



Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Instituto de Química - INQUI
Curso de Graduação em Química Tecnológica



APLICAÇÃO DE IODO HIPERVALENTE NA SELENILAÇÃO DE ARENOS ATIVADOS.

MANUELLA SALUSTIANO ANDRADE BARROS

CAMPO GRANDE – MS

2023



Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Instituto de Química - INQUI
Curso de Graduação em Química Tecnológica



APLICAÇÃO DE IODO HIPERVALENTE NA SELENILAÇÃO DE ARENOS ATIVADOS.

MANUELLA SALUSTIANO ANDRADE BARROS

Trabalho desenvolvido para Trabalho de Conclusão de Curso como parte da avaliação do Curso de Graduação em Química Tecnológica da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Jamal Rafique.

Campo Grande – MS

2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Jeane e Aleksandro, por serem meu alicerce durante toda minha vida. Por me incentivarem, com carinho e dedicação. Vocês foram meus primeiros professores, meus guias e meus exemplos. Através de seu amor incondicional, sacrifícios e orientação, moldaram a pessoa que sou hoje. Sem vocês, eu não teria chegado aqui. Agradeço por todo o apoio que vocês me deram ao longo da minha jornada, sempre acreditaram em mim, mesmo quando eu duvidava. Transmitiram conforto, segurança e paz de espírito. E agradeço aos demais familiares, especialmente à minha avó Marina, à minha tia Josy e à minha avó Odete, por todas as ligações acolhedoras e divertidas.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Jamal Rafique, por toda disponibilidade e atenção nesses anos. Sua disposição em ouvir minhas ideias, questionamentos e desafios, e sua capacidade de fornecer feedback construtivo, contribuíram imensamente para o meu crescimento pessoal e acadêmico.

Aos meus colegas de laboratório, Ro, David, Michell, Willian, Gabi, Giovanna e Cássio, por todas as risadas, conselhos e carinhos. Desde o início, vocês me acolheram de braços abertos, permitindo que eu me sentisse parte do grupo.

Aos meus Coorientadores Martinho e Climei, os melhores coorientadores e amigos que qualquer pessoa poderia ter, aprendi muito com vocês.

Aos meus grandes amigos de turma, a turma do Caos, Madu, Nilson, Ígor e Gustavo, desde sempre comigo. Ao longo dos anos, compartilhamos momentos inesquecíveis, risadas intermináveis e apoio mútuo, e não consigo encontrar palavras suficientes para descrever o quanto valorizo cada um de vocês. Agradeço por todas as piadas internas e momentos de diversão sem fim que tivemos. Essas lembranças serão tesouros que guardarei no coração para sempre.

Aos que chegaram depois, mas também têm uma grande contribuição Bea, Maria, Luiz e Gui. Espero que nossa amizade continue a crescer e se fortaleça com o tempo.

Agradeço aos professores que transmitiram seus ensinamentos e a UFMS, que permitiu a realização desse trabalho.

RESUMO

O desenvolvimento de métodos ambientalmente amigáveis vem sendo uma das áreas em maior expansão nas pesquisas científicas dos últimos anos. A elaboração de novas metodologias, modificando técnicas já conhecidas e utilizadas no meio, é um desafio para os pesquisadores. Portanto, este trabalho tem como objetivo um método para funcionalizar átomos de carbono sp^2 ligados a anéis aromáticos ativados, utilizando de procedimentos que se encaixam nos fundamentos sustentáveis da química verde. Inicialmente, foi realizada a otimização do método, utilizando disseleneto de difenila e *N,N*-dimetilanilina como reagentes de referência, com diversas modificações no tempo, temperatura e solventes. Dessa forma, a condição reacional utilizou 0,5 equivalente molar de $PhICl_2$ como agente oxidante, 1,4-Dioxano como solvente, a uma temperatura ambiente, em atmosfera aberta, por tempo de 30 minutos. Com isso, chegou-se a *N,N*-Dimetil-4- (fenilselenil)anilina com um rendimento isolado de 92%. Em seguida, foram conduzidos testes com diferentes disselenetos, a fim de avaliar a eficiência da metodologia. A regioseletividade é vista a partir do maior acoplamento ocorrido na posição *-para* às anilinas, e *-orto*, quando na ocorrência de substituintes que enfraquecem a ressonância do anel, ou que apresentem efeito estérico. Ademais, a partir de estudos da literatura e experimentos de controle feito, foi proposto um mecanismo, onde o há a formação da espécie eletrofílica $RYCl$ *in situ*, indicando uma via iônica. Assim, foi possível desenvolver uma rota sintética eficiente e mais sustentável para a calcogenação do $C(sp^2)$ -H.

Palavras-chave: Selênio, Arenos ativados, Química verde, Calcogenação da ligação $C(sp^2)$ -H.

ABSTRACT

The development of environmentally friendly methods has been one of the most expanding areas in scientific research in recent years. The development of new methodologies, modifying techniques already known and used in the field, is a challenge for researchers. Therefore, this work aims at a method to functionalize sp^2 carbon atoms attached to activated aromatic rings, using procedures that fit the sustainable foundations of green chemistry. Initially, the optimization of the method was carried out, using diphenyl diselenide and N,N-dimethylaniline as reference reagents, with several modifications in time, temperature and solvents. Thus, the reaction condition used 0.5 molar equivalent of $PhICl_2$ as oxidizing agent, 1,4-Dioxane as solvent, at room temperature, in open atmosphere, for 30 minutes. This led to N,N-Dimethyl-4-(phenylselenyl)aniline in an isolated yield of 92%. Then, tests were conducted with different diselenides, in order to evaluate the efficiency of the methodology. The regioselectivity is seen from the greater coupling occurring in the – para position to anilines, and –ortho, when in the occurrence of substituents that weaken the ring resonance, or that present a steric effect. Furthermore, based on literature studies and control experiments, a mechanism was proposed, where there is the formation of the electrophilic species $RYCl$ in situ, indicating an ionic pathway. Thus, it was possible to develop an efficient and more sustainable synthetic route for the chalcogenation of $C(sp^2)-H$.

Keywords: Selenium, Activated arenes, Green chemistry, Chalcogenation of the $C(sp^2)-H$ bond.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Compostos de selênio como referência para atividade GPx-like.	12
Figura 2 - Disseleneto de Difenila.....	13
Figura 3 – Arenos Ativados com propriedades biológicas.....	13
Figura 4 - Arenos ativados contendo selênio.....	14
Figura 5 – Posição da possível funcionalização.....	30
Figura 6 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto i.	31

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Sistema catalítico I ₂ /DMSO para promoção de uma síntese regioseletiva de calcogenetos assimétricos.....	18
Esquema 2 – Oxidação eletroquímica do C(sp ²)-H de arenos bicíclicos.....	18
Esquema 3 - Síntese de selanilanilinas (Anilinas) e 3-selanilindoles(heteroarenos).	19
Esquema 4 – Síntese de Isocumarinas calcogenadas utilizando PhICl ₂	20
Esquema 5 – Síntese de Indóis 3- Sulfenilados.....	20
Esquema 6 – Ciclização Selenocianativa de Enamino Ésteres e Enaminonas.....	21
Esquema 7. Proposta genérica para a síntese arenos ativados a partir de iodo hipervalente.....	22
Esquema 8 – Mecanismo de reação proposto.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições de reação ^[a] - Melhor Agente Oxidante.....	24
Tabela 2. Otimização das condições de reação ^[a] – Melhor atmosfera.....	25
Tabela 3. Otimização das condições de reação ^[a] – Melhor solvente.....	26
Tabela 4. Otimização das condições de reação ^[a] – Melhor temperatura de reação.....	27
Tabela 5. Otimização das condições de reação ^[a] – Melhor tempo de reação.....	27
Tabela 6: Escopo da reação utilizando diferentes disselenetos	28
Tabela 7: Escopo da reação utilizando arenos.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD: Cromatografia em camada delgada;

CDCl_3 : diclorometano deuterado;

d: duplete;

DMF: N,N-Dimetilformamida;

DMSO: Dimetilsulfóxido;

dt: duplo tripleto

EPA: Environmental Protection Agency (Agência de Proteção Ambiental);

Eq.: Equivalente;

EtOH: Etanol;

h: Hora;

J: Constante de Acoplamento;

m: multiplete;

mg: Miligrama;

MHz: Mega Hertz;

TMS: Tetrametilsilano;

min: Minuto;

mL: Mililitros;

mmol: Milimol;

RMN: Ressonância magnética nuclear;

s: simpleto;

δ : Deslocamento químico.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 A aplicabilidade dos compostos organocalcogênios.	11
1.2 A importância dos arenos ativados.....	13
1.3 O desempenho do iodo hipervalente.....	14
1.4 Os princípios da química verde.	16
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1 Calcogenação de arenos ativados.	18
2.2 Sistema catalítico.	20
3. OBJETIVOS.....	22
3.1 Objetivo geral	22
3.2 Objetivos específicos.....	22
4. METODOLOGIA	23
4.1 Solventes e materiais de partida.	23
4.2 Sistema reacional e processo de purificação.	23
4.3 Caracterização por RMN De ^1H e ^{13}C	23
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	24
5.1 Otimização das condições reacionais.	24
5.1.1 Melhor agente oxidante.....	24
5.1.2 Melhor atmosfera.	25
5.1.3 Melhor solvente.	26
5.1.4 Melhor temperatura de reação.	26
5.1.5 Melhor tempo de reação.....	27
5.2 Escopo da Reação.	28
5.2.1 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos sintetizados.....	31
5.2.2 Estudo mecanístico.....	34
6. CONCLUSÃO.....	35
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C	42

1. INTRODUÇÃO

1.1 A Aplicabilidade dos Compostos Organocalcogênios.

Os organocalcogênios são uma classe de compostos, que vem se destacando dentro da síntese orgânica e conseqüentemente, dentro da área industrial. Esse destaque em grande parte é devido às suas potenciais atividades biológicas e farmacológicas, além de sua capacidade de serem utilizados como intermediários sintéticos na construção de moléculas mais complexas. Dentre os organocalcogênios podemos destacar os organoselenetos que são compostos que envolvem a ligação carbono-selênio-carbono e apresentam uma ampla variedade de propriedades e uma boa reatividade [1].

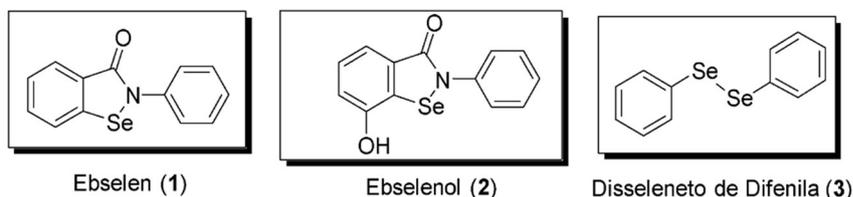
O selênio é um dos elementos que compõem o grupo 16 da tabela periódica, comumente conhecido como calcogênios. Traços de compostos que contém selênio podem ser encontrados em água in natura, solo e no próprio sangue humano, nesse último se encontra na forma de micronutrientes que são essenciais na dieta e que sua ausência causa disfunção muscular cardíaca e esquelética. Esses compostos também atuam na defesa celular contra os danos oxidativos e contribuem para um bom funcionamento do sistema imunológico. [2]

Em 1817, na Suécia, Jöns Jacob Berzelius foi o pioneiro a descobrir o elemento químico Selênio (Se), contendo o número atômico 34 e massa atômica de $78,96 \text{ g.mol}^{-1}$, aparecendo no grupo 16 da tabela periódica. [3] O selênio é dificilmente encontrado na natureza em sua forma elementar, exceto em alguns minerais, como: eucairite (CuAgSe), crooksite (CuThSe) e clausthalita (PbSe) [4].

Assim, como citado por Toyaj, os organoselenetos são micronutrientes essenciais cuja ausência na dieta causa disfunção muscular cardíaca e esquelética. Esses compostos atuam na defesa celular contra os danos oxidativos e para o bom funcionamento do sistema imunológico [5]. Eles também podem desempenhar um papel na prevenção do envelhecimento prematuro e do câncer. Como exemplo temos a selenocisteína, também conhecida como vigésimo primeiro aminoácido, que é um composto essencial para a síntese de proteínas dirigida por ribossomos em alguns organismos [6].

Dentre as moléculas de selênio, o Ebselen foi um dos primeiros compostos estudados com atividade mimética da GPx, estando atualmente em fase final de ensaios clínicos. No início de 2016, Kumar e Engman mostraram em seus estudos que o ebselenol (2) é um excelente antioxidante com baixa toxicidade, e ainda possui uma capacidade mimética da GPx mais acentuada que o próprio Ebselen. Um exemplo clássico é o disseleneto de difenila (3) que, juntamente com o Ebselen (1), é utilizado como compostos de referência para novas moléculas sintetizadas com potencial atividade antioxidante. [7]

Figura 1 - Compostos de selênio como referência para atividade GPx-like.

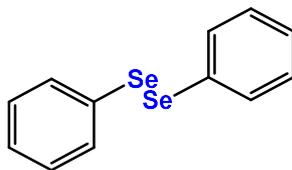


Fonte: Adaptado de Chem. Rev., 2004, 104, 6255

Com a crescente descoberta de novos compostos e, conseqüentemente, de novas propriedades. Os organocalcogênios chamaram a atenção da sociedade científica, pois possuem características únicas de quimio-, regio- e estereosseletividade [8], além de sua ampla variedade de propriedades que vão desde atividades biológicas e farmacológicas até a sua aplicação como intermediário sintético para a construção de moléculas mais complexas, tornaram esses compostos uma excelente substância a ser estudada. Dentre as atividades biológicas e farmacológicas podemos destacar as propriedades anti-neurodegenerativas, anti-inflamatórias, anticancerígenas, antibióticas, inseticidas, antimicrobianas, antifúngicas e antioxidantes [9].

Junto ao Ebselen, o Disseleneto de Difenila (Figura 3) são exemplos de compostos orgânicos sintéticos de selênio que apresentam propriedades químicas como a atividade tiolperoxidase [10]. De maneira singular, estes organocalcogênios também demonstram outras atividades como: atividades antioxidante, analgésica, neuroprotetora hepatoprotetora e anti-inflamatória [11,12].

Figura 2 - Disseleneto de Difenila.

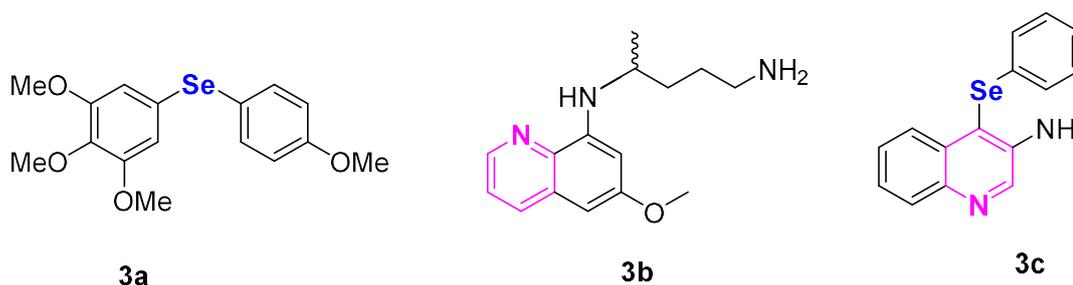


Fonte: Da autora.

1.2 A Importância Dos Arenos Ativados.

Os arenos ativados são anéis aromáticos com grupos substituintes, como é o caso dos álcoois, fenóis, grupos alquílicos, dentre outros. Esses anéis substituídos são amplamente empregados tanto na indústria de materiais^[13], como na indústria farmacêutica^[14]. Essa classe de compostos juntamente com os organoselenetos assimétricos, demonstra uma importância significativa na busca por caminhos que otimizem sua síntese, devido ao seu amplo espectro de potencial biológico^[15] (Figura 3). As propriedades químicas dos arenos são tão relevantes que podem ser encontradas, por exemplo, em medicamentos com atividade antitubulina e citotóxica (**3a**), medicamentos como a Primaquina® (**3b**) que é usado no combate à malária. Além disso, estudos comprovam que os arenos ativados também estão relacionados ao tratamento do Alzheimer (**3c**).

Figura 3 – Arenos Ativados com propriedades biológicas.



Fonte: Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23,4669-4673; Eur. J. Org. Chem. 2017, 4740–4748

Visto a atividade biológica desses compostos, sua importância em métodos científicos e o amplo espectro de propriedades terapêuticas exibidas pelos (hetero)arenos, é de suma importância o estudo e a criação de novas metodologias.

A partir desses conceitos, a importância de arenos ativados tem sido cada vez mais comprovada nas mais diversas áreas da indústria. Dessa maneira, o foco principal desse trabalho foram as anilinas. As anilinas são compostos orgânicos, sintetizados pela primeira vez em 1826 por Otto Unverdorben, que são utilizados na manufatura de borrachas para produtos como luvas, balões, pneus, além de pesticidas e fungicidas, sendo a seu uso mais conhecido o de corante industrial, contudo tem grande papel na indústria farmacêutica, na produção de fármacos como paracetamol [16].

As amins aromáticas são consideradas compostos básicos mais fracos que as amins alifáticas, em virtude da ressonância causada pelo anel benzênico, que estabiliza o par de elétrons do nitrogênio [17].

Os arenos ativados contendo amins aromáticas ligadas a moléculas de organoselênio possuem um alto valor científico, principalmente em aplicações biológicas como atividades anticitotóxicas e antitubulinas (Figura 4.a), anticolinesterásico e efeitos para o melhoramento da memória (Figura 4.b). [18,19]

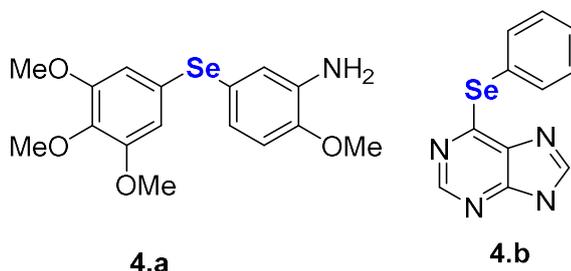


Figura 4 - Arenos ativados contendo selênio.

Fonte: Adaptado de Bioorganic & medicinal chemistry letters, v. 23, n. 16, 2013. (4.a)

Adaptado de Bioorganic & medicinal chemistry, v. 25, n. 24, 2017. (4.b)

1.3 O Desempenho do Iodo Hipervalente.

O elemento iodo pertence à família 7A da tabela periódica e sua configuração eletrônica no estado fundamental é: $[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2 5p^5$. Este elemento pode adotar diferentes estados de oxidação, como I^{-1} , I^{+1} , I^{+3} , I^{+5} e I^{+7} . Sendo foco deste trabalho o iodo no estado de oxidação +3, hibridizado. O conceito de moléculas hipervalente foi estabelecido em 1969 por J. I. Musher e é definido como

sendo íons ou moléculas formados com elementos dos Grupos 15 e 16 da tabela periódica que possuam mais de oito elétrons em sua camada de valência. [20,21]

Na síntese orgânica, tanto a ligação tanto carbono-carbono como a ligação carbono-heteroátomo é um grande desafio quando realizada por meio de acoplamento oxidativo. Dessa maneira, observa-se a necessidade de criar metodologias mais verdes para que seja evitado o uso de catalisadores oxidativos advindos de metais pesados ou de transição para esse acoplamento, como Paládio [22] ou Cobre [23].

Um mecanismo que vem sendo empregado e demonstra eficácia mesmo na ausência de solvente ou de catalisadores de metal de transição é a reação “*one-pot*”. Esse método consegue obedecer aos princípios básicos da Química Verde e o que prova sua boa aplicabilidade é o aumento de publicações em periódicos demonstrando isso [24].

Dessa forma, uma das alternativas que vem sendo muito utilizada é o emprego do iodo e seus derivados, como exemplo temos sais oxidativos, como KI, KIO₃ e I₂/DMSO. Dessa forma, os derivados de iodo se mostram economicamente viáveis, de fácil disponibilidade e seu uso requer apenas pequenas quantidades [25].

As espécies de iodo podem ser divididas em duas classes:

1) Ao estado de oxidação (III) [33-35] representados pelo dicloroiodo benzeno (PhICl₂); iodobenzeno diacetato (PhI(OAc)₂, PIDA); o iodobenzeno bis-trifluoroacetato (PhI(CF₃CO₂)₂, PIFA) e sais de iodônio.

2) Os que têm estado (V) [28,36,37], como por exemplo o ácido 2-iodoxibenzoico (IBX) e a periodinana de Dess-Martin (DMP).

Contudo, neste trabalho foi empregado o iodo hipervalente, devido as suas propriedades oxidantes que estão sendo usados como uma ferramenta essencial e eficaz na área de química orgânica sintética, pois estes oferecem uma diversa empregabilidade satisfatória [26-32].

1.4 Os Princípios Da Química Verde.

A química verde foi fundada através da necessidade e vontade de criar estratégias metodológicas que fossem menos ofensivas tanto para a saúde humana como para o meio ambiente. Desse objetivo em comum surgiu a química verde, que foi introduzida pelos químicos Anastas e Warner em 1991, desde então o desenvolvimento sustentável foi se intensificando ao longo dos anos ^[38].

Tendo em vista a grande necessidade de uma tomada de medidas mais sustentáveis, é importante que a comunidade científica tenha interesse em processos e metodologias que visem um comprometimento ambiental, provocando menores danos ao meio ambiente tanto a curto, quanto a longo prazo. ^[39]

Ao todo existem 12 princípios fundamentais da química verde, e esse trabalho propõe uma metodologia que pretende cumprir parcialmente ou totalmente, os seguintes princípios ^[40]:

1. Prevenção de resíduos: o procedimento proposto por essa metodologia limita a geração de resíduos, facilitando o seu tratamento e eventual eliminação.

2. Economia atômica: a metodologia proposta que utilizem ou gerem substâncias que tenham baixa ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente.

3. Produtos mais seguros: os métodos sintéticos empregados nessa metodologia foram projetados para criar e usar substâncias com um menor teor de toxicidade possível tanto para os seres humanos como para o meio ambiente e ao mesmo tempo atinjam a função esperada.

4. Síntese de produtos não tóxicos: a maioria dos compostos sintetizados possuem baixa toxicidade e possuem potencial atividade biológica e farmacológica.

5. Solventes e agentes auxiliares mais seguros: os compostos auxiliares utilizados foram escolhidos de forma que fossem o mais inofensivo possível e ao mesmo tempo que permitisse o melhor rendimento possível do produto desejado.

6. Melhoria da eficiência energética: através dessa metodologia é possível

sintetizar compostos em pressão ambiente e temperatura moderada, minimizando o consumo de energia no meio reacional.

7. Uso de matéria-prima renovável: a metodologia não cumpre esse requisito, pois até o momento não foi possível empregar o uso de matéria-prima de fontes renováveis, como produtos agrícolas ou resíduos de outros processos.

8. Evitar a formação de materiais secundários: O fator de conversão do produto desejado é relativamente bom, o que reduz a formação de subprodutos.

9. Catálise: Reagentes catalíticos são melhores, pois há um aumento na velocidade da reação e em seus rendimentos

10. Degradação em substâncias não-nocivas: Uma vez finalizada a utilização de qualquer substância, é necessário haver uma maneira dela ser fragmentada para que, ao ser corretamente descartada, não seja danosa para o meio ambiente.

11. Monitoramento da formação de poluentes: Métodos analíticos devem ser estudados para que seja possível o monitoramento e controle, em tempo real, da formação de substâncias perigosas.

12. Sínteses seguras: A metodologia emprega tanto o uso de matérias de partida como a obtenção de produtos mais inofensivos, evitando incêndios, explosões e todos os outros tipos de acidentes químicos.

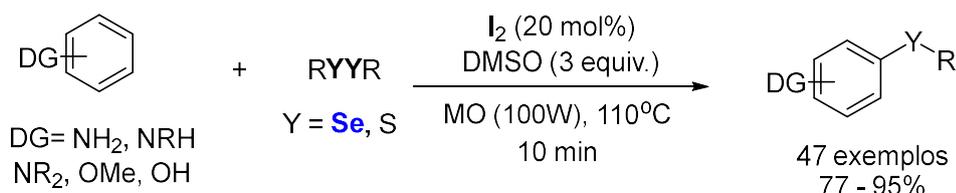
Como forma de estimular o desenvolvimento de metodologias voltadas para a química verde, a Agência de Proteção Ambiental (EPA) nos Estados Unidos, patrocina anualmente o Prêmio Desafio Presidencial de Química Verde. Podemos listar alguns exemplos vívidos de conquistas pelas quais este prêmio foi concedido nos últimos anos. Eles mostram como a aplicação efetiva dos princípios da química verde por pesquisadores, pequenas empresas e grandes corporações ajudaram na preservação do meio ambiente ^[41].

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Calcogenação De Arenos Ativados.

Para a funcionalização C-(sp²)-H de arenos e (hetero)arenos, sejam bicíclicos ou não, por meio da formação da ligação C-S ou C-Se, pode ser encontrada no grupo de pesquisa orientado por Sumbal Saba^[42], em 2015, a síntese regioseletiva de calcogenetos assimétricos e arenos ativados. A reação ocorre por meio de um sistema catalítico I₂/DMSO, a uma temperatura de 110°C. A síntese ocorria de maneira rápida, por um tempo de 10 minutos, devido o uso de microondas 100W. Seu escopo apresenta mais de 40 exemplos, com rendimentos que variam de 77% a 95%. (Esquema 1).

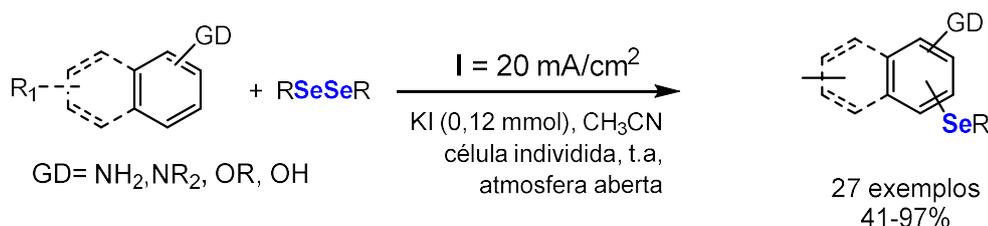
Esquema 1 - Sistema catalítico I₂/DMSO para promoção de uma síntese regioseletiva de calcogenetos assimétricos.



Fonte: Adaptado de *Catalysis Science and Technology*, 2016, 6, 3087.

Em 2019, Anne Mineirinho e demais autores^[43], utilizaram uma metodologia empregando eletroquímica como sistema catalítico. Neste projeto, arenos bicíclicos foram reagidos com diversos disselenetos de difenila, utilizando uma célula eletroquímica de platina com uma corrente de 20 mA, tendo KI como eletrólito. O solvente utilizado foi CH₃CN e o tempo de reação variou de 20 a 30 minutos. Os compostos obtidos apresentaram excelentes rendimentos, tendo variado de 41% a 97%. (Esquema 2).

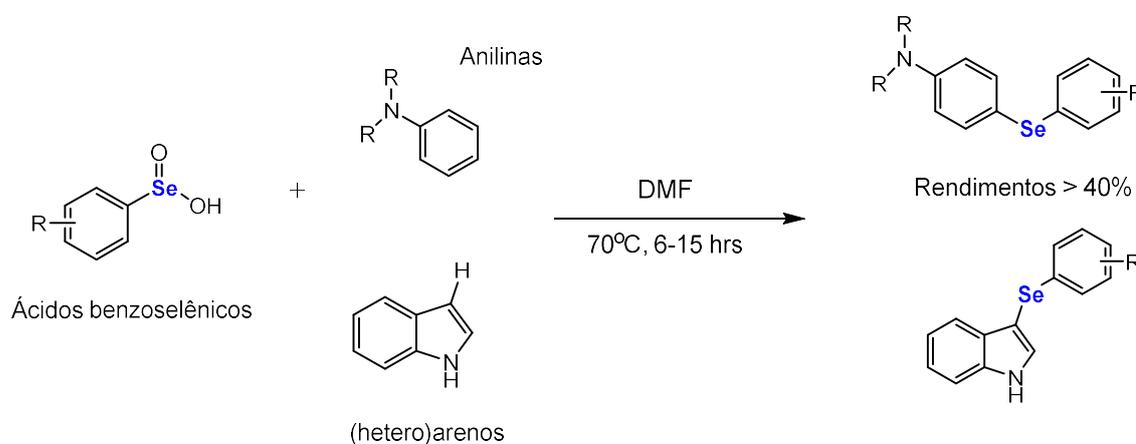
Esquema 2 – Oxidação eletroquímica do C(sp²)-H de arenos bicíclicos.



Fonte: Adaptado de *European Journal of Organic Chemistry*. 2019, 6465-6469.

Desenvolvido por Laura Abenante e demais autores^[44], em 2020, promoveram uma reação entre diferentes ácidos benzoselênicos com variadas anilinas ou (hetero)arenos, em DMF, a temperatura de 70°C, com um tempo de reação de 6 a 15 horas. A ideia central do projeto era utilizar diorganocalcogenetos (Se, S) para a formação da ligação C-S e C-Se em arenos funcionalizados. O resultado foi um escopo com produtos com mais de 40% de rendimento. (Esquema 3).

Esquema 3 - Síntese de selanilanilinas (Anilinas) e 3-selanilindoles(heteroarenos).

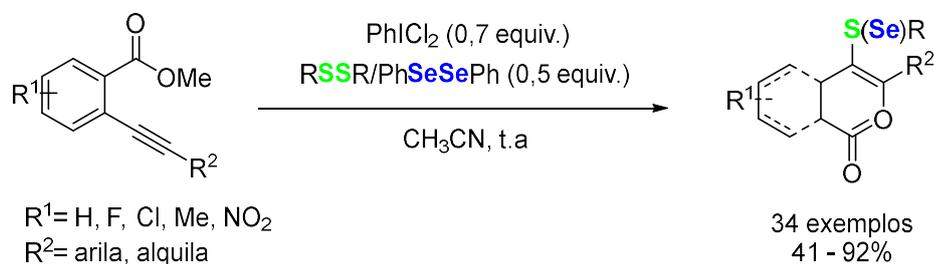


Fonte: Adaptado de Organic and Biomolecular Chemistry, 2020, 18, 5210.

2.2 Sistema Catalítico.

Dentre os trabalhos envolvendo o iodo hipervalente (PhICl_2) para halogenação ou oxidação, Linlin Xing e colaboradores [45], em 2019, relataram uma metodologia utilizando o-Alquinilbenzoatos para a formação de 4-Cloroisocumarinas, por uma via de reação intramolecular de calcogenolactonização. Empregando em excesso o PhICl_2 , tendo como solvente a CH_3CN , a 70°C . Obtiveram um amplo escopo com 34 moléculas, nas quais apresentavam rendimentos excelentes entre 41% e 92%. (Esquema 4)

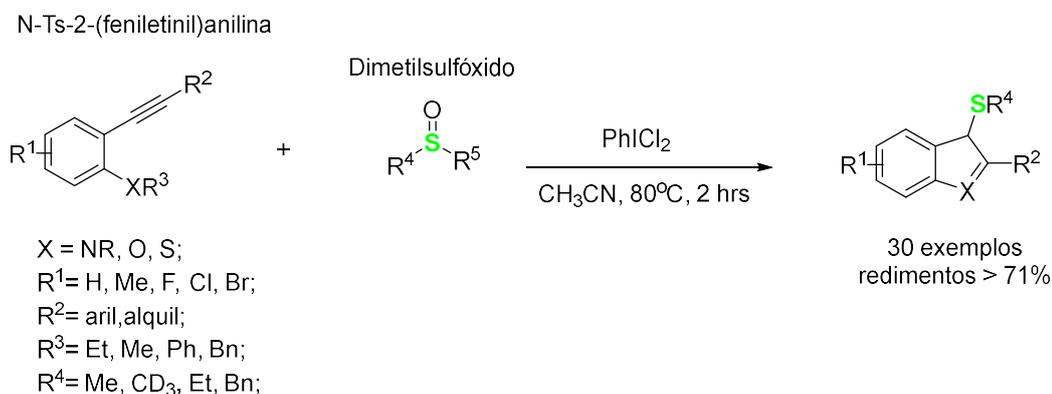
Esquema 4 – Síntese de Isocumarinas calcogenadas utilizando PhICl_2



Fonte: Adaptado de Organic Letters 2019 21 (10), 3620-3624.

Em 2021, Zhang e colaboradores [46] relataram uma reação promovida por PhICl_2 em presença de sulfóxidos, com geração *in situ* de cloreto organossulfenila, o que possibilitou a ciclização eletrofílica intramolecular de 2-alquinilanilinas, gerando os indóis 3-sulfenilados em bons a excelentes rendimentos, superiores a 71%, a uma temperatura de 80°C , conforme o Esquema 5. Uma característica marcante da abordagem é que a regeneração do sulfóxido pode ser realizada através da oxidação dos sulfetos formados pelas espécies de iodo hipervalentes geradas.

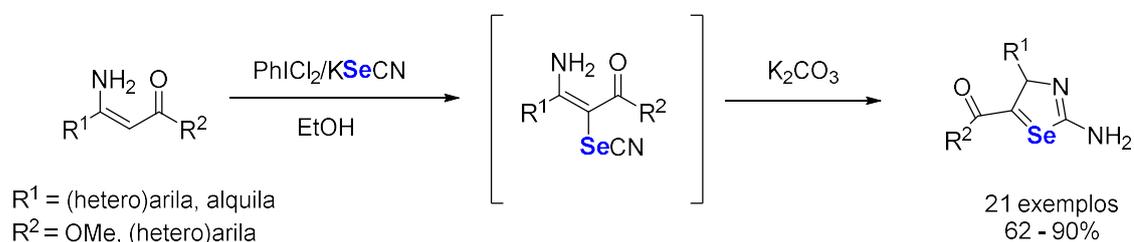
Esquema 5 – Síntese de Indóis 3- Sulfenilados.



Fonte: Adaptado de The Journal of Organic Chemistry 2021, 86, 17274- 17281.

Recentemente, no trabalho desenvolvido por de Shanqing Tao e colaboradores em 2022 ^[47], observou-se uma reação de selenocianação que formou produtos 2-Amino-1,3-selenasols. A reação utilizava PhICl₂/KSeCN como promotor da ciclização, por tempo reacional de 2 horas. Após 30 minutos de reação entre PhICl₂ e KSeCN e 5 mL de etanol, foram adicionados os enamino ésteres, permanecendo sob agitação por 30 minutos para então ser acrescido o K₂CO₃. A reação foi finalizada após três horas, obtendo 21 exemplares, com rendimentos variando entre 62% e 90%. (Esquema 6).

Esquema 6 – Ciclização Selenocianativa de Enamino Ésteres e Enaminonas.



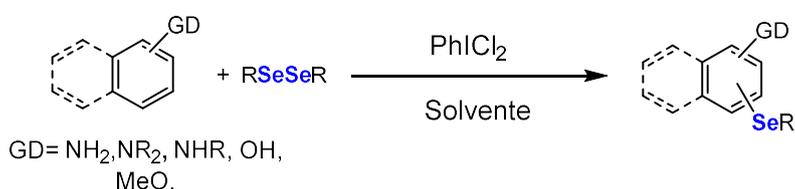
Fonte: Adaptado de Organic Letters 2022, 24, 4187-4191.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

A partir dos princípios de química verde, o objetivo principal deste trabalho é o desenvolvimento de uma metodologia alternativa para a síntese de arenos ativados selenilados biologicamente relevantes. Para tal objetivo, foi realizada a reação de selenilação e ligação C(sp²)-H de arenos e (hetero)arenos com dicalcogenetos orgânicos na presença de iodo hipervalente (PhICl₂), conforme mostrado no Esquema 7.

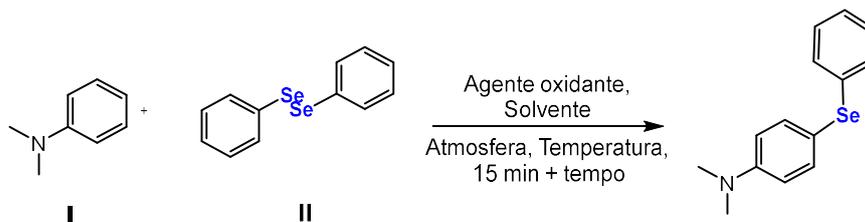
Esquema 7. Proposta genérica para a síntese arenos ativados a partir de iodo hipervalente.



3.2 Objetivos Específicos

Para o desenvolvimento dessa metodologia foi realizado o processo de otimização da reação, tem-se como objetivo específico investigar os parâmetros reacionais como: agentes oxidantes, temperatura, tempo, solvente e atmosfera, e determinar qual é a melhor quantidade estequiométrica de cada. Além disso, caracterizar os compostos pela técnica RMN ¹H e ¹³C. Dessa forma, para o processo de otimização foi empregado a *N,N*-Dimetilanilina, iodo hipervalente e o disseleneto de fenila, os parâmetros aplicados para essa metodologia são apresentados no Esquema 8.

Esquema 8. Proposta metodológica para a síntese de através da selenilação de *N,N*-Dimetilanilina mediada por PhICl₂.



4. METODOLOGIA

4.1 Solventes e Materiais de Partida.

Os solventes empregados no procedimento são de origem comercial, algumas marcas usadas foram a Sigma aldrich, Vetec, Neon, Acros, Dinâmica e Quimidrol, que foram adquiridos conforme a disponibilidade de preço. Grande parte dos arenos ativados empregados como substratos foram adquiridos de maneira comercial.

4.2 Sistema Reacional e Processo De Purificação.

A primeira etapa da reação envolve a adição de 0,11 mmol (32mg) de disseleneto de difenila para 0,5 equivalente de iodo hipervalente (PhICl_2) e 1 mL de 1,4-Dioxano em um tubo de ensaio. Nessa etapa, o tempo de reação é de 15 minutos, em pressão e temperatura ambiente, sob agitação constante. Na segunda etapa é adicionada a *N,N*-dimetilanilina (25,3L, 0,2 mmol) e mais 1 mL do solvente, ao meio reacional que reagirá por mais 15 minutos, sob as mesmas condições da primeira etapa, variando o tempo de reação conforme o derivado de *N,N*-dimetilanilina utilizado.

Para confirmar que os reagentes de partida estavam sendo convertidos em produto, a reação foi monitorada através de placas de CCD (Cromatografia em Camada Delgada) da marca MachrreyNagel, eluídas em hexano e acetato de etila (3:1), essa proporção variava conforme a polaridade do produto formado.

No término reacional, a mistura formada foi diluída em acetato de etila e lavada com Brine (solução saturada de NaCl). A fase orgânica foi separada com o auxílio de um funil de separação, seco com sulfato de magnésio para remover qualquer vestígio de água e concentrada a vácuo em um rotaevaporador. Por fim, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna e eluído com uma mistura de hexano/acetato de etila.

4.3 Caracterização Por RMN De ^1H e ^{13}C .

Os compostos obtidos foram caracterizados por meio das análises dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C a 300 MHz. Para realizar caracterização, as

amostras foram diluídas em diclorometano deuterado (CDCl_3) e adicionadas em um tubo de RMN devidamente preparado. O padrão interno utilizado no equipamento foi o tetrametilsilano (TMS). Dessa forma, os compostos foram caracterizados e interpretados quanto sua estrutura química pelo deslocamento químico (δ) multiplicidade, constantes de acoplamento (J) e integrais de sinais.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

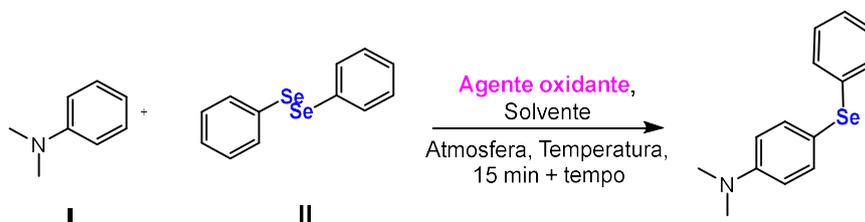
5.1 Otimização Das Condições Reacionais.

5.1.1 Melhor Agente Oxidante.

Para definir qual é a melhor condição para a metodologia proposta, foi fixado um sistema composto por *N,N*-Dimetilanilina (I), disseleneto de diorgila (II), no qual foi realizado uma variação nas condições de reação e nos tipos de agentes oxidantes, solventes, temperatura, tempo e atmosfera.

Inicialmente, foi investigado como a reação se comportava com diferentes agentes oxidantes. Observou-se que melhor rendimento foi obtido na entrada 5 com o iodo hipervalente (PhICl_2) na concentração de 0,11 mmol, promovendo um rendimento de 90% do produto desejado. Durante todo processo foi mantido fixo a atmosfera, solvente e temperatura. A tabela 1 apresenta os dados obtidos nesse teste.

Tabela 1. Otimização das condições de reação^[a] - Melhor Agente Oxidante.



Entrada	Agente Oxidante	Atmosfera	Solvente	T [°C]	Tempo [min]	Rendimento [%] ^[b]
---------	-----------------	-----------	----------	----------	-------------	-------------------------------

1	Mcpba (0.22 mmol)	Aberta	1,4- Dioxano	Ambiente	15	28
2	PIFA (0.11 mmol)	Aberta	1,4- Dioxano	Ambiente	15	Tr
3	NCS (0.22 mmol)	Aberta	1,4- Dioxano	Ambiente	15	11
4	TCCA (0,073 mmol)	Aberta	1,4- Dioxano	Ambiente	15	58
5	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Aberta	1,4- Dioxano	Ambiente	15	90
6	AIBN (0,11 mmol)	Aberta	1,4- Dioxano	Ambiente	15	25

[a] Condições de reação: (I) (0.2mmol), (II) (0.11 mmol), Solvente (2 mL), Agente Oxidante (mmol).

[b] Rendimentos isolados.

5.1.2 Melhor atmosfera.

Depois de determinar qual é o melhor agente oxidante, é necessário descobrir em qual atmosfera ele é mais eficiente. Assim, partindo desse princípio foi verificado o comportamento desse agente oxidante para três diferentes atmosferas, sendo que o melhor resultado foi obtido na entrada 3 ao usar atmosfera aberta, nessa condição o produto desejado foi obtido com um rendimento de 90%.

Tabela 2. Otimização das condições de reação^[a] – Melhor atmosfera.



Entrada	Agente Oxidante	Atmosfera	Solvente	T [°C]	Tempo [min]	Rendimento [%] ^[b]
1	PhICl ₂ (0.11 mmol)	O ₂	1,4- Dioxano	Ambiente	15	69
2	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Argônio	1,4- Dioxano	Ambiente	15	65
3	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Aberta	1,4- Dioxano	Ambiente	15	90

[a] Condições de reação: (I) (0.2mmol), (II) (0.11 mmol), Solvente (2 mL), Agente Oxidante (mmol).

[b] Rendimentos isolados.

5.1.3 Melhor solvente.

Nessa parte do procedimento foi investigado o comportamento da reação para diferentes tipos de solventes, em que o 1,4-Dioxano alcançou o melhor resultado, promovendo 90% do produto desejado. Vale ressaltar que o solvente Acetato de Etila (EtOAc) apresentou um bom rendimento de 76% do produto desejado.

Tabela 3. Otimização das condições de reação[a] – Melhor solvente.



Entrada	Agente Oxidante	Atmosfera	Solvente	T [°C]	Tempo [min]	Rendimento [%] ^[b]
1	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Aberta	THF	Ambiente	15	62
2	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Aberta	EtOAc	Ambiente	15	76
3	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Aberta	1,4- Dioxano	Ambiente	15	90
4	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Aberta	DCE	Ambiente	15	75
5	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Aberta	DMF	Ambiente	15	72
6	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Aberta	Tolueno	Ambiente	15	61
7	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Aberta	CH ₃ CN	Ambiente	15	71

[a] Condições de reação: (I) (0.2mmol), (II) (0.11 mmol), Solvente (2 mL), Agente Oxidante (mmol).

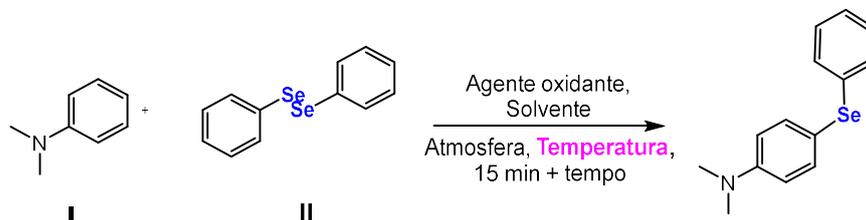
[b] Rendimentos isolados.

5.1.4 Melhor temperatura de reação.

Nessa etapa foi verificado como a variação da temperatura afeta o sistema reacional. Para isso, foi utilizado uma faixa de temperatura próxima 40°C, obteve-se um bom rendimento de 70%. Na entrada 2, podemos observar a perda de rendimento causada pela alteração de temperatura, ao diminuir a temperatura para 10°C. Na entrada 3, ao deixar a reação a temperatura ambiente, entre 25°C e 30°C, a reação ocorre adequadamente, indicando que a reação é completa nessa

temperatura, proporcionando um rendimento de 90% do produto desejado.

Tabela 4. Otimização das condições de reação^[a] – Melhor temperatura de reação.



Entrada	Agente Oxidante	Atmosfera	Solvente	T [°C]	Tempo [min]	Rendimento [%] ^[b]
1	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Aberta	1,4- Dioxano	40°	15	70
2	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Aberta	1,4- Dioxano	10°	15	66
3	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Aberta	1,4- Dioxano	Ambiente	15	90

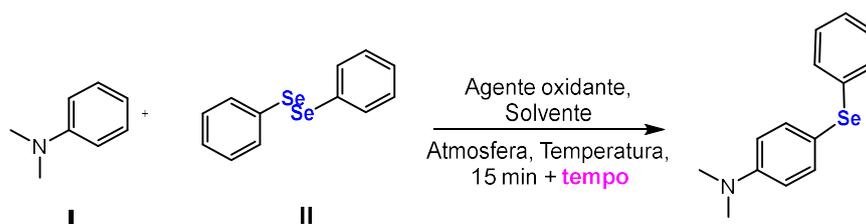
[a] Condições de reação: (I) (0.2mmol), (II) (0.11 mmol), Solvente (2 mL), Agente Oxidante (mmol).

[b] Rendimentos isolados.

5.1.5 Melhor tempo de reação.

A partir da melhor temperatura de reação já definida, é necessário determinar qual é o melhor tempo de reação para essa temperatura. Destaca-se que os 15 minutos de reação são para a interação entre o disseleneto e o agente oxidante. Após essa primeira etapa, utilizando a mesma analogia da condição anterior, foi adotada uma faixa de tempo próximo a 15 minutos. Dessa forma, tanto aumentando como reduzindo o tempo de reação ocorreu uma perda de rendimento. Logo, o tempo de 15 minutos era o mais satisfatório.

Tabela 5. Otimização das condições de reação^[a] – Melhor tempo de reação.



Entrada	Agente Oxidante	Atmosfera	Solvente	T [°C]	Tempo [min]	Rendimento [%] ^[b]
1	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Aberta	1,4- Dioxano	Ambiente	10	41
2	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Aberta	1,4- Dioxano	Ambiente	15	90
3	PhICl ₂ (0.11 mmol)	Aberta	1,4- Dioxano	Ambiente	20	63

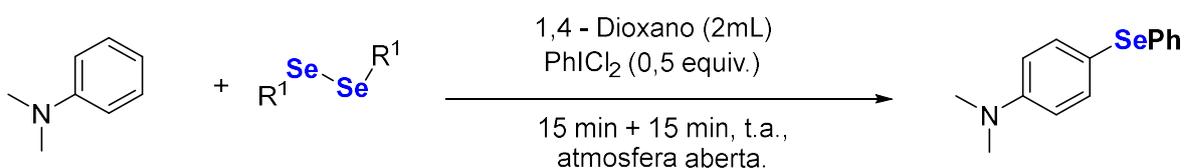
[a] Condições de reação: (I) (0.2mmol), (II) (0.11 mmol), Solvente (2 mL), Agente Oxidante (mmol).

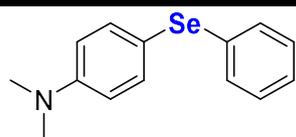
[b] Rendimentos isolados.

5.2 Escopo da Reação.

A partir das condições de reação estabelecida, a N,N-dimetilanilina (substrato padrão para otimização) foi testada com diversos dicalcogenetos de diorganoíla simétricos. Inicialmente, observou-se o comportamento de variados disselenetos de diorganoíla no escopo da reação, empregando disselenetos de diarila com substituintes doadores e retiradores de elétrons, grupos volumosos e disselenetos alifáticos. Dessa maneira, foi possível chegar a produtos com rendimentos que variaram de 61% a 90%.

Tabela 6: Escopo da reação utilizando diferentes disselenetos

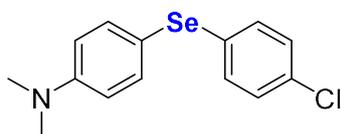




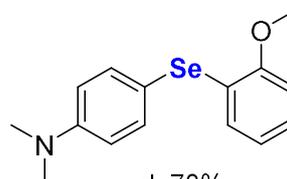
a. 90%



b. 65%



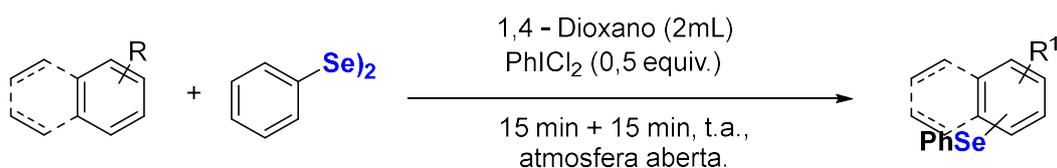
c. 61%

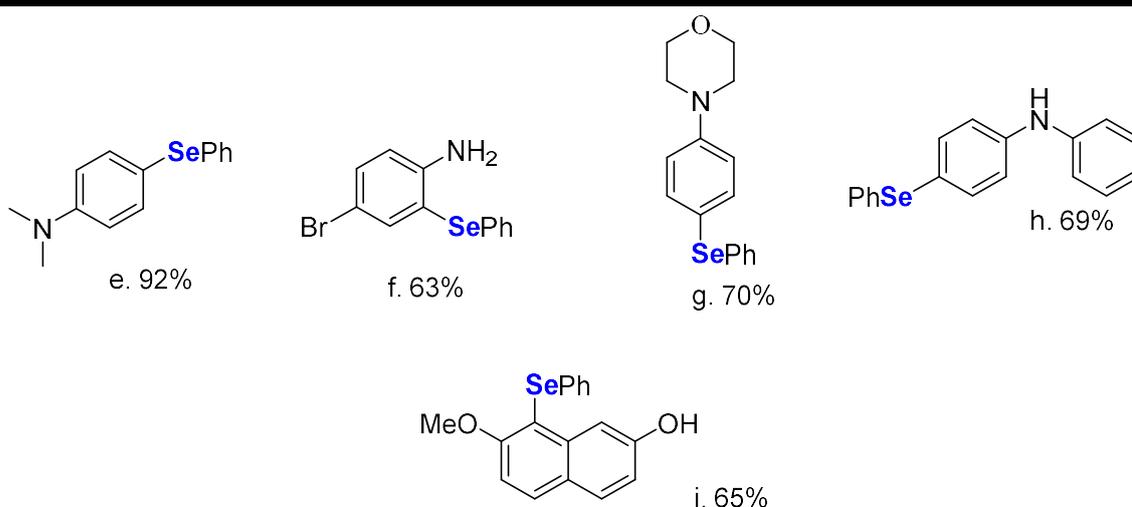


d. 70%

Com estes resultados, expandiu-se o escopo reacional a fenóis e bicíclicos substituídos com grupos -OH e -MeO. Satisfatoriamente, as reações apontaram monocalcogenados em rendimentos que variam de 63-92%.

Tabela 7: Escopo da reação utilizando arenos.





No caso do produto **i**, por ter dois grupos fortemente doadores, -OMe e OH, seria possível que a funcionalização ocorresse em duas posições, como é ilustrado abaixo (Figura 5).

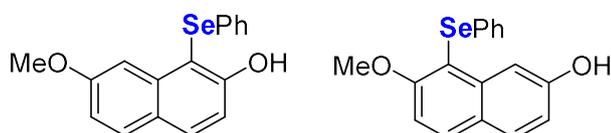
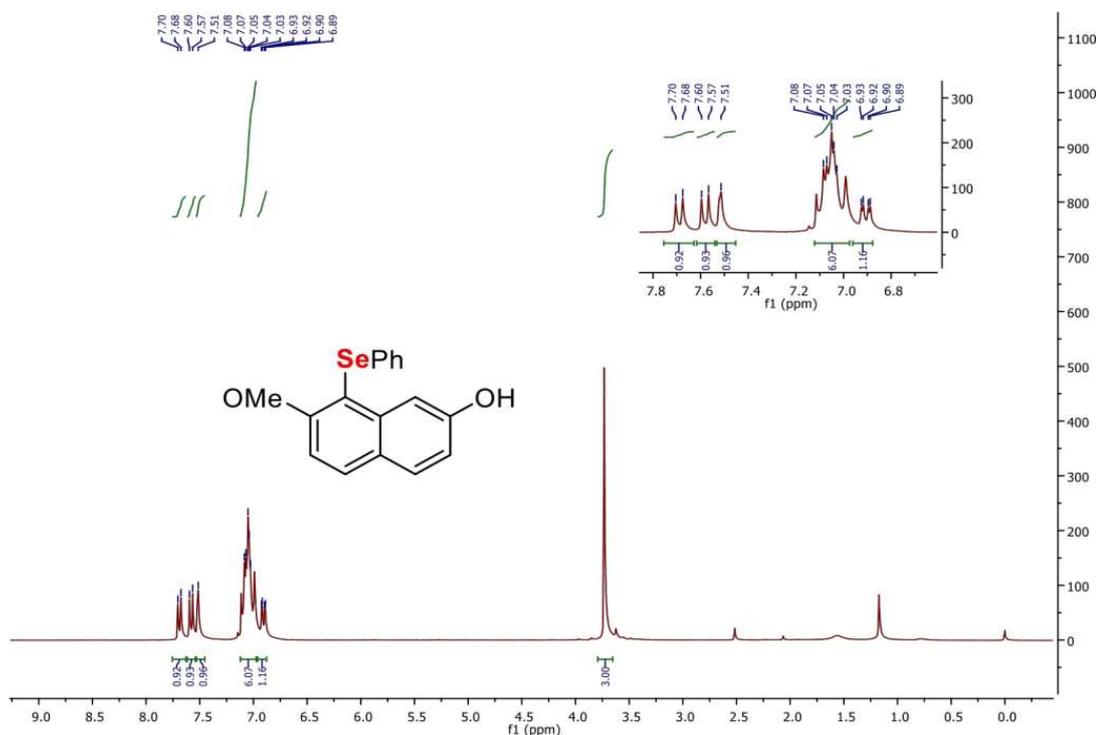


Figura 5 – Posição da possível funcionalização

Por meio da placa de CCD, observou-se que todo o material de partida foi consumido e havia somente uma mancha com R_f distinto, ficando acima do material de partida. Com isso, isolou-se o produto através de cromatografia de coluna, conseguindo um rendimento acima de 80%. Para caracterizar o produto formado, o composto foi caracterizado por RMN (300Hz) de ¹H. No espectro é possível observar que o produto é substituído nas posições 1,6 e 9 do anel naftaleno. Os dois dupletos (C3, C7) e o duplo dubleto (C2, C8) com constante de acoplamento de 8,8 Hz, presente provam a presença de hidrogênio nos carbonos 3, 7, 2 e 8, respectivamente. O singlete em 6,99 refere-se ao hidrogênio do C10 e outro em 6,91 pertencente ao -OH. E com relação aos carbonos do anel ligado ao Selênio, o multipletto que vai de 7,03 a 7,14 prova a funcionalização na posição -orto ao grupo -

OMe, carbono 6 do anel do naftaleno.

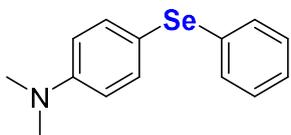
Figura 6 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **i**.



5.2.1 Dados de RMN De ^1H e ^{13}C dos Compostos Sintetizados.

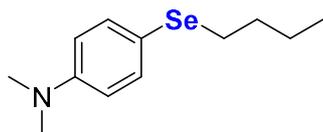
Para facilitar a compreensão foram utilizadas abreviações para representar a nomenclatura dos sinais apresentados no RMN ^1H e ^{13}C : s = simpleto; d = duplete; m = multiplete e dt = duplo triplete.

N,N-dimetil-4-(fenilselenil)anilina **a**



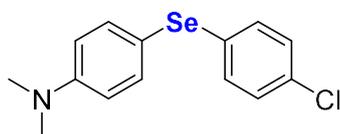
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando N,N-dimetilanilina (0,2 mmol, 24 mg), disseleneto de difenila (0,11 mmol, 34 mg). Rendimento: 90% (51 mg) óleo amarelo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7,24 – 6,99 (m, 7,2, 5H), 6,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 2,88 (s, 3H). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 150.20, 137.24, 134.61, 129.84, 129.29, 125.93, 113.20, 40.20.

4-(n-butilselenil)-N,N-dimetilanilina **b**



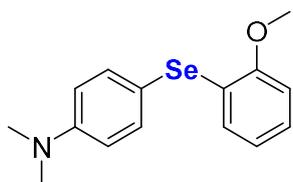
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando N,N-dimetilanilina (0,2mmol, 24mg), disseleneto de di-n-butila (0,11 mmol, 30mg) ; Rendimento: 65% (36 mg); óleo amarelo; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6,57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,80 (t, 2H), 1.56 (dd, $J = 14.8, 7.5$ Hz, 2H), 1.34 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 2H), 0,83 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 149.98, 135.81, 114.92, 113.01, 40.41, 32.39, 28.93, 22.86, 13.58.

4-((4-clorofenil)selenil)-N,N-dimetilanilina c



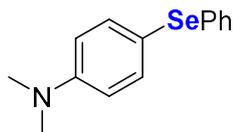
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando N,N-dimetilanilina (0,2 mmol, 24 mg), disseleneto de di-4-clorofenila (0,11 mmol, 42 mg). Rendimento: 62% (41 mg) Sólido branco; p.f. = 112 – 115 °C ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7,25 – 6,73 (m, 2H), 6,79(d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2,89 (s, 6H). ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 150.65, 137.15, 133.02, 131.79, 131.02, 129.04, 113.20, 40.25.

4-((2-metoxifenil)selenil)-N,N-dimetilanilina d



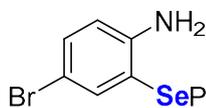
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando N,N-dimetilanilina (0,2 mmol, 24 mg), disseleneto de difenila (0,11 mmol, 41 mg). Rendimento: 70% (46 mg) sólido amarelo; p.f.=81-84°C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7,10 – 6,94 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6,68 – 6,46 (m, 4H), 3,84 (s, 1H), 2,93 (s, 6H). ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 155.69, 150.76, 138.48, 128.43, 126.33, 124.62, 121.54, 113.28, 111.15, 109.92, 55.76, 40.26.

N-metil-4-(fenilselenil)anilina e



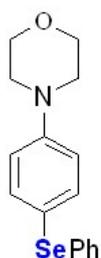
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando N-metilanilina (0,2 mmol, 22 mg), disseleneto de difenila (0,11, 34mg). Rendimento: 92% (52 mg); sólido marrom; p.f: 37 - 41°C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,23 – 7,01 (m, 3H), 6,56 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,85 (s, 1H, NH), 2,84 (s, 3H). ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 149.57, 137.34, 134.57, 129.77, 129.00, 125.83, 114.47, 113.26, 30.47.

4-bromo-2-(fenilselenil)anilina **f**



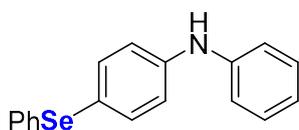
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando 4-bromoanilina (0,2 mmol, 35 mg), disseleneto de difenila (0,11, 34mg). Rendimento: 63% (44 mg); óleo marrom; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,30 – 6,97 (m, 7H), 6,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H, NH2). ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 147.51, 139.93, 133.61, 130.82, 129.75, 129.40, 126.66, 116.31, 114.46, 109.35.

4-(4-(fenilselenil)fenil)morfolina **g**



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando 4fenilmorfolina (0,2 mmol, 34 mg), disseleneto de difenila (0,11, 34mg). Rendimento: 70% (48 mg); sólido branco; p.f: 68-71°C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,35 – 7,26 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,93 – 3,70 (m, 4H), 3,34 – 3,06 (m, 4H). ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 151.13, 136.36, 133.50, 130.69, 129.10, 126.30, 118.53, 116.22, 66.79, 48.70.

4-(fenilseleil)difenilanilina **h**



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando difenilamina (0,2 mmol, 33 mg), disseleneto de difenila (0,11, 34mg). Rendimento: 69% (46 mg); óleo amarelo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,60

(d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,50 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 6,47 – 6,29 (m, 5H), 6,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4,91 (s, 1H, NH). ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 143.63, 142.12, 136.40, 133.35, 130.88, 129.44, 129.16, 126.43, 121.87, 119.37, 118.80, 117.76.

7-(Metóxi)-1-(fenilselano)naftalen-2-ol

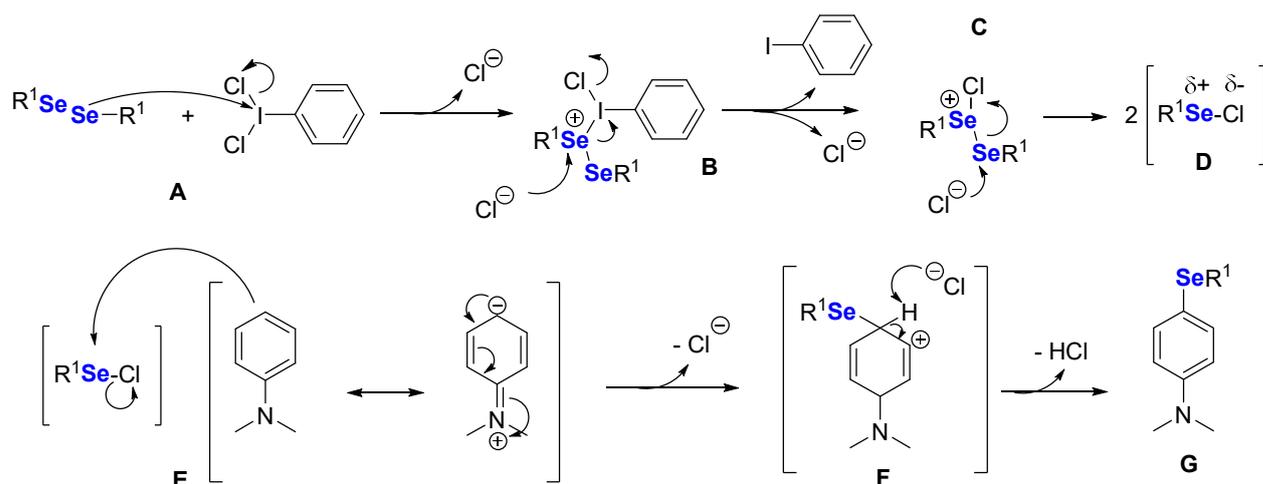


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado, utilizando 7- metóxi-naftalen-2-ol (0,2 mmol, 35 mg), disseleneto de difenila (0,11, 34mg). Rendimento: 65% (45mg) sólido roxo claro; P.F: 81-85 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,11 – 7,00 (m, 7H), 6,91 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H, OMe). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.49, 156.73, 137.52, 132.44, 130.12, 129.44, 129.21, 126.64, 124.63, 115.93, 113.91, 108.36, 106.12, 55.30.

5.2.2 Estudo mecanístico.

A partir do trabalho escrito na literatura, estudou-se uma possível proposta de mecanismo para a funcionalização da ligação do $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ de arenos ativados utilizando o iodo hipervalente como agente oxidante (Esquema 8). Na primeira etapa da reação, o iodo é atacado pelo selênio, formando a espécie B, em que o selênio fica carregado positivamente. Por consequência dessa carga, o Selênio é atacado pelo Cloro, e após acontecer um rearranjo, o iodo benzeno é eliminado. Com um selênio ainda positivo ocorre a quebra da ligação Se-Se e o cloreto, eliminado anteriormente, ataca o Se que é eletrofílico do disseleneto. Diante disso há a formação de duas espécies com o selênio eletrofílico, RSeCl . Em seguida, ocorre a adição do areno ativado, onde este ataca a espécie eletrofílica de selênio formando o intermediário F. Esse intermediário sofre um rearranjo, fazendo com que haja a eliminação de HCl e também a formação do produto de interesse, a N,N-dimetil-4(fenilselênio)anilina.

Esquema 8 – Mecanismo de reação proposto.



6. CONCLUSÃO

O projeto atendeu os seus objetivos relacionados à pesquisa: foi possível realizar a síntese dos materiais de partida necessários para a realização do projeto, em bons rendimentos, sendo eles uma série de disselenetos e variados exemplos de arenos ativados. Os dados de RMN de 1H e ^{13}C confirmam que houve a formação dos produtos esperados.

Conclui-se, diante aos resultados mostrados na otimização, que a adição de agentes oxidantes ao meio são indispensáveis para a formação da *N,N*-dimetil-4-(fenilselênio) anilina. A utilização de 2 mL de Dioxano como solvente é a condição mais eficaz. Quanto ao catalisador, ao empregar-se o iodo hipervalente ($PhICl_2$), foi verificado que a quantidade molar que mais se adequa ao sistema é 0,11 mmol. A temperatura ambiente indicou os melhores rendimentos. Esses parâmetros foram essenciais para a síntese dos exemplos de *N,N*-dimetil-4-anilina funcionalizados neste trabalho.

Por fim, através dessa proposta, foi possível obter uma compreensão mais profunda sobre a importância da adoção de práticas sustentáveis na criação e utilização de novos métodos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] S. PATAI, Z. RAPPOPORT, **The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds** vol.1, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, University of California, cap.1-2, p. 1-63, 1986.
- [2] WALLSCHLÄGER, DIRK; FELDMANN, JÖRG. **10 Formation, Occurrence, Significance, and Analysis of Organoselenium and Organotellurium Compounds in the Environment.** *Organometallics in Environment and Toxicology, Met. Ions Life Sci*, 7, p. 319-365, 2010.
- [3] LIDE, D. R. **CRC Handbook of Chemistry and Physics**, 85th ed., Boca Raton, FL, 2005.
- [4] GHISLENI, G.C. **Alterações comportamentais e neuroquímicas causadas por compostos orgânicos de selênio.** Tese (Doutorado em Bioquímica Toxicológica) - Santa Maria, p.124, 2016.
- [5] TOYAJ, SHUKLA; SHISHIR, MALVIYA; et. al. Synthesis and characterization of four organoselenium (selenides and diselenides) from element selenium. **Asian journal of research in chemistry**, 10, 3, p. 359-361, 2017.
- [6] SCHMIDT, RACHEL L; SIMONOVIĆ, MILJAN. **Synthesis and decoding of selenocysteine and human health.** *Croat Med J.* 53(6), 535–550, 2012.
- [7] C. W. Nogueira, G. Zeni; J. B. T. Rocha, **Chem. Rev.**, 104, 6255, 2004.
- [8] SINGH, DEVENDER; ALBERTO, EDUARDO E; RODRIGUES, OSCAR ENDRIGO DORNELES; et. al. **Eco-friendly cross-coupling of diaryl diselenides with aryl and alkyl bromides catalyzed by CuO nanopowder in ionic liquid;** *Green Chemistry*; 1521–1524; 2009.
- [9] JI, LIANGSHUO; QIAO, JIAMIN; LI, ANKUN. et. al. **Metal-free synthesis of unsymmetrical selenides from pyridinium salts and diselenides catalysed by visible light.** *Tetrahedron Letters*, 72, 153071, 2021.
- [10] MEOTTI, F.C.; BORGES, V.C.; ZENI, G.; ROCHA, J.B.; NOGUEIRA, C.W., **Potential renal and hepatic toxicity of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride**

and Ebselen for rats and mice. Toxicol Lett 143: p. 9-16. 2003.

[11] PORCIUNCULA, L.O.; ROCHA, J.B.; CIMAROSTI, H.; VINADE, L.; GHISLENI, G., SALBEGO, C.G., SOUZA, D.O. **Neuroprotective effect of ebselen on rat hippocampal slices submitted to oxygen-glucose deprivation: correlation with immunocontent of inducible nitric oxide synthase.** Neurosci Lett 346: p. 101-104. 2003.

[12] BORGES, V.C.; ROCHA, J.B.; NOGUEIRA, C.W., **Effect of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride and ebselen on cerebral Na(+), K(+)- ATPase activity in rats.** Toxicology 215: p.191-197. 2005.

[13] a) P. C.-W. Ho, J. Rafique, J. Lee, M. L. Lee, H. A. Jenkins, J. F. Britten, A. L. Braga, L. I. Vargas-Baca, **Recent development of luminescent rhenium(i) tricarbonyl polypyridine complexes as cellular imaging reagents, anticancer drugs, and antibacterial agents.** Dalton Trans. 2017, 46, 6570; b) J. Gu, Z.-Q. Zhao, Y. Ding, H.-L. Chen, Y.W. Zhang, C.-H. Yan, J. **Liquid-phase syntheses and material properties of two-dimensional nanocrystals of rare earth-selenium compound containing planar Se layers: RESe₂ nanosheets and RE₄O₄Se₃ nanoplates.** Am. Chem. Soc. 2013, 135, 8363; c) A. Patra, Y. H. Wijsboom, G. Leitus, M. Bendikov, **Tuning the Band Gap of Low-Band-Gap Polyselenophenes and Polythiophenes: The Effect of the Heteroatom.** Chem. Mater. 2011, 23, 896; d) R. L. Brutchey, **Diorganyl dichalcogenides as useful synthons for colloidal semiconductor nanocrystals.** Acc. Chem. Res. 48, 2918, 2015.

[14] a) D. L. Klayman, W. H. H. Günther **Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology**, John Wiley & Sons Inc., New York, 1973; b) A. L. Braga, J. Rafique in **The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds**, Vol. 4 (Ed.: Z. Rappoport), Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2014, pp. 989–1174; c) H. J. Reich, R. J. Hondal, **Why nature chose selenium.** ACS Chem. Biol.11, 821– 841, 2016; e) S. Kumar, J. Yan, J.-F. Poon, V. P. Singh, X. Lu, M. K. Ott, L. Engman, S. Kumar, **Multifunctional Antioxidants: Regenerable Radical-Trapping and Hydroperoxide-Decomposing Ebselenols.** Angew. Chem., 55, 3729–3733, 2016; f) G. M. Almeida, J. Rafique, S. Saba, T. Siminski, N. S. R. S. Mota, D. W. Filho, A. L. Braga, R. C. Pedrosa, F. Ourique, **Novel selenylated imidazo [1, 2-a] pyridines for**

breast cancer chemotherapy: Inhibition of cell proliferation by Akt-mediated regulation, DNA cleavage and apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 503, 1291–1297, 2018; g) Z. Wen, J. Xu, Z. Wang, H. Qi, Z. Bai, Q. Zhang, K. Bao, Y. Wu, W. Zhang, **3-(3,4,5-Trimethoxyphenylselenyl)-1H-indoles and their selenoxides as combretastatin A-4 analogs: microwave-assisted synthesis and biological evaluation.** *Eur. J. Med. Chem.* 90, 184–194, 2015.

[15] L. Engman, D. Stern, H. Frisell, K. Vessman, B. Ek, C. M. Andersson, **Bioorg. Synthesis, antioxidant properties, biological activity and molecular modelling of a series of chalcogen analogues of the 5-lipoxygenase inhibitor DuP 654.** *Med.Chem.* 1995, 3, 1255–1262; b) P. C. Carvalho, E. A. Sanos, B. U. C. Schneider, R. Matuo, J.R. Pesarini, A. L. Cunha-Laura, A. C. D. Monreal, D. P. Lima, A. C. M. B. Antonioli, R. J.Oliveira, **Environ. Aqueous extract from leaves of *Dolioscarpus dentatus* (Aubl.) Standl. relieves pain without genotoxicity activity.** *Toxicol. Pharmacol.* 2015, 40, 715–721; c) E. A. dos Santos, E. Hamel, R. Bai, J. C. Brunett, C. S. S. Tozatti, D. Bogo, R. T. Perdomo, A. M. M. Antunes, M. M. Marques, M. F. C. Matos, D. P. Lima, **Diaryl Disulfides and Thiosulfonates as Combretastatin A-4 Analogues: Synthesis, Cytotoxicity and Antitubulin Activity.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 4669–4673; d) J. Rodrigues, S. Saba, A. C. Joussef, J. Rafique, A. L. Braga, **KIO₃-Catalyzed C(sp²)-H Bond Selenylation/Sulfenylation of (Hetero)arenes: Synthesis of Chalcogenated (Hetero)arenes and their Evaluation for Anti-Alzheimer Activity.** *Asian J. Org. Chem.* 7, 1819–1824, 2018.

[16] WEXLER, Ryan P. et al. **Electrochemically enabled chan–lam couplings of aryl boronic acids and anilines.** *Organic letters*, v. 21, n. 12, p. 4540-4543, 2019.

[17] AMINI, Bijan; LOWENKRON, Steven. **Aniline and its derivatives.** *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 2000.

[18] DOS SANTOS, Edson dos A. et al. **Synthesis and evaluation of diaryl sulfides and diaryl selenide compounds for antitubulin and cytotoxic activity.** *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, v. 23, n. 16, p. 4669-4673, 2013.

[19] DUARTE, Luis Fernando B. et al. **Organoselenium compounds from purines: synthesis of 6-arylselanyl purines with antioxidant and anticholinesterase**

activities and memory improvement effect. *Bioorganic & medicinal chemistry*, v. 25, n. 24, p. 6718-6723, 2017.

[20] Musher, J. I. *Angew. The Chemistry of Hypervalent Molecules*. Chem. Int. Ed. 8, p. 54, 1969.

[21] Akiba, K., **Chemistry of hypervalent compounds**; Wiley-VCH: 1999.

[22] SUBRAMANIAN, V., BATCHU, V. R., BARANGE, D., PAL, M. **Synthesis of Isocoumarins via Pd/C-Mediated Reactions of o-Iodobenzoic Acid with Terminal Alkynes.** *The Journal of Organic Chemistry*, 70, (12), 4778-4783, 2005.

[23] ZHANG, CHUN, TANG, CONGHUI, JIAO, NING. **Recent Advances in CopperCatalyzed Dehydrogenative Functionalization via A Single Electron Transfer (SET) Process.** *Chemical Society Reviews*, 41 (9), 3464 –3484, 2012.

[24] SUN, C. –L.; SHI, Z. J. **Transition-metal-free coupling reactions.** *Chem. Rev.* v. 114, p. 9219-9280, 2014

[25] FINKBEINER, P., NACHTSHEIM, B. J. **Iodine in Modern Oxidation Catalysis.** *Synthesis*, 45 (8), 979 – 999, 2013.

[26] Liang, H.; Ciufolini, M. A.; **Chiral hypervalent iodine reagents in asymmetric reactions.** *Angew. Chem., Int. Ed.* 50, 11849, 2011.

[27] Pouysegu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S.; **Hypervalent iodine-mediated phenol dearomatization in natural product synthesis.** *Tetrahedron*, 66, 2235, 2010.

[28] Zhdankin, V. V.; J. **Organoiodine(V) Reagents in Organic Synthesis.** *Org. Chem.* 76, 1185, 2011.

[29] Kupper, F. C.; Feiters, M. C.; Olofsson, B.; Kaiho, T.; Yanagida, S.; Zimmermann, M. B.; Carpenter, L. J.; Luther, G. W., III.; Lu, Z.; Jonsson, M.; Kloo, L.; **Separation and Recovery of Iodine from Aqueous Solution by Permeation and Chemical Desorption (PCD) Using a Silicone Rubber Membrane.** *Angew. Chem., Int. Ed.* 50, 11598, 2011.

[30] Silva, L. F., Jr.; **Hypervalent Iodine–Mediated Ring Contraction Reactions.**

Molecules. 11, 421, 2006.

[31] Richardson, R. D.; Wirth, T.; **Enantioselective α -oxytosylation of ketones catalysed by iodoarenes**. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2006, 45, 4402.

[32] Zhdankin, V. V.; Stang, P. J.; **Chemistry of Polyvalent Iodine**. *Chem. Rev.* 2008, 108, 5299.

[33] Merritt, E. A.; Olofsson, B.; **Diaryliodonium salts: a journey from obscurity to fame**. *Angew. Chem., Int. Ed.* 48, 9052, 2009.

[34] Koser, G. F.; **Aldrichimica Acta**. 34, p. 149, 2001.

[35] Zhdankin, V. V.; **Hypervalent iodine (III) reagents in organic synthesis**. *Arkivoc.* 1, 2009.

[36] Satam, V.; Harad, A.; Rajule, R.; Pati, H.; **2-Iodoxybenzoic acid (IBX): an efficient hypervalent iodine reagent**. *Tetrahedron*, 66, 7659, 2010.

[37] Duschek, A.; Kirsch, S. F.; **2-Iodoxybenzoic acid a simple oxidant with a dazzling array of potential applications**. *Angew. Chem., Int. Ed.* 50, 1524, 2011.

[38] WARNER, JOHN C.; CANNON, AMY S.; DYE, KEVIN M.; **Environmental Impact Assessment Review**, v.24, Green chemistry; Issues 7–8, p.775-799, 2004.

[39] NOYORI, R. **Synthesizing Our Future**. *Nature Chemistry*, 1 (1), 5 – 6, 2009.

[40] ANASTAS, P. T., WARNER, J. C. **Green Chemistry: Theory and Practice**. Oxford University Press, New York, 1998.

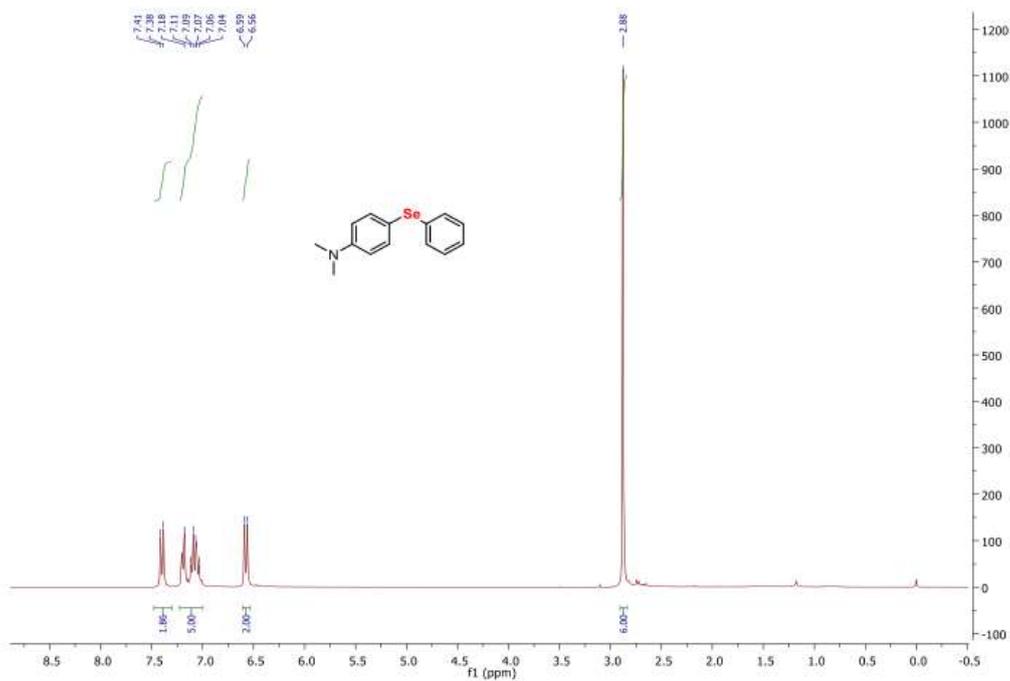
[41] MARCO, BIANCA APARECIDA DE; RECHELO, BÁRBARA SAÚ; TÓTOLI, ELIANE GANDOLPHO; et al. **Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review**, *Saudi Pharmaceutical Journal*, v.27, Issue 1, p.1-8, 2019.

[42] SUMBAL SABA, JAMAL RAFIQUE AND ANTONIO L. BRAGA. **DMSO/iodinecatalyzed oxidative C–Se/C–S bond formation: a regioselective synthesis of unsymmetrical chalcogenides with nitrogen- or oxygen-containing arenes**. *Catalysis Science and Technology*, 6, 3087, 2016.

