



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE  $\alpha$ -SELENOCETONAS PROMOVIDA POR  
FOTOINDUÇÃO**

Bianca Thaís Dalberto

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Porto Alegre, julho de 2019.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

BIANCA THAÍS DALBERTO

**SÍNTESE DE  $\alpha$ -SELENOCETONAS PROMOVIDA POR  
FOTOINDUÇÃO**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider  
Orientador

Porto Alegre, julho de 2019.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre 08/2017 e 07/2019, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

**Comissão Examinadora:**

---

Profa. Dra.

---

Prof. Dr.

---

Prof. Dr.

---

Paulo Henrique Schneider

---

Bianca Thaís Dalberto

*Aos meus pais, Silceu e Noeli, por  
fazerem dos meus sonhos os seus e nunca medirem  
esforços para que eu tivesse uma ótima educação.*

*Esta conquista também é de vocês!*

*Ao meu namorado e melhor amigo, Lucas,  
fonte da minha inspiração e amor.  
Seu carinho e companheirismo foram essenciais.*

## AGRADECIMENTOS

*Ao meu orientador, professor Paulo, que me acolheu e me ajudou a crescer tanto no lado pessoal como profissional. Obrigada pela oportunidade, amizade, pelos conselhos e conhecimentos passados e, claro, pela ótima orientação.*

*Aos membros da banca pelas correções e sugestões que enriqueceram esse trabalho.*

*Aos professores Angélica e Diogo, pelas conversas, parceria entre os grupos e excelentes aulas na pós-graduação.*

*Aos meus queridos colegas do Laboratório 306, obrigada pelo companheirismo diário, discussões químicas, risadas e cafés. Em especial, aos amigos: Nathalia, Marcelo, Carol, Caren, Felipe, Filipe, Maurício, Helena, Eduardo, Douglas, Andressa W., Micaela, Luana e Lucas.*

*Aos colegas e amigos do Laboratório 308, em especial a Vic, ao Eduam, Kelvin e a Débora.*

*À Nath e ao Marcelo, meus amados amigos de longa data! Obrigada pelo companheirismo, preocupação, ajuda e incentivo. Vocês tornam os meus dias mais leves e divertidos.*

*Ao meu namorado, Lucas, companheiro na vida e na química. Obrigada por estar ao meu lado sempre, pelo amor, carinho e por me inspirar a buscar o que há de melhor em mim. Que possamos crescer e sonhar juntos sempre! Te amo!*

*As pessoas especiais que cruzaram o caminho durante o mestrado: Cassi, Rodrigo, Duda, Andressa M. e Mari. Guardo vocês no coração!*

*À minha amada família, em especial aos meus pais Silceu e Noeli, e aos meus irmãos, Jean e Bárbara, que me forneceram amor, carinho e força. Muito obrigada por estarem sempre ao meu lado e por compreenderem as vezes que estive ausente. Amo vocês!*

*Ao Instituto de Química, à UFRGS e ao Programa de Pós-Graduação em Química, pela ótima infraestrutura. A todos os professores e técnicos, pela dedicação.*

*À CAPES pela bolsa concedida durante o período de mestrado, e aos demais órgãos de fomento - CNPq e FAPERGS.*

*A Deus pela razão da vida, bondade e por iluminar os meus passos.*

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”*

*Authur Schopenhauer*



# SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	ix
LISTA DE ESQUEMAS .....	x
LISTA DE TABELAS .....	xii
LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	xiii
<b>1. Introdução e Objetivos</b> .....	<b>2</b>
1.1 Introdução .....	2
1.2 Objetivos .....	5
1.2.1 Objetivo Geral.....	5
1.2.2 Objetivos específicos.....	5
<b>2. Revisão Bibliográfica</b> .....	<b>7</b>
2.1 Fotoquímica em síntese orgânica .....	7
2.1.1 Catálise fotoredox.....	8
2.1.2 Fotoindução.....	11
2.2 Química dos Compostos de Organosselênio .....	13
2.3 $\alpha$ -selenocetonas.....	20
2.4 Compostos Organoselenados em processos fotoinduzidos .....	27
<b>3. Resultados e discussão</b> .....	<b>33</b>
3.1 Síntese dos materiais de partida.....	33
3.2 Síntese de $\alpha$ -selenocetonas .....	35
3.2.1 Otimização das condições reacionais.....	36
3.2.2 Estudo da versatilidade da metodologia para $\alpha$ -selenocetonas .....	44
3.2.3 Apresentação de dados espectrais.....	51
3.2.4 Estudo e proposta mecanística para a síntese fotoinduzida de $\alpha$ -selenocetonas .....	54
<b>4. Conclusões</b> .....	<b>58</b>

<b>5. Parte Experimental</b> .....	61
5.1 Materiais e métodos.....	61
5.1.1 Solventes e reagentes .....	61
5.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....	61
5.1.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR) .....	61
5.1.4 Cromatografia a Gás (CG).....	62
5.1.5 Cromatografia em coluna (CC) .....	62
5.1.6 Cromatografia em Camada Delgada (CCD) .....	62
5.1.7 Lâmpada e fotoreator .....	62
5.2 Síntese e caracterização dos compostos.....	63
5.2.1 Procedimento para síntese dos disselenetos de diarila ( <b>21, 74-82</b> ) .....	63
5.2.2 Procedimento para síntese do disseleneto de dibutila ( <b>83</b> ) .....	64
5.2.3 Procedimento geral para síntese das $\alpha$ -selenocetonas ( <b>47 e 88-109</b> ) .....	65
<b>6. Referências</b> .....	78
<b>7. Anexos</b> .....	88

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> (a) Reação térmica catalisada vs não catalisada. (b) Reação fotoquímica vs térmica.....	8
<b>Figura 2.</b> Exemplos de fotocatalisadores utilizados em transformações orgânicas. ...	9
<b>Figura 3.</b> Ciclo oxidativo e redutivo na catálise fotoredox. ....	9
<b>Figura 4.</b> Exemplos de L-selenoaminoácidos naturais. ....	14
<b>Figura 5.</b> Compostos orgânicos de selênio biologicamente ativos.....	16
<b>Figura 6.</b> Disselenetos sintetizados e os respectivos rendimentos obtidos após purificação. ....	34
<b>Figura 7.</b> Cromatograma e espectro de massas do composto <b>21</b> .....	35
<b>Figura 8.</b> Espectro de emissão das lâmpadas utilizadas.....	40
<b>Figura 9.</b> Relação entre a decomposição de <b>47</b> para <b>21</b> ao decorrer do tempo reacional.....	42
<b>Figura 10.</b> Espectro de absorção UV-Vis dos disselenetos <b>21</b> , <b>75</b> e <b>79</b> .....	47
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>107</b> .....	52
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>107</b> .....	53
<b>Figura 13.</b> Espectro de massas de alta resolução do composto <b>107</b> ( <i>m/z</i> calc. C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> ClOSeNa <sup>+</sup> = 298,9718).....	54
<b>Figura 14.</b> Lâmpada e fotoreator utilizados nas reações fotoinduzidas. ....	63

## LISTA DE ESQUEMAS

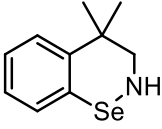
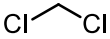
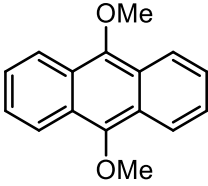

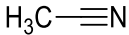
<b>Esquema 1.</b> Metodologia proposta para a formação de $\alpha$ -selenocetonas. ....	5
<b>Esquema 2.</b> Síntese de tioimidazopiridinas através da catálise fotoredox. ....	11
<b>Esquema 3.</b> Síntese de compostos biarílicos através de fotoindução. ....	12
<b>Esquema 4.</b> Obtenção de hidroxiiisoindolinonas através de fotoindução. ....	13
<b>Esquema 5.</b> Obtenção de disselenetos a partir de: (a) Reagentes de Grignard (b) Disseleneto de sódio e haletos de alquila (c) Catálise de CuO nanoparticulado .....	18
<b>Esquema 6.</b> Aplicações sintéticas de espécies nucleofílicas, eletrofílicas e radicalares geradas a partir de disselenetos .....	19
<b>Esquema 7.</b> Protocolo proposto por Miyoshi para $\alpha$ -selenação de cetonas .....	21
<b>Esquema 8.</b> Metodologia para síntese de $\alpha$ -selenocetonas a partir do eletrófilo <i>N</i> -(fenilseleno)ftalimida. ....	21
<b>Esquema 9.</b> Metodologia para síntese de $\alpha$ -selenocetonas a partir da organocatálise. ....	22
<b>Esquema 10.</b> Metodologia proposta por Movassagh para a síntese de $\alpha$ -selenocetonas .....	23
<b>Esquema 11.</b> (a) Metodologia desenvolvida por Movassagh para a síntese de $\alpha$ -selenocetonas. (b) Metodologia desenvolvida por Lenardão para a síntese de $\alpha$ -selenocetonas. ....	24
<b>Esquema 12.</b> Síntese de $\alpha$ -selenocetonas proposta por Umeda. ....	25
<b>Esquema 13.</b> Síntese de $\alpha$ -selenocetonas proposta por Mcleond. ....	26
<b>Esquema 14.</b> Aplicações biológicas e sintéticas de $\alpha$ -selenocetonas. ....	27
<b>Esquema 15.</b> Absorção UV/ <i>vis</i> de disselenetos de diarila em diclorometano ( $10^{-4}$ M)...	28
<b>Esquema 16.</b> Metodologia desenvolvida por Ogawa para a síntese de selenetos vinílicos via fotoindução. ....	28
<b>Esquema 17.</b> Mecanismo proposto para síntese de selenetos de vinila via clivagem homolítica da ligação Se-Se fotoinduzida. ....	29
<b>Esquema 18.</b> Síntese fotoinduzida de bis-aril selanil olefinas .....	30
<b>Esquema 19.</b> Síntese fotoinduzida de 4-anilnocumarinas C-3 selenadas. ....	31
<b>Esquema 20.</b> Reações para a formação de (a) disselenetos arílicos (b) disseleneto de dibutila. ....	33
<b>Esquema 21.</b> Estratégia sintética para síntese de $\alpha$ -selenocetonas. ....	36

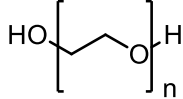
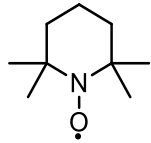
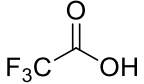

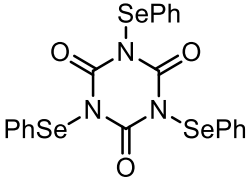
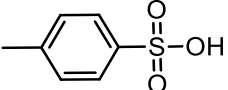
<b>Esquema 22.</b> Experimentos controle para o mecanismo envolvido na transformação. (a) Reação promovida na ausência de luz. (b) Reação promovida na ausência de pirrolidina. (c) Reação realização com a adição de um inibidor radicalar.....	55
<b>Esquema 23.</b> Mecanismo fotoinduzido proposto para a síntese de $\alpha$ -selenocetonas....	56

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela I.</b> Otimização das condições reacionais.....	37
<b>Tabela II.</b> Otimização das condições reacionais.....	39
<b>Tabela III.</b> Ampliação do escopo reacional para diferentes disselenetos de diorganoíla.....	44
<b>Tabela IV.</b> Ampliação do escopo reacional para diferentes cetonas.....	48

## LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

BXT 51072		
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas	
DCM	Diclorometano	
DMA	9,10-Dimetóxiانترaceno	
DMSO	Dimetilsulfóxido	
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução	
EROs	Espécies reativas de oxigênio	
GDE	Grupo Doador de Elétrons	
GPx	Glutathiona Peroxidase	
Hz	Hertz	
$J$	Constante de acoplamento	
LED	Diodo Emissor de Luz ( <i>light-emitting diode</i> )	
LFC	Lâmpada Fluorescente Compacta	
M	Molar	
MeCN	Acetonitrila	
$m/z$	Massa/carga	
nm	Nanômetros	

PEG-400	Polietilenoglicol 400	
Ph	Fenila	
ppm	Partes por milhão	
RMN	Ressonância Magnética Nuclear	
SET	Transferência de um único elétron ( <i>single-electron transfer</i> )	
t.a	Temperatura ambiente	
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanil	
TFA	Ácido trifluoroacético	
THF	Tetraidrofurano	
TPSCA	Ácido <i>N,N,N</i> -trifenilselanylisocianúrico	
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico	
UV	Ultravioleta	
W	Watts	
$\lambda$	Comprimento de onda	
$\delta$	Deslocamento químico	

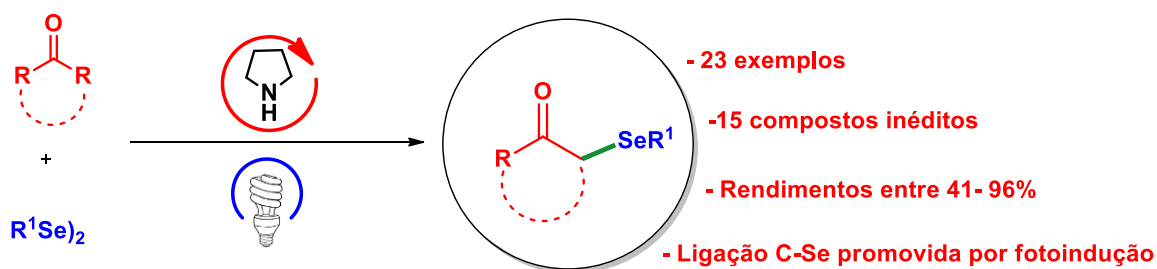


## RESUMO

Reações promovidas por energia luminosa estão em evidência, uma vez que permitem a ativação de diferentes substratos e a formação de novas ligações em condições reacionais brandas, levando à obtenção de moléculas de grande interesse biológico e sintético.

Neste contexto, o presente trabalho aborda a síntese de  $\alpha$ -selenocetonas, uma interessante classe de moléculas com potencial aplicação como intermediários sintéticos e propriedades bioativas, através da reação entre disselenetos, cetonas simétricas e pirrolidina em quantidades catalíticas (20 mol %), promovida por energia luminosa. A estratégia sintética desenvolvida para a obtenção dessas estruturas envolve a clivagem homolítica de disselenetos via fotoindução, que gera radicais de selênio no meio e, ainda, a formação de enaminas *in situ*, pela reação de condensação da pirrolidina com as respectivas cetonas. As espécies radicalares se adicionam à enamina, e formam uma nova ligação carbono-selênio na posição  $\alpha$  da cetona, induzida por luz.

Através deste protocolo desenvolvido e otimizado, 23 diferentes selenocetonas  $\alpha$ -funcionalizadas foram obtidas, das quais 15 são inéditas. Os compostos foram sintetizados em rendimentos bons a excelentes e foram caracterizados através de análises de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , enquanto que para os compostos obtidos pela primeira vez, também foram realizadas análises de CG-EM e EMAR.



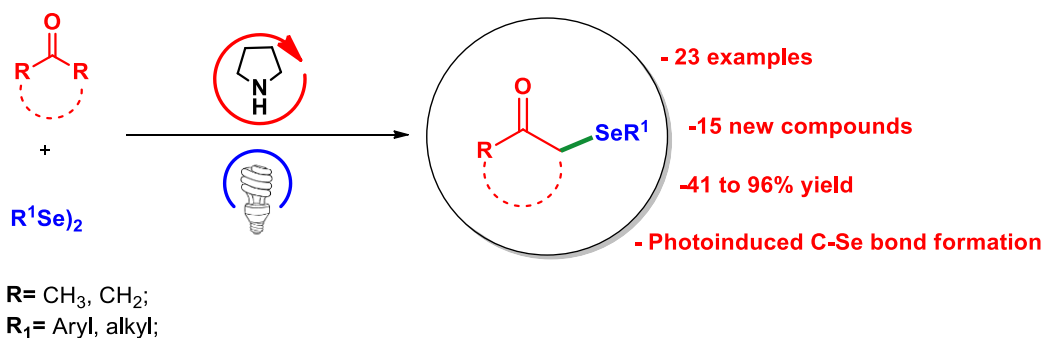
R= CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>;  
R<sub>1</sub>= Arila, alquila;

## ABSTRACT

Luminous energy promoted reactions are currently highlighted, since they allow the activation of different substrates and the formation of new bonds in mild conditions, leading to molecules of great biological and synthetic interest.

In this context, the main goal of this work is the synthesis of  $\alpha$ -selenoketones, an interesting class of molecules with potential application as synthetic intermediates and bioactive properties, through the reaction between diselenides, symmetrical ketones and pyrrolidine in catalytic amounts (20 mol%), promoted by light. The synthetic strategy involves the homolytic cleavage of diselenides via photoinduction, which generates selenium radicals and the *in situ* enamine formation, through the condensation of the pyrrolidine with the respective ketone. The radical species add to the enamine, and form a new carbon-selenium bond at the  $\alpha$ -position of the ketone, induced by light.

The protocol allowed us to obtain 23 different  $\alpha$ -functionalized selenoketones, of which 15 are new compounds. The structures were synthesized in good to excellent yields and were characterized by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR analyzes, and for the not reported compounds, also GC-MS and HRMS analyzes were performed.



---

# **Capítulo 1**

## *Introdução e Objetivos*

---

## 1. Introdução e Objetivos

### 1.1 Introdução

A fotoquímica emerge como uma proposta promissora do ponto de vista ambiental, uma vez que utiliza uma fonte renovável de energia para eventuais transformações a fim de diminuir os impactos gerados através da utilização de combustíveis fósseis e por processos que englobam o uso de elevadas temperaturas.<sup>1</sup>

Embora a primeira reação fotoquímica orgânica tenha sido relatada em 1834,<sup>2</sup> por quase dois séculos raros foram os exemplos reportados na literatura. Tal fato pode estar ligado à fragmentação descontrolada de diversas ligações em moléculas complexas e a necessidade de substratos orgânicos altamente conjugados que poderiam absorver energia em um maior comprimento de onda.<sup>3</sup> Foi somente a partir de 2010 que essas reações começaram a ser amplamente estudadas e diversos relatos na literatura surgiram, visto que mais de 90% das publicações relacionadas ao assunto se concentram nos últimos nove anos.<sup>4</sup>

Tal fato se deve à irradiação de energia luminosa, que é uma poderosa aliada frente a processos térmicos, uma vez que possui diversas vantagens como uma fonte de energia segura, limpa e de menor gasto energético.<sup>5</sup> Além disso, estruturas ativadas através da energia luminosa permitem o acesso a processos e intermediários reacionais que não são obtidos, ou dificilmente alcançados, através de outros métodos reacionais. Estudos que indicam o comprimento de onda ideal para diferentes substratos bem como a utilização de fotocatalisadores auxiliaram para que este assunto entrasse em ascensão.<sup>3</sup>

A classe de compostos orgânicos que contém átomos de calcogênio em sua estrutura, especialmente o átomo de selênio, também vem recebendo grande atenção. Especialmente, por ser um conjunto de moléculas versáteis, as quais podem ser empregadas como intermediários sintéticos em diversos tipos

---

<sup>1</sup> Albini, A.; Fagnoni, M. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 63.

<sup>2</sup> Trommsdorff, H; *Ann. Chem. Pharm.* **1834**, *11*, 190.

<sup>3</sup> Kozłowski, M.; Yoon, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6895.

<sup>4</sup> Busca realizada no Web of Science em junho de 2019 para o termo “*photochemistry*”.

<sup>5</sup> Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albini, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725.

de reações, com altas químio-, régio-, e estereosseletividades.<sup>6</sup> Além disso, uma série de propriedades farmacológicas<sup>7</sup> são atribuídas a estes compostos, tais como antioxidante<sup>8</sup>, antiviral<sup>9</sup> e antinociceptiva.<sup>10</sup> O uso de energia luminosa já se mostrou uma alternativa interessante e promissora para a ativação e formação de ligações carbono-selênio, gerando diferentes compostos organosselenados.<sup>11</sup>

Dentre os compostos orgânicos que contêm selênio em sua estrutura, selenocetonas  $\alpha$ -funcionalizadas são de notável importância, uma vez que são consideradas excelentes blocos de construção para a síntese de moléculas mais complexas,<sup>12</sup> além de já possuírem atividade biológica descrita, mostrando-se ativas para doenças como, por exemplo, depressão e ansiedade.<sup>13</sup> Devido a sua aplicabilidade sintética e biológica, diferentes relatos na literatura são apresentados para a obtenção destas estruturas,<sup>14</sup> entretanto, nenhum deles envolve o uso de energia luminosa para realizar esta transformação.

Grande parte das metodologias para a  $\alpha$ -selenofuncionalização requer que o disseleneto de diarila atue ou como nucleófilo ou como eletrófilo. A

---

<sup>6</sup> (a) Comasseto J. V.; Gariani, R. A.; Silva, M. S.; Ferrarini, R. S.; Sousa, B. A.; Toledo, F. T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3556. (b) Tiecco, M.; Bagnoli, L.; Scarponi, C.; Testaferri, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1506. (c) Silveira, C.C.; Mendes, S.R.; Wolf, L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2138.

<sup>7</sup> Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

<sup>8</sup> Ineu, R. P.; Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G.; Pereira, M. E. *Cell Biol. Toxicol.* **2012**, *28*, 21.

<sup>9</sup> Santos, D. B.; Barbosa, N. V. B.; Schiar, V. P. P.; Ribeiro, M. C. P.; Schwab, R. S.; Meinerz, D. F.; Allebrandt, J.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Aschner, M. *Mut. Res.* **2009**, *676*, 21.

<sup>10</sup> Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798.

<sup>11</sup> (a) Tsuchii, K.; Doi, M.; Hirao, T.; Ogawa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3490. (b) Back, T. G.; Krishna, M. V. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2533. (c) Ogawa, A.; Yokoyama, H.; Yokoyama, K.; Masawaki, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5721. (d) Saba, S.; Rafique, J.; Franco, M. S.; Schneider, A. R.; Espíndola, L.; Silva, D. O.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 533. (e) Weber, A. C.; Coelho, F. L.; Affeldt, R. F.; Schneider, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *47*, 6738.

<sup>12</sup> (a) Pandey, G.; Tiwari, S. K.; Budakoti, A.; Sahani, P. K.; *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2610. (b) Reich, H. J.; Renga, J. H.; Reiche, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434.

<sup>13</sup> (a) Sousa, F. S. S.; Birmann, P. T.; Baldinotti, R.; Fronza, M. G.; Balaguez, R.; Alves, D.; Brüning, C. A.; Savegnago, L. *Brain. Res. Bull.* **2018**, *142*, 129. (b) Sousa, F. S. S.; Birmann, P. T.; Bampi, S. R.; Fronza, M. G.; Balaguez, R.; Alves, D.; Leite, M. R.; Nogueira, C. W.; Brüning, C. A.; Savegnago, L. *Neuropharmacology* **2019**, *146*, 128.

<sup>14</sup> (a) Mcleod, R. G.; Johnston, B.; Pinto, M. *Isr. J. Chem.* **2000**, *40*, 307. (b) Nishiyama, Y.; Koguma, Y.; Tanaka, T.; Umeda, R. *Molecules* **2009**, *14*, 3367. (c) Movassagh, B.; Takallou, A. *Synlett* **2015**, *26*, 2247. (d) Cossy, J.; Furet, N. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7755.

formação destas espécies de selênio exige usualmente a presença de metais, agentes redutores ou reagentes halogenados.<sup>15</sup> Além disso, para realizar a ativação na posição  $\alpha$  de cetonas, são utilizados geralmente meios ácidos ou básicos.<sup>14b,d</sup> Outra forma de ativação desta posição é através do uso de aminas secundárias como organocatalisadores, as quais formam enaminas *in situ*, entretanto, essas metodologias também exigem uma espécie eletrofílica de selênio.<sup>14c</sup> Ainda, estes protocolos descritos para a obtenção de  $\alpha$ -selenocetonas se mostraram restritos em relação ao escopo reacional, e, em sua maioria, são limitados para diferentes substituintes ligados ao átomo de selênio.

Assim, tendo em vista o importante papel das  $\alpha$ -selenocetonas para a Síntese Orgânica e a necessidade de desenvolver um método brando e versátil para sua obtenção, aliado com a ampla contribuição da formação da ligação carbono-selênio promovida por energia luminosa, é de grande interesse desenvolver uma metodologia branda, versátil e limpa para a síntese desses compostos.

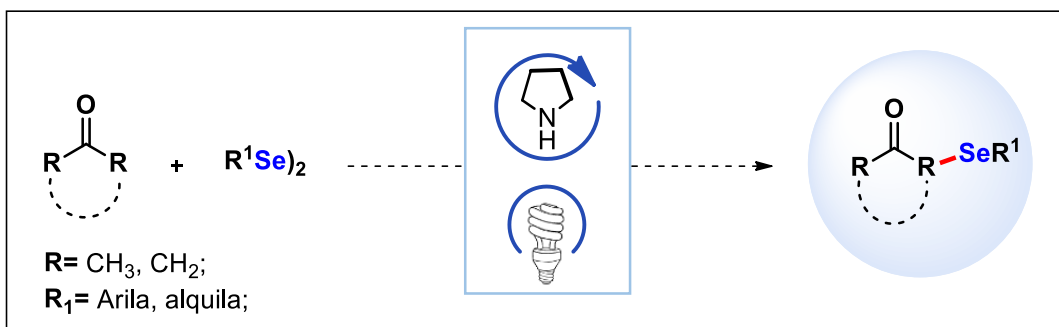
---

<sup>15</sup> Drabowicz, J.; Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: modern developments in organic synthesis*. Ed. Springer-Verlag: Berlin, **2000**. (b) Liotta, D. *Organoselenium Chemistry*. Wiley: New York, **1987**.

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo a elaboração de uma estratégia para a formação de  $\alpha$ -selenocetonas a partir de disselenetos de diorganoíla e cetonas, utilizando pirrolidina como organocatalisador. Os compostos de interesse serão formados a partir da construção de uma nova ligação carbono-selênio promovida por luz (Esquema 1).



**Esquema 1.** Metodologia proposta para a formação de  $\alpha$ -selenocetonas.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- Estudo da rota sintética, síntese e otimização das condições reacionais para  $\alpha$ -selenocetonas;
- Ampliação do escopo reacional para disselenetos com diversas propriedades estéricas e eletrônicas;
- Ampliação do escopo reacional para diferentes cetonas, cíclicas ou não;
- Caracterização de todos os compostos sintetizados por RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C. Para os compostos inéditos, além das análises de RMN, caracterizá-los através de EMAR e CG-EM;
- Estudo do mecanismo reacional envolvido no protocolo.

---

## **Capítulo 2**

### *Revisão Bibliográfica*

---



## 2. Revisão Bibliográfica

### 2.1 Fotoquímica em Síntese Orgânica

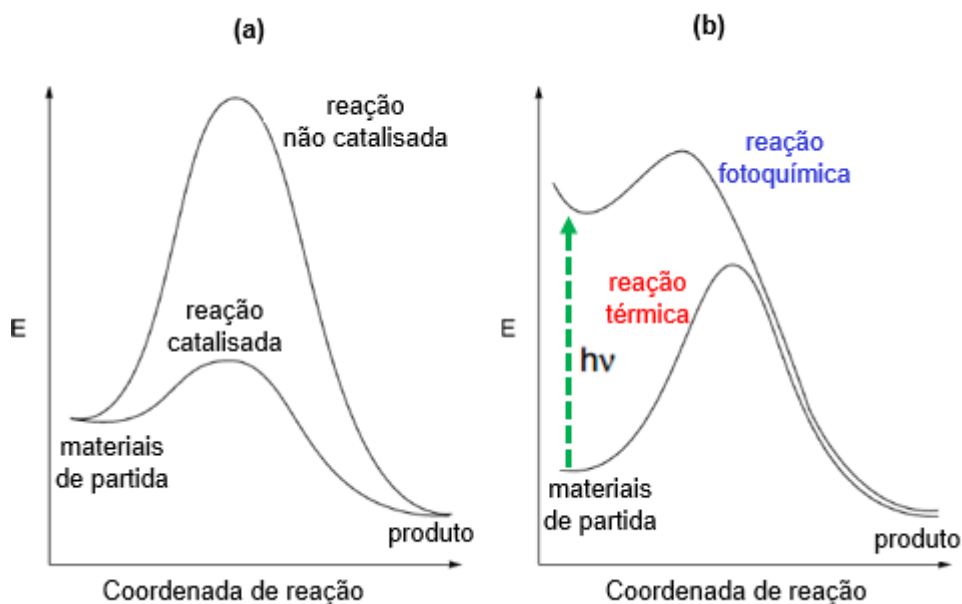
O uso de energia luminosa durante décadas vem desempenhado um papel fundamental em importantes aplicações como armazenamento de energia, células solares e mais recentemente, em Síntese Orgânica.<sup>16</sup> A fotoquímica surge como uma proposta promissora do ponto de vista ambiental, uma vez que utiliza-se de fonte renovável de energia para eventuais transformações a fim de diminuir os impactos gerados através da utilização de combustíveis fósseis e por processos que englobam o uso de elevadas temperaturas.<sup>1</sup>

A nível molecular, a luz é capaz de interagir com certas moléculas orgânicas promovendo reações em estados excitados, que são de forma geral muito mais reativos. A irradiação de energia luminosa pode ser uma poderosa aliada frente a processos térmicos, uma vez que seus intermediários estão sujeitos a regras de seleção diferentes das suas contrapartes no estado fundamental.<sup>17</sup> Isso permite o acesso a processos que não estão disponíveis via ativação térmica, mesmo quando são empregados catalisadores. Pode-se observar tal fato na Figura 1, onde no Gráfico 1a é apresentada uma reação térmica não-catalisada vs. catalisada, e no Gráfico 1b um comparativo de uma reação térmica com uma reação fotoquímica, onde observa-se que a reação fotoquímica passa por intermediários distintos da reação térmica. Além disso, os materiais de partida necessitam de uma energia muito maior para iniciarem a via fotoquímica.<sup>3</sup>

---

<sup>16</sup> Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527.

<sup>17</sup> Almeida, A. M.; Almeida, M. V.; Amarante, G. W. *Quím. Nova* **2015**, *30*, 1080.



**Figura 1.** (a) Reação térmica catalisada vs não catalisada. (b) Reação fotoquímica vs térmica.

Em função dessa maior energia requerida, grande parte das moléculas orgânicas não é fotoativada apenas na presença de luz, ou, ainda, pode ser ativada utilizando luz ultravioleta de comprimento de onda relativamente curto.<sup>18</sup>

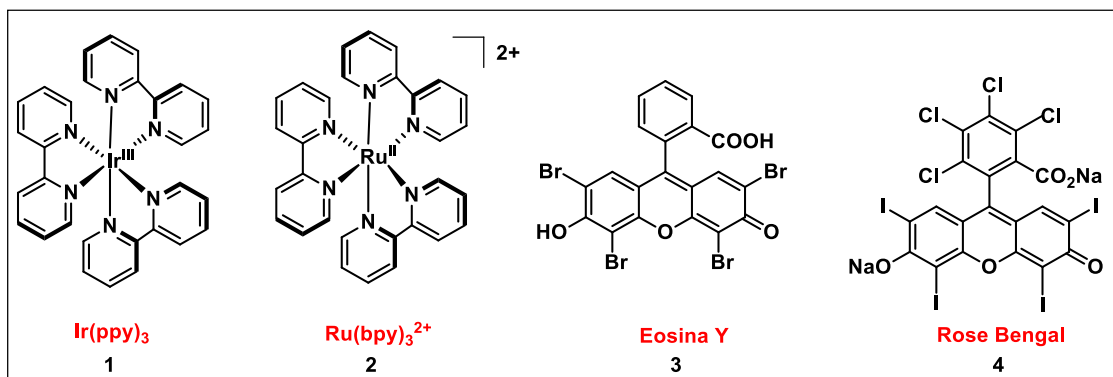
### 2.1.1 Catálise fotoredox

Uma alternativa interessante para realizar a fotoativação de substratos que não são ativados apenas com energia luminosa é a catálise fotoredox.<sup>19</sup> Esse processo envolve a presença de um fotocatalisador, como complexos metálicos ou corantes orgânicos, tais como os exemplos ilustrados na Figura 2.<sup>20</sup>

<sup>18</sup> Ohtani, B. *Photochem. Rev.* **2010**, *11*, 157.

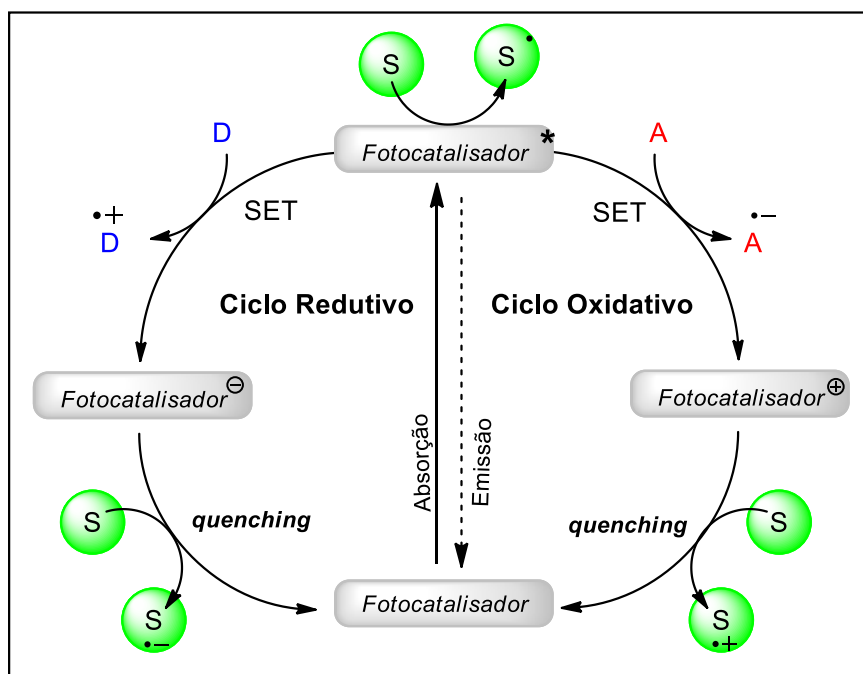
<sup>19</sup> (a) DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233*, 351. (b) Ghogare, A. A.; Greer, A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9994.

<sup>20</sup> Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *32*, 10034.



**Figura 2.** Exemplos de fotocatalisadores utilizados em transformações orgânicas.

A catálise fotoredox é descrita como processo capaz de realizar através da presença de luz, no espectro visível ou não, a ativação de um fotocatalisador e, por conseguinte, no processo de *quenching* ser capaz de realizar a transferência de um elétron (SET – *Single Electron Transfer*) a um substrato.<sup>16</sup> O processo de *quenching*, realizado pelo fotocatalisador excitado (Figura 3), pode ser realizado através da transferência eletrônica a espécies doadoras (D) ouceptoras (A), levando à foto-oxidação ou foto-redução do substrato (S).<sup>21</sup>

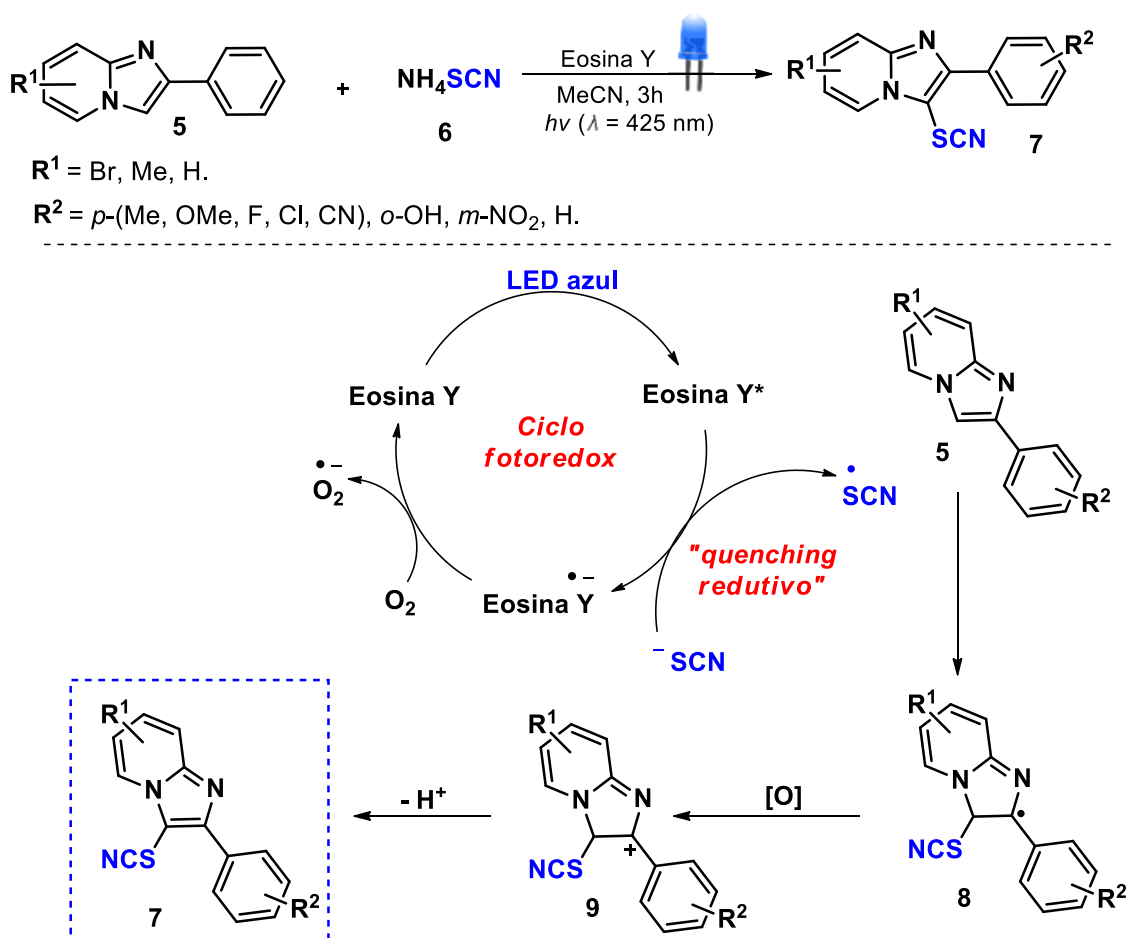


**Figura 3.** Ciclo oxidativo e redutivo na catálise fotoredox.

<sup>21</sup> (a) Nacsa, E. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3322. (b) MacMillan, D. W.; Prier, C. K.; Rankic, D. A. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322. (c) Wang, C.; Zhan, L. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 179.

A capacidade de transferir elétrons para substratos e intermediários com o auxílio de um catalisador fotossensível permite explorar metodologias e abrir novos horizontes no âmbito da química orgânica sintética,<sup>22</sup> a fim de acessar espécies até então não reativas visando à obtenção de produtos de alto valor agregado e explorados pela indústria farmacêutica.<sup>23</sup>

Como exemplo, apresenta-se no Esquema 2 a funcionalização de imidazopiridinas com o grupo SCN, através da catálise fotoredox. Inicialmente, a eosina Y é fotoexcitada na presença de LED azul, e, assim, o ânion tiocianato presente no meio é oxidado para tiocianato radical, pela transferência de um elétron deste para a eosina Y fotoativada, via *quenching* redutivo.



Esquema 2. Síntese de tioimidazopiridinas através da catálise fotoredox.

O tiocianato radical reage com **5** e produz o intermediário radicalar **8**. Este então é oxidado para o intermediário **9**, que leva ao produto **7** via desprotonação.

<sup>22</sup> Bach, T. Hehn, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1000.

<sup>23</sup> König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 15, 1979.

Os autores relataram que o oxigênio desempenha um papel crucial para completar o ciclo fotoredox, uma vez que a reação não progrediu na ausência deste. Assim, acredita-se que ele é responsável pela oxidação do ânion radical de eosina Y para o estado fundamental, regenerando o fotocatalisador.<sup>24</sup>

### 2.1.2 Fotoindução

Quando substratos ou intermediários reacionais são fotoativados pela presença de luz, sem a necessidade de um fotocatalisador, essas reações são descritas como processos fotoinduzidos.<sup>25</sup> Atualmente, esses protocolos são menos triviais que aqueles envolvendo a catálise fotoredox, devido à necessidade de comprimentos de onda curtos em alguns casos, que podem desencadear a fragmentação de diversas ligações presentes nos substratos.<sup>26</sup> Porém, reações fotoinduzidas são de grande importância, uma vez que não necessitam de fotocatalisadores contendo metais, como Irídio e Rutênio, ou corantes orgânicos como Eosina Y e Rose Bengal. Assim, essa metodologia se mostra bastante interessante para a síntese de diferentes compostos, especialmente produtos naturais e biologicamente ativos, além de blocos de construção em Síntese Orgânica.<sup>10</sup>

Recentemente, através de um protocolo de fotoindução, Bugarin e colaboradores descreveram o acoplamento cruzado arila-arila. Esta é uma das transformações orgânicas mais desafiadoras na química sintética e é de suma importância, pois fornece acesso a uma variedade de estruturas químicas que são intermediários para a obtenção de moléculas complexas, incluindo compostos biologicamente ativos.<sup>27</sup> Através da formação de espécies de arildiazônio *in situ*, a partir de triazenos  $\pi$ -conjugados **11**, ocorre a formação de radicais arila, que reagem com o respectivo areno **10**, gerando os compostos

---

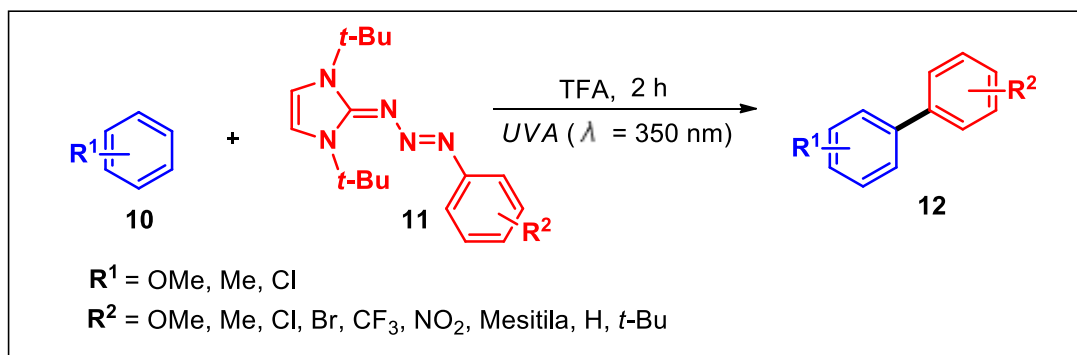
<sup>24</sup> Mitra, S.; Ghosh, M.; Mishra, S.; Hajra, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8275.

<sup>25</sup> Wang, H.; Fang, W. H.; Chen, X. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7093.

<sup>26</sup> Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035.

<sup>27</sup> Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

biarílicos **12** após 2 horas sob irradiação de luz UVA com  $\lambda = 350$  nm (Esquema 3).<sup>28</sup>



**Esquema 3.** Síntese de compostos biarílicos através de fotoindução.

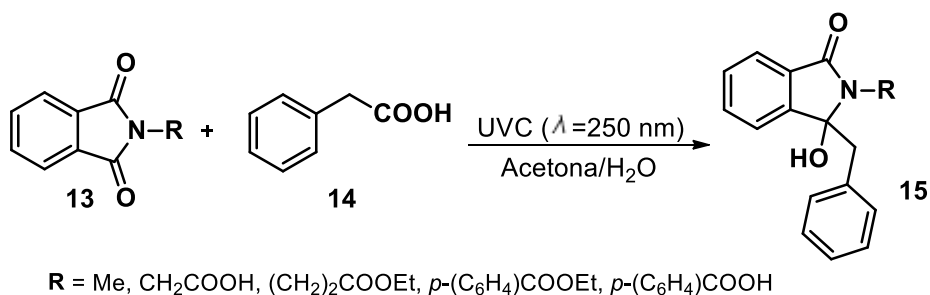
Compostos de alto valor biológico também foram obtidos através de metodologias fotoinduzidas.<sup>29</sup> Como no caso do Esquema 4, onde são sintetizadas moléculas contendo o núcleo hidróxi-isoindolinona. Essas possuem propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e atividade hipolipidêmica já descritas.<sup>30</sup> A reação para a formação dessas interessantes moléculas se inicia na presença de luz UVC de aproximadamente  $\lambda = 250$  nm. Através da energia luminosa, ocorre a transferência de 1 elétron entre a ftalimida **13** e o carboxilato **14**, produzindo o ânion radical **15a** e o radical **16**, que é descarboxilado, e forma o radical benzila **17**, que se adiciona à **15a**, formando as hidróxi-isoindolinonas **15** desejadas.<sup>31</sup>

<sup>28</sup> Barragan, E.; Noonikara, P. A.; Yang, C. H.; Wang, H.; Bugarin, A. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 152.

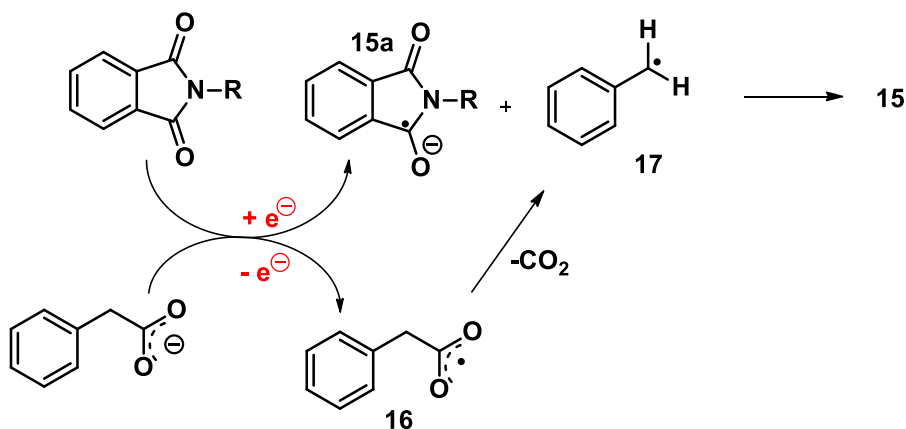
<sup>29</sup> Griesbeck, A. G.; Hoffmann, N.; Warzecha, K. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 128.

<sup>30</sup> (a) Sena, M. L. V.; Srivastava, M. R.; Oliveira, P. S.; Lima, M. L. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2671. (b) Lima, M. L. V.; Silva, O. R.; Srivastava, M. R.; Sena M. L. V. *Farmaco* **2008**, *58*, 1283.

<sup>31</sup> Griesbeck, A. G.; Schieffer, S. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2003**, *2*, 113.



**Mecanismo**



**Esquema 4.** Obtenção de hidróxi-indolinonas através de fotoindução.

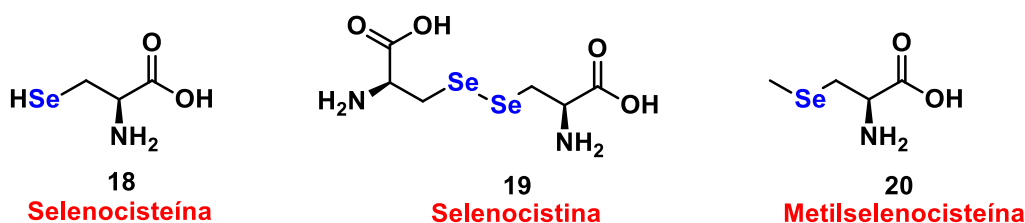
## 2.2 Química dos Compostos de Organoselênio

O grupo de elementos conhecidos como calcogênios se situa no grupo 16 da tabela periódica. Entre esses elementos, destaca-se o selênio, que possui número atômico 34 e a propriedade de alcançar quatro estados de oxidação: seleneto (Se<sup>-2</sup>), selênio elementar (Se<sup>0</sup>), selenito (SeO<sub>3</sub><sup>-2</sup>) e selenato (SeO<sub>4</sub><sup>-2</sup>). Além disso, o selênio possui seis isótopos naturais que são estáveis (<sup>74</sup>Se, <sup>76</sup>Se, <sup>77</sup>Se, <sup>78</sup>Se, <sup>80</sup>Se e <sup>82</sup>Se).<sup>32</sup> Essa distribuição isotópica é de grande importância em técnicas de análise, como na espectrometria de massas, em que o isótopo <sup>80</sup>Se possui maior abundância relativa, e na espectroscopia por ressonância magnética nuclear, em que o isótopo <sup>77</sup>Se pode ser observado, uma vez que apresenta spin nuclear igual a 1/2. A combinação dessas técnicas com outras

<sup>32</sup> (a) Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L.; *New Frontiers in Organoselenium Compounds*, Springer: Cham, Switzerland, **2018**. (b) Jain, V. K.; Priyadarsini, K. I. *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments*, RSC: Croydon, United Kingdom, **2017**.

análises espectroscópicas fornece informações relevantes na caracterização de compostos orgânicos contendo selênio.

A descoberta desse interessante elemento ocorreu no século XIX, pelo químico sueco Jakob Berzelius, e, após 20 anos o primeiro composto orgânico sintético contendo selênio foi obtido, caracterizado como disseleneto de dietila.<sup>33</sup> Todavia, as pesquisas acerca do selênio e seus derivados permaneceram limitadas por quase um século, o que pode estar ligado a dificuldades de purificação, instabilidade e o odor forte característico de alguns derivados. Foi somente em 1973 que a relevância bioquímica do selênio emergiu, com a caracterização de um aminoácido contendo esse elemento, a selenocisteína **18**.<sup>34</sup> Esta, é considerada o 21º aminoácido essencial e está presente em 25 selenoproteínas, sendo a mais conhecida delas a glutathiona peroxidase (GPx).<sup>35</sup> A GPx possui o selênio no seu sítio ativo e é responsável por remover espécies reativas de oxigênio (EROs), que levam ao envelhecimento celular e ao câncer.<sup>36</sup> A partir dessas descobertas, a investigação com enfoque biológico foi impulsionada e novos aminoácidos naturais contendo esse átomo de calcogênio foram conhecidos, como a selenocistina **19** e a metilselenocisteína **20** (Figura 4).<sup>37</sup>



**Figura 4.** Exemplos de L-selenoaminoácidos naturais.

Devido à importância de compostos orgânicos que possuem o átomo de selênio em sua estrutura e o grande potencial que essa classe apresenta, o

<sup>33</sup> (a) Back, T. G. *Organoselenium Chemistry: A practical Approach*, Oxford Press: New York, **1999**. (b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*, Wiley-VCH, **2012**.

<sup>34</sup> Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Ver.* **2001**, *101*, 2125.

<sup>35</sup> (a) Pinsent, J. *Biochem. J.* **1954**, *57*, 10. (b) Shum, A. C.; Murphy, J. C. *J. Bacteriol.* **1972**, *110*, 447. (c) Zinoni, F.; Birkmann, A.; Stadtman, T. C.; Bock, A. *PNAS*, **1986**, *83*, 4650.

<sup>36</sup> Stadman, T. C. *Annu. Ver. Biochem.* **1996**, *65*, 85.

<sup>37</sup> Bartolini, D.; Sancineto, L.; de Bem, A. F.; Tew, Q. D.; Santi, C.; Radi, R.; Toquato, P.; Galli, F. *Adv. Cancer Res.* **2017**, *136*, 259.



estudo para o desenvolvimento de novos compostos visando sua aplicação biológica é cada vez maior.<sup>38</sup> Além de diversos relatos de síntese de compostos inéditos, como as estruturas **21-24** listadas na Figura 5, que possuem atividades biológicas atribuídas,<sup>39</sup> é possível encontrar também estudos de compostos organoselenados biologicamente ativos os quais estão em fases de testes clínicos para diversas aplicações medicinais, como o caso do BXT 51072<sup>40</sup> **25**, e do Ebselen<sup>41</sup> **26** (Figura 5).

Sendo ambos miméticos da GPx, o BTX 51072 é um potente antioxidante que vem demonstrando grande potencial na prevenção da lesão de reperfusão de isquemia miocárdica,<sup>42</sup> bem como para o tratamento da colite ulcerativa.<sup>15</sup> O Ebselen por sua vez, além de suas atividades anti-inflamatória, anti-oxidante e citoprotetora,<sup>43</sup> também foi investigado como possível agente terapêutico no tratamento para acidente vascular cerebral,<sup>44</sup> perda auditiva e zumbido.<sup>45</sup> Mais recentemente estudos apontaram que o Ebselen foi capaz de reverter o comprometimento da memória e o estresse oxidativo causados pela doença de Alzheimer.<sup>46</sup>

---

<sup>38</sup> (a) Borges, R.; Andrade, F. C. D.; Schwab, R. S.; Souza, F. S.; Souza, M. N. D.; Savegnago, L.; Schneider, P. H. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 3501. (b) Fonseca, S. F.; Padilha, N. B.; Thurow, S.; Roehrs, J. A.; Savegnago, L.; de Souza, M. N.; Fronza, M. G.; Collares, T.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; *Ultrason. Sonochem.*, **2017**, *39*, 827. (c) Pinto, A.V.; Pinto, C. N.; Pinto, M. C.; Rita, R. S.; Pezzella, C. A. C.; de Castro, S. L. *Drug Res.*, **1997**, *47*, 74. (d) Luo, D.; Wu, G.; Yang, H.; Liu, M.; Gao, W.; Huang, X.; Chen, J. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 4485.

<sup>39</sup> (a) Prigol, M.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Toxicol. Lett.*, **2009**, *79*, 77. (b) Ibrahim, M.; Mussulini, B. H. M.; Moro, L.; Rosemberg, D. B.; Oliveira, D. L.; Rocha, J. Schwab, R. S.; Assis, A. M.; Souza, D.; Rico, E. P.; Schneider, P. H. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2014**, *54*, 187. (c) Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Salles, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. *Chem. Biol. Interact.*, **2013**, *205*, 100. (d) Casaril, A. M.; Domingues, M.; Bampi, S. R.; Lourenço, D.; Padilha, N. B.; Lenardão, E. J.; Seixas, F. K.; Collares, T.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; *Psychopharmacology* **2019**. (e) Severo, F.; Sousa, S.; Birmann, P. T.; Baldinotti, R.; Fronza, M. G.; Balaguez, R.; Alves, D.; Brüning, C. A.; Savegnago, L. *Brain Res. Bull.*, **2018**, *142*, 129.

<sup>40</sup> Zhang, Y.; Rodell, T.; Murphy, M.; Robinson C.; Banan, A.; Choudhary, S.; Keshavarzian A. *Gastroenterology* **2000**, *118*, 589.

<sup>41</sup> Azad, G. K.; Tomar, R. S. *Mol. Biol. Rep.*, **2014**, *41*, 4865.

<sup>42</sup> Asaf, R.; Blum, S.; Miller-Lotan, R.; Levy, A. P. *Let. Drug. Des. Discov.*, **2007**, *4*, 160.

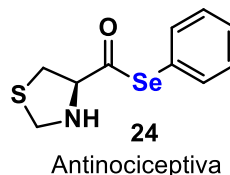
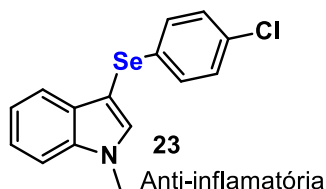
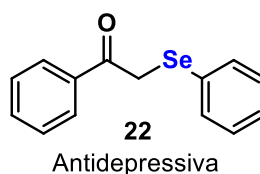
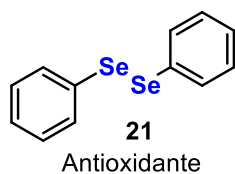
<sup>43</sup> Schewe, T. *Gen. Pharmac.*, **1995**, *6*, 1153.

<sup>44</sup> Parnham, M.; Sies, H. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2000**, *9*, 607.

<sup>45</sup> Kil, J.; Pierce, C.; Tran, H.; Gu, R.; Lynch, E. D. *Hear. Res.*, **2007**, *226*, 44.

<sup>46</sup> Martini, F.; Rosa, S. G.; Klann, I. P.; Fulco, B. C. W.; Carvalho, F. B.; Rahmeier, L. F.; Fernandes, M. C.; Nogueira, C. W. *J. Psychiatr. Res.* **2019**, *109*, 107.

Atividade biológica:



Testes clínicos:

Prevenção e tratamento:

Isquemia miocárdica  
Colite ulcerativa



Prevenção e tratamento:

Acidente vascular cerebral  
Perda auditiva  
Alzheimer

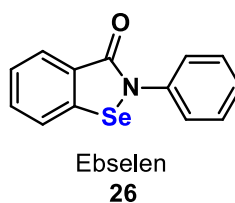


Figura 5. Compostos orgânicos de selênio biologicamente ativos.

Além dessas importantes propriedades biológicas, uma vez incorporado o átomo de selênio ao substrato orgânico, uma série de propriedades específicas são conferidas à estrutura, como, por exemplo, a possibilidade de estabilizar carbocátions e carbânions na posição  $\alpha$ .<sup>22</sup> Essas características tornam compostos organosselenados alvos sintéticos importantes, com aplicações em diferentes reações, como na formação de ligações carbono-carbono sob condições brandas.<sup>47</sup> Nesse sentido, o selênio pode ser incorporado às moléculas orgânicas usando espécies de selênio radicalares, nucleofílicas ou eletrofílicas, originárias de compostos estáveis, como os disselenetos orgânicos. Permitindo assim explorar uma variedade de grupos funcionais e evitando procedimentos de proteção e desproteção.<sup>33a,15</sup>

Os protocolos mais usuais para síntese de disselenetos de diorganoíla envolvem o uso de reagentes de Grignard, disselenetos alcalinos e agentes alquilantes, e, mais recentemente, a catálise com óxido de cobre

<sup>47</sup> (a) Silveira, C. C.; Largui, E. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 327. (b) Levoix, A.; Hevesi, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 33, 4433. (c) Seebach, D. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 487.

nanoparticulado em meio básico (Esquema 5). A reação entre reagentes de Grignard e selênio elementar ocorre facilmente e, após acidificação, gera o selenol correspondente. Estes intermediários são instáveis e podem ser oxidados, sob condições atmosféricas normais, aos respectivos disselenetos. (Esquema 5a).<sup>12b,48</sup> Outra metodologia para a formação de disselenetos orgânicos é a partir de uma mistura de selênio elementar e hidreto de boro e sódio com estequiometria reacional definida, em que se adiciona etanol absoluto, ocorrendo a formação de disseleneto de sódio *in situ*. Posteriormente, o haleto de alquila é adicionado e ocorre a formação dos disselenetos orgânicos (Esquema 5b).<sup>49</sup>

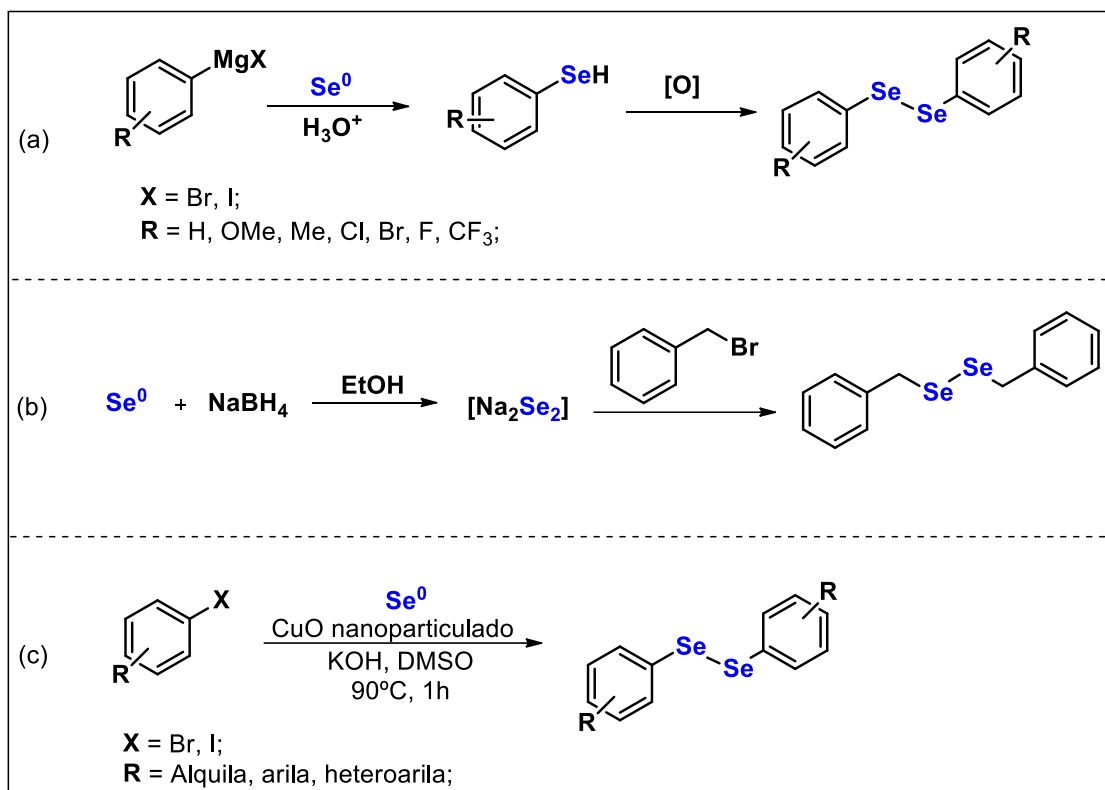
Outro protocolo, proposto por Braga e colaboradores em 2010, promove a síntese de diferentes dicalcogenetos de diarila através de uma metodologia simples e “*one-pot*”, utilizando haletos de arila e selênio elementar, através da catálise com óxido de cobre nanoparticulado (CuO) e hidróxido de potássio (KOH) como base. Após 1 hora de reação, pode-se obter os disselenetos desejados (Esquema 5c).<sup>50</sup>

---

<sup>48</sup> (a) Rheinboldt, H. *Methoden Org. Chem.* (Houben-Weyl), **1955**, 9, 949. (b) Scharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697. (c) Reich, H. J.; Renga, J. H.; Reiche, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5434.

<sup>49</sup> Klayman, D. L.; Griffin, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 197.

<sup>50</sup> Singh, D.; Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3288.



**Esquema 5.** Obtenção de disselenetos a partir de: (a) Reagentes de Grignard<sup>48</sup> (b) Disseleneto de sódio e haletos de alquila<sup>49</sup> (c) Catálise de CuO nanoparticulado.<sup>50</sup>

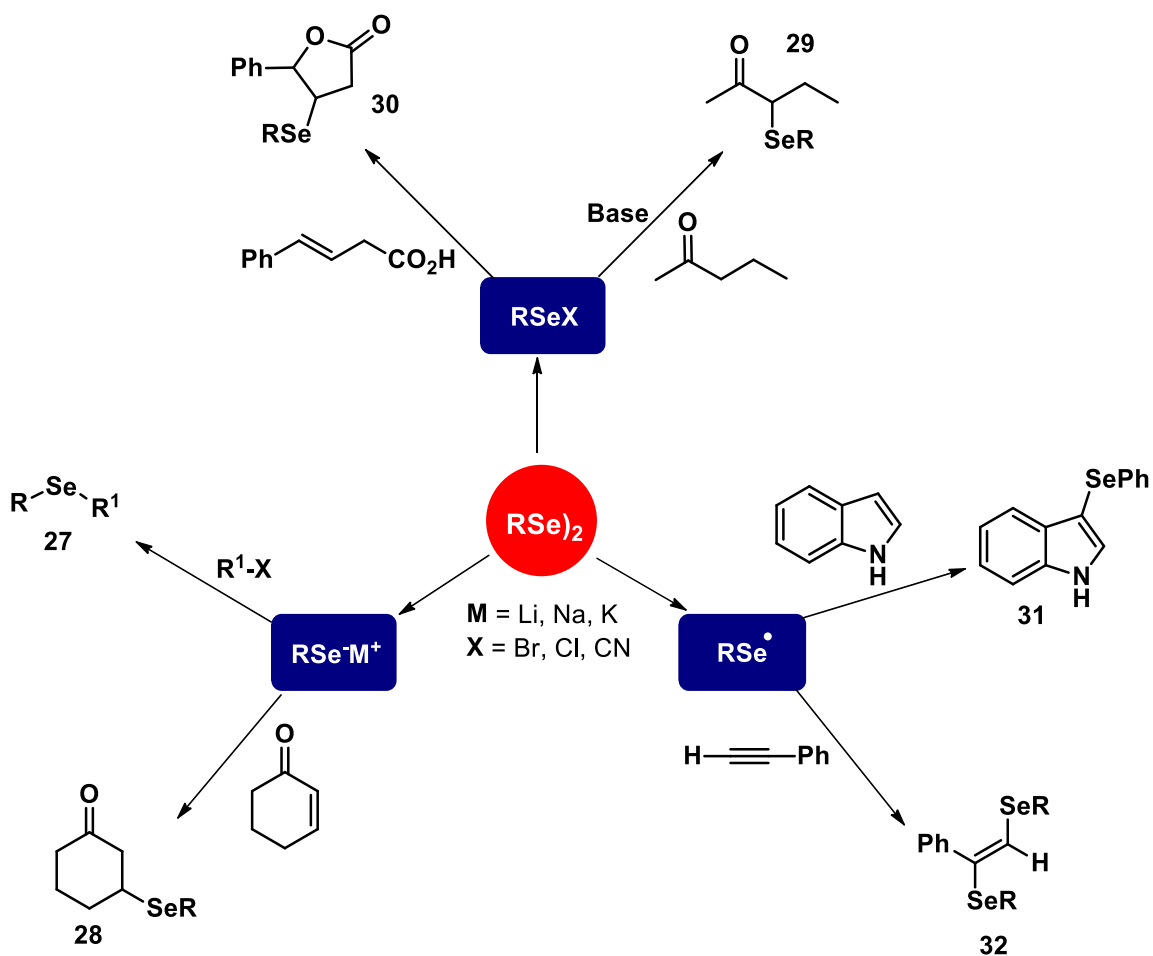
Assim, utilizando disselenetos obtidos a partir de selênio elementar, pode-se incorporar esse calcogênio a um substrato orgânico de maneira nucleofílica, eletrofílica ou radicalar.<sup>15b,49</sup> Espécies nucleofílicas de selênio são geralmente preparadas *in situ*, devido a sua sensibilidade ao ar. O átomo de calcogênio está coordenado com algum metal, como Li, Na ou K, o que os torna nucleófilos moles. Devido a isso, são extensamente empregados em diversos tipos de reações, como na formação de selenetos não-simétricos<sup>51</sup> **27**, na qual ocorre uma substituição nucleofílica, e em reações de adição de Michael,<sup>52</sup> em que ocorre a adição do grupo selenado na posição  $\beta$  da cetona, gerando o composto **28**, como demonstrado no Esquema 6.

Por outro lado, compostos de selênio ligados a bons grupos de saída, como  $-\text{Cl}$  e  $-\text{Br}$ , por exemplo, servem como eletrófilos moles muito reativos, atuando em diversas reações de adição eletrofílica. Através dessas espécies é

<sup>51</sup> Cristau, H. J.; Chabaud, B.; Labaudiniere, R.; Christol, H. *Organometallics* **1985**, *4*, 657.

<sup>52</sup> (a) Liotta, D. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 28. (b) Battistelli, B.; Lorenzo, T.; Tiecco, M.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *10*, 1848.

possível formar cetonas  $\alpha$ -selenadas **29** e até moléculas cíclicas,<sup>53</sup> como o composto **30**, caso o alceno precursor contenha um grupo nucleofílico adequadamente posicionado em sua estrutura. Quanto às espécies radicalares de organosselênio, essas são usualmente obtidas *in situ*, a partir da quebra homolítica da ligação selênio-selênio do disseleneto orgânico, promovidas por energia luminosa. Esses radicais são extremamente reativos, e podem participar de diversas reações, como a funcionalização de indóis **31**,<sup>11e</sup> e na formação de bis-aril selanil olefinas **32** (Esquema 6).<sup>11d</sup>



**Esquema 6.** Aplicações sintéticas de espécies nucleofílicas, eletrofílicas e radicalares geradas a partir de disselenetos.

<sup>53</sup> Denmark, S. E.; Edwards, M. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7293.

Além dessas interessantes propriedades, a maior parte dos compostos de selênio pode ser utilizada sob condições reacionais brandas, adaptando-se às mais variadas aplicações sintéticas, podendo atuar inclusive como catalisadores,<sup>54</sup> o que os torna estruturas-chave para a construção de moléculas complexas, como produtos naturais e compostos bioativos.<sup>55</sup>

### 2.3 $\alpha$ -selenocetonas

Dentre os compostos organosselenados, selenocetonas  $\alpha$ -funcionalizadas desempenham um papel importante na síntese orgânica. Essas são caracterizadas pela presença de uma ligação entre o carbono  $\alpha$ -carbonílico da cetona com um átomo de selênio, e podem ser utilizadas como intermediários versáteis em síntese orgânica.

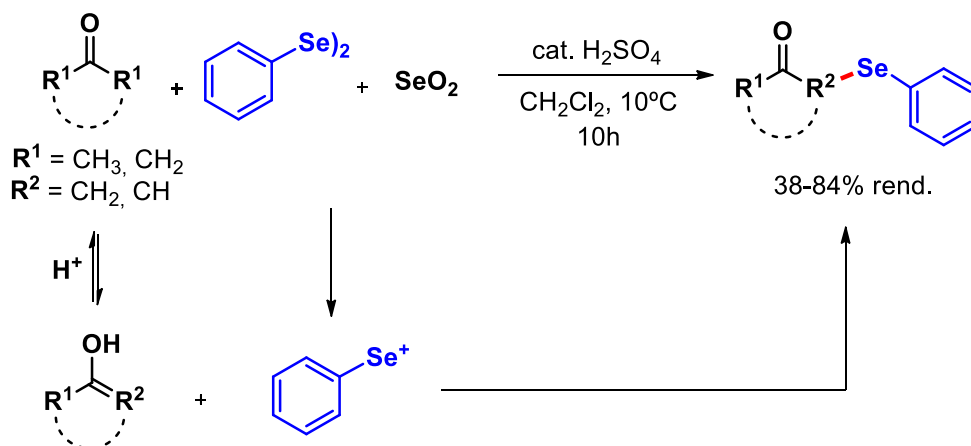
Devido à importância dessa classe de compostos, protocolos para sua síntese emergem desde a década de 70.<sup>12b</sup> Os primeiros relatos na literatura descrevem a obtenção de  $\alpha$ -selenocetonas a partir da reação entre cetonas, disseleneto de difenila e dióxido de selênio, sob catálise ácida. A metodologia elaborada por Miyoshi e colaboradores, apresentada no Esquema 7, tem como etapa-chave na construção da ligação C-Se a formação de uma espécie  $\text{PhSe}^+$  *in situ*, que sofre um ataque nucleofílico da forma enólica da cetona.<sup>56</sup> Após 10 horas de reação, seis  $\alpha$ -fenilselenil cetonas foram obtidas, com rendimentos que variaram de 38-84%.

---

<sup>54</sup> Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635.

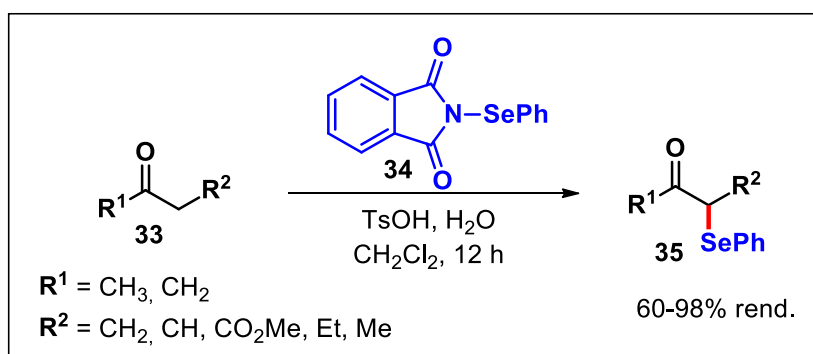
<sup>55</sup> (a) Kim, K. S.; Ding, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6471. (b) Wirth, T.; Kulicke, K. J.; Fragale, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6471. (c) Sohn, T. I.; Kim, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12226.

<sup>56</sup> Miyoshi, N.; Yamamoto, T.; Kambe, N.; Murai, S.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4813.



**Esquema 7.** Protocolo proposto por Miyoshi para  $\alpha$ -selenação de cetonas.

A partir desse protocolo que envolve a formação de uma espécie eletrofílica de selênio no meio, relatos da utilização direta de espécies eletrofílicas do calcogênio – como  $PhSeX$  ( $X = Cl, Br$  e  $O_2CCF_3$ )<sup>39b,57</sup> emergiram para formação de  $\alpha$ -selenocetonas. Em 1993, Cossy e colaboradores relataram a síntese das cetonas  $\alpha$ -selenadas **35** a partir do uso do eletrófilo *N*-(fenilseleno)ftalimida **34**. Este, juntamente com as respectivas cetonas, ácido *p*-toluenossulfônico (TsOH) e água, conduziu à formação de 10 compostos, originários de cetonas simétricas e não-simétricas (Esquema 8), a partir da enolização pelo TsOH.<sup>14d</sup>

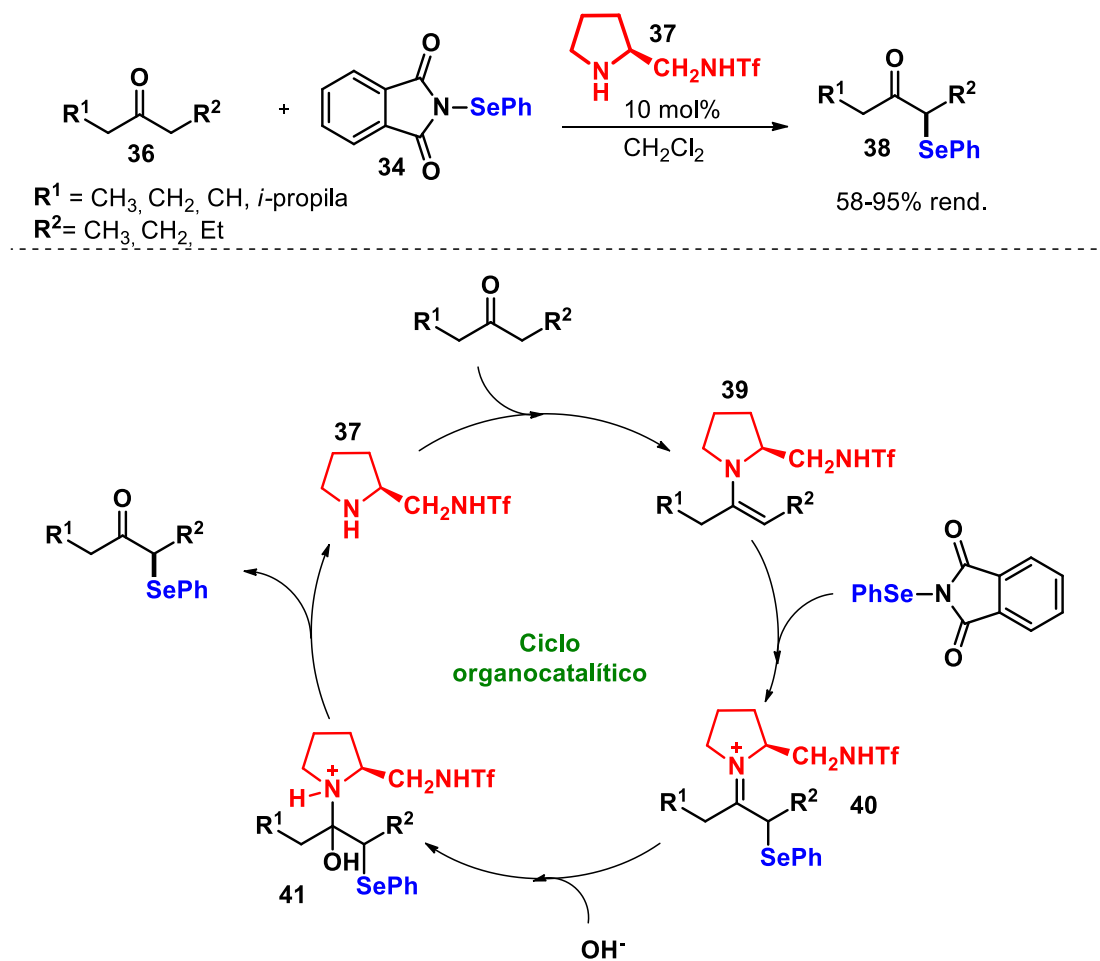


**Esquema 8.** Metodologia para síntese de  $\alpha$ -selenocetonas a partir do eletrófilo *N*-(fenilseleno)ftalimida.

Outros métodos foram desenvolvidos para a síntese de  $\alpha$ -selenocetonas utilizando espécies de selênio eletrofílico. Entre eles, destaca-se a ativação da

<sup>57</sup> Ryu, I.; Murai, S.; Niwa, I.; Sonoda, N. *Synthesis* **1977**, 874.

posição  $\alpha$  da cetona através de um processo organocatalítico. O uso de amins secundárias como organocatalisadores para reações com compostos carbonílicos gera a formação de intermediários enamina ricos em elétrons.<sup>58</sup> Essas espécies são formadas *in situ* e reagem com eletrófilos de selênio para originar os produtos  $\alpha$ -selenados. O grupo de Wang relatou pela primeira vez a aplicação da organocatálise para a obtenção de selenocetonas  $\alpha$ -funcionalizadas.



**Esquema 9.** Metodologia para síntese de  $\alpha$ -selenocetonas a partir da organocatálise.

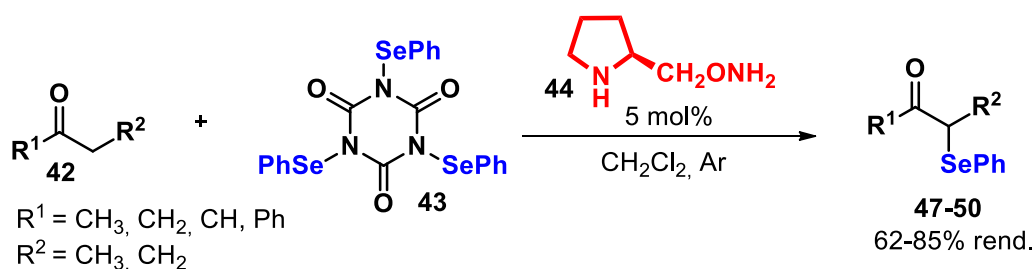
Como indicado no Esquema 9, o primeiro passo reacional envolve a formação do intermediário enamina **39**, gerado a partir do organocatalisador pirrolidina trifluorometanosulfonamida **37** e das respectivas cetonas. Esse intermediário ataca o átomo de selênio eletrofílico da espécie **34**, gerando o

<sup>58</sup> Berkessel, A.; Groger, H. *Asymmetric Organocatalysis-From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2005**.

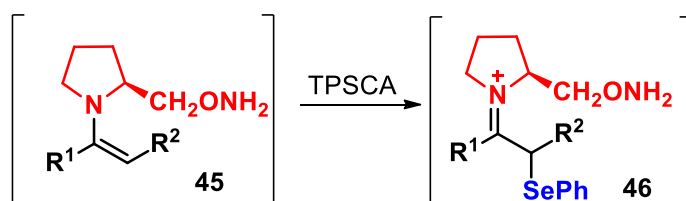


intermediário  $\alpha$ -selenoimínico **40**. O ânion ftalimida é então protonado por água e ocorre a formação de um íon hidróxido, que se adiciona ao carbono do imínio e forma o intermediário carbinolamina **41**, dando origem às  $\alpha$ -selenocetonas desejadas e reconstituindo o organocatalisador.<sup>59</sup>

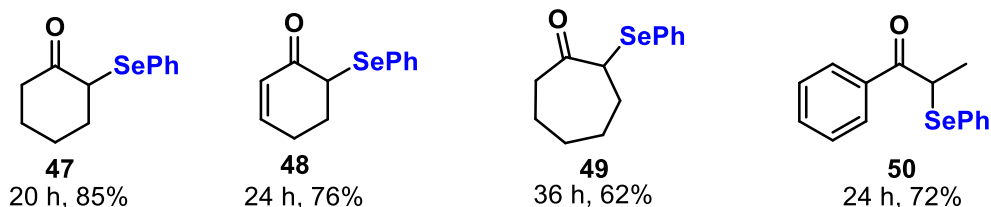
De maneira semelhante, em 2015, Movassagh e colaboradores propuseram a síntese de diferentes selenocetonas  $\alpha$ -funcionalizadas, através de uma metodologia que envolve a organocatálise.<sup>14c</sup> O intermediário enamina **45** é formado a partir das respectivas cetonas e do organocatalisador L-prolinamida **44**. A reação acontece de maneira bastante similar àquela anteriormente reportada por Wang, na qual ocorre o ataque da enamina ao eletrófilo, formando o intermediário  $\alpha$ -selenoimínico **46**. Entretanto, o selênio eletrofílico vem de um novo reagente desenvolvido, o ácido *N,N,N*-trifenilselanylisocianúrico (TPSCA) **43**. Pôde-se obter oito  $\alpha$ -selenocetonas simétricas ou não, com rendimentos de 62-85% e tempos reacionais que variaram de 20 a 36 horas. Alguns exemplos (**47-50**) estão indicados no Esquema 10.



*Intermediários envolvidos*



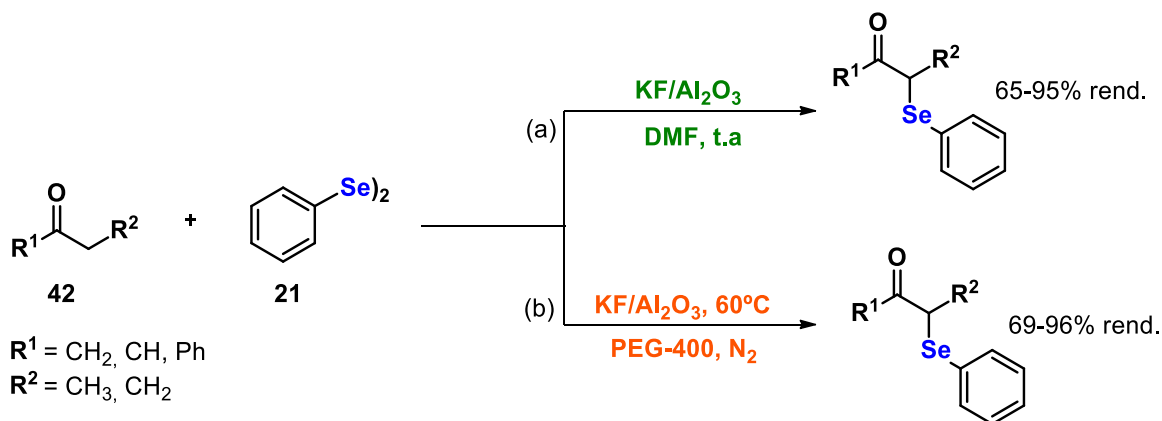
*Exemplos*



**Esquema 10.** Metodologia proposta por Movassagh para a síntese de  $\alpha$ -selenocetonas.

<sup>59</sup> Wang, J.; Li, H.; Mei, Y.; Lou, B.; Xu, D.; Xie, D.; Guo, H.; Wang, W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5678.

Este mesmo grupo de pesquisa, em 2009, descreveu a síntese dos produtos  $\alpha$ -selenados utilizando  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  (38%) como base. A reação permaneceu de 18 a 26 horas à temperatura ambiente, e foram obtidas diferentes selenocetonas, em rendimentos de 64-95% (Esquema 11a).<sup>60</sup> De maneira análoga, Lenardão e colaboradores obtiveram nesse mesmo ano diferentes compostos carbonílicos  $\alpha$ -selenados. O sistema reacional utilizado vai ao encontro dos princípios da Química Verde -  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  (38%) como base e PEG-400 como solvente, sendo esse pouco tóxico, não volátil e reciclável.<sup>61</sup> Pôde-se obter cinco  $\alpha$ -selenocetonas com tempos reacionais de até 21 horas à 60 °C, como ilustrado no Esquema 11b.



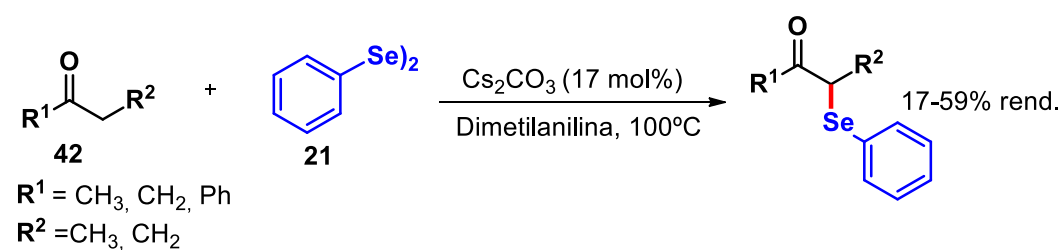
**Esquema 11.** (a) Metodologia desenvolvida por Movassagh para a síntese de  $\alpha$ -selenocetonas. (b) Metodologia desenvolvida por Lenardão para a síntese de  $\alpha$ -selenocetonas.

Ambos os métodos demonstrados acima necessitam quantidades equivalentes de base. Entretanto, Umeda e colaboradores relataram que com quantidades catalíticas de carbonato de céσιο ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) é possível promover a síntese de diferentes  $\alpha$ -selenocetonas em rendimentos moderados a bons. Assim, ao utilizar 17 mol% de base, após 5 horas de reação à 100°C, pode-se

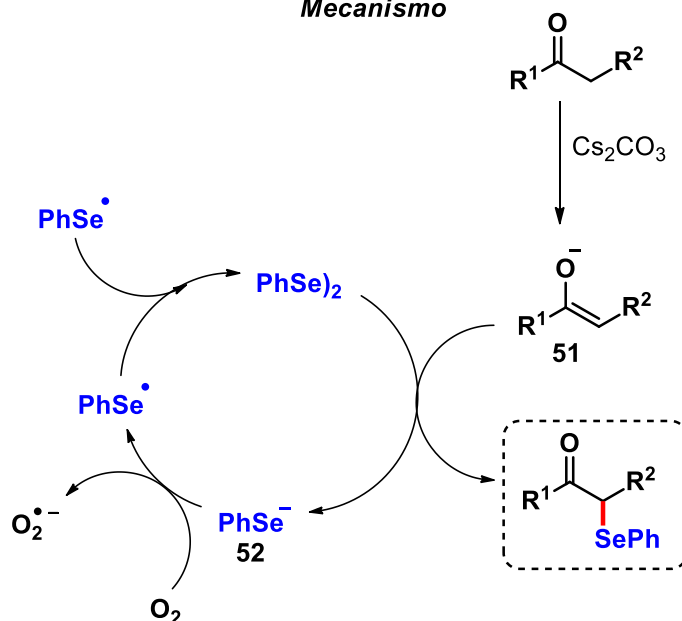
<sup>60</sup> Nazari, N.; Movassagh, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50,1453.

<sup>61</sup> Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; da Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6761.

obter 10 produtos  $\alpha$ -selenados. O  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  exerce papel importante, uma vez que é responsável por iniciar o processo reacional através da desprotonação da cetona, gerando um ânion enolato **51**. Este reage com o disseleneto de difenila **21** e então forma os produtos  $\alpha$ -selenados e fenilselenolato **52**.<sup>14b</sup> Os autores observaram que, quando a reação é conduzida sob atmosfera aberta, a quantidade de produto formada é superior àquela realizada em atmosfera inerte. Assim, sugere-se que **52** é oxidado pelo oxigênio atmosférico e forma uma espécie radicalar de selênio, que pode ser dimerizada e gerar uma molécula de disseleneto de difenila, de acordo com o Esquema 12.



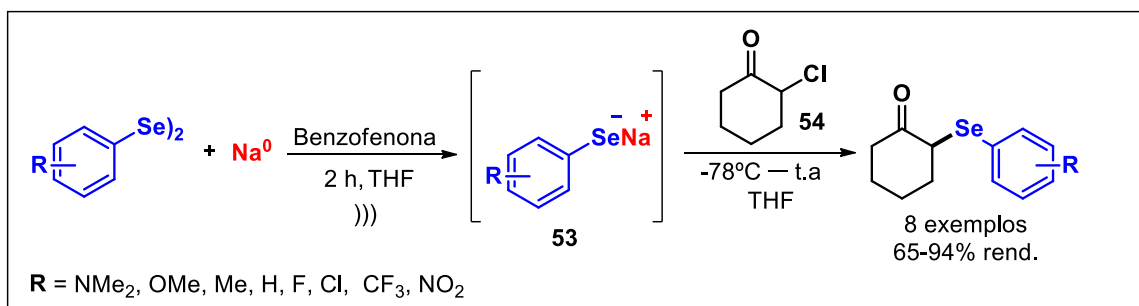
Mecanismo



Esquema 12. Síntese de  $\alpha$ -selenocetonas proposta por Umeda.

Ainda, explorando reações para a formação de  $\alpha$ -selenocetonas, é possível obter esses compostos a partir de espécies nucleofílicas de selênio. Na metodologia descrita no Esquema 13, forma *in situ* arilselenolato de sódio **53**, através da reação entre o respectivo disseleneto de diarila, sódio metálico e THF,

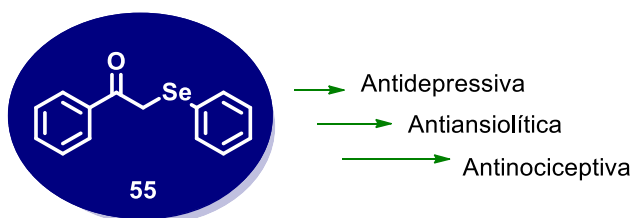
em banho de ultrassom. A reação é então resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  e a  $\alpha$ -clorocicloexanona **54** é adicionada lentamente sob o nucleófilo, formando os produtos  $\alpha$ -selenados.<sup>14a</sup> Através desse protocolo, o grupo de Mcleond obteve oito  $\alpha$ -selenocicloexanonas inéditas e em bons rendimentos, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático.



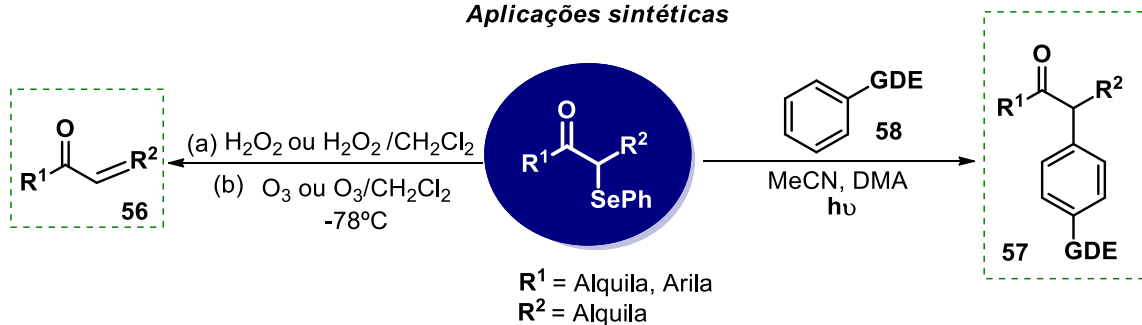
**Esquema 13.** Síntese de  $\alpha$ -selenocetonas proposta por Mcleond.

Os diferentes relatos da literatura apresentados para a obtenção de selenocetonas  $\alpha$ -funcionalizadas são um indicativo da aplicabilidade sintética e biológica desses compostos (Esquema 14). A molécula **55**, por exemplo, conhecida como  $\alpha$ -fenilselenil acetofenona, foi estudada pelo grupo de Savegnago em 2018 e 2019, mostrando-se ativa para doenças como a depressão e ansiedade, além de apresentar efeito antinociceptivo, ou seja, inibir o receptor nervoso aos estímulos da dor.<sup>13</sup> Já aplicações sintéticas para essas interessantes moléculas emergem desde 1975. Como exemplo,  $\alpha$ -selenocetonas são oxidadas por  $\text{H}_2\text{O}_2$  ou  $\text{O}_3$ , gerando compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados **56**,<sup>38c</sup> através da eliminação de selenóxido. Mais recentemente, em 2018, também se mostraram blocos de construção interessantes para a síntese de cetonas  $\alpha$ -ariladas **57**,<sup>12a</sup> através de uma estratégia de catálise fotoredox, promovida por luz visível, DMA como fotocatalisador e arenos ricos em elétrons **58**.

Aplicações biológicas



Aplicações sintéticas

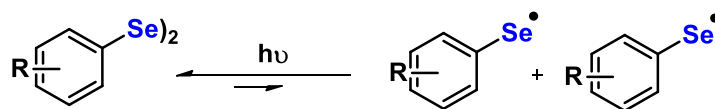


Esquema 14. Aplicações biológicas e sintéticas de  $\alpha$ -selenocetonas.

## 2.4 Compostos Organosselenados em processos fotoinduzidos

Compostos organosselenados, como disselenetos orgânicos, podem ser explorados em processos induzidos por luz.<sup>11</sup> Alguns estudos realizados de absorção UV/visível dessas estruturas, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático, representados no Esquema 15, revelaram que a absorção máxima de disselenetos de diarila está localizada próxima a 340 nm, com banda de absorção correspondente estendendo-se da região da luz visível até o UVA.<sup>11d</sup> Desta maneira, essas estruturas sofrem clivagem homolítica sob comprimento de onda adequado, gerando as espécies radiculares organosselenadas correspondentes, as quais podem ser introduzidas a diferentes estruturas, como alcenos, alcinos, substratos provenientes de arenos e heteroarenos.<sup>62</sup>

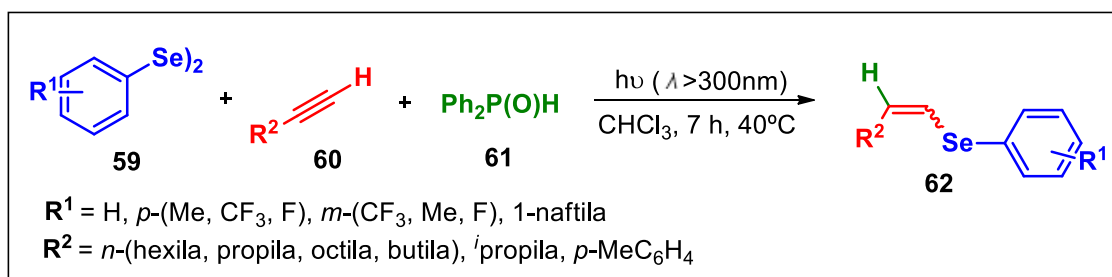
<sup>62</sup> Nomoto, A.; Higuchi, Y.; Kobiki, Y.; Ogawa, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, 13, 814.



R	hν (nm)
H	330
<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	350
<i>p</i> -OMe	360

**Esquema 15.** Absorção UV/*vis* de disselenetos de diarila em diclorometano (10<sup>-4</sup> M).

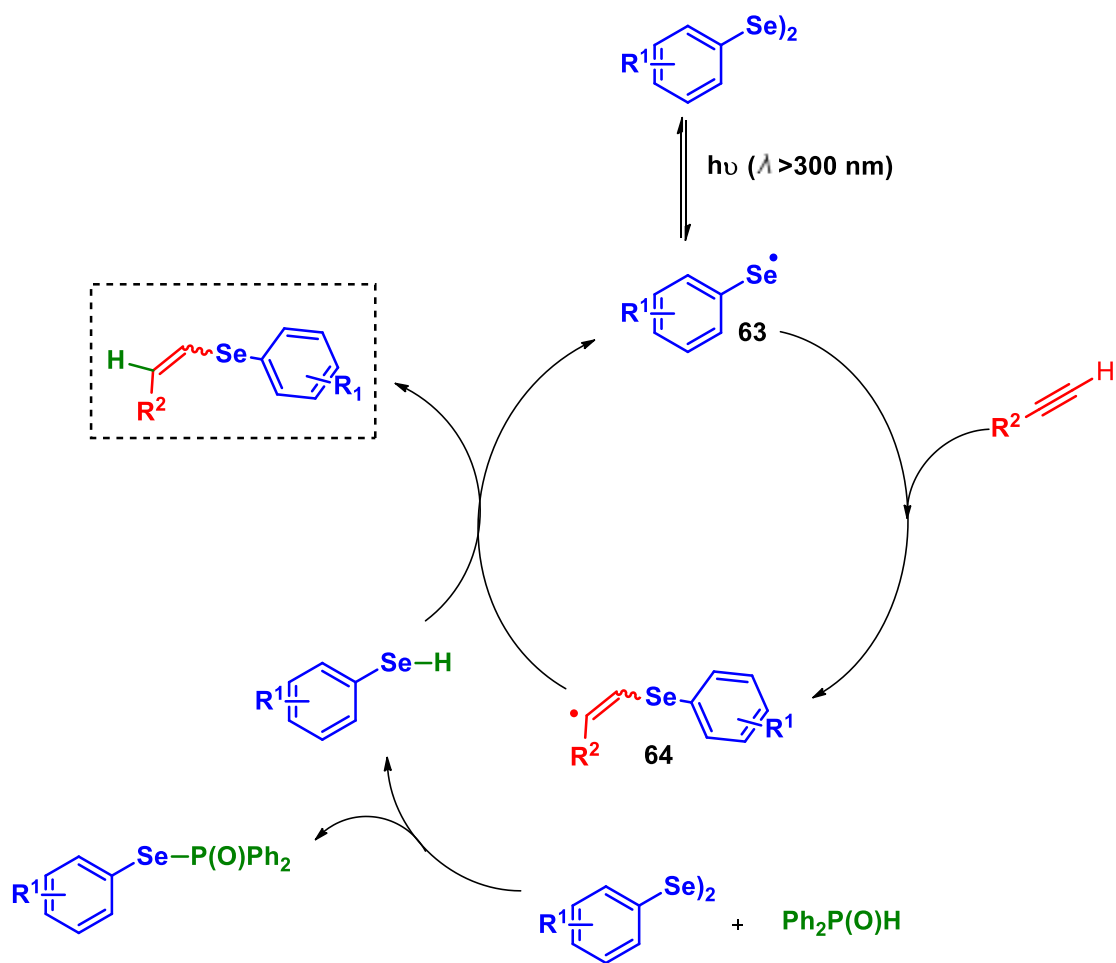
Considerando a capacidade da formação de radicais de selênio, Ogawa<sup>63</sup> e colaboradores descreveram a hidroselenação de alcinos terminais inativados para obtenção de selenetos de vinila, mediado por um processo fotoinduzido, conforme descrito no Esquema 16.



**Esquema 16.** Metodologia desenvolvida por Ogawa para a síntese de selenetos vinílicos via fotoindução.

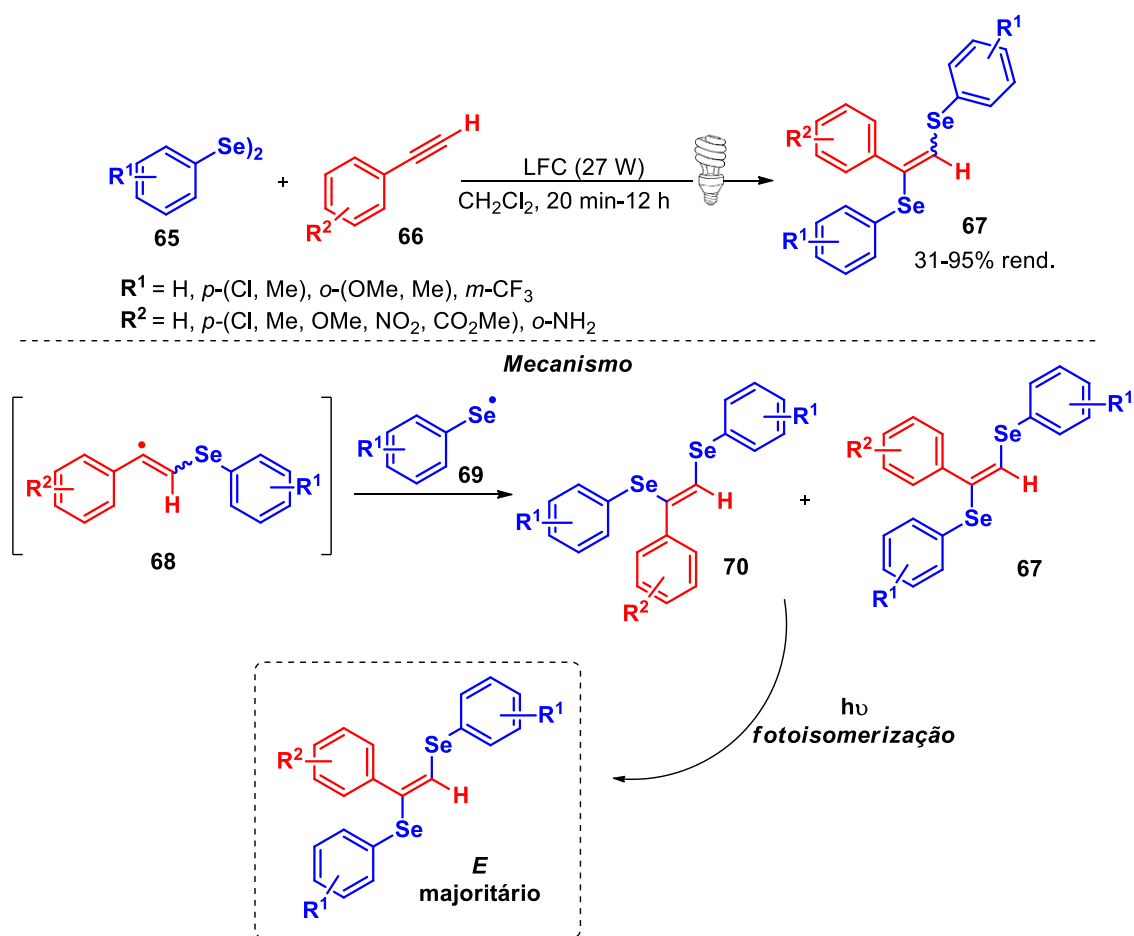
Durante o estudo das condições reacionais, os autores descreveram o uso de **61** como fonte de hidrogênio, sendo determinante para a regioseletividade na síntese dos selenetos de vinila **62**, uma vez que diminui a taxa de formação do alceno bisselenado. Inicialmente, a irradiação luminosa promove a clivagem homolítica da ligação Se-Se, gerando dois radicais selanil **63**. Esta espécie ataca o C(*sp*)-H do alcino terminal, que gera o intermediário vinílico **64**. O óxido de difenil fosfina **61** atua como doador de hidrogênio gerando os produtos de interesse **62** e restitui a espécie radicalar de selênio que retorna ao ciclo catalítico, como descrito no Esquema 17.

<sup>63</sup> Kobiki, Y.; Kawaguchi, S. I.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5453.



**Esquema 17.** Mecanismo proposto para síntese de selenetos de vinila via clivagem homolítica da ligação Se-Se fotoinduzida.

Outro procedimento que envolve a formação do radical selanil induzido por luz é descrito por Schneider<sup>11d</sup> e colaboradores, onde é relatada a síntese fotoinduzida de bis-aril selanil olefinas, livre de aditivos e na ausência de fotocatalisador. Diversos arilacetilenos e disselenetos de diarila foram submetidos sob irradiação de uma lâmpada fluorescente compacta (27 W) em diclorometano. De acordo com os dados obtidos pelos autores, novamente a irradiação luminosa promove a clivagem homolítica da ligação Se-Se, gerando duas espécies radiculares de selênio **69**. Esta, fornece um intermediário anti-Markovnikov **68**, quando inserida ao alcino **66**. A segunda inserção da espécie **69** leva à formação dos isômeros *E-Z* (**67** e **70**), seguida da fotoisomerização que fornece o alceno *E* **67** preferencialmente (Esquema 18).



**Esquema 18.** Síntese fotoinduzida de bis-aryl selanil olefinas.

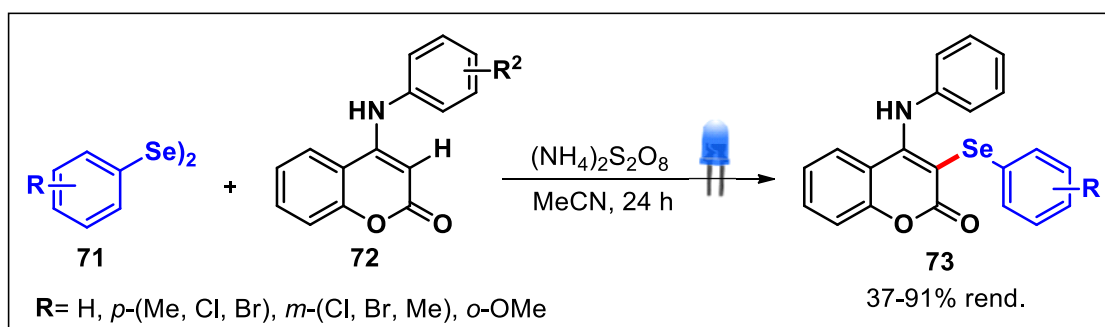
Através da fotoindução, recentemente, o grupo de pesquisa de Wei descreveu a selenofuncionalização na posição C-3 de 4-anilnocumarinas **72**.<sup>64</sup> Esses compostos apresentam promissora atividade biológica, uma vez que unem as propriedades já conhecidas do núcleo 4-anilnocumarina<sup>65</sup> com as de compostos organosselenados.<sup>66</sup> Neste protocolo ocorre a combinação entre um radical selanil e um radical no C-3 de **72**, formando ao final do processo os compostos desejados **73**, em rendimentos moderados a bons, como indicado no Esquema 19.

<sup>64</sup> Yang, D.; Li, G.; Xing, C.; Cui, W.; Li, K.; Wei, W. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2974.

<sup>65</sup> Cao, Y.; Liu, W.; Yan, C.; Wang, P.; Bai, T.; Wang, M.; Tang, X.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, L.; Ma, L.; Lei, F.; Wang, B.; Xu, Y.; Zhou, T.; Chen, L. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 5721.

<sup>66</sup>(a) Vinogradova, E. V.; Zhang, C.; Spokoiny, A. M.; Pentelute, B. L.; Buchwald, S. L.; *Nature* **2015**, *526*, 687. (b) Manna, D.; Roy, G.; Mugesh, G.; *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2706; (c) Reich, H. J.; Hondal, R. J.; *ACS. Chem. Biol.* **2016**, *11*, 821.





**Esquema 19.** Síntese fotoinduzida de 4-anilino-3-selenocumarinas.

Assim, o uso de energia luminosa contempla uma ampla possibilidade de reações envolvendo a funcionalização de diferentes substratos orgânicos com disselenetos orgânicos em uma rota livre de metais, sem o uso de elevadas temperaturas, fotocatalisador e tempo reacional moderado, tornando uma metodologia viável e atendendo os princípios da Química Verde.

---

## **Capítulo 3**

### *Apresentação e discussão dos resultados*

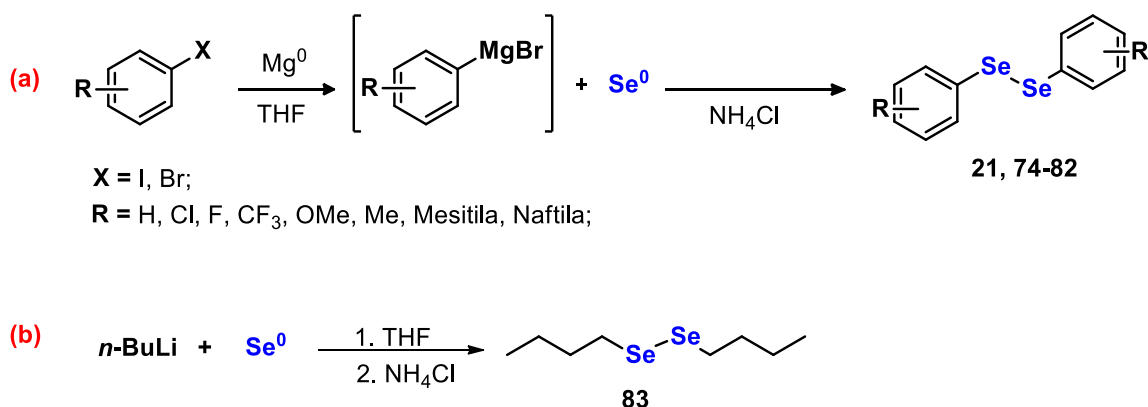
---

### 3. Resultados e discussão

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho referente à síntese fotoinduzida de  $\alpha$ -selenocetonas.

#### 3.1 Síntese dos materiais de partida

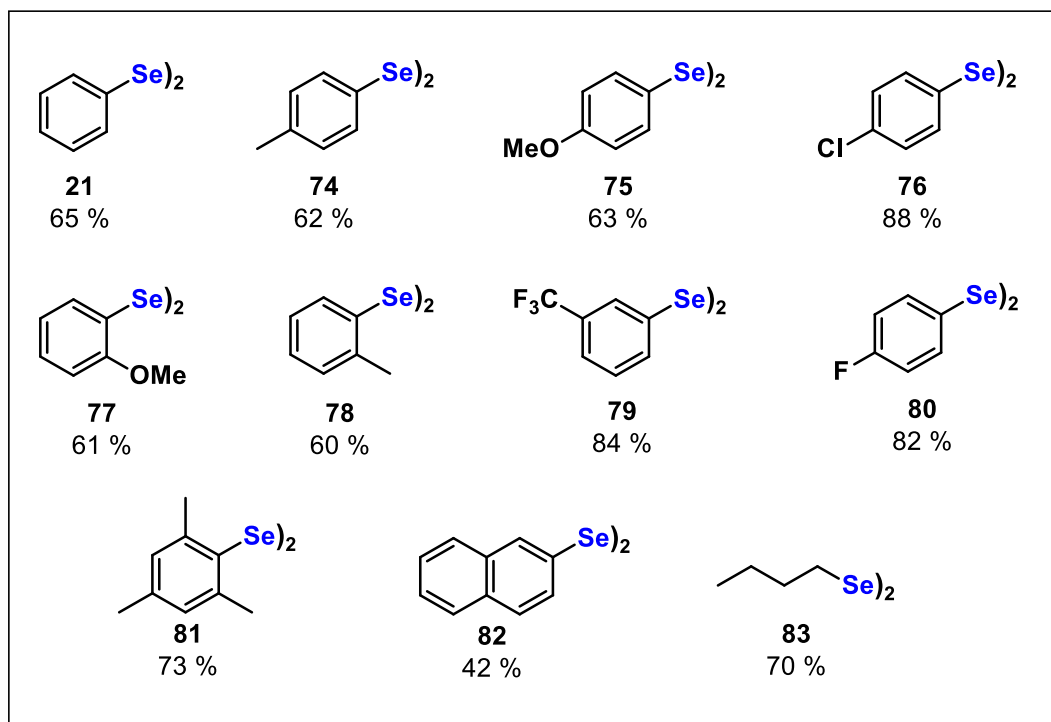
O primeiro momento do trabalho foi destinado à síntese dos respectivos disselenetos de diorganoóila. Grande parte desses reagentes está disponível comercialmente, entretanto, possuem valor elevado. Uma vez que sua obtenção já é bem descrita na literatura, esses foram preparados a partir da reação de Grignard entre um haleto de arila e magnésio elementar, formando *in situ* a espécie  $ArMgBr$ , à qual adiciona-se selênio elementar, que após oxidação, leva à formação dos disselenetos aromáticos desejados **21** e **74-82**, como demonstrado no Esquema 20a. Quanto ao disseleneto de dibutila **83**, este pôde ser obtido a partir da reação entre *n*-butil-lítio e selênio elementar, com posterior oxidação. Sua obtenção está ilustrada no Esquema 20b.<sup>48</sup>



**Esquema 20.** Reações para a formação de (a) disselenetos arílicos (b) disseleneto de dibutila.

Os disselenetos orgânicos sintetizados e seus respectivos rendimentos isolados podem ser encontrados na Figura 6. Todos os reagentes obtidos foram

identificados por espectrometria de massas e os resultados estão em concordância com os previamente publicados.



**Figura 6.** Disselenetos sintetizados e os respectivos rendimentos obtidos após purificação por cromatografia em coluna.

A título de exemplo, é apresentado na Figura 7 a caracterização do disseleneto de difenila, por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas. Pode-se observar no cromatograma o pico referente à **21** em um tempo de retenção de aproximadamente 10,7 minutos. Ao analisar o espectro de massas referente a este pico, observa-se o íon molecular com massa ( $m/z$ ) igual a 314, que representa a massa do composto desejado. Outro fragmento que indica a formação de **21** apresenta valor de  $m/z$  igual a 157, que caracteriza um átomo de selênio ligado a uma fenila. Ainda, observa-se o pico base com razão de massa/carga 77, referente a fenila, que é a estrutura de fragmentação mais estável a chegar no detector. Outra característica interessante que pode ser observada na formação do pico base, é a ausência de picos referentes aos isótopos de selênio, que estão presentes nos demais sinais descritos.

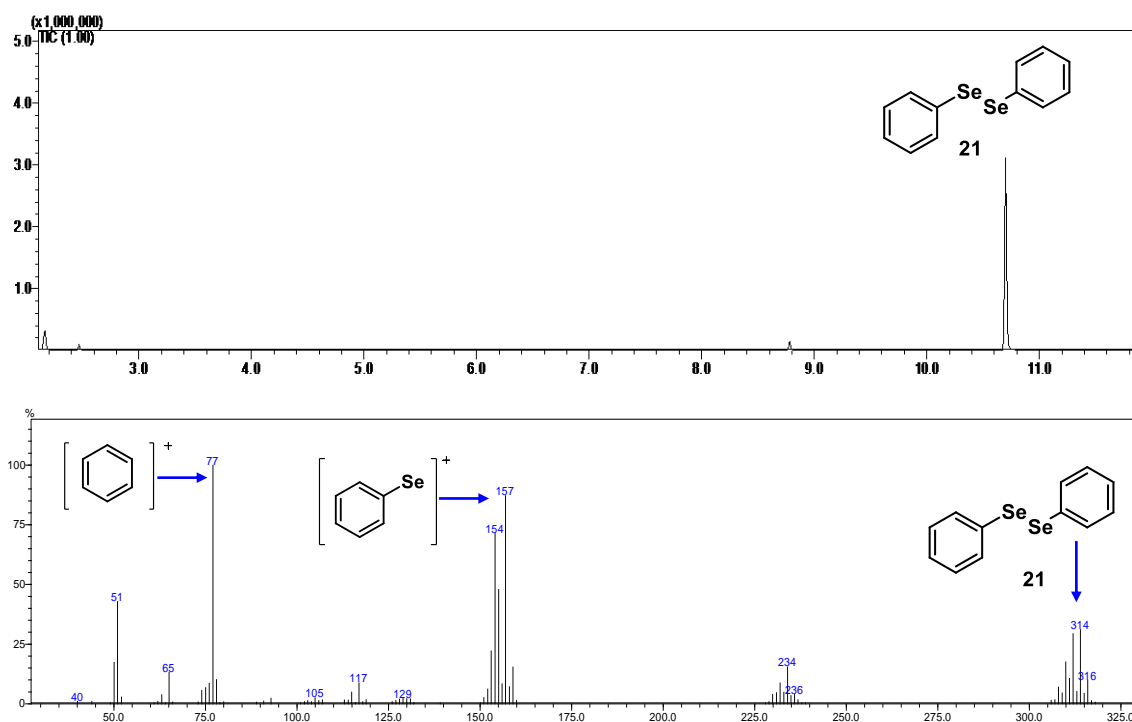
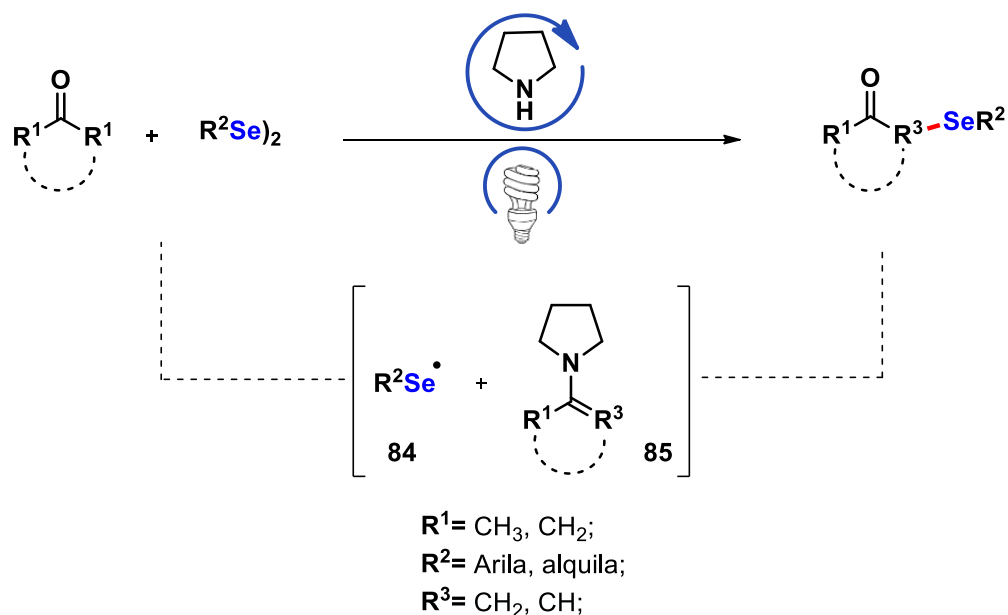


Figura 7. Cromatograma e espectro de massas do composto **21**.

### 3.2 Síntese de $\alpha$ -selenocetonas

Aliado ao interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese de compostos organocalcogênicos de grande interesse sintético e farmacológico,<sup>38a,67</sup> bem como o desenvolvimento de novas metodologias que envolvam a ativação de substratos a partir de energia luminosa,<sup>11d</sup> a estratégia sintética empregada para a obtenção de selenocetonas  $\alpha$ -funcionalizadas é apresentada no Esquema 21. Para isto planejou-se a clivagem dos respectivos disselenetos na presença de luz, originando radicais selanil **84**, e a formação de intermediários enamina **85**, através da reação entre a pirrolidina e as cetonas.

<sup>67</sup> (a) Coelho, F. L.; Gil, E. S.; Gonçalves, P. F. B.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 1. (b) Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Balaguez, R. A.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6945. (c) Radatz, C. S.; Alves, D. S.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2013**, 69, 1316.



**Esquema 21.** Estratégia sintética para a obtenção de  $\alpha$ -selenocetonas.

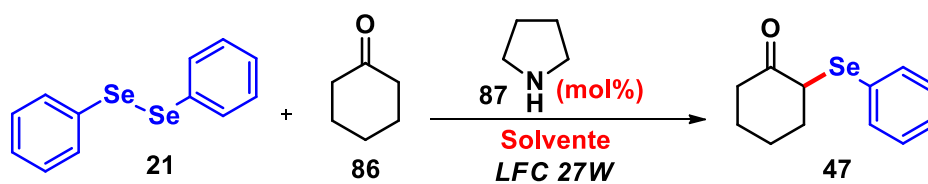
Para a realização do trabalho foram utilizadas cetonas comerciais e disselenetos preparados previamente, como descrito na sessão anterior. A pirrolidina também foi obtida de fonte comercial e destilada antes do uso. Detalhes sobre a síntese e purificação dos reagentes utilizados, bem como a descrição completa da lâmpada e do fotoreator se encontram no Capítulo 5- parte experimental.

### 3.2.1 Otimização das condições reacionais

A fim de investigar a melhor condição reacional para promover a síntese de  $\alpha$ -selenocetonas, selecionou-se uma reação modelo envolvendo como substratos disseleneto de difenila **21**, ciclohexanona **86** e pirrolidina **87**. Diversos parâmetros reacionais foram estudados, como tempo reacional, solvente, estequiometria, diferentes comprimentos de onda das lâmpadas, adição de aditivos e atmosfera aberta ou inerte.

A primeira etapa deste processo teve como objetivo avaliar a estequiometria ideal, bem como o melhor solvente para promover a síntese do produto  $\alpha$ -selenado desejado (Tabela I).

Tabela I. Otimização das condições reacionais.<sup>a</sup>



#	Pirrolidina (mol %)	Solvente	Conv.(%) <sup>b</sup>
1	10	THF	14
2	20	THF	45
3	30	THF	10
4	-	THF	-
5 <sup>c</sup>	20	THF	42
6 <sup>d</sup>	20	THF	40
7	20	DMSO	5
8	20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5
9	20	MeCN	45

<sup>a</sup> Reações realizadas na presença de **21** (0,5 mmol), **86** (0,5 mmol) e pirrolidina em solvente (1 mL) por 20 h. <sup>b</sup> Conversão determinada por CG-EM. <sup>c</sup> 1,2 equivalentes de **21**. <sup>d</sup> 1,2 equivalentes de **86**.

Para isso, adicionou-se 0,5 mmol do disseleneto de difenila, juntamente com 0,5 mmol de cicloexanona na presença de 10 mol % do organocatalisador pirrolidina, em tetraidrofurano (THF) como solvente, sob atmosfera aberta. A reação permaneceu sob agitação magnética e energia luminosa de uma lâmpada fluorescente compacta de 27 W por 20 horas, e pôde-se obter a α-selenocetona **47** em 14 % de conversão, determinada por CG-EM (Tabela I, entrada 1). Esta reação modelo, realizada em escala de 0,5 mmol, cuja conversão do produto foi obtida por CG-EM, foi repetida em escala maior, de 1 mmol, para comprovação dos resultados obtidos. Assim, após o término da reação, o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna e se obteve o produto desejado com 16 % de rendimento. Dessa forma, os resultados obtidos via análise em CG-EM são condizentes com os rendimentos calculados após purificação.

Assim, uma vez que o produto desejado foi obtido, o efeito do organocatalisador na reação foi avaliado (Tabela I, entradas 2-4). A

estequiometria de **21** e **86**, o solvente e o tempo reacional foram fixados, enquanto diferentes cargas catalíticas de pirrolidina, que variaram de 10-30 mol%, foram empregadas. Os resultados obtidos indicam que o aumento para 20 mol% de pirrolidina conduz a um acréscimo na conversão do produto desejado **47** para 45 % (Tabela I, entrada 2). Por outro lado, quando empregado 30 mol% do organocatalisador, a conversão de **47** reduziu para 10 %. A fim de comprovar a importância da pirrolidina no meio reacional, a reação foi promovida na sua ausência, sob condições idênticas de estequiometria dos precursores **21** e **86**, tempo reacional, solvente e fonte luminosa. No final do processo, não se pôde observar o produto  $\alpha$ -selenado, e os materiais de partida foram recuperados (Tabela I, entrada 4). Este experimento demonstra que a pirrolidina é essencial para conduzir a síntese do produto desejado, apontando que ocorre a formação *in situ* de um intermediário enamina **85**, através da reação de condensação entre **86** e **87**, e que este é fundamental para que ocorra a construção da ligação C-Se na posição 2 da cetona.

Definida 20 mol % como carga catalítica ideal de pirrolidina, avaliou-se a estequiometria do disseleneto de difenila e da cicloexanona. Ao empregar um excesso de **21**, com o propósito de gerar maior formação de radicais SePh no meio, não houve acréscimo na conversão de **47** (Tabela I, entrada 5). Tal fato também foi observado quando empregado excesso de **86**, em que a conversão em produto foi de 40 % (Tabela I, entrada 6), não apresentando melhora em relação à reação na qual utilizam-se quantidades equimolares dos precursores.

Em seguida, foi realizado o estudo da influência do solvente na reação e diferentes espécies, como dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) e acetonitrila (MeCN) foram utilizadas (Tabela I, entradas 7–9). Enquanto que o diclorometano e o dimetilsulfóxido levaram a apenas 5 % de conversão do produto, resultados interessantes foram obtidos quando empregou-se acetonitrila. Observou-se que este solvente e tetraidrofurano (THF) levaram à formação de **47** de maneira semelhante (Tabela I, entrada 2 vs 9). No entanto, a acetonitrila causa menos danos ambientais e à saúde humana, se comparada ao THF.<sup>68</sup> Dessa maneira, estabeleceu-se o uso de acetonitrila como solvente ideal para promover a síntese da  $\alpha$ -selenocetona **47** (Tabela I, entrada 9).

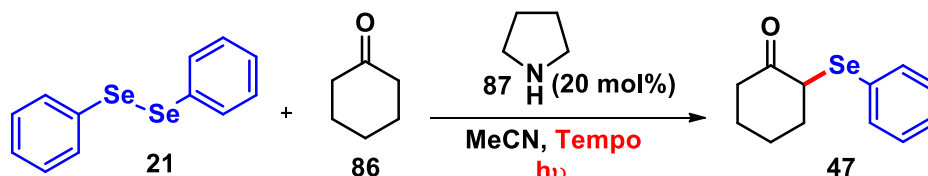
---

<sup>68</sup> Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. Farmer, T.; Hunt, A. J.; McElroy, R.; Sherwood, J. *Sustain. Chem. Process.* **2016**, *4*, 1.



Após a determinação da melhor carga de pirrolidina (20 mol%), estequiometria do disseleneto e da cetona (**21** – 0,5 mmol e **86** - 0,5 mmol), bem como o melhor solvente (MeCN), o efeito da irradiação luminosa, tempo reacional e uso de aditivos e fotocatalisadores foram avaliados, como mostrado na Tabela II.

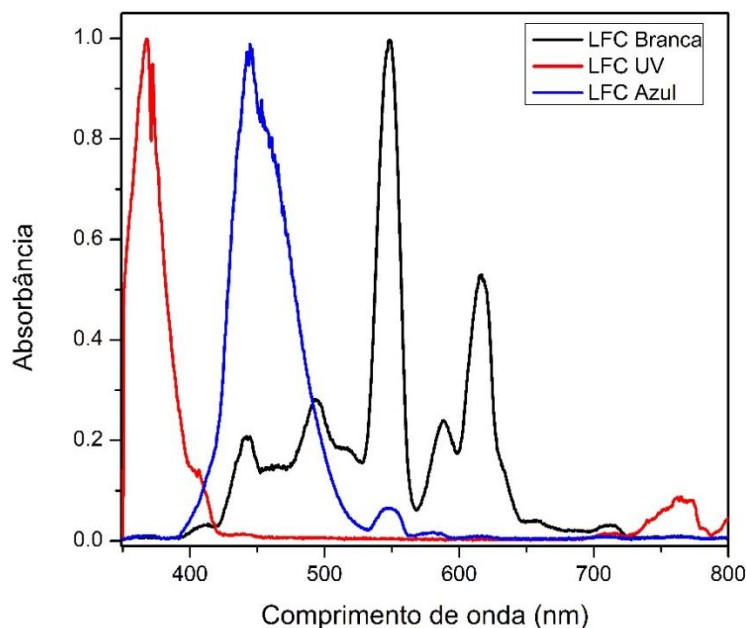
**Tabela II.** Otimização das condições reacionais.<sup>a</sup>



#	Lâmpada	Tempo (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>
1	LFC 20W	20	24
2	Azul 26W	20	20
3	Verde 26W	20	10
4	LFC UVA 26W	20	55
5	-	20	10
6	LFC UVA 26W	1	12
7	LFC UVA 26W	2	37
8	LFC UVA 26W	4	48
<b>9</b>	<b>LFC UVA 26W</b>	<b>6</b>	<b>61</b>
10	LFC UVA 26W	8	50
11 <sup>c</sup>	LFC UVA 26W	6	60
12 <sup>d</sup>	LFC UVA 26W	6	55
13 <sup>e</sup>	LFC UVA 26W	6	62
14 <sup>f</sup>	LFC UVA 26W	6	59
15 <sup>g</sup>	LFC UVA 26W	6	26

<sup>a</sup> Reações realizadas na presença de **21** (0,5 mmol), **86** (0,5 mmol) e pirrolidina (20 mol%) em MeCN (1 mL). <sup>b</sup> Conversão determinada por CG-EM. <sup>c</sup> Adicionou-se 20 mol % de ácido benzoico. <sup>d</sup> Adicionou-se 20 mol % de Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. <sup>e</sup> Adicionou-se 5 mol % de eosina Y. <sup>f</sup> Adicionou-se 5 mol % de rose bengal. <sup>g</sup> Reação realizada sob atmosfera de argônio.

A baixa conversão do produto quando utilizado comprimentos de onda superiores a 450 nm pode ser atribuída ao comprimento de onda necessário para que o disseleneto absorva energia e ocorra a sua clivagem homolítica, gerando radicais selanil. De acordo com os estudos relatados anteriormente,<sup>11d,69</sup> o comprimento de onda para que ocorra a clivagem do disseleneto de difenila e formação dos radicais é em torno de 330 nm. Assim, a baixa formação da  $\alpha$ -fenilselenilciclohexanona, nesses casos, deve-se a menor geração de radicais selanil no meio reacional. Buscando contornar este problema, novos testes foram conduzidos utilizando como fonte de energia uma lâmpada LFC UVA de 26 W, que possui  $\lambda = 320-400$  nm. A reação permaneceu por 20 horas sob agitação magnética e irradiação luminosa, e, após decorrido o processo reacional, um acréscimo na formação do produto foi observado, proporcionando **47** em 55 % de conversão (Tabela II, entrada 4). Estes resultados podem ser melhor compreendidos quando analisa-se o perfil de emissão de cada uma das lâmpadas testadas nas reações descritas acima, de acordo com a Figura 8.



**Figura 8.** Espectro de emissão das lâmpadas utilizadas.

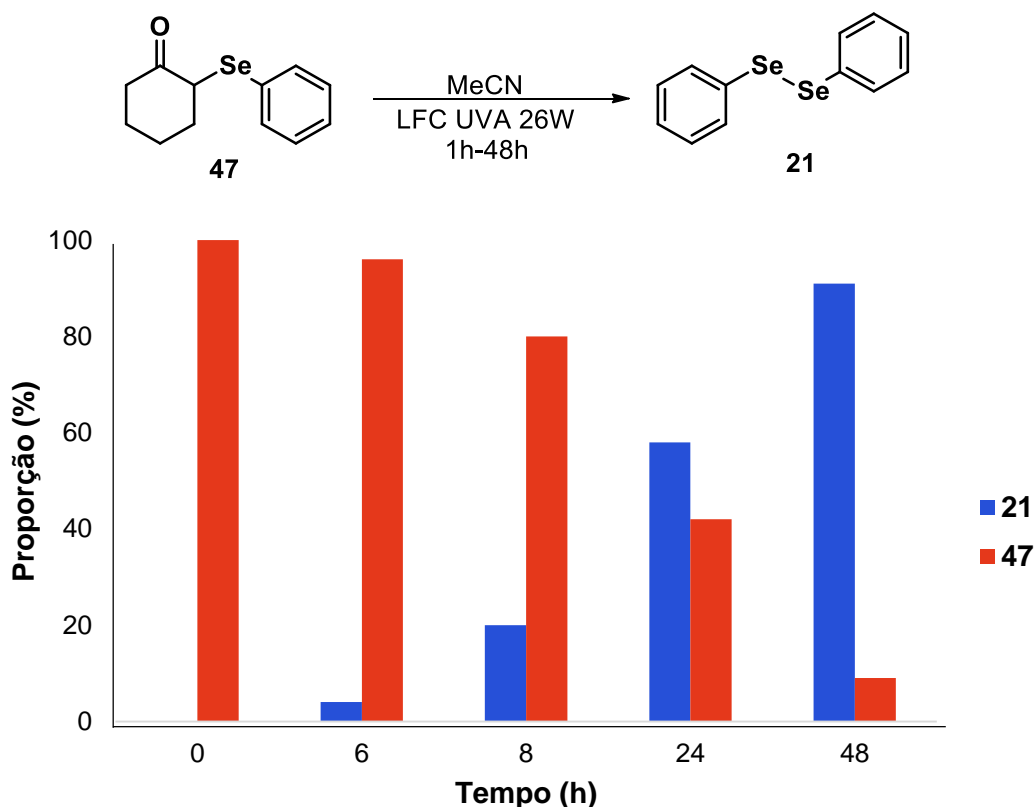
<sup>69</sup> Alam, M. M.; Ito, O.; Koga, Y.; Ouchi, A. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1998**, 30, 193.

Observa-se que a banda de emissão da lâmpada LFC UVA 26W se localiza entre 340-410 nm, abrangendo a região do UVA - que contempla a absorção máxima de **21**, favorecendo a clivagem homolítica da ligação Se-Se e a formação de radicais selanil no meio. Já a lâmpada LFC azul 26W, possui perfil de emissão entre 400-540 nm enquanto a lâmpada LFC branca 27W apresenta banda de emissão entre 390-700 nm, que estende-se da região do visível até o início do UVA. Assim, ocorre a formação de radicais selanil no meio porém em menor quantidade, visto que a lâmpada branca abrange apenas uma pequena parte do UVA, justificando a menor conversão do produto **47** que está diretamente relacionada a menor formação de radicais no meio racional. Desta maneira, a lâmpada LFC UVA 26 W possui o comprimento de onda adequado para realizar a transformação proposta, conduzindo a formação de **47** em bons resultados.

A fim de comprovar a dependência de energia luminosa neste protocolo, a reação descrita na Entrada 5 (Tabela II) foi conduzida na ausência de luz. Após decorrido o tempo reacional, apenas 10% do produto  $\alpha$ -selenado foi obtido, demonstrando a importância da presença de uma fonte luminosa, indicando que na ausência de luz não ocorre a clivagem do disseleneto de difenila e a formação dos radicais selanil **84**. Ainda, de acordo com esse experimento, pôde-se propor que a reação ocorre também via mecanismo aniônico, uma vez que na ausência de luz 10% do produto **47** é formado. Porém, este ocorre lentamente, e é minoritário em relação à via mecanística radicalar.

Após, a influência do tempo reacional (Tabela II, entradas 6-10) foi examinada frente à metodologia desenvolvida. Desta maneira, a reação foi monitorada durante 8 horas, e a formação de produto e sua conversão foram avaliadas por CG-EM. A primeira alíquota da reação foi retirada com 1 hora e indicou a formação de 12 % da  $\alpha$ -selenocetona (Tabela II, entrada 6). O perfil observado à medida que a reação prosseguiu foi o consumo dos materiais de partida, especialmente da cetona – substrato limitante, e o acréscimo na formação do produto desejado, como pode-se observar nas entradas 7-9 da Tabela II. Após 6 horas de reação, **47** pôde ser obtido em 61 % de conversão (Tabela II, entrada 9). Entretanto, quando decorrido 8 horas reacionais, houve decréscimo na formação da  $\alpha$ -selenocetona, cuja conversão passou a 50 % (Tabela II, entrada 10).

Tendo em vista os resultados obtidos ao otimizar o tempo reacional (Tabela II, entradas 6-10), em que se observou que a partir de 8 horas houve um decréscimo na formação do produto **47**, a estabilidade deste composto sob irradiação da lâmpada LFC UVA 26W foi avaliada. Para isso, adicionou-se 0,5 mmol de **47** em 1 mL de acetonitrila e a reação foi disposta na presença da fonte luminosa, sendo acompanhada por GC-EM. Os resultados obtidos encontram-se na Figura 9.



**Figura 9.** Relação entre a decomposição de **47** para **21** no decorrer do tempo reacional.

No início da reação, apenas o composto **47** é observado. Este perfil se mantém até 6 horas reacionais, quando nota-se a formação de disseleneto de difenila no meio. Após decorridas 8 horas, 18% do disseleneto foi observado, indicando que maiores tempos reacionais conduzem a formação de **21**. Pôde-se comprovar este resultado ao manter a reação por 24 e 48 horas, em que a conversão do disseleneto se mostrou superior a de **47** no meio, sendo que após 48 horas, apenas 9% da  $\alpha$ -selenocetona foi observada, indicando que esta, na

presença de luz, sofre clivagem da ligação C-Se, gerando radicais selanil, que podem ser reoxidados pelo O<sub>2</sub> atmosférico para a composto **21**.

Este resultado justifica o decaimento na conversão do produto **47** quando a reação foi conduzida por 8 horas (Tabela II, entrada 10), evidenciando a importância do tempo reacional para que a decomposição da  $\alpha$ -selenocetona seja minimizada no meio. Além disso, estes dados vão de encontro a relatos recentes da literatura,<sup>12a</sup> onde  $\alpha$ -selenocetonas são utilizadas como substratos para a formação de cetonas  $\alpha$ -ariladas a partir do uso de energia luminosa, em que ocorre a clivagem da ligação C-Se na presença de luz e a formação de **21** como subproduto.

Após o tempo reacional ser estabelecido em 6 horas, alguns aditivos foram testados com o objetivo de elevar a formação de produto. Adicionou-se à melhor condição reacional 20 mol % de ácido benzoico, com o intuito deste atuar no sistema organocatalítico, entretanto, não se observou melhora na conversão de **47** (Tabela II, entrada 11). Outras condições reacionais foram empregadas utilizando os fotocatalisadores orgânicos Eosina Y e Rose Bengal, bem como o semicondutor óxido de bismuto (Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) - cuja eficácia sob energia luminosa é comparável aos fotocatalisadores tradicionais<sup>70</sup>, porém, não levaram ao aumento da  $\alpha$ -selenocetona (Tabela II, entradas 12-14). Estes experimentos indicam que a reação para a  $\alpha$ -selenofuncionalização de cetonas ocorre através da fotoindução, uma vez que apenas a energia luminosa é capaz de realizar a clivagem de ligações e iniciar o processo reacional, sem a necessidade de fotocatalisadores no processo. Por fim, averiguou-se a atmosfera do meio reacional. A melhor condição para síntese obtida até então foi submetida a atmosfera de argônio e uma diminuição na conversão do produto **47** para 26% foi observada, indicando que o oxigênio atmosférico auxilia na geração de produto (Tabela II, entrada 15).

Desta maneira, após realizar a variação de diversos parâmetros reacionais ligados à síntese do produto  $\alpha$ -fenilselenilciclohexanona, pôde-se observar que a melhor condição reacional encontrada para a formação desse

---

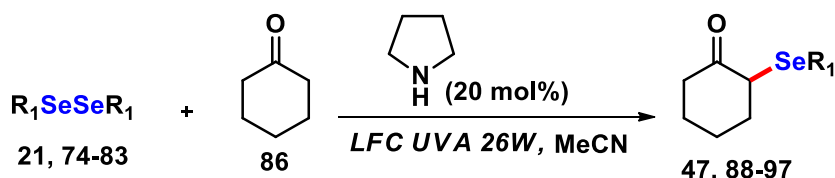
<sup>70</sup> (a) Buglioni, L.; Riente, P.; Palomares, E.; Pericàs, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6986; (b) Riente, P.; Adams, A. M.; Alberio, J.; Palomares, E.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9613; (c) Kisch, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 812.

composto é descrita na entrada 9 da Tabela II. Na qual, após 6 horas de reação sob agitação magnética e irradiação de uma lâmpada LFC UVA 26 W ( $\lambda = 320-400$  nm), utilizando quantidades equimolares de disseleneto de difenila e ciclohexanona, 20 mol % de pirrolidina e 1 mL de acetonitrila, o produto foi formado em 61% de conversão.

### 3.2.2 Estudo da versatilidade da metodologia para $\alpha$ -selenocetonas

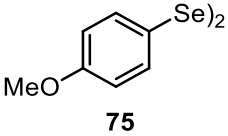
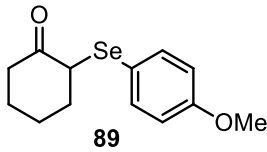
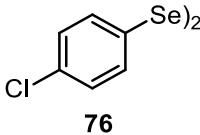
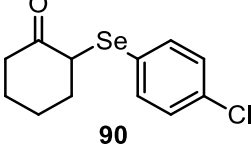
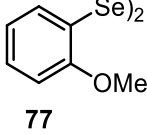
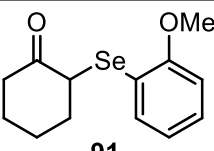
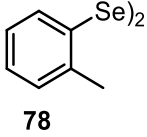
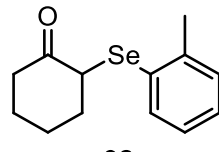
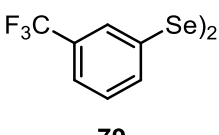
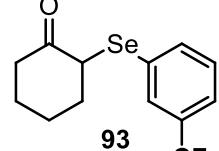
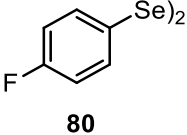
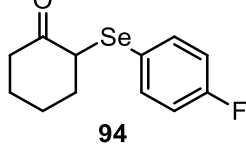
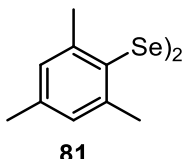
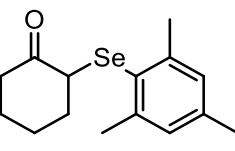
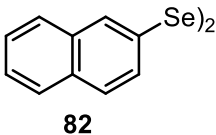
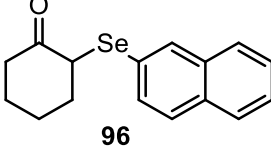
Uma vez estabelecidas as melhores condições experimentais para a síntese do composto **47** e visando ampliar o escopo de  $\alpha$ -selenocetonas, avaliou-se a generalidade do método desenvolvido frente a diferentes disselenetos de diorganoíla e cetonas. Inicialmente, a versatilidade de diversos disselenetos foi avaliada, mantendo a ciclohexanona **86** constante. O protocolo foi promovido de maneira eficiente e levou à síntese de 11 novos compostos **47**, **88-97**, com bons a excelentes rendimentos. O tempo reacional para a formação de cada um dos compostos  $\alpha$ -selenados foi monitorado por CG-EM, e, em seguida, a reação foi repetida no melhor tempo reacional pré-definido, para a obtenção do rendimento isolado. Os resultados obtidos estão indicados na Tabela III.

**Tabela III.** Ampliação do escopo reacional para diferentes disselenetos de diorganoíla.<sup>a</sup>

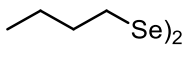
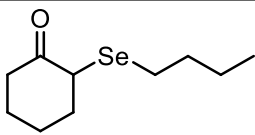


#	Disseleneto	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) <sup>a</sup>
1			6	61
2			8	85

Continuação Tabela III

#	Disseleneto	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) <sup>a</sup>
3			7	67
4			4	70
5			7	75
6			9,5	96
7			2,5	95
8			8	87
9			9	92
10			9	62

Continuação Tabela III

#	Disseleneto	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) <sup>a</sup>
11	 83	 97	9	80

<sup>a</sup> Rendimentos isolados após purificação por cromatografia em coluna.

A fim de verificar a influência dos efeitos eletrônicos na reação, uma série de disselenetos diarílicos contendo grupos doadores de elétrons do anel aromático, como Me e OMe, bem como grupos retiradores de elétrons Cl, F, e CF<sub>3</sub>, foram utilizados. Estes forneceram com sucesso as correspondentes α-selenocetonas **88-94** em excelentes rendimentos, e tempos reacionais de, no máximo, 9,5 horas, como pode-se observar nas entradas 2-8 da Tabela III. De acordo com esses resultados, nota-se que a presença de grupos doadores de elétrons no anel aromático do disseleneto exige um tempo reacional maior para a formação dos produtos desejados, se comparado ao uso de grupamentos retiradores de elétrons.

Estes resultados são atribuídos as bandas de absorção para os respectivos disselenetos. Na figura 10 é apresentado o espectro de absorção UV-Visível do disseleneto de difenila **21** e dos disselenetos **75** e **79**, contendo um grupo fortemente doador e retirador de elétrons do anel aromático, respectivamente.



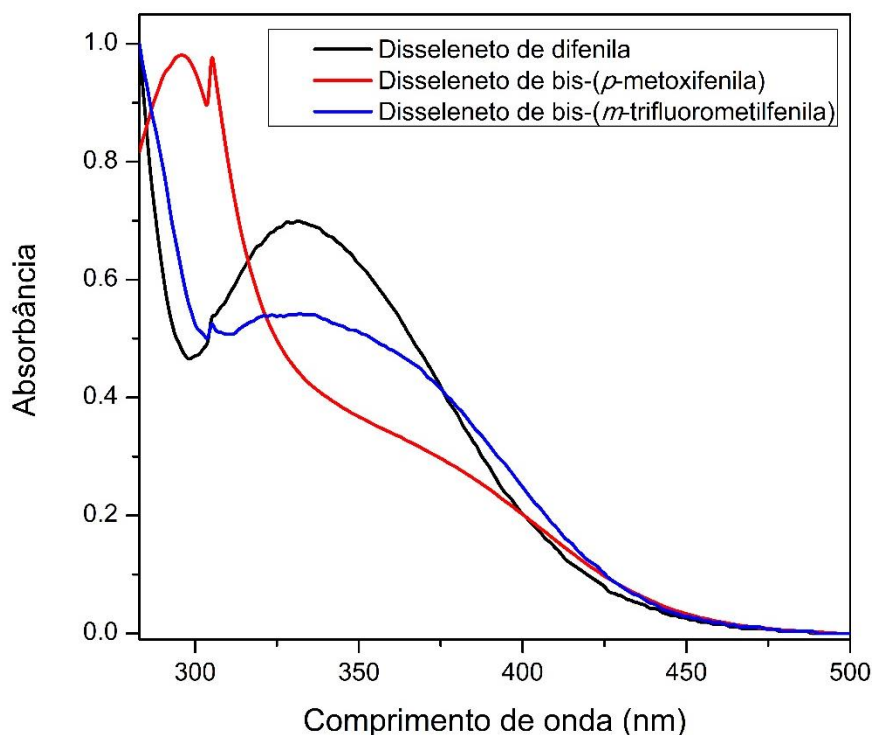


Figura 10. Espectro de absorção UV-Vis dos disselenetos **21**, **75** e **79**.

Estes resultados revelam que a absorção máxima dos disselenetos arílicos é próxima a 340 nm, com banda de absorção correspondente estendendo-se da região da luz visível até o UVA. Ainda, é possível observar que o disseleneto *m*-CF<sub>3</sub> possui banda de absorção entre 330-400 nm, com absorvidade molar ( $\epsilon$ ) = 888 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>, enquanto que o disseleneto contendo o substituinte *p*-OMe apresentou banda de absorção entre 350-400 nm, contudo, com absorvidade molar ( $\epsilon$ ) = 1570 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>. Devido a esta maior absorvidade molar do composto **75**, a clivagem homolítica da ligação Se-Se desta espécie ocorre lentamente se comparada ao composto **79** na presença da fonte luminosa, justificando os maiores tempos de reação quando utilizados grupos doadores de elétrons do anel aromático.

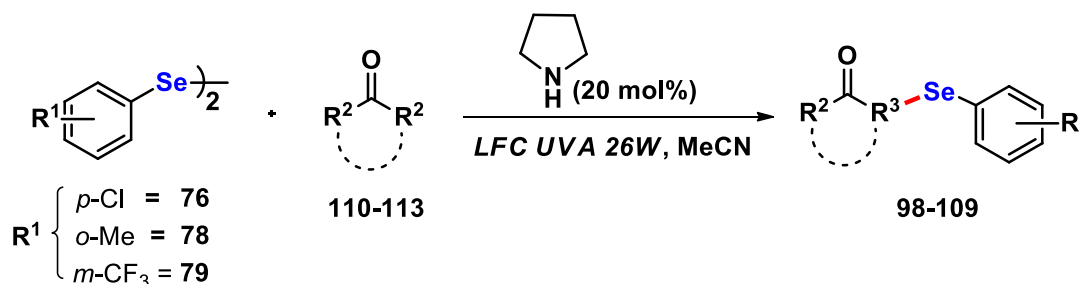
Além disso, a introdução de vários substituintes em posições diferentes dos disselenetos arílicos também foi avaliada. As reações foram conduzidas de maneira eficiente e obteve-se  $\alpha$ -selenocetonas *orto*, *meta* e *para* substituídas no anel aromático, com rendimentos que variaram de 67-96% (Tabela III, entradas 2-8). Ainda, quando utilizados precursores *orto*-substituídos, não foi observada nenhuma influência relacionada ao impedimento estérico deste, se

comparados com os respectivos derivados substituídos na posição *para*. Para tal, pode-se comparar os resultados das Entradas 2-3 vs 5-6, Tabela III.

A metodologia também foi estendida para substratos estericamente impedidos e volumosos, como os grupos naftila **81** e mesitila **82**. As reações foram promovidas de maneira eficiente e os produtos  $\alpha$ -selenofuncionalizados **95** e **96** foram obtidos com bons rendimentos, mostrando a versatilidade do protocolo (Tabela III, Entradas 9 e 10). Além dos disselenetos aromáticos, a reação também tolerou bem os grupos alquílicos. Na reação promovida com disseleneto de dibutila **83**, a selenocetona **97** foi obtida, após 9 horas, com rendimento de 80 %, como indicado na Entrada 11 (Tabela III). Cabe salientar que este resultado é bastante significativo, uma vez que reforça a versatilidade da metodologia desenvolvida.

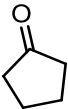
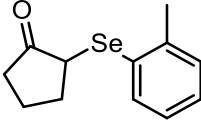
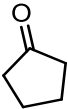
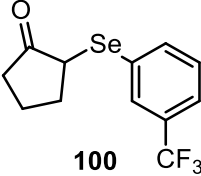
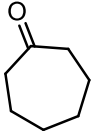
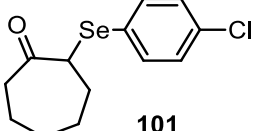
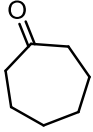
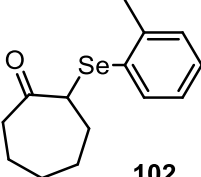
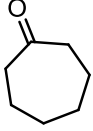
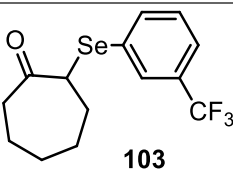

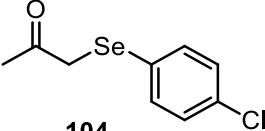

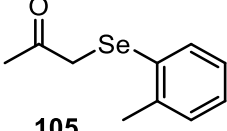

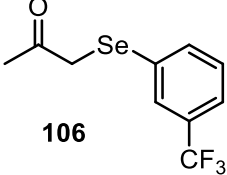
Ainda, procurando verificar a versatilidade da metodologia desenvolvida e ampliar o escopo em relação ao substrato, a influência de diferentes cetonas cíclicas **110-111** e acíclicas **112-113** foi avaliada com disselenetos contendo grupos doadores **78** e retiradores **76** e **79** de elétrons do anel aromático, cujos resultados estão indicados na Tabela IV. Nota-se que a reação forneceu as respectivas  $\alpha$ -selenocetonas **98-109** em rendimentos moderados a bons, com tempos reacionais que variam de 12 a 48 horas.

**Tabela IV.** Ampliação do escopo reacional para diferentes cetonas.<sup>a</sup>

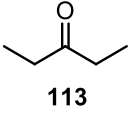
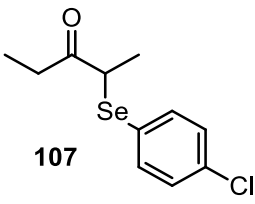
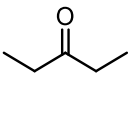
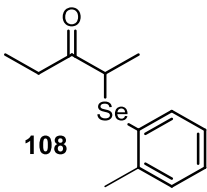
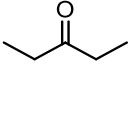
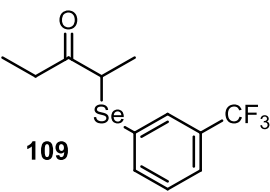


#	R <sup>1</sup>	Cetona	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	<i>p</i> -Cl			24	65

Continuação Tabela IV

#	R <sup>1</sup>	Cetona	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) <sup>a</sup>
2	<i>o</i> -Me		 99	24	56
3	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>		 100	24	72
4	<i>p</i> -Cl	 111	 101	48	47
5	<i>o</i> -Me	 111	 102	48	42
6	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	 111	 103	48	54
7	<i>p</i> -Cl	 112	 104	12	50
8	<i>o</i> -Me	 112	 105	12	45
9	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	 112	 106	12	53

Continuação Tabela IV

#	R <sup>1</sup>	Cetona	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) <sup>a</sup>
10	<i>p</i> -Cl			24	43
11	<i>o</i> -Me			24	41
12	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>			24	50

<sup>a</sup>Rendimentos isolados após purificação por cromatografia em coluna.

A reação se mostrou bastante tolerante para diferentes cetonas cíclicas, independente do tamanho do anel, e pôde-se isolar os produtos correspondentes em 42-72% de rendimento (Tabela IV, entradas 1-6). Ao realizar uma avaliação mais criteriosa, comparando as Entradas 1-3 vs 4-6, observa-se que ao utilizar a cetona de 5 membros **110**, os produtos  $\alpha$ -selenados foram obtidos em melhores rendimentos e em menores tempos de reação, se comparados aos das reações realizadas utilizando a cicloheptanona **111** como precursora.

Além disso, o protocolo foi estendido para cetonas acíclicas, como descrito nas entradas 7-12 da Tabela IV, e os produtos **104-109** foram obtidos em 41-53% de rendimento. Observou-se que a propanona **112** gerou as respectivas  $\alpha$ -selenocetonas em rendimentos semelhantes as da 3-pentanona **113**, entretanto, em menores tempos reacionais. Os maiores tempos de reação exigidos quando utilizada a 3-pentanona podem ser explicados devido à lenta formação do intermediário enamina.

Ao total, vinte e três novos compostos foram sintetizados, entre os quais quinze são moléculas inéditas (compostos **91-93**, **95-103** e **107-109**), ou seja, este é o primeiro relato para a obtenção dessas estruturas. Este amplo escopo

de  $\alpha$ -selenocetonas ressalta a versatilidade do método desenvolvido e permite o acesso a diferentes aplicações, tanto biológicas quanto sintéticas.

### 3.2.3 Apresentação de dados espectrais

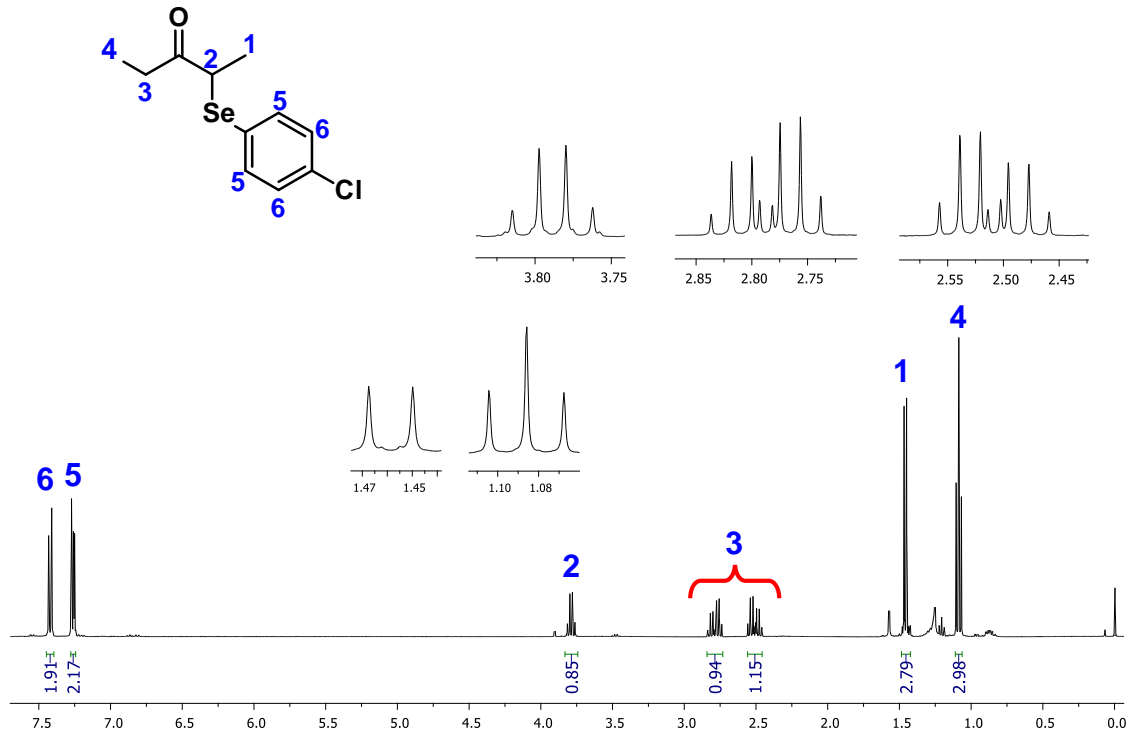
Para todos os produtos sintetizados apresentados nas tabelas III e IV foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e carbono-13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ). Para os compostos inéditos, como as estruturas **91-93**, **95-103** e **107-109**, além das análises de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , estes também foram caracterizados através de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) e cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM), cujos dados estão apresentados no Capítulo 5 e nos anexos desta dissertação. A título de exemplificação, a caracterização do composto **107**, através de análises de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  e EMAR é apresentada e discutida a seguir.

Iniciando através da análise de RMN de  $^1\text{H}$ , a Figura 11 apresenta o espectro obtido para o composto **107**. As integrais conferem com os 13 hidrogênios presentes na molécula e através do descolamento químico, multiplicidade e constante de acoplamento é possível atribuir cada um dos sinais. Em 3,8 ppm é observado um quarteto, com constante de acoplamento ( $J$ ) de 7 Hz e integral relativa a 1 hidrogênio. Este sinal é referente ao H-2 e caracteriza a funcionalização na posição  $\alpha$  da 3-pentanona. Já os dois hidrogênios H-3, pertencentes à posição  $\alpha$  não-funcionalizada, são diastereotópicos e se apresentam como dois duplos quartetos, um deles em 2,79 ppm e outro em 2,51 ppm. Estes apresentam constante de acoplamento geminal de 17,4 Hz e com os três hidrogênios de H-4,  $J = 7,3$  Hz.

Os hidrogênios pertencentes às duas metilas, H-1 e H-4, se apresentam como um duplete e um triplete, respectivamente. O duplete com deslocamento químico de 1,46 ppm e constante de acoplamento de 7,0 Hz com H-2 é referente aos hidrogênios H-1. Já em um deslocamento químico menor, de 1,09 ppm, observa-se um triplete com constante de acoplamento de 7,3 Hz com os hidrogênios H-3, que caracteriza os três hidrogênios H-4.

Ainda, os 4 hidrogênios pertencentes ao sistema aromático *para* substituído, são observados como dois dupletos com constante de acoplamento

de 8,5 Hz e com deslocamentos químicos característicos de compostos aromáticos, entre 7,44 e 7,24 ppm.

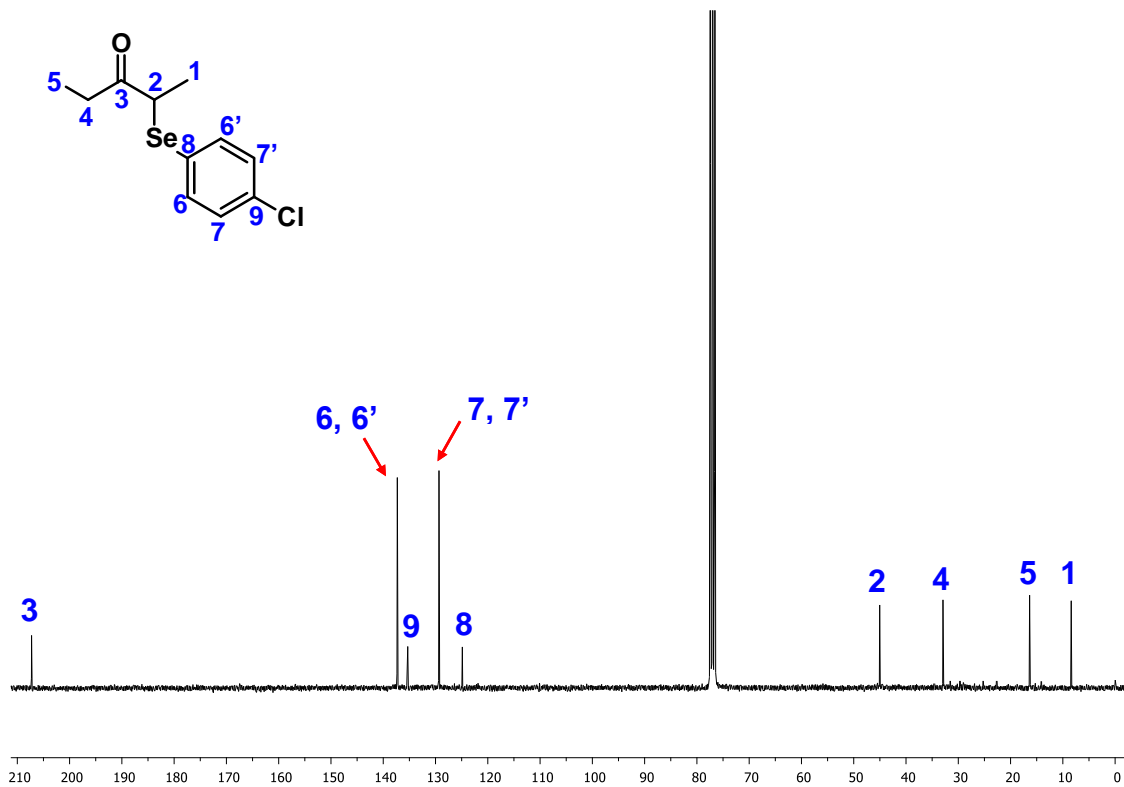


**Figura 11.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **107**.

Da mesma forma, os sinais obtidos através da análise de RMN  $^{13}\text{C}$  comprovam a formação do composto **107**. De acordo com o espectro da Figura 12, são apresentados 9 sinais, que conferem com a quantidade de carbonos quimicamente não equivalentes para **107**, visto que no anel aromático há simetria e os carbonos C-6 e C-6', por exemplo, são representados por um único sinal, com deslocamento químico de 137,3 ppm. O mesmo acontece para os carbonos C-7 e C-7', que também possuem ambiente químico equivalente e seu sinal é apresentado em 129,3 ppm. Nesta mesma região de deslocamento químico característico de estruturas aromáticas, observa-se em 135,3 ppm o sinal referente ao C-9, ligado diretamente ao átomo de cloro, e, em 124,8 ppm o sinal pertencente ao carbono do anel aromático ligado diretamente ao átomo de selênio.

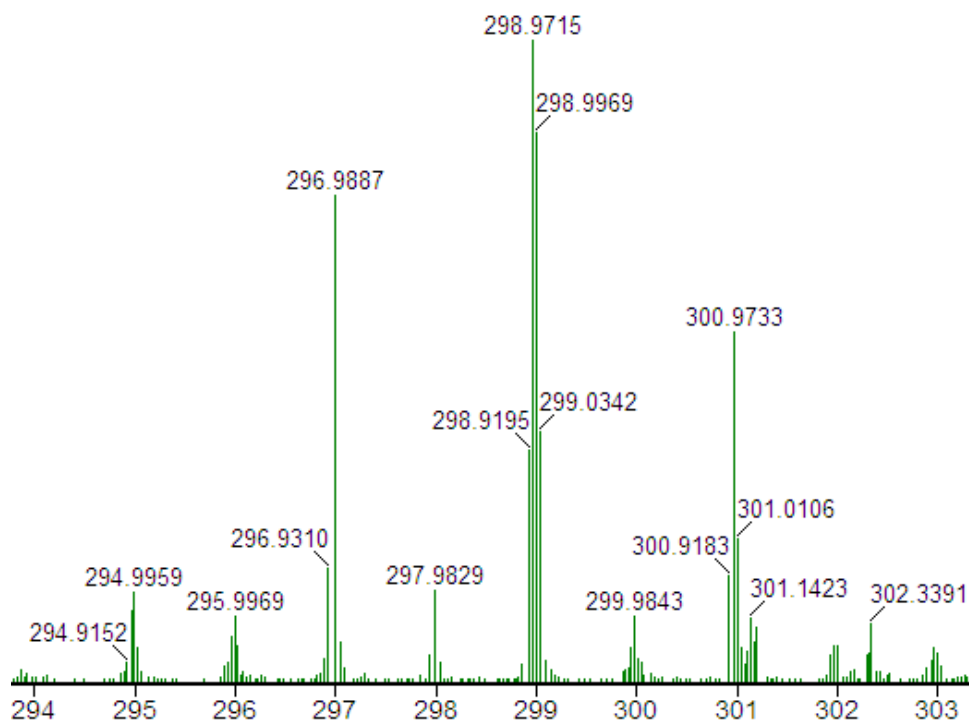
Na região mais desblindada do espectro, em 207,2 ppm, é possível observar um sinal característico de carbono carbonílico, sendo este atribuído ao

carbono C-3. Na faixa entre 50 a 5 ppm são apresentados os sinais referentes aos carbonos alifáticos C-2, C-4, C-5 e C-1, com deslocamentos químicos de 45,0, 32,9, 16,3 e 8,4 ppm, respectivamente. Entre estes, cabe destacar o sinal em 45 ppm, referente ao C-2, que representa o carbono ligado diretamente com o átomo de selênio.



**Figura 11.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **107**.

Por fim, a espectrometria de massas de alta resolução para o composto **107** revelou o padrão isotópico esperado para compostos que contêm selênio. Foi possível observar na região do íon molecular as diferenças de massa relacionadas aos cinco isótopos estáveis do selênio (<sup>76</sup>Se, <sup>77</sup>Se, <sup>78</sup>Se, <sup>80</sup>Se e <sup>82</sup>Se), descrito na Figura 13.



**Figura 13.** Espectro de massas de alta resolução do composto **107** (m/z calc.  $C_{11}H_{13}ClOSeNa^+ = 298,9718$ ).

#### 3.2.4 *Estudo e proposta mecanística para a síntese fotoinduzida de $\alpha$ -selenocetonas*

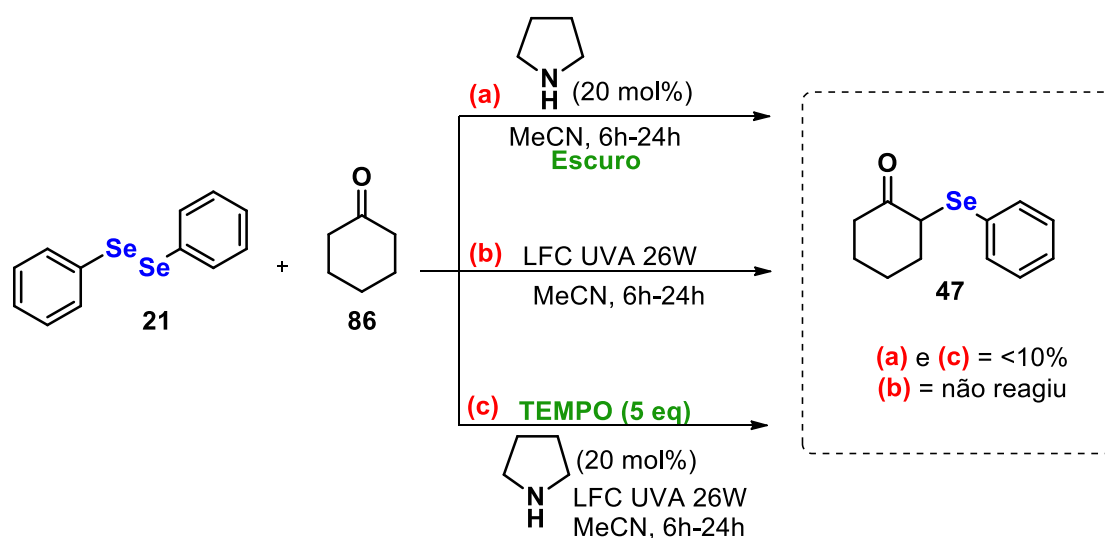
Com o intuito de investigar o mecanismo envolvido na  $\alpha$ -selenação de cetonas, três experimentos controle foram realizados e estão apresentados no Esquema 22. Cabe ressaltar que, em todos os experimentos de controle, a melhor condição reacional obtida nos estudos de otimização foi utilizada e acompanhada de 6 a 24 horas por CG-EM.

Assim, inicialmente a melhor condição reacional foi testada na ausência da fonte luminosa, como indicado no Esquema 22a. Após decorrido o tempo reacional, o produto **47** foi obtido em menos de 10%. Indicando que a luz participa ativamente do processo reacional e é responsável pela formação de radicais selanil no meio. Diante disso, buscando comprovar que o mecanismo reacional ocorre via radicalar, no Esquema 22c a reação foi realizada com a adição de 5 equivalentes do inibidor radicalar TEMPO, seguindo as condições experimentais idênticas às descritas. Novamente, obteve-se apenas



quantidades vestigiais de **47** (<10%). Demonstrando que o mecanismo predominante envolve caminhos radiculares.

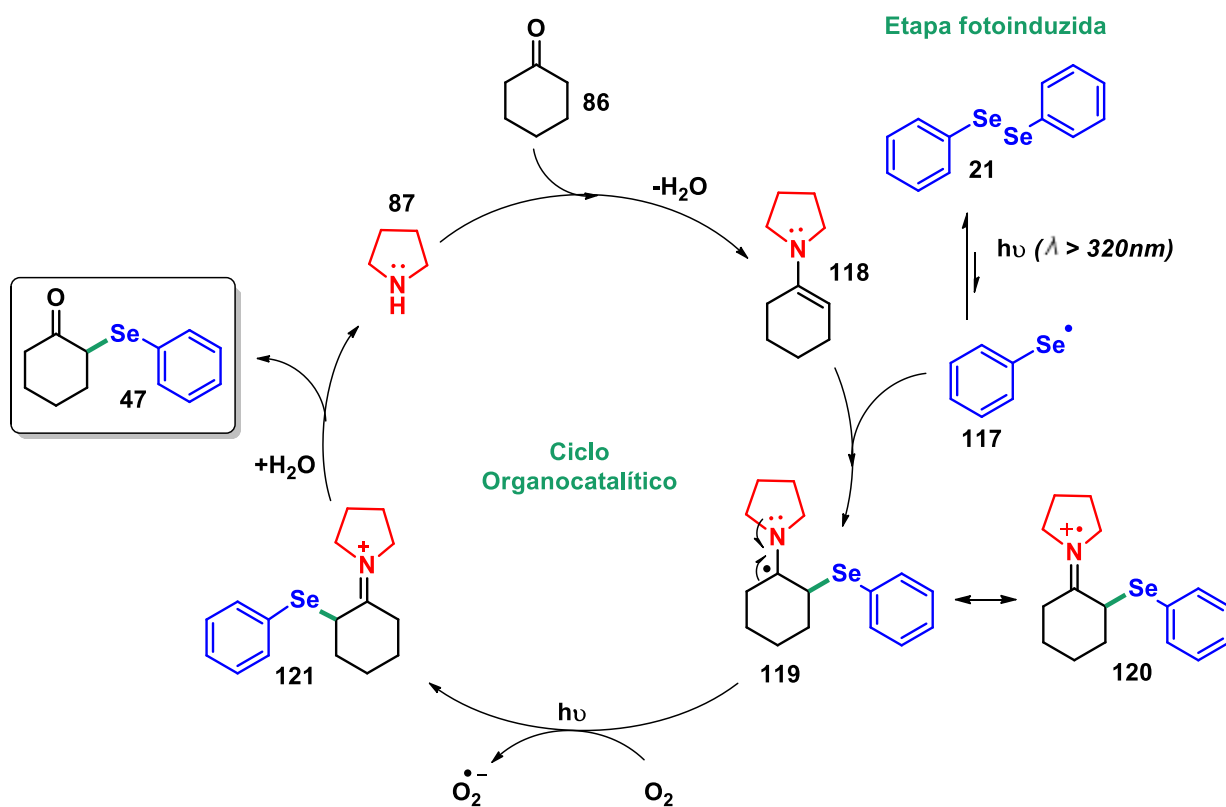
A melhor condição reacional também foi testada na ausência de pirrolidina (Esquema 22b). Após 24 horas de reação, não foi possível observar formação de produto, e tanto o disseleneto quanto a cicloexanona foram recuperados. Tal experimento comprova que a reação necessita da presença do organocatalisador, que juntamente com a cetona forma o intermediário enamina.



**Esquema 22.** Experimentos controle para o mecanismo envolvido na transformação. (a) Reação promovida na ausência de luz. (b) Reação promovida na ausência de pirrolidina. (c) Reação realizada com a adição de um inibidor radicalar.

Assim, a partir dos resultados obtidos nos experimentos de controle e baseado em relatos da literatura<sup>11d,24</sup> um mecanismo plausível para esta transformação é apresentado no Esquema 23. Inicialmente, a enamina **118** é formada *in situ*, a partir da reação de condensação da pirrolidina **87** com a cicloexanona **86**. O próximo passo reacional compreende a clivagem homolítica reversível da ligação Se-Se do disseleneto **21**, na presença de energia luminosa  $\lambda=320-400$  nm, proveniente da lâmpada LFC UVA 26 W utilizada. A clivagem de **21** na presença de luz, gera radicais SePh **117**. Assim, essa espécie radicalar de selênio se adiciona à enamina **118**, levando a formação do intermediário  $\alpha$ -selenilado **119**, que está em ressonância com **120**. Visto que a reação não foi promovida de maneira eficiente quando conduzida sob atmosfera inerte (Tabela

II, entrada 15), a espécie **120** pode ser oxidada pelo ar atmosférico gerando o ânion radical ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) e o íon imínio **121**, que sofre hidrólise formando o produto desejado **47** e regenerando o organocatalisador **87** para o ciclo.



**Esquema 23.** Mecanismo fotoinduzido proposto para a síntese de  $\alpha$ -selenocetonas.

---

**Capítulo 4**  
*Conclusões*

---

## 4. Conclusões

Tendo em vista a síntese fotoinduzida de  $\alpha$ -selenocetonas, considerando os objetivos gerais e específicos traçados, análise e discussão dos resultados alcançados, é possível chegar às seguintes conclusões:

Foi desenvolvida uma nova rota sintética para a obtenção de  $\alpha$ -selenocetonas que utiliza energia luminosa para realizar a construção de uma nova ligação carbono-selênio, de maneira simples e limpa, sem o uso de meios fortemente ácidos ou básicos, espécies eletrofílicas ou nucleofílicas de selênio, na ausência de metais e sem a necessidade de pré-funcionalizações.

Através de estudos detalhados da metodologia reacional, nos quais diversos parâmetros reacionais foram investigados, como a estequiometria dos precursores, tempo reacional, solvente, comprimentos de onda de diferentes lâmpadas e uso de aditivos, pôde-se encontrar a melhor condição para a síntese do composto **47**, que após 6 horas de reação sob agitação magnética e irradiação de uma lâmpada LFC UVA 26 W ( $\lambda = 320-400$  nm), utilizando quantidades equimolares de disseleneto de difenila e cicloexanona, 20 mol % de pirrolidina e 1 mL de acetonitrila, foi formado em 61% de rendimento.

Este protocolo desenvolvido se mostrou bastante versátil frente a diferentes substratos. Em relação à ampliação do escopo reacional, tolerou bem grupos doadores e retiradores de elétrons do anel aromático dos disselenetos, podendo ser *-para*, *-orto* ou *-meta* substituídos, bem como grupos volumosos, impedidos e alquílicos. Em relação à variação do escopo para cetonas, a metodologia também se mostrou promissora para estruturas simétricas cíclicas e aciclícas.

Ao total, vinte e três  $\alpha$ -selenocetonas foram sintetizadas, com rendimentos bons a excelentes, que variaram de 41 - 96 %. Cabe destacar que, entre estas, quinze estruturas são inéditas, ou seja, este é o primeiro relato para sua síntese. Todos os compostos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e, as moléculas inéditas, além das análises de RMN, também foram caracterizadas por Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas e Espectrometria de Massas de Alta resolução.

Estudos para elucidar e comprovar o mecanismo reacional envolvido na formação da ligação carbono-selênio promovida por luz foram realizados, e, através destes resultados e relatos anteriores da literatura, foi possível propor um mecanismo fotoinduzido plausível para este processo, além de inferir sobre o papel de cada componente no mesmo.

---

## **Capítulo 5**

### *Parte Experimental*

---

## **5. Parte Experimental**

### **5.1 Materiais e métodos**

#### *5.1.1 Solventes e reagentes*

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>71</sup> Os reagentes comerciais não foram purificados, exceto quando mencionados. O magnésio elementar foi ativado em estufa (150°C, por 12 horas) e o selênio elementar foi ativado à 85°C por 12 horas, antes do uso. As cetonas **86** e **110-113** foram previamente destiladas antes do uso. A pirrolidina foi purificada através de destilação fracionada e armazenada sob refrigeração. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. A nomenclatura dos compostos foi dada baseando-se no programa ChemDraw Ultra 12.0.

#### *5.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)*

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram obtidos em espectrômetro Varian VNMRS 400, Varian Inova 500 ou Bruker Avance 400, operando em frequências de 400 e 100 MHz ou 500 e 125 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS),  $\delta = 0,00$  ppm utilizado como padrão interno para os espectros de <sup>1</sup>H, e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) para RMN <sup>13</sup>C ( $\delta = 77,00$  ppm) para espectros de <sup>13</sup>C, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, dt = duplo tripleto, dq = duplo quarteto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz). As amostras foram analisadas em tubos de 5mm.

#### *5.1.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR)*

Os espectros de massas de alta resolução foram adquiridos a partir de um aparelho Waters Synapt (HDMS Micro-QTOF) operando em modo ESI (*Electrospray Ionization*), modo positivo.

---

<sup>71</sup> Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, 1996.

#### 5.1.4 Cromatografia a Gás (CG)

Os cromatogramas foram obtidos a partir do aparelho de cromatografia em fase gasosa Shimadzu GC-MS-QP2010, equipado com detector de ionização de chamas. Este foi utilizado para determinar a pureza dos disselenetos bem como acompanhar as reações para a síntese de  $\alpha$ -selenocetonas.

#### 5.1.5 Cromatografia em coluna (CC)

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna utilizando-se sílica gel 60 (230 - 400 *Mesh*). Os eluentes empregados foram hexano/éter etílico e as proporções estão descritas nas respectivas preparações.

#### 5.1.6 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

O acompanhamento foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD), obtidas de fontes comerciais em cromatofolhas com sílica gel 60 F254 suportadas em placas de alumínio Merck (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm). A visualização dos compostos foi feita em lâmpada de UV, cuba de iodo e solução ácida de vanilina.

#### 5.1.7 Lâmpada e fotoreator

As reações fotoinduzidas foram realizadas utilizando uma lâmpada LFC UVA 26 W da marca Taschibra disposta em um fotoreator, equipado com ventilação, para manter a temperatura abaixo de 35 °C (Figura 14).

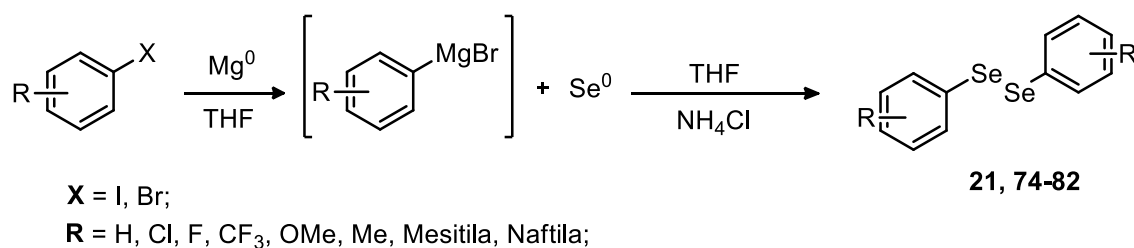




Figura 14. Lâmpada e fotoreator utilizados nas reações fotoinduzidas.

## 5.2 Síntese e caracterização dos compostos

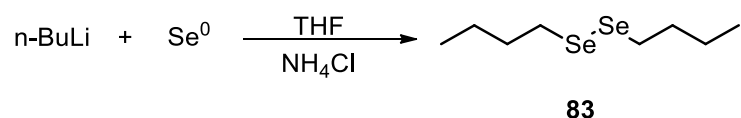
### 5.2.1 Procedimento para síntese dos disselenetos de diarila (**21**, **74-82**)



Em um balão tritubular de 250 mL, equipado com condensador de refluxo e funil de adição, sob agitação magnética, adicionou-se magnésio metálico (54 mmol, 1,1 eq) e alguns cristais de iodo. O sistema foi então flambado sob atmosfera de Argônio e adicionou-se THF anidro (50 mL). Em seguida adicionou-se aproximadamente 17 % de uma solução do respectivo haleto de arila (50 mmol) em THF (50 mL). Nesse momento, a mistura reacional passa de uma coloração amarelada a transparente, o que caracteriza o ponto de viragem e o início da formação do reagente de Grignard. Após a troca da coloração, adicionou-se gota a gota, com o auxílio do funil de adição, o restante da solução

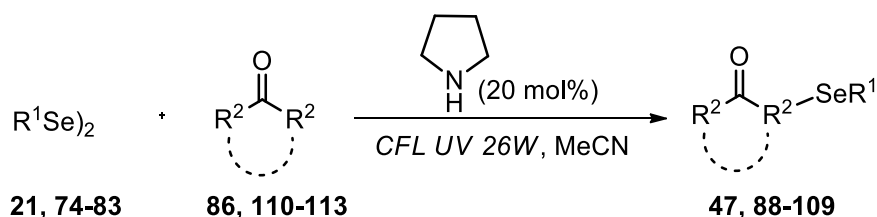
do haleto de arila em THF. A reação foi agitada à temperatura ambiente até que todo o magnésio fosse consumido, e, em seguida adicionou-se selênio elementar (50 mmol) em pequenas porções, por aproximadamente 30 minutos. A reação foi mantida sob agitação a temperatura de refluxo por 1 hora. Posteriormente, o balão reacional foi resfriado em um banho de gelo, e adicionou-se, lentamente, uma solução saturada de cloreto de amônio até a completa neutralização do meio reacional. Deixou-se a mistura sob agitação à atmosfera aberta para a oxidação do selenol ao disseleneto, por aproximadamente 15 horas. A solução resultante foi extraída quatro vezes com acetato de etila, após a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e filtrada, em seguida o solvente evaporado sob pressão reduzida. Os disselenetos puderam ser obtidos puros após recristalização em hexano.

### 5.2.2 Procedimento para síntese do disseleneto de dibutila (83)



Em um balão tritubular de 250 mL, flambado e sob atmosfera de argônio adicionou-se sob agitação THF anidro (50 mL) e selênio elementar (50 mmol). O sistema foi colocado sob banho de gelo e adicionou-se *n*-Butil-lítio (1,1 eq) gota-a-gota, com o auxílio de uma seringa de vidro. A reação permaneceu sob agitação por 1 hora. Após esse período, o balão reacional foi resfriado em banho de gelo e então adicionou-se lentamente uma solução saturada de cloreto de amônio até a neutralização da reação. Deixou-se a mistura sob agitação a atmosfera aberta para a oxidação do selenol ao disseleneto, por aproximadamente 15 horas. A solução resultante foi extraída quatro vezes com acetato de etila. Após, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O produto é um óleo laranja claro.

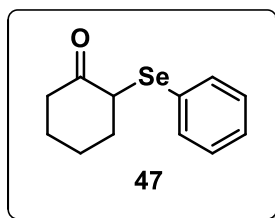
5.2.3 Procedimento geral para síntese das  $\alpha$ -selenocetonas (**47** e **88-109**)



Em um tubo reacional, foram adicionados o disseleneto (1 equiv., 0,5 mmol) e o solvente acetonitrila (1 mL). Em seguida, adicionou-se a cetona (0,5 mmol) e o organocatalisador pirrolidina (20 mol %). O sistema foi disposto em um fotoreator contendo uma lâmpada CFL UVA 26W. A reação foi então mantida em agitação à temperatura ambiente pelo tempo indicado abaixo para cada composto (o progresso da reação foi monitorado por GC-EM). Em seguida, a pirrolidina e a acetonitrila foram removidas sob pressão reduzida por rota- evaporação. A purificação dos produtos foi realizada por cromatografia em coluna utilizando hexano:éter dietílico como eluente, conforme a proporção indicada em cada caso.

As  $\alpha$ -selenocetonas **47**, **88-90**, **94** e **104-106** são conhecidas na literatura, desta maneira, foram caracterizadas por RMN  $^1H$  e  $^{13}C$ . Já as  $\alpha$ -selenocetonas **91-93**, **95-103** e **107-109** são compostos inéditos e foram caracterizados por RMN  $^1H$  e  $^{13}C$ , CG-EM e EMAR. Os dados obtidos através das análises estão indicados abaixo.

**2-(fenilselanyl)ciclohexanona (47)**

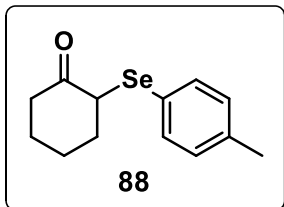


Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **21** (156 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), ciclohexanona **86** (51  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 6 h. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 95:5) e proporcionou 77 mg (61%) do composto **47**, um óleo amarelo claro.

**$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7,56-7,51 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 3H), 3,91 (td,  $J=4,0; 1,2$  Hz, 1H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,01-

1,91 (m, 1H), 1,92-1,67 (m, 3H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207,8; 134,5; 129,1; 128,5; 128,0; 51,5; 38,4; 33,9; 26,8; 22,8.

### 2-(4-toluilselanil)ciclohexanona (**88**)

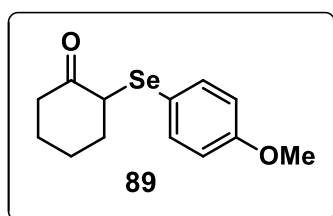


Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **74** (170 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), ciclohexanona **86** (51  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu\text{L}$ , 20 mol %). A

reação permaneceu por 8 h. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 93:7) e proporcionou 120 mg (85%) do composto **88**, um óleo amarelo claro.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,43 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,09 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 3,85 (td,  $J = 5,1; 1,7$  Hz, 1H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 4H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,91-1,64 (m, 3H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207,8; 138,3; 135,0; 129,9; 124,6; 51,6; 38,3; 33,7; 26,8; 22,7; 21,1.

### 2-((4-metóxfenil)selanil)ciclohexanona (**89**)

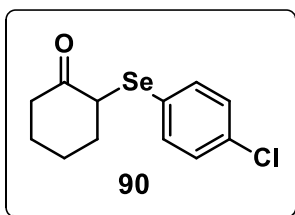


Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **75** (186 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), ciclohexanona **86** (51  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu\text{L}$ , 20 mol %). A reação permaneceu por 7 h. A purificação foi

realizada por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 85:15) e proporcionou 94,8 mg (67%) do composto **89**, um óleo amarelo claro.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,45 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,80 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 3,82-3,76 (m, 4H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,89-1,63 (m, 3H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 20,7; 159,9; 137,1; 118,3; 114,8; 55,1; 51,9; 38,2; 33,5; 26,7; 22,5.

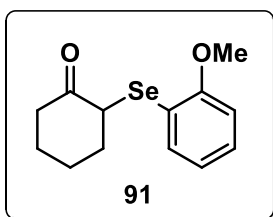
### 2-((4-clorofenil)selanil)ciclohexanona (90)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **76** (190,5 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), ciclohexanona **86** (51  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 4 h. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 90:10) e proporcionou 100 mg (70%) do composto **90**, um óleo amarelo claro.

**$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,46 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,24 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 3,89 (td,  $J = 5,4; 1,5$  Hz, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,26-2,14 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 1H);  **$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  207,4; 136,0; 134,5; 129,3; 126,6; 51,7; 38,4; 33,8; 26,7; 22,9.

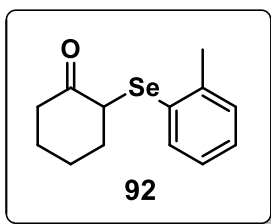
### 2-((2-metóxfenil)selanil)ciclohexanona (91)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **77** (186 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), ciclohexanona **86** (51  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 7 h. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 85:15) e proporcionou 106,2 mg (75%) do composto **91**, um óleo amarelo claro.

**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,51 (dd,  $J = 6,0; 1,7$  Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,92-6,83 (m, 2H), 4,05 (td,  $J = 4,9; 1,6$  Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 2H);  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  208,2; 158,3; 134,3; 129,2; 121,4; 117,7; 110,6; 55,8; 48,5; 38,1; 33,6; 27,0; 22,7. **MS (intensidade relativa)  $m/z$ :** 284 (16,2); 186 (10,8); 108 (100). **EMAR (ESI+)** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{SeNa}^+$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  307,0213. Encontrado:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  307,0211.

### 2-(o-toluilselanil)ciclohexanona (**92**)

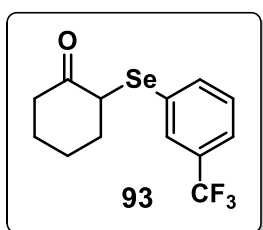


Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **78** (170 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), ciclohexanona **86** (51  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 9:30 h. A purificação foi realizada por

cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 93:7) e proporcionou 128,3 mg (96%) do composto **92**, um óleo amarelo claro.

**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,54 (dd,  $J = 7,3; 1,2$  Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 1H), 3,88 (td,  $J = 5,0; 1,7$  Hz, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  207,8; 140,8; 134,9; 130,0; 129,6; 128,2; 126,6; 50,4; 38,4; 33,8; 26,8; 22,7; 22,7. **MS (intensidade relativa)  $m/z$ :** 268 (54,6); 170 (59), 91 (100,0). **EMAR (ESI+)** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{OSeNa}^+$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  291,0264. Encontrado:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  291,0261.

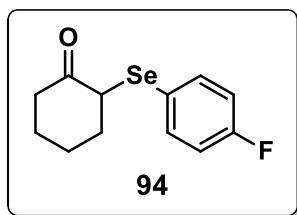
### 2-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)ciclohexanona (**93**)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **79** (225 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), ciclohexanona **86** (51  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 9:30 h. A purificação foi realizada por

cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 93:7) e proporcionou 154,5 mg (95%) do composto **93**, um óleo amarelo claro.

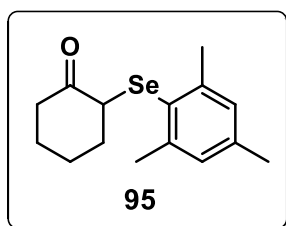
**$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,80 (s, 1H), 7,71 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,40 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 3,97 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,29-2,15 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  207,3; 137,5 (q,  $J = 1,1$  Hz); 131,3 (q,  $J = 32,4$  Hz); 130,8 (q,  $J = 3,8$  Hz); 129,6; 129,4; 124,7 (q,  $J = 3,8$  Hz); 123,5 (q,  $J = 272,8$  Hz); 51,7; 38,6; 34,0; 26,8; 23,1. **MS (intensidade relativa)  $m/z$ :** 322 (22,18); 225 (35,6); 69 (36); 41 (100,0). **EMAR (ESI+)** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{OSeNa}^+$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  344,9981. Encontrado:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  344,9981.

**2-((4-fluorofenil)selanil)cicloexanona (94)**

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **80** (175 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), ciclohexanona **86** (51  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 8 h. A purificação foi realizada

por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 90:10) e proporcionou 115,1 mg (87%) do composto **94**, um óleo amarelo claro.

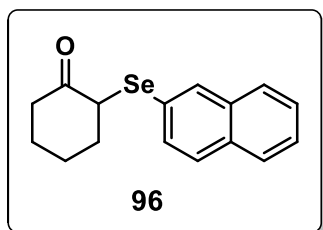
**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,54-7,49 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 2H), 3,84 (td,  $J = 5,3; 1,7$  Hz, 1H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  207,5; 162,9 (d,  $J = 248,6$  Hz); 137,1 (d,  $J = 8,0$  Hz); 122,9 (d,  $J = 3,5$  Hz); 116,3 (d,  $J = 21,5$  Hz); 51,9; 38,3; 33,7; 26,7; 22,8.

**2-(mesitilselanil)cicloexanona (95)**

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **81** (198,14 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), ciclohexanona **86** (51  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 9 h. A purificação foi realizada

por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 90:10) e proporcionou 137,2 mg (92 %) do composto **95**, um óleo amarelo claro.

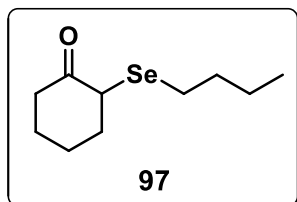
**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,92 (q,  $J = 0,5$  Hz, 2H), 3,58 (td,  $J = 4,3; 1,1$  Hz, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,48 (s, 6H), 2,34-2,06 (m, 6H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 2H);  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  207,7; 143,4; 138,8; 128,6; 126,8; 50,6; 38,0; 33,5; 26,5; 24,3; 22,4; 20,9. **MS (intensidade relativa)  $m/z$ :** 296 (35); 198 (16,2); 119,1 (100,0). **EMAR (ESI+)** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{OSeNa}^+$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  319,0577. Encontrado:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  319,0575.

**2-(naftalen-2-ilselanyl)ciclohexanona (96)**

Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **82** (206,12 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), ciclohexanona **86** (51  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 9 h. A purificação foi realizada

por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 90:10) e proporcionou 90,9 mg (62%) do composto **96**, um óleo amarelo claro.

**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,44-8,40 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 3H), 7,59-7,47 (m, 2H), 7,38 (dd,  $J=8,2; 7,1$  Hz, 1H), 3,92 (td,  $J=5,4; 1,5$  Hz, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,24-2,07 (m, 2H), 2,01-1,60 (m, 4H);  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  207,6; 135,3; 134,7; 134,0; 129,6; 128,6; 127,7; 127,7; 126,9; 126,2; 125,7; 51,4; 38,8; 34,0; 26,8; 23,0. **MS (intensidade relativa)  $m/z$ :** 304 (55,1); 207 (37,18); 128 (100); 97 (11,8). **EMAR (ESI+)** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{OSeNa}^+$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  327,0264. Encontrado:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  327,0262.

**2-(butilselanyl)ciclohexanona (97)**

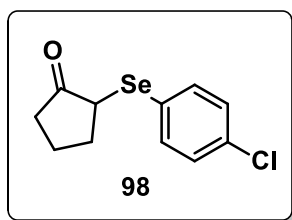
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **83** (136,12 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), ciclohexanona **86** (51  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A

reação permaneceu por 9 h. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 95:5) e proporcionou 128,3 mg (80%) do composto **97**, um óleo amarelo claro.

**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,54 (t,  $J=3,2$  Hz, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,67-2,51 (m, 2H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,74-1,58 (m, 5H), 1,43-1,33 (m, 2H), 0,90 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H). **RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  208,2; 45,3; 36,5; 32,9; 32,0; 26,4; 25,2; 22,9; 21,7; 13,5. **MS (intensidade relativa)  $m/z$ :** 234 (4,6); 98 (100); 55 (14,7). **EMAR (ESI+)** calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{OSeNa}^+$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  257,0421. Encontrado:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  257,0461.



### 2-((4-clorofenil)selanil)ciclopentanona (**98**)

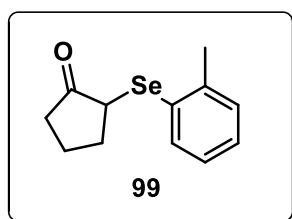


Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **76** (190,5 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), ciclopentanona **110** (44  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 24 h. A purificação foi realizada

por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 90:10) e proporcionou 89 mg (65%) do composto **98**, um óleo amarelo claro.

**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7,53 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,26 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 3,75-3,69 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,26-2,14 (m, 1H), 2,13-1,90 (m, 3H).  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 214,1; 136,6; 134,9; 129,3; 125,9; 46,5; 36,1; 30,5; 20,9. **MS (intensidade relativa)  $m/z$ :** 274 (11,9); 83 (4,8); 55 (100). **EMAR (ESI+)** calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClOSeNa}^+$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  296,9561. Encontrado:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  296,9557.

### 2-(*o*-toluilselanil)ciclopentanona (**99**)

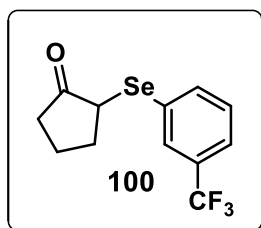


Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **78** (170 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), ciclopentanona **110** (44  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 24 h. A purificação foi realizada

por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 93:7) e proporcionou 71,1 mg (56%) do composto **99**, um óleo amarelo claro.

**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,61 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 4H), 2,34-2,05 (m, 3H), 2,02-1,91 (m, 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  214,2; 141,26; 135,6; 130,0; 129,1; 128,6; 126,5; 45,5; 36,1; 30,5; 22,8; 20,9. **MS (intensidade relativa)  $m/z$ :** 254 (10,5); 170 (12,8); 91 (100). **EMAR (ESI+)** calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{OSeNa}^+$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  277,0108. Encontrado:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  277,0104.

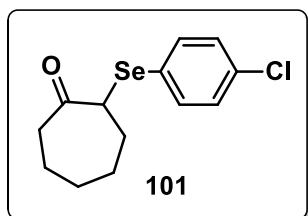
### 2-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)ciclopentanona (**100**)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **79** (225 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), ciclopentanona **110** (44  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 24 h. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 93:7) e proporcionou 110,8 mg (72%) do composto **100**, um óleo amarelo claro.

**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,80 (s, 1H), 7,71 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,41 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,12-1,95 (m, 3H).  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 213,9; 138,0 (q,  $J = 1,2$  Hz); 131,3 (q,  $J = 32,6$  Hz); 131,3 (q,  $J = 3,9$  Hz); 129,4; 129,1; 125,0 (q,  $J = 3,8$  Hz); 123,5 (q,  $J = 272,7$  Hz); 46,4; 36,1; 30,6; 21,0. **MS (intensidade relativa)  $m/z$ :** 308 (21,6); 252 (10,4); 83 (11,3); 55 (100). **EMAR (ESI+)** calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{OSeNa}^+$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  330,9825. Encontrado:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  330,9834.

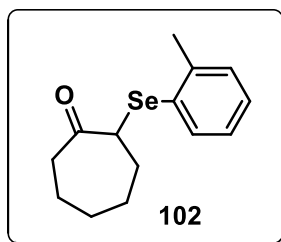
### 2-((4-clorofenil)selanil)cicloheptanona (**101**)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **76** (190,5 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), cicloheptanona **111** (59  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 48 h. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 90:10) e proporcionou 71 mg (47%) do composto **101**, um óleo amarelo claro.

**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,49 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 3,77 (dd,  $J = 11,2; 5,6$  Hz, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,52-1,36 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  209,0; 136,2; 134,7; 129,3; 126,5; 52,5; 39,8; 30,3; 30,2; 27,9; 25,6. **MS (intensidade relativa)  $m/z$ :** 302 (9,6); 192 (4,8); 83 (14,2); 55 (100). **EMAR (ESI+)** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClOSeNa}^+$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  324,9874. Encontrado:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  324,9868.

### 2-(*o*-toluilselanyl)cicloheptanona (**102**)



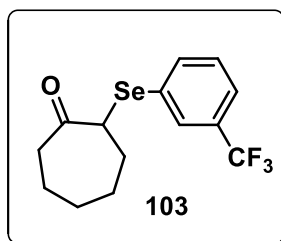
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **78** (170 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), cicloheptanona **111** (59  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 48 h. A purificação foi realizada por

cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 93:7) e proporcionou 59,2 mg (42%) do composto **102**, um óleo amarelo claro.

**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,57 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 1H), 3,78 (dd,  $J$  = 11,1; 5,7 Hz, 1H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,53-1,39 (m, 2H), 1,35-1,21 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  209,0; 141,0; 135,5; 130,0; 129,5; 128,5; 126,5; 51,4; 39,7; 30,4; 30,3; 27,9; 25,7; 22,8. **MS (intensidade relativa)  $m/z$ :** 282 (19,8); 172 (16,2); 91 (45,8); 55 (100).

**EMAR (ESI+)** calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{OSeNa}^+$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  305,0421. Encontrado:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  305,0419.

### 2-((3-(trifluorometil)fenil)selanyl)cicloheptanona (**103**)



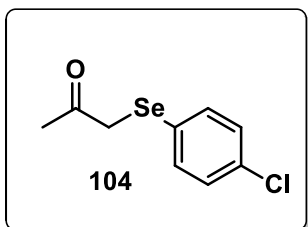
Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **79** (225 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), cicloheptanona **111** (59  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 48 h. A purificação foi realizada por

cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 93:7) e proporcionou 90,7 mg (54%) do composto **103**, um óleo amarelo claro.

**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,81 (s, 1H), 7,72 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 3,87 (dd,  $J$  = 11,2; 5,6 Hz, 1H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 2H), 1,36-1,26 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  208,9; 137,6 (q,  $J$  = 1,2 Hz); 131,3 (q,  $J$  = 32,3 Hz); 130,9 (q,  $J$  = 3,8 Hz); 129,4; 128,7; 124,9 (q,  $J$  = 3,7 Hz); 123,6 (q,  $J$  = 272,5 Hz); 52,4; 39,8; 30,3; 30,2; 28,0; 25,6. **MS (intensidade relativa)  $m/z$ :** 336 (14,4); 145 (10,7); 83 (42,5); 55

(100). **EMAR (ESI+)** calculado para  $C_{14}H_{16}F_3OSe^+$ :  $[M+H]^+$  337,0318.  
Encontrado:  $[M+H]^+$  337,0313.

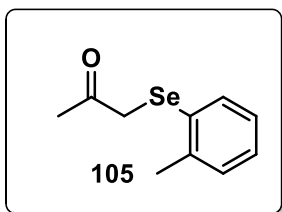
### 1-((4-clorofenil)selanil)propan-2-ona (104)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **76** (190,5 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), propan-2-ona **112** (18  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 12 h. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 97:3) e proporcionou 62 mg (50%) do composto **104**, um óleo amarelo claro.

**$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7,43 (d,  $J$ = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d,  $J$ = 8,5 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).  **$^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  202,9; 134,4; 134,0; 129,3; 126,6; 36,8; 27,8.

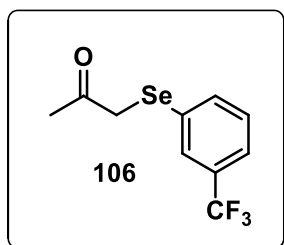
### 1-(o-toluilselanil)propan-2-ona (105)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **78** (170 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), propan-2-ona **112** (18  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 12 h. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 95:5) e proporcionou 51,3 mg (45%) do composto **105**, um óleo amarelo claro.

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7,49 (d,  $J$ = 7,5 Hz, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).  **$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  203,4; 139,9; 133,1; 130,2; 129,6; 128,0; 126,8; 35,8; 28,0; 22,3.

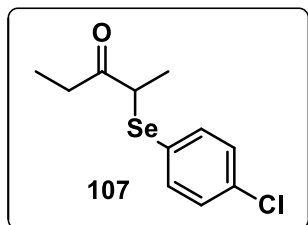
### 2-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)propan-2-ona (106)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **79** (225 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), propan-2-ona **112** (18  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 12 h. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 93:7) e proporcionou 74,7 mg (53%) do composto **106**, um óleo amarelo claro.

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,77 (s, 1H), 7,69 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  202,9; 136,0 (q,  $J$  = 1,0 Hz); 131,2 (q,  $J$  = 32,5 Hz); 129,6; 129,4 (q,  $J$  = 3,8 Hz); 129,1; 124,6 (q,  $J$  = 3,7 Hz); 123,5 (d,  $J$  = 272,7 Hz); 36,7; 28,0.

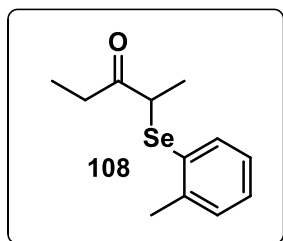
### 2-((4-clorofenil)selanil)pentan-3-ona (107)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **76** (190,5 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), pentan-3-ona **113** (26  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 24 h. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 95:5) e proporcionou 59 mg (43%) do composto **107**, um óleo amarelo claro.

**<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,42 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,26 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 3,79 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 2,79 (dq,  $J$  = 17,4; 7,3 Hz, 1H), 2,51 (dq,  $J$  = 17,4; 7,3 Hz, 1H), 1,46 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 1,09 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  207,2; 137,3; 135,3; 129,3; 124,8; 45,0; 32,9; 16,3; 8,4. **MS (intensidade relativa)  $m/z$ :** 276 (12); 219 (16,7); 139 (100); 57 (24,3). **EMAR (ESI+)** calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClOSeNa<sup>+</sup>: [M+Na]<sup>+</sup> 298,9718. Encontrado: [M+Na]<sup>+</sup> 298,9715.

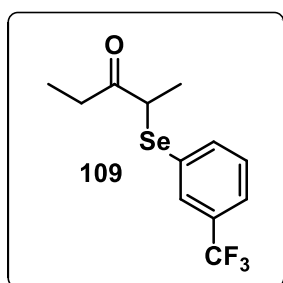
### 2-(o-toluilselanyl)pentan-3-ona (108)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **78** (170 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), pentan-3-ona **113** (26  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 24 h. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 95:5) e proporcionou 52 mg (41%) do composto **108**, um óleo amarelo claro.

**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,52 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H), 3,83 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 2,75 (dq,  $J$  = 17,4; 7,3 Hz, 1H), 2,54-2,41 (m, 4H), 1,51 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 1,05 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3H).  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  208,0; 141,6; 136,0; 130,2; 128,9; 128,8; 126,5; 44,8; 32,9; 22,9; 16,5; 8,3. **MS (intensidade relativa)  $m/z$ :** 256 (4,2); 119 (100); 91 (13,2). **EMAR (ESI+)** calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{OSeNa}^+$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  279,0264. Encontrado:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  279,0262.

### 2-((3-(trifluorometil)fenil)selanyl)pentan-3-ona (109)



Seguindo o procedimento geral, a reação foi realizada utilizando o disseleneto **79** (225 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.), MeCN (1 mL, 0,5 M), pentan-3-ona **113** (26  $\mu$ L, 0,5 mmol, 1 equiv.) e pirrolidina (8,2  $\mu$ L, 20 mol %). A reação permaneceu por 24 h. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (gradiente de hexano a hexano/éter dietílico = 95:5) e proporcionou 75,9 mg (49%) do composto **109**, um óleo amarelo claro.

**$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7,77 (s, 1H), 7,67 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 3,87 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 2,80 (dq,  $J$  = 17,5; 7,3 Hz, 1H), 2,54 (dq,  $J$  = 17,5; 7,3 Hz, 1H), 1,50 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 1,09 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3H).  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 207,1; 138,8 (q,  $J$  = 1,1 Hz); 132,2 (q,  $J$  = 3,9 Hz); 131,3 (q,  $J$  = 32,3 Hz); 129,4; 127,9; 125,4 (q,  $J$  = 3,6 Hz); 123,5 (q,  $J$  = 272,8 Hz); 45,2; 32,8; 16,5; 8,3. **MS (intensidade relativa)  $m/z$ :** 310 (7,6), 253 (11,6), 145 (7,8), 57 (100). **EMAR (ESI+)** calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{OSeNa}^+$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  332,9981. Encontrado:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  332,9983.

---

**Capítulo 6**  
*Referências Bibliográficas*

---

## 6. Referências

1. Albini, A.; Fagnoni, M. 1908: Giacomo Ciamician and the Concept of Green Chemistry. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 63.
2. Trommsdorff, H. Euber Santonin. *Ann. Chem. Pharm.* **1834**, *11*, 190.
3. Kozlowski, M.; Yoon, T. Editorial For The Special Issue On Photocatalysis. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 6895.
4. Busca realizada no Web of Science em junho de 2019 para o termo "photochemistry".
5. Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albini, A. Photocatalysis for the formation of the C-C bond. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725.
6. (a) Comasseto J. V.; Gariani, R. A.; Silva, M. S.; Ferrarini, R. S.; Sousa, B. A.; Toledo, F. T. Novel cross-coupling reactions between organotellurides and Grignard reagents employing a MnCl<sub>2</sub>/CuI catalytic system. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 3556. (b) Tiecco, M.; Bagnoli, L.; Scarponi, C.; Testaferri, L. Preparation of both enantiomers of cyclopropane derivatives from the reaction of vinyl selenones with di-(-)-bornyl malonate. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1506. (c) Silveira, C.C.; Mendes, S.R.; Wolf, L. The use of anhydrous CeCl<sub>3</sub> as a recyclable and selective catalyst for the acetalization of aldehydes and ketones. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21*, 2138.
7. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 6255.
8. Ineu, R. P.; Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G.; Pereira, M. E. Antioxidant activity and low toxicity of (E)-1-(1-(methylthio)-1-(selenopheny) hept-1-en-2-yl) pyrrolidin-2-one. *Cell Biol. Toxicol.*, **2012**, *28*, 21.
9. Santos, D. B.; Barbosa, N. V. B.; Schiar, V. P. P.; Ribeiro, M. C. P.; Schwab, R. S.; Meinerz, D. F.; Allebrandt, J.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Aschner, M. Genotoxicity of organoselenium compounds in human leukocytes in vitro. *Mut. Res.* **2009**, *676*, 21.
10. Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. Synthesis and antidepressant-like activity of selenophenes obtained via iron(III)-



- PhSeSePh-mediated cyclization of Z-selenoenynes. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798.
11. (a) Tsuchii, K.; Doi, M.; Hirao, T.; Ogawa, A. Highly Selective Sequential Addition and Cyclization Reactions Involving Diphenyl Diselenide, an Alkyne, and Alkenes under Visible-Light Irradiation. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3490. (b) Back, T. G.; Krishna, M. V. Free-radical additions of diselenides to dimethyl acetylenedicarboxylate, methyl propiolate, and dimethyl maleate. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2533. (c) Ogawa, A.; Yokoyama, H.; Yokoyama, K.; Masawaki, T.; Kambe, N.; Sonoda, N. Photo-initiated addition of diphenyl diselenide to acetylenes. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5721. (d) Weber, A. C.; Coelho, F. L.; Affeldt, R. F.; Schneider, P. H. Visible-Light Promoted Stereoselective Arylselanyl Functionalization of Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, *47*, 6738. (e) Saba, S.; Rafique, J.; Franco, M. S.; Schneider, A. R.; Espíndola, L.; Silva, D. O.; Braga, A. L. Rose Bengal Catalysed Photo-Induced Selenylation of Indoles, Imidazoles and Arenes: A Metal Free Approach. *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 533.
12. (a) Pandey, G.; Tiwari, S. K.; Budakoti, A.; Sahani, P. K.. Transition-metal-free photoredox intermolecular  $\alpha$ -arylation of ketones. *Org. Chem. Front.*, **2018**, *5*, 2610. (b) Reich, H. J.; Renga, J. H.; Reiche, I. L. Organoselenium chemistry. Conversion of ketones to enones by selenoxide syn elimination. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5434.
13. (a) Sousa, F. S. S.; Birmann, P. T.; Baldinotti, R.; Fronza, M. G.; Balaguez, R.; Alves, D.; Brüning, C. A.; Savegnago, L.  $\alpha$ -(phenylselanyl) acetophenone mitigates reserpine-induced pain–depression dyad: Behavioral, biochemical and molecular docking evidences. *Brain. Res. Bull.*, **2018**, *142*, 129. (b) Sousa, F. S. S.; Birmann, P. T.; Bampi, S. R.; Fronza, M. G.; Balaguez, R.; Alves, D.; Leite, M. R.; Nogueira, C. W.; Brüning, C. A.; Savegnago, L. Lipopolysaccharide-induced depressive-like, anxiogenic-like and hyperalgesic behavior is attenuated by acute administration of  $\alpha$ -(phenylselanyl) acetophenone in mice. *Neuropharmacology* **2019**, *146*, 128.
14. (a) Mcleod, R. G.; Johnston, B.; Pinto, M. A generalized exo-anomeric effect. Substituent and solvent effects on the conformational equilibria of 2-(arylseleno)cyclohexanones. *Isr. J. Chem.*, **2000**, *40*, 307. (b) Nishiyama, Y.;

- Koguma, Y.; Tanaka, T.; Umeda, R. Cesium carbonate-catalyzed  $\alpha$ -phenylchalcogenation of carbonyl compounds with diphenyl dichalcogenide. *Molecules* **2009**, *14*, 3367. (c) Movassagh, B.; Takallou, A. *N,N,N*-Triphenylselenylisocyanuric Acid (TPSCA): A New Versatile Reagent for  $\alpha$ -Phenylselenenylation of Aldehydes and Ketones. *Synlett* **2015**, *26*, 2247. (d) Cossy, J.; Furet, *N,N,N*-(Phenylseleno)Phthalimide: A useful Reagent for the  $\alpha$ -selenylation of ketones and aldehydes. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7755.
15. (a) Drabowicz, J.; Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: modern developments in organic synthesis*. Ed. Springer-Verlag: Berlin, **2000**. (b) Liotta, D. *Organoselenium Chemistry*. Wiley: New York, **1987**.
16. Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis. *Nat. Chem.*, **2010**, *2*, 527.
17. Almeida, A. M.; Almeida, M. V.; Amarante, G. W. Recentes Aplicações em Síntese Orgânica de Catálise Foto Redox Mediada por Luz Visível. *Quím. Nova* **2015**, *30*, 1080.
18. Ohtani, B. Photochemistry Reviews. *J. Photochem. Photobiol.*, **2010**, *11*, 157.
19. (a) Derosa, M. C.; Crutchley, R. Photosensitized singlet oxygen and its applications. *J. Coord. Chem. Rev.*, **2002**, *233*, 351. (b) Ghogare, A. A.; Greer, A. Using Singlet Oxygen to Synthesize Natural Products and Drugs. *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 9994.
20. Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *32*, 10034.
21. (a) Nacsa, E. D.; MacMillan, D. W. C. Spin-Center Shift-Enabled Direct Enantioselective  $\alpha$ -Benzylation of Aldehydes with Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 3322. (b) MacMillan, D.W.; Prier C.K.; Rankic D. A. Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: applications in organic synthesis. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 5322. (c) Wang, C.; Zhan L. Catalytic enantioselective organic transformations via visible light photocatalysis. *Org. Chem. Front.*, **2015**, *2*, 179.

22. Bach, T. Hehn, J. P. Photochemical Reactions as Key Steps in Natural Product Synthesis. *Angew. Chem.*, **2011**, *50*, 1000.
23. König, B. Photocatalysis in Organic Synthesis – Past, Present, and Future. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *15*, 1979.
24. Mitra, S.; Ghosh, M.; Mishra, S.; Hajra, A. Metal-Free Thiocyanation of Imidazoheterocycles through Visible Light Photoredox Catalysis. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 8275.
25. Wang, H.; Fang, W.H.; Chen, X. Mechanism of the Enantioselective Intramolecular [2 + 2] Photocycloaddition Reaction of Coumarin Catalyzed by a Chiral Lewis Acid: Comparison with Enone Substrates. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 7093.
26. Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. Dual Catalysis Strategies in Photochemical Synthesis. *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 10035.
27. Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, M.; Lemaire, M. Aryl-aryl bond formation one century after the discovery of the Ullmann reaction. *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 1359.
28. Barragan, E.; Noonikara, P. A.; Yang, C. H.; Wang, H.; Bugarin, A. Metal-free cross-coupling of  $\pi$ -conjugated triazenes with unactivated arenes via photoactivation. *Org. Chem. Front.*, **2019**, *6*, 152.
29. Griesbeck, A. G.; Hoffmann, N.; Warzecha, K. Photoinduced-Electron-Transfer Chemistry: From Studies on PET Processes to Applications in Natural Product Synthesis. *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 128.
30. (a) Sena, M. L. V.; Srivastava, M. R.; Oliveira, P. S.; Lima, M. L. V. Microwave assisted synthesis of N-Arylphthalamic acids with hyperlipidemic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *11*, **2001**, 2671. (b) Lima, M. L. V.; Silva, O. R.; Srivastava, M. R.; Sena M. L. V. Synthesis and hypolipidemic activity of N-substituted phthalimides. *Farmaco* **2008**, *58*, 1283.
31. Griesbeck, A. G.; Schieffer, S. Intra- and intermolecular fluorescence quenching of N-activated 4,5-dimethoxyphthalimides by sulfides, amines, and alkyl carboxylates. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2003**, *2*, 113.

32. (a) Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L.; *New Frontiers in Organoselenium Compounds*, Springer: Cham, Switzerland, **2018**. (b) Jain, V. K.; Priyadarsini, K. I.; *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments*, RSC: Croydon, United Kingdom, **2017**.
33. (a) Back, T. G. *Organoselenium Chemistry: A practical Approach*, Oxford Press: New York, **1999**. (b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*, Wiley-VCH, **2012**.
34. Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. Chemistry of biologically important synthetic organoselenium compounds. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 2125.
35. (a) Pinsent, J. The need for selenite and molybdate in the formation of formic dehydrogenase by members of the *Coli-aerogenes* group of bacteria. *Biochem. J.*, **1954**, *57*, 10. (b) Shum, A. C.; Murphy, J. C. Effects of selenium compounds on formate metabolism and coincidence of selenium-75 incorporation and formic dehydrogenase activity in cell-free preparations of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.*, **1972**, *110*, 447. (c) Zinoni, F.; Birkmann, A.; Stadtman, T. C.; Bock, A. Nucleotide sequence and expression of the selenocysteine-containing polypeptide of formate dehydrogenase (formate-hydrogen-lyase-linked) from *Escherichia coli*. *PNAS* **1986**, *83*, 4650.
36. Stadman, T. C. Selenocysteine. *Annu. Ver. Biochem.*, **1996**, *65*, 85.
37. Bartolini, D.; Sancineto, L.; de Bem, A. F.; Tew, Q. D.; Santi, C.; Radi, R.; Toquato, P.; Galli, F. Selenocompounds in Cancer Therapy: An Overview. *Adv. Cancer Res.*, **2017**, *136*, 259.
38. (a) Borges, R.; Andrade, F. C. D.; Schwab, R. S.; Souza, F. S.; Souza, M. N. D.; Savegnago, L.; Schneider, P. H. Straightforward synthesis and antioxidant studies of chalcogenoaziridines. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 3501. (b) Fonseca, S. F.; Padilha, N. B.; Thurow, S.; Roehrs, J. A.; Savegnago, L.; de Souza, M. N.; Fronza, M. G.; Collares, T.; Alves, D.; Lenardão, E. J. Ultrasound-promoted copper-catalyzed synthesis of bis-arylselanyl chrysin derivatives with boosted antioxidant and anticancer activities. *Ultrason. Sonochem.*, **2017**, *39*, 827. (c) Pinto, A.V.; Pinto, C. N.; Pinto, M. C.; Rita, R. S.; Pezzella, C. A. C.; de Castro, S. L. Trypanocidal activity of synthetic heterocyclic derivatives of active quinones from *Tabebuia* sp. *Drug Res.*, **1997**, *47*, 74. (d) Luo, D.; Wu, G.; Yang, H.; Liu,

- M.; Gao, W.; Huang, X.; Chen, J. Copper-Catalyzed Three-Component Reaction for Regioselective Aryl- and Heteroarylselenation of Indoles using Selenium Powder. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 4485.
39. (a) Prigol, M.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. Convulsant effect of diphenyl diselenide in rats and mice and its relationship to plasma levels. *Toxicol. Lett.*, **2009**, *79*, 77. (b) Ibrahim, M.; Mussulini, B. H. M.; Moro, L.; Rosemberg, D. B.; Oliveira, D. L.; Rocha, J.; Schwab, R. S.; Assis, A. M.; Souza, D.; Rico, E. P.; Schneider, P. H. Anxiolytic effects of diphenyl diselenide on adult zebrafish in a novelty paradigm. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2014**, *54*, 187. (c) Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Salles, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. Antioxidant properties of (R)-Se-aryl thiazolidine-4-carboselenoate. *Chem. Biol. Interact.*, **2013**, *205*, 100. (d) Casaril, A. M.; Domingues, M.; Bampi, S. R.; de Andrade Lourenço, D.; Padilha, N B.; Lenardão, E. J.; Seixas, F. K.; Collares, T.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. The selenium-containing compound 3-((4-chlorophenyl)selanyl)-1-methyl-1H-indole reverses depressive-like behavior induced by acute restraint stress in mice: modulation of oxido-nitrosative stress and inflammatory pathway. *Psychopharmacology* **2019**. (e) Severo, F.; Sousa, S.; Birmann, P. T.; Baldinotti, R.; Fronza, M. G.; Balaguez, R.; Alves, D.; Brüning, C. A.; Savegnago, L.  $\alpha$ - (phenylselanyl) acetophenone mitigates reserpine-induced pain–depression dyad: Behavioral, biochemical and molecular docking evidences. *Brain Res. Bull.*, **2018**, *142*,129.
40. Zhang, Y.; Rodell, T.; Murphy, M.; Robinson C.; Banan, A.; Choudhary, S.; Keshavarzian A. Orally administered glutathione peroxidase-mimetic (BXT-51072) is a potent anti-oxidant: Protection against oxidation & nitration of inflamed colonic mucosa in patients with ulcerative colitis [UC]. *Gastroenterology* **2000**, *118*, 589.
41. Azad G. K.; Tomar R. S. Ebselen, a promising antioxidant drug: mechanisms of action and targets of biological pathways. *Mol. Biol. Rep.*, **2014**, *41*, 4865.
42. Asaf, R.; Blum, S.; Miller-Lotan, R.; Levy, A. P. Ebselen, a promising antioxidant drug: mechanisms of action and targets of biological pathways. *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2007**, *4*, 160.

43. Schewe, T. Molecular actions of ebselen - na antiinflammatory antioxidant. *Gen. Pharmac.*, **1995**, 6, 1153.
44. Parnham, M.; Sies, H. Ebselen: prospective therapy for cerebral ischaemia. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2000**, 9, 607.
45. Kil, J.; Pierce, C.; Tran, H.; Gu, R.; Lynch, E. D. Ebselen treatment reduces noise induced hearing loss via the mimicry and induction of glutathione peroxidase. *Hear. Res.*, **2007**, 226, 44.
46. Martini, F.; Rosa, S. G.; Klann, I. P.; Fulco, B. C. W.; Carvalho, F. B.; Rahmeier, L. F.; Fernandes, M. C.; Nogueira, C. W. A multifunctional compound ebselen reverses memory impairment, apoptosis and oxidative stress in a mouse model of sporadic Alzheimer's disease. *J. Psychiatr. Res.*, **2019**, 109, 107.
47. (a) Silveira, C. C.; Largui, E. L. Selenium Stabilized Carbenium Ions on Organic Synthesis. *J. Braz. Chem. Soc.*, **1998**, 9, 327. (b) Lavoix, A.; Hevesi, L. Reactions of selenium stabilized allylic carbocations with 1-(trimethylsilyloxy)cyclohexene. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 33, 4433. (c) Seebach, D. Darstellung und "disproportionierende Hydrolyse" von Cyclopropanon-thioacetalen Eine neue Homologisierungsmethode. *Chem. Ber.*, **1972**, 105, 487.
48. (a) Rheinboldt, H. *Methoden Org. Chem.* (Houben-Weyl), 9, 949. (b) Scharpless, K. B.; Lauer, R. F. Mild procedure for the conversion of epoxides to allylic alcohols. First organoselenium reagent. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2697.
49. Klayman, D. L.; Griffin, T. S. Reaction of selenium with sodium borohydride in protic solvents. A Facile Method for the introduction of selenium into organic molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 197.
50. Singh, D.; Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. An Efficient One-Pot Synthesis of Symmetrical Diselenides or Ditellurides from Halides with CuO Nanopowder/Se<sup>0</sup> or Te<sup>0</sup>/Base. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 3288.
51. Cristau, H. J.; Chabaud, B.; Labaudiniere, R.; Christol, H. Synthesis of Aryl Phenyl and Heteroaryl Phenyl Selenides by Nickel(I)-Catalyzed Arylation of Sodium Benzeneselenoate. *Organometallics* **1985**, 4, 657.

52. (a) Liotta, D. New Organoselenium Methodology. *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 28.  
(b) Battistelli, B.; Lorenzo, T.; Tiecco, M.; Santi, C. "On-Water" Michael-Type Addition Reactions Promoted by PhSeZnCl. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *10*, 1848.
53. Denmark, S. E.; Edwards, M. G. On the mechanism of the selenolactonization reaction with selenenyl halides. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7293.
54. Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. Synthesis of new chiral aliphatic amino diselenides and their application as catalysts for the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2635.
55. (a) Kim, K. S.; Ding, P. Synthesis of enantiopure cyclopentitols and aminocyclopentitols mediated by oxyselenenylation of cyclopentene with (R, R)-hydrobenzoin. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6471. (b) Wirth, T.; Kulicke, K. J.; Fragale, G. Chiral Diselenides in the Total Synthesis of (+)-Samin. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2686. (c) Sohn, T. I.; Kim, D. J. Asymmetric Total Synthesis of Trilobacin via Organoselenium-Mediated Oxonium Ion Formation/SiO<sub>2</sub>-Promoted Fragmentation. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 12226.
56. Miyoshi, N.; Yamamoto, T.; Kambe, N.; Murai, S.; Sonoda, N. A convenient method for the synthesis of  $\alpha$ -phenylselenyl carbonyl compounds. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4813.
57. Ryu, I.; Murai, S.; Niwa, I.; Sonoda, N. A Convenient Synthesis of  $\alpha$ -Phenylseleno Ketones and Aldehydes from Enol Silyl Ethers and Phenylselenenyl Bromide. *Synthesis* **1977**, 874.
58. Berkessel, A.; Groger, H. *Asymmetric Organocatalysis-From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2005**.
59. Wang, J.; Li, H.; Mei, Y.; Lou, B.; Xu, D.; Xie, D.; Guo, H.; Wang, W. Direct, Facile Aldehyde and Ketone  $\alpha$ -Selenenylation Reactions Promoted by l-Prolineamide and Pyrrolidine Sulfonamide Organocatalysts. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 5678.
60. Nazari, N.; Movassagh, B.  $\alpha$ -Phenylselenenylation of aldehydes and ketones with diphenyl diselenide mediated by KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1453.

61. Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; da Silva, W. P.; Lenardão, E. J. KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and PEG-400 as a recyclable medium for the selective  $\alpha$ -selenation of aldehydes and ketones- Preparation of potential antimicrobial agents. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 6761.
62. Nomoto, A.; Higuchi, Y.; Kobiki, Y.; Ogawa, A. Synthesis of selenium compounds by free radical addition based on visible-light-activated se-se bond cleavage. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2013**, *13*, 814.
63. Kobiki, Y.; Kawaguchi, S. I.; Ogawa, A. Highly regioselective hydroselenation of inactivated terminal alkynes using diselenide-Ph<sub>2</sub>P(O)H mixed systems under visible-light irradiation. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 5453.
64. Yang, D.; Li, G.; Xing, C.; Cui, W.; Li, K.; Wei, W. Metal- and photocatalyst-free visible-light-promoted regioselective selenylation of coumarin derivatives via oxidation-induced C-H functionalization. *Org. Chem. Front.*, **2018**, *5*, 2974.
65. Cao, Y.; Liu, W.; Yan, C.; Wang, P.; Bai, T.; Wang, M.; Tang, X.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, L.; Ma, L.; Lei, F.; Wang, B.; Xu, Y.; Zhou, T.; Chen, L. Design, synthesis, and evaluation of in vitro and in vivo anticancer activity of 4-substituted coumarins: a novel class of potent tubulin polymerization inhibitors. *J. Med. Chem.*, **2016**, *59*, 5721.
66. (a) Vinogradova, E. V.; Zhang, C.; Spokoyny, A. M.; Pentelute, B. L.; Buchwald, S. L. Organometallic palladium reagents for cysteine bioconjugation, *Nature* **2015**, *526*, 687. (b) Manna, D.; Roy, G.; Mughesh, G. Antithyroid drugs and their analogues: synthesis, structure, and mechanism of action. *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 2706; (c) Reich, H. J.; Hondal, R. J. Why Nature Chose Selenium. *ACS Chem. Biol.*, **2016**, *11*, 821.
67. (a) Coelho, F. L.; Gil, E. S.; Gonçalves, P. F. B.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. Intramolecular Hydroamination of Selenoalkynes to 2-Selenylindoles in the Absence of Catalyst. *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 1. (b) Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Balaguez, R. A.; Alves, D.; Schneider, P. H. Synthesis of benzoselenazoles and benzoselenazolines by cyclization of 2-amino-benzeneselenol with  $\beta$ -dicarbonyl compounds. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 6945. (c) Radatz, C. S.; Alves, D. S.; Schneider, P. H. Direct synthesis of 2-aryl-1, 3-benzoselenazoles by

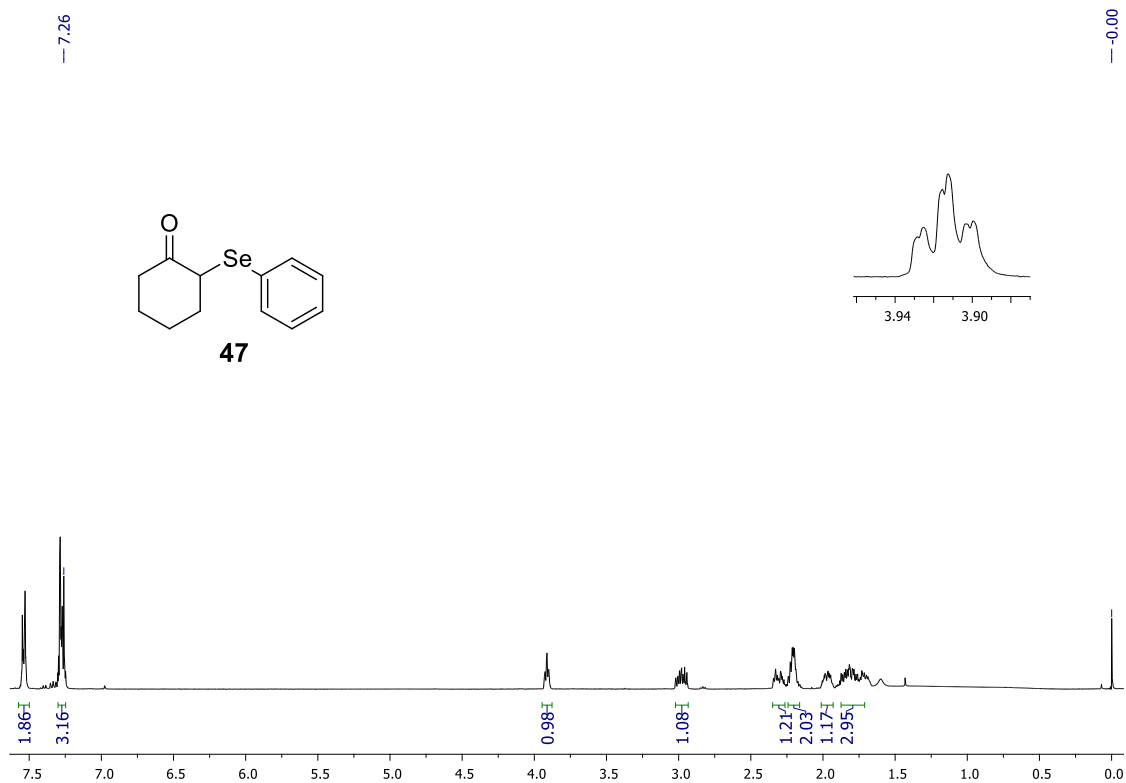


- reaction of bis (2-aminophenyl) diselenides with aryl aldehydes using sodium metabisulfite. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1316.
68. Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. Farmer, T.; Hunt, A. J.; McElroy, R.; Sherwood, J. Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. *Sustain. Chem. Process.*, **2016**, *4*, 1.
69. Alam, M. M.; Ito, O.; Koga, Y.; Ouchi, A. Laser-flash photolysis of naphthyl diselenides; reactivities of naphthylseleno radicals. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1998**, *30*, 193.
70. (a) Buglioni, L.; Riente, P.; Palomares, E.; Pericàs, M. A. Visible-Light-Promoted Arylation Reactions Photocatalyzed by Bismuth(III) Oxide. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 6986; (b) Riente, P.; Adams, A. M.; Albero, J.; Palomares, E.; Pericàs, M. A. Light-driven organocatalysis using inexpensive, nontoxic Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub> as the photocatalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 9613; (c) Kisch, H. Semiconductor photocatalysis-mechanistic and synthetic aspects. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 812.
71. Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, **1996**.

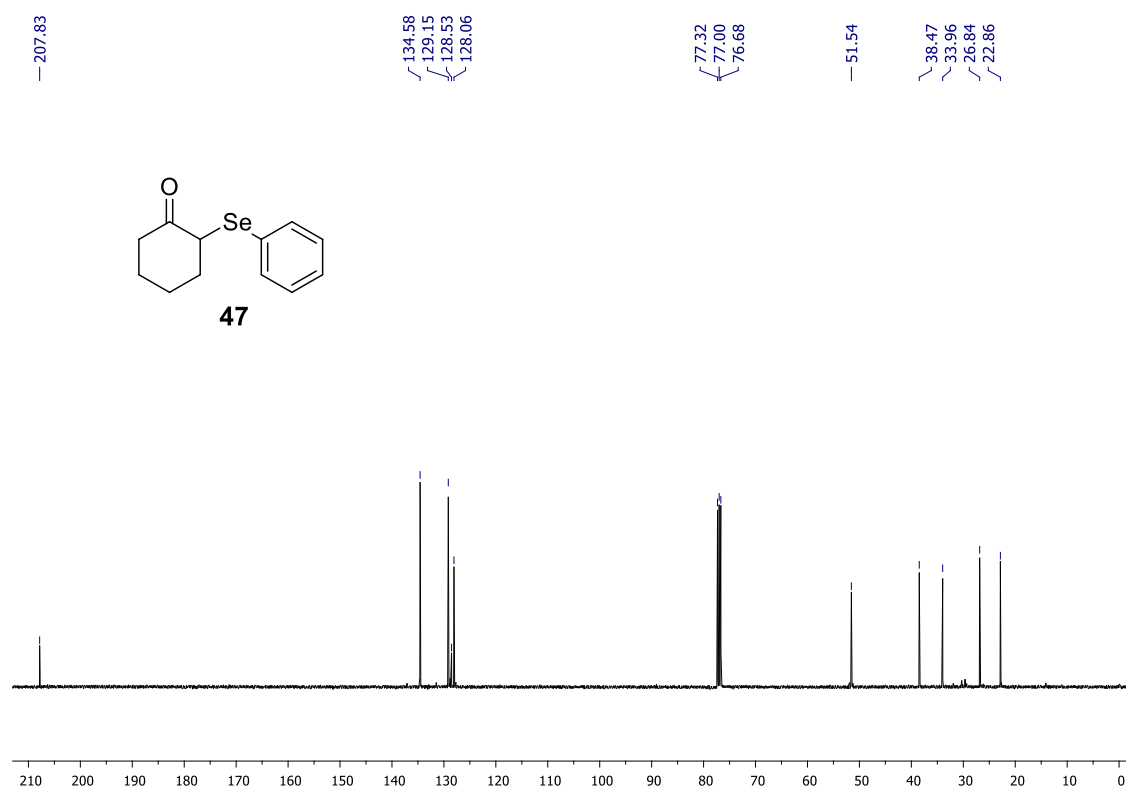
---

## **7. Anexos**

---



**Figura A1.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **47** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



**Figura A2.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **47** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

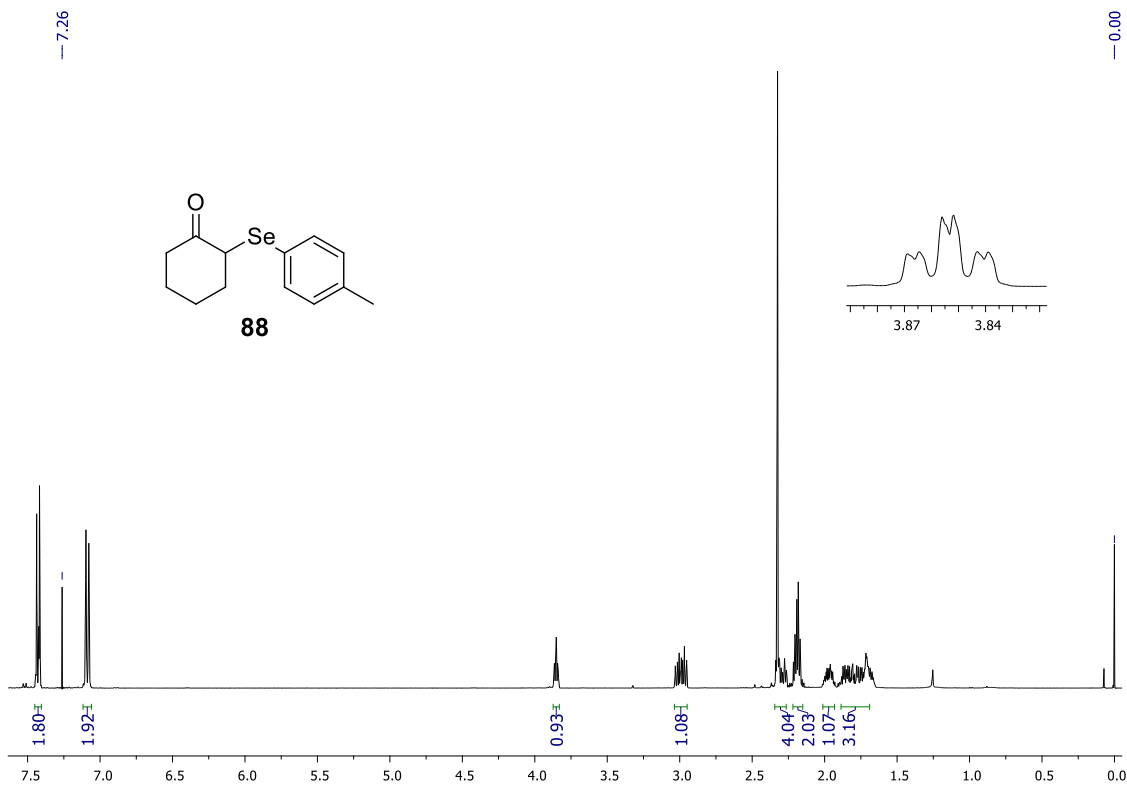


Figura A3. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **88** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

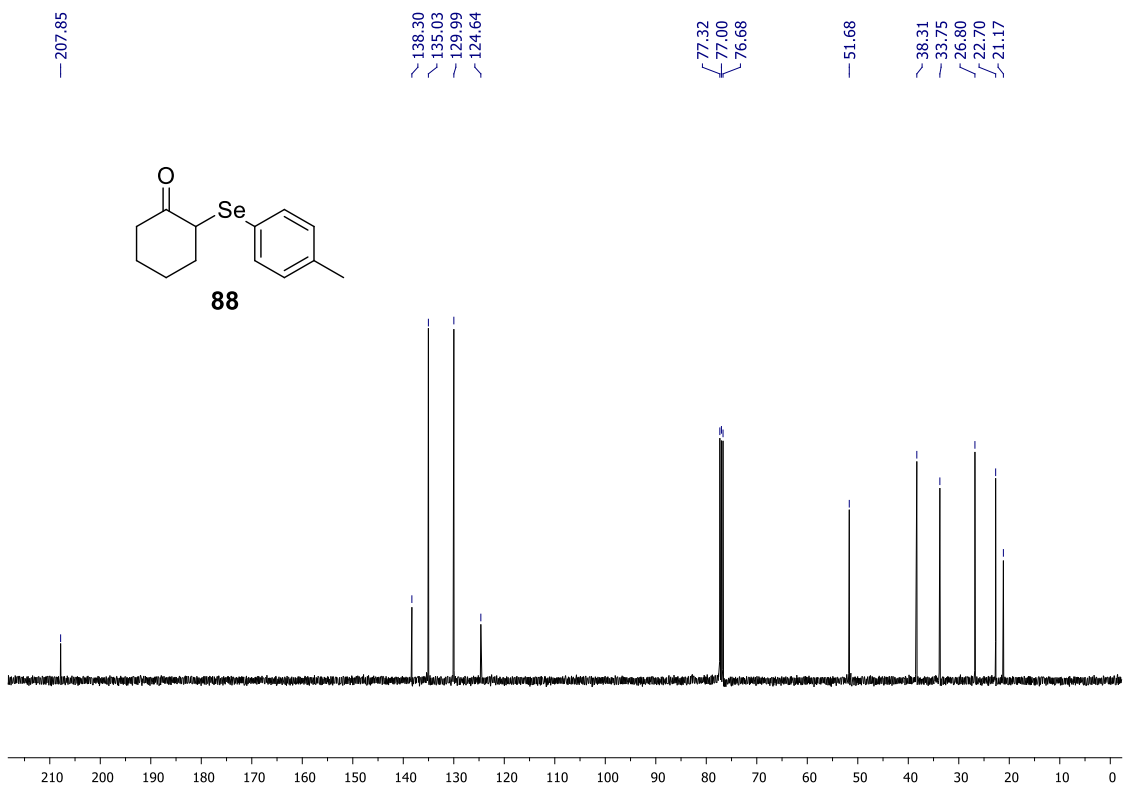


Figura A4. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **88** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

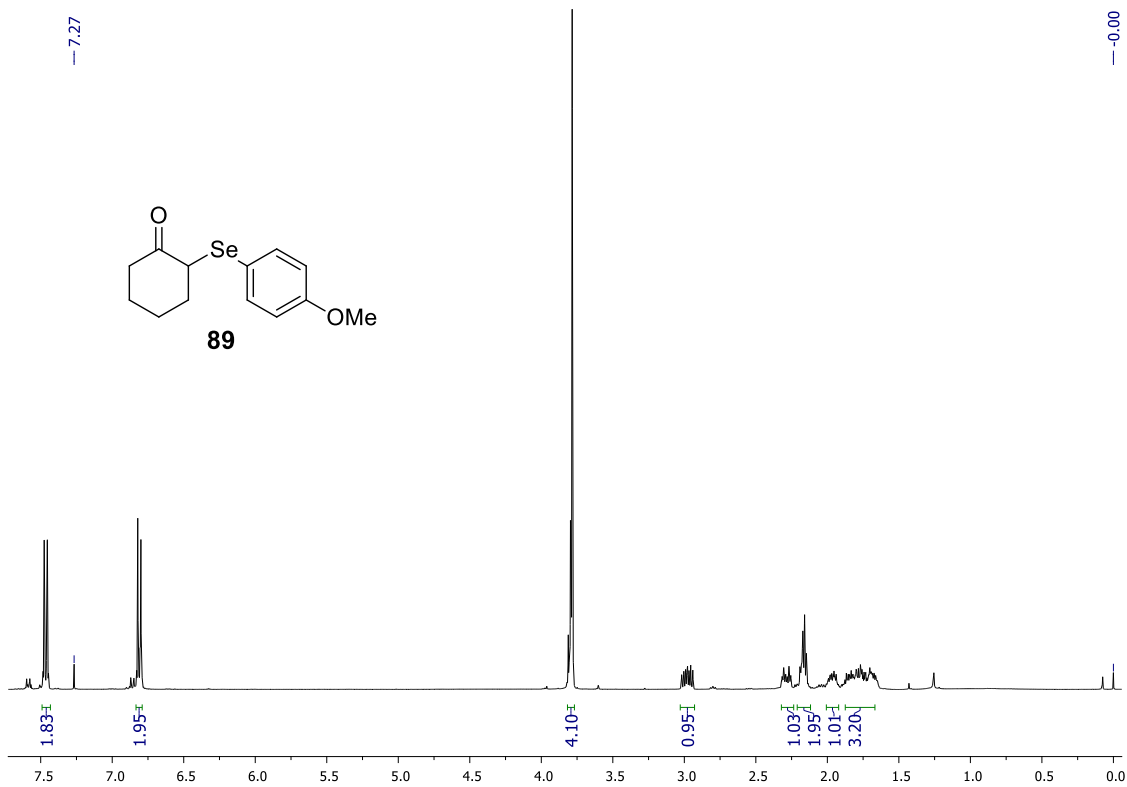


Figura A5. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **89** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

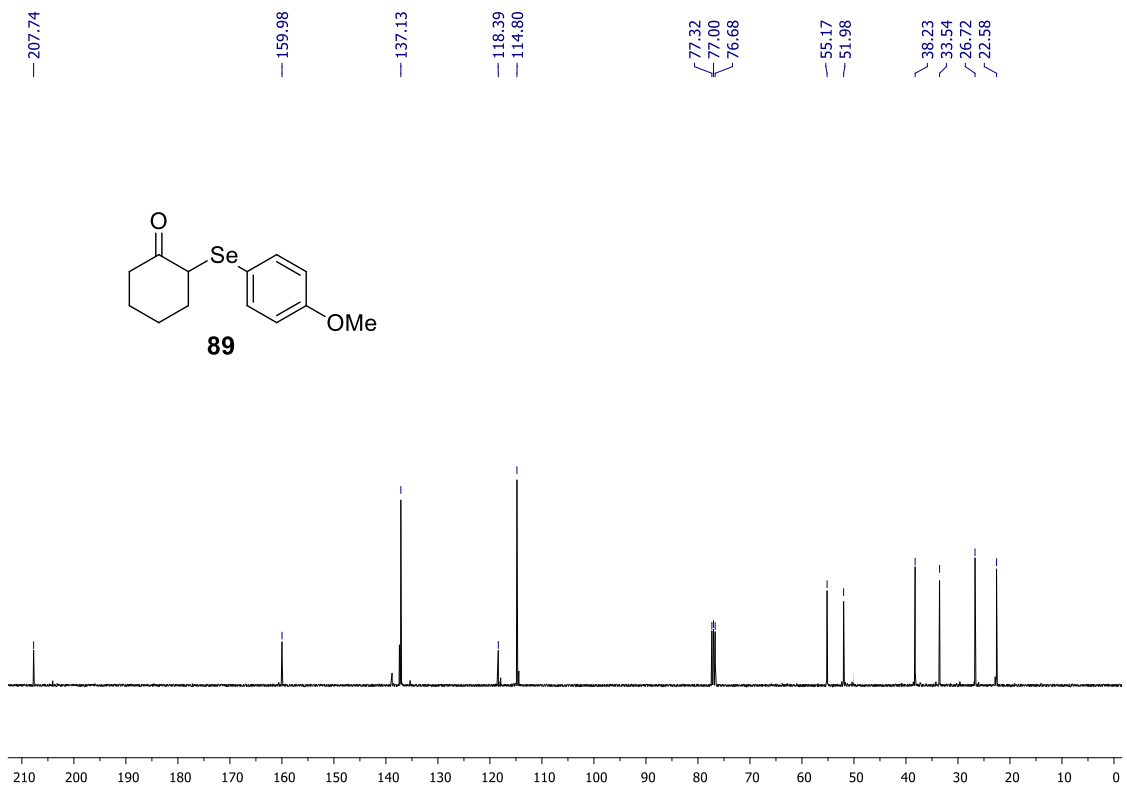
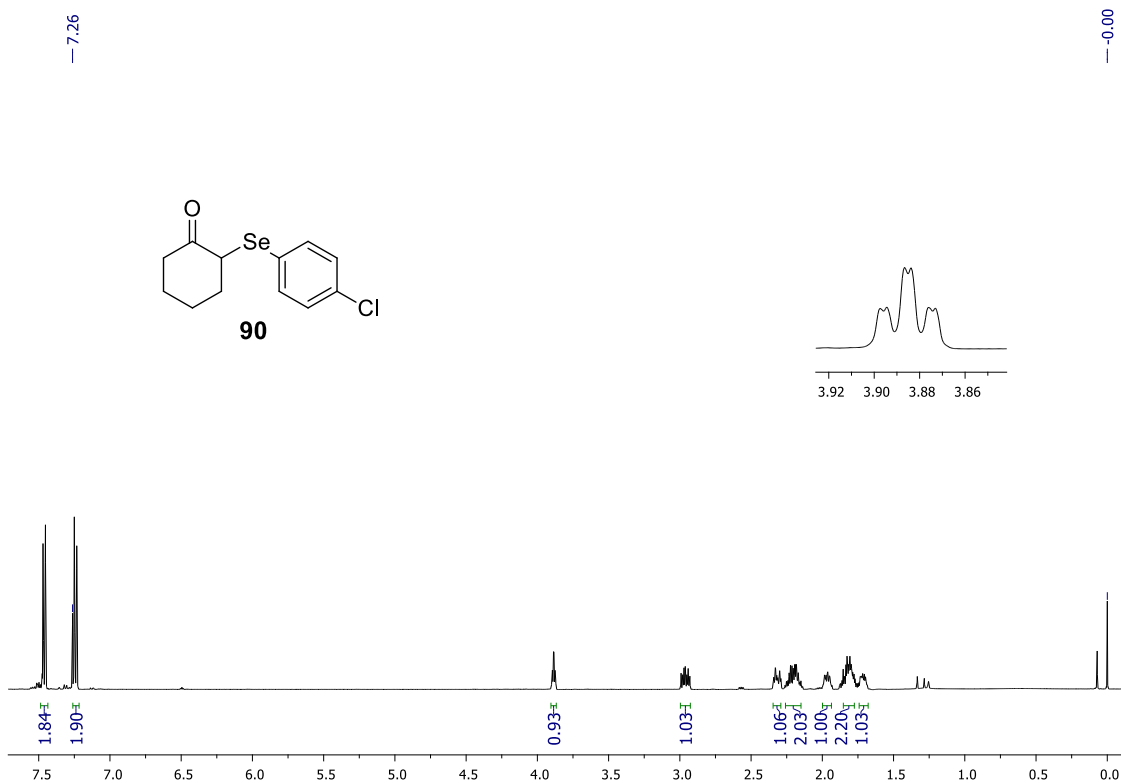
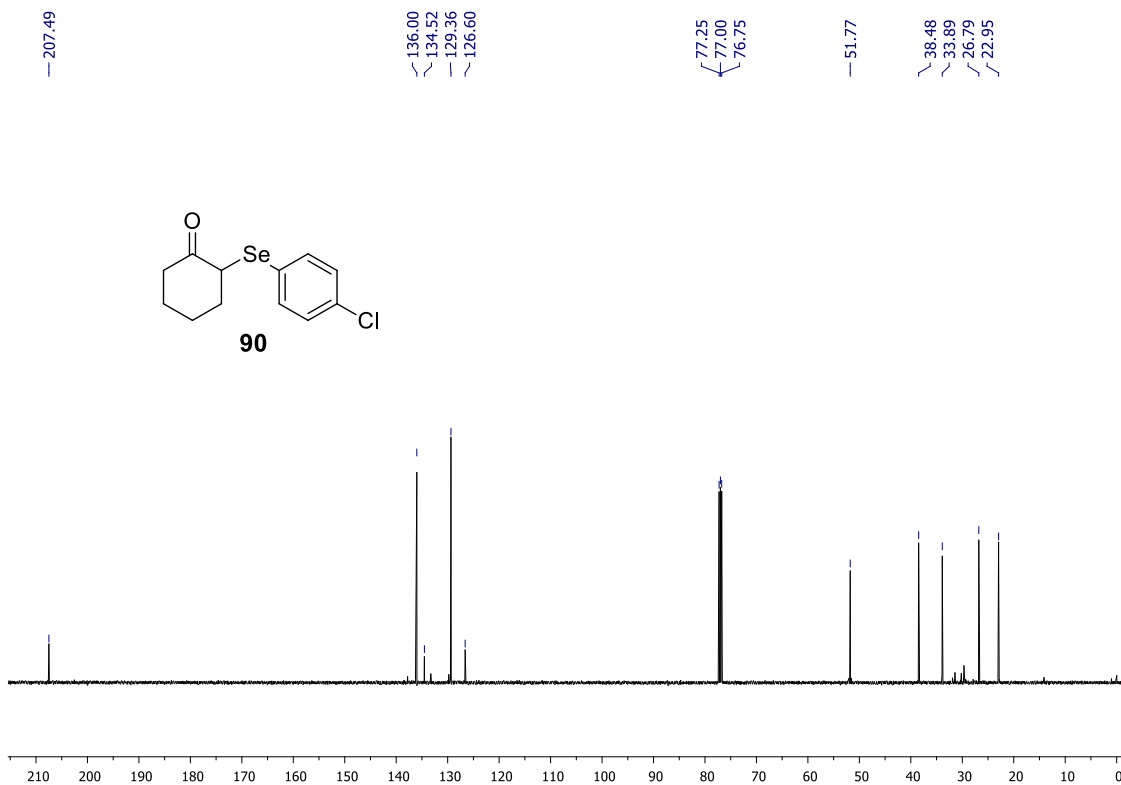


Figura A6. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **89** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



**Figura A7.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **90** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz



**Figura A8.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **90** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz

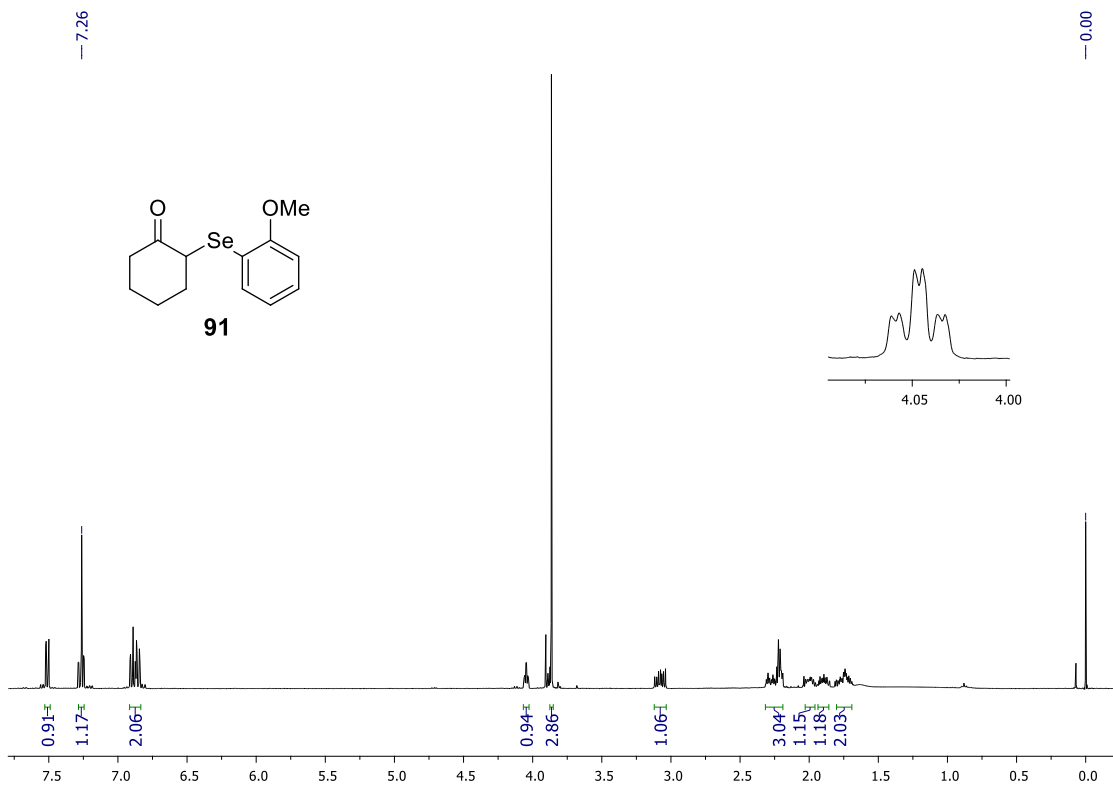


Figura A9. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **91** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

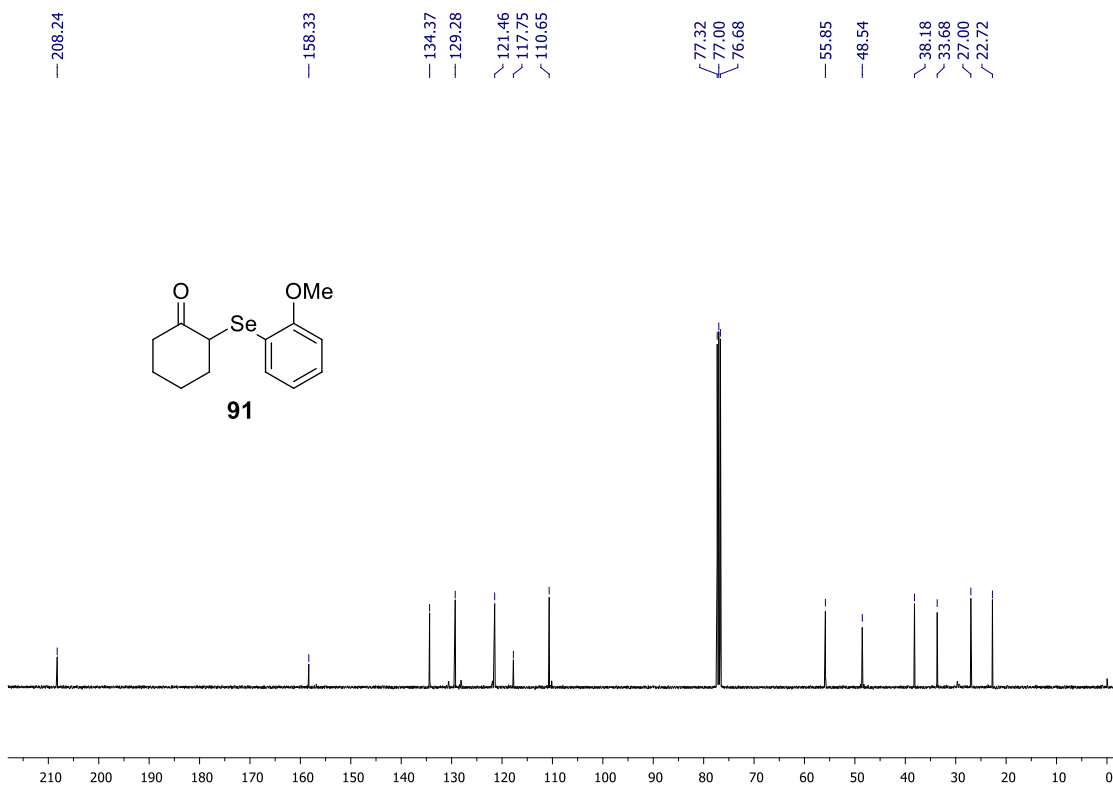
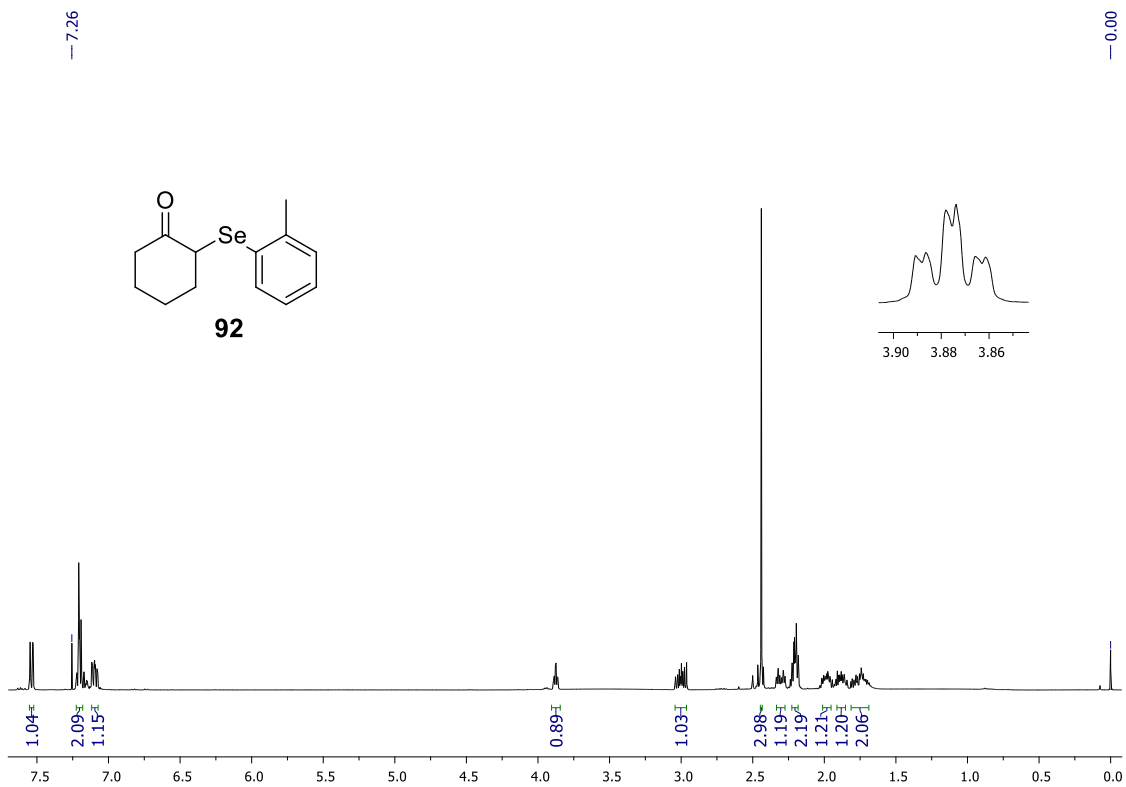
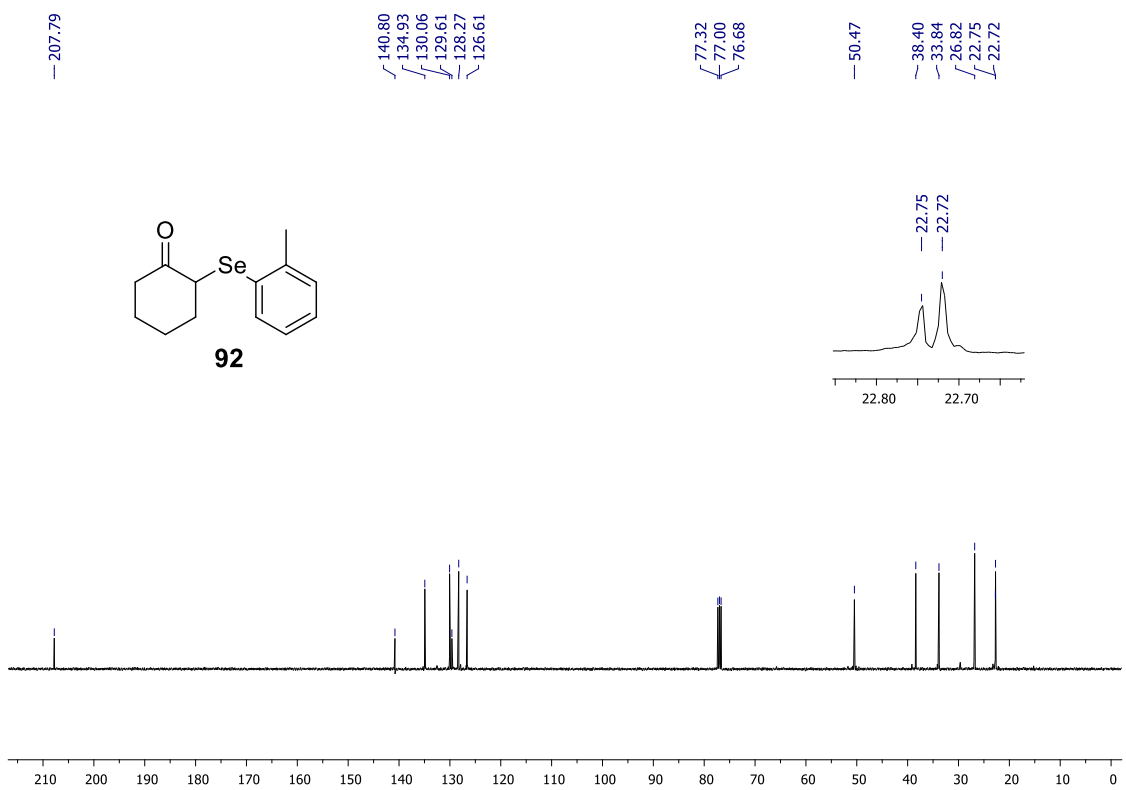


Figura A10. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **91** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



**Figura A11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **92** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

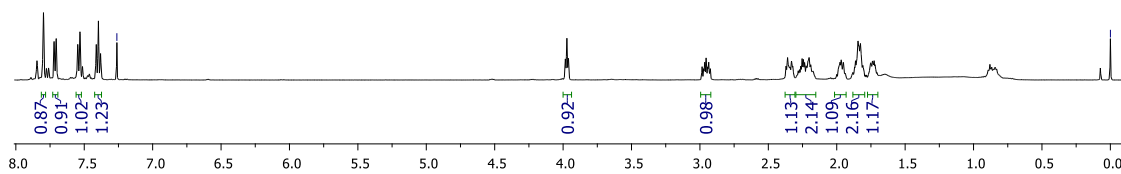
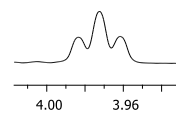
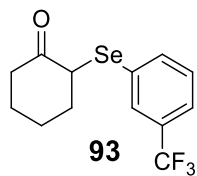


**Figura A12.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **92** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



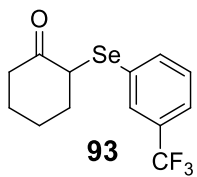
—7.26

—0.00



**Figura A13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **93** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz

—207.34

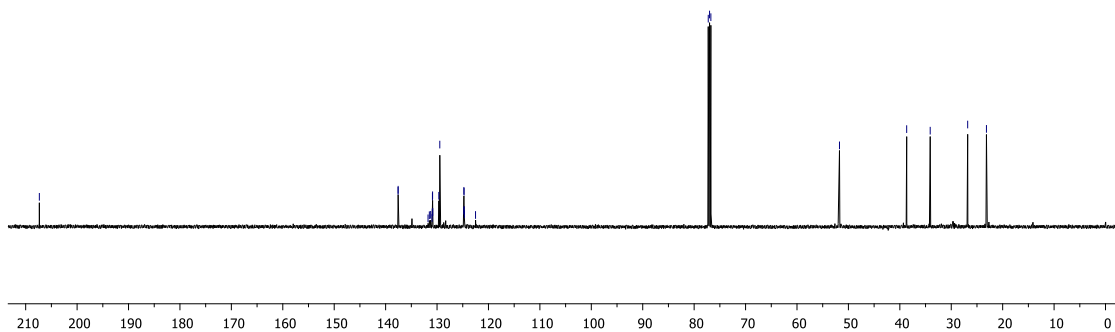


137.57, 137.57, 131.75, 131.50, 131.24, 130.98, 130.93, 130.90, 130.87, 130.84, 129.66, 129.46, 124.81, 124.78, 124.75, 124.72, 124.68, 122.51

77.26, 77.00, 76.75

—51.74

38.67, 34.09, 26.81, 23.15



**Figura A14.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **93** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz

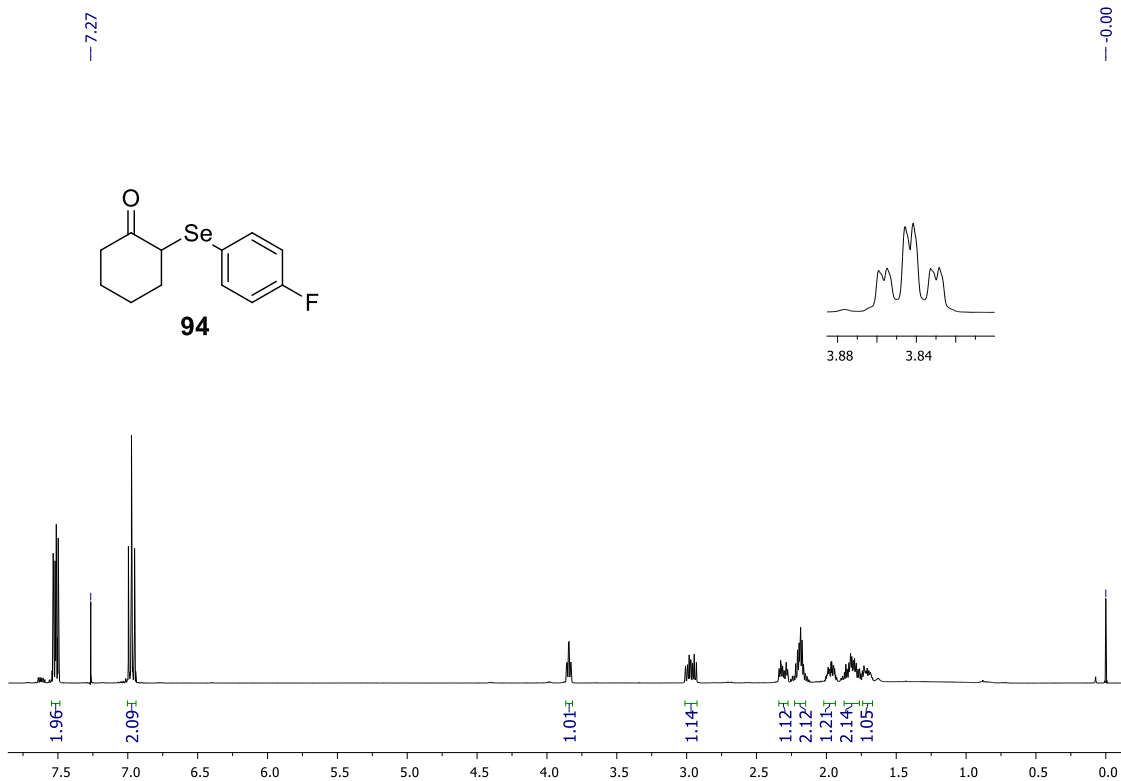


Figura A15. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **94** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

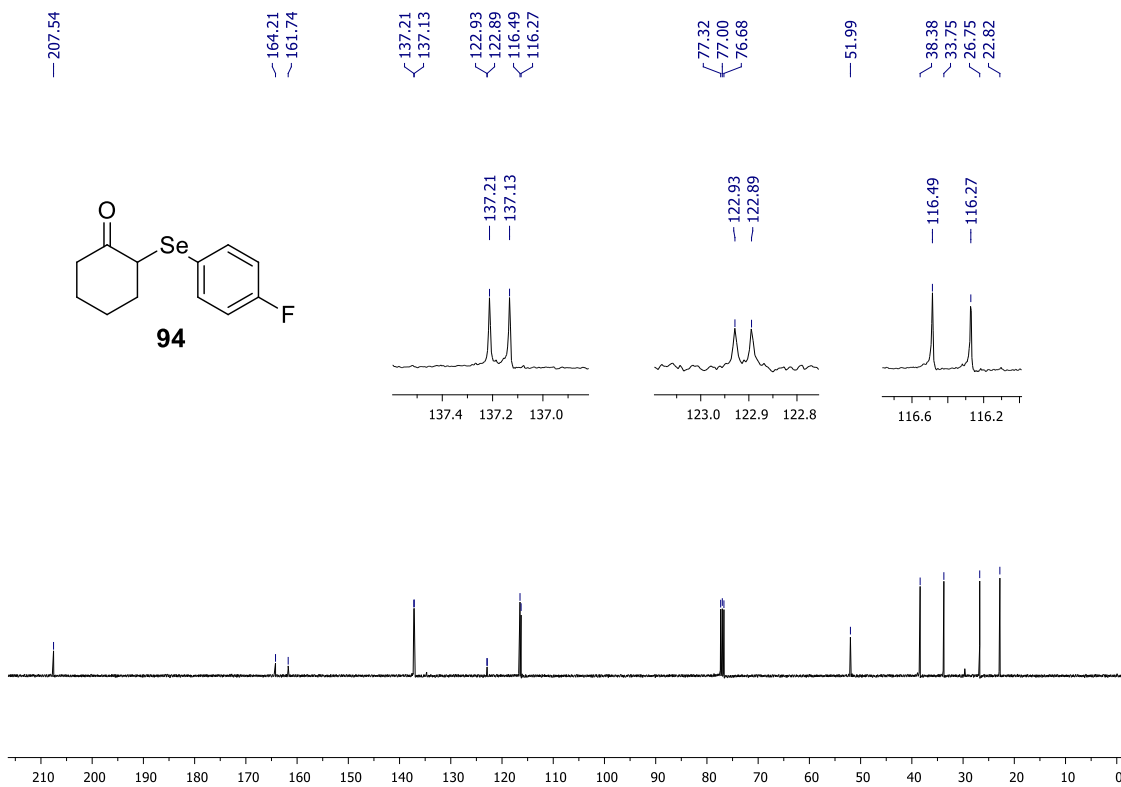


Figura A16. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **94** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

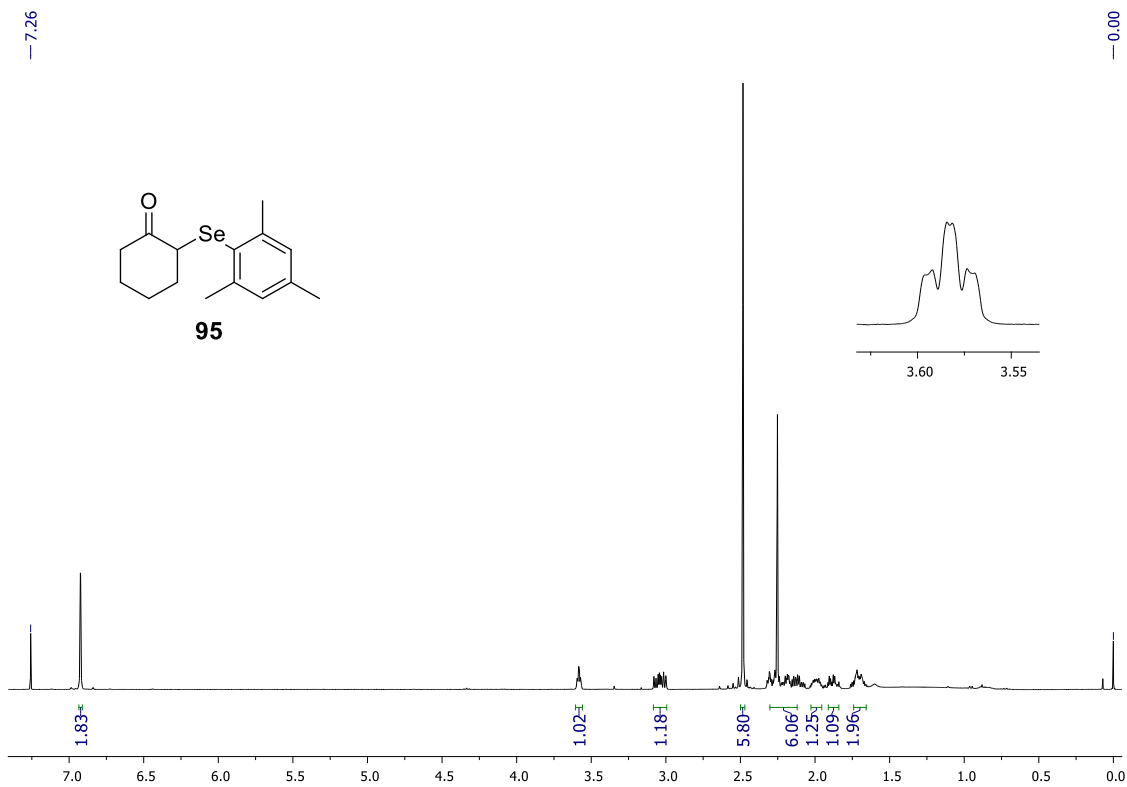


Figura A17. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **95** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

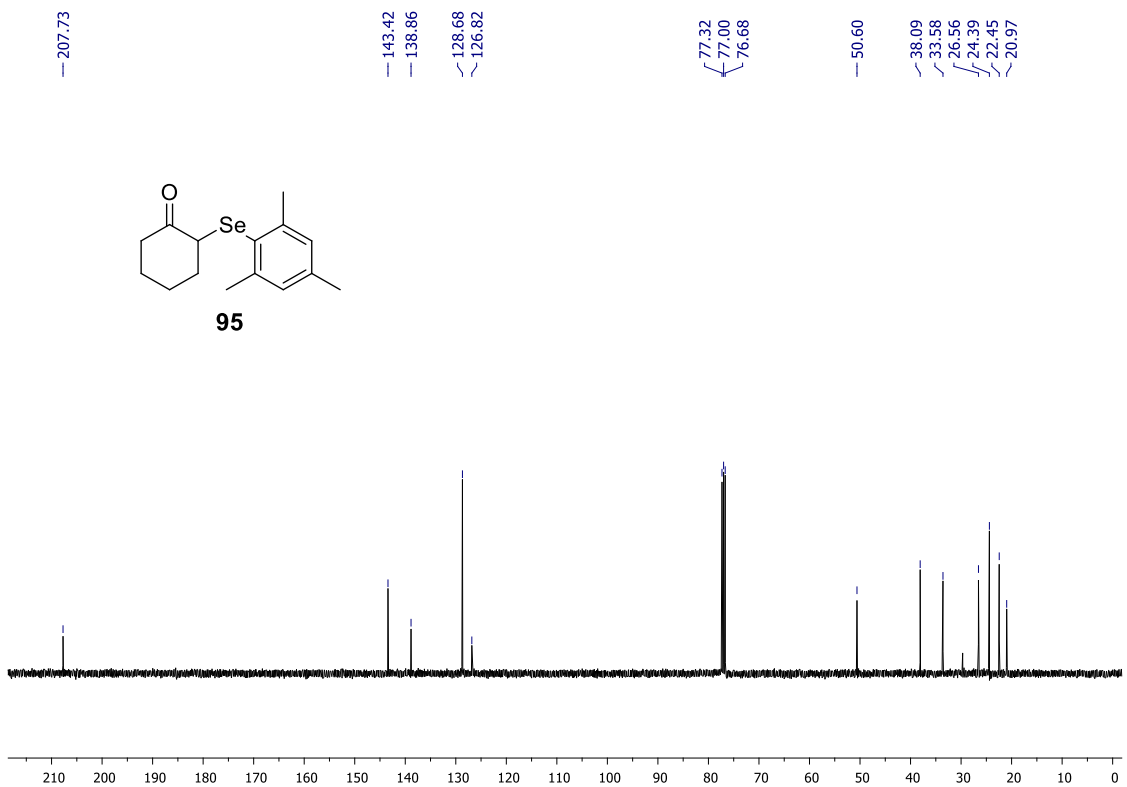
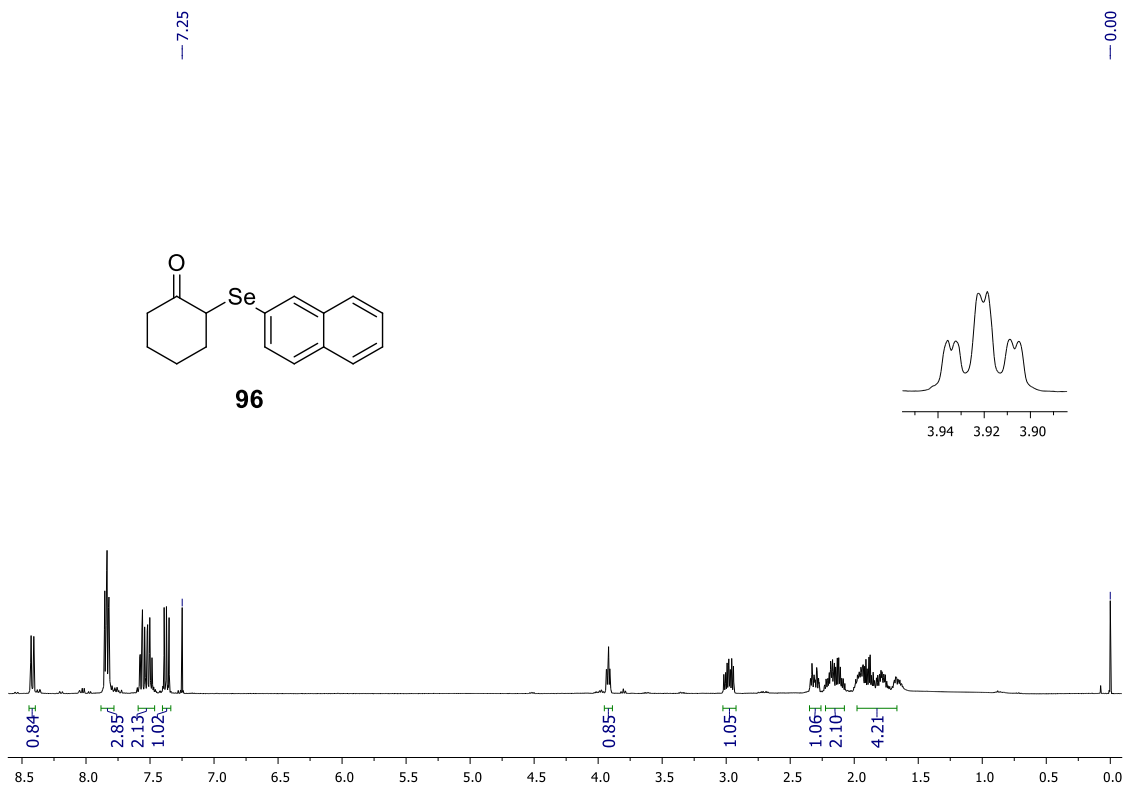
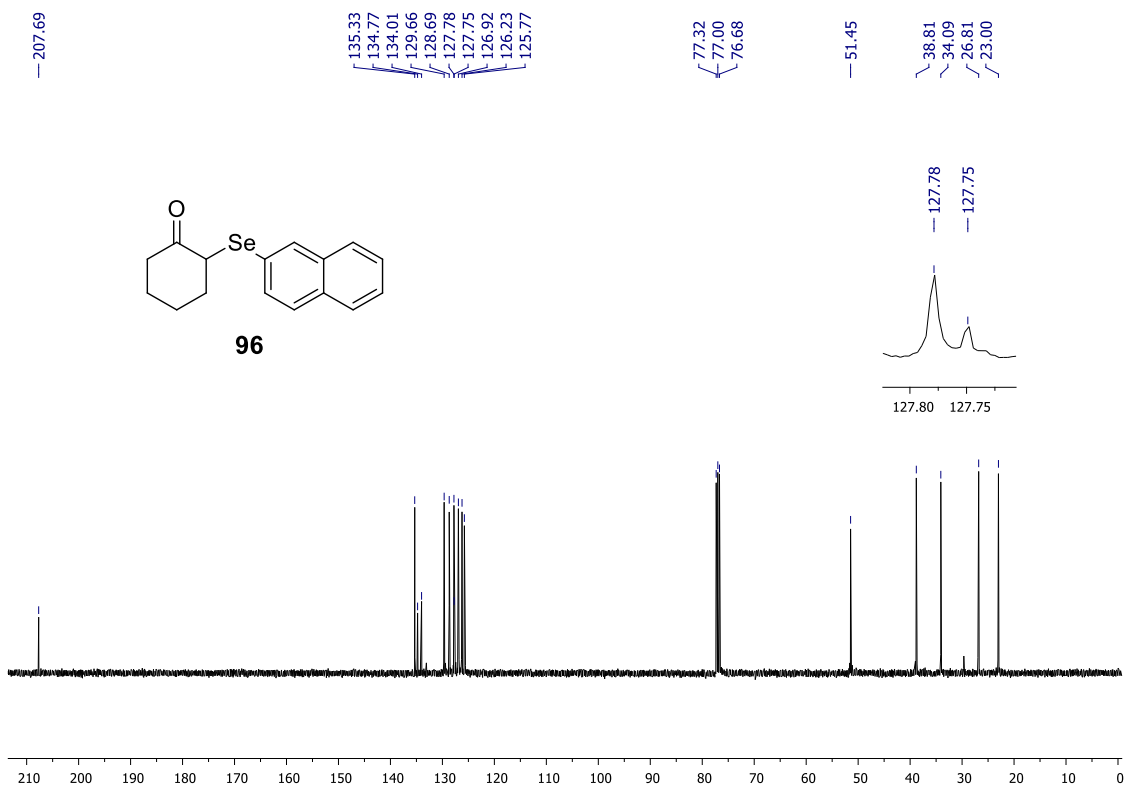


Figura A18. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **95** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



**Figura A19.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **96** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



**Figura A20.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **96** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

— 7.28

— 0.00

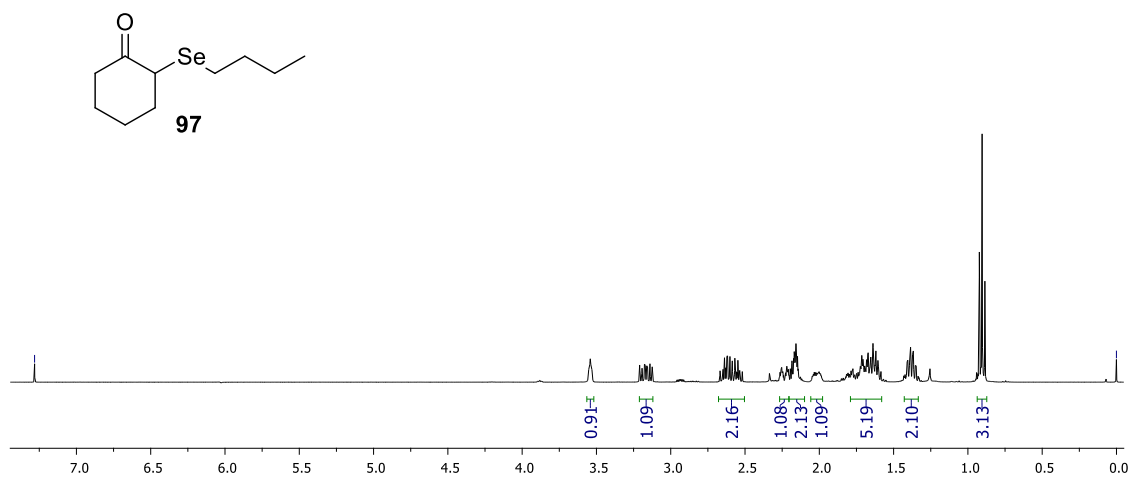


Figura A21. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **97** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

— 208.29

77.32  
77.00  
76.68

45.36  
36.53  
32.91  
32.05  
26.49  
25.24  
22.93  
21.78  
13.51

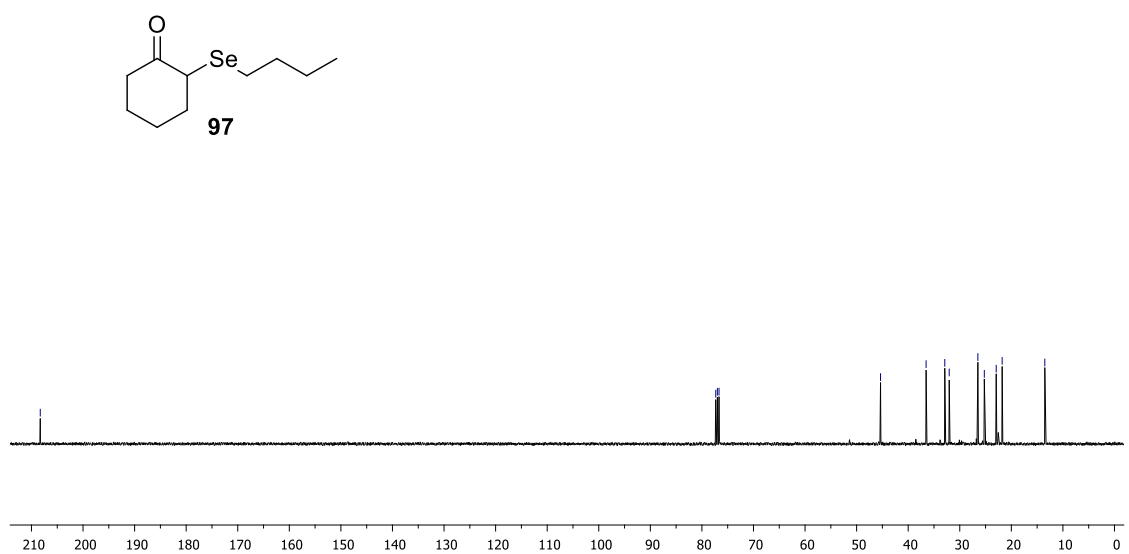
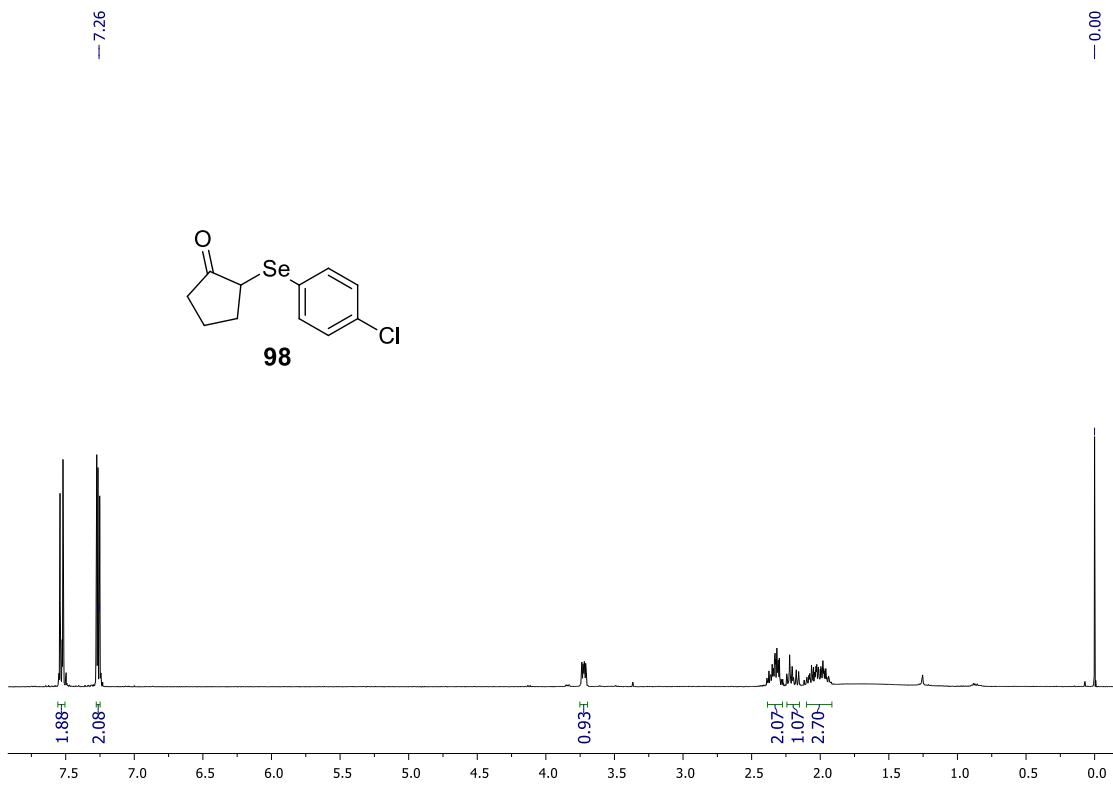
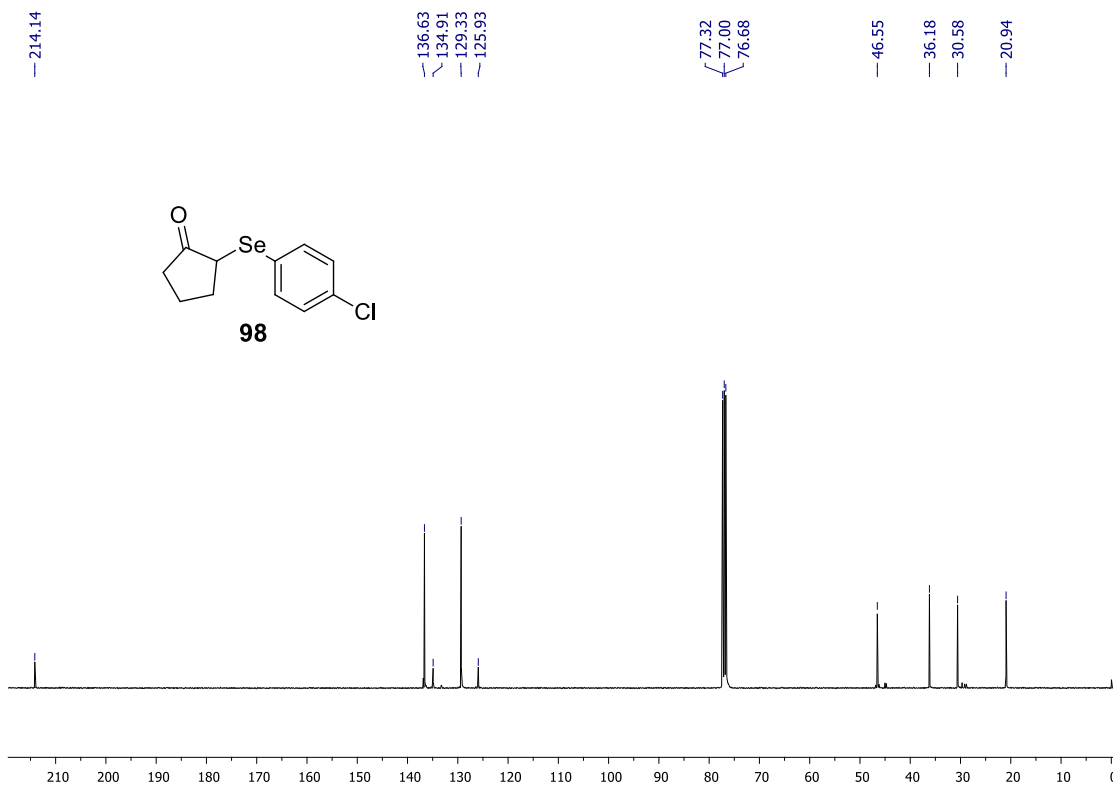


Figura A22. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **97** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



**Figura A23.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **98** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



**Figura A24.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **98** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

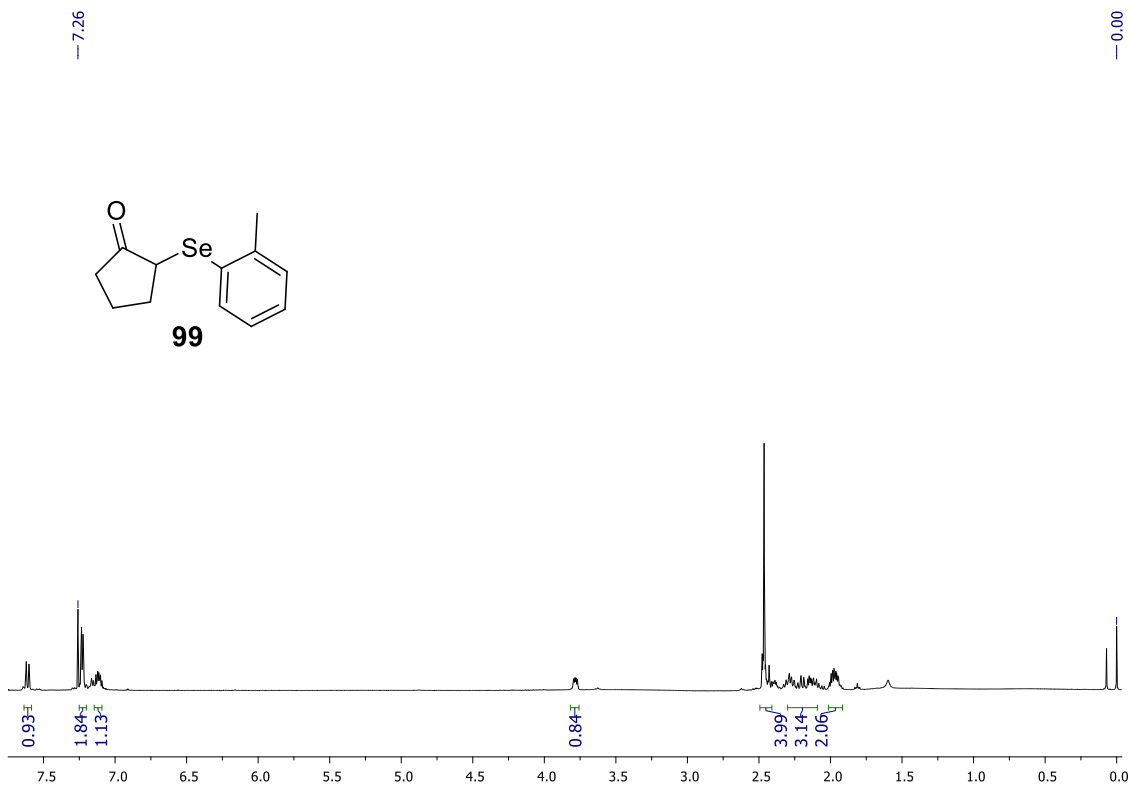


Figura A25. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **99** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

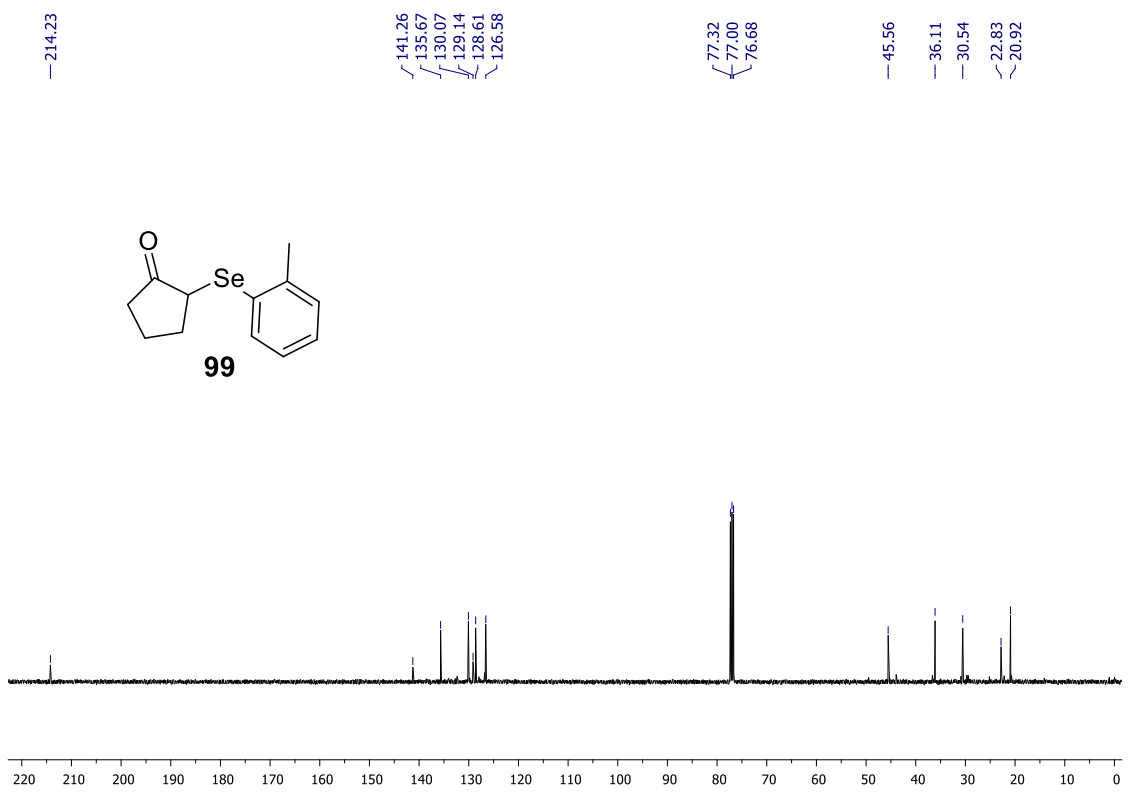
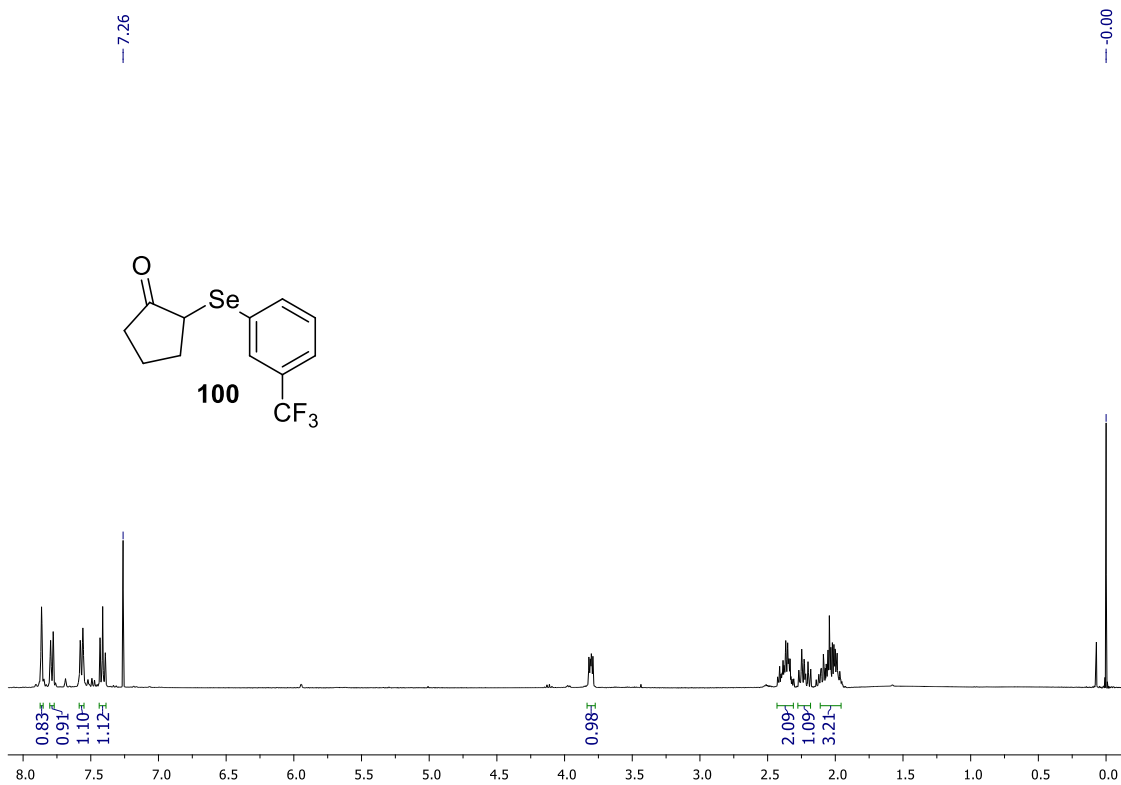
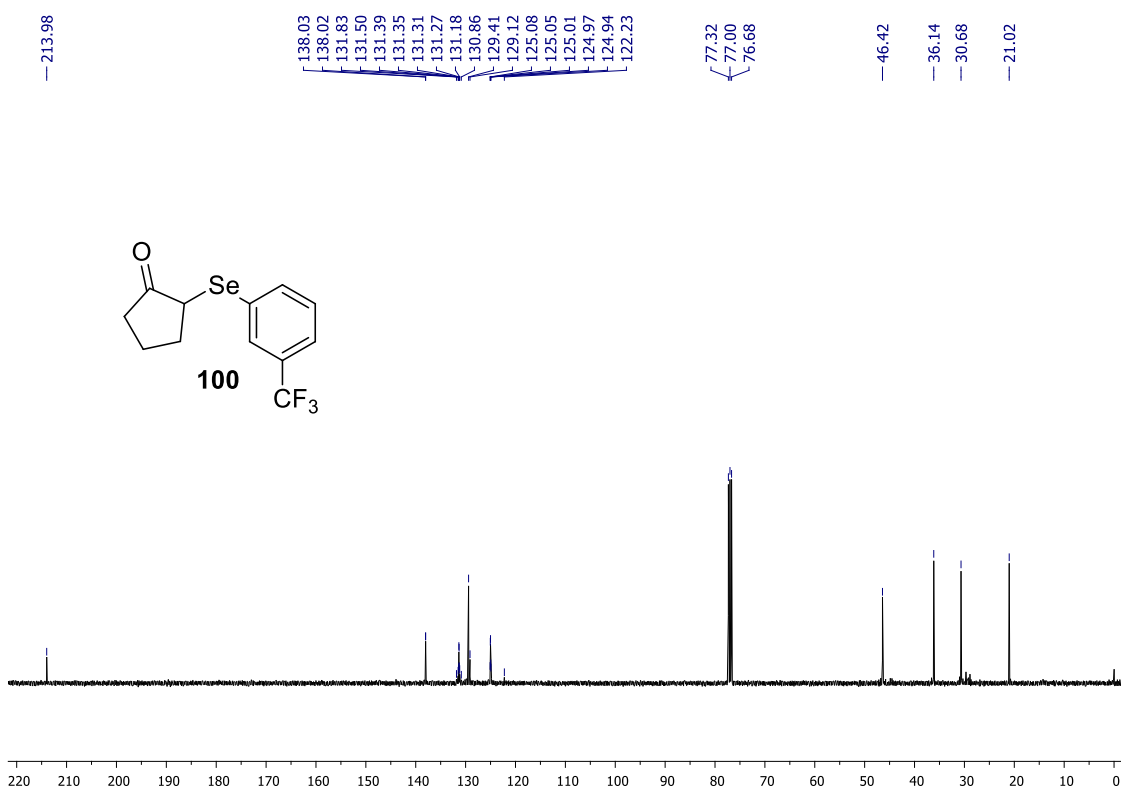


Figura A26. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **99** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

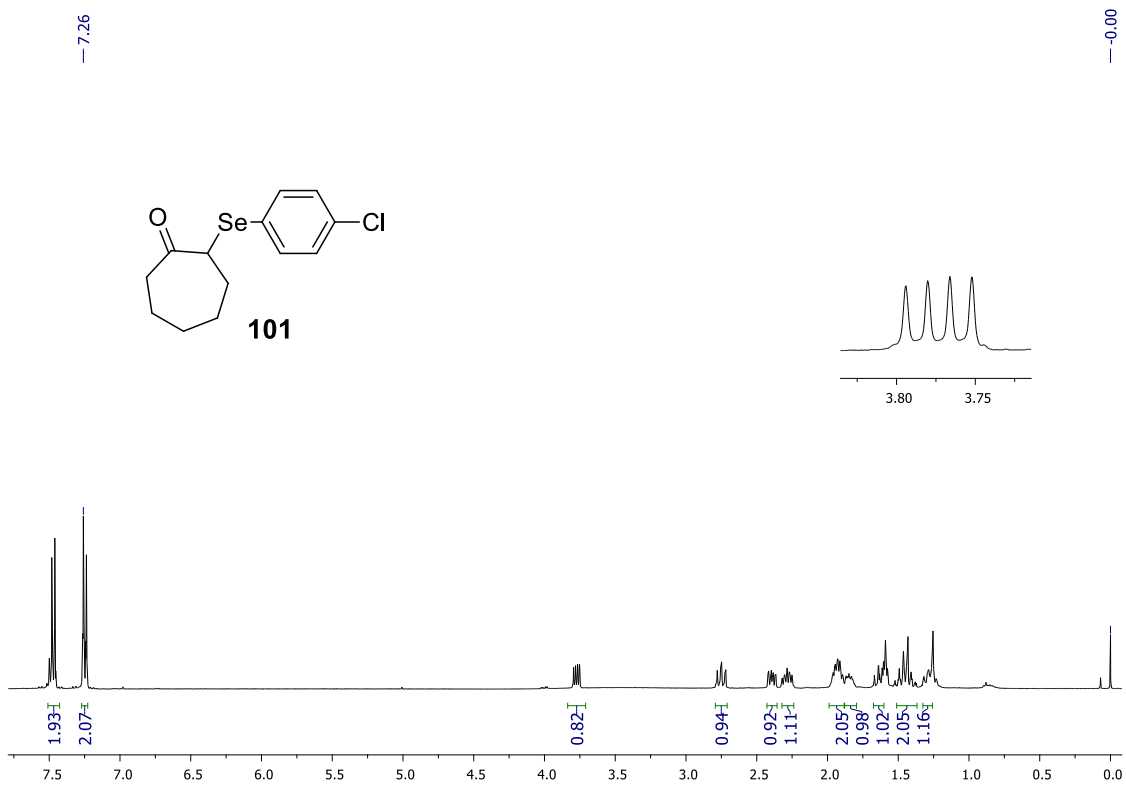


**Figura A27.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **100** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

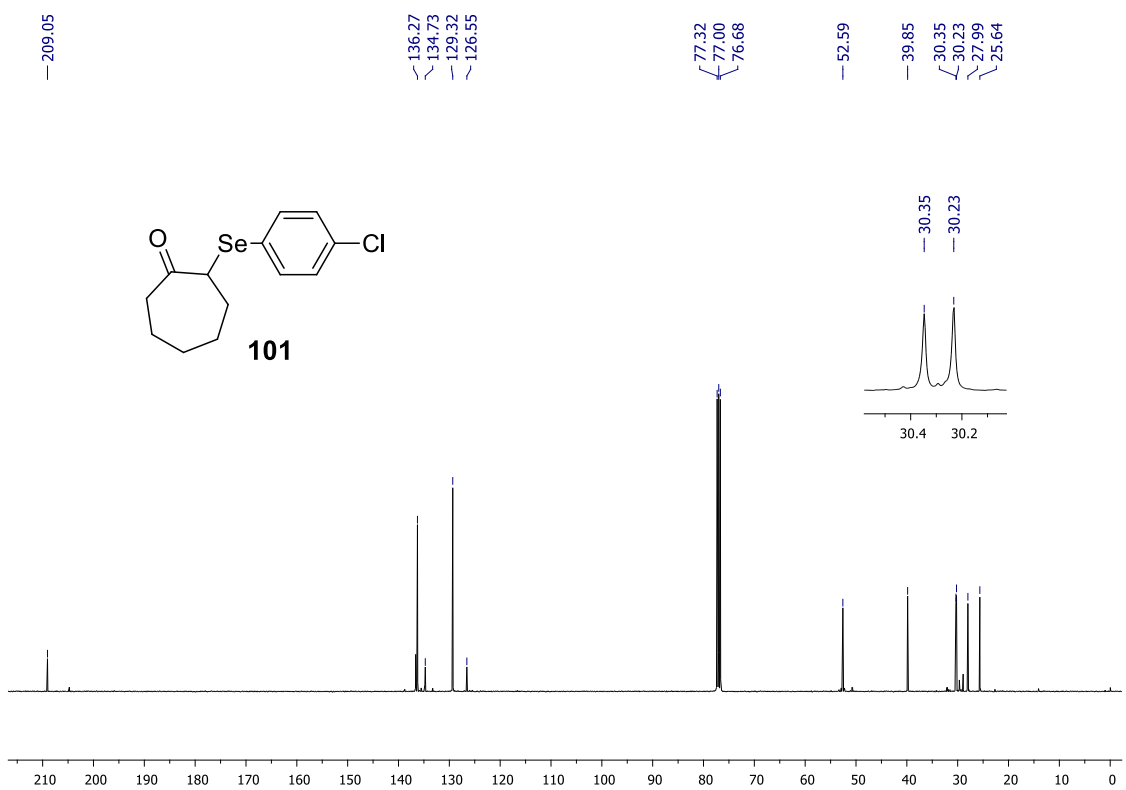


**Figura A28.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **100** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

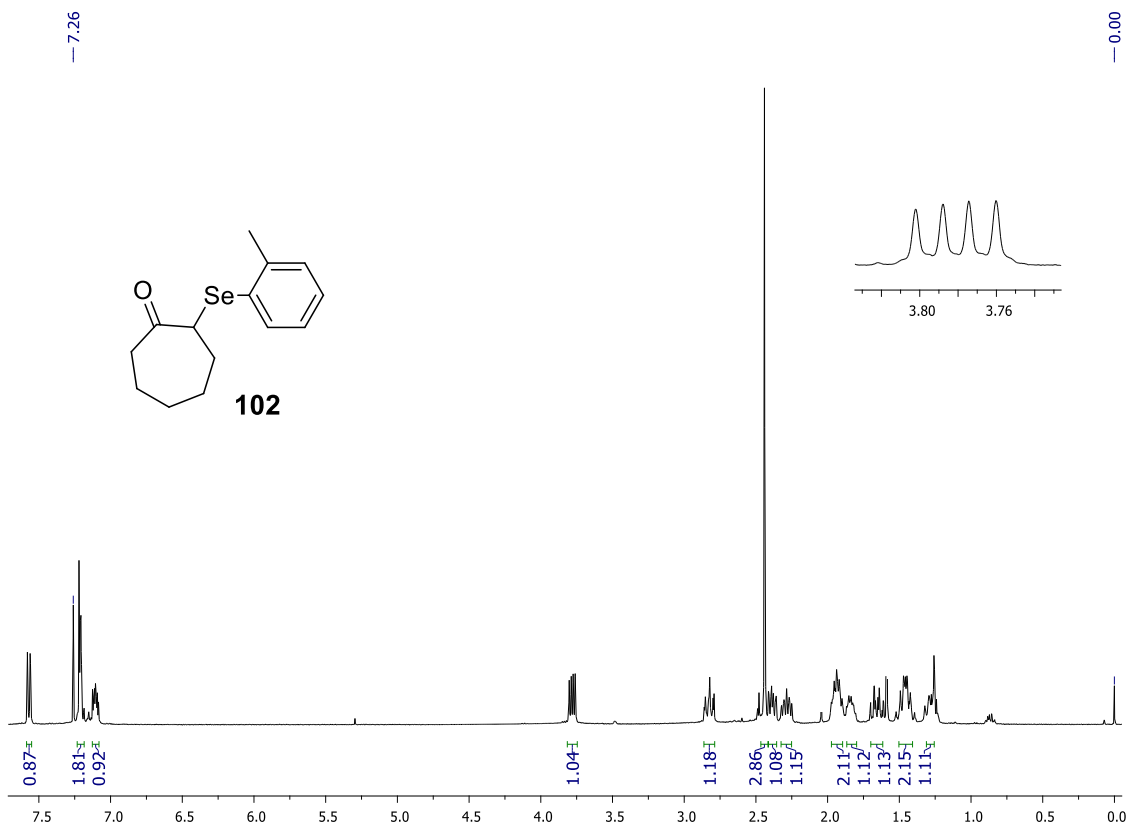




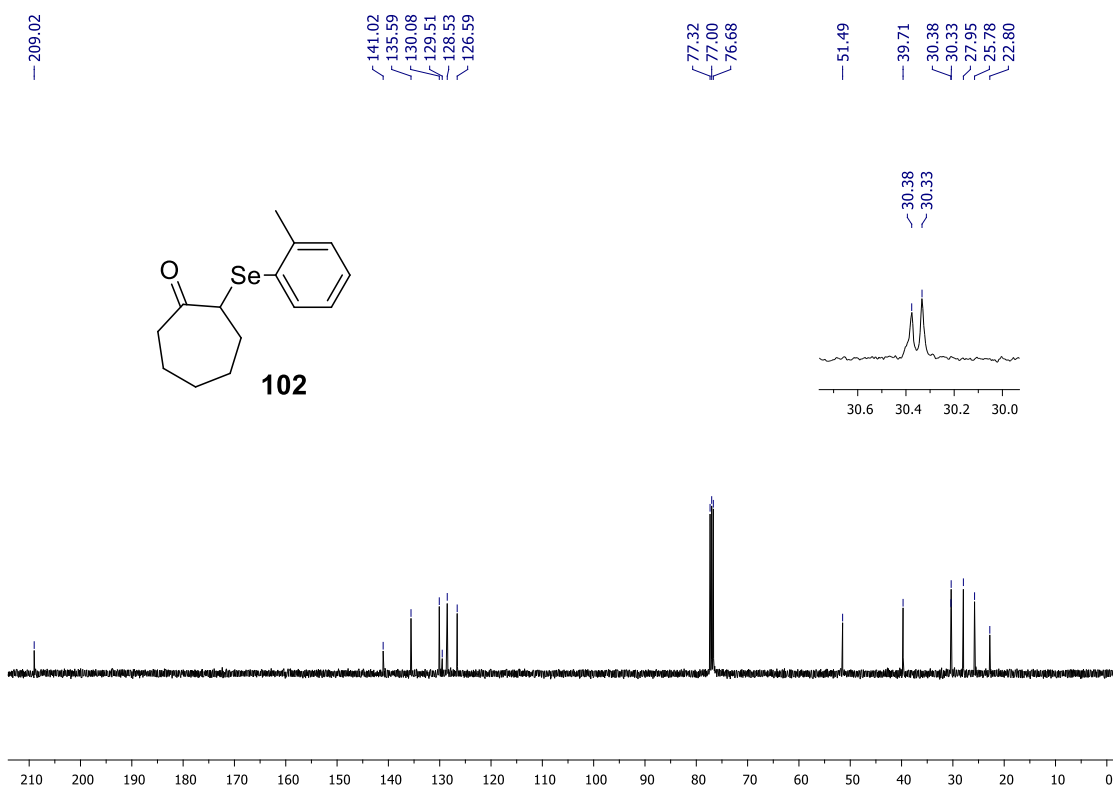
**Figura A29.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **101** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



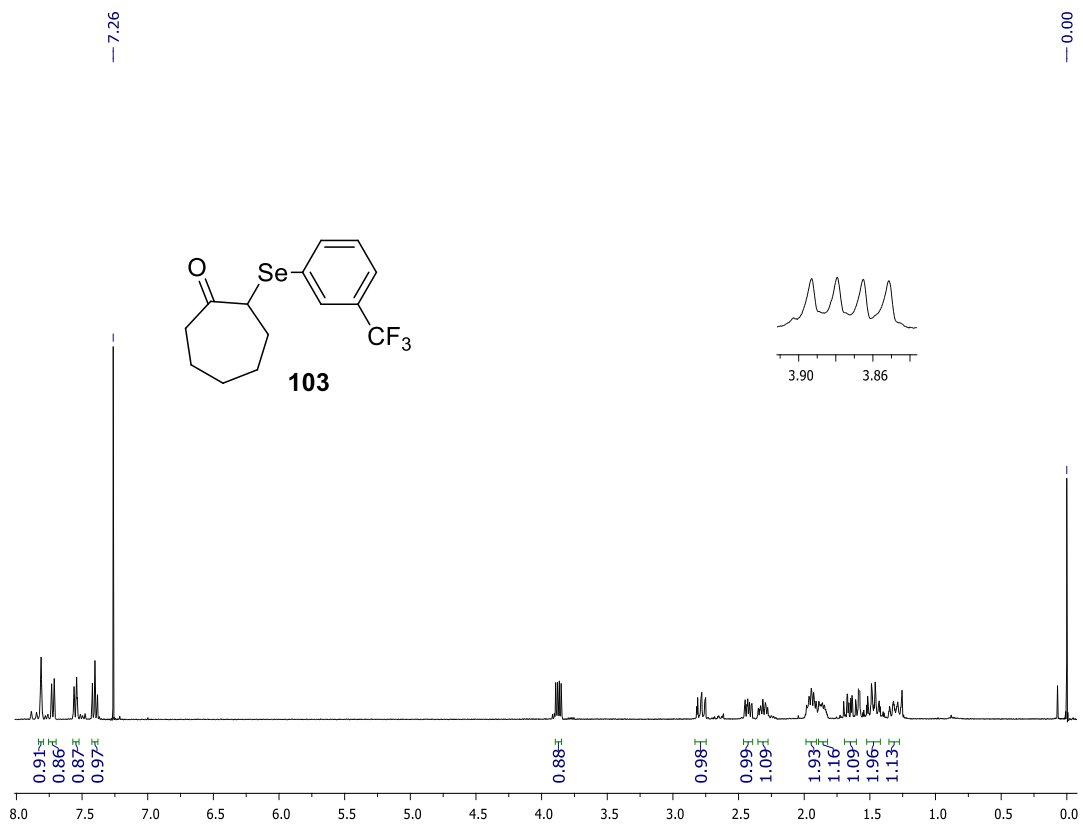
**Figura A30.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **101** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



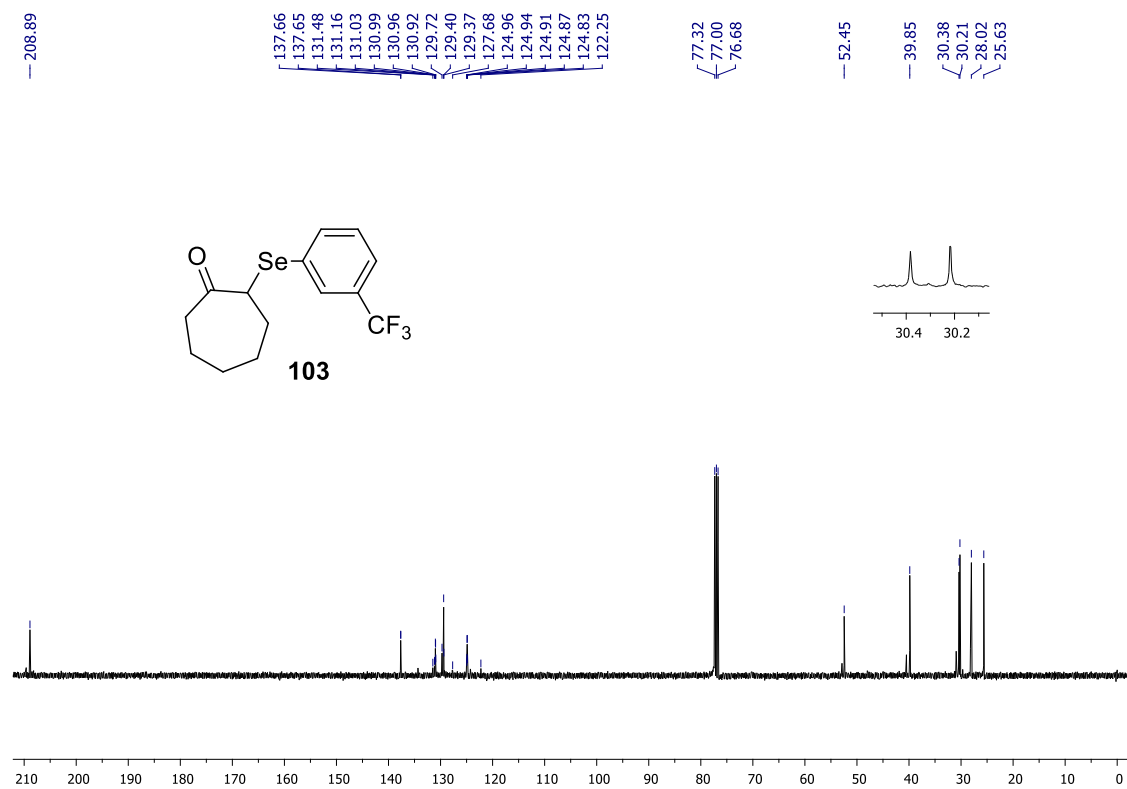
**Figura A31.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **102** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



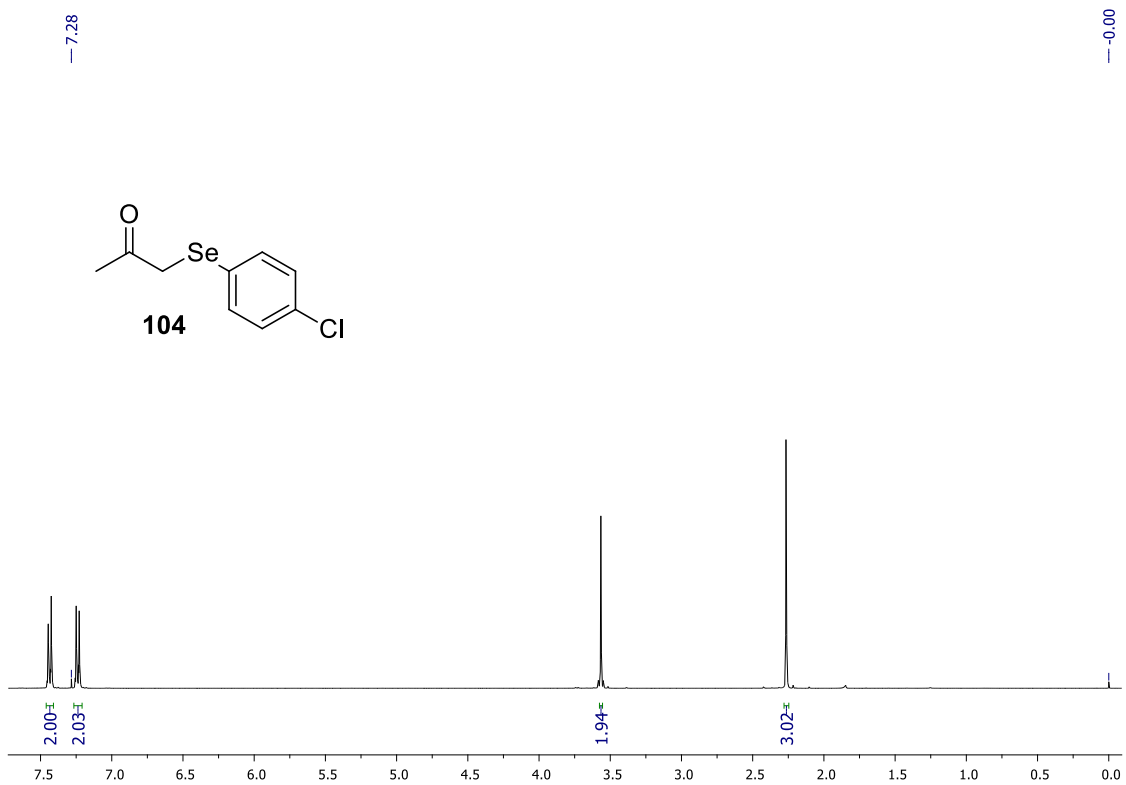
**Figura A32.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **102** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



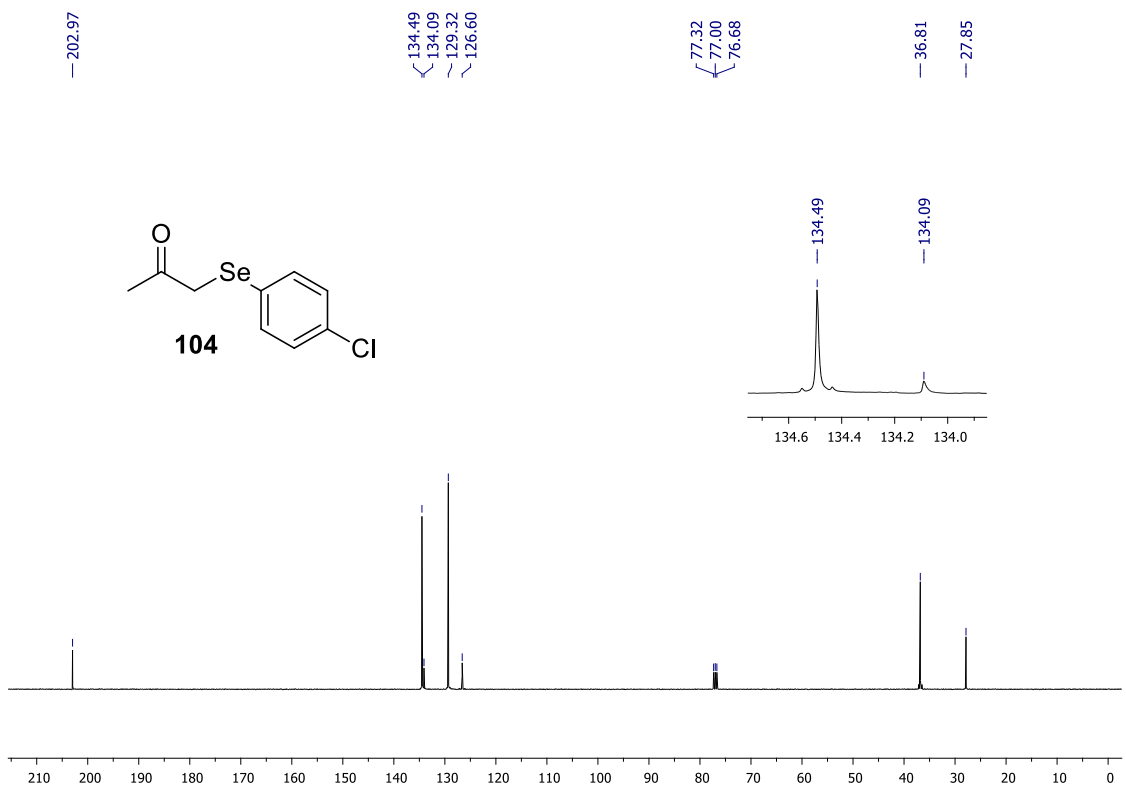
**Figura A33.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **103** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



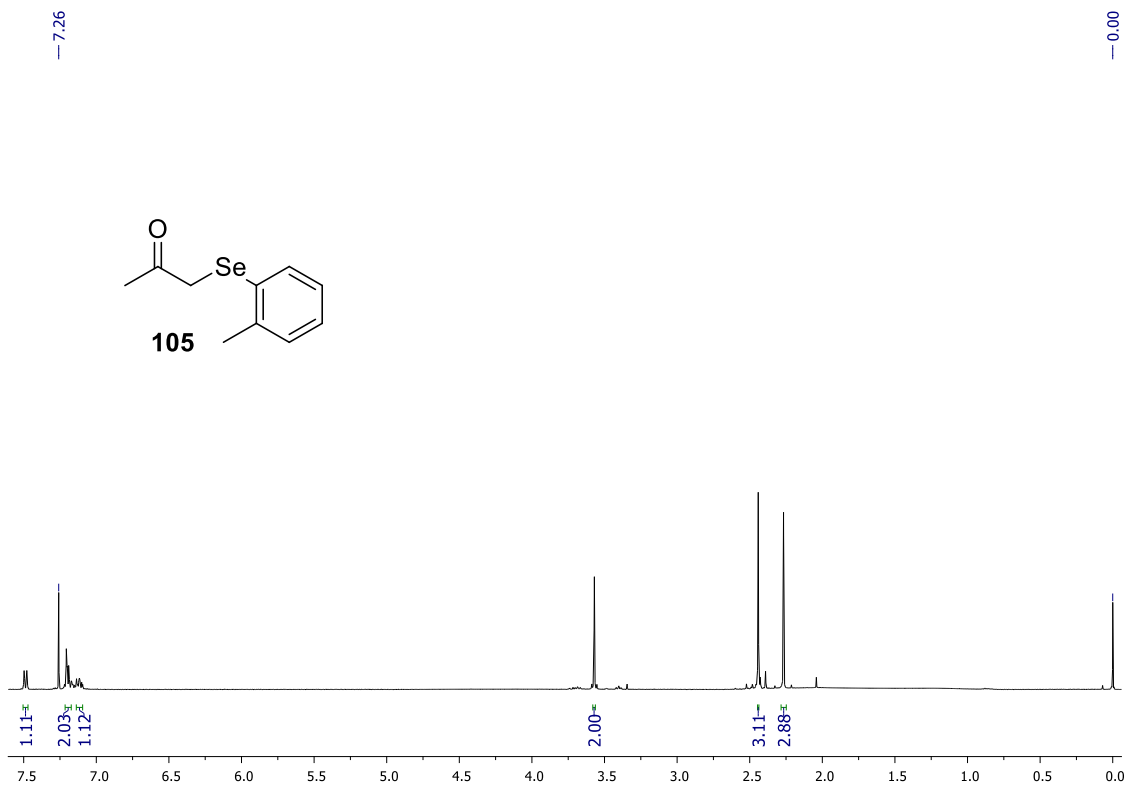
**Figura A34.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **103** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



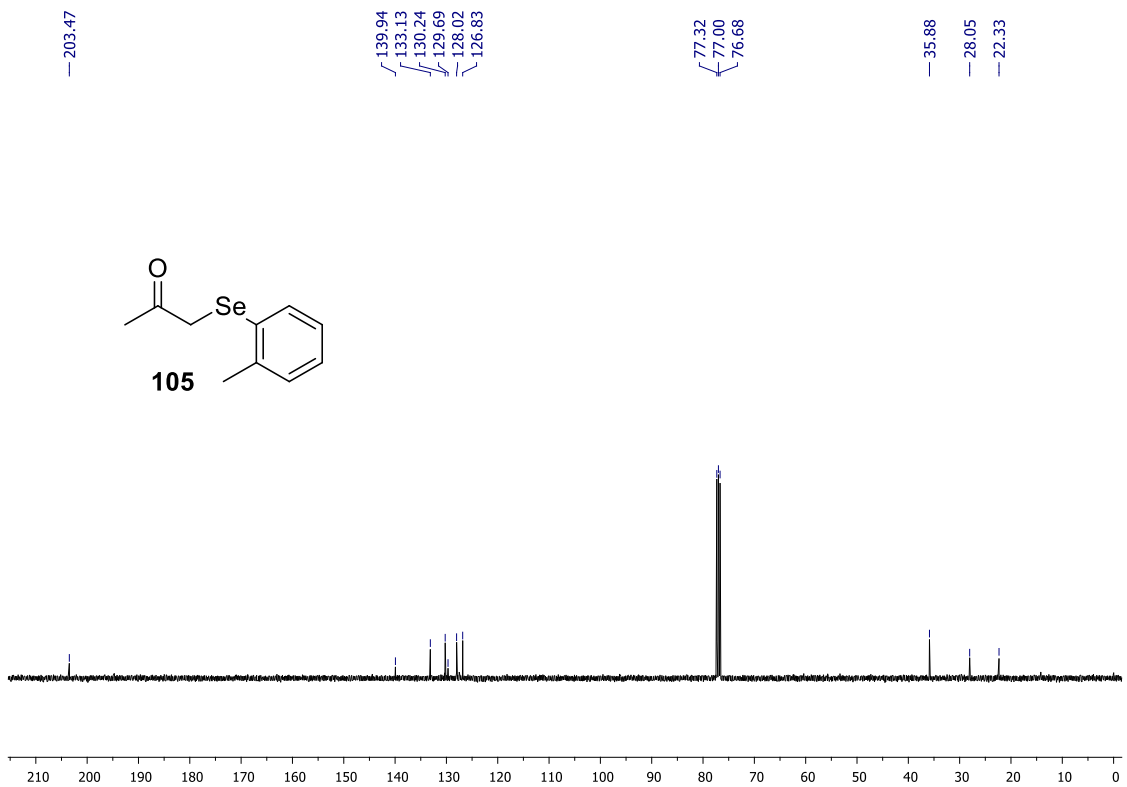
**Figura A35.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **104** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



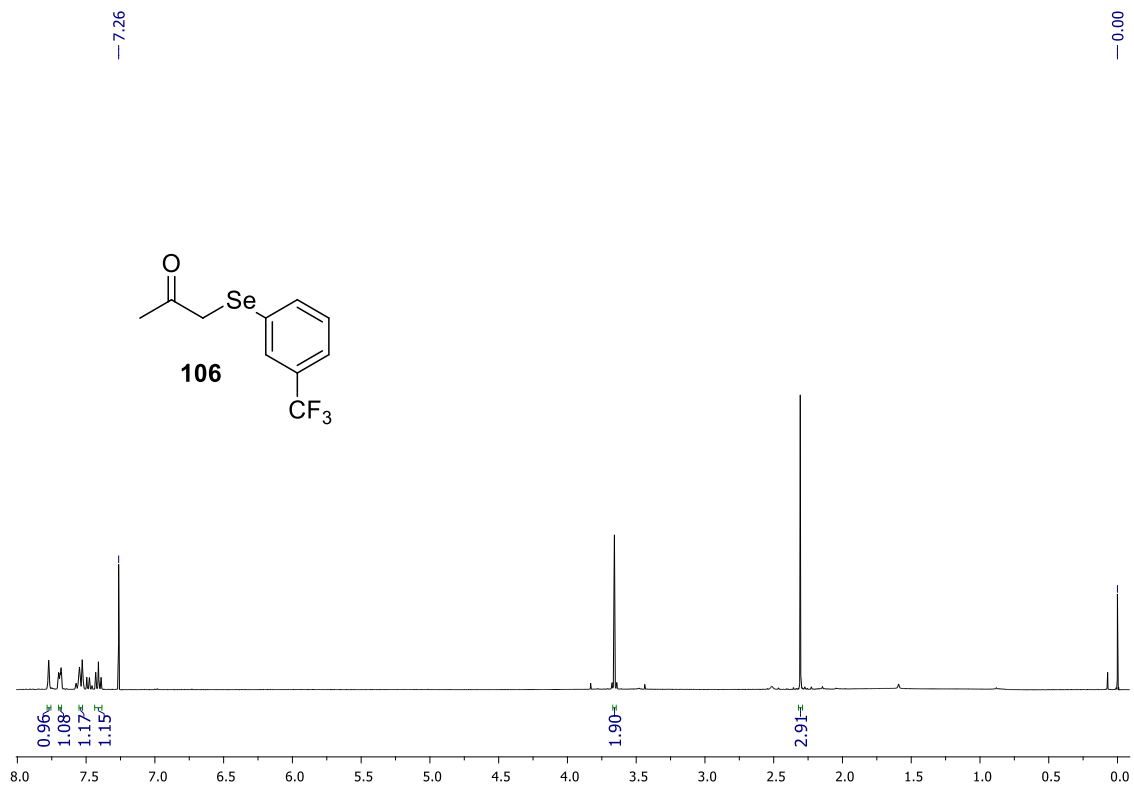
**Figura A36.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **104** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



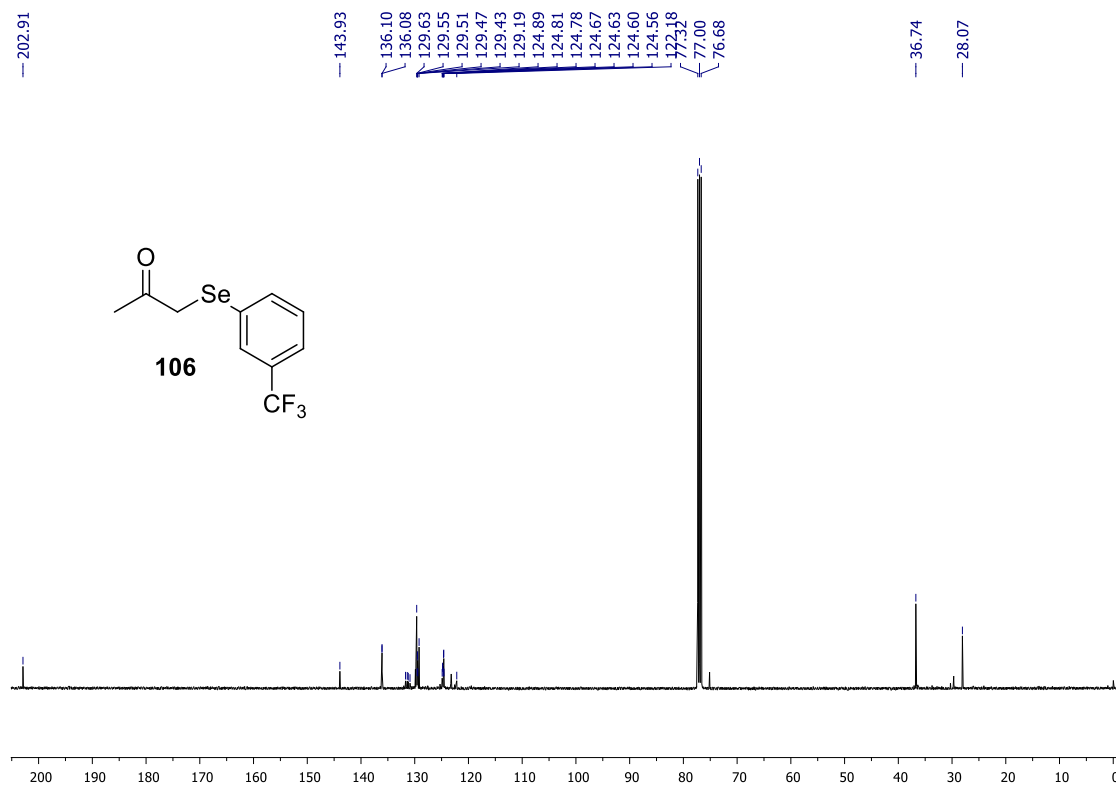
**Figura A37.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **105** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



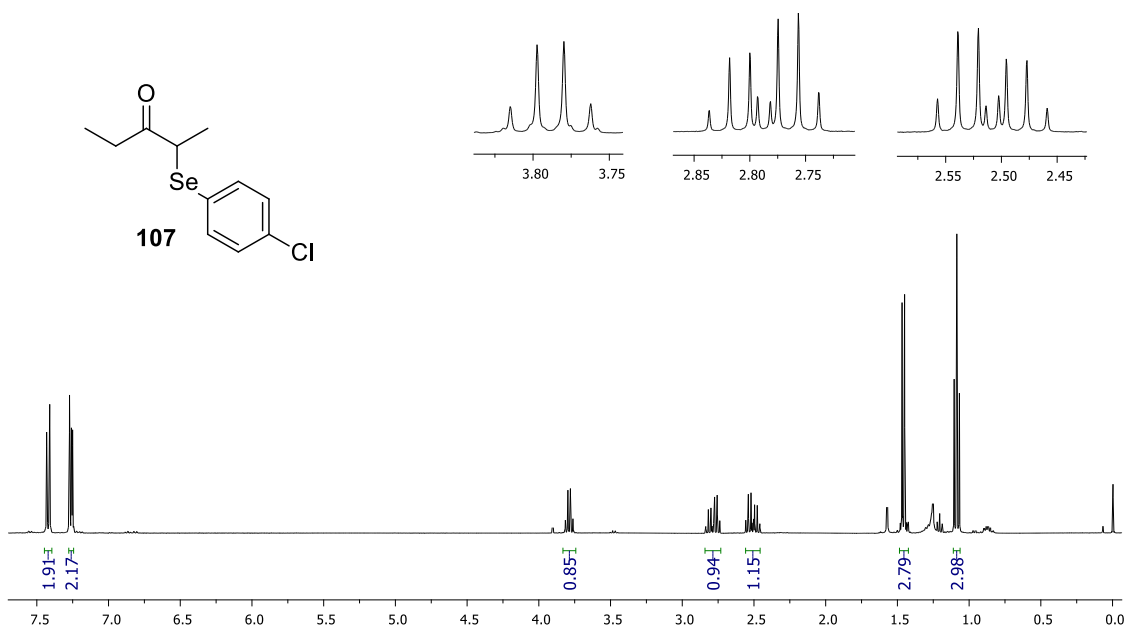
**Figura A38.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **105** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



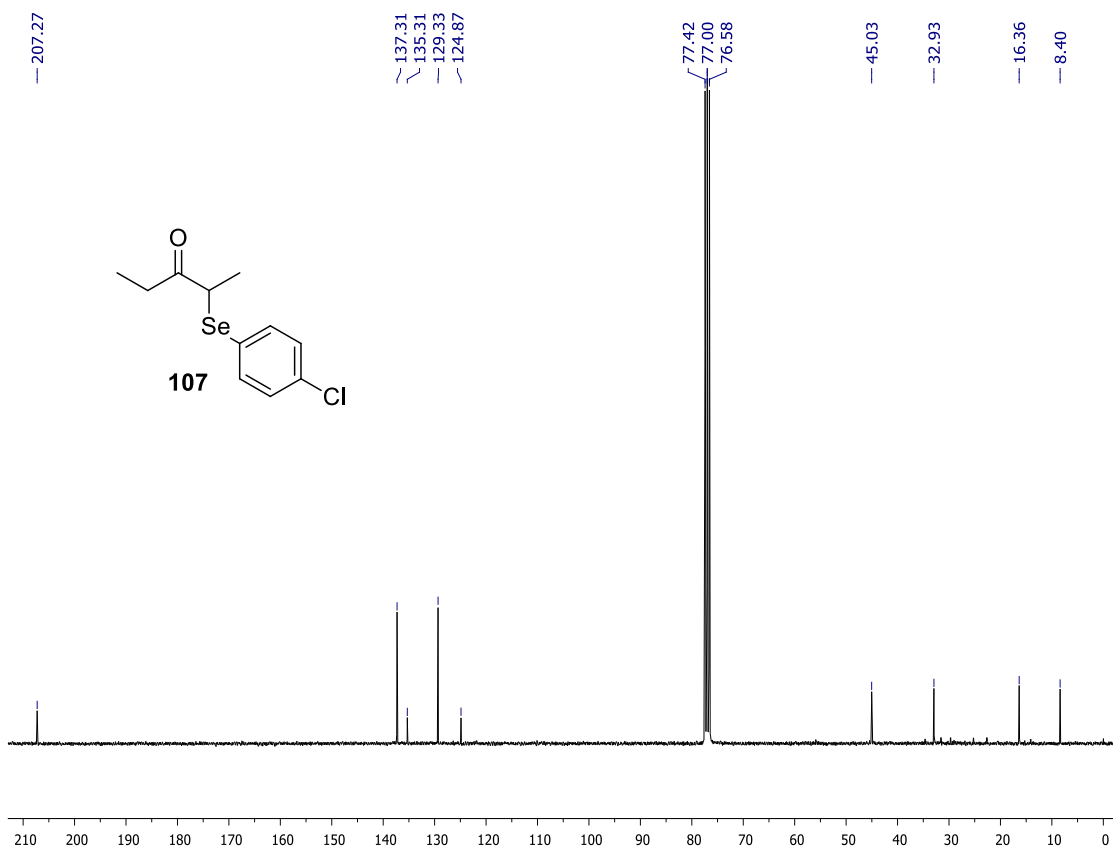
**Figura A39.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **106** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



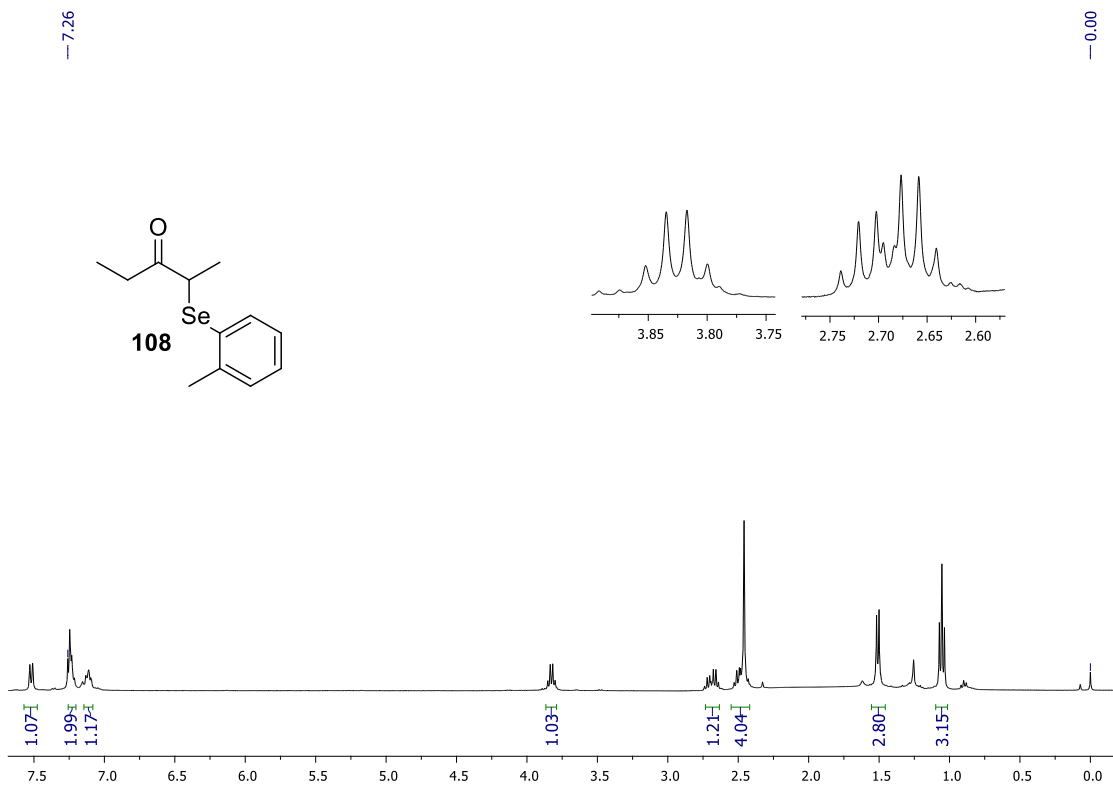
**Figura A40.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **106** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



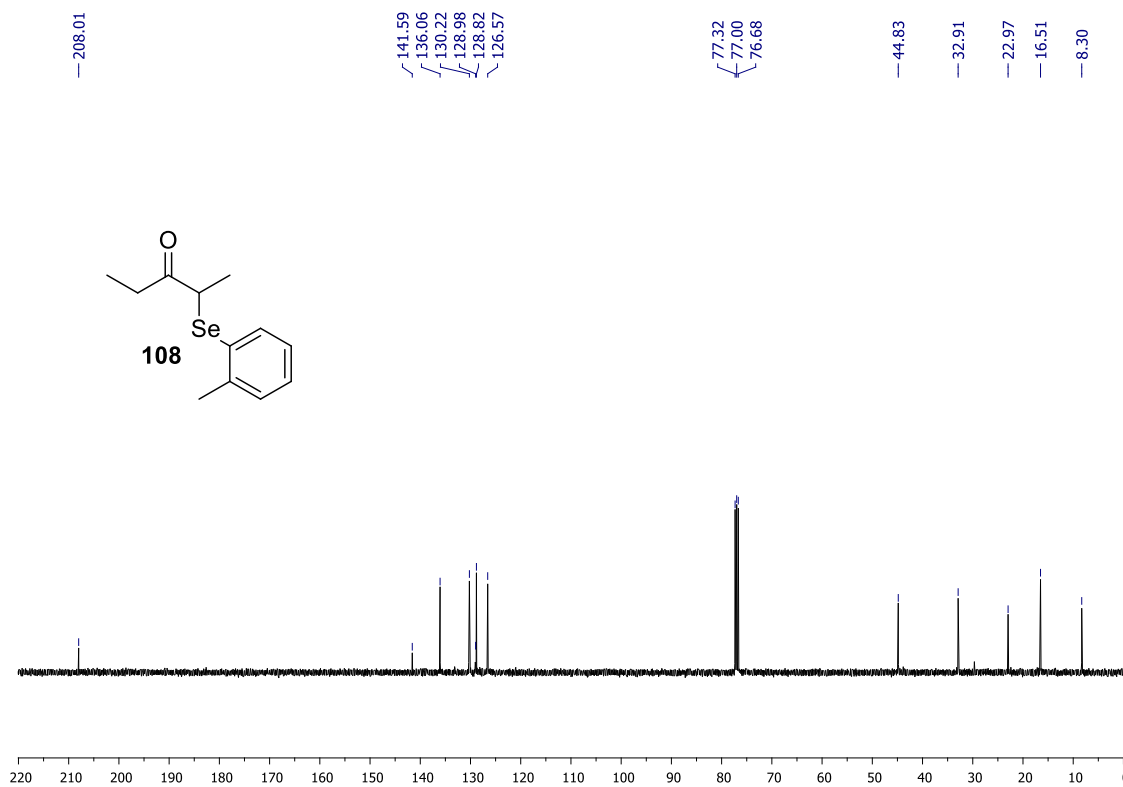
**Figura A41.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **107** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



**Figura A42.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **107** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

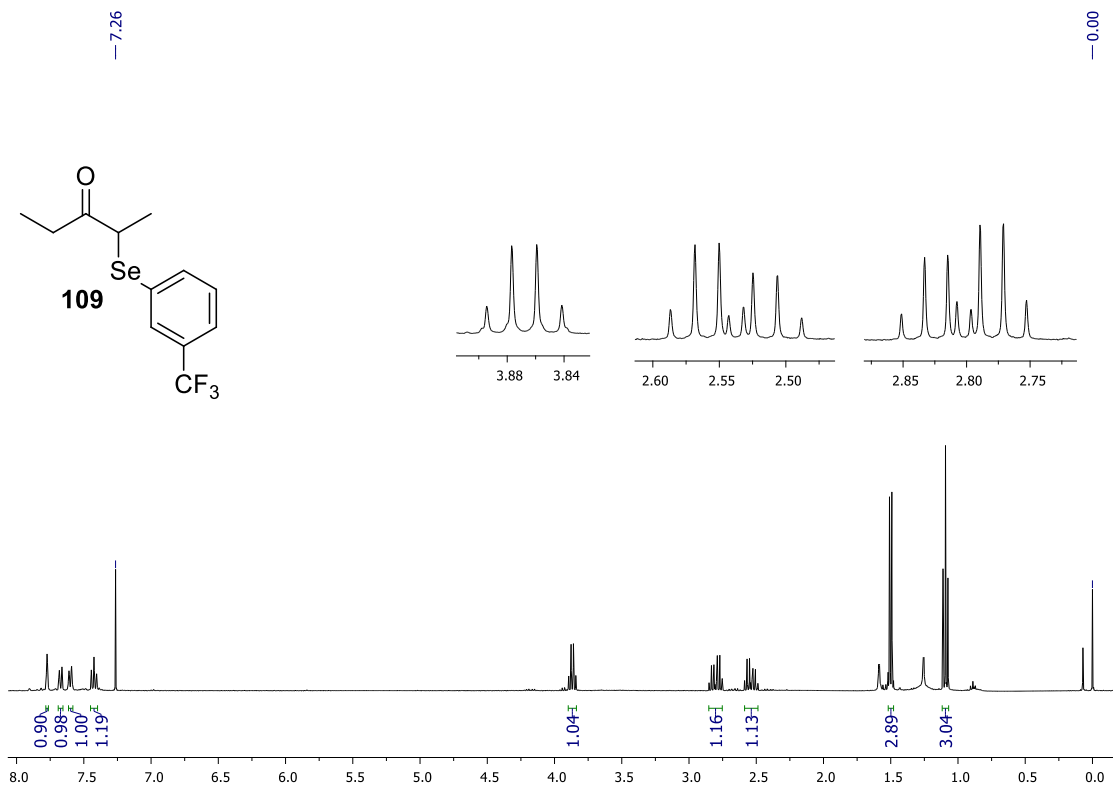


**Figura A43.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **108** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

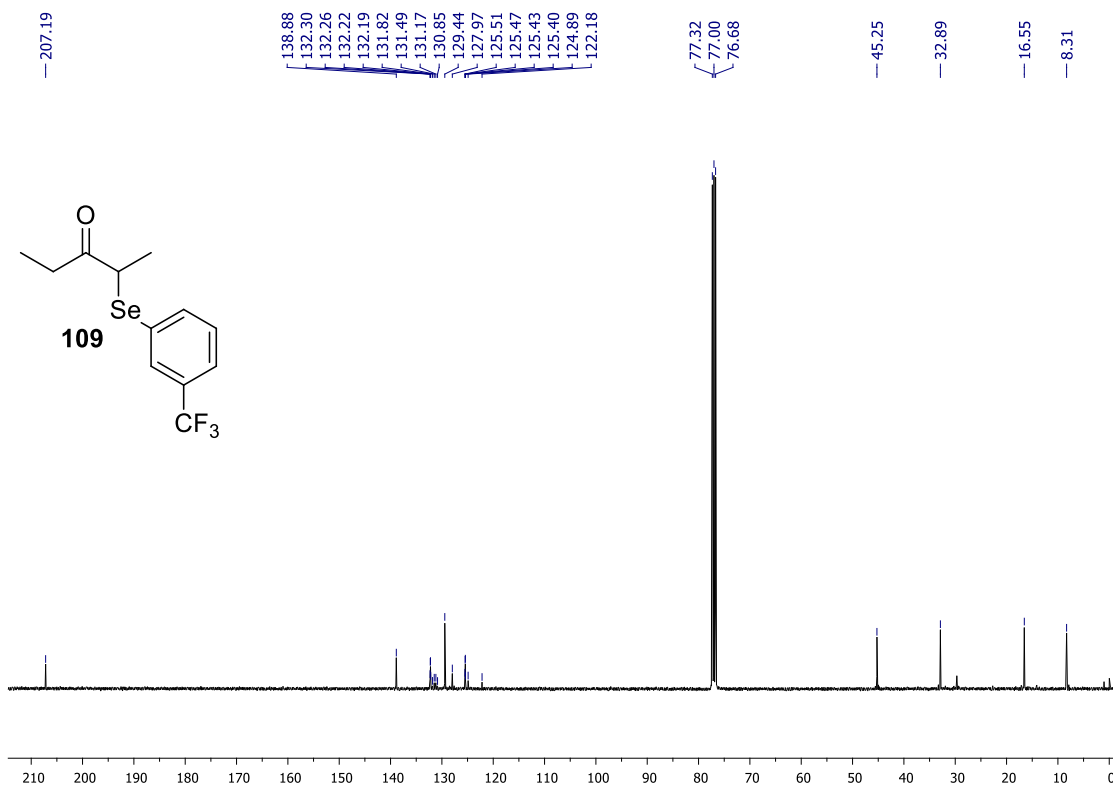


**Figura A44.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **108** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz





**Figura A45.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **109** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



**Figura A50.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **109** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz