

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



Novas Metodologias para a Síntese de  
Selenetos de Diarila usando-se Anilinas  
ou Sais de Arenodiazônio

VANESSA GENTIL RICORDI

Pelotas, 22 de julho de 2015

Vanessa Gentil Ricordi

# Novas Metodologias para a Síntese de Selenetos de Diarila usando-se Anilinas ou Sais de Arenodiazônio

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

Orientador: Diego Alves

Pelotas, 22 de julho de 2015

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada “Novas Metodologias para a Síntese de Selenetos de Diarila usando-se Anilinas ou Sais de Arenodiazônio”, de autoria de Vanessa Gentil Ricordi.

**Banca Examinadora:**

.....

Prof. Dr. Diego Alves – UFPel

.....

Prof. Dr. Gilson Zeni – UFSM

.....

Prof. Dr. Rafael Luque Alvarez Sotomayor – Universidade de Cordoba

.....

Prof. Dr. Gelson Perin - UFPel

*Dedico esta tese aos meus pais, Saulo e Gladinei pela dedicação em minha educação, proteção e carinho. A minha irmã e melhor amiga Cristiani pelo imenso apoio, incentivo e companheirismo. O meu eterno agradecimento pelos esforços realizados para que eu pudesse estudar e ser feliz.*

*Amo vocês.*

***Ao Laerte, pelo imenso amor, paciência e ajuda nos momentos difíceis, por sempre me incentivar e me dar força para tornar os meus sonhos em realidade. Essa conquista também é sua. Agradeço aos teus pais, Arlei e Leda, por me receberem como uma filha e por todo suporte para completarmos os nossos estudos.***

***Amo vocês.***

## **AGRADECIMENTOS**

*A Deus por iluminar o meu caminho e me permitir chegar até aqui.*

*Ao Prof. Dr. Diego Alves, meu orientador, pela oportunidade, ensinamentos, confiança, paciência e amizade.*

*Aos Profs. do PPGQ, em especial aos Profs. Drs. Eder João Lenardão, Gelson Perin, Raquel Jacob, Lucielli Savegnago e Ricardo Schumacher pelos ensinamentos transmitidos.*

*As amigas Lóren, Francine, Débora, Renata Lara, Daiane, Natalia pela amizade e apoio durante o curso.*

*Aos meus colegas de laboratório: Lóren, Samuel, Angelita, Maiara, Natalia, Sérgio, Daiane, Mariana, Bruna G., Beatriz, Renata, Manoela, Pedro, Felipe, David, Roberta, Gabriel, Eric, Eduardo, Bianca, Nathalia, Bruna I., Bruna M., Marcelo, Monalisa, Alessandra, Juliano, Juliana Britto (espero não ter esquecido o nome de ninguém), pela amizade, companheirismo, conversas e muitas risadas, as quais tornaram os meus dias no laboratório muito melhores.*

*Aos alunos Samuel, Felipe, Renata Balaguez e Camilo pela ajuda na realização deste projeto.*

*Aos demais colegas do nosso grupo de pesquisa por toda a amizade e troca de conhecimento.*

*Aos Professores Oscar e Luciano da Universidade Federal de Santa Maria pela gentileza de me receber em seus laboratórios e aos seus alunos pela boa recepção, paciência, disposição para dividir o espaço comigo e principalmente pela amizade recebida.*

*A UFRGS e UFSM pelas análises de RMN.*

*A Universidade Federal de Pelotas e ao Programa de Pós-Graduação em Química pela oportunidade de realizar a pós-graduação.*

*A secretária do PPGQ, Djanira pelo apoio e amizade constantes.*

*As agencias financiadoras FAPERGS, CNPq, CAPES e FINEP pelos auxílios concedidos.*

*A CAPES pela bolsa de doutorado.*

*A todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram pra que eu realizasse o doutorado.*

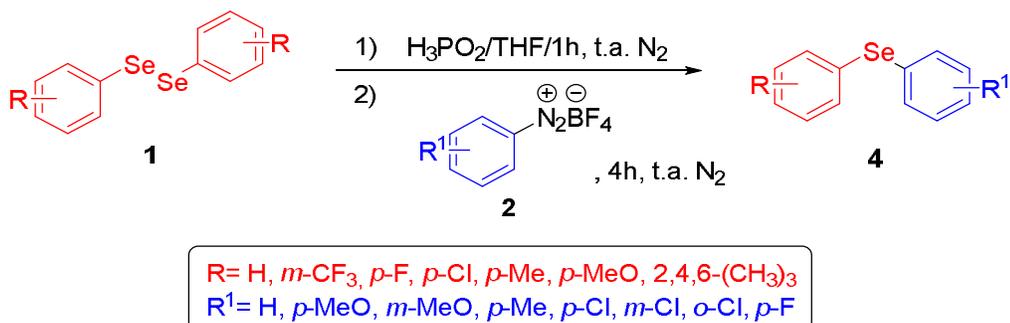
## RESUMO

Título: **Novas Metodologias para a Síntese de Selenetos de Diarila usando-se Anilinas ou Sais de Arenodiazônio.**

Autora: Vanessa Gentil Ricordi

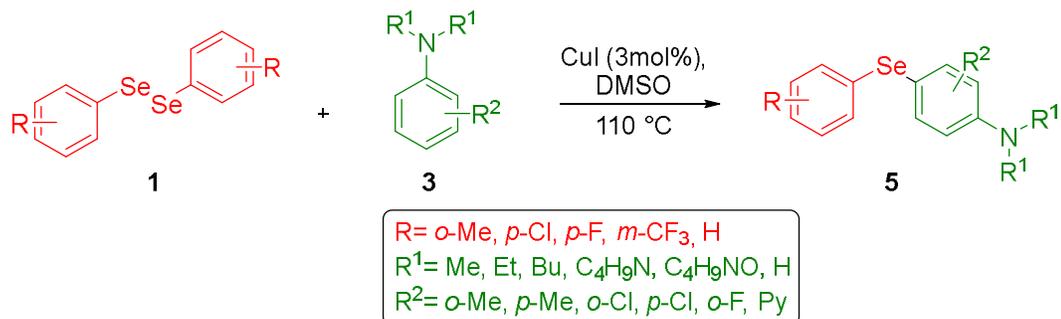
Orientador: Prof. Dr. Diego Alves

Neste trabalho, foram desenvolvidas duas metodologias para a síntese de selenetos de diarila. Na primeira metodologia descrevemos a reação de sais de arenodiazônio **2** com arilselenóis, gerados *in situ* pela reação de disselenetos de diarila **1** com ácido hipofosforoso ( $\text{H}_3\text{PO}_2$  - 50% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ), usando THF como solvente. A reação ocorreu a temperatura ambiente e sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . Foram sintetizados diferentes selenetos de diarila em bons rendimentos (63-80%) (Esquema 1).



Esquema 1

A segunda metodologia desenvolvida foi a arilselenação de anilinas através da reação de acoplamento direto entre disselenetos de diarila **1** e anilinas **3** na presença de  $\text{CuI}$  (3 mol%) e DMSO a 110 °C em atmosfera aberta. Através deste método foram obtidas diferentes selanilanilinas com bons rendimentos (46-93%) e excelente seletividade (Esquema 2).



**Esquema 2**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado em Química

Pelotas, 22 de julho de 2015

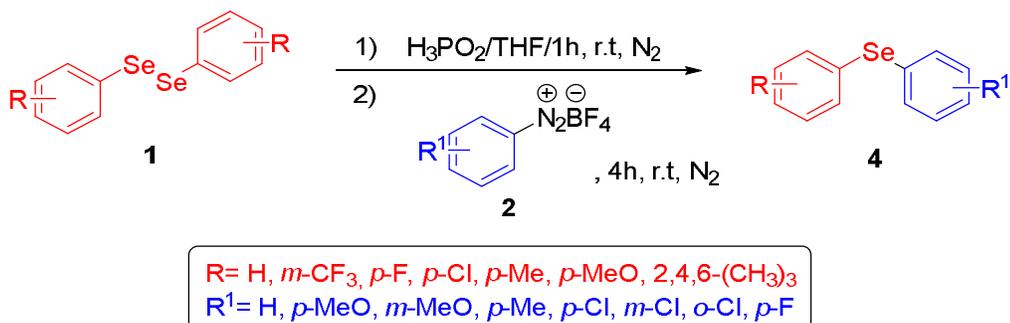
## ABSTRACT

Title: New Methodologies for the Synthesis of Diaryl Selenides using Anilines or Arenediazonium Salts.

Author: Vanessa Gentil Ricordi

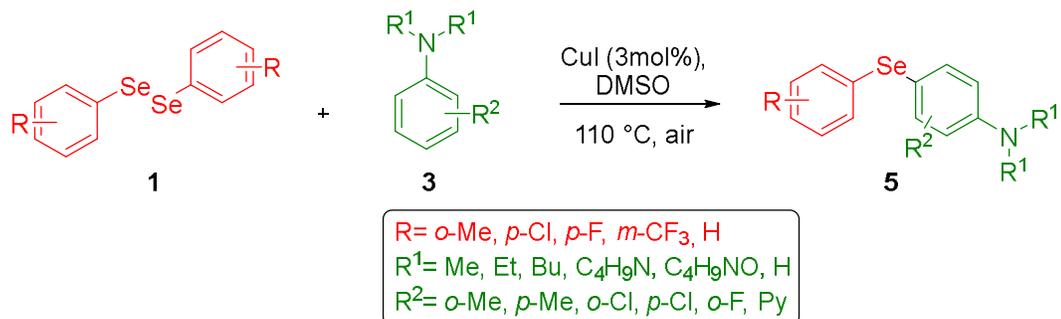
Academic Advisor: Prof. Dr. Diego Alves

In this work were developed two methodologies for the synthesis of diaryl selenides. The first methodology describe the reaction of arenediazonium salts **2** with arylselenenols, generated *in situ* by reaction between a diaryl diselenides **1**, hypophosphorous acid ( $\text{H}_3\text{PO}_2$  – 50 wt% in water), using THF as solvent. The reaction occurred at room temperature under  $\text{N}_2$ . A range of diaryl selenides was synthesized in good yield (63-80%) (Scheme 1).



Scheme 1

In the second methodology was developed the arylselenation of anilines by direct coupling reaction of diaryl diselenides **1** with anilines **3** in the presence of  $\text{CuI}$  (3 mol%) and DMSO at  $110\text{ }^\circ\text{C}$  in air. Through this method, different selanylanilines were obtained with good yields (46-93%) and excellent selectivity (Scheme 2).



**Scheme 2**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
 PhD Thesis in Chemistry  
 July 22, 2015

# ÍNDICE

Resumo.....	viii
Abstract.....	x
Lista de Tabelas.....	xiv
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	xvii
INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
Capítulo 1. Revisão da Literatura.....	6
1. Síntese de Selenetos de diorganoila .....	7
1.1 Metodologias mais utilizadas para a obtenção de selenetos orgânicos.....	7
1.1.1 Catálise por metais de transição.....	7
1.1.2 Outras metodologias.....	20
1.1.2 Direta calcogenação de arenos.....	24
Capítulo 2. Apresentação e discussão dos resultados.....	31
2.1. Síntese de selenetos de diarila utilizando o ácido hipofosforoso como agente redutor na presença de sais de arenodiazônio.....	32
2.1.1. Otimização das condições reacionais, através da reação do disseleneto de difenila <b>1a</b> com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio <b>2a</b> .....	33
2.2. Reação de acoplamento direto para síntese de arilselanil anilinas.....	42
2.2.1. Otimização das condições reacionais, através da reação entre disseleneto de difenila <b>1a</b> e a N,N-dimetilanilina <b>3a</b> .....	42
Considerações Finais.....	52
Capítulo 3. Parte Experimental.....	54
3.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	55
3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	55
3.1.2 Ponto de Fusão.....	55
3.1.3 Espectrometria de Massas.....	55
3.1.4 Solventes e Reagentes.....	56
3.2. Procedimento geral para as Reações de Substituição Nucleofílica Aromática (SNAr).....	56

3.3. Procedimento geral para as Reações de direta arilselenação de anilinas catalisadas por Cul.....	60
Referências Bibliográficas.....	66
Capitulo 4. Espectros Seleccionados.....	72

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Otimização da reação utilizando tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio <b>2a</b> .....	32
<b>Tabela 2.</b> Variabilidade da reação entre sais de diazônio e benzenosselenóis gerados <i>in situ</i> .....	34
<b>Tabela 3.</b> Otimização da condição reacional utilizando <i>N,N</i> -dimetilanilina <b>3a</b> .....	42
<b>Tabela 4.</b> Variabilidade da reação com diferentes anilinas substituídas e com disselenetos de diarila substituídos.....	44

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Selenetos orgânicos com importante atividade biológica.....	3
Figura 2. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4a em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	38
Figura 3. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 4a em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	39
Figura 4. Espectro de massas do composto 4a.....	39
Figura 5. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5a em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	48
Figura 6. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5a em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	49
Figura 7. Espectro de massas do composto 5a.....	49
Figura 8. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4a em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	71
Figura 9. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 4a em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	71
Figura 10. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4b em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	72
Figura 11. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 4b em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	72
Figura 12. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4c em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	73
Figura 13. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 4c em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	73
Figura 14. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4d em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	74
Figura 15. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 4d em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	74
Figura 16. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4e em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	75
Figura 17. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 4e em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	75
Figura 18. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4f em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	76
Figura 19. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 4f em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	76
Figura 20. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4g em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz.....	77
Figura 21. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 4g em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	77
Figura 22. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4h em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	78
Figura 23. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 4h em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	78
Figura 24. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4i em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	79
Figura 25. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 4i em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	79
Figura 26. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4j em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	80
Figura 27. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 4j em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	80
Figura 28. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4k em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	81
Figura 29. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 4k em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	81
Figura 30. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4l em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	82
Figura 31. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 4l em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	82
Figura 32. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4m em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	83
Figura 33. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 4m em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	83
Figura 34. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4n em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	84
Figura 35. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 4n em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	84
Figura 36. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5a em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	85

Figura 37. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5a em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	85
Figura 38. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5b em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz.....	86
Figura 39. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5b em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	86
Figura 40. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5c em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	87
Figura 41. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5c em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	87
Figura 42. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5e em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	88
Figura 43. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5e em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	88
Figura 44. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5f em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	89
Figura 45. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5f em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	89
Figura 46. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5g em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	90
Figura 47. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5g em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	90
Figura 48. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5h em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	91
Figura 49. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5h em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	91
Figura 50. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5i em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	92
Figura 51. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5i em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	92
Figura 52. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5j em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	93
Figura 53. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5j em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	93
Figura 54. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5k em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	94
Figura 55. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5k em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	94
Figura 56. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5l em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	95
Figura 57. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5l em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	95
Figura 58. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5m em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	96
Figura 59. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5m em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	96
Figura 60. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5n em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	97
Figura 61. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5n em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	97
Figura 62. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5o em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	98
Figura 63. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5o em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	98
Figura 64. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5p em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	99
Figura 65. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5p em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	99
Figura 66. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 5q em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	100
Figura 67. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto 5q em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.....	100

## LISTA DE SIGLAS E ABREVEATURAS

THF – Tetraidrofurano  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - Diclorometano  
DMSO – Dimetilsulfóxido  
MeCN – Acetonitrila  
DMF – Dimetilformamida  
DMC - Dimetilcarbonato  
EtOH - Etanol  
[bmim][BF<sub>4</sub>] - tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazol  
[Bmim][PF<sub>6</sub>] - hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazol  
[bmim][SeO<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)] - metilseleneto de 1-butil-3-metilimidazol  
PEG-600 – Polietilenoglicol 600  
PEG-400 – Polietilenoglicol 400  
H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> – Ácido Hipofosforoso  
TFA - Ácido Trifluoracético  
CuI – Iodeto de cobre (I)  
CuBr – Brometo de Cobre (I)  
CuCl – Cloreto de Cobre (I)  
Cu<sub>2</sub>O – Óxido de Cobre (I)  
CuCl<sub>2</sub> – Cloreto de Cobre (II)  
CuO NPs – Óxido de Cobre (II) nanopartículas  
CuS – Sulfeto de Cobre (II)  
CuSO<sub>4</sub> – Sulfato de Cobre (II)  
CuF<sub>2</sub> – Fluoreto de Cobre (II)  
FeF<sub>3</sub> – Fluoreto de Ferro (III)  
Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> - Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0)  
PdCl<sub>2</sub>(dppf) – dicloreto de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] de Paládio (II)  
Pd(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> – Trifluoracetato de Paládio (II)  
Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – Carbonato de Prata  
CsCO<sub>3</sub> – Carbonato de Césio  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – Carbonato de Potássio  
Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – Carbonato de Sódio

KOH – Hidróxido de Potássio  
CsOH – Hidróxido de Césio  
NaO*t*-Bu – *tert*-butóxido de Sódio  
NaBH<sub>4</sub> – Borohidreto de Sódio  
TBAB - Brometo de tetra-*n*-butilamônio  
TMSO – Tetrametileno sulfóxido  
DBQ – 3,3',5,5'-tetra-*tert*-butildifenoquinona  
DNB – 1,3-dinitrobenzeno  
Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – Óxido de Alumínio  
K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> – Persulfato de Potássio  
1,10-Phen – 1,10-Fenantrolina  
NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> - Etilenodiamino  
Py - Piridina  
S<sub>N</sub><sub>Ar</sub> – Substituição Nucleofílica Aromática  
RMN <sup>1</sup>H- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio  
RMN <sup>13</sup>C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono  
TMS – Tetrametilsilano  
MO – Micro-ondas

---

## **INTRODUÇÃO E OBJETIVOS**

---

## 1. INTRODUÇÃO

Descoberto em 1817 pelo químico sueco J. J. Berzelius, o elemento Selênio (Se) pertence à família dos calcogênios, juntamente com os elementos oxigênio (O), enxofre (S), telúrio (Te) e Polônio (Po). Este elemento pode se apresentar sob quatro estados de oxidação: selenato ( $\text{Se}^{+6}$ ), selenito ( $\text{Se}^{+4}$ ), selênio elementar ( $\text{Se}^0$ ) e seleneto ( $\text{Se}^{-2}$ ), sendo este último de grande interesse na química orgânica. Além de ser considerado um micronutriente e pelo importante papel que desenvolve em funções biológicas, há um grande interesse na síntese de compostos orgânicos contendo selênio.<sup>1</sup> Na literatura há relatos de que o primeiro composto orgânico com selênio em sua estrutura foi sintetizado por volta de 1850, mas foi a partir de 1970 que as pesquisas sobre estes compostos se intensificaram, os quais vêm sendo extensivamente estudados e utilizados, observando-se o grande número de livros e artigos de revisão nas últimas décadas.<sup>2</sup>

Dentre as diversas moléculas orgânicas contendo selênio, podemos destacar os selenetos arílicos pela vasta aplicabilidade em síntese orgânica, como por exemplo apresentarem-se como importantes grupos de saída em reações de eliminação oxidativa para a síntese de olefinas,<sup>3</sup> bem como, pôr estes selenetos de diarila estarem presentes na estrutura de moléculas com elevado potencial biológico, sendo que muitas delas apresentam atividades biológicas como: anticâncer, antitumoral, antiviral, antimicrobiana e antioxidante, sendo alguns

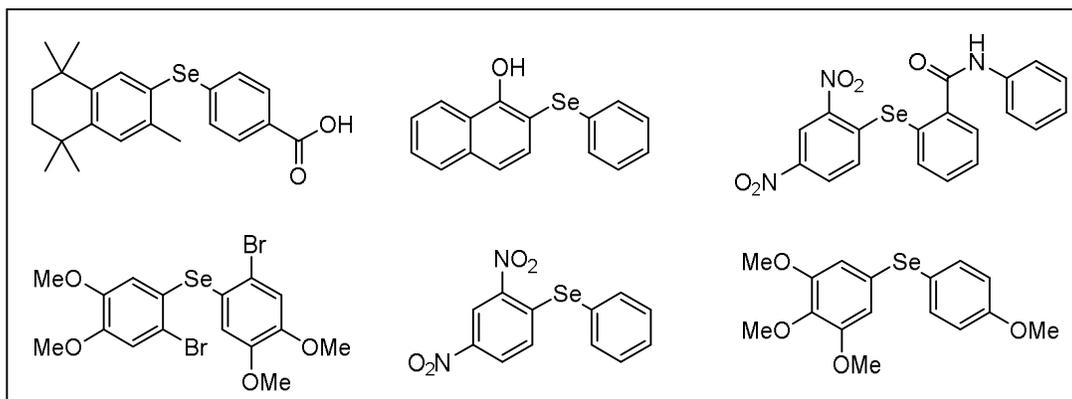
---

<sup>1</sup> (a) Mugeshe, G.; Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (c) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 1313. (d) Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1199.

<sup>2</sup> (a) Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292. (b) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (c) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *11*, 1649. (d) Wirth, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1. (e) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8447. (f) Krief, A. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, **1995**; Vol. *11*, Chapter 13. (g) Liotta, D. Em *Organoselenium Chemistry*. Wiley: New York, **1987**. (h) Devillanova, F. A. Em *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, **2006**. (i) Alberto, E. E.; Braga, A. L. Em *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Derek, W. J.; Risto, L., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **2011**.

<sup>3</sup> (a) Jones, D. N.; Mundy, D.; Whitehouse, R. D. *Chem. Comm.* **1970**, 86. (b) Grieco, P. A.; Myashita, M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 120. (c) Petraghani, N.; Ferraz, H. M. C. *Synthesis* **1978**, 476. (d) Reich, H. J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 22. (e) Toshimitsu, A.; Owada, H.; Terao, K.; Uemura, S.; Okano, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3796.

exemplos são apresentados na Figura 1.<sup>4</sup> Além destas importantes aplicações, o grande interesse nestes compostos, ocorre também por estas estruturas serem atraentes intermediários sintéticos,<sup>5</sup> úteis na catálise assimétrica,<sup>6</sup> na química de materiais<sup>7</sup> e também pela sua utilização em líquidos iônicos.<sup>8</sup>



**Figura 1.** Selenetos orgânicos com importante atividade biológica.

Para a obtenção desta classe de compostos são descritas diversas metodologias, as quais, baseiam-se principalmente em dois tipos de reações: (a) as nucleofílicas, na qual ocorre a geração de espécies nucleofílicas de selênio ( $\text{ArSe}^-$ ) que reagem com haletos de arila, e/ou sais de diazônio; (b) as Eletrofílicas, no qual acontece o emprego de espécies eletrofílicas de selênio ( $\text{ArSe}^+$ ) em

<sup>4</sup> (a) Lima, D. P. et. al. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4669. (b) Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13455. (c) Anderson, C. M.; Hallberg, A.; Hogberg, T. *Adv. Drug. Res.* **1996**, *28*, 65. (d) Goudgaon, N. M.; Naguib, F. N.; Kouni, M. H.; Schinazi, R. F. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4250.

<sup>5</sup> (a) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1986**. (b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry*; p 208; Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, **2000**.

<sup>6</sup> (a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021. (b) Braga, A. L.; Paixao, M. W.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635. (c) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11347. (d) Andrade, L. H.; Silva, A. V.; Milani, P.; Koszelewski, D.; Kroutil, W. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2043. (e) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirtch, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409.

<sup>7</sup> (a) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A.; Schneider, P. H. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 715. (b) Samb, I.; Bell, J.; Toullec, P. Y.; Michelet, V.; Leray, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1182. (c) Goswami, S.; Hazra, A.; Chakrabarty, R.; Fun, H-K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4350. (d) Tang, B.; Xing, Y.; Li, P.; Zhang, N.; Yu, F.; Yang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11666.

<sup>8</sup> (a) Kim, H. S.; Kim, Y. J.; Lee, H.; Park, K. Y.; Lee, C.; Chin, C. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4300. (b) Lenardão, E. J.; Feijó, J. O.; Thurow, S.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5215. (c) Lenardão, E. J.; Borges, E. L.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1919. (d) Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7439. (e) Thurow, S.; Pereira, V. A.; Martinez, D. M.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 640. (f) Alberto, E. E.; Rossato, L. L.; Alves, S. H.; Alves, D.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1001.

nucleófilos fortes como reagentes de Grignard e arilítio.<sup>9</sup> Entretanto, alguns destes métodos requerem elevadas temperaturas e pressão, várias etapas reacionais, uso de solventes tóxicos, utilização de agentes redutores metálicos como sódio e lítio, longos tempos reacionais, altas concentrações de precursores catalíticos e muitas vezes obtêm-se o produto em rendimentos moderados.<sup>10</sup>

Em vista da importância e aplicabilidade destes compostos busca-se nos dias de hoje o desenvolvimento de metodologias mais simples e com condições reacionais amenas para a obtenção dos selenetos orgânicos. Sendo assim, reações catalisadas por metais de transição tem se mostrado uma ferramenta versátil para a síntese de selenetos de diarila, os quais são obtidos a partir de condições reacionais brandas.<sup>11</sup> Sais de cobre são economicamente viáveis, e em quantidades catalíticas, ausência de aditivos e ligantes, podem promover a síntese de selenetos de diarila em ótimos rendimentos e curtos tempos reacionais. Por outro lado, a geração de espécies nucleofílicas de selênio podem ser realizadas eficientemente na presença de agentes redutores alternativos a metais como Na, Li. Neste sentido, o ácido hipofosforoso (H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>) tem se mostrado bastante eficiente como agente redutor,<sup>12</sup> bem como para clivagem de disselenetos de diarila, como descrito na literatura.<sup>13</sup>

Diante do que foi exposto e devido ao nosso interesse crescente em reações para a síntese de selenetos de diarila, resolvemos explorar o desenvolvimento de

---

<sup>9</sup> (a) Mugesh, G.; Singh, H. B. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 226. (b) Kumar, S.; Singh, H. B.; Wolmershauser, G. *Organometallics* **2006**, *25*, 382. (d) Millois, C.; Diaz, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1705. (d) Kumar, S.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5400. (e) Evers, M. J.; Christiaens, L. E.; Renson, M. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5196.

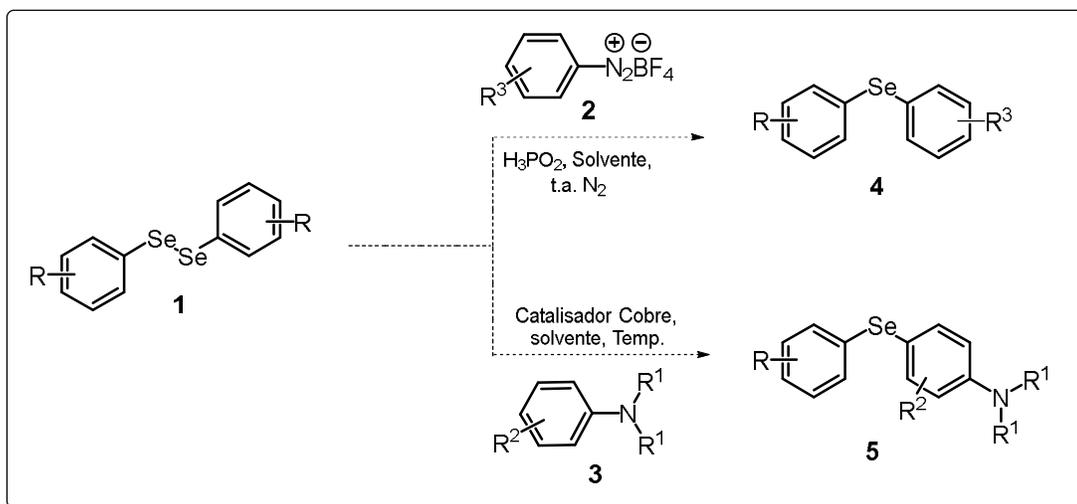
<sup>10</sup> (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4975. (b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4289. (c) Rossi, R. A.; Penenory, A. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4580. (d) Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4667. (e) Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485. (f) Krief, A.; Derock, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3083. (g) Gujadhur, R. K.; Venkataraman, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 81. (h) Ouchi, A.; et. al. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8700. (i) Ogawa, A.; Kobiki, Y.; Kawaguchi, S.; Ohe, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1141.

<sup>11</sup> Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.

<sup>12</sup>(a) Kornblum, N. *Org. Syn.* **1941**, *21*, 30; (b) Kornblum, N.; Iffland, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2137.; (c) Kornblum, N.; Taylor, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3013; (d) Yang, T.; Chen, J.-X.; Fu, Y.-W.; Luo, Y.-F. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 511; (e) Wu, G. G.; Greene, S. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5220.

<sup>13</sup> (a) Gunther, W. H. H. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1202. (b) Salmond, W. G.; Barta, M. A.; Cain, A. M.; Sobala, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *20*, 1683. (c) Comasseto, J. V.; Petraghani, N. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *152*, 295. (d) Lenardão, E. J.; Alves, D.; Thurow, S.; Webber, R.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3215. (e) Alves, D.; Balaguez, R. A.; Kruguer, R.; Radatz, C.S.; Rampon, D. S.; Lenardão, E. J.; Schneider, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2735. (f) Jacob, R. G.; Alves, D.; Mesquita, K. D.; Waskow, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25* (7), 1261.

metodologias simples e seletivas para a formação de ligações carbono-selênio, através de reações de substituição nucleofílica aromática, na presença de sais de arenodiazônio **2** utilizando o  $\text{H}_3\text{PO}_2$  como agente redutor de disselenetos de diarila **1**, bem como promover reações de acoplamento direto na presença de um catalisador de cobre entre disselenetos de diarila **1** e diferentes anilinas **3** (Esquema 3).



**Esquema 3**

Afim de facilitar a leitura, esta tese será dividida da seguinte maneira: no Capítulo 1 apresenta-se uma revisão da literatura, sobre algumas das metodologias mais recentes para a síntese de selênios de diorganoila. No Capítulo 2 serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho, realizando-se as suas respectivas considerações finais. No Capítulo 3, será descrita a parte experimental e, por fim, serão apresentados os espectros representativos dos compostos obtidos.

---

## **CAPITULO 1. REVISÃO DA LITERATURA**

---

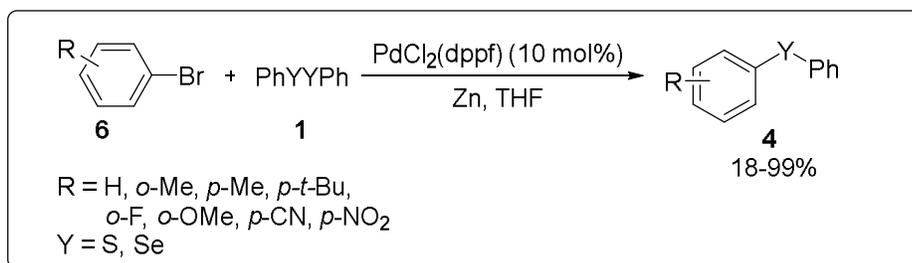
## 1. Síntese de Selenetos de Diorganoíla

Um número expressivo de metodologias foi desenvolvido para a síntese de selenetos de diorganoíla nos últimos anos. Este fato é consequência das várias descobertas de suas aplicações sintéticas e importância em compostos com elevado potencial biológico.<sup>4</sup> Com isso, daremos ênfase nesta revisão para as metodologias descritas nos últimos 15 anos para a obtenção dos selenetos orgânicos, onde em um primeiro momento serão apresentados alguns dos métodos mais utilizados para a síntese destes compostos, como: catálise por metais de transição, especialmente as que utilizam sais de cobre e reações de substituição nucleofílica e eletrofílica. Após, serão exibidas algumas metodologias de síntese que usam de acoplamento direto para a formação da ligação carbono-calcogênio.

### 1.1 Metodologias mais utilizadas para a obtenção de selenetos orgânicos

#### 1.1.1 Catálise por metais de transição

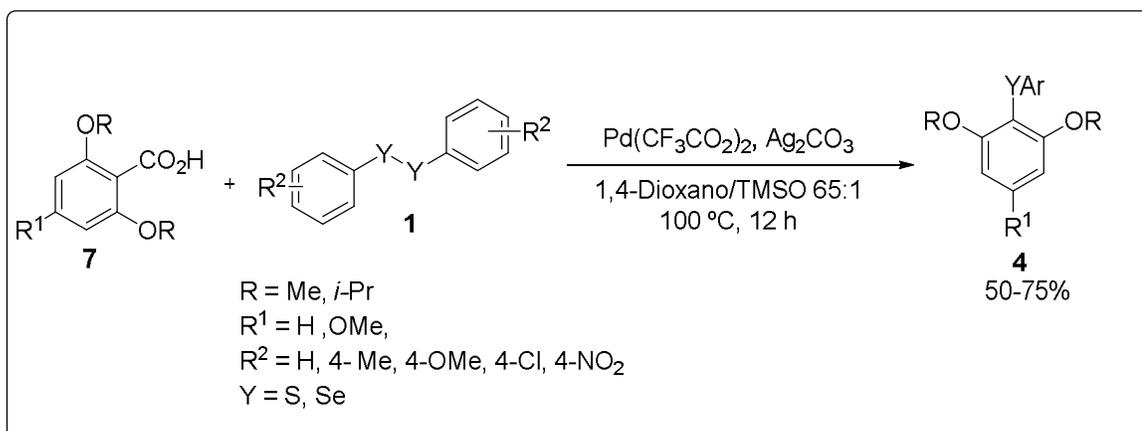
Um método eficiente para a reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio entre dicalcogenetos de diarila **1** e brometos de arila **6** para a síntese de calcogenetos de diarila **4** não simétricos foi desenvolvido com sucesso. A reação utiliza PdCl<sub>2</sub>(dppf) como catalisador, Zn como aditivo e THF como solvente, fornecendo os produtos de acoplamento com rendimentos entre 18 a 99% (Esquema 4).<sup>14</sup>



Esquema 4

<sup>14</sup> Fukuzawa, S.; Tanihara, D.; Kikuchi, S. *Synlett*. **2006**, 2145.

Outra metodologia de síntese utilizando sais de paládio como catalisador foi descrita por Beach e Drian.<sup>15</sup> Este procedimento envolveu a reação entre dicalcogenetos de diarila **1** e ácidos arenocarboxílicos **7**, utilizando 0,3 equivalente de Pd(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base (2,2 equiv.) e uma mistura de 1,4-dioxano e TMSO na proporção de 65:1, obtendo produtos com rendimentos de 50-75% (Esquema 5).

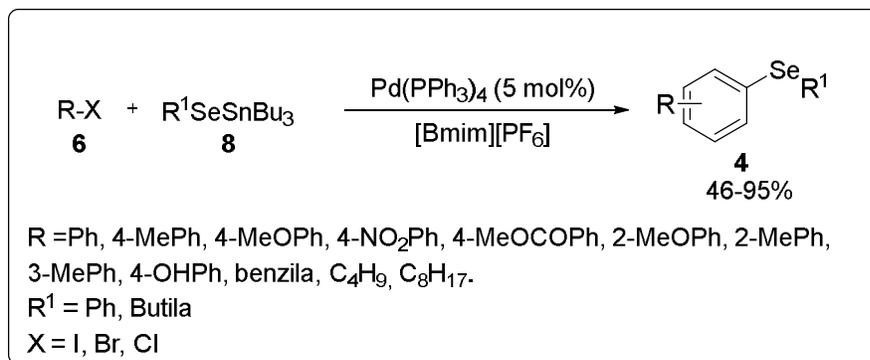


**Esquema 5**

Zhao e colaboradores descreveram a síntese de selenetos de diorganoóla **4** através da reação entre o seleneto de tributilestanil fenila e/ou butila **8** e haletos de arila e/ou alquila **6** na presença de 5 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalisador, o líquido iônico [Bmim][PF<sub>6</sub>] como solvente, em temperaturas variando-se de 80 °C a 110 °C, em um período de 1 a 24h. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos de 46-95% e os autores também avaliaram a reciclabilidade do sistema catalisador/líquido iônico, o qual foi reutilizado por seis ciclos sem perda de sua atividade, mantendo um excelente rendimento de 89% após o sexto ciclo de reutilização do sistema catalítico (Esquema 6).<sup>16</sup>

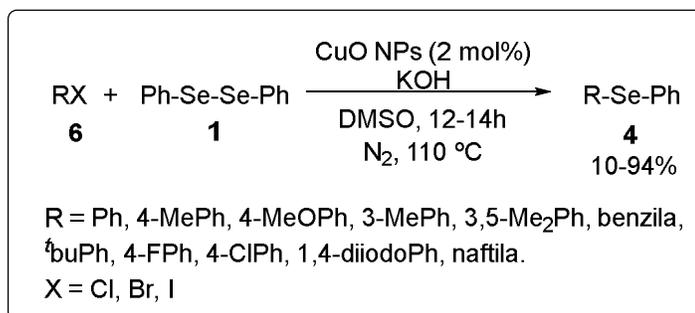
<sup>15</sup> Beach, J. M.; Drian, C. L. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6327.

<sup>16</sup> Zhao, H.; Hao, W.; Xi, Z.; Cai, M. *New J. Chem.* **2011**, 35, 2661.



Esquema 6

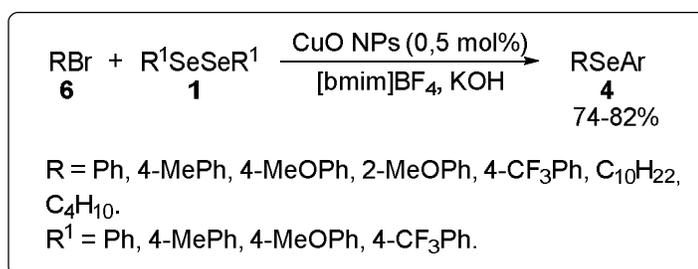
Uma metodologia que utiliza quantidade catalítica de CuO NPs (2 mol%) foi descrita por Rao e colaboradores, na qual eles realizaram a síntese de selenetos de diarila **4**.<sup>17</sup> Os autores descreveram que disselenetos de diarila **1** e haletos de arila e/ou benzila **6** reagem na presença de DMSO como solvente, KOH como base, atmosfera de N<sub>2</sub> a 110 °C por 12-14 horas (Esquema 7), fornecendo os produtos de acoplamento em rendimentos de 10-94% destacando que, o rendimento de 10% foi obtido na presença do cloreto de fenila. Outra observação é que esta condição reacional não foi eficiente para o uso disselenetos alifáticos. Também foi descrito a reciclagem do catalisador por 3 ciclos, o qual manteve bons rendimentos (94-90%).



