



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
**Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**



**INSTITUTO DE QUÍMICA – INQUI**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**MARTINHO JOSÉ ALVES DE SOUSA**

**CALCOGENÇÃO DE ARENOS ATIVADOS POR UMA ROTA SINTÉTICA  
MAIS VERDE**

**Campo Grande**

**2023**



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
**Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**



**INSTITUTO DE QUÍMICA – INQUI**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**MARTINHO JOSÉ ALVES DE SOUSA**

**CALCOGENÇÃO DE ARENOS ATIVADOS POR UMA ROTA SINTÉTICA**  
**MAIS VERDE**

Dissertação apresentada como um dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Química, junto ao programa de Pós Graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

**Orientador:** Prof<sup>o</sup> Dr. Jamal Rafique

**Coorientador:** Prof<sup>o</sup> Dra. Sumbal Saba

**Campo Grande**

**2023**

*“a perfeição não me  
importa eu prefiro me jogar  
de cabeça na loucura que é a  
vida”*

*Rupi Kaur*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço,

Ao meu orientador, o Prof. Dr. Jamal Rafique por toda orientação e troca nesses dois anos. Sempre se mostrando atencioso e disposto a ajudar no que precisasse. Sempre serei grato por me ajudar a encontrar meu propósito.

A minha co-orientadora Profa. Dr. Sumbal Saba pela atenção e por disponibilizar materiais necessários para que meu projeto fosse executado.

Aos demais professores do Sintmol, Prof. Dr. Dênis de Lima e Prof. Dr. Adilson Beatriz pelos ensinamentos passados tanto em como trabalhar na bancada, como conceitos teóricos ministrados em suas aulas.

A todos os professores da UFMS que contribuíram para a minha formação.

Ao apoio dos meus pais, Maria de Fátima e Walter, por incentivarem a me especializar, me dando todo o amparo e carinho necessário. E aos demais familiares que se fizeram presente nessa caminhada.

Aos meus colegas do SINTMOL, por todo o carinho, risadas e momentos que nós vivenciamos. Sejam dentro do laboratório, ou fora. Trabalhar com vocês era leve e empolgante.

Aos meus alunos de IC Ingrid, Climei e Manuella por todo o auxílio dado durante esse projeto. Em especial, à Manuella por ter me ajudado mesmo estando no período de férias e por me mimar com docinhos.

Aos meus amigos de fora da Universidade que sempre me proporcionaram vivências maravilhosas que serão guardadas pra sempre no meu coração e na minha memória.

Ao grupo de pesquisa LabSelen do Profº Drº Antonio Luiz Braga da UFSC, por toda parceria, seja com o apoio técnico nas aquisições dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  como no compartilhamento de reagentes.

Aos técnicos do INQUI, Angela, Emerson, André, Rafael, Jaqueline e Luciana pelo apoio dado nos momentos precisos.

A Secretária da Pós Graduação, Ianny por todo o auxílio e paciência nos momentos de dúvidas em questões administrativas.

Ao Instituto de Química da UFMS, pela oportunidade de aperfeiçoamento e ao CNPq pela bolsa concedida.

## RESUMO

Neste trabalho foi desenvolvido um método para a funcionalização do C(sp<sup>2</sup>)-H de arenos ativados sob condições livre de metais pesados e de transição. A abordagem mais sustentável seguiu os Princípios de Química Verde, seguindo tópicos como economia atômica, o não uso de solventes clorados e formação de produtos secundários. A primeira etapa da pesquisa foi encontrar condições ideais de reação, empregando o disseleneto de difenila e a *N,N* dimetilnilina como substratos padrão. Dessa forma, a condição reacional otimizada consistiu na utilização de 0,5 equivalente molar de PhICl<sub>2</sub> 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 90%. Posteriormente, foram reagidos uma série de dicalcogenetos de diorganoíla (S, Se) com (hetero)arenos chegando a um escopo que revelou excelentes resultados. Os variados substituintes contendo diferentes efeitos eletrônicos e estéricos toleram bem as condições reacionais otimizadas. Em geral, as condições empregadas com disselenetos indicaram rendimentos melhores quando comparadas com os dissulfetos. Também foi notável a influência dos grupos substituídos na participação da formação da ligação C-Se e C-S, onde grupos doadores demonstraram uma melhor atuação do que os retiradores. A regioselectividade é vista a partir do maior acoplamento ocorrido na posição *-para* nas anilinas e fenóis, e *-orto*, quando apresentavam substituintes que enfraquecem a ressonância do anel, ou que apresentem efeito estérico. Com o intuito de demonstrar a eficácia do acoplamento regioselectivo, foi feita uma reação em escala de grama onde validou-se a ideia proposta, por conta do bom resultado encontrado. Como desfecho do trabalho, 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 o desenvolvimento de uma metodologia eficaz mais verde para a calcogenação do C(sp<sup>2</sup>)-H.

**Palavras-chave:** Química Verde, (hetero)arenos ativados, dicalcogenetos de diorganoíla, regioselectividade, calcogenação da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H.

## ABSTRACT

In this work, a new method was developed for the C(sp<sup>2</sup>)-H functionalization of activated arenes under transition metal-free conditions. This methodology follows the Principles of Green Chemistry, e.g., atomic economy, reaction under nonchlorinated solvent and avoiding the formation of secondary products. In the first stage of the project search for an ideal reaction conditions was done by using diphenyl diselenide and *N,N*-dimethylaniline as standard substrates. After a series of experiments, optimized reaction condition was obtained by using 0.5 molar equivalent of PhICl<sub>2</sub> as oxidizing agent, 1,4 dioxane as solvent, at room temperature under open atmosphere for 30 minutes, affording the desired product in 90%. In the subsequent stage of the project, a series of diorganoyl dichalcogenides (S, Se) were tested with (hetero)arenes to expand the scope of the protocol. Diverse substituents with different electronic and steric effects tolerated the optimized reaction conditions, resulting the desired products in good to excellent yields.. In general, diselenides afforded better results as compared to disulfides. The influence of substituted groups on the participation in the formation of the C-Se and C-S connection was also notable, where electron-donating groups demonstrated a better performance than electron-withdrawing groups. Besides, regioselectivity was observed in achieving products at *para* position of anilines and phenols, as compared to respective *ortho* derivatives=. In order to demonstrate the efficiency of this new coupling approach, a gram-scale reaction was carried out under ideal reaction conditions, which resulted the desired product in good yields. Lastly, considering few control experiments and previous literature, a mechanism was proposed, where *in situ* formation of the electrophilic species RYCl take place in the first step, which was subsequently attacked by the activated arenes to afford the chalcogenated product. Thus, it was possible to develop a greener and effective synthetic route for the C(sp<sup>2</sup>)-H chalcogenation of activated arenes.

**Keywords:** Green chemistry, activated (hetero)arenes, diorganoyl dichalcogenides, regioselectivity, C(sp<sup>2</sup>)-H bond chalcogenation

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1:</b> Ilustração do sítio ativo da GPx, interação da selenocisteína e resíduo de aminoácidos com a glutatona.....	4
<b>FIGURA 2:</b> Representação do ciclo catalítico da glutatona peroxidase (GPx).....	5
<b>FIGURA 3:</b> Representação molecular do Ebselen.....	5
<b>FIGURA 4:</b> Ilustração do Disseleneto de Difenila.....	6
<b>FIGURA 5:</b> Representação dos aminoácidos essenciais.....	10
<b>FIGURA 6:</b> Ilustração de fármacos com enxofre.....	10
<b>FIGURA 7:</b> Arenos ativados com atividade biológica.....	16
<b>FIGURA 8:</b> Estudo para a calcogenação de (hetero)arenos por uma metodologia mais verde.....	19
<b>FIGURA 9:</b> Disseletos sintetizados neste trabalho.....	22
<b>FIGURA 10:</b> Reação geral dos dissulfetos.....	22
<b>FIGURA 11:</b> Disselentos simétricos sintetizados neste trabalho.....	30
<b>FIGURA 12:</b> Síntese do dissulfeto de difenila.....	31
<b>FIGURA 13:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>65a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 300 MHz.....	34
<b>FIGURA 14:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4-((4fluorofenil)selanil)- <i>N,N</i> - dimetilanilina.....	36
<b>FIGURA 15:</b> Possíveis posições de funcionalização do composto <b>65an</b> .....	39
<b>FIGURA 16:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>65an</b> .....	39
<b>FIGURA 17:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>65ah</b> .....	40

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>ESQUEMA 1:</b> Representação da reação de eliminação do selenóxido (8).....	<b>7</b>
<b>ESQUEMA 2:</b> Representação de algumas aplicações do disseleneto.....	<b>8</b>
<b>ESQUEMA 3:</b> Preparação e aplicação de disselenetos derivados da efedrina.....	<b>9</b>
<b>ESQUEMA 4:</b> Epoxidação de compostos carbonílicos utilizando ilídeo de enxofre (25).....	<b>10</b>
<b>ESQUEMA 5:</b> Síntese Mediada por $\text{PhICl}_2$ de Isocumarinas calcogenadas.....	<b>13</b>
<b>ESQUEMA 6:</b> . Ciclização Selenocianativa de Enamino Ésteres e Enaminonas.....	<b>14</b>
<b>ESQUEMA 7:</b> Formação in situ de $\text{RSCl}$ e sua aplicação para a Síntese de Indóis.....	<b>15</b>
<b>ESQUEMA 8:</b> calcogenação de de isoxazóis 4-calcogenilados mediados por $\text{PhICl}_2$ .....	<b>15</b>
<b>ESQUEMA 9:</b> $\text{KIO}_3/ \text{EG}$ catalisando a calcogenação do $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ de (hetero)arenos.....	<b>16</b>
<b>ESQUEMA 10:</b> Síntese de selanililinas e (45) 3-selanilindoles (46).....	<b>17</b>
<b>ESQUEMA 11:</b> Sistema catalítico $\text{I}_2/\text{DMSO}$ para promoção de uma síntese regioseletiva de calcogenetos assimétricos (51).....	<b>17</b>
<b>ESQUEMA 12:</b> Oxidação eletroquímica do $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ de arenos bicíclicos.....	<b>18</b>
<b>ESQUEMA 13:</b> Selenilação promovida por eletrocatalise do Resveratrol.....	<b>18</b>
<b>ESQUEMA 14:</b> Calcogenação de (hetero)arenos por meio de fotocatalise.....	<b>18</b>
<b>ESQUEMA 15:</b> Reação geral de preparação dos disselenetos (5 a-I).....	<b>21</b>
<b>ESQUEMA 16:</b> Processo de otimização da calcogenação de arenos ativados.....	<b>23</b>
<b>ESQUEMA 17:</b> Reação em escala de grama.....	<b>41</b>
<b>ESQUEMA 18:</b> Proposta de mecanismo da reação.....	<b>42</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E FÓRMULAS

**μL** = Microlitro  
**CC** = Coluna Cromatográfica  
**CCD** = Cromatografia em Camada Delgada  
**CDCl<sub>3</sub>** = Clorofórmio Deuterado  
**CG-MS** = Cromatografia Gasosa com Espectrômetro de Massas Acoplado  
**DMF** = Dimetilformamida  
**DMSO** = Dimetilsulfóxido  
**DMSO-d<sub>6</sub>** = Dimetilsulfóxido Deuterado  
**equiv.** = Equivalente  
**EROs** = Espécies Reativas de Oxigênio  
**EtOAc** = Acetato de Etila  
**GSH** = Glutathiona  
**GPx** = Glutathiona Peroxidase  
**Hex** = Hexano  
**Hz** = Hertz  
**J** = Constante de Acoplamento  
**m/z** = Razão massa /carga  
**mg** = miligramas  
**MHz** = Mega Hertz  
**mL** = mililitro  
**mm** = milímetro  
**mmol** = milimol  
**LED** = Diodo emissor de Luz (Light Emitting Diode)  
**RMN** = Ressonância Magnética Nuclear  
**THF** = Tetraidrofurano  
**TMS** = Tetrametilsilano  
**δ** = Deslocamento Químico

## SUMÁRIO

<b>1. JUSTIFICATIVA</b> .....	1
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	2
2.1 COMPOSTOS DE ENXOFRE E SELÊNIO.....	2
2.2 SELÊNIO.....	2
2.3 ENXOFRE.....	9
2.4 PRINCÍPIOS DE QUÍMICA VERDE.....	11
2.5 SISTEMA CATALÍTICO.....	13
2.6 (HETERO)ARENOS ATIVADOS.....	15
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	19
3.1 OBJETIVO GERAL.....	19
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	20
4.1 SOLVENTES.....	20
4.2 CROMATOGRAFIA.....	20
4.3 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	20
4.4 PREPARAÇÃO DOS DISSELENETOS.....	21
4.5 PREPARAÇÃO DOS DISSULFETOS.....	22
4.6 SÍNTESE DOS MATERIAS DE PARTIDA.....	22
4.7 OTIMIZAÇÃO DOS MEIOS REACIONAIS PARA A FUNCIONALIZAÇÃO DO C(sp <sup>2</sup> )-H.....	23
4.8 DADOS EXPERIMENTAIS DE CARACTERIZAÇÃO ARENOS ATIVADOS CALCOGENADOS.....	24
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	30
5.1 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA.....	30
5.2 SÍNTESE DE DISSELENETOS.....	30
5.3 SÍNTESE DO DISSULFETO DE DIFENILA.....	31
5.4 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS.....	31
5.5 PREPARAÇÃO DA SÉRIE DE ARENOS E (HETERO)ARENOS ALCOGENADOS.....	35
5.6 REAÇÃO EM ESCALA DE GRAMA.....	41
5.7 ESTUDO MECANÍSTICO.....	41
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	43
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	44
<b>8. ANEXOS</b> .....	54



## 1. JUSTIFICATIVA

Compostos orgânicos que apresentam em suas estruturas os elementos S, Se e Te vêm cada vez mais sendo estudados, visto sua ampla aplicabilidade, seja para a síntese de novas moléculas, ou para interesse biológico por apresentarem atividade antitumoral, antiviral, antioxidante, anti-inflamatória, dentre outras. Com isso, o interesse para a descoberta de novas rotas para se chegar nessa classe de compostos vem crescendo cada vez mais<sup>1,2</sup>.

Junto aos organocalcogênios, estudos e pesquisas sobre a funcionalização de C(sp<sup>2</sup>)-H de (hetero)arenos ativados com espécies eletrofílicas de calcogênio também estão em evidência, por ser metodologias diretas de preparação dessas moléculas. Atividades como anti-Alzheimer e de inibição aparecem como potencial nesse grupo de compostos<sup>3</sup>. Sendo assim, torna-se vantajosa a hibridização entre as duas classes de compostos citadas, os arenos ativados e os agrupamentos organocalcogênios.

Assim, atrelado ao alto potencial biológico, o objetivo principal do trabalho é o desenvolvimento de uma metodologia por meio de reações mais sustentável, visando obedecer os princípios de Química Verde, para a formação da ligação C-Se/ C-S, por meio da ativação do C(sp<sup>2</sup>)-H de (hetero)areno ativados.  
(hetero)arenos ativados.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 COMPOSTOS DE ENXOFRE E SELÊNIO

Os compostos orgânicos de enxofre e selênio, também denominados como organocalcogênicos, apresentam grande versatilidade para a síntese de novas moléculas<sup>4</sup>, e mostrarem alto potencial biológico<sup>5a-8</sup>, vêm cada vez mais sendo estudados por diversas áreas.

Tanto o grupo tiol (-SH) quanto o selenol (-SeH), se comportam como nucleófilos moles, podendo ser empregados em catálise para reações redox<sup>9</sup>, e intermediários na síntese orgânica e química dos materiais<sup>10</sup>. Isso mostra o porquê das últimas décadas os números de publicações em torno desses compostos terem crescido tanto, chegando a metodologias mais eficazes e eficientes para a formação da ligação C-Se/S<sup>11-13</sup>.

### 2.2 SELÊNIO

Jons Jacob Berzelius identificou, em 1817, o Selênio como um elemento químico. A descoberta se deu devido a preparação do ácido sulfúrico por meio das rochas sulfurosas. Desse estudo foi obtido um precipitado de cor vermelha amarronzada, denominando de Selênio, que significa Lua em grego<sup>14</sup>. Outra narrativa para a descoberta do elemento Selênio foi obtida pelos relatos de Marco Polo no século XIII. Ao observar a perda de pelos e cascos de cavalos que viviam na região de Succuir (oeste da China), Marco Polo presumiu que o fenômeno ocorria pela ingestão de plantas venenosas. As plantas ingeridas pelos cavalos cresciam em solos ricos em Selênio, fazendo com que o elemento se acumulasse em sua composição. Seis séculos após o relato de Marco Polo, foram apresentados os mesmos sinais em animais que se alimentavam da vegetação nativa em torno do Rio Missouri (EUA). A descoberta do agente etiológico foi em 1928 pelo Doutor Kurt Franke, que constatou que nessas plantas e grãos havia selênio em sua composição<sup>15</sup>.

O selênio é distribuído sobre a crosta terrestre de maneira não homogênea, resultando em regiões com níveis elevados de selênio e, em outras regiões, com baixos níveis, resultando em solos pobres do elemento<sup>16</sup>. Este pode ser identificado na natureza em sua forma elementar em alguns minerais como a eucairite (CuAgSe), crooksite (CuThSe) e 4 clausthalita (PbSe)<sup>17</sup>.

Por conta do mau cheiro e o forte odor, acreditava-se que os compostos de selênio fossem prejudiciais à saúde, o que gerou uma demora e um grande atraso nas pesquisas voltadas a estes compostos<sup>18</sup>. Porém, a partir de 1936, as pesquisas em torno do elemento aumentaram em decorrência de diversos casos de intoxicação em humanos e animais domésticos em determinadas áreas da China, Estados Unidos e Venezuela que possuíam solos selenoferrosos. Esses casos fizeram com que houvesse diversas pesquisas em relação a sintomas de envenenamento agudo, nível de toxicidade, influência na reprodução, nível de concentração nos órgãos e tecidos do corpo e proteção da toxicidade em animais domésticos e de laboratório<sup>19</sup>. O Selênio é um oligoelemento de número atômico 34 e massa atômica de 78,96 g.mol<sup>-1</sup>, aparecendo no grupo 16 da tabela periódica. O selênio apresenta-se de três formas alotrópicas: selênio cinza, vermelho e preto, ocorrendo em quatro estados de oxidação: selenato (Se<sup>+6</sup>), selenito (Se<sup>+4</sup>), selênio elementar (Se<sup>0</sup>), seleneto (Se<sup>-2</sup>), e ao estar em sua forma elementar o calcogênio comporta-se como um semicondutor, e de maneira alotrópica, cinza, é sensível à luz. Devido a esses aspectos o selênio retrata uma habilidade de transformar energia luminosa diretamente em energia elétrica, sendo empregado, por consequência, em células fotoelétricas, fotômetros e células solares<sup>20</sup>.

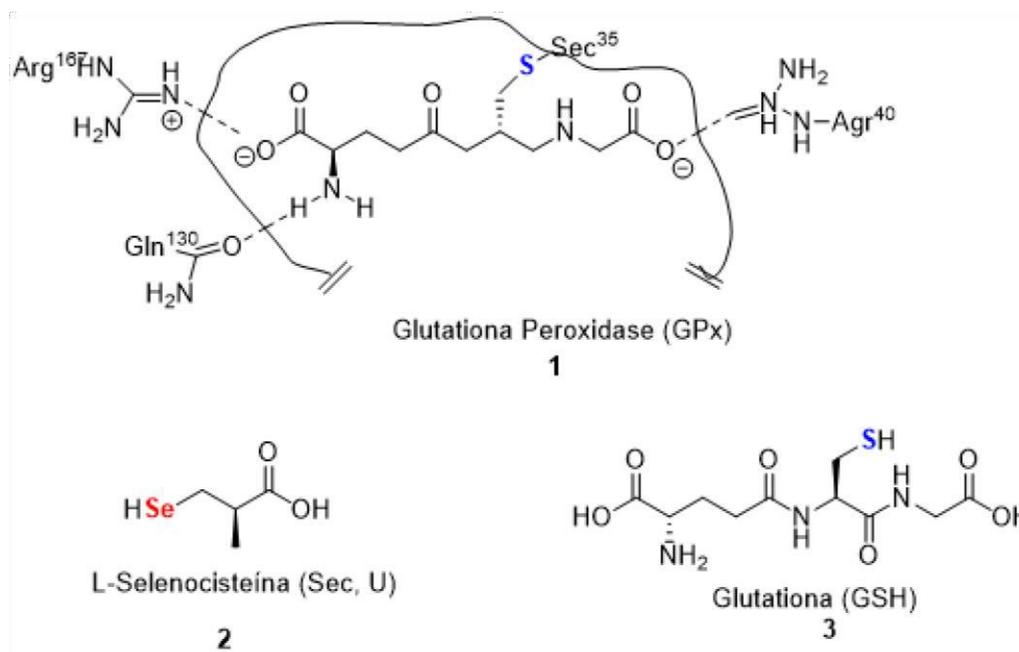
Com uma atenção voltada aos aspectos bioquímicos de compostos com selênio, em 1957, foi comprovado que a ingestão de selênio é essencial na dieta de alguns animais, e que o baixo consumo resultaria no mau funcionamento do organismo<sup>21</sup>. Atualmente, é recomendada a ingestão de 70 µg/dia de selênio pela Organização Mundial de Saúde, visto os inúmeros benefícios do consumo. Ressalta-se é possível encontrar esse elemento principalmente em alimentos como a castanha-do-brasil, farinha de trigo, ovos e feijão<sup>22</sup>.

A importância do Selênio no organismo é devido a sua presença nas selenoproteínas, as quais são de grande relevância na atividade enzimática. Na década de 1970, foram identificadas diversas selenoproteínas, gerando uma grande curiosidade nas funções biológicas e rotas para desenvolvimento desses compostos. O Selênio atua como um redutor, principalmente na neutralização de radicais livres<sup>22</sup>. Cerca de 60 a 80% do selênio no plasma humano está presente nas selenoproteínas P, sendo considerada uma proteína que armazena selênio, e não que funciona como antioxidante<sup>23</sup>. As selenoenzimas desenvolvem um papel de extrema necessidade no sistema de proteção de biomembranas e demais componentes celulares para a proteção contra o estresse oxidativo<sup>24-25</sup>. O estresse oxidativo está associado aos danos gerados pelas espécies reativas de oxigênio (EROs) produzidas no organismo. Caso haja uma alta concentração de EROs no organismo, as consequência desses fatores acarretam o surgimento de uma série de enfermidades como mal de Alzheimer, câncer, mal

de Parkinson, dentre outros processos inflamatórios<sup>26-27</sup>. No caso do HIV ( Human Immunodeficiency Virus), a ativação do vírus por meio do seu estado pró-viral é dada pelas EROs. Assim, pode-se afirmar que dinamizar a atividade das selenoproteínas seria uma alternativa para o atraso ou, até mesmo, para interromper as infecções causadas pelo vírus<sup>28</sup>.

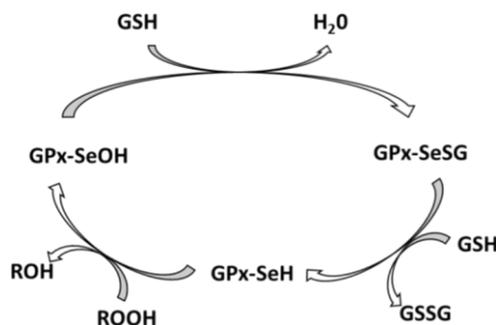
A Glutathione Peroxidase (GPx) **1** é uma das selenoenzimas com atividade antioxidante com maior importância. Nela há um sítio ativo com resíduo do aminoácido L-selenocisteína **2**, atuando como uma proteção do organismo contra danos oxidativos. Nesse sítio há uma catálise na redução de hidroperóxidos em água ou no respectivo álcool na presença da coenzima glutathione (GSH) **3** <sup>29</sup> (Figura 1).

**Figura 1:** Ilustração do sítio ativo da GPx, interação da selenocisteína e resíduo de aminoácidos com a glutathione.



Sendo uma selenoenzima tetramérica, a GPx atua na redução dos peróxidos, tendo um átomo de selênio em cada sítio ativo de seus monômeros. No ciclo catalítico (Figura 2), um selenol (proteína-SeH) reage com hidroperóxido ( $H_2O_2$  ou peróxido ROOH) originando ácido selênico (proteína-SeOH). O ácido selênico é reduzido mais uma vez a selenol por duas moléculas de glutathione (GSH). Sendo assim, oxidado a dissulfeto (GSSG), o ROOH é reduzido ao álcool equivalente, ROH. O dissulfeto produzido é transformado em duas moléculas de glutathione por meio da glutathione redutase<sup>30</sup>.

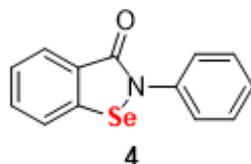
**Figura 2:** Representação do ciclo catalítico da glutatona peroxidase (GPx).



Além dessa participação nas reações de redução de hidropéroxidos, a GPx atua na via da lipoxigenase, em sistemas antioxidantes orgânicos juntamente a catalase, superóxido dismutase, vitaminas E e C e carotenóides, com o intuito de eliminar as EROs, como peróxido de hidrogênio, superóxidos, hidropéroxidos orgânicos e radicais hidroxil. Erradicando de maneira eficiente estes radicais livres, mantém assim a integridade das membranas, os riscos de câncer, processo de envelhecimento e doenças degenerativas diminuem, por consequência<sup>31</sup>.

Descobrimo a função essencial do selênio no centro ativo da enzima glutatona peroxidase<sup>32</sup> e com o crescente estudo da sua fisiologia na regulação do dano oxidativo<sup>33-34</sup>, houve um aumento no interesse da síntese de compostos orgânicos que tivessem selênio, e que possuíssem atividade biológica e aplicações farmacológicas<sup>35</sup>. Um dos compostos descobertos foi o Ebselen **4** (2-fenil-1,2-enzisoselenazol-3(2H)-one), que apresenta atividade tiol peroxidase intrínseca<sup>35-37</sup>, próximo ao da enzima GPX. Tendo seu potencial associado à atividade catalítica<sup>33-38</sup>.

**Figura 3:** Representação molecular do Ebselen.

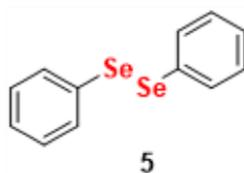


O Ebselen vem sendo empregado como antioxidante, por apresentar ação neuroprotetora em cultura de neurônios<sup>39</sup>, e na inibição do dano oxidativo ao DNA, induzido pela dopamina. Na presença de cobre iônico<sup>40</sup>, participa na defesa de excitotoxicidade induzida pelo glutamato<sup>41</sup>, atenua o dano oxidativo cerebral, causado pela isquemia<sup>42</sup>. Além de possuir atividade antiinflamatória<sup>35</sup> e antinociceptiva<sup>43</sup>.

Recentemente, o emprego biológico do Ebselen foi novamente destacada. Jin e colaboradores, em 2020, definiram a estrutura cristalina em alta resolução da principal protease (Mpro) do vírus da COVID-19<sup>44</sup>. A Mpro é tida como a enzima principal do CoV, que executa um papel fundamental na mediação da replicação e transcrição viral. O grupo observou, com o auxílio de design computacional, o mecanismo da inibição, a partir de N3, em forma de complexo com a estrutura cristalina dessa protease. Em seguida, por meio da triagem virtual junta ao alto rendimento com base na estrutura, foram testados mais de 10.000 compostos, englobando moléculas com a possibilidade de apresentar atividades farmacológicas, medicamentos já comercializados, dentre outros compostos farmacologicamente ativos como inibidores do Mpro. O Ebselen demonstrou o menor IC50, 0,67 $\mu$ M, em ensaios baseados em células, destacando-se como produto propício para a inibição do desenvolvimento da doença<sup>45</sup>.

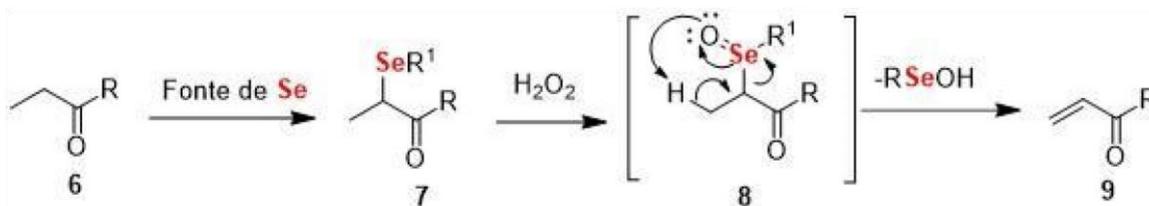
Junto ao Ebselen, o Disseleneto de Difenila **5** (Figura 4) são exemplos de compostos orgânicos sintéticos de selênio que apresentam propriedades químicas como a atividade tiolperoxidase<sup>46</sup>. De maneira singular, estes organocalcogênios também demonstram outras atividades como: atividades antioxidante, analgésica, neuroprotetora hepatoprotetora e antiinflamatória<sup>47,48</sup>. Os efeitos protetores ocorrem devido a capacidade de decompor peróxidos na presença de tióis e de reduzir a peroxidação lipídica em inúmeros modelos experimentais.

**Figura 4:** Ilustração do Disseleneto de Difenila



Sharpless e demais autores, em 1923, tornaram evidente a importância da síntese de organoselênios por meio de uma metodologia com a utilização de olefinas<sup>49</sup>. A reação ocorreu via eliminação *syn* de selenóxido, com o hidrogênio  $\beta$  tendo que estar *syn* coplanar no estado de transição com o Se=O, como no Esquema 1.

**Esquema 1:** Representação da reação de eliminação do selenóxido (8).



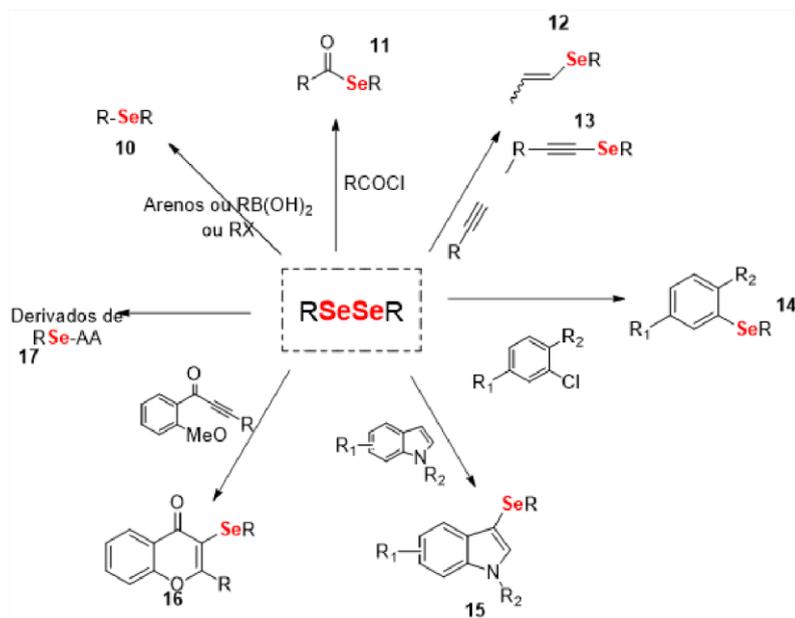
Para introduzir selênio de maneira eficiente e prática em estruturas orgânicas, a melhor via é a utilização de disselenetos orgânicos. Esses são utilizados como nucleófilos, uma vez que a ligação Se-Se pode ser clivada junto a atuação de agentes redutores, como boro-hidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>) ou zinco elementar (Zn)<sup>50</sup>. Para a síntese de espécies aniônicas de selênio, por consequência da quebra dessas ligações, denomina-se selenolatos (RSe<sup>-</sup>), as espécies que são nucleófilos reativos, diminuindo a utilização dos selenóis (RSeH), que possuem odor desagradável e manipulação não tão prática. Além disso, para certas condições de reação, os disselenetos podem ser empregados tanto como eletrófilos quanto na forma de radicais. Essas espécies eletrofílicas de selênio podem ser geradas por meio da clivagem heterolítica da ligação SeSe de um disseleneto de diorganoíla. Esse procedimento origina dois átomos de selênio com cargas positiva e a outra negativa. No mesmo meio reacional, o átomo que permanece positivo liga-se com o que contém pares de elétrons livres, sendo comum em átomos de halogênios. As espécies de Selênio eletrofílica mais empregadas são PhSeBr e PhSeCl. Podendo aplicar essa mesma metodologia a compostos de enxofre<sup>51</sup>.

Por estarem na mesma família, os calcogênios enxofre e telúrio, apresentam similaridade a esses compostos organosselênios, porém, fatores como estabilidade, propriedades e funções em reações fazem com que haja diferença em suas manipulações. Já no caso substratos de oxigênio, as diferenças são mais significativas, por consequência das singularidades do átomo de oxigênio, como a menor polarização, maior eletronegatividade, ligações mais fortes com carbono e a indisponibilidade de orbitais *d* para ligação<sup>52</sup>.

Os disselenetos de diorganoíla apresentam uma versatilidade de atuação que propiciam uma grande relevância para a área de química orgânica sintética, pois podem ser empregados como blocos de construção em diferentes reações em que se tenha o objetivo de funcionalizar com o átomo de selênio. No Esquema 2 é possível observar, de maneira geral, algumas das aplicações sintéticas relatadas na literatura utilizando disselenetos para a síntese de compostos organosselênio. Por exemplo, para a produção de selenetos de

diarila/dialquila<sup>53,54</sup> **10** selenol ésteres<sup>55,56</sup> **11**, síntese de selenetos vinílicos<sup>57</sup> **12** e de seleno acetilenos<sup>58</sup> **13** vinílicos. Estruturas com uma maior complexidade e com importantes atividades biológicas podem, também, serem preparadas empregando-se os disselenetos, tais como heterociclos **14,15,16** funcionalizados com selênio<sup>59-61</sup> e derivações do selenoaminoácidos<sup>62,63</sup> **17**.

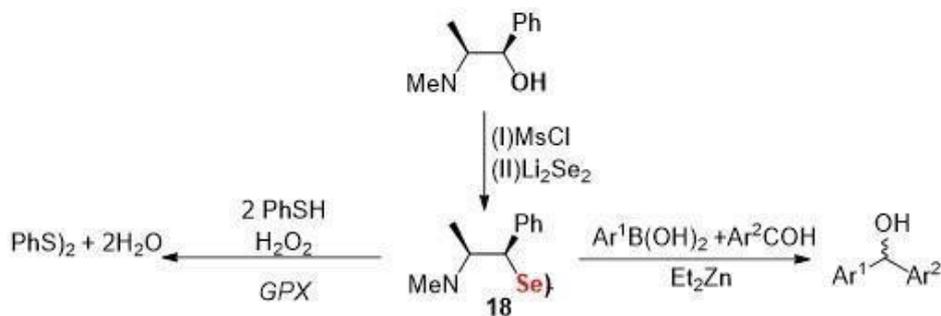
**Esquema 2:** Representação de algumas aplicações de disselenetos.



Os compostos organosselênios, para a catálise assimétrica, também se evidenciam, principalmente nas transformações estereosseletivas. Desta maneira, disselenetos com centros estereogênicos vêm atuando como catalisadores ou ligantes em reações que levam a um controle estereoquímico.

Um caso a ser demonstrado é o disseleneto derivado da efedrina **18**, sintetizado por Braga e colaboradores<sup>64</sup>, que desenvolveram moléculas seleniladas com inúmeras aplicabilidades. Eles mostram que, além da atuação na adição enantiosseletiva de reagentes organozinco a aldeídos, como ligante do metal, apresenta um potencial catalítico como mimetizador da enzima Glutaciona peroxidase (GPx), por processo redox (Esquema 3).

**Esquema 3:** Preparação e aplicação de disselenetos derivados da efedrina.



### 2.3 ENXOFRE

Em 1770, o francês Antoine Lavoisier descobriu o Enxofre, sendo este um elemento químico com número atômico 16 e massa molar 32,07 g/mol, pertencendo a família dos calcogênios da tabela periódica. Desde a sua descoberta, estudos com o Enxofre (S) tiveram muita ênfase por ser o calcogênio que aparece de maneira mais abundante na crosta terrestre. Este elemento pode ser encontrado na natureza como depósitos elementares em sulfetos de Ferro, Zinco, Chumbo e Cobre, ou encontrado na forma de sulfatos de sódio, cálcio, bário e magnésio, além de sulfeto de hidrogênios<sup>65</sup>.

O enxofre é empregado na indústria agroquímica como fertilizantes e inseticidas, e também, em medicamentos laxantes. Além disso, o enxofre aparece na forma de MSM (metilsulfonilmetano) em algumas vitaminas que atuam na síntese do colágeno; neutraliza os componentes tóxicos que são ingeridos e participa da secreção da biliar. Pode ser encontrado em legumes, em pescados, derivados de leite, ovos, em cereais e frutas desidratadas<sup>66</sup>. Desenvolvida pelos chineses no século XII, uma das primeiras utilizações desse elemento foi nas composições químicas da pólvora, onde se misturou nitrato de potássio, carbono e enxofre<sup>67</sup>.

Na aplicabilidade em indústria, o enxofre ao estar em sua forma elementar, atua no que se é chamado de reticulação polimérica que se baseia na formação de ligações cruzadas entre camadas de polímeros lineares, gerando polímeros tridimensionais com mais alta resistência. Um caso de reticulação polimérica bastante popular é a formação de ligações enxofre-enxofre para vulcanização da borracha<sup>68</sup>.

Inúmeros compostos biológicos trazem o enxofre (Figura 5), por exemplo, alguns aminoácidos essenciais para o organismo humano como a *L*-cisteína **19**, *L*-metionina **20** e taurina **21**, possibilitando dessa maneira a construção de proteínas que atuam em diferentes

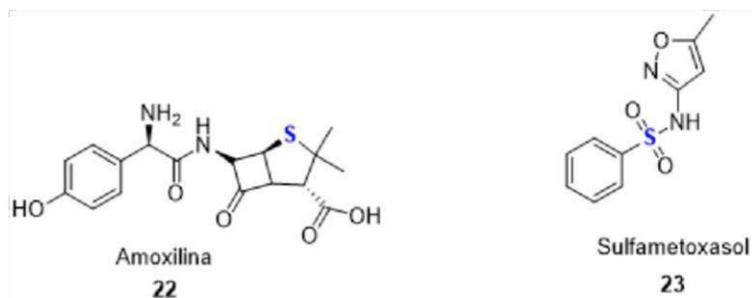
funções em sistemas biológicos<sup>69</sup>. O enxofre se comporta em diferentes formas alotrópicas, como S<sub>2</sub>, S<sub>4</sub>, S<sub>6</sub> e S<sub>8</sub> sendo que a mais estável à temperatura ambiente, é a de oito membros, S<sub>8</sub>.

**Figura 5:** Representação dos aminoácidos essenciais.



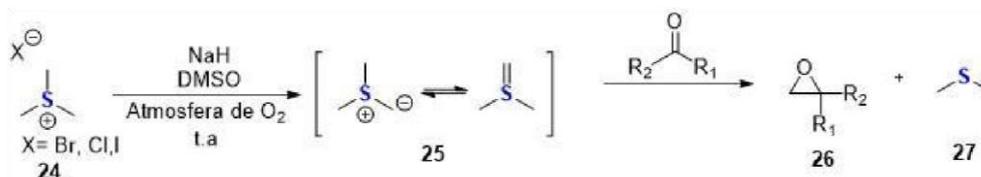
Na Figura 6 podemos observar alguns fármacos, como a amoxicilina **22** e sulfametoxazol **23**, que possuem enxofre em sua composição e são amplamente conhecidos pela sua utilização como antibióticos.

**Figura 6:** Ilustração de fármacos com enxofre.



A ligação C-S, por aparecer em variados compostos naturais com atividades biológicas, vem sendo estudada pela sua necessidade de criação de mecanismo de ação dessas moléculas e também por constituir a estrutura química de uma diversidade de fármacos com aplicabilidades distintas. Por consequência, muito se tem trabalhado para inovar em rotas sintéticas que formem a ligação carbono-heteroátomo.

Na síntese orgânica, os compostos que apresentam Enxofre atuam comumente em processos de epoxidação de carbonilas, mais popularmente conhecido como reação de Corey Chaykosky, em que a espécie ativa é um ílideo de enxofre, uma estrutura similar à demonstrada na reação de Wittig (esquema 4). Essa reação ocorre por meio da desprotonação do haleto de trimetilsulfônio **24** por NaH em DMSO, à temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogênio para originar o ílideo de enxofre **25**. Esse intermediário, por sua vez, reage com aldeído ou cetona para originar um epóxido **27** e subproduto **28**<sup>70</sup>.

**Esquema 4:** Epoxidação de compostos carbonílicos utilizando ilídeo de enxofre (25).

Uma outra relevante aplicação para organossulfurados é a utilização de ditianas como grupos protetores de carbonilas, o que permite a inversão de polaridade em substratos carbonílicos<sup>71</sup>.

Métodos variados já foram referidos para esta finalidade, como no caso do acoplamento cruzado de tióis ou dissulfetos com haletos de arila ou ácidos borônicos por meio de uma catálise com metais de transição ou também o acoplamento de cloretos de sulfenila com compostos organozinco ou reagentes de Grignard. Entretanto essas metodologias retratadas podem requerer algumas estratégias específicas e pouco sustentáveis, como o uso de metais pesados e reações com pré-funcionalizações<sup>72</sup>.

Dessa maneira, é possível concluir que compostos de Enxofre vêm atuando como reagentes, blocos de construções e em reações de catálise para a clivagem de ligações C-C ou C-S, como também para produção de materiais funcionais<sup>65,73</sup>.

## 2.4 PRINCÍPIOS DE QUÍMICA VERDE

Os princípios da Química Verde vêm com as questões ambientais como tema central a ser discutido em reuniões de grandes potências mundial, como um movimento que visa o desenvolvimento econômico junto a medidas que amenizem a depredação do meio ambiente, se comprometendo em deixar um planeta saudável para as próximas gerações<sup>74</sup>. A ideia de Química Verde foi criada, inicialmente, em meados dos anos 90, trazendo um debate sobre alternativas para processos químicos mais seguros, sustentáveis e que atenuassem no descarte resíduos<sup>75</sup>.

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<sup>76</sup>.

Anastas e Warner foram quem definiu o termo “Química Verde”, em 1998. Eles descreveram diversos princípios que visam diminuir, ou até mesmo anular o uso e a produção de substâncias perigosas<sup>77</sup>.

Os princípios são:

1. **Prevenção:** Métodos que evitem gerar subprodutos ou resíduos perigosos, caso haja essa formação, tomar medidas para tratamento antes de seu descarte.
2. **Economia atômica:** As metodologias que visem maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final.
3. **Síntese de produtos menos perigosos:** Metodologias sintéticas que utilizem ou gerem substâncias que tenham baixa ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente.
4. **Elaboração de produtos seguros:** Materiais sintetizados para que atinjam a função esperada e, ao mesmo tempo, minimizem a toxicidade.
5. **Solventes e auxiliares mais seguros:** Emprego de materiais auxiliares (solventes, agentes secantes, agentes de separação, etc.) quando possível, torna-se desnecessário. Caso sejam utilizados, as substâncias precisam ser inócuas.
6. **Eficiência energética:** Visto as matrizes energéticas, e alguns danos causados por essas. Caso seja viável, empregar métodos que ocorram à temperatura e pressão ambiente.
7. **Uso de fontes renováveis de matéria-prima:** Como o próprio nome já diz, empregar matérias-primas renováveis deve ser preferível, ao invés de fontes não renováveis. E quando possível, reutilizá-las.
8. **Evitar a formação de derivados:** Por gerar produtos secundários indesejáveis, deve-se evitar a derivatização desnecessária, por exemplo o uso de grupos bloqueadores de proteção ou desproteção, e modificação temporária por processos físicos e químicos.
9. **Catálise:** Reagentes catalíticos são melhores, pois há um aumento na velocidade da reação e em seus rendimentos.
10. **Planejamento para a degradação:** 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. **Análise em tempo real para a prevenção da poluição:** Métodos analíticos devem ser estudados para que seja possível o monitoramento e controle, em tempo real, da formação de substâncias perigosas.

12. **Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes:** Tanto o material quanto a maneira de utilização em um processo químico devem ser bem escolhidos para que haja uma diminuição no potencial de acidentes químicos, como vazamentos, explosões e incêndios.

## 2.5 SISTEMA CATALÍTICO

Na área de síntese orgânica é um desafio de suma importância a formação da ligação tanto de carbono-heteroátomo como carbono-carbono, por meio de acoplamento oxidativo. Atualmente, faz-se necessário criar mecanismos mais verdes para que seja evitado o uso de catalisadores oxidativos advindos de metais pesados ou de transição para esse acoplamento, como Paládio<sup>78</sup>, Irídio<sup>79</sup>, Cobre<sup>80</sup> ou Ródio<sup>81</sup>.

Com isso, um mecanismo que vem sendo empregado e demonstrando eficácia mesmo na ausência de solvente ou de catalisadores de metal de transição é a metodologia “one-pot”. Esse método consegue obedecer os princípios básicos da Química Verde e o que prova sua boa aplicabilidade é o aumento de publicações em periódicos demonstrando isso<sup>82</sup>.

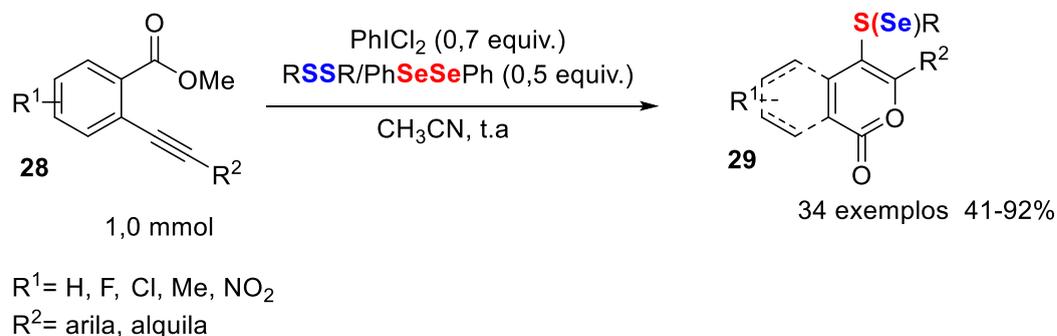
Uma das alternativas que vem sendo muito utilizada é o emprego do iodo e seus derivados, por exemplo sais oxidativos, como KI, KIO<sub>3</sub> e I<sub>2</sub>/DMSO. Estes e demais derivados se mostram economicamente viáveis, de fácil disponibilidade e para seu uso são necessárias de pequenas quantidades<sup>83</sup>.

Entretanto, nesta pesquisa foi trabalhado outro derivado de iodo, o iodo hipervalente. Atualmente, os reagentes de iodo hipervalente estão sendo usados como uma ferramenta essencial e eficaz na área de química orgânica sintética, pois estes oferecem uma diversa empregabilidade satisfatória<sup>84-94</sup>. As espécies de iodo podem ser divididas em duas classes. A primeira corresponde ao estado de oxidação (III)<sup>95-97</sup> representados pelo dicloroiodo benzeno (PhICl<sub>2</sub>); iodobenzeno diacetato (PhI(OAc)<sub>2</sub>, PIDA); o iodobenzeno bis-trifluoroacetato (PhI(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, PIFA) e sais de iodônio. Na segunda, estão os que têm estado (V)<sup>90,98,99</sup> por exemplo o ácido 2-iodoxibenzoico (IBX) e a periodinana de Dess-Martin (DMP).

O dicloroiodo benzeno (PhICl<sub>2</sub>) tem sido empregado em diferentes metodologias, seja para a halogenação, como para oxidação, por exemplo no trabalho de Linlin Xing e colaboradores<sup>100</sup>, em 2019, que trazem uma metodologia utilizando o-Alquinilbenzoatos para a formação de 4-Cloroisocumarinas, por uma via de reação intramolecular de calcogenolactonização. O método consistiu em uma síntese rápida de 15 minutos,

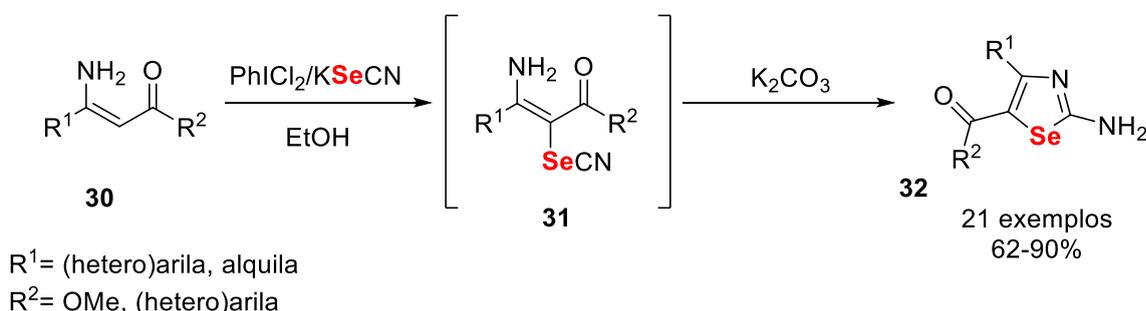
empregando em excesso o  $\text{PhICl}_2$ , tendo como solvente a  $\text{CH}_3\text{CN}$  a uma temperatura de  $70^\circ\text{C}$ . O estudo resultou em um escopo com 34 moléculas com excelentes rendimentos, variando de 41% a 92%.

**Esquema 5:** Síntese Mediada por  $\text{PhICl}_2$  de Isocumarinas calcogenadas.



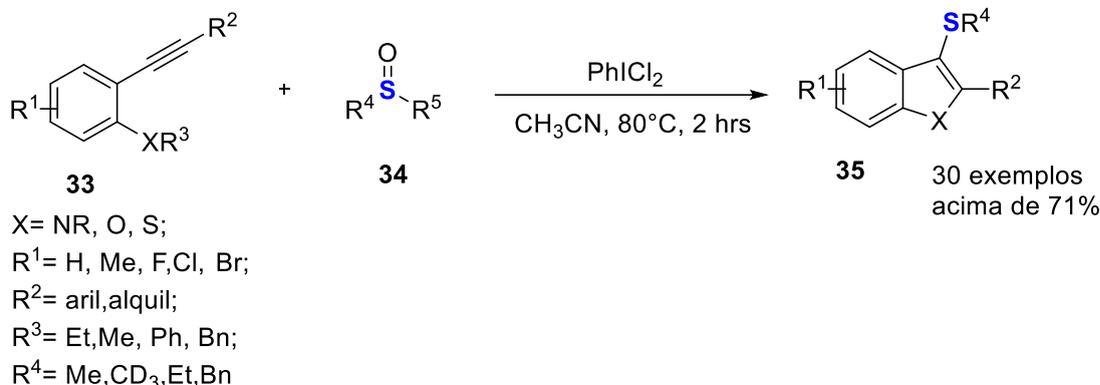
Outro caso foi o trabalho desenvolvido por de Shanqing Tao e colaboradores em 2022<sup>101</sup>, em que por meio de uma reação de selenocianação levou a produtos 2-Amino-1,3-selenasols. A reação ocorreu à temperatura ambiente, utilizando  $\text{PhICl}_2/\text{KSeCN}$  como promotor da ciclização, por um tempo total de 2 horas. Nos primeiros 30 minutos foram reagidos o  $\text{PhICl}_2$  com  $\text{KSeCN}$ , em 5 mL de  $\text{EtOH}$ , após isso, foram adicionados os enamino ésteres, reagindo assim, por mais meia hora. Passados os 30 minutos, o  $\text{K}_2\text{CO}_3$  é adicionado, ficando em agitação por mais uma hora, totalizando 2 horas de reação. Diversos selenasols com rendimento variando entre 62% e 90% foram obtidos.

**Esquema 6:** Ciclização Selenocianativa de Enamino Ésteres e Enaminonas.



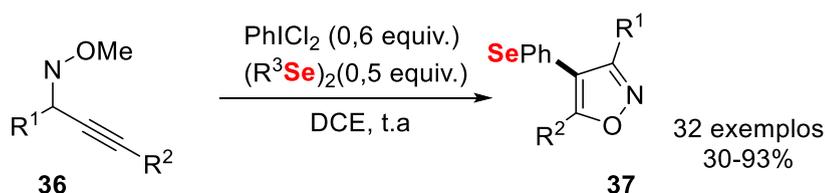
Em 2021, Beibei Zhang e colaboradores<sup>102</sup> via formação *in situ* do  $\text{RSCl}$ , utilizaram dessa metodologia para chegar em 3-sulfenilatos indólicos. A síntese partiu da reação entre N-Ts-2-(feniletinil)anilina com o dimetil sulfóxido a  $80^\circ\text{C}$ , tendo  $\text{CH}_3\text{CN}$  como solvente. O tempo foi de 2 horas, resultando em 30 exemplos, todos acima de 71%.

**Esquema 7:** Formação in situ de RSCl e sua aplicação para a Síntese de Indóis 3-Sulfenilados



Zhenyang Yu e colaboradores<sup>103</sup> (2021) buscando sintetizar 4-Calcogenetos Isoxasols utilizaram PhICl<sub>2</sub> para mediar a calcogenação de (Z)-1,3-Difenilprop-2-in-1-ona *O*-metil oxima. A partir disso, foram obtidos diversos derivados de Isoxasols a partir da reação entre o iodo hipervalente e dicalcogenetos de diorganoílas empregando DCE como solvente, por um tempo de 20 a 60 minutos em atmosfera aberta. Os produtos apresentaram ótimos rendimentos, variando de 30% a 93%.

**Esquema 8:** calcogenação de de isoxazóis 4-calcogenilados mediados por PhICl<sub>2</sub>.

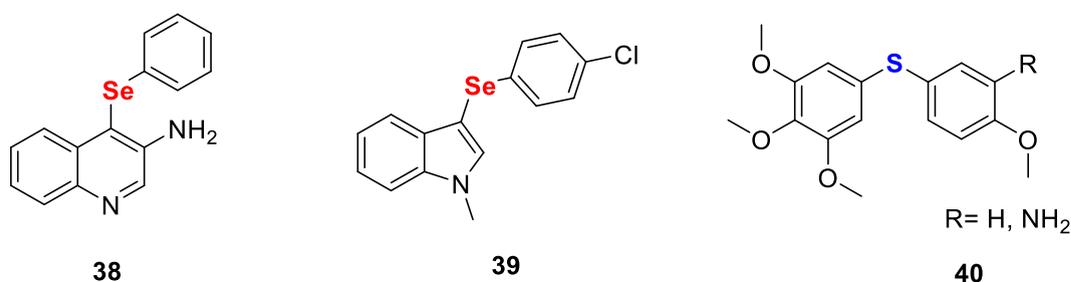


## 2.6 (HETERO)ARENOS ATIVADOS

O benzeno foi descoberto por Michael Faraday, em 1825, identificando-o por consequência residual do óleo de baleia. Mesmo já sendo conhecido, apenas no século seguinte, em 1930, foi que Linus Pauling determinou a verdadeira estrutura do mesmo, através do seu trabalho sobre ligação química<sup>104</sup>. Inicialmente, a aromaticidade denominava estruturas semelhantes ao benzeno, devido ao seu aroma, porém, atualmente, sabe-se que o termo é atrelado a compostos que obedecem à regra de Huckel<sup>105</sup>.

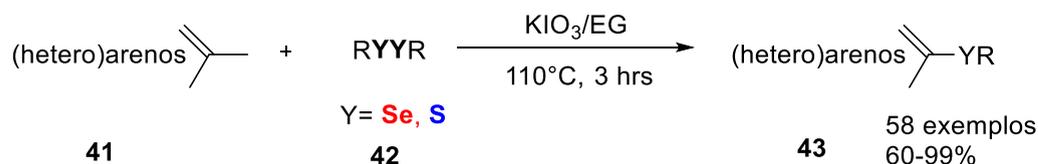
Dentro dessa classe de compostos, pode-se encontrar os arenos ativados, que são anéis benzênicos substituídos por grupos ativadores, como o próprio nome traz. Esses substituintes podem ser álcoois, como no caso do fenol, grupos alquílicos, dentre outros. Esses anéis substituídos são muito empregados tanto na indústria de materiais<sup>106</sup>, como na indústria farmacêutica<sup>107</sup>. Essa classe de compostos junto a organoselenetos assimétricos com são demonstram uma importância em buscar caminhos que otimizem sua síntese, visto seu grande espectro de potencial biológico<sup>108</sup> (Figura 7). Sua relevância é tanta que podemos encontrá-los em medicamentos para tratamento como Alzheimer **38**, depressão **39**, Parkinson e Câncer **40**.

**Figura 7:** Arenos ativados com atividade biológica.



Um dos caminhos para a funcionalização C-(sp<sup>2</sup>)-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 trabalho relatado por Janh Rodrigues e colaboradores<sup>109</sup> (2018), onde foram utilizados dicalcogenetos diorganoíla **42**, além dos arenos ativados **41**, empregando o sistema catalítico KIO<sub>3</sub>/EG em aquecimento a 110°C por 3 horas, obtendo um abrangente escopo **43** com rendimentos variando de 52% a 95% (Esquema 9).

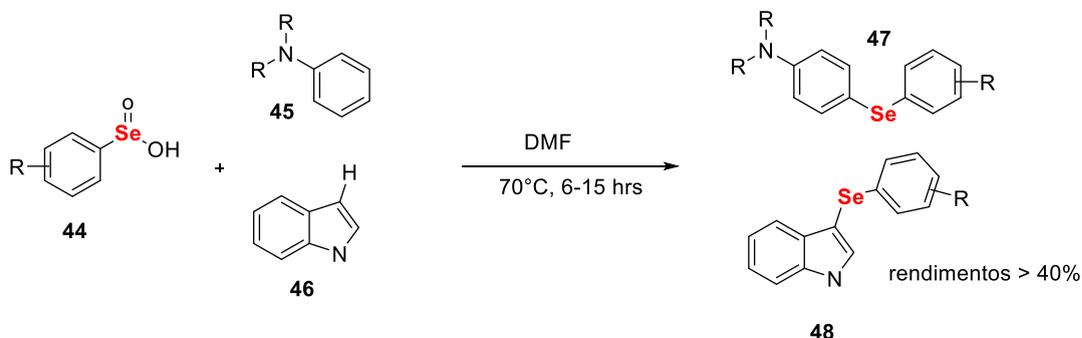
**Esquema 9:** KIO<sub>3</sub>/EG catalisando a calcogenação do C(sp<sup>2</sup>)-H de (hetero)arenos



Em 2020, Laura Abenante e demais autores<sup>110</sup> utilizaram diorganocalcogenetos (Se, S) para a formação da ligação tanto C-S como C-Se em arenos funcionalizados, reagindo diferentes ácidos benzoselênicos **44** com variadas anilinas **45** ou (hetero)arenos **46**, em DMF,

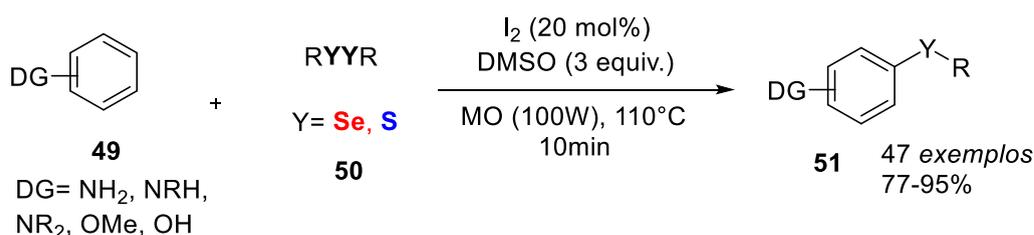
a uma temperatura de 70°C, com um tempo de reação de 6 a 15 horas. O resultado foi um escopo com produtos **47** **48** que passaram de 40%. (Esquema 10).

**Esquema 10:** Síntese de selanilanilinas e (**45**) 3-selanilindoles (**46**).



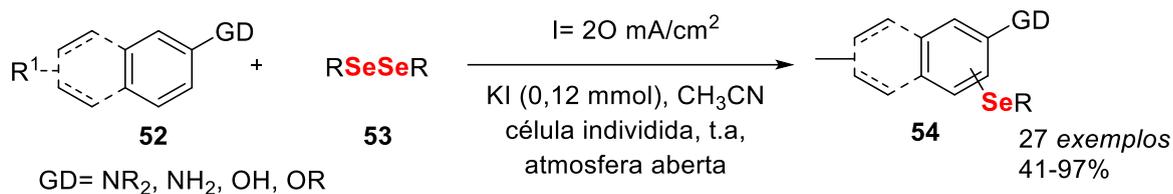
Desenvolvido entre Sumbal Saba e colaboradores<sup>111</sup>, em 2015, promoveram uma síntese regioseletiva de calcogenetos assimétricos **50** e arenos **49** com nitrogênio ou arenos contendo oxigênio por meio do sistema catalítico I<sub>2</sub>/DMSO, em aquecimento a 110 °C. A síntese por usar micro-ondas 100W, ocorre de maneira rápida por um tempo de 10 minutos. O escopo também é bem amplo, sendo mais de 40 exemplos **51** com rendimentos que variam de 77% a 95%.

**Esquema 11:** Sistema catalítico I<sub>2</sub>/DMSO para promoção de uma síntese regioseletiva de calcogenetos assimétricos (**51**).



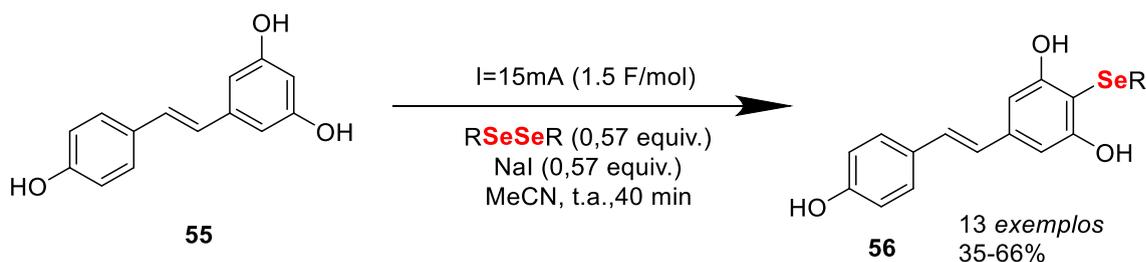
Em outra publicação, Anne Mineirinho e demais autores<sup>112</sup>, em 2019, utilizaram uma metodologia empregando eletroquímica como sistema catalítico. Em seu projeto foram reagidos arenos bicíclicos **52** com diversos disselenetos de difenila **53**, com uma célula eletroquímica de platina com uma corrente de 20 mA, tendo KI como eletrólito. O solvente utilizado foi CH<sub>3</sub>CN e o tempo de reação variou de 20 a 30 minutos. Os compostos obtidos **54** apresentaram excelentes rendimentos, tendo variado de 41% a 97%. (Esquema 12).

**Esquema 12:** Oxidação eletroquímica do C(sp<sup>2</sup>)-H de arenos bicíclicos.



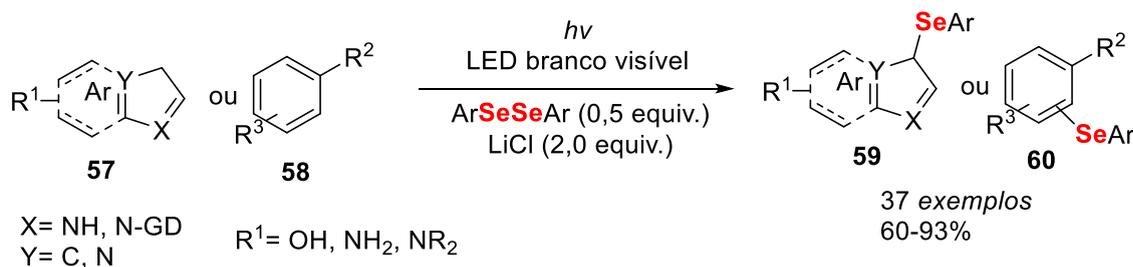
Com um método semelhante ao de Anne Mineirinho, em 2021, Maika J. Lazzaris e colaboradores<sup>113</sup> utilizaram da eletroquímica para a selenilação do Resveratrol **55**. Promovendo a reação com diferentes disselentos e o polifenol, NaI foi usado como eletrólito, a uma corrente constante de 15 mA, em CH<sub>3</sub>CN, em atmosfera aberta e temperatura ambiente. A reação durou em torno de 40 minutos obtendo produtos **56** de 35% a 66% de rendimento.

**Esquema 13:** Selenilação promovida por eletrocatalise do Resveratrol.



Em 2018, Gullapalli Kumaraswamy junto a colaboradores<sup>114</sup> promoveram através de fotocatalise uma série de mais de 40 produtos, variando (hetero)arenos e **57** calcogenetos **58**. O trabalho usou do comprimento de onda de luz branca visível e como aditivo cloreto de lítio. A reação ocorreu por tempo de 7 a 30 horas, dependendo do reagente empregado, a temperatura ambiente, em meio de 2- metil-1- propanol. Os rendimentos foram satisfatórios variando os rendimentos de 60% a 93%.

**Esquema 14:** Calcogenação de (hetero)arenos por meio de fotocatalise.



### 3. OBJETIVOS

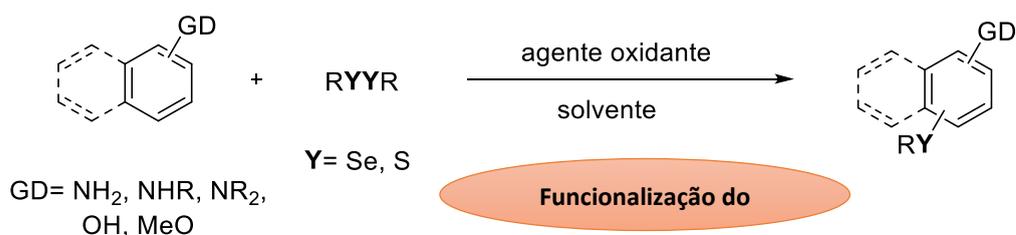
#### 3.1 Objetivo geral

O objetivo principal deste trabalho é o desenvolvimento de uma metodologia alternativa, ambientalmente mais sustentável para a síntese de arenos ativados selenilados biologicamente relevantes, pela reação de selenilação e ligação C(sp<sup>2</sup>)-H de arenos e (hetero)arenos com dicalcogenetos orgânicos na presença de iodo hipervalente (PhICl<sub>2</sub>)

#### 3.2 Objetivos específicos

- Desenvolver uma metodologia de síntese para a formação de organocalcogenetos desejados empregando variados dicalcogenetos e (hetero)arenos na presença de iodo hipervalente;
- Investigar os parâmetros reacionais ideais como: temperatura, tempo, agentes oxidantes, solventes e atmosfera da reação;
- Realizar reações de controle para que se entenda o mecanismo da reação;
- Expandir a metodologia para diferentes organocalcogênios (S, Se);
- Utilizar a técnica de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H), carbono (RMN de <sup>13</sup>C) para a caracterização das moléculas preparadas, e também, determinar os pontos de fusão (sólido), e se necessário espectrometria de massas de alta resolução;

**Figura 8:** Estudo para a calcogenação de (hetero)arenos por uma metodologia mais verde.



## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Solventes

Os solventes orgânicos utilizados para as reações foram obtidos por meio das fontes comerciais (Vetec, Synth e Quimidrol) e, quando preciso, foram tratados, como no caso do tetraidrofurano (THF) que foi seco conforme procedimento descritos literatura<sup>94</sup>.

### 4.2 Cromatografia

Para o acompanhamento da reação utilizou-se placas de cromatografia em camada delgada (CCD) compostas por gel de Sílica (Machrrey-Nagel) com 0,25 mm de espessura e com partículas de 5 a 40  $\mu\text{m}$  de diâmetro. Para a revelação, foi preciso o uso de luz ultravioleta, ( $h\nu = 254 \text{ nm}$ ), cuba de iodo e solução ácida de vanilina, com aquecimento a 110 °C.

Como método de separação e purificação dos produtos, recorreu-se a cromatografia em coluna (CC), utilizando uma coluna de vidro e, como fase estacionária, gel de sílica 0,063 – 0,2 mesh (Machrrey-Nagel). Como eluente, foram feitas misturas de solventes hexano (Hex) e acetato de etila (EtOAc), em proporções adequadas para cada purificação. Em alguns casos, fez-se necessário o uso de pequenas quantidades de metanol. Para monitorar a saída dos produtos, também houve a utilização de CCD.

### 4.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

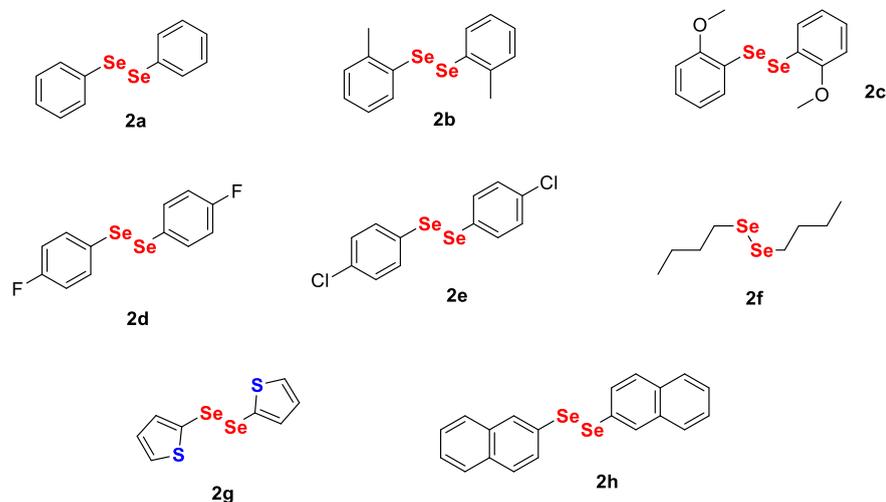
Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram dados pelos espectrômetros Bruker, operando em frequências de 200, 300, 400 e 500 MHz respectivamente, que se localizam no Instituto de Química da UFMS e da UFSC.

As amostras foram diluídas em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), empregando-se tetrametilsilano na quantidade de 0,01% (TMS) para padrão interno. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão medidos em parte por milhão (ppm) em relação ao TMS. A multiplicidade dos sinais é observada como (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, qua = quarteto, qui = quinteto, sex = sexteto, m = multiplete, sl = simpleto largo).

A quantidade de hidrogênios foi verificada através da integral relativa e a constante acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz). Para tratar os espectros utilizou-se do software



**Figura 9:** Disseletos sintetizados neste trabalho.

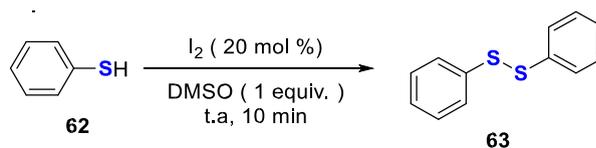


#### 4.5 Preparação dos dissulfetos

Na síntese dos dissulfetos prosseguiram o procedimento descrito em literatura<sup>116</sup>, em um balão de uma boca de 50,0 mL, munido de uma barra de agitação magnética, foram adicionados 5,0 mmol de tiol **62**, 20 mol% de iodo molecular e, em seguida, lentamente 1 equivalente de DMSO.

O sistema (Figura 10) permaneceu em agitação à temperatura ambiente até que houvesse a formação total do dissulfeto **63**. Após finalizado, verificado por CCD, foi feita uma extração utilizando acetato de etila (2 x 25,0 mL) e uma solução aquosa de 10% em massa de tiosulfato de sódio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) (2x 25,0 mL). A fase orgânica foi separada e seca com o uso do sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida.

**Figura 10:** Reação geral dos dissulfetos.



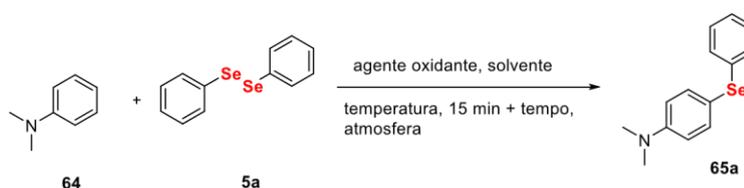
#### 4.6 Síntese dos materiais de partida

Grande parte dos arenos ativados empregados como substratos foram adquiridos de maneira comercial.

#### 4.7 Otimização dos meios reacionais para a funcionalização do C(sp<sup>2</sup>)-H

Em tubo de ensaio protegido por papel alumínio, munido de uma barra de agitação magnética foram adicionados em uma primeira etapa o disseleneto de difenila **5a** (32 mg, 0,11 mmol) com o agente oxidante (0,5 equiv.). Após passados 15 minutos, foi adicionada a *N,N*-dimetilaniлина **64** (25,3 μL, 0,2 mmol).

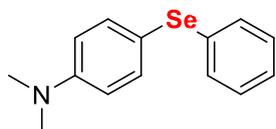
**Esquema 16:** Processo de otimização da calcogenação de arenos ativados.



O sistema foi otimizado variando as condições da reação, como a temperatura, atmosfera, tempo, agentes oxidantes, a fim de encontrar uma melhor condição reacional. Após finalizado o tempo de reação, o meio foi diluído com acetato de etila e extraído com Brine (solução supersaturada de NaCl). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, podendo assim ser concentrada sob pressão reduzida em um rotaevaporador.

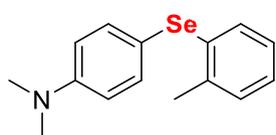
#### 4.8 Dados experimentais de caracterização arenos ativados calcogenados

##### *N,N*-dimetil-4-(fenilselenil)anilina **65a**



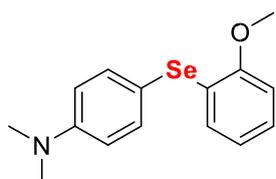
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando *N,N*-dimetilanilina **64** (0,2 mmol, 24 mg), disseleneto de difenila **5a** (0,11 mmol, 34 mg). Rendimento: 90% (51 mg) óleo amarelo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.24 – 6.99 (m, 7,2, 5H), 6.58 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 2.88 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.20, 137.24, 134.61, 129.84, 129.29, 125.93, 113.20, 40.20.

##### *N,N*-dimetil-4-(o-tolilselenil)anilina **65b**



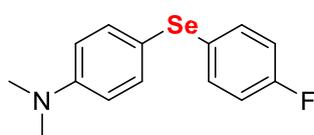
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando *N,N*-dimetilanilina **64** (0,2 mmol, 24 mg), disseleneto de dio-tolila **5b** (0,11 mmol, 35 mg). Rendimento: 65% (39 mg) óleo amarelo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 33.4$  Hz, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 1H), 6.91 (d,  $J = 3.7$  Hz, 2H), 6.61 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.30 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.55, 137.36, 136.91, 135.36, 129.79, 129.34, 126.44, 125.75, 113.33, 112.89, 40.29, 21.60.

##### 4-((2-metoxifenil)selenil)-*N,N*-dimetilanilina **65c**



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando *N,N*-dimetilanilina **64** (0,2 mmol, 24 mg), disseleneto de difenila **5c** (0,11 mmol, 41 mg). Rendimento: 70% (46 mg) sólido amarelo; p.f.=81-84°C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.69, 150.76, 138.48, 128.43, 126.33, 124.62, 121.54, 113.28, 111.15, 109.92, 55.76, 40.26.

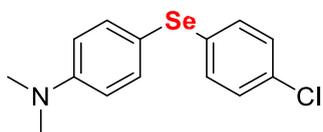
##### 4-((4-fluorofenil)selenil)-*N,N*-dimetilanilina **65d**



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando *N,N*-dimetilanilina **64** (0,2 mmol, 24 mg), disseleneto de di-4- fluorofenila **5d** (0,11 mmol, 39 mg). Rendimento: 72% (46 mg) sólido amarelo; p.f. = 51 – 53 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8.8, 5.4$  Hz, 2H), 6.81 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.57 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 2.88

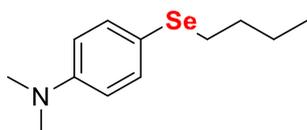
(s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.36, 160.11, 150.49, 136.62, 132.14, 128.64, 116.23, 115.95, 114.32, 113.19, 40.28.

#### 4-((4-clorofenil)selenil)-*N,N*-dimetilanilina **65e**



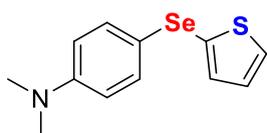
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando *N,N*-dimetilanilina **64** (0,2 mmol, 24 mg), disseleneto de di-4-clorofenila **5e** (0,11 mmol, 42 mg). Rendimento: 62% (41 mg) Sólido branco; p.f. = 112 – 115 °C  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 7.25 – 6.73 (m, 2H), 6.79 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.89 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.65, 137.15, 133.02, 131.79, 131.02, 129.04, 113.20, 40.25.

#### 4-(*n*-butilselenil)-*N,N*-dimetilanilina **65f**



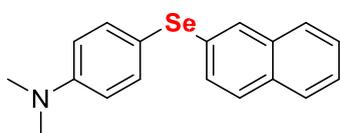
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando *N,N*-dimetilanilina **64** (0,2 mmol, 24 mg), disseleneto de di-*n*-butila **5f** (0,11 mmol, 30 mg); Rendimento: 65% (36 mg); óleo amarelo;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 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).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.98, 135.81, 114.92, 113.01, 40.41, 32.39, 28.93, 22.86, 13.58.

#### *N,N*-dimetil-4-(tiofen-2-ilselenil)anilina **65g**



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando *N,N*-dimetilanilina **64** (0,2 mmol, 24 mg), disseleneto de di(tiofen 2-ila) **5g** (0,11 mmol, 42 mg); Rendimento: 68% (45 mg); sólido amarelo; p.f. = 53 – 56 °C  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H), 7.21 (dd,  $J$  = 5.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H), 6.96 – 6.71 (m, 1H), 6.52 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.54, 150.22, 134.36, 134.00, 130.19, 127.92, 127.09, 117.10, 113.09, 40.36.

#### *N,N*-dimetil-4-(naftalen-1-il-selenil)anilina **65h**



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando *N,N*-dimetilanilina **64** (0,2 mmol, 24 mg), disseleneto de di-(naftalen-2-ila) **5h** (0,11 mmol, 42 mg); Rendimento: 62% (41 mg); Sólido amarelo; p.f. = 119 – 122 °C  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

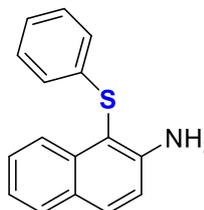
7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.1$  Hz, H), 7.31 (m, 3H), 6.60 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.89 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.55, 136.99, 134.05, 132.05, 131.85, 128.16, 127.73, 127.12, 126.28, 125.45, 117.02, 113.86, 113.25, 40.31.

#### 1-(feniltio)naftalen-2-ol **67a**



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando o  $\beta$ -naftol **54a** (0,2mmol, 29 mg), dissulfeto de difenila **63** (0,11mmol, 24mg); Rendimento: 60% (32 mg); Sólido branco: p.f. = 61-63 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 2H), 7.23 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 15.1, 7.3$  Hz, 2H), 7.04 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.99, 135.34, 132.82, 129.48, 129.17, 128.56, 127.94, 126.37, 125.88, 124.57, 123.86, 116.85, 108.03.

#### 1-(phenyltio)naphtalen-2-amine **67b**

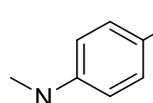


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o  $\beta$ -naftilamina **54b** (0,2mmol, 29 mg), dissulfeto de difenila **63** (0,11mmol, 24mg); Rendimento: 62% (33 mg); Sólido roxo: p.f. = 67-69 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 7.6, 5.1$  Hz, 2H), 7.29 ( $J = 8.3, 6.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.09 (m, 5H), 5.01 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.73, 137.10, 133.61, 128.97, 128.61, 126.95, 126.34, 125.37, 125.31, 123.16, 121.50, 118.58, 108.11.

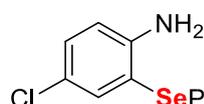
#### 4-metil-2-(fenilselenil)anilina **65ab**



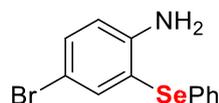
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando 4metilanilina (p-toluidina) **64b** (0,2 mmol, 22 mg), disseleneto de difenila **63** (0,11, 34mg). Rendimento: 72% (40 mg); óleo marrom;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (s, 1H), 7.25 – 7.01 (m, 5H), 6.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.07 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.16 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.17, 138.65, 131.79, 129.24, 128.18, 126.10, 115.10, 112.68, 20.14.

**N-metil-4-(fenilselenil)anilina 65ac**

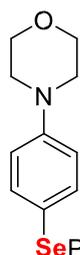
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando *N*-metilanilina **64c** (0,2 mmol, 22 mg), disseleneto de difenila **63** (0,11, 34mg). Rendimento: 92% (52 mg); sólido marrom; p.f: 37 - 41°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (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). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.57, 137.34, 134.57, 129.77, 129.00, 125.83, 114.47, 113.26, 30.47.

**4-cloro-2-(fenilselenil)anilina 65ad**

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando 4-cloroanilina **64d** (0,2 mmol, 26 mg), disseleneto de difenila **63** (0,11, 34mg). Rendimento: 65% (40 mg); sólido marrom; p.f: 56 - 58°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.31 – 6.95 (m, 7H), 6.65 (d, *J* = 8.5.Hz, 1H), 4.19 (s, 2H, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.06, 137.17, 130.76, 129.81, 129.40, 126.67, 122.52, 115.84, 113.94.

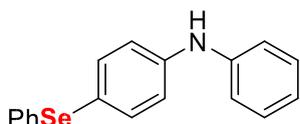
**4-bromo-2-(fenilselenil)anilina 65ae**

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando 4-bromoanilina **64e** (0,2 mmol, 35 mg), disseleneto de difenila **63** (0,11, 34mg). Rendimento: 63% (44 mg); óleo marrom; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, NH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 65af**

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando 4fenilmorfolina **64f** (0,2 mmol, 34 mg), disseleneto de difenila **63** (0,11, 34mg). Rendimento: 70% (48 mg); sólido branco; p.f: 68-71°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.13, 136.36, 133.50, 130.69, 129.10, 126.30, 118.53, 116.22, 66.79, 48.70.

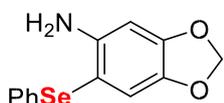
4-(fenilseleil)difenilamnilina **65ag**



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando difenilamina **64g** (0,2 mmol, 33 mg), disseleneto de difenila **63** (0,11, 34mg). Rendimento: 68% (46 mg); óleo amarelo.

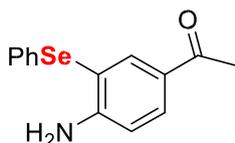
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.50 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 6.47 – 6.29 (m, 5H), 6.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 4.91 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.63, 142.12, 136.40, 133.35, 130.88, 129.44, 129.16, 126.43, 121.87, 119.37, 118.80, 117.76.

6-(fenilselenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina **65ah**



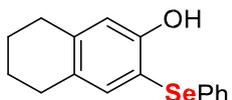
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando 3,4- metilendióxianilina **64h** (0,2 mmol, 28 mg), disseleneto de difenila **63** (0,11, 34mg). Rendimento: 72% (44 mg);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 – 7.03 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.08 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.30, 144.59, 140.36, 132.43, 132.34, 129.22, 128.85, 126.07, 117.05, 102.35, 101.05, 96.92.

1-(4-amino-3-(fenilselanil)fenil)etan-1-ona **65ai**



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando 1-(4-aminofenil)etan-1-ona **64i** (0,2 mmol, 28 mg), disseleneto de difenila **63** (0,11, 34mg). Rendimento: 45% (28 mg), óleo marrom;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 6.41 – 6.21 (m, 5H), 5.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.94 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.63 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.86, 152.72, 140.29, 131.88, 129.40, 128.18, 126.56, 113.81, 26.08.

(4a,5,6,7,8,8a-Hexahidronaftalen-1-ol) -2-(fenil)selano **65aj**



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando 4a,5,6,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-ol **64j** (0,2 mmol, 30 mg), disseleneto de difenila **63** (0,11, 34mg). Rendimento: 70% (45 mg), óleo marrom;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (ddd,  $J = 16.0, 8.7, 4.2$  Hz, 3H), 7.20 – 7.07 (m, 2H), 7.07 – 6.98

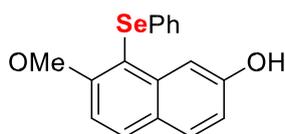
(m, 5H), 6.67 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.58 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.47, 136.85, 134.24, 129.85, 129.04, 125.96, 117.88, 115.31, 55.61.

#### 2,4,6-(trimetoxifenil)fenilselano **65ak**



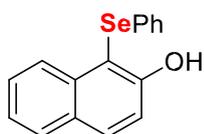
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando 1,3,5 disseleneto de difenila **64k** (0,2 mmol, 34 mg), disseleneto de difenila **63** (0,11, 34mg). Rendimento: 85% (58 mg), óleo amarelo claro;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 – 7.08 (m, 2H), 7.08 (dd,  $J = 8.9, 7.2$  Hz, 3H), 6.19 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.98, 161.93, 133.78, 128.83, 125.26, 97.23, 91.21, 56.28, 55.40.

#### 7-(Metóxi)-1-(fenilselano)naftalen-2-ol **65al**



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6, utilizando 7- metóxi-naftalen-2-ol **64l** (0,2 mmol, 35 mg), disseleneto de difenila **63** (0,11, 34mg). Rendimento: 65% ( 45mg) sólido roxo claro; P.F: 81-85 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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.

#### 1-(fenilselenil)naftalen-2-ol **65am**



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 4.6 utilizando 2-naftol **64m** (0,2 mmol, 29 mg), disseleneto de difenila **63** (0,11, 34mg). Rendimento: 82% (52 mg). sólido amarelo; p.f.: 74-76°C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 7.04 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.24, 135.81, 132.82, 130.57, 129.46, 129.07, 128.50, 127.95, 126.94, 126.61, 123.80, 116.59, 108.99.

## 5 . RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dadas as vantagens pontuadas sobre hibridização molecular de (hetero)arenos e dicalcogenetos de diorganoífla, se torna necessário buscar o desenvolvimento de uma metodologia mais sustentável, evitando o uso de metais pesados ou de transição como catalisadores<sup>117</sup>, ligantes e solventes menos perigosos.

O dicloroiodo benzeno (PhICl<sub>2</sub>) vem cada vez mais sendo empregado em trabalhos por apresentar alto potencial oxidativo, são facilmente preparados e são utilizados para a halogenação de diversas classes de compostos<sup>118-122</sup>. Ele se apresenta como um sólido amarelo claro, inodoro, altamente instável, podendo absorver água facilmente.

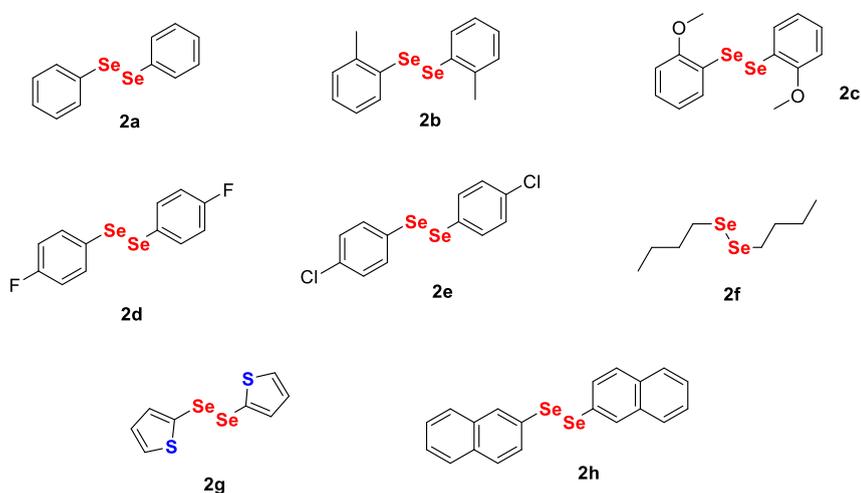
### 5.1 Síntese dos materiais de partida

Grande parte dos materiais de partida são de origem comercial, tendo somente os disselenetos e dissulfetos sintetizados em laboratório por metodologias já descritas.

### 5.2 Síntese de disselenetos

Os disselenetos foram preparados por meio da metodologia de Grignard<sup>115</sup> empregando variados organobromados **61** (Esquema 15, pág.21). Para obter produtos com melhores rendimentos, é necessário manter a atenção enquanto ocorre a reação, para se certificar que o meio reacional está bem seco. Por consequência, foi possível obter 10 exemplares com excelentes rendimentos (Figura 11).

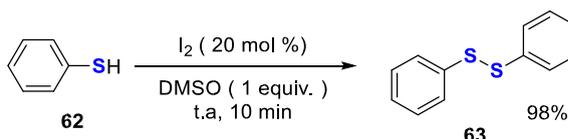
**Figura 11:** Disselenetos simétricos sintetizados neste trabalho.



### 5.3 Síntese do dissulfeto de difenila

Para a síntese do dissulfeto de difenila **63** foi empregada a metodologia da oxidação do Tiofenol **62** via  $I_2/DMSO$ <sup>116</sup>, chegando a um excelente rendimento de 98%.

**Figura 12:** Síntese do dissulfeto de difenila.



### 5.4 Otimização das condições reacionais

Para otimização de melhor condição de reação foram utilizados *N,N* dimetilanilina (0,2mmol, 24,5mg) **64** e o disseleneto de difenila **5a** (0,11mmol, 32mg) como substratos padrões. Inicialmente a reação foi conduzida em atmosfera aberta. Posteriormente utilizou-se argônio para identificar se seria necessário o uso de atmosfera inerte. Ainda investigando um melhor ambiente para Em outra reação, desta vez, foi realizada em atmosfera de  $O_2$ , porém tanto  $O_2$  como Argônio não se mostraram necessários, visto que ambas apresentaram rendimento menor do que a conduzida em atmosfera aberta (71%) (Tabela 1, entrada 1), sendo que rendimento de em  $O_2$  foi de 69% e 65% em argônio. Subsequentemente, foram testados diferentes tipos de solventes, como os solventes polares apróticos como acetonitrila, dimetilformamida, tetrahidrofurano e acetato de etila; solventes polares próticos, como o etanol e os apolares, no caso do clorofórmio, tolueno e 1,4 dioxano. O que apresentou melhor aplicabilidade foi 1,4-dioxano com um rendimento de 90% (Tabela 1, entrada 7).

No caso do estudo de temperatura, a ambiente foi a que se mostrou mais vantajosa. Com ela foi possível a obtenção de 90% do produto desejado. Entretanto, ao diminuir a temperatura para  $10^\circ C$  foi obtido somente 66% do composto de interesse (Tabela 1, entrada 13). Aumentando brandamente a temperatura para  $40^\circ C$ , a reação também reduziu o rendimento, obtendo 70% do produto (Tabela 1, entrada 12), indicando que a temperatura ideal para a reação seria a temperatura ambiente.

Mesmo com a reação acontecendo em duas etapas, somente a segunda foi estudada, pois era a etapa que ocorria a adição da anilina. Com isso, o primeiro teste foi feito deixando a reação acontecer por 15 minutos. Outro período estudado foi o de 10 minutos, podendo observar uma redução da formação do produto, obtendo somente 41%. Ao aumentar o tempo

para 20 minutos, ocorreu novamente uma perda, conseguindo apenas 63%. Dessa forma, estabeleceu-se que 15 minutos seria o tempo ideal para a reação, por oferecer um rendimento mais satisfatório e com uma maior eficiência energética

Por fim, a última condição a ser estudada foi o agente oxidante. Variadas espécies de iodo, e outras constituídas com cloro foram avaliadas visando obter melhores condições de reação, para isso empregou-se Ácido Metacloroperbenzóico (*m*CPBA), Bis(trifluorometil)iodo PIFA, (Diacetoxiiodo)benzeno (PIDA), *N*-clorossuccinimida (NCS), Ácido tricloroisocianúrico (TCCA), 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrila) (AIBN), 1,3-dicloro-5,5dimetil-hidantoína (DCDMH) e dicloreto de iodobenzeno (PhICl<sub>2</sub>). Utilizando a espécie de iodo inicialmente o PhICl<sub>2</sub>, foi onde se obteve um melhor rendimento, visto que a outra espécie, PIFA, mostra uma quantia insignificante de produto. As demais espécies contendo cloro não apresentam rendimentos satisfatórios, somente no caso do TCCA (Tabela 1, entrada 19) em que foi possível obter um rendimento de 58%, mas mesmo nesse caso não foi a melhor opção para as condições reacionais. Sendo assim, a melhor condição catalítica para a reação é que se faz uso de 0,11 mmol de PhICl<sub>2</sub> (Tabela 1, entrada 7).

TABELA 1: Otimização das condições reacionais.

CN(C)c1ccccc1 (64) + c1ccc(cc1)Se(c2ccccc2)c3ccccc3 (5a)  $\xrightarrow[\text{temperatura, 15 min + tempo, atmosfera}]{\text{agente oxidante, solvente}}$  CN(C)c1ccc(cc1)Se(c2ccccc2)c3ccccc3 (65a)

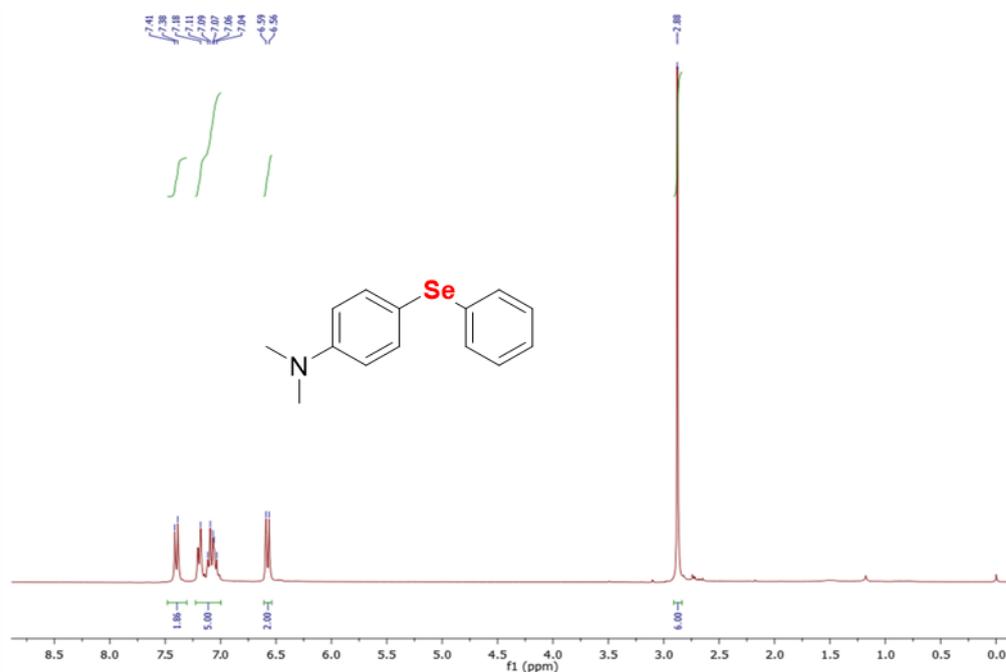
No.	Oxidante (equiv.)	Solvente	Tempo (min)	Temp (°C)	Atmosfera	Rend % <sup>b</sup>
1	PhICl <sub>2</sub> (0,5)	CH <sub>3</sub> CN	15	t.a	Atmosfera aberta	71
2	PhICl <sub>2</sub> (0,5)	CH <sub>3</sub> CN	15	t.a	Argônio	65
3	PhICl <sub>2</sub> (0,5)	CH <sub>3</sub> CN	15	t.a	O <sub>2</sub>	69
4	PhICl <sub>2</sub> (0,5)	DCE	15	t.a	Atmosfera aberta	75
5	PhICl <sub>2</sub> (0,5)	THF	15	t.a	Atmosfera aberta	62
6	PhICl <sub>2</sub> (0,5)	EtOAc	15	rt	Atmosfera aberta	76
<b>7</b>	<b>PhICl<sub>2</sub> (0,5)</b>	<b>1,4 dioxano</b>	<b>15</b>	<b>t.a</b>	<b>Atmosfera aberta</b>	<b>90</b>
8	PhICl <sub>2</sub> (0,5)	DMF	15	t.a	Atmosfera aberta	72
9	PhICl <sub>2</sub> (0,5)	Tolueno	15	t.a	Atmosfera aberta	61
10	PhICl <sub>2</sub> (0,5)	CH <sub>3</sub> Cl	15	t.a	Atmosfera aberta	56
11	PhICl <sub>2</sub> ((0,5)	EtOH	15	t.a	Atmosfera aberta	76
12	PhICl <sub>2</sub> (0,5)	1,4 dioxano	15	40 °C	Atmosfera aberta	70
13	PhICl <sub>2</sub> (0,5)	1,4 dioxano	15	10 °C	Atmosfera aberta	66
14	PhICl <sub>2</sub> (0,5)	1,4 dioxano	20	t.a	Atmosfera aberta	63
15	PhICl <sub>2</sub> (0,5)	1,4 dioxano	10	t.a	Atmosfera aberta	41
16	Mcpba (1)	1,4-dioxano	15	t.a	Atmosfera aberta	27
17	PIFA (0,5)	1,4 dioxano	15	t.a	Atmosfera aberta	Tr
18	NCS (1)	1,4 dioxano	15	t.a	Atmosfera aberta	10
19	TCCA (0,25)	1,4-dioxano	15	t.a	Atmosfera aberta	58
20	AIBN (0,5)	1,4 dioxano	15	t.a	Atmosfera aberta	24
21	DCDMH(0,5)	1,4 dioxano	15	t.a	Atmosfera aberta	9

<sup>a</sup> Condições Reacionais: **61** (0.2 mmol), **5a** (0.11 mmol) solvente (2 mL), agente oxidante (equivalente molar), solvente (2 mL), Rendimentos Isolados<sup>b</sup>.

Com a otimização da reação finalizada, foi determinado que para uma calcogenação (S, Se) eficaz dos (hetero)arenos deveriam respeitar os parâmetros contidos na Entrada 7 da Tabela 1, que demonstra a síntese de *N,N*-dimetil-4-(fenilselênio)anilina **65a** com 90 % de rendimento.

Para a confirmação do produto, este foi analisado por meio de Ressonância Magnética Nuclear, tanto para  $^1\text{H}$  como  $^{13}\text{C}$ . A partir do RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 13) pode-se observar um duplete com deslocamento químico em 7,49 e constante de acoplamento  $J=9,0$  Hz, mostrando dois hidrogênios em posição *-orto* ao selênio. Um multiplete com deslocamento químico entre 7,18 e 7,04, mostra que estão presentes cinco hidrogênios, indicando os hidrogênios ligados aos carbonos da outra fenila. No deslocamento químico de 6,57 aparece um duplete com constante de acoplamento  $J=9$  Hz indicando os hidrogênios *orto* ao nitrogênio, por último, um singlete na faixa de deslocamento químico 2,88 que indica os hidrogênios presentes nos  $\text{CH}_3$  ligados ao nitrogênio.

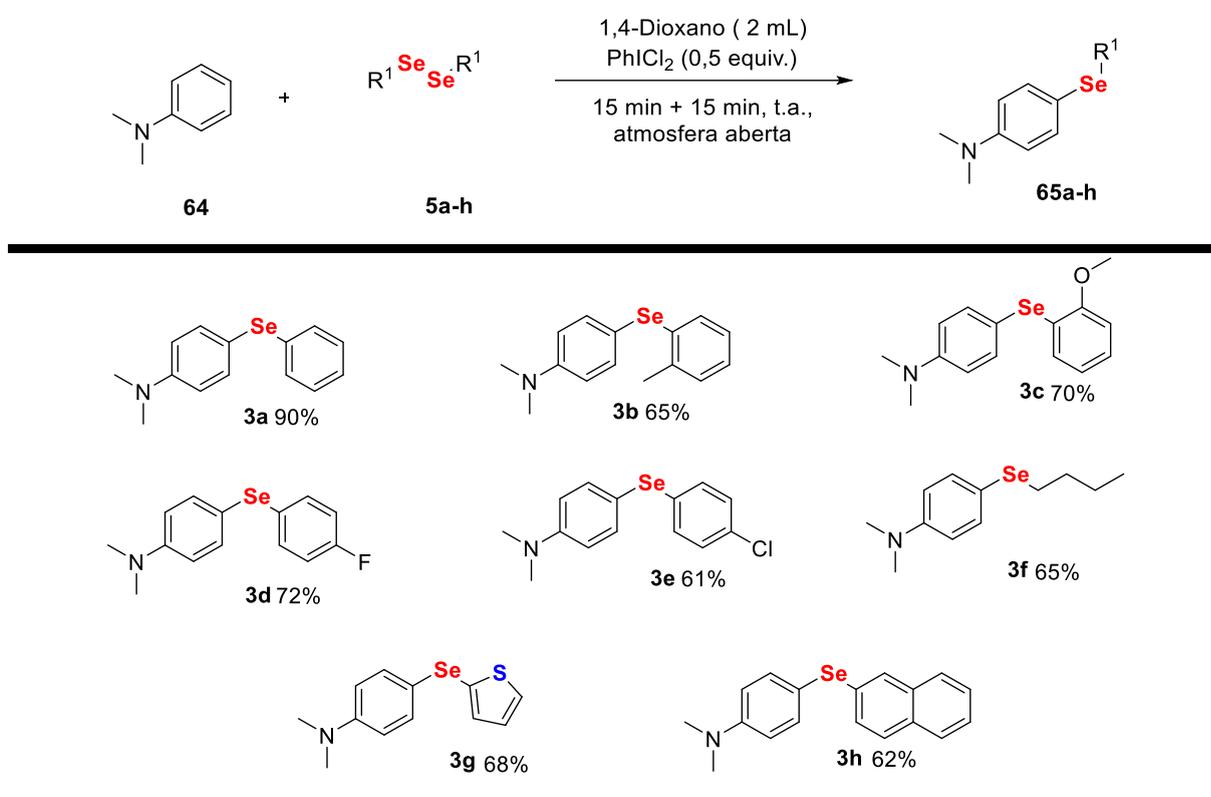
**Figura 13:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **65a** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



### 5.5 Preparação da série de arenos e (hetero)arenos calcogenados

Perante as condições de reação estabelecida, a *N,N*-dimetilaniлина (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 (Tabela 2), empregando disselenetos de diarila com substituintes doadores e retiradores de elétrons, grupos volumosos e também disselenetos alifáticos. Dessa maneira, foi possível chegar a produtos com rendimentos que variaram de 61% a 90%

**Tabela 2:** Escopo da reação utilizando diferentes disselenetos **5a-h**.



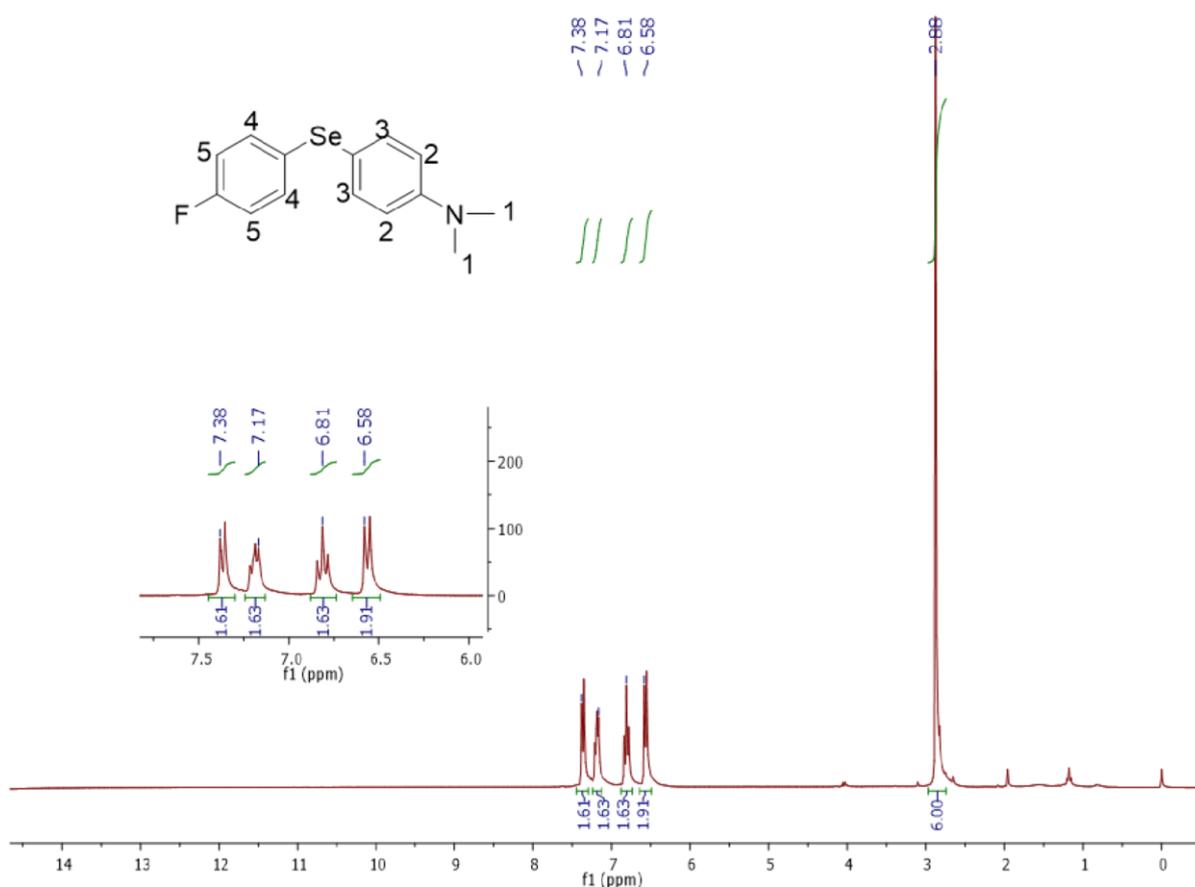
<sup>a</sup> Condições Reacionais: **64** (0.2 mmol), **5 a-h** (0.11 mmol); Rendimentos Isolados

Pode-se observar que a reação funciona de maneira eficiente tanto para grupos doadores de elétrons **65b** **65c**, como para grupos fracamente retiradores **65d** **65e**, conseguindo alcançar ótimos rendimento mesmo perante a diferente influência dos substituintes com grupos volumosos, como no caso do 2-naftil, também é observado bom rendimento para a monosselenilação, não demonstrando tanta sensibilidade ao efeito estérico e eletrônico do substituinte. Um aspecto muito interessante é a formação do produto **65h**,

derivado da reação com disseleneto de *n*-dibutila, visto que compostos alifáticos comumente não fornecem os produtos na ativação da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H. Outro resultado considerável é a obtenção do produto **65i** com 68%, onde neste, ocorre a formação da ligação C-Se no C2 do tiofeno.

Para a caracterização, utilizou-se como modelo o composto **65d**, fruto da reação da *N,N*-dimetilaniлина (**64**) com o disseleneto de di-4-fluorofenila **5d**. (Figura 14).

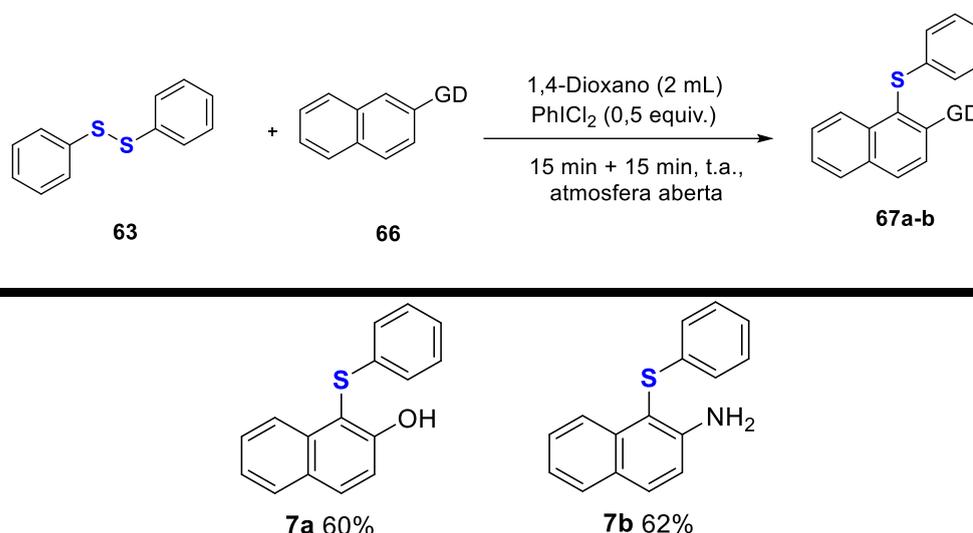
**Figura 14:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 4-((4-fluorofenil)selanil)*N,N*-dimetilaniлина.



No espectro de RMN de <sup>1</sup>H, é possível observar um simpleto em 2,88ppm referente aos 6 hidrogênios do grupo *N,N*-dimetila. O duplete, que aparece em 6,58 ppm, refere-se aos dois hidrogênios relativos à posição *-orto* ao carbono ligado à *N,N*-dimetilaniлина, seguido de um duplo-duplete em 6,81 ppm, caracterizando a presença dos hidrogênios no **C3**. Em 7,17 ppm, pode-se observar os sinais relativos aos hidrogênios 5, que são equivalentes. Por fim, em 7,38 ppm destaca-se dois hidrogênios 4, na posição *-orto* ao carbono ligado ao Selênio.

Devido ao sucesso apresentado na utilização do  $\text{PhICl}_2$  para a formação C-Se, adicionalmente as reações se estenderam para aplicação com o dissulfeto. Abaixo na Tabela 3 é possível observar os bons rendimentos alcançados.

**Tabela 3:** Escopo da reação utilizando dissulfeto **63**.



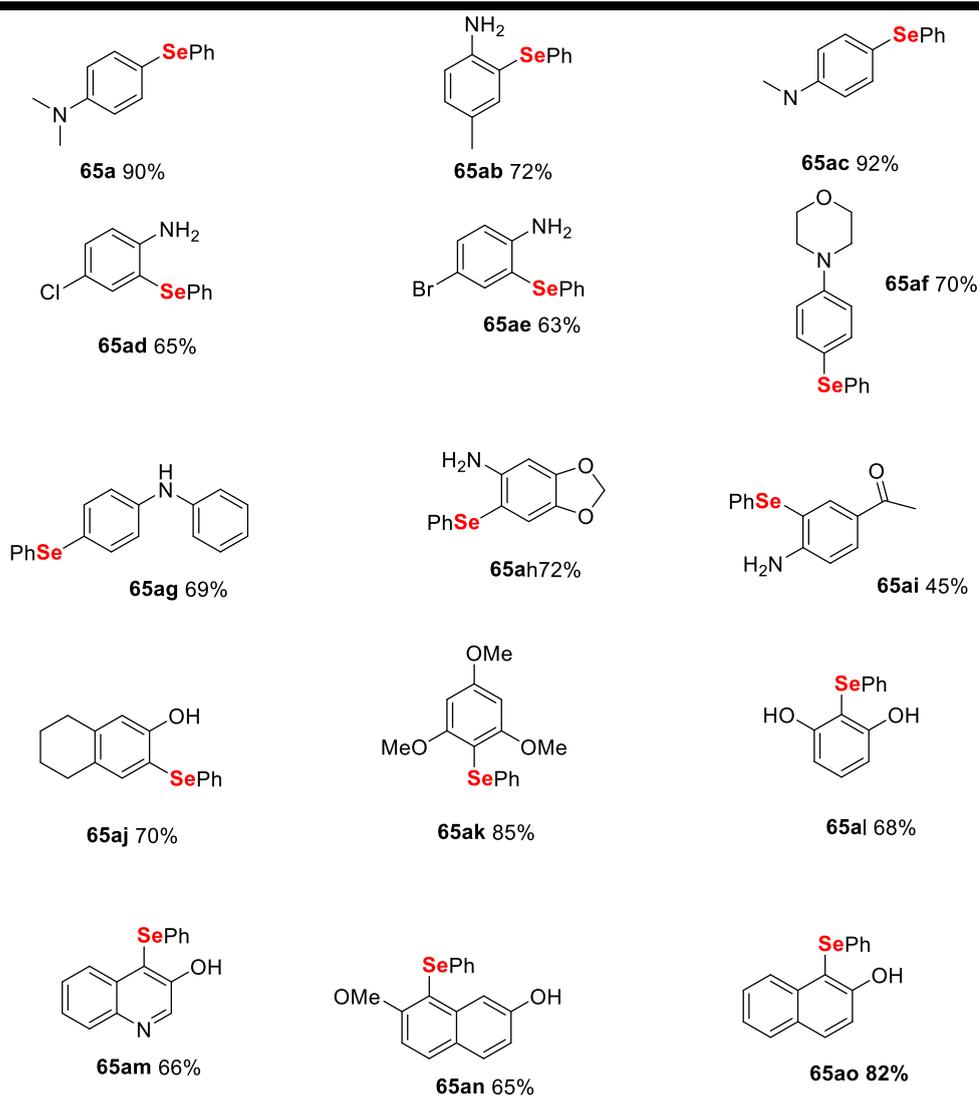
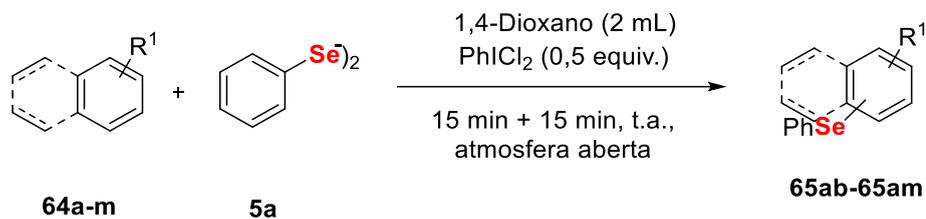
<sup>a</sup> Condições Reacionais: **63** (0.2 mmol), **66** (0.11 mmol); Rendimentos Isolados

Todos os produtos sintetizados demonstraram excelentes rendimentos, como é justificado com os bicíclicos 2-naftol **7a** e a 2-naftilamina **7b**. Como a força da ligação S-S do dissulfeto é maior que a do Se-Se dos disselenetos, é possível observar que mesmo as duas aplicações apresentando valores aproximados em seus acoplamentos, os produtos oriundos da reação com Selênio alcançaram melhores rendimentos.

De maneira geral, foram obtidos de bons a excelentes rendimentos na calcogenação do  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  dos arenos **65a-65am** (Tabela 4). É nítida a boa seletividade na posição *para* das anilinas, onde fornecem os produtos monosselenilados **65a**, **65ac** e **65af**. O que demonstra, diante disso, a regioseletividade do método. Tanto as aminas secundárias quanto primárias salientaram o acoplamento na posição *para*, a única que apresenta acoplamento na posição orto é a difenil anilina, **65ag**.

No caso das anilinas *para*-substituídas **65ab**, **65ad** e **65ae**, demonstraram a monosselenilação na posição -orto, resultando em compostos com bons rendimentos.

**Tabela 4:** Escopo da reação utilizando arenos **64**.

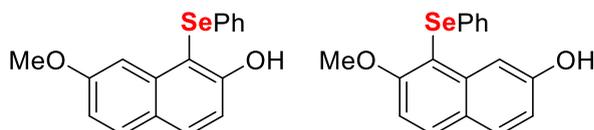


<sup>a</sup> Condições Reacionais: **63** (0.2 mmol), **66** (0.11 mmol); Rendimentos Isolados

Com base nos bons resultados alcançados, resolveu-se expandir o escopo reacional a fenóis e bicíclicos substituídos com grupos –OH e –MeO, **65aj-65am**. Satisfatoriamente, as reações apontaram monocalcogenados em rendimentos que variam de 70-88%.

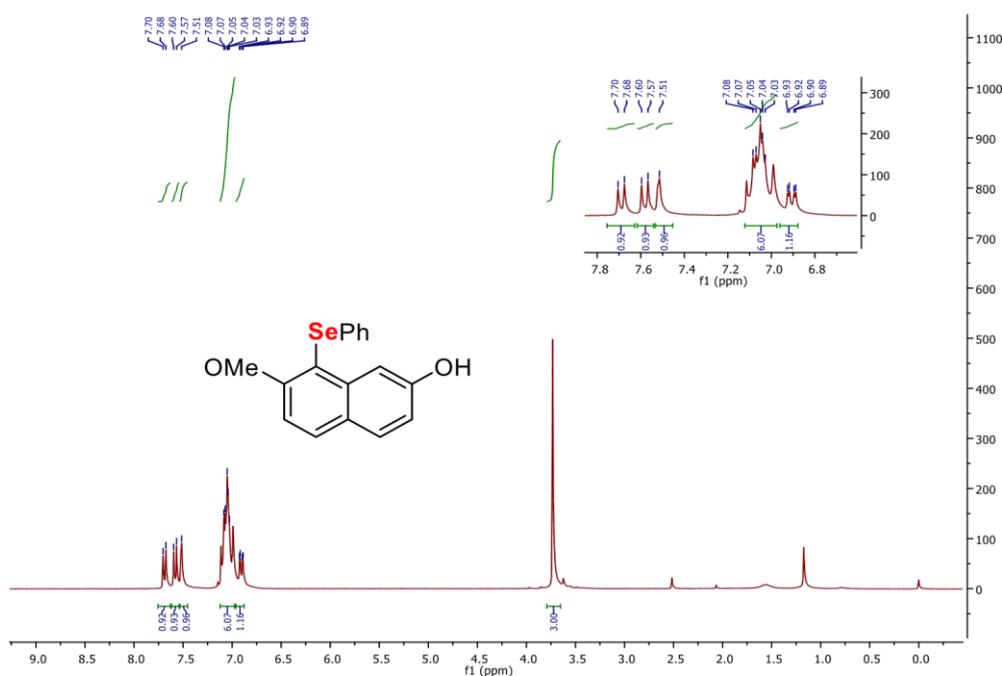
No caso de **65al**, por ser substituídos por dois grupos fortemente doadores, -OMe e OH, seria possível que a funcionalização ocorresse em duas posições, como é ilustrado abaixo (Figura 15).

**Figura 15:** Possíveis posições de funcionalização do composto **65an**.



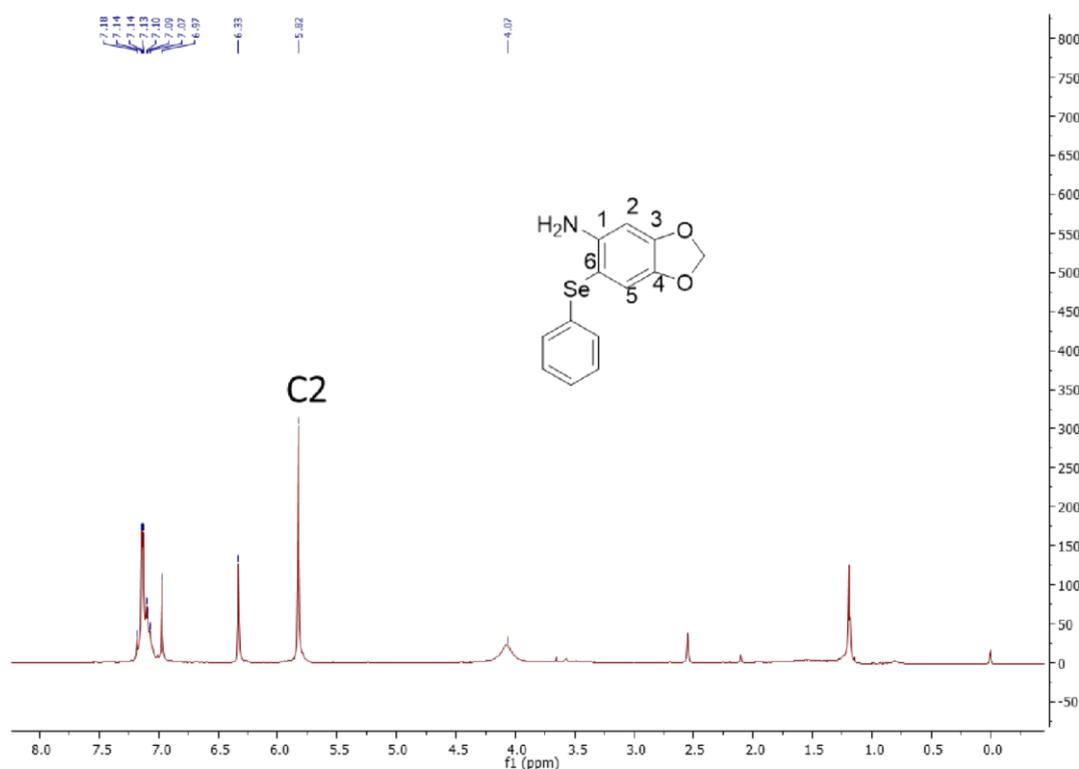
Por meio da placa de CCD, foi observado quase todo o consumo do material de partida e somente uma mancha com Rf distinto, ficando acima do material de partida. Então isolou-se o produto através de cromatografia de coluna, conseguindo um rendimento acima de 80%. Para a elucidação, o composto foi caracterizado por RMN (300MHz) de  $^1\text{H}$  como é mostrado na Figura 16. 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 multiplete que vai de 7,03 a 7,14 prova a funcionalização na posição *-orto* ao grupo -OMe, carbono **6** do anel do naftaleno.

**Figura 16:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65an**.



Outro caso analisado foi o composto oriundo da reação com a 3,4-(metilenodióxi) anilina **65ah**, em que contém dois carbonos disponíveis para acoplamento, o **C6** e o **C2**. Também caracterizado via RMN de  $^1\text{H}$  podemos afirmar, observando o espectro (Figura 17) que a calcogenação ocorre no carbono **C6** ao invés do carbono **C2**. Ao elucidá-lo nota-se a presença de dois simpletos, e não dois dupletos. Isso prova que acoplamento carbono C2 não aconteceu. A causa seria justificada por conta do efeito estérico. Portanto, temos o produto **65ah** formado regioseletivamente na posição *-orto* ao carbono da anilina com um rendimento de 72%.

**Figura 17:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ah**.

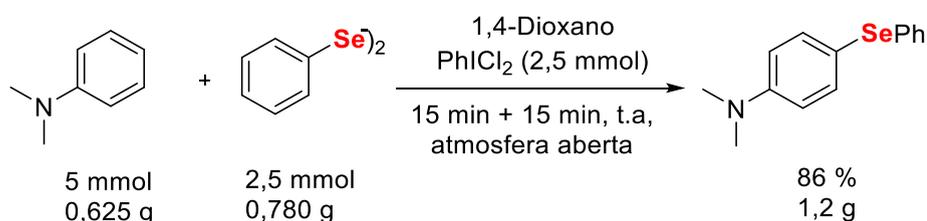


Logo, é possível observar a versatilidade da metodologia para funcionalização do  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  tanto para diferentes disselentos de diorganoíla, arenos ativados e também para a formação C-S. Notavelmente, os substratos que possuíam grupos doadores de elétrons indicaram rendimentos maiores (70% a 90%) do que os que continham grupos retiradores de elétrons (45% a 65%).

### 5.6 Reação em escala de grama

Com o intuito de apresentar utilidade sintética dessa nova metodologia de calcogenação do C(sp<sup>2</sup>)-H desenvolvida, foi realizada uma reação em escala de grama para 5 mmol de *N,N*-dimetilanilina e 2,5mmol de dicalcogeneto (Esquema 17). A anilina e o disseleneto de difenila foram selecionados como reagentes a serem testados sob as condições de reação otimizada, proporcionando o produto **65a** com 86% de rendimento, não demonstrando diferença em relação aos 0,2 mmol utilizados durante o trabalho. Sendo assim, esse protocolo poderia ser usado em larga escala para a síntese de *N,N*-dimetil-4-(fenilselênio)anilina **65a**.

**Esquema 17:** Reação em escala de grama.

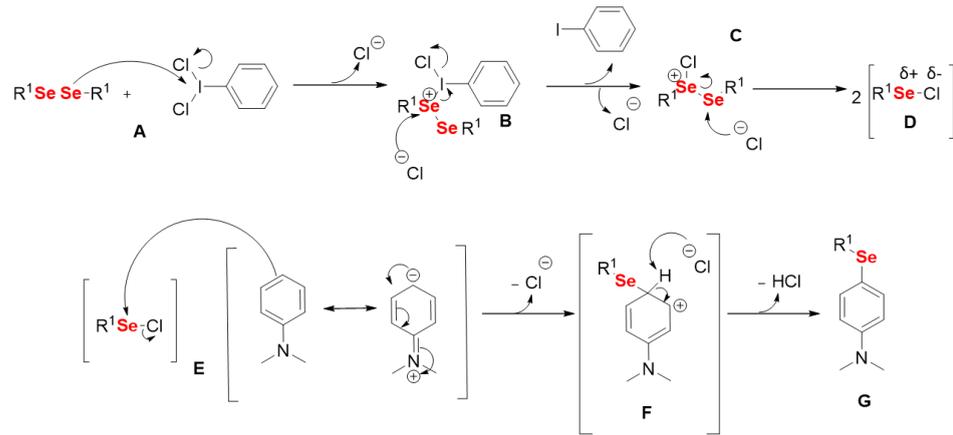


### 5.7 Estudo mecanístico

Tendo como referência os trabalhos descritos na literatura<sup>100-103</sup> foi estudada uma possível proposta de mecanismo para a funcionalização da ligação do C(sp<sup>2</sup>)-H de arenos ativados utilizando o iodo hipervalente como agente oxidante (Esquema 18). Na primeira etapa da reação o iodo é atacado pelo selênio, formando a espécie B, onde o selênio fica com carga positiva. 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 há então a quebra da ligação Se-Se e o cloreto que tinha sido eliminado anteriormente ataca o Se que eletrofílico do disseleneto. Diante disso há a formação de duas espécies com o Se eletrofílico, RSeCl.

A etapa subsequente é onde 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 18:** Proposta de mecanismo da reação.



## 6. CONCLUSÃO

Considerando os objetivos propostos para o desenvolvimento desta metodologia, foi possível realizar a calcogenação do C(sp<sup>2</sup>)-H de variados arenos ativados com bons rendimentos, com série de disselenetos **5** e dissulfetos de diorganoíla **67**.

Para alcançar os objetivos de uma metodologia mais verdes, utilizou-se dicloroiodo benzeno como agente oxidante, por ser facilmente preparado a partir de iodo benzeno e hipoclorito de sódio.

Um mecanismo reacional, então, foi proposto para a funcionalização da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H de arenos ativados, após a realização de experimentos de controle em diferentes condições reacionais. Concluímos que a reação se dá por meio de uma via iônica, sendo que o processo é iniciado através da geração *in situ* da espécie eletrófila (RYI) em quantidades equimolares e, conseqüentemente, contribuindo com a economia atômica.

Em suma, o trabalho desenvolvido alcançou os objetivos idealizados, se mostrando efetivo na síntese da *N,N*-dimetil-4-(fenilselênio)anilina e outros núcleos, tanto funcionalizados com grupamentos organoenxofre ou organosselênio fontes de selênio e enxofre. Pretende-se, a partir dos resultados alcançados a escrita de artigo científico para posterior submissão em revista reconhecida pela comunidade.

## 7. REFERÊNCIAS

- 1- DEVILLANOVA, F. A., DU MONT, W. Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium. RSC, Vol. 2, Cambridge, 2013.
- 2- LAITINEN, R., OILUNKANIEMI, R. Selenium and Tellurium Reagents: In Chemistry and Materials Science, De Gruyter, Oulu, 2019.
- 3- J. Rodrigues, S. Saba, A. C. Joussef, J. Rafique and A. L. Braga, Asian J. Org. Chem., 2018, 7, 1819.
- 4- (a) LIN, C.; RUSSEL, C.; DAI, S.; Chalcogenide Glass-Ceramics: Functional Design and Crystallization Mechanism, Progress in Materials Science. 2017 doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2017.11.001> (b) KULKARNI, P.; NATARAJ, S.K.; BALAKRISHNA, R. G.; NAGARAJU, D. H.; REDDY, M.V. Nanostructured binary and ternary metal sulfides: synthesis methods and their application in energy conversion and storage devices. J.Mat.Chem.A. v.5, p. 22040-22094, 2017. (c) HO, H.W.; BRANICIO, P.S.; SONG, W.D.; BAI, K.; TAN, T.L.; JI, R.; YANG, Y.; YANG, P.; DU, Y.H.; SULLIVAN, M.B. Unravelling the anomalous electrical and optical phase-change characteristics in FeTe. Acta Materialia. v. 112, p.67-76. 2016. (d) GUIDI, V.; FABBRI, B.; GAIARDO, A.; GHERARDI, S.; GIBERTI, A.; MALAGU, C.; ZONTA, G.; BELLUTTI, P. Metal sulfides as a new class of sensing materials. Procedia Engineering. v.120, p.138-141, 2015. (e) KANNAN, S.; MOHANRAJ, K.; PRABHU, K.; BARATHAN, S.; SIVAKUMAR, G. Synthesis of selenium nanorods with assistance of biomolecule. Bull.Mater.Sci. v.37, n° 7, p. 1631-1635, 2014. (e) ROMASHOV, L.V.; ANANIKOV, V. P. Self-assembled selenium monolayers: from nanotechnology to materials science and adaptive catalysis. Chem.Eur.J. v.19, p. 17640-17660. 2013.
- 5- (a) CUI, H.; LIU, X.; WEI, W.; YANG, D.; HE, C.; ZHANG, T.; WANG, H. A direct difunctionalization protocol of alkenes with nitriles and thiols under metal-free synthesis conditions provides various  $\beta$ acetamido sulfides with very good yields simply by using inexpensive molecular iodine as a catalyst, DMSO as a mild oxidant, and readily available thiols as thiolating reagents. J. Org. Chem. v.81, p. 2252- 2260, 2016. (b) ZHENG, Y.; HE, Y.; RONG, G.; ZHANG, X.; WENG, Y.; DONG, K.; XU, X.; MAO, J. Na-I acetamidodisulphenylation of alkenes with nitriles as nucleophiles: A direct access to acetamidodisulphides. Org. Lett. v. 17, 5444-5447, 2015. (c) RAPPOPORT, Z. Preparative Uses of Organoselenium and Organotellurium Compounds. Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, v. 3. 2012. (d) PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; PANATIERI, R. B. Synthesis of Vinyl Selenides. Chem. Rev., v. 109, p. 1277–1301, 2009. (e) FREUDENDAHL, D. M.; SANTORO, S.; SHAHZAD, S. A.; SANTI, C.; WIRTH, T.; Green chemistry with selenium reagents: development of efficient catalytic reactions. Angew. Chem.Int. Ed., v. 48, p. 8409 – 8411, 2009. (d) MCGARRIGLE, E. M.; MYERS, E. L.; ILLA, O.; SHAW, M. A.; RICHES, S. L.; AGGARWAL, V. K. Chalcogenides as Organocatalysts. Chem. Rev., v. 107, p. 5841–5883, 2007.
- 6- (a) GIURG, M.; GOLAB, A.; SUCHODOLSKI, J.; KALETA, R.; KRASOWKSA, A.; PIASECKI, E.; PIETKA-OTTLIK, M. Reaction of bis[(2-chlorocarbonyl)phenyl]diselenide with phenols, aminophenols and other amines towards diphenyl diselenides with antimicrobial and antiviral properties. Molecules, v. 22, p. 974, 2017. (b) KIM, Y.; MULAY, S.V.; CHOI, M.; SEUNGYOON, B.Y.; SANGYONG, J.; CHURCHILL, D. G.; Exceptional time response,

stability and selectivity in doubly-activated phenyl selenium-based glutathione-selective platform. *Chem.Sci.* v. 6, p. 5435-5439, 2015. (c) FENG, M.; TANG, B.; LIANG, S. H.; JIANG, X. Sulfur containing scaffolds in drugs: Synthesis and application in medicinal chemistry. *Curr. Top. Med. Chem.* v. 16, n°11, p.1200-1216, 2016. (d) MARTINS, P.; JESUS, J.; SANTOS, S.; RAPOSO, L. R.; ROMA-RODRIGUES, C.; BAPTISTA, P. V.; FERNANDES, A. R. Heterocyclic anticancer compounds: recent advances and paradigm shift towards the use of nanomedicine's tool box. *Molecules*, v. 20, p. 16852-16891, 2015.

7- (a) RAFIQUE, J.; SABA, S.; CANTO, R. F. S.; FRIZON, T. E. A.; HASSAN, W.; WACZUK, E. P.; JAN, M.; BACK, D. F.; DA ROCHA, J. B. T.; BRAGA, A. L. Synthesis and Biological Evaluation of 2- Picolylamide-Based Diselenides with Non-Bonded Interactions. *Molecules*, v. 20, p. 10095-10109, 2015.

8- MAI, S.; SONG, Q. Divergent Synthesis of disulfanes and benzenesulfonylthioates bearing 2-aminofurans from N-tosylhydrazones bearing thiocarbamates. *Angew. Chem. Int. Ed.* v. 56, p. 7952-7957, 2017.

9- ROCHA, J. B. T. Editorial (Thematic Issue: Current Developments in Organochalcogen Chemistry). *Current Organic Chemistry*, 20(2), 120–121, 2016.

10- RAFIQUE, J., SABA, S., FRANCO, M. S., BETTANIN, L., SCHNEIDER, A. R., SILVA, L. T., BRAGA, A. L. Direct, Metal-free C(sp<sup>2</sup>)-H Chalcogenation of Indoles and Imidazopyridines with Dichalcogenides Catalysed by KIO<sub>3</sub>. *Chemistry-A European Journal*, 24 (16), 4173-4180, 2018.

11- (a) GUO, Y.; ZHONG, S.; WEI, L.; WAN, J.P. Transition-metal-free synthesis of 3-sulfenylated chromones via KIO<sub>3</sub>-catalyzed radical C(sp<sup>2</sup>)-H sulfenylation. *Beilstein J. Org. Chem.* v.13, p. 2017-2022. 2017. (b) SABA, S.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L. DMSO/iodine-catalyzed oxidative C-Se/C-S Bond formation: a regioselective synthesis of unsymmetrical chalcogenides with nitrogen or oxygen-containing arenes. *Catal. Sci. Technol.* v. 6, p. 30873098. 2016. (c) SANTI, C.; BATTISTELLI, B.; TESTAFERRIA, L.; TIECCO, M. On water preparation of phenylselenoesters. *Green Chem.*, v. 14, p. 1277–1280, 2012. (d) RICORDI, V. G.; FREITAS, C. S.; PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; SAVEGNAGO, L.; ALVES, D. Glycerol as a recyclable solvent for copper-catalyzed cross-coupling reactions of diaryl diselenides with aryl boronic acids. *Green Chem.*, v. 14, p. 1030-1034, 2012.

12- (a) WU, D.; CHEN, L.; KWON, N.; YOON, J. Fluorescent probes containing selenium as a guest or host. *Chem.* v. 1, p. 674-698, 2016. (b) GODOI, B.; SCHUMACHER, R. F.; ZENI, G. Synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes containing heteroatom. *Chem. Rev.*, v. 111, p. 2937–2980, 2011. (c) BHABAK, K. P.; MUGESH, G. Functional Mimics of Glutathione Peroxidase: Bioinspired Synthetic Antioxidants. *Acc. Chem. Res.*, v.43, p. 1408–14191, 2010. (d) ZENI, B.; LÜDTKE, D. S.; PANATIERI, R. B.; BRAGA, A. L. Vinylic Tellurides: From Preparation to Their Applicability in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, v. 106, p. 1032–1076, 2006. (e) NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. *Chem. Rev.*, v. 104, p. 6255–6286, 2004.

13- (a) RAPPOPORT, Z. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*. Wiley & Sons, Ltd, Chichester, vol. 4, 2014. (b) DEVILLANOVA, F. A.; DU MONT, W.-W. *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium*.

RSC, Cambridge, 2nd ed, 2013. (c) WIRTH, T. Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions. Wiley-VCH, Weinheim, 2011.

14- FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, A; CHARLET, L (2009) Selenium environmental cycling and bioavailability: a structural chemist point of view *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology*.

15- FRANKE, K.W. A new toxicant occurring naturally in certain samples of plants foodstuffs. I. Results obtained in preliminary feeding trials. *J. Nutr.* 8: 597-608 (1934).

16- ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA - EHC (1987). Selenium. World Health Organization, Geneva.

17- LIDE, D. R. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 85th ed., Boca Raton, FL, 2005.

18- COMASSETO, J. V. Selenium and Tellurium Chemistry: Historical Background. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 21 (11), 2027-2031, 2010.

19- ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA - EHC (1987). Selenium. World Health Organization, Geneva.

20- GHISLENI, G.C. (2006) Alterações comportamentais e neuroquímicas causadas por compostos orgânicos de selênio. Tese doutorado em Bioquímica Toxicológica. Santa Maria, 124p.

21- SCHWARTZ, K. & FOLTZ, C.M. Selenium as a integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J. Am. Chem. Soc.* 79: 200-214 (1957).

22- SUNDE, R.A. Selenium. Em: O'DELL B.I.; SUNDE, R.A. (1997) Handbook of nutritionally essential mineral elements. New York: Marcel Dekker Inc.:493- 556p.

23- WHO/FAO – World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations (2001) Human vitamin and mineral requirements. Food and Nutrition Division - FAO Rome, 286p.

24- VONDERHEIDE, A. P., WROBEL, K., KANNAMKUMARATH, S. S., B'HYMER, C., MONTES-BAYÓN, M., PONCE DE LEÓN, C., CARUSO, J. A. Characterization of Selenium Species in Brazil Nuts by HPLC–ICP-MS and ES-MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50 (20), 5722–5728, 2002.

25- KLAYMAN, D. L., GÜNTHER, W. H. H., Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology, Eds., Wiley: New York, 1973.

26- MUGESH, G., DU MONT, W. W., SIES, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. *Chemical Reviews*, 101 (7), 2125-2179, 2001.

27- TIEKINK, E. R. T. Therapeutic Potential Of Selenium and Tellurium Compounds: Opportunities Yet Unrealised. *Dalton Transactions*, 41(21), 6390-6395, 2011.

- 28- MOGHADASZADEH, B.; BEGGS, A. H. (2006) Selenoproteins and Their Impact on Human Health Through Diverse Physiological Pathways: *PHYSIOLOGY*, 21, p:307–315.
- 29- ROTRUCK, J. T., POPE, A. L., GANTHER, H. E., SWANSON, A. B., HAFEMAN, D. G., HOEKSTRA, W. G. Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase. *Science*, 179 (9), 588-590, 1973.
- 30- DAY, B. J. Catalase and glutathione peroxidase mimics. *Biochemical Pharmacology*, 77(3), 285–296, 2009.
- 31- NAVARRO-ALARCÓN, M. & LÓPEZ-MARTINEZ, M.C. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. *Sci. Total Environ.* 249: 347-371 (2000).
- 32- ROTRUCK, J.T.; POPE, A.L.; GANTHER, H.E.; SWANSON, A.B.; HAFEMAN, O.G.; HOEKSTRA, w.G. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 179: 588-590 (1981).
- 33- CADENAS, E. & SIES, H. Oxidative stress: excited oxygen species and enzyme activity. *Adv. Enzyme Regul.* 23: 217-237 (1985).
- 34- URSINI, F & BINOOLI, A The role of selenium peroxidases in the protection against oxidative damage of membranes. *Chem. Phys. Lipids* 44: 255-276 (1987).
- 35- PARNHAM, M.J. & GRAF, E. Pharmacology of synthetic organic selenium compounds. *Prog. Orug Res.* 36: 10-47 (1991)
- 36- MÜLLER, A.; CAOENAS, E.; GRAF, P.; SIES, H. A novel biologically active selenoorganic compound. In: *Glutathione peroxidase-like activity in-vitro and antioxidant capacity of PZ-51 (ebselen)*. *Biochem. Pharmacol.* 33: 3235-3239 (1984).
- 37- DAIBER, A.; ZOU, M.; BACHSCHMID, M.; ULLRICH, V. Ebselen as a peroxynitrite scavenger in vitro and ex vivo. *Biochem. Pharmacol.* 59: 153-160 (2000).
- 38- WENDEL, A.; FAUSEL, M.; SAFAYHI, H.; TIEGS, G. A novel biologically active seleno-organic compound - 11. Activity of PZ 51 in relation to glutathione peroxidase. *Biochem. Pharmacol.* 33: 3241-3245 (1984).
- 39- TAN, Y.X.; LI, W.H.; TAO, X.B.; JIANG, Y.Y.; CHEN, vi»: ZHOU, B. Protection of ebselen against anoxic damage of culture neurons of cerebral cortex. *Acta Pharmacol. Sino* 18: 201-203 (1997).
- 40- LI, Y & CAO, Z. The neuroprotectant ebselen inhibits oxidative DNA damage induced by dopamine in the presence of copper ions. *Neurosci. Lett.* 330: 69-73 (2002).
- 41- PORCÍUNCULA, L.O.; ROCHA, J.B.T.; BOECK, C.R.; VENOITE, O.; SOUZA, D.O. Ebselen prevents excitotoxicity provoked by glutamate in rat cerebellar granule neurons. *Neurosci. Lett.* 299: 271-220 (2001).
- 42- IMAI, H.; GRAHAM, O.I.; MASAYASU, H.; MACRAE, I.M. Antioxidant Ebselen reduces oxidative damage in focal cerebral ischemia. *Free Rad. Biol. Med.* 34, 56-63 (2003).

- 40- NOGUEIRA, c. w, QUINHONES, E.B.; JUNG, E.A.C.; ZENI, G.; ROCHA, J.B.T. Antiinflammatory and antinociceptive activity of diphenyl diselenide. *Inflamm. Res.* 52: 56-63 (2003b).
- 43- Organização Mundial da Saúde. Boletim diário Covid-19. Disponível em Acesso em 20 de Junho de 2020.
- 44- JIN, Z., DU, X., XU, Y., DENG, Y., LIU, M., ZHAO, Y., ZHANG, B., LI, X. ZHANG, L., PENG, C., DUAN, Y., YU, J., WANG, L., YANG, K., LIU, F., JIANG, R., YANG, X., YOU, T., LIU, X., YANG, X., BAI, F., LIU, H., LIU, X., GUDDAT, L. W., XU, W., XIAO, G., QIN, C., SHI, Z., JIANG, H., RAO, Z., YANG, H. Structure of Mpro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582, 289–293, 2020.
- 45- NOGUEIRA C.W., ZENI G., ROCHA J.B.T., Organoselenium and organotellurium compounds: pharmacology and toxicology. *Chem. Rev.* 104: 6255–86., 2004.
- 46- 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: 9-16. 2003.
- 47- 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 immuncontent of inducible nitric oxide synthase. *Neurosci Lett* 346: 101-104. 2003.
- 48- 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: 191-197. 2005.
- 49- SHARPLESS, K. B., LAUER, R. F. A Mild Procedure for the Conversion of Epoxides to Allylic Alcohols. First Organoselenium Reagent. *Journal of the American Chemical Society*, 95 (8), 2697–2699, 1973.
- 50- GODOI, M., RICARDO, E. W., BOTTESELLE, G.V., GALETTO, F. Z., AZEREDO, J. B., BRAGA, A. L. Synthesis of Selenol Esters from Diorganyl Diselenides and Acyl Chlorides Under Solvent-Free Conditions and Microwave Irradiation. *Green Chemistry*, 14 (2), 456-460, 2012.
- 51- BETTANIN, L., SABA, S., DOERNER, C. V., FRANCO, M. S., GODOI, M., RAFIQUE, J., BRAGA, A. L. NH<sub>4</sub>I-Catalyzed Chalcogen(S/Se)-Functionalization of 5-Membered N-Heteroaryls Under Metal-Free Conditions. *Tetrahedron*, 74 (29), 3971- 3980, 2018.
- 52- MUGESH, G.; SINGH, H. B., Synthetic organoselenium compounds as antioxidants: glutathione peroxidase activity. *Chemical Society Reviews*, 29, 347-357, 2000.
- 53- RICORDI, V. G., FREITAS, C. S., PERIN, G., LENARDAO, E. J., JACOB, R. G., SAVEGNAGO, L., ALVES, D. Glycerol as a Recyclable Solvent for Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Diaryl Diselenides with Aryl Boronic Acids. *Green Chemistry*, 14 (4), 1030–1034, 2012.

- 54- WANG, M., REN, K., WANG, L. Iron-Catalyzed Ligand-Free Carbon Selenium (or Tellurium) Coupling of Arylboronic Acids with Diselenides and Ditellurides. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 351 (10), 1586–1594, 2009.
- 55- TABARELLI, G., ALBERTO, E. E., DEOBALD, A. M., MARIN, G., RODRIGUES, O. E. D., DORNELLES, L., BRAGA, A. L. Ionic Liquid: An Efficient and Reusable Media for Seleno- and Thioester Synthesis Promoted by Indium. *Tetrahedron Letters*, 51 (43), 5728–5731, 2010.
- 56- BARBOSA, F. A. R., CANTO, R. F. S., SABA, S., RAFIQUE, J., BRAGA, A. L. Synthesis And Evaluation Of Dihydropyrimidinone-Derived Selenoesters As MultiTargeted Directed Compounds Against Alzheimer's Disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24 (22), 5762-5770, 2016.
- 57- PERIN, G., JACOB, R. G., DUTRA, L. G., DE AZAMBUJA, F., DOS SANTOS, G. F. F., LENARDÃO, E. J. Addition of Chalcogenolate Anions to Terminal Alkynes Using Microwave and Solvent-Free Conditions: Easy Access to BisOrganochalcogen Alkenes. *Tetrahedron Letters*, 47 (6), 935–938, 2006.
- 58- BIEBER, L. W., DA SILVA, M. F., MENEZES, P. H. Short and Efficient Preparation of Alkynyl Selenides, Sulfides and Tellurides from Terminal Alkynes. *Tetrahedron Letters*, 45 (13), 2735–2737, 2004.
- 59- PETERLE, M. M., SCHEIDE, M. R., SILVA, L. T., SABA, S., RAFIQUE, J., BRAGA, A. L. Copper-Catalyzed Three-Component Reaction of Oxadiazoles, Elemental Se/S and Aryl Iodides: Synthesis of Chalcogenyl (Se/S)-Oxadiazoles. *Chemistry Select*, 3, 13191-13196, 2018.
- 60- THUROW, S., WEBBER, R., PERIN, G., LENARDÃO, E. J., ALVES, D. Glycerol/Hypophosphorous Acid: An Efficient System SolventReducing Agent for the Synthesis of 2-Organylselanyl Pyridines. *Tetrahedron Letters*, 54 (24), 3215–3218, 2013.
- 61- RAFIQUE, J., SABA, S., SCHNEIDER, A. R., FRANCO, M. S., SILVA, S. M., BRAGA, A. L. Metal- and Solvent-Free Approach to Access 3-Se/S-Chromones from the Cyclization of Enaminones in the Presence of Dichalcogenides Catalyzed by KIO<sub>3</sub>. *ACS Omega*, 2 (5), 2280-2290, 2017.
- 62- BRAGA, A. L., LÜDTKE, D. S., PAIXÃO, M. W., ALBERTO, E. E., STEFANI, H. A., JULIANO, L. Straightforward Synthesis of Non-Natural Selenium Containing 71 Amino Acid Derivatives and Peptides. *European Journal of Organic Chemistry*, (20), 4260–4264, 2005.
- 63- BRAGA, A. L., WESSJOHANN, L. A., TAUBE, P. S., GALETTO, F. Z., DE ANDRADE, F. M. Straightforward Method for the Synthesis of Selenocysteine and Selenocystine Derivatives from L-Serine Methyl Ester. *Synthesis*, (18), 3131–3137, 2010.
- 64- SOARES, L. C., ALBERTO, E. E., SCHWAB, R. S., TAUBE, P. S., NASCIMENTO, V., RODRIGUES, O. E. D., BRAGA, A. L. Ephedrine-Based Diselenide: A Promiscuous Catalyst Suitable to Mimic the Enzyme Glutathione Peroxidase (GPx) and to Promote Enantioselective C–C Coupling Reactions. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 10 (32), 6595–6599, 2012.

- 65- DEVILLANOVA, F. A., DU MONT, W. Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium. RSC, Vol. 2, Cambridge, 2013.
- 66- BRASIL, F. I. Dossiê: Os Minerais Na Alimentação. Food Ingredients Brasil, 8, 48–58, 2008.
- 67- VASCONCELOS, F. C. G C DE, SILVA, L. P DA, ALMEIDA, A. V. Um Pouco Da História Dos Explosivos : Da Pólvora Ao Prêmio Nobel. In XV Encontro Nacional de Ensino de Química, 2010.
- 68- OLIVEIRA, M. G., SOARES, B. G. Influência Do Sistema de Vulcanização Nas Propriedades Da Mistura NBR/EPDM. Polímeros: Ciência e Tecnologia, 12 (1), 11– 19. 2002.
- 69- WEDEMEYER, W. J., WELKER, E., NARAYAN, M., SCHERAGA, H. A. Disulfide Bonds and Protein Folding. Biochemistry, 39 (15), 4207–4216, 2000.
- 70- COREY, E. J., CHAYKOVSKY, M. Dimethylsulfoxonium Methylide. Journal of the American Chemical Society, 84 (2), 867–868, 1962.
- 71- BRUICE, P. Y. Química Orgânica, 4a., Pearson Prentice: São Paulo, Vol. 1, 2006.
- 72- SUN, P., YANG, D., WEI, W., JIANG, M., WANG, Z., ZHANG, L., ZHANG, H., ZHANG, Z., WANG, Y., WANG, H. Green Chemistry, 19, 4785-4791, 2017.
- 73- McGARRIGLE, E. M., MYERS, E. L., OLLA, O., SHAW, M. A., RICHES, S. L., AGGARWAL, V. K. Chalcogenides as Organocatalysts,. Chemical Reviews, 107 (12), 584183, 2007.
- 74- ZIMMERMAN, J. B., ANASTAS, P. T., ERYTHROPEL, H.C., LEITNER, W. Designing For A Green Chemistry Future. Science, 367 (6476), 397-400, 2020.
- 75- ROSCHANGAR, F., SHELSON, R. A., SENANAYAKE, C. H., Overcoming Barriers to Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry – The Green Aspiration Level TM Concept. Green Chemistry, 17(2), 752 – 768, 2015.
- 76- NOYORI, R. Synthesizing Our Future. Nature Chemistry, 1 (1), 5 – 6, 2009.
- 77- ANASTAS, P. T., WARNER, J. C. Green Chemistry: Theory and Practice. Oxford University Press, New York, 1998.
- 78- 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.
- 79- MURAI, M., TAKAMI, K., TAKESHIMA, H., TAKAI, K. Iridium-Catalyzed Dehydrogenative Silylation of Azulenes Based on Regioselective C–H Bond Activation. Organic Letters, 17 (7), 1798 – 1801, 2015.

- 80- 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.
- 81- MAYAKRISHNAN, S., ARUN, Y., BALACHANDRAN, C., EMI, N., MURALIDHARAN, D., PERUMAL, P.T. Synthesis of Cinnolines via Rh(III)-Catalysed 75 Dehydrogenative C–H/N–H Functionalization: Aggregation Induced Emission and Cell Imaging. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14 (6), 1958 – 1968, 2016.
- 82- SUN, C. –L.; SHI, Z. –J. Transition-metal-free coupling reactions. *Chem. Rev.* v. 114, p. 9219-9280, 2014.
- 83- FINKBEINER, P., NACHTSHEIM, B. J. Iodine in Modern Oxidation Catalysis. *Synthesis*, 45 (8), 979 – 999, 2013.
- 84- Varvoglis, A.; *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, Academic Press, Inc.: San Diego, 1997.
- 85- Wirth, T., ed.; *Hypervalent iodine chemistry –Modern developments in organic synthesis*, Springer: Berlin, 2003, vol. 224.
- 86- Moriarty, R. M.; *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2893.
- 87- Richardson, R. D.; Wirth, T.; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2006, 45, 4402.
- 88- Zhdankin, V. V.; Stang, P. J.; *Chem. Rev.* 2008, 108, 5299.
- 89- Pouysegu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S.; *Tetrahedron* 2010, 66, 2235.
- 90- Zhdankin, V. V.; *J. Org. Chem.* 2011, 76, 1185.
- 91- Silva, L. F., Jr; Olofsson, B.; *Nat. Prod. Rep.* 2011, 28, 1722.
- 92- Liang, H.; Ciufolini, M. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2011, 50, 11849.
- 93- 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.; Kloos, L.; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2011, 50, 11598.
- 94- Silva, L. F., Jr.; *Molecules* 2006, 11, 421.
- 95- Merritt, E. A.; Olofsson, B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009, 48, 9052.
- 96- Koser, G. F.; *Aldrichimica Acta* 2001, 34, 89.
- 97- Zhdankin, V. V.; *Arkivoc* 2009, 1.
- 98- Satam, V.; Harad, A.; Rajule, R.; Pati, H.; *Tetrahedron* 2010, 66, 7659.
- 99- Duschek, A.; Kirsch, S. F.; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2011, 50, 1524.

- 100- LINLIN XING, YONG ZHANG, BING LI, YUNFEI DU. In Situ Formation of RSCl/ArSeCl and Their Application to the Synthesis of 4-Chalcogenylisocumarins/Pyrones from o-(1-Alkynyl)benzoates and (Z)-2-Alken-4-ynoates. *Organic Letters* 2019 21 (10), 3620-3624.
- 101- SHANQING TAO, LINGZHI XU, KAIYUE YANG, JIANING ZHANG, AND YUNFEI DU. Construction of the 2-Amino-1,3-selenazole Skeleton via PhICl<sub>2</sub>/KSeCN Mediated Selenocyanation/Cyclization. *Organic Letters* 2022, 24, 4187-4191.
- 102- 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-Sulfenylated Indoles. *The Journal of Organic Chemistry* 2021, 86, 17274-17281.
- 103- ZHENYANG YU, DONGKE ZHANG, XIAOXIAN LI, BEIBEI ZHANG, ZHIFANG YANG, YAN QIAN, AND YUNFEI DU. Synthesis of 4-Chalcogenylated Isoxazoles Mediated by PhICl<sub>2</sub> and Diorganyl Disulfides/Diselenides. *Asian Journal Organic of Chemistry* 2021, 10, 3015-3019.
- 104- Myers, Rusty L. The 100 most important chemical compounds : a reference guide / Richard L. Myers. p 36-37.
- 105- McMurray, J. (2000) *Organic Chemistry*, 5th edn. Brooks/Cole Publishing Co., Pacific Grove, CA. p 155-156.
- 106- 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, *Dalton Trans.* 2017, 46, 6570; b) J. Gu, Z.-Q. Zhao, Y. Ding, H.-L. Chen, Y.W. Zhang, C.-H. Yan, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 8363; c) A. Patra, Y. H. Wijsboom, G. Leitus, M. Bendikov, *Chem. Mater.* 2011, 23, 896; d) R. L. Brutchey, *Acc. Chem. Res.* 2015, 48, 2918.
- 107- 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, *ACS Chem. Biol.* 2016, 11, 821–841; d) T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 10074–10076; *Angew. Chem.* 2015, 127, 10212–10214; e) M. Doering, L. A. Ba, N. Lilienthal, C. Nicco, C. Scherer, M. Abbas, A. A. P. Zada, R. Coriat, T. Burkholz, L. Wessjohann, M. Diederich, F. Batteux, M. Herling, C. Jacob, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 6954–6963; f) D. Manna, G. Roy, G. Muges, *Acc. Chem. Res.* 2013, 46, 2706–2715; g) S. Kumar, J. Yan, J.-F. Poon, V. P. Singh, X. Lu, M. K. Ott, L. Engman, S. Kumar, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 3729–3733; *Angew. Chem.* 2016, 128, 3793–3797; h) 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, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018, 503, 1291–1297; i) Z. Wen, J. Xu, Z. Wang, H. Qi, Z. Bai, Q. Zhang, K. Bao, Y. Wu, W. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 90, 184–194.
- 108- a) L. Engman, D. Stern, H. Frisell, K. Vessman, B. Ek, C. M. Andersson, *Bioorg. 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. 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. Llima, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 4669–4673; d) J. Rodrigues, S. Saba, A. C. Joussef, J. Rafique, A. L. Braga, *Asian J. Org. Chem.* 2018, 7, 1819–1824.

109- JANH RODRIGUES, SUMBAL SABA, ANTÔNIO C. JOUSSEF, JAMAL RAFIQUE, AND ANTONIO L. BRAGA. KIO<sub>3</sub>-Catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H Bond Selenylation/Sulfenylation of (Hetero)arenes: Synthesis of Chalcogenated (Hetero)arenes and their Evaluation for AntiAlzheimer Activity. *Asian Journal Organic of Chemistry* 2018, 7, 1819-1824.

110- 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*, 2020, 18, 5210.

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

112- ANNE G. MEIRINHO, VINÍCIUS F. PEREIRA, GUILHERME M. MARTINS, SUMBAL SABA, JAMAL RAFIQUE, ANTONIO L. BRAGA, SAMUEL R. MENDES. Electrochemical Oxidative C(sp<sup>2</sup>)-H Bond Selenylation of Activated Arenes. *European Journal of Organic Chemistry*. 2019, 6465-6469.

113- MAIKA J. LAZZARIS, GUILHERME M. MARTINS, FERNANDO R. XAVIER, ANTONIO L. BRAGA, SAMUEL R. MENDES. Versatile Electrochemical Oxidative C(sp<sup>2</sup>)-H Bond Selenylation of Resveratrol. *European Journal of Organic Chemistry*. 2021, 4411-4416.

114- GULLAPALLI KUMARASWAMY, VANKUDOTH RAMESH, MARAM GANGADHAR, AND SWARGAM VIJAYKUMAR. Catalyst and Sensitizer-Free Visible Light-Induced C(sp<sup>2</sup>)-H Chalcogenation of Arenes/ Heteroarenes with Dichalcogenides. *Asian Journal Organic of Chemistry*. 2018, 7, 1689-1697.

115- REICH, H. J., COHEN, M. L., CLARK, P. S. Reagents for Synthesis of Organoselenium Compounds: Diphenyl Diselenide and Benzeneselenenyl Chloride. *Organic Syntheses*, 59, 141-144, 1988.

116- BETTANIN, L., SABA, S., GALETTO, F. Z., MIKE, G. A., RAFIQUE, J., BRAGA, A. L. Solvent- and Metal-Free Selective Oxidation of Thiols to Disulfides Using I<sub>2</sub>/DMSO Catalytic System. *Tetrahedron Letters*, 58 (50), 4713–4716, 2017.

117- (a) YOSHIKAI, N.; WU, B.; XIANGYANG, M.; YEOW, E. K. L.; Versatile telluracycle synthesis via the sequential electrophilic telluration of C(sp<sup>2</sup>)-Zn and C(sp<sup>2</sup>)-H bonds. *Chem. Sci.* v. 8, p. 4527- 4532, 2017. (b) ACKERMANN, L.; MO, J.; GANDEEPAN, P. Photoinduced copper-catalyzed C-H chalcogenation of azoles at room temperature. *Chem. Comm.* v. 53, p. 5906-5909, 2017. (c) WALSH, P.; MAO, J.; JIA, T.; FRENSCH, G. Palladium-catalyzed debenzylative cross-coupling of aryl benzyl sulfides with aryl bromides: synthesis of diaryl sulfides. *Org. Lett.* v. 16, p. 5304-5307, 2014. (d) TANIGUCHI, N.; ONAMI, T. Magnesium-induced copper-catalyzed synthesis of unsymmetrical diaryl chalcogenide

compounds from aryl iodide via cleavage of the Se-Se or S-S bond. *J. Org. Chem.* v. 69, p. 915-920, 2004.

118- Zhdankin, V. V. ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.) 2009, 1.

119- Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* 1996 , 96, 1123.

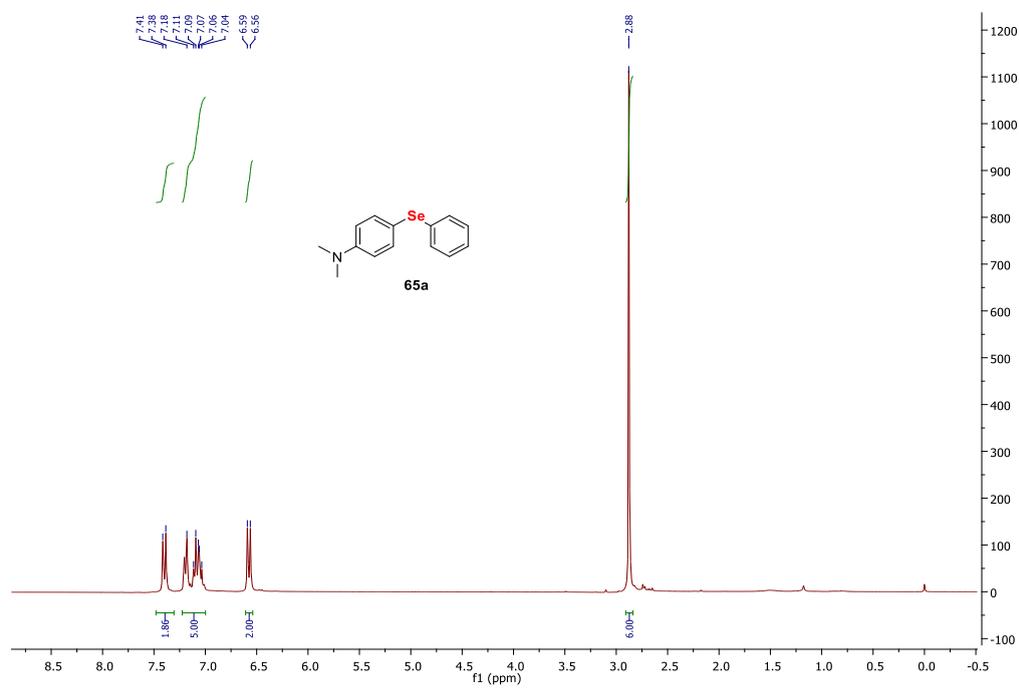
120- Varvoglis, A. *Synthesis* 1984 , 1984, 709.

121- Merkushev, E. B. *Usp. Khim.* 1987 , 56, 1444.

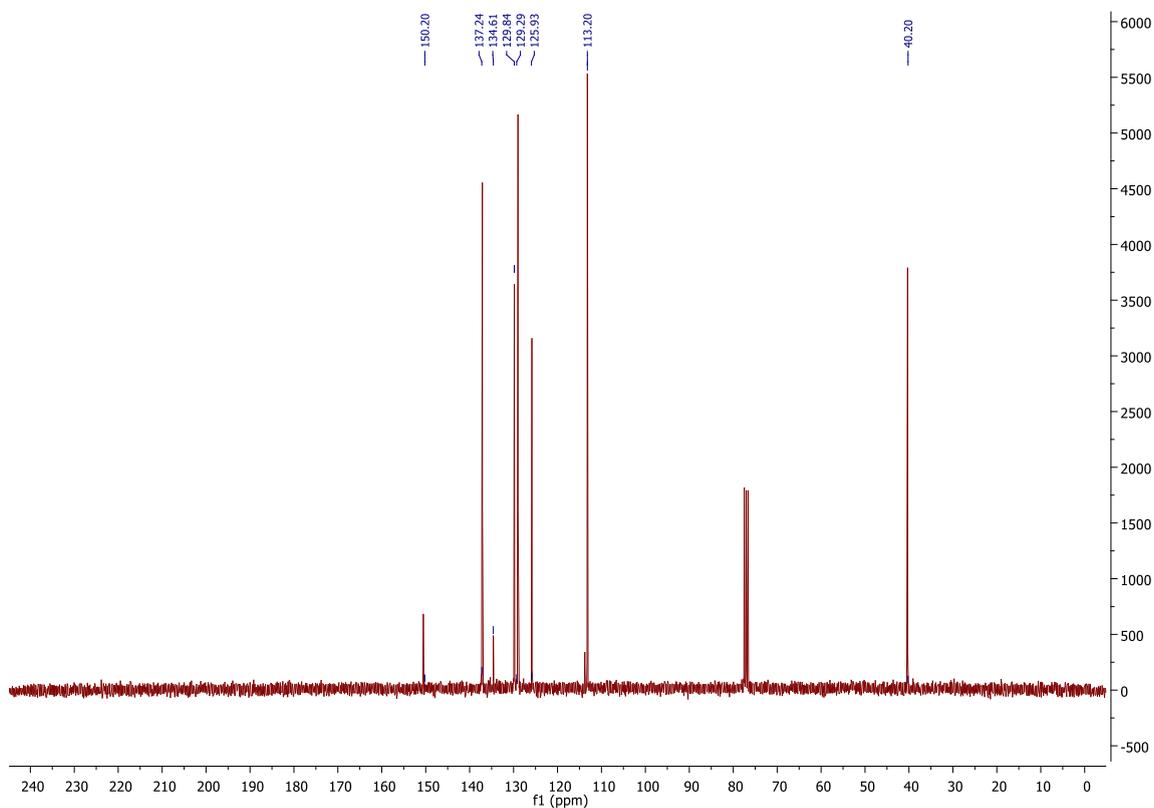
122- Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* 2002 , 102, 2523.

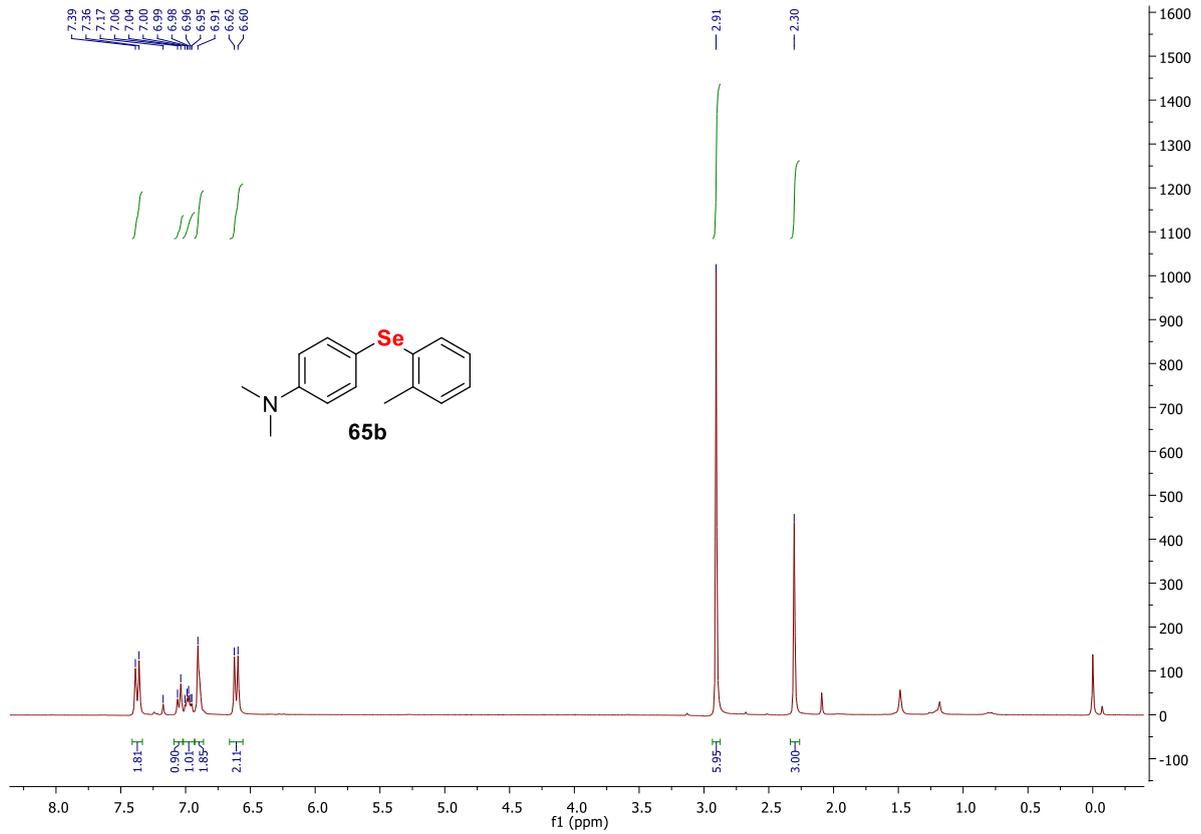
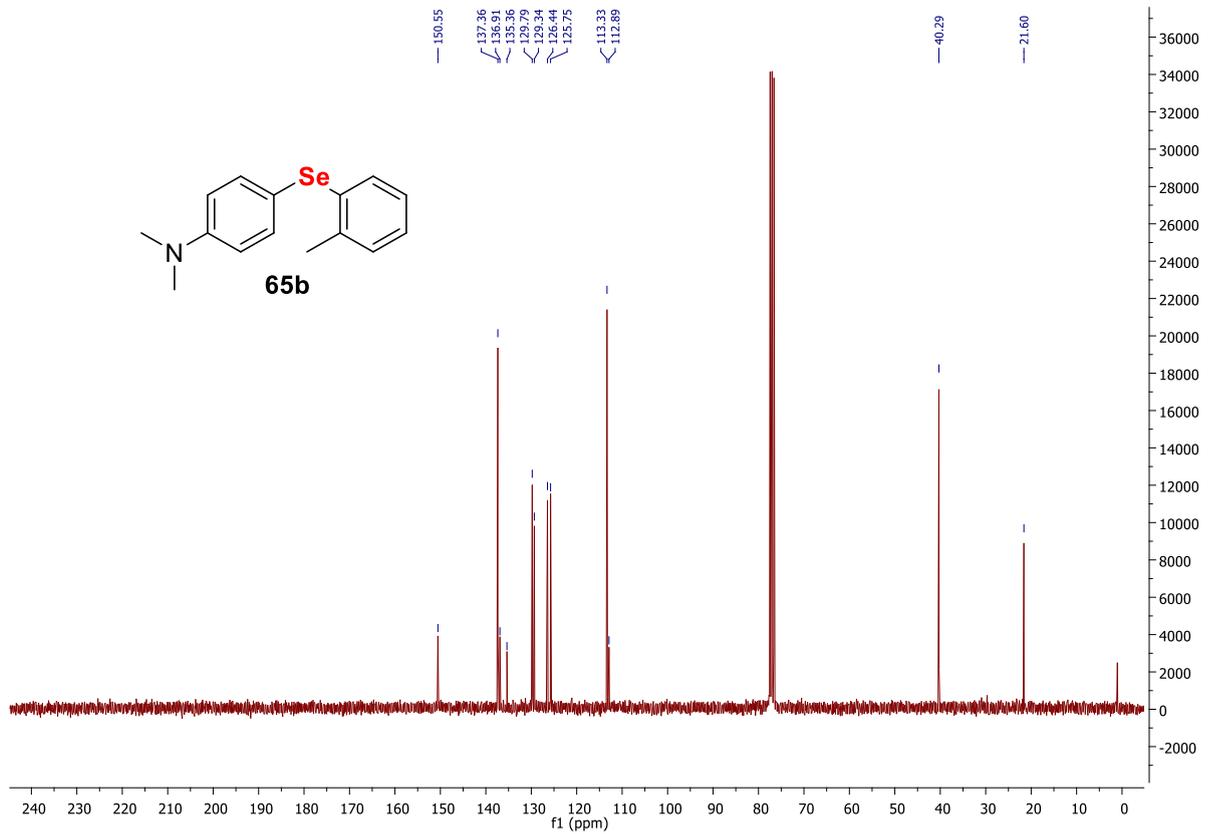
## 8 ANEXOS

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65a**.

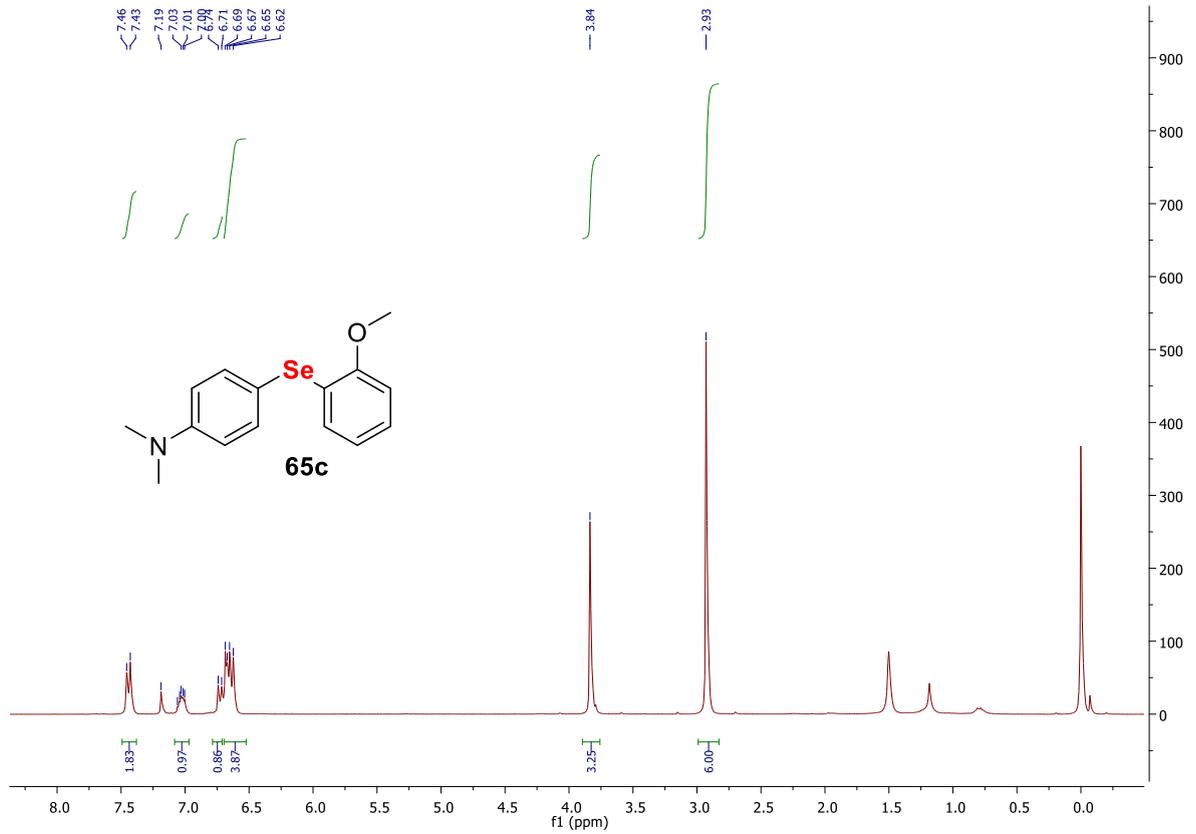


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65a**.

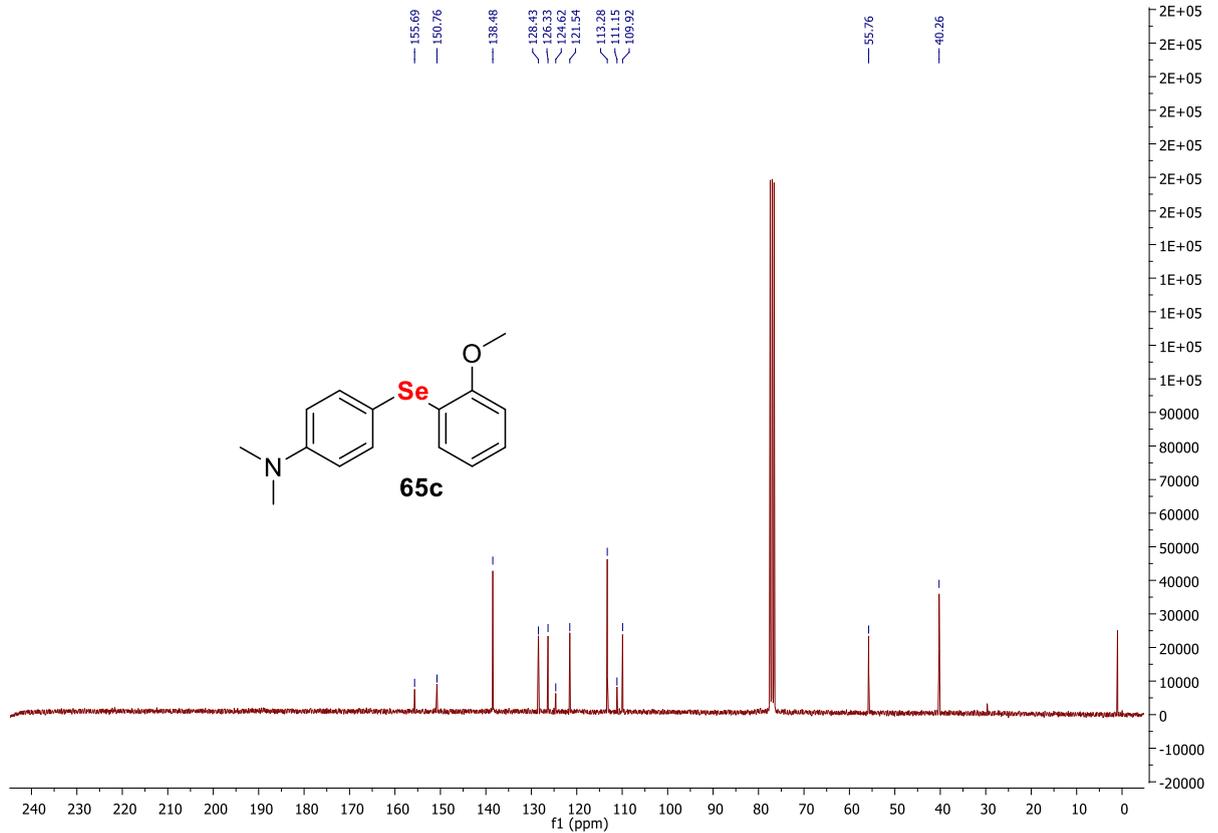


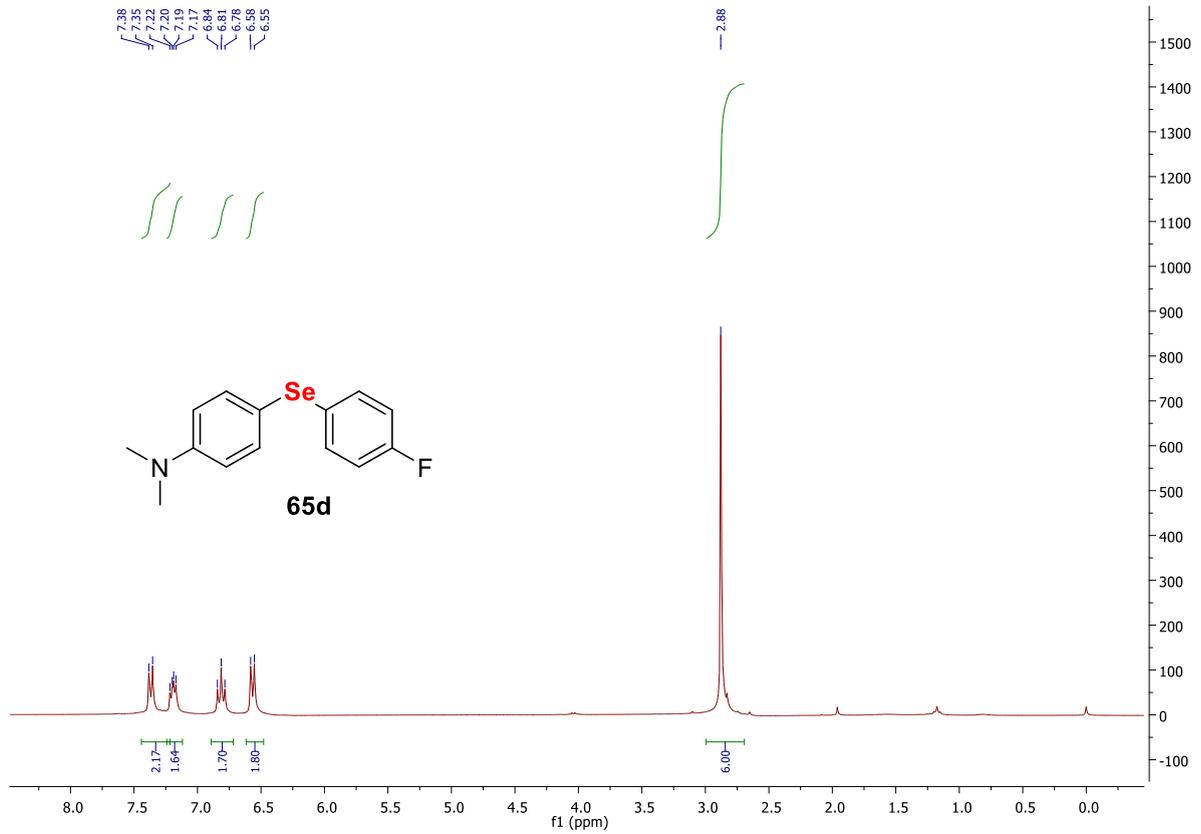
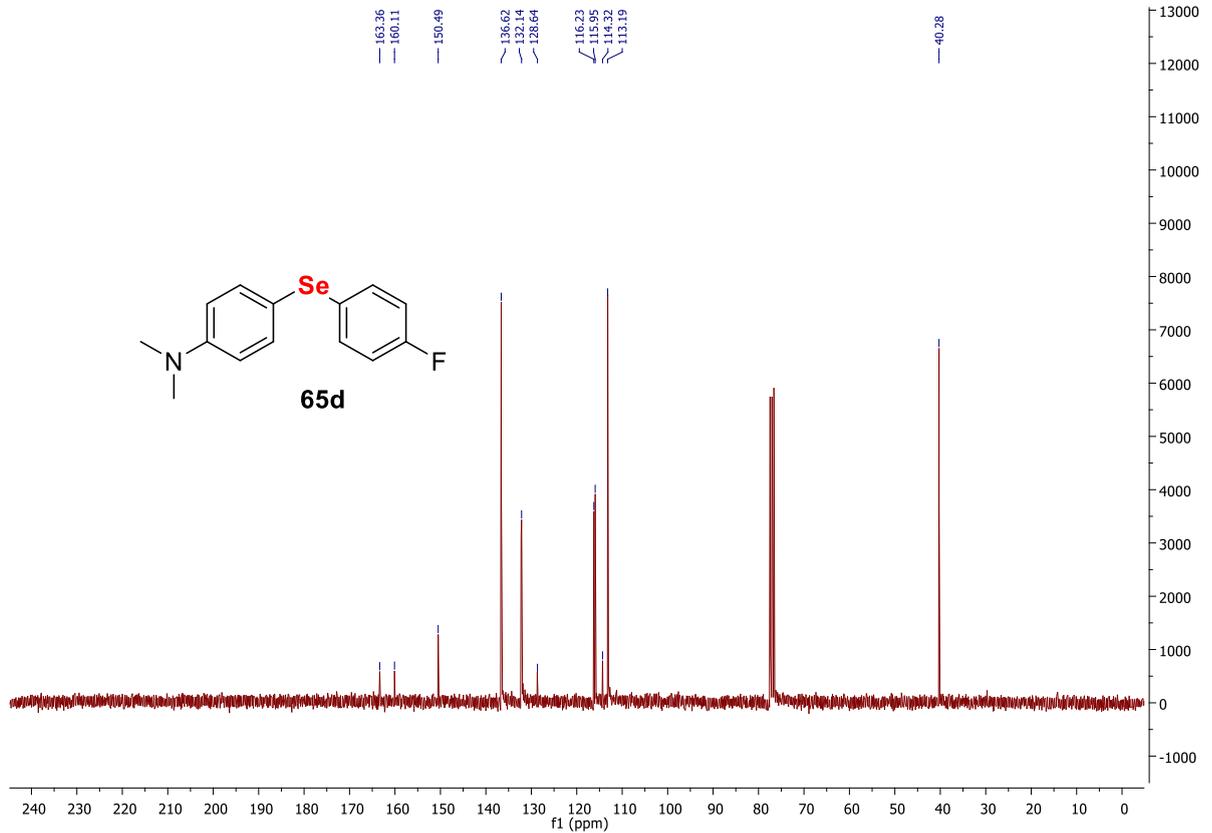
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65b**.Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65b**

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65c**.

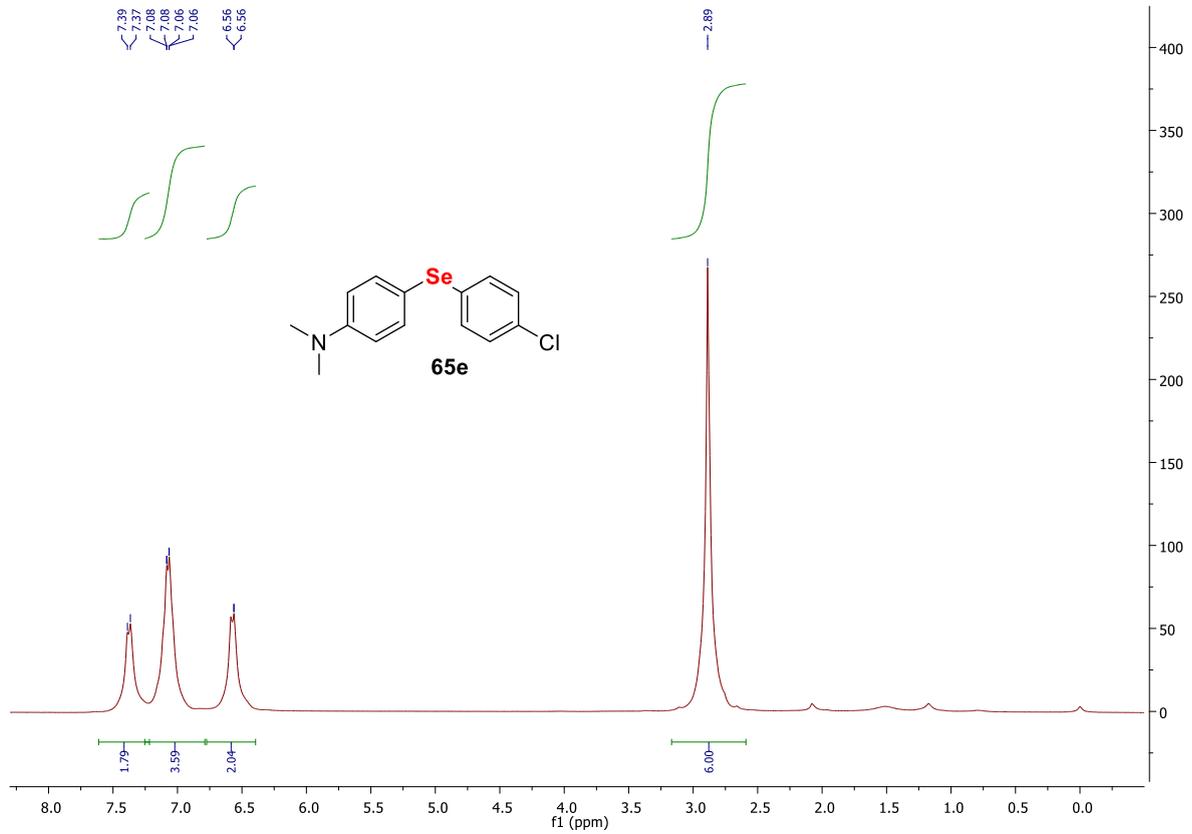


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65c**.

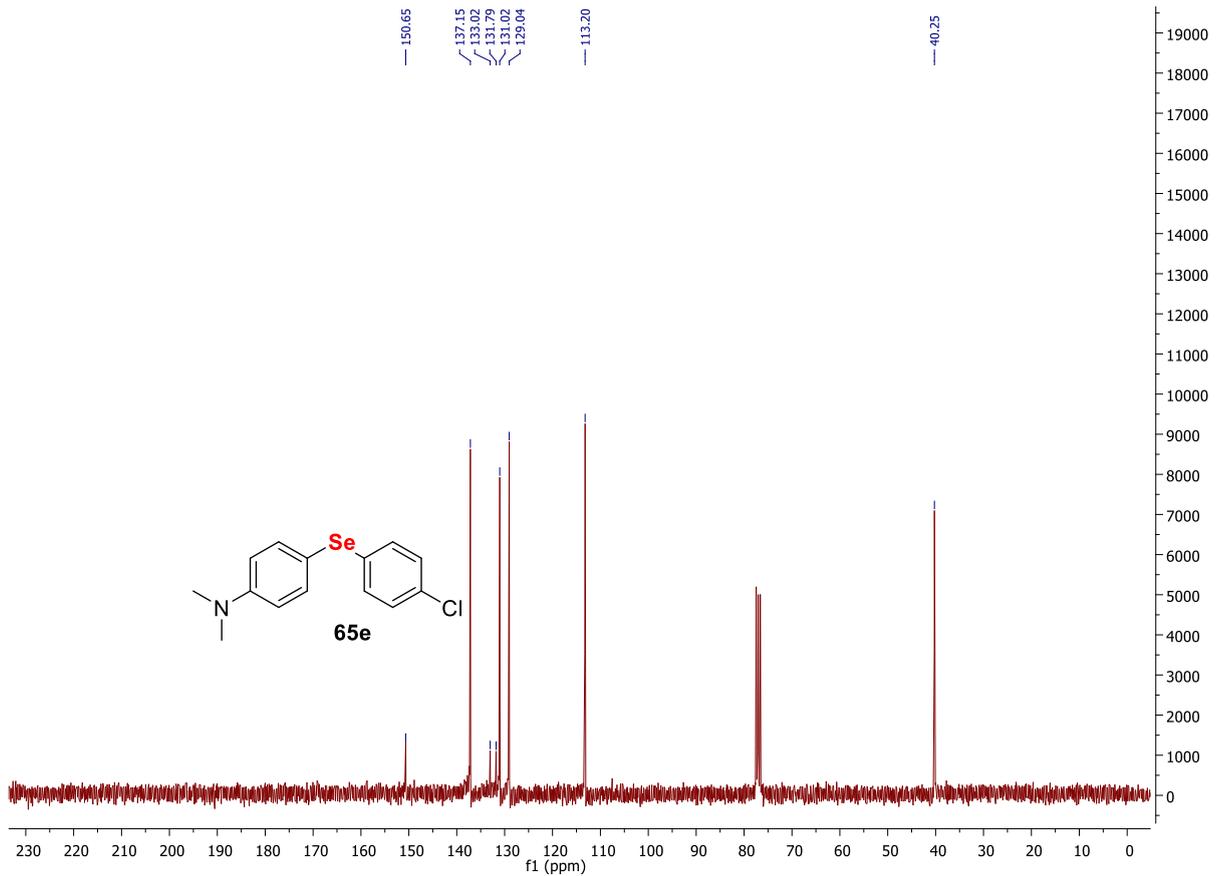


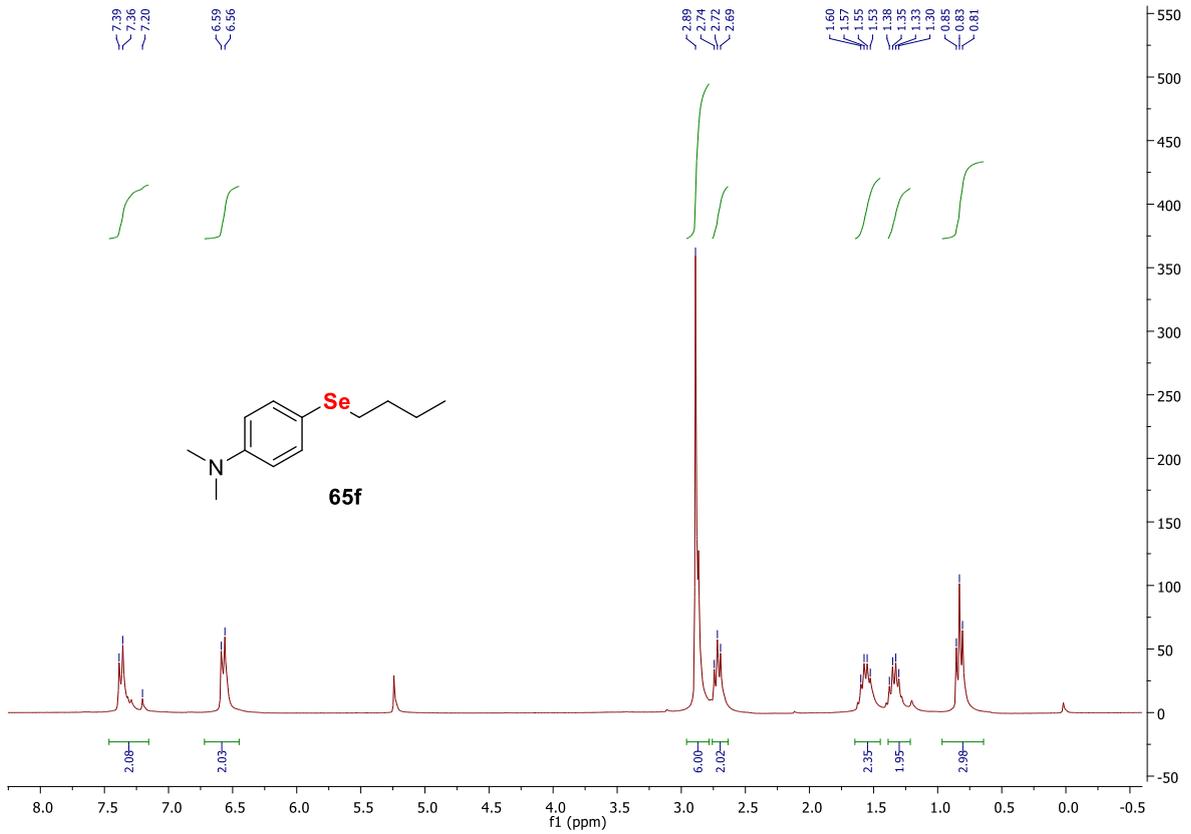
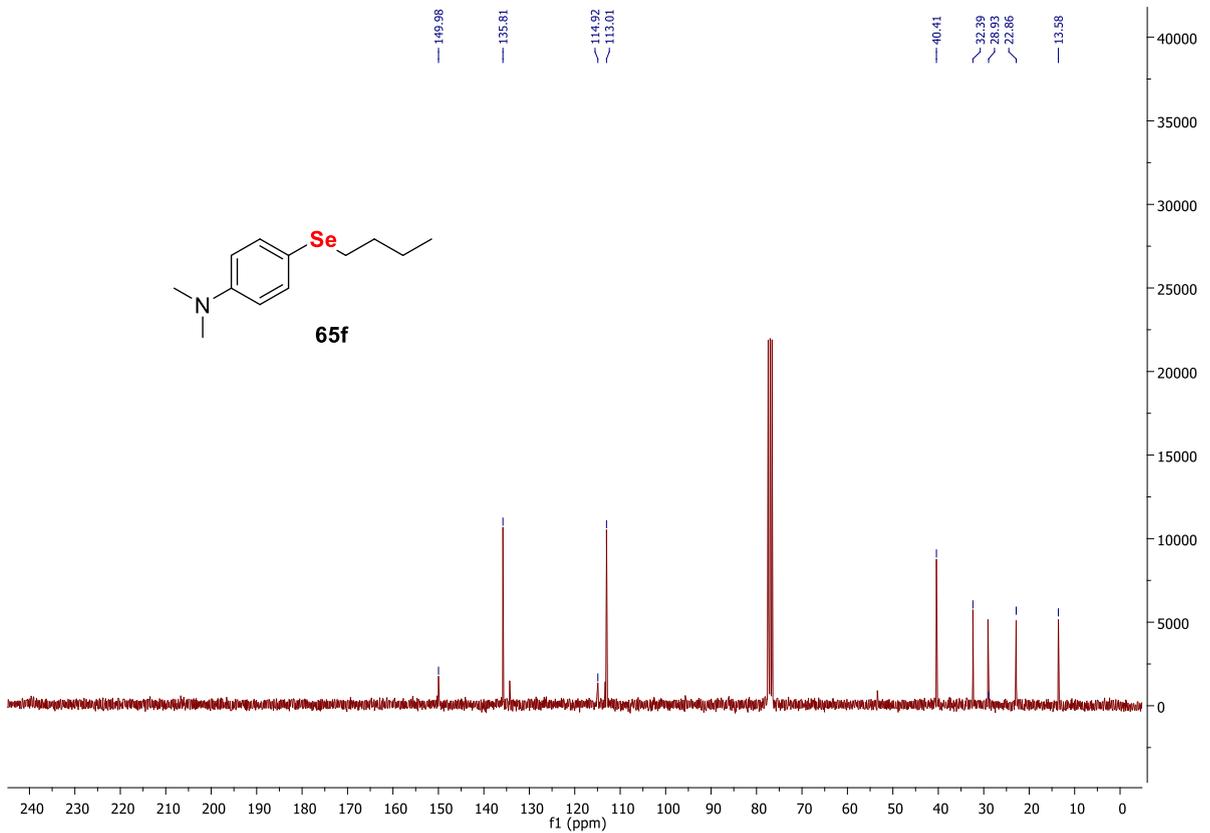
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65d**.Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65d**.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65e**.

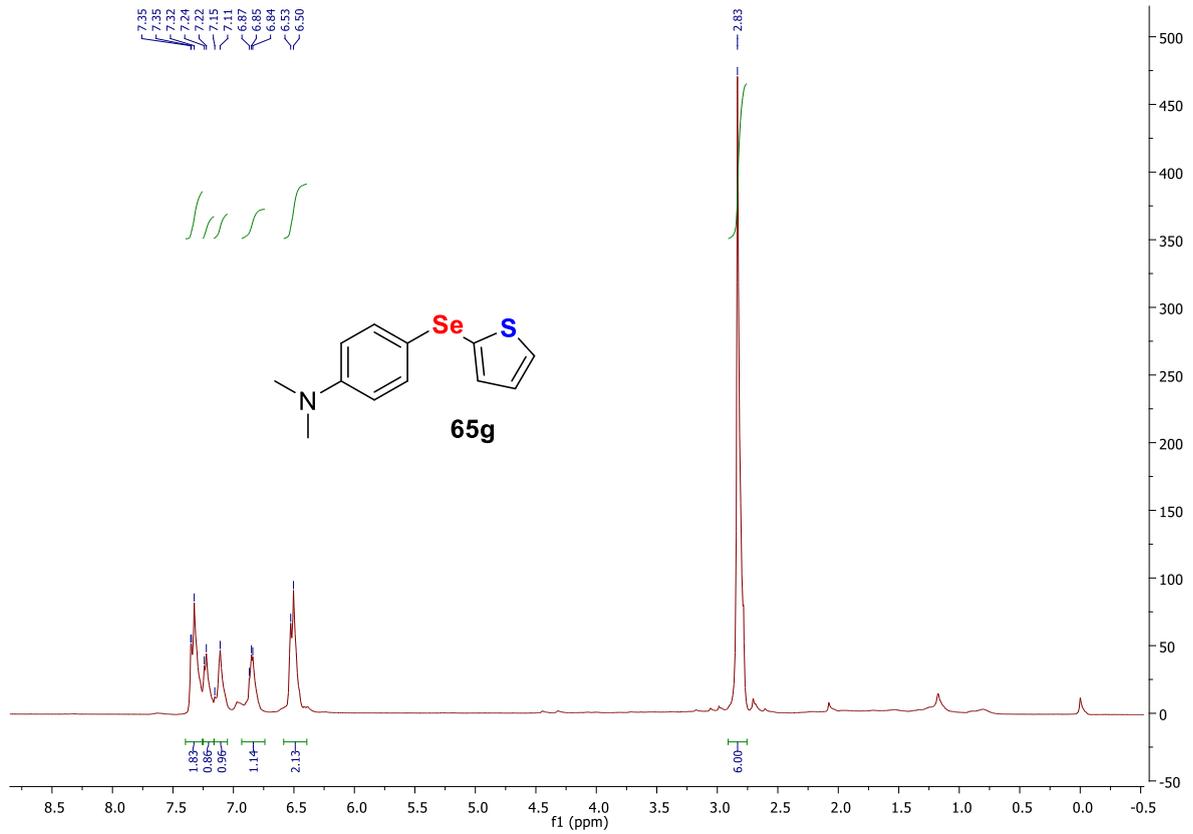


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65e**.

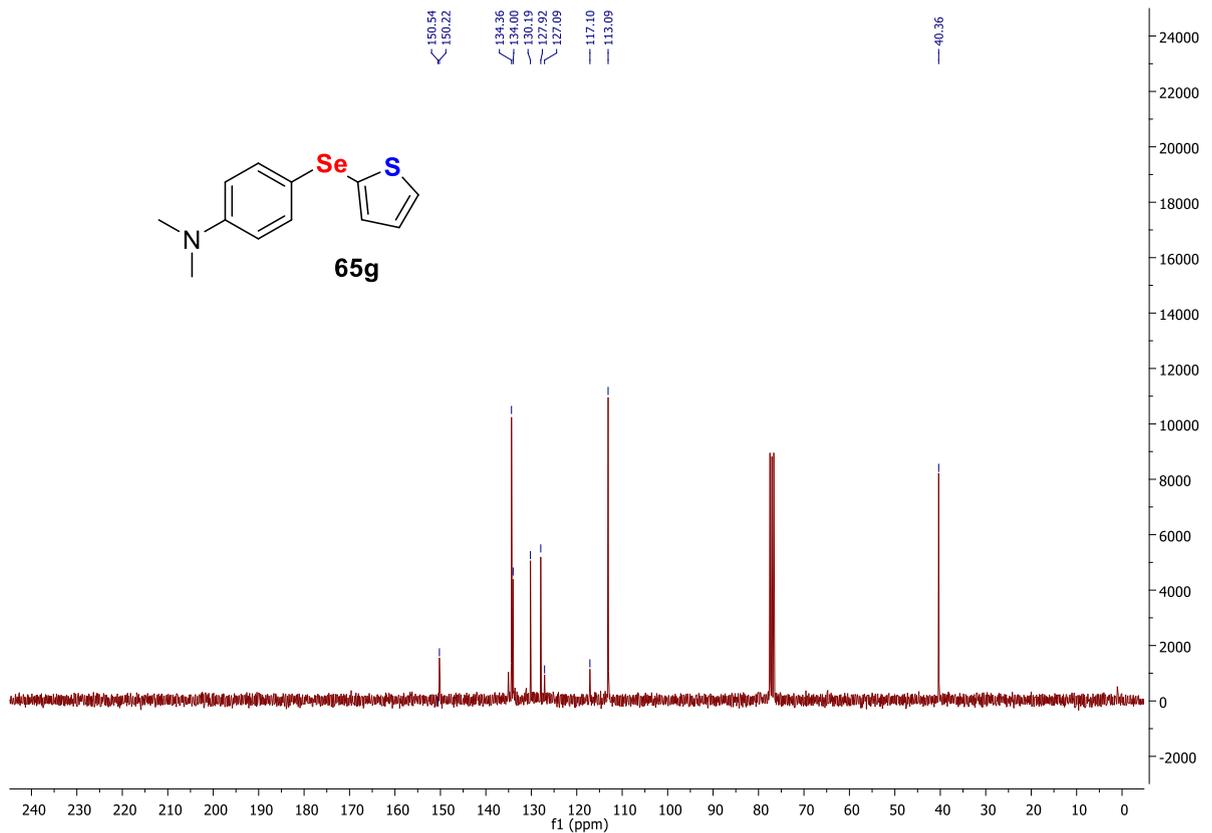


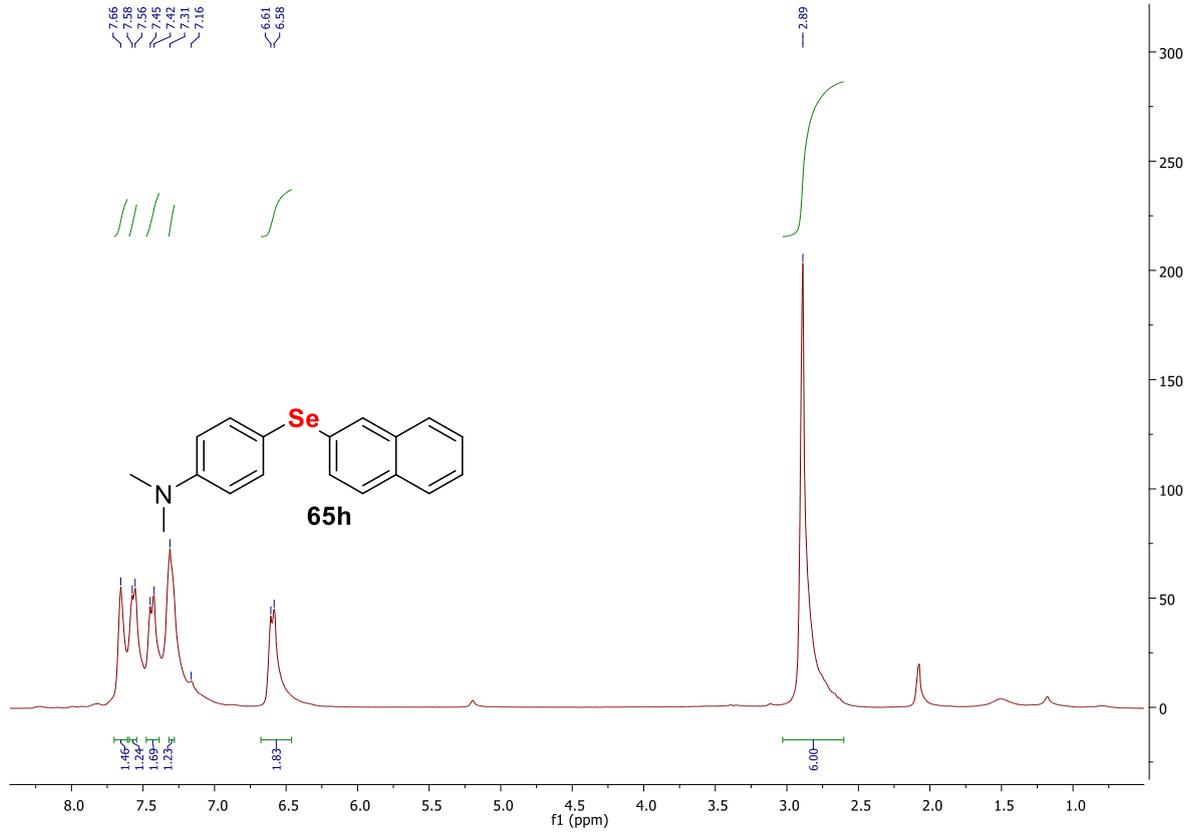
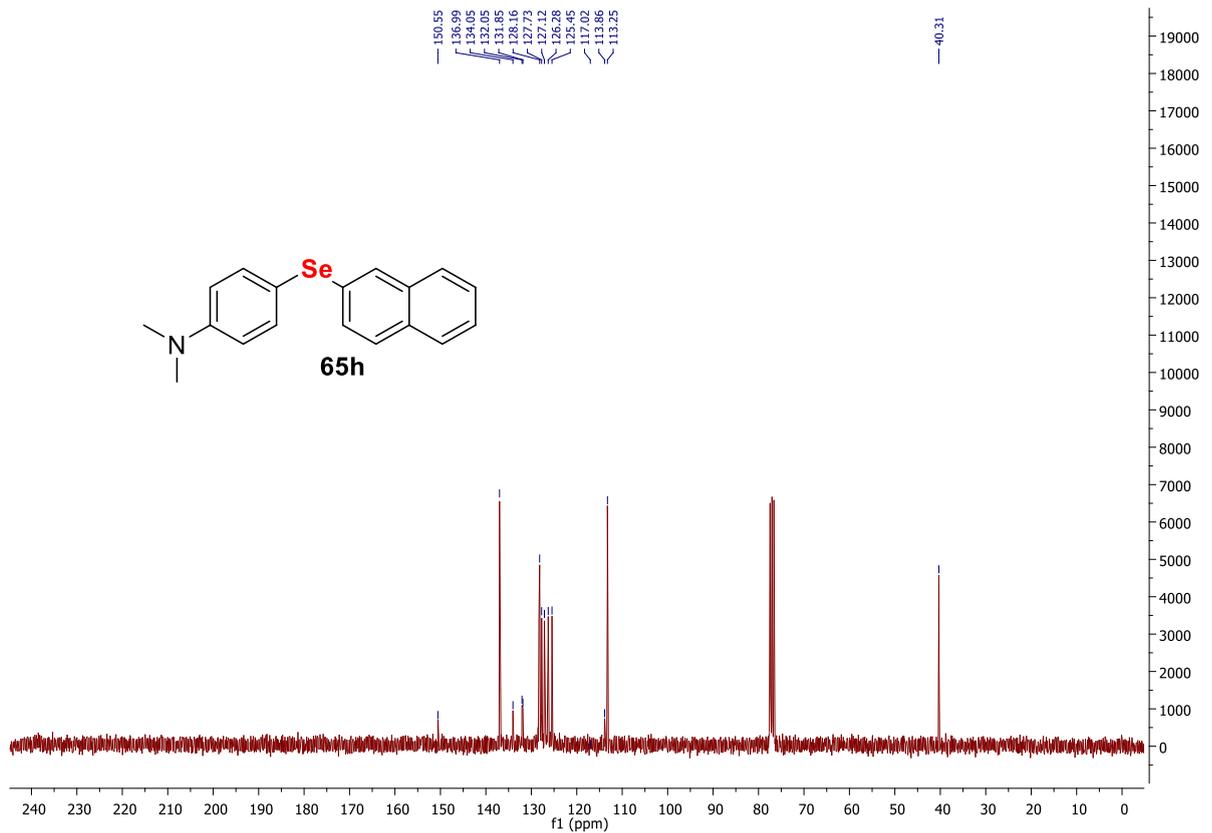
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65f**.Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65f**.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65g**.

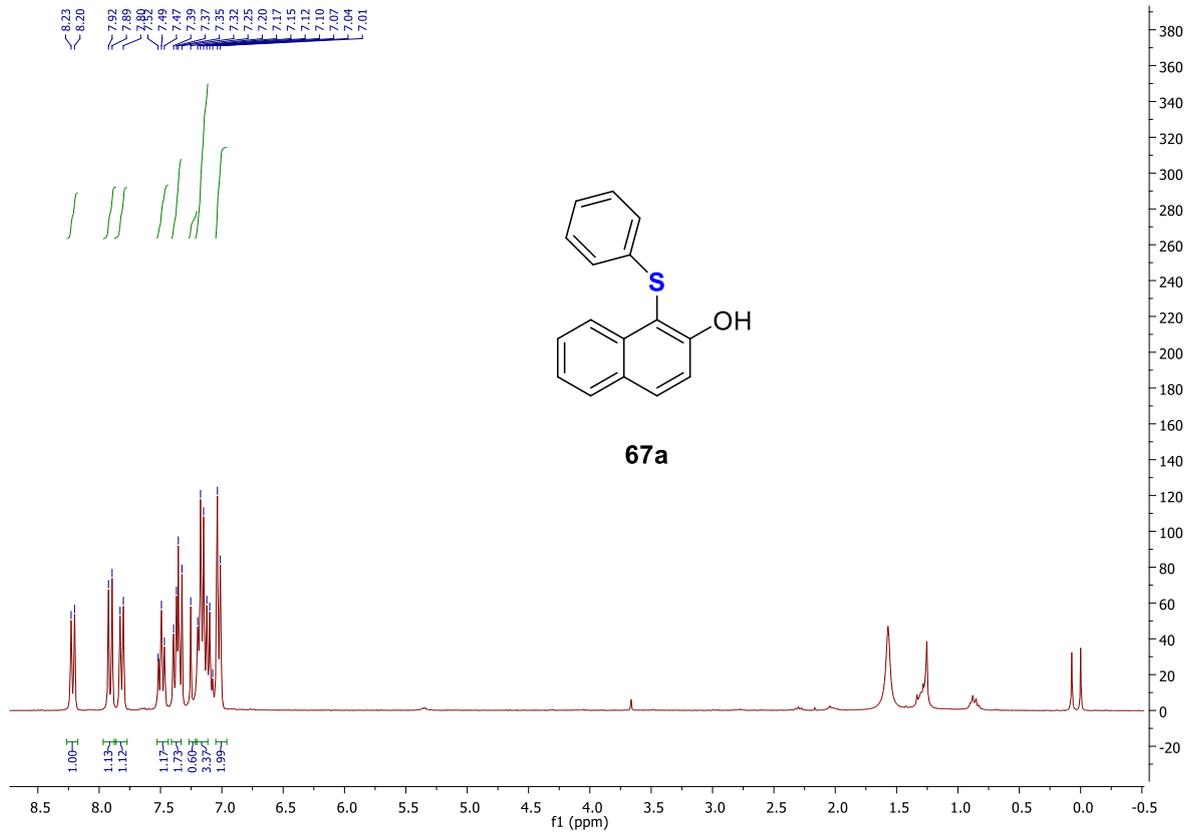


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65g**.

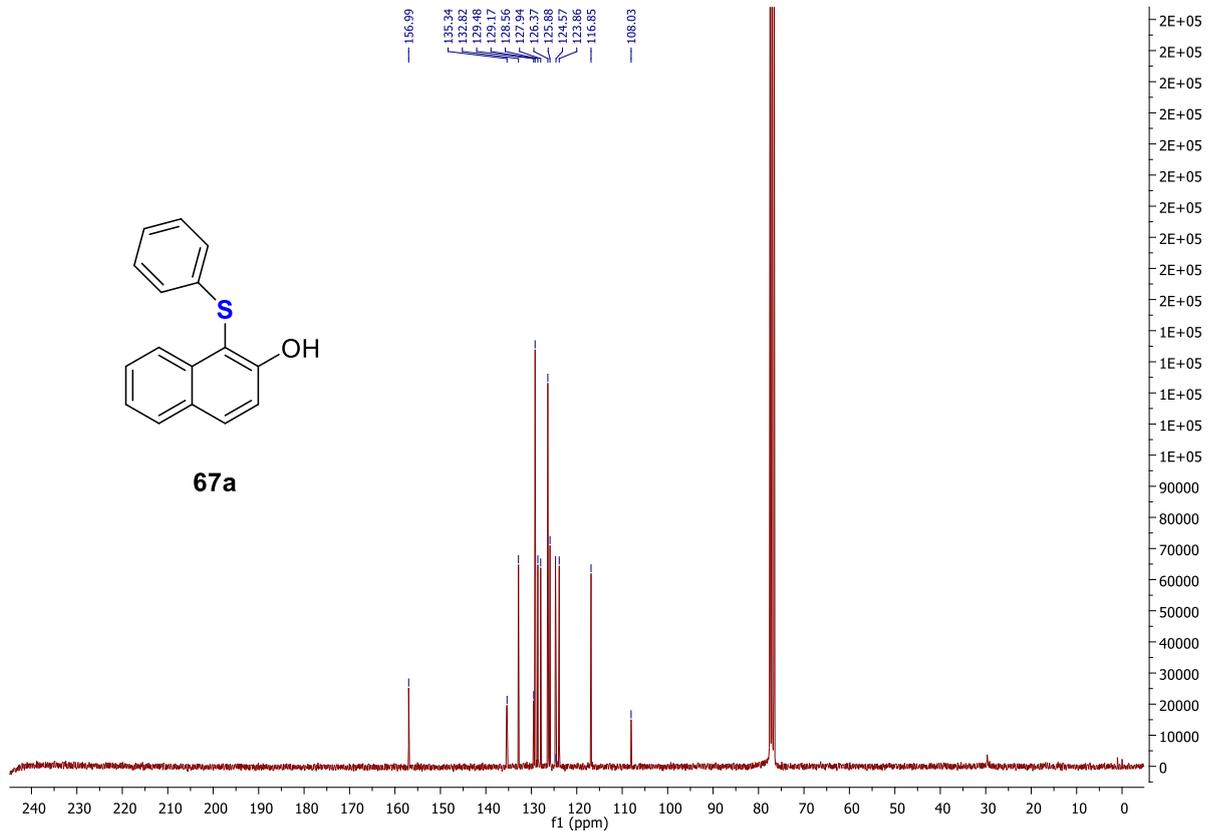


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65h**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65h**.

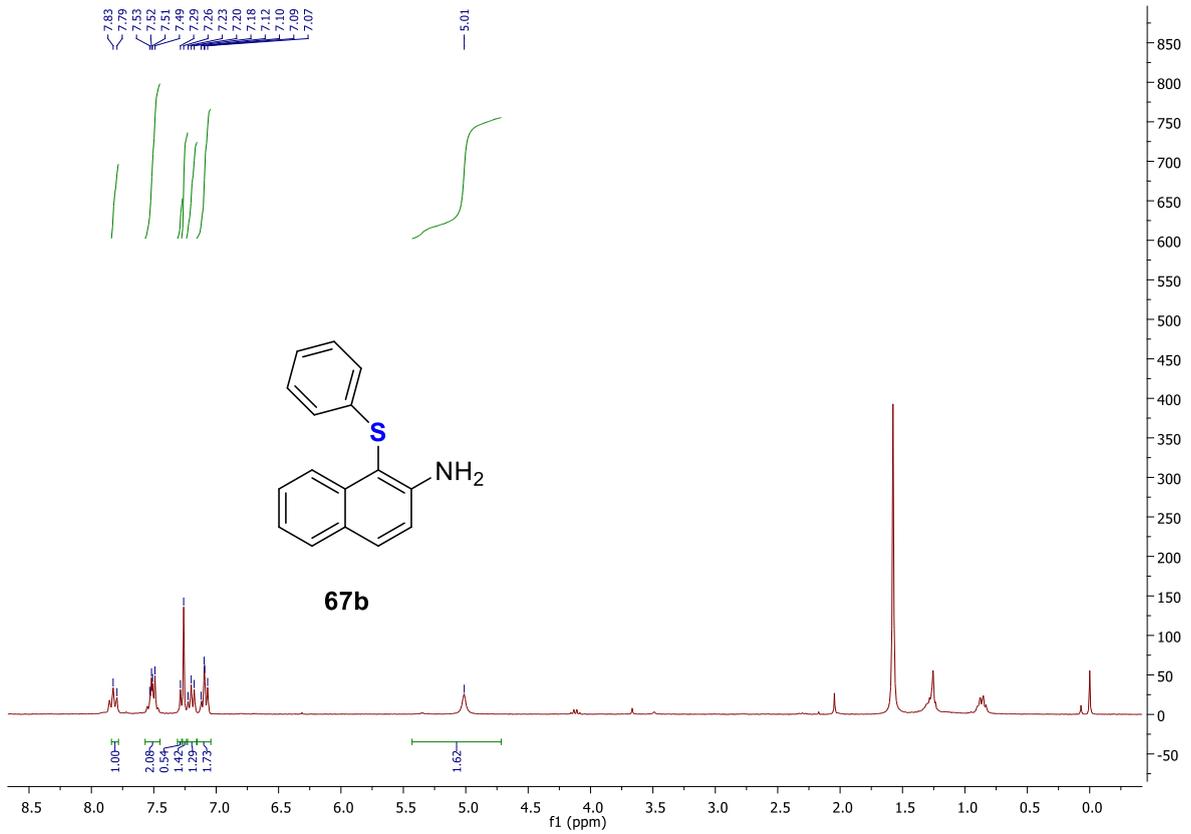
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **67a**.



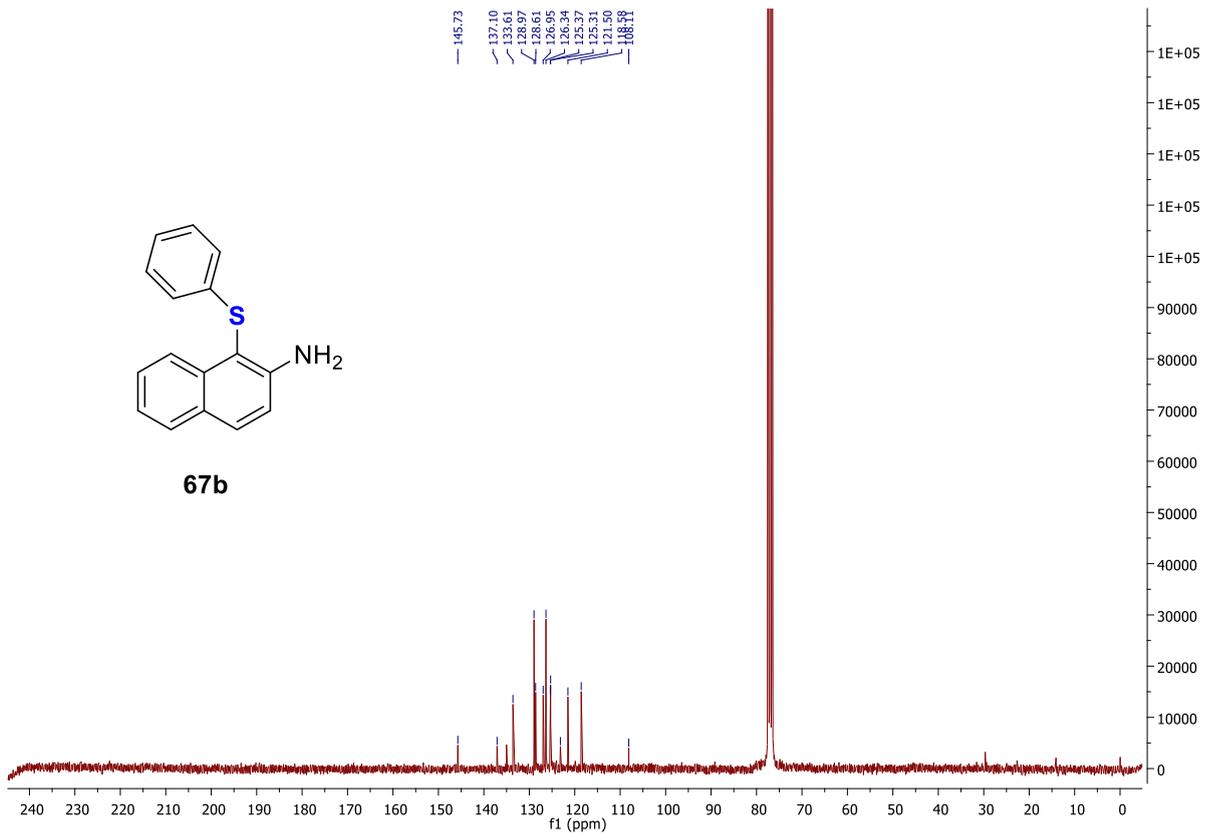
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **67a**.

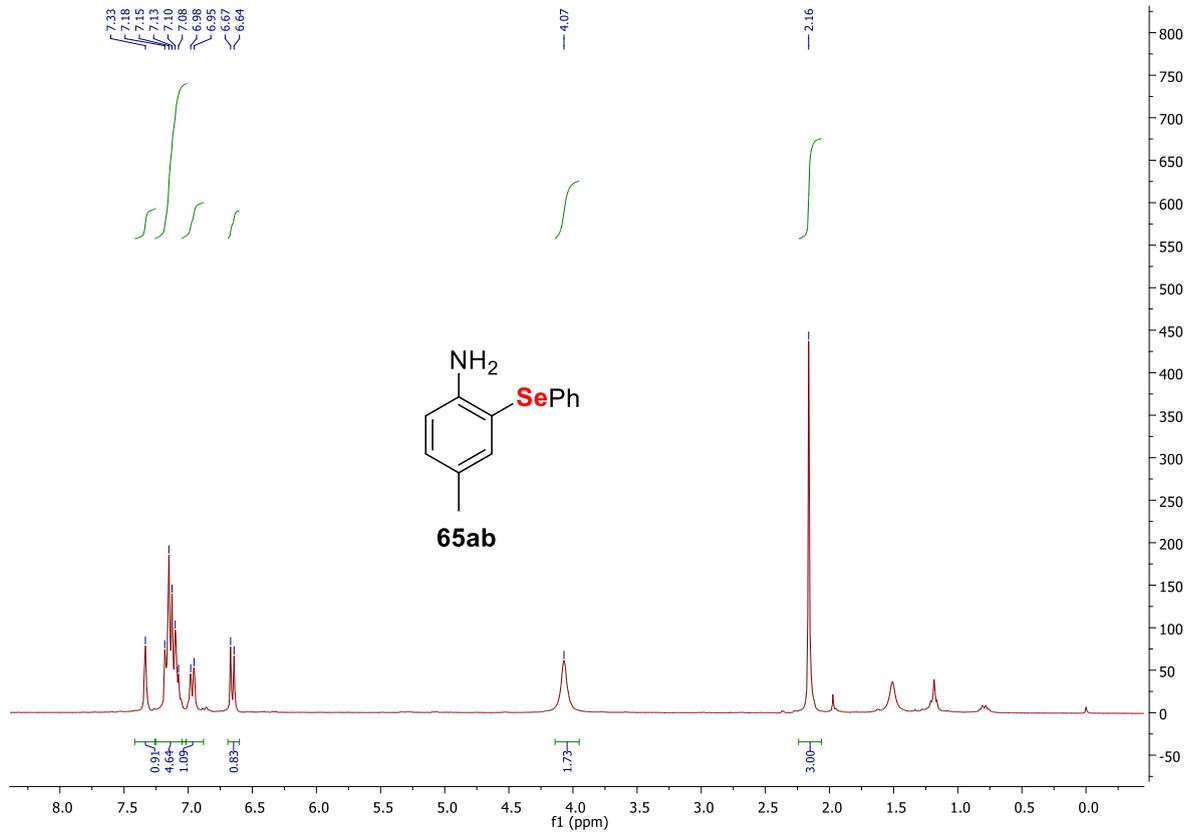
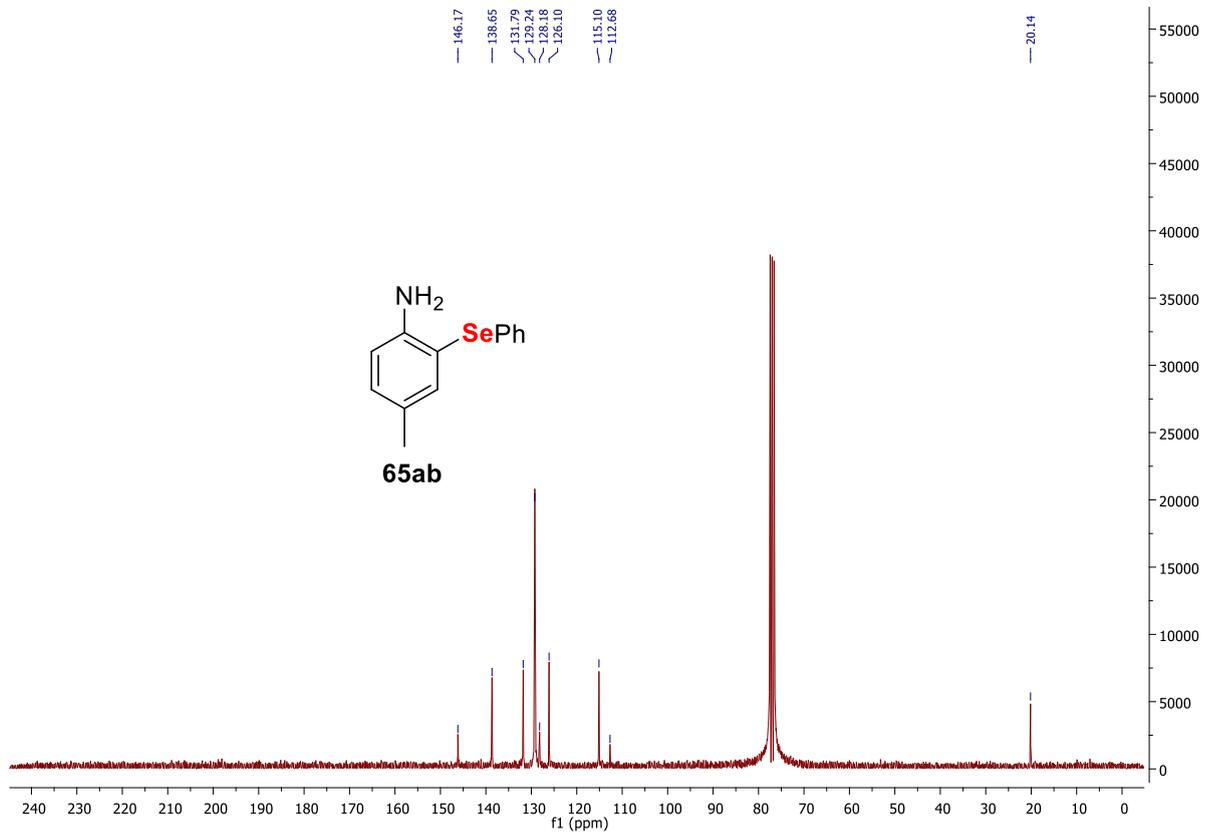


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **67b**.

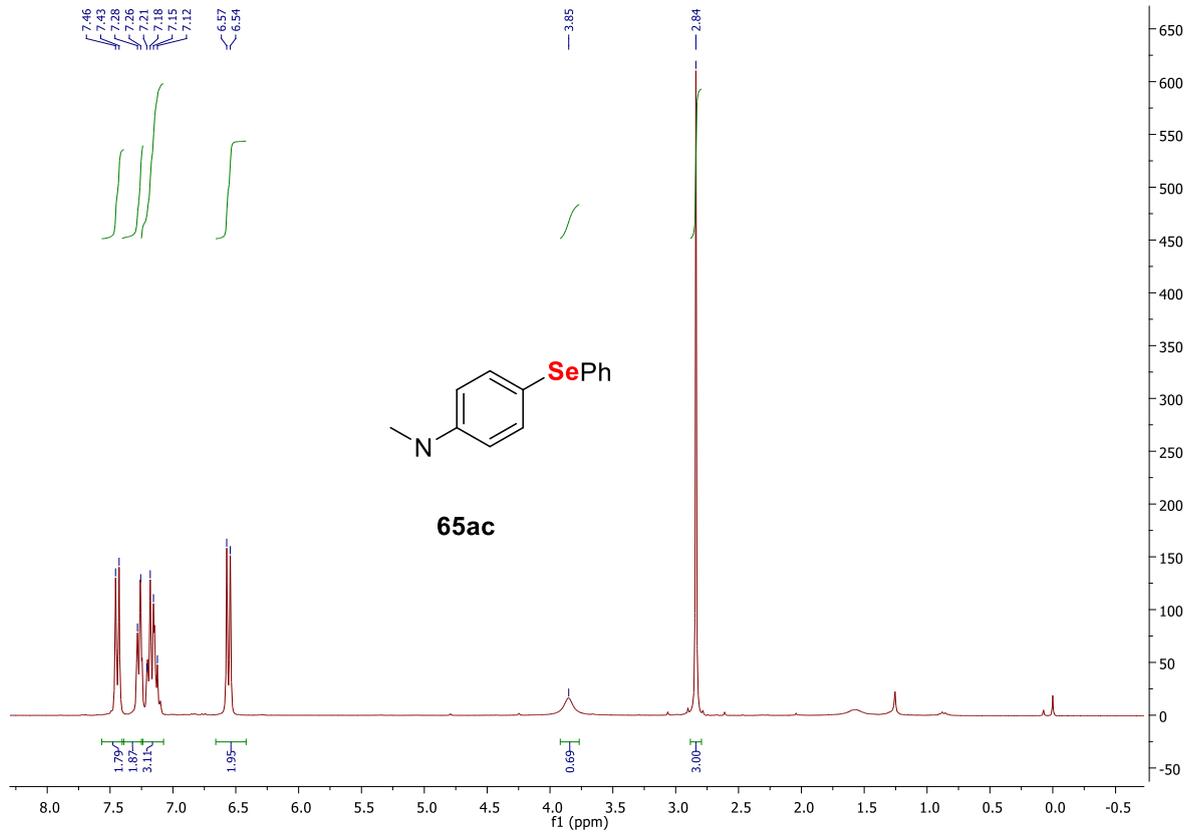


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **67b**.

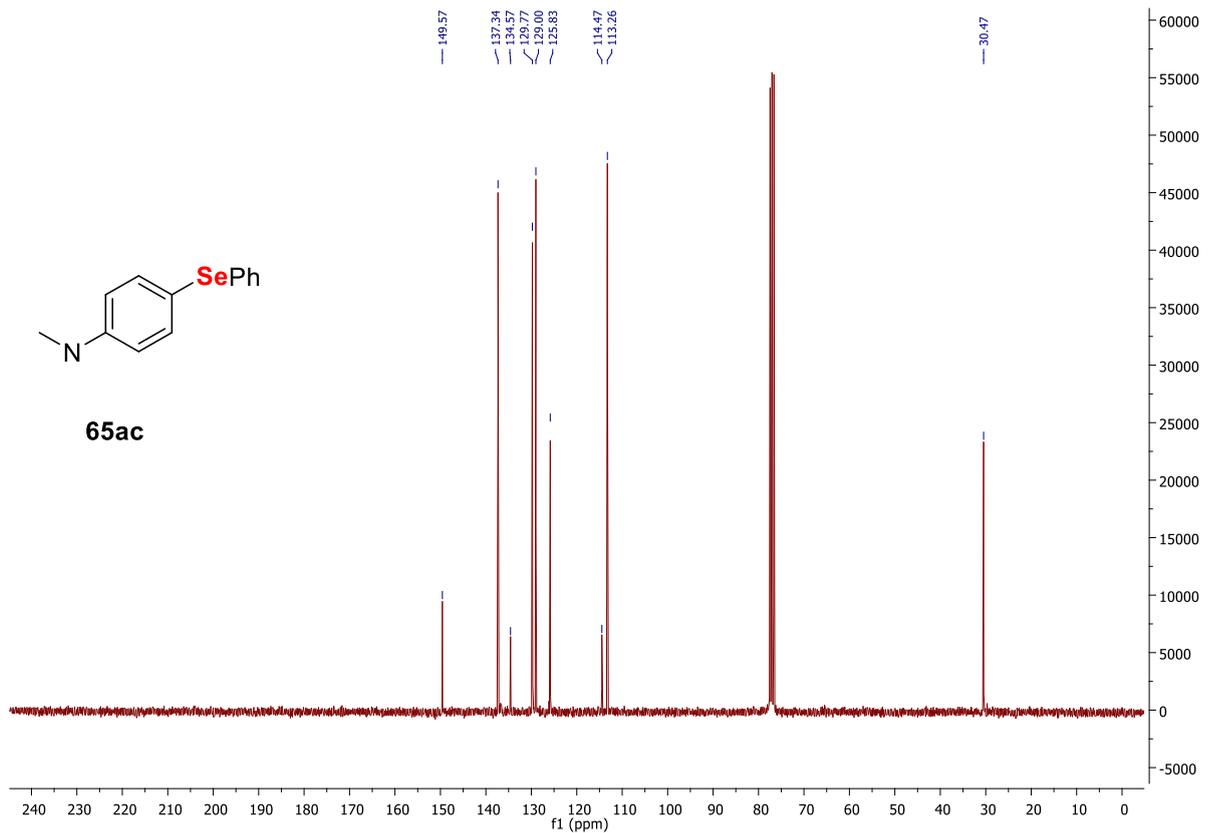


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ab**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ab**.

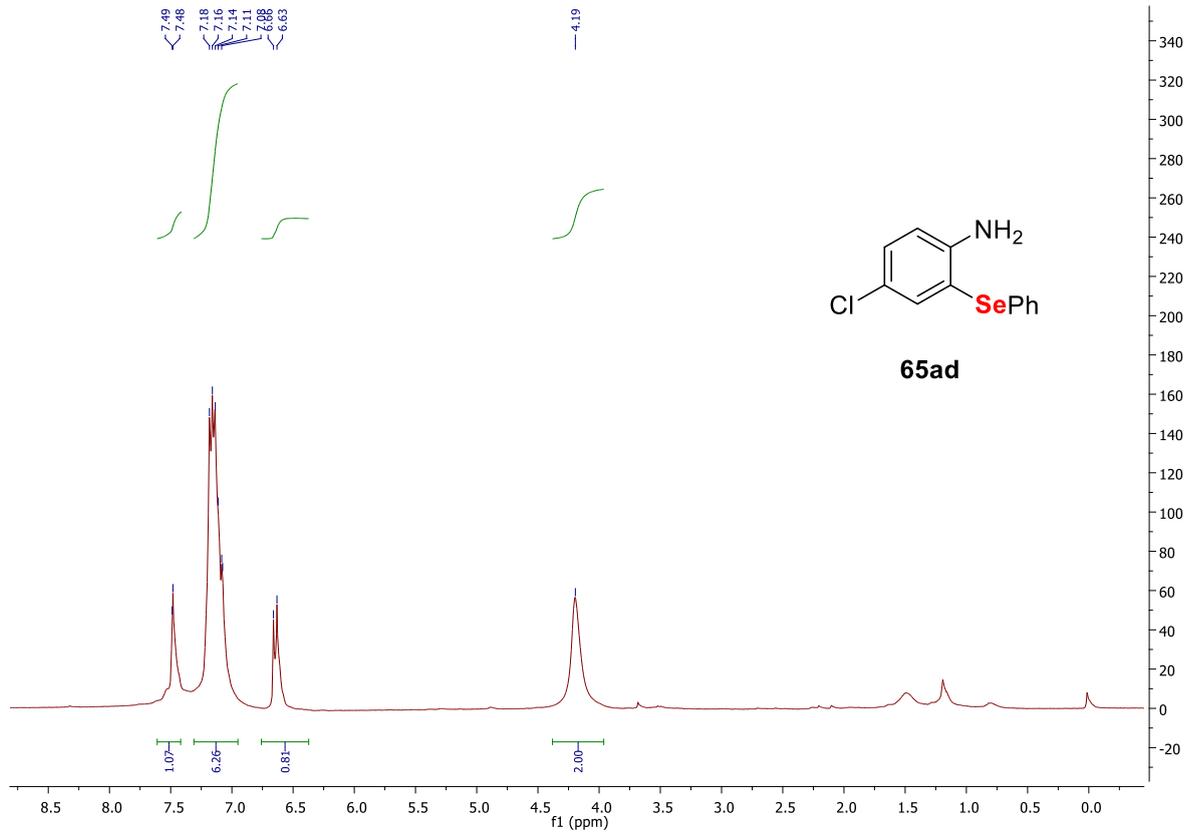
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ac**.



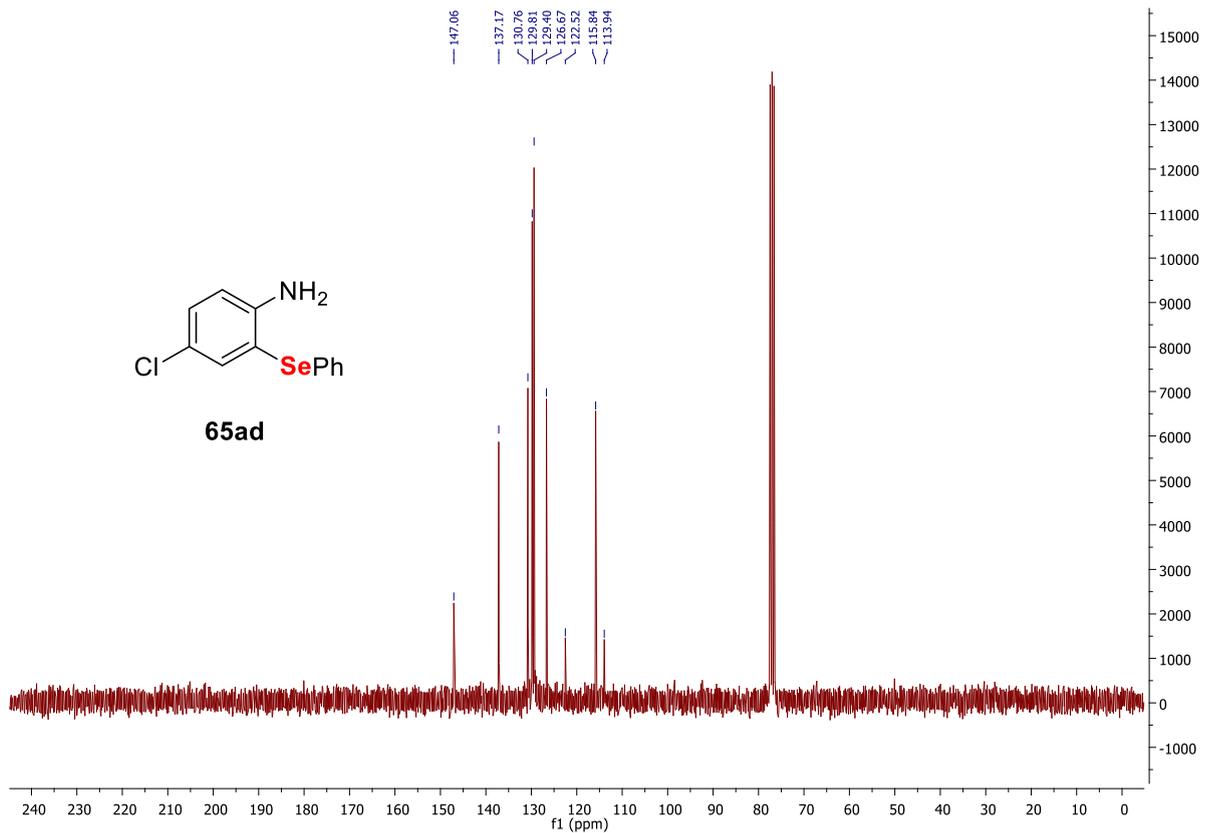
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ac**.



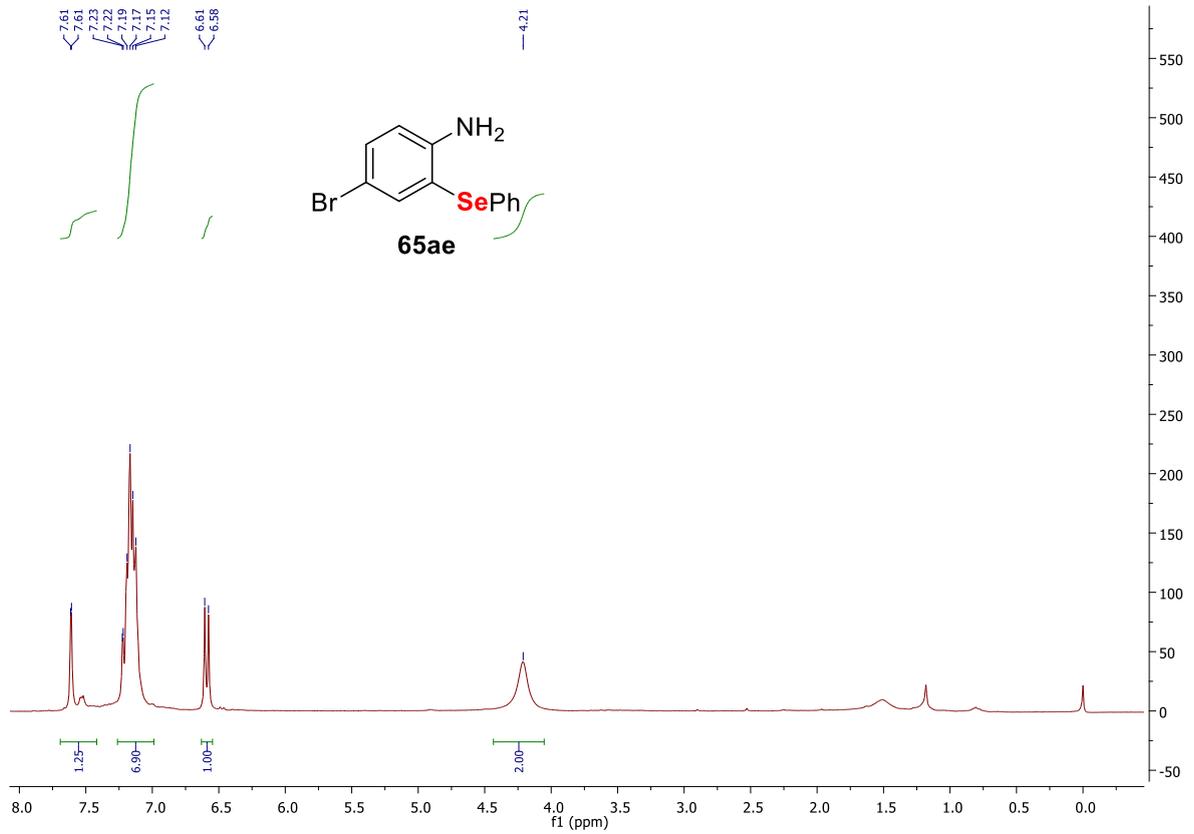
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ad**.



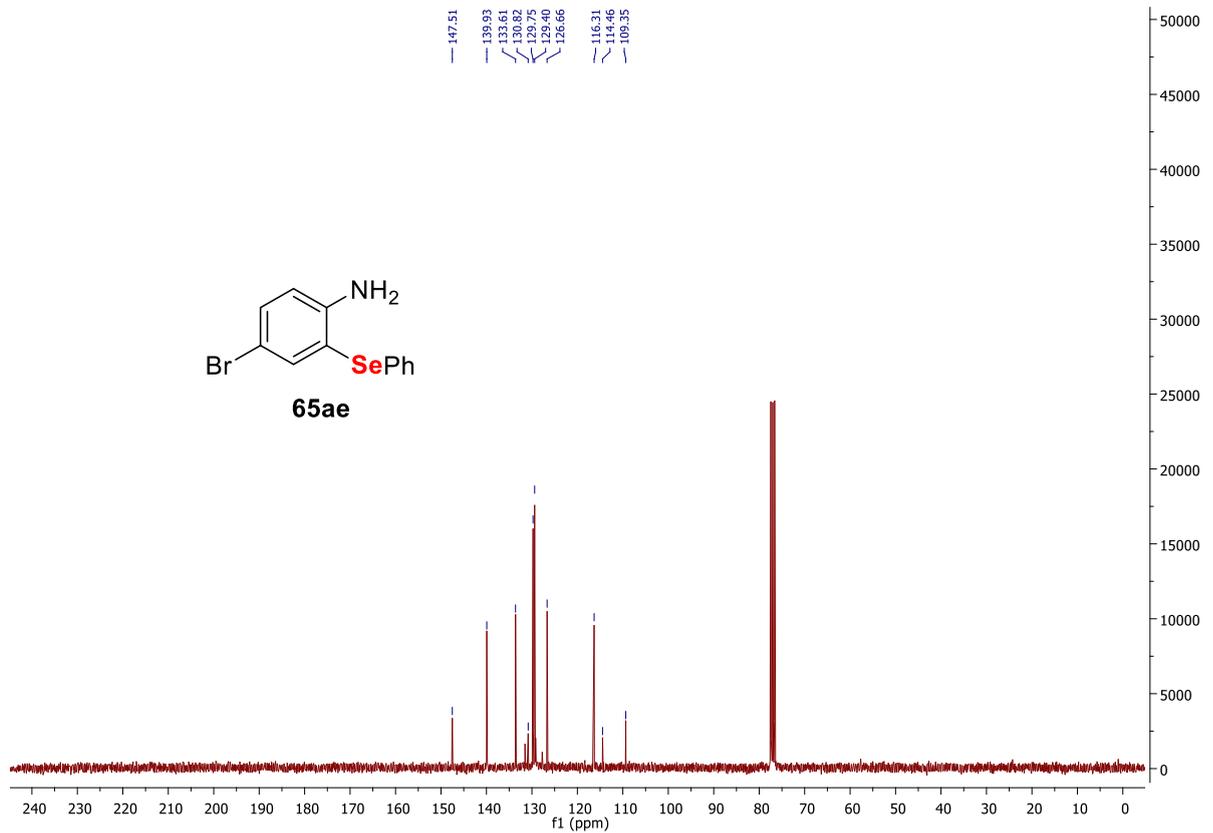
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ad**.

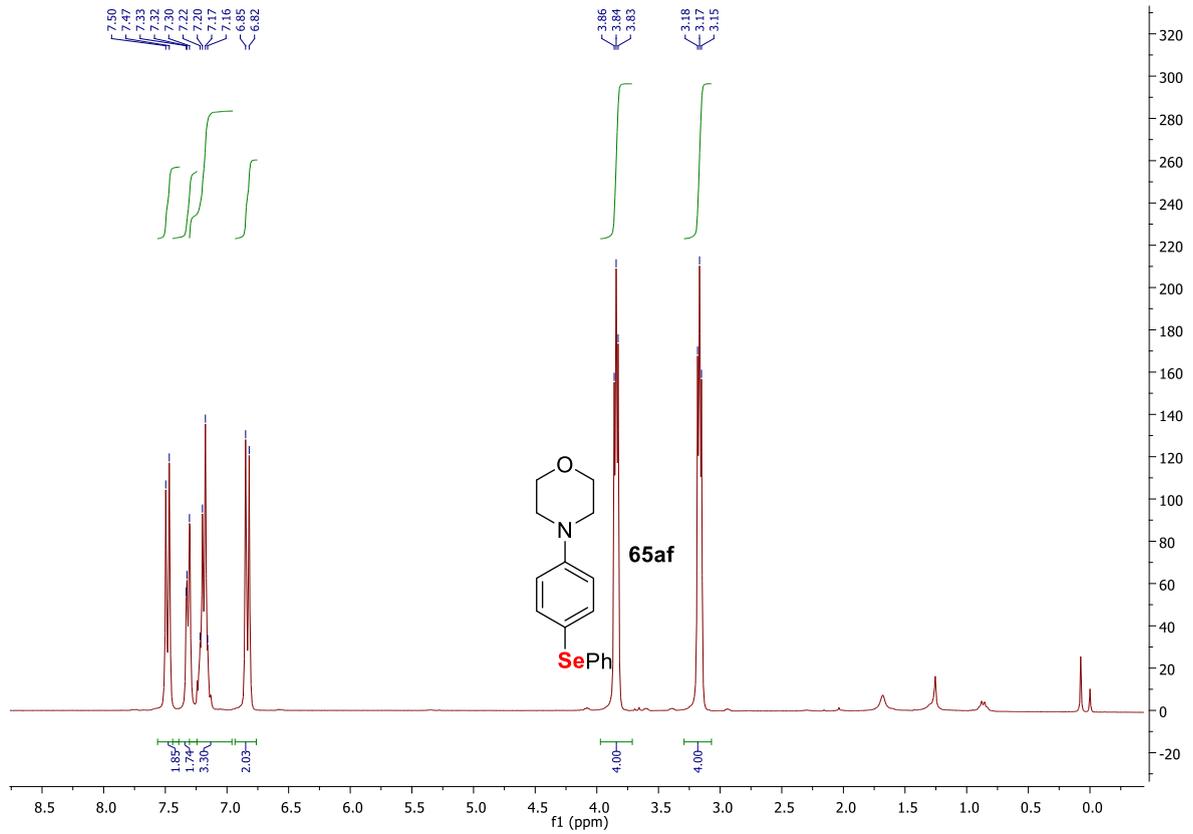
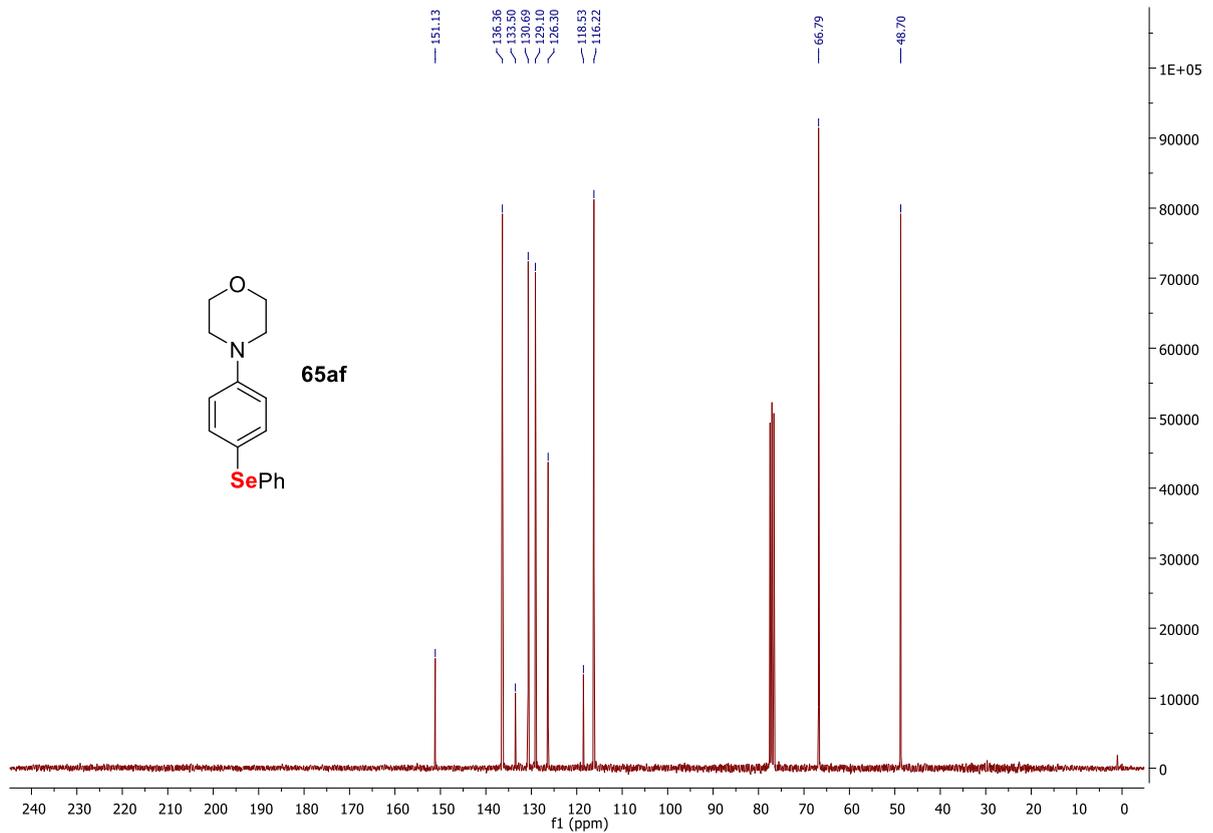


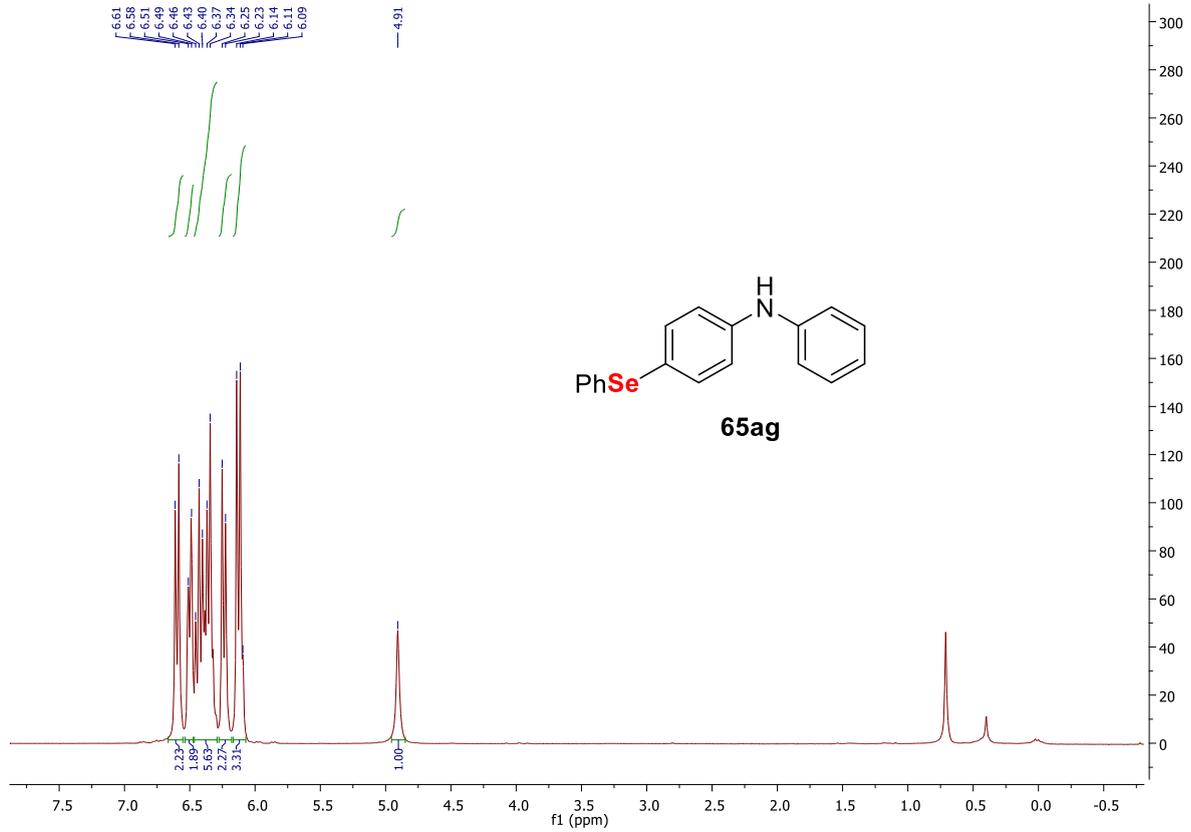
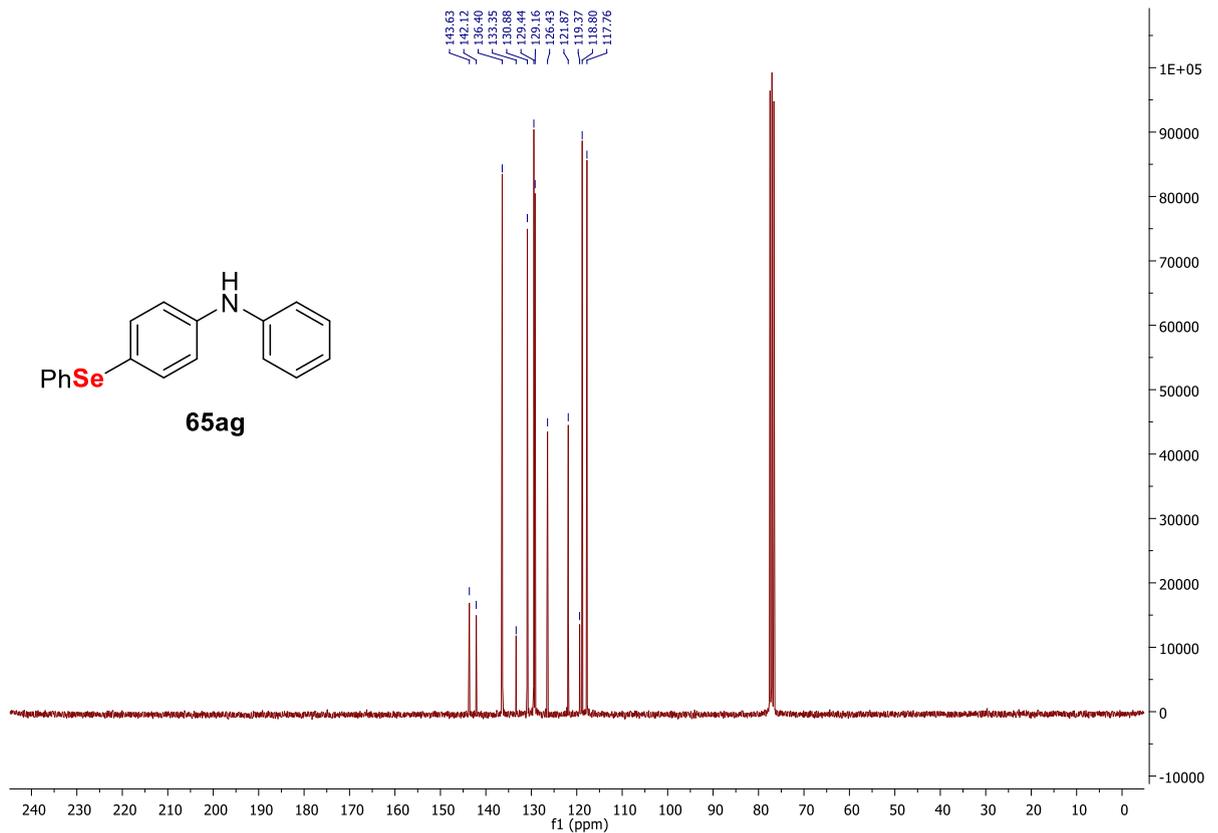
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ae**.



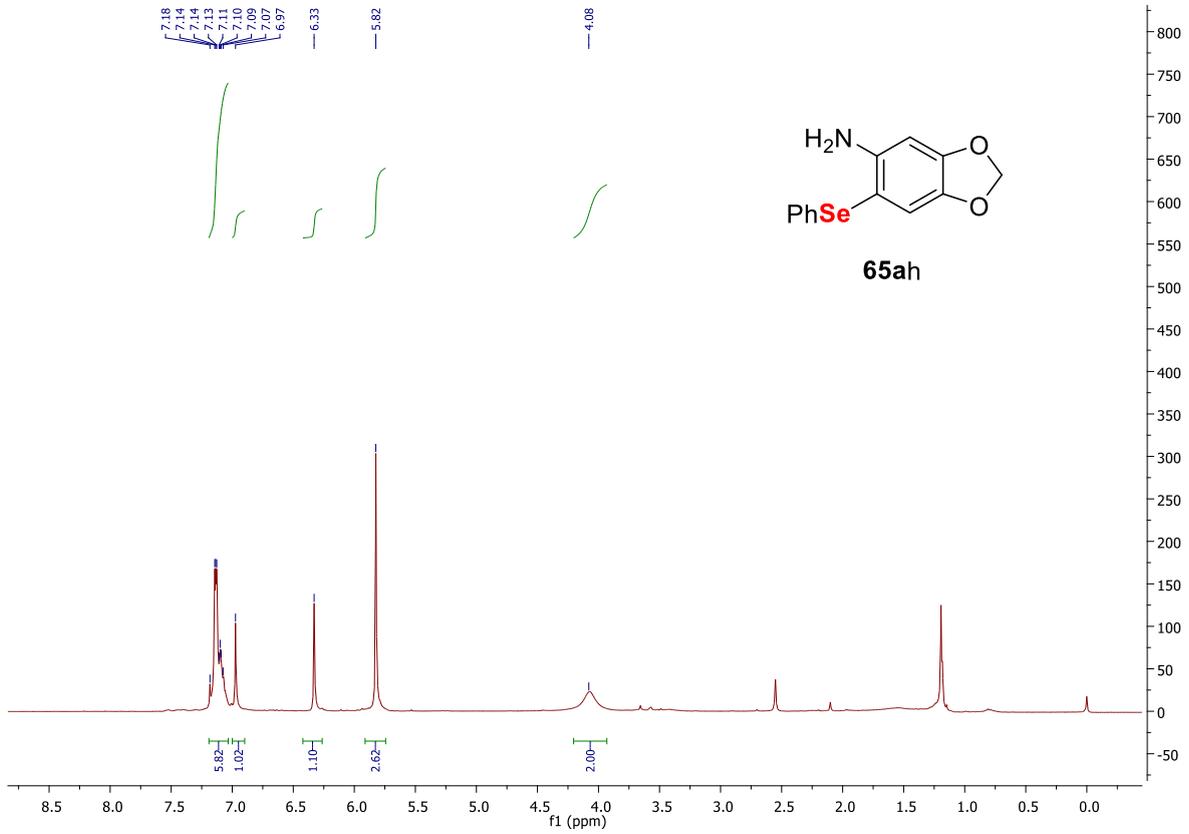
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ae**.



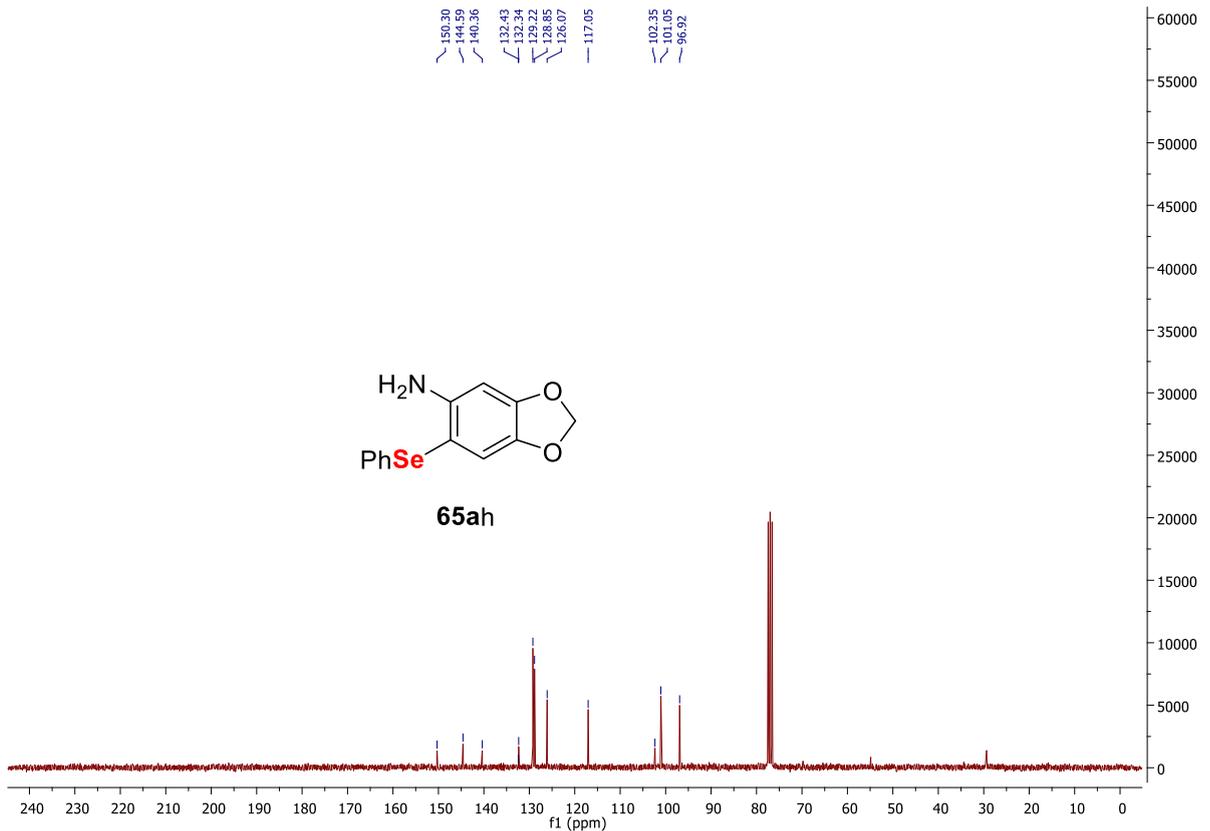
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65af**.Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65af**.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ag**.Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ag**.

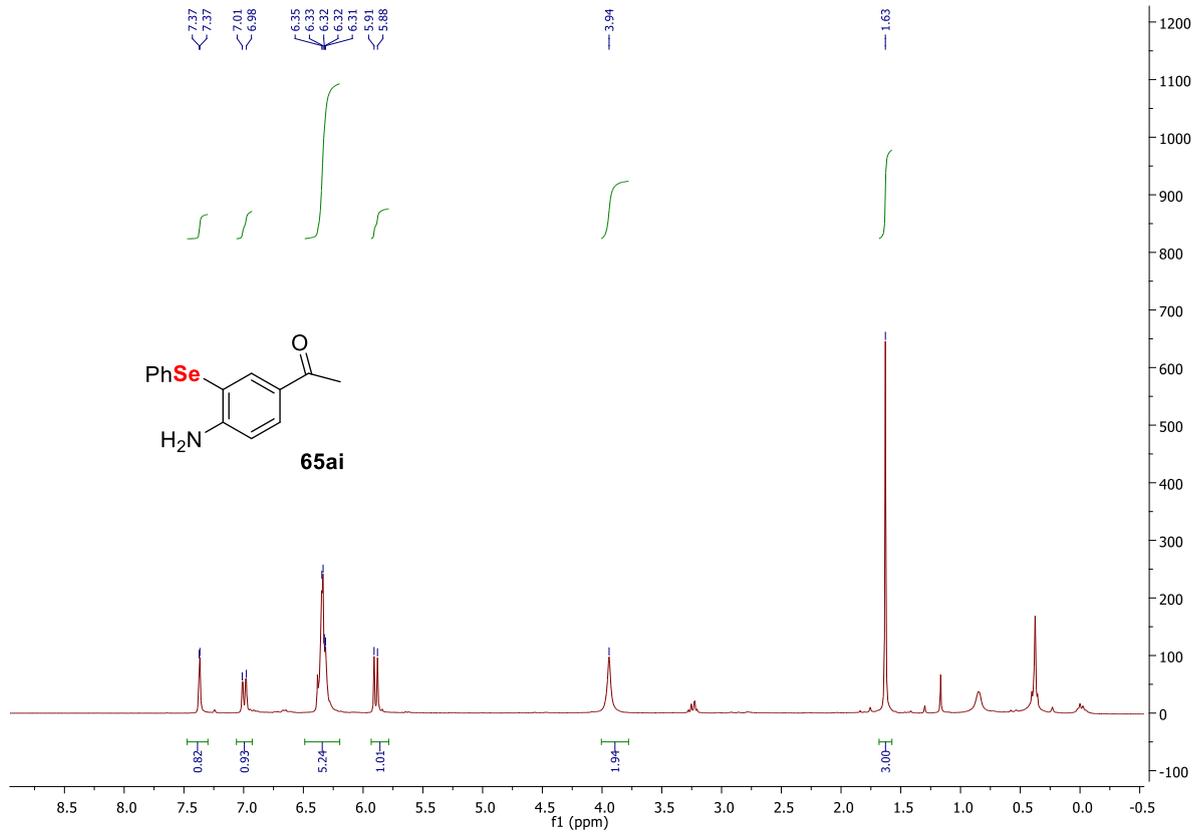
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ah**.



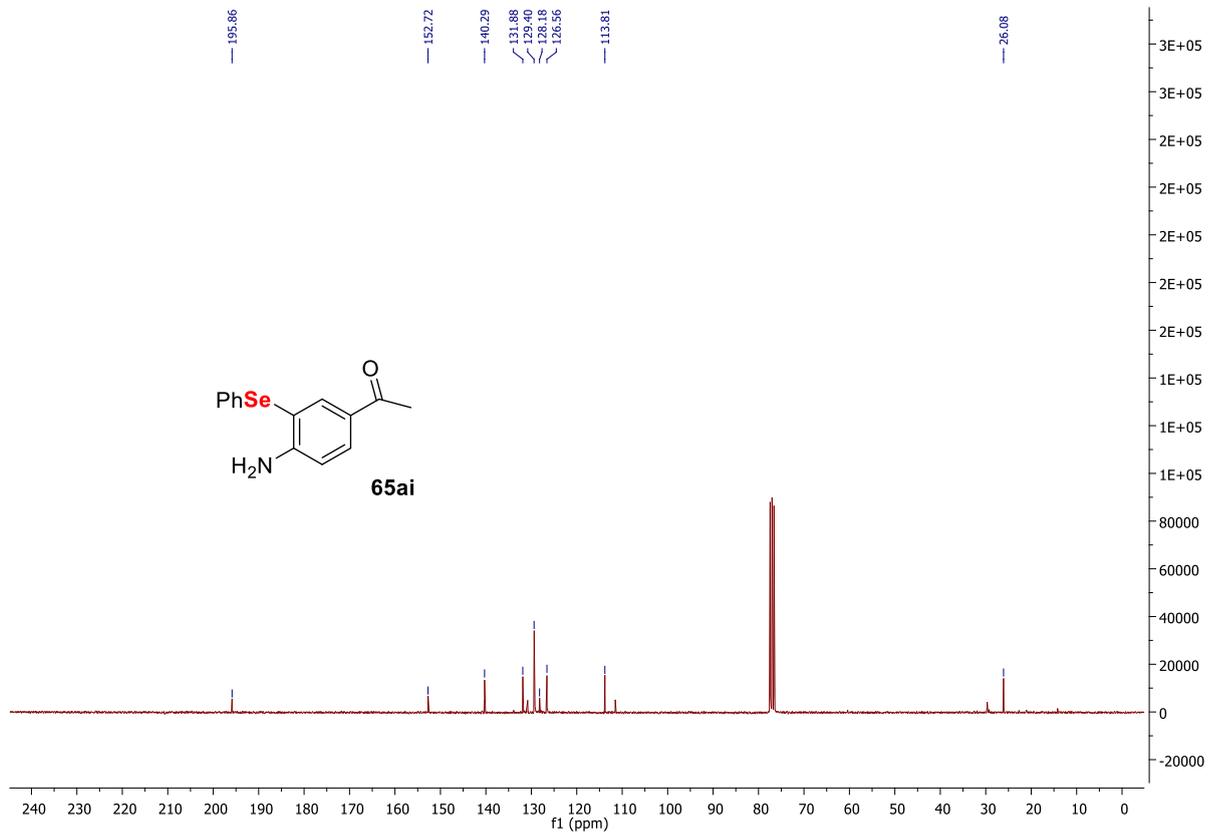
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ah**.

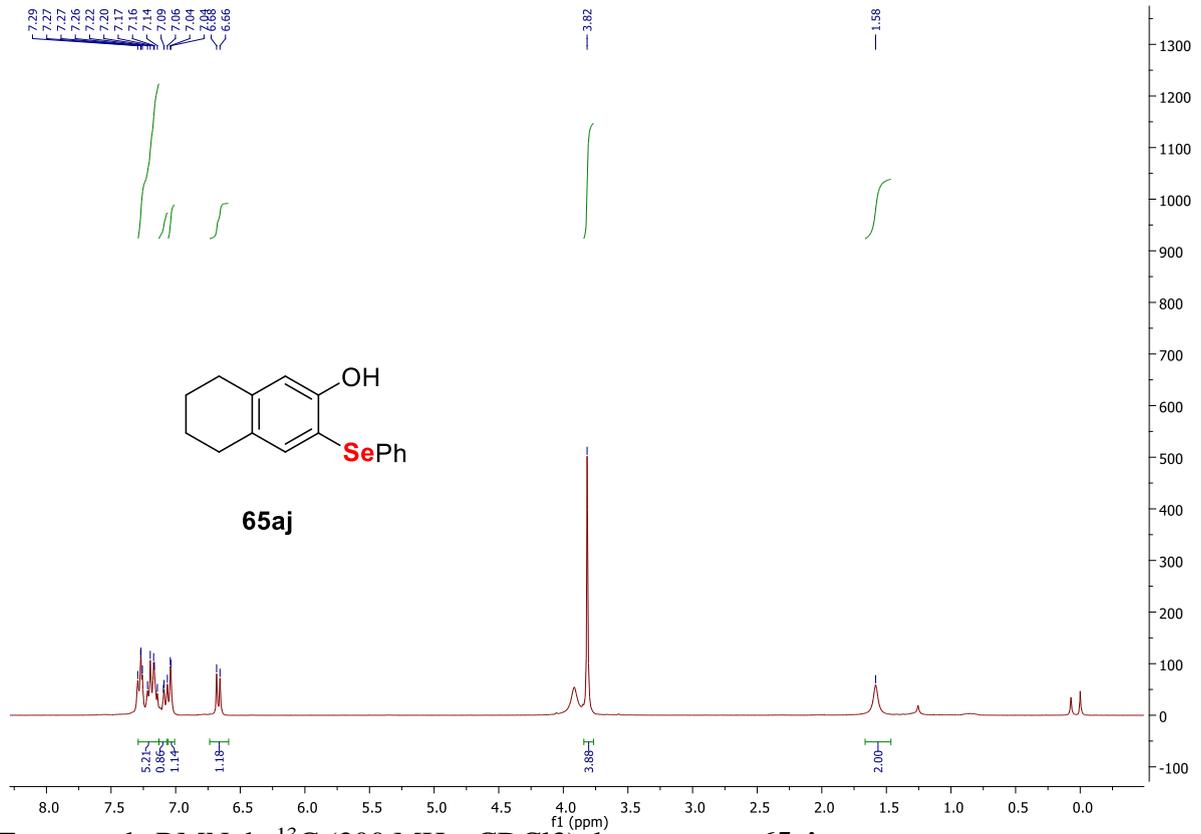
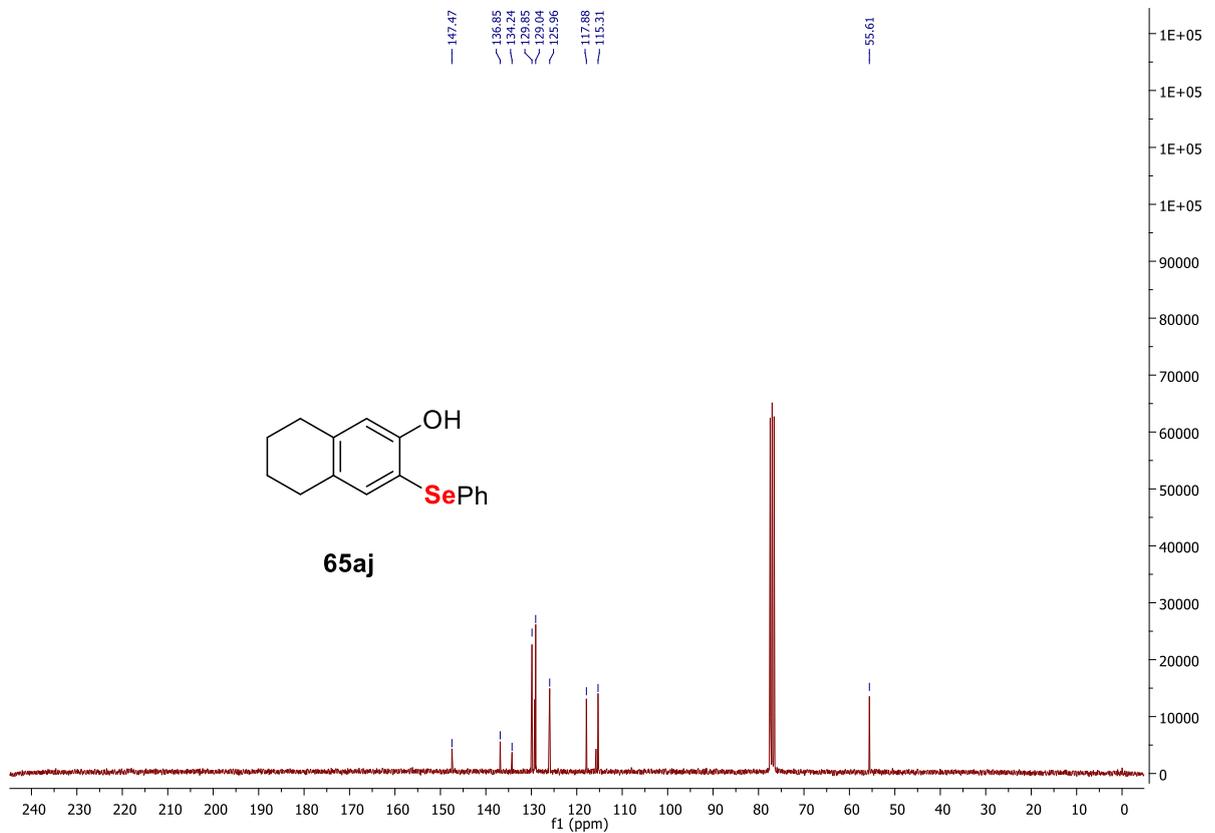


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ai**.

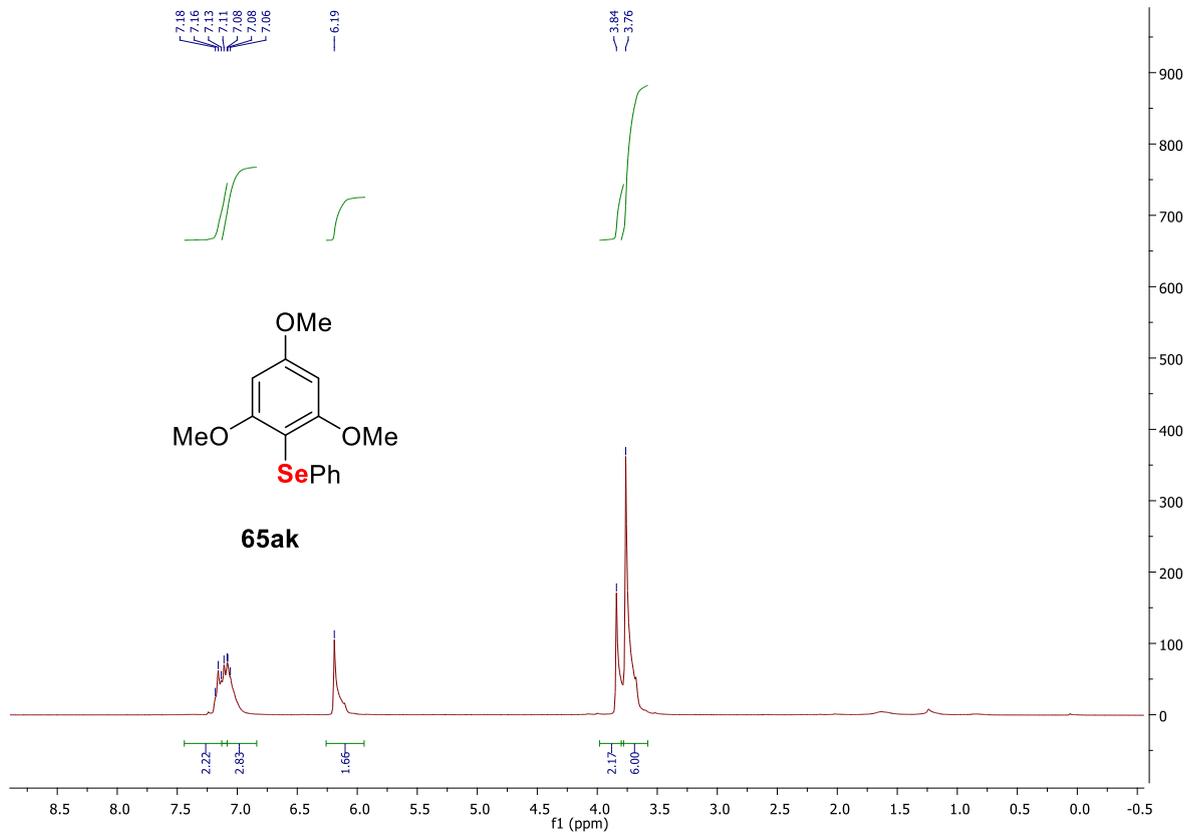


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ai**.

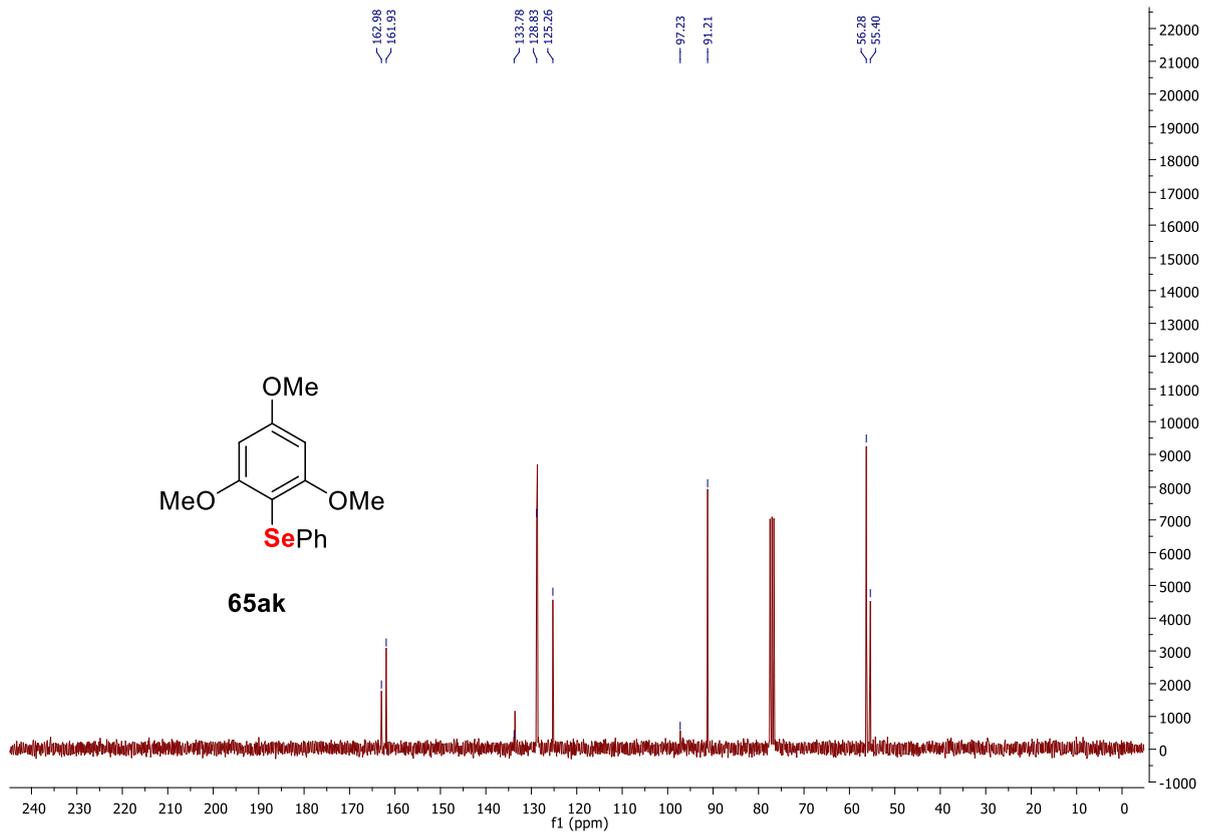


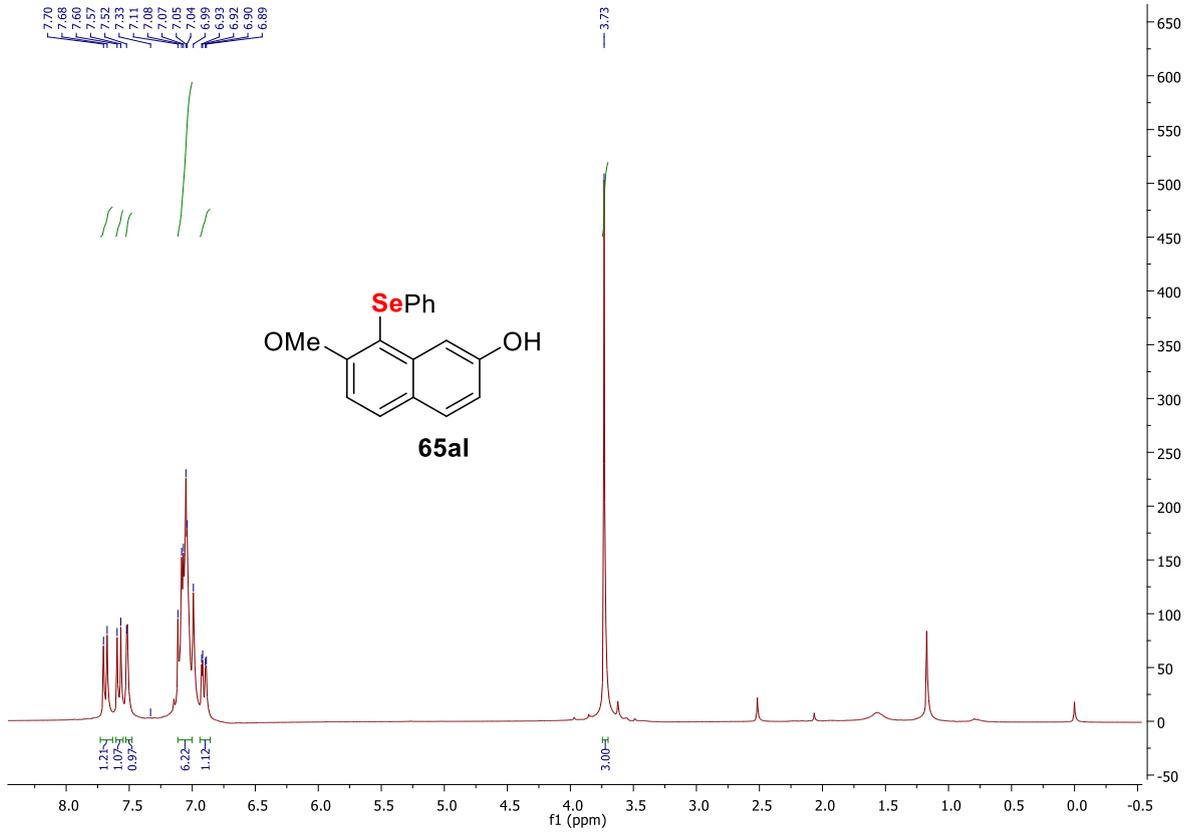
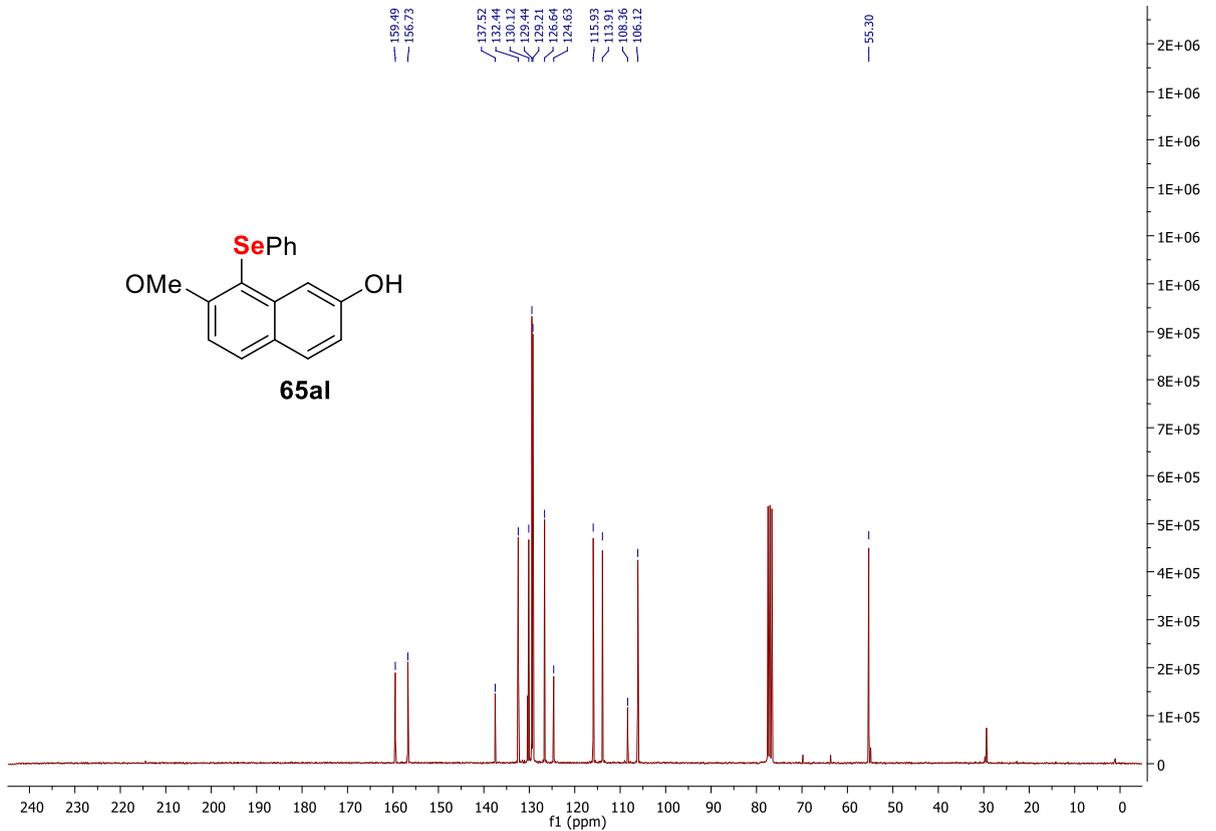
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65aj**.Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ai**.

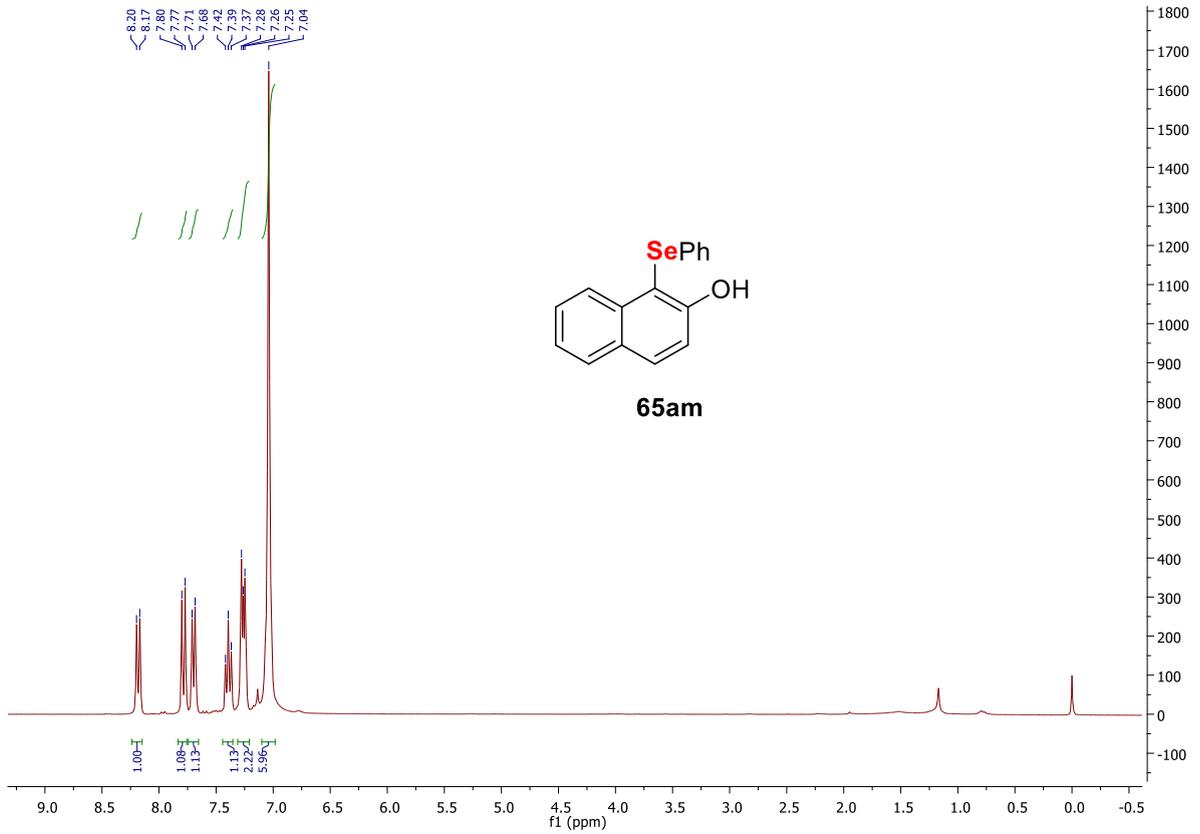
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ak**.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65ak**.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65al**.Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65al**.

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65am**.Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65am**.