



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

**Desenvolvimento de Novas Metodologias para a Preparação
de Disselenetos Orgânicos Funcionalizados: Aplicações
Sintéticas e Biológicas**

GIANCARLO DI VACCARI BOTTESELLE

Florianópolis

2013

**Desenvolvimento de Novas Metodologias para a Preparação
de Disselenetos Orgânicos Funcionalizados: Aplicações
Sintéticas e Biológicas**

Por

GIANCARLO DI VACCARI BOTTESELLE

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Florianópolis

2013

Giancarlo Di Vaccari Botteselle

**DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS PARA A
PREPARAÇÃO DE DISSELENETOS ORGÂNICOS
FUNCIONALIZADOS: APLICAÇÕES SINTÉTICAS E
BIOLÓGICAS**

Esta Tese foi julgada e aprovada para a obtenção do título de
Doutor em Química no Programa de Pós-Graduação em Química
da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis-SC, 20 de setembro de 2013.

Prof. Dr. Hugo Alejandro Gallardo Olmedo
Coordenador do Programa

Banca examinadora:

Assinaturas

*À memória de
Ademar Batista Vaccari,
meuquerido Avô.*

*À minha esposa Franciele e à minha filha Raffaella,
pelo apoio incondicional em todos os momentos,
pelo suporte emocional prestado sempre
e principalmente pelo amor e carinho a mim dedicado.
Essa conquista é nossa.*

*Aos meus pais, Renato e Marta, pela dedicação prestada
em as todas etapas da minha vida, mas
principalmente, por me proporcionarem, sempre,
uma educação de qualidade.
Vocês serão meus eternos orientadores.*

*Ao professor Braga,
pela oportunidade de fazer parte de seu grupo de pesquisa,
pelo apoio prestado nos momentos mais difíceis
e pelos conhecimentos transmitidos.
E acima de tudo, pela amizade construída durante esses anos.*

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pela bolsa concedida e à UFSC, FAPESC, CAPES e INCT pelos auxílios concedidos.

Aos colegas de trabalho que passaram pelo LabSel durante esses anos: Cabelo (Marcelo), Galetto, Xitara, Frizon, Rômulo, Bolachinha (Juliano), Gringa (Vanessa), Daia, Jovenzinho (Eduardo), Daniel, Ina, Greice, Gustavo, Manu, Sóbis, Flávio, Jamal, Sumbal, André, Natasha, Bruna e João, muito obrigado pela amizade, convivência e troca de aprendizagem constante.

Aos colegas e amigos do laboratório do Prof. Josiel, pela ajuda prestada, em especial ao Welman, pela boa vizinhança, amizade e trabalhos desenvolvidos.

Aos “vizinhos” do laboratório do Prof. Marcus Sá e Joussef, um agradecimento especial pela parceria e pelos momentos de descontração na hora do café.

Aos nossos “vizinhos” e colegas do laboratório da Prof.^a Maria da Graça e do Prof. Vanderlei.

Aos colegas e amigos do laboratório do Prof. Hugo Gallardo, pelos momentos de descontração (churrascos) e, principalmente, pela disposição em nos ajudar em todos os momentos.

Aos colegas e amigos de laboratório do Prof. Faruk e do Prof. Micke pela disponibilidade dos equipamentos utilizados, mas em especial pela excelente convivência.

Ao Jadir e a Greice, pelo trabalho eficiente frente à coordenação da pós-graduação.

Aos amigos da “limpeza” Marcelinho, Evando e Jeferson.

Aos funcionários da Central de Análises.

Aos meus professores e amigos dos tempos da Unijuí.

Aos amigos do futebol e ao mercado Pitz pelos momentos de alegria.

Ao Perin e à Raquel, meus professores de iniciação científica, a quem devo muito pelo aprendizado e pelos trabalhos desenvolvidos, mas principalmente pela amizade.

Ao Jesus, meu amigo e colega durante o meu mestrado e doutorado.

À Luana, não apenas pelo apoio incondicional ao desenvolvimento desse trabalho, mas principalmente pelo carinho e amizade demonstrado.

À família Coracini, em especial meus afilhados, por confiarem em mim desde o início da nossa convivência.

Aos meus avós, Renato e Maria Helena, pelo exemplo de vida e pelo carinho e incentivo a mim concedido.

À vó Ivone, por tudo que já fez por mim, fica aqui expresso o meu eterno agradecimento.

Aos meus irmãos, Bianca e Lorenzo, pelo amor e pela força dada em todas as etapas da minha vida. À Bianca meu sincero agradecimento pela correção desse trabalho.

A todos da minha família que não foram citados, mas que sempre acreditaram em mim e me incentivaram a continuar estudando.

A todos meus amigos que ficaram fora dessa lista, mas que de alguma forma contribuíram com este trabalho.

*“A educação é a arma mais poderosa
que você pode usar para mudar o mundo”.*

Nelson Rolihlahla Mandela

RESUMO

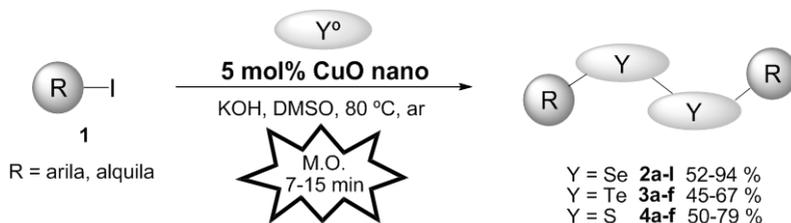
Título: **Desenvolvimento de Novas Metodologias para a Preparação de Disselenetos Orgânicos Funcionalizados: Aplicações Sintéticas e Biológicas**

Autor: Giancarlo Di Vaccari Botteselle

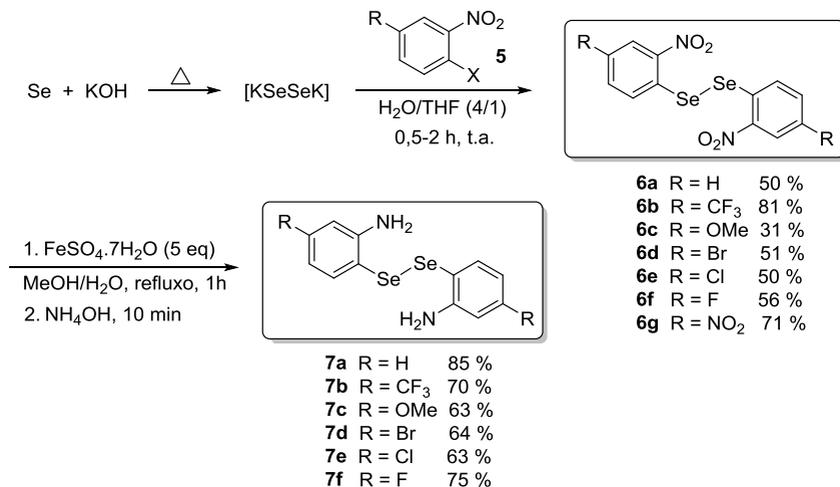
Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

No presente trabalho desenvolveram-se novas rotas sintéticas para a síntese de disselenetos orgânicos, através de metodologias rápidas e simples, permitindo a preparação de uma série de compostos com grande diversidade estrutural.

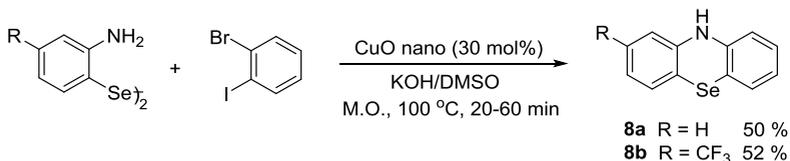
Efetivamente, na primeira etapa do trabalho a preparação dos disselenetos orgânicos foi realizada por reação de acoplamento utilizando CuO nanoparticulado e sob irradiação de micro-ondas. Nessa metodologia, as reações foram realizadas em um sistema *one pot*, pela mistura de iodetos de arila ou alquila **1**, selênio elementar, KOH e CuO nanoparticulado em DMSO. A estratégia sintética adotada permitiu a obtenção dos disselenetos desejados **2a-l** em 52 a 94 % de rendimento, em somente 7 a 15 minutos de reação. A metodologia foi estendida, também, para a síntese de diteluretos **3a-f** e dissulfetos orgânicos **4a-f**, obtidos a partir de telúrio ou enxofre elementar, respectivamente, em rendimentos de moderados a bons.



Na segunda etapa do trabalho, foram preparados disselenetos de diarila funcionalizados, com a presença imprescindível do grupo amino na posição *orto* do anel aromático, em virtude dessa classe de compostos serem intermediários importantes na preparação de outros compostos com propriedades sintéticas e biológicas. Além disso, esses compostos são de difícil preparação, principalmente em escalas maiores. A síntese ocorre, inicialmente, pela preparação dos disselenetos de *o*-bis-nitrobenzenos **6a-g**. Esses disselenetos, por sua vez, foram preparados a partir de uma reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) de *o*-halonitrobenzenos com uma espécie dinucleofílica de selênio (K_2Se_2 – disseleneto de potássio), gerada por reação de selênio elementar e hidróxido de potássio. Por fim, os grupamentos nitro dos disselenetos **6a-f** foram reduzidos com sulfato ferroso ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$), levando à obtenção de uma série de disselenetos de *o*-bis-anilinas **7a-f** em bons rendimentos.



Os disselenetos de *o*-bis-anilinas obtidos foram avaliados quanto a sua atividade *GPx-like*, bem como estão sendo empregados como materiais de partida para a síntese de compostos heterocíclicos contendo selênio. Em estudos preliminares, observou-se que a reação dos disselenetos **7a-b** com o 2-bromo-1-iodobenzeno, sob irradiação de micro-ondas, catalisados por CuO nanoparticulado, resultou na preparação das fenoselenazinas **8a-b** em rendimentos moderados.



Além disso, realizou-se um estudo com relação à estrutura/atividade dos disselenetos de *o*-bis-anilinas **7a-e** como

miméticos da glutathione peroxidase (GPx). Observou-se que o disseleneto **7c**, contendo o grupo doador de elétrons metoxila em *para* foi o composto mais ativo da série **7a-e**, sendo quatro vezes mais eficiente do que o padrão Ebselen.

Palavras chave: disselenetos orgânicos, micro-ondas, nanocatálise, disselenetos de bis-anilinas, fenoselenazinas, GPx.

ABSTRACT

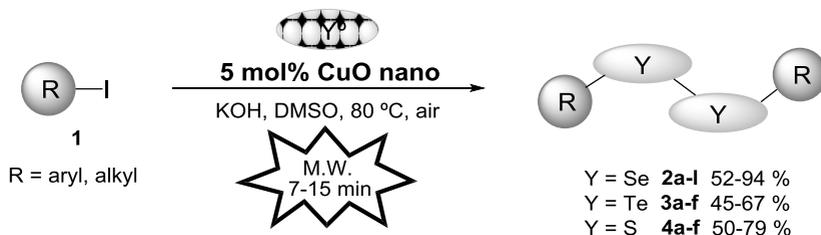
Title: **Development of New Methodologies for the Preparation of Functionalized Organic Diselenides: Synthetic and Biologic Applications**

Author: Giancarlo Di Vaccari Botteselle

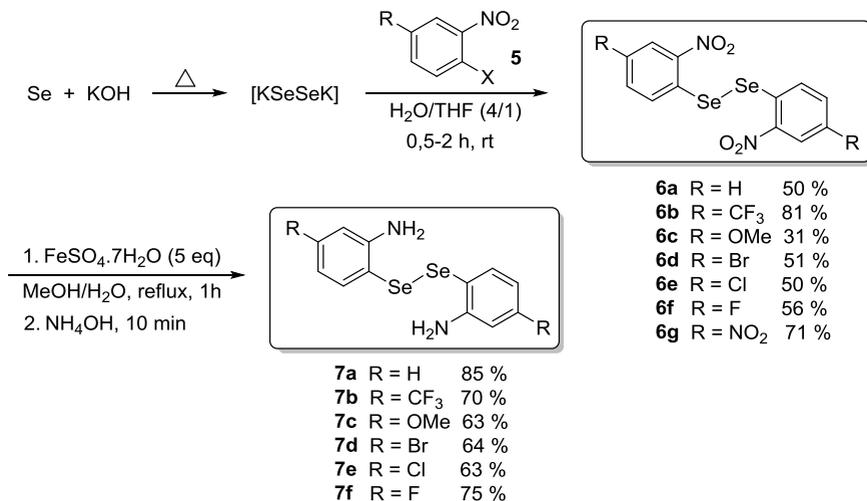
Academic Advisor: Antonio Luiz Braga

In the present work, a fast and simple approach for the synthesis of a series of organic diselenides with high structural diversity was developed.

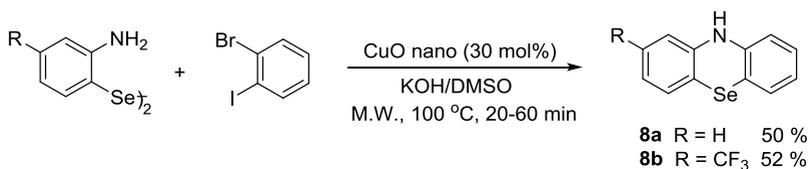
In the first step the preparation of the organic diselenides was performed by microwave-assisted cross coupling reaction catalyzed by CuO nanoparticles. In this methodology, the reactions were carried out in one pot system by a mixture of aryl or alkyl iodides with elemental selenium in the presence of KOH and CuO nanoparticles in DMSO. This synthetic route afforded the desired diselenides **2a-l** in 52 to 94 % yield in short reaction time. Furthermore, by using the same methodology the organic ditellurides **3a-f** and disulfides **4a-f** were prepared in moderated to good yields.



In the second part of this work, functionalized organic diselenides with the indispensable presence of amino group in the *ortho* position of aromatic ring were prepared. These compounds are difficult to obtain mainly in scale-up, but are important intermediates for the preparation of others compounds with useful synthetic and/or biologic proprieties. Initially, the *o*-bis-nitrobenzene diselenides **6a-g** was prepared by nucleophilic aromatic substitution (S_NAr) of *o*-halonitrobenzenes **5** with selenium nucleophilic specie (K_2Se_2), generated by the reaction of selenium and potassium hydroxide. Next, the *o*-bis-nitrobenzene diselenides **6a-f** were reduced to a series of *o*-bis-aniline diselenides **7a-f** using iron(II) sulfate ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$), in good yields.



The *o*-bis-aniline diselenides **7a-b** were used as starting materials for the preparation of selenium heterocycle compounds. Thus, in preliminary studies it was observed that CuO nanoparticle-catalyzed the reaction of diselenides **7a-b** with 2-bromo-1-iodobenzene giving of phenoselenazines **8a-b** in moderated yields.



In addition, the structure-activity relationships for *o*-bis-aniline diselenides **7a-e** was evaluated as a potential glutathione peroxidase mimetics. Noteworthy, it was observed that the diselenide **7c** with electron donating group was the most active

compound of the series **7a-e** and it was four times more efficient than the Ebselen standard.

Keywords: organic diselenides, microwave, nanocatalysis, bis-aniline diselenides, phenoselenazines, GPx.

ÍNDICE

Introdução e Objetivos	1
Capítulo 1: Revisão da Literatura	8
<i>1.1. Disselenetos Orgânicos</i>	9
1.1.1. Aplicação de Disselenetos em Síntese Orgânica	11
1.1.2. Principais Métodos para a Síntese dos Disselenetos Orgânicos	14
1.1.2.1. Síntese a partir de Reagentes de Grignard	15
1.1.2.2. Síntese a partir de Disselenetos Alcalinos	15
1.1.2.3. Síntese a partir de Selenocianatos	19
1.1.2.4. Outros Métodos	21
<i>1.2. Reações em Micro-ondas</i>	24
1.2.1. Síntese de Compostos Organosselênio Aceleradas por Micro-ondas	25
<i>1.3. Catalisadores Nanoparticulados</i>	27
1.3.1. Catalisadores Nanoparticulados na Síntese de Compostos Organosselênio	27
<i>1.4. Disselenetos de Bis-Anilinas</i>	29
1.4.1. Aplicações Biológicas e Sintéticas	29
1.4.2. Principais Métodos de Preparação dos Disselenetos de <i>o</i> -Bis-Anilinas	32
1.4.3. Disselenetos de <i>o</i> -Bis-Nitrobenzenos Funcionalizados	34
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos resultados	36
<i>2.1. Síntese dos Dicalcogenetos Orgânicos em Micro-ondas</i>	37
2.1.1. Estudo das Condições Reacionais e Síntese dos	

Disselenetos Orgânicos em Micro-ondas	38
2.1.2. Síntese dos Diteluretos e Dissulfetos Orgânicos	49
2.2. <i>Síntese dos Disselenetos de o-Bis-Anilinas Funcionalizados</i>	51
2.3. <i>Aplicações dos Disselenetos de o-Bis-Anilinas</i>	63
2.3.1. Síntese das Fenoselenazinas	64
2.3.2. Atividade Mimética da Glutathione Peroxidase (GPx)	68
Considerações Finais e Conclusões	73
Capítulo 3: Parte Experimental	76
3.1. <i>Materias e Métodos</i>	77
3.1.1. Solventes e Reagentes	77
3.1.2. Micro-ondas	77
3.1.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	77
3.1.4. Espectrometria de Massas de Baixa Resolução	78
3.1.5. Espectrometria de Massas de Alta Resolução	78
3.1.6. Microscopia Eletrônica	78
3.1.7. Ponto de Fusão	79
3.1.8. Infravermelho	79
3.1.9. UV-Vis	79
3.1.10. Rota-evaporadores	79
3.2. <i>Procedimentos Experimentais</i>	79
3.2.1. Procedimento Geral para a Preparação dos Disselenetos (2a-l)	79
3.2.2. Procedimento Geral para a Preparação dos Diteluretos (3a-f)	84
3.2.3. Procedimento Geral para a Preparação dos Dissulfetos (4a-f)	86

3.2.4. Recuperação do Catalisador	89
3.2.5. Procedimento Geral para a Preparação dos Disselenetos de <i>o</i> -Bis-Nitrobenzenos (6a-g)	89
3.2.6. Procedimento Geral para a Preparação dos Disselenetos de <i>o</i> -Bis-Anilinas (7a-f)	92
3.2.7. Procedimento Geral para a Preparação das Fenoselenazinas (8a-b)	94
3.2.8. Procedimento para Avaliação da Atividade GPx- <i>like</i>	96
Referências Bibliográficas	97
Capítulo 4: Espectros e Gráficos Seleccionados	116
Anexos	181

Lista de Figuras

Figura 1. Representação do sítio ativo da GPx, interação da selenocisteína e outros resíduos de aminoácidos com a glutationa	2
Figura 2. Compostos orgânicos de selênio utilizados como referência para atividade GPx-like	3
Figura 3. Combinação de irradiação de micro-ondas e nanocatalisadores para a síntese de disselenetos orgânicos	5
Figura 4. Disselenetos de o-bis-anilinas	5
Figura 5. Disselenetos miméticos da GPx com atividade catalítica pronunciada	8
Figura 6. Ciclo catalítico da redução de hidroperóxidos com disselenetos orgânicos	9
Figura 7. Estrutura geral dos dicalcogenetos orgânicos	34
Figura 8. Imagens de MET do CuO nanoparticulado. (a) CuO nano comercial (antes da reação). (b) CuO nano recuperado após a reação	42
Figura 9. Análise de CG/MS do bruto da reação, formação preferencial do disseleneto de difenila 2a e o correspondente seleneto contaminante	44
Figura 10. Espectro de RMN ¹ H do disseleneto 2b em CDCl ₃ a 200 MHz	45
Figura 11. Espectro de RMN ¹³ C do disseleneto 2b em CDCl ₃ a 50 MHz	46
Figura 12. Estrutura geral dos disselenetos de o-bis-anilinas	48
Figura 13. Espectro de RMN ¹ H do disseleneto 6b em CDCl ₃ a 200 MHz	57

Figura 14. Espectro de RMN ^1H do disseleneto 7b em CDCl_3 a 200 MHz	58
Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C do disseleneto 6b em CDCl_3 a 50 MHz	59
Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C ampliado na região de 110 a 150 ppm do disseleneto 7b em CDCl_3 a 50 MHz	60
Figura 17. Estruturas das fenoselenazinas e fenotiazinas com atividades biológicas importantes	61
Figura 18. Análises de massas de baixa resolução do composto 8a e do intermediário da reação 47	63
Figura 19. Variação do espectro de UV-Vis com o tempo para a reação de oxidação do PhSH na presença de H_2O_2 e do catalisador disseleneto de bis(4-metoxi-2-anilina) 7c . $[\text{PhSH}] = 10 \text{ mmol L}^{-1}$, $[\mathbf{7c}] = 0,01 \text{ mmol L}^{-1}$ e $[\text{H}_2\text{O}_2] = 15 \text{ mmol L}^{-1}$, em metanol a 25°C	65
Figura 20. Gráfico de V_0 pela variação da concentração de tiofenol, mantendo-se a concentração de H_2O_2 e catalisador (7c) em MeOH fixa em 15 mmol L^{-1} e $0,01 \text{ mmol L}^{-1}$ respectivamente	66

Lista de Esquemas

Esquema 1. β -Eliminação de selenóxidos para formação de ligações duplas	4
Esquema 2. Síntese de derivados da selenocisteína a partir de disselenetos	4
Esquema 3. Proposta sintética para a preparação dos disselenetos de o-bis-anilinas	6
Esquema 4. Síntese de composto organosselênio a partir de disselenetos	11
Esquema 5. Disselenetos na adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas	11
Esquema 6. Disselenetos na oxidação de Bayer-Villiger	12
Esquema 7. Disselenetos na oxidação e álcoois	12
Esquema 8. Promiscuidade catalítica do disseleneto derivado da efedrina 13	13
Esquema 9. Preparação do disseleneto de difenila a partir da reação de Grignard	14
Esquema 10. Preparação do disseleneto de dibenzila 16 a partir do Na_2Se_2	15
Esquema 11. Síntese de disselenetos orgânicos a partir de Se e NaOH	15
Esquema 12. Preparação seletiva do disseleneto de dimetila 19 a partir de Se e hidreto de sódio	16
Esquema 13. Síntese de disselenetos alquílicos a partir de Li_2Se_2	16
Esquema 14. Síntese de amino-disselenetos a partir de	

Li_2Se_2	16
Esquema 15. Preparação de um disseleneto derivado do ácido benzóico 22 a partir de K_2Se_2	17
Esquema 16. Síntese de selenocianatos orgânicos a partir de KSeCN	17
Esquema 17. Redução de selenocianatos funcionalizados	18
Esquema 18. Redução quimiosseletiva de selenocianatos	18
Esquema 19. Preparação do disseleneto de difenila a partir de PhSeCN e NaH	19
Esquema 20. Preparação do disseleneto de dibutila a partir de BuSeCN	19
Esquema 21. Síntese de disselenetos orgânicos a partir de selenocianatos e 0,5 equivalentes de NaOH	19
Esquema 22. Síntese de disselenetos de acila a partir de Se , CO e H_2O	20
Esquema 23. Síntese de disselenetos de diarila via reação de acoplamento	21
Esquema 24. Síntese de disselenetos orgânicos catalisados por CuO nano	21
Esquema 25. Preparação de um disseleneto com propriedades líquido cristalinas 32 catalisado por CuO nano, KOH e DMSO	22
Esquema 26. Síntese de disselenetos de diarila catalisados por CuCl_2	22
Esquema 27. Síntese de disselenetos de dibenzila em micro-ondas	23
Esquema 28. Síntese de bis-selenetos vinílicos em micro-	

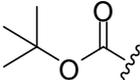
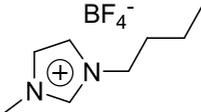
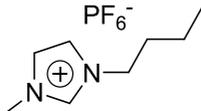
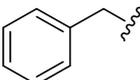
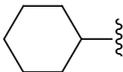
ondas	24
Esquema 29. Síntese de calcogenetos de diarila a partir de sais de diazônio em micro-ondas	24
Esquema 30. Síntese de selenol ésteres em micro-ondas	25
Esquema 31. Compostos organosselênio sintetizados sob catálise de CuO nano	26
Esquema 32. Síntese de selenetos de diarila catalisados por CuO nano	26
Esquema 33. Preparação do seleneto de biperidina 38 utilizando KSeCN e catalisado por CuO nano	27
Esquema 34. Síntese de selenamidas heterocíclicas a partir do disseleneto de bis(2-anilina)	28
Esquema 35. Síntese de benzoselanzinas a partir do disseleneto de bis(2-anilina)	28
Esquema 36. Síntese de benzoselanzóis a partir do disseleneto de bis(2-anilina)	29
Esquema 37. Síntese do disseleneto contendo a unidade triazol 46 a partir do disseleneto de bis(2-anilina)	29
Esquema 38. Preparação do disseleneto de bis(2-anilina) utilizando BuLi e oxidação da espécie selenolato	30
Esquema 39. Preparação do disseleneto de bis(2-anilina) a partir de reação de acoplamento direta com a 2-iodoanilina	31
Esquema 40. Preparação do disseleneto de bis(2-anilina) a partir da redução do disseleneto de bis(2-nitrobenzeno) com Ni (Raney)	31
Esquema 41. Síntese de disselenetos de <i>o</i> -bis-nitrobenzenos via S_NAr utilizando Li_2Se_2 e HMPA	32

Esquema 42. Mecanismo proposto para a reação de acoplamento catalisada por CuO nano	41
Esquema 43. Mecanismo proposto para formação dos selenetos contaminantes	43
Esquema 44. Análise retrossintética dos disselenetos de <i>o</i> -bis-anilinas	49
Esquema 45. Síntese do disseleneto 6b via S _N Ar com Se e KOH (3 eq)	50
Esquema 46. Mecanismo para reação de S _N Ar	54
Esquema 47. Método de preparação das Fenoselenazinas encontrados na literatura	62
Esquema 48. Síntese das Fenoselenazinas 8a e 8b	62
Esquema 49. Mecanismo proposto para formação da fenoselenazina 8a	64

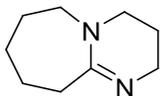
Lista de Tabelas

Tabela 1. Avaliação do catalisador para a reação de acoplamento	36
Tabela 2. Determinação das condições reacionais de acoplamento	37
Tabela 3. Síntese dos disselenetos orgânicos 2b-l	39
Tabela 4. Síntese dos diteluretos 3a-f e dissulfetos orgânicos 4a-f	47
Tabela 5. Síntese dos disselenetos de <i>o</i> -bis-nitrobenzenos 6a-g	51
Tabela 6. Síntese dos disselenetos de <i>o</i> -bis-anilinas 7a-f	55
Tabela 7. Avaliação da atividade GPx- <i>like</i> dos disselenetos 7a-e	67

Lista de Símbolos e Abreviaturas

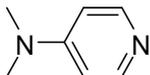
AA		Aminoácido
Ar		Arila
Boc		<i>tert</i> -Butoxicarbonila
BMIM- BF ₄		Tetrafluoroborato de 1- metil-3-butylimidazólio
BMIM- PF ₆		Hexafluorofosfato de 1- metil-3-butylimidazólio
Bn		Benzila
Bu		Butila
CG/MS		Cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massas
CCD		Cromatografia em camada delgada
CuO nano		Óxido de cobre nanoparticulado
Cy		Ciclohexila

DBU



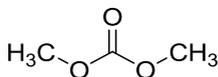
1,8-Diazabicyclo[7.7.1]undec-7-eno

DMAP



4-(dimetilamino)piridina

DMC



Carbonato de dimetila

DMF

Dimetilformamida

DMSO

Dimetilsulfóxido

ee

Excesso enantiomérico

eq

Equivalente

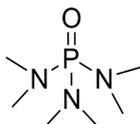
Et

Etila

GPx

Glutaciona Peroxidase

HMPA



Hexametilfosforamida

HRMS

High Resolution Mass Spectrometry

J

Constante de acoplamento (Hz)

L.I.

Líquido Iônico

Me

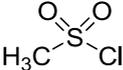
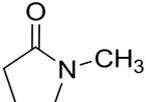
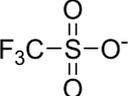
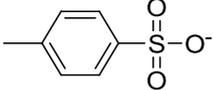
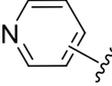
Metila

MET

Microscopia Eletrônica de Transmissão

M.O.

Micro-ondas

MsCl		Cloreto de Mesila
NMP		N-metilpirrolidona
OTf		Triflato
OTs		Tosilato
PEG		Polietilenoglicol
p.f.		Ponto de fusão
Ph		Fenila
Ppm		Partes por milhão
Pr		Propila
Py		Piridinila
R		Grupamento orgânico
Rf		Fator de retenção da CCD
RMN ¹ H		Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C		Ressonância magnética nuclear de carbono 13

R-X

Haleto orgânico

S_NAr

Substituição Nucleofílica
Aromática

t.a.

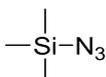
Temperatura ambiente

TMS



Tetrametilsilano

TMSN₃



Azida de trimetilsilano

W

Watts

δ

Deslocamento químico

Introdução e Objetivos

Introdução e Objetivos

O elemento selênio foi descoberto em 1817 pelo químico sueco Jöns Jacob Berzelius, o qual escolheu este nome em homenagem a deusa grega da lua Selene. No entanto, esse elemento foi considerado por muito tempo como tóxico, o que fez com que a química de compostos orgânicos de selênio fosse pouco explorada durante um longo período. Porém, no final da década de 50, descobriu-se que o selênio é um elemento essencial na dieta de alguns animais, e que a falta de uma quantidade mínima de selênio pode acarretar um mau funcionamento do organismo.¹ De fato, o selênio como integrante da dieta é um elemento essencial na nutrição humana, desempenhando funções importantes na prevenção do câncer, no sistema imunológico, no processo de envelhecimento, na reprodução humana, bem como em outros processos fisiológicos.²

A partir disso, houve um aumento significativo nas pesquisas abordando compostos orgânicos de selênio durante os últimos anos, e esse fato está diretamente relacionado à descoberta da presença do átomo de selênio, na forma de selenocisteína, no sítio ativo da enzima glutathione peroxidase (GPx), conforme representado na Figura 1.

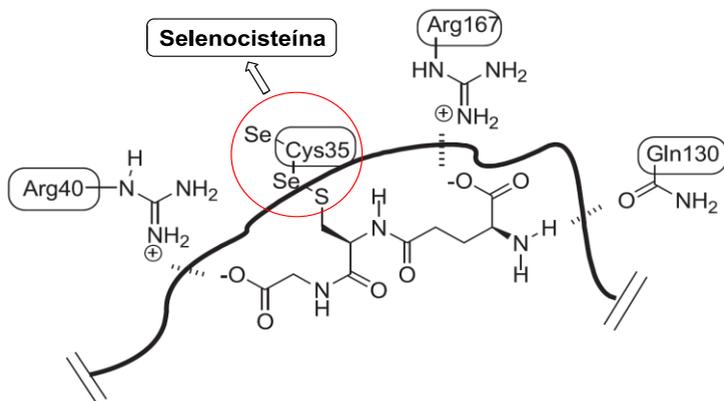
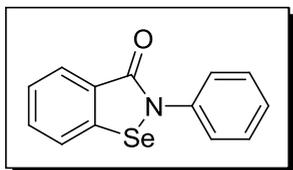


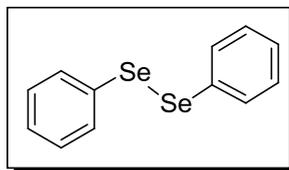
Figura 1. Representação do sítio ativo da GPx, interação da selenocisteína e outros resíduos de aminoácidos com a glutatona (adaptada da referência 1b).

Essa selenoenzima é responsável pela proteção do organismo frente ao estresse oxidativo, inerente ao metabolismo do oxigênio. Devido ao fato que o estresse oxidativo está associado a inúmeras doenças tais como Alzheimer, Parkinson, câncer e hipertensão arterial, muitos grupos de pesquisa vêm trabalhando na preparação e estudos de pequenas moléculas orgânicas de selênio como agentes miméticos da GPx.³ Em geral, estas moléculas têm a capacidade redox de transferência de elétrons entre espécies de calcogênios (II) e (IV).^{2b}

Dentre essas moléculas de selênio, o Ebselen foi um dos primeiros compostos estudados com atividade mimética da GPx, de modo que, atualmente encontra-se em fase final de ensaios clínicos para liberação no mercado como um novo medicamento.⁴ Além do Ebselen, os disselenetos orgânicos também se destacam como agentes miméticos da GPx. Um exemplo clássico é o disseleneto de difenila que, juntamente com o Ebselen (Figura 2), são utilizados como compostos de referência para novas moléculas sintetizadas com potencial atividade antioxidante.



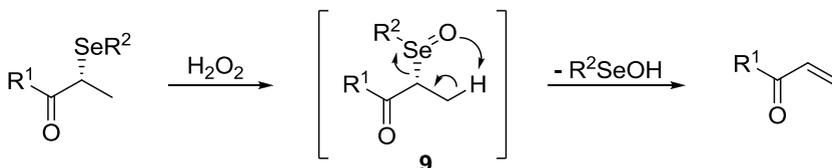
Ebselen



Disseleneto de Difenila

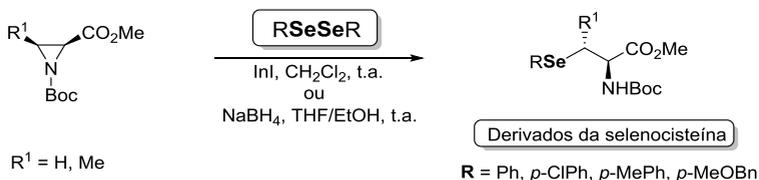
Figura 2. Compostos orgânicos de selênio utilizados como referência para atividade GPx-like.

Do ponto de vista sintético, compostos organosselênio começaram a despertar maior atenção, a partir da década de 70, quando Walter e colaboradores⁵ realizaram uma reação de β -eliminação de selenóxidos **9**, para formação de ligações duplas sob condições mais brandas, conforme representado no Esquema 1.



Esquema 1.

Adicionalmente, os disselenetos orgânicos também se destacam em inúmeras transformações sintéticas. Como por exemplo, para a síntese de compostos biologicamente ativos, tais como derivados da selenocisteína, os quais podem ser preparados a partir da abertura de aziridinas, na presença de diversos disselenetos⁶ (Esquema 2). Essa aplicabilidade se deve, principalmente, pela capacidade de reagir tanto como eletrófilos ou nucleófilos quanto em reações radiculares.⁷



Esquema 2.

Assim, com base na importância dos disselenetos orgânicos, tanto em processos biológicos como em síntese, é fundamental desenvolver novas rotas sintéticas para a preparação desses compostos, possibilitando reações mais simples, rápidas, eficientes e que se enquadrem ao máximo nos princípios da Química Verde (*Green Chemistry*). Nesse contexto, o nosso grupo de pesquisa vem demonstrando que metodologias ambientalmente adequadas podem ser empregadas para a síntese de compostos organocalcogênicos e, na maioria dos casos, a utilização da nanocatálise ou da irradiação de micro-ondas têm surgido como ferramentas importantes para atingir estes objetivos.⁸

Vale ressaltar que, a combinação destas duas ferramentas em reações de acoplamento, leva ao desenvolvimento de processos sintéticos melhorados,⁹ porém de forma inédita para a preparação de compostos organosselênio. Desse modo, para o presente doutorado, planejou-se inicialmente o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese de disselenetos arílicos e/ou alquílicos a partir de reações catalisadas por metais nanoparticulados e pelo uso de irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento (Figura 3).



Figura 3. Combinação de irradiação de micro-ondas e nanocatalisadores para a síntese de disselenetos orgânicos.

Paralelamente, planejou-se, também, a preparação de disselenetos orgânicos funcionalizados, com atenção especial para os disselenetos de *o*-bis-anilinas (Figura 4). Esse tipo de composto é de difícil preparação, principalmente em escalas maiores. O interessante nessas estruturas é a presença de alguns sítios reativos, tais como o grupamento amino e a ligação Se-Se, os quais podem ser posteriormente transformados em estruturas químicas de interesse sintético e/ou biológico.

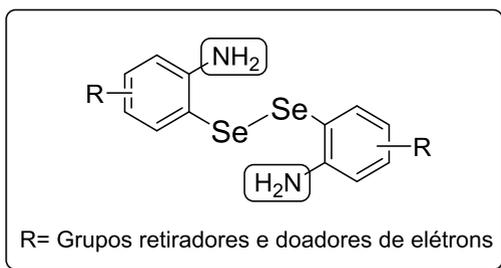
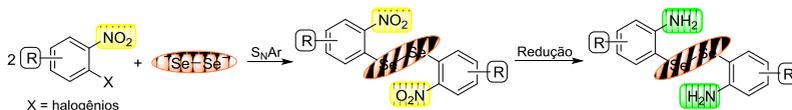


Figura 4. Disselenetos de *o*-bis-anilinas.

Partindo-se da ideia geral da obtenção dos disselenetos de *o*-bis-anilinas a partir de matérias primas de baixo custo, reações de fácil manipulação e com possibilidade de escalonamento, a redução de disselenetos derivados de nitrobenzenos surge como uma excelente alternativa. Adicionalmente, a preparação destes nitrocompostos contendo selênio poderia vir acompanhada de uma rota sintética flexível, como por exemplo, através de reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) de espécies dianiônicas de selênio ($^-\text{SeSe}^-$) e *o*-halonitrobenzenos substituídos (Esquema 3). Esta metodologia permitiria uma grande variedade estrutural dos disselenetos desejados, pois muitos dos *o*-halonitrobenzenos de partida são comercialmente disponíveis, levando assim à obtenção de novos compostos orgânicos úteis contendo selênio.



Esquema 3.

Planejou-se, ainda, testar o potencial dos disselenetos de *o*-bis-anilinas como miméticos da GPx a partir de um estudo sistemático da relação estrutura/atividade desses organocalcogênios sintetizados. Além disso, é de interesse utilizar esses disselenetos como materiais de partida para a preparação de compostos heterocíclicos contendo selênio, como por exemplo, as fenoselenazinas, que são estruturas análogas das fenotiazinas e que apresentam importantes atividades biológicas comprovadas.

De forma a situar o leitor, a presente tese está dividida da seguinte forma: no Capítulo 1 será feita uma revisão da literatura, abordando as principais aplicações e métodos de preparo dos disselenetos orgânicos, incluindo os disselenetos de *o*-bis-anilinas; no Capítulo 2 serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do trabalho; no Capítulo 3 serão descritos os procedimentos experimentais utilizados; por fim, no Capítulo 4, serão mostrados alguns espectros e gráficos selecionados.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

1.1. DISSELENETOS ORGÂNICOS

Durante as últimas décadas, compostos orgânicos de selênio vêm atraindo considerável atenção em síntese orgânica, pois podem ser empregados como reagentes e intermediários sintéticos em diversas transformações.¹⁰ Adicionalmente, diversas classes de compostos organosselênio desempenham papel importante do ponto de vista biológico, especialmente como potenciais antioxidantes.¹¹ Além disso, estudos recentes indicam a potencialidade desses compostos para atuarem como novas drogas, tais como anti-inflamatórias, antibacterianas, antivirais, anticancerígenas, entre outras.^{3c}

O nosso grupo de pesquisa tem se dedicado intensivamente na síntese de novas moléculas orgânicas derivadas de selênio, bem como no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a preparação dessa classe de compostos. Aliado a isso, buscam-se aplicações de interesses biológicos e/ou sintéticos de novas moléculas planejadas.

Nesse contexto, os disselenetos orgânicos apresentam propriedades antioxidantes e antitumorais relevantes,^{3a} principalmente pela capacidade de mimetizarem a enzima glutationa peroxidase (GPx),^{11b,12} a qual é uma selenoenzima responsável pela redução de hidroperóxidos em nosso organismo, protegendo-o de uma série de doenças neurodegenerativas. Vale destacar alguns disselenetos descritos na literatura com pronunciada atividade GPx, como por exemplo os derivados de benzilaminas¹³ e disselenetos quirais derivados de aminoácidos¹⁴ (Figura 5).

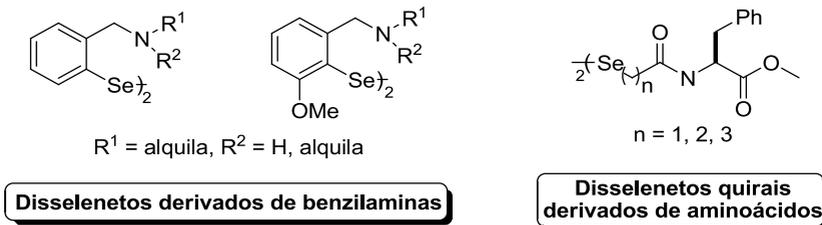


Figura 5. Disselenetos miméticos da GPx com atividade catalítica pronunciada.

Em geral, o mecanismo catalítico proposto para a atividade mimética dos disselenetos é compreendido como representado na Figura 6.¹³ O ciclo catalítico envolve, inicialmente, a clivagem da ligação Se-Se dos disselenetos orgânicos, na presença de tiofenol (correspondente à glutathiona nos sistemas biológicos), levando a formação da espécie selenol (R-SeH), a qual é responsável pela redução dos hidroperóxidos (ROOH) presente no meio. Com isso, tem-se como produto eliminado água ou álcool, evitando-se assim a formação das espécies reativas de oxigênio (os radicais livres). Completando o ciclo, forma-se o ácido selenênico (R-SeOH) o qual é convertido ao sulfeto de selenelila (RSe-SPh), que por fim, na presença de mais um equivalente de PhSH, leva a liberação do dissulfeto de difenila (PhSSPh) e a regeneração do selenol para continuar o ciclo catalítico.

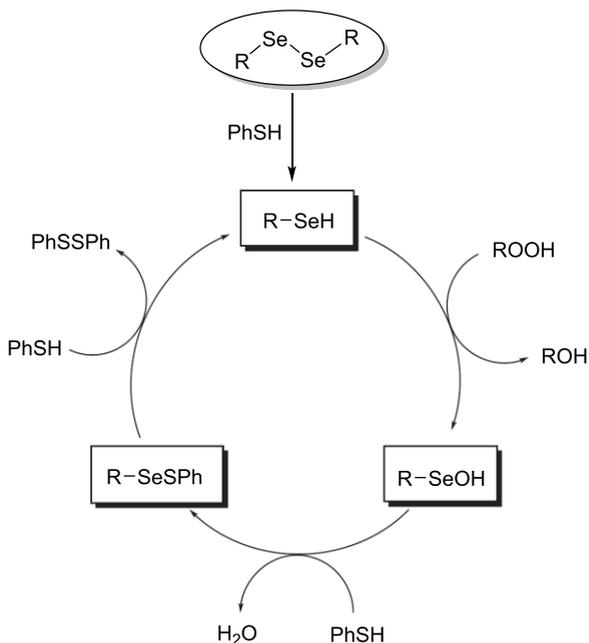


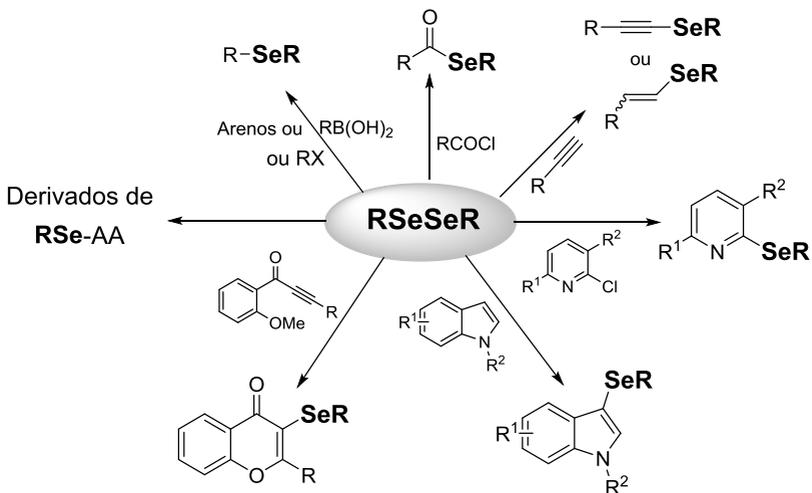
Figura 6. Ciclo catalítico da redução de hidroperóxidos por disselenetos orgânicos.

Além do emprego dos disselenetos em diversos processos biológicos, existe uma série de aplicações sintéticas desses compostos, na preparação de outras espécies de maior complexidade contendo selênio, dentre as quais algumas serão discutidas nos itens a seguir.

1.1.1. Aplicação de Disselenetos em Síntese Orgânica

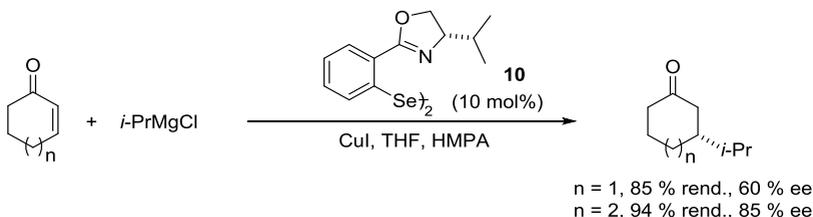
Uma das principais maneiras de se introduzir o átomo de selênio em compostos orgânicos, tanto em moléculas complexas como em moléculas mais simples, é a partir dos disselenetos orgânicos. Na maioria dos casos, esses compostos atuam como nucleófilos, uma vez que a ligação Se-Se pode ser facilmente clivada na presença de agentes redutores, tais como boro-hidreto de sódio (NaBH_4) ou zinco elementar (Zn). Esta clivagem leva a formação de espécies selenolatos (RSe^-), que são nucleófilos bastante reativos, evitando o uso dos selenóis (RSeH), os quais são de difícil manipulação e odor desagradável. Além disso, dependendo das condições reacionais, os disselenetos podem ser utilizados tanto como eletrófilos quanto em reações radicalares.

No Esquema 4 são mostradas, de forma geral, algumas das inúmeras aplicações sintéticas descritas dos disselenetos para a preparação de compostos organosselênio. Como por exemplo, para a síntese de selenetos de diarila/dialquila,¹⁵ selenol ésteres,¹⁶ seleno acetilenos¹⁷ e selenetos vinílicos.¹⁸ Estruturas mais complexas e com pronunciadas atividades biológicas também podem ser sintetizadas utilizando-se os disselenetos, tais como heterociclos contendo selênio¹⁹ e derivados de seleno-aminoácidos.²⁰



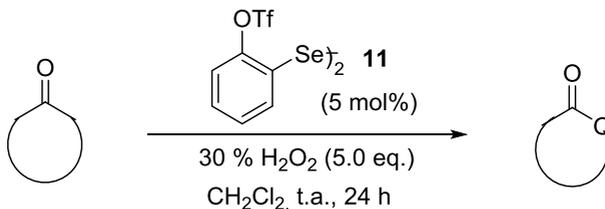
Esquema 4.

Outra aplicação interessante de compostos organosselênio é na área de catalise assimétrica, na qual derivados de selênio quirais surgem como importantes ferramentas em transformações estereosseletivas.^{1e} Nesse contexto, diversos disselenetos quirais vêm sendo aplicados como catalisadores ou ligantes em transformações assimétricas, tais como na adição de reagentes organo-zinco a aldeídos²¹ ou na hidrogenação de cetonas e iminas.²² Em particular, é interessante destacar a utilização do disseleneto derivado da oxazolina **10**, como ligante quiral na adição conjugada de reagentes de Grignard a enonas, catalisados por cobre(I), conforme mostra o Esquema 5. Nesse trabalho os produtos desejados foram obtidos em 85 a 94 % de rendimento e em até 85 % de excesso enantiomérico (ee).²³



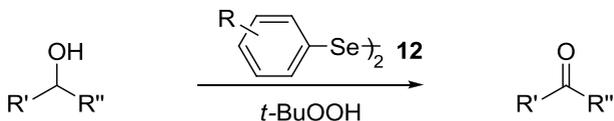
Esquema 5.

Uma outra abordagem relevante refere-se à utilização como catalisadores em reações de oxidação, como por exemplo, para a reação de oxidação de Bayer-Villiger, descrita por Ichikawa e colaboradores²⁴ em 2005. Nesse trabalho, o disseleneto **11** contendo o grupo triflato, foi utilizado como catalisador na oxidação de cetonas cíclicas a lactonas, na presença de peróxido de hidrogênio como agente oxidante (Esquema 6).



Esquema 6.

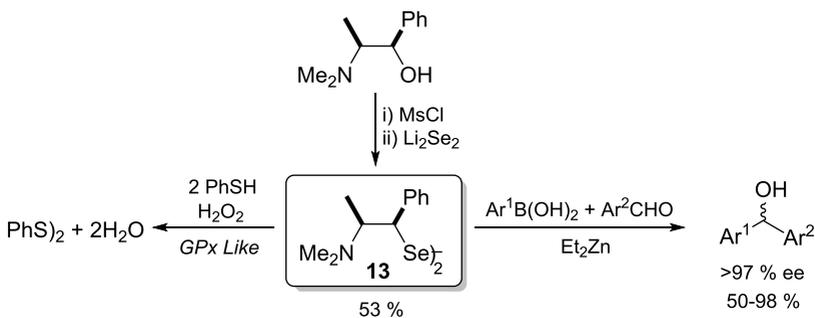
Recentemente, Toorn e colaboradores²⁵ realizaram um estudo sobre a utilização de diferentes disselenetos aromáticos **12** como catalisadores na reação de oxidação de álcoois a cetonas, na presença de hidroperóxido de *t*-butila como agente oxidante (Esquema 7).



R = H, NO₂, Cl, F, Me, OMe, NMe₂

Esquema 7.

Conforme descrito anteriormente, muitos disselenetos vêm sendo aplicados em diversas reações de catálise, portanto é crescente o interesse que um mesmo disseleneto possa ser empregado em diferentes sistemas catalíticos. Nesse contexto, Braga e colaboradores²⁶ prepararam, recentemente, um disseleneto derivado da efedrina **13**, que se revelou um interessante exemplo de catalisador promíscuo, pois desempenha excelente atividade catalítica como mimético da glutatona peroxidase (GPx) e também na adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos, atuando como um elemento redox ou como ligante de um metal (Esquema 8).



Esquema 8.

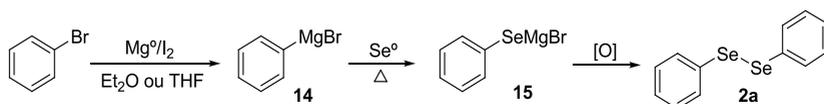
1.1.2. Principais Métodos para a Síntese dos Disselenetos Orgânicos

Diversas metodologias sintéticas já foram descritas na literatura para a obtenção dos disselenetos orgânicos. Em geral, a diferença entre elas está relacionada aos substratos utilizados e principalmente com a estratégia sintética para a formação da ligação Se-Se. Dessa forma, serão discutidos a seguir os principais trabalhos desenvolvidos para a síntese dessa classe de compostos, bem como as vantagens e desvantagens desses métodos.

1.1.2.1. Síntese a partir de Reagentes de Grignard

Na química de compostos organosselênio, um dos métodos mais utilizados para a preparação dos disselenetos de diarila é a partir de reagentes de Grignard.

O exemplo mais representativo é o disseleneto de difenila **2a**, o qual pode ser preparado a partir da reação do brometo de fenilmagnésio **14** com selênio elementar em éter etílico ou THF. Na etapa final da reação, o fenilselenolato gerado **15** normalmente é acidificado e posteriormente oxidado pelo ar (Esquema 9).^{7b, 27}



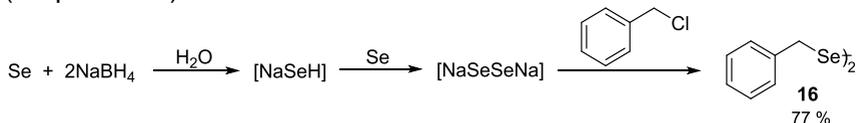
Esquema 9.

Uma das vantagens dessa metodologia é a possibilidade da preparação de uma vasta gama de disselenetos de diarila em grande escala, com grupamentos substituintes no anel aromático tais como metoxila, metila e cloro. A principal desvantagem é a incompatibilidade com grupamentos funcionais que reajam com os reagentes de Grignard.

1.1.2.2. Síntese a partir de Disselenetos Alcalinos

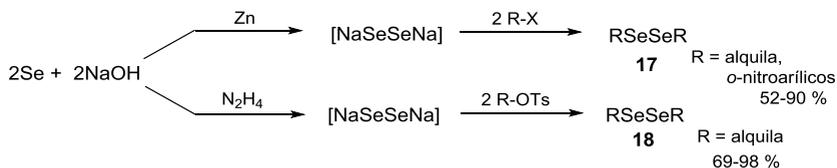
Disselenetos alcalinos podem ser gerados *in situ* a partir da redução de selênio elementar na presença de diferentes agentes redutores. A adição de haletos alquílicos ou arílicos ativados a essas espécies leva à formação dos disselenetos orgânicos desejados. Durante as últimas décadas, diversos métodos foram descritos para a formação de espécies dinucleofílicas de selênio, sendo os disselenetos de sódio (Na_2Se_2), lítio (Li_2Se_2) ou potássio (K_2Se_2) as espécies mais estudadas e utilizadas.²⁸

O disseleneto de sódio pode ser preparado *in situ* a partir da mistura de selênio elementar (Se) e boro-hidreto de sódio (NaBH_4), dissolvidos em etanol e/ou água.²⁹ Na metodologia descrita por Klayman e Griffin,^{29a} por exemplo, forma-se, inicialmente, uma espécie monoaniônica de selênio (NaSeH), gerada pela mistura de um equivalente de Se e dois de NaBH_4 em água. Posteriormente, é adicionado mais um equivalente de Se, levando à formação do intermediário desejado (Na_2Se_2). Por fim, cloreto de benzila é adicionado a essa espécie para formação do disseleneto benzílico **16** em 77 % de rendimento (Esquema 10).



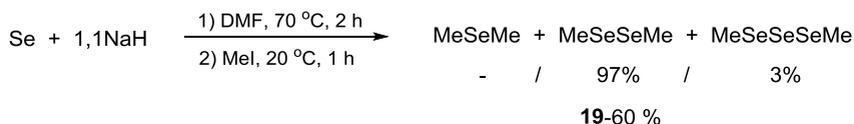
Esquema 10.

Outra estratégia sintética utilizada é a partir da redução de selênio elementar com zinco metálico ou hidrazina hidratada, na presença de NaOH . No trabalho desenvolvido por Lue e Zhou,³⁰ o disselenolato de sódio, gerado a partir da redução do Se com zinco, reage com haletos alquílicos ou arílicos (nitro-substituídos), para formação dos respectivos disselenetos **17**. Em outro trabalho desenvolvido por Scianowski,³¹ o disselenolato gerado a partir da redução do Se com hidrazina, reage com tosilatos orgânicos, para a formação dos disselenetos alquílicos **18** via reação de substituição (Esquema 11).



Esquema 11.

Em 2002, Krief e Derock³² descreveram a preparação do disseleneto de sódio a partir de NaH como agente redutor. Nesse trabalho, os autores estudaram a estequiometria necessária dos reagentes para a formação da espécie Na_2Se_2 , bem como os solventes utilizados. Desse modo, foi estabelecida uma razão de 1/1,1 equivalente de Se/NaH para formação da espécie dianiônica, em solventes polares apróticos, tais como DMF, DMSO e *N*-metilpirrolidona (NMP). O Esquema 12 mostra um exemplo da reação com iodeto de metila, para a obtenção seletiva (97%) do disseleneto de dimetila **19** em 60 % de rendimento. Vale ressaltar que, quando utilizada uma razão de um para dois de Se/NaH, foi obtida a espécie monoaniônica de selênio, levando à formação preferencial dos respectivos selenetos orgânicos.



Esquema 12.

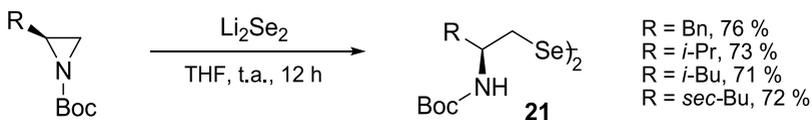
A partir do final da década de 70, outro método bastante utilizado para a síntese de disselenetos orgânicos envolveu o uso da espécie disseleneto de lítio (LiSeSeLi). Essa espécie é gerada a partir da redução de selênio elementar com super hidreto de lítio (LiEt_3BH) em THF.³³ Ao disselenolato de lítio, gerado *in situ*, são adicionados diversos haletos de alquila, para formação de uma série de disselenetos alquílicos **20**, via reação de substituição (Esquema 13). O controle estequiométrico do agente redutor nessa reação também é essencial, pois dependendo da

quantidade utilizada, pode ocorrer a formação dos selenetos correspondentes.



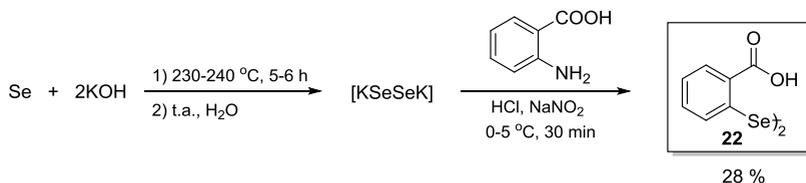
Esquema 13.

Em muitos casos, nosso grupo de pesquisa utilizou-se do disseleneto de lítio, gerado dessa forma, para a introdução de selênio em estruturas de interesse, como por exemplo, para a síntese de amino-disselenetos **21**, via abertura de aziridinas, conforme o Esquema 14.³⁴



Esquema 14.

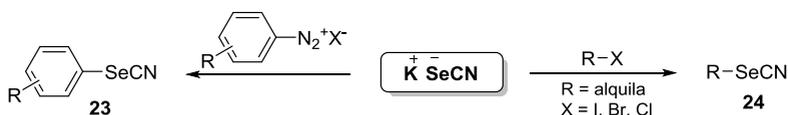
O disseleneto de potássio (KSeSeK),³⁵ por sua vez, não é tão utilizado como seus análogos de sódio e lítio. Porém, recentemente, vem atraindo atenção de diversos grupos de pesquisa, uma vez que podem ser facilmente preparados pela fusão de selênio elementar e KOH. Clive e colaboradores^{35b} exemplificaram o uso dessa espécie descrevendo a síntese do disseleneto do ácido benzóico **22** a partir da reação do disselenolato de potássio com o sal de diazônio gerado *in situ* (a partir do ácido antranílico), conforme o Esquema 15. É importante destacar que esse disseleneto **22** apresenta-se como uma estrutura de elevado valor sintético, pois pode ser aplicado em reações de acoplamento e ciclizações, para preparação de compostos de interesse biológico.



Esquema 15.

1.1.2.3. Síntese a partir de Selenocianatos

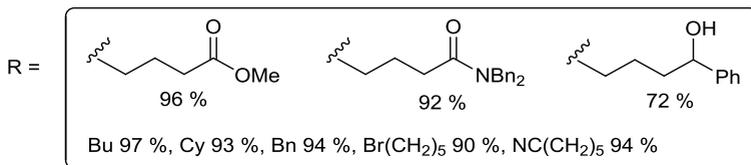
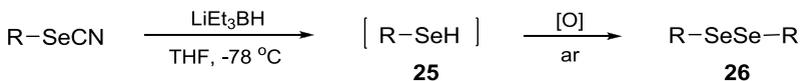
Selenocianatos arílicos **23** podem ser preparados pela adição do selenocianato de potássio (KSeCN) a sais de arenodiazônio. A reação pode ser realizada pela adição do KSeCN a sais de diazônio gerados *in situ* ou a sais de diazônio isolados contendo o contra íon desejado. Já os derivados alquílicos **24**, são preparados a partir da reação de substituição do KSeCN em haletos de alquila (Esquema 16).³⁶



Esquema 16.

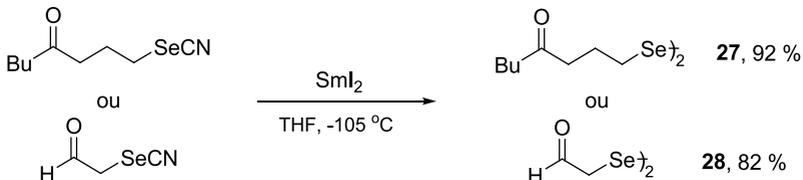
Os selenocianatos orgânicos podem dar origem aos disselenetos correspondentes a partir de uma reação de redução desses compostos, levando à formação da espécie selenol, a qual é posteriormente oxidada aos disselenetos desejados.

Inúmeras metodologias vêm sendo descritas para a redução dos selenocianatos. Em 1995, Salama e Bernard³⁷ descreveram a utilização de superhidreto de lítio (LiEt₃BH) como agente redutor da ligação Se-CN, onde, inicialmente, ocorre a formação da espécie selenol **25**, a qual em seguida é oxidada na presença de ar atmosférico para obtenção dos disselenetos funcionalizados **26** (Esquema 17).



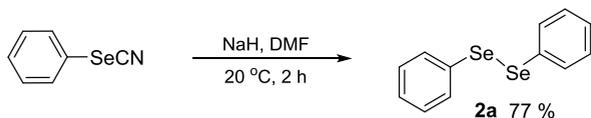
Esquema 17.

Em estudos complementares, esses mesmos pesquisadores descreveram a redução de selenocianatos com iodeto de samário (SmI₂).³⁸ Vale ressaltar que nessa metodologia não foram utilizados fontes de hidreto para a redução, possibilitando a preparação quimiosseletiva de disselenetos contendo grupamentos carbonílicos, tais como a cetona **27** e o aldeído **28** (Esquema 18).



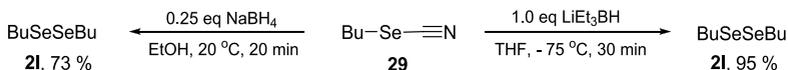
Esquema 18.

Outros hidretos metálicos também foram úteis para reduzir os selenocianatos, como por exemplo, quando Krief e colaboradores³⁹ utilizaram hidretos de sódio (NaH), lítio (LiH) ou potássio (KH) na presença de DMF ou THF. Dentre os compostos sintetizados, pode se destacar o disseleneto de difenila **2a** (Esquema 19), uma vez que na maioria dos trabalhos descritos na literatura é observada apenas a preparação de disselenetos alquílicos a partir dos selenocianatos.



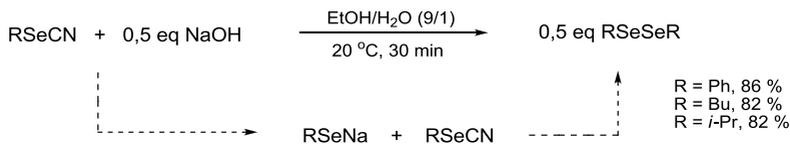
Esquema 19.

Nesse mesmo trabalho os autores prepararam o disseleneto de dibutila **2l**, a partir de duas rotas sintéticas distintas. Em uma delas o selenocianato de butila **29** foi reduzido com 0,25 equivalentes de NaBH_4 e na outra com 1,0 equivalente de LiEt_3BH , conforme o Esquema 20.



Esquema 20.

Outra estratégia sintética para a dimerização dos selenocianatos também foi descrita por Krief e colaboradores,⁴⁰ os quais utilizaram bases inorgânicas, tais como hidróxido de sódio (NaOH), potássio (KOH) ou lítio (LiOH) para a síntese dos disselenetos. Um estudo importante nesse trabalho foi com relação à quantidade de base utilizada nas reações. Conforme mostra o Esquema 21, os autores observaram que 0,5 equivalentes de base foi o sistema ideal para a preparação dos disselenetos desejados em bons rendimentos.

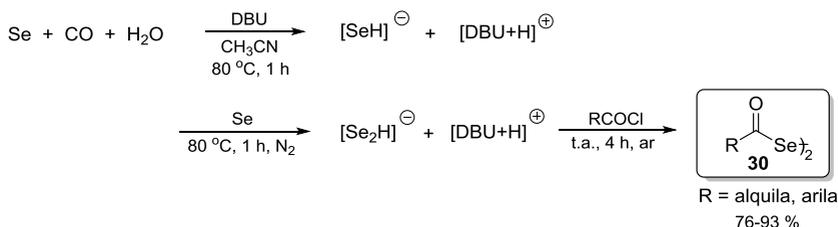


Esquema 21.

1.1.2.4. Outros Métodos

De acordo com Sonoda e colaboradores,⁴¹ selênio elementar pode ser reduzido por monóxido de carbono e água na

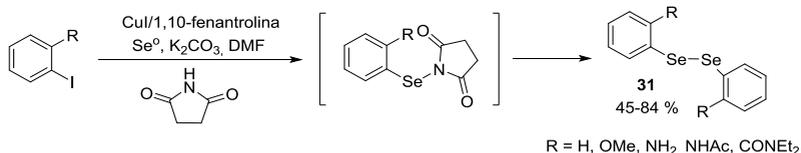
presença de uma amina terciária (Ex: DBU), levando inicialmente à formação da espécie selenol (HSe^-), a qual pode ser convertida na espécie dinucleofílica (HSe_2^-) pela adição de mais um equivalente de selênio. O disselenolato assim obtido pode reagir com diferentes eletrófilos, para a obtenção de uma variedade de disselenetos, como por exemplo, a reação com cloretos de ácido, em atmosfera aberta, levando a formação dos disselenetos de acila **30** em excelentes rendimentos (Esquema 22).



Esquema 22.

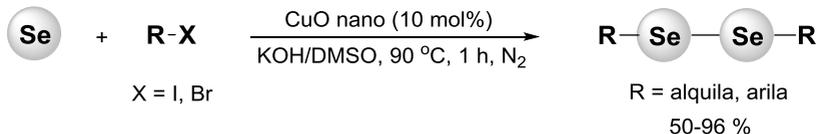
Embora muitas metodologias tenham sido descritas para a preparação dos disselenetos orgânicos, nas últimas décadas poucos trabalhos foram realizados com o objetivo de desenvolver novos métodos para a obtenção dos disselenetos de diarila,⁴² em particular com diferentes grupamentos funcionais presentes em sua estrutura. Como alternativa, nos últimos anos, reações de acoplamento vêm sendo desenvolvidas para tentar suprir essa lacuna sintética.

Em 2011, Balkrishna e colaboradores⁴³ prepararam uma série de disselenetos de diarila *orto*-substituídos **31** a partir da reação de iodetos arílicos com selênio elementar, na presença de succinimida e base (K_2CO_3), sob catálise de iodeto de cobre(I) e 1,10-fenantrolina. Nessa reação, inicialmente ocorre o acoplamento para a formação da ligação Se-N, seguido da remoção do grupo succinimida para a obtenção dos respectivos disselenetos. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos (45-84 %), contendo grupamentos funcionais importantes, tais como metoxila, amino e amidas (Esquema 23).



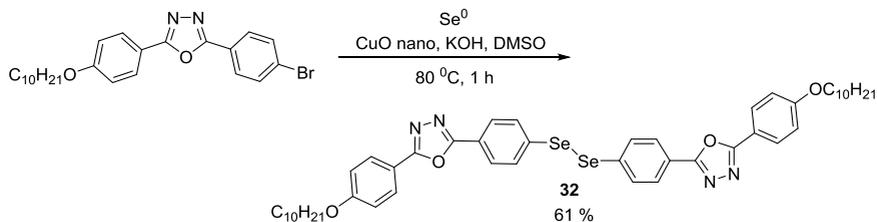
Esquema 23.

Seguindo a ideia de se obter disselenetos a partir de reações de acoplamento, Braga e colaboradores⁴⁴ desenvolveram recentemente uma nova metodologia sintética utilizando CuO nanoparticulado como catalisador. A reação foi realizada pelo acoplamento de haletos de arila, heteroarila ou alquila com selênio elementar, na presença de KOH e DMSO, a 90 °C, durante uma hora e sob atmosfera de nitrogênio. Através dessa metodologia, foi obtida uma vasta gama de disselenetos de diarila substituídos, em rendimentos de moderados a excelentes (Esquema 24). Além disso, o trabalho foi estendido para a síntese de diteluretos orgânicos a partir de telúrio elementar.



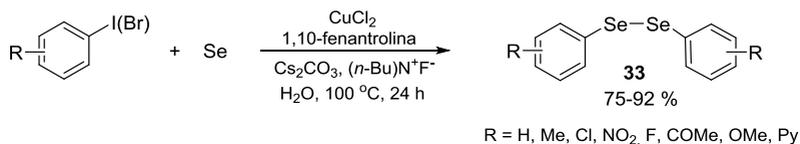
Esquema 24.

Vale ressaltar que essa metodologia vem sendo empregada para sintetizar outros tipos de disselenetos de interesse, em sistemas reacionais mais brandos. Por exemplo, para a preparação de um derivado do oxadiazol **32**,⁴⁵ que apresenta propriedades líquido cristalinas e fluorescentes, e ainda se mostrou ser mimético da enzima glutationa peroxidase (Esquema 25).



Esquema 25.

Recentemente, outras importantes metodologias de acoplamento catalisadas por cobre foram desenvolvidas para a preparação de disselenetos de diarila.⁴⁶ No trabalho descrito por Zhou e colaboradores,^{46b} o acoplamento foi realizado com selênio elementar e brometos e/ou iodetos arílicos, catalisado por CuCl_2 , utilizando 1,10-fenantrolina como ligante, Cs_2CO_3 como base e $(n\text{-Bu})\text{N}^+\text{F}^-$ como reagente de transferência de fase. As reações foram realizadas em água, a uma temperatura de 100 °C, porém em longos tempos reacionais. Os disselenetos de diarila **33** foram obtidos em excelentes rendimentos, na presença de uma variedade de grupos substituintes (Esquema 26).



Esquema 26.

1.2. REAÇÕES EM MICRO-ONDAS

O uso de micro-ondas em reações orgânicas vem sendo uma ferramenta bastante utilizada na área da química durante as últimas décadas.⁴⁷ As principais vantagens atribuídas ao uso da irradiação de micro-ondas comparado ao aquecimento convencional, estão relacionadas quanto: ao controle do aquecimento reacional, sendo esse rápido e mais homogêneo; à

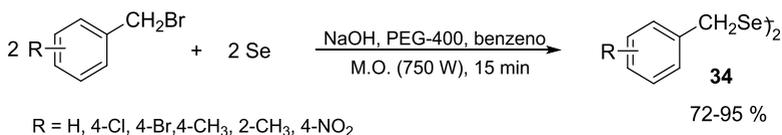
redução do tempo de reação; ao aumento dos rendimentos dos produtos; e a reações mais seletivas, que permitam a redução de subprodutos indesejáveis.⁴⁸ Sendo assim, essas vantagens atribuídas a reações aceleradas por micro-ondas, tornam estes métodos sintéticos atraentes do ponto de vista da Química Verde.

Devido à grande quantidade de trabalhos descritos utilizando micro-ondas em síntese orgânica, a seguir serão discutidos apenas artigos relacionados à síntese de compostos organosselênio.

1.2.1. Síntese de Compostos Organosselênio Aceleradas por Micro-ondas

Baseado na popularidade e aplicabilidade do uso da irradiação de micro-ondas em reações orgânicas, nos últimos anos diversos grupos de pesquisa começaram a utilizar esta ferramenta para a síntese de compostos organosselênio.

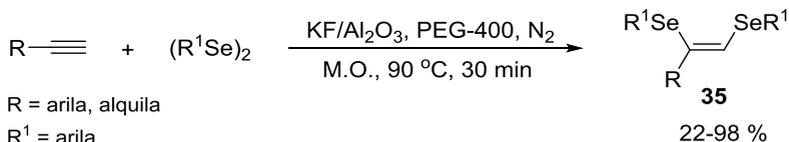
Wang e colaboradores⁴⁹ sintetizaram disselenetos de dibenzila **34** a partir dos brometos correspondentes e selênio elementar, na presença de NaOH e polietilenoglicol (PEG-400). O uso de micro-ondas possibilitou que as reações fossem realizadas em apenas 15 minutos, em excelentes rendimentos. No entanto, algumas desvantagens foram observadas, tais como o uso de benzeno como solvente e a dificuldade do controle da temperatura (Esquema 27).



Esquema 27.

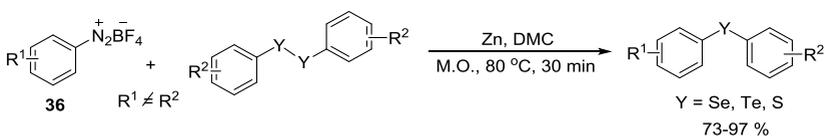
Em 2012, Perin e colaboradores⁵⁰ utilizaram micro-ondas para a síntese de bis-selenetos vinílicos **35**, a partir da reação de disselenetos de diarila e alcinos terminais. Nesse trabalho, as

reações foram realizadas na presença de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ em PEG-400, sob atmosfera de nitrogênio, sendo que a irradiação de micro-ondas permitiu a preparação dos produtos desejados em bons a excelentes rendimentos, e em um menor tempo reacional quando comparado ao aquecimento convencional (Esquema 28).



Esquema 28.

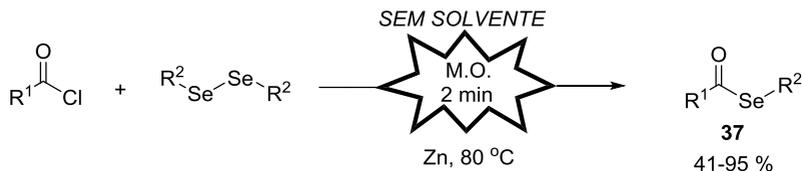
Calcogenetos de diarila também vem sendo preparados sob irradiação de micro-ondas.⁵¹ Nesse contexto, recentemente, Ranu e colaboradores^{51b} descreveram um método para a síntese de calcogenetos arílicos não simétricos a partir da reação entre sais de arenodiazônio tetrafluoroboratos **36** e organocalcogenolatos (RY), obtidos através da clivagem dos dicalcogenetos de diarila (Se, Te ou S) correspondentes, na presença de zinco metálico. Do ponto de vista ambiental, é interessante destacar que as reações foram realizadas em dimetilcarbonato (DMC), o qual vem sendo considerado um solvente “verde” por muitos pesquisadores, especialmente por sua baixa volatilidade (Esquema 29).



Esquema 29.

Um dos trabalhos mais recentes descrito na literatura foi desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa, o qual utilizou irradiação de micro-ondas para síntese de selenol ésteres **37**.⁵² A reação pode ser realizada pela simples mistura de um disseleneto orgânico, um cloreto de ácido e zinco em apenas dois minutos de irradiação. Essa metodologia pode ser considerada ambientalmente adequada, uma vez que, além das

vantagens citadas acima, os produtos foram obtidos em rendimentos de moderados a excelentes e na ausência de solventes (Esquema 30).



Esquema 30.

1.3. CATALISADORES NANOPARTICULADOS

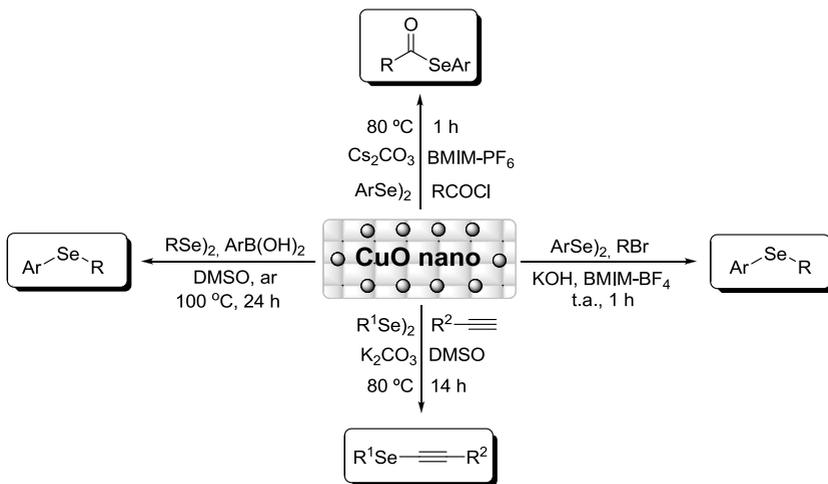
Atualmente há um crescente interesse na aplicação de metais nanoparticulados em diversas reações orgânicas, especialmente em reações de acoplamento.⁵³ Os nanocatalisadores apresentam grande área superficial e sítios de baixa coordenação, o que levam um aumento no contato dos reagentes com sua superfície, permitindo um aumento da atividade catalítica.⁵⁴ Portanto, em geral, o uso de nanocatalisadores proporciona reações mais eficientes e vantajosas em relação a metodologias tradicionais.⁵⁵

1.3.1. Catalisadores Nanoparticulados na Síntese de Compostos Organosselênio

Durante os últimos anos, diversos trabalhos vêm sendo desenvolvidos utilizando nanocatalisadores para formação de ligações carbono-heteroátomos, tais como C-N, C-S e C-O. Dentre esses catalisadores, o óxido de cobre nanoparticulado (CuO nano) se apresenta como uma alternativa para realizar este tipo de reação.⁵⁶ Nas reações de acoplamento para a formação da ligação C-Se, diferentes nanocatalisadores já foram utilizados,⁵⁷ porém, o CuO nano é sem dúvida o mais empregado até o presente momento.

Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa tem estudado extensivamente a aplicação do CuO nano para a preparação de

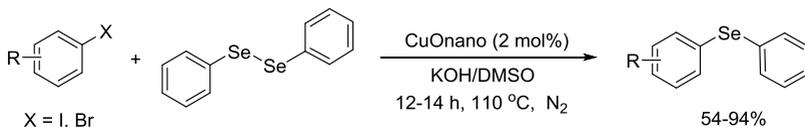
diversas classes de compostos organoselênio. No Esquema 31, destacamos algumas reações desenvolvidas para a síntese de selenol ésteres,⁵⁸ selenetos,⁵⁹ e selenoacetilenos.⁶⁰



Esquema 31.

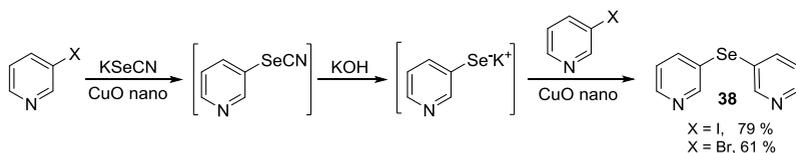
Cabe salientar que esses métodos apresentam vantagens em relação aos métodos convencionais, principalmente devido à recuperação e reutilização do nanocatalisador, pelo uso de líquido iônico ao invés de solventes orgânicos e por procedimentos mais simples e eficientes.

Reddy e colaboradores⁶¹ utilizaram CuO nano como catalisador para a síntese de uma série de selenetos de diarila, utilizando DMSO como solvente. A reação foi realizada a partir do disseleneto de difenila e diferentes haletos de arila, na presença de KOH , sob atmosfera inerte, a $110\text{ }^\circ\text{C}$, em um longo tempo reacional (Esquema 32).



Esquema 32.

Outro estudo visando a síntese dos selenetos de diarila, catalisados por CuO nano, foi descrito utilizando selenocianato de potássio (KSeCN) como fonte de selênio.⁶² O KSeCN reagiu com diversos haletos aromáticos ou heteroaromáticos, na presença de KOH em DMSO, a 110 °C durante 15 horas. Por essa metodologia, utilizando-se KSeCN com dois equivalentes de 3-iodo ou 3-bromo piridina, levou-se a formação do seleneto de bipyridina **38**, em 79 e 61% de rendimento, respectivamente (Esquema 33).



Esquema 33.

1.4. DISSELENETOS DE BIS-ANILINAS

Dentre os inúmeros disselenetos orgânicos funcionalizados encontrados na literatura, os que apresentam o grupamento amina em sua estrutura têm ocupado uma posição de destaque.⁶³ A presença desse grupamento confere a essas estruturas dois possíveis sítios reativos, pela clivagem da ligação Se-Se e pelos elétrons livres do átomo de nitrogênio. Dessa forma, essa classe de compostos vem sendo aplicada em alguns processos biológicos e sintéticos de interesse.

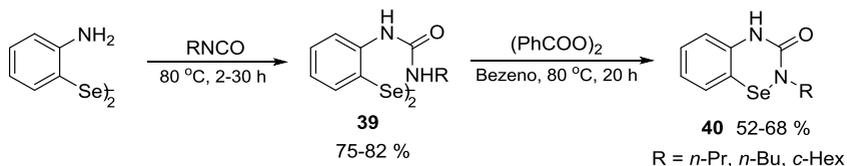
1.4.1. Aplicações Biológicas e Sintéticas

Do ponto de vista biológico, os disselenetos de bis-anilinas, em especial os derivados *orto* substituídos, ainda são pouco explorados na literatura, provavelmente devido à dificuldade de obtenção desse tipo de composto. O exemplo mais conhecido é o disseleneto de bis(2-anilina), o qual

apresenta atividades biológicas importantes, principalmente como agente antioxidante, devido a proteção contra o estresse oxidativo causado por espécies reativas, tais como o peroxinitrito e hidroperóxidos.⁶⁴

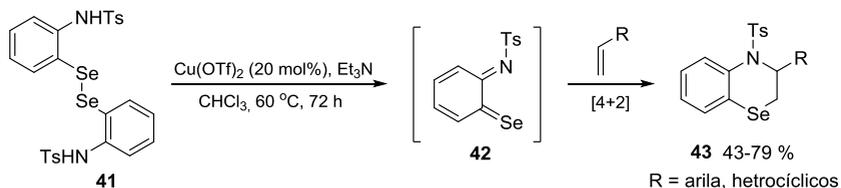
Mais interessante ainda é a versatilidade desses disselenetos na preparação de compostos heterocíclicos contendo selênio, devido ao posicionamento *orto* do grupamento amino em relação ao átomo de selênio no anel aromático.

Um exemplo interessante envolve a preparação de selenamidas heterocíclicas **40**, sintetizadas a partir do disseleneto de bis(2-anilina).⁶⁵ Essa anilina reage inicialmente com isocianatos, levando à formação de disselenetos intermediários derivados de fenilselenouréias **39**, as quais são ciclizadas aos respectivos produtos heterocíclicos **40** na presença de peróxido de benzoíla (Esquema 34).



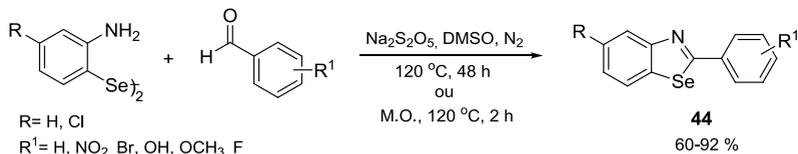
Esquema 34.

Em outra abordagem sintética, Menichetti e colaboradores⁶⁶ fizeram o uso do disseleneto de bis-anilina tosilado **41** para a obtenção de uma série de benzoselenazinas **43**. A ciclização ocorre a partir de uma reação de hetero Diels-Alder entre um intermediário *o*-iminoselenoquinona **42** e diferentes alcenos substituídos. O intermediário **42** é preparado *in situ* a partir do disseleneto de bis-anilina tosilado, na presença de um ácido de Lewis ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) e Et_3N (Esquema 35). Vale ressaltar que os autores utilizaram uma metodologia desenvolvida pelo nosso grupo para a preparação do disseleneto de bis(2-anilina),⁴⁴ precursor do disseleneto protegido **41**.



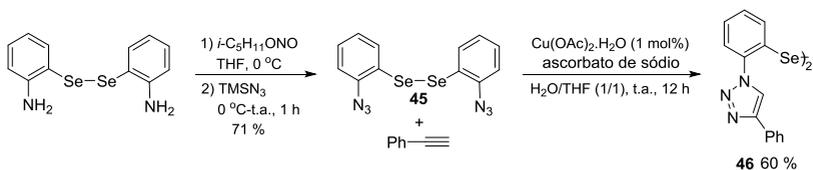
Esquema 35.

Em outro trabalho recente, uma série de benzoselenazóis foi sintetizada a partir de disselenetos de *o*-bis-anilinas e diferentes aldeídos.⁶⁷ As reações foram realizadas em DMSO, utilizando metabissulfito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) como agente redutor, durante 48 horas, a 120°C , levando à formação dos heterociclos de selênio **44** em excelentes rendimentos. Alternativamente, as reações foram realizadas sob irradiação de micro-ondas, permitindo um decréscimo no tempo reacional de 48 para duas horas (Esquema 36).



Esquema 36.

Braga e colaboradores também têm utilizado o disseleneto de bis(2-anilina) em algumas transformações, como por exemplo, para a preparação do disseleneto de bis(2-azidofenila) **45**.⁶⁸ Em outro trabalho, esse disseleneto derivado de azida **45** é empregado em uma reação de cicloadição com fenilacetileno, catalisado por cobre(I) para formar um disseleneto de diarila contendo o heterociclo triazol **46** (Esquema 37).⁶⁹

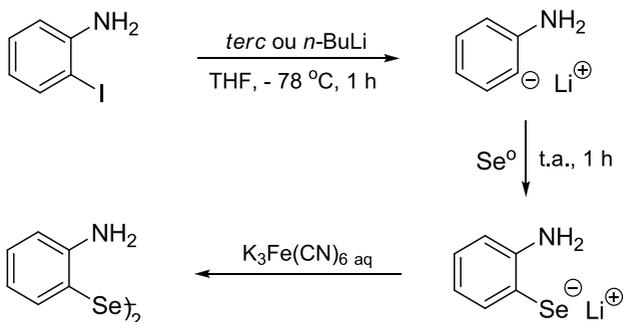


Esquema 37.

1.4.2. Principais Métodos de Preparação dos Disselenetos de o-Bis-Anilinas

Apesar das aplicações e do potencial sintético dos disselenetos de o-bis-anilinas, existem poucos trabalhos referentes à sua preparação. Além da escassez de metodologias, também há restrições na obtenção desses compostos quando se deseja uma grande diversidade estrutural.

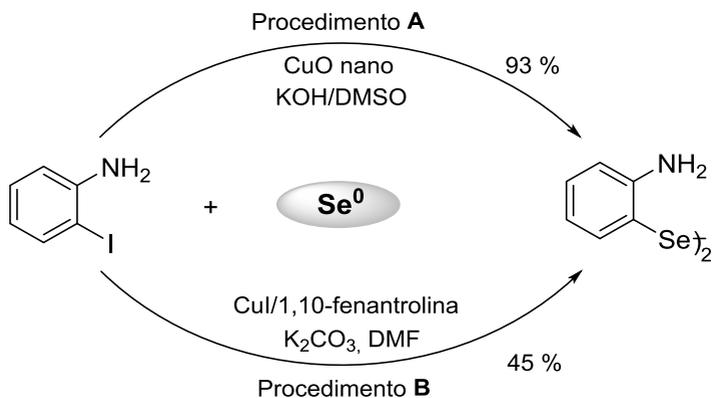
Dentre essas metodologias, uma das mais conhecidas se refere ao tratamento da 2-iodoanilina com *tert* ou *n*-BuLi em THF, à temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$, seguido do tratamento com selênio elementar e posterior oxidação com ferricianeto de potássio ($\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6$), a fim de obter o respectivo disseleneto conforme o Esquema 38.⁶⁷⁻⁷⁰



Esquema 38.

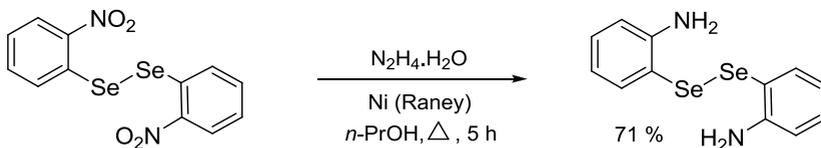
Como descrito anteriormente, métodos alternativos vêm sendo empregados para a preparação do disseleneto de bis(2-

anilina).^{43,44} Nessas reações, a 2-iodoanilina é utilizada diretamente em reações de acoplamento na presença de selênio elementar, base, solvente e diferentes catalisadores de cobre. Quando se utiliza o procedimento A, o produto é obtido em 93 % de rendimento, enquanto que, pelo procedimento B em apenas 45 % (Esquema 39).



Esquema 39.

Uma outra abordagem para a síntese do disseleneto de bis(2-anilina) foi desenvolvida e utiliza o disseleneto de bis-(2-nitrobenzeno) como material de partida.^{65,71} Esse método baseia-se na redução do grupo nitro do disseleneto na presença de hidrazina mono-hidratada e quantidade catalítica de Ni (Raney). A reação é realizada em propanol, sob aquecimento durante aproximadamente cinco horas, levando à conversão do grupo nitro à amina em 71 % de rendimento (Esquema 40).

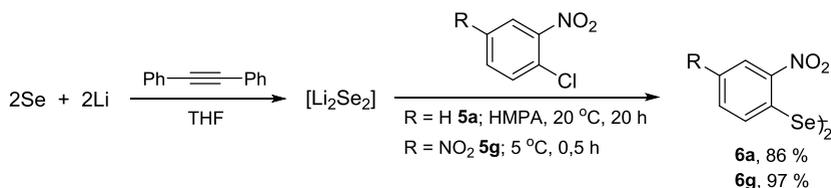


Esquema 40.

1.4.3. Disselenetos de *o*-Bis-Nitrobenzenos Funcionalizados

Como mostrado no esquema anterior, a redução de disselenetos de *o*-bis-nitrobenzenos pode apresentar-se como uma importante alternativa para a preparação dos disselenetos de *o*-bis-anilinas, inclusive para aqueles com maiores níveis de funcionalizações (polissubstituídos). No entanto, são raras as metodologias descritas para a preparação desses disselenetos *o*-bis-nitrobenzenos e derivados.⁷² Nesse contexto, Syper e colaboradores,^{72b} em 1988, descreveram um estudo em que uma espécie nucleofílica de selênio, Li_2Se_2 , atuou como nucleófilo, reagindo com uma grande variedade de eletrófilos, tais como, lactonas, epóxidos, haletos de alquila e arila. No entanto, dentre essa grande variedade de eletrófilos utilizados, somente dois exemplos envolvendo a formação dos disselenetos de *o*-bis-nitrobenzenos (**6a** e **6g**), a partir dos respectivos haletos **5a** e **5g** foram relatados (Esquema 41), deixando uma lacuna para o desenvolvimento de uma metodologia geral e sistematizada de preparação de disselenetos de *o*-bis-nitrobenzenos funcionalizados.

Além disso, a espécie nucleofílica de selênio utilizada, Li_2Se_2 , foi gerada por um processo ambientalmente não adequado envolvendo a redução de selênio elementar com lítio, na presença de quantidade catalítica de difenilacetileno, em THF/HMPA.



Esquema 41.

Assim, metodologias sintéticas mais simples e atraentes do ponto de vista ambiental para a preparação dos disselenetos de *o*-bis-nitrobenzenos funcionalizados, bem como de métodos de transformação dos mesmos em disselenetos de *o*-bis-anilinas

correspondentes, ainda são almejados. Nesse contexto, será descrito detalhadamente, mais adiante, uma nova metodologia para a preparação dos disselenetos de *o*-bis-anilinas funcionalizados pela redução dos respectivos disselenetos de *o*-bis-nitrobenzenos. Esses, por sua vez, foram obtidos por reação de substituição nucleofílica aromática do K_2Se_2 , gerado por uma reação mais “limpa”, em *o*-halonitrobenzenos substituídos.

Capítulo 2
Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente, será discutida a síntese dos dicalcogenetos orgânicos em micro-ondas, e, em seguida, serão apresentados os resultados referentes à preparação dos disselenetos de diarila funcionalizados. Por fim, será descrito os estudos preliminares referentes às aplicações sintéticas e biológicas de alguns disselenetos preparados.

2.1. SÍNTESE DOS DICALCOGENETOS ORGÂNICOS EM MICRO-ONDAS

O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos no desenvolvimento de novos métodos para a preparação de compostos organocalcogênicos. O foco dos trabalhos está centrado, principalmente, no desenvolvimento de metodologias ambientalmente adequadas para a síntese de compostos orgânicos de selênio, com potencial aplicação biológica e/ou novos materiais orgânicos. Além disso, a preparação de análogos de telúrio e enxofre, também é de grande interesse.

No que se refere à química dos compostos organocalcogênicos, os dicalcogenetos orgânicos (Figura 7) têm sido largamente utilizados nas áreas da bioquímica e da química orgânica. São utilizados, principalmente, como reagentes e intermediários sintéticos para a inserção destes heteroátomos (Se, Te e S) em estruturas orgânicas mais complexas. Portanto, devido à relevância dos dicalcogenetos orgânicos, desenvolveu-se uma metodologia sintética mais simples, rápida e eficiente para a síntese desses compostos.

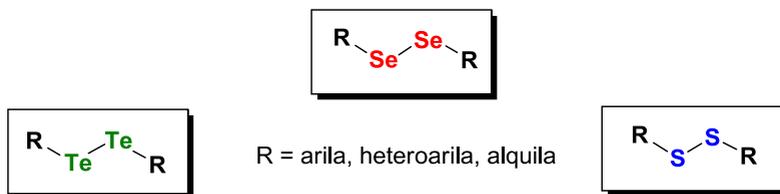


Figura 7. Estrutura geral dos dicalcogenetos orgânicos.

A estratégia sintética planejada envolveu reações aceleradas por micro-ondas, catalisadas por estruturas nanoparticuladas, de modo que pudesse ser preparada uma grande variedade de dicalcogenetos orgânicos em bons rendimentos. No nosso planejamento, a estratégia fundamental seria o desenvolvimento de reações em um sistema *one pot*, onde todos os reagentes fossem adicionados em um único frasco reacional, permitindo o emprego da irradiação de micro-ondas. As reações seriam realizadas com calcogênio elementar, na presença de base, para a preparação *in situ* da espécie dicalcogenolato (SeSe^-), seguido do acoplamento com diferentes haletos de arila, heteroarila ou alquila, na presença de um nanocatalisador de cobre.

2.1.1. Estudo das Condições Reacionais e Síntese dos Disselenetos Orgânicos em Micro-ondas

Inicialmente foi realizado um estudo sistemático para encontrar as melhores condições reacionais, variando-se diversos parâmetros, tais como, catalisadores, bases, solventes, tempo, temperatura e potência do micro-ondas. Assim, elegeu-se a reação de acoplamento do iodobenzeno **1a** na presença de selênio elementar (2,0 eq.) como sistema padrão para avaliação dos parâmetros reacionais.

Efetivamente, os primeiros testes reacionais foram realizados a fim de determinar o melhor catalisador da reação (Tabela 1). As reações foram realizadas na presença de KOH (2,0 eq.) em DMSO, a temperatura de 80 °C, durante 10 minutos, a uma potência de 100 W sob micro-ondas.

De acordo com trabalhos descritos anteriormente na literatura,⁴⁴ as primeiras reações foram catalisadas com óxido de cobre nanoparticulado (CuO nano), em diferentes concentrações. O emprego de 1 e 2,5 mol% de CuO nano forneceu resultados desapontadores, uma vez que o produto de acoplamento foi obtido em baixos rendimentos (Tabela 1, entradas 1 e 2). Por outro lado, quando utilizado 5 mol% do catalisador, o sistema foi eficiente, fornecendo o disseleneto de difenila **2a** em 71 % de

rendimento (entrada 3). O aumento para 10 mol% de catalisador não resultou em um acréscimo significativo no rendimento do produto (entrada 4).

Uma vez estabelecido a melhor quantidade de catalisador (5 mol%), outros catalisadores nanoparticulados disponíveis no laboratório foram testados nessa concentração. Dentre eles, o CuFe_2O_4 e o Fe_3O_4 foram empregados e não apresentaram resultados satisfatórios (entradas 5 e 6). Para fins de comparação, catalisadores de cobre (I) e (II) convencionais também foram testados e em nenhum dos casos observou-se uma melhora nos rendimentos das reações (entradas 7-9). Vale destacar que, o CuO (II) quando comparado com o correspondente nanoparticulado apresentou um resultado bastante insatisfatório. Além disso, é conveniente ressaltar a importância do catalisador na reação, uma vez que, na ausência desse, não foi observada a formação do produto desejado (entrada 10).

Tabela 1. Avaliação do catalisador para a reação de acoplamento.^a

c1ccc(I)cc1 $\xrightarrow[\text{Se}^0, \text{KOH}, \text{DMSO}]{\text{Catalisador}}$ c1ccc(cc1)Se(c2ccccc2)Se(c3ccccc3)
 1a 2a
 M.O., 80 °C, 10 min

Entrada	Catalisador	Quantidade (mol %)	Rendimento (%) ^b
1	CuO nano	1	10
2	CuO nano	2,5	31
3	CuO nano	5	71
4	CuO nano	10	72
5	CuFe_2O_4 nano	5	38
6	Fe_3O_4 nano	5	-
7	CuO	5	20
8	CuI	5	35
9	CuBr_2	5	30
10	-	-	-

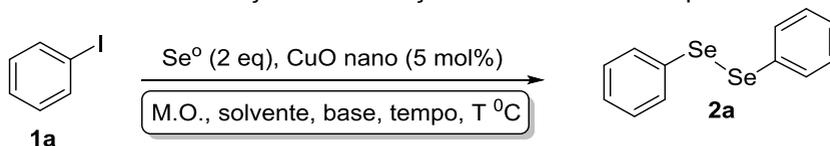
^aCondições reacionais: iodobenzeno (0,5 mmol), selênio elementar (1 mmol), KOH (1 mmol), DMSO (1 mL), sob irradiação de M.O. (100 W), por 10 minutos. ^bRendimento isolado.

Após a escolha do melhor catalisador para a reação de acoplamento (CuOnano, 5 mol%), os demais parâmetros reacionais foram investigados, e os resultados obtidos estão na Tabela 2.

Inicialmente, foram avaliados os efeitos da variação de bases e solventes no sistema reacional. Modificando-se o solvente de DMSO para outros solventes polares apróticos, tais como DMF e CH₃CN, resultou em um decréscimo no rendimento da reação (Tabela 2, entradas 1 e 2). Quando utilizado THF, etanol ou água como solvente, o produto da reação não foi obtido e o material de partida foi recuperado (entradas 3-5).

Ao utilizarem-se NaOH e *t*-BuOK como bases em DMSO, os resultados obtidos foram insatisfatórios comparados ao KOH (entradas 6 e 7). Além disso, quando as reações foram realizadas na presença de carbonatos de céσιο ou potássio, não se observou a formação do disseleneto **2a** (entradas 8 e 9).

Tabela 2. Determinação das condições reacionais de acoplamento.



Entrada	Solvente	Base (2 eq)	Tempo (min)	Rendimento (%) ^a
1	DMF	KOH	10	56
2	CH ₃ CN	KOH	10	40
3	THF	KOH	10	-
4	EtOH	KOH	10	-
5	H ₂ O	KOH	10	-
6	DMSO	NaOH	10	48
7	DMSO	<i>t</i> -BuOK	10	55
8	DMSO	K ₂ CO ₃	10	-
9	DMSO	Cs ₂ CO ₃	10	-
10	DMSO	KOH	7	70
11	DMSO	KOH	5	59
12	DMSO	KOH	3	50

13	DMSO	KOH	0,5	traços
14	DMSO	KOH	7	29 ^b
15	DMSO	KOH	7	68 ^c
16	DMSO	KOH	7	73 ^d
17	DMSO	KOH	7	68 ^e

^aRendimento isolado. ^bPotencia M.O. = 50 W. ^cPotencia M.O. = 150 W.

^dTemperatura = 150 °C. ^eReação realizada sob atmosfera de argônio.

Assim, concluiu-se que o melhor solvente foi o DMSO, e a base mais eficiente o KOH. Isso sugere que, provavelmente, é gerado um sistema super básico, o qual na presença de selênio elementar possibilita a preparação *in situ* do ânion diselenolato de potássio (K₂Se₂).⁷³

Um importante parâmetro a ser determinado em micro-ondas é o tempo reacional, uma vez que esse é um dos principais diferenciais que essa ferramenta propicia. Dessa forma, decidiu-se investigar o tempo ideal da reação, reduzindo-se de 10 para 7, 5, 3 e 0,5 minutos (entradas 10-13). Quando realizada a reação durante 7 minutos, não se observou uma diferença significativa no rendimento do produto. Porém, quando se reduziu o tempo para 5 e 3 minutos, houve um decréscimo significativo no rendimento da reação, levando à obtenção do disseleneto desejado em apenas 59 e 50 %, respectivamente. Quando realizada a reação durante 0,5 minutos, apenas traços do produto foram observados. Assim, o melhor tempo reacional encontrado foi de 7 minutos (entrada 10).

De modo a verificar a influência da potência e da temperatura da reação irradiada por micro-ondas, outros testes foram realizados. Quando aplicada uma potência máxima de 50 W houve um drástico decréscimo no rendimento (entrada 14), porém, aumentando a potência para 150 W, não se observou uma diferença significativa em relação à de 100 W (entrada 15). Com relação à temperatura, aumentou-se essa para 150 °C, e não houve um acréscimo significativo no rendimento (entrada 16).

Por fim, verificou-se que a reação não necessita de atmosfera inerte, uma vez que, quando realizada a reação sob atmosfera de argônio, o produto desejado foi obtido em rendimento similar à reação em sistema aberto (entrada 17).

Depois de estabelecida a melhor condição reacional, essa foi utilizada para a preparação de uma série de disselenetos com diferentes grupos funcionais, a partir da variação dos iodetos orgânicos, conforme a Tabela 3.

É importante destacar que, grupos doadores e retiradores de elétrons foram efetivos no processo sintético, o que permite uma ampla diversificação do padrão de substituição no anel aromático dos disselenetos de diarila sintetizados (Tabela 3, entradas 1-10). No entanto, quando utilizado iodetos arílicos contendo grupos doadores de elétrons, tais como metila **1b**, metoxila **1c**, **1e**, **1f** e amina **1g**, foi necessário um aumento no tempo reacional de 7 para 15 minutos para que os respectivos disselenetos **2b-g** fossem obtidos em rendimentos satisfatórios (70-94 %, entradas 1-6). Uma explicação plausível para a menor reatividade dos substratos com grupos doadores eletrônicos pode ser atribuída por uma maior dificuldade de inserção do cobre entre a ligação C-I dos iodetos orgânicos,^{44,74} necessitando assim, um maior tempo reacional.

Tabela 3. Síntese dos disselenetos orgânicos **2b-l**.^a

Entrada	R	Produto	Tempo (min)	Rend. (%) ^b
1	4-CH ₃ C ₆ H ₄ 1b		15	71
2	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ 1c		15	76
3	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ 1d		15	94
4	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ 1e		15	85

5	2,4- CH ₃ OC ₆ H ₄ 1f		15	75
6	2-NH ₂ C ₆ H ₄ 1g		15	70
7	4-ClC ₆ H ₄ 1h		7	81
8	4-BrC ₆ H ₄ 1i		7	60
9	4-NO ₂ C ₆ H ₄ 1j		7	83
10	3-Py 1k		7	70
11	<i>n</i> -Bu 1l		7	52

^aCondições reacionais: iodeto orgânico (0,5 mmol), selênio elementar (1,0 mmol), KOH (1,0 mmol), CuO nano (5 mol%), em DMSO (1 mL), sob irradiação de M.O. (100 W), a 80 °C. ^bRendimento isolado.

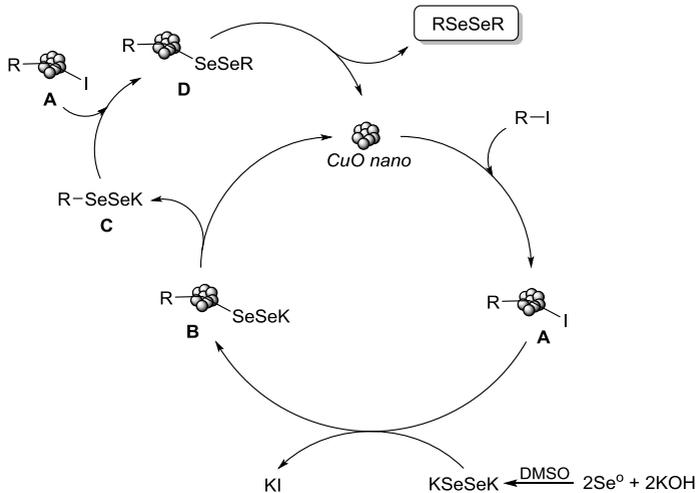
Por outro lado, quando utilizados iodetos aromáticos contendo grupos retiradores de elétrons, tais como cloro **1h**, bromo **1i** e nitro **1j**, os respectivos disselenetos **2h-j** foram obtidos em bons a excelentes rendimentos, em apenas 7 minutos de reação (entradas 7-9). Finalmente, com a ideia de sintetizar derivados heteroarílicos e alquílicos dos disselenetos, foram empregados a 3-iodopiridina **1k** e o 1-iodobutano **1l** como materiais de partida dessas reações. Dessa forma, foi obtido o disseleneto de bis(3-piridinila) **2k** em 70 % de rendimento

(entrada 10), enquanto que, o iodobutano foi menos reativo, e o disseleneto de dibutila **21** foi obtido em 52 % de rendimento (entrada 11).

É conveniente ressaltar que, brometos orgânicos não foram substratos eficientes nessa metodologia, uma vez que, quando empregado o bromobenzeno como material de partida, foi observado apenas traços do disseleneto de difenila desejado.

Baseado em reações análogas descritas em literatura,^{44,56a,b,d} imagina-se que a reação possa ocorrer conforme mostrado no Esquema 42.

Inicialmente, ocorreria uma adição oxidativa do iodeto orgânico com o CuO nanoparticulado, o qual provavelmente estaria estabilizado pelo DMSO, levando à formação de um *cluster* ativo **A**. Esse *cluster*, por sua vez, reagiria com o nucleófilo de selênio (K_2Se_2), levando à formação do intermediário **B**. Essa espécie **B** sofreria uma eliminação redutiva para a formação do intermediário de selênio **C** com a regeneração do catalisador. A espécie aniônica de selênio **C** reagiria com outra espécie **A**, fornecendo o intermediário **D**. Na última etapa, o intermediário de selênio **D** sofreria uma eliminação redutiva, levando à formação do produto final com a regeneração do CuO nanoparticulado.



Esquema 42.

Ainda com o objetivo de melhor compreender a reação de acoplamento, principalmente em relação à modificação do catalisador, foram realizadas análises de microscopia eletrônica de transmissão (MET) antes e após o término da reação (Figura 8). O CuO nano foi recuperado através da centrifugação da reação entre o iodobenzeno e selênio elementar nas mesmas condições reacionais. Pelas análises das imagens de MET é possível observar que as nanopartículas sofreram agregação parcial, o que dificulta a reutilização do catalisador em outros ciclos reacionais.

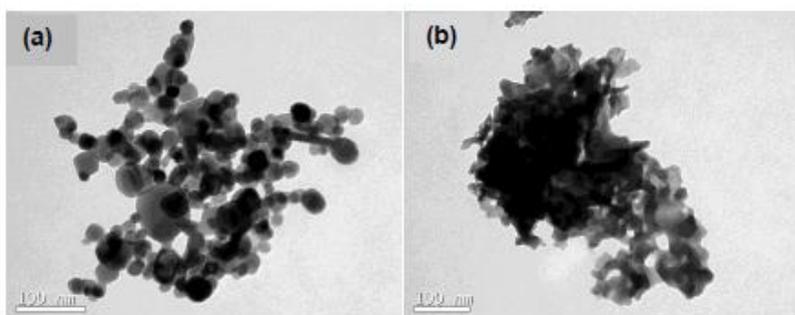
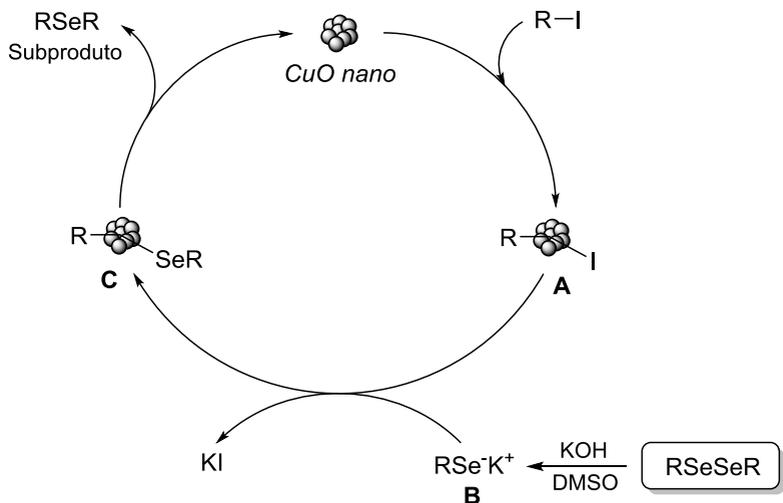


Figura 8. Imagens de MET do CuO nanoparticulado. (a) CuO nano comercial (antes da reação). (b) CuO nano recuperado após a reação.

Observou-se, também, a contaminação do produto bruto da reação com os correspondentes selenetos orgânicos.^{10a} Provavelmente, esses subprodutos devem ter sido formados pela clivagem da ligação Se-Se dos disselenetos com KOH e DMSO, gerando um intermediário selenolato (RSe^-K^+) **B**, o qual reagiria com a espécie **A** presente no meio reacional, levando à formação da espécie **C**. Ao final, essa espécie **C** sofreria uma eliminação redutiva, onde o subproduto da reação ($RSeR$) seria liberado e o catalisador regenerado (Esquema 43).⁶¹



Esquema 43.

Dessa forma, é importante que, ao término da reação, essa seja rapidamente purificada em coluna cromatográfica, sem prévia extração, a fim de evitar a clivagem da ligação Se-Se do produto e, conseqüentemente, reduzir ao máximo a contaminação dos selenetos indesejados. Como forma de determinar a formação desses subprodutos, foram realizadas análises de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/MS) do bruto das reações. Por exemplo, o cromatograma da Figura 9 mostra a formação preferencial do disseleneto de difenila **2a** em um tempo de retenção de 11,1 min e massa (m/z) igual a 314, enquanto o seleneto de difenila pode ser observado em um tempo de retenção de 9,4 min em apenas 2 % de conversão e massa (m/z) igual a 234.

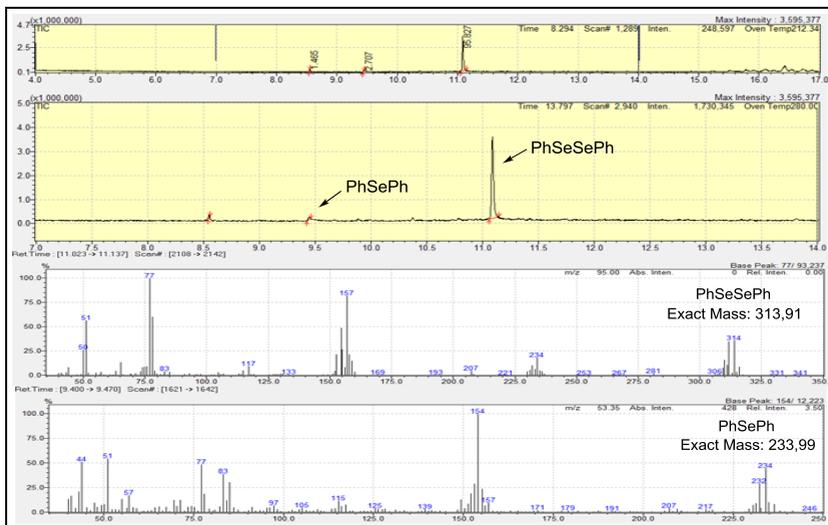


Figura 9. Análise de CG/MS do bruto da reação, formação preferencial do disseleneto de difenila **2a** e o correspondente seleneto contaminante.

Além das análises de CG/MS, todos os produtos sintetizados tiveram suas estruturas comprovadas por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 (RMN de ^1H e ^{13}C) e ponto de fusão.

A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de ressonância magnética nuclear do composto **2b**. No espectro de RMN de ^1H (Figura 10), observa-se em 7,65 ppm um duplete com constante de acoplamento de $J = 8,2$ Hz com integral relativa a 4H, referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos C-4 e C-4'. Os outros hidrogênios aromáticos, ligados aos carbonos C-3 e C-3', encontram-se em 7,02 ppm na forma de um duplete com constante de acoplamento de $J = 8,2$ Hz, com integral relativa de 4H. Em 2,42 ppm, observa-se um singlete com integral relativa a 6H, correspondentes aos hidrogênios dos grupamentos CH_3 ligados aos carbonos C-1 e C-1'.

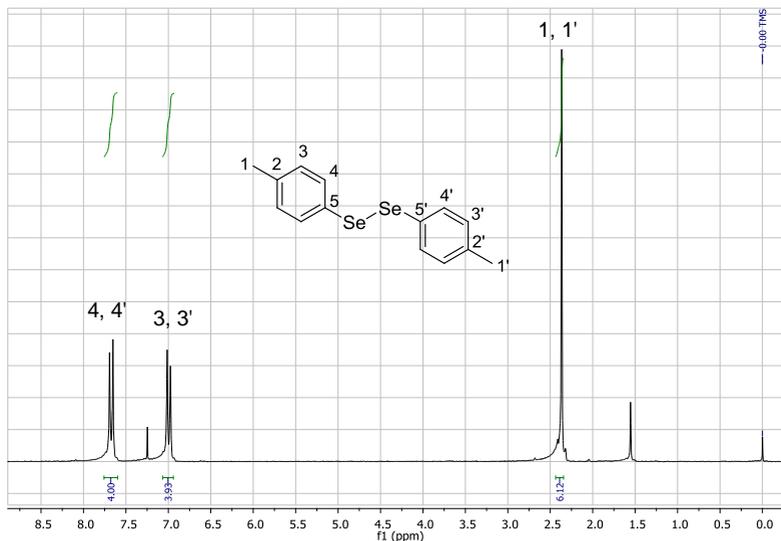


Figura 10. Espectro de RMN ^1H do disseleneto **2b** em CDCl_3 a 200 MHz.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 11), por sua vez, observam-se todos os carbonos da molécula, totalizando cinco sinais conforme o esperado. Estima-se que, em deslocamentos químicos de 138,1 e 127,4 ppm encontram-se os carbonos quaternários C-2/C-2' e C-5/C-5', respectivamente, onde C-2/C-2' está ligado ao grupamento CH_3 e C-5/C-5' ao átomo de selênio. O carbono C-3/C-3', por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 133,2 ppm, enquanto o carbono C-4/C-4' encontra-se em um deslocamento de 130,5 ppm. Em 21,8 ppm observam-se os carbonos C-1 e C-1' referentes aos grupamentos CH_3 da molécula.

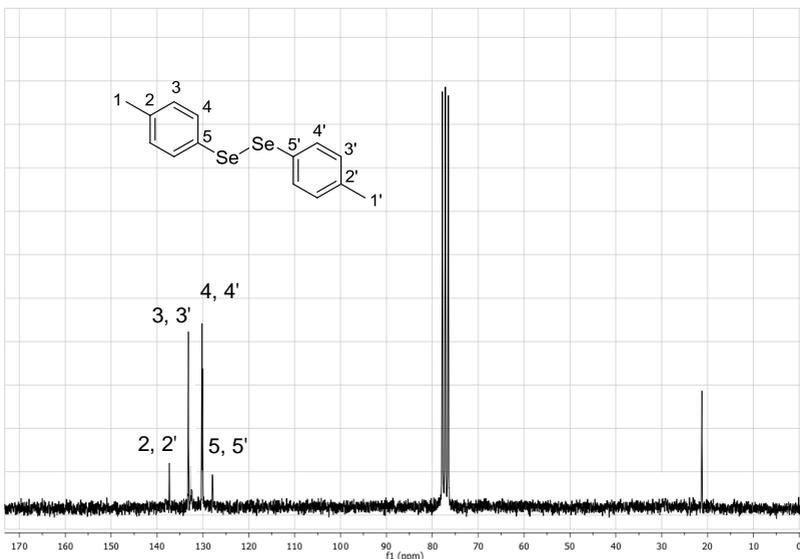


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C do disseleneto **2b** em CDCl_3 a 50 MHz.

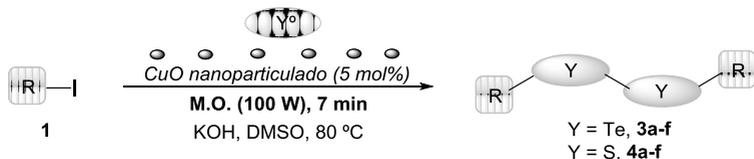
2.1.2. Síntese dos Diteluretos e Dissulfetos Orgânicos

Embora existam muitos métodos descritos para a preparação dos diteluretos⁷⁵ e dissulfetos orgânicos,^{46,76} ainda existe uma lacuna na literatura quanto a síntese desses compostos a partir de reações mais rápidas e de fácil manipulação dos reagentes.

Assim, após o desenvolvimento bem sucedido de uma nova metodologia para a síntese dos disselenetos orgânicos em micro-ondas, decidiu-se estender essa metodologia para a preparação dos diteluretos e dissulfetos orgânicos (Tabela 4).

Uma série de iodetos arílicos foram empregados contendo grupamentos doadores e retiradores de elétrons, possibilitando assim, a síntese de diteluretos e dissulfetos de diarila com diferentes padrões de substituição no anel aromático, em rendimentos de 45 a 67 % para os diteluretos **3a-e** e 50 a 79 % para os dissulfetos **4a-e** (Tabela 4, entradas 1-5).

Tabela 4. Síntese dos diteluretos **3a-f** e dos dissulfetos orgânicos **4a-f**.^a



Entrada	R	Produto	Y	Rend. (%) ^b
1	Ph 1a		Te 3a S 4a	65 67
2	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ 1c		Te 3b S 4b	55 66
3	2-NH ₂ C ₆ H ₄ 1g		Te 3c S 4c	45 ^c 55
4	4-ClC ₆ H ₄ 1h		Te 3d S 4d	50 50
5	4-NO ₂ C ₆ H ₄ 1j		Te 3e S 4e	67 79
6	<i>n</i> -Bu 1l		Te 3f S 4f	51 54

^aCondições reacionais: Iodeto orgânico (0,5 mmol), Te⁰ ou S⁰ (1,0 mmol), KOH (1,0 mmol), CuO nano (5 mol%), em DMSO (1 mL), sob irradiação de M.O. (100 W), a 80 °C durante 7 min. ^bRendimento isolado. ^cReação realizada em 15 min com 15 mol% de CuOnano.

Além disso, com a finalidade de se obter dicalcogenetos de telúrio e enxofre alifáticos, as mesmas condições reacionais foram aplicadas utilizando o iodobutano **1l** como material de partida. Dessa forma, o ditelureto **3f** e o dissulfeto de dibutila **4f** foram obtidos em 51 e 54 % de rendimento, respectivamente (entrada 6).

Observou-se, de um modo geral, que os rendimentos obtidos para os diteluretos e dissulfetos orgânicos foram menores do que os disselenetos. Os baixos rendimentos dos diteluretos, normalmente, podem ser atribuídos à menor estabilidade desses compostos nas condições reacionais empregadas.

Vale ressaltar que, de maneira similar a síntese dos disselenetos, em todas as reações foi observada a contaminação com os teluretos e sulfetos orgânicos, provavelmente oriundos da reação subsequente dos dicalcogenetos formados.

2.2. SÍNTESE DOS DISSELENETOS DE *o*-BIS-ANILINAS FUNCIONALIZADOS

De acordo com o crescente interesse na potencial aplicação dos disselenetos de *o*-bis-anilinas, tanto em processos biológicos como sintéticos, e visto a grande dificuldade de obtenção desses compostos com uma diversidade estrutural, propôs-se, nessa etapa do trabalho, a preparação de disselenetos funcionalizados com a estrutura geral mostrada na Figura 12.

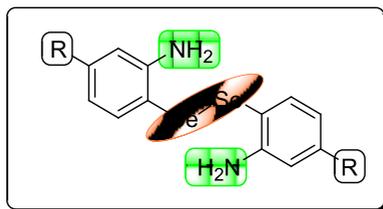
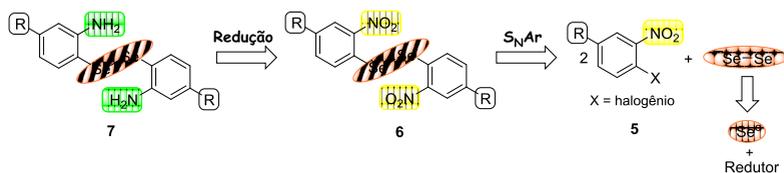


Figura 12. Estrutura geral dos disselenetos de *o*-bis-anilinas.

A principal característica que a molécula mostrada na Figura 12 apresenta é uma grande flexibilidade de interconversão funcional, devido à presença de no mínimo dois sítios reativos: o grupamento amina e a ligação Se-Se. Quanto à reatividade da amina, dependendo do meio reacional, essa pode funcionar como um nucleófilo em potencial, possibilitando uma série de transformações químicas com diferentes eletrófilos. Já a

presença da ligação Se-Se permite que o átomo de selênio possa agir tanto como nucleófilo, pela clivagem dessa ligação e formação de um ânion selenolato, ou como eletrófilo quando na presença de um nucleófilo apropriado. Outra peculiaridade dessa molécula é a presença da amina em posição *orto* em relação à ligação Se-Se no anel aromático, a qual pode possibilitar reações de ciclizações, levando à formação de importantes compostos heterocíclicos contendo Se e N.⁶⁵⁻⁶⁷

Dessa forma, através de uma análise retrossintética do disseleneto **7** (Esquema 44), pode-se inferir que o grupo amina poderia vir da redução de um grupo nitro do disseleneto **6**. O disseleneto **6** seria preparado a partir de uma reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) de um *o*-halonitrobenzeno **5** por um dinucleófilo de selênio ($^-\text{SeSe}^-$). O diânion de selênio, por sua vez, seria preparado pela redução de selênio elementar com agentes redutores apropriados.

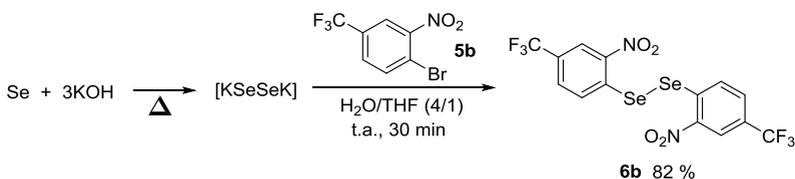


Esquema 44.

Com a ideia de se obter uma grande diversidade de disselenetos de *o*-bis-anilinas funcionalizados, inicialmente partiu-se para a obtenção de diferentes disselenetos de *o*-bis-nitrobenzenos. No entanto, conforme mencionado no item 1.4.3., são escassas as metodologias descritas para a preparação desses compostos,⁷² e essas metodologias utilizam condições reacionais drásticas. Portanto, decidiu-se realizar um estudo sistemático para síntese de uma variedade de disselenetos de *o*-bis-nitrobenzenos, que permitisse o emprego de uma metodologia sintética mais robusta, eficiente e menos agressiva ao meio ambiente.

Efetivamente, iniciou-se o estudo com a síntese do disseleneto de bis(4-trifluorometil-2-nitrobenzeno) **6b**, conforme mostra o Esquema 45. Em princípio, realizou-se a preparação do diânion de selênio desejado ($^-\text{SeSe}^-$), a partir de um

procedimento simples. Nesse contexto, escolheu-se um método onde selênio elementar e KOH (3 eq) foram misturados e imediatamente fundidos com o auxílio de um soprador térmico. A temperatura da reação foi então diminuída para 25 °C e a mistura reacional foi solubilizada em água.^{35b,f} Em seguida, reagiu-se essa espécie dinucleofílica de selênio com o 1-bromo-2-nitro-4-(trifluorometil)benzeno **5b** *in situ*, mediante uma reação e substituição nucleofílica aromática, em um mistura de THF e água (1/4) como solventes, durante 30 minutos de reação. Esse método provou ser eficiente, uma vez que o disseleneto desejado **6b** foi obtido em 82 % de rendimento, sob condições reacionais bastante simples e ambientalmente mais adequadas.



Esquema 45.

A condição reacional mostrada no Esquema 45 foi fruto da otimização de alguns parâmetros reacionais relevantes. Variações na mistura de solventes foram inicialmente avaliadas. Modificando-se a mistura de THF/H₂O por solventes considerados ambientalmente ainda mais adequados, tais como etanol/H₂O e dimetilcarbonato/H₂O, levou-se a resultados insatisfatórios, uma vez que somente traços do produto foram observados na reação. No entanto, ao utilizar-se uma mistura de DMF/H₂O, o resultado foi similar a reação com THF/H₂O, possibilitando assim, que as reações possam ser realizadas em ambos os sistemas de solventes.

Outro importante parâmetro estudado foi a quantidade de KOH a ser empregado na reação. Num primeiro momento, de acordo com o trabalho de Back e colaboradores,^{35e} reduziu-se a quantidade de KOH para uma estequiometria de 1/1 de Se/KOH, porém encontrou-se dificuldade em fundir a mistura reacional e observou-se por CCD que a reação não foi efetiva. Assim, de acordo com o trabalho descrito por Clive e colaboradores^{35b} decidiu-se utilizar uma relação estequiométrica de 1/2 de

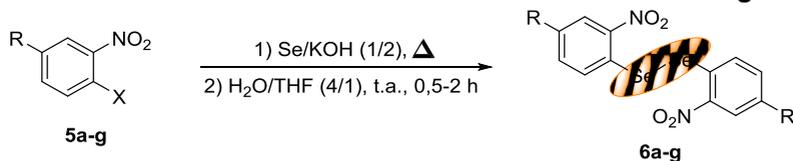
Se/KOH, de modo que não houve um decréscimo significativo do rendimento do produto **6b**, sendo esse obtido em 81 %.

Por fim, a influência da necessidade de atmosfera inerte foi avaliada. E quando a reação foi realizada sob atmosfera de argônio nenhuma alteração significativa foi observada.

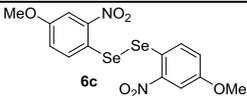
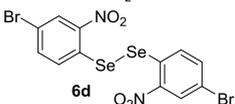
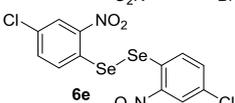
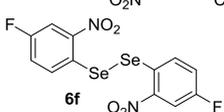
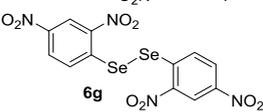
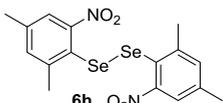
É importante ressaltar que essa reação foi realizada, também, em maior escala, a fim de verificar se o método desenvolvido é reprodutível utilizando grandes quantidades dos reagentes. Dessa maneira, realizou-se a reação de preparação do disseleneto **6b**, partindo-se de 20 mmol do haleto **5b**, 40 mmol de Se e 80 mmol de KOH em 80 mL de H₂O e 20 mL de THF, onde foi possível observar a obtenção do produto em 73 % de rendimento, configurando-se assim um resultado satisfatório, uma vez que não houve uma diminuição tão significativa no rendimento comparado com a reação em menor escala (81 %).

Estabelecida a melhor condição reacional, uma série de compostos com uma diversidade estrutural foi obtida, variando-se a natureza do grupo R ligado aos *o*-halonitrobenzenos (Tabela 5). A diversidade dos grupos presentes na posição R dos materiais de partida **5a-g** permitiu a preparação dos disselenetos desejados **6a-g**, com diferenças eletrônicas dos substituintes ligados ao anel aromático.

Tabela 5. Síntese dos disselenetos de *o*-bis-nitrobenzenos **6a-g**.^a



Entrada	R	X	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	H 5a	Cl I		2	40 50
2	CF ₃ 5b	Br		0,5	81

3	OMe 5c	Br		2	31
4	Br 5d	Br		1	51
5	Cl 5e	Cl		1	50
6	F 5f	Cl		1	56
7	NO ₂ 5g	Cl		0,5	71
8	3,5- CH ₃ 5h	I		2	-

^aCondições reacionais: Se⁰ (2,0 mmol) e KOH (4,0 mmol) foram fundidos, seguido da adição de água destilada (4 mL), *o*-halonitrobenzeno (1,0 mmol) e THF (1 mL), e agitados a t.a. pelo tempo estipulado. ^bRendimento isolado.

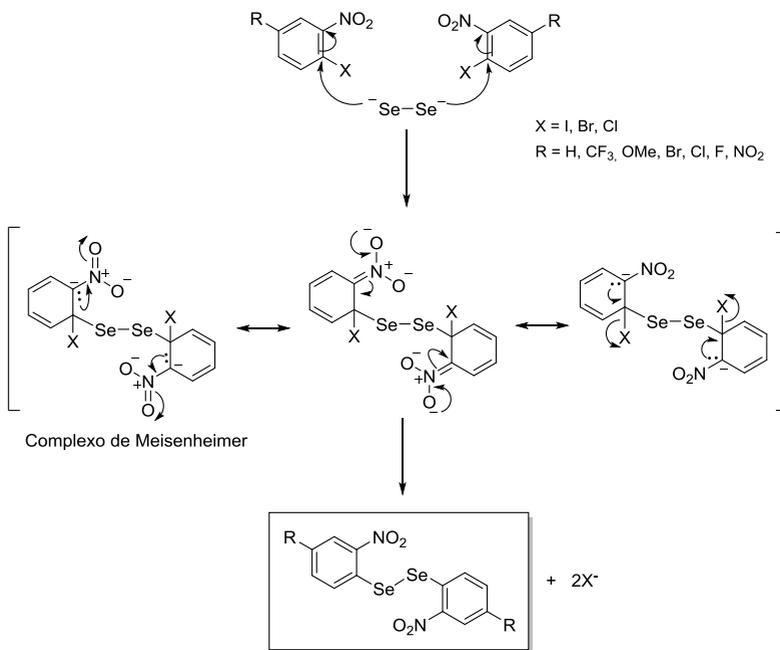
Conforme o esperado, para as reações de substituição nucleofílica aromática, grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático dos haletos de arila são mais reativos para esse tipo de reação, permitindo a obtenção dos produtos em melhores rendimentos e em curtos tempos reacionais. Com isso, foi possível observar que os disselenetos **6b** e **6g** (Tabela 5, entradas 2 e 7) foram obtidos em bons rendimentos em apenas 30 min de reação, enquanto o disseleneto **6c** (entrada 3) foi obtido em baixo rendimento mesmo após duas horas de reação. Quando átomos de halogênios (Br, Cl e F) foram utilizados na posição R dos materiais de partida **5d-f**, os respectivos disselenetos **6d-f** foram obtidos em rendimentos razoáveis (entradas 4-6). A presença de duas metilas na estrutura molecular do *o*-halonitrobenzeno **5h** não permitiu a preparação

do respectivo disseleneto desejado **6h**, sugerindo que outras condições reacionais devem ser testadas a fim de preparar esse composto.

Para efeito de comparação da reatividade dos halogênios presentes nos *o*-halonitrobenzenos, o disseleneto de bis(2-nitrobenzeno) **6a** foi sintetizado a partir do 1-cloro-2-nitrobenzeno e do 1-iodo-2-nitrobenzeno. Observou-se que o derivado contendo iodo foi mais efetivo que o cloro, uma vez que o produto foi obtido em 50 % de rendimento para o derivado com iodo e em 40 % para o derivado com cloro (entrada 1).

Em termos mecanísticos, é razoável supor que essa reação se processe por uma substituição nucleofílica aromática (S_NAr), como proposto no Esquema 46.

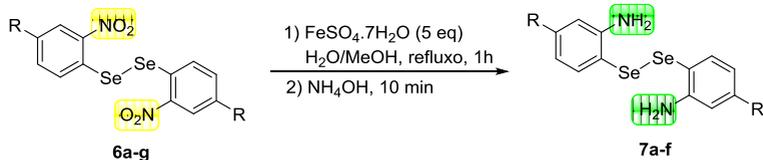
As reações de S_NAr ocorrem em haletos de arila *orto* ou *para* substituídos com grupos fortemente retirantes de elétrons, tornando o carbono ligado ao halogênio susceptível ao ataque de um nucleófilo. O mecanismo que governa essas reações é um mecanismo de adição-eliminação, onde primeiramente ocorre uma adição do nucleófilo e em seguida a eliminação de um grupo de partida. No caso das reações em questão, o nucleófilo é um diânion de selênio ($^{2-}Se-Se^{2-}$), o qual realizaria um ataque nucleofílico em duas moléculas dos haletos de arila, levando a formação de um carbânion estabilizado pela deslocalização de seus elétrons, chamado de complexo de Meisenheimer. Por último, o grupo de partida (halogênio) seria eliminado, restabelecendo a aromaticidade do anel e consequente formação do produto desejado.



Esquema 46.

De posse dos disselenetos de *o*-bis-nitrobenzenos **6a-g**, partiu-se então para a redução dos mesmos utilizando metodologias já estabelecidas na literatura.⁷⁷ As reduções foram realizadas utilizando-se sulfato ferroso heptahidratado ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; mineral encontrado na natureza; de baixo custo comercial) em uma mistura de água e metanol (1/1) como solventes. A mistura reacional foi então refluxada por aproximadamente uma hora, e por fim adicionado hidróxido de amônio (NH_4OH), levando à obtenção dos disselenetos de *o*-bis-anilinas **7a-f**. Em geral, os rendimentos das reduções foram bons (63-85 %) e se encontram listados na Tabela 6. A única exceção foi para a redução do disseleneto **6g**, onde se encontrou dificuldades em reduzir os dois grupos nitro presentes em cada anel aromático da molécula de partida, demandando estudos adicionais com a utilização de outros agentes redutores.

Tabela 6. Síntese dos disselenetos de *o*-bis-anilinas **7a-f**.^a



Entrada	R	Produto	Rend. (%) ^b
1	H 6a	<p style="text-align: center;">7a</p>	85
2	CF ₃ 6b	<p style="text-align: center;">7b</p>	70
3	OMe 6c	<p style="text-align: center;">7c</p>	63
4	Br 6d	<p style="text-align: center;">7d</p>	64
5	Cl 6e	<p style="text-align: center;">7e</p>	63
6	F 6f	<p style="text-align: center;">7f</p>	75
7	NO ₂ 6g	<p style="text-align: center;">7g</p>	Traços

^aCondições reacionais: Disseleneto de *o*-bis-nitrobenzeno(1,0 mmol), MeOH (20 mL), FeSO₄.7H₂O (5,0 eq.) e água destilada (20 mL) foram refluxados por 1 h. Por fim, foi adicionado NH₄OH (10 mL) e agitado por 10 min. ^bRendimento isolado.

Assim, realizou-se mais alguns experimentos a fim de averiguar outras condições reacionais para a redução dos

disselenetos de *o*-bis-nitrobenzenos. Quando utilizado o cloreto de estanho (SnCl_2) como agente redutor, a redução do disseleneto de bis-(4-cloro-2-nitrobenzeno) **6e** levou à obtenção do disseleneto **7e** em 51 % de rendimento, sendo então menos efetivo do que a redução com o sulfato ferroso ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), o qual permitiu a obtenção do disseleneto **7e** em 63 % de rendimento (Tabela 6, entrada 5). Estabelecido que o melhor agente redutor para essas reações foi o $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, testou-se a reação em maior quantidade do mesmo (10 eq), porém não se observou nenhuma alteração significativa no rendimento da reação. Dessa forma, manteve-se a condição reacional descrita na Tabela 6 como a condição ideal para redução dos disselenetos de *o*-bis-nitrobenzenos **6a-f**.

Todos os produtos tiveram suas estruturas confirmadas por RMN de ^1H e ^{13}C , e os respectivos espectros encontram-se na seção de espectros e gráficos selecionados. Como a maioria dos disselenetos funcionalizados foram preparados de forma inédita, também foram realizados experimentos de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), bem como infravermelho (IV) e ponto de fusão.

A título de exemplo, serão discutidas, a seguir, as atribuições dos sinais nos espectros de RMN para os compostos **6b** e **7b**, como representantes dessa classe de compostos.

No espectro de RMN de ^1H do composto **6b** (Figura 13) observa-se em 8,64 ppm um singlete referente aos hidrogênios ligados aos C-3 e C-3'. Com deslocamentos químicos de 8,05 e 7,75 ppm, encontram-se dois dubletos com constante de acoplamento $J = 8,6$ Hz, referentes aos hidrogênios aromáticos ligados aos carbonos C-5/C-5' e C-6/C-6'.

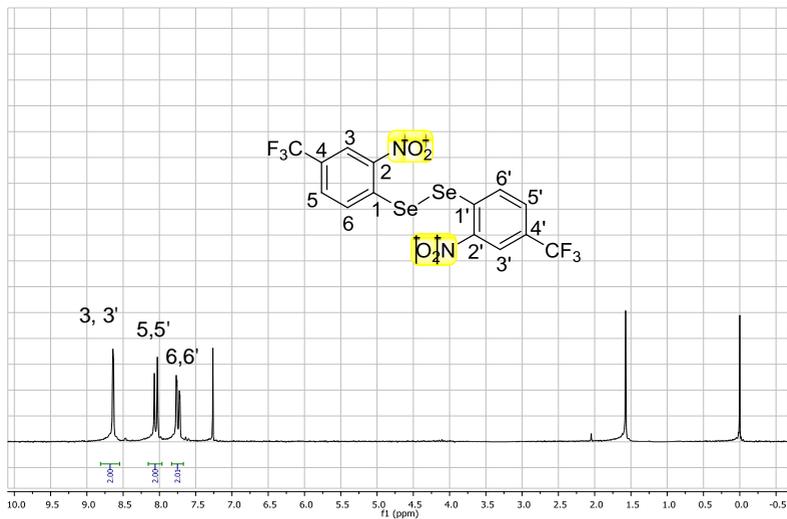


Figura 13. Espectro de RMN ^1H do disseleneto **6b** em CDCl_3 a 200 MHz.

No espectro de RMN de ^1H do composto **7b** (Figura 14), por sua vez, pode-se observar os sinais característicos do produto de redução do derivado nitro-aromático. Assim, quando comparados os sinais dos hidrogênios arílicos dos compostos **6b** e **7b**, observa-se que os hidrogênios do composto derivado da anilina **7b** apresentam sinais em campo mais alto, condizente com a presença do NH_2 livre que blinda mais esses hidrogênios. Dessa forma, o sinal do singlete referente aos hidrogênios ligados aos carbonos C-3 e C-3', encontram-se em um deslocamento químico de 6,93 ppm. Já os sinais dos hidrogênios ligados aos carbonos C-5/C-5' e C-6/C-6' apresentam-se como dois dubletos com $J = 8,1$ Hz e deslocamento químico em 6,68 e 7,40 ppm, respectivamente.

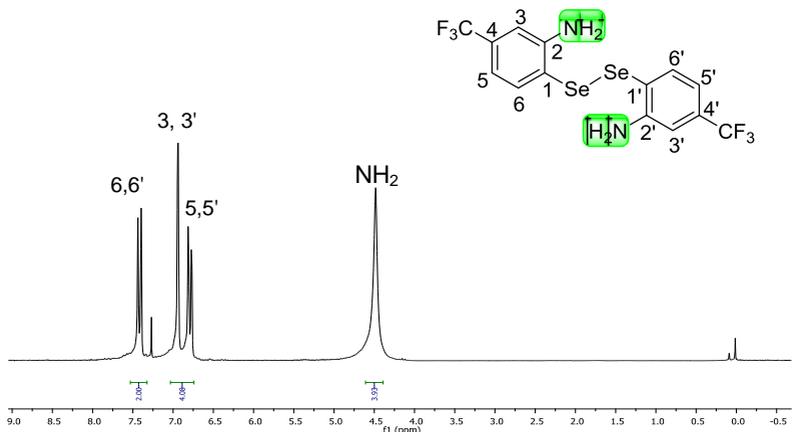


Figura 14. Espectro de RMN ^1H do disseleneto **7b** em CDCl_3 a 200 MHz.

Além da mudança no deslocamento químico dos hidrogênios arílicos, o principal indicativo da redução do grupo nitro para amina é o aparecimento de um singleto largo na região de 4,5 ppm, com integral relativa a 4H, que pode ser atribuído aos hidrogênios ligados aos nitrogênios da molécula.

Com relação às análises de RMN de carbono-13 dos compostos **6b** e **7b**, é interessante destacar o acoplamento spin-spin de diversos carbonos com o flúor do grupo trifluorometil (CF_3), presente nessas moléculas.

Portanto, no espectro de RMN de ^{13}C do composto **6b** (Figura 15), em um deslocamento químico de 146,7 ppm, encontra-se o carbono C-2/C-2' correspondente ao carbono ligado ao grupamento nitro, enquanto que, em 133,2 ppm encontra-se o carbono C-1/C-1' ligado ao átomo de selênio. Já em 132,8 ppm encontra-se o carbono C-6/C-6', vizinho ao C-1.

Para os demais carbonos presentes na estrutura foi possível observar o acoplamento spin-spin com o flúor. Em um deslocamento químico de 130,9 ppm observa-se um quarteto referente ao carbono C-4/C-4', com constante de acoplamento $J^2 = 34,6$ Hz. Nas regiões de 130,8 e 123,7 ppm, encontram-se dois quartetos com constantes de acoplamento $J^3 = 3,8$ Hz referentes

aos carbonos C-3/C-3' e C-5/C5', respectivamente. Finalmente, observa-se o sinal referente ao carbono C-7/C-7' do grupo CF₃ em um deslocamento químico de 122,7 ppm, na forma de um quarteto, com grande constante acoplamento de $J^1 = 272,6$ Hz.

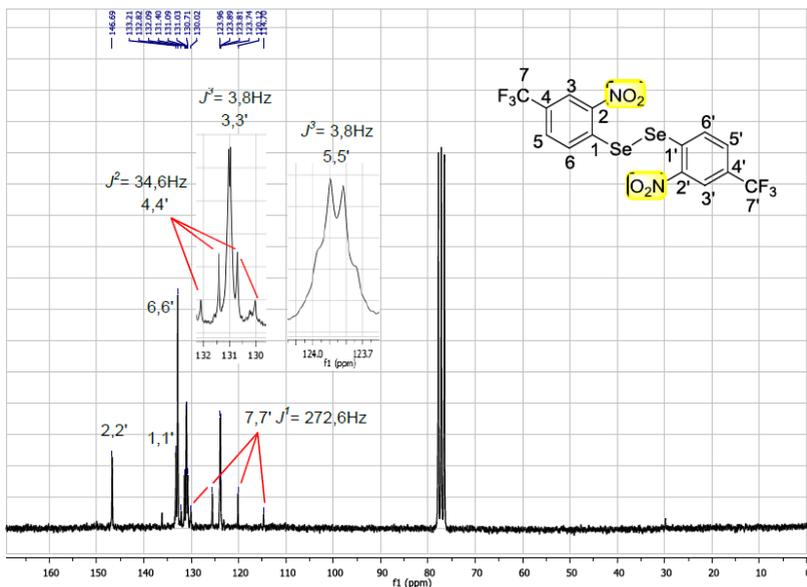


Figura 15. Espectro de RMN ¹³C do disseleneto **6b** em CDCl₃ a 50 MHz.

No espectro de RMN de ¹³C, ampliado na região de 110 a 150 ppm do composto **7b** (Figura 16), pode-se observar, em deslocamentos químicos de 148,9 e 138,6 ppm, os sinais dos carbonos C-2/C-2' e C-6/C-6'. Na região de 133,7 ppm encontra-se um sinal na forma de um quarteto, com constante de acoplamento $J^2 = 32,2$ Hz, referente ao carbono C-4/C-4'. O sinal do carbono do grupo CF₃ (C-7/C-7') encontra-se na região de 123,8 ppm, com uma elevada constante de acoplamento $J^1 = 272,6$ Hz, também na forma de um quarteto. É interessante destacar um quarteto encontrado em 118,1 ppm, referente ao carbono C-1/C-1' ligado ao átomo de selênio, no qual é possível observar um acoplamento C-F J^4 com constante igual a 1,5 Hz.

Os outros dois carbonos restantes, C-3/C-3' e C5/C5' encontram-se na forma de quartetos, com constante de acoplamento $J^3 = 3,8$ Hz, em deslocamentos químicos de 111,2 e 114,6 ppm, respectivamente.

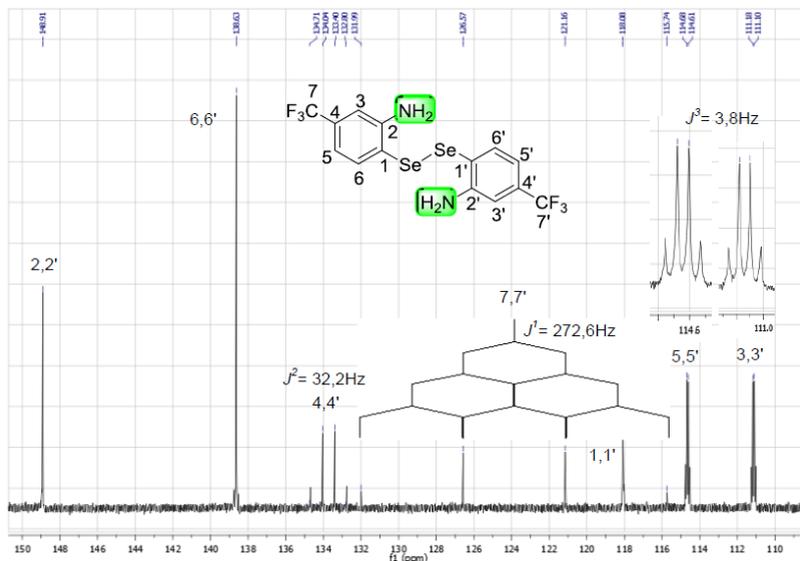


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C ampliado na região de 110 a 150 ppm do disseleneto **7b** em CDCl_3 a 50 MHz.

Por fim, outro experimento realizado que auxiliou na determinação estrutural dos disselenetos de *o*-bis-anilinas foi a análise de infravermelho (IV). Para efeito de comparação entre os espectros de IV dos materiais de partida e dos produtos, é possível observar, após a redução dos compostos nitroaromáticos, o aparecimento de bandas nas regiões de 3.450 e 3.300 cm^{-1} referentes ao grupo NH_2 dos disselenetos sintetizados.

2.3. APLICAÇÕES DOS DISSELENETOS DE *o*-BIS-ANILINAS

Após a preparação com sucesso dos disselenetos de o-bis-anilinas, decidiu-se estudar uma potencial aplicação dos mesmos em processos sintéticos, tais como intermediários para a síntese de compostos heterocíclicos contendo selênio, e também como miméticos da GPx.

2.3.1. Síntese das Fenoselenazinas

Estudos preliminares foram realizados no presente trabalho para o emprego dos disselenetos sintetizados na obtenção de estruturas heterocíclicas contendo Se e N, asfenoselenazinas. Essas estruturas são bioisosteros em potencial das fenotiazinas e ambas apresentam atividades biológicas,⁷⁸ sendo que as fenotiazinas estão presentes em diversos fármacos, tais como antipsicóticos e anti-histamínicos⁷⁹ (Figura 17).

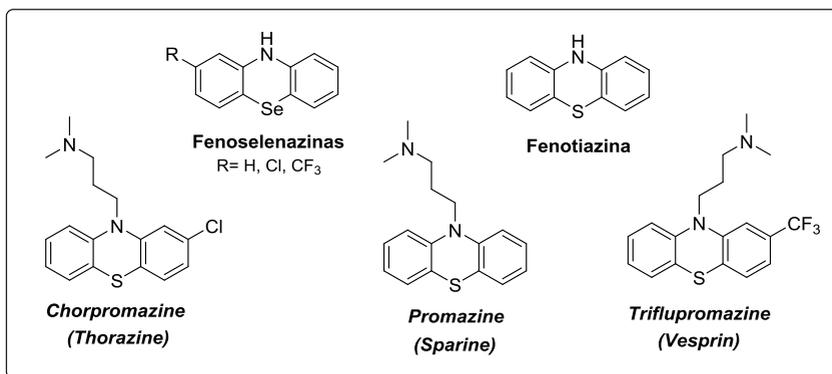
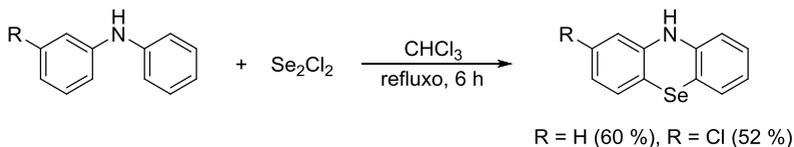


Figura 17. Estruturas das fenoselenazinas e fenotiazinas com atividades biológicas importantes.

No entanto, os métodos de preparação das fenoselenazinas são bastante limitados e utilizam condições drásticas de reação.^{78,80} No trabalho descrito por Müller e colaboradores,⁸⁰ as reações são realizadas pela condensação de difenilaminas com Se₂Cl₂ (preparado a partir de anidrido de

selênio, Se^0 , ácido clorídrico e ácido sulfúrico) em clorofórmio, sob refluxo por 6 horas, para obtenção de duas estruturas fenoselenazinas em razoáveis rendimentos (Esquema 47).

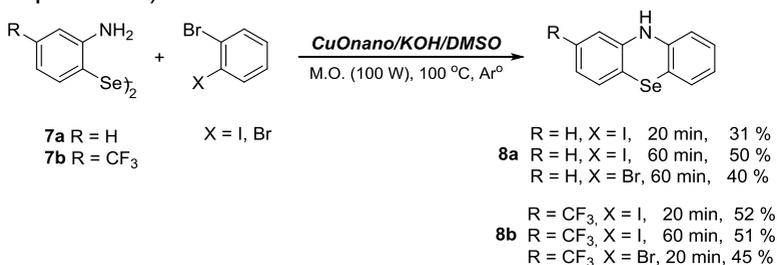


Esquema 47.

Nesse contexto, reações preliminares foram desenvolvidas para a preparação das fenoselenazinas **8a** e **8b** em condições reacionais mais brandas. A estratégia sintética planejada visou o acoplamento cruzado entre os disselenetos de *o*-bis-anilinas e 1,2-dihaleto de arila catalisados por cobre, de forma similar a um trabalho desenvolvido por Zeng e colaboradores,⁸¹ onde foram sintetizadas as análogas fenotiazinas.

Com base na experiência adquirida em reações catalisadas por CuO nanoparticulado e sob irradiação de micro-ondas, decidiu-se aplicar esse método no acoplamento para formação das ligações C-Se e C-N das moléculas alvo.

Dessa forma, as fenoselenazinas **8a** e **8b** foram preparadas por reações de acoplamento entre o 2-bromo-1-iodobenzeno e os disselenetos **7a** e **7b**, respectivamente, utilizando CuO nano (30 mol%) em KOH (5 eq) e DMSO como solvente, a uma temperatura de 100 °C em micro-ondas (100 W) durante 20 a 60 minutos, em atmosfera inerte de argônio (Esquema 48).



Esquema 48.

Pelo Esquema 48, observa-se também que o 1,2-dibromobenzeno foi utilizado como material de partida dessas reações, o que resultou em um pequeno decréscimo no rendimento dos produtos **8a** e **8b** (40 e 45 %, respectivamente).

Os produtos obtidos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear e espectrometria de massas de baixa resolução.

Na análise de CG/MS do bruto da reação para preparação do composto **8a**, foi identificado, além do produto esperado, um possível intermediário da reação **47**. Com isso, purificou-se a reação por coluna cromatográfica e o intermediário foi isolado do produto, conforme mostra as análises de massas da Figura 18.

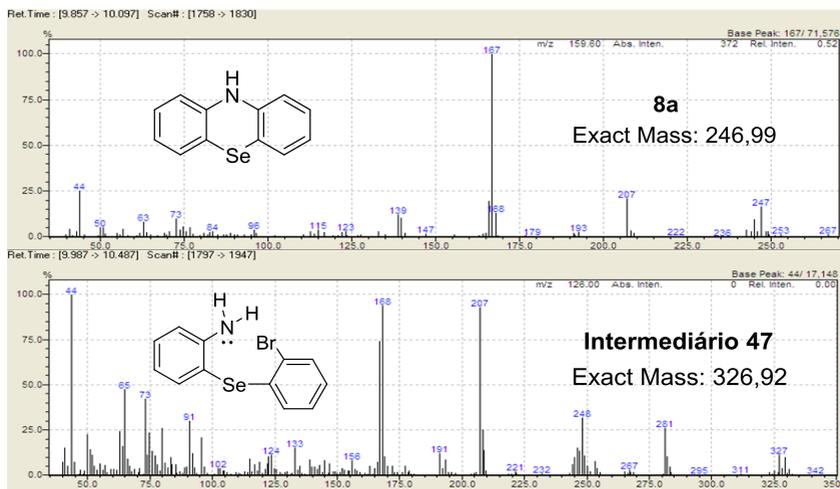
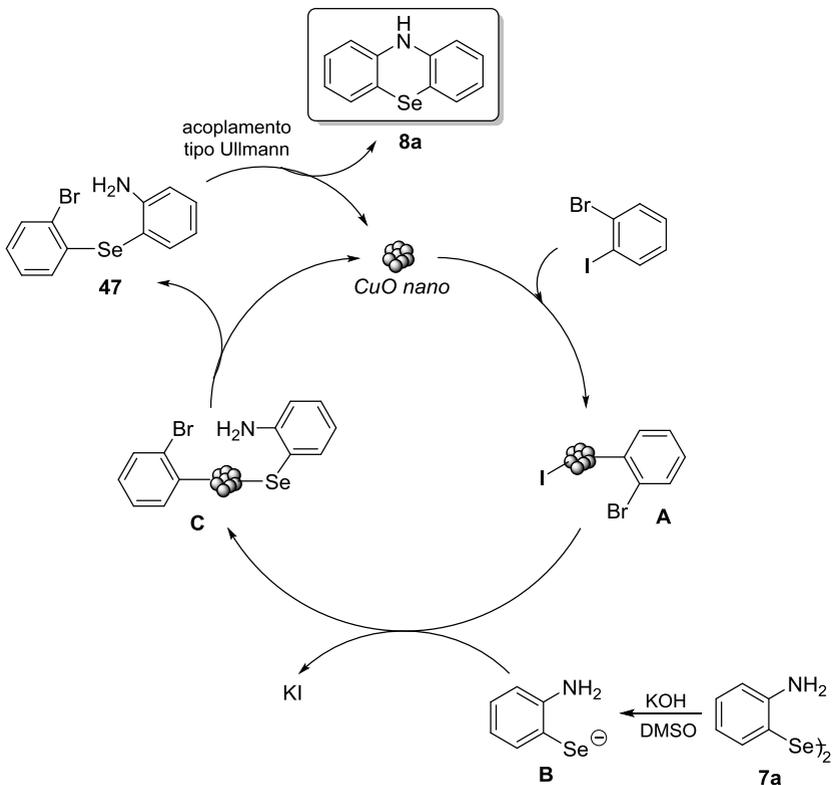


Figura 18. Análises de massas de baixa resolução do composto **8a** e do intermediário da reação **47**.

De acordo com as análises realizadas acima, pode-se tecer alguns comentários a respeito do mecanismo da reação (Esquema49). Inicialmente,ocorreria uma adição oxidativa da ligação C-I do 2-bromo-1-iodobenzeno ao CuO nano, levando à formação da espécie **A**. Em seguida, o disseleneto de bis-(2-anilina) **7a** seria clivado na presença de KOH e DMSO, para

formar o selenolato **B**, que por sua vez, reagiria com a espécie **A** fornecendo a espécie **C**. Essa espécie **C** sofreria uma eliminação redutiva para a formação da ligação C-Se e liberação do intermediário **47**. Ao final, o intermediário **47** sofreria uma reação de acoplamento cruzado intramolecular tipo Ullmann,^{56a} levando à formação da ligação C-N e obtenção do produto desejado **8a**.



Esquema 49.

Apesar dos moderados rendimentos das fenoselenazinas obtidas, esses ainda são comparáveis aos já descritos em literatura, sendo que as condições reacionais utilizadas são mais brandas, rápidas e ambientalmente mais adequadas. Além disso, o estudo dessas reações ainda se encontram em desenvolvimento, principalmente com relação à otimização dos

rendimentos, ao mecanismo reacional e à extensão da metodologia para a preparação de uma série de fenoselanzinas com diferentes estruturas moleculares.

2.3.2. Atividade Mimética da Glutathione Peroxidase (GPx)

Durante os últimos anos, pequenas moléculas orgânicas de selênio vêm sendo sintetizadas com a finalidade de atuarem como potenciais antioxidantes. Dentre essas moléculas, os disselenetos orgânicos contendo o grupamento amino em sua estrutura, têm atraído considerável atenção como miméticos da glutathione peroxidase (GPx). No entanto, no que se refere aos disselenetos de *o*-bis-anilinas, existe uma lacuna quanto ao estudo comparativo da atividade GPx-*like* desses disselenetos com diferentes grupos funcionais.

Nesse contexto, de posse da série de disselenetos de *o*-bis-anilinas funcionalizados preparados, realizou-se um estudo preliminar da relação estrutura/atividade dos disselenetos **7a-e** como potenciais miméticos da GPx.

A atividade dos compostos sintetizados foi realizada de acordo com o método descrito por Tomoda.⁸² Por esse método, a velocidade inicial da reação de oxidação do tiofenol (PhSH) à espécie oxidada de enxofre (PhSSPh), na presença de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) em metanol, pode ser acompanhada pelo aumento da absorbância em 305 nm em um espectrofotômetro de UV-vis, como pode ser visto no gráfico da Figura 19.

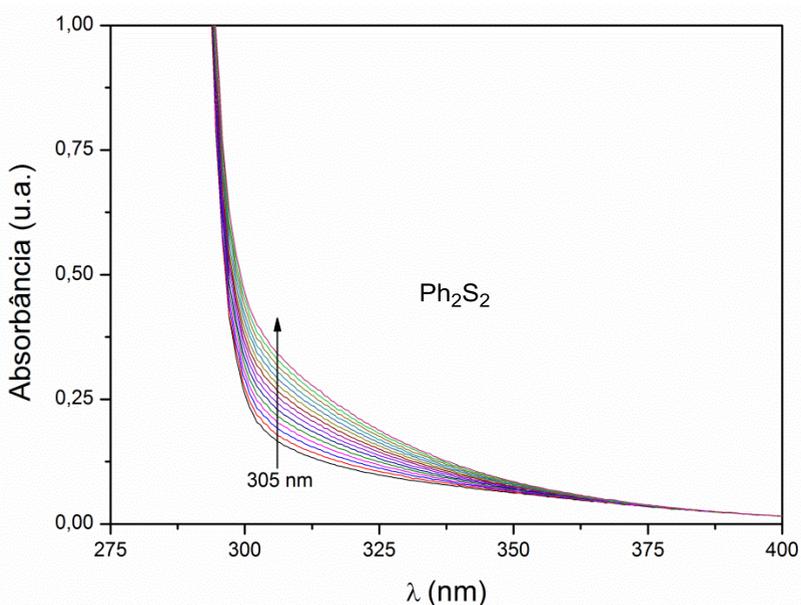


Figura 19. Variação do espectro de UV-Vis com o tempo para a reação de oxidação do PhSH na presença de H_2O_2 e do catalisador disseleneto de bis(4-metoxi-2-anilina) **7c**. $[\text{PhSH}] = 10 \text{ mmol L}^{-1}$, $[\mathbf{7c}] = 0,01 \text{ mmol L}^{-1}$ e $[\text{H}_2\text{O}_2] = 15 \text{ mmol L}^{-1}$, em metanol a 25°C .

A partir disso, podem-se obter parâmetros cinéticos importantes, tais como a constante catalítica (k_{cat}) e a constante de Michaelis-Menten (K_m), pelo ajuste não linear (Equação 1) do gráfico das velocidades iniciais (V_0) pela variação da concentração de PhSH, mantendo-se fixas as concentrações de H_2O_2 e do catalisador (disseleneto **7c**), conforme mostra a Figura 20.

$$V_0 = \frac{k_{\text{cat}}[\text{cat}][\text{PhSH}]}{(K_m + [\text{PhSH}])} \quad \text{Equação 1}$$

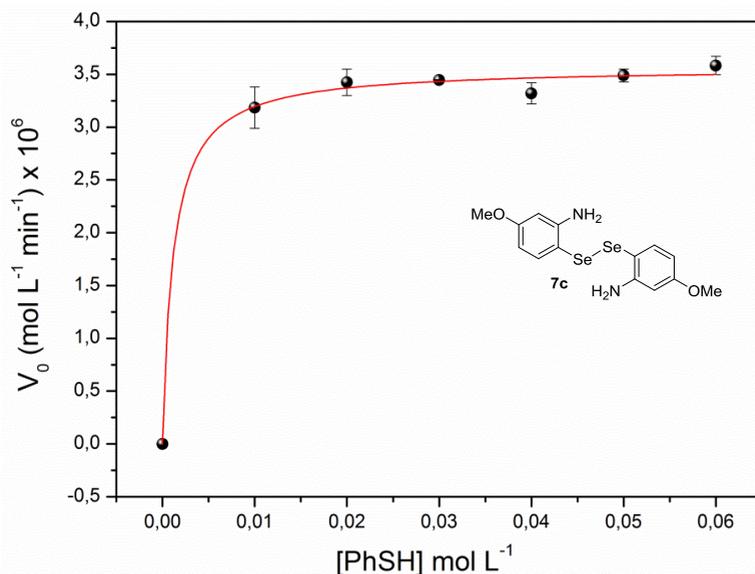


Figura 20. Gráfico de V_0 pela variação da concentração de tiofenol, mantendo-se a concentração de H_2O_2 e catalisador (**7c**) em MeOH fixa em 15 mmol L^{-1} e $0,01 \text{ mmol L}^{-1}$ respectivamente. A linha vermelha representa o ajuste não linear dos pontos experimentais pela equação 1 com $R^2 = 0,996$.

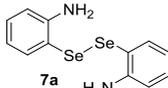
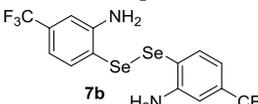
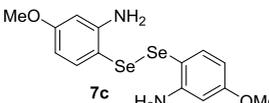
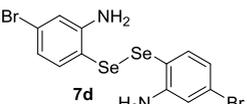
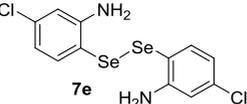
No entanto, uma das maneiras mais utilizadas para comparar a atividade catalítica dos disselenetos frente à redução de hidroperóxidos é a partir dos valores da eficiência catalítica (η), os quais podem ser calculados de acordo a Equação 2.

$$\eta = k_{\text{cat}}/K_m \text{Equação 2}$$

Portanto, determinou-se a atividade catalítica (GPx-like) de cada disseleneto **7a-e**, considerando-se os parâmetros cinéticos como constante catalítica (k_{cat}), constante de Michaelis-Menten (K_m) e eficiência catalítica (η) (Tabela 7).

Tabela 7. Avaliação da atividade GPx-like dos disselenetos **7a-e**.

H_2O_2 + 2PhSH $\xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{0,01 mM } \mathbf{7a-e}}$ $2\text{H}_2\text{O}$ + PhSSPh
 (15 mM) (0-60 mM)

Entrada	Catalisador (0,01 mM)	K_{η} (M^{-1})	k_{cat} (min^{-1})	η ($\text{M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)
1	Ebselen	0,00528	0,40339	76,40
2	 7a	0,00447	0,54517	121,18
3	 7b	0,01013	1,42152	252,54
4	 7c	0,00116	0,35655	307,37
5	 7d	0,00129	0,33197	257,34
6	 7e	0,00266	0,34636	130,21

Dessa forma, pode-se inferir pela análise da Tabela 7 que o disseleneto **7c** apresentou o maior valor de η ($307,37 \text{ M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) e, conseqüentemente, foi o composto mais eficiente frente à atividade catalítica.

Em relação à estrutura dos disselenetos de *o*-bis-anilinas, é plausível considerar que a influência na atividade GPx-like está relacionada ao efeito eletrônico dos grupamentos ligados em posição *para* no anel aromático dessas estruturas. O disseleneto

7c, contendo um grupo doador de elétrons (metoxila), foi mais ativo do que os demais disselenetos **7b**, **7d** e **7e**, que apresentam grupos retiradores de elétrons em sua estrutura (Tabela7, comparar entrada 4 com 3, 5 e 6). Por fim, é importante destacar que, o disseleneto de bis(4-metoxi-2-anilina) **7c** apresentou uma atividade GPx-*like* quatro vezes mais eficiente do que padrão Ebselen (comparar entrada 3 com 1). Esse resultado nos leva a crer que esse disseleneto tem um grande potencial de aplicação biológica, demandando estudos mais aprofundados, assim como outros estudos *in vivo*, que já começaram a ser realizados com nosso parceiro Bioquímico da UFSM.

Vale ressaltar que, os experimentos cinéticos foram realizados em colaboração com o Professor Josiel e o doutorando Welman do Laboratório de Catálise Biomimética (LaCBio), e os gráficos das cinéticas desenvolvidas encontram-se na seção de Espectros e Gráficos Seleccionados.

Considerações Finais e Conclusões

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

A atuação ao longo do curso de doutorado esteve centrada, primordialmente, no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a preparação de disselenetos orgânicos funcionalizados, a fim de obter reações robustas, de fácil manuseio e ambientalmente adequadas. Outra vertente do trabalho esteve direcionada para o estudo da aplicação dos compostos sintetizados em processos de interesse biológicos e/ou sintéticos.