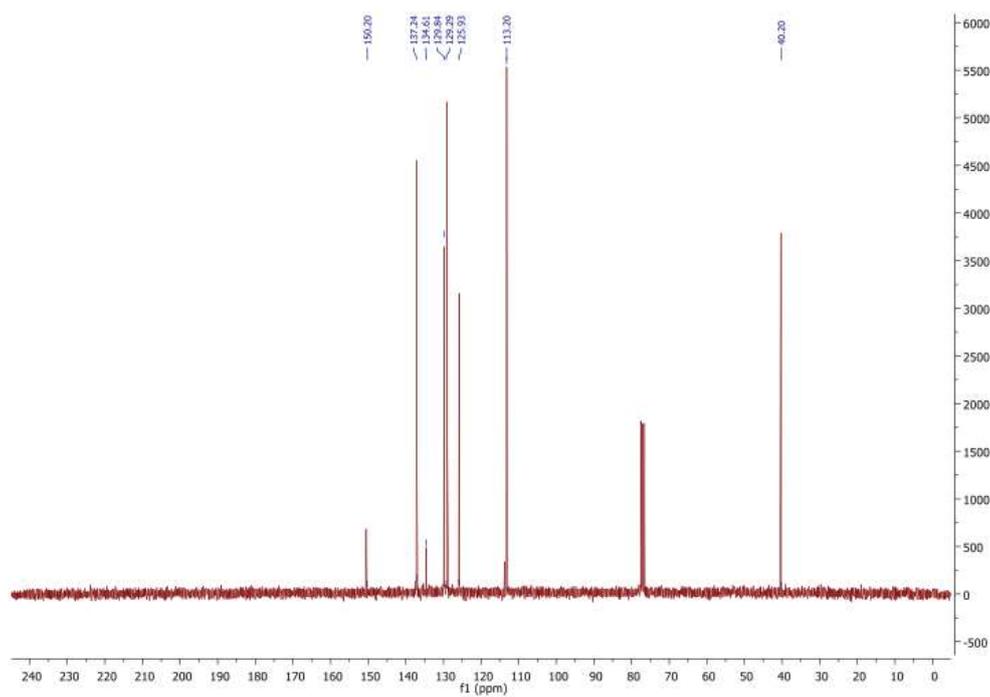
- [43] ANNE G. MEIRINHO, VINÍCIUS F. PEREIRA, GUILHERME M. MARTINS, SUMBAL SABA, JAMAL RAFIQUE, ANTONIO L. BRAGA, SAMUEL R. MENDES. **Electrochemical Oxidative C(sp²)-H Bond Selenylation of Activated Arenes.** *European Journal of Organic Chemistry*. 6465-6469, 2019.
- [44] LAURA ABENANTE, NATHALIA B. PADILHA, JOÃO M. ANGHINONI, FILIPE PENTEADO, ORNELIO ROSATI, CLAUDIO SANTI, MARCIO S. SILVA, EDER J. LENARDÃO. **Arylseleninic acid as a green, bench-stable selenylating agent: synthesis of selanylanilines and 3-selanylindoles.** *Organic and Biomolecular Chemistry*, 18, 5210, 2020.
- [45] LINLIN XING, YONG ZHANG, BING LI, YUNFEI DU. **In Situ Formation of RSCl/ArSeCl and Their Application to the Synthesis of 4-Chalcogenylisocoumarins/Pyrones from o-(1-Alkynyl)benzoates and (Z)-2-Alken-4-ynoates.** *Organic Letters*, 21 (10), 3620-3624, 2019.
- [46] BEIBEI ZHANG, XUEMIN LI, XIAOXIAN LI, ZHENYANG YU, BINGYUE ZHAO, XIAOFAN WANG, YUNFEI DU, KANG ZHAO. **An Interrupted Pummerer Reaction Mediated by a Hypervalent Iodine(III) Reagent: In Situ Formation of RSCl and Its Application for the Synthesis of 3-Sulfonylated Indoles.** *The Journal of Organic Chemistry*, 86, 17274- 17281, 2021.
- [47] SHANQING TAO, LINGZHI XU, KAIYUE YANG, JIANING ZHANG, AND YUNFEI DU. **Construction of the 2-Amino-1,3-selenazole Skeleton via PhICl₂/KSeCN Mediated Selenocyanation/Cyclization.** *Organic Letters*, 24, 4187-4191, 2022.

APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C .

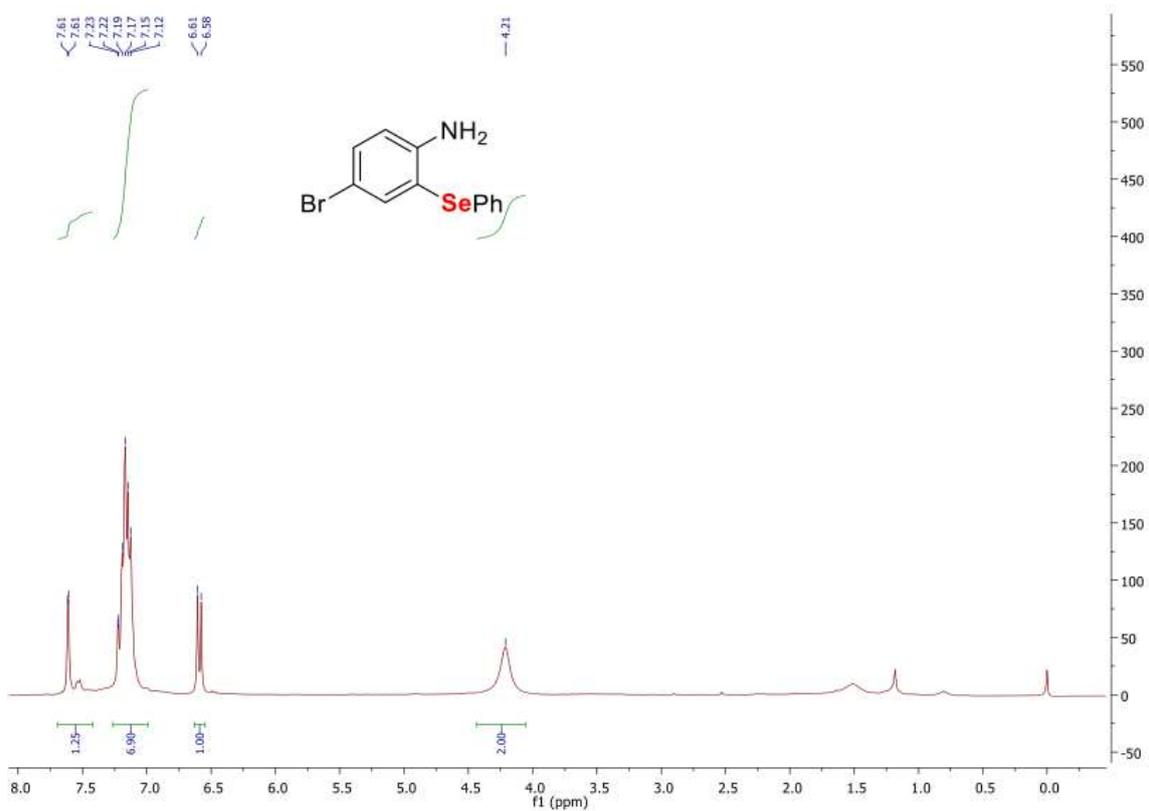
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **e**.



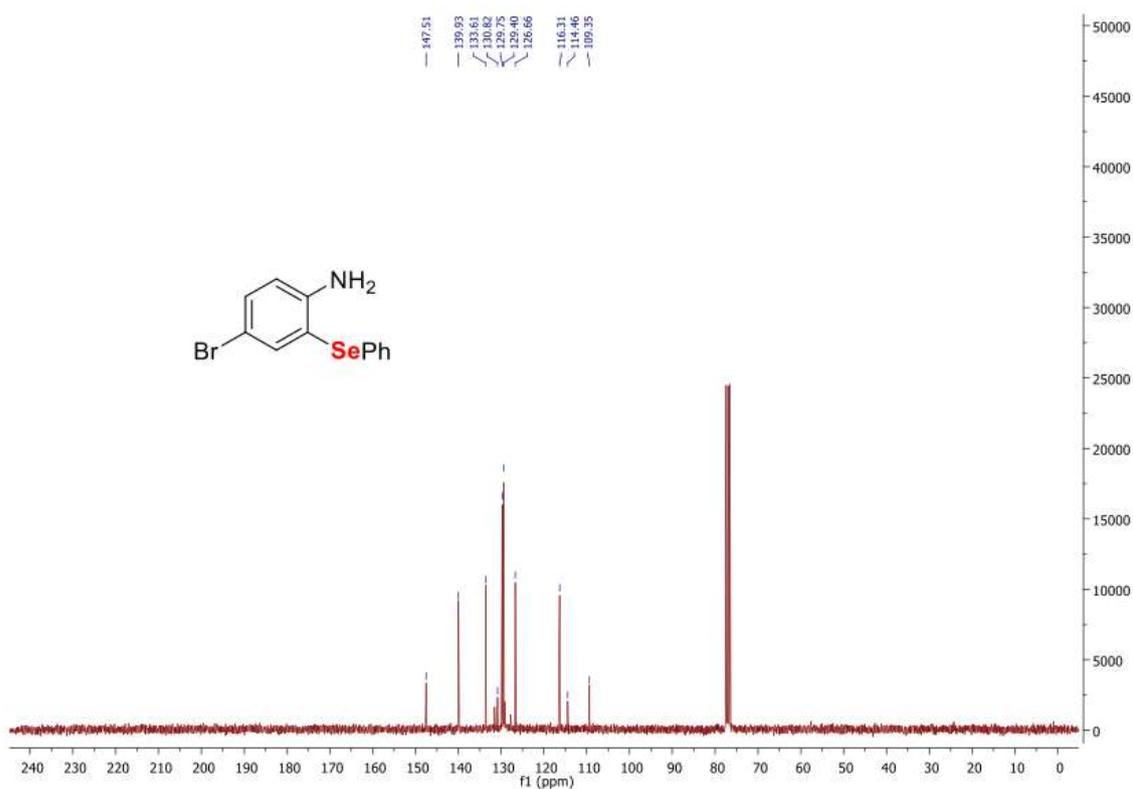
Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **e**.



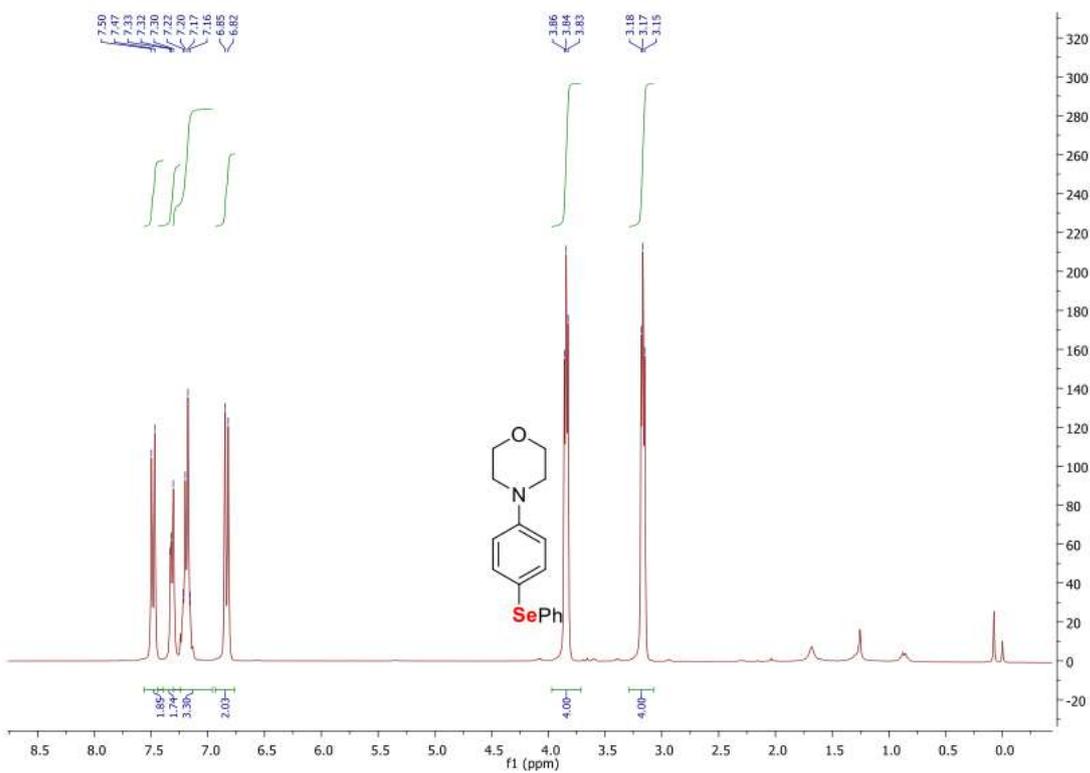
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **f**.



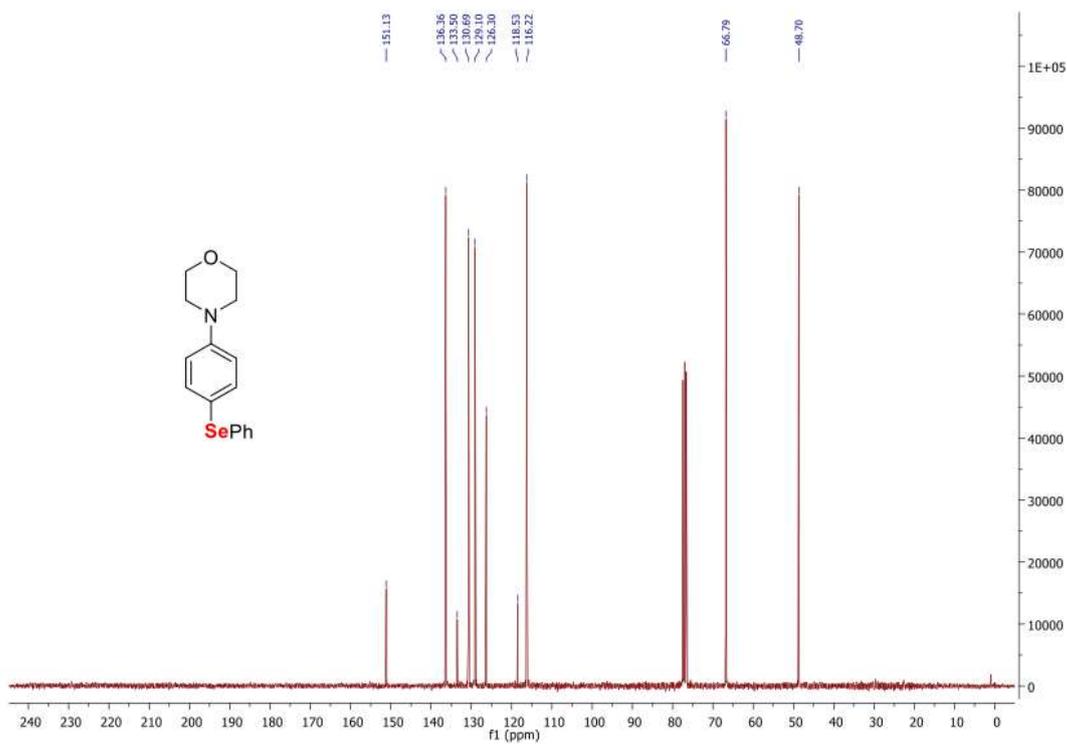
Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **f**.



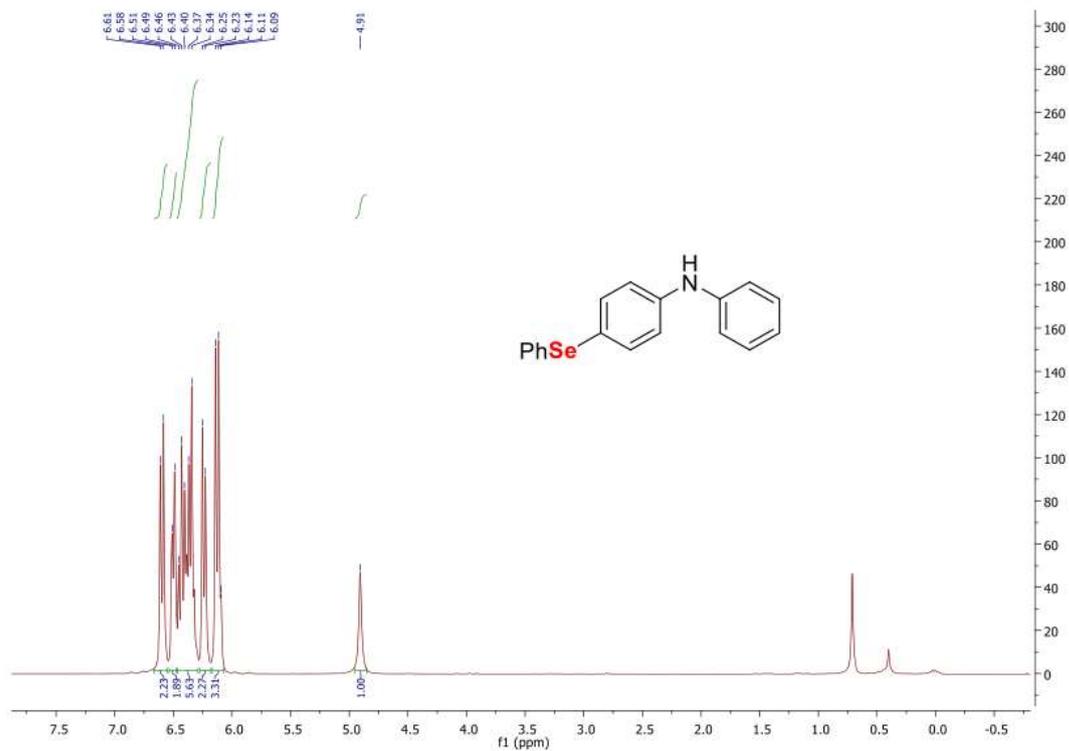
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **g**.



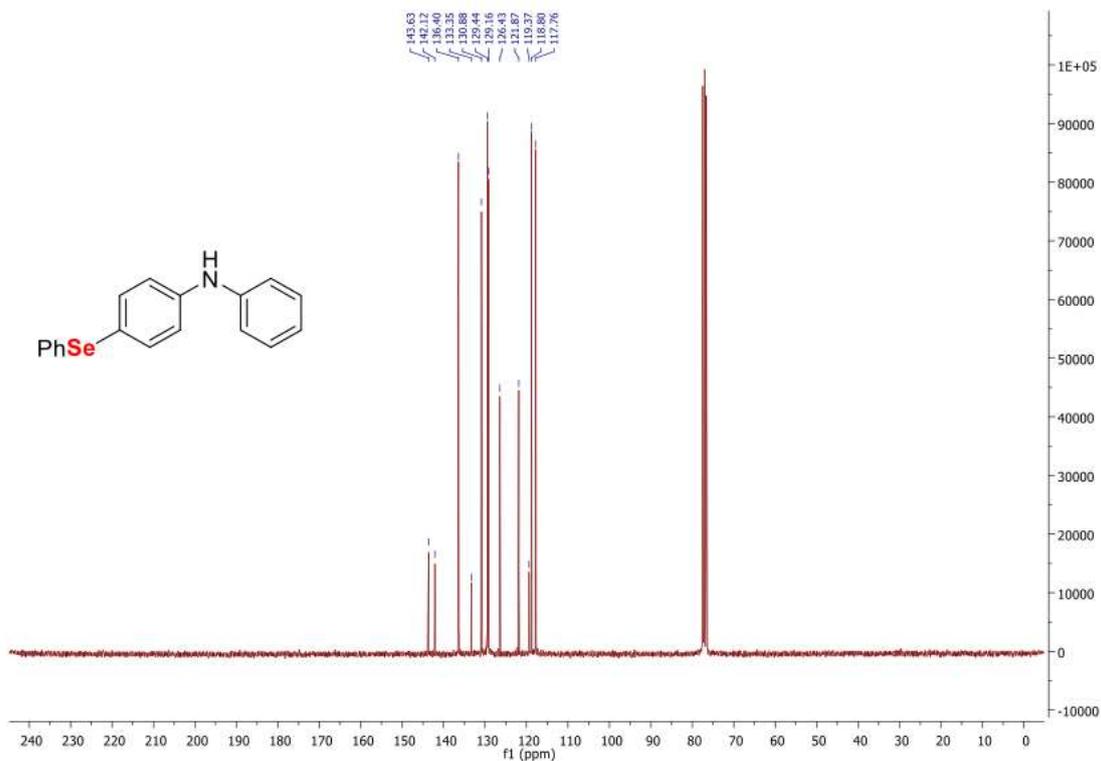
Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **g**.



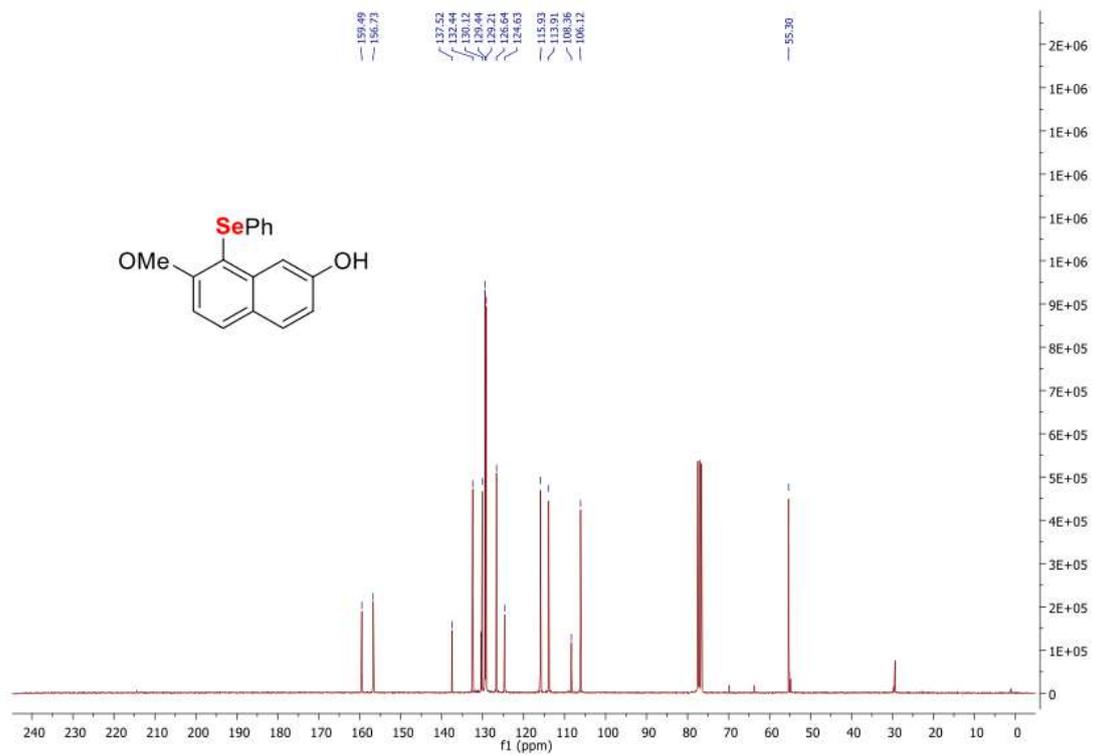
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **h**.



Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **h**.



Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **i**.





**ATA DE AVALIAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA DO TRABALHO DE
CONCLUSÃO DE CURSO DO CURSO DE BACHARELADO EM QUÍMICA COM
ATRIBUIÇÕES TECNOLÓGICA**

As 13:05 horas do dia 18 de Julho de 2023, reuniu-se nas dependências do INQUI-UFMS, a Banca Examinadora para avaliação do Trabalho de Conclusão de Curso apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de **Químico – Bacharel com Atribuições Tecnológicas** do Instituto de Química da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Acadêmico: MANUELLA SALUSTIANO ANDRADE BARROS

Título da monografia: APLICAÇÃO DE IODO HIPERVALENTE NA SELENILAÇÃO DE ARENOS ATIVADO

Orientadora: Jamal Rafique Khan

Regras de Avaliação:

1. A banca Examinadora emitirá o conceito (R) reprovado ou (A) aprovado.
2. A data de 20/07/2023 é a data limite para a entrega de uma copia definitiva com as correções solicitadas pela banca examinadora a COE. Após esta data o(a) aluno(a) será considerado reprovado(a).

A banca Examinadora composta pelos membros abaixo relacionados emitiu os seguintes conceitos:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA	CONCEITO
Prof. Dr. Jamal Rafique (Orientador e Presidente)		A
Prof. Dr. Tiago Elias Allievi Frizon	 Documento assinado digitalmente Tiago Elias Allievi Frizon Data: 19/07/2023 20:34:30-0300 CPF: ***.713.309-** Verifique as assinaturas em https://v.ufsc.br	A
Rosane Dias Cezar		A
Profª. Dra. Sumbal Saba		A

Campo Grande, 18 de 07 de 2023

Prof. Dr. Sérgio Carvalho de Araújo
Presidente da COE - BQT



DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que **Rosane Dias Cezar (Mestre)** participou da banca Examinadora para a avaliação do Trabalho de Conclusão de Curso "**APLICAÇÃO DE IODO HIPERVALENTE NA SELENILAÇÃO DE ARENOS ATIVADO**" do aluno **MANUELLA SALUSTIANO ANDRADE BARROS** no dia 18/07/2023, apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Químico – Bacharel com Atribuições Tecnológicas do Instituto de Química da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Campo Grande, 18 de 07 de 2023

Prof. Dr. Sérgio Carvalho de Araújo
Presidente da COE - BQT

SIAPE: 1442609



DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que **Prof. Dr. TIAGO ELIAS ALLIEVI FRIZON** participou da banca Examinadora para a avaliação do Trabalho de Conclusão de Curso "**APLICAÇÃO DE IODO HIPERVALENTE NA SELENILAÇÃO DE ARENOS ATIVADO**" do aluno **MANUELLA SALUSTIANO ANDRADE BARROS** no dia 18/07/2023, apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Químico – Bacharel com Atribuições Tecnológicas do Instituto de Química da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Campo Grande, 18 de Julho de 2023

Prof. Dr. Sérgio Carvalho de Araújo
Presidente da COE - BQT

SIAPE: 1442609



DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que **Profa. Dra. Sumbal Saba** participou da banca Examinadora para a avaliação do Trabalho de Conclusão de Curso "**APLICAÇÃO DE IODO HIPERVALENTE NA SELENILAÇÃO DE ARENOS ATIVADO**" do aluno **MANUELLA SALUSTIANO ANDRADE BARROS** no dia 18/07/2023, apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Químico – Bacharel com Atribuições Tecnológicas do Instituto de Química da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Campo Grande, 18 de Julho de 2023

Prof. Dr. Sérgio Carvalho de Araújo
Presidente da COE - BQT

SIAPE: 1442609