

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Tese de Doutorado

*Síntese de selenoésteres a partir de cloretos de acila
ou anidridos utilizando PEG-400 como solvente*

MARILICE BRETANHA SILVEIRA

Pelotas, 21 de fevereiro de 2017.

Marilice Bretanha Silveira

*Síntese de calcogenoésteres a partir de cloretos de acila
ou anidridos utilizando PEG-400 como solvente*

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

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Pelotas, 21 de fevereiro de 2017.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada “*Síntese de calcogenoésteres a partir de cloretos de acila ou anidridos utilizando PEG-400 como solvente*”, de autoria de Marilice Bretanha Silveira.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gelson Perin - UFPel

Dr. Juliano Alex Roehrs - UFSC

Dr. José dos Santos Neto - UFPel

Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher - UFPel

*Ao meu filho Alexandre Pereira Vieira Fº e irmã Taisa
Bretanha Silveira, o meu eterno agradecimento por todo
amor, carinho e compreensão. Fica aqui, o meu sincero
muito obrigada por inúmeras “coisas” que só cabe a
nós.*

A vocês dedico este trabalho.

*Ao Prof. Perin, meu eterno agradecimento
pela oportunidade dessa experiência e
orientação concedida.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me mostrar sempre o melhor caminho.

Ao meu companheiro de jornada Mauro, e aos meus filhos Rafael, Alexandre e Ernesto por todo amor, dedicação e paciência.

Aos meus pais Athaydes e Vera, meus irmãos Taisa e Neto, pela constante assistência e afeto.

Ao Prof. Perin, meu agradecimento pela oportunidade, orientação e compreensão.

Aos colegas e professores do Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), em especial aos colegas do LASOL- 411 com quem compartilhei o espaço, o trabalho e as conquistas.

À Angelita Barcellos e Daniela Araujo por toda ajuda nesse trabalho e a Liane Soares pela parceria e apoio.

À Daniela Hartwig, Renata Lara e Leila Diniz pela amizade e apoio.

Aos amigos que mesmo de longe estão sempre na torcida Akel Kanaan e Camila Dariva.

Às agências financeiras CAPES, FINEP, CNPq e a FAPERGS pelas bolsas e auxílios concedidos e aos servidores do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel.

A todos que de alguma forma contribuíram com este trabalho.

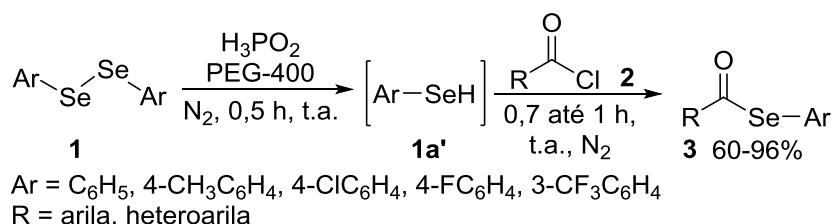
RESUMO

Título: Síntese de calcogenoésteres a partir de cloretos de acila ou anidridos utilizando PEG-400 como solvente

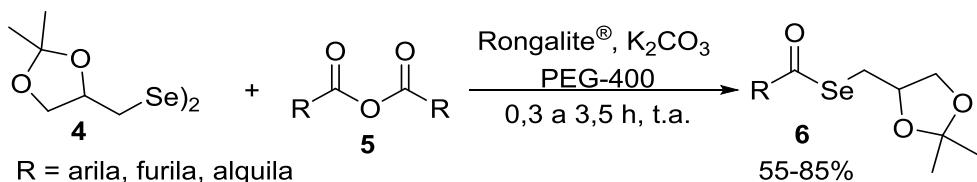
Autora: Marilice Bretanha Silveira

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Neste trabalho, é descrito um método verde para a síntese de selenoésteres **3**, através da reação de cloretos de acila **2** e arilselenol gerado *in situ* a partir da clivagem redutiva da ligação Se-Se de diferentes disselenetos de diorganoíla **1** com ácido hipofosforoso. As reações foram realizadas utilizando polietilenoglicol-400 (PEG-400) como solvente, a temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio. Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a excelentes e o PEG-400 pode ser facilmente recuperado e reutilizado.



Dentro da mesma linha de pesquisa, foi sintetizado uma série de novos selenoésteres derivados do glicerol **6**, utilizando o disseleneto de bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetila) **4** reagindo com diferentes anidridos **5**, utilizando o PEG-400 como solvente em presença de carbonato de potássio e Rongalite® para a clivagem da ligação Se-Se. Os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a excelentes.



Universidade Federal de Pelotas

Programa de Pós-Graduação em Química

Tese de Doutorado em Química

Pelotas, 21 de fevereiro de 2017.

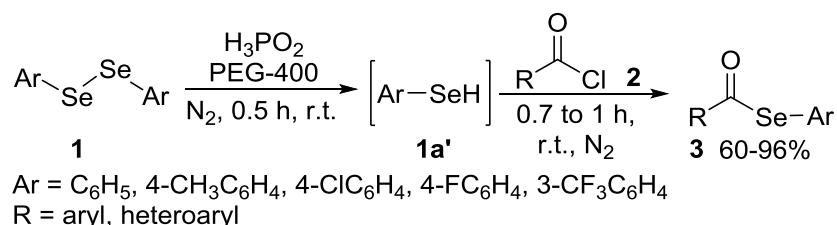
ABSTRACT

Title: Synthesis of selenoesters from acyl chlorides and anhydrides using PEG-400 as solvent

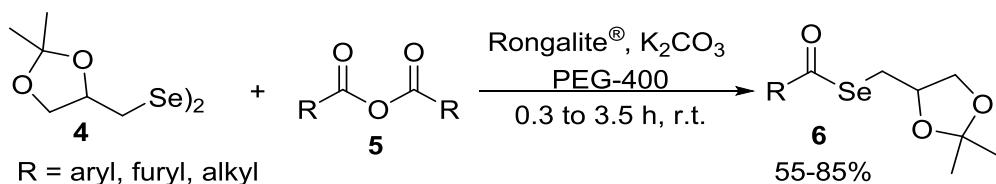
Author: Marilice Bretanha Silveira

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

In this study, a green method was described for the synthesis of selenoesters **3**, by reacting acyl chlorides **2** and arilselenol generated *in situ* from reductive cleavage of Se-Se bond different diaryl diselenide **1** with hypophosphorous acid. The reactions were carried out using polyethylene glycol-400 (PEG-400) as solvent, at room temperature and under nitrogen atmosphere. The products were obtained in yields ranging from good to excellent and PEG-400 can be easily recovered and reused.



Along the same line of research has described the synthesis of derivatives of glycerol selenoesters **6**, using the bis-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolanyl methyl)diselenide **4** reacting with different anhydrides **5** using PEG-400 as solvent in the presence of potassium carbonate and Rongalite® for cleavage of Se-Se bond. The products were obtained in yields ranging from moderate to excellent.



Universidade Federal de Pelotas

Programa de Pós-Graduação em Química

Ph.D. Thesis in Chemistry

Pelotas, February 21, 2017

ÍNDICE

RESUMO.....	vii
ÍNDICE DE TABELAS	xi
ÍNDICE DE FIGURAS	xii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xiv
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	2
2. REVISÃO DA LITERATURA	8
2.1. Síntese de selenoésteres	9
2.1.1. Síntese de selenoésteres a partir dos cloreto de acila	9
2.1.2. Síntese de selenoésteres a partir de anidridos	17
2.1.3. Síntese de selenoésteres a partir de aldeídos	18
2.1.4. Síntese de selenoésteres a partir de procedimentos alternativos	20
2.2. Síntese de organocalcogênios contendo a unidade 2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetila.....	21
2.3. Utilização da Rongalite® como agente redutor	25
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	29
3.1. Síntese de selenoésteres através da reação de cloreto de acila.....	29
3.2. Síntese de selenoésteres a partir do disseleneto derivado do glicerol	37
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	49
5.1. MATERIAIS E MÉTODOS.....	49
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	49
5.1.2. Espectrometria de Massas de alta e baixa resolução	49
5.1.3. Solventes e Reagentes	49
5.2. Procedimento geral para a síntese do cloreto de acila.....	50
5.3. Procedimento para preparação do solketal	50
5.4. Procedimento para preparação do solketal tosilado.....	51
5.5. Procedimento para preparação do dicalcogeneto 4 derivado do glicerol ..	51
5.6. Síntese do anidrido benzóico	52
5.7. Procedimento geral para a síntese de selenoésteres 3a-I a partir de cloreto de acila 2	52
5.8. Procedimento geral para a reutilização do PEG-400	53
5.9. Procedimento geral para a síntese dos selenoésteres 6a-h	56

6. REFERÊNCIAS	61
7. ESPECTROS SELECIONADOS	67
ANEXOS	87

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.	30
Tabela 2: Preparação dos selenoésteres 3a-I	32
Tabela 3. Otimização da síntese do selenoéster 6a	39
Tabela 4. Síntese dos selenoésteres 6 por acilação dos disselenetos 4	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas do glicerol e seus derivados.....	6
Figura 2. Reuso do PEG-400 como solvente verde.	32
Figura 3. Espectro de RMN ^1H do composto 3h em CDCl_3 a 400 MHz.	36
Figura 4. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h em CDCl_3 a 100 MHz	37
Figura 5. Espectro de RMN ^1H do composto 6a em CDCl_3 a 300 MHz.....	44
Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6a em CDCl_3 a 100 MHz	45
Figura 7. Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3 a 300 MHz.....	67
Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em CDCl_3 a 75 MHz	67
Figura 9. Espectro de RMN ^1H do composto 3b em CDCl_3 a 300 MHz	68
Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b em CDCl_3 a 75 MHz	68
Figura 11. Espectro de RMN ^1H do composto 3c em CDCl_3 a 300 MHz.....	69
Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c em CDCl_3 a 75 MHz	69
Figura 13. Espectro de RMN ^1H do composto 3d em CDCl_3 a 300 MHz	70
Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d em CDCl_3 a 75 MHz	70
Figura 15. Espectro de RMN ^1H do composto 3e em CDCl_3 a 300 MHz.....	71
Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3e em CDCl_3 a 75 MHz	71
Figura 17. Espectro de RMN ^1H do composto 3f em CDCl_3 a 400 MHz	72
Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f em CDCl_3 a 100 MHz	72
Figura 19. Espectro de RMN ^1H do composto 3h em CDCl_3 a 400 MHz	73
Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h em CDCl_3 a 100 MHz	73
Figura 21. Espectro de RMN ^1H do composto 3i em CDCl_3 a 400 MHz.....	74
Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3i em CDCl_3 a 100 MHz	74
Figura 23. Espectro de RMN ^1H do composto 3j em CDCl_3 a 400 MHz	75
Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3j em CDCl_3 a 100 MHz	75
Figura 25. Espectro de RMN ^1H do composto 3k em CDCl_3 a 400 MHz.....	76
Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3k em CDCl_3 a 100 MHz	76
Figura 27. Espectro de RMN ^1H do composto 6a em CDCl_3 a 300 MHz.....	77
Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6a em CDCl_3 a 100 MHz	77
Figura 29. Espectro de RMN ^1H do composto (S)-6a em CDCl_3 a 300 MHz.....	78
Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C do composto (S)-6a em CDCl_3 a 100 MHz	78
Figura 31. Espectro de RMN ^1H do composto 6b em CDCl_3 a 300 MHz	79

Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6b em CDCl_3 a 100 MHz	79
Figura 33. Espectro de RMN ^1H do composto 6c em CDCl_3 a 400 MHz.....	80
Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6c em CDCl_3 a 100 MHz	80
Figura 35. Espectro de RMN ^1H do composto 6d em CDCl_3 a 400 MHz	81
Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6d em CDCl_3 a 100 MHz	81
Figura 37. Espectro de RMN ^1H do composto 6e em CDCl_3 a 400 MHz.....	82
Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6e em CDCl_3 a 100 MHz	82
Figura 39. Espectro de RMN ^1H do composto 6f em CDCl_3 a 400 MHz	83
Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6f em CDCl_3 a 100 MHz	83
Figura 41. Espectro de RMN ^1H do composto 6g em CDCl_3 a 400 MHz	84
Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6g em CDCl_3 a 100MHz	84
Figura 43. Espectro de RMN ^1H do composto 6h em CDCl_3 a 400 MHz	85
Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6h em CDCl_3 a 100 MHz	85
Figura 45. Espectro de RMN ^1H do composto 7a em CDCl_3 a 400 MHz.....	86
Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C do composto 7a em CDCl_3 a 100 MHz	86

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AE	Acetato de etila
H ₃ PO ₂	Ácido hipofosforoso
TFA	Ácido Trifluoracético
[bmim]PF ₆	1-Butil-3-metilimidazolium hexafluorfosfato
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DCC	Diciclohexilcarbodiamida
EtOH	Etanol
TBAF	Fluoreto de Tetrabutilâmônio
NaBH ₄	Hidreto de Boro e Sódio
Sml ₂	Iodeto de samário II
M.O.	Micro-ondas
ppm	Partes por Milhão
PTB	Peróxido de <i>tert</i> -butila
PDTB	Peróxido di- <i>tert</i> -butila
PEG-400	Polietilenoglicol-400
ITPB	Proteína inibidora da tripsina pancreática bovina
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
<i>m/z</i>	Razão Massa/Carga
MgSO ₄	Sulfato de Magnésio
PPh ₃	Trifenilfosfina
THF	Tetrahidrofurano

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O interesse por compostos contendo átomos de enxofre, selênio e telúrio têm aumentado continuamente devido as suas aplicações sintéticas e de suas propriedades biológicas.¹ Mais especificamente, os compostos contendo átomos de selênio em suas estruturas, vêm ganhando destaque por desempenharem funções fundamentais em processos biológicos e, existem diversos estudos que comprovam importantes atividades terapêuticas, assim como antivirais e anti-envelhecimento.^{1,2} Além disto, os átomos de calcogênios são facilmente introduzidos e eliminados de moléculas orgânicas e apresentam propriedades específicas, tais como estabilização de carbânions gerados nos átomos de carbono aos quais estão ligados.³ Assim, eles são amplamente utilizados como intermediários em síntese orgânica⁴ e podem ser aplicados eficientemente como catalisadores quirais em síntese orgânica assimétrica.⁵

Entre os organocalcogênios, podem-se destacar os calcogenoésteres, por serem intermediários versáteis em várias transformações orgânicas, como por exemplo, aplicações como precursores de carbocátions e radicais acila, também utilizados na síntese de compostos de maior complexidade estrutural⁶ e produtos

¹ (a) Jacob, C.; Giles, G. I.; Giles, N. M.; Sies, H. *Angew. Chem.* **2003**, 42, 4742. (b) Sarma, B. K.; Mugesh, G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 965. (c) Doering, M.; Ba, L. A.; Lilienthal, N.; Nicco, C.; Scherer, C.; Abbas, M.; Zada, A. A. P.; Coriat, R.; Burkholz, T.; Wessjohann, L.; Diederich, M.; Batteux, F.; Herling, M.; Jacob, C. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6954. (d) Ninomiya, M.; Garudb, D. R.; Koketsua, M. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2968. (e) Ibrahim, M.; Hassan, W.; Deobald, A. M.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T. *Biol. Trace Elem. Res.* **2012**, 149, 399. (f) Victoria, F. N.; Anversa, R.; Penteado, F.; Castro, M.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, 742, 131. (g) Orian, L.; Toppo, S *Free Radical Bio. Med.* **2014**, 66, 65. (h) Goldbeck, J. C.; Victoria, F. N.; Motta, A. M.; Savegnago, L.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Silva, W. P. *LWT-Food Sci. Technol.* **2014**, 59, 813. (i) Gonçalves, L. C. C.; Victória, F. N.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5275. (j) Donato, F.; Pavin, N. F.; Goes, A. T. R.; Souza, L. C.; Soares, L. C.; Rodrigues, O. E. D.; Jesse, C. R.; Savegnago, L. *Pharm. Biol.* **2015**, 53, 395.

² (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255. (b) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 11, 2032.

³ (a) Flemer, S. *Molecules* **2011**, 16, 3232. (b) Braga, A. L.; Barcellos, T.; Paixao, M. W.; Deobald, A. M.; Godoi, M.; Stefani, H. A.; Cella, R.; Sharma, A. *Organometallics* **2008**, 27, 4009. (c) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Ver.* **2009**, 109, 1277.

⁴ (a) Mugesh, G.; Du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125. (b) Salgueiro, W. G.; Xavier, M. C. D. F.; Duarte, L. F. B.; Câmara, D. F.; Fagundez, D. A.; Soares, A. T. G.; Perin, G.; Alves, D.; Avila, D. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 75, 448.

⁵ (a) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3740. (b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1921. (c) Santi, C.; Santoro, S.; Battistelli, B. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 2442. (d) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2032.

⁶ (a) Coleman, T. M.; Li, N.; Huang, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4307. (b) Pattenden, G.; Stoker, D. A.; Winne, J. M. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5767.

naturais.⁷ Além disso, estes compostos demonstraram um amplo espectro de atividades farmacológicas.⁸

Os selenoésteres são sintetizados de maneira eficiente a partir de compostos carbonílicos, como halogenetos de acila,⁹ anidridos¹⁰ e aldeídos¹¹ reagindo com espécies nucleofílicas de selênio, no entanto os selenoésteres também são sintetizados através de procedimentos alternativos com iodetos de arila¹² e calcogenoacetilenos¹³. As metodologias sintéticas mais utilizadas para a incorporação de selênio em compostos orgânicos envolvem a preparação do ânion selenolato, que pode ser gerado através da clivagem redutiva da ligação Se-Se. Geralmente, são utilizados procedimentos para gerar selenolatos *in situ* utilizando

vários agentes de redução, tais como sais de cobre,¹⁴ NaBH₄,¹⁵ PPh₃,¹⁶ Sml₂¹⁷ e outros metais,¹⁸ como o índio e o itérbio.

⁷ (a) Inoue, M.; Yamashita, S.; Ishihara, Y.; Hirama, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5805. (b) Horst, B. T.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3013.

⁸ (a) Baca, M.; Muir, T. W.; SchniSlzer, M.; Kent, S. B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1881. (b) Alvarez, E. D.; Plano, D.; Font, M.; Calvo, A.; Prior, C.; Jacob, C.; Palop, J. A.; Sanmartin, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 73, 153.

⁹ (a) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Larghi, E. L. *Organometallics* **1999**, 18, 5183. (b) Ren, K.; Wang, M.; Liu, P.; Wang, L. *Synthesis* **2010**, 1078. (c) Singh, D.; Narayananperumal, S.; Gul, K.; Godoi, M.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Green Chem.* **2010**, 12, 957. (d) Tabarelli, G.; Alberto, E. E.; Deobald, A. N.; Marin, G.; Rodrigues, O. E. D.; Dornelles, L.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5728. (e) Gul, K.; Narayananperumal, S.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3592. (f) Narayananperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K.; Kawasoko, C. Y.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2011**, 67, 4723. (g) Marin, G.; Braga, A. L.; Rosa, A. S.; Galetto, F. Z.; Burrow, R. A.; Gallardo, H.; Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4614. (h) Godoi, M.; Ricardo, E. W.; Botteselle, G. V.; Galetto, F. Z.; Azeredo, J. B.; Braga, A. L. *Green Chem.* **2012**, 14, 456. (i) Wallner, O. A.; Szabó, K. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9215. (j) Taher, D.; Corrigan, J. F. *Organometallics* **2011**, 30, 5943. (k) Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Tiberi, C. *Synlett* **2011**, 15, 2248. (l) Santi, C.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Green Chem.* **2012**, 14, 1277.

¹⁰ (a) Dan, W.; Deng, H.; Chen, J.; Liu, M.; Ding, J.; Wu, H. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7384. (b) Joshaghani, M.; Movassagh, B.; Shamsipoor, M. *J. of Chem. Research* **2004**, 148.

¹¹ (a) Inoue, T.; Takeda, T.; Kambe, N.; Ogawa, A.; Ryu, I. Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5824. (b) He, C.; Qian, X.; Sun, P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6072. (c) Liou, J. C.; Badsara, S. S.; Huang, Y.; Lee, C. *RSC Adv.* **2014**, 4, 41237.

¹² Nishiyama, Y.; Tokunaga, K.; Kawamatsu, H.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1507.

¹³ (a) Braga, A. L.; Martins, T. L. C.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3297. (b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Terlizzi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 16, 3447.

¹⁴ (a) Taniguchi, N. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1241. (b) Braga, A. L.; Barcellos, T.; Paixao, M. W.; Deobald, A. M.; Godoi, M.; Stefani, H. A.; Cellia, R.; Sharma, A. *Organometallics* **2008**, 27, 4009. (c) Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Savegnago, L.; Alves, D. *Green Chem.* **2012**, 14, 1030.

¹⁵ (a) Braga, H. C.; Wouters, A. D.; Zerillo, F. B.; Lüdtke, D. S. *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 2328. (b) Lenardão, E. J.; Gonçalves, L. C. C.; Mendes, S. R.; Saraiva, M. T.; Alves D; Jacob, R.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2093.

Outro sistema que vem sendo utilizado para clivagem da ligação Se-Se é a utilização do ácido hipofosforoso (H_3PO_2), este agente de redução¹⁹ é estável ao ar, não tem metal na sua composição e é utilizado eficazmente em solução aquosa. Nosso grupo de pesquisa publicou três²⁰ metodologias utilizando o H_3PO_2 , como agente redutor, para a formação *in situ* de selenol a partir de disselenetos de diorganoíla, com aplicação na síntese de selenetos diarílicos não simétricos,^{20a} piridinas selenofuncionalizadas^{20b} e benzosenazóis ou benzosenazolininas.^{20c}

Em geral, a maior parte dos métodos descritos para a síntese de selenoésteres utilizam longos tempos reacionais,^{9g} requerem altas temperaturas^{11b} e usam solventes voláteis.^{9k} No entanto, há alguns métodos alternativos para a síntese de selenoésteres utilizando solventes verdes tais como água,^{9l} líquido iônico como solvente reciclável^{9c-9f} e a utilização de irradiação de micro-ondas^{9h,11c} em meio isento de solventes.

Com isso, os trabalhos mencionados acima, levaram a um progresso notável na síntese de selenoésteres com metodologias verdes. A partir deste princípio, os polietilenoglicóis (PEGs) são polímeros de baixo peso molecular, que são constituídos por monômeros do etilenoglicol e, devido aos grupos éter hidrofílicos ao longo da cadeia e dos grupos álcoois terminais do polímero este apresenta uma solubilidade em água. Estes são considerados solventes verdes por serem biodegradáveis, biocompatíveis, não tóxico, não volátil, possuem baixa inflamabilidade, e são conhecidos por serem compostos de baixo custo.²¹

O uso do PEG como solvente é descrito em uma gama de transformações orgânicas, por exemplo, em reações multicomponentes,²² adição de Michael²³ e

¹⁶ Banerjee, S.; Adak, L.; Ranu, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2149.

¹⁷ Tu, Y. W.; Zhou, L. J.; Lv, X.; Wang, X. X. *Indian J. Chem.* **2014**, 53B, 435.

¹⁸ (a) Dowsland, J.; McKerlie, F.; Procter, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4923. (b) Munbunjong, W.; Lee, E. H.; Ngernmaneerat, P.; Kim, S. J.; Singh, G.; Chavasiri, W.; Jang, D. O. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2467.

¹⁹ Günther, W. H. H. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1202.

²⁰ (a) Balaguez, R. A.; Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perin, G.; Schumacher, R. F.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1057. (b) Thurow, S.; Webber, R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Letters*, **2013**, 54, 3215. (c) Balaguez, R. A.; Krüger, R.; Radatz, C. S.; Rampon, R. S.; Lenardão, E. J.; Schneider, P. H.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2735.

²¹ (a) Kerton, F. M.; Marriott, R. *RSC Green Chemistry Book Series - Alternative Solvents for Green Chemistry*, 2nd Edition, RSC Publishing: Cambridge, UK, **2013**. (b) Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4th Edition. WILEY-VCH: Weinheim, **2011**.

²² Gu, Y. *Green Chem.* **2012**, 14, 2091.

reações de cicloadição,²⁴ assim como em outras reações clássicas de formação de ligações carbono-carbono.²⁵ Nos últimos anos, o PEG tem sido descrito como meio reacional para geração de ânion calcogenolato seguido da sua adição a alquinos²⁶ ou em alquenos deficientes em elétrons,²⁷ oxidação de dissulfetos²⁸ e vários procedimentos envolvendo a síntese de compostos organocalcogênios.²⁹ Em destaque, entre as diversas propriedades deste solvente, a facilidade de separação do produto do meio reacional é bem descrita.

Na mesma linha, está sendo utilizado como solvente verde o glicerol ou 1,2,3-propanotriol **8** que é um coproducto do biodiesel, líquido viscoso a 25 °C. Em síntese orgânica este é empregado como solvente verde em diferentes reações como oxidação, adição, acoplamento dentre outras.³⁰ Para ampliar a sua aplicação, novos estudos vêm sendo desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa utilizando compostos derivados do glicerol.³¹ Somado a isso, ainda pode ser utilizado como reagente químico, como por exemplo, em reações de desidratação do glicerol, formando a acroleína **9**³² e em reações de desidratação oxidativa do glicerol, obtendo-se ácido acrílico **10**, reagentes valorizados na indústria química.³³

²³ Feu, K. S.; Torre, A. F.; Silva, S.; Moraes Junior, M. A. F.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *Green Chem.* **2014**, 16, 3169.

²⁴ Billault, I.; Pessel, F.; Petit, A.; Turgis, R.; Scherrmann, M-C. *New J. Chem.* **2015**, 39, 1986.

²⁵ Vafaeenezadeh, M.; Hashemi, M. M. *J. Mol. Liq.* **2015**, 207, 73.

²⁶ Lara, R. G.; Rosa, P. C.; Soares, L. K.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10414.

²⁷ (a) Perin, G.; Borges, E. L.; Rosa, P. C.; Carvalho, P. N.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1718.

(b) Perin, G.; Borges, E. L.; Peglow, T. J.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5652.

²⁸ Cai, M-T.; Lv, G-S.; Chen, J-X.; Gao, W-X.; Ding, J-C.; Wu, H-Y. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 368.

²⁹ (a) Reddy, K. H. V.; Satish, G.; Ramesh, K.; Karnakar, K.; Nageswar, Y. V. D. *Chem. Lett.* **2012**, 41, 585.

(b) Perin, G.; Borges, E. L.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2066. (c) Kundu, D.; Mukherjee, N.; Ranu, B. C. *RSC Adv.* **2013**, 3, 117. (d) Lenardão, E. J.; Soares, L. K.; Barcellos, A. M.; Perin, G. *Cur. Green Chem.* **2016**, 3, 1.

³⁰ Mota, C. J. A.; Silva, C. X. A.; Gonçalves, V. L. C. *Química Nova* **2009**, 32, 639.

³¹ (a) Borges, E. L.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Perin, G. *New J. Chem.* **2016**, 40, 2321. (b) Soares, L. K.; Silva, R. B.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Perin, G. *Chemistry Select* **2016**, 1, 2009.

³² Chai, S.; Wang, H.; Lianga, Y.; Xu, B. *Green Chemistry* **2007**, 9, 1130.

³³ Pestana, C. F. M.; Guerra, A. C. O.; Ferreira, G. B.; Turcia, C. C.; Mota, C. J. A. *Journal of The Brazilian Chemical Society* **2013**, 24, 100.

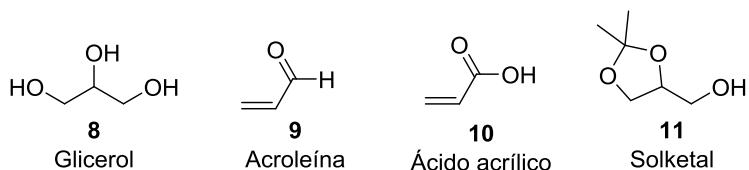
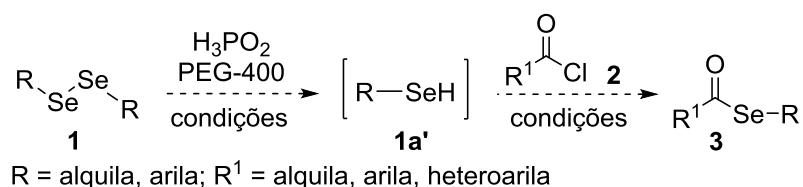


Figura 1. Estrutura do glicerol e seus derivados.

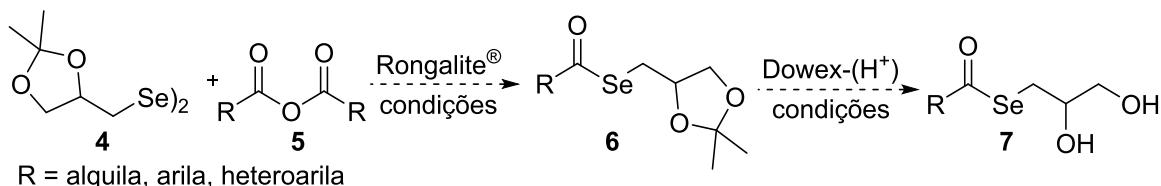
Uma interessante versatilidade da molécula do glicerol é sua capacidade de favorecer reações de ciclização e formação de cetais cíclicos de 5 membros **11**, que são formados através da reação de proteção de uma das hidroxilas terminais e a central do glicerol por cetonas, este têm diversas aplicações, destacando-se o seu uso como aditivo para combustíveis, em cosméticos e em produtos farmacêuticos.³¹

Sendo assim, o objetivo deste trabalho é desenvolver uma metodologia alternativa para a síntese de selenoésteres **3**, utilizando disseleneto de diorganoíla **1** e cloretos de acila **2** na presença de H_3PO_2 como agente redutor. Aplicando este sistema para preparar arilselenol *in situ*, seguido de sua condensação com diferentes cloretos de acila (Esquema 1).



Esquema 1

Em uma segunda parte do trabalho, planejou-se o estudo para a síntese de novos selenoésteres **6**, a partir da reação de disselenetos derivados do glicerol **4** com anidridos **5**, utilizando base e Rongalite® (sulfoxilato de formaldeído de sódio, $\text{NaHSO}_2 \cdot \text{CH}_2\text{O} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) como agente redutor (Esquema 2). Ainda, avaliar a reação de desproteção do cetal, com o objetivo de preparar o selenoéster **7** solúvel em água.



Esquema 2

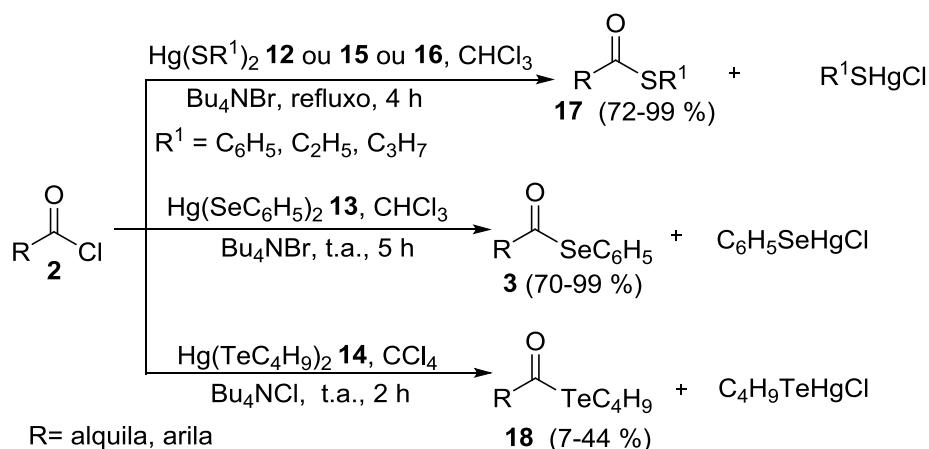
REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Síntese de selenoésteres

Os selenoésteres podem ser sintetizados através de diversas metodologias descritas na literatura.⁹⁻¹³ A escolha do método mais apropriado deve levar em consideração aspectos, como os grupos funcionais presentes no substrato, o preço, a toxicidade e a disponibilidade dos seus materiais de partida. Por isso, serão discutidos os métodos para obtenção de selenoésteres empregando como materiais de partida, os cloretos de acila, anidridos e aldeídos.

2.1.1. Síntese de selenoésteres a partir dos cloreto de acila

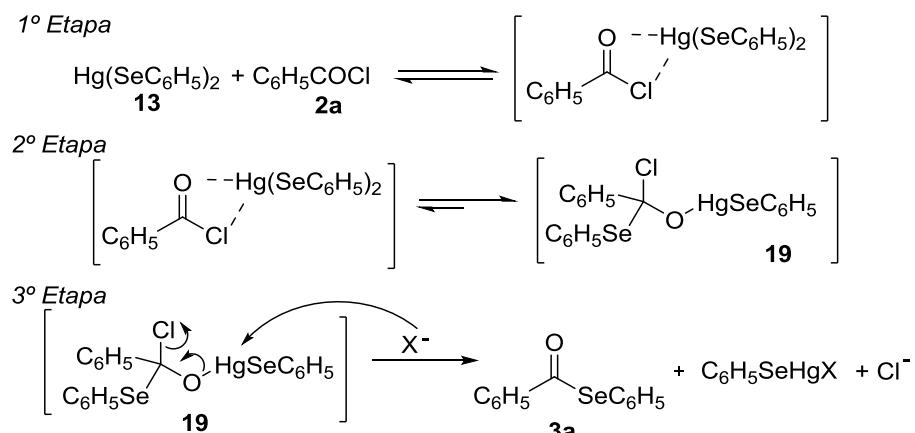
Em 1999 Silveira e colaboradores^{9a} desenvolveram uma metodologia para a síntese de calcogenoésteres com base na reação de compostos bis(organoilcalcogenolatos) de mercúrio, são estes os bis(feniltiolatos) de Hg **12**, bis(fenilselenolato) de Hg **13**, cloreto de bis(butiltelurolato) de Hg **14**, bis(etanotiolato) de Hg **15** e cloreto de bis[(2-metil)-2-propanotiolato] de Hg **16**, com cloretos de acila **2** em clorofórmio ou tetracloreto de carbono utilizando como catalisador o brometo de tetrabutilamonio (Esquema 3).



Esquema 3

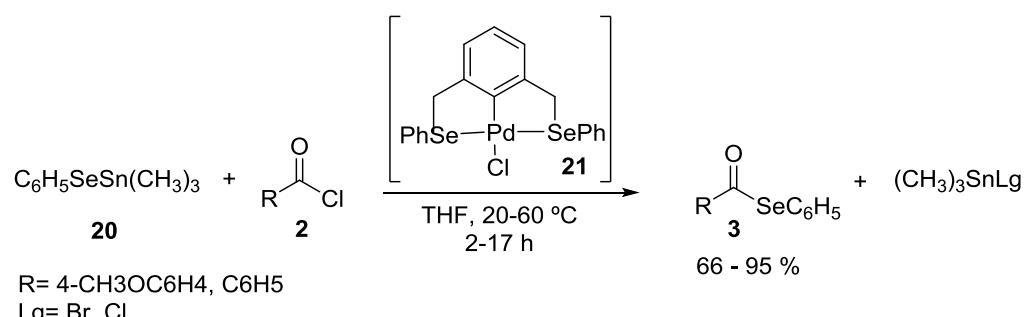
O mecanismo proposto se divide em três etapas, primeiramente há a complexação do mercúrio com o átomo de cloro e com oxigênio, deixando a carbonila mais ativada. Na segunda etapa há a formação de uma nova ligação oxigênio-Hg juntamente com a transferência de um grupamento C_6H_5Se e fornecendo o intermediário tetraédrico **19**. Por fim, na última etapa o intermediário **19**

sofre a perda de $\text{ClHgSeC}_6\text{H}_5$, fornecendo o produto **3a** (Esquema 4). Mais especificamente, os selenoésteres foram obtidos em rendimentos que variaram de 70 a 99% após 5 h de reação.^{9a} Mesmo a metodologia sendo eficiente, hoje se procura evitar o uso de Hg por ser tóxico.³⁴



Esquema 4

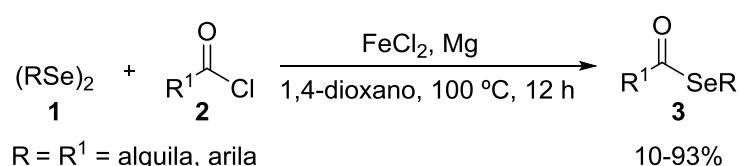
Assim como a metodologia anterior há métodos descritos na literatura que utilizam diferentes metais para sintetizar selenoésteres, incluindo complexos de paládio. Nesta linha, Szabó e colaboradores⁹ⁱ estudaram a possibilidade do emprego do trimetilestanilfenilseleneto **20** como uma fonte de fenilselênio nucleofílico reagindo com halogenetos de propargila, alila, benzila e benzoíla **2** na presença de um complexo catalisador de paládio **21** (Esquema 5). Na síntese dos selenoésteres foi utilizado o cloreto de benzoíla e, esta reação ocorreu de modo eficiente para a selenação dos grupos funcionais como carbometoxi, tosilamino, nitro, brometo de arila e para grupos hidroxi desprotegidos. Estudos sobre o mecanismo da reação indicam que o ciclo catalítico é iniciado pela formação do complexo catalisador paládio-selênio que, subsequentemente, reage com o substrato eletrofílico.



Esquema 5

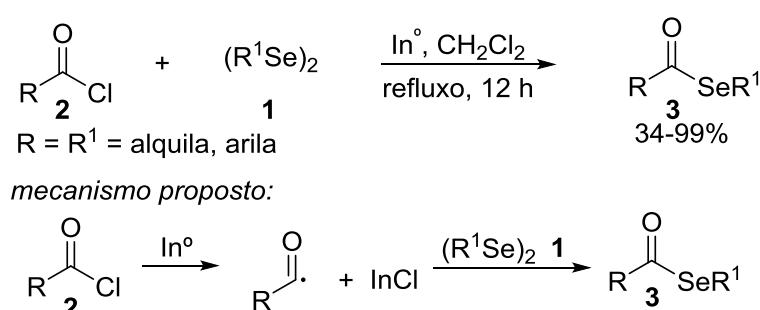
³⁴ Azevedo, F. A.; Nascimento, E. S.; Chasin, A. *Tec. R. Bai. Tecnol.* **2001**, 16, 87.

Outra metodologia para a síntese de selenoésteres, utiliza magnésio em pó no sistema catalisador FeCl_2/Mg , sendo 5 mol% do cloreto de ferro (II) para 1,0 equivalente de magnésio em pó, por meio da reação de disselenetos **1** e cloretos de acila **2** obtendo os produtos **3** com bons rendimentos após 12 h de reação a 100 °C (Esquema 6).^{9b} Quando utilizado somente o FeCl_2 não houve formação do produto. Esta metodologia também foi explorada utilizando anidrido benzoico e os resultados estão descritos no item 2.1.2 desta revisão bibliográfica.



Esquema 6

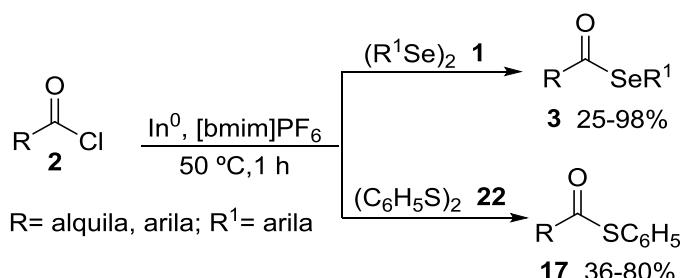
Alguns autores descrevem a utilização do elemento índio para síntese de selenoésteres e a seguir serão discutidas duas metodologias publicadas. Paixão e colaboradores^{9g} descreveram a síntese para vários selenoésteres sob condições de reação brandas. Os produtos desejados foram sintetizados com rendimentos que variaram de bons a ótimos, utilizando disselenetos de diorganoíla **1**, cloretos de acila **2**, 1,0 equivalente de índio metálico em diclorometano e sob refluxo por 12 horas. Quando foram utilizados substratos com substituintes alquila os produtos foram obtidos com rendimentos menores comparados com substituintes arila. Por exemplo, utilizando o cloreto de 2,2-dimetilpropionila, o respectivo selenoéster foi obtido com apenas 34% de rendimento. Os autores descreveram o mecanismo da reação para a formação do selenoéster no qual ocorre em primeiro lugar por meio da transferência de um elétron do índio ao cloreto de acila **2** a formação de um radical acila e o sal cloreto de índio. De acordo com os autores o radical acila assim formado reage com $(\text{C}_6\text{H}_5\text{Se})_2$ em uma reação $\text{S}_{\text{N}}2$ levando ao respectivo selenoéster **3** (Esquema 7).



Esquema 7

Outra metodologia que utiliza o elemento índio para a síntese de selenoésteres foi proposta por Braga e colaboradores.^{9d} Neste procedimento o índio metálico (1 equiv) foi utilizado como agente redutor em líquido iônico ([bmim]PF₆) a 50 °C por uma hora de reação com os respectivos cloretos de acila **2** e disselenetos de diorganoíla **1**, os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de bons a excelentes (Esquema 8). Uma das características mais atraentes dos líquidos iônicos é que eles frequentemente podem ser reciclados. Neste sentido, foram realizados testes com o objetivo de reutilizar o meio reacional. Depois da primeira reação do disseleneto de diorganoíla **1** e cloreto de benzoila **2** em [bmim]PF₆ o líquido iônico foi recuperado e submetido a uma outra reação e, obtiveram o produto **3a** com um rendimento de 88%. Este processo foi repetido por mais duas vezes.

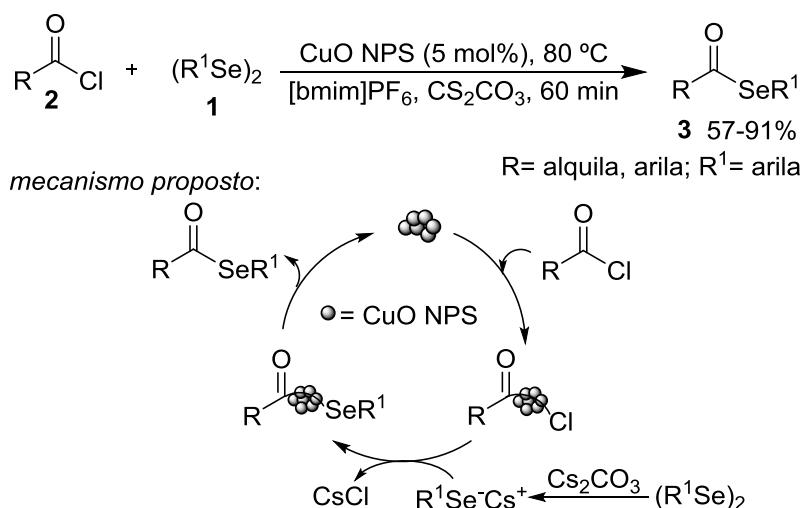
Além de selenoésteres esta metodologia foi expandida para a síntese de tioésteres, em que, foi observada uma diminuição no rendimento, quando comparado os resultados ao utilizar o disseleneto ou dissulfeto de difenila com o mesmo cloreto.



Esquema 8

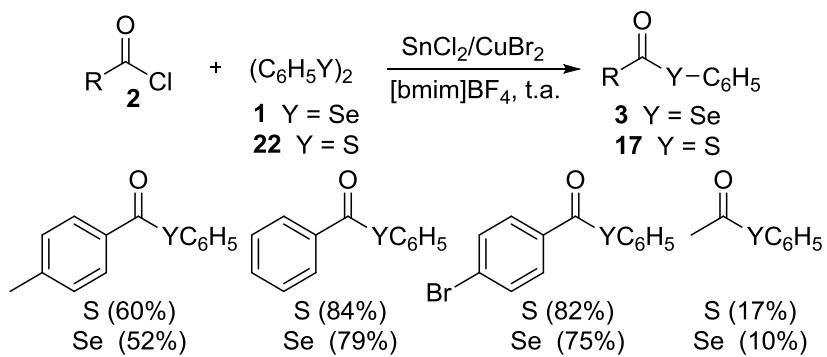
Em 2010 o mesmo grupo de pesquisa publicou uma metodologia verde para a síntese de selenoésteres **3**, que envolve a reação entre cloretos de acila **2** e disselenetos de diorganoíla **1** catalisada por nanoparticulas de CuO (5 mol%) em líquido iônico como solvente, na presença de Cs₂CO₃.^{9c} Através desta metodologia os produtos foram obtidos em bons a excelentes rendimentos em curtos tempos de reação. Este procedimento se apresenta de uma forma ambientalmente mais aceitável pelo fato de que tanto as nanoparticulas de CuO como o solvente serem recicláveis, podendo ser reutilizados por até ciclos e forneceram o produto com excelentes rendimentos. O mecanismo proposto é de uma reação de acoplamento

cruzado de cloretos de acila **2** e disselenetos de diorganoíla **1** catalisado por nanoparticulas de CuO (Esquema 9).



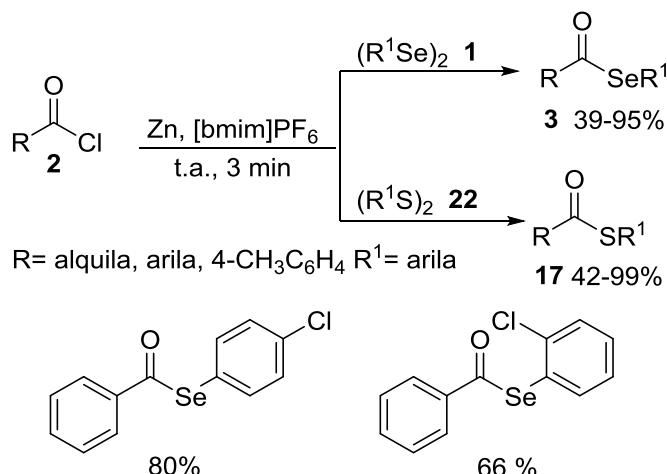
Em outro procedimento que utiliza líquido iônico como solvente,^{9e} os autores propuseram um sistema bimetálico composto por Cu(II)/Sn(II) como agente redutor para a clivagem da ligação Y-Y (Y = Se, S) de forma eficiente. Posteriormente, as espécies nucleofílicas reagem com uma variedade de substratos orgânicos, tais como halogenetos orgânicos, cloretos de acila **2** e β-amino mesilatos gerando os selenetos e sulfetos de diorganoíla, utilizando o [bmim]BF₄ como um solvente reciclável. Para a síntese de selenoésteres **3** e tioésteres **17** as reações foram realizadas a temperatura ambiente. Embora o intermediário selenolato ser mais reativo do que o respectivo tiolato, em geral os sulfetos de diorganoíla foram obtidos com melhor rendimento do que os selenetos de diorganoíla, isso se deve a menor estabilidade das espécies de selênio.

Para a síntese dos selenoésteres **3** e tioésteres **17** foram utilizados cloretos de benzoíla **2a** os quais reagiram com o disseleneto **1** e dissulfeto de diorganoíla **22**, respectivamente. Pode-se notar que os cloretos de acila **2** com substituintes retiradores de elétrons ligados ao anel aromático forneceram os produtos com melhores rendimentos quando comparados com substituintes doadores de elétrons e, houve uma redução drástica do rendimento quando utilizado um cloreto de acila alifático (Esquema 10).



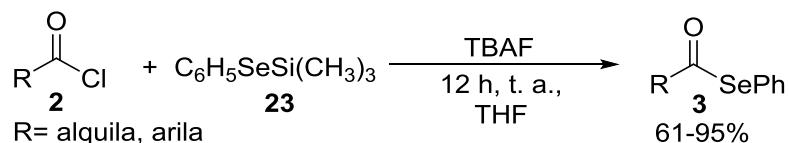
Dando seguimento a utilização de líquido iônico como solvente, os autores^{9f} descreveram uma metodologia para sintetizar diversos seleno- e tioésteres utilizando Zn em pó (0,5 equiv) em [bmim]BF₆ como solvente reciclável, a temperatura ambiente a partir de dicalcogenetos de diorganoíla e cloretos de acila **2** (Esquema 11). Ao utilizar o cloreto de benzoíla **2a** e o cloreto de 4-metilariloíla **2b** (grupo doador de elétrons) a reação ocorreu de forma eficiente e os calcogenoésteres foram obtidos com rendimentos excelentes, já quando utilizados grupos retiradores de elétrons como substituintes nos cloretos de acila **2** os produtos foram obtidos com rendimentos inferiores.

Quando variados os dicalcogenetos de diorganoíla, foi observado um menor rendimento para o disseleneto de diorganoíla substituído na posição *ortho* com o átomo de cloro em comparação com o disseleneto de di(4-cloroarila) **1b**, isto acontece devido ao dicalcogeneto *para*-substituído ser menos impedido estericamente. As reações seguiram as mesmas tendências observadas permitindo a síntese de tioésteres com melhores rendimentos do que os selenoésteres.



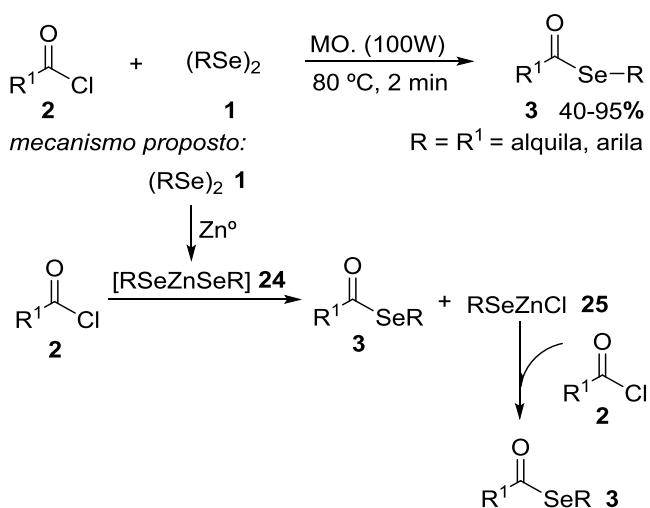
Esquema 11

Em 2011, Degl'Innocenti e colaboradores^{9k} exploraram a capacidade do selenosilano **23** se comportar como equivalente sintético eficiente de selenóis instáveis, capazes de serem facilmente manuseados e para liberar, mediante tratamento com catalisadores apropriados, espécies nucleofílicas e, assim, ser capaz de transferir um grupo selanila para diferentes eletrófilos. Neste contexto foi analisada a capacidade dos selenosilano **23** na transferência de um radical organo-selenil através da reação de cloreto de benzoila **2a** com C₆H₅SeSi(CH₃)₃ **23** sob a influência de íons fluoreto. A reação se mostrou bastante eficiente na formação dos respectivos selenoésteres **3** com rendimentos que variaram de bons a ótimos (Esquema 12).



Esquema 12

Em 2012, com uma abordagem mais verde, Braga e colaboradores^{9h} desenvolveram uma metodologia na qual não foi utilizado solvente para a preparação de selenoésteres **3**, obtendo o produto com bons a excelentes rendimentos após dois minutos de reação sob irradiação de micro-ondas, com uma potência de irradiação de 100 W, na presença de Zn em pó (0,5 equiv.) (Esquema 13).

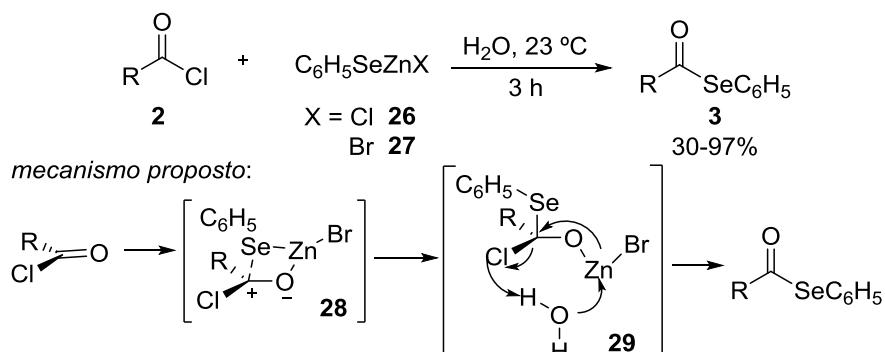


Esquema 13

Foram testados uma variedade de disselenetos de diorganoíla **1** reagindo com cloreto de benzoíla **2a** e quando utilizado disseleneto **1** com substituinte retirador de elétron ligados ao anel aromático foi observada uma melhora significativa nos valores de rendimentos quando comparados com substituintes doadores de elétrons. Também foram testados os cloretos de acila **2** reagindo com disseleneto de diorganoíla **1** e, cloretos substituídos com grupos doadores de elétrons ao anel aromático diminui o rendimento quando comparados com substituintes retiradores de elétrons. Foram avaliadas as posições dos substituintes do cloreto de acila, quando substituído na posição *ortho*, apresentou um menor rendimento para a síntese do produto devido ao impedimento estérico. A metodologia não se mostrou eficiente quando utilizados cloretos de acila alifáticos.

No mecanismo de reação proposto pelos autores, foi descrito que inicialmente o disseleneto **1** é clivado pelo Zn em pó, proporcionando o complexo di(organilselenila) de zinco **24**, que reage com cloreto de acila **2** fornecendo o produto **3** e RSeZnCl **25**. O composto **25** é submetido a um ataque nucleofílico por outro equivalente do cloreto de acila **2**, fornecendo então outro equivalente do selenoéster desejado **3** (Esquema 13).

Santi e col.^{9l} descreveram a preparação de uma variedade de selenoésteres **3** a partir da reação de cloretos de acila **2** e PhSeZnX utilizando água como solvente, em temperatura ambiente por 3 horas (Esquema 14). Os selenoésteres foram preparados de moderados a bons rendimentos a partir de PhSeZnCl **26** e PhSeZnBr **27**, o composto **27** proporcionou rendimentos ligeiramente mais elevados em comparação com o composto **26**, também foi observada a hidrólise do cloreto de acila **2** para ácido benzóico na ausência dos halogenetos. De acordo com os autores, a capacidade do PhSeZnBr **27** reagir com cloretos de acila mais rápido que a água poderia sugerir um mecanismo concertado que envolve simultaneamente uma ativação do ácido de Lewis do grupo carbonila e o ataque nucleofílico do átomo de selênio, estrutura **28**. Isto proporciona o intermediário **29** que evolui espontaneamente para o selenoéster **3**.

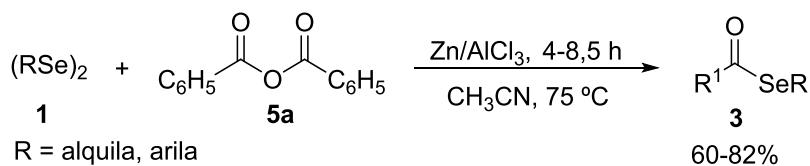


Esquema 14

2.1.2. Síntese de selenoésteres a partir de anidridos

Há poucos relatos na literatura de métodos utilizando anidridos para a síntese de selenoésteres, quando comparados com métodos que utilizam cloretos de acila. Com o intuito de elucidar as rotas sintéticas publicadas para a obtenção dos compostos alvos desse trabalho, a seguir serão apresentadas e discutidas as metodologias descritas para a obtenção dos mesmos a partir de anidridos.

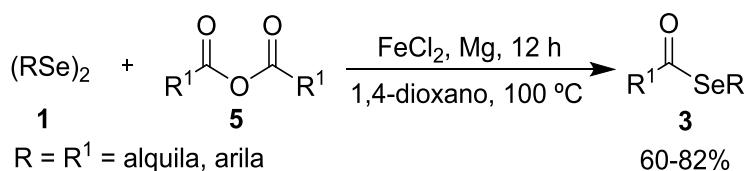
Movassagh e col.^{10b} em 2004 descreveram a obtenção desses compostos com moderados a bons rendimentos, através da reação de disselenetos de diorganoíla **1** com anidridos de ácidos **5** em acetonitrila, na presença do sistema redutor Zn/AlCl₃ (5,5 equiv./ 5 equiv.) (Esquema 15). Conforme os autores, os disselenetos de diarila testados com vários anidridos de ácidos **5**, geralmente deram rendimentos superiores aos disselenetos de dialquila. Nos casos de aromáticos, como o anidrido benzóico, e volumosos, como anidrido piválico, foram necessários tempos de reação mais longos.



Esquema 15

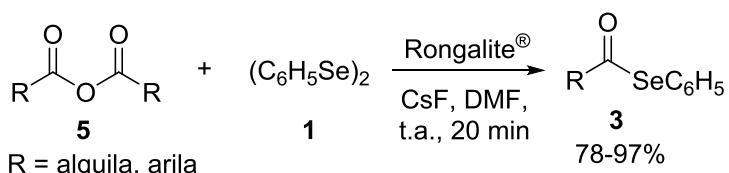
Outra metodologia para a síntese de seleonoésteres, já mencionada no capítulo 2.1.1., apresenta a síntese desses compostos através do uso de magnésio em pó no sistema catalítico FeCl_2/Mg , sendo 5 mol% do cloreto de ferro(II) para 1,0 equivalente de magnésio^{9b} (Esquema 16). A metodologia foi explorada utilizando

anidrido benzoico **5a** como substrato reagindo com disselenenetos de diorganoíla **1** para a obtenção dos selenoésteres desejados **3** com bons rendimentos.



Esquema 16

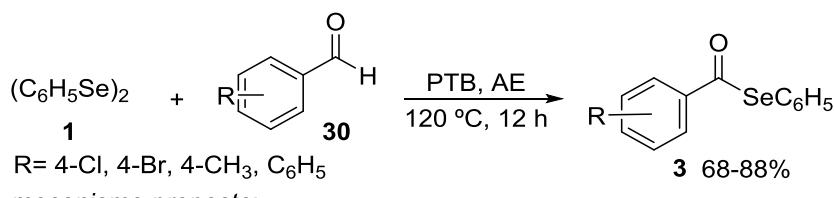
Wu e col.^{10a} relataram a utilização de Rongalite® ($\text{NaHSO}_2\text{CH}_2\text{O} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) para promover a clivagem redutiva de dicalcogenetos de diorganoíla e gerar ânions calcogenolatos para serem submetidos logo em seguida a acilação com anidridos **5** na presença de CsF para gerar de maneira eficiente os calcogenoésteres (Esquema 17). Quanto aos efeitos eletrônicos os autores relataram uma redução no rendimento dos selenoésteres quando utilizado anidrido alifático, quando utilizados anidridos de arila com substituintes doador de elétrons ligados ao anel aromático obtiveram um elevado rendimento, enquanto que com substituintes retiradores de elétrons houve um pequeno decréscimo no rendimento. Contudo, quando utilizado anidridos heterocíclicos obtiveram os selenoésteres com excelentes rendimentos.



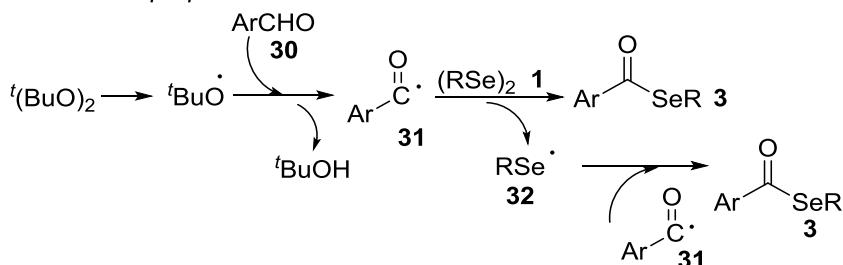
Esquema 17

2.1.3. Síntese de selenoésteres a partir de aldeídos

Sun e col.^{11b} descreveram uma metodologia em que os selenoésteres **3** foram sintetizados através da reação de acoplamento oxidativo direto de aldeídos **30** com disselenenetos de diorganoíla **1** utilizando acetato de etila (AE) como solvente, peróxido de *tert*-butila (PTB) (4 equiv) como oxidante, sob condições livre de metais (Esquema 18). Os produtos foram obtidos com moderados a bons rendimentos. Os autores propuseram o seguinte mecanismo, primeiramente há a clivagem homolítica do TBP produzindo o radical *tert*-butoxila. O radical *tert*-butoxila retira o hidrogênio da ligação $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ do aldeído, formando um radical acila **31**, que finalmente reagiu com $(\text{RSe})_2$ **1** para gerar o produto **3**.

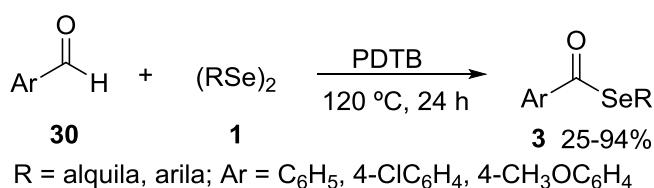


mecanismo proposto:

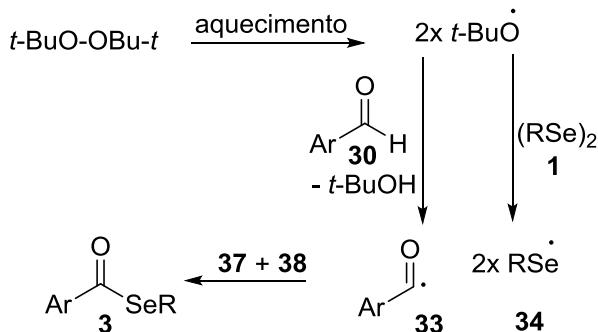


Esquema 18

Outra metodologia que utiliza aldeídos para obtenção de selenoésteres foi descrita por Lee e col.^{11c} em que a síntese dos selenoésteres **3** ocorre através da selenação da ligação C-H do aldeído **30** com disselenetos de diorganooila **1**, na presença de PDTB (peróxido de di-*tert*-butila) (4,0 equiv) como oxidante, sob condições livre de metais e sem solvente (Esquema 19). A metodologia apresentou boa compatibilidade com grupos funcionais como bromo, trifluorometila, metoxila, amina e heterociclo, incluindo tiofeno e furano. Os disselenetos, tanto de diarila quanto de dialquila reagiram com aldeídos proporcionando selenoésteres com bons a excelentes rendimentos. Os autores propuseram o mecanismo para o acoplamento C-Se promovido pelo PDTB, em que o PDTB sob aquecimento gerou dois radicais *t*BuO que reagiu com aldeído **30** e disseleneto **1** para gerar o radical **33** e seleneto **34**, respectivamente. O acoplamento dos radicais **33** e **34** forneceu o respectivo selenoéster **3**.



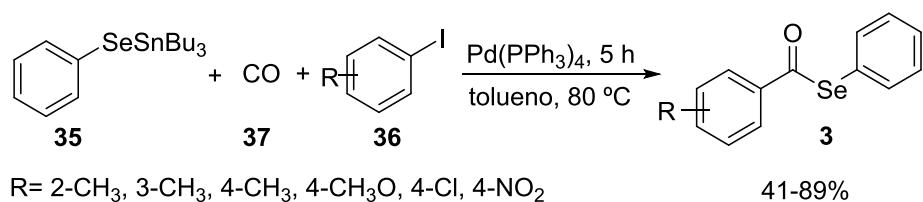
mecanismo proposto:



Esquema 19

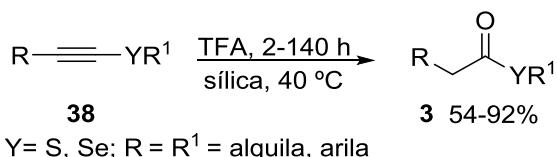
2.1.4. Síntese de selenoésteres a partir de procedimentos alternativos

Nishiyama e col.¹² relatam um método alternativo para a síntese de selenoésteres através da reação de acoplamento de três componentes, o seleneto de feniltributilestanila **35** com iodetos de arila **36** e monóxido de carbono **37** (5 atm) catalisado por complexo de paládio [Pd(PPh₃)₄] em tolueno, a 80 °C por 5 horas, obtendo os correspondentes selenoésteres com moderados a bons rendimentos (Esquema 20).



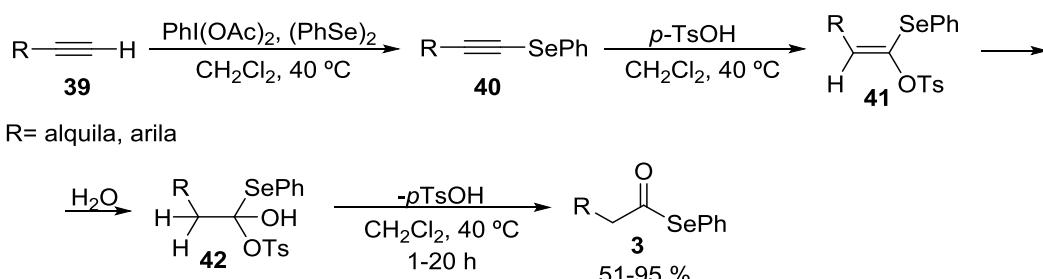
Esquema 20

Outro método alternativo foi descrito por Braga e col.^{13a} utilizando calcogenoacetilenos, os autores descreveram uma metodologia para a obtenção de selenoésteres e tioésteres com bons rendimentos, reagindo calcogenoacetilenos com ácido trifluoracético em diclorometano na presença de sílica (Esquema 21).



Esquema 21

Semelhantemente, outra metodologia que utiliza calcogenoacetileno foi descrita por Tiecco e col.^{13b}, os Se-fenil selenocarboxilatos foram preparados a partir de fenilseleno alquinos substituídos tratados com ácido *p*-toluenosulfônico monohidratado. Os produtos **40** foram obtidos com bons rendimentos a partir de alquinos terminais **39**, a reação de fenilseleno alquinos **40** com um excesso de ácido *p*-toluenosulfônico monohidratado em diclorometano a 40 °C resultou o composto **41** aos quais 1,0 equivalente de água foi adicionado regiospecificamente para dar o intermediário **42**. Estes compostos não foram isolados, uma vez que eliminam uma molécula de ácido *p*-toluenosulfônico para obter o Se-fenil selenocarboxilato **3** com bons rendimentos (Esquema 22).

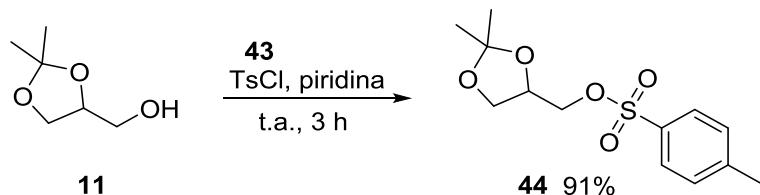


Esquema 22

2.2. Síntese de organocalcogênios contendo a unidade 2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetila

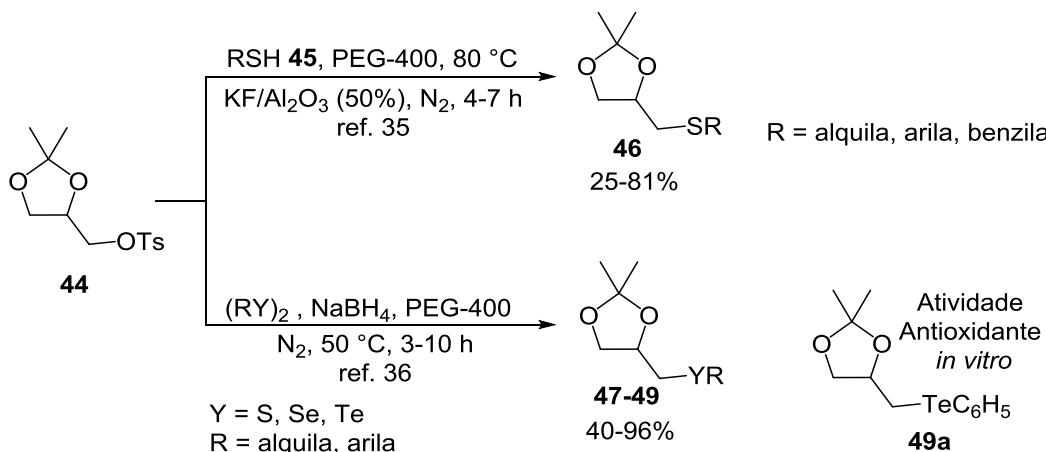
Como alternativa para funcionalização do Solketal® **11**, foi demonstrada em 1984, a reação com cloreto de *p*-toluenossulfônila **43** para gerar o solketal tosilado **44** em 91%, tornando a hidroxila um bom grupo abandonador (Esquema 23).³⁵ Este composto, por sua vez, tem sido utilizado para sintetizar novos organocalcogênios derivados do glicerol.

³⁵ Nicolaou, K. C.; Zipkin, R.; Tanner, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 349.



Esquema 23

Em 2014, Perin e col.³⁶ utilizaram fluoreto de potássio suportado em alumina (KF/Al₂O₃) para remover o hidrogênio ácido de tióis **45**, gerando o íon tiolato, que em seguida reage com o solketal tosilado **44** formando os produtos desejados. Nessas condições, diversos tioéteres **46** foram obtidos de 25 a 81% de rendimento após um tempo reacional de 4 a 7 h a 80 °C no qual foram aplicados tióis arílicos tais como benzenotiol e alifáticos como dodecanotiol (Esquema 24).



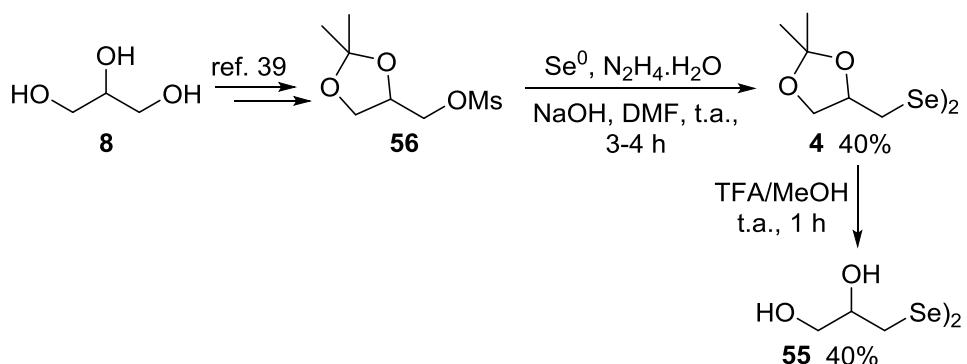
Esquema 24

No mesmo ano, o nosso grupo de pesquisa descreveu um trabalho em que as espécies nucleofílicas de enxofre, selênio e telúrio foram geradas utilizando hidreto de boro e sódio em PEG-400, seguida pela substituição no solketal tosilado **44**.³⁷ Os correspondentes calcogenoéteres **47-49** foram isolados em 40-96% de rendimento após 3-10 h de reação a 50 °C (Esquema 24). Cabe destacar que, alguns desses compostos, apresentaram atividade antioxidante *in vitro*; especificamente o 2,2-dimetil-4-[(telúriofenil)metil]-1,3-dioxolano **49a** apresentou um bom desempenho frente as análises.

³⁶ Perin, G.; Borges, E. L.; Duarte, J. E. G.; Webber, R.; Jacob.; R. G.; Lenardão, E. J. *Curr. Green. Chem.* **2014**, 1, 115.

³⁷ Nobre, P. C.; Borges, E. L.; Silva, C. M.; Casaril, A. M.; Martinez, D. M.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Savegnago, L.; Perin, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 6242.

Metanis e Reddy³⁸ descreveram em 2016 a síntese do disseleneto derivado do glicerol **4** a fim de desprotegê-lo para gerar o composto **50**, utilizado para aprimorar o enovelamento oxidativo de proteínas ricas em selênio. O modelo de proteína testado foi a proteína inibidora da tripsina pancreática bovina (ITPB). O glicerol **8** foi convertido em seu mesilato **51**, por um procedimento conhecido.³⁹ O mesilato **51** foi tratado com Na_2Se_2 para obterem o disseleneto **4** com rendimento de 40%. Na desproteção do composto **4** foi utilizado o ácido trifluoracético (TFA) (Esquema 25). O composto **50** mostrou melhor desempenho em relação à glutationa e foi similar aos resultados conseguidos com a selenoglutationa.

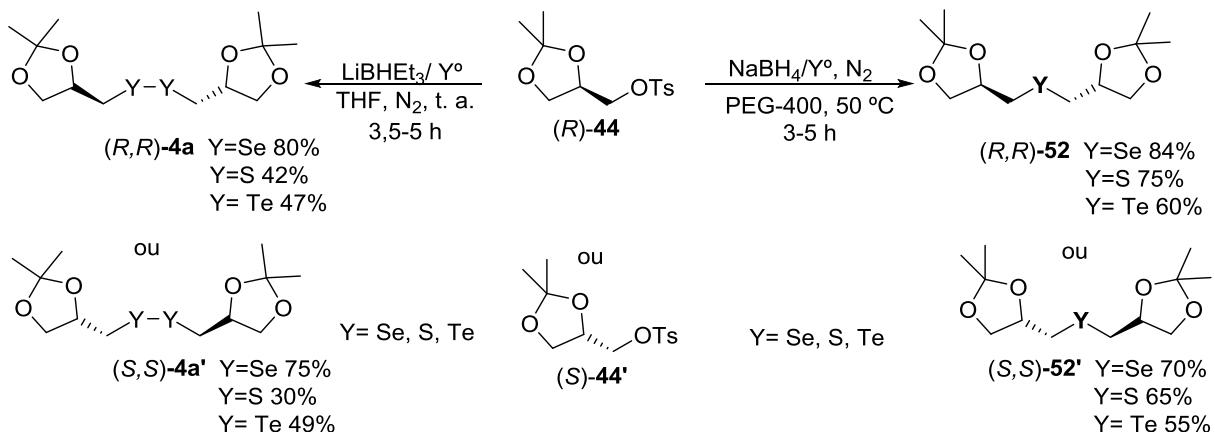


Esquema 25

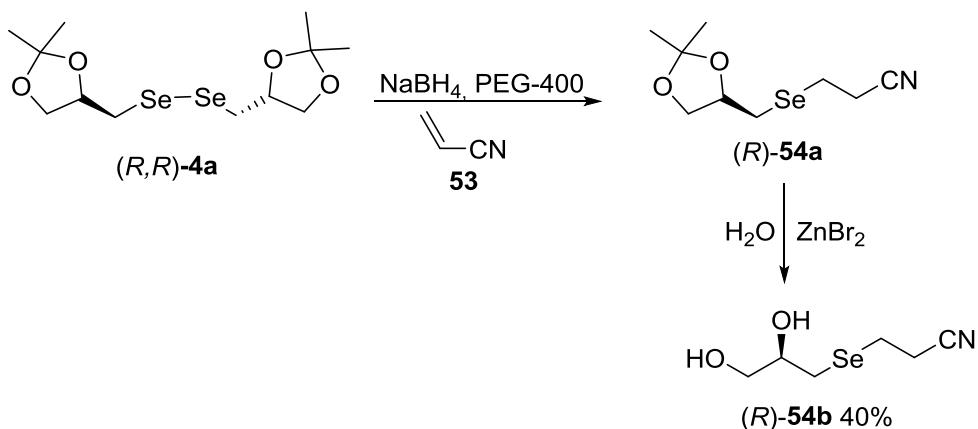
Também em 2016, nosso grupo^{31a} descreveu a reação entre espécies nucleofílicas de calcogênios (enxofre, selênio e telúrio) e (*R*) e (*S*)-solketal tosilados para preparar calcogenetos **52** e dicalcogenetos bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetila) **4** enantiometricamente puros, com tempo de reações curtos e bons rendimentos (Esquema 26). Os derivados de selênio foram obtidos com maiores rendimentos em todos os exemplos sintetizados (70-84%), enquanto que isolaram os dissulfetos (*S,S*) e (*R,R*) com rendimentos de 30 e 42%, respectivamente.

³⁸ Metanis, N.; Reddy, P. S. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 3336.

³⁹ (a) Rapoport, H.; Gibson, F. S.; Park, M. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7503. (b) Goubert, M.; Canet, I.; Toupet, L.; Sinibaldi, M. E. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8255.



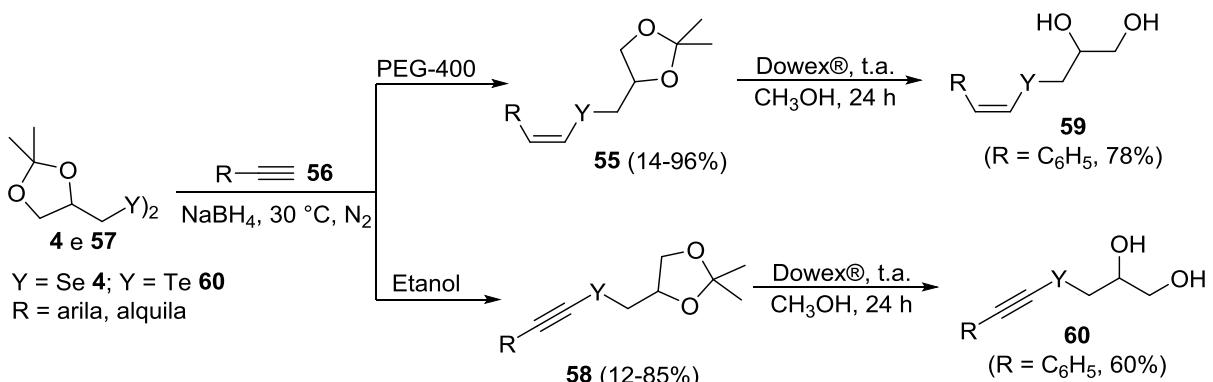
Além disso, o disseleneto **4** foi avaliado na reação de Michael com acrilonitrila resultando o (*R*)-3-[(2,3-dihidroxipropil)selenil] propanonitrila após duas etapas como mostrado no Esquema 27.



Esquema 27

Nesse sentido, em outro trabalho^{31b} foi desenvolvida uma metodologia para a preparação de calcogenetos vinílicos **55** a partir de alquinos terminais **56** e dicalcogenetos derivados do glicerol **57** e **4** usando hidreto de boro e sódio como agente redutor e polietilenoglicol-400 (PEG-400) como solvente (Esquema 28). Os correspondentes calcogenetos vinílicos **55** foram obtidos em condições brandas de reação, a 30 °C sob aquecimento convencional, e foram obtidos em rendimentos de moderados a excelentes (14-96%) e exclusivamente em configuração *Z*. Quando a mesma reação foi realizada na presença de etanol como solvente, foi possível obter os correspondentes calcogenoalquinos **58** em rendimentos de moderados a bons (12-85%).

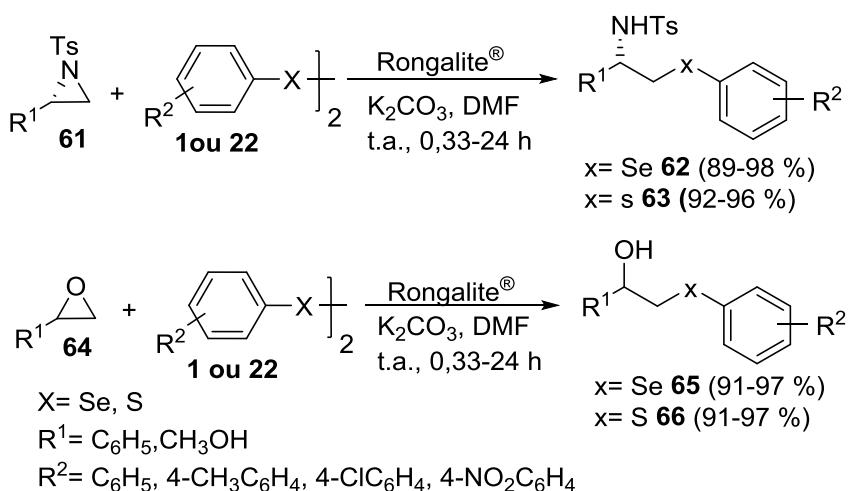
Além disso, os compostos (*Z*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetil)selenoestireno (*Z*-**55a**) e (2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetil)selenofeniletinila **58a** foram desprotegidos gerando os correspondentes dióis **59** e **60** solúveis em água em 78 e 60% de rendimento, respectivamente.



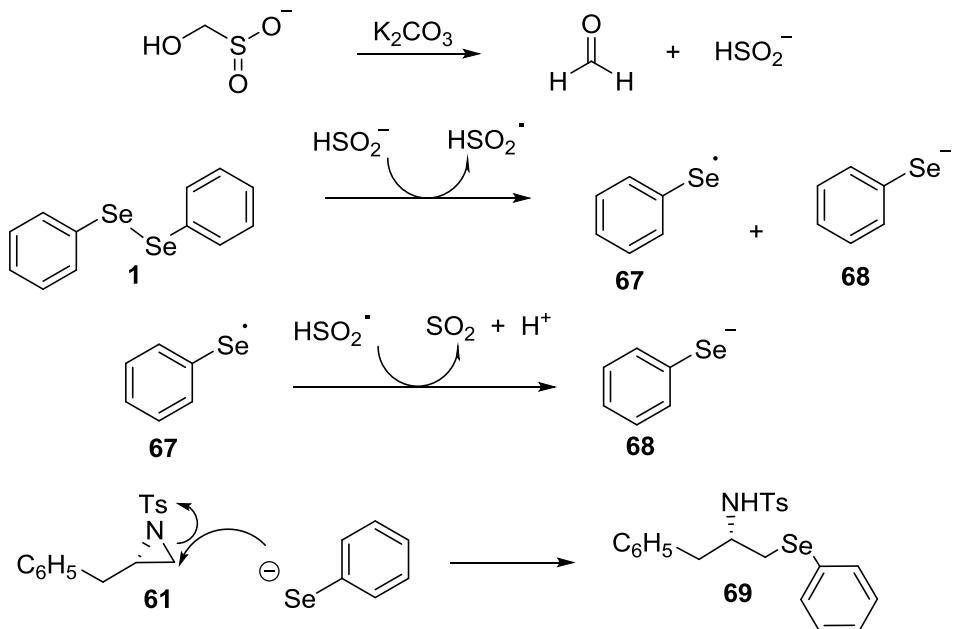
2.3. Utilização da Rongalite® como agente redutor

Em 2009 Chandrasekaran e col.⁴⁰ descreveram a utilização da Rongalite® (1,3 equiv.) como agente redutor de dissulfetos **22** e disselenetos de diorganooíla **1** (0,5 equiv.) na síntese de beta-amino/hidroxiselenetos e sulfetos a partir de aziridinas **61** e epóxidos **64**, utilizando como base o carbonato de potássio (2 equiv.). Neste trabalho, os produtos foram obtidos com excelentes rendimentos em 24 h. Conforme os autores descreveram, o mecanismo proposto inicia com a redução do disseleneto **1** seguido da abertura do anel da aziridina **61**. Assim, a decomposição da Rongalite® a formaldeído e HSO_2^- ocorre por transferência de um único elétron para o disseleneto **1**, resulta na formação de dois radicais intermediários HSO_2^- e **67** mais o ânion selenolato **68**. O selênio radical **67** é reduzido para a espécie aniônica por outra transferência de um único elétron. O ataque regiosseletivo do **68** ao carbono menos impedido da aziridina **61** gera o produto desejado **69** (Esquema 29).

⁴⁰ Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. *Synthesis* **2009**, 19, 3267.



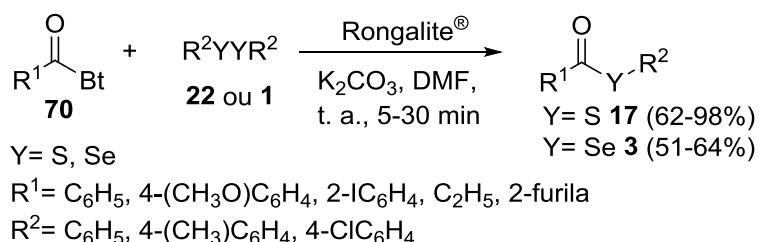
mecanismo proposto:



Esquema 29

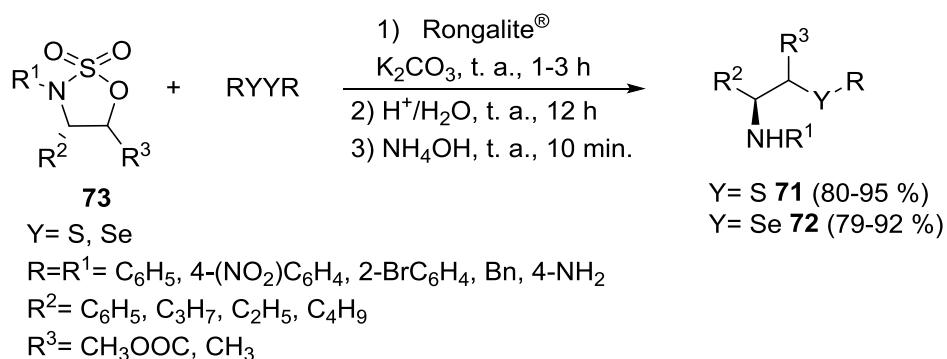
Wu e col⁴¹ descreveram em 2010 a síntese de tioésteres e selenoésteres promovida pela Rongalite® (3 equiv.) através da clivagem redutiva dos dissulfetos **22** e disselenetos de diorganoíla **1** gerando os tiolatos e selenolatos correspondentes, que reagem facilmente com *N*-acilbenzotriazóis (*Bt*=1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ilo) **70** na presença de K_2CO_3 , produzindo tioéteres **17** e selenoésteres **3** em bons a excelentes rendimentos (Esquema 30).

⁴¹ Wu, H.; Su, W.; Ding, J.; Gao, W.; Chen, J.; Zhang, J.; Lin, S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 1616.



Esquema 30

Em 2014 Chandrasekaran e col.⁴² descreveram a metodologia para a síntese β -amino sulfitos/ β -amino selenetos **71** e **72** funcionalizados via abertura de anel de sulfamidatos cílicos **73** utilizando dicalcogenetos de diorganoíla na presença de Rongalite[®] (3 equiv.). A reação de abertura do anel é realizada em condições ácidas próticas (Esquema 31).



Esquema 31

⁴² Chandrasekaran, S.; Venkateswarlu, C.; Datta, B. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 42952.

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Primeiramente serão apresentados os resultados referentes à síntese de selenoésteres **3**, através da reação de cloretos de acila **2** e arilselenol, gerado *in situ* a partir da clivagem redutiva da ligação Se-Se, com diferentes disselenetos de diorganoíla **1**, utilizando o ácido hipofosforoso como agente redutor. Em seguida, serão discutidos os resultados obtidos referentes à síntese de selenoésteres **6**, utilizando o disseleneto derivado do glicerol **4** reagindo com diferentes anidridos **5**, em presença de carbonato de potássio e Rongalite® para a clivagem da ligação Se-Se.

3.1. Síntese de selenoésteres através da reação de cloretos de acila

Inicialmente, foram realizados estudos para determinar a melhor condição para a reação de condensação, tanto em termos de quantidade do substrato quanto do ácido hipofosforoso utilizado como agente redutor. Além disto, foram analisados diferentes solventes (Tabela 1).

Primeiramente, uma mistura de 0,5 mmol de disseleneto de difenila **1a** e 0,1 mL de H₃PO₂ (solução aquosa 50% m/m) em THF (3,0 mL) foi agitada a temperatura ambiente, sob atmosfera de N₂ durante 1 h para gerar *in situ* o benzenoselenol **1a'**. A clivagem do disseleneto de diorganoíla foi acompanhada pela mudança de coloração da reação, de amarelo para incolor. Após este tempo, foi adicionado ao meio reacional o cloreto de benzoíla **2a** (1,0 mmol) e manteve-se a reação à temperatura ambiente durante mais 1 h. Sob estas condições reacionais o produto desejado **3a** foi obtido com rendimento de 49% (Tabela 1, linha 1). Visando um melhor resultado, utilizou-se o disseleneto de difenila **1a** em excesso, no qual, o maior rendimento foi obtido quando utilizado 0,6 mmol do reagente **1a** (Tabela 1, linhas 2 e 3). Quando adicionado o cloreto de benzoíla **2a** em excesso (1,2 mmol), o rendimento diminuiu para 35% (Tabela 1, linha 4). A seguir, quando o meio reacional foi resfriado a 0°C durante a segunda etapa, observou-se uma diminuição no rendimento do produto **3a** (Tabela 1, linha 5).

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.^a

Linha	1a (mmol)	H ₃ PO ₂ (mL)	Solvente	Tempo (min)	Rendimento
				clivagem/etapa 2	(%) ^b
1	0,50	0,10	THF	60/60	49
2	0,55	0,10	THF	60/60	55
3	0,60	0,10	THF	60/60	62
4 ^c	0,50	0,10	THF	60/60	35
5 ^d	0,60	0,10	THF	60/60	52
6	0,60	0,05	THF	180/240	43
7	0,60	0,30	THF	40/60	65
8	0,60	0,50	THF	30/60	71
9	0,60	1,00	THF	30/60	73
10 ^e	0,60	0,50	Tolueno	-	-
11	0,60	0,50	MeCN	-	-
12	0,60	0,50	CH ₂ Cl ₂	-	-
13	0,60	0,50	DMF	6/15	46
14	0,60	0,50	EtOH	90/40	68
15	0,60	0,50	H ₂ O	90/180	-
16 ^e	0,60	0,50	Glicerol	60/300	7
17	0,60	0,50	PEG-400	30/45	88

^a As reações foram realizadas utilizando cloreto de benzoíla **2a** (1,0 mmol) e solvente (3,0 mL) à temperatura ambiente sob atmosfera de N₂. ^b Rendimentos do produto isolado **3a**. ^c A reação foi realizada utilizando 1,2 mmol de cloreto de benzoíla **2a**. ^d A etapa de condensação foi realizada a 0 °C. ^e A etapa de clivagem foi efetuada a 90 °C.

Também foram analisadas diferentes quantidades de H₃PO₂ (Tabela 1, linhas 6-9), e foi fixado 0,5 mL do agente de redução, pois o mesmo apresentou o melhor resultado (Tabela 1, linha 8). Posteriormente, as reações foram realizadas utilizando diferentes solventes como tolueno, acetonitrila e diclorometano, entretanto não ocorreu a formação do benzenoselenol (Tabela 1, linhas 10-12). Outros solventes foram analisados, tais como, dimetilformamida, etanol, água e glicerol, no entanto,

obteve-se rendimentos mais baixos comparados com os resultados obtidos utilizando THF como solvente (Tabela 1, linhas 8, 13 e 16).

O melhor rendimento do produto **3a** foi obtido quando a reação foi realizada em PEG-400 como solvente (Tabela 1, linha 17). Conforme mostrados os resultados na Tabela 1, estabelecemos como sendo as melhores condições reacionais o uso de 0,6 mmol de disseleneto **1a**, 0,5 mL de H₃PO₂ (50% m/m em H₂O) e 3,0 mL de PEG-400 sob atmosfera inerte de nitrogênio e agitação por 0,5 h à temperatura ambiente, para a formação *in situ* do benzenoselenol **1a'**. Em seguida, adição gota-a-gota do cloreto de benzoíla **2a** (1,0 mmol) e agitação do meio reacional por mais 1 hora na mesma temperatura.

Como os solventes verdes frequentemente podem ser reciclados, após o estudo da otimização da reação foi avaliada a recuperação e reutilização do PEG-400. Para isto, após a formação do produto **3a** (monitorada por CCD), foi adicionado ao meio reacional 15,0 mL de uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10). Em seguida foi agitado e a fase superior foi retirada com auxílio de uma pipeta de Pasteur. O procedimento foi repetido por mais duas vezes para extrair o produto. A fase inferior, contendo o PEG-400 e o ácido hipofosforoso foi seco sob vácuo e reutilizada diretamente no próximo ciclo reacional. No entanto, uma diminuição no rendimento do produto **3a** foi observada (63% de rendimento). Em vista deste resultado, mais experimentos foram realizados, em diferentes testes, foram adicionadas quantidades de H₃PO₂ (0,1, 0,3 e 0,5 mL) após o primeiro ciclo. De acordo com estes estudos, os resultados obtidos indicam que é necessária à adição de 0,5 mL de H₃PO₂, em todos os ciclos. De acordo com a Figura 2, observou-se que um nível de eficiência moderada foi mantido, mesmo depois do solvente ser reutilizado três vezes. Após estes ciclos, a eficiência de recuperação do PEG-400 foi reduzida e os rendimentos obtidos do produto **3a** foram diminuídos.

Uma vez estabelecida a melhor condição, explorou-se o alcance e as limitações desta metodologia, combinando diferentes disselenetos de diorganoíla **1a-d** com uma variedade de cloretos de acila **2a-g** para sintetizar os selenoésteres **3a-l** (Tabela 2).

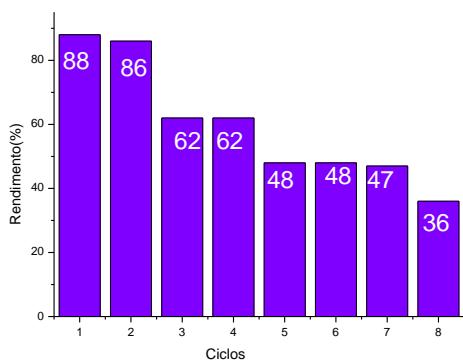


Figura 2: Reuso do PEG-400 como solvente verde.

Tabela 2: Preparação dos selenoésteres **3a-I**.^a

Linha	Disselenetos 1a-f	Produto 3	Tempo (h) / Rend.
			(%) ^b
1			0,75/88
2	1a		0,75/74
3	1a		0,75/81
4	1a		0,75/75
5	1a		0,75/71
6	1a		1,00/81
7 ^c	1a		12,0/traços
8			1,00/60

(Continuação) Tabela 2: Preparação dos selenoésteres **3a-I**.^a

9			1,00/91
10			1,00/93
11			0,75/96
12 ^c			15,00/traços
13			-
14			-

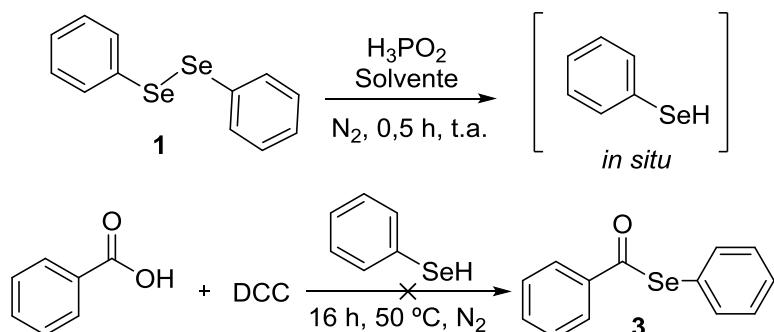
^a Reações realizadas na presença de disselenetos diorganoíla **1a-f** (0,6 mmol), cloretos de acila **2a-g** (1,0 mmol), H₃PO₂ (0,5 mL) e PEG-400 (3,0 mL) a temperatura ambiente sob atmosfera de N₂. ^b Rendimentos para os produtos isolados. ^c Reação de condensação realizada a 60 °C.

Os resultados apresentados na Tabela 2 indicam que o procedimento funciona bem para uma variedade de substratos utilizados. De um modo geral as reações não são sensíveis ao efeito eletrônico do anel aromático do cloreto de benzoíla. Conforme os resultados, cloretos de benzoíla contendo um grupo doador de elétrons (CH₃), retiradores de elétrons (Cl ou Br) ou grupo neutro ligados ao anel aromático deram bons rendimentos na formação dos selenoésteres desejados (Tabela 2, linhas 1-5). A reação realizada com o cloreto de 2-furoíla forneceu o respectivo produto **3f** com um bom rendimento (Tabela 2, linha 6). Quando a reação foi realizada com o cloreto de pivaloíla **2g**, nas condições normais não houve formação do produto, após aquecimento foram obtidos apenas traços do produto **3g** correspondente, mesmo depois de 12 h de reação a 60 °C (Tabela 2, linha 7).

Após, também foi investigada a possibilidade de realizar essas reações com outros disselenetos de diorganoíla **1b-e** contendo grupos retiradores de elétrons e

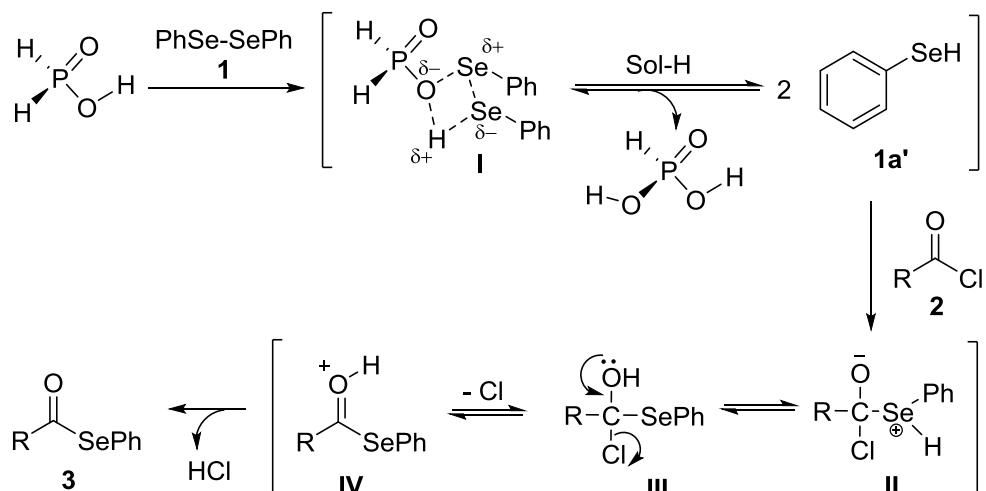
grupos doadores de elétrons no anel aromático, os quais reagiram eficientemente com cloreto de benzoila **2a**, obtendo-se os respectivos selenoésteres **3h-k**, com rendimentos satisfatórios (Tabela 2, linhas 8-11). Através da análise dos resultados, foram observados efeitos eletrônicos no anel aromático dos disselenetos de diorganoíla, que apresentaram influência sobre o rendimento do produto. Por exemplo, o disseleneto de diorganoíla **1b** com um grupo doador de elétrons no anel aromático gerou um resultado inferior do que aqueles com grupos retiradores de elétrons (Tabela 2, linhas 8 vs 9-11). Examinamos também a reação do cloreto de benzoila **2a** com o disseleneto de dibutila **1f** nas condições normais não houve formação do produto, após aquecimento apenas traços do produto desejado **3l** foi obtido, mesmo depois de 15 h a 60 °C (Tabela 2, linha 12). Posteriormente, a fim de verificar a possibilidade da utilização de ditelureto e dissulfeto de diorganoíla, sob as mesmas condições reacionais, foram realizados alguns testes, porém não foi possível obter os produtos desejados (Tabela 2, linhas 13 e 14).

Também foram realizados testes com o ácido benzóico em substituição ao cloreto de benzoila, no qual foi utilizado o THF ou o PEG-400 como solvente e a diciclohexilcarbodiamida (DCC). Simultaneamente, em um sistema foi preparado o selenol, nas mesmas condições anteriores, enquanto que em outro sistema foi realizada a ativação da carbonila do ácido benzóico com o DCC em solvente citados a cima. Após trinta minutos, com o auxílio de uma seringa, o selenol foi transferido para o segundo sistema. Ao acompanhar a reação por CCD, não foi possível observar a formação do produto (Esquema 32).



Esquema 32

Com base nos resultados obtidos e em relatos já descritos na literatura,^{19,20c} um mecanismo plausível para a síntese dos selenoésteres seria o proposto abaixo (Esquema 33).



Esquema 33

Na proposta mecanística, para cada molécula de H_3PO_2 são formados dois equivalentes de selenol e um equivalente de H_3PO_3 . Inicialmente o H_3PO_2 reage com o disseleneto de diorganoíla **1**, gerando o intermediário **I**. Este intermediário, por sua vez, libera o H_3PO_3 , assim como dois equivalentes de selenol. Após o selenol formado, ocorre a reação de condensação com o cloreto de acila **2**, no qual o selênio nucleofílico ataca o carbono carbonílico, formando o intermediário **II**, após a deslocalização do par eletrônico do oxigênio e consequente formação da carbonila, ocorre a liberação do átomo de cloro, seguido da desprotonação do oxigênio do intermediário **IV**, e consequente formação do produto esperado **3** através da eliminação do ácido clorídrico.

Após serem isolados, os selenoésteres **3a-I** obtidos foram identificados por espectrometria de massas, análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 e, todos os compostos apresentaram dados espectrais de acordo com os dados descritos na literatura. A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **3h**.

No espectro de RMN ^1H do composto **3h** (Figura 3), pode-se observar na região de 7,91 ppm um díngulo com constante de acoplamento de 8,4 Hz com integral relativa a 2H, referente aos hidrogênios ligados ao anel aromático que sofrem efeito de desblindagem da carbonila, estes hidrogênios mais desblindados estão na posição *ortho* a carbonila do selenoéster, denominados H^1 . Na região compreendida entre 7,53-7,58 ppm observa-se um multiplo de integral relativa à 1H, referente ao hidrogênio da posição *para* a carbonila do selenoéster, denominado

H^4 . Na região compreendida entre 7,40-7,47 observa-se um multiplet de integral relativa à 4H, referente aos hidrogênios da posição *ortho* ao selênio e da posição *meta* a carbonila, denominados H^6 e H^2 , respectivamente. Na região de 7,20 ppm encontra-se um dubleto com constante de acoplamento de 8,4 Hz e integral relativa referente a 2 hidrogênios, os quais são característicos a hidrogênios ligados em *ortho* a uma metila. Estes hidrogênios encontram-se em campo mais alto devido ao efeito de blindagem do grupamento metila, que possui uma grande densidade eletrônica, denominados H^3 . Por último, na região de 2,36 ppm, encontra-se um singuleto de integral relativa a 3H, referente aos hidrogênios ligados ao grupamento metila, denominados H^5 .

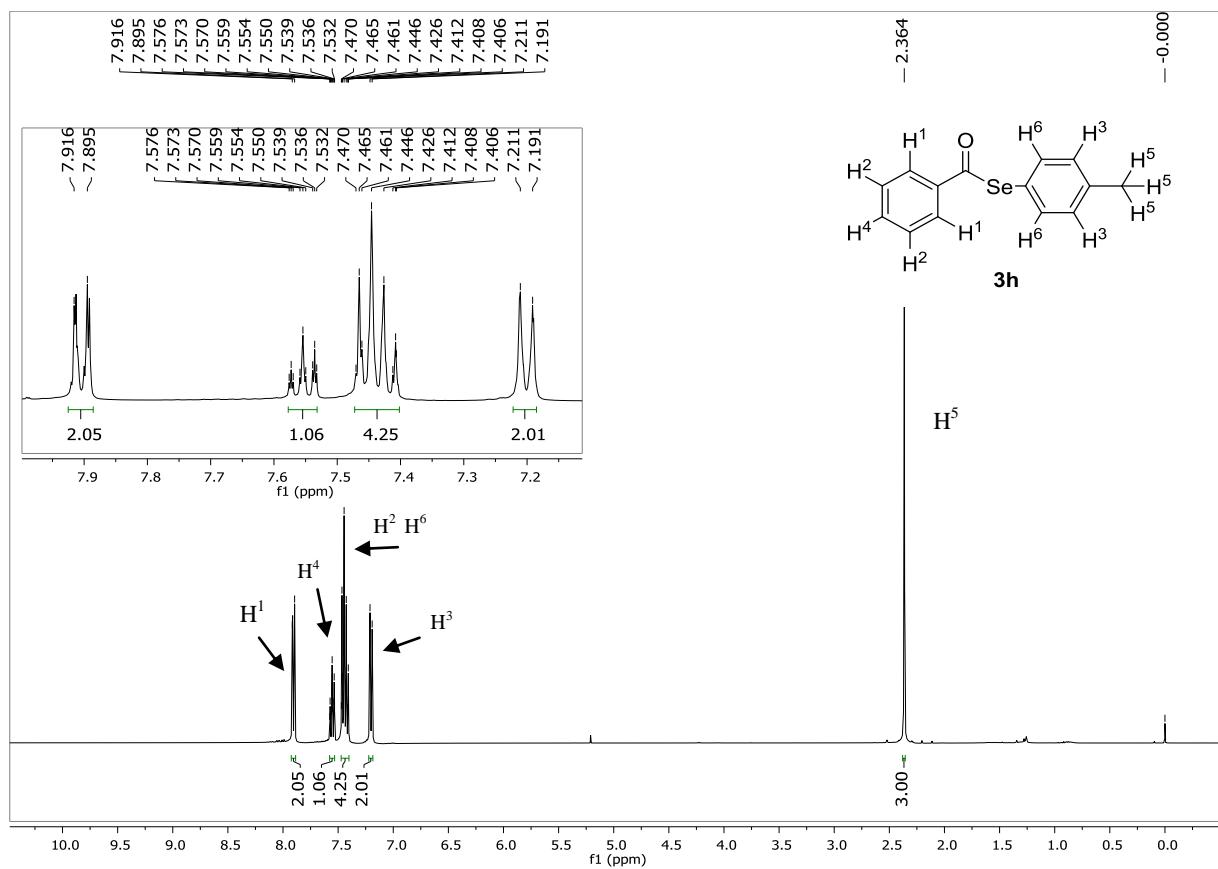


Figura 3. Espectro de RMN ^1H do composto **3h** em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** (Figura 4), por sua vez, observam-se 10 sinais, conforme o esperado. Quatro sinais, em 136,18; 130,14; 128,80 e 127,21 ppm, referentes aos 8 carbonos dos anéis aromáticos das posições *ortho* e *meta*, devido à simetria da molécula. No deslocamento químico de 193,54 ppm encontra-se o sinal característico do carbono referente a carbonila, denominado 1. Os sinais em 139,07 e 138,56 ppm, um refere-se ao carbono ligado a carbonila e o

outro ao carbono ligado ao selênio, respectivamente. Estes sinais possuem uma baixa intensidade, devido ao fato de não possuir átomos de hidrogênio ligados a eles. No deslocamento de 133,67 ppm pode-se observar o sinal referente ao carbono (C-H) da posição *para* do anel aromático. O sinal em 122,16 ppm refere-se ao carbono aromático ligado diretamente ao grupamento metila, denominado 4. O sinal em 21,24 ppm é referente a metila ligada ao anel aromático denominado 5.

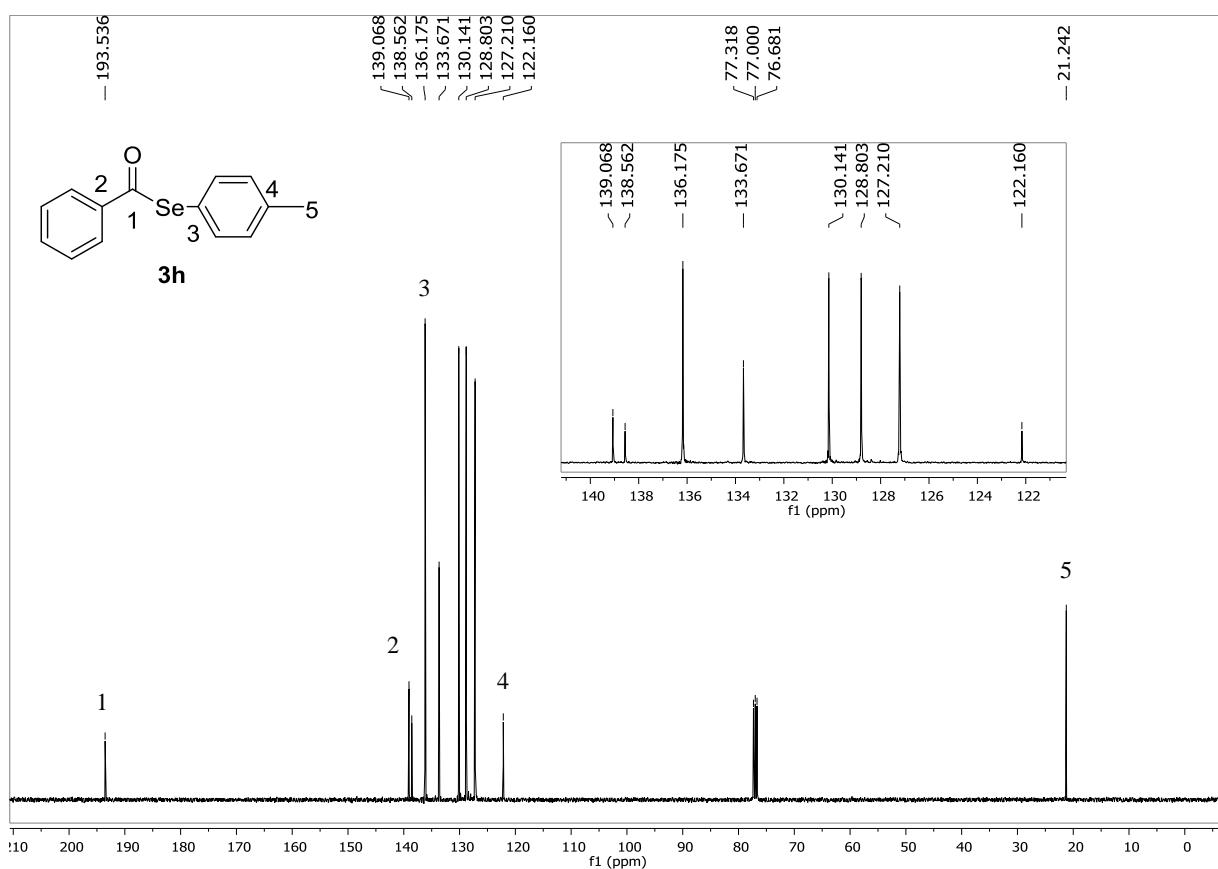


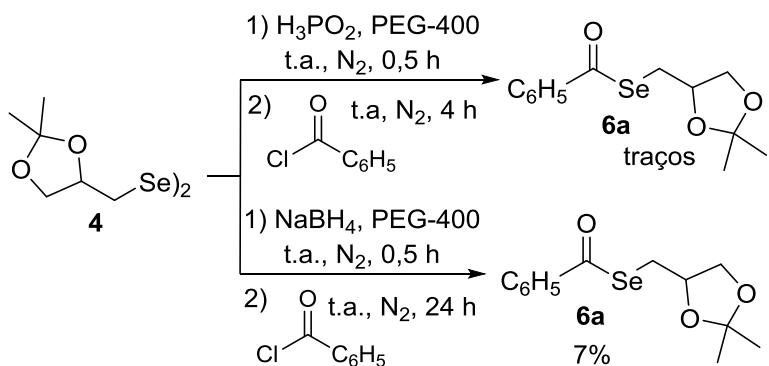
Figura 4. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** em CDCl_3 a 100 MHz

3.2. Síntese de selenoésteres a partir do disseleneto derivado do glicerol

O procedimento empregado inicialmente foi baseado no trabalho anterior,⁴³ em que testamos a aplicação do método para o disseleneto derivado do glicerol, o disseleneto de bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetila) **4** (Esquema 31). Entretanto, foi observado por cromatografia de camada delgada (CCD) a não formação do produto, possivelmente devido às condições ácidas do meio reacional que favorecem reações paralelas.

⁴³ Perin, G.; Silveira, M. B.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1531.

Testou-se então a utilização de outro reagente de redução para a ligação Se-Se, já descrito na literatura, o hidreto de boro e sódio (NaBH_4) nas mesmas condições reacionais, no qual, o produto **6** foi obtido em apenas 7% de rendimento após um longo tempo reacional (Esquema 34).



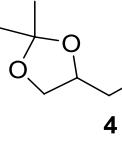
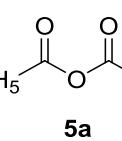
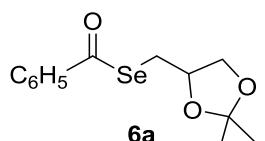
Esquema 34

Com os procedimentos utilizados não foi possível obter os produtos esperados de modo satisfatório, então optou-se por pesquisar o uso de metodologias alternativas, bem como substituir o cloreto de acila. Uma interessante metodologia para a síntese de selenoésteres é proposta através da reação de anidridos e dicalcogenetos de diorganoíla, utilizando Rongalite® em presença de uma base inorgânica e DMF para a redução do disseleneto, como já discutido neste trabalho.¹⁰

Assim, a fim de obter o produto **6a**, foi realizado um teste nas condições citadas acima, em um balão de fundo redondo equipado com septo de borracha e agitador magnético foram adicionados o disseleneto **4** (0,5 mmol), DMF como solvente, o anidrido **5a** (1,1 mmol), seguido da adição da Rongalite® (1,5 mmol) e o K_2CO_3 (1 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Após a reação estar completa (o tempo de reação está indicada na Tabela 3), a mistura foi lavada em água (50,0 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3 x 15,0 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. Depois disso, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica eluindo com hexano obtendo-se o produto **6a**. O selenoéster **6a** foi obtido com rendimento de 66% após 20 minutos de reação (Tabela 3, linha 1).

A fim de otimizar a metodologia citada a cima e, estabelecer a melhor condição reacional, foram realizados testes com diferentes bases e solventes para a síntese do selenoéster **6a** (Tabela 3).

Tabela 3. Otimização da síntese do selenoéster **6a**.^a

 4		 5a	Rongalite®, t.a. solvente, base	 6a
Linha	Base	Tempo (min)	Solvente	Rend. % ^b
1	K ₂ CO ₃	20	DMF	66
2	Cs ₂ CO ₃	20	DMF	56
3	CsF	20	DMF	45
4	K ₂ CO ₃	20	PEG-400	70
5	Cs ₂ CO ₃	20	PEG -400	64
6	CsF	180	PEG-400	42
7	NaHCO ₃	60	PEG -400	57
8	Na ₂ CO ₃	360	PEG-400	36

^a As reações foram realizadas utilizando disseleneto de bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetila) **4** (0,5 mmol), anidrido benzóico **5a** (1,1 mmol), base (0,5 mmol), Rongalite® (0,186 g, 1,5 mmol) e solvente (3.0 mL) a temperatura ambiente. ^b Rendimentos do produto **6a** isolado por coluna cromatográfica.

Através de um estudo comparativo foram avaliadas as bases e solventes (Tabela 3, linhas 1 a 6), assim, foi possível observar que o melhor solvente para esta reação é o PEG-400. Ao utilizando o carbonato de célio e carbonato de potássio o produto **6a** foi obtido em 64% e 70% de rendimento, respectivamente. Além disso, também foram analisadas outras bases, como bicarbonato de sódio e carbonato de sódio e, o produto desejado foi obtido com 57% e 36% de rendimento, respectivamente (Tabela 3, linhas 7 e 8). Quando avaliado o uso da base otimizada por Dan e col.¹⁰ o fluoreto de célio, o selenoéster **6a** foi obtido em baixos rendimentos (Tabela 3, linhas 3 e 6). Assim, conforme a análise dos resultados mostrados na Tabela 3, a melhor condição reacional foi utilizado o disseleneto **4** (0,5 mmol), o anidrido **5** (1,1 mmol), K₂CO₃ (0,5 mmol), Rongalite® (1,5 mmol) em PEG-400 (3,0 mL) à temperatura ambiente.

A fim de demonstrar a eficiência desta metodologia, o procedimento foi estendido para outros anidridos **5a-h**. Os resultados estão apresentados na Tabela 4

e revelam que o procedimento funcionou bem para uma gama de substratos utilizados, os produtos **6a-h** foram obtidos com rendimentos que variaram de moderados a bons. Em primeiro lugar, foi realizada a síntese de (S)- e (R)-Se-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil] benzoselenoato **4a** a partir do respectivo disseleneto enantiomericamente puro (S,S)- ou (R,R) **4** (Tabela 4, linhas 2-3).

Depois disso, observou-se, nas mesmas condições, o comportamento reacional de uma variedade de anidridos aromáticos contendo grupos retiradores de elétrons, bem como grupos doadores de elétrons, os quais reagiram facilmente com o disseleneto **4** para a obtenção dos selenoésteres **6b-e**. Considerando que a reação com anidrido aromático não substituído foi completada em apenas 20 minutos, a presença de grupos doadores ou retiradores de elétrons ligados no anel aromático de **5**, causou um aumento de tempo da reação de 40 até 80 minutos (Tabela 4, linhas 4 a 7). Apesar da diminuição da reatividade, as reações apresentaram diferente reatividades frente aos efeitos eletrônicos do anel aromático, considerando à posição *para* dos substituintes. Por exemplo, o anidrido 4-metilbenzóico **5b** deu um rendimento ligeiramente mais elevado em relação aqueles substituídos com 4-Br (**5c**) e 4-Cl (**5d**) e mesmo o não substituído **5a** (Tabela 4, Linhas 1 e 4-6). Quando utilizado o anidrido substituído 2-Cl **5e**, a reação foi mais lenta e o respectivo produto **6e** foi isolado com rendimento de 85% após 80 minutos (Tabela 4, Linha 7).

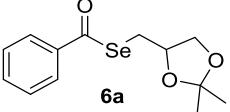
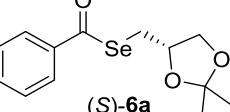
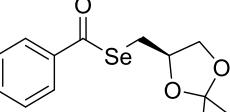
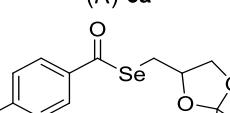
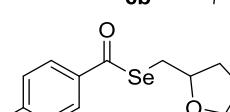
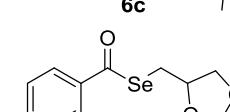
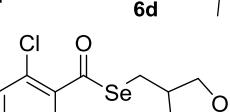
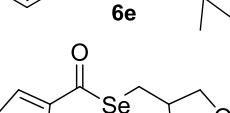
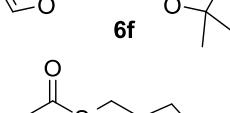
A reação realizada com o anidrido heteroaromático 2-furila **5f** a qual forneceu o respectivo produto **6f** com um rendimento moderado de 70% após 180 minutos (Tabela 4, Linha 8). Quando utilizados anidridos alifáticos, o anidrido acético **5g** e anidrido piválico **5h**, foram obtidos os correspondentes selenoésteres **6g** e **6h** com rendimentos de 70 e 80% respectivamente, depois de 120-180 minutos de reação (Tabela 4, linhas 9-10).

De acordo com o mecanismo proposto pela literatura para a redução de dicalcogeneto por Rongalite[®],^{10,40,44} um mecanismo plausível para a formação de selenoésteres **6** é mostrado no Esquema 35. Em primeiro lugar, a Rongalite[®] tratada com K₂CO₃ decompõe-se em formaldeído e HSO₂⁻ (passo 1), que transfere um único

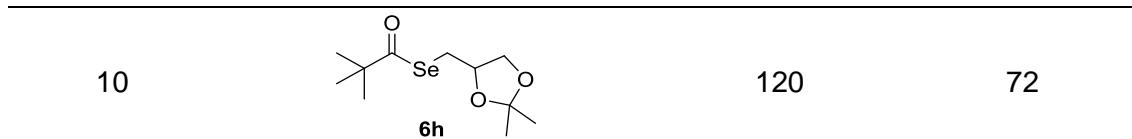
⁴⁴ (a) Guo, W.; Lv, G.; Chen, J.; Gao, W.; Ding, J.; Wu, H. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2297. (b) Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. *Synthesis* **2009**, 19, 3267. (c) Kotha, S.; Khedkar, P. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1650.

elétron ao disseleneto **4**, resultando na formação de dois radicais intermediários HSO_2^\cdot e **A** bem como o ânion selenolato **B** (passo 2). O selênio radical **A** é reduzido para a espécie aniônica **B**, por outra transferência de um único elétron (passo 3). Finalmente, o ataque nucleofílico do intermediário **B** ao átomo de carbono da carbonila irá formar o selenoéster desejado **6**, juntamente com o ácido carboxílico.

Tabela 4. Síntese dos selenoésteres **6** por acilação dos disselenetos **4**.^a

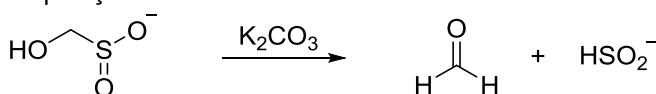
Linhas	Produto 6	Tempo (min)	Rend. (%) ^b
1		20	70
2		20	75
3		20	66
4		60	81
5		60	71
6		40	55
7		80	85
8		180	70
9 ^c		180	70

(Continuação) **Tabela 5.** Síntese dos selenoésteres **6** por acilação dos disselenetos **4**.^a

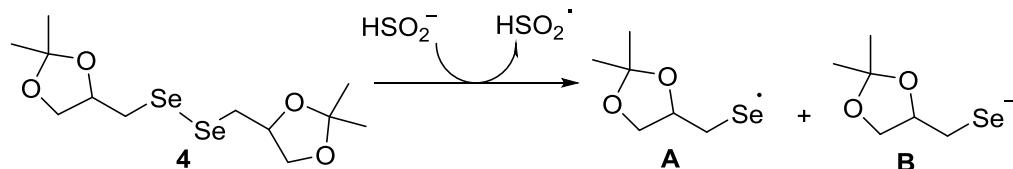


^aReação realizada na presença de disseleneto **4** (0,5 mmol), anidrido **5a-h** (1,1 equiv.), K₂CO₃ (0,5 mmol), Rongalite® (1,5 mmol) e PEG-400 (3,0 mL) a temperatura ambiente; ^bRendimentos dos produtos **6a-h** isolados; ^cReação realizada utilizando 1,5 equiv. do anidrido **2g**.

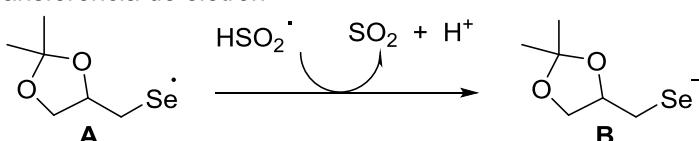
Passo 1: decomposição



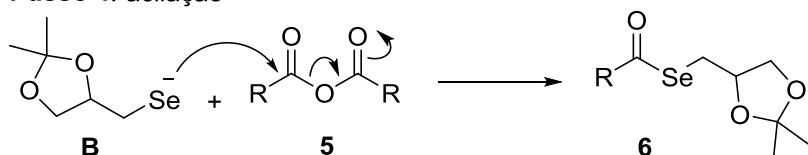
Passo 2: transferência de elétron



Passo 3: transferência de elétron



Passo 4: acilação

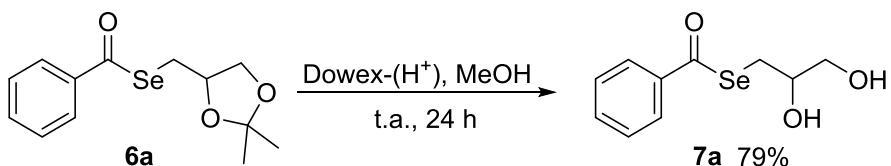


Esquema 35

Uma vez preparados uma série de selenoésteres derivados do glicerol, foi avaliada a reação de desproteção do cetal **6a**, com o objetivo de preparar o selenoéster **7a** solúvel em água. Sendo assim, em uma solução de selenoéster **6a** (1,0 mmol) em MeOH (2,3 mL) foi adicionado Dowex, uma resina de troca iônica ácida (50WX8 20-50 de malha).⁴⁵ A reação foi agitada durante 24 h à temperatura ambiente e, em seguida, a resina foi filtrada e lavada com MeOH. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (50% de EA/hexano) obtendo o produto Se-(2,3-di-hidroxipropil) benzoselenoato **7a**

⁴⁵ Bergmeier, S. C.; Stanchina, D. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2852.

como um óleo amarelado em rendimento de 50% (Esquema 36). A solubilidade do selenoéster **7a** foi determinada como 8,6 mg/mL à temperatura ambiente.



Esquema 36

Após serem isolados, os selenoésteres **6a-h** obtidos foram identificados por espectrometria de massas, análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono. A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **6a**.

No espectro de RMN ^1H do composto **6a** (Figura 5), pode-se observar na região de 7,91-7,89 ppm um multiplet com integral relativa a 2H, referente aos hidrogênios ligados ao anel aromático que sofrem efeito de desblindagem da carbonila, estes hidrogênios mais desblindados estão na posição *ortho* a carbonila do selenoéster, denominados H¹. Na região compreendida entre 7,60-7,56 ppm observa-se um multiplet de integral relativa à 1H, referente ao hidrogênio da posição *para* a carbonila do selenoéster, denominado H². Na região compreendida entre 7,46-7,42 observa-se um multiplet de integral relativa à 2H, referente aos hidrogênios da posição *meta* a carbonila, denominados H³. Em 4,38 ppm há um quinteto com constante de acoplamento de 8,3 e 6,1 Hz com integral relativa a 1H referente ao H⁴. Na região de 4,11 ppm e 3,69 ppm ($J = 8,3$ e 6,1 Hz) podem ser observados dois duplo dubbleto com integral relativa a 1H referentes aos H's-5 e em 3,29 ppm ($J = 6,1$ Hz) com integral relativa a 2H observa-se um dubbleto referente aos H's-6. Por fim, na região de 1,36 e 1,46 ppm são vistos dois singletos de elevada intensidade com integral relativa a 3H referentes aos 6 hidrogênios das metilas do cetal, denominados H⁷.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** (Figura 6), por sua vez, observam-se 11 sinais, conforme o esperado. No deslocamento químico de 193,7 ppm encontra-se o sinal característico do carbono referente a carbonila, denominado 5. Os sinais entre 138,6 e 127,1 ppm, referem-se aos carbonos do anel aromático. O sinal 109,5 ppm referem-se ao carbono do cetal, denominado 4. Os sinais 75,0; 69,0 ppm referem-se aos carbonos do cetal, denominados 3. O sinal em 28,1 ppm

referente ao carbono ligado ao selênio, denominado 2. Os sinais 26,8; 25,5 ppm referem-se aos carbonos das metilas do cetal.

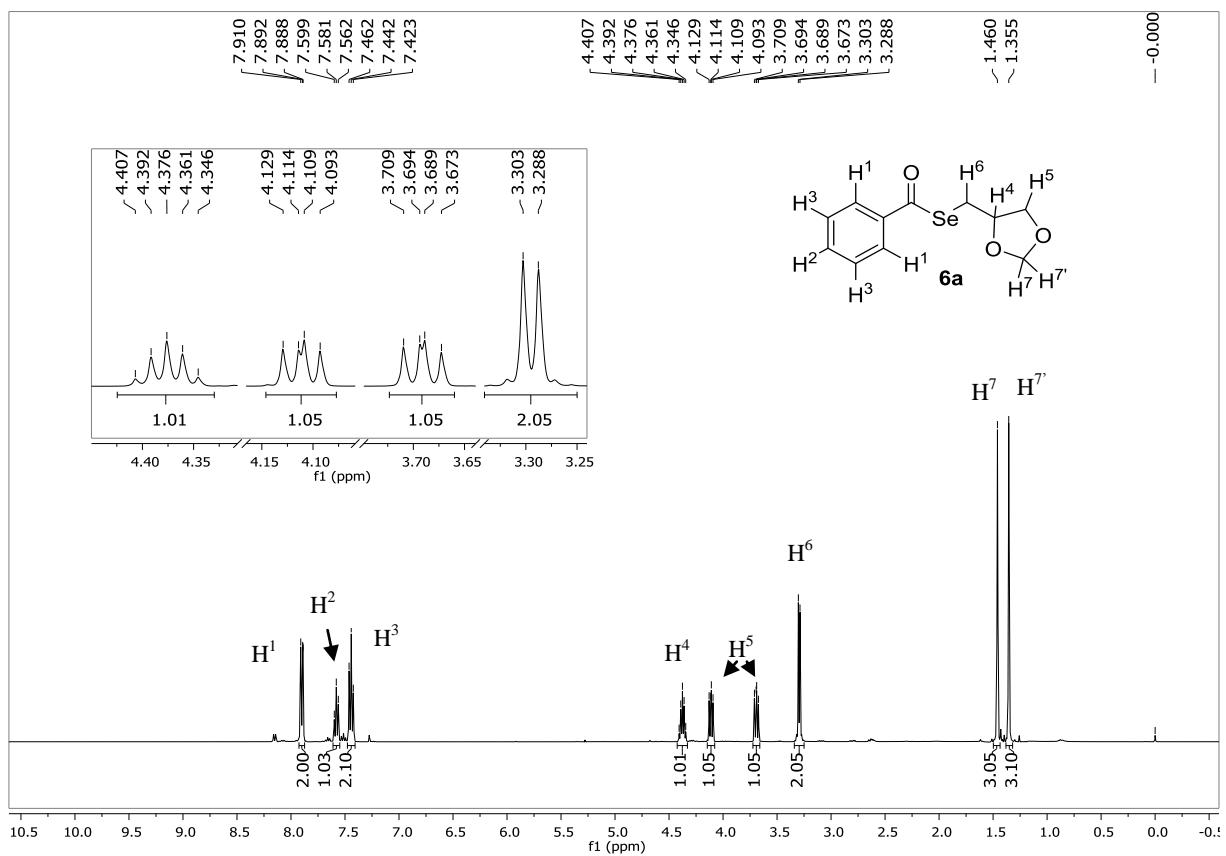


Figura 5. Espectro de RMN ^1H do composto **6a** em CDCl_3 a 300 MHz

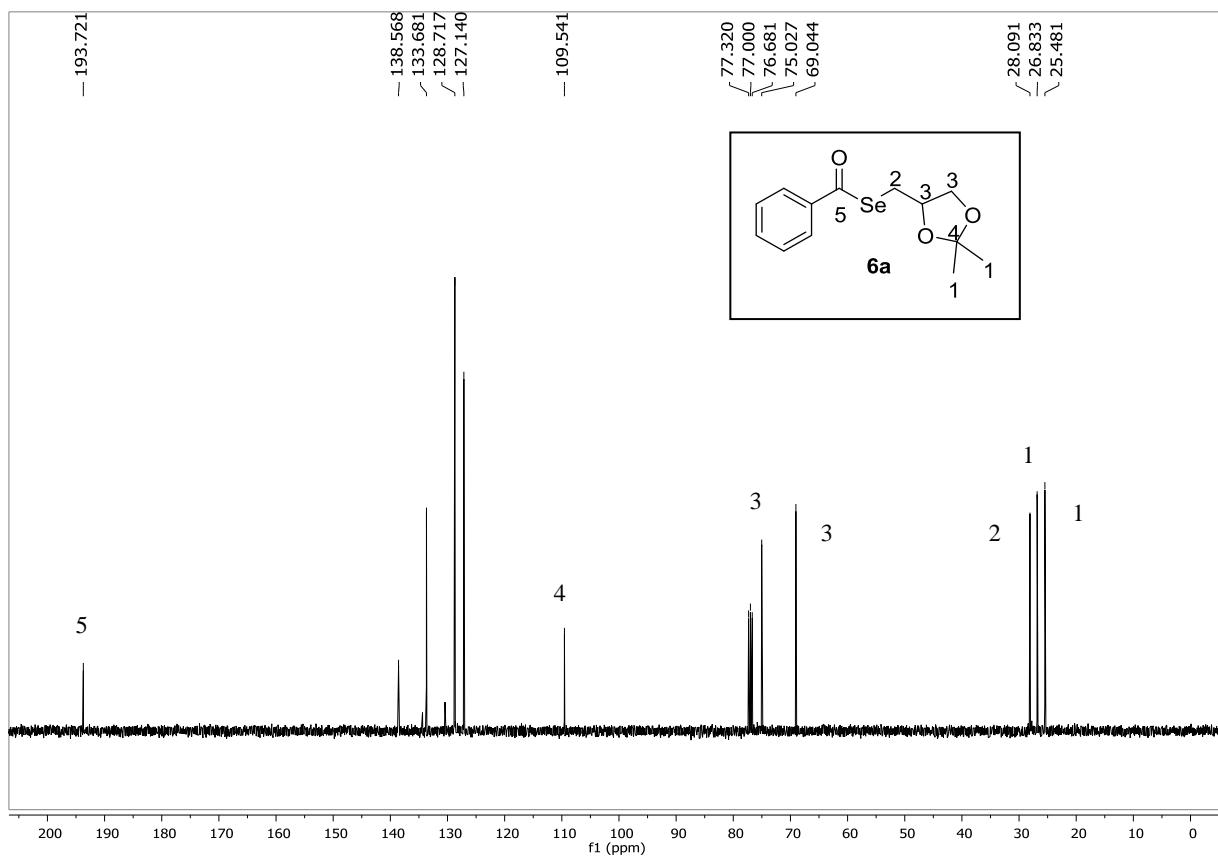


Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** em CDCl_3 a 100 MHz

CONSIDERAÇÕES FINAIS

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os objetivos propostos para a síntese dos selenoésteres e analisando os resultados obtidos, pode-se concluir que a melhor condição para esta metodologia sintética foi obtida através da reação de substituição nucleofílica de cloretos de benzoila **2a-g** com disselenetos de diorganoíla **1a-f**, utilizando PEG-400 e ácido hipofosforoso como agente redutor, o qual se mostrou bastante eficiente na clivagem do disseleneto de diorganoíla. Sendo assim, apresenta-se como uma alternativa viável para a obtenção de espécies nucleofílicas de selênio, em substituição aos métodos convencionais de obtenção destes intermediários. O procedimento experimental é simples e adequado para vários substratos aromáticos. Os produtos foram obtidos em rendimentos de bons a excelentes e são facilmente purificados por coluna cromatográfica.

Quanto à síntese de selenoésteres derivados do glicerol pode-se afirmar que é uma síntese eficiente para a obtenção de novos selenoésteres, por uma metodologia verde utilizando PEG-400 como solvente e Rongalite® como um agente redutor de baixo custo para a clivagem da ligação Se-Se. Este método envolve reações de anidridos aromáticos, alifáticos e heteroaromáticos **5** com a mistura racêmica ou enantiomericamente pura do disseleneto de (2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetila) **4** à temperatura ambiente, sob condições básicas. Neste trabalho, os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de moderados a bons. Além disso, demonstrou-se que a desproteção do grupo cetal do selenoéster **6** produziu um selenoéster solúvel em água.

Os dois trabalhos deram origem a artigos científicos distintos, sendo o primeiro trabalho publicado na revista *Organic Chemistry Frontiers* em **2015** e o segundo trabalho publicado na revista *Arkivoc* em **2017**.

PARTE EXPERIMENTAL

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidos em espetrômetros Varian Gemini (IQ-UFRGS) e Bruker DPX- 400 (DQ-UFSM), que operam na frequência de (RMN ^1H = 300 e 400 MHz; RMN ^{13}C = 75 e 100 MHz), respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H) e CDCl_3 (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singuleto, d = doubleto, dd = duplo doubleto, t = tripleto, quint = quinteto, m = multiplet), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz) e desvio químico (δ) em ppm.

5.1.2. Espectrometria de Massas de alta e baixa resolução

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos a partir de um aparelho Shimadzu GCMS-QP2010, Central analítica da Universidade Federal de Pelotas – UFPel.

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram realizados na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul em Porto Alegre (PUC-RS) em um espetrômetro de massas LTQ Orbitrap Discovery (Thermo Fisher Scientific) e na Universidade de Caxias do Sul em Caxias do Sul (UCS-RS) em um espetrômetro de massas Bruker micrOQTOF.

5.1.3. Solventes e Reagentes

Os solventes hexano e acetato de etila (AE) foram purificados por destilação simples. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Os materiais de partida não disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição foram sintetizados no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e

de Alimentos da UFPel conforme metodologia já desenvolvida pelo grupo de pesquisa, sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos, foram obtidos comercialmente.

A preparação dos disselenetos de diorganoíla foi realizada com base em técnicas descritas na literatura,⁴⁶ sendo que alguns dos procedimentos foram adaptados de acordo com as necessidades encontradas. Os cloretos de acila e os anidridos foram sintetizados com base em metodologias descritas na literatura.⁴⁷

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes hexano/acetato de etila.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais: Silicagel 60 F₂₅₄ (0,25 mm de espessura, Merck). Como método de revelação utilizou-se cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

5.2. Procedimento geral para a síntese do cloreto de acila⁴³

Em balão de fundo redondo de 100 mL equipado com condensador de refluxo e uma barra de agitação magnética foi adicionado o ácido carboxílico (10,0 mmol; 1,220 g) com cloreto de tionila (30,0 mmol; 2,205 mL). A mistura foi agitada durante 10 min à temperatura ambiente e, em seguida, aquecida sob refluxo durante 1 h, tempo no qual as alterações de cor da mistura reacional passaram de incolor para amarelo. Em seguida, a solução foi aquecida até 80 °C durante 5 h. O excesso de cloreto de tionila foi removido por destilação. Os produtos foram obtidos de forma quantitativa.

5.3. Procedimento para preparação do solketal⁴⁸

Inicialmente coletou-se uma alíquota de 15 mL (194,0 mmol; 17,820 g) de glicerol e transferiu-se para um balão de duas bocas (500 mL) munido de um condensador de refluxo. Após, foi adicionado 400 mL de acetona e iodo (7,0 mmol;

⁴⁶ Fu, H.; Jiang, M.; Yang, H. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1968.

⁴⁷ Singh, M.; Kumar, S.; Kumar, A.; Kumar, P.; Narasimhan, B. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 511.

⁴⁸ Gordin, C.; Delaite, C.; Medlej, H.; Josien, D.; Hariri, K.; Rusu, M. *Polymer Bulletin* **2009**, 63, 789.

1,780 g). A seguir a reação foi mantida sob agitação magnética por 5 dias a temperatura ambiente. Após completo o tempo reacional a acetona foi removida sob pressão reduzida, o concentrado foi extraído com acetato de etila e solução saturada de tiosulfato de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida até restar o produto na forma de um líquido incolor (90%) que foi diretamente usado na etapa seguinte.

5.4. Procedimento para preparação do solketal tosilado⁴⁹

Em um balão de 100 mL e duas bocas, adicionou-se o solketal (12,0 mmol; 1,560 g), logo em seguida adicionou-se a piridina (120,0 mmol; 9,650 mL) e deixou-se homogeneizar por alguns minutos. Após a homogeneização adicionou-se o cloreto de tosila (13,0 mmol; 3,430 g). Deixou-se a reação sob agitação magnética e à temperatura ambiente até o consumo do cetal e formação do produto desejado. O produto foi extraído com acetato de etila e lavado com água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. A mistura remanescente foi purificada por coluna cromatográfica de sílica gel usando acetato de etila e hexano como eluentes (1:4) e o produto foi obtido em 80% de rendimento na forma de um sólido branco.

5.5. Procedimento para preparação do dicalcogeneto 4 derivado do glicerol

Em um balão de 250 mL e duas bocas munido de agitação magnética, condensador de refluxo, sob atmosfera de N₂, à temperatura ambiente e previamente flambado foi adicionado o selênio elementar (48,0 mmol) e o superhidreto (trietilborohidreto de lítio 1,0 mol.L⁻¹, 48,0 mmol) em THF. Após 20 minutos foi adicionado o solketal tosilado (20,0 mmol) diluído em THF (180 mL) e a reação permaneceu por 12 h. Ao final do tempo reacional, a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de amônio, extraiu-se o produto com acetato de

⁴⁹ Harikrishnan, L.S.; Roberge, J.Y.; Kamau, M.G.; Ruan, Z.; Kirk, K.V.; Liu, Y.; Cooper, C.B.; Poss, M.A.; Dickson, J.K.; Gavai, A.V.; Chao, S.T.; Leith, L.W.; Bednarz, M.S.; Mathur, A.; Kakarla, R.; Schnur, D.M.; Vaz, R.; Lawrence, R.M. *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 72.

etila. A fase orgânica foi separada e seca com $MgSO_4$, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica gel usando acetato de etila e hexano (1:9) como eluentes e o produto foi obtido em 76% de rendimento na forma de um líquido amarelo viscoso.

5.6. Síntese do anidrido benzóico⁵⁰

Em um balão reacional munido de agitação magnética, foi adicionado bicarbonato de sódio (0,588 g), água de destilada (1,0 mL), piridina (0,079 mL), esperou-se então que esta mistura se tornasse homogênea e branca. Em outro frasco reacional adicionou-se cloreto de acila **2** (7 mmol, 1,0 mL) e 2,0 mL de clorofórmio, esta solução é adicionada lentamente sob a primeira solução preparada. Após 1 h e 50 min sob agitação a solução passa a ser amarelo claro. Ao final do tempo reacional, a fase orgânica foi lavada com água e, extraiu-se o produto com diclorometano. A fase orgânica foi separada e seca com $MgSO_4$, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo, logo após o produto bruto é purificado por coluna cromatográfica.

5.7. Procedimento geral para a síntese de selenoésteres **3a-l** a partir de cloreto de acila **2**

Em um balão de duas bocas equipado com um sistema de entrada para nitrogênio com um septo de borracha e um agitador magnético, foram adicionados o disseleneto de diarila **1a-f** (0,6 mmol) em PEG-400 (3,0 mL), seguido por H_3PO_2 (50% m/m em H_2O) (0,5 mL). O meio reacional foi mantido sob agitação a temperatura ambiente por 30 minutos, no qual foi observada a clivagem do disseleneto de diarila através da mudança de cor, de amarelo para incolor. Após este tempo, o cloreto de acila **2a-g** (1,0 mmol) foi adicionado nas mesmas condições. O progresso da reação foi monitorado por CCD (o tempo de reação está indicado na Tabela 2). Ao final do tempo reacional, a fase orgânica foi lavada com

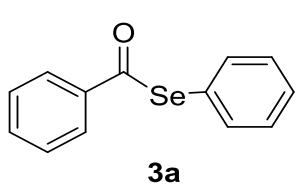
⁵⁰ Tachibana, Y.; Kawasaki, H.; Kihara, N.; Takata, T. *Journal Organic Chem.* **2006**, 71, 5093.

água (50,0 mL) e, o produto extraído com acetato de etila (3x 15,0 mL). A fase orgânica foi separada e seca com MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. Depois disso, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, e eluído com uma mistura de hexano e acetato de etila, obtendo-se os produtos purificados. Os produtos obtidos foram secos em bomba de alto vácuo. Todos os compostos são conhecidos na literatura e foram corretamente caracterizados pelo ponto de fusão, EM, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C .

5.8. Procedimento geral para a reutilização do PEG-400

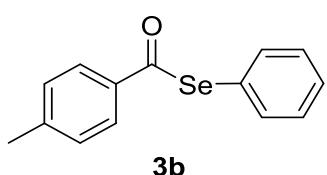
O procedimento para a reutilização do PEG-400 como solvente da reação do disseleneto de diorganoíla **1a** com cloreto de benzoila **2a**, foi realizado da seguinte maneira: após a formação do produto **3a** (monitorada por CCD), foi adicionado ao meio reacional 15,0 mL de uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10). Em seguida foi agitado por 5 min, após a fase superior foi retirada com auxílio de uma pipeta de Pasteur. O procedimento foi repetido por mais duas vezes para extrair o produto. A fase inferior, contendo o PEG-400 e o ácido hipofosforoso foi seco sob vácuo e reutilizada diretamente no próximo ciclo reacional, em que foram adicionados 0,5 mmol de disseleneto de difenila **1a** que foi agitado a temperatura ambiente, sob atmosfera de N_2 durante 1 h para gerar *in situ* o benzenoselenol **1a'**. A clivagem do disseleneto de diorganoíla foi acompanhada pela mudança de coloração da reação, de amarelo para incolor. Após este tempo, foi adicionado ao meio reacional o cloreto de benzoila **2a** (1,0 mmol) e manteve-se a reação à temperatura ambiente durante mais 1 h. Além disso, para melhor desempenho de reutilização, foi adicionado 0,5 mL de H_3PO_2 .

Em seguida estão descritos os dados espectrais dos selenoésteres obtidos:

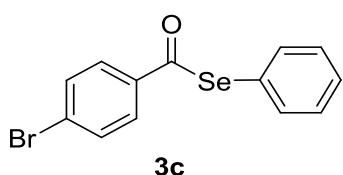


Benzoselenoato de fenila **3a.** Sólido amarelo; Rendimento: 0,231 g (88%); p.f. 38-40 °C (37-38 °C).^{9g} RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz); δ (ppm): 7,90-7,93 (m, 2H); 7,55-7,60 (m, 3H); 7,38-7,47 (m, 5H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz); δ (ppm):

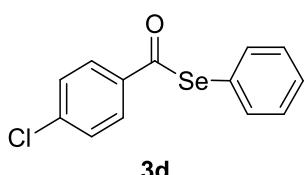
193,20; 138,40; 136,23; 133,79; 129,27; 129,96; 128,84; 127,23; 125,69. EM *m/z* (int. rel., %) 262 (M^+ , 1,4); 157 (3,8); 105 (100); 77 (54,4).



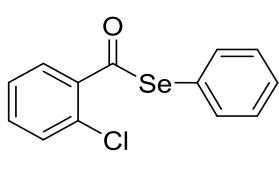
4-metil-benzoselenoato de fenila **3b**. Sólido branco; Rendimento: 0,204 g (74%); p.f. 96-98 °C (97-98°C).^{9e} RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz); δ(ppm): 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,55-7,61 (m, 2H); 7,38-7,43 (m, 3H); 7,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz); δ(ppm): 192,64; 144,83; 136,28; 135,89; 129,52; 129,24; 128,89; 127,37; 125,83; 21,70. EM *m/z* (int. rel., %) 276 (M^+ , 0,4), 157 (2,7), 119 (100), 91 (46,8), 77 (5,8).



4-bromo-benzoselenoato de fenila **3c**. Sólido branco; Rendimento: 0,275 g (81%); p. f. 95-98 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz); δ(ppm): 7,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,54-7,60 (m, 2H); 7,38-7,45 (m, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz); δ(ppm): 192,41; 137,20; 136,20; 132,17; 129,39; 129,18; 128,92; 128,64; 125,34. EM *m/z* (int. rel., %) 340 (M^+ , 2,0); 183 (100); 157 (35,5); 76 (25,8).

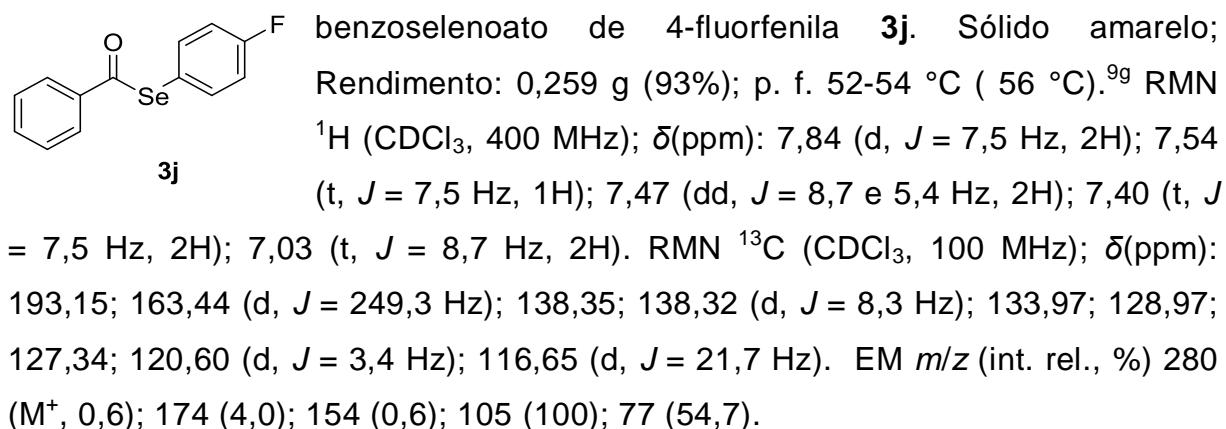
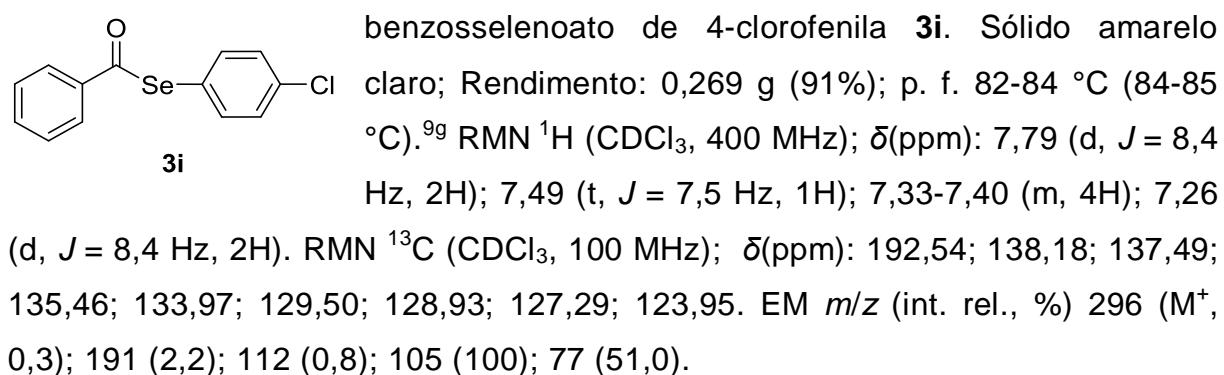
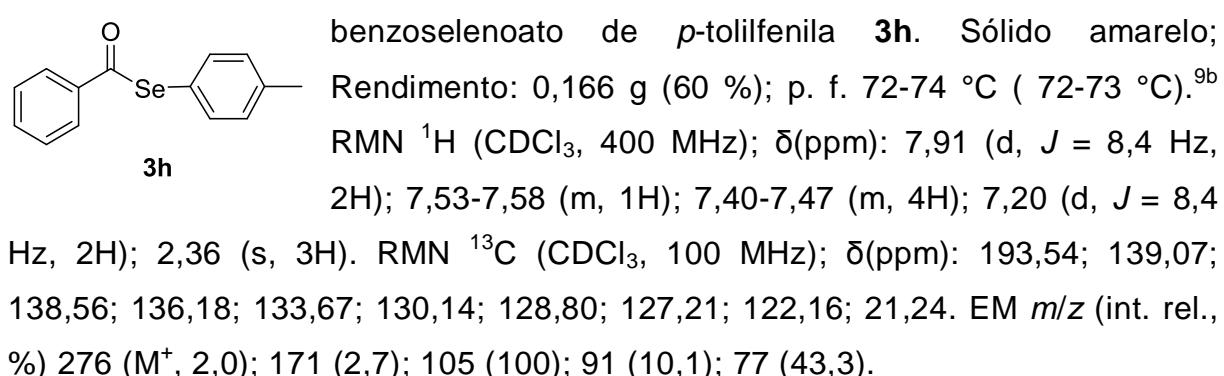
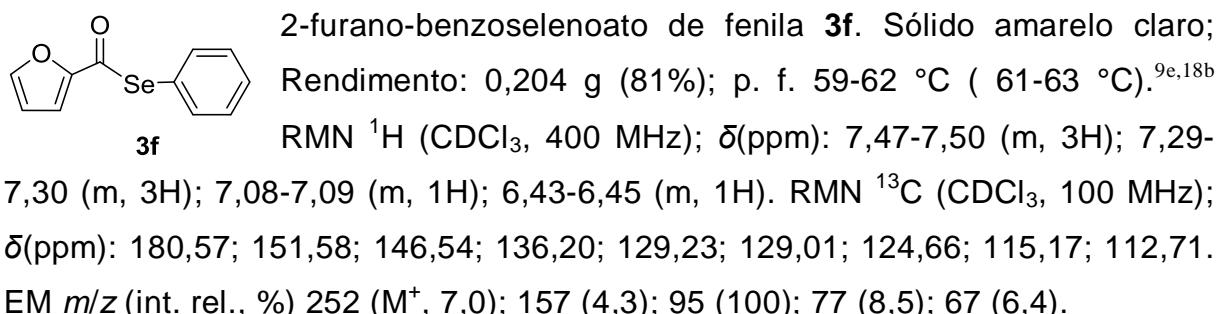


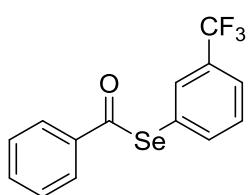
4-cloro-benzoselenoato de fenila **3d**. Sólido branco; Rendimento: 0,222 g (75%); p. f. 83-85 °C (85-87 °C).^{9e} RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz); δ(ppm): 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,55-7,59 (m, 2H); 7,39-7,46 (m, 5H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz); δ(ppm): 192,17; 140,21; 136,77; 136,21; 129,39; 129,19; 129,17; 128,56; 125,38. EM *m/z* (int. rel., %) 296 (M^+ , 18); 156 (5,7); 139 (100); 111 (37,6); 77 (10,4).



2-chloro-benzoselenoato de fenila **3e**. Sólido branco; Rendimento: 0,210 g (71%); p. f. 59-62 °C (59 °C).^{9g} RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz); δ(ppm): 7,72-7,75 (m, 1H); 7,57-7,63 (m, 2H); 7,32-7,46 (m, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz); δ(ppm): 193,14; 138,39; 135,85; 132,55; 131,02; 130,01; 129,42; 129,17; 128,91; 126,77; 126,54. EM *m/z* (int. rel., %) 296 (M^+ , 0,7); 157 (5,5); 141 (32,3); 139

(100); 113 (10,9); 111 (33,5); 77 (9,8); 75 (16,9).



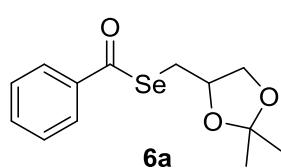


3k benzoselenoato de 3-trifluormetilfenila **3k**. Sólido branco; Rendimento: 0,317 g (96%); p. f. 51-53 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ(ppm): 7,96-7,98 (m, 2H); 7,94 (s, 1H); 7,82-7,84 (m, 1H); 7,72-7,74 (m, 1H); 7,65-7,68 (m, 1H); 7,51-7,58 (m, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ(ppm): 191,99; 139,66; 138,19; 134,18; 132,91 (q, *J* = 3,7 Hz); 131,66 (q, *J* = 32,7 Hz); 129,56; 129,07; 127,43; 126,93; 125,80 (q, *J* = 3,8 Hz); 123,70 (q, *J* = 272,8 Hz). EM *m/z* (int. rel., %) 330 (M⁺, 0,1); 225 (3,4); 156 (0,8); 105 (100); 77 (53,2). HRMS: Calculado para C₁₄H₉F₃OSe: [M + H]⁺ 330,9849; encontrado: 330,9838.

5.9. Procedimento geral para a síntese dos selenoésteres **6a-h**

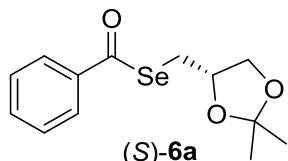
Em um balão de fundo redondo equipado com um septo de borracha e um agitador magnético contendo uma solução de disseleneto **4** (0,5 mmol; 0,194 g), o correspondente anidrido **5a-h** (1,1 mmol) em PEG-400 (3,0 mL), foram adicionados Rongalite® (1,5 mmol; 0,177 g) e K₂CO₃ (1,0 mmol; 0,138 g). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente e a reação foi acompanhada por CCD. Quando a reação estava completa (o tempo de reação está indicada na Tabela 4), a mistura foi lavada em água (50,0 mL) e extraída com acetato de etila (3x 15,0 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob vácuo. Depois disso, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel eluindo com hexano obtendo-se os produtos **6a-h**.

Em seguida estão descritos os dados espectrais dos selenoésteres obtidos:

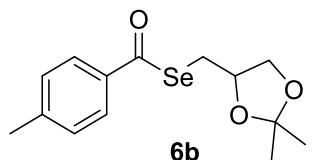


6a Se-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]benzoselenoato
Óleo amarelo; Rendimento: 0,210 g (70%); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ(ppm): 7,91-7,89 (m, 2H); 7,60-7,56 (m, 1H); 7,46-7,42 (m, 2H); 4,38 (quint, *J* = 6,1 Hz, 1H); 4,11 (dd, *J* = 8,3 e 6,1 Hz, 1H); 3,69 (dd, *J* = 8,3 e 6,1 Hz, 1H); 3,29 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H); 1,46 (s, 3H); 1,36 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ(ppm): 193,7; 138,6; 133,7; 128,7; 127,1;

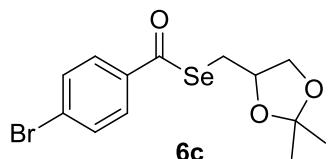
109,5; 75,0; 69,0; 28,1; 26,8; 25,5. EM *m/z* (int. rel., %) 285 (M^+ , -CH₃; 0,5); 241 (3,9); 120 (7,5); 105 (100); 101 (2,0); 77 (47,4); 43 (35,7). HRMS: Calculado para C₁₃H₁₆O₃Se: [M + Na]⁺ 323,0157; encontrado: 323,0168.



(S)-Se-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-il)methyl]benzoselenoato (S)-
6a. Óleo amarelo; Rendimento: 0,225 g (75%); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ(ppm): 7,92-7,89 (m, 2H); 7,61-7,57 (m, 1H); 7,47-7,43 (m, 2H); 4,38 (quint, *J* = 6,2 Hz, 1H); 4,12 (dd, *J* = 8,4 e 6,2 Hz, 1H); 3,70 (dd, *J* = 8,4 e 6,2 Hz, 1H); 3,30 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H); 1,46 (s, 3H); 1,36 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ(ppm): 193,8; 138,6; 133,7; 128,8; 127,2; 109,6; 75,1; 69,1; 28,1; 26,9; 25,5. EM *m/z* (int. rel., %) 285 (M^+ , -CH₃; 1,3); 241 (4,1); 120 (9,8); 105 (100); 101 (2,1); 77 (32,7); 43 (15,2). HRMS: Calculado para C₁₃H₁₆O₃Se: [M + Na]⁺ 323,0157; encontrado: 323,0132.

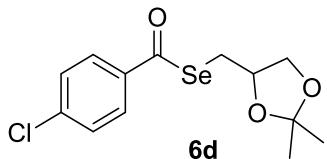


Se-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-il)methyl]4-methylbenzoselenoato
6b. Óleo amarelo; Rendimento: 0,254 g (81%); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ(ppm): 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 4,37 (quint, *J* = 6,1 Hz, 1H); 4,10 (dd, *J* = 8,4 e 6,1 Hz, 1H); 3,69 (dd, *J* = 8,4 e 6,1 Hz, 1H); 3,28 (dd, *J* = 6,1 e 6,1 Hz, 1H); 3,27 (dd, *J* = 6,1 e 6,1 Hz, 1H); 2,38 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,35 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ(ppm): 192,9; 144,6; 136,0; 129,3; 127,2; 109,4; 75,0; 69,0; 27,8; 26,8; 25,4; 21,5. EM *m/z* (int. rel., %) 299 (M^+ , -CH₃; 0,6); 256 (5,6); 119 (100); 101 (1,4); 91 (31,3); 43 (13,9). HRMS: Calculado para C₁₄H₁₈O₃Se: [M + Na]⁺ 337,0313, encontrado: 337,0312

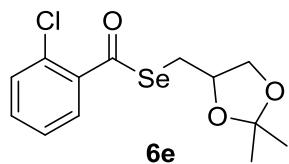


Se-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-il)methyl]4-bromobenzoselenoato **6c.** Óleo amarelo; Rendimento: 0,268 g (71%); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ(ppm): 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 4,38 (quint, *J* = 6,2 Hz, 1H); 4,12 (dd, *J* = 8,4 e 6,2 Hz, 1H); 3,69 (dd, *J* = 8,4 e 6,2 Hz, 1H); 3,31 (dd, *J* = 6,2 e 6,2 Hz, 1H); 3,29 (dd, *J* = 6,2 e 6,2 Hz, 1H); 1,46 (s, 3H); 1,36 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ(ppm): 192,9; 137,4; 132,1; 128,9; 128,6; 109,7; 74,9; 69,1;

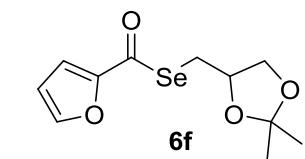
28,5; 26,9; 25,50. EM m/z (int. rel., %) 362 (M^+ , -CH₃; 1,1); 320 (7,0); 207 (3,3); 183 (100); 155 (27,3); 101 (6,0); 76 (28,1); 59 (10,6); 43 (53,9). HRMS: Calculado para C₁₃H₁₅BrO₃Se: [M + Na]⁺ 400,9262; encontrado: 400,9227



Se-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]4-clorobenzoselenoato **6d**. Óleo amarelo; Rendimento: 0,184 g (55%); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ(ppm): 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 4,37 (quint, J = 6,1 Hz, 1H); 4,11 (dd, J = 8,4 e 6,1 Hz, 1H); 3,68 (dd, J = 8,4 e 6,1 Hz, 1H); 3,30 (d, J = 6,1 Hz, 2H); 1,46 (s, 3H); 1,35 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ(ppm): 192,5; 140,1; 136,9; 129,0; 128,4; 109,6; 74,9; 69,0; 28,4; 26,8; 25,4. EM m/z (int. rel., %) 319 (M^+ , -CH₃; 1,4); 276 (7,9); 141 (33,2); 139 (100); 111 (32,5); 101 (4,0); 75 (18,4); 43 (43,5). HRMS: Calculado para C₁₃H₁₅ClO₃Se: [M + Na]⁺ 356,9767; encontrado: 356,9765.

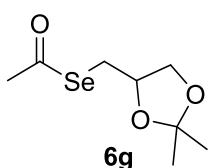


Se-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]2-clorobenzoselenoato **6e**. Óleo amarelo; Rendimento: 0,284 g (85%); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ(ppm): 7,70-7,69 (m, 1H); 7,44-7,42 (m, 2H); 7,36-7,32 (m, 1H); 4,41 (quint, J = 6,2 Hz, 1H); 4,14 (dd, J = 8,4 e 6,2 Hz, 1H); 3,71 (dd, J = 8,4 e 6,2 Hz, 1H); 3,32 (dd, J = 6,2 e 6,2 Hz, 1H); 3,30 (dd, J = 6,2 e 6,2 Hz, 1H); 1,46 (s, 3H); 1,36 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ(ppm): 193,6; 138,6; 132,5; 131,0; 129,8; 129,0; 126,7; 109,6; 74,8; 69,0; 29,5; 26,8; 25,5. EM m/z (int. rel., %) 319 (M^+ , -CH₃; 2,7); 276 (15,8); 141 (35,2); 139 (100); 111 (21,1); 101 (2,5); 75 (11,3); 43 (26,0). HRMS: Calculado para C₁₃H₁₅ClO₃Se: [M + Na]⁺ 356,9767; encontrado: 356,9765.

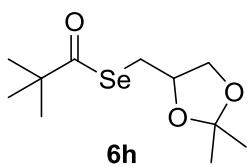


Se-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]furan-2-carboselenoato **6f**. Óleo amarelo; Rendimento: 0,203 g (70%); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ(ppm): 7,62 (dd, J = 1,7 e 0,8 Hz, 1H); 7,98 (dd, J = 3,6 e 0,8 Hz, 1H); 6,56 (dd, J = 3,6 e 1,7 Hz, 1H); 4,37 (quint, J = 6,2 Hz, 1H); 4,10 (dd, J = 8,4 e 6,2 Hz, 1H); 3,68 (dd, J = 8,4 e 6,2 Hz, 1H); 3,27 (dd, J = 6,2 e 6,2 Hz, 1H); 3,26 (dd, J = 6,2 e 6,2 Hz, 1H); 1,45 (s, 3H); 1,35 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ(ppm): 181,1; 152,0; 146,5; 114,9; 112,6; 109,6; 75,0; 69,0; 27,0; 26,8; 25,5. EM m/z (int. rel., %) 275 (M^+ , -CH₃; 3,4); 120

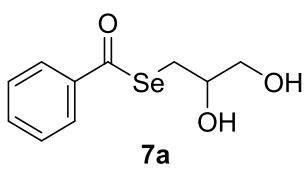
(12,0); 95 (100); 67 (5,5); 43 (39,9). *HRMS*: Calculado para C₁₁H₁₄O₄Se: [M + Na]⁺ 312,9950; encontrado: 312,9954.



Se-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]ethaneselenoato 6g. Óleo amarelo; Rendimento: 0,167 g (70%); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ(ppm): 4,29 (quint, J = 6,1 Hz, 1H); 4,07 (dd, J = 8,4 e 6,1 Hz, 1H); 3,61 (dd, J = 8,4 e 6,1 Hz, 1H); 3,10 (d, J = 6,1 Hz, 2H); 2,43 (s, 3H); 1,43 (s, 3H), 1,34 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ(ppm): 196,92; 109,52; 74,91; 68,98; 34,47; 28,41; 26,78; 25,43. EM m/z (int. rel., %) 223 (M⁺, -CH₃; 2,6); 180 (8,5); 121 (14,4); 117 (5,1); 59 (11,2); 43 (100). *HRMS*: Calculado para C₈H₁₄O₃Se: [M + Na]⁺ 261,0000; encontrado: 261,0007.



Se-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]2,2-dimetilpropaneselenoato 6h. Óleo amarelo; Rendimento: 0,202 g (72%); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ(ppm): 4,25 (quint, J = 6,2 Hz, 1H); 4,06 (dd, J = 8,3 e 6,2 Hz, 1H); 3,60 (dd, J = 8,3 e 6,2 Hz, 1H); 3,06 (dd, J = 6,2 e 6,2 Hz, 1H); 3,04 (dd, J = 6,2 e 6,2 Hz, 1H); 1,43 (s, 3H); 1,34 (s, 3H), 1,23 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ(ppm): 208,8; 109,4; 75,2; 69,1; 49,3; 27,2; 26,9; 26,8; 25,5. EM m/z (int. rel., %) 265 (M⁺, -CH₃; 3,2); 222 (17,4); 136 (3,4); 116 (1,3); 107 (1,4); 72 (4,8); 57 (100); 43 (20,2). *HRMS*: Calculado para C₁₁H₂₀O₃Se: [M + Na]⁺ 303,0470; encontrado: 303,0471.



Se-(2,3-dihidroxipropil) benzoselenoato 7a. Óleo amarelo; Rendimento: 0,205 g (79%); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz); δ(ppm): 8,35-8,33 (m, 2H); 8,05-8,01 (m, 1H); 7,09-7,86 (m, 2H); 4,44-4,38 (m, 1H); 4,19 (dd, J = 11,5 e 3,7 Hz, 1H); 4,08 (dd, J = 11,5 e 6,0 Hz, 1H); 3,74 (dd, J = 13,0 e 6,0 Hz, 1H); 3,66 (dd, J = 13,0 e 6,5 Hz, 1H); 3,54 (sl, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz); δ(ppm): 195,48; 138,65; 133,84; 128,79; 127,25; 71,56; 65,51; 28,46. EM m/z (int. rel., %) 241 (M⁺, -OH; 0,2); 138 (4,9); 105 (100); 77 (66,6). *HRMS*: Calculado para C₁₀H₁₂O₃Se: [M + Na]⁺ 282,9844; encontrado: 282,9845.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS

1. (a) Jacob, C.; Giles, G. I.; Giles, N. M.; Sies, H. *Angew. Chem. Int.* **2003**, *42*, 4742. (b) Sarma, B. K.; Mugesh, G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 965. (c) Doering, M.; Ba, L. A.; Lilienthal, N.; Nicco, C.; Scherer, C.; Abbas, M.; Zada, A. A. P.; Coriat, R.; Burkholz, T.; Wessjohann, L.; Diederich, M.; Batteux, F.; Herling, M.; Jacob, C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6954. (d) Ninomiya, M.; Garudb, D. R.; Koketsua, M. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2968. (e) Ibrahim, M.; Hassan, W.; Deobald, A. M.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T. *Biol. Trace Elem. Res.* **2012**, *149*, 399. (f) Victoria, F. N.; Anversa, R.; Penteado, F.; Castro, M.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *742*, 131. (g) Orian, L.; Toppo, S *Free Radical Bio. Med.* **2014**, *66*, 65. (h) Goldbeck, J. C.; Victoria, F. N.; Motta, A. M.; Savegnago, L.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Silva, W. P. *LWT-Food Sci. Technol.* **2014**, *59*, 813. (i) Gonçalves, L. C. C.; Victória, F. N.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5275. (j) Donato, F.; Pavin, N. F.; Goes, A. T. R.; Souza, L. C.; Soares, L. C.; Rodrigues, O. E. D.; Jesse, C. R.; Savegnago, L. *Pharm. Biol.* **2015**, *53*, 395.
2. (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (b) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *11*, 2032.
3. (a) Flemer, S. *Molecules* **2011**, *16*, 3232. (b) Braga, A. L.; Barcellos, T.; Paixao, M. W.; Deobald, A. M.; Godoi, M.; Stefani, H. A.; Cella, R.; Sharma, A. *Organometallics* **2008**, *27*, 4009. (c) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277.
4. (a) Mugesh, G.; Du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (b) Salgueiro, W. G.; Xavier, M. C. D. F.; Duarte, L. F. B.; Câmara, D. F.; Fagundez, D. A.; Soares, A. T. G.; Perin, G.; Alves, D.; Avila, D. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *75*, 448.
5. (a) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3740. (b) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1921. (c) Santi, C.; Santoro, S.; Battistelli, B. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 2442. (d) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032.
6. (a) Coleman, T. M.; Li, N.; Huang, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4307. (b) Pattenden, G.; Stoker, D. A.; Winne, J. M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5767.

7. (a) Inoue, M.; Yamashita, S.; Ishihara, Y.; Hirama, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5805. (b) Horst, B. T.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3013.
8. (a) Baca, M.; Muir, T. W.; SchniSlzer, M.; Kent, S. B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1881. (b) Alvarez, E. D.; Plano, D.; Font, M.; Calvo, A.; Prior, C.; Jacob, C.; Palop, J. A.; Sanmartin, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *73*, 153.
9. (a) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Larghi, E. L. *Organometallics* **1999**, *18*, 5183. (b) Ren, K.; Wang, M.; Liu, P.; Wang, L. *Synthesis* **2010**, *1078*. (c) Singh, D.; Narayananperumal, S.; Gul, K.; Godoi, M.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Green Chem.* **2010**, *12*, 957. (d) Tabarelli, G.; Alberto, E. E.; Deobald, A. N.; Marin, G.; Rodrigues, O. E. D.; Dornelles, L.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5728. (e) Gul, K.; Narayananperumal, S.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3592. (f) Narayananperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K.; Kawasoko, C. Y.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4723. (g) Marin, G.; Braga, A. L.; Rosa, A. S.; Galetto, F. Z.; Burrow, R. A.; Gallardo, H.; Paixão, M. W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4614. (h) Godoi, M.; Ricardo, E. W.; Botteselle, G. V.; Galetto, F. Z.; Azereedo, J. B.; Braga, A. L. *Green Chem.* **2012**, *14*, 456. (i) Wallner, O. A.; Szabó, K. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9215. (j) Taher, D.; Corrigan, J. F. *Organometallics* **2011**, *30*, 5943. (k) Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Tiberi, C. *Synlett* **2011**, *15*, 2248. (l) Santi, C.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1277.
10. (a) Dan, W.; Deng, H.; Chen, J.; Liu, M.; Ding, J.; Wu, H. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 7384. (b) Joshaghani, M.; Movassagh, B.; Shamsipoor, M. *J. Chem. Research* **2004**, *148*.
11. (a) Inoue, T.; Takeda, T.; Kambe, N.; Ogawa, A.; Ryu, I.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5824. (b) He, C.; Qian, X.; Sun, P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6072. (c) Liou, J. C.; Badsara, S. S.; Huang, Y.; Lee, C. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 41237.
12. Nishiyama, Y.; Tokunaga, K.; Kawamatsu, H.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1507.
13. (a) Braga, A. L.; Martins, T. L. C.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3297. (b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Terlizzi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *16*, 3447.
14. (a) Taniguchi, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1241. (b) Braga, A. L.; Barcellos, T.; Paixao, M. W.; Deobald, A. M.; Godoi, M.; Stefani, H. A.; Cella, R.; Sharma, A.

- Organometallics* **2008**, *27*, 4009. (c) Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Savegnago, L.; Alves, D. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1030.
15. (a) Braga, H. C.; Wouters, A. D.; Zerillo, F. B.; Lüdtke, D. S. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2328. (b) Lenardão, E. J.; Gonçalves, L. C. C.; Mendes, S. R.; Saraiva, M. T.; Alves D; Jacob, R.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2093.
16. Banerjee, S.; Adak, L.; Ranu, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2149.
17. Tu, Y. W.; Zhou, L. J.; Lv, X.; Wang, X. X. *Indian J. Chem.* **2014**, *53B*, 435.
18. (a) Dowsland, J.; McKerlie, F.; Procter, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4923. (b) Munbunjong, W.; Lee, E. H.; Ngernmaneerat, P.; Kim, S. J.; Singh, G.; Chavasiri, W.; Jang, D. O. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2467.
19. Günther, W. H. H. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1202.
20. (a) Balaguez, R. A.; Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perin, G.; Schumacher, R. F.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1057. (b) Thurow, S.; Webber, R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3215. (c) Balaguez, R. A.; Krüger, R.; Radatz, C. S.; Rampon, R. S.; Lenardão, E. J.; Schneider, P. H.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2735.
21. (a) Kerton, F. M.; Marriott, R. *RSC Green Chemistry Book Series - Alternative Solvents for Green Chemistry*, 2nd Edition, RSC Publishing: Cambridge, UK, **2013**. (b) Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4th Edition. WILEY-VCH: Weinheim, **2011**.
22. Gu, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2091.
23. Feu, K. S.; Torre, A. F.; Silva, S.; Moraes Junior, M. A. F.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3169.
24. Billault, I.; Pessel, F.; Petit, A.; Turgis, R.; Scherrmann, M-C. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 1986.
25. Vafaeenezadeh, M.; Hashemi, M. M. *J. Mol. Liq.* **2015**, *207*, 73.
26. Lara, R. G.; Rosa, P. C.; Soares, L. K.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10414.
27. (a) Perin, G.; Borges, E. L.; Rosa, P. C.; Carvalho, P. N.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1718. (b) Perin, G.; Borges, E. L.; Peglow, T. J.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5652.
28. Cai, M-T.; Lv, G-S.; Chen, J-X.; Gao, W-X.; Ding, J-C.; Wu, H-Y. *Chem. Lett.*

2010, 39, 368.

29. (a) Reddy, K. H. V.; Satish, G.; Ramesh, K.; Karnakar, K.; Nageswar, Y. V. D. *Chem. Lett.* **2012**, 41, 585. (b) Perin, G.; Borges, E. L.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2066. (c) Kundu, D.; Mukherjee, N.; Ranu, B. C. *RSC Adv.* **2013**, 3, 117. (d) Lenardão, E.J.; Soares, L. K.; Barcellos, A. M.; Perin, G. *Cur. Green Chem.* **2016**, 3, 1.
30. Mota, C. J. A.; Silva, C. X. A.; Gonçalves, V. L. C. *Quím. Nova* **2009**, 32, 639.
31. (a) Borges, E. L.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Perin, G. *New J. Chem.* **2016**, 40, 2321. (b) Soares, L. K.; Silva, R. B.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Perin, G. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 2009.
32. Chai, S.; Wang, H.; Lianga, Y.; Xu, B. *Green Chem.* **2007**, 9, 1130.
33. Pestana, C. F. M.; Guerra, A. C. O.; Ferreira, G. B.; Turcia. C. C.; Mota, C. J. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, 24, 100.
34. Azevedo, F. A.; Nascimento, E. S.; Chasin, A. *Tec. R. Bai. Tecnol.* **2001**, 16, 87.
35. Nicolaou, K. C.; Zipkin, R.; Tanner, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 349.
36. Perin, G.; Borges, E. L.; Duarte, J. E. G.; Webber, R.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Curr. Green. Chem.* **2014**, 1, 115.
37. Nobre, P. C.; Borges, E. L.; Silva, C. M.; Casaril, A. M.; Martinez, D. M.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Savegnago, L.; Perin, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 6242.
38. Metanis, N.; Reddy, P. S. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 3336.
39. (a) Rapoport, H.; Gibson, F. S.; Park, M. S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7503. (b) Goubert, M.; Canet, I.; Toupet, L.; Sinibaldi, M. E. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8255.
40. Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. *Synthesis* **2009**, 19, 3267.
41. Wu, H.; Su, W.; Ding, J.; Gao, W.; Chen, J.; Zhang, J.; Lin, S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 1616.
42. Chandrasekaran, S.; Venkateswarlu, C.; Datta, B. *RSC Adv.* **2014**, 4, 42952.
43. Perin, G.; Silveira, M. B.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1531.
44. (a) Guo, W.; Lv, G.; Chen, J.; Gao, W.; Ding, J.; Wu, H. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2297.(b) Kotha, S.; Khedkar, P. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1650.

45. Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. *Synthesis* **2009**, *19*, 3267.
46. Bergmeier, S. C.; Stanchina, D. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2852.
47. McCullough, J. D.; Campbell, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1965.
48. Tachibana, Y.; Kawasaki, H.; Kihara, N.; Takata, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5093.
49. Gordin, C.; Delaite, C.; Medlej, H.; Josien, D.; Hariri, K.; Rusu, M. *Pol. Bul.* **2009**, *63*, 789.
50. Harikrishnan, L. S.; Roberge, J. Y.; Kamau, M. G.; Ruan, Z.; Kirk, K. V.; Liu, Y.; Cooper, C. B.; Poss, M. A.; Dickson, J. K.; Gavai, A. V.; Chao, S. T.; Leith, L. W.; Bednarz, M. S.; Mathur, A.; Kakarla, R.; Schnur, D. M.; Vaz, R.; Lawrence, R. M. *J. Comb. Chem.* **2009** *11*, 72.

ESPECTROS SELECCIONADOS

7. ESPECTROS SELECCIONADOS

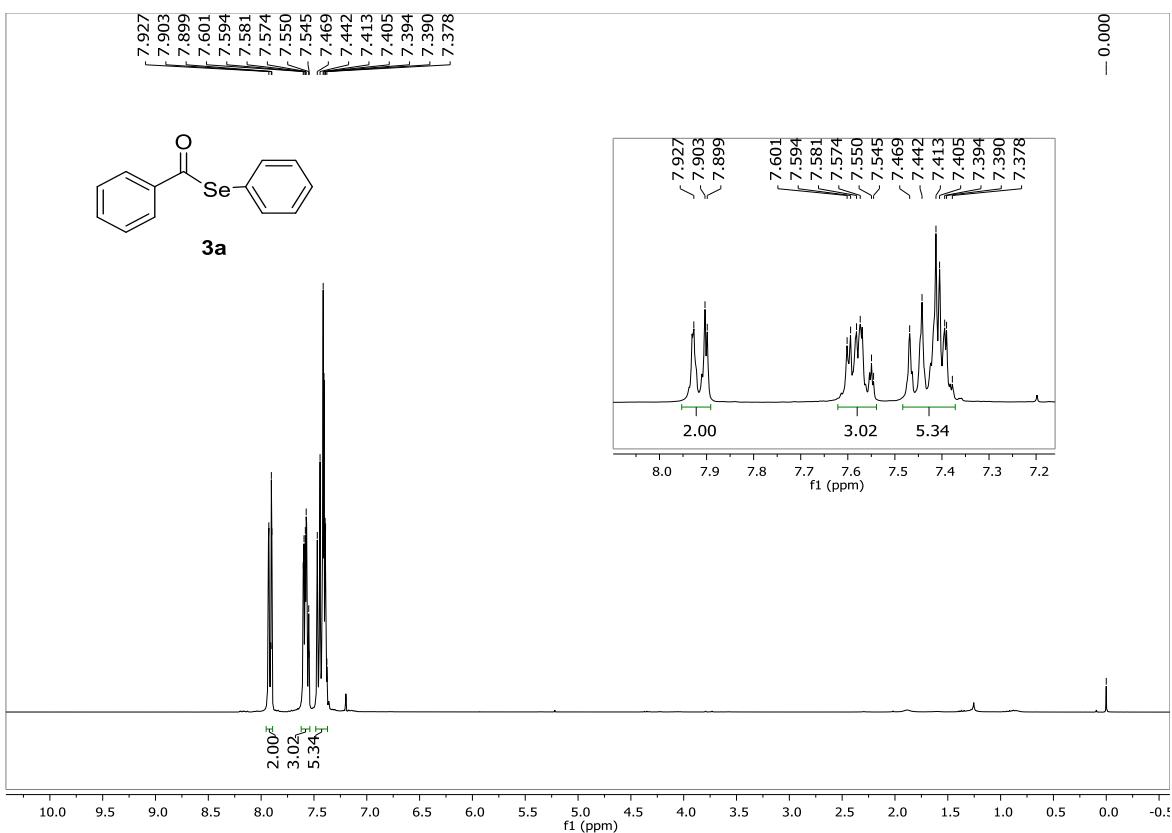


Figura 7. Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 300 MHz.

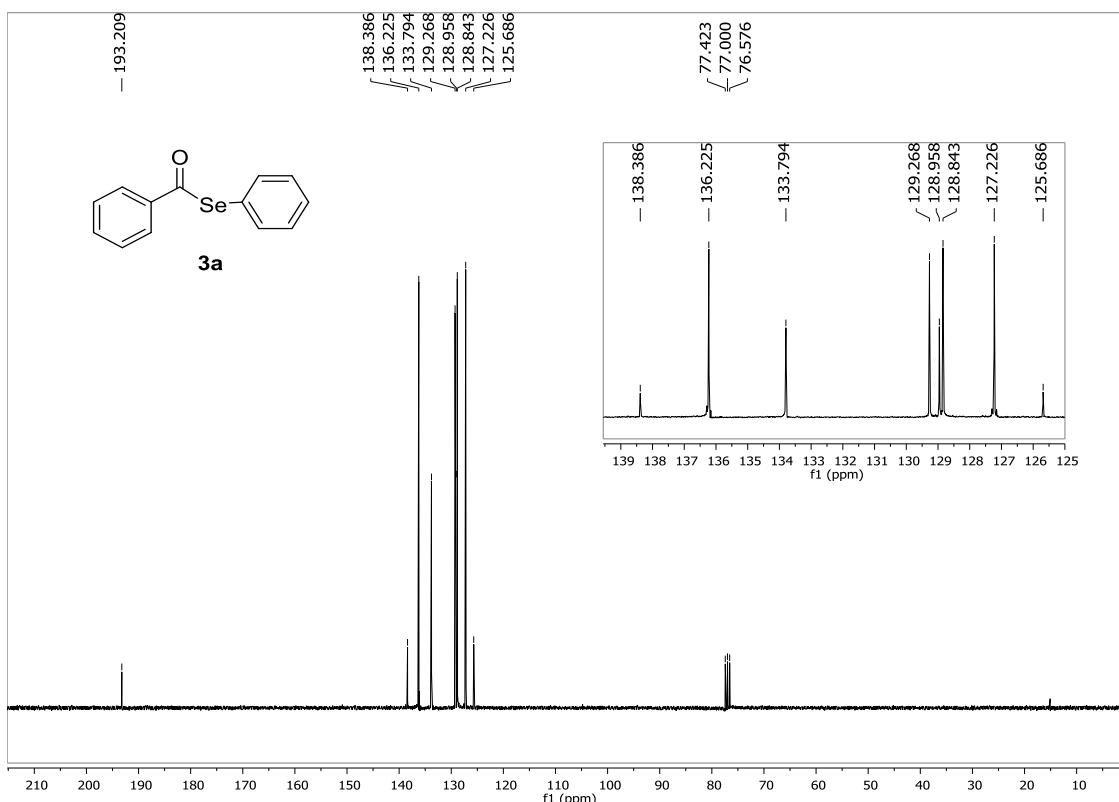
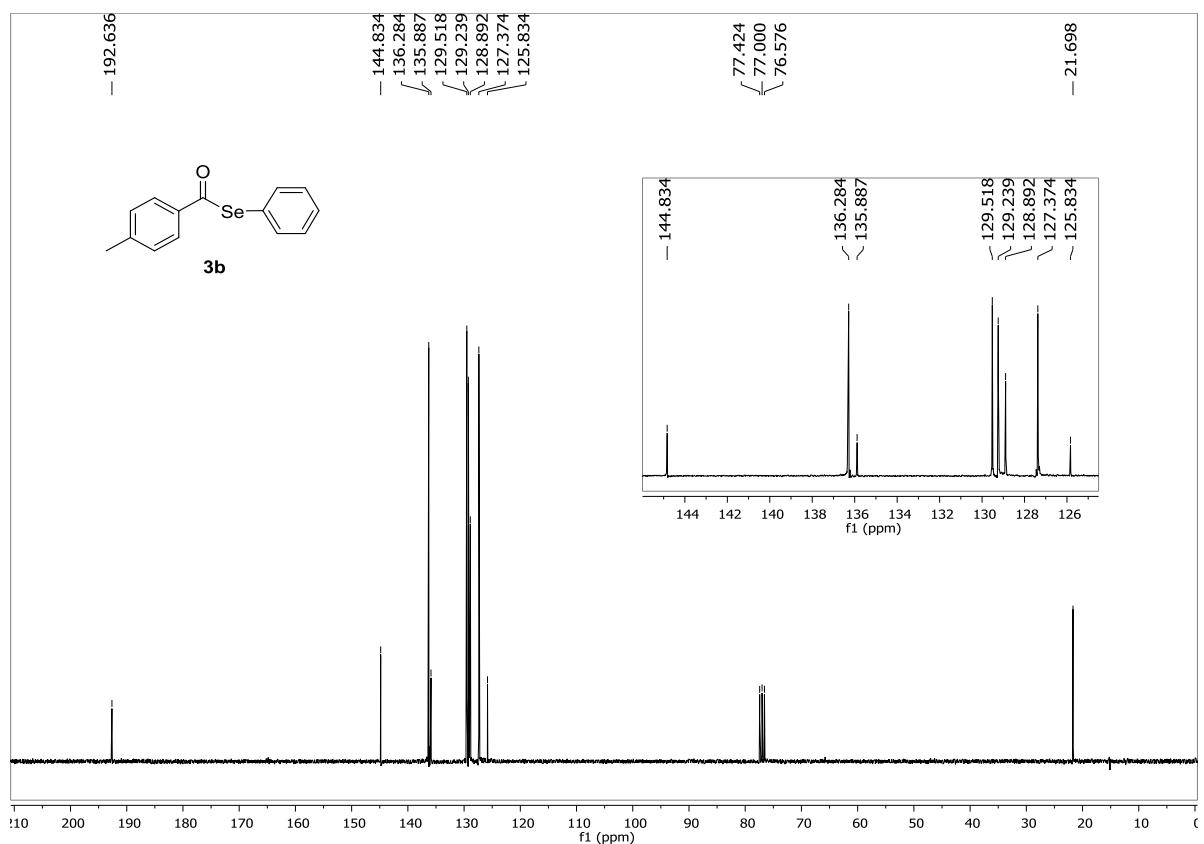
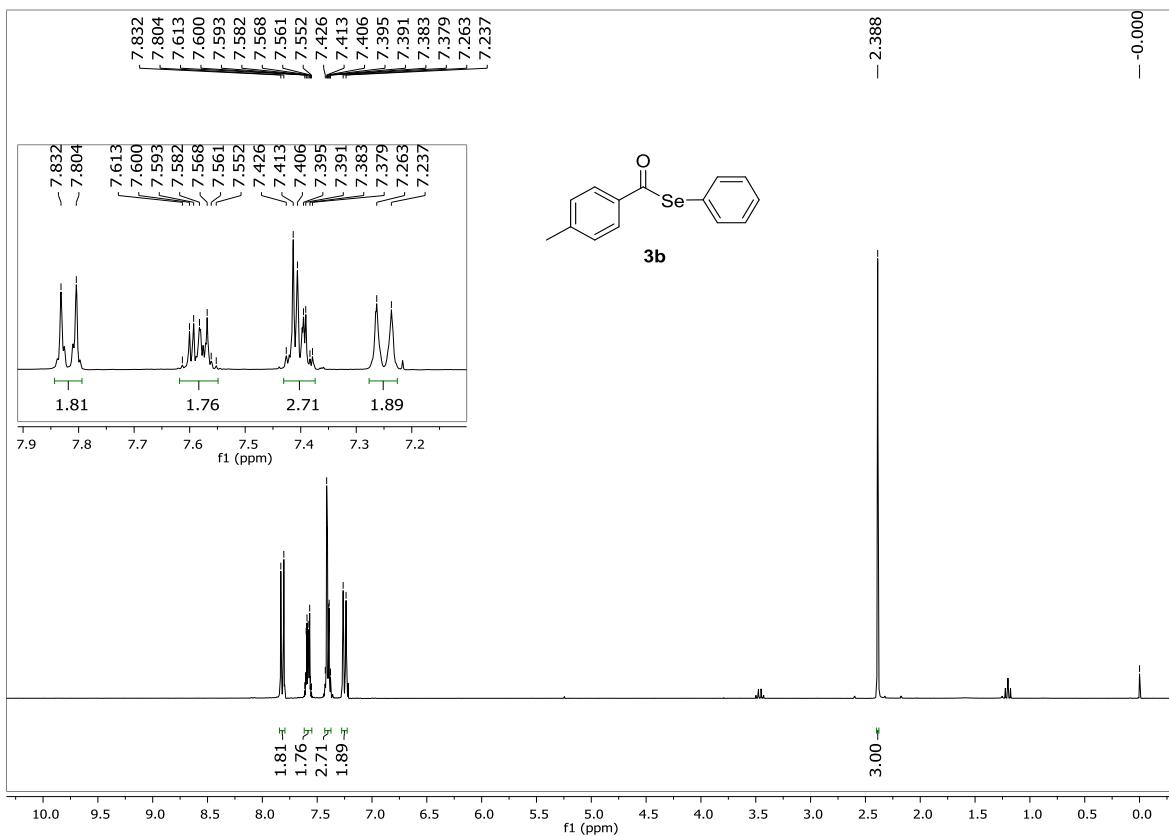


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 75 MHz



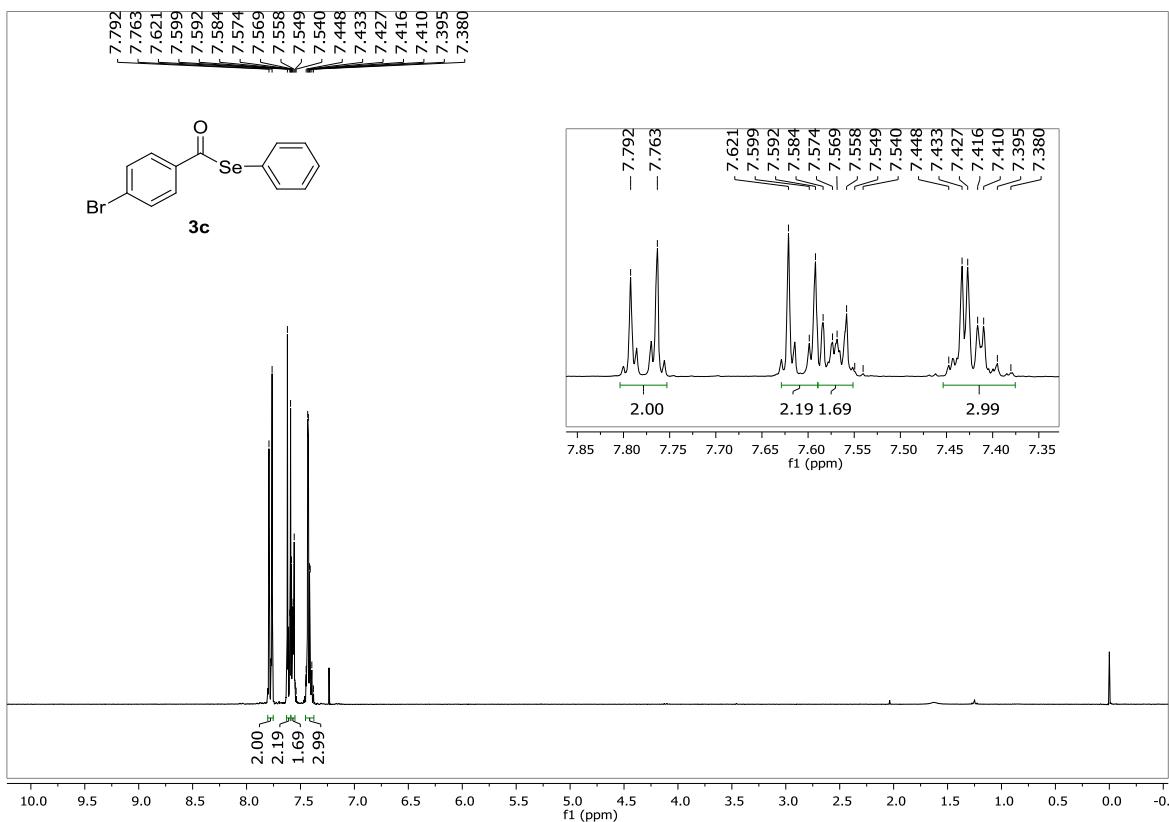


Figura 11. Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 300 MHz

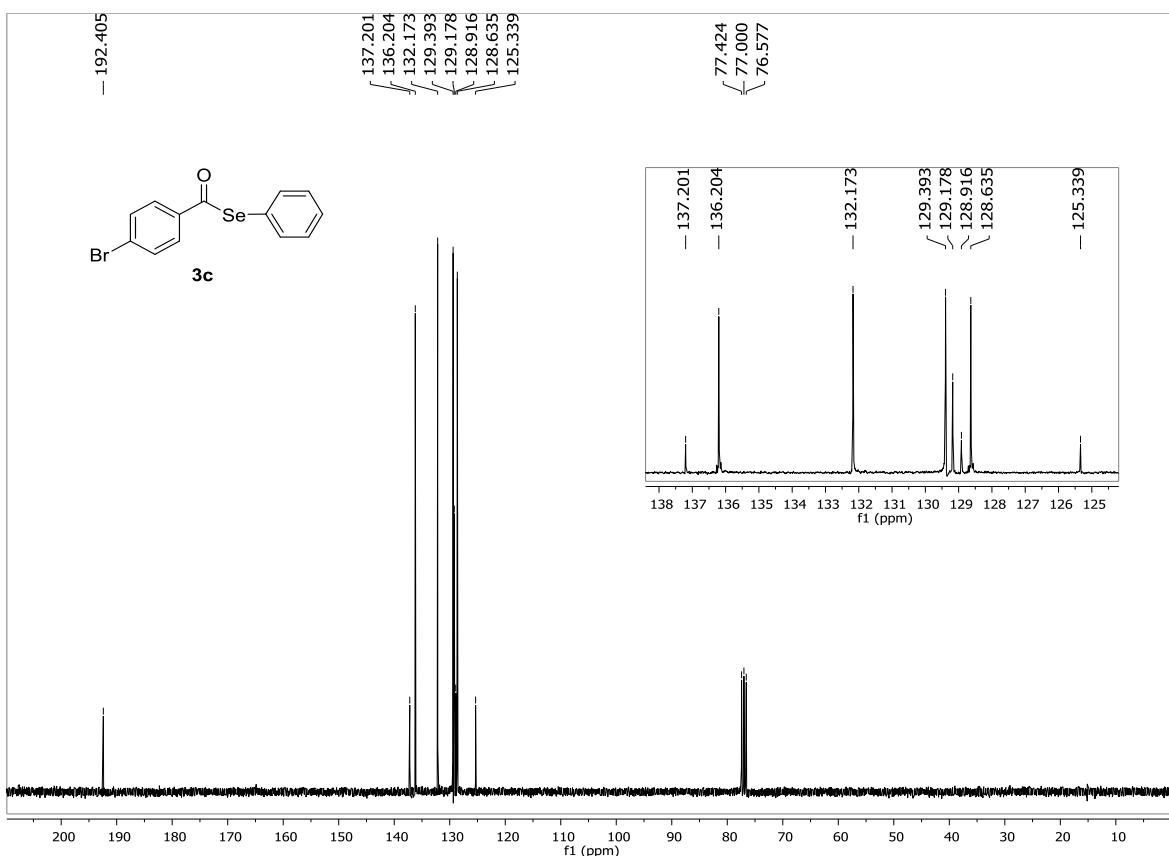
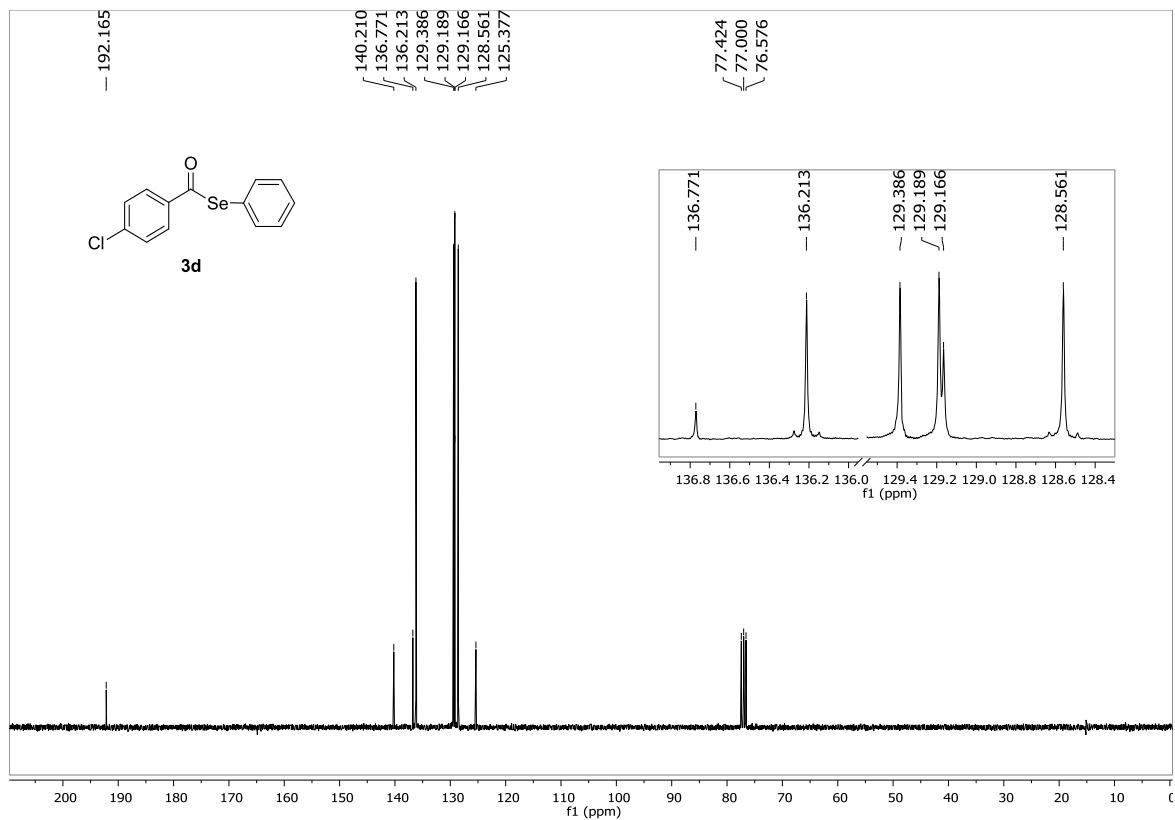
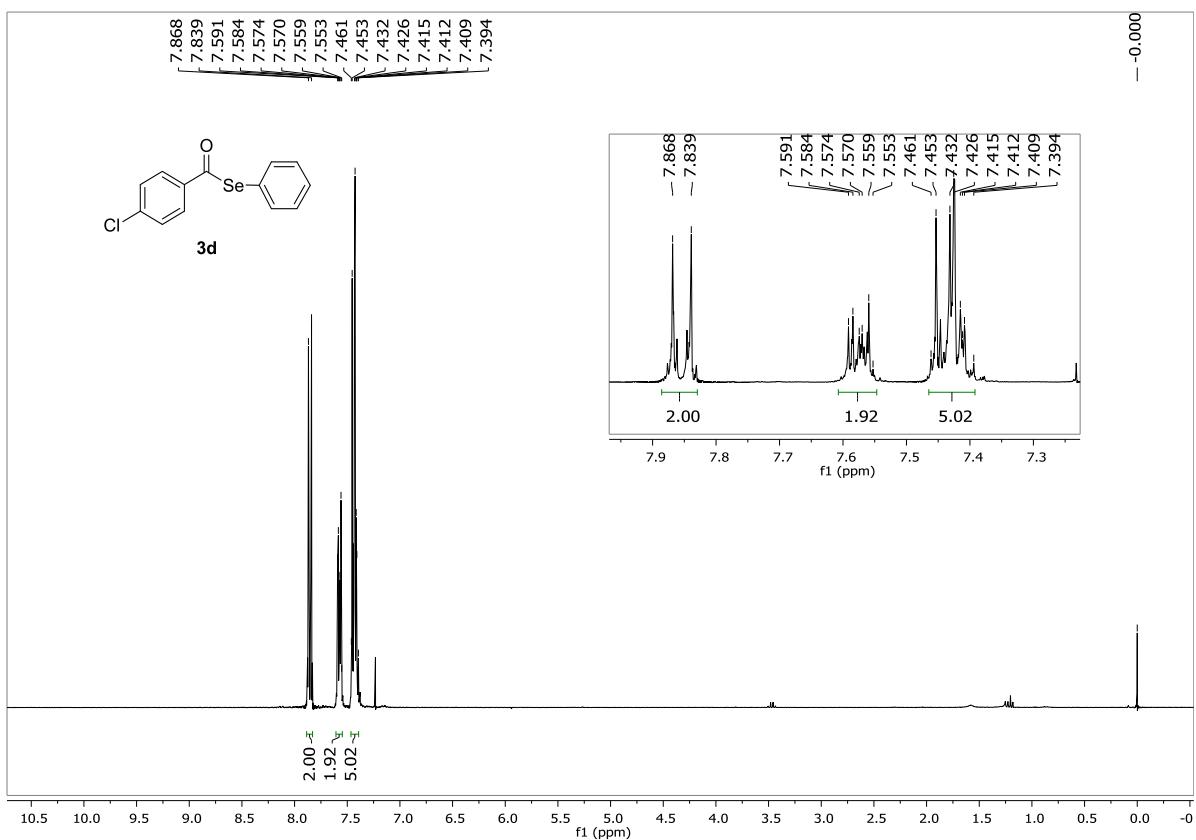


Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 75 MHz



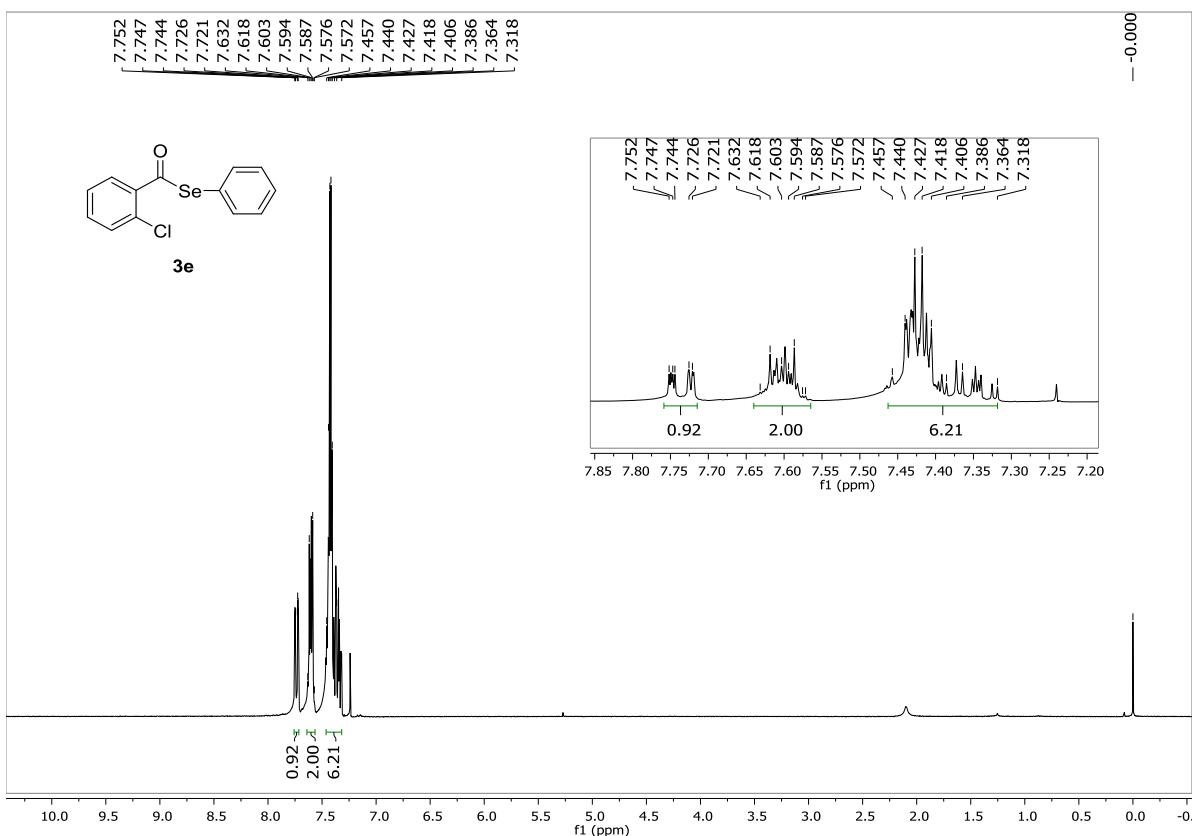


Figura 15. Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 a 300 MHz

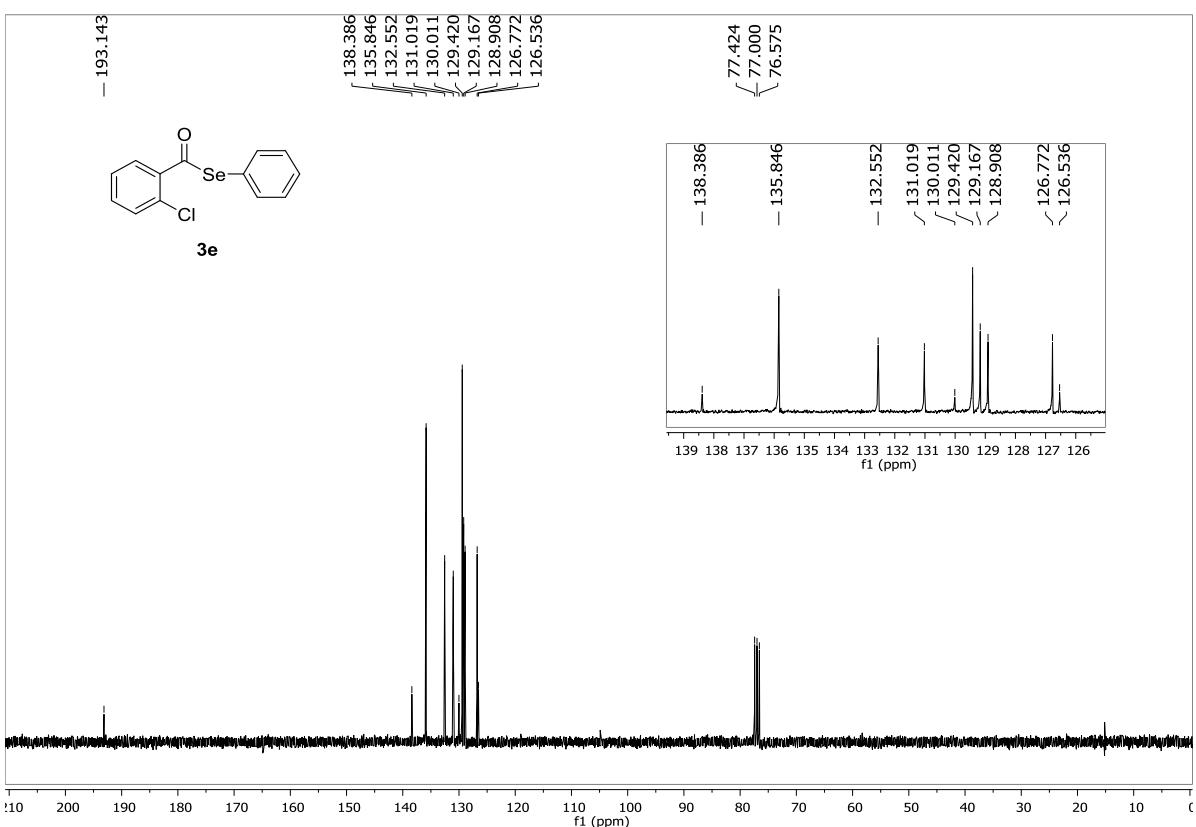


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 a 75 MHz

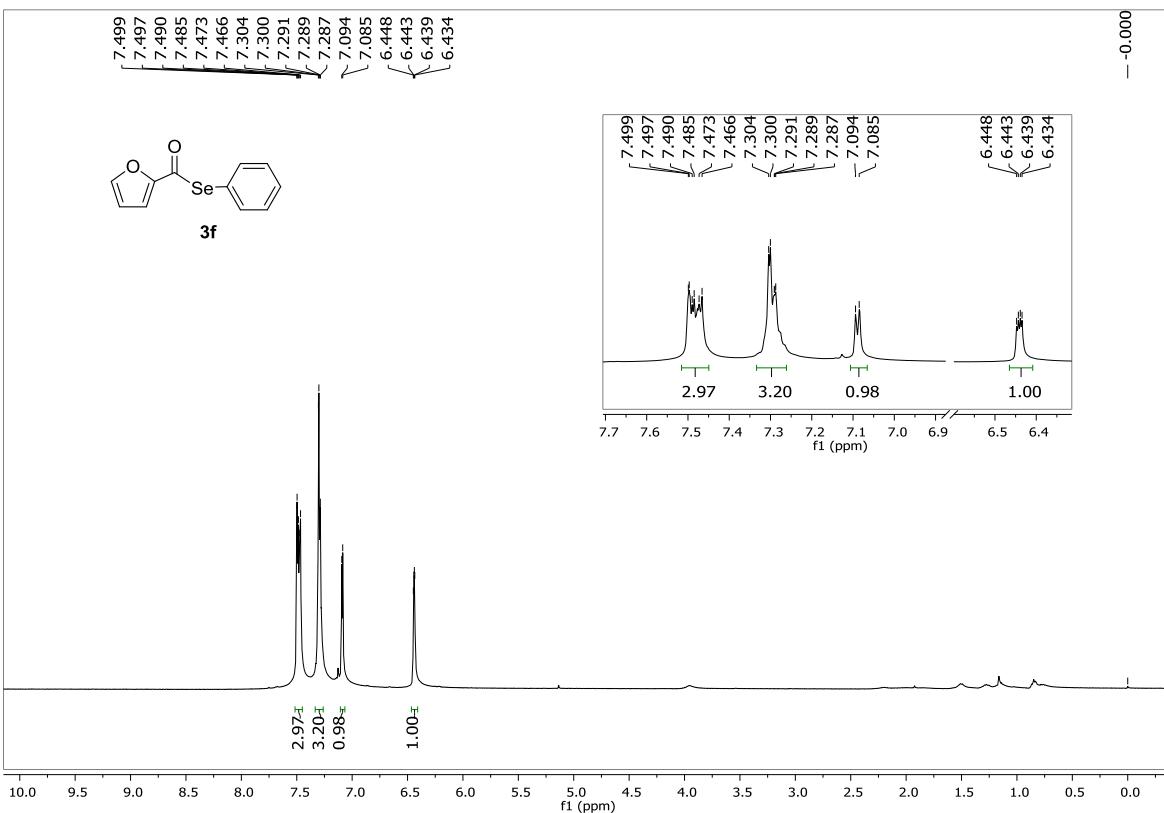


Figura 17. Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em CDCl_3 a 400 MHz

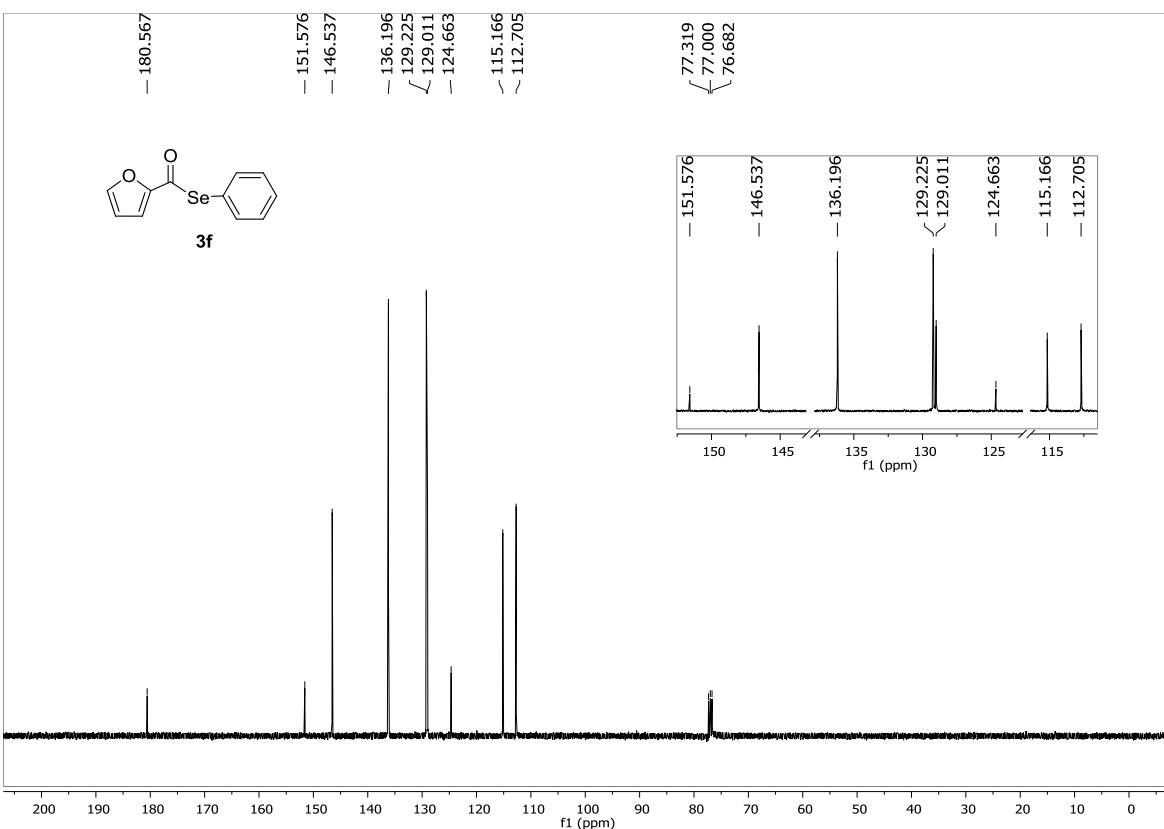
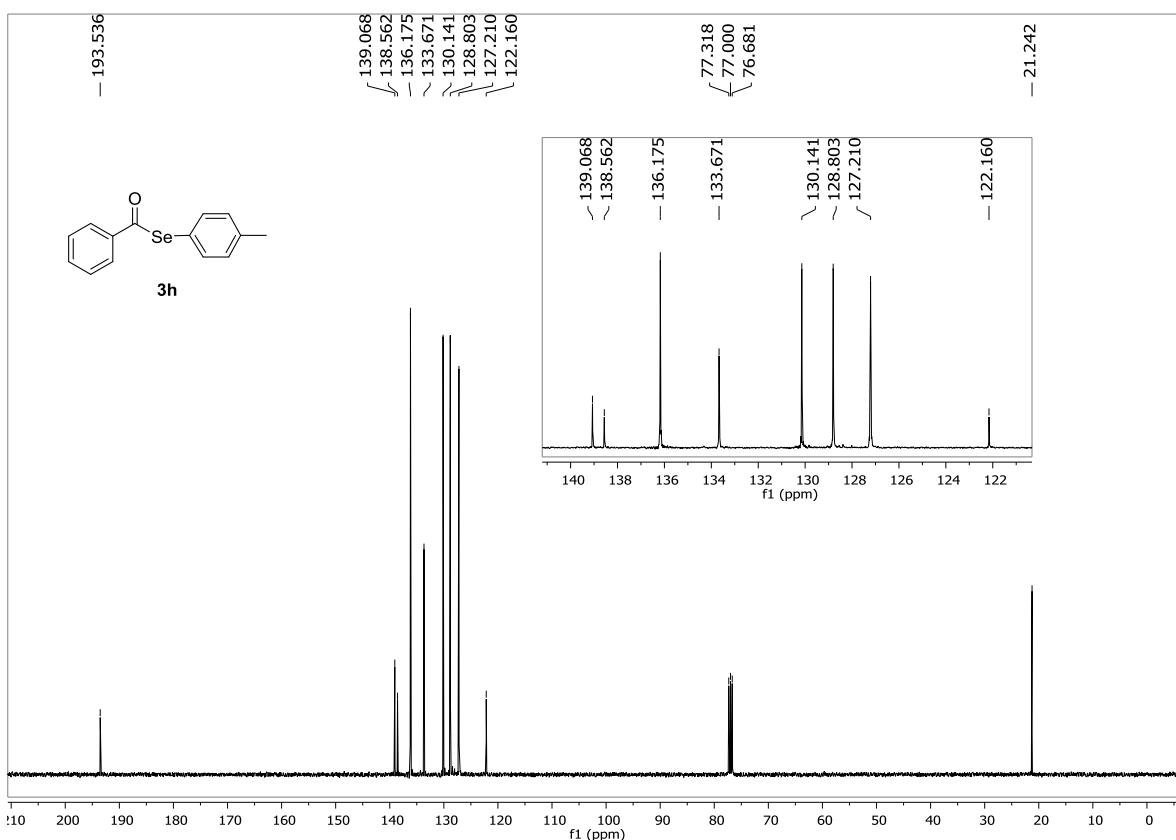
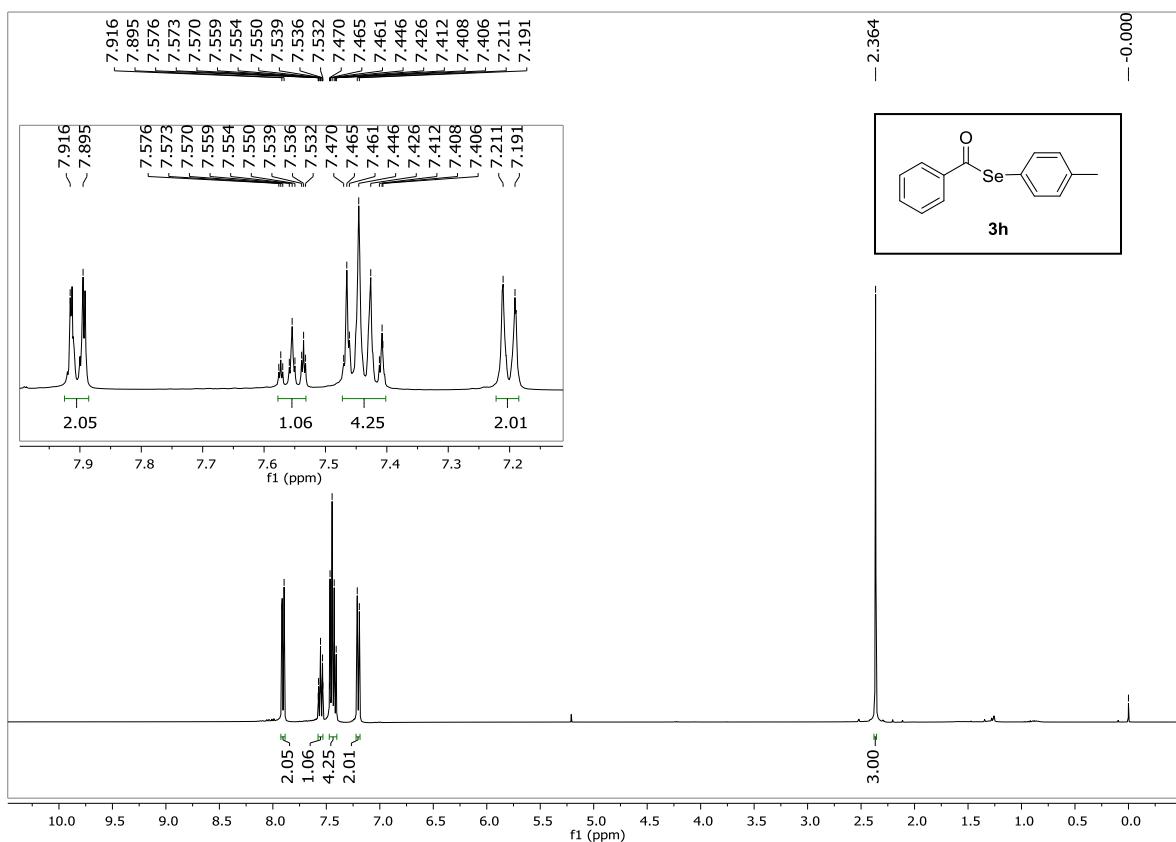


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 a 100 MHz



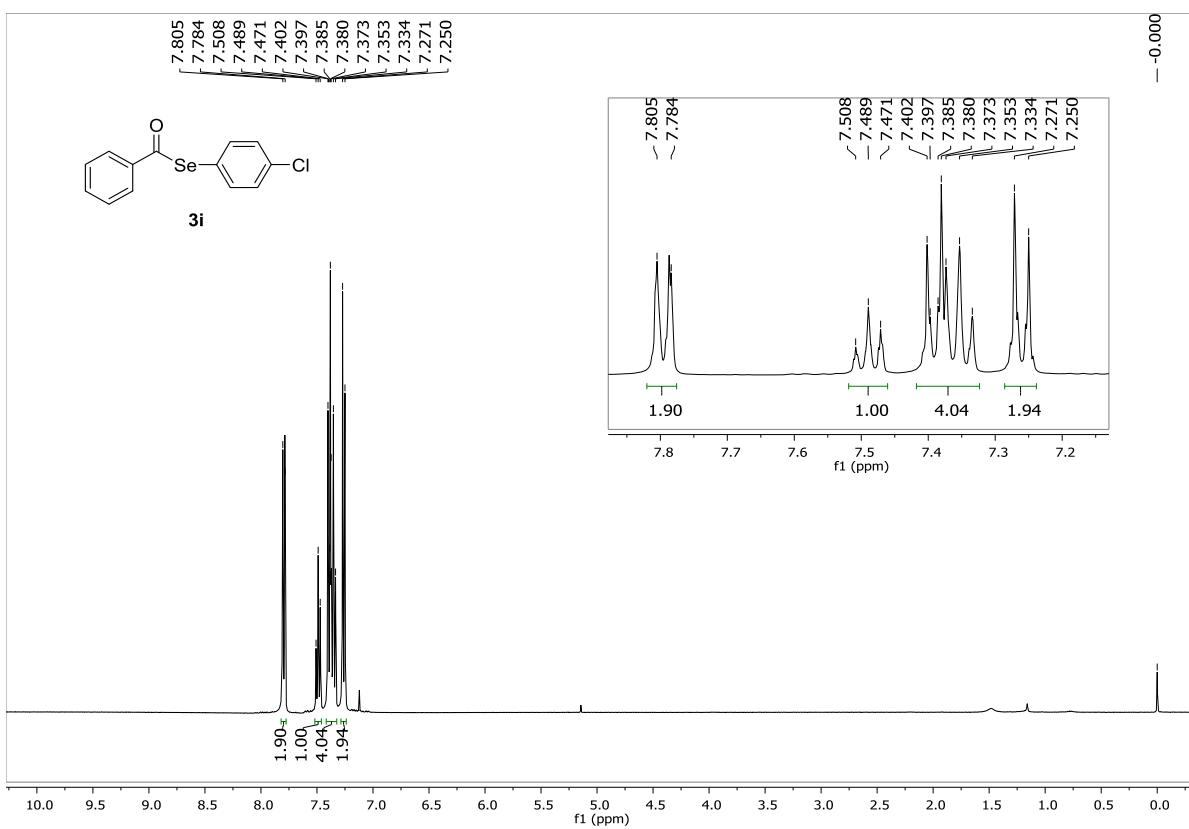


Figura 21. Espectro de RMN ^1H do composto **3i** em CDCl_3 a 400 MHz

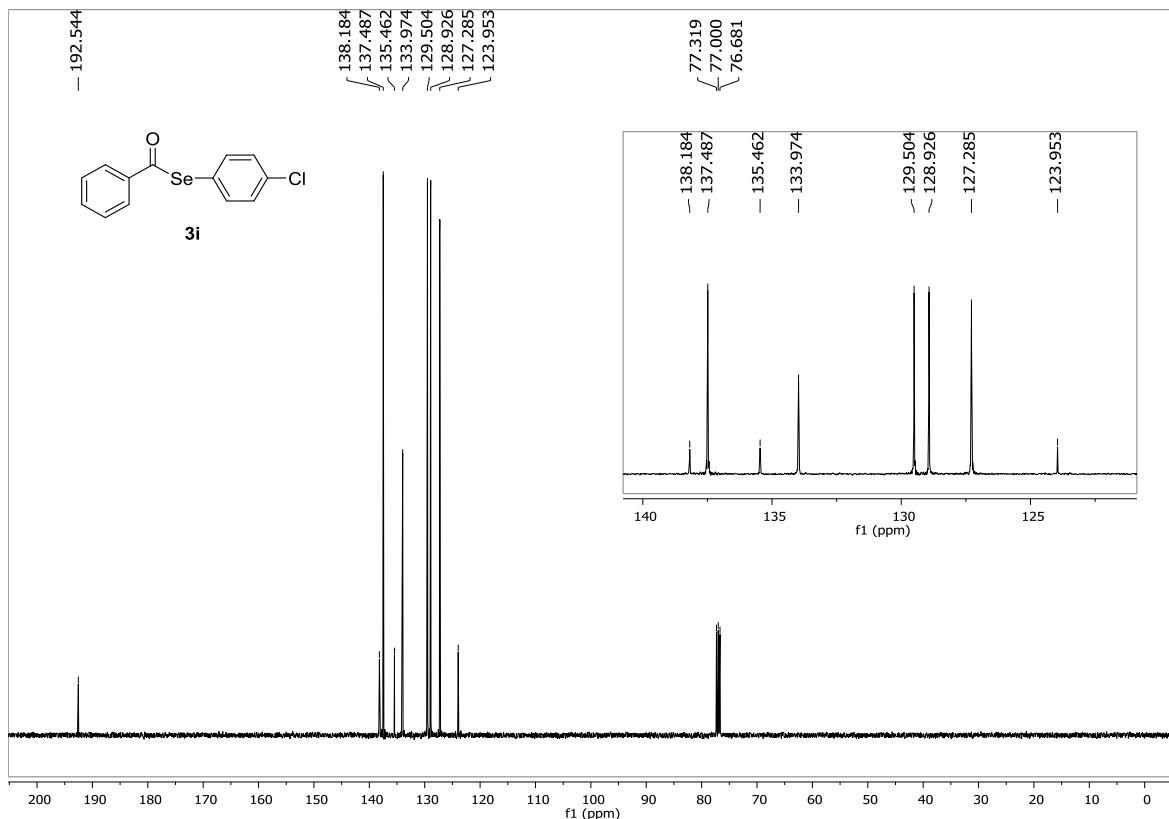


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3i** em CDCl_3 a 100 MHz

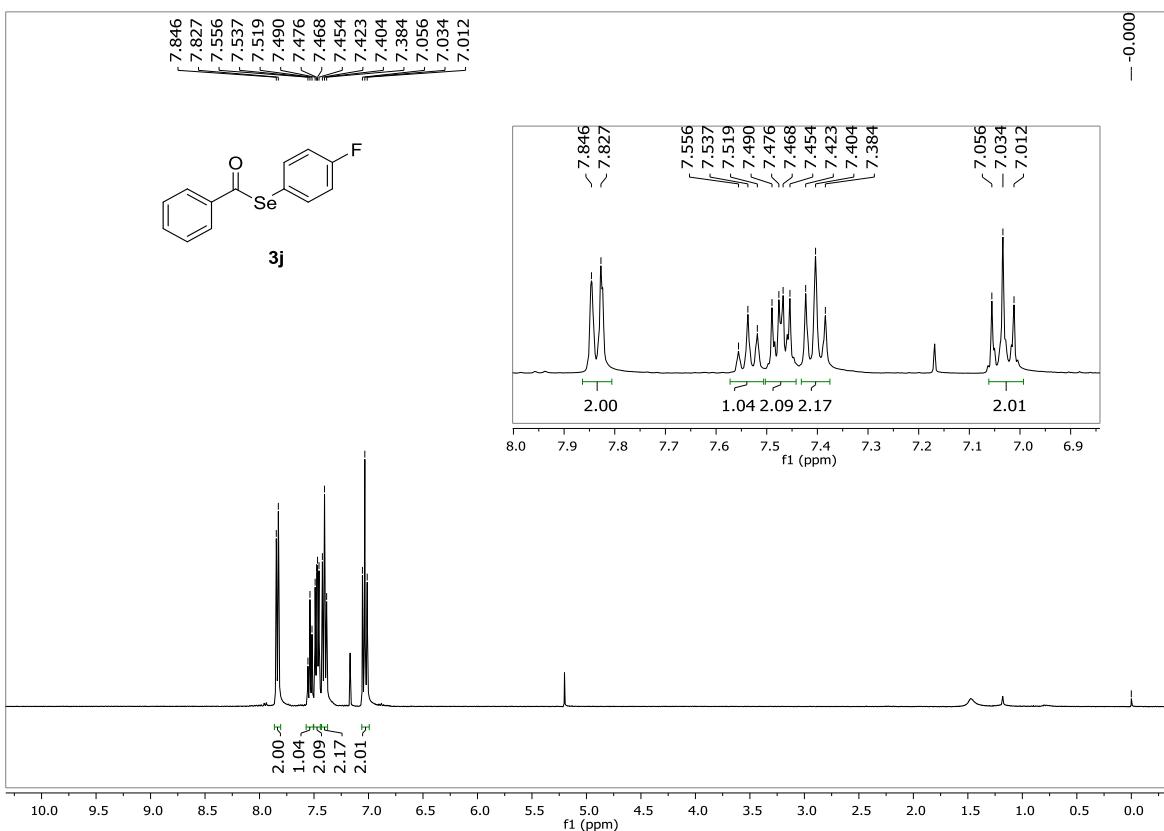


Figura 23. Espectro de RMN ^1H do composto **3j** em CDCl_3 a 400 MHz

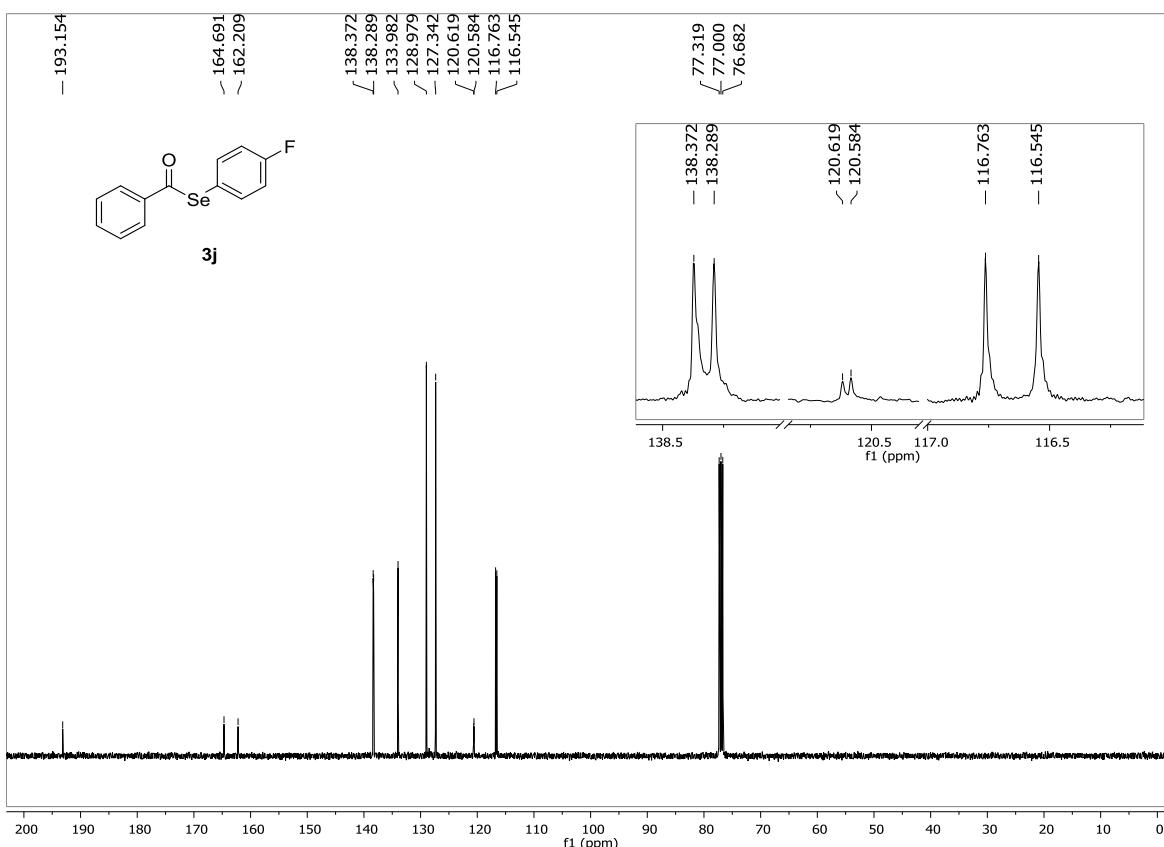


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3j** em CDCl_3 a 100 MHz

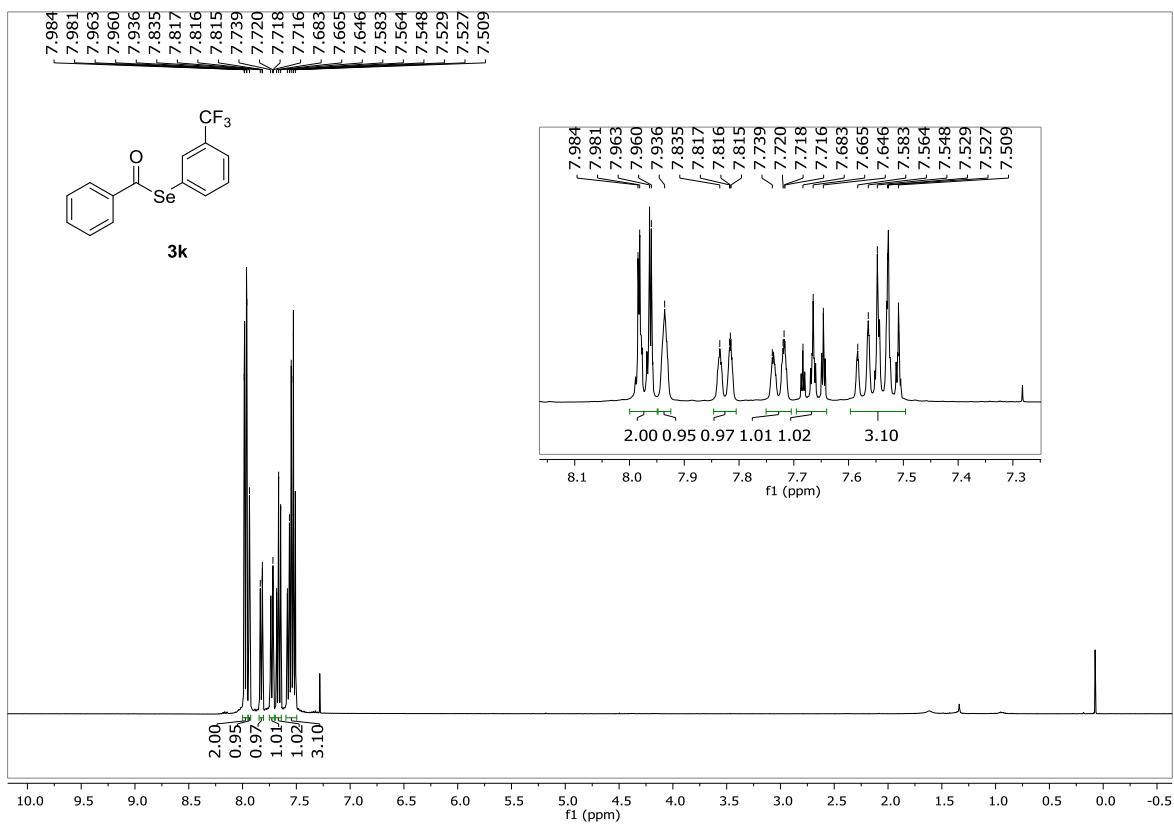


Figura 25. Espectro de RMN ^1H do composto **3k** em CDCl_3 a 400 MHz

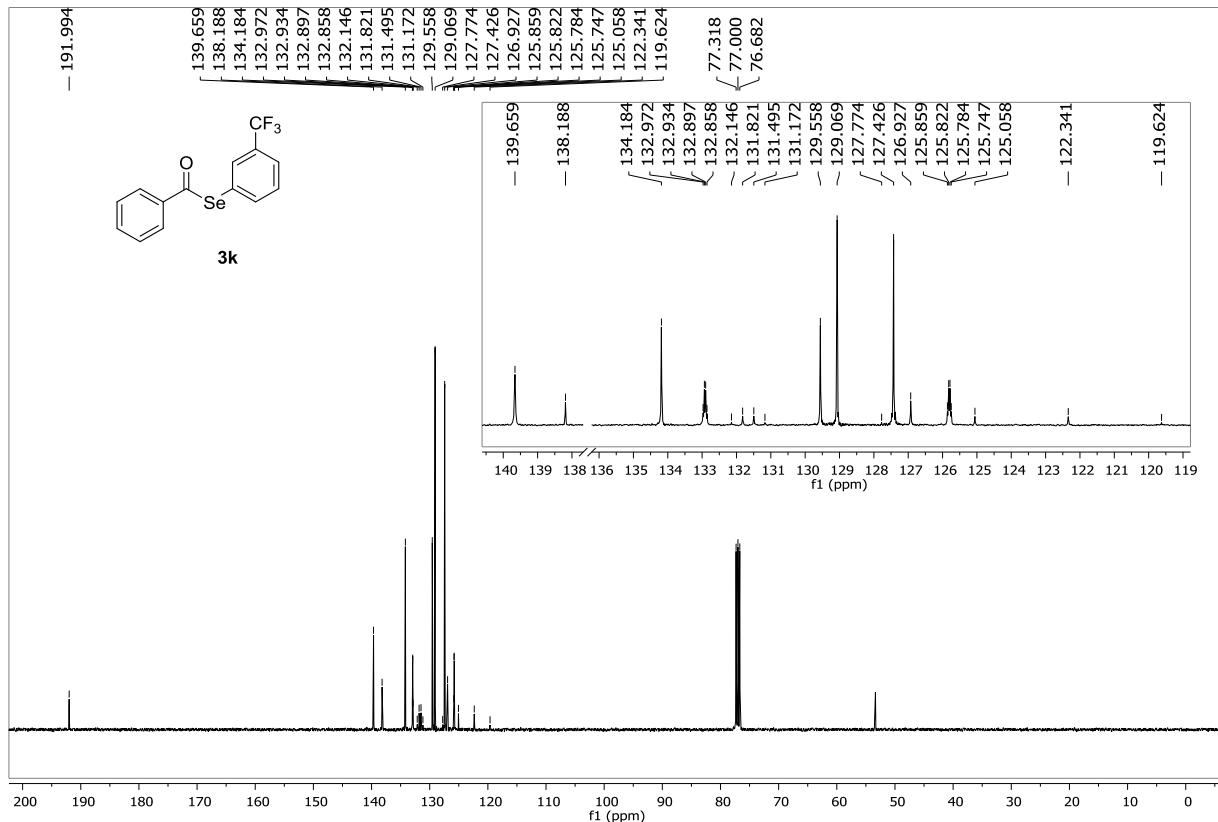


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3k** em CDCl_3 a 100 MHz

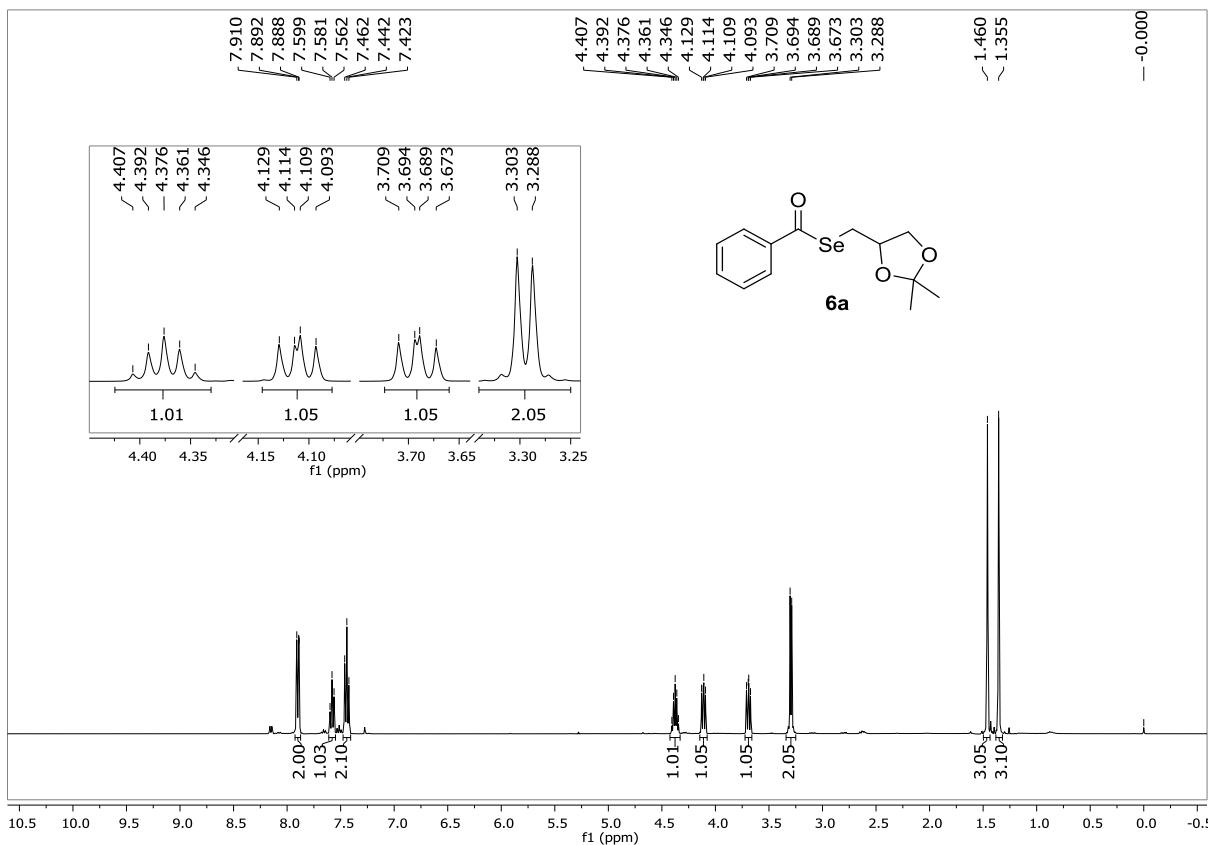


Figura 27. Espectro de RMN ^1H do composto **6a** em CDCl_3 a 300 MHz

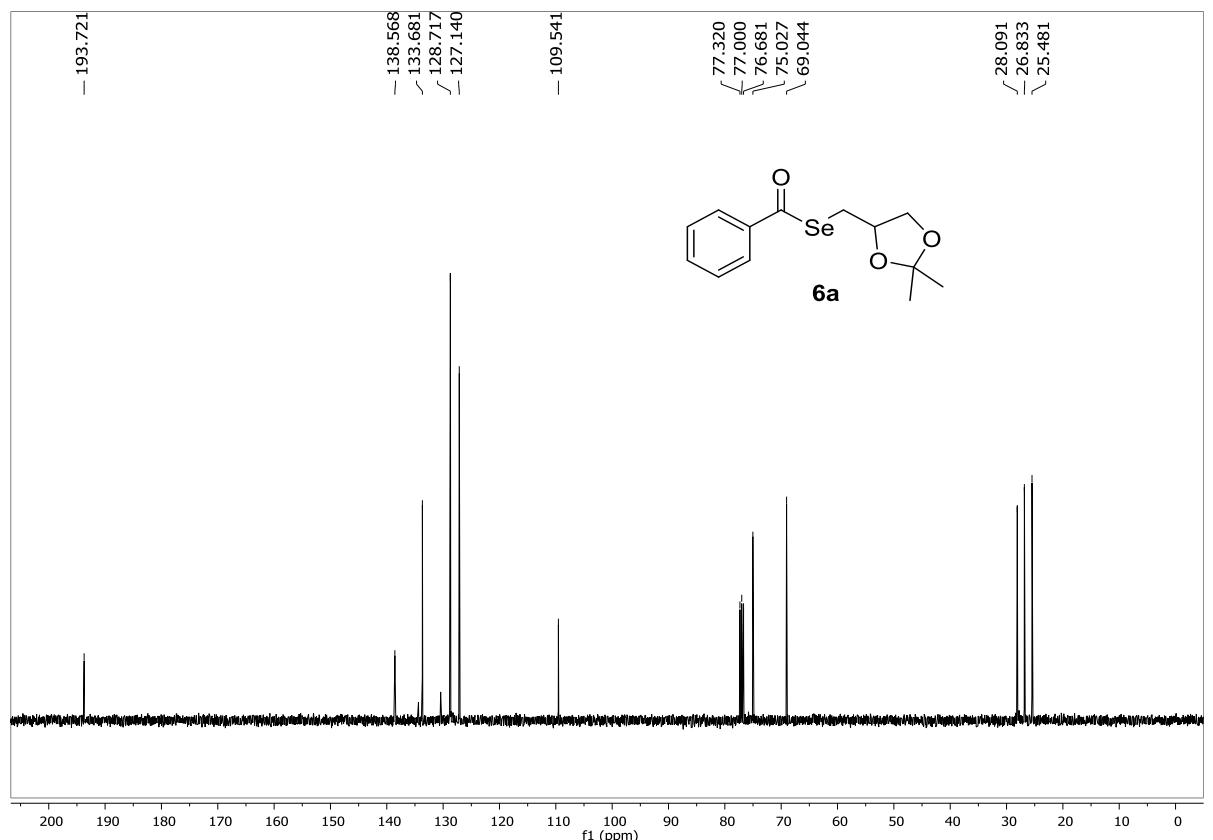


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** em CDCl_3 a 100 MHz

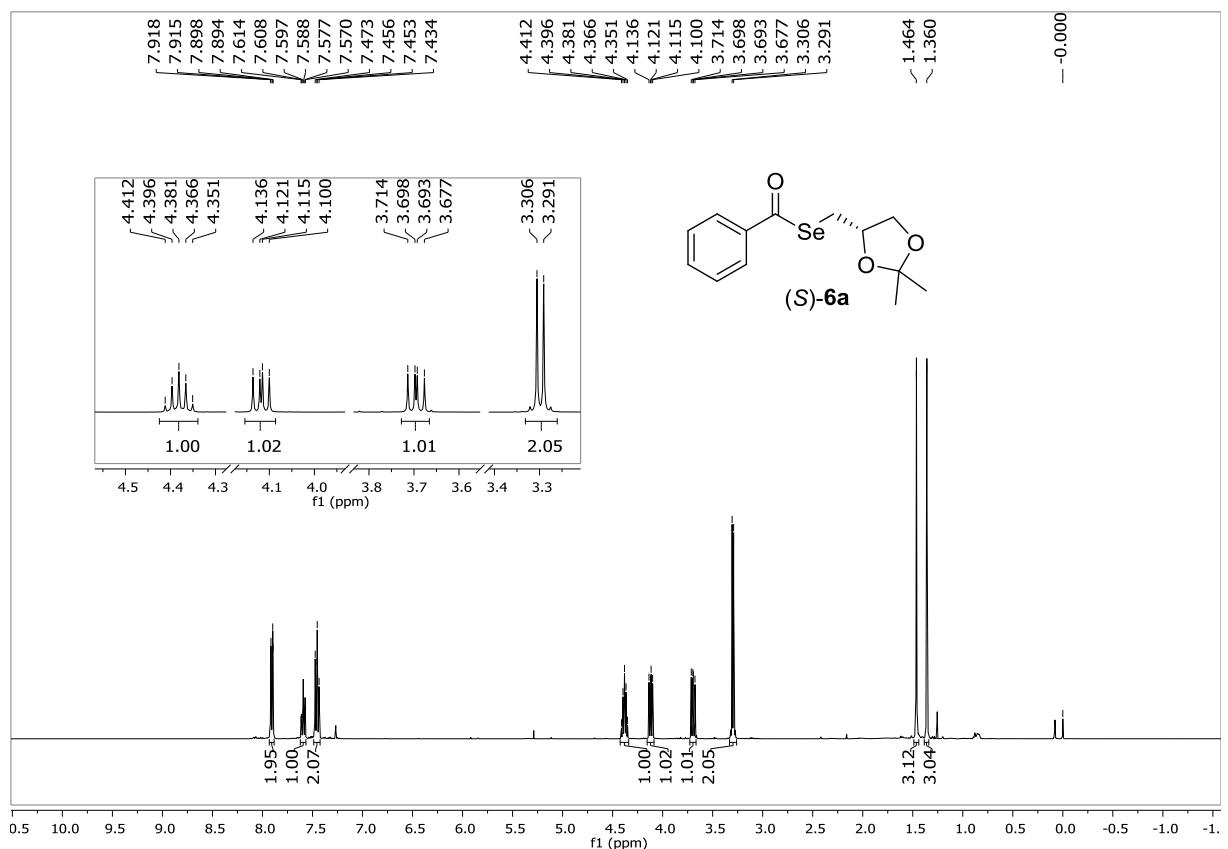


Figura 29. Espectro de RMN ¹H do composto (S)-6a em CDCl₃ a 300 MHz

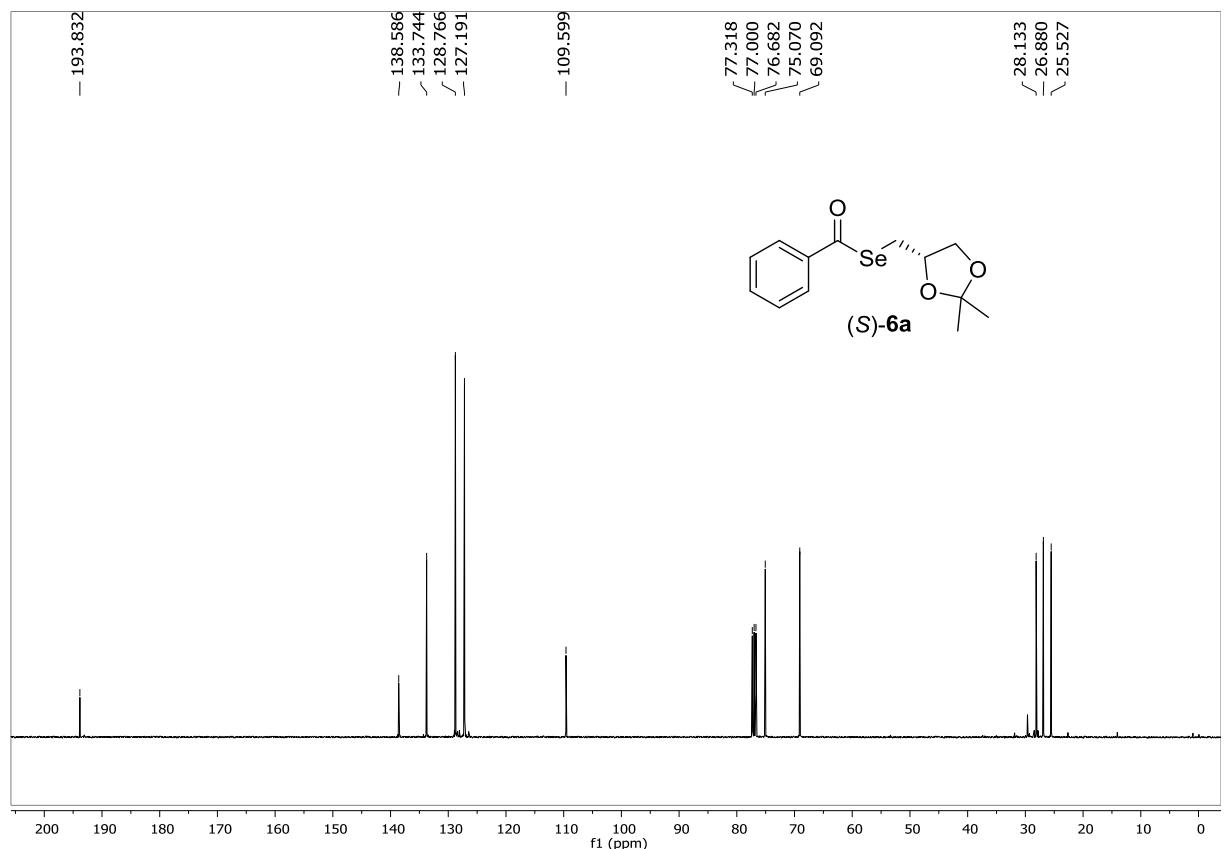


Figura 30. Espectro de RMN ¹³C do composto (S)-6a em CDCl₃ a 100 MHz

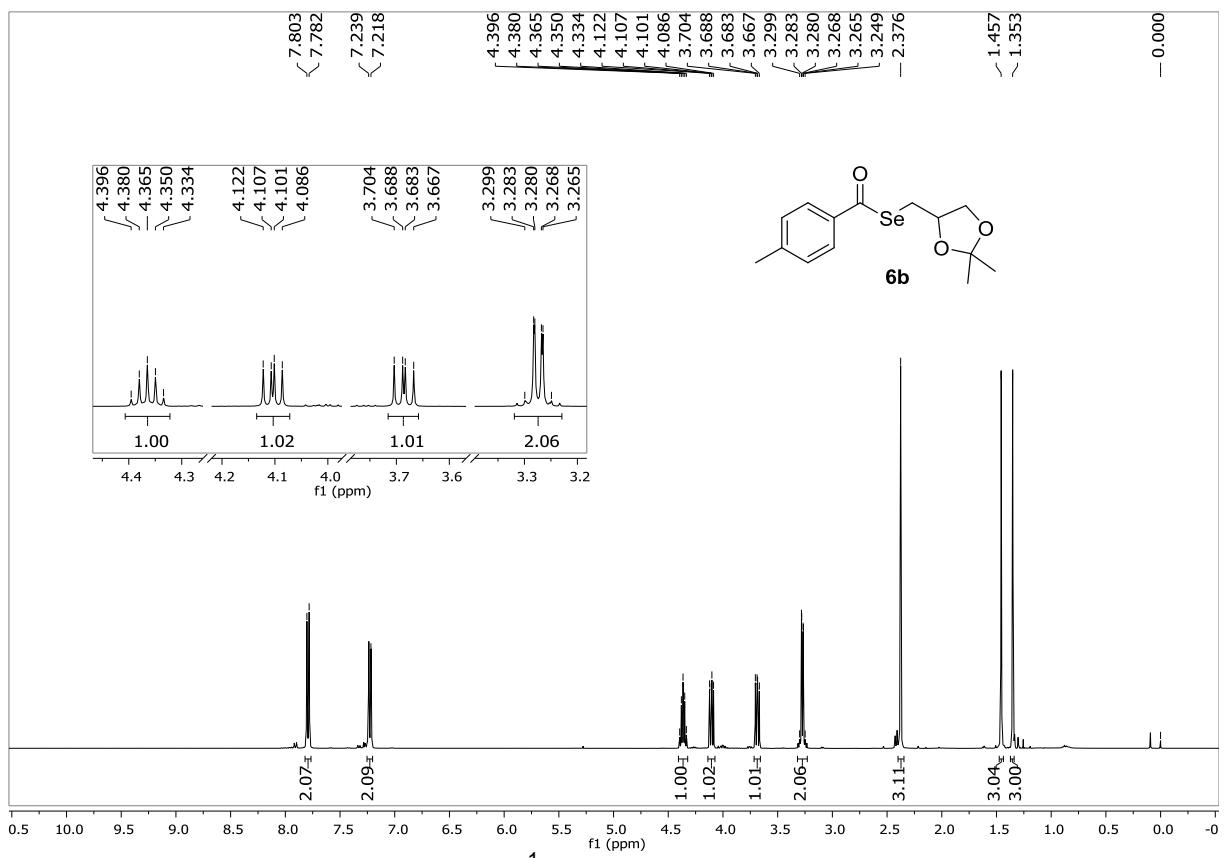


Figura 31. Espectro de RMN ^1H do composto **6b** em CDCl_3 a 300 MHz

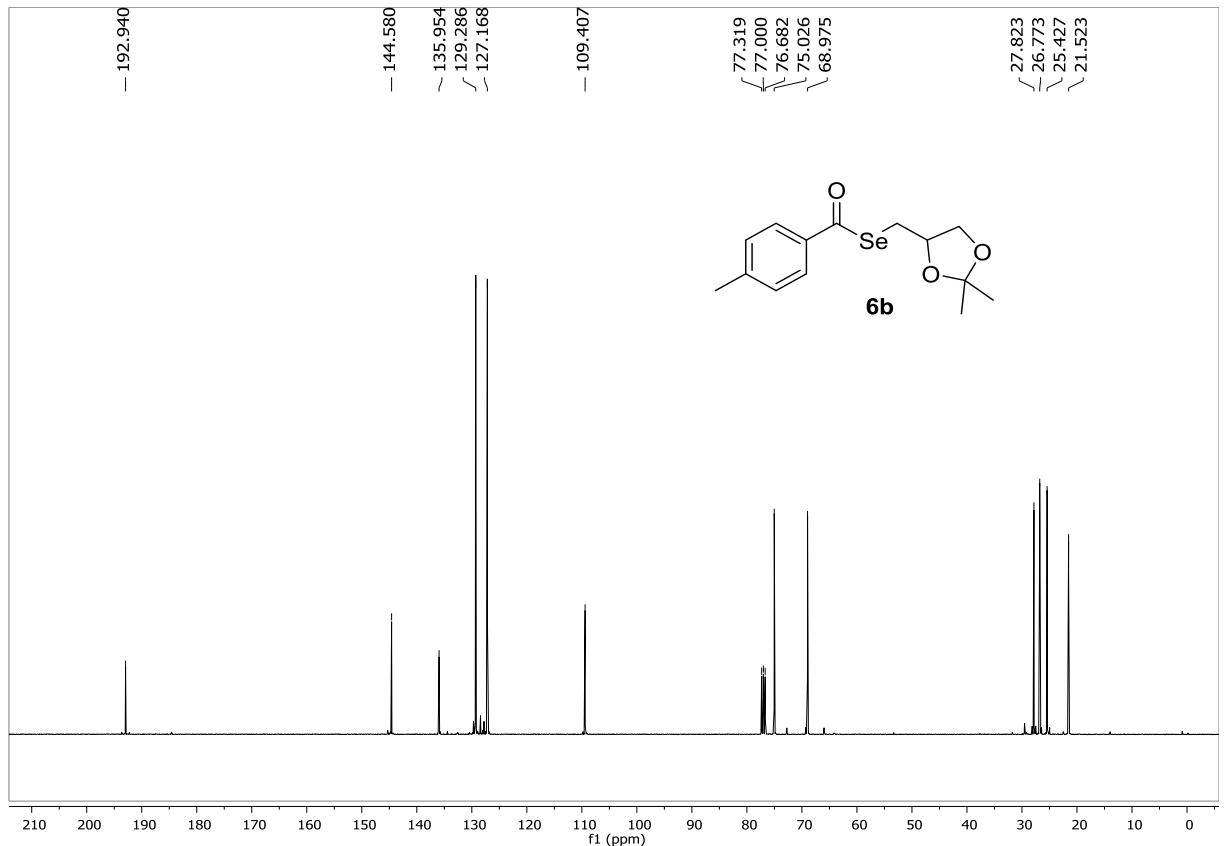


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6b** em CDCl_3 a 100 MHz

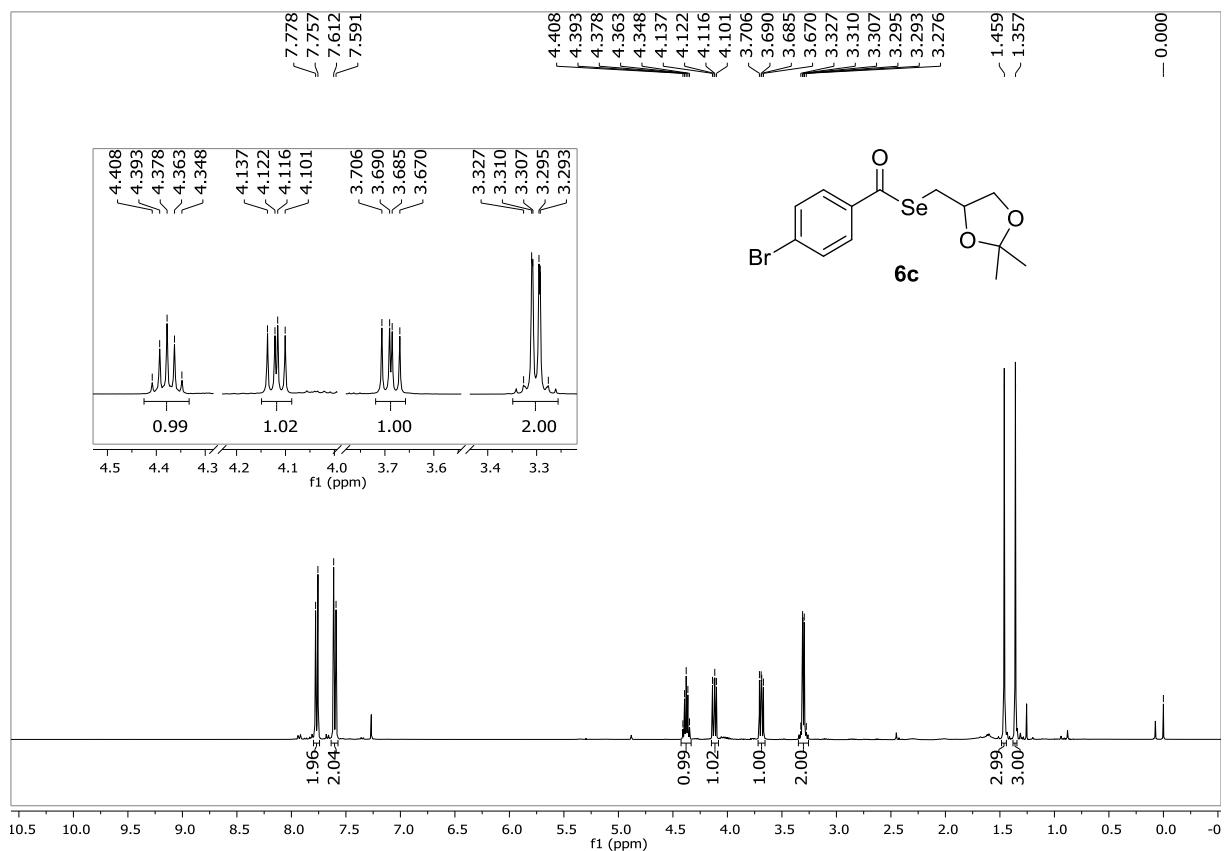


Figura 33. Espectro de RMN ^1H do composto **6c** em CDCl_3 a 400 MHz

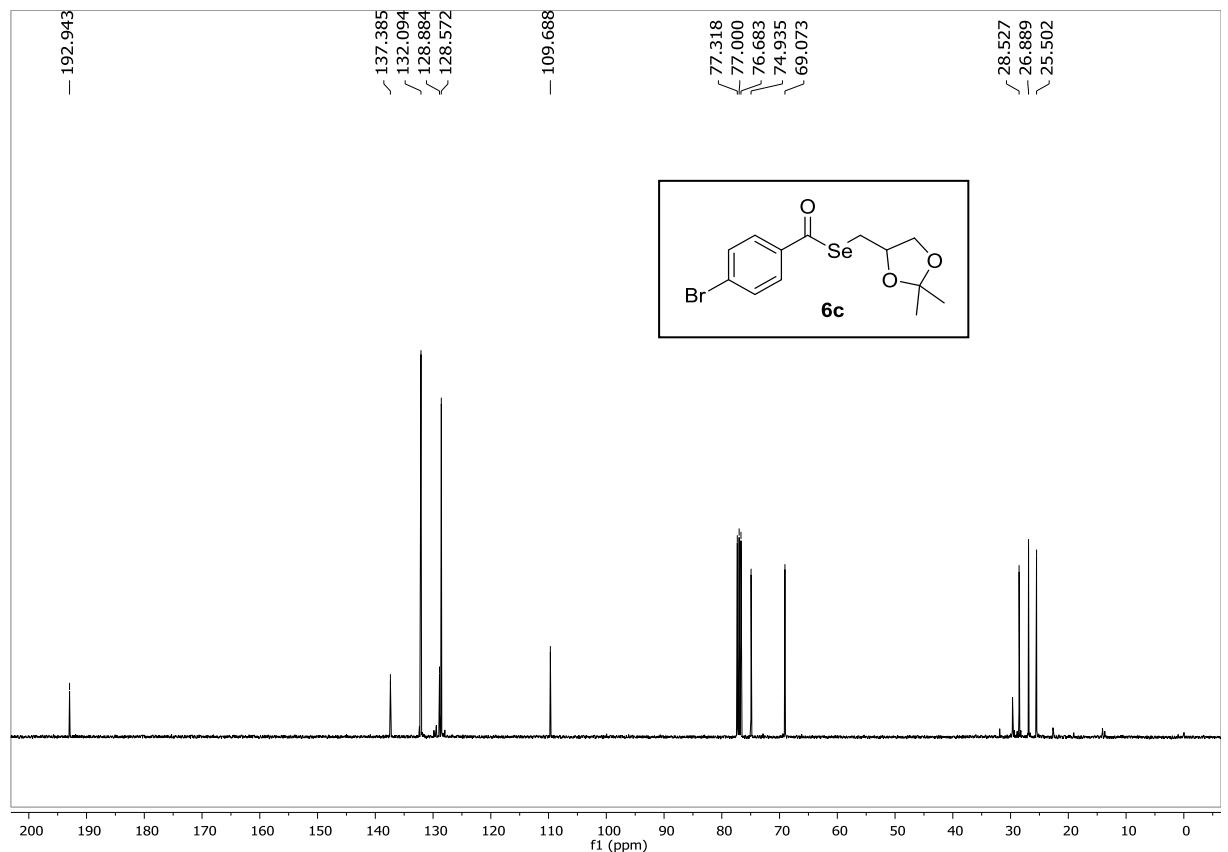


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6c** em CDCl_3 a 100 MHz

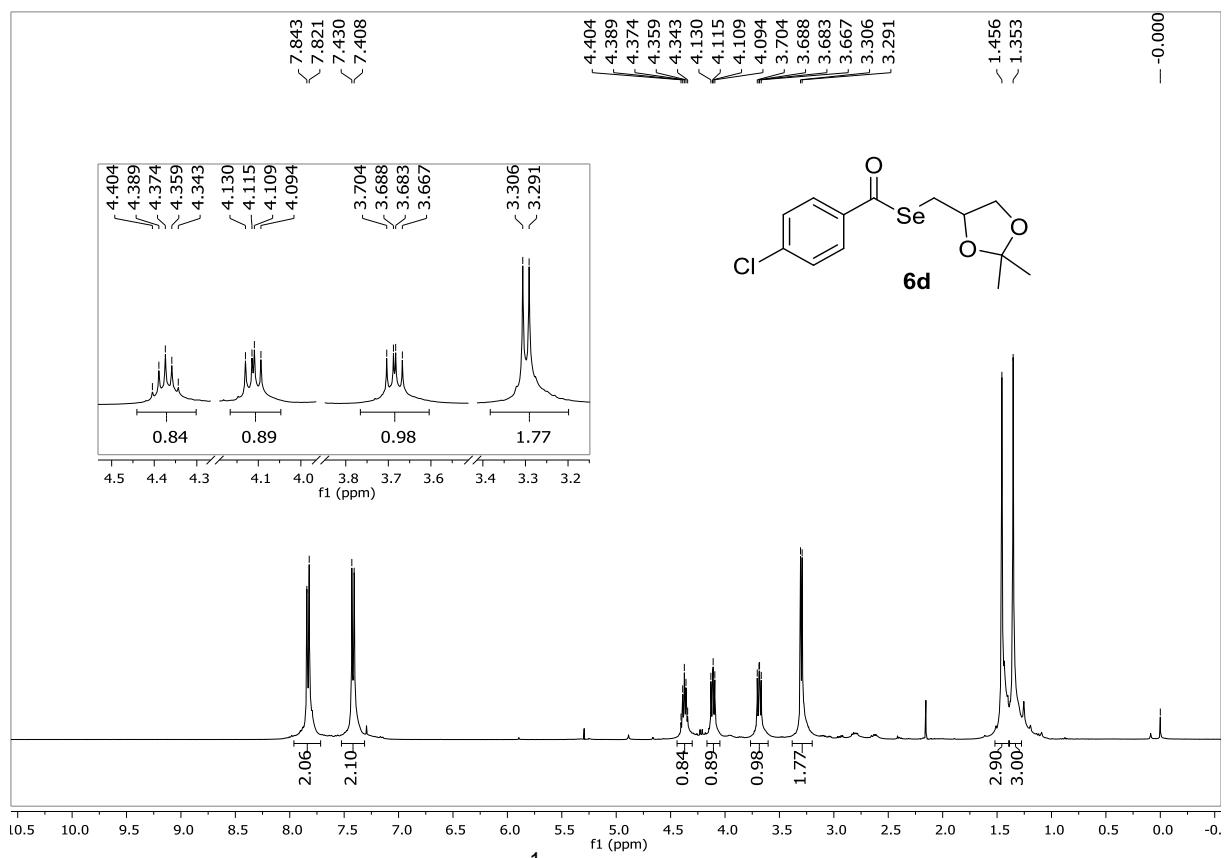


Figura 35. Espectro de RMN ^1H do composto **6d** em CDCl_3 a 400 MHz

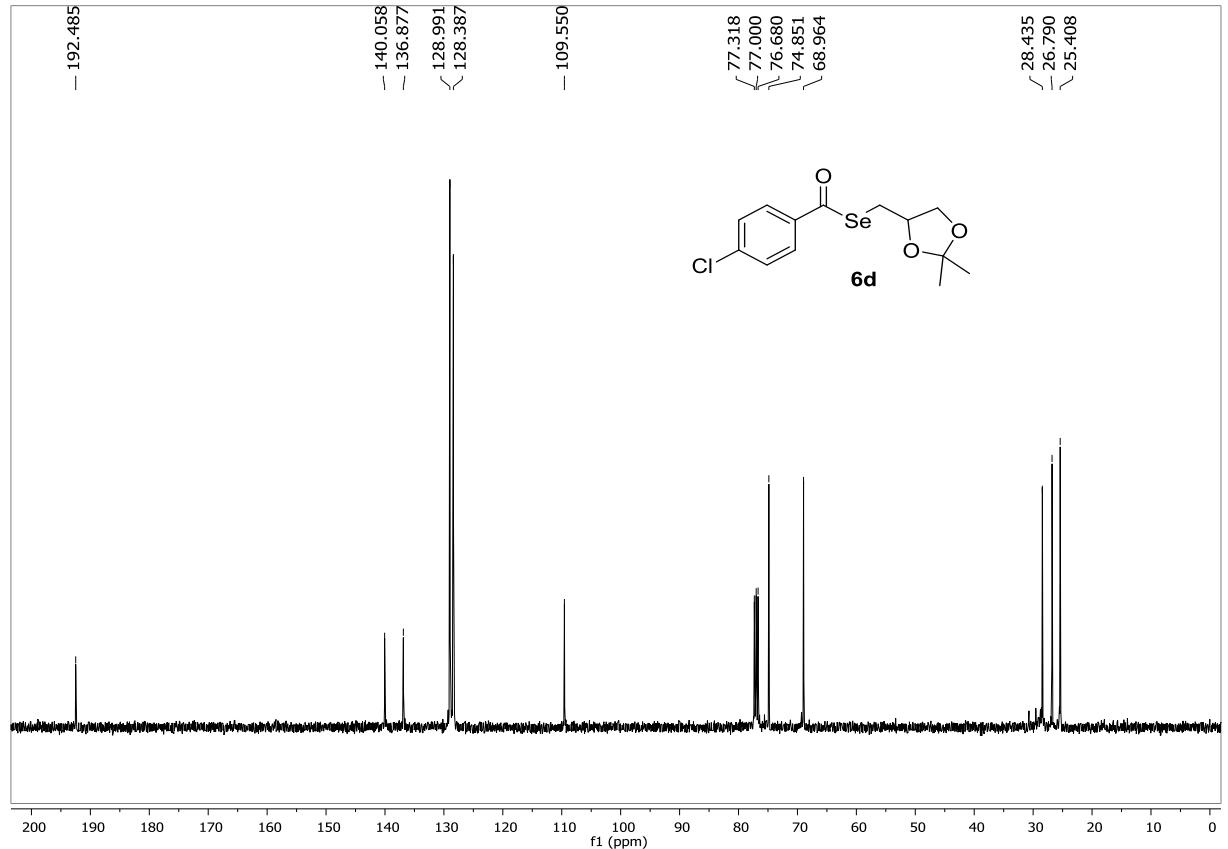


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6d** em CDCl_3 a 100 MHz

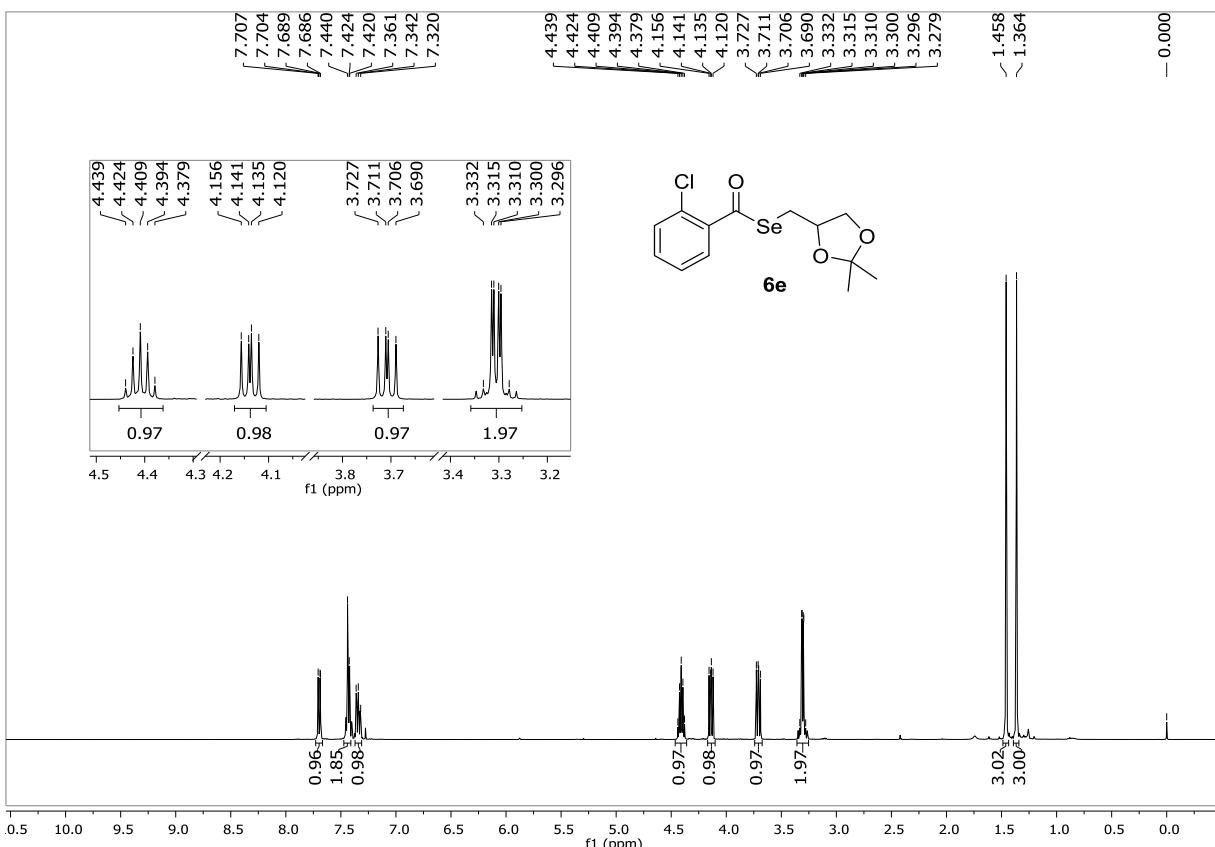


Figura 37. Espectro de RMN ^1H do composto **6e** em CDCl_3 a 400 MHz

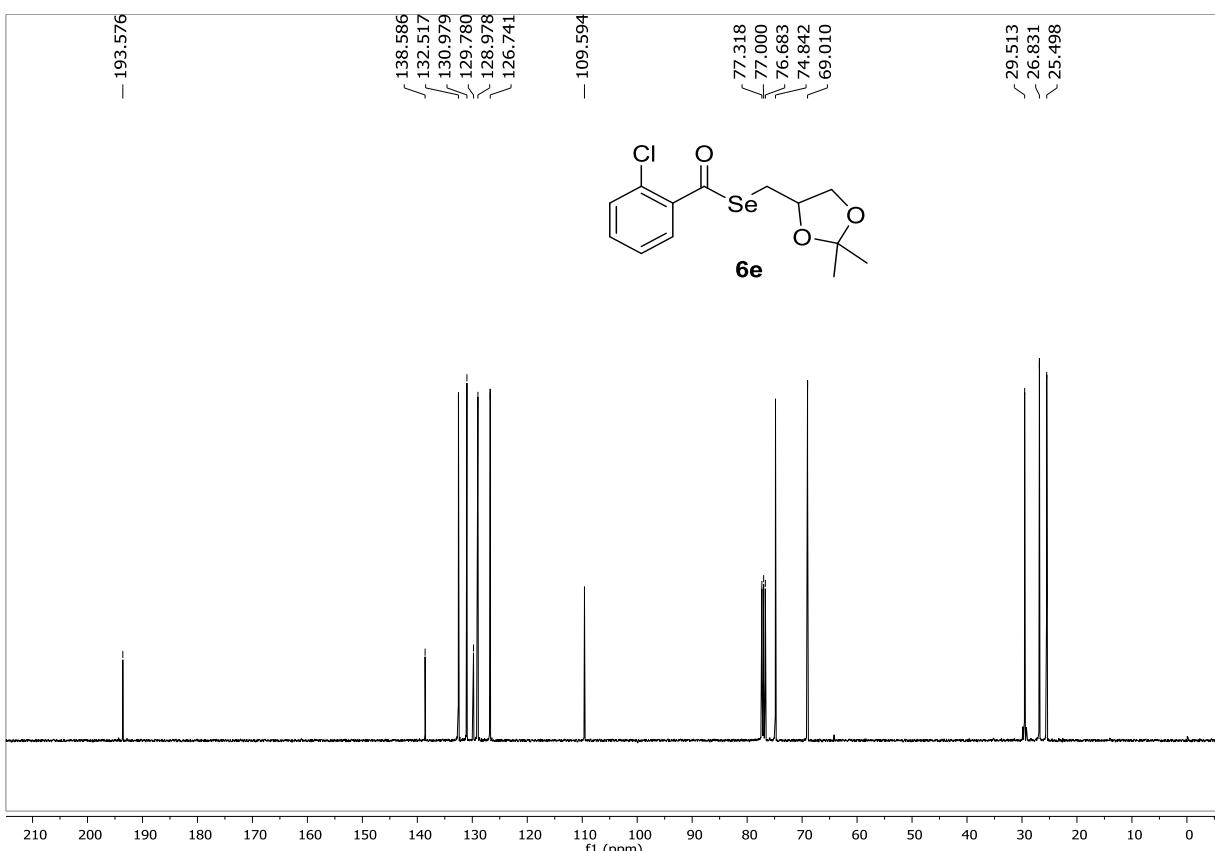
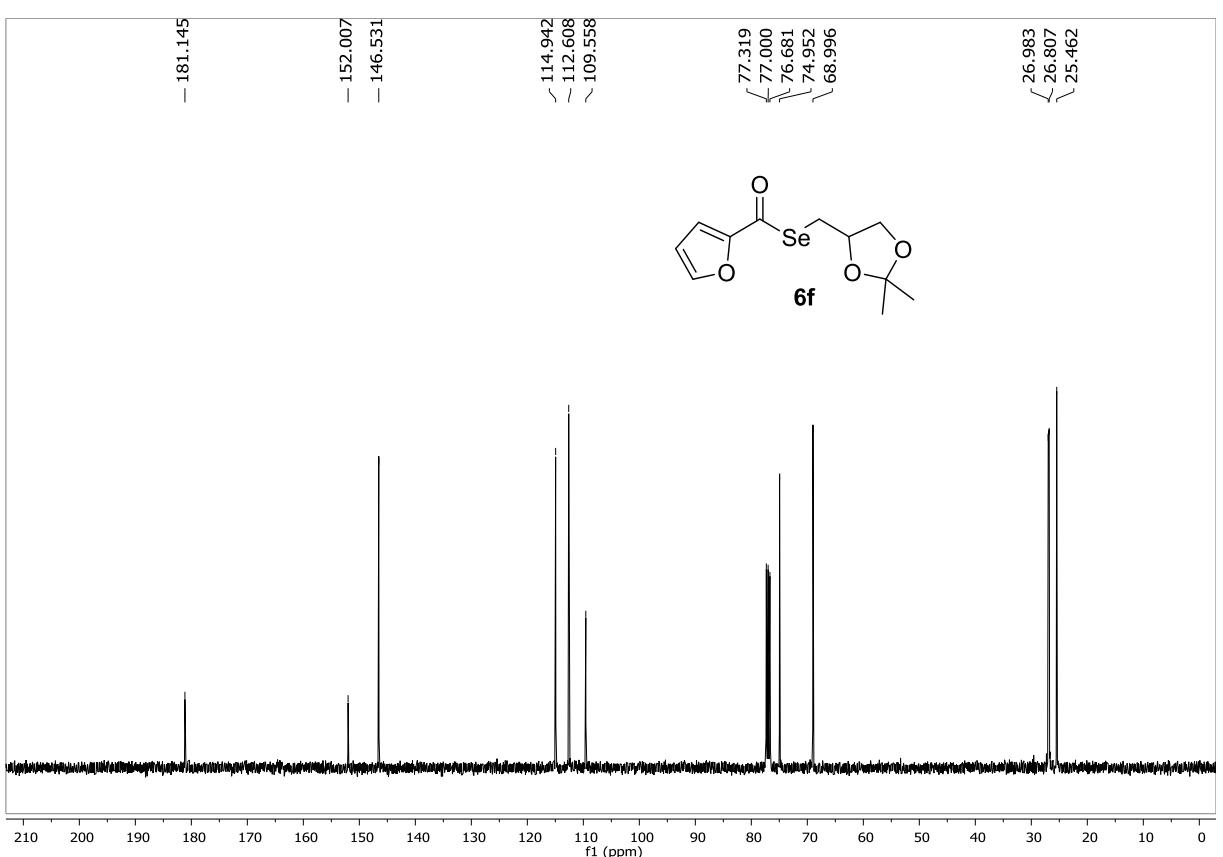
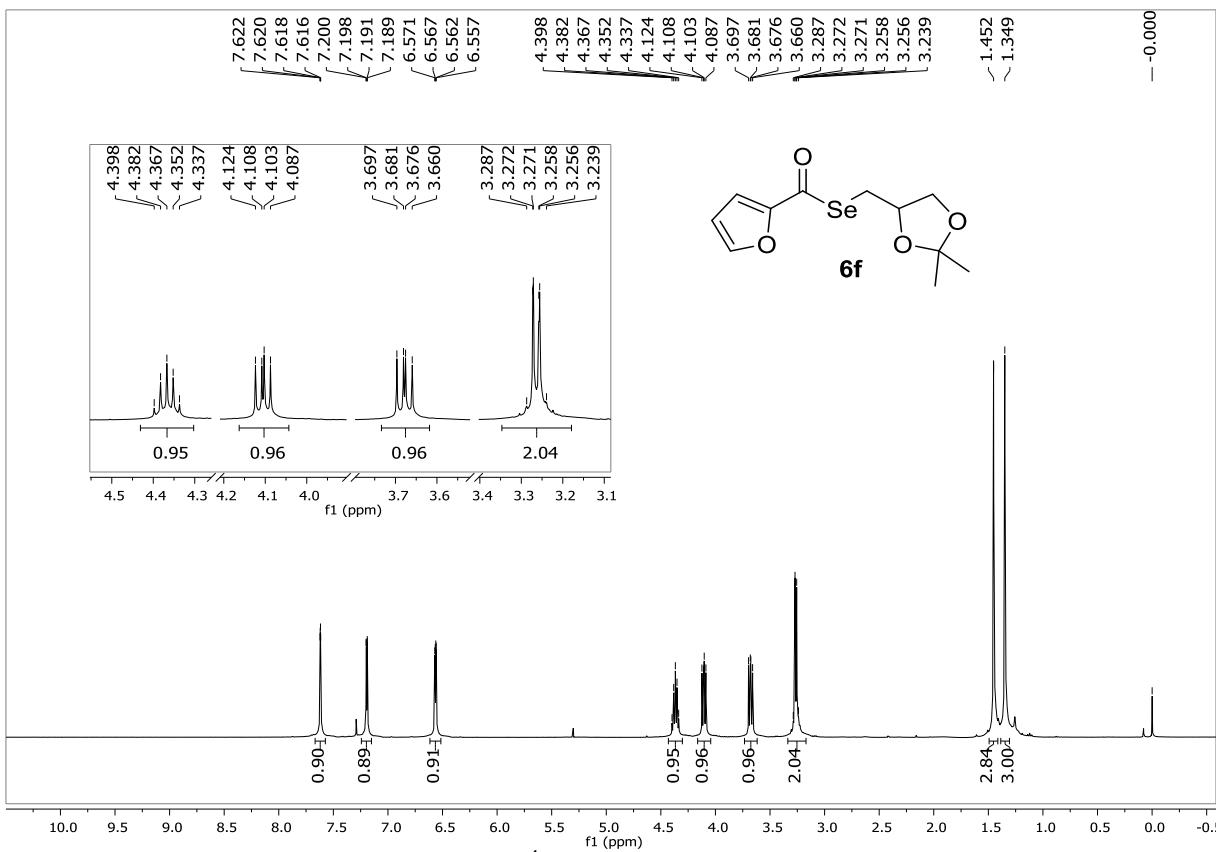
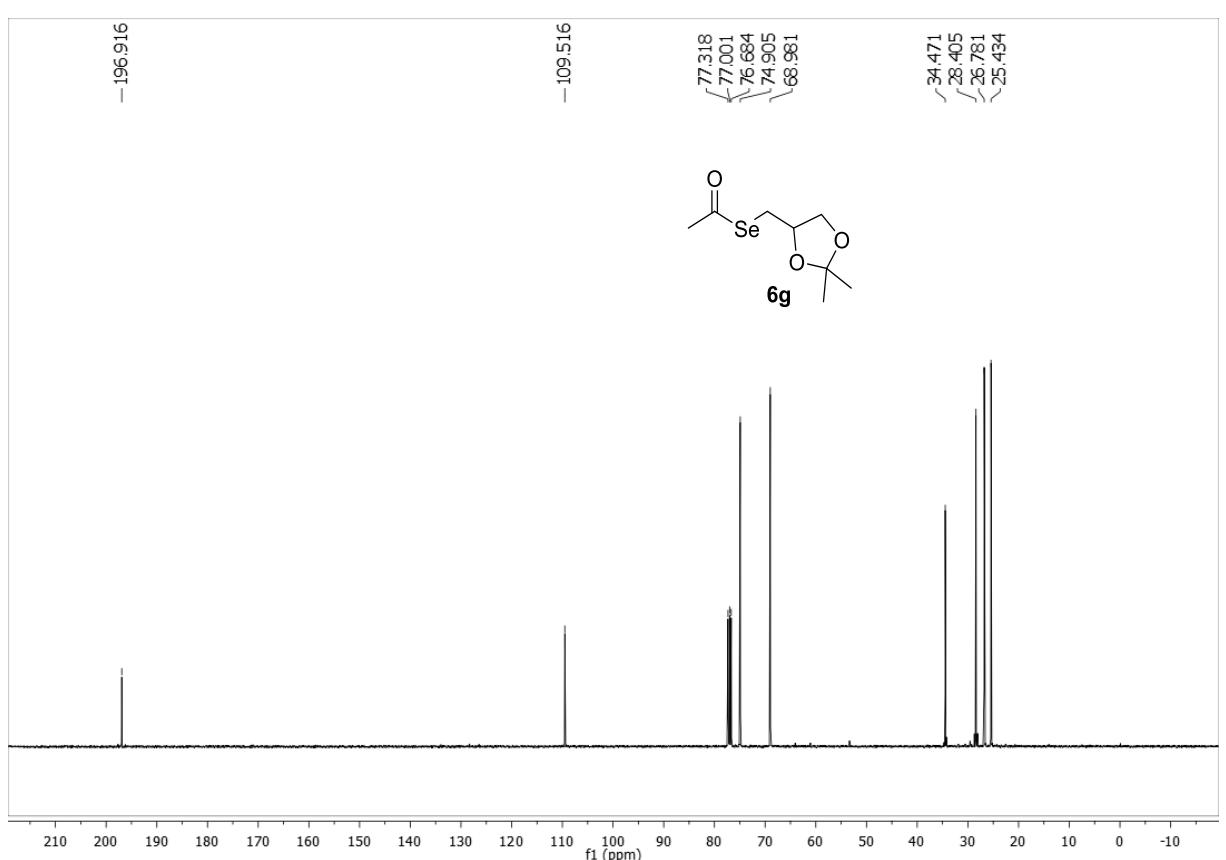
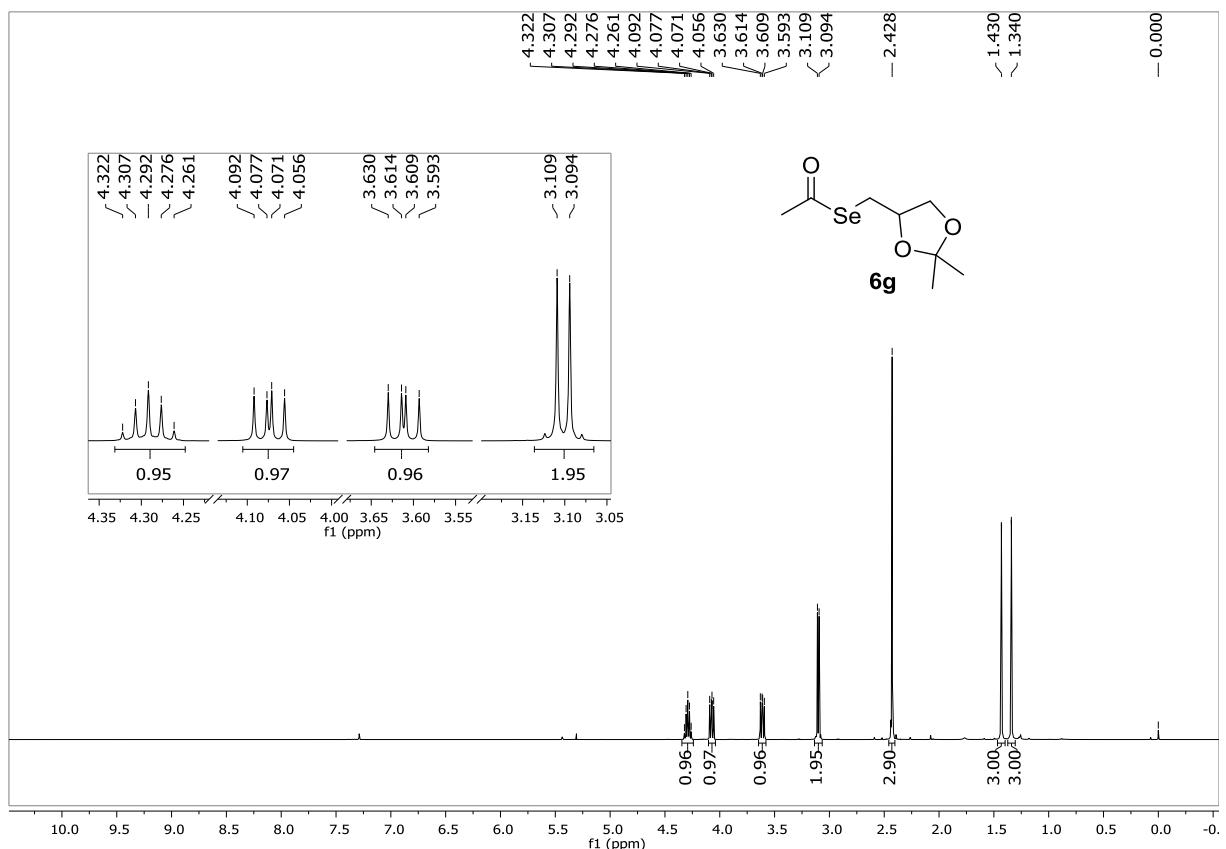


Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6e** em CDCl_3 a 100 MHz





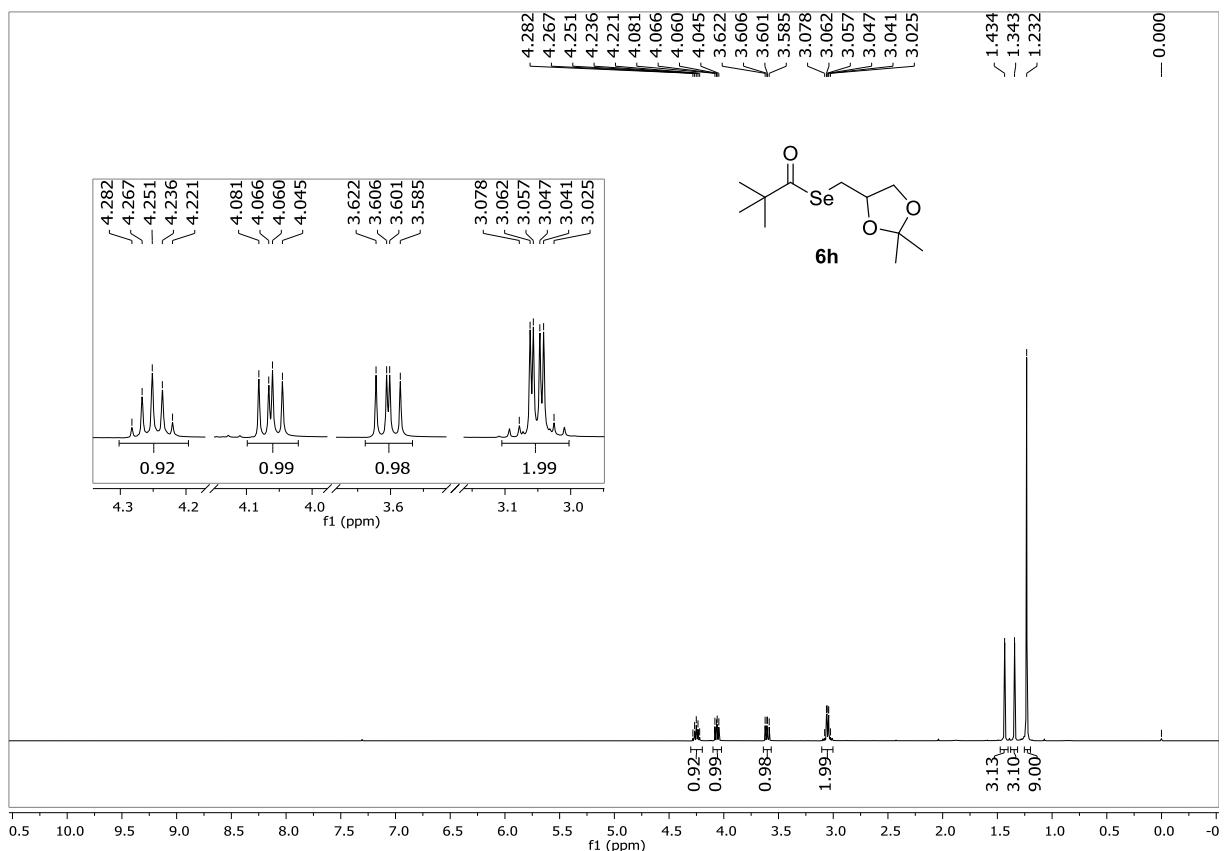


Figura 43. Espectro de RMN ^1H do composto **6h** em CDCl_3 a 400 MHz

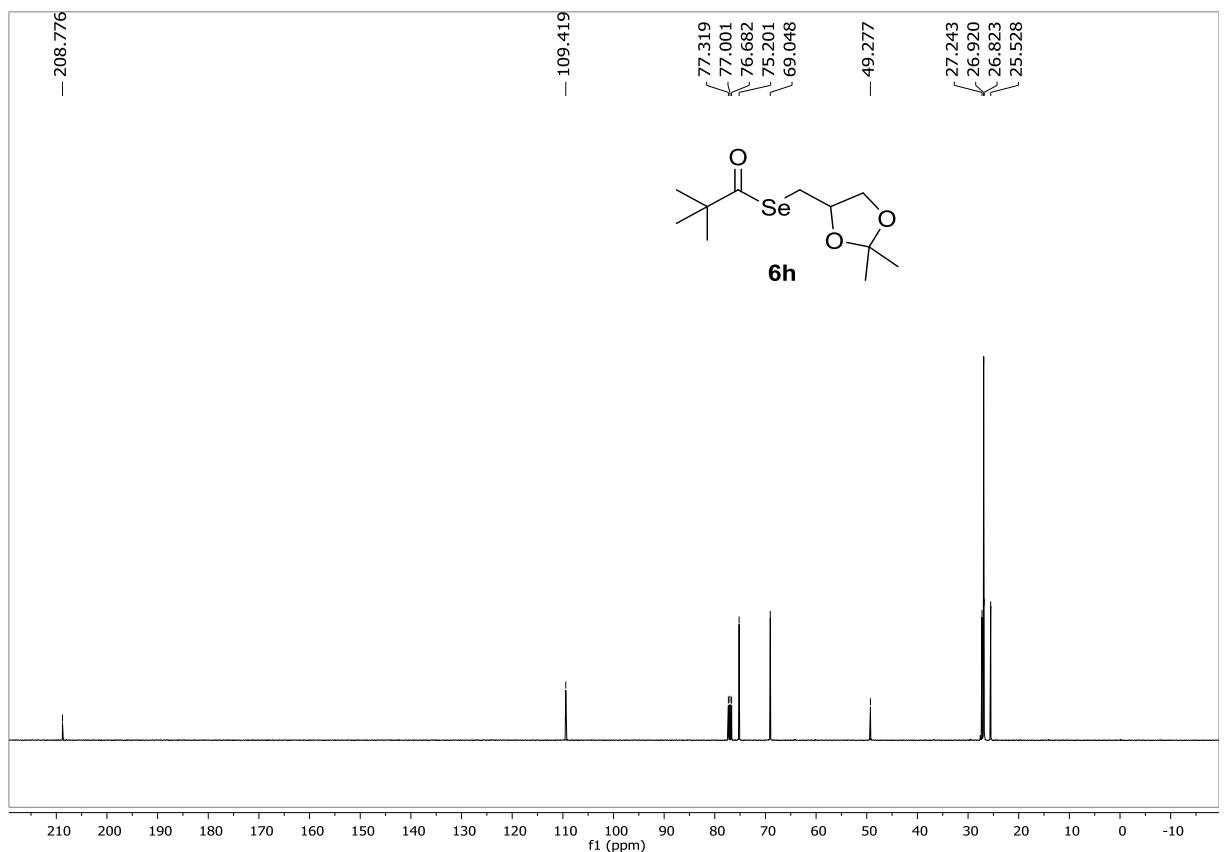


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6h** em CDCl_3 a 100 MHz

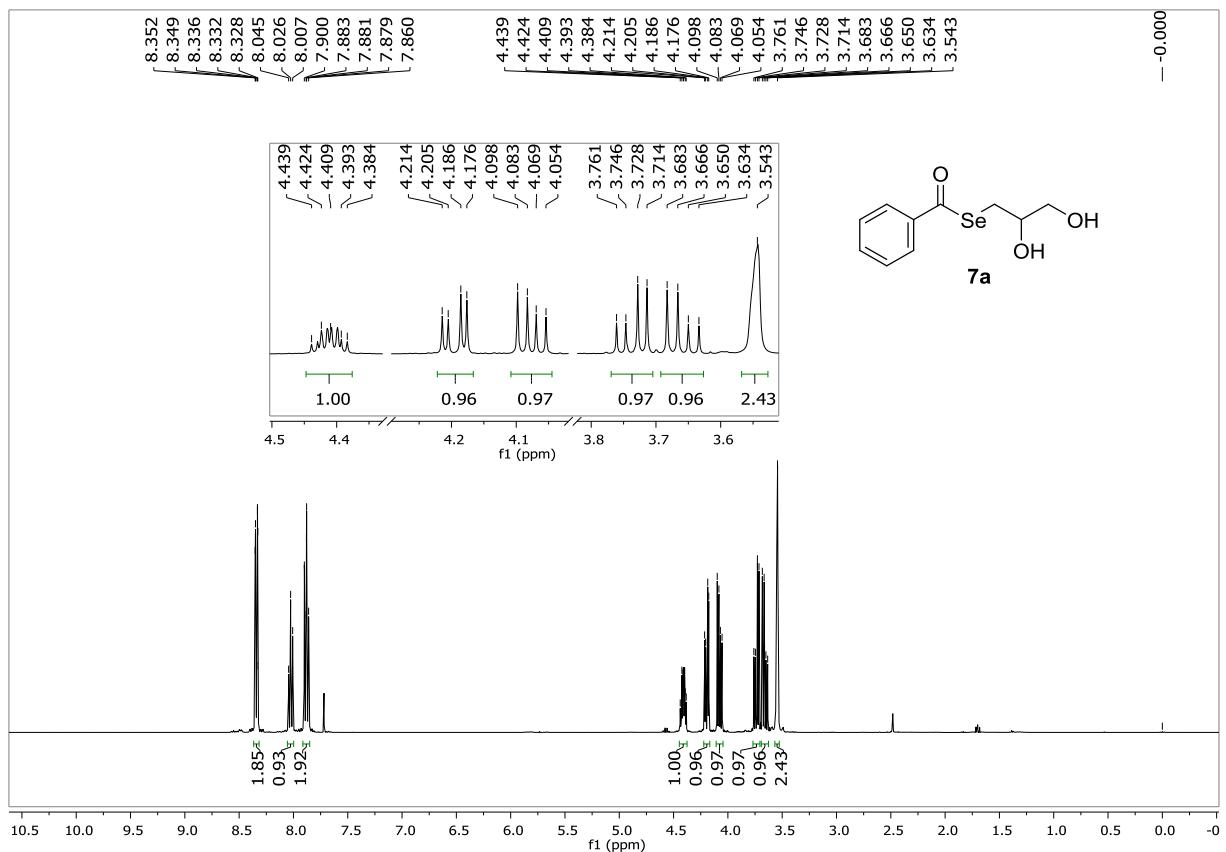


Figura 45. Espectro de RMN ^1H do composto **7a** em CDCl_3 a 400 MHz

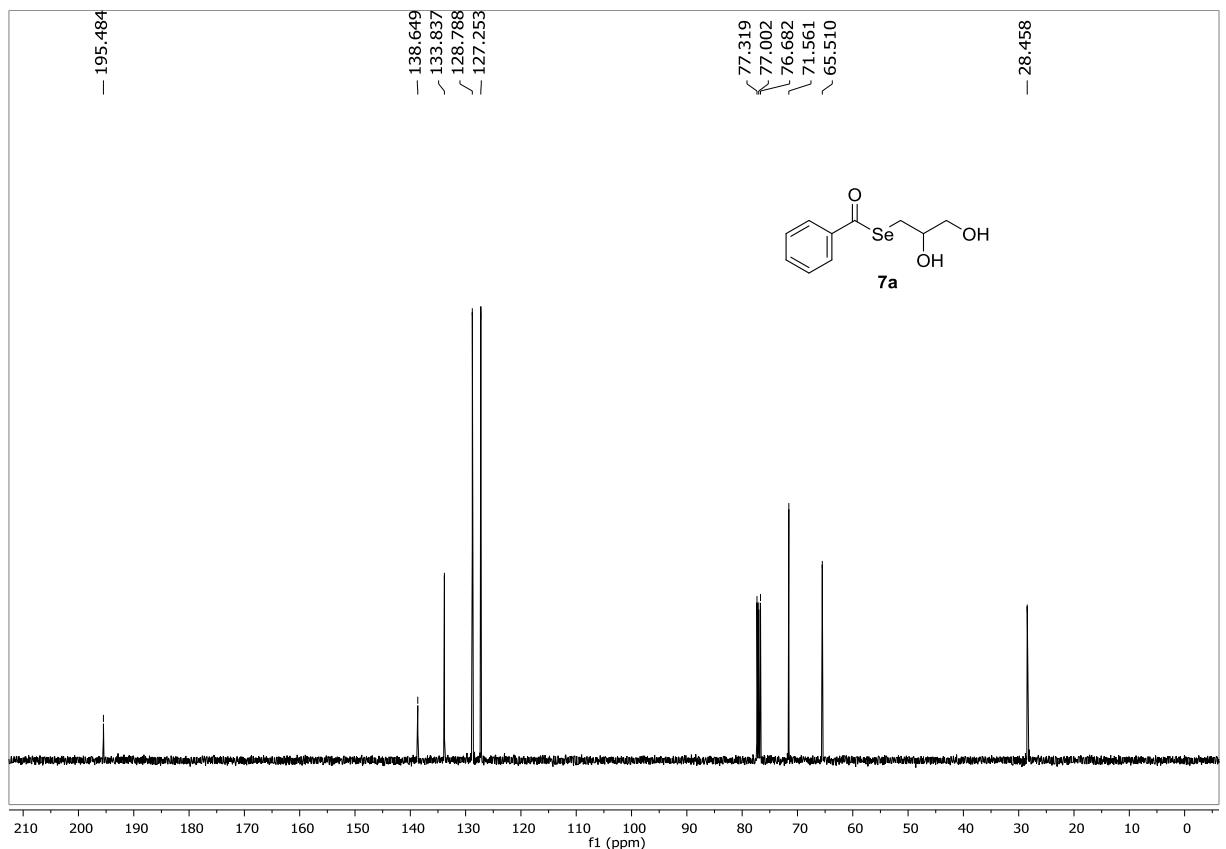


Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C do composto **7a** em CDCl_3 a 100 MHz

ANEXOS
