



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**SELENAÇÃO DA LIGAÇÃO C(sp²)-H DE CROMONAS USANDO
I₂/DMSO COMO SISTEMA CATALÍTICO EM MEIO LIVRE DE
SOLVENTE E METAIS**

BRUNA INÁCIO TRAJANO

**ORIENTADOR: PROF. DR. ANTONIO LUIZ BRAGA
CO-ORIENTADORA: MSC. LUANA BETTANIN**

Florianópolis
Novembro/2018

Bruna Inácio Trajano

**SELENAÇÃO DA LIGAÇÃO C(sp²)-H DE CROMONAS USANDO
I₂/DMSO COMO SISTEMA CATALÍTICO EM MEIO LIVRE DE
SOLVENTE E METAIS**

Relatório apresentado ao Departamento de Química
da Universidade Federal de Santa Catarina,
como requisito parcial da disciplina de
Estágio II (QMC 5512)

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga
Orientador

MSc. Luana Bettanin
Co-orientadora

Florianópolis
Novembro/2018

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço aos meus pais, Eliseu e Marinei, por todo o apoio que recebi não só neste período de graduação, mas em toda a minha vida, e por sempre serem meu porto seguro. Muito obrigada também ao meu irmão Érick, que tantas vezes me trouxe alegria e me lembrou que sempre devemos manter viva nossa criança interior. Amo vocês.

Muito obrigada também aos meus amigos. Os mais antigos, Sthefanie, Morgana, Christian e Lameira, que já criaram raízes profundas no meu coração; aquele que está longe fisicamente, mas sempre perto de mim - o João Gambarra – e claro, aqueles que a UFSC me presenteou: Felipe (melhor companhia para pizzas, praias e o que for), Dagwin (meu eterno parceiro de relatórios), Lucas e Paula. E claro, não poderia faltar aquela que dividiu o teto comigo nesses quatro anos e também teve um papel fundamental: obrigada, Bruna Donadel!

Gostaria de agradecer também ao pessoal do LabSelen. Ao professor Braga, pela orientação e pela possibilidade de trabalhar no laboratório; à Lu, que mais do que uma co-orientadora, se tornou uma segunda mãe e grande amiga; à Lari e ao Roberth, que me deram tanto carinho (e comida), e a todos os outros que de alguma forma foram especiais: Alex, Dani, Flávio, Marcelo, Marcos e Scheide.

Ao pessoal da ATQ e do NuHAS, que, na reta final do curso, trouxeram várias pessoas maravilhosas para a minha vida e que me lembraram que doar nosso tempo por uma causa é uma das melhores coisas que podemos fazer.

A todos os professores e professoras inspiradores que conheci pelo caminho (sejam ou não da UFSC) e que plantaram em mim o amor pela ciência e pelo conhecimento.

Ao MESOLab pela concessão do aparelho de micro-ondas e de ponto de fusão e à Central de Análises por todas as análises realizadas.

À UFSC, ao CFM e ao Departamento de Química.

A todos que contribuíram de alguma forma neste trabalho.

Por fim, à CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro fornecido à UFSC, que tornou possível este trabalho.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas de moléculas que apresentam o núcleo cromona e derivados biologicamente ativos.....	11
Figura 2. Compostos sulfurados que apresentam atividade biológica	12
Figura 3. Compostos contendo selênio que apresentam atividade biológica	13
Figura 4. Gradientes de temperatura em aquecimento em micro-ondas (esq.) versus aquecimento convencional (dir.) ¹⁴	14
Figura 5. Exemplo de híbridos moleculares derivados de cromona ¹⁷	15
Figura 6. Estrutura da (E)-3-(dimetilamino)-1-(2-hidróxifenil)-2-propen-1-ona	17
Figura 7. CCD dos produtos obtidos e da reação otimizada para a formação do produto 21a.....	25
Figura 8. Espectro de RMN de ¹ H da 6-cloro-3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-ona (21c) em CDCl ₃ a 400 MHz.....	40
Figura 9. Espectro de RMN de ¹³ C da 6-cloro-3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-ona (21c) em CDCl ₃ a 101 MHz.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Rendimentos referentes à variação do catalisador.....	29
Tabela 2. Rendimentos referentes à variação do agente oxidante	30
Tabela 3. Rendimentos referentes à variação da temperatura.....	31
Tabela 4. Rendimentos referentes à variação da quantidade de catalisador	32
Tabela 5. Rendimentos referentes à variação da quantidade de agente oxidante ...	33
Tabela 6. Rendimentos referentes à variação do tempo de reação	33
Tabela 7. Rendimentos referentes à variação da temperatura no micro-ondas	35
Tabela 8. Rendimentos referentes à variação da potência	36
Tabela 9. Rendimentos referentes à variação do tempo de reação no micro-ondas	36
Tabela 10. Resumo da síntese das seleno-cromonas via aquecimento convencional e micro-ondas	39

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reações desenvolvidas por Godoi et al. e Zhu et al. ^{25,26}	17
Esquema 2. Reações desenvolvidas por Zhong et al. e Rafique et al. ^{19,20}	18
Esquema 3. Mecanismo proposto para a ciclização de enaminonas através da catálise com KIO_3 ²⁰	18
Esquema 4. Mecanismo proposto para a calcogenação de cromonas mediada por NH_4I ²¹	19
Esquema 5. Preparação das cromonas de partida ²⁸	23
Esquema 6. Preparação adaptada de disselenetos aromáticos	23
Esquema 7. Sistema reacional para a variação do catalisador.....	29
Esquema 8. Sistema reacional para a variação do agente oxidante.....	30
Esquema 9. Sistema reacional para a variação da temperatura.....	31
Esquema 10. Sistema reacional para a variação da quantidade de catalisador	32
Esquema 11. Sistema reacional para a variação da quantidade de agente oxidante	32
Esquema 12. Sistema reacional para a variação do tempo	33
Esquema 13. Rendimentos referentes à variação da atmosfera	34
Esquema 14. Sistema reacional para a variação da temperatura no micro-ondas ..	35
Esquema 15. Sistema reacional para a variação da potência do micro-ondas	35
Esquema 16. Sistema reacional para a variação do tempo no micro-ondas.....	36
Esquema 17. Sistema reacional e rendimento para a reação em argônio no micro-ondas	37
Esquema 18. Resultados dos testes com inibidores radiculares	42

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

μg	Micrograma
μL	Microlitro
BHT	Hidroxitolueno butilado
CCD	Cromatografia em camada delgada
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
DMF	Dimetilformamida
DMF-DMA	<i>N,N</i> -dimetilformamida dimetil acetal
DMSO	Dimetilsufóxido
equiv.	Equivalente
EROs	Espécies reativas de oxigênio
GHz	Gigahertz
GPx	Glutathiona peroxidase
h	Hora
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
Lit.	Literatura
min	Minuto
nm	Nanômetro
P.F.	Ponto de fusão
pH	Potencial hidrogeniônico
ppm	Parte por milhão
psi	Libra por polegada quadrada
R _f	Fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
TBHP	Hidroperóxido de terc-butila
TEMPO	<i>N</i> -oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
W	Watt
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1	Cromonas	11
2.2	Compostos organocalcogênicos	12
2.3	Micro-ondas e a Química Verde	13
2.4	Hibridização molecular e funcionalização C-H	15
2.5	Reações de calcogenação de cromonas	16
2.5.1	<i>Metodologias empregando catálise metálica</i>	16
2.5.2	<i>Ciclização de enaminonas catalisada por KIO₃</i>	17
2.5.3	<i>Calcogenação de cromonas mediada por NH₄I</i>	18
3	OBJETIVOS	20
3.1	Objetivo Geral	20
3.2	Objetivos específicos	20
4	MATERIAIS E MÉTODOS	21
4.1	Solventes e Reagentes	21
4.2	Equipamentos e Ferramentas	21
4.3	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	22
4.4	Procedimento experimental para a síntese de cromonas substituídas	22
4.5	Procedimento experimental para a síntese de disselenetos de diorganoíla	23
4.6	Procedimento experimental otimizado para a síntese de seleno-cromonas via aquecimento convencional	24
4.7	Procedimento experimental otimizado para a síntese de seleno-cromonas via micro-ondas	24
4.8	Caracterização das seleno-cromonas sintetizadas	25
4.9	Segurança e Tratamento de Resíduos	27
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1	Otimização dos parâmetros reacionais com aquecimento convencional	29
5.2	Otimização dos parâmetros reacionais em micro-ondas	34
5.3	Estudo do escopo reacional e comparação entre as metodologias	37
5.4	Aumento da escala de reação	40

5.5	Análise espectroscópica da 6-cloro-3-(fenilselanil)-4 <i>H</i> -cromen-4-ona (21c).....	40
5.6	Investigação mecanística	42
6	CONCLUSÃO.....	43
	REFERÊNCIAS	45
	APÊNDICES	48

RESUMO

Um dos grandes desafios da química orgânica sintética é a criação de moléculas que apresentem potenciais aplicações biológicas. Uma estratégia interessante é a hibridização molecular, que consiste em fundir dois grupos orgânicos que já apresentam alguma atividade biológica, a fim de potencializá-las. Neste trabalho, foram desenvolvidos dois caminhos ambientalmente adequados (livres de solvente e metais de transição) para a síntese de cromonas substituídas com grupamentos organosselênio na posição 3, via funcionalização da ligação Csp²-H. Em uma delas utilizou-se aquecimento convencional e na outra, aquecimento por irradiação de micro-ondas. Neste sistema, utiliza-se a cromona e o disseleneto de diorganoóla na presença de um sistema catalítico I₂/DMSO em atmosfera aberta por 2,5 h e 120 °C (sistema convencional) e em 120 °C, 110 W, dez minutos e tubo selado (por irradiação de micro-ondas). Com essas duas metodologias otimizadas, foi possível a preparação de diversos compostos-alvo selenados com rendimento de moderados a bons, mostrando assim a eficiência do método desenvolvido.

Palavras-chave: selenação, cromonas, química verde, funcionalização C(sp²-H), micro-ondas.

1 INTRODUÇÃO

Um dos grandes desafios dos químicos e cientistas, de um modo geral, é a criação de substâncias capazes de apresentar atividade biológica, a fim de que se tenha a possibilidade de remediar alguma enfermidade ou mesmo curá-la. Duas abordagens comuns são a funcionalização de núcleos que já são ativos biologicamente e a junção de dois ou mais destes, fornecendo híbridos que possivelmente somam suas propriedades biológicas.

O núcleo cromona, por exemplo, é amplamente encontrado na natureza e possui derivados com as mais variadas propriedades biológicas: anti-asma e anti-rinite, anti-inflamatória, antioxidante, anti-HIV, anti-tumoral, além de muitas outras em estudo. Além disso, sua estrutura é versátil e pode ser utilizada como bloco de construção para inúmeros outros compostos. Particularmente, derivados que contenham grupamentos organosselênio são interessantes uma vez que este tipo de moléculas também apresentam uma grande variedade de atividades biológicas, sendo a mais notória a atividade antioxidante. Espera-se, portanto, que a preparação de novos produtos a partir da funcionalização de cromonas com grupamentos organosselênio potencialize suas atividades biológicas.

Há poucas referências na literatura envolvendo a selenação de cromonas, e dentre estas, muitas não se preocupam com questões relacionadas aos princípios da Química Verde. Neste trabalho, buscou-se desenvolver uma metodologia ambientalmente adequada por dois caminhos sintéticos (o primeiro a partir de aquecimento convencional e o segundo via irradiação micro-ondas) e compará-los quanto à eficiência frente ao processo de síntese desejado.

2 REVISÃO DA LITERATURA

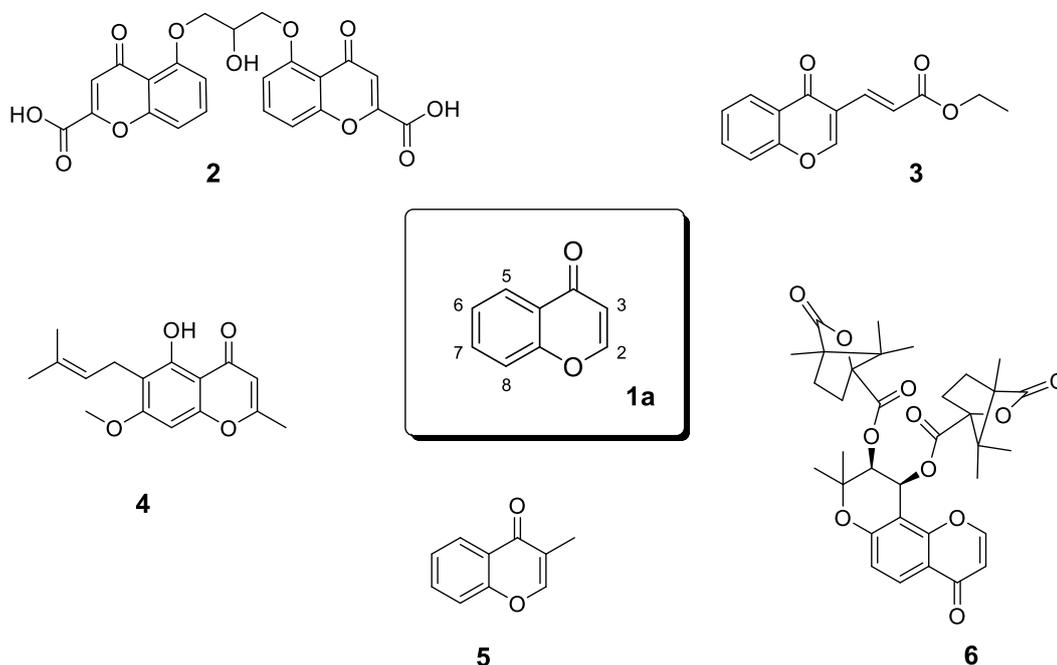
2.1 Cromonas

Cromonas são um grupo de compostos heterocíclicos oxigenados, onde há um anel benzênico fundido a uma 4-pirona (4*H*-1-benzopiran-4-onas). Largamente presentes na natureza – especialmente nas plantas – as cromonas vêm sendo estudadas como importantes blocos de construção na síntese orgânica, uma vez que inúmeros de seus derivados apresentam atividade biológica.¹

Na Figura 1, ilustra-se o núcleo cromona com as posições dos átomos de carbono numeradas (**1a**) e diversos derivados biologicamente ativos, já estudados e descritos na literatura, onde as atividades são: (**2**) anti-asma e anti-rinite; (**3**) anti-inflamatória; (**4**) antioxidante; (**5**) relaxante muscular e vasodilatadora; (**6**) anti-HIV.^{1,2}

O estudo de moléculas com potencial atividade antioxidante, ou seja, capacidade de eliminar radicais livres, é particularmente importante uma vez que a presença exagerada desses radicais provoca degeneração celular, causa principal de diversas doenças como câncer, Mal de Parkinson e Mal de Alzheimer. Além das atividades bioativas supracitadas, as cromonas também apresentam atividades antimicrobiana, anti-obesidade, entre outras.^{1,2}

Figura 1. Estruturas de moléculas que apresentam o núcleo cromona e derivados biologicamente ativos

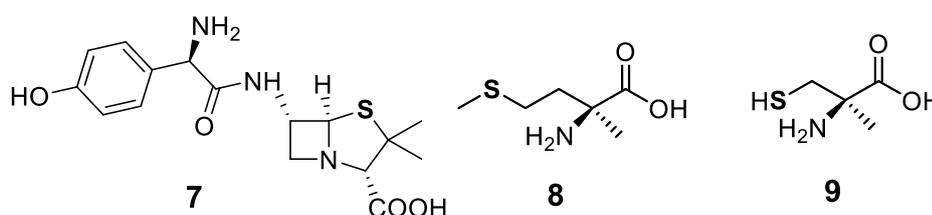


Sendo assim, é notório que o núcleo cromona possui uma estrutura privilegiada, capaz de dar origem a novas moléculas com grande importância biológica.

2.2 Compostos organocalcogênicos

Compostos organocalcogênicos, como o próprio nome sugere, se referem a moléculas orgânicas contendo átomos de enxofre, selênio ou telúrio. Este ramo da química é relativamente recente, e tem grandes motivações biológicas³: o enxofre, por exemplo (Figura 2), se encontra em antibióticos derivados da penicilina (**7**), bem como nas estruturas dos aminoácidos metionina (**8**) e cisteína (**9**).⁴

Figura 2. Compostos sulfurados que apresentam atividade biológica



Por sua vez, a química orgânica do selênio, calcogênio que será mais explorado neste trabalho, começou a ser melhor estudada em meados do século XX. Antes desse período, esse elemento era considerado tóxico, devido aos maus odores de seus compostos (na sua grande maioria, os derivados alifáticos de baixa massa molecular); além disso, o elemento era negligenciado pela aparente instabilidade de seus produtos e por se pensar que o comportamento destes seriam semelhantes aos dos análogos com enxofre.³

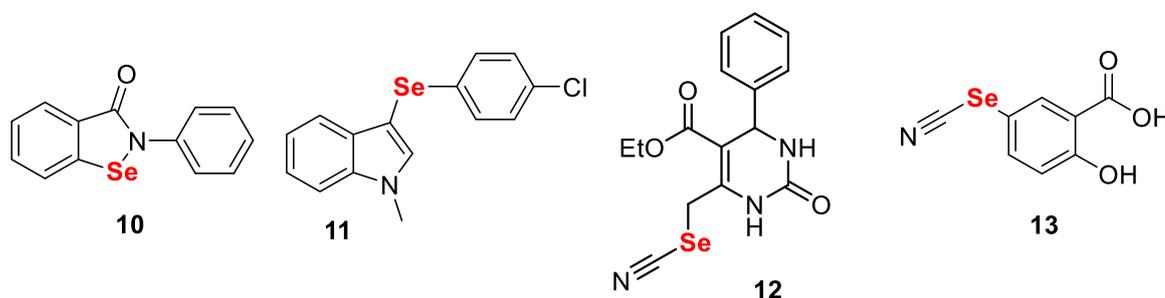
No entanto, em 1973, descobriu-se a presença de selênio no sítio ativo da enzima Glutathione Peroxidase (GPx) na forma de selenocisteína.^{3,5} A GPx é responsável pelo combate às Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), que, quando em excesso, estão associadas a doenças como Mal de Alzheimer, Mal de Parkinson, câncer e diabetes. No mesmo ano, outro marco importante na história da química do selênio foi a descoberta da geração de compostos α,β -insaturados através da eliminação de selenóxidos em compostos carbonílicos, proposta por Sharpless, Lauer e Teranishi.⁶ Com estas descobertas, as pesquisas envolvendo este elemento foram impulsionadas, até que hoje o selênio é inclusive considerado essencial para a saúde

humana, sendo a ingestão diária recomendada pela Organização Mundial da Saúde de 70 µg/dia.⁵

Do ponto de vista sintético, os compostos orgânicos de selênio são bastante versáteis, sendo empregados como materiais de partida, blocos de construção, catalisadores e ligantes em um grande número de reações orgânicas. Nesse sentido, espécies de selênio nucleofílicas, eletrofílicas ou mesmo radicalares podem ser usadas para incorporar o referido calcogênio às moléculas orgânicas. Estas espécies reativas de selênio são obtidas, geralmente, *in situ*, a partir do dicalcogeneto de diorganoíla correspondente.⁷

Os compostos inorgânicos de selênio vêm sendo utilizados como agentes antifúngicos⁸ e também no tratamento de caspa e dermatite seborreica, na forma de sulfeto de selênio (SeS₂). Da mesma forma, uma numerosa quantidade de compostos organosselênio já foram reportados na literatura com potencial função antioxidante, antitumoral, antimicrobiana, antidepressiva, anti-inflamatória e neuroprotetora.^{9,10} Alguns exemplos (**10-13**) deste tipo de substância estão ilustradas na Figura 3, onde: **10** representa o Ebselen, um dos mais estudados compostos organocalcogênio, possuindo atividade anti-inflamatória, anticâncer, antioxidante e citoprotetora¹¹. O composto **11** possui atividade anti-inflamatória⁹, bem como o **13**, que também apresenta potencial antinociceptivo¹²; e por fim, a molécula **12** também é antioxidante e tem potenciais aplicações contra o Mal de Alzheimer¹³.

Figura 3. Compostos contendo selênio que apresentam atividade biológica



2.3 Micro-ondas e a Química Verde

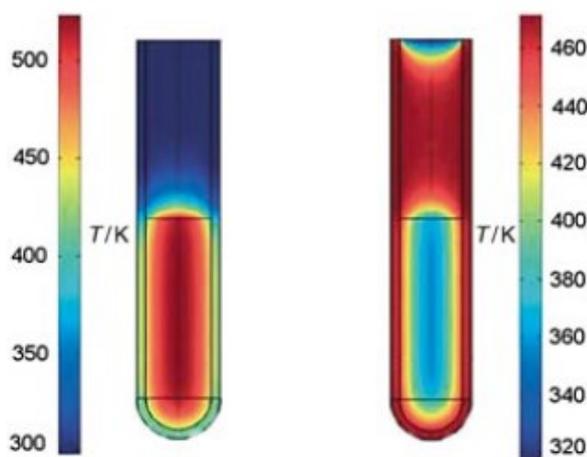
A radiação micro-ondas é uma forma de energia eletromagnética que compreende a faixa de 0,3 a 300 gigahertz (GHz), onde a parte elétrica é responsável por aquecer o meio reacional. A utilização desse tipo de irradiação em síntese orgânica é um

conceito relativamente novo, tendo seus primeiros relatos em 1986 e sendo a maioria deles conduzidos em um simples forno micro-ondas doméstico adaptado. Entre o fim dos anos 1980 e o começo da década de 90 a técnica se desenvolveu lentamente, devido a problemas relacionados a falta de conhecimento de como as reações se comportavam quando aceleradas por micro-ondas, a inflamabilidade de solventes e a falta de equipamentos com controle de temperatura e pressão adequados para os experimentos.¹⁴

Desde meados de 1990, no entanto, houve o desenvolvimento de diversos equipamentos de micro-ondas e os mesmos passaram a estar disponíveis comercialmente, o que causou um enorme aumento no número de estudos e de publicações envolvendo tal técnica, sendo aplicada para uma grande quantidade de diferentes reações.¹⁴

Estes estudos mostram que o uso da irradiação micro-ondas em síntese orgânica tem inúmeras vantagens em relação a métodos convencionais, como por exemplo, a diminuição do tempo reacional (de dias ou horas para minutos ou segundos), aumento dos rendimentos, diminuição de reações laterais – gerando economia atômica – e alta reprodutibilidade. Além disso, a irradiação micro-ondas também permite um aquecimento reacional mais eficiente e uniforme (Figura 4), onde o calor é concentrado nos reagentes (à esquerda na figura) e não no frasco (como é o caso do aquecimento convencional, à direita).¹⁴

Figura 4. Gradientes de temperatura em aquecimento em micro-ondas (esq.) versus aquecimento convencional (dir.)¹⁴



Neste contexto, é comum relacionar o uso de micro-ondas com a Química Verde. Esta filosofia, criada por Paul Anastas no fim da década de 90, visa diminuir danos à

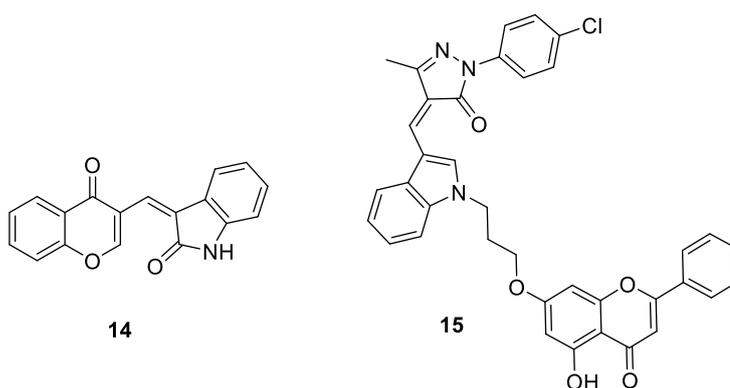
saúde humana e ao meio ambiente através de doze princípios: i) prevenção; ii) economia atômica; iii) síntese de produtos menos perigosos; iv) síntese de produtos seguros; v) uso de solventes e substâncias auxiliares mais seguros; vi) eficiência energética; vii) uso de matérias primas renováveis; viii) redução de derivatização; ix) catálise; x) design de degradação; xi) análise em tempo real para prevenção da poluição; xii) segurança química a fim de prevenir acidentes. De fato, o uso da tecnologia de irradiação de micro-ondas obedece princípios da Química Verde, destacando-se o princípio relativo à eficiência energética devido à minimização dos tempos reacionais.¹⁵

2.4 Hibridização molecular e funcionalização C-H

O desenvolvimento de um fármaco é um processo bastante complexo (dependendo de fatores como toxicidade, absorção, seletividade e metabolismo) e caro, e mesmo com o auxílio de descobertas bioquímicas e farmacológicas, apresenta várias etapas limitantes. Uma destas etapas, sendo também uma das primeiras neste desenvolvimento é justamente o *design* das moléculas.

A hibridização molecular, estratégia largamente empregada nas últimas duas décadas, consiste em fundir dois fragmentos biologicamente ativos em uma nova estrutura capaz de combinar suas características. A Figura 5 ilustra dois híbridos moleculares (**14** e **15**) derivados de cromona. A molécula **14** possui atividade analgésica e inibidora da enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2, enzima presente em uma série de processos bioquímicos, como inflamações), enquanto que o composto **15** também apresenta efeito analgésico notável e seletividade maior que o diclofenaco, fármaco comercializado.^{16,17}

Figura 5. Exemplo de híbridos moleculares derivados de cromona¹⁷



Diz-se funcionalização C-H o processo catalisado, quimio e regioseletivo, onde há quebra de ligação C-H e formação de ligação C-Y (onde Y é um grupo funcional). Neste sentido, a transformação de uma ligação C-H, amplamente presente em moléculas orgânicas, se mostra extremamente vantajosa na obtenção de híbridos moleculares, uma vez que reduz produtos indesejados (graças à sua seletividade), economiza-se etapas reacionais e possui enorme aplicabilidade.¹⁸

2.5 Reações de calcogenação de cromonas

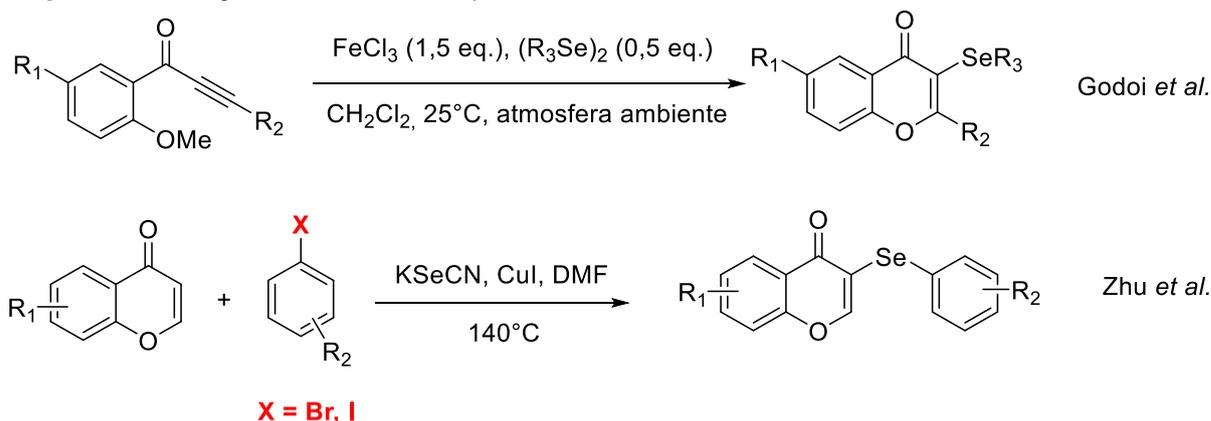
Dentre as reações de calcogenação de cromonas descritas na literatura, destacam-se a ciclização de enamionas catalisada por KIO_3 ^{19,20} e a calcogenação de cromonas mediada por NH_4I .²¹⁻²⁴ Há também a possibilidade de ciclização de alquinilarilcetonas com FeCl_3 ²⁵ e a reação de cromonas com iodobenzeno e KSeCN (catalisada por cobre)²⁶, sendo estes dois últimos métodos não muito ambientalmente adequados devido à presença de metais. Vale também ressaltar que os métodos descritos são recentes, o que ilustra a contemporaneidade do tema.

2.5.1 Metodologias empregando catálise metálica

O método de selenação de cromonas desenvolvido por Godoi *et al.* envolve disselenetos de diorganoíla e cromonas substituídas nas posições 2 e/ou 6, sendo o único dos métodos descritos que fornece bons rendimentos com a presença de um substituinte na posição 2. Isto é especialmente importante uma vez que flavonas (cromonas com uma fenila na posição 2) também são compostos extremamente importantes na química medicinal. Neste método, disselenetos e cromonas com substituintes alquílicos, arílicos, doadores e retiradores de elétrons são passíveis de serem utilizados.²⁵

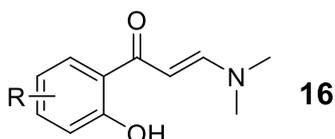
O trabalho de Zhu *et al.* utiliza uma funcionalização da ligação $\text{C}(\text{sp}^2\text{-H})$ através de catálise de cobre, tendo como substratos halobenzenos (principalmente iodo), selenocianato e tiocianato de potássio (KSeCN e KSCN , respectivamente) e cromonas. A partir deste método, uma ampla classe de cromonas calcogenadas com substituintes aromáticos pode ser obtida.²⁶

O Esquema 1 ilustra os sistemas reacionais citados, sendo representado apenas o método de selenação de Zhu *et al.*

Esquema 1. Reações desenvolvidas por Godoi *et al.* e Zhu *et al.*^{25,26}

2.5.2 Ciclização de enaminonas catalisada por KIO_3

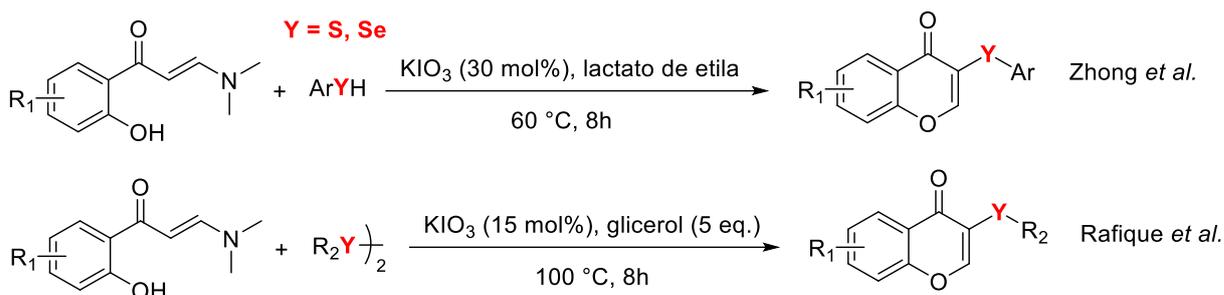
Outras metodologias utilizadas para a preparação de cromonas calcogenadas envolvem a ciclização de enaminonas catalisada por KIO_3 . Por enaminona, entende-se a espécie (E)-3-(dimetilamino)-1-(2-hidróxifenil)-2-propen-1-ona (**16**), possivelmente substituída, ilustrada na Figura 6.

Figura 6. Estrutura da (E)-3-(dimetilamino)-1-(2-hidróxifenil)-2-propen-1-ona

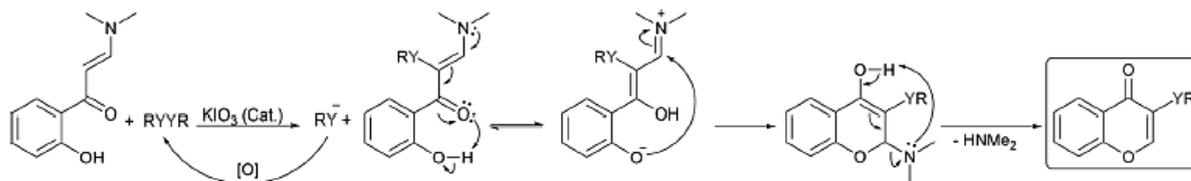
Em 2017, Zhong *et al.* reportaram a preparação de cromonas calcogenadas utilizando tióis ou benzenoselenol como fonte de calcogênios. Nesse trabalho, os autores obtiveram os produtos desejados com rendimentos de 66 a 88%, utilizando 30 mol% de KIO_3 , tendo lactato de etila como solvente por um tempo reacional de 8 horas a uma temperatura de 60 °C.¹⁹

Já no trabalho publicado por Rafique *et al.*, os produtos desejados, cromonas calcogenadas, foram preparados pela reação entre enaminonas e dicalcogenetos de diorganoíla. Foi utilizado 15 mol% de catalisador e glicerol como solvente. Neste trabalho foi necessário a utilização de 100 °C e 8 horas de reação para levar aos compostos desejados com até 90% de rendimento.²⁰

O Esquema 2 representa ambos os sistemas reacionais.

Esquema 2. Reações desenvolvidas por Zhong *et al.* e Rafique *et al.*^{19,20}

Rafique *et al.* propuseram que a ciclização intramolecular da enaminona ocorre segundo o mecanismo ilustrado no Esquema 3, onde Y equivale a enxofre ou selênio e R é o substituinte desejado. No mecanismo proposto, ocorre uma adição eletrofílica do grupo RY^+ à posição α -carbonílica, seguido de uma série de deslocamentos eletrônicos que permitem a formação de um enolato através da desprotonação da hidroxila. Então, este oxigênio carregado realiza a ciclização intramolecular, que, seguida da liberação de HNMe_2 , fornece a cromona substituída desejada.²⁰

Esquema 3. Mecanismo proposto para a ciclização de enaminonas através da catálise com KIO_3 ²⁰

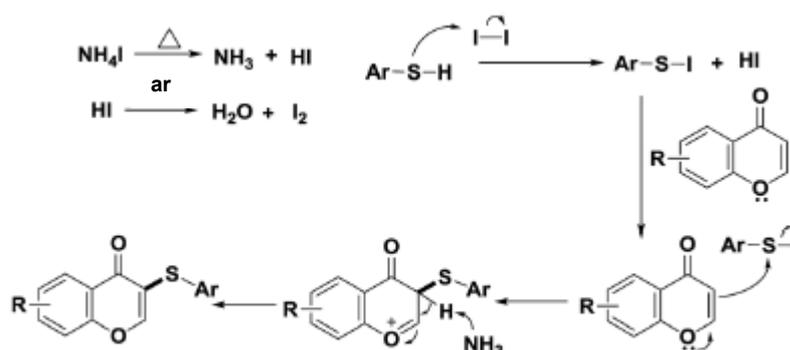
No exemplo do Esquema 3, utiliza-se como fonte de calcogênio um dicalcogeneto orgânico; no entanto, a mesma reação já foi observada com arilsulfonilhidrazidas, tiofenóis e o benzenoselenol, além de substratos alquílicos, arílicos, doadores e retiradores de elétrons.^{19,20}

2.5.3 Calcogenação de cromonas mediada por NH_4I

A calcogenação de cromonas mediada por NH_4I é baseada em uma funcionalização de uma ligação $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$. O mecanismo proposto para este processo está ilustrado no Esquema 4. Primeiramente, ocorre a formação de I_2 *in situ* através da separação de NH_4I em amônia e HI , seguida da oxidação deste em I_2 . Então, a molécula fonte de enxofre ou selênio – no exemplo do esquema, um tiol – reage com

I_2 para gerar a espécie eletrofílica $Ar-Y-I$ (ou mais genericamente $R-Y-I$), que por sua vez é adicionada à posição α -carbonílica, ocorrendo também a liberação de iodeto. Nesta adição, a ligação dupla α,β -carbonílica é deslocada e o oxigênio fica carregado positivamente, o que é desfeito pela retirada de um hidrogênio e a cromona substituída é enfim formada. Além disso, é possível que um agente oxidante no meio, como o ar ou a água, oxide o iodeto liberado de $R-Y-I$ em I_2 , retomando o ciclo catalítico.²¹⁻²⁴

Esquema 4. Mecanismo proposto para a calcogenação de cromonas mediada por NH_4I ²¹



Apesar de ser mais comum para a formação de tio-cromonas, este método também pode ser utilizado para a formação de seleno-cromonas quando um disseleneto é empregado.²⁴ Exemplos de substratos calcogenados possíveis são tióis²¹, benzenossulfonatos de sódio²², cloretos de aril e metilsulfonila²³, e dicalcogenetos²⁴; com exceção da reação que emprega cloreto de metilsulfonila, todos os demais substratos calcogenados são aromáticos (inclusive heteroaromáticos).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de uma metodologia rápida e ambientalmente mais adequada por dois caminhos diferentes (com aquecimento convencional e via irradiação micro-ondas) para a preparação de seleno-cromonas tendo como materiais de partida cromonas e disselenetos de diorganoíla.

3.2 Objetivos específicos

- Otimizar variáveis reacionais como temperatura, tempo, atmosfera, potência do micro-ondas, catalisador e agente oxidante, bem como as quantidades destes dois últimos, tendo como substratos a cromona não substituída e o disseleneto de difenila;
- Sintetizar, em ambos os caminhos, uma série de seleno-cromonas simples a partir das condições reacionais otimizadas;
- Investigar brevemente o mecanismo da reação;
- Caracterizar os compostos sintetizados através da determinação de ponto de fusão e espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C , bem como massas de alta resolução, se os compostos forem inéditos;
- Verificar a reprodutibilidade da metodologia desenvolvida em grande escala.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen), no Departamento de Química da UFSC.

4.1 Solventes e Reagentes

Alguns reagentes utilizados foram obtidos de fontes comerciais (Sigma Aldrich, Acros e Vetec), enquanto outros foram preparados em laboratório tendo como materiais de partida reagentes também provenientes de fontes comerciais. Os solventes orgânicos utilizados para isolamento e purificação também foram obtidos de fontes comerciais (Vetec, Synth e Quimidrol) e, quando necessário, foram purificados utilizando métodos descritos em literatura (como destilação).²⁷ Solventes destilados utilizados no trabalho foram hexano e acetato de etila.

4.2 Equipamentos e Ferramentas

As reações realizadas em aquecimento convencional fizeram uso de banho de óleo, onde a temperatura desejada foi alcançada através de uma chapa de aquecimento RH Basic 2 (Ika). Por sua vez, as reações em micro-ondas foram realizadas em tubos selados (10,0 mL) específicos para micro-ondas, em um aparelho Monomode Reactor CEM Discover.

A purificação dos compostos preparados foi realizada por meio de cromatografia em coluna, cuja fase estacionária era composta de gel de sílica 60 *mesh* (Macherey-Nagel) e o eluente foi uma mistura entre hexano e acetato de etila adequada para cada composto.

As frações coletadas via cromatografia em coluna foram identificadas através de placas de cromatografia em camada delgada (CCD) da marca Macherey-Nagel com 0,20 mm de espessura e sílica gel 60 *mesh*. Foram utilizados como método de revelação: luz ultravioleta (254 nm), cuba de iodo e solução ácida de vanilina seguida de aquecimento a 110 °C para que se reagisse o indicador e o produto.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados: evaporadores rotativos marca IKA RV 10, equipado com bomba de vácuo Vacuum Pump V-700 e banho termostático digital IKA HB 10 ou rota-evaporador M Büchi HB-140 e linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuubrand modelo RZ6-5,7, 6,8 m³/h.

Os valores de ponto de fusão (P.F.) foram determinados em aparelho MQ APF-301, não aferido.

Com exceção do aparelho de micro-ondas e de ponto de fusão, que se localizam no MESOLab (Laboratório de Metodologia e Síntese Orgânica) do Prof. Dr. Marcus Sá, todos os demais equipamentos se encontram no LabSelen.

4.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance 200 ou AS-400, atuando em 200 e 400 MHz respectivamente, que se encontram na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e empregando-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) foram relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, qua = quartuplete, qui = quintuplete, sex = sextuplete, m = multiplete, sl = simpleto largo), o número de átomos de hidrogênio deduzidos da integral relativa e a constante acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz). Os espectros foram tratados no software MestReNova versão 12.0.1-20560.

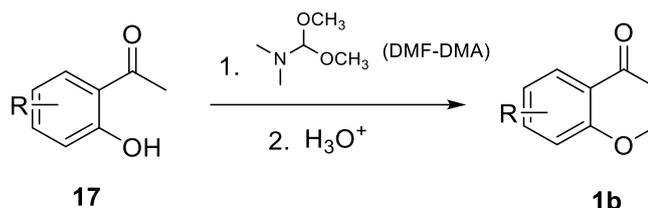
4.4 Procedimento experimental para a síntese de cromonas substituídas

As cromonas de partida foram preparadas utilizando pequenas modificações do método proposto por Föhlisch, que emprega *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA) para transformar 2-hidróxiacetofenonas (**17**) em enaminonas e em seguida realizar sua ciclização para gerar o produto **1b** em meio ácido.²⁸ O Esquema 5 ilustra esta reação.

Experimentalmente, um balão conectado a um condensador foi seco em estufa e purgado com argônio. Então, foram adicionados a este balão uma barra de agitação magnética, 30 mmol de **17**, dissolvidos em 10 mL de tolueno seco, e 60 mmol (7,97 mL) de DMF-DMA. A reação foi aquecida sob refluxo por quatro horas e mantida em atmosfera inerte. Em seguida, o balão foi colocado em banho de gelo para induzir a formação de um sólido, que foi filtrado a vácuo e recristalizado em tolueno. Na última etapa, o sólido recristalizado obtido foi dissolvido em 5 mL de diclorometano, juntamente com 1 mL de ácido clorídrico concentrado; a reação foi mantida sob refluxo

por três horas, acompanhada via CCD. Depois do término da reação, esta foi extraída com 3x25,0 mL de diclorometano. As frações orgânicas foram secas com MgSO₄ e concentradas sob pressão reduzida. Em seguida a reação bruta foi purificada por cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária gel de sílica 60 *mesh* e fase móvel uma mistura de hexano e acetato de etila, em proporções adequadas para cada substrato. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos (cerca de 50 a 90%) e em alto grau de pureza. Os mesmos foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C.

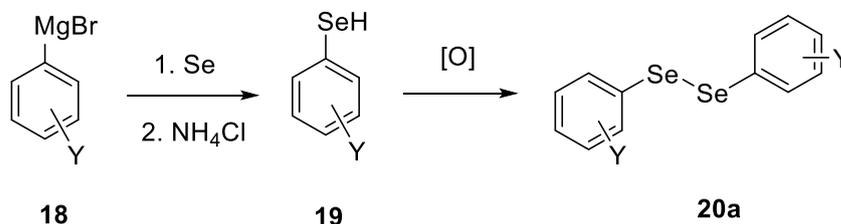
Esquema 5. Preparação das cromonas de partida²⁸



4.5 Procedimento experimental para a síntese de disselenetos de diorganoíla

Os disselenetos de diorganoíla (**20a**) necessários foram preparados através da oxidação de selenóis (**19**) gerados via reagente de Grignard (**18**), ilustrada no Esquema 6, onde Y = H, CH₃, OCH₃, F, Cl, Br. O procedimento adotado é uma adaptação do descrito por Reich, Cohen e Clark.²⁹

Esquema 6. Preparação adaptada de disselenetos aromáticos



Para realizar a síntese de tais compostos, é necessário que as vidrarias a serem utilizadas sejam secas em estufa desde o dia anterior, a fim de eliminar resquícios de água prejudiciais à reação (pois a água reage com o magnésio, o que é indesejado). O sistema experimental consiste de um balão de duas bocas com barra de agitação magnética, um funil de adição e um condensador de refluxo, no qual se conecta a entrada de argônio do sistema. Adicionou-se magnésio elementar (1,2

equivalente), juntamente com I₂ em quantidade catalítica, e o sistema foi flambado. Assim que este esfriou, adicionou-se tetrahidrofurano (THF) seco com auxílio de um funil de adição (1 mL para cada 1 mmol de substrato). Quando a adição de THF estava quase findada, adicionou-se o haleto de alquila gotejando-se lentamente. Ao fim desta etapa, o reagente de Grignard **18** é formado. Terminada a adição do haleto, cerca de uma hora depois o selênio elementar (1,2 equivalente) foi inserido, sendo que esta inserção foi gradual durante duas horas; ao fim deste tempo, a reação se procedeu durante mais 12 horas. Em seguida, etanol e cloreto de amônio (NH₄Cl) foram adicionados ao sistema para gerar o selenol **19**; o sistema reagiu por mais 20 minutos antes de ser aberto e se adicionar acetato de etila. Para transformar os selenóis **19** nos disselenetos **20a**, os primeiros foram oxidados em atmosfera aberta durante quatro horas. Extraiu-se utilizando água e acetato de etila. A recristalização de **20a** primeiramente foi realizada com etanol a quente e depois com hexano a quente, obtendo-se os produtos desejados.

4.6 Procedimento experimental otimizado para a síntese de selenocromonas via aquecimento convencional

Em um tubo de ensaio com barra magnética, foram adicionados 0,25 mmol da cromona desejada (**1b**), 0,13 mmol do disseleneto de diorganoíla (**20a**), o catalisador I₂ (20 mol %, 0,05 mmol, 12,7 mg) e o agente oxidante dimetilsulfóxido (DMSO, 5 equiv., 89,0 µL). As reações procederam a 120 °C, em atmosfera aberta e durante 2,5 h.

A reação foi interrompida com 10 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi extraída com solução de tiosulfato de sódio 10% (Na₂S₂O₃, 3x10 mL) e a fase aquosa com acetato de etila (3x10 mL). Em seguida, a fase orgânica (desejada) foi seca com sulfato de magnésio (MgSO₄) e concentrada a vácuo. A purificação destes compostos foi realizada através de cromatografia em coluna, cuja fase móvel consistiu de uma mistura de hexano e acetato de etila adequada para cada produto.

4.7 Procedimento experimental otimizado para a síntese de selenocromonas via micro-ondas

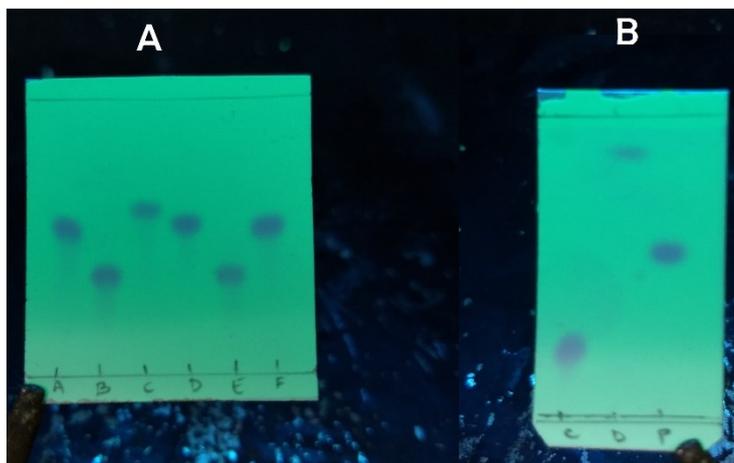
Em um tubo próprio para micro-ondas (e sem barra de agitação), adicionou-se 0,25 mmol da cromona desejada (**1b**), 0,13 mmol do disseleneto de diorganoíla (**20a**),

o catalisador I_2 (20 mol %, 0,05 mmol, 12,7 mg) e o agente oxidante DMSO (5 equiv., 89,0 μ L). As configurações do micro-ondas foram de dez minutos, 120 °C (com um minuto de rampa de aquecimento), 110 W e tubo selado com 145 psi de pressão. A extração e a purificação foram idênticas às descritas na seção 4.6.

4.8 Caracterização das seleno-cromonas sintetizadas

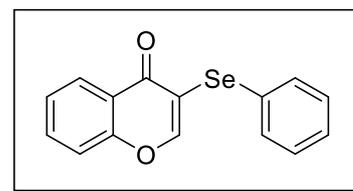
A seguir, se encontram os dados de caracterização dos seis compostos sintetizados, onde os rendimentos são relativos ao reagente limitante (a cromona). A Figura 7 ilustra duas placas de CCD eluídas em 20% acetato de etila:hexano e reveladas em luz ultravioleta (254 nm). Em **A**, se encontram as manchas características dos seis produtos sintetizados (A-F, correspondendo aos produtos 21a-21f). Em **B**, há as manchas da cromona não substituída (C), do disseleneto de difenila (D) e do produto desta reação (P). Para todas as reações realizadas, o R_f do produto foi intermediário entre o da cromona e do disseleneto envolvidos.

Figura 7. CCD dos produtos obtidos e da reação otimizada para a formação do produto 21a



- **3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-ona (21a)**

Sólido amarelo claro. Rendimentos: 88% (66,4 mg, aquecimento convencional) e 81% (61,2 mg, micro-ondas). P.F.: 63 – 65 °C (lit.: 59 – 60 °C)²⁰. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 8.27 – 8.24 (m, 1H), 7.91 (s, 1H),

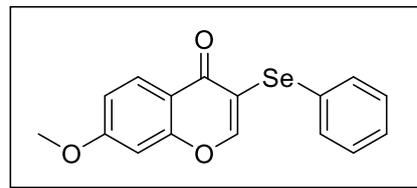


7.67 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.33 –

7.29 (m, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 175.4, 156.5, 155.9, 134.0, 129.7, 128.3, 126.5, 125.7, 123.3, 118.2, 118.0. $R_f = 0,57$ (acetato de etila:hexano, 2:8).

- **7-metoxi-3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-ona (21b)**

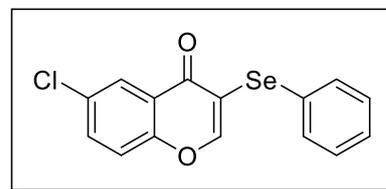
Sólido branco. Rendimentos: 65% (53,8 mg, aquecimento convencional) e 56% (46,4 mg, micro-ondas). P.F.: 86-87 °C (lit.: 89 – 91 °C)²⁴. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 3H), 6.96 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 174.6, 164.2, 158.2, 155.4, 133.8, 129.6, 128.4, 128.1, 127.8, 117.8, 117.1, 115.0, 100.2, 55.9. $R_f = 0,41$ (acetato de etila:hexano, 2:8).



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 3H), 6.96 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 174.6, 164.2, 158.2, 155.4, 133.8, 129.6, 128.4, 128.1, 127.8, 117.8, 117.1, 115.0, 100.2, 55.9. $R_f = 0,41$ (acetato de etila:hexano, 2:8).

- **6-cloro-3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-ona (21c)**

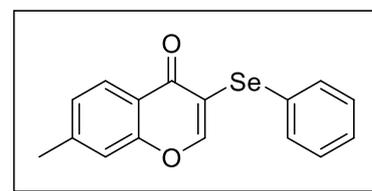
Sólido bege. Rendimentos: 57% (47,8 mg, aquecimento convencional) e 55% (46,1 mg, micro-ondas). P.F.: 110 – 112 °C (lit.: 110 – 111 °C)²⁴. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8.17 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 174.2, 155.5, 154.7, 134.2, 134.1, 131.5, 129.7, 128.5, 127.7, 125.7, 124.0, 119.9, 118.3. $R_f = 0,65$ (acetato de etila:hexano, 2:8).



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 174.2, 155.5, 154.7, 134.2, 134.1, 131.5, 129.7, 128.5, 127.7, 125.7, 124.0, 119.9, 118.3. $R_f = 0,65$ (acetato de etila:hexano, 2:8).

- **7-metil-3-(fenilselanil)-4H-cromen-4-ona (21d)**

Sólido bege cristalino. Rendimentos: 85% (67,0 mg, aquecimento convencional) e 74% (58,3 mg, micro-ondas). P.F.: 107 – 109 °C (lit.: 110 – 112 °C)²⁰. **RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3)** δ 8,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,61 – 7,56 (m, 2H); 7,29 – 7,19 (m, 5H); 2,46 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ 175,1; 156,5; 155,7; 145,3; 133,8; 129,5; 128,4; 128,1; 127,1; 126,1; 121,0; 117,8; 117,7; 21,9. $R_f = 0,59$ (acetato de etila:hexano, 2:8).

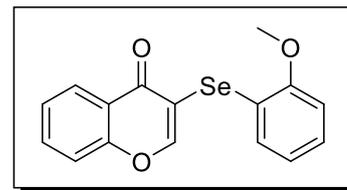


RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,61 – 7,56 (m, 2H); 7,29 – 7,19 (m, 5H); 2,46 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3)** δ 175,1; 156,5; 155,7; 145,3; 133,8; 129,5; 128,4; 128,1; 127,1; 126,1; 121,0; 117,8; 117,7; 21,9. $R_f = 0,59$ (acetato de etila:hexano, 2:8).

- **3-((2-metoxifenil)selanil)-4H-cromen-4-ona (21e)**

Sólido bege. Rendimentos: 32% (26,5 mg, aquecimento convencional) e 38% (31,5 mg, micro-ondas). P.F.: 105 – 106 °C (lit.: 110 – 111 °C)²⁰. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)**

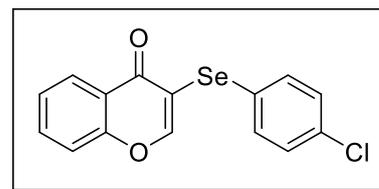
δ 8.28 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 8.7, 7.1, 1.7, Hz; 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 3.90 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 175.5, 157.9, 157.6, 156.6, 134.0, 131.9, 128.7, 126.7, 125.8, 123.5, 121.9, 118.6, 118.2, 115.0, 110.9. *R_f* = 0,40 (acetato de etila:hexano, 2:8).



- **3-((4-clorofenil)selanil)-4H-cromen-4-ona (21f)**

Sólido branco cristalino. Rendimentos: 71% (59,6 mg, aquecimento convencional) e 59% (49,5 mg, micro-ondas). P.F.: 109 – 110 °C (lit.: 118 – 119 °C)²⁰. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)**

δ 8.23 (dd, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 8.7, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.27 – 7.23 (m, 2H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 175.2, 156.6, 156.5, 134.9, 134.4, 134.1, 129.7, 126.8, 126.5, 125.8, 123.3, 118.2, 117.3. *R_f* = 0,57 (acetato de etila:hexano, 2:8).



4.9 Segurança e Tratamento de Resíduos

O tratamento de resíduos realizado no LabSelen é baseado no tipo de resíduo em questão. Solventes são separados em aquosos, halogenados e não halogenados, de forma que são coletados e destinados a uma empresa contratada pela UFSC (Proactiva Meio Ambiente Brasil S.A.). Resíduos sólidos como ponteiros, seringas, luvas, sais secantes, sílica e papéis filtro são separados, embalados de maneira apropriadas e recolhidos e incinerados pela empresa. Resíduos ácidos ou básicos têm seu pH corrigido e descartados como aquosos, e resíduos mais específicos, como SOCl₂ e mercúrio, têm um tratamento especial – bicarbonato de sódio e formação de amálgama com enxofre, respectivamente, onde este último é armazenado pelo laboratório.

Considerando-se que há a formação de aproximadamente 2,5 toneladas por mês de resíduos químicos em toda a universidade, a UFSC incentiva um consumo mais

consciente destes produtos, tendo inclusive um *site* com orientações necessárias para o descarte e outras informações pertinentes sobre o tema.³⁰

Quanto à segurança, os cuidados envolvidos na manipulação dos compostos envolveram o uso de jaleco, luvas e vestimenta adequada.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Otimização dos parâmetros reacionais com aquecimento convencional

A fim de se obter as condições ideais para a síntese das seleno-cromonas, várias reações foram realizadas. Foram otimizados os seguintes parâmetros, nesta ordem: catalisador, agente oxidante, temperatura, quantidade de catalisador, quantidade de agente oxidante, tempo e atmosfera, tendo como reagentes 0,25 mmol da cromona não substituída (**1a**) e 0,13 mmol do disseleneto de difenila (**20b**). Para o catalisador, foram utilizadas espécies de iodo porque, vide seções 2.5.2 e 2.5.3, estas espécies vêm apresentando bons resultados. Além disso, foram adicionados também cinco equivalentes de dimetilsulfóxido (DMSO) como agente oxidante. O Esquema 7 ilustra o sistema reacional adotado e a Tabela 1 apresenta os resultados obtidos com a variação do catalisador, referentes à preparação do produto (**21a**).

Esquema 7. Sistema reacional para a variação do catalisador

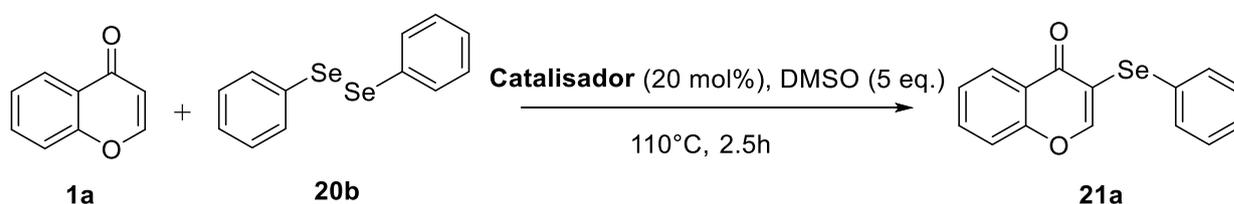


Tabela 1. Rendimentos referentes à variação do catalisador

Entrada	Catalisador (20 mol %)	Rendimento (%) ^a
1	sem catalisador	-
2	KI	Traços
3	NH ₄ I	Traços
4	HI	68
5	CuI	42
6	I ₂	79
7	NaI	Traços

^a Rendimento isolado.

A comparação entre a entrada 1 da Tabela 1 e as demais entradas (mais especificamente, 4, 5 e 6) indica a necessidade de catalisador para o acontecimento da reação. Das diversas espécies de iodo avaliadas, se pode perceber que apenas espécies com maior caráter covalente foram efetivas na preparação do composto

desejado, mesmo que em baixos rendimentos (Tabela 1, entradas 4, 5 e 6). Por outro lado, notou-se que sais de iodo não foram satisfatórios para realizar a reação (Tabela 1, entradas 2, 3 e 7). Observou-se ainda que o I_2 forneceu o melhor rendimento (entrada 6); assim, a otimização prosseguiu utilizando-o como catalisador.

Em seguida, testou-se diferentes espécies de agente oxidante. Supondo-se que o mecanismo do Esquema 4 seja equivalente ao desta reação – porque a espécie catalítica ativa daquele mecanismo é também o I_2 , e o ar ou a água poderiam estar agindo como agentes oxidantes – há a liberação de iodeto e HI. Esta espécie, então, seria responsável por oxidar o iodeto e/ou o HI para a espécie catalítica I_2 , o que retoma o ciclo catalítico. O Esquema 8 ilustra o sistema reacional adotado nesta otimização e a Tabela 2 apresenta os resultados obtidos.

Esquema 8. Sistema reacional para a variação do agente oxidante

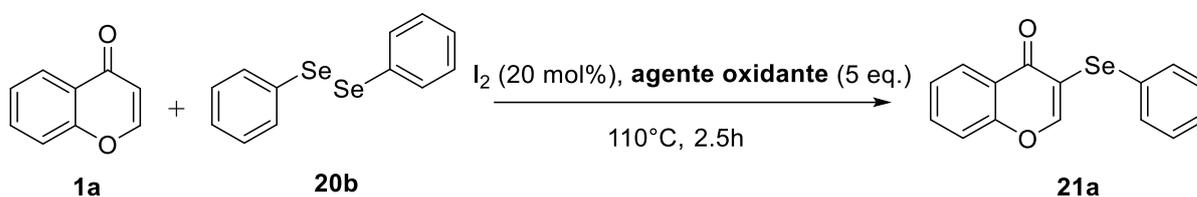


Tabela 2. Rendimentos referentes à variação do agente oxidante

Entrada	Agente oxidante (equiv.)	Rendimento (%) ^a
1	-	5
2	H ₂ O ₂ (5)	16
3	TBHP (5) ^b	Traços
4	DMF ^c (5)	Traços
5	DMSO ^d (5)	79

^a Rendimento isolado; ^b hidroperóxido de terc-butila; ^c dimetilformamida; ^d dimetilsulfóxido.

A entrada 1 da Tabela 2 representa a reação sem a adição de agente oxidante e indica um baixíssimo rendimento. Sua comparação com as demais entradas indica que é necessário, de fato, um agente oxidante. Os baixíssimos rendimentos das entradas 2, 3 e 4 indicam que essas espécies não são agentes oxidantes efetivos para a transformação desejada. Conforme entrada 5, o melhor resultado teve como agente oxidante o DMSO, o que corresponde também à entrada 6 da Tabela 1. Então, adotando o sistema I_2 (20 mol%), DMSO (5 equivalentes) e 2.5 h, variou-se a

temperatura reacional, vide Esquema 9. A Tabela 3 mostra os resultados obtidos, onde a temperatura foi medida por meio de um termômetro inserido no banho de óleo.

Esquema 9. Sistema reacional para a variação da temperatura

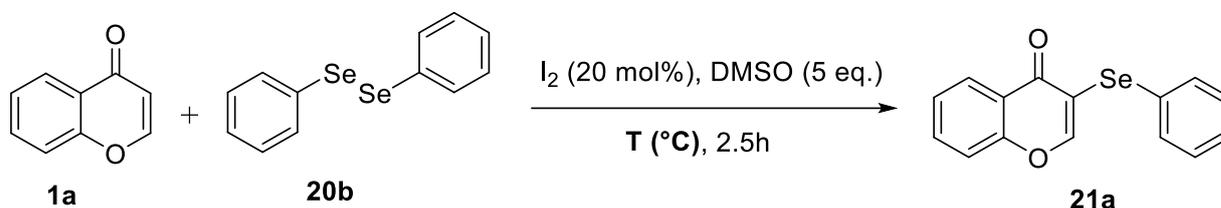


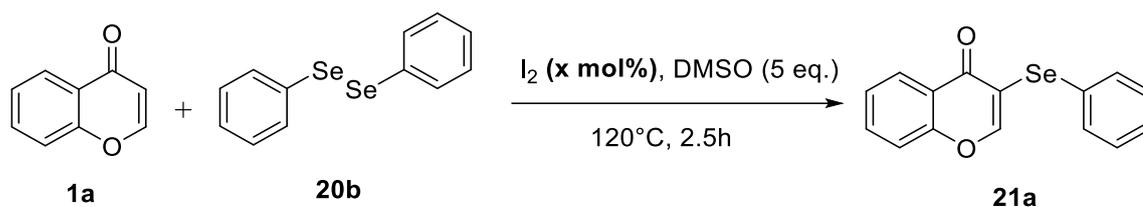
Tabela 3. Rendimentos referentes à variação da temperatura

Entrada	Temperatura (°C)	Rendimento (%) ^a
1	100	82
2	110	79
3	120	88
4	130	81

^a Rendimento isolado.

Reações realizadas em temperaturas menores que 100 °C foram acompanhadas via CCD, não obtendo resultados satisfatórios. Assim, optou-se por começar a otimização a partir de 100°C. Na entrada 3, verificou-se um aumento no rendimento quando a temperatura adotada foi de 120 °C, o que provavelmente ocorreu pelo fornecimento de mais energia à reação. Porém, elevar a temperatura a 130 °C (entrada 4) causa uma pequena diminuição do rendimento, possivelmente causada por alguma degradação dos reagentes ou do produto no meio reacional. Já a pequena variação observada entre 100 °C e 110 °C (entradas 1 e 2) pode ser tratada como insignificante, pois na escala de reação adotada uma diferença de 3% no rendimento está dentro da margem de erro da própria balança do laboratório. Assim, a temperatura adotada para as reações seguintes foi de 120 °C.

Em seguida, testou-se a influência da quantidade de catalisador (Tabela 4) com o sistema reacional representado no Esquema 10, onde **x** é a quantidade de catalisador. Caso menores quantidades de I₂ fornecessem resultados tão bons quanto os já obtidos com 20 mol%, haveria a diminuição de resíduos gerados e aumento da eficiência, o que é desejável.

Esquema 10. Sistema reacional para a variação da quantidade de catalisador**Tabela 4.** Rendimentos referentes à variação da quantidade de catalisador

Entrada	Quantidade de I ₂ (mol %)	Rendimento (%) ^a
1	5	74
2	10	81
3	15	71
4	20	88
5	25	59

^a Rendimento isolado.

O melhor rendimento foi novamente referente à quantidade de 20 mol% (entrada 4), enquanto os resultados de 5 a 15 mol% (entradas 1 a 3) se mostraram pouco menores que este. Além disso, observa-se que o resultado da entrada 5 é o mais divergente; é possível que a diminuição de rendimento neste caso se deva ao excesso de catalisador no meio reacional, que prejudica o contato entre os reagentes; outra hipótese é que o I₂ possa estar atuando como nucleófilo na reação (adicionando-se à ligação dupla). Logo, manteve-se 20 mol% de I₂ como catalisador.

A otimização seguinte, relativa à quantidade de agente oxidante empregada (Tabela 5), também teve como objetivo uma maior eficiência do método. O sistema empregado nesta otimização está representado no Esquema 11, no qual *y* é a quantidade de DMSO.

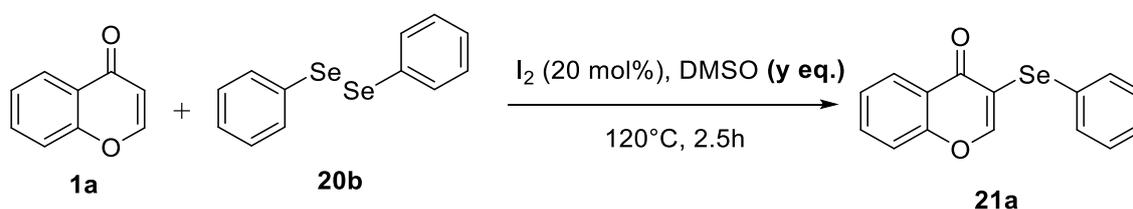
Esquema 11. Sistema reacional para a variação da quantidade de agente oxidante

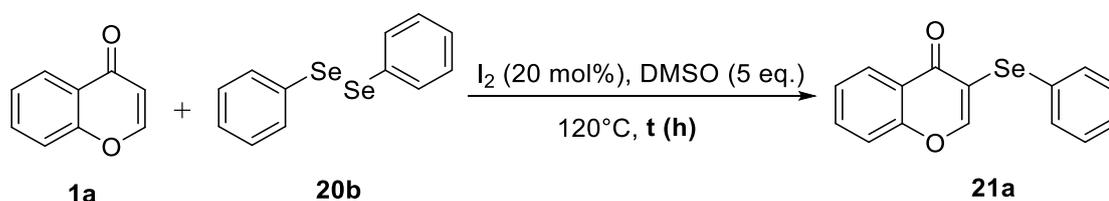
Tabela 5. Rendimentos referentes à variação da quantidade de agente oxidante

Entrada	Quantidade de DMSO (equiv.)	Rendimento (%) ^a
1	4	63
2	5	88
3	6	88

^a Rendimento isolado.

A entrada 1 da Tabela 5 mostra que a diminuição desta quantidade leva a um decréscimo considerável no rendimento, provavelmente porque há relativamente pouco DMSO para realizar as oxidações necessárias ou para homogeneizar o sistema. Enquanto isso, o rendimento relativo a seis equivalentes de DMSO reproduz o valor obtido quando se fez uso de cinco equivalentes. Além disso, há uma convenção em Química Verde de que se pode dizer “sem solvente” um sistema com até cinco equivalentes do mesmo. Por estas razões, optou-se pelo uso de cinco equivalentes.

O Esquema 12 representa o sistema reacional para a variação do tempo de reação e a Tabela 6 apresenta os resultados obtidos, onde a variação foi de 30 em 30 minutos.

Esquema 12. Sistema reacional para a variação do tempo**Tabela 6.** Rendimentos referentes à variação do tempo de reação

Entrada	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	2.0	71
2	2.5	88
3	3.0	85

^a Rendimento isolado.

A comparação entre as entradas 1 e 2 da Tabela 6 mostra que em duas horas a reação ainda não se completou, enquanto que o rendimento da entrada 3 é idêntico ao da entrada 2 (dentro da margem de erro). Novamente, por questões de eficiência, optou-se pelo tempo intermediário (2.5h).

Por último, variou-se a atmosfera da reação, e os resultados se encontram no Esquema 13, sendo a primeira reação realizada nas condições otimizadas. Na segunda e na terceira reações, além da variação da atmosfera, fez-se uso também de DMSO degaseificado. Por fim, o rendimento referente à segunda reação mostra que, apesar de a reação precisar de um agente oxidante, uma atmosfera saturada de oxidante causa queda no rendimento – provavelmente, porque esta atmosfera tenda a oxidar as espécies reduzidas antes mesmo de elas cumprirem seu papel catalítico. Como o rendimento de nenhum dos testes superou o obtido via atmosfera “ambiente”, o uso desta foi mantido.

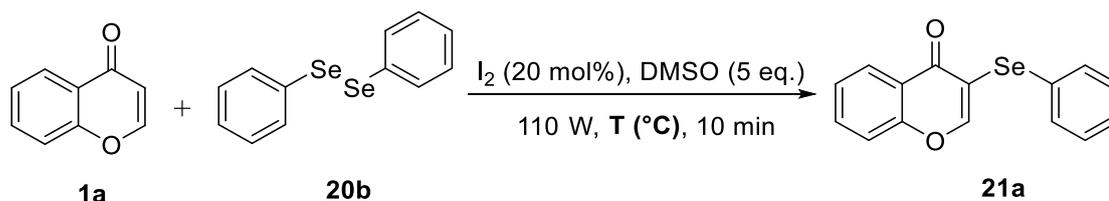
Esquema 13. Rendimentos referentes à variação da atmosfera



5.2 Otimização dos parâmetros reacionais em micro-ondas

A fim de se economizar tempo, reagentes e solventes, as condições ideais referentes ao sistema catalítico (catalisador, agente oxidante e quantidade destes) foram mantidas. Por outro lado, parâmetros mais particulares do micro-ondas, como temperatura, tempo de reação e potência foram estudados. Também foi realizado um teste com atmosfera inerte (argônio).

Primeiramente, a variação da temperatura foi realizada no sistema do Esquema 14 e forneceu os resultados da Tabela 7.

Esquema 14. Sistema reacional para a variação da temperatura no micro-ondas**Tabela 7.** Rendimentos referentes à variação da temperatura no micro-ondas

Entrada	Temperatura (°C)	Rendimento (%) ^a
1	110	70
2	120	81
3	130	70

^a Rendimento isolado.

Observa-se o mesmo padrão dos rendimentos obtidos com o aquecimento convencional: aumento de rendimento entre 110 °C e 120 °C (entradas 1 e 2), seguido de queda em 130 °C (entrada 3). A interpretação é análoga à daquele caso: uma adição de energia (de 110 a 120 °C) favorece a reação, enquanto elevar a temperatura a 130 °C causa possíveis degradações dos reagentes ou do produto formado. Assim, selecionou-se 120 °C como temperatura ideal.

A variação da potência, por sua vez, foi realizada de 30 em 30 W no sistema do Esquema 15 e seus resultados estão representados na Tabela 8.

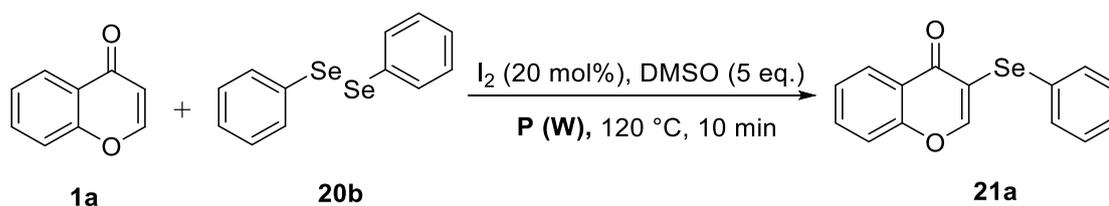
Esquema 15. Sistema reacional para a variação da potência do micro-ondas

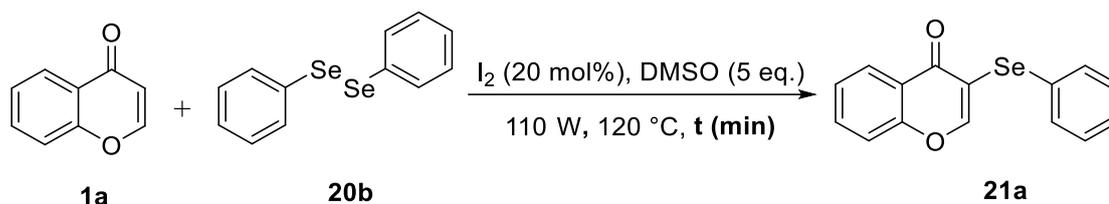
Tabela 8. Rendimentos referentes à variação da potência

Entrada	Potência (W)	Rendimento (%) ^a
1	80	61
2	110	81
3	140	75

^a Rendimento isolado.

Estes resultados (Tabela 8) apresentam o mesmo perfil da otimização da temperatura: as entradas 1 e 2 mostram um ganho de rendimento com o aumento da potência (devido ao maior fornecimento de energia ao meio reacional), enquanto que um novo aumento de 30 W (entrada 3) causa uma perda de rendimento. Assim como a temperatura, é possível que o fornecimento de energia em excesso, desta vez na forma de potência, cause eventuais degradações no meio reacional. Assim, 110 W foram adotados como potência ideal.

A otimização do tempo reacional foi realizada no sistema ilustrado no Esquema 16 e os resultados se encontram na Tabela 9.

Esquema 16. Sistema reacional para a variação do tempo no micro-ondas**Tabela 9.** Rendimentos referentes à variação do tempo de reação no micro-ondas

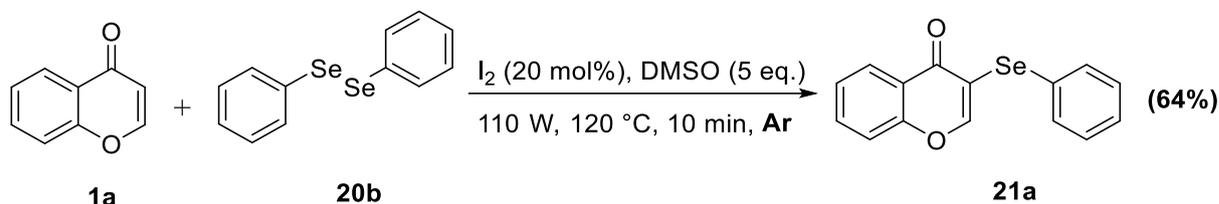
Entrada	Tempo (min)	Rendimento (%) ^a
1	7.5	65
2	10	81
3	12.5	72

^a Rendimento isolado.

Sobre esta otimização, tanto a diminuição quanto o aumento do tempo reacional levaram a quedas no rendimento. É provável que a diminuição tenha este efeito por não ser tempo suficiente para a reação ocorrer até o seu limite, e o aumento, por alguma degradação ou reação paralela. Manteve-se, assim, dez minutos como tempo ideal.

Por fim, a mudança da atmosfera para um ambiente inerte (com argônio), conforme o Esquema 17, forneceu 64% de rendimento – valor inferior ao obtido com atmosfera “ambiente” (81%). Isto reproduz também o padrão obtido na metodologia com aquecimento convencional. Assim, definiu-se o uso de atmosfera “ambiente” como condição otimizada.

Esquema 17. Sistema reacional e rendimento para a reação em argônio no micro-ondas



5.3 Estudo do escopo reacional e comparação entre as metodologias

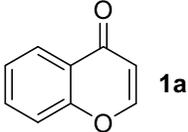
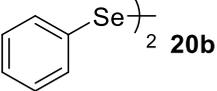
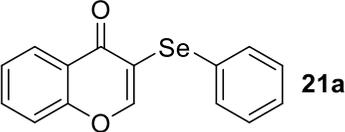
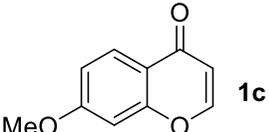
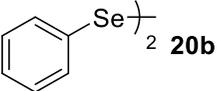
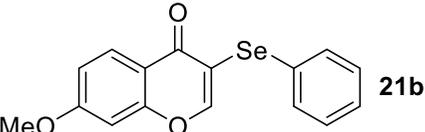
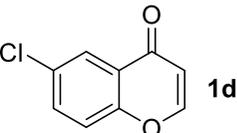
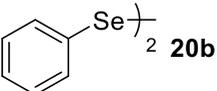
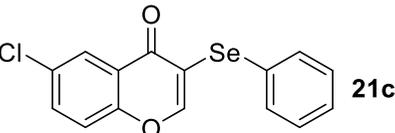
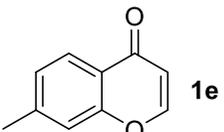
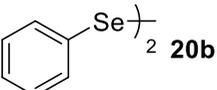
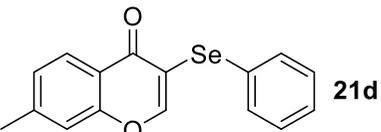
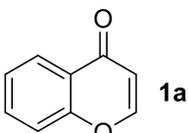
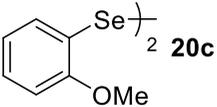
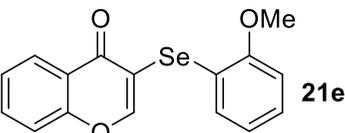
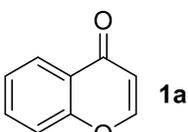
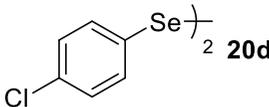
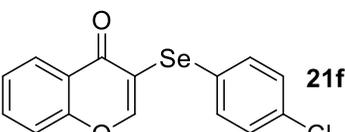
A partir das condições otimizadas, seis seleno-cromonas simples (**21a-21f**) foram sintetizadas em ambas as metodologias, tendo como substratos as cromonas **1a**, **1c-1e** e os disselenetos de organoíla **20b-20d**. A Tabela 10 reúne os resultados e compara os rendimentos obtidos em cada caso. Com exceção da entrada 5, foram obtidos rendimentos de moderados a bons. O baixo resultado desta entrada 5 possivelmente se deve ao impedimento estérico proporcionado pelo grupo metoxila *orto* ao selênio, o que dificulta o contato adequado entre os reagentes. Por sua vez, o melhor resultado, de 88%, é referente à entrada 1 (aquecimento convencional), que corresponde ao sistema utilizado na otimização dos parâmetros. Quanto a aumento/diminuição de rendimento e fonte de energia utilizada, o aquecimento convencional se sobressaiu na maioria dos casos (com exceção apenas da entrada 5). Ainda, a diferença entre os rendimentos alcançados varia de 2% (entrada 3) a 12% (entrada 6).

Para estes seis casos, a média de rendimento do aquecimento convencional é de 66,3%, enquanto que do micro-ondas é de 60,5% (diferença de 5,8%). Ou seja, em média as duas metodologias proveem resultados bastante semelhantes e satisfatórios.

Também se observou que, em todos os substratos, o produto foi obtido através da ligação do selênio com o carbono 3 da cromona, fato esse, que pode ser evidenciado pelos deslocamentos dos sinais das análises de RMN.

Percebe-se também que o cloro (um grupo retirador de elétrons) nas entradas 3 e 6 fornece rendimentos ligeiramente menores, enquanto grupamentos doadores (metoxila e metila, entradas 2 e 4, respectivamente), ou a ausência deles (entrada 1) fornecem rendimentos maiores. No entanto, esta tendência será melhor estudada assim que mais produtos forem sintetizados.

Tabela 10. Resumo da síntese das seleno-cromonas via aquecimento convencional e micro-ondas

Entrada	Cromona	Disseleneto de diorganoíla	Produto	Rend. (%) em aquecimento convencional ^a	Rend. (%) em micro-ondas ^a
1	 1a	 20b	 21a	88	81
2	 1c	 20b	 21b	65	56
3	 1d	 20b	 21c	57	55
4	 1e	 20b	 21d	85	74
5	 1a	 20c	 21e	32	38
6	 1a	 20d	 21f	71	59

^a Rendimento isolado.

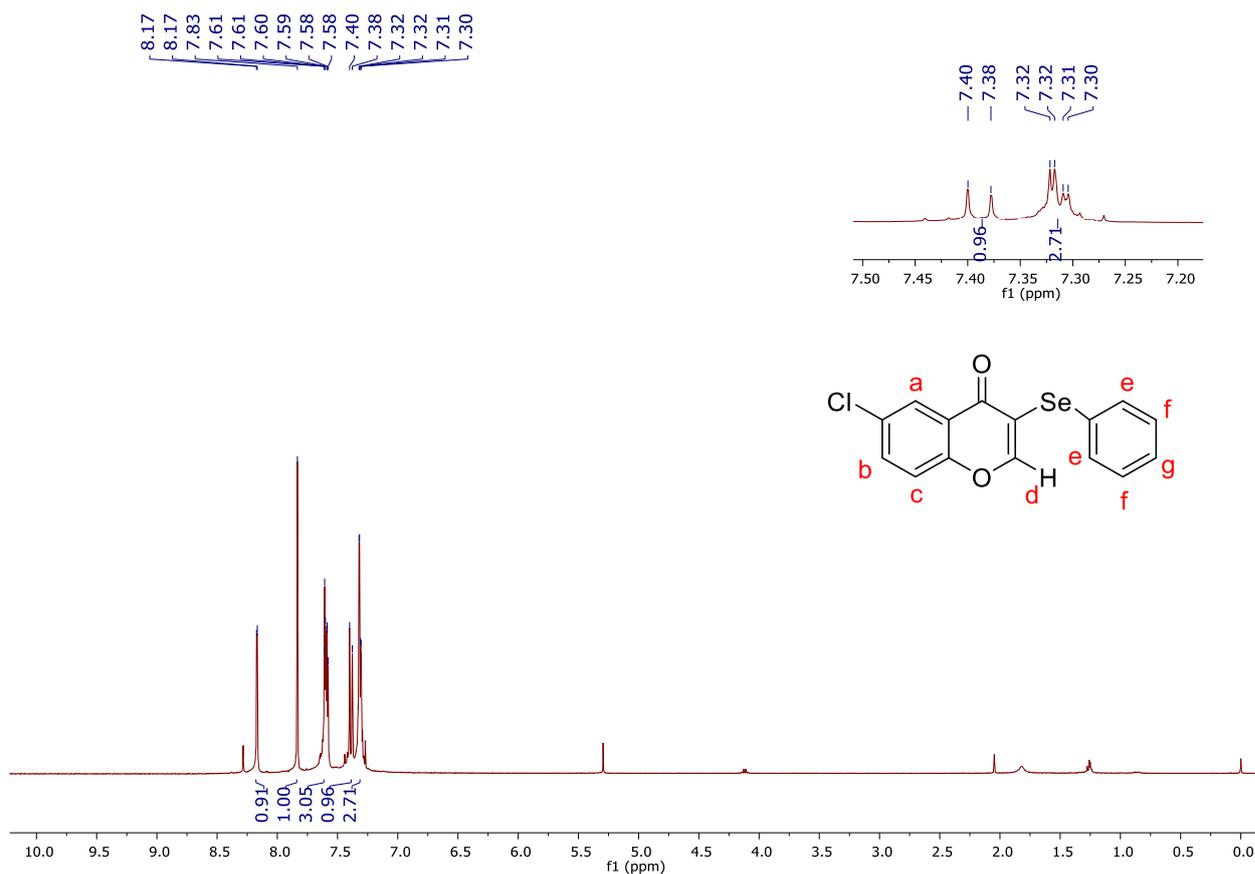
5.4 Aumento da escala de reação

Uma vez que as otimizações e sínteses foram realizadas em pequena escala (0,25 mmol), testou-se a aplicabilidade da metodologia quanto ao aumento da escala reacional de 0,25 para 1,00 mmol. Com o intuito de minimização de resíduos, este teste foi realizado apenas na metodologia convencional. O rendimento obtido foi de 70%. Ou seja, apesar de haver uma pequena queda no rendimento, a metodologia ainda se mostra reprodutível em grande escala.

5.5 Análise espectroscópica da 6-cloro-3-(fenilselânil)-4H-cromen-4-ona (21c)

A título de exemplo, serão discutidos a seguir os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **21c** (6-cloro-3-(fenilselânil)-4H-cromen-4-ona). A Figura 8 ilustra o espectro de RMN de ^1H , obtido na frequência de 400 MHz utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como padrão interno.

Figura 8. Espectro de RMN de ^1H da 6-cloro-3-(fenilselânil)-4H-cromen-4-ona (21c) em CDCl_3 a 400 MHz

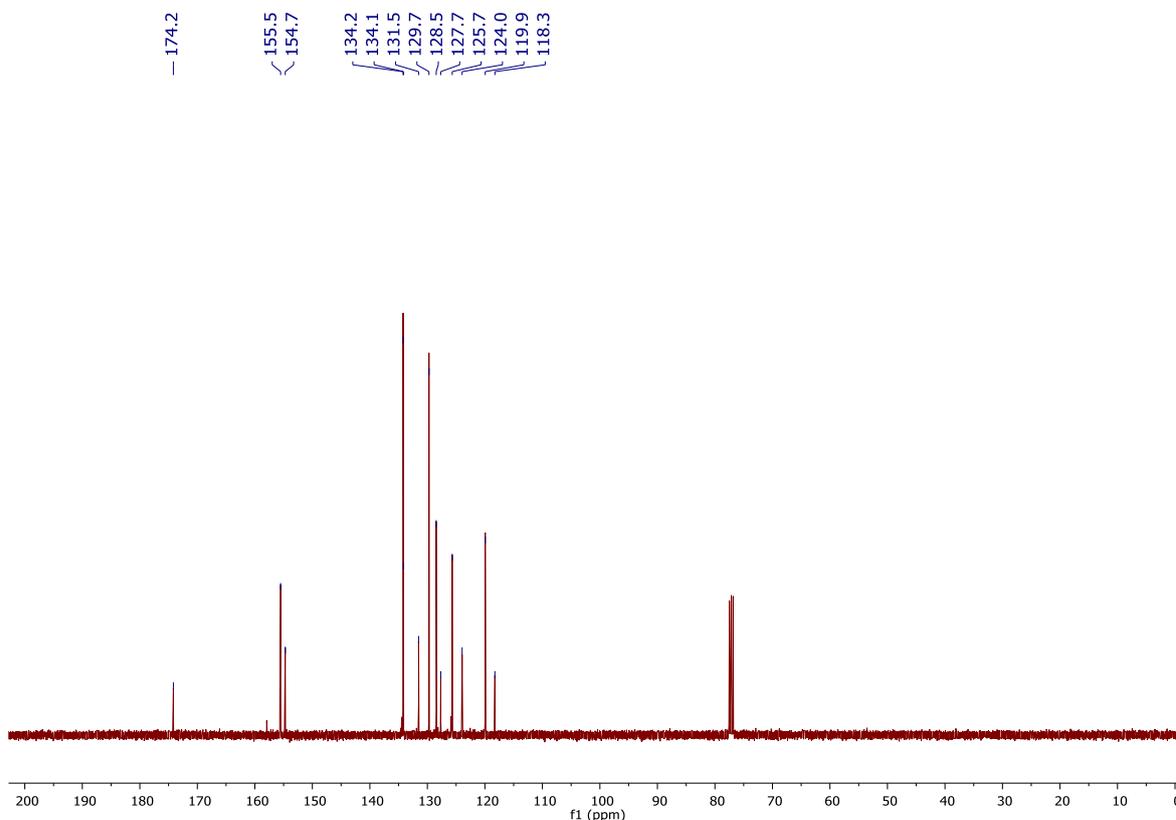


Em 8,17 ppm observa-se um dubleto com constante de acoplamento $J = 2,6$ Hz e integral relativa para um hidrogênio. Além disso, por ser o pico mais desblindado, é possível que seja referente ao hidrogênio **a**, que se encontra próximo ao cloro e à carbonila. Já em 7,83 ppm se encontra um singlete bem definido com integral também relativa a um hidrogênio. Então, é possível que este pico seja correspondente ao hidrogênio da dupla α,β -carbonílica **d**.

Na região aromática, apresentam-se dois multipletos e um dubleto, com deslocamentos de 7,61 a 7,58 ppm e 7,32 a 7,30 ppm (dos multipletos), e 7,39 ppm (do dubleto). As integrais relativas para esses sinais são 3, 3 e 1 hidrogênios respectivamente. O primeiro multipletos possivelmente se refere aos hidrogênios **f** e **g**, o segundo aos hidrogênios **e** e **c**, e por fim, o dubleto ao hidrogênio **b**.

A Figura 9 ilustra o espectro de RMN de ^{13}C do composto **21c** em CDCl_3 a 100 MHz e utilizando CDCl_3 como solvente.

Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C da 6-cloro-3-(fenilselanil)-4*H*-cromen-4-ona (**21c**) em CDCl_3 a 101 MHz



Em campo baixo, se encontra o sinal referente a carbonila do composto, cujo deslocamento é de 173,8 ppm. Na região entre 155,2 e 117,9 ppm encontram-se os

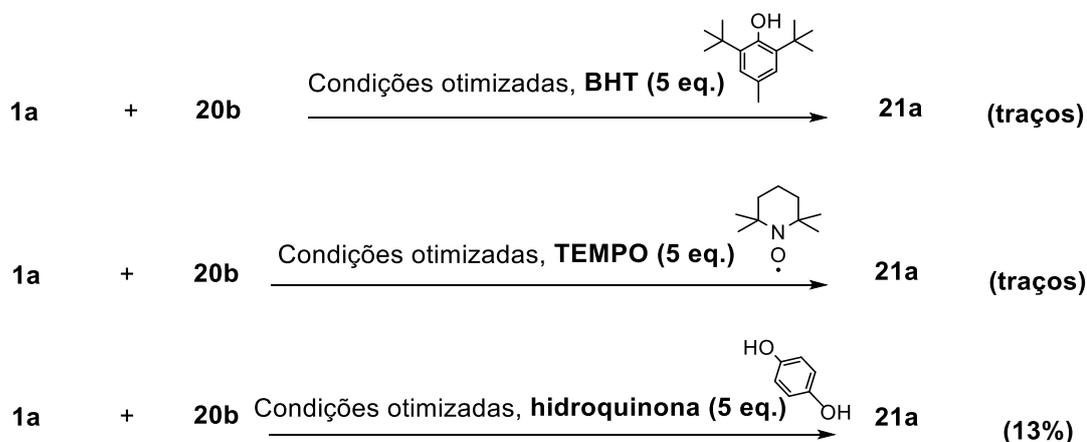
12 sinais referentes aos carbonos do núcleo da cromona analisada e do anel aromático proveniente da porção dicalcogeneto.

5.6 Investigação mecanística

Para se investigar se a reação se procede de forma radicalar ou iônica, foram realizados testes com inibidores radicalares: hidroxitolueno butilado (BHT), *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO) e hidroquinona, conforme Esquema 18. Esses compostos atuam como trapeadores de radicais, suprimindo-os do meio reacional, fazendo com que uma reação não se complete (se a mesma acontecer via radicalar). Ainda serão necessários a realização de outros experimentos complementares, a fim de que possa ser proposto um mecanismo plausível para a reação desenvolvida. No entanto, os baixos rendimentos isolados encontrados sugerem que a reação estudada neste projeto seja procedida toda ou parcialmente por uma via radicalar.

Além disso, percebe-se que quando os tubos das reações em micro-ondas são abertos, há a liberação de um gás com odor característico de dimetilsulfeto. Este mesmo gás já foi isolado e caracterizado como produto em um sistema I_2 /DMSO, o que suporta a ideia de que o DMSO foi reduzido também no caso do presente trabalho.³¹ O mesmo não é observado nas reações em aquecimento convencional, pois o tubo da reação neste caso é aberto e possivelmente ocorre o escapamento do gás.

Esquema 18. Resultados dos testes com inibidores radicalares



6 CONCLUSÃO

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações.

Desenvolveu-se uma metodologia por dois caminhos sintéticos (via aquecimento convencional e micro-ondas) para a selenação de cromonas a partir de cromonas e disselenetos. O sistema reacional otimizado para o aquecimento convencional consiste em 120 °C, 2,5 h, atmosfera aberta e um sistema catalítico constituído por I₂/DMSO em quantidades de 20 mol% e 5 equivalentes, respectivamente. Por sua vez, na metodologia otimizada com aquecimento sob irradiação de micro-ondas utilizou-se os mesmos reagentes, sistema catalítico e atmosfera, porém com 110 W de potência e dez minutos de reação.

Estas condições se mostraram eficientes na síntese de seis produtos, em ambos os caminhos, fornecendo rendimentos de 32% a 88%. Tais produtos foram isolados com alto grau de pureza e caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C. Os resultados apresentados pelas duas metodologias foram bastante semelhantes, havendo uma média de apenas 5,8% de rendimento a mais na metodologia convencional. Em compensação, se analisada a diferença de tempo envolvida nos dois processos, a utilização de micro-ondas pode ser mais vantajosa por ser 15 vezes mais rápida.

Quanto à natureza da reação, propõe-se que, diferentemente dos métodos reportados na literatura, esta ocorra de forma radicalar devido aos baixíssimos rendimentos apresentados em testes com inibidores radicalares. No entanto, mais estudos são necessários para melhor elucidação do mecanismo. Ainda, um teste de aumento de escala da reação (de 0,25 mmol para 1,00 mmol) apresentou pequena queda no rendimento (de 88% para 70%), ainda se mostrando viável.

Além disso, a quantidade de DMSO empregada (apenas cinco equivalentes) faz com que as metodologias sejam ditas sem solvente segundo os princípios da Química Verde; bem como a ausência de metais e a economia atômica do processo também são benéficas do ponto de vista ambiental. Por outro lado, solventes orgânicos (como hexano e acetato de etila) e sílica gel utilizados nas purificações são resíduos químicos relativamente danosos ao meio ambiente; ainda assim, as metodologias desenvolvidas podem ser consideradas limpas e ambientalmente adequadas.

Ademais, cabe ressaltar que os resultados aqui reportados já foram também apresentados na forma de pôster em um congresso de relevância na área da química

dos calcogênios e em forma de vídeo no seminário de iniciação científica da semana de ciência e tecnologia da UFSC.

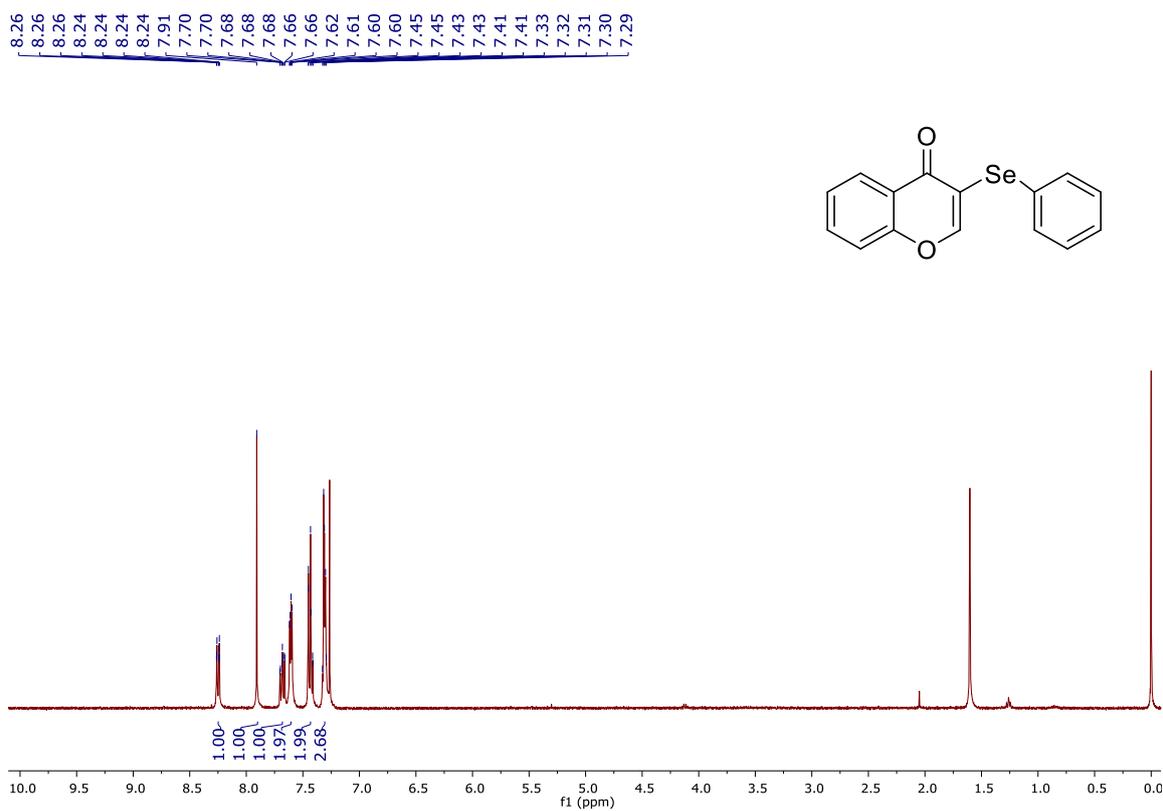
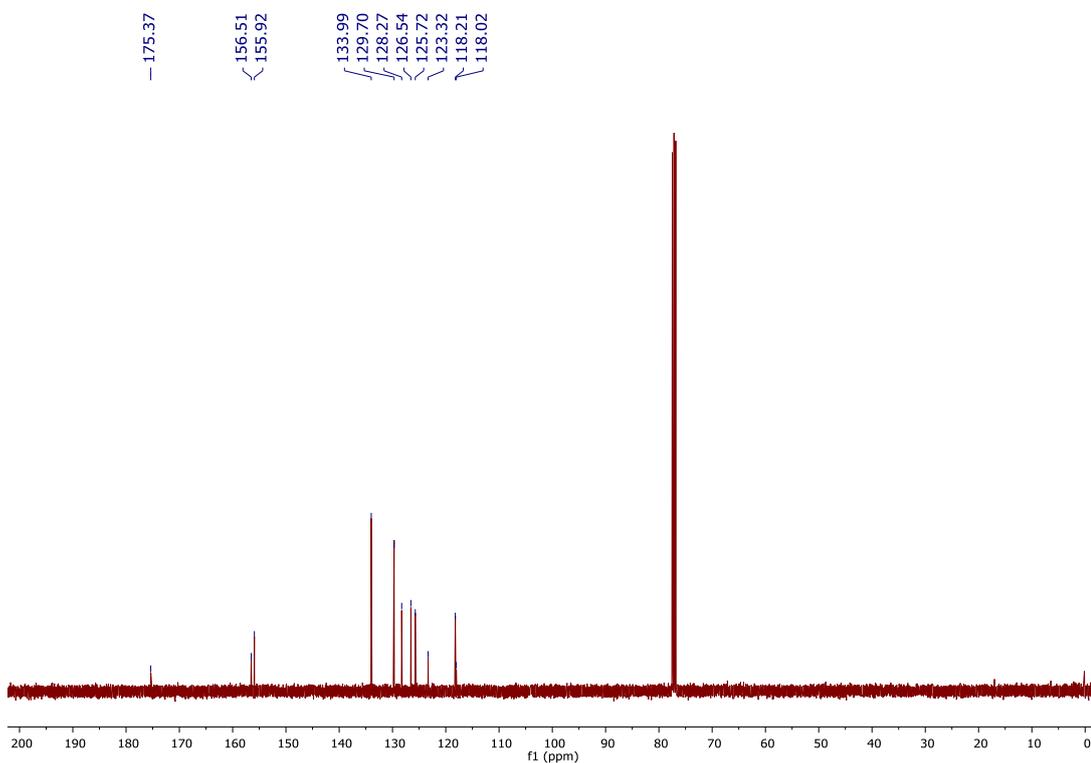
REFERÊNCIAS

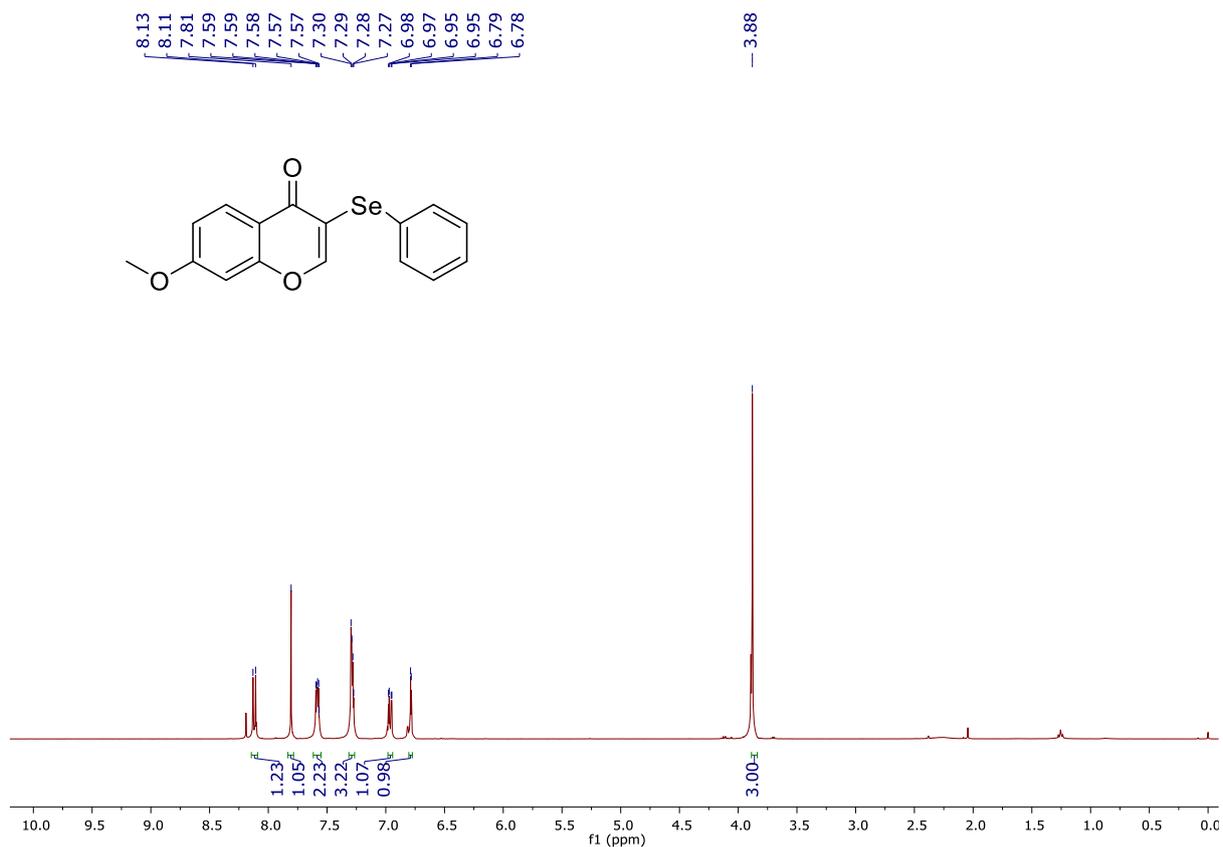
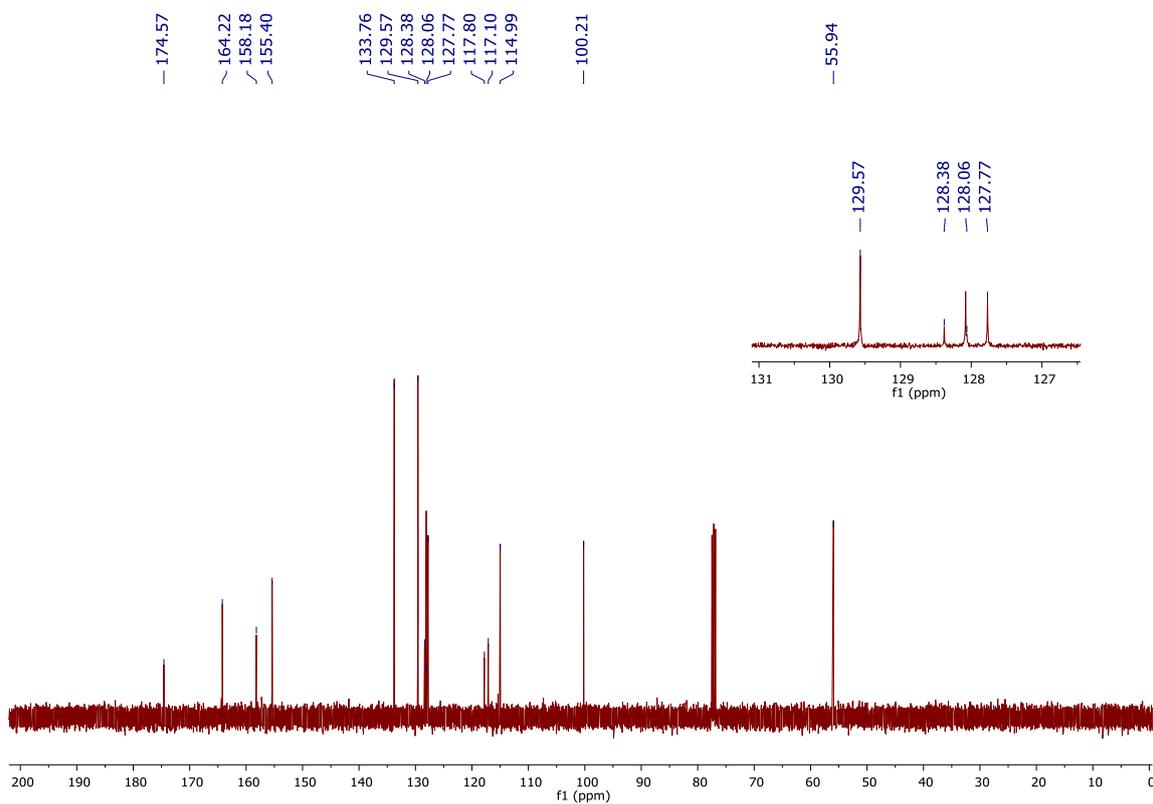
- (1) Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. Chromone: A Valid Scaffold in Medicinal Chemistry. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (9), 4960–4992. <https://doi.org/10.1021/cr400265z>.
- (2) S.K., S.; S., K.; K., C.; A., K.; A., G.; R., J. An Update on Natural Occurrence and Biological Activity of Chromones. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18* (25), 3825–3852. <https://doi.org/10.2174/092986711803414359>.
- (3) Comasseto, J. V. Selenium and Tellurium Chemistry: Historical Background. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21* (11), 2027–2031. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532010001100003>.
- (4) Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Principios de Bioquímica de Lehninger*, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2011.03.016>.
- (5) Wirth, T. Small Organoselenium Compounds: More than Just Glutathione Peroxidase Mimics. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (35), 10074–10076. <https://doi.org/10.1002/anie.201505056>.
- (6) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, and A. Y. T. Electrophilic and Nucleophilic Organoselenium Reagents. New Routes to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137–6139.
- (7) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*; 1980; Vol. 7. [https://doi.org/10.1016/0302-4598\(80\)87026-7](https://doi.org/10.1016/0302-4598(80)87026-7).
- (8) Smith, B. R.; Eastman, C. M.; Njardarson, J. T. Beyond C, H, O, and N! Analysis of the Elemental Composition of U.S. FDA Approved Drug Architectures. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (23), 9764–9773. <https://doi.org/10.1021/jm501105n>.
- (9) Birmann, P. T.; Sousa, F. S. S.; de Oliveira, D. H.; Domingues, M.; Vieira, B. M.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L. 3-(4-Chlorophenylselenyl)-1-methyl-1H-indole, a new selenium compound elicits an antinociceptive and anti-inflammatory effect in mice <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.03.005>. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.03.005>.
- (10) Rafique, J.; Saba, S.; Canto, R. F. S.; Frizon, T. E. A.; Hassan, W.; Waczuk, E. P.; Jan, M.; Back, D. F.; Rocha, J. B. T. Da; Braga, A. L. Synthesis and Biological Evaluation of 2-Picolylamide-Based Diselenides with Non-Bonded Interactions. *Molecules* **2015**, *20* (6), 10095–10109. <https://doi.org/10.3390/molecules200610095>.
- (11) Schewe, T. Molecular Actions of Ebselen-an Antiinflammatory Antioxidant. *Gen. Pharmacol.* **1995**, *26* (6), 1153–1169. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(95\)00003-J](https://doi.org/10.1016/0306-3623(95)00003-J).
- (12) Chagas, P. M.; Rosa, S. G.; Sari, M. H. M.; Oliveira, C. E. S.; Canto, R. F. S.; Da Luz, S. C. A.; Braga, A. L.; Nogueira, C. W. Evaluation of the Pharmacological Properties of Salicylic Acid-Derivative Organoselenium: 2-

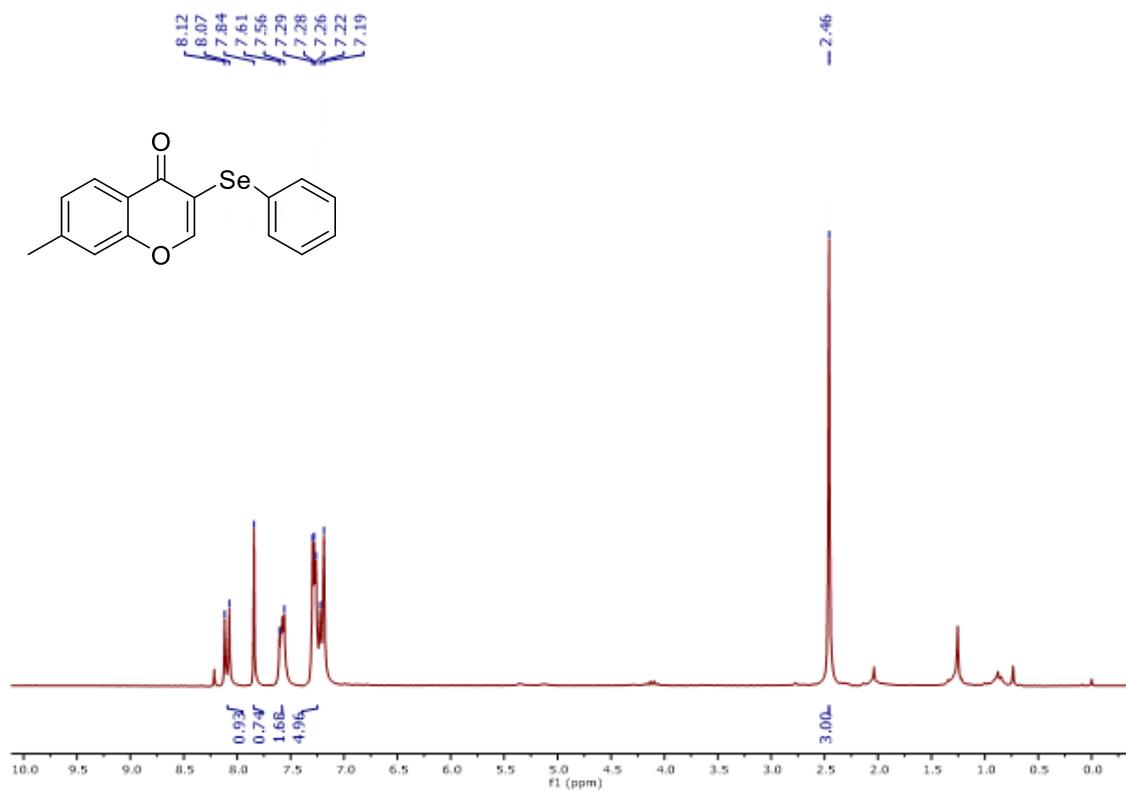
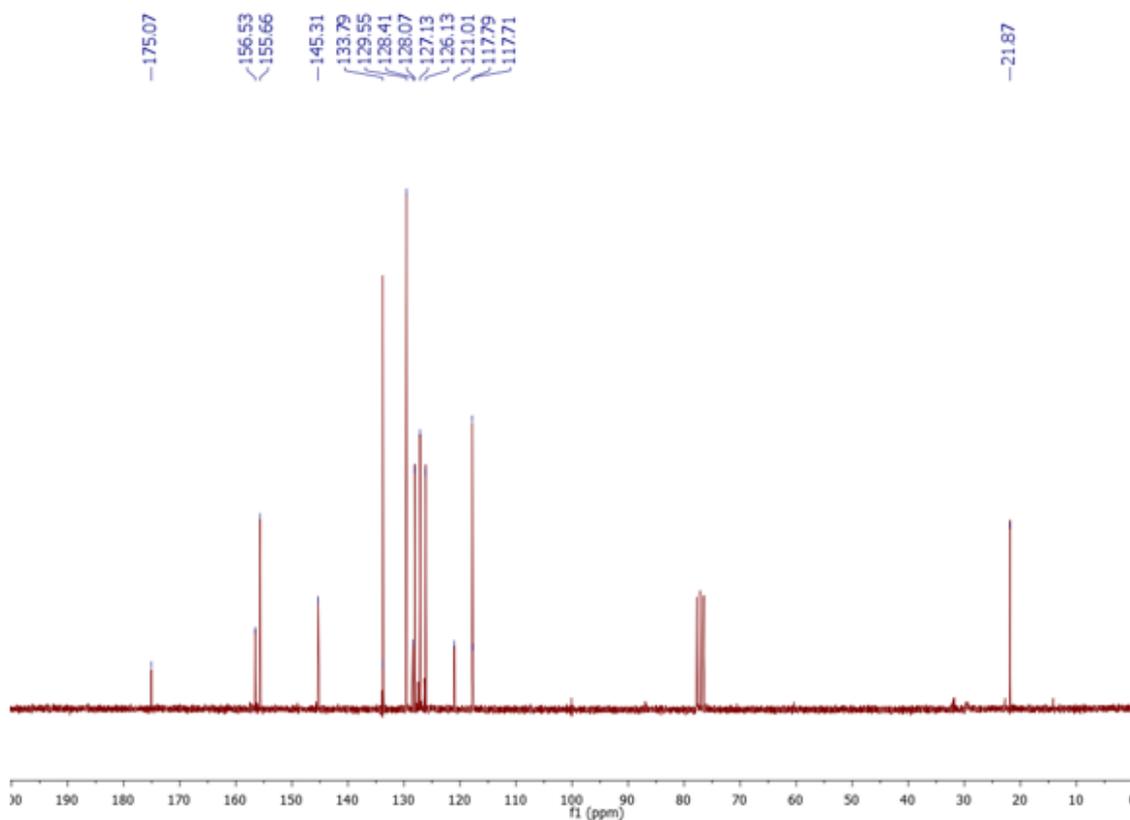
- Hydroxy-5-Selenocyanatobenzoic Acid as an Anti-Inflammatory and Antinociceptive Compound. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2014**, *118*, 87–95. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.12.022>.
- (13) Canto, R. F. S.; Barbosa, F. A. R.; Nascimento, V.; De Oliveira, A. S.; Brighente, I. M. C.; Braga, A. L. Design, Synthesis and Evaluation of Seleno-Dihydropyrimidinones as Potential Multi-Targeted Therapeutics for Alzheimer's Disease. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (21), 3470–3477. <https://doi.org/10.1039/c4ob00598h>.
- (14) Kappe, C. O.; Dallinger, D. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis: Highlights from the 2004-2008 Literature. *Mol. Divers.* **2009**, *13* (2), 71–193. <https://doi.org/10.1007/s11030-009-9138-8>.
- (15) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (1), 301–312. <https://doi.org/10.1039/b918763b>.
- (16) Decker, M. *Design of Hybrid Molecules for Drug Development*; 2017.
- (17) Shaveta; Mishra, S.; Singh, P. Hybrid Molecules: The Privileged Scaffolds for Various Pharmaceuticals. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 500–536. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.039>.
- (18) Hartwig, J. F. *Organotransition Metal Chemistry*; 2002; Vol. 7. <https://doi.org/10.1039/9781847551597>.
- (19) Zhong, S.; Liu, Y.; Cao, X.; Wan, J. P. KIO₃-Catalyzed Domino C(Sp²)-H Bond Sulfenylation and C-N Bond Oxygenation of Enaminones toward the Synthesis of 3-Sulfenylated Chromones. *ChemCatChem* **2017**. <https://doi.org/10.1002/cctc.201601273>.
- (20) Rafique, J.; Saba, S.; Schneider, A. R.; Franco, M. S.; Silva, S. M.; Braga, A. L. Metal- and Solvent-Free Approach to Access 3-Se/S-Chromones from the Cyclization of Enaminones in the Presence of Dichalcogenides Catalyzed by KIO₃. *ACS Omega* **2017**, *2* (5), 2280–2290. <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b00445>.
- (21) Zhao, W.; Xie, P.; Bian, Z.; Zhou, A.; Ge, H.; Niu, B.; Ding, Y. Generation of ArS-Substituted Flavone Derivatives Using Aryl Thiols as Sulfenylating Agents. *RSC Adv.* **2015**, *5* (74), 59861–59864. <https://doi.org/10.1039/c5ra10763f>.
- (22) Ding, Y.; Wu, W.; Zhao, W.; Li, Y.; Xie, P.; Huang, Y.; Liu, Y.; Zhou, A. Generation of Thioethers via Direct C-H Functionalization with Sodium Benzenesulfinate as a Sulfur Source. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (4), 1428–1431. <https://doi.org/10.1039/c5ob02073e>.
- (23) Zhao, W.; Zhou, A. Regioselective C-S Bond Formation between Flavones and Arylsulfonyl Chlorides through the Use of Ammonium Iodide. *ChemCatChem* **2015**, *7* (21), 3464–3467. <https://doi.org/10.1002/cctc.201500673>.
- (24) Guo, T. Ammonium Iodide-Mediated Regioselective Chalcogenation of Chromones with Diaryl Disulfides and Diselenides. *Synth. Commun.* **2017**, *47* (22), 2053–2061. <https://doi.org/10.1080/00397911.2017.1364766>.

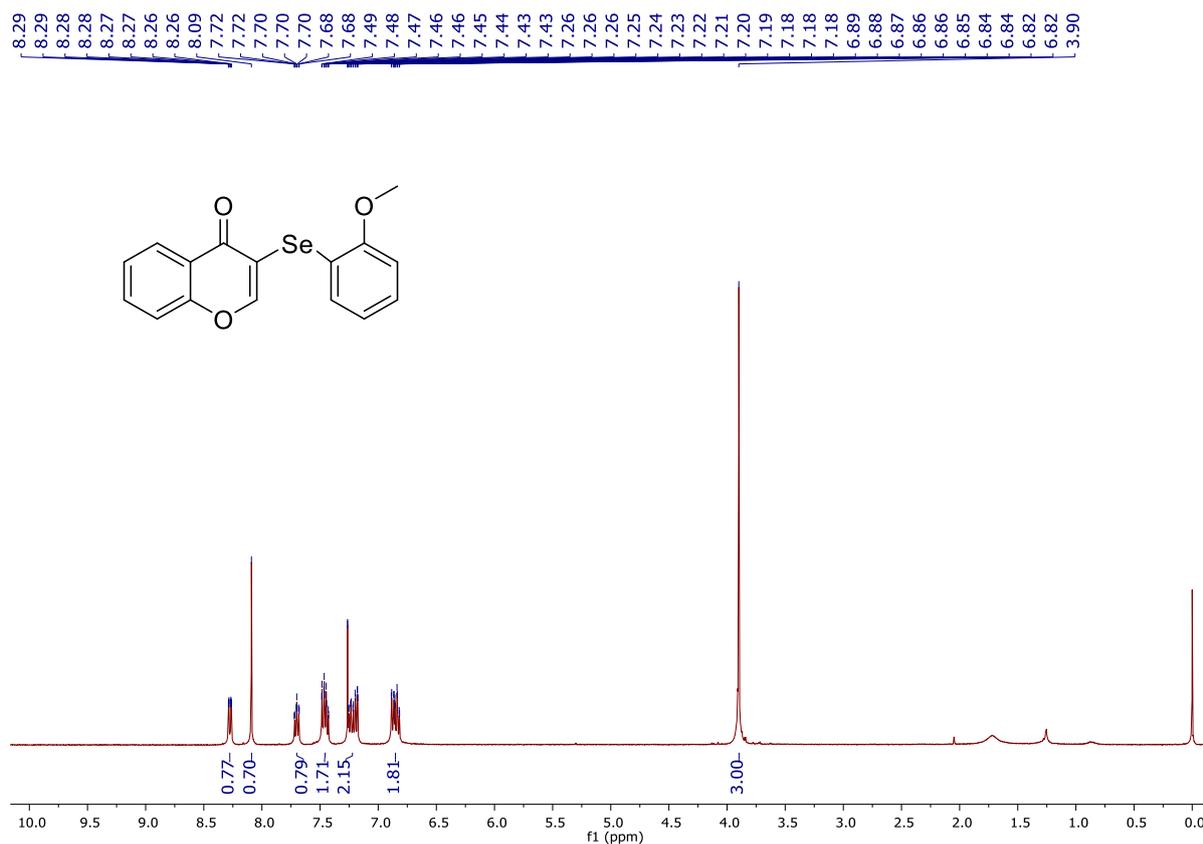
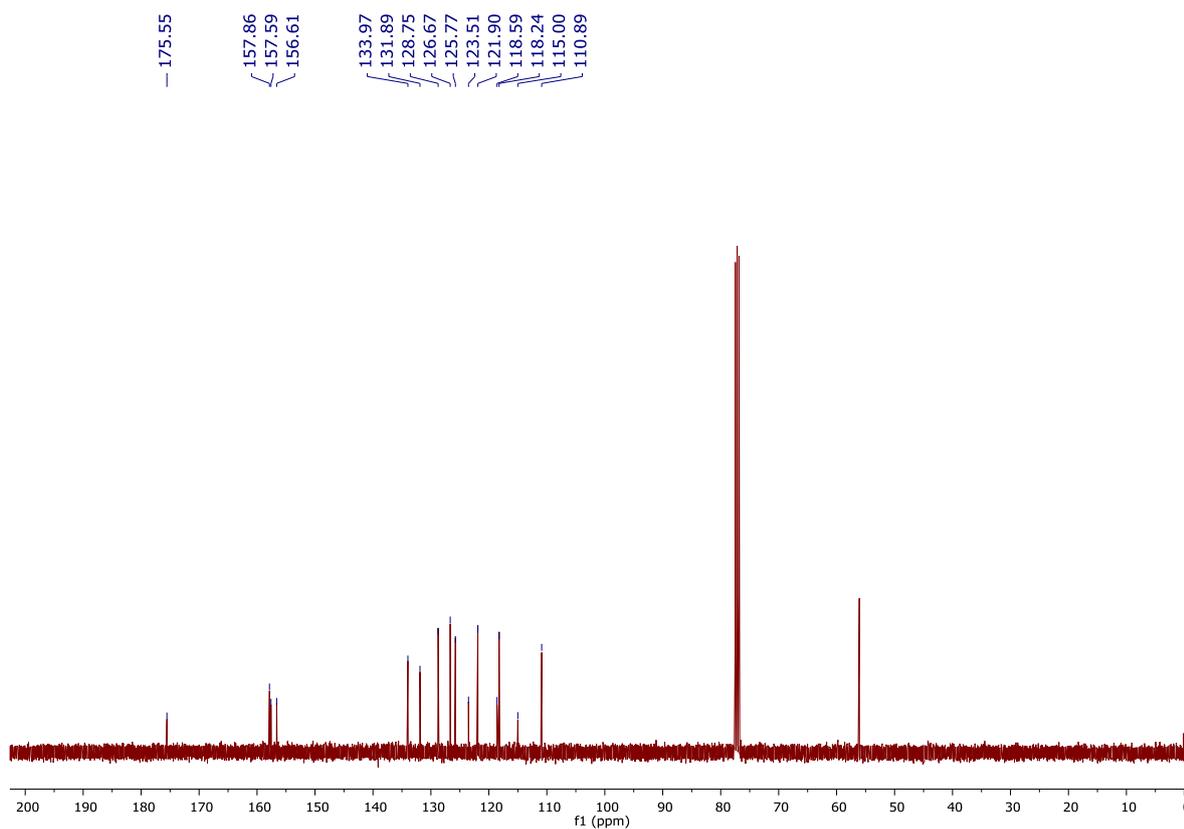
- (25) Godoi, B.; Sperança, A.; Bruning, C. A.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. Iron(III) Chloride/Diorganyl Diselenides-Promoted Regioselective Cyclization of Alkynyl Aryl Ketones: Synthesis of 3-Organoselenyl Chromenones under Ambient Atmosphere. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353 (11–12), 2042–2050. <https://doi.org/10.1002/adsc.201100189>.
- (26) Zhu, J.; Xu, B.; Yu, J.; Ren, Y.; Wang, J.; Xie, P.; Pittman, C. U.; Zhou, A. Copper-Catalyzed Generation of Flavone Selenide and Thioether Derivatives Using KSeCN and KSCN via C-H Functionalization. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16 (33), 5999–6005. <https://doi.org/10.1039/c8ob01398e>.
- (27) Armarego, W. L. E.; Li, C.; Chai, L. *Purification of Laboratory Chemicals*.
- (28) Föhlich, B. Notiz Über Eine Neue Chromon-Synthese. *Chem. Ber.* **1971**, 104 (1), 348–349. <https://doi.org/10.1002/cber.19711040141>.
- (29) Hans J. Reich, M. L. C.; Clark, P. S. Reagents for Synthesis of Organoselenium Compounds: Diphenyl Diselenide and Benzeneselenenyl Chloride. *Org. Synth.* **1979**, 59 (September), 141. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.059.0141>.
- (30) UFSC. Gestão e Gerenciamento de Resíduos na UFSC gestaoderesiduos.ufsc.br (accessed Nov 3, 2018).
- (31) Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. DMSO/Iodine-Catalyzed Oxidative C-Se/C-S Bond Formation: A Regioselective Synthesis of Unsymmetrical Chalcogenides with Nitrogen- or Oxygen-Containing Arenes. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 6 (9), 3087–3098. <https://doi.org/10.1039/c5cy01503k>.

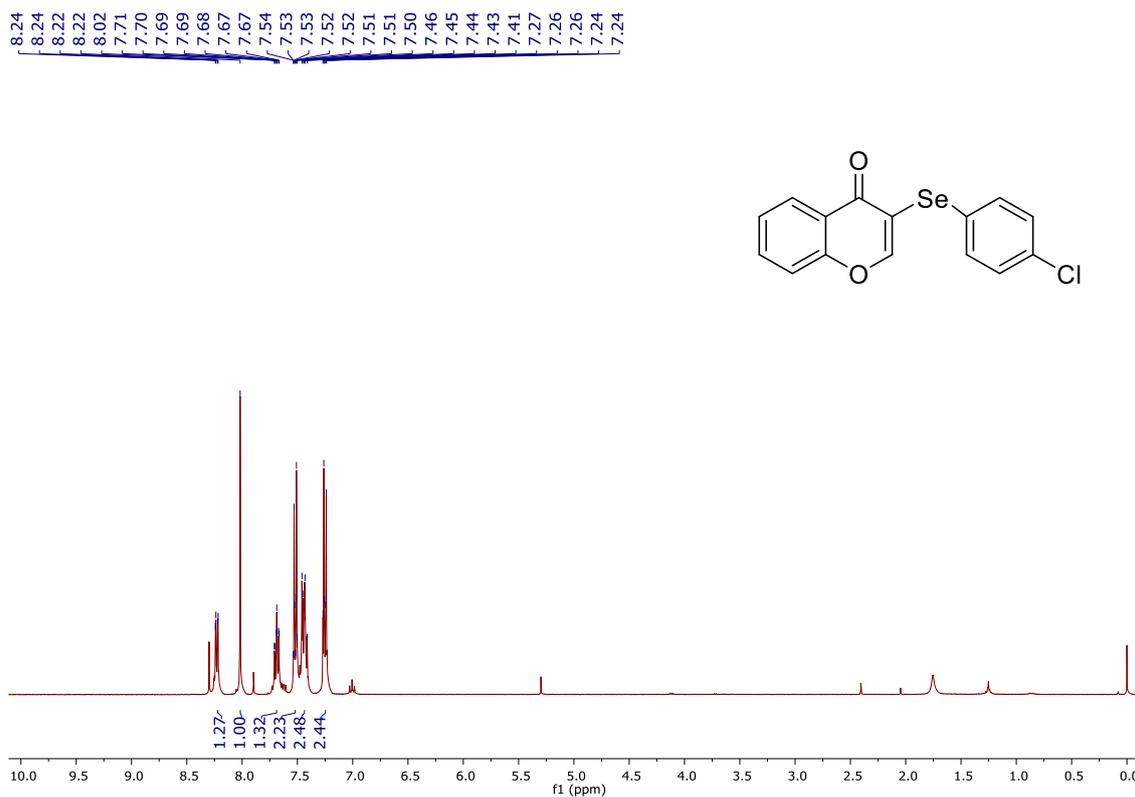
APÊNDICES

Espectro de RMN de ^1H do composto **21a** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN de ^{13}C do composto **21a** em CDCl_3 a 101 MHz

Espectro de RMN de ^1H do composto **21b** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN de ^{13}C do composto **21b** em CDCl_3 a 101 MHz

Espectro de RMN de ^1H do composto **21d** em CDCl_3 a 200 MHzEspectro de RMN de ^{13}C do composto **21d** em CDCl_3 a 50 MHz

Espectro de RMN de ^1H do composto **21e** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN de ^{13}C do composto **21e** em CDCl_3 a 101 MHz

Espectro de RMN de ^1H do composto **21f** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN de ^{13}C do composto **21f** em CDCl_3 a 101 MHz