Foi sintetizada uma série de disselenetos arílicos, alquílicos e heteroarílicos, em uma estratégia sintética simples e direta, através de um processo catalítico envolvendo CuO nanoparticulado e irradiação de micro-ondas, permitindo a obtenção dos produtos em bons rendimentos. Cabe salientar que o método empregado envolveu um processo ambientalmente mais adequado.

Em razão do sucesso obtido com a preparação dos disselenetos, análogos de telúrio e enxofre (diteluretos e dissulfetos orgânicos) também foram preparados sob as mesmas condições, tornando ainda mais abrangente o método desenvolvido. É importante destacar que, essa condição reacional envolvendo a combinação de nanocatálise e irradiação de micro-ondas vem sendo aprimorada e aplicada em outros trabalhos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa.

Outra etapa do trabalho consistiu na preparação de novos disselenetos de diarila, que apresentassem o grupamento amino em posição *orto* ao átomo de selênio.

Dessa forma, preparou-se uma pequena quimioteca de disselenetos de *o*-bis-anilinas funcionalizados pela redução de disselenetos de *o*-bis-nitrobenzenos, obtidos por reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) de uma espécie dinucleofílica de selênio (KSeSeK) em *o*-halonitrobenzenos, utilizando uma metodologia sintética robusta e eficiente. É interessante destacar que a espécie nucleofílica de selênio foi obtida por um processo simples, pela mistura de Se e KOH, sob aquecimento. Estudos finais sobre essa reação estão sendo realizados para publicação do trabalho.

Por fim, os disselenetos de *o*-bis-anilinas foram aplicados em processos de interesse biológico e sintético. O estudo da atividade GPx-like desses compostos, permitiu a avaliação do potencial antioxidante dessas moléculas, dentre as quais o disseleneto **7c**, o qual apresenta um grupo metoxila em posição *para* em relação ao átomo de selênio, foi quatro vezes mais eficiente do que o padrão Ebselen. Isso mostra que esse disseleneto possui potencial aplicação biológica, demandando estudos mais aprofundados.

Do ponto de vista sintético, os disselenetos de *o*-bis-anilinas foram empregados como materiais de partida para a preparação de compostos heterocíclicos contendo selênio e nitrogênio, as fenoselenazinas. Esses estudos iniciais mostram que a reação tem grande potencial de se tornar um novo método de preparação desses compostos.

Adicionalmente, esses disselenetos de *o*-bis-anilinas apresentam uma estrutura bastante interessante, podendo servir como reagentes e intermediários sintéticos para o desenvolvimento de novos compostos organosselênio úteis.

Como última colocação, o trabalho apresentado na presente tese resultou na produção de um artigo em periódico de nível internacional (**J. Mol. Catal. A: Chem.**, v. 365, p. 186-193, 2012) e o outro em fase final de redação. Além disso, durante o presente doutorado, também foram realizados trabalhos em colaboração com outros membros do grupo de pesquisa, que resultaram na publicação de mais três artigos científicos e uma patente referente à preparação de um disseleneto derivado da efedrina (Propriedade Intelectual BR 10 2012 032447 4).

Capítulo 3
Parte Experimental

3.1. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1. Solventes e Reagentes

Os solventes purificados e secos utilizados nas reações foram obtidos conforme procedimentos descritos na literatura.⁸³ Os demais solventes e reagentes empregados nas sínteses, purificações e caracterizações foram obtidos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Nuclear, Synth) e utilizados sem prévia purificação.

O DMSO foi destilado na presença de hidróxido de potássio (KOH em lentilhas), e armazenado sob peneira molecular 4A.

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais; gel de Sílica60 GF254, de marca Merck, com 0,25 mm de espessura e partículas entre 5 a 40 μm de diâmetro. Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina, seguido de aquecimento a 110 °C.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna (CC), o material utilizado foi uma coluna de vidro, e como fase estacionária gel de sílica 0,063 – 0,2 *mesh* e gel de sílica 0,04-0,063 *mesh* para CC flash. Para cromatografia flash de alta performance foi utilizada uma coluna Super Flash SF25-40g Septra Si 50, acoplada a um sistema de bomba BSR (Bottomless Solvent Reservoir). Como eluente foi utilizado um solvente (hexano), ou mistura de solventes adequados (hexano e acetato de etila).

3.1.2. Micro-ondas

As reações em micro-ondas foram realizadas em tubos selados (10 mL) específicos de micro-ondas, em um aparelho Monomode Reactor CEM Discover, equipado com Explore de 24 posições com controlador de pressão e monitoramento da temperatura por infravermelho.

3.1.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance 200 ou Varian AS-400, operando em 200 e 400 MHz respectivamente. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO } d_6$), empregando-se tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, qua = quarteto, qui = quinteto, sex = sexteto, m = multiplete, sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.4. Espectrometria de Massas de Baixa Resolução

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos a partir de um aparelho Shimadzu GCMS-QP5050A, equipado com uma coluna capilar DB-5 (30 m) e voltagem de ionização de 70 eV.

3.1.5. Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho micrOTOF Q-II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME), equipado com seringa automática (KD Scientific) para injeção das amostras. O espectrômetro de massas ESI-QTOF MS (*ElectroSpray Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry*) foi operado em modo de íon positivo, onde as amostras foram injetadas em um fluxo constante de $3 \mu\text{L}/\text{min}$, utilizando como solvente uma mistura de acetonitrila e metanol de grau LCMS. Os dados foram processados em um software Bruker Data Analysis versão 4.0.

3.1.6. Microscopia Eletrônica

As imagens de microscopia eletrônica de transmissão (MET) foram obtidas em um aparelho JEOL JEM-100 Eletron Microscope operando a 100 kV. As amostras de MET foram

preparadas a partir de uma quantidade mínima do catalisador em acetona, a qual foi depositada em um *grid* específico (Formvar/carbon-coate copper 200 mesh), sendo o excesso de solvente removido com um papel filtro.

3.1.7. Ponto de Fusão

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

3.1.8. Infravermelho

As análises de infravermelho (IV) foram realizadas em um aparelho Varian 3100 FT-IR, utilizando pastilha de KBr para a preparação das amostras.

3.1.9. UV-Vis

As cinéticas das reações foram determinadas em um aparelho Varian UV-Visible Spectrophotometer Carey Bio 50, equipado com banho de controle da temperatura.

3.1.10. Rota- evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota- evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota- evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto- vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m³/ h.

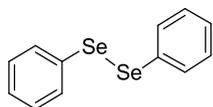
3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.2.1. Procedimento Geral para a Preparação dos Disselenetos (2a-I)

Em tubo específico de micro-ondas (10 mL) munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se selênio

elementar (79 mg; 1,0 mmol, 325 *mesh*), CuO nanoparticulado (2 mg; 0,025mmol), KOH (56 mg; 1,0 mmol), DMSO seco e o iodeto orgânico (0,5 mmol). Em seguida, o tubo foi vedado com uma tampa apropriada e a mistura reacional foi colocada no reator de micro-ondas, sob sistema fechado, e ajustado as condições de potência, temperatura (80 °C), tempo e rampa de aquecimento (1 min). O sistema reacional foi irradiado á potência máxima de 100 W até atingir a temperatura programada, durante o tempo indicado na Tabela 3. Após atingir a temperatura programada, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante. Após o término da reação, o produto bruto foi imediatamente purificado por cromatografia flash, sem prévia extração da reação, eluindo-se com hexano. Alternativamente, a cromatografia flash pode ser realizada utilizando uma coluna Super Flash SF25-40g Septra Si 50, acoplada a um sistema de bomba BSR (Bottomless Solvent Reservoir), a partir de uma mistura do produto bruto com sílica gel 60 (230-400 *mesh*) em uma proporção de 1:4.

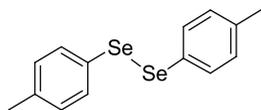
Disseleneto de difenila (2a)^{42b,44}:



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.1., utilizando-se iodobenzeno (102 mg; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 70 % de rendimento (55 mg), como um sólido amarelo; p.f.: 59-60 °C (lit.

61-62 °C); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,61-7,58 (m, 4H); 7,25-7,21 (m, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 131,5; 130,9; 129,1; 127,7; RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 76,3 MHz): δ = 464,1; CG/MS: *m/z* (%) 314 (34), 312 (33), 310 (16), 234 (18), 232 (10), 230 (5), 159 (16), 158 (25), 157 (80), 155 (48), 153 (22), 117 (16), 78 (78), 77 (100), 51 (61), 50 (29).

Disseleneto de bis(4-metilfenila) (2b)^{42b,44}:

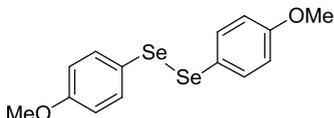


Preparado de acordo com o procedimento 3.2.1., utilizando-se 4-iodotolueno (109 mg; 0,5 mmol), durante 15 min. O produto foi obtido em 71% de rendimento (59,5 mg),

como um sólido laranja; p.f.: 42-43 °C (lit. 44-45 °C); RMN ¹H

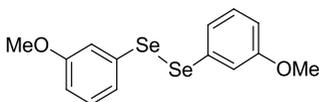
(CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 4H); 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 4H); 2,42 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 138,1; 133,2; 130,5; 127,4; 21,8; CG/MS: m/z (%) 344 (6), 342 (15), 340 (21), 338 (12), 336 (4), 182 (23), 173 (9), 171 (23), 169 (31), 167 (16), 91 (100), 77 (7), 65 (23), 57 (15), 44 (15).

Disseleneto de bis(4-metoxifenila) (2c)^{42b,44}:



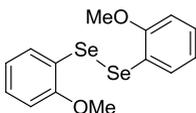
Preparado de acordo com o procedimento 3.2.1., utilizando-se 4-iodoanisol (117 mg; 0,5 mmol), durante 15 min. O produto foi obtido em 76 % de rendimento (70,7 mg), como um sólido laranja; p.f.: 48-49 °C (lit. 45-47 °C); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 4H); 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 4H); 3,80 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 160,1; 136,2; 122,4; 115,0; 55,3; CG/MS: m/z (%) 376 (3), 375 (3), 374 (18), 372 (19), 370 (10), 207 (25), 189 (18), 188 (22), 187 (100), 186 (19), 185 (54), 184 (25), 183 (20), 172 (16), 144 (17), 108 (77), 78 (31), 77 (16), 63 (29), 55 (11), 44 (18).

Disseleneto de bis(3-metoxifenila) (2d)⁴⁴:



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.1., utilizando-se 3-iodoanisol (117 mg; 0,5 mmol), durante 15 min. O produto foi obtido em 94 % de rendimento (87,4 mg), como um sólido laranja; p.f.: 191-193 °C (lit. 194 °C); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,21-6,98 (m, 6H); 6,75-6,68 (m, 2H); 3,74 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 160,1; 131,9; 130,1; 123,6; 116,5; 113,9; 55,3; CG/MS: m/z (%) 374 (18), 372 (16), 370 (10), 188 (22), 187 (38), 186 (20), 185 (23), 184 (16), 144 (17), 142 (10), 108 (100), 92 (22), 78 (56), 77 (43), 63 (42), 57 (13), 44 (28).

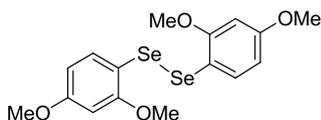
Disseleneto de bis(2-metoxifenila) (2e)⁴⁴:



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.1., utilizando-se 2-iodoanisol (117 mg; 0,5 mmol), durante 15 min. O produto foi obtido em 85 % de rendimento (79 mg), como um sólido laranja; p.f.: 84-85 °C (lit.

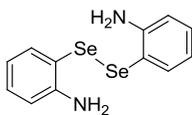
83-84 °C); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,55-7,51 (m, 2H); 7,24-7,19 (m, 2H); 6,89-6,78 (m, 4H); 3,90 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 157,2; 130,5; 128,4; 121,9; 119,8; 110,1; 55,9; CG/MS: *m/z* (%) 376 (12), 374 (61), 372 (60), 370 (27), 368 (11), 367 (13), 294 (9), 187 (15), 186 (35), 185 (23), 184 (22), 183 (15), 182 (13), 159 (47), 157 (60), 155 (24), 108 (35), 107 (100), 93 (40), 78 (85), 77 (98), 65 (41), 63 (38), 51 (19).

Disseleneto de bis(2,4-dimetoxifenila) (2f)⁴⁴:



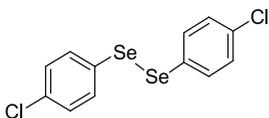
Preparado de acordo com o procedimento 3.2.1., utilizando-se 2,4-dimetoxi iodobenzeno (132 mg; 0,5 mmol), durante 15 min. O produto foi obtido em 85 % de rendimento (81 mg), como um sólido amarelo; p.f.: 133-135 °C; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,53-7,49 (m, 2H); 6,46-6,42 (m, 4H); 3,82 (s, 6H); 3,79 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 161,2; 158,5; 133,7; 110,0; 105,6; 98,5; 55,4; CG/MS: *m/z* (%) 436 (1), 433 (1), 428 (2), 302 (9), 300 (21), 298 (7), 296 (3), 219 (10), 217 (45), 215 (25), 213 (6), 189 (27), 185 (26), 123 (27), 109 (28), 85 (50), 79 (27), 77 (20), 57 (100), 55 (68), 43 (77), 41 (63).

Disseleneto de bis(2-anilina) (2g)⁴⁴:



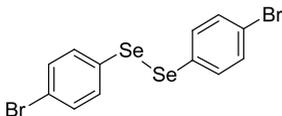
Preparado de acordo com o procedimento 3.2.1., utilizando-se 2-iodoanilina (109,5 mg; 0,5 mmol), durante 15 min. O produto foi purificado em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (75/25) como eluente, obtido em 70 % de rendimento (60 mg), como um sólido amarelo escuro; p.f.: 82-84 °C (lit. 81-83 °C); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,38 (dd, *J*¹ = 7,8 Hz, *J*² = 1,4 Hz, 2H); 7,23-7,16 (m, 2H); 6,73 (dd, *J*¹ = 7,8 Hz, *J*² = 1,4 Hz, 2H); 6,60-6,51 (m, 2H); 4,26 (sl, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 149,0; 138,5; 137,9; 131,4; 118,7; 115,1; CG/MS: *m/z*(%) 346 (1), 257 (11), 255 (37), 253 (17), 252 (5), 251 (5), 184 (23), 183 (17), 181 (14), 174 (34), 173 (16), 172 (100), 170 (84), 169 (29), 168 (29), 149 (52), 83 (74), 77 (29), 65 (52), 57 (89), 55 (50), 44 (48), 43 (87).

Disseleneto de bis(4-clorofenila) (2h)^{42b,44}:



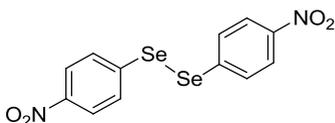
Preparado de acordo com o procedimento 3.2.1., utilizando-se 1-cloro-4-iodobenzeno (119,3 mg; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 81 % de rendimento (77 mg), como um sólido laranja; p.f.: 83-85 °C (lit. 85-86 °C); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H); 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 134,8; 133,7; 129,9; 129,7; CG/MS: *m/z* (%) 384 (18), 382 (27), 381 (7), 380 (23), 379 (8), 378 (12), 194 (16), 193 (45), 192 (35), 191 (100), 190 (21), 189 (48), 188 (12), 187 (17), 156 (56), 112 (63), 77 (23), 75 (55), 63 (18), 50 (31).

Disseleneto de bis(4-bromofenila) (2i)^{42b,44}:



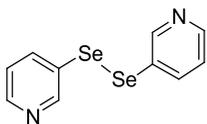
Preparado de acordo com o procedimento 3.2.1., utilizando-se 1-bromo-4-iodobenzeno (141,5 mg; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 60 % de rendimento (70,5 mg), como um sólido avermelhado; p.f.: 110-111 °C (lit. 108-109 °C); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,51-7,40 (m, 8H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 133,4; 132,3; 129,4; 122,4; CG/MS: *m/z* (%) 474 (1), 472 (2), 470 (2), 238 (17), 237 (10), 236 (21), 235 (14), 234 (12), 159 (10), 158 (18), 157 (51), 156 (25), 155 (21), 96 (18), 77 (39), 44 (87).

Disseleneto de bis(4-nitrofenila) (2j)³⁰:



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.1., utilizando-se 1-iodo-4-nitrobenzênio (124,5 mg; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 83 % de rendimento (83,4 mg), como um sólido amarelo claro; p.f.: 174-176 °C (lit. 175-177 °C); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 8,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H); 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 133,4; 130,2; 124,7; 124,6; ESI-MS *m/z*: 201,9 [M/2].

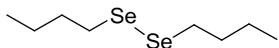
Disseleneto de bis(3-piridinila) (2k)⁴⁴:



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.1., utilizando-se 3-iodopiridina (102,5 mg; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 70 % de rendimento (55 mg), como um sólido laranja; RMN ^1H (CDCl_3 ,

200 MHz): $\delta = 8,79\text{-}8,75$ (m, 2H); 7,93-7,87 (m, 2H); 7,26-7,19 (m, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = 152,4$; 149,2; 140,1; 127,7; 124,2; CG/MS: m/z (%) 316 (17), 314 (18), 312 (11), 159 (53), 158 (41), 157 (32), 156 (43), 155 (19), 131 (26), 129 (17), 127 (9), 125 (11), 69 (51), 57 (90), 51 (78), 43 (79), 41 (55).

Disseleneto de dibutila (2I)³⁰:



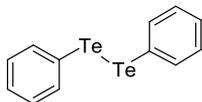
Preparado de acordo com o procedimento 3.2.1., utilizando-se 1-iodobutano (0,57 mL; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 52 % de rendimento (35 mg), como um óleo amarelo; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 2,93$

(t, $J = 7,6$ Hz, 4H); 1,72 (qui, $J = 7,6$ Hz, 4H); 1,44 (sex, $J = 7,6$ Hz, 4H); 0,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = 33,3$; 30,1; 22,8; 13,7; CG/MS: m/z (%) 276 (3), 274 (2), 272 (8), 270 (5), 268 (2), 220 (2), 218 (8), 216 (8), 214 (5), 212 (2), 162 (3), 160 (3), 159 (2), 158 (2), 135 (4), 95 (2), 57 (100), 55 (16), 41 (45).

3.2.2. Procedimento Geral para a Preparação dos Diteluretos (3a-f)

Preparados de maneira similar ao procedimento anterior (3.2.1.), porém utilizou-se telúrio elementar (128 mg, 1,0 mmol, 200 mesh) ao invés de selênio.

Ditelureto de difenila (3a)^{44, 75b,e}:

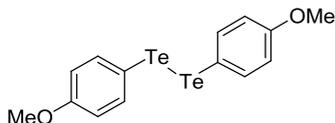


Preparado de acordo com o procedimento 3.2.2., utilizando-se iodobenzene (102 mg; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 65 % de rendimento (66,5 mg), como um sólido laranja; p.f.: 63-65 °C(lit.

64-66 °C); RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7,81\text{-}7,76$ (m, 4H); 7,24-7,12 (m, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = 138,4$; 129,8;

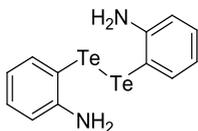
128,5; 108,5; CG/MS: m/z (%) 414 (4), 412 (7), 410 (7), 408 (8), 284 (7), 282 (7), 207 (24), 205 (19), 203 (11), 154 (22), 153 (4), 78 (23), 77 (100), 57 (11), 51 (52).

Ditelureto de bis(4-metoxifenila) (3b)^{44, 75b,e}:



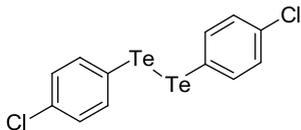
Preparado de acordo com o procedimento 3.2.2., utilizando-se 4-iodoanisol (117 mg; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 55 % de rendimento (64,5 mg), como um sólido laranja; p.f.: 61-62 °C (lit. 58-60 °C); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 4H); 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 4H); 3,76 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 159,5; 142,4; 138,2; 116,4; 55,2; CG/MS: m/z (%) 474 (1), 472 (2), 470 (3), 293 (10), 281 (5), 237 (5), 235 (5), 233 (3), 207 (16), 108 (13), 85 (20), 81 (32), 77 (7), 71 (36), 69 (69), 57 (37), 55(25), 43 (42), 41 (43).

Ditelureto de bis(2-anilina) (3c)⁴⁴:



Preparado de acordo com o procedimento 5.2.2., utilizando-se 2-iodoanilina (109,5 mg; 0,5 mmol), CuO nanoparticulado (6 mg, 0,075 mmol) durante 15 min. O produto foi purificado em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (75/25) como eluente, obtido em 45 % de rendimento (49,4 mg), como um sólido avermelhado; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,55-7,34 (m, 2H); 7,18-7,12 (m, 2H); 6,74-6,54 (m, 4H); 4,27 (sl, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 149,4; 138,7; 137,5; 131,7; 118,5; 114,9; CG/MS: m/z (%) 445(1), 412 (1), 254 (15), 219 (20), 180 (21), 141 (24), 127 (35), 97 (80), 85 (91), 77 (95), 57 (93), 43 (92).

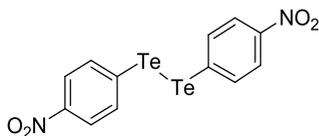
Ditelureto de bis(4-clorofenila) (3d)^{44, 75b}:



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.2., utilizando-se 1-cloro-4-iodobenzeno (119,3 mg; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 50 % de

rendimento (59,8 mg), como um sólido laranja; p.f.: 111-113 °C (lit. 114-115 °C); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H); 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 139,2; 139,1; 129,6; 129,5; CG/MS: *m/z* (%) 484 (3), 482 (4), 480 (3), 478 (6), 476 (6), 281 (17), 241 (33), 239 (24), 237 (18), 224 (13), 208 (17), 207 (80), 191 (12), 113 (26), 112 (32), 111 (49), 97 (23), 96 (17), 91 (11), 85 (42), 77 (28), 71 (49), 57 (71), 55 (31), 44 (100), 43 (71).

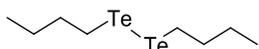
Ditelureto de bis(4-nitrofenila) (3e)^{75c}:



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.2., utilizando-se 1-iodo-4-nitrobenzeno (124,5 mg; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 67 % de rendimento (83,6 mg), como um

sólido laranja claro; p.f.: 124-126 °C; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 8,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 4H); 6,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 141,7; 130,4; 126,4; 115,8; CG/MS: *m/z* (%) 504 (2), 503 (4), 254 (7), 253 (10), 252 (5), 251 (5), 77 (12), 57 (95), 44 (74).

Ditelureto de dibutila (3f)^{75a}:

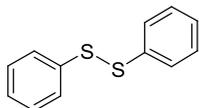


Preparado de acordo com o procedimento 3.2.2., utilizando-se 1-iodobutano (0,57 mL; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 51 % de rendimento (47 mg), como um óleo vermelho; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 3,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H); 1,71 (qui, *J* = 7,4 Hz, 4H); 1,39 (sex, *J* = 7,6 Hz, 4H); 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 35,7; 24,6; 13,3; 4,2; CG/MS: *m/z* (%) 374 (2), 372 (4), 370 (5), 368 (3), 366 (2), 316 (3), 314 (4), 312 (3), 260 (3), 258 (5), 256 (4), 254 (2), 113 (3), 99 (4), 85 (13), 71 (19), 57 (100), 43 (21), 41 (48).;

3.2.3. Procedimento Geral para a Preparação dos Dissulfetos (4a-f)

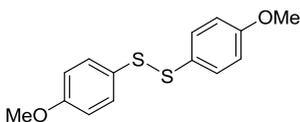
Preparados de maneira similar ao procedimento 3.2.1., porém utilizou-se enxofre elementar (32 mg, 1,0 mmol, 100 mesh) ao invés de selênio.

Dissulfeto de difenila (4a)^{76b,c,e}:



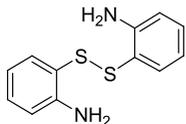
Preparado de acordo com o procedimento 3.2.3., utilizando-se iodobenzeno (102 mg; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 67 % de rendimento (36,5 mg), como um sólido branco; p.f.: 60-61 °C (lit. 57-59 °C); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,53-7,24 (m, 10H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 137,0; 129,0; 127,5; 127,1; CG/MS: *m/z* (%) 220 (9), 219 (13), 218 (95), 186 (5), 185 (25), 154 (23), 111 (5), 110 (12), 109 (100), 77 (10), 65 (44), 51 (13).

Dissulfeto de bis(4-metoxifenila) (4b)^{76c,e}:



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.3., utilizando-se 4-iodoanisol (117 mg; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 66 % de rendimento (46 mg), como um sólido branco; p.f.: 38-40 °C (lit. 41-43 °C); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H); 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H); 3,80 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 160,0; 132,6; 128,4; 114,6; 55,3; CG/MS: *m/z* (%) 280 (4), 278 (32), 140 (16), 139 (100), 125 (7), 124 (8), 96 (13), 95 (14), 77 (4), 69 (6), 45 (5).

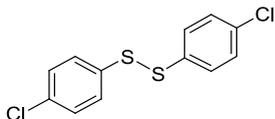
Dissulfeto de bis(2-anilina) (4c)^{76c}:



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.3., utilizando-se 2-iodoanilina (109,5 mg; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi purificado em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (80/20) como eluente, obtido em 55 % de rendimento (34 mg), como um sólido amarelo claro; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,52-7,20 (m, 4H); 6,81-6,58 (m, 4H); 4,24 (s, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 148,2; 135,9; 131,7; 118,5; 118,4; 115,5; CG/MS: *m/z* (%) 250 (2), 248 (11), 207 (12), 127 (6), 126 (10),

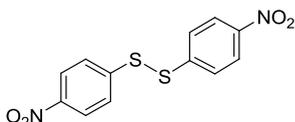
185 (100), 124 (52), 97 (25), 93 (30), 81 (25), 80 (58), 77 (3), 65 (14), 53 (16).

Dissulfeto de bis(4-clorofenila) (4d)^{76b,c,e}:



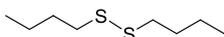
Preparado de acordo com o procedimento 3.2.3., utilizando-se 1-cloro-4-iodobenzeno (119,3 mg; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 50 % de rendimento (36 mg), como um sólido branco; p.f.: 73-75 °C (lit. 72-74 °C); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H); 7,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 135,9; 133,5; 130,8; 128,8; CG/MS: *m/z* (%) 288 (25), 286 (33), 145 (34), 144 (25), 143 (100), 109 (18), 110 (71), 99 (17), 75 (14), 73 (13), 63 (24), 43 (17), 32 (27).

Dissulfeto de bis(4-nitrofenila) (4e)^{76c}:



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.3., utilizando-se 1-iodo-4-nitrobenzeno (124,5 mg; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 79 % de rendimento (61 mg), como um sólido laranja; p.f.: 167-169 °C (lit. 176-178 °C); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H); 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 133,2; 130,4; 126,4; 124,3; CG/MS: *m/z* (%) 309 (1), 308 (1), 234 (49), 232 (29), 155 (16), 154 (100), 153 (15), 152 (23), 115 (9), 77 (40), 51 (43), 43 (9).

Dissulfeto de dibutila (4f)^{76b}:



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.3., utilizando-se 1-iodobutano (0,57 mL; 0,5 mmol), durante 7 min. O produto foi obtido em 54 % de rendimento (24 mg), como um óleo vermelho; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 2,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H); 1,76-1,67 (m, 4H); 1,51-1,40 (m, 4H); 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 39,5; 31,0; 21,8; 13,8; CG/MS: *m/z* (%) 180 (6), 179 (7), 178 (54), 124 (5), 122 (53), 89 (5), 88 (8), 86 (10), 58 (8), 57 (100), 56 (13), 55 (20), 41 (73).

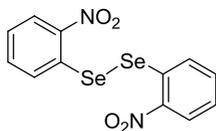
3.2.4. Recuperação do Catalisador

Após completar a reação de acoplamento cruzado para a preparação do disseleneto de difenila, o CuO nanoparticulado foi recuperado. A mistura reacional foi tratada com água e acetato de etila, seguido de centrifugação e ao final o CuO nano foi recuperado da fase aquosa.

3.2.5. Procedimento Geral para a Preparação dos Disselenetos de *o*-Bis-Nitrobenzenos (6a-g)

Em um balão de uma boca, munido de barra de agitação magnética, fundiu-se selênio elementar (158 mg, 2,0 mmol, 100 mesh) e KOH (224 mg, 4,0 mmol) com soprador térmico. A mistura resultante foi resfriada a t.a. e diluída em água destilada (4mL). Em seguida adicionou-se o respectivo *o*-halonitrobenzeno (1,0 mmol) e 1 mL de THF ou DMF. A mistura reacional foi então agitada entre 0,5 a 2 horas, dependendo do substrato (ver Tabela 5), e então extraída em acetato de etila (20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash eluindo-se com uma mistura apropriada de hexano/acetato de etila.

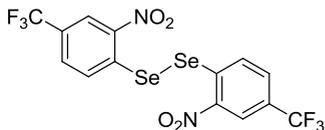
Disseleneto de bis(2-nitrobenzeno) (6a)⁷²:



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.5., utilizando-se 1-iodo-2-nitrobenzeno (157 mg, 1,0 mmol), durante 2 horas. O produto foi purificado em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (90/10), obtido em 50 % de rendimento (100 mg), como um sólido amarelo claro; p.f.: 208-209 °C (lit. 211-212 °C); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 8,36 (dd, *J*¹ = 7,8 Hz, *J*² = 1,5 Hz, 2H); 7,92 (dd, *J*¹ = 7,8 Hz, *J*² = 1,5 Hz, 2H); 7,55-7,38 (m, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 146,6; 134,7; 131,6; 128,7; 127,6; 126,3; IV (KBr) *v*_{max}/cm⁻¹: 2962; 2929; 1500; 1328; 1099; 727; HRMS *m/z*: calcd. para C₆H₄O₂NSe [M]:

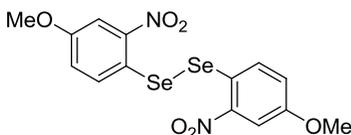
204,9402; encontrado: 204,9402; CCD (10 % acetato de etila/hexano): $R_f = 0,25$.

Disseleneto de bis(4-trifluorometil-2-nitrobenzeno) (6b)^{72c}:



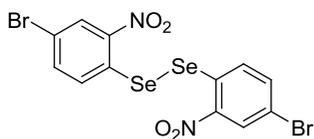
Preparado de acordo com o procedimento 3.2.5., utilizando-se 1-bromo-2-nitro-4-(trifluorometil)benzeno (270 mg, 1,0 mmol), durante 30 minutos. O produto foi purificado em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (98/2), obtido em 81 % de rendimento (218 mg), como um sólido amarelo; p.f.: 176-178 °C (lit. 180-182); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): $\delta = 8,64$ (s, 2H); 8,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): $\delta = 146,7$; 133,2; 132,8; 130,9 (qua, $J = 34,6$ Hz); 130,8 (qua, $J = 3,5$ Hz); 123,7 (qua, $J = 3,8$ Hz); 122,7 (qua, $J = 272,6$ Hz); IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3103; 3055; 1522; 1329; 1158; 1141; 708; HRMS m/z : calcd. para C₁₄H₆O₄N₂Se₂F₆: 539,8560; encontrado: 539,8543; CCD (hexano): $R_f = 0,3$.

Disseleneto de bis(4-metoxi-2-nitrobenzeno) (6c):



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.5., utilizando-se 1-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzeno (232 mg, 1,0 mmol), durante 2 horas. O produto foi purificado em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (90/10), obtido em 31 % de rendimento (72 mg), como um sólido amarelo; p.f.: 176-178 °C; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): $\delta = 7,83$ (s, 2H); 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 3,87 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): $\delta = 159,6$; 147,1; 132,6; 122,9; 119,1; 110,0; 56,2; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3110; 3063; 2964; 2925; 1562; 1342; 1037; 852; HRMS m/z : calcd. para C₇H₆O₃NSe: 231,9508; encontrado: 231,9504; CCD (20 % acetato de etila/hexano): $R_f = 0,4$.

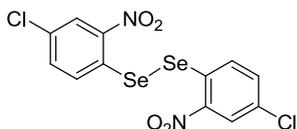
Disseleneto de bis(4-bromo-2-nitrobenzeno) (6d):



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.5., utilizando-se 1,4-

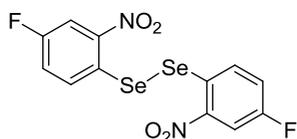
dibromo-2-nitrobenzeno (281 mg, 1,0 mmol), durante 1 hora. O produto foi purificado em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (98/2), obtido em 51 % de rendimento (143 mg), como um sólido laranja; p.f.: 92-94 °C; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,69 (s, 2H); 7,35-7,28 (m, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 150,5; 136,4; 136,3; 128,9; 121,6; 113,4; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3088; 3070; 1529; 1351; HRMS *m/z*: calcd. para C₆H₃O₂NSeBr: 280,8582; encontrado: 280,8578; CCD (5 % acetato de etila/hexano): R_f = 0,7.

Disseleneto de bis(4-cloro-2-nitrobenzeno) (6e):



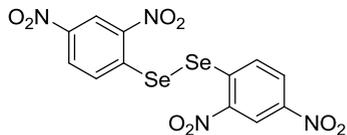
Preparado de acordo com o procedimento 3.2.5., utilizando-se 1,4-dicloro-2-nitrobenzeno (192 mg, 1,0 mmol), durante 1 hora. O produto foi purificado em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (95/5), obtido em 50 % de rendimento (106 mg), como um sólido laranja; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 8,37 (s, 2H); 7,82 (d, *J* = 8,6 Hz 2H); 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 147,0; 135,0; 134,3; 132,9; 126,8; 126,4; IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3100; 1554; 1329; 882; 823; 762; 518; ESI-MS *m/z*: 235,9 [M/2]; CCD (5 % acetato de etila/hexano): R_f = 0,5.

Disseleneto de bis(4-flúoro-2-nitrobenzeno) (6f):



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.5., utilizando-se 1-cloro-4-flúoro-2-nitrobenzeno (175 mg, 1,0 mmol), durante 1 hora. O produto foi purificado em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (90/10), obtido em 56 % de rendimento (123 mg), como um sólido amarelo; p.f.: 202-203 °C; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,67-7,52 (m, 4H); 7,33-7,25 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 160,5 (d, *J* = 252,5 Hz); 148,2; 133,3 (d, *J* = 7,9 Hz); 122,6 (d, *J* = 4,2 Hz); 121,9 (d, *J* = 22,5 Hz); 113,5 (d, *J* = 27,6 Hz); IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2926; 1524; 1326; 1263; 807; CCD (10 % acetato de etila/hexano): R_f = 0,25.

Disseleneto de bis(2,4-dinitrobenzeno) (6g)^{72a,b}:



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.5., utilizando-se 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (202 mg, 1,0 mmol), durante 20 minutos. O produto foi purificado

em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (50/50), obtido em 71 % de rendimento (175 mg), como um sólido amarelo; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 9,07 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H); 8,46 (dd, *J*¹ = 9,3 Hz, *J*² = 2,7 Hz, 2H); 7,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 159,1; 140,2; 132,6; 121,8; 121,2; IV (KBr) *v*_{max}/cm⁻¹:3095; 2926; 1727; 1528; 1331; CCD (50 % acetato de etila/hexano): R_f = 0,15.

3.2.6. Procedimento Geral para Preparação dos Disselenetos de *o*-Bis-Anilinas (7a-f)

Em um balão de duas bocas, munido de condensador de refluxo e barra de agitação magnética, adicionou-se o respectivo disseleneto de *orto*-nitrobenzeno (1,0 mmol), seguido de metanol (20 mL), FeSO₄·7H₂O (5 eq.) e água destilada (20 mL). A mistura reacional foi agitada por uma hora sob refluxo e após transcorrido esse tempo, adicionou-se NH₄OH (10 mL) e deixou-se agitando por mais 10 minutos. Em seguida a reação foi resfriada a t.a., diluída em acetato de etila, filtrada e extraída com funil de separação. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash eluindo-se com uma mistura apropriada de hexano/acetato de etila.

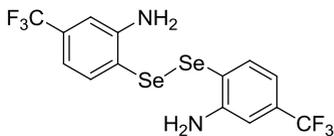
Disseleneto de bis(2-anilina) (7a):



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.6., a partir da redução do disseleneto **6a** (402 mg, 1,0 mmol). O produto foi obtido em 85 % de rendimento (291 mg), como um sólido amarelo escuro. CCD (50 % acetato de etila/hexano): R_f = 0,75. Os demais dados

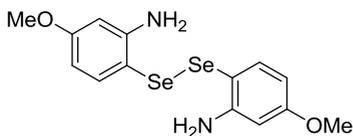
espectrais idem ao **2g**.

Disseleneto de bis(4-trifluorometil-2-anilina) (7b):



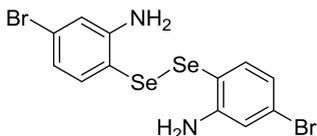
Preparado de acordo com o procedimento 3.2.6., a partir da redução do disseleneto **6b** (538 mg, 1,0 mmol). O produto foi purificado em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (90/10), obtido em 70 % de rendimento (335 mg), como um sólido amarelo escuro; p.f.: 90-92 °C; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,93 (s, 2H); 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 4,47 (s, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 148,9; 138,6; 133,7 (qua, *J* = 32,2 Hz); 123,8 (qua, *J* = 272,6 Hz); 118,1 (qua, *J* = 1,5 Hz); 114,6 (qua, *J* = 3,8 Hz); 111,2 (qua, *J* = 3,8 Hz); RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 76,3 MHz): δ = 401,3 (Ph₂Se₂ como padrão de referência); IV (KBr) *v*_{max}/cm⁻¹: 3424; 3336; 3181; 2922; 1611; 1567; 1427; 1337; 1163; 1112; 810; HRMS *m/z*. calcd. para C₁₄H₁₀N₂Se₂F₆: 479,9076; encontrado: 479,9079; CCD (20 % acetato de etila/hexano): R_f = 0,4.

Disseleneto de bis(4-metoxi-2-anilina) (7c):



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.6., a partir da redução do disseleneto **6c** (231 mg, 0,5 mmol). O produto foi purificado em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (85/15), obtido em 63 % de rendimento (127 mg), como um sólido laranja escuro; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,26 (s, 2H); 6,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 4,30 (sl, 4H); 3,76 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 162,7; 150,3; 139,8; 106,8; 104,9; 99,7; 55,2; HRMS *m/z*. calcd. para C₇H₈ONSe: 201,9766; encontrado: 201,9774; CCD (30 % acetato de etila/hexano): R_f = 0,35.

Disseleneto de bis(4-bromo-2-anilina) (7d):



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.6., a partir da redução do disseleneto **6d** (280 mg, 0,5 mmol). O produto foi purificado

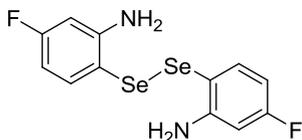
em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (98/2), obtido em 64 % de rendimento (122 mg), como um sólido laranja; p.f.: 52-54 °C; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,90 (s, 2H); 6,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 4,13 (sl, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 145,5; 133,7; 122,3; 121,9; 118,3; 107,9; IV (KBr) *v*_{max}/cm⁻¹: 3421; 3324; 2926; 1624; 1589; 1257; 1061; 1022; 833; 777; 637; 433; HRMS *m/z*: calcd. para C₆H₅NSeBr: 250,8840; encontrado: 250,8839; CCD (5 % acetato de etila/hexano): R_f = 0,5.

Disseleneto de bis(4-cloro-2-anilina) (7e):



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.6., a partir da redução do disseleneto **6e** (471 mg, 1,0 mmol). O produto foi purificado em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (98/2), obtido em 63 % de rendimento (259 mg), como um sólido laranja; p.f.: 142-143 °C (lit. 137-139 °C); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,75 (s, 2H); 6,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 4,00 (sl, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 143,9; 133,2; 130,3; 118,9; 117,5; 115,5; IV (KBr) *v*_{max}/cm⁻¹: 3435; 3334; 1623; 1590; 1482; 1416; 1079; 833; 784; 633; 577; 436; ESI-MS *m/z*: 205,1 [M/2]; CCD (10 % acetato de etila/hexano): R_f = 0,25.

Disseleneto de bis(4-flúoro-2-anilina) (7f):

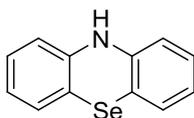


Preparado de acordo com o procedimento 3.2.6., a partir da redução do disseleneto **6f** (440 mg, 1,0 mmol). O produto foi purificado em coluna cromatográfica com hexano como eluente, obtido em 56 % de rendimento (212 mg), como um óleo amarelo; RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,19-7,12 (m, 2H); 6,49-6,34 (m, 4H); 5,34 (sl, 4H); CCD (5 % acetato de etila/hexano): R_f = 0,6.

3.2.7. Procedimento Geral para a Preparação das Fenoselenazinas (8a-b)

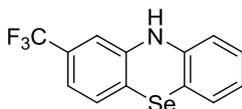
Em um tubo específico de micro-ondas (10 mL), previamente purgado com argônio, munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se o disseleneto de *o*-bis-anilina (0,25 mmol), CuO nanoparticulado (12 mg, 0,15 mmol), KOH (140 mg, 2,5 mmol) e DMSO seco. Por último adicionou-se o 2-bromo-1-iodobenzeno (54 μ L, 0,5 mmol) ou o 1,2-dibromobenzeno (60 μ L, 0,5 mmol) e purgou-se o sistema novamente com argônio. Em seguida, o tubo foi vedado com uma tampa apropriada e a mistura reacional foi colocada no reator de micro-ondas, sob sistema fechado e ajustado as condições de potência, temperatura (100 °C), tempo (20-60 min) e rampa de aquecimento (1 min). O sistema reacional foi irradiado á potência máxima de 100 W até atingir a temperatura programada. Após atingir a temperatura programada, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante. A mistura reacional foi então extraída com acetato de etila e água, e a fase orgânica seca com MgSO₄ e o solvente removido sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica flash eluindo-se com uma mistura apropriada de hexano/acetato de etila.

10*H*-Fenoselenazina (8a):



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.7., a partir do disseleneto **7a** (85,5 mg, 0,25 mmol). O produto foi purificado em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (98/2), obtido em 50 % de rendimento (61,5 mg); RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 6,56 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 6,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 5,96 (sl, 1H); CG/MS: *m/z* (%) 249 (3), 248 (3), 247 (18), 246 (3), 245 (10), 244 (3), 207 (29), 168 (12), 167 (100), 169 (20), 140 (10), 139 (11), 96 (8), 73 (12), 63 (9), 57 (8), 44 (36); CCD (5 % acetato de etila/hexano): R_f = 0,33.

2-(trifluorometil)-10*H*-Fenoselenazina (8b):



Preparado de acordo com o procedimento 3.2.7., a partir do disseleneto **7b** (119,5mg, 0,25 mmol). O

produto foi purificado em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila (98/2), obtido em 52 % de rendimento (157 mg); RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,25-7,03 (m, 4H); 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 6,83 (s, 1H); 6,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,04 (sl, 1H); CG/MS: m/z (%) 317 (3), 316 (2), 315 (27), 314 (15), 313 (3), 312 (4), 236 (12), 235 (100), 216 (16), 215 (8), 207 (11), 185 (10), 166 (13), 157 (8), 139 (9), 117 (7), 77 (5), 75 (8), 63 (10), 44 (12); CCD (5 % acetato de etila/hexano): R_f = 0,65.

3.2.8. Procedimento para Avaliação da Atividade GPx-like

O acompanhamento cinético da reação de oxidação foi realizado em um Espectrofotômetro UV-Visível, acompanhando a banda em 305 nm referente à formação do produto Ph_2S_2 , a 25 °C. Metanol espectroscópico foi utilizado como solvente nas reações de oxidação e o volume final nas cubetas foi mantido em 2000 μL . A concentração de H_2O_2 e catalisador foram mantidas fixas em 15 e 0,01mmol L^{-1} , respectivamente e a concentração de PhSH foi variada de 10 a 60mmol L^{-1} .

Referências Bibliográficas

¹ a) SCHWARTZ, K.; FOLTZ, C. M. *Selenium as an integral part*

² a) CLARK, L. C.; COMBS, G. F.; TURNBULL, B. W.; SLATE, E. H.; CHALKER, D. K.; CHOW, J.; DAVIS, L. S.; GLOVER, R. A.; GRAHAM, G. F.; GROSS, E. G.; KRONGRAD, A.; LESHER, J. L.; PARK, H. K.; SANDERS, B. B.; SMITH, C. L.; TAYLOR, J. R. *Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. J. Am. Med. Assoc.*, v. 276, p. 1957-1963, 1996. b) KRYUKOV, G. V.; CASTELLO, S.; NOVOSELOV, S. V.; LOBANOV, A. V.; ZEHTAB, O.; GUIGÓ, R.; GLADYSHEV, V. N. *Characterization of Mammalian Selenoproteomes. Science*, v. 300, p. 1439-14443, 2003.

³ a) MUGESH, G.; DU MONT, W.-W.; SIES, H. *Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. Chem. Rev.*, v. 101, p. 2125-2179, 2001. b) NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. *Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. Chem. Rev.*, v. 104, p. 6255-6286, 2004. c) TIEKINK, E. R. T. *Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: Opportunities yet unrealised. Dalton Trans.*, v. 41, p. 6390-6395, 2011.

⁴ SINGH, N.; HALLIDAY, A. C.; THOMAS, J. M.; KUZNETSOVA, O.; BALDWIN, R.; WOON, E. C. Y.; ALEY, P. K.; ANTONIADOU, I.; SHARP, T.; VASUDEVAN, S. R.; CHURCHILL, G. C. *A safe lithium mimetic for bipolar disorder. Nat. Commun.*, v. 4, p. 1332, 2013.

⁵ WALTER, R.; ROY, J. *Selenomethionine, a Potential Catalytic Antioxidant in Biological Systems. J. Org. Chem.*, v. 36, p. 2561-2563, 1971.

⁶ BRAGA, A. L.; SCHNEIDER, P. H.; PAIXÃO, M. W.; DEOBALD, A. M.; PEPPE, C.; BOTTEGA, D. P. *Chiral Seleno-Amines from Indium Selenolates. A Straightforward Synthesis of*

Selenocysteine Derivative. J. Org. Chem., v.71, p. 4305-4307, 2006.

⁷ a) WIRTH, T. *Chiral Selenium Compounds in Organic Synthesis. Tetrahedron*, v. 55, p. 1-28, 1999. b) COMASSETO, J. V.; FERREIRA, J. T. B.; CANTO, M. M. *Reagentes de Selênio em Síntese Orgânica. Quím. Nova*, v. 2, p. 58-79, 1979.

⁸ AZEREDO, J. B.; GODOI, M.; SCHWAB, R. S.; BOTTESELLE, G. V.; BRAGA, A. L. *Synthesis of Thiol Esters Using Nano CuO/Ionic Liquid as an Eco-Friendly Reductive System Under Microwave Irradiation. Eur. J. Org. Chem.*, DOI: 10.1002/ejoc.201300295, 2013.

⁹ POLSHETTIWAR, V.; BARUWATI, B.; VARMA, R. S. *Self-Assembly of Metal Oxides into Three-Dimensional Nanostructures: Synthesis and Application in Catalysis. ACS NANO*, v. 3, p. 728-736, 2009.

¹⁰ a) PAULMIER, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, 1986. b) *The chemistry of organic selenium and tellurium compounds* (Eds. PATAI, S.; RAPPOPRT, Z.), Wiley, New York, 1986. c) FREUDENDAHL, D. M.; SANTORO, S.; SHAHZAD, S. A.; SANTI, C.; WIRTH, T. *Green Chemistry with Selenium Reagents: Development of Efficient Catalytic Reactions. Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 48, p. 8409-8411, 2009. d) DEREK, W. J.; RISTO, L. *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2011. e) GODOI, M.; PAIXÃO, M. W.; BRAGA, A. L. *Chiral organoselenium-transition-metal catalysts in asymmetric transformations. Dalton Trans.*, v. 40, p. 11347-11355, 2011.

¹¹ a) ALBERTO, E. E.; NASCIMENTO, V.; BRAGA, A. L. *Catalytic Application of Selenium and Tellurium Compounds as Glutathione Peroxidase Enzyme Mimetics. J. Braz. Chem. Soc.*, v. 21, p.2032-2040, 2010. b) MUGESH, G.; SINGH, H. B.; *Synthetic organoselenium compounds as antioxidants:*

glutathione peroxidase activity. **Chem. Soc. Rev.**, v. 29, p. 347-357, 2000.

¹² LUO, G.-M.; REN, X.-J.; LIU, J.-Q.; MU, Y.; SHEN, J.-C. *Towards More Efficient Glutathione Peroxidase Mimics: Substrate Recognition and Catalytic Group Assembly*. **Curr. Med. Chem.**, v.10, p.1151-1183, 2003.

¹³ a) BHABAK, K. P.; MUGESH, G. *A Simple and Efficient Strategy To Enhance the Antioxidant Activities of Amino-Substituted Glutathione Peroxidase Mimics*. **Chem. Eur. J.**, v. 14, p. 8640-8651, 2008. b) BHABAK, K. P.; MUGESH, G. *Synthesis and Structure-Activity Correlation Studies of Secondary- and Tertiary-Amine-Based Glutathione Peroxidase Mimics*. **Chem. Eur. J.**, v. 15, p. 9846-9854, 2009.

¹⁴ ALBERTO, E. E.; SOARES, L. C.; SUDATI, J. H.; BORGES, A. C. A.; ROCHA, J. B. T.; BRAGA, A. L. *Efficient Synthesis of Modular Amino Acid Derivatives Containing Selenium with Pronounced GPx-Like Activity*. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 4211-4214, 2009.

¹⁵ a) WANG, L.; REN, K.; WANG, M. *Iron-Catalyzed Ligand-Free Carbon-Selenium (or Tellurium) Coupling of Arylboronic Acids with Diselenides and Ditellurides*. **Adv. Synth. Catal.**, v. 351, p. 1586-1594, 2009. b) PRASAD, C. D.; BALKRISHNA, A. K.; KUMAR, A.; BHAKUNI, B. S.; SHRIMALI, S. B.; KUMAR, S. *Transition-Metal-Free Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Chalcogenides from Arenes and Diaryl Dichalcogenides*. **J. Org. Chem.**, v. 78, p. 1434-1443, 2013. c) RICORDI, V. G.; FREITAS, C. S.; PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; SAVEGNAGO, L.; ALVES, D. *Glycerol as a recyclable solvent for copper-catalyzed cross-coupling reactions of diaryl diselenides with aryl boronic acids*. **Green Chem.**, v. 14, p. 1030-1034, 2012. d) ZHENG, B.; GONG, Y.; XU, H.-J. *Copper-catalyzed CeSe coupling of diphenyl diselenide with arylboronic acids at room temperature*. **Tetrahedron**, v. 69, p. 5342-5347, 2013.

¹⁶ a) ZHANG Y. M.; YU Y. P.; LIN R. H. *Reductive cleavage of Se-Se and Te-Te bond by samarium diiodide – synthesis of selenoesters, telluroesters, unsymmetrical alkylphenyl selenides and tellurides*. **Synth. Commun.**, v. 23, p. 189-193, 1999. b) MARIN, G.; BRAGA, A. L.; ROSA, A. S.; GALETTO, F. Z.; BURROW, R. A.; GALLARDO, H.; PAIXAO, M. W. *Efficient synthesis of selenol esters from acid chlorides mediated by indium metal*. **Tetrahedron**, v. 65, p. 4614-4618, 2009. c) TABARELLI, G.; ALBERTO, E. E.; DEOBALD, A. M.; MARIN, G.; RODRIGUES, O. E. D.; DORNELLES, L.; BRAGA, A. L.; *Ionic liquid: an efficient and reusable media for seleno- and thioester synthesis promoted by indium*. **Tetrahedron Lett.**, v. 51, p. 5728-5731, 2010.

¹⁷ a) BIEBER, L. W.; SILVA, M. F.; MENEZES, P. H. *Short and efficient preparation of alkynyl selenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes*. **Tetrahedron Lett.**, v. 45, p. 2735-2737, 2004. b) RAMPON, D. S.; GIOVENERDI, R.; SILVA, T. L.; RAMBO, R. S.; MERLO, A. A.; SCHNEIDER, P. H. *Chalcogenoacetylenes Obtained by Indium(III) Catalysis: Dual Catalytic Activation of Diorgano Dichalcogenides and Csp-H Bonds*. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 7066-7070, 2011.

¹⁸ a) HUANG, X.; ZHU, L.-S. *Stereoselective synthesis of (E)-Vinilic selenides*. **Synth. Commun.**, v. 26, p. 671-675, 1996. b) PERIN, G.; JACOB, R. G.; DUTRA, L. G.; AZAMBULA, F.; SANTOS, G. F. F.; LENARDÃO, E. J. *Addition of chalcogenolate anions to terminal alkynes using microwave and solvent-free conditions: easy access to bis-organochalcogen alkenes*. **Tetrahedron Lett.**, v. 47, p. 935-938, 2006.

¹⁹ a) GAY, R. M.; MANARIN, F.; SCHNIEDER, C. C.; BARANCELLI, D. A.; COSTA, M. D.; ZENI, G. *FeCl₃-Diorganyl Dichalcogenides Promoted Cyclization of 2-Alkynylanisoles to 3-Chalcogen Benzo[b]furans*. **J. Org. Chem.**, v. 75, p. 5701-5706, 2010. b) 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.**, v. 353, p. 2042-2050, 2011. c) SPERANÇA, A.; GODOL, B.; PINTON, S.; BACK, D. F.; MENEZES, P. H.; ZENI, G. *Regioselective Synthesis of Isochromenones by Iron(III)/PhSeSePh-Mediated Cyclization of 2-Alkynylaryl Esters.* **J. Org. Chem.**, v. 76, p. 6789-6797, 2011. d) SILVEIRA, C. C.; MENDES, S. R.; WOLF, L.; MARTINS, G. M.; MÜHLEN, L. V. *Efficient synthesis of 3-selanyl- and 3-sulfanylindoles employing trichloroisocyanuric acid and dichalcogenides.* **Tetrahedron**, v. 68, p. 10464-10469, 2012. e) THUROW, S.; WEBBER, R.; PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; ALVES, D. *Glycerol/hypophosphorous acid: an efficient system solvent-reducing agent for the synthesis of 2-organyl-selanyl pyridines.* **Tetrahedron Lett.**, v. 54, p. 3215-3218, 2013.

²⁰ a) BRAGA, A. L.; LÜDTKE, D. S.; PAIXÃO, M. W.; ALBERTO, E. E.; STEFANI, H. A.; JULIANO, L. *Straightforward Synthesis of Non-Natural Selenium Containing Amino Acid Derivatives and Peptides.* **Eur. J. Org. Chem.**, p.4260-4265, 2005. b) CAPUTO, R.; CAPONE, S.; GRECA, M. D.; LONGOBARDO, L.; PINTO, G. *Novel selenium-containing non-natural diamino acids.* **Tetrahedron Lett.**, v. 48, p. 1425-1427, 2007. c) BRAGA, A. L.; WESSJOHANN, L. A.; TAUBE, P. S.; GALETTO, F. Z.; ANDRADE, F. M. *Selenocysteine and Selenocystine Derivatives from L-Serine Methyl Ester.* **Synthesis**, p. 3131-3137, 2010.

²¹ SANTI, C.; WIRTH, T. *Synthesis of non-racemic nitrogen-containing diselenides as efficient precursor catalysts in the diethylzinc addition to benzaldehyde.* **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 10, p. 1019-1023, 1999.

²² a) NISCHIBAYASHI, Y.; SEGAWA, K.; SINGH, J. D.; FUKUZAWA, S. -I.; OHE, K.; UEMURA, S. *Novel Chiral Ligands, Diferrocenyl Dichalcogenides and Their Derivatives, for Rhodium- and Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrosilylation.* **Organometallics**, v.15, p. 370-379, 1996. b) NISCHIBAYASHI,

Y.; SINGH, J. D.; ARIKAWA, Y.; UEMURA, S.; HIDAI, M. *Rhodium(I)-, iridium(I)-, and ruthenium(II)-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of ketones using diferrocenyl dichalcogenides as chiral ligands.* **J. Organomet. Chem.**, v. 531, p. 13-18, 1997.

²³ BRAGA, A. L.; SILVA, S. J. N.; LÜDTKE, D. S.; DREKENER, R. L.; SILVEIRA, C. C.; ROCHA, J. B. T.; WESSJOHANN, L. A. *Chiral diselenide ligands for the asymmetric copper-catalyzed conjugate addition of Grignard reagents to enones.* **Tetrahedron Lett.**, v. 43, p. 7329-7331, 2002.

²⁴ ICHIKAWA, H.; USAMI, Y.; ARIMOTO, M. *Synthesis of novel organoselenium as catalyst for Baeyer–Villiger oxidation with 30% H₂O₂.* **Tetrahedron Lett.**, v. 46, p. 8665-8668, 2005.

²⁵ TOORN, J. C.; KEMPERMAN, G.; SHELDON, R. A.; ARENDS, I. W. C. E. *Studies on Substituted Aromatic Diselenides as Catalysts for Selective Alcohol Oxidation Using tert-Butyl Hydroperoxide.* **Eur. J. Org. Chem.**, p. 4345–4352, 2011.

²⁶ SOARES, L. C.; ALBERTO, E. E.; SCHWAB, R. S.; TAUBE, P. S.; NASCIMENTO, V.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. *Ephedrine-based diselenide: a promiscuous catalyst suitable to mimic the enzyme glutathione peroxidase (GPx) and to promote enantioselective C-C coupling reactions.* **Org. Biomol. Chem.**, v. 10, p. 6595-6599, 2012.

²⁷ REICH, H. J.; COHEN, M. L.; CLARK, P. S. *Reagents for Synthesis of Organoselenium Compounds: Diphenyl Diselenide and Benzeneselenenyl Chloride.* **Org. Synth.**, v. 59, p. 141-147, 1979.

²⁸ THOMPSON, D. P.; BOUDJOUK, P. *A Convenient Synthesis of Alkali Metal Selenides and Diselenides in Tetrahydrofuran and the Reactivity Differences Exhibited by These Salts toward Organic Bromides. Effect of Ultrasound.* **J. Org. Chem.**, v. 53, p. 2109-2112, 1988.

-
- ²⁹ a) KLAYMAN, D. L.; GRIFFIN, T. S. *Reaction of Selenium with Sodium Borohydride in Protic Solvents. A Facile Method for the Introduction of Selenium into Organic Molecules.* **J. Am. Chem. Soc.**, v. 95, p. 197-199, 1973. b) KRIEF, A.; DEROCK, M. *On the Role of Triethyl Borate in the Reduction of Elemental Selenium, Diselenide Dianions, Sodium Decyl Diselenolate, and Didecyl Diselenide with Sodium Borohydride.* **Synlett**, 1755-1757, 2005.
- ³⁰ LUE, Z.; ZHOU, X. *Synthesis of Organic Diselenide using Zinc Powder.* **Synth.Comm.**, v. 23, p. 1721-1725, 1993.
- ³¹ SCIANOWSKI, J. *Convenient route to dialkyl diselenides from alkyl tosylates Synthesis of di(cis-myrtanyl) diselenide.* **Tetrahedron Lett.**, v. 46, p. 3331-3334, 2005.
- ³² KRIEF, A.; DEROCK, M. *Synthesis of diselenides and selenides from elemental selenium.* **Tetrahedron Lett.**, v. 43, p. 3083-3086, 2002.
- ³³ GLADYSZ, J. A.; HORNBY, J. L.; GARBE, J. E. *A Convenient One-Flask Synthesis of Dialkyl Selenides and Diselenides via Lithium Triethylborohydride Reduction of Sex.* **J. Org. Chem.**, v. 43, p. 1204-1208, 1978.
- ³⁴ BRAGA, A. L.; PAIXÃO, M. W.; LÜDTKE, D. S.; SILVEIRA, C. C.; RODRIGUES, O. E. D. *Synthesis of New Chiral Aliphatic Amino Diselenides and Their Application as Catalysts for the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes.* **Org. Lett.**, v. 15, 2635-2638, 2003.
- ³⁵ Para a preparação da espécie K_2Se_2 : a) ZHOU, J.; CHEN, R. *Synthesis and Crystal Structure of 2-Phosphonoalkyl-1, 2-benzisoselenazol-3(2H)-ones and Their Antitumor Activities.* **Heteroatom Chem.**, v. 10, p. 247-257, 1999. b) CLIVE, D. L. J.; CHENG, H.A *Free Radical Method for Reduction of Cyclohexanones - Preferential Formation of Equatorial Alcohols.*

Synth. Commun., v. 33, p. 1951–1961, 2003. c) RUSSAVSKAYA, N. V.; GRABEL'NYKH, V. A.; LEVANOVA, E. P.; SUKHOMAZOVA, E. N.; KLYBA, L. V.; ZHANCHIPOVA, E. N.; TATARINOVA, A. A.; ELAEV, A. V.; DERYAGINA, E. N.; KORCHEVIN, N. A.; TROFIMOV, B. A. *Reaction of 1,2-Dihaloethane with Chalcogenide Anion*. **Russ. J. Org. Chem.**, v. 42, p. 652-658, 2006. d) ELAEV, A. V.; GRABEL'NYKH, V. A.; RUSSAVSKAYA, N. V.; KLYBA, L. V.; ZHANCHIPOVA, E. R.; LEVANOVA, E. P.; SUKHOMAZOVA, E. N.; ALBANOV, A. I.; MAMASEVA, T. V.; KORCHEVIN N. A. *Synthesis of 1,3-Bis(organylchalcogeno)propanes and 1,2-Dichalcogenolanes Having Different Chalcogen Atoms in the Molecule*. **Russ. J. Gen. Chem.**, v. 77, p. 90-97, 2007. e) BACK, T. G.; KUZMA, D.; BERKOWITZ, N. *Glutathione Peroxidase Mimetics and Uses Therof*. Patente Internacional Número WO 2007/044641 A2 ou PCT/US2006/039343, registrada em 19.04.2007. f) LUO, Z.; CHEN, B.; HE, S.; SHI, Y.; LIU, Y., LI, C. *Synthesis and antitumor-evaluation of 1,3,4-thiadiazole-containing benzoselenazolone derivatives*. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 22, p. 3191–3193, 2012.

³⁶ Para a síntese de selenocianatos orgânicos: a) CRICH, D.; HAO, X.; LUCAS, M. A. *Inhibition of Stannane-Mediated Radical Rearrangements by a Recoverable, Minimally Fluorous Selenol*. **Org Lett.**, v. 1, p. 269-271, 1999. b) CASAR, Z.; LEBAN, I.; MARÉCHAL, A. M.-L.; LORCY, D. *Synthesis of diselenadiazafulvalenes and influence of steric strain on their anodic behavior*. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, p. 1568-1573, 2002. c) JACOB, L. A.; MATOS, B.; MOSTAFA, C.; RODRIGUEZ, J.; TILLOTSON, J. K. *A Facile Synthesis of Substituted Benzyl Selenocyanates*. **Molecules**, p. 622-626, 2004. d) SATO, T.; NAKAMURA, I.; TERADA, M. *Platinum-Catalyzed Multisubstituted Benzo[b]selenophene Synthesis*. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 5509-5512, 2009.

³⁷ SALAMA, P.; BERNARD, C. *Chemoselective Synthesis of Functionalized Diselenides*. **Tetrahedron Lett.**, v. 36, p. 5711-5714, 1995.

-
- ³⁸ SALAMA, P.; BERNARD, C. *Chemoselective Synthesis of Diselenides. Part 2: A Mild Preparation of Keto-Diselenides via Samarium Diiodide Reduction of Selenocyanates*. **Tetrahedron Lett.**, v. 39, p. 745-748, 1998.
- ³⁹ KRIEF, A.; DELMOTTE, C.; DUMONT, W. *Chemoselective Reduction of Organoselenocyanates to Diselenides*. **Tetrahedron Lett.**, v. 38, p. 3079-3080, 1997.
- ⁴⁰ KRIEF, A.; DELMOTTE, C.; DUMONT, W. *Reaction of Organic Selenocyanates with Hydroxides: The One-Pot Synthesis of Dialkyl Diselenides from Alkyl Bromides*. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 39, p. 1669-1672, 2000.
- ⁴¹ NISHIYAMA, Y.; KATSUWA, A.; NEGORO, A.; HAMANAKA, S.; MIYOSHI, N.; YAMANA, Y.; OGAWA, A.; SONODA, N. *Synthesis Utilizing Reducing Ability of Carbon Monoxide: A New Method for Selective Synthesis of Diorganyl Selenides and Diselenides Using a Selenium-carbon Monoxide-Water Reaction System*. **J. Org. Chem.**, v. 56, p. 3776-3780, 1991.
- ⁴² a) YONMIN, Z.; JIA, X.; ZHOU, X, J. *Samarium Diiodide-Induced Reduction of Amorphous Selenium: A Facile Synthesis of Diaryl Diselenides*. **Synth. Commun.**, v. 24, p. 1247-1252, 1994. b) ZHONG, P.; GUO, M.-P. *PREPARATION OF DISELENIDES BY THE OXIDATION OF SELENOLS USING TRICHLOROISOCYANURIC ACID*. **Synth. Commun.**, v. 31, p. 1507-1510, 2001.
- ⁴³ BALKRISHNA, S. J.; BHAKUNI, B. S.; KUMAR, S. *Copper catalyzed/mediated synthetic methodology for ebselen and related isoselenazolones*. **Tetrahedron**, v. 67, p. 9565-9575, 2011.
- ⁴⁴ SINGH, D.; DEOBALD, A. M.; CAMARGO, L. R. S.; TABARELLI, G.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. *An Efficient One-Pot Synthesis of Symmetrical Diselenides or*

Ditellurides from Halides with CuO Nanopowder/Se⁰ or Te⁰/Base. **Organic Lett.**, v. 12, p. 3288-3291, 2010.

⁴⁵ FRIZON, T.; RAMPON, D. S.; GALLARDO, H.; MERLO, A. A.; SCHNEIDER, P. H.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. *Selenides and diselenides containing oxadiazoles: a new class of functionalized materials.* **Liquid Crystals**, v. 39, p. 769-777, 2010.

⁴⁶ a) TANIGUCHI, N. *Copper-catalyzed chalcogenation of aryl iodides via reduction of chalcogen elements by aluminum or magnesium.* **Tetrahedron**, v. 68, p. 10510-10515, 2012. b) LI, Z.; KE, F.; DENG, H.; XU, H.; XIANG, H.; ZHOU, X. *Synthesis of disulfides and diselenides by coppercatalyzed coupling reactions in water.* **Org. Biomol. Chem.**, v. 11, p. 2943-2946, 2013.

⁴⁷ Primeiros artigos publicados sobre o uso de micro-ondas em reações orgânicas: a) GEDYE, R.; SMITH, F.; WESTAWAY, K.; ALI, H.; BALDISERA, L.; LABERGE, L.; ROUSELL, J. *The use of Microwave Ovens for Rapid Organic Synthesis.* **Tetrahedron Lett.**, v. 27, p. 279-282, 1986. b) GIGUERE, R. J.; BRAY, T. L.; DUNCAN, S. M.; MAJETICH, G. *Application of Commercial Microwave Ovens to Organic Synthesis.* **Tetrahedron Lett.**, v. 27, p. 4945-4948, 1986.

⁴⁸ a) KAPPE, C. O. *Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis.* **Angew.Chem. Int. Ed.**, v. 43, p. 6250-6284, 2004. b) KAPPE, C. O.; DALLIGER, D.; MURPHREE, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2009.

⁴⁹ WANG, J.-X.; BAI, L.; LI, W.; HUA, Y. *Convenient One-Pot Synthesis of Dibenzyl Diselenides Under Microwave Irradiation Conditions.* **Synth. Commun.**, v. 30, p. 325-332, 2000.

⁵⁰ LARA, R. G.; ROSA, P. C.; SOARES, L. K.; SILVA, M. S.; JACOB, R. G.; PERIN, G. *Asimple and stereoselective synthesis*

of (Z)-1,2-bis-aryselanyl alkenes from alkynes using KF/Al_2O_3 . **Tetrahedron**, v. 68, p. 10414-10418, 2012.

⁵¹ a) KUMAR, S.; ENGMAN, L. *Microwave-Assisted Copper-Catalysed Preparation of Diaryl Chalcogenides*. **J. Org. Chem.**, v. 71, p. 5400-5404, 2006. b) KUNDU, D.; AHAMMED, S.; RANU, B. C. *Microwave-assisted reaction of aryl diazonium fluoroborate and diaryl dichalcogenides in dimethylcarbonate: A general procedure for the synthesis of unsymmetrical chalcogenides*. **Green Chem.**, v.14, p. 2024-2030, 2012.

⁵² GODOI, M.; RICARDO, E. W.; BOTTESELLE, G. V.; GALETTO, F. Z.; AZEREDO, J. B.; BRAGA, A. L. *Synthesis of selenol esters from diorganyl diselenides and acyl chlorides under solvent-free conditions and microwave irradiation*. **Green Chem.**, v. 14, p. 456-460, 2012.

⁵³ a) SHYLESH, S.; SCHÜNEMANN, V.; THIEL, W. R. *Magnetically Separable Nanocatalysts: Bridges between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis*. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 49, p. 3428-3459, 2010. b) FIHRI, A.; BOUHRARA, M.; NEKOUIESSHAHRAKI, B.; BASSET, J.-M.; POLSHETTIWAR, V. *Nanocatalysts for Suzuki cross-coupling reactions*. **Chem. Soc. Rev.**, v. 40, p. 5181-52032, 2011.

⁵⁴ ASTRUC, D. *Nanoparticles and Catalysis*. Wiley-VCH, Weinheim, 2008.

⁵⁵ XU, H.-J.; LIANG, Y.-F.; CAI, Z.-Y.; QI, H.-X.; YANG, C.-Y.; FENG, Y.-S. *Cul-Nanoparticles-Catalyzed Selective Synthesis of Phenols, Anilines, and Thiophenols from Aryl Halides in Aqueous Solution*. **J. Org. Chem.**, v. 76, p. 2296-2300, 2011.

⁵⁶ Formação de ligação C-N, C-S e C-O utilizando CuO nano: a) ROUT, L.; JAMMI, S.; PUNNIYAMURTHY, T. *Novel CuO Nanoparticle Catalyzed C-N Cross Coupling of Amines with Iodobenzene*. **Org. Lett.**, v. 17, p. 3397-3399, 2007. b) ROUT, L.; SEN, T. K.; PUNNIYAMURTHY, T. *Efficient CuO-Nanoparticle-*

Catalyzed C-S Cross-Coupling of Thiols with Iodobenzene. Angew. Chem. Int. Ed., v. 46, p. 5583-5586, 2007. c) KANTAM, M. L.; LAHA, S.; YADAV, J.; BHARGAVA, S. *An efficient synthesis of propargylamines via three-component coupling of aldehydes, amines and alkynes catalyzed by nanocrystalline copper(II) oxide. Tetrahedron Lett.*, v. 49, p. 3083-3086, 2008. d) JAMMI, S.; SAKTHIVEL, S.; ROUT, T. MUKHERJEE, L.; MANDAL, S.; MITRA, R.; SAHA, P.; PUNNIYAMURTHY, T. *CuO Nanoparticles Catalyzed C-N, C-O, and C-S Cross-Coupling Reactions: Scope and Mechanism. J. Org. Chem.*, v. 74, p. 1971-1976, 2009. e) REDDY, V. P.; SWAPNA, K.; KUMAR, A. V.; RAO, K. R. *Recyclable Nano Copper Oxide Catalyzed Stereoselective Synthesis of Vinyl Sulfides under Ligand-Free Conditions. Synlett*, v. 17, p. 2783-2788, 2009. f) SADJADI, S.; HEKMATSHOAR, R.; AHMADI, S. J.; HOSSEINPOUR, M.; OUTOKESH, M. *On Water: A Practical and Efficient Synthesis of Benzoheterocycle Derivatives Catalyzed by Nanocrystalline Copper(II) Oxide. Synth. Commun.*, v. 40, 607-614, 2010. g) ZHANG, W.; ZENG, Q.; ZHANG, X.; TIAN, Y.; YUE, Y.; GUO, Y.; WANG, Z. *Ligand-Free CuO Nanospindle Catalyzed Arylation of Heterocycle C-H Bonds. J. Org. Chem.*, v. 76, p. 4741-4745, 2011. h) AKKILAGUNTA, V. K.; KAKULAPATI, R. R. *Synthesis of Unsymmetrical Sulfides Using Ethyl Potassium Xanthogenate and Recyclable Copper Catalyst under Ligand-Free Conditions. J. Org. Chem.*, v. 76, p. 6819-6824, 2011. i) REDDY, K. H. V.; REDDY, V. P.; SHANKAR, J.; MADHAV, B.; ANIL KUMAR, A. B. S. P.; NAGESWAR, Y. V. D. *Copper oxide nanoparticles catalyzed synthesis of aryl sulfides via cascade reaction of aryl halides with thiourea. Tetrahedron Lett.*, v. 52, p. 2679-2682, 2011. j) SCHWAB, R. S.; SINGH, D.; ALBERTO, E. E.; PIQUINI, P.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. *C-S cross-coupling of thiols with aryl iodides under ligand-free conditions using nano copper oxide as a recyclable catalyst in ionic liquid. Catal. Sci. Technol.*, v. 1, p. 569-573, 2011.

⁵⁷ a) SAHA, A.; SAHA, D.; RANU, B. C. *Copper nano-catalyst: sustainable phenyl-selenylation of aryl iodides and vinyl bromides in water under ligand free conditions. Org. Biomol. Chem.*, v. 7,

p. 1652-1657, 2009. b) SWAPNA, K.; MURTHY, S. N.; NAGESWAR, Y. V. D. *Magnetically Separable and Reusable Copper Ferrite Nanoparticles for Cross-Coupling of Aryl Halides with Diphenyl Diselenide*. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 1940-1946, 2011.

⁵⁸ SINGH, D.; NARAYANAPERUMAL, S.; GUL, K.; GODOI, M.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. *Efficient synthesis of selenoesters from acyl chlorides mediated by CuO nanopowder in ionic liquid*. **Green Chem.**, v. 12, p. 957-960, 2010.

⁵⁹ a) SINGH, D.; ALBERTO, E. E.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. *Eco friendly cross-coupling of diaryl diselenides with aryl and alkyl bromides catalyzed by CuO nanopowder in ionic liquid*. **Green Chem.**, v. 11, p. 1521-1524, 2009. b) ALVES, D.; SANTOS, C. G.; PAIXÃO, M. W.; SOARES, L. C.; SOUZA, D. E.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. *CuO nanoparticles: an efficient and recyclable catalyst for cross-coupling reactions of organic diselenides with aryl boronic acids*. **Tetrahedron Lett.**, v. 50, p. 6635-6638, 2009.

⁶⁰ GODOI, M.; RICARDO, E. W.; FRIZON, T. E.; ROCHA, M. S. T.; SINGH, D.; PAIXÃO, M. W.; BRAGA, A. L. *An efficient synthesis of alkynyl selenides and tellurides from terminal acetylenes and diorganyl diselenides or ditellurides catalyzed by recyclable copper oxide nanopowder*. **Tetrahedron**, v. 51, p. 10246-10430, 2012.

⁶¹ REDDY, V. P.; KUMAR, A. V.; SWAPNA, K.; RAO, K. R. *Copper Oxide Nanoparticle-Catalyzed Coupling of Diaryl Diselenide with Aryl Halides under Ligand-Free Conditions*. **Org. Lett.**, v. 11, p. 951-953, 2009.

⁶² REDDY, K. H. V.; REDDY, V. P.; MADHAV, B.; SHANKAR, J.; NAGESWAR, Y. V. D. *Nano Copper Oxide Catalyzed Synthesis of Symmetrical Diaryl Selenides via Cascade Reaction of KSeCN with Aryl Halides*. **Synlett**, p. 1268-1272, 2011.

⁶³ a) GALET, V.; BERNIER, J.-L.; HÉNICHART, J.-P.; LESIEUR, D.; ABADIE, C.; ROCHETTE, A. L.; CHALAS, J.; FAVERIE, J.-F.

R. PFEIFFER, B.; RENARD, P. *Benzoselenazolinone Derivatives Designed To Be Glutathione Peroxidase Mimetics Feature Inhibition of Cyclooxygenase/S-Lipoxygenase Pathways and Anti-inflammatory Activity.* **J. Med. Chem.**, v. 37, p. 2903-2911, 1994. b) MEOTTI, F.C.; STANGHERLIN, E.C.; ZENI, G.; NOGUEIRA, C.W.; ROCHA, J.B.T. *Protective role of aryl and alkyl diselenides on lipid peroxidation.* **Environmental Research**, v. 94, p. 276-282, 2004. c) HELIOS, K.; PIETRASZKO, A.; ZIERKIEWICZ, W.; WOJTOWICZ, H.; MICHALSKA, D. *The crystal structure, infrared, Raman and density functional studies of bis(2-aminophenyl) diselenide.* **Polyhedron**, v. 30, p. 2466-2472, 2011.

⁶⁴ a) MAREQUE, A. M.; FAEZ, J. M.; CHISTIAENS, L.; KOHNEN, S.; DEBY, C.; HOEBEKE, M.; LAMY, M.; DEBY-DUPONT, G. *In vitro evaluation of glutathione peroxidase (GPx)-like activity and antioxidant properties of some Ebselen analogues.* **Redox Report**, v. 9, p. 81-87, 2004. b) COLLINS, C. A.; FRY, F. H.; HOLME, A. L.; YIAKOUVAKI, A.; AL-QENAEI, A.; POURZAND, C.; JACOB, C. *Towards multifunctional antioxidants: synthesis, electrochemistry, in vitro and cell culture evaluation of compounds with ligand/catalytic properties.* **Org. Biomol. Chem.**, v. 3, p. 1541-1546, 2005. c) NOWAK, P.; SALUK-JUSZCZAK, J.; OLAS, B.; KOŁODZIEJCZYK, J.; WACHOWICZ, B. *THE PROTECTIVE EFFECTS OF SELENOORGANIC COMPOUNDS AGAINST PEROXYNITRITE-INDUCED CHANGES IN PLASMA PROTEINS AND LIPIDS.* **Cell. Mol. Biol. Lett.**, v. 11, p. 1-11, 2006.

⁶⁵ KLOC, K.; MŁOCHOWSKI, J.; OSAJDA, K.; SYPEER, L.; WÓJTOWICZ, H. *New heterocyclic selenenamides: 1,2,4-benzoselenadiazin-3(4H)-ones and 1,3,2-benzodiselenazoles.* **Tetrahedron Lett.**, v. 43, p. 4041-4074, 2002.

⁶⁶ VIGLIANISI, C.; SIMONE, L.; MENICHELLI, S. *Copper-Mediated One-Pot Transformation of 2-N-Sulfonylaminoaryl Diselenides into Benzo[b][1,4]selenazines.* **Adv. Synth. Catal.**, v. 354, p. 77-82, 2012.

-
- ⁶⁷ RADATZ, C. S.; ALVES, D.; SCHNEIDER, P. H. *Direct synthesis of 2-aryl-1,3-benzoselenazoles by reaction of bis(2-aminophenyl) diselenides with aryl aldehydes using sodiummetabisulfite*. **Tetrahedron**, v. 69, p. 1316-1321, 2013.
- ⁶⁸ DEOBALD, A. M.; CAMARGO, L. R. S.; TABARELLI, G.; HÖRNER, M.; RODRIGUES, O. E. D.; ALVES, D.; BRAGA, A. L. *Synthesis of azido arylselenides and azido aryldiselenides: a new class of selenium–nitrogen compounds*. **Tetrahedron Lett.**, v. 51, p. 3364-336, 2010.
- ⁶⁹ DEOBALD, A. M.; CAMARGO, L. R. S.; HÖRNER, M.; RODRIGUES, O. E. D.; ALVES, D.; BRAGA, A. L. *Synthesis of Arylseleno-1,2,3-triazoles via Copper-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azido Arylselenides with Alkynes*. **Synthesis**, p. 2397-2406, 2011.
- ⁷⁰ a) ENGMAN, L.; STEM, D.; COTGRAVE, I. A.; ANDERSSON, C. M. *Thiol Peroxidase Activity of Diaryl Ditetellurides As Determined by a ¹H NMR Method*. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 114, p. 9737-9743, 1992. b) JACOB, C.; GILES, G.; FRY, F. *Therapeutic Oxidation Catalysts*. Patente Internacional Número WO 2004/04925 ou PCT/GB2003/005095, registrada em 10.06.2004.
- ⁷¹ DABROWSKA, E.; PIETKA-OTTLIK, M.; PALUS, J. *Bis(2-aminophenyl) Diselenide Derivatives with Amino Acids Moieties as Potential Antivirals and Antimicrobials*. **Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.**, v. 183, p. 1082-1086, 2008.
- ⁷² Métodos encontrados na literatura para a preparação dos disselenetos de *o*-nitrobenzenos: a) RHEINBOLDT, H.; GIESBRECHT, E. *Selenenyl Selenocyanates*. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 72, p. 866-869, 1950. b) SYPER, L.; MŁOCHOWSKI, J. *Lithium Diselenide in Aprotic Medium – A Convenient Reagent for Synthesis of Organic Diselenides*. **Tetrahedron**, v. 44, p. 6119-6130, 1988. c) GIURG, M.; KOWAL, E.; MUCHALSKI, H.; SYPER, L.; MŁOCHOWSKI, J. *Catalytic Oxidative Domino*

Degradation of Alkyl Phenols Towards 2- and 3-Substituted Muconolactones. **Synth. Commun.**, v. 39, p. 251-266, 2009.

⁷³ a) TROFIMOV, B. A.; AMOSOVA, S. V.; GUSAROVA, N. K.; MUSORIN, G. K. *Reactions of Triads S₈-KOH-DMSO, Se₈-KOH-DMSO, Te-KOH-HMPA with Acetylenes.* **Tetrahedron**, v. 38, p. 713-718, 1982. b) YUAN, Y.; THOM, I.; KIM, S. H.; CHEN, D.; BEYER, A.; BONNAMOUR, J.; ZUIDEMA, E.; CHANG, S.; BOLM, C. *Dimethyl Sulfoxide/Potassium Hydroxide: A Superbase for the Transition Metal-Free Preparation of Cross-Coupling Products.* **Adv. Synth. Catal.**, v. 352, p. 2892-2898, 2010.

⁷⁴ JIANG, Y.; QIN, Y.; XIE, S.; ZHANG, X.; DONG, J.; MA, D. *A General and Efficient Approach to Aryl Thiols: Cul-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides with Sulfur and Subsequent Reduction.* **Org. Lett.**, v. 11, p. 5250-5253, 2009.

⁷⁵ a) DABDOUB, M.; COMASSETO, J. V. *Acetylenic Tellurides: Synthesis and Reactivity.* **Organometallics**, v. 7, p. 84-87, 1988. b) ENGMAN, L.; PERSSON, J. *Improved preparation of diaryl ditellurides.* **J. Organomet. Chem.**, v. 388, p. 71-74, 1990. c) LIU, J.; QIU, M.; ZHOU, X. *Direct Synthesis of Some Oaryl Ditellurides from Aryl Halides.* **Synth. Commun.**, v. 20, p. 2759-2767, 1990. d) SUZUKI, H.; NAKAMURA, T. *Sodium Telluride in N-Methyl-2-pyrrolidone: An Efficient Telluration System for the Synthesis of Aromatic Tellurides and Ditellurides.* **Synthesis**, p. 549-551, 1992. e) CHIEFFI, A.; MENEZES, P. H.; COMASSETO, J. V. *Reduction of Organotellurium Trichlorides with Sodium Borohydride.* **Organometallics**, v. 16, p. 809-811, 1997.

⁷⁶ a) TANIGUCHI, N. *Mono- or Dichalcogenation of Aryl Iodide with Sulfur or Selenium by Copper Catalyst and Aluminum.* **Synlett**, p. 1687-1690, 2005. b) SAXENA, A.; KUMAR, A.; MOZUMDAR, S. *Ni-nanoparticles: An efficient green catalyst for chemo-selective oxidative coupling of thiols.* **J. Mol. Catal. A: Chem.**, v. 269, p. 35-40, 2007. c) RUANO, J. L. G.; PARRA, A.; ALEMÁN, J. *Efficient synthesis of disulfides by air oxidation of thiols under sonication.* **Green Chem.**, v. 10, p. 706-711, 2008. d)

DHAKSHINAMOORTHY, A.; ÁLVARO, M.; GARCIA, H. *Aerobic oxidation of thiols to disulfides using iron metal-organic frameworks as solid redox catalysts.* **Chem. Commun.**, v. 46, p. 6476-6478, 2010. e) SINGH, D.; GALETTO, F. Z.; SOARES, L. C.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. *Metal-free Air Oxidation of Thiols in Recyclable Ionic Liquid: A Simple and Efficient Method for the Synthesis of Disulfides.* **Eur. J. Org. Chem.**, p. 2661-2665, 2010. f) JOSEPH, J. K.; LAIN, S. L.; SAIN, B. *Covalently Anchored Polymer Immobilized Co(II) Phthalocyanine as Efficient Catalyst for Oxidation of Mercaptans using Molecular Oxygen as Oxidant.* **Ind. Eng. Chem. Res.**, v. 49, p. 6674-6677, 2010. g) THUROW, A.; PEREIRA, V. A.; MARTINEZ, D. M.; ALVES, D.; PERIN, G.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J. *Base-free Oxidation of Thiols to Disulfides Using Selenium Ionic Liquid.* **Tetrahedron Lett.**, v. 52, p. 640-643, 2011. h) SOLEIMAN-BEIGI, M.; MOHAMMADI, F. *A novel copper-catalyzed, one-pot synthesis of symmetric organic disulfides from alkyl and aryl halides: potassium 5-methyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiolate as a novel sulfur transfer reagent.* **Tetrahedron Lett.**, v. 53, p. 7028-7030, 2012. i) BAKER, A.; GRAZ, M.; SAUNDERS, R.; EVANS, G. J. Ç.; KAUL, S.; WIRTH, T. *Flow Synthesis of Symmetrical Di- and Trisulfides using Phase-Transfer Catalysis.* **J. Flow Chem.**, in press, 2013.

⁷⁷ a) JACOBS, W. A.; HEIDELBERGER, M. *The Ferrous Sulfate and Ammonia Method for the Reduction of Nitro to Amino Compounds.* **J. Am. Chem. Soc.**, v. 39, p. 1435-1439, 1917. b) SMITH, L. I.; OPIE, J. W. *o-AMINOBENZALDEHYDE [Anthranilaldehyde].* **Org. Synth.**, Coll. v. 3, p. 56, 1955; v. 28, p. 11, 1948. c) SHARMA, U.; VERMA, P. K.; KUMAR, N.; KUMAR, V.; BALA, M.; SINGH, B. *Phosphane-Free Protocol for Selective Nitro Reduction with an Iron-Based Catalyst.* **Chem. Eur. J.**, v. 17, p. 5903-5907, 2011.

⁷⁸ a) OLMSTED, M. P.; CRAIG, P. N.; LAFFERTY, J. J.; PAVLOFF, A. M.; ZIRKLE, C. L. *Analogs of Phenothiazines. II. Phenoxazine and Phenoselenazine of Phenothiazine Drugs.* **J. Org. Chem.**, v. 26, p. 1901-1907, 1961. b) EI-BAYOUMY, K.

Effects of Organoselenium Compounds on Induction of Mouse Forestomach Tumors by Benzo(a)pyrene. Cancer Res., v. 45, p. 3631-3635, 1985.

⁷⁹ a) YALE, H. L.; SOWINSKI, F.; BERNSTEIN, J. *10-(3-Dimethylaminopropyl)-2-(Trifluoromethyl)-phenothiazine Hydrochloride (VESPRIN¹) and Related Compounds. I. J. Am. Chem. Soc.*, v. 79, p. 4375-4379, 1957. b) ADAMS, C. E.; AWAD, G.; RATHBONE, J.; THORNLEY, B. *Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews*, DOI: 10.1002/14651858.CD000284.pu2, 2007.

⁸⁰ MÜLLER, P.; BUU-HOÏ, N. P.; RIPS, R. *Preparation and Some Reactions of Phenoxazine and Phenoselenazine. J. Org. Chem.*, v. 24, p. 37-39, 1959.

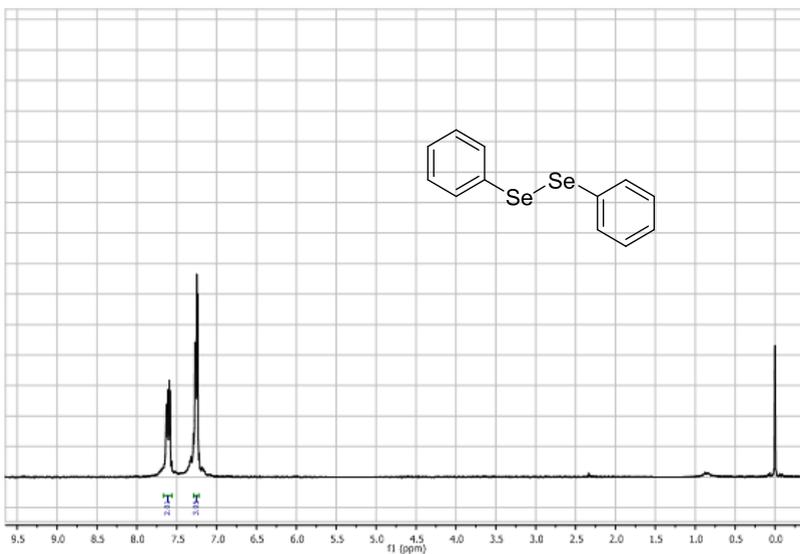
⁸¹ DAI, C.; SUN, X.; TU, X.; WU, L.; ZHAN, D.; ZENG, Q. *Synthesis of phenothiazines via ligand-free CuI-catalyzed cascade C-S and C-N coupling of aryl ortho-dihalides and ortho-aminobenzenethiols. Chem. Commun.*, v. 48, p. 5367-5369, 2012.

⁸² IWAOKA, M.; TOMODA, S. *A Model Study on the Effect of an Amino Group on the Antioxidant Activity of Glutathione Peroxidase. J. Am. Chem. Soc.*, v. 116, p. 2557-2561, 1994.

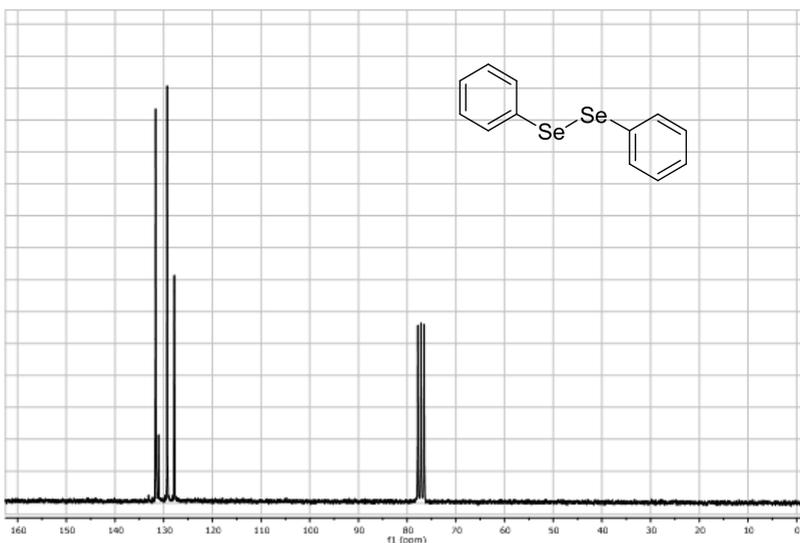
⁸³ WILLIAMS D. B. G; LAWTON, M. *Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficacy of Several Desiccants. J. Org. Chem.*, v. 75, p. 8351-8354, 2010.

Espectros e Gráficos Seleccionados

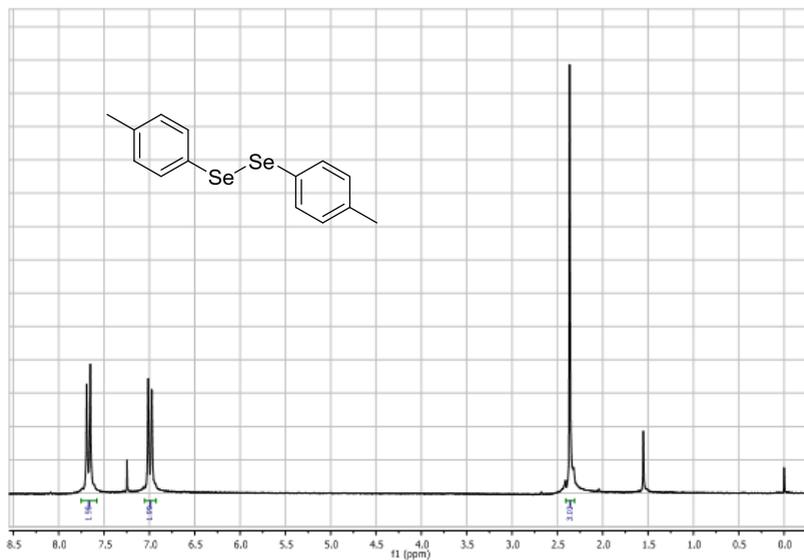
Espectros RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 2a-l, 3a-f e 4a-f.



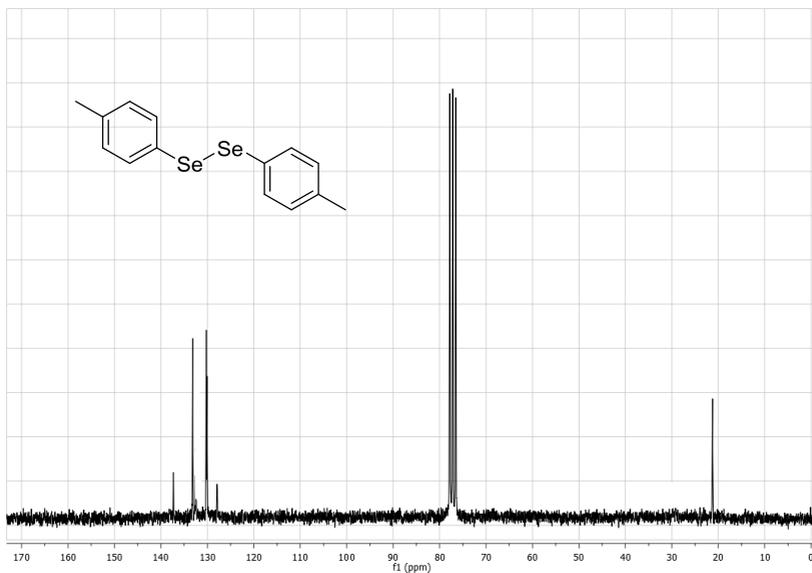
Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em CDCl_3 a 200 MHz.



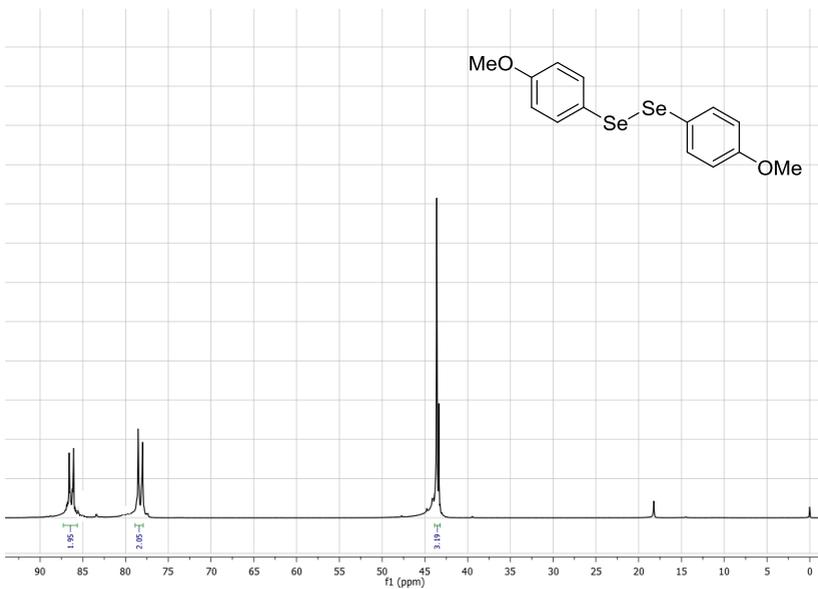
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** em CDCl_3 a 50 MHz.



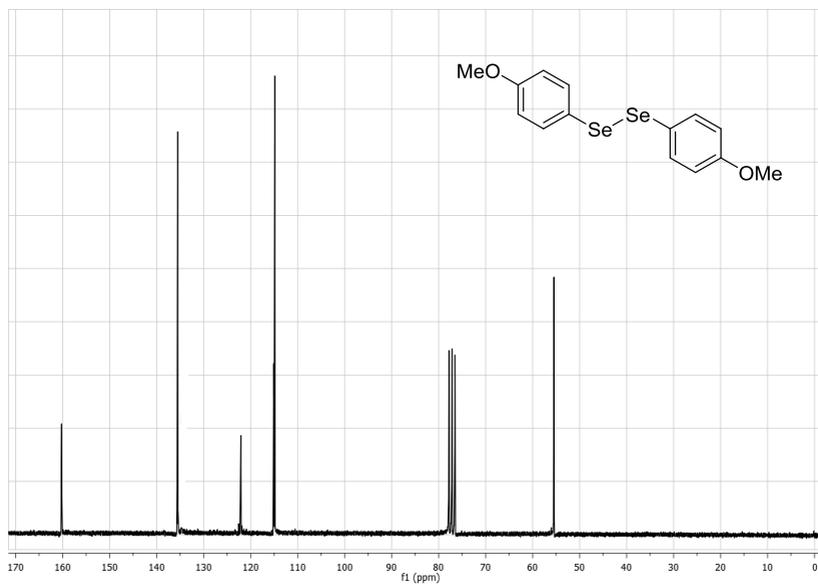
Espectro de RMN ^1H do composto **2b** em CDCl_3 a 200 MHz.



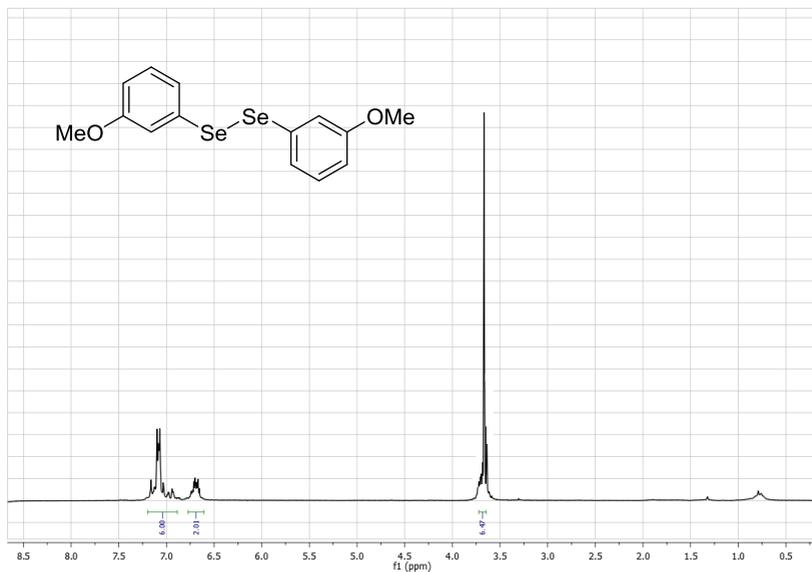
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2b** em CDCl_3 a 50 MHz.



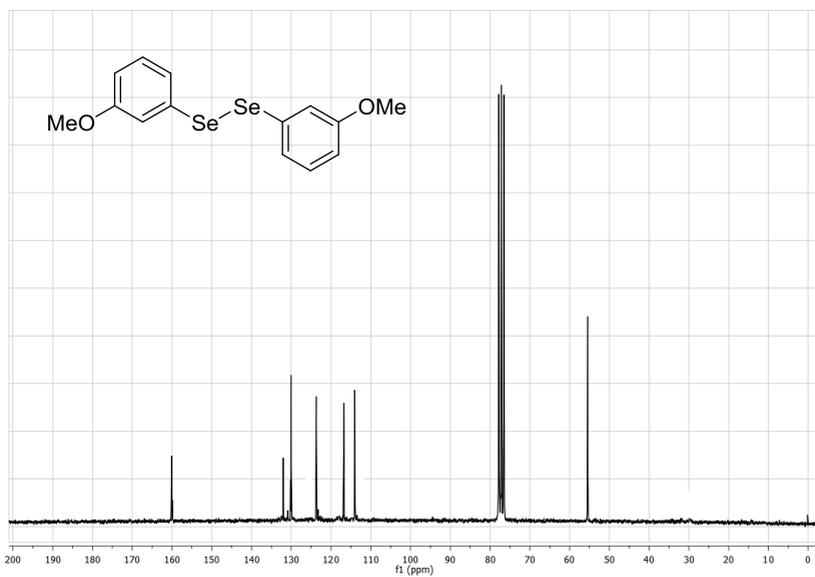
Espectro de RMN ^1H do composto **2c** em CDCl_3 a 200 MHz.



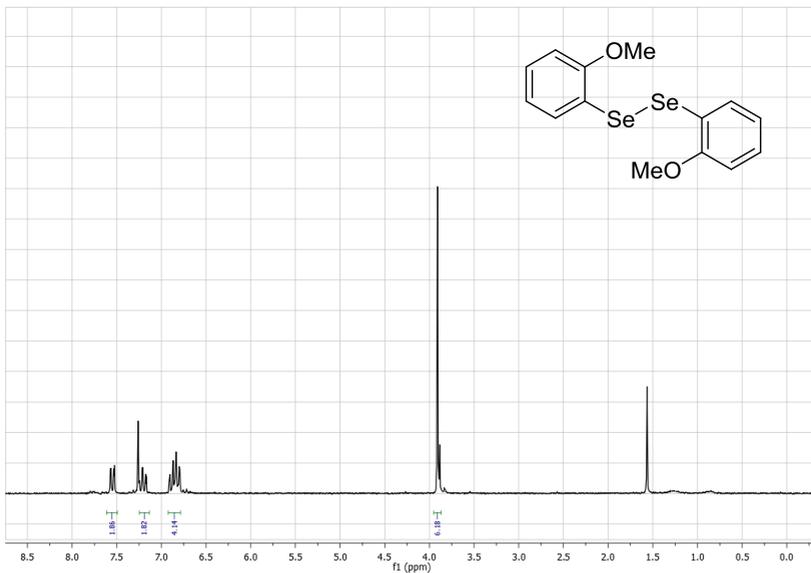
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2c** em CDCl_3 a 50 MHz.



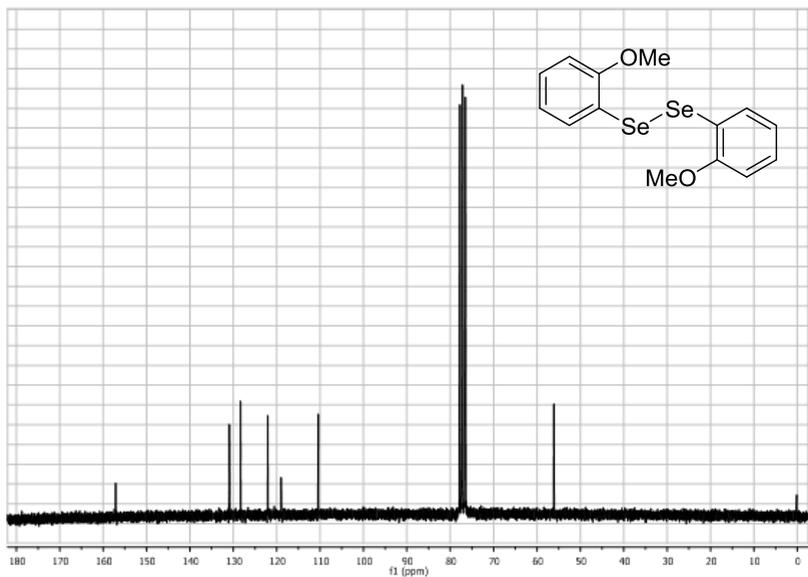
Espectro de RMN ^1H do composto **2d** em CDCl_3 a 200 MHz.



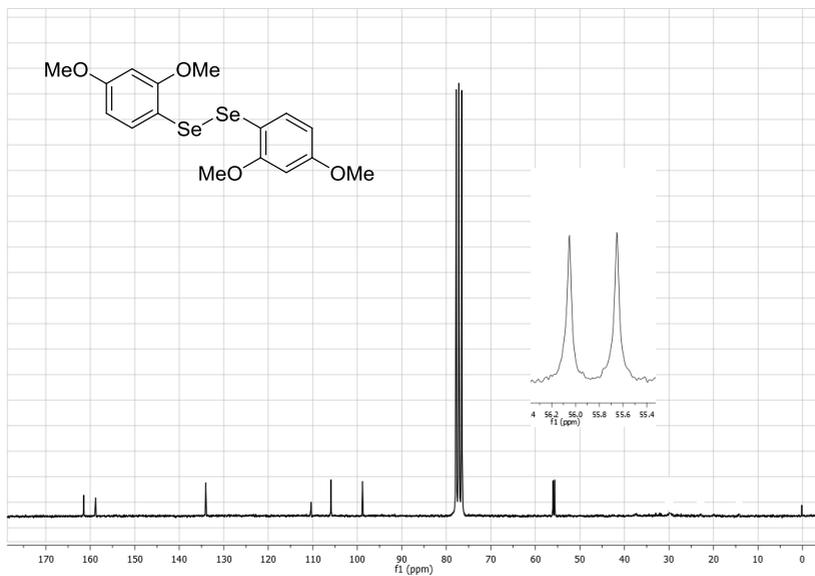
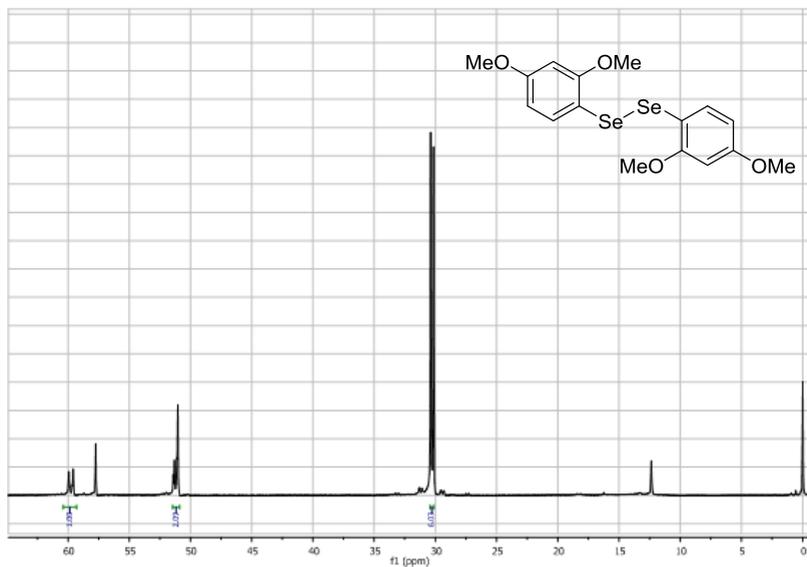
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 a 50 MHz.

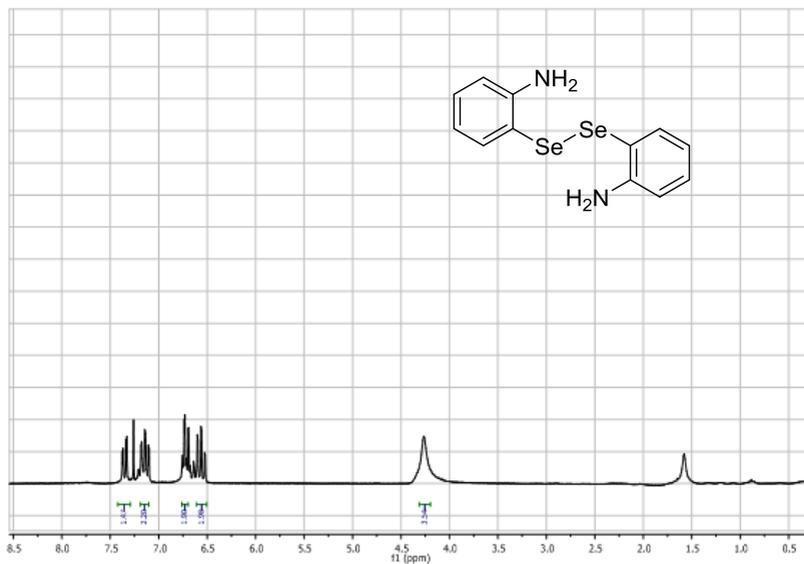


Espectro de RMN ^1H do composto **2e** em CDCl_3 a 200 MHz.

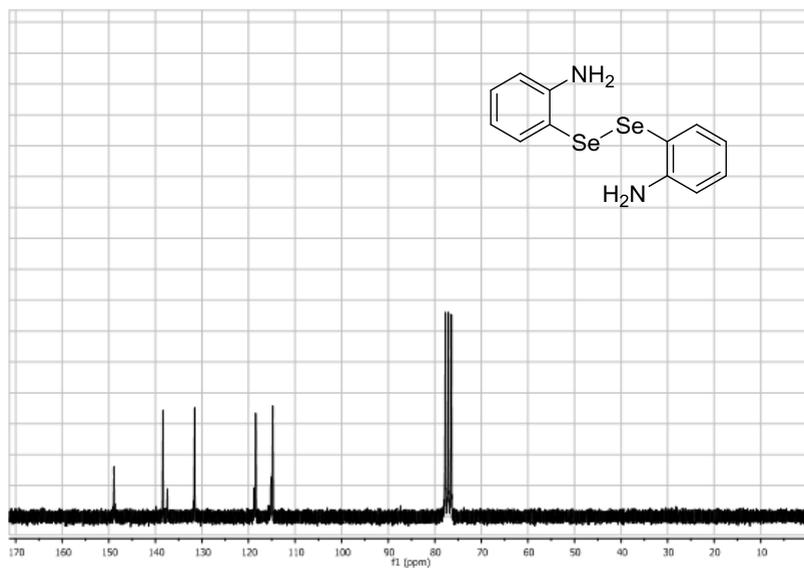


Espectro de RMN ^{13}C do composto **2e** em CDCl_3 a 50 MHz.

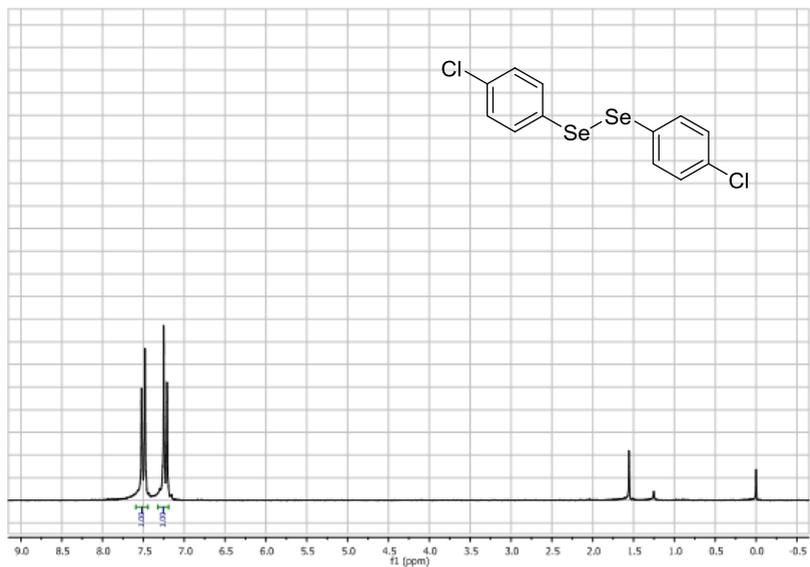




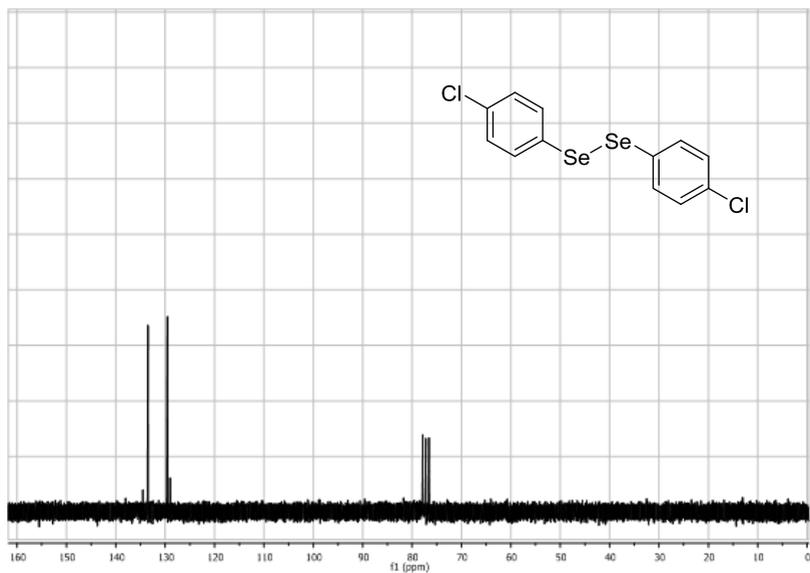
Espectro de RMN ^1H do composto **2g** em CDCl_3 a 200 MHz.



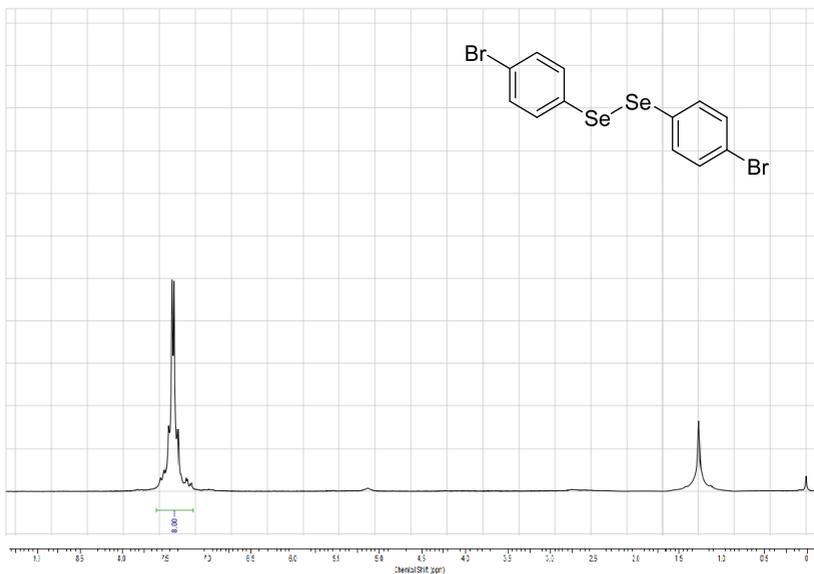
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2g** em CDCl_3 a 50 MHz.



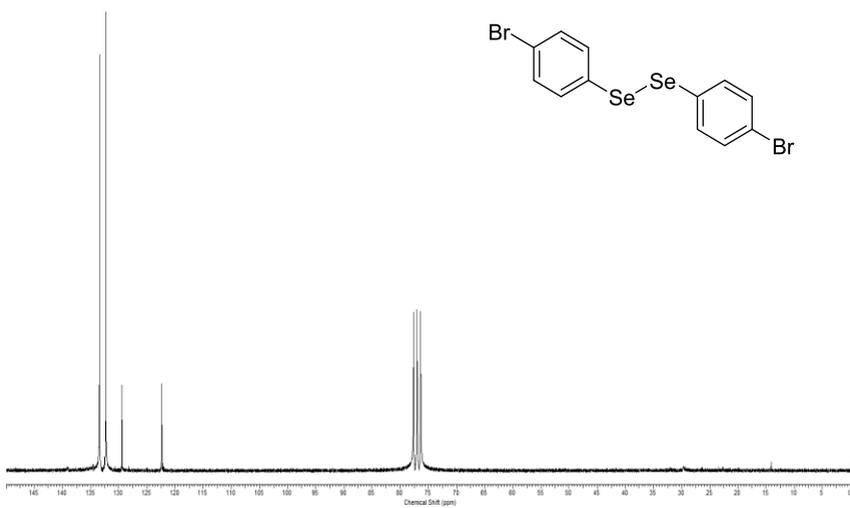
Espectro de RMN ^1H do composto **2h** em CDCl_3 a 200 MHz.



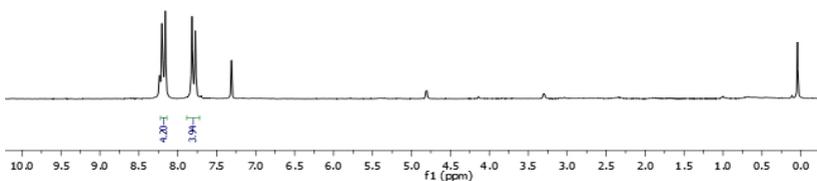
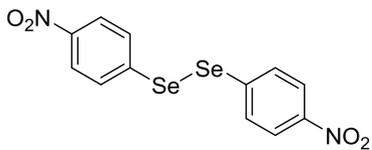
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2h** em CDCl_3 a 50 MHz.



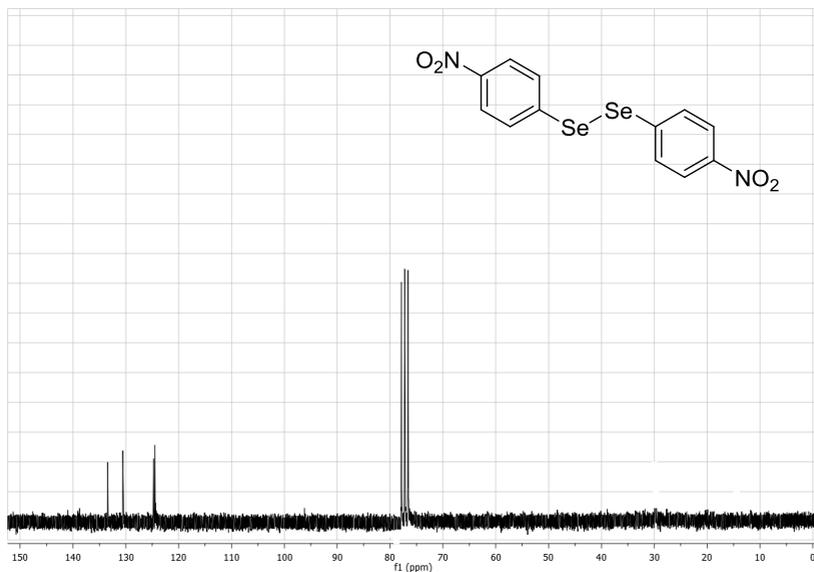
Espectro de RMN ¹H do composto **2i** em CDCl₃ a 200 MHz.



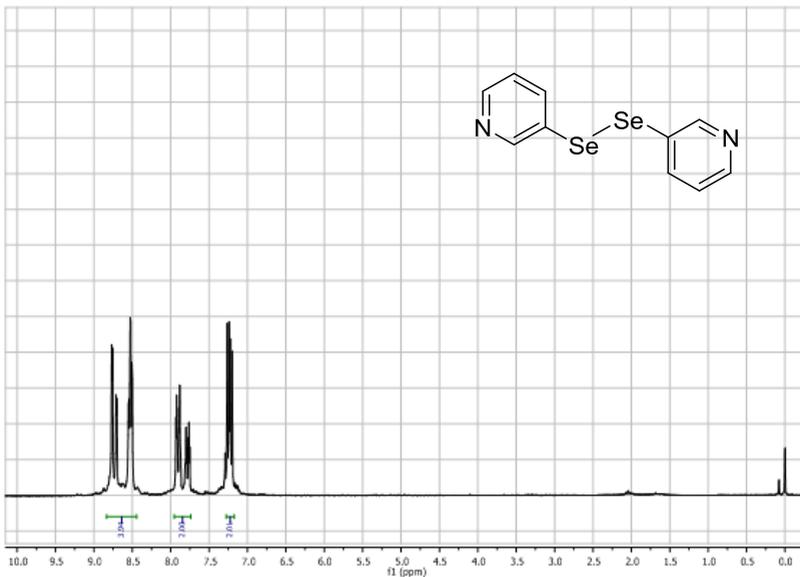
Espectro de RMN ¹³C do composto **2i** em CDCl₃ a 50 MHz.



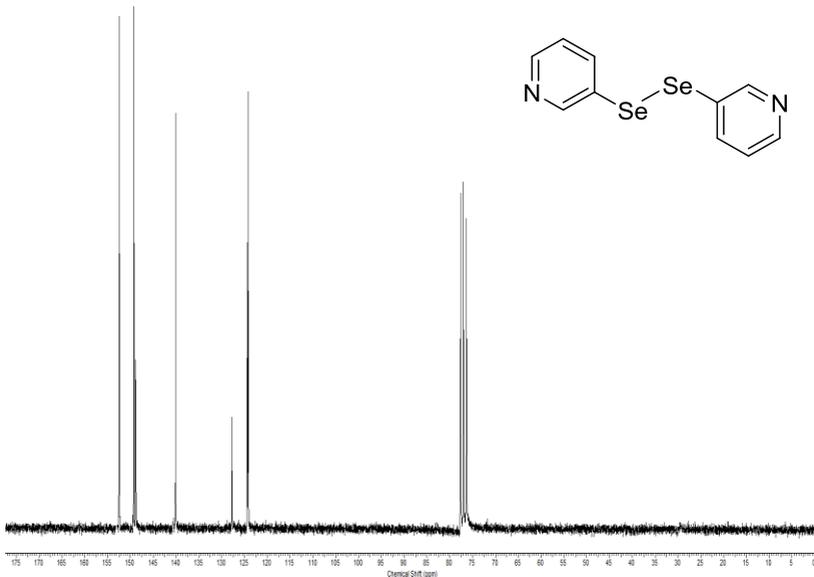
Espectro de RMN ^1H do composto **2j** em CDCl_3 a 200 MHz.



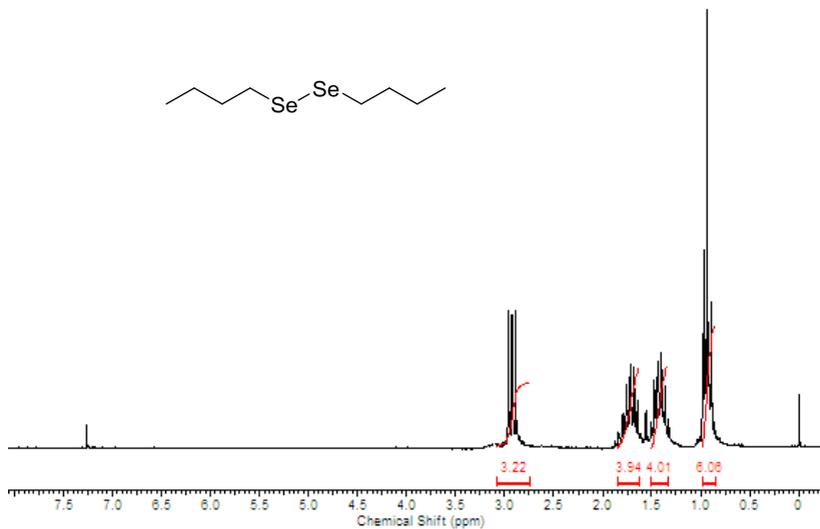
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2j** em CDCl_3 a 50 MHz.



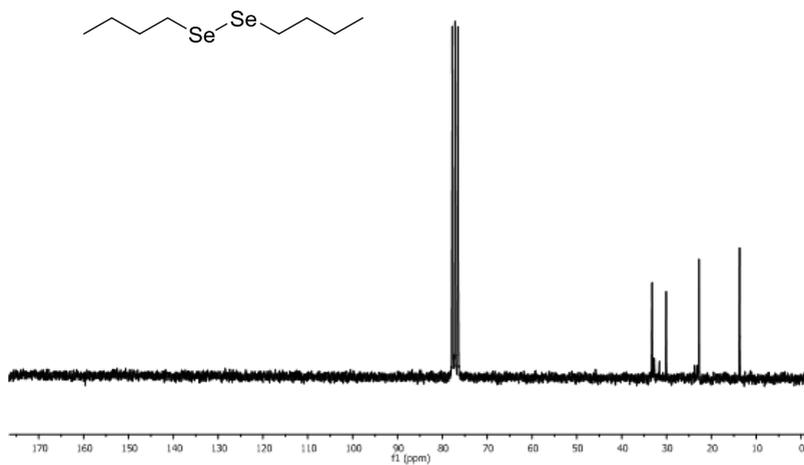
Espectro de RMN ^1H do composto **2k** em CDCl_3 a 200 MHz.



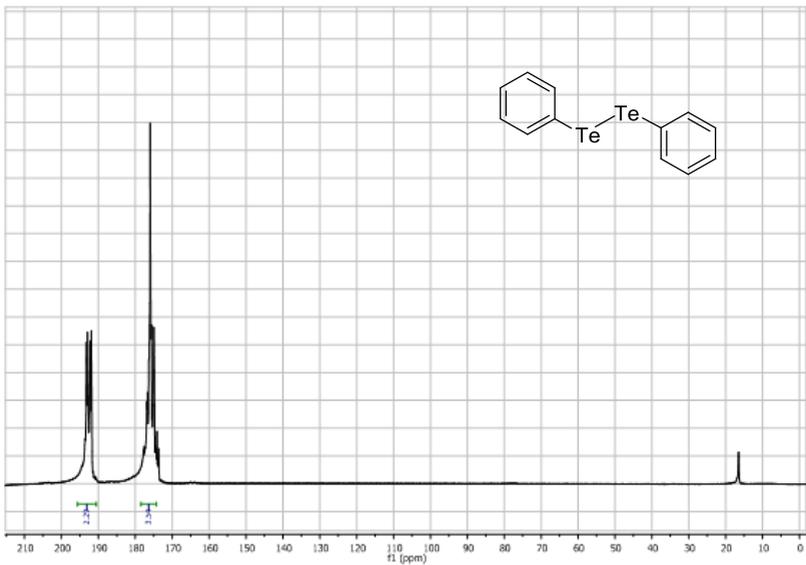
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2k** em CDCl_3 a 50 MHz.



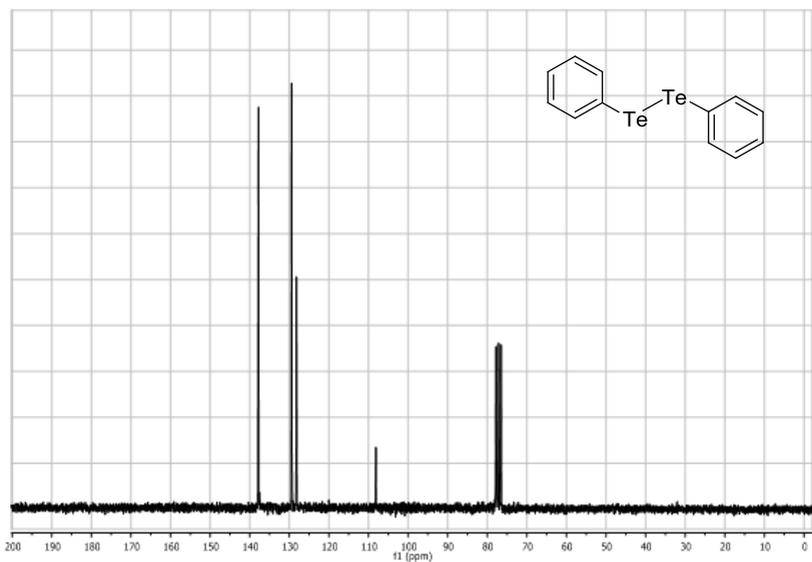
Espectro de RMN ^1H do composto **2I** em CDCl_3 a 200 MHz.



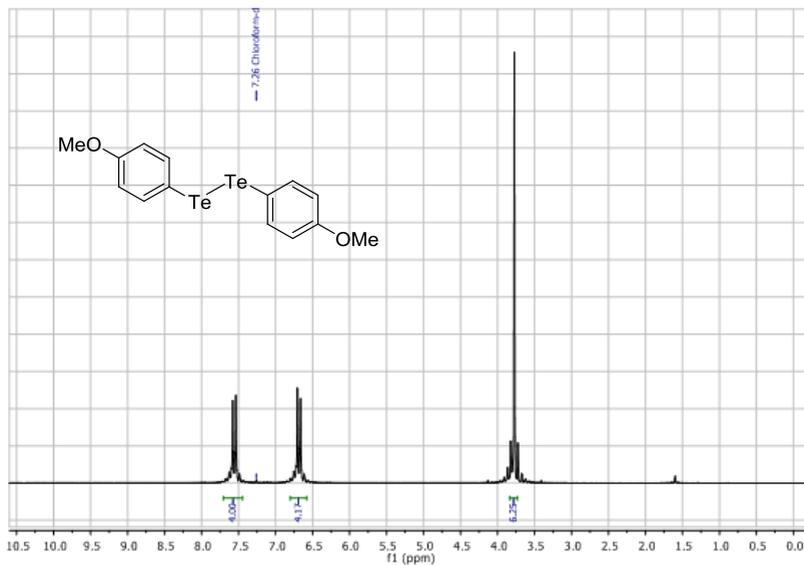
Espectro de RMN ^{13}C do composto **2I** em CDCl_3 a 50 MHz.



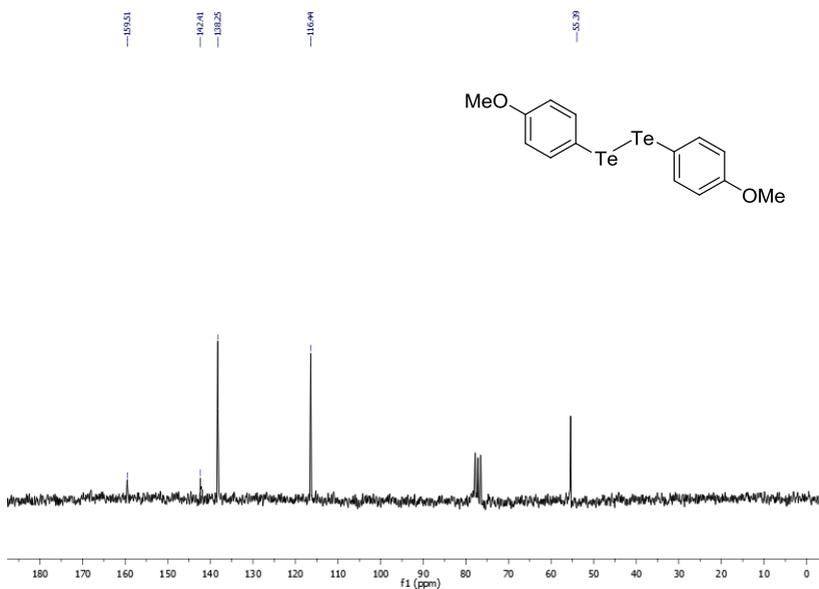
Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 200 MHz.



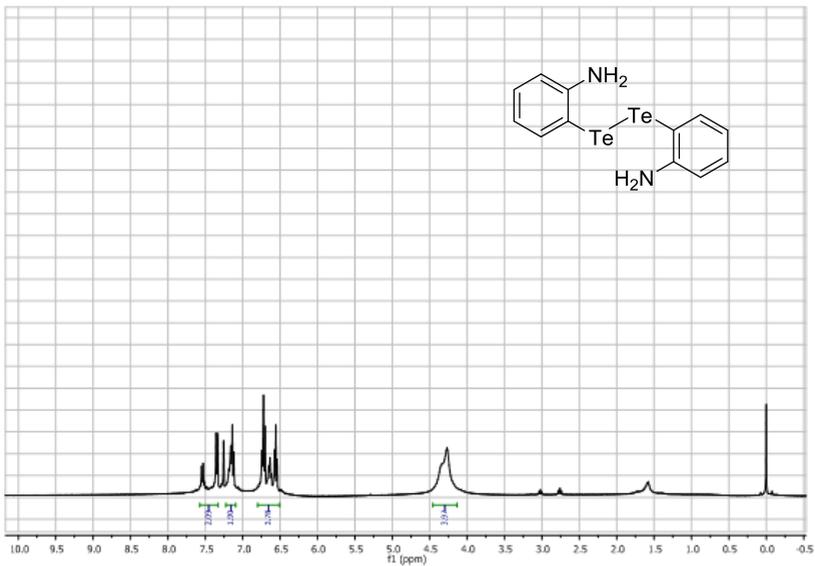
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 50 MHz.



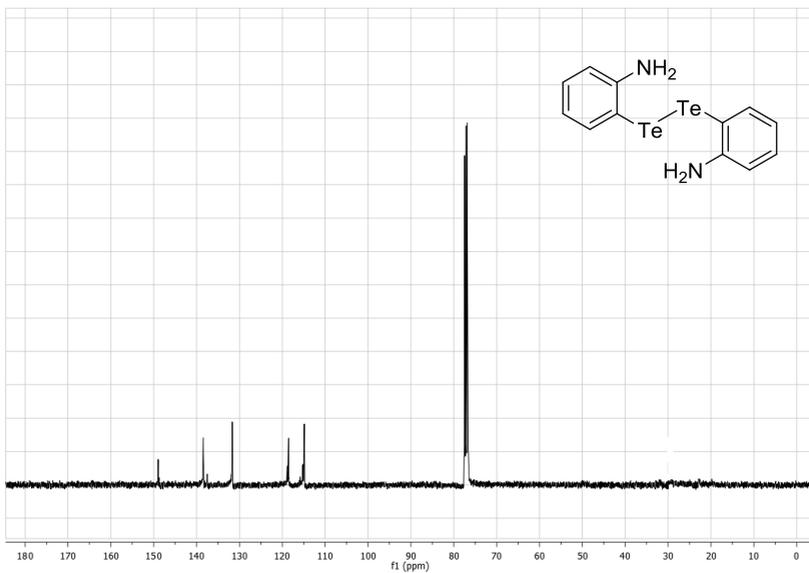
Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 a 200 MHz.



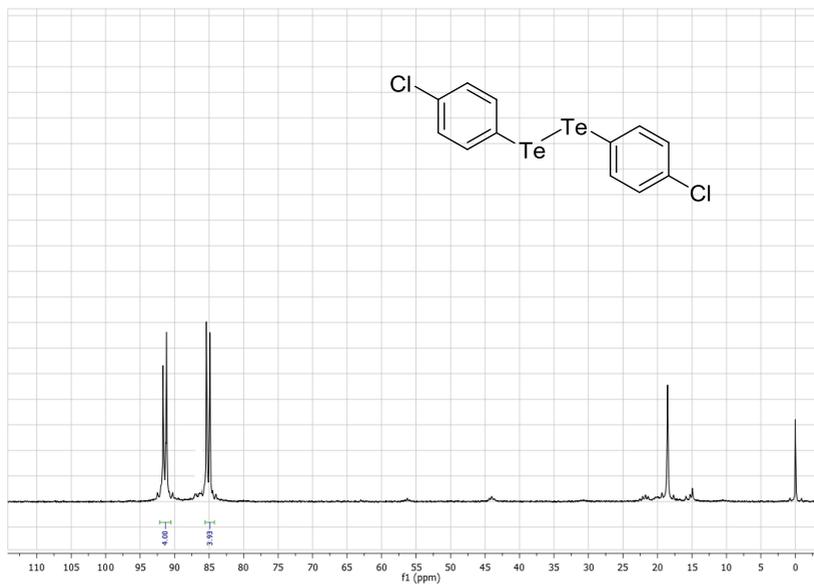
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em CDCl_3 a 50 MHz.



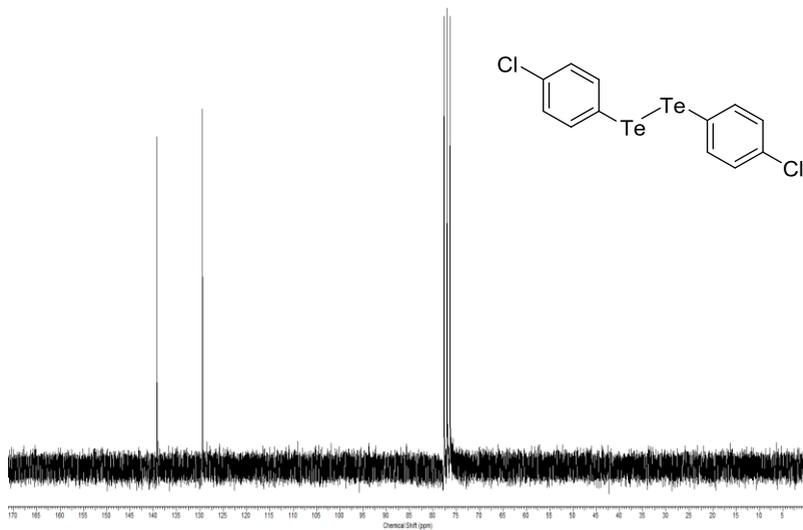
Espectro de RMN ¹H do composto **3c** em CDCl₃ a 200 MHz.



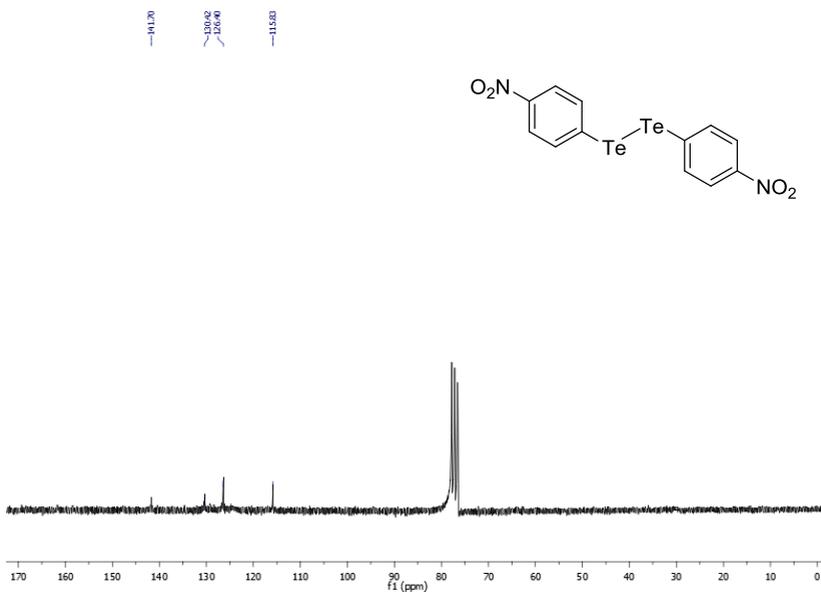
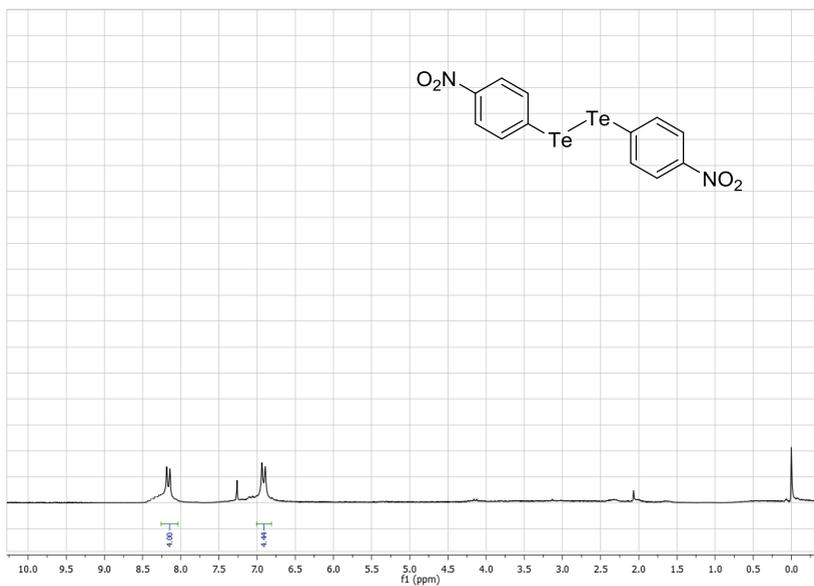
Espectro de RMN ¹³C do composto **3c** em CDCl₃ a 50 MHz.

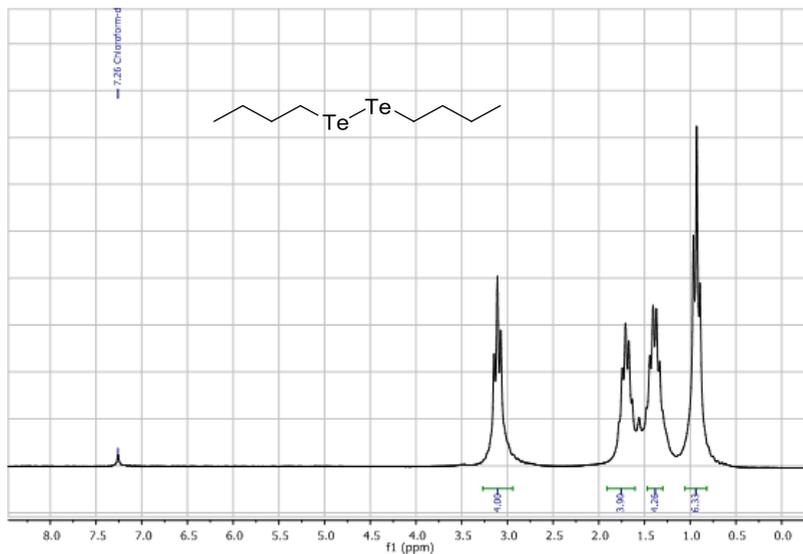


Espectro de RMN ¹H do composto **3d** em CDCl₃ a 200 MHz.



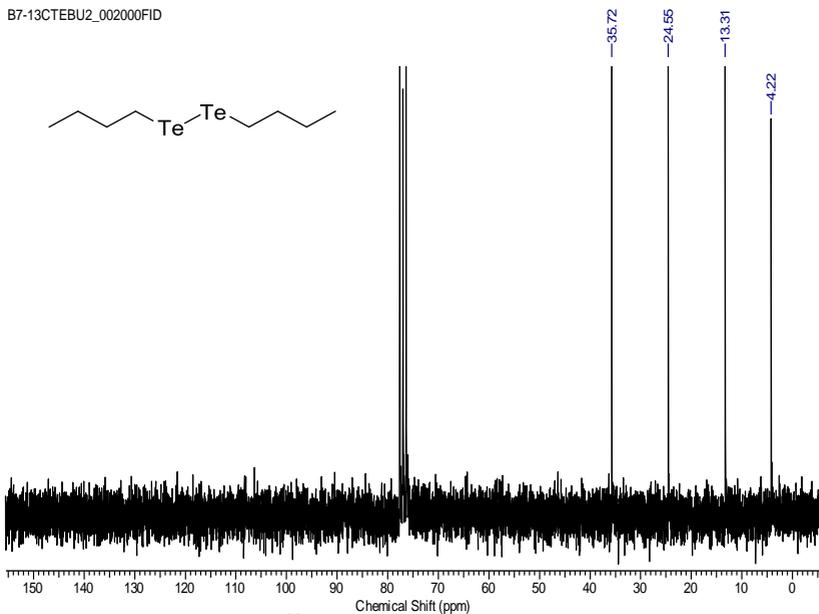
Espectro de RMN ¹³C do composto **3d** em CDCl₃ a 50 MHz.



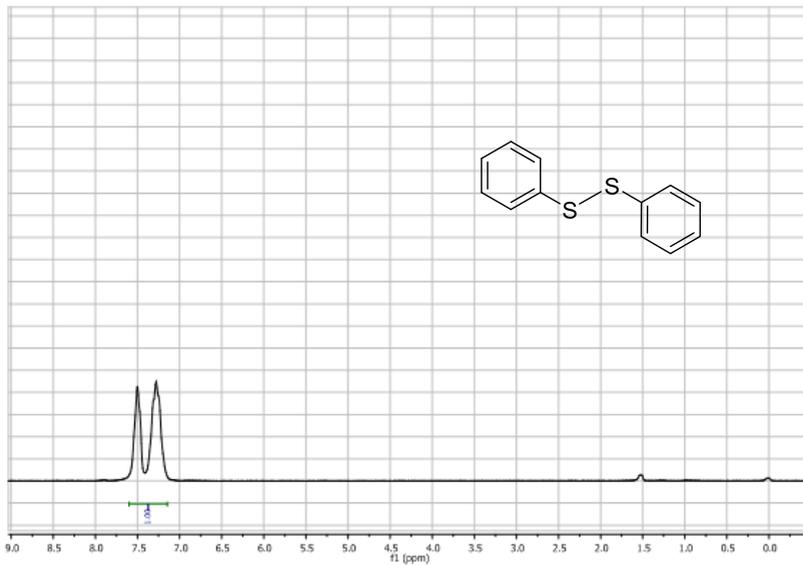


Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em CDCl_3 a 200 MHz.

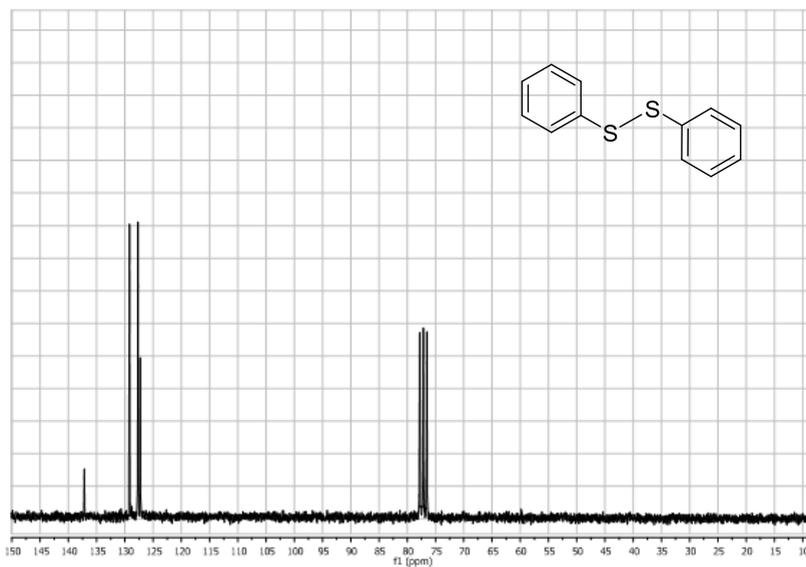
B7-13CTEBU2_002000FID



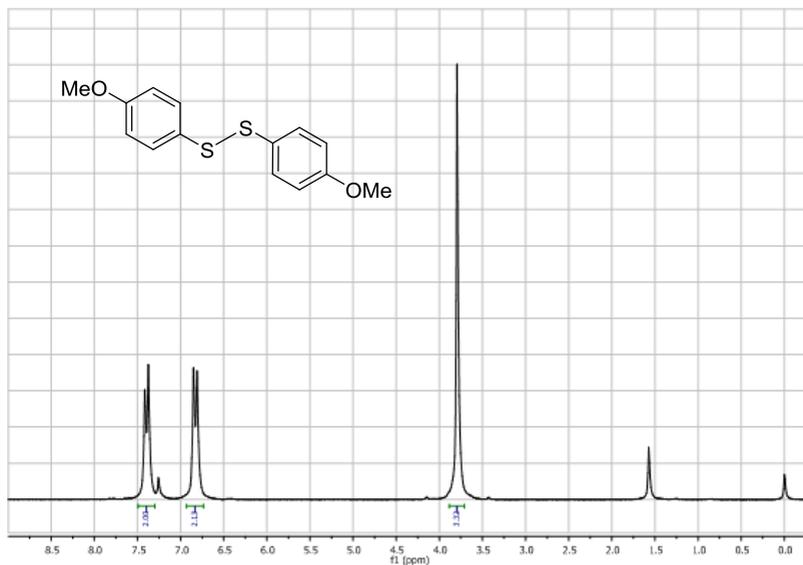
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 a 50 MHz.



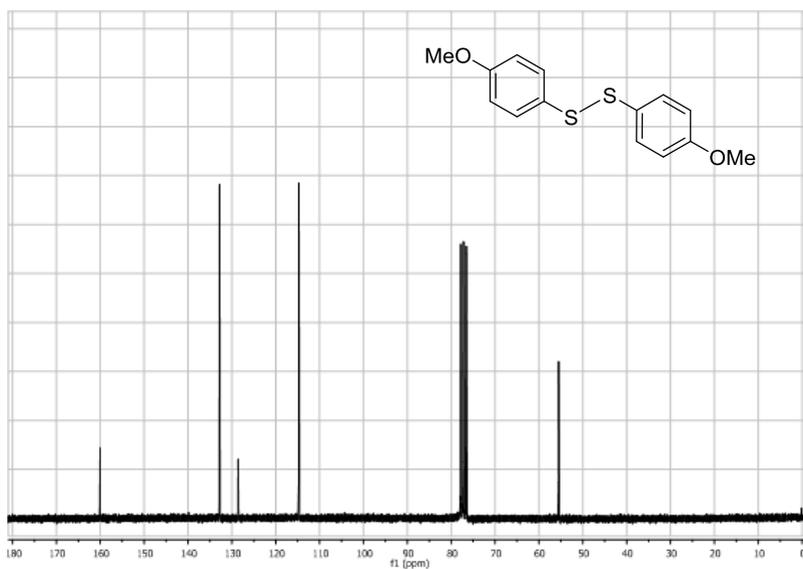
Espectro de RMN ^1H do composto **4a** em CDCl_3 a 200 MHz.



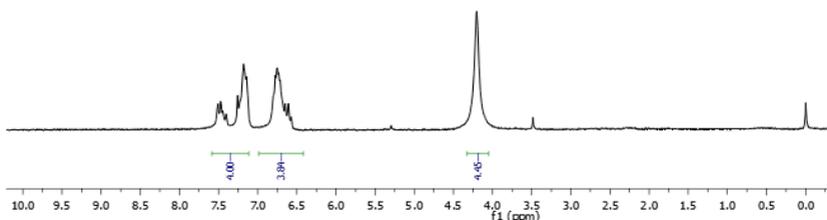
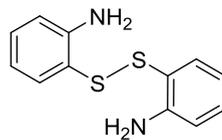
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** em CDCl_3 a 50 MHz.



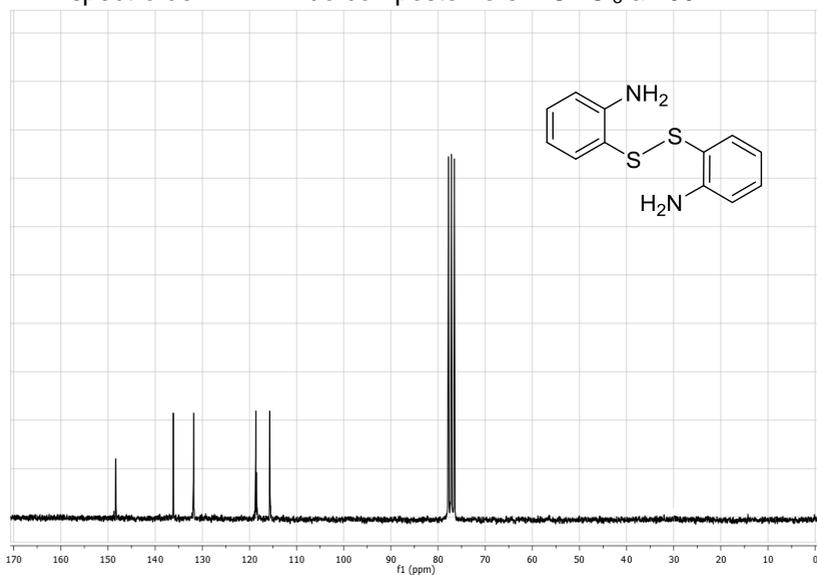
Espectro de RMN ^1H do composto **4b** em CDCl_3 a 200 MHz.



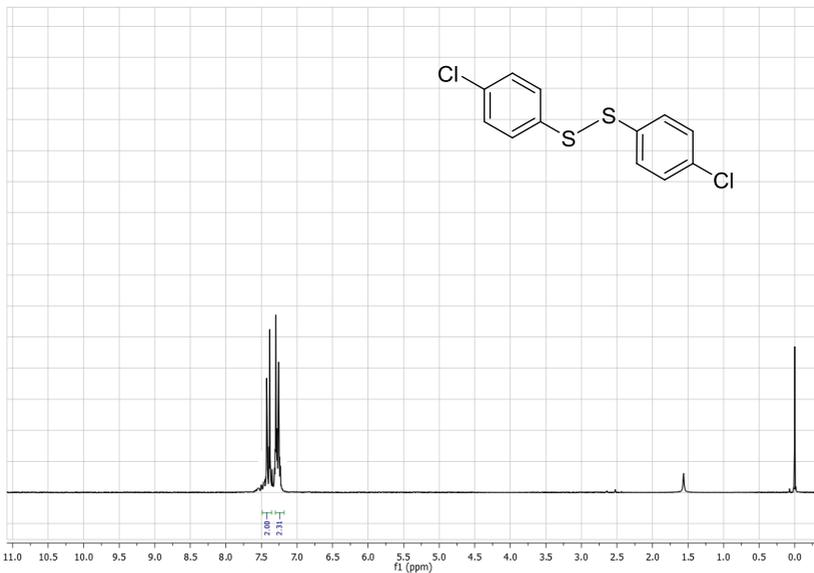
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** em CDCl_3 a 50 MHz.



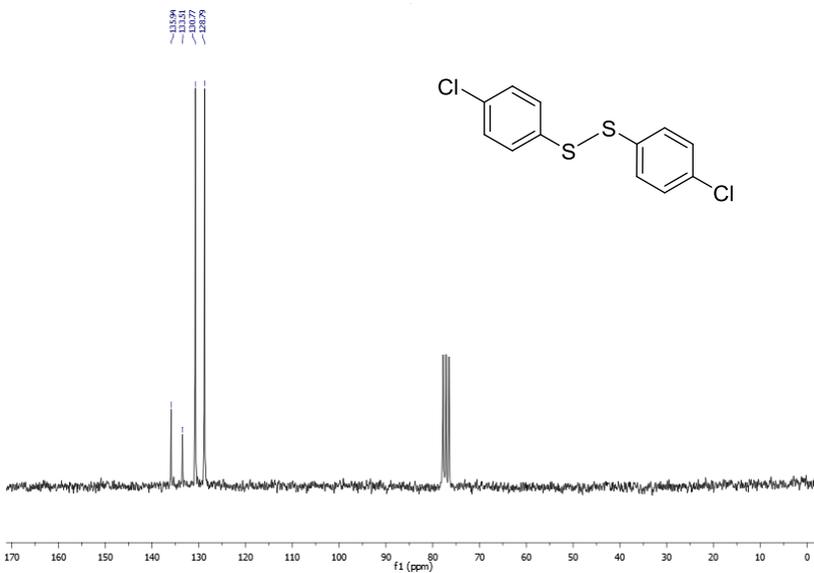
Espectro de RMN ¹H do composto 4c em CDCl₃ a 200 MHz.



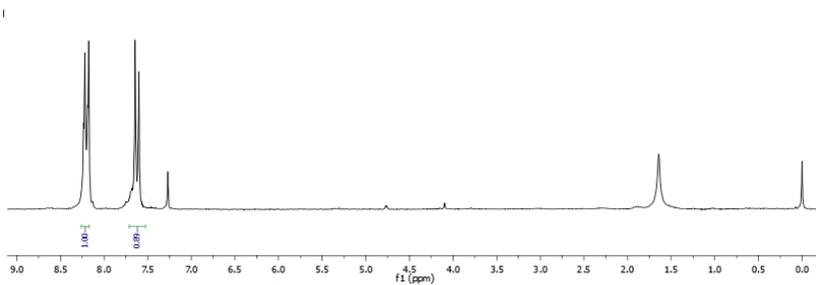
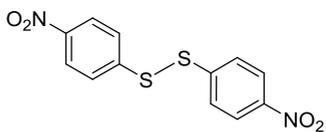
Espectro de RMN ¹³C do composto 4c em CDCl₃ a 50 MHz.



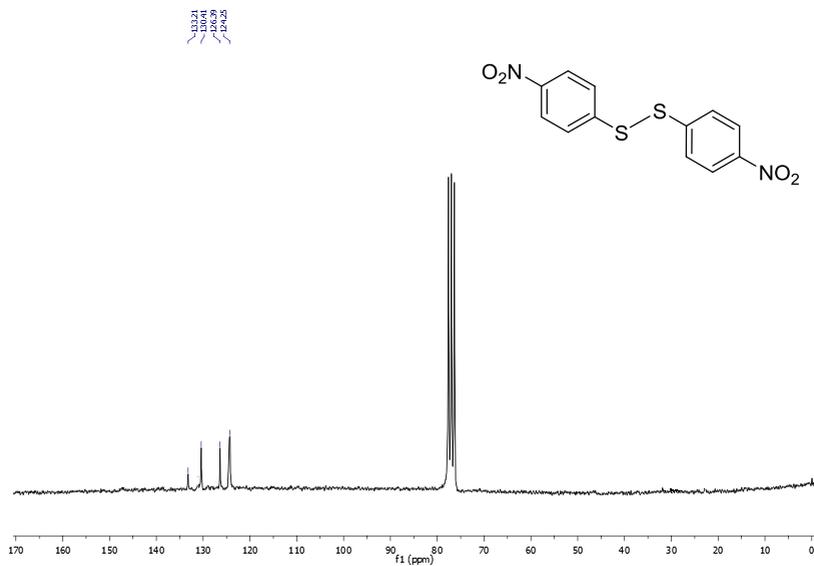
Espectro de RMN ^1H do composto **4d** em CDCl_3 a 200 MHz.



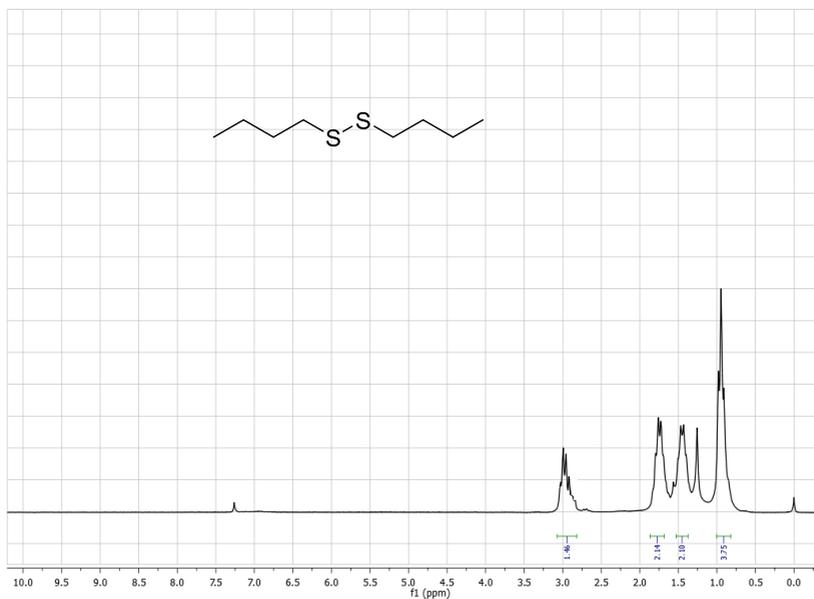
Espectro de RMN ^{13}C do composto **4d** em CDCl_3 a 50 MHz.



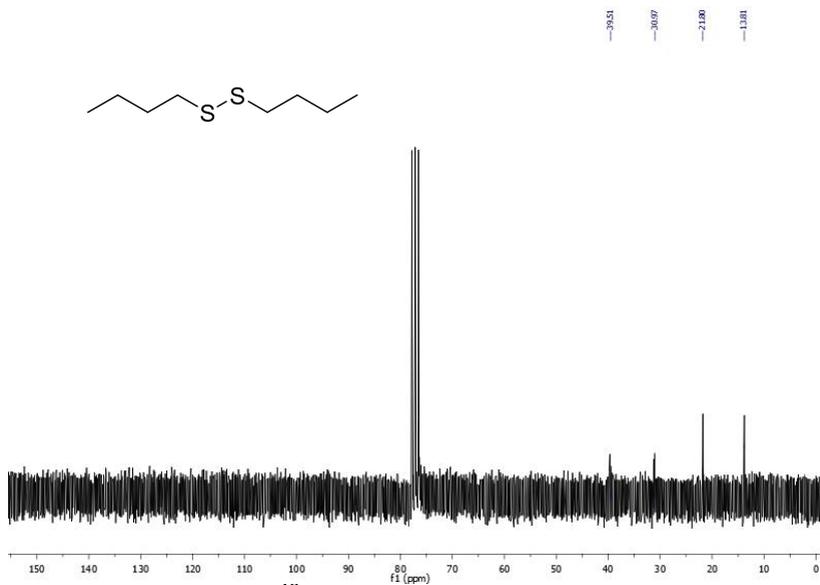
Espectro de RMN ^1H do composto **4e** em CDCl_3 a 200 MHz.



Espectro de RMN ^{13}C do composto **4e** em CDCl_3 a 50 MHz.

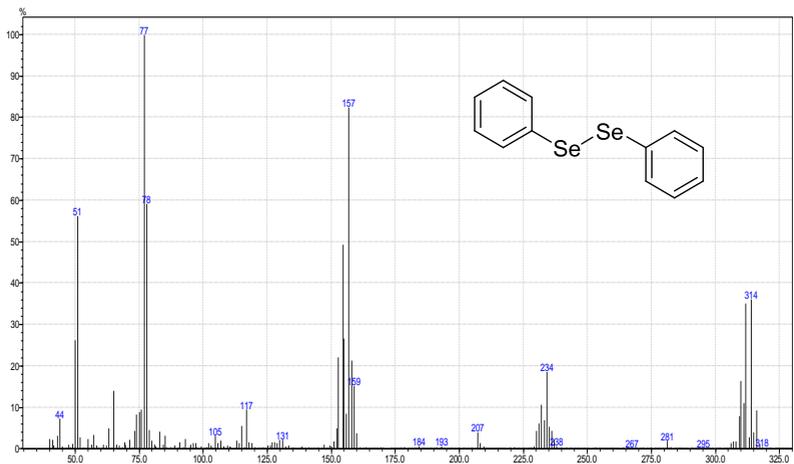


Espectro de RMN ^1H do composto **4f** em CDCl_3 a 200 MHz.

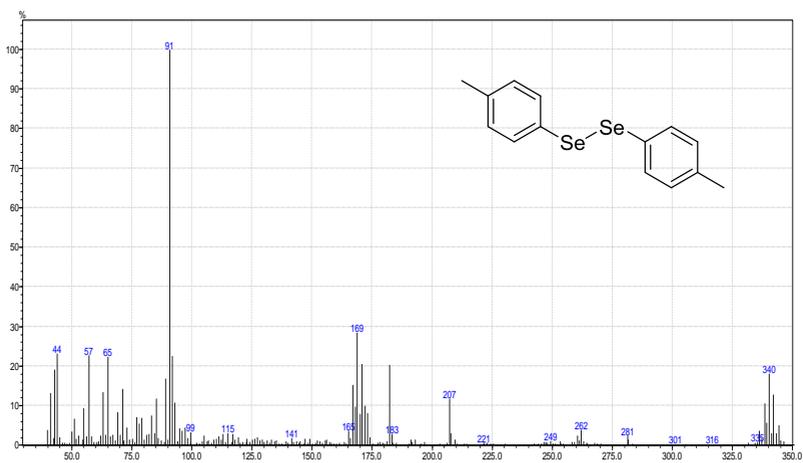


Espectro de RMN ^{13}C do composto **4f** em CDCl_3 a 50 MHz.

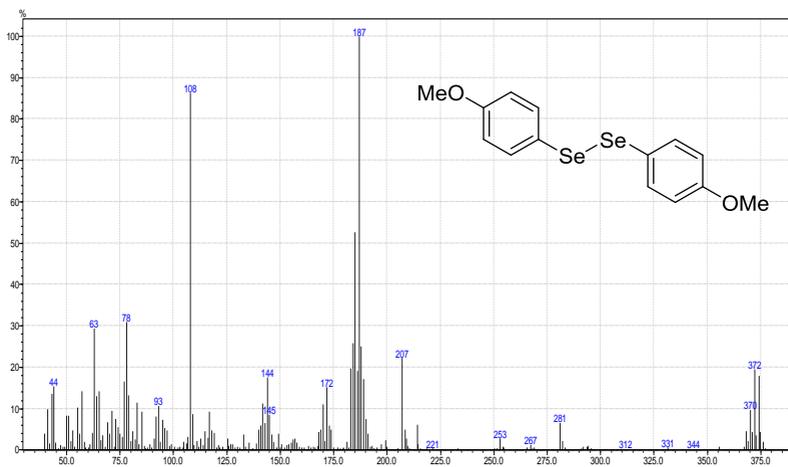
Espectros de massas de baixa resolução dos compostos 2a-l, 3a-f e 4a-f.



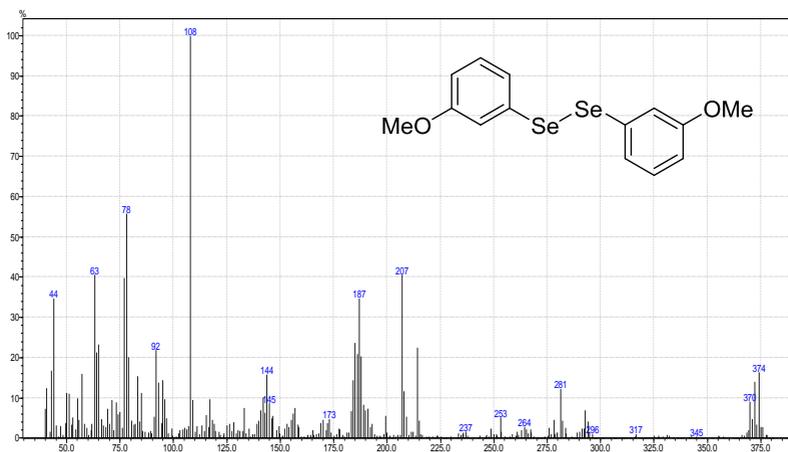
Espectro de massas de baixa resolução do composto **2a**.



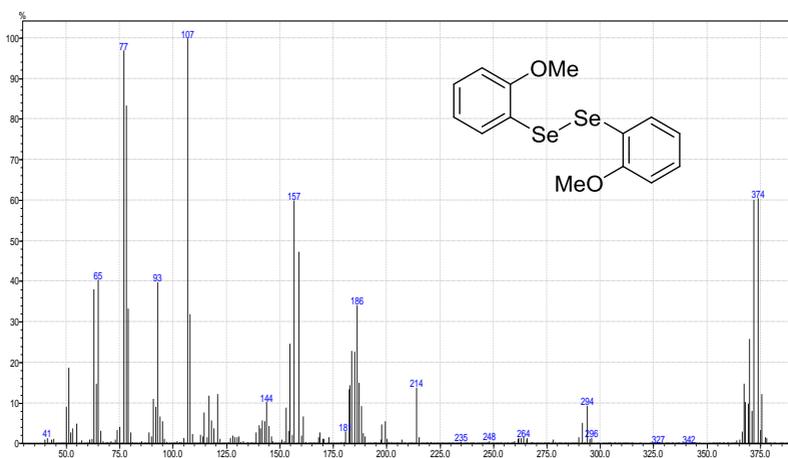
Espectro de massas de baixa resolução do composto **2b**.



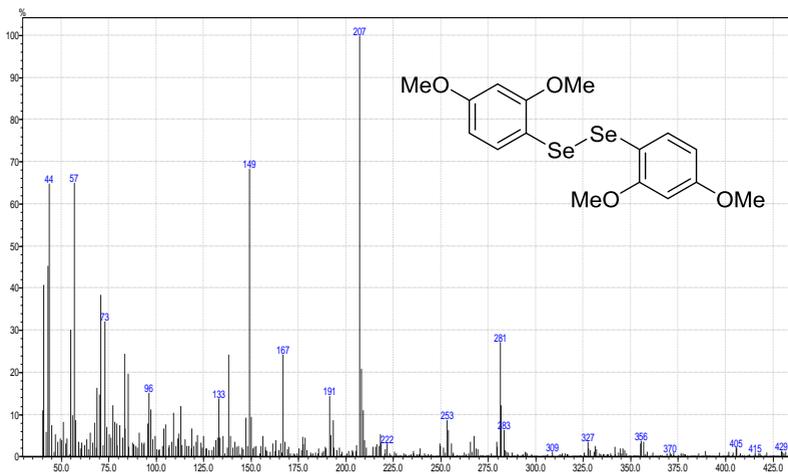
Espectro de massas de baixa resolução do composto **2c**.



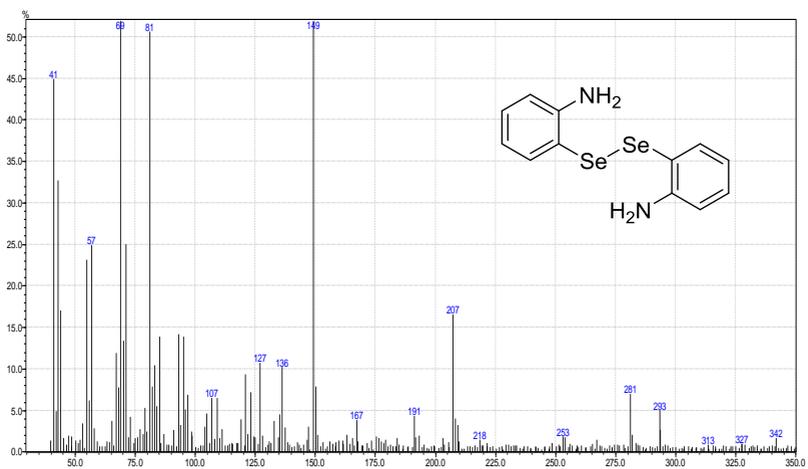
Espectro de massas de baixa resolução do composto **2d**.



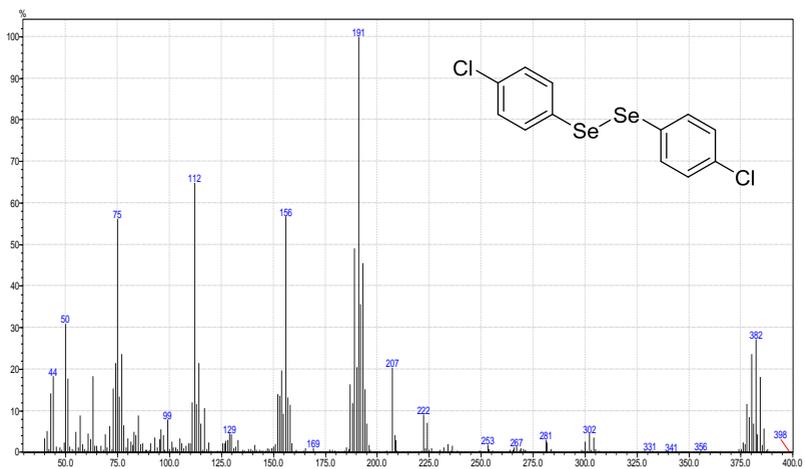
Espectro de massas de baixa resolução do composto **2e**.



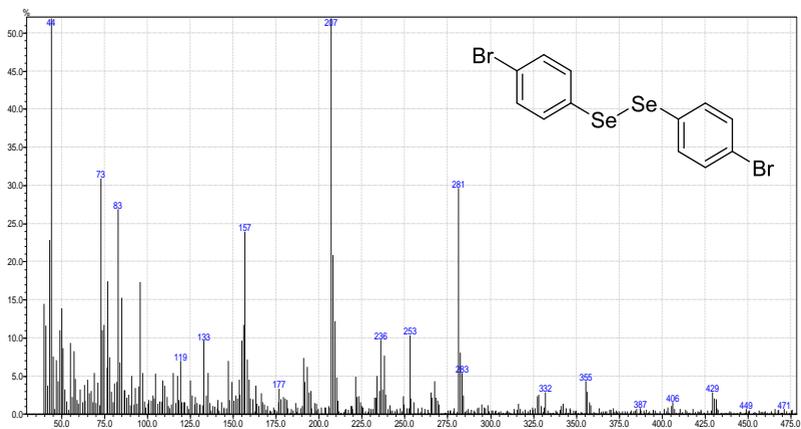
Espectro de massas de baixa resolução do composto **2f**.



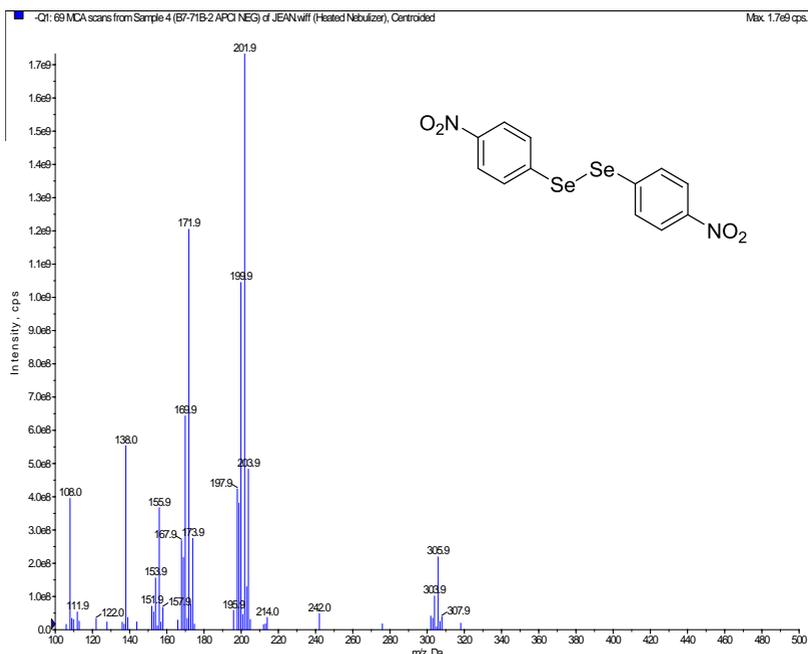
Espectro de massas de baixa resolução do composto **2g**.



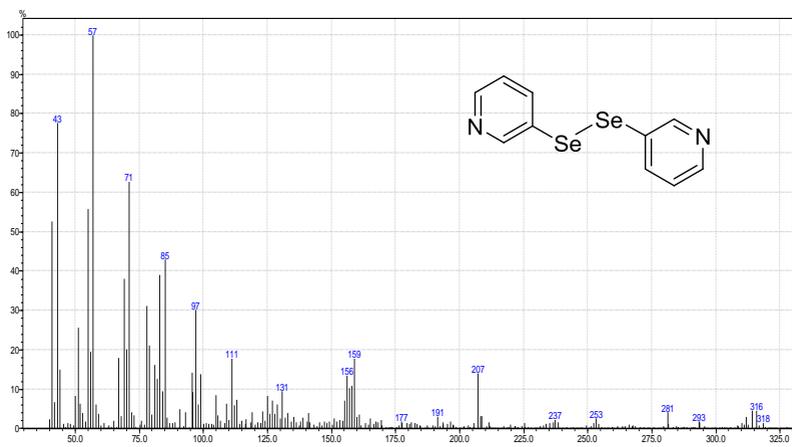
Espectro de massas de baixa resolução do composto **2h**.



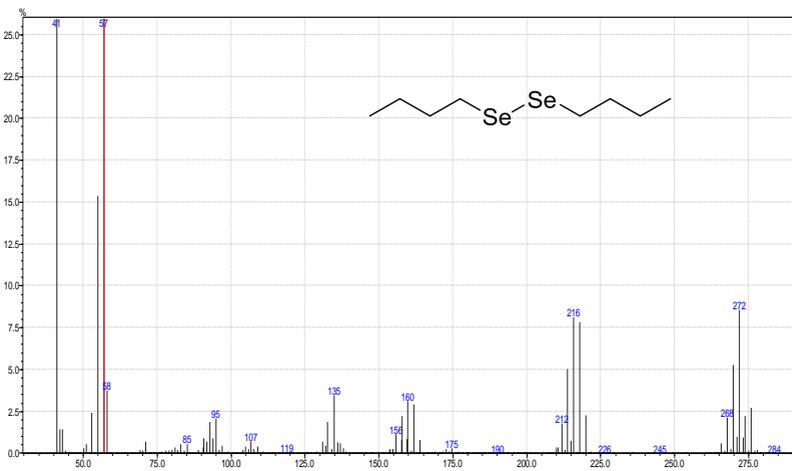
Espectro de massas de baixa resolução do composto **2i**.



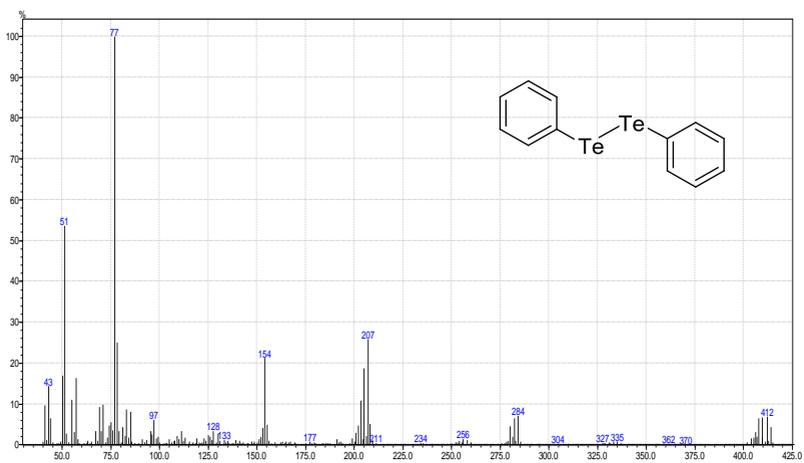
Espectro ESI_MS no modo de íons negativos para o composto **2j**.



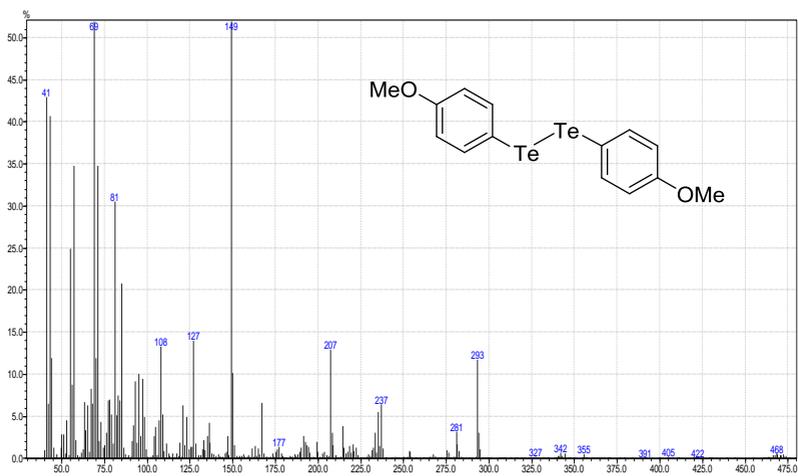
Espectro de massas de baixa resolução do composto **2k**.



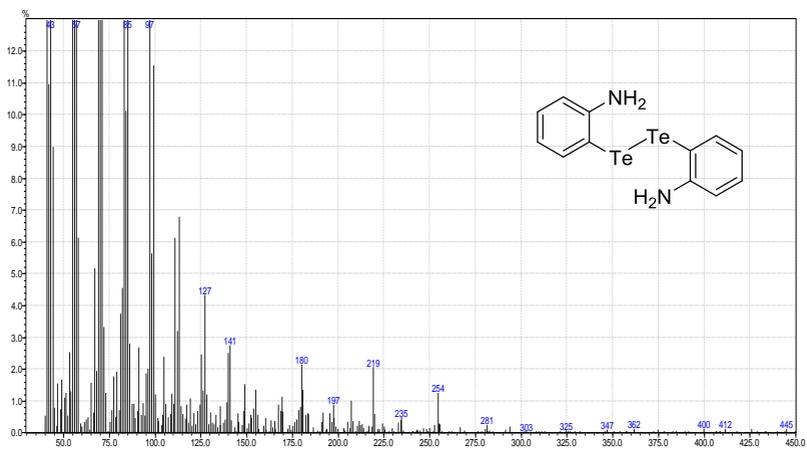
Espectro de massas de baixa resolução do composto **2l**.



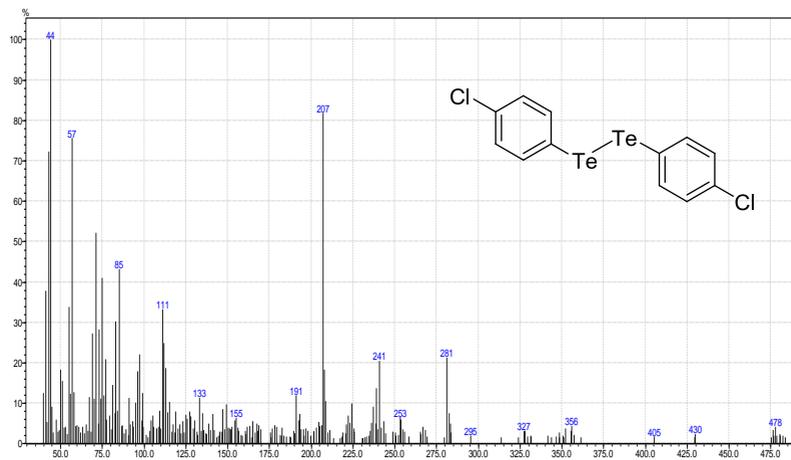
Espectro de massas de baixa resolução do composto **3a**.



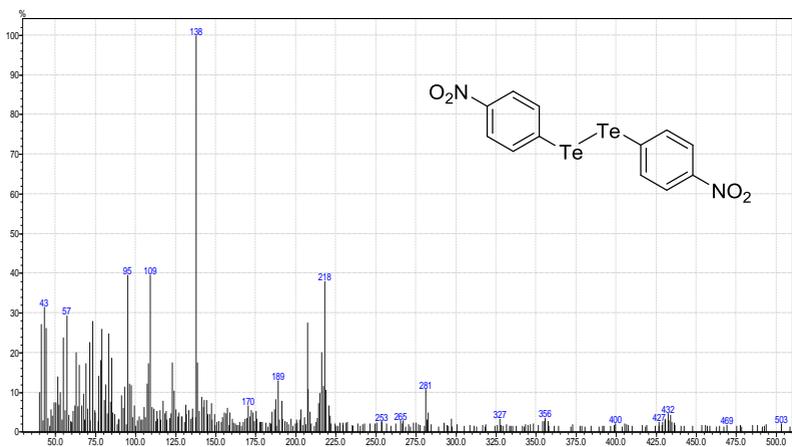
Espectro de massas de baixa resolução do composto **3b**.



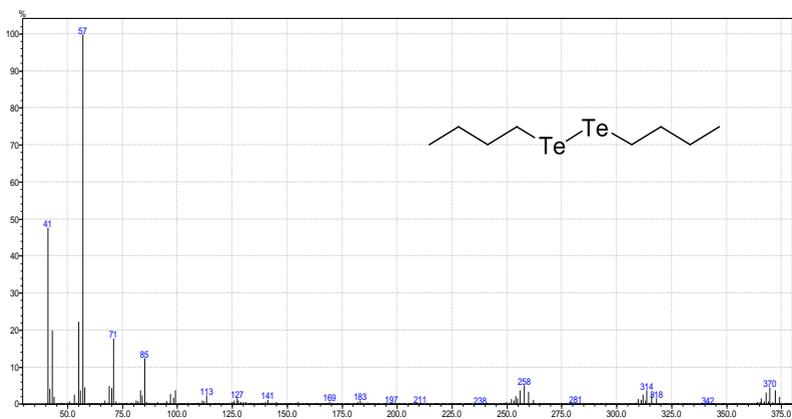
Espectro de massas de baixa resolução do composto **3c**.



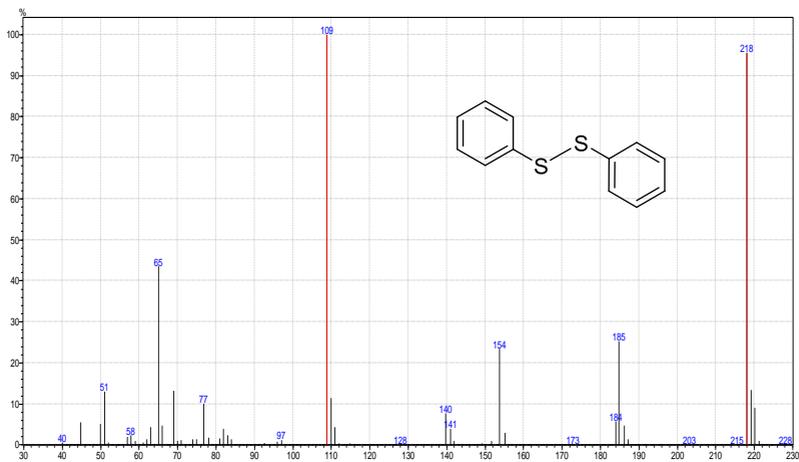
Espectro de massas de baixa resolução do composto **3d**.



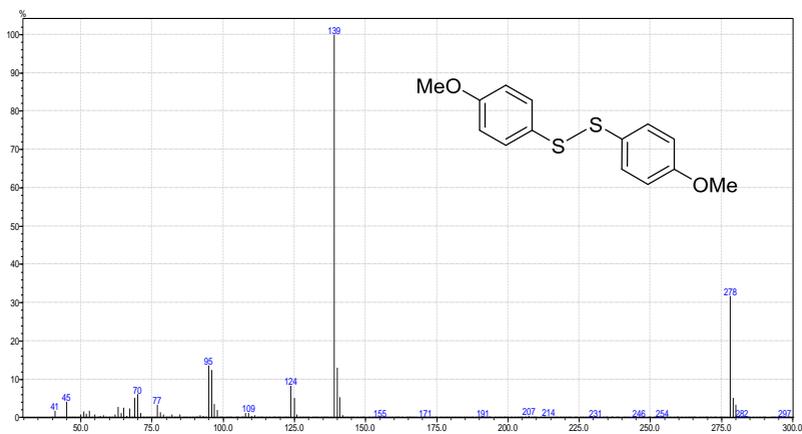
Espectro de massas de baixa resolução do composto **3e**.



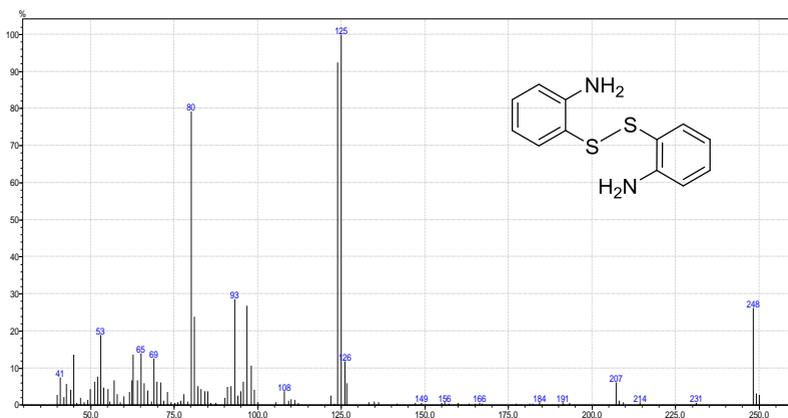
Espectro de massas de baixa resolução do composto **3f**.



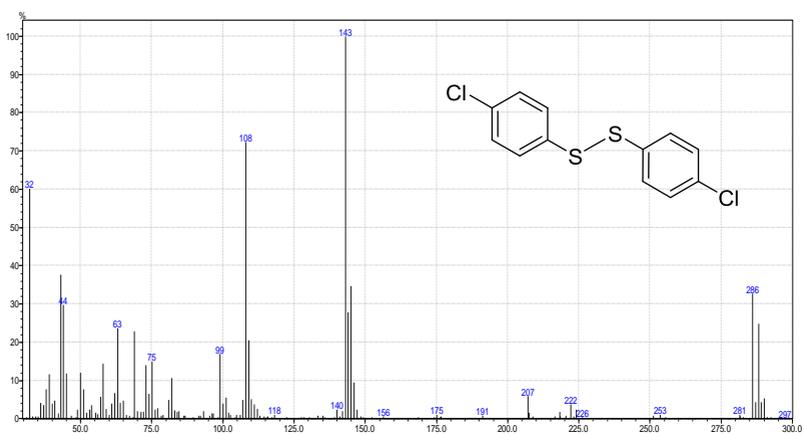
Espectro de massas de baixa resolução do composto **4a**.



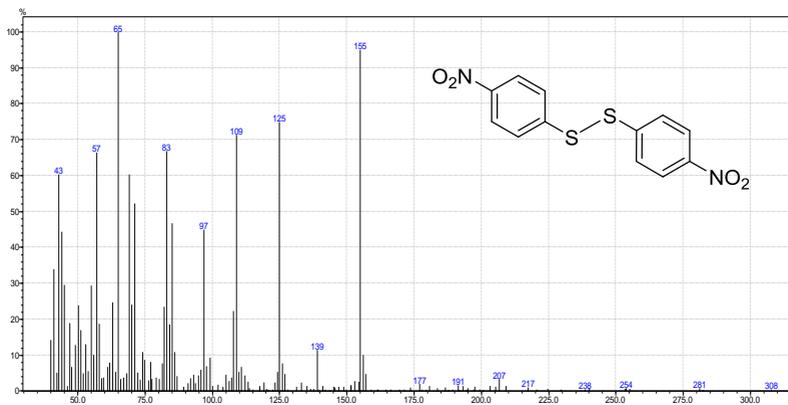
Espectro de massas de baixa resolução do composto **4b**.



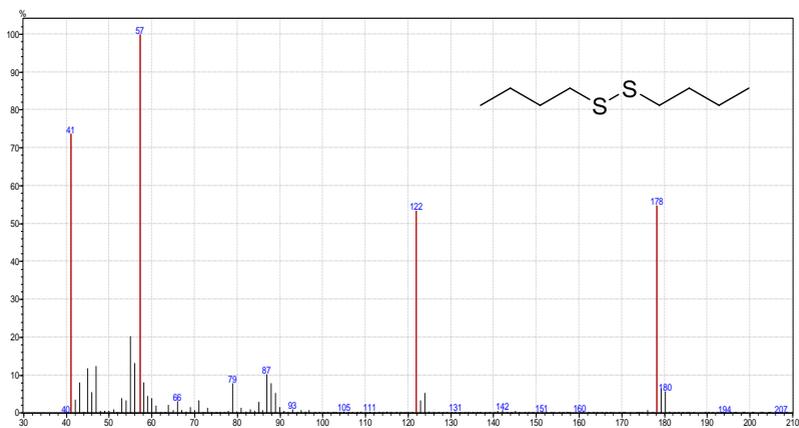
Espectro de massas de baixa resolução do composto **4c**.



Espectro de massas de baixa resolução do composto **4d**.

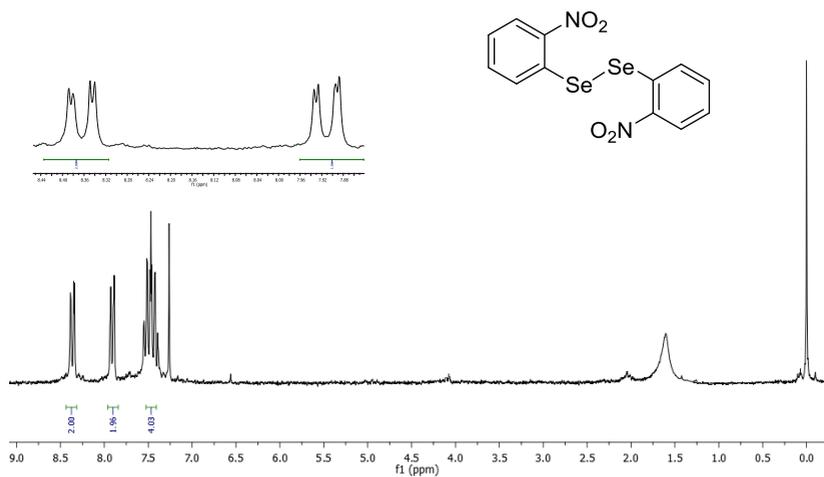


Espectro de massas de baixa resolução do composto **4e**.

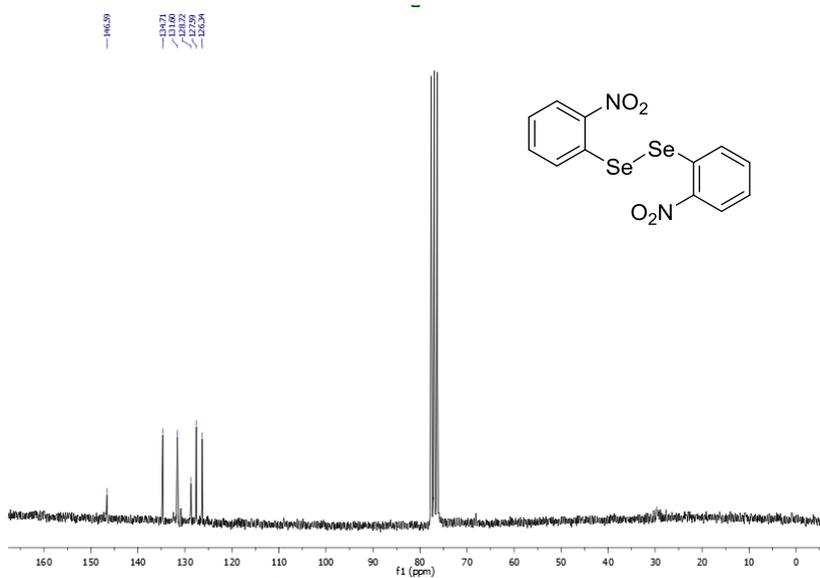


Espectro de massas de baixa resolução do composto **4f**.

Espectros RMN ^1H e ^{13}C , Massas e IV dos compostos 6a-g e 7a-f.



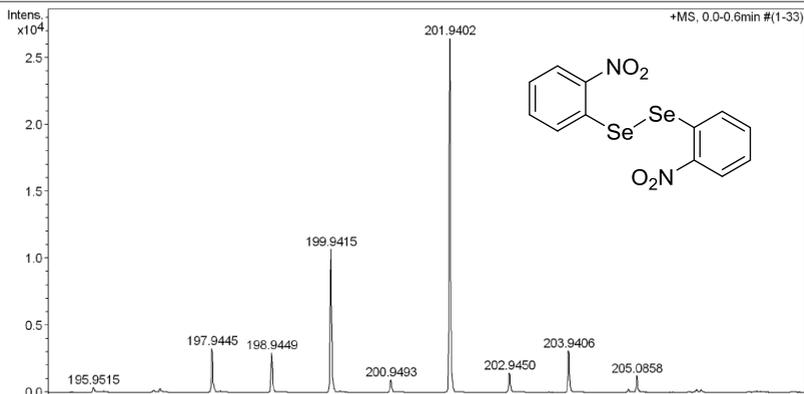
Espectro de RMN ^1H do composto **6a** em CDCl_3 a 200 MHz.



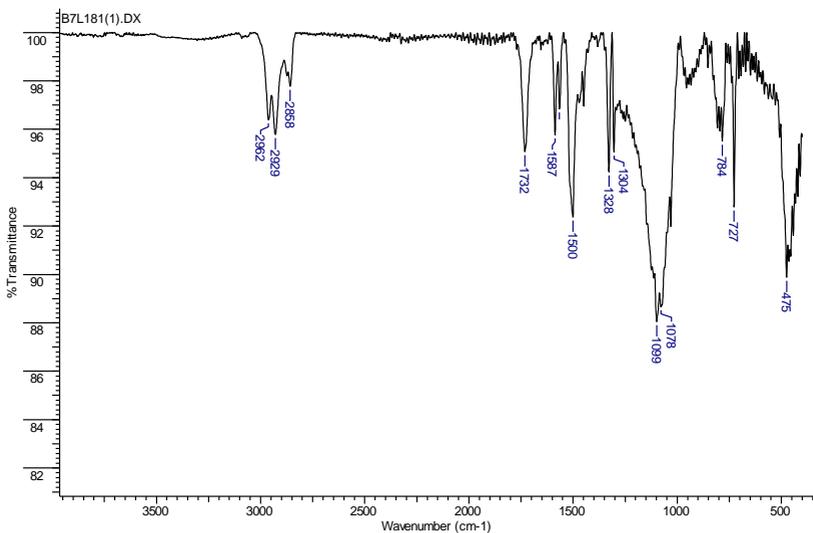
Espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** em CDCl_3 a 50 MHz.

Acquisition Parameter

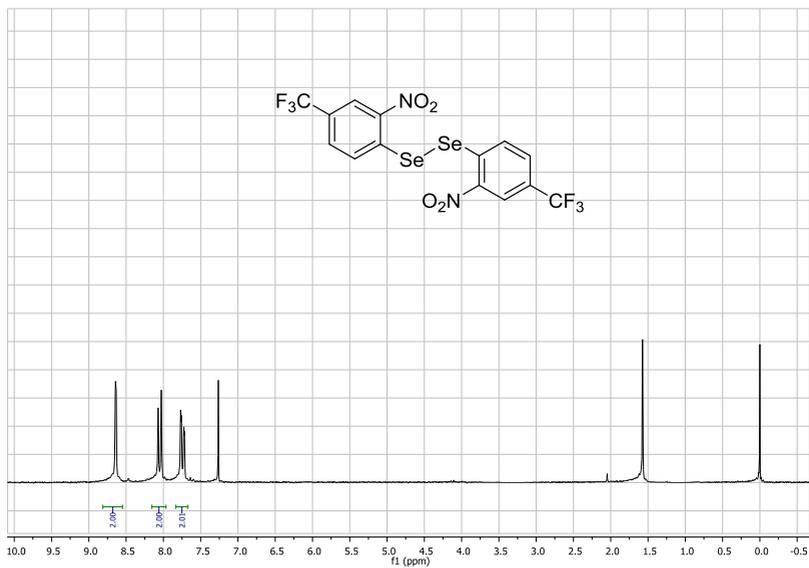
Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.0 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	1000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	100.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



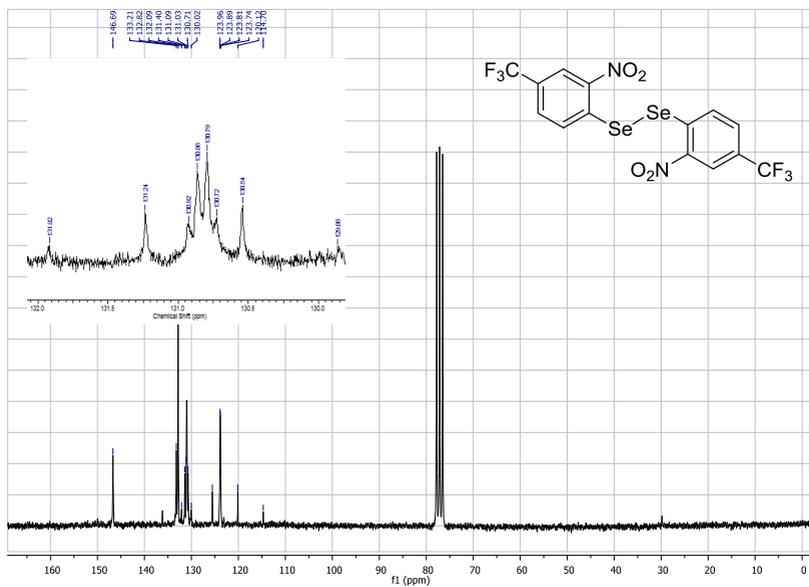
Espectro de massas de alta resolução do compostos **6a**.



Espectro de IV (KBr) do composto **6a**.



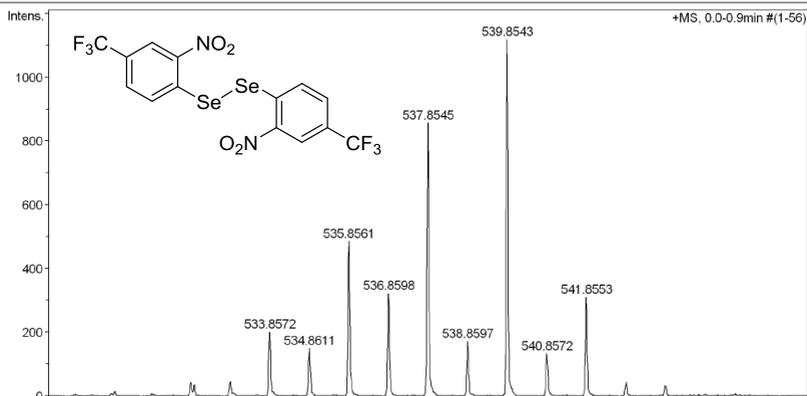
Espectro de RMN ^1H do composto **6b** em CDCl_3 a 200 MHz.



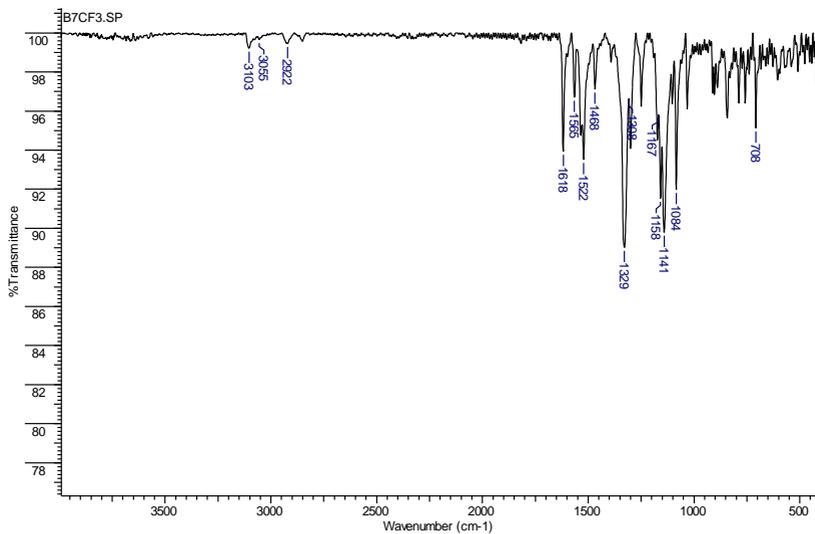
Espectro de RMN ^{13}C do composto **6b** em CDCl_3 a 50 MHz.

Acquisition Parameter

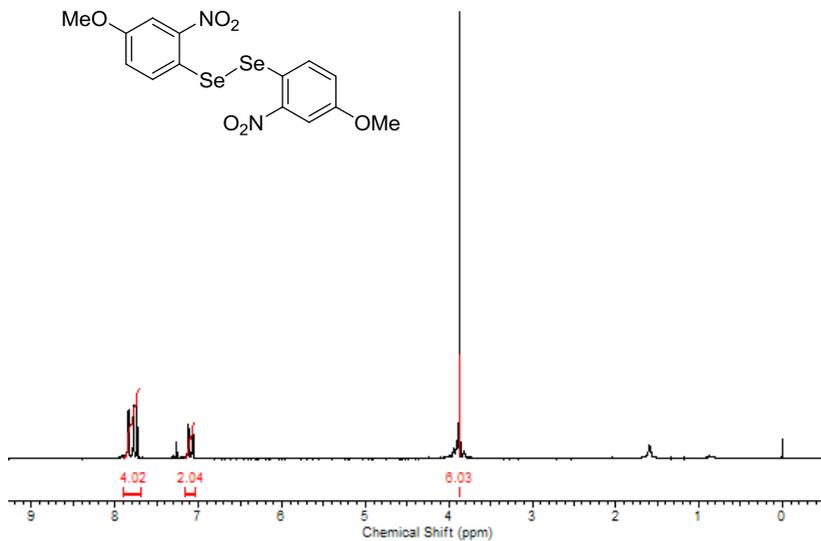
Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.0 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	2500 V	Set Dry Heater	220 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



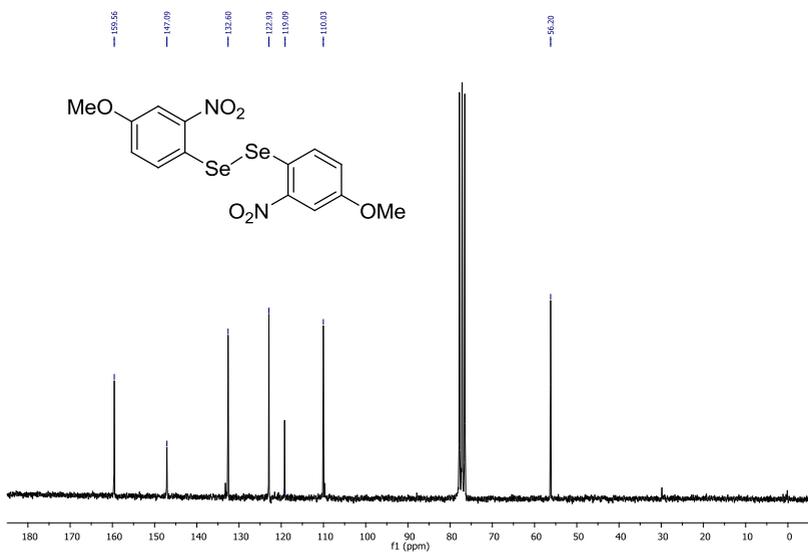
Espectro de massas de alta resolução do compostos **6b**.



Espectro de IV (KBr) do composto **6b**.



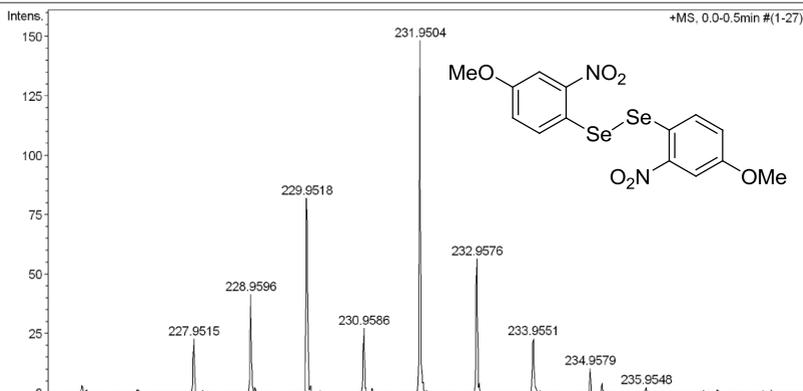
Espectro de RMN ^1H do composto **6c** em CDCl_3 a 200 MHz.



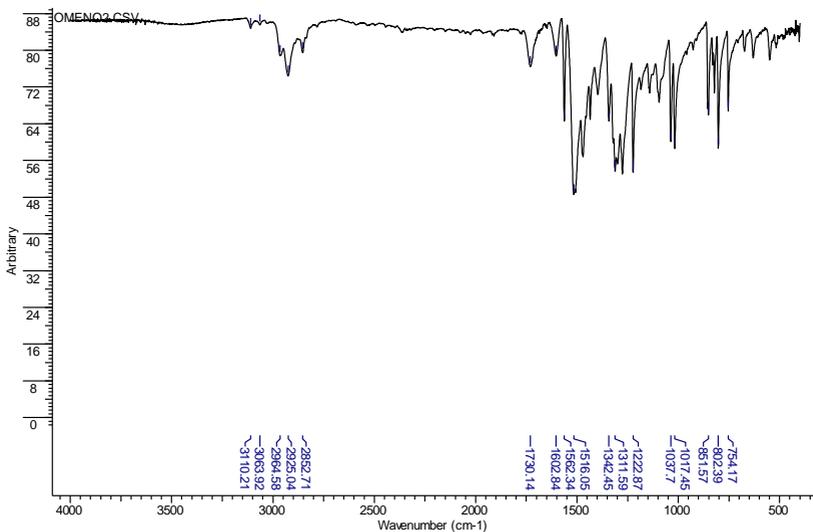
Espectro de RMN ^{13}C do composto **6c** em CDCl_3 a 50 MHz.

Acquisition Parameter

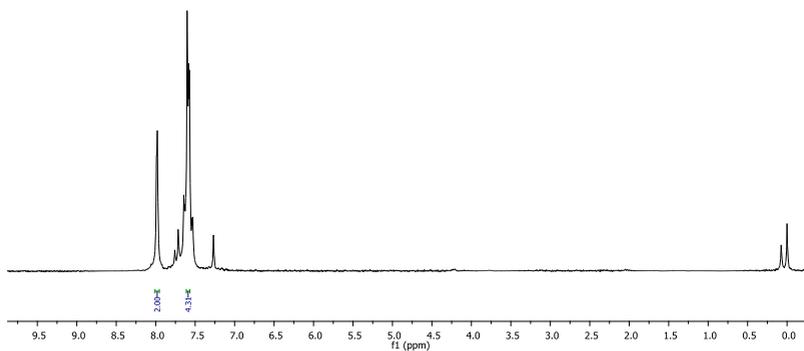
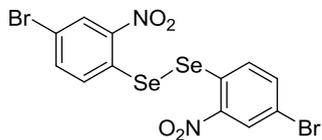
Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.0 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	1000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	100.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



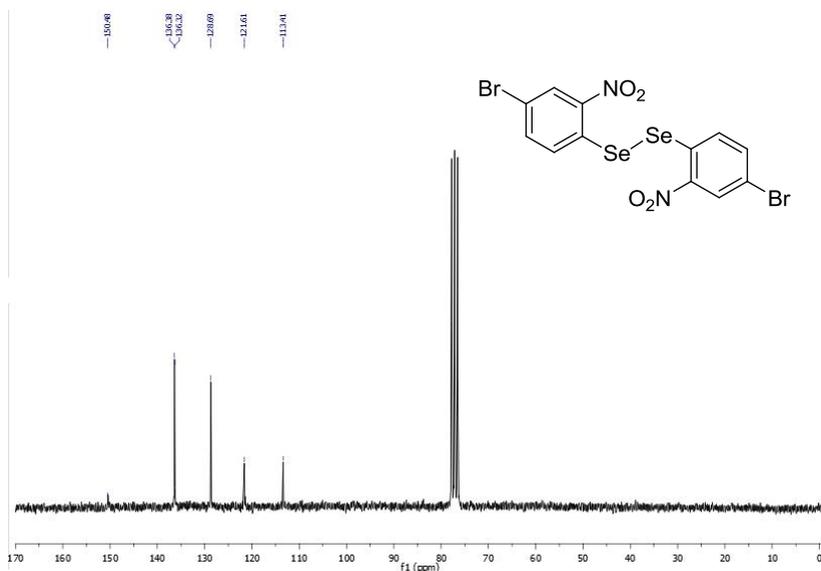
Espectro de massas de alta resolução do compostos **6c**.



Espectro de IV (KBr) do composto **6c**.



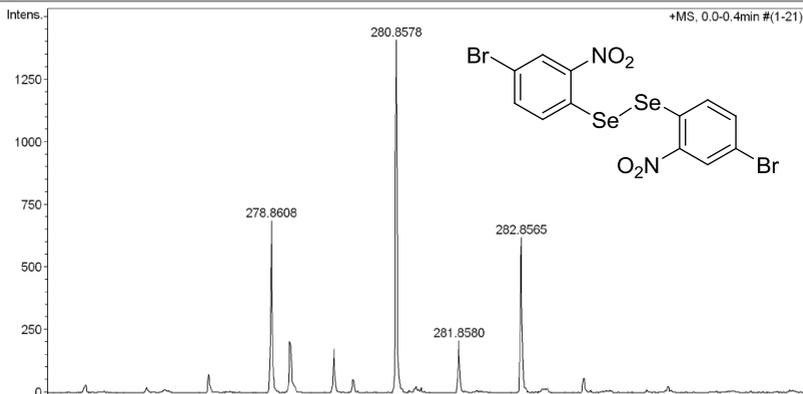
Espectro de RMN ^1H do composto **6d** em CDCl_3 a 200 MHz.



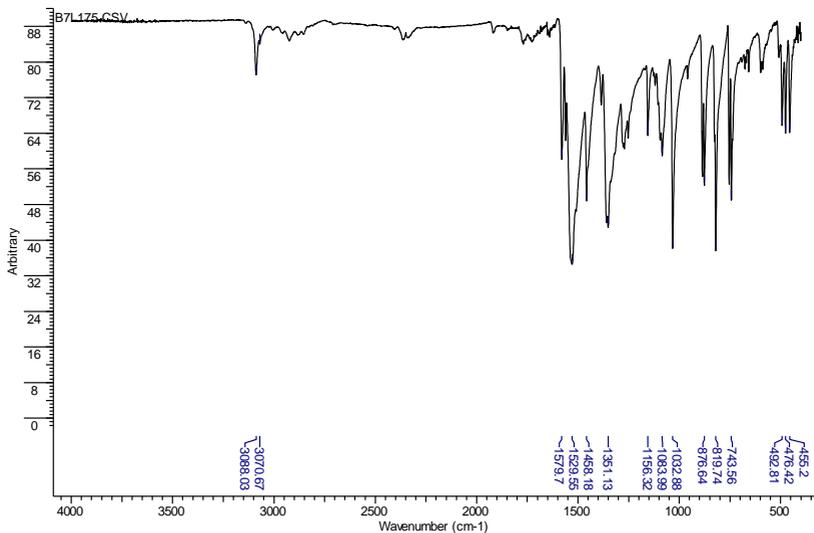
Espectro de RMN ^{13}C do composto **6d** em CDCl_3 a 50 MHz.

Acquisition Parameter

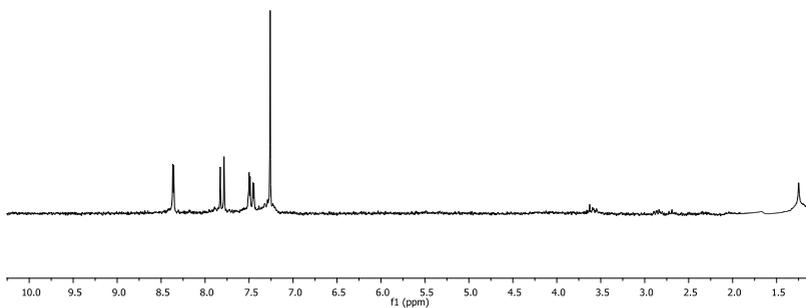
Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	4.0 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	2500 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	400.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



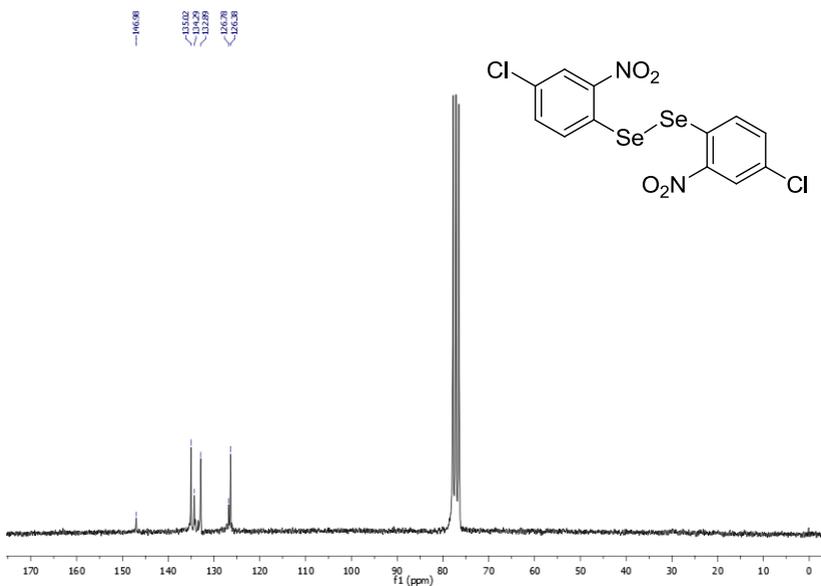
Espectro de massas de alta resolução do compostos **6d**.



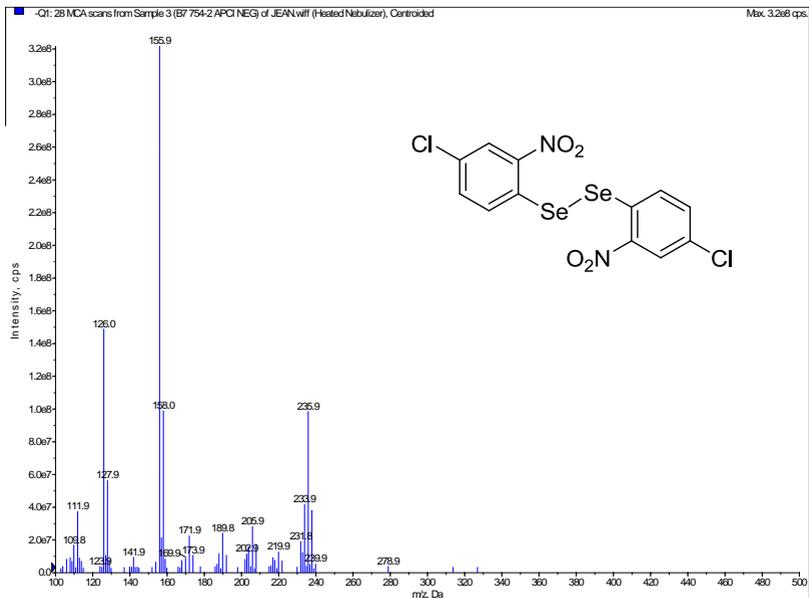
Espectro de IV (KBr) do composto **6d**.



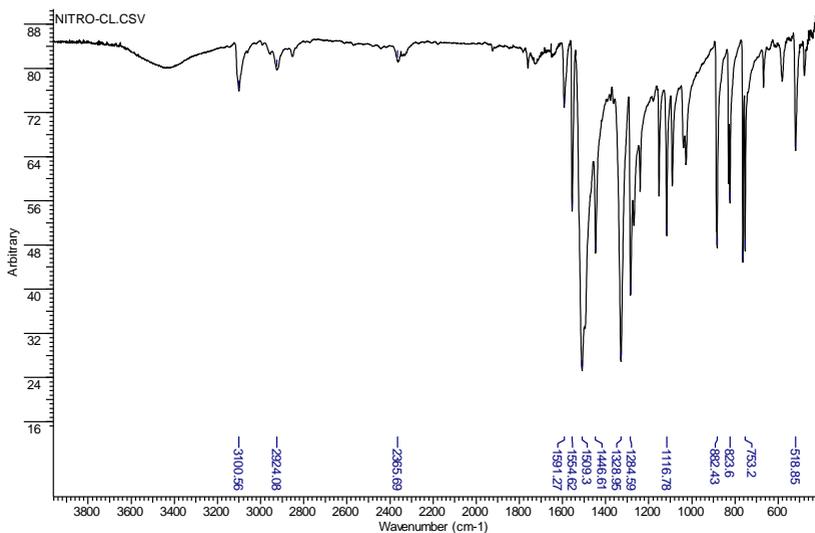
Espectro de RMN ^1H do composto **6e** em CDCl_3 a 200 MHz.



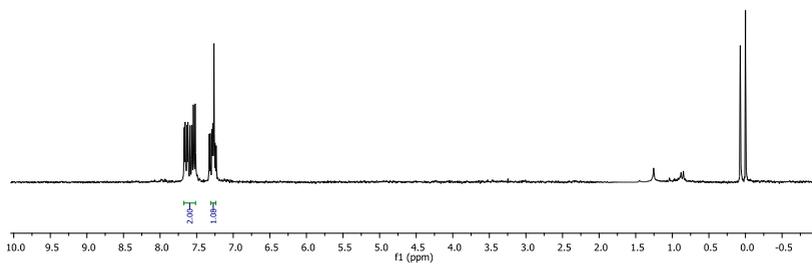
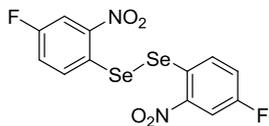
Espectro de RMN ^{13}C do composto **6e** em CDCl_3 a 50 MHz.



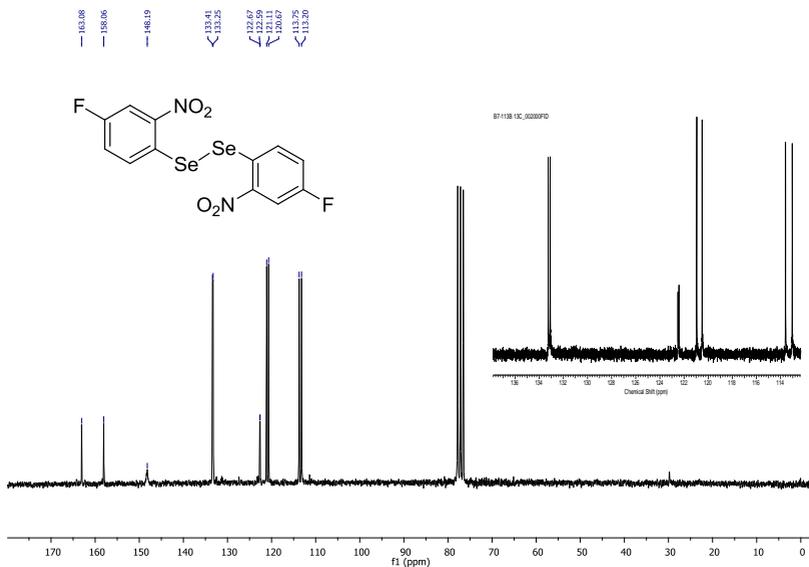
Espectro ESI_MS no modo de íons negativos para o composto 6e.



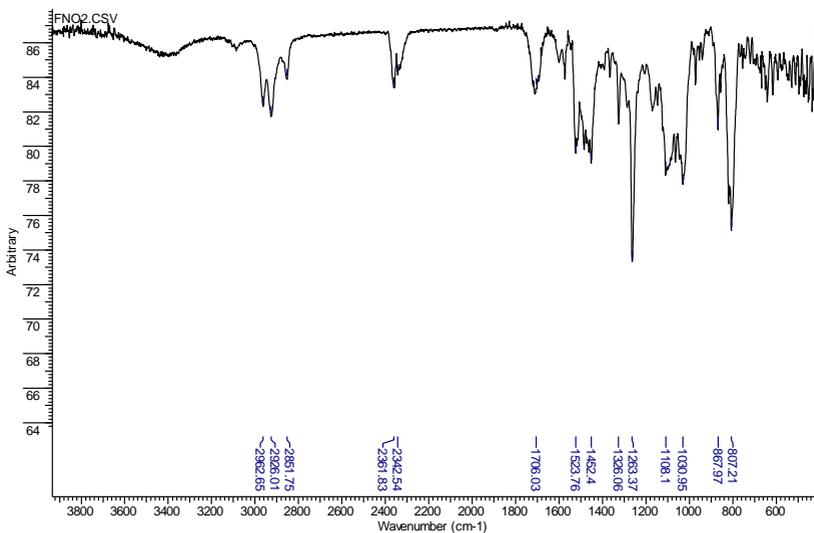
Espectro de IV (KBr) do composto 6e.



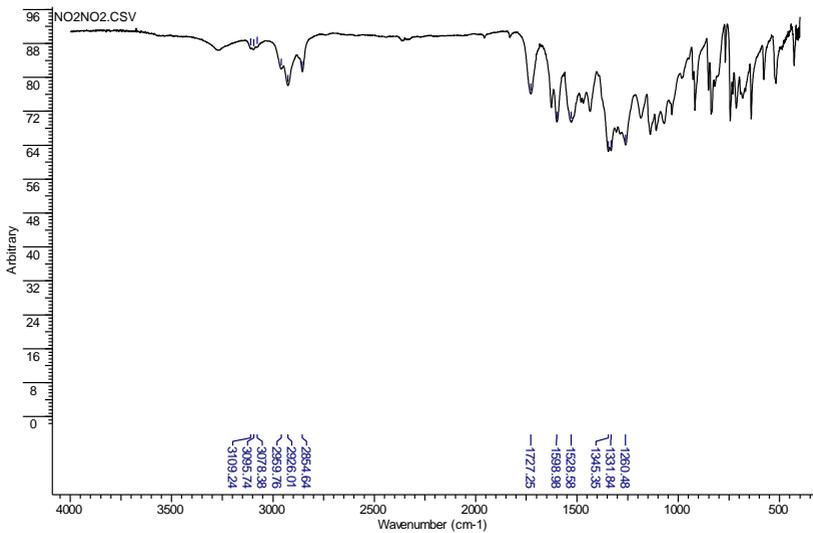
Espectro de RMN ^1H do composto **6f** em CDCl_3 a 200 MHz.



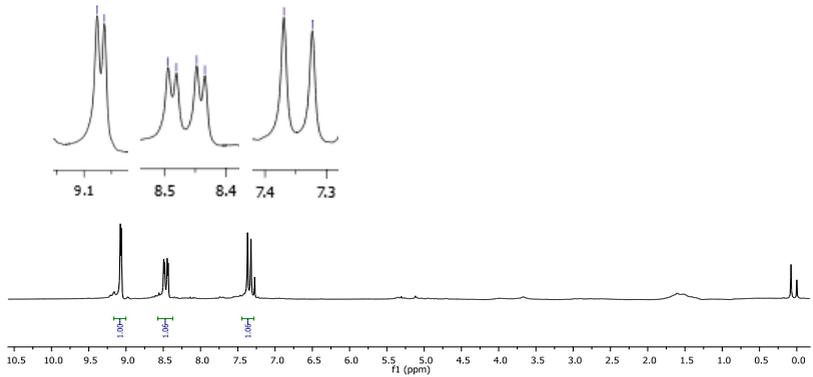
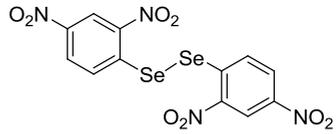
Espectro de RMN ^{13}C do composto **6f** em CDCl_3 a 50 MHz.



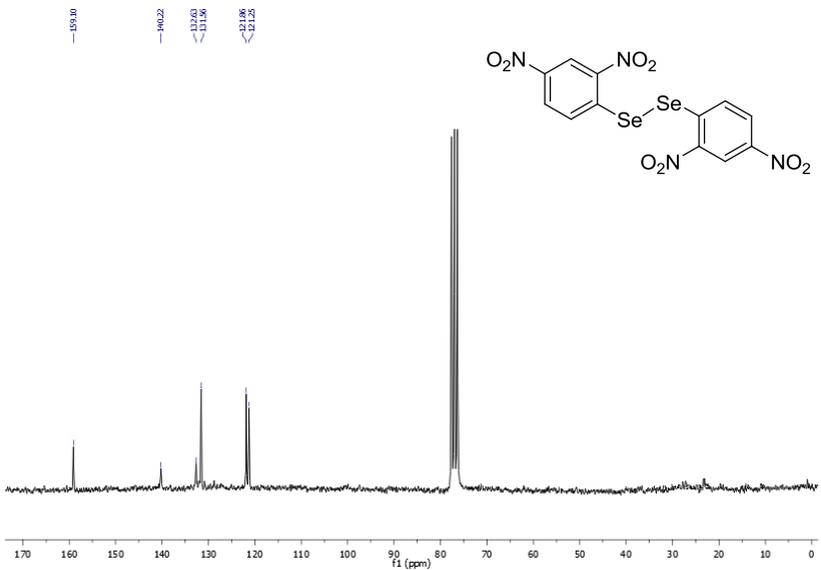
Espectro de IV (KBr) do composto **6f**.



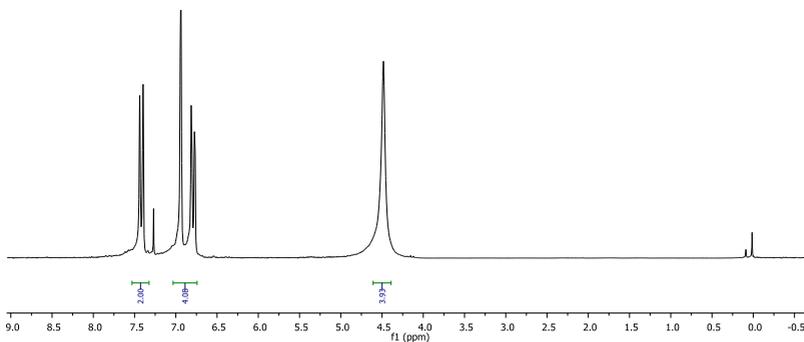
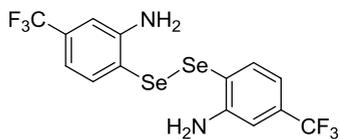
Espectro de IV (KBr) do composto **6g**.



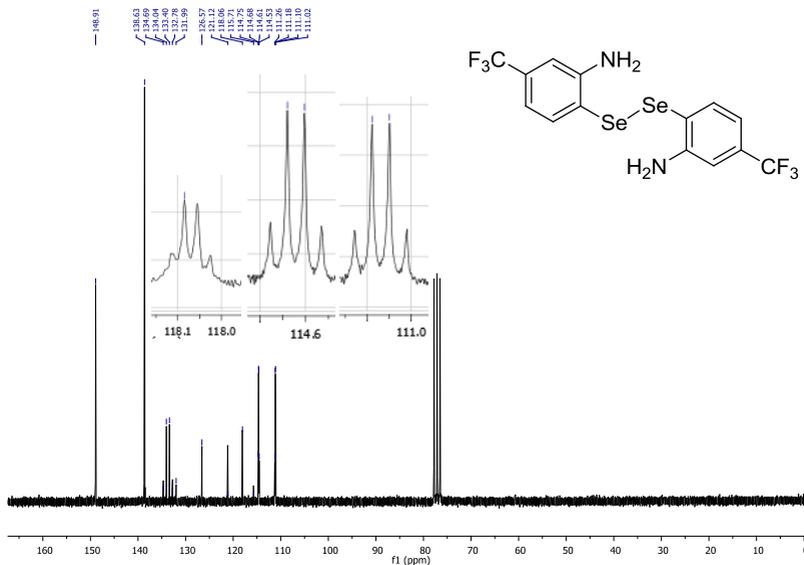
Espectro de RMN ^1H do composto **6g** em CDCl_3 a 200 MHz.



Espectro de RMN ^{13}C do composto **6g** em CDCl_3 a 50 MHz.



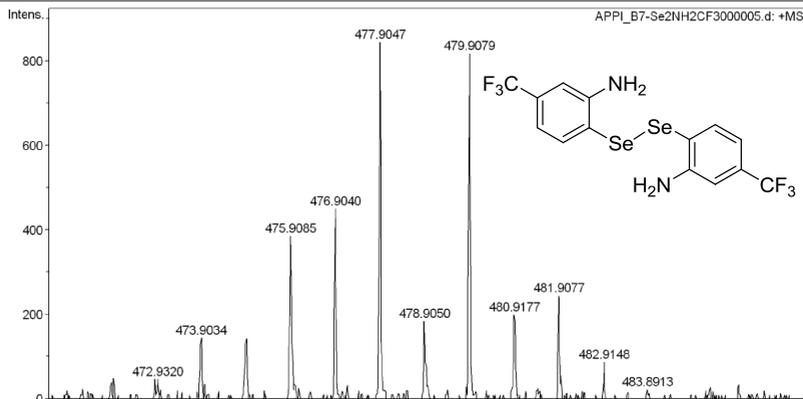
Espectro de RMN ^1H do composto **7b** em CDCl_3 a 200 MHz.



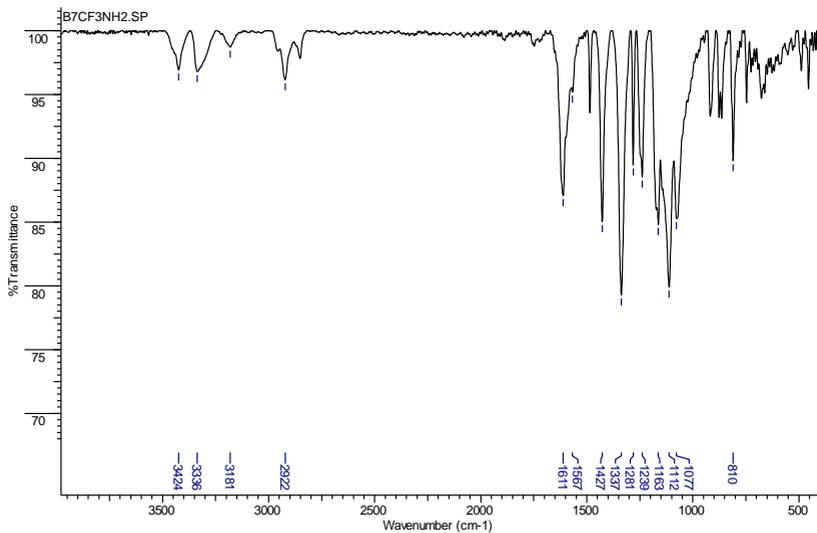
Espectro de RMN ^{13}C do composto **7b** em CDCl_3 a 50 MHz.

Acquisition Parameter

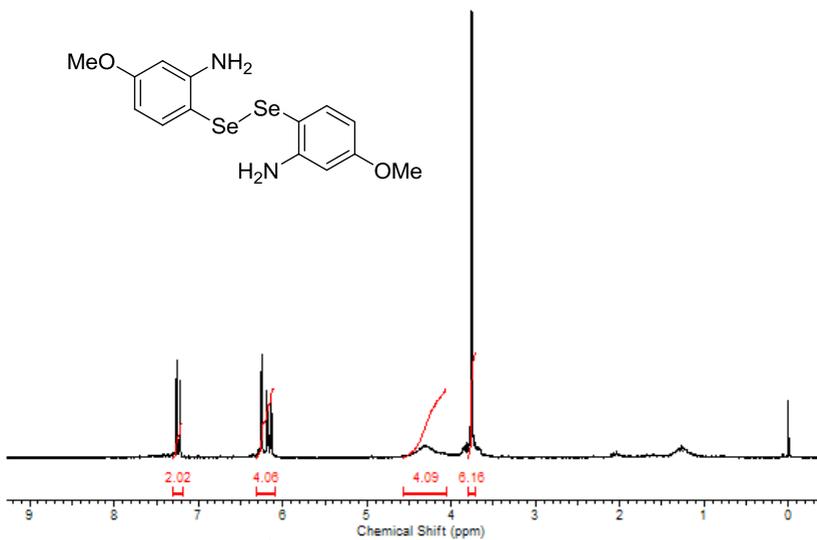
Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	2500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	6.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



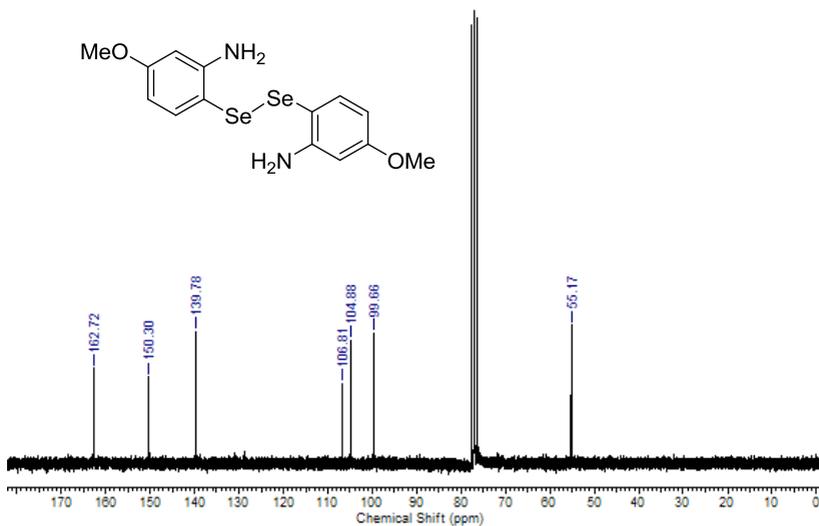
Espectro de massas de alta resolução do compostos **7b**.



Espectro de IV (KBr) do composto **7b**.



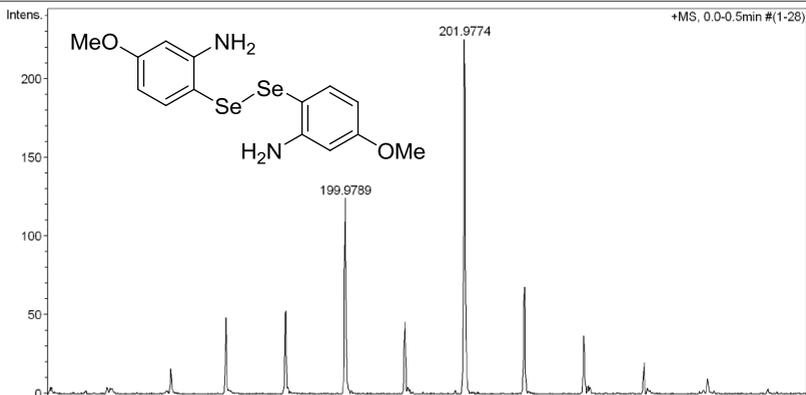
Espectro de RMN ¹H do composto **7c** em CDCl₃ a 200 MHz.



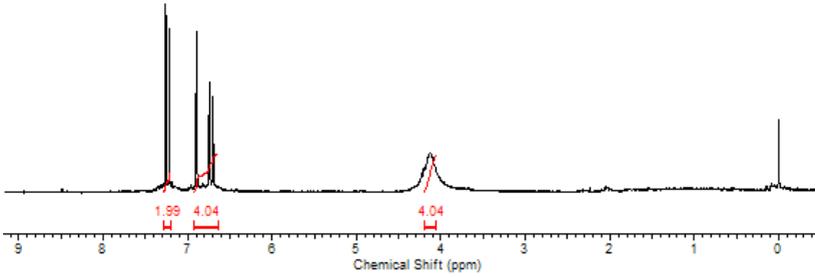
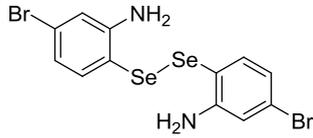
Espectro de RMN ¹³C do composto **7c** em CDCl₃ a 50 MHz.

Acquisition Parameter

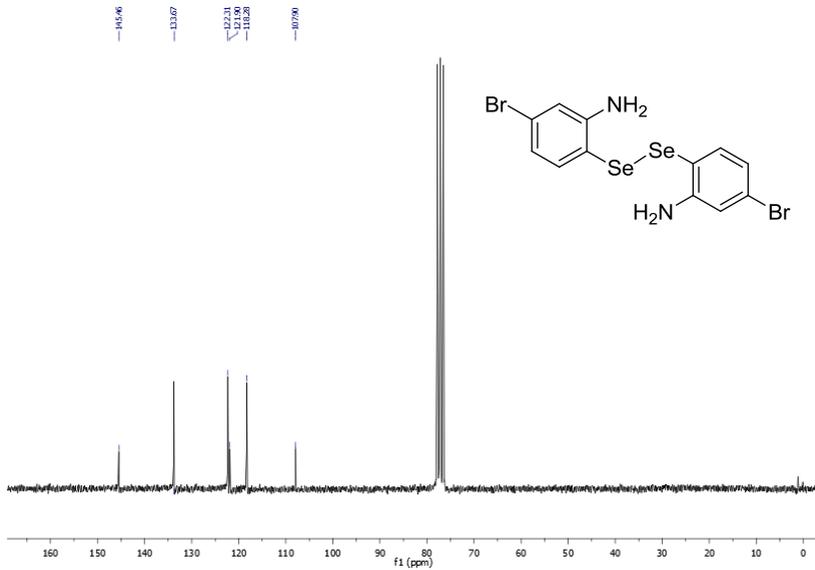
Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	3.0 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	1000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	1000 m/z	Set Collision Cell RF	100.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



Espectro de massas de alta resolução do compostos **7c**.

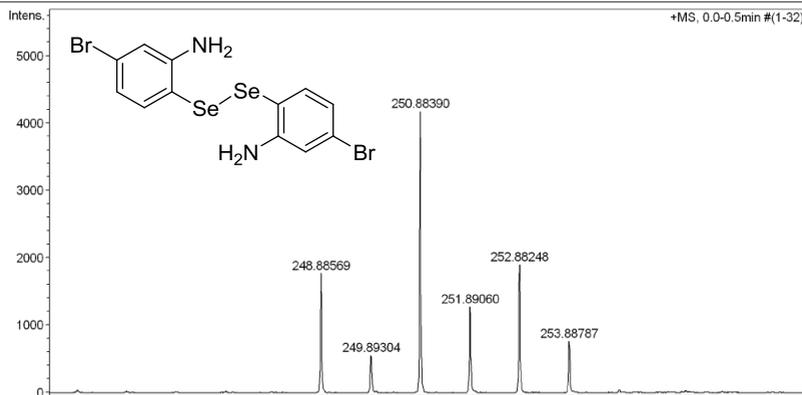


Espectro de RMN ^1H do composto **7d** em CDCl_3 a 200 MHz.

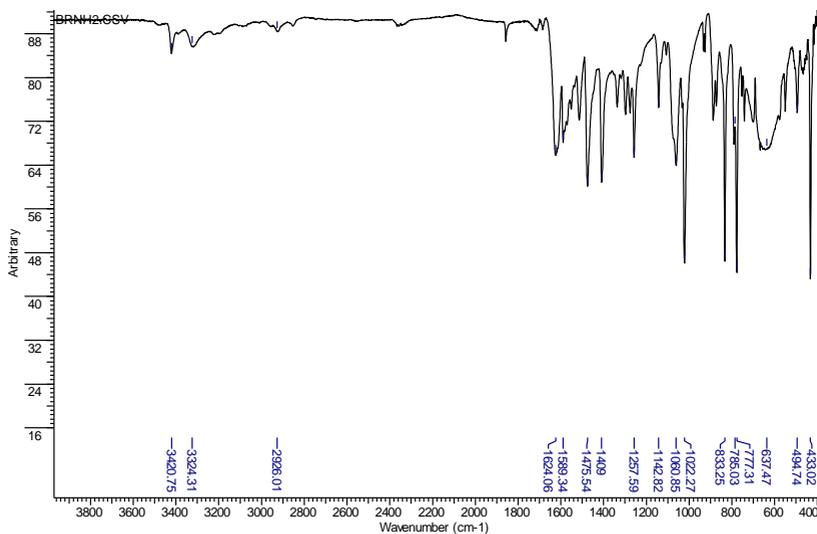


Espectro de RMN ^{13}C do composto **7d** em CDCl_3 a 50 MHz.

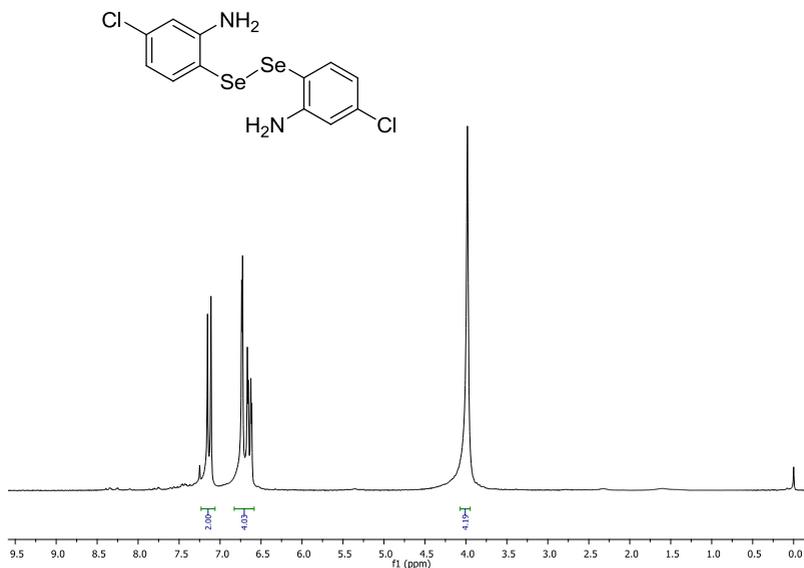
Acquisition Parameter					
Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.5 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	1000 V	Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	3.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	300.0 Vpp	Set Divert Valve	Source



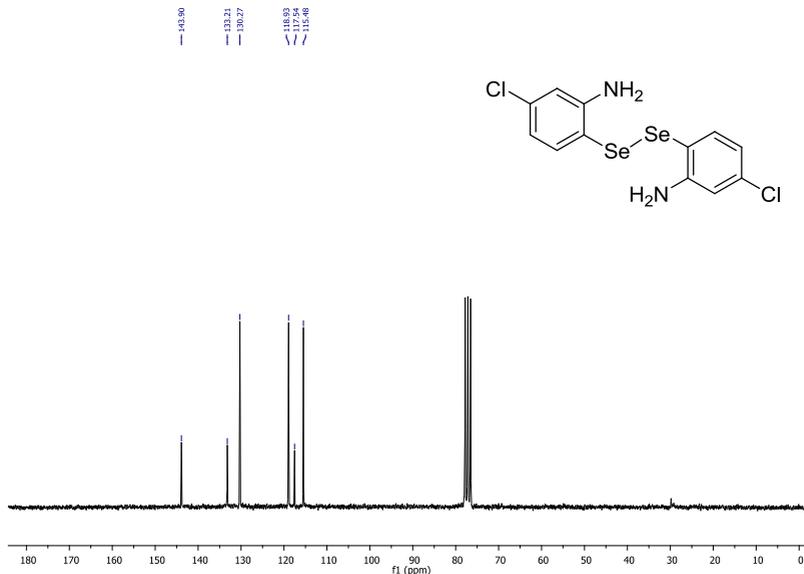
Espectro de massas de alta resolução do compostos **7d**.



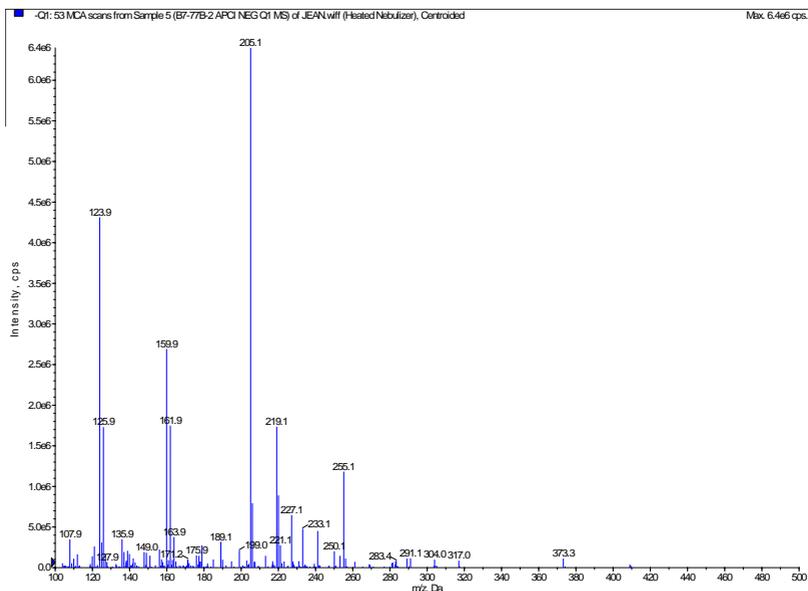
Espectro de IV (KBr) do composto **7d**.



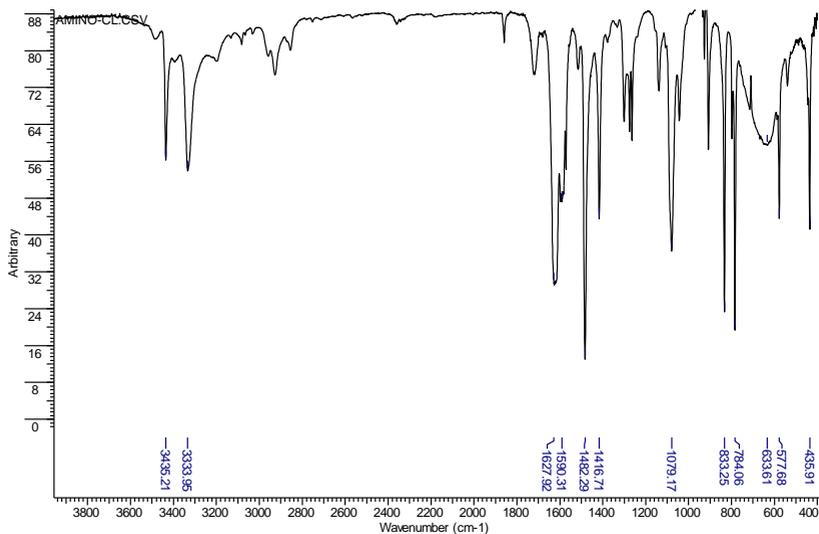
Espectro de RMN ^1H do composto **7e** em CDCl_3 a 200 MHz.



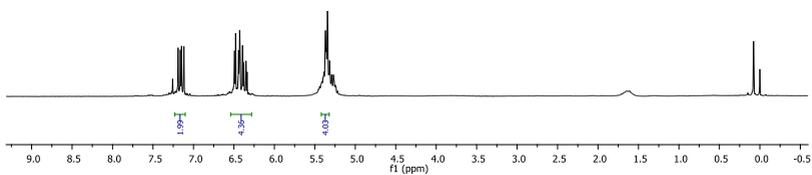
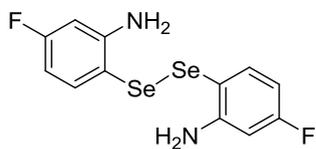
Espectro de RMN ^{13}C do composto **7e** em CDCl_3 a 50 MHz.



Espectro ESI_MS no modo de íons negativos para o composto **7e**.

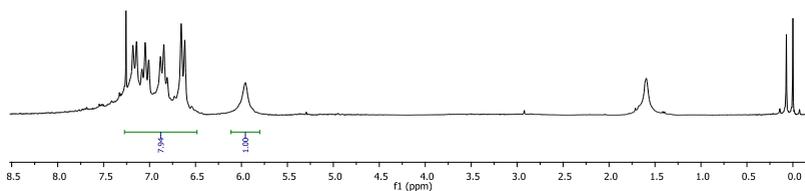
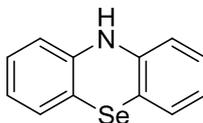


Espectro de IV (KBr) do composto **7e**.

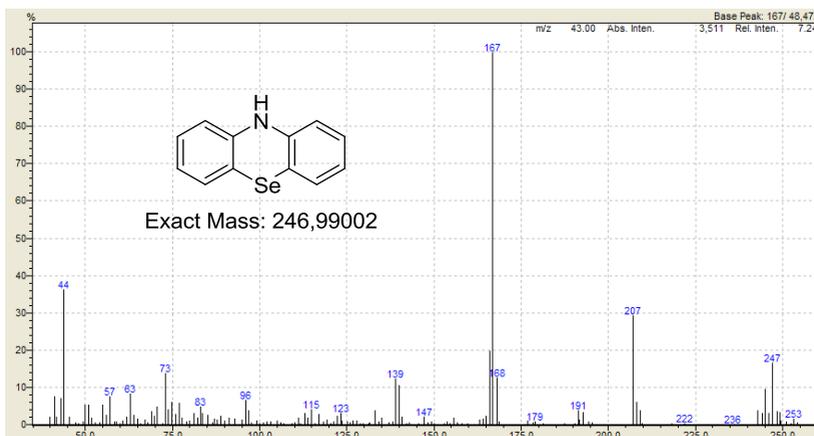


Espectro de RMN ^1H do composto **7f** em CDCl_3 a 200 MHz.

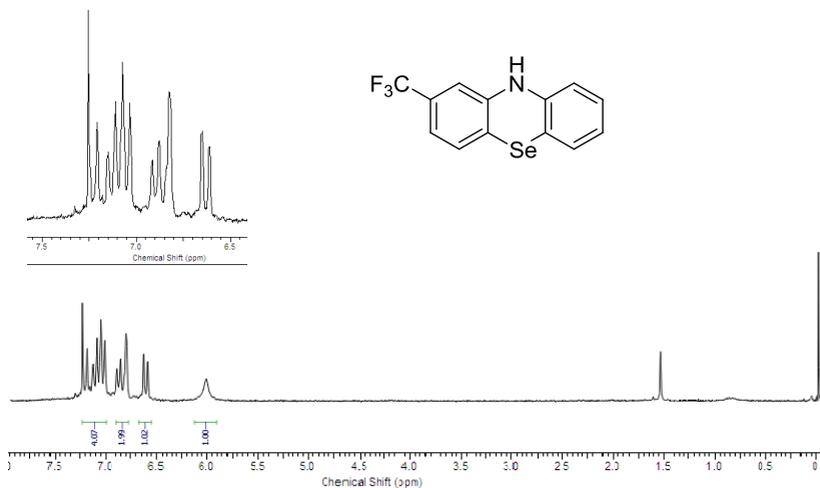
Espectros de RMN ^1H , ^{13}C e Massas dos Compostos 8a-b



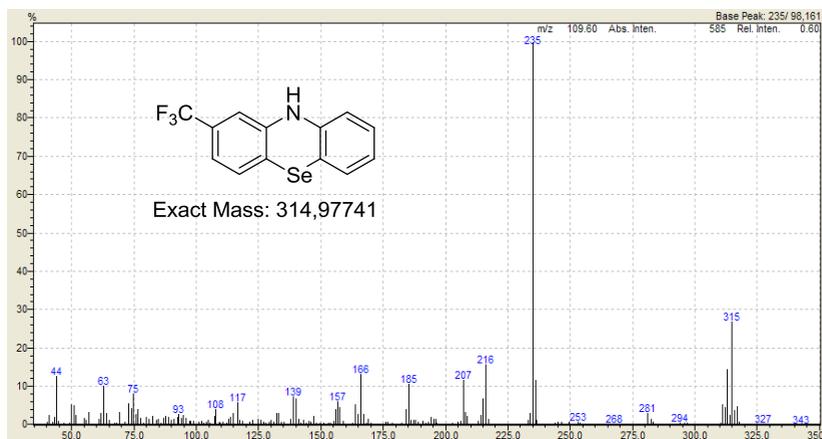
Espectro de RMN ^1H do composto **8a** em CDCl_3 a 200 MHz.



Espectro de massas de baixa resolução do composto **8a**.

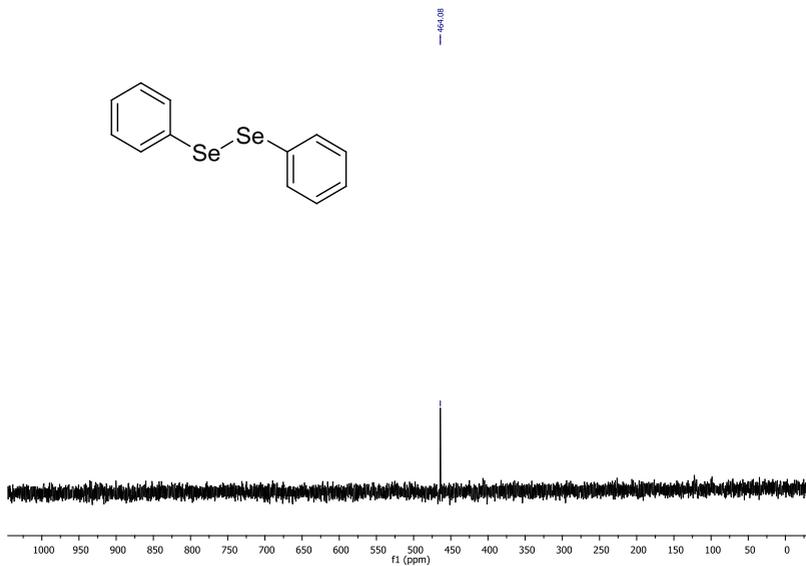


Espectro de RMN ^1H do composto **8b** em CDCl_3 a 200 MHz.

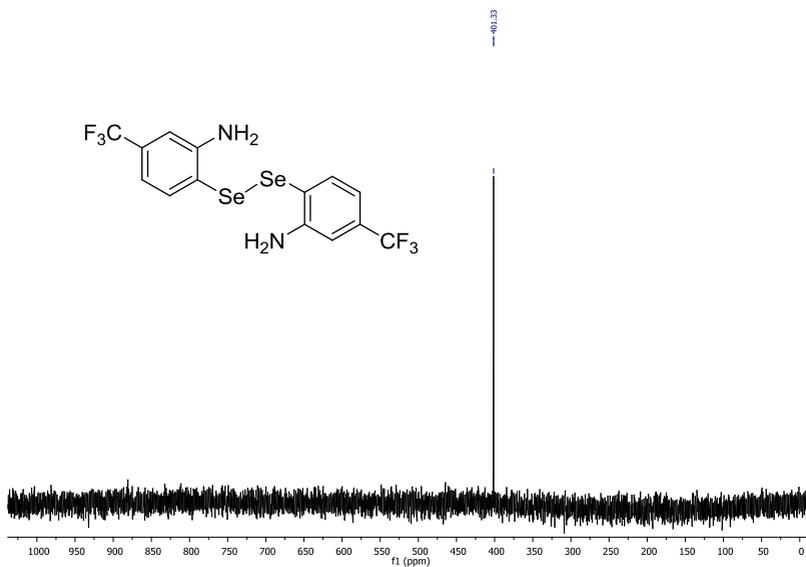


Espectro de massas de baixa resolução do composto **8b**.

Espectros de RMN ^{77}Se dos compostos 2a e 7b



Espectro de RMN ^{77}Se do composto 2a.



Espectro de RMN ^{77}Se do composto 7b.

Gráficos das Cinéticas da Atividade GPx-like

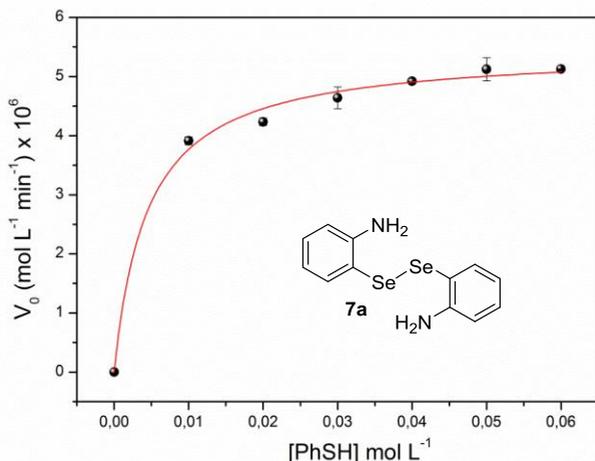


Gráfico de V_0 pela variação da concentração de tiofenol, mantendo-se a concentração de H_2O_2 e do catalisador disseleneto de bis(2-anilina) **7a** fixa em 15 mmol L⁻¹ e 0,01 mmol L⁻¹ respectivamente. A linha vermelha representa o ajuste não linear dos pontos experimentais pela equação 1 com $R^2 = 0,994$.

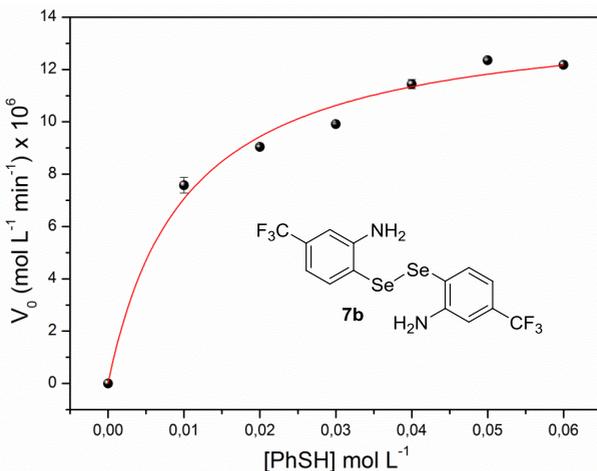


Gráfico de V_0 pela variação da concentração de tiofenol, mantendo-se a concentração de H_2O_2 e do catalisador disseleneto de bis(4-trifluorometil-2-anilina) **7b** fixa em 15 mmol L⁻¹ e 0,01 mmol L⁻¹ respectivamente. A linha vermelha representa o ajuste não linear dos pontos experimentais pela equação 1 com $R^2 = 0,986$.

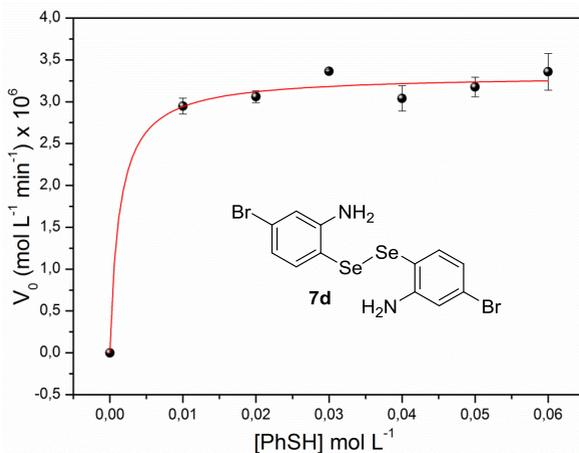


Gráfico de V_0 pela variação da concentração de tiofenol, mantendo-se a concentração de H_2O_2 e do catalisador disseleneto de bis(4-bromo-2-anilina) **7d** fixa em 15 mmol L^{-1} e $0,01 \text{ mmol L}^{-1}$ respectivamente. A linha vermelha representa o ajuste não linear dos pontos experimentais pela equação 1 com $R^2 = 0,988$.

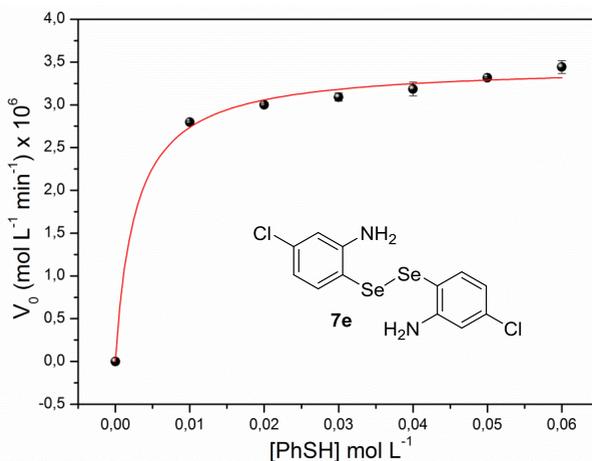


Gráfico de V_0 pela variação da concentração de tiofenol, mantendo-se a concentração de H_2O_2 e do catalisador disseleneto de bis(4-cloro-2-anilina) **7e** fixa em 15 mmol L^{-1} e $0,01 \text{ mmol L}^{-1}$ respectivamente. A linha vermelha representa o ajuste não linear dos pontos experimentais pela equação 1 com $R^2 = 0,995$.

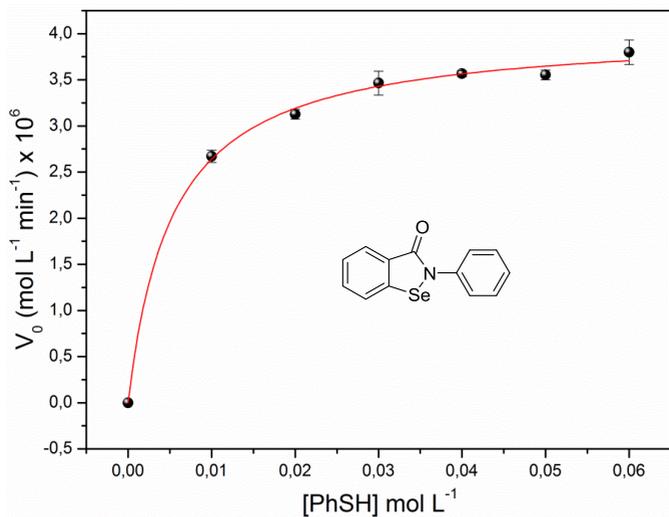


Gráfico de V_0 pela variação da concentração de tiofenol, mantendo-se a concentração de H_2O_2 e do catalisador Ebselen fixa em 15 mmol L^{-1} e $0,01 \text{ mmol L}^{-1}$ respectivamente. A linha vermelha representa o ajuste não linear dos pontos experimentais pela equação 1 com $R^2 = 0,997$.

Anexos



Microwave-assisted one-pot synthesis of symmetrical diselenides, ditellurides and disulfides from organoyl iodides and elemental chalcogen catalyzed by CuO nanoparticles

Giancarlo V. Botteselle^a, Marcelo Godoi^a, Fabio Z. Galetto^a, Luana Bettanin^a, Devender Singh^b, Oscar E.D. Rodrigues^b, Antonio L. Braga^{a,*}

^a Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-970, Florianópolis, SC, Brazil

^b Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 March 2012
Received in revised form 27 June 2012
Accepted 1 September 2012
Available online 7 September 2012

Keywords:

Diselenide
Ditelluride
Disulfide
CuO nanoparticle
Microwave irradiation

ABSTRACT

In this study CuO nanoparticles were applied as a catalyst for C–Se, C–Te, and C–S bond formation. The reaction was performed with organoyl iodides and elemental selenium, tellurium or sulfur under microwave irradiation in the presence of a base and solvent at 80 °C. This novel protocol allowed the synthesis of a variety of diselenides, ditellurides and disulfides in good to excellent yields in a very short reaction time.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Over the past few decades organochalcogen compounds have attracted considerable attention due to their importance as reagents and synthetic intermediates in organic synthesis [1–6]. Several types of these compounds play a crucial role in biology and biochemistry. For instance, they have been used as antioxidants and apoptosis inducers, and their role in the degradation of hydroperoxides and in the chemoprevention of cancer in a variety of organs has been exploited [7,8].

Several methods have been described for the synthesis of diorganoyl diselenides and ditellurides [9–18] which include the reaction of metal diselenides or ditellurides with organoylhalides [19–21], the well established reaction of Grignard reagents with elemental selenium or tellurium, the reduction of selenocyanates [22–25] and the oxidation of both selenols and selenolates [26,27]. Several methodologies have been described for the synthesis of diorganoyl disulfides generally obtained by oxidation of thiols [28–33] or even, according to Taniguchi, from elemental sulfur and aryl iodides catalyzed by Cu-bpy, aluminum and sodium carbonate [34].

However, most of these methods have drawbacks, such as the use of strong reducing agents, highly toxic gas, harsh reaction conditions, low yields, and/or complex manipulations, requiring the use of an inert atmosphere, besides a long reaction time.

Thus, there is a growing need for new methods that are truly efficient, high yielding, responsive to mild reaction conditions and carried out in a short reaction time. Currently, nanostructured metallic catalysts are commonly used in organic reactions, especially in coupling reactions [35–38], and generally these catalysts afford a more effective process and allow a genuine advance in relation to traditional methodologies. In this new intensive area CuO has emerged as a powerful and useful catalyst in several transformations [39–45].

In this context, we have recently reported the synthesis of organochalcogen compounds employing nano CuO as a catalyst in several transformations (Scheme 1) [46–49]. These include the preparation of organoyl diselenides and ditellurides through a cross-coupling reaction with either selenium or tellurium and organoyl halides using 10 mol% of catalyst [47]. Despite the effectiveness of this approach, the development of new methodologies for the synthesis of organoyl dichalcogenides under mild reaction conditions, open to the air, in a short reaction time and employing a lower amount of catalyst, is highly desirable.

In this context, besides the advantages associated with the use of nanocatalysts in organic reactions cited above, microwave irradiation has also been widely used in organic synthesis

* Corresponding author. Tel.: +55 48 37216850; fax: +55 48 37216427.
E-mail address: albraga@qmc.ufsc.br (A.L. Braga).

19/12/2012 017120001588
14-58 RESC



BR 10 2012 032447 4

Espaço reservado ao protocolo

Espaço para etiqueta

DEPÓSITO DE PEDIDO DE PATENTE OU DE CERTIFICADO DE ADIÇÃO

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:

O requerente solicita a concessão de um privilégio na natureza e nas condições abaixo indicadas

1. Depositante (71):

- 1.1 Nome: Universidade Federal de Santa Catarina
 1.2 Qualificação: Autarquia Federal
 1.3 CNPJ/CPF: 83899526000182
 1.4 Endereço Completo: Campus Universitário, s/nº, Trindade
 1.5 CEP: 88040900 1.6 Telefone: 4837219628 1.7 Fax:
 1.8 E-mail: dit@reitoria.ufsc.br

continua em folha anexa

2. Natureza: Invenção Modelo de Utilidade Certificado de Adição

Escreva, obrigatoriamente, e por extenso, a Natureza desejada: INVENÇÃO

3. Título da Invenção ou Modelo de Utilidade ou Certificado de Adição(54):

Processo de Produção de Disseleneto e Selenol Ésteres derivados da Efedrina, Compostos obtidos, Composição Farmacêutica, e, Uso de Compostos como Catalisadores e/ou Ligantes de Transformações ...

continua em folha anexa

4. Pedido de Divisão: do pedido nº _____ Data de Depósito: _____

5. Prioridade: interna unionista

O depositante reivindica a(s) seguinte(s):

Pais ou organização de origem	Número de depósito	Data do depósito

6. Inventor (72):

Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s)

- 6.1 Nome: Antônio Luiz Braga
 6.2 Qualificação: Servidor Docente 6.3 CPF: 920.406.598-20
 6.4 Endereço completo: Av. Julia D'Barreto, 199, Carvoeira, Florianópolis - SC
 6.5 CEP: 8804900 6.6 Telefone: 4837216427 6.7 Fax:
 6.8 E-Mail: braga.antonio@ufsc.br

continua em folha anexa

Cite this: DOI: 10.1039/c1gc16243h

www.rsc.org/greenchem

PAPER

Synthesis of selenol esters from diorganyl diselenides and acyl chlorides under solvent-free conditions and microwave irradiation†Marcelo Godoi,^a Eduardo W. Ricardo,^a Giancarlo V. Botteselle,^a Fabio Z. Galetto,^{a,b} Juliano B. Azeredo^a and Antonio L. Braga^{a*}

Received 6th October 2011, Accepted 18th November 2011

DOI: 10.1039/c1gc16243h

FULL PAPER



DOI: 10.1002/ejoc.201300295

Synthesis of Thiol Esters Using Nano CuO/Ionic Liquid as an Eco-Friendly Reductive System Under Microwave IrradiationJuliano B. Azeredo,^[a] Marcelo Godoi,^[a] Ricardo S. Schwab,^[b] Giancarlo V. Botteselle,^[a] and Antonio L. Braga^{*,[a]}**CHEMISTRY**
AN ASIAN JOURNAL**COMMUNICATIONS****Solvent-free Fmoc protection of amines under microwave irradiation**Marcelo Godoi,^[a] Giancarlo V. Botteselle,^[a] Jamal Rafique,^[a] Manuela S. T. Rocha,^[a] Jesus M. Pena^[a] and Antonio L. Braga^{*,[a]}



Universidade Federal de Santa Catarina
Pró-Reitoria de Pós-Graduação

HISTÓRICO ESCOLAR

Nome: **Giancarlo DI Vaccari Botteselle** Matrícula: 200941550
Data de nascimento: 28 de Agosto de 1984 Identificação: 010.281.510-04
Naturalidade: Cruz Alta / RS Nacionalidade: brasileira
Filiação: Renato Ponte Botteselle
Marta Ivana Vacari Botteselle

Programa de Pós-Graduação em Química

Portaria nº 1077/MEC/2012 de 31/08/2012 DOU de 13/09/2012

Pólo: Universidade Federal de Santa Catarina

Nível: Doutorado

Área de Concentração: Química Orgânica

Linha de Pesquisa: Não definida

Orientador: Antonio Luiz Braga

Data de Início no Curso: 01/09/2009

Situação: Regularmente Matriculado

Modalidade: Presencial

DISCIPLINAS

Período Letivo: 2009/2

Disciplina QMC4408000 Metodologia da Pesquisa III
Conc. Freq. - Créd. -
S FS T TP P Val. Professor
ADEMIR NEVES, Phd.

Período Letivo: 2010/1

Disciplina QMC3208000 Análise Orgânica
Conc. Freq. - Créd. -
A FS T TP P Val. Professor
4 4 Dr. MIGUEL SORIANO BALPARDA CARO
QMC4409000 Metodologia da Pesquisa IV
S FS ADEMIR NEVES, Phd.

Período Letivo: 2010/2

Disciplina EST3333004 Estágio de Docência
Conc. Freq. - Créd. -
S FS T TP P Val. Professor
4 Antonio Luiz Braga

Semestre: 20102 Disciplina: QMC5230 Química Orgânica Experimental I 04003 Fase: 04 Créditos: 4
Curso: QUÍMICA - Bacharelado Prof(a): ANTONIO LUIZ BRAGA

QMC3410000 Seminário B FS
QMC4411000 Metodologia da Pesquisa V A FS 4 Dr. ALMIR SPINELLI

Período Letivo: 2011/1

Disciplina QMC3207000 Química Orgânica Avançada I
Conc. Freq. - Créd. -
A FS T TP P Val. Professor
4 Dr. JOSIEL BARBOSA DOMINGOS

Período Letivo: 2011/2

Disciplina QMC3117000 Química Bioinorgânica
Conc. Freq. - Créd. -
A FS T TP P Val. Professor
4 4 ADEMIR NEVES, Phd.
QMC3120011 Tópicos Especiais em Química Antonio Luiz Braga
Bioquímica Estrutural

Período Letivo: 2012/1

Disciplina QMC510022 TEQI: QMC 3108 - Tópicos Especiais em Química Inorgânica: Complexos Metálicos em Solução
Conc. Freq. - Créd. -
A FS T TP P Val. Professor
4 Dr. BRUNO SZPOGANICZ

Carga horária: 600 horas/aula		Índice de aproveitamento: 4,00		
Créditos exigidos em Disciplinas:	40	Créditos completados em disciplinas:	36	
Créditos exigidos em Tese:	8	Créditos externos à UFSC em Disciplinas:	4	
Total de créditos exigidos:	48			
Total de créditos completados:	40	Créditos completados em Tese:	0	
Escola de Equivalência dos Conceitos:	Conceito	Descrição	Valor	Legenda
	A	EXCELENTE, com direito a créditos	4	Conc. Conceito
	B	BOM, com direito a créditos	3	Freq. Frequência
	C	REGULAR, com direito a créditos	2	Créd. Créditos, onde:
	E	INSUFICIENTE, sem direito a créditos	0	T = Teórico (1 = 15 Horas Aula)
	I	INCOMPLETO, sem direito a créditos	0	TP = Teórico-Prático (1 = 30 Horas Aula)
	T	TRANSFERIDO, sem direito a conceito e com direito a créditos	0	P = Prático (1 = 45 Horas Aula)
				Val. Validação

E considerado aprovado se obtém Frequência Suficiente (FS) e conceito igual ou superior a C.

BOLSAS

Descrição	Data de Início	Data de Término
CNPQ - Orientador	01/09/2009	31/08/2013

EVENTOS

Descrição	Data da Avaliação	Avaliação	Data de Início	Data de Término	Crédito/Carga Horária
Seminários	13/12/2010	Aprovado	01/08/2010	13/12/2010	
Seminários	15/07/2010	Aprovado	04/03/2010	15/07/2010	
Exame de Qualificação	13/12/2012	Aprovado	01/09/2009	13/12/2012	
Proficiência em Língua - Inglês	01/08/2007	Aprovado			
Proficiência em Língua - Espanhol	13/09/2010	Aprovado			

OBSERVAÇÕES

Créditos validados do Programa de Mestrada da USP-SP, referente a disciplina FBF5782 Retrossíntese e Planejamento Sintético de Moléculas Bioativas - Conceito A, Crédito 04, aprovado em reunião do colegiado do Programa em 14/04/2010.