Esquema 7

<sup>17</sup> Reddy, V. P.; Kumar, A. V.; Swapna, K.; Rao, K. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 951.

Outra metodologia empregando quantidade catalítica de nanopartículas de CuO foi relatada por Braga, Rodrigues e colaboradores para a síntese de uma variedade de selenetos de diorganoíla **4** através da reação de acoplamento cruzado entre brometos de arila ou alquila **6** com disselenetos de diarila **1** (Esquema 8).<sup>18</sup> A grande vantagem da metodologia é a utilização do líquido iônico [bmim][BF<sub>4</sub>] como solvente, sendo que este pode ser reutilizado até 4 vezes mantendo boa eficácia, obtendo-se o produto com rendimento de 78% após o quarto reuso. Os produtos são obtidos em bons rendimentos (74-82%), além de ser uma metodologia ambientalmente amigável.

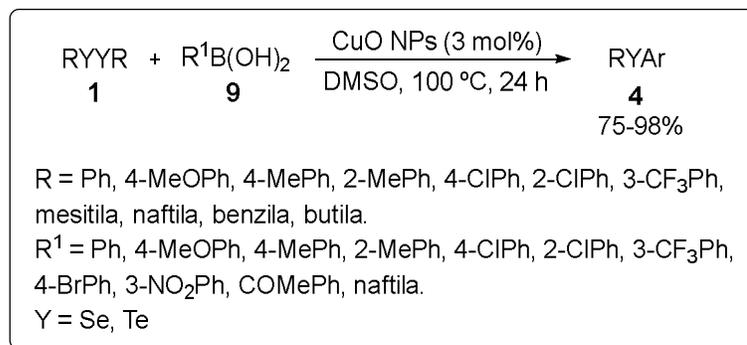


**Esquema 8**

Alves e Rodrigues promoveram a reação de acoplamento cruzado entre ácidos arilborônicos **9** e dicalcogenetos orgânicos **1** usando quantidades catalíticas de CuO NPs em DMSO a 100 °C fornecendo os respectivos produtos com excelentes resultados (75-98%), mesmo quando utilizados grupos retiradores e doadores de elétrons nos substratos. Um bom rendimento também foi observado quando o disseleneto de dibulila foi utilizado (75%). O catalisador foi facilmente recuperado e reutilizado por mais 4 vezes, sem perder sua atividade catalítica (97-83%) (Esquema 9).<sup>19</sup>

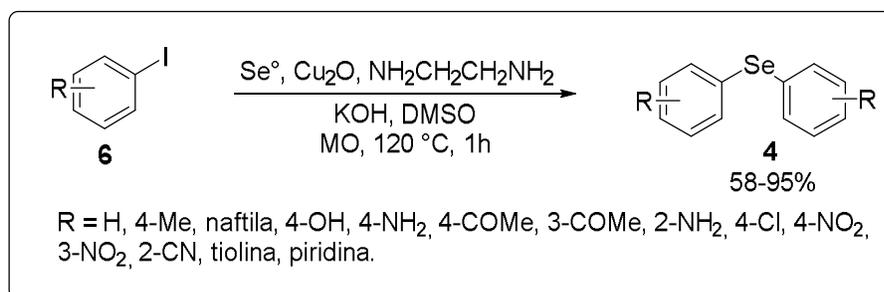
<sup>18</sup> Singh, D.; Alberto, E. E.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1521.

<sup>19</sup> Alves, D.; Santos, C. G.; Paixão, M. W.; Soares, L. C.; Souza, D.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6635.



**Esquema 9**

O uso de irradiação de micro-ondas em reações de acoplamento catalisadas por metais de transição tem avançado consideravelmente nos últimos anos.<sup>20</sup> Com isso, Jin e colaboradores propuseram a síntese de selenetos de diarila **4** simétricos sob irradiação de micro-ondas a partir de iodetos de arila **6** com selênio elementar na presença de KOH, Cu<sub>2</sub>O/NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> e DMSO. Estas reações foram realizadas em 1h a uma temperatura de 120 °C com rendimentos entre 58-95% (Esquema 10).<sup>21</sup>



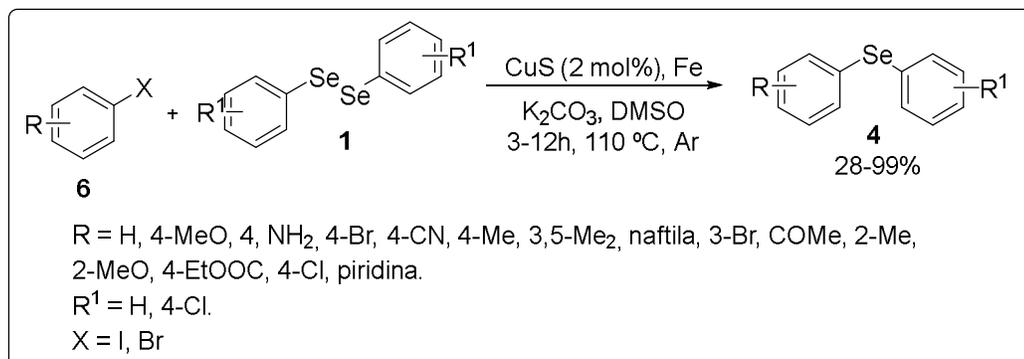
**Esquema 10**

No trabalho desenvolvido por Li e colaboradores, utilizou-se um sistema catalítico simples e eficiente para reações de haletos de arila **6** e disselenetos de diarila **1**, usando como catalisador CuS, Fe como aditivo, DMSO como solvente e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base a 110 °C (Esquema 11). Os autores relatam que o catalisador pôde ser recuperado e reutilizado por até 4 vezes sem perda de sua eficiência, e os

<sup>20</sup> (a) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250. (b) Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4925. (c) Appukkutan, P.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *7*, 1133. (d) Larhed, M.; Moberg, C.; Halbert, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717.

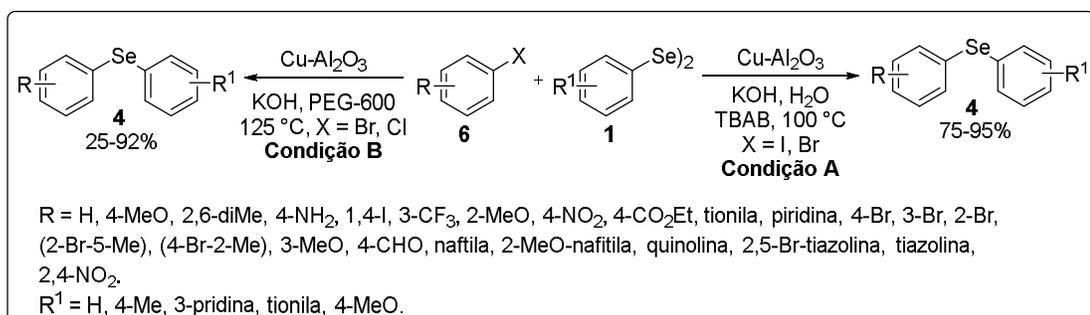
<sup>21</sup> Jin, J.; Kleckler, E.; Heintz, C.; Karra, K.; Zhang, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4753.

produtos foram obtidos entre 28-99% de rendimento, ressaltando que a condição reacional foi eficiente frente a haletos alifáticos.<sup>22</sup>



Esquema 11

Recentemente, Ranu e Chatterjee publicaram duas condições reacionais para a síntese de diferentes selenetos de diorganoila **4**. A primeira reação (condição A) foi entre disselenetos de diorganoila **1** com iodetos de arila substituídos **6**, realizada em água, com 5 mol% de Cu-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> como catalisador, KOH como base, utilizando-se TBAB como aditivo a uma temperatura de 100 °C e tempo reacional de 8-10h. Os produtos foram obtidos em rendimentos de 75-95%. A outra condição B, foi alcançada quando os autores utilizaram PEG-600 como solvente, Cu-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, KOH, à 125 °C por um período de 10-15h com rendimentos de 25 a 92%. O catalisador pode ser reutilizado por sete ciclos mantendo-se efetivo, observando-se um rendimento de 70% no último reuso (Esquema 12).<sup>23</sup>

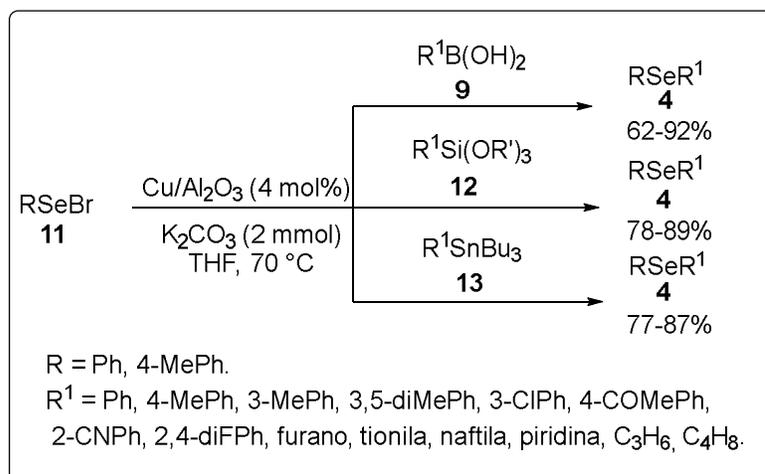


Esquema 12

<sup>22</sup> Li, Y.; Wang, H.; Li, X.; Chen, T.; Zhao, D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8583.

<sup>23</sup> Ranu, B. C.; Chatterjee, T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7145.

Ranu e colaboradores descrevem a obtenção de selenetos de diorganoila **4** na presença de  $\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  utilizado como base,  $\text{PhSeBr}$  **11** como fonte eletrofílica de selênio e nucleófilos moderados como ácidos borônicos **9**, organosilanos **12** e organoestananas **13**, sendo todas as reações realizadas a temperatura de  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , em um período de tempo de 8-10 horas e os produtos foram sintetizados com bons rendimentos de 62-92% (Esquema 13).<sup>24</sup>

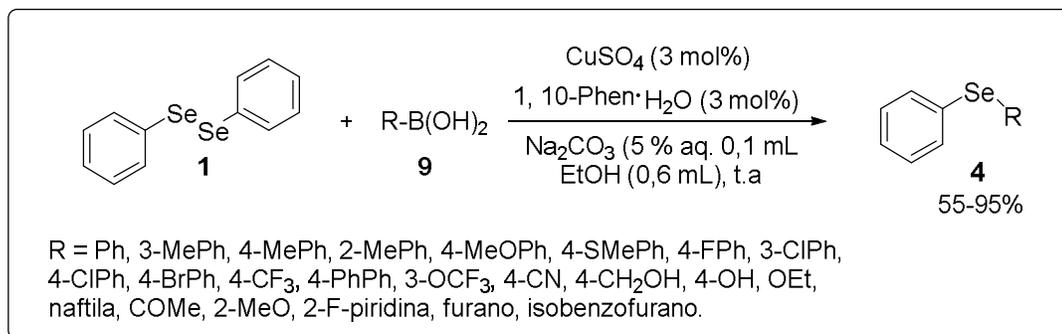


**Esquema 13**

No Esquema 14, está descrito uma rota sintética para a reação de acoplamento entre disselenetos de diarila **1** e ácidos hetero- ou arilborônicos **9** catalisadas por  $\text{CuSO}_4$ , na presença de 1, 10-Phen. $\text{H}_2\text{O}$  como ligante e  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  foi usado como base. As reações foram realizadas à temperatura ambiente e o tempo de reação foi de 5-22h, obtendo os produtos em bons rendimentos (55-95%). A metodologia não foi eficiente para ácidos borônicos alifáticos.<sup>25</sup>

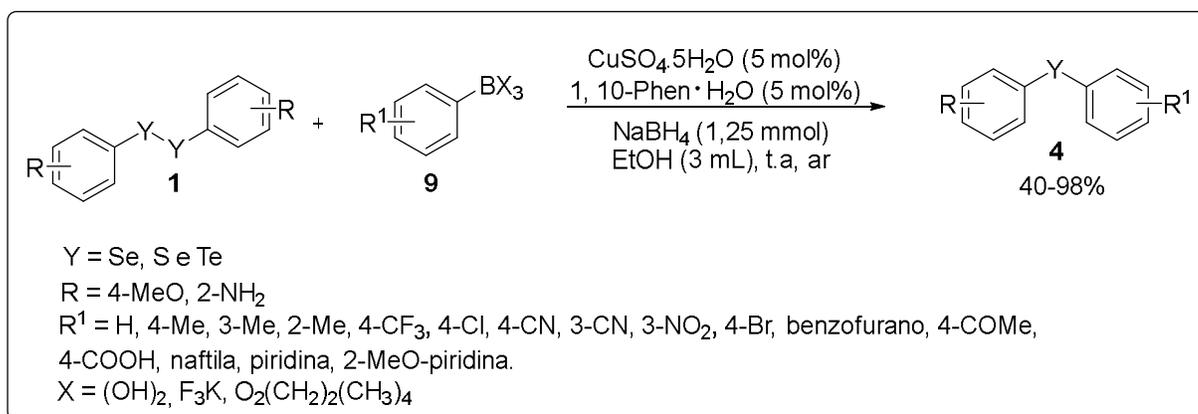
<sup>24</sup> Ranu, B. C.; Bhadra, S.; Saha, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4864.

<sup>25</sup> Zheng, B.; Gong, Y.; Xu, H-J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5342.



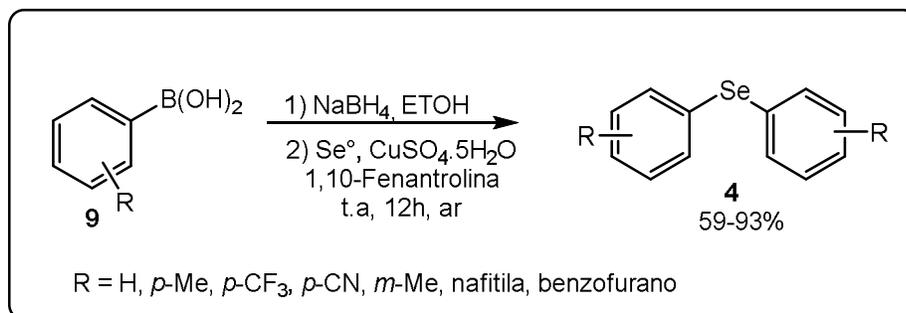
**Esquema 14**

No ano seguinte, Kumar e colaboradores publicaram uma metodologia semelhante para a síntese de calcogenetos de diarila **4**. Foram utilizados dicalcogenetos de diarila **1** (Te, Se, S) e reagentes de boro, sendo estas reações catalisadas por CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, utilizando-se 1,10-fenantrolina como ligante, NaBH<sub>4</sub> como agente redutor, etanol como solvente, sob atmosfera aberta, temperatura ambiente com tempo reacional entre 5-12 horas e os produtos foram obtidos em bons rendimentos (40-98%), apresentados no Esquema 15. A metodologia também foi eficiente quando selênio elementar foi utilizado para a síntese de selenetos de arila simétricos (59-93%) (Esquema 16).<sup>26</sup>



**Esquema 15**

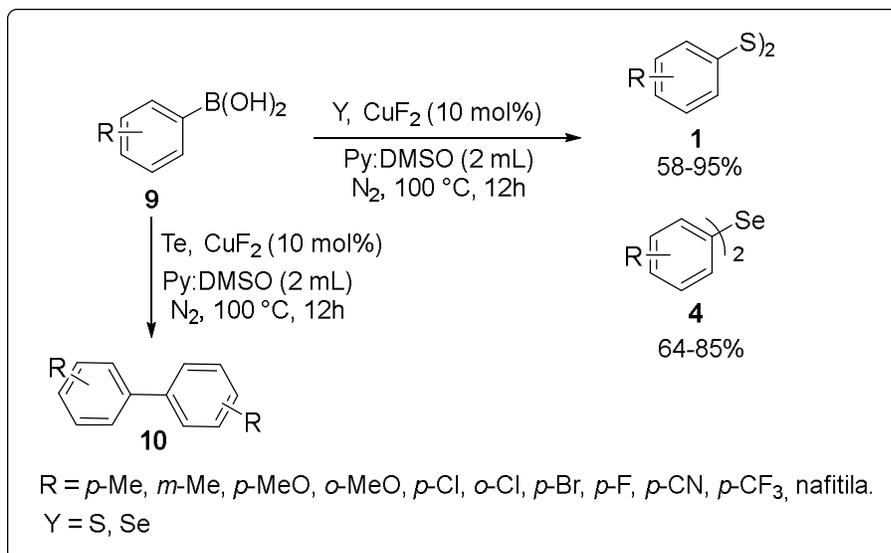
<sup>26</sup> Kumar, S.; Kumar, A. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1763.



**Esquema 16**

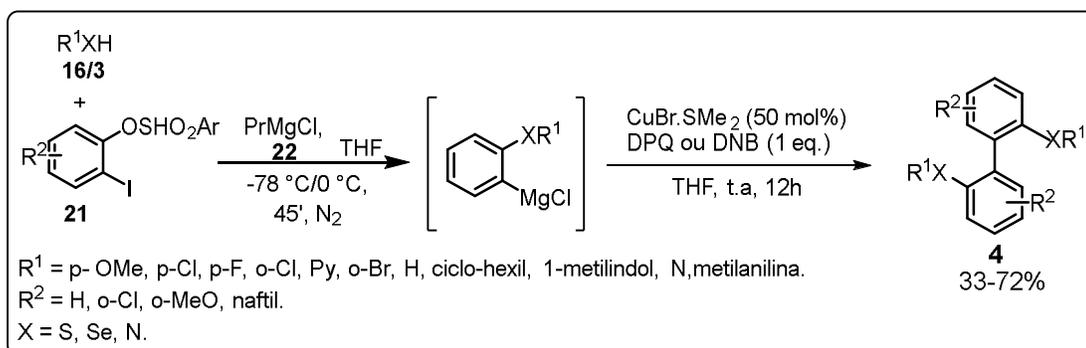
A calcogenação de ácidos borônicos **9** com selênio ou enxofre elementar catalisada por cobre foi desenvolvida por Yu e colaboradores no ano de 2014 (Esquema 17). Os autores destacam a seletividade da metodologia, pois na presença de enxofre esta condição reacional forneceu o disulfeto de diarila **1** como produto majoritário (99:1), onde os rendimentos para a síntese dos disulfetos de diarila **1** variaram entre 58 a 95%. O mesmo não foi observado quando selênio elementar foi utilizado nas mesmas condições reacionais, onde exclusivamente o produto seleneto de diarila **4** foi sintetizado em bons rendimentos (64-85%). A síntese de teluretos de diarila também foi investigada, porém não foi observado a formação do produto. Nestas reações, somente a formação de biarilas **10** oriundas da reação de homoacoplamento foram formadas.<sup>27</sup>

<sup>27</sup> Yu, J-T.; Guo, H.; Yuanqiuqiang, Y.; Haiyang, F.; Jiang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 749.



Esquema 17

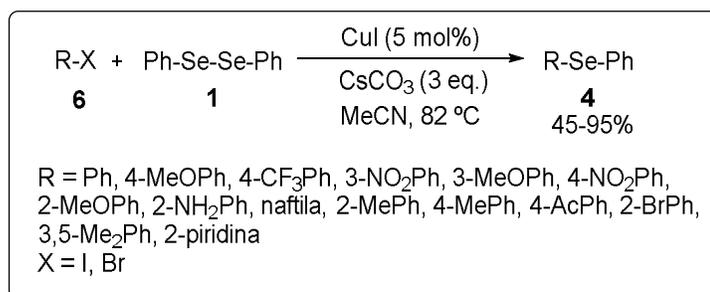
A síntese de biarilos funcionalizados com heteroátomos justifica-se pela importância que estas estruturas apresentam, como por exemplo em produtos farmacêuticos. Sendo assim, os autores propõem a obtenção de biarilos substituídos na posição 2,2' com grupos heteroátomos **4**, através da geração *in situ* do benzino oriundo a partir do 2-iodoarilsulfonatos **21**, o qual reagirá com um reagente de Grignard ( $\text{PrMgCl}$ ) **22** e com benzenotiol **16**, benzenosselenol **16** e anilinas **3**. O intermediário arílico de Grignard resultante foi submetido a condições oxidantes na presença de um sal de cobre ( $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ ) e DPQ ou DNB. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos (33-72%) em um tempo reacional de 12 horas (Esquema 18).<sup>28</sup>



Esquema 18

<sup>28</sup> Greaney, M. F.; García-López, J. A.; Çetin, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2649.

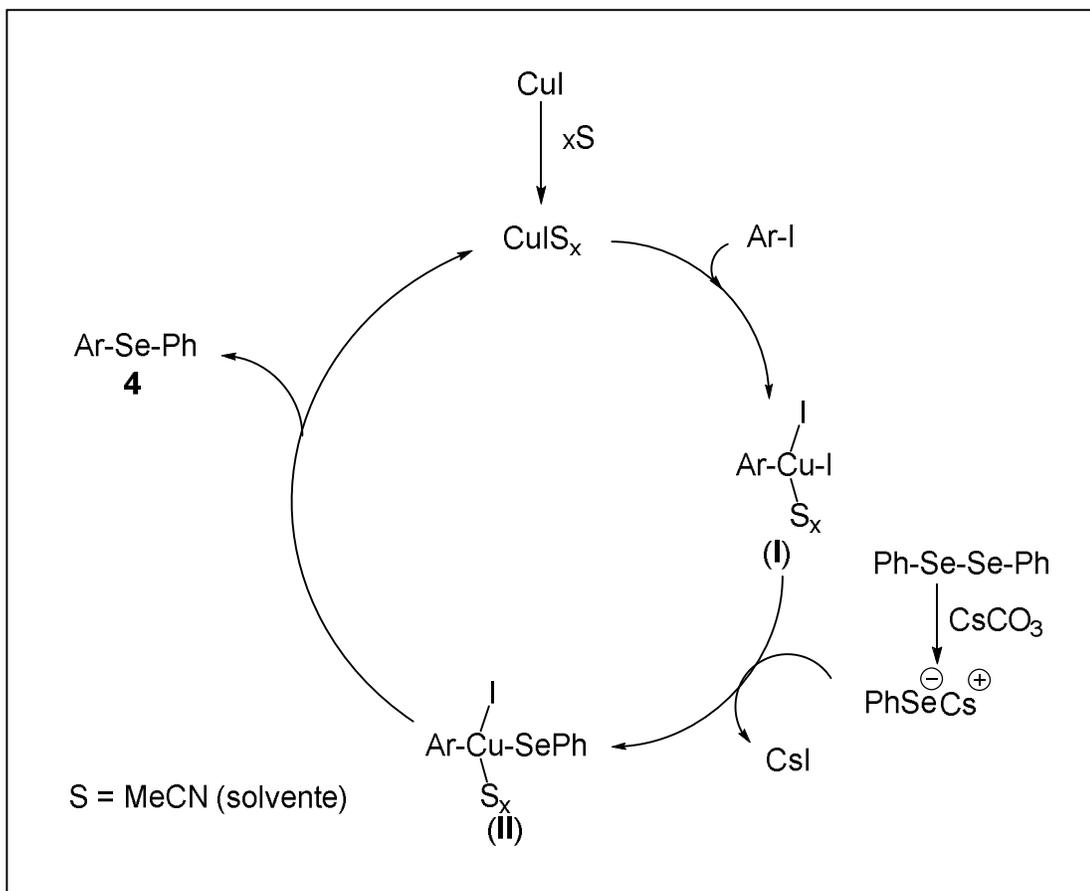
Em 2011, Sekar e colaboradores, publicaram um procedimento simples e eficiente para a síntese de selenetos de diarila **4** utilizando como catalisador CuI sob condições reacionais brandas sem emprego de ligante externo. As reações utilizam como material de partida haletos de arila **6**, disseleneto de difenila **1** e acetonitrila como solvente, onde este também atuou como ligante, fornecendo os respectivos produtos em bons rendimentos 45-95% (Esquema 19).<sup>29</sup>



**Esquema 19**

Os autores propuseram um mecanismo plausível para a síntese de selenetos de diarila através da formação da ligação C<sub>Ar</sub>-Se a partir de iodetos de arila e disselenetos de diarila na presença de quantidades catalíticas de iodeto de cobre (I) e o solvente (MeCN) atuando como ligante deste catalisador. Em um primeiro momento, ocorre a adição oxidativa do iodeto de arila ao cobre levando a formação do intermediário (I). Na etapa de transmetalção, ocorre a inserção do grupo SePh, levando a formação do intermediário (II). Na etapa final, ocorre a eliminação redutiva promovendo a formação do seleneto de diarila **4** e a regeneração do catalisador ao ciclo catalítico (Esquema 20).

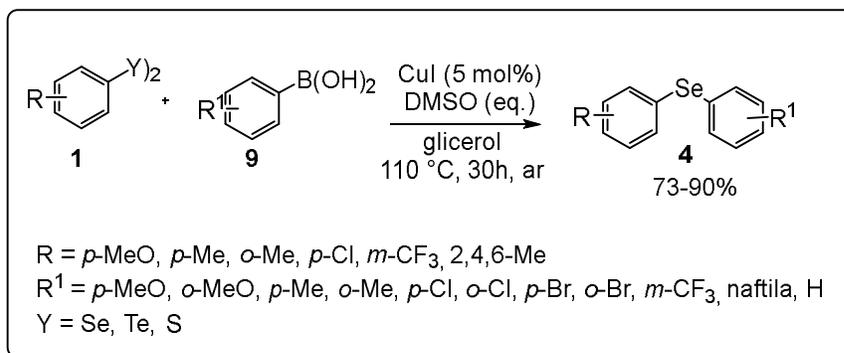
<sup>29</sup> Dandapat, A.; Korupalli, C.; Prasad, D. J. C.; Singh, R.; Sekar, G. *Synthesis* **2011**, 2297.



**Esquema 20**

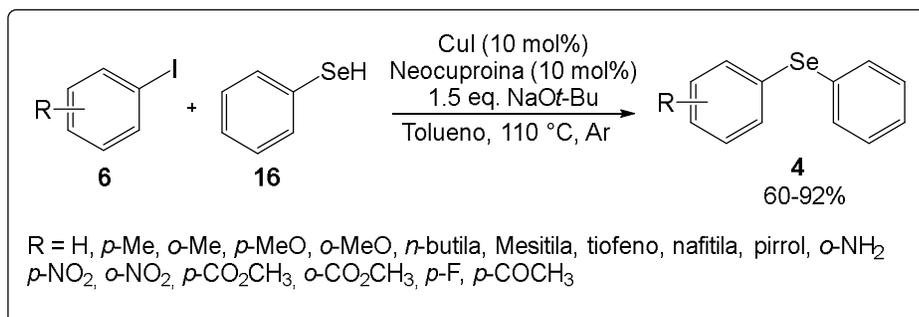
Em 2012 foi descrito pelo nosso grupo de pesquisa a reação de acoplamento cruzado entre disselenetos de diarila **1** e ácidos borônicos **9** catalisada por CuI, empregando-se DMSO como aditivo, sendo que este atuou como oxidante do cobre no ciclo catalítico, glicerol como solvente e atmosfera aberta a 110 °C. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos (73-90%). Esta metodologia ainda mostrou-se eficiente para a síntese de teluretos de diarila (93%), entretanto esta condição reacional não foi eficiente para a obtenção de sulfetos de diarila (25%). Além disso, o sistema glicerol/CuI pode ser reutilizado por cinco ciclos reacionais, fornecendo o produto em bons rendimentos (90-71%). Observou-se apenas após o 4º reuso uma diminuição de sua eficiência pois o produto foi obtido com 71% de rendimento (Esquema 21).<sup>30</sup>

<sup>30</sup> Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Savegnago, L.; Freitas, C. S.; Ricordi, V. G. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1030.



Esquema 21

No Esquema 22, apresenta-se a síntese de selenetos de diarila **4** que foi realizada eficientemente a partir de iodetos de arila **6** e benzenosselenol **16** na presença de 10 mol% de CuI e Neocuproína, 1,5 equivalentes de NaOt-Bu e tolueno como solvente a 110 °C por 24 horas. Os autores destacam que os produtos foram obtidos em bons rendimentos (60-92%) a partir de uma metodologia geral e branda, livre de paládio e ligantes, ressaltando que os sais de cobre, se comparado aos catalisadores de paládio, são economicamente atrativos especialmente em grandes escalas industriais.<sup>31</sup>

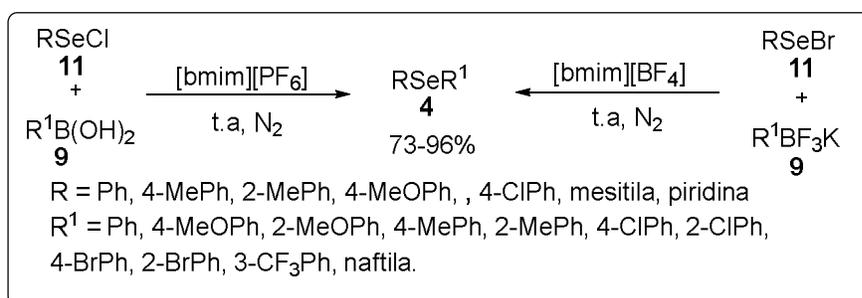


Esquema 22

<sup>31</sup> Venkataraman, D.; Gujadhur, R. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 81.

### 1.1.2 Outras metodologias

O nosso grupo de pesquisa desenvolveu em 2011 uma reação de substituição eletrofílica entre PhSeX (X = Cl e Br) **11** e reagentes de boro **9**, utilizando líquidos iônicos como solvente, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, à temperatura ambiente e o tempo reacional foi de 2-6 horas com ótimos rendimentos (73-96%). Alguns exemplos foram realizados sob irradiação de micro-ondas à 50 °C por 15 minutos, sendo os produtos eficientemente sintetizados (82-95%). Além disso, foi avaliada a reutilização do líquido iônico, para isto foi realizado a reação entre o PhSeCl e o ácido 4-Metoxi-fenilborônico, utilizando o líquido iônico [bmim][PF<sub>6</sub>] a temperatura ambiente e sob atmosfera inerte de N<sub>2</sub>. O líquido iônico foi reutilizado cinco vezes mantendo sua eficácia pois o produto foi obtido com 92% de rendimento após o 5° reuso (Esquema 23).<sup>32</sup>

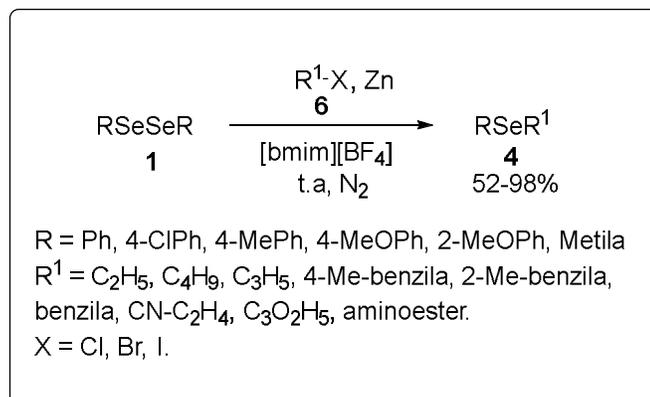


Esquema 23

No Esquema 24 apresenta-se o emprego de zinco em pó como agente redutor de disselenetos de diorganoila **1**. O zinco realizou a clivagem da ligação Se-Se eficientemente em líquido iônico e a temperatura ambiente, após alguns minutos foi adicionado os haletos orgânicos **6** para a obtenção dos produtos desejados. As reações foram realizadas em curtos tempos reacionais (10-180 minutos) onde os produtos foram obtidos em bons rendimentos (52-98%). Além disso, o solvente foi reutilizado por cinco ciclos mantendo-se efetivo, fornecendo o produto com ótimos rendimentos (93-83%).<sup>33</sup>

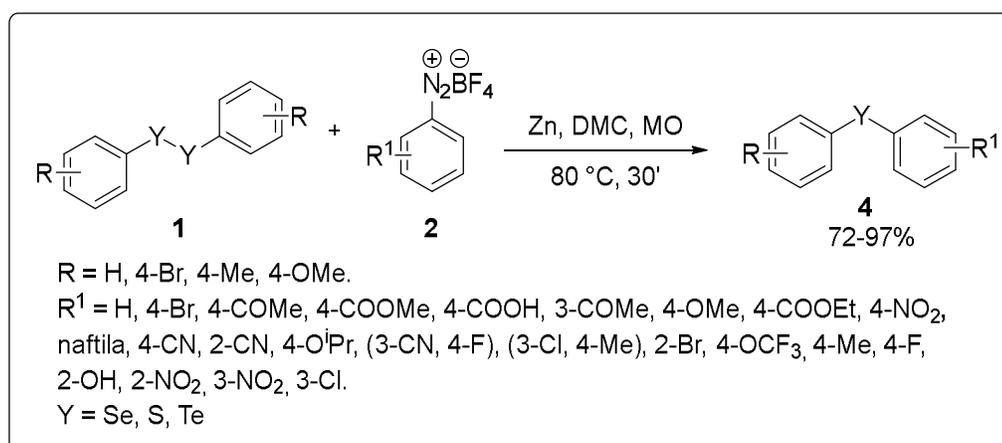
<sup>32</sup> Alves, D.; Lenardão, E. J.; Freitas, C. S.; Barcellos, A. M.; Ricordi, V. G.; Pena, J. M.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2931.

<sup>33</sup> Braga, A. L.; Rodrigues, O. E. D.; Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3886.



Esquema 24

Outro exemplo utilizando Zn como agente redutor foi publicado por Ranu e col. em 2012, onde as reações foram realizadas entre sais de arenodiazônio **2** e dicalcogenetos de diarila **1**, sob irradiação de micro-ondas por um período de tempo de 25-35 minutos à 80 °C. As reações também foram testadas em aquecimento convencional, onde foi observado a formação dos produtos em 8 horas de reação. Os autores destacam que é uma metodologia simples e geral, pois pôde ser aplicável a disselenetos, diteluretos e dissulfetos de diarila onde os respectivos produtos foram obtidos em ótimos rendimentos (72-97%) (Esquema 25).<sup>34</sup>

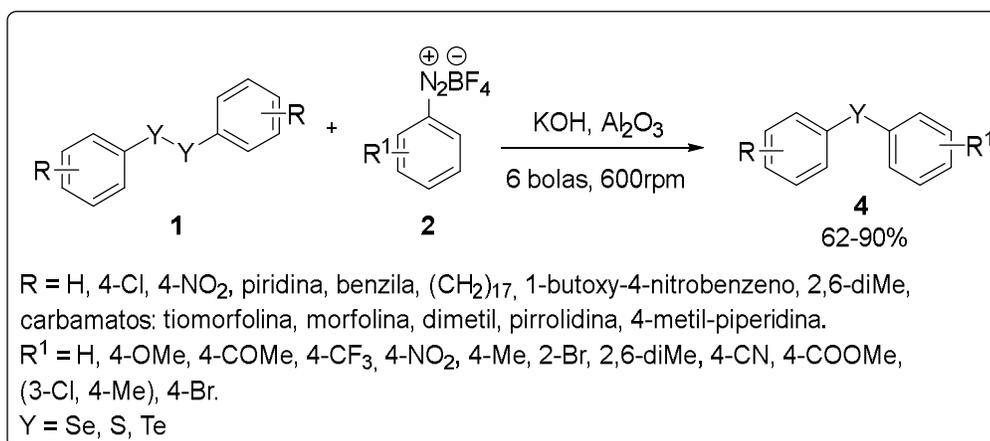


Esquema 25

O moinho de bolas tem sido considerado como uma ferramenta limpa e eficiente e uma variedade de reações químicas vem sendo empregadas e realizadas

<sup>34</sup> Ranu, B. C.; Kundu, D.; Ahammed, S. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2024.

com sucesso.<sup>35</sup> Nesta perspectiva, os autores propuseram realizar a síntese de calcogenetos de diarila **4** em um moinho de bolas a temperatura ambiente, sem solvente e catalisador, através da reação de dicalcogenetos de diarila **1** e sais de arenodiazônio **2**, na presença de KOH e Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutra. O tempo reacional variou de 15 a 30 minutos e os produtos foram obtidos em bons rendimentos (62-90%), (Esquema 26).<sup>36</sup>

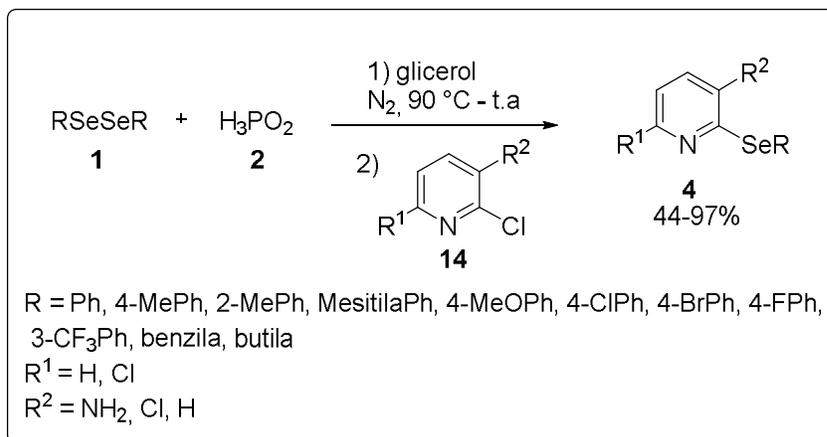


Esquema 26

Nosso grupo de pesquisa promoveu a síntese de selenopiridinas **4** a partir de disselenetos de diarila **1** e piridinas substituídas **14** utilizando glicerol como solvente sustentável e H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> como agente redutor alternativo aos utilizados convencionalmente. Uma variedade de selenopiridinas foram obtidas em bons rendimentos (44-97%), assim como o sistema glicerol/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> pode ser recuperado e reutilizado por cinco ciclos sem perda de sua atividade (99-60%), mostrando apenas um decréscimo no rendimento para 60% a partir do sexto ciclo reacional (Esquema 27).<sup>13d</sup>

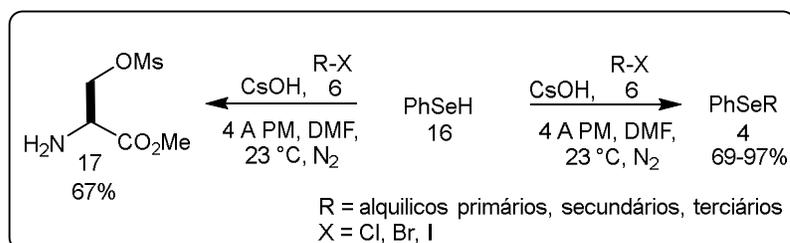
<sup>35</sup> (a) Wang, G-W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7668. (b) Hernandez, J. G.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7107. (c) Zhang, Z.; Wu, H-H.; Tan, Y-J. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 16940.

<sup>36</sup> Ranu, B. C.; Mukherjee, N.; Chatterjee, T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11110.

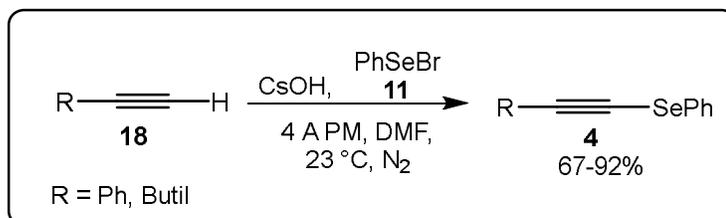


**Esquema 27**

Um método geral para a síntese de selenetos **4** não simétricos foi desenvolvido por Salvatore e colaboradores. Esta metodologia utilizou CsOH como base, peneira molecular e DMF como solvente e foi eficiente para a reação entre o benzenosselenol **16** e diferentes haletos alquílicos **6**, bem como um derivado de aminoácido **17**. Estes derivados de aminoácidos são importantes intermediários para a síntese de moléculas mais complexas. Os produtos desejados foram obtidos com bons rendimentos (69-97%) (Esquema 28). A condição reacional também foi eficaz para a reação entre brometo de fenilselenenila **11** e alquinos terminais **18** (67-92%) (Esquema 29).<sup>37</sup>



**Esquema 28**



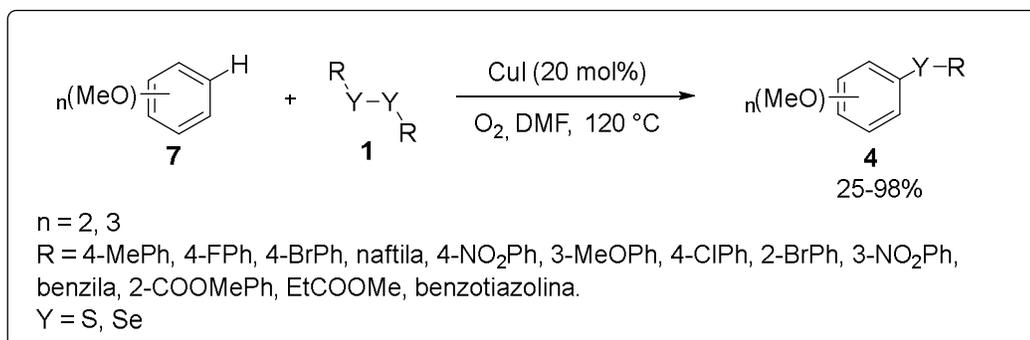
**Esquema 29**

<sup>37</sup> Salvatore, N.; Fox, D. L.; Cohen, R. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4265.

### 1.1.2 Direta calcogenação de arenos

A síntese de calcogenetos de diarila a partir de arenos é pouca descrita na literatura, entretanto, recentemente a funcionalização direta de arenos através da ativação da ligação carbono-hidrogênio vem recebendo bastante atenção e serão apresentados alguns dos métodos descritos nos últimos anos.

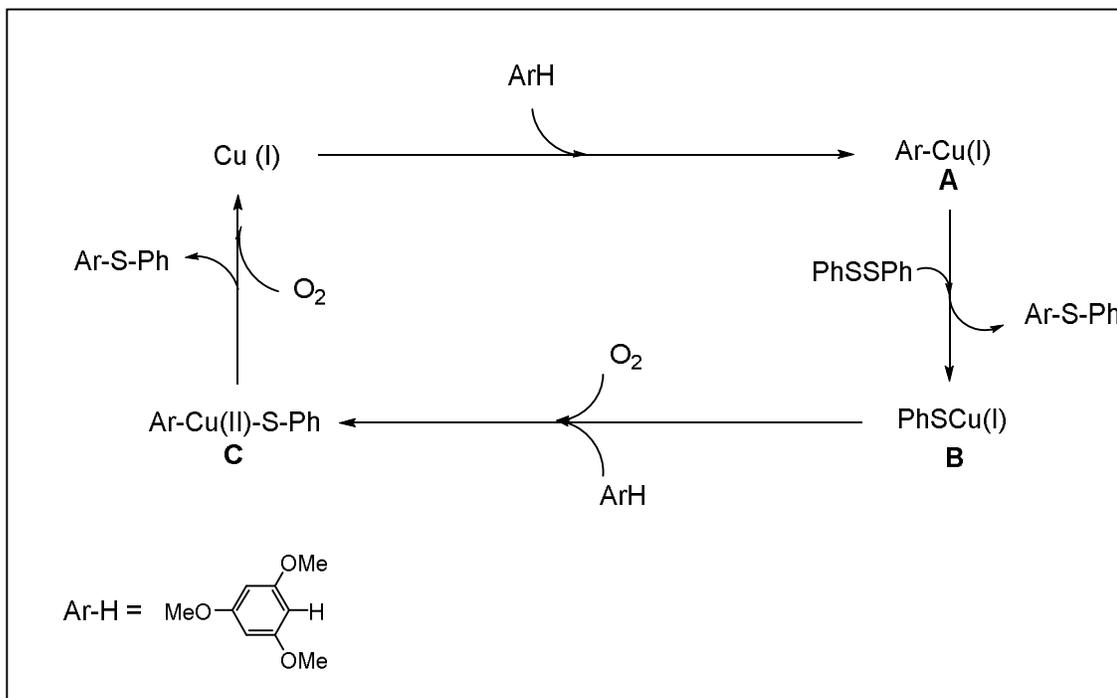
A calcogenação direta, através da ativação da ligação C-H de di- ou trimetoxibenzenos **7** na presença de iodeto de cobre (CuI) como catalisador foi proposta por Cheng e colaboradores em 2010. A reação foi conduzida sob O<sub>2</sub>, o qual destaca-se por ser um oxidante econômico e ambientalmente viável. Os produtos foram obtidos após um tempo de 24-48h com rendimentos entre 25-98% (Esquema 30).<sup>38</sup>



Esquema 30

Os autores propõem um caminho reacional para a reação de tiolação em arenos. A primeira etapa envolve a formação da ligação Cu-C<sub>Ar</sub> fornecendo o intermediário **A**. Na etapa seguinte, a espécie ArCu(I) **A** reage com o dissulfeto de diarila fornecendo o sulfeto de diarila e o intermediário **B**. Após, este intermediário **B** reage com o 1,3,5-trimetoxibenzeno (Ar) sob O<sub>2</sub> levando a formação do intermediário **C**. A eliminação redutiva do complexo de Cu(II) **C** fornece o sulfeto de diarila e Cu(0), o qual é oxidado a Cu(I) pelo O<sub>2</sub>, retornando novamente ao ciclo (Esquema 31).

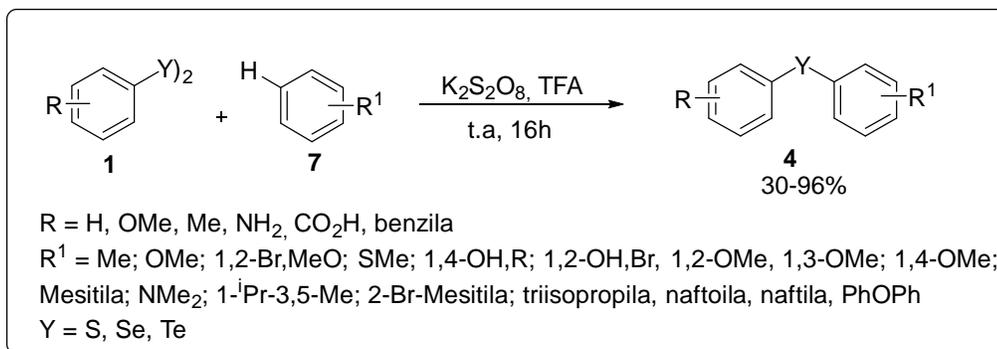
<sup>38</sup> Cheng, J.; Zhang, S.; Qian, P.; Zhang, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6732.



**Esquema 31**

Uma rota sintética livre de metal de transição foi desenvolvida por Kumar e colaboradores para a obtenção de calcogenetos de diarila **4**. A reação ocorreu na presença de dicalcogenetos de diarila **1**, arenos substituídos **7**, persulfato de potássio ( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ) como oxidante e ácido trifluoracético (TFA). Os produtos foram obtidos em 16 horas reacionais com rendimentos entre 30-96%. Entretanto, esta condição reacional não foi seletiva para alguns exemplos havendo a formação de mistura de isômeros (*para:orto*). Ao utilizar arenos como o 1,2-dimetoxibenzeno, *p*-xileno, naftila e o éter de difenila houve a formação do bis-calcogeneto de diarila. Quando a reação ocorreu na presença da *N,N*-dimetilaniлина **3** com o dissulfeto de diarila **1**, foi necessário elevar a temperatura a 80 °C para a obtenção do produto desejado. Porém, mesmo nesta temperatura, o produto foi obtido em baixo rendimento (30%) (Esquema 32).<sup>39</sup>

<sup>39</sup> Kumar, S.; Prasad, C. D.; Balkrishna, S. J.; Kumar, A.; Bhakuni, B. S.; Shrimali, S. B. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1434.

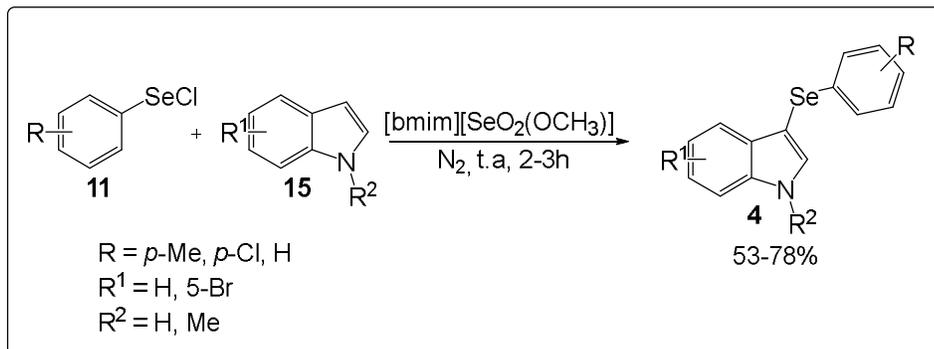


Esquema 32

O líquido iônico contendo selênio [bmim][SeO<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)] vem sendo utilizado eficientemente como solvente em uma variedade de reações.<sup>40</sup> Neste sentido, foi avaliada sua habilidade como solvente na reação de arilselenação de indóis. Os autores utilizaram cloreto de fenilselenenila **11** indóis substituídos **15**, o líquido iônico [bmim][SeO<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)] como solvente, ocorrendo a reação a temperatura ambiente, sob atmosfera inerte de N<sub>2</sub> e por um período de 2 a 3 horas. De acordo com os resultados obtidos pode-se observar que este líquido iônico foi efetivo, pois os produtos foram obtidos seletivamente e em bons rendimentos (53-78%). Além disso, foi possível a reutilização do líquido iônico por quatro ciclos reacionais sem perda de sua eficiência (77-70%) porém, houve perda significativa no rendimento no 5º reuso do líquido iônico (16%) (Esquema 33).<sup>41</sup>

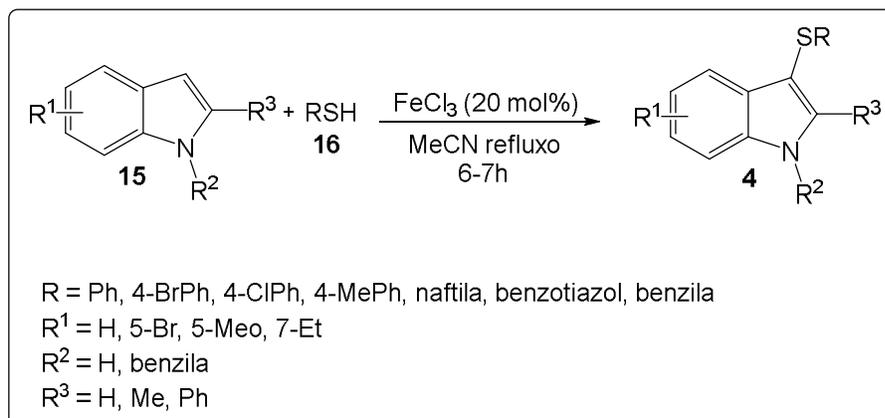
<sup>40</sup> (a) Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7439. (b) Thurow, S.; Ostosi, N. T.; Mendes, S. R.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2651. (c) Thurow, S.; Pereira, V. A.; Martinez, D. M.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 640. (d) Martins, M. A.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015.

<sup>41</sup> Lenardão, E. J.; Perin, G.; Zimmermann, E. G.; Thurow, S.; Freitas, C. S.; Mendes, S. R.; Alves, D. *Molecules.* **2013**, *18*, 4081.



Esquema 33

A direta sulfenilação de indóis **15** foi realizada eficientemente na presença de ariltióis **16**, 20 mol% de FeCl<sub>3</sub> e MeCN sob refluxo como solvente. Os produtos 3-ariltioindóis foram obtidos em bons rendimentos (80-92%), tempos reacionais entre 6-7 horas e elevada seletividade, ocorrendo a reação apenas na posição 3 do indol (Esquema 34).<sup>42</sup>

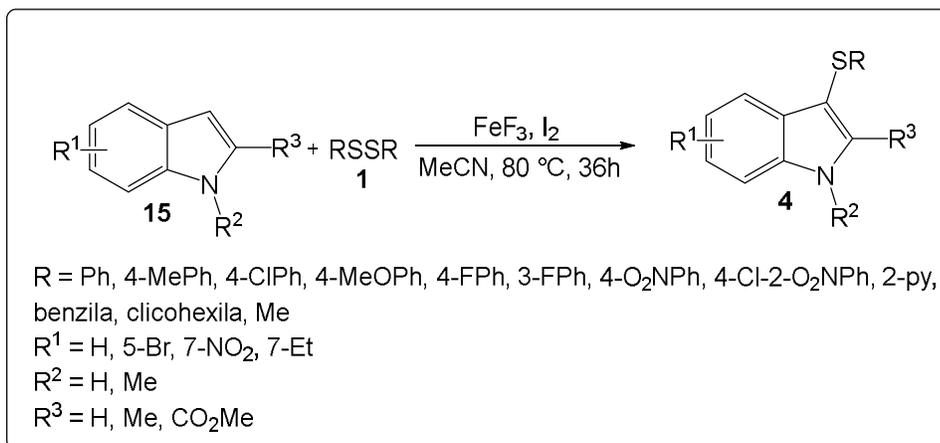


Esquema 34

Outra metodologia descrita para a direta sulfenilação de indóis **15** foi realizada utilizando dissulfetos de diarila **1** e uma combinação de 20 mol% do FeF<sub>3</sub> e 1 mol% do I<sub>2</sub> como sistema catalítico, MeCN como solvente a uma temperatura de 80 °C com tempo reacional de 36 horas. Os produtos foram obtidos seletivamente e com rendimentos entre 20-96%. Quando foi utilizado um indol com um substituinte metila na posição 3 a reação ocorreu na posição 2 do indol, tanto na presença do dissulfeto de difenila ou na presença do dissulfeto de dipiridina, sendo os produtos sintetizados

<sup>42</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, Y. J.; Praneeth, K. *Synthesis* **2008**, 9, 1520.

com rendimentos de 87% e 89% de rendimento, respectivamente. A condição reacional também foi realizada na presença do disseleneto de difenila, o qual reagiu eficientemente com o indol e o 5-bromo-indol, sendo os produtos obtidos com 87% e 90% de rendimento, respectivamente (Esquema 35).<sup>43</sup>

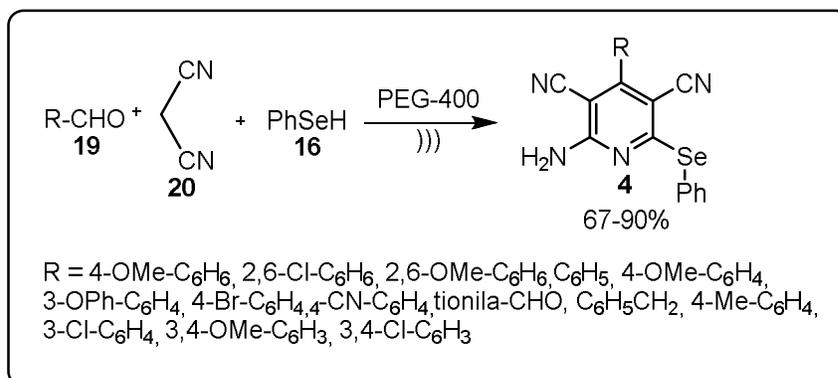


Esquema 35

Recentemente, uma reação multicomponente assistida com sonda de ultrassom foi descrita como um método simples, eficiente e ambientalmente amigável para a síntese de selenopiridinas **4**, as quais são consideradas uma classe interessante de compostos, pois estruturas similares apresentaram importantes atividades biológicas. Esta reação promoveu a formação de quatro novas ligações (duas C-C, uma C-N e uma C-Se) e empregou PEG-400 como solvente, aldeídos **19**, malonitrila **20** e benzenosselenol **16** em uma única etapa, a temperatura ambiente com tempos reacionais entre 5 a 9 horas e rendimentos entre 67 a 90% (Esquema 36).<sup>44</sup>

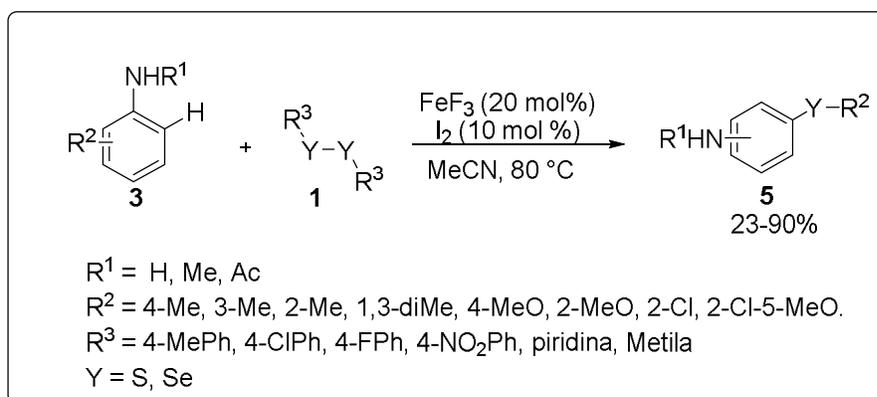
<sup>43</sup> Li, J-H.; Fang, X-L.; Tang, R-Y.; Zhong, P. *Synthesis* **2009**, 24, 4183.

<sup>44</sup> Choudhury, L. H.; Khan, N.; Karamthlla, S.; Haque, S. *RSC Adv.* **2015**, 5, 22168.



Esquema 36

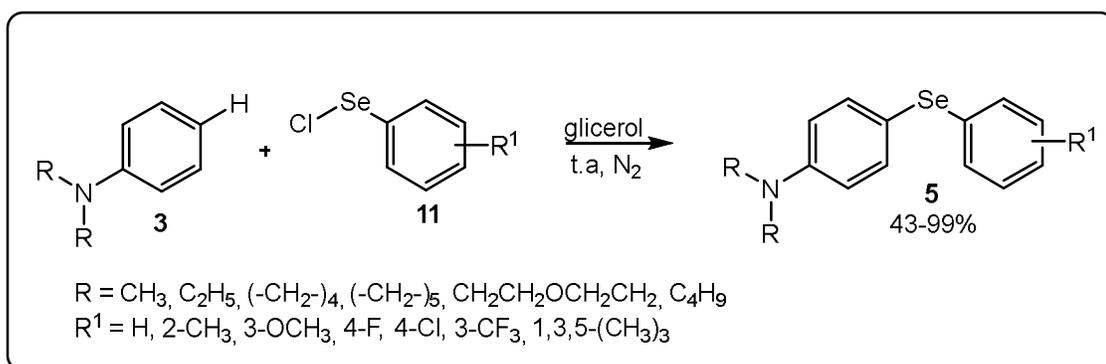
A síntese de calcogenoanilinas **5** foi publicada recentemente, através da reação de acoplamento direto entre dicalcogenetos de diorganoila **1** com diferentes anilinas **3** utilizando FeF<sub>3</sub>/I<sub>2</sub> como sistema catalítico, MeCN como solvente, com tempo reacional de 36 horas a 80 °C. Entretanto, houve baixa seletividade nesta metodologia ocorrendo a formação de mistura dos produtos *para/orto* na maioria dos exemplos, mas verificou-se a formação preferencial do produto *para*-substituído. Como por exemplo, ao utilizar o disseleneto de difenila e a anilina, observou-se um rendimento de 71% com formação majoritária de 80% do produto de configuração *para* (Esquema 37).<sup>45</sup>



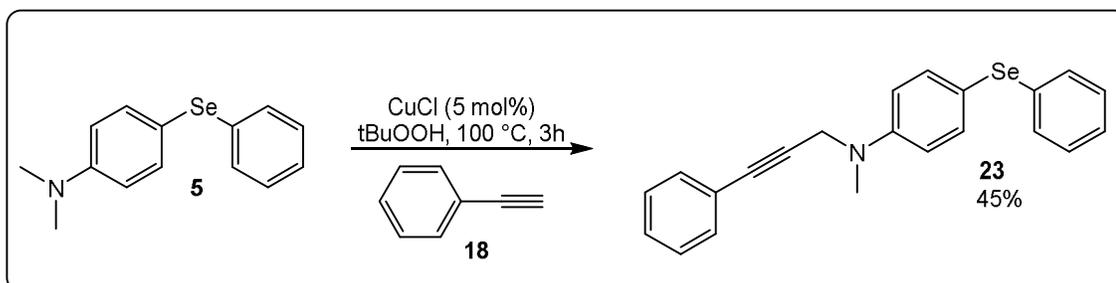
Esquema 37

<sup>45</sup> Li, J-H.; Zhang, X-G.; Tang, R-Y.; Fang, X-L. *Synthesis*. **2011**, 7, 1099.

Foi proposta pelo nosso grupo de pesquisa a síntese de selanil anilinas **5**, partindo-se de anilinas *N,N*-dissubstituídas **3** e cloretos de arilselenenila **11**, utilizando glicerol como solvente. As reações foram realizadas a temperatura ambiente com tempos reacionais geralmente curtos (1-4 horas) e os produtos foram obtidos com bons rendimentos (43-99%). A metodologia não foi seletiva quando foi utilizado anilinas cíclicas havendo formação de mistura de isômeros, bem como, as condições reacionais não foram eficientes quando se usou a benzilanilina (Esquema 38). Os autores descrevem uma aplicabilidade das selanilanilinas, a qual mostrou-se um importante intermediário para a síntese de propargilaminas **23** que são de grande interesse farmacêutico (Esquema 39).<sup>46</sup>



Esquema 38



Esquema 39

<sup>46</sup> Lenardão, E. J.; Thurow, S.; Penteado, F.; Perin, G.; Raquel, R. G.; Alves, D. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3854.

---

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

---

Neste momento, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos relativo à preparação dos selenetos de diarila **4** e **5**, através de dois métodos reacionais: substituição nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ) e reações de acoplamento com anilinas. Primeiramente, será abordado a síntese destes compostos utilizando o ácido hipofosforoso para a geração *in situ* de espécies nucleofílicas de selênio, as quais reagirão com sais de arenodiazônio **2**. Em um segundo momento, serão apresentados os resultados obtidos a partir da reação de acoplamento direto entre disselenetos de diarila **1** e anilinas substituídas **3** utilizando  $CuI$  como catalisador.

## **2.1 Síntese de selenetos de diarila utilizando o ácido hipofosforoso como agente redutor na presença de sais de arenodiazônio.**

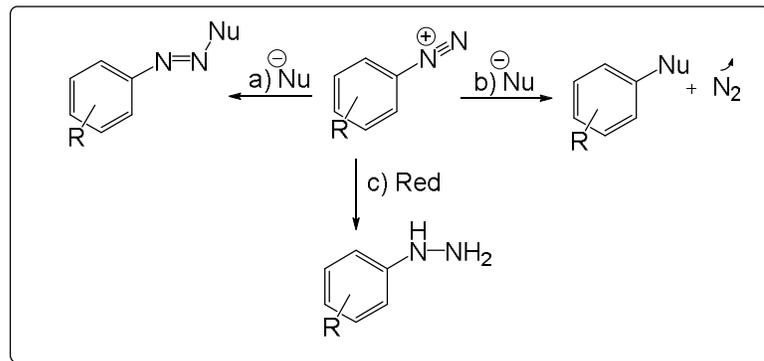
Sais de diazônio representam um número expressivo de compostos orgânicos com a fórmula geral  $R-N\equiv N^+X^-$ , em que R pode ser um grupo alquila ou arila e o X um ânion orgânico ou inorgânico, como por exemplo, um halogênio.<sup>47</sup> Estes compostos têm encontrado uma vasta aplicação em síntese orgânica, pois se apresentam como importantes intermediários sintéticos, especialmente aqueles em que R é um grupo arila. A estabilidade destes sais depende do seu substituinte aromático e da natureza do seu contra íon, sendo que os contra íons mais estáveis são os sais contendo tetrafluoroborato, tosilatos e dissulfonamidas.

A reatividade dos sais de diazônio pode ser dividida em três tipos de reação: a) Reações de adição no nitrogênio; b) Reações de substituição do  $N_2$  e c) Reações de redução do sal de diazônio (Esquema 38).<sup>48</sup>

---

<sup>47</sup> Wang, J.; Mo, F.; Dong, G.; Zhang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1582.

<sup>48</sup> Felpin, F-X.; Hardy-Nassar, L.; Callonnec, F. Le.; Fouquet, E. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 2815.

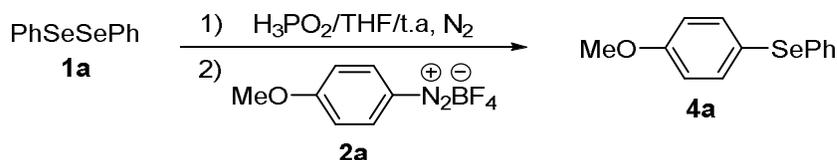


Esquema 38

### 2.1.1. Otimização das condições reacionais, através da reação do disseleneto de difenila **1a** com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio **2a**.

Inicialmente, estudos foram realizados para determinar a melhor condição para esta reação de substituição nucleofílica aromática. Para isto, reagiu-se disseleneto de difenila **1a** (0,25 mmol) com o ácido hipofosforoso (H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> - 50% m/m em H<sub>2</sub>O), para a geração *in situ* do benzenosselenol. Após a geração da espécie nucleofílica de selênio (PhSeH), adicionou-se ao meio reacional o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio **2a** (0,50 mmol). A reação ocorreu a temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio. Avaliou-se o melhor solvente para esta reação, bem como as quantidades estequiométricas ideais para esta metodologia (Tabela 1).

**Tabela 1.** Otimização da reação utilizando o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio **2a**.<sup>a</sup>



Linha	$\text{H}_3\text{PO}_2$ (mL)	Solvente	<b>2a</b> (mmol)	Tempo (h) <sup>b</sup>	Rendimento (%) <sup>c</sup>
1	0,1	THF	0,5	5	54
2	0,1	DMF	0,5	24	41
3	0,1	EtOH	0,5	9	45
4 <sup>d</sup>	0,1	Glicerol	0,5	24	36
5	0,1	Tolueno	0,5	24	30
6	0,1	MeCN	0,5	24	-
7	0,1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0,5	24	-
8	0,1	$\text{H}_2\text{O}$	0,5	24	-
9 <sup>e</sup>	0,1	THF	0,5	5	65
10 <sup>e</sup>	0,05	THF	0,5	5	69
11 <sup>e</sup>	0,05	THF	0,75	5	76
12 <sup>e</sup>	0,05	THF	1,0	5	76
13 <sup>e</sup>	0,05	THF	1,5	5	78
14 <sup>e</sup>	0,025	THF	0,75	5	65

<sup>a</sup> Condição reacional: **1a** (0,25 mmol), tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio **2a**,  $\text{H}_3\text{PO}_2$ , 1 mL do solvente, temperatura ambiente, atmosfera de  $\text{N}_2$ . <sup>b</sup> Este tempo inclui 1h preliminar para a geração *in situ* do benzenosselenol. <sup>c</sup> Rendimento do produto isolado. <sup>d</sup> A geração *in situ* do benzenosselenol foi realizada a 90 °C por 6h. <sup>e</sup> O sal de arenodiazônio **2a** foi adicionado em 4 porções durante um intervalo de 30-30 min.

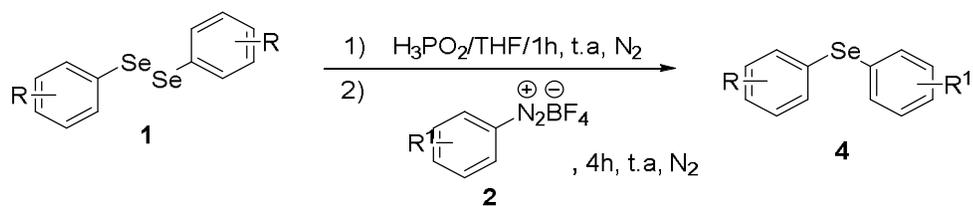
Sendo assim, uma mistura contendo disseleneto de difenila **1a** e 0,1 mL de  $\text{H}_3\text{PO}_2$  (50% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ) em THF (1,0 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1h sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , para se obter *in situ* o benzenosselenol. A clivagem do disseleneto de difenila foi acompanhado pela mudança de cor da solução reacional, a qual passou de amarelo para incolor. Após, o sal de arenodiazônio **2a** (0,5 mmol) foi adicionado à reação e manteve-se à temperatura ambiente durante mais 4 horas. Sob estas condições de reação, o produto **4a** foi obtido com um rendimento moderado de 54% (Tabela 1, linha 1). Após este resultado, avaliou-se a influência do solvente sobre esta reação. Com isso, uma variedade de solventes polares e apolares foram testados sobre o mesmo procedimento descrito acima e o produto desejado **4a** foi obtido com

rendimentos mais baixos se comparado a reação realizada em THF (Tabela 1, linhas 1 vs 2-5). Quando as reações foram realizadas utilizando MeCN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O, como solventes, a formação do benzenosselenol não foi observada (Tabela 1, linhas 6-8). Por outro lado, quando realizou-se a reação em THF e após a formação do benzenosselenol adicionou-se o sal de arenodiazônio **2a** em quatro porções durante um intervalo de 30 em 30 minutos, seguido por mais 2 horas de reação, o rendimento do produto **4a** foi para 65 % (tabela 1, linha 9). Com este bom resultado realizou-se esta reação em menores quantidades do H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> e manteve-se a adição do sal de arenodiazônio **2a** em quatro porções. Quando foi utilizado 0,05 mL de H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>, o produto desejado **4a** foi obtido com rendimento similar de 69% no mesmo tempo reacional (Tabela 1, linhas 9 vs 10). Com a intenção de elevar o rendimento, realizou-se a reação usando 0,05 mL de H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> e adicionou-se um excesso de sal de arenodiazônio **2a**, o produto correspondente **4a** foi sintetizado com bom rendimento (Tabela 1, linhas 11-13). Ao testar esta reação com uma menor quantidade de H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> (0,025 mL), observou-se uma ligeira redução no rendimento do produto **4a** (Tabela 1, linha 14).

Após a análise dos resultados apresentados na Tabela 1, escolheu-se que a condição ideal para a obtenção do produto **4a** é a reação de disseleneto de difenila **1a** (0,25 mmol) com H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> (0,05 mL) em THF (1,0 mL) à temperatura ambiente durante 1 h, sob atmosfera de N<sub>2</sub> para formação *in situ* do benzenosselenol. A seguir, o sal de arenodiazônio **2a** (0,75 mmol) foi adicionado em quatro porções durante um intervalo de 30 em 30 minutos e a agitação continuou à temperatura ambiente durante mais 2h.

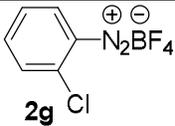
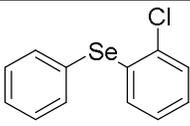
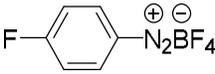
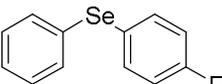
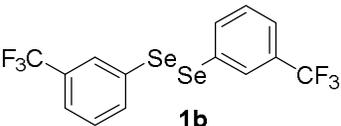
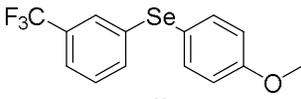
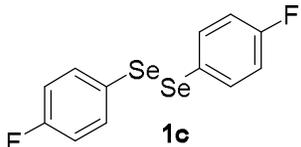
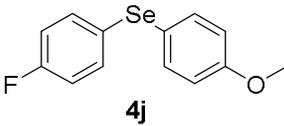
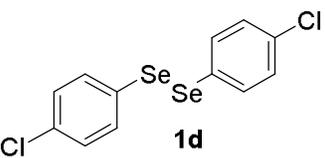
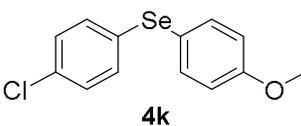
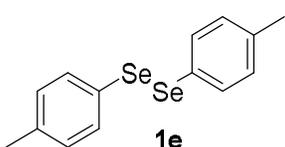
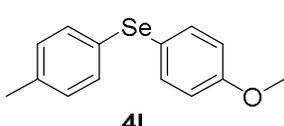
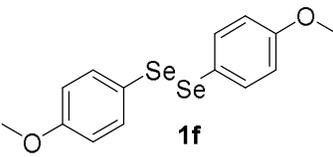
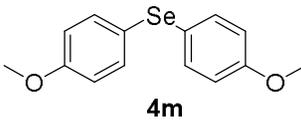
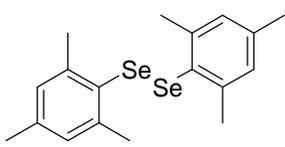
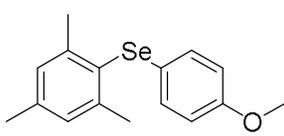
A fim de demonstrar a eficiência desta metodologia, explorou-se a variabilidade do método estendendo este para outros disselenetos de diarila substituídos **1a-g** e diferentes sais de diazônio arílicos **2a-h**, e os resultados estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Variabilidade da reação entre sais de diazônio e benzenosselenóis gerados *in situ*.<sup>a</sup>



Linha	ArSeSeAr	ArN <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	Produto	Rend. <sup>b</sup>
1	1a			76
2	1a			65
3	1a			80
4	1a			80
5	1a			72
6	1a			70

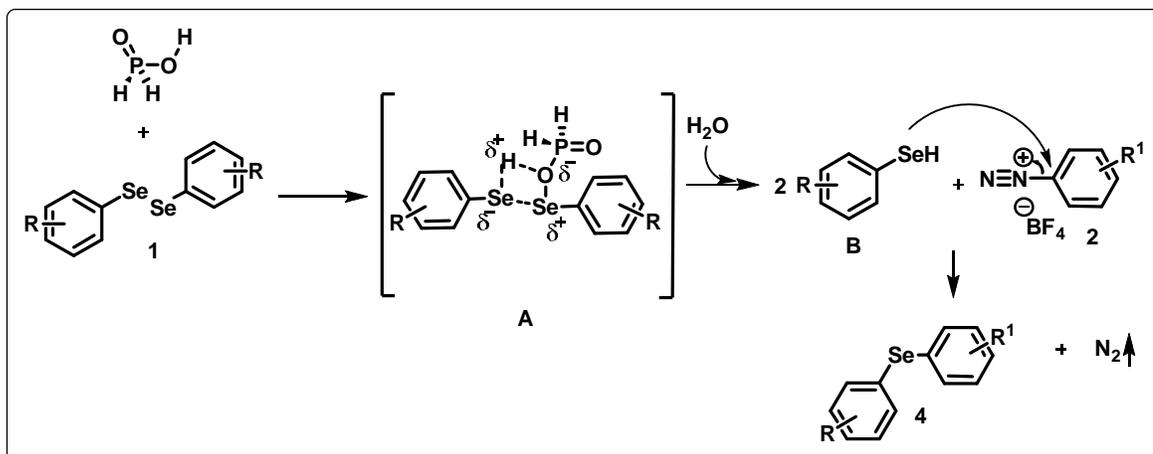
**Continuação da Tabela 2**

7	1a			66
8	1a			69
9		2a		71
10		2a		72
11		2a		70
12		2a		73
13		2a		80
14		2a		63

<sup>a</sup> As reações foram realizadas utilizando disseleneto de diarila **1a-g** (0,25 mmol), H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> (0,05 mL), THF (1 mL), sal de arenodiazônio **2a-h** (0,75 mmol), atmosfera de N<sub>2</sub>, à temperatura ambiente. <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado.

Os resultados apresentados na Tabela 2 revelam que a reação funcionou bem com uma variedade de sais de arenodiazônio substituídos **2**, produzindo os produtos desejados com rendimentos de moderados a bons. Os resultados mostram também que as reações não são sensíveis ao efeito eletrônico dos substituintes do anel aromático do sal de arenodiazônio. Portanto, uma comparação entre as linhas 1-3 e 5-8, onde utilizaram-se sais de arenodiazônio substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons, exibe rendimentos semelhantes para os produtos obtidos. Além disso, também foi investigada a possibilidade de se realizar a reação com outros disselenetos de diarila **1b-g**. O sal tetrafluoroborato de 4-Metoxifenildiazônio **2a** reagiu eficientemente com uma gama de disselenetos de diarila com substituintes no anel aromático contendo grupos doadores e/ou retiradores de elétrons, proporcionando os respectivos selenetos de diarila **4i-n** em rendimentos aceitáveis (Tabela 2, linhas 9-14). Observou-se também que as reações não são sensíveis ao efeito eletrônico dos substituintes do anel aromático do disseleneto de diarila (Tabela 2, linhas 9-11 vs 12-13). Encontrou-se pouca influência dos efeitos estereoquímicos no decorrer da reação, uma vez que, ao utilizar um disseleneto contendo um grupo mesitila, obteve-se um rendimento de 63% do produto desejado (Tabela 2, linha 14). Estes resultados demonstram que vários substituintes/grupos funcionais, tais como Me, OMe, Cl, F e CF<sub>3</sub> são compatíveis com esta condição reacional.

No Esquema 40 encontra-se um caminho reacional plausível para esta reação. Segundo Günther, para cada molécula de H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> são formados dois equivalentes do selenol e um equivalente de H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>.<sup>13a</sup> Sendo assim, acredita-se que inicialmente ocorreria a reação entre o disseleneto de diarila **1** com o ácido hipofosforoso, promovendo a formação do intermediário **A**, sendo que, após a inserção de água presente na solução do ácido hipofosforoso, ocorre a liberação de dois equivalentes da espécie de benzenosselenol **B**. Com os dois equivalentes da espécie de benzenosselenol **B** gerados, adiciona-se o sal de arenodiazônio e, através de uma reação de substituição nucleofílica aromática, acredita-se que ocorre o ataque da espécie nucleofílica de selênio ao carbono eletrofílico do sal de arenodiazônio **2** e conseqüentemente, ocorre a liberação de N<sub>2</sub> gasoso, levando a formação do seleneto de diarila **4**.



Esquema 40

Após serem isolados, os selenetos de diarila **4a-n** obtidos tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, e, adicionalmente, foram realizadas análises de cromatografia gasosa acoplado ao espectrômetro de massas (CG-EM), cujos dados comprovam a atribuição de suas estruturas. A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **4a**.

No espectro de RMN $^1\text{H}$  do composto **4a** (Figura 2), pode-se observar no deslocamento químico de 7,50 ppm, um duplete com constante de acoplamento de 8,8 Hz, referente aos hidrogênios ligados aos carbonos C-6 e C-6'. Adicionalmente, na região compreendida entre 7,33 e 7,31 ppm, observa-se um multiplete relativo aos hidrogênios ligados a C-3 e C-3'. Observa-se também, um multiplete na região entre 7,21 e 7,16, referente aos hidrogênios de C-1, C-2 e C-2'. A integral relativa somada para esse sinal corresponde a 3 hidrogênios. Em 6,84 ppm, referente aos hidrogênios de C-7 e C-7', observa-se um duplete com constante de acoplamento de 8,8 Hz. Já em campo mais alto, em 3,79 ppm, há um simpleto relativo aos três hidrogênios de C-9.

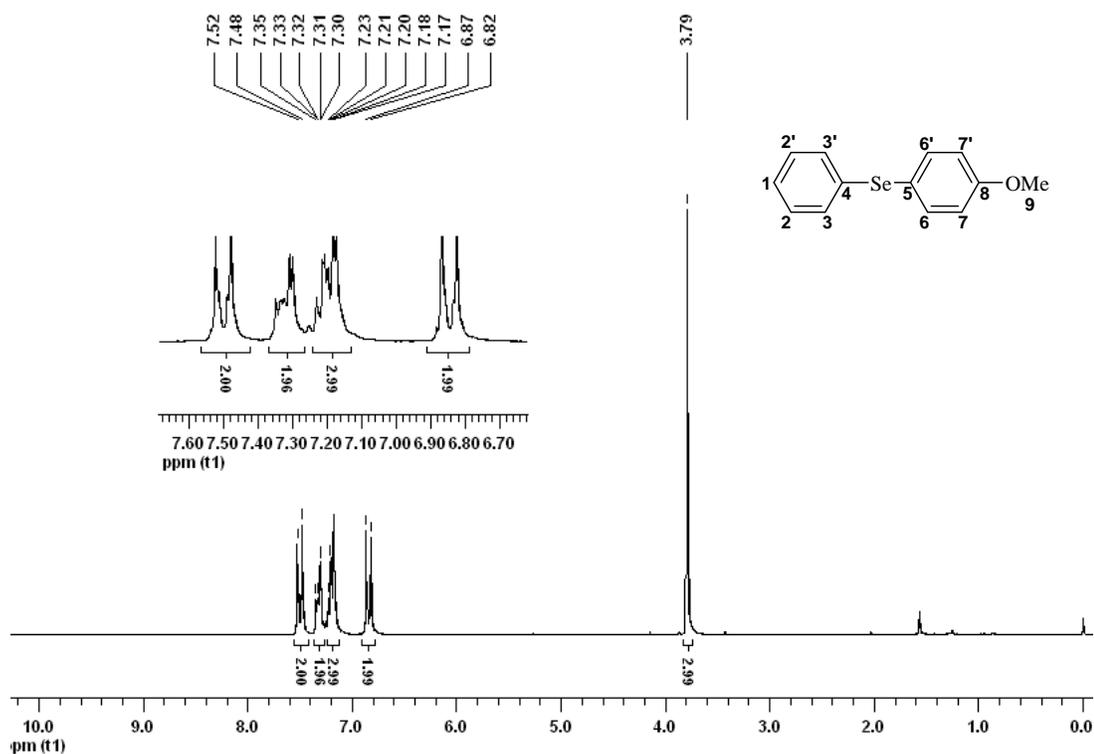


Figura 2. Espectro de RMN 1H do composto **4a** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

No espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **4a** (Figura 3), por sua vez, observam-se 9 sinais conforme o esperado, com 8 dos carbonos dos anéis benzênicos gerando 4 sinais, devido à simetria da molécula. Os carbonos quaternários do anel aromático C-**8**, C-**4** e C-**5** encontram-se nos deslocamentos químicos de 159,73; 133,16 e 119,88 ppm. Nos deslocamentos de 136,49; 130,84; 129,10; 126,40 e 115,09 ppm podem-se observar os sinais referentes aos demais carbonos presentes nos anéis aromáticos da molécula. O carbono C-**9**, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 55,24 ppm.

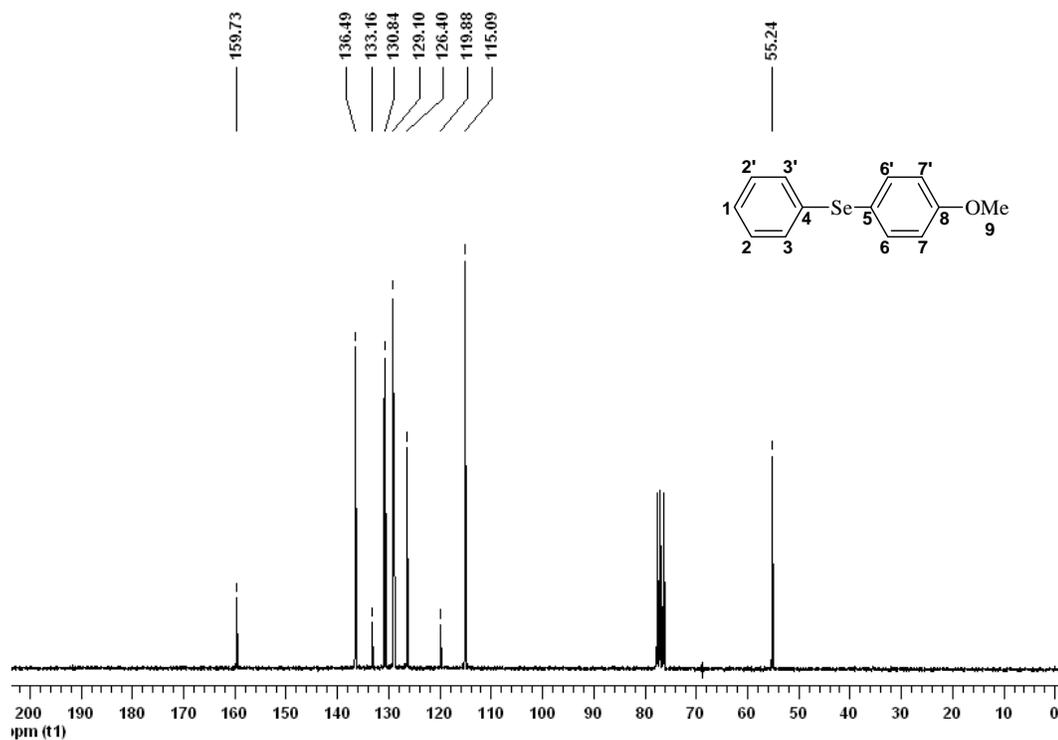


Figura 3. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

O produto **4a** também foi confirmado através de cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM), onde pode-se observar que o íon molecular corresponde ao peso molecular da estrutura (264 g/mol), bem como, o pico base de 184 g/mol oriundo provavelmente da perda do átomo de selênio (Figura 4).

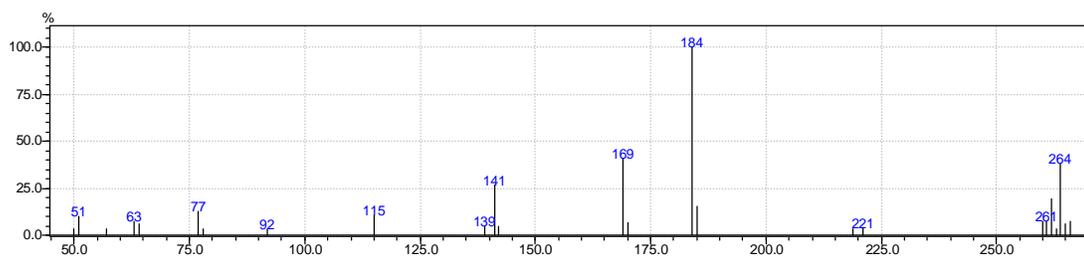


Figura 4. Espectro de massas do composto **4a**.

## 2.2. Reação de acoplamento direto para síntese de arilselanil anilinas.

As reações de acoplamento são de extrema importância em Química Orgânica por possibilitarem a formação de novas ligações carbono-carbono (C-C) e carbono-heteroátomo (C-Het) que podem levar à formação de moléculas complexas a partir de precursores simples.<sup>49</sup> Neste sentido, a catálise por metais de transição, tem sido empregada para a síntese de diversos calcogenetos de diarila através de várias metodologias, devido a estes serem encontrados em uma variedade de moléculas de interesse biológico e farmacêutico o desenvolvimento de novas metodologias para sua síntese está sempre em estudo.<sup>50</sup>

### 2.2.1. Otimização das condições reacionais, através da reação entre disseleneto de difenila **1a** e a *N,N*-dimetilanilina **3a**.

Em vista de um trabalho realizado pelo nosso grupo de pesquisa que realizou a síntese de arilselanil anilinas **5** através da reação entre anilinas substituídas **3** e cloreto de fenilselenenila **11** utilizando glicerol como solvente, bem como, outro trabalho publicado recentemente, no qual os autores realizaram a arilselenação de di ou trimetoxibenzenos, através da clivagem da ligação C-H, na presença de CuI e DMF a 120 °C, resolveu-se explorar uma condição reacional para a síntese de arilselanil anilinas **5** através de uma reação de acoplamento direto. Para isto, reagiu-se disseleneto de difenila **1a** (0,25 mmol) com a *N,N*-dimetilanilina **3a** (0,50 mmol), utilizando 10 mol% de CuI, na presença de 1 mL de DMF como solvente a 120 °C e atmosfera aberta. Nesta condição o produto **5a** foi obtido em apenas 20% de rendimento após 24 horas (Tabela 3, linha 1). No intuito de melhorar o rendimento do produto, avaliou-se diferentes solventes para esta reação, tais como: DMSO, glicerol, tolueno e 1,4-dioxano (Tabela 3, linhas 2-5). Entretanto, quando a reação foi realizada com glicerol, tolueno ou 1,4-dioxano como solventes, apenas traços do produto **5a** foram observados (Tabela 3, linhas 2-4). Porém, quando se utilizou DMSO como

---

<sup>49</sup> Suzuki, A. Em *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Diederich, F.; Stang, P. J., eds.; Wiley-VHC: Weinheim, **1998**.

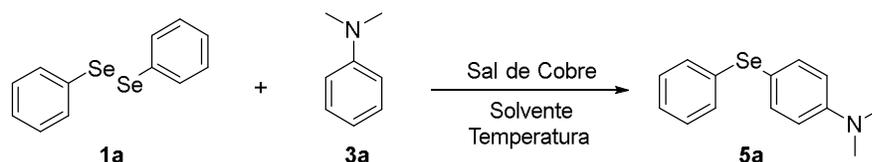
<sup>50</sup> Kumar, S.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5400.

solvente da reação, obteve-se 90% do produto **5a** após 2 horas de reação (Tabela 3, linha 5).

Após, avaliou-se a influência de diferentes sais de cobre (Tabela 3, linhas 6-10). Analisando os sais de cobre (I) e cobre (II) testados, observou-se que os melhores resultados foram obtidos utilizando 10 mol% de CuI ou CuBr, sendo o produto **5a** obtido em elevado rendimento. Observou-se que a reação ocorreu mais rapidamente na presença de CuI do que na presença de CuBr (Tabela 3, linhas 5 vs. 6). Um resultado insatisfatório foi obtido quando se utilizou CuO NPS (Tabela 3, linha 10).

Sendo assim, CuI foi escolhido como o melhor catalisador para essa reação e passou-se a estudar a quantidade ideal deste catalisador nesta reação. Quando reduzimos de 10 para 5 e 3 mol%, obtivemos excelentes rendimentos do produto **5a** (Tabela 3, linhas 11 e 12). Porém, quando foi utilizado 1 mol% de CuI, um decréscimo no rendimento do produto **5a** foi observado, mesmo após 24 horas de reação (Tabela 3, linha 13). A reação não ocorreu na ausência de catalisador de cobre, mesmo após 24 horas (Tabela 3, linha 14). Quando a reação foi submetida a atmosfera inerte de nitrogênio apenas traços do produto foi observado em 24 horas de reação (Tabela 3, linha 15).

Com base nos resultados obtidos, considerou-se a melhor condição reacional quando reagiu-se disseleneto de difenila **1a** (0,25 mmol), *N,N*-dimetilanilina **3a** (0,5 mmol), CuI (3 mol%) e 0,5 mL de DMSO. A reação ocorreu por um período de 3 horas a 110 °C em atmosfera aberta e o produto **5a** foi sintetizado com 90% de rendimento.

**Tabela 3.** Otimização da condição reacional utilizando *N,N*-dimetilanilina **5a**.<sup>a</sup>

Linha	Sal de Cobre (mol %)	Solvente/ temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento <sup>b</sup> (%)
1	CuI (10)	DMF/120	24	20
2	CuI (10)	Glicerol/110	24	traços
3	CuI (10)	Tolueno/110	24	traços
4	CuI (10)	1,4-Dioxano/100	24	Traços
5	CuI (10)	DMSO/110	2	90
6	CuBr (10)	DMSO/110	3	90
7	CuCl (10)	DMSO/110	24	53
8	CuCl <sub>2</sub> (10)	DMSO/110	24	50
9	Cu(OAc) <sub>2</sub> (10)	DMSO/110	24	75
10	CuO NPs (10)	DMSO/110	24	57
11	CuI (5)	DMSO/110	2	90
12	CuI (3)	DMSO/110	3	90
13	CuI (1)	DMSO/110	24	66
14	-	DMSO/110	24	n.d.
15 <sup>c</sup>	CuI (3)	DMSO/110	24	traços

<sup>a</sup> Condição reacional: **1a** (0,25 mmol), **2a** (0,5 mmol), 0,5 mL de solvente em atmosfera aberta. <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado. <sup>c</sup> Reação realizada sob atmosfera de N<sub>2</sub>.

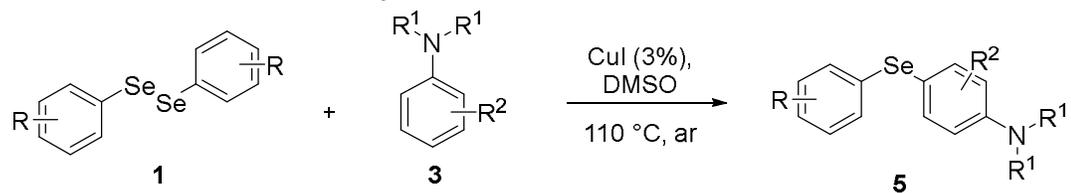
Após estes estudos, avaliou-se a variabilidade desta reação reagindo-se o disseleneto de difenila **1a** com diferentes anilinas (**3b-m**) e obteve-se os produtos desejados em bons rendimentos. Quando a reação ocorreu na presença da *N,N*-dietilanilina **3b** e *N,N*-dibutilanilina **3c**, os respectivos produtos foram sintetizados em 93% e 79%, ambos após 4 horas (Tabela 4, linhas 2 e 3). Já quando a reação foi realizada com a *N,N*-dibenzilanilina **3d**, apenas traços do produto foi observado mesmo após 24 horas (Tabela 4, linha 4).

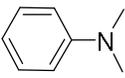
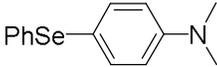
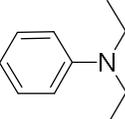
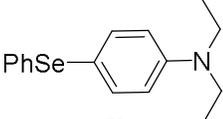
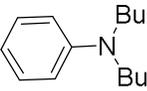
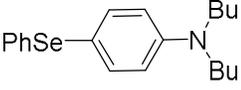
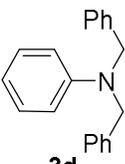
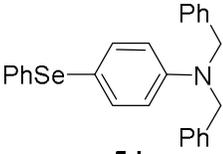
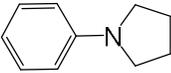
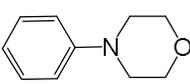
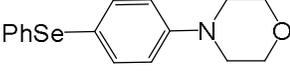
Reações utilizando arilaminas cíclicas como, 1-fenilpirrolidina **3e** e 4-fenilmorfolina **3f**, reagiram eficientemente com o disseleneto de difenila **1a** fornecendo as respectivas selanilanilinas **5e** e **5f** em 73% e 84% (Tabela 4, linhas 5-6).

Além disso, quando a anilina **3g** foi utilizada nesta condição reacional, observou-se apenas a formação do produto 4-(fenilselanil)anilina **5g** com 77% de rendimento (Tabela 4, linha 7). Tendo em vista este resultado, reagiu-se diferentes aminas aromáticas substituídas **3h-3m** com o disseleneto de difenila **1a** usando as mesmas condições de reação (Tabela 4, linhas 8-13). As reações realizadas com *orto* e *p*-toluidina **3h** e **3i** proporcionaram os respectivos produtos **5h** e **5i** em 73% e 62% de rendimento (Tabela 4, linhas 8 e 9). Do mesmo modo, reações na presença de 2-cloro ou 4-cloroanilina **3j** e **3k** forneceram as fenilselanil anilinas substituídas **5j** e **5k** em rendimentos satisfatórios (Tabela 4, linhas 10 e 11). Quando a 2-aminopiridina é adicionada ao meio reacional ocorre exclusivamente a formação do produto **5m** com 57% de rendimento (Tabela 4, linha 13). Entretanto, quando foi utilizado a 3-aminopiridina e a 4-aminopiridina não houve formação dos produtos desejados mesmo após um período reacional de 24 horas.

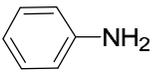
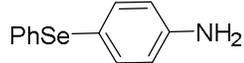
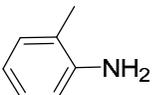
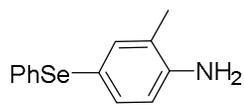
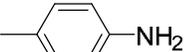
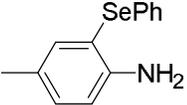
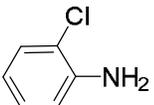
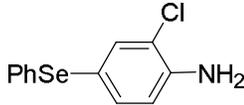
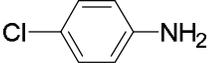
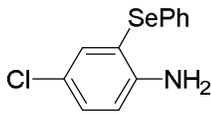
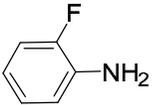
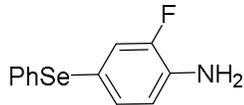
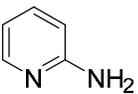
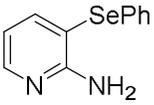
Após, avaliou-se a possibilidade desta condição reacional frente a outros disselenetos de diarila (**1b-e**). Diferentes disselenetos de diarila contendo grupos elétron-doadores e elétron-retiradores no anel aromático reagiram com a *N,N*-dimetilanilina **3a** fornecendo as respectivas *N,N*-dimetil-4-selanil anilinas **5n-q** em rendimentos de moderados a bons. Entretanto as reações precisaram de um maior tempo reacional se comparadas às reações utilizando-se o disseleneto de difenila **1a** (Tabela 4, linhas 14-17). Os resultados mostraram que o rendimento da reação é sensível ao efeito eletrônico do anel aromático do disseleneto de diarila, pois foi necessário um tempo reacional maior se comparado a reação na presença do disseleneto de difenila **1a**. Por exemplo, o disseleneto de diarila **1b**, contendo um grupo elétron-doador (*o*-Me) produziu um rendimento de 46% em consequência, provavelmente, dos efeitos de impedimento estérico (Tabela 4, linha 14). Já os disselenetos de diarila **1c-e**, contendo grupos elétron-retiradores (*p*-Cl, *p*-F e *m*-CF<sub>3</sub>) apresentaram bons rendimentos (Tabela 4, linhas 15-17). Quando se utilizou um disseleneto alifático como o disseleneto de dibutila não houve a formação do produto desejado.

**Tabela 4.** Variabilidade da reação com diferentes anilinas substituídas.<sup>a</sup>

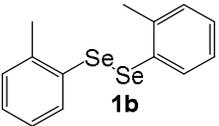
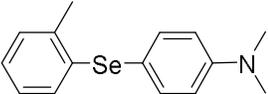
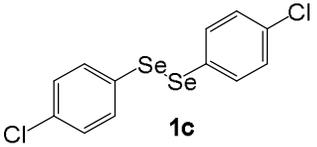
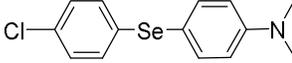
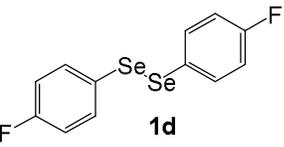
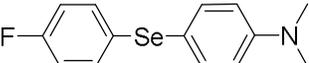
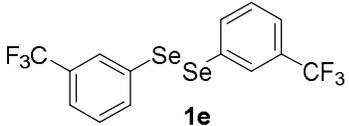
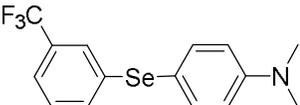


Linha	RPhSeSePh	Anilinas 3	Tempo (h)	Produto <sup>b</sup>
1	1a	 3a	3	 5a 90%
2	1a	 3b	4	 5b 93%
3	1a	 3c	4	 5c 79%
4	1a	 3d	24	 5d traços
5	1a	 3e	2	 5e 73%
6	1a	 3f	3	 5f 84%

Continuação tabela 4

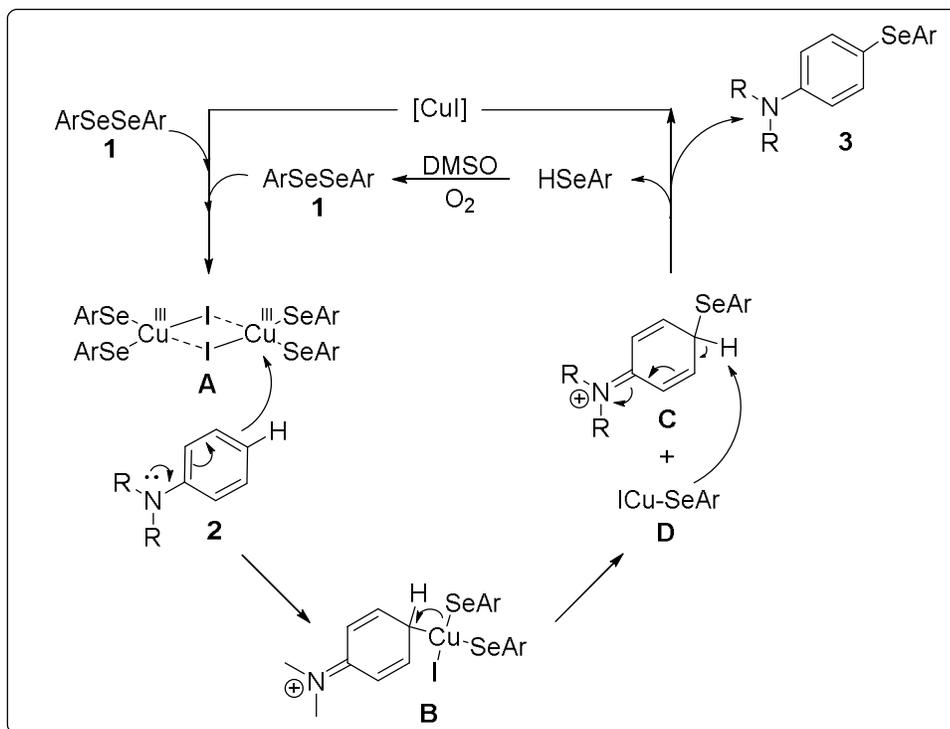
7	1a	 <b>3g</b>	2	 <b>5g</b> 77%
8	1a	 <b>3h</b>	24	 <b>5h</b> 73%
9	1a	 <b>3i</b>	24	 <b>5i</b> 62%
10	1a	 <b>3j</b>	10	 <b>5j</b> 73%
11	1a	 <b>3k</b>	20	 <b>5k</b> 79%
12	1a	 <b>3l</b>	5	 <b>5l</b> 61%
13	1a	 <b>3m</b>	5	 <b>5m</b> 57%

**Continuação Tabela 4**

15		3a	24		5n 46%
16		3a	24		5o 82%
17		3a	24		5p 79%
18		3a	24		5q 77%

<sup>a</sup> As reações foram realizadas utilizando disselenetos de diarila **1a-e** (0,25 mmol), anilinas **3a-m** (0,50 mmol), CuI (3 mol%), DMSO (0,5 mL), atmosfera aberta e à temperatura de 110 °C. <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado.

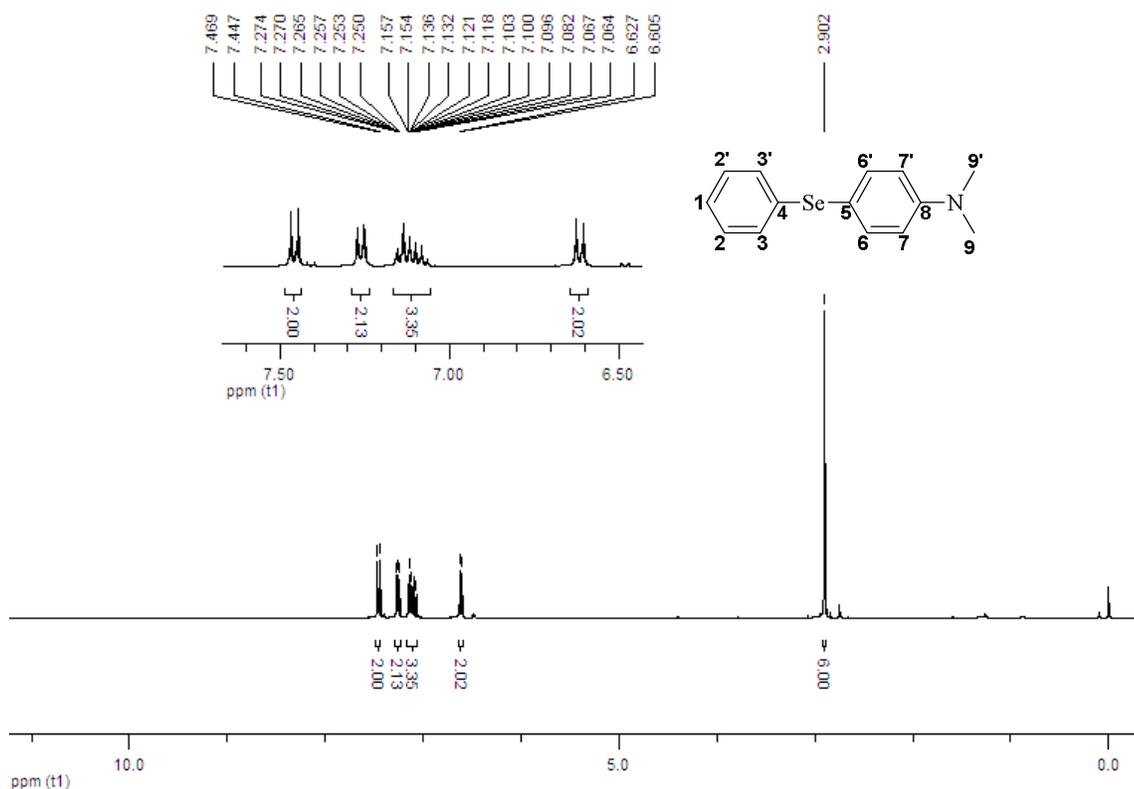
Um mecanismo plausível para esta reação poderia envolver primeiramente a interação do CuI com o disseleneto de diarila levando ao intermediário tetra coordenado Cu(III) calcogenolato **A**. Após, a anilina **2** promoveria um ataque ao intermediário **A**, pela posição *para* formando o intermediário **B**. Uma eliminação redutiva promove a formação da ligação C-Se e o intermediário imínio **C**, bem como a formação de um complexo aniônico ArSeCuI **D**. O complexo **D** realiza a captura de um próton do intermediário **C** levando a formação do produto desejado e a espécie arilselenol, o qual é oxidado pelo ar atmosférico e DMSO regenerando o disseleneto de diarila e o CuI no ciclo catalítico (Esquema 41).



Esquema 41

Posteriormente, as selanilanilinas **5a-q** sintetizadas tiveram suas estruturas comprovadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, e, adicionalmente, foram realizadas análises de espectrometria de massas, cujos dados comprovam a atribuição de suas estruturas. Para exemplificar, será discutida a atribuição dos sinais nos espectros de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C para o composto **5a**.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **5a** (Figura 5), pode-se observar no deslocamento químico de 7,46 ppm, um duplete com constante de acoplamento de 8,9 Hz, referente aos hidrogênios ligados aos carbonos C-6 e C-6'. Adicionalmente, na região compreendida entre 7,27 e 7,25 ppm, observa-se um multiplete relativo aos hidrogênios diretamente ligados em C-3 e C-3'. Observa-se também, um multiplete na região entre 7,15 e 7,06, referente aos hidrogênios de C-1, C-2 e C-2'. A integral relativa somada para esse sinal corresponde a 3 hidrogênios. Em 6,62 ppm, referente aos hidrogênios de C-7 e C-7', observa-se um duplete com constante de acoplamento de 8,9 Hz. Já em campo mais alto, em 2,90 ppm, há um singleto relativo aos seis hidrogênios de C-9 e C-9'.



**Figura 5. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 5a em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz**

No espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **5a** (Figura 6), verificam-se 9 sinais como era esperado, com 8 dos carbonos ligados aos anéis benzênicos gerando 4 sinais, devido à simetria da molécula. Aparecem 3 sinais de menor intensidade nos deslocamentos químicos de 150,41; 134,50 e 113,67 ppm referente aos 3 carbonos quaternários do anel aromático C-8, C-4 e C-5. Nos deslocamentos de 136,96; 129,74; 128,87; 125,71 e 113,09 ppm podem-se observar os sinais referentes aos demais carbonos presentes nos anéis aromáticos da molécula. O carbono C-9, por sua vez, encontra-se em um deslocamento de 40,13 ppm.

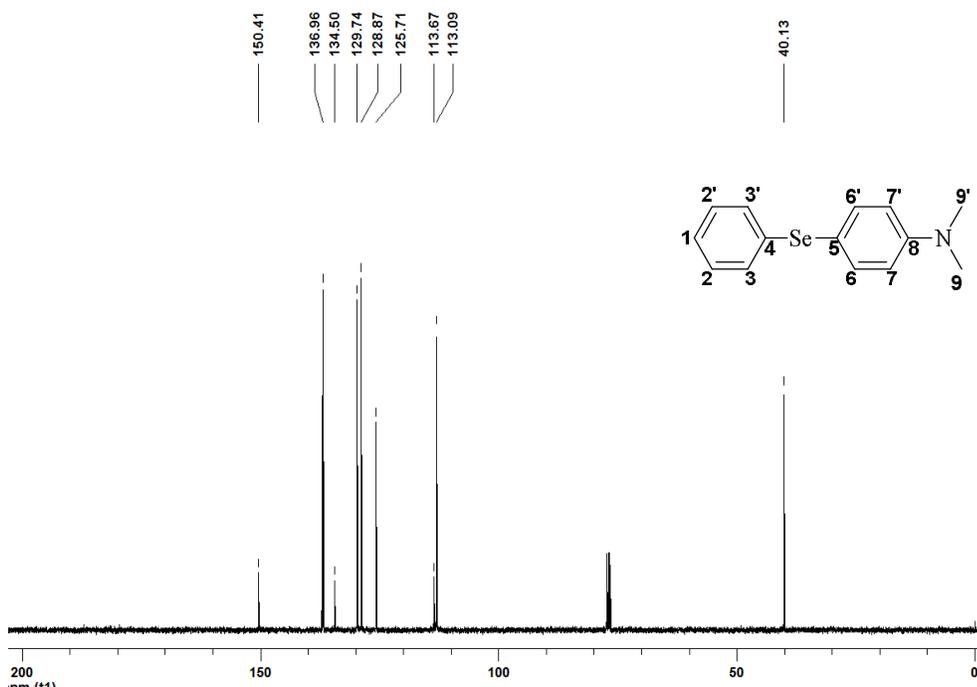


Figura 6. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5a em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

O produto **5a** também foi confirmado através de cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM), onde pode-se observar que o íon molecular corresponde ao peso molecular da estrutura (277g/mol), e pode-se observar o pico base de 197 g/mol oriundo provavelmente da perda do átomo de selênio (Figura 7).

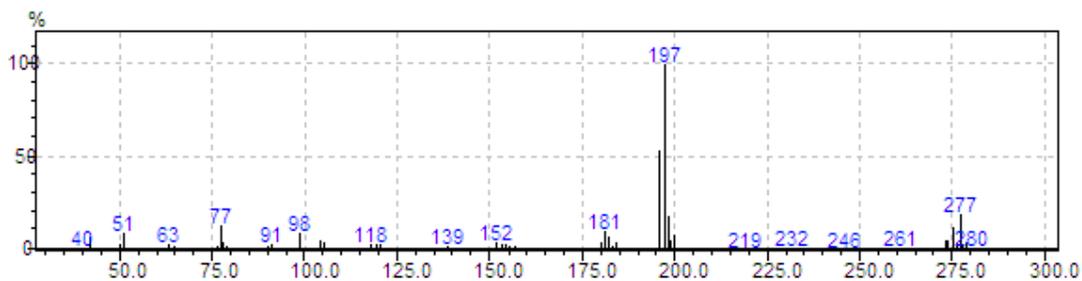


Figura 7. Espectro de massas do composto 5a.

---

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

---

Considerando os objetivos propostos e analisando os resultados obtidos, podemos concluir que os mesmos foram atingidos. Foi demonstrado que as duas metodologias sintéticas desenvolvidas foram eficazes para a síntese dos selenetos de diarila **4a-n** e selanilanilinas **5a-r**, somando um total de 30 exemplos com rendimentos de bons a excelentes.

A síntese de selenetos de diarila a partir de reações de substituição nucleofílica aromática de sais de arenodiazônio mostrou-se um método eficiente e simples, onde a geração do arilselenol ocorreu *in situ* através da reação entre o disseleneto de diarila e o ácido hipofosforoso. Com isso, podemos considerar o método vantajoso frente a outros métodos descritos na literatura, os quais utilizam comumente agentes redutores metálicos bem como quantidades equivalentes do mesmo.

Para a metodologia de arilselenação direta de arilaminas catalisadas por CuI em DMSO a 110 °C, utilizando-se atmosfera aberta, uma variedade de arilselanil anilinas foi obtida em bons rendimentos, onde destaca-se que o método desenvolvido apresentou excelente regioseletividade. Ressalta-se ainda nesta metodologia de preparação de arilselanil anilinas que alguns dos produtos obtidos são moléculas inéditas evidenciando a importância do método desenvolvido.

Por fim, os resultados apresentados aqui foram publicados em revistas científicas da área. A síntese de selenetos de diarila através de reações de substituição nucleofílica aromática foi publicado na revista *Tetrahedron letters*. Já os resultados referentes a síntese das selanilanilinas foram recentemente publicados na revista *Advanced Synthesis and Catalysis*.

---

## **CAPITULO 3. PARTE EXPERIMENTAL**

---

## **3.1 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química – UFSM). 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 (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

### **3.1.2 Ponto de Fusão**

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

### **3.1.3 Espectrometria de Massas**

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

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker Micro TQF-QII espectrômetro 10416, Laboratório de Biotecnologia de Produtos Naturais e sintéticos – Instituto de Biotecnologia – UCS – Caxias do Sul – RS.

### 3.1.4 Solventes e Reagentes

Os solventes hexano e acetato de etila (AcOEt) foram purificados por destilação fracionada. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Os materiais de partida não disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição utilizados foram sintetizados no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel conforme metodologia já desenvolvida pelo grupo de pesquisa, sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos, foram obtidos comercialmente.

As sínteses dos disselenetos de diarila foram realizadas baseando-se em técnicas descritas na literatura,<sup>51</sup> sendo que alguns dos procedimentos foram adaptados de acordo com as necessidades encontradas. Os sais de arenodiazônio foram sintetizados com base em metodologias descritas na literatura.<sup>52</sup>

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

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais: Silicagel 60 F<sub>254</sub> (20 x 20 cm, Merck). Como método de revelação utilizou-se cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

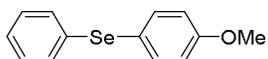
### 3.2. Procedimento geral para as Reações de Substituição Nucleofílica Aromática (SNAr).

Para as reações de substituição nucleofílica aromática, utilizou-se os disselenetos de diarila (0,25 mmol), os sais de arenodiazônio (0,75 mmol), 0,05 mL do H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> (50% m/m em H<sub>2</sub>O) e THF (1 mL). Adicionou-se o disseleneto de diarila **1a-g** correspondente, o THF e o H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> em um balão de fundo redondo de 5 mL, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, a temperatura ambiente e deixou-se sob agitação por 1 hora. Após esse período, foi adicionado os sais de arenodiazônio **2a-h** em 4 porções com intervalo de 30-30 minutos a temperatura ambiente por mais 2 horas. Quando foi observado o final da reação, o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 5 mL) e

<sup>51</sup> Mccullough, J. D.; Campbell, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1965.

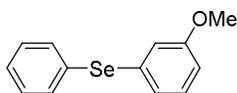
<sup>52</sup> (a) Flood, D. T. *Org. Synth.* **1933**, *2*, 295. (b) Schiemann, G.; Winkelmuller, W. *Org. Synth.* **1933**, *2*, 199. (c) Doyle, M. P.; Bryker, W. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1572.

lavado com água. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. A purificação dos produtos obtidos foi realizada em coluna cromatográfica em gel de sílica, utilizando como eluente hexano, ou uma mistura de hexano/acetato de etila conforme a estrutura do produto. Após, foram secos em bomba de alto vácuo.



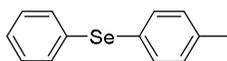
**Seleno de (4-Metoxifenil)-Fenila (4a).**<sup>24</sup> Rend.: 0,100 g (76%).

Líquido incolor. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,50 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,33-7,31 (m, 2H); 7,21-7,16 (m, 3H); 6,84 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 3,79 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz);  $\delta$  (ppm): 159,7; 136,5; 133,2; 130,9; 129,1; 126,4; 119,9; 115,1; 55,2. EM (intensidade relativa)  $m/z$  264 (65), 262 (34), 184 (100), 153 (32), 65 (14).



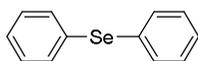
**Seleno de (3-Metoxifenil)-Fenila (4b).**<sup>17</sup> Rend.: 0,086 g

(65%). Líquido incolor. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,48–7,46 (m, 2H); 7,24–7,23 (m, 1H); 7,14 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H); 7,03-6,99 (m, 2H); 6,78-6,75 (m, 2H); 3,70 (s, 3 H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>100 MHz);  $\delta$  (ppm): 160,0; 137,2; 132,2; 130,8; 129,9; 129,3; 127,4; 124,9; 118,0; 113,1; 55,1. EM (intensidade relativa)  $m/z$  264 (51), 233 (4), 184 (100), 154 (17), 141 (23), 77 (22).



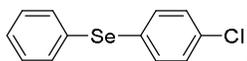
**Seleno de (4-Metilfenil)-Fenila (4c).**<sup>24</sup> Rend.: 0,099 g (80%).

Líquido incolor. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,38-7,32 (m, 4H); 7,23-7,16 (m, 3H); 7,04 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 2,33 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz);  $\delta$  (ppm): 137,6; 133,8; 132,0; 130,1; 129,1; 126,8; 21,1. EM (intensidade relativa)  $m/z$  248 (70), 246 (39), 168 (100), 153 (25), 91 (63), 65 (30).



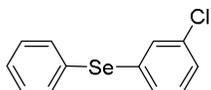
**Seleno de Difenila (4d).**<sup>17</sup> Rend.: 0,094 g (80%). Líquido incolor.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,46-7,44 (m, 4H); 7,24-7,21 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz);  $\delta$  (ppm): 132,9; 131,1; 129,3; 127,2. EM (intensidade relativa)  $m/z$  234 (30), 154 (100), 77 (20), 51 (17).



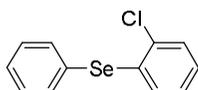
**Seleno de (4-Clorofenil)-Fenila (4e).**<sup>53</sup> Rend.: 0,097 g (72%).

Líquido incolor. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,46-7,44 (m, 2H); 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,28-7,26 (m, 3H); 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 134,1; 133,5; 133,1; 130,6; 129,5; 129,4; 127,6. EM (intensidade relativa) *m/z* 270 (15), 268 (36), 188 (100), 152 (27), 77 (22), 51 (18).



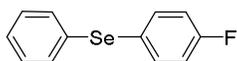
**Seleno de (3-Clorofenil)-Fenila (4f).**<sup>30</sup> Rend.: 0,094 g (70%).

Líquido incolor. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 200 MHz), δ (ppm): 7,50-7,48 (m, 2H); 7,38 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,28-7,24 (m, 4H); 7,22-7,16 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 135,1; 134,0; 133,6; 131,9; 131,7; 130,3; 129,9; 129,7; 128,1; 127,3. EM (intensidade relativa) *m/z* 267 (65), 233 (29), 188 (100), 152 (31), 77 (34).



**Seleno de (2-Clorofenil)-Fenila (4g).**<sup>51</sup> Rend.: 0,088 g (66%).

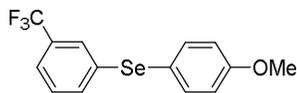
Líquido incolor. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,42-7,39 (m, 2H); 7,32-7,17 (m, 6H); 7,08-7,04 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 139,7; 133,6; 132,6; 131,7; 130,9; 130,4; 129,3; 127,8; 127,0; 126,3. EM (intensidade relativa) *m/z* 270 (19), 268 (41), 188 (100), 152 (32), 77 (19), 51 (19).



**Seleno de (4-Fluorofenil)-Fenila (4h).**<sup>24</sup> Rend.: 0,087 g (69%).

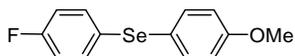
Líquido incolor. RMN <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm) = 7,47-7,44 (m, 2H); 7,40-7,38 (m, 2H); 7,23-7,21 (m, 4H); 6,95 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 162,6 (d, *J* = 246 Hz); 135,6 (d, *J* = 8 Hz); 132,2; 131,7; 129,3; 127,2; 125,2 (d, *J* = 3 Hz); 116,5 (d, *J* = 21 Hz). EM (intensidade relativa) *m/z* 252 (40), 233 (1), 172 (100), 77 (18).

<sup>53</sup> Taniguchi, N. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1241.



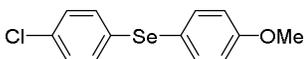
**Seleno de (4-Metoxifenil)-3'-Trifluorometilfenila (4i).**<sup>17</sup>

Rend.: 0,112 g (71%). Líquido incolor. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,55-7,50 (m, 3H); 7,42-7,23 (m, 3H); 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 160,3; 137,3; 135,1; 133,4; 131,4 (q, *J* = 32,2 Hz); 129,4; 126,7 (q, *J* = 3,8 Hz); 123,8 (q, *J* = 272,8 Hz); 123,0 (q, *J* = 3,8 Hz); 118,5; 115,5; 55,3. EM (intensidade relativa) *m/z*: 332 (39), 252 (100), 237 (30), 209 (23), 63 (10).



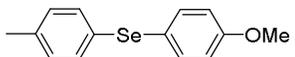
**Seleno de (4-Metoxifenil)-4'-Fluorofenila (4j).**<sup>17</sup> Rend.:

0,102 g (72%). Líquido incolor. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ (ppm) 7,46 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,36-7,33 (m, 2H); 6,92 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,83 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 162,1 (d, *J* = 246 Hz); 159,7; 135,8; 133,6 (d, *J* = 7,7 Hz); 127,2 (d, *J* = 3 Hz); 120,6; 116,3 (d, *J* = 21 Hz); 115,2; 55,3. EM (intensidade relativa) *m/z*: 281 (28), 202 (100), 187 (50), 155 (33), 77 (4).



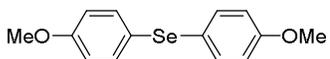
**Seleno de (4-metoxifenil)-4'-Clorofenila (4k).**<sup>17</sup> Rend.:

0,104 g (70%). Líquido incolor. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz): δ (ppm) 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,77 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 159,9; 136,6; 132,4; 132,0; 131,5; 129,1; 119,4; 115,2; 55,2. EM (intensidade relativa) *m/z*: 298 (35), 296 (17), 218 (100), 203 (40), 175 (27), 63 (12).



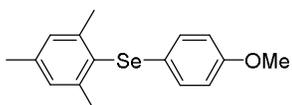
**Seleno de (4-Metoxifenil)-4'-Metilfenila (4l).**<sup>17</sup> Rend.:

0,101 g (73%). Líquido incolor. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,72 (s, 3H); 2,25 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 159,4; 136,5; 135,6; 131,7; 129,9; 128,8; 120,8; 114,9; 55,1; 20,9. EM (intensidade relativa) *m/z*: 278 (65), 198 (100), 183 (43), 170 (33), 91 (32), 65 (22).



**Seleno de di-4-Metoxifenila (4m).**<sup>17</sup> Rend.: 0,118 g (80%).

Líquido incolor. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 7,26 (d,  $J = 8,9$  Hz, 4H); 6,65 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H); 3,59 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz);  $\delta$  (ppm): 159,1; 134,4; 121,9; 114,8; 55,1. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 294 (71), 214 (100), 186 (42), 65 (17).

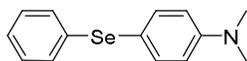


**Seleno de (4-Metoxifenil)-2',4',6'-trimetilfenila (4n).**<sup>31</sup>

Rend.: 0,096 g (63%). Sólido amarelo P.F. (39-41 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz),  $\delta$  (ppm): 6,95 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 6,83 (s, 2H); 6,59 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 3,58 (s, 3H); 2,33 (s, 6H); 2,16 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz);  $\delta$  (ppm): 158,0; 143,2; 138,6; 130,6; 128,7; 127,8; 123,1; 114,8; 55,1; 24,2; 20,9. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 306 (100), 226 (54), 211 (22), 197 (78), 183 (18), 119 (25), 105 (12), 91 (40), 77 (25), 63 (8).

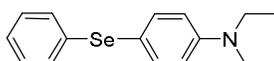
### 3.3. Procedimento geral para as Reações de direta arilselenação de anilinas catalisadas por CuI.

Para as reações de acoplamento, utilizaram-se os disselenetos de diarila **1a-e** (0,25 mmol), as diferentes anilinas **3a-m** (0,5 mmol), 3 mol% de CuI e DMSO (0,5 mL). Os reagentes foram adicionados em um tubo de ensaio a temperatura ambiente, sendo depois submetido a agitação e temperatura de 110 °C. A formação do produto foi monitorada por TLC. Após o término da reação, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 5 mL) e lavado com água. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio e evaporada sob pressão reduzida. A purificação dos produtos obtidos foi realizada em coluna cromatográfica em gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila dependendo da estrutura do composto obtido. Os produtos obtidos foram secos em bomba de alto vácuo.



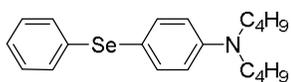
**4-(fenilselanil)-N,N-dimetilanilina (5a).**<sup>44</sup> Rend.: 0,125 g (90%).

Sólido amarelo P.F. (35-38 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,46 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,27-7,25 (m, 2H); 7,15-7,6 (m, 3H); 6,62 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 2,90 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 150,4; 136,9; 134,5; 129,7; 128,8; 125,7; 113,6; 113,0; 40,1. EM (intensidade relativa) *m/z*: 277 (25), 197 (100), 196 (53), 181 (11), 157 (3), 91 (3), 77 (12). EMAR calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NSe [M + Na]<sup>+</sup> 300,0267. Valor encontrado: 300,0368.



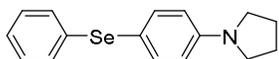
**4-(fenilselanil)-N,N-dietilanilina (5b).** Rend.: 0,142 g (93%).

Óleo marrom. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 200 MHz), δ (ppm): 7,45 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,31-7,24 (m, 2H); 7,23-7,11 (m, 3H); 6,62 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,36 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H); 1,17 (t, *J* = 7,0, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 147,9; 137,5; 134,8; 129,5; 128,9; 125,6; 112,4; 112,0; 44,3; 12,5. EM (intensidade relativa) *m/z*: 305 (61), 290 (100), 261 (18), 225 (53), 210 (56), 152 (20), 118 (23), 77 (26). EMAR calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NSe [M + Na]<sup>+</sup> 328,0580. Valor encontrado: 328,0611.

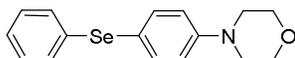


**4-(fenilselanil)-N,N-dibutilanilina (5c).** Rend.: 0,142 g (79%).

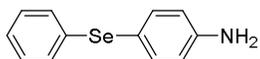
Óleo marrom. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,43 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,30-7,28 (m, 2H); 7,19-7,11 (m, 3H); 6,57 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,28-3,24 (m, 4H); 1,61-1,53 (m, 4H); 1,40-1,30 (m, 4H); 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 148,4; 137,3; 134,8; 129,7; 128,9; 125,7; 112,5; 112,1; 50,7; 29,3; 20,3; 13,9. EM (intensidade relativa) *m/z*: 361 (63), 318 (99), 276 (100), 238 (9), 181 (26), 105 (32), 77 (14). EMAR calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NSe [M]<sup>+</sup> 362,1387. Valor encontrado: 362,1207.



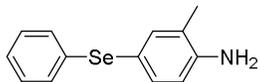
**1-(4-(fenilselanil)fenil)pirrolidina (5d).** Rend.: 0,111 g (73%). Sólido amarelo P.F. (85-86 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,26-7,24 (m, 2H); 7,16-7,08 (m, 3H); 6,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,27-3,24 (m, 4H); 1,99-1,96 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 147,9; 137,3; 134,9; 129,4; 128,8; 125,5; 112,5; 112,3; 47,4; 25,4. EM (intensidade relativa) *m/z*: 303 (6), 223 (100), 167 (16), 152 (11), 117 (9), 77 (21). EMAR calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NSe [M]<sup>+</sup> 303,0526. Valor encontrado: 303,0515.



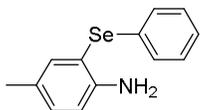
**1-(4-(fenilselanil)fenil)morfolina (5e).** Rend.: 0,134 g (84%). Sólido branco P.F. (69-71 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,32-7,30 (m, 2H); 7,19-7,13 (m, 3H); 6,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 3,82-3,80 (m, 4H); 3,14-3,12 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 151,0; 136,2; 133,4; 130,6; 128,9; 126,1; 118,4; 116,0; 66,6; 48,5. EM (intensidade relativa) *m/z*: 319 (38), 261 (8), 239 (100), 181 (90), 130 (5), 77 (17). EMAR calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NOSe [M]<sup>+</sup> 320,0554. Valor encontrado: 320,0387.



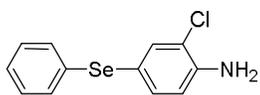
**4-(fenilselanil)anilina (5f).**<sup>17</sup> Rend.: 0,096 g (77%). Sólido amarelo P.F. (87-91 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,30-7,28 (m, 2H); 7,20-7,13 (m, 3H); 6,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 3,75 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 146,8; 137,0; 134,0; 130,1; 128,9; 126,0; 116,4; 115,9. EM (intensidade relativa) *m/z*: 249 (17), 247 (8), 169 (100), 92 (4), 77 (13).



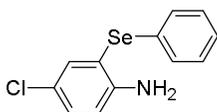
**2-metil-4-(fenilselanil)anilina (5g).** Rend.: 0,096 g (73%). Sólido marrom P.F. (56-59 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,31-7,26 (m, 4H); 7,18-7,11 (m, 3H); 6,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 3,67 (bs, 2H); 2,09 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 75 MHz); δ (ppm): 145,0; 137,8; 134,7; 134,2; 130,0; 128,9; 125,8; 123,3; 116,1; 115,6; 17,0. EM (intensidade relativa) *m/z*: 263 (24), 183 (100), 106 (16), 77 (14). EMAR calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NSe [M + H]<sup>+</sup> 264,0286. Valor encontrado: 264,0291.



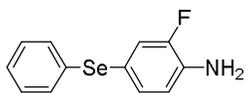
**4-metil-2-(fenilselanil)anilina (5h).** Rend.: 0,082 g (62%). Óleo marrom. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,40-7,39 (m, 1H); 7,25-7,13 (m, 5H); 7,03-7,01 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,12 (bs, 2H), 2,22 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 146,1; 138,5; 131,8; 131,7; 129,3; 129,1; 128,1; 126,0; 115,0; 112,7; 20,1. EM (intensidade relativa) *m/z* 263 (22), 261 (11), 183 (100), 167 (9), 106 (20), 91 (6), 77 (26). EMAR calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NSe [M + H]<sup>+</sup> 264,0286. Valor encontrado: 264,0288.



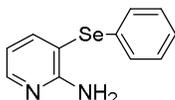
**2-cloro-4-(fenilselanil)anilina (5i).** Rend.: 0,104 g (73%). Sólido marrom P.F. (51-54 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,49 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 7,32-7,15 (m, 6H); 6,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,11 (bs, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 143,1; 135,9; 134,9; 133,1; 130,7; 129,1; 126,4; 119,5; 117,0; 116,3. EM (intensidade relativa) *m/z* 283 (26), 278 (4), 203 (100), 167 (9), 114 (4), 77 (7). EMAR calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClNSe [M + H]<sup>+</sup> 283,9737. Valor encontrado: 283,9738.



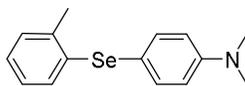
**4-cloro-2-(fenilselanil)anilina (5j).** Rend.: 0,097 g (69%). Sólido marrom P.F. (57-60 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 7,26-7,12 (m, 6H); 6,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 4,24 (bs, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 147,0; 137,0; 130,7; 130,6; 129,8; 129,3; 126,6; 122,4; 115,8; 113,9. EM (intensidade relativa) *m/z* 283 (31), 281 (15), 203 (100), 167 (29), 125 (5), 99 (7), 77 (14). EMAR calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClNSe [M + H]<sup>+</sup> 283,9737. Valor encontrado: 283,9743.



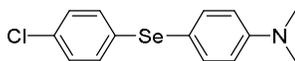
**2-fluor-4-(fenilselanil)anilina (5l).** Rend.: 0,081 g (61%). Sólido marrom P.F. (39-42 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,34-7,31 (m, 2H); 7,23-7,15 (m, 5H); 6,69 (dd, *J* = 9,1 e 8,1 Hz, 1H); 3,79 (bs, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 151,3 (d, *J* (C-F) = 243,0 Hz); 134,9 (d, *J* (C-F) = 12,7 Hz); 133,0; 131,6 (d, *J* (C-F) = 3,0 Hz); 130,9; 129,1; 126,5; 122,0 (d, *J* (C-F) = 18,7 Hz); 117,3 (d, *J* (C-F) = 3,6 Hz). EM (intensidade relativa) *m/z* 267 (21), 265 (11), 207 (12), 187 (100), 154 (14), 91 (5), 77 (32). EMAR calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FNSe [M + H]<sup>+</sup> 268,0035. Valor encontrado: 268,0051.



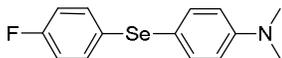
**2-amino-5-(fenilselanil)piridina (5m).** Rend.: 0,071 g (57%). Sólido amarelo P.F. (111-114 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 8,28 (dd, *J* = 2,2 e 0,6 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 8,5 e 2,2 Hz, 1H); 7,31-7,28 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 3H), 6,42 (dd, *J* = 8,5 e 0,6 Hz, 1H); 4,79 (bs, 2H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 158,3; 154,3; 144,9; 133,0; 130,2; 130,9; 129,1; 126,4; 113,4; 109,5. EM (intensidade relativa) *m/z* 250 (22), 207 (12), 170 (100), 154 (14), 143 (24), 92 (20), 77 (17). EMAR calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>Se [M + H]<sup>+</sup> 251,0082. Valor encontrado: 251,0084.



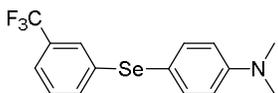
***N,N*-dimetil-4-(*o*-tolilselanil)anilina (5n).** Rend.: 0,067 g (46%). Óleo amarelo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,43 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,12-6,96 (m, 4H); 6,67 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 2,96 (s, 6H); 2,37 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 150,5; 137,2; 136,9; 135,2; 129,7; 129,4; 126,4; 125,7; 113,3; 113,0; 40,2; 21,5. EM (intensidade relativa) *m/z* 291 (40), 211 (100), 196 (8), 121 (54), 91 (14), 77 (10). EMAR calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NSe [M + Na]<sup>+</sup> 314,0424. Valor encontrado: 314,0381.



**N,N-dimetil-4-(4-clorofenilselani)anilina (5o).** Rend.: 0,127 g (82%). Sólido branco P.F. (111-116 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 2,97 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 150,5; 137,3; 137,0; 132,8; 131,9; 131,2; 129,0; 113,4; 40,3. EM (intensidade relativa) *m/z*: 311 (17), 308 (4), 233 (33), 231 (100), 200 (9), 152 (8), 115 (19), 77 (12). EMAR calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClNSe [M + Na]<sup>+</sup> 333,9878. Valor encontrado: 333,9865.



**N,N-dimetil-4-(4-fluorofenilselani)- anilina (5p).** Rend.: 0,116 g (79%). Sólido cinza P.F. (49-52 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,29-7,26 (m, 2H); 6,89 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 2,96 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 161,7 (d, *J* (C-F) = 245,1 Hz); 150,5; 136,6; 132,2 (d, *J* (C-F) = 7,7 Hz); 128,6 (d, *J* (C-F) = 3,3 Hz); 116,1 (d, *J* (C-F) = 21,6 Hz); 114,4; 113,2; 40,2. EM (intensidade relativa) *m/z*: 295 (20), 293 (10), 215 (100), 199 (16), 184 (4), 170 (5), 107 (18), 77 (9). EMAR calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>FNSe [M + Na]<sup>+</sup> 318,0173. Valor encontrado: 318,0274.



**N,N-dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenilselani)anilina (5q).** Rend.: 0,135 g (77%). Sólido marrom P.F. (48-52 °C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz), δ (ppm): 7,52-7,51 (m, 1H); 7,48 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,37-7,35 (m, 1H); 7,28-7,22 (m, 1H); 6,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 2,99 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> 100 MHz); δ (ppm): 150,8; 137,5; 136,3; 132,4; 131,1 (q, *J* (C-F) = 32,2 Hz); 129,1; 125,8 (q, *J* (C-F) = 3,9 Hz); 123,8 (q, *J* (C-F) = 272,8 Hz); 122,4 (q, *J* (C-F) = 3,8 Hz); 113,2; 112,2; 40,2. EM (intensidade relativa) *m/z*: 345 (28), 265 (100), 249 (10), 200 (14), 132 (8), 77 (10). EMAR calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NSe [M + Na]<sup>+</sup> 368,0141. Valor encontrado: 368,0221.

---

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. (a) Mugesh, G.; Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (c) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 1313. (d) Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1199.
2. (a) Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292. (b) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (c) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *11*, 1649. (d) Wirth, T. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 1. (e) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8447. (f) Krief, A. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, **1995**; Vol. 11, Chapter 13. (g) Liotta, D. Em *Organoselenium Chemistry*. Wiley: New York, **1987**. (h) Devillanova, F. A. Em *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se and Te*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, **2006**. (i) Alberto, E. E.; Braga, A. L. Em *Selenium and Tellurium Chemistry - From Small Molecules to Biomolecules and Materials*; Derek, W. J.; Risto, L., Eds.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **2011**.
3. (a) Jones, D. N.; Mundy, D.; Whitehouse, R. D. *Chem. Comm.* **1970**, 86. (b) Grieco, P. A.; Myashita, M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 120. (c) Petragnani, N.; Ferraz, H. M. C. *Synthesis.* **1978**, 476. (d) Reich, H. J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 22. (e) Toshimitsu, A. Owada, H.; Terao, K.; Uemura, S.; Okano, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3796.
4. (a) Lima, D. P. et. al. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4669. (b) Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13455. (c) Anderson, C. M.; Hallberg, A.; Hogberg, T. *Adv. Drug. Res.* **1996**, *28*, 65. (d) (e) Goudgaon, N. M.; Naguib, F. N.; Kouni, M. H.; Schinazi, R. F. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4250.
5. (a) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1986**. (b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry*, p 208; Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, **2000**.

6. (a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021. (b) Braga, A. L.; Paixao, M. W.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635. (c) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11347. (d) Andrade, L. H.; Silva, A. V.; Milani, P.; Koszelewski, D.; Kroutil, W. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2043. (e) Freudendahl, D. M.; Santoro, S.; Shahzad, S. A.; Santi, C.; Wirtch, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409.
7. (a) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A.; Schneider, P. H. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 715. (b) Samb, I.; Bell, J.; Toullec, P. Y.; Michelet, V.; Leray, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1182. (c) Goswami, S.; Hazra, A.; Chakrabarty, R.; Fun, H-K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4350. (d) Tang, B.; Xing, Y.; Li, P.; Zhang, N.; Yu, F.; Yang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11666.
8. (a) Kim, H. S.; Kim, Y. J.; Lee, H.; Park, K. Y.; Lee, C.; Chin, C. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4300. (b) Lenardão, E. J.; Feijó, J. O.; Thurow, S.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5215. (c) Lenardão, E. J.; Borges, E. L.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1919. (d) Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7439. (e) Thurow, S.; Pereira, V. A.; Martinez, D. M.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 640. (f) Alberto, E. E.; Rossato, L. L.; Alves, S. H.; Alves, D.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1001.
9. (a) Mugesh, G.; Singh, H. B. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 226. (b) Kumar, S.; Singh, H. B.; Wolmershauser, G. *Organometallics.* **2006**, *25*, 382. (d) Millois, C.; Diaz, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1705. (d) Kumar, S.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5400. (e) Evers, M. J.; Christiaens, L. E.; Renson, M. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5196.

10. (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4975. (b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4289. (c) Rossi, R. A.; Penenory, A. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4580. (d) Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4667. (e) Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485. (f) Krief, A.; Derock, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3083. (g) Gujadhur, R. K.; Venkataraman, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 81. (h) Ouchi, A.; et. al. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8700. (i) Ogawa, A.; Kobiki, Y.; Kawaguchi, S.; Ohe, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1141.
11. Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.
12. (a) Kornblum, N. *Org. Syn.* **1941**, *21*, 30; (b) Kornblum, N.; Iffland, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2137.; (c) Kornblum, N.; Taylor, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3013; (d) Yang, T.; Chen, J.-X.; Fu, Y.-W.; Luo, Y.-F. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 511; (e) Wu, G. G.; Greene, S. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5220.
13. (a) Gunther, W. H. H. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1202. (b) Salmond, W. G.; Barta, M. A.; Cain, A. M.; Sobala, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *20*, 1683. (c) Comasseto, J. V.; Petragnani, N. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *152*, 295. (d) Lenardão, E. J.; Alves, D.; Thurow, S.; Webber, R.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3215. (e) Alves, D.; Balaguez, R. A.; Kruguer, R.; Radatz, C.S.; Rampon, D. S.; Lenardão, E. J.; Schneider, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2735. (f) Jacob, R. G.; Alves, D.; Mesquita, K. D.; Waskow, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25* (7), 1261.
14. Fukuzawa, S.; Tanihara, D.; Kikuchi, S. *Synlett.* **2006**, 2145.
15. Beach, J. M.; Drian, C. L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6327.
16. Zhao, H.; Hao, W.; Xi, Z.; Cai, M. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 2661.
17. Reddy, V. P.; Kumar, A. V.; Swapna, K.; Rao, K. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 951.
18. Singh, D.; Alberto, E. E.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1521.
19. Alves, D.; Santos, C. G.; Paixão, M. W.; Soares, L. C.; Souza, D.; Rodrigues,  
20. O. E. D.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6635.
- (a) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250. (b) Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4925. (c) Appukkutan, P.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *7*, 1133. (d) Larhed, M.; Moberg, C.; Halbert, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717.

21. Jin, J.; Kleckler, E.; Heintz, C.; Karra, K.; Zhang, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4753.
22. Li, Y.; Wang, H.; Li, X.; Chen, T.; Zhao, D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8583.
23. Ranu, B. C.; Tanmay, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7145.
24. Ranu, B. C.; Bhadra, S.; Saha, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4864.
25. Zheng, B.; Gong, Y.; Xu, H-J. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 5342.
26. Kumar, S.; Kumar, A. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 1763.
27. Yu, J-T.; Guo, H.; Yuanqiuqiang, Y.; Haiyang, F.; Jiang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 749.
28. Greaney, M. F.; García-López, J. A.; Çetin, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2649.
29. Dandapat, A.; Korupalli, C.; Prasad, D. J. C.; Singh, R.; Sekar, G. *Synthesis* **2011**, 2297.
30. Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Savegnago, L.; Freitas, C. S.; Ricordi, V. G. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1030.
31. Venkataraman, D.; Gujadhur, R. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 81.
32. Alves, D.; Lenardão, E. J.; Freitas, C. S.; Barcellos, A. M.; Ricordi, V. G.; Pena, J. M.; Perin, G.; Jacob, R. G. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2931.
33. Braga, A. L.; Rodrigues, O. E. D.; Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3886.
34. Ranu, B. C.; Kundu, D.; Ahammed, S. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2024.
35. (a) Wang, G-W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7668. (b) Hernandez, J. G.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7107. (c) Zhang, Z.; Wu, H-H.; Tan, Y-J. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 16940.
36. Ranu, B. C.; Mukherjee, N.; Chatterjee, T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11110.
37. Salvatore, N.; Fox, D. L.; Cohen, R. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4265.
38. Cheng, J.; Zhang, S.; Qian, P.; Zhang, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6732.
39. Kumar, S.; Prasad, C. D.; Balkrishna, S. J.; Kumar, A.; Bhakuni, B. S.; Shrimali, S. B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1434.
40. (a) Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7439. (b) Thurow, S.; Ostosi, N. T.; Mendes, S. R.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2651. (c) Thurow, S.; Pereira, V. A.; Martinez, D. M.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.

- Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 640. (d) Martins, M. A.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015.
41. Lenardão, E. J.; Perin, G.; Zimmermann, E. G.; Thurow, S.; Freitas, C. S.; Mendes, S. R.; Alves, D. *Molecules.* **2013**, *18*, 4081.
42. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, Y, J.; Praneeth, K. *Synthesis* **2008**, *9*, 1520.
43. Li, J-H.; Fang, X-L.; Tang, R-Y. *Synthesis.* **2009**, *24*, 4183.
44. Choudhury, L. H.; Khan, N.; Karamthlla, S.; Haque, S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 22168.
45. Li, J-H.; Zhang, X-G.; Tang, R-Y.; Fang, X-L. *Synthesis.* **2011**, *7*, 1099.
46. Lenardão, E. J.; Thurow, S.; Penteado, F.; Perin, G.; Raquel, R. G.; Alves, D. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3854.
47. Wang, J.; Mo, F.; Dong, G.; Zhang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1582.
48. Felpin, F-X.; Hardy-Nassar, L.; Callonnec, F. Le.; Fouquet, E. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 2815.
49. Suzuki, A. *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions.* Diederich, F.; Stang, P. J., eds.; *Wiley-VHC: Weinheim*, 1998.
50. Kumar, S.; Engman, L. *J.Org. Chem.* **2006**, *71*, 5400.
51. Mccullough, J. D.; Campbell, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1965.
52. (a) Flood, D. T. *Org. Synth.* **1933**, *2*, 295. (b) Schiemann, G.; Winkelmuller, W. *Org. Synth.* **1933**, *2*, 199. (c) Doyle, M. P.; Bryker, W. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1572.
53. Taniguchi, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1241.

---

## **ESPECTROS SELECCIONADOS**

---

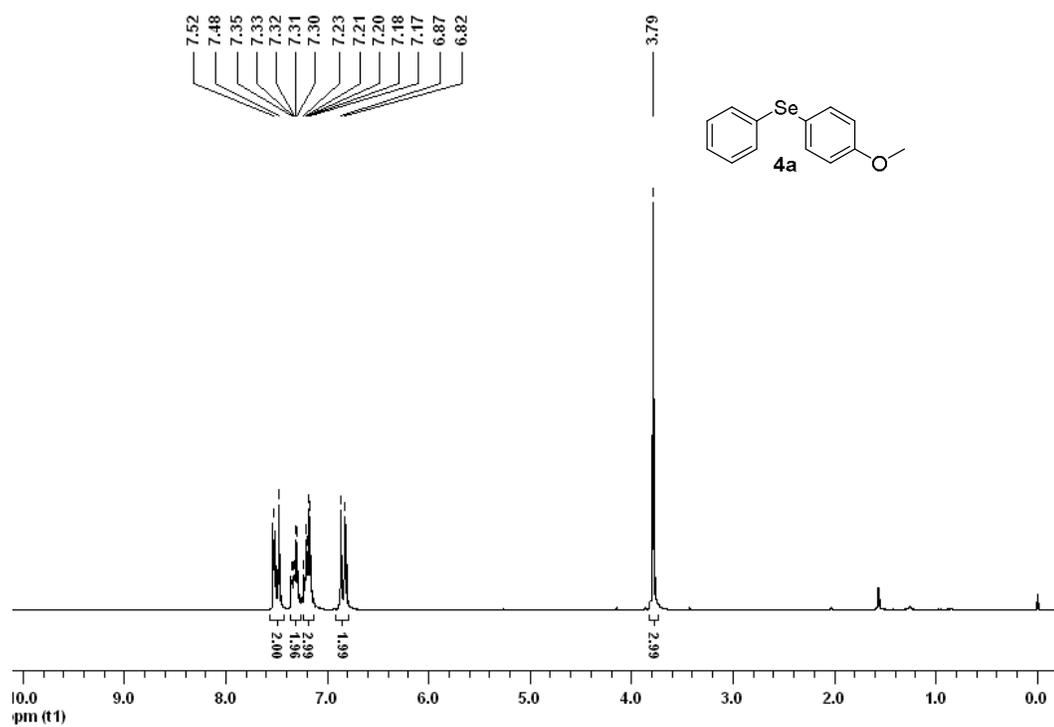


Figura 8. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4a em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

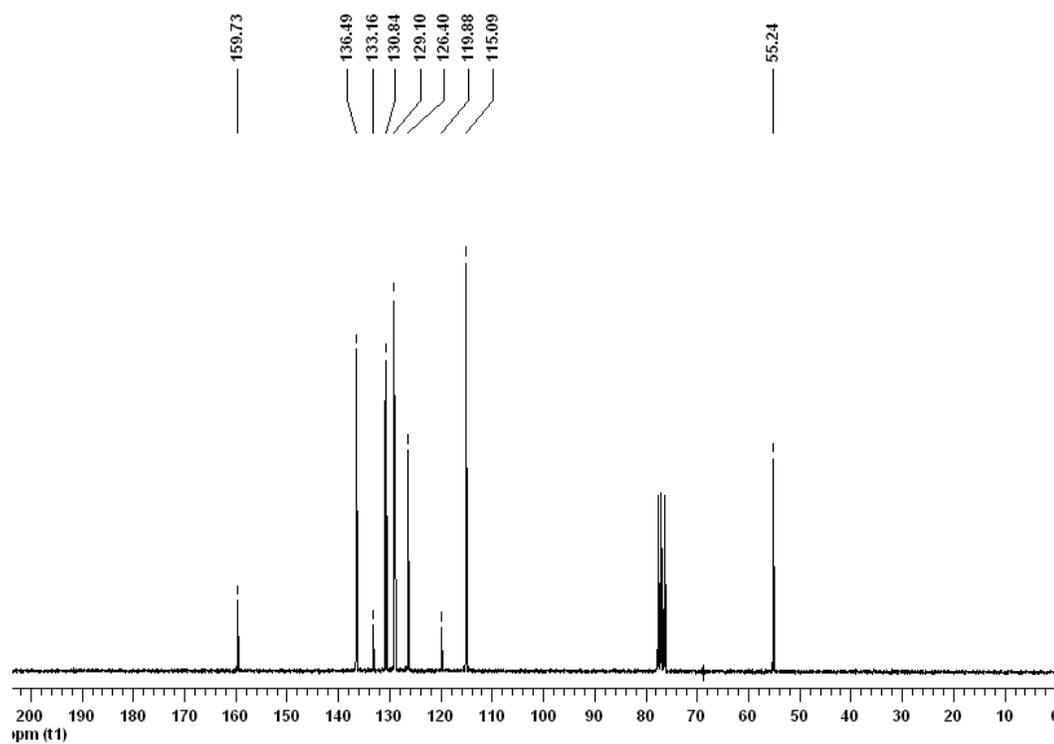


Figura 9. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4a em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



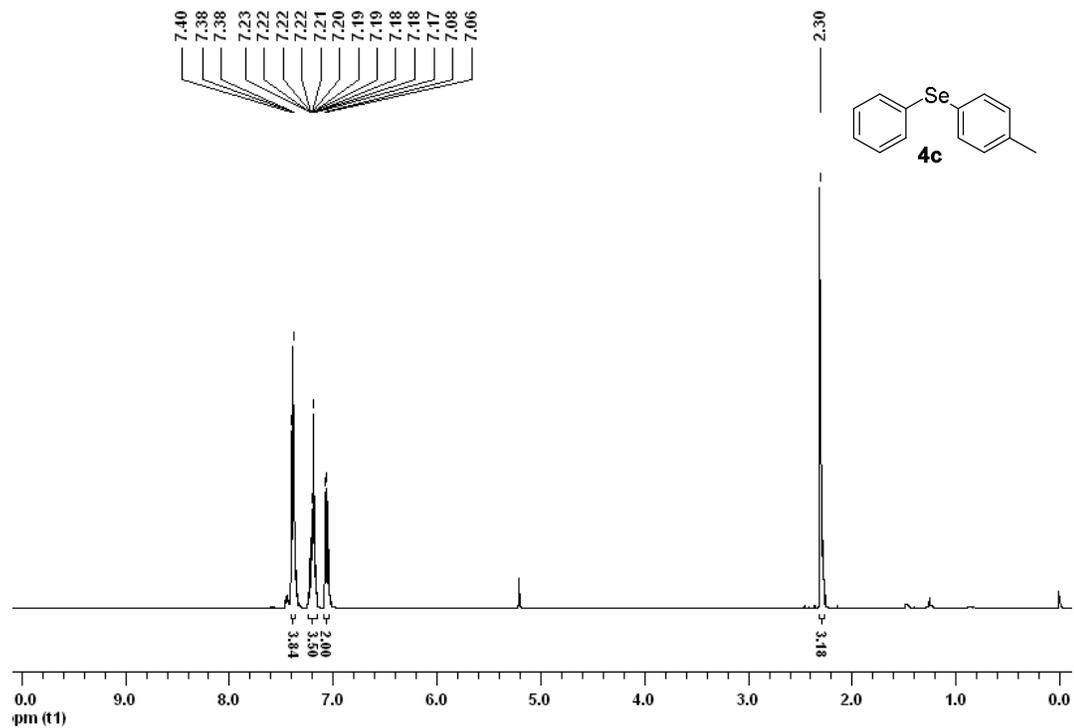


Figura 12. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4c em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

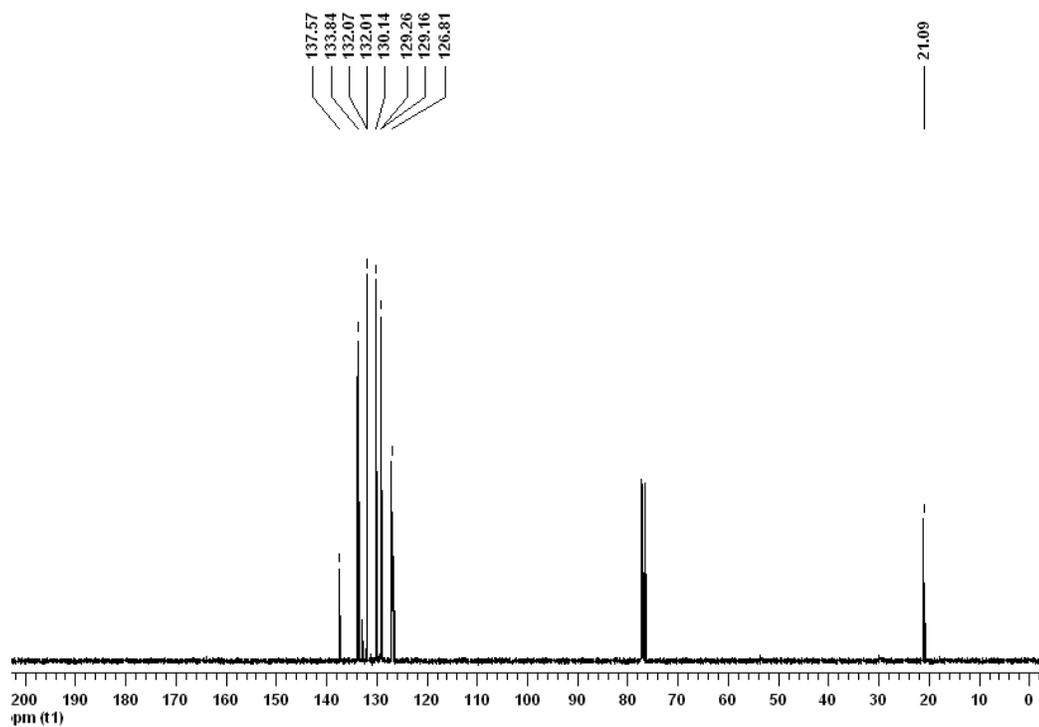


Figura 13. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4c em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

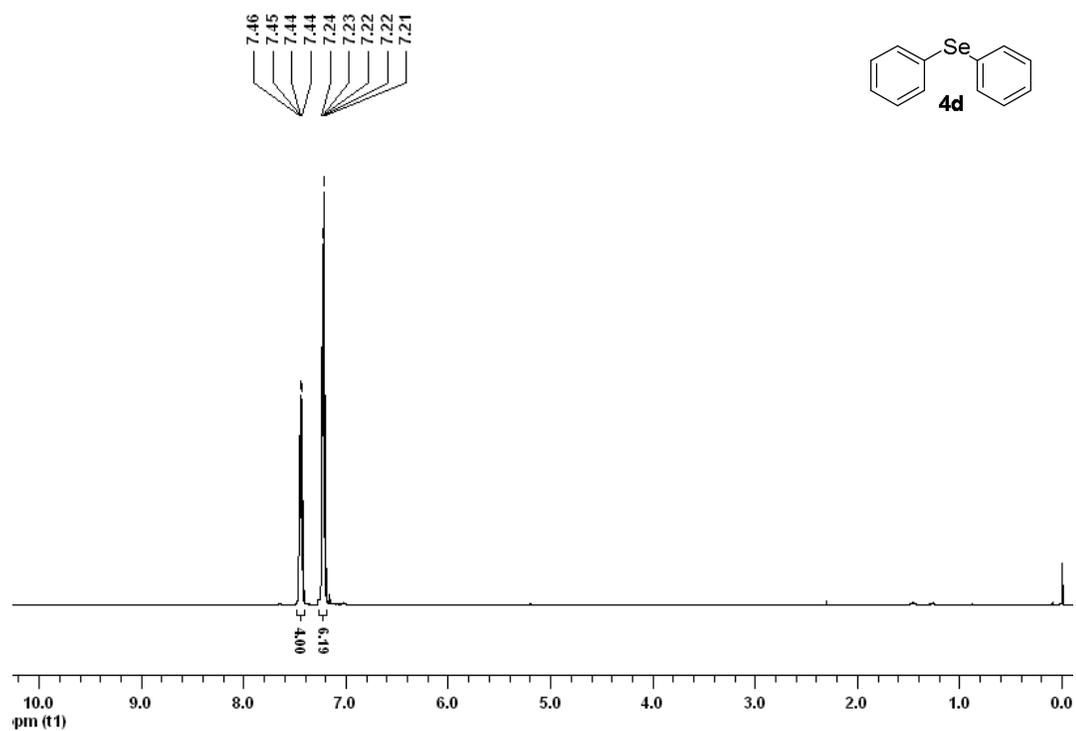


Figura 14. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 4d em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

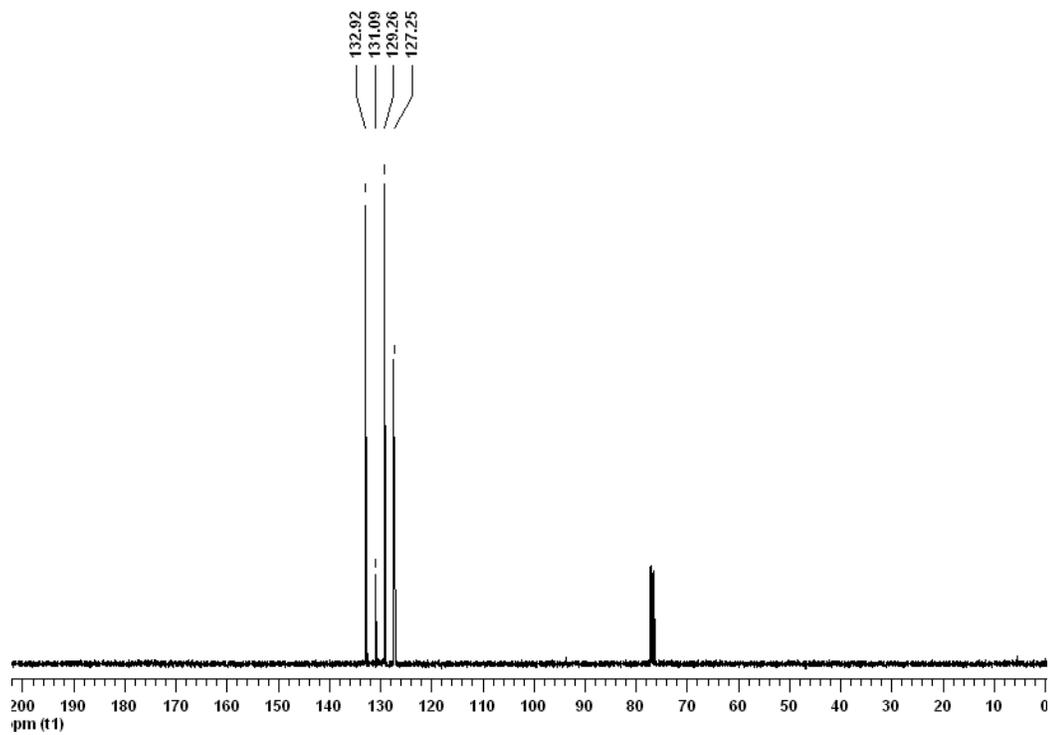


Figura 15. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 4d em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz





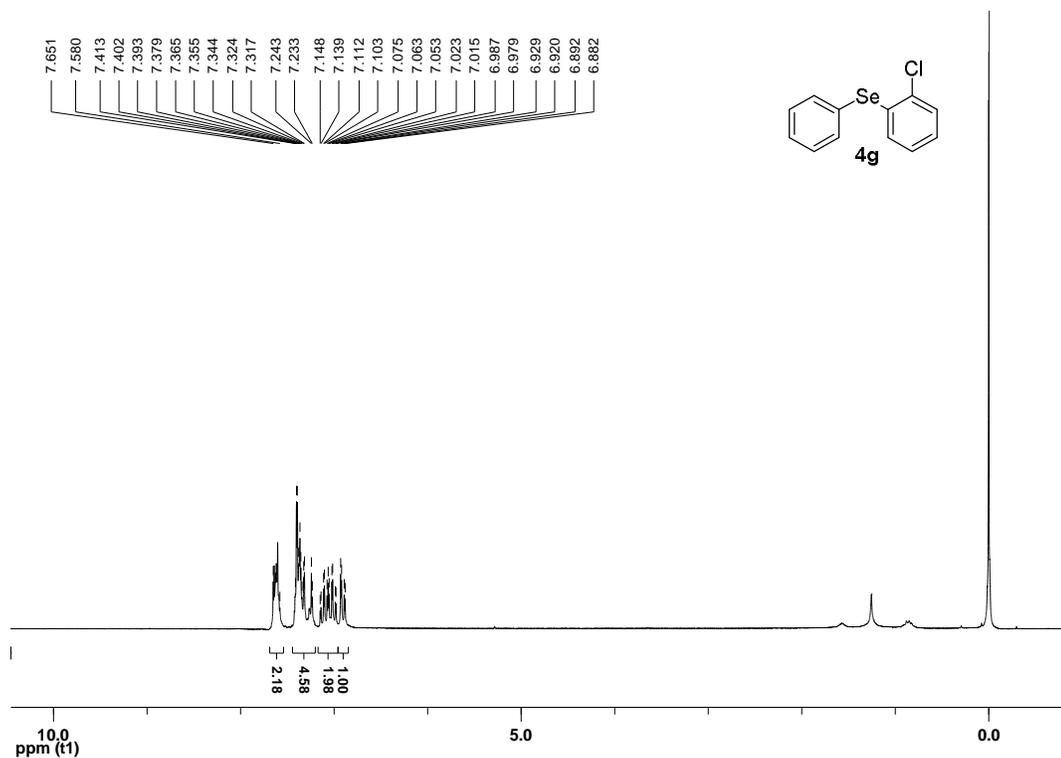


Figura 20. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4g em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

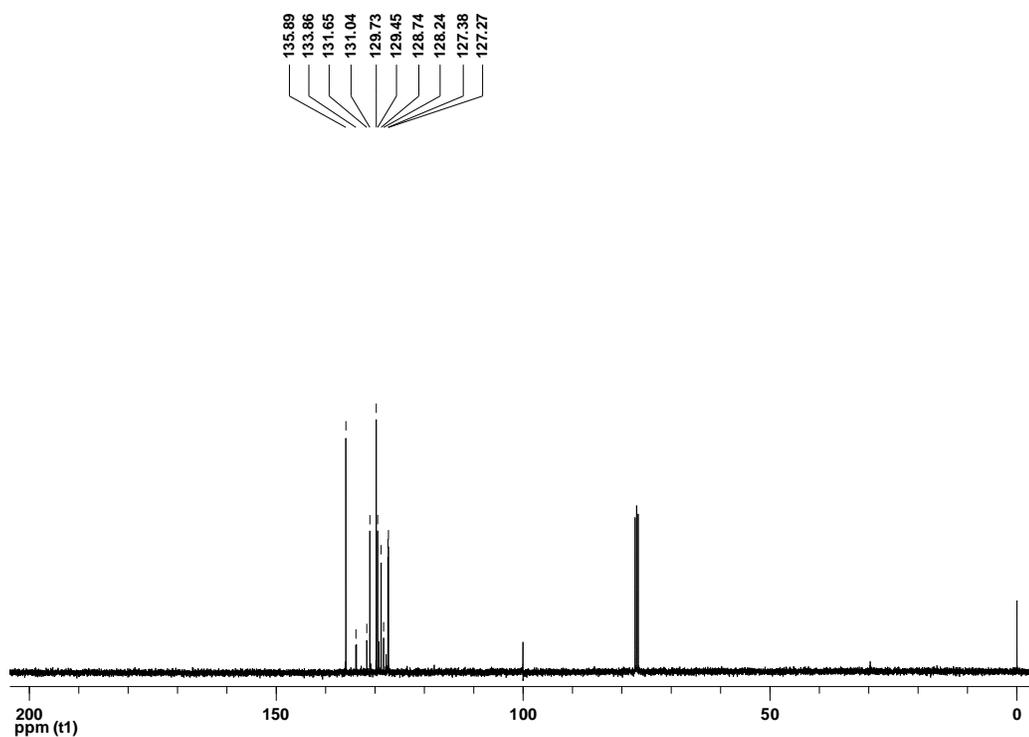


Figura 21. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4g em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

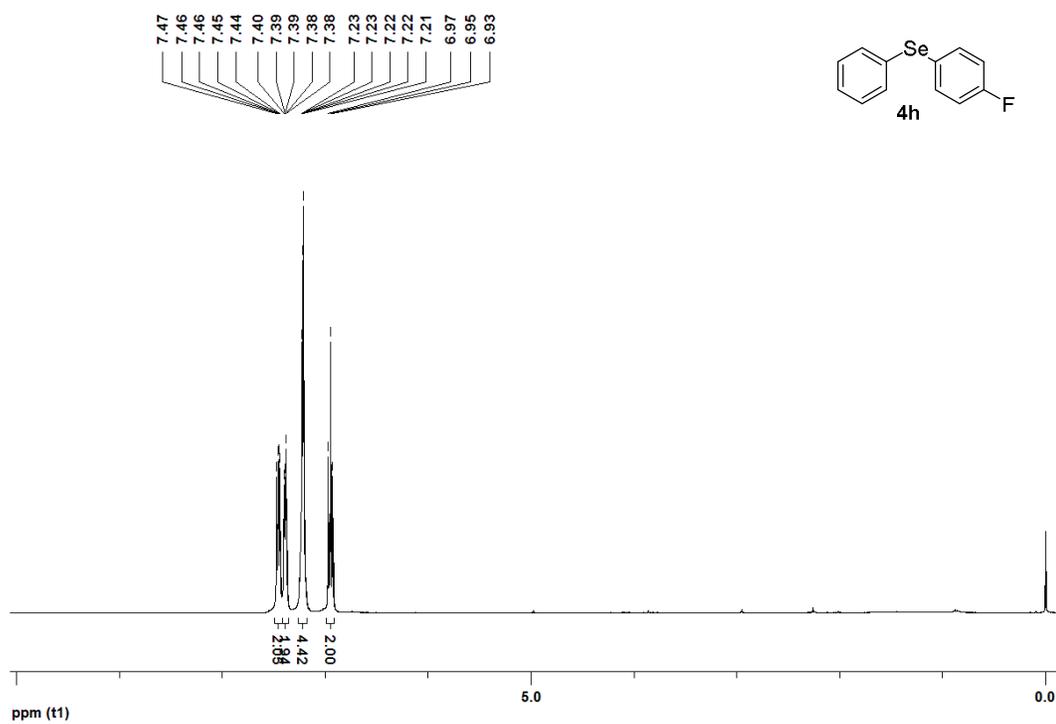


Figura 22. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 4h em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

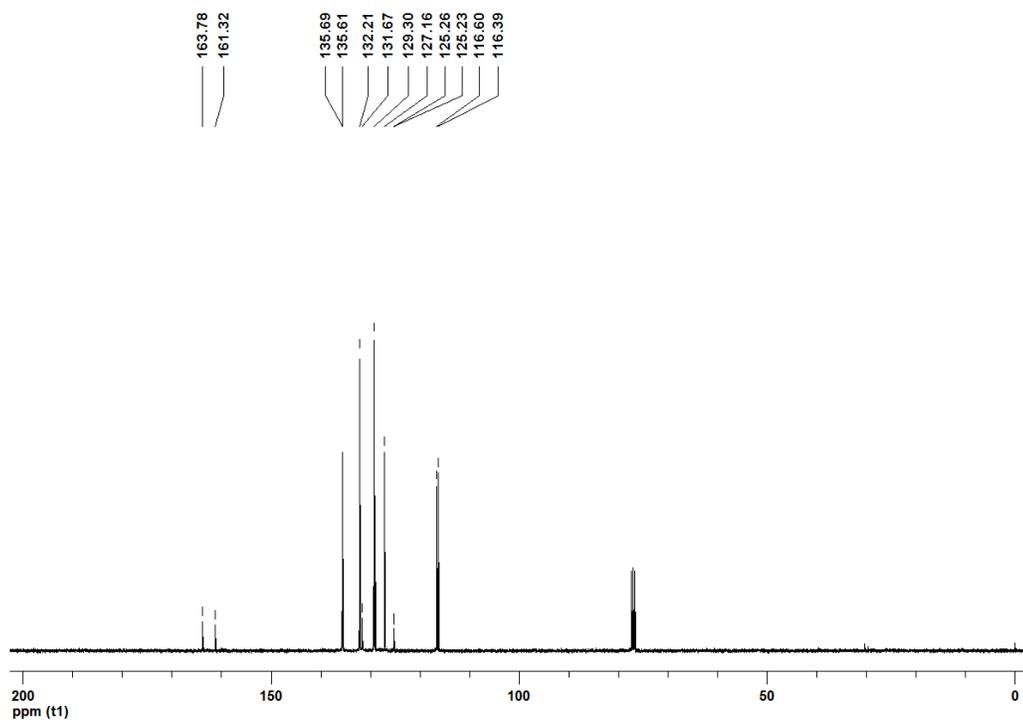


Figura 23. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 4h em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

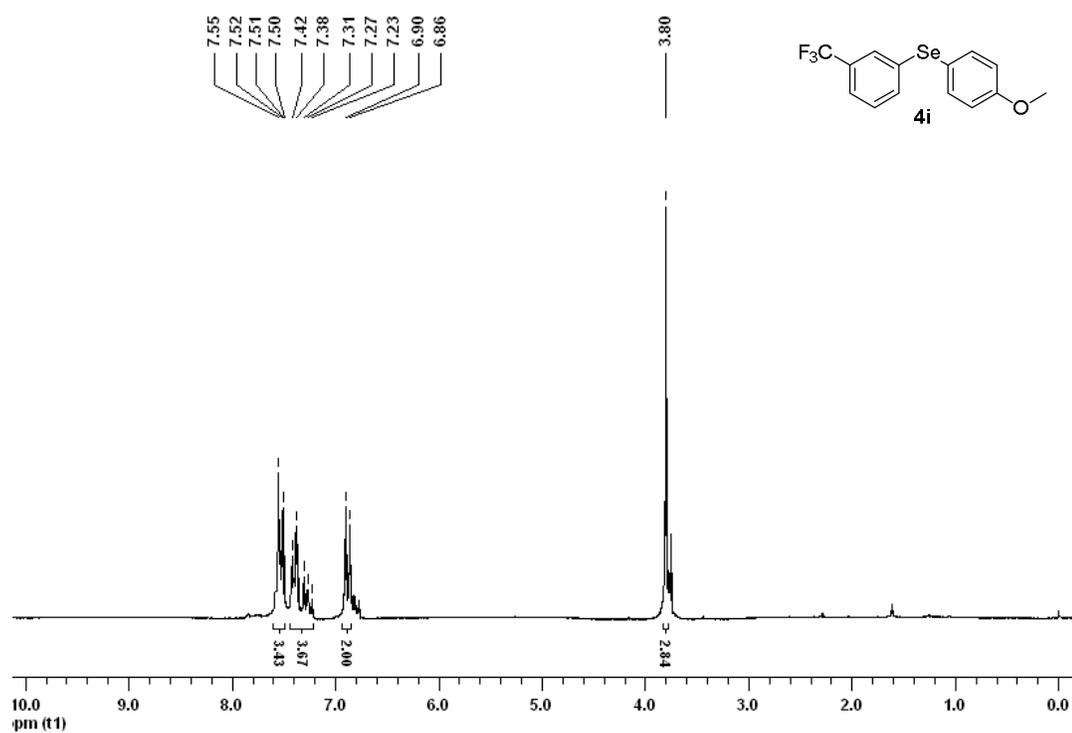


Figura 24. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 4i em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

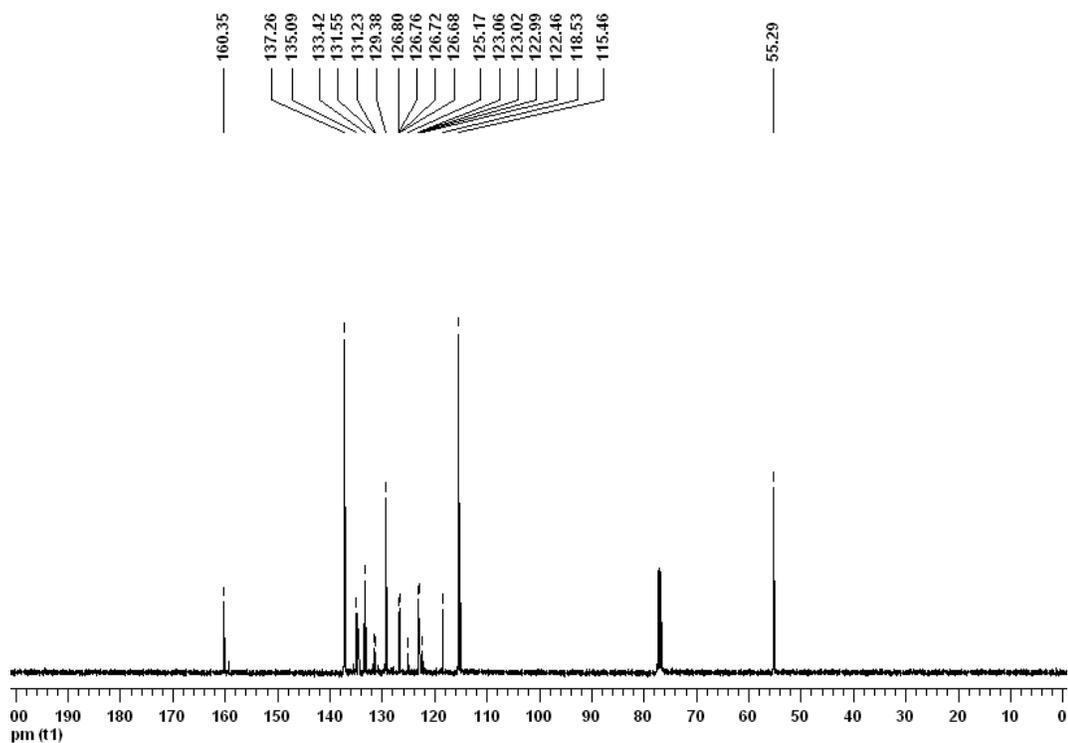


Figura 25. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 4i em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



Figura 26. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4j em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

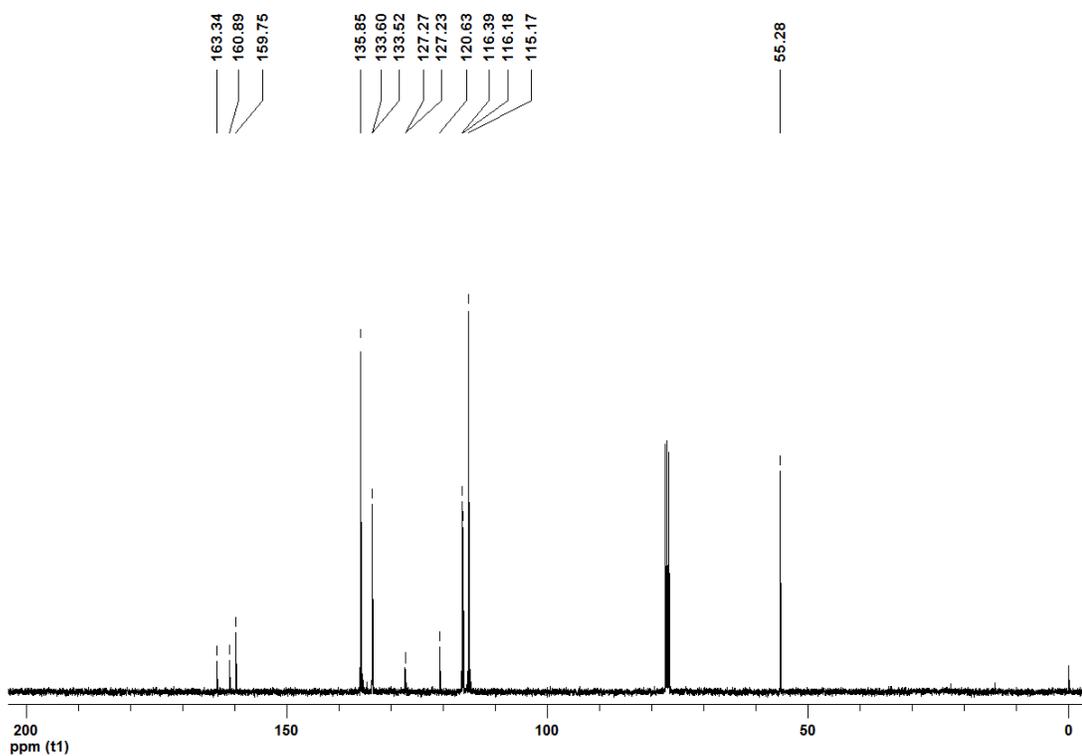


Figura 27. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4j em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

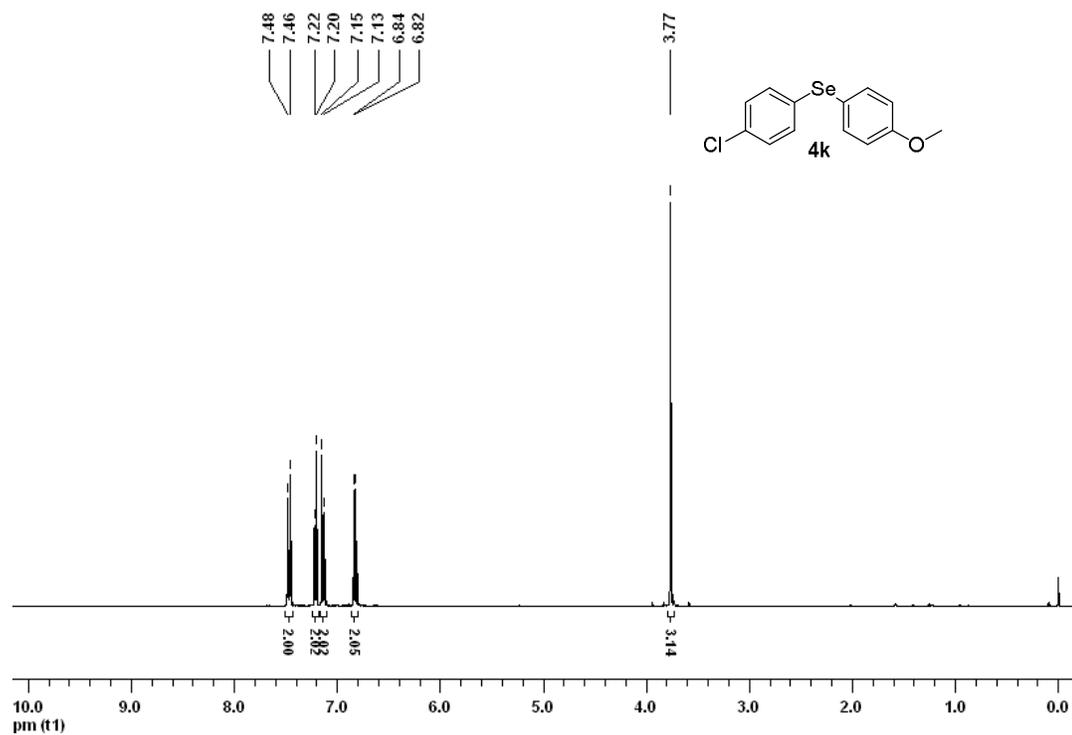


Figura 28. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4k em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

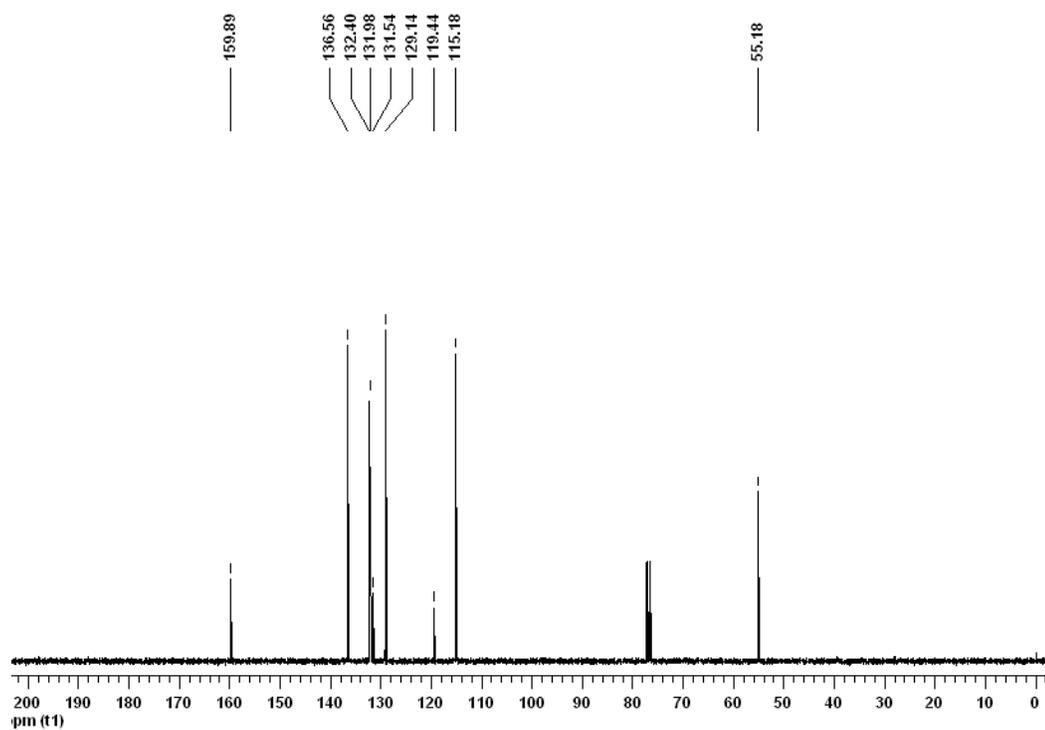


Figura 29. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4k em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

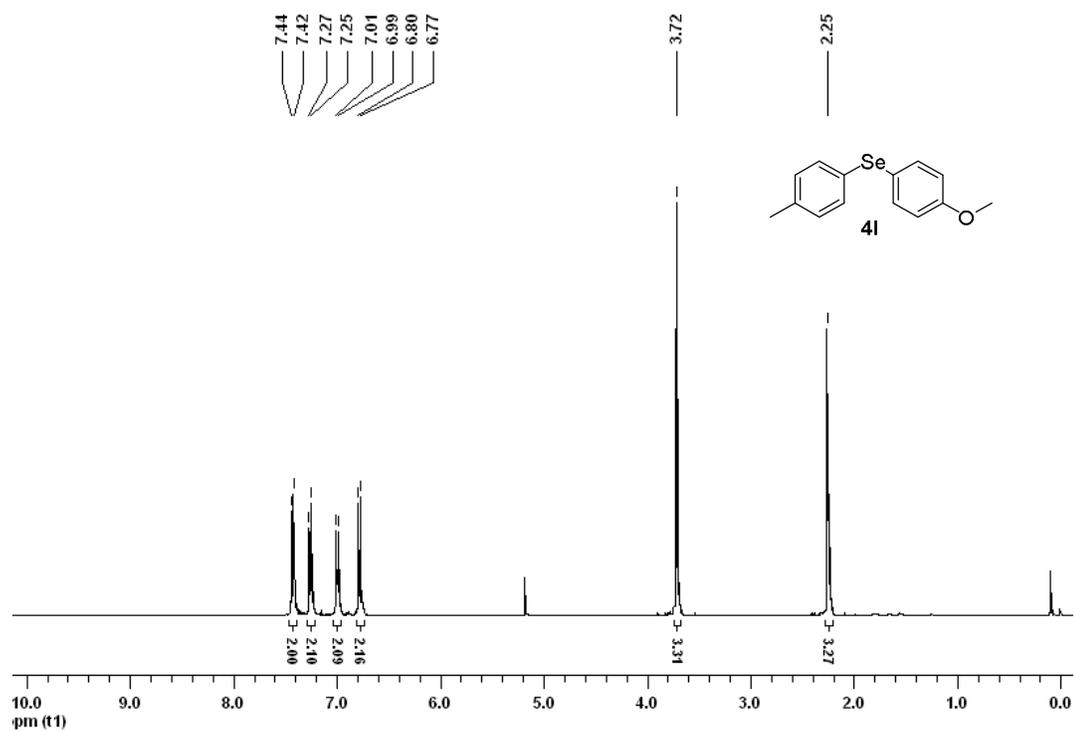


Figura 30. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4I em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

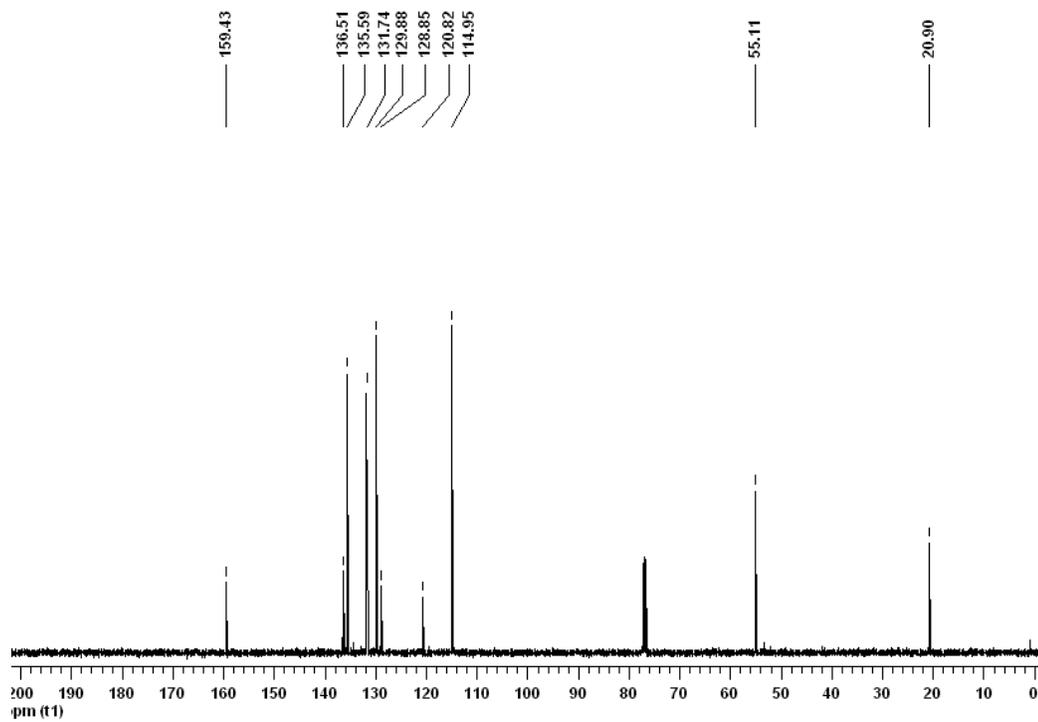


Figura 31. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4I em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

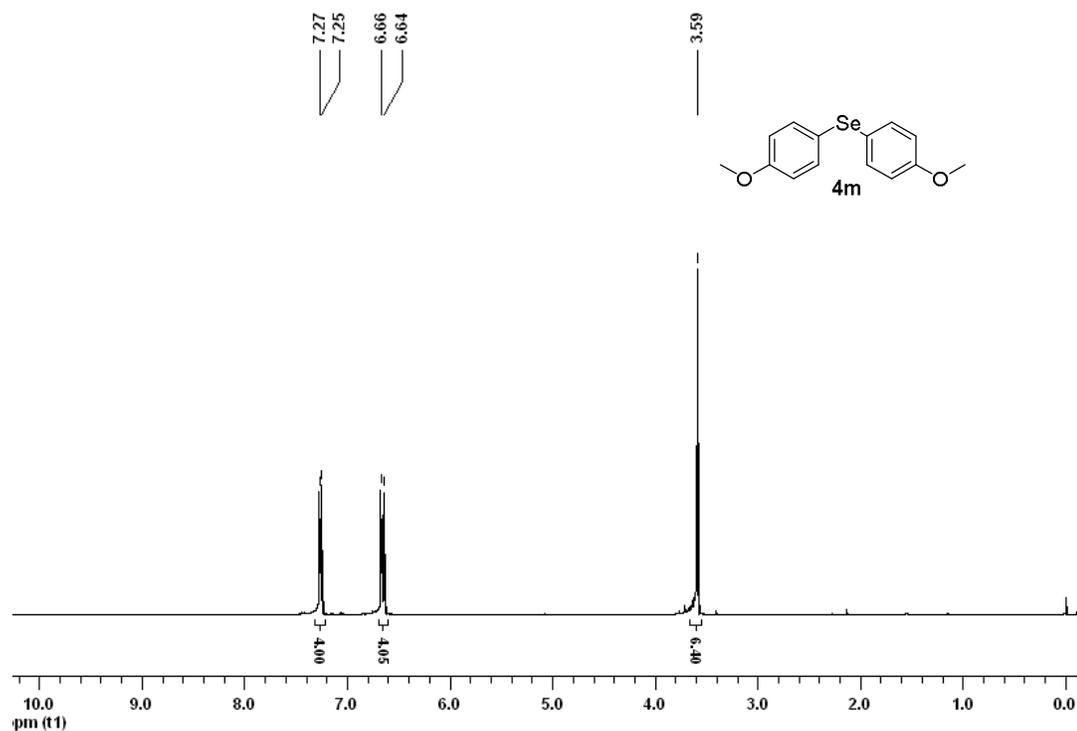


Figura 32. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4m em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

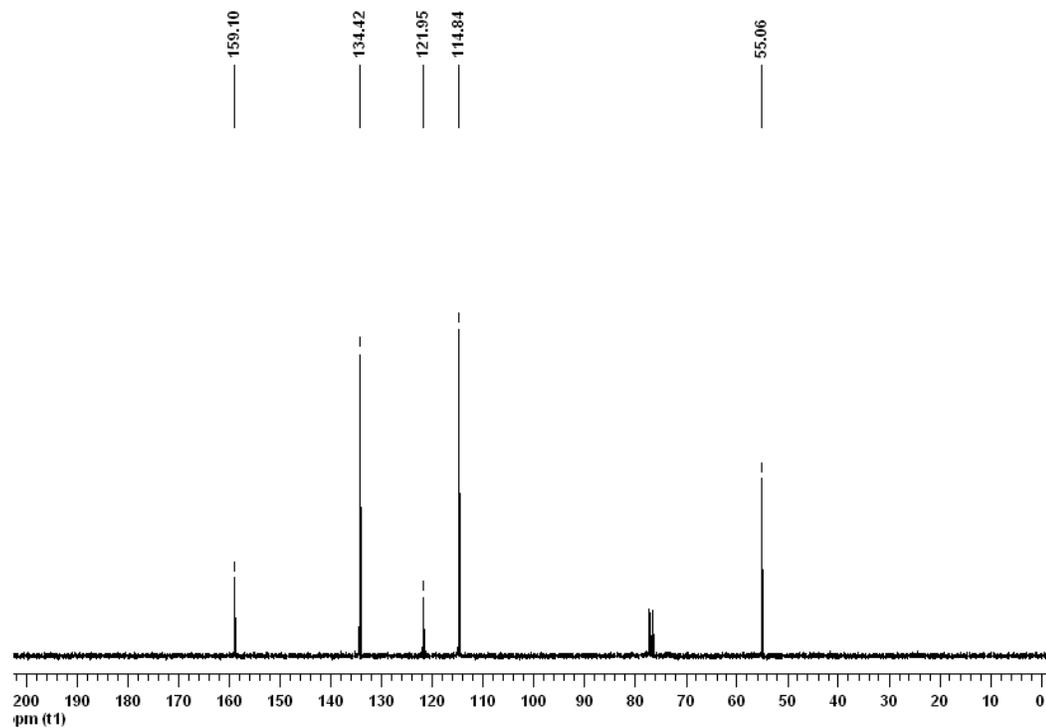


Figura 33. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4m em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

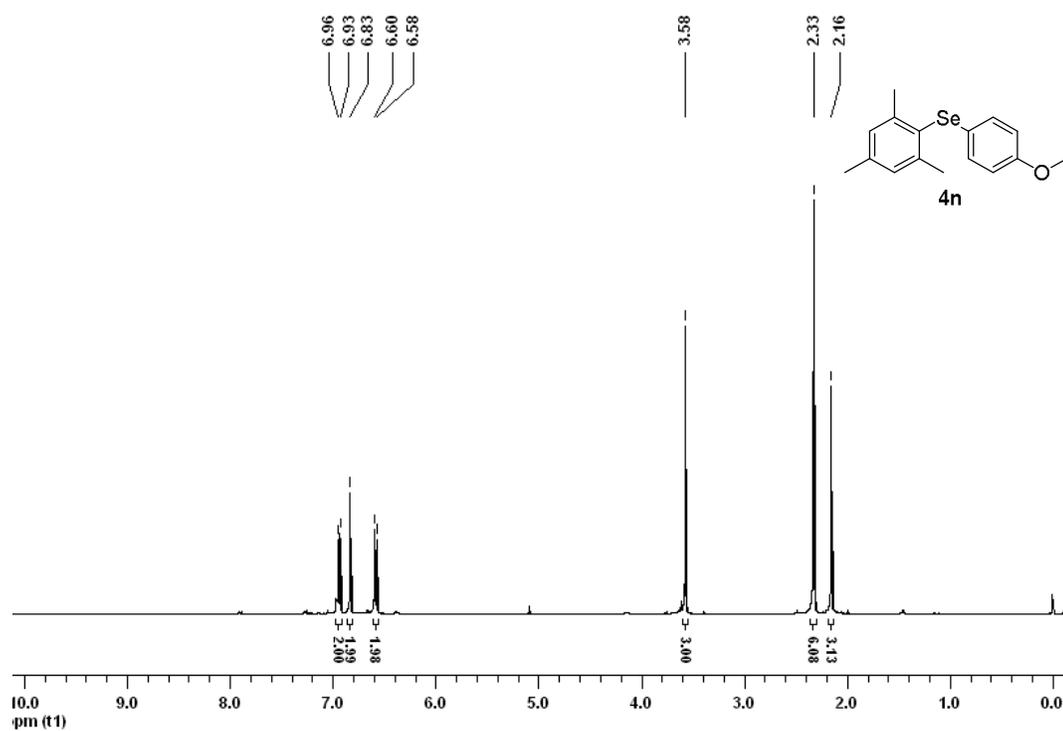


Figura 34. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 4n em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

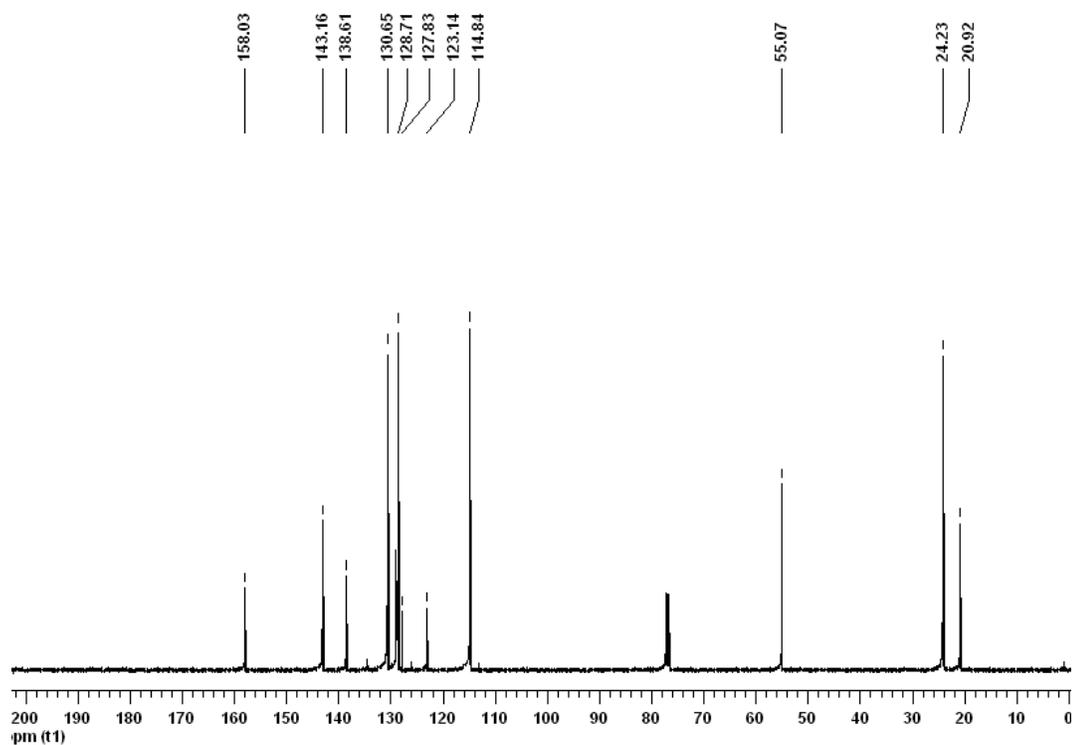


Figura 35. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 4n em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

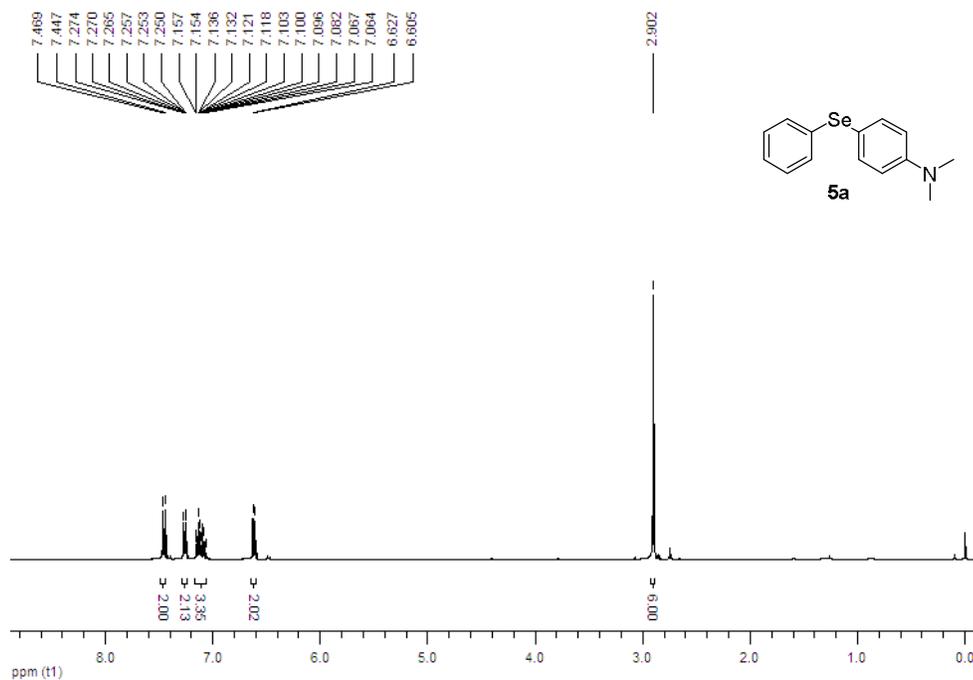


Figura 36. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5a em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

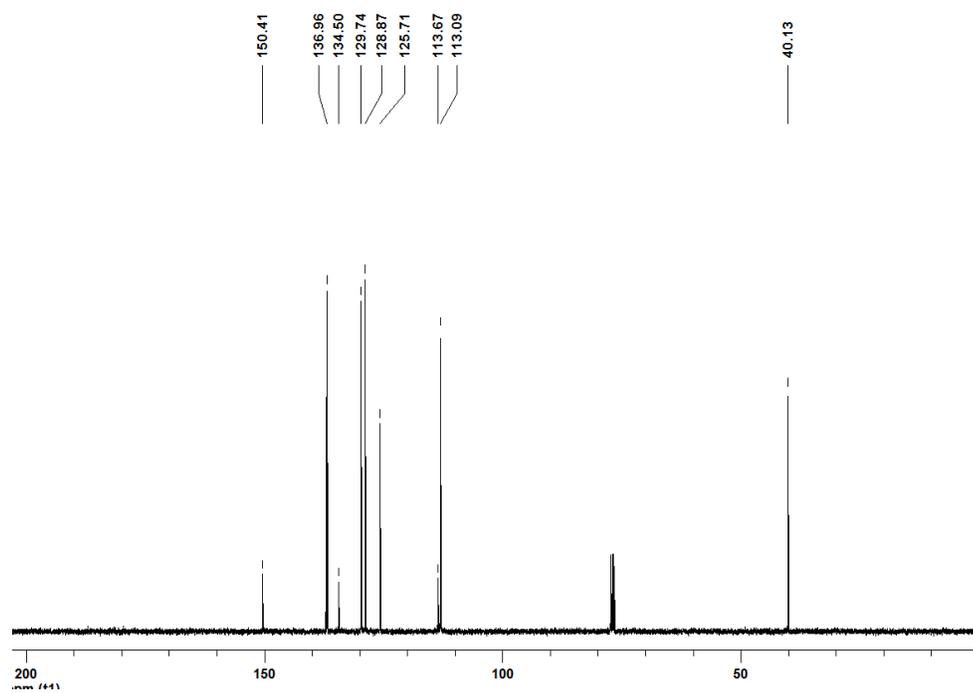


Figura 37. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5a em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

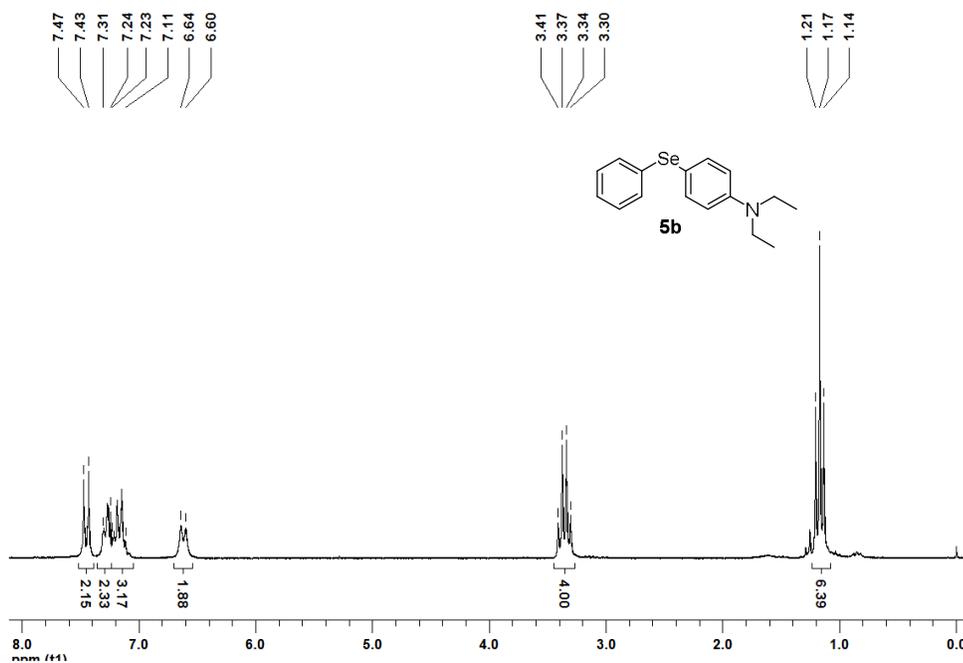


Figura 38. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5b em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

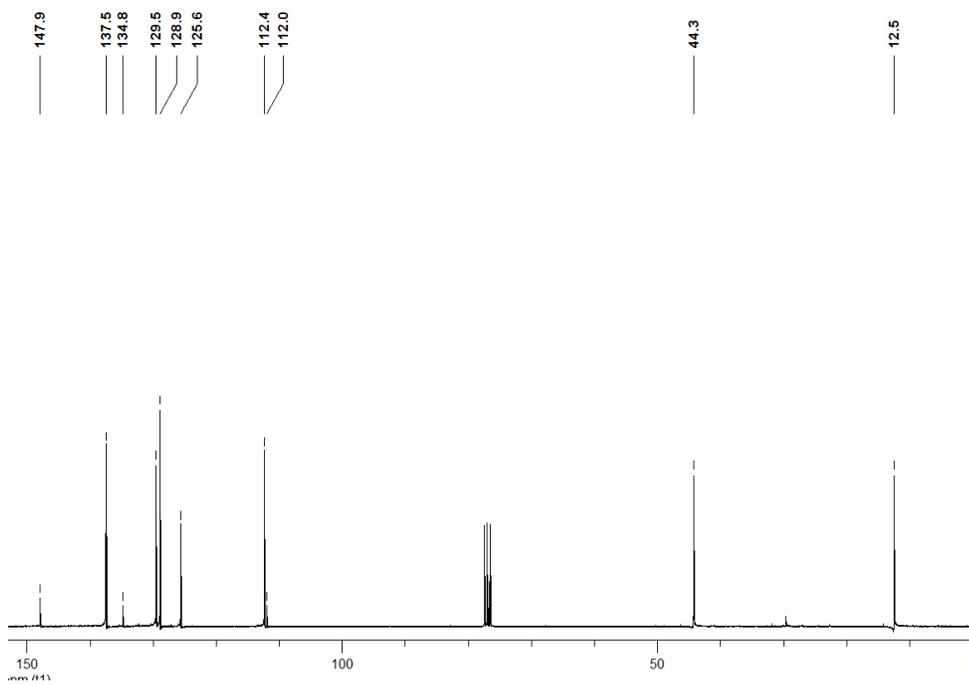


Figura 39. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5b em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

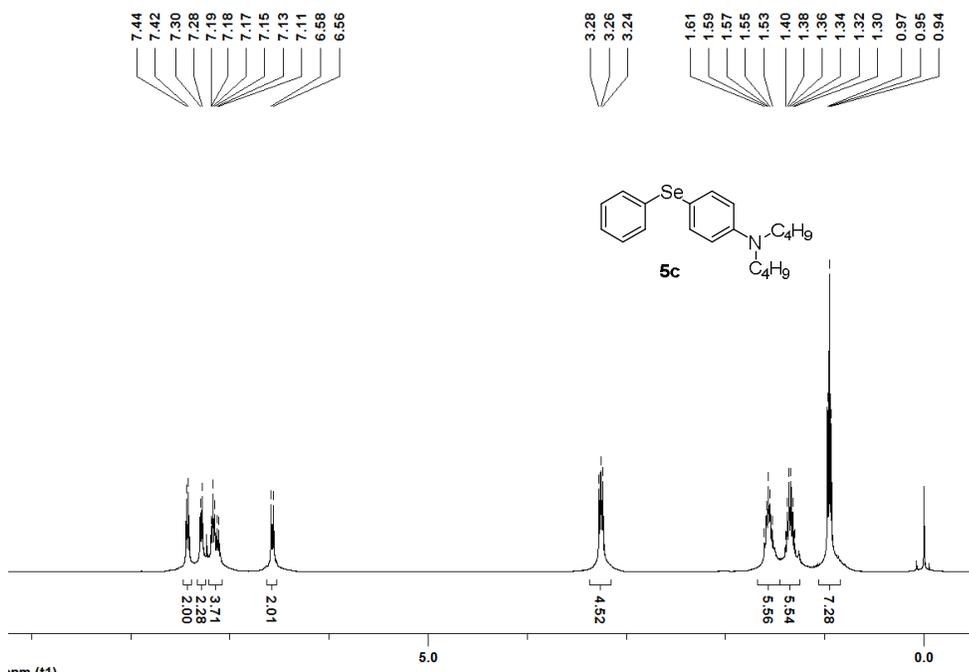


Figura 40. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5c em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

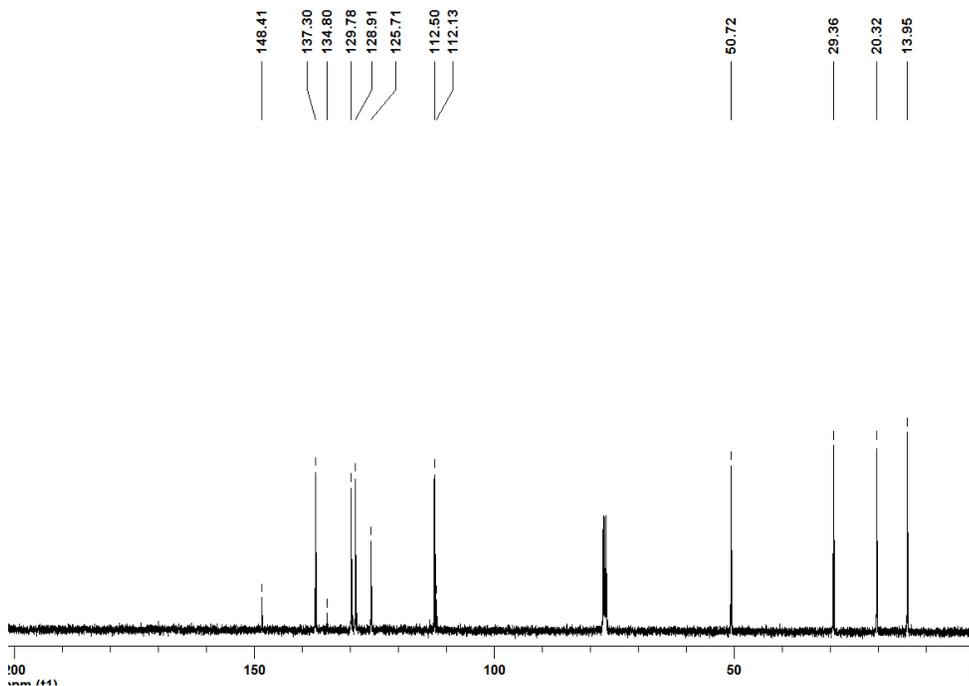


Figura 41. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5c em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

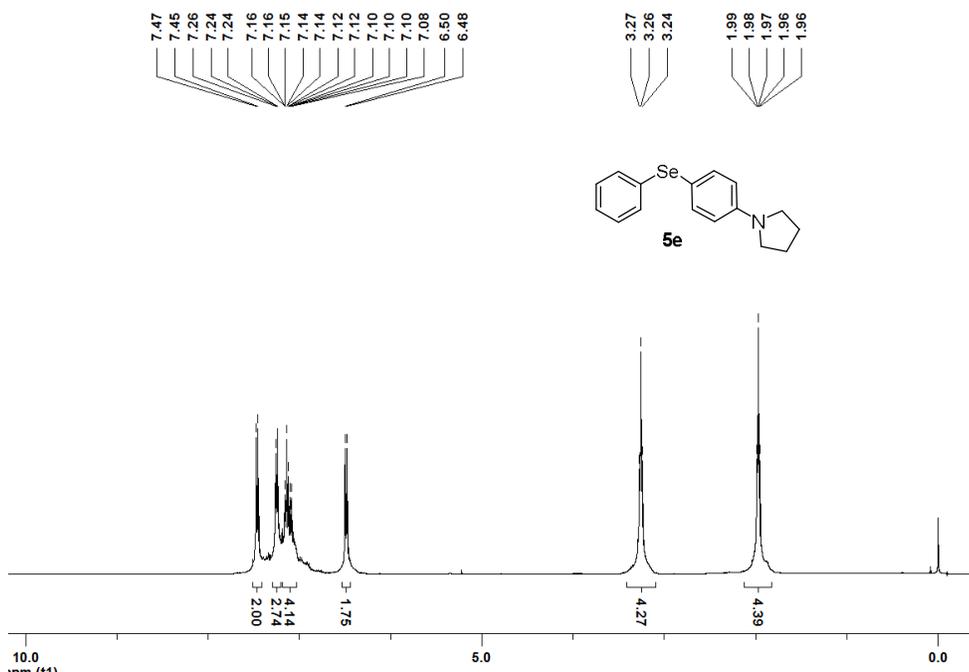


Figura 42. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5e em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

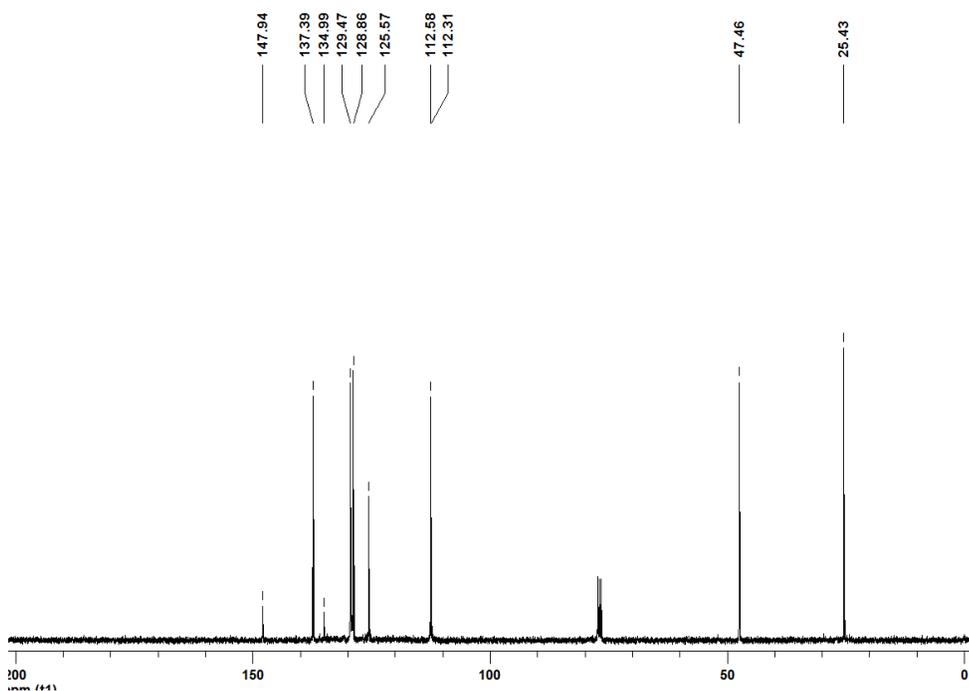


Figura 43. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5e em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

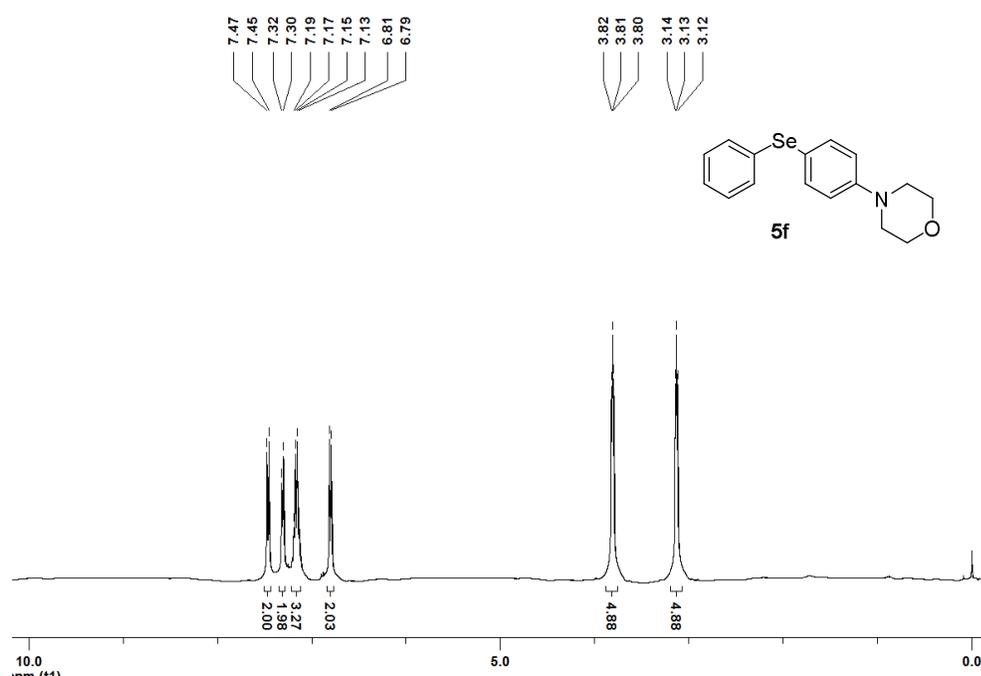


Figura 44. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5f em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

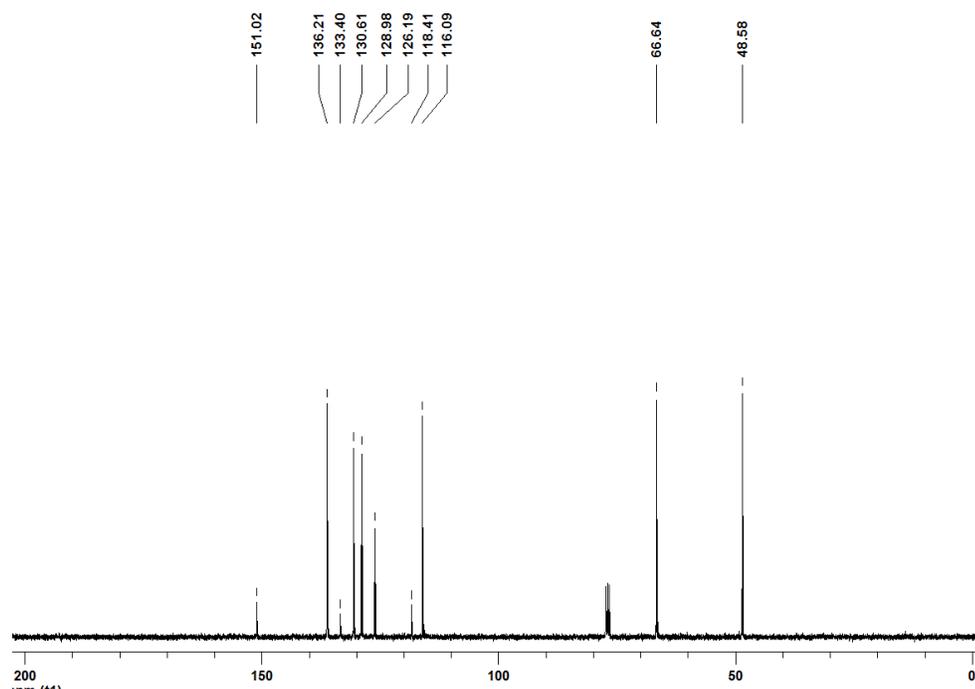


Figura 45. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5f em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

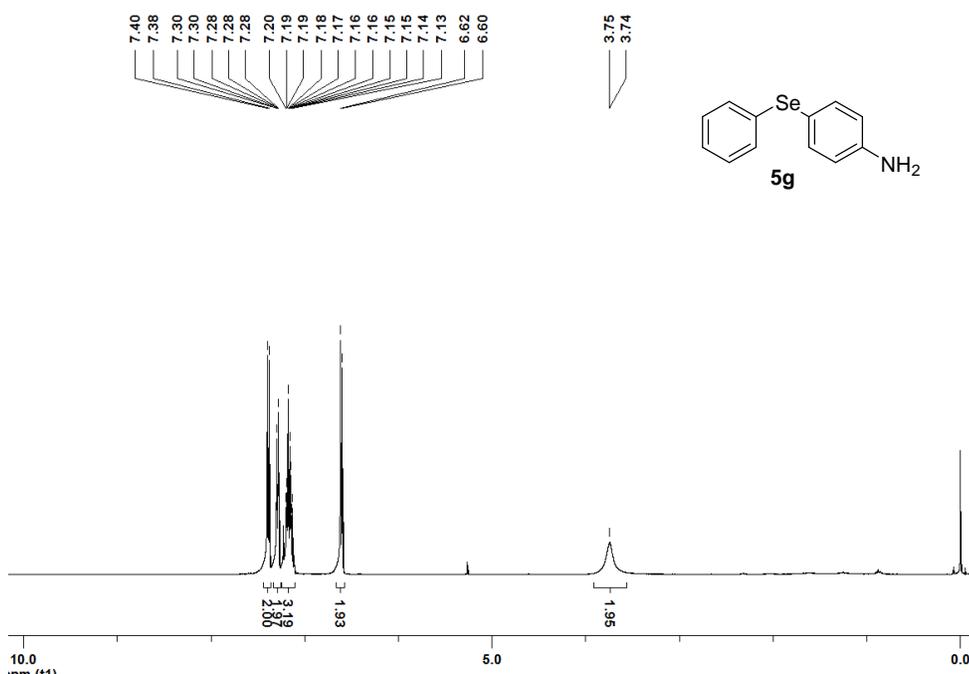


Figura 46. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5g em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

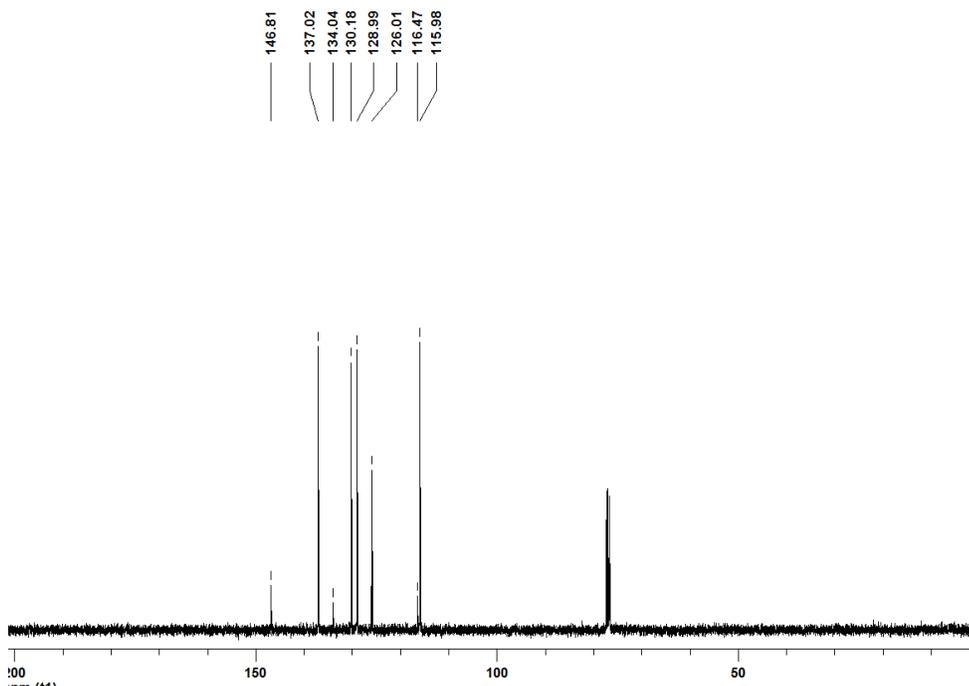


Figura 47. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5g em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

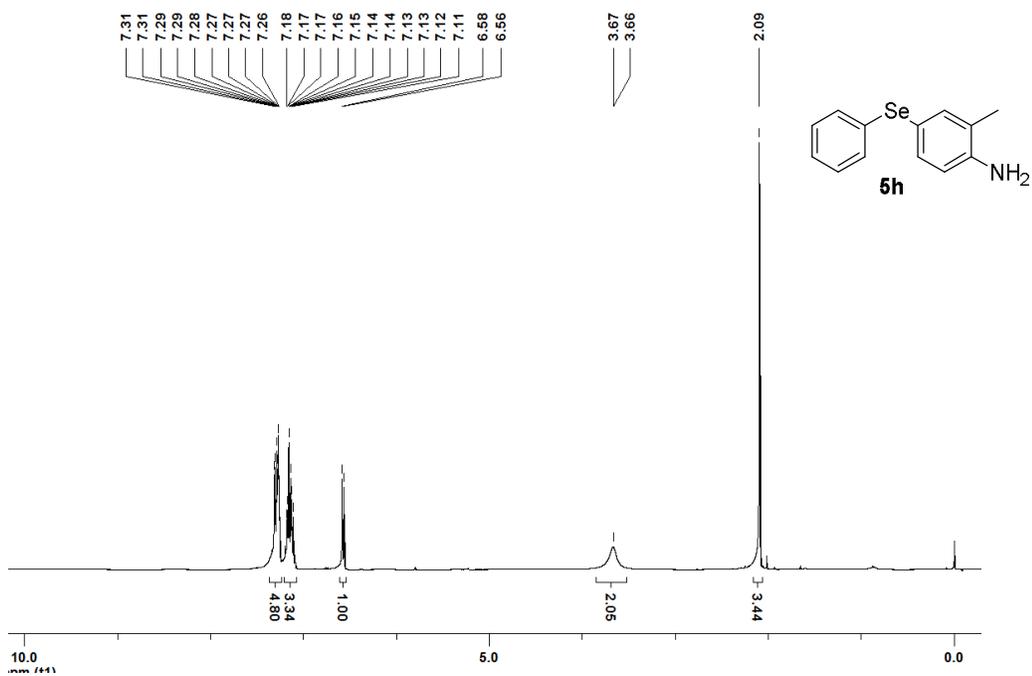


Figura 48. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5h em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

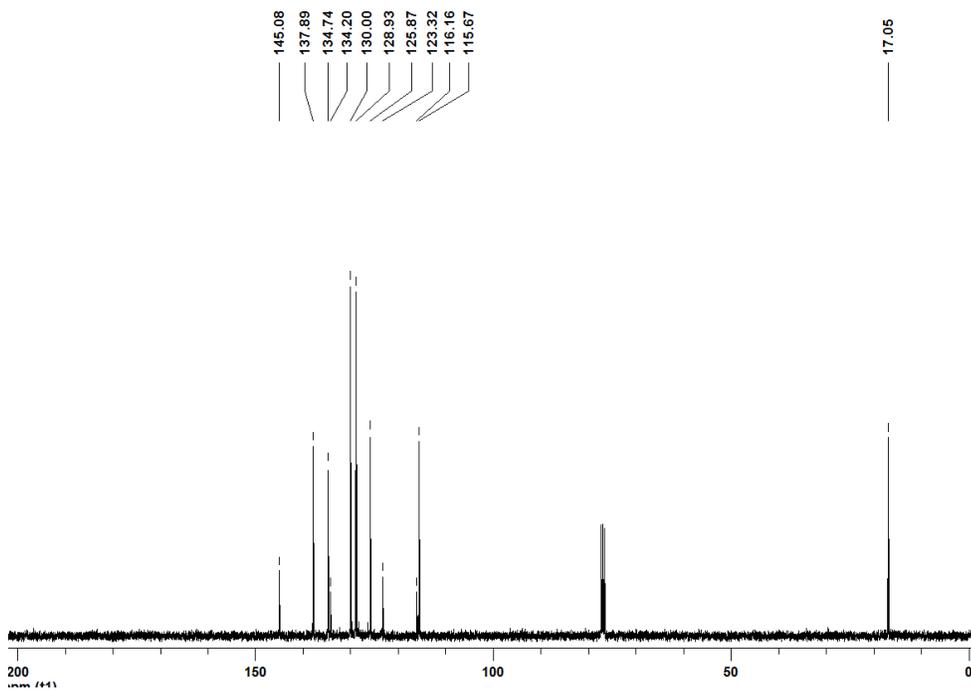


Figura 49. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5h em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

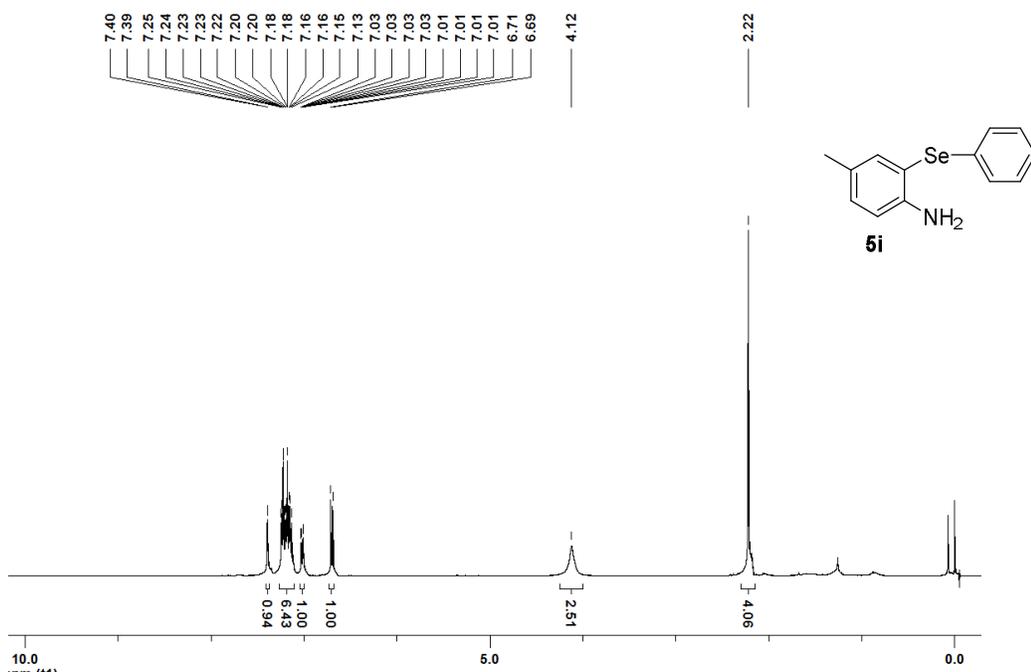


Figura 50. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

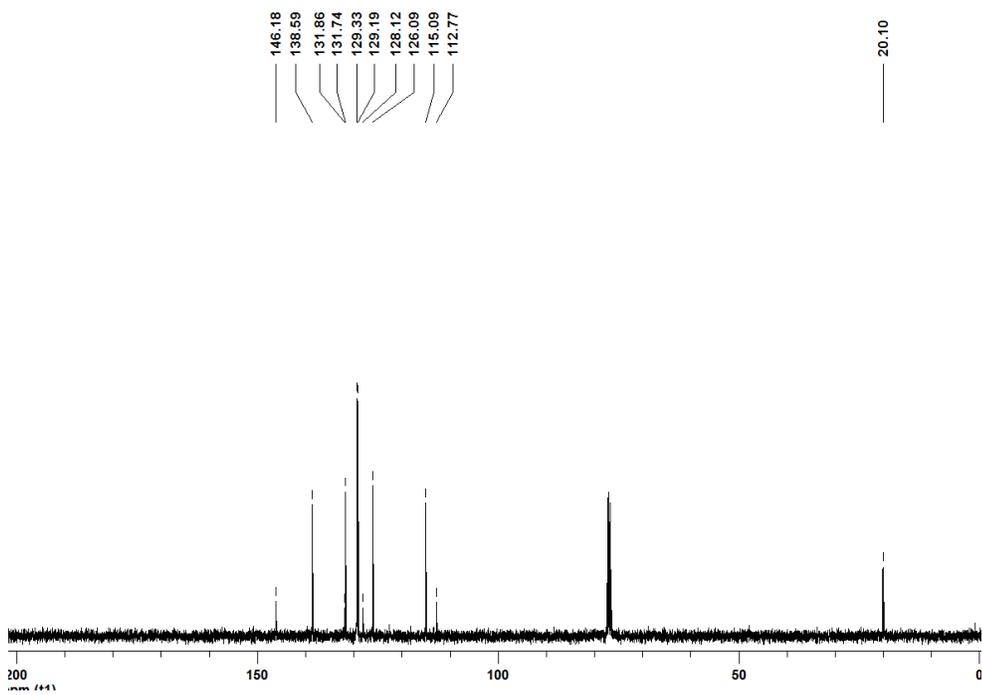


Figura 51. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

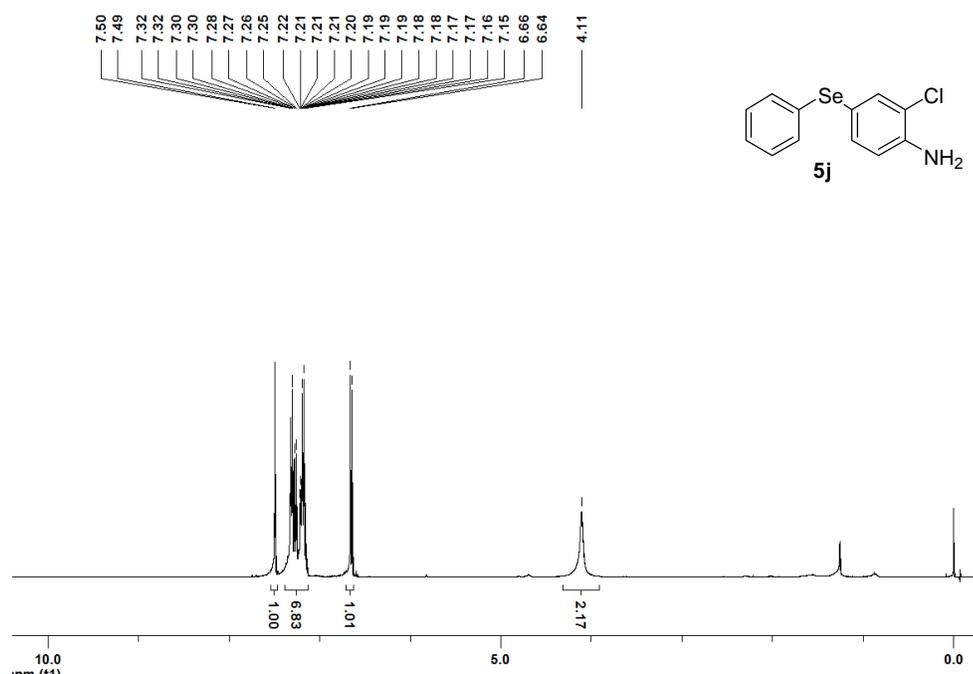


Figura 52. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 5j em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

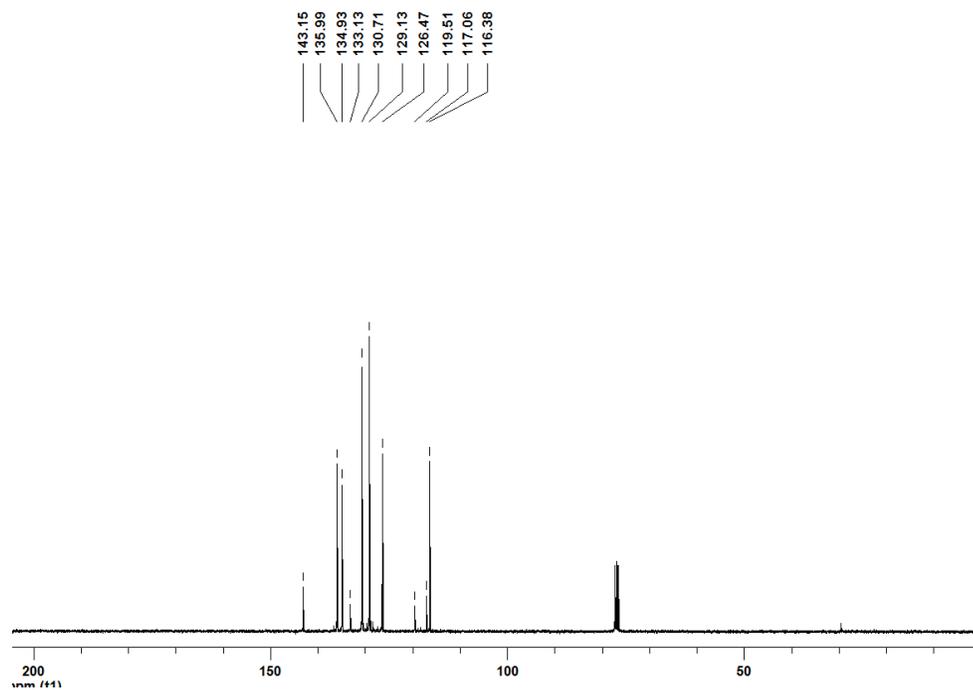


Figura 53. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 5j em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

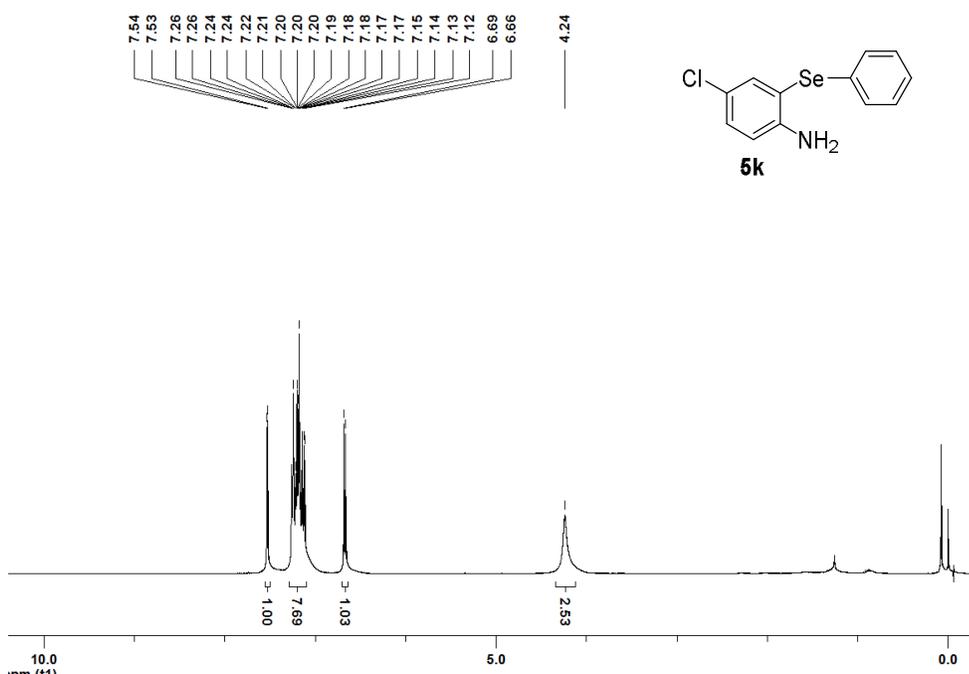


Figura 54. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 5k em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

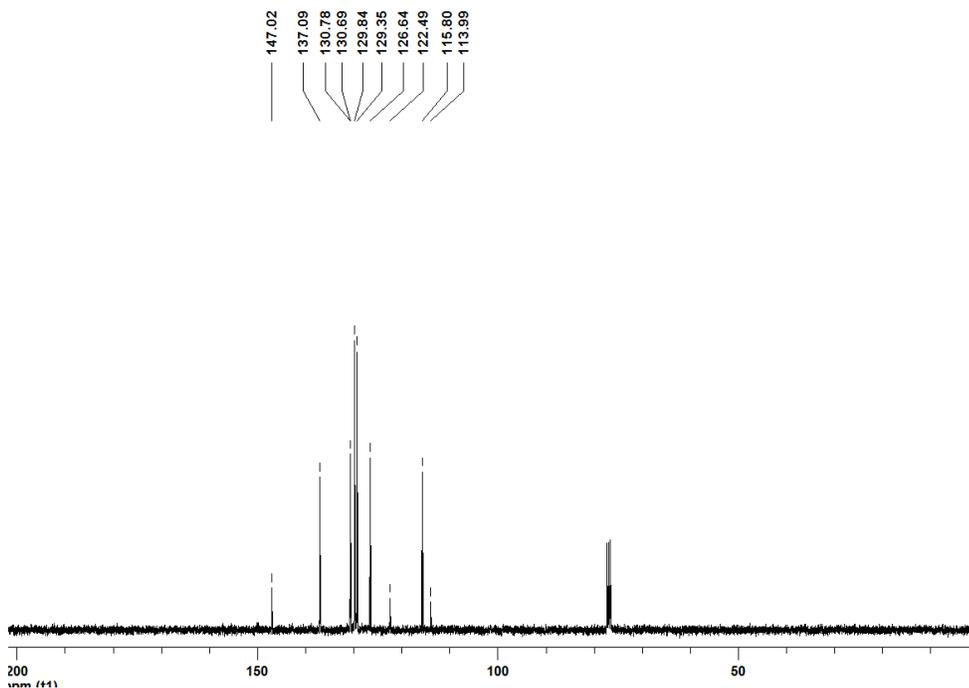


Figura 55. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 5k em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

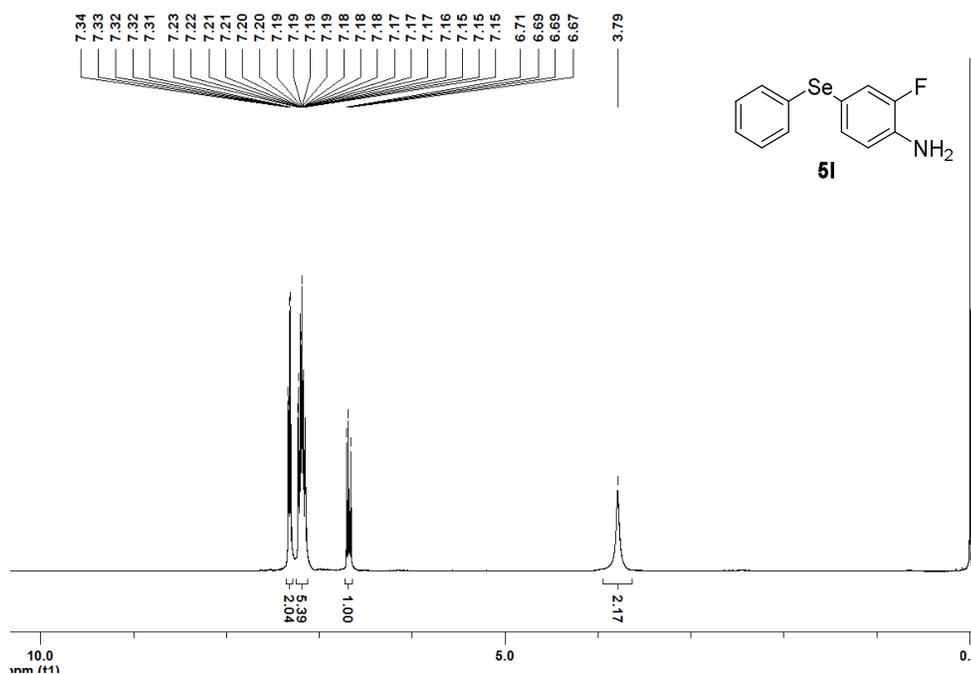


Figura 56. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 5I em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

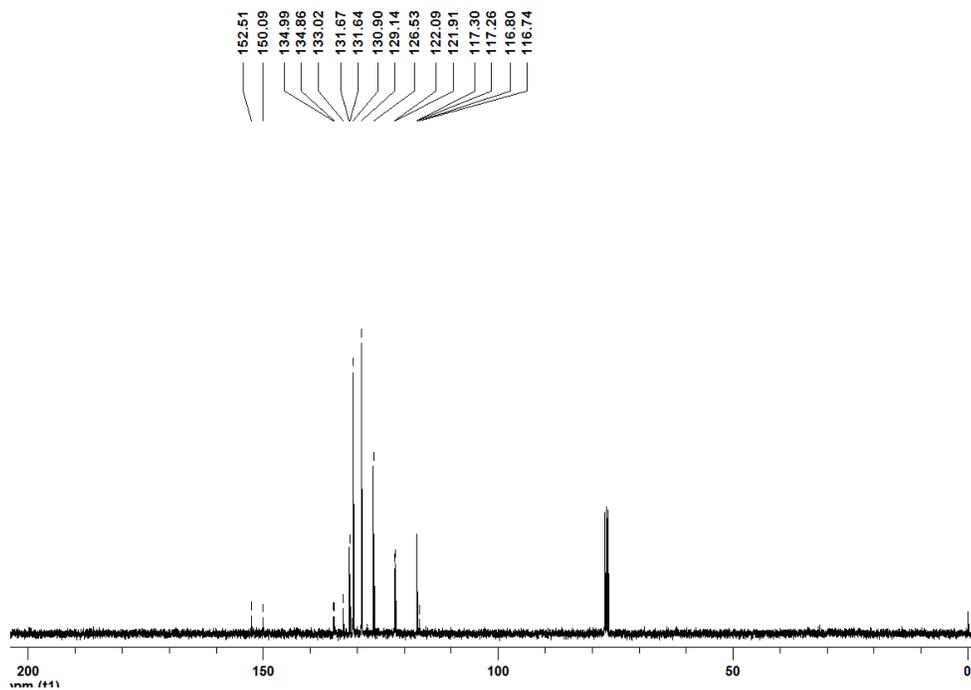


Figura 57. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 5I em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

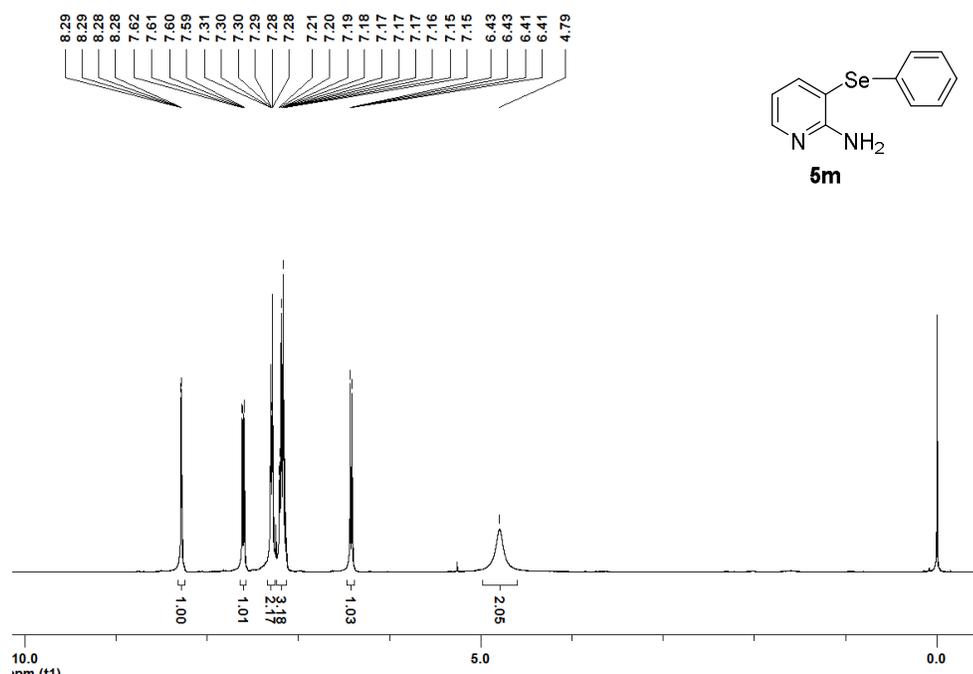


Figura 58. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5m** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

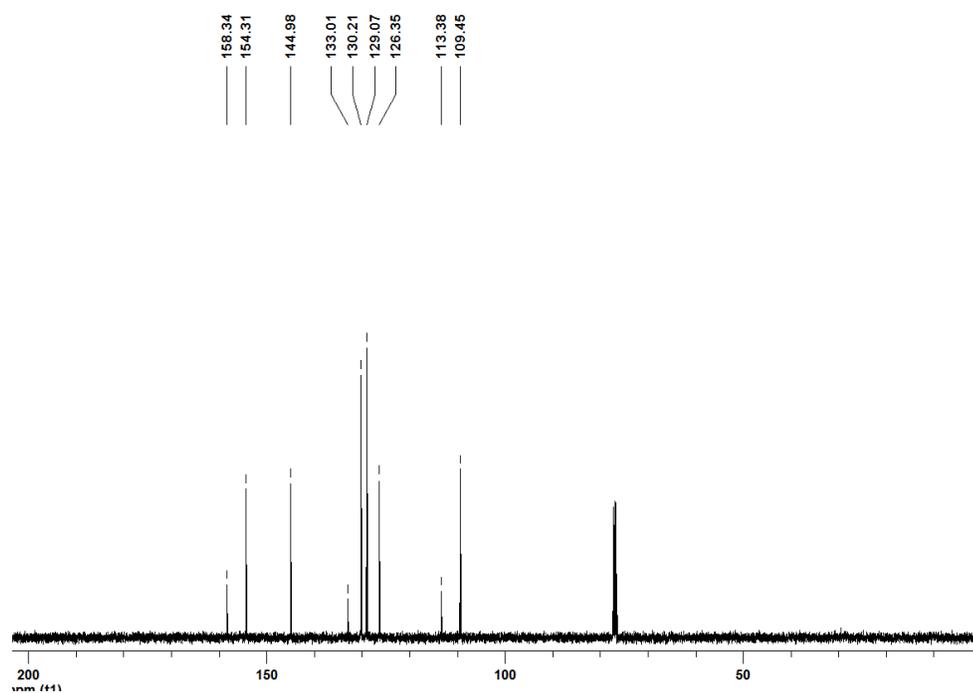


Figura 59. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5m** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

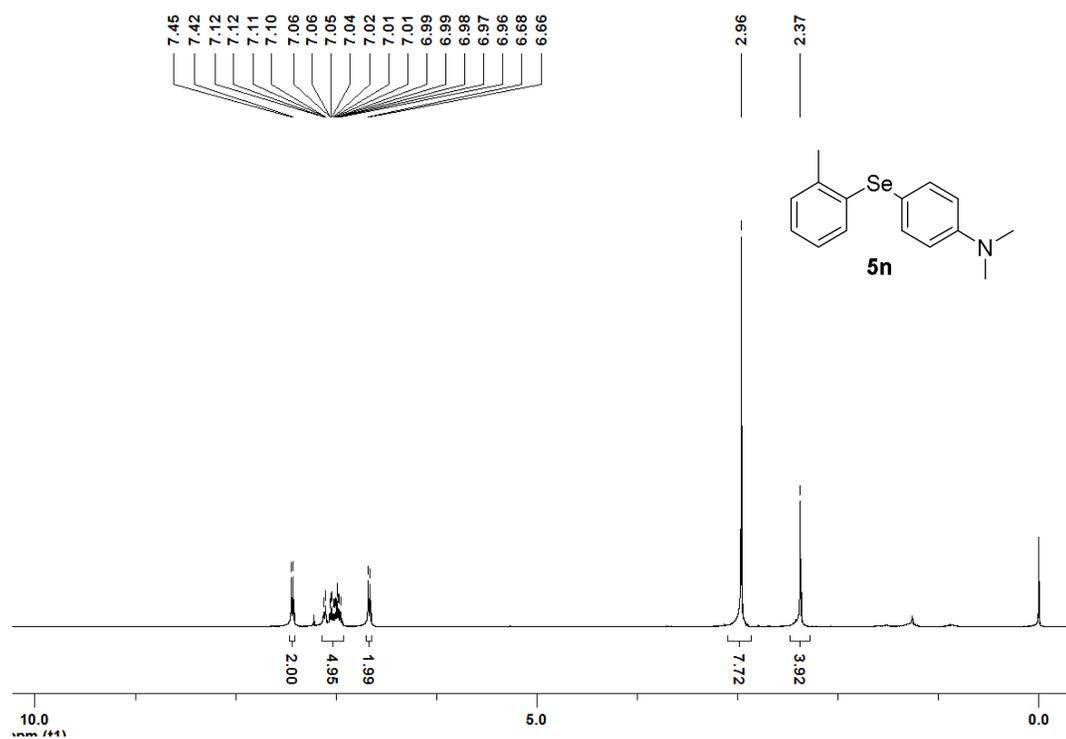


Figura 60. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 5n em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

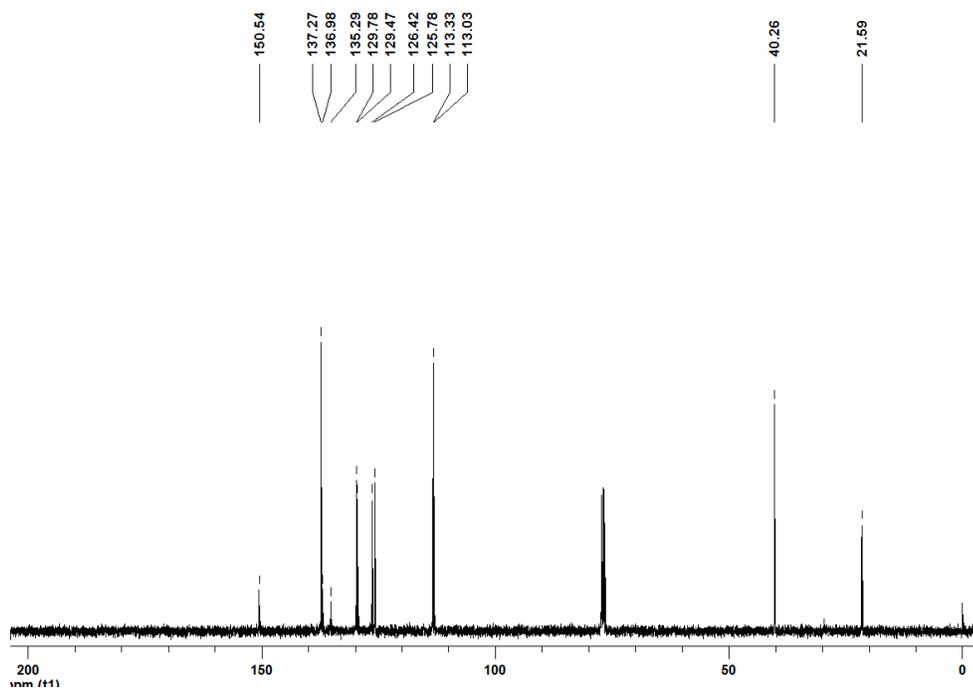


Figura 61. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 5n em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

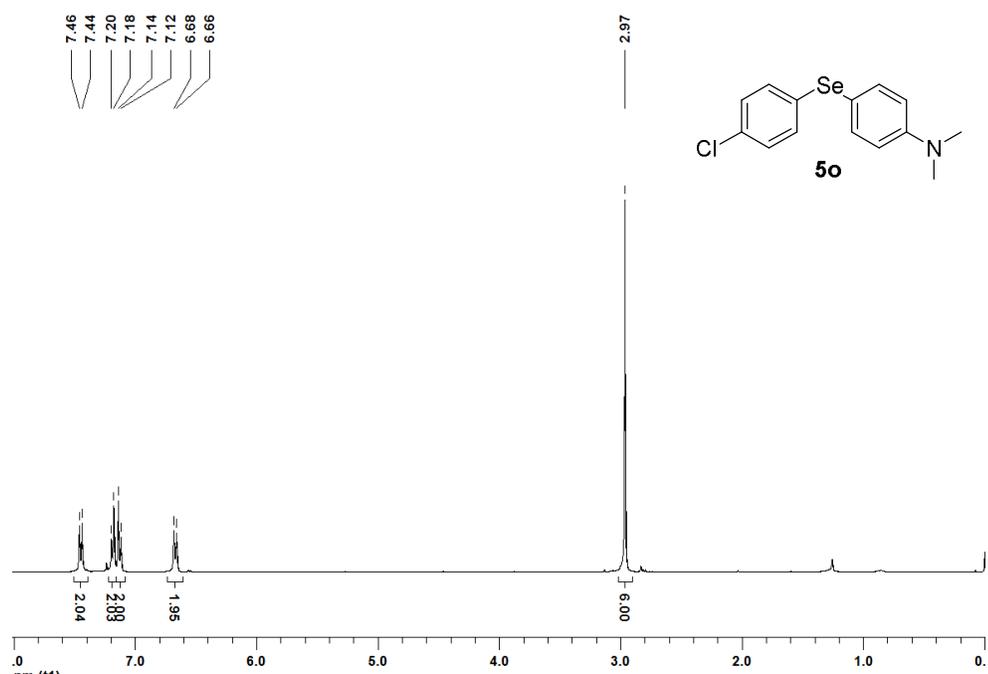


Figura 62. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5o** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

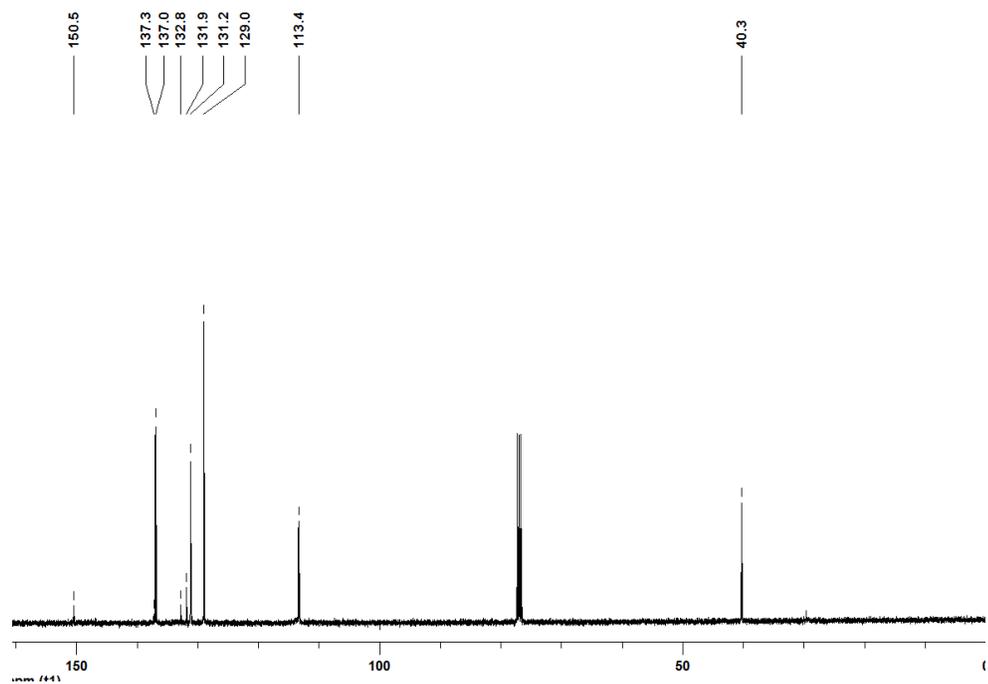


Figura 63. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5o** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

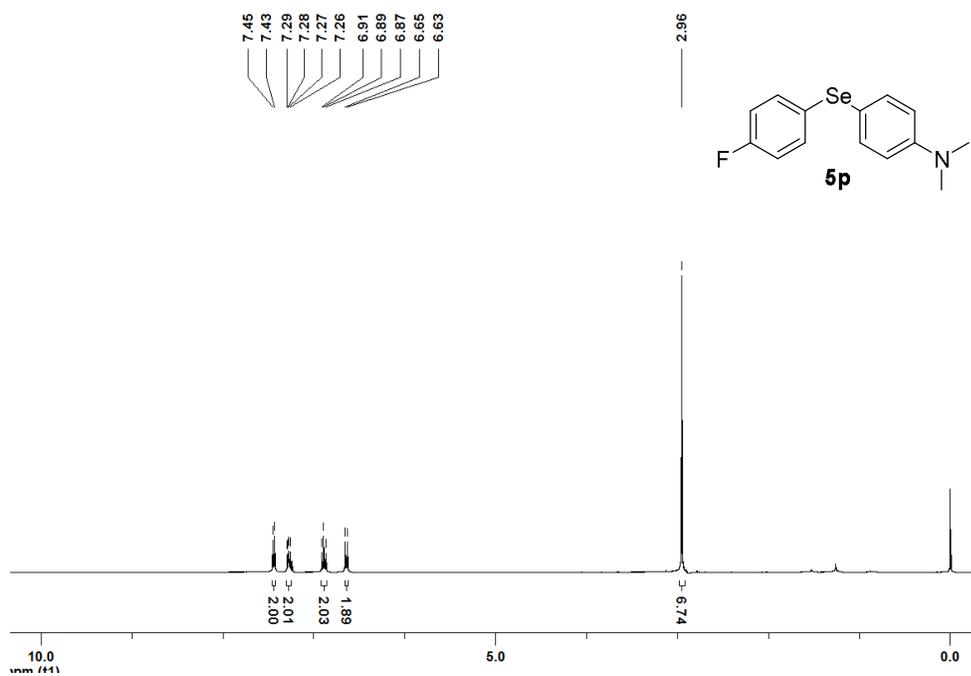


Figura 64. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5p** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

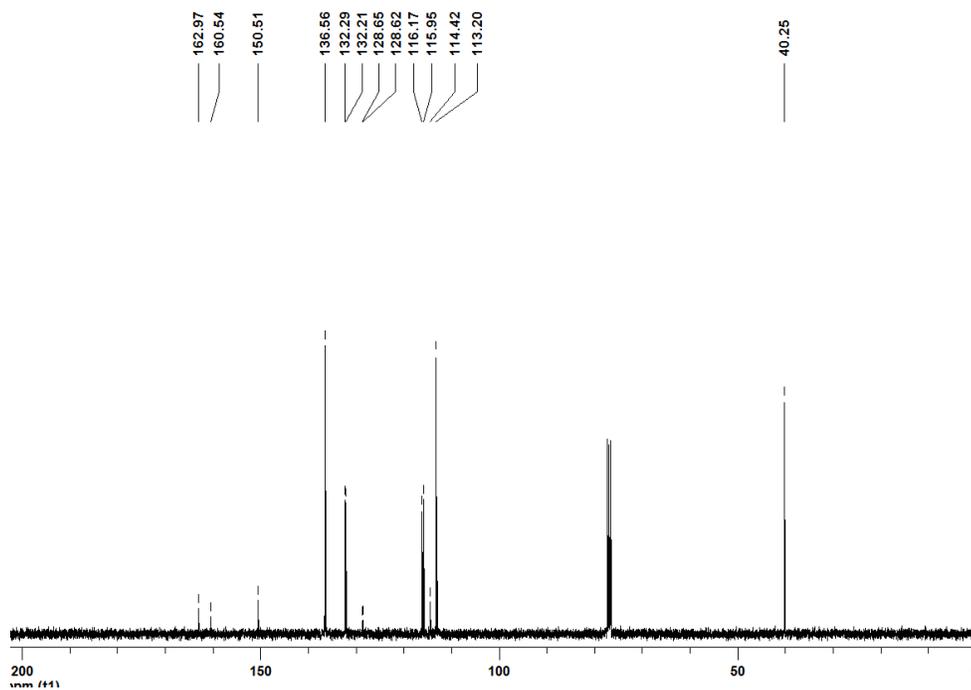


Figura 65. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5p** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

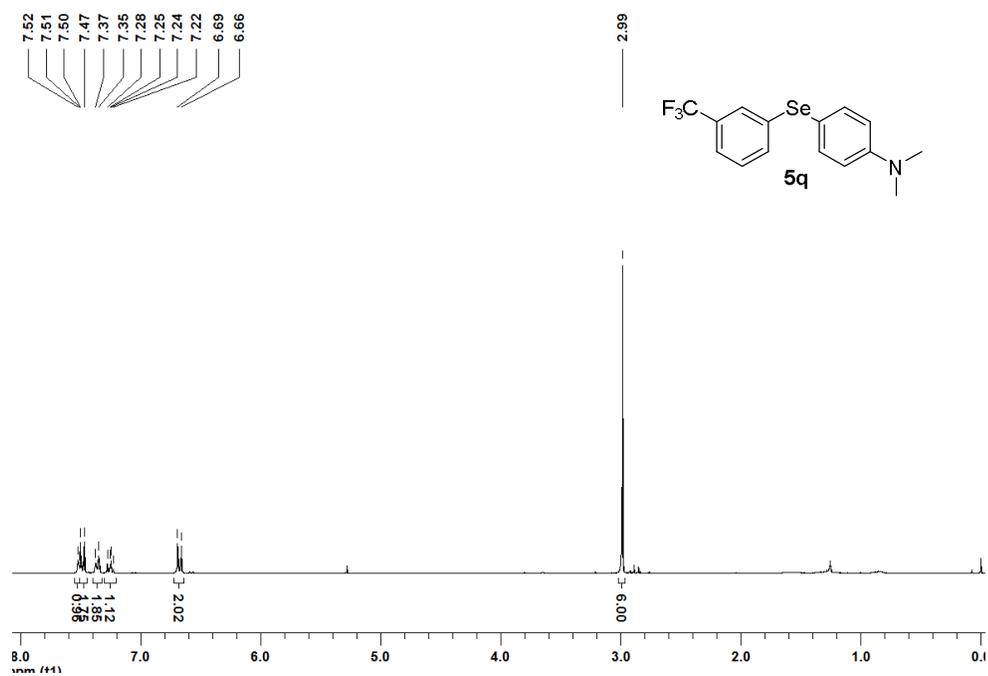


Figura 66. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 5q em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

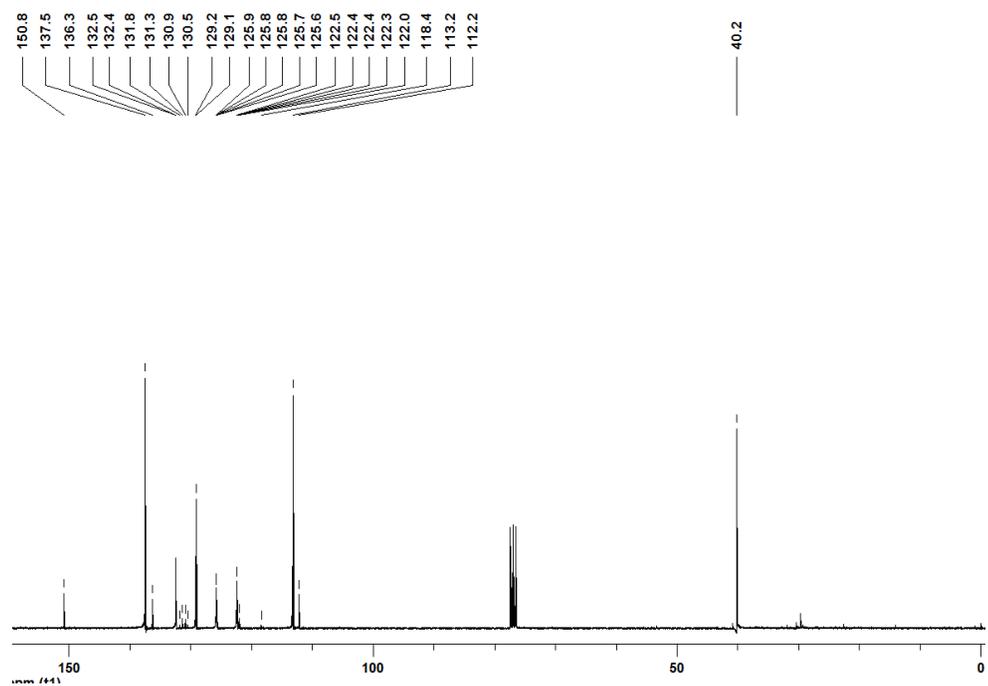


Figura 67. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 5q em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz