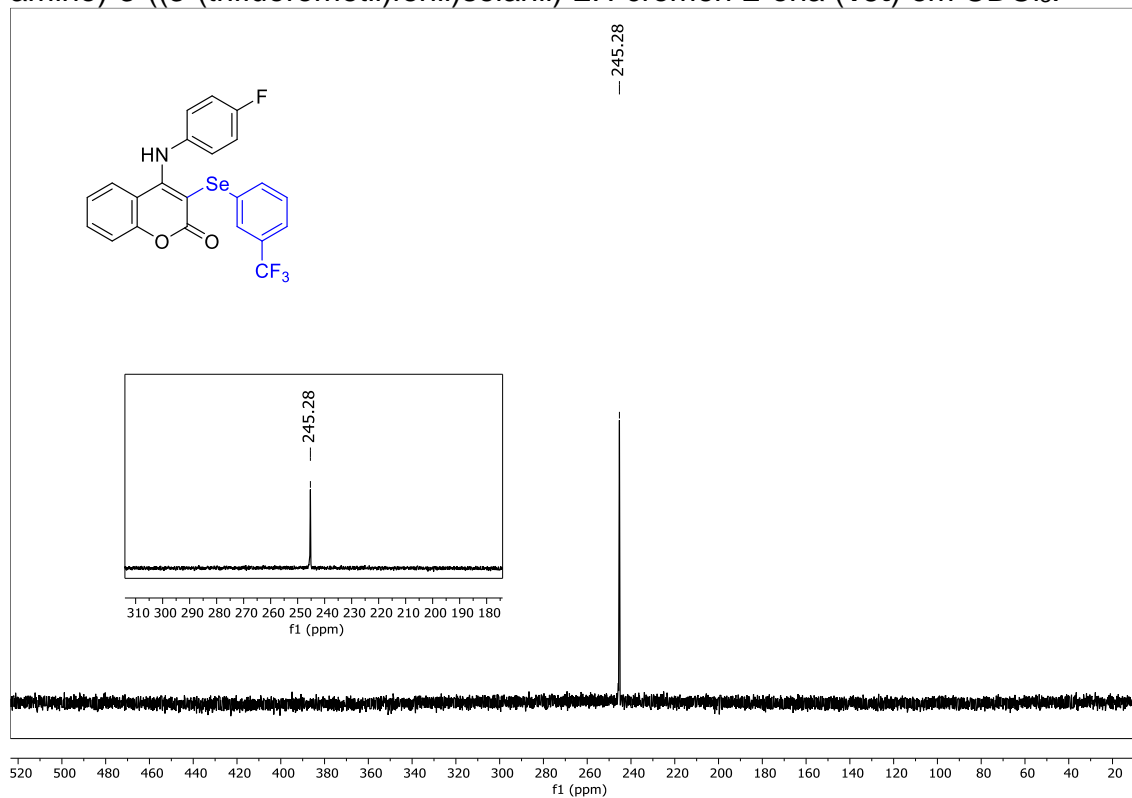


Figura 135. Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz) do composto 4-((4-fluorfenil)-amino)-3-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13t**) em CDCl_3 .

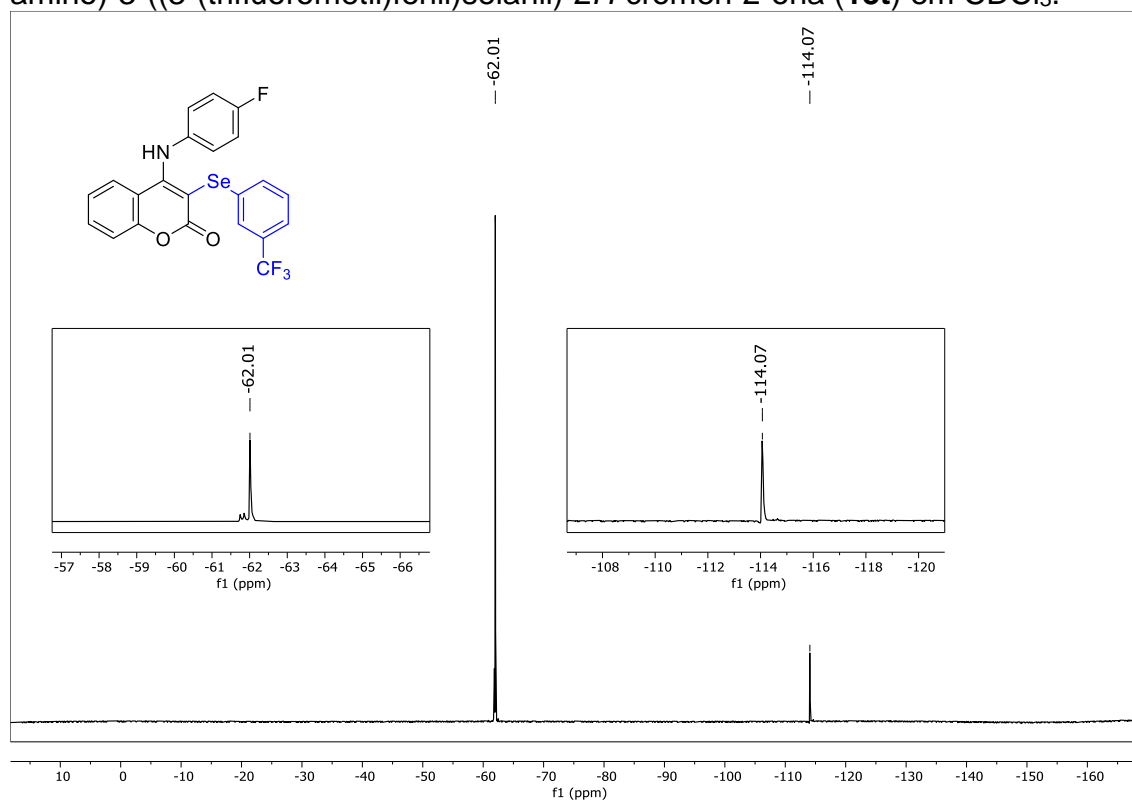


Figura 136. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 8-metil-4-(fenil-amino)-3-(fenilselenanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13y**) em CDCl_3 .

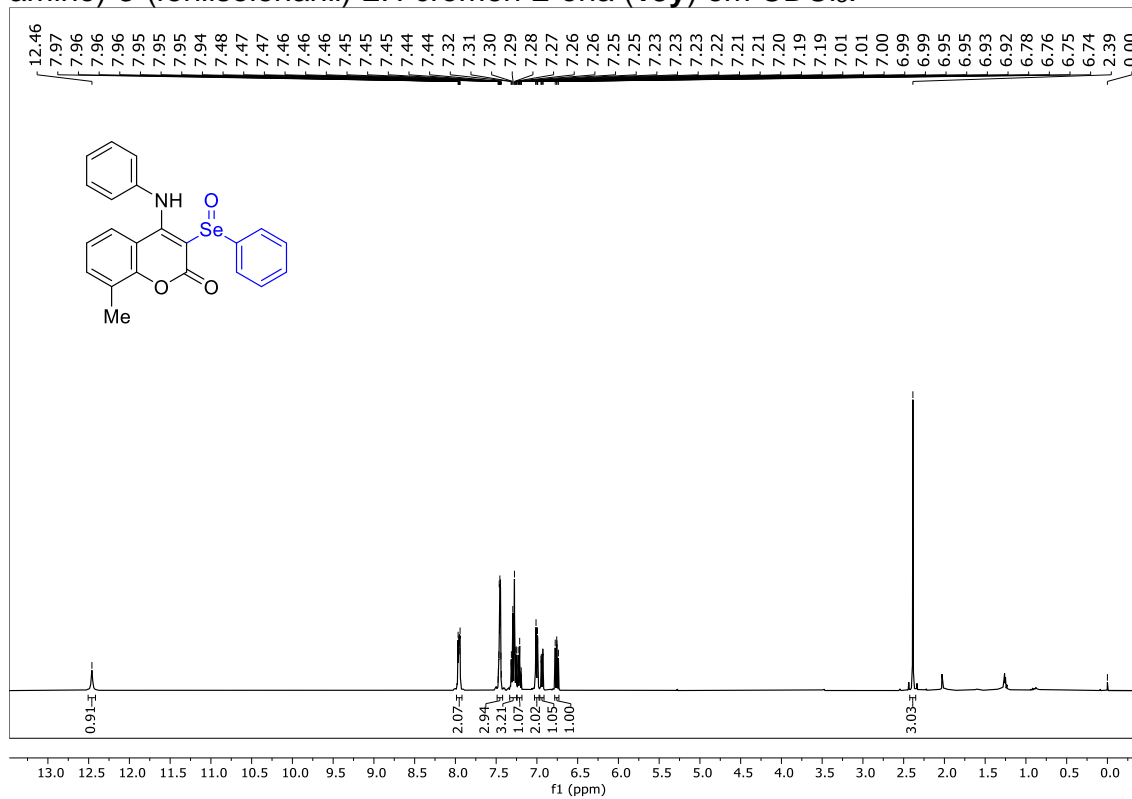


Figura 137. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 8-metil-4-(fenil-amino)-3-(fenilselenanil)-2*H*-cromen-2-ona (**13y**) em CDCl_3 .

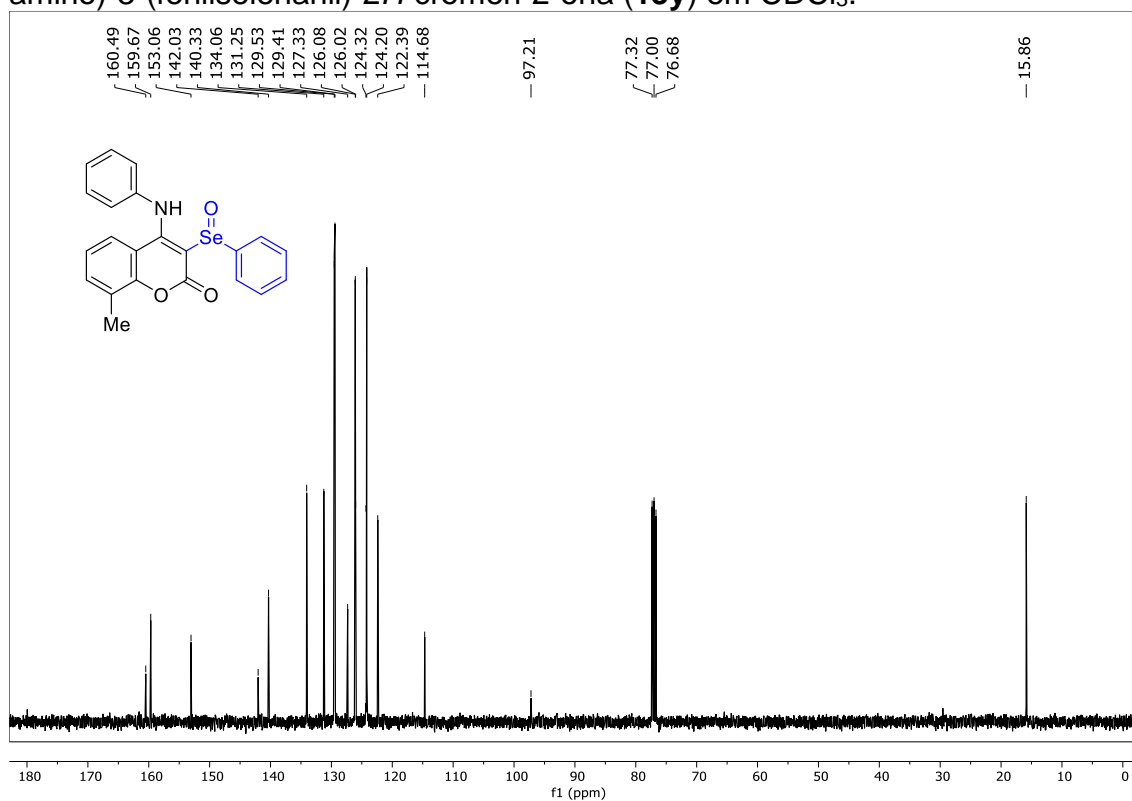


Figura 138. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{-^1\text{H}\}$ (76 MHz) do composto 8-metil-4-(fenil-amino)-3-(fenilselenanil)-2H-cromen-2-ona (**13y**) em CDCl_3 .

