

Janh Rodrigues

SÍNTESE DE CALCOGENETOS ATRAVÉS DA
FUNCIONALIZAÇÃO DA LIGAÇÃO C(sp²)-H DE ARENOS
UTILIZANDO KIO₃ COMO CATALISADOR: COMPOSTOS COM
POTENCIAL ATIVIDADE NO COMBATE A DOENÇA DE
ALZHEIMER.

Florianópolis/SC
2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Janh Rodrigues

**SÍNTESE DE CALCOGENETOS ATRAVÉS DA
FUNCIONALIZAÇÃO DA LIGAÇÃO C(sp²)-H DE ARENOS
UTILIZANDO KIO₃ COMO CATALISADOR: COMPOSTOS COM
POTENCIAL ATIVIDADE NO COMBATE A DOENÇA DE
ALZHEIMER.**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef.

Florianópolis
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Rodrigues, Janh

Síntese de calcogenetos através da funcionalização da ligação C(sp²)-H de arenos utilizando KIO₃ como catalisador: Compostos com potencial atividade no combate a doença de Alzheimer / Janh Rodrigues ; orientador, Antonio Carlos Joussef, 2018.

328 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2018.

Inclui referências.

1. Química. 2. Química verde. 3. Síntese Orgânica. 4. Doença de Alzheimer. 5. Calcogênios. I. Joussef, Antonio Carlos . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

JANH RODRIGUES

SÍNTESE DE CALCOGENETOS ATRAVÉS DA
FUNCIONALIZAÇÃO DA LIGAÇÃO C(sp²)-H DE ARENOS
UTILIZANDO KIO₃ COMO CATALISADOR: COMPOSTOS COM
POTENCIAL ATIVIDADE NO COMBATE A DOENÇA DE
ALZHEIMER.

Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de **Doutor em Química** e aprovada em sua forma final pelo **Programa Pós Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 29 de Agosto de 2018.

Prof. Vanderlei Gageiro Machado, Dr.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Antonio Carlos Joussef, Dr.
Orientador

Prof. Giancarlo Di Vaccari
Botteselle, Dr.
DQ – UNIOESTE – Toledo
Relator

Prof. Jamal Rafique Khan, Dr.
IQ - UFMS

Prof. Tiago Elias Allievi Frizon,
Dr.
DQ – UFSC - Araranguá

Prof. Ricardo Affeldt, Dr.
DQ – UFSC

Prof. Leandro Espíndola, Dr.
DQ – UFSC

Esta tese é dedicada à minha mãe Ivanir Terezinha de Cezaro.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradecer a Deus pela vida e pela capacidade que me deu.

A Universidade Federal de Santa Catarina pelo espaço e segurança que me proporcionaram aqui.

Ao departamento de Química pela oportunidade de estar realizando este trabalho.

Ao CNPQ e CAPES pelo apoio financeiro proporcionado até aqui.

Ao meu orientador e amigo Antonio Carlos Joussef, pela orientação e liberdade de trabalho, as longas conversas sobre química e também diversos assuntos, que proporcionaram um ambiente excelente onde tive o prazer de trabalhar.

Aos amigos do laboratório 302, Thaís, Taíssa, Theo, Mariane, Pedro, Nayara, Daniela pelos momentos de diversão e descontração e que tive o prazer de dividir experiências e aprendizados que vou levar para a vida e aos amigos que passaram pelo laboratório também, Luciana, Sandro, Luciano S., Lidiane, Tula e Misael.

A minha amiga Adrielle, parceira de longa data do lab 302, que me aturou por muito tempo, obrigado pela amizade e convivência e em todos os momentos de descontração e na troca de aprendizagem constante.

A minha amiga Laís (broto maroto), por todo o suporte nos momentos difíceis, tanto na parte de formatação desta tese, mas também na grande amizade que formamos, em todos os momentos engraçados que tivemos no laboratório, e que tivemos que nos aturar. Com certeza uma amizade que é para vida toda.

A todos os professores do departamento de química que me ajudaram a tornar o químico que sou hoje.

Aos membros da banca avaliadora pela disponibilidade de em avaliar esta tese.

A central de análises do departamento de química da UFSC por todas as análises realizadas neste trabalho.

Ao CEBIME pela realização das análises de massas de alta resolução.

Aos grandes amigos que fiz durante todos estes anos aqui na química, Leandro E., Alex M., Jorge A., Welman E., Thiago G. C., Daniel S., Everton P., Leandro S., Tiago T., Filipy M., Marcelo V., Nicolas, Thiago S.

Aos “vizinhos” de laboratório do Prof. Antonio Luiz Braga, Luana, Jamal, Sumbal, Flávio, Marcos, Marcelo, e todos os colegas pela ajuda prestada, amizade e convivência.

Aos amigos do futebol, Eto R., Bruno F., Zin, Lorenzo, Fabiano, Igor, Mayer, Adenilson pelas grandes partidas e melhor, as resenhas no terceiro tempo pós-jogo.

Aos funcionários da secretaria do programa de pós-graduação do departamento de química da UFSC, Jadir, Grace e Andrezza por toda a ajuda.

Aos meus pilares, Ivanir Terezinha de Cezaro e Janh Antonio de oliveira Rodrigues, pela educação, apoio e incentivos necessários durante toda a minha vida. Sem vocês com certeza este objetivo não teria sido alcançado.

Ao meu irmão Mark Rogers Rodrigues, pela amizade, pelas conversas descontraídas, churrascos e todos os momentos de diversão que ajudaram a tornar esta jornada mais tranquila.

“O que prevemos raramente ocorre; o que menos esperamos geralmente acontece.”

Benjamin Disraeli

RESUMO

Este trabalho consiste no desenvolvimento de uma metodologia simples e ambientalmente favorável para a síntese de calcogenetos de organoflúor assimétricos (Se, S) mediante funcionalização da ligação C(sp²)-H, utilizando meio molar equivalente do dicalcogeneto diorganilado e um equivalente molar do areno em questão. Esta metodologia é de extrema importância, visto que compostos contendo esta porção possuem um grande potencial para tornarem-se agentes terapêuticos. Após a otimização das condições reacionais utilizando disseleneto de difenila **145** e *N,N*-dimetilaniolina **148**, que resultou na escolha de 20 mol% de KIO₃ (sal inodoro, não tóxico e de fácil manuseio) como catalisador e 4 equivalentes de etilenoglicol como aditivo. Sob estas condições, uma variedade de produtos monosselenilados **149** foram isolados em bons a ótimos rendimentos. Este protocolo também é estendido a heteroarenos **150**, que resultaram nos produtos correspondentes **151**, também em bons a excelentes rendimentos. Ampliando o escopo desta metodologia, este sistema também é aplicado utilizando o dissulfeto de difenila **152**, resultando nos produtos **153**, em rendimentos mais baixos, comparando com os respectivos produtos selenilados. Este decréscimo pode ser explicado devido a forte ligação S-S do dissulfeto de difenila comparado ao do respectivo disseleneto em questão. Este método também pode ser ampliado utilizando outras fontes de enxofre como por exemplo, do tiofenol **154** e da sulfonil hidrazida **155**. Para elucidação do mecanismo desta reação, alguns experimentos de controle foram realizados, e baseados nestes resultados e no que é proposto na literatura, duas possíveis rotas foram propostas.

Além disso, alguns dos compostos sintetizados foram avaliados para a inibição da AChE. Os testes mostram que os compostos testados exibem uma alta inibição da enzima AChE comparado a Galantamina (fármaco padrão), demonstrando ser uma importante classe para o desenho de agentes terapêuticos para a doença de Alzheimer.

Portanto, pode-se destacar como passos chave deste protocolo benigno e robusto: (1) economia atômica; (2) a utilização de um catalisador não tóxico e de fácil manipulação; (3) regioselectividade; (4) escalonamento da reação; (5) não utilização de metais e solventes; (6) sistema aberto; e (7) aplicável a diferentes fontes de organocalcogênios assim como uma ampla gama de arenos.

Palavras-chave: química verde, funcionalização da ligação C(sp²)-H, KIO₃, disselenetos, *N*-heteroarenos, doença de Alzheimer.

ABSTRACT

In this PhD work, we report an eco-friendly approach for the synthesis of unsymmetrical diorganyl chalcogenides (S, Se) *via* direct C(sp²)-H bond chalcogenation, using half molar equiv. of diorganoyl dichalcogenides and (Hetero)arenes. This is of particular interest since these compounds have the potential for therapeutic application. After screening the standard reaction by using diphenyl diselenide **145** and *N,N*-dimethyl aniline **148**, 20 mol% KIO₃, as a non-toxic and easily handled catalyst and 4 molar equiv. of ethylene glycol as an additive is determined to be ideal for this transformation. Under the optimized reaction conditions, a wide range of regioselective selenylated products **149** are isolated in good to excellent yields. The protocol is also extended to the *N*-heteroarenes **150**, which resulted the corresponding products **151** in good to excellent yields. To broaden the scope of this new methodology, the protocol is also applied on diorganyl disulfides **152**, affording the coupling products **153** in comparatively lower yields compared to diselenides. The decrease in the yield values is most likely the stronger S–S bond of diaryl disulphides compared to the respective diselenides. The scope of the reaction was further extended to other sources of sulfur, e.g thiophenol and sulfonylhydrazide. In order to gain some insight on the mechanism for this transformation, some control experiments are also performed. Based on the results of the control experiments and literature, two plausible route of mechanism for this coupling reaction is proposed. Some of the synthesized products are screened for the inhibition of AChE. The tested compounds exhibited a high percentage inhibition against the enzyme AChE, comparable to the galanthamine of the enzyme AChE, which has proved demonstrated to be important for the design of structurally-related therapeutics for Alzheimer disease The key features of this benign and robust protocol are that it is: (1) atom-economic; (2) performed with a non-toxic and easily handled catalyst; (3) regioselective; (4) gram-scalable; (5) metal-free and solvent-free; (6) open to the air; and (7) applicable to different sources of organochalcogenides as well as a wide range of (hetero)arenes.

Keywords: Green Chemistry, C(sp²)-H bond chalcogenation, KIO₃, diselenides, *N*-heteroarenes, Alzheimer disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Calcogênios na tabela periódica.....	27
Figura 2. Organocalcogênios (Se, Te, S) utilizados na química medicinal.	28
Figura 3. Estrutura dos aminoácidos selenocisteína 16 e cisteína 17 ...	30
Figura 4. Representação das interações dos aminoácidos com a enzima GPx.....	30
Figura 5. Aplicações do Selênio em ciências de materiais.....	31
Figura 6. Derivados do Ebselen.	33
Figura 7. Figura representativa de compostos contendo enxofre de origem natural e sintético.	40
Figura 8. Dissulfetos em Síntese Orgânica.	41
Figura 9. Estudo da metodologia de reação para a formação de monocalcogenetos de organoíla.	29
Figura 10. Organocalcogênios assimétricos.....	31
Figura 11. Disselenetos sintetizados 145	33
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do composto 149a . (CDCl_3 , 400MHz).....	36
Figura 13. Grupo diretor: Amino vs Metóxi.....	38
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H da reação de 2-metoxianilina 148f frente ao disseleneto de difenila 145a . (CDCl_3 , 400MHz).....	39
Figura 15. Espectro de NOESY da reação do 2-metoxianilina 148f frente ao disseleneto de difenila 145a	40
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H do composto 149k . (CDCl_3 , 400MHz).....	41
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H do composto 149s' (CDCl_3 , 400MHz).....	42
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H do composto 149s (CDCl_3 , 400MHz).....	43
Figura 19. Espectro de RMN de ^1H do composto 149q . (CDCl_3 , 400MHz).....	44
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H do composto 149q' (CDCl_3 , 400MHz).....	45
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do composto 149q'' (CDCl_3 , 400MHz).....	45
Figura 22. Proporção da selenilação da α -naftilamina: C2 vs C4 vs C2 e C4	46
Figura 23. Espectro de RMN de ^1H do composto o 151b ($\text{DMSO-}d_6$, 400MHz).....	47

Figura 24. Espectro de RMN de ^1H do composto 149ag . (CDCl_3 , 400MHz).....	49
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do composto 153j . (CDCl_3 , 400MHz).....	51
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do composto 158 . (CDCl_3 , 400MHz).....	52
Figura 27. Resultados para as reações em diferentes escalas.....	54
Figura 28. Estrutura da Galantamina 159	57

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Ciclo catalítico da enzima GPx.....	31
Esquema 2. Reação de eliminação de selenóxidos.....	32
Esquema 3. Reações com Selênio eletrofílico tipo RSeX.....	34
Esquema 4. Cloreto de fenilselenila utilizado em síntese total da Trioxacarcina.....	34
Esquema 5. Uso de disselenetos em síntese orgânica.....	35
Esquema 6. Disseleneto em catálise.....	36
Esquema 7. Di-hidroxilação de alcenos por disseleneto assimétrico desenvolvido por Santi e colaboradores.....	36
Esquema 8. Oxidação de Bayer-Villiger utilizando dibenzil disseleneto como catalisador.....	37
Esquema 9. Disseleneto de difenila a partir da reação de Grignard.....	37
Esquema 10. Disselenetos a partir de epóxidos desenvolvido por Tanini e colaboradores.....	38
Esquema 11. Disselenetos simétricos sintetizados por Beigi e colaboradores.....	38
Esquema 12. Disselenetos a partir de alcoóis desenvolvido por Panduranga e colaboradores.....	39
Esquema 13. Síntese de disselenetos desenvolvido por Peglow e colaboradores.....	39
Esquema 14. Benzotiofenos utilizando dissulfetos, proposto por Lin.....	42
Esquema 15. Síntese de cromonas utilizando dissulfetos.....	42
Esquema 16. Preparação de Furan-2(5 <i>H</i>)-onas a partir de dissulfetos.....	42
Esquema 17. Síntese de dissulfetos descrito por Wu e colaboradores.....	43
Esquema 18. Síntese de dissulfetos realizado por Habibi.....	43
Esquema 19. Síntese de disselenetos a partir de tióis utilizando nanocatalisadores.....	43
Esquema 20. Síntese de dissulfetos assimétricos.....	44
Esquema 21. Acoplamento cruzado de acridinas com nucleófilos.....	44
Esquema 22. Acoplamento cruzado entre fenóis e arenos.....	45
Esquema 23. Catalisador de Rh(II) para ciclização.....	45
Esquema 24. Síntese de diarilcalcogenetos assimétricos.....	46
Esquema 25. Síntese de dicalcogenetos assimétricos sob irradiação de microondas.....	46
Esquema 26. Sulfenilação de pirazóis.....	46
Esquema 27. Síntese de tióis utilizando <i>N</i> -(arilthio) succinimidas.....	46
Esquema 28. Síntese de mono ou bis-sulfetos catalizadas por Cobre (I).....	47

Esquema 29. Selenilação de arenos catalizada pro Rutênio.....	47
Esquema 30. Síntese de benzoisoselenazolones catalizada por Ni(II) .	47
Esquema 31. Síntese de compostos biarílicos na ausência de metais de transição como catalisador	50
Esquema 32. β - alquilação de alcoóis <i>via</i> “one pot”	50
Esquema 33. Síntese multicomponente de 1,2,4 - tiadiazóis	51
Esquema 34. Síntese de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas	51
Esquema 35. Síntese de sulfonil enaminonas catalisadas por KIO ₃	52
Esquema 36. Síntese de 3-Se/S- indóis ou imidazopiridinas	52
Esquema 37. Síntese de cromonas utilizando tiofenóis.	53
Esquema 38. Rota sintética para o acesso a disselenetos 145	32
Esquema 39. Síntese para o disseleneto de dibenzila 145j	32
Esquema 40. Síntese do Dissulfeto de difenila 147	33
Esquema 41. Escopo da reação utilizando arenos 148	37
Esquema 42. Reação da α -naftilamina 148q com disseleneto de difenila 145a	44
Esquema 43. Escopo da reação no uso de heteroarenos 150	46
Esquema 44. Escopo da reação utilizando diferentes disselenetos 145	48
Esquema 45. Escopo da reação na presença do dissulfeto 152a	50
Esquema 46. Síntese de 153 a na presença do tiol 154	51
Esquema 47. Síntese de 158 utilizando a sulfonil hidrazida 155	52
Esquema 48. Reação realizada em diferentes escalas.	53
Esquema 49. Investigação do mecanismo reacional	55
Esquema 50. Mecanismo proposto.	56
Esquema 51. Hidrólise da ACh promovida pela AChE.	57
Esquema 52. Síntese de calcogenetos assimétricos utilizando Disselenetos e dissulfetos diorganilados.	61
Esquema 53. Síntese de monossulfetos assimétricos na presença de tiol ou sulfonil hidrazida como agentes sulfenilantes.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições de reação	35
Tabela 2. Concentração inibitória de 50% (IC ₅₀) para AChE dos compostos sintetizados	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh - acetilcolina

AChE – acetilcolinesterase

CCD – Cromatografia de Camada delgada

d – duplete

dd – duplo duplete

dt- duplo tripleto

EG – etilenoglicol

GPx – glutationa peroxidase

IV – Infravermelho

J – Constante de acoplamento

m – multiplete

NOESY – Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

p.f – ponto de fusão

ppm - partes por milhão

q – quarteto

RMN de ^1H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN de ^{13}C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

s – simpleto

sep – septeto

t - tripleto

v – número de onda

vs – versus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	27
1.1	Química dos organocalcogênios.....	27
1.2	Compostos Organoselenados	29
1.2.1	História do selênio e suas propriedades biológicas.	29
1.2.2	Selênio em Síntese Orgânica	32
1.2.2.1	Selenetos Orgânicos	32
1.2.2.2	Disselenetos em Síntese Orgânica.....	35
1.3	Sulfetos em síntese orgânica	40
1.3.1	Sulfenilação a partir do uso de dissulfetos.....	41
1.3.2	Síntese de Dissulfetos	42
1.4	Ativação da Ligação C-H em arenos	44
1.5	Formação de ligação C-Se/S através da funcionalização C-H de arenos. 45	
1.6	Química verde e seus princípios	48
1.6.1	Reações na ausência de catalisadores metálicos de transição e/ou solventes.....	49
1.6.2	KIO ₃ e sua utilização como catalisador em síntese orgânica 52	
2	JUSTIFICATIVA.....	27
3	OBJETIVOS.....	29
3.1	Objetivo geral.....	29
3.2	Objetivos específicos	29
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1	Síntese dos Materiais de partida.....	32
4.1.1	Síntese de disselenetos	32
4.1.2	Síntese do Dissulfeto de difenila.....	33
4.1.3	Otimização das condições reacionais em sistemas iodo/iodeto/iodato ³³	
4.1.4	Síntese dos selenetos	37
4.1.5	Reação em larga escala	53
4.1.6	Investigação do mecanismo reacional	54
4.1.7	Atividade biológica	57
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
6	CONCLUSÃO.....	63
7	MATERIAIS E MÉTODOS.....	65
8	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	67
8.1	Procedimento experimental para a síntese de calcogenetos assimétricos via funcionalização da ligação C-H.....	67
8.1.1	N,N-Dimetil-4-(fenilselenil)anilina (149a).....	67
8.1.2	N-Metil-4-(fenilselenil)anilina (149b).....	67

8.1.3	N,N-Dietil-4-(fenilselenil)anilina (149c)	68
8.1.4	4-(fenilselenil)anilina (149d).....	68
8.1.5	2-metil-4-(fenilselenil)anilina (149e).....	68
8.1.6	2-metóxi-4-(fenilselenil)anilina (149f)	69
8.1.7	2-cloro-4-(fenilselenil)anilina (149g).....	69
8.1.8	2,6-dimetil-4-(fenilselenil)anilina (149h).....	69
8.1.9	2-amino-4-(fenilselenil)bezonitrila (149i) e 2-amino-3,5-	
bis(fenilselenil)benzonitrila (149i')		70
8.1.10	2-amino-4-(fenilselenil)fenol 149j.....	70
8.1.11	6-(fenilselenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (149k).....	70
8.1.12	4-metóxi-2-(fenilselenil)anilina (149l).....	71
8.1.13	4-cloro-2-(fenilselenil)anilina (149m).....	71
8.1.14	4-nitro-2--(fenilselenil)anilina (149n).....	71
8.1.15	4-metil-2-(fenilselenil)anilina (149o).....	72
8.1.16	1-(fenilselenil)naftalen-2-amina (149o)	72
8.1.17	2-(fenilselenil)naftalen-1-amina (149q), 4-	
(fenilselenil)naftalen-1-amina (149q')e 2,4-bis-(fenilselenil)naftalen-1-		
amina (149q'') 72		
8.1.18	4-(fenilselenil)fenol (149r).....	73
8.1.19	2-metil-4-(fenilselenil)fenol (149s) e 2-metil-6-	
(fenilselenil)fenol (149s')		74
8.1.20	2-isopropil-4-(fenilselenil)fenol (149t)e 2-isopropil-4,6-	
bis(fenilselenil)fenol 149t'		74
8.1.21	4-ciano-2-(fenilselenil)fenol (149u).....	75
8.1.22	(4a,5,6,7,8,8a-Hexahidronaftalen-1-ol)-2-(fenil)selano	
(149v) 75		
8.1.23	1-(fenilselenil)naftalen-2-ol (149w).....	76
8.1.24	4-(metoxifenil)fenilselano (149x).....	76
8.1.25	2,3,4-(trimetoxifenil)-fenilselano (149y).....	76
8.1.26	2,4,6-(trimetoxifenil)fenilselano (149z)	77
8.1.27	2-bromo-4-(fenilselenil)anilina 149aaa.....	77
8.1.28	4-metil-2-(fenilselenil)fenol (149aab) e 4-metil-2,6-bis-	
(fenilselenil)fenol (149aab').....		77
8.1.29	5-(fenilselenil)piridin-2-amina (151a).....	78
8.1.30	5-(fenilselenil)piridin-2-ol (151b).....	78
8.1.31	3-(fenilselenil)-2,6-diaminopiridina (151c) e 3,5-	
bis(fenilselenil) 2,6-diaminopiridina (151c')		78
8.1.32	4,6-dimetil-5-(fenilselenil)piridin-2-amina (151d)	79
8.1.33	2-(fenilselenil)piridin-3-amina (151e).....	79
8.1.34	4-(fenilselenil)quinolin-3-amina (151f)	80
8.1.35	5-(fenilselenil)pirimidin-2-amina (151g)	80
8.1.36	5-(phenylselanyl)thiazol-2-amine 151h	80
8.1.37	5-methyl-4-(phenylselanyl)thiazol-2-amine 151i	81

8.1.38	N,N-dimetil-4-(p-tolilselenil)anilina 149ab.....	81
8.1.39	N,N-dimetil-4-(o-tolilselenil)anilina 149ac.....	81
8.1.40	4-((2-metoxifenil)selenil)-N,N-dimetilanilina 149ad....	82
8.1.41	4-((4-fluorofenil)selenil)-N,N-dimetilanilina 149ae.....	82
8.1.42	4-((4-clorofenil)selenil)-N,N-dimetilanilina 149af.....	82
8.1.43	N,N-dimetil-4-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)anilina	
149ag	83	
8.1.44	N,N-dimetil-4-(naftalen-1-il-selenil)anilina 149ah.....	83
8.1.45	N,N-dimetil-4-(tiofen-2-ilselenil)anilina 149ai.....	83
8.1.46	N,N-dimetil-4-(benzilselenil)anilina 149aj.....	84
8.1.47	4-(n-butilselenil)-N,N-dimetilanilina 149ak.....	84
8.1.48	N,N-dimetil-4-(feniltio)anilina 153a.....	84
8.1.49	4-metoxi-2-(feniltio)anilina 153b.....	84
8.1.50	6-(feniltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina 153c.....	85
8.1.51	1-(phenyltio)naphtalen-2-amina 153d.....	85
8.1.52	4-(feniltio)quinolin-3-amina 153e.....	85
8.1.53	5-(feniltio)tiazol-2-amina 153f.....	86
8.1.54	3-(feniltio)piridin-2,6-diamina 153g e bis-3,5-	
(feniltio)piridin-2,6-diamina 153g'	86
8.1.55	6-(feniltio)-2-metil-fenol 153h' e 4-(feniltio)-2-metil-	
fenol 153h	87	
8.1.56	(4-metoxifenil)(fenil)sulfano 153i.....	87
8.1.57	1,2,3-trimetoxi-4-(feniltio)benzeno 153j.....	88
8.1.58	1-(feniltio)naftalen-2-ol 153k.....	88
8.1.59	5-(feniltio)pirimidin-2-amina 153l.....	88
8.1.60	5-(feniltio)piridin-2-ol 153m.....	89
8.1.61	N,N-dimetil-4-(feniltio)anilina 153a.....	89
8.1.62	N,N-dimetil-4-(p-toliltio)anilina 158.....	89
9	REFERÊNCIAS.....	91
10	ANEXOS.....	115

1 INTRODUÇÃO

1.1 Química dos organocalcogênios

Os Calcogênios são todos os elementos pertencentes ao grupo 16 da tabela periódica, no qual consistem os átomos de oxigênio, enxofre, selênio, telúrio e polônio. (Figura 1). Nomeado em 1932 pelos químicos Wilhem Blitz e Werner Fischer, o termo é oriundo da palavra grega “Khalkos = formadores de minério”, em razão de todos estes átomos serem encontrados em minérios de cobre.¹

A imagem mostra a tabela periódica dos elementos químicos. O grupo 16, conhecido como Calcogênios, está destacado com uma borda azul. Este grupo inclui os elementos Oxigênio (O), Enxofre (S), Selênio (Se), Telúrio (Te) e Polônio (Po). Os elementos Lv (Livermorium) e Ts (Tennessine) também estão visíveis na mesma coluna, embora não sejam tecnicamente calcogênios.

Figura 1. Calcogênios na tabela periódica.

Devido as suas propriedades, os calcogênios são utilizados em síntese orgânica para a construção de diversas compostos, denominado de organocalcogênios. Durante as últimas décadas, inúmeras publicações sobre os organocalcogênios²⁻⁴, principalmente envolvendo os átomos de enxofre (S), selênio (Se) e telúrio (Te) foram relatadas na literatura, em virtude das suas importâncias como reagentes e intermediários em reações orgânicas.⁵

Além de sua versatilidade sintética, os organocalcogênios apresentam propriedades adequadas para aplicação em distintas áreas como ciência de materiais⁶ e química medicinal⁷ conforme pode ser ilustrado na Figura 2.

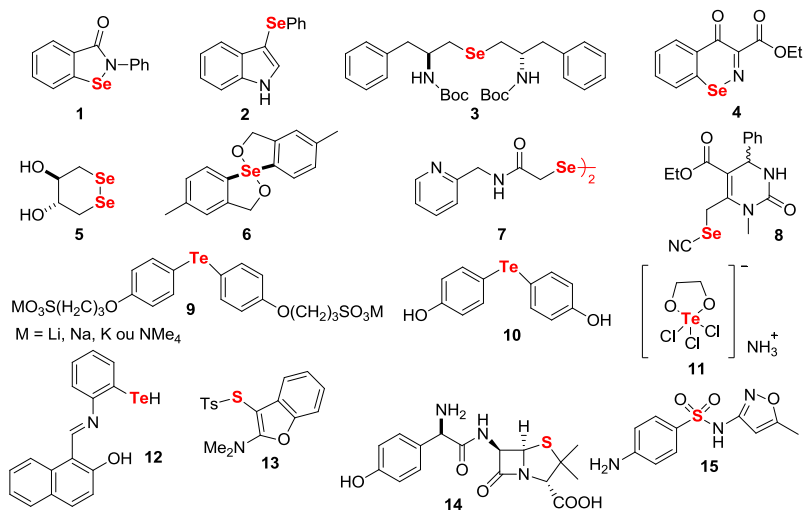


Figura 2. Organocalcogênios (Se, Te, S) utilizados na química medicinal.

Os organoselenetos^{5a, 8} **1-8**, apresentam atividade antioxidante, antimicrobiana, antitumoral, antidepressiva e quimiopreventores para vários órgãos e muitos destes compostos são também efetivos como inibidores competitivos para proteínas alvo. Já os compostos de organotelúrio **9** podem ser usados como antioxidantes e como eficiente tiol peroxidase, bem como são base de vários fármacos, como, por exemplo, o 4,4'-dihydroxidifeniltelureto **-10**¹⁰ e tricloro- (*O,O'*-dioxoeteno)telurito de amônio **11**, utilizados como inibidores enzimáticos para proteases da cisteína e moduladores redox da glutatona, respectivamente. Recentemente, o organotelureto **12**¹¹ foi utilizado como detector de íons prata em meio aquoso. Similarmente, alguns compostos a base de enxofre são biologicamente ativos, como o composto **13**¹², os mais conhecidos Amoxicilina® **14** e Gantanol® **15**. O composto **13** é um intermediário para a síntese de dissulfanos, uma importante classe de moléculas comumente presente em produtos naturais e em indústrias farmacêuticas.¹³ Em particular, os organocalcogênios de selênio e telúrio são alvos estruturais atrativos devidos às suas reações seletivas^{7a,15}, sendo usados na forma de líquidos iônicos¹⁶, catalisadores em diversas reações¹⁷, ligantes quirais em catálise assimétrica¹⁸, intermediários em síntese total^{17a,19} e também devido as suas excelentes propriedades fluorescentes.²⁰ Do mesmo

modo, o uso de organocalcogênicos em síntese assimétrica tende a novos desenvolvimentos na química de organometálicos.²¹

1.2 Compostos Organoselenados

1.2.1 *História do selênio e suas propriedades biológicas.*

O elemento químico Selênio foi descoberto em 1818 pelo químico sueco Jöns Jacob Berzelius, em Gripsholm. Este erroneamente identificado primeiramente como o elemento Telúrio (do Latim “*Tellus*”, Terra). Duvidando de sua própria descoberta, Berzelius, resolveu repetir as análises meses depois e percebendo que possuía um novo elemento em suas mãos, nomeou de Selênio (do grego “*Selene*”, Lua), em consideração a sua semelhança com o Telúrio.²²

Além do Selênio, Berzelius também isolou e descobriu os elementos Cério (1803), Zircônio (1824), Silício (1824) e Tório (1828). Entretanto, durante um longo tempo a utilização do selênio em reações químicas era pouco explorada, devido à difícil manipulação em virtude do odor desagradável e bem como alguns de seus derivados estarem supostamente ligados a uma toxicidade elevada. Entretanto, na década de 50, os químicos Schwartz e Foltz descobriram que o selênio é um micronutriente essencial em diversos organismos vivos, desempenhando funções importantes na prevenção do câncer, no sistema imunológico, no processo de envelhecimento, na reprodução humana e exercem um papel crucial no equilíbrio redox.²³

Por volta da década de 70, o papel bioquímico do selênio foi instituído, devido a várias descobertas, como as selenoproteínas, a princípio existentes em bactérias²⁴, e posteriormente encontrada em mamíferos.²⁵ Essas proteínas estão envolvidas em uma série de processos fisiológicos atuando como antioxidantes ou envolvidos na produção do hormônio da tireoide.²⁶ A presença do átomo de selênio no aminoácido conhecido como selenocisteína **16** (isostérico a cisteína **17**) foi uma das descobertas mais significativas (Figura 3), visto que esse aminoácido é a maior fonte de selênio dentro do organismo e também desempenha papel fundamental no sítio ativo da enzima glutationa peroxidase (GPx), conforme representado na Figura 4.²⁷

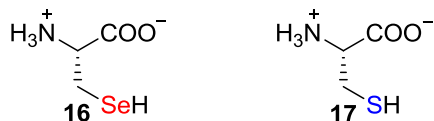


Figura 3. Estrutura dos aminoácidos selenocisteína **16** e cisteína **17**

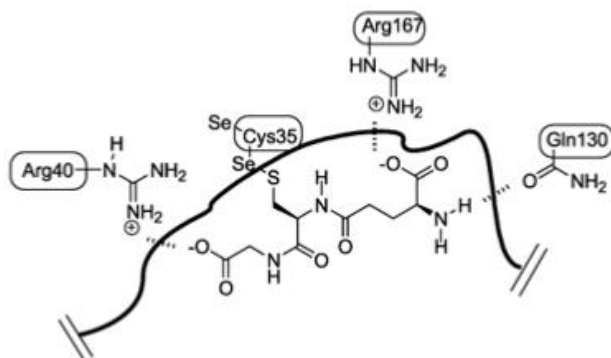
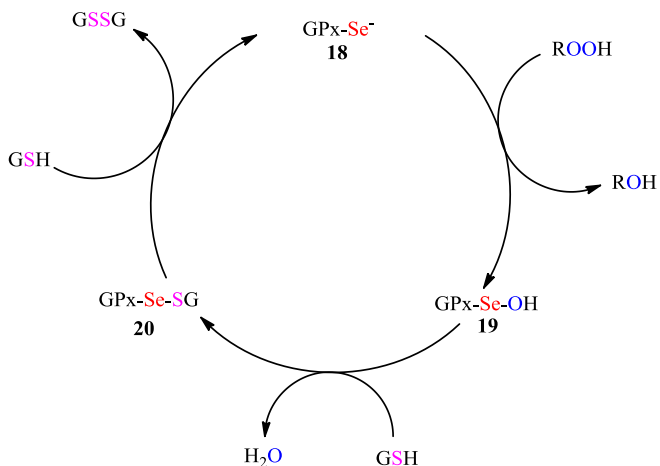


Figura 4. Representação das interações dos aminoácidos com a enzima GPx.

Neste processo, a enzima, em sua forma ativa selenol/selenoato (GPx-**Se⁻ 18**), reage com um equivalente de peróxido, reduzindo-o a água ou álcool (dependendo da estrutura do peróxido), formando o ácido selenênico (GPx-**SeOH 19**). Este, por sua vez sofre um ataque da glutatona reduzida (**GSH**) formando o sulfeto de selenenila (GPx-**SeSG, 20**) e liberando água. Na última etapa, o selenosulfeto **20** reage com um segundo equivalente de **GSH** regenerando a forma ativa da enzima para reiniciar o ciclo catalítico, produzindo simultaneamente a glutatona oxidada (**GSSG**).²⁸



Esquema 1. Ciclo catalítico da enzima GPx.

A GPx é responsável pela proteção do organismo frente ao estresse oxidativo, inerente ao metabolismo do oxigênio. Sabe-se que o estresse oxidativo está associado a doenças tais como Alzheimer, Parkinson, câncer e hipertensão arterial, por isso há um grande interesse na síntese de derivados de selênio que possam atuar como agentes miméticos da GPx.²⁹

Os derivados de selênio também tem destaque no setor tecnológico, sendo usados na fabricação de materiais semicondutores, na coloração de vidros e cerâmicas, na fabricação de fotocélulas, formulação de cosméticos (Figura 5).³⁰



Figura 5. Aplicações do Selênio em ciências de materiais.

A química do átomo de selênio está diretamente relacionada a do enxofre e do oxigênio. Entretanto, a troca isostérica desses elementos por selênio em estruturas orgânicas não é tão simples assim. Nesse sentido, ao contrário da ampla gama de aplicações atribuíveis aos compostos contendo oxigênio e enxofre, o emprego de compostos de

selênio em síntese orgânica é menos expressivo, contudo, com destaques em muitos processos orgânicos.^{7a,15e,17a.}

1.2.2 Selênio em Síntese Orgânica

A química do selênio é relativamente nova, tendo considerável atenção após a descoberta de Walter e colaboradores, os quais foram capazes de realizar reações de β -eliminação de selenóxidos para a formação de carbonilas alfa, beta insaturadas **22**, conforme Esquema 2, usando condições mais brandas do que as anteriormente empregadas na utilização com o átomo de enxofre.³¹ A partir destes estudos, o selênio em síntese orgânica começou a ter maior importância.³²



Esquema 2. Reação de eliminação de selenóxidos.

1.2.2.1 Selenetos Orgânicos

Dentre os compostos de selênio existentes em síntese, os selenetos se destacam devido a sua diversidade como reagentes em reações orgânicas e também como compostos com relevância medicinal, e um dos primeiros heterociclos contendo o átomo de selênio e utilizado na química medicinal como agente mimético da GPx foi o Ebselen (2-fenil-1,2-benzóisosselenazol-3-(2*H*)-ona) **1**. Além de apresentar baixa toxicidade, também possui atividade anti-inflamatória, antioxidante, antiaterosclerótica e propriedades citoprotetoras.³³ O Ebselen se tornou o composto padrão para comparação da atividade mimética da enzima GPx entre os compostos de selênio, e a partir dessa observação outras drogas sintéticas similares ao Ebselen foram desenvolvidas (Figura 6).³⁴

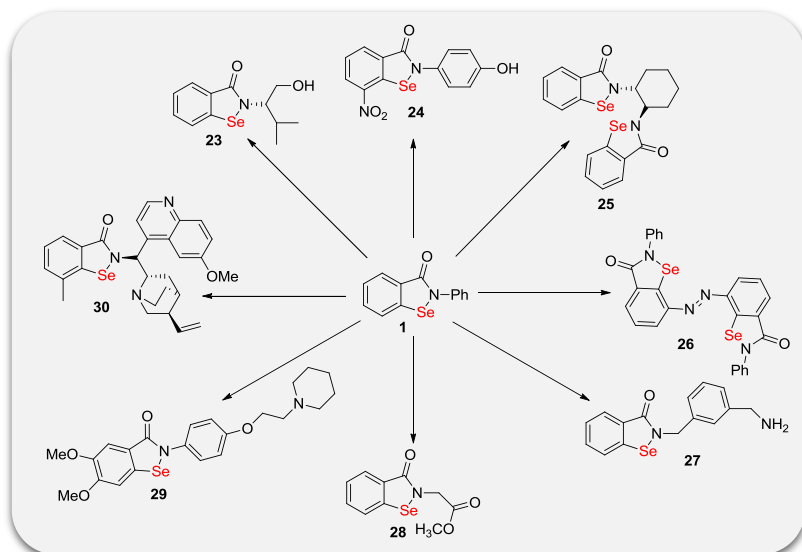
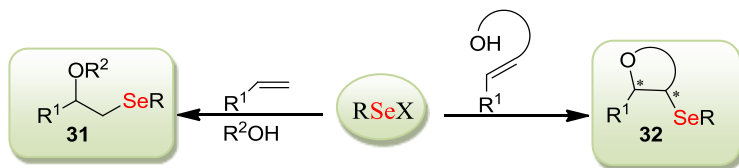
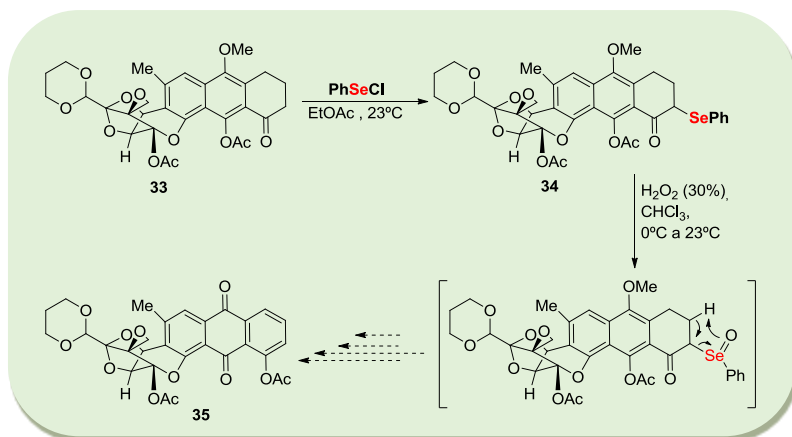


Figura 6. Derivados do Ebselen.

A incorporação do selênio em moléculas orgânicas pode ser realizada de diversas maneiras: como nucleófilo, eletrófilo ou via radicalar. Essa inserção pode ocorrer de maneira quimio-, régio-, ou estereosseletiva e em condições reacionais brandas.³⁵ A partir da descoberta de que espécies do tipo RSeX (X = grupo abandonador) poderiam se adicionar estereosseletivamente em alcenos, os compostos eletrofílicos de selênio emergiram como uma poderosa ferramenta para a selenofuncionalização de olefinas.³⁶ Este protocolo é muito importante uma vez que por meio dele pode-se introduzir uma nova ligação C-Se a uma ligação dupla, geralmente com formação de um centro estereogênico vicinal, e também representa um método chave para a rápida introdução de grupos funcionais, como por exemplo é mostrado a seguir no Esquema 3. Quando um nucleófilo do tipo álcool (R^1OH) está envolvido, tem-se uma reação de alcóxi-selenilação gerando compostos β -alcóxi-selenetos **31**. Também destaca-se para formação de anéis com estereocentros, em uma reação de seleno-ciclofuncionalização formando heterociclos oxigenados **32**.



As espécies RSeX também podem atuar como precursores na funcionalização de carbonos α -carbonílicos³⁷, pois é uma reação simples e que opera em condições reacionais brandas, comparadas aos seus análogos de enxofre. Recentemente foi reportada a síntese de derivados da Trioxacarcina, um potente agente antitumoral. Nicolaou e colaboradores utilizaram o cloreto de fenilselenila para a formação do intermediário **34**, seguido de oxidação com peróxido de hidrogênio para a formação de selenóxido e posterior eliminação levando a formação da cetona cíclica α,β -insaturada que, por sua vez, sofre uma sequência espontânea de reações de tautomerização, migração e oxidação fornecendo o composto **35**, conforme ilustrado no Esquema 4.³⁸



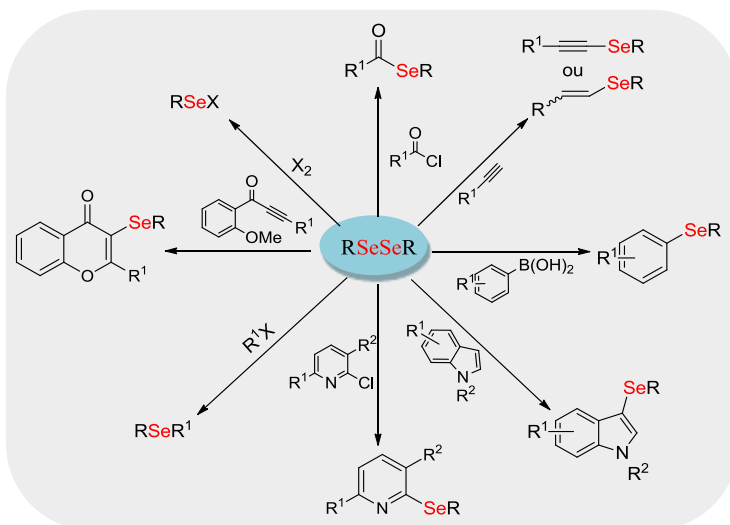
Esquema 4. Cloreto de fenilselenila utilizado em síntese total da Trioxacarcina.

Com a grande aplicabilidade sintética dos reagentes orgânicos de selênio eletrofílico RSeX, o estudo desta classe de compostos vem se acentuando e é bastante promissora, com destaque na sua preparação *in situ* a partir do disselenetos orgânicos.³⁹

1.2.2.2 Disselenetos em Síntese Orgânica

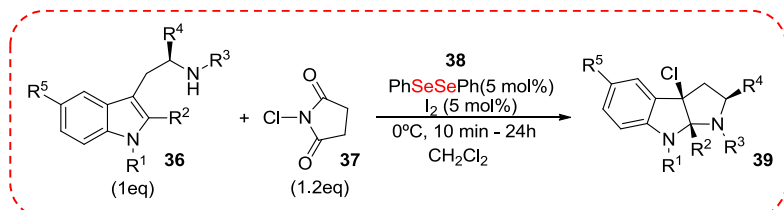
Os disselenetos orgânicos são uma classe de compostos amplamente utilizados em síntese orgânica, devido a suas propriedades biológicas (antioxidantes, antitumorais)⁴⁰, tanto como precursores na preparação de organoselenetos eletrofílicos, quanto como reagentes em diversas reações. Outro aspecto importante é que os disselenetos, comparados a seus respectivos derivados mono-halogenados (RSeX), são considerados relativamente mais estáveis a temperatura ambiente.⁴¹ Além de poderem atuar como espécies eletrofílicas (RSe⁺), também atuam como nucleófilos, devido a ligação Se-Se ser facilmente clivada na presença de agentes redutores, tais como boro-hidreto de sódio (NaBH₄) ou zinco elementar (Zn), gerando a espécie selenolato (RSe⁻), altamente reativas e acarretando em melhores rendimentos e assim evitando assim o uso de selenóis (RSeH).

No Esquema 5 pode-se listar algumas das inúmeras aplicações dos disselenetos como precursores para a síntese de compostos organoselênio, como por exemplo, selenetos de diarila/dialquila^{15e,42}, selenoatos⁴³, seleno acetilenos⁴⁴ e selenetos vinílicos.⁴⁵ Estruturas mais complexas, como heterociclos contendo selênio e com pronunciadas atividades biológicas também podem ser sintetizadas utilizando-se disselenetos.^{15,20a,46}

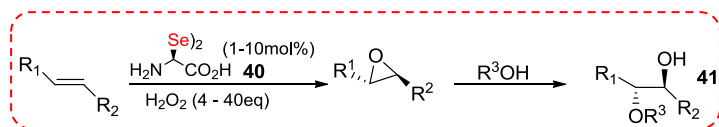


Esquema 5. Uso de disselenetos em síntese orgânica.

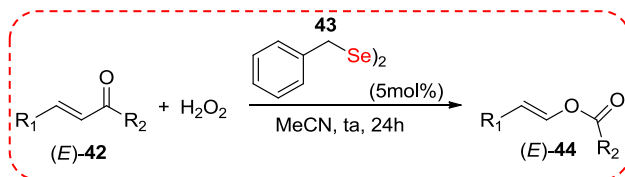
O uso de disselenetos orgânicos como catalisadores assimétricos em reações de transformação estereoseletiva vem ganhando muita atenção.^{18c} Um caso interessante é o uso do disseleneto de difenila **38** como catalisador para a síntese de derivados da Triptamina **39**, Esquema 6. Nesse trabalho, Horibe e colaboradores obtiveram os produtos desejados em ótimos rendimentos (acima de 90%) e com excesso diastereoisomérico acima de 95%.⁴⁷ (Esquema 6)



Outro exemplo, desta vez utilizando disselenetos quirais como catalisadores em reação assimétrica, pode-se destacar a L-selenocisteína **40**, para a formação de 1,2-dióis e α -metóxi alcoóis **41**, ilustrado no Esquema 7. O produto é obtido com rendimentos variando entre 70-98% e excesso enantiomérico de 62% a 99%.⁴⁸



Outra abordagem relevante quanto à utilização de disselenetos como catalisadores pode ser vista em reações de oxidação de Bayer-Villiger. Recentemente, Zhang e colaboradores empregaram o disseleneto de dibenzila **43** juntamente com peróxido de hidrogênio para a oxidação de cetonas α , β -insaturadas a fim de ter acesso a ésteres vinílicos. A reação ocorre a temperatura ambiente, em ótimos rendimentos⁴⁹, conforme Esquema 8.



Esquema 8. Oxidação de Bayer-Villiger utilizando dibenzil disseleneto como Catalisador.

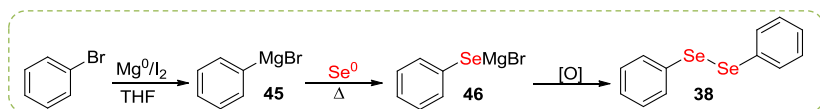
1.2.2.2.1 Avanços na Síntese de Disselenetos

Devido a importância dos disselenetos em vários tipos de transformações químicas, métodos sintéticos mais eficientes para a construção dos mesmos se tornam de grande valia.

1.2.2.2.2 Síntese a partir de Reagentes de Grignard

Primeiramente, a química mais usual para a síntese de disselenetos é a partir de reagentes de Grignard.

O exemplo mais representativo é o disseleneto de difenila **38**, preparado a partir da reação com brometo de fenilmagnésio **45** e selênio elementar em THF. Por fim, o fenilselenolato gerado **46** é acidificado e oxidado pelo ar, Esquema 9.⁵⁰



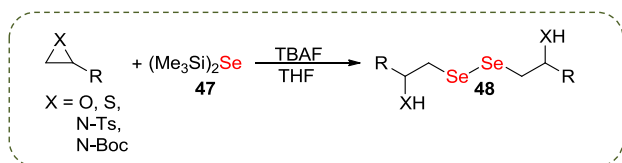
Esquema 9. Disseleneto de difenila a partir da reação de Grignard.

Uma das vantagens dessa metodologia é a possibilidade de preparação de uma vasta gama de disselenetos de diarilas em grande escala, com grupamentos substituintes no anel aromático tais como metoxila, metila e cloro. A principal desvantagem é a incompatibilidade com grupamentos funcionais que reajam com os reagentes de Grignard.

1.2.2.2.3 Novas Metodologias de síntese de disselenetos orgânicos.

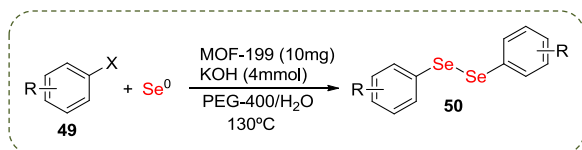
Recentemente, novas metodologias foram desenvolvidas com o intuito de obter disselenetos com diferentes grupos funcionais, em um protocolo mais simples, eficiente e menos nocivo do que as metodologias mais clássicas.

Em 2014, Tanini e colaboradores utilizaram o bis(trimetilsilanil) selênio **47** em epóxidos para a síntese de β-hidróxi, β-mercapto, e β-amino disselenetos **48** em THF como solvente e fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) como catalisador, com rendimentos que variam entre 40-90%.⁵¹ (Esquema 10)



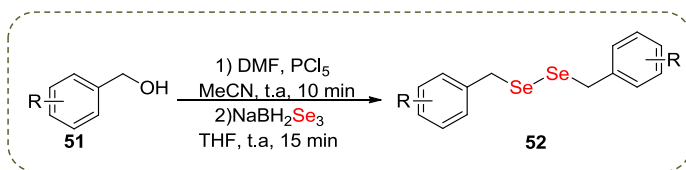
Esquema 10. Disselenetos a partir de epóxidos desenvolvido por Tanini e colaboradores.

Um ano depois, Beigi e colaboradores desenvolveram uma metodologia eficiente para síntese de disselenetos simétricos, utilizando PEG-400 e água como solventes. A reação é de grande importância pois além de utilizar diferentes haletos de arila **49**, utiliza água como solvente, que vai de interesse aos princípios da química verde.⁵² (Esquema 11)



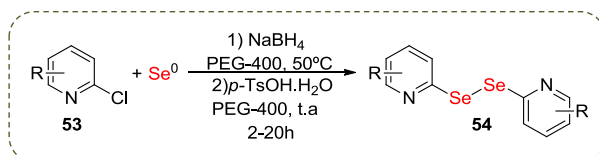
Esquema 11. Disselenetos simétricos sintetizados por Beigi e colaboradores.

Em 2016, Panduranga e colaboradores elaboraram a síntese de disselenetos simétricos utilizando alcoóis como material de partida. Como a maioria dos métodos mais utilizados para a preparação de disselenetos arílicos se dá via reação de haletos de arila e estes são formados a partir de alcoóis, esta é uma reação interessante visando a conversão direta do álcool para disseleneto, além de tempos reacionais curtos em relação aos métodos convencionais. Nesta reação, inicialmente é utilizado os alcoóis benzílicos ativados **51**, a partir do reagente de Vilsmeier (RV). Após o tratamento com selênio borato de sódio (NaBH_2Se_3), resulta nos compostos **52** em bons rendimentos. Vale ressaltar que esta metodologia também pode ser ampliada a química de enxofre.⁵³ (Esquema 12)



Esquema 12. Disselenetos a partir de alcoóis desenvolvido por Panduranga e colaboradores.

Recentemente, Peglow e colaboradores realizaram a síntese de disselenetos simétricos contendo o núcleo piridinila para posterior utilização como catalisadores em reações assimétricas. Primeiramente, ocorre a geração *in situ* da espécie nucleofílica de selênio a partir do selênio elementar (Se^0) e o borohidreto de sódio, atuando como agente redutor. Após, a adição de 2-cloropiridinas **53**, e ácido *p*-toluenosulfônico levam a formação dos compostos desejados **54** em rendimentos moderados. A principal vantagem dessa metodologia é a utilização de reagentes baratos aliados ao uso do PEG-400 como solvente, menos nocivo e que satisfaz os princípios da química verde. Outro ponto que vale ressaltar é que estes compostos também foram avaliados biologicamente *in vitro* no efeito inibitório sobre a atividade da acetilcolinesterase (AChE) e a capacidade interceptadora de radical livre.⁵⁴ (Esquema 13)



Esquema 13. Síntese de disselenetos desenvolvido por Peglow e colaboradores.

Assim como o Selênio, compostos contendo o átomo de enxofre são amplamente explorados na química, devido às diversas atividades biológicas (antitumoral, antibióticas e atividade inibidora de enzimas), suas aplicações como intermediários em síntese orgânica^{2a, b, 3a, b, 5b, 55}, na indústria farmacêutica⁵⁶ e ciência de materiais.⁵⁷ Portanto, alguns destes compostos e algumas das formas de introdução do átomo de enxofre em moléculas orgânicas serão abordados no tópico a seguir.

1.3 Sulfetos em síntese orgânica

Compostos contendo em sua estrutura o átomo de enxofre existem em muitos produtos naturais e também encontrados em diversos fármacos. Podem ser utilizadas em diversas áreas, como ligantes, organocatalisadores, auxiliares quirais e como reagentes. Do ponto de vista medicinal, uma grande quantidade de moléculas contendo enxofre são conhecidas, como a Lissoclibadina 6® **60**, usado como agente antimicrobiano e as penicilinas® **63**, usadas como antibiótico. Outros são relatados na Figura 7.

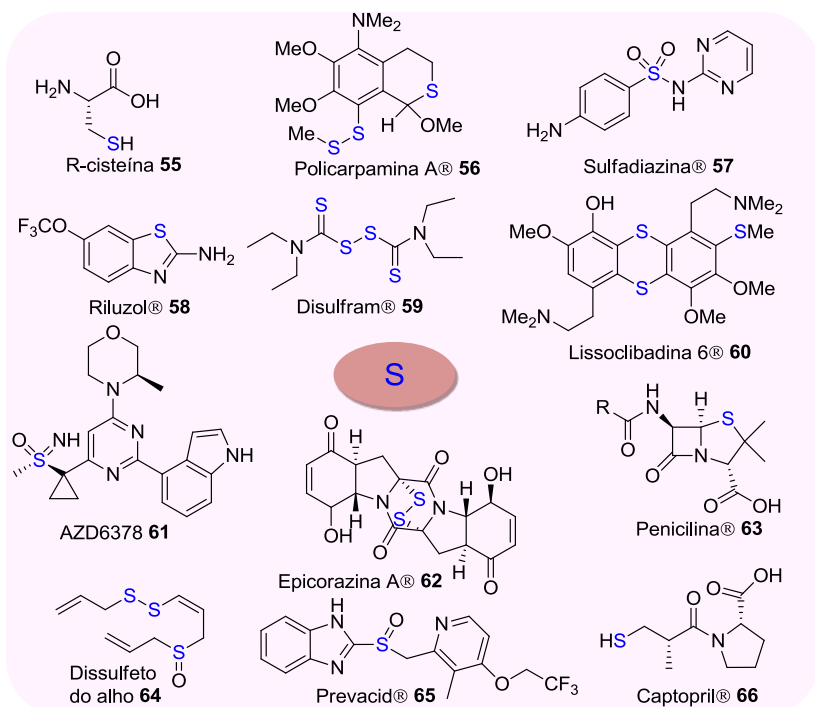


Figura 7. Figura representativa de compostos contendo enxofre de origem natural e sintético.

Devido à grande importância destes compostos, o desenvolvimento de reações para incorporação do enxofre em moléculas orgânicas é bastante estudado.⁵⁸ Dentre as numerosas metodologias empregadas para a formação de ligação C-S, um dos protocolos mais utilizados é através da química de dissulfetos. Os dissulfetos

desempenham um papel crucial na concepção e descoberta de novas moléculas farmacologicamente ativas. Dentre as características principais encontradas, compostos contendo a ligação S-S são uma importante classe de produtos naturais e, como no caso dos disselenetos, possuem uma série propriedades bioativas, como antitumoral, antibiótica e inibidor de atividade de enzimas, ser um reagente e intermediário versátil na síntese orgânica, são menos tóxicos e uma fonte de enxofre mais estável que seus derivados.⁵⁹

Na Figura 8, mostrada a seguir, é destacado algumas reações no qual se faz uso de dissulfetos como agentes sulfenilantes, mostrando o quão abrangente é sua aplicação.⁶⁰

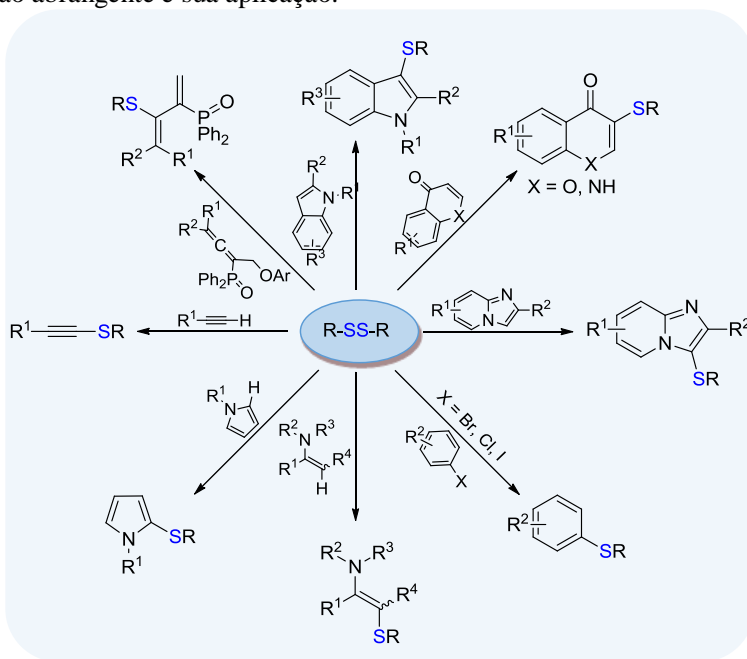
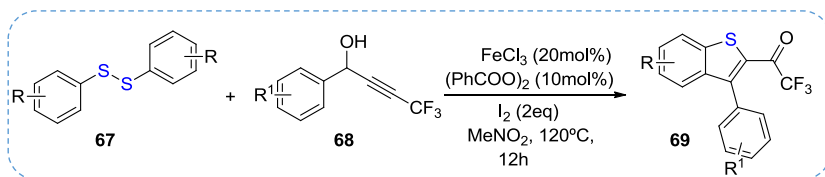


Figura 8. Dissulfetos em Síntese Orgânica.

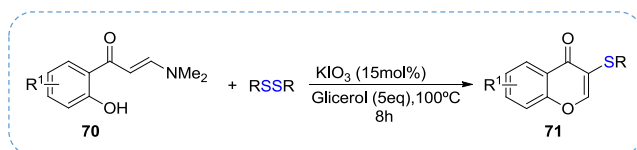
1.3.1 Sulfenilação a partir do uso de dissulfetos

Um exemplo interessante para a sulfenilação de compostos orgânicos utilizando dissulfetos é relatado por Lin e colaboradores, em 2016, para construção de benzotiofenos funcionalizados **69**.⁶¹ Além da ligação C-S ser formada, uma ciclização intramolecular ocorre. (Esquema 14)



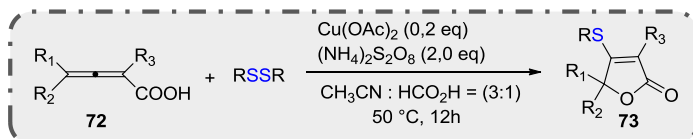
Esquema 14. Benzotiofenos utilizando dissulfetos, proposto por Lin.

Em 2017, Braga e colaboradores, também utilizaram dissulfetos para a síntese de cromonas funcionalizadas **71**. Esta reação também se estende a utilização da química de disselenetos.⁶² (Esquema 15)



Esquema 15. Síntese de cromonas utilizando dissulfetos.

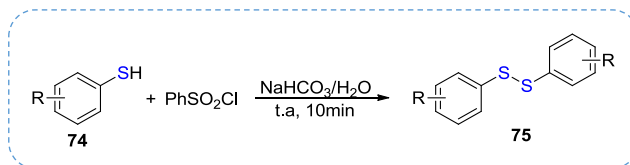
A utilização de ácidos 2,3 allenóicos na presença de dissulfetos como agentes sulfenilantes para a construção de Furan-2(5*H*)-onas foi relatada por Xin e colaboradores. Esta reação é de grande valia pois além da economia atômica, ela funciona com outras fontes de calcogênio, como os disselenetos.⁶³ (Esquema 16)



Esquema 16. Preparação de Furan-2(5*H*)-onas a partir de dissulfetos.

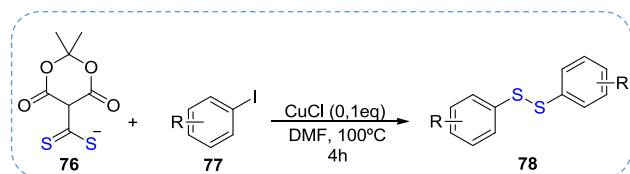
1.3.2 Síntese de Dissulfetos

Diante da importância dos dissulfetos para a construção de moléculas com interesse em química medicinal, torna-se viável a busca de novas metodologias mais simples e eficientes para a síntese destas espécies⁶⁴, uma vez que as metodologias mais clássicas empregam a utilização de bases fortes e solventes tóxicos. Em 2009, Wu e colaboradores sintetizaram uma série de dissulfetos simétricos **75**, utilizando tióis **74**, NaHCO₃ como base e água como solvente.⁶⁵ (Esquema 17)



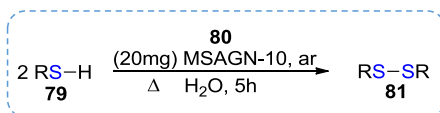
Esquema 17. Síntese de dissulfetos descrito por Wu e colaboradores.

Recentemente, Habibi e colaboradores utilizaram ditioatos do ácido de Meldrum **76** (sintetizado a partir do ácido de Meldrum com dissulfeto de carbono) como reagentes para transferência de enxofre, para obtenção de dissulfetos de arila **78** como único produto, e com ótimos rendimentos.⁶⁶ (Esquema 18)



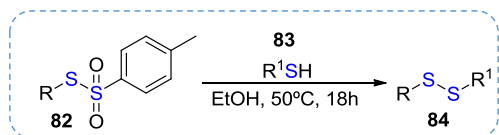
Esquema 18. Síntese de dissulfetos realizado por Habibi.

Nos últimos anos, o emprego de nanocatalisadores metálicos em reações ganhou uma considerável atenção. As vantagens e o grande potencial da nanocatálise podem ser acompanhadas pelas inúmeras publicações na literatura recentemente.⁶⁷ Mukhopadhyay e colaboradores sintetizaram uma série de dissulfetos simétricos alifáticos e aromáticos **81**, utilizando tíóis **79** e nanopartículas de óxido de prata dispersas em sílica (MSAGN-10) **80**, com rendimentos acima de 90%.⁶⁸ (Esquema 19)



Esquema 19. Síntese de disselenetos a partir de tíóis utilizando nanocatalisadores.

Em 2017, Taniguchi desenvolveu uma metodologia para a síntese de dissulfetos assimétricos **84**, tanto alquílicos como arílicos, utilizando tiosulfonatos **82** e tíóis **83** na presença de etanol como solvente a 50 °C.⁶⁹ (Esquema 20)



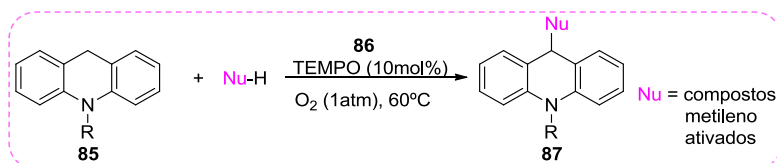
Esquema 20. Síntese de dissulfetos assimétricos.

Atualmente, novos tipos de reações estão sendo utilizadas para a formação de C-Se/S, e uma destas reações vem ganhando bastante destaque para a formação tanto de mono/disselenetos quanto mono/dissulfetos assimétricos: a funcionalização da ligação C-H em arenos, e que será abordada no tópico seguinte.

1.4 Ativação da Ligação C-H em arenos

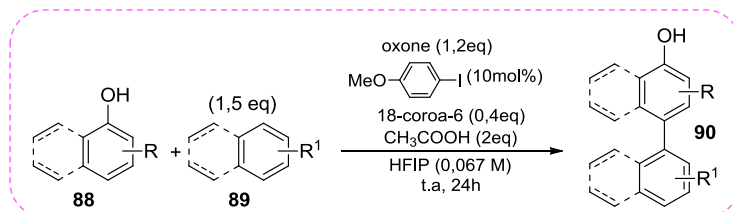
A funcionalização direta da ligação C-H para a construção da ligação C-C e ligações C-hetero átomos é uma das transformações mais estudadas na área de síntese orgânica e uma das alternativas mais diretas para a síntese de compostos orgânicos com crescente complexidade estrutural.⁷⁰ Recentemente, reações na ausência de catalisadores metálicos e também de solventes, foram amplamente utilizadas para a funcionalização da ligação C-H, o que é considerado uma importante contribuição para o desenvolvimento da chamada “química verde”.⁷¹

Jiao e colaboradores desenvolveram um acoplamento oxidativo cruzado de 9,10-diidroacridinas com diferentes nucleófilos utilizando TEMPO **86** (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) na presença de oxigênio como agente oxidante.⁷² (Esquema 21)



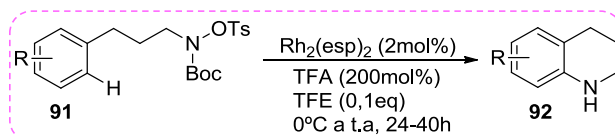
Esquema 21. Acoplamento cruzado de acridinas com nucleófilos.

Outro exemplo é o acoplamento cruzado entre os fenóis **88** e os arenos **89**, utilizando oxone® como agente oxidante e hexafluoroisopropanol (HFIP) como solvente. A reação de acoplamento se dá com ótimos rendimentos.⁷³ (Esquema 22)



Esquema 22. Acoplamento cruzado entre fenóis e arenos.

No contexto da formação de ligação C-N, a hidroxilamina protegida **91** na presença de um catalisador de ródio, ácido trifluoroacético (TFA) e 2,2,2-trifluoroetanol, sofre uma ciclização formando a piperidina **92**.⁷⁴ (Esquema 23)

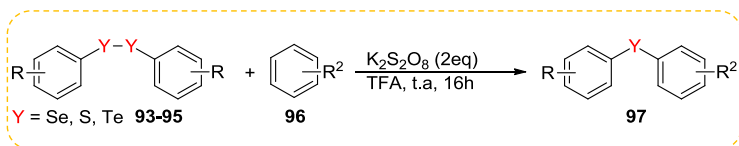


Esquema 23. Catalisador de Rh(II) para ciclização.

Com isso podem-se destacar como vantagens de se usar métodos de arilação direta: a diminuição de etapas reacionais, assim como a geração de resíduos, tornando a síntese orgânica mais simples e eficiente.⁷⁵ Com base nestas vantagens, a formação de ligação C-S/Se através da funcionalização da ligação C-H torna-se uma ferramenta importante na construção de uma ampla gama de moléculas orgânicas que são de suma importância na química medicinal, assim como na ciência de materiais e em complexos metálicos.^{15e, 16c, 18e, 21a, 23}

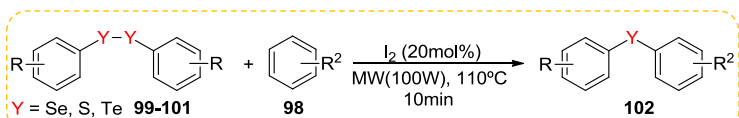
1.5 Formação de ligação C-Se/S através da funcionalização C-H de arenos.

Em 2013, Prasad e colaboradores utilizaram diorganocalcogenados (Se, S, Te) **93-95** para a formação da ligação C-S/Se em arenos funcionalizados (anisol, thioanisol, éteres difenílicos, fenóis, naftóis, xilenos, di e trimetóxi benzenos e mesitilenos) **96**, na presença de persulfato de potássio como agente oxidante ($K_2S_2O_8$) e ácido trifluoroacético (TFA), a temperatura ambiente. Após 16 horas, os dicalcogenetos assimétricos **97** foram obtidos em bons rendimentos.⁷⁶ (Esquema 24)



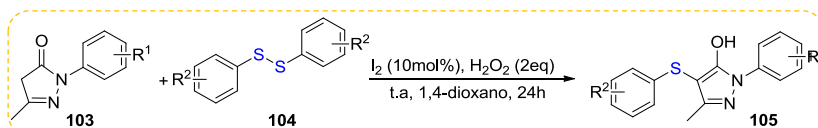
Esquema 24. Síntese de diarilcalcogenetos assimétricos.

Também envolvendo a utilização de dicalcogenetos para a síntese assimétrica, Braga e colaboradores utilizaram vários arenos **98** e dicalcogenetos **99-101** para a formação dos produtos **102**, utilizando o sistema I_2/DMSO como agente oxidante, sob irradiação de microondas.^{3b} (Esquema 25)



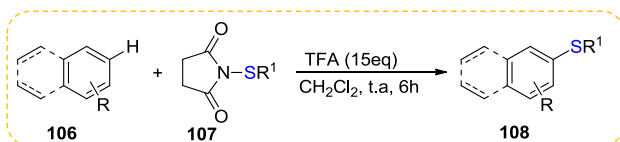
Esquema 25. Síntese de dicalcogenetos assimétricos sob irradiação de microondas

Similarmente, Wang e colaboradores, também utilizando Iodo como catalisador, e peróxido como agente oxidante, realizaram a sulfenilação de pirazóis **103**, a partir de dissulfetos a temperatura ambiente e 1,4-dioxano como solvente.⁷⁷ (Esquema 26)



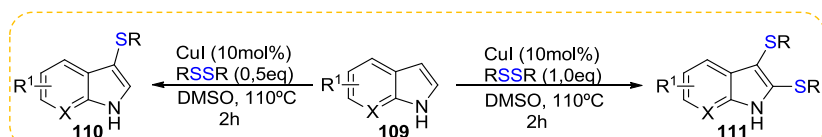
Esquema 26. Sulfenilação de pirazóis.

Em outra publicação, Cossy e colaboradores, desenvolveram uma metodologia para ter o acesso a compostos sulfonílicos **108** através de *N*-(ariltio) succinimidas **107** como reagentes de enxofre na presença de arenos **106** e ácido trifluoroacético, a temperatura ambiente.⁷⁸ (Esquema 27)



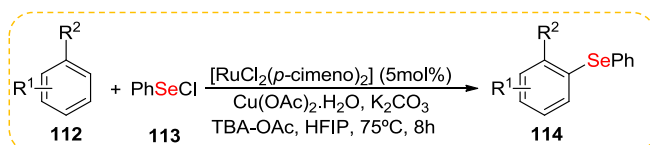
Esquema 27. Síntese de tióis utilizando *N*-(ariltio) succinimidas.

Recentemente, Zhang e colaboradores criaram uma metodologia para a síntese de mono- **110** ou bis-sulfetos **111**, a partir de indóis **109** e dissulfetos, na presença de iodeto de cobre (I) e DMSO como solvente a 110°C, conforme Esquema 28. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos.⁷⁹



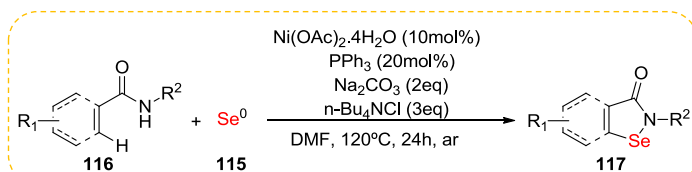
Esquema 28. Síntese de mono ou bis-sulfetos catalizadas por Cobre (I).

Shu e colaboradores utilizaram catalisador de Rutênio para a síntese de vários selenetos arílicos **114**, a partir do cloreto de fenil selenila **113** e arenos substituídos **112**, como pirazóis, piridinas, oximas, quinolinas, pirimidinas. A reação funciona utilizando o acetato de tetrabutil amônio (TBA-OAc) como catalisador de transferência de fase e hexafluoro isopropanol (HFIP) como solvente.⁸⁰ Mesmo utilizando diferentes substratos, os produtos **114** são formados em ótimos rendimentos, Esquema 29.



Esquema 29. Selenilação de arenos catalizada pro Rutênio

Nishihara e colaboradores, a partir da funcionalização da ligação C(sp²)-H de arenos realizaram a síntese de benzoisoselenazolonas utilizando selênio elementar **115** e arilamidas **116**, em DMF a 120 °C por 24 horas. A reação utiliza como catalisadores o Ni(OAc)₂·4H₂O e PPh₃, Esquema 30.⁸¹



Esquema 30. Síntese de benzoisoselenazolones catalizada por Ni(II)

Apesar de todos os avanços e vantagens das metodologias apresentadas anteriormente para a síntese de organocalcogenetos, certas desvantagens ainda existem, como o uso de solventes ambientalmente desfavoráveis, catalisadores metálicos, relações estequiométricas de reagentes, tempos reacionais elevados, altas temperaturas e protocolos que não possuem regioseletividade e reações livres de oxigênio. Todas estas observações contrariam ao que se está buscando atualmente dentro da química, chamada química verde, que será abordada em detalhes no próximo seguimento. (Item 1.6)

1.6 Química verde e seus princípios

A química verde pode ser definida como uma série de princípios, ou conceitos, que foram desenvolvidos para o aperfeiçoamento e melhoramento da química como um todo. Dentre os fatores pode-se citar processos que envolvam o decréscimo, ou a eliminação de geração de resíduos que são desfavoráveis ao meio ambiente. Ampliando ainda mais este tema, realizar reações que evitem a utilização de quaisquer solventes, reagentes ou catalisadores, considerados tóxicos, são vitais no sentido de aprimorar o desenvolvimento de processos, que sejam cada vez menos prejudiciais ao mundo em que vivemos.⁸²

Com base na preocupação da qualidade de vida e na preservação do meio ambiente, Paul Anastas e John Warner desenvolveram os doze princípios da química verde, destacando a ideia inicial do que seria um processo químico ecologicamente favorável.⁸³

- ✓ **Prevenção:** Evitar ao máximo a formação de subprodutos nocivos; prevenir geração de resíduos;
- ✓ **Economia Atômica:** Os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos para maximizar a incorporação dos átomos dos reagentes nos produtos finais desejados;
- ✓ **Síntese com reagentes de menor toxicidade:** Sempre que possível, utilizar metodologias sintéticas que gerem substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxicidade para a saúde humana e o meio ambiente;
- ✓ **Desenvolvimento de produtos seguros:** Os produtos químicos deverão ser desenvolvidos para possuírem a função desejada, apresentando a menor toxicidade possível;
- ✓ **Diminuição de Solventes e Auxiliares:** a utilização de substâncias auxiliares, como solventes, agentes de separação,

entre outros, deverá ser evitada quando possível, ou usar substâncias inócuas;

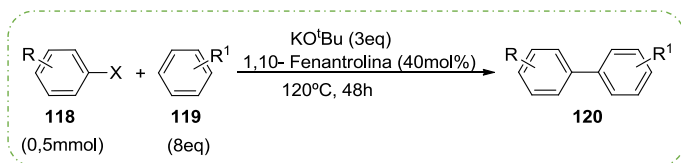
- ✓ **Eficiência Energética:** as metodologias empregadas de síntese deverão ser conduzidas, sempre que possível, a pressão e temperatura ambientes, diminuindo o impacto econômico e ambiental.
- ✓ **Uso de substâncias renováveis:** Sempre que possível, utilizar as matérias primas provenientes de fontes renováveis, e de preferência reutiliza-los.
- ✓ **Redução de derivados:** uso de reagentes bloqueadores, de proteção ou desproteção, e modificadores temporários que deverão ser minimizados ou evitados quando possível, pois estes passos reacionais requerem reagentes adicionais e, conseqüentemente, podem produzir subprodutos indesejáveis;
- ✓ **Catálise:** A utilização de reagentes em quantidades catalíticas, ou aplicação de catalisadores para acelerar a velocidade e o rendimento dos processos químicos;
- ✓ **Desenvolvimento de compostos degradáveis:** Desenvolvimento de produtos químicos para a degradação inócua de produtos tóxicos, para não persistirem no meio ambiente (produtos que sejam reciclados pela própria natureza);
- ✓ **Análise em tempo real para a prevenção da poluição:** as metodologias analíticas precisam ser desenvolvidas para permitirem o monitoramento do processo em tempo real, para controlar a formação de compostos tóxicos;
- ✓ **Química segura para a prevenção de acidentes:** as substâncias usadas nos processos químicos deverão ser escolhidas para minimizar acidentes em potencial, tais como explosões e incêndios.

Tendo os 12 princípios em mente, várias metodologias de síntese foram desenvolvidas, como podemos citar a utilização de catalisadores heterogêneos⁸⁴, reações na ausência de solventes⁸⁵, a utilização de microondas como fonte de irradiação⁸⁶, a utilização de fluidos supercríticos⁸⁷, ou a utilização de fotocatalisadores⁸⁸ ou biocatalisadores.⁸⁹

1.6.1 *Reações na ausência de catalisadores metálicos de transição e/ou solventes*

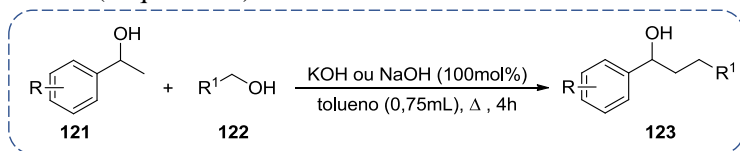
Em síntese orgânica, reações na ausência de solvente ou de catalisadores de metal de transição são frequentemente empregados, especialmente em metodologias “one-pot”. Estes tipos de reações estão de acordo com os princípios básicos da química verde e comumente utilizados na comunidade científica, uma evidência disto é a quantidade de periódicos publicados.⁹⁰ Outra vantagem em relação a química catalisada por metais de transição é o baixo custo em relação aos catalisadores metálicos, normalmente caros, seu fácil tratamento, e também sua estabilidade, o que não ocorre com os catalisadores metálicos, sensíveis ao oxigênio.⁹¹

Devido a isso, reações que anteriormente eram realizadas utilizando este tipo de catalisador (metal de transição), como acoplamentos biarílicos⁹², reações de Heck⁹³ e Sonogashira⁹⁴, também podem ser alcançadas na ausência de catalisadores de metais de transição. A este respeito, Shi e colaboradores demonstraram que os metais de transição não são componentes importantes na síntese de compostos biarílicos **120**. Os compostos **120** são obtidos a partir de tert-butoxido de potássio como base, conforme Esquema 31.⁹⁵



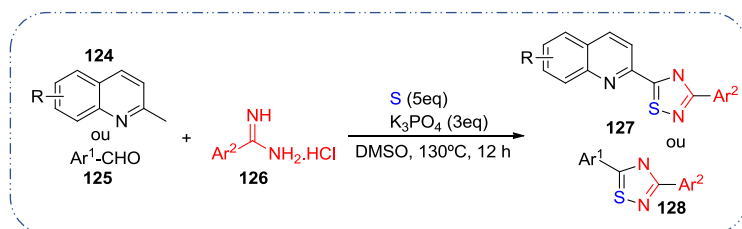
Esquema 31. Síntese de compostos biarílicos na ausência de metais de transição como catalisador

Outra importante transformação na química orgânica são as reações de β- alquilação de cetonas e alcoóis. Normalmente, condições eficientes utilizando catalisadores de rutênio, como o RuCl₂(PPh₃)₃, ou catalisadores de irídio, como o [Cp^{*}IrCl₂]₂ são demonstradas na literatura. Crabtree e colaboradores, sintetizaram uma série de compostos **123**, a partir de alcoóis secundários benzílicos **121** e alcoóis primários **122**, tendo como base hidróxido de sódio ou potássio em bons rendimentos.⁹⁶ (Esquema 32)



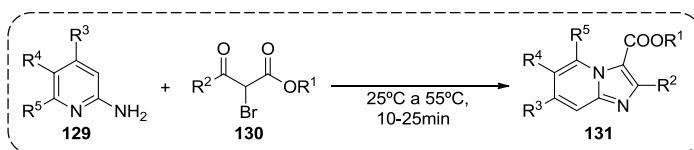
Esquema 32. β- alquilação de alcoóis *via* “one pot”

As reações multicomponentes (RMC) despontam como a idealidade dos princípios da química verde, devido a economia atômica e a menor geração de resíduos. Também representam um potencial na pesquisa de novos fármacos, já que as mesmas permitem obter compostos com uma elevada complexidade estrutural, como é o caso na formação de heterociclos funcionalizados.⁹⁷ Tendo isso em mente, juntamente com a química dos compostos de calcogênio, Huang e colaboradores desenvolveram a síntese multicomponente para a formação de 1,2,4-tiadiazóis **127** e **128**. A reação ocorre via tric componente utilizando 2-metilquinolinas **124** ou aldeídos **125**, amidinas **126** e enxofre elementar, na presença de fosfato de potássio (K_3PO_4) como base a 130°C, em DMSO por 12 horas, conforme Esquema 33.⁹⁸



Esquema 33. Síntese multicomponente de 1,2,4 - tiadiazóis

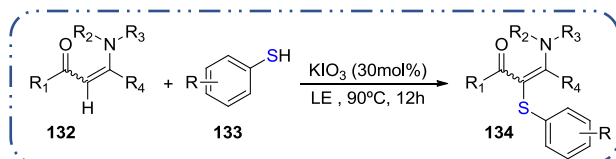
Além da utilização de catalisadores que não contêm metais de transição ou até a ausência de catalisador, a procura por realizar métodos que não necessitem de solvente é também um dos interesses da química moderna. Adimurthy e colaboradores, realizaram a síntese de estruturas imidazo[1,2-*a*]piridinas (IPs), que são importantes farmacóforos e estão presentes em várias moléculas biologicamente ativas e como pró-drogas (Alpidem, Zolpidem, Olprinona).⁹⁹ A partir de 2-aminopiridinas **129** e β -ceto ésteres **130** em condições brandas, obtêm os compostos desejados **131** em ótimos rendimentos.¹⁰⁰



Esquema 34. Síntese de imidazo[1,2-*a*]piridinas

1.6.2 *KIO₃ e sua utilização como catalisador em síntese orgânica*

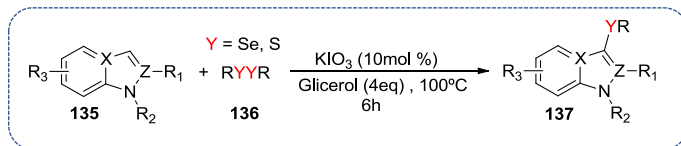
Sais inorgânicos são reagentes versáteis e usados amplamente em diversos tipos de processos químicos, como descolorizador, medidor de radiação, redução eletroquímica e eletrólitos poliméricos.¹⁰¹ De custo relativamente baixo, por não serem tóxicos, muito estáveis e neutros torna-se de grande interesse a exploração destes sais como catalisadores em síntese orgânica. Pode-se citar com exemplos os sais de amônio (NH_4^+), carbonato (CO_3^-) e periodato (IO_4^-) como usuais na química de catálise.¹⁰² Entretanto, os sais de iodato (IO_3^-) são pouco explorados, uma vez que foi empregado recentemente, em 2016, por Wan e colaboradores, como catalisador na reação sulfenilação de enaminoximas, esquema 35.¹⁰³ Nesta reação, utiliza-se as enaminoximas **132** e os tiofenóis **133** na presença do iodato de potássio como catalisador e lactato de etila (LE) como solvente a 90 °C por 12 horas tendo como único produto a sulfonil enaminoxima **134** em ótimos rendimentos.



Esquema 35. Síntese de sulfonil enaminoximas catalisadas por KIO_3

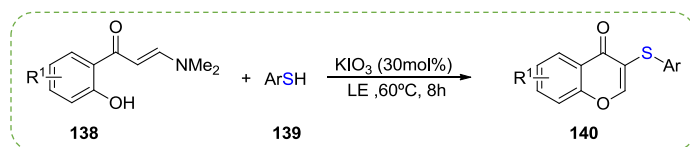
Logo após, Braga e colaboradores, em 2017 também reportaram a síntese das cromonas **71**, conforme já relatado na página 42.⁶²

Posteriormente, Braga e colaboradores também sintetizaram imidazopiridinas e indóis calcogenados **135**, utilizando disselenetos ou dissulfetos **136** na presença de KIO_3 como catalisador e glicerol como solvente, a 100 °C. Os produtos **137** foram obtidos em bons rendimentos.¹⁰⁴



Esquema 36. Síntese de 3-Se/S- indóis ou imidazopiridinas

Recentemente, Zhong e colaboradores realizaram a síntese de sulfonil cromonas **140**, utilizando o iodato de potássio como catalisador e lactato de etila (LE) como solvente. Comparativamente ao trabalho publicado por Braga, a reação é realizada na presença de tiofenóis **139** em vez de diorganocalcogenetos, além de uma temperatura mais branda, o que é uma vantagem deste método. Porém, a utilização de solventes, maior quantidade de catalisador, e um número menor de substratos podem ser consideradas uma desvantagem em relação ao método já descrito por Braga.¹⁰⁵



Esquema 37. Síntese de cromonas utilizando tiofenóis.

2 JUSTIFICATIVA

Os organocalcogênios são uma classe importante de compostos orgânicos, caracterizados pela grande aplicabilidade em diversas áreas da química medicinal, além de serem utilizados na ciência de materiais. Devido a isso, esta classe vem ganhando uma atenção maior nas últimas décadas, evidenciado pelo número de publicações. Dada a importância destes derivados, inúmeros protocolos sintéticos para têm sido desenvolvidos, com o intuito de tornar mais eficiente, com menor geração de resíduos e com solventes ambientalmente mais favoráveis. Recentemente, a utilização de sais inorgânicos como catalisador, assim como o uso da irradiação de micro-ondas como fonte de energia para a formação de ligação C-Se/C-S através da ativação da ligação C(sp²)-H de arenos foram desenvolvidas.

Sendo assim, o interesse em aprimorar o protocolo de formação da ligação C-Se/C-S, acima mencionado, utilizando novos processos sustentáveis e biologicamente relevantes para síntese de organocalcogênios, é o objetivo deste trabalho.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Com a importância dos compostos de calcogênio na química orgânica, tanto como intermediários como em química medicinal, este trabalho tem como objetivo desenvolver uma metodologia mais eficiente para a calcogenação de arenos e heteroarenos, e que utilize condições que se adequem melhor aos conceitos da química verde.

3.2 Objetivos específicos

Tendo como base o que foi descrito anteriormente, os objetivos deste trabalho são:

- Desenvolver uma metodologia de síntese para a formação dos organocalcogenetos desejados utilizando diferentes dicalcogenetos e (hetero)arenos.
- Investigar os parâmetros reacionais ideais como: catalisador, temperatura, tempo a serem utilizados.
- Estudar os aspectos desta metodologia para que se entenda o mecanismo da reação.
- Expandir a metodologia para diferentes organocalcogênios (S, Se).
- Caracterizar todos os compostos por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H), carbono (RMN de ^{13}C), infravermelho (IV), ponto de fusão (sólido), e se necessário espectrometria de massas de alta resolução.
- Estudar a reprodutibilidade da reação.

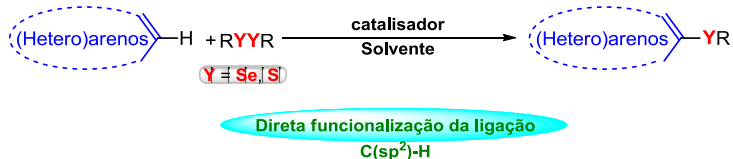


Figura 9. Estudo da metodologia de reação para a formação de monocalcogenetos de organoila

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tendo em mente a importância dos compostos organocalcogênicos contendo nitrogênio e oxigênio e seus respectivos derivados^{3,6,7}, a procura por metodologias mais sustentáveis e eficientes vem sendo relatadas na literatura, dentre as quais, a maioria destes métodos empregados envolvem a utilização de metais de transição como catalisador¹⁰⁶, assim como o uso de ligantes.

Atualmente, o uso de catalisadores não metálicos, como também sais inorgânicos vem sendo empregada,¹⁰⁷ Porém, por ser uma química relativamente nova, ainda precisa ser melhor explorada, pois algumas desvantagens como: solventes tóxicos, de odor de desagradável, em proporções estequiométricas ainda são necessárias.

Novas descobertas propõe a utilização do KIO_3 , um sal inorgânico, inodoro, solúvel em água, e mais importante, estável, como o substituto ideal para síntese de uma ampla gama de organocalcogenetos.^{103,104,105} Porém, sua utilização como catalisador em reações orgânicas é muito recente, e por isso alguns aspectos são desconhecidos.

Baseando-se nisto, o desenvolvimento de um protocolo direto, sustentável, e de menor impacto ambiental, para a síntese de monocalcogenetos de organoíla assimétricos **141** e **142** de importante relevância biológica se faz necessária.

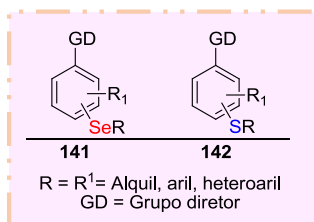


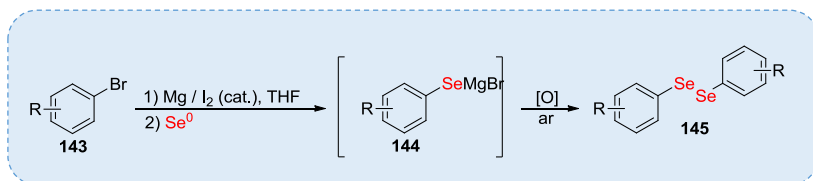
Figura 10. Organocalcogênicos assimétricos

4.1 Síntese dos Materiais de partida

As maiorias dos substratos foram obtidos comercialmente, somente os disselenetos e dissulfetos foram sintetizados utilizando metodologias já descritas na literatura.

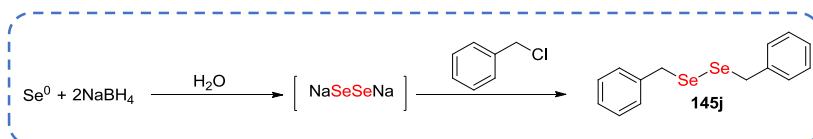
4.1.1 Síntese de disselenetos

Os disselenetos foram preparados pela metodologia clássica de Grignard⁵⁰, tendo como material de partida os brometos alquílicos ou arílicos **143**. Na primeira etapa, o reagente de Grignard é gerado “*in situ*” em atmosfera de argônio na reação do brometo correspondente **143** e subsequente reação com selênio elementar, formando o intermediário **144**. Após oxidação do mesmo, resulta nos respectivos disselenetos **145** com rendimentos entre 40-55% aproximadamente. (Figura 11).



Esquema 38. Rota sintética para o acesso a disselenetos **145**.

Já o disseleneto de dibenzila **145j** (Figura 11) foi preparado a partir da reação com o disseleneto de sódio (Na_2Se_2) e o respectivo cloreto de benzila. Enquanto o Na_2Se_2 é gerado *in situ* a partir da reação com selênio elementar e borohidreto de sódio, em água (esquema 39). O composto **145j** é obtido com rendimento de 70%.



Esquema 39. Síntese para o disseleneto de dibenzila **145j**

Todos os disselenetos arílicos, benzílicos e alquílicos previamente sintetizados a partir das metodologias descritas acima

foram obtidos em rendimentos moderados e podem ser observados na Figura 11.

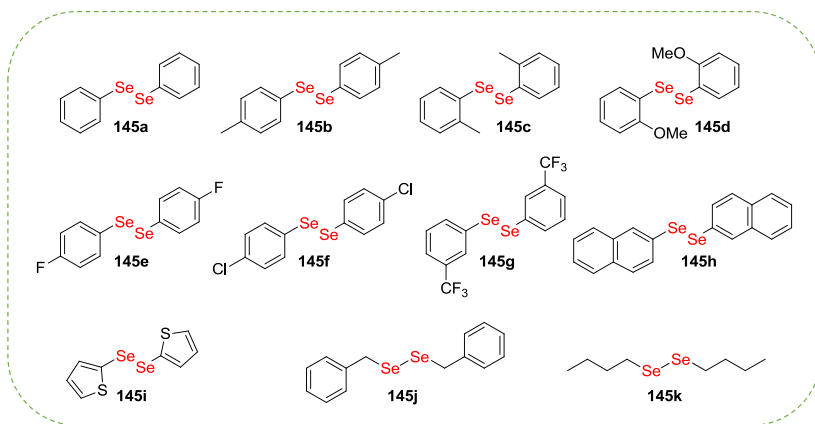
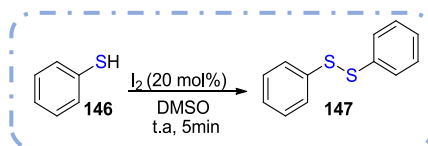


Figura 11. Disselenetos sintetizados **145**.

4.1.2 Síntese do Dissulfeto de difenila

O dissulfeto de difenila **147** foi sintetizado mediante oxidação do Tiofenol **146** via I_2 /DMSO.¹⁰⁸



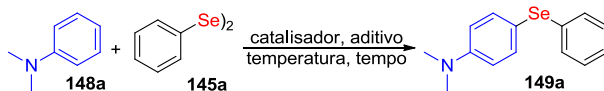
Esquema 40. Síntese do Dissulfeto de difenila **147**.

4.1.3 Otimização das condições reacionais em sistemas iodo/iodeto/iodato

Para identificar as condições ideais de reação, o disseleneto de difenila **145a** e *N,N*-dimetilaniлина **148a** foram escolhidos como substratos padrão na presença de diferentes tipos de catalisadores em atmosfera aberta, para a formação do monosseleneto assimétrico **149a**, conforme tabela 1.

Inicialmente, a influência do catalisador no comportamento reacional para a direta selenilação da ligação C(sp²)-H foi investigada (Entradas 1-8). Em resultados preliminares, na ausência do mesmo, tanto em atmosfera aberta quanto sob argônio (Entradas 1-2) e também nas entradas 3-5, nas quais foram utilizados metais de transição e KI resultaram em nenhum produto formado. Quando iodo molecular foi usado (entrada 6) o produto **149a** foi obtido em 52% de rendimento. Entretanto, substituindo o I₂ por sais de iodato (IO₃⁻, entradas 7 e 8) foi obtido o produto esperado, com destaque para o KIO₃, com 94%, enquanto seu análogo de sódio resultou em um rendimento de 79%. Na etapa subsequente, o estudo do aditivo para formação de **149a** foi examinado (entradas 8-12). Constatou-se que o uso de aditivos não próticos tem uma influencia negativa no comportamento reacional, como é o caso do DMSO (25%, entrada 10), carbonato de dimetila (0%, entrada 11) e tolueno (15%, entrada 12). Alternando para o uso de aditivos próticos, o produto é formado em bons rendimentos, com destaque para o etilenoglicol (EG, entrada 7) com rendimento de 94%, um aditivo mais renovável e dentro dos princípios da química verde.

Com o catalisador e o aditivo adequados, foi estudada a ação da quantidade de catalisador sobre a formação do composto. Pode notar-se que a diminuição para 15 mol% de KIO₃ (entrada 14) teve um efeito negativo no comportamento da reação e somente 60% de **149a** foi obtido. Já com o acréscimo para 25 mol% de KIO₃ (entrada 13) não houve alteração significativa no rendimento de **149a**, sendo 20 mol% a quantidade ideal. O rendimento de **149a** não foi alterado quando a quantidade de EG foi acrescida para 6 equivalentes (entrada 15) ou diminuída para 4 equivalentes (entrada 16). Diminuindo a quantidade para 3 equivalentes de EG, obteve o produto em rendimento menor (entrada 17). Além disso, usando o EG como solvente (2 mL, entrada 18) não forneceu qualquer influência significativa no rendimento de **149a**. Subsequente, a ação da temperatura no comportamento reacional foi monitorada (entradas 19 e 20) com o melhor resultado sendo a temperatura de 110 ° C. Por último, a fim de avaliar e comparar o sistema de aquecimento utilizado conduziu-se a reação sob irradiação de microondas (entrada 23).

Tabela 1. Otimização das condições de reação

No.	Catalisador (mol %)	Aditivo (eq)	temp (°C)	Tempo (h)	Rend ^b (%)
1	-	Etilenoglicol (5)	110	3	NR
2 ^c	-	Etilenoglicol (5)	110	3	NR
3	ZnI ₂ (20)	Etilenoglicol (5)	110	3	NR
4	CuI (20)	Etilenoglicol (5)	110	3	NR
5	KI (20)	Etilenoglicol (5)	110	3	NR
6	I ₂ (20)	Etilenoglicol (5)	110	3	52
7	NaIO ₃ (20)	Etilenoglicol (5)	110	3	79
8	KIO ₃ (20)	Etilenoglicol (5)	110	3	94
9	KIO ₃ (20)	Glicerol (5)	110	3	78
10	KIO ₃ (20)	DMSO (5)	110	3	25
11	KIO ₃ (20)	DMC (5)	110	3	NR
12	KIO ₃ (20)	tolueno (5)	110	3	15
13	KIO ₃ (25)	Etilenoglicol (5)	110	3	90
14	KIO ₃ (15)	Etilenoglicol (5)	110	3	60
15	KIO ₃ (20)	Etilenoglicol (6)	110	3	94
16	KIO₃ (20)	Etilenoglicol (4)	110	3	95
17	KIO ₃ (20)	Etilenoglicol (3)	110	3	88
18 ^d	KIO ₃ (20)	Etilenoglicol	110	3	94
19	KIO ₃ (20)	Etilenoglicol (4)	120	3	83
20	KIO ₃ (20)	Etilenoglicol (4)	100	3	78
21	KIO ₃ (20)	Etilenoglicol (4)	110	4	94
22	KIO ₃ (20)	Etilenoglicol (4)	110	2	47
23 ^e	KIO ₃ (20)	Etilenoglicol (4)	110	0.1	81

^a Cond. Reacionais: **148** (0.25 mmol), **145a** (0.125 mmol), catalisador (mol %), aditivo (equivalente), Rend. Isolados^b, Reação sob atmosfera de argônio^c, 2 mL EG^d, Irradiação de Microondas (100 W)^e.

Os parâmetros de reação utilizados foram a mesma temperatura utilizada que o banho de óleo convencional, a uma potência de 100W por 10 minutos. Entretanto, o produto foi obtido com rendimento de 81%, mostrando a superioridade do método convencional em banho de óleo sobre o de microondas neste novo tipo de sistema catalítico.

Como exemplo de caracterização de **149a** apresenta-se o espectro de RMN de ^1H na Figura 12.

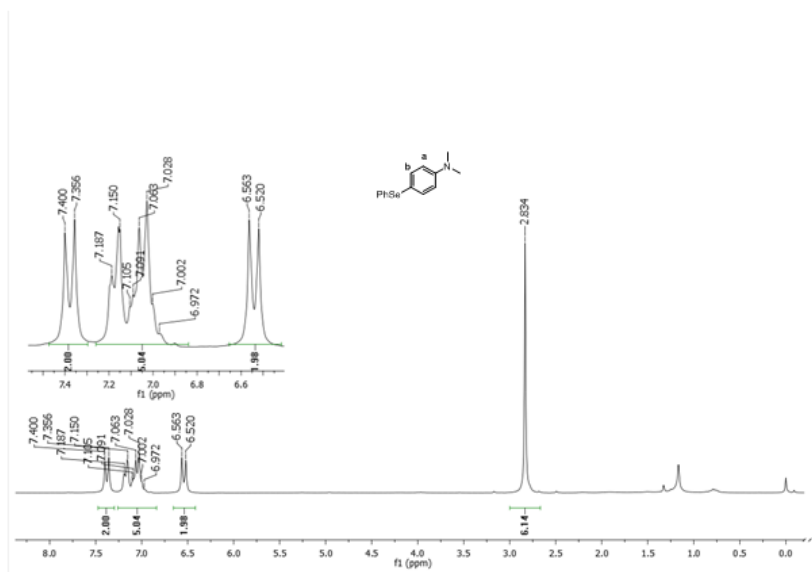
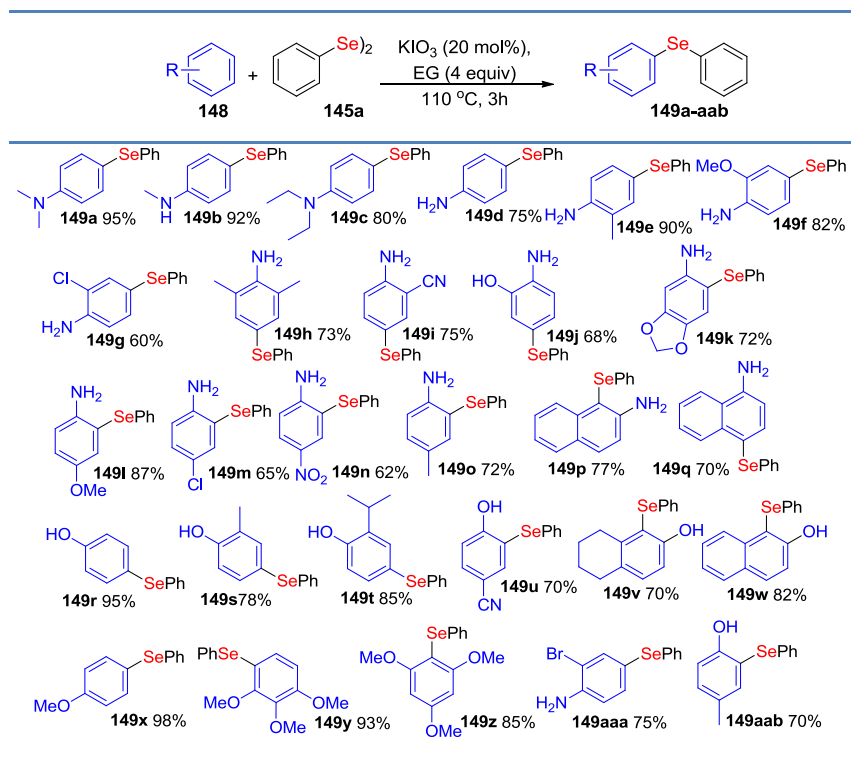


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do composto **149a**. (CDCl_3 , 400MHz)

Neste espectro, observa-se claramente a adição dos 5 hidrogênios referentes a adição do anel proveniente do PhSe, indicando que a reação procedeu de forma excelente. Outros sinais indicativos são um simpleto em 2,9 ppm referente aos 6 hidrogênios do *N,N* – dimetil. O sistema **ab** do anel também é constatado, no duplete em 6,6 ppm referente aos 2 hidrogênios **a** e em 7,4 ppm dos dois hidrogênios **b**, que está de acordo com o relatado na literatura.¹⁰⁹

4.1.4 Síntese dos selenetos

Baseado nos resultados de otimização para a monosselenilação do composto **148a**, conforme Tabela 1, conclui-se que a melhor condição para a selenilação dos arenos **148a-aab** é a utilização dos disselenetos **145a-j** (0,5 equiv), KIO_3 (20 mol%) e etilenoglicol (4 equiv) sob agitação a 110 °C por 3 horas em atmosfera aberta. Na sequência, foi avaliada a eficiência e a generalidade deste método em relação a diferentes arenos **148** enquanto foi mantido constante o disseleneto de difenila **145a**. (Esquema 41)



Esquema 41. Escopo da reação utilizando arenos **148**

Todos os arenos **148a-aab** forneceram os produtos desejados em bons a excelentes rendimentos. Em geral, as anilinas forneceram os

produtos monosselenilados seletivamente em *para*- (**149a-j,149aaa**) mostrando que o método é regioseletivo. Pode-se constatar também que tanto em aminas secundárias (*N*-metil anilina **148b**) e amina primária (anilina **148d**), somente os produtos de acoplamento na posição *para*- são observados com rendimentos de 92% e 79% respectivamente. Anilinas *orto*-substituídas (**148e-j, 148aaa**) também resultaram em monosselenilação na posição *para*-, resultando nos compostos **149e-j, 149aaa** em bons rendimentos.

No caso do composto **149f**, por possuir dois grupos fortemente *orto* e *para* diretores, NH₂ e OMe, que influenciam na regioseletividade da reação, existia a possibilidade de formação de 4 possíveis compostos, como é mostrado na Figura 13.

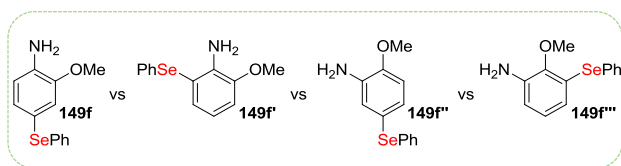


Figura 13. Grupo diretor: Amino vs Metóxi

Através da CCD, observou-se praticamente o consumo total do material de partida e a presença de uma única mancha com R_f distinto, sendo abaixo do material de partida. O produto foi isolado por cromatografia de coluna em rendimento acima de 80%. O espectro de RMN de ¹H do produto é mostrado na Figura 14. Consultando a literatura, pode-se observar a distinção destes compostos com base no padrão de substituição no anel aromático pelo espectro de RMN de ¹H¹¹⁰, onde compostos substituídos nas posições 1,2 e 3 do anel aromático possuem um tripleto e dois dupletos com constantes de acoplamentos maiores que 6 Hz, enquanto compostos 1,2 e 4 substituídos possuem um duplo duplete e dois dupletos, sendo um deles com constante maior que 6 Hz e outro menor, de 2 Hz. Com isso em mente, analisando o espectro da Figura 14, concluímos que se trata de um composto com um padrão de substituição do tipo 1,2 e 4, resultando nas possíveis estruturas **149f** ou **149f'**.

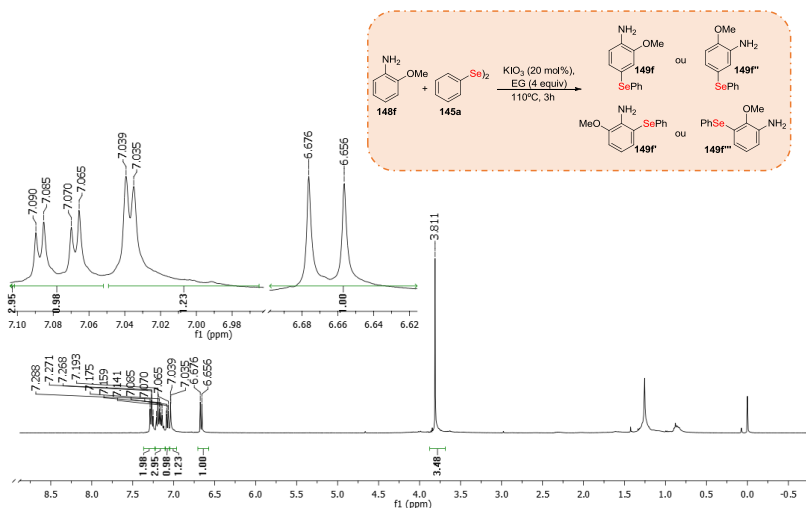


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H da reação de 2-metoxianilina **148f** frente ao disseleneto de difenila **145a**. (CDCl_3 , 400MHz)

Para completa elucidação, necessitou de uma técnica que estabelece as interações entre hidrogênios espacialmente próximos, isto é, que determina a proximidade $^1\text{H} - ^1\text{H}$ em uma molécula através do espaço. Para este tipo de interação utiliza-se a técnica de espectroscopia NOESY. Com esta técnica, podemos correlacionar qual o “vizinho” mais próximo do hidrogênio do carbono **C3**, se é o grupamento metoxi ($-\text{OCH}_3$) ou amino ($-\text{NH}_2$). Observa-se na figura abaixo, o acoplamento entre o hidrogênio com sinal em aproximadamente 7,0 ppm (hidrogênio de **C3**) com o singleto em 3,5 ppm correspondente aos hidrogênios da metoxila, confirmando assim que o composto formado é **149f**.

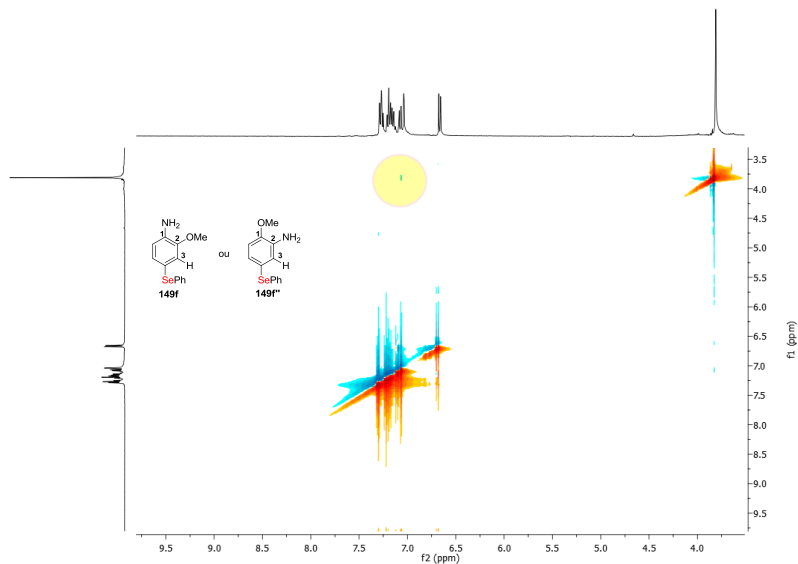


Figura 15. Espectro de NOESY da reação do 2-metoxianilina **148f** frente ao disseleneto de difenila **145a**

Em via dos resultados obtidos, foram testadas anilinas com substituintes em *para*-(**148l-o**), que reagiram com o disseleneto **145a** sob as condições já estabelecidas (vide tabela 1, página 61). Conforme esperado, a selenilação ocorreu na posição *orto*- ao grupo amino. Geralmente, compostos contendo grupos doadores de elétrons no sistema resultaram em melhores rendimentos do que tendo grupos retiradores de elétrons, o que era esperado devido ao decréscimo da nucleofilicidade do mesmo. Um caso interessante ocorre quando se é utilizado a 3,4-(metilenodióxi) anilina **148k** como substrato, no qual possui dois possíveis locais de acoplamento, **C6** vs **C2**. Através do espectro de RMN de ¹H podemos afirmar que o acoplamento se dá no carbono **C6** em vez do carbono **C2**, devido aos dois simpletos que aparecem e não dois dupletos, conforme seria se o acoplamento fosse ao carbono **C2**. Isto se deve provavelmente a efeitos estéricos, já que **C2** está mais impedido. Portanto, temos o produto **149k** formado regioseletivamente e com rendimento de 72%.

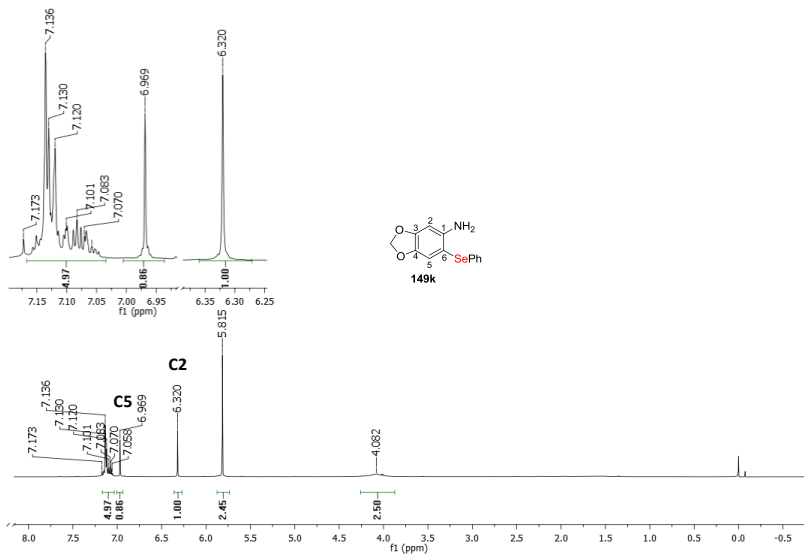


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H do composto **149k**. (CDCl_3 , 400MHz)

Para efeito de caracterização, observa-se o sinal do hidrogênio do NH_2 em 4,15 ppm, que troca com D_2O , em 5,9 ppm referente aos 2 hidrogênios metilênicos, um simpleto em 6,39 ppm referente ao hidrogênio do carbono **C2** orto a anilina, mais blindado e posterior simpleto em 7,04 ppm, referente ao hidrogênio do carbono **C5**.

Com os resultados promissores, resolveu-se expandir o escopo reacional a fenóis e anisóis, **148r-z**, **aab**. Satisfatoriamente, as reações forneceram os produtos monoselenilados **149r-z**, **aab** em rendimentos que variam de 70-98%. Relativo a orientação observado aos fenóis orto substituídos, pode-se notar diferenças em relação as anilinas realizadas e com os fenóis já descritos na literatura^{103b}, na qual fenóis tendo a posição **C6** e **C4** livres no anel formam os produtos monosselenilados na posição *para*. Com este método, ocorreu a formação de uma mistura de produtos, com diferentes Rf's. A partir dos espectros de análise de RMN de ^1H , pode-se comprovar que a monoselenilação ocorre na posição *orto*- e *para*- do anel, sendo o composto *para*- o produto majoritário. Conforme mostrado abaixo, os espectros dos produtos da reação entre o 2-metilfenol **148s** com o disseleneto de difenila **145a**, resultando nos compostos 6-(fenilselenil)-2-metilfenol **149s'** (10%) e o 4-(fenilselenil)-2-metilfenol **149s** (78%), Figura 17 e 18.

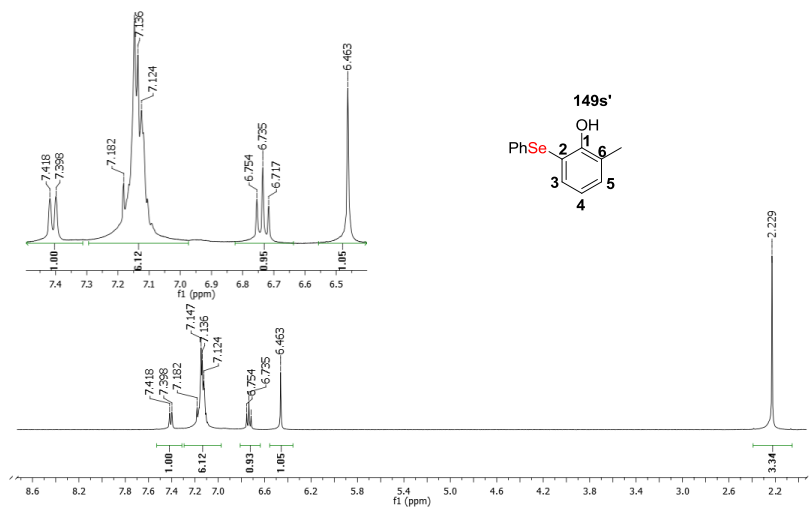


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H do composto **149s'** (CDCl_3 , 400MHz)

Na Figura 17, pode-se observar os sinais em 2,23 ppm referentes aos três hidrogênios metílicos do carbono vizinho a **C6**, um simpleto em 6,46 ppm do hidrogênio relativo ao OH, que troca com D_2O . Destaca-se o tripleto relativo a um hidrogênio do carbono **C4** do anel aromático confirmando que se trata de um padrão de substituição 1,2,3. Em 7,42 ppm, o hidrogênio relativo ao carbono **C3** do anel, mais desblindado devido a vizinhança com o selênio.

Já na Figura 18, além do sinal em 2,22 ppm da metila, pode-se notar a presença de um duplete em 6,7 ppm, e com constante de acoplamento de 8,2 Hz, correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono **C6**, e um multipletto entre 7 – 7,5 ppm, correspondentes aos 7 hidrogênios restantes. Outro fato importante é a presença do sinal em 5,0 ppm, correspondente ao hidrogênio da hidroxila e que está de acordo com o relatado na literatura.^{3b, 111.}

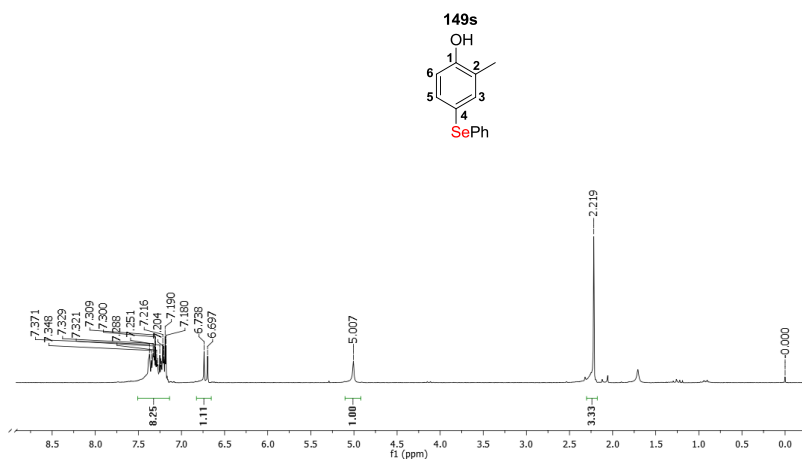
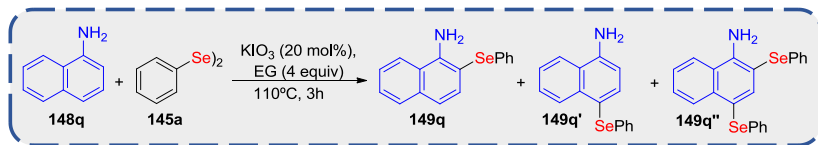


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H do composto **149s** (CDCl_3 , 400MHz)

Na utilização da α -naftilamina **148q** como substrato, houve a formação de não somente dois, mas três produtos com R_f 's distintos e rendimentos de 70% e 15% e 8%. Levando em consideração os efeitos eletrônicos, acredita-se que houve a monosselenilação na posição **C2** e **C4** como também a disselenilação nestas posições, conforme ilustrado no Esquema 42.



Esquema 42. Reação da α -naftilamina **148q** com disseleneto de difenila **145a**

A partir dos espectros de RMN de ^1H dos três produtos, podemos descrever quem são respectivamente **149q**, **149q'** e **149q''**. Através de uma revisão na literatura e relacionando com casos já relatados neste trabalho (compostos **149a-i**), pode-se destacar o hidrogênio ligado ao carbono **C2**, alfa ao carbono ligado ao NH_2 .¹¹² Normalmente, este hidrogênio, mais blindado, encontra-se na região de 6,7-6,8 ppm no espectro de RMN de ^1H . Tendo este hidrogênio como referência, são mostrados os espectros abaixo. (Figura 19,20 e 21)

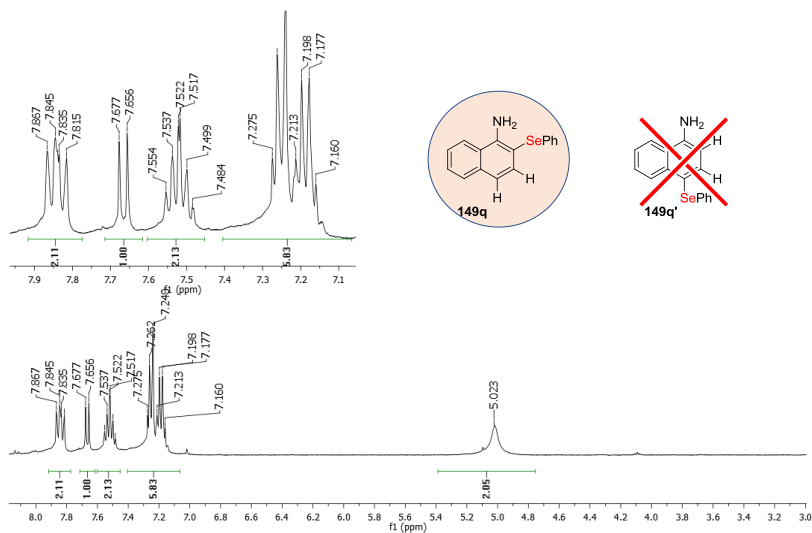


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H do composto **149q**. (CDCl_3 , 400MHz).

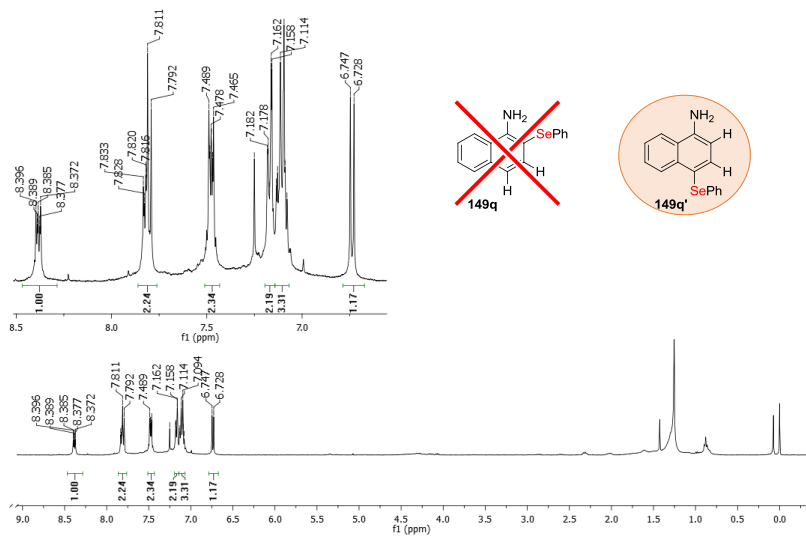


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H do composto **149q'** (CDCl_3 , 400MHz).

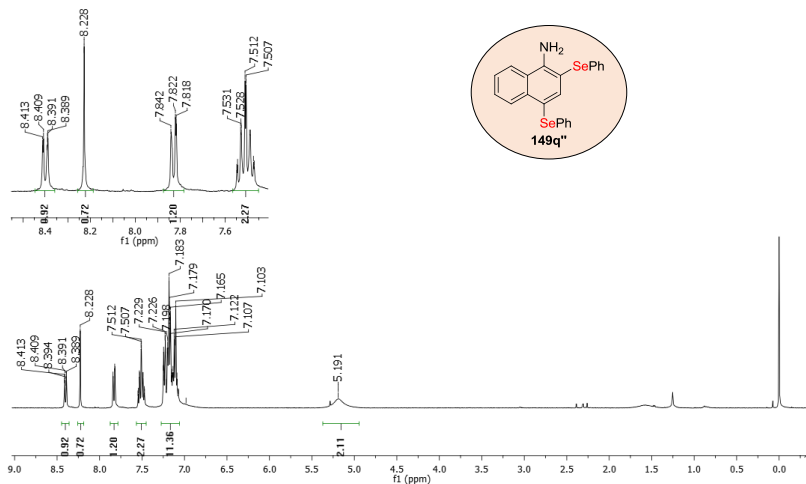


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do composto **149q''** (CDCl_3 , 400MHz).

Analisando os espectros de RMN de ^1H , na figura 19 evidencia-se a ausência de um duplete na região em 6,7-7,0 ppm referente a um hidrogênio, sinal que corresponde ao hidrogênio ligado a **C2**, alfa ao carbono ligado ao NH_2 , mas que está presente na figura 20. Tendo este como referênciapode-se afirmar que o composto com a mancha de Rf maior corresponde a monoselenilação da α -naftilamina na posição **C2** do anel, enquanto composto relativo à mancha 2 corresponde a disselenilação na posição **C2 e C4** e o Rf menor correspondente a monosselenilação na posição **C4**. Assim pode-se destacar que o composto monoselenilado na posição **C4** se forma preferencialmente.

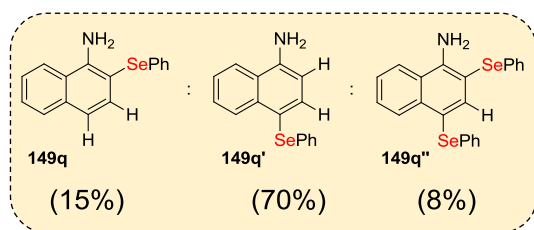
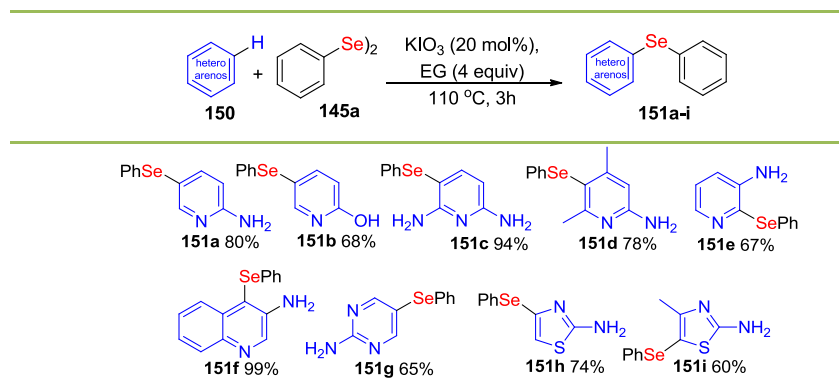


Figura 22. Proporção da selenilação da α -naftilamina: **C2** vs **C4** vs **C2 e C4**.

Com os resultados promissores com arenos contendo grupos amino, $-\text{OH}$ e $-\text{OR}$, motivou a expandir esta metodologia a heteroarenos com relativa importância biológica **150a-i**. (Esquema 43)



Esquema 43. Escopo da reação no uso de heteroarenos **150**

Em geral, os heteroarenos **150a-i** também reagem de modo satisfatório e fornecem os produtos selenilados **151a-i**, com rendimentos que variam entre 60-99%. Vale ressaltar no caso da 3-aminoquinolina **150f**, o produto desejado **151f** foi obtido em rendimento quantitativo. Piridinas substituídas **150a-b**, **150d** sofrem o mesmo padrão de selenilação, no carbono **C5** do anel em bons rendimentos. Já a 3-aminopiridina **150e** sofreu monosselenilação no carbono **C2** em 67% de rendimento. No caso da pirimidina **150g** propiciou a formação de **151g**. Já a 2-aminotiazolina **150h**, um acoplamento ocorreu na posição **C4** do anel resultando no composto **151h** em 74% de rendimento. No momento em que se bloqueia a posição **C4**, como é o caso da 5-metil-2-aminotiazolina **150i**, a selenilação ocorreu na posição **C5**.

Como exemplo de caracterização, abaixo o espectro de RMN de ^1H da 2-hidróxipiridina **151b**. (Figura 23)

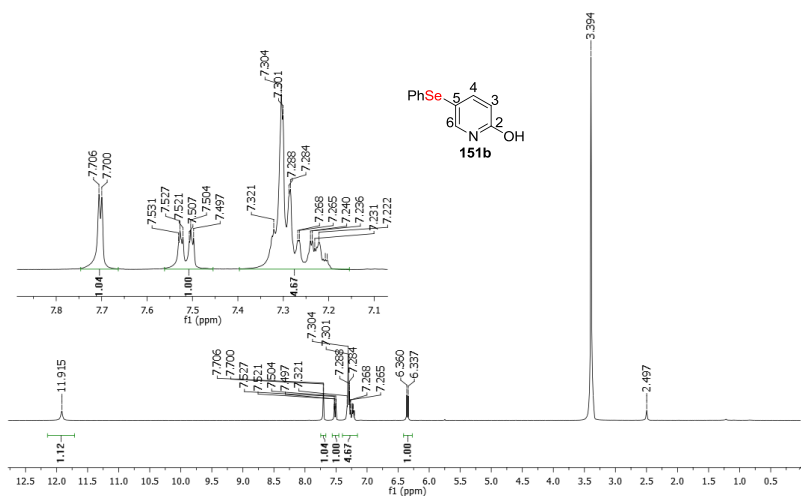
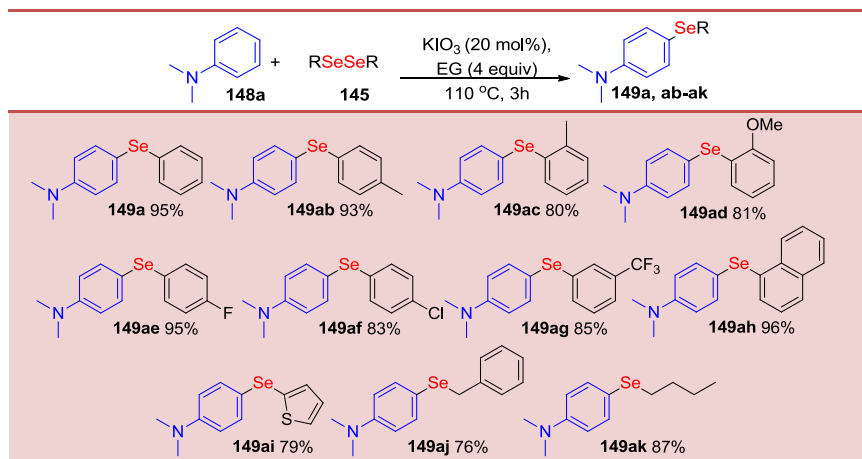


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H do composto o **151b** ($\text{DMSO-}d_6$, 400MHz).

No espectro, é visível o sinal em 12 ppm referente ao hidrogênio do grupo $-\text{OH}$, que troca com D_2O , um duplete em 7,70 ppm com $J = 2.4$ Hz, pequeno, devido ao acoplamento a longa distância relativo ao hidrogênio do carbono **C6** da piridina. Em 7,50 ppm, um duplo duplete pertencente ao hidrogênio do carbono **C4** com constantes de

acoplamento no valor de $J = 2,4$ Hz e $J = 9,2$ Hz e um duplete em 6,30 do hidrogênio relativo ao carbono **C3** constante de acoplamento no valor de $J = 9,2$ Hz.

Visto que este novo método abrange uma gama de substratos, resolveu-se investigar quais efeitos outros tipos de disselenetos diorganilados **145**, com diferentes características, tem frente a este sistema. Para isso utilizou-se a *N,N*-dimetilaniлина **148a** como padrão. (Esquema 44)



Esquema 44. Escopo da reação utilizando diferentes disselenetos **145**

Comprova-se que este sistema também funciona para diferentes disselenetos utilizados. Interessante ressaltar que tanto para disselenetos contendo grupos doadores de elétrons ($\text{R} = \text{Me}$, OMe) como para retiradores de elétrons ($\text{R} = \text{F}$, Cl , CF_3), assim como grupos volumosos como o 1-naftil, houve a formação dos produtos monosselenilados em bons a excelentes rendimentos, o que comprova a sensibilidade e a tolerância deste protocolo aos efeitos estéricos e eletrônicos destes substituintes. Exemplo disso é a fraca influência em substituintes na posição *orto*-aril disselenetos em comparação com seus respectivos *para*-derivados (**149ab** vs **149ac**). Além disto, este sistema funcionou bem com o disseleneto de dibenzila **145aj** e disseleneto de *n*-dibutila **145ak**, resultando nos compostos benzilados **149aj** e *n*-butilado **149ak** em rendimentos de 76% e 87% respectivamente. Este resultado é importante, visto que grupos alquílicos geralmente não fornecem os produtos na ativação da ligação $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$. Outro resultado interessante é

o produto **149ai**, formando o composto na ligação **C2** do tiofeno e com 79% de rendimento.

Como caracterização, utilizou-se o composto **149ag**, reação da *N,N*-dimetilaniлина **148 a** com a disseleneto **145g**. (Figura 19)

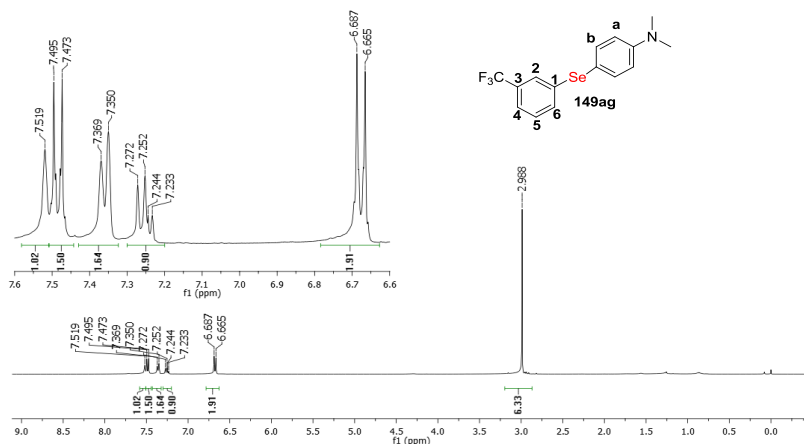
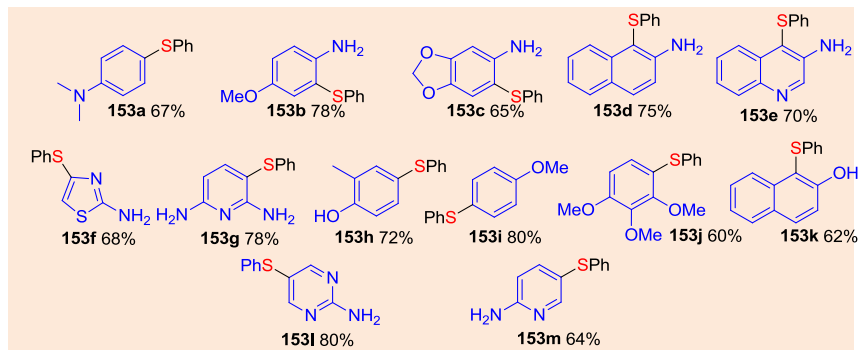
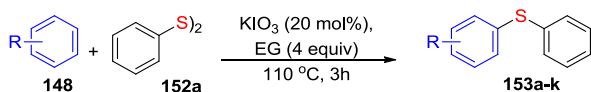


Figura 24. Espectro de RMN de ¹H do composto **149ag**. (CDCl₃, 400MHz)

No espectro de RMN de ¹H, podemos visualizar um simpleto em 3ppm referente aos 6 hidrogênios do grupo *N,N*-dimetil. Um duplete em 6,7ppm e $J = 8,8$ Hz referente aos dois hidrogênios relativos **a** da *N,N*-dimetilaniлина, seguido de um duplo-duplete, relativo a um hidrogênio ligado ao carbono de número 5. Em 7,4 ppm, os dois hidrogênios correspondentes aos carbonos **C4** e **C6**. Por fim, em 7,5 ppm e $J = 8,8$ Hz destaca-se os outros dois hidrogênios **b** da *N,N*-dimetilaniлина, juntamente com um simpleto também em 7,5 ppm referente ao hidrogênio do carbono **C2**.

O sucesso do protocolo utilizando KIO₃ como catalisador na formação da ligação C-Se através da ativação da ligação C(sp²)-H motivou-nos a estender este método, usando diversos arenos **148** e heteroarenos **150**, biologicamente relevantes na literatura, na presença do dissulfeto de difenila **152** como agente de acoplamento para o acesso a monossulfetos assimétricos **153**, conforme Esquema 45.



Esquema 45. Escopo da reação na presença do dissulfeto **152a**

Todos os produtos foram sintetizados em rendimentos que variaram de 60–80%. Particularmente, arenos bicíclicos, como a 2-naftilamina **153d**, a 3-aminoquinolina **153e** e 2-naftol **153k** fornecem os correspondentes produtos em bons rendimentos. Em comparação com a reação na presença de disselenetos **145**, a metodologia apresenta efeitos similares aos observados para os correspondentes selenetos **149**, porém os produtos de acoplamento se dão em rendimentos mais baixos. Uma explicação para este rendimento menor pode ser explicado pela maior força de ligação S-S do dissulfeto de difenila comparado ao seu respectivo disseleneto.

Como exemplo de caracterização da reação com dissulfeto de difenila, temos o espectro de RMN de ^1H da reação do 1,2,3-trimetóxi-benzeno **153j**. (Figura 25)

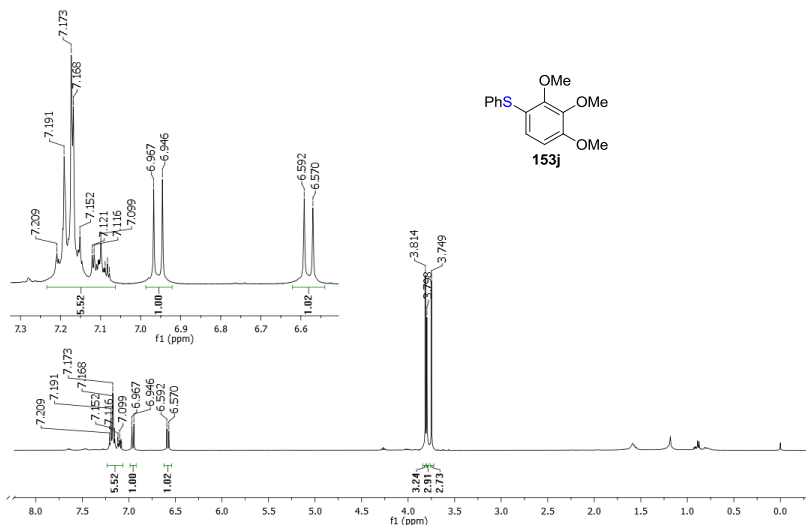
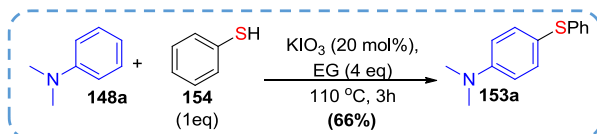


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do composto **153j**. (CDCl_3 , 400MHz)

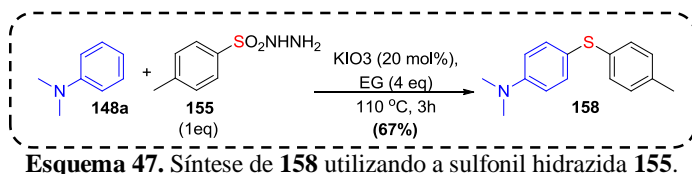
No espectro, podemos destacar os três simpletos em 3,75, 3,79 e 3,81 ppm relativos a 3 hidrogênios cada, referentes ao sinais das metoxilas, um duplete em 6,6 ppm e com constante de acoplamento de $J = 8,8$ Hz relativo a um hidrogênio, que está ligado *orto*- ao carbono da metoxila, e em 7 ppm relativo ao outro hidrogênio do carbono *orto*- ao carbono do sulfeto e com constante de acoplamento de $J = 8,8$ Hz.

Extendendo a metodologia na presença de outros agentes sulfenilantes nas condições previamente estabelecidas, testou-se a reação mantendo como substrato padrão a *N,N*-dimetanilina **148a** e utilizando o tiofenol **154** (1 eq.). Felizmente, a reação mostrou-se eficaz e o produto é formado com o mesmo rendimento.



Esquema 46. Síntese de **153 a** na presença do tiol **154**.

A sulfonilhidrazida **155** também foi utilizada como agente de sulfenilação para obtenção do composto **158**. Aplicando as condições já otimizadas, o produto de acoplamento entre a sulfonil hidrazida **155** e a *N,N*-dimetilaniлина **148a** é formado em 67% de rendimento. (Esquema 47)



Para exemplo de caracterização da formação dos compostos de enxofre na presença de outros agentes sulfenilantes segue abaixo o espectro de RMN de ^1H do produto **158**. (Figura 26)

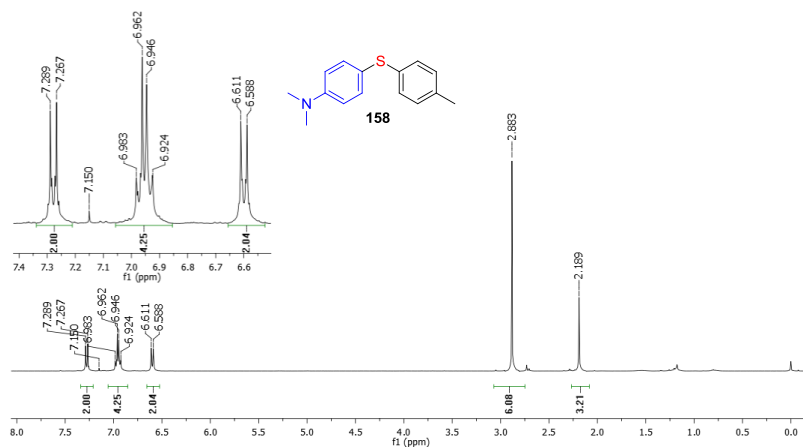


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do composto **158**. (CDCl_3 , 400MHz)

No espectro, destaca-se a presença de um simpleto em 2,2 ppm correspondente a 3 hidrogênios referente a metila que está ligada diretamente no anel, seguido de outro simpleto em 2,8 ppm e 6 hidrogênios referente ao *N,N*-dimetil. Em campo mais baixo, em 6,6 ppm com $J = 9,2$ Hz, os dois hidrogênios referentes ao sistema **ab** da

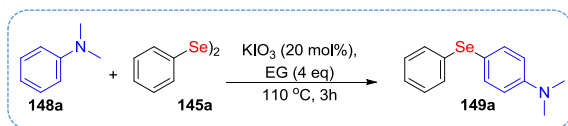
N,N-dimetilnilina, seguido dos quatro hidrogênios em 6,9 ppm do anel proveniente da sullfonilhidrazida. Por fim, os dois hidrogênios em 7,1 ppm com $J = 9,2$ Hz relativos ao sistema **ab**, da *N,N*-dimetilnilina.

Portanto, pode-se considerar este método versátil, sendo aplicável a vários agentes sulfenilantes. Porém, como os dissulfetos diorganilados são reagentes de maior simplicidade no manuseio, inodoros e de menor custo, estes aparecem como melhores opções como fonte de enxofre.

4.1.5 *Reação em larga escala*

Um dos maiores problemas relatados em síntese orgânica é o fato de muitas metodologias empregadas na construção de uma gama de compostos funcionarem somente em escalas pequenas, porém quando se expande para uma escala maior a reação não fornece ou o produto desejado é sintetizado em rendimentos inferiores.

No intuito de verificar a robustez do método, a reação foi conduzida em diferentes escalas (Figura 22, até 5 mmol). Foi empregada a condição previamente otimizada (ver tabela 1, página 59) utilizando como substrato padrão a *N,N*-dimetilnilina **148a** e o disseleneto **145a**. Para estudo, foi variado a quantidade de *N,N*-dimetilnilina de, 0,25 mmol, 1 mmol, 2,5 mmol e 5 mmol. Como desejado, as reações obtiveram o produto desejado sem perda significativa de rendimento. Portanto, este procedimento pode ser considerado um método robusto para a síntese de monocalcogenetos em larga escala.



Esquema 48. Reação realizada em diferentes escalas.

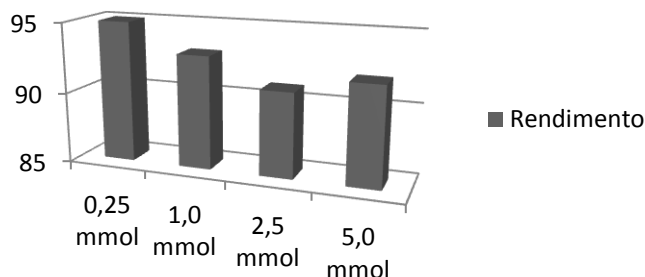


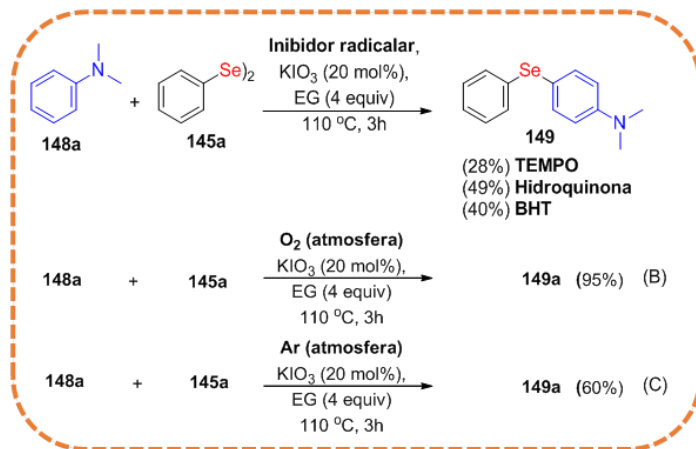
Figura 27. Resultados para as reações em diferentes escalas.

Pode-se mencionar baseado nos experimentos de mostrados acima (Figura 27), que este método pode ser usado como um meio para a síntese de compostos de relevância biológica e para aplicações em ciências de materiais.

4.1.6 *Investigação do mecanismo reacional*

Tendo em vista que a reação de acoplamento entre calcogenetos de organofila e arenos via ativação da ligação $C(sp^2)-H$ na presença de na presença de KIO_3 não é bem compreendida, experimentos de controle foram projetados na tentativa de investigar o possível mecanismo de reação.

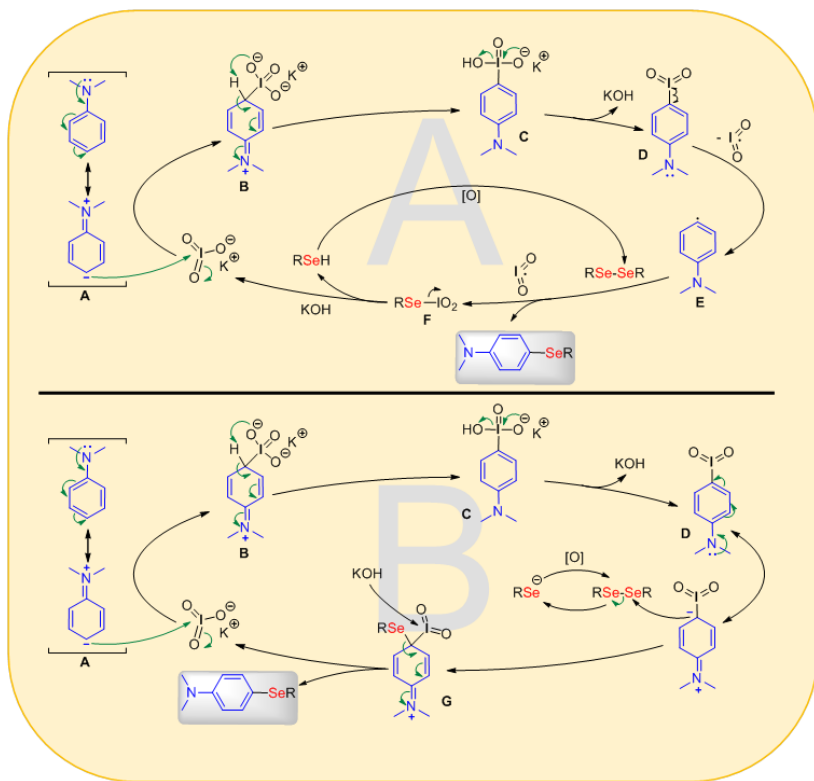
Baseado em publicações previamente reportadas^{3b, 15e, 103, 113}, na qual o iodo molecular e o próprio KIO_3 são utilizados como catalisadores para diversos tipos de transformações, imaginava-se que a reação possuiria a mesma característica e por isso procederia via mecanismo iônico e, portanto, inibidores de radical não teriam influência na reação. Porém, isto não ocorre, visto que os rendimentos da reação tiveram um decréscimo frente aos inibidores, indicando assim que um intermediário radicalar pode estar envolvido no processo para a geração do composto **149a**.



Esquema 49. Investigação do mecanismo reacional

Portanto, foi proposto dois possíveis mecanismos de reação, que podem estar ocorrendo simultaneamente conforme ilustrado no esquema 50, visto que os inibidores de radical não suprimiram totalmente a formação do produto **149**.

Primeiramente, no esquema 50A, um ataque nucleofílico da espécie **A** ao KIO_3 resulta na espécie **B**, que por sua vez, através de uma transferência de próton intramolecular leva a formação de **C**, e subsequente liberação de KOH conduz ao intermediário **D**. Após, a partir de uma quebra homolítica forma as espécies radiculares **E** e IO_2^- . Na presença do disseleneto, a espécie **E** reage com o mesmo formando o produto desejado e também **F**, que reage com o KOH regenerando o respectivo catalisador (KIO_3) e também o selenol (RSeH). Por fim, o selenol é oxidado pelo ar atmosférico regenerando assim o disseleneto (por este motivo apenas meio molar equivalente do dicalcogeneto é necessário).



Esquema 50. Mecanismo proposto.

No segundo caso, esquema 50B, o mecanismo se dá por um caminho totalmente iônico, no qual a espécie **D** realiza um ataque nucleofílico no disseleneto, gerando a espécie **G**, com subsequente formação do anion selenolato, que por fim, na presença de KOH, forma o produto desejado e regenerando o catalisador novamente.

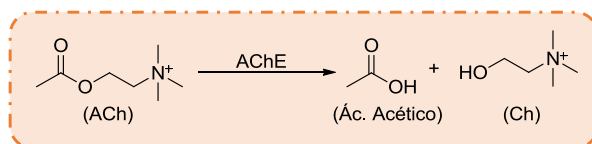
Diante dos resultados obtidos, tanto na presença quanto ausência de supressores de radical, podemos deduzir que a reação ocorre predominantemente via radicalar, fato este que mesmo na presença de um excesso de 4 equivalentes do supressor radicalar ela ainda ocorre, porém num rendimento baixo. Desta forma um mecanismo iônico competitivo estaria ocorrendo em velocidade bem menor, haja vista, que no mesmo intervalo de tempo, na ausência do supressor de radical a reação ocorre em rendimento de 90% aproximadamente, enquanto na

presença do supressor de radical, o rendimento é de apenas 30%. Isto evidencia que a reação radicalar ocorre em uma taxa de aproximadamente três vezes maior que a iônica.

4.1.7 *Atividade biológica*

O mal de Alzheimer é uma das enfermidades, dentre as diversas existentes no mundo, em que ainda não possui cura, de caráter neurodegenerativo e que se agrava ao longo do tempo. Entretanto, possui tratamento. No Brasil destacam-se o uso de antidepressivos (Sertralina, Nortriptilina e a Trazodona), ansiolíticos (Clorpromazina), antipsicóticos (Olanzapina e Risperidona), Memantina e por fim os inibidores da colinesterase (Donepezila e Galantamina).¹¹⁴

Fármacos inibidores da colinesterase inibem a ação da enzima acetilcolinesterase (AChE), responsável pela finalização da transmissão dos impulsos nervosos nas sinapses colinérgicas pela hidrólise do neurotransmissor acetilcolina (ACh), neurotransmissor envolvido diretamente nos processos cognitivos e de memória.¹¹⁵ Em pessoas com o mal da doença possuem níveis muito baixos de acetilcolina e estes fármacos acabam por inibir a AChE de destruir a Ach. (Esquema 51)



Esquema 51. Hidrólise da ACh promovida pela AChE.

A Galantamina (Figura 28), por sua vez, é um dos quatro fármacos inibidores da AChE liberados pela “Food and Drug Administration” (FDA) para o tratamento de Alzheimer e usado como fármaco padrão para testes de potenciais compostos inibidores da AChE.

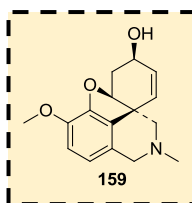


Figura 28. Estrutura da Galantamina 159.

Com o interesse de desenvolver outros agentes terapêuticos para o combate da doença de Alzheimer, alguns dos compostos sintetizados neste trabalho, em colaboração com outro grupo de pesquisa foram testados para a ação inibitória frente a acetilcolinesterase (AChE). Adotando o método de Ellmann¹¹⁶, que consiste em um método fotométrico para a determinação da atividade da acetilcolinesterase em extratos de tecidos e suspensão celular, foram obtidos os seguintes resultados de IC₅₀ comparados com o da Galantamina (fármaco padrão) e mostrados na tabela 2.

Tabela 2. Concentração inibitória de 50% (IC₅₀) para AChE dos compostos sintetizados.

Entrada	Compostos	Inibição da Acetilcolinesterase ^a IC ₅₀ (μM)±SEM	Entrada	Compostos	Inibição da Acetilcolinesterase ^a IC ₅₀ (μM)±SEM
1.	149a	12.76±0.96 *	11.	148a	33.07±0.89 *
2.	149k	7.90±0.53 *	12.	148k	23.90±2.24 *
3.	149p	7.20±0.27 *	13.	148p	38.36±1.17 *
4.	149w	8.16±0.33 *	14.	148w	25.60±0.44 *
5.	149z	6.95±0.20 *	15.	148z	36.20±1.85 *
6.	151b	7.60±0.30 *	16.	150c	27.10±1.06 *
7.	151f	8.88±0.21 *	17.	150f	25.08±0.50 *
8.	151g	10.67±0.50 *	18.	150g	22.44±1.68 *
9.	151i	9.59±0.31 *	19.	150i	27.47±1.31 *
10	Galantamina	11.34±0.97	20	153a	16.52±0.67 *

^aOs compostos foram testados na faixa de 5-50 μM. Resultados expressos em 50% da concentração de inibição (IC₅₀) da AChE. Média ± SEM de n = 3 experimentos realizados em duplicata. Dados foram analisados por análise de variância unidirecional (ANOVA), seguido pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Representa diferença significativa da Galantamina em p < 0.05.

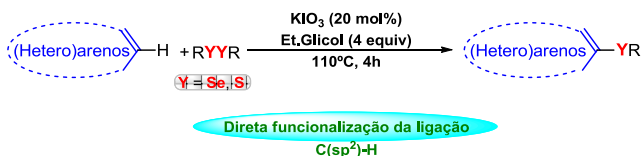
Os resultados para todos os monosselenetos assimétricos testados (entradas 1-9) apresentaram uma alta porcentagem de inibição da AChE. Estes dados demonstram que quase todos os compostos são mais ativos do que a Galantamina. Compostos contendo grupamentos -NH₂ ou -OH na posição *orto*- ao selênio revelaram-se os mais ativos (**149k**, **149p**, **149w**, **149z**) e exibiram uma alta inibição frente a AChE. Para comprovar o efeito destes compostos, foram realizados todos os testes com os respectivos materiais de partida (**148k**, **148p**, **148w**, **148z**) (entradas 11-19) e para todos mostraram-se uma baixa eficiência de inibição.

Com o sucesso dos resultados obtidos para os compostos monoselenilados, resolveu estender o estudo também ao derivado sulfonilado **153a**, isostérico ao selênio **149a**. (entrada 20) Entretanto, mesmo possuindo um valor aceitável de inibição da AChE, está abaixo

do resultado do composto **148a** e também da Galantamina, mas ainda assim melhor que o seu respectivo material de partida **148a** (entrada 11).

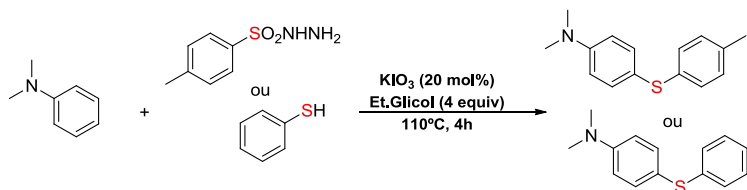
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- ✓ Foi desenvolvida uma nova metodologia, eficiente e menos nociva ao ambiente (Química verde) para a síntese direta de novos organocalcogenetos através do acoplamento de arenos via ativação da ligação $C(sp^2)$ -H com dicalcogenetos de organoíla, em bons a ótimos rendimentos.



Esquema 52. Síntese de calcogenetos assimétricos utilizando Disselenetos e dissulfetos diorganilados.

- ✓ A utilização do KIO_3 como catalisador se mostrou um ótimo substituto para a síntese destes compostos, que normalmente se utilizam catalisadores metálicos, iodo e outros catalisadores considerados tóxicos.
- ✓ A reação tolera diferentes substratos, com diversos grupos funcionais, tanto retiradores como doadores de elétrons, tornando a metodologia eficiente.
- ✓ Devido aos excelentes resultados frente a estes substratos, a metodologia também foi aplicada a outros disselenetos, obtendo bons rendimentos.
- ✓ Com o intuito de formar derivados isostéricos aos compostos monoselenilados, foi empregada esta metodologia também frente a dissulfetos, resultando em bons rendimentos, mostrando como a metodologia é versátil frente a diversas fontes de calcogênio.
- ✓ Com o sucesso da reação se estendeu esta metodologia para outras fontes de enxofre, como o tiol e a sulfonil hidrazida, também em bons rendimentos.



Esquema 53. Síntese de monossulfetos assimétricos na presença de tiol ou sulfonil hidrazida como agentes sulfenilantes

- ✓ Estes compostos, em colaboração, foram testados como inibidores da acetilcolinesterase, com resultados satisfatórios, na qual todos possuíram uma alta inibição da AChE, comparado a Galantamina, fármaco padrão usado para esta inibição.
- ✓ Devido aos resultados, este trabalho resultou em um artigo numa importante revista científica, Asian Journal of Organic Chemistry, v. 7, i. 9, p.1819-1824, 2018.

6 CONCLUSÃO

Analisando os resultados obtidos deste trabalho frente aos objetivos propostos, pode-se relatar algumas considerações frente a pesquisa desenvolvida.

Foi desenvolvida uma nova metodologia para a preparação de monosselenetos assimétricos, utilizando um sal inorgânico como catalisador, e um solvente de menor toxicidade tornando o método mais adequado aos conceitos da química verde.

Este processo foi realizado com diversos tipos de substratos arílicos (anilinas, fenóis, naftóis e naftilaminas) tanto quanto (hetero)arenos (piridinas, pirimidinas, tiazolinas) tendo rendimentos de moderados a excelentes.

Devido ao sucesso desta reação, foram preparados análogos de enxofre, sob as mesmas condições estabelecidas, mantendo bons rendimentos, o que mostra a abrangência do método.

Para demonstrar a robustez do método, foi realizado este processo em escala de até 5 mmol, no qual mostrou-se eficiente, sem perda significativa de rendimento.

Alguns destes compostos sintetizados foram avaliados biologicamente frente a inibição da enzima Acetilcolinesterase (AChE), e estes estudos iniciais mostraram que comparados com o fármaco padrão (Galantamina), os compostos possuem alto valor de inibição da AChE.

Como última colocação, este trabalho relatado nesta tese resultou na publicação de um artigo em um periódico de nível internacional (*Asian Journal of Organic Chemistry*, v. 7, i. 9, p.1819-1824, 2018).

7 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os materiais utilizados neste projeto foram obtidos de fontes comerciais (Sigma Aldrich, Merck, Synth, Nuclear).

Iodato de Potássio (99,997 %) foi obtido através de colaboração com laboratório 304 do professor Antônio Luiz Braga.

Para a purificação dos compostos foi usada como fase estacionária sílica gel de granulação -70 a +230 mesh, de 60 angstroms da marca Alpha Aesar. Os solventes utilizados para a realização das colunas foram o hexano e o acetato de etila, todos em qualidade PA.

As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica gel da marca Macherey-Nagel (DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV₂₅₄, 0,20mm de espessura). Como reveladores de CCD, os métodos utilizados foram a luz ultravioleta, tingido com vapor de iodo ou pulverizado em solução acidificada de vanilina, seguido de aquecimento a 110°C

Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, relativos ao TMS (0,00 ppm) ou ao CDCl₃ (7,27 ppm) para RMN de ¹H e 77,00 ppm para RMN de ¹³C). As amostras foram secas em um Kugelrohr, da empresa BUCHI, modelo TO-51.

Os pontos de fusão foram realizados em um aparelho da empresa Micro Químicos, modelo MQAPF-301.

As análises dos compostos foram realizadas a partir da central de análises do departamento de química, nos seguintes equipamentos:

- Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ¹H e de ¹³C, HMBC, COSY): BRUKER AC200F (200MHz e 50MHz) e BRUKER AC400 (400Mhz e 101Mhz) usando como solventes CDCl₃ e DMSO-*d*₆
- Infravermelho (IV): BRUKER FT-IR Alfa, utilizando pastilhas de KBr para sólidos e líquidos.
- Espectro de massas de alta resolução (EM): Aparelho micrOTOF Q-II da empresa Bruker Daltonics, encontrado no Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME), equipado com seringa automática (KD Scientific) para injeção de amostras. O espectrômetro de massas ESI-QTOF MS foi operado em modo íon positivo, em fluxo constante de $\mu 4 \geq L/min$, utilizando como solvente acetonitrila grau LCMS. Os dados foram processados em software Bruker Data analysis versão 4.0

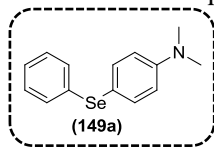
8 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

8.1 Procedimento experimental para a síntese de calcogenetos assimétricos via funcionalização da ligação C-H

A uma mistura do apropriado areno (**148**, **150**) (0,25 mmol), do dicalcogeneto (**145**, **152**) (0,125 mmol), KIO₃ (20 mol%, 11 mg) e 4 equiv. de etilenoglicol (1 mmol, 62 mg) foram adicionados em um tubo de ensaio e deixados sob agitação em sistema aberto por 3 horas. Após, a mistura é dissolvida em acetato de etila (10 ml), lavados com solução saturada de cloreto de sódio (BRINE) (3 x 10 ml). Os extratos orgânicos são combinados, secos com sulfato de sódio (Na₂SO₄) e evaporados. O produto é purificado em uma coluna cromatográfica tendo sílica gel como fase estacionária e uma mistura de Hexano:AcOEt (99:1) como eluente.

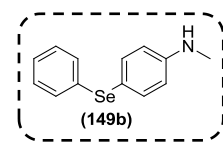
8.1.1 *N,N*-Dimetil-4-(fenilselenil)anilina (**149a**)

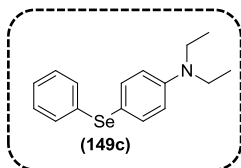
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando *N,N*-dimetil-anilina **148a** (0,25 mmol, 30 mg), disseleneto de difenila **145a** (0,125 mmol, 39 mg). Rendimento: 95% (64 mg); sólido branco; p.f: 37 - 38°C (Lit^{3b} : 35-38°C); RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ = 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,11 (dd, *J* = 24,7, 7,2 Hz, 5H); 6,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 2,83 (s, 3H); RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 150,39; 137,00; 134,51; 129,68; 128,89; 125,71; 113,61; 113,09; 40,18; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3067; 1589; 1503; 1360; 1193.



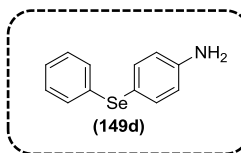
8.1.2 *N*-Metil-4-(fenilselenil)anilina (**149b**)

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando *N*-metilanilina **148b** (0,25 mmol, 27 mg), disseleneto de difenila **145a** (0,125 mmol, 39 mg). Rendimento: 90 % (60 mg); sólido marrom; p.f: 38 - 40°C (Lit^{109c}: 41 - 41,5°C); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,32 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,27 - 7,10 (m, 3H); 6,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 2,87 (s, 3H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 30,39; 76,68; 77,32; 110,54; 113,20; 125,75; 128,92; 129,72; 134,50; 137,23; 149,50; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3420; 2925; 1595; 1503; 1317; 1181.

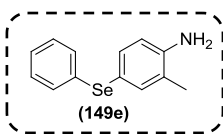


8.1.3 *N,N*-Dietil-4-(fenilselenil)anilina (**149c**)

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando *N,N*-Dietilanilina **148c** (0,25 mmol, 37 mg), disseleneto de difenila **145a** (0,125 mmol, 39 mg). Rendimento: 80% (60 mg); óleo marrom; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,36 – 7,23 (m, 2H); 7,23 – 7,05 (m, 3H); 6,61 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 3,35 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H); 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 147,95; 137,42; 134,79; 129,70; 128,95; 125,73; 112,48; 112,29; 44,31; 12,49; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 2969; 1588; 1501; 1268; 1195; 807.

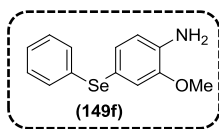
8.1.4 4-(fenilselenil)anilina (**149d**)

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando anilina **148d** (0,25 mmol, 25 mg), disseleneto de difenila **145a** (0,125 mmol, 39 mg). Rendimento: 75% (46 mg); sólido creme; p.f: 88 - 90 °C (Lit^{109c} 92 - 93 °C) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,39 – 7,29 (m, 2H); 7,26 – 7,13 (m, 3H); 6,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 3,82 (s, 2H, NH_2); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 146,79; 137,05; 134,04; 130,10; 128,99; 125,99; 116,39; 115,98; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3445; 3347; 2922; 1615; 1489; 1289; 1117.

8.1.5 2-metil-4-(fenilselenil)anilina (**149e**)

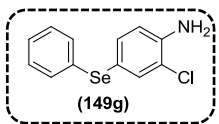
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando 2-metil-anilina (*o*-toluidina) **148e** (0,25 mmol, 27 mg), disseleneto de difenila **145a** (0,125 mmol, 39 mg). Rendimento: 90% (60 mg); sólido marrom; p.f: 55 - 56°C (Lit^{3b}: 56 - 59°C) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 – 7,15 (m, 3H); 7,15 – 6,96 (m, 3H); 6,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 3,31 (s, 2H, NH_2); 2,05 (s, 3H); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 145,18; 138,05; 134,90; 134,31; 130,00; 129,03; 125,94; 123,44; 115,75; 17,21; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3483; 3390; 2925; 1619; 1486; 1287; 1146.

8.1.6 2-metóxi-4-(fenilselenil)anilina (149f)



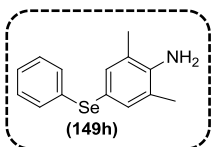
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando 2-metóxi-anilina (o-anisidina) **148f** (0,25 mmol, 31 mg), disseleneto de difenila **145a** (0,125 mmol, 39 mg). Rendimento: 82% (57 mg); óleo marrom; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (m, 2H); 7,23 – 7,10 (m, 3H); 7,08 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H); 7,04 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 6,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 147,46; 136,86; 134,22; 129,87; 129,21; 129,01; 125,95; 117,87; 115,76; 115,30; 55,60; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3473; 3377; 2925; 1611; 1501; 1283; 1223; 736; EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NOSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 280,0241; encontrado: 280,0239.

8.1.7 2-cloro-4-(fenilselenil)anilina (149g)



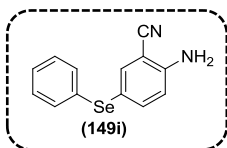
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando 2-cloroanilina **148g** (0,25 mmol, 32 mg), disseleneto de difenila **145a** (0,125 mmol, 39 mg). Rendimento: 60% (42 mg); sólido marrom; p.f: 50 - 52°C (lit^{3b}: 51 - 54°C); RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 7,27 – 7,12 (m, 6H); 6,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 4,26 (s, 2H); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : 142,11; 135,01; 133,95; 132,13; 129,64; 128,12; 125,45; 118,51; 116,01; 115,40; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3479; 3383; 2925; 1615; 1484; 1295; 813; 736.

8.1.8 2,6-dimetil-4-(fenilselenil)anilina (149h)

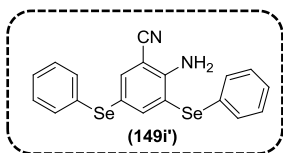


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando 2,6-Dimetilanilina **148j** (0,25 mmol, 30 mg), disseleneto de difenila **145a** (0,125 mmol, 39 mg). Rendimento: 73% (58 mg); óleo amarelado; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 – 7,29 (m, 2H); 7,28 (d, $J = 0,5$ Hz, 2H); 7,19 (tdd, $J = 9,0, 5,7, 4,2$ Hz, 3H); 3,73 (s, 2H); 2,19 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 143,30; 135,84; 134,39; 129,78; 128,89; 125,74; 122,63; 115,26; 17,34; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3481; 3396; 2925; 1619; 1476; 1285; 1113; 1021; 873; 734; EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 278,0448; encontrado: 277,0363.

8.1.9 2-amino-4-(fenilselenil)benzonitrila (149i) e 2-amino-3,5-bis(fenilselenil)benzonitrila (149i')

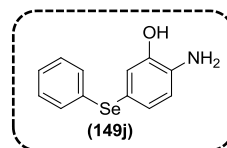


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando 2-aminobenzonitrila **148i** (0,25 mmol, 30 mg), disseleneto de difenila **145a** (0,125 mmol, 39 mg). Rendimento: 75% (53 mg); óleo alaranjado; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19 – 7,46 (m, 3H); 7,34 – 7,23 (m, 4H); 6,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 4,54 (s, 2H, NH_2); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 149,43; 140,75; 138,58; 132,14; 131,31; 129,32; 126,99; 117,00; 116,75; 116,10; 97,08; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3457; 3361; 2217; 1663; 1489; 1258; EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Se}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 275,0087; encontrado: 274,0005.



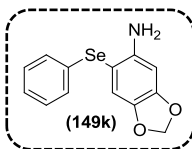
Rendimento: 10% (11 mg); sólido amarelo; p.f. = 87 - 89 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H); 7,65 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,47 – 7,17 (m, 10H); 5,17 (s, 2H, NH_2); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 150,53; 148,86; 139,93; 131,55; 130,28; 129,61; 129,41; 127,31; 127,23; 117,03; 116,66; 115,29; 96,97; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3426; 3324; 2223; 1623; 1474; 1240; 1019; 891; 726.

8.1.10 2-amino-4-(fenilselenil)fenol 149j



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando 2-aminofenol **148j** (0,25 mmol, 27 mg), disseleneto de difenila **145a** (0,125 mmol, 39 mg). Rendimento: 68% (45 mg); óleo marrom; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,76 – 7,27 (m, 7H); 6,46 (d, $J = 22,9$ Hz, 2H); 5,15 (br, NH_2); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 145,71; 129,58; 129,02; 128,78; 128,48; 127,41; 125,29; 116,01; 104,14; 100,84; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3406; 3214; 2955; 1591; 1203; 1030; 848.

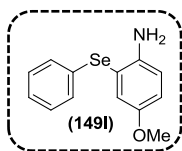
8.1.11 6-(fenilselenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (149k)



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando a 3,4-metilenodioxianilina **148k** (0,25 mmol, 34 mg), disseleneto de difenila **145a** (0,125 mmol, 39 mg).

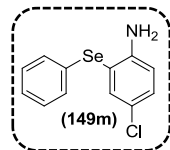
Rendimento: 72% (52 mg); sólido marrom; p.f.: 70 - 71°C (Lit^{103b}: 68 - 70°C); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 - 7,09 (m, 5H); 7,04 (s, 1H); 6,39 (s, 1H); 5,89 (s, 2H); 4,16 (s, 2H, NH₂); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 150,26; 144,55; 140,32; 132,31; 129,18; 128,82; 126,04; 117,01; 102,33; 101,01; 96,90; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3455; 3355; 2922; 1721; 1470; 1219.

8.1.12 4-metóxi-2-(fenilselenil)anilina (149l)



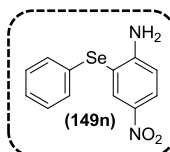
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando 4-metóxi-anilina (*p*-anisidina) **148l** (0,25 mmol, 31 mg), disseleneto de difenila **145a** (0,125 mmol, 39 mg). Rendimento: 87% (61 mg); óleo marrom; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,16 (m, 5H); 7,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 6,85 (dd, *J* = 8,7, 2,9 Hz, 1H); 6,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 152,30; 142,42; 131,44; 129,60; 129,30; 126,34; 122,28; 117,76; 116,25; 113,65; 55,88; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3449; 3355; 2927; 1729; 1593; 1491; 1232; 1040; 736; EMAR (ESI⁺): *m/z* calcd. para C₁₃H₁₃N₂OSe [M + H]⁺ 280,0241; encontrado: 280,0233.

8.1.13 4-cloro-2-(fenilselenil)anilina (149m)



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando 4-cloroanilina **148h** (0,25 mmol, 32 mg), disseleneto de difenila **145a** (0,125 mmol, 39 mg). Rendimento: 65% (46 mg); sólido marrom; p.f.: 57 - 58°C (Lit^{103b}: 57 - 60°C) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 7,34 - 7,09 (m, 7H); 6,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 4,28 (s, 2H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 147,03; 137,15; 130,74; 129,78; 129,37; 126,64; 122,49; 115,81; 113,91; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3457; 3357; 2925; 1601; 1474; 1297.

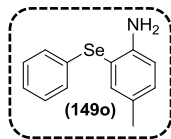
8.1.14 4-nitro-2-(fenilselenil)anilina (149n)



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando 4-nitroanilina **148n** (0,25 mmol, 35 mg), disseleneto de difenila **145a** (0,125 mmol, 39 mg). Rendimento: 62% (45 mg); sólido amarelo; p.f.: 101 - 104°C (Lit^{103b}: 104 - 106°C); RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 8,10 (dd, *J* =

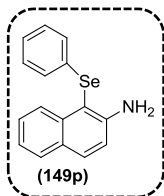
9,0, 2,6 Hz, 1H); 7,46 – 7,10 (m, 5H); 6,75 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 5,07 (s, 2H) ; RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) 154,15; 138,99; 135,19; 130,39; 130,08; 129,91; 127,57; 127,51; 113,51; 112,20; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr) : 3481; 3363; 2922; 1605; 1476; 1301; 1117.

8.1.15 4-metil-2-(fenilselenil)anilina (149o)



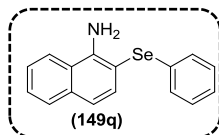
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando 4-metil-anilina (p-toluidina) **148o** (0,25 mmol, 27 mg), disseleneto de difenila **145a** (0,125mmol, 39mg). Rendimento: 72% (48mg); óleo marrom; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.31 – 7.08 (m, 5H), 7.03 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 146.16, 138.59, 131.83, 131.74, 129.31, 129.19, 128.13, 126.08, 115.09, 112.75, 20.09; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr) : 3457, 3361, 2918, 1613, 1493, 1301, 1154, 1021, 813, 734.

8.1.16 1-(fenilselenil)naftalen-2-amina (149o)



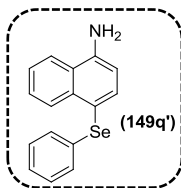
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando a β -naftilamina **148p** (0,25mmol, 36mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 39mg). Rendimento: 77% (58mg); sólido vermelho; p.f.: 74-77°C (Lit¹¹¹: 75-76°C); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 12.0, 8.4$ Hz, 2H), 7.48 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 5H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H, NH_2); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 148.01, 136.86, 131.77, 131.66, 129.16, 128.56, 128.24, 127.68, 126.52, 125.76, 122.45, 117.32, 105.38; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3381, 3300, 2922, 1615, 1475, 1344, 1019, 817, 734.

8.1.17 2-(fenilselenil)naftalen-1-amina (149q), 4-(fenilselenil)naftalen-1-amina (149q') e 2,4-bis-(fenilselenil)naftalen-1-amina (149q'')

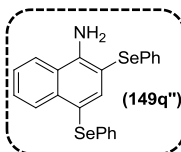


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando a α -naftilamina **148q** (0,25mmol, 36mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 39mg). Rendimento: 15% (12mg);

óleo roxo; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 – 7.74 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 2H), 7.31 – 7.07 (m, 6H), 4.99 (s, 2H, NH_2). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 145.23, 135.08, 134.88, 131.95, 129.24, 129.17, 128.60, 126.80, 126.11, 125.39, 122.97, 121.68, 118.67, 106.99; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr) : 3346, 3361, 3051, 2922, 1603; EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 300,0291; encontrado: 299,0209.

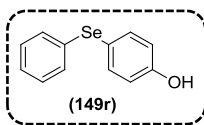


Rendimento: 70% (52mg); óleo roxo; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 – 8.26 (m, 1H), 7.97 – 7.66 (m, 2H), 7.65 – 7.36 (m, 2H), 7.23 – 6.99 (m, 5H), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 144.23, 137.48, 135.65, 134.07, 129.21, 129.19, 129.00, 127.17, 126.71, 125.66, 125.30, 124.27, 121.13, 116.02, 109.71; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3457, 3381, 3053, 2922, 1619, 1474, 1358, 1021, 819, 734; EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 300,0291; encontrado: 299,0208.



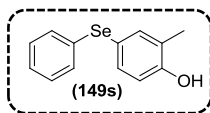
Rendimento: 8% (10mg); sólido roxo; p.f. = 94 – 95 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 – 8.33 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 – 7.72 (m, 1H), 7.63 – 7.41 (m, 2H), 7.30 – 6.96 (m, 10H), 5.19 (s, 2H, NH_2); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 147.09, 145.25, 136.25, 133.71, 131.53, 129.38, 129.34, 129.33, 129.30, 129.02, 127.99, 126.33, 125.83, 123.52, 122.01, 115.75, 106.98; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3459, 3355, 2918, 1601.

8.1.18 4-(fenilselenil)fenol (149r)

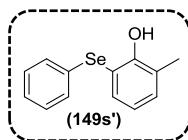


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o fenol **148r** (0,25mmol, 24mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 39mg). Rendimento: 95% (60mg); óleo marrom; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.11 (m, 3H), 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.66 (s, 1H, OH); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 155.83, 136.67, 133.03, 131.62, 130.91, 129.13, 126.48, 119.97, 116.60; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$: 3396, 2925, 1580, 1489, 1260, 1021, 826,734.

8.1.19 **2-metil-4-(fenilselenil)fenol (149s) e 2-metil-6-(fenilselenil)fenol (149s')**

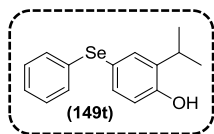


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 2-metilfenol **148s** (0,25mmol, 27mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 39mg). Rendimento: 78% (51mg); óleo marrom; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H, OH), 2.22 (s, 1H); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3); δ 154.13, 137.87, 134.16, 133.22, 130.71, 129.06, 126.32, 125.42, 119.56, 116.0, 15.59; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr) : 3332, 1578, 1491, 1438, 1268, 1117, 1019, 819, 732.

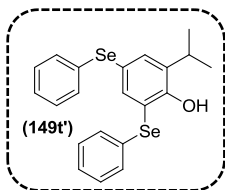


Rendimento: 10% (7mg); óleo vermelho; (Lit¹¹⁵: 29-30°C) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 13.7, 9.2$ Hz, 6H), 6.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H, OH), 2.23 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 154.89, 135.40, 133.38, 130.96, 129.59, 129.40, 129.16, 126.71, 124.69, 120.78, 114.23, 111.04, 16.76; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3410, 2925, 1576, 1460, 1334, 1229, 1021, 848, 732.

8.1.20 **2-isopropil-4-(fenilselenil)fenol (149t) e 2-isopropil-4,6-bis(fenilselenil)fenol 149t'**

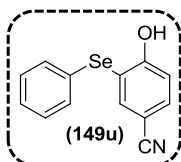


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 2-isopropilfenol **148t** (0,25mmol, 34mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 39mg). Rendimento: 85% (62mg); óleo amarelo; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.14 (m, 6H), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H, OH), 3.19 (sep, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 153.07, 135.89, 133.74, 133.68, 133.36, 130.61, 129.08, 126.28, 119.84, 116.35, 27.08, 22.39; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3538, 2961, 1578, 1476, 1321, 1268, 1079, 1021, 813, 736.



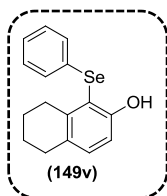
Rendimento: 9% (10mg); óleo marrom; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.25 (m, 8H), 6.72 (s, 1H, OH), 3.31 (dt, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 154.10, 141.25, 135.75, 130.52, 129.80, 129.46, 129.16, 126.95, 126.51, 119.99, 115.99, 28.12, 22.29; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3394, 2961, 1576, 1435, 1232, 1164, 1021, 734.

8.1.21 4-ciano-2-(fenilselenil)fenol (149u)

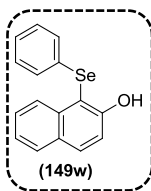


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 4-cianofenol **148u** (0,25mmol, 34mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 30mg). Rendimento: 70% (48mg); sólido amarelo; p.f: 128-129°C; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 6H), 7.06 (s, 1H); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 158.13, 143.12, 139.01, 132.67, 130.07, 128.71, 127.74, 118.02, 116.65, 106.89, 82.47; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3345, 2231, 1576, 1442, 1323, 1242, 1158, 1019, 883, 726.

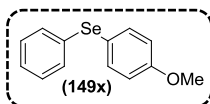
8.1.22 (4a,5,6,7,8,8a-Hexahidronaftalen-1-ol)-2-(fenil)selano (149v)



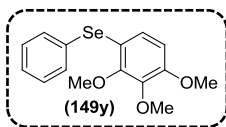
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o (4a,5,6,7,8,8a-Hexahidronaftalen-1-ol) **148v** (0,25mmol, 37mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 30mg). Rendimento: 70% (53mg); óleo vermelho; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.100 (m, 5H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.73 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.75 - 1.56 (m, 4H); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 154.92, 141.81, 132.76, 130.57, 130.04, 129.41, 128.76, 126.37, 115.76, 112.06, 30.73, 29.40, 23.37, 22.75; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3390, 2929, 1591, 1468, 1301, 1203, 1154, 1021, 734.

8.1.23 *1-(fenilselenil)naftalen-2-ol (149w)*

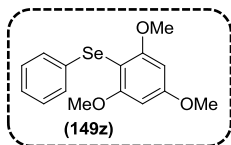
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 2-naftol **148w** (0,25mmol, 37mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 30mg); Rendimento: 82% (63mg); sólido amarelo; p.f.: 75-76°C (Lit¹¹¹: 77-78°C); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.18 – 7.07 (m, 6H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 156.26, 135.83, 132.81, 130.58, 129.47, 129.10, 128.50, 127.94, 126.95, 126.62, 123.80, 116.60, 109.03; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3392, 2925, 1613, 1474, 1433, 1252, 1193, 1019, 822, 734.

8.1.24 *4-(metoxifenil)fenilselano (149x)*

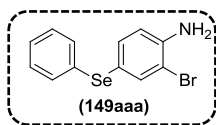
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o anisol **148x** (0,25mmol, 27mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 30mg); Rendimento: 98% (64mg); óleo amarelo; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.30 – 7.14 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 159.74, 136.50, 133.16, 130.86, 129.11, 126.41, 119.90, 115.10, 55.27; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 1591, 1491, 1030, 824, 734.

8.1.25 *2,3,4-(trimetoxifenil)-fenilselano (149y)*

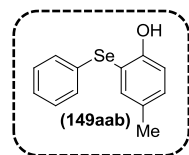
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 1,2,3-trimetóxi-benzeno **148y** (0,25mmol, 42mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 30mg); Rendimento: 93% (75mg); óleo creme; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.50 (m, 2H), 7.35 – 7.19 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 153.62, 152.42, 142.57, 133.55, 130.34, 129.31, 127.47, 127.41, 117.27, 108.47, 60.95, 60.91, 56.10; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 1574, 1478, 1291, 1091, 1011, 917, 848, 738.

8.1.26 **2,4,6-(trimetoxifenil)fenilselano (149z)**

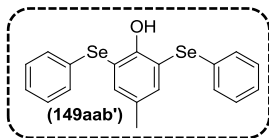
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 1,3,5-trimetóxi-benzeno **148z** (0,25mmol, 42mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 30mg); Rendimento: 85% (69mg); óleo creme; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.04 (m, 3H), 6.21 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 6H); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 162.93, 161.88, 133.54, 128.76, 128.64, 125.22, 92.87, 91.15, 56.25, 55.37; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 1576, 1478, 1336, 1123, 813, 734.

8.1.27 **2-bromo-4-(fenilselenil)anilina 149aaa**

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando 2-bromoanilina **148aaa** (0,25mmol, 32mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 39mg). Rendimento: 75% (61mg); Yellow oil; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.30 – 7.16 (m, 3H), 6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 144.33, 139.11, 135.72, 133.23, 130.63, 129.16, 126.47, 122.19, 117.28, 116.28; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3469, 3377, 2918, 1611, 1476, 1303, 1021, 809, 734; EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrNSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 327,9240; encontrado: 326,9154.

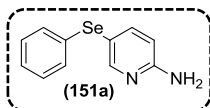
8.1.28 **4-metil-2-(fenilselenil)fenol (149aab) e 4-metil-2,6-bis-(fenilselenil)fenol (149aab')**

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando 4-metilfenol **148aab** (0,25mmol, 27mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 39mg). Rendimento: 70% (46mg); óleo incolor; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) 7.44 (s, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 6H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H, OH), 2.27 (s, 3H); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 154.50, 137.94, 132.90, 130.96, 130.58, 129.57, 129.41, 126.69, 114.76, 114.27, 20.22.; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3418, 2922, 1578, 1482, 1185, 1021, 819, 734.



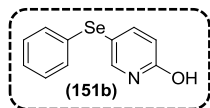
Rendimento: 13% (14mg); sólido marrom; p.f. = 69 – 70 °C; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.42 - 7.39 (m, 4H), 7.33 – 7.21 (m, 6H), 7.18 (s, 2H), 6.70 (s, 1H, OH), 2.17 (s, 3H); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 152.42, 136.31, 132.00, 131.44, 129.87, 129.43, 127.37, 116.12, 20.19; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3338, 1574, 1450, 1236, 1166, 1019, 856, 732.

8.1.29 5-(fenilselenil)piridin-2-amina (151a)



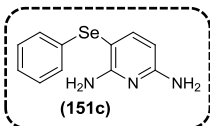
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 2-aminopiridina **150a** (0,25mmol, 24mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 30mg); Sólido amarelo; p.f.: 113-115 °C (Lit: 110-114 °C); Rendimento: 80% (50mg); RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.48 – 8.27 (m, 1H), 8.10 – 7.69 (m, 6H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) 158.06, 152.90, 145.74, 132.87, 130.86, 129.51, 126.94, 113.98, 110.36; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3227, 3102, 2925, 1660, 1460, 1260, 1019, 854, 730.

8.1.30 5-(fenilselenil)piridin-2-ol (151b)



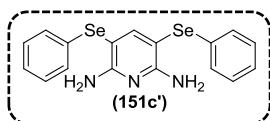
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 2-hidroxipiridina **150b** (0,25mmol, 24mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 30mg); Rendimento: 68% (43mg); sólido branco; p.f. = 161 – 162 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 1H), 7.40 – 7.15 (m, 5H), 6.35 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 162.03, 147.96, 142.92, 132.84, 130.02, 129.96, 127.10, 121.64, 102.69; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3443, 3045, 1646, 1476, 1321, 1250, 1127, 834, 738; EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NOSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 251,9928; encontrado: 251,9922.

8.1.31 3-(fenilselenil)-2,6-diaminopiridina (151c) e 3,5-bis(fenilselenil) 2,6-diaminopiridina (151c')



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 2,6-diaminopiridina **150c** (0,25mmol, 24mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 30mg); Rendimento: 94%

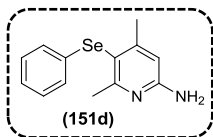
(62mg); sólido amarelo; p.f. = 122 – 124 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.11 (m, 5H), 5.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H, NH_2), 4.44 (s, 2H, NH_2).; RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 159.33, 159.06, 149.01, 132.36, 129.21, 128.56, 126.37, 126.00, 99.10, 97.40.; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3445, 3404, 3336, 3296, 1623, 1458, 1350, 1115, 1019, 791, 734; EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Se}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 266,0118; encontrado: 266,0190



Rendimento: 5% (6mg); sólido marrom; p.f. = 109 – 112 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.46 – 7.06 (m, 10H), 5.16 (s, 4H); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 160.53, 157.48, 132.01, 129.27, 128.75, 126.23, 94.81;

IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3500, 3457, 3390, 3292, 2922, 1586, 1427, 1242, 1021, 732.

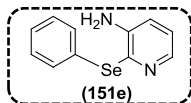
8.1.32 4,6-dimetil-5-(fenilselenil)piridin-2-amina (151d)



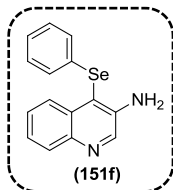
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 4,6-dimetil-2-amino-piridina **150d** (0,25mmol, 31mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 30mg); Rendimento: 78% (55mg); sólido branco; p.f: 65 – 68 °C; RMN

de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (m, 5H), 6.28 (s, 1H), 4.49 (s, 2H, NH_2), 2.54 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 162.07, 157.97, 154.74, 133.22, 129.19, 128.24, 125.5, 114.30, 107.54, 25.77, 23.93.; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3457, 3300, 1639, 1586, 1438, 1211, 1019, 738; EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 278,0322; encontrado: 278,0396.

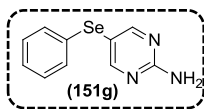
8.1.33 2-(fenilselenil)piridin-3-amina (151e)



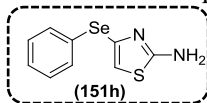
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando a 3-aminopiridina **150e** (0,25mmol, 24mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 30mg); Rendimento: 52% (33mg); sólido amarelo; p.f. = 84 – 85 °C; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (dd, J = 4.4, 1.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 3H), 7.09 (dd, J = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 144.72, 140.33, 138.25, 131.59, 129.88, 129.29, 127.07, 124.34, 121.48; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3430, 3271, 2922, 1605, 1423, 1317, 1254, 1019, 793, 730.

8.1.34 *4-(fenilselenil)quinolin-3-amina (151f)*

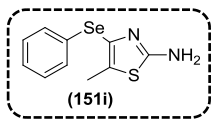
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando a 3-aminoquinolina **150f** (0,25mmol, 36mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 30mg); Rendimento: 99% (74mg) sólido amarelo; p.f: 152 – 153 °C (Lit¹¹¹: 153-154°C); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.41 – 8.15 (m, 1H), 8.15 – 7.89 (m, 1H), 7.68 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.01 (m, 5H), 4.70 (s, 2H) ; RMN de ¹³C: (101 MHz, CDCl₃) δ 142.84, 142.43, 141.92, 131.05, 129.91, 129.55, 129.49, 129.47, 128.18, 126.62, 126.35, 125.51, 114.21; IV $v_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3443, 3331, 2925, 1615, 1460, 1413, 1283, 1146, 1021, 917, 762.

8.1.35 *5-(fenilselenil)pirimidin-2-amina (151g)*

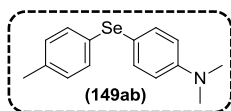
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando a 2-aminopirimidina **150g** (0,25mmol, 24mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 30mg); Rendimento: 65% (41mg) sólido branco; p.f. = 148 – 149 °C (Lit^{3b}:146 – 148 °C); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.23 – 7.08 (m, 3H), 5.43 (s, 1H, NH₂). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 164.09, 162.19, 131.83, 130.72, 129.37, 127.02, 112.65; IV $v_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3314, 3171, 2925, 1656, 1572, 1489, 1019, 936, 795, 742.

8.1.36 *5-(phenylselenanyl)thiazol-2-amine 151h*

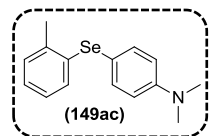
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando a 2-aminotiazolina **150h** (0,25mmol, 25mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 30mg); Rendimento: 74% (47mg) ; Sólido marrom; p.f. = 121 – 122 °C (Lit^{3b}: 120 – 122 °C); RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.18 (m, 6H), 5.47 (s, 2H, NH₂); RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 173.34, 148.22, 133.01, 129.54, 129.35, 126.86, 106.17; IV $v_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3379, 3275, 3069, 2927, 1623, 1515, 1478, 1213, 1066, 1021, 858, 736.

8.1.37 *5-methyl-4-(phenylselenanyl)thiazol-2-amine 151i*

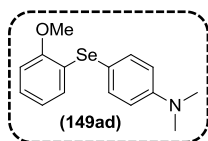
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando a 5-metil-2-aminotiazolina **150i** (0,25mmol, 25mg), disseleneto de difenila **145** (0,125mmol, 30mg); Rendimento: 60% (41mg); Sólido marrom; p.f. = 127 – 130 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 - 7.08 (m, 5H), 5.77 (s, 2H, NH_2), 2.23 (s, 3H); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 170.96, 155.87, 133.10, 129.19, 128.69, 126.32, 99.83, 16.11; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3441, 3279, 3063, 2925, 1631, 1513, 1291, 1105, 1017, 913, 738; EMAR (ESI+): m/z calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{SSe}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 270,9808; encontrado: 270,9804.

8.1.38 *N,N-dimetil-4-(p-tolilselenil)anilina 149ab*

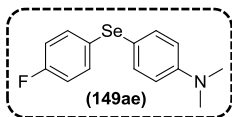
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando N,N-dimetilanilina **148a** (0,25mmol, 30mg), disseleneto de di-p-tolila **145b** (0,125mmol, 42mg); Rendimento: 93% (68mg) ; Sólido amarelo; p.f. = 68 – 69°C (Lit^{3b}: 67 – 69 °C); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.87 (s, 4H), 2.19 (s, 2H); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 150.31, 136.47, 135.84, 130.54, 130.30, 129.78, 114.64, 113.15, 40.29, 20.95; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 2918, 1593, 1503, 1360, 1193, 946, 801.

8.1.39 *N,N-dimetil-4-(o-tolilselenil)anilina 149ac*

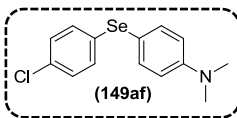
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando N,N-dimetilanilina **148a** (0,25mmol, 30mg), disseleneto de di-o-tolila **145c** (0,125mmol, 42mg); Rendimento: 80% (58mg) ; Óleo amarelo; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 6.97 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.38 (s, 3H); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 150.51, 137.34, 136.87, 135.34, 129.77, 129.29, 126.42, 125.73, 113.30, 112.85, 40.28, 21.58; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 2922, 1593, 1505, 1370, 1193, 1034, 807.

8.1.40 *4-((2-metoxifenil)selenil)-N,N-dimetilanilina 149ad*

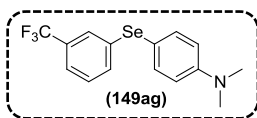
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando N,N-dimetilanilina **148a** (0,25mmol, 30mg), disseleneto de 2-metóxidifenila **145d** (0,125mmol, 46mg); Rendimento: 81% (61mg) ; Sólido amarelo; p.f. = 82 – 84 ° C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.77 – 6.63 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 2.99 (s, 6H); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 155.64, 150.73, 138.45, 128.39, 126.30, 124.59, 121.51, 113.25, 111.09, 109.88, 55.74, 40.25; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 2929, 1593, 1505, 1366, 1236, 1019, 805.

8.1.41 *4-((4-fluorofenil)selenil)-N,N-dimetilanilina 149ae*

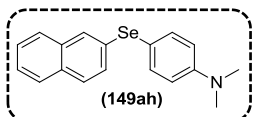
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando N,N-dimetilanilina **148a** (0,25mmol, 30mg), disseleneto de di-4-fluorofenila **145d** (0,125mmol, 44mg); Rendimento: 95% (69mg) ; Sólido amarelo; p.f. = 51 – 52 ° C (Lit^{3b} = 47 – 50 ° C); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.27 (ddd, $J = 9.4, 5.8, 3.1$ Hz, 2H), 6.90 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.96 (s, 6H); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 161.72 (d, $J = 245.4$ Hz), 150.47, 136.58, 132.18 (d, $J = 7.6$ Hz), 128.62 (d, $J = 3.4$ Hz), 116.06 (d, $J = 21.4$ Hz), 114.32, 113.17, 40.26; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 2890, 1588, 1503, 1352, 1211, 1011, 801.

8.1.42 *4-((4-clorofenil)selenil)-N,N-dimetilanilina 149af*

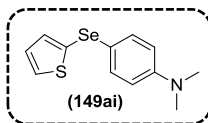
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando N,N-dimetilanilina **148a** (0,25mmol, 30mg), disseleneto de di-4-clorofenila **145f** (0,125mmol, 48mg); Rendimento: 83% (64mg) ; Sólido branco; p.f. = 113 – 115 ° C (Lit^{3b}: 111 – 114 ° C); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.22 – 7.08 (m, 4H), 6.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.97 (s, 6H); RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 150.58, 137.08, 132.95, 131.77, 131.01, 129.00, 128.09, 113.19, 40.24; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 2969, 2927, 1588, 1501, 1268, 1195, 1009, 807.

8.1.43 *N,N*-dimetil-4-((3-(trifluorometil)fenil)selenil)anilina **149ag**

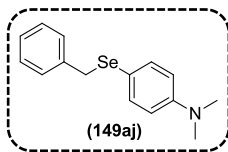
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando *N,N*-dimetil-anilina **148a** (0,25mmol, 30mg), disseleneto de di-3-fluorometilfenila **145g** (0,125mmol, 56mg); Rendimento: 85% (72mg); Sólido marrom; p.f. = 50 – 51 °C (Lit^{3b}: 47 – 50 °C); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (dd, *J* = 9.4, 6.1 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 150.83, 137.45, 136.32, 132.51 (d, *J* = 0.9 Hz), 131.15 (d, *J* = 32.2 Hz), 129.14, 125.86 (d, *J* = 3.8 Hz), 125.19, 122.41 (d, *J* = 3.8 Hz), 113.23, 112.26, 40.18; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 2896, 1591, 1503, 1321, 1156, 1066, 809.

8.1.44 *N,N*-dimetil-4-(naftalen-1-il-selenil)anilina **149ah**

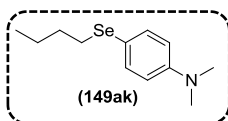
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando *N,N*-dimetil-anilina **148a** (0,25mmol, 30mg), disseleneto de di-(naftalen-2-ila) **145h** (0,125mmol, 51mg); Rendimento: 96% (77mg); Sólido amarelo; p.f. = 120 – 122 °C (Lit^{3b}: 122 – 124 °C); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.68 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 – 7.36 (m, 3H), 6.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 150.52, 136.95, 134.01, 132.01, 131.81, 128.28, 128.15, 128.13, 127.69, 127.08, 126.24, 125.41, 113.85, 113.21, 40.29; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 2884, 1584, 1499, 1362, 1195, 807.

8.1.45 *N,N*-dimetil-4-(tiofen-2-il-selenil)anilina **149ai**

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando *N,N*-dimetil-anilina **148a** (0,25mmol, 30mg), disseleneto de di-(tiofen-2-ila) **145i** (0,125mmol, 41mg); Rendimento: 79% (55mg); Sólido amarelo; p.f. = 53 – 55 °C (Lit^{3b}: 50 – 53 °C); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.36 (dd, *J* = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 5.3, 3.5 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 150.15, 134.30, 133.93, 130.13, 128.08, 127.85, 117.03, 113.03, 40.30; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 2922, 1591, 1501, 1356, 1193, 844.

8.1.46 *N,N*-dimetil-4-(benzilselenil)anilina **149aj**

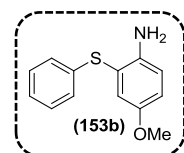
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando *N,N*-dimetilanilina **148a** (0,25mmol, 30mg), disseleneto de dibenzila **145j** (0,125mmol, 43mg); Rendimento: 76% (54mg); Sólido amarelo; p.f. = 59 – 60 °C (Lit¹¹⁹: 58 – 58,5 °C); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.27 – 7.10 (m, 5H), 6.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.95 (s, 6H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 151.4, 139.53, 136.58, 128.78, 128.26, 126.48, 115.60, 112.87, 40.38, 33.47; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 2922, 1591, 1501, 1356, 1193, 807.

8.1.47 4-(*n*-butilselenil)-*N,N*-dimetilanilina **149ak**

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando *N,N*-dimetilanilina **148a** (0,25mmol, 30mg), disseleneto de di-*n*-butila **145k**; Rendimento: 87% (55mg); óleo amarelo; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.62 (dt, *J* = 15.1, 7.4 Hz, 2H), 1.39 (dq, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 149.94, 135.76, 114.90, 112.98, 40.38, 32.37, 29.04, 22.83, 13.55; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 2957, 2927, 1593, 1501, 1352, 1119, 946, 809.

8.1.48 *N,N*-dimetil-4-(feniltio)anilina **153a**

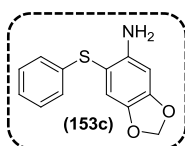
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando *N,N*-dimetilanilina **148a** (0,25mmol, 30mg), dissulfeto de difenila **152a** (0,125mmol, 28mg); Rendimento: 67% (38mg); Sólido amarelo; p.f. = 65 – 66 °C (Lit^{3b}: 67 – 69 °C); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 – 7.00 (m, 5H), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 150.42, 140.12, 135.95, 128.73, 127.03, 125.05, 113.15, 40.43; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 2922, 1593, 1505, 1358, 1193, 944, 813.

8.1.49 4-metoxi-2-(feniltio)anilina **153b**

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando 4-metóxi-anilina (p-anisidina) **148i** (0,25mmol, 31mg), dissulfeto de

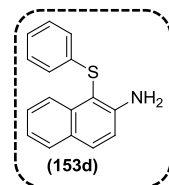
difenila **152a** (0,125mmol, 28mg); Rendimento: 78% (45mg); óleo avermelhado¹²⁰; RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.07 (m, 5H), 7.02 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H); RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 152.41, 142.71, 136.55, 129.03, 126.74, 125.55, 121.00, 118.13, 116.68, 115.46, 55.88; IV $v_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3459, 3353, 1595, 1493, 1232, 1036, 738.

8.1.50 6-(feniltio)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina **153c**



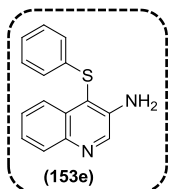
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando a 3,4-metilenodioxianilina **148m** (0,25mmol, 34mg), dissulfeto de difenila **152a** (0,125mmol, 28mg); Rendimento: 65% (40mg); sólido marrom; p.f. = 57 – 60°C; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.13 – 7.01 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.91 (s, NH₂, 2H); RMN de ¹³C: (101 MHz, CDCl₃) δ 150.39, 145.09, 140.33, 137.55, 128.92, 125.92, 125.23, 115.89, 104.30, 101.09, 97.10; IV $v_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3457, 3359, 2900, 1631, 1472, 1256, 1032, 936, 834; EMAR (ESI+): *m/z* calcd. para C₁₃H₁₁NO₂S [M + H]⁺ 246,0589; encontrado: 245,0503

8.1.51 1-(pheniltio)naphthalen-2-amina **153d**



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando a β-naftilamina **148o** (0,25mmol, 36mg), dissulfeto de difenila **152a** (0,125mmol, 28mg); Rendimento: 75% (47mg); Sólido marrom; p.f. = 67 – 68 °C (Lit¹¹¹: 64 – 65 °C); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 13.9, 8.4 Hz, 2H), 7.35 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 10.5, 5.8, 2.4 Hz, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 2H), 7.01 – 6.86 (m, 5H), 4.17 (s, 2H, NH₂); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 148.38, 136.75, 136.60, 131.77, 128.93, 128.37, 128.32, 127.75, 125.79, 124.99, 124.19, 122.56, 117.61, 104.58; IV $v_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3396, 3308, 1617, 1501, 1021, 817.

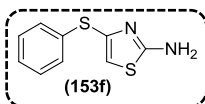
8.1.52 4-(feniltio)quinolin-3-amina **153e**



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando a 3-aminoquinolina **150f** (0,25mmol, 36mg), dissulfeto de difenila **152a** (0,125mmol, 28mg); Rendimento: 70% (50mg); Sólido

amarelo; p.f. = 155 – 156 °C (Lit¹¹¹: 157 – 158 °C); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.37 – 8.18 (m, 1H), 8.09 – 7.94 (m, 1H), 7.62 – 7.40 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.16 – 6.98 (m, 3H), 4.72 (s, 2H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 142.92, 142.65, 142.43, 134.59, 130.63, 129.63, 129.24, 128.21, 126.74, 125.90, 125.55, 124.07, 113.8; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3447, 3324, 1613, 1415, 1023, 764.

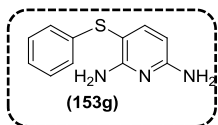
8.1.53 5-(feniltio)tiazol-2-amina 153f



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando a 2-aminotiazolina **150h** (0,25mmol, 25mg), dissulfeto de difenila **152a** (0,125mmol, 28mg); Rendimento: 68% (35mg);

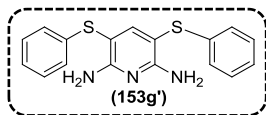
Sólido marrom; m.p. = 110 – 112 °C; RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.20 - 7.14 (m, 6H), 5.23 (s, 2H, NH₂); RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 172.09, 147.60, 138.02, 128.99, 126.69, 126.11, 95.25; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3347, 3273, 3165, 2925, 1625, 1489, 1213, 858, 730; EMAR (ESI+): *m/z* calcd. para C₉H₈N₂S₂ [M + H]⁺ 209,0207; encontrado: 209,0203.

8.1.54 3-(feniltio)piridin-2,6-diamina 153g e bis-3,5-(feniltio)piridin-2,6-diamina 153g'



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 2,6-diaminopiridina **150c** (0,25mmol, 24mg), dissulfeto de difenila **152a** (0,125mmol, 28mg); Rendimento: 78%

(42mg) ; Sólido amarelo; p.f. = 108 – 109 °C; RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 – 6.94 (m, 5H), 5.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.49 (s, 2H); RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 158.91, 147.92, 137.56, 136.95, 128.95, 125.72, 125.21, 99.03 ; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$: 3504, 3461, 3394, 3296, 1619 1429, 1238, 1023, 738; EMAR (ESI+): *m/z* calcd. para C₁₁H₁₂N₃S [M + H]⁺ : 218.0752; encontrado: 218.0747.

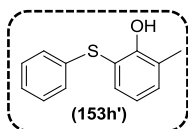


Rendimento: 18% (15mg); sólido amarelo; p.f. = 94 – 95 °C; RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 24.4, 7.3 Hz, 2H), 5.19 (s, 1H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 160.45, 155.64, 136.90, 129.05, 125.90,

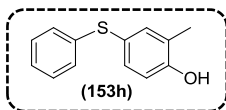
125.53, 97.45; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3502, 3461, 3394, 3294, 1591, 1474, 1429, 1238, 1023, 738.

8.1.55 *6-(feniltio)-2-metil-fenol 153h' e 4-(feniltio)-2-metil-fenol*

153h

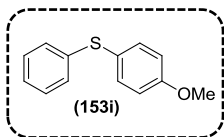


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 2-metilfenol **148s** (0,25mmol, 27mg), dissulfeto de difenila **152a** (0,125mmol, 28mg); Rendimento: 18% (10mg); óleo marrom¹¹¹; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33 – 7.03 (m, 7H), 6.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H, OH), 2.30 (s, 3H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 155.49, 136.04, 134.29, 133.39, 129.14, 126.82, 126.02, 125.03, 120.58, 115.57, 16.43; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3412, 2853, 1578, 1460, 1232, 1127, 1021, 732.

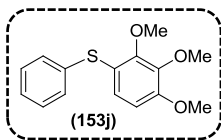


Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 2-metilfenol **148s** (0,25mmol, 27mg), dissulfeto de difenila **152a** (0,125mmol, 28mg); Rendimento: 72% (38mg); óleo marrom¹¹¹; RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.04 (m, 7H), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H, OH), 2.23 (s, 3H); RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 154.31, 138.76, 136.75, 133.08, 128.87, 128.10, 125.65, 125.23, 124.01, 115.93, 15.64; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3341, 1582, 1493, 1266, 1119, 891, 736.

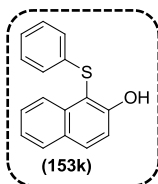
8.1.56 *(4-metoxifenil)(fenil)sulfano 153i*



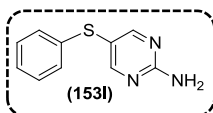
Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o anisol **148x** (0,25mmol, 27mg), dissulfeto de difenila **152a** (0,125mmol, 28mg); Rendimento: 70% (38mg); óleo incolor^{11e}; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 – 6.97 (m, 5H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 159.79, 138.56, 135.32, 128.89, 128.17, 125.72, 124.27, 114.95, 55.33; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 1591, 1493, 1289, 1246, 1172, 1030, 828, 740.

8.1.57 *1,2,3-trimetoxi-4-(feniltio)benzeno 153j*

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 1,2,3-trimetóxi-benzeno **148y** (0,25mmol, 42mg), dissulfeto de difenila **152a** (0,125mmol, 28mg); Rendimento: 60% (41mg); Óleo incolor¹²¹; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 – 7.03 (m, 5H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 154.22, 153.63, 142.95, 137.07, 129.26, 128.95, 128.82, 126.15, 119.76, 107.87, 61.14, 60.95, 56.07; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 1727, 1580, 1478, 1293, 1093, 1015, 864, 740.

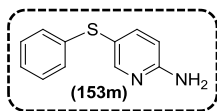
8.1.58 *1-(feniltio)naftalen-2-ol 153k*

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 2-naftol **148w** (0,25mmol, 37mg), dissulfeto de difenila **152a** (0,125mmol, 28mg); Rendimento: 79% (50 mg) ; Sólido branco: p.f. = 60 61 °C (Lit¹¹³: 62 – 63 °C); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 3H), 7.02 (ddd, *J* = 7.3, 3.5, 1.0 Hz, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 2H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 156.97, 135.41, 135.33, 132.80, 129.46, 129.15, 128.54, 127.92, 126.35, 125.86, 124.66, 123.84, 116.84, 108.02; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3381, 3057, 1617, 1458, 1256, 1125, 1023, 936, 817.

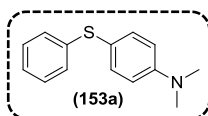
8.1.59 *5-(feniltio)pirimidin-2-amina 153l*

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando a 2-aminopirimidina **150g** (0,25mmol, 24mg), dissulfeto de difenila **152a** (0,125mmol, 28mg); Rendimento: 80% (40mg); Sólido branco; p.f. = 150 – 151 °C (Lit¹²²: 154 – 155 °C); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 2H), 7.40 – 7.23 (m, 2H), 7.29 - 7.15 (m, 3H), 5.29 (s, 2H, NH₂); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 163.33, 149.53, 129.22, 128.13, 126.48, 126.43, 117.23; IV $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3314, 314, 1662, 1580, 1489, 1360, 1221, 799, 732.

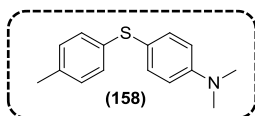
8.1.60 5-(feniltio)piridin-2-ol 153m



Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando o 2-aminopiridina **150a** (0,25mmol, 24mg), dissulfeto de difenila **152a** (0,125mmol, 28mg); Rendimento: 64% (33mg); sólido branco; p.f. = 122 – 123 °C (Lit¹²³: 124 – 125 °C); RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.00 (m, 7H), 6.51 (dd, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 3H); RMN de ¹³C: δ 158.40, 153.86, 144.13, 138.55, 128.93, 127.52, 125.70, 117.73, 109.25; IV $v_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 3423, 3300, 1639, 1489, 1387, 1146, 824, 734.

8.1.61 *N,N*-dimetil-4-(feniltio)anilina 153a

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando *N,N*-dimetil-anilina **148a** (0,25mmol, 30mg), tiofenol **154** (0,25mmol, 28mg); Rendimento: 66% (37mg); Sólido amarelo; p.f. = 67 – 67,5 °C (Lit^{3b}: 67 – 69 °C); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.30 – 7.14 (m, 2H), 7.14 – 7.02 (m, 3H), 6.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H); RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 150.59, 140.25, 136.10, 128.71, 126.87, 124.95, 115.42, 112.97, 40.30; IV $v_{\text{máx/cm}^{-1}}$ (KBr): 2922, 1731, 1593, 1505, 1360, 1193, 942, 813, 740.

8.1.62 *N,N*-dimetil-4-(*p*-toliltio)anilina 158

Procedimento experimental utilizado seguindo o relatado em 7.1, utilizando *N,N*-dimetil-anilina **148a** (0,25mmol, 30mg), hidrazida de *p*-toluenosulfonila **154** (0,25mmol, 46mg); Rendimento: 67% (38mg); sólido amarelo; p.f. = 50 – 51 °C (Lit^{3b}: 49 – 51 °C); RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28

9 REFERÊNCIAS

1. PREEDY, V. R. Selenium: Chemistry, analysis, function and effects. Cambridge, United Kingdom. **Royal Soc. Chem.** 2015.
2. (a) GUO, Y.; ZHONG, S.; WEI, L.; WAN, J.P. Transition-metal-free synthesis of 3-sufenylated chromones via KIO_3 -catalyzed radical $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ sulfenylation. **Belstein J. Org. Chem.** v.13, p. 2017-2022. 2017. (b) SABA, S.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L. DMSO/iodine-catalyzed oxidative C-Se/C-S Bond formation: a regioselective synthesis of unsymmetrical chalcogenides with nitrogen or oxygen-containing arenes. **Catal. Sci. Technol.** v. 6, p. 3087-3098. 2016. (c) SANTI, C.; BATTISTELLI, B.; TESTAFERRIA, L.; TIECCO, M. On water preparation of phenylselenoesters. **Green Chem.**, v. 14, p. 1277-1280, 2012. (d) RICORDI, V. G.; FREITAS, C. S.; PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; SAVEGNAGO, L.; ALVES, D. Glycerol as a recyclable solvent for copper-catalyzed cross-coupling reactions of diaryl diselenides with aryl boronic acids. **Green Chem.**, v. 14, p. 1030-1034, 2012.
3. (a) WU, D.; CHEN, L.; KWON, N.; YOON, J. Fluorescent probes containing selenium as a guest or host. **Chem.** v. 1, p. 674-698, 2016. (b) GODOI, B.; SCHUMACHER, R. F.; ZENI, G. Synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes containing heteroatom. **Chem. Rev.**, v. 111, p. 2937-2980, 2011. (c) BHABAK, K. P.; MUGESH, G. Functional Mimics of Glutathione Peroxidase: Bioinspired Synthetic Antioxidants. **Acc. Chem. Res.**, v. 43, p. 1408-1419, 2010. (d) ZENI, B.; LÜDTKE, D. S.; PANATIERI, R. B.; BRAGA, A. L. Vinylic Tellurides: From Preparation to Their Applicability in Organic Synthesis. **Chem. Rev.**, v. 106, p. 1032-1076, 2006. (e) NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. **Chem. Rev.**, v. 104, p. 6255-6286, 2004.
4. (a) RAPPOPORT, Z. **The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds**. Wiley & Sons, Ltd, Chichester, vol. 4, 2014. (b) DEVILLANOVA, F. A.; DU MONT, W.-W. **Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium**. RSC, Cambridge, 2nd ed, 2013. (c) WIRTH, T. **Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions**. Wiley-VCH, Weinheim, 2011.

5. (a) CUI, H.; LIU, X.; WEI, W.; YANG, D.; HE, C.; ZHANG, T.; WANG, H. A direct difunctionalization protocol of alkenes with nitriles and thiols under metal-free synthesis conditions provides various β -acetamido sulfides with very good yields simply by using inexpensive molecular iodine as a catalyst, DMSO as a mild oxidant, and readily available thiols as thiolating reagents. **J. Org. Chem.** v.81, p. 2252-2260, 2016. (b) ZHENG, Y.; HE, Y.; RONG, G.; ZHANG, X.; WENG, Y.; DONG, K.; XU, X.; MAO, J. Na-I acetamidodisulphenylation of alkenes with nitriles as nucleophiles: A direct access to acetamidodisulphides. **Org. Lett.** v. 17, 5444-5447, 2015. (c) RAPPOPORT, Z. Preparative Uses of Organoselenium and Organotellurium Compounds. **Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK**, v. 3. 2012. (d) PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; PANATIERI, R. B. Synthesis of Vinyl Selenides. **Chem. Rev.**, v. 109, p. 1277-1301, 2009. (e) FREUDENDAHL, D. M.; SANTORO, S.; SHAHZAD, S. A.; SANTI, C.; WIRTH, T.; Green chemistry with selenium reagents: development of efficient catalytic reactions. **Angew. Chem.Int. Ed.**, v. 48, p. 8409 - 8411, 2009. (d) MCGARRIGLE, E. M.; MYERS, E. L.; ILLA, O.; SHAW, M. A.; RICHES, S. L.; AGGARWAL, V. K. Chalcogenides as Organocatalysts. **Chem. Rev.**, v. 107, p. 5841-5883, 2007.
6. (a) LIN, C.; RUSSEL, C.; DAI, S.; Chalcogenide Glass-Ceramics: Functional Design and Crystallization Mechanism, **Progress in Materials Science**. 2017 doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2017.11.001> (b) KULKARNI, P.; NATARAJ, S.K.; BALAKRISHNA, R. G.; NAGARAJU, D. H.; REDDY, M.V. Nanostructured binary and ternary metal sulfides: synthesis methods and their application in energy conversion and storage devices. **J.Mat.Chem.A** v.5, p. 22040-22094, 2017. (c) HO, H.W.; BRANICIO, P.S.; SONG, W.D.; BAI, K.; TAN, T.L.; JI, R.; YANG, Y.; YANG, P.; DU, Y.H.; SULLIVAN, M.B. Unravelling the anomalous electrical and optical phase-change characteristics in FeTe. **Acta Materialia**. v. 112, p.67-76. 2016. (d) GUIDI, V.; FABBRI, B.; GAIARDO, A.; GHERARDI, S.; GIBERTI, A.; MALAGU, C.; ZONTA, G.; BELLUTTI, P. Metal sulfides as a new class of sensing materials. **Procedia Engineering**. v.120, p.138-141, 2015. (e) KANNAN, S.; MOHANRAJ, K.; PRABHU, K.; BARATHAN, S.; SIVAKUMAR, G. Synthesis of selenium nanorods with assistance of biomolecule. **Bull.Mater.Sci**. v.37, n° 7, p. 1631-1635, 2014. (e) ROMASHOV, L.V.;

ANANIKOV, V. P. Self-assembled selenium monolayers: from nanotechnology to materials science and adaptive catalysis. **Chem.Eur.J.** v.19, p. 17640-17660. 2013.

7. (a) GIURG, M.; GOLAB, A.; SUCHODOLSKI, J.; KALETA, R.; KRASOWKSA, A.; PIASECKI, E.; PIETKA-OTTLIK, M. Reaction of bis[(2-chlorocarbonyl)phenyl]diselenide with phenols, aminophenols and other amines towards diphenyl diselenides with antimicrobial and antiviral properties. **Molecules**, v. 22, p. 974, 2017. (b) KIM, Y.; MULAY, S.V.; CHOI, M.; SEUNGYOON, B.Y.; SANGYONG, J.; CHURCHILL, D. G.; Exceptional time response, stability and selectivity in doubly-activated phenyl selenium-based glutathione-selective platform. **Chem.Sci.** v. 6, p. 5435-5439, 2015. (c) FENG, M.; TANG, B.; LIANG, S. H.; JIANG, X. Sulfur containing scaffolds in drugs: Synthesis and application in medicinal chemistry. **Curr. Top. Med. Chem.** v. 16, n°11, p.1200-1216, 2016. (d) MARTINS, P.; JESUS, J.; SANTOS, S.; RAPOSO, L. R.; ROMA-RODRIGUES, C.; BAPTISTA, P. V.; FERNANDES, A. R. Heterocyclic anticancer compounds: recent advances and paradigm shift towards the use of nanomedicine's tool box. **Molecules**, v. 20, p. 16852-16891, 2015.

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

9. (a) MOHAN, B.; HWANG, S.; JANG, S.; PARK, K. H. Ultrasound- Assisted, Transition-Metal-Free Synthesis of Diaryl Tellurides from Aryl Boronic Acids: A Possible Free-Radical Mechanism. **Synlett**, v. 25, p. 2078-2082, 2014. (b) KANDA, T.; ENGMAN, L.; COTGREAVE, I. A.; POWIS, G. Novel Water-Soluble Diorganyl Tellurides with Thiol Peroxidase and Antioxidant Activity. **J. Org. Chem.**, v. 64, p. 8161–8169, 1999.

10. NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chem. Rev.**, v. 104, p. 6255-6285, 2004

11. (a) BHASIN, A. K. K.; SINGH, J.; SINGH, H.; RAJ, P.; SINGH, N.; KAUR, N. A novel approach to explore organochalcogen

chemistry of tellurium based receptor for selective determination of silver ions in aqueous medium. **Polyhedron**, v. 125, p. 238-245, 2017.

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

13. (a) FAN, W.; YANG, Z.; JIANG, B.; LI, G. I₂-catalyzed sulfenylation of indoles and pyrroles using triethylammonium thiolates as sulfenyating agents. **Org. Chem. Front.** v. 4, p. 1091-1102, 2017. (b) KACZMAREK, O.; BRODERSEN, N.; BUNGE, A.; LOSER, L.; HUSTER, D.; HERRMANN, A.; ARBUZOVA, A.; LIEBSCHER, J. Synthesis of nucleosides with 2'-fixed lipid anchors and their behavior in phospholipid membranes. **Eur. J. Org. Chem.** v. 11, p. 1917-1928, 2008.

14. (a) DE MARCO, B. A.; NATORI, J. S. H.; FANELLI, S.; TÓTOLI, E. G.; SALGADO, H. R. N. Characteristics, properties and analytical methods of amoxicillin: a review with green approach. **Crit. Rev. Anal. Chem.** v. 47, n° 3, p. 267-277, 2017. (b) DAS, D.; SAHU, N.; ROY, S.; DUTTA, P.; MONDAL, S.; TORRES, E. L.; SINHA, C. The crystal structure of sulfamethoxazole, interaction with DNA, DFT calculation, and molecular docking studies. **Spectr. Acta. A: Mol. Biol. Spec.** v. 137, p. 560-568, 2015. (c) CONWAY, T. T.; DEMASTER, E. G.; GOON, D. J. W.; SHIROTA, F. NAGASAWA, N. H. T. Diethylcarbamoylating/nitroxylating agents as dual action inhibitors of aldehyde dehydrogenase: a disulfiram-cyanamide merger. **J. Med. Chem.**, v. 42, p. 4016-4020, 1999.

15. (a) KAMINSKA, K.; WOJACZYNSKA, E.; SANTI, C.; SANCINETTO, L.; PENSA, M. F.; KOCHER, A.; WIECZOREK, R.; WOJACZYNSKI, J.; SLUPSKI, G. An enantiopure diselenide based on chiral bicyclic backbone-synthesis and configuration assignment. **Tetrahedron asymmetry**, v. 28, p. 1367-1372, 2017. (b) ANGELI, A.; TANINI, D.; CAPPERUCCI, A.; SUPURAN, C. T. Synthesis of novel selenides bearing benzenesulfonamide moieties as carbon anhydrase I,II,IV,VII and IX inhibitors. **ACS Med. Chem. Lett.** v. 8, n° 12, p. 1213-1217. 2017. (c) GUAN, Y.; TOWNSEND, S. D. Metal free synthesis of unsymmetrical organoselenides and selenoglycosides. **Org. Lett.** v. 19, p. 5252-5255, 2017. (d) TANINI, D.; GRECHI, A.; DEI, S.;

TEODORI, E.; CAPPERUCCI, A. An easy one-step procedure for the synthesis of novel β -functionalised tellurides. **Tetrahedron**. v. 73, p.5646-5653, 2017. (e) SABA, S.; BOTTESELLE, G. V.; GODOI, M.; FRIZON, T. E. A.; GALETTO, F. Z.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L. Copper-catalyzed synthesis of unsymmetrical diorganyl chalcogenides (Te/Se/S) from Boronic Acids under Solvent-Free conditions. **Molecules**, v.22, p.1367, 2017.

16. (a) GULERIA, A.; SINGH, A. K.; NEOGY, S.; ADHIKARI, S. Probing the phase transformation of selenium nanoparticles synthesized in the host matrix of neat room temperature ionic liquid via radiation route. **Mat. Chem. and Phys.** v. 202, p. 204-214, 2017. (b) SANTNER, S.; HEINE, J.; DEHNEN, S. Synthesis of crystalline chalcogenides in ionic liquids. **Angew. Chem. Int. Ed.** v. 55, p. 876-893, 2016. (c) MEENATCHI, B.; RENUGA, V.; MANIKANDAN, A. Size-controlled synthesis of chalcogen and chalcogenide nanoparticles using protic ionic liquids with imidazolium cation. **Korean. J. Chem. Eng.** v. 33, n° 3, p. 934-944, 2016 (d) GROH, M. F.; WOLFF, A.; GRASSER, M. A.; RUCK, M. Controlled synthesis of polyions of heavy main-group element in ionic liquids. **Int. J. Mol. Sci.** v. 17, p. 1452. 2016. (e) WOLFF, S.; FELDMANN, C. $[(Te_2)_3\{Mn(CO)_4\}_3]^-$ - A novel Tellurium-Manganese carbonyl with ufosane-like structure. **Z. Anorg. Allg. Chem.** v. 638, p. 1-6. 2012.

17. (a) LEISERING, S.; RIAÑO, I.; DEPKEN, C.; GROSS, L. J.; WEBER, M.; LENTZ, D.; ZIMMER, R.; STARK, C. B. W.; BREDER, A.; CHRISTMANN, M. Synthesis of (+)-Greek tobacco lactone via diastereoablative epoxidation and selenium-catalyzed oxidative cyclization. **Org. Lett.** v. 19, n° 6, p. 1478-1481, 2017. (b) GUO, R.; LIAO, L.; ZHAO, X. Electrophilic Selenium catalysis with electrophilic N-F reagents as the oxidants. **Molecules**. v. 22, p. 835, 2017. (c) SANCINETO, L.; PALOMBA, M.; BAGNOLI, L.; MARINI, F.; SANTI, C.; Advances in electrophilic organochalcogen reagents. **Curr. Org. Chem.**, v. 20, n° 2, p.122-135, 2016. (d) LAO, Z.; TOY, P. H. Catalytic Wittig and aza-Wittig reactions. **Beilstein J. Org. Chem.** v. 12, p. 2577-2587, 2016., (e) PERIN, G.; BARCELLOS, A.M.; PEGLOW, T. J.; NOBRE, P. C.; CARGNELUTTI, R.; LENARDAO, E. J.; MARINI, F.; SANTI, C. Tellurium-promoted stereoselective hydrodebromination of 1,1-dibromoalkenes: Synthesis of (*E*)-bromoalkenes. **RSC Adv.** v. 6, p. 103657-103661, 2016. (f) KAWAMATA, Y.; HASHIMOTO, T.; MARUOKA, K. A chiral

electrophilic Selenium catalyst for highly enantioselective oxidative cyclization. **J. Am. Chem. Soc.** v. 138, n° 16, p. 5206-5209, 2016.

18. (a) FERGUSON, R.; NEJMAN, P. S.; SLAWIN, A. M. Z.; WOOLINS, J. D. Bis(alkyl)thioethers on biphenyl scaffold: a spectroscopic and structural insight. **J. Mol. Struct.** v. 1143, p. 405-414, 2017. (b) ZHANG, L. M.; LI, H.Y.; LI, H.X.; YOUNG, D. J.; WANG, Y.; LANG, J. P. Palladium(II) chloride complexes of N,N'-Disubstituted imidazole-2-thiones: Synthesis, Structures and catalytic performances in Suzuki-Miyaura and Sonogashira coupling reactions. **Inorg. Chem.** v. 56, n° 18, p. 11230-11243, 2017. (c) LUO, J.; LIU, Y.; ZHAO, X. Chiral Selenide-catalyzed enantioselective construction of saturated trifluoromethylthiolated azaheterocycles. **Org. Lett.** v. 19, n° 13, p. 3434-3437, 2017. (d) SCIANOWSKI, J.; BANACH, A.; PACULA, A. J. Terpenyl tellurides-Synthesis and application in asymmetric epoxidation. **Phos. Sul. Sil. And Rel. Elem.** v. 191, n° 2, p. 263-267, 2016. (e) PACULA, A. J.; SCIANOWSKI, J. Terpenes as green starting materials for new organoselenium and organotellurium compounds. **Curr. Green Chem.** v. 3, n° 1, p. 36-50, 2016.

19. (a) PINKERTON, D. M.; BERNHARDT, P. V.; SAVAGE, G. P. Towards the total synthesis of Gedunin: Construction of the fully elaborated ABC ring system. **Asian J. Org. Chem.** v. 6, n° 5, p. 583-597, 2017. (b) KLEINNIJENHUIS, R. A.; TIMMER, B. J. J.; LUTTEKE, G.; SMITHS, J. M. M.; DE GELDER, R.; VAN MAARSEVEEN, J. H.; HIEMSTRA, H. Formal Synthesis of Solanoecepin A: Enantioselective allene diboration and intramolecular [2+2] photocycloaddition for the construction of the tricyclic core. **Chem. Eur. J.** v. 22, p. 1266-1269, 2016. (c) BIHELOVIC, F.; FERJANCIC, Z. Total synthesis of (±)-Alstocholarisine A. **Angew. Chem. Int. Ed.** v. 55, p. 2569-2572, 2016.

20. (a) GONÇALVES, A. C.; CAPELO, J. L.; LODEIRO, C.; DOS SANTOS, A. A. A selective emissive chromogenic and fluorogenic seleno-coumarin probe for Cu²⁺ detection in aprotic media. **Photochem. Photobiol. Sci.** v. 16, p. 1174-1181, 2017. (b) POSERN, C.; BOHME, U.; WAGLER, J.; HOHNE, C. C.; KROKE, E. Arylthio- and arylseleno-substituted *s*-heptazines. **Chem. Eur. J.** v. 23, n° 51, p. 12510-12518, 2017. (c) HAN, X.; YU, F.; SONG, X.; CHEN, L. Quantification of cysteine hydropersulfide with ratiometric near-infrared

fluorescent probe based on selenium-sulfur exchange reaction. **Chem. Sci.** v. 7, p. 5098-5107, 2016.

21. (a) CHEN, Q.; WANG, P.; YAN, T.; CAI, M. A highly efficient heterogeneous ruthenium(III) catalyzed reaction of diaryl diselenides with alkyl halides leading to unsymmetrical diorganyl selenides. **J. Organ. Chem.** v. 840, p. 38-46, 2017. (b) VOLKOV, P. A.; GUSAROVA, N. K.; KHRAPOVA, K. O.; TELEZHKIN, A. A.; IVANOVA, N. I.; ALBANOV, A. I.; TROFIMOV, B. A. Catalyst-free selenylation of acylacetylenes with secondary phosphine selenides and water: a short-cut to bis(2-acylvinyl) selenides. **J. Organ. Chem.** 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.09.031> (c) HOUSAME, S.; BRAHIM, B.; SANCINETO, L.; SANTI, C.; AIT ALI, M.; EL FIRDOUSSI, L.; STOECKLI-EVANS, H. A mild and efficient method for the synthesis of a new optically active diallyl selenide and its catalytic activity in the allylic chlorination of natural terpenes. **New. J. Chem.** v. 40, p. 3395-3399, 2016.

22. SANTI, C.; BAGNOLI, L. Celebrating two centuries of research in selenium chemistry: state of the art and new prospective. **Molecules**, v. 22, p. 2124.

23. (a) PERRONE, D.; MONTEIRO, M.; NUNES, J. C. The chemistry of selenium. **Selenium: Chemistry, analysis, function and effects.** 2015. Disponível em: <<http://pubs.rsc.org/en/content/chapter/bk9781849738910-00003/978-1-84973-891-0>>. Acesso em: 29/12/2017. (b) COMASSETO, J. V. Selenium and tellurium chemistry: Historical background. **J. Braz. Chem. Soc.**, v.21, p.2027-2031, 2010.

24. TURNER, D. C.; STADTMAN, T. C. Purification of Protein Components of Clostridial Glycine Reductase System and Characterization of Protein a as a Selenoprotein. **Arch. Biochem. Biophys.**, v.154, p.366-381, 1973.

25. FORSTROM, J.W.; ZAKOWSKI J.J.; TAPPEL, A.L. Identification of Catalytic Site of Rat-Liver Glutathione Peroxidase as Selenocysteine. **Biochemistry**, v.17, p.2639-2644, 1978.

26. BORTOLI, M.; TORSSELLO, M.; BICKELHAUPT, F. M.; ORIAN, L. Role of chalcogen (S,Se,Te) in the oxidation mechanism of

the Glutathione peroxidase active site. **Chem. Phys. Chem.** v. 18, n° 21, p. 2990-2998, 2017. (b) FLOHE, L. et al. Selenium, the element of the moon, in life on earth. **Iubmb Life**, v.49, p.411, 2000. (c) FLOHE, L. et al. Glutathione Peroxidase - Selenoenzyme. **Febs Letters**, v.32, p.132-134, 1973 (d) ROTRUCK, J. T. et al. Selenium - Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase. **Science**, v.179, p.588-590, 1973

27. STADTMAN, T. C.; DAVIS, J. N. Glycine Reductase Protein-C - Properties and Characterization of Its Role in the Reductive Cleavage of Se-Carboxymethyl-Selenoprotein-A. **J. Biol. Chem.**, v.266, p.22147-22153, 1991.

28. (a) BARBOSA, N. V.; NOGUEIRA, C. W.; NOGARA, P. A.; DE BEM, A. F.; ASCHNER, M.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium compounds as mimics of selenoproteins and thiol modifier agents. **Metalomics**, v. 9, p. 1703-1734, 2017. (b) MAIORINO, F. M. et al. Diversity of glutathione peroxidases. **Methods in Enzymology**, v.252, p.38-48, 1995

29. (a) TIEKINK, E. R. T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: Opportunities yet unrealised. **Dalton Trans.**, v. 41, p. 6390-6395, 2011. (b) MUGESH, G.; DU MONT, W.-W.; SIES, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. **Chem. Rev.**, v. 101, p. 2125-2179, 2001.

30. (a) PROKHOROVA, T. G.; YAGUBSKII, E. B. Organic conductors and superconductors based on bis(ethylenedithio) tetrathiafulvalene radical cation salts with supramolecular tris(oxalate) metallate anions. **Russ. Chem. Rev.** v. 86, p. 164, 2017. (b) ELSHERBINI, M.; HAMAMA, W.; ZOOROB, H. H. Recent advances in the chemistry of selenium containing heterocycles: six-membered ring systems. **Coord. Chem. Rev.** v. 330, p. 110-126, 2017. (c) ANDERSON, L.; KLEINE, T. S.; ZHANG, Y.; PHAN, D. D.; NAMNABAT, S.; LAVILLA, E. A.; KONOPKA, K. M.; DIAZ, L. R.; MANCHESTER, M. S.; SCHWIEGERLING, J.; GLASS, R. S.; MACKAY, M. E.; CHAR, K.; NORWOOD, R. A.; PYUN, J. Chalcogenide Hybrid Inorganic/Organic polymers: ultrahigh refractive index polymers for infrared imaging. **ACS Macro Lett.** v, 6, p. 500-504, 2017. (d) AHLUWALIA, G. K. Fundamentals of Chalcogenides in Crystalline, amorphous and nanocrystalline forms. **App. Chalc: S, Se, Te.** Springer. p. 3-60, 2016. (e) CARBONE, L.; KUDERA, S.;

GIANNINI, C.; CICCARELLA, G.; CINGOLANI, R.; COZZOLI, P. D.; MANNA, L. Selective reactions on the tips of colloidal semiconductor nanorods. **J. Mat. Chem.** v. 16, p. 3952-3956, 2006.

31. WANG, Z. Selenoxide Elimination. **Compr. Org. Name. Reac. And Reag.** v. 576, p. 2548-2551, 2010.

32. GOODMAN, M.; DETTY, M. R. Selenoxides as Catalysts for Epoxidation and Baeyer-Villiger Oxidation with Hydrogen Peroxide. **Synlett**, v. 7, p. 1100-1104, 2006.

33. FONG, M. C. ; SCHIESSER, C. H. Intramolecular hemolytic substitution with amidyl radicals: A free-radical synthesis of ebselen and related analogues. **J. Org. Chem.**, v.62, p.3103-3108, 1997.

34. (a) YU, Y.; JIN, Y.; ZHOU, J.; RUAN, H.; ZHAO, H.; LU, S.; ZHANG, Y.; LI, D.; JI, X.; RUAN, B. H. Ebselen: Mechanisms of glutamate dehydrogenase and glutaminase enzyme inhibition. **ACS. Chem. Biol.** v. 12, n° 12, p. 3003-3011, 2017. (b) SINGH, V. P.; POON, J. F.; YAN, J.; LU, X.; OTT, M. K.; BUTCHER, R. J.; GATES, P. J.; ENGMAN, L. Nitro-, Azo-, and amino derivatives of Ebselen: Synthesis, Structure, and cytoprotective effects. **J. Org. Chem.** v. 82, n° 1, p. 313-321, 2017. (c) PACULA, A. J.; KACZOR, K. B.; ANTOSIEWICZ, J.; JANECKA, A.; DLUGOSZ, A.; JANECKI, T.; WOJTCZAK, A.; SCIANOWSKI, J. New chiral Ebselen analogues with antioxidant and cytotoxic potential. **Molecules**, v. 22, n° 3, p. 492. 2017. (d) MEHRABI, F.; POURSHOJAEI, Y.; MORADI, A.; SHARIFZADEH, M.; KHOSRAVANI, L.; SABOURIAN, R.; RAHMANI-NEZHAD, S.; MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI, M.; MAHDAVI, M.; ASADIPOUR, A.; RAHIMI, H. R.; MOGHIMI, S.; FOROUMADI, A. Design, synthesis, molecular modeling and anticholinesterase activity of benzylidene-benzofuran-3-ones containing cyclic amide chain. **Fut. Med. Chem.** v. 9, n° 7, 2017.

35. a) EVRIN, M.; VANENDE, D.; KRIEF, A. Reduction of alkylate reduction of the carbonyl group. **Tetrahedron Lett.** v. 30, p. 2643-2646, 1971. b) REICH, H. J.; SHAH, S. H. L. Organoselenium chemistry: alpha -Lithio selenoxides and selenides. Preparation for further transformation to olefins, dienes and allylic alcohols. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 97, p. 3250-3252, 1975. c) HAVESI, L.; SEVRIN, M. KRIEF, A. **Tetrahedron Lett.**, v. 30, p. 2651-2654, 1971.d)

SEEBACH, D.; BECK; A. K. **Angew. Chem., Int. Ed.**, v.13, p. 806-807, 1974.

36. a) BEAULIEU, P. L.; DÉZIEL, R. Organoselenium Chemistry – A Practical approach. Oxford, 1999, Chapter 3. c) TIECCO, M. In Topics in current chemistry; Organoselenium Chemistry; WIRTH, T. Springer-Verlag, Berlin, 2000. b) TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; MARINI, F.; BAGNOLI, L.; SANTI, C.; TEMPERINI, A. Phenylselenenyl sulfate induced cyclization of allylhydrazines. Synthesis of pirazole derivatives. **Tetrahedron**, v. 53, p. 4441 – 4446, 1997. c) TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; MARINI, F.; BAGNOLI, L.; SANTI, C.; TEMPERINI, A. Pyrrolidinamine, piperidinimine and tetrahydropyridazine derivatives from selenium promoted cyclization of alkenyl phenylhydrazones. **Tetrahedron**, v. 53, p. 7311 – 7318, 1997.

37. (a) TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; TINGOLI, M.; CHIANELLI, D.; BARTOLI, D. Selenium-mediated conversion of alkynes into α -dicarbonyl compounds. **J. Org. Chem.** v. 56, n° 14, p. 4529-4534. (b) REICH, H. J.; SHAH, S. Selenium stabilized anions. Selenoxide syn elimination and sila-plummerer rearrangement of α -silyl selenoxides. **J. Org. Chem.** v. 42, n° 10, 1977. (c) WITKOP, B.; YONEMITSU, O.; HIRAO, K.-I.; TANIGUCHI, M.; IWAKUMA, T.; FLIPPEN, J. L.; KARLE, I. L. Organoselenium chemistry. α - lithio selenoxides and selenides. Preparation and further transformation to olefins, dienes, and allylic alcohols. **J. Am. Chem. Soc.** v. 97, n° 11, p. 3250-3252.

38. NICOLAOU, K. C.; CHEN, P.; ZHU, S.; CAI, Q.; ERANDE, R. D.; LI, R.; SUN, H.; PULUKURI, K. K.; RIGOL, S.; AUJAY, M.; SANDOVAL, J.; GAVRILYUK, J. Streamlined total synthesis of trioxacarcins and its application to design, synthesis, and biological evaluation of analogues thereof. Discovery of simpler designed and potent trioxacarcin analogues. **J. Am. Chem. Soc.** v. 139, p.15467-15478, 2017.

39. a) GABRIELE, E.; SING, F.; FREUDENDAHL, D. M.; WIRTH, T. Selenylation of alkenes with styrene nucleophiles. **Tetrahedron**, v. 68, p 10573 – 10576, 2012. b) TOSHIMITSU, A.; UEMURA, S.; OKANO, M. Carbon-carbon bond formation in diolefin

using the new reagent 'benzeneselenenyl chloride iodide'. **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, p. 87-89, 1982.

40. MUGESH, G.; DU MONT, W.-W.; SIES, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. **Chem. Rev.**, v. 101, p. 2125-2179, 2001.

41. SANTI, C.; TOMASSINI, C.; SANCINETO, L. Organic Diselenides: Versatile Reagents, Precursors, and Intriguing Biologically Active Compounds. **Chimia**, v. 71, p. 592-595, 2017.

42. (a) PRASAD, C. D.; BALKRISHNA, A. K.; KUMAR, A.; BHAKUNI, B. S.; SHRIMALI, S. B.; KUMAR, S. Transition-Metal-Free Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Chalcogenides from Arenes and Diaryl Dichalcogenides. **J. Org. Chem.**, v. 78, p. 1434-1443, 2013.

43. (a) TEMPERINI, A.; PIAZZOLLA, F.; MINUTI, L.; CURINI, M.; SICILIANO, C. General, mild and metal-free synthesis of phenyl selenoesters from anhydrides and their use in peptide synthesis. **J. Org. Chem.** v. 82, p. 4588-4603, 2017. (b) MARIN, G.; BRAGA, A. L.; ROSA, A. S.; GALETTO, F. Z.; BURROW, R. A.; GALLARDO, H.; PAIXAO, M. W. Efficient synthesis of selenol esters from acid chlorides mediated by indium metal. **Tetrahedron**, v. 65, p. 4614-4618, 2009.

44. (a) HEREDIA, A. A.; PEÑEÑORY, A. Transition-metal-free one pot synthesis of alkynyl selenides from terminal alkynes under aerobic and sustainable conditions. **Beilstein J. Org. Chem.** v. 13, p. 910-918, 2017. (b) KODAMA, S.; SAEKI, T.; MIHARA, K.; HIGASHIMAE, S.; KAWAGUCHI, S.; SONODA, M.; NOMOTO, A.; OGAWA, A. A benzoyl peroxide/diphenyl diselenide binary system for functionalization of alkynes leading to alkenyl and alkynyl selenides. **J. Org. Chem.** v. 82, n° 23, p. 12477-12484, 2017.

45. (a) SINGH, B. K.; BAIRY, G.; JANA, R. A general Copper/Manganese cocatalyzed C-H selenation of arenes, heteroarenes and alkenes under air. **Chem. Sell.** v. 2, p. 9227-9232, 2017. (b) LIU, Y.; ZHENG, G.; LI, Y.; ZHANG, Q. Copper-catalyzed three component regio- and stereospecific selenosulfonation of alkynes: synthesis of (*E*)- β -selenovinyl sulfones. **J. Org. Chem.** v. 82, n° 4, p. 2269-2275, 2017.

(c) HUANG, X.; ZHU, L.-S. Stereoselective synthesis of (E)-Vinilic selenides. **Synth. Commun.**, v. 26, p. 671–675, 1996.

46. MUSALOV, M. V.; POTAPOV, V. A. Selenium dihalides: new possibilities for the synthesis of selenium-containing heterocycles (microreview). **Chem. Heterocycl. Comp.** v. 53, n° 2, p. 150-152, 2017.

47. HORIBE, T.; OHMURA, S.; ISHIHARA, K. Selenium-iodine cooperative catalyst for chlorocyclization of tryptamine derivatives. **Org. Lett.** v. 19, p. 5525-5528, 2017.

48. (a) BREDER, A.; ORTGIES, S. Recent developments in sulfur-, and selenium-catalyzed oxidative and isohypsic functionalization reactions of alkenes. **Tetrahedron Lett.** v. 56, n° 22, p. 2843-2852, 2015. (b) SANTI, C.; DI LORENZO, R.; TIDEI, C.; BAGNOLI, L.; WIRTH, T. Stereoselective selenium catalyzed dihydroxylation and hydroxymethoxylation of alkenes. **Tetrahedron**, v. 28, p. 10530-10535, 2012.

49. ZHANG, X.; YE, J.; YU, L.; SHI, X.; ZHANG, M.; XU, Q.; LAUTENS, M. Organoselenium-catalyzed Bayer-Villiger oxidation of α,β -unsaturated ketones by hydrogen peroxide to access vinyl esters. **Adv. Synth. Cat.** v. 357, n° 5, p. 955-960, 2015.

50. REICH, H. J.; COHEN, M. L.; CLARK, P. S. Reagents for Synthesis of Organoselenium Compounds: Diphenyl Diselenide and Benzeneselenenyl Chloride. **Org. Synth.**, v. 59, p. 141-147, 1979.

51. TANINI, D.; DEGL'INNOCENTI, A.; CAPPERUCCI, A. Bis(trimethylsilyl)selenide in the selective synthesis of β -hydroxy, β -mercapto and β -amino diorganyl diselenides and selenides through ring opening of strained heterocycles. **Eur. J. Org. Chem.** v. 2015, n° 2, p. 357-369, 2015.

52. (a) SOLEIMAN-BEIGI, M.; YAVARI, I.; SADEGHIZADEH, F. Synthesis of disulfides and diselenides catalyzed by a metal-organic framework. **RSC Adv.** v. 5, p. 87564-87570, 2015. (b) CHUI, S.-Y. S.; LO, S. M. -F.; CHARMANT, J. P. H.; ORPEN, A. G.; WILLIAMS, I. D. A chemically functionalizable nanoporous material $[\text{Cu}_3(\text{TMA})_2(\text{H}_2\text{O})_3]_n$. **Science.** v. 283, p. 1148-1150, 1999.

53. (a) PANDURANGA, V.; PRABHU, G.; PANGULURI, N. R.; SURESHBABU, V. V. Alternative protocol for the synthesis of symmetrical dibenzyl diselenides and disulfides. **Synthesis**. v. 48, n° 11, p. 1711-1718, 2016. (b) LI, J. J. **Name Reaction: A collection of detailed mechanism and synthetic applications**. Springer, p. 615-616, 2014.

54. PEGLOW, T. J.; SCHUMACHER, R. F.; CARGNELUTTI, R.; REIS, A. S.; LUCHESE, C.; WILHELM, E. A.; PERIN, G. Preparation of bis(2-pyridyl) diselenide derivatives: Synthesis of selenazolo[5,4-*b*]pyridines and unsymmetrical diorganyl selenides, and evaluation of antioxidant and anticholinesterasic activities. **Tetrahedron Lett.** v. 58, p. 3734-3738, 2017.

55. (a) CUI, Y. -M.; LIN, Y.; XU, L. -W. Catalytic synthesis of chiral organoheteroatom compound of silicon, phosphorous, and sulfur via asymmetric transition metal-catalyzed C-H functionalization. **Coord. Chem. Rev.** v. 330, p. 37-52, 2017. (b) LU, L. -Q.; LI, T. -R.; WANG, Q.; XIAO, W. -J. Beyond sulfide-centric catalysis: recent advances in the catalytic cyclization reactions of sulfur ylides. **Chem. Soc. Rev.** v. 46, p. 4135-4149, 2017. (c) CUI, H.; LIU, X.; WEI, W.; YANG, D.; HE, C.; ZHANG, T.; WANG, H. Molecular iodine-mediated difunctionalization of alkenes with nitriles and thiols leading to β -acetamido sulfides. **J. Org. Chem.** v. 81, p. 2252-2260, 2016. (d) BIZET, V.; HENDRIKS, C. M. M.; BOLM, C. Sulfur imidations: access to sulfonimides and sulfoximes, **Chem. Soc. Rev.** v. 44, p. 3378-3390, 2015. (d) BLOCK, E. **Reactions of Organosulfur Compounds**. Acad. Press: New York, 1978.

56. (a) FRINGS, M.; BOLM, C.; BLUM, A.; GNAMM, C. Sulfoximines from medicinal chemist's perspective: physicochemical and in vitro parameters relevant drug discovery. **Eur. J. Med. Chem.** v. 126, p. 225-245, 2017. (b) CHINTAKINDI, P. K.; NAICKER, T.; THOTA, N.; THAVENDRAN, G.; KRUGER, H. G.; ARVIDSON, P. I. Sulfonimidamides in medicinal and agricultural chemistry. **Angew. Chem. Int.** v. 56, p. 4100-4109, 2017. (c) DAI, Z.; XIAO, X.; JIANG, X. Nucleophilic disulfurating reagents for unsymmetrical disulfides construction via copper-catalyzed oxidative cross coupling. **Tetrahedron**, v. 73, p. 3702-3706, 2017. (d) FENG, M.; TANG, B.; LIANG, S. H.; JIANG, X. Sulfur containing scaffolds in drugs:

synthesis and application in medicinal chemistry. **Curr. Top. Med. Chem.** v. 16, p. 1200-1216, 2016. (e) KERI, R. S.; PATIL, M. R.; PATIL, S. A.; BUDAGUMPI, S. A comprehensive review in current developments of benzothiazole-based molecules in medicinal chemistry. **Eur. J. Med. Chem.** v. 89, p. 207-251, 2015.

57. (a) WU, Z. -S.; TAN, Y. -Z.; ZHENG, S.; WANG, S.; PARVEZ, K.; QIN, J.; SHI, X.; SUN, C.; BAO, X.; FENG, X.; MULLEN, K. Bottom-Up Fabrication of Sulfur-Doped Graphene Films Derived from Sulfur-Annulated Nanographene for Ultrahigh Volumetric Capacitance Micro-Supercapacitors. **J. Am. Chem. Soc.** v. 139, n° 12, p. 4506-4512, 2017. (b) JOURSHABANI, M.; SHARIATINIA, Z.; BADIEI, A. Controllable Synthesis of Mesoporous Sulfur-Doped Carbon Nitride Materials for Enhanced Visible Light Photocatalytic Degradation. **Langmuir**, v. 33, n° 28, p. 7062-7078, 2017.

58. (a) RAVI, C.; ADIMURTHY, S. Synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines: C-H functionalization in the direction of C-S bond formation. **Chem. Rec.** v. 17, p. 1019-1038, 2017. (b) WANG, F. -X.; ZHOU, S. -D.; WANG, C.; TIAN, S. -K. N-hydroxy sulfonamides as new sulfonylating agents for the functionalization of aromatic compounds. **Org. Bio. Chem.** v. 15, p. 5284-5288, 2017. (c) YANG, Z.; LI, J.; HUA, J.; YANG, T.; ZHOU, C. Oxidative C-H sulfonylation of carbonyls, **Synlett**, v. 28, p. 2325-2329, 2017. (d) SIDDARAJU, Y.; PRABHU, K. R. Iodine promoted regioselective α -sulfonylation of carbonyl compounds using dimethyl sulfoxide as an oxidant. **Org. Lett.** v. 18, p. 6090-6093, 2016. (e) ZHAO, X.; SHEN, J.; JIANG, Z. Catalytic asymmetric α -sulfonylation: a new efficient pathway to access chiral C-S bonds. **Mini Rev. Org. Chem.** v. 11, n° 4, p. 424-431, 2014.

59. (a) FASS, D.; THORPE, C. Chemistry and enzymology of disulfide cross-linking in proteins. **Chem. Rev.** 2017. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.chemrev.7b00123>. (b) MUSIEJUK, M.; WITT, D. Recent developments in synthesis of unsymmetrical disulfanes (disulfides). **A review.** v. 47, n° 2, p. 95-131, 2015. (c) POSTMA, T. M.; ALBERICIO, F. Disulfide formation strategies in peptide synthesis. **Eur. J. Org. Chem.** p. 3519-3530, 2014. (c) KOVAL, V. The chemistry of disulfides. **Russ. Chem. Rev.** v. 63, n° 9, p.735-750, 1994.

60. (a) ZHANG, L.; ZHU, J.; MA, J.; WU, L.; ZHANG, W. –H. Visible-light-driven α -allylic C-O bond cleavage and alkenyl C-S formation: Metal-free and oxidation-free thiolation of Allenyl phosphine oxides. **Org. Lett.** v. 19, p. 6308-6311, 2017. (b) YE, L. –M.; CHEN, J.; MAO, P.; ZHANG, X. –J.; YANG, M. Visible light promoted synthesis of 3-arylthioindoles from indoles and diaryl sulfides. *Tetr. Lett.* v. 58, p. 2743-2746, 2017. (c) GUO, T. Ammonium iodide-mediated regioselective chalcogenation of chromones with aryl disulfides and diselenides. **Synth. Comm.** v. 47, n° 22, 2053-2061. (d) MADDI, R. R.; SHIRSAT, P. K.; KUMAR, S.; MESHARAM, H. M. N-bromosuccinimide promoted direct thiolation of imidazoheteroaryl C-H bonds with disulfides. **Chem. Sel.** v. 2, p.1544-1547, 2017. (e) DONG, Z. –B.; LIU, X.; BOLM, C. Copper-catalyzed C(sp²)-S coupling reactions for the synthesis of aryl dithiocarbamates with thiuram disulfide reagents. **Org. Lett.** v. 19, p. 5916-5919, 2017. (f) SUN, J.; ZHANG-NEGRERIE, J.; DU, Y. Oxidative Coupling of Enamines and Disulfides via Tetrabutylammonium Iodide/tert-Butyl Hydroperoxide-Mediated Intermolecular Oxidative C(sp²)-S Bond Formation Under Transition Metal Free Conditions. **Adv. Synth. Cat.** v. 358, n° 13, p. 2035-2040, 2016. (g) SHEN, C.; ZHANG, P.; SUN, Q.; BAI, S.; HOR, T. S. A.; LIU, X. Recent advances in C-S bond formation via C-H bond functionalization and decarboxylation. **Chem. Soc. Rev.** v. 44, p. 291-314, 2015.

61. LIN, Y. –F.; WANG, C.; HU, B. –L.; QIAN, P. –C.; ZHANG, X. –G. Iron-catalyzed thiocyclization for the synthesis of trifluoro-methylated benzothiophenes by C-H functionalization of aryl disulfides. **Synlett.** 2016.

62. RAFIQUE, J.; SABA, S.; SCHNEIDER, A. R.; FRANCO, M. S.; SILVA, S. M.; BRAGA, A. L. Metal- and Solvent-Free Approach to Access 3-Se/S-Chromones from the Cyclization of Enaminones in the Presence of Dichalcogenides Catalyzed by KIO₃. **ACS Omega.** v. 2, p. 2280-2290, 2017.

63. XIN, Y-X.; PAN, S.; HUANG, Y.; XU, X-H.; QUING, F-L. Copper catalyzed sulfonylation, sulfonylation and selenylation of 2,3-allenoic acids with disulfides and diselenides. **J.Org.Chem.** v. 83, p. 6101- 6109, 2018.

64. MANDAL, B.; BASU, B. Recent advances in S-S bond formation. **RSC Adv.** v. 4, p. 13854-13881. 2014.

65. XIAO, H.; CHEN, J.; LIU, M.; WU, H.; DING, J. An approach to disulfide synthesis promoted by sulfonyl chloride in bicarbonate aqueous media. **Phosphorous, Sulfur, and Silicon and the Relat. Elem.** v. 184, n° 10, p. 2553-2559, 2009

66. HABIBI, A.; BAGHERSAD, M. H.; BILABARY, M.; VALIZADEH, Y. Dithioates of Meldrum's acid, dimedone, and barbituric acid, novel sulfur transfer reagents for the one-pot copper catalyzed conversion of aryl iodides into diaryl sulfides. **Tetrahedron. Lett.** v. 57, p. 559-562, 2016.

67. SHIRI, L.; GHORBANI-CHOGHAMARANI, A.; KAZEMI, M. S-S Bond formation: nanocatalysts in the oxidative coupling of thiols. **Aust. J. Chem.** v. 70, n° 9, p. 9-25, 2016.

68. DAS, P.; RAY, S.; BHAUMIK, A.; BANERJEE, B.; MUKHOPADHYAY, C. Cubic Ag₂O nanoparticle incorporated mesoporous silica with large bottle-neck like mesopores for the aerobic oxidative synthesis of disulfide. **RSC Adv.** v. 5, p. 6323-6331, 2015.

69. TANIGUCHI, N. Unsymmetrical disulfide and sulfonamide synthesis via reactions of thiosulfonates with thiols or amines. **Tetrahedron.** v. 73, n° 15, p. 2030-2035, 2017.

70. (a) CRABTREE, R. H.; LEI, A. Introduction: C-H activation. *Chem. Rev.* v. 117, n° 13, p. 8481-8482, 2017. (b) ROUDESLY, F.; OBLE, J.; POLI, G. Metal-catalyzed C-H activation/functionalization: The fundamentals. *J. Mol. Cat. A.* v. 426, p. 275-296, 2017. (c) DAVIES, H. M. L.; MORTON, A. Collective approach to advancing C-H functionalization. **ACS. Cent. Sci.** v. 3, p. 936-943, 2017.

71. NARAYAN, R.; MATCHA, K.; ANTONCHICK, A. P. Metal-free oxidative C-C bond formation through C-H bond functionalization. **Chem. Eur. J.** v. 21, p. 14678-14693, 2015.

72. ZHANG, B.; CUI, Y.; JIAO, N. Metal-free TEMPO-catalyzed oxidative C-C Bond formation from Csp³-H bonds using molecular oxygen as the oxidant. **Chem. Comm.** v. 48, p. 4498-4500, 2012.

73. MORIMOTO, K.; SAKAMOTO, K.; OHSHIKA, T.; DOHI, T.; KITA, Y. Oragano-iodine(III)-catalyzed oxidative phenol-arene and phenol-phenol cross-coupling reaction. **Angew. Chem. Int.** v. 55, p.3652-3656, 2016.

74. FARNDON, J. J.; MA, X.; BOWER, J. F. Transition metal free C-N bond forming dearomatizations and aryl C-H aminations by in situ release of a hydroxylamine-based aminating agent. **J. Am. Chem. Soc.** v. 139, p. 14005-14008, 2017.

75. BELETSKAYA, I. P.; ANANIKOV, V. P. Transition-Metal-Catalyzed C-S, C-Se, and C-Te Bond Formation via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions. **Chem. Rev.**, v. 111, p. 1596-1636, 2011.

76. PRASAD, C. D.; BALKRISHNA, S. J.; KUMAR, A.; BHAKUNI, B. S.; SHRIMALI, K.; BISWAS, S.; KUMAR, S. Transition metal free synthesis of unsymmetrical diaryl chalcogenides from arenes and diaryl chalcogenides. **J. Org. Chem.** v. 78, n^o4, p.1434-1443, 2013.

77. HAO, S. -H.; LI, L. -X.; DONG, D. -Q.; WANG, Z. -L. Direct construction of sulfenylated pyrazoles catalyzed by I₂ at room temperature. **Chinese J. Cat.** v. 38, p. 1664-1667, 2017.

78. HOSTIER, T.; FERREY, V.; RICCI, G.; PARDO, D. G.; COSSY, J. Synthesis of aryl sulfides: Metal-free C-H sulfenylation of electron-rich arenes. **Org. Lett.** v. 17, p. 3898-3901, 2015.

79. LIAO, H.; YANG, Y.; LI, W. -M.; SHEN, C.; ZHANG, P. Cu-I catalyzed regioselective sulfenylation of indoles with disulfides. **Curr. Org. Chem.** v. 21, p. 2509-2513, 2017.

80. SHU, S.; FAN, Z.; YAO, Q.; ZHANG, A. Ru(II)-catalyzed direct C(sp³)-H activation/selenylation of arenes with selenyl chlorides. **J. Org. Chem.** v. 81, p. 5263-5269, 2016.

81. IWASAKI, M.; MIKI, N.; TSUCHIYA, Y.; NAKAJIMA, K.; NISHIHARA, Y. Synthesis of benzoisoselenazolone derivatives by

nickel –catalyzed dehydrogenative direct selenation of C(sp²)-H bonds with elemental selenium in air. **Org. Lett.** v. 19, p. 1092-1095, 2017.

82. (a) JADHAV, P. A. A review of Green chemistry laboratory experiments. **World J. Phar. Pharm. Scie.** v. 6, n° 5, p. 1589-1596, 2017. (b) PRADO, A. G. S. Química verde, os desafios da química do novo milênio. **Química Nova**, v. 26, n° 5, p. 738-744, 2003.

83. (a) FARIAS, L. A.; FÁVARO, D. I. T. Vinte anos de química verde: conquistas e desafios. **Química Nova**, v. 34, n° 6, p. 1089-1093, 2011. (b) ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. **Green Chemistry: Theory and Practice**, Oxford University Press: New York, 1998.

84. (a) FERLIN, F.; SANTORO, S.; ACKERMANN, L.; VACCARO, L. Heterogenous C-H alkenylations in continuous-flow: oxidative palladium-catalysis in biomass-derived reaction medium. **Green Chem.** v. 19, p. 2510-2514, 2017. (b) KOKEL, A. SCHAFFER, C.; TOROK, B. Application of microwave-assisted heterogeneous catalysis in sustainable synthesis design. **Green Chem.** v. 19, p. 3729-3751, 2017

85. FILHO, J. M. S.; PINHEIRO, S. M.; Stereoselective, solvent-free, highly efficient synthesis of aldo- and keto-N-acylhydrazones applying grindstone chemistry. **Green Chem.** v. 19, p. 2212-2224, 2017.

86. AHAMMED, S.; KUNDU, D.; MUKHERJEE, N.; RANU, B. C. Microwave assisted synthesis of chalcogenides. **Curr. Micro. Chem.** v. 3, n° 2, p. 25-35, 2017.

87. (a) QIAO, Y. X.; THEYSSEN, N.; EIFERT, T.; LIAUW, M. A.; FRANCIÒ, G.; SCHENK, K.; LEITNER, W.; REETZ, M. Concerning the role of supercritical carbon dioxide in S_N1 reactions. **Chem. Eur. J.** v. 23, p. 3898-3902, 2017; (b) GRACIA, E.; GARCÍA, M. T.; BORREGUERO, A. M.; DE LUCAS, A.; GRACIA, I.; RODRÍGUEZ, J. F. Functionalization and optimization of PLA with coumarin via click chemistry in supercritical CO₂. **J. CO₂ Util.** v. 20, p. 20-26, 2017.

88. KONIG, B. Photocatalysis in organic synthesis. **Eur. J. Org. Chem.** p. 1979-1981, 2017.

89. SHELDON, R. A.; WOODLEY, J. M. Role of biocatalysis in sustainable chemistry. **Chem. Rev.** 2017. <disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.chemrev.7b00203>>
90. SUN, C. -L.; SHI, Z. -J. Transition-metal-free coupling reactions. **Chem. Rev.** v. 114, p. 9219-9280, 2014.
91. (a) HUBNER, S.; DE VRIES, J. G.; FARINA, V. Why does industry not use immobilized transition metal complexes as catalysts? **Adv. Synth. Catal.** v. 358, p. 3-25, 2016. (b) BARTHOLOMEW, C. H. Mechanisms of catalyst deactivation. **Appl. Cat. A: Gen.** v. 212, p. 17-60, 2001.
92. (a) HIRANO, K.; MIURA, M. Recent advances in copper-mediated direct biaryl coupling. **Chem. Lett.** v. 44, p. 868-873, 2015. (b) SHI, S.; MENG, G.; SZOSTAK, M. Synthesis of biaryl through nickel-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of amides by carbon-nitrogen bond cleavage. **Angew. Chem. Int.** v. 55, p. 6959-6963, 2016.
93. CHRISTOFFEL, F.; WARD, T. R.; Palladium-catalyzed Heck cross-coupling reactions in water: a comprehensive review. **Catal. Lett.** p. 1-23, 2017.
94. WANG, D.; GAO, S. Sonogashira coupling in natural product synthesis. **Org. Chem. Front.** v. 1, p. 556-566, 2014.
95. SUN, C. -L.; LI, H.; YU, D. -G.; YU, M.; ZHOU, X.; LU, X. -Y.; HUANG, K.; ZHENG, S. -F.; LI, B. -J.; SHI, Z. -J. An efficient organocatalytic method for constructing biaryls through aromatic C-H activation. **Nat. Chem.** v. 2, p. 1044-1049, 2010.
96. (a) HUANG, F.; LIU, Z.; YU, Z. C-Alkylation of ketones and related compounds by alcohols: transition-metal catalyzed dehydrogenation. **Angew. Chem. Int.** v. 55, p. 862-875, 2016. (b) ALLEN, L. J.; CRABTREE, R. H. Green alcohol couplings without transition metal catalysts: base-mediated β -alkylation of alcohols in aerobic conditions. **Green Chem.**, v. 12, p. 1362-1364, 2010.
97. ROGERIO, K. R.; VITORIO, F.; KUMMERLE, A. E.; GRAEBIN, C. S. Reações Multicomponentes: um breve histórico e a

versatilidade destas reações na síntese de moléculas bioativas. **Rev. Virtual Quim.** v. 8, nº 6, p. 1934-1962, 2016.

98. XIE, H.; CAI, J.; WANG, Z.; HUANG, H.; DENG, G. –J. A three-component approach to 3,5-diaryl-1,2,4-thiadiazoles under transition-metal-free conditions. **Org. Lett.** v. 18, p. 2196-2199, 2016.

99. (a) HEIDARI, A. Genomics and proteomics studies of Zolpidem, Necopidem, Alpidem, Saripidem, Miroprofen, Zolimidine, Olprinone and abafungin as anti-tumor, peptide antibiotics, antiviral and central nervous system (CNS) drugs, **J. Data Mining Genomics & Proteomics**, v. 7, nº 3, p. 1-2, 2016, (b) COUTY, F.; EVANO, G. in **Comprehensive Heterocyclic Chemistry III**, ed. KATRITZKY, A. R.; RAMSDEN, A. C.; SCRIVEN, E. F. V.; TAYLOR, R. J. K. Pergamon-Elsevier Science, Oxford, v. 11, p. 409–499, 2008.

100. CHUNAVALA, K. C.; JOSHI, G.; SURESH, E.; ADIMURTHY, S. Thermal and microwave-assisted rapid synthesis of substituted imidazo[1,2-a]pyridines under solvent- and catalyst-free conditions, **Synthesis**, v. 4, p. 635-641, 2011.

101. (a) BOUANIMBA, N.; LAID, N.; ZOUAGHI, R.; SEHILI, T. Effect of pH and inorganic salts on the photocatalytic decolorization of methyl orange in the presence of TiO₂ P25 and PC500. **Desalination and Water Treatment**. V. 53, p. 951-963, 2015. (b) LI, J.; ZHONG, J.; WANG, T.; ZENG, J.; HE, J.; LI, M. Photocatalytic decolorization of methyl orange solution with KIO₃. **Desalination and Water Treatment**. V. 54, p. 2252-2258, 2015.

102. (a) NUNOKAWA, S.; MINAMISAWA, M.; NAKANO, K.; ICHIKAWA, Y.; KOTSUKI, H. Asymmetric Michael addition reaction of α -aryl-substituted lactams catalyzed by chiral quaternary ammonium salts derived from cinchona alkaloids: A new short synthesis of (+)-Mesembrine. **Synlett**. v. 26, nº 16, p. 2301-2305. (b) SELVA, M.; CARETTO, A.; NÒE, M.; PEROSA, A. Carbonate phosphonium salts as catalysts for the transesterification of dialkyl carbonates of diols. The competition between cyclic carbonates and linear dicarbonates products. **Org. Biom. Chem.** v. 12, p. 4143-4155, 2014. (c) JIN, R.; PATUREAU, F. W. Mild, periodate-mediated, dehydrogenative C-N bond formation with phenotiazines and phenols. **Org. Lett.** v. 18, nº 18, p. 4491-4493, 2016.

103. WAN, J-P.; ZHONG, S.; XIE, L.; CAO, X.; LIU, Y.; WEI, L. KIO₃-catalyzed aerobic cross-coupling reactions of enamines and thiophenols: Synthesis of polyfunctionalized alkenes by metal-free C-H sulfenylation. **Org. Lett.** v. 18, p. 584-587, 2016.

104. RAFIQUE, J.; SABA, S.; FRANCO, M. S.; BETTANIN, L.; SCHNEIDER, A. R.; SILVA, L. T.; BRAGA, A. L. Direct, metal free C(sp²)-H chalcogenation of indoles and imidazopyridines with dichalcogenides, catalyzed by KIO₃. **Chem. Eur. J.** v. 24, n° 1-9, 2018.

105. ZHONG, S.; LIU, Y.; CAO, X.; WAN, J-P. KIO₃-catalyzed domino C(sp²)-H Bond sulfenylation and C-N bond oxygenation of enamines toward the synthesis of 3-sulfenylated chromones. **Chem. Cat. Chem.** v. 9, n° 465-468, 2017.

106. (a) YOSHIKAI, N.; WU, B.; XIANGYANG, M.; YEOW, E. K. L.; Versatile telluracycle synthesis via the sequential electrophilic telluration of C(sp²)-Zn and C(sp²)-H bonds. **Chem. Sci.** v. 8, p. 4527-4532, 2017. (b) ACKERMANN, L.; MO, J.; GANDEEPAN, P. Photo-induced cooper-catalyzed C-H chalcogenation of azoles at room temperature. **Chem. Comm.** v. 53, p. 5906-5909, 2017. (c) WALSH, P.; MAO, J.; JIA, T.; FRENSCH, G. Palladium-catalyzed debenzylative cross-coupling of aryl benzyl sulfides with aryl bromides: synthesis of diaryl sulfides. **Org. Lett.** v. 16, p. 5304-5307, 2014. (d) TANIGUCHI, N.; ONAMI, T. Magnesium-induced copper-catalyzed synthesis of unsymmetrical diaryl chalcogenide compounds from aryl iodide via cleavage of the Se-Se or S-S bond. **J. Org. Chem.** v. 69, p. 915-920, 2004

107. (a) SHARMA, A.; MONGA, A.; BAGCHI, S. Iodine/DMSO oxidations: A Contemporary paradigm in C-N bond chemistry, **New J. Chem.** v. 48, p. 1551-1576, 2018. (b) PATEL, S.; SHAH, U. Synthesis of flavones from 2-hydroxy acetophenone and aromatic aldehyde derivatives by conventional methods and green chemistry approach. **Asian J. Pharm. Clin. Res.** v. 10, n° 2, p. 403-406, 2017. (c) WU, A.; WU, Y.; WU, X.; GENG, X.; ZHAO, P.; ZHANG, J.; GONG, X. I₂-promoted Povarov-Type reaction using 1,4-dithiane-2,5-diol as an ethylene surrogate: Formal [4+2] synthesis of Quinolines, **Org. Lett.** v. 19, p. 1550-1553, 2017. (d) WU, X.; Gao, Q.; Liu, S.; Wu, A. I₂-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of Methyl Ketones and

Benzamidines Hydrochloride: A Facile Access to α -Ketoimides. **Org. Lett.**, nº 16, v. 11, p. 2888-2891.

108. BETTANIN, L.; SABA, S.; GALETTO, F. Z.; MIKE, G. A.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L.; Solvent- and metal-free selective oxidation of thiols to disulfides using I₂/DMSO catalytic system. **Tetr. Lett.** v. 58, p. 4713 – 4716, 2017.

109. (a) BRAGA, A. L.; SABA, S.; RAFIQUE, J.; FRANCO, M. S.; SCHNEIDER, A. R.; ESPINDOLA, L.; SILVA, D. O. Rose Bengal catalyzed photo-induced selenylation of indoles, imidazoles and arenes: a metal free approach. **Org. & Biom. Chem.** v. 18, p. 880-885, 2018 (b)YAN, J.; YU, C.; SHI, H.; ZHU, J. A convenient catalytic procedure for direct synthesis of aryl selenyl anilines. **Synlett**, v. 26, p. 2139-2144, 2015. (c) GASSMAN, P. G.; MIURA, A.; MIURA, T. Direct selenation of electron-rich aromatic compounds with (phenylseleno)dimethylsulfonium tetrafluoroborate. **J. Org. Chem.** v. 47, p. 951-954, 1982.

110. Exemplos de Anilinas e fenóis (1,2 e 3 vs 1,2 e 4) substituídos: (a) SCHMALZ, H-G.; DU, Q.; NEUDORFL, J-M. Chiral phosphine-phosphite ligands in asymmetric gold catalysis: highly enantioselective synthesis of furo [3,4-*d*]-tetrahydropyridazine derivatives through [3+3]-cycloaddition. **Chem. Eur. J.** v. 24, p. 2379-2383, 2018. (b) BOVONSOMBAT, P.; TEECOMEGAET, P.; KULVARANON, P.; PANDEY, A.; CHOBTUMSKUL, K.; TUNGSIRISURP, S.; SOPHANPANICHKUL, P.; LOSUWANAKUL, S.; SOIMANEEWAN, D.; KANJANWONGPAISAN, P.; SIRICHAROESANG, P.; CHOOSAKOONKRIANG, S. Regioselective monobromination of aromatics via a halogen bond acceptor-donor interaction of catalytic thioamide and N-bromosuccinimide. **Tetrahedron.** v. 73, p.6564-6572, 2017. (c) ZHANG, C.; LI, F.; YU, Y.; HUANG, A.; HE, P.; LEI, M.; WANG, J.; HUANG, L.; LIU, Z.; LIU, J.; WEI, Y. Design, Synthesis, and Evaluation of a series of novel benzocyclobutene derivatives as general anesthetics. **J. Med. Chem.** v. 60, p. 3618-3625, 2017. (d) ZHU, Q.; ZHENG, Y.; FANG, H.; DOU, Y.; GE, J.; CHHABRA, M.; SUN, H.; ZHANG, P. Regioselective and direct azidation of anilines via Cu (II)-catalyzed C-H functionalization in water. **J. Org. Chem.** v. 82, p. 11212-11217, 2017. (e) OLTRA, J. E.; PADIAL, N. M.; HERNÁNDEZ-CERVANTES, C.; MUÑOZ-BASCÓN, J.; RÓLDAN-MOLINA, E.; GARCÍA-MARTÍNEZ, M.;

RUIZ-MUELLE, A. B.; ROSALES, A.; ÁLVAREZ-CORRAL, M.; MUÑOZ-DORADO, M.; RODRÍGUEZ-GARCÍA, I. Ti-catalyzed synthesis of exocyclic allenes on oxygen heterocycles, **Eur. J. Org. Chem.** p. 639-645, 2017. (f) SELANDER, N.; VAN DER WERF, A. Para-selective halogenations of nitrosoarenes with Copper (II) halides. **Org. Lett.** v. 17, p. 6210-6213, 2015. (g) ZYSMAN-COLMAN, E.; ARIAS, K.; SIEGEL, J. S. Synthesis of arylbromides from arenes and N-bromosuccinimide (NBS) in acetonitrile - A convenient method for aromatic bromination. **Can. J. Chem.** v. 87, p. 440-447, 2009.

111. KOMEYAMA, K.; AIHARA, K.; KASHIHARA, T.; TAKAKI, K. FeCl₃-mediated direct chalcogenation of phenols. **Chem. Lett.** v. 40, p. 1254 – 1256, 2011.

112. Mais exemplos de aminas aromáticas *para*- substituídas: a) TAJBAKSH, M.; HOSSEINZADEH, R.; ALINEZHAD, H.; GHAHARI, S.; HEYDARI, A.; KHAKSAR, S. Catalyst-free one pot reductive alkylation of primary and secondary amines and N,N-Dimethylation of amino acids using sodium borohydride in 2,2,2-trifluoroethanol. **Synthesis**, nº 3, p. 0490-0496, 2011. b) PRABHU, K.; MADDANI, M. R.; MOORTHY, S. K. Chemoselective reduction of azides catalyzed molybdenum xanthate by using phenylsilane as the hydride source. **Tetrahedron**, v. 66, p. 329-333, 2010. c) PLIETKER, B. Regioselective iron-catalyzed allylic amination. **Angew. Chem. Int. Ed.** v. 45, p. 6053-6056, 2006.

113. SILVA, L. T.; AZEREDO, J. B.; SABA, S.; RAFIQUE, J.; BORTOLUZZI, A.; BRAGA, A. L.; Solvent- and metal-free chalcogenation of bicyclic arenes using I₂/DMSO as non-metallic catalytic system. **Eur. J. Org. Chem.** v. 32, p. 4740-4748, 2017.

114. PETRONILHO, E. C.; PINTO, A. C.; VILLAR, J. D. F. Acetilcolinesterase: Alzheimer e guerra química. **Revista militar de ciência e tecnologia.** v. 28, 3º trimestre, 2011.

115. ARAÚJO, C. R. M.; SANTOS, V. L. dos A.; GONÇALVES, A. A. Acetilcolinesterase – AChE: Uma enzima de interesse farmacológico. **Rev. Virt. Quím.** v. 8, nº 6, p. 1818-1834, 2016.

116. ELLMAN, G. L.; COURTNEY, D.; ANDRES JR, V.; FEATHERSTONE, R. M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Bioch. Pharm.** v. 7, p. 88-95, 1961.

117. ODDERSHEDE, J.; HENRIKSEN, L.; LARSEN, S. Relations between ^{77}Se NMR chemical shifts of (phenylseleno)-benzenes and their molecular structures derived from nine X-ray crystal structures. **Org. Biom. Chem.** v. 1, p. 1053-1060, 2003.

118. THUROW, S.; WEBBER, R.; PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; ALVES, D. Glycerol/hypophosphorous acid: an efficient system solvent-reducing agent for the synthesis of 2-organylselanyl pyridines. **Tetr. Lett.** v. 54, p. 3215 – 3218, 2013.

119. DETTY, M. R.; GOODMAN, M. A. Selenoxides as catalysts for the activation of hydrogen peroxide. Bromination of organic substrates with sodium bromide and hydrogen peroxide. **Organometallics.** v. 23, p. 3016 – 3020, 2004.

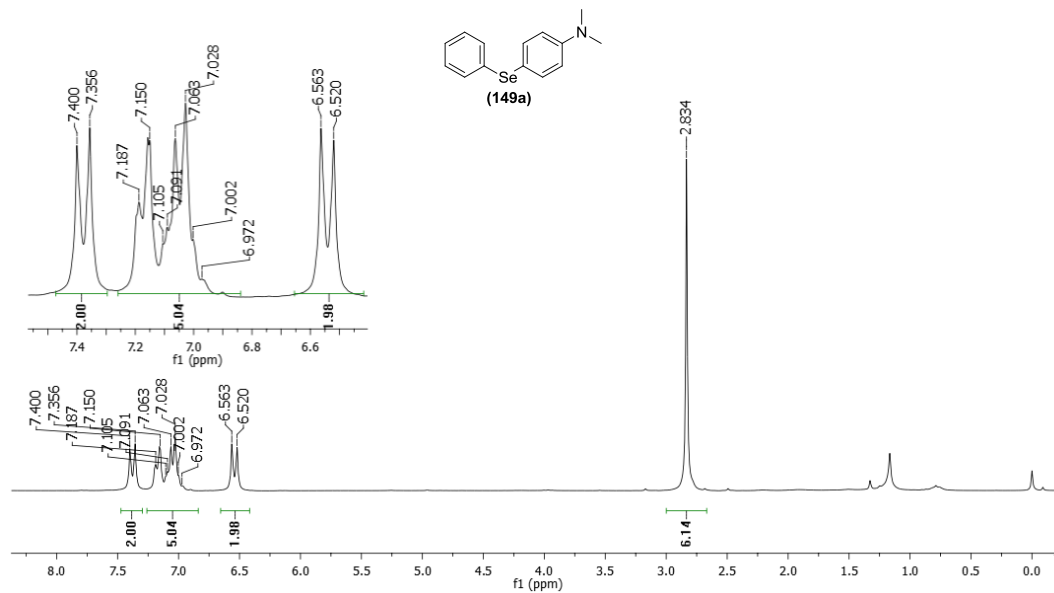
120. FANG, X – L.; TANG, R – Y.; ZHANG, X – G.; LI, J – H. FeF_3/I_2 – catalyzed synthesis of 4-chalcogen-substituted arylamines by direct thiolation of an arene C-H bond. **Synthesis**, v. 7, p. 1099 – 1105, 2011.

121. SANTOS, E. A.; PRADO, P. C.; CARVALHO, W. R.; LIMA, R. V.; BEATRIZ, A.; LIMA, D. P. Synthesis and biological activity of sulfur compounds showing structural analogy with combrestatin A-4. **Quim. Nova.** v. 26, nº 2, p. 279 – 283, 2013.

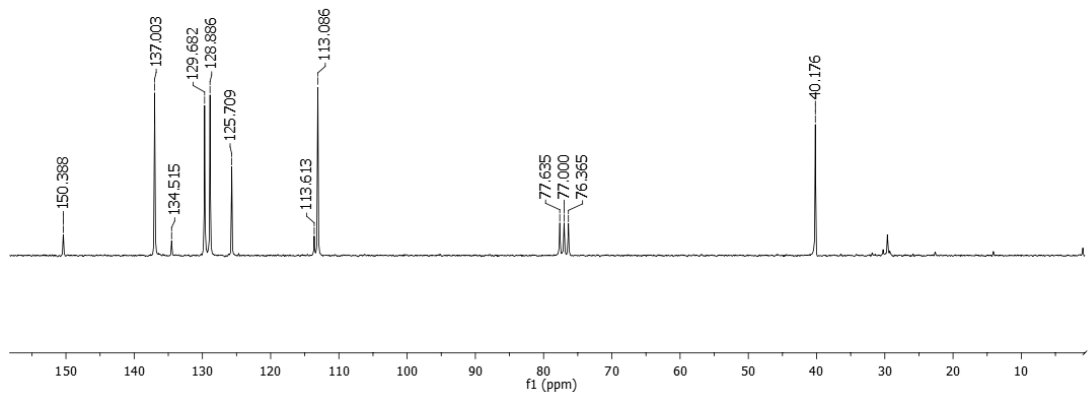
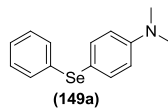
122. CALDWELL, W. T.; SAYIN, A. N. The preparation of a pyrimidine analog (isostere) of promizole and other substituted pyrimidines. **J. Am. Chem. Soc.** v. 74, nº 17, p. 4314 – 4317, 1952.

123. BARLIN, G. B.; DAVIES, L. P.; IRELAND, S. J.; NGU, M. M. L.; ZHANG, J. Imidazo [1,2-b]pyridazines. XII syntheses and central nervous system activities of some substituted imidazo [1,2-b]pyridazines and related imidazo [1,2-a]pyrimidines and imidazo [1,2-a]pyrazines. **Aust. J. Chem.** v. 45, p. 877 – 888, 1992.

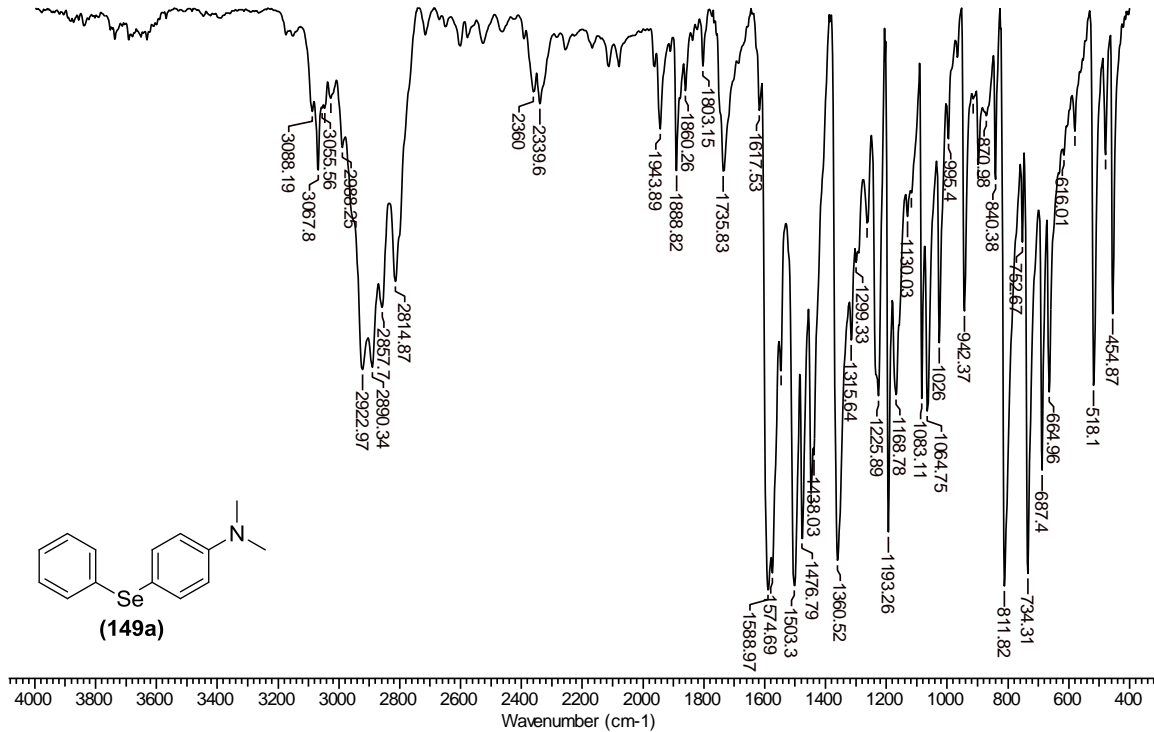
10 ANEXOS

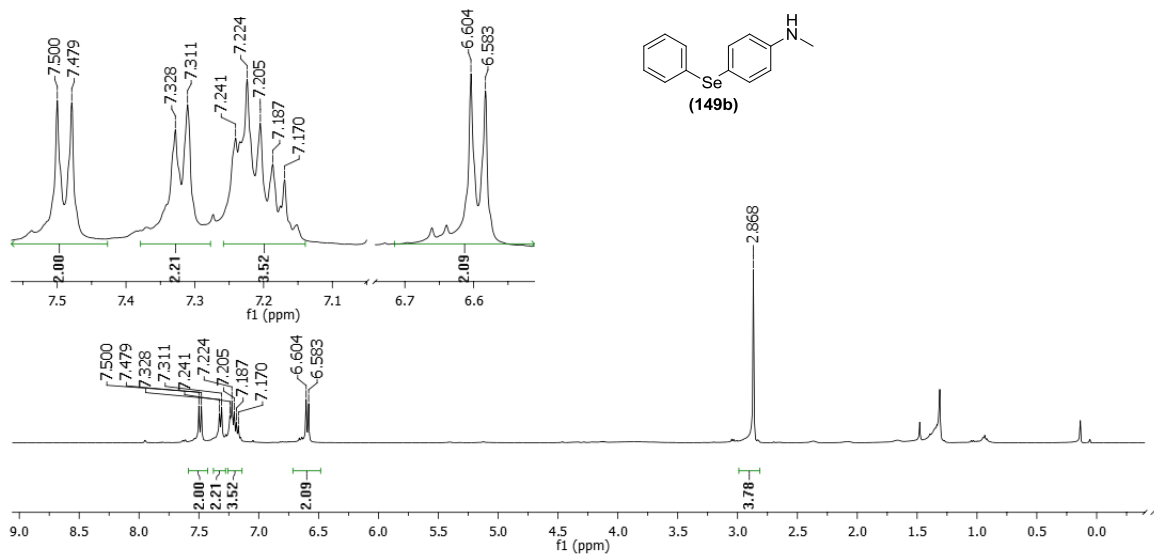


RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do *N,N*-dimetil-4-(fenilselenil)anilina **149a**

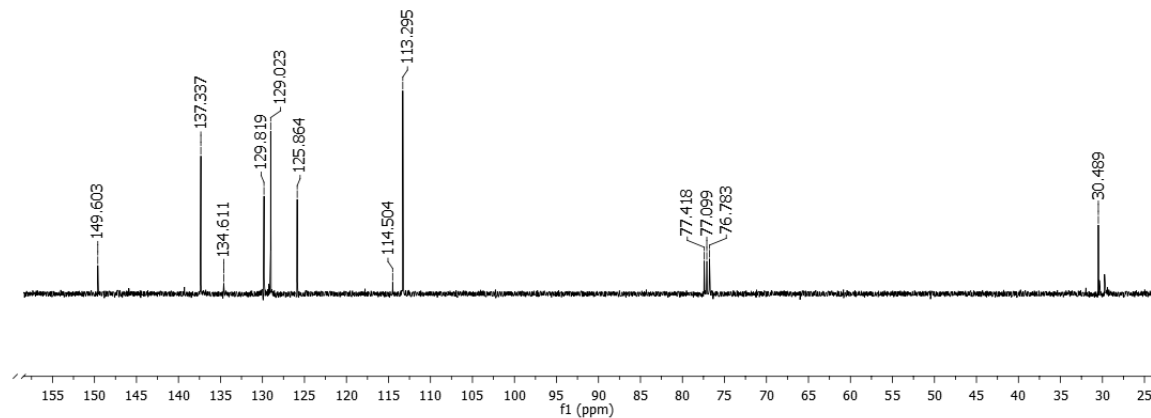
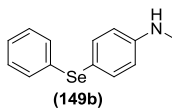


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do *N,N*-dimetil-4-(fenilselenil)anilina **149a**

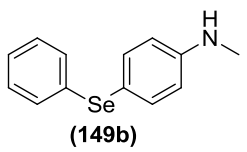
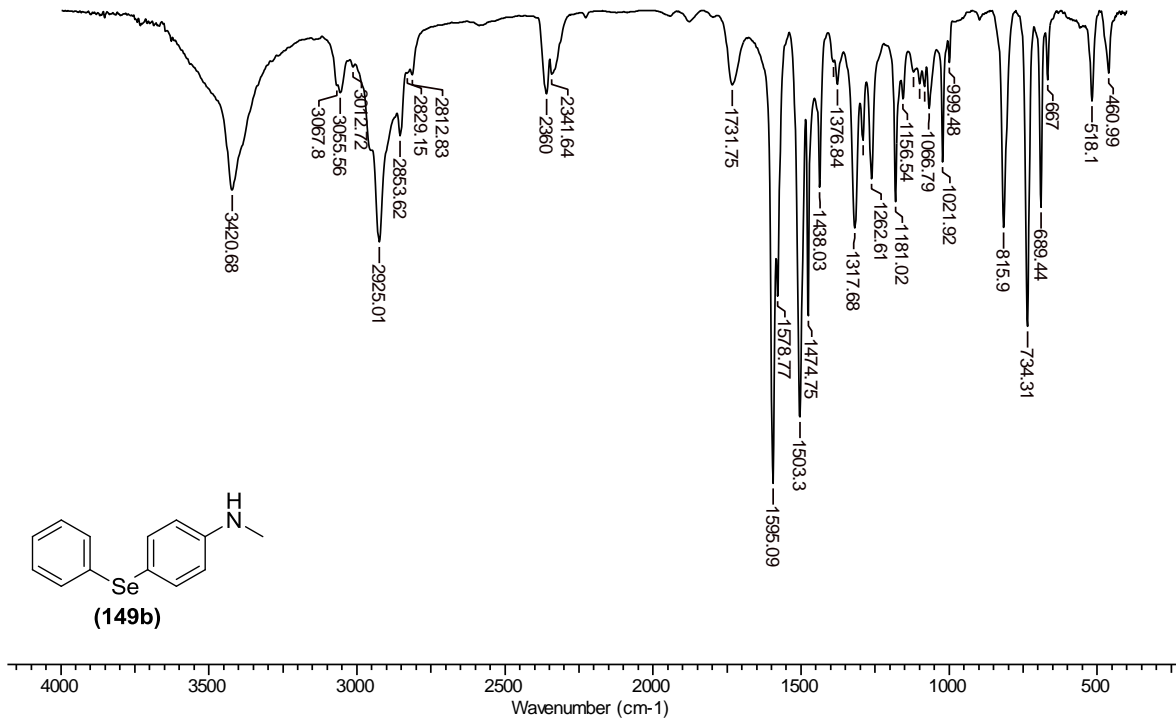
IV (KBR) do *N,N*-dimetil-4-(fenilselenil)anilina **199a**



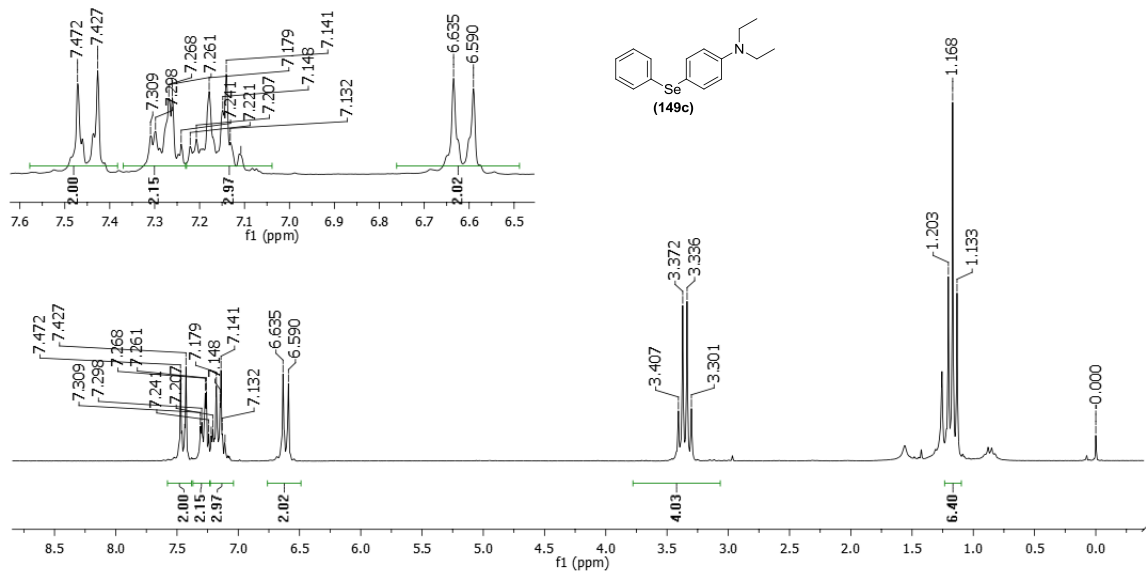
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do *N*-metil-4-(fenilselenil)anilina **149b**



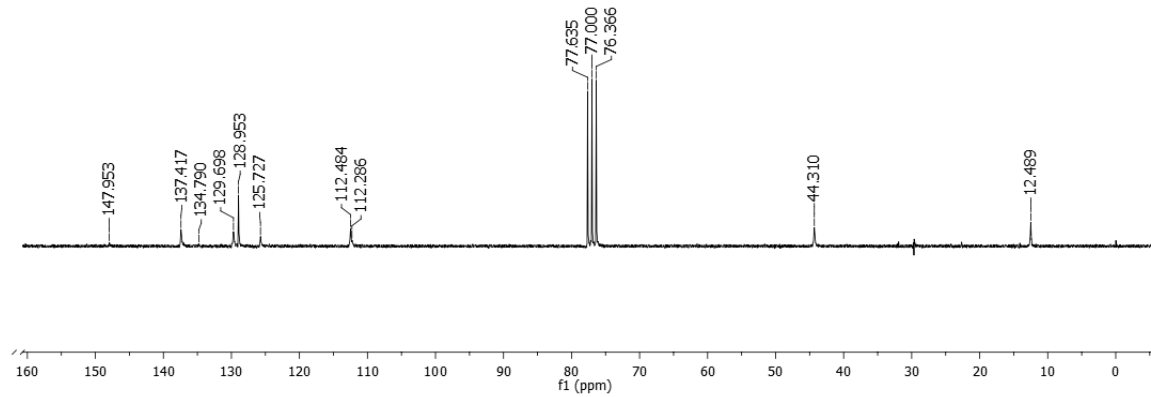
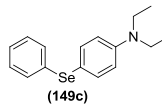
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do *N*-metil-4-(fenilselenil)anilina **149b**



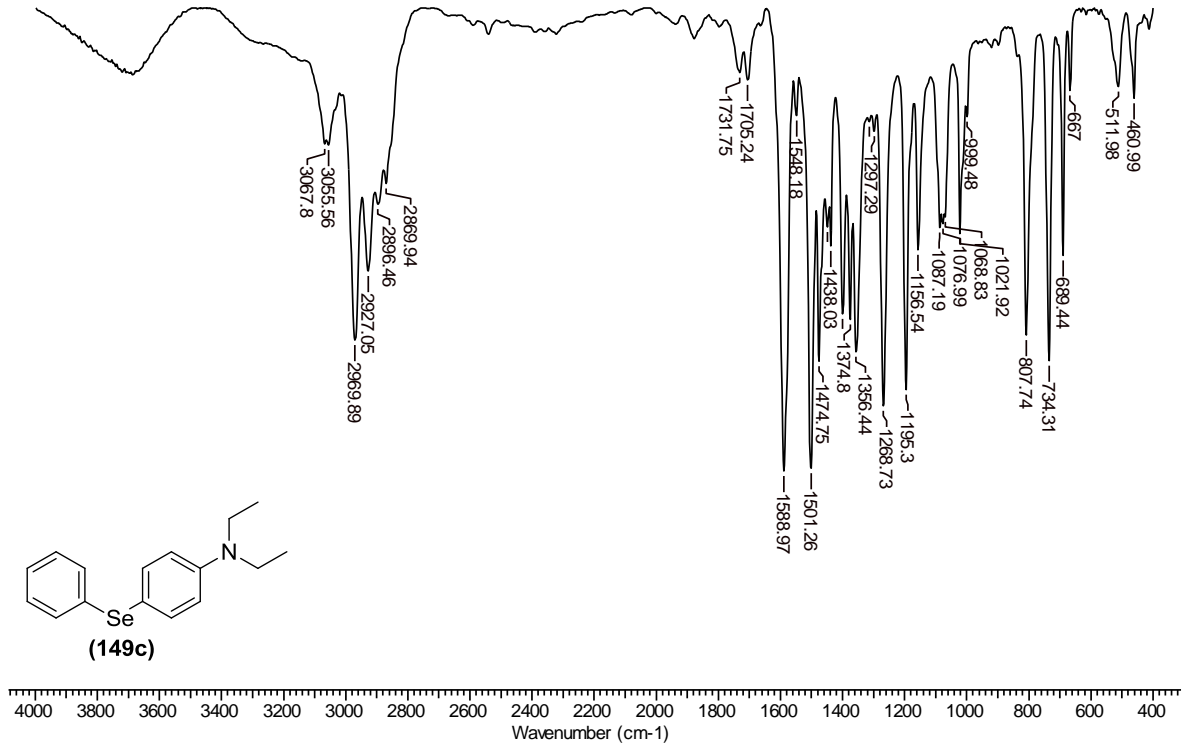
IV (KBr) do *N*-metil-4-(fenilselenil)anilina **149b**



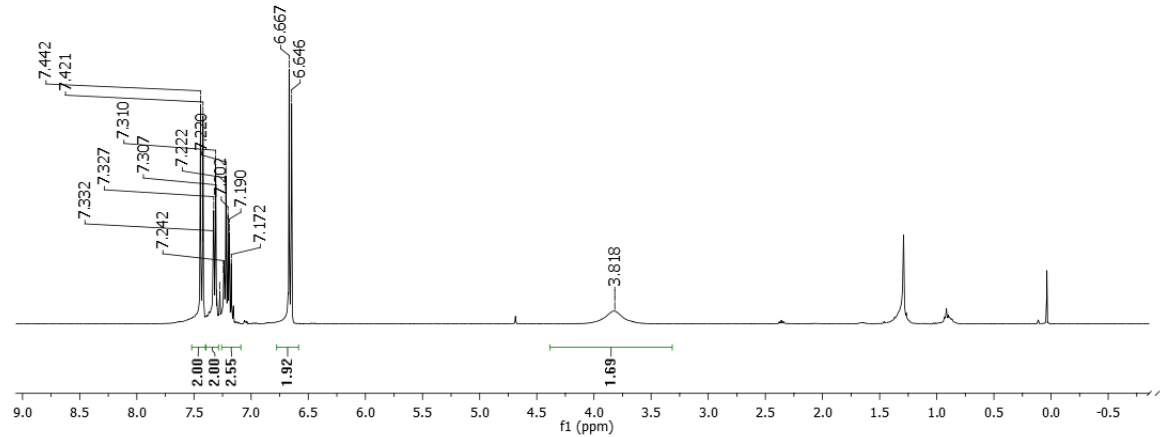
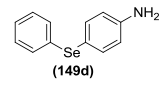
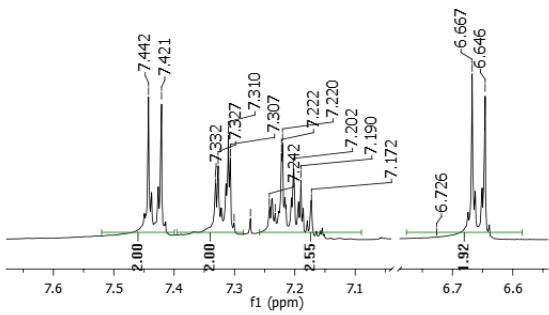
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do *N,N*-diel-4-(fenilselenil)anilina **149c**



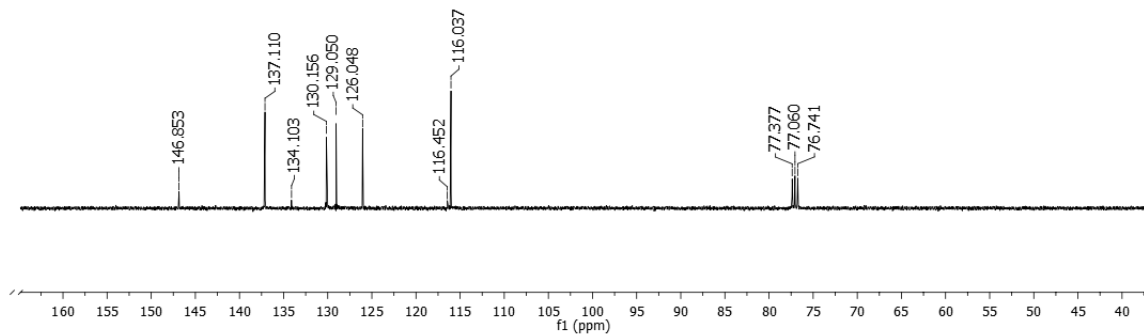
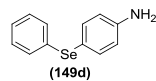
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do *N,N*-dietil-4-(fenilselenil)anilina **149c**



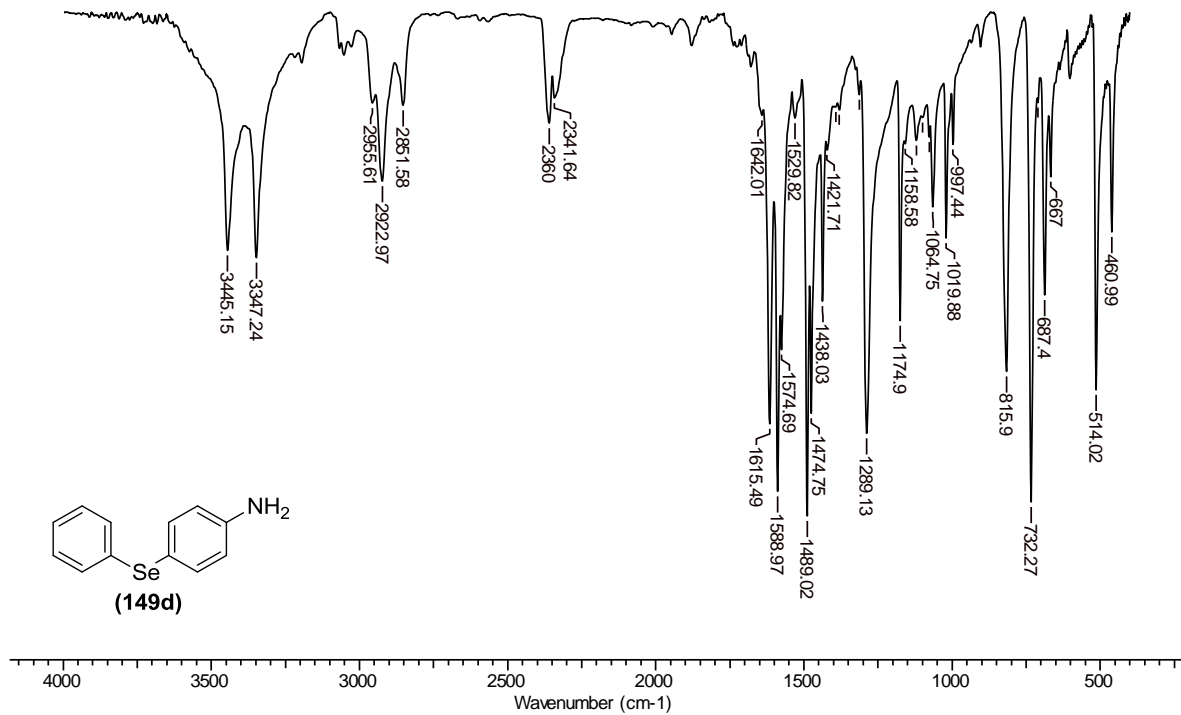
IV (KBr) do *N,N*-dietyl-4-(fenilselenil)anilina **149c**



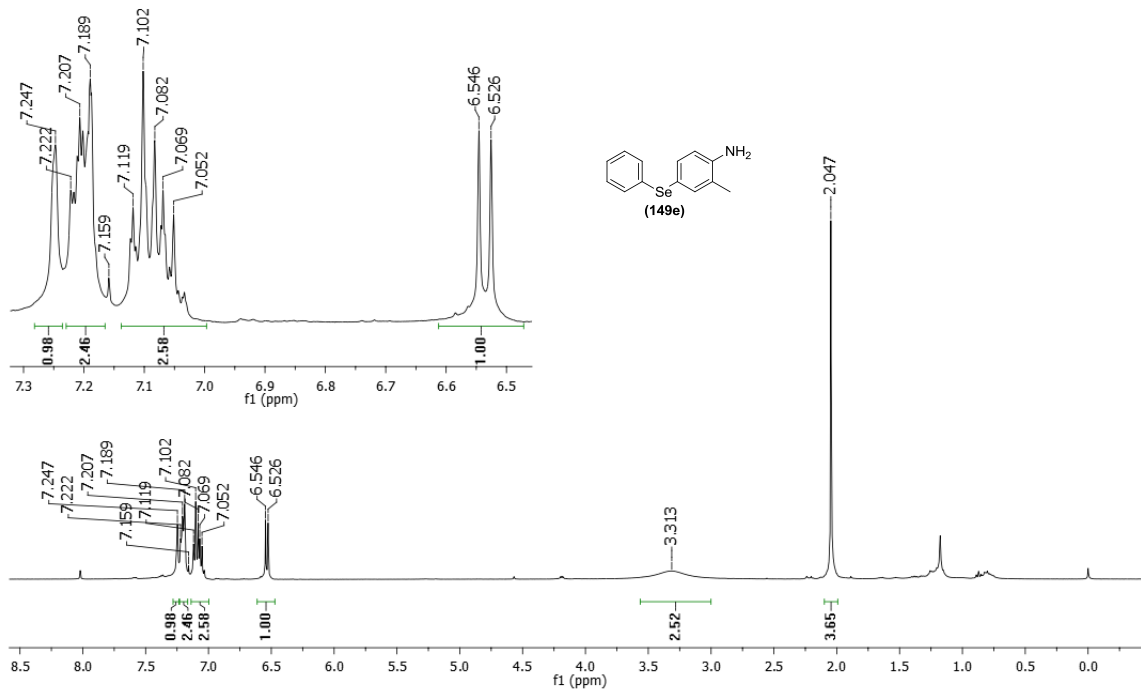
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 4-(fenilselenil)anilina **149d**



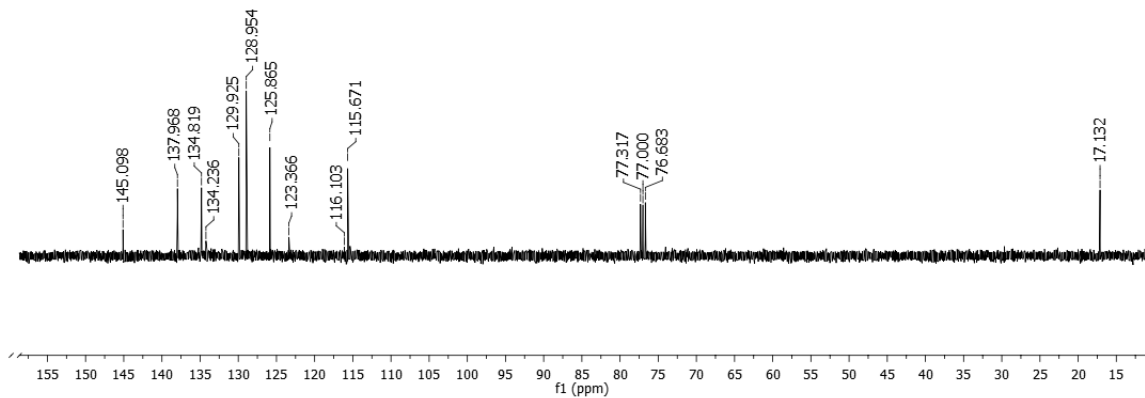
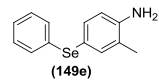
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 4-(fenilselenil)anilina **149d**



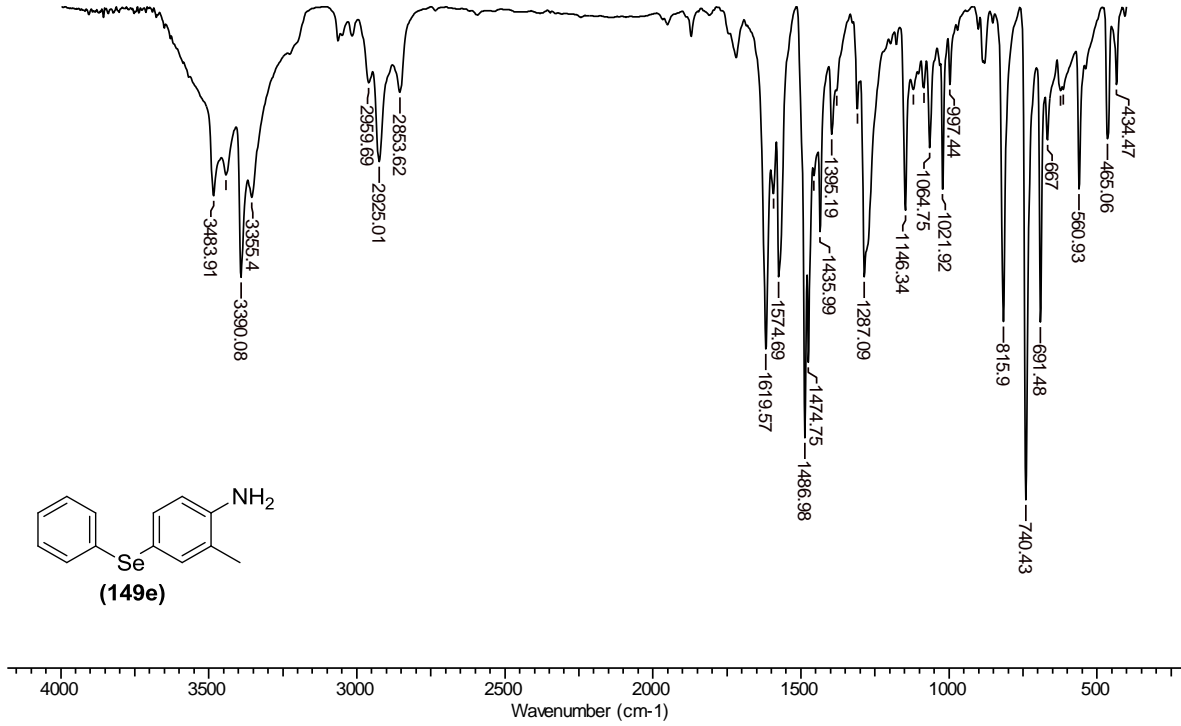
IV (KBr) do 4-(fenilselenil)anilina **149d**

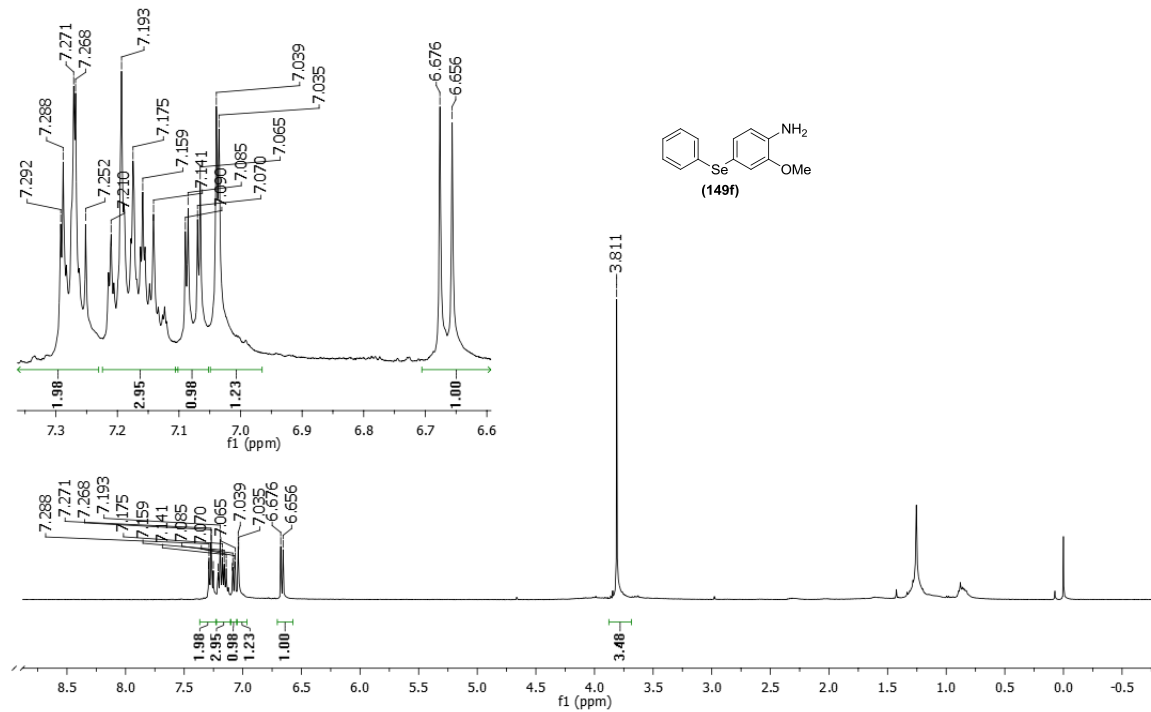


RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 2-metil-4-(fenilselenil)anilina **149e**

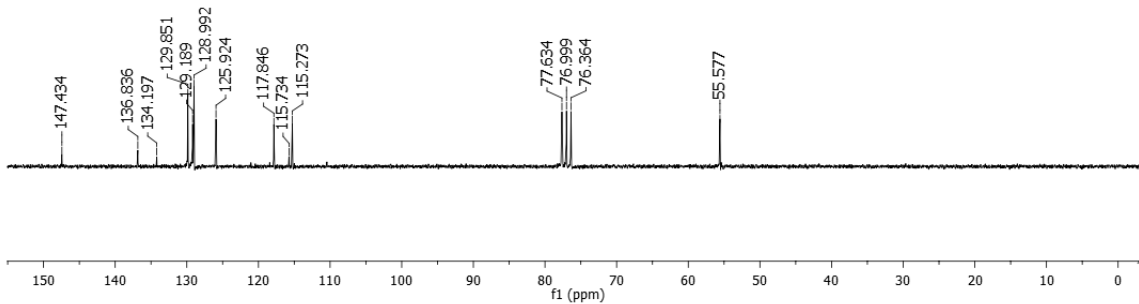
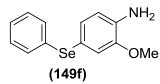


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 2-metil-4-(fenilselenil)anilina **149e**

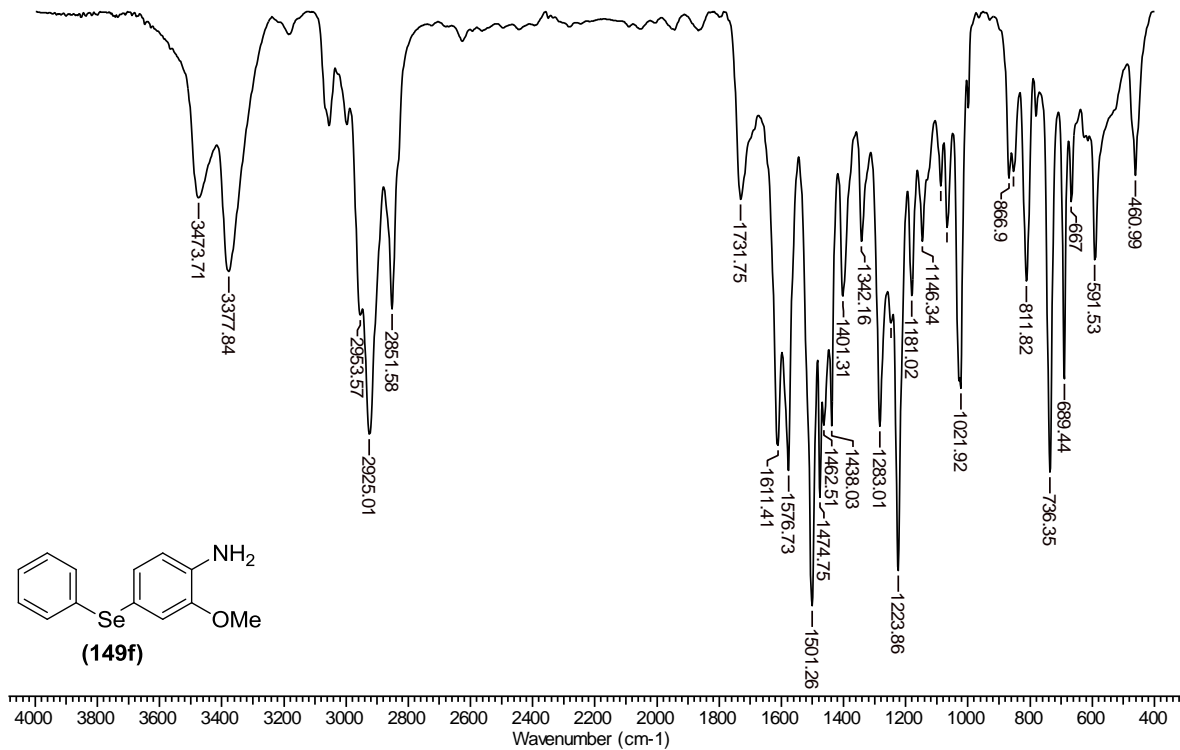
IV (KBr) do 2-metil-4-(fenilselenil)anilina **149e**



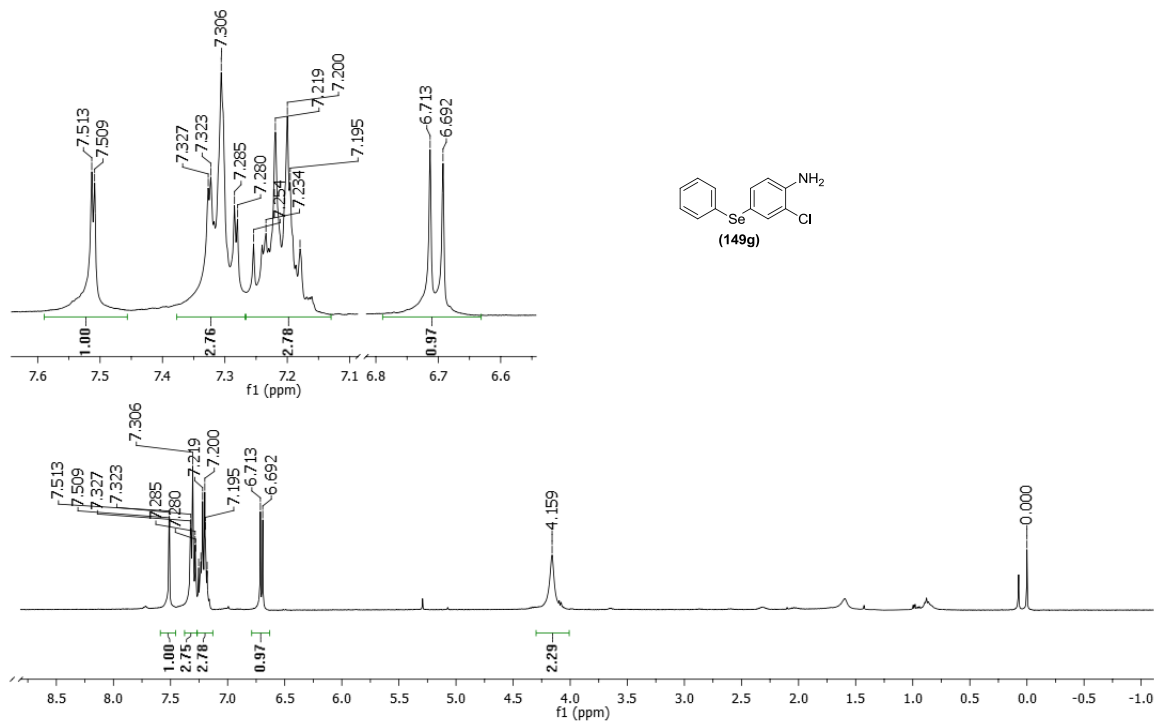
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 2-metóxi-4-(fenilselenil)anilina **149f**



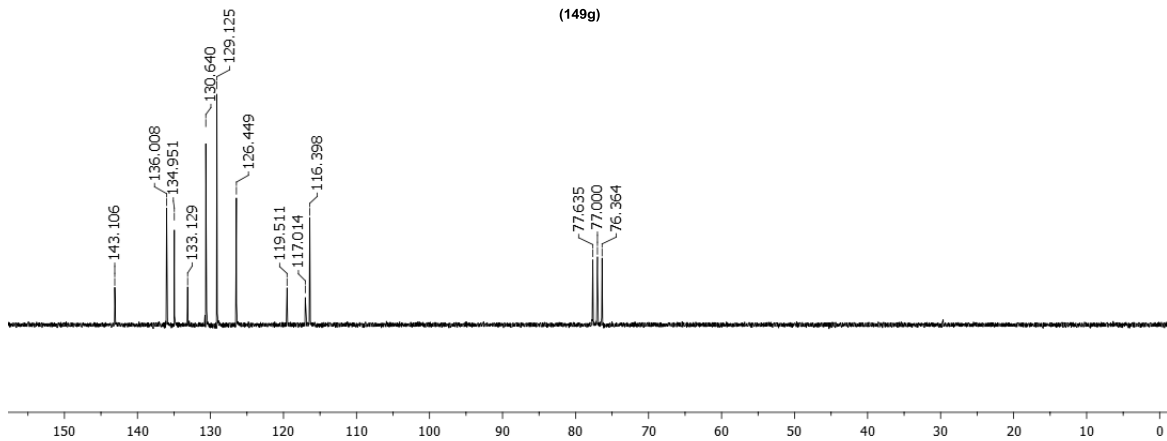
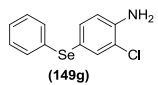
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 2-metóxi-4-(fenilselenil)anilina **149f**



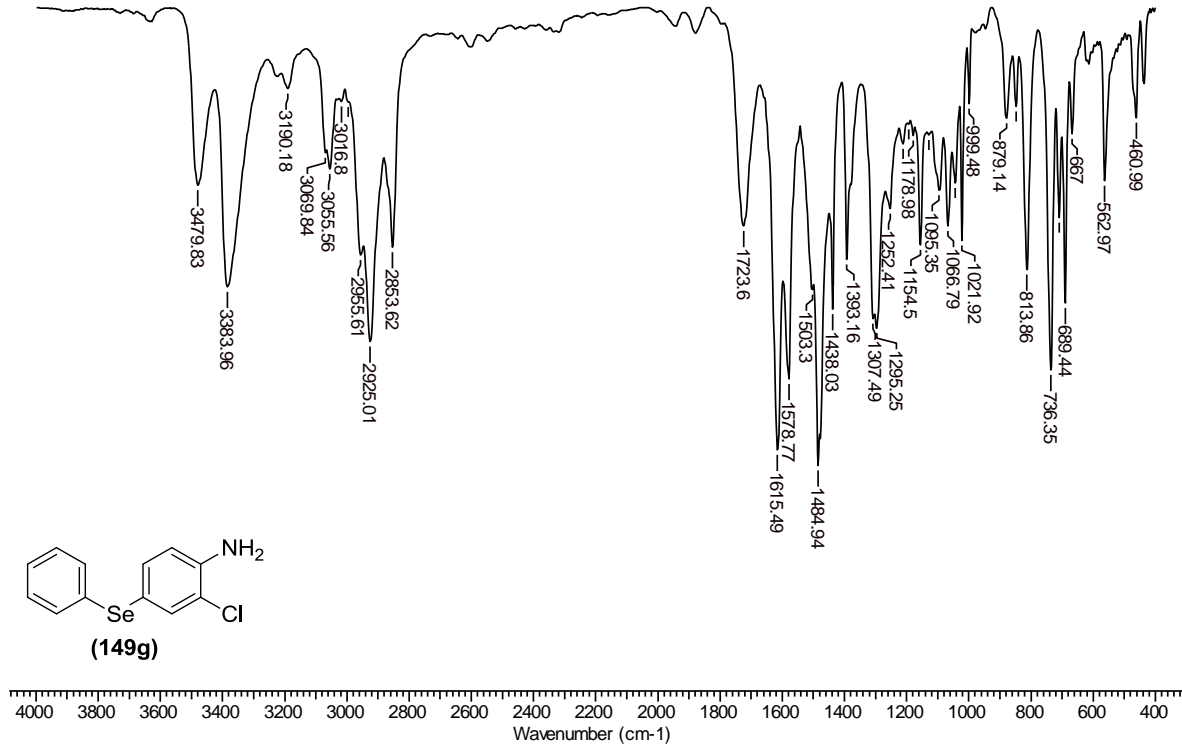
IV (KBr) do 2-metóxi-4-(fenilselenil)anilina **149f**

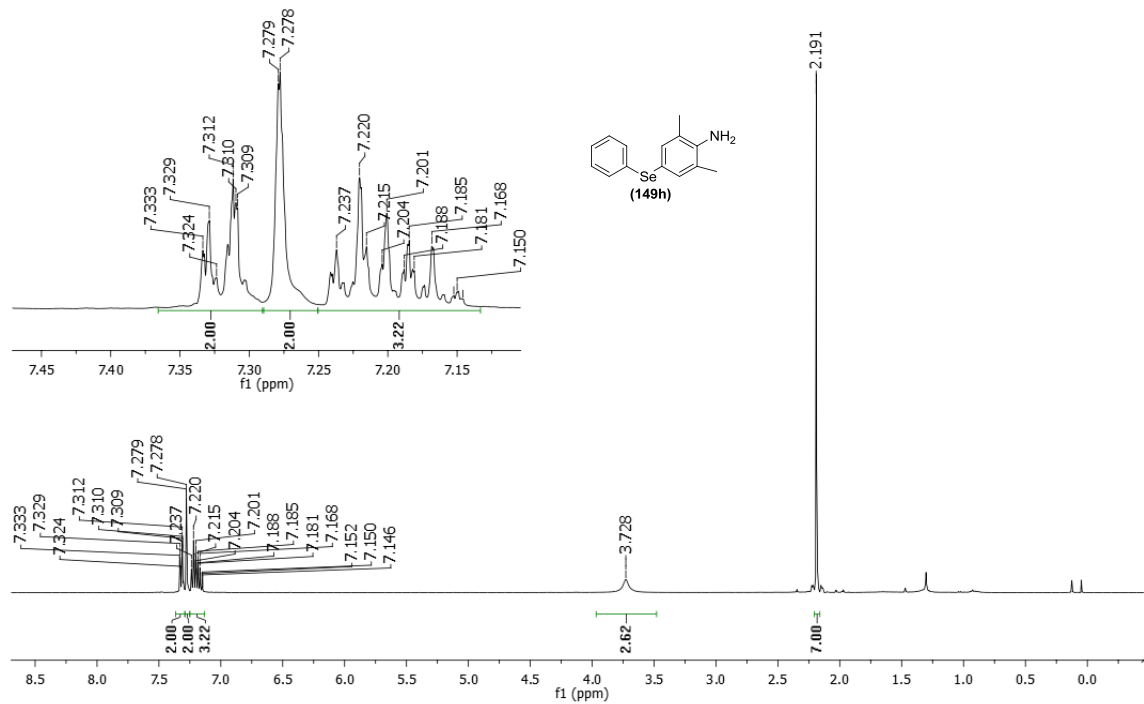


RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 2-cloro-4-(fenilselenil)anilina **149g**

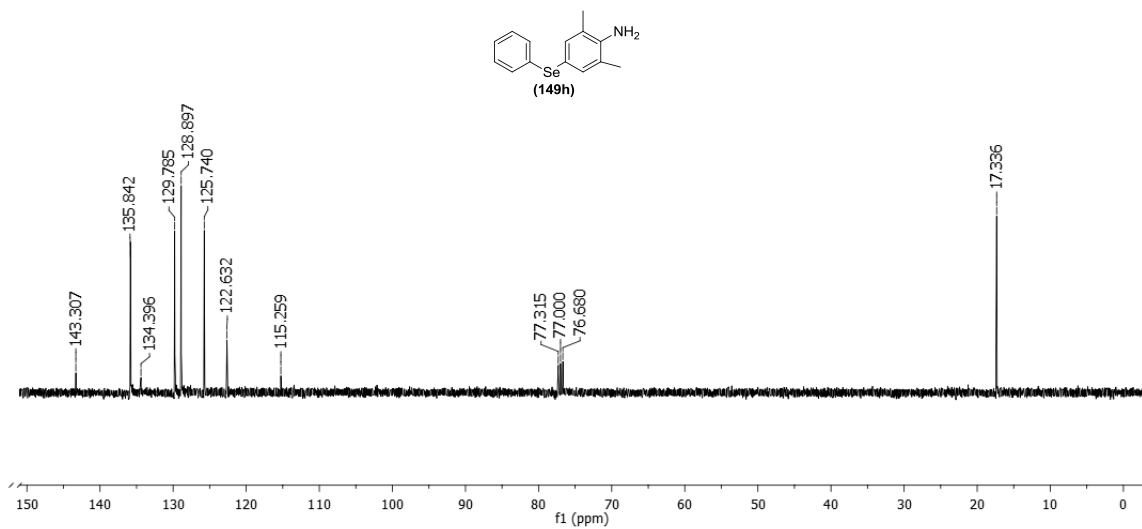


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 2-cloro-4-(fenilselenil)anilina **149g**

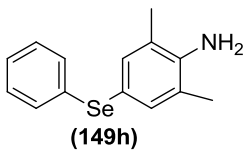
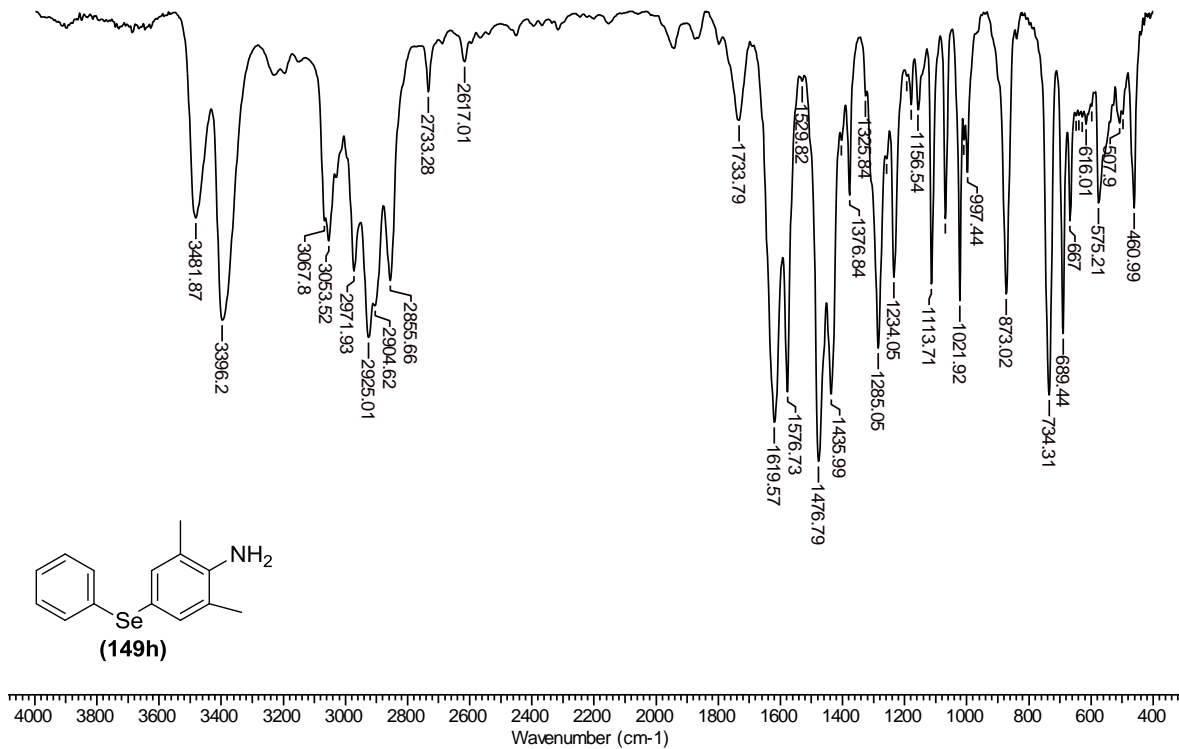
IV (KBr) do 2-cloro-4-(fenilselenil)anilina **149g**

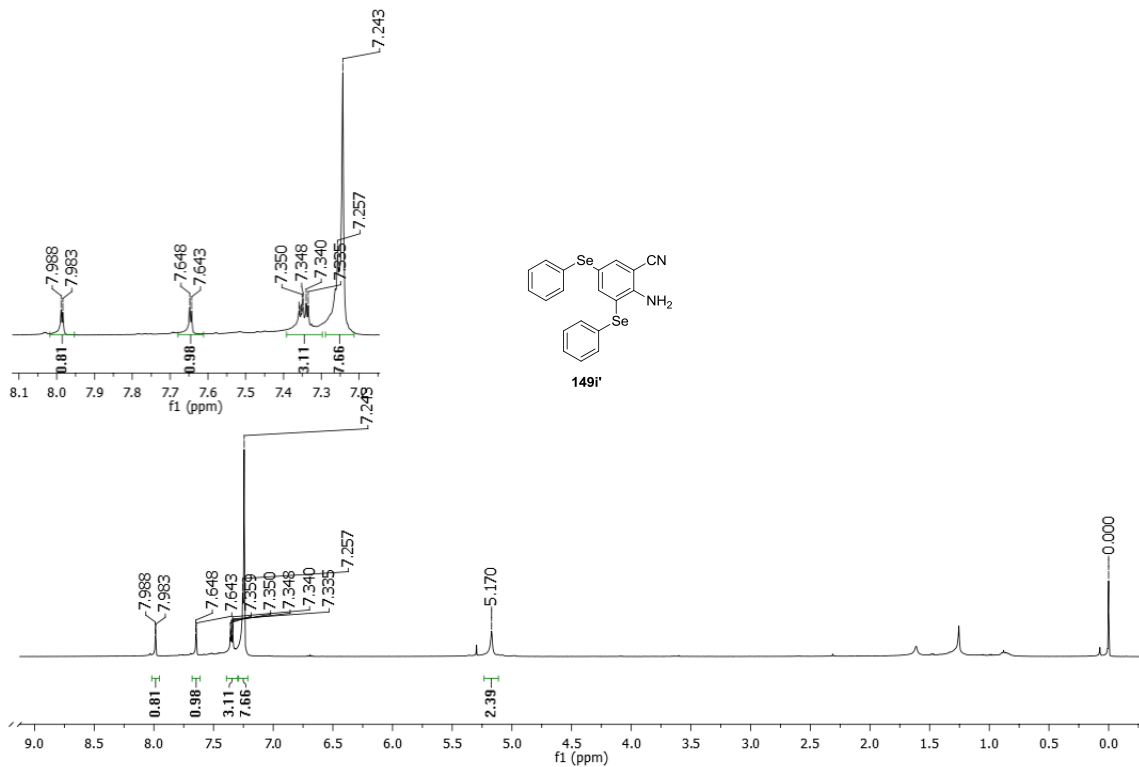


RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 2,6-dimetil-4-(fenilselenil)anilina **149h**

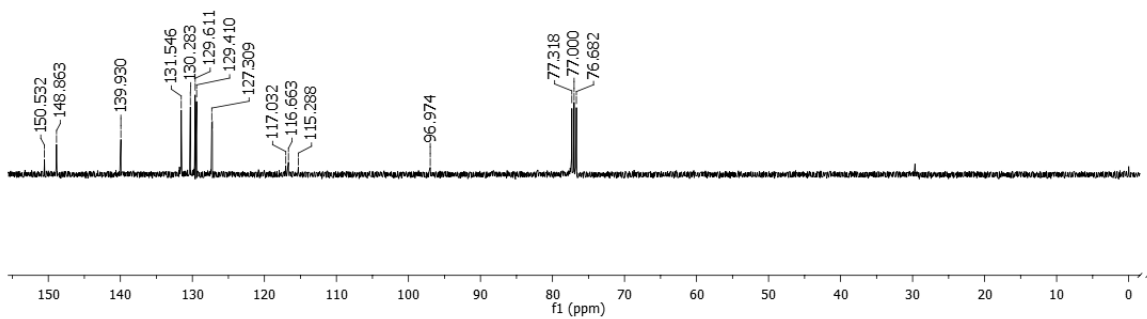
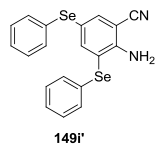


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 2,6-dimetil-4-(fenilselenil)anilina **149h**

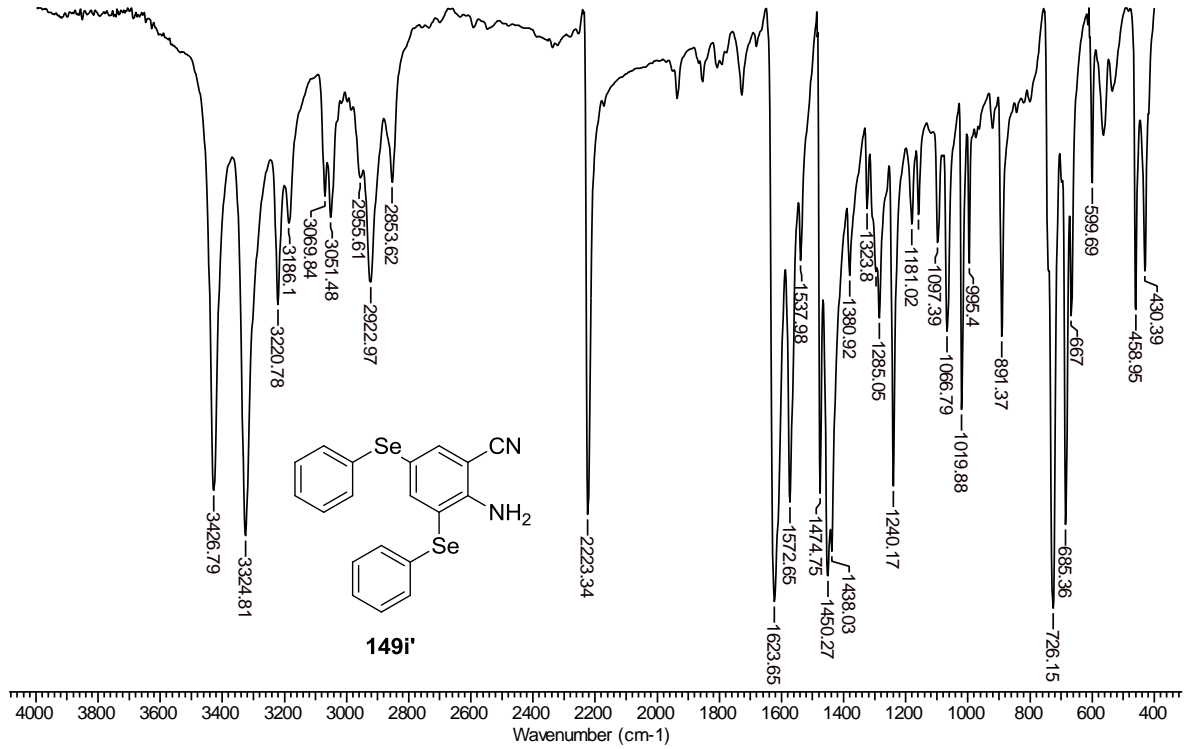




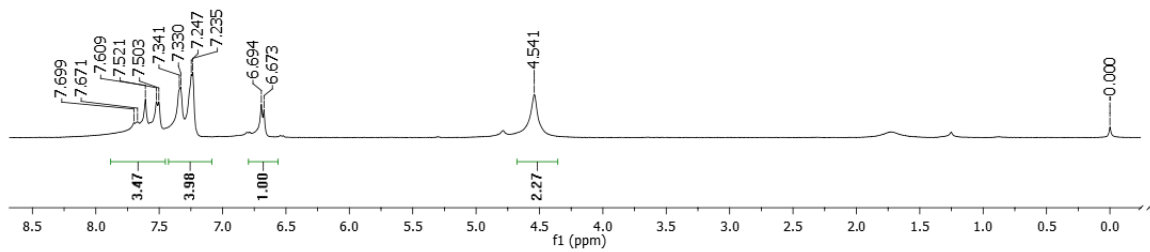
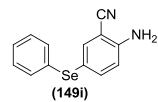
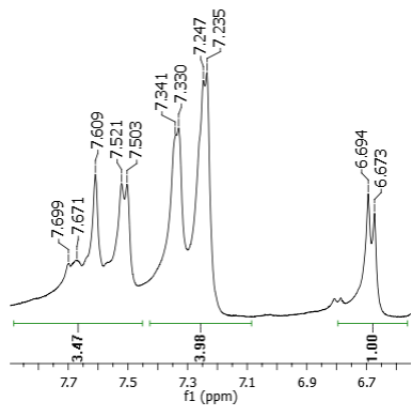
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 2-amino-3,5-bis(fenilselenil)benzotrila **149i'**



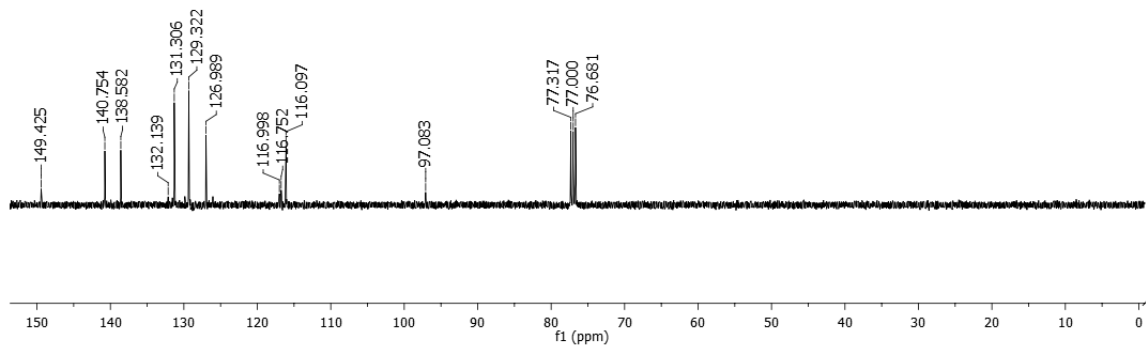
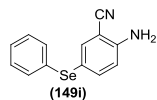
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 2-amino-3,5-bis(fenilselenil)benzonitrila **149i'**



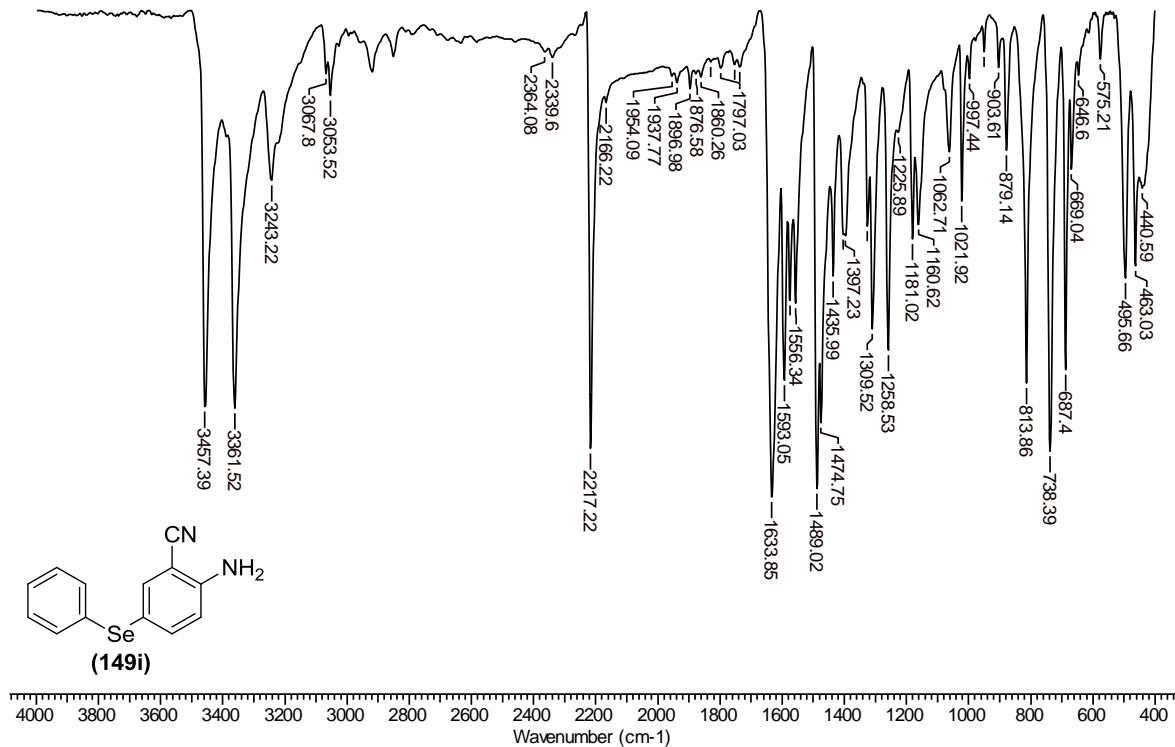
IV (KBr) do 2-amino-3,5-bis(fenilselenil)benzonitrila **149i**'



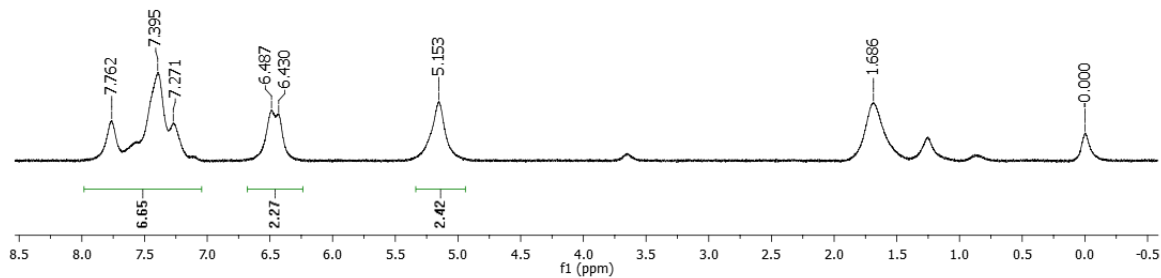
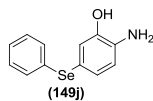
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 2-amino-5-(fenilselenil)benzonitrila **149i**



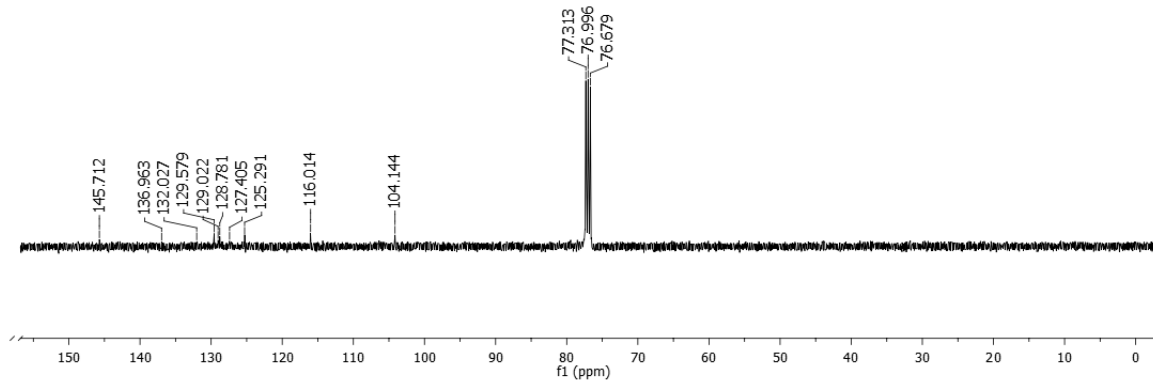
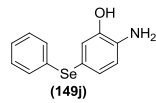
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 2-amino-5-(fenilselenil)benzonitrila **149i**



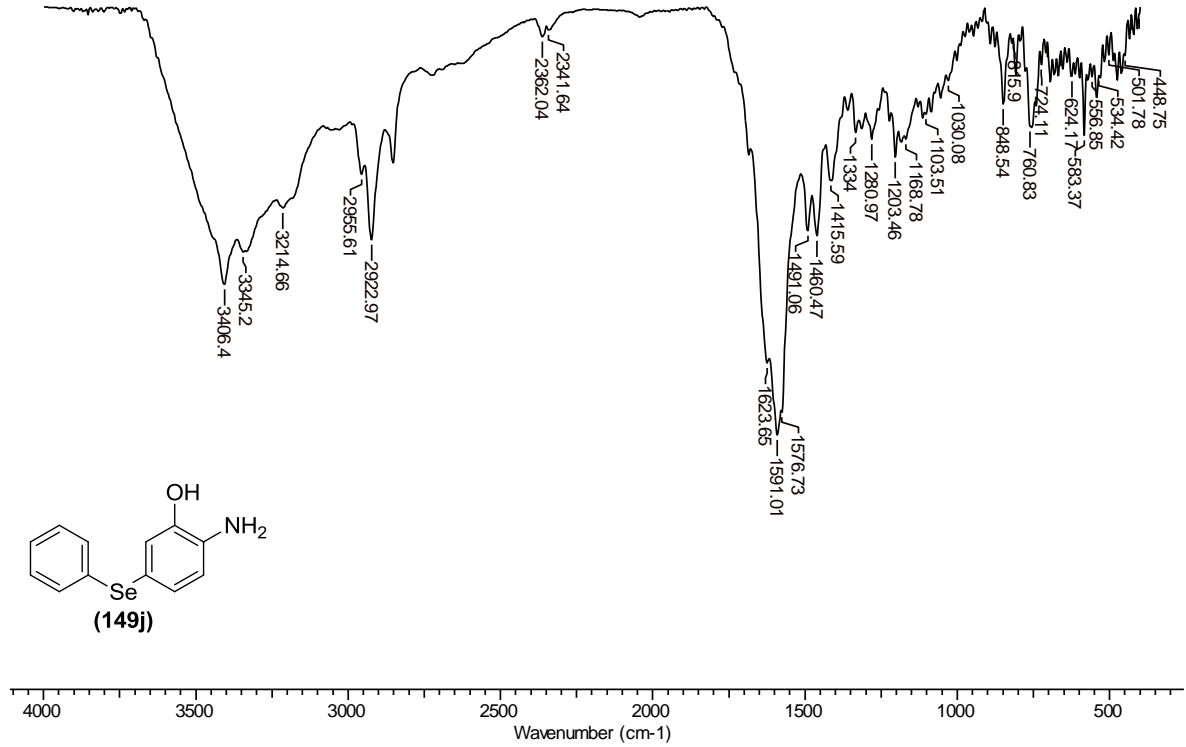
IV (KBr) do 2-amino-5-(fenilselenil)benzonitrila **149i**

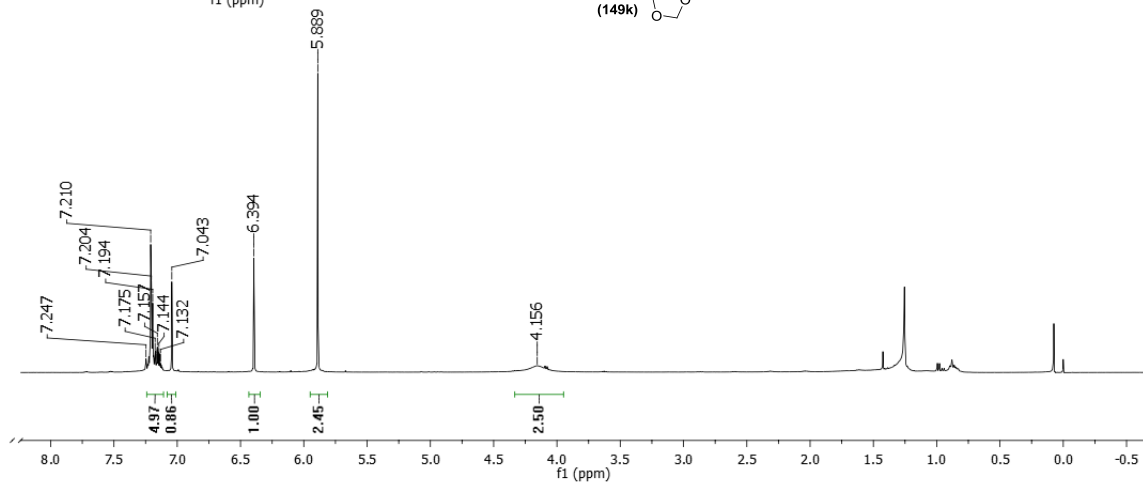
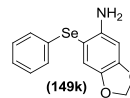
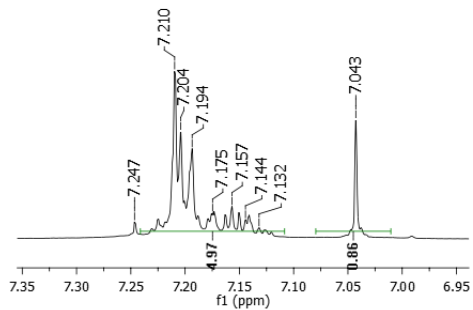


RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 2-amino-5-(fenilselenil)fenol **149j**

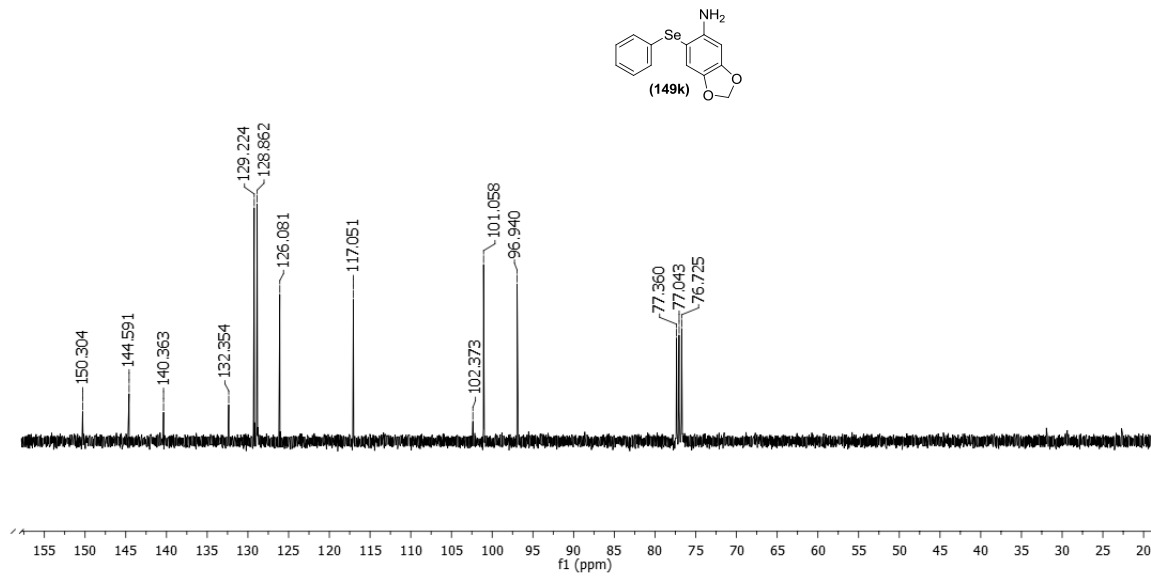


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 2-amino-5-(fenilselenil)fenol **149j**

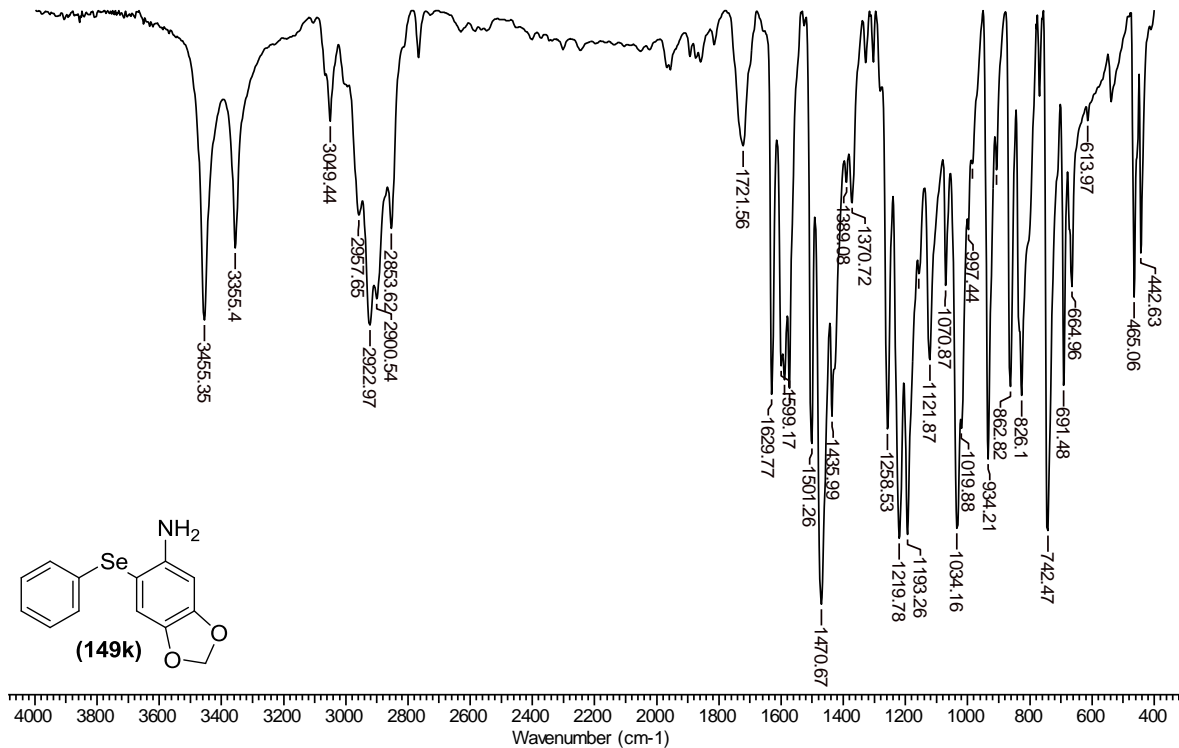
IV (KBr) do 2-amino-5-(fenilselenil)fenol **149j**



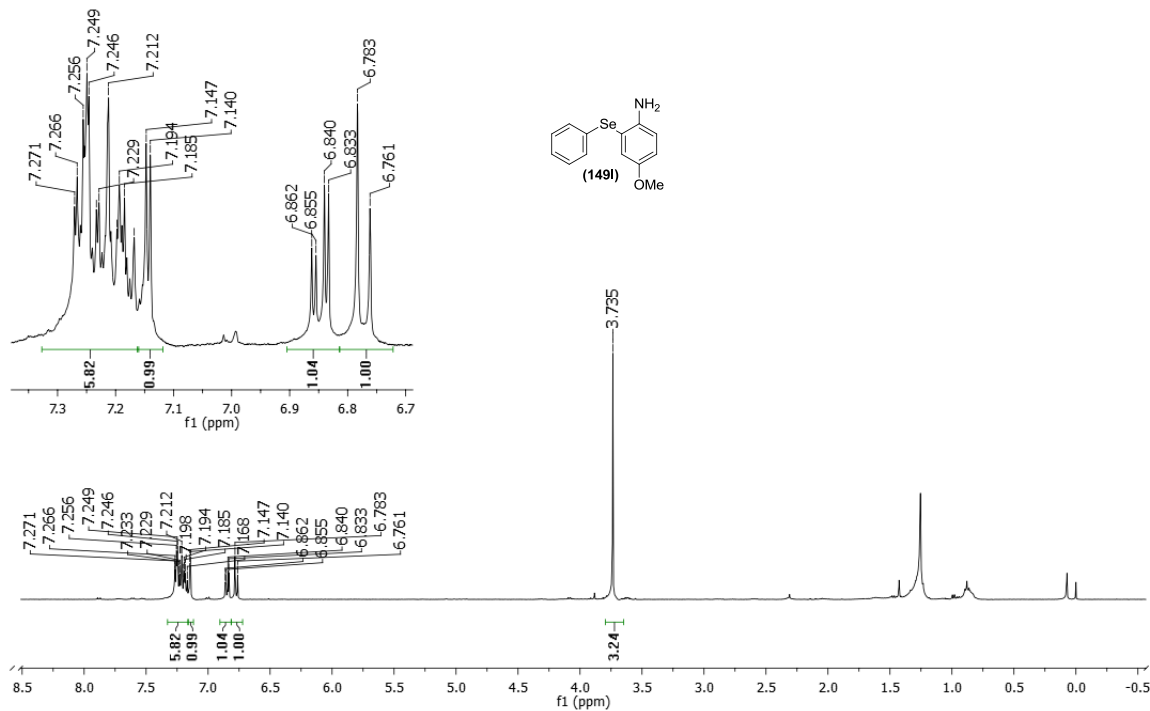
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 6-(fenilselenil)-3,4-metilenodioxianilina **149k**



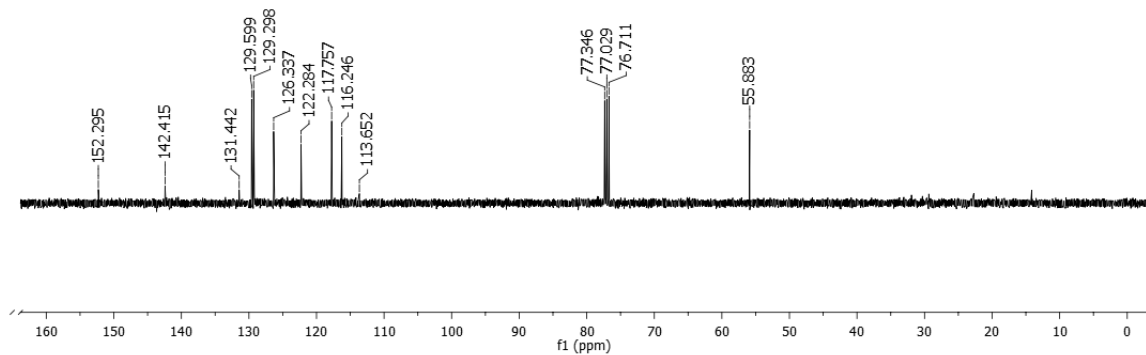
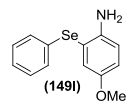
RMN de ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz) do 6-(fenilselenil)-3,4-metilenodioxianilina **149k**



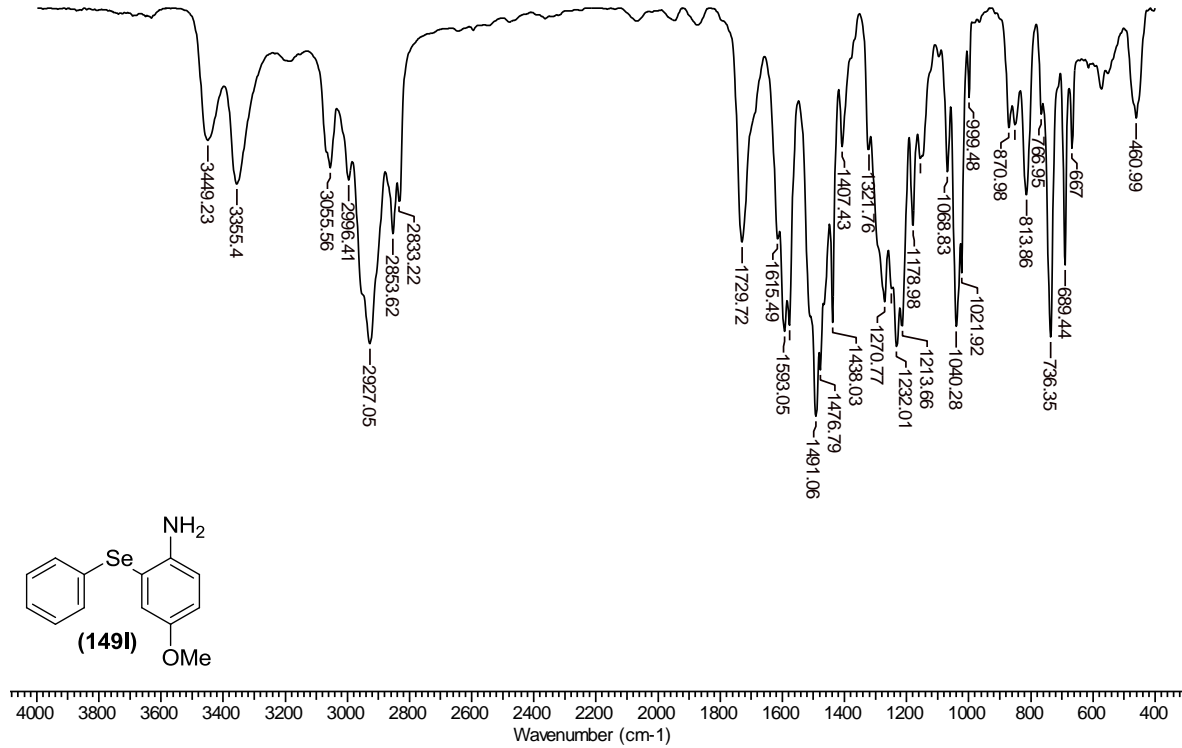
IV (KBr) do 6-(fenilselenil)-3,4-metilenodioxianilina **149k**

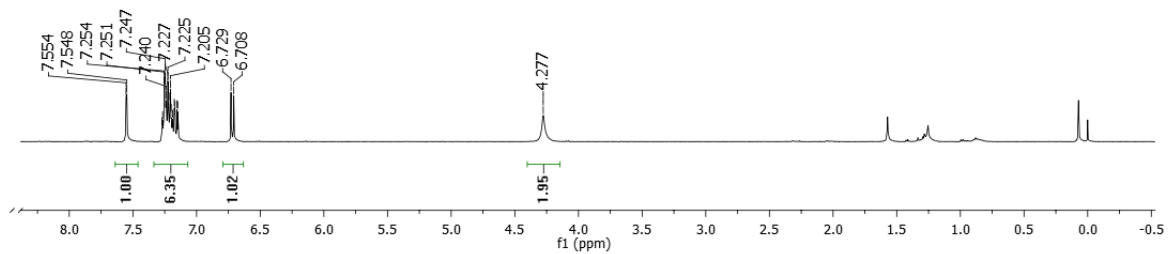
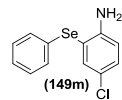
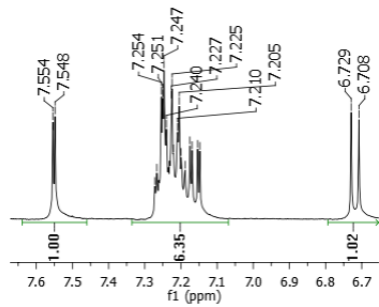


RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 4-metóxi-2-(fenilselenil)anilina **149I**

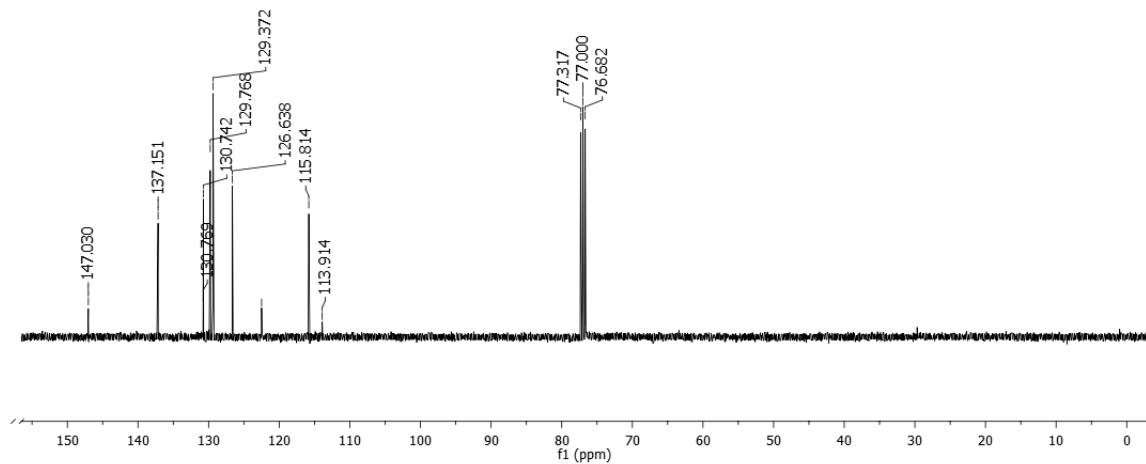
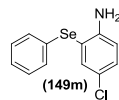


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 4-metóxi-2-(fenilselenil)anilina **149I**

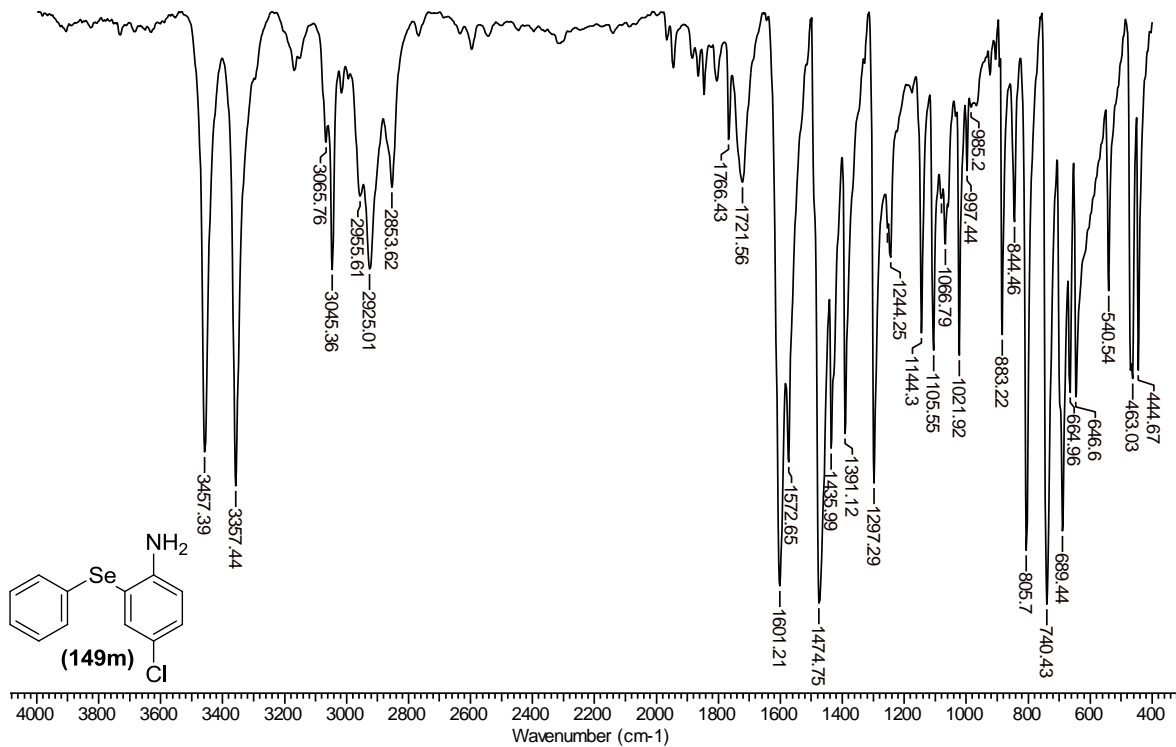
IV (KBr) do 4-metóxi-2-(fenilselenil)anilina **149I**



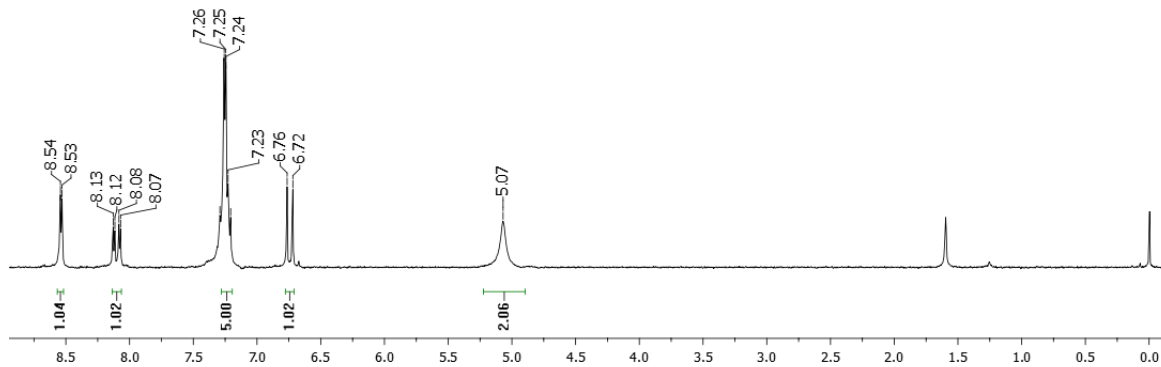
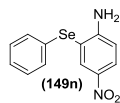
RMN de ^1H (CDCl_3) do 4-cloro-2-(fenilselenil)anilina **149m**



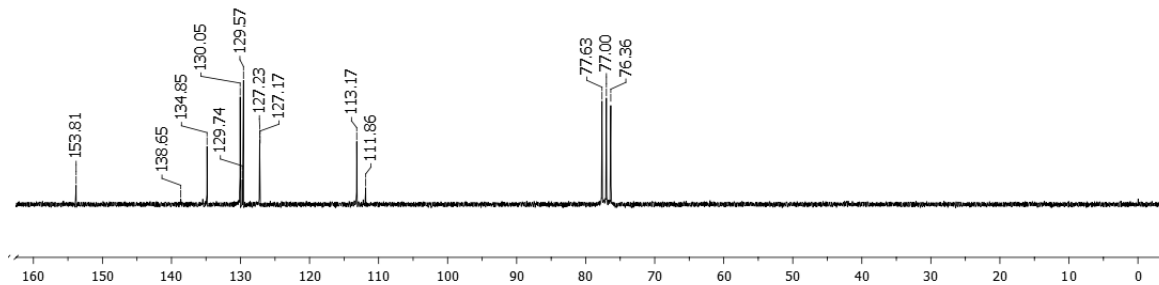
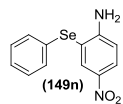
RMN de ¹³C (CDCl₃) do 4-cloro-2-(fenilselenil)anilina **149m**



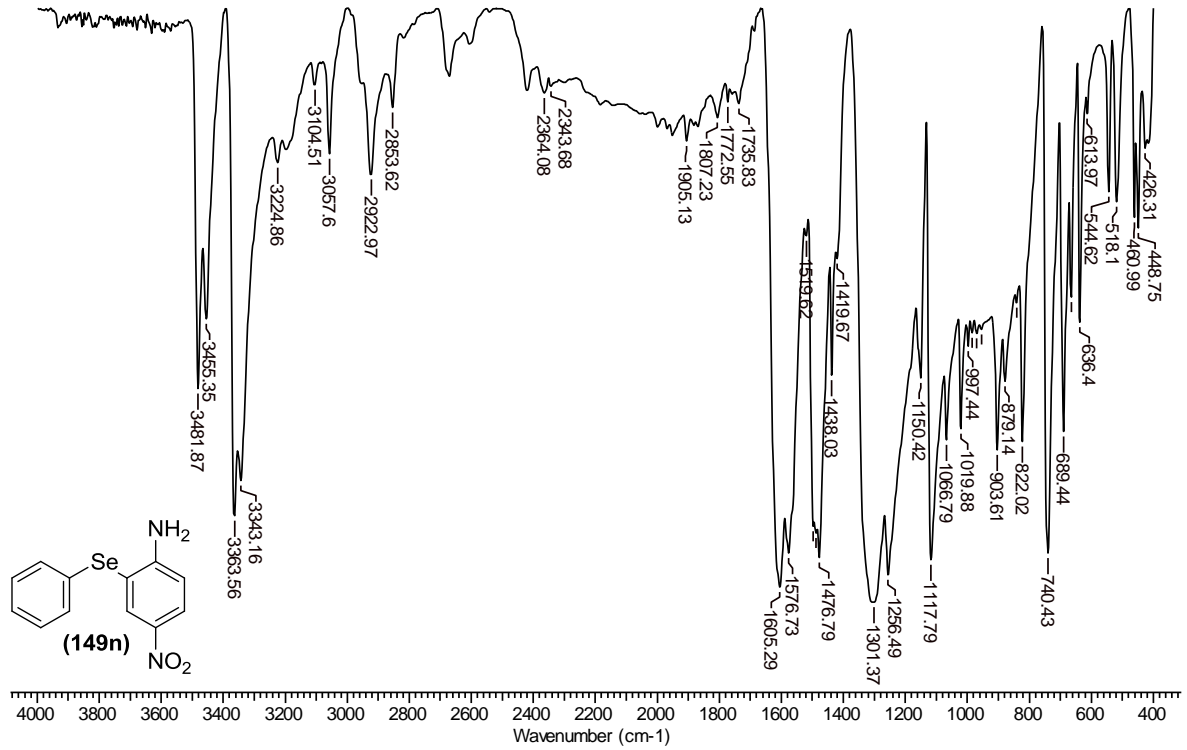
IV (KBr) do 4-cloro-2-(fenilselenil)anilina **149m**

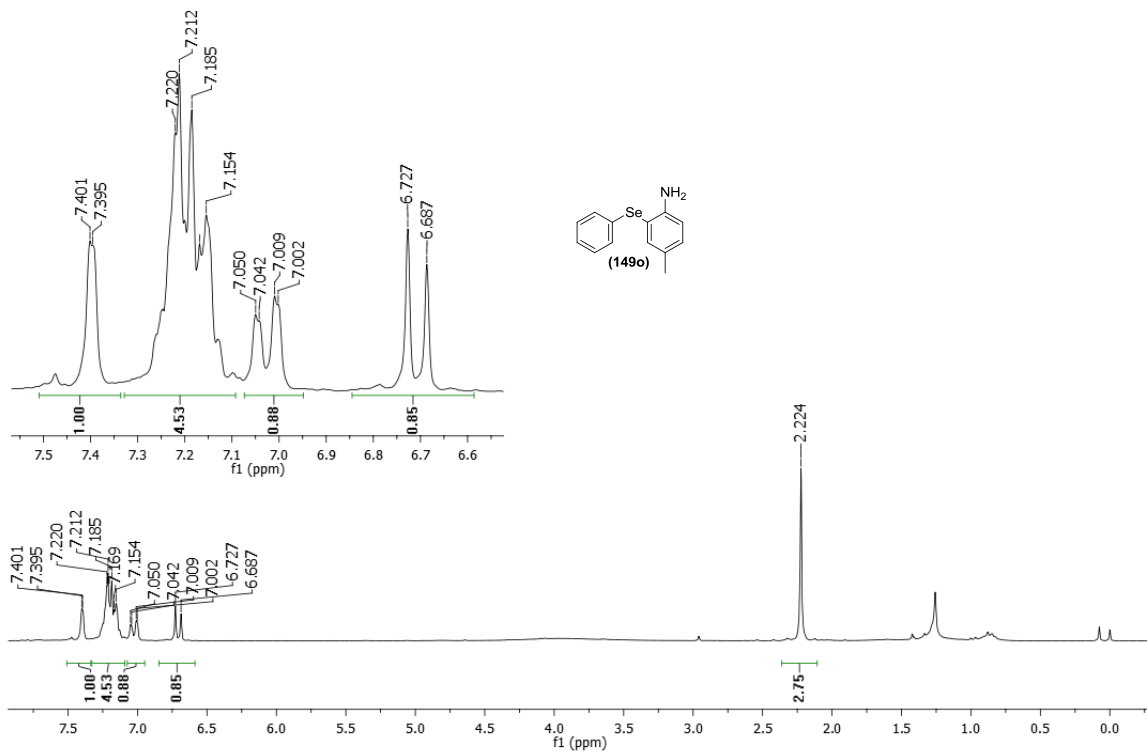


RMN de ^1H (CDCl_3) do 4-nitro-2-(fenilselenil)anilina **149n**

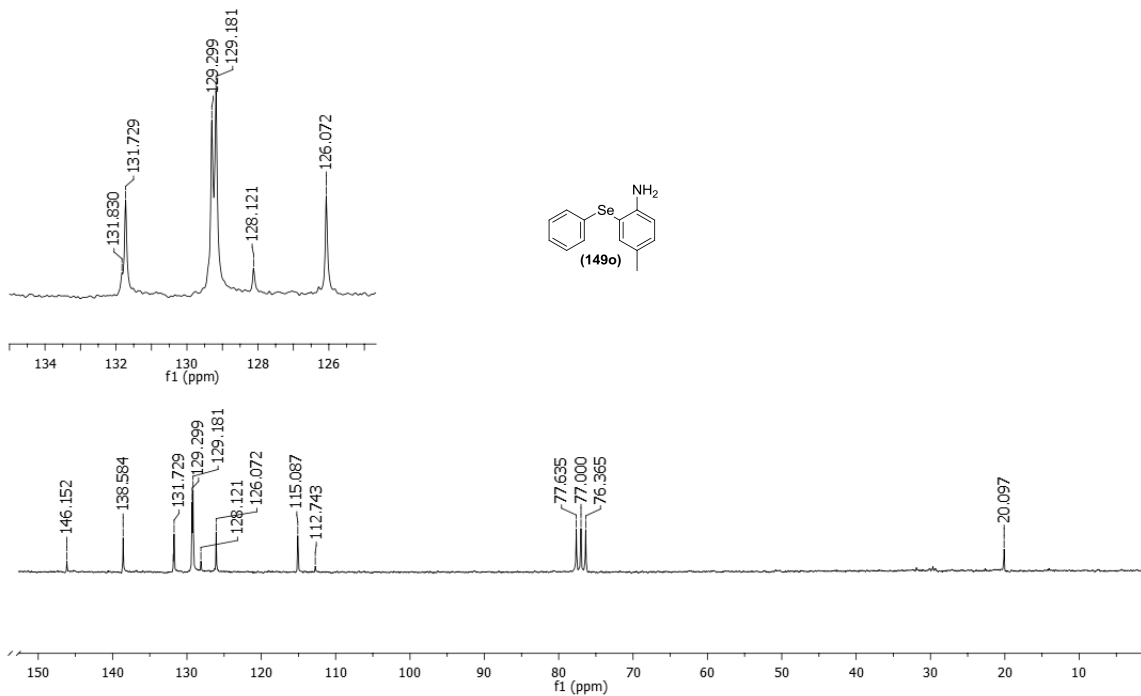


RMN de ^{13}C (CDCl_3) do 4-nitro-2-(fenilselenil)anilina **149n**

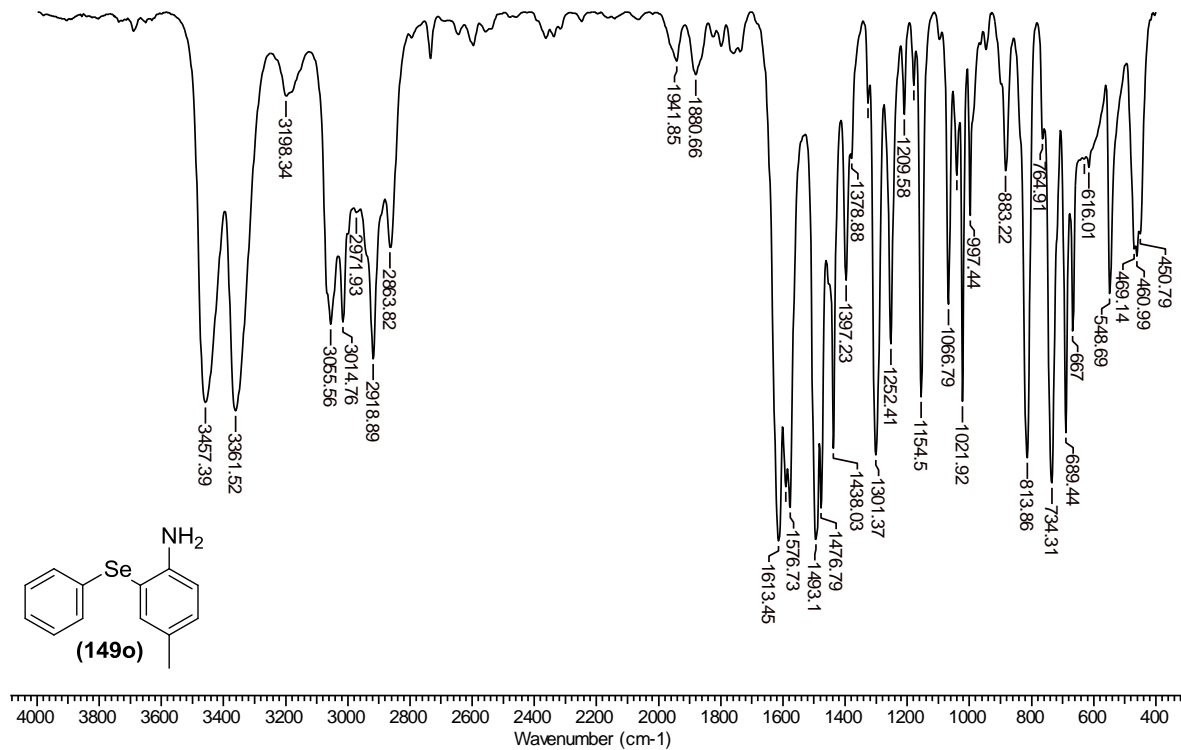
IV (KBr) do 4-nitro-2-(fenilselenil)anilina **149n**



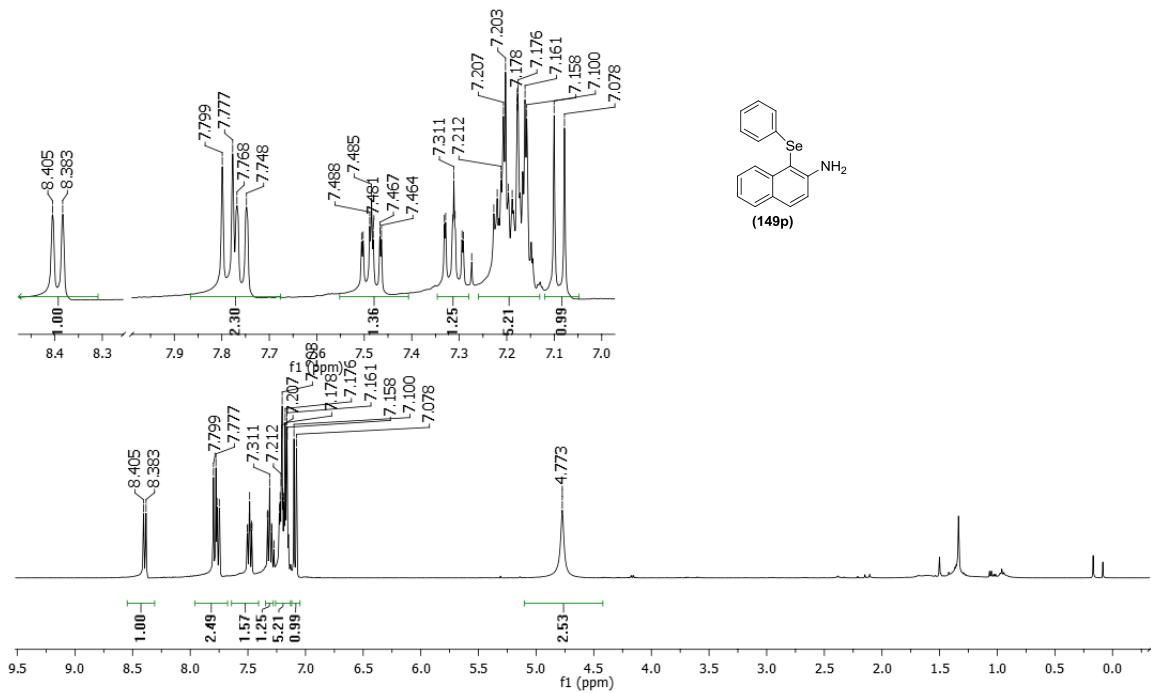
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do 4-metil-2-(fenilselenil)anilina **149o**



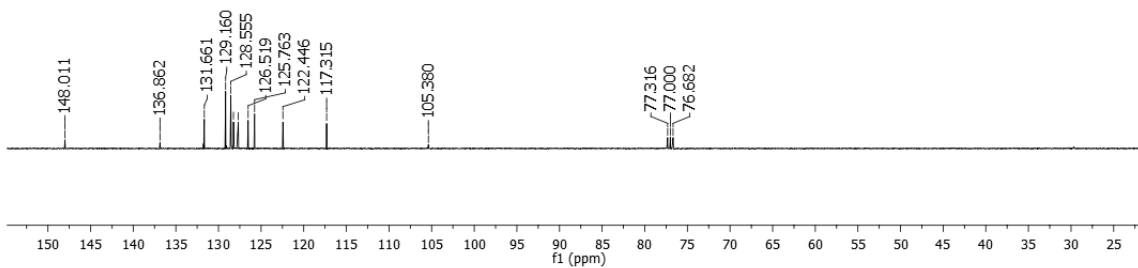
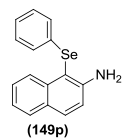
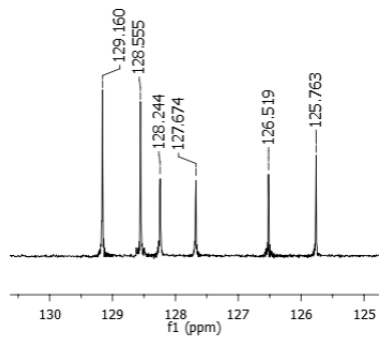
RMN de ^{13}C (CDCl₃, 50MHz) do 4-metil-2-(fenilselenil)anilina **149o**



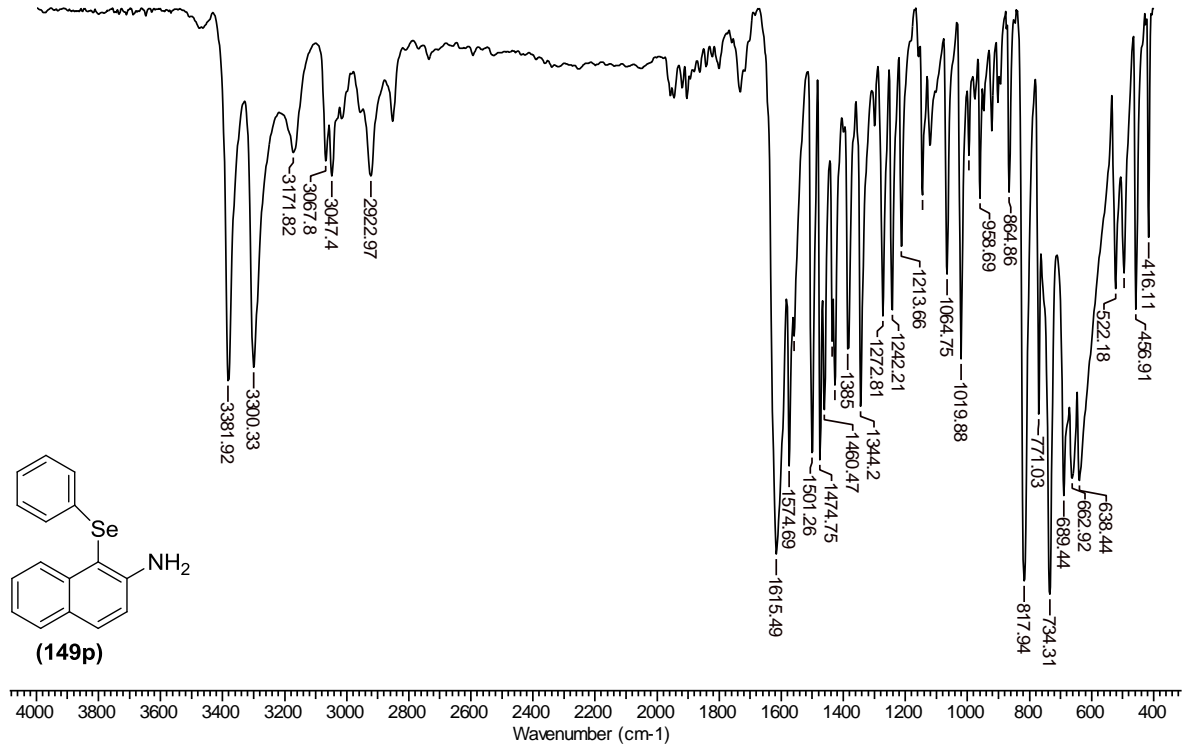
IV (KBr) do 4-metil-2-(fenilselenil)anilina **149o**

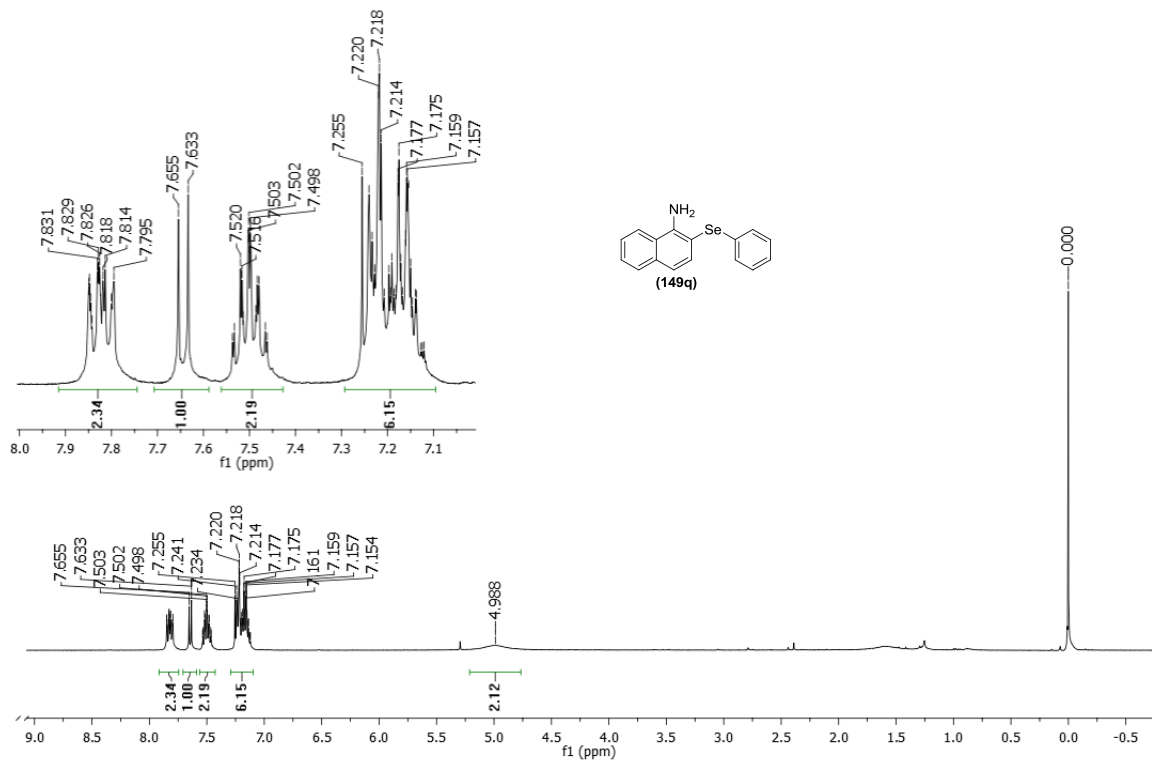


RMN de ^1H (CDCl_3) do 1-(fenilselenil)naftalen-2-amina **149p**

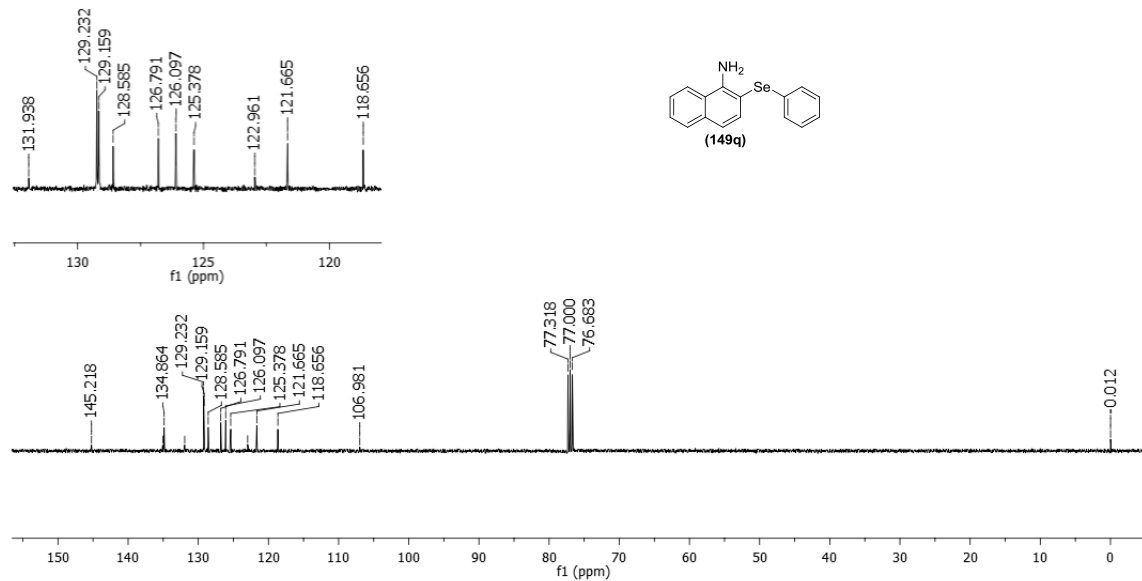


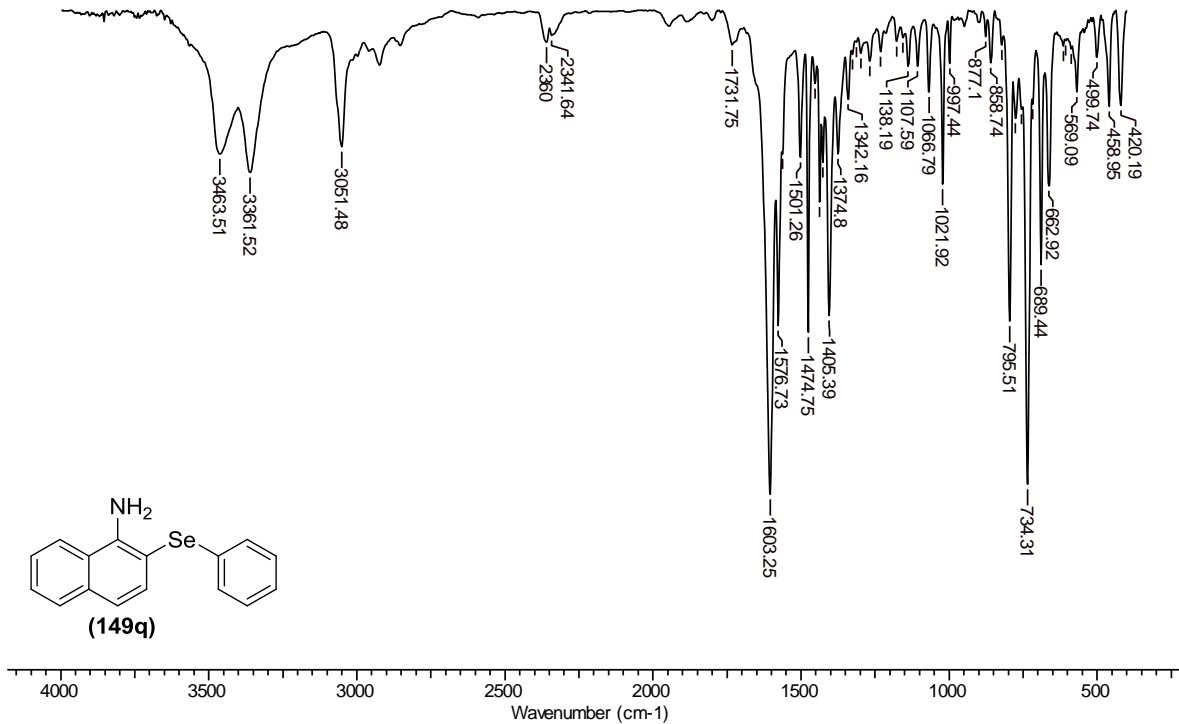
RMN de ^{13}C (CDCl_3) do 1-(fenilselenil)naftalen-2-amina **149p**

IV (KBr) do 1-(fenilselenil)naftalen-2-amina **149p**

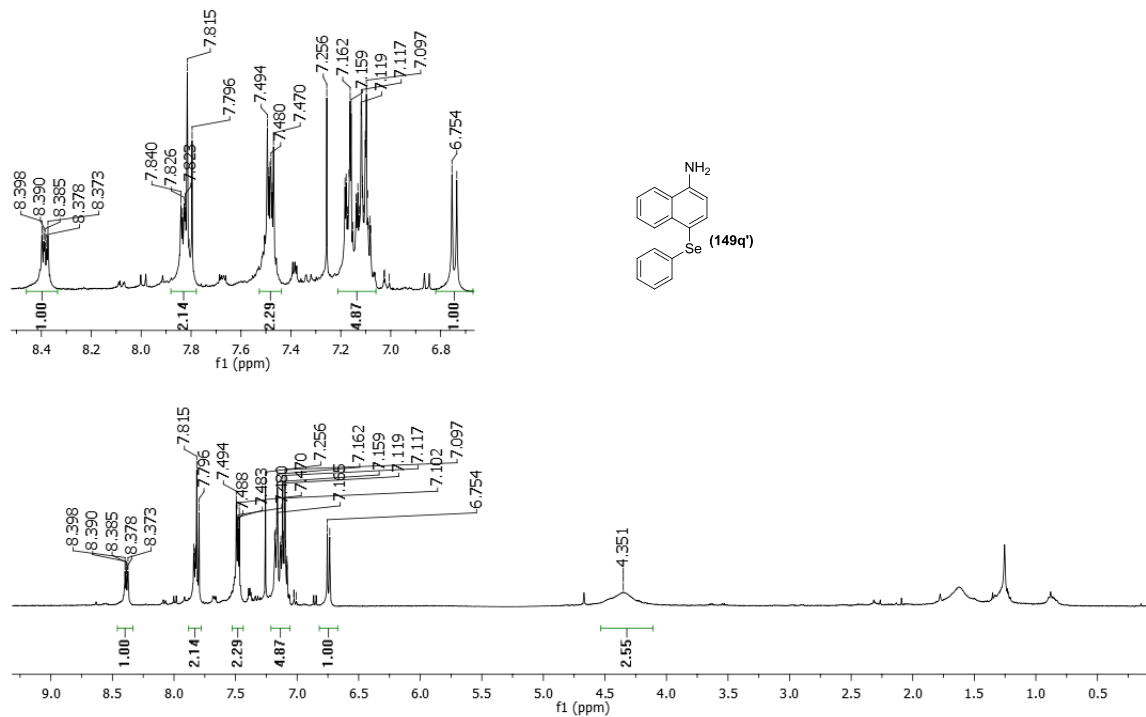


RMN de ^1H (CDCl_3) do 2-(fenilselenil)naftalen-1-amina **149q**

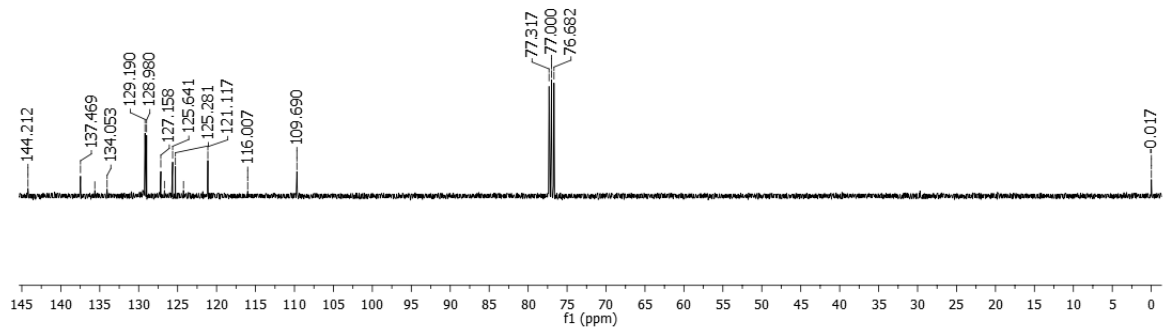
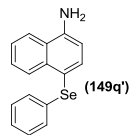
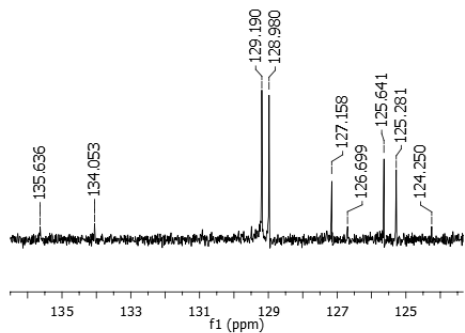
RMN de ^{13}C (CDCl₃) do 2-(fenilselenil)naftalen-1-amina **149q**



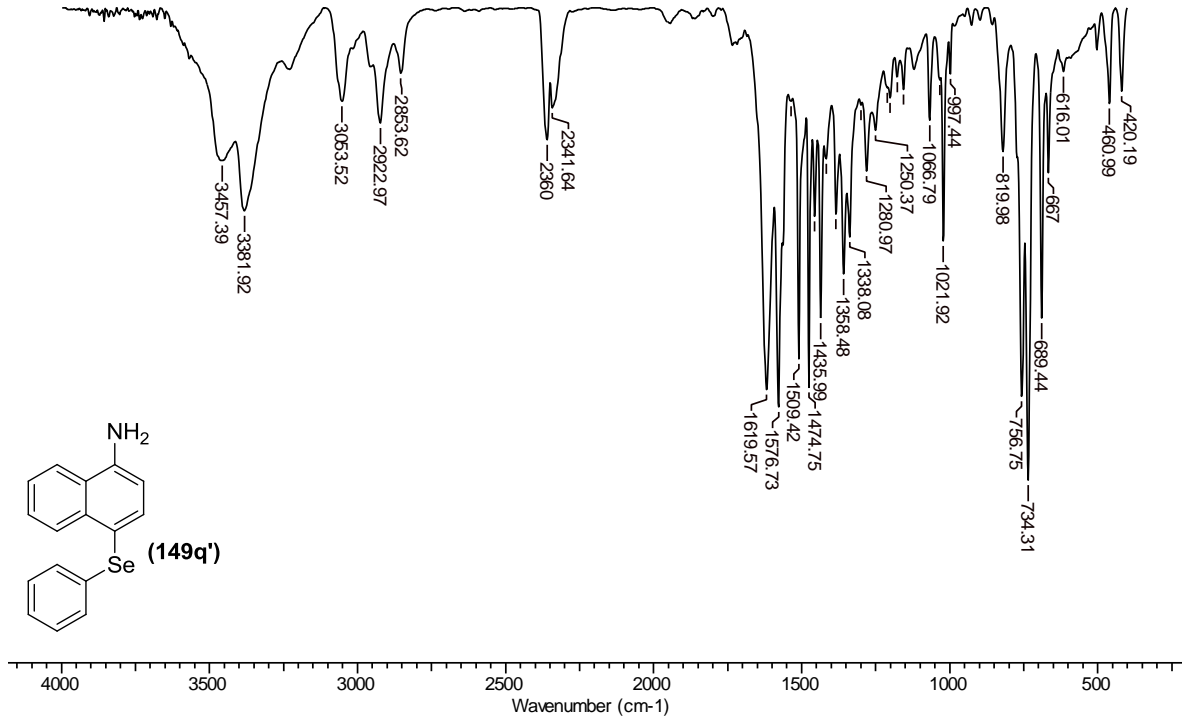
IV (KBr) do 2-(fenilselenil)naftalen-1-amina **149q**



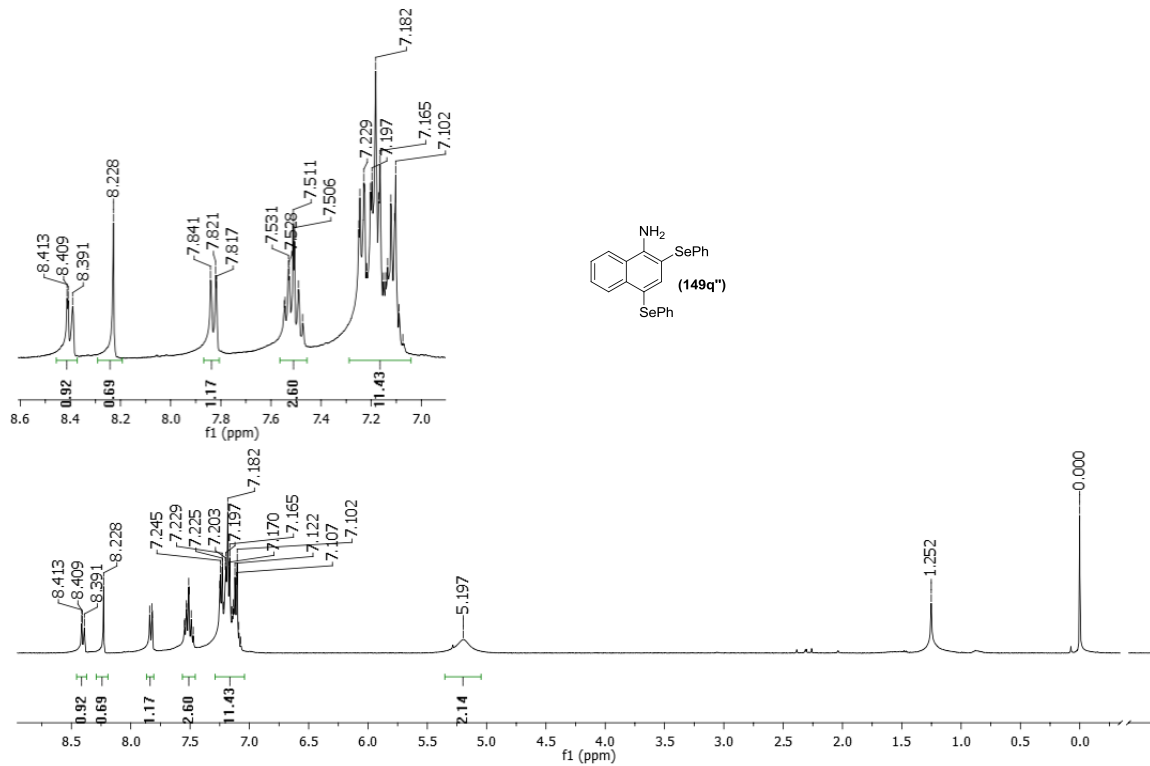
RMN de ^1H (CDCl_3) do 4-(fenilselenil)naftalen-1-amina **149q'**



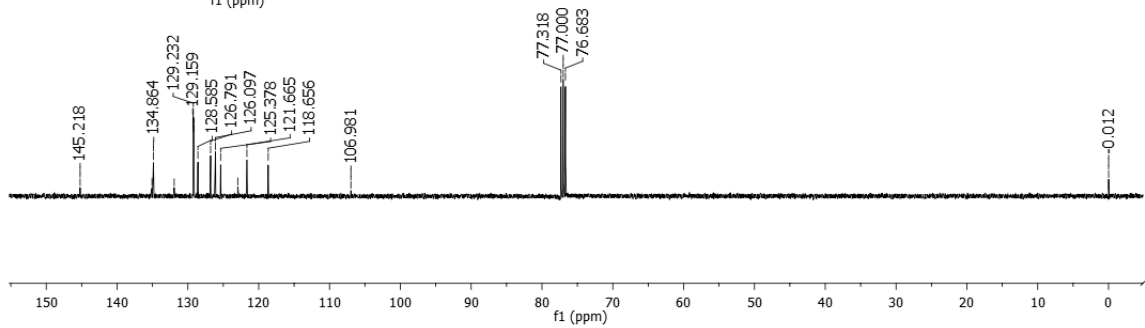
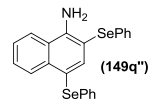
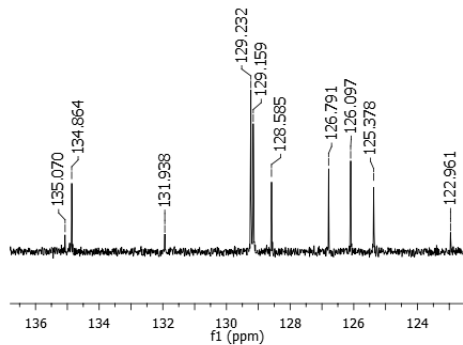
RMN de ^{13}C (CDCl_3) do 4-(fenilselenil)naftalen-1-amina **149q'**



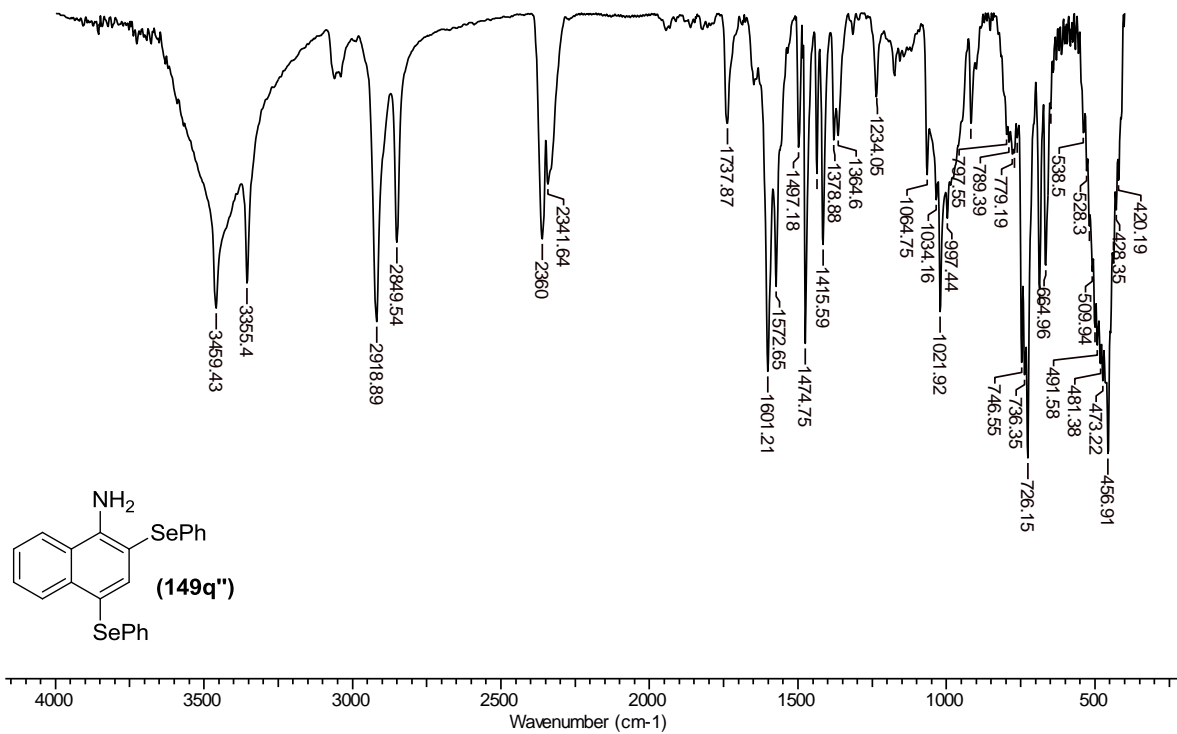
IV (KBr) do 4-(fenilselenil)naftalen-1-amina **149q'**



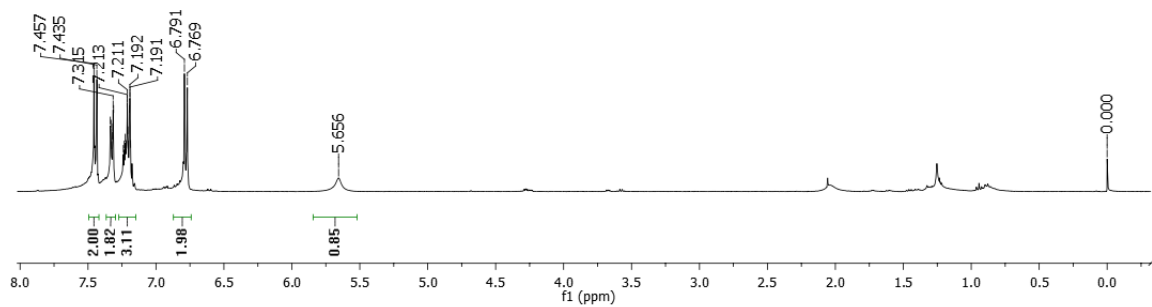
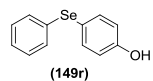
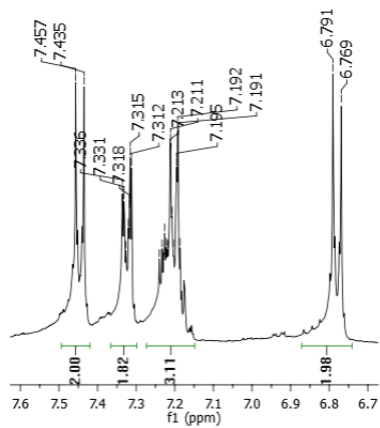
RMN de ^1H (CDCl_3) do 2,4-bis(fenilselenil)naftalen-1-amina **149q''**



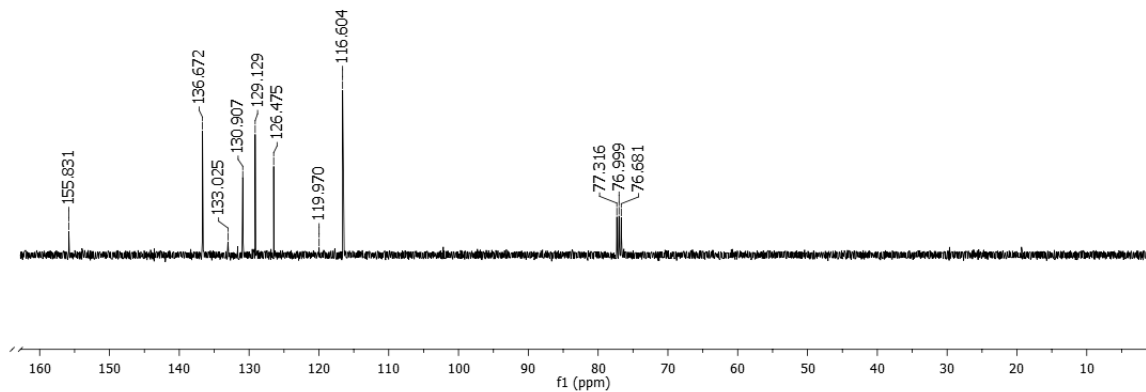
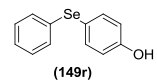
RMN de ^{13}C (CDCl_3) do 2,4-bis(fenilselenil)naftalen-1-amina **149q''**



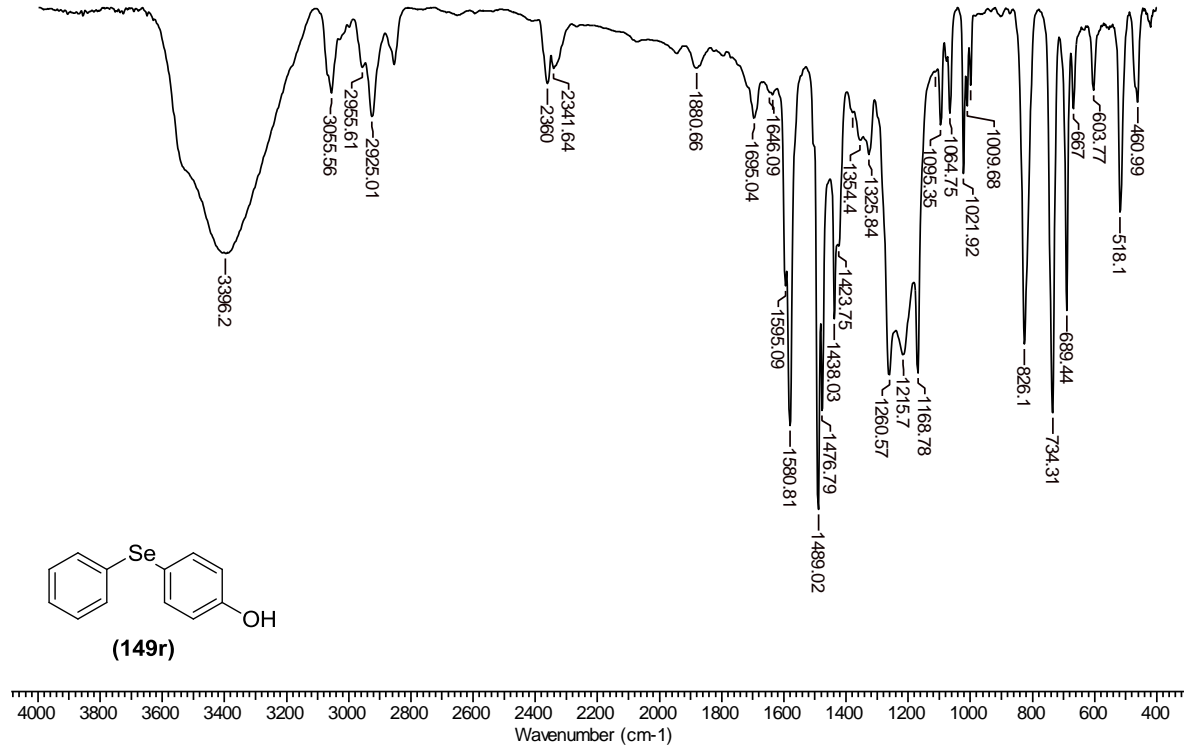
IV (KBr) do 2,4-bis(fenilselenil)naftalen-1-amina **149q''**

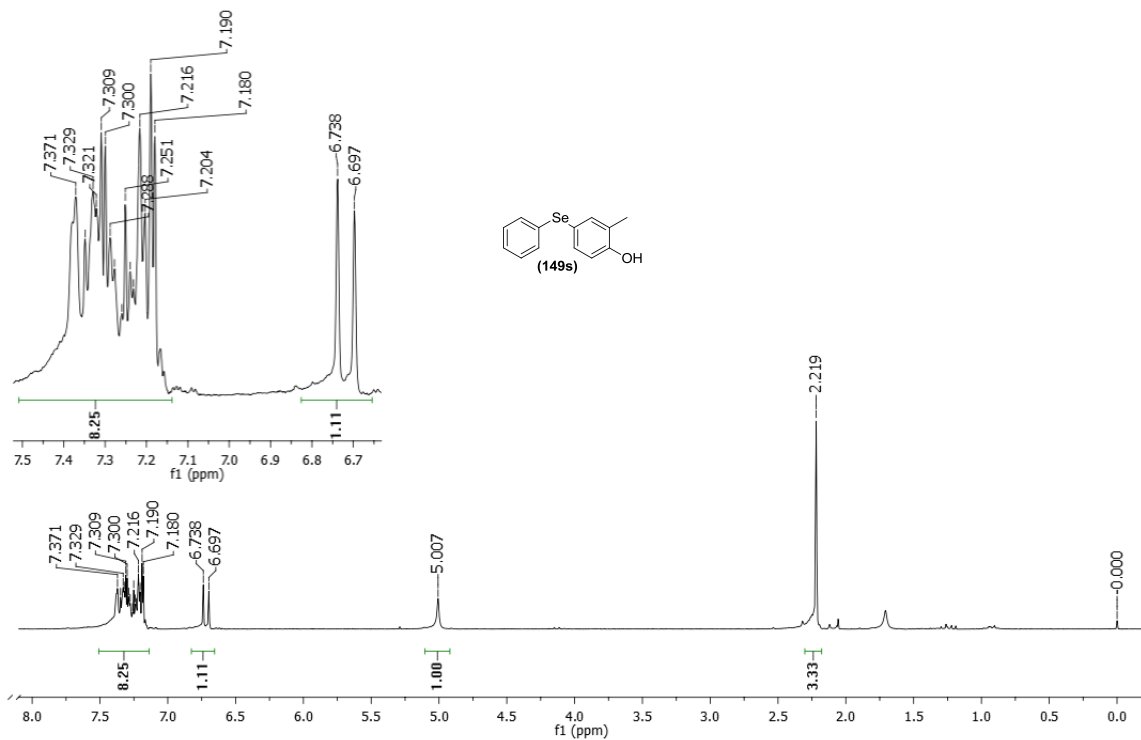


RMN de ^1H (CDCl_3) do 4-(fenilselenil)fenol **149r**

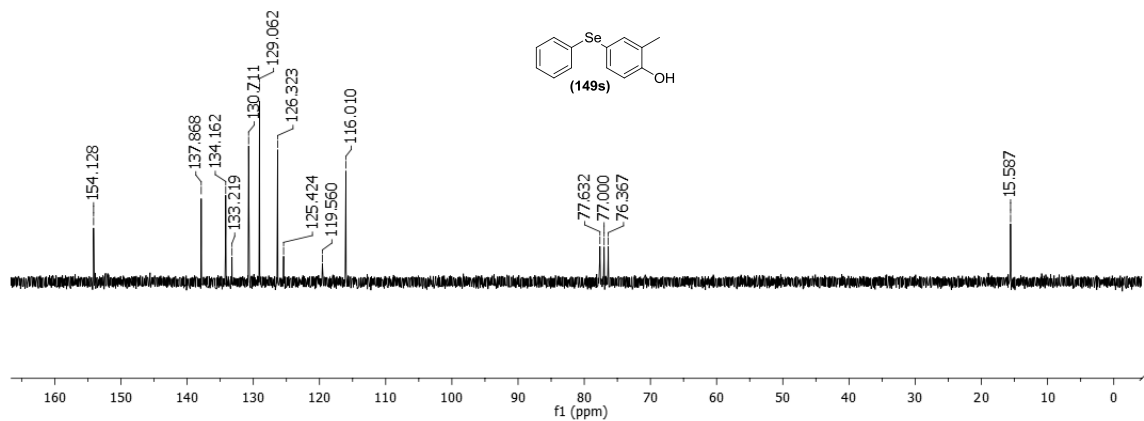


RMN de ^{13}C (CDCl_3) do 4-(fenilselenil)fenol **149r**

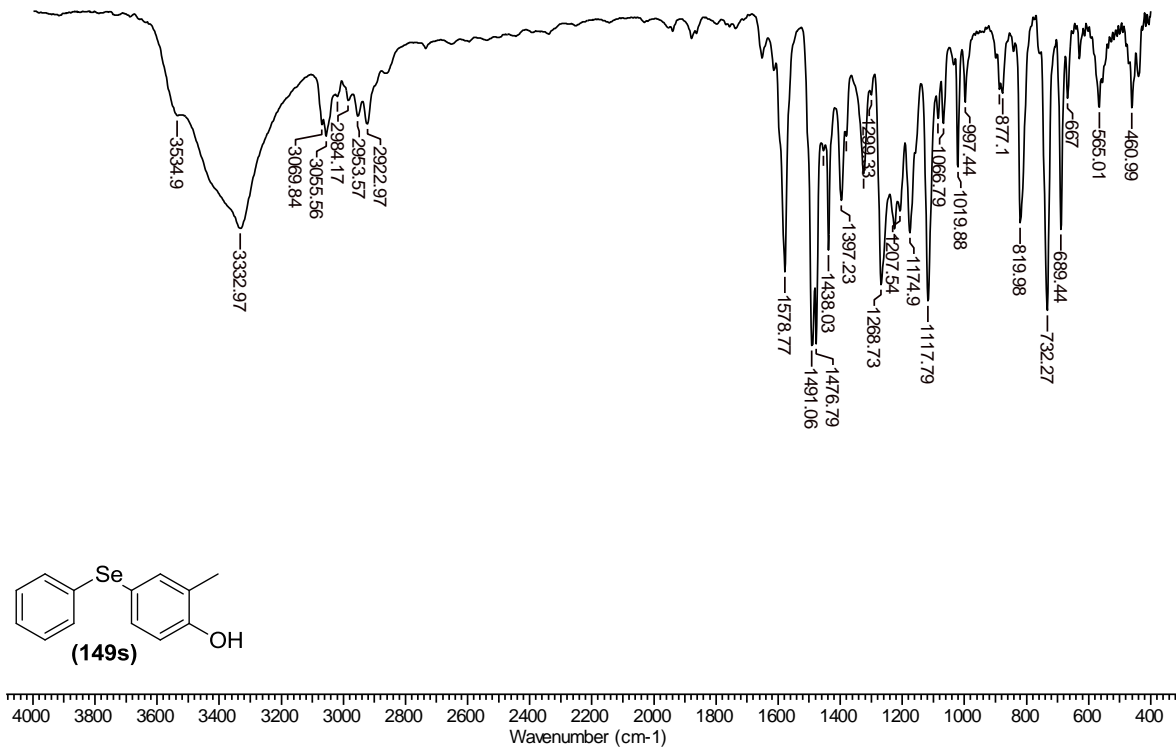
IV (KBr) do 4-(fenilselenil)fenol **149r**



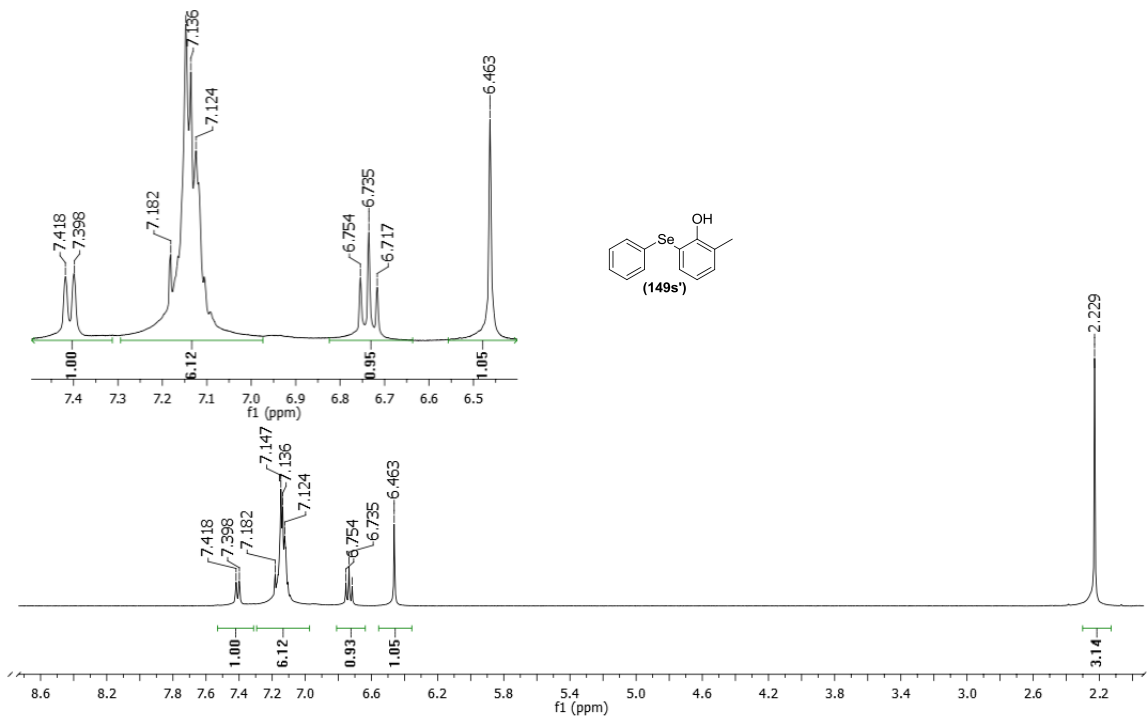
RMN de ^1H (CDCl_3) do 2-metil-4-(fenilselenil)fenol **149s**

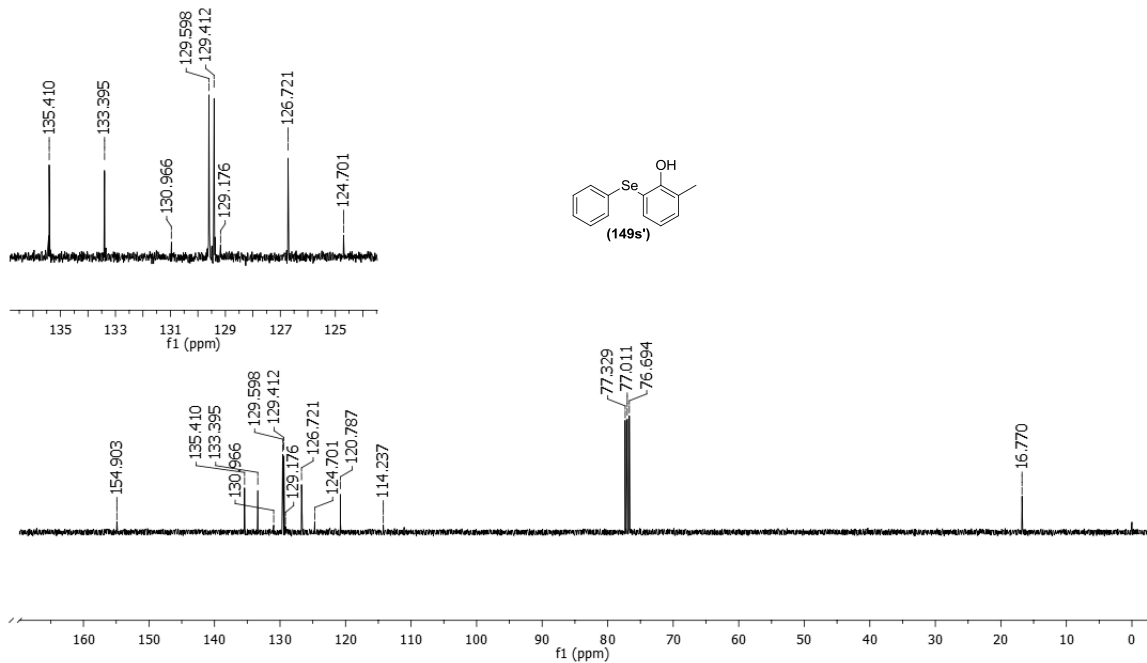


RMN de ^{13}C (CDCl₃) do 2-metil-4-(fenilselenil)fenol **149s**

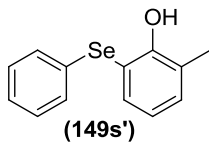
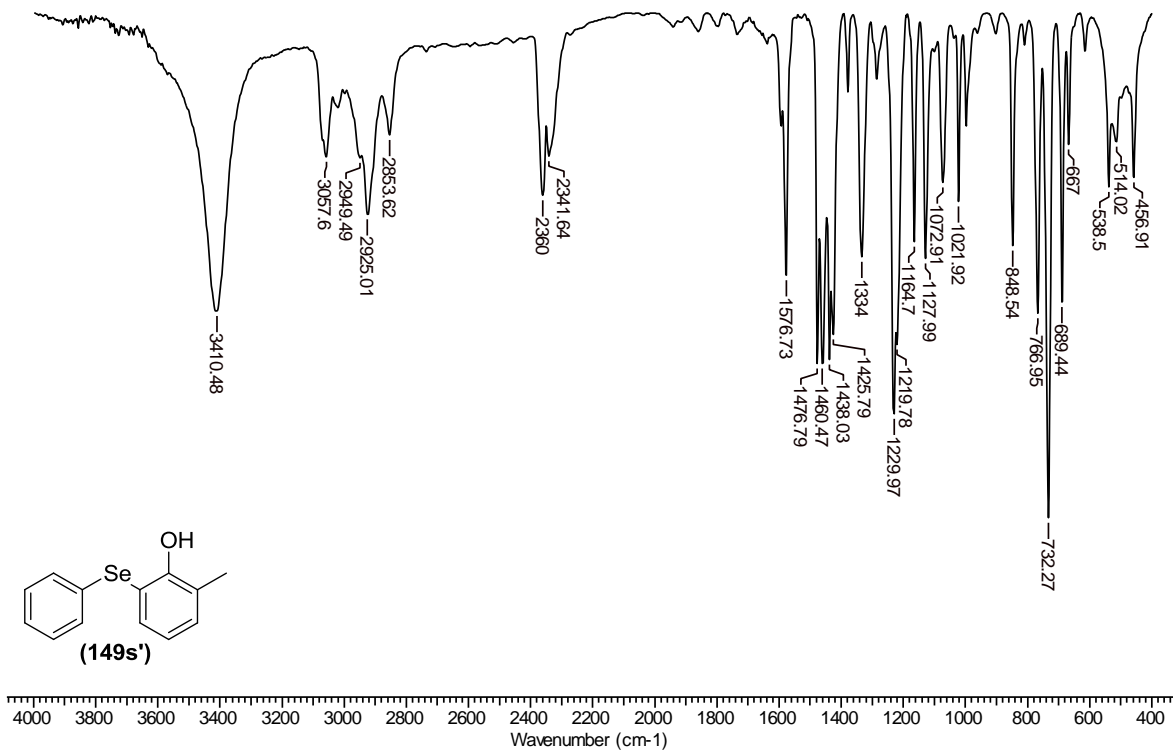


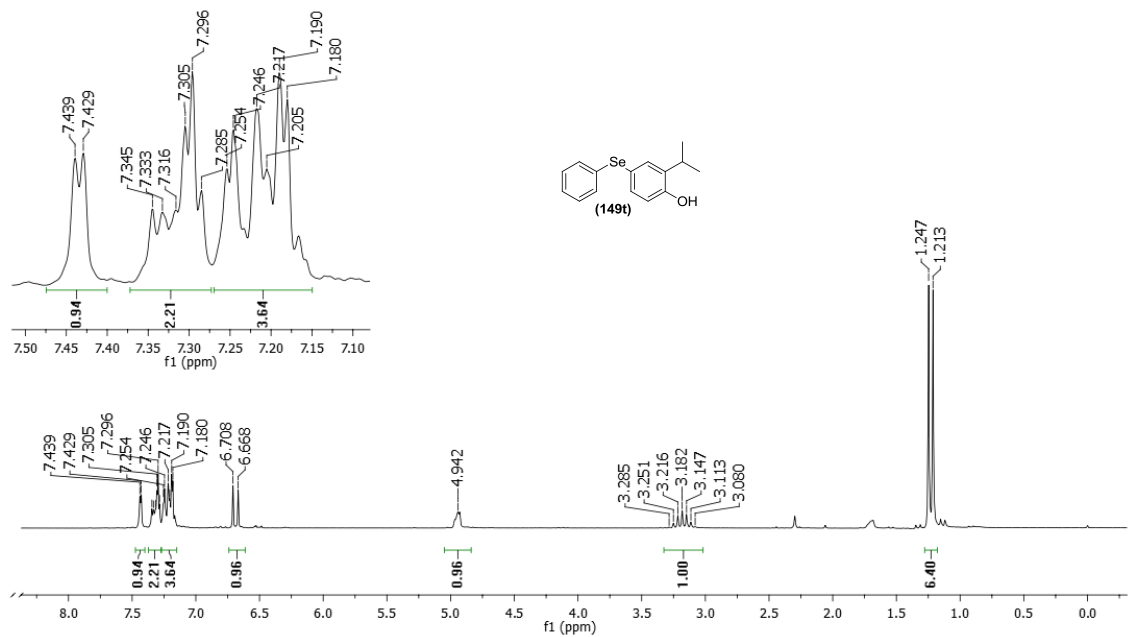
IV (KBr) do 2-metil-4-(fenilselenil)fenol **149s**

RMN de ^1H (CDCl_3) do 2-metil-6-(fenilselenil)fenol **149s'**

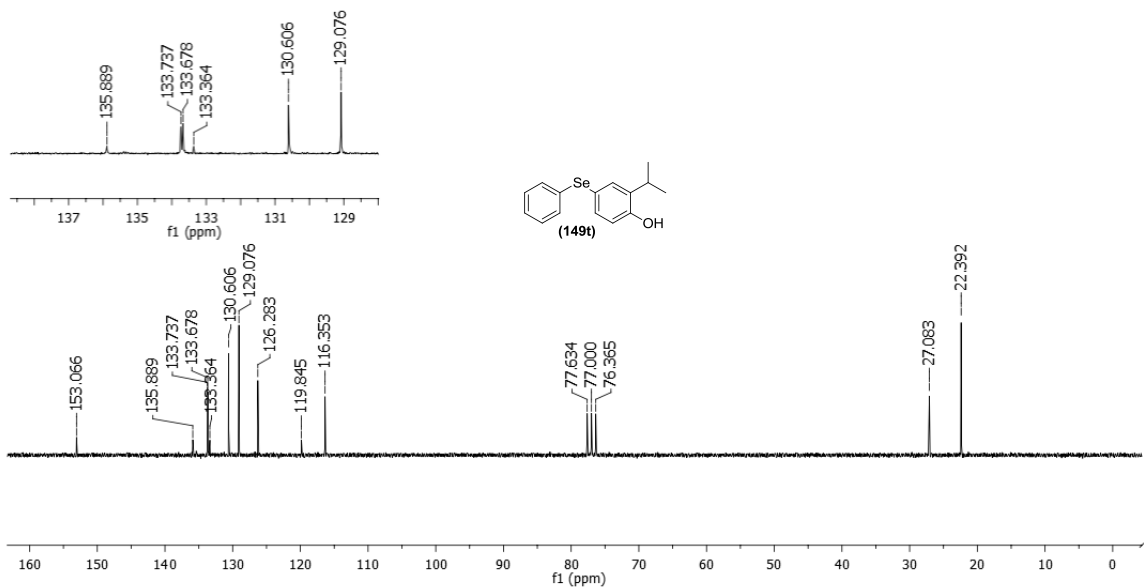


RMN de ^{13}C (CDCl_3) do 2-metil-6-(fenilselenil)fenol **149s'**

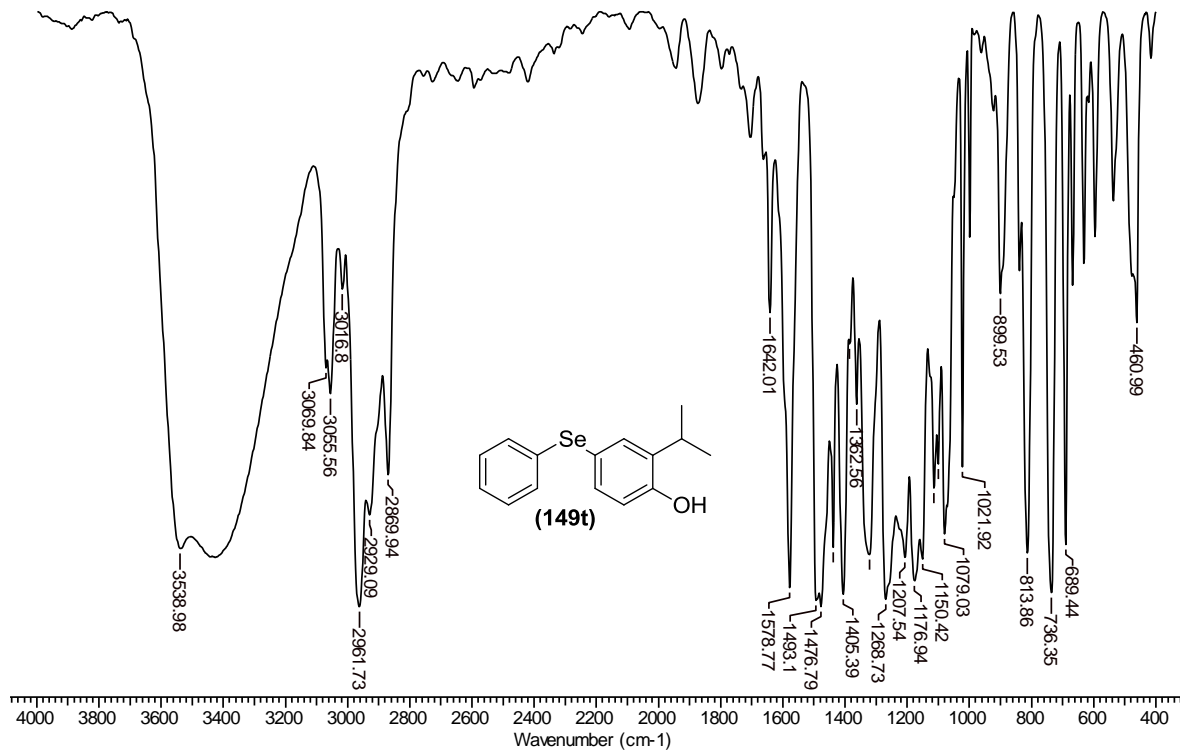
IV (KBr) do 2-metil-6-(fenilselenil)fenol **149s'**



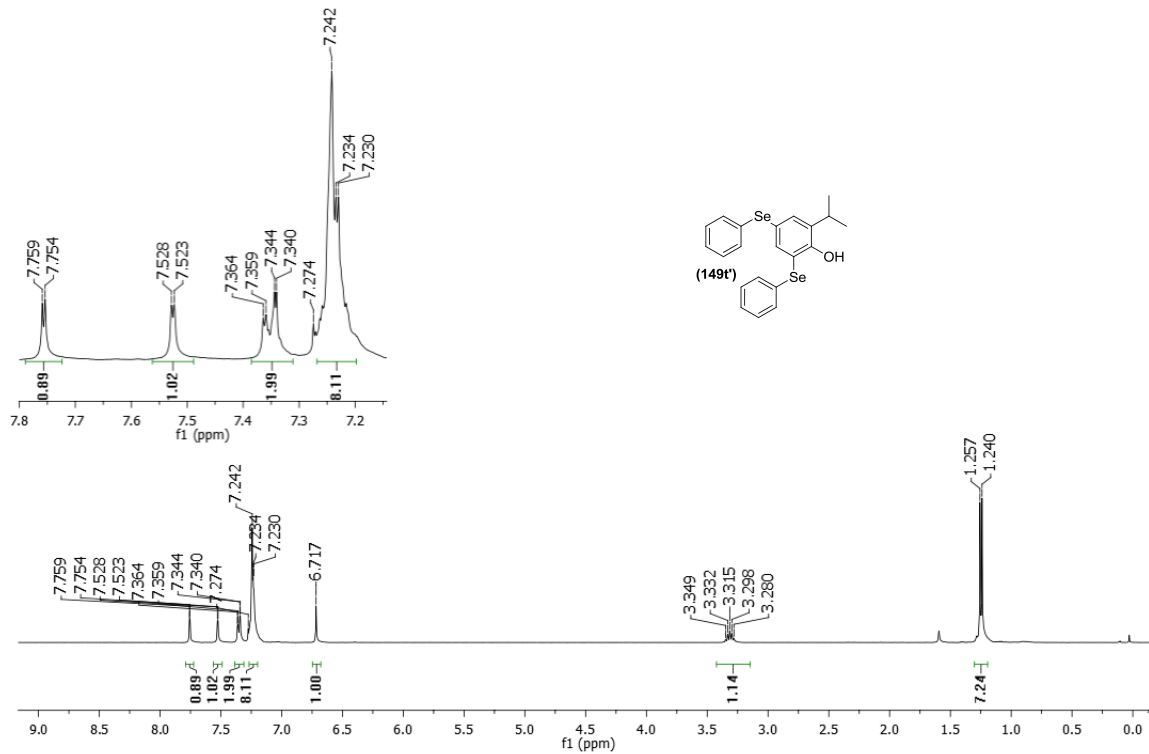
RMN de ¹H (CDCl₃) do 2-isopropil-4-(fenilselenil)fenol **149t**



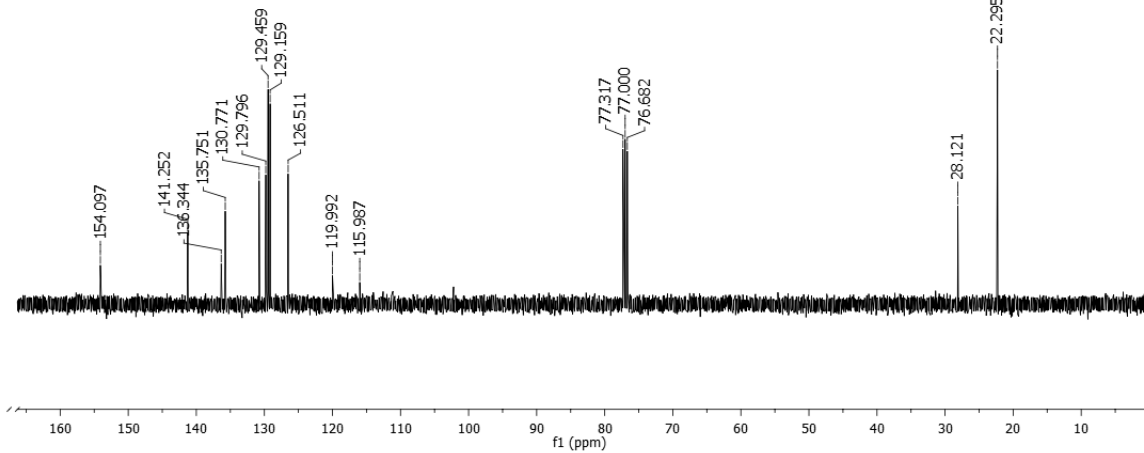
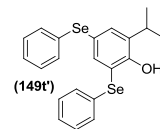
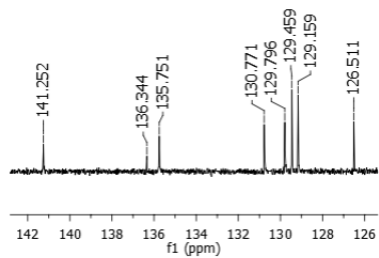
RMN de ^{13}C (CDCl_3) do 2-isopropil-4-(fenilselenil)fenol **149t**



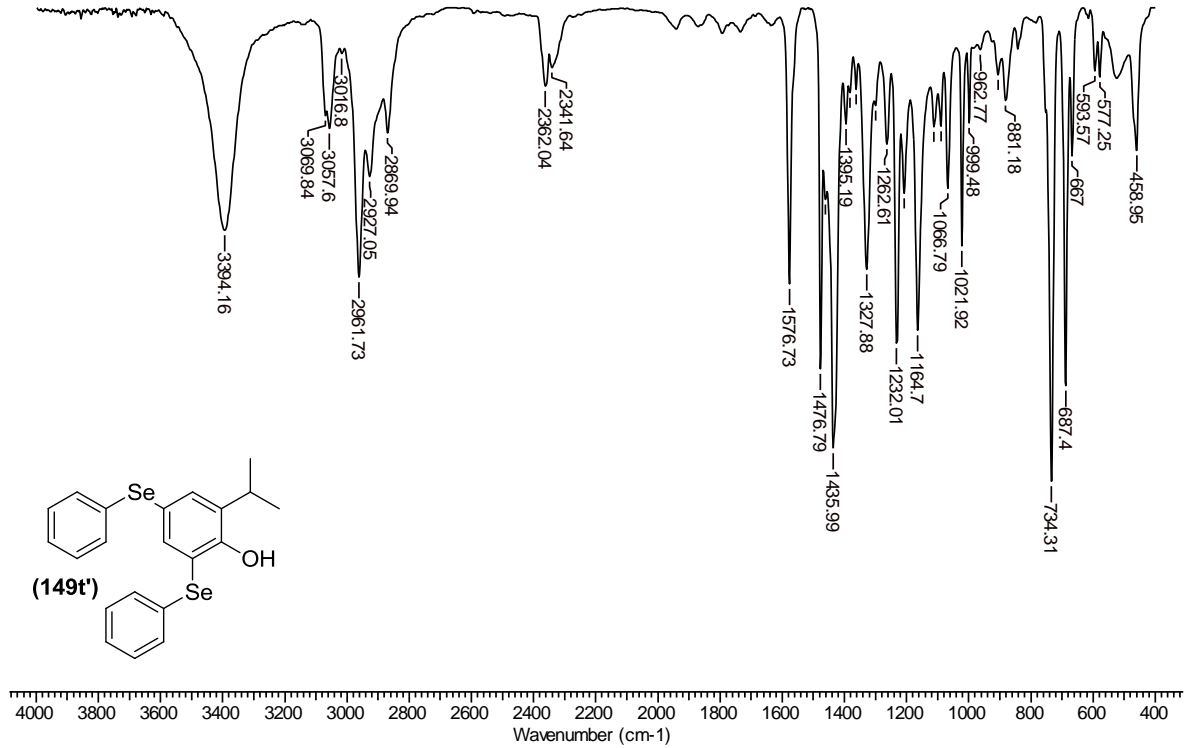
IV (KBr) do 2-isopropil-4-(fenilselenil)fenol **149t**



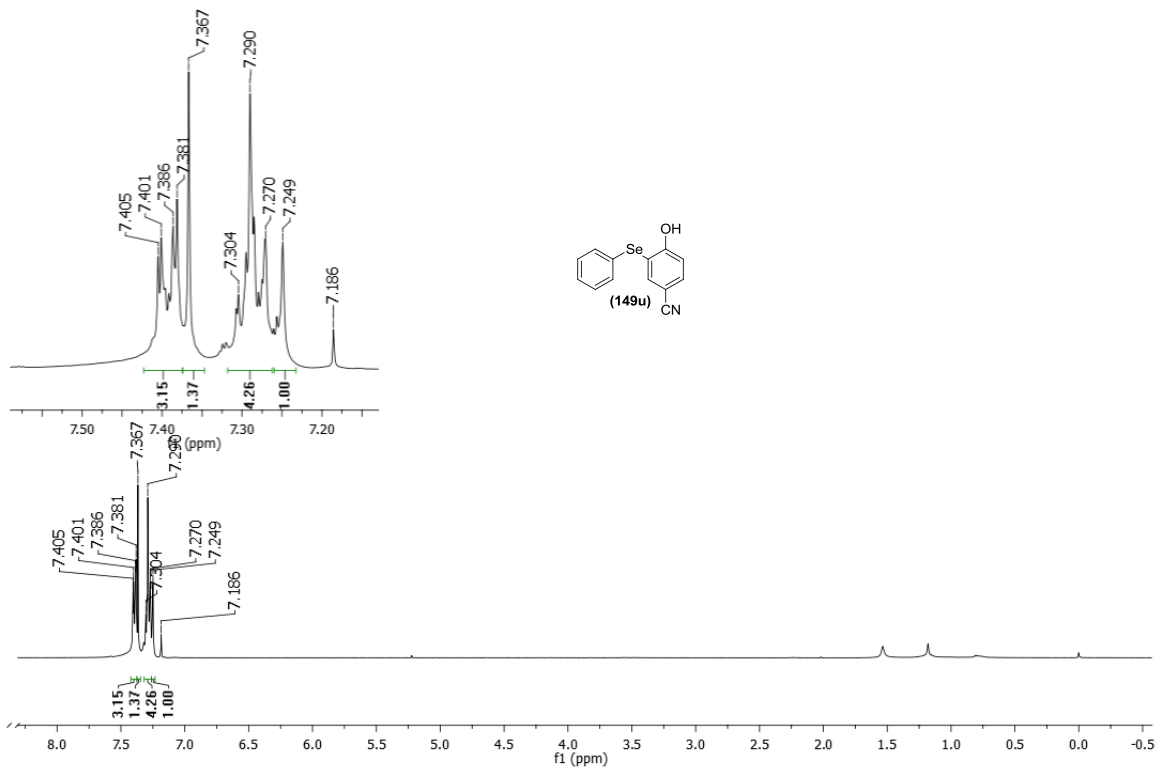
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 2-isopropil-4,6-bis(phenilselenil)fenol **149t'**



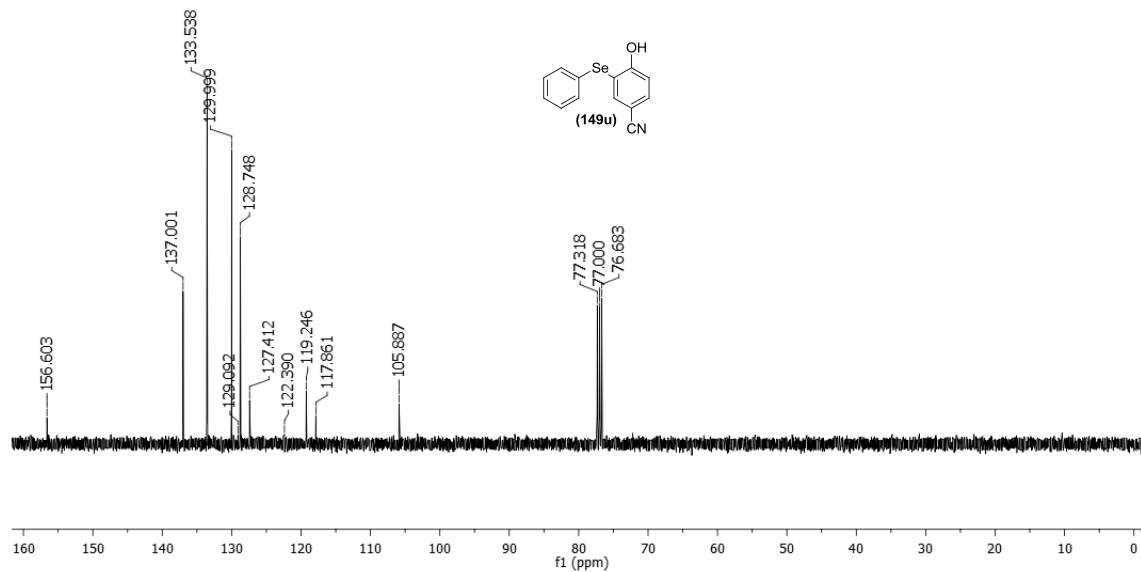
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 2-isopropil-4,6-bis(phenilselenil)fenol **149t'**



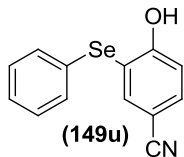
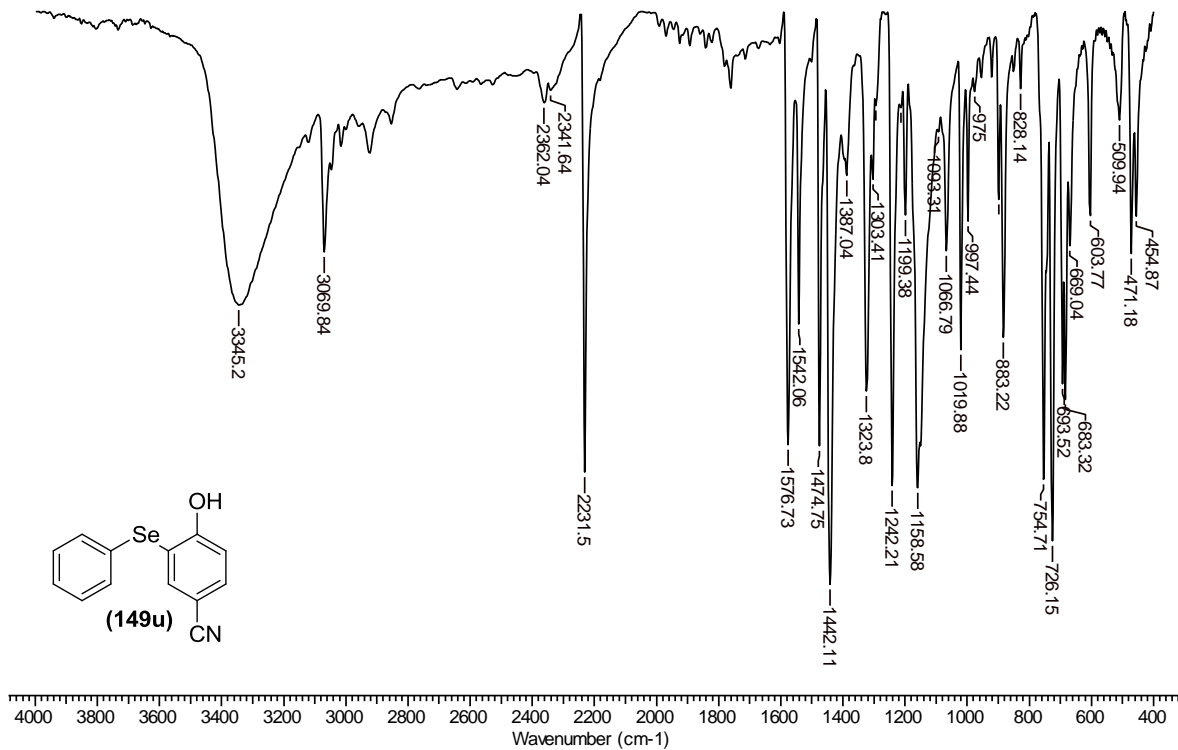
IV (KBr) do 2-isopropil-4,6-bis(phenilselenil)fenol **149t'**



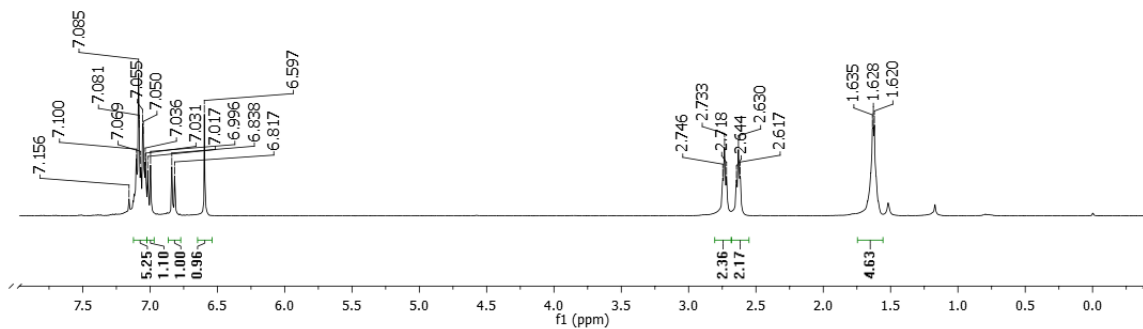
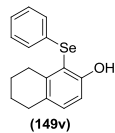
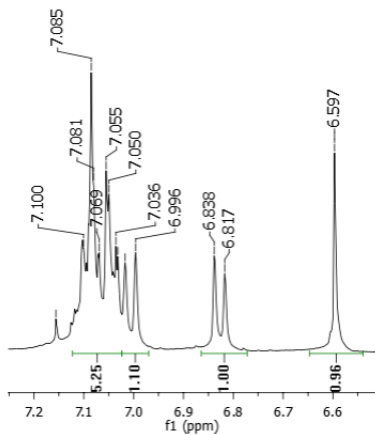
RMN de ^1H (CDCl_3) do 4-hidróxi-3-(fenilselenil)benzonitrila **149u**



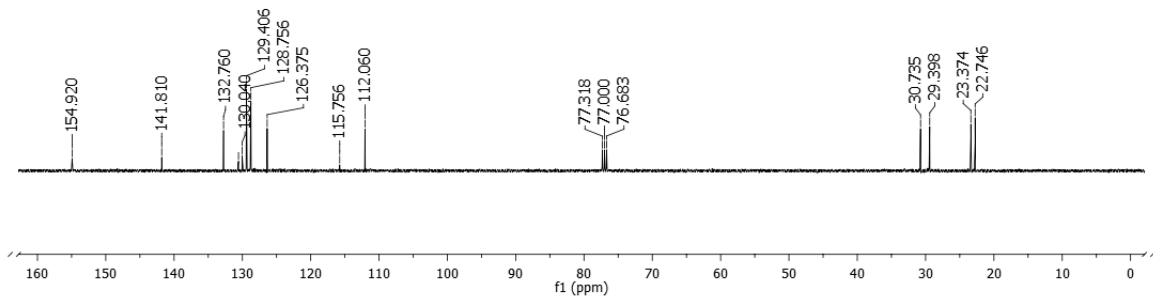
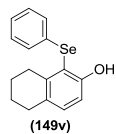
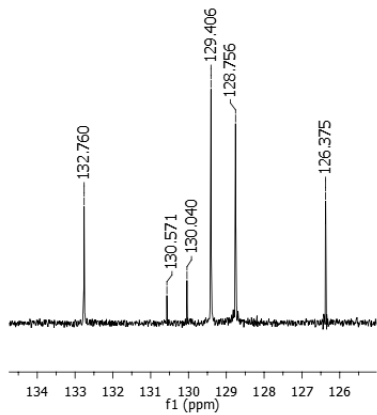
RMN de ^{13}C (CDCl_3) do 4-hidróxi-3-(fenilselenil)benzonitrila **149u**



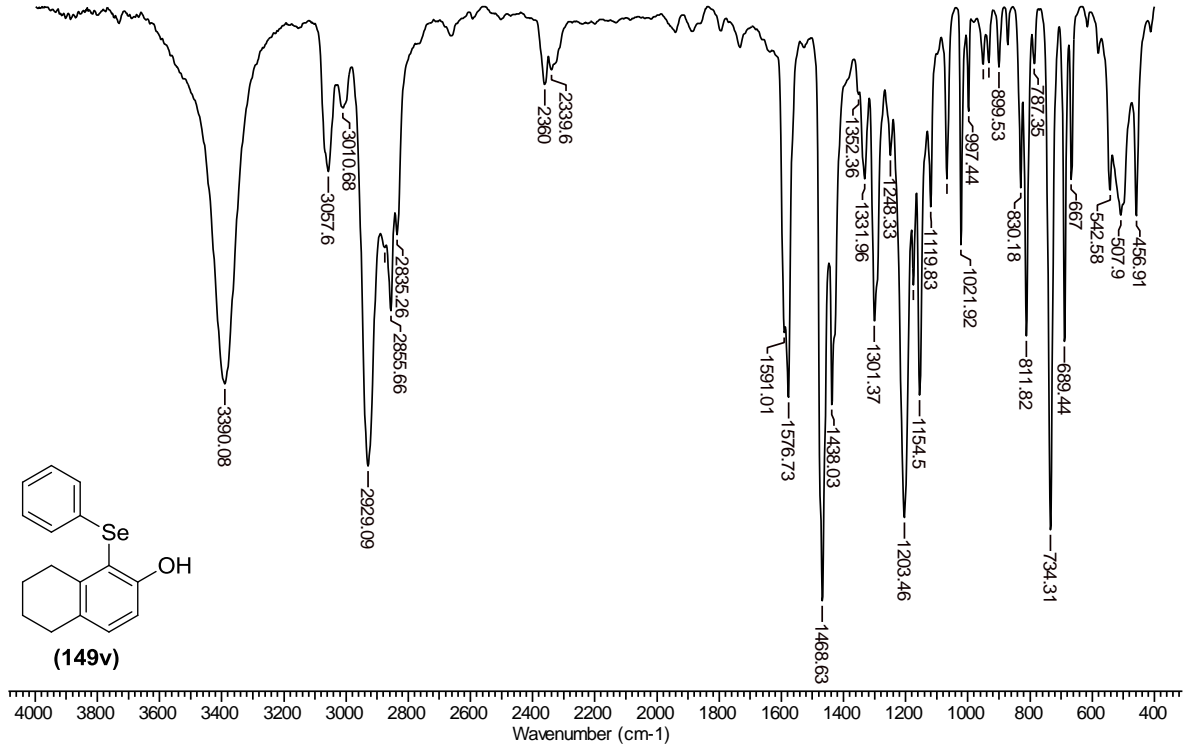
IV (KBr) do 4-hidróxi-3-(fenilselenil)benzonitrila **149u**



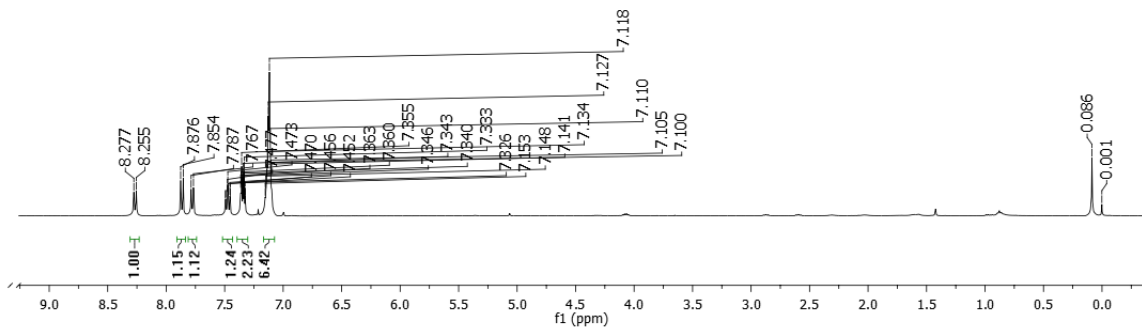
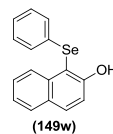
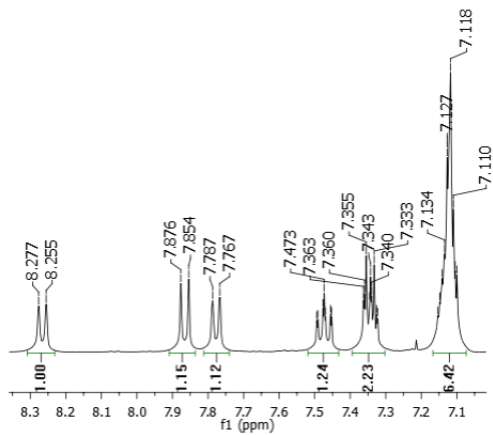
RMN de ^1H (CDCl_3) (4a,5,6,7,8a-Hexahidronaftalen-1-ol)-2-(fenil)selano **149v**



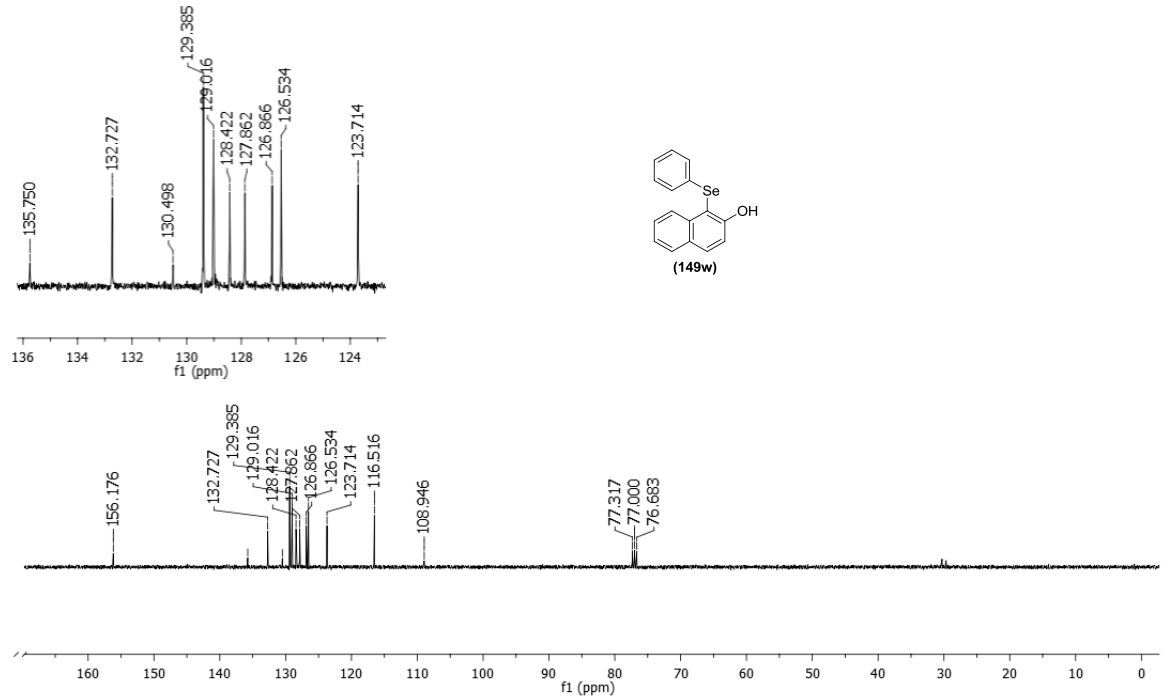
RMN de ^{13}C (CDCl_3) (4a,5,6,7,8,8a-Hexahidronaftalen-1-ol)-2-(fenil)selano **149v**



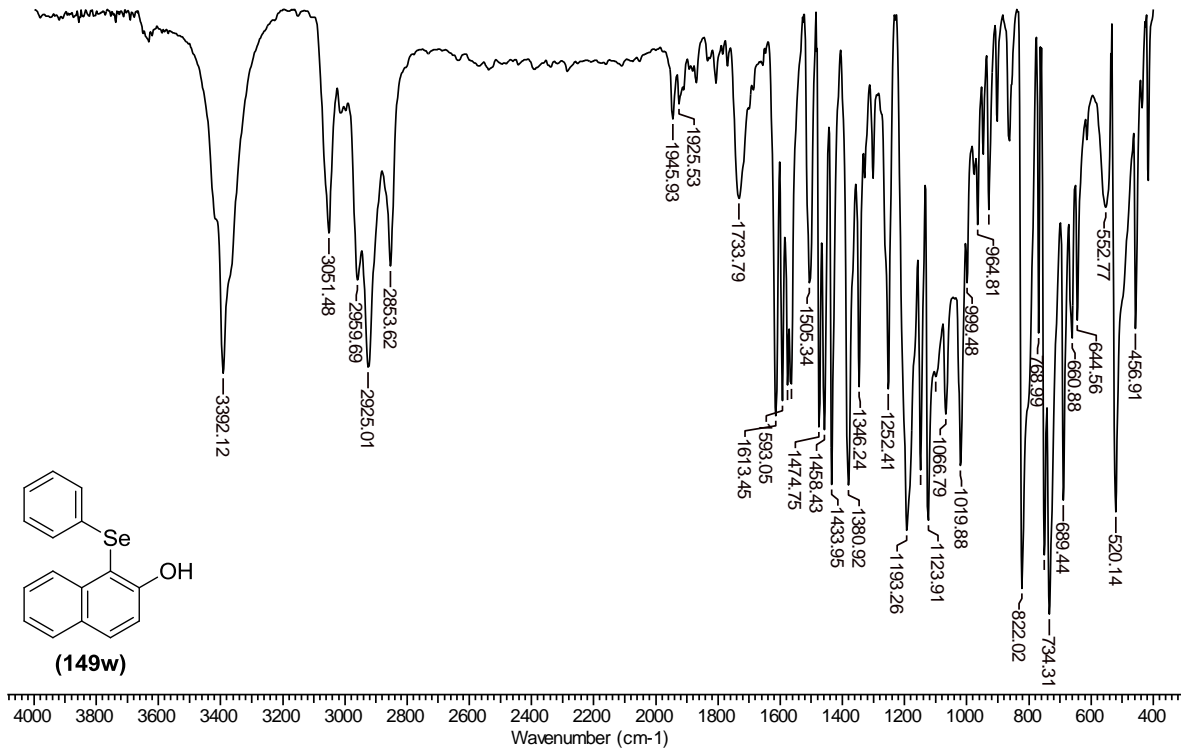
IV (KBr) do (4*a*,5,6,7,8,8*a*-Hexahidronaftalen-1-ol)-2-(fenil)selano **149v**



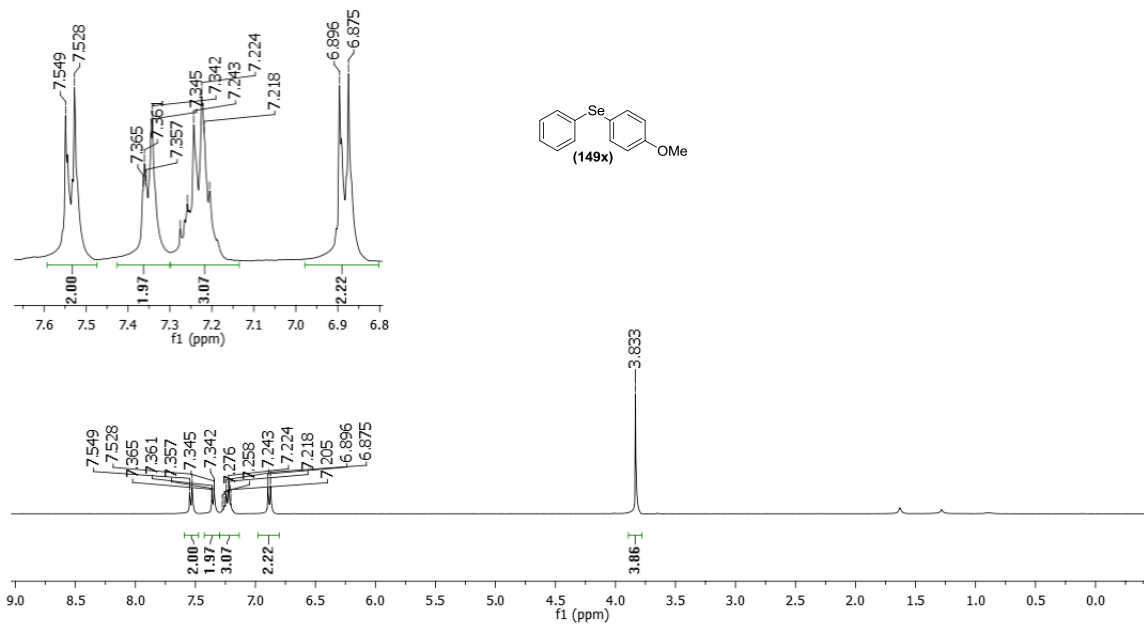
RMN de ^1H (CDCl_3) do 1-(fenilselenil)naftalen-2-ol **149w**



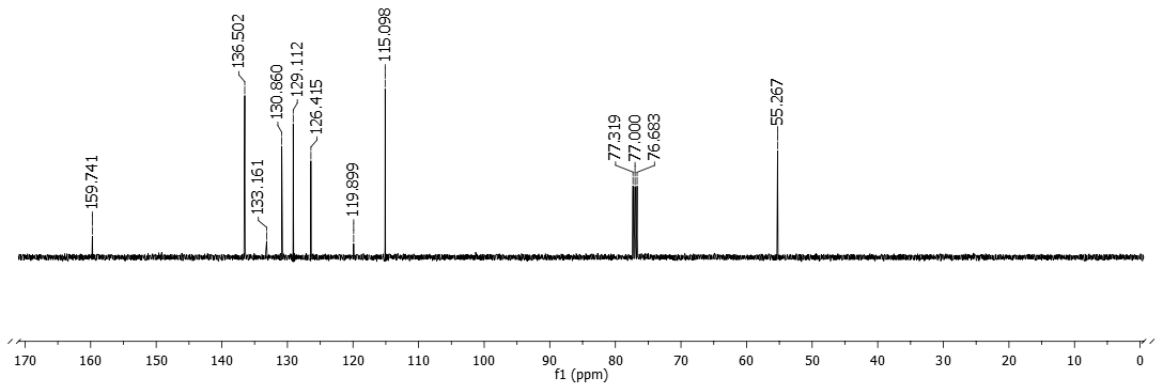
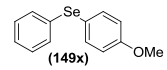
RMN de ^{13}C (CDCl_3) do 1-(fenilselenil)naftalen-2-ol **149w**



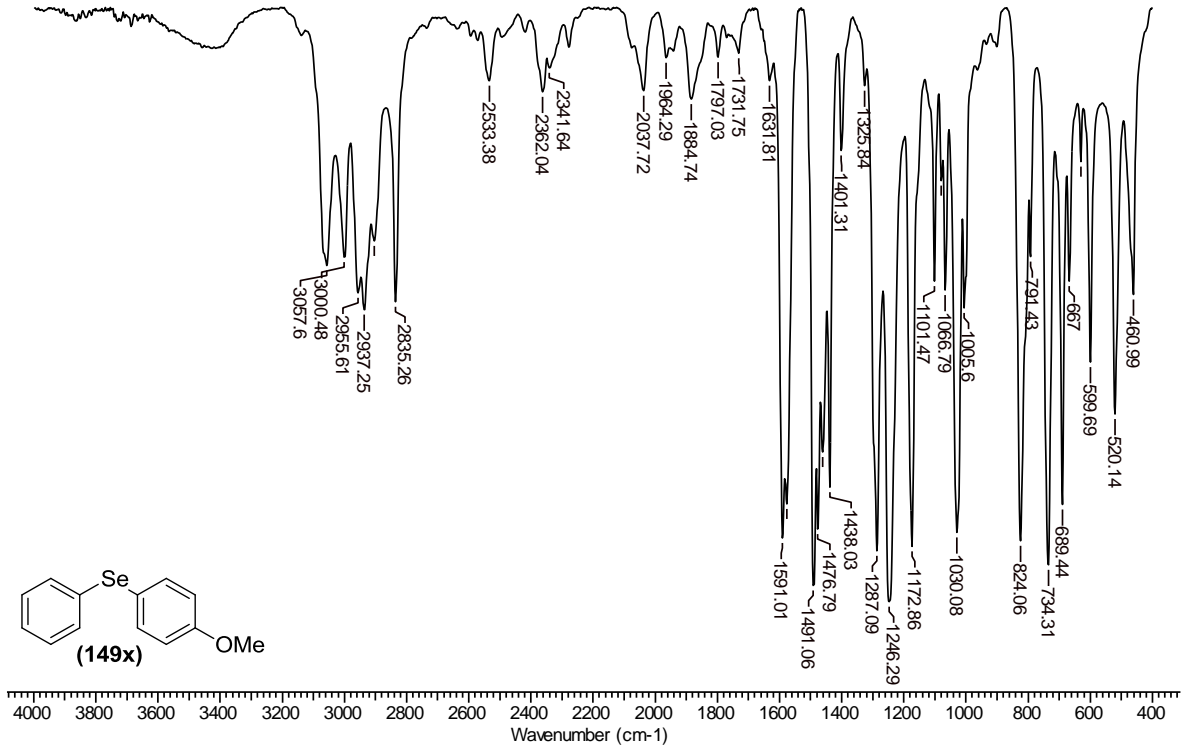
IV (KBr) do 1-(fenilselenil)naftalen-2-ol **149w**



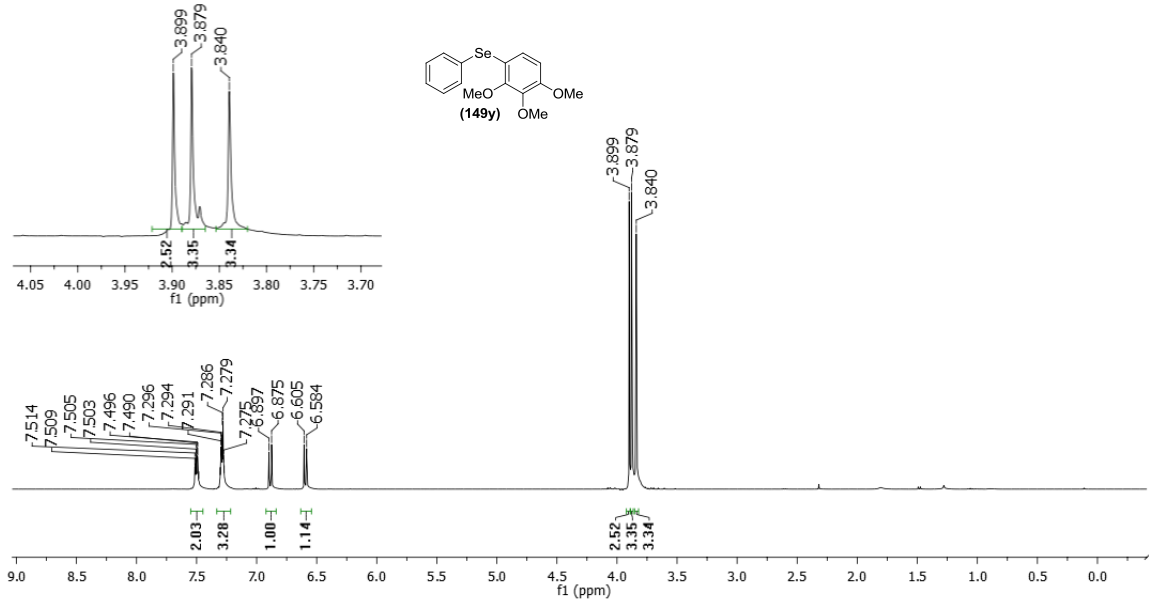
RMN de ¹H (CDCl₃) do (4-metóxfenil)fenilselano **149x**



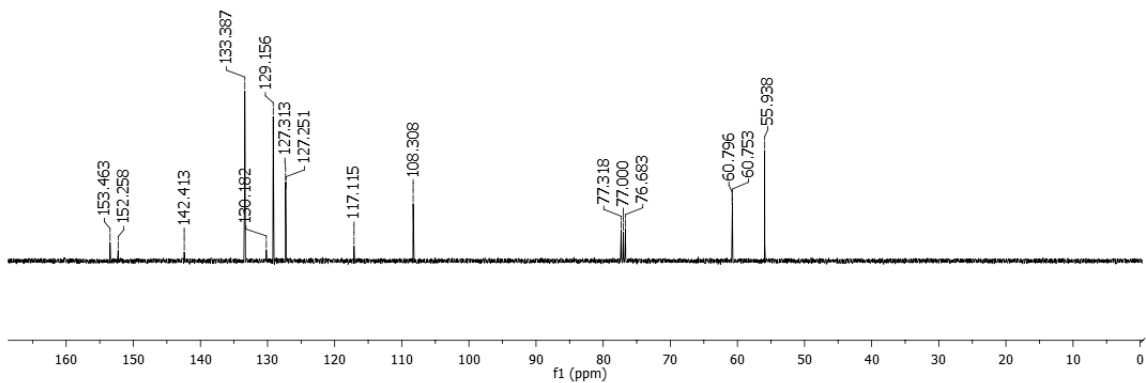
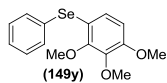
RMN de ^{13}C (CDCl_3) do (4-metóxi-fenil)fenilselano **149x**



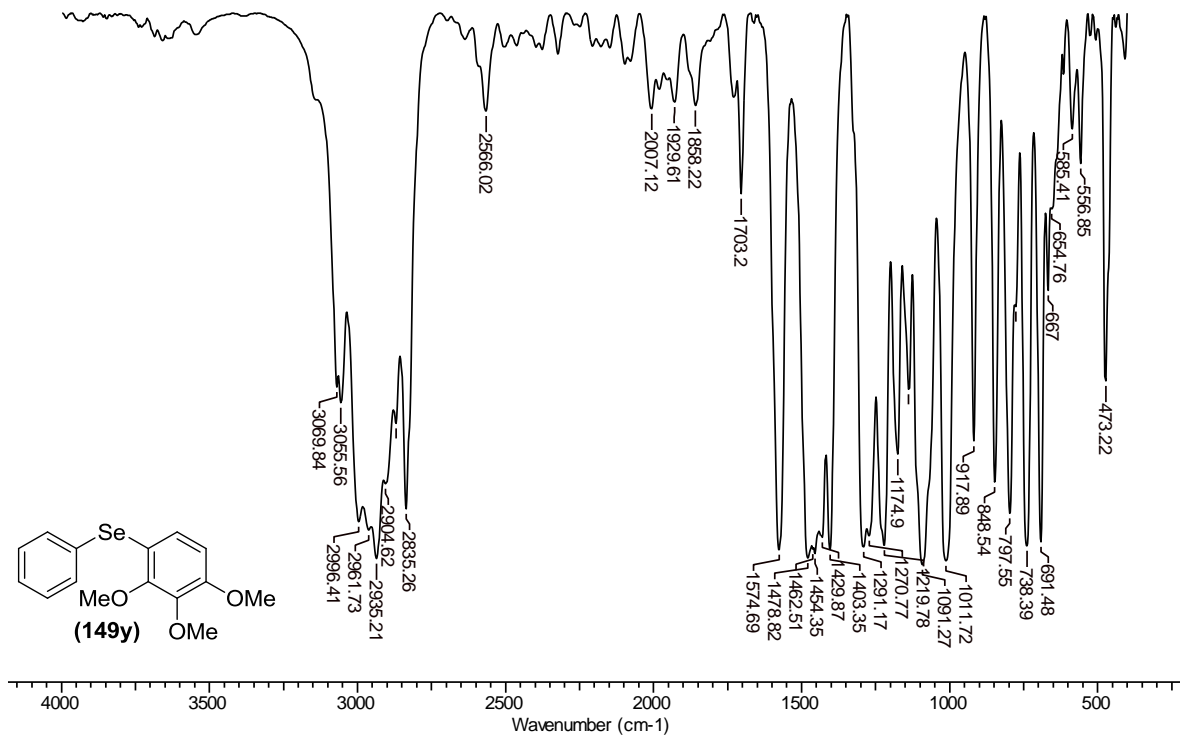
IV (KBr) do (4-metóxfenil)fenilselano **149x**



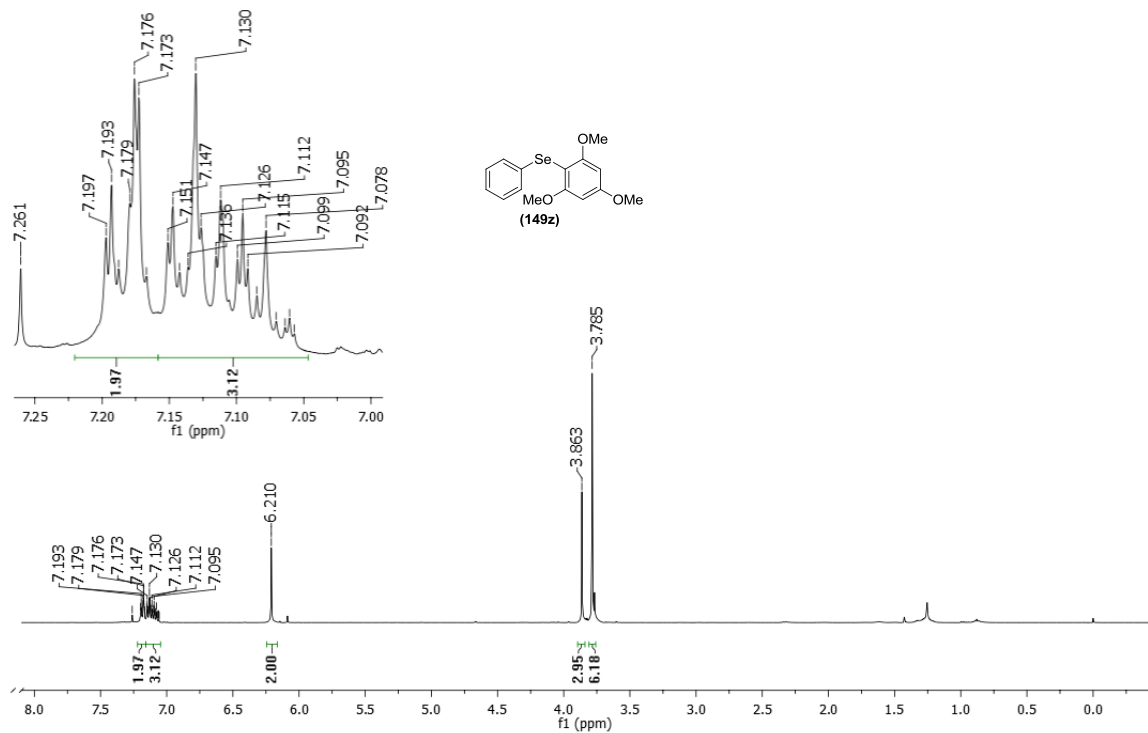
RMN de ^1H (CDCl₃) do (2,3,4-trimetóxifenil)fenilselano **149y**



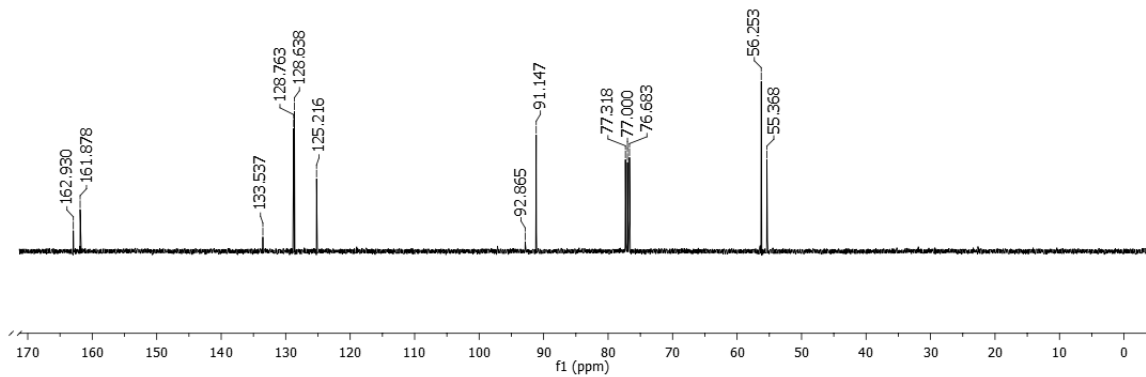
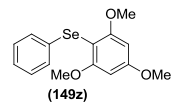
RMN de ^{13}C (CDCl₃) do (2,3,4-trimetóxiifenil)fenilselano **149y**



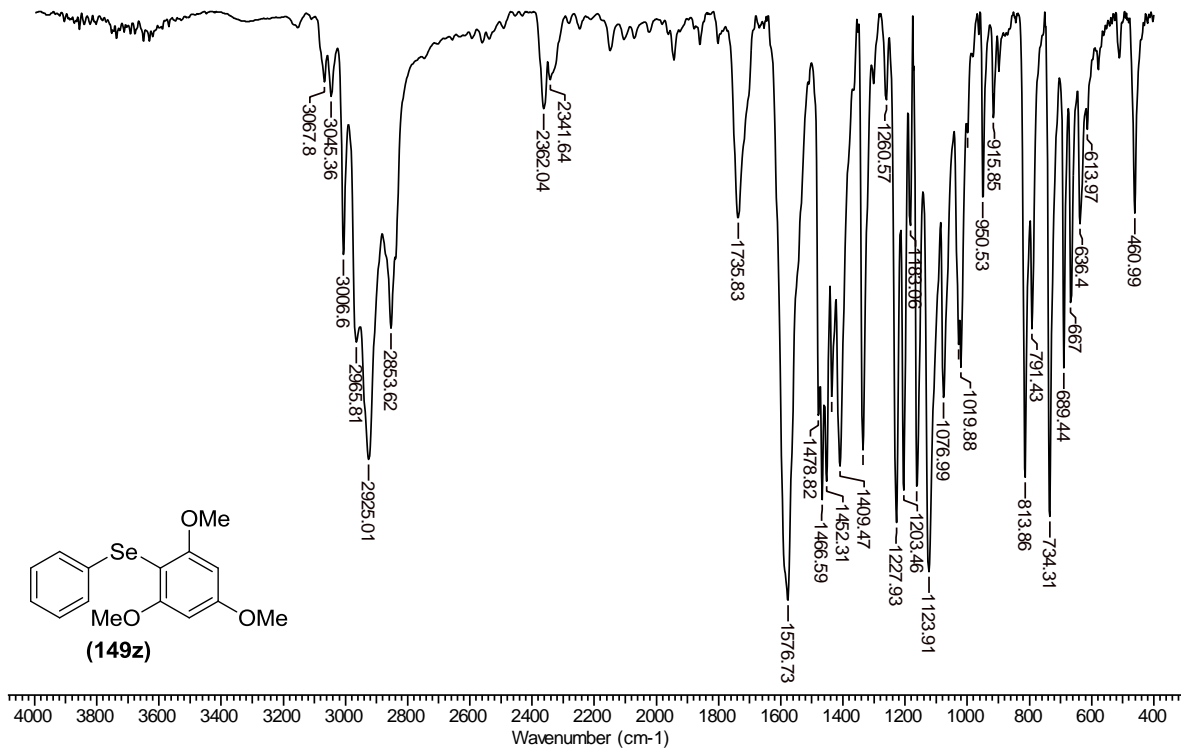
IV (KBr) do (2,3,4-trimetóxiifenil)fenilselano **149y**

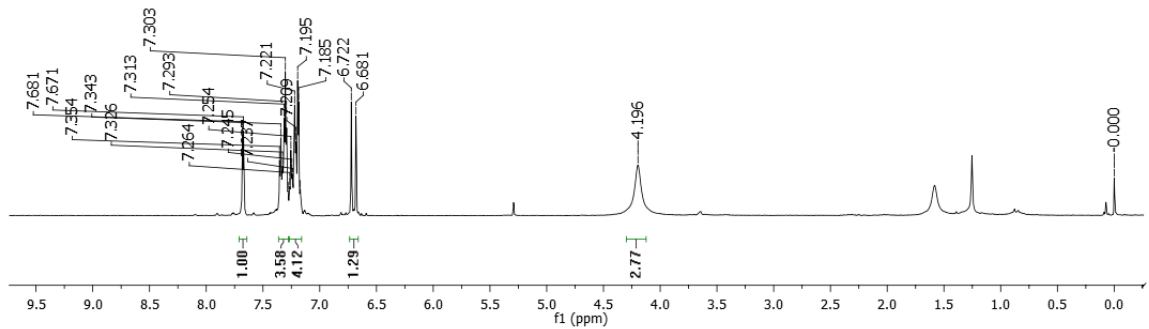
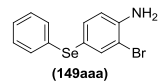


RMN de ^1H (CDCl_3) do (2,4,6-trimetóxiifenil)fenilselano **149z**

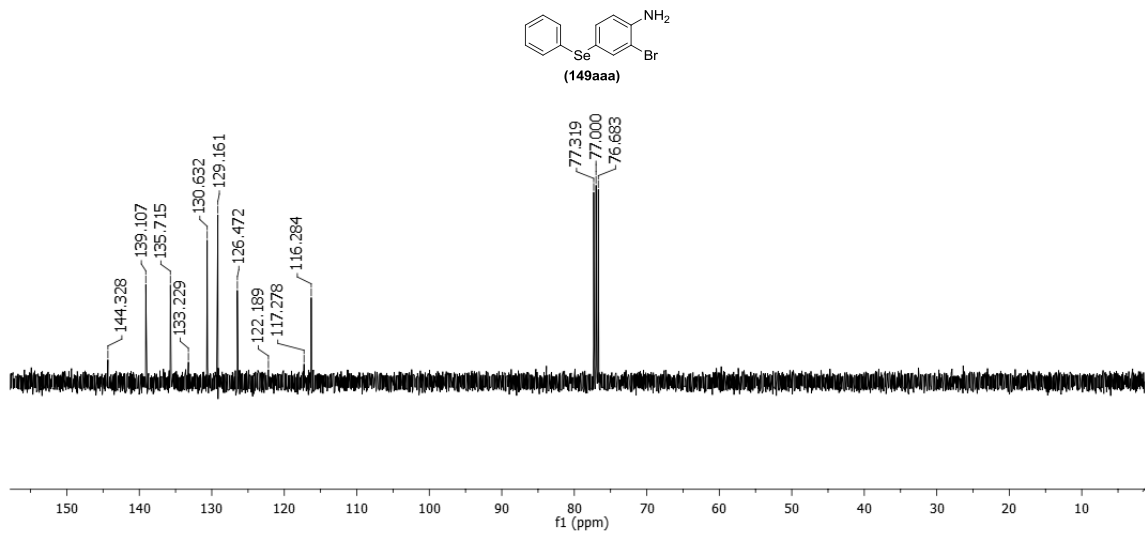


RMN de ^{13}C (CDCl_3) do (2,4,6-trimetóxi-fenil)fenilselano **149z**

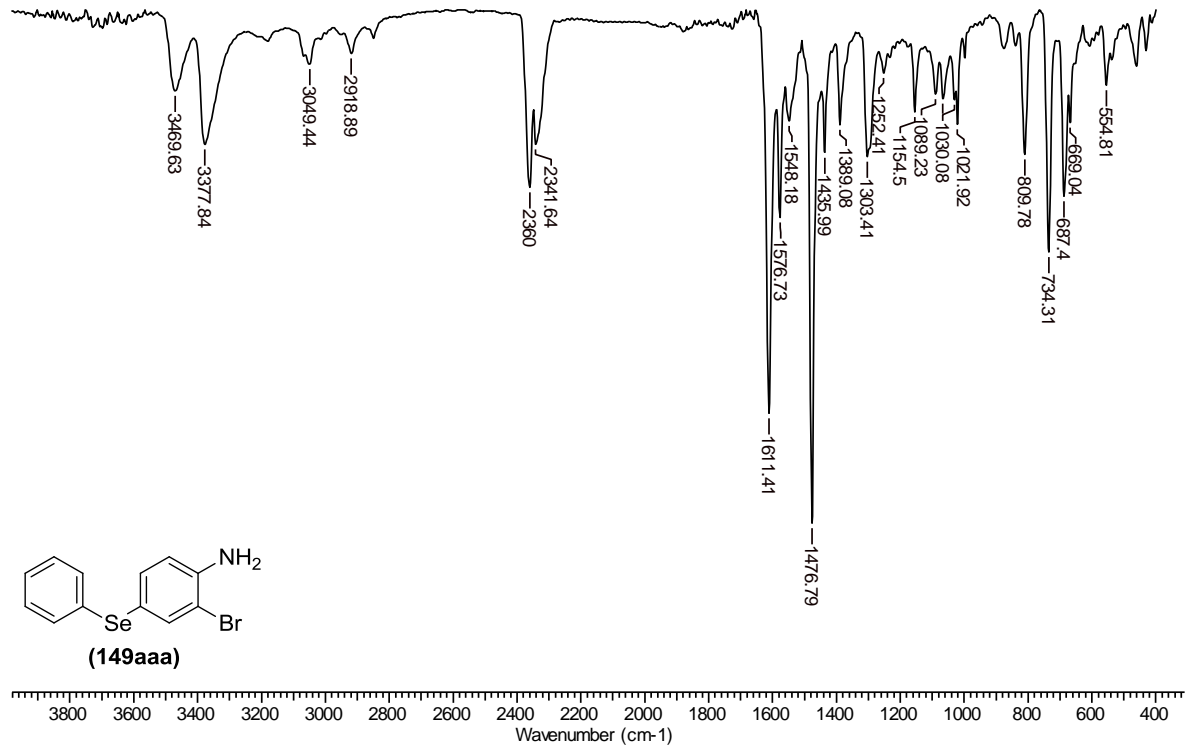
IV (KBr) do (2,4,6-trimetóxfenil)fenilselano **149z**



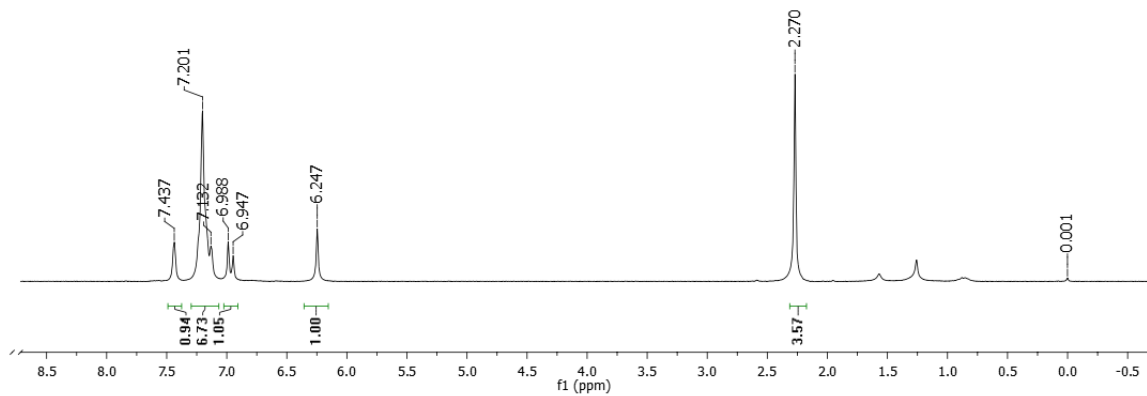
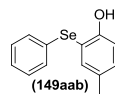
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 2-bromo-5-(phenilselenil)anilina **149aaa**



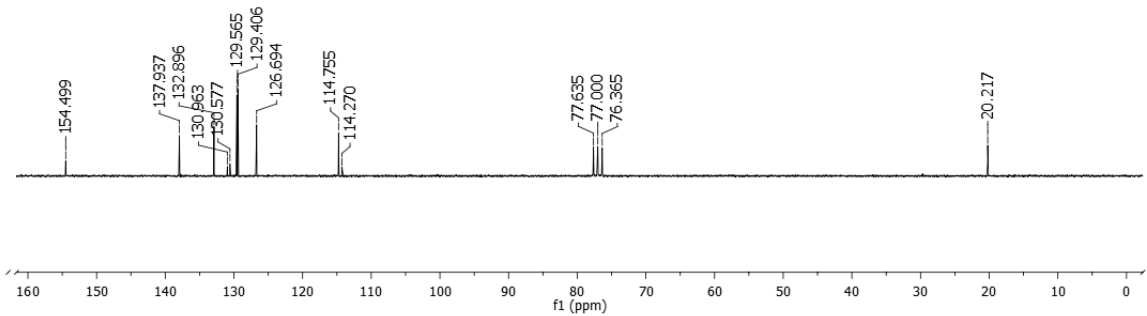
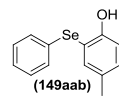
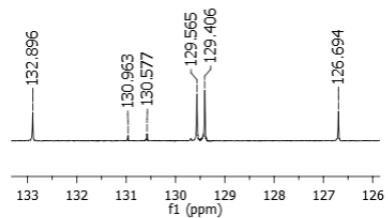
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 2-bromo-5-(phenilselenil)anilina **149aaa**



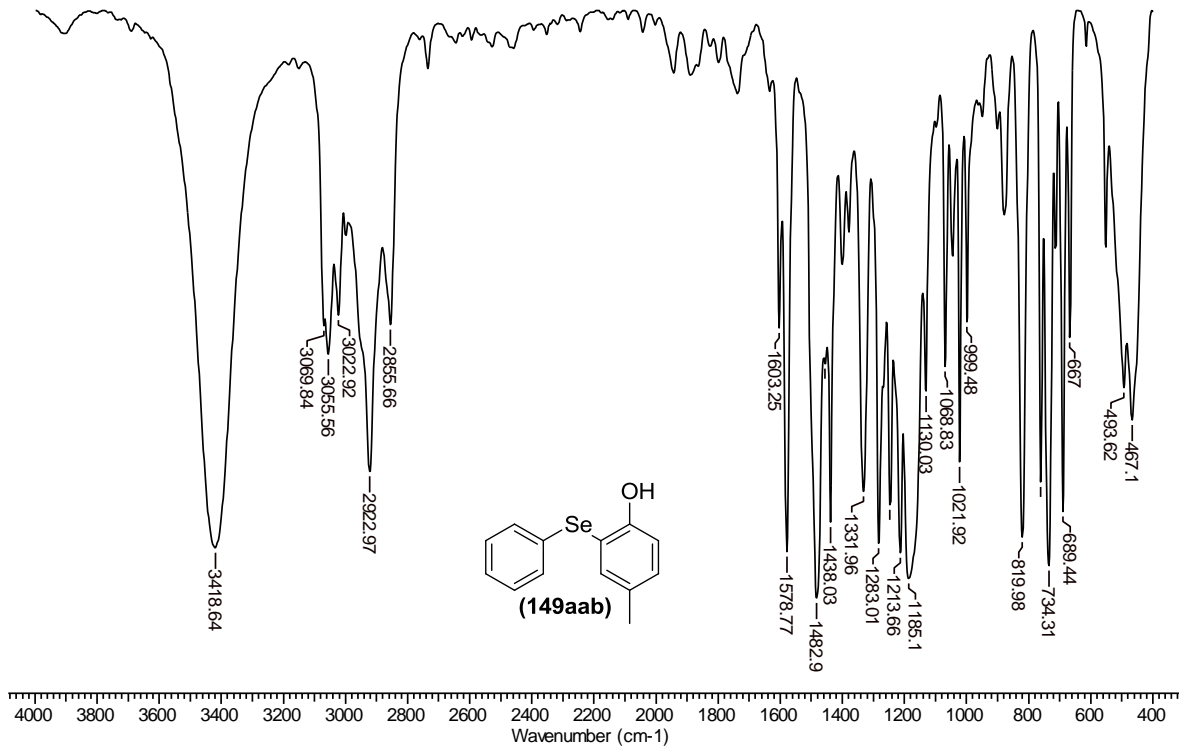
IV (KBr) do 2-bromo-5-(phenilselenil)anilina **149aaa**

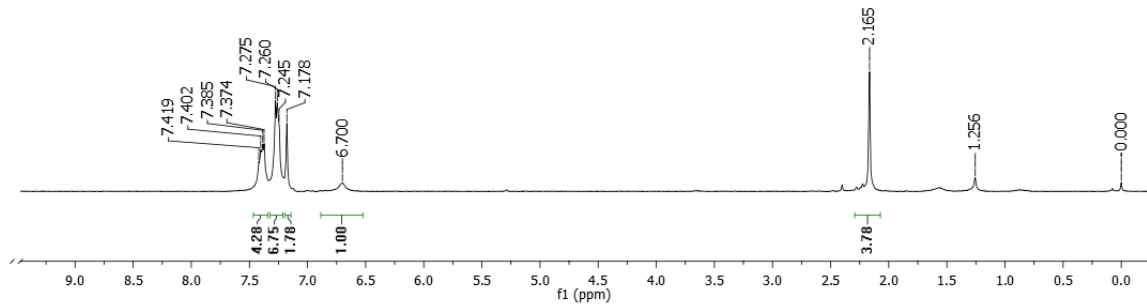
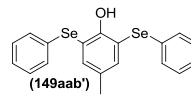


RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do 4-metil-2-(phenilselenil)fenol **149aab**

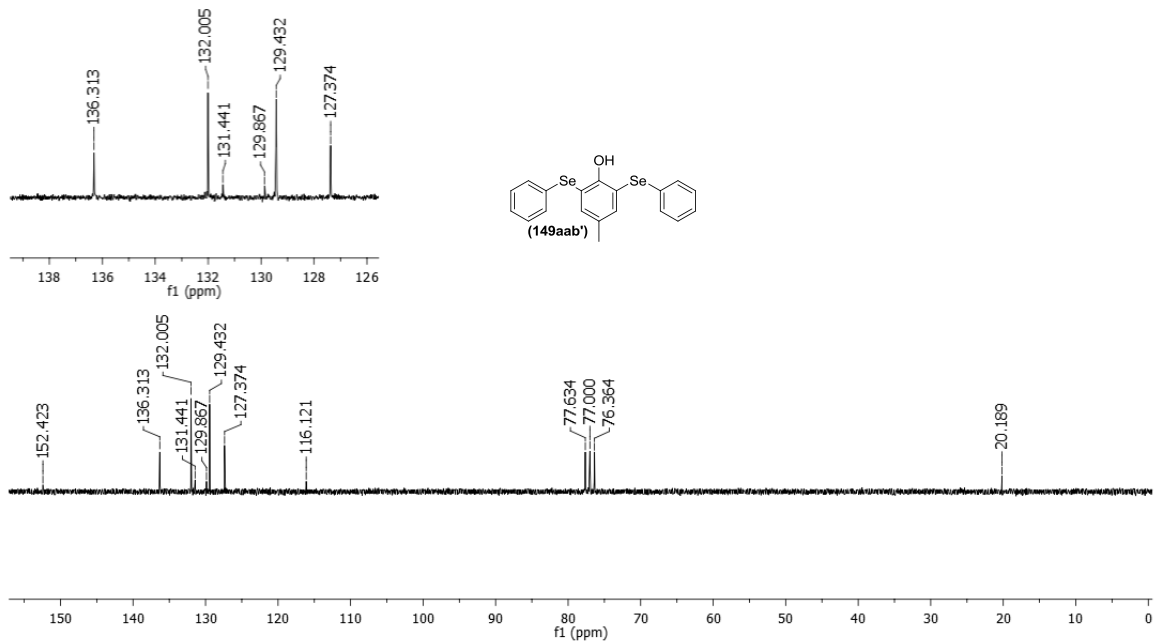


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) do 4-metil-2-(phenilselenil)fenol **149aab**

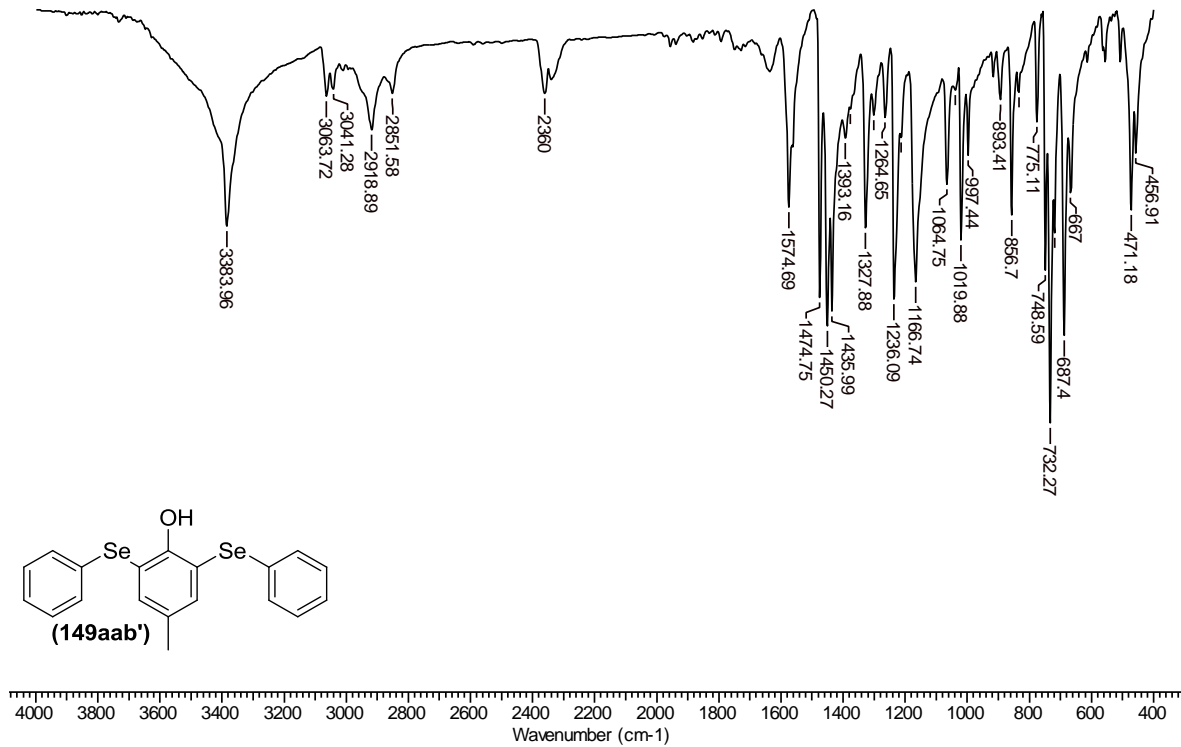
IV (KBr) do 4-metil-2-(fenilselenil)fenol **149aab**



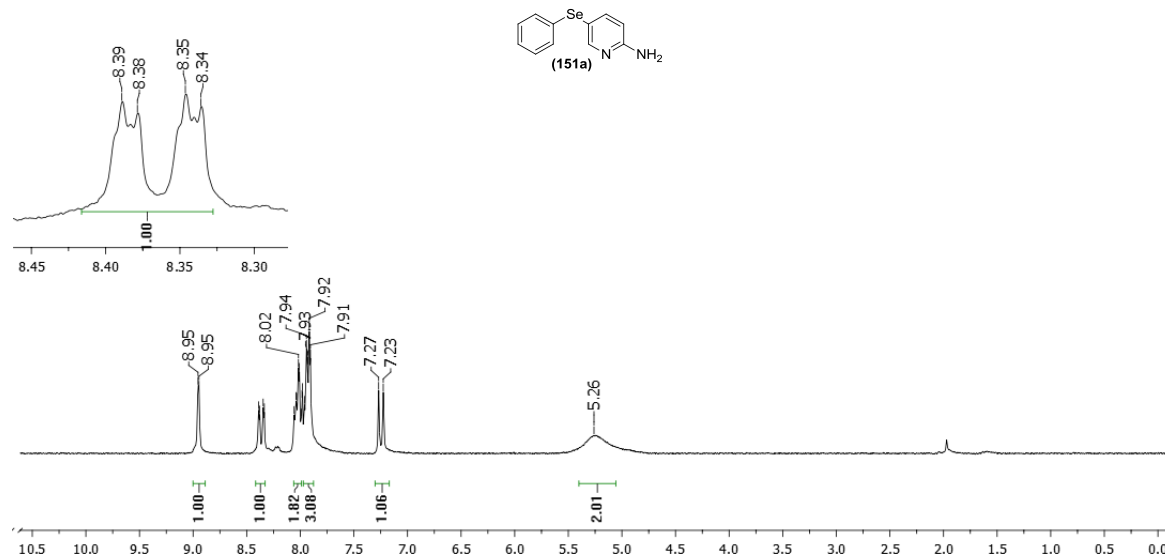
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do 4-metil-2,6-bis-(phenilselenil)fenol **149aab'**



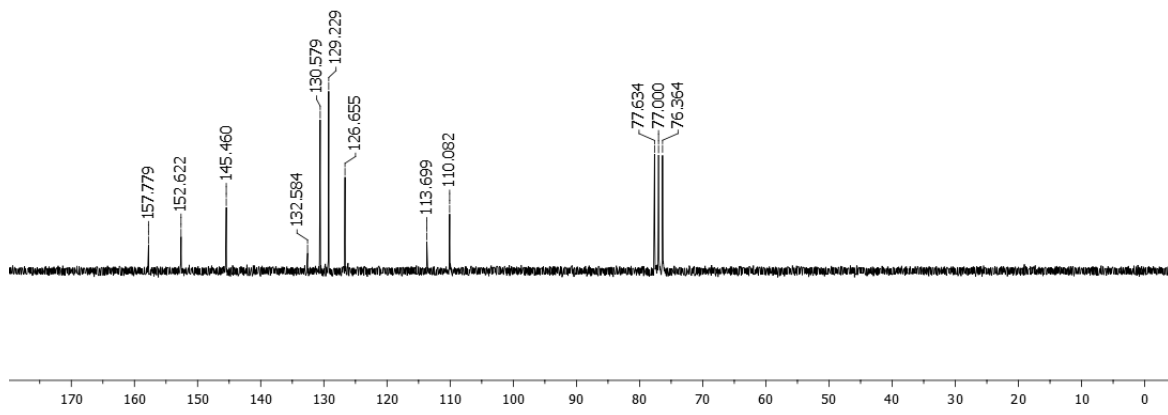
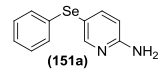
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) do 4-metil-2,6-bis-(phenilselenil)fenol **149aab'**



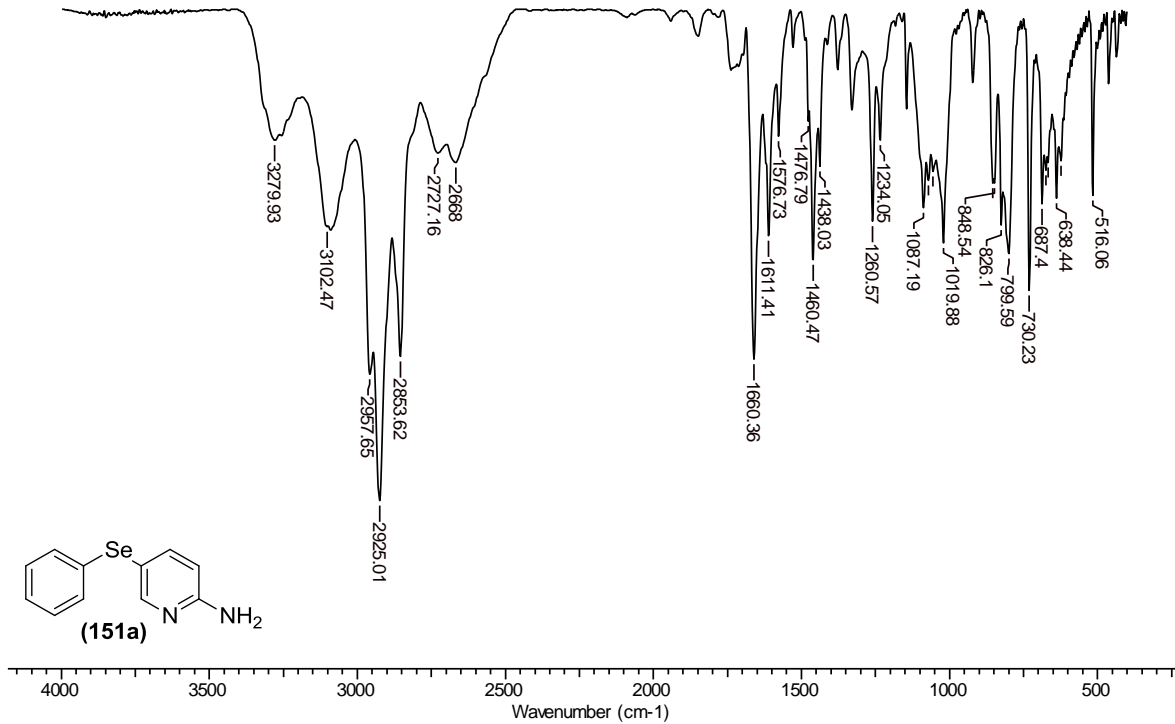
IV (KBr) do 4-metil-2,6-bis-(phenilselenil)fenol **149aab'**

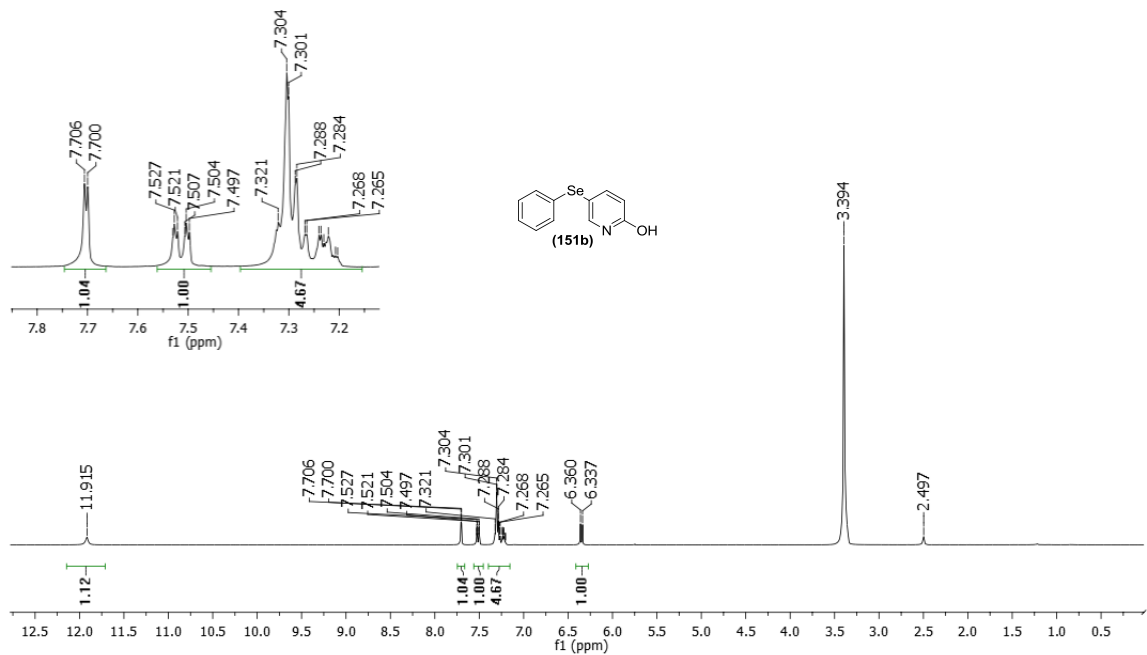


RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 5-(fenilselenil)-2-aminopiridina **151a**

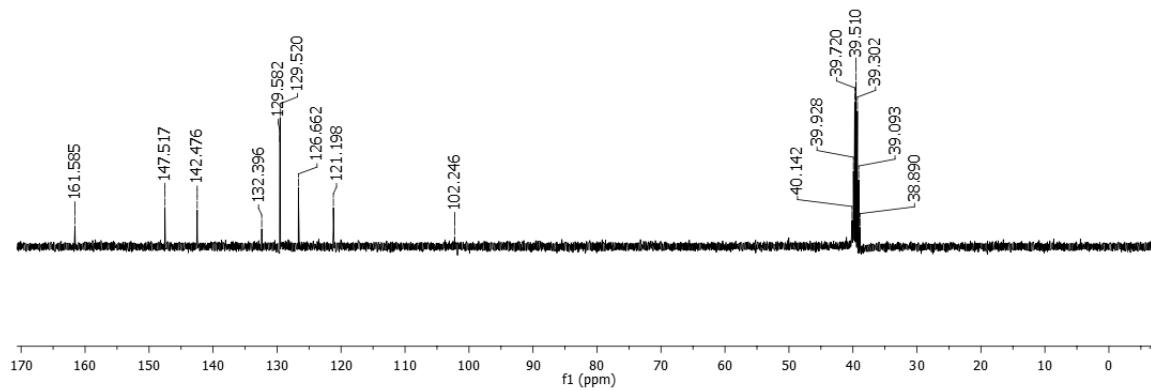
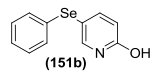


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) do 5-(fenilselenil)-2-aminopiridina **151a**

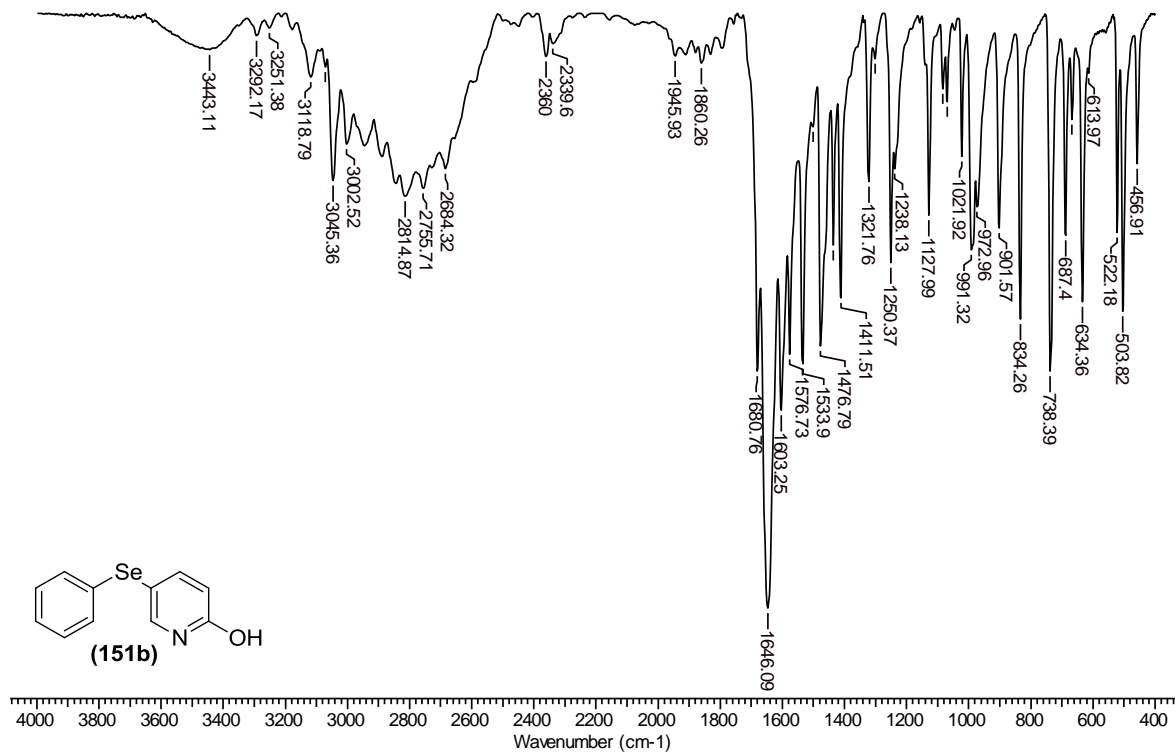
IV (KBr) do 5-(fenilselenil)-2-aminopiridina **151^a**



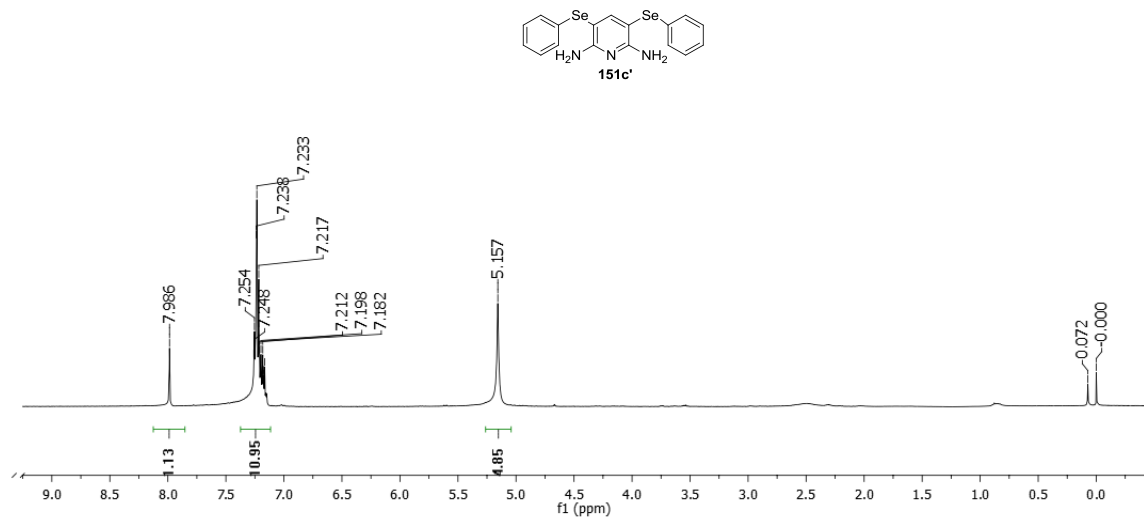
RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) do 5-(fenilselenil)-2-hidroxipiridina **151b**



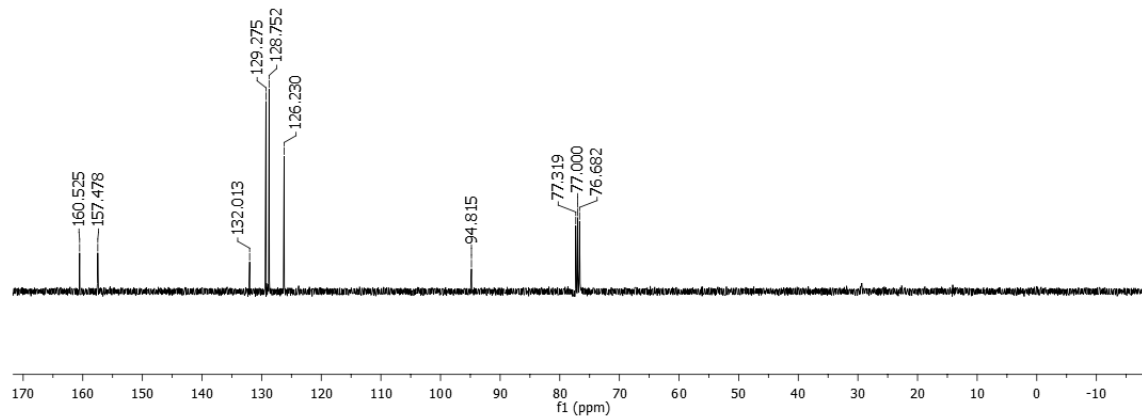
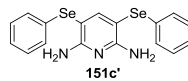
RMN de ¹³C (DMSO-d₆) 5-(fenilselenil)-2-hidroxiipridina **151b**



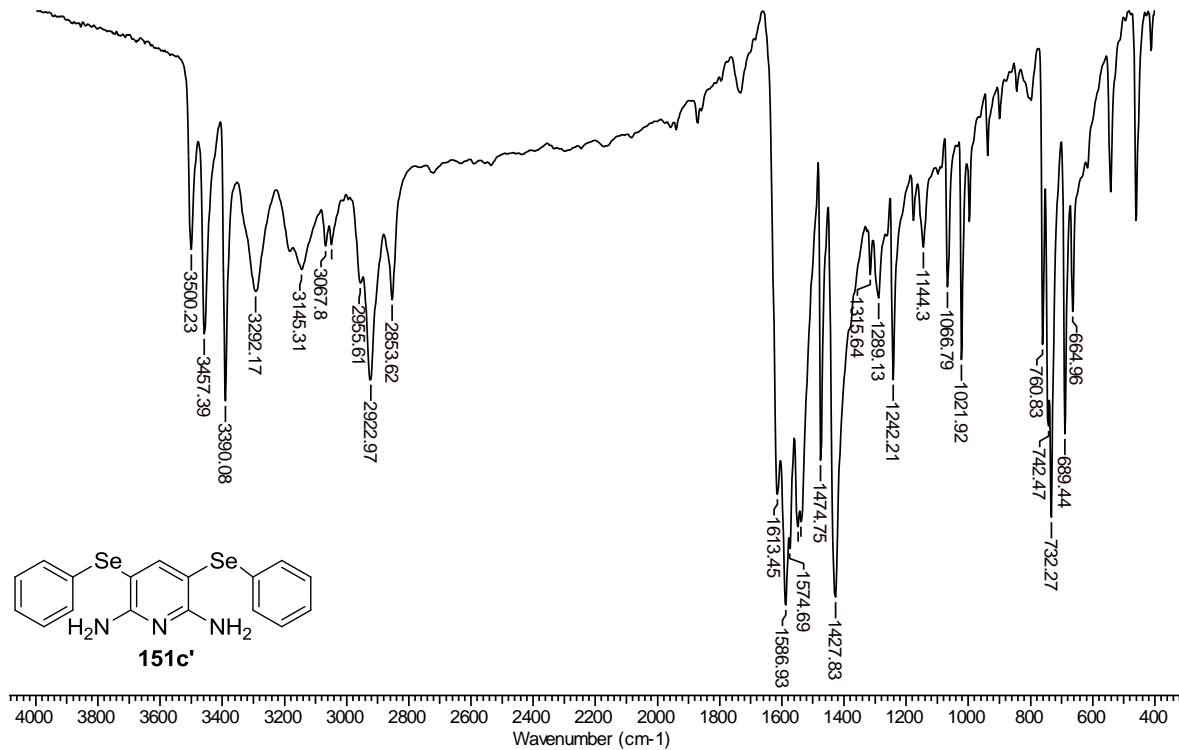
IV (KBr) do 5-(fenilselenil)-2-hidroxi-piridina **151b**

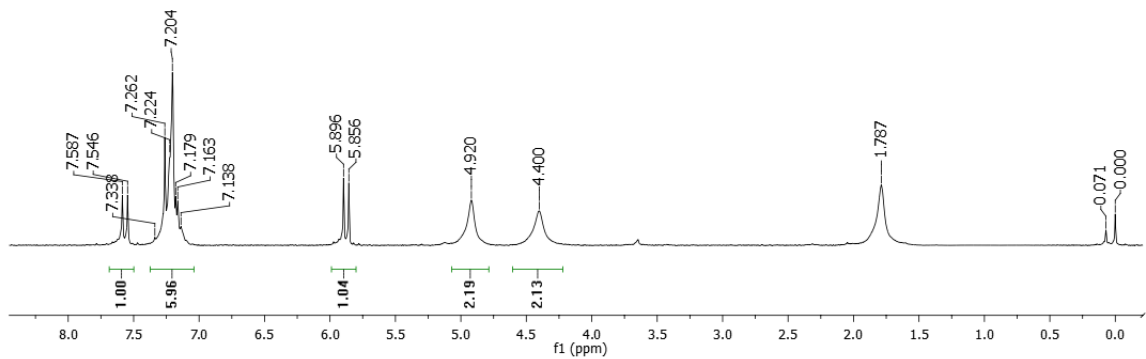
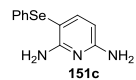


RMN de ¹H (CDCl₃, 400MHz) 3,5-bis(fenilselenil)piridin-2,6-diamina **151c'**

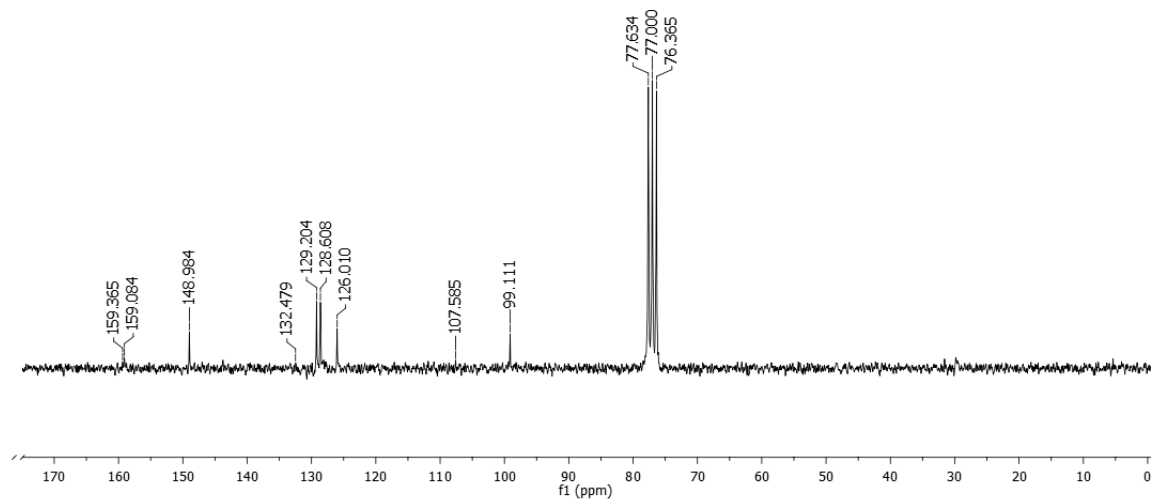
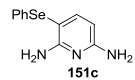


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 3,5-bis(fenilselenil)piridin-2,6-diamina **151c'**

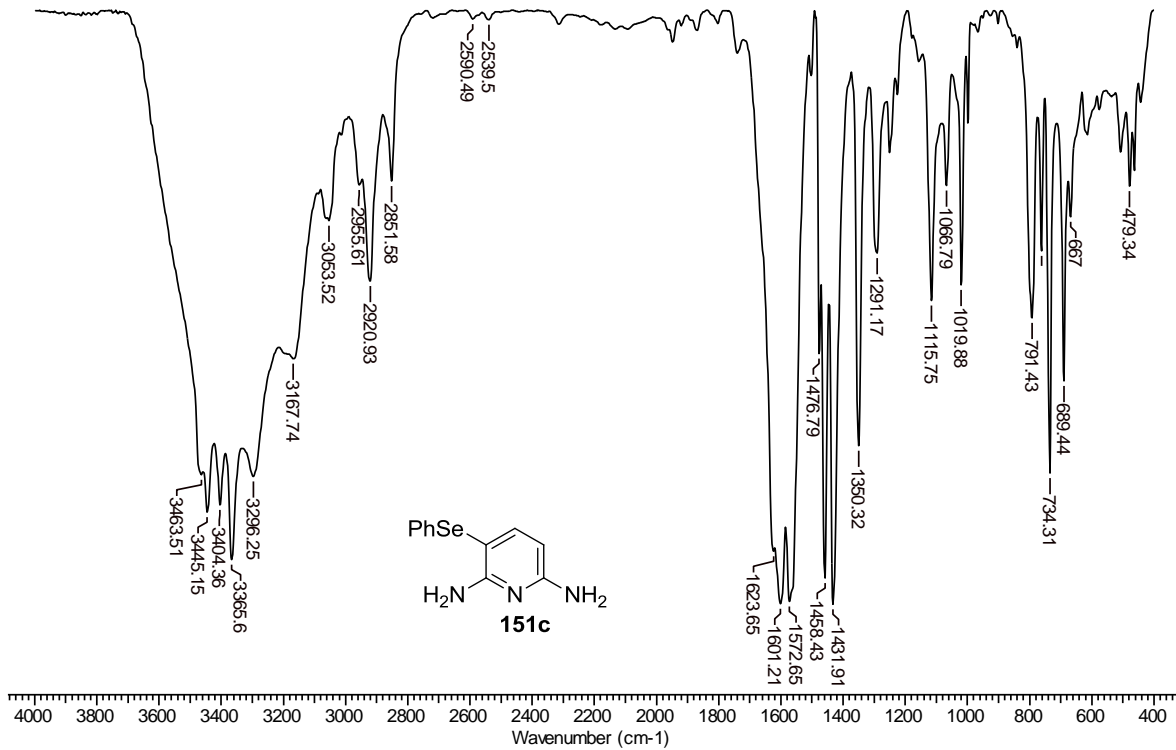
IV (KBr) do 3,5-bis(fenilselenil)piridin-2,6-diamina **151c'**



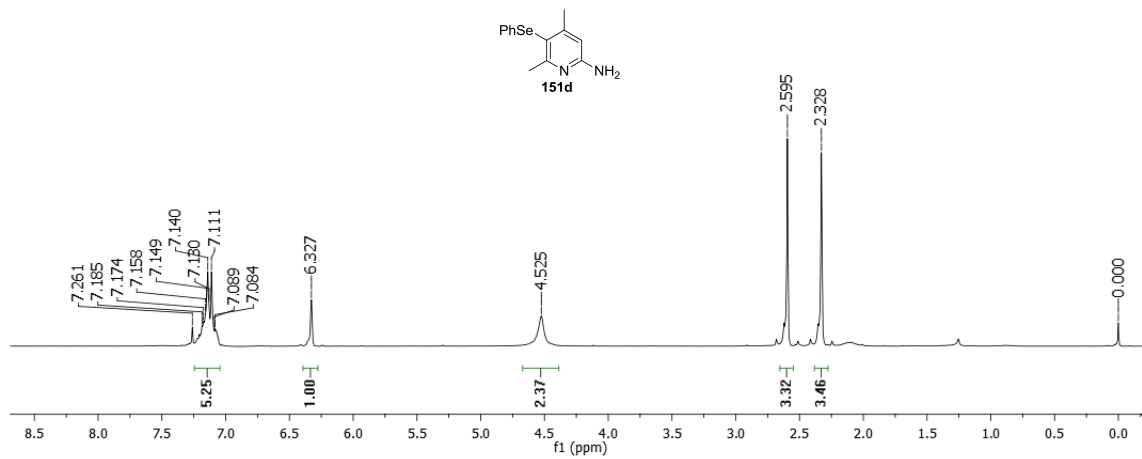
RMN de ^1H (CDCl_3) do 3-(fenilseleno)-2,6-diaminopiridina **151c**



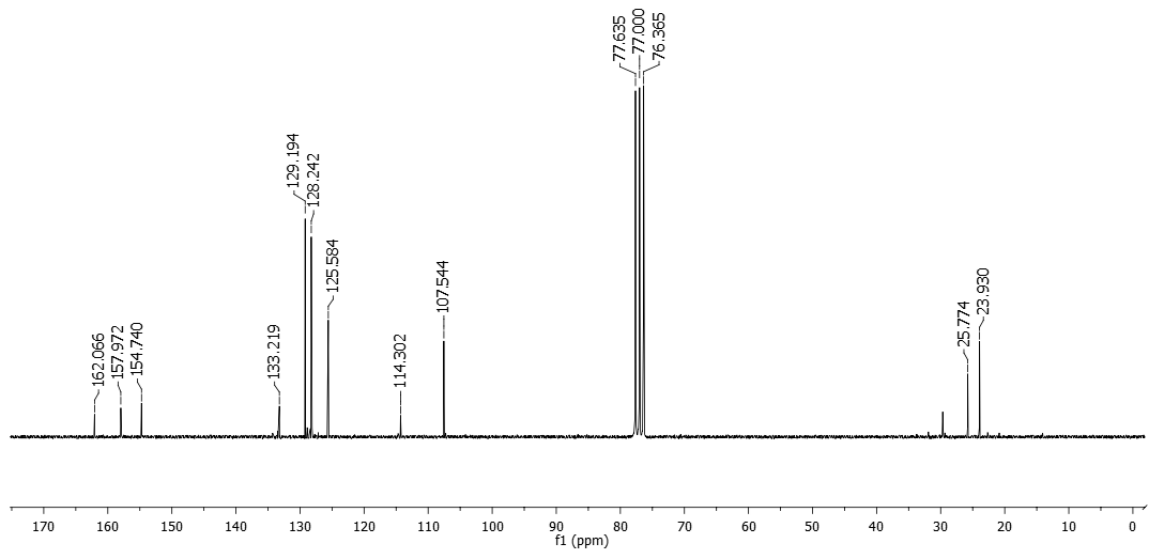
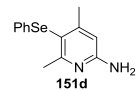
RMN de ^{13}C (CDCl_3) do 3-(fenilselenil)-2,6-diaminopiridina **151c**



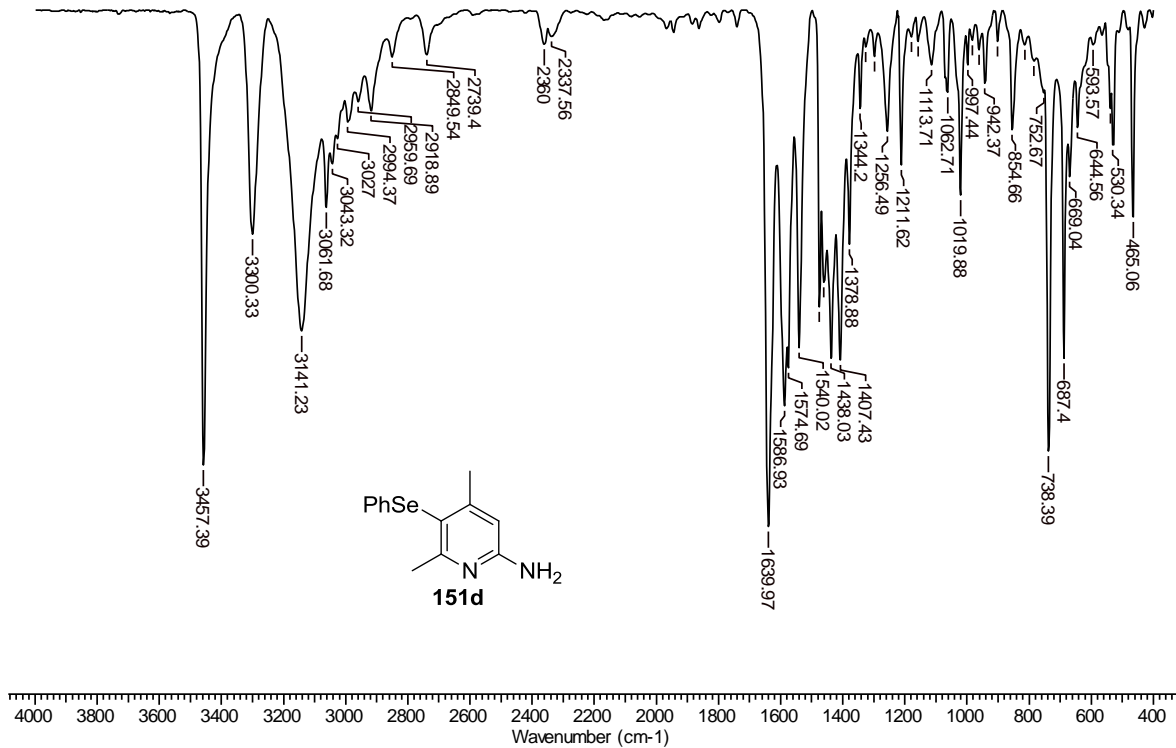
IV (KBr) do 3-(fenilselenil)-2,6-diaminopiridina **151c**

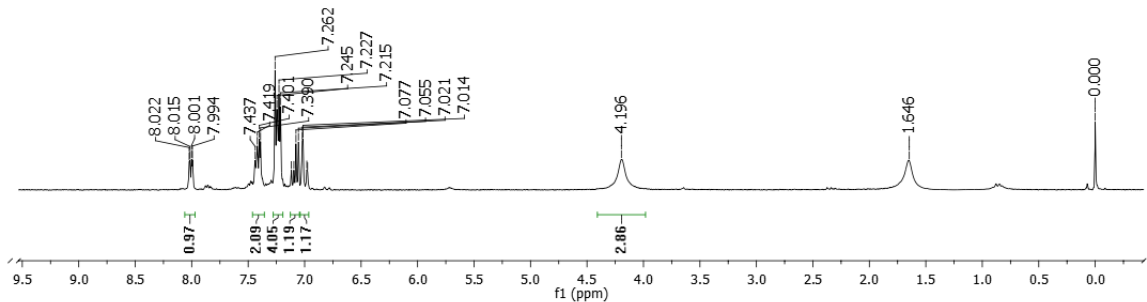
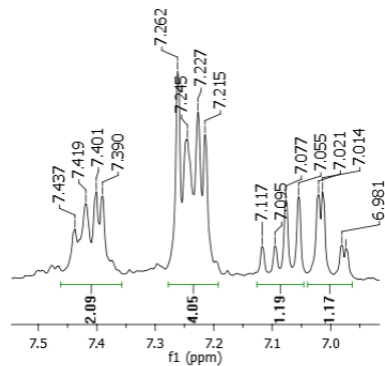


RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 5-(fenilselenil)-4,6-dimetil-2-aminopiridina **151d**

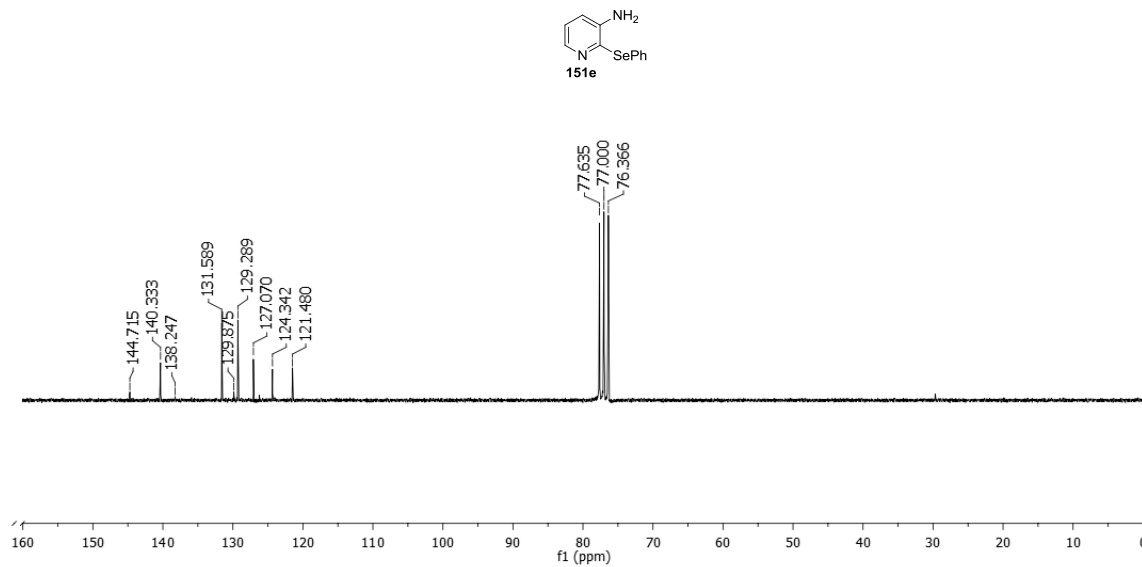


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 5-(fenilselenil)-4,6-dimetil-2-aminopiridina **151d**

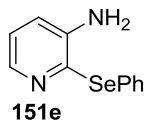
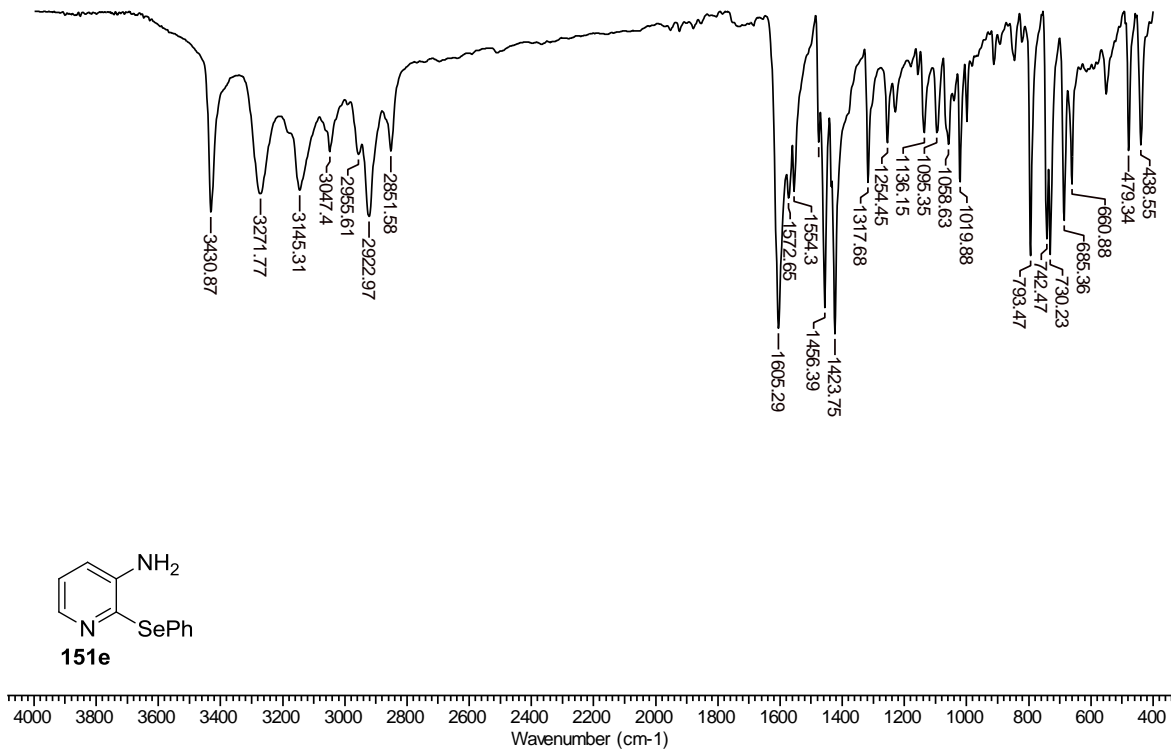
IV (KBr) do 5-(fenilselenil)-4,6-dimetil-2-aminopiridina **151d**



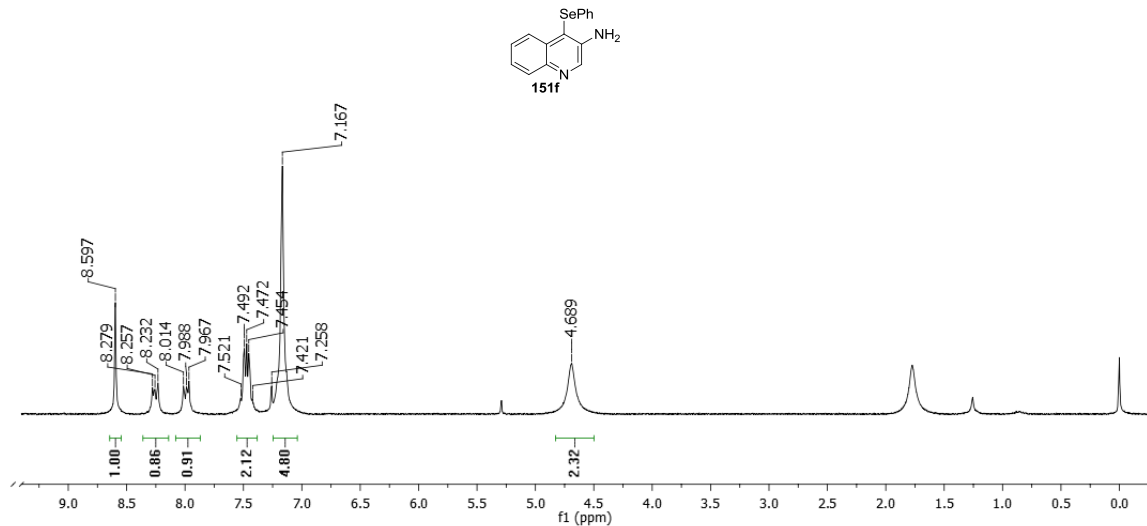
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do 2-(fenilselenil)-3-aminopiridina **151e**



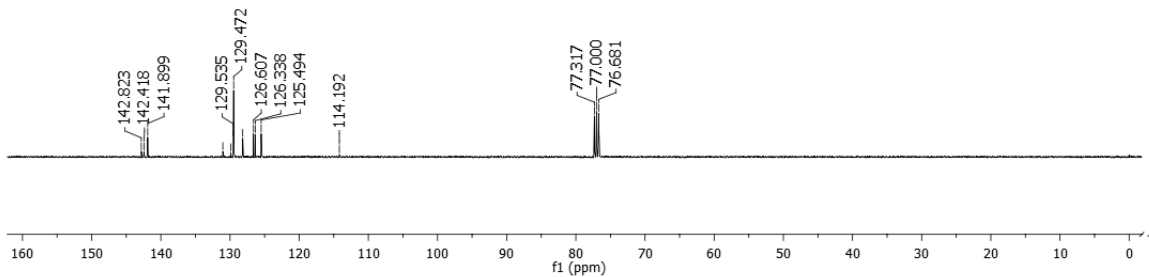
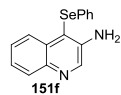
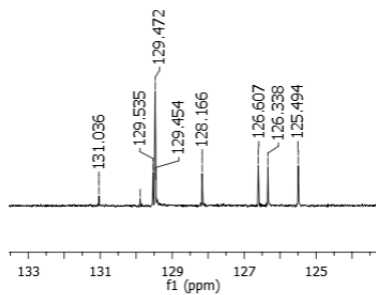
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) do 2-(fenilselenil)-3-aminopiridina **151e**



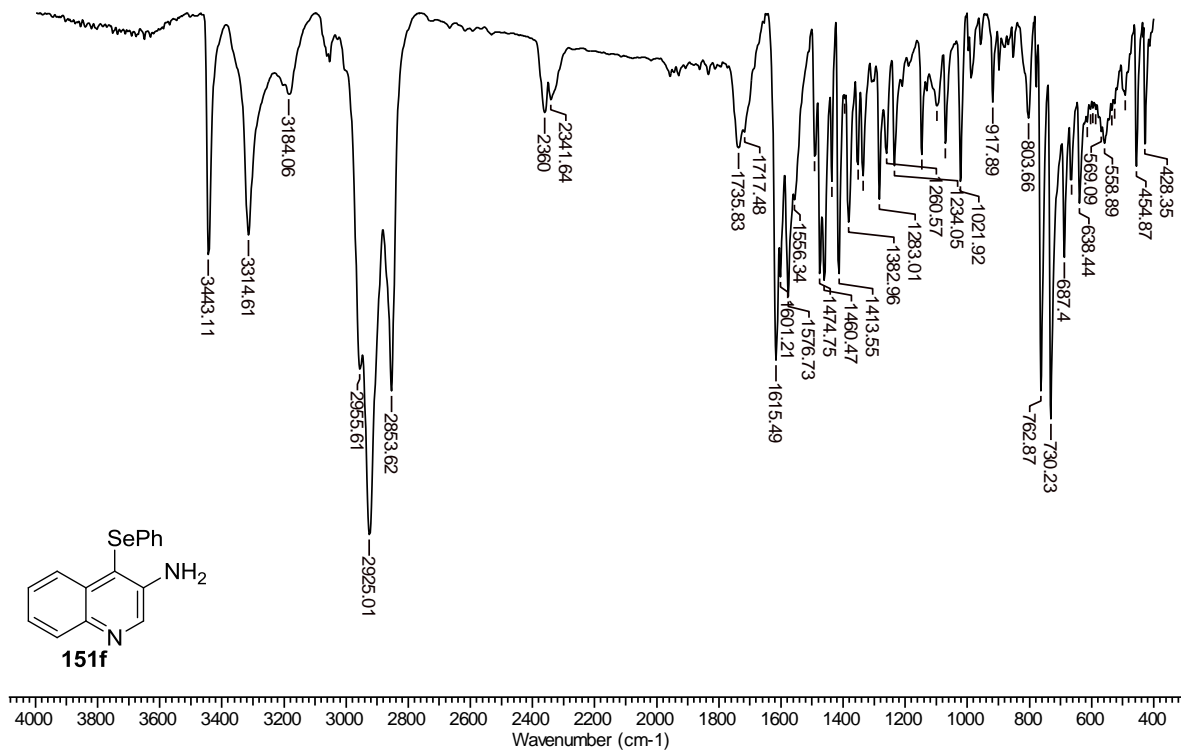
IV (KBr) do 2-(fenilselenil)-3-aminopiridina **151e**

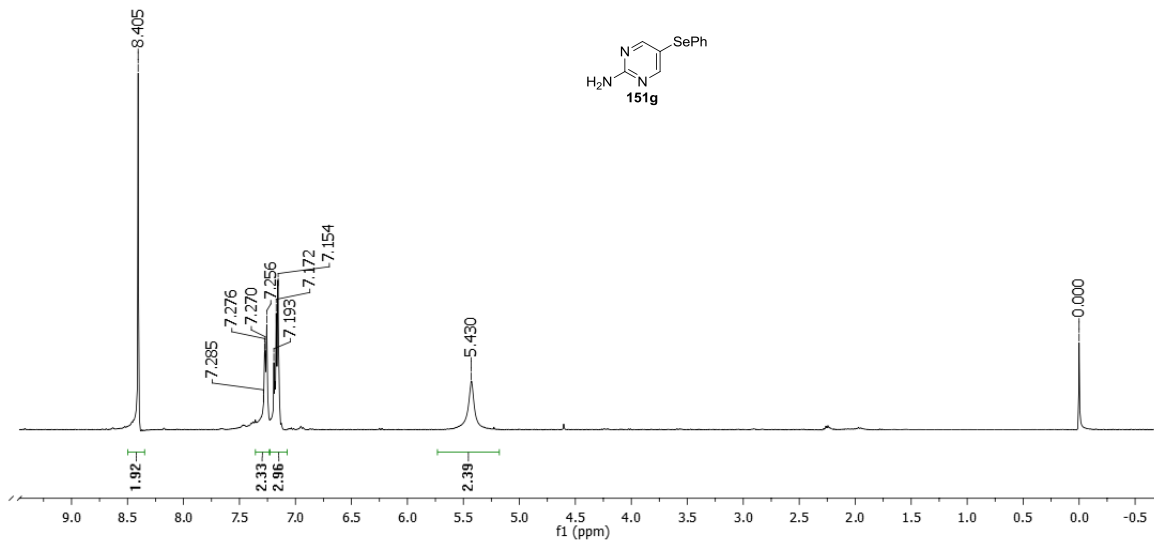


RMN de ¹H (CDCl₃, 200MHz) do 4-(fenilselenil)-2-aminoquinolina **151f**

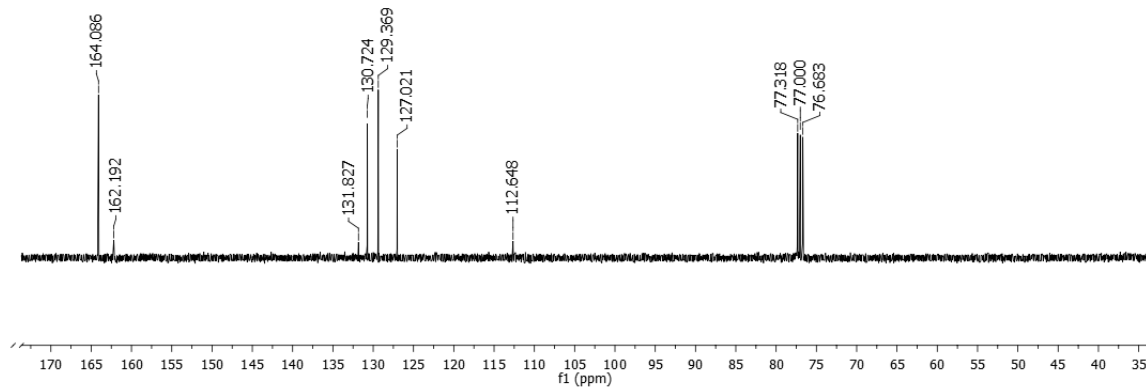
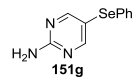


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) do 4-(fenilselenil)-2-aminoquinolina **151f**

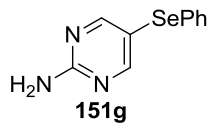
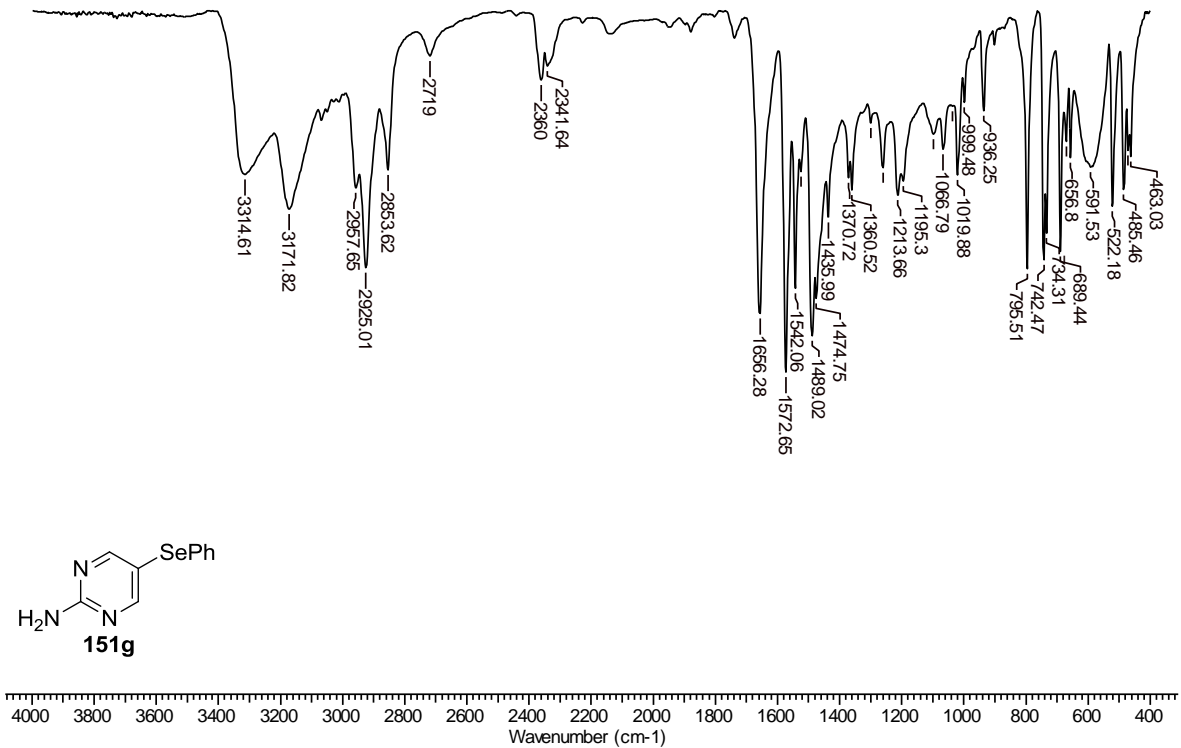
IV (Kbr) do 4-(fenilselenil)-2-aminoquinolina **151f**



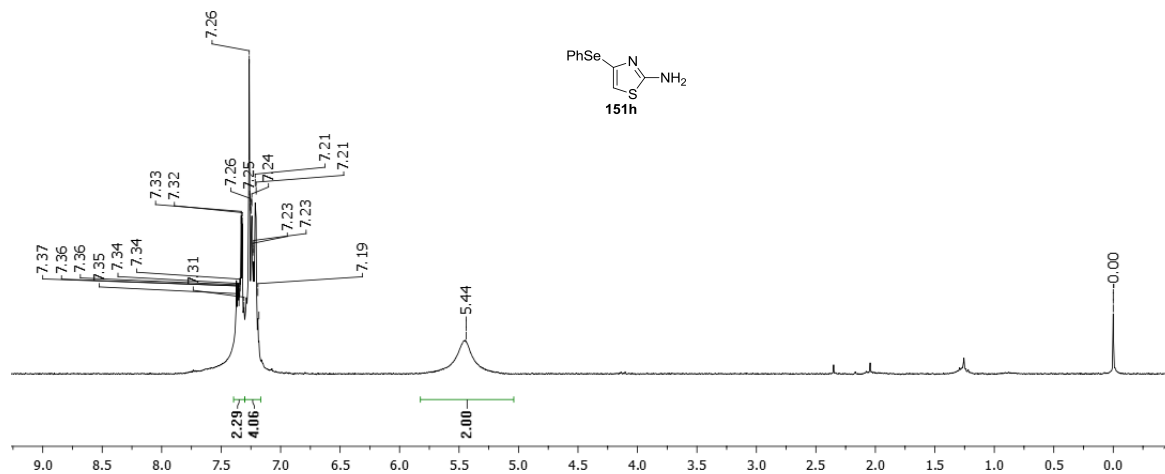
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do 5-(fenilseleno)-2-aminopirimidina **151g**



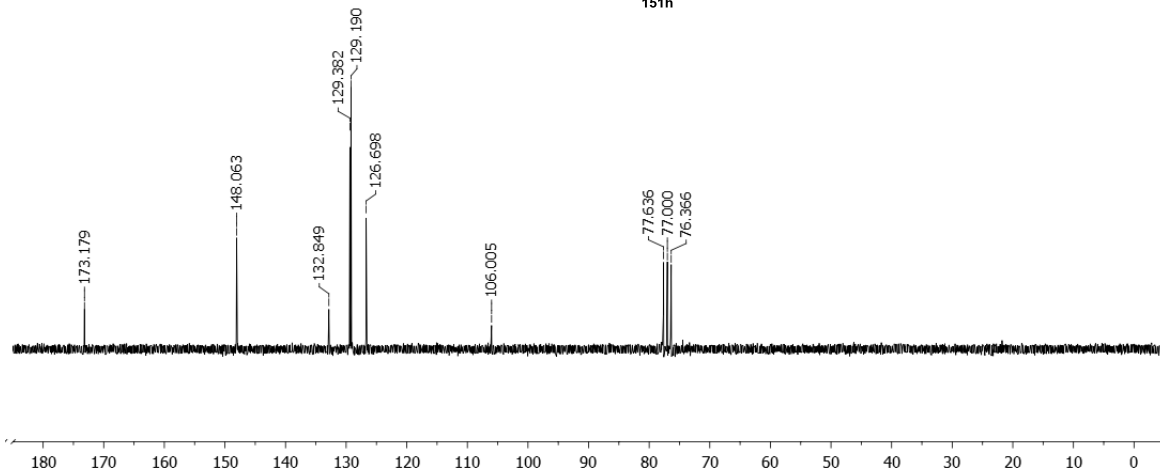
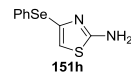
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) do 5-(fenilselenil)-2-aminopirimidina **151g**



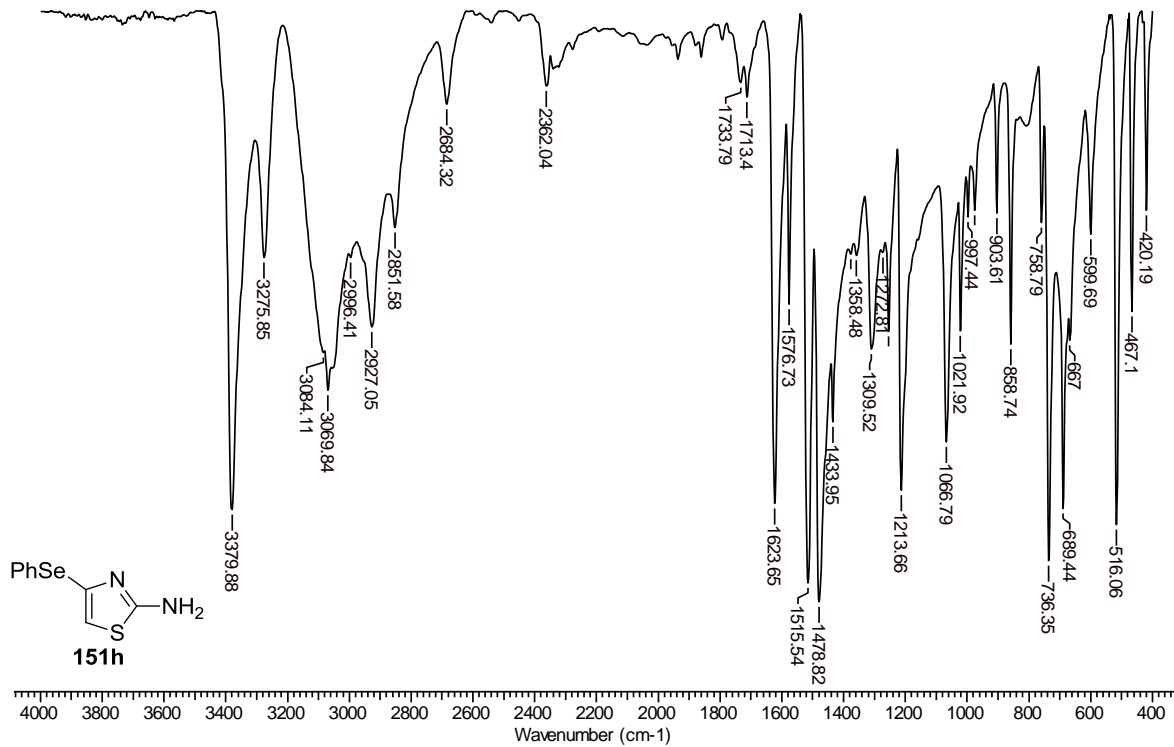
IV (KBr) do 5-(fenilselenil)-2-aminopirimidina **151g**

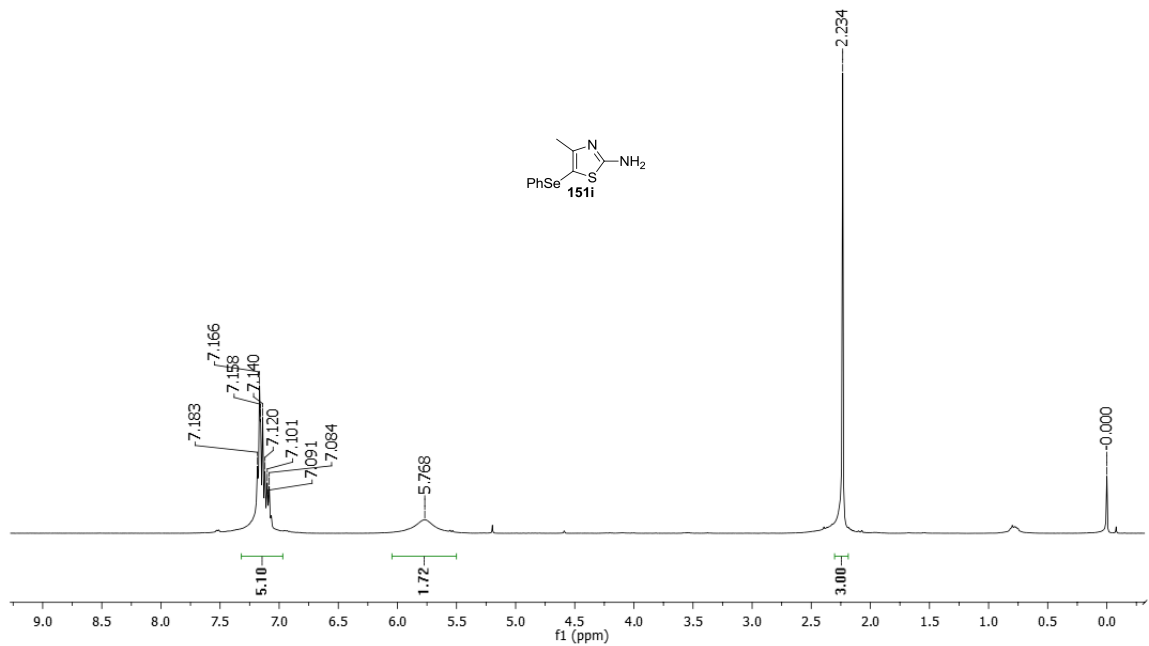


RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do 4-(fenilselenil)-2-aminotiazol **151h**

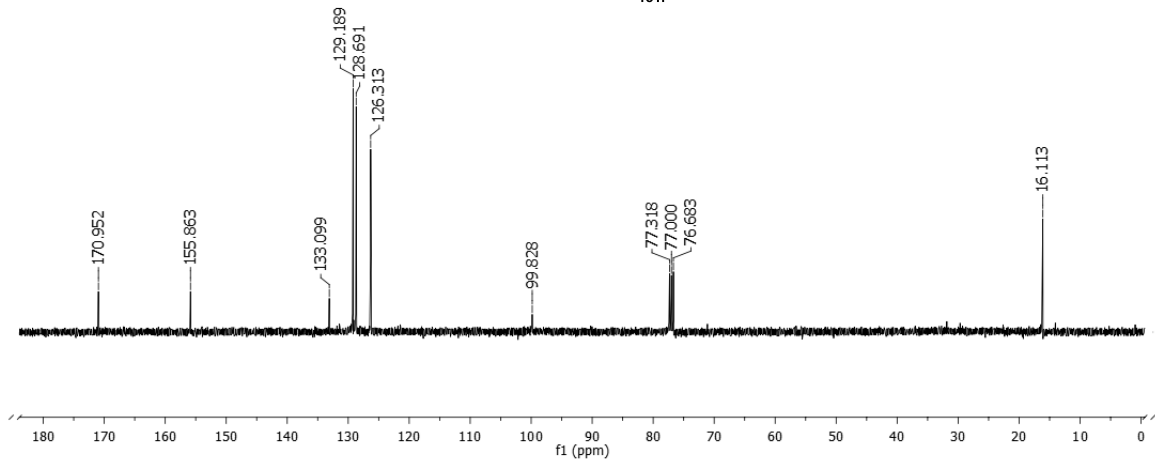
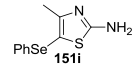


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) do 4-(fenilselenil)-2-aminotiazol **151h**

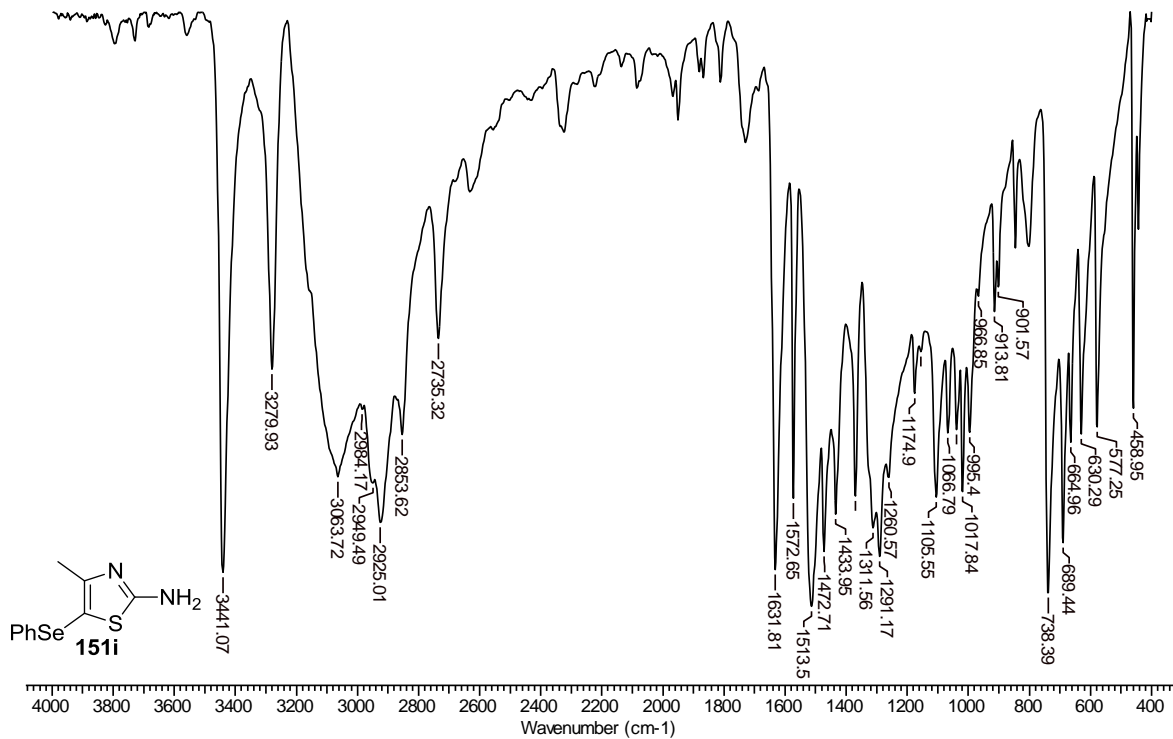
IV (KBr) do 4-(fenilselenil)-2-aminotiazol **151h**



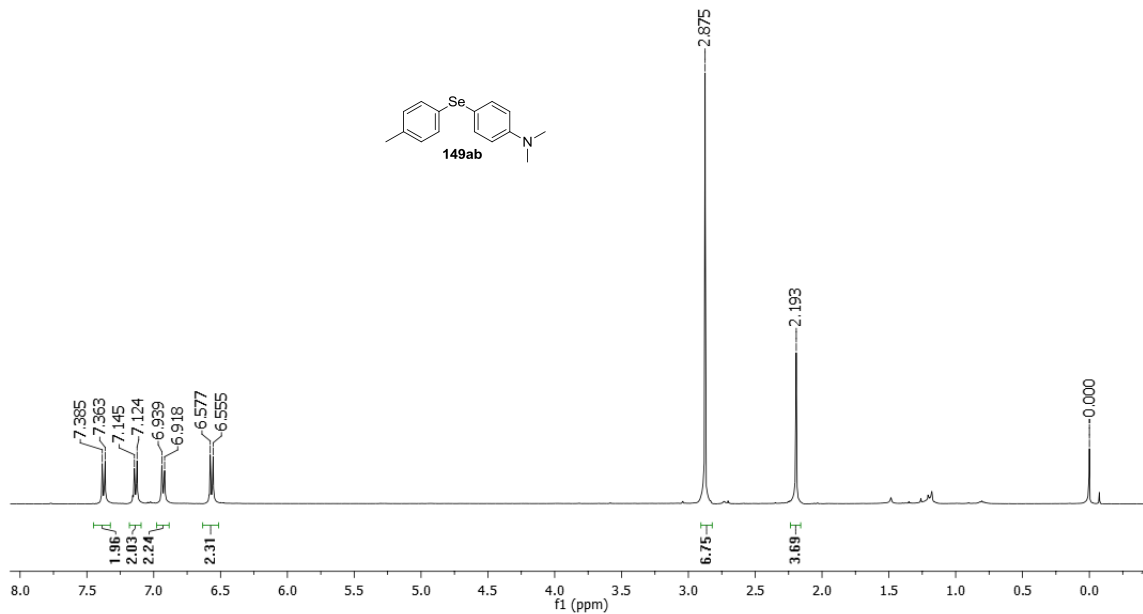
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 4-(fenilselenil)-5-metil-2-aminotiazol **151i**



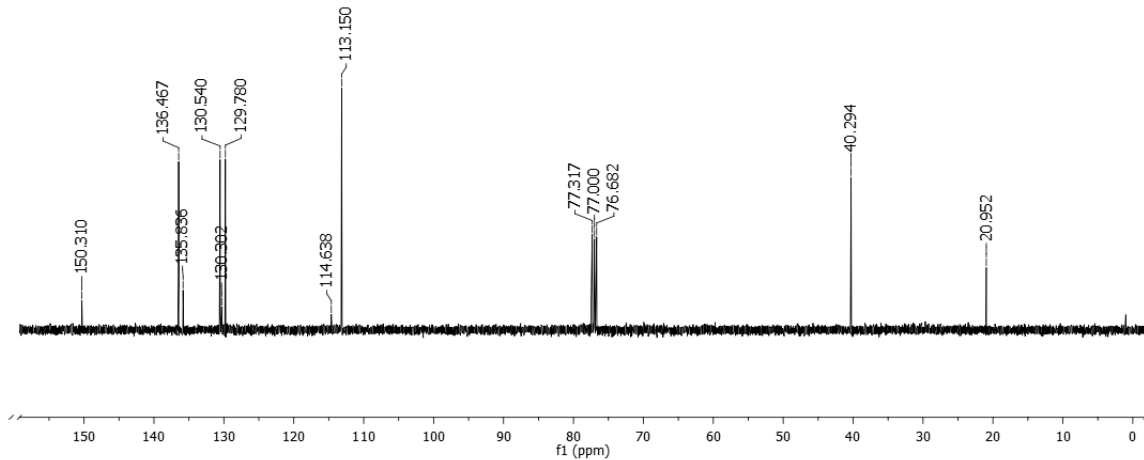
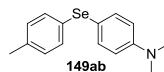
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 4-(fenilselenil)-5-metil-2-aminotiazol **151i**



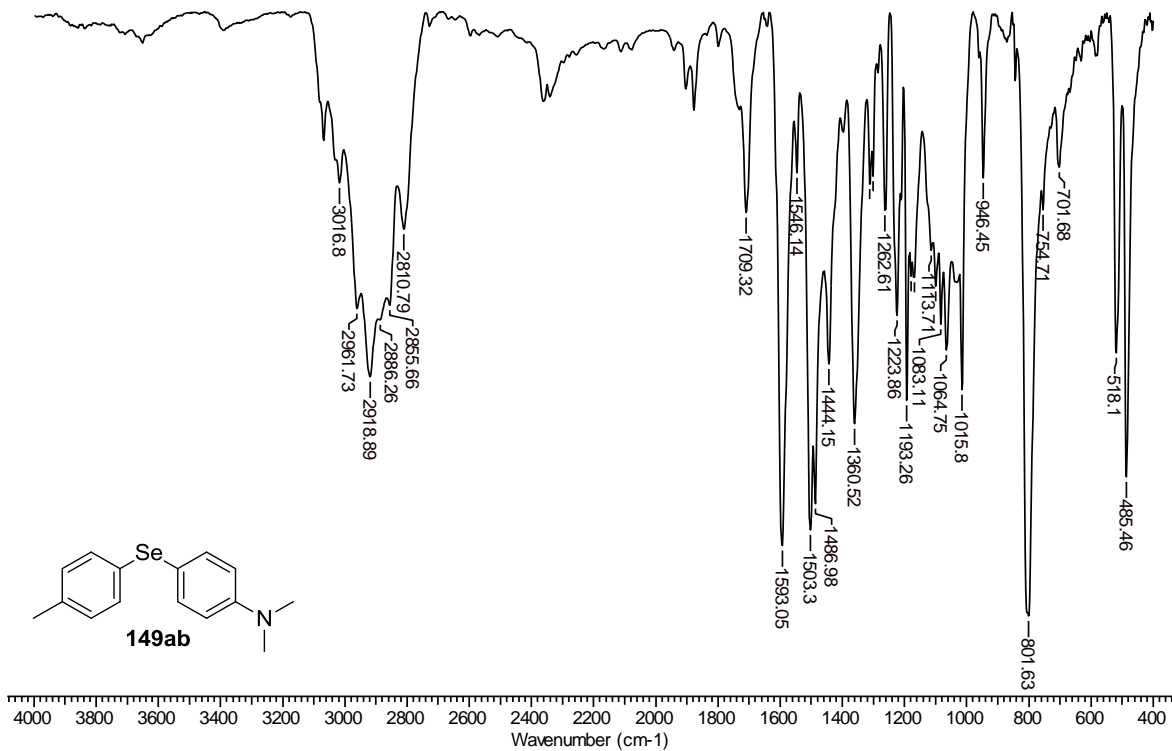
IV (KBr) do 4-(fenilselenil)-5-metil-2-aminotiazol **151i**

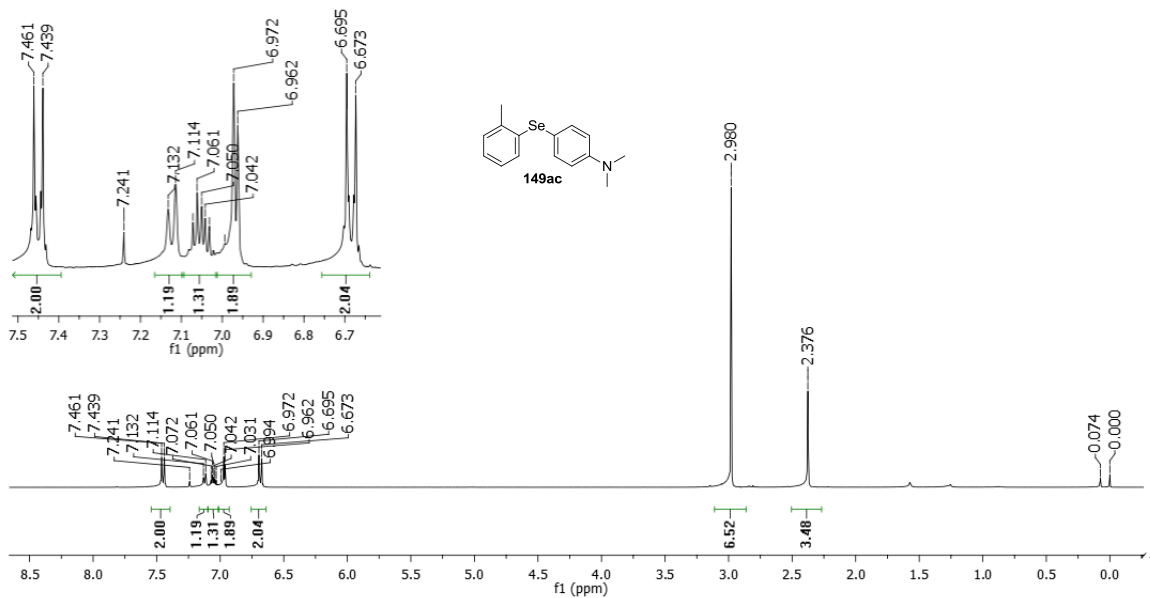


RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do *N,N*-dimetil-4-(*p*-toluiselenil)anilina **149ab**

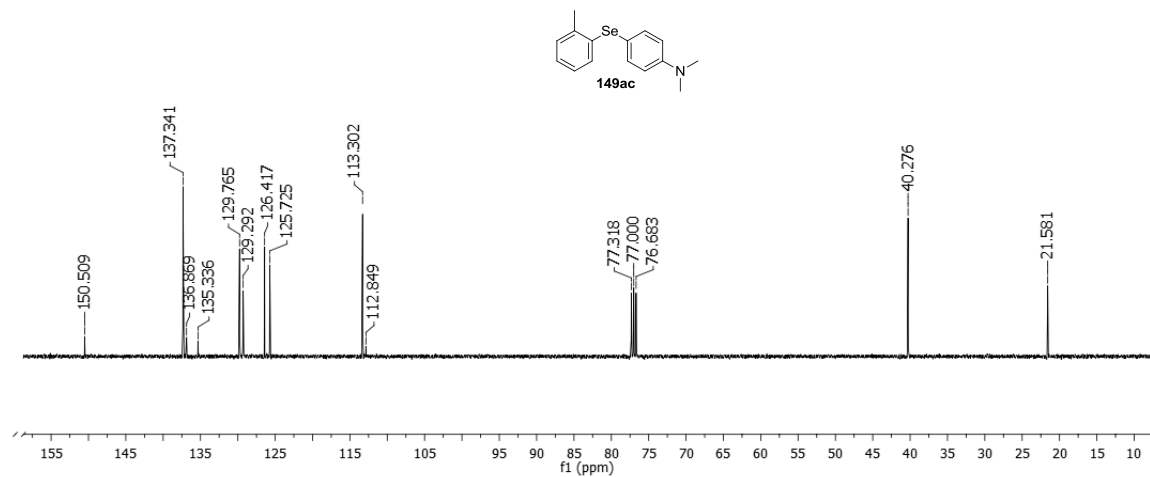


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do *N,N*-dimetil-4-(*p*-toluiselenil)anilina **149ab**

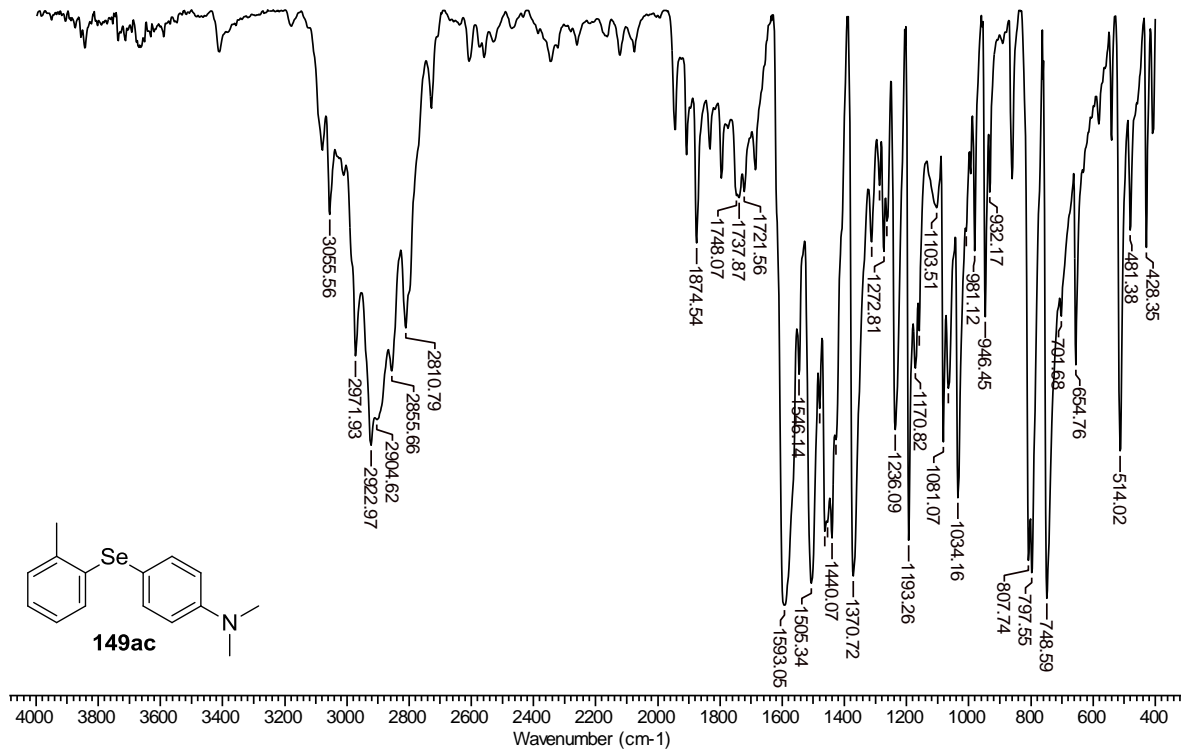
IV (KBr) do *N,N*-dimetil-4-(*p*-toluil-selenil)anilina **149ab**



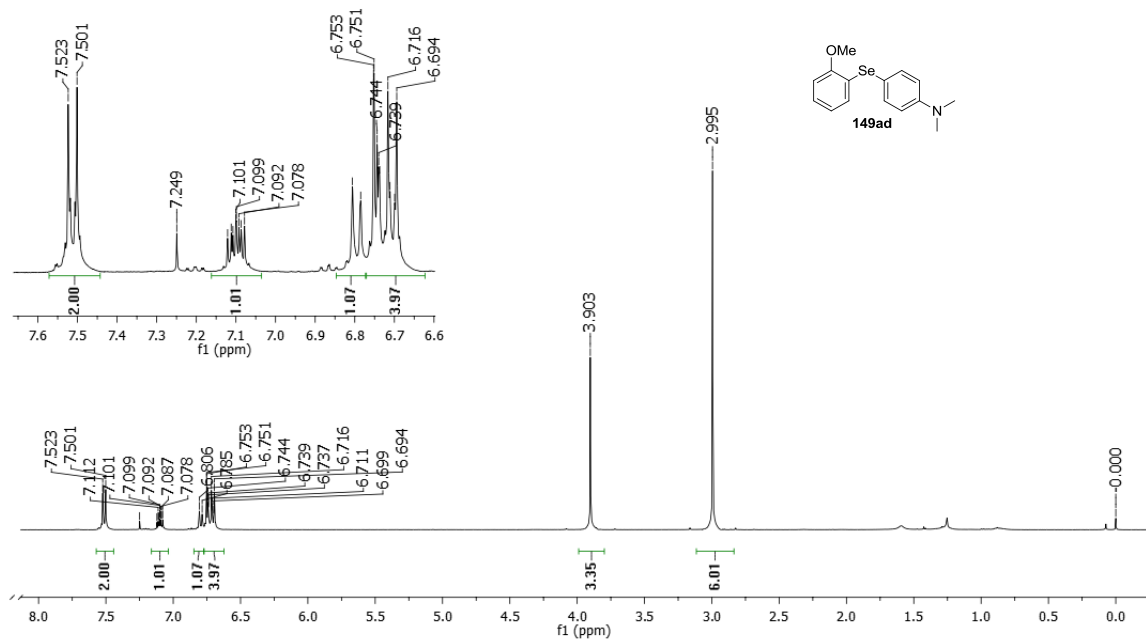
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do *N,N*-dimetil-4-(*o*-toluiselenil)anilina **149ac**



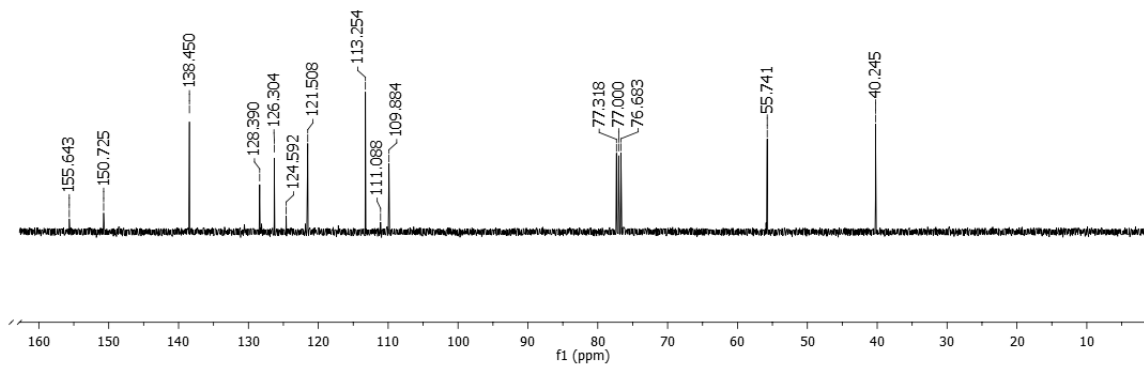
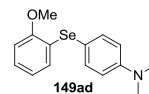
RMN de ^{13}H (CDCl_3 , 101MHz) do *N,N*-dimetil-4-(*o*-toluiselenil)anilina **149ac**



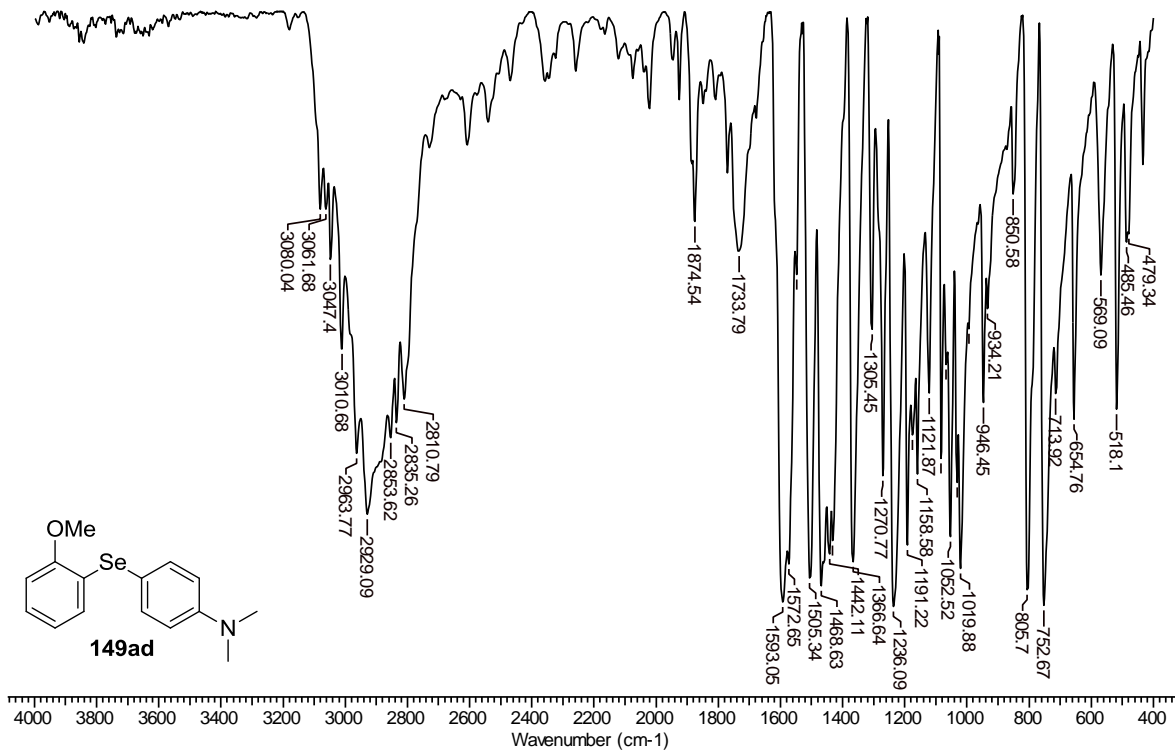
IV (KBr) do *N,N*-dimetil-4-(*o*-toluilselenil)anilina **149ac**



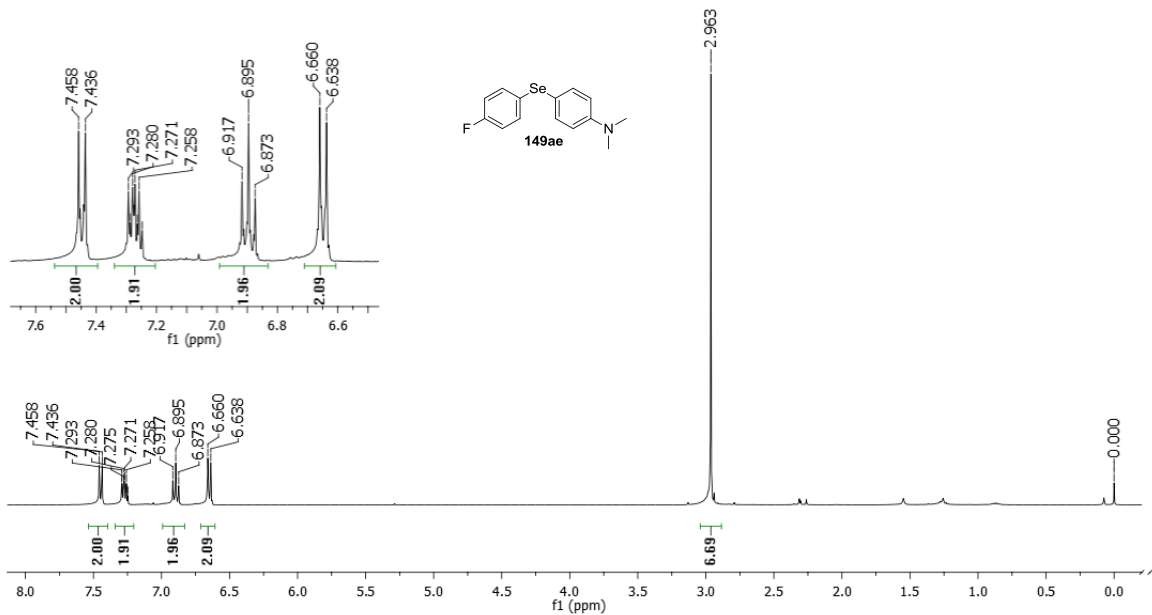
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do *N,N*-dimetil-4-((2-metoxifenil)selen)anilina **149ad**



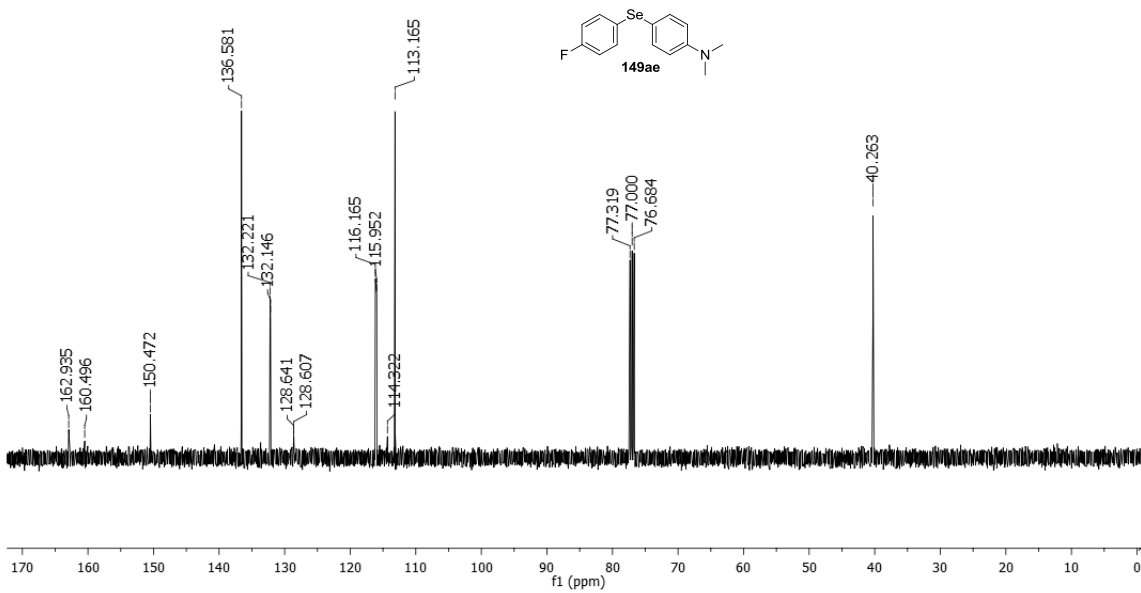
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do *N,N*-dimetil-4-((2-metoxifenil)selenil)anilina **149ad**



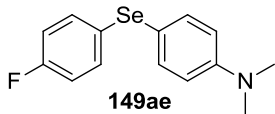
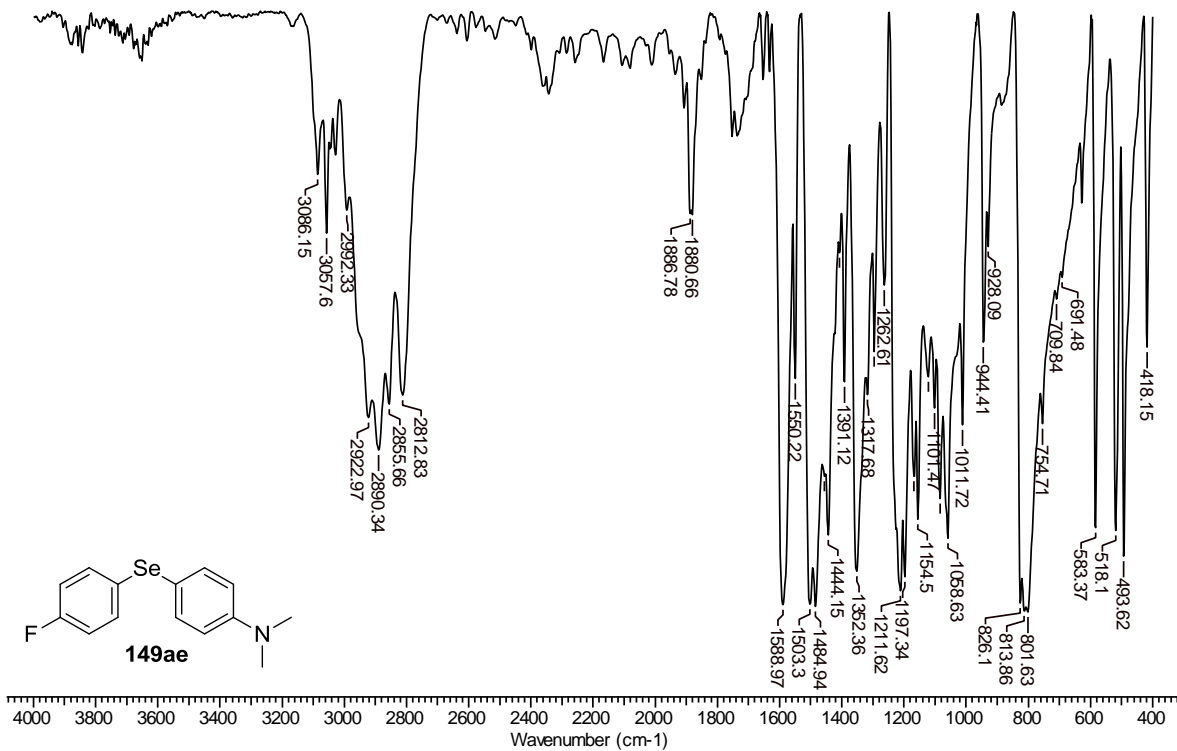
IV (KBr) do *N,N*-dimetil-4-((2-metoxifenil)selenil)anilina **149ad**



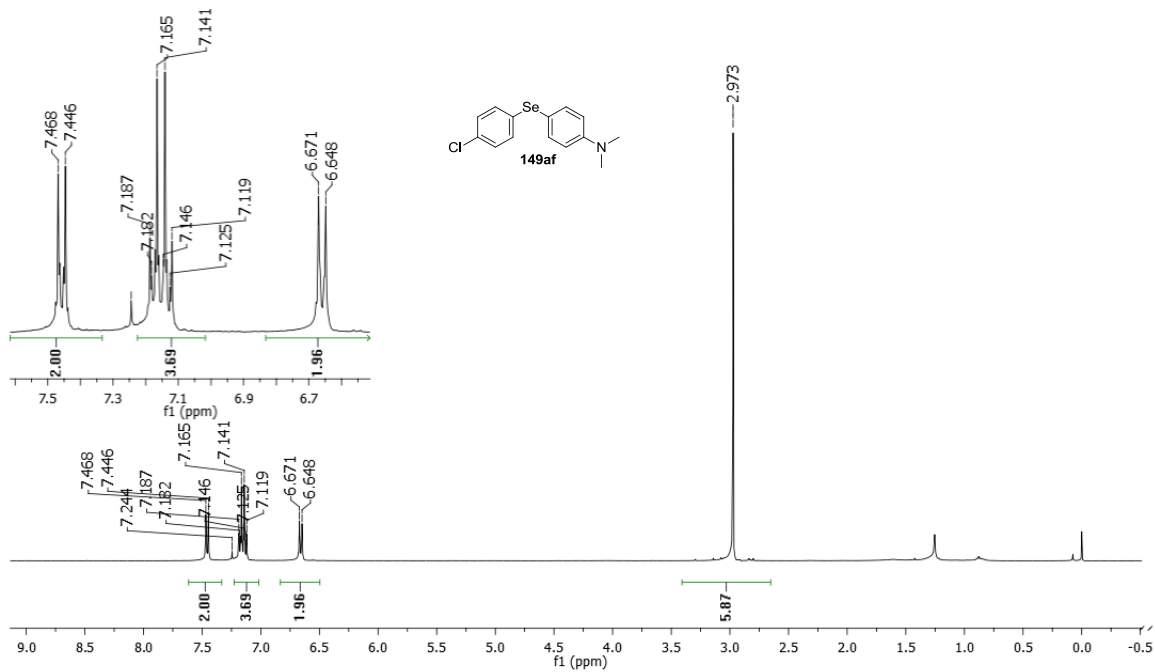
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do *N,N*-dimetil-4-((4-fluorofenil)selenil)anilina **149ae**



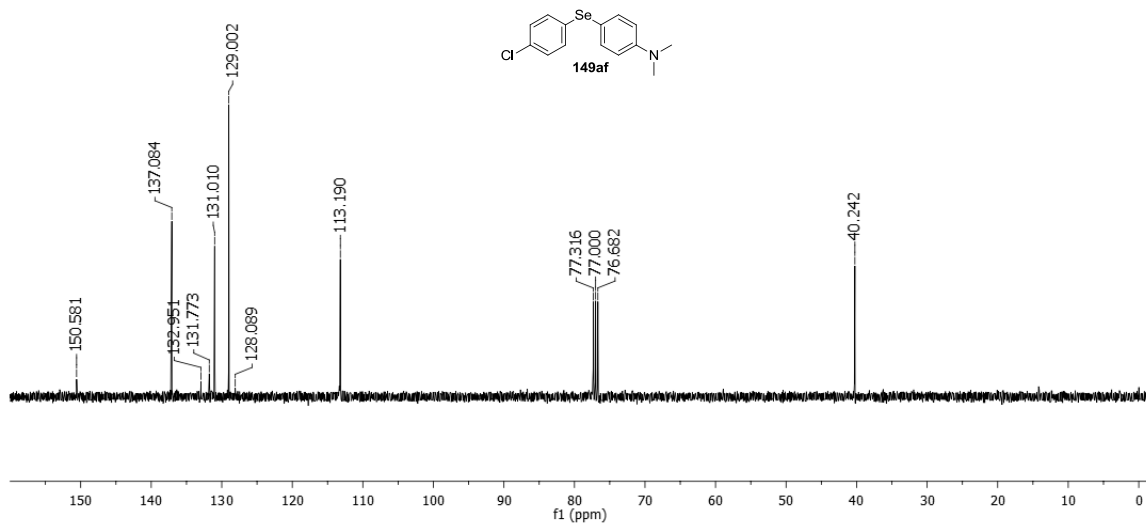
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do *N,N*-dimetil-4-((4-fluorofenil)selenil)anilina **149ae**



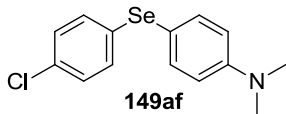
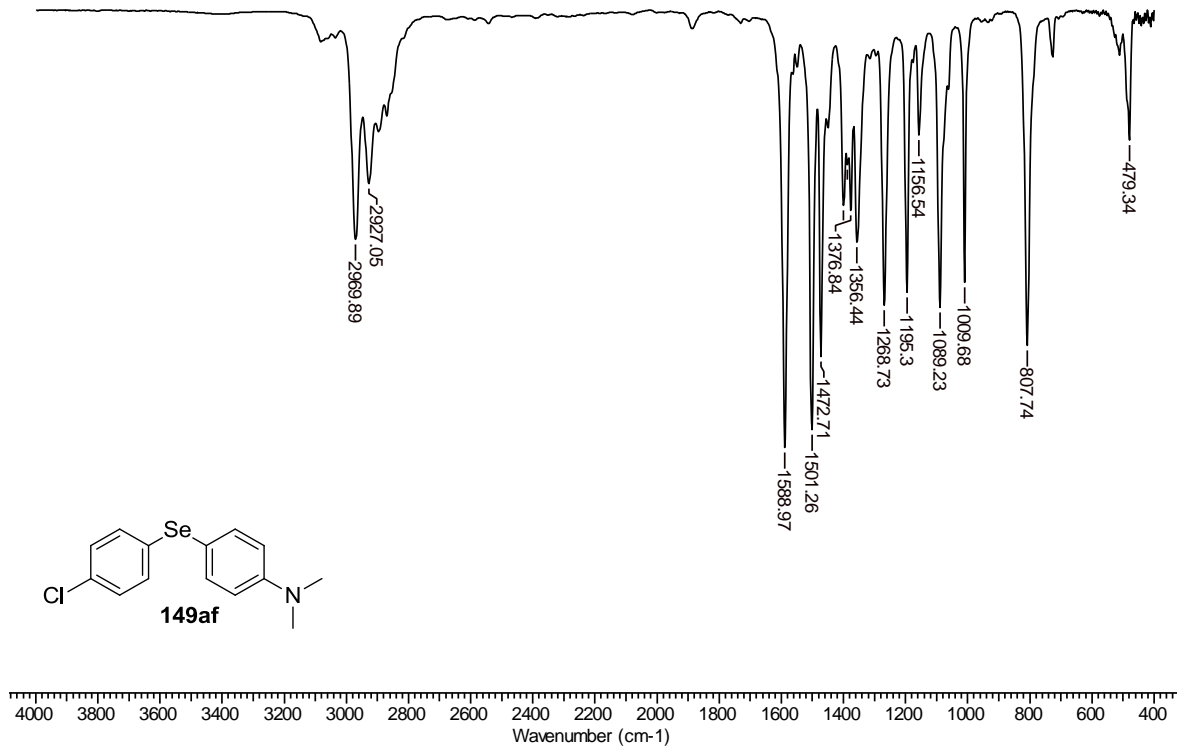
IV (KBr) do *N,N*-dimetil-4-((4-fluorofenil)selenil)anilina **149ae**



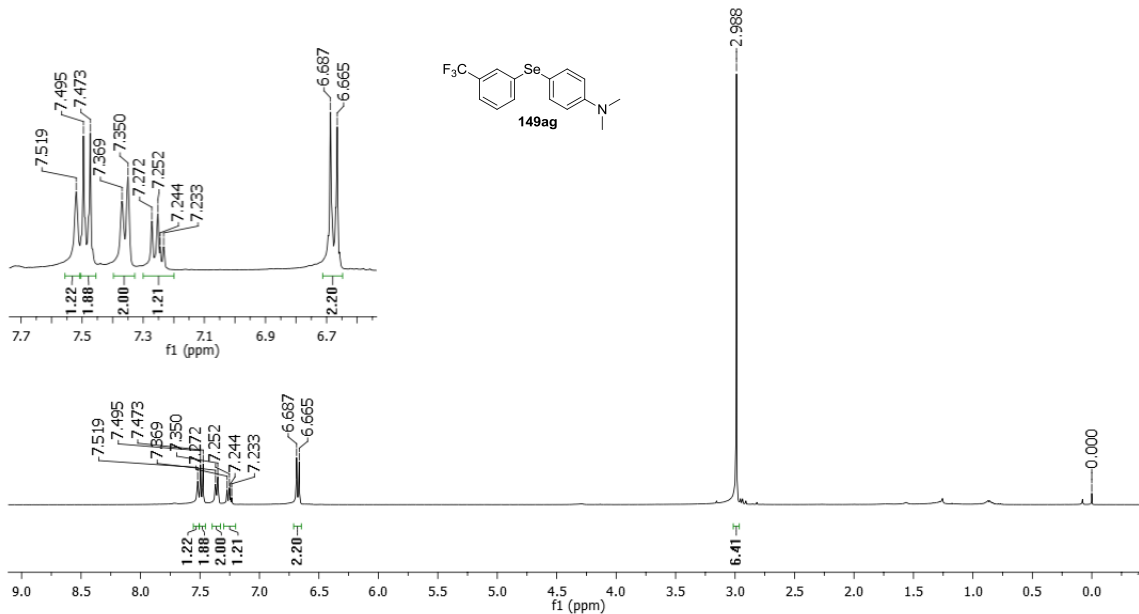
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do *N,N*-dimetil-4-((4-clorofenil)selenil)anilina **149af**



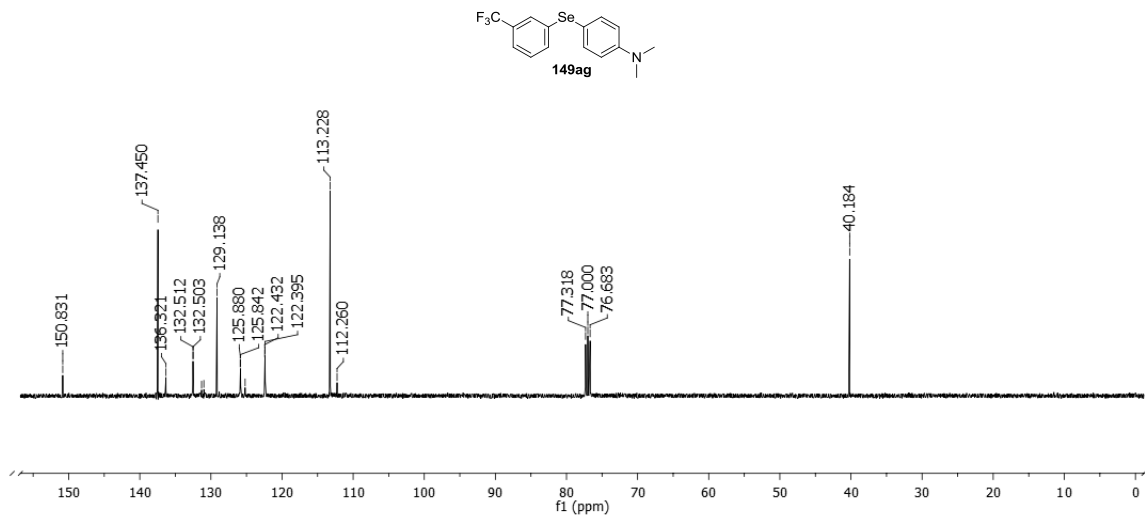
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do *N,N*-dimetil-4-((4-clorofenil)selenil)anilina **149af**



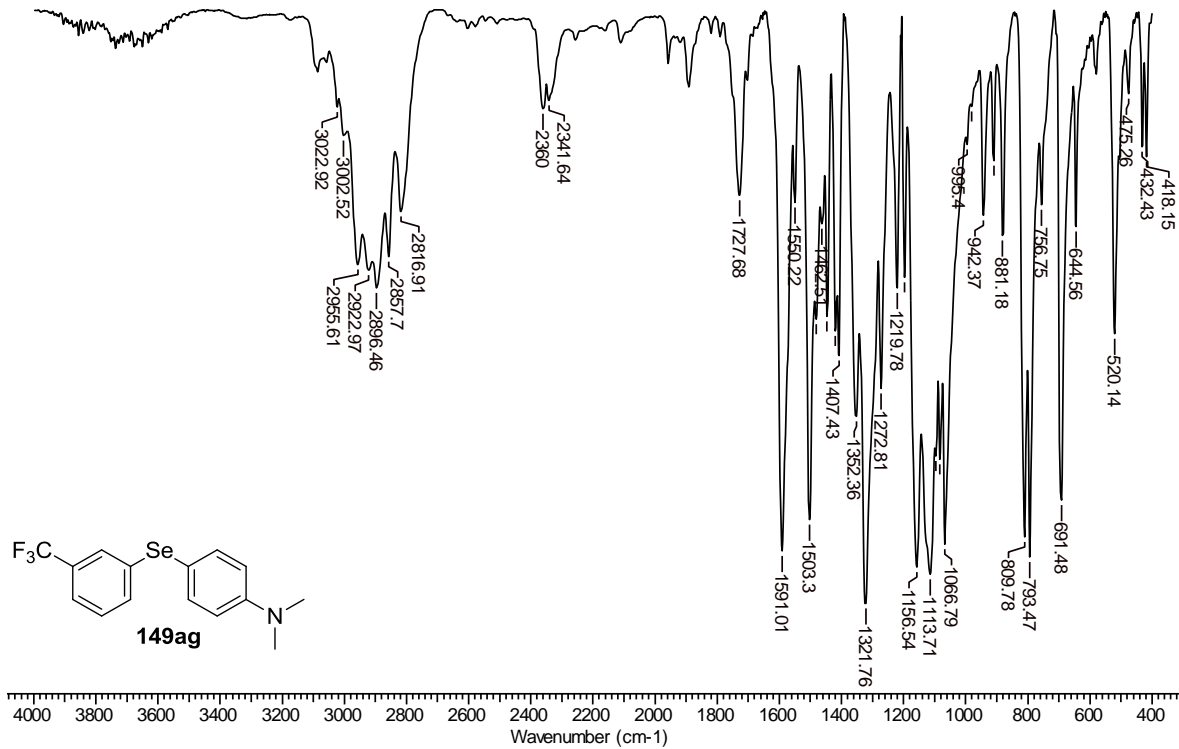
IV (KBr) do *N,N*-dimetil-4-((4-clorofenil)selenil)anilina **149af**



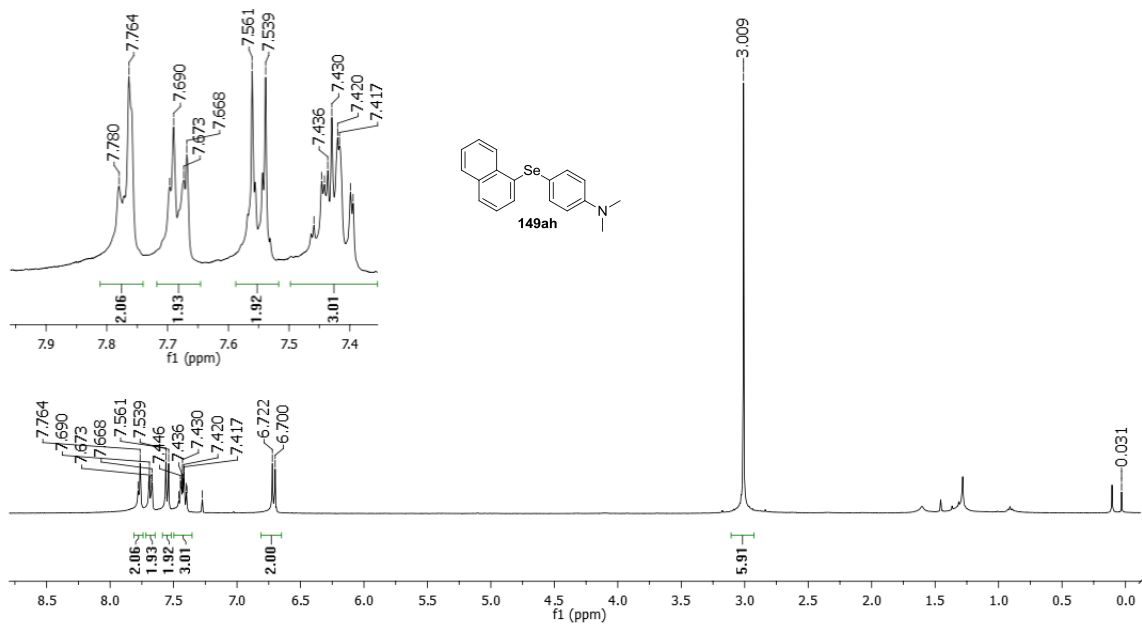
RMN de ¹H (CDCl₃, 400MHz) do *N,N*-dimetil-4-((3-trifluorometilfenil)selenil)anilina **149ag**



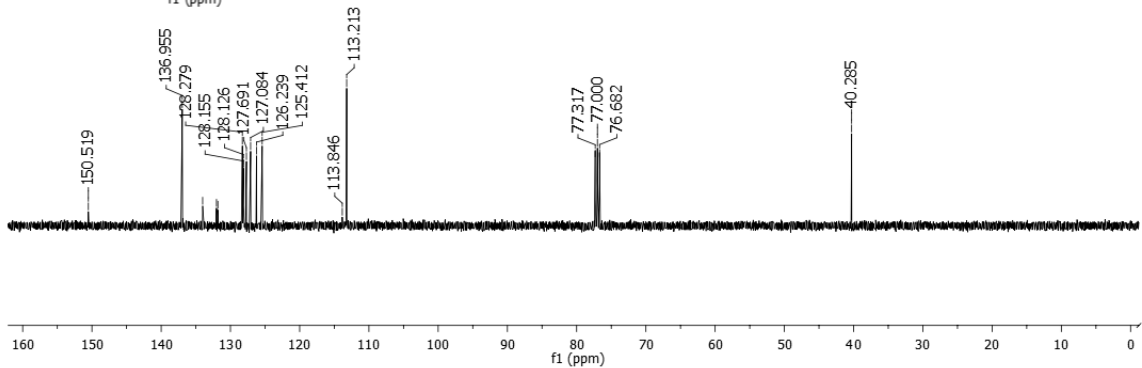
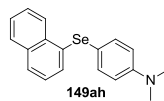
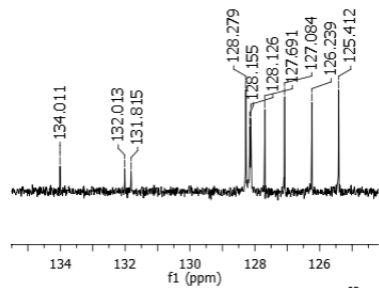
RMN de ^{13}C (CDCl₃, 101MHz) do *N,N*-dimetil-4-((3-trifluorometilfenil)selenil)anilina **149ag**



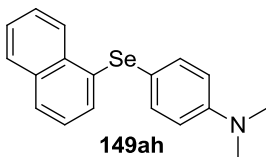
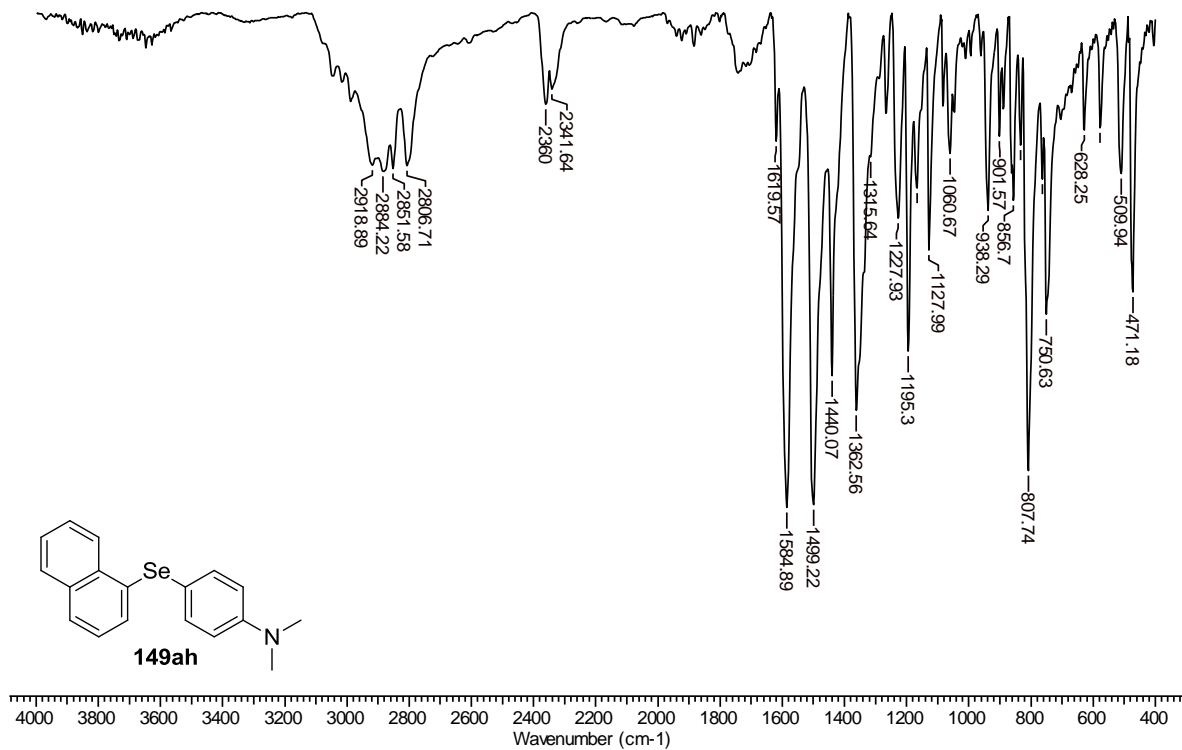
IV (KBr) do *N,N*-dimetil-4-((3-(trifluorometilfenil)selenil)anilina **149ag**



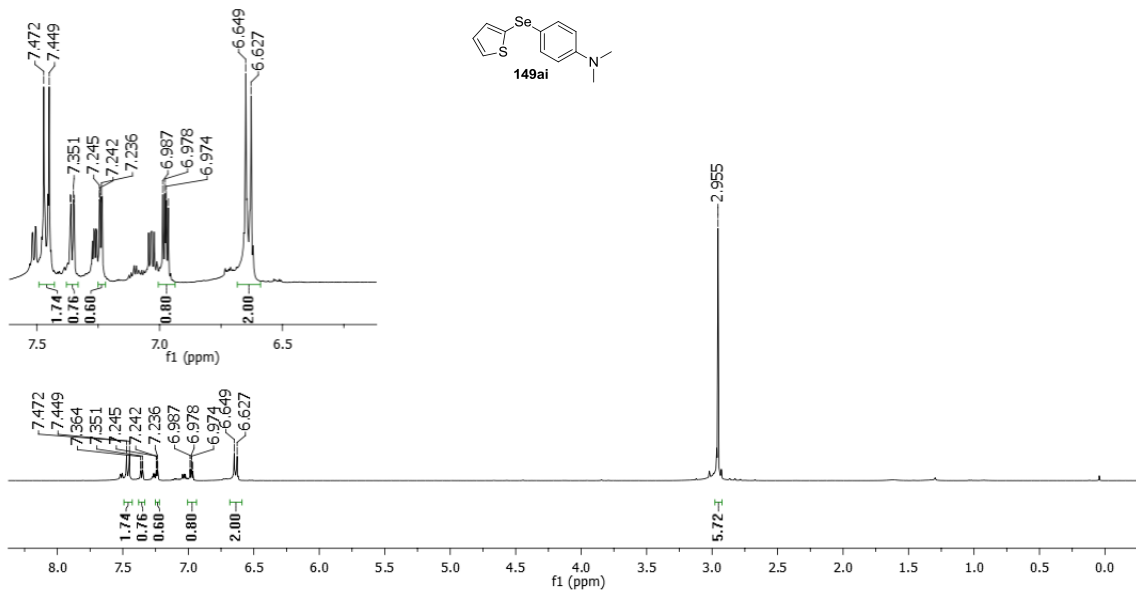
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do *N,N*-dimetil-4-(naftalen-1-il-selenil)anilina **149ah**



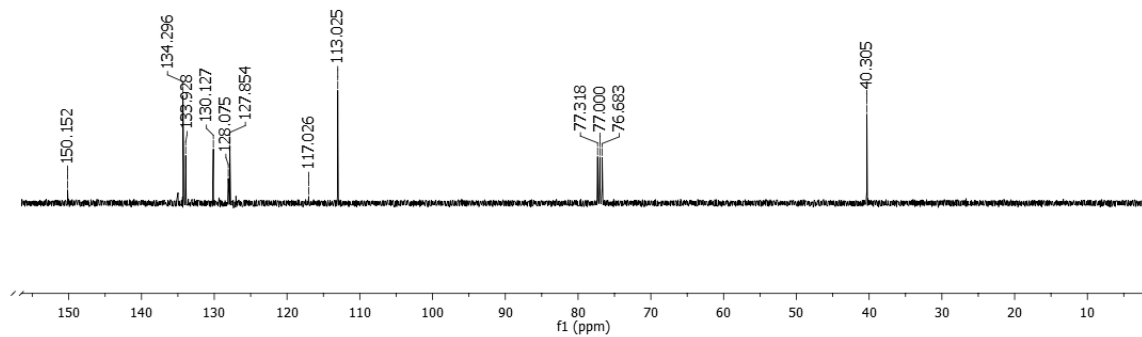
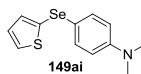
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do *N,N*-dimetil-4-(naftalen-1-il-selenil)anilina **149ah**



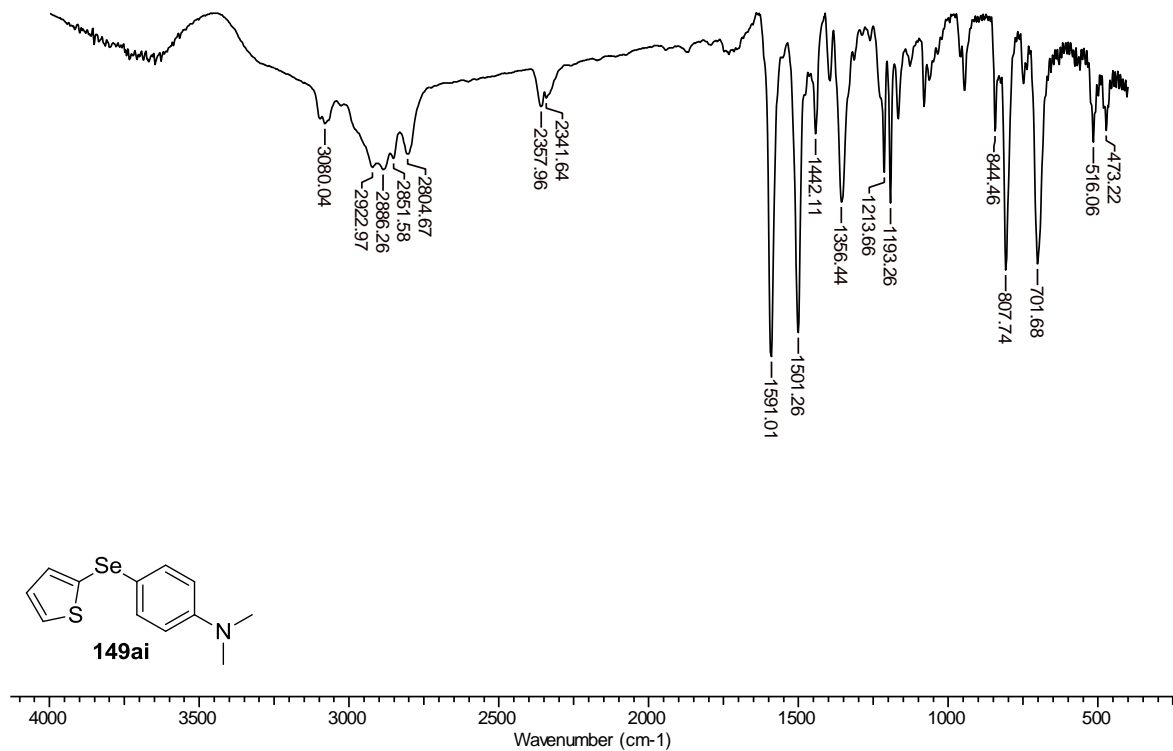
IV (KBr) do *N,N*-dimetil-4-(naftalen-1-il-selenil)anilina **149ah**



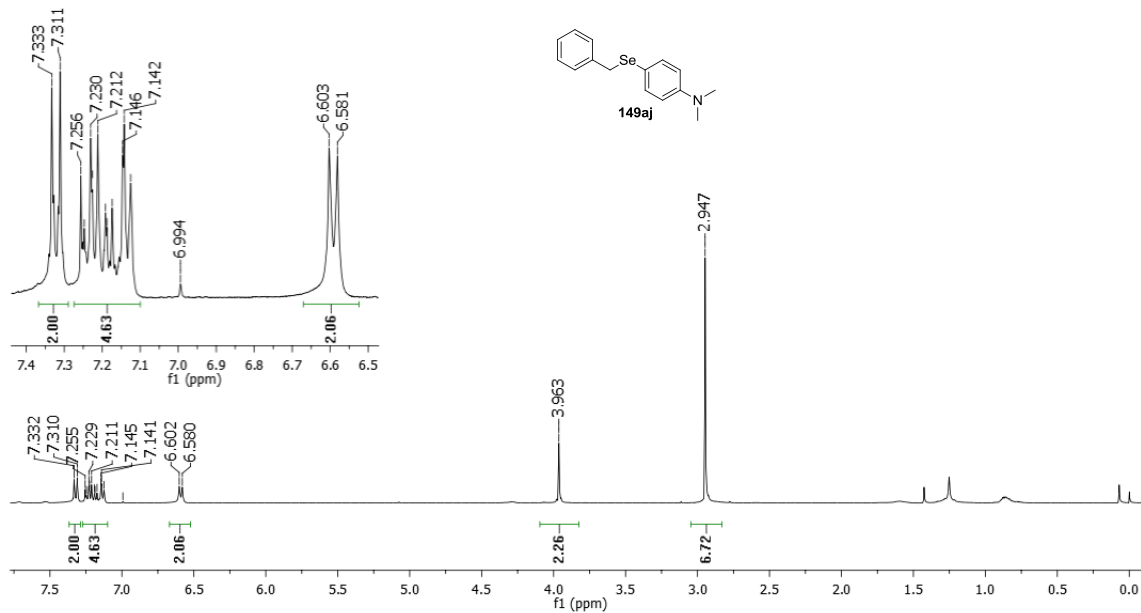
RMN de ¹H (CDCl₃, 400MHz) do *N,N*-dimetil-4-(tiofen-2-il-selenil)anilina **149ai**



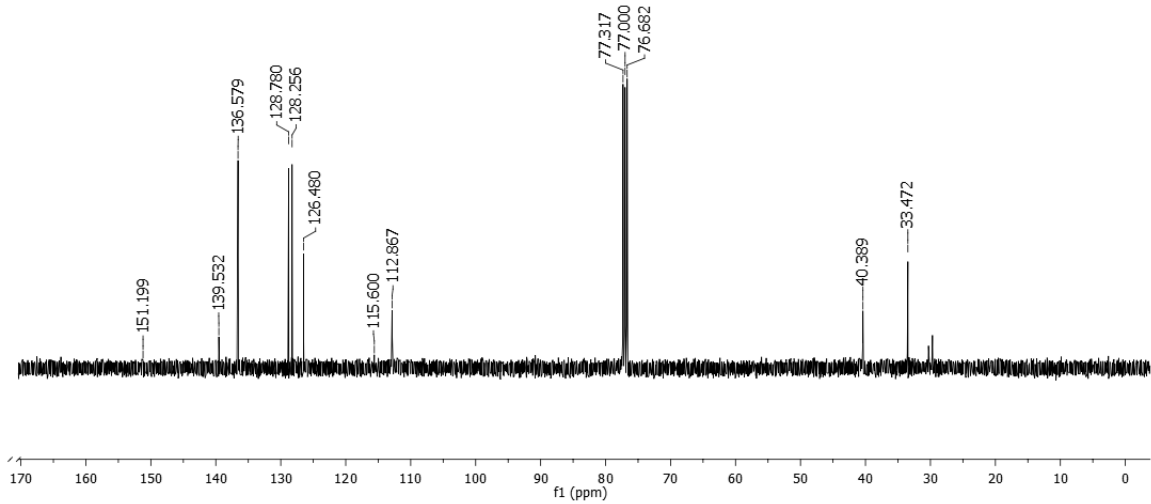
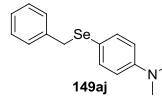
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do *N,N*-dimetil-4-(tiofen-2-il-selenil)anilina **149ai**



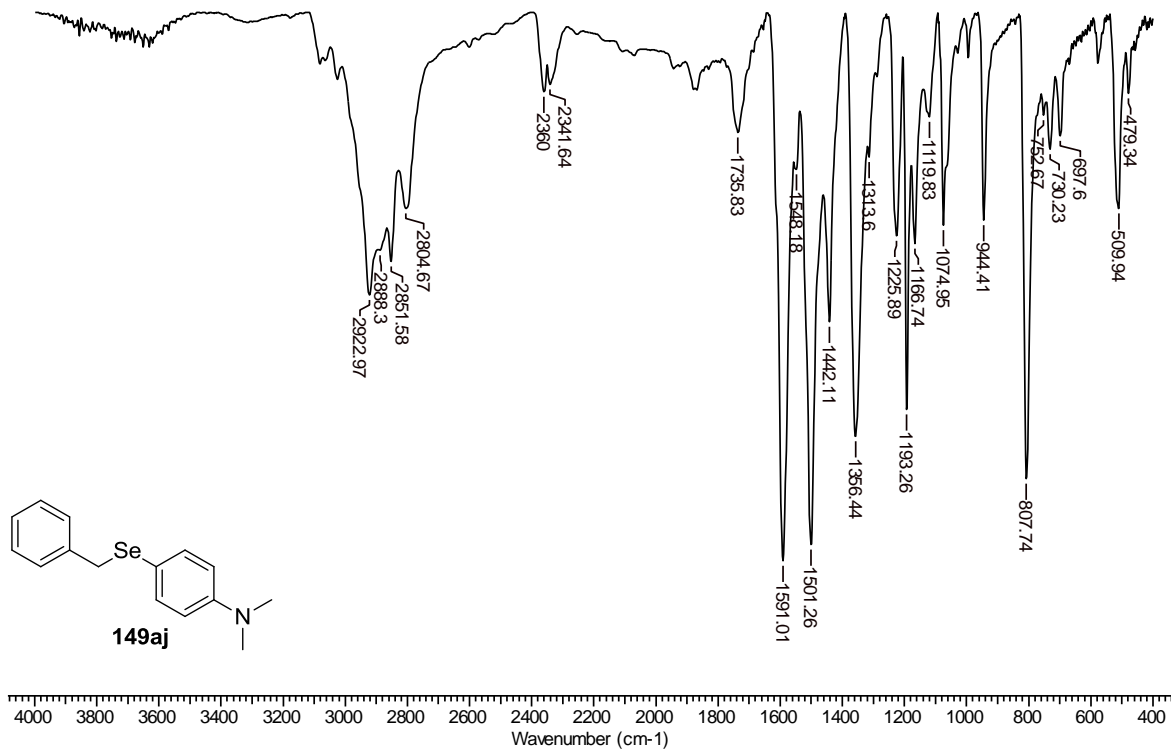
IV(KBr) do *N,N*-dimetil-4-(tiofen-2-il-selenil)anilina **149ai**

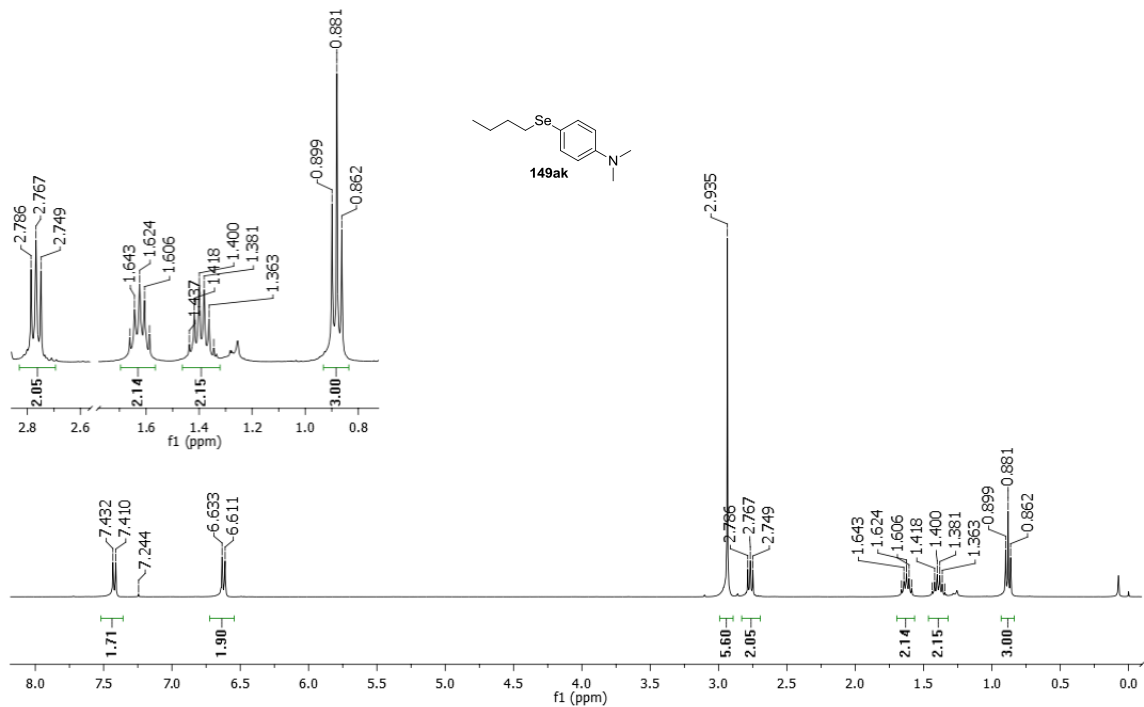


RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do *N,N*-dimetil-4-(benzilselenil)anilina **149aj**

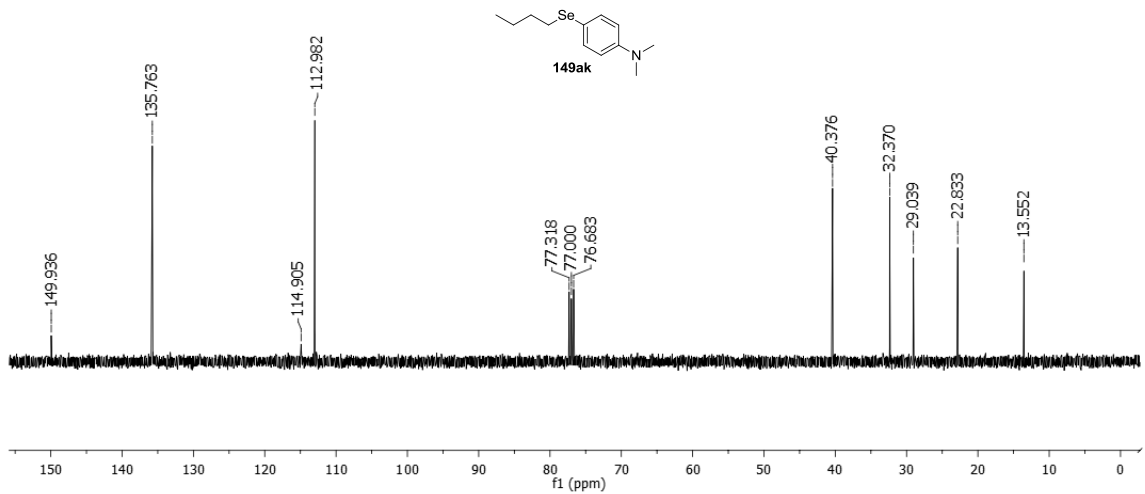


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do *N,N*-dimetil-4-(benzilselenil)anilina **149aj**

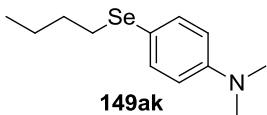
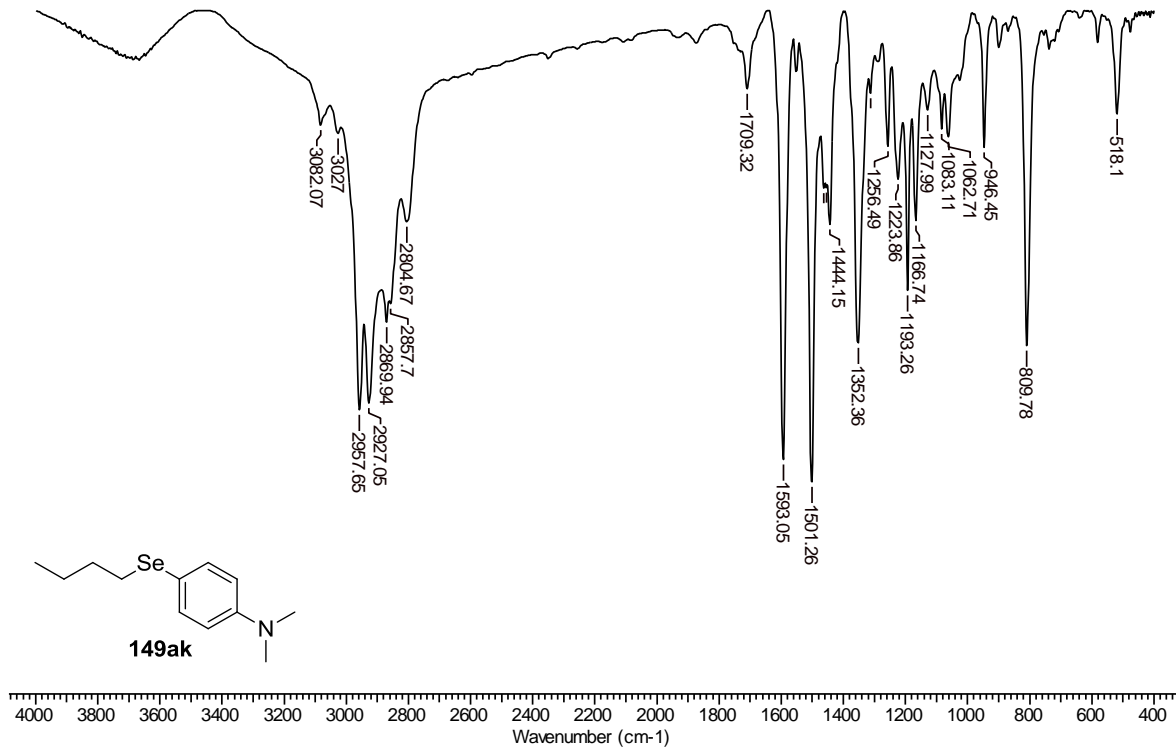
IV (KBr) do *N,N*-dimetil-4-(benzilselenil)anilina **149aj**



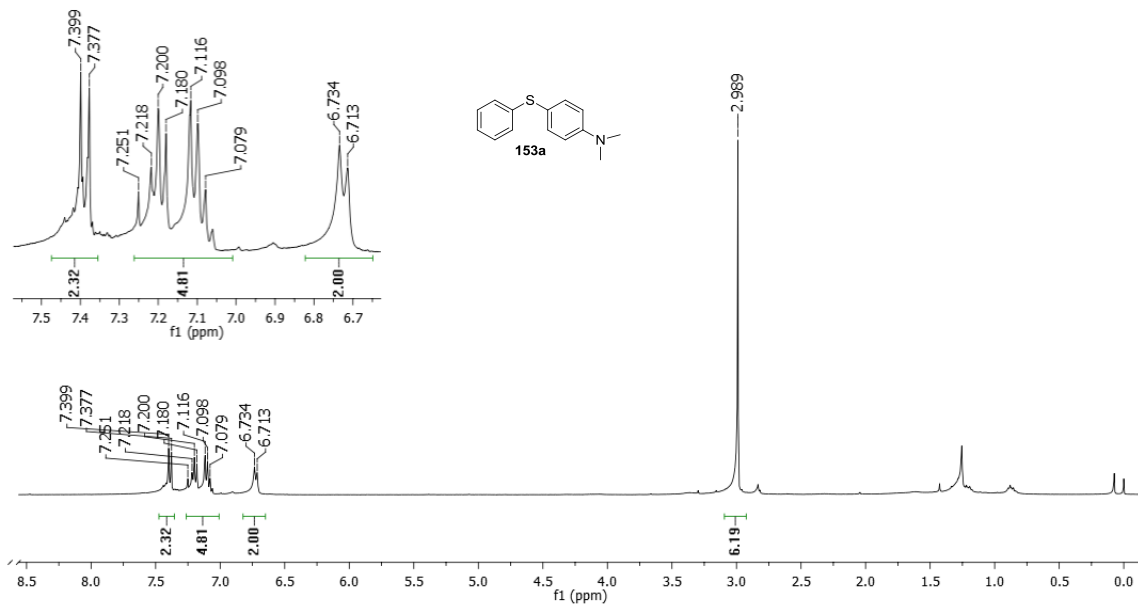
RMN de ¹H (CDCl₃, 400MHz) do *N,N*-dimetil-4-(butilselenil)anilina **149ak**



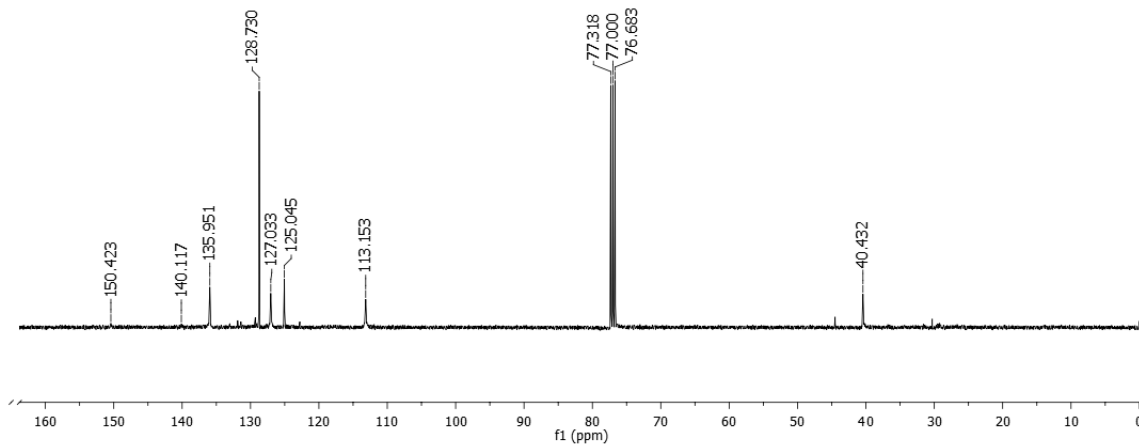
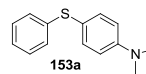
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do *N,N*-dimetil-4-(butilselenil)anilina **149ak**



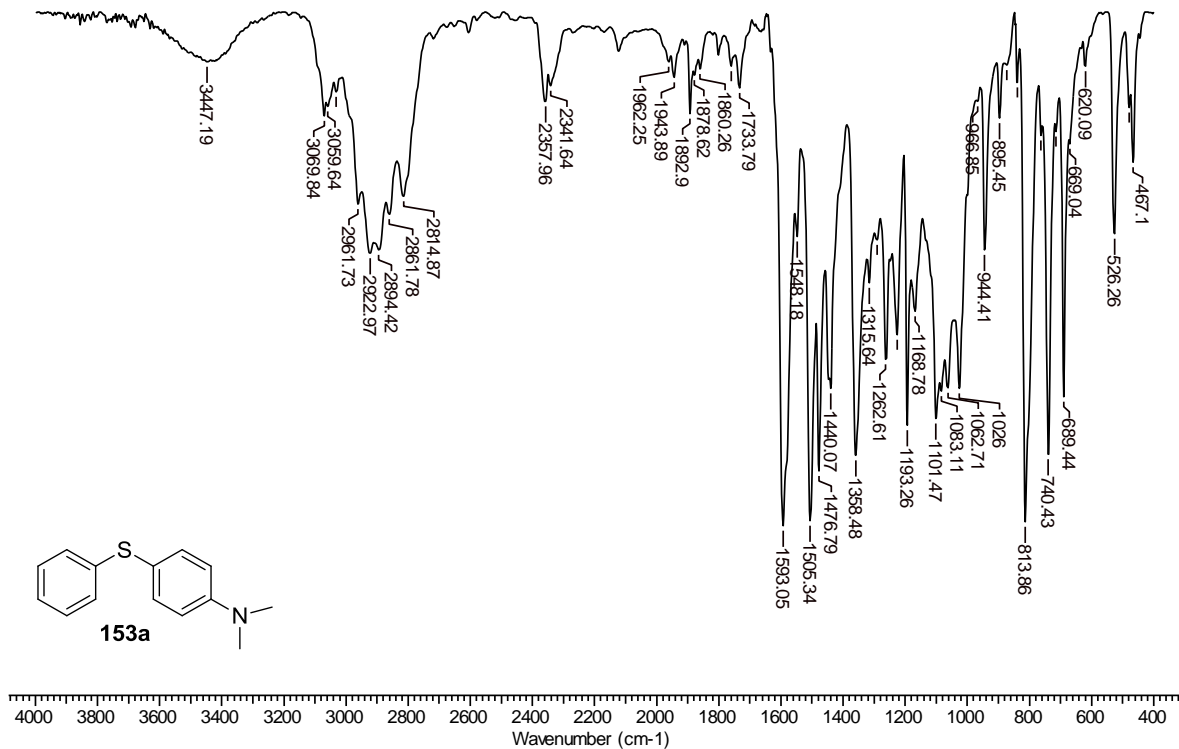
IV (KBr) do *N,N*-dimetil-4-(butilselenil)anilina **149ak**



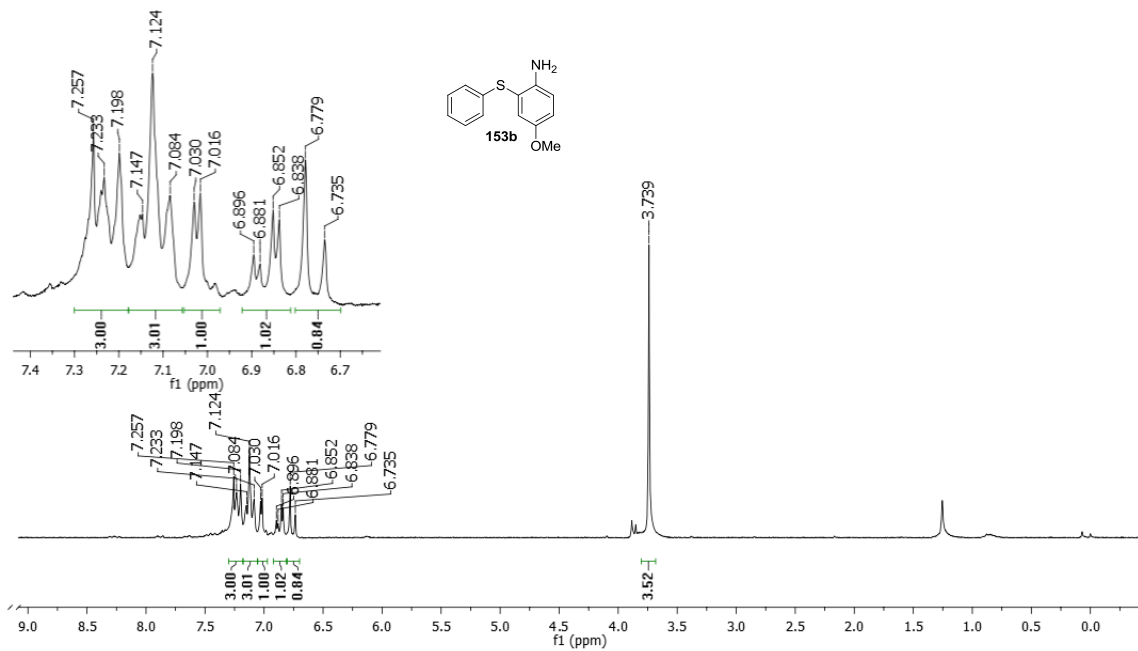
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do *N,N*-dimetil-4-(feniltio)anilina **153a**



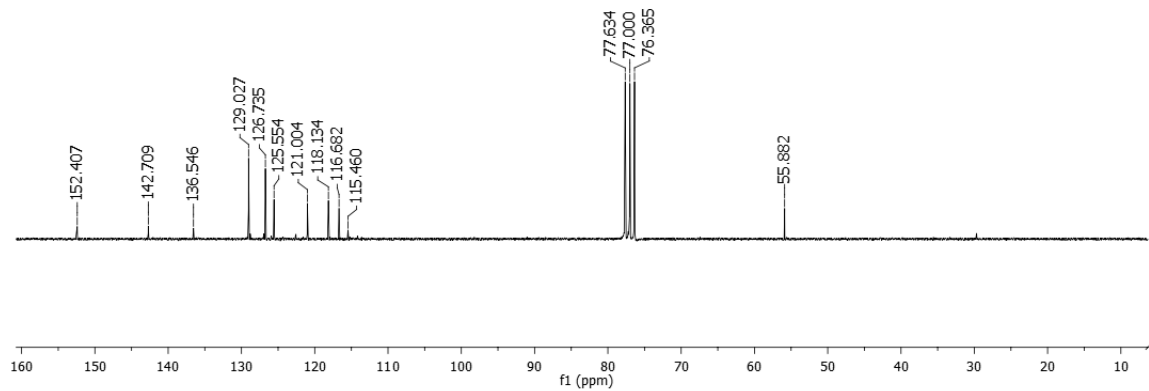
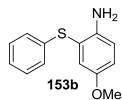
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do *N,N*-dimetil-4-(feniltio)anilina **153a**



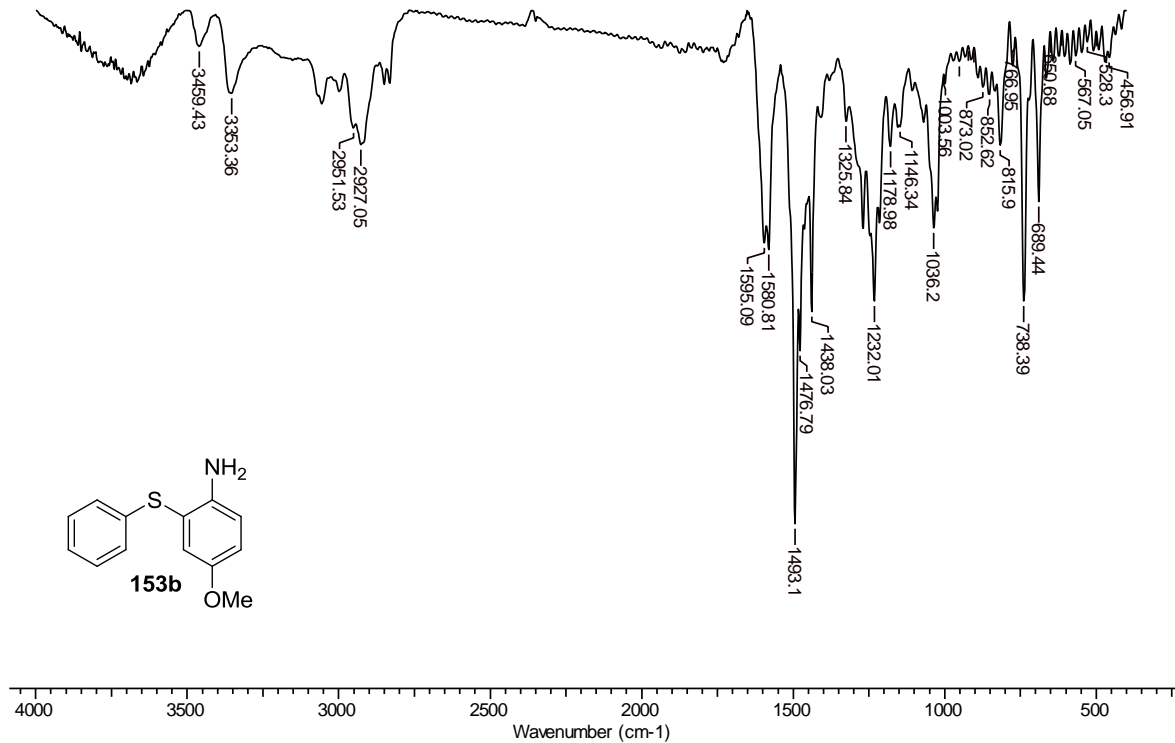
IV (KBr) do *N,N*-dimetil-4-(feniltio)anilina **153a**



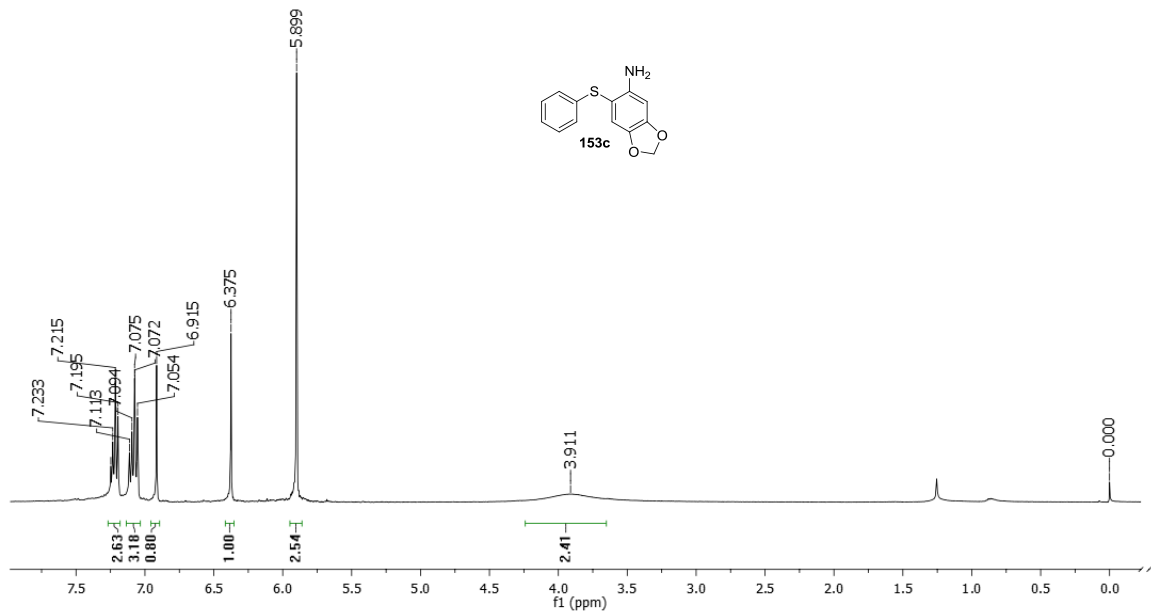
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do 4-metoxi-2-(fenilitio)anilina **153b**



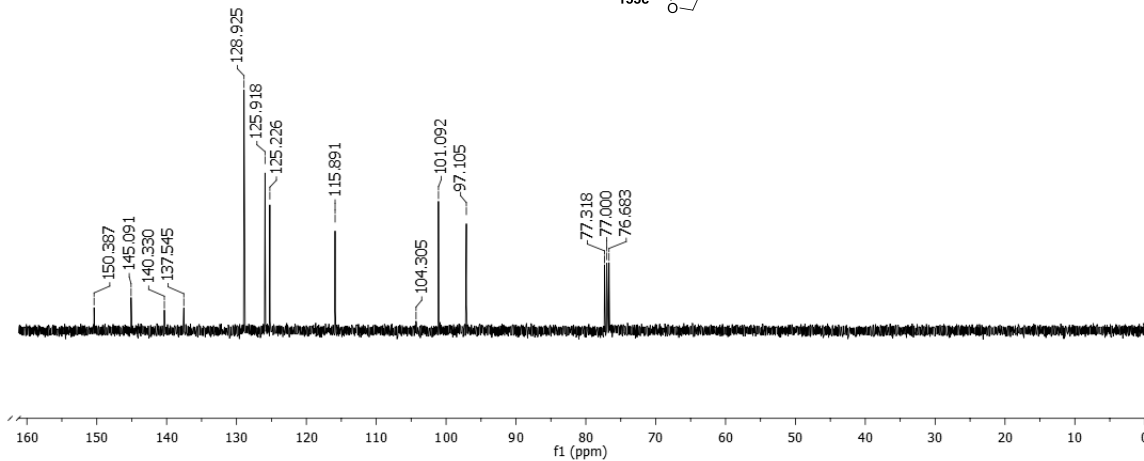
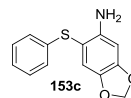
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 4-metoxi-2-(feniltio)anilina **153b**



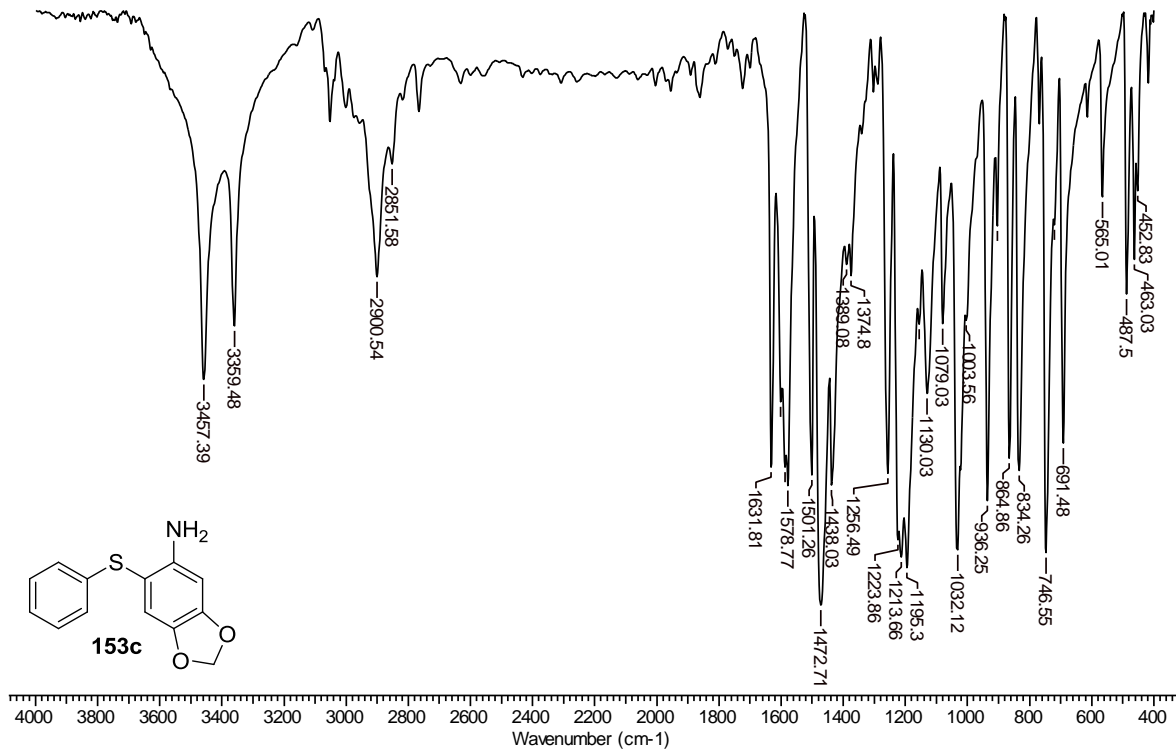
IV (KBr) do 4-metoksi-2-(feniltio)anilina **153b**

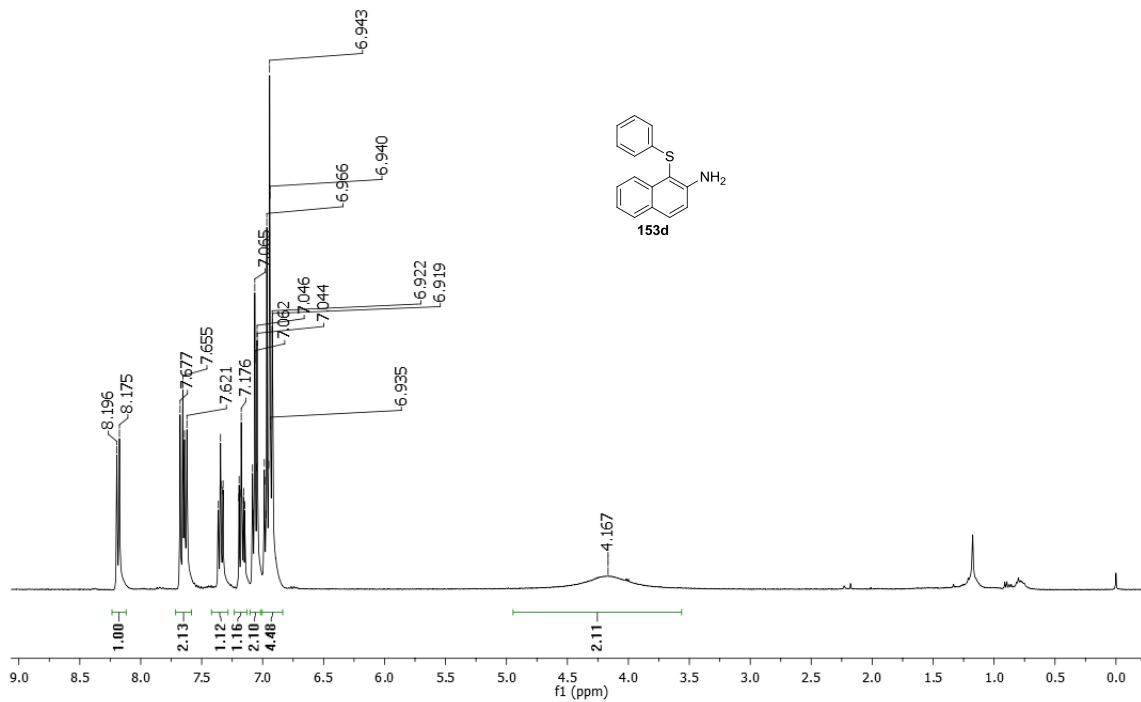


RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 6-(feniltio)-3,4-metilenodioxianilina **153c**

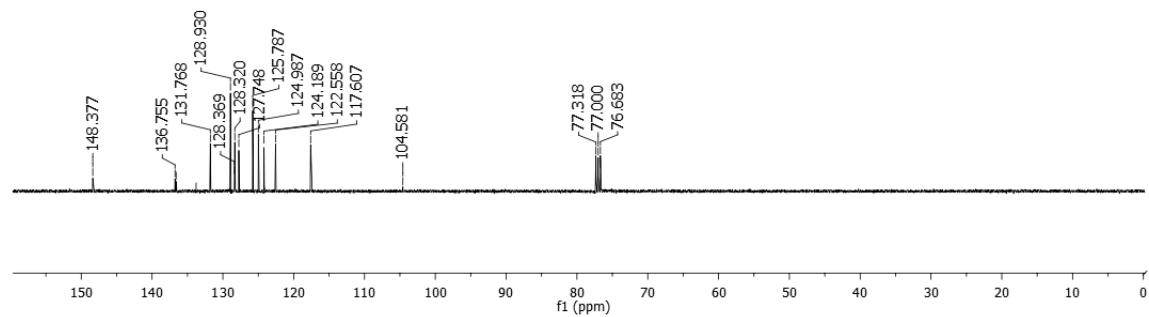
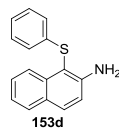
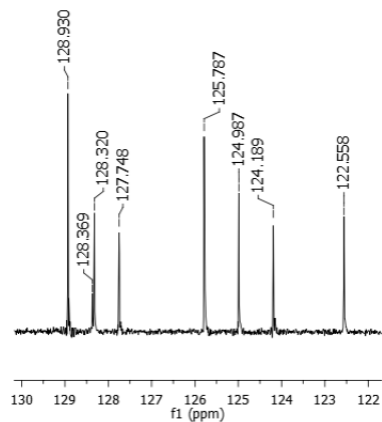


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 6-(feniltio)-3,4-metilenodioxianilina **153c**

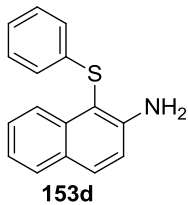
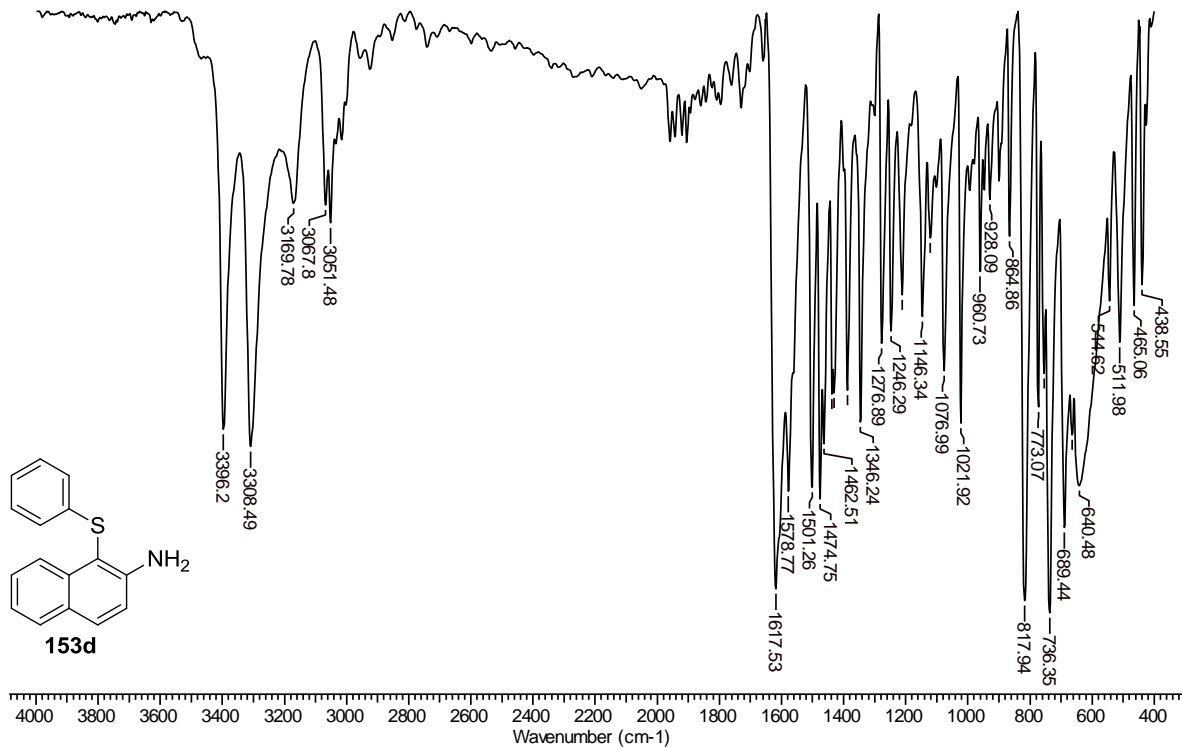
IV (KBr) do 6-(feniltio)-3,4-metilenodioxianilina **153c**



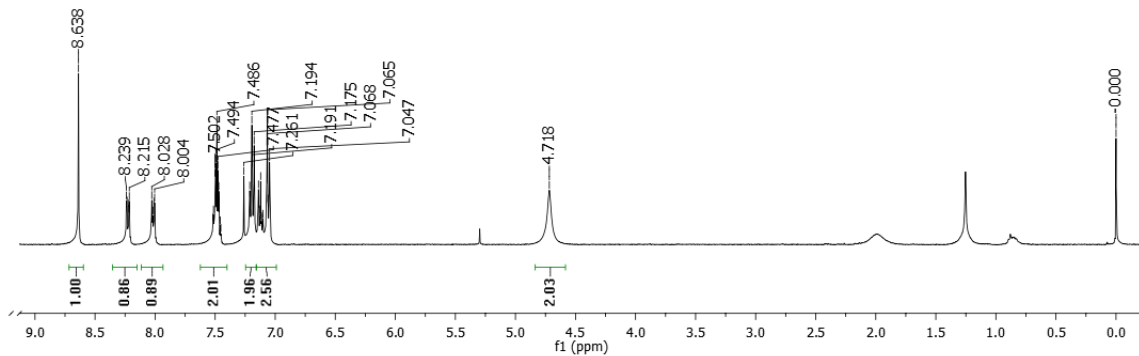
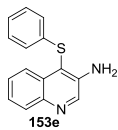
RMN de ¹H (CDCl₃, 400MHz) do 1-(feniltio)naftalen-2-amina **153d**



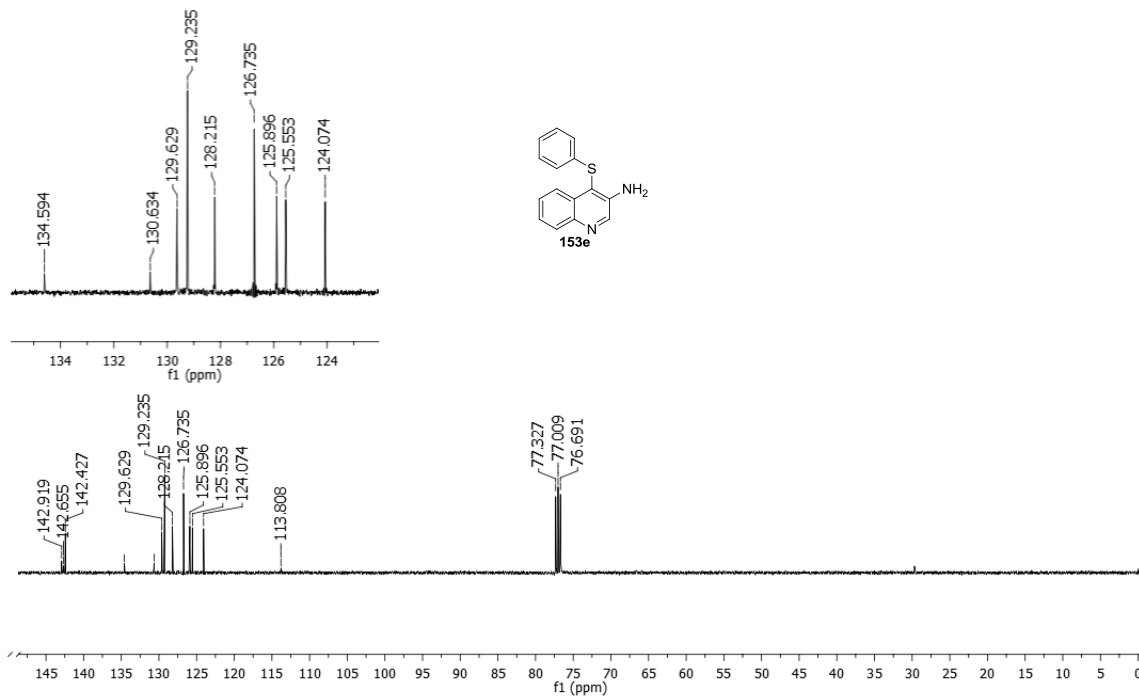
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 1-(feniltio)naftalen-2-amina **153d**



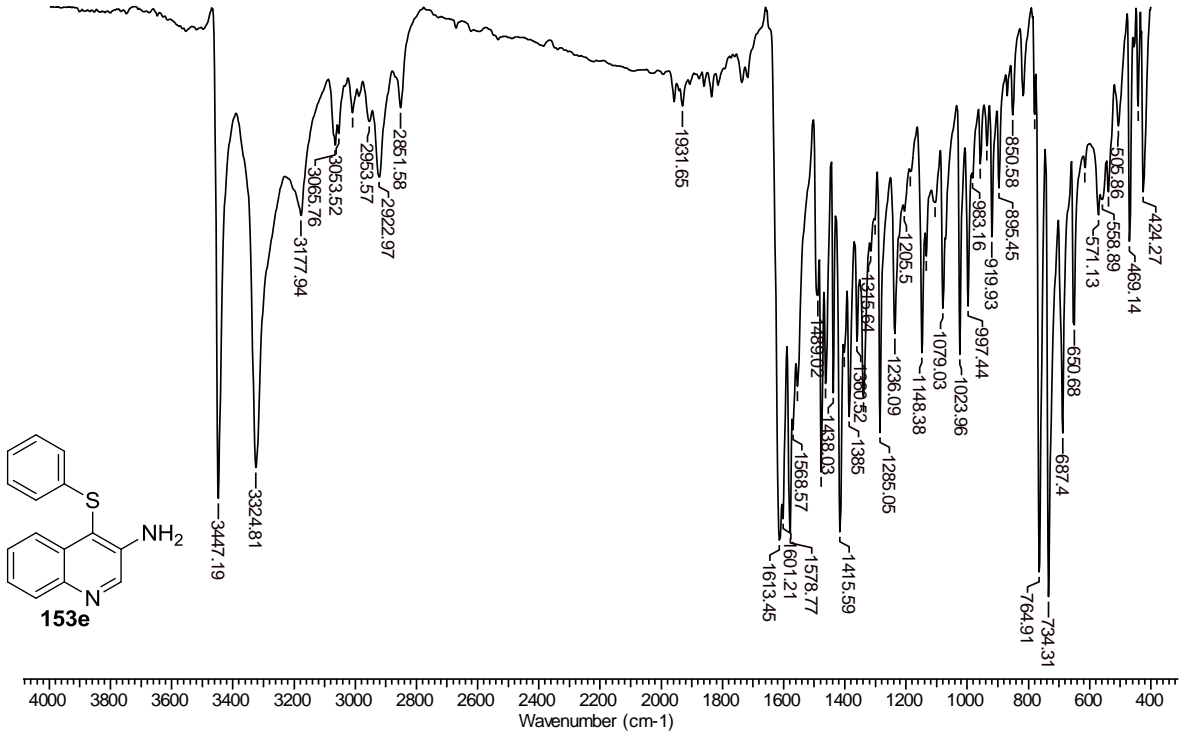
IV (KBr) do 1-(feniltio)naftalen-2-amina **153d**

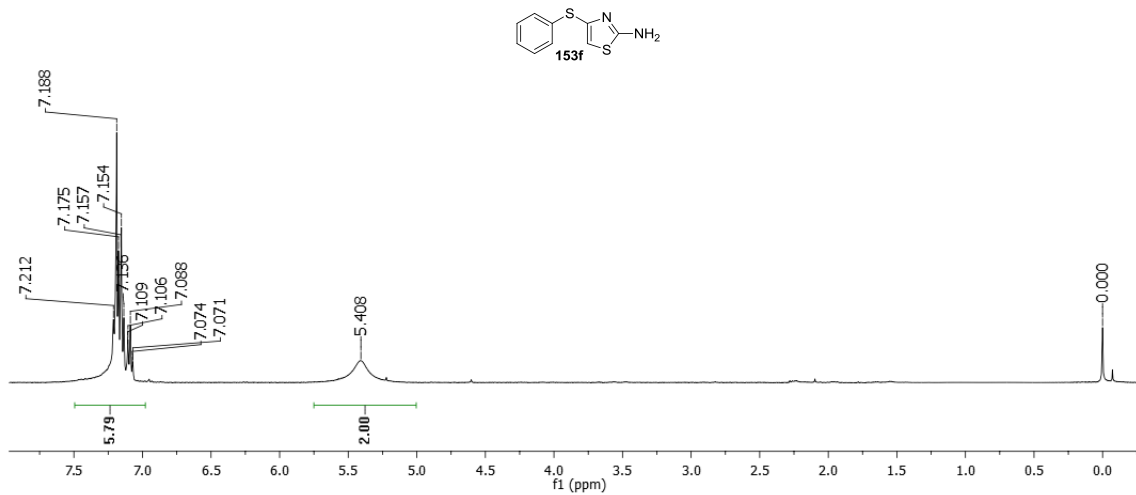


RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 4-(feniltio)quinolin-3-amina **153e**

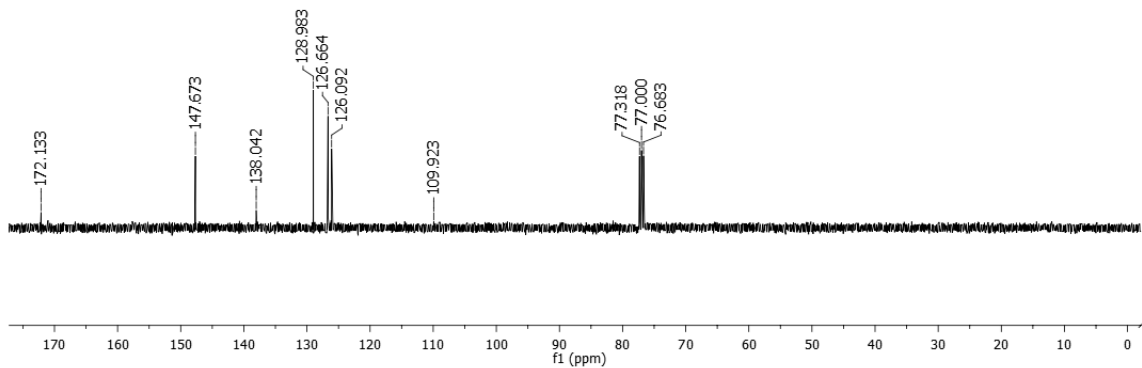
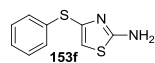


RMN de ¹³C (CDCl₃, 101MHz) do 4-(feniltio)quinolin-3-amina **153e**

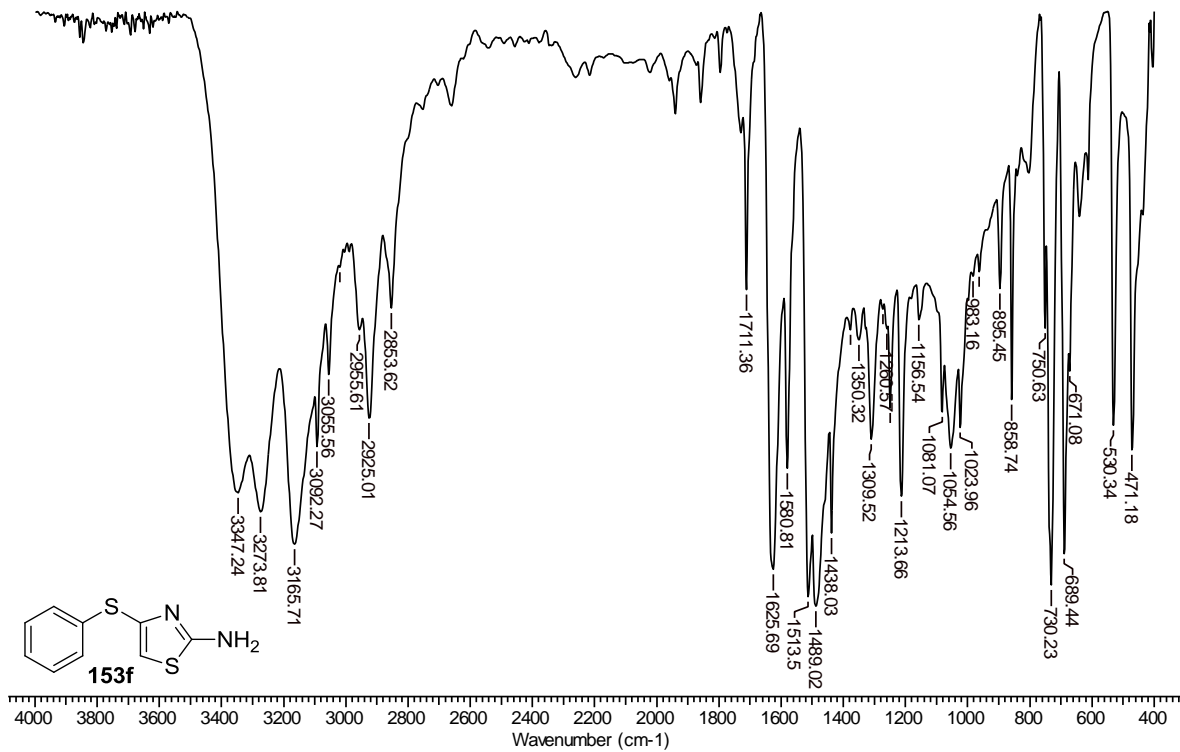
IV (KBr) do 4-(feniltio)quinolin-3-amina **153e**



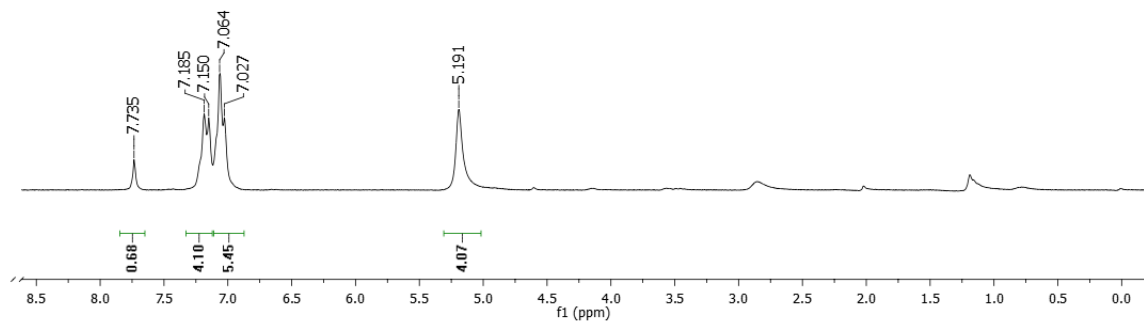
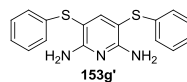
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 4-(feniltio)-2-aminotiazol **153f**



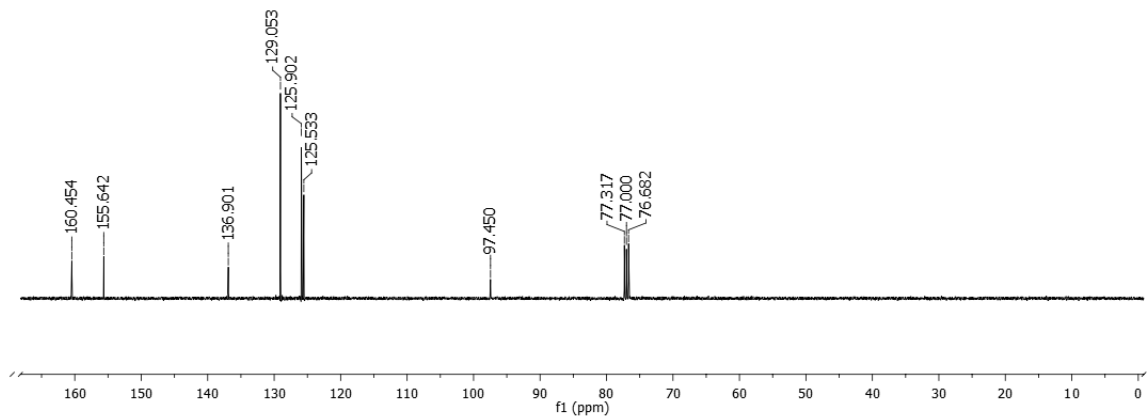
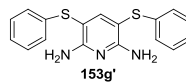
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 400MHz) do 4-(feniltio)-2-aminotiazol **153f**



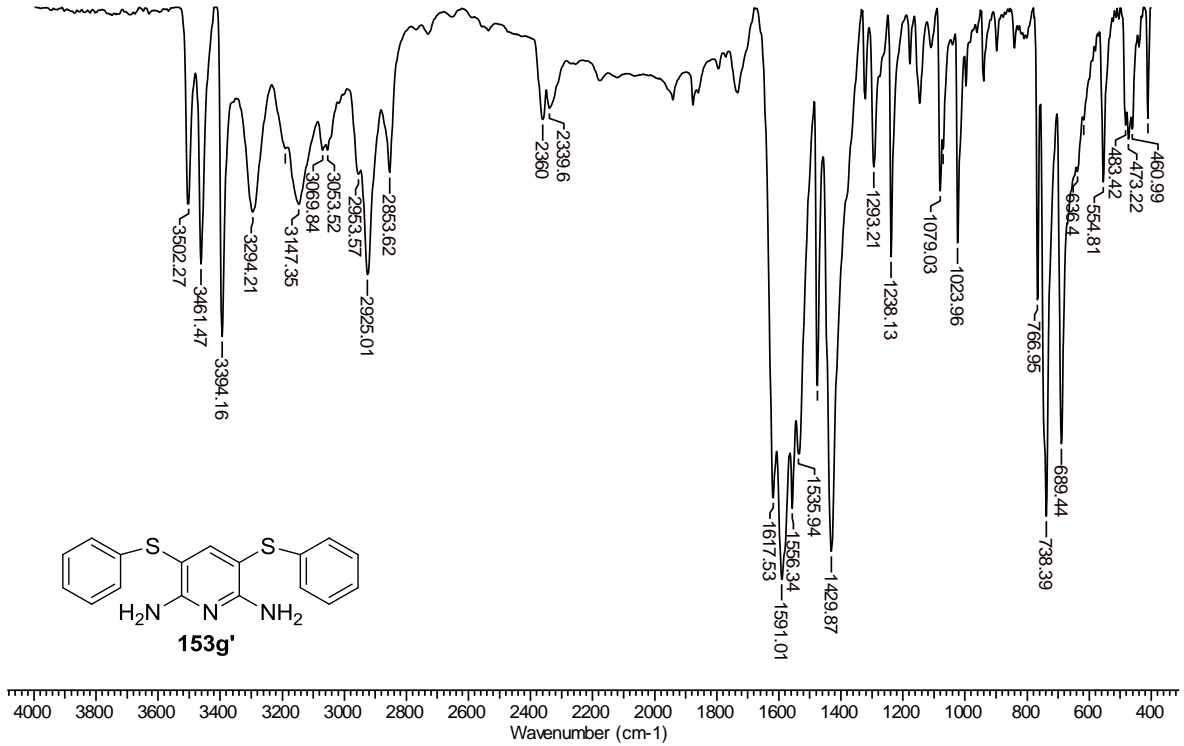
IV (KBr) do 4-(feniltio)-2-aminotiazol **153f**



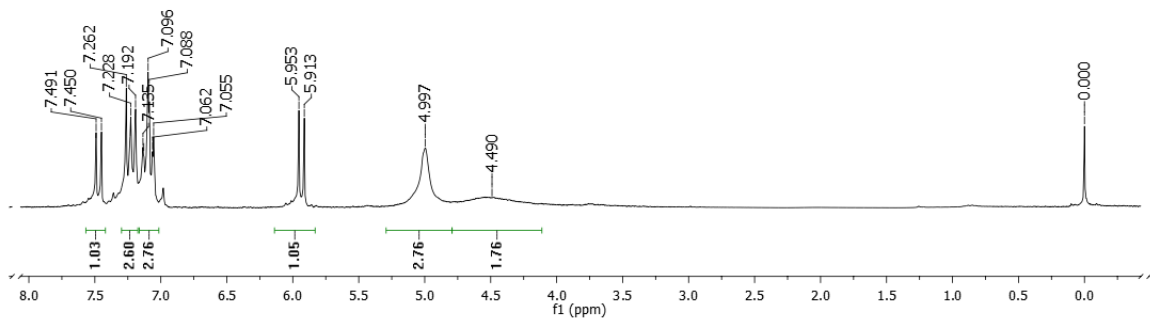
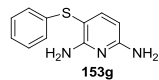
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 3,5-bis(feniltio)piridin-2,6-diamina **153g'**



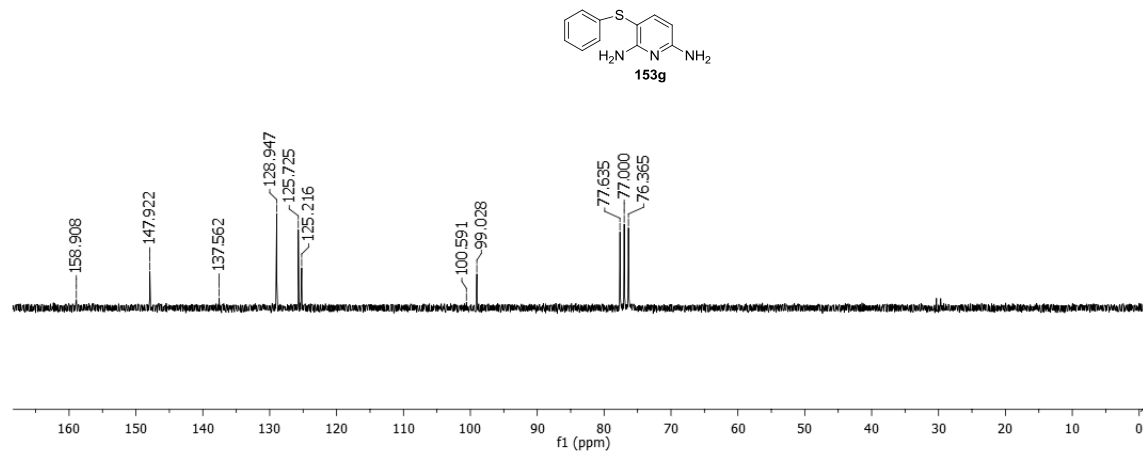
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 3,5-bis(feniltio)piridin-2,6-diamina **153g'**



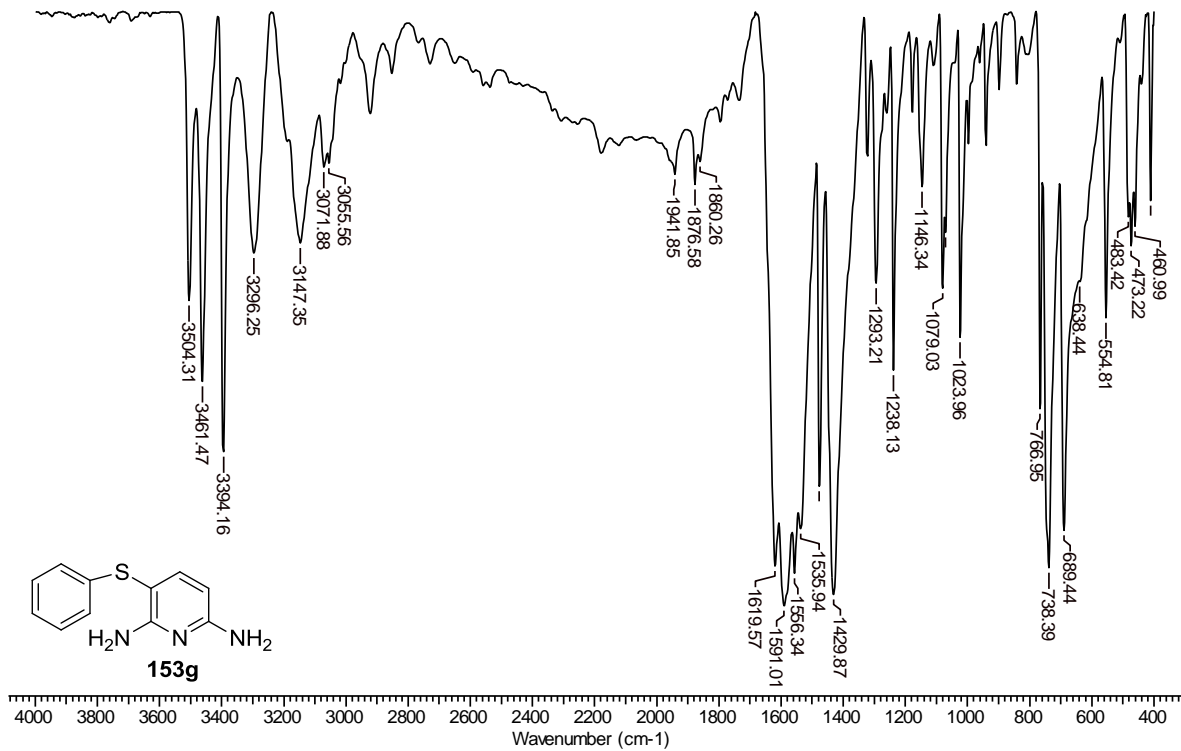
IV (KBr) do 3,5-bis(feniltio)piridin-2,6-diamina **153g'**



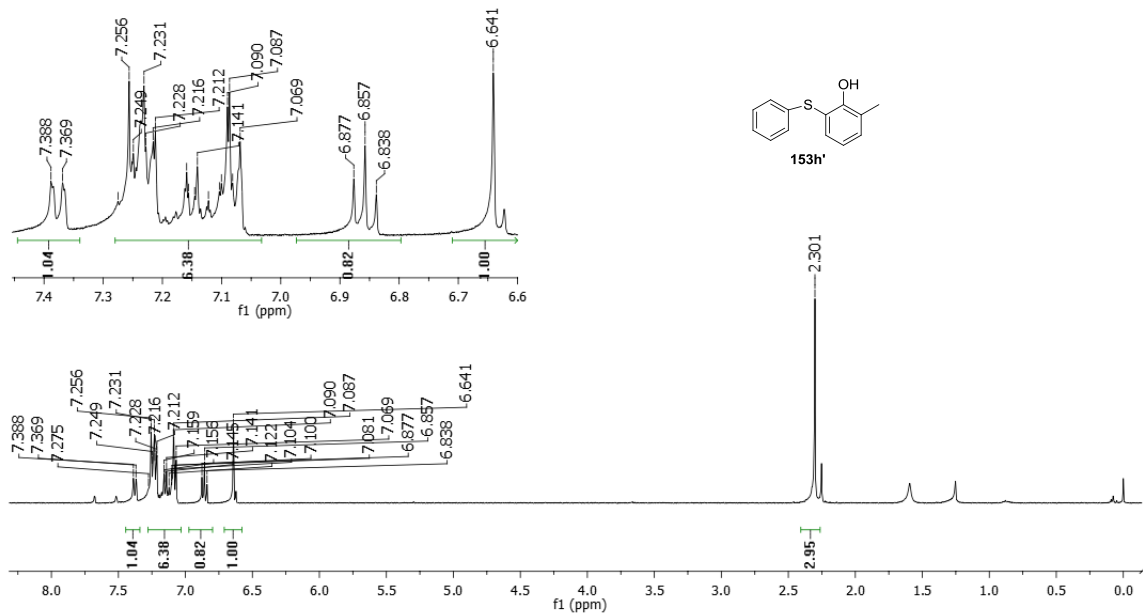
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do 3-(feniltio)piridin-2,6-diamina **153g**



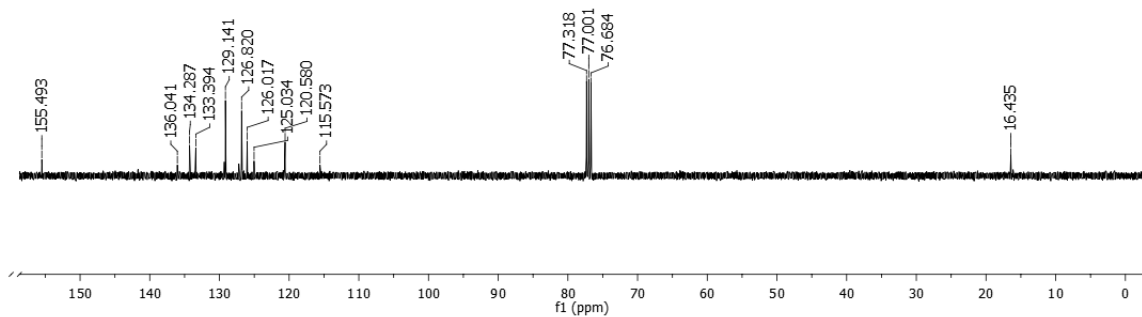
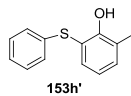
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) do 3-(feniltio)piridin-2,6-diamina **153g**



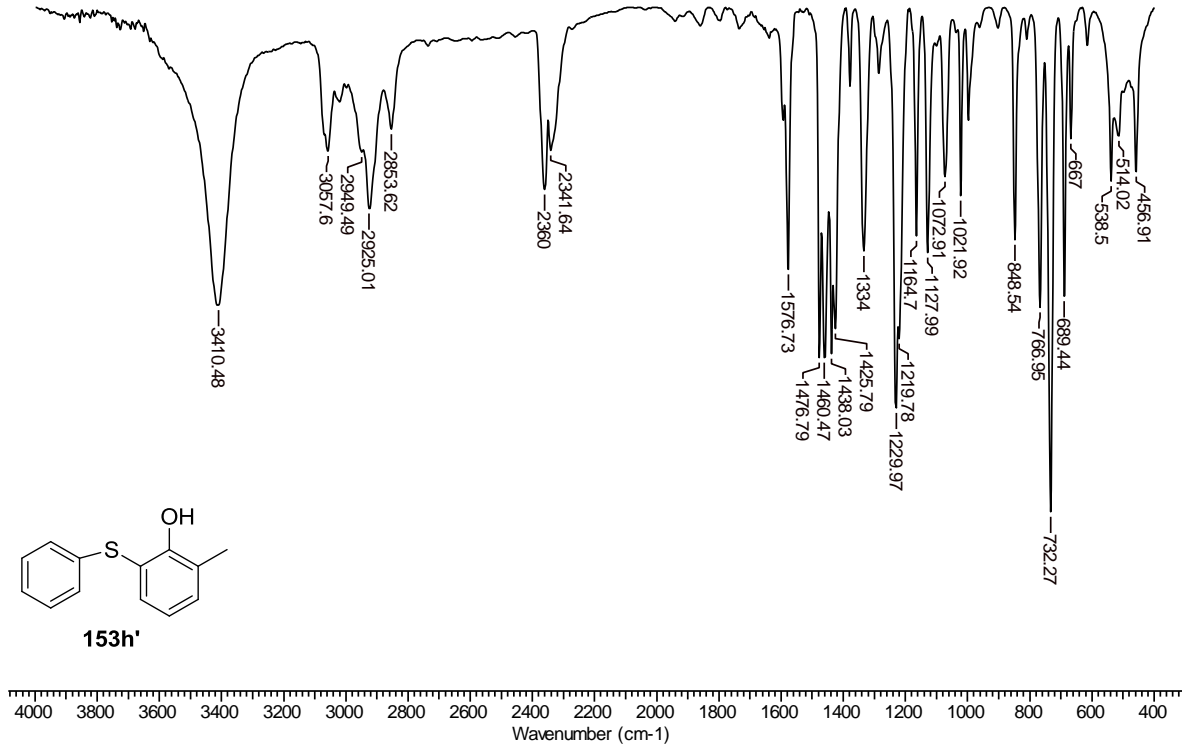
IV (KBr) do 3-(feniltio)piridin-2,6-diamina **153g**

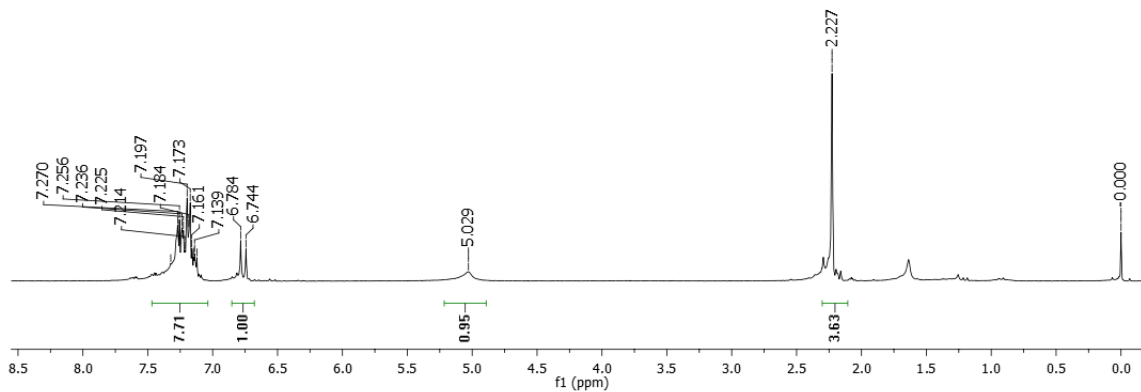
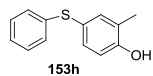


RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do 2-metil-6-(feniltio)fenol **153h'**

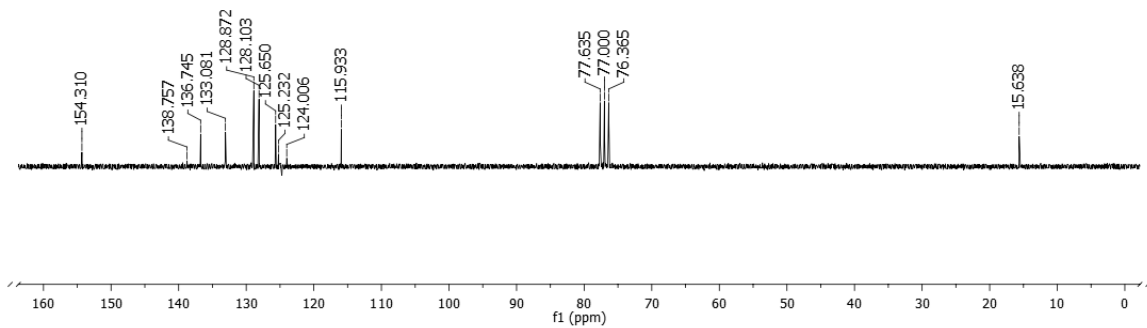
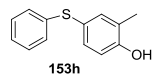


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 2-metil-6-(feniltio)fenol **153h'**

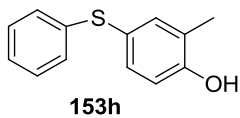
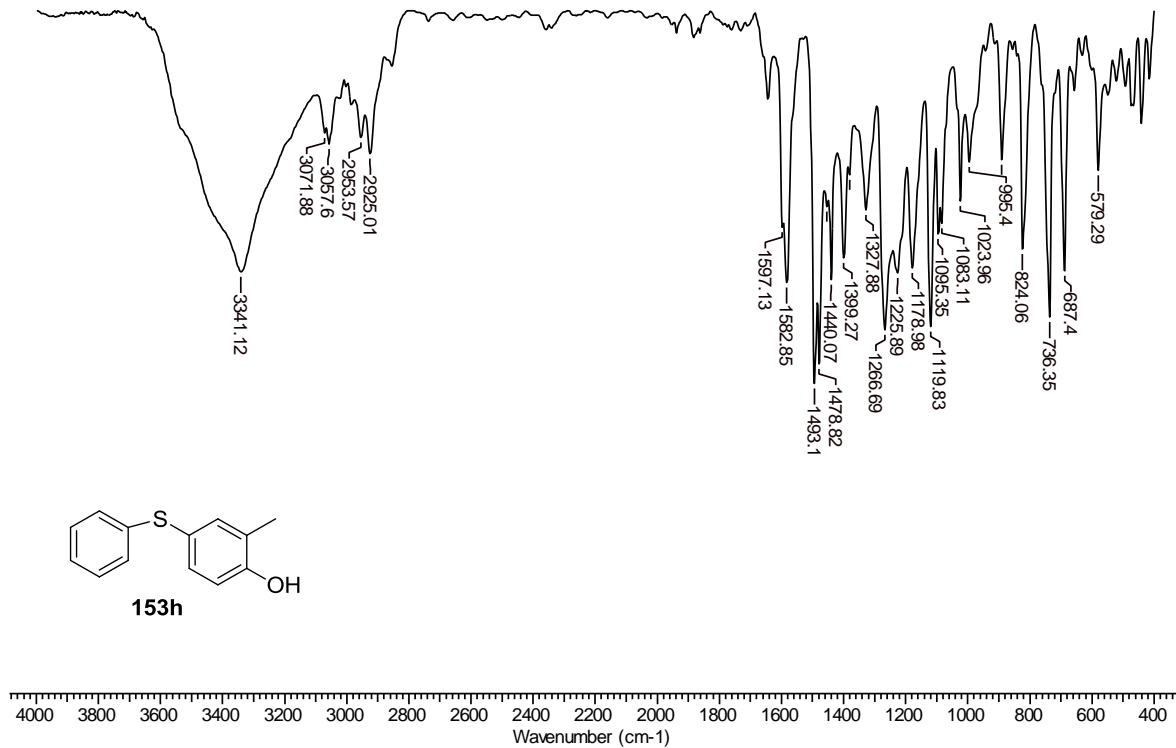
IV (KBr) do 2-metil-6-(feniltio)fenol **153h'**



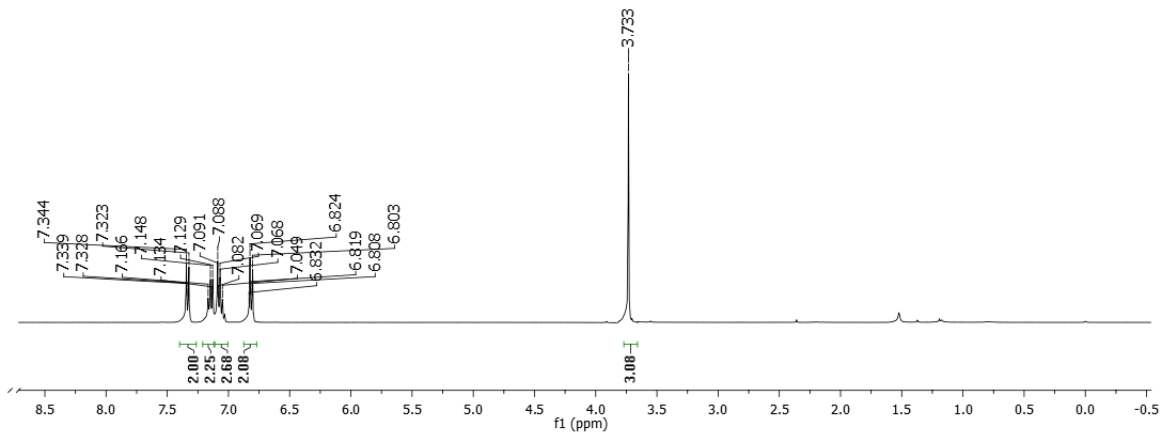
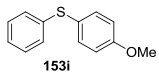
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do 2-metil-4-(fenilitio)fenol **153h**



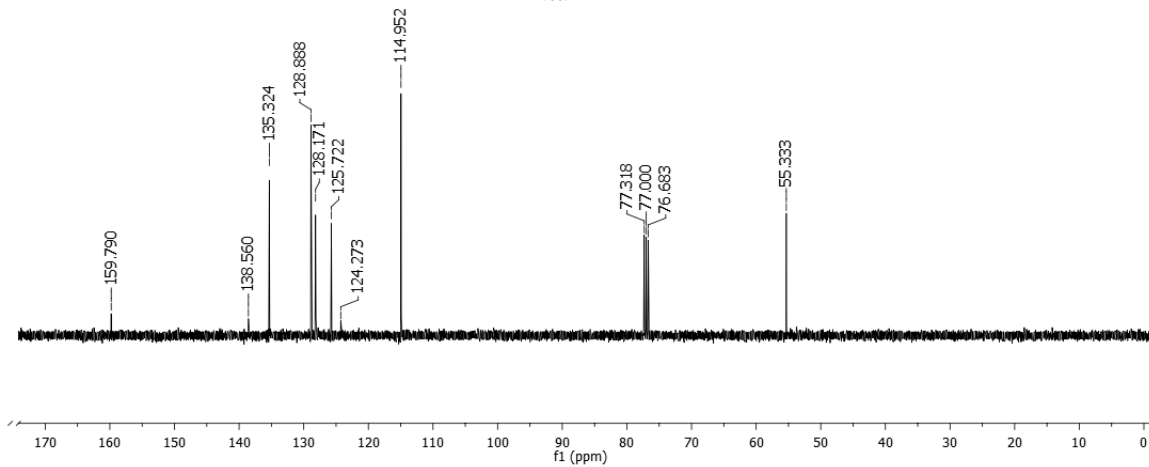
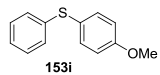
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50MHz) do 2-metil-4-(feniltio)fenol **153h**



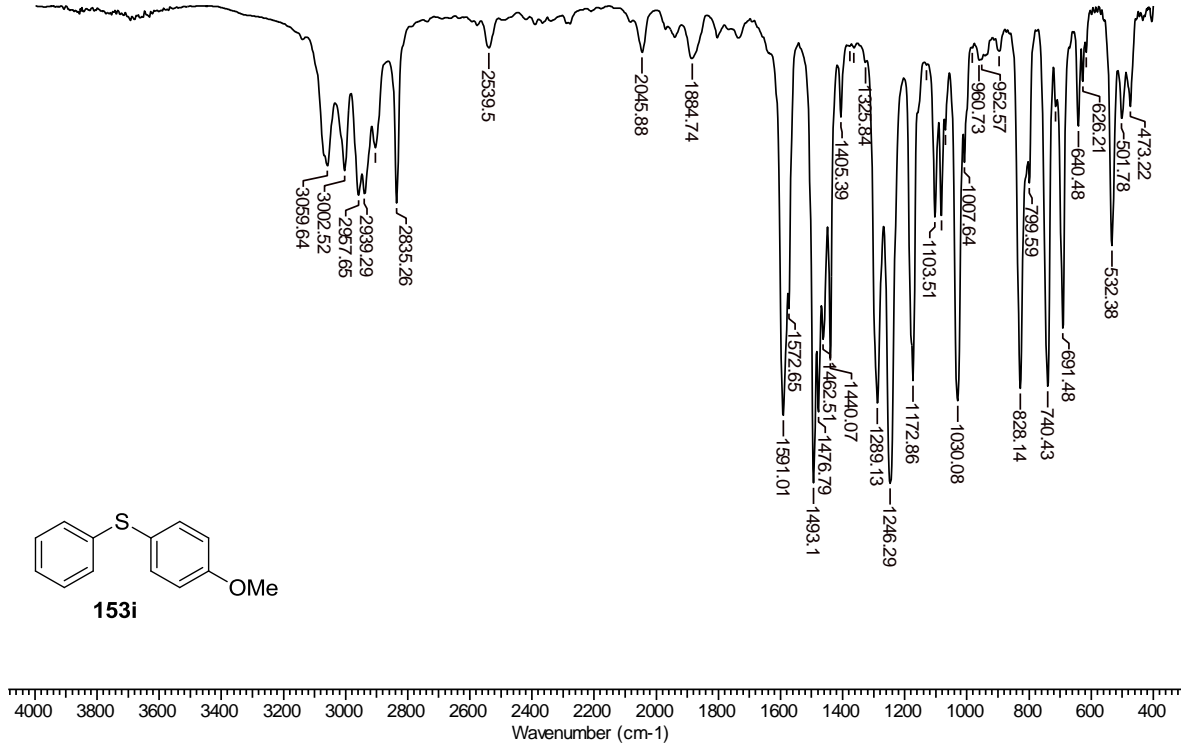
IV (KBr) do 2-metil-4-(feniltio)fenol **153h**



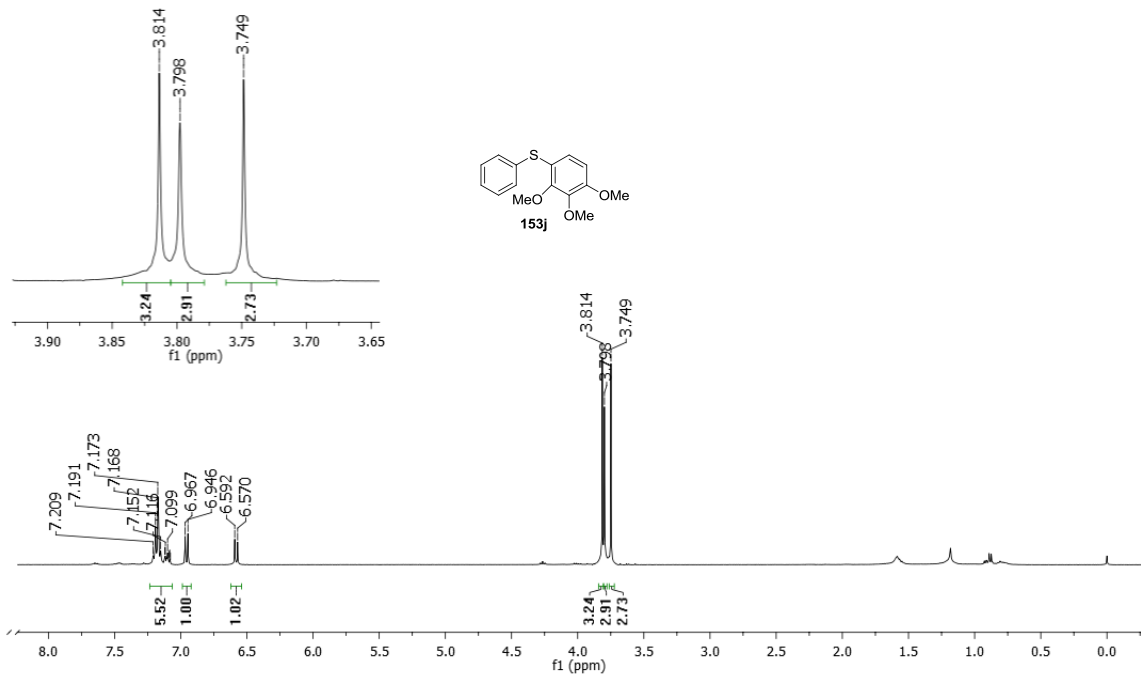
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do (4-metoxifenil)(fenil)sulfano **153i**



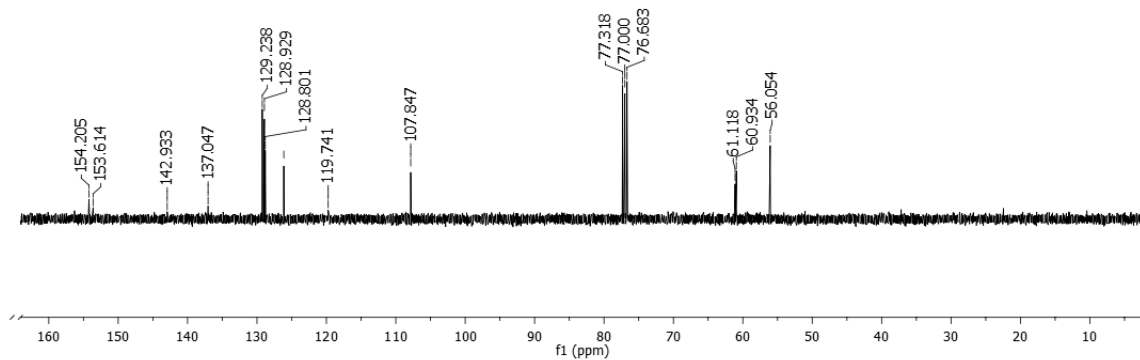
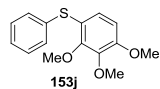
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do (4-metoxifenil)(fenil)sulfano **153i**



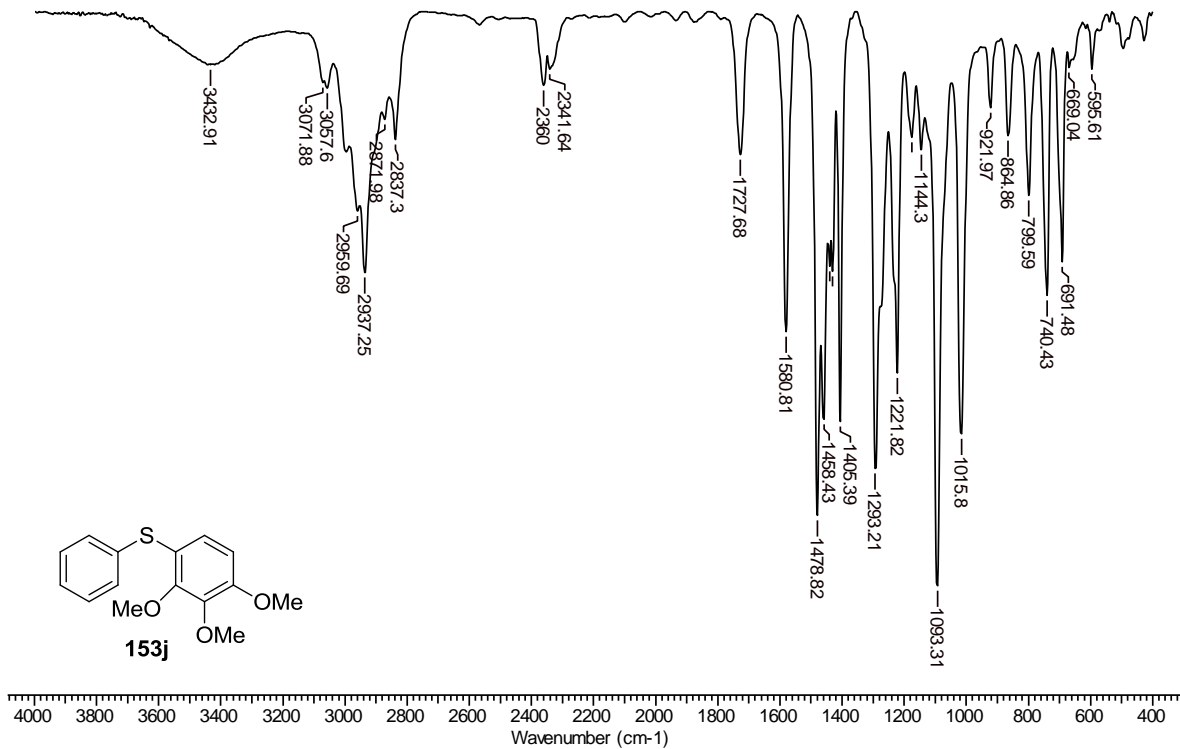
IV (KBr) do (4-metoxifenil)(fenil)sulfano **153i**



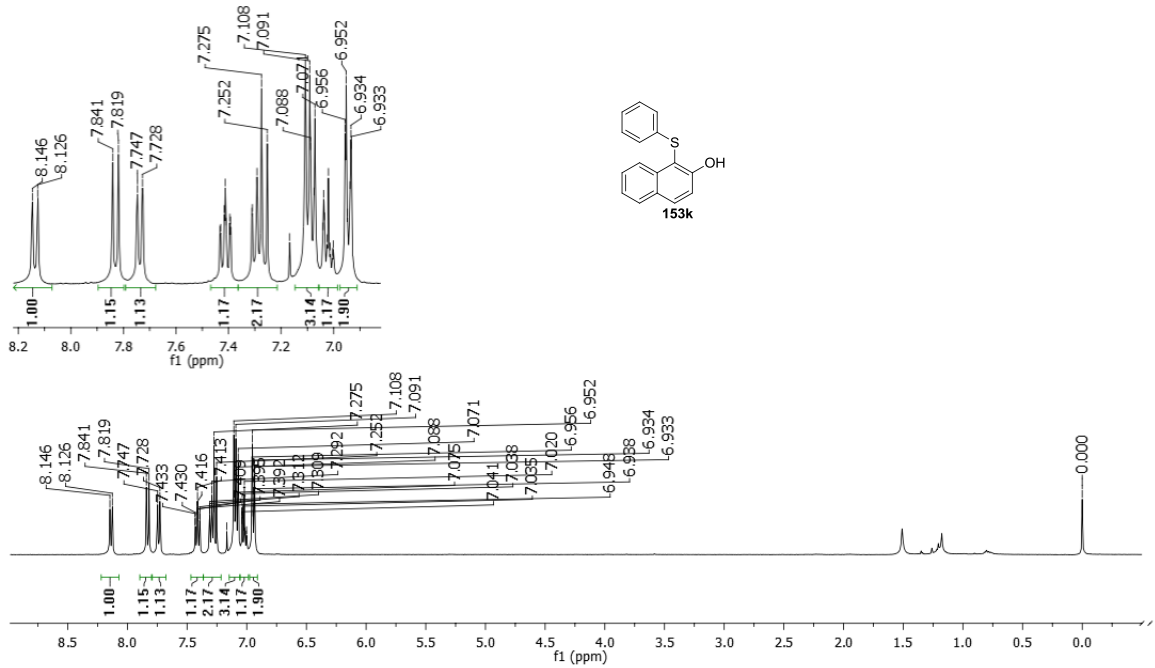
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do fenil(2,3,4-trimetoxifenil)sulfano **153j**



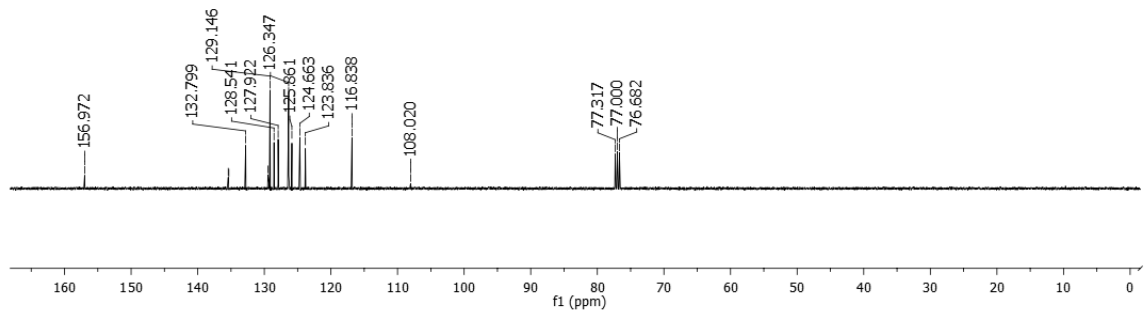
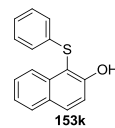
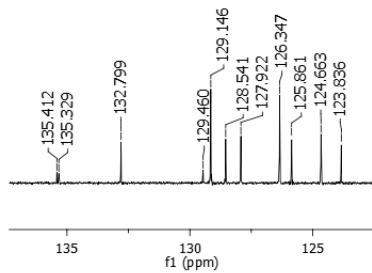
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do fenil(2,3,4-trimetoxifenil)sulfano **153j**



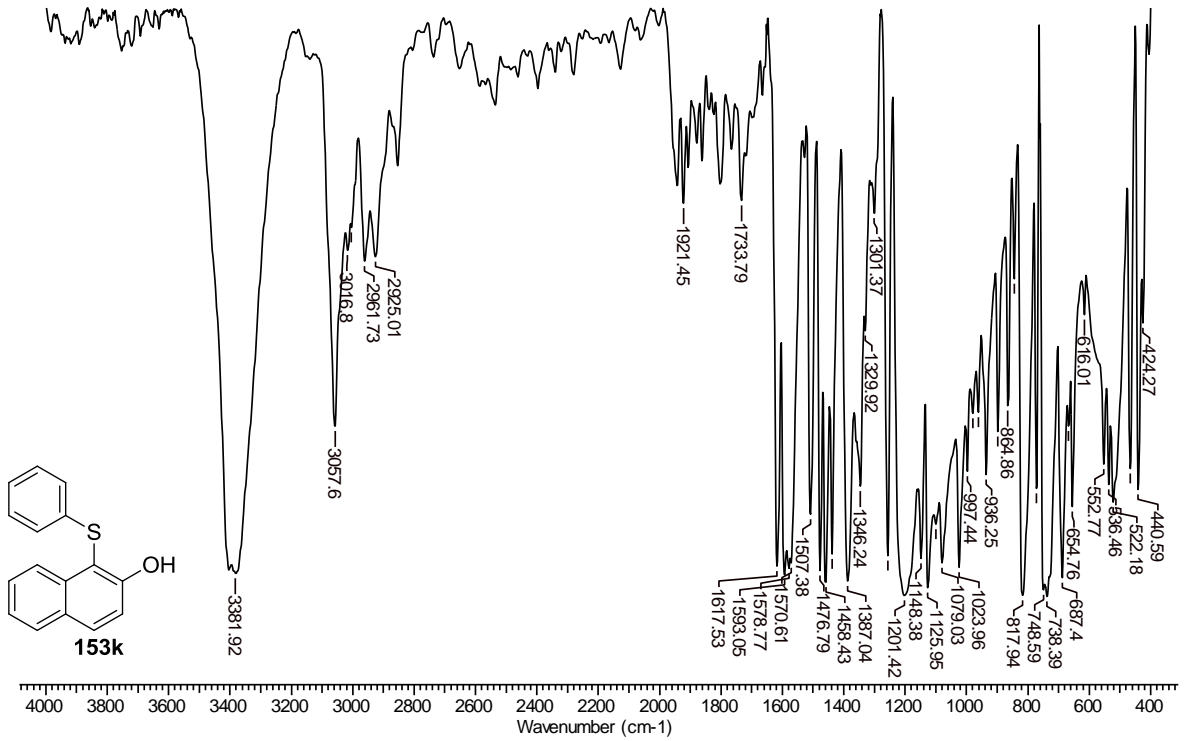
IV (KBr) do fenil(2,3,4-trimetoxifenil)sulfano **153j**

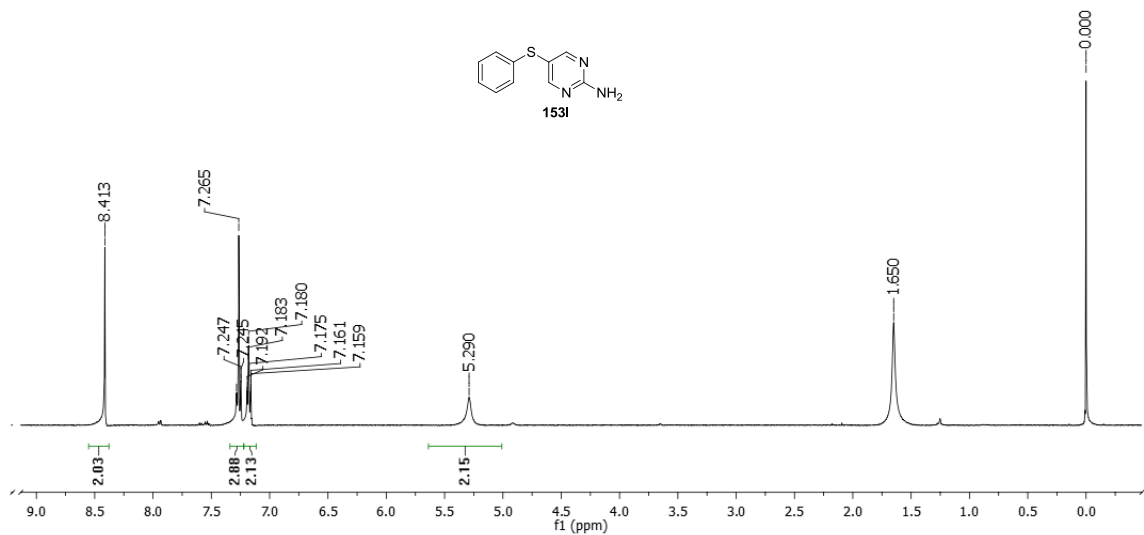


RMN de ^1H (CDCl₃, 400MHz) do 1-(feniltio)naftalen-2-ol **153k**

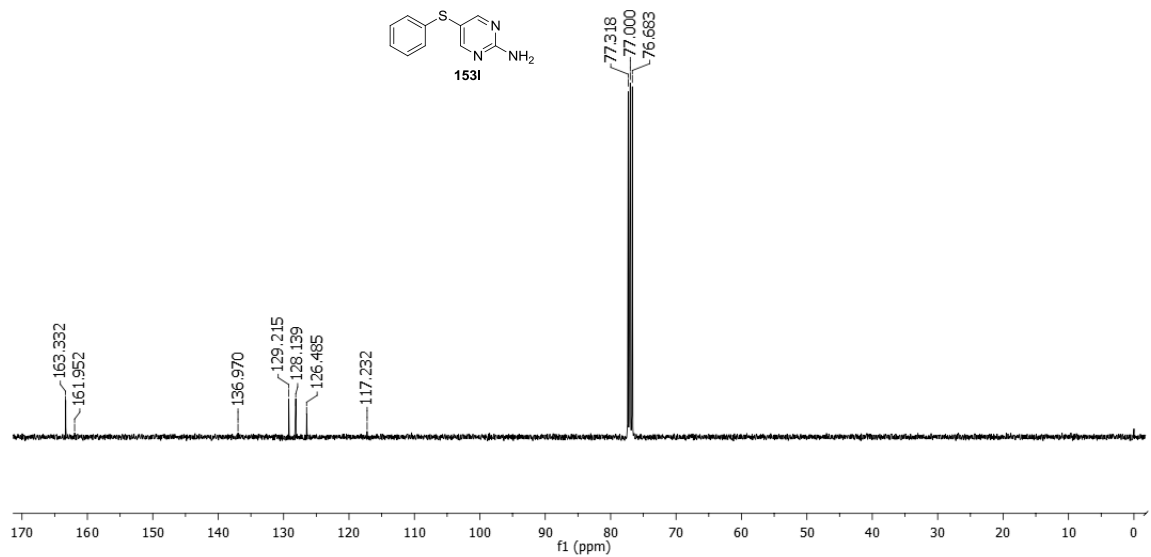


RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do 1-(feniltio)naftalen-2-ol **153k**

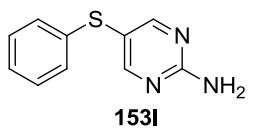
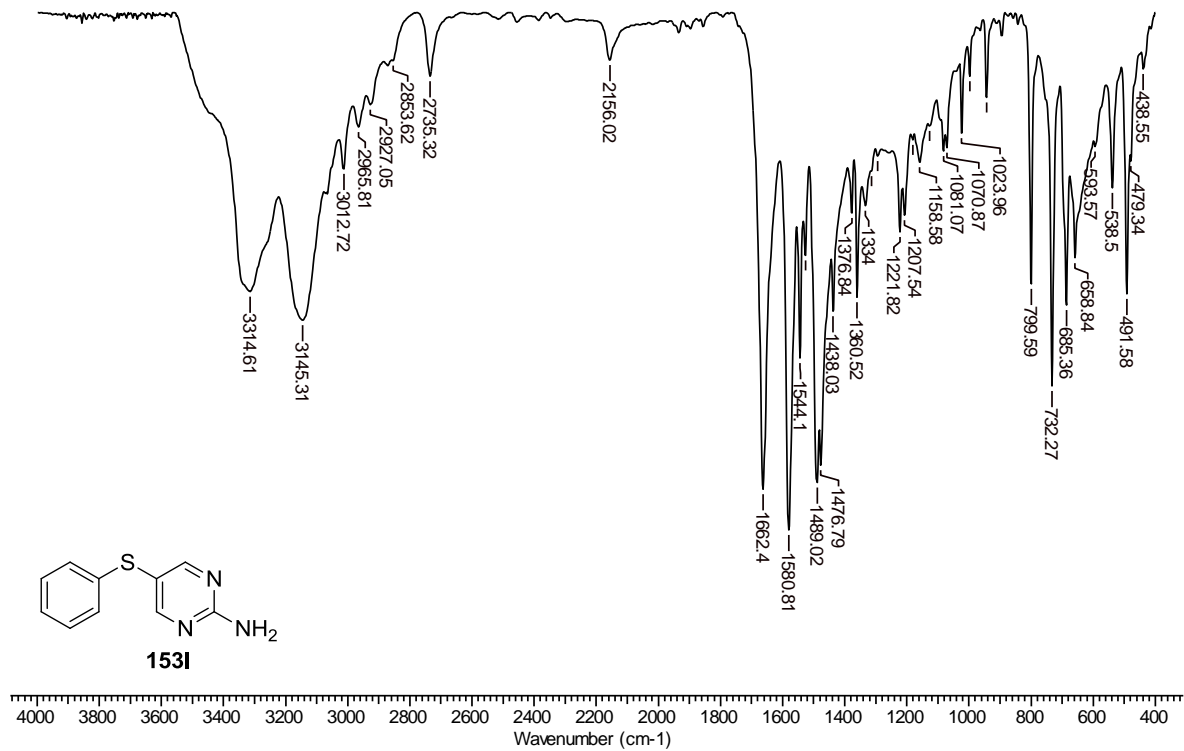
IV (KBr) do 1-(feniltio)naftalen-2-ol **153k**



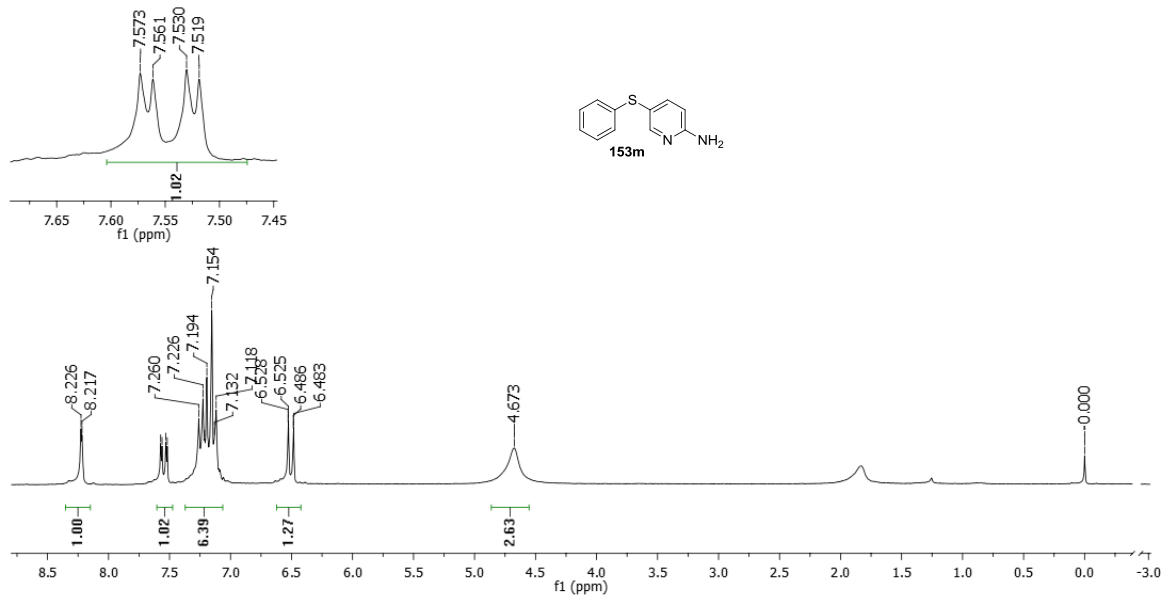
RMN de ¹H (CDCl₃, 400MHz) do 5-(feniltio)pirimidin-2-amina **1531**



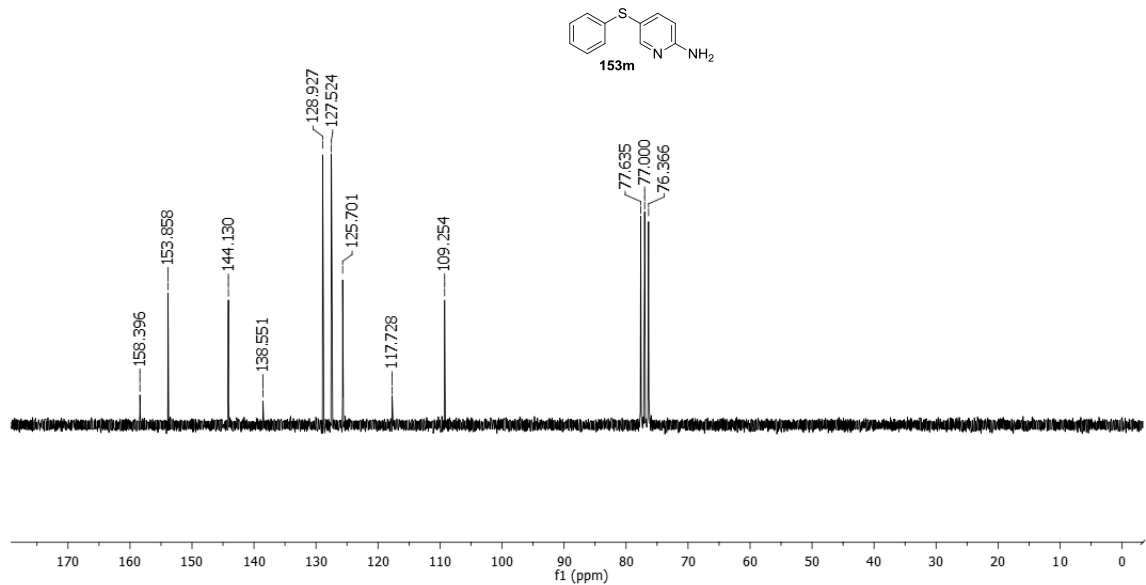
RMN de ^{13}C (CDCl₃, 101MHz) do 5-(feniltio)pirimidin-2-amina **153I**



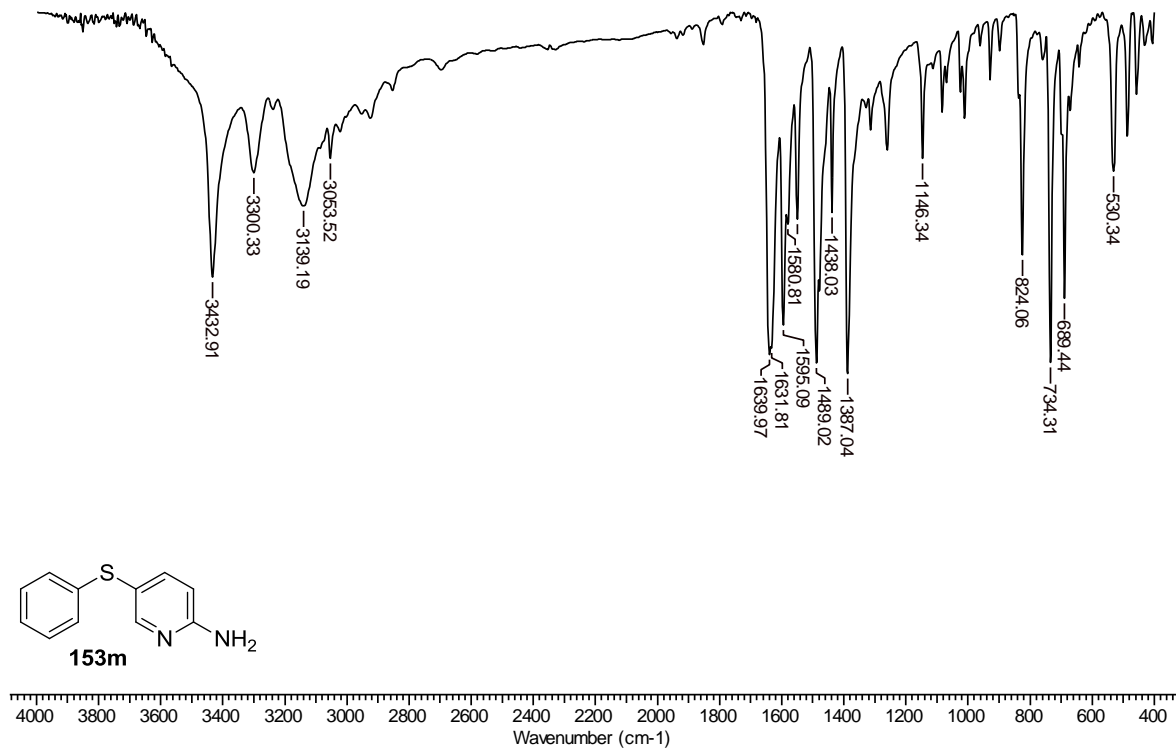
IV (KBr) do 5-(feniltio)pirimidin-2-amina **153I**

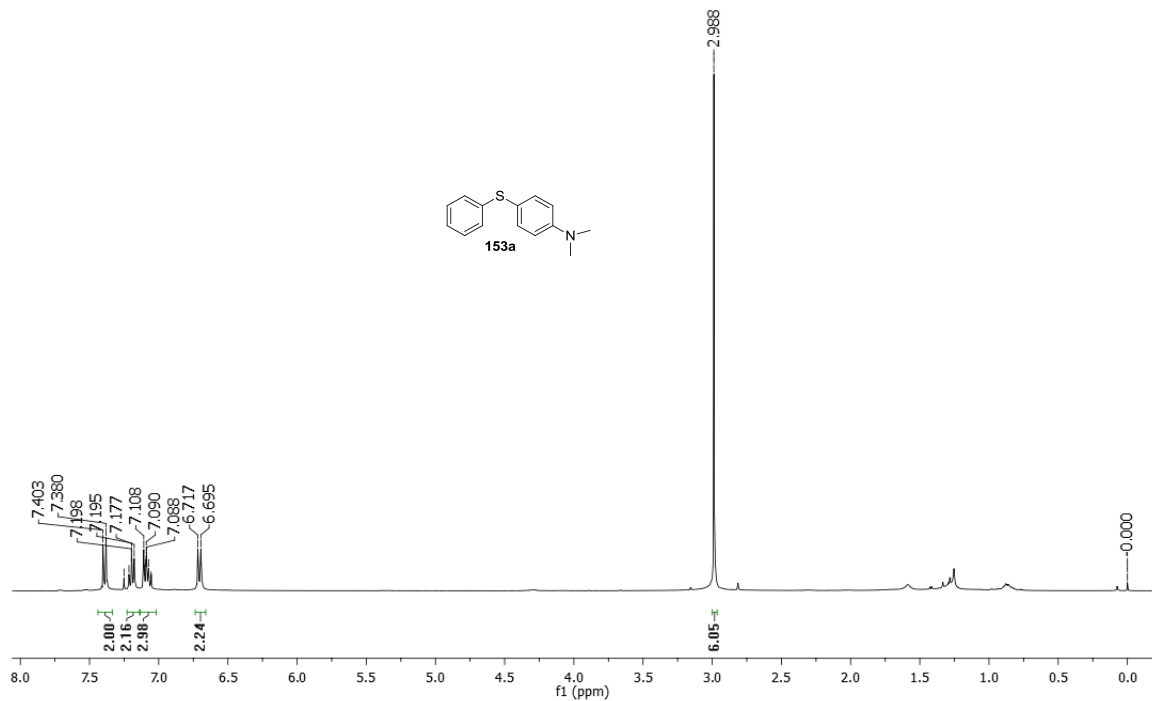


RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do 5-(feniltio)piridin-2-amina **153m**

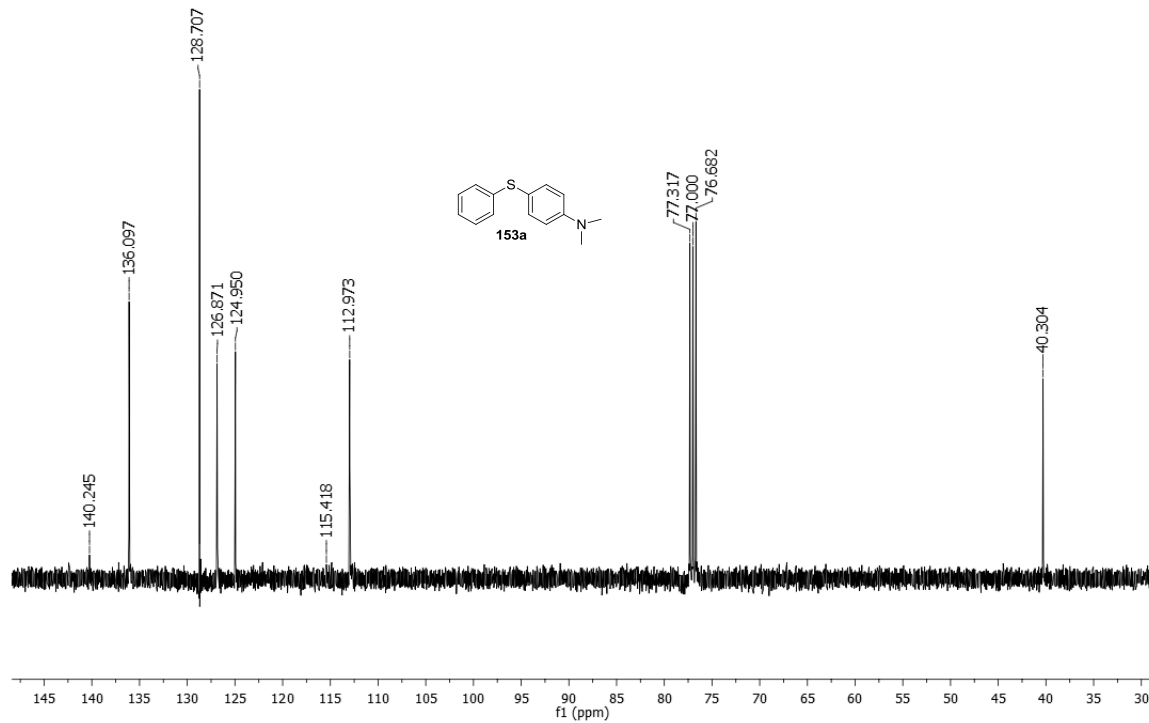


RMN de ^{13}C (CDCl₃, 50MHz) do 5-(feniltio)piridin-2-amina **153m**

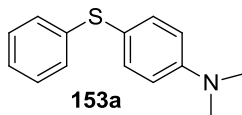
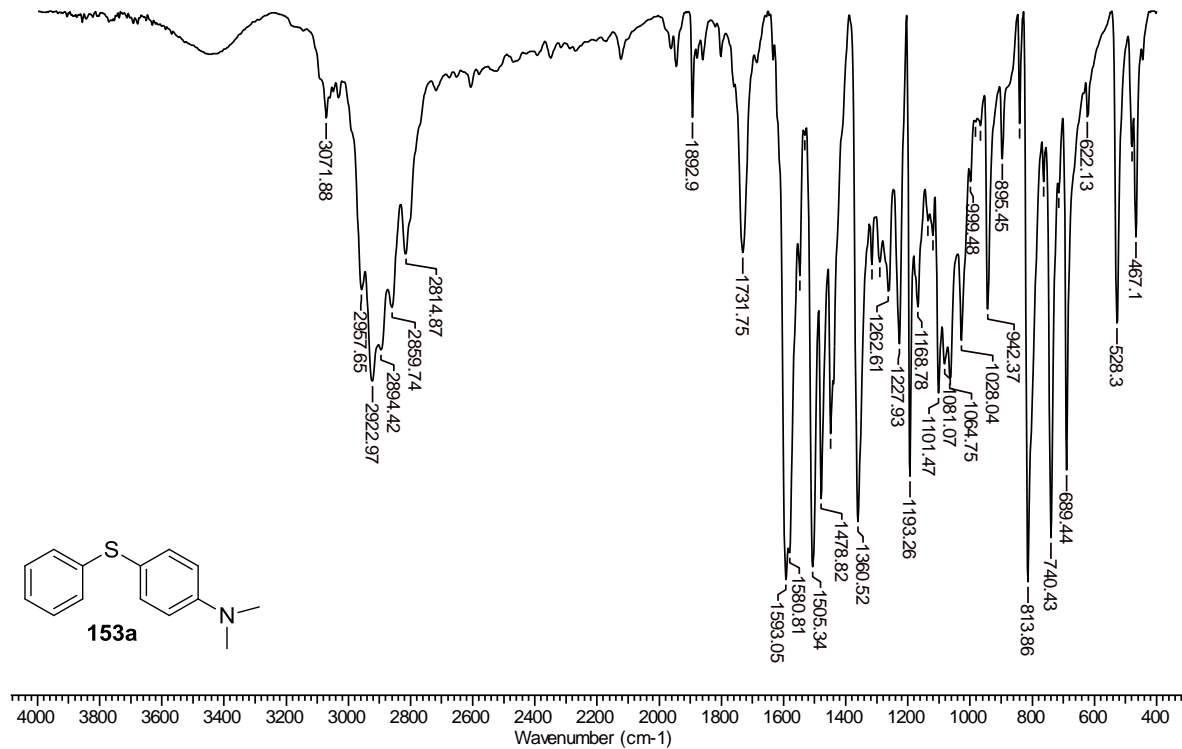
IV (KBr) do 5-(feniltio)piridin-2-amina **153m**



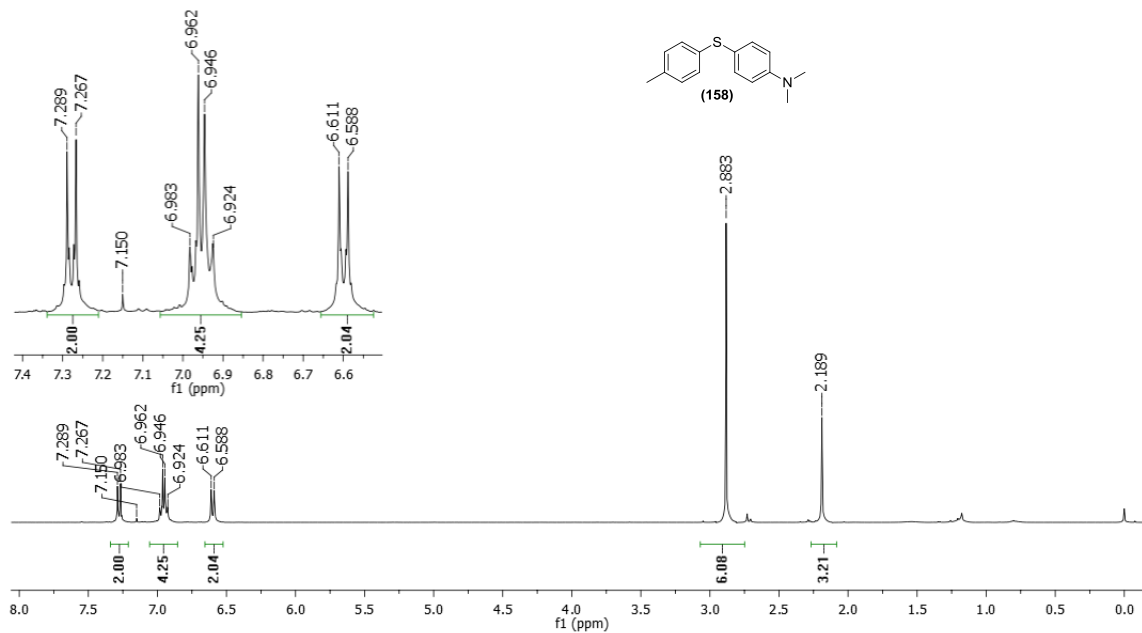
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do *N,N*-dimetil-4-(feniltio)anilina **153a** usando tiol



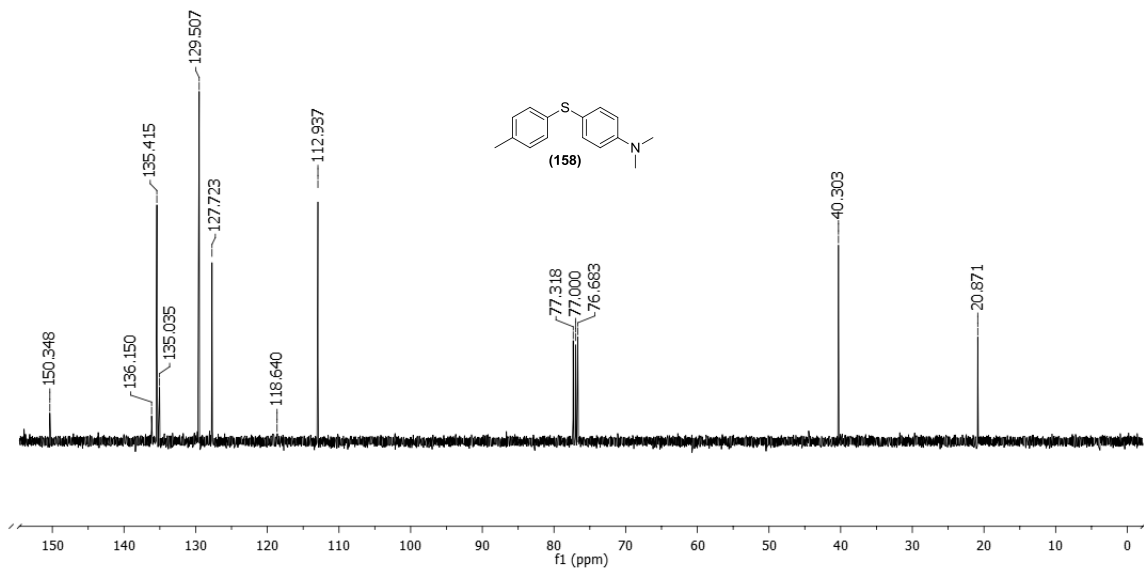
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do *N,N*-dimetil-4-(feniltio)anilina **153a** usando tiol



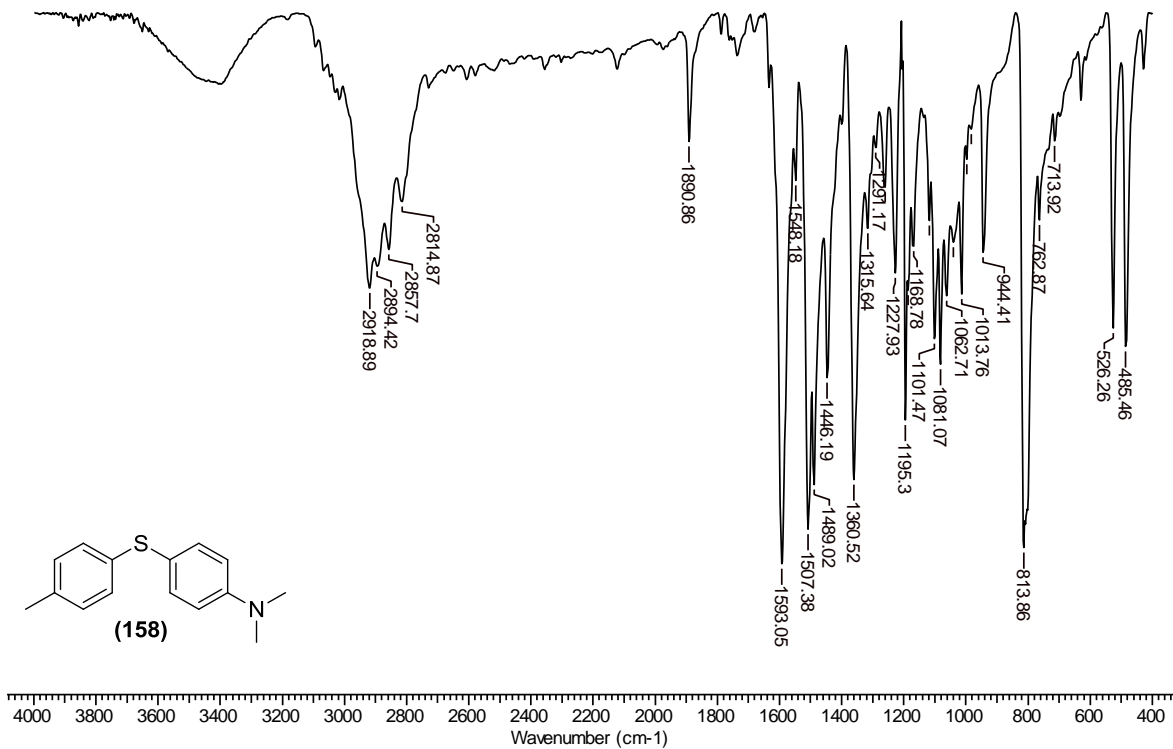
IV (KBr) do *N,N*-dimetil-4-(feniltio)anilina **153a** usando tiol



RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do *N,N*-dimetil-4-(*p*-tolilto)anilina **158**



RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101MHz) do *N,N*-dimetil-4-(*p*-toliltio)anilina **158**

IV (KBr) do *N,N*-dimetil-4-(*p*-toliltio)anilina **158**

