

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química

Alix Yoselyn Bastidas Ángel

**COMPOSTOS DE ORGANOSELÊNIO COMO CATALISADORES EM
REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA E AVALIAÇÃO
ANTIMICROBIANA DE LÍQUIDOS IÔNICOS CONTENDO SELÊNIO.**

Belo Horizonte

2023

UFMG/ICEX/DQ. 1.546

T. 704

Alix Yoselyn Bastidas Ángel

**COMPOSTOS DE ORGANOSELÊNIO COMO CATALISADORES EM
REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA E AVALIAÇÃO
ANTIMICROBIANA DE LÍQUIDOS IÔNICOS CONTENDO SELÊNIO**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências - Química.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Eliezer Alberto

Belo Horizonte

2023

Ficha Catalográfica

B326c Bastidas Ángel, Alix Yoselyn.
2023 Compostos de organoselênio como catalisadores em reações de substituição
T nucleofílica e avaliação antimicrobiana de líquidos iônicos contendo selênio
[manuscrito] / Alix Yoselyn Bastidas Ángel. 2023.
266 f. : il., gráfs., tabs.

Orientador: Eduardo Eliezer Alberto.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Química.

Bibliografia: f. 117-130.

Anexos: f. 131-266.

1. Química orgânica – Teses. 2. Selênio – Teses. 3. Catalisadores – Teses. 4. Produtos de ação antimicrobiana – Teses. 5. Atividade antifúngica – Teses. 6. Imidazóis – Teses. 7. Alquilação – Teses. 8. Ressonância magnética nuclear – Teses. 9. Cromatografia de gás – Teses. 10. Compostos orgânicos – Teses. 11. Síntese orgânica – Teses. I. Alberto, Eduardo Eliezer, Orientador. II. Título.

CDU 043

Elaborada por Sérgio Ferreira da Silva – CRB6-2719.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



"Compostos de Organoselênio como Catalisadores em Reações de Substituição Nucleofílica e Avaliação Antimicrobiana de Líquidos Iônicos Contendo Selênio"

Alix Yoselyn Bastidas Ángel

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Eduardo Eliezer Alberto - Orientador
UFMG

Profa. Vanessa do Nascimento
UFF

Prof. Antonio Carlos Bender Burtoloso
USP

Profa. Amanda Silva de Miranda
UFMG

Prof. Dlogo Montes Vidal
UFMG

Belo Horizonte, 16 de junho de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Vanessa do Nascimento, Usuário Externo**, em 16/06/2023, às 13:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Eliezer Alberto, Professor do Magistério Superior**, em 16/06/2023, às 14:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Carlos Bender Burtoloso, Usuário Externo**, em 16/06/2023, às 14:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Amanda Silva de Miranda, Professora do Magistério Superior**, em 19/06/2023, às 15:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Diogo Montes Vidal, Professor do Magistério Superior**, em 19/06/2023, às 16:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2381377** e o código CRC **46DEE5A8**.

Aos meus amados pais

Aos meus irmãos

A minha avó

A minhas sobrinhas

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela força e inspiração que me concedeu durante toda a minha jornada acadêmica. Sua presença constante e orientação foram fundamentais para alcançar este objetivo.

Aos meus pais amados, Gandy Ángel e José Bastidas pelo seu apoio incondicional desde o início da minha jornada acadêmica. Vocês estiveram ao meu lado, encorajando-me a buscar o conhecimento e alcançar meus objetivos. Vocês sempre acreditaram em mim, mesmo nos momentos em que eu duvidava das minhas próprias capacidades. Suas palavras de incentivo e apoio incondicional foram uma fonte constante de motivação ao longo dessa jornada. Seus sorrisos, abraços e o vínculo que compartilhamos continuam a ser minha motivação para superar desafios e persistir.

Aos meus irmãos Alexandra e Alexander e a minha avó María que mesmo estando longe, o amor e o apoio que vocês me oferecem são inabaláveis. Vocês são minha fonte de inspiração e força. Agradeço por todas as palavras de encorajamento e incentivo que me enviaram, mesmo à distância.

Às minhas adoráveis sobrinhas Fernanda e Nohelia, embora estejamos separadas pela distância física, meu amor por vocês só cresce a cada dia. Suas risadas contagiantes e a energia positiva que vocês irradiam através de uma tela continuam a alegrar meu coração. Espero que esta conquista inspire vocês a perseguirem seus próprios sonhos e acreditem em suas habilidades.

Ao professor Eduardo E. Alberto por sua orientação, apoio e confiança ao longo deste trabalho. Agradeço por sua paciência e por compartilhar suas experiências, o que contribuiu para o meu crescimento acadêmico e profissional. Sua orientação me deu a confiança necessária para superar desafios e explorar novas perspectivas.

Aos meus colegas do Grupo de Síntese e Catálise Orgânica Philipe, Nathalia, Thaiz, Katherine e Lucas, aos meus estudantes de IC Emanuella, Jéssica, Filipe, Maria, Patrick e ao Vinícius. Obrigada pelas risadas e pelos momentos de aprendizado.

Aos meus amigos Andrea, Ananda, Arquimedes, Ana, José Felix (minha família adotiva) que têm me acompanhado ao longo de todo o processo de formação como

Química, vocês estiveram ao meu lado, compartilhando risadas, desafios e conquistas desde o começo desta história.

Aos amigos que o Brasil me deu, Eduard, Rafa, Ezequiel, Chucho, Gabi, Vicky, os quais, após tantos momentos vividos juntos, se converteram em uma verdadeira família. Desde o momento em que cheguei, vocês abriram os braços e me receberam de coração aberto. Ao longo dos anos, compartilhamos aventuras, desafios e conquistas, criando memórias inesquecíveis. Vocês estiveram ao meu lado nos momentos difíceis, me apoiando e mostrando o verdadeiro significado da amizade. Agradeço por cada gesto de bondade, compreensão e solidariedade que recebi de vocês. Através dos nossos encontros, descobri a diversidade cultural, enriquecendo minha vida de maneiras indescritíveis. Vocês são a minha família escolhida, uma rede de apoio e amor que me sustenta.

Aos meus amigos Patty, Thiago, Carol, Matheus, Juliana Braga, Lida, Daniela, Daniel, Manuela, Manuel, Alfonso, Mayra, Gustavo, Juliana Peña que sempre tiveram uma palavra de ânimo, mesmo nos momentos mais difíceis. Sua presença e encorajamento foram essenciais para me manter motivado e enfrentar os desafios. Agradeço por estarem ao meu lado, compartilhando sua energia positiva e me lembrando que posso superar qualquer obstáculo.

Ao Dr. João Batista da Rocha, ao Dr. Alessandro de Souza Prestes e à Dra. Fernanda D'Ávila da Silva do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Santa Maria, pela sua colaboração na realização dos testes de toxicidade.

Ao Dr. Daniel de Assis Santos e ao Me. Victor Leocádio do Laboratório de Micologia do Departamento de Microbiologia da Universidade Federal de Minas Gerais, pela colaboração na elaboração dos testes antimicrobianos.

Ao Dr. Eduardo Nicolau dos Santos, à Dra. Elena Vitalievna Goussevskaia e a todos os integrantes do Grupo de Catálise do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais, pelo empréstimo do cromatógrafo a gás e pela sua disposição e contribuição durante todo o meu processo de doutorado.

Ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear - LAREMAR pelas análises de RMN e a Dra. Ivana Lula pela ajuda na obtenção dos espectros de RMN de ⁷⁷Se.

Ao Instituto René Rachou (IRR) - FIOCRUZ Minas, principalmente ao Tecnologista Markus Kohlhoff pela sua contribuição na realização das análises de espectrometria de massas.

Ao Dr. Claudio Luiz Donnici e aos membros do Laboratório de Síntese, Eletrossíntese Orgânica e Química Medicinal - LASELORGQUIM pelo empréstimo de material e pela doação de compostos necessários para o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Dr. Rubén Sinisterra e a todos os integrantes do Laboratório de Encapsulamento Molecular e Biomateriais – LEMB pela parceria nos últimos meses.

A todos os laboratórios do departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais que de uma ou outra forma contribuíram na elaboração deste projeto.

Às agências financiadoras CNPq, FAPEMIG e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.

RESUMO

Compostos orgânicos derivados de selênio têm adquirido grande transcendência devido à versatilidade que possuem. No presente trabalho, o qual é dividido em dois capítulos, é explorada a importância química e biológica desse tipo de compostos. O Capítulo I apresenta a obtenção de tiocianatos e selenocianatos orgânicos mediante reações de substituição nucleofílica de forma eficiente a partir de duas estratégias: reação catalisada e não catalisada. Na reação não catalisada, utilizou-se haletos benzílicos como substratos, etanol como solvente e foi necessária uma reação de 4 horas. A partir desta metodologia foram obtidos 19 tiocianatos e 9 selenocianatos com rendimentos entre 35% e 93%. Já na abordagem catalisada, foram preparados 11 organocatalisadores de selênio por metodologias descritas na literatura, entre selenetos e sais de selenônio, sendo este último o mais eficiente como catalisador devido à formação de ligações de calcogênio com os substratos. Utilizando um sal de selenônio em quantidade catalítica (10 mol%), uma mistura de água e dimetilmetilcarbonato (20:1) como solvente, 2 equivalentes da espécie nucleofílica e apenas 10 minutos de reação, foram obtidos 13 tiocianatos e 14 selenocianatos orgânicos com rendimentos entre 36% e 94%. No Capítulo II, apresenta-se a síntese de uma série de líquidos iônicos empregando metodologias já descritas. Foram sintetizados cinco líquidos iônicos contendo selênio derivados de imidazol e, posteriormente, avaliados os seus potenciais antimicrobianos. Os resultados obtidos indicam que todos os compostos estudados apresentam atividade antifúngica contra *Cryptococcus neoformans* H99, *Cryptococcus gattii* R265, *Candida albicans* e *Candida krusei*. Além disso, observou-se que a presença do átomo de selênio na molécula desempenha um papel crucial na atividade antimicrobiana desses compostos.

Palavras-chave: Sais de selenônio. Organocatálise. Tiocianatos e selenocianatos orgânicos. Transferência de fase. Antifúngico.

ABSTRACT

Organic compounds derived from selenium have gained significant importance due to their versatility. This work is divided into two chapters, in which the chemical and biological importance of these compounds is explored. The first chapter describes two strategies for the efficient synthesis of organic thiocyanates and selenocyanates through nucleophilic substitution reactions. In the non-catalyzed approach, benzyl halides were utilized as substrates with ethanol as a solvent. After a 4-hour reaction time, 19 thiocyanates and 9 selenocyanates were obtained with yields ranging between 35% and 93%. On the other hand, in the catalyzed reaction, 11 selenium organocatalysts were prepared, including selenides and selenonium salts. The latter proved to be the most efficient catalyst, as it forms chalcogen bonds with the substrates. By employing a catalytic amount of selenonium salt (10 mol%), a mixture of water and dimethylcarbonate (20:1) as the solvent, 2 equivalents of the nucleophilic species, and a reaction time of only 10 minutes, 13 thiocyanates and 14 organic selenocyanates were obtained with yields ranging between 36% and 94%. Chapter II presents the synthesis of a series of ionic liquids using previously described methodologies. Five ionic liquids containing selenium were synthesized, and their antimicrobial potential was evaluated. The results obtained indicated that all compounds studied showed antimicrobial activity against *Cryptococcus neoformans* H99, *Cryptococcus gattii* R265, *Candida albicans*, and *Candida krusei*. Moreover, it was observed that the presence of the selenium atom in the molecule played a crucial role in the antimicrobial activity of these compounds.

Key-words: Selenonium salts. Organocatalysis. Organic thiocyanates and selenocyanates. Phase transfer. Antimicrobial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fármacos do tipo estatina.....	21
Figura 2. Agentes alquilantes.....	23
Figura 3. Exemplos de organocatalisadores	27
Figura 4. Exemplos de tiocianatos com atividade biológica.....	31
Figura 5. Organosselenocianatos com atividade biológica.....	31
Figura 6. Catalisadores propostos	33
Figura 7. Cromatograma dos padrões da reação.....	53
Figura 8. Representação com cores da guia de sustentabilidade de solventes (GSK).....	61
Figura 9. a) Espectro de ^1H RMN do C11 puro e dele na presença do brometo de benzila b) Sinais de H_a . c) Sobreposição dos sinais de H_a	75
Figura 10. Espectro de ^1H RMN do brometo de benzila puro e dele na presença de C11. a) Sinais de H_b . b) Sobreposição dos sinais de H_b	76
Figura 11. Espectro de ^{77}Se RMN do C11 puro e do C11 com 2 equivalentes de brometo de benzila.....	78
Figura 12. Estrutura do Ebselen	102

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização da reação	54
Tabela 2. Modificação do catalisador	56
Tabela 3. Modificação das condições reacionais	57
Tabela 4. Tentativa inicial de otimização da reação com KSCN	59
Tabela 5. Utilização de mistura de solventes	60
Tabela 6. Avaliação do solvente.	62
Tabela 7. Avaliação do efeito eletrônico do seleneto.	63
Tabela 8. Avaliação do tempo de reação.	64
Tabela 9. Escopo da reação não catalisada	66
Tabela 10. Escopo da reação não catalisada para a obtenção de selenocianatos.....	67
Tabela 11. Otimização inicial	69
Tabela 12. Avaliação do sistema de reação.....	70
Tabela 13. Avaliação do tempo e da quantidade do catalisador	71
Tabela 14. Avaliação do substrato.	72
Tabela 15. Escopo da reação catalisada com sal de selenênio	73
Tabela 16. Deslocamentos químicos dos hidrogênios H _a e H _b no espectro de ¹ H RMN.	77
Tabela 17. Principais ânions utilizados em líquidos iônicos	84
Tabela 18. Resultados de CMI em µg/mL obtidos para 6 compostos testados contra <i>Cryptococcus neoformans</i> H99, <i>Cryptococcus gattii</i> R265, <i>Candida albicans</i> e <i>Candida Krusei</i>	105
Tabela 19. Resultados de CMI em µg/mL obtidos para 3 compostos testados contra <i>Cryptococcus neoformans</i> H99, <i>Cryptococcus gattii</i> R265, <i>Candida albicans</i> e <i>Candida Krusei</i>	107
Tabela 20. Avaliação da velocidade de agitação	134
Tabela 21. Avaliação da mistura de solventes	134
Tabela 22. Modificação do solvente.....	135

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Resultados de viabilidade celular. Asterisco (*) denota $p < 0,05$ por ANOVA de uma via seguida de testes múltiplos de Tukey em comparação com o grupo controle, em $n = 4$ para cada teste	109
Gráfico 2. Mapa de calor para os compostos LI5, LI1, LI2 e LI3.	112
Gráfico 3. Mapa de calor para o composto LI5.....	113
Gráfico 4. Mapa de calor para o composto LI1.....	114
Gráfico 5. Mapa de calor para o composto LI2.....	114
Gráfico 6. Mapa de calor para o composto LI3.....	115

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Exemplos de reações de alquilação.....	22
Esquema 2. Tipos de produtos obtidos através de reações de substituição nucleofílica.....	22
Esquema 3. Ciclo catalítico da S-Adenosil-L-Metionina	24
Esquema 4. Síntese da SAM e análogos.....	25
Esquema 5. a) Reações de alquilação b) Sais de sulfônio utilizados como agentes alquilantes.....	26
Esquema 6. Formação de ligações de calcogênio	28
Esquema 7. Sais de selenônio como catalisadores em reações orgânicas.....	28
Esquema 8. Reação de bromação catalisada com sal de selenônio.....	29
Esquema 9. Sais de bisselenônio e monoselenônio como organocatalisadores.....	29
Esquema 10. Sal de selenônio como catalisador em reações de Groebke–Blackburn–Bienaymé	30
Esquema 11. Reação para obtenção de nitrilas.....	51
Esquema 12. Ciclo catalítico proposto na reação de alquilação de nitrilas.....	52
Esquema 13. Formação de ligação de selênio.....	74
Esquema 14. Ciclo catalítico proposto (análises de RMN foram realizadas em CDCl ₃)	79
Esquema 15. Estruturas gerais dos cátions mais comuns dos Líquidos iônicos.....	83
Esquema 16. Líquidos iônicos com atividade biológica reportada.....	85
Esquema 17. Líquidos iônicos com atividade antimicrobiana.....	86
Esquema 18. Avaliação de novos ânions em LI's baseados em imidazol	87
Esquema 19. Compostos contendo selênio com atividade biológica	88
Esquema 20. Líquidos iônicos à base de imidazol funcionalizado com selênio.....	88
Esquema 21. Líquidos iônicos contendo selênio relatados.....	101
Esquema 22. Rota sintética para obtenção dos Líquidos iônicos.....	102
Esquema 23. LI's Sintetizados.....	103

LISTA DE ABREVIATURAS

^{77}Se RMN – Ressonância Magnética Nuclear de Selênio Setenta e Sete

AmB* – Anfotericina B

ATP* – Adenosina trifosfato

BFS* – SÉRUM FETAL BOVINO

CIF – Concentração inibitória fracionária

CMI – Concentração Mínima Inibitória

Cys* – Cisteína

DMC – Carbonato de Dimetila

DMSO – Dimetilsulfóxido

DNA - Ácido desoxirribonucleico

GPx – Glutathione Peroxidase

GSCO – Grupo de Síntese e Catálise Orgânica

GSK* – GlaxoSmithKline - Guia de Sustentabilidade de Solventes

HDO- Água Deuterada

LI's – Líquidos Iônicos

MAT – Metionina Adenosiltransferase

Me-Im – Metil imidazol

MTT – 3-(4,5-dimetiltiazol-il)-2,5-difeniltetrazólio

NBS – N-bromosuccinimida

PBMCs* – Células Mononucleares de Sangue Periférico

PHA* – Fito Hemaglutinina

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

RMN de ^1H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RNA - Ácido ribonucleico

SAH – S-Adenosil Homocisteína

SAM – S-Adenosil-L-Metionina

TMS – Tetrametilsilano

ZIP – Potência de interação zero

*Siglas em inglês

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL	18
1 CAPÍTULO I.....	20
1.1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	21
1.1.1 Reações de alquilação	21
1.1.2 Organocatalisadores de selênio.....	26
1.1.3 Tiocianatos e selenocianatos orgânicos	30
1.2 OBJETIVOS	33
1.2.1 Objetivo geral	33
1.2.2 Objetivos específicos	33
1.3 METODOLOGIA	35
1.3.1 Materiais, reagentes e solventes.....	35
1.3.2 Equipamentos	35
1.3.3 Preparação dos catalisadores.....	36
1.3.4 Preparação dos tiocianatos e selenocianatos orgânicos	41
1.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
1.4.1 Reações de alquilação em sistemas de transferência de fase, utilizando catalisadores de selênio.....	51
1.4.2 Reações de substituição nucleofílica catalisada por selenetos.....	58
1.4.3 Reações de substituição nucleofílica catalisadas por sais de selenônio.....	68
1.5 CONCLUSÕES	80
2 CAPÍTULO II.....	82
2.1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	83
2.1.1 Líquidos iônicos	83
2.1.2 Atividade biológica de compostos de organosselênio e de líquidos iônicos.....	85
2.1.3 <i>Candida e Cryptococcus</i>	88
2.2 OBJETIVOS	91
2.2.1 Objetivo geral	91
2.2.2 Objetivos específicos	91
2.3 METODOLOGIA	92
2.3.1 Materiais, reagentes e solventes.....	92

2.3.2	Amostras e coleta de sangue.....	92
2.3.3	Isolamento celular e tratamentos	92
2.3.4	Atividade desidrogenase pelo método MTT	93
2.3.5	Análises estatísticas.....	93
2.3.6	Preparação dos Líquidos Iônicos	94
2.4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	101
2.5	CONCLUSÕES	116
	CONCLUSÃO GERAL.....	117
	REFERÊNCIAS.....	118
	ANEXO A	133
	APÊNDICE.....	136

INTRODUÇÃO GERAL

O Selênio é um elemento químico com número atômico 34, descoberto pelo químico sueco Jöns Jakob Berzelius em 1817¹. Ele pertence à família de elementos químicos conhecida como calcogênios, que também inclui o oxigênio, enxofre, telúrio e polônio². Por muitos anos, o selênio foi considerado tóxico, mas essa ideia foi desmistificada quando a presença do elemento em proteínas e enzimas foi comprovada³.

Nos últimos anos, foram identificadas as selenoproteínas em humanos, as quais são nutrientes essenciais³. Elas atuam como fatores antioxidantes, auxiliam na produção do hormônio da tireoide e no sistema reprodutor^{4,5}. Uma das grandes descobertas na química do selênio foi a presença dessas selenoproteínas na Glutathione Peroxidase (GPx), que é responsável por manter a integridade das membranas celulares, protegendo-as da ação danosa dos radicais livres.

Atualmente, a química do selênio é uma área de grande importância, especialmente nas áreas de química sintética, medicinal e industrial. Isso se deve às diversas transformações que podem ocorrer, como selenilações⁶, selenociclizações⁷, eliminações de selenóxido⁸ e rearranjos 2,3-sigmatrópicos⁹. Além disso, compostos de organosselênio podem ser utilizados como catalisadores em diversas transformações^{10,11} e como ligantes na síntese de compostos mais complexos¹².

Na indústria, o selênio tem sido empregado como elemento fotocondutor¹³ e semicondutor em dispositivos eletrônicos¹⁴. Sua produção pode alcançar milhares de toneladas por ano, evidenciando sua importância econômica e tecnológica.

Compostos derivados do selênio têm demonstrado grande versatilidade ao longo dos anos, apresentando resultados promissores e inspiradores em diversas aplicações¹⁵. Neste manuscrito, serão apresentadas algumas dessas aplicações em dois capítulos. O Capítulo I descreve o uso de compostos de organosselênio como espécies catalisadoras em reações de substituição nucleofílica. Já o Capítulo II apresenta a síntese de uma série de líquidos iônicos contendo selênio e a avaliação de sua atividade antimicrobiana. Com isso, busca-se evidenciar a relevância do

selênio como protagonista em diferentes áreas da química e seus potenciais benefícios para a sociedade.

1 CAPÍTULO I

COMPOSTOS DE ORGANOSSELÊNIO COMO CATALISADORES EM REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA.

1.1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1.1 Reações de alquilação

Reações de alquilação são amplamente utilizadas na química orgânica sintética. Entre elas, a reação de metilação ocupa uma posição de destaque devido ao aumento de atividades biológicas com a introdução de grupos metila nos compostos. Na química medicinal, esse tipo de transformação tem um impacto significativo¹⁶. Na **Figura 1**, é possível observar três estruturas de estatinas, fármacos hipolipemiantes que se diferenciam pela adição de grupos metila. A mevastatina (**Figura 1a**) foi a primeira a ser sintetizada, porém nunca foi comercializada devido aos seus efeitos colaterais. A modificação da molécula com a inserção de um grupo metila levou à obtenção da lovastatina (**Figura 1b**), o primeiro fármaco do tipo estatina a ser comercializado. Mais tarde, um novo análogo (sinvastatina, **Figura 1c**) foi sintetizado com um grupo metila adicional. A sinvastatina apresentou um perfil melhorado e tem sido comercializada desde 1992 para o tratamento do colesterol¹⁷.

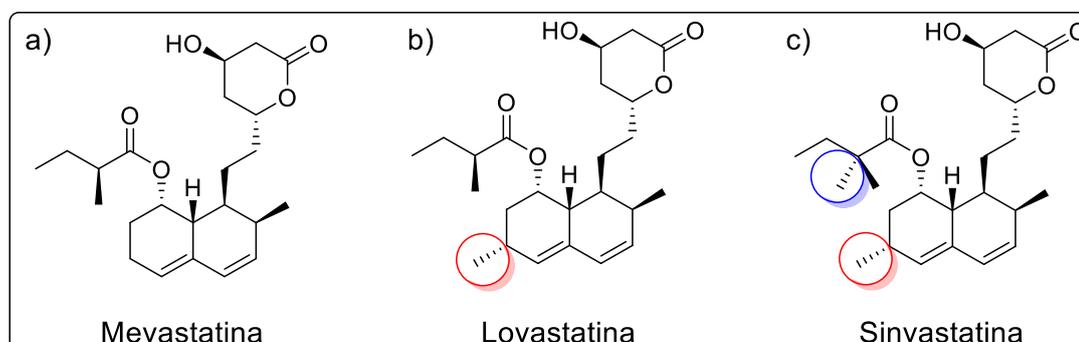
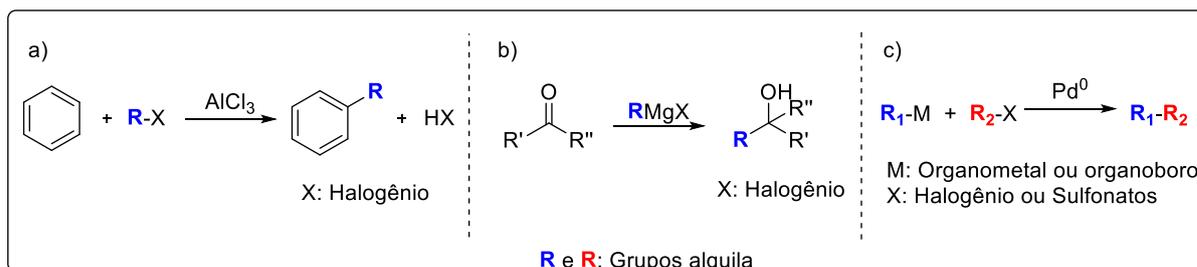


Figura 1. Fármacos do tipo estatina

Devido às diversas aplicações dos compostos alquilados, há várias metodologias conhecidas para a obtenção deles. Entre as reações mais exploradas para a inserção de um grupo alquila, destacam-se as reações de alquilação de Friedel-Crafts, as de Grignard e os acoplamentos cruzados catalisados por metais.

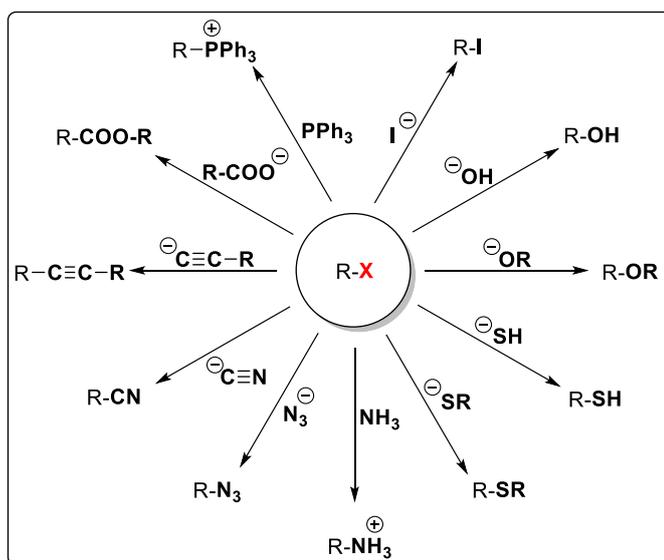
Nas alquilações de Friedel-Crafts, ocorre a alquilação de anéis aromáticos a partir de haletos de alquila. Nesse caso, um átomo de hidrogênio do anel é substituído

por um grupo alquila sob a catálise com ácidos de Lewis (**Esquema 1a**)¹⁸. Já nas reações de Grignard, é possível construir ligações carbono-carbono por meio do ataque nucleofílico do reagente de Grignard a compostos carbonílicos (**Esquema 1b**)¹⁹. As reações de acoplamentos cruzados, por sua vez, também permitem a formação de ligações carbono-carbono, dessa vez a partir de acoplamentos mediados por catalisadores metálicos como, por exemplo, o paládio (**Esquema 1c**)²⁰.



Esquema 1. Exemplos de reações de alquilação

Por outro lado, as reações de substituição nucleofílica também se destacam como um poderoso método para a obtenção de compostos alquilados. Elas têm sido utilizadas durante muitos anos, seguindo a via clássica, e produzido uma grande quantidade de compostos²¹. O **Esquema 2** mostra a diversidade de compostos que foram obtidos seguindo essa metodologia.



Esquema 2. Tipos de produtos obtidos através de reações de substituição nucleofílica

Para que uma reação de alquilação ocorra é necessária a presença de um agente alquilante. Os agentes alquilantes são os verdadeiros responsáveis pela doação do grupo alquila a outras espécies. Na **Figura 2**, exibe-se uma série de compostos que têm sido utilizados como agentes alquilantes durante muitos anos^{21,22}.

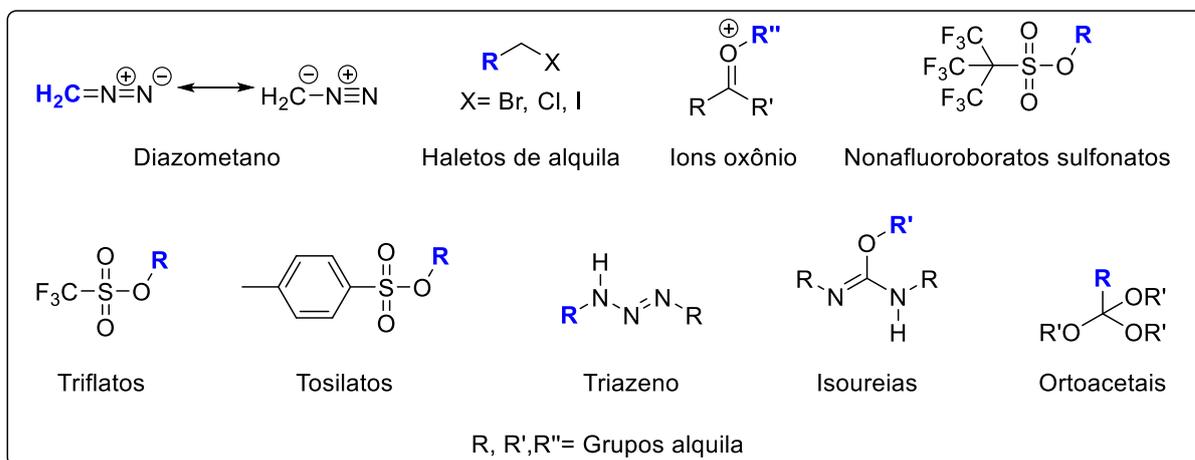
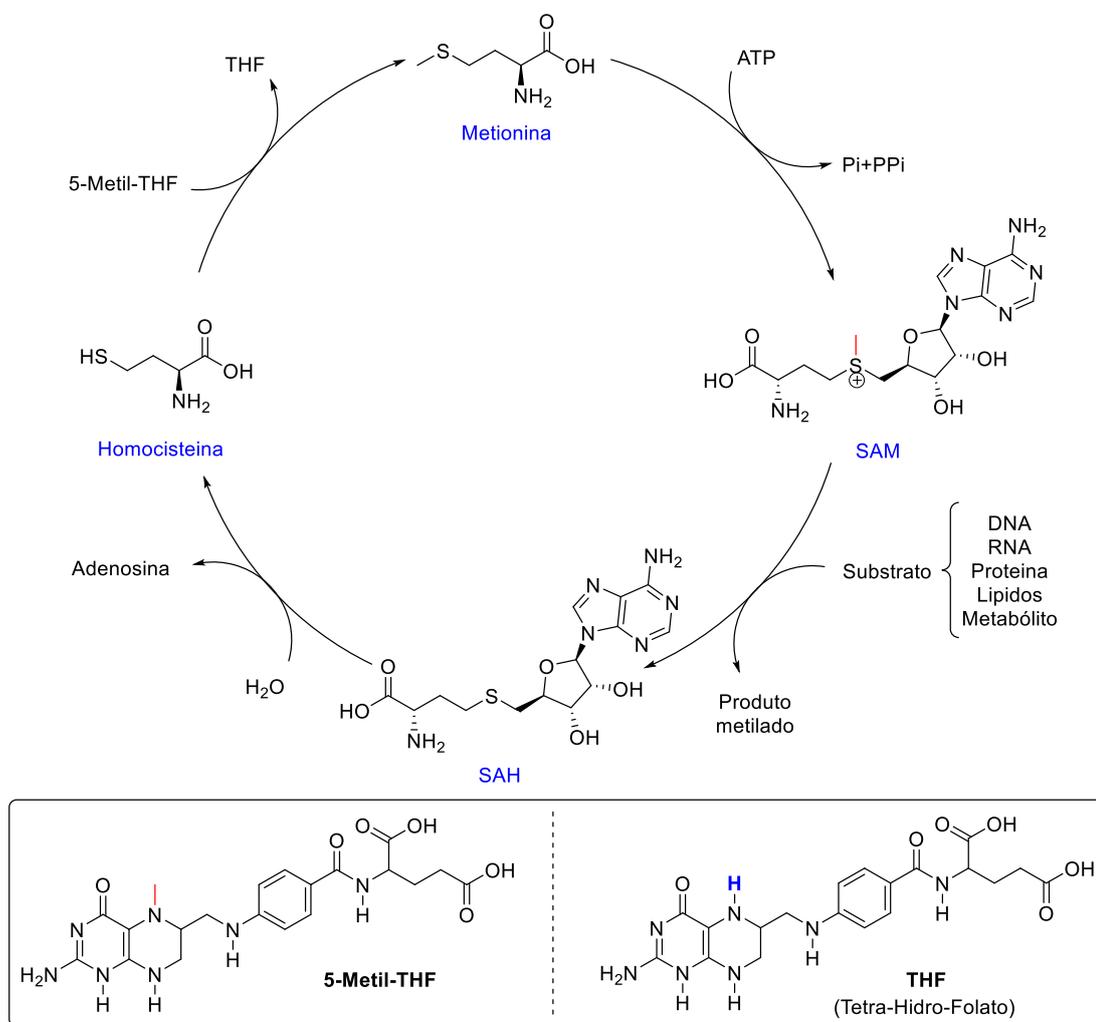


Figura 2. Agentes alquilantes

Ainda que tenham demonstrado eficiência, esses reagentes apresentam algumas desvantagens. O diazometano, por exemplo, é conhecido por sua alta toxicidade e difícil manipulação²¹. Como esse, outros reagentes apresentam alta reatividade aliada a baixa estabilidade, o que pode acarretar baixos rendimentos. Um ponto importante no uso dos agentes alquilantes mencionados, é que não é possível a sua utilização em condições em que o nucleófilo se encontre dissolvido em meio aquoso, isso representa uma limitação importante do processo²². Além disso, a maioria possui custos elevados.

A busca por novas metodologias para a obtenção de compostos alquilados tem sido um foco de estudo importante, motivado pelos desafios encontrados atualmente nesse campo. Em organismos vivos, as reações de alquilação ocorrem por meio da *S*-adenosil-L-metionina (SAM), que é um sal de sulfônio biossintetizado a partir de L-metionina e adenosina trifosfato (ATP) pela metionina adenosiltransferase (MAT)^{23,24}. A função principal da SAM nos organismos vivos é doar grupos metila para nucleófilos por meio da catálise de metiltransferases. O **Esquema 3** ilustra o ciclo catalítico do SAM nas reações de metilação. Substratos como DNA, RNA, proteínas e carboidratos são altamente suscetíveis à inserção de grupos metila^{25,26}. Geralmente, a reação de

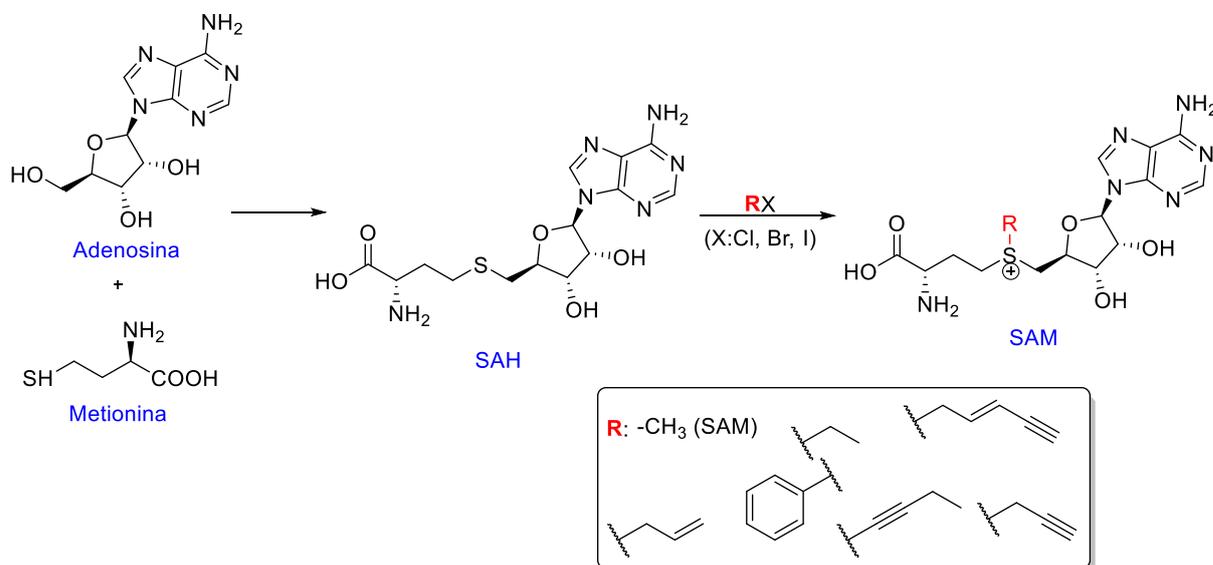
metilação ocorre após um ataque nucleofílico do tipo S_N2 ao grupo metila ligado ao átomo de enxofre, gerando como subproduto da reação, a *S*-Adenosil-Homocisteína (SAH). A SAH é, então, convertida em homocisteína que na presença de 5-metil-tetra-hidro-folato (5-metil-THF) gera metionina, dando início a um novo ciclo²⁴.



Esquema 3. Ciclo catalítico da *S*-Adenosil-L-Metionina

Tendo em mente essas informações, alguns pesquisadores buscaram reproduzir sinteticamente o sistema de metilação do SAM, simulando a natureza. Para isso, prepararam a SAH a partir de metionina e adenosina e posteriormente realizaram a alquilação com haletos de alquila (**Esquema 4**)²⁷⁻²⁹. Uma vez obtido o SAM, foram realizadas algumas reações de metilação²⁹, obtendo resultados promissores que abriram as portas para que outros pesquisadores tivessem interesse no assunto. Além disso, análogos do SAM com cadeias alquílicas maiores foram sintetizados^{27,28,30-32}.

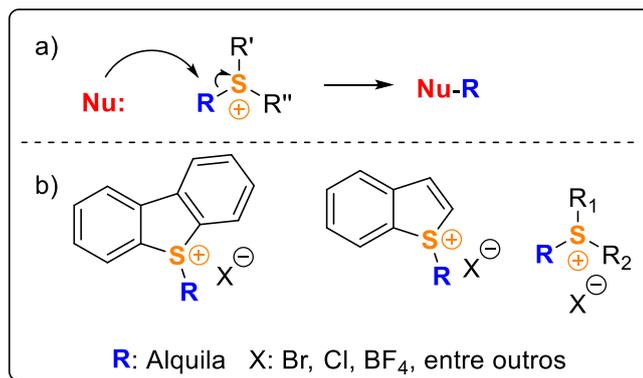
Interessantemente, as reações de alquilação tanto utilizando o SAM quanto seus análogos ocorreram em ácido acético (AcOH) como solvente.



Esquema 4. Síntese da SAM e análogos

Embora a alquilação com SAM e seus análogos tenha sido uma grande descoberta, apresenta alguns pontos negativos. Estudos demonstraram que essas espécies possuem baixa estabilidade³³, em casos de reações de alquilação em processos biológicos, necessitam de enzimas como cofatores para que as reações de alquilação aconteçam²⁹, o que resulta em altos custos de preparação. Por essa razão, outras metodologias, que partem do mesmo princípio têm sido relatadas.

Sais de sulfônio como agentes alquilantes têm mostrado resultados relevantes nesse campo de pesquisa, permitindo a utilização de nucleófilos como fenóis³⁴, aminas³⁴, enolatos³⁵, entre outros. A partir disso, podem ser construídas ligações C-C, C-O ou C-N. No **Esquema 5a**, pode-se observar como ocorrem as reações de alquilação com o uso de sais de sulfônio. Esses sais têm a peculiaridade de serem compostos estáveis e, em contato com espécies nucleofílicas, são susceptíveis ao ataque no carbono adjacente ao átomo de enxofre, formando um novo composto alquilado. No **Esquema 5b**, é possível observar alguns sais de sulfônio que foram utilizados de maneira eficiente como agentes de alquilação³⁶⁻³⁸.



Esquema 5. a) Reações de alquilação b) Sais de sulfônio utilizados como agentes alquilantes

Sais de selenônio também foram utilizados como agentes transferidores de grupamento alquila. Um trabalho publicado em 2004 por Iwig e colaboradores demonstrou que sais de selenônio são mais eficientes que sais de sulfônio em reações de alquilação. O selênio possui menor energia de ionização e eletronegatividade, bem como maior raio atômico que o enxofre, o que faz com que a ligação C-Se seja mais fraca do que a ligação C-S, possibilitando uma maior facilidade no processo de alquilação³³.

Do ponto de vista prático, o uso de sais de calcogenônio como agentes alquilantes é de grande importância devido a diversas características atraentes, como a facilidade de manipulação, alta estabilidade e reatividade³⁸⁻⁴¹.

1.1.2 Organocatalisadores de selênio

A organocatálise é um campo da química que emprega compostos orgânicos como catalisadores em reações químicas. Nos últimos anos, esta área tem se destacado como uma ferramenta importante na síntese de moléculas complexas e na descoberta de novas reações. Como prova de seu impacto, o Prêmio Nobel de 2021 foi concedido em reconhecimento aos avanços significativos alcançados na área da organocatálise assimétrica⁴². Algumas das vantagens da organocatálise incluem a fácil manipulação e a baixa toxicidade dos catalisadores orgânicos em comparação com os catalisadores metálicos utilizados convencionalmente⁴³. Entre os compostos

orgânicos mais utilizados como organocatalisadores estão aminas (**Figura 3a**)^{44,45}, amidas (**Figura 3b**)^{46,47}, carbenos (**Figura 3c**)^{48,49}, entre outros (**Figura 3d**)⁴⁹.

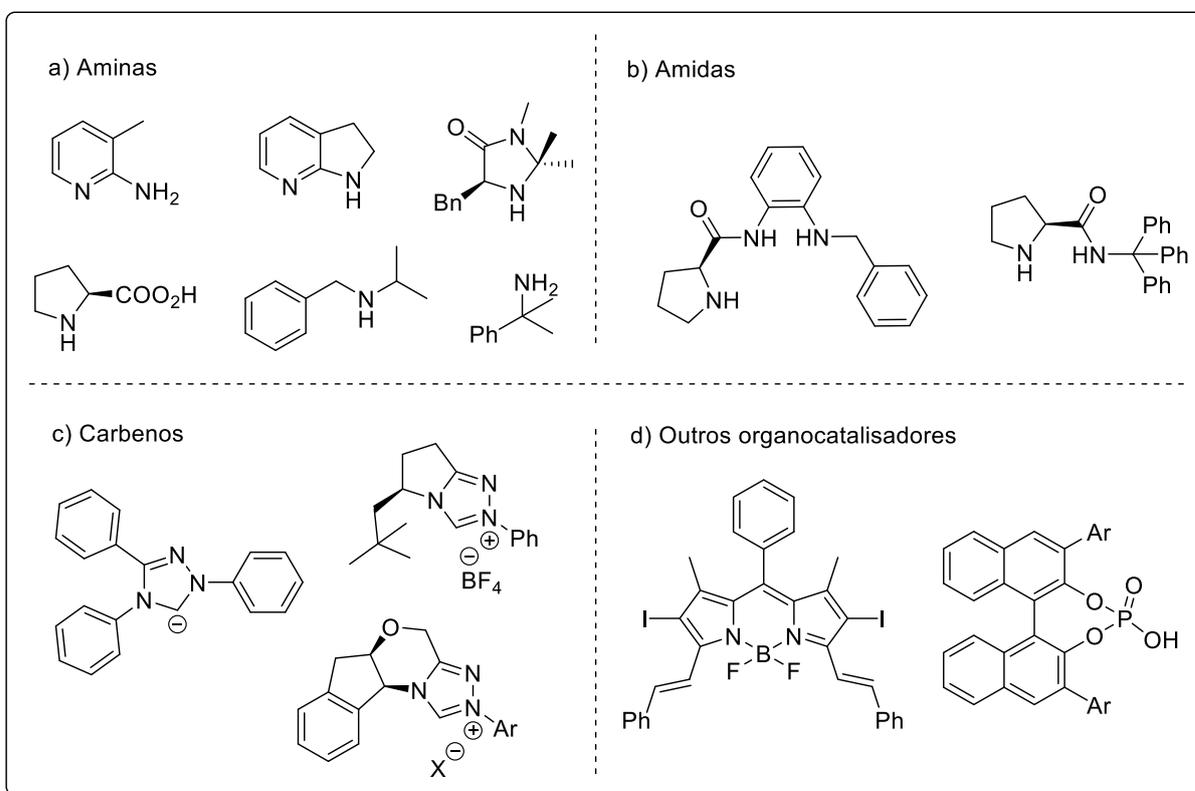
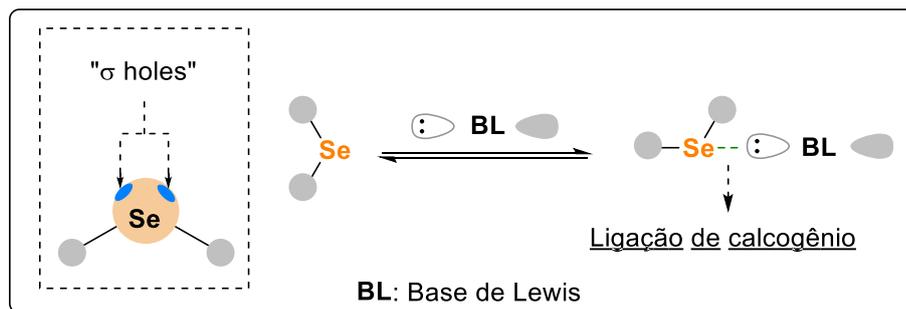


Figura 3. Exemplos de organocatalisadores

Outro tipo de compostos que tem se tornando importante no campo da organocatálise são os derivados de selênio. Selenetos e sais de selenênio têm mostrado serem eficientes catalisadores em diversas transformações.

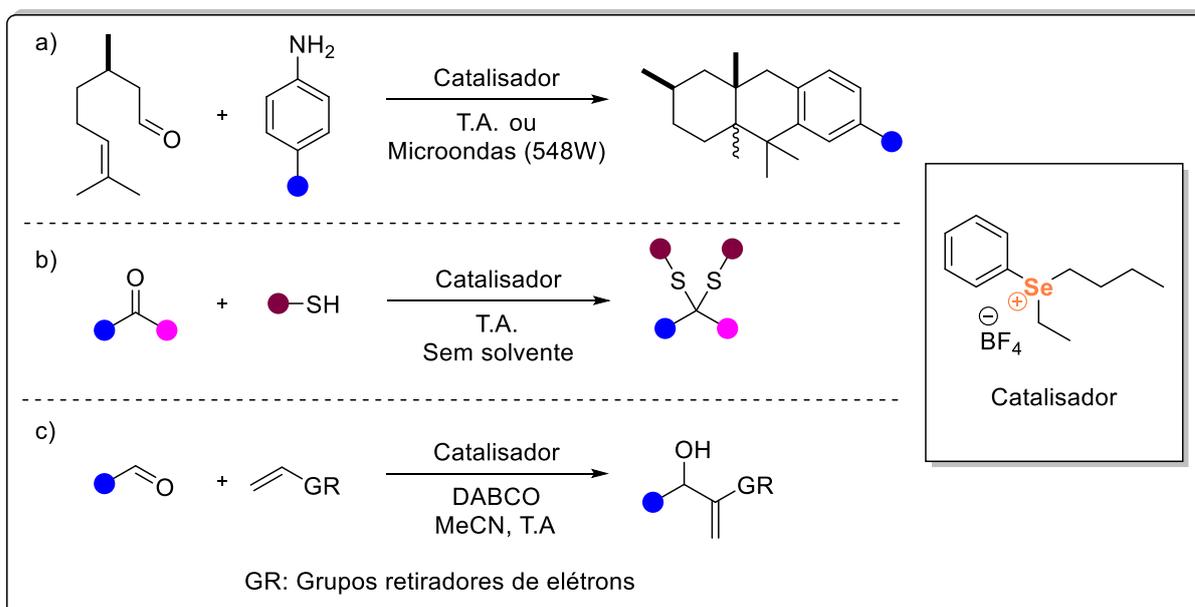
1.1.2.1 Sais de selenênio como organocatalisadores

Os sais de selenênio representam uma ferramenta interessante no campo da organocatálise. A presença de regiões com potenciais eletrostáticos positivos em sua superfície (chamadas " σ hole") permitem a interação com espécies ricas em elétrons. A interação (não covalente) entre o sítio eletrofílico e uma base de Lewis é definida como uma ligação de calcogênio (**Esquema 6**)⁵⁰.



Esquema 6. Formação de ligações de calcogênio

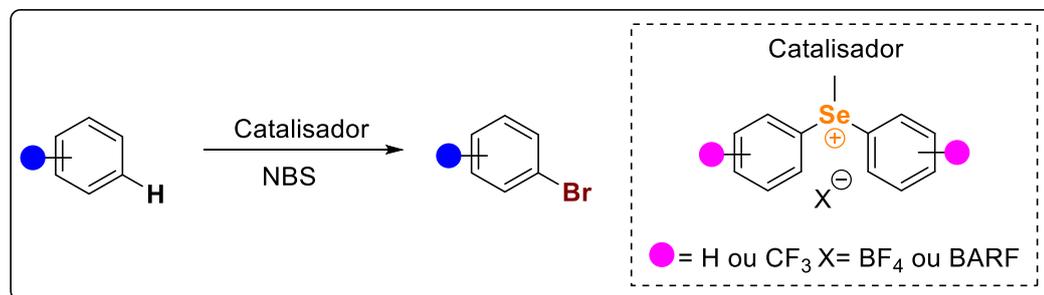
Os primeiros relatos do uso de sais de selenônio como catalisadores foram publicados por Lenardão e colaboradores entre os anos de 2006 e 2008. Eles usaram sal de selenônio para realizar a ciclização hetero-Diels-Alder de aril iminas geradas a partir de anilina e citronelal (**Esquema 7a**)⁵¹, a síntese de ditioacetais (**Esquema 7b**)⁵² e a reação Baylis-Hillman de aldeídos e alcenos deficientes em elétrons (**Esquema 7c**)⁵³.



Esquema 7. Sais de selenônio como catalisadores em reações orgânicas.

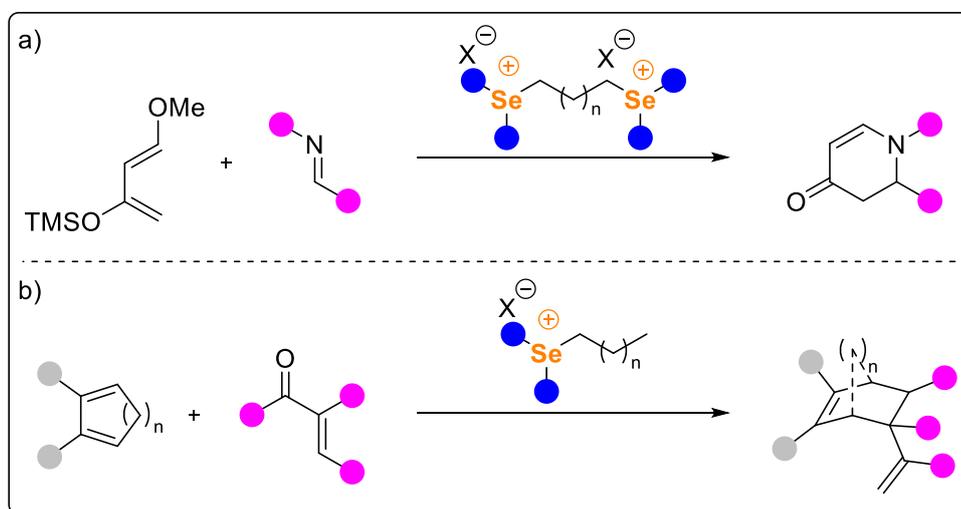
Nestes trabalhos, foram relatados aumentos nas velocidades de reação devido à ativação dos compostos carbonílicos promovida pela acidez de Lewis do sal de selenônio. A ativação de compostos carbonílicos promovida pela acidez de Lewis também foi reportada por Yeung e seus colaboradores em 2018, quando eles

realizaram a bromação de substratos orgânicos com N-bromosuccinimida (NBS) (**Esquema 8**)³⁸.



Esquema 8. Reação de bromação catalisada com sal de selenênio.

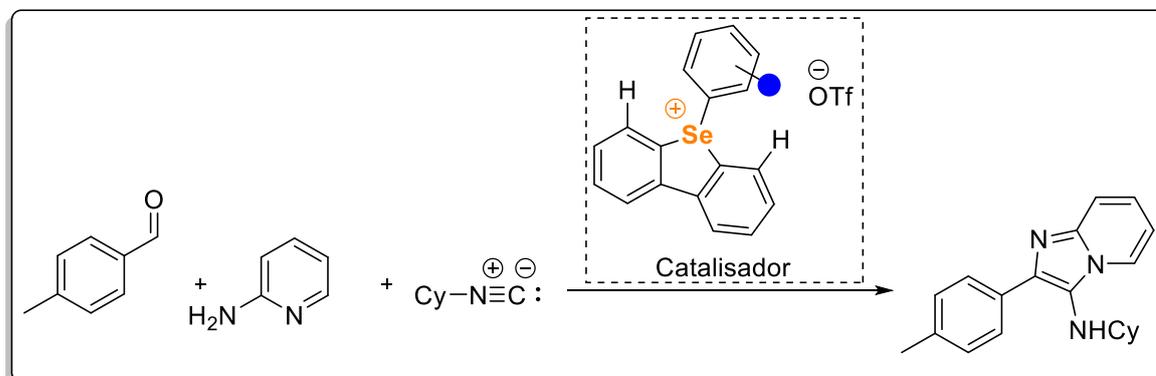
Em 2021, Yeung e colaboradores relataram reações aza-Diels-Alder utilizando um sal de bisselenênio como catalisador (**Esquema 9a**). O trabalho demonstrou que a atividade catalítica do bisselenênio foi superior à do monosselenênio equivalente devido ao sinergismo entre os dois centros catiônicos. Além disso, no mesmo estudo, também foi reportada a utilização de sais de selenênio em reações Diels-Alder (**Esquema 9b**)⁵⁴.



Esquema 9. Sais de bisselenênio e monosselenênio como organocatalisadores.

Recentemente, Bolotin e colaboradores estudaram a capacidade dos sais de selenênio para acelerar cataliticamente a reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé, a qual consiste em uma reação multicomponente entre 4-metilbenzaldeído, 2-aminopiridina e isocianeto de ciclohexila (**Esquema 10**)⁴⁰. Os autores realizaram um

estudo comparativo entre o sal de selenênio e o sal de sulfônio, resultando em melhores resultados para os sais de selenênio.



Esquema 10. Sal de selenênio como catalisador em reações de Groebke– Blackburn–Bienaymé

O uso de sais de selenênio como organocatalisadores tem sido pouco explorados, mas os resultados relatados até o momento demonstram a versatilidade destes sais e podem ser uma inspiração para a realização de novas transformações químicas.

1.1.3 Tiocianatos e selenocianatos orgânicos

Tiocianatos orgânicos são compostos que contêm o grupo funcional tiocianato (-SCN) ligado a um átomo de carbono. Eles são considerados materiais versáteis na transformação de ligações carbono-enxofre⁵⁵, possibilitando a obtenção de diversos produtos como sulfetos⁵⁶, dissulfetos^{57,58}, tioéteres⁵⁹, tiocarbamatos⁶⁰, heterociclos⁶¹, entre outros.

Além disso, os tiocianatos são amplamente encontrados em produtos naturais e compostos com atividade biológica, tais como agentes antitumorais, antimicrobianos e quimiopreventivos^{62–65}. A **Figura 4** apresenta alguns exemplos desses compostos, juntamente com sua respectiva atividade.

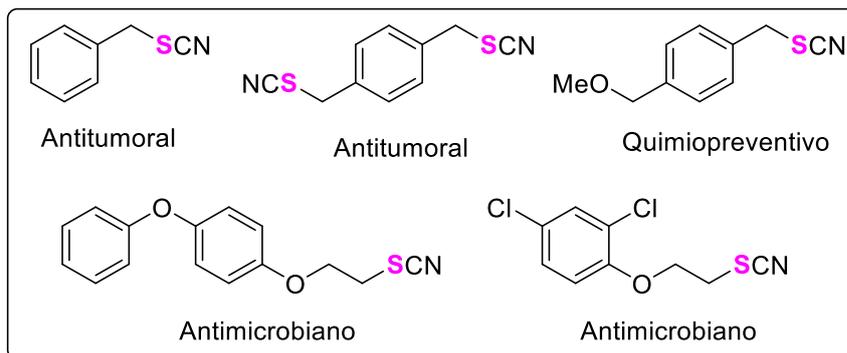


Figura 4. Exemplos de tiocianatos com atividade biológica

Existem duas estratégias principais para a preparação desses compostos: ataque nucleofílico de tiocianatos aniônicos a haletos de alquila ou tosilatos de alquila e ataque nucleofílico a álcoois previamente ativados. Na primeira estratégia, é comum utilizar tiocianato de potássio em suporte sólido⁶⁶, íons tiocianato em presença de agentes de transferência de fase⁶⁷, tiocianato de amônia (NH_4SCN) em polietilenoglicol⁶⁸ e líquidos iônicos específicos⁶⁹, como o tiocianato de 1-butil-3-metilimidazol. Já na segunda abordagem, é necessário realizar a ativação prévia do grupamento hidroxila, para o que são comumente utilizadas fosfinas. Existem vários reagentes para esse fim, por exemplo, o $\text{Ph}_3\text{P}(\text{SCN})_2$ ⁷⁰, Ph_3P /dielil azodicarboxilato/ NH_4SCN ⁷¹ e cloreto cianúrico/ N,N -dimetilformamida/ KSCN ⁷².

Assim como os tiocianatos, os selenocianatos apresentam propriedades sintéticas e biológicas importantes. Na **Figura 5**, são apresentados três exemplos de selenocianatos que demonstraram significativa atividade biológica⁷³. Vale ressaltar que os métodos de preparação desses compostos são semelhantes aos de seus análogos com enxofre.

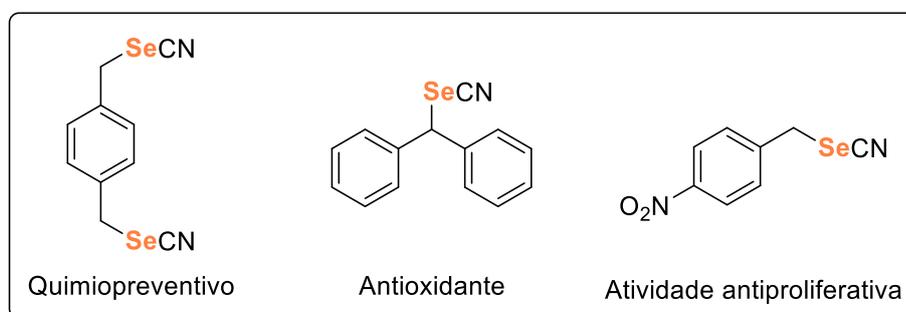


Figura 5. Organosselenocianatos com atividade biológica

Nesse sentido, uma alternativa viável é a utilização de compostos de organoselênio como catalisadores. Tal estratégia busca reduzir o tempo de reação e aumentar a eficiência do processo, apresentando-se como uma abordagem promissora na síntese de tiocianatos e selenocianatos orgânicos.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Desenvolver uma metodologia eficiente para a obtenção de compostos orgânicos alquilados por meio de reações de substituição nucleofílica em sistema de transferência de fase, utilizando organocatalisadores de selênio como agentes transferidores e solventes com baixo impacto ambiental.

1.2.2 Objetivos específicos

1. Planejar um sistema de reação que permita a obtenção de produtos alquilados a partir de reações de substituição nucleofílica em sistemas de transferência de fase.
2. Sintetizar uma série de organocatalisadores de selênio que possam ser utilizados como agentes transferidores de alquila:

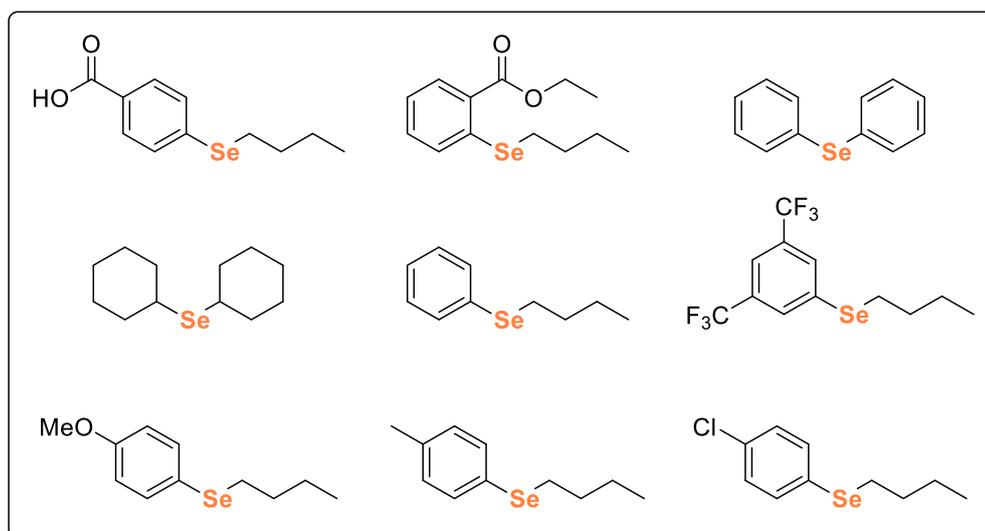


Figura 6. Catalisadores propostos

3. Avaliar os parâmetros reacionais ideais, como por exemplo: temperatura, tempo, solvente, organocatalisador mais eficiente com diferentes fontes de nucleófilo.
4. Aplicar o protocolo estabelecido a um número maior de substratos, envolvendo grupos alquílicos e benzílicos que possuam diferentes demandas eletrônicas.
5. Obter dados que permitam propor o ciclo catalítico envolvido na reação.

1.3 METODOLOGIA

1.3.1 Materiais, reagentes e solventes

Todos os reagentes comerciais foram utilizados como recebidos, os solventes usados foram purificados por meio de métodos já descritos⁷⁴. Líquidos sensíveis à umidade foram transferidos via seringa utilizando-se septos de borracha e guardados sob atmosfera de argônio.

1.3.2 Equipamentos

- Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizados em um espectrômetro Bruker DRX-400 linha ADVANCE. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Utilizaram-se tetrametilsilano (TMS), DMSO e HDO como padrões de referência interna para os espectros de RMN de ^1H e CDCl_3 e DMSO para os espectros de RMN de ^{13}C . As áreas relativas foram obtidas por integração eletrônica e a multiplicidade dos sinais representada por: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), qq (quinteto), ss (sexteto) e m (multiplete).

- Cromatografia Gasosa

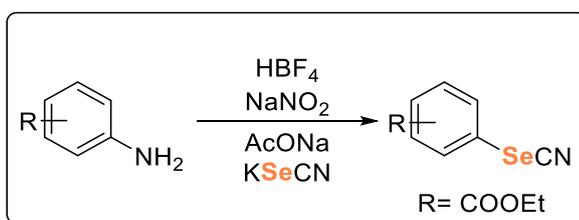
As análises de cromatografia gasosa foram realizadas em um cromatógrafo a gás Shimadzu (GC-2010) com coluna capilar RTx[®]5MS (30m x 0,25mm ID x 0,25 μm); detector FID. O volume de injeção foi de 1 μL . Temperatura inicial da coluna 35 $^\circ\text{C}$ (3 min), com aquecimento de 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$ até 320 $^\circ\text{C}$ (3 min); tempo total de análise de 19,92 min.; temperatura do injetor e detector 320 $^\circ\text{C}$; gás de arraste H_2 (fluxo de 3 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$).

1.3.3 Preparação dos catalisadores

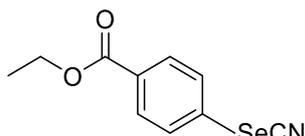
- Preparação do KSeCN⁷⁵

Em um balão monotubulado adicionou-se KCN (30 mmol, 2,01 g) e selênio elementar (33 mmol, 2,61 g). Aqueceu-se até a mistura fundir (~130 °C) e manteve-se o sistema a essa temperatura e sob agitação durante 2 horas. Deixou-se esfriar até temperatura ambiente e adicionou-se etanol seco (20 mL), agitou-se novamente até o produto solubilizar e filtrou-se para remover o excesso de KCN e selênio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi seco na bomba de vácuo. Obteve-se um sólido branco. Rendimento 90%. O produto foi utilizado nas seguintes etapas sem caracterização.

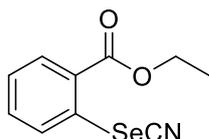
- Preparação dos fenil selenocianatos⁷⁶



Em um balão monotubulado envolvido em papel alumínio, adicionou-se a anilina desejada (10 mmol) e HBF₄ (48%, 4 mL) e agitou-se durante 5 minutos à temperatura ambiente. Colocou-se o balão em banho de água/gelo a 0°C e adicionou-se gota a gota 5 mL de solução aquosa gelada de NaNO₂ (11 mmol, 0,76 g, a adição foi realizada em um período de 2 horas, durante esse período foi necessário manter a solução em banho de água/gelo), em seguida, manteve-se a agitação durante 30 minutos e adicionou-se solução saturada de AcONa até atingir pH=6. Adicionou-se 5 mL de solução aquosa de KSeCN (10 mmol, 1,44 g), gota a gota. Agitou-se a mistura resultante durante 4 horas a temperatura ambiente. Após esse tempo, a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 15 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e finalmente evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto através de coluna cromatográfica, eluindo-se a amostra em hexano/AcOEt 9:1.

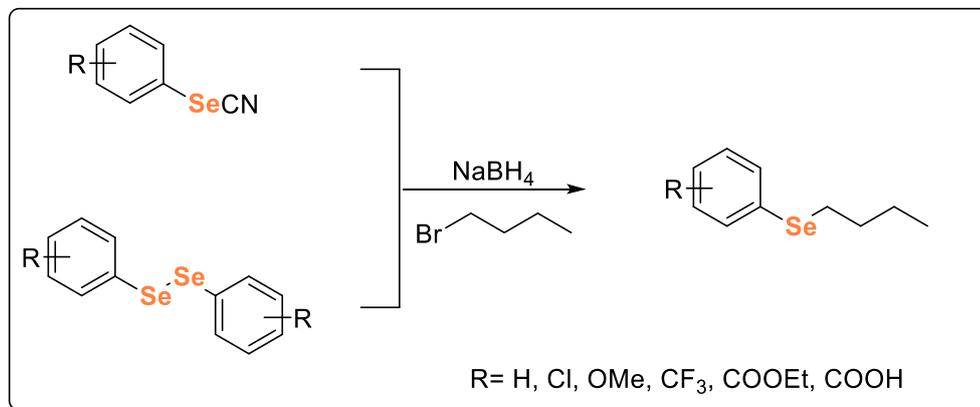


Sólido amarelo⁷⁶. Ponto de fusão: 111,5-113,0 °C (lit.=112,0-114,0°C). Rendimento: 84%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 8,06 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H); 7,67 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H); 4,40 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H); 1,41 (t, *J*=7,1 Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ=165,6; 131,7; 131,4; 128,1; 100,6; 61,7; 14,5.



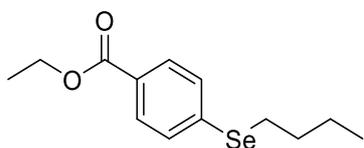
Sólido amarelo⁷⁶. Ponto de fusão: 121,5-123,0 °C (lit.=122,0-124,0°C). Rendimento: 84% ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 8,15-8,12 (m, 1H); 8,06 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H); 7,63-7,59 (m, 1H); 7,46-7,42 (m, 1H); 4,41 (q, *J*= 7,2 Hz, 2H); 1,44 (t, *J*=7,1 Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ=168,1; 134,8; 131,6; 131,4; 130,2; 127,8; 126,7; 106,1; 62,9, 14,4.

- Preparação dos fenil selênio butil⁷⁶

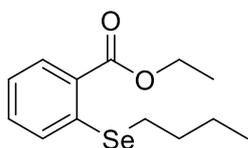


Em um balão bitubulado adicionou-se fenil selenocianato ou disseleneto desejado (5 mmol) e THF (15 mL), agitou-se à temperatura ambiente durante 5 minutos sob atmosfera de argônio e adicionou-se NaBH₄ (20 mmol, 0,77 g) e etanol (3 mL), deixou-se reagindo até a solução ficar incolor, à qual adicionou-se 1-bromobutano (6 mmol, 648 μL) solubilizado em 5 mL de THF, a mistura foi mantida sob refluxo durante 15 horas. Após esse tempo, extraiu-se com AcOEt (3 x 15 mL) e lavou-se com H₂O (1 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e finalmente evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-

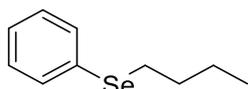
se o produto através de coluna cromatográfica, eluindo-se a amostra em hexano ou hexano/AcOEt.



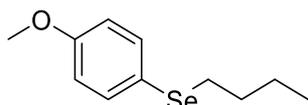
Óleo incolor⁴¹. Purificação por coluna cromatográfica com hexano/AcOEt 95:5. Rendimento: 68%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,89 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H); 7,46 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H); 4,36 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H); 2,98 (t, *J*=7,4 Hz, 2H); 1,72 (q, *J*= 7,3 Hz, 2H); 1,49-1,42 (m, 2H); 1,38 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H); 0,92 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ=166,6; 138,6; 130,4; 130,0; 128,2; 61,1; 32,1; 26,9; 23,2; 14,5; 13,7.



Líquido incolor⁴¹. Purificação por coluna cromatográfica com hexano/AcOEt 95:5. Rendimento: 63%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ= 8,03-8,01 (m, 1H); 7,42-7,36 (m, 2H); 7,20-7,16 (m, 1H); 4,38 (q, *J*= 7,2 Hz, 2H); 2,87 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H); 1,75 (qq, *J*= 7,5 Hz, 2H); 1,50 (ss, *J*= 7,5 Hz, 2H); 1,39 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H); 0,95 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ=166,9; 138,3; 132,5; 131,7; 128,9; 127,9; 124,4; 61,3; 30,9; 25,1; 23,5; 14,5; 13,8.

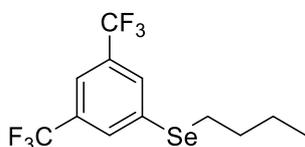


Óleo levemente amarelo⁷⁷. Purificação por coluna cromatográfica com hexano. Rendimento: 46%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,49-7,48 (m, 2H); 7,27-7,21 (m, 2H); 2,91 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H); 1,69 (qq, *J*= 7,4 Hz, 2H); 1,42 (ss, *J*= 7,4 Hz, 2H); 0,90 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ=132,5; 130,9; 129,1; 126,7; 32,4; 27,7; 23,1; 13,7.

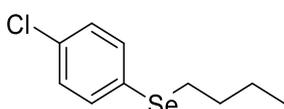


Óleo levemente amarelo⁷⁸. Purificação por coluna cromatográfica com hexano/AcOEt 9:1. Rendimento: 54%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,45 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H); 6,79 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H); 3,77 (s, 3H); 2,81 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H);

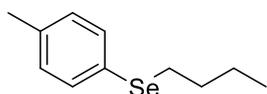
1,63 (qq, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,39 (ss, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 159,3$; 135,6; 120,4; 114,8; 55,4; 32,5; 28,9; 22,9; 13,7.



Óleo levemente amarelo. Purificação por coluna cromatográfica com hexano. Rendimento: 65%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7,85$ (s, 2H); 7,69 (s, 2H); 3,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,73 (qq, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,46 (ss, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 134,5$; 132,2 (q, $J = 32,8$); 131,3 (d, $J = 3,07$); 123,3 (q, $J = 271,3$); 120,3 (qq, $J = 3,75$); 31,9; 28,0; 23,1; 13,6.

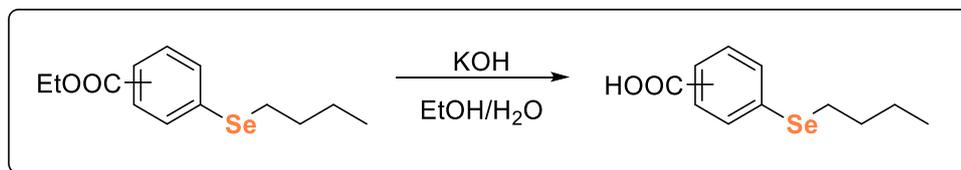


Óleo amarelo⁷⁷. Produto obtido puro. Rendimento: 93%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7,39$ (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 2,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,66 (qq, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,41 (ss, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 133,9$; 132,9; 129,3; 129,0; 32,3; 28,2; 23,1; 13,7.



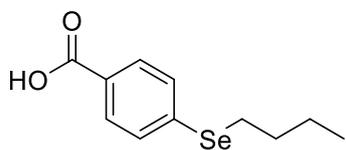
Óleo incolor⁷⁷. Produto obtido puro. Rendimento: 66%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7,38$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 2,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,30 (s, 3H); 1,66 (qq, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,41 (ss, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 136,8$; 133,1; 129,9; 126,9; 32,5; 28,1; 23,1; 21,2; 13,7.

- Preparação do ácido butil selenil benzóico



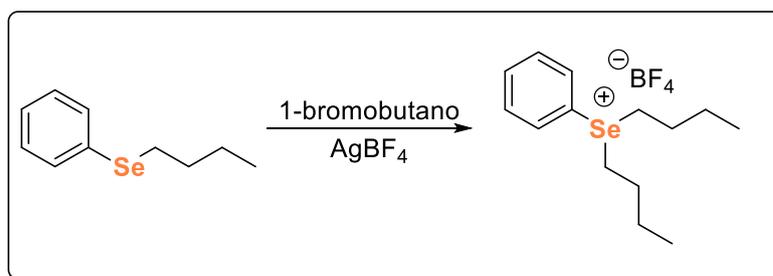
Em um balão monotubulado adicionou-se o (butilselenil)benzoato de etila (2 mmol) e $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:2, 10 mL). Adicionou-se KOH (4 mmol) e agitou-se durante 18 horas à 50°C . Após esse tempo, esfriou-se a solução a 0°C e acidificou-se com HCl

concentrado até atingir pH=1 e manteve-se sob agitação durante 1 hora. Finalmente, filtrou-se o produto e purificou-se por recristalização.

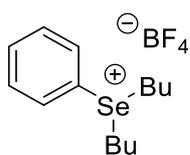


Sólido branco⁴¹. Ponto de fusão: 99,6-100,7 °C (lit.=99,7-100,9°C). Rendimento: 70%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,96 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H); 7,49 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H); 3,02 (t, *J*= 7,6 Hz, 2H); 1,75 (qq, *J*= 7,6 Hz, 2H); 1,46 (ss, *J*= 7,6 Hz, 2H); 0,94 (t, *J*= 7,6 Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 140,5; 130,7; 130,2; 126,9; 32,1; 26,9; 23,2; 13,7.

- Preparação do sal de selenônio⁵¹



Em um balão monotubulado, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o substrato (5 mmol) e 1-bromobutano (15 mmol, 1,6 mL). Agitou-se até homogeneizar e adicionou-se AgBF₄ (5,5 mmol, 1,07 g). Agitou-se durante 6 horas a temperatura ambiente e no escuro. Após esse tempo, adicionou-se DCM (3 mL) e agitou-se durante 5 minutos, filtrou-se sobre celite. Adicionou-se carvão ativado e filtrou-se novamente. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e adicionou-se éter etílico (3 mL), agitou-se durante 5 minutos e decantou-se o solvente. Esse processo foi realizado num total de três vezes. Finalmente, secou-se a amostra na bomba de vácuo. O produto foi obtido puro.



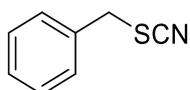
Óleo incolor viscoso⁵¹. Rendimento: 47%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,88-7,86 (m, 2H); 7,74-7,67 (m, 3H); 3,86-3,79 (m, 2H); 3,73-3,66 (m, 2H); 1,79-1,59 (m, 4H); 1,49-1,42 (m, 4H); 0,89 (t, *J*= 7,3 Hz, 6H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz)

$\delta = 133,8; 131,7; 131,4; 122,2; 43,1; 27,5; 22,4; 13,44$. ^{77}Se RMN (CDCl_3 , 76 MHz) $\delta = 399,6$.

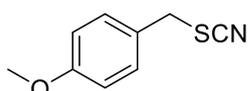
1.3.4 Preparação dos tiocianatos e selenocianatos orgânicos

- Procedimento 1: reação não catalisada

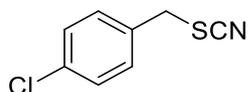
Em um frasco de reação cilíndrico, fundo plano de 10 mL, adicionou-se a espécie nucleofílica (0,6 mmol) e EtOH (2 mL), agitou-se até o sal solubilizar (~ 20 min) e adicionou-se o brometo benzílico (0,5 mmol). Agitou-se à temperatura ambiente durante 4 horas. Após esse tempo, extraiu-se com AcOEt (3 x 10 mL), lavou-se com H_2O (3 x 10 mL) e NaCl sat. (1 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e finalmente evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Obtiveram-se todos os produtos puros.



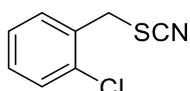
Sólido levemente amarelo⁷⁹. Rendimento: 83%. Ponto de fusão: 39,0-40,0 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7,39-7,32$ (m, 5H); 4,12 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 134,5; 129,2; 129,1; 128,9; 112,1; 38,4$.



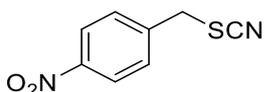
Óleo amarelo⁷⁹. Rendimento: 47%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7,28-7,25$ (m, 2H); 6,90-6,88 (m, 2H); 4,12 (s, 2H); 3,79 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 160,1; 130,4; 126,4; 114,6; 112,3; 55,4; 38,3$.



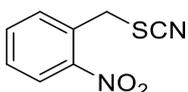
Óleo amarelo⁷⁹. Rendimento: 79%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7,36-7,34$ (m, 2H); 7,29-7,27 (m, 2H); 4,09 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 130,0; 131,1; 130,4; 129,4; 111,8; 37,6$.



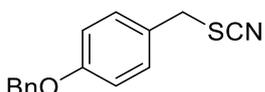
Óleo amarelo⁷⁹. Rendimento: 65%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7,44-7,39$ (m, 2H); 7,34-7,27 (m, 2H), 4,23 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta = 134,3; 132,4; 131,3; 130,6; 130,2; 127,6; 36,3$.



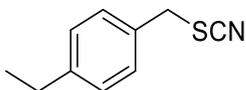
Sólido amarelo. Rendimento: 81%. Ponto de fusão: 82,2-84,4 °C (lit.=85,0-86,0°C). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 4,23 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 148,1; 141,9; 130,1; 124,4; 11,2; 36,9.



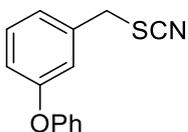
Sólido amarelo. Rendimento: 49%. Ponto de fusão: 67,0-68,0 °C (lit.=69,0-71,0°C). Rendimento 49 %. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 8,24-8,22 (m, 1H); 7,74-7,70 (m, 1H); 7,63-7,58 (m, 1H); 7,56-7,54 (m, 1H); 4,46 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 147,1; 134,7; 132,6; 131,2; 130,5; 126,3; 112,2; 36,7.



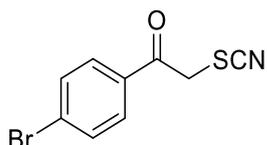
Sólido branco. Rendimento: 74%. Ponto de fusão: 115,0-116,5 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,43-7,25 (m, 7H); 6,97-6,95 (m, 2H); 5,04 (s, 2H); 4,1 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 159,4; 136,7; 130,5; 128,8; 128,3; 127,6; 126,7; 115,6; 112,4; 70,2; 38,4.



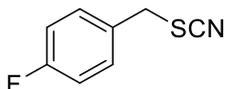
Óleo amarelo. Rendimento: 81%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 4,11 (s, 2H); 2,64 (q, J = 7,6 Hz, 2H); 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 145,2; 131,6; 129,1; 128,7; 112,3; 38,4; 28,7; 15,5.



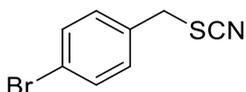
Óleo amarelo. Rendimento: 69%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,36-7,29 (m, 3H); 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,03-7,01 (m, 2H); 6,98-6,97 (m, 2H); 4,06 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 158,1; 156,6; 136,3; 130,6; 130,0; 123,9; 123,7; 119,4; 119,1; 118,9; 111,9; 38,0.



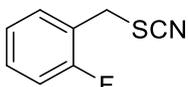
Sólido branco⁸⁰. Rendimento: 82%. Ponto de fusão: 145,5-146,6 °C (lit.=148,8-149,2°C). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,80 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 7,68 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 4,69 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 190,1; 132,9; 132,8; 130,5; 130,0; 111,7; 42,8.



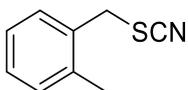
Óleo amarelo⁸¹. Rendimento: 35%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,36-7,32 (m, 2H); 7,09-7,05 (m, 2H); 4,12 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 163,0 (d, *J*= 246,9 Hz); 130,9 (d, *J*= 8,57 Hz); 130,4 (d, *J*= 3,4 Hz); 116,3 (d, *J*= 21,93 Hz); 119,9; 37,7.



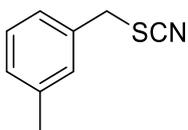
Óleo incolor⁷⁹. Rendimento: 93%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,49 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H); 7,22 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H); 4,07 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 133,6; 132,4; 130,7; 123,1; 111,7; 37,6.



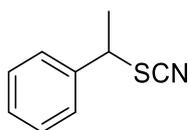
Óleo amarelo⁶⁷. Rendimento: 61%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,39-7,33 (m, 2H); 7,19-7,09 (m, 2H); 4,19 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 160,9 (d, *J*= 247,7); 131,2; 131,1 (d, *J*= 3,06); 124,9 (d, *J*= 3,7); 122,1 (d, *J*= 14,5); 116,1 (d, *J*= 20,7); 111,8; 31,8 (d, *J*= 3,5).



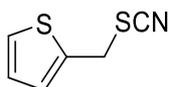
Óleo amarelo⁷⁹. Rendimento: 88%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,27-7,18 (m, 4H); 4,19 (m, 2H); 2,39 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 136,9; 132,2; 131,1; 130,4; 129,4; 126,8; 112,1; 36,7; 19,2.



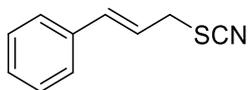
Óleo amarelo⁷⁹. Rendimento: 71%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,27-7,22 (m, 1H); 7,16-7,13 (m, 3H); 4,09 (m, 2H); 2,35 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 138,9; 134,3; 129,8; 129,7; 129,1; 126,1; 112,2; 38,4; 21,4.



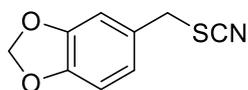
Óleo amarelo⁷⁹. Rendimento: 36%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,39-7,32 (m, 5H); 4,60 (q, *J*= 7,0 Hz, 1H); 1,87 (d, *J*= 7,0 Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 139,2; 129,3; 129,2; 127,3; 111,9; 48,7; 22,2.



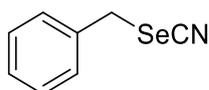
Óleo amarelo⁷⁹. Rendimento: 60%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ=7,33-7,31 (m, 1H); 7,12-7,11 (m, 1H); 6,99-6,96 (m, 1H); 4,39 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 136,2; 128,8; 127,5; 127,4; 111,8; 33,3.



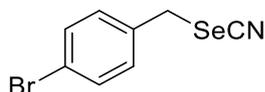
Sólido cristalino incolor⁷⁹. Rendimento: 73%. Ponto de fusão: 67,0-67,5 °C. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,39 (d, *J*= 7,0 Hz, 2H); 7,36-7,26 (m, 3H); 6,67 (d, *J*= 15,6 Hz, 1H); 6,27-6,19 (m, 1H); 3,73-3,71 (m, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 136,5; 135,6; 128,8; 128,7; 126,9; 121,4; 112,0; 37,1.



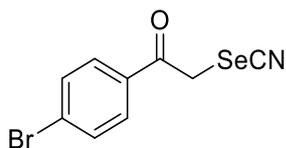
Óleo incolor. Rendimento: 78%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 6,83-6,77 (m, 3H); 5,97 (s, 2H); 4,09 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 148,3; 127,9; 123,0; 112,2; 109,2; 108,7; 101,6; 38,8.



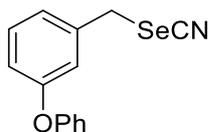
Sólido branco⁷⁹. Rendimento: 75%. Ponto de fusão: 67,5-69,0 °C (lit.=71,0-73,0°C). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,37-7,35 (m, 5H); 4,30 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 135,6; 129,3; 129,2; 128,9; 102,0; 32,9.



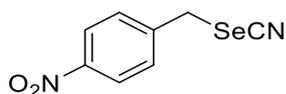
Sólido amarelo⁸². Rendimento: 80%. Ponto de fusão: 63,8-64,0 °C (lit.=64,0-65,0°C). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,50 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H); 7,24 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H); 4,23 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 134,8; 132,5; 130,8; 101,6; 32,1.



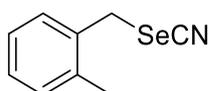
Sólido amarelo⁸³. Rendimento: 78%. Ponto de fusão: 138,4-138,6 °C (lit.=144,0-145,0°C). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,82 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 7,68 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 4,86 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 192,4; 132,8; 132,7; 130,7; 130,3; 101,7; 38,1.



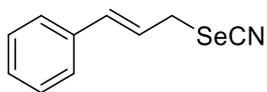
Sólido amarelo. Rendimento: 83%. Ponto de fusão: 48,5-49,0 °C. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,35-7,27 (m, 3H); 7,12 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H); 7,06 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H); 7,03-7,00 (m, 2H); 6,97-6,92 (m, 2H); 4,17 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 157,91; 156,6; 137,5; 130,5; 129,9; 123,9; 123,7; 119,3; 118,9; 118,8; 101,8; 32,4.



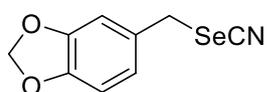
Sólido amarelo. Rendimento: 86%. Ponto de fusão: 112,9-113,14 °C (lit.=122,0-124,0°C). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 8,24 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 7,55 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 4,31 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 148,0; 143,4; 130,1; 124,5; 100,9; 31,1.



Sólido amarelo⁸⁴. Rendimento: 71%. Ponto de fusão: 46,5-47,0 °C. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,28-7,17 (m, 4H); 4,34 (s, 2H); 2,39 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 136,9; 133,1; 131,2; 130,3; 129,3; 126,9; 101,9; 31,4; 19,3.



Sólido branco cristalino⁸⁴. Rendimento: 85%. Ponto de fusão: 88,2-88,9 °C. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,39 (d, *J*= 7,1 Hz, 2H); 7,35-7,25 (m, 3H); 6,65 (d, *J*= 15,6 Hz, 1H); 6,39-6,31 (m, 1H); 3,87 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 136,1; 135,7; 128,9; 128,7; 126,9; 122,7; 101,8; 32,1.

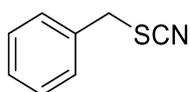


Sólido amarelo⁸⁵. Rendimento: 69%. Ponto de fusão: 70,0-71,5 °C. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 6,82-6,81 (m, 2H); 6,77-6,75 (m, 1H); 5,96 (s, 2H); 4,23

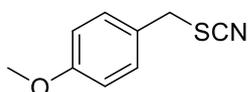
(s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 148,2; 148,1; 129,1; 122,9; 109,2; 108,7; 102,2; 101,5; 33,4.

- Procedimento 2: reação catalisada

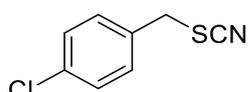
Em um tubo de ensaio de 5 mL, adicionou-se o catalisador (10 mol%), carbonato de dimetila (100 μL) e o substrato benzílico (0,5 mmol), agitou-se até homogeneizar a mistura e adicionou-se uma solução de nucleófilo (1 mmol) solubilizado em H_2O (2 mL). Agitou-se à temperatura ambiente durante 10 minutos. Após esse tempo, extraiu-se com AcOEt (3 x 10 mL), lavou-se com H_2O (3 x 10 mL) e NaCl sat. (1 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e finalmente evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto através de filtração em coluna cromatográfica, eluindo-se a amostra em hexano/AcOEt.



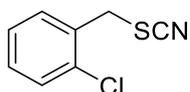
Sólido branco cristalino⁷⁹. Rendimento: 86%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



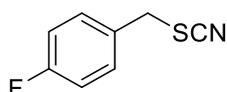
Óleo amarelo⁷⁹. Rendimento: 92%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



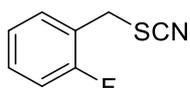
Óleo amarelo⁷⁹. Rendimento: 86%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



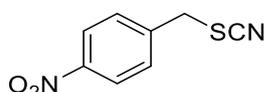
Óleo amarelo⁷⁹. Rendimento: 86%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



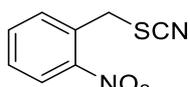
Óleo incolor⁸¹. Rendimento: 84%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



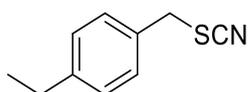
Óleo incolor. Rendimento: 61%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



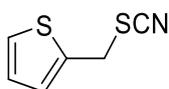
Sólido amarelo⁹⁰. Rendimento: 76%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



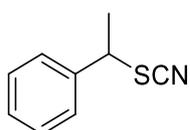
Sólido amarelo⁵⁵. Rendimento: 68%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



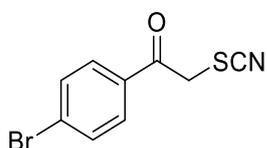
Óleo amarelo. Rendimento: 87%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



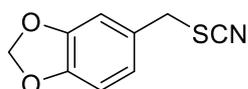
Óleo amarelo. Rendimento: 64%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



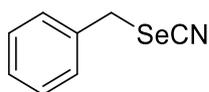
Óleo incolor. Rendimento: 37%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



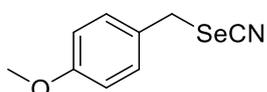
Sólido branco cristalino. Rendimento: 60%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



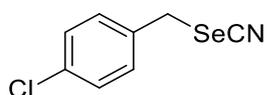
Óleo incolor. Rendimento: 75%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



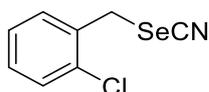
Sólido branco cristalino⁷⁹. Rendimento: 94%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



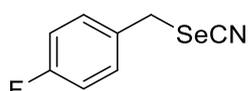
Sólido amarelo⁸⁶. Rendimento: 80%. Ponto de fusão: 53,5-55,0 °C (lit.=52,0-54,0°C). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,29-7,26 (m, 2H); 6,89-6,85 (m, 2H); 4,27 (s, 2H); 3,79 (m, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 159,9; 130,4; 127,4; 114,6; 102,4; 55,4; 32,9.



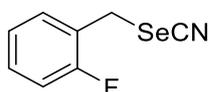
Sólido amarelo⁸⁷. Rendimento: 97%. Ponto de fusão: 55,0-55,5 °C (lit.=56,0-58,0°C). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,35-7,28 (m, 4H); 4,23 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 134,8; 134,3; 130,5; 129,5; 101,7; 31,9.



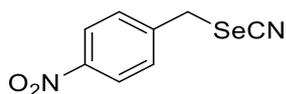
Óleo amarelo⁸⁴. Rendimento: 87%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,42-7,37 (m, 2H); 7,29-7,25 (m, 2H); 4,31 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 134,1; 133,8; 130,9; 130,3; 130,1; 127,5; 101,8; 30,6.



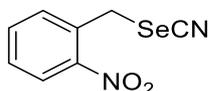
Sólido branco⁸⁸. Rendimento: 74% Ponto de fusão: 62,4-62,5 °C (lit.=64,0-65,0°C). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,36-7,32 (m, 2H); 7,07-7,03 (m, 2H); 4,26 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 162,8 (d, J= 246,8); 131,6 (d, J= 3,2); 130,9 (d, J= 8,5); 116,2 (d, J= 21,6); 101,9; 32,0.



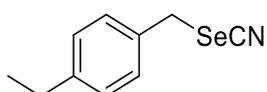
Sólido branco⁸⁹. Rendimento: 82%. Ponto de fusão: 60,5-61,5 °C (lit.=65,0-66,0°C). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,38-7,26 (m, 2H); 7,17-7,07 (m, 2H); 4,26 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 160,8 (d, J=247,8 Hz); 131,0 (d, J= 3,1 Hz); 130,8 (d, J= 8,5 Hz); 124,8 (d, J= 3,8 Hz); 127,4 (d, J= 14,3 Hz); 115,9 (d, J= 20,6 Hz); 101,7; 25,6 (d, J= 3,6 Hz).



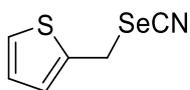
Sólido amarelo⁸⁷. Rendimento: 52%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



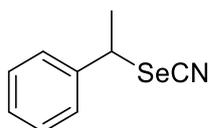
Sólido amarelo⁸⁴. Rendimento: 82%. Ponto de fusão: 74,0-74,5 °C (lit.=72,0-74,0°C). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 8,23-8,19 (m, 1H); 7,73-7,69 (m, 1H); 7,59-7,54 (m, 2H); 4,46 (s, 2H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 146,6; 134,9; 133,3; 132,1; 130,1; 126,2; 102,8; 30,7.



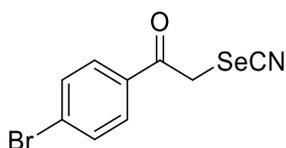
Óleo amarelo. Rendimento: 69%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.65 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 145.1, 132.6, 129.2, 128.8, 102.3, 33.0, 28.7, 15.5.



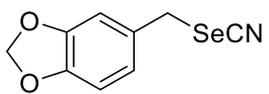
Sólido amarelo. Rendimento: 72%. Ponto de fusão: 53,0-55,0 °C. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,30- 7,29 (m, 1H); 7,12- 7,11 (m, 1H); 6,97- 6,95 (m, 1H); 4,54 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 137,6; 128,7; 127,6; 127,2; 102,1; 27,0.



Óleo amarelo⁸⁷. Rendimento: 41%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7.38–7.30 (m, 5H), 4.90 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 139.6, 129.2, 128.9, 127.2, 102.7, 45.7, 22.9.



Sólido branco cristalino. Rendimento: 70%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.



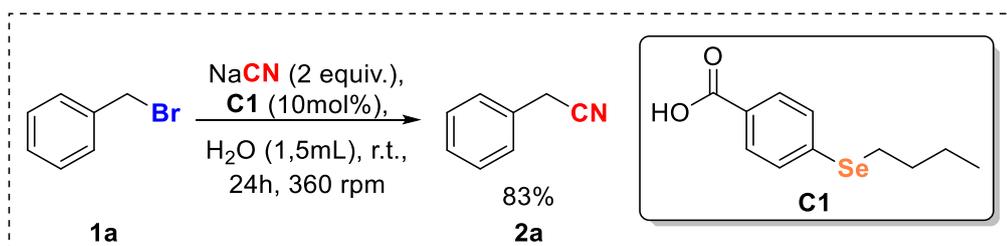
Sólido amarelo. Rendimento: 81%. Todos os resultados experimentais conforme descrito anteriormente.

1.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção são apresentados todos os resultados obtidos no Capítulo I é realizada uma discussão detalhada de cada etapa. Esta seção está dividida em 3 partes. A primeira mostra uma tentativa de formação de ligações carbono-oxigênio por meio de reações de transferência de alquila utilizando organocatalisadores de selênio. A segunda e a terceira mostram duas estratégias para a obtenção de tiocianatos e selenocianatos envolvendo reação catalisada e não catalisada em sistemas de transferência de fase com sais de selênio.

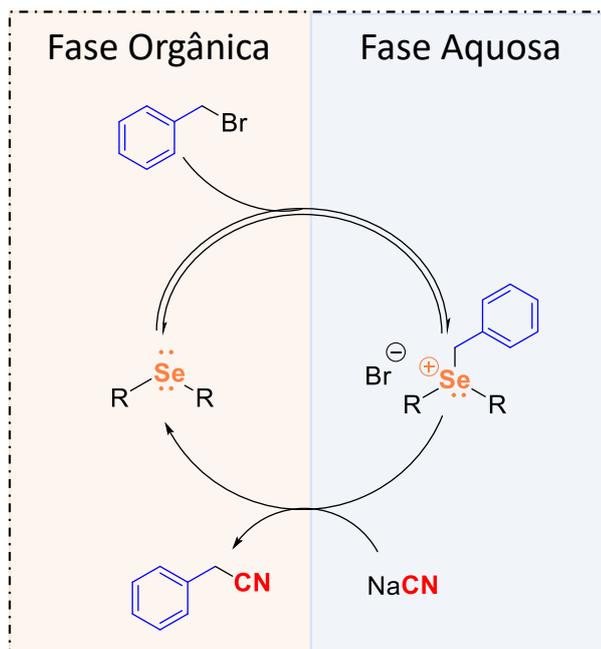
1.4.1 Reações de alquilação em sistemas de transferência de fase, utilizando catalisadores de selênio.

Em 2022 foi publicado um trabalho do Grupo de Síntese e Catalise Orgânica (GSCO), também responsável por este estudo, que descreveu a alquilação de nitrilas em um sistema de transferência de fase, utilizando **C1**, um composto organoselênio, como catalisador (**Esquema 11**)⁴¹. A reação foi otimizada utilizando brometo de benzila como substrato modelo, NaCN como nucleófilo e água como solvente.



Esquema 11. Reação para obtenção de nitrilas

No **Esquema 12**, é possível observar o ciclo catalítico proposto para essa reação. Neste caso, o catalisador (base de Lewis), ataca o brometo de benzila, formando um sal de selênio, que é encarregado de transferir o grupo alquila para a fase aquosa. Uma vez na fase aquosa, o carbono adjacente ao selênio é susceptível a um ataque nucleofílico por parte do NaCN. Desta forma, o produto é formado e o catalisador é regenerado para começar um novo ciclo.



Esquema 12. Ciclo catalítico proposto na reação de alquilação de nitrilas

Esse projeto foi uma grande descoberta, pois, até então, reações desta natureza eram realizadas com quantidades estequiométricas de sal de calcogenônio gerando assim grandes quantidades de resíduos. Os resultados encorajaram o grupo de pesquisa a ampliar os conhecimentos em relação a esse tipo de sistema reacional. Até o momento do trabalho citado, o único nucleófilo testado havia sido o cianeto, porém, dados os resultados satisfatórios, explorar alternativas diferentes se mostrou proeminente.

Para começar, foi escolhido como nova espécie nucleofílica, o acetato de sódio (AcONa), devido a sua baixa nucleofilicidade, sua alta solubilidade em água e a importância da formação de ligações carbono-oxigênio na química orgânica. O brometo de benzila **1a** foi mantido como substrato modelo e foi utilizada água como solvente.

Todos os resultados referentes às reações envolvendo acetato de sódio como nucleófilo foram analisados por cromatografia a gás, comparando-se amostras do material de partida e do produto previamente sintetizado, junto a um padrão interno para referência (dodecano) (**Figura 7**). Para os cálculos de rendimento e de conversão do material de partida, foi necessário utilizar a regressão linear da curva de calibração do produto e do material de partida, respectivamente. Esperava-se a diminuição do

pico correspondente ao material de partida, que representaria o seu consumo, determinado pela conversão e a formação de novos picos, que representariam a formação de produtos (pico com mesmo tempo de retenção ao padrão do produto), determinado pelo rendimento.

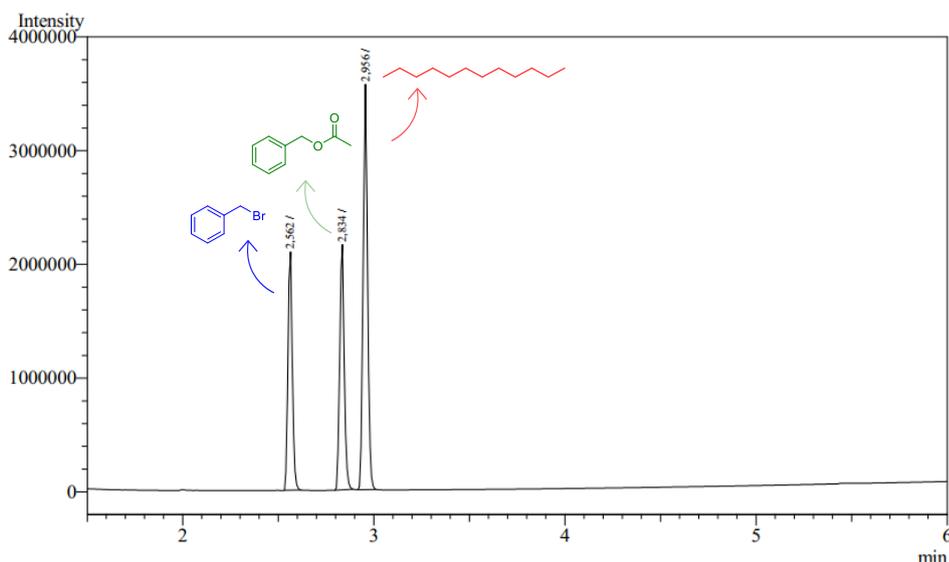


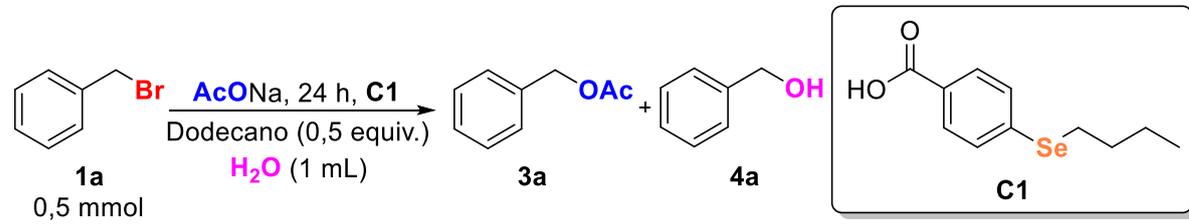
Figura 7. Cromatograma dos padrões da reação.

Tendo precedentes de uma reação otimizada para a formação de nitrilas, partiu-se do princípio de utilizar as mesmas condições reacionais. Tais condições consistiam em 2 equivalentes do AcONa, 20 mol% de **C1** sintetizado seguindo metodologias descritas na literatura⁴¹ e 1 mL de H₂O como solvente (**Tabela 1, Experimento 1**). Como resultado dessa primeira experiência, após 24h de reação à temperatura ambiente, foi obtido 5% de rendimento. Desta forma, foi necessário otimizar novamente a reação, visto a estabelecer novas condições reacionais que sejam mais eficientes. Para essa nova otimização, com o intuito de consumir menor quantidade de catalisador a quantidade dele foi diminuída para 10 mol%.

Inicialmente, associou-se o baixo rendimento à baixa nucleofilicidade do AcONa. Assim, para que a reação acontecesse, seria necessário aumentar a energia do sistema. Para isso, a temperatura foi aumentada para 40 °C (**Tabela 1, Experimento 2**) e 60 °C (**Tabela 1, Experimento 3**). Foi observado um aumento do rendimento para 16% e 27%, respectivamente e uma conversão de 65% quando a

temperatura da reação era 40 °C e de 100% quando a temperatura era 60 °C, o que indica a formação de produtos secundários.

Tabela 1. Otimização da reação



Experimento	AcONa (equiv.)	C5 (mol%)	T (° C)	Conversão (%)	Rendimento (%) ^a
1	2	20	T.A.	45	5
2	2	10	40	65	16
3	2	10	60	100	27
4	4	10	T.A.	48	10
5 ^b	-	-	60	-	-

^aRendimento determinado por CG. ^b45% de rendimento isolado de álcool benzílico

Para identificar os subprodutos que estavam sendo formados e que não poderiam ser identificados por cromatografia a gás, foi realizado novamente o **Experimento 3** da **Tabela 1** sem a presença do padrão interno. Os produtos obtidos foram isolados e caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C. Com isso, foi possível identificar como único produto da reação o álcool benzílico **4a**.

Uma vez identificado o produto lateral e supondo que **4a** estava sendo formado por baixa concentração de nucleófilo, a quantidade de AcONa foi aumentada para 4 equivalentes (**Tabela 1, Experimento 4**), porém, o resultado não mostrou diferenças significativas com relação aos experimentos anteriores. Também se presumiu que a formação de **4a** poderia estar acontecendo devido à uma reação de hidrólise do produto, mas essa hipótese foi descartada quando um experimento controle, colocando o **3a** em água nas condições reacionais não evidenciou formação de **4a**. Também foi realizada uma reação controle sem adição de catalisador e do nucleófilo (**Tabela 1, Experimento 5**). Como resultado foi obtido 45% de rendimento do álcool benzílico, o que sugeriu que uma reação de substituição nucleofílica do solvente estava acontecendo.

Para suprimir a formação de **4a**, foi necessário mudar o solvente. O AcOH foi escolhido como substituto da água, pois também é um solvente polar e que se adapta as condições de solubilidade dos reagentes na reação, além de que formaria o produto desejado, mesmo que este formasse o produto de forma preferencial ao nucleófilo adicionado. Desta maneira, a melhor condição reacional obtida (**Tabela 1, Experimento 3**) foi repetida, mas desta vez com o novo solvente (**Tabela 2, Experimento 1**). Infelizmente, só 15% de rendimento foi obtido. Ante a baixa eficiência de **C1** para realizar a transferência de grupos alquilas, outros catalisadores foram testados. Na **Tabela 2**, são mostrados os resultados dessas experiências.

Foi considerado avaliar se o grupo ácido de **C1** poderia estar interferindo no resultado da reação. Por isso, utilizou-se o **C2**, em que o grupo ácido é substituído por um éster. Nesse experimento, 23% de rendimento foi obtido (**Tabela 2, Experimento 2**). No decorrer dos **Experimentos 1 e 2** da **Tabela 2**, foi possível observar que tanto o catalisador **C1** quanto o **C2**, mostravam ser parcialmente solúveis no meio reacional, o que poderia explicar a pouca eficiência como agente transferidor e, assim, os baixos rendimentos. Por isso, outros catalisadores completamente insolúveis no meio reacional foram testados. **C3** foi o primeiro, porém, mesmo que este não apresentasse problemas de solubilidade, não foi obtido um bom resultado - apenas 26% de rendimento (**Tabela 2, Experimento 3**).

Tabela 2. Modificação do catalisador

C (10 mol\%)
 AcONa (2 equiv.)
 $\text{Dodecano (0,5 equiv.)}$
 $\text{AcOH (1 mL), 24 h, 60 }^\circ\text{C.}$

C1

C2

C3

C4

C5

C6

Experimento	C (10 mol%)	Conversão (%)	Rendimento (%) ^a
1	C1	27	15±3
2	C2	46	23
3	C3	55	22±4
4	C4	68	43±1
5	C5	45	20
6	C6	92	22±4

^aRendimento e conversão determinados por CG.

Neste ponto, foi considerado que os baixos rendimentos poderiam estar relacionados à baixa nucleofilicidade do selênio no catalisador. Para comprovar essa teoria, foi testado o catalisador **C4**, em que os grupos ciclohexilas ligados ao átomo de selênio doariam densidade eletrônica por efeito indutivo, aumentando assim a sua nucleofilicidade em relação aos catalisadores utilizados anteriormente. Na **Tabela 2, Experimento 4** está sendo mostrado o resultado para este teste, em que é possível observar que o rendimento aumentou para 43%. Encorajados pelo resultado, também foram testados os catalisadores **C5** (**Tabela 2, Experimento 5**) que doaria densidade eletrônica por hiperconjugação e por ressonância e **C6** (**Tabela 5, Experimento 6**) com a cadeia alifática aberta. Os resultados mostraram 20 % e 18 % de rendimento, respectivamente. Durante todos os experimentos realizados nessa etapa foi observado que o consumo do substrato, determinado pela conversão sempre foi superior ao rendimento, o que indicaria que reações secundárias estariam acontecendo, porém, nos cromatogramas correspondentes a essas reações foi

observado a formação de um único produto, **3a**, que foi constatado quando um experimento sem adição de padrão interno foi realizado, o produto foi isolado e caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

Em consequência dos resultados da etapa anterior e tendo em mãos o **C4** como um catalisador promissor, algumas modificações foram executadas no sistema de reação. Primeiro, foi realizada uma reação controle para determinar a importância do uso do catalisador. O resultado foi satisfatório, evidenciando uma queda do rendimento para 11% (**Tabela 3, Experimento 2**), indicando a necessidade da presença do catalisador. Em seguida, a quantidade de **C4** utilizada foi duplicada (**Tabela 3, Experimento 3**) e um aumento no rendimento foi observado, passando para 63%. Outra variação realizada foi o aumento da quantidade de nucleófilo para 4 equivalentes (**Tabela 3, Experimento 4**), em que apresentou resultado satisfatório com aumento do rendimento para 89%. Os resultados obtidos poderiam significar que a etapa lenta da reação é o ataque do nucleófilo, ou seja, quando a quantidade deste é aumentada no meio reacional, existe uma maior probabilidade de aproximação do nucleófilo ao substrato e, conseqüentemente, maior probabilidade de o ataque acontecer.

Tabela 3. Modificação das condições reacionais

Reaction scheme: c1ccc(cc1)CCBr (1a, 0,5 mmol) $\xrightarrow[\text{Solvente (1 mL), 24 h, 60 }^\circ\text{C.}]{\text{C4, AcONa, Dodecano (0,5 equiv.)}}$ c1ccc(cc1)CCOC(=O)C (3a). Catalyst **C4** structure: C1CCC(CC1)SeC2CCCCC2.

Experimento	AcONa (equiv.)	Solvente (1 mL)	C4 (mol%)	Conversão (%)	Rendimento (%) ^a
1	2	AcOH	10	68	43±1
2	2	AcOH	-	28	11
3	2	AcOH	20	68	63
4	4	AcOH	10	94	89
5	2	H ₂ O	10	98	28

^a Rendimento determinado por CG.

Depois de constatar que **C4** foi o catalisador que mostrou melhor eficiência na reação, realizou-se uma nova tentativa utilizando água como solvente (**Tabela 3, Experimento 5**). A experiência mostrou a formação do produto com 28% de

rendimento, e com conversão de 98%, o que indica que mesmo o catalisador sendo mais eficiente, a reação de substituição do solvente é preferencial. Um novo inconveniente foi encontrado quando foi observado que **C4**, o melhor catalisador testado até então, estava mostrando sinais de decomposição pois estava ficando com uma coloração escura com precipitado no fundo do frasco de armazenamento. A sua purificação seria inviável, pois apresentava o mesmo fator de retenção que a impureza. Desta forma foi tomada a decisão de descartá-lo como catalisador.

Apesar dos esforços realizados em formar ligações carbono-oxigênio em sistemas de transferência de fase, não foi possível obter uma metodologia eficiente para tal desfecho. Pelo que foi necessário planejar uma nova estratégia de reação.

1.4.2 Reações de substituição nucleofílica catalisada por selenetos

Perante os resultados desalentadores obtidos na seção anterior e após analisar o quão desafiador poderia ser a obtenção de acetatos, um novo sistema de reação foi planejado. Neste caso o AcONa foi substituído pelo tiocianato de potássio (KSCN). A escolha do KSCN esteve motivada principalmente por sua maior nucleofilicidade e pela importância que trazem reações de inserção de grupamento tiocianato na química sintética e no campo da química medicinal.

Uma vez escolhida a espécie nucleofílica e tendo o precedente da reação otimizada para a obtenção de nitrilas (descrita na seção 1.4.1), foram estabelecidas as novas condições reacionais. Para isso, foi mantido o brometo de benzila como material de partida modelo, foi utilizado 1,2 equivalentes de nucleófilo, e foi escolhido o **C5** como catalisador e água como solvente. Com o intuito de verificar o efeito do catalisador o tempo de reação foi diminuído para 6h.

Os resultados iniciais da reação com KSCN foram analisados por cromatografia gasosa. Os valores mostrados representam uma análise qualitativa que relaciona as áreas dos picos do material de partida / padrão interno (MP/PI) quando for analisado o consumo do substrato e de produto / padrão interno (P/PI) quando for analisado a

formação de produtos. Todos os experimentos foram realizados por duplicatas e nas mesmas concentrações iniciais de material de partida e padrão interno.

A **Tabela 4** mostra os resultados dos primeiros experimentos realizados. O **Experimento 1** corresponde à reação controle sem adição do catalisador, foi observado que houve consumo do material de partida e formação do produto, porém, os resultados mostraram que a reação não foi reproduzível. Pensando que o uso do catalisador poderia melhorar esses resultados, foi realizado o **Experimento 2** nas mesmas condições, mas com adição de 10 mol% (em relação ao **1a**) do **C5**. Os resultados mostraram valores similares ao **Experimento 1**. Neste ponto, cogitou-se que a reação poderia estar sendo afetada pela luz ou pelo oxigênio do ambiente, para verificar essa hipótese foram realizados experimentos no escuro (**Experimentos 3 e 4**) e em atmosfera de argônio (**Experimentos 5 e 6**). Todos os resultados dessas experiências mostraram o mesmo comportamento.

Tabela 4. Tentativa inicial de otimização da reação com KSCN

Experimento	Catalisador (10 mol%)	Condição	MP/PI ^a	P/PI ^a
1	-	Luz	0,80 (0,62)	0,32 (0,68)
2	C5	Luz	0,78 (0,80)	0,41 (0,33)
3	-	Escuro	0,88 (0,46)	0,30 (0,78)
4	C5	Escuro	0,60 (0,82)	0,65 (0,54)
5	-	Luz/argônio	0,55 (0,85)	0,67 (0,35)
6	C5	Luz/argônio	0,85 (0,82)	0,34 (0,36)

^aOs valores representados entre parêntese correspondem as duplicatas de cada experimento. MP/PI e P/PI

Presumiu-se que a baixa reprodutibilidade dos resultados era devido à falta de contato do material de partida com o catalisador, pois durante o percurso da reação era observado que parte dos reagentes estava ficando aderidos às paredes do frasco reacional. Para solucionar esse problema foi pensado em adicionar um solvente orgânico que solubilizasse tanto o **1a** quanto **C5** para aumentar assim o contato entre eles. Neste caso foi utilizado o acetato de etila. Na **Tabela 5** são mostrados os resultados, porém, não foi observada a formação de produto na reação controle

(**Experimento 1**) nem na reação catalisada (**Experimento 2**), o que impediu corroborar a nossa teoria. Provavelmente a não formação do produto esteve associada ao pouco contato entre a espécie eletrofílica e o nucleófilo.

Tabela 5. Utilização de mistura de solventes

Experimento	Catalisador (10mol%)	Solvente (mL)	MP/PI ^a	P/PI ^a
1	-	H ₂ O (2)/AcOEt (2)	1,19 (1,10)	0,03 (0,03)
2	C5	H ₂ O (2)/AcOEt (2)	1,17 (1,10)	0,04 (0,04)

^aOs valores representados entre parênteses correspondem as duplicatas de cada experimento.

Em vista do insucesso dos resultados iniciais, foi pensado em modificar o solvente. A seleção dele foi realizada utilizando o guia de sustentabilidade de solventes (GSK), o qual é uma ferramenta essencial que permite a escolha de solventes influenciado pela natureza do solvente e dos resíduos gerados. A GSK permite avaliar solventes de forma objetiva e classifica eles em função dos problemas associados com a eliminação dos resíduos, meio ambiente, saúde e segurança. Na **Figura 8** é mostrada a representação com cores dos solventes classificados na GSK, sendo que os que se encontram na região verde são os de menor impacto ambiental, os que estão na região amarela os intermediários e os que estão na região vermelha os de maior impacto ambiental⁹¹.

Tendo a GSK em mãos uma série de solventes foram selecionados. Anisol, carbonato de dimetila, 1-butanol, etilenoglicol e etanol foram os solventes escolhidos e correspondem a solventes verdes ou levemente amarelados.

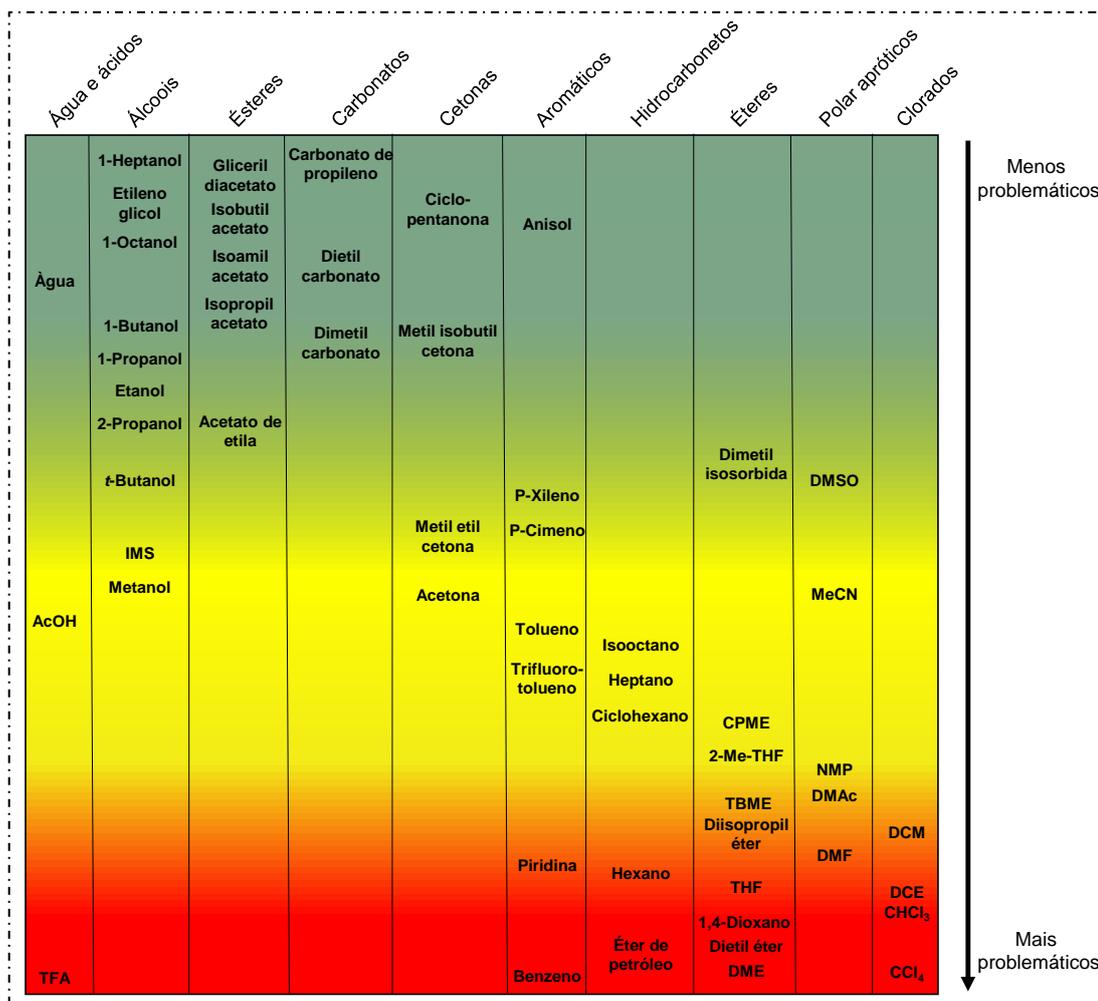


Figura 8. Representação com cores da guia de sustentabilidade de solventes (GSK)

Inicialmente, foi avaliado o comportamento dos solventes no sistema reacional, para isso foram planejadas seis reações controle sem a presença do catalisador. Na primeira, foi utilizada água como solvente. Foi observado que 3% de rendimento foi obtido (**Tabela 6, Experimento 1**), um resultado esperado após ter analisado os resultados anteriores. Uma observação importante desta reação foi a alta solubilidade do nucleófilo e a baixa solubilidade do material de partida. Todos os rendimentos relatados daqui em diante, correspondem aos do produto isolado após purificação e identificação.

Em vista disso foram testados o anisol (**Tabela 6, Experimento 2**), o dimetilcarbonato (**Tabela 6, Experimento 3**) e o 1-butanol (**Tabela 6, Experimento 4**), que solubilizavam o nucleófilo mas mantinham o substrato insolúvel. Para essas experiências os rendimentos encontrados foram de 3%, 8% e 6%, respectivamente.

Uma nova tentativa de reação foi realizada utilizando etilenoglicol (**Tabela 4, Experimento 5**) e o resultado mostrou 2% de rendimento, o seu comportamento foi similar ao da água, pois em nenhum dos casos se solubilizou **1a**.

Tabela 6. Avaliação do solvente.

c1ccc(cc1)CBr (1a, 0,5 mmol) $\xrightarrow[\text{T.A., 360rpm, 10 min}]{\text{KSCN (1,2 equiv)}}$ c1ccc(cc1)CSCN (5a)

Experimento	Solvente (2 mL)	Rendimento isolado (%)
1	H ₂ O	3
2	Anisol	3
3	DMC	8
4	1-Butanol	6
5	Etilenoglicol	2
6	EtOH seco	17

Similarmente, foi utilizado etanol seco (**Tabela 4, Experimento 6**) que apresentou um aumento do rendimento para 17%. Neste experimento se evidenciou alta solubilidade do material de partida e uma solubilidade média do KSCN. Neste ponto foi escolhido o EtOH como melhor solvente.

Na sequência foi testada a eficiência de alguns catalisadores na obtenção dos tiocianatos. Primeiro, o **C1**, que anteriormente tinha funcionado para as reações com cianeto, foi utilizado. O resultado evidenciou um aumento do rendimento para 28%. Também foi testado o **C5**, sem a presença do grupo ácido (**Tabela 5, Experimento 2**), mas o resultado não mostrou diferenças significativas com relação ao **C1**.

Neste ponto foi pensado em avaliar o efeito eletrônico dos substituintes do anel aromático nos catalisadores e como poderia estar influenciando no sistema reacional. Esperava-se que se a etapa determinante da reação era a formação do sal de selenônio (intermediário de reação) e, assim, a utilização de grupos doadores de elétrons acarretaria um aumento no rendimento. Pois os grupos doadores doariam a densidade eletrônica ao selênio e ele se tornaria mais nucleofílico, o que permitiria o ataque nucleofílico ao substrato mais facilmente. Por outro lado, se a etapa determinante da reação era o ataque do nucleófilo ao intermediário de reação, catalisadores com grupos retiradores de elétrons mostrariam um melhor resultado.

Com isso em mente, foram sintetizados catalisadores com grupos doadores e retiradores com efeitos eletrônicos de fortes a moderados. O primeiro a ser testado foi o **C7** que se diferencia do **C5** pela presença de um grupo metoxila ligado na posição para do anel aromático. O resultado mostrou um rendimento de 37% (**Tabela 7, Experimento 4**), esse valor indicaria que o aumento da nucleofilicidade do selênio é necessário para o melhor percurso da reação. O grupo metoxila é considerado um grupo doador de elétrons moderado que doaria densidade eletrônica ao selênio e aumentaria a nucleofilicidade, facilitando assim o ataque ao carbono eletrofílico. Também foi testado o **C8** que se diferencia do **C5** por ter um grupamento metila como substituinte e ser considerado um doador de elétrons menos forte. O resultado dessa experiência é mostrado na **Tabela 7, Experimento 5**, onde foi observado um rendimento de 32%.

Tabela 7. Avaliação do efeito eletrônico do seleneto.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$ (1a, 0,5 mmol) $\xrightarrow[\text{EtOH seco (2mL)}]{\text{KSCN (1,2 equiv), C (10mol\%), 10 min, T.A., 360rpm}}$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{SCN}$ (5a)

C1

C5

C7

C8

C9

C10

Experimento	Catalisador (10 mol%)	Rendimento Isolado (%)
1	-	17
2	C1	28
3	C5	25
4	C7	37
5	C8	32
6	C9	32
7	C10	20

Por outro lado, foram testados os catalisadores **C9** e **C10** com grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático. O **C9** evidenciou um rendimento de 32% enquanto o **C10** só mostrou 20%. Os resultados obtidos nesta etapa mostraram que, quando grupos doadores mais fortes são utilizados maior é o rendimento, e quando grupos retiradores fortes são utilizados os rendimentos decrescem, mas não significativamente, desta forma se especula que desde o ponto de vista cinético as duas etapas da reação são determinantes.

Ainda que o **C7** tenha mostrado melhor eficiência que os demais catalisadores, os rendimentos obtidos não foram muito elevados. Presumiu-se que isso poderia estar associado à dificuldade que estava tendo a espécie nucleofílica em solubilizar-se. Foi observado que a solubilidade do tiocianato de potássio melhorava no etanol PA, então foi realizada uma nova reação utilizando as condições reacionais do **Experimento 4** da **Tabela 7**, mas desta vez com etanol PA como solvente. O resultado para esta experiência é mostrado na **Tabela 8, Experimento 1**, onde se evidenciou um rendimento de 61%.

Tabela 8. Avaliação do tempo de reação.

Experimento	Catalisador (10 mol%)	Tempo (min)	Rendimento isolado (%)
1	C7	10	61
2	C7	120	87
3	-	120	91
4 ^a	-	120	85

^aNo escuro

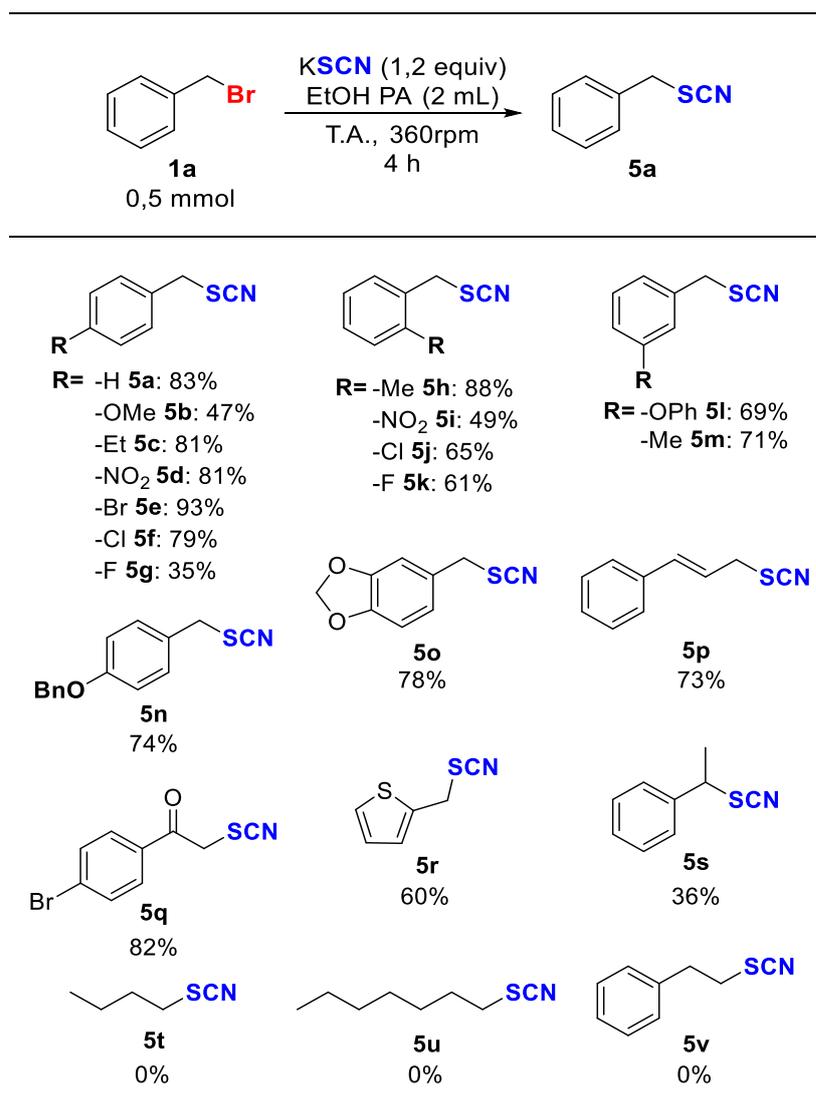
Embora o resultado tenha mostrado maior formação do produto, o material de partida não estava sendo consumido completamente. Por isso foi incrementado o tempo de reação para 2h (**Tabela 8, Experimento 2**), o aumento no rendimento foi evidente, passando para 87%. No entanto, quando a reação controle para esse último experimento foi realizada (**Tabela 8, Experimento 3**) a utilização de catalisador se

mostrou desnecessária, já que um rendimento de 91% foi obtido. Também foi realizada uma reação controle sem a presença da luz (**Tabela 8, Experimento 4**), devido a relatos que mostram a decomposição do KSCN por efeito da luz⁶⁶. O resultado desta experiência mostrou um rendimento de 85%.

Desconfiando da reprodutibilidade da reação por não conhecer o conteúdo de água no solvente, se teve como solução repetir o **Experimento 3 da Tabela 8** utilizando etanol PA de diferentes frascos. Os resultados não mostraram nenhuma diferença significativa, pelo que foi considerado que a quantidade de água contida no etanol PA como padrão. Em consequência foi escolhida como melhor condição reacional a obtida no **Experimento 3 da Tabela 8**.

Com uma condição otimizada em mãos e com o intuito de avaliar o escopo de substratos e limitações, foram testados diferentes brometos benzílicos e alifáticos que envolveram grupos doadores e retiradores de elétrons, grupos protetores e grupos heteroatômicos. Na **Tabela 9**, são mostrados os resultados obtidos neste ponto da pesquisa. Apesar que na otimização o tempo estabelecido era 2 h, foi escolhido 4 h como tempo padrão da reação, assim seria possível garantir o completo consumo dos materiais de partida utilizados. Derivados do brometo de benzila foram eficientemente transformados produzindo os tiocianatos **5a-m** com rendimentos entre 35% e 93%. Também foram empregados substratos com grupos protetores comuns com o intuito de verificar se resistiam à condição reacional. Felizmente, foram obtidos os compostos **5n** e **5o** com rendimentos de 74% e 78%, respectivamente. É importante mencionar que não houve evidência de desproteção em nenhum momento da reação.

Tabela 9. Escopo da reação não catalisada



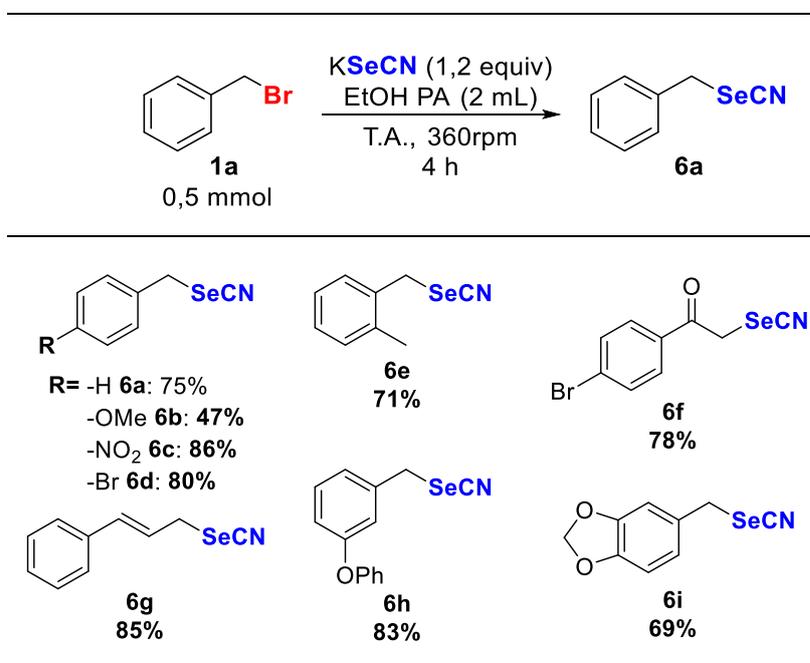
Por outro lado, foi testado um composto derivado do cloreto cinâmico, o qual formou eficientemente o produto **5p** com 73% de rendimento. Além disso foi obtido o alfa carbonil **5q** e o tiofeno **5r** com 82% e 60% de rendimento, respectivamente. O tiocianato benzílico secundário **5s** também foi sintetizado, com rendimento de 36%, levando em conta a dificuldade para obtenção desse tipo de compostos o resultado é considerado razoável.

Uma limitação do sistema reacional foi encontrada quando substratos alifáticos foram utilizados. Já que não foi possível observar a formação de produto para os casos analisados (compostos **5t-v**), provavelmente se deve ao fato que o carbono

ligado ao brometo nos compostos alifáticos é menos eletrofílico que nos compostos benzílicos e o nucleófilo não é suficientemente forte para realizar o ataque.

Em vista da eficiente obtenção de tiocianatos, também foi explorada a obtenção de selenocianatos. Para isso, foram escolhidos substratos representativos. **Na Tabela 10**, são mostrados oito produtos obtidos, os quais apresentaram rendimentos entre 47% e 86%. Da mesma forma que para a obtenção dos tiocianatos a reação foi eficiente para todos os compostos testados. Esses resultados assinalam que a metodologia pode ser utilizada com substratos protegidos, deficientes de elétrons, ricos em elétrons e funcionalizáveis com mais de um nucleófilo.

Tabela 10. Escopo da reação não catalisada para a obtenção de selenocianatos



Apesar de não atingir o objetivo dessa proposta, foi possível desenvolver uma metodologia eficiente para a obtenção de tiocianatos e selenocianatos benzílicos em um sistema reacional econômico e que diminui o impacto ambiental das metodologias relacionadas até o momento.

1.4.3 Reações de substituição nucleofílica catalisadas por sais de selenônio

A ideia inicial desta pesquisa foi baseada na premissa de que reações de substituição nucleofílica poderiam acontecer através da transferência de grupos alquila mediada pelo uso de selenetos como organocatalisadores, mas devido à falta de resultados positivos nas tentativas anteriores esse pensamento foi mudando.

Recentemente publicamos um artigo de revisão que mostra que sais de calcogenônio (intermediários nas reações apresentadas com selenetos) podem ser utilizados em diversos processos como agentes alquilantes, como fontes de ílídio e radicais centrados em carbono, como aditivos em reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais e muito interessantemente como organocatalisadores¹⁵. Essa pesquisa levou a considerar que talvez os problemas apresentados na seção 1.4.2, quando selenetos eram utilizados como catalisadores estavam relacionados com que a espécie catalisadora da reação era o sal de selenônio (intermediário da reação) e não o seleneto. Desta forma surgiu uma nova proposta de reação utilizando sais de selenônio como organocatalisadores. Assim, foi sintetizado um novo catalisador, o **C11** (seguindo procedimentos descritos na literatura⁵¹), e foi planejado um novo sistema de reação. Desta vez foi mantido o brometo de benzila como substrato e o KSCN como fonte nucleofílica, utilizou-se **C11** como catalisador e água como solvente.

A primeira experiência foi realizada utilizando 0,5 mmol de brometo de benzila, 1,2 equivalentes do KSCN, 10mol% de **C11** e 2 mL de água. O resultado mostrado na **Tabela 11, Experimento 1** evidenciou 53% de rendimento em 10 minutos de reação. Após esse experimento foi realizada uma reação controle sem a presença do catalisador (**Tabela 11, Experimento 2**). O resultado mostrou somente 3% de rendimento o que corrobora a eficiência do sal de selenônio como catalisador.

Tabela 11. Otimização inicial

c1ccccc1Br (1a, 0,5 mmol) $\xrightarrow[\text{C (10mol\%), 10 min, T.A., 360rpm}]{\text{KSCN (1,2 equiv)}}$ c1ccccc1SCN (5a)

C7

C11

Experimento	Catalisador (10 mol%)	Solvente (2 mL)	Rendimento isolado (%)
1	C11	H ₂ O	53
2	-	H ₂ O	3
3	C7	H ₂ O	7

Para fins de comparação com as reações apresentadas na seção anterior, foi planejado um experimento utilizando o novo sistema de reação com o **C7** como catalisador, o qual havia apresentado os melhores resultados anteriormente. No entanto, o resultado mostrou um rendimento de apenas 7% (**Tabela 11, Experimento 3**), o que confirma a ineficiência do seleneto como catalisador da reação.

Devido às dificuldades encontradas anteriormente com a reprodutibilidade em reações em sistemas de transferência de fase, foi realizada a duplicata das melhores condições reacionais obtidas até o momento (**Tabela 11, Experimento 1**). Foi observado que o novo sistema proposto também apresentou baixa reprodutibilidade, uma vez que a reação foi repetida e o resultado obtido foi de 77% de rendimento.

Supõe-se que a agitação possa ter influenciado os resultados, uma vez que experimentos realizados para o sistema com acetato mostraram que a velocidade de agitação afetou diretamente os rendimentos (consulte o **Anexo A, Tabela 20**, pág. 132). Portanto, um experimento sem agitação foi conduzido (**Tabela 12, Experimento 4**) e houve uma melhoria na reprodutibilidade da reação, no entanto, houve uma queda considerável no rendimento, diminuindo para 28%.

Por outro lado, observou-se que durante a reação, parte do material (substrato e catalisador) ficava aderido às paredes do frasco reacional, o que poderia

comprometer a reprodutibilidade e o rendimento da reação. Para contornar essa dