



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SÍNTESE DE 2-(ORGANOSSELENO)PIRIDINAS UTILIZANDO**  
**GLICEROL/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> COMO SISTEMA REDUTOR**

**DISSERTAÇÃO**

**Samuel Thurow**

**Pelotas, RS, Brasil**

**2013**

**SÍNTESE DE 2-(ORGANOSSELENO)PIRIDINAS UTILIZANDO  
GLICEROL/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> COMO SISTEMA REDUTOR**

por

**Samuel Thurow**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para obtenção do  
título de **Mestre em Química**

**Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão**

**Pelotas, RS, Brasil**

**2013**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Defesa de Mestrado

**SÍNTESE DE 2-(ORGANOSSELENO)PIRIDINAS UTILIZANDO  
GLICEROL/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> COMO SISTEMA REDUTOR**

Elaborada por

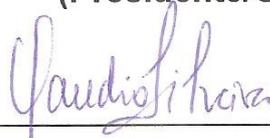
**Samuel Thurow**

Como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Mestre em Química**

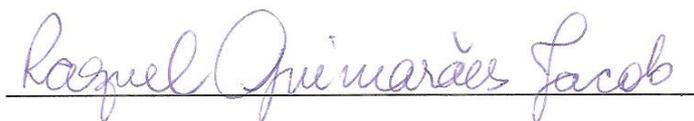
Comissão Examinadora:



**Dr. Eder João Lenardão - UFPel**  
**(Presidente/Orientador)**



**Dr. Claudio da Cruz Silveira - UFSM**



**Dr.ª. Raquel Guimarães Jacob - UFPel**

Pelotas, Setembro de 2013

*Aos meus Pais (Wilson Thurow e Helga Lüdtke Thurow)  
por todo carinho, incentivo e ajuda,  
os quais nunca deixaram de medir esforços  
para que eu tivesse a melhor  
educação possível.*

*À Andressa, minha namorada, por todo amor; por toda paciência  
e ajuda nos momentos difíceis, dedico esta  
dissertação também a você.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de Agradecer a Deus por sempre ter iluminado meu caminho.

Um agradecimento especial ao Prof. Dr. Eder João Lenardão pela paciência e dedicação que demonstrou para me orientar, não só ao longo do mestrado mas também durante toda minha graduação.

Aos professores Perin, Diego, Raquel, Lucielli e Ricardo pelos conhecimentos transmitidos ao longo destes anos.

Ao Rodrigo Webber (Jovem) pela ajuda com o trabalho.

À gurizada dos labs, Filipe (Pé), David (Pêlo), Eduardo (Zéh), Eduardo (Edu), Pedro (Japonês), Eric (Soreto), Gabriel (Txhee), Elton (Chemistry\_borges), Patrick (Neyzinho), Maurício (Alemão), Fernando (Fefê); Camilo (Milo) e Everton (Vazinho), Sérgio.

À galera do fundão do bus, parceria de Chimarrão, Natália (Naty), Angelita (Gege), Alexsandro (Teobaldo), Maiara, Bruna, Beatriz (Bia), Renata, Manoela (Manu).

Às meninas Lóren (Lórica) e Vanessa (Vavá) pelas boas gargalhadas.

Aos demais alunos dos Labs do Prof. Perin e Profa. Raquel.

À UFRGS e a UFSM pelas Análises de RMN.

À Djanira e Aline da secretaria do PPGQ pela orientação com as normas e regimentos.

À CAPES e ao CNPq pelo auxílio financeiro.

A todos que de alguma forma contribuíram com este trabalho e minha formação.

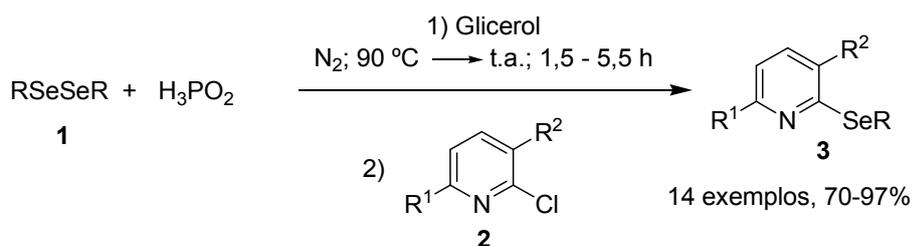
## RESUMO

Título: SÍNTESE DE 2-(ORGANOSSELENO)PIRIDINAS UTILIZANDO GLICEROL/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> COMO SISTEMA REDUTOR

Autor: Samuel Thurow

Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

No presente trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia para obtenção de 2-(organosseleno)piridinas **3** utilizando um sistema redutor formado por glicerol e H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> sob atmosfera inerte de nitrogênio. Inicialmente a reação foi aquecida à temperatura de 90 °C para clivagem do disseleneto de diorganoíla **1** com H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> e respectiva formação do organoilsselenol *in situ* para posteriormente, à temperatura ambiente, ocorrer a adição da 2-cloropiridina **2**.



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2,4,6-tri-MeC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>; C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

R<sup>1</sup> = Cl; H

R<sup>2</sup> = NH<sub>2</sub>; Cl; H

### Esquema 1

A metodologia permitiu a síntese de 14 produtos com rendimentos de bons a excelentes e tempos reacionais baixos. Além da formação dos produtos à temperatura ambiente, foi possível a reutilização do sistema glicerol/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> por até cinco ciclos reacionais sem perda de eficiência e sem a necessidade de adição de uma nova quantidade H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> a cada ciclo. As características do novo método vão ao encontro dos princípios da Química Verde, destacando o 5º, 6º e 7º princípio que são respectivamente: Solventes e Auxiliares mais Seguros (glicerol); Busca pela Eficiência de Energia (reação à temperatura ambiente) e Uso de Fontes Renováveis de Matéria-Prima (glicerol).

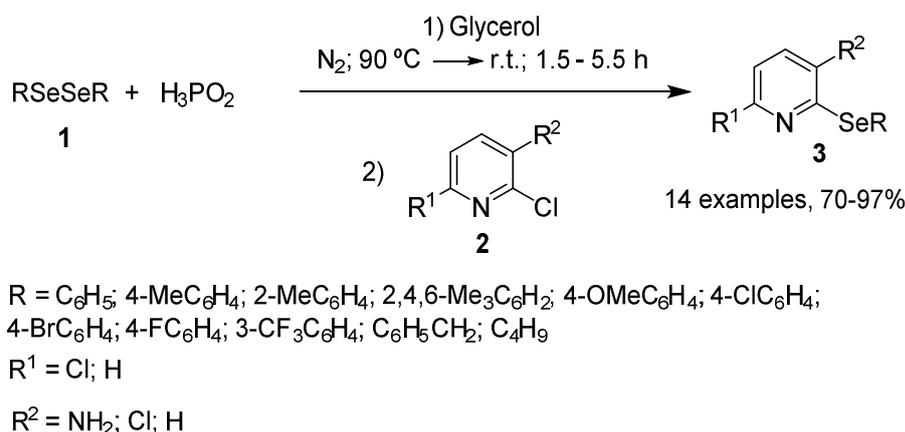
## ABSTRACT

Title: Synthesis of 2-(organylselenenyl)pyridyne using Glycerol/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> as a reducing system

Author: Samuel Thurow

Academic Advisor: Eder João Lenardão

In this work was developed a new methodology to obtain 2-(organylselenenyl)pyridynes **3** using glycerol and H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> as reducing system under nitrogen atmosphere. At first, the reaction was heated at 90 °C to cleave the diorganyldiselenide **1** with H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> to afford the organylselenol *in situ*, followed by the addition of the 2-chloropyridine at room temperature.



Scheme 1

The methodology allowed the synthesis of 14 products with good to excellent yield and short reaction times. Besides formation of products at room temperature, it was possible the reuse of glycerol/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> system for 5 cycles with similar efficiency and without the necessity to add new H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> in each cycle. This new methodology is in agreement with the 5<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> principles of green chemistry that are respectively: Innocuous solvents and auxiliaries (glycerol); Energy efficient by design (reaction at room temperature) and Preferably renewable raw materials (glycerol).

## ÍNDICE

RESUMO.....	vii
ABSTRACT .....	viii
LISTA DE TABELAS .....	xi
LISTA DE FIGURAS .....	xii
LISTA DE SIGLAS, ABRAVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xiv
<i>INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</i> .....	2
<i>1. REVISÃO DA LITERATURA</i> .....	5
<i>1.1 Compostos organocalcogênios</i> .....	5
<i>1.1.1 Síntese de heterociclos contendo organocalcogênios</i> .....	6
<i>1.1.2 Síntese de calcogenopiridinas</i> .....	10
<i>1.2 Aplicações de compostos heterociclos contendo organocalcogênios</i> .....	16
<i>1.2.1 Atividade antibacteriana</i> .....	16
<i>1.2.2 Atividade antioxidante</i> .....	17
<i>1.2.3 Outras aplicações</i> .....	19
<i>1.3 Espécies nucleofílicas de selênio</i> .....	20
<i>1.4 Química verde</i> .....	21
<i>1.4.1 Solventes verdes</i> .....	23
<i>1.4.2 Glicerol como solvente</i> .....	24
<i>2. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</i> .....	28
<i>2.1 Otimização das condições reacionais e reuso do sistema glicerol/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub></i> .....	28
<i>2.2 Versatilidade do sistema glicerol/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> na obtenção de 2-(organosseleno)piridinas</i> .....	30
<i>2.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais</i> .....	32
<i>2.3.1 Espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C</i> .....	33
<i>2.3.1.1 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H)</i> .....	33

2.3.1.2 Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN <sup>13</sup> C) .....	35
2.4 Proposta mecanística .....	35
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	40
5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	42
5.1 Materiais e métodos.....	42
5.1.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	42
5.1.2 Cromatografia em Coluna (CC).....	42
5.1.3 Cromatografia Gasosa (CG) .....	42
5.1.4 Espectrometria de Massas (EM) .....	42
5.1.5 Ponto de fusão .....	43
5.1.6 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....	43
5.1.7 Solventes e reagentes.....	43
5.2 Procedimentos gerais .....	44
5.2.1 Procedimento geral para preparação dos disselenetos de diorganoila <b>1a, d-k, m</b> .....	44
5.2.2 Preparação do disseleneto de dibenzila <b>1l</b> .....	44
5.2.2 Procedimento geral para a síntese das 2-(organosseleno)piridinas <b>3a-c, e, h-i, n-u</b> .....	45
5.2.4 Reutilização do sistema H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub> /glicerina.....	50
6. ESPECTROS SELECIONADOS .....	52

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classes de heterociclos presentes em patentes de 1976 – 2008. ....	2
Tabela 2: Otimização das condições reacionais. ....	29
Tabela 3: Expansão do método desenvolvido.....	31
Tabela 4: Consumo do H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub> nas reações de reuso do sistema glicerol/H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub> . ....	36

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplo de compostos heterocíclicos contendo átomos de O, N e S. ....	6
Figura 2: Anel piridínico em compostos naturais, agroquímicos e farmacêuticos. ....	11
Figura 3: Estrutura da picolina.....	12
Figura 4: Proporção de artigos em cada classe de solvente .....	24
Figura 5: Reuso do sistema ácido glicérol/H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub> . ....	30
Figura 6: Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto <b>3e</b> . ....	34
Figura 7: Ampliação do espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto <b>3e</b> . ....	34
Figura 8: Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3e</b> . ....	35
Figura 9: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3a</b> .....	52
Figura 10: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3a</b> .....	52
Figura 11: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3h</b> .....	53
Figura 12: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3h</b> .....	53
Figura 13: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3i</b> .....	54
Figura 14: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3i</b> .....	54
Figura 15: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3n</b> .....	55
Figura 16: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3n</b> .....	55
Figura 17: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3o</b> .....	56
Figura 18: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3o</b> .....	56
Figura 19: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3p</b> .....	57
Figura 20: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3p</b> .....	57
Figura 21: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3b</b> .....	58
Figura 22 :Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3b</b> .....	58
Figura 23: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3q</b> .....	59
Figura 24: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3q</b> .....	59
Figura 25: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3r</b> .....	60
Figura 26: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3r</b> . ....	60
Figura 27: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3s</b> . ....	61
Figura 28: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3s</b> .....	61
Figura 29: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3t</b> .....	62
Figura 30: Espectro de RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3t</b> .....	62
Figura 31: Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto <b>3u</b> .....	63

Figura 32: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3u</b> .....	63
Figura 33: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3c</b> .....	64
Figura 34: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3c</b> .....	64
Figura 35: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3e</b> .....	65
Figura 36: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>3e</b> .....	65

## LISTA DE SIGLAS, ABRAVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>NPS</b>	Nanopartículas
<b>NADP</b>	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>bpy</b>	2,2-bipiridina
<b>MO</b>	Micro-ondas
<b>TfOH</b>	Ácido trifluormetanosulfônico
<b>py</b>	Piridina
<b>Cat.</b>	Catalisador
<b>J</b>	Constante de acoplamento (expressa em Hz)
<b>Ts</b>	Tosil
<b>GF</b>	Grupo Funcional

# Introdução e Objetivos

---

## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos estão presentes nos mais diversos fármacos de origem sintética da atualidade, bem como em compostos isolados de fonte natural.<sup>1</sup> Estudos revelaram que de cada 10 fármacos consumidos, ao menos 8 possuem heterociclos em suas estruturas básicas.<sup>1a</sup> Das patentes registradas por empresas norte-americanas do setor farmacêutico, praticamente 50% dos novos fármacos heterocíclicos apresentam um anel derivado da piridina (Tabela 1). A Tabela 1 mostra que no período de 1976 a 2008, 3504 patentes registradas pela Merck continham a palavra “piridina”; para a Pfizer, são 1729.<sup>1a</sup> Esse grande destaque da piridina é devido aos diversos estudos e descobertas com relação às atividades biológicas desta classe de compostos.<sup>2</sup>

**Tabela 1:** Classes de heterociclos presentes em patentes de 1976 - 2008.<sup>1a</sup>

Palavra pesquisada/empresa	Pfizer	Merck	Abbott
piridina	1729	3504	711
indol	424	623	158
pirrol	267	423	154
imidazol	655	1382	377
quinolina	441	699	290

A palavra piridina tem origem grega, onde “pir” significa fogo e “idina” foi um sufixo utilizado para bases aromáticas. Os primeiros compostos piridínicos foram extraídos da pirólise de ossos.<sup>3</sup>

A funcionalização direta de piridinas é considerada um desafio devido à baixa energia relativa do sistema  $\pi$ ,<sup>4</sup> o que faz com que reações de substituição eletrofílica aromática se tornem mais difíceis sem a inclusão de substituintes que ativem o anel aromático da piridina.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> (a) Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*, Wiley/ VCH: Weinheim, 2010. (b) Henry, G. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6043.

<sup>2</sup> (a) Lincoln, K. M.; Richardson, T. E.; Rutter, L.; Gonzalez, P.; Simpkins, J. W.; Green, K. N. *Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 919. (b) Cid, J. M.; Tresadern, G.; Veja, J. A.; de Lucas, A. I.; Matesanz, E.; Iturrino, L.; Linares, M. L.; Garcia, A.; Andrés, J. I.; Macdonald, G. J.; Oehlrich, D.; Lavreysen, H.; Megens, A.; Ahnaou, A.; Drinkenburg, W.; Mackie, C.; Pype, S.; Gallacher, D.; Trabanco, A. A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8770. (c) Fugel, W.; Oberholzer, A. E.; Gschloessl, B.; Dzikowski, R.; Pressburger, N.; Preu, L.; Pearl, L. H.; Baratte, B.; Ratin, M.; Okun, I.; Doerig, C.; Kruggel, S.; Lemcke, T.; Meijer, L.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 264. (d) Sevrioukova, I. F.; Poulos, T. L. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3733 (e) Francisco, W.; Pivatto, M.; Danuello, A.; Regasini, L. O.; Baccini, L. R.; Young, M. C. M.; Lopes, N. P.; Lopes, J. L. C.; Bolzani, V. S. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 408.

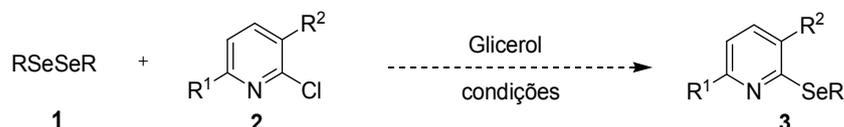
<sup>3</sup> Lie, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier: Amsterdam, 2006.

<sup>4</sup> Katritzky, A. R.; Taylor, R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, *47*, 1.

<sup>5</sup> (a) Katritzky, A. R.; Fan, W.-Q. *Heterocycles* **1992**, *34*, 2179. (b) Abramovitch, R. A.; Saha, J. G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, *6*, 229.

No entanto, a funcionalização de piridinas a partir dos respectivos compostos halogenados na posição 2 tem se mostrado uma alternativa em diversas sínteses, como em síntese total,<sup>6</sup> na presença de reagentes de Grignard,<sup>7</sup> reações do tipo Ullmann<sup>8</sup> e outras reações de acoplamento.<sup>3,9</sup>

Recentemente, nosso grupo de pesquisa publicou diversos artigos relacionados à síntese de compostos heterocíclicos contendo átomos de enxofre, selênio e telúrio, como derivados indólicos,<sup>10</sup> triazóis,<sup>11</sup> tetrazóis,<sup>12</sup> pirróis<sup>13</sup> e quinolinas.<sup>14</sup> Devido às diversas aplicações biológicas reportadas para compostos organocalcogênicos, especialmente os de selênio,<sup>15</sup> é de se esperar que a combinação da piridina com esse calcogênio possa potencializar a ação farmacológica da molécula. Em contra-partida, o número de publicações referentes à preparação dos organocalcogênicos contendo núcleos piridínicos ainda é limitado. Em sua maioria, os métodos descritos envolvem metais de transição, tempos longos de reação, aquecimento a elevadas temperaturas, além do uso de solventes orgânicos voláteis. Desta forma, devido ao interesse do nosso grupo de pesquisa por práticas verdes de síntese, devido à importância de heterociclos contendo organocalcogênicos e tendo em vista o número reduzido de métodos de obtenção gerais para esta classe de calcogenopiridinas, este trabalho tem como objetivo a síntese de 2-(organosselênio)piridinas utilizando um sistema ambientalmente amigável. Assim, decidiu-se estudar a possibilidade de usar glicerol como solvente na reação de substituição de 2-cloropiridinas com selenóis (Esquema 2).



Esquema 2

<sup>6</sup>Trécourt, F.; Mallet, M.; Morgin, O.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6173.

<sup>7</sup>Zhang, S.; Liao, L. -Y.; Zhang, F.; Duan, X. -F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2720.

<sup>8</sup>Yang, S. Wu C.; Ruan, M.; Yang, Y.; Zhao, Y.; Niu, J.; Yang, W.; Xu, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4288.

<sup>9</sup>Noonan, G. M.; Dishington, A. P.; Pink, J.; Campbell, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3038.

<sup>10</sup>Zimmermann, E. G.; Thurow, S.; Freitas, C. F.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Molecules* **2013**, *18*, 4081.

<sup>11</sup>Seus, N.; Saraiva, M. T.; Alberto, E. E.; Savegnago, L.; Alves, D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10419.

<sup>12</sup>Libero, F. M.; Xavier, M. C. D.; Victoria, F. N.; Nascente, P. S.; Savegnago, L.; Perin, G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3091.

<sup>13</sup>Alves, D.; Lara, R. G.; Contreira, M. E.; Radatz, C. S.; Duarte, L. F. B.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3364.

<sup>14</sup>Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M. R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 40.

<sup>15</sup>(a) Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Bronze, M. R.; Constantino, L. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2013**, *169*, 885. (b) Mugesh, G.; du Mont, W. -W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.

# Revisão da Literatura

---

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

Inicialmente, será apresentada uma breve revisão sobre a preparação de compostos organocalcogênicos ligados a heterociclos, detendo-nos às principais metodologias para a síntese de (organosseleno)piridinas, não descartando eventualmente os orgânicos de enxofre e telúrio. Será tratado também, ainda que brevemente, da aplicação de 2-(organosseleno)piridinas na área biológica e em síntese orgânica.

### 1.1 Compostos organocalcogênicos

A família dos calcogênios (grupo 6A na tabela periódica) é composta por oxigênio (O), enxofre (S), selênio (Se), telúrio (Te) e polônio (Po), todos possuindo seis elétrons em sua camada de valência. A palavra calcogênio deriva do antigo grego *chalcos*, que significa minério e foi proposta em 1932 por Biltz.<sup>16</sup>

Existe atualmente um grande interesse pela síntese de compostos organocalcogênicos, que são aqueles que possuem em sua estrutura um calcogênio ligado diretamente a um ou dois átomos de carbono. Dentre estes, recebem destaque os compostos orgânicos de enxofre, selênio e telúrio. Interesse esse oriundo das diversas aplicações biológicas que tem sido relatadas na literatura,<sup>17</sup> à aplicabilidade em reações orgânicas<sup>18</sup> e na área de catálise.<sup>19</sup>

<sup>16</sup> Fischer, W. *J. Chem. Educ.* **2001**, *78*, 1333.

<sup>17</sup> (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (b) Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1199.

<sup>18</sup>(a) Wirth, T. Organoselenium Chemistry In: *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000; (b) Devillanova, F. A. *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006; (c) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649; (d) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277.

<sup>19</sup> (a) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409. (b) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11347 (c) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. (e) Braga, A. L.; Lütke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1921.

### 1.1.1 Síntese de heterociclos contendo organocalcogênios

Por definição, compostos heterocíclicos são uma classe de compostos orgânicos cíclicos na qual ao menos um átomo no anel é diferente de carbono (heteroátomo), mais frequentemente oxigênio, nitrogênio e enxofre (Figura 1).<sup>20</sup>

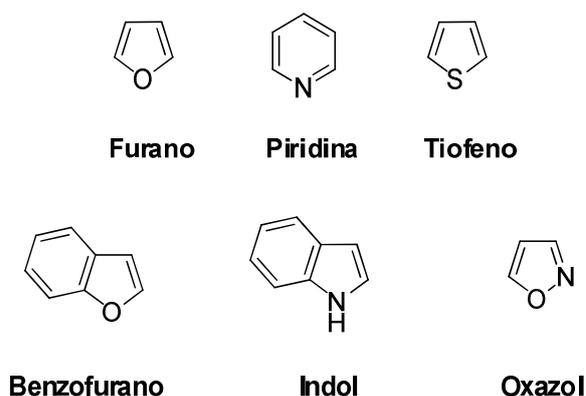


Figura 1: Exemplo de compostos heterocíclicos contendo átomos de O, N e S.

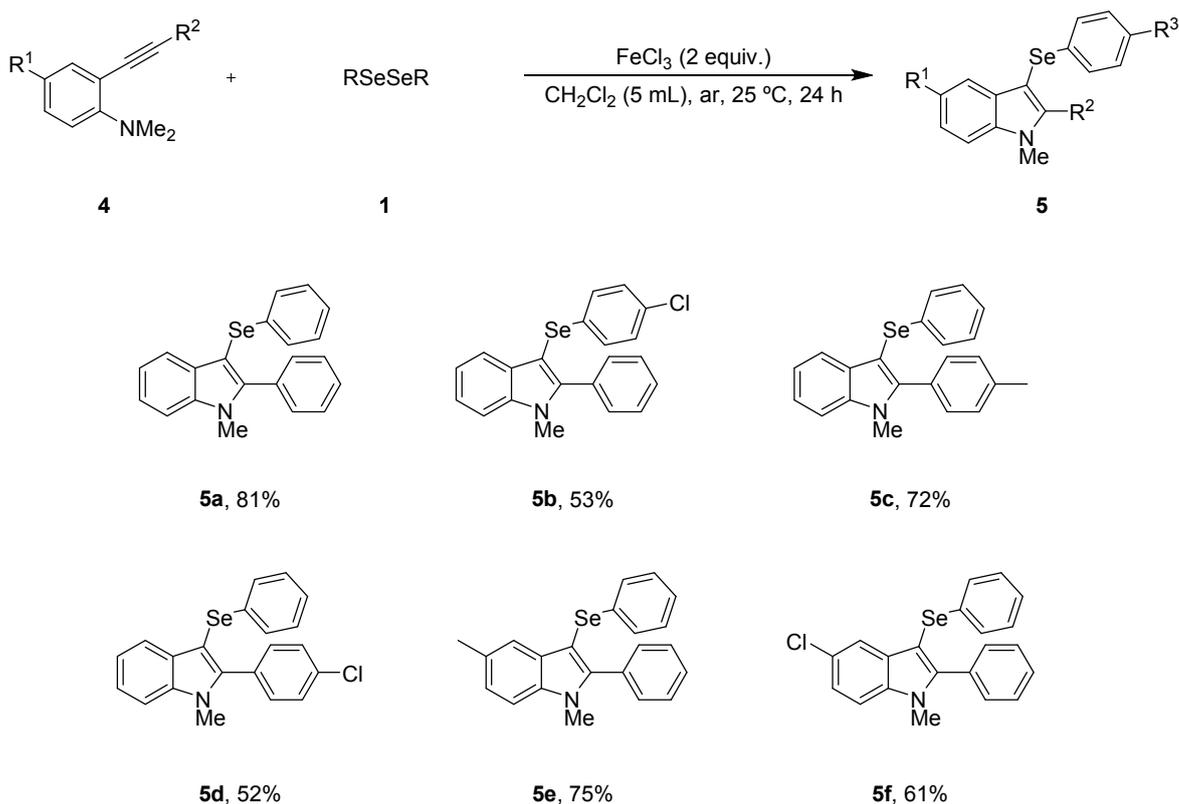
A incorporação do grupamento organocalcogênio a compostos heterocíclicos tem sido alvo de estudo por diversos grupos de pesquisa, o que pode ser comprovado pelo crescente número de artigos e revisões sobre o tema.<sup>21</sup>

Recentemente, Zeni e col.<sup>22</sup> relataram a síntese de 3-(organosseleno)-(N-metil)indóis através de uma reação de ciclização de anilinas *o*-alquinílicas com disselenetos orgânicos utilizando FeCl<sub>3</sub>. Este protocolo, por utilizar um sal de ferro, contempla aspectos da Química Verde, uma vez que o ferro possui baixa toxicidade. Embora o mecanismo da reação não seja completamente compreendido, o Esquema 3 demonstra claramente que grupos elétron-retiradores no anel (**5b**, **5d** e **5f**) apresentam influência nas reações, sendo que ocorreu um decréscimo considerável no rendimento em comparação com seus análogos neutros **5a**, **5c** e **5e** respectivamente.

<sup>20</sup>Alvarez-Builla, J. ;Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley/VCH: Weinheim, 2011.

<sup>21</sup>(a) Sperança, A.; Godoi, B.; Souza, A. C. G.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 36. (b) Godoi, B.; Sperança, A.; Back, D. F.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3469 (c) Ghorai, M. K.; Nanaji, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3867. (d) Kedarnath, G.; Jain, V. K. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 1409.

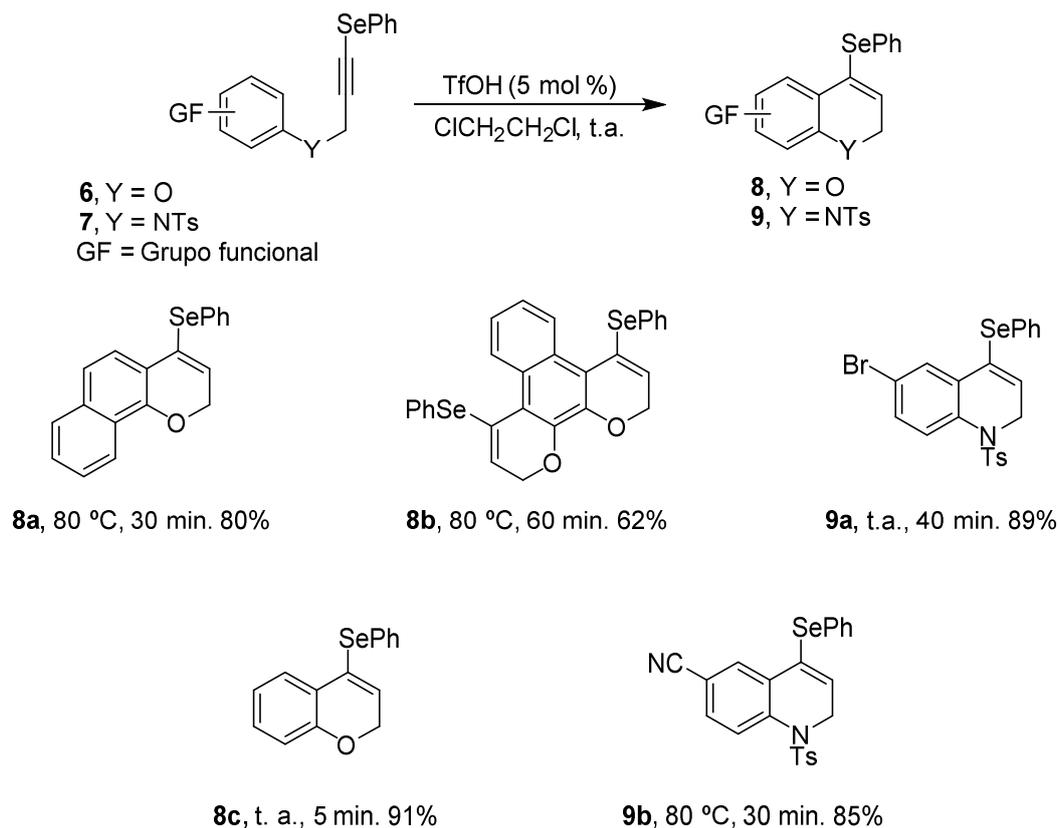
<sup>22</sup>Sperança, A.; Godoi, B.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Synlett* **2013**, *24*, 1125.



Esquema 3

Lee e col.<sup>23</sup> realizaram a síntese de calcogeno-cicloalcenos, partindo de selenetos alquinílicos, em uma reação à temperatura ambiente utilizando TfOH como ácido de Brönsted. Através desta reação de hidroarilação intramolecular, foi possível obter os produtos **8a-c** (Esquema 4) em sua maioria em bons rendimentos e em tempos reacionais de 5 a 60 min. A reação procedeu bem para o grupo NTs constituente do anel formado em **9a** e **9b** com rendimentos de 89 e 85% respectivamente.

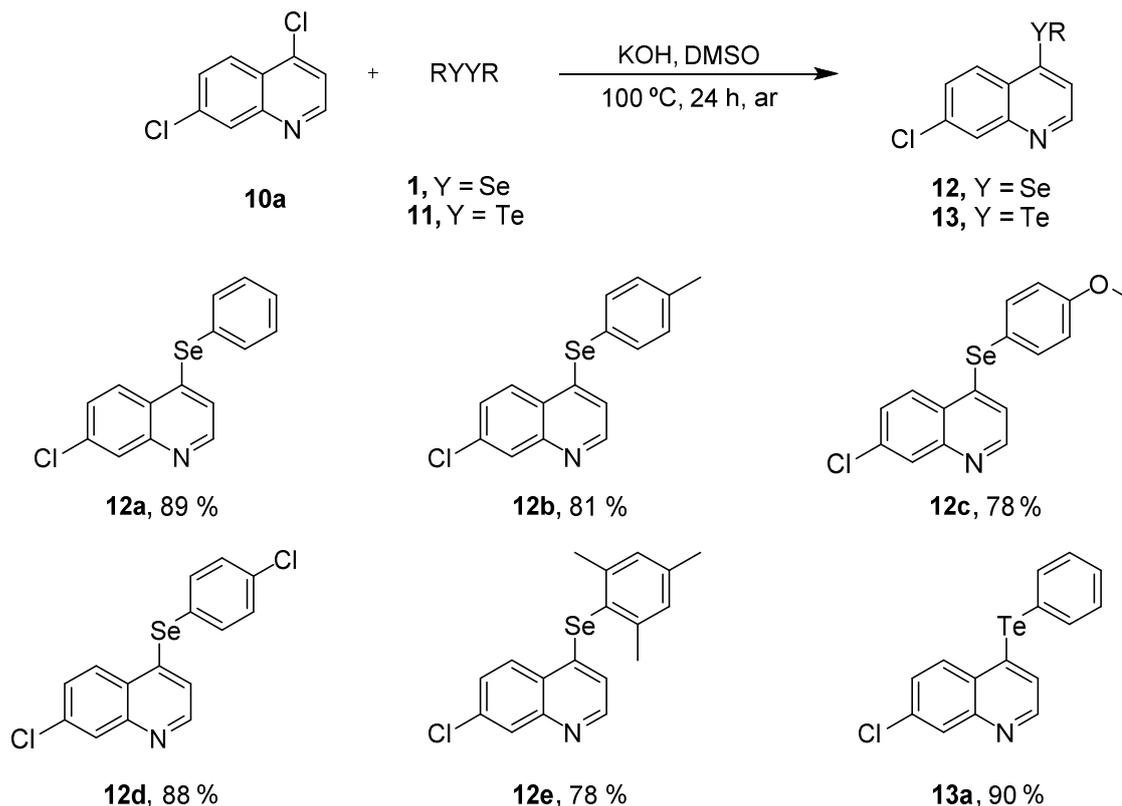
<sup>23</sup>Eom, D.; Park, S.; Park, Y.; Lee, K.; Hong, G.; Lee, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2672



Esquema 4

Savegnago e col.<sup>24</sup> realizaram a síntese de calcogeno-quinolinas utilizando DMSO como solvente e KOH como base, a 100 °C em um tempo reacional de 24 h. Quanto à generalidade da reação, se observa no Esquema 5 que a mesma foi levemente afetada pelos efeitos eletrônicos. O composto **12d**, contendo um grupo desativante no anel aromático do disseleneto orgânico, foi obtido em maior rendimento comparado com os ativantes **12b**, **12c** e **12e**. A avaliação da capacidade antioxidante demonstrou que o composto com telúrio em sua estrutura **13a** apresentou uma potente atividade, quando comparado com o composto **12a**, contendo selênio.

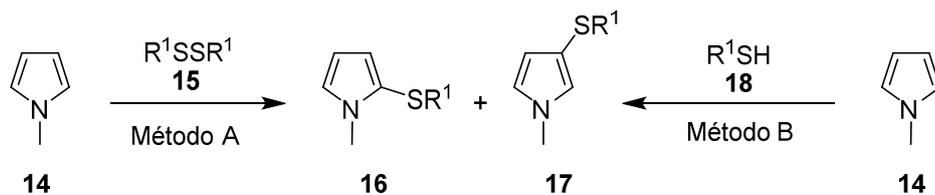
<sup>24</sup>Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, R. M.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 40.



Esquema 5

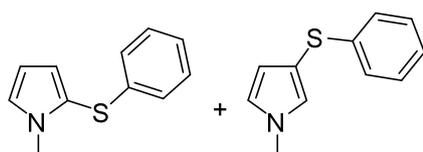
Alves e col.<sup>25</sup> relataram a obtenção de sulfetos pirrólicos **16** e **17** utilizando catálise de cobre na sulfenilação de pirróis com organodissulfetos e organotióis. Como é possível observar no Esquema 6, duas metodologias foram descritas para síntese dos produtos substituídos nas posições 2 e 3 do pirrol, partindo de organotióis e/ou dissulfetos. Ambas fazem utilização da catálise de cobre em DMSO e pode-se observar que os métodos proporcionaram os produtos em bons rendimentos mantendo a seletividade para o produto substituído na posição 2 do pirrol.

<sup>25</sup>Alves, D.; Lara, R. G.; Contreira, M. E.; Radatz, C. S.; Duarte, L. F. B.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3364.



Método A: CuI (3%); DMSO; 110 °C; 20 h; ar

Método B: CuI (5%); DMSO; 110 °C; 20 h; N<sub>2</sub>

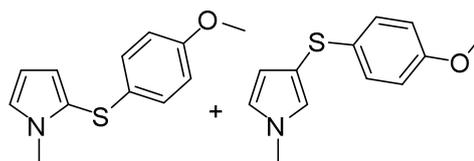


16a

17a

Mét. A , 93 % (90:10)

Mét. B , 90 % (90:10)

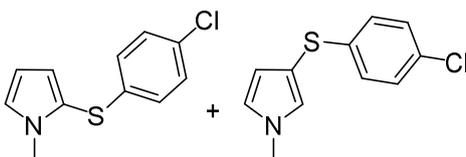


16b

17b

Mét. A , 84 % (85:15)

Mét. B , 80 % (85:15)

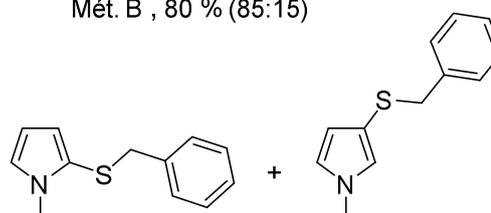


16c

17c

Mét. A , 72 % (95:5)

Mét. B , 90 % (95:5)



16d

17d

Mét. A , 78 % (80:20)

Mét. B , 75 % (75:25)

Esquema 6

### 1.1.2 Síntese de calcogenopiridinas

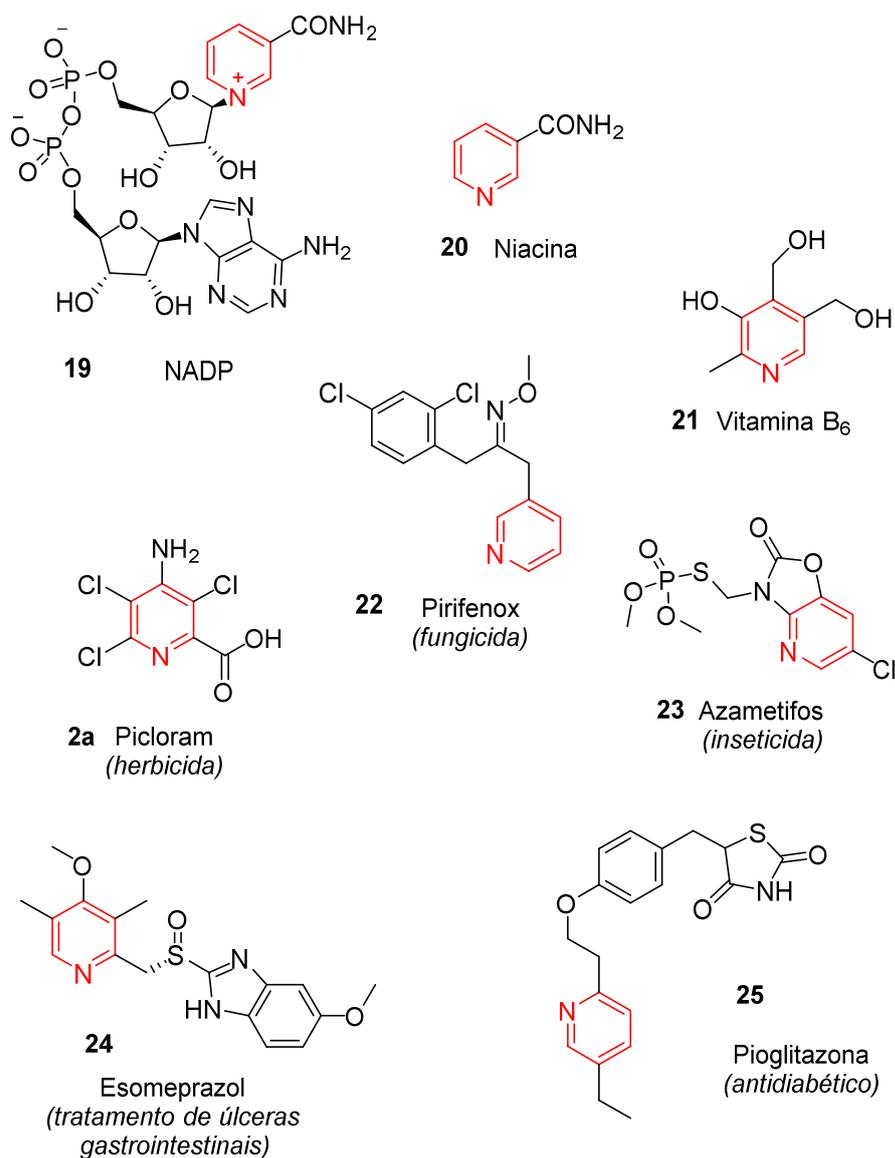
A unidade estrutural piridina está presente em diversos compostos oriundos de fonte natural, como o nucleótido NADP **19**,<sup>26</sup> o qual está envolvido em vários processos oxidativos e redutivos no organismo e importantes vitaminas, como a niacina **20** e a vitamina B<sub>6</sub> **21** (Figura 2).<sup>1b</sup> Anéis piridínicos também estão presentes em produtos sintéticos como agroquímicos, por exemplo, o picloram (herbicida) **2a**, pirifenox (fungicida) **22** e azametifos (inseticida) **23**,<sup>27</sup> além dos produtos farmacêuticos,

<sup>26</sup>Farhanullah; Agarwal, N.; Goel, A.; Ram, V. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2983.

<sup>27</sup>Stenersen, J. *Chemical pesticides: mode of action and toxicology*; CRC: New York, 2004.

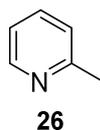
esomeprazol (tratamento de úlceras gastrointestinais) **24** e pioglitazona (antidiabético) **25**.<sup>28</sup>

O primeiro derivado da piridina isolado foi a picolina **26** (Figura 3), por Anderson em 1846. Não havia, porém, muito entendimento com relação a sua estrutura, a qual foi postulada independentemente por Körner (1869) e Dewar (1871).<sup>1b</sup>



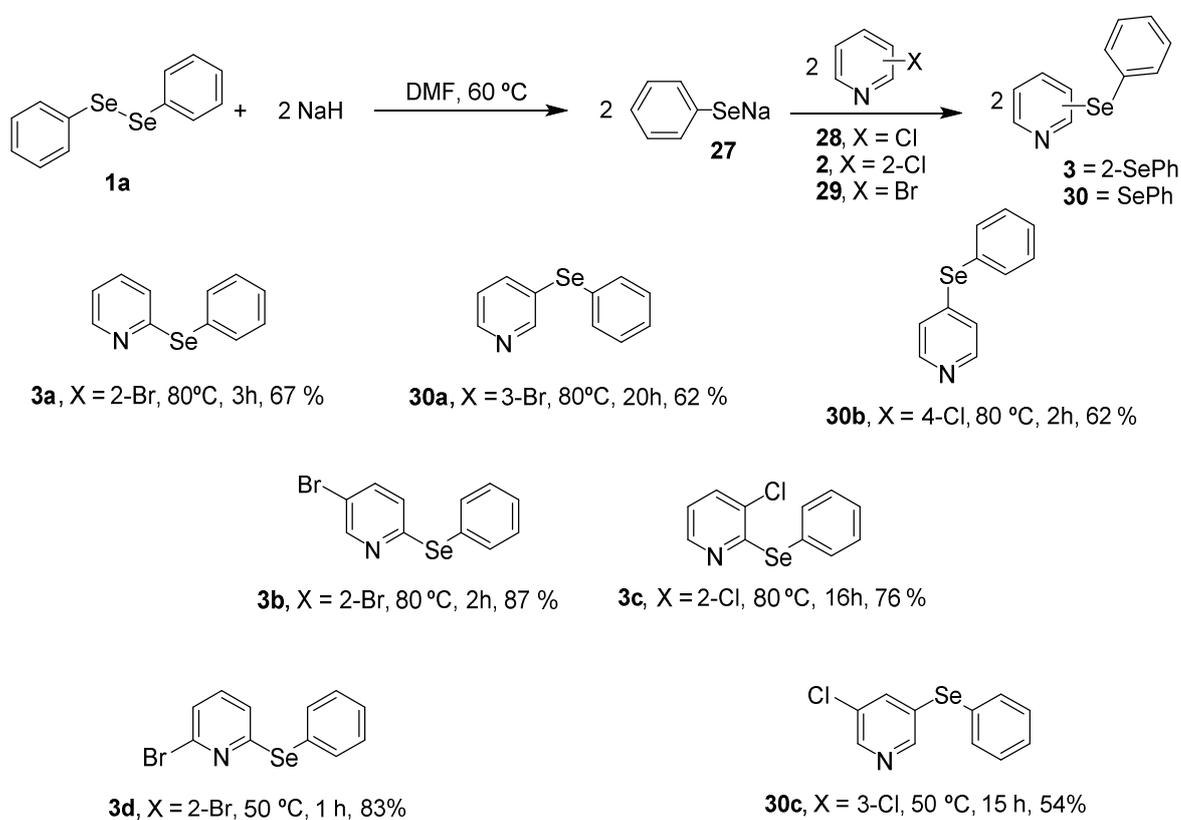
**Figura 2:** Anel piridínico em compostos naturais, agroquímicos e farmacêuticos.

<sup>28</sup> Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642.



**Figura 3:** Estrutura da picolina.

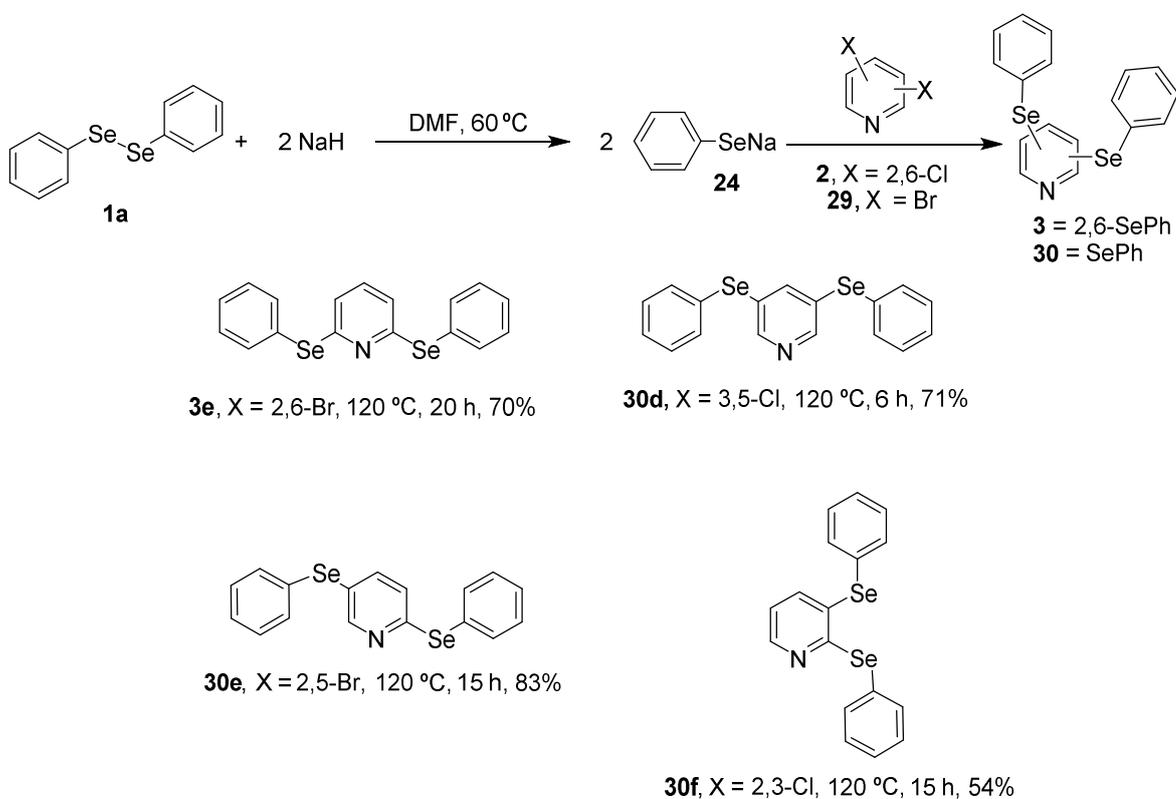
Um dos primeiros trabalhos envolvendo a síntese de 2-(organosselênio)piridinas foi descrito por Tiecco e col.<sup>29</sup> no ano de 1988. Neste trabalho foram sintetizadas selenopiridinas mono- e di-substituídas, utilizando uma série de halopiridinas reagindo com fenilselenolato de sódio, que havia sido previamente preparado *in situ* utilizando uma mistura de disseleneto de difenila e NaH em DMF a 60 °C. O Esquema 7 apresenta os produtos obtidos por esta metodologia.



**Esquema 7**

<sup>29</sup>Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Bartoli, D.; Balduccio, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4883.

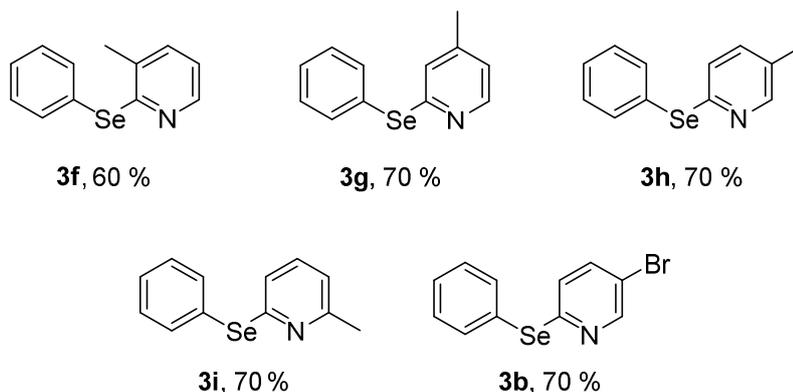
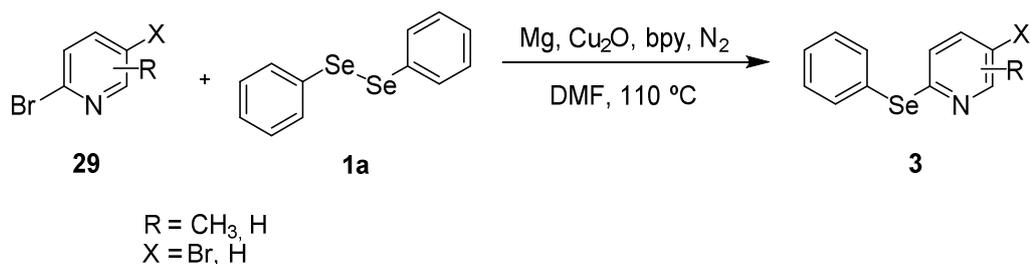
Como se pode observar, os rendimentos obtidos foram satisfatórios e os tempos reacionais curtos, com exceção dos produtos **30a**, **3c** e **30c**. Cabe aqui salientar a seletividade obtida na reação, sendo os produtos formados preferencialmente substituídos na posição 2 da piridina, **3b** e **3c**. Para os produtos **3d** e **30c** a temperatura utilizada foi de 50 °C a fim de minimizar a formação do produto di-substituído. O mesmo grupo de pesquisadores, com o intuito agora de favorecer a formação das bis(fenilseleno)piridinas, elevou a temperatura reacional para 120 °C com excesso do PhSeNa (4 equiv., Esquema 8). Os produtos foram obtidos em bons rendimentos, embora o elevado tempo reacional, com exceção do produto **30d**.



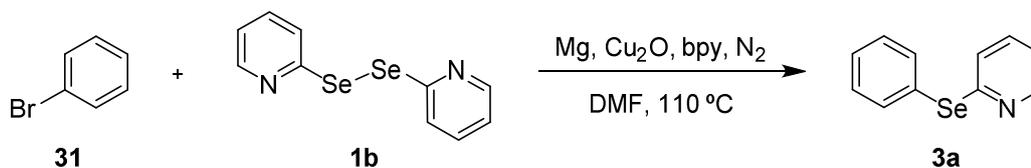
Esquema 8

Bhasin e col.<sup>30</sup> também relataram a síntese de selenetos piridínicos não simétricos, partindo da clivagem do disseleneto de difenila/dipiridina em DMF a 110 °C usando na catálise um sistema de Cu<sub>2</sub>O/Mg/bpy.

<sup>30</sup>Bhasin, K. K.; Doomra, S.; Kaur, G.; Arora, E.; Singh, N.; Nagpal, Y.; Kumar, R.; Rishu; Klapoetke, T. M.; Mehta, S. K. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2008**, *183*, 992.



Esquema 9

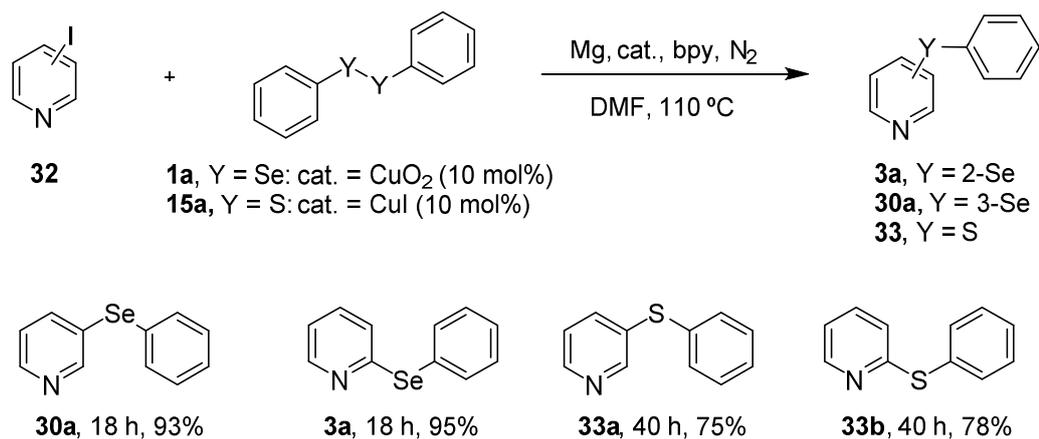


Esquema 10

Os Esquemas 9 e 10 mostram a formação dos respectivos selenetos; a reação ocorre através da formação do ânion selenolato *in situ* e os produtos foram isolados em rendimentos satisfatórios.

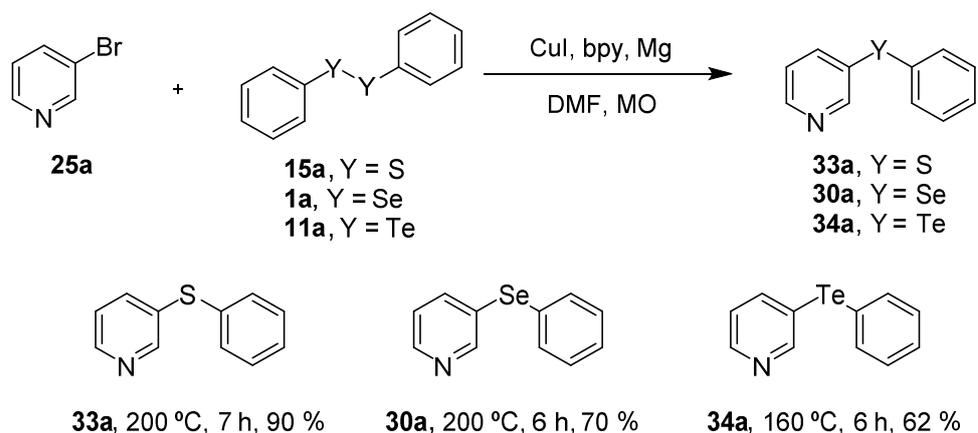
Por outro lado, Taniguchi e col.<sup>31</sup> propuseram uma metodologia alternativa para síntese de selenopiridinas partindo da 2- e 3-iodopiridina. Os resultados obtidos para os selenetos e sulfetos estão apresentados no Esquema 11. Quando o disseleneto de difenila foi utilizado como material de partida, Cu<sub>2</sub>O (10 mol%) catalisou a reação; já para o dissulfeto de difenila, CuI (10 mol%) foi utilizado. Embora os longos tempos de reação (18 h para selenopiridinas e 40 h para tiopiridinas), bons rendimentos foram obtidos.

<sup>31</sup>Taniguchi, N.; Onami, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 915.



Esquema 11

Engman e col.<sup>32</sup> realizaram uma síntese semelhante utilizando micro-ondas, que proporcionou uma redução do tempo reacional com relação ao trabalho de Taniguchi,<sup>31</sup> onde os produtos eram formados após 18 h para selenetos e 40 h para os sulfetos (Esquema 12).



Esquema 12

Como pode ser observado, o produto contendo o átomo de enxofre **33a** foi obtido com rendimento consideravelmente mais elevado (90%) em relação à piridina contendo selênio **30a** (70%) e telúrio **34a** (62%) e os tempos reacionais foram reduzidos a 6-7 h.

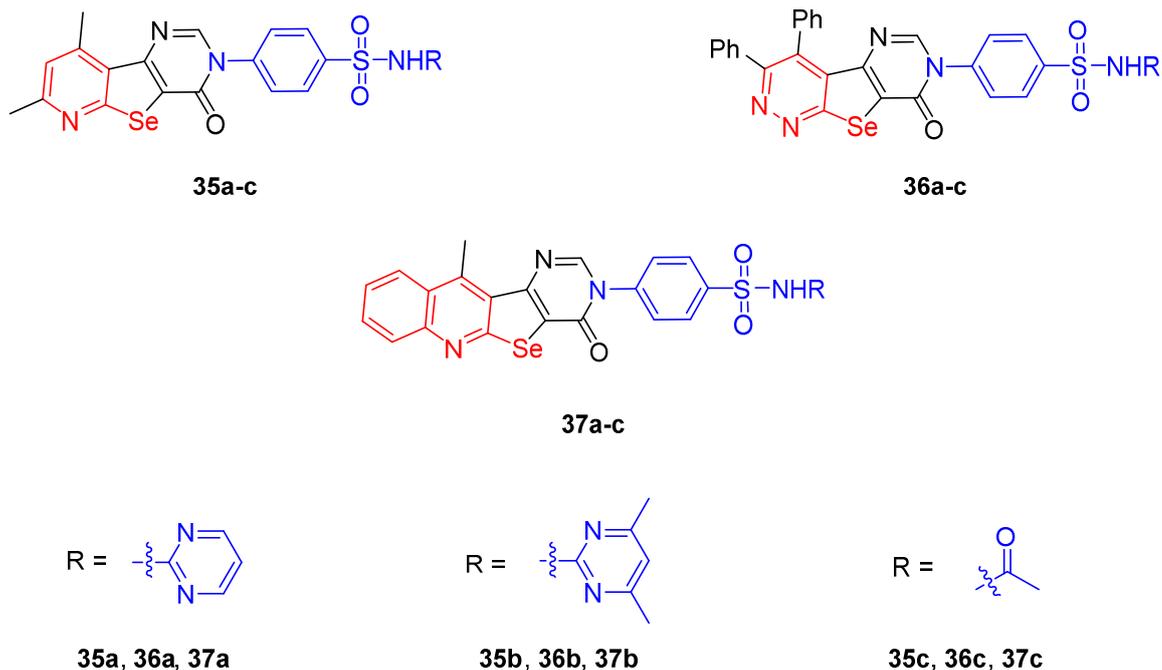
<sup>32</sup>Kumar, S.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5400.

## 1.2 Aplicações de compostos heterociclos contendo organocalcogênios

### 1.2.1 Atividade antibacteriana

Segundo Hafez,<sup>33</sup> a combinação de fármacos que contêm átomo(s) de enxofre, conhecidos por sulfas, com heterociclos contendo o átomo de selênio, pode apresentar aumento na sua atividade biológica. Nos testes realizados *in vitro* foi verificada a atividade antibacteriana frente a micro-organismos gram-positivos (*B. cereus* e *S. aureus*) e gram-negativos (*S. marcescens*, *E. coli* e *P. aeruginosa*). Foram comparados os produtos da reação de seleno-heterociclos provenientes da piridina **35**, piridazina **36** e quinolina **37** com cada um dos seguintes fármacos: sulfadiazina **a**, sulfadiimina **b** e sulfaacetamida **c** (Esquema 13). Os resultados mostraram que o composto selenilado **35c** apresentou uma significativa atividade contra todas as espécies gram-positivo e gram-negativo; já o composto **35a** mostrou uma atividade menor que o **35c** e superior a **35b**. Os compostos **37a-c** apresentaram uma leve sensibilidade contra a bactéria gram-negativa *S. marcescens*. Já os compostos **36a-c** foram inativos contra as bactérias gram-positivo e gram-negativo. O bom resultado do composto **35c** foi atribuído à presença do grupo acetila e ao anel piridínico no selenofeno. Estes resultados demonstram a influência que diferentes heterociclos pertencentes ao selenofeno causam com relação à atividade antibacteriana, sendo que neste caso a presença da piridina teve maior influência na atividade que a quinolina e a piridazina.

<sup>33</sup>Hafez, S. H. A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2010**, *36*, 370.



Esquema 13

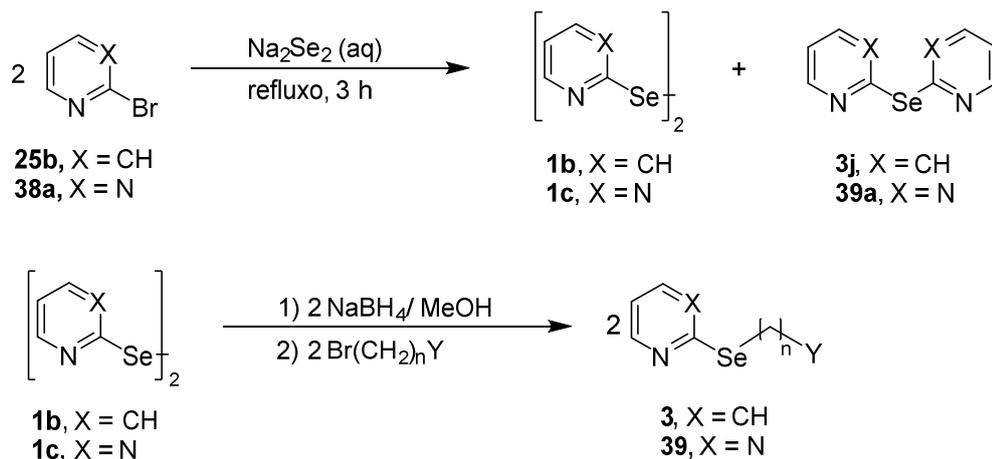
### 1.2.2 Atividade antioxidante

Selênio é um micronutriente essencial em sistemas biológicos. No organismo está incorporado na forma de selenocisteína, responsável por atividades enzimáticas redox. A glutathione peroxidase (GPx) é uma das mais importantes selenoenzimas que, em conjunto com o a glutathione (GSH), promove a redução catalítica de diversos peróxidos, o que evita doenças relacionadas ao estresse oxidativo.<sup>15b</sup> O ebselen foi o primeiro composto orgânico de selênio que apresentou atividade mimética da GPx.<sup>34</sup> Este relato tem levado à busca de outros compostos de selênio com atividades similares a da GPx.

Jain e col.<sup>35</sup> relataram a síntese e a atividade antioxidante dos selenetos e disselenetos orgânicos contendo o anel piridínico (**1b**) e pirimidínico (**1c**) (Esquema 14).

<sup>34</sup>(a) Müller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3235. (b) Wendel, A.; Fausel, M.; Safayhi, H.; Otter, R. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3241.

<sup>35</sup>Hodage, A. S.; Prabhu, C. P.; Phadnis, P. P.; Wadawale, A.; Priyadarsini, K. I.; Jain, V. K. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *720*, 19.



Esquema 14

X	n	Y	
CH	2	NH <sub>2</sub>	<b>3k</b>
N	2	NH <sub>2</sub>	<b>39b</b>
CH	3	NH <sub>2</sub>	<b>3l</b>

Para que disselenetos atuem como miméticos da GPx, provavelmente, está envolvida a formação do ácido selenênico (ArSeOH) como intermediário da oxidação com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>36</sup> A densidade eletrônica na ligação Se-Se facilita a formação do ácido selenênico, ocorrendo o melhoramento da atividade catalítica do disseleneto.<sup>35</sup> Evidências mostram que a atividade catalítica ocorre na seguinte ordem: **1b** > **1c** > PhSeSePh. Porém, o decréscimo da densidade eletrônica é na seguinte ordem: **1b** > PhSeSePh > **1c**. Esta incoerência observada na atividade catalítica se deve provavelmente à estabilização do ácido selenênico por interações entre os átomos de selênio e nitrogênio, o que não ocorre com o PhSeSePh.

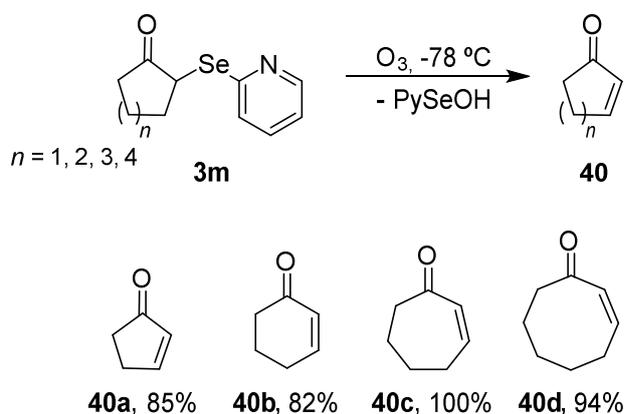
Outros resultados obtidos mostram que os selenetos simétricos do tipo **3j** e **39a** possuem melhor atividade comparada com os selenetos não-simétricos, exceto para os compostos **3k** e **3l**. O composto **39b**, que é análogo do **3k**, mostrou atividade catalítica muito baixa nas mesmas condições.

<sup>36</sup>Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9846.

### 1.2.3 Outras aplicações

Como intermediário em síntese orgânica, compostos de selênio atuam como grupo de saída em reações de eliminação oxidativa de selenóxido por exemplo.<sup>37</sup>

Toshimitsu e col.<sup>38</sup> demonstraram que a 2-selenopiridina é melhor grupo de saída para estas reações de eliminação e, dando continuidade aos estudos com selenopiridinas, eles descreveram a síntese de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados **40** a partir de  $\alpha$ -selenopiridinil cetonas **3** (Esquema 15).<sup>39</sup>



Esquema 15

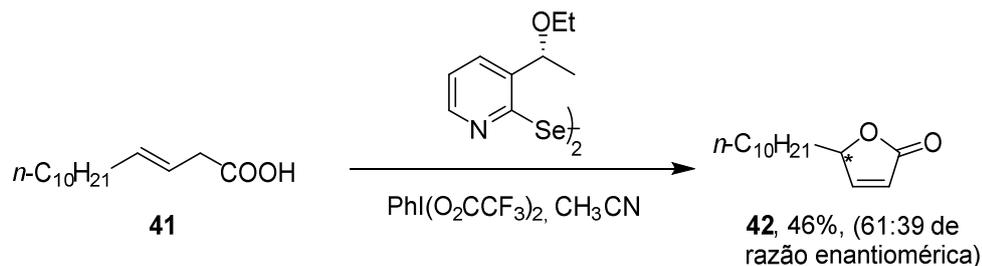
Browne e col.<sup>40</sup> utilizaram disseleneto piridínico quiral como catalisador (5 mol%), na reação de ciclização do ácido carboxílico  $\beta,\gamma$ -insaturado **41** em acetonitrila com bis(trifluoracetóxi)iodobenzeno. A  $\gamma$ -butirolactona  $\alpha,\beta$ -insaturada **42** foi obtida com excesso enantiomérico, indicando a influência do estereocentro no disseleneto utilizado na ciclização (Esquema 16).

<sup>37</sup>Reich, H.J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 22.

<sup>38</sup>Toshimitsu, A.; Owada, H.; Uemura, S.; Okano, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5037.

<sup>39</sup>Toshimitsu, A.; Owada, H.; Terao, K.; Uemura, S.; Okano, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3796.

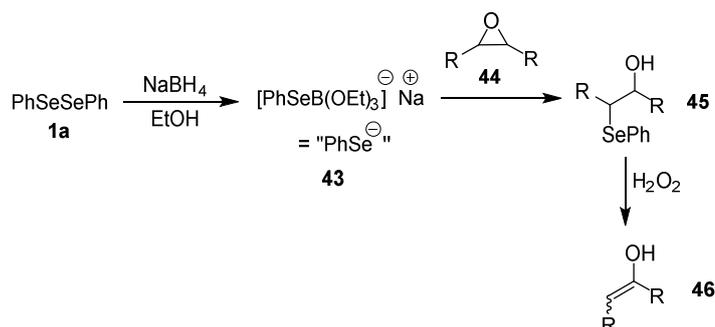
<sup>40</sup>Browne, D. M.; Niyomura, O.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3169.



Na química de coordenação, piridinas e outros *N*-heterociclos contendo calcogênio são utilizados como ligantes e podem se ligar ao metal de diferentes formas. A presença de ambos os átomos duro (N) e mole (Se) no ligante contribui para reatividade e estabilidade do complexo formado. Mais detalhes são descritos em um artigo de revisão publicado em 2013, por Jain e col.<sup>21d</sup>

### 1.3 Espécies nucleofílicas de selênio

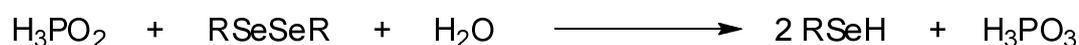
Em 1973, Sharpless descreveu um método eficiente para síntese de benzenoselenolatos **43** que foram utilizados na abertura de epóxidos **44**, seguido de uma eliminação oxidativa de fenilselenóxidos produzindo álcoois alílicos **46**.<sup>41</sup> Nesta reação, hidreto de boro e sódio foi utilizado como agente redutor para clivagem do disseleneto de difenila em etanol. O produto desta reação é um complexo conhecido por fenilseleno(trietoxi)borado no qual o átomo de selênio adquire uma elevada densidade eletrônica (Esquema 17).<sup>42</sup>



<sup>41</sup> Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 697.

<sup>42</sup>(a) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 347; (b) Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12469.

Assim como o método de Sharpless, diversos métodos para a redução do disseleneto a selenol ou ao ânion selenolato foram descritos, como utilizando sódio metálico em etanol;<sup>43</sup> zinco em ácido clorídrico;<sup>44</sup> sódio em amônia líquida<sup>45</sup> e hidreto de alumínio e lítio em éter.<sup>46</sup> A escolha do método a ser utilizado é muito importante a fim evitar que reações indesejáveis ocorram, por exemplo, a utilização de meio alcalino não é indicada quando grupos orgânicos presentes nos reagentes possam ser afetados pelo alto pH. A utilização de hidreto de boro e sódio pode se tornar perigosa em reações em grande escala, uma vez que hidrogênio molecular é liberado na redução do disseleneto em etanol. Em 1966, Günther<sup>47</sup> propôs a utilização de H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> na redução de disselenetos orgânicos, sendo o H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> inerte para muitos grupos orgânicos e com capacidade de ter seu poder redutor elevado em meio ácido (Esquema 18).



**Esquema 18:** Redução de disselenetos orgânicos por H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>.

#### 1.4 Química verde

Nos dias de hoje a necessidade de processos industriais ambientalmente aceitáveis vem crescendo de forma exponencial. Na visão de Sheldon,<sup>48</sup> é necessária uma mudança de paradigma, que há muito tempo relaciona processo eficiente com altos rendimentos, deixando de investir na eliminação de resíduos na origem do processo, o que evitaria a geração de substâncias tóxicas. Por estas razões, existe uma ampla divulgação com respeito à chamada Química Verde ou Tecnologia Sustentável. Esse termo foi introduzido por Anastas, da Agência de Proteção Ambiental Norte-Americana (EPA), em 1993. Porém, isso não significa que a química verde não existia antes de década de 90, ela apenas não possuía um nome em particular.<sup>49</sup> Em 1999, foi lançada a revista *Green Chemistry*<sup>48</sup> publicada pela Sociedade Real de

<sup>43</sup>Krafft, F.; Lyons, R. E. *Ber.* **1894**, *17*, 1763.

<sup>44</sup>H. Rheinboldtin Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1955.

<sup>45</sup>Bird, M. L.; Challenger, F. *J. Chem. Soc.* **1942**, 570.

<sup>46</sup>Chu, S. H.; Günther, W. H. H.; Mautner, H. G. *Biochem. Prepn.* **1963**, *10*, 153.

<sup>47</sup>Günther, W. H. H. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1202.

<sup>48</sup>Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*; Wiley/VCH: Weinheim, 2007.

<sup>49</sup>Farias, L. A.; Fávaro, D. I. T. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1089.

Química, que hoje apresenta um fator de impacto de 6,32, o que é um indicativo da importância de sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa.

Por definição, Química Verde é a criação, o desenvolvimento e a aplicação de produtos e processos químicos para reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias tóxicas. Anastas e Warner introduziram um guia, onde esse conceito é expresso em 12 princípios básicos.<sup>48,50</sup>

**1. Prevenção.** Evitar a produção do resíduo é melhor do que tratá-lo ou “limpá-lo” após sua geração.

**2. Economia de Átomos.** Deve-se procurar desenhar metodologias sintéticas que possam maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final.

**3. Síntese de Produtos Menos Perigosos.** Sempre que praticável, a síntese de um produto químico deve utilizar e gerar substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente.

**4. Desenho de Produtos Seguros.** Os produtos químicos devem ser desenhados de tal modo que realizem a função desejada e ao mesmo tempo não sejam tóxicos.

**5. Solventes e Auxiliares mais Seguros.** O uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, secantes, etc.) precisa, sempre que possível, tornar-se desnecessário e, quando utilizadas, estas substâncias devem ser inócuas.

**6. Busca pela Eficiência de Energia.** A utilização de energia pelos processos químicos precisa ser reconhecida pelos seus impactos ambientais, econômicos e deve ser minimizada. Se possível, as reações químicas devem ser conduzidas à temperatura e pressão ambientes.

**7. Uso de Fontes Renováveis de Matéria-Prima.** Sempre que técnica- e economicamente viável, a utilização de matérias-primas renováveis deve ser escolhida em detrimento de fontes não renováveis.

---

<sup>50</sup>Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, J. M.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123.

**8. Evitar a Formação de Derivados.** A derivatização desnecessária (uso de grupos bloqueadores, proteção/desproteção, modificação temporária por processos físicos e químicos) deve ser minimizada ou, se possível, evitada, porque estas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos.

**9. Catálise.** Reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possível) são melhores que reagentes estequiométricos.

**10. Desenho para a Degradação.** Os produtos químicos precisam ser desenhados de tal modo que, ao final de sua função, se fragmentem em produtos de degradação inócuos e não persistam no ambiente.

**11. Análise em Tempo Real para a Prevenção da Poluição.** Será necessário o desenvolvimento futuro de metodologias analíticas que viabilizem um monitoramento e controle dentro do processo, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas.

**12. Química Intrinsecamente Segura para a Prevenção de Acidentes.** As substâncias, bem como a maneira pela qual uma substância é utilizada em um processo químico, devem ser escolhidas a fim de minimizar o potencial para acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios.

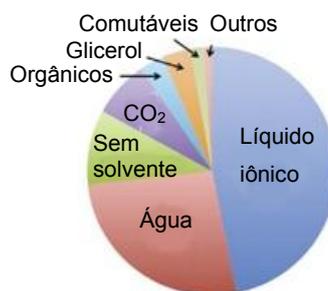
#### **1.4.1 Solventes verdes**

A redução do uso de substâncias auxiliares, como os solventes, é de suma importância para a Química Verde, sendo este o quinto princípio.<sup>48,50</sup> É estimado que dentre os compostos orgânicos voláteis, conhecidos como VOC's, do inglês *Volatile Organic Compounds*, que são liberados na atmosfera, os solventes compreendem cerca 35% destes. Também se estima que 80-90% dos resíduos gerados pela indústria são oriundos de solventes.<sup>51</sup>

---

<sup>51</sup>Reichardt, Ch.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley/VCH: Weinheim, 2011.

Em vista da problemática do uso de solventes orgânicos voláteis, é necessário o uso de novas metodologias de síntese que utilizem solventes menos agressivos ao meio ambiente, ou que eliminam o uso dos mesmos. Entre as iniciativas visando à minimização do impacto dos solventes em processos químicos, a grande maioria faz utilização de líquidos iônicos (LIs),<sup>52</sup> como verificado na pesquisa do prof. Jessop (Figura 4). Embora considerados solventes verdes, há muita especulação com respeito aos reais benefícios do uso dos LIs<sup>51,52</sup> e assim, a busca por solventes mais verdes ainda é um campo de intensa pesquisa.



**Figura 4:** Proporção de artigos em cada classe de Solvente; adaptado da ref. 52.

#### 1.4.2 Glicerol como solvente

Derivado da produção do biodiesel, o 1,2,3–propanotriol, ou glicerol, apresenta diversas características que o colocam entre os solventes considerados verdes: alto ponto de ebulição, não tóxico, não inflamável, dissolve grande parte dos compostos orgânicos, biodegradável e reciclável.<sup>53</sup>

Devido ao rápido crescimento na produção de biodiesel, é inevitável a produção do seu subproduto. Para cada tonelada produzida de biodiesel são formados 100 kg de glicerol.<sup>54</sup> No ano de 2008 no Brasil foi introduzido o combustível B3, que exige a presença de 3% de biodiesel ao diesel comercializado. Projeções mostraram que a produção estaria na ordem de 100 mil toneladas/ano de glicerol. E a previsão para o ano de 2013, com a introdução do B5, seria de 250 mil toneladas/ano.<sup>55</sup> Desta forma,

<sup>52</sup>Jessop, P. G. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1391.

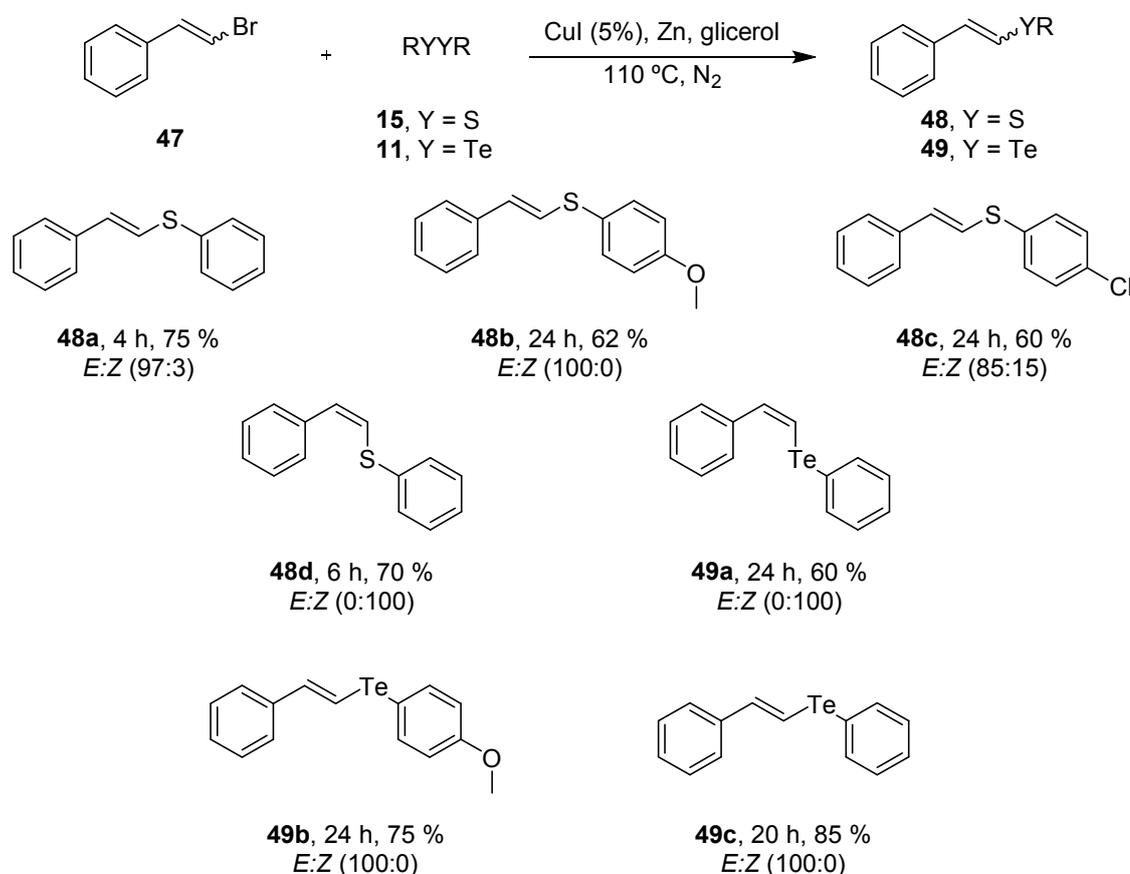
<sup>53</sup>Pagliari, M.; Rossi, M. *The Future of Glycerol: New Usages for a Versatile Raw Material*, RSC Green Chemistry Series: Cambridge, 2008.

<sup>54</sup>Álvarez, A. E. D.; Cadierno, V. *Appl. Sci.* **2013**, *3*, 55.

<sup>55</sup>Mota, C. J. A.; da Silva, C. X. A.; Gonçalves, V. L. C. *Quim. Nova* **2009**, *32*, 639.

buscando agregar valor ao glicerol e baratear o custo de produção do biodiesel, tem-se procurado alternativas ao seu uso convencional, incluindo a síntese de polímeros, uso como aditivo em alimentos<sup>56</sup> e, mais recentemente, ele tem sido utilizado como solvente reciclável em síntese orgânica.<sup>57</sup> Entre suas aplicações, destacam-se reações de acoplamento catalisadas por metais de transição.<sup>58</sup>

Um exemplo da aplicação do glicerol foi no recente trabalho de Lenardão e col.<sup>59</sup> na síntese de sulfetos e teluretos vinílicos utilizando um sistema catalítico reciclável de glicerol/CuI/Zn.



Esquema 19

<sup>56</sup> <http://www.naturalchem.com/TheGlycerinePlant.html> (acessado em junho de 2013).

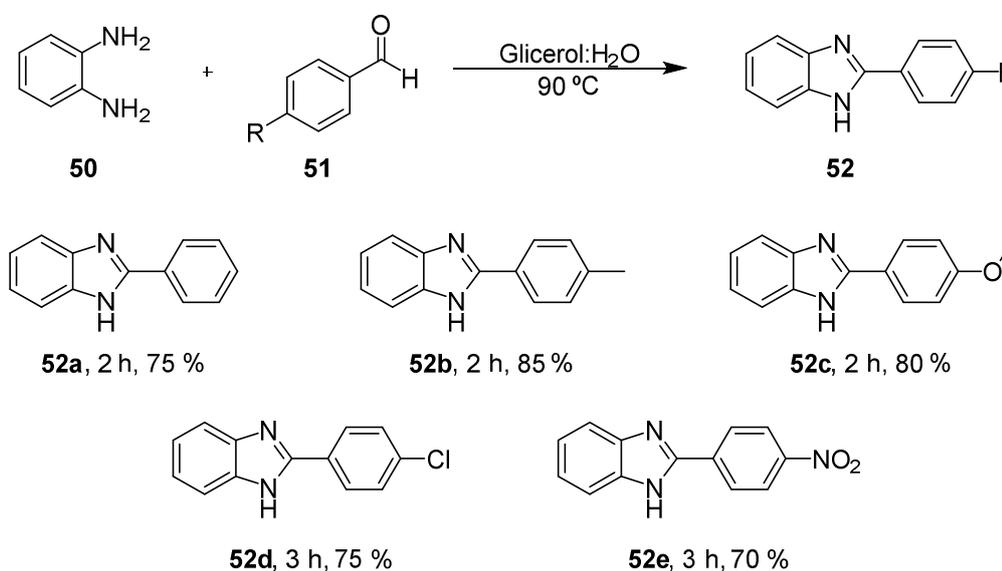
<sup>57</sup> Gu, Y.; Jérôme, F. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1127.

<sup>58</sup> (a) Gonçalves, L. C.; Fiss, G. F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6772 (b) Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Savegnago, L.; Alves, D. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1030.

<sup>59</sup> Gonçalves, L. C. C.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3475.

Como é possível observar no Esquema 19, bons rendimentos foram obtidos para os compostos sintetizados e uma ótima estereosseletividade foi atingida, uma vez que os produtos mantiveram a configuração do brometo vinílico de partida, como em **48a** e **48d**. Cabe salientar ainda que o sistema reacional desenvolvido foi ativo por 5 ciclos, com rendimentos de 75, 73, 72, 70 e 64% respectivamente, havendo um decréscimo considerável no rendimento apenas no 6º ciclo (56%), resultados esses observados para o composto **48a**.

Outro trabalho foi o desenvolvido pelo grupo de Telvekar,<sup>60</sup> que realizou a síntese de benzimidazóis **52** utilizando como solvente uma mistura glicerol:H<sub>2</sub>O (5:2) a 90 °C. Para esta reação, bons rendimentos foram obtidos em curtos tempos reacionais (Esquema 20).



Esquema 20

<sup>60</sup>Bachhav, H. M.; Bhagat, S. B.; Telvekar, V. N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5697.

# Apresentação e Discussão dos Resultados

---

## **2. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

Neste capítulo serão descritos os resultados obtidos com relação à síntese das 2-(organosseleno)piridinas, utilizando  $\text{H}_3\text{PO}_2$  e glicerol como agente redutor e solvente, respectivamente. Primeiramente, será apresentada e discutida a otimização reacional, seguida da reutilização do sistema glicerol/ $\text{H}_3\text{PO}_2$  e dos estudos da generalidade do método desenvolvido frente a grupos elétron-doadores e elétron-retiradores no anel aromático, tanto da piridina como dos disselenetos de diorganofila. Por fim, os dados espectroscópicos referentes aos produtos sintetizados serão apresentados e discutidos.

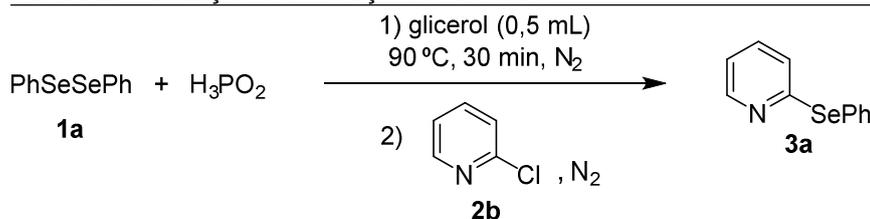
### **2.1 Otimização das condições reacionais e reusodo sistema glicerol/ $\text{H}_3\text{PO}_2$**

Inicialmente foram escolhidos o disseleneto de difenila **1a** (0,5 mmol) e a 2-cloropiridina **2b** (1,0 mmol) como materiais de partida para estabelecer as melhores condições reacionais. Foram variadas as quantidades da solução de ácido hipofosforoso (50 % m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ) para formação do respectivo selenol *in situ*, bem como a temperatura reacional, buscando o máximo de eficiência energética. A quantidade de glicerol também foi avaliada. Quando **1a** foi reagido com 1,0 mL da solução de ácido hipofosforoso em 1,0 mL de glicerol, sob atmosfera inerte de nitrogênio a 90 °C por 30 min., foi possível visualizar alteração na coloração do meio reacional, que passou de um alaranjado para um amarelo claro, o que indica a clivagem da ligação Se-Se em **1a** e a formação do selenol *in situ*<sup>47</sup> (Esquema 18, pág. 21).

Em seguida, foi adicionado **2b**, que reagiu de forma rápida, formando o produto **3a** em apenas 1h com conversão de 99% (Tabela 2, linha 1). A utilização de um volume menor de glicerol (0,5 mL, Tabela 2, linha 2) não provocou mudança no resultado obtido anteriormente. Quando a reação foi realizada utilizando 0,1 mL da solução de ácido hipofosforoso, a conversão dos materiais de partida ao produto **3a** continuou sendo quantitativa, sem que fosse necessário aumento do tempo reacional (Tabela 2, linha 3). Porém, a utilização de menores quantidades de  $\text{H}_3\text{PO}_2$  não apresentou resultados satisfatórios, uma vez que a reação procedeu lentamente, fornecendo **3a** em rendimentos baixos (Tabela 2, linhas 4 e 5). Buscando o máximo de

eficiência energética, após a clivagem de **1a** em 0,5 mL de glicerol, utilizando 0,1 mL da solução de H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>, a 90 °C por 30 min. sob atmosfera inerte de N<sub>2</sub>, a reação procedeu com **2b** à temperatura ambiente, fornecendo o produto desejado **3a** em 99% de rendimento após 1,5 h de agitação (Tabela 2, linha 6). Não foi observada reação na ausência do H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>, uma vez que não houve a formação prévia do selenol (Tabela 2, linha 7).

**Tabela 2:** Otimização das condições reacionais.



Linha	H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub> (mL)	Tempo <sup>a</sup> (h)	Conversão para 3a <sup>b</sup> (%)
1 <sup>c</sup>	1,0	1,5	99
2	1,0	1,5	99
3	0,1	1,5	99
4	0,05	24	75
5	0,01	24	4
6 <sup>d</sup>	0,1	2	99
7	-	24	-

<sup>a</sup>O tempo inclui 30 min para clivagem do PhSeSePh e formação do respectivo selenol.

<sup>b</sup>Determinada por CG-EM.

<sup>c</sup>Foi utilizado 1,0 mL de glicerol.

<sup>d</sup>Após os 30 min. iniciais, o aquecimento foi desligado; então, foi adicionado **2b** e a reação prosseguiu à t.a. (Rendimento isolado de 96%).

Após definida a melhor condição reacional (Tabela 2, linha 6), foi testada a eficácia do sistema desenvolvido (glicerol/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>) frente a sucessivos ciclos. Sendo assim, após o término da reação foi adicionado à mesma 5 mL de uma mistura hexano/AcOEt (95:5). A reação foi agitada por aproximadamente 3 min. Após a separação das fases, a fase orgânica superior foi removida com ajuda de uma pipeta de Pasteur e transferida para um segundo balão (este processo foi repetido por 3 vezes). O solvente residual presente no sistema glicerol/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> foi removido no rota-evaporador e em seguida na bomba de vácuo. Após, repetiu-se o procedimento experimental adicionando-se apenas PhSeSePh e 2-cloropiridina. A taxa de conversão foi considerada satisfatória até o 5º ciclo reacional (Figura 5).

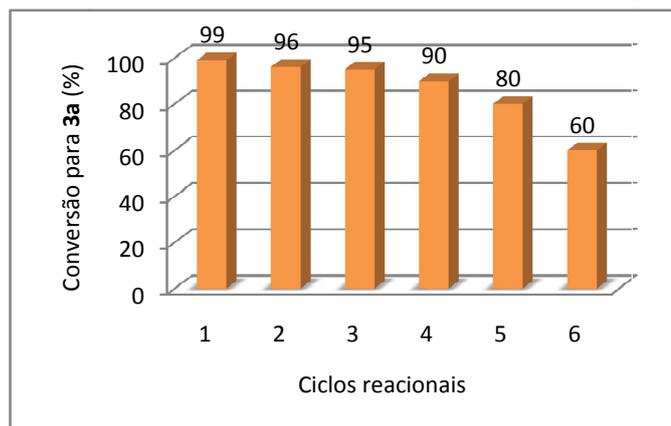


Figura 5: Reuso do sistema glicerol/ $H_3PO_2$ .

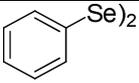
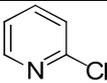
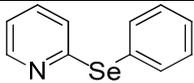
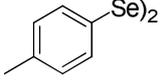
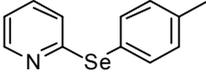
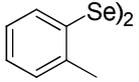
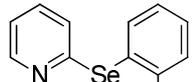
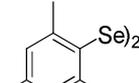
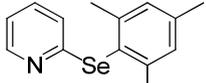
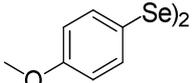
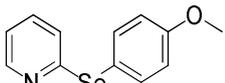
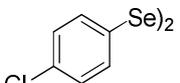
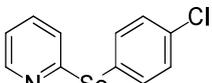
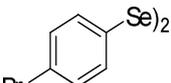
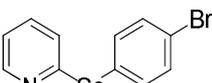
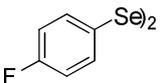
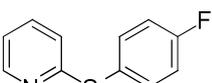
## 2.2 Versatilidade do sistema glicerol/ $H_3PO_2$ na obtenção de 2-(organosseleno)piridinas

A fim de verificar a versatilidade do método frente a efeitos eletrônicos, foram realizadas diversas reações utilizando substituintes elétron-doadores e elétron-retiradores no anel aromático do disseleneto de diarila **1** e da 2-cloropiridina **2**. Os resultados obtidos demonstram que o novo método desenvolvido para a síntese de 2-(organosseleno)piridinas foi tolerante à presença dos substituintes. Os tempos reacionais variaram de 1,5 - 4,5 h e os rendimentos de 70 - 97% (produtos isolados, Tabela 3, linhas 1–13). Utilizando este novo protocolo foi possível obter a 2,6-bis(fenilseleno)piridina **3e** em 60% de rendimento na proporção de 84:16 a favor do produto di-substituído após reação de 2 equiv. do PhSeH com a 2,6-dicloropiridina **2e** (Tabela 3, linha 14). Para aumentar o rendimento do produto di-substituído foi necessário manter o aquecimento a 90 °C durante 5,5 h, mesmo após a geração do selenol. Quando o método geral para obtenção das mono-selenopiridinas (30 min. a 90 °C e então t.a.) foi empregado, foi obtida mistura dos compostos mono- e di-substituídos, na razão de 68:32 a favor do produto di-substituído. Quando o átomo de selênio estava ligado diretamente a um carbono  $sp^3$ , como no caso do disseleneto de dibenzila **1l** e do disseleneto de dibutila **1m**, temperaturas maiores foram requeridas para que bons rendimentos fossem obtidos (Tabela 3, linhas 10 e 11). A mesma situação repetiu-se para a 2,3-dicloropiridina **2d**, onde a temperatura após a clivagem foi de 60 °C, sendo **3c** obtido com 87 % de rendimento (Tabela 3, linha 13). Foi

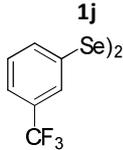
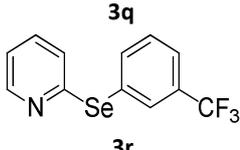
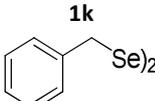
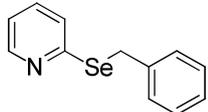
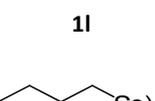
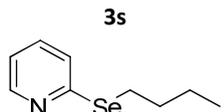
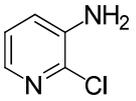
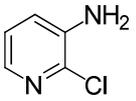
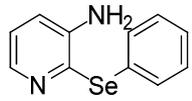
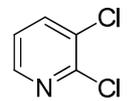
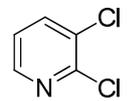
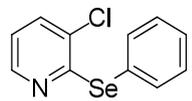
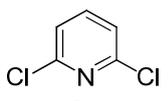
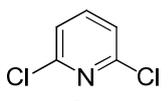
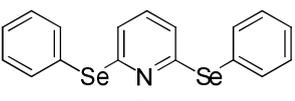
realizado ainda um teste para verificar se o método é eficaz em escala multigramas. Assim, quando 10 mmol de 2-cloropiridina **2b** e 5 mmol do PhSeSePh **1a** foram utilizados, o rendimento obtido foi de 87% do produto desejado **3a** isolado.

De forma geral, o método desenvolvido foi eficaz e bons rendimentos foram obtidos em curtos períodos reacionais. Há possibilidade de reuso do sistema por até 5 ciclos sem tratamento prévio e a maior parte da reação ocorre à temperatura ambiente. Estes são pontos importantes quando se deseja atender aos princípios da Química Verde. O presente trabalho foi publicado no ano de 2013, na revista *Tetrahedron Letters*<sup>61</sup> (o artigo encontra-se anexado no fim desta dissertação).

**Tabela 3:** Expansão do método desenvolvido.

Linha	Disseleneto (1)	piridina (2)	Tempo (h) <sup>a</sup>	Produto (3)	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	 <b>1a</b>	 <b>2b</b>	2,0	 <b>3a</b>	96 (87) <sup>c</sup>
2	 <b>1d</b>	<b>2b</b>	2,5	 <b>3h</b>	90
3	 <b>1e</b>	<b>2b</b>	2,5	 <b>3i</b>	93
4	 <b>1f</b>	<b>2b</b>	2,0	 <b>3n</b>	95
5	 <b>1g</b>	<b>2b</b>	2,0	 <b>3o</b>	97
6	 <b>1h</b>	<b>2b</b>	2,0	 <b>3p</b>	92
7	 <b>1i</b>	<b>2b</b>	2,0	 <b>3b</b>	96
8	 <b>1j</b>	<b>2b</b>	1,5	 <b>3c</b>	96

<sup>61</sup>Thurrow, S.; Webber, R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3215.

9	 1j	2b	2,0	 3q	93
10	 1k	2b	1,5	 3r	93 <sup>d</sup>
11	 1l	2b	4,5	 3s	70 <sup>e</sup>
12	 1a	 2c	3,0	 3t	87
13	 1a	 2d	2,5	 3u	87 <sup>d</sup>
14	 1a	 2e	5,5	 3c	60 <sup>e,f,g</sup>

<sup>a</sup>Tempo total de reação (duas etapas: geração do PhSeH seguida da reação com a 2-cloropiridina). <sup>b</sup>Rendimento dos produtos isolados. <sup>c</sup>O rendimento entre parênteses corresponde à reação na escala de 10 mmol. <sup>d</sup>Após a clivagem do disseleneto a reação prosseguiu a 60 °C. <sup>e</sup>A reação foi mantida a 90 °C após adição de **2d**. <sup>f</sup>1 mmol do disseleneto de difenila **1a** foi usado. <sup>g</sup>Proporção de 84:16 a favor do produto di-substituído.

### 2.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Para todos os produtos apresentados na Tabela 3, foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H), carbono-13 (RMN <sup>13</sup>C) e cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM), confirmando assim as estruturas obtidas na síntese. Além disso, o ponto de fusão dos produtos sólidos foi determinado e comparado com os descritos na literatura.

### **2.3.1 Espectro de RMN<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C**

Uma característica geral dos espectros de RMN <sup>1</sup>H é a presença de um sinal entre 7,7 e 8,4 ppm, referente a 1H ligado na posição 6 da piridina. Este sinal aparece normalmente como dubleto, mas eventualmente pode sofrer algum desdobramento, levando-o a um multipletto ou a um duplo-duplo-dubleto. Para o RMN <sup>13</sup>C o sinal característico está entre 144,7 e 164,9, que faz referência a um carbono quaternário na posição 2 da piridina, ligado ao N e ao Se.

Para discussão dos espectros foi eleito o produto **3o** que corresponde à 2-((4-metóxfenil)seleno)piridina.

#### **2.3.1.1 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H)**

Para o produto **3o** é possível observar (Figura 6 e 7) na região compreendida entre 8,39 e 8,38 ppm, um multipletto (integral relativa a 1H) referente ao hidrogênio **6** da piridina. Em 7,6 ppm há a presença de um dubleto (integral relativa a 2H) com constante de acoplamento (*J*) de 8,8 Hz, referente aos dois hidrogênios equivalentes na posição **9**. Em 7,33 ppm aparece um duplo triplete (integral relativa a 1H) com constantes de acoplamento (*J*) de 7,9 e 1,9 Hz, referente ao hidrogênio H-4. Na região compreendida entre 6,96 e 6,89 ppm é observado um multipletto (integral relativa a 4H), pertencentes provavelmente aos hidrogênios H-3, H-5 e aos dois hidrogênios equivalentes H-8. Estes aparecem como dubleto em 6,9 ppm, com constante de acoplamento (*J*) de 8,8 Hz. Por fim, em 3,81 ppm há um singleto (integral relativa a 3H) referente aos hidrogênios do grupo metoxila.

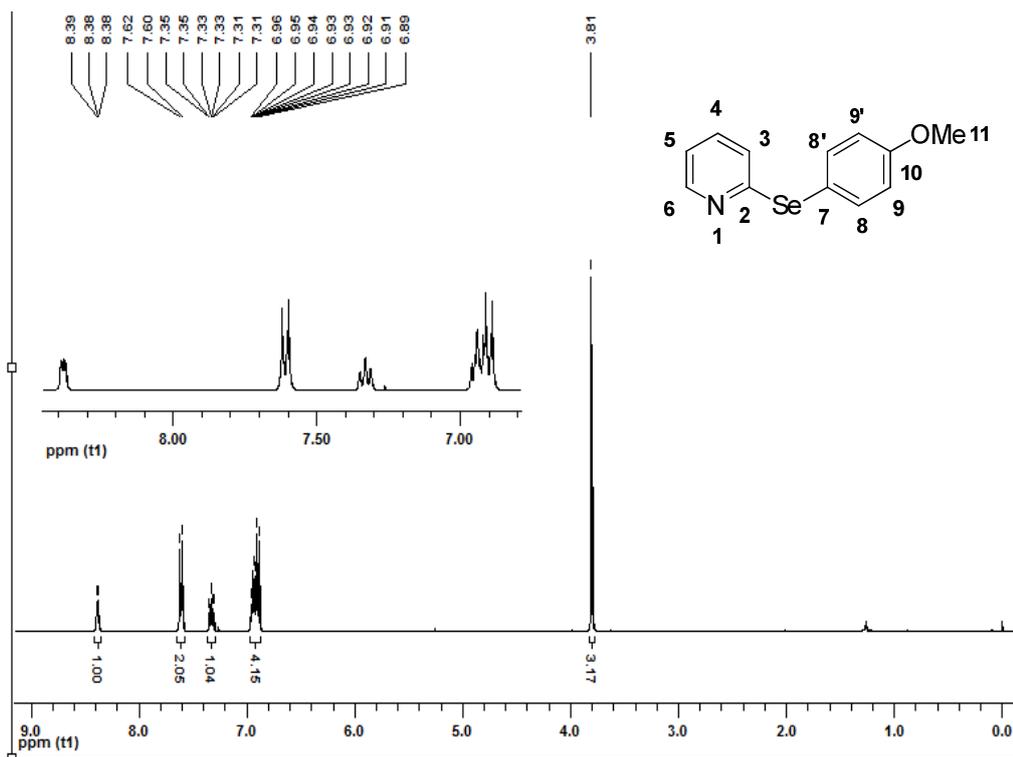


Figura 6: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3o**.

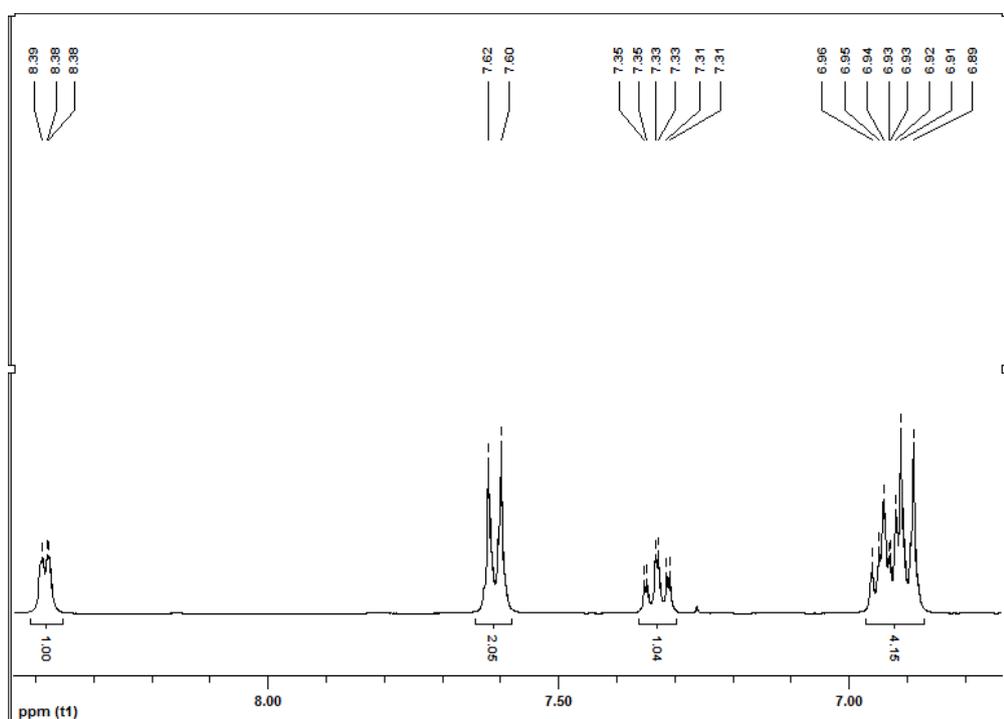


Figura 7: Ampliação do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3o**.

### 2.3.1.2 Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN $^{13}\text{C}$ )

Para o produto eleito **3o** foram observados (Figura 8) 10 sinais previstos para os 12 carbonos presentes na molécula. Assim, na região dos alifáticos, em 55,19 ppm, aparece a metila do grupamento metoxila. Os 3 sinais de menor intensidade em 160,43; 159,68 e 149,62 são referentes aos 3 carbonos quaternários C-2, C-10 e C-7. Os demais carbonos aromáticos geram 6 sinais em 115,36 (2C); 119,94; 123,52; 136,30; 138,07 (2C) e 149,62.

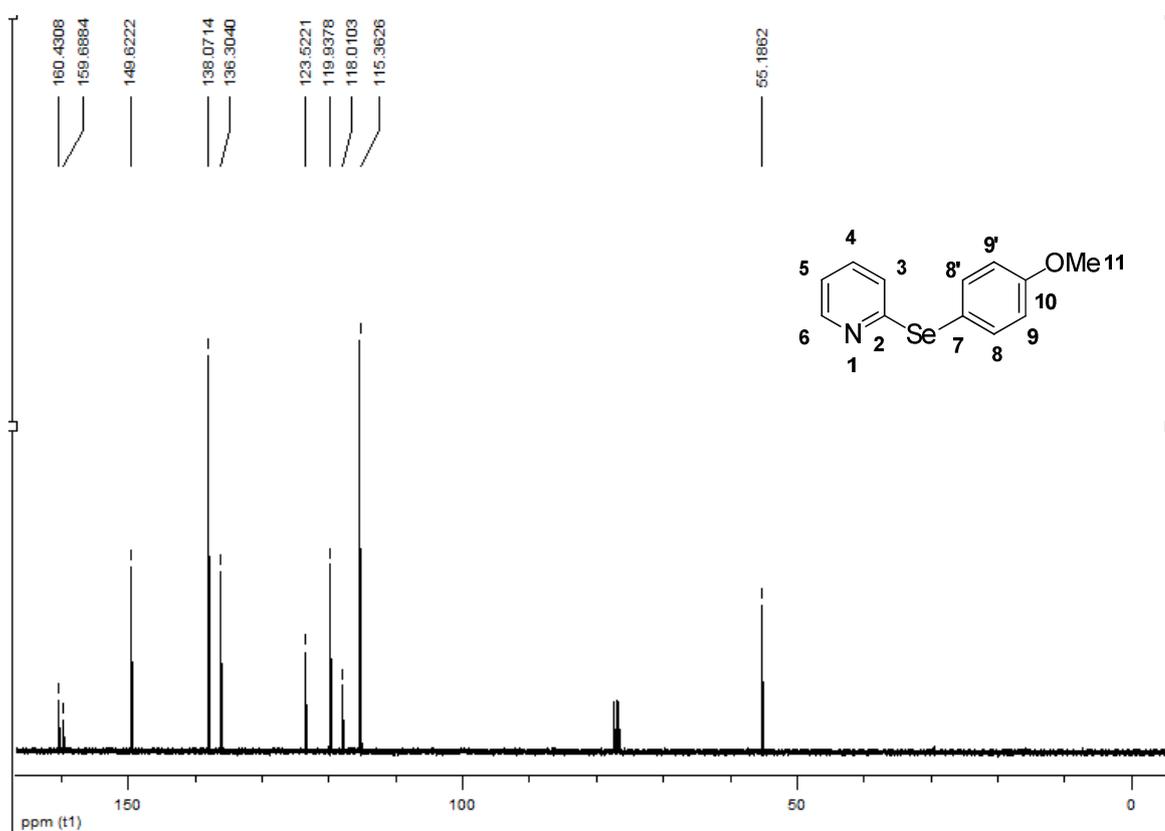


Figura 8: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3o**.

### 2.4 Proposta mecanística

De acordo com o trabalho de Günther,<sup>47</sup> para cada molécula de  $\text{H}_3\text{PO}_2$  são formados dois equivalentes do selenol e um equivalente de  $\text{H}_3\text{PO}_3$ . No trabalho desenvolvido aqui foi empregado 0,1 mL de uma solução 50 % m/m de  $\text{H}_3\text{PO}_2$  (o que corresponde a 0,898 mmol) para 0,5 mmol de  $\text{PhSeSePh}$ . Desta forma, quando foram

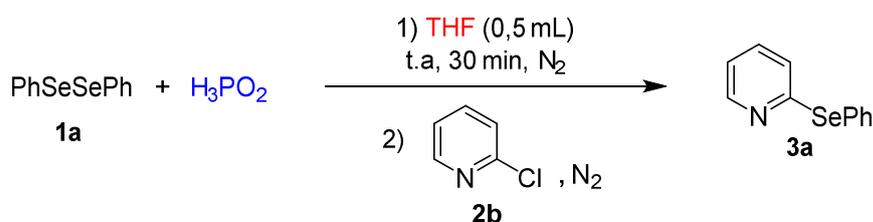
efetuados os estudos de reuso do sistema glicerol/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>, era esperado que a partir do 3º reuso não houvesse H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> suficiente para a formação do selenol (Tabela 4); porém, o que se observou foi um rendimento de 95% na 3ª reação sem a adição de uma nova quantidade de H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>. Ainda observou-se bons rendimentos por mais 2 ciclos reacionais (Figura 5, pág. 30).

**Tabela 4:** Consumo do H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> nas reações sucessivas de reuso do sistema glicerol/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>.

$\text{H}_3\text{PO}_2$	+	$\text{RSeSeR}$	+	$\text{H}_2\text{O}$	$\longrightarrow$	$2 \text{ RSeH}$	+	$\text{H}_3\text{PO}_3$
<b>53</b>		<b>3</b>				<b>54</b>		
0,898 mmol		0,5 mmol				1 mmol		
0,398 mmol		0,5 mmol				0,796 mmol		
-		0,5 mmol				-		

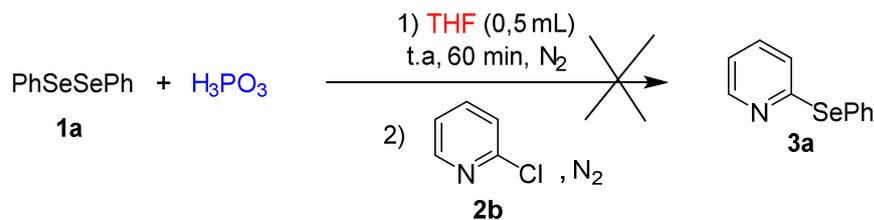
A partir dos resultados obtidos com reuso do sistema glicerol/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> e o que seria esperado para estas reações, foi levantada a possibilidade do H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub> estar clivando o disseleneto de difenila, desta forma foram necessários alguns experimentos adicionais.

Primeiramente, se verificou a necessidade de glicerol no meio reacional, quando a reação entre disseleneto de difenila, 2-cloropiridina e H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> foi realizada em THF ao invés de glicerol, a mesma levou ao produto **3a** quantitativamente após 1h, comprovando a eficiência da reação sem a necessidade de glicerol (Esquema 21).



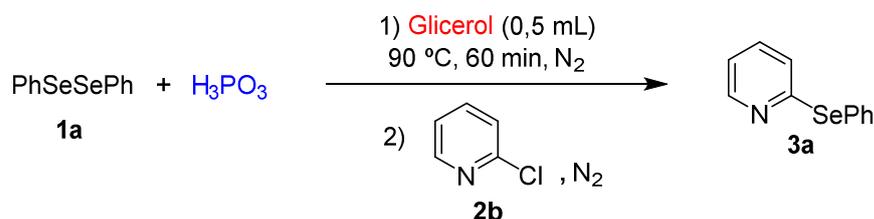
**Esquema 21**

Posteriormente, a mesma reação foi testada utilizando H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub> a fim de verificar a possibilidade do H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub> estar clivando o disseleneto de difenila, porém não houve formação do produto comprovando a necessidade de H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> para que a reação ocorra (Esquema 22).



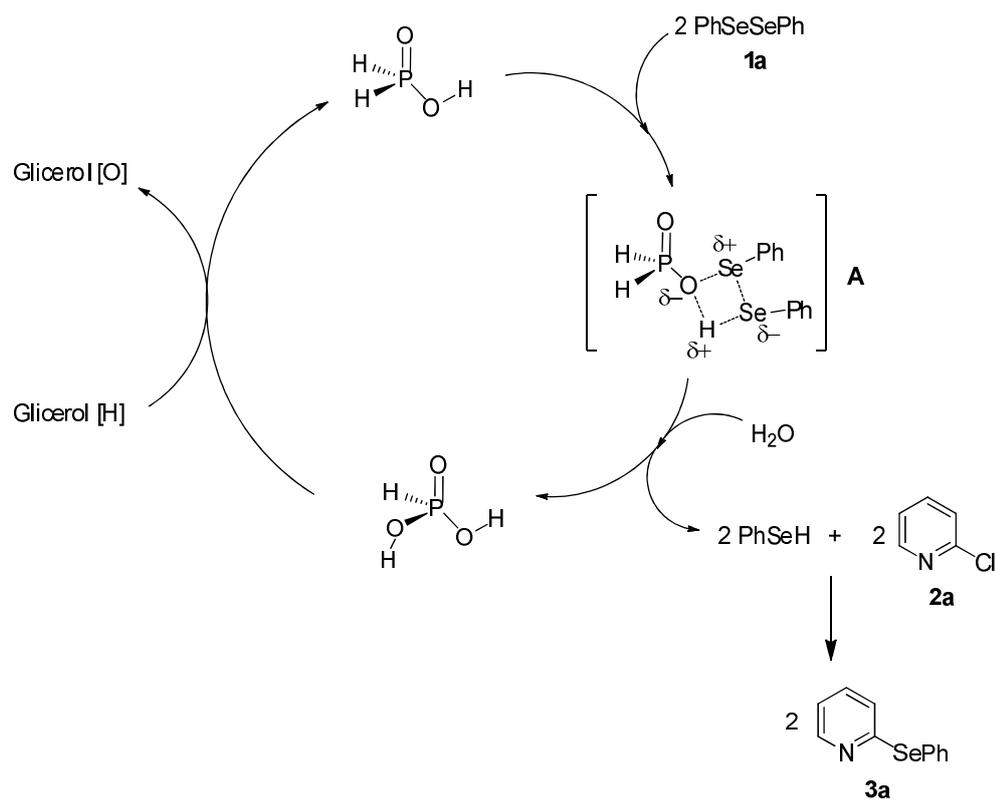
Esquema 22

No entanto, quando se utilizou glicerol a 90 °C, verificou-se a formação do produto, ainda que na presença de  $H_3PO_3$  (Esquema 23).



Esquema 23

Estes ensaios demonstram que, primeiro, há a necessidade de  $H_3PO_2$  para que a reação ocorra e, segundo, provavelmente o glicerol está reduzindo  $H_3PO_3$  a  $H_3PO_2$ , já que a reação ocorreu na presença de  $H_3PO_3$  e o produto foi formado. Esta suposição também explica o fato de que bons rendimentos do produto foram obtidos mesmo após o consumo de todo o  $H_3PO_2$  nos ensaios de reuso. Com base nessas observações, foi proposto um mecanismo para a reação em glicerol, que envolveria a formação inicial do intermediário **A** (Esquema 24). No primeiro passo da reação, o disseleneto **1a** reagiria com o  $H_3PO_2$ , dando origem ao intermediário **A**. Este seria responsável pela liberação de 2 equivalentes de PhSeH após inserção da água e via transferência de hidreto. Posteriormente, através de uma reação de  $S_NAr$  do PhSeH com a 2-cloropiridina **2b**, formaria 2 equivalentes do produto **3a**. O  $H_3PO_3$  formado seria então provavelmente reduzido pelo glicerol a  $H_3PO_2$ , reiniciando o ciclo.



Esquema 24

# Considerações Finais e Perspectivas

---

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS**

Frente ao objetivo proposto inicialmente, o qual era a utilização do glicerol como solvente reciclável e a síntese de compostos orgânicos de selênio contendo um anel piridínico e, fazendo uma avaliação dos resultados obtidos, é possível afirmar que o objetivo foi alcançado com sucesso.

Através da nova metodologia desenvolvida foram sintetizados 14 produtos contemplando os conceitos da química verde, uma vez que se utilizou o glicerol como solvente, sendo este um co-produto da produção de biodiesel e obtido de fonte renovável. A possibilidade de realizar a maior parte da reação à temperatura ambiente atende ao 6º princípio da química verde, que destaca a busca pela eficiência de energia, sendo vantajosa a realização de reações a temperaturas e pressões ambientes. A reutilização do sistema sem a necessidade de um pré-tratamento ou da adição de novas porções de solvente e de ácido o torna muito atraente, sendo que ele foi ativo por até 5 ciclos reacionais sem perda de eficiência. Além disso, a participação do glicerol no meio atuando também como agente redutor ressalta seu papel fundamental no reuso do sistema.

Diante do exposto, pode-se considerar a metodologia aqui desenvolvida como sendo vantajosa frente às metodologias descritas na literatura, as quais fazem uso de metais de transição, altas temperaturas e solventes orgânicos voláteis.

Quanto às perspectivas futuras, é de interesse expandir a metodologia a moléculas mais complexas, procurando por atividades farmacológicas ou melhorando-as. Além disso, o sistema redutor pode vir a ser empregado na síntese de novos compostos organocalcogênios utilizando tecnologias mais limpas. Cabe ainda salientar que durante o período de mestrado foi realizado um segundo trabalho que faz uso de líquido iônico na síntese de selenoindóis à temperatura ambiente (anexo).

# Procedimentos Experimentais

---

## **5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

No presente capítulo são apresentados os equipamentos utilizados na caracterização dos produtos obtidos, bem como as metodologias utilizadas na preparação dos mesmos e de materiais de partida que não foram obtidos comercialmente.

### **5.1 Materiais e métodos**

#### **5.1.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)**

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, sílica G/UV254 (0,20 mm). Como eluente, utilizou-se hexano ou soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Utilizaram-se como métodos reveladores: cuba de iodo, luz ultravioleta e a solução ácida de vanilina.

#### **5.1.2 Cromatografia em Coluna (CC)**

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se sílica gel 40a 63  $\mu$ m (230- 400 mesh) - Merck e, como eluente empregou-se hexano e soluções hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

#### **5.1.3 Cromatografia Gasosa (CG)**

A pureza de alguns materiais de partida, bem como de alguns produtos obtidos, foi determinada no aparelho de cromatografia em fase gasosa GC-MS-QP2010 Plus Shimadzu, equipado com detector de ionização de chama.

#### **5.1.4 Espectrometria de Massas (EM)**

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um cromatógrafo gasoso acoplado ao detector de massas Shimadzu GC-MS-QP2010 Plus. Seus

fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e a sua carga ( $m/z$ ), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

#### **5.1.5 Ponto de fusão**

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em um aparelho Marte, modelo PFD III com precisão de 0,1 °C.

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

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Varian Gemini (IQ-UFRGS) e Bruker DPX-400 (DQ-UFSM), operando nas frequências de 300 e 400 MHz para hidrogênio e 75 e 100 MHz para carbono, respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm), em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ) e  $\text{CDCl}_3$  (para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ). Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (singlete = s, dubleto = d, duplo dubleto = dd, duplo tripleto = dt, duplo duplo dubleto = ddd, tripleto = t, quinteto = qui, sexteto = sex, multiplete = m, e singlete largo = bs), sendo o número de átomos de hidrogênio deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ), expressa em Hertz (Hz).

#### **5.1.7 Solventes e reagentes**

Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas usuais antes de serem utilizados.<sup>62</sup> Os reagentes obtidos comercialmente foram utilizados sem tratamento prévio.

---

<sup>62</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: New York, 1980.

## **5.2 Procedimentos gerais**

### **5.2.1 Procedimento geral para preparação dos disselenetos de diorganoíla 1a, d-k, m**

Em um balão de 2 bocas de 100 mL munido de agitação magnética e sob atmosfera inerte de nitrogênio, conectou-se um condensador de refluxo, adicionou-se magnésio metálico (0,75 g; 31mmol), cristais de iodo e THF (5 mL). Em seguida, com ajuda de um funil de adição de líquidos foram adicionados aproximadamente 17 % de uma solução do brometo de arila/alquila (30 mmol) em THF (25 mL). Após alguns minutos de agitação (ou seja, após ter desaparecido a coloração do iodo, indicando ter iniciado a reação), foi adicionado gota a gota o restante da solução de brometo de arila/alquila, e mantido sob agitação até que praticamente todo o magnésio fosse consumido. Em seguida, substituiu-se rapidamente o funil de adição de líquidos por um de adição de sólidos, através do qual se passou a adicionar selênio elementar (2,45 g; 31 mmol) em pequenas porções por um período de 30 min. Após o consumo de todo o selênio adicionou-se, cuidadosamente, uma solução saturada de cloreto de amônio até a completa neutralização do meio reacional. Deixou-se o sistema aberto durante a noite para que ocorresse a oxidação para disseleneto de diarila/dialquila. A reação foi extraída com acetato de etila (5 x 100 mL), seca sobre sulfato de magnésio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto, quando sólido, foi obtido puro após a recristalização em hexano.

### **5.2.2 Preparação do disseleneto de dibenzila 1l<sup>63</sup>**

Em um balão de 2 bocas de 50 mL, foi adicionado selênio elementar (0,20 g; 2,5 mmol), álcool etílico (0,87 mL; 15 mmol) e NaBH<sub>4</sub> (0,189 g; 5 mmol). Em seguida, adicionou-se 2mL de DMF e deixou-se reagir por alguns minutos. Após, adicionou-se a segunda porção de selênio elementar (0,20 g; 2,5 mmol) e, alguns minutos depois, foi adicionado o brometo de benzila (0,59 mL, 5 mmol). A reação procedeu por aproximadamente 1 h. O produto foi extraído com acetato de etila (3 x 5 mL), secou-se

---

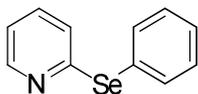
<sup>63</sup>Krief, A.; Derock, M. *Synlett* **2005**, 6, 1012.

sobre sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e o produto foi obtido puro com rendimento de 99%.

### 5.2.3 Procedimento geral para a síntese das 2-(organoseleno)piridinas 3a-c, e, h-i, n-u

Em um balão de 5 mL contendo o disseleneto de diorganoíla apropriado **1** (0,5 mmol) em glicerol (0,5 mL) sob atmosfera inerte de nitrogênio, foi adicionado o H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> 50 % m/m em H<sub>2</sub>O (0,1 mL). A reação foi deixada sob agitação por 30 min a 90 °C até o desaparecimento da coloração amarela. Após, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e a 2-cloropiridina correspondente **2** (1.0 mmol) foi adicionada à mistura reacional, que foi agitada pelo tempo necessário indicado na Tabela 3. Posteriormente, a reação foi recebida em água (20 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila como eluente em diferentes proporções.

#### 2-(fenilseleno)piridina (3a)



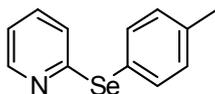
**Rendimento:** 0,113 g (96%); Óleo levemente amarelado.

**RMN <sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8,45-8,43 (m, 1H); 7,72-7,69 (m, 2H); 7,42-7,37 (m, 4H); 7,04-6,98 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 164,9; 158,8; 149,8; 136,6; 136,1; 129,7; 128,8; 124,2; 120,3.

**EM m/z (ab. rel., %):** 236 (21); 234 (100); 232 (59); 154 (20); 78 (50); 77 (23); 51 (44).

**2-(*p*-toluilseleno)piridina (3h)**



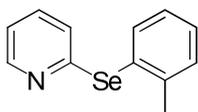
**Rendimento:** 0,112 g (90%); Óleo amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8,42 (ddd, *J* = 4,8; 1,9;0,9 Hz, 1H); 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,37 (ddd, *J* = 8,0; 6,1;1,9 Hz, 1H); 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,01-6,93 (m, 2H); 2,39 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 164,9; 159,4; 149,7; 139,1; 136,4; 130,5; 123,8; 120,1; 21,3.

**EM *m/z* (ab. rel., %):** 248 (100); 168 (21); 141 (4); 115 (7); 91 (55); 78 (73); 51 (53).

**2-(*o*-toluilseleno)piridina (3i)**



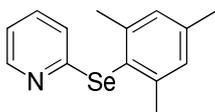
**Rendimento:** 0,116 g (93%); Óleo amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 8,40 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 7,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,35-7,28 (m, 3H); 7,17-7,13 (m, 1H); 6,98-6,95 (m, 1H); 6,87 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 2,44 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 158,4; 149,9; 142,4; 137,5; 136,4; 130,5; 129,5; 128,8; 126,9; 123,8; 120,2; 22,8.

**EM *m/z* (ab. rel., %):** 249 (21); 234 (25); 168 (100); 123 (6); 91 (33); 78 (19); 51 (17).

**2-(mesitilseleno)piridina (3n)**



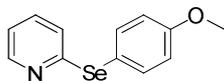
**Rendimento:** 0,131 g (95%); Óleo amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8,40 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 7,29 (dt, *J* = 7,9; 1,9 Hz, 1H); 7,02 (s, 2H); 6,95 (ddd, *J* = 7,4; 4,9; 1,0 Hz, 1H); 6,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 2,45 (s, 6H); 2,31 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 158,9; 149,7; 143,3; 139,3; 136,3; 128,8; 125,9; 121,8; 119,5; 24,0; 20,9.

**EM *m/z* (ab. rel., %):** 277 (13); 262 (18); 196 (100); 181 (59); 119 (36); 91 (22); 78 (14); 51 (13).

**2-((4-metoxil)seleno)piridina (3o)**



**Rendimento:** 0,113 g (97%); Sólido amarelo pálido.

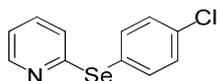
**P.F.:** 41-43 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 8,39-8,38 (m, 1H); 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,33 (dt, *J* = 7,9; 1,9 Hz, 1H); 6,96-6,89 (m, 4H); 3,81 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 160,4; 159,7; 149,6; 138,1; 136,3; 123,5; 119,9; 118,01; 115,4; 55,2.

**EM *m/z* (ab. rel., %):** 264 (100); 249 (21); 221 (12); 185 (25); 170 (17); 142 (13); 78 (54); 51 (30).

**2-((4-clorofenil)seleno)piridina (3p)**



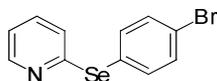
**Rendimento:** 0,124 g (92%); Óleo amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8,43 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,42 (dt, *J* = 7,7; 1,8 Hz, 1H); 7,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,06-7,02 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 157,9; 140,0; 137,3; 136,7; 135,2; 129,8; 126,0; 124,4; 120,7.

**EM *m/z* (ab. rel., %):** 268 (100); 233 (10); 232 (59); 189 (4); 154 (17); 117 (7); 78 (85); 51 (51).

**2-((4-bromofenil)seleno)piridina (3b)**



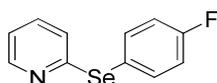
**Rendimento:** 0,150 g (96%); Óleo amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 8,39 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,38 (dt, *J* = 7,9; 1,9 Hz, 1H); 7,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,02-6,98 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 157,5; 149,7; 137,0; 136,5; 134,8; 129,5; 125,9; 124,1; 120,4.

**EM *m/z* (ab. rel., %):** 314 (74); 312 (96); 233 (26); 154 (28); 117 (15); 78 (100); 51 (60).

**2-((4-fluorfenil)seleno)piridina (3q)**



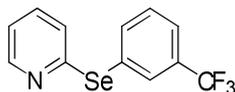
**Rendimento:** 0,121 g (96%); Óleo ligeiramente amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8,43 (ddd, *J* = 4,8; 1,9; 0,8 Hz, 1H); 7,69 (dd, *J* = 8,0; 5,4 Hz, 2H); 7,37 (dt, *J* = 7,9; 1,9 Hz, 1H); 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,02 (ddd, *J* = 7,4; 4,8; 0,8 Hz, 1H); 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 163,3 (d, *J*<sup>1</sup> (C-F) = 248,5 Hz); 158,6; 149,9; 138,4 (d, *J*<sup>3</sup> (C-F) = 8,2 Hz); 136,7; 123,9; 122,5 (d, *J*<sup>4</sup> (C-F) = 3,4 Hz); 120,5; 116,9 (d, *J*<sup>2</sup> (C-F) = 21,6 Hz).

**EM *m/z* (ab. rel., %):** 252 (100); 250 (61); 172 (16); 95 (10); 78 (84); 51 (52).

**2-((3-(trifluorometil)fenil)seleno)piridina (3r)**



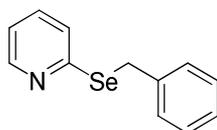
**Rendimento:** 0,140 g (93%); Óleo amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8,44 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,85 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,48-7,42 (m, 2H); 7,11-7,04 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 156,6; 150,0; 138,7; 136,8; 131,9 (q, *J*<sup>3</sup> (C-F) = 4,2 Hz); 131,6 (q, *J*<sup>2</sup> (C-F) = 32,0 Hz); 129,7; 129,2; 125,2 (q, *J*<sup>3</sup> (C-F) = 3,7 Hz); 125,0; 123,5 (q, *J*<sup>1</sup> (C-F) = 273,0 Hz); 121,0.

**EM *m/z* (ab. rel., %):** 302 (94); 282 (13); 145 (12); 78 (100); 51 (56).

**2-(benzil)seleno)piridina (3s)**



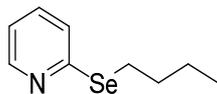
**Rendimento:** 0,115 g (93%); Óleo ligeiramente amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ = 8,48 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,42-7,35 (m, 3H); 7,27-7,15 (m, 4H); 7,00 (ddd, *J* = 7,3; 4,9; 1,1 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ = 155,4; 149,9; 138,9; 135,9; 128,9; 128,4; 126,7; 125,28; 120,4; 29,1.

**EM *m/z* (ab. rel., %):** 249 (8); 168 (80); 105 (2); 91 (100); 78 (15); 51 (11).

**2-(butilseleno)piridina (3t)**



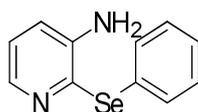
**Rendimento:** 0,075 g (70%); Óleo amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 8,44 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,42 (dt, *J* = 7,9; 1,9 Hz, 1H); 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,00 (ddd, *J* = 7,2; 4,8; 0,9 Hz, 1H); 3,19 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,77 (qui, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,46 (sex, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 155,9; 149,8; 135,9; 125,4; 120,1; 32,3; 25,7; 23,1; 13,6.

**EM *m/z* (ab. rel., %):** 215 (20); 186 (19); 159 (64); 134 (36); 78 (100); 51 (29).

**3-amino-2-(fenilseleno)piridina (3u)**



**Rendimento:** 0,108 g (87%); Sólido ligeiramente marrom.

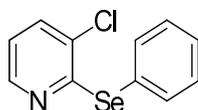
**P.F.:** 87-89 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 7,95 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H); 7,41-7,39 (m, 2H); 7,19-7,18 (m, 3H); 7,00 (dd, *J* = 7,9; 4,4 Hz, 1H); 6,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 4,20 (bs, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 144,7; 140,0; 138,2; 131,6; 129,8; 129,1; 126,9; 124,1; 121,4.

**EM *m/z* (ab. rel., %):** 249 (100); 234 (11); 169 (67); 115 (14); 78 (45); 77 (50); 66 (68); 51 (33).

**3-cloropiridina-2-(fenilseleno)(3c)**



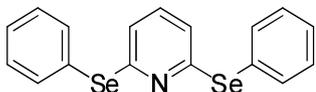
**Rendimento:** 0,117 g (87%); Óleo amarelo.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 8,18 (dd, *J* = 4,6; 1,5 Hz, 1H); 7,66-7,64 (m, 2H); 7,48 (dd, *J* = 7,9; 1,5 Hz, 1H); 7,38-7,33 (m, 3H); 6,94 (dd, *J* = 7,9; 4,6 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 155,8; 147,8; 136,4; 135,7; 131,1; 129,1; 128,7; 127,1; 121,1.

**EM *m/z* (ab. rel., %):** 270 (45); 268 (100); 234 (9); 154 (13); 117 (14); 78 (6); 77 (32); 51 (29).

### 2,6-bis(bisfenilseleno)piridina (3e)



**Rendimento:** 0,086 g (44%); Sólido amarelo.

**P.F.:** 89-91 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 7,70-7,68 (m, 4H); 7,42-7,35 (m, 6H); 7,07 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 159,3; 136,9; 136,3; 129,7; 129,0; 127,6; 120,5.

**EM *m/z* (ab. rel., %):** 391 (72); 389 (69); 310 (28); 234 (95); 207 (21); 157 (62); 153 (75); 127 (28); 115 (28); 78 (20); 77 (100); 51 (39).

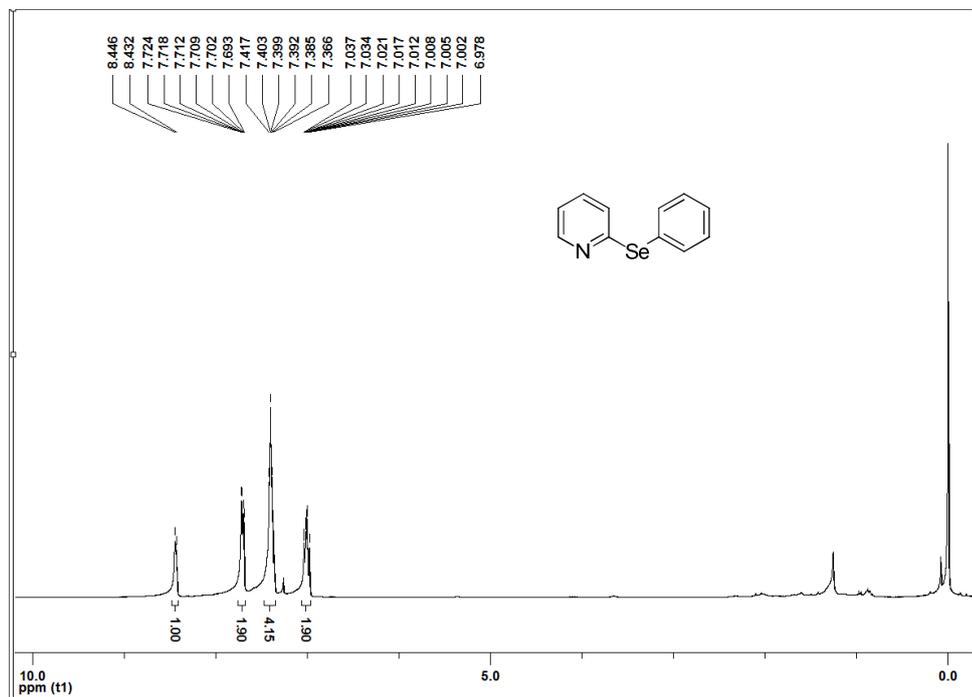
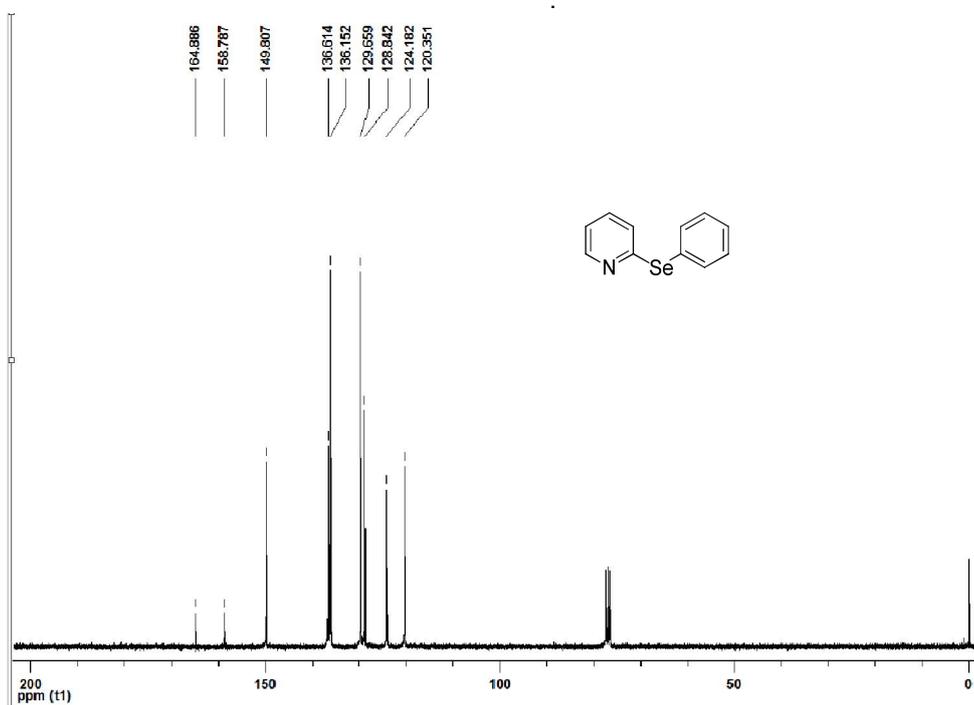
#### 5.2.4 Reutilização do sistema H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>/glicerina

Após o término da reação, foi adicionada uma mistura 95% v/v hexano/acetato de etila (5 mL). A reação foi posta sob agitação magnética por 3 min.; após a separação das fases, foi utilizada uma pipeta de Pasteur para remoção da fase orgânica superior, que foi recolhida em um segundo balão. Este processo foi realizado por mais 2 vezes. O balão contendo o sistema H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>/glicerina foi colocado no rota-evaporador e sob vácuo para remoção do solvente residual proveniente da extração. Em seguida, foi adicionado o disseleneto de difenila (0,5 mmol), a reação foi posta sob atmosfera inerte de nitrogênio e aquecida a 90 °C por 30 min. Após o descolorimento da mistura reacional, seguiu-se o procedimento geral para síntese de 2-(organoseleno)piridinas.

# Espectros Seleccionados

---

## 6. ESPECTROS SELECCIONADOS

Figura 9: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3aFigura 10: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3a.

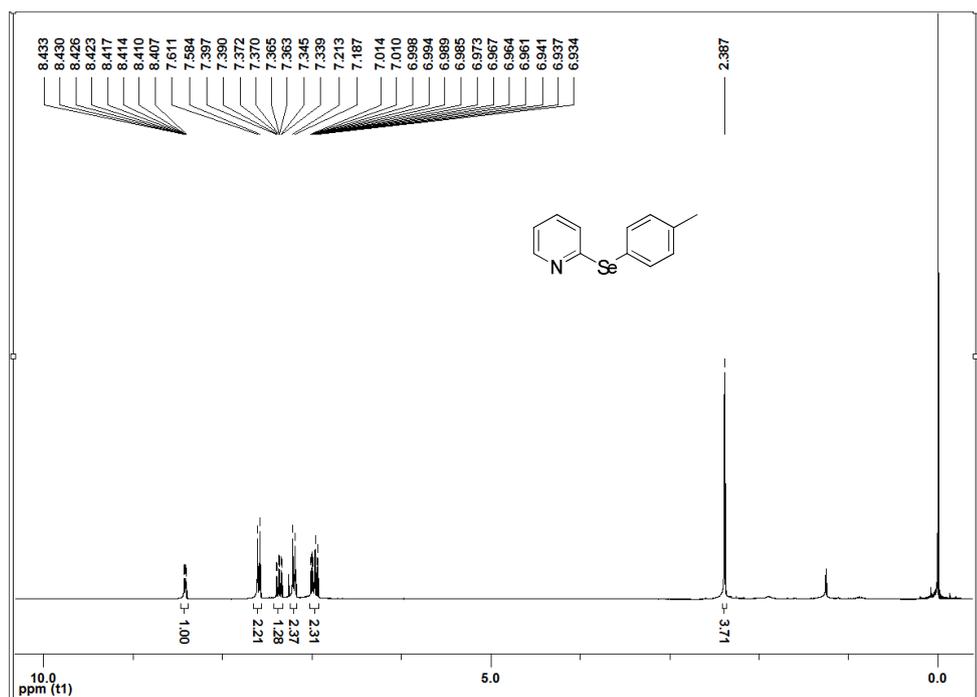


Figura 11: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3h.

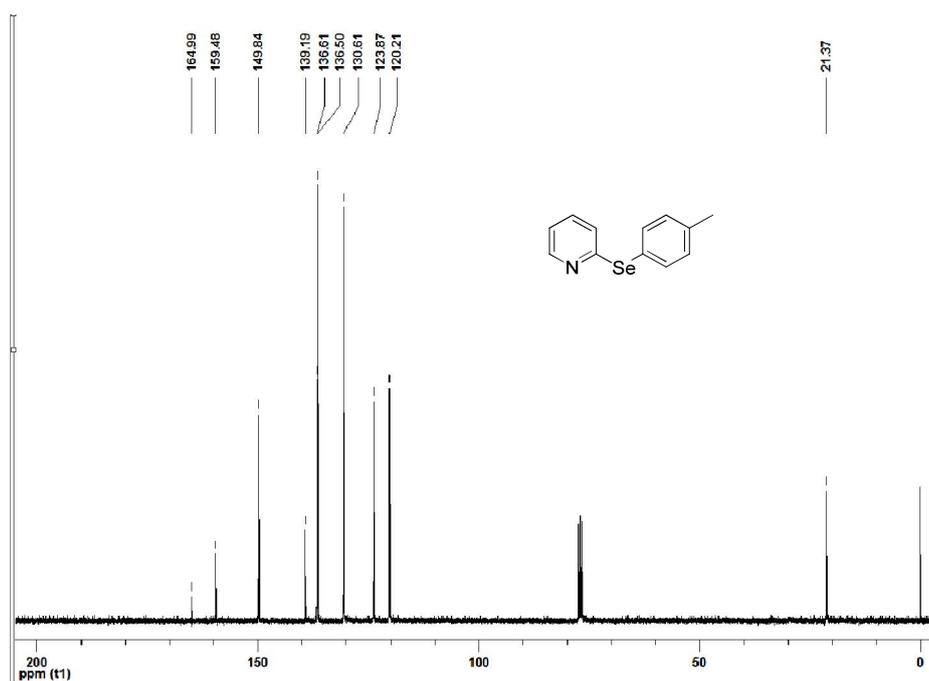


Figura 12: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3h.

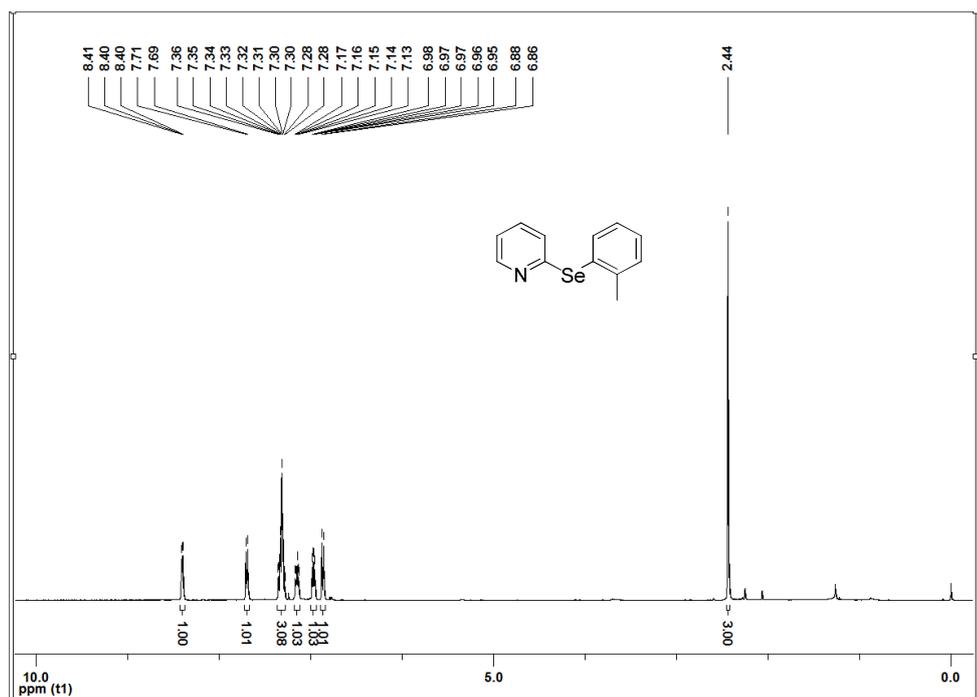


Figura 13: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3i.

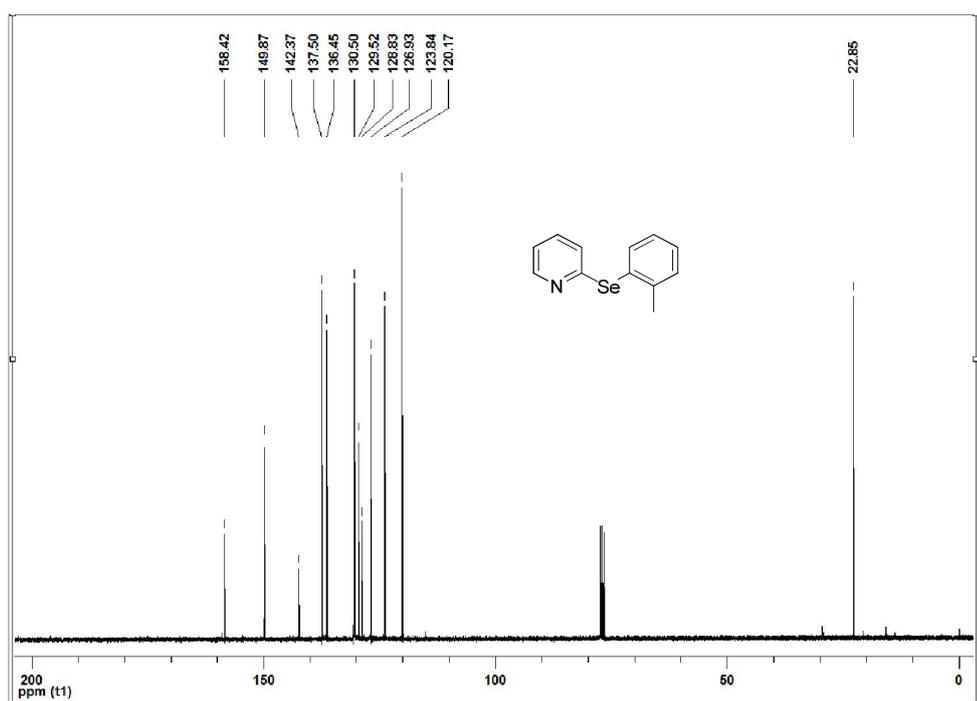


Figura 14: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3i.

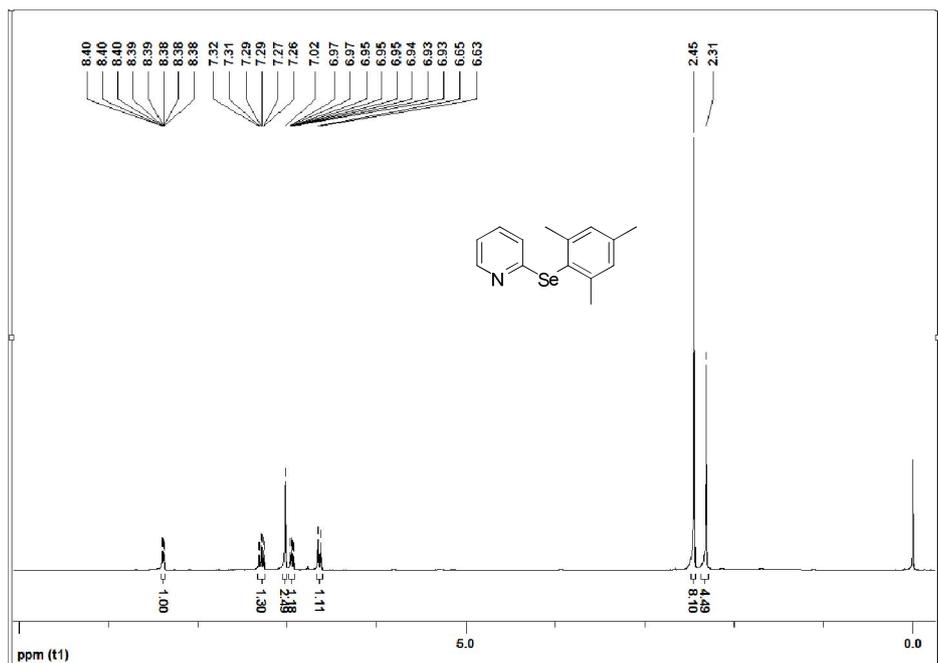


Figura 15: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3n.

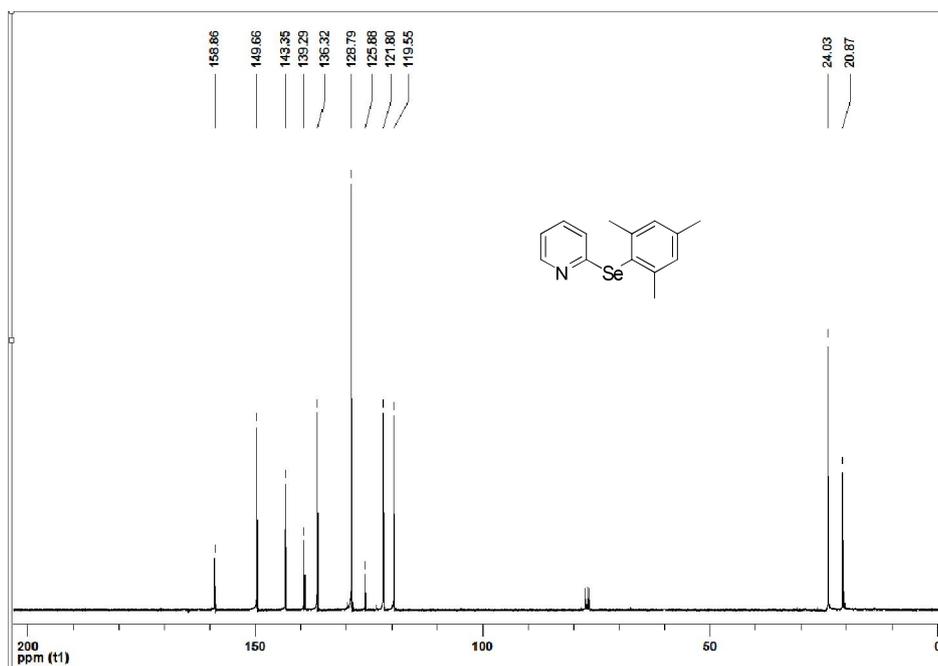


Figura 16: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3n.

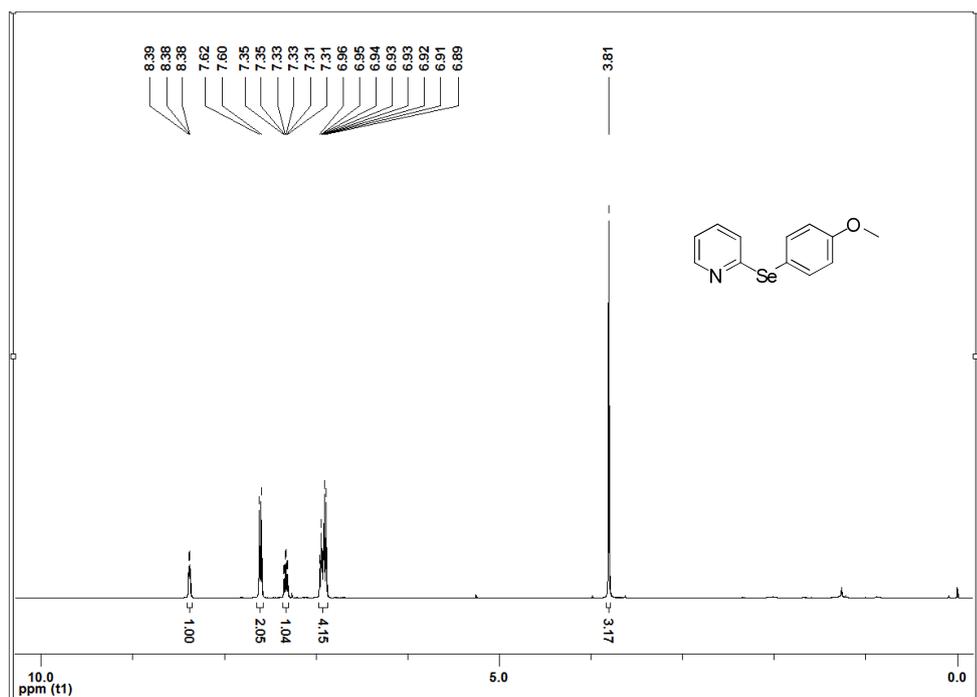


Figura 17: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3o.

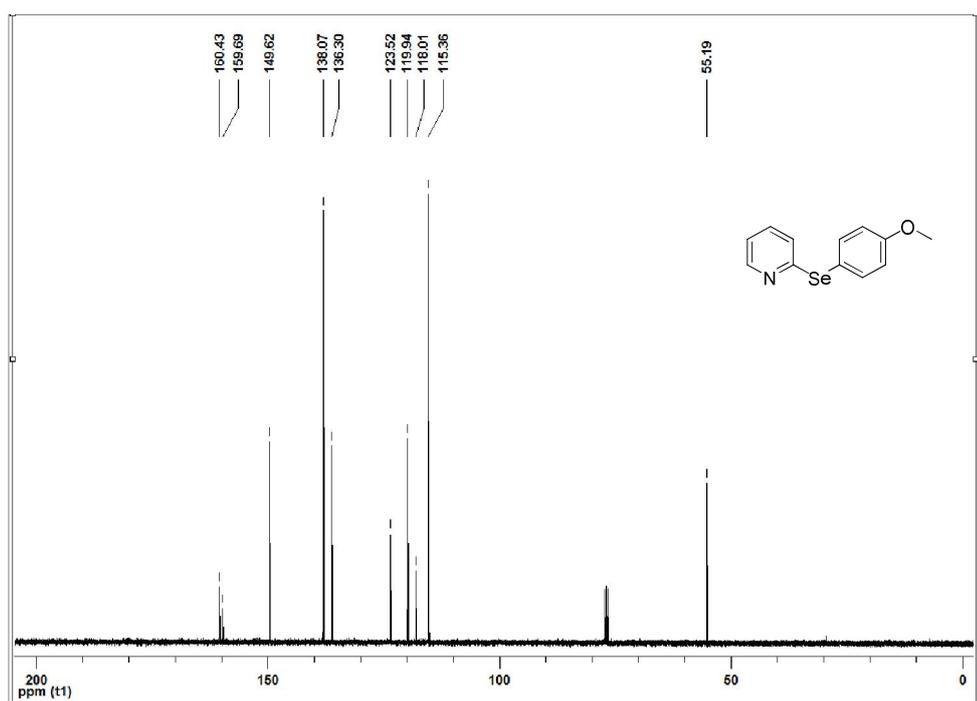


Figura 18: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3o.

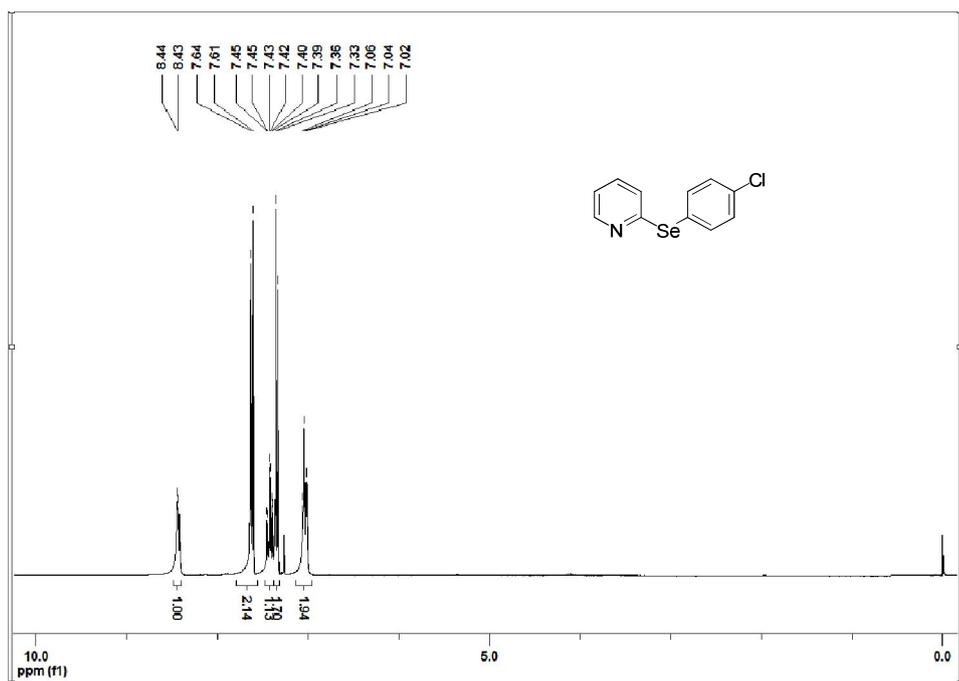


Figura 19: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3p.

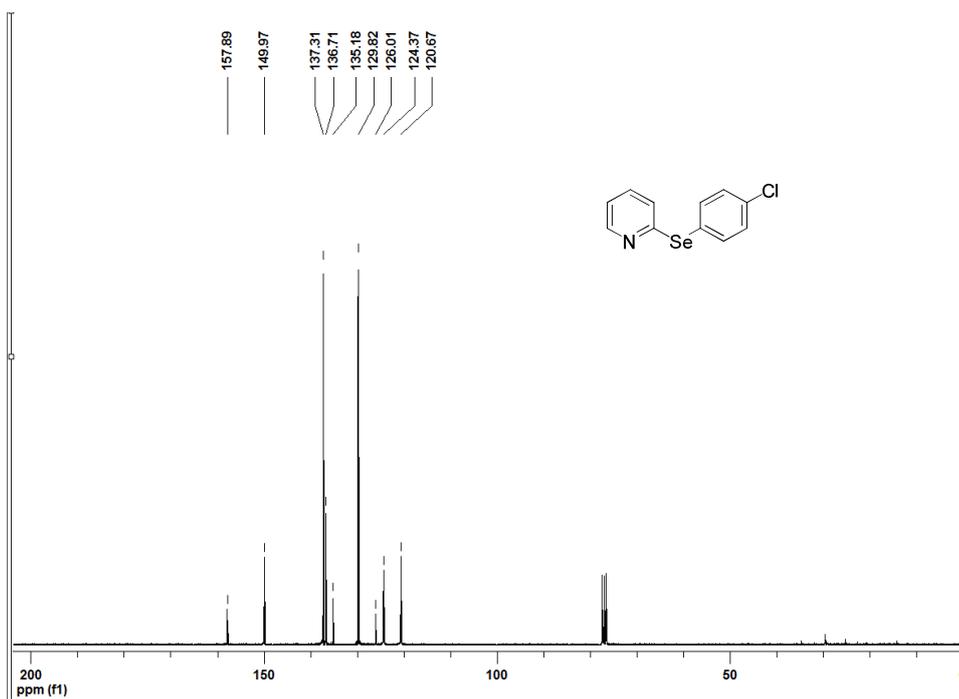


Figura 20: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3p.

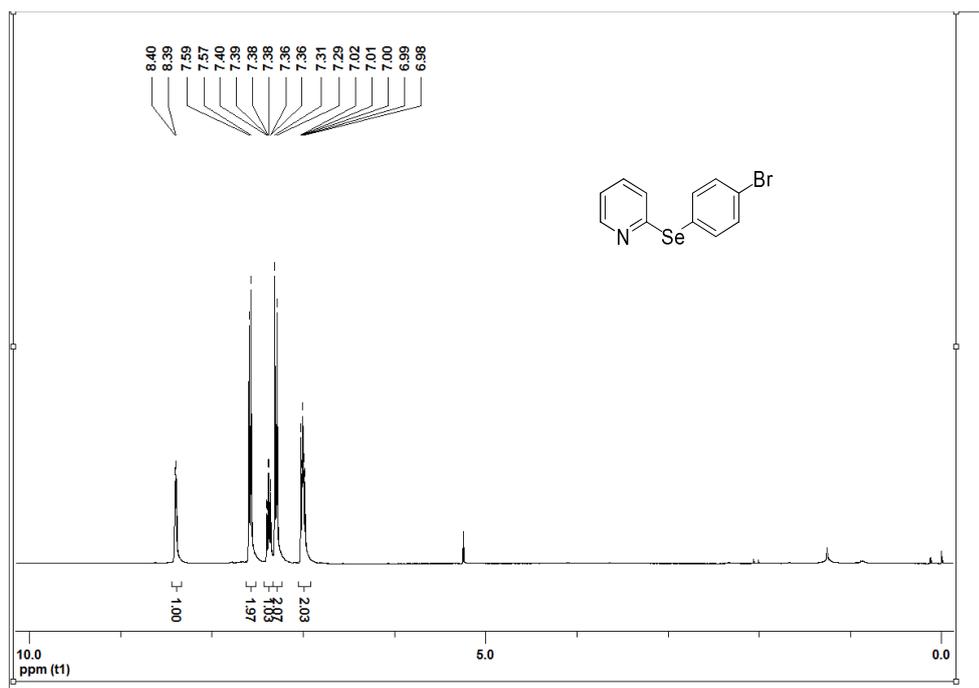


Figura 21: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3b**.

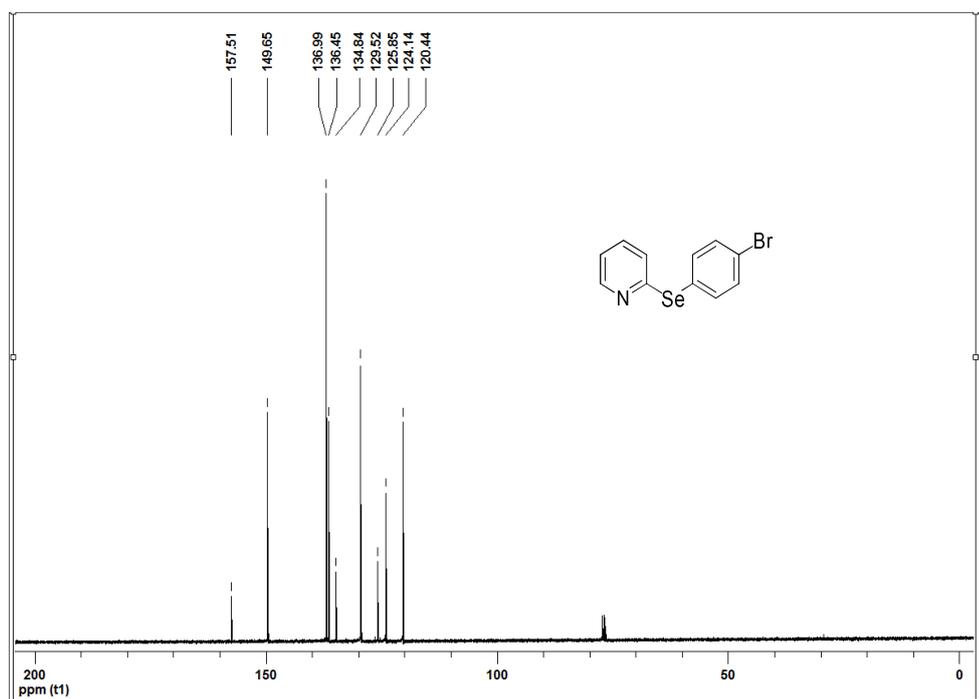


Figura 22: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **3b**.



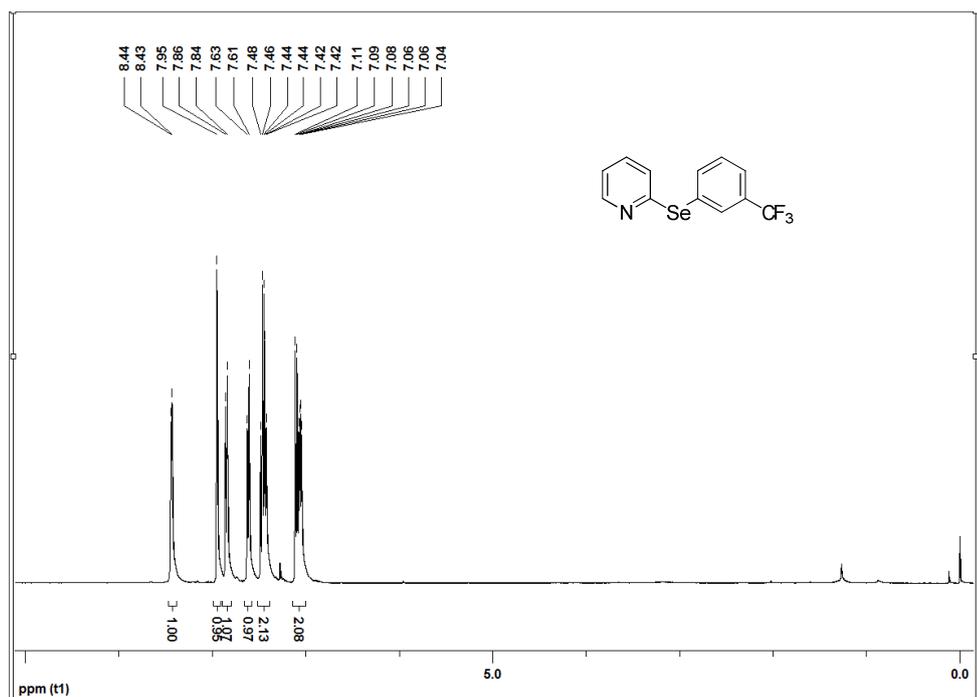


Figura 25: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3r.

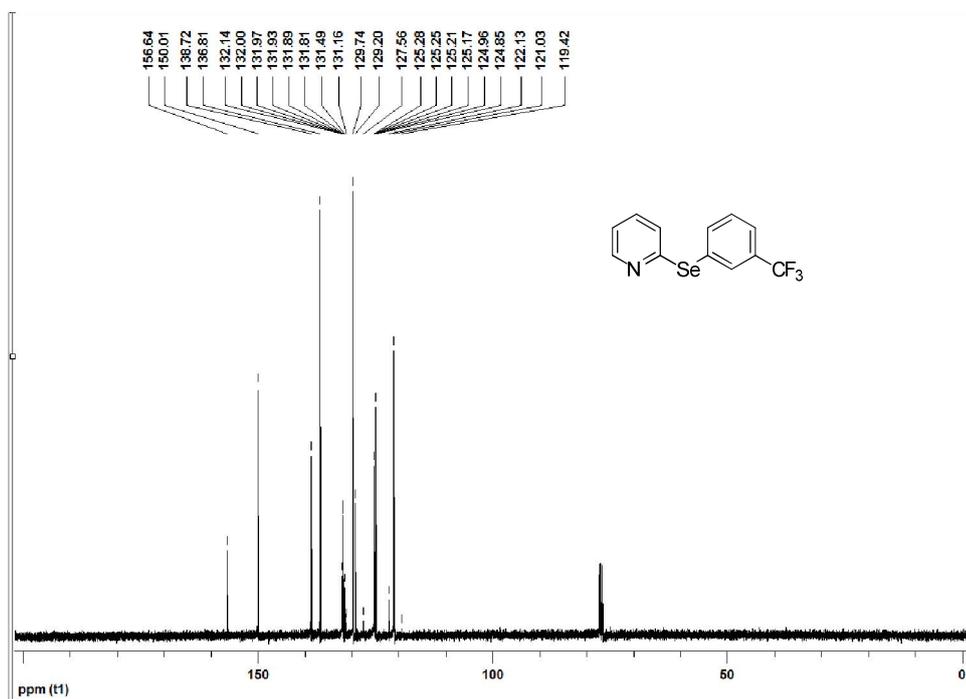


Figura 26: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3r.



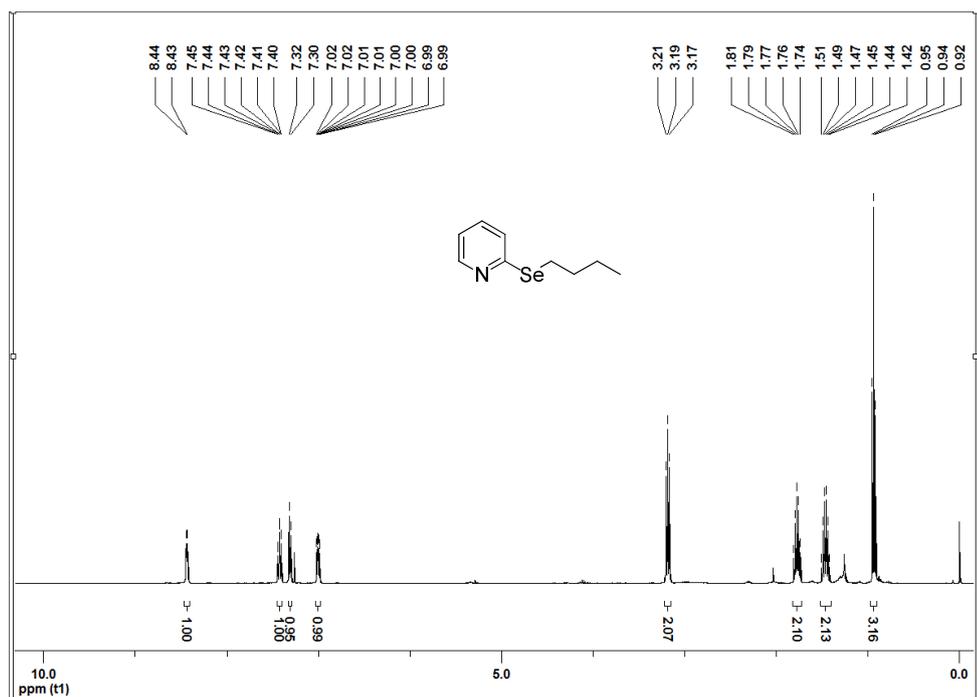


Figura 29: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3t.

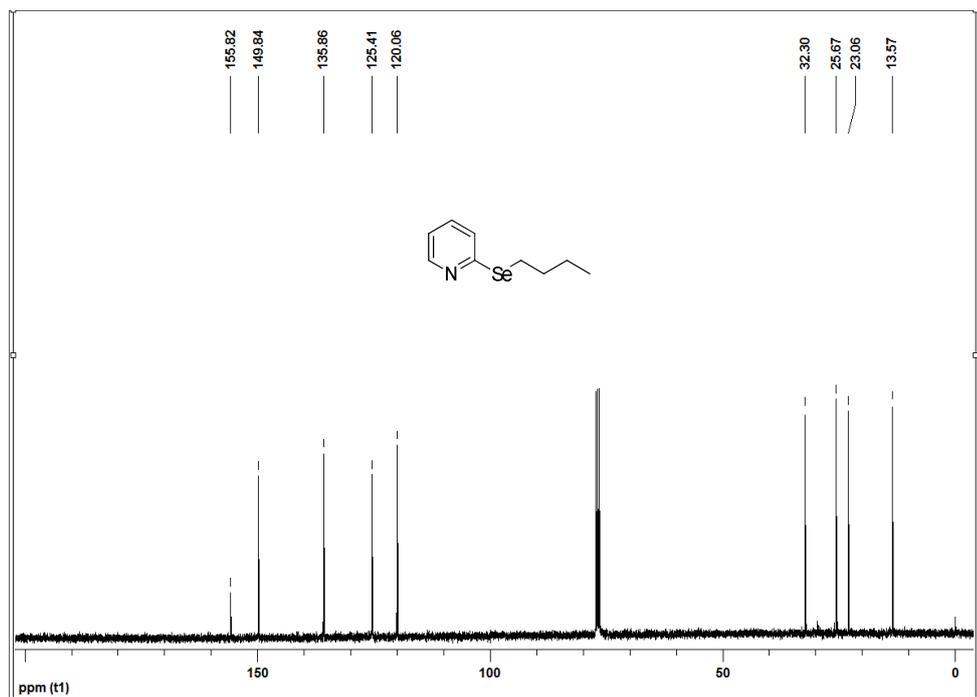


Figura 30: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3t.

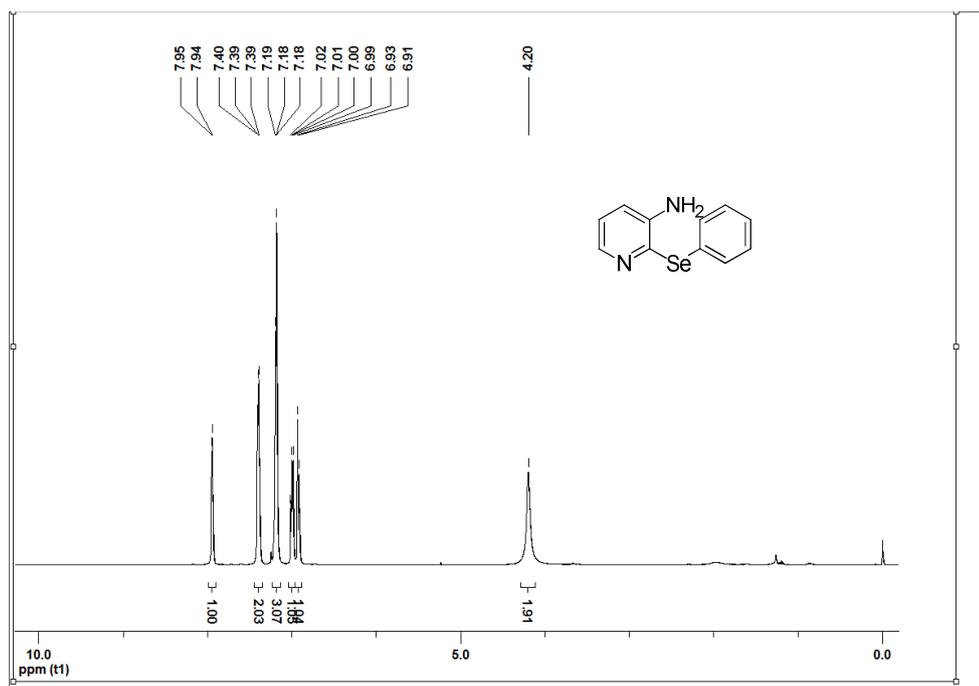


Figura 31: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3u.

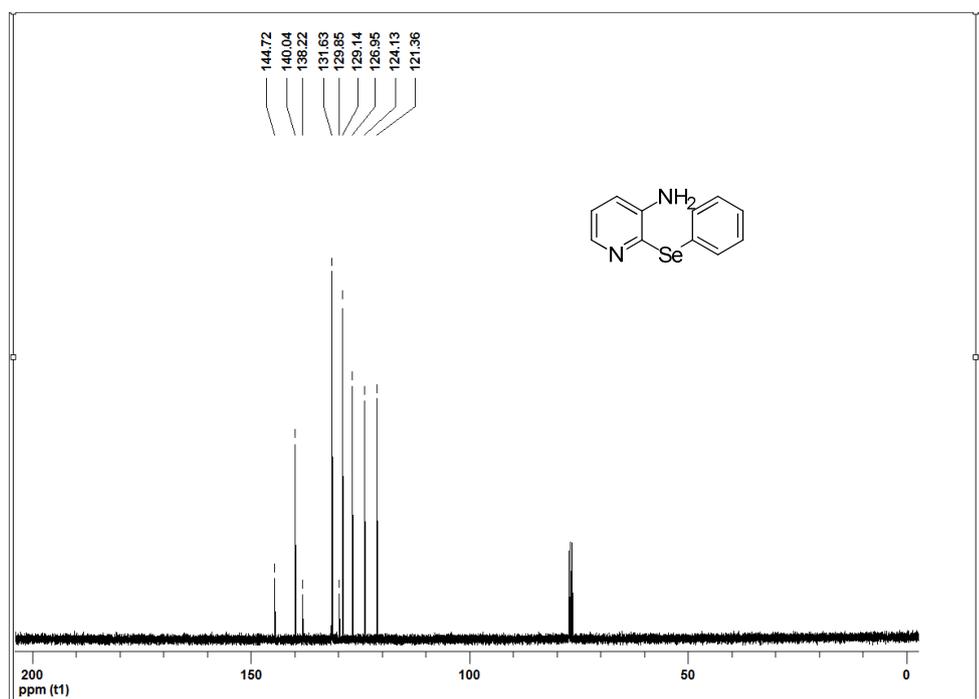


Figura 32: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3u.

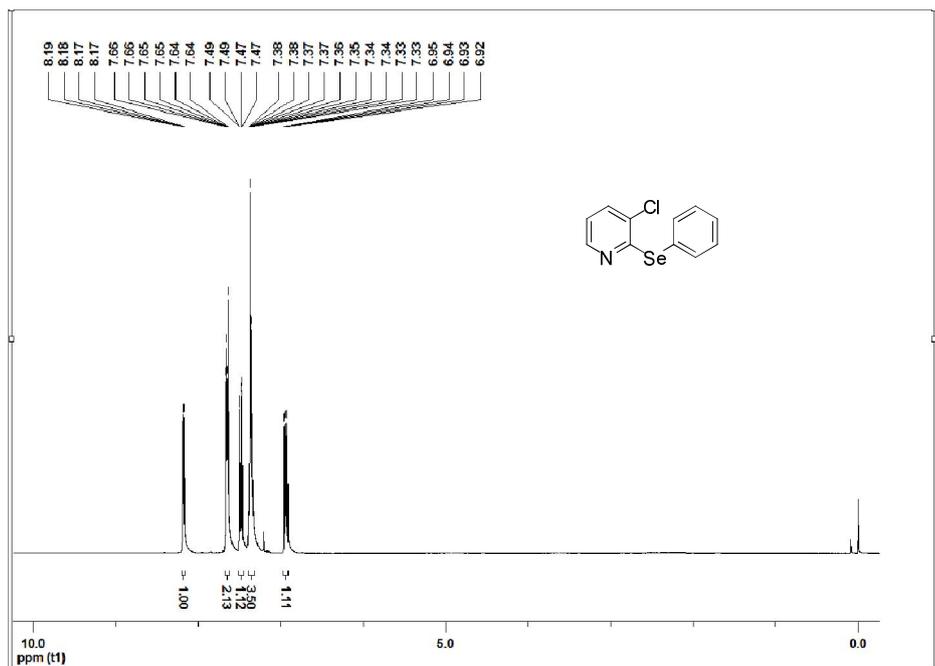


Figura 33: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3c.

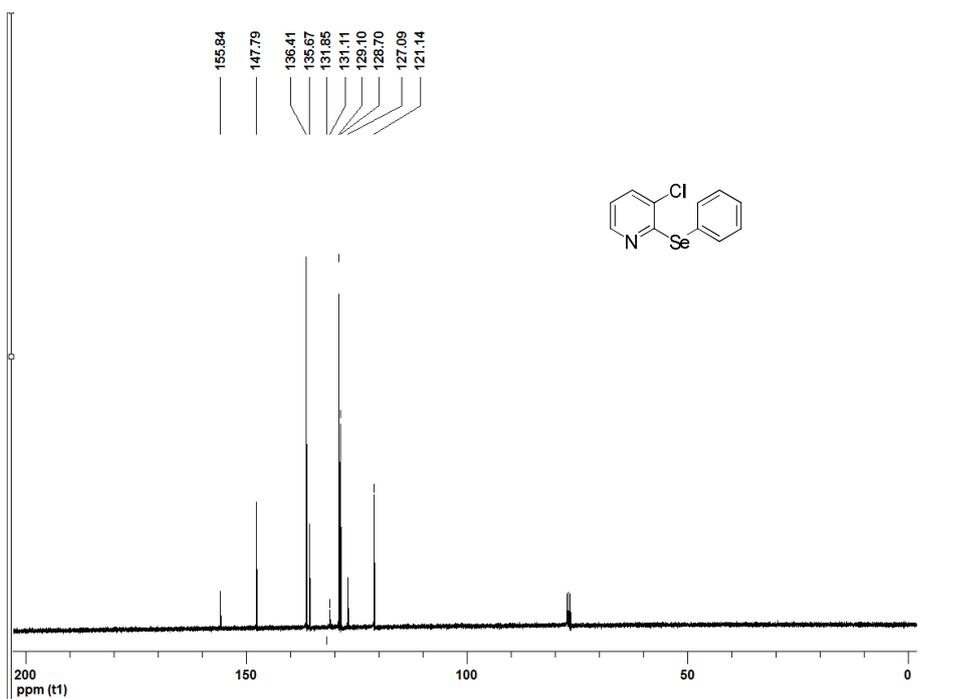


Figura 34: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3c.

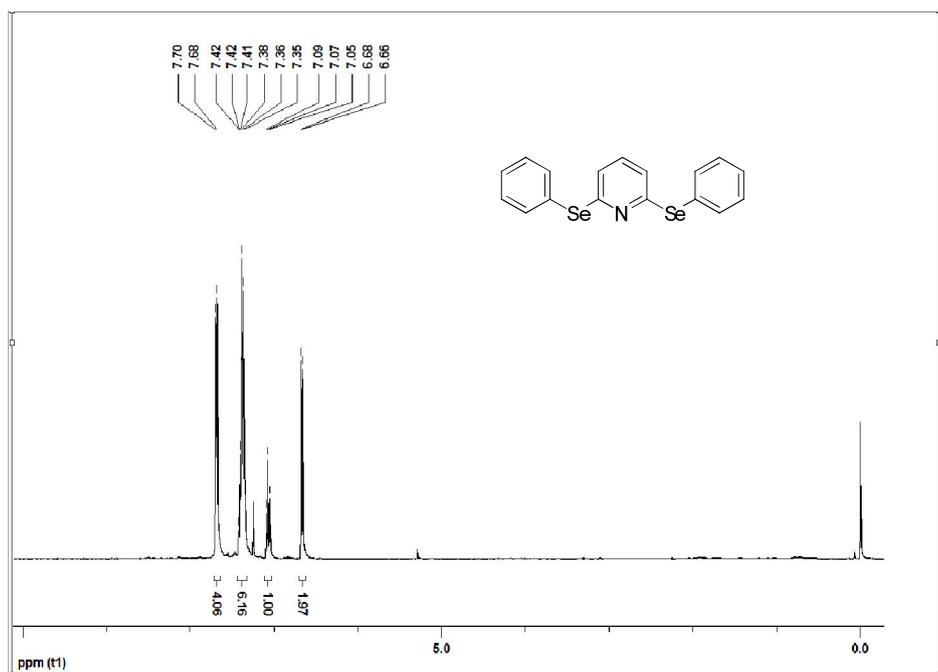


Figura 35: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3e.

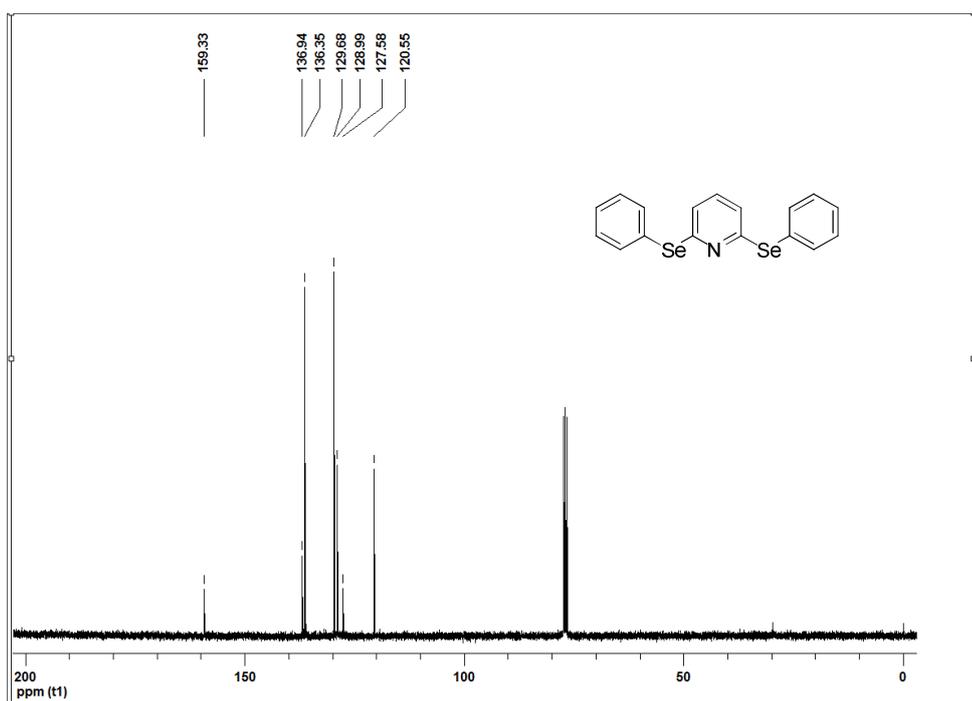


Figura 36: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 3e.

# Referências Bibliográficas

---

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry* Wiley/VCH, Weinheim, **2010**. (b) Henry G. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6043.
2. (a) Lincoln, K. M.; Richardson, T. E.; Rutter, L.; Gonzalez, P.; Simpkins, J. W.; Green, K. N. *Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 919. (b) Cid, J. M.; Tresadern, G.; Veja, J. A.; de Lucas, A. I.; Matesanz, E.; Iturrino, L.; Linares, M. L.; Garcia, A.; Andrés, J. I.; Macdonald, G. J.; Oehlrich, D.; Lavreysen, H.; Megens, A.; Ahnaou, A.; Drinkenburg, W.; Mackie, C.; Pype, S.; Gallacher, D.; Trabanco, A. A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8770. (c) Fugel, W.; Oberholzer, A. E.; Gschloessl, B.; Dzikowski, R.; Pressburger, N.; Preu, L.; Pearl, L. H.; Baratte, B.; Ratin, M.; Okun, I.; Doerig, C.; Kruggel, S.; Lemcke, T.; Meijer, L.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 264. (d) Sevrioukova, I. F.; Poulos, T. L. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3733 (e) Francisco, W.; Pivatto, M.; Danuello, A.; Regasini, L. O.; Baccini, L. R.; Young, M. C. M.; Lopes, N. P.; Lopes, J. L. C.; Bolzani, V. S. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 408.
3. Lie, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, 2006.
4. Katritzky, A. R.; Taylor, R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, *47*, 1.
5. (a) Katritzky, A. R.; Fan, W.-Q. *Heterocycles* **1992**, *34*, 2179. (b) Abramovitch, R. A.; Saha, J. G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, *6*, 229.
6. Trécourt, F.; Mallet, M.; Morgin, O.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6173.
7. Zhang, S.; Liao, L. -Y.; Zhang, F.; Duan, X. -F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2720.
8. Yang, S. Wu C.; Ruan, M.; Yang, Y.; Zhao, Y.; Niu, J.; Yang, W.; Xu, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4288.
9. Noonan, G. M.; Dishington, A. P.; Pink, J.; Campbell, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3038.
10. Zimmermann, E. G.; Thurow, S.; Freitas, C. F.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Molecules* **2013**, *18*, 4081.
11. Seus, N.; Saraiva, M. T.; Alberto, E. E.; Savegnago, L.; Alves, D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10419.
12. Libero, F. M.; Xavier, M. C. D.; Victoria, F. N.; Nascente, P. S.; Savegnago, L.; Perin, G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3091.

13. Alves, D.; Lara, R. G.; Contreira, M. E.; Radatz, C. S.; Duarte, L. F. B.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3364.
14. Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M. R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 40.
15. (a) Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Bronze, M. R.; Constantino, L. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2013**, *169*, 885. (b) Mugesh, G.; du Mont, W. –W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.
16. Fischer, W. *J. Chem. Edu.* **2001**, *78*, 1333.
17. (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (b) Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1199.
18. (a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry In Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000; (b) Devillanova, F. A. *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006; (c) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649; (d) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277.
19. (a) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409. (b) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11347 (c) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. (e) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1921.
20. Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley/VCH: Weinheim, 2011.
21. (a) Sperança, A.; Godoi, B.; Souza, A. C. G.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 36. (b) Godoi, B.; Sperança, A.; Back, D. F.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3469 (c) Ghorai, M. K.; Nanaji, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3867. (d) Kedarnath, G.; Jain, V. K. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 1409.
22. Sperança, A.; Godoi, B.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Synlett* **2013**, *24*, 1125.
23. Eom, D.; Park, S.; Park, Y.; Lee, K.; Hong, G.; Lee, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2672.
24. Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, R. M.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 40.

25. Alves, D.; Lara, R. G.; Contreira, M. E.; Radatz, C. S.; Duarte, L. F. B.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3364.
26. Farhanullah; Agarwal, N.; Goel, A.; Ram, V. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2983.
27. Stenersen, J. *Chemical pesticides: mode of action and toxicology*; CRC: New York, 2004.
28. Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2642.
29. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Bartoli, D.; Balduccio, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4883.
30. Bhasin, K. K.; Doomra, S.; Kaur, G.; Arora, E.; Singh, N.; Nagpal, Y.; Kumar, R.; Rishu; Klapoetke, T. M.; Mehta, S. K. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2008**, *183*, 992.
31. Taniguchi, N.; Onami, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 915.
32. Kumar, S.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5400.
33. Hafez, S. H. A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2010**, *36*, 370.
34. (a) Müller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3235. (b) Wendel, A.; Fausel, M.; Safayhi, H.; Otter, R. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3241.
35. Hodage, A. S.; Prabhu, C. P.; Phadnis, P. P.; Wadawale, A.; Priyadarsini, K. I.; Jain, V. K. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *720*, 19.
36. Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9846.
37. Reich, H.J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 22.
38. Toshimitsu, A.; Owada, H.; Uemura, S.; Okano, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5037.
39. Toshimitsu, A.; Owada, H.; Terao, K.; Uemura, S.; Okano, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3796.
40. Browne, D. M.; Niyomura, O.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3169.
41. Sharpless, K.B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 697.
42. (a) Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 347; (b) Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12469.
43. Krafft, F.; Lyons, R. E. *Ber.* **1894**, *17*, 1763.
44. H. Rheinboldt in Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1955.
45. Bird, M. L.; Challenger, F. *J. Chem. Soc.* **1942**, 570.
46. Chu, S. H.; Günther, W. H. H.; Mautner, H. G. *Biochem. Prepn.* **1963**, *10*, 153.
47. Günther, W. H. H. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1202.

48. Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*; Wiley/VCH: Weinheim, 2007.
49. Farias, L. A.; Fávoro, D. I. T. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1089.
50. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, J. M.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123.
51. Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley/VCH: Weinheim, 2011.
52. Jessop, P. G. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1391.
53. Pagliaro, M.; Rossi, M. *The Future of Glycerol: New Usages for a Versatile Raw Material*, RSC Green Chemistry Series: Cambridge, 2008.
54. Álvarez, A. E. D.; Cadierno, V. *Appl. Sci.* **2013**, *3*, 55.
55. Mota, C. J. A.; da Silva, C. X. A.; Gonçalves, V. L. C.; *Quim. Nova* **2009**, *32*, 639.
56. <http://www.naturalchem.com/TheGlycerinePlant.html>, (Acessado em junho de 2013)
57. Gu, Y.; Jérôme, F.; *Green Chem.* **2010**, *12*, 1127.
58. (a) Gonçalves, L. C.; Fiss, G. F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6772 (b) Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Savegnago, L.; Alves, D. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1030.
59. Gonçalves, L. C. C.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3475.
60. Bachhav, H. M.; Bhagat, S. B.; Telvekar, V. N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5697.
61. Thurow, S.; Webber, R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3215.
62. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: New York, 1980.
63. Krief, A.; Derock, M. *Synlett* **2005**, *6*, 1012.

Anexos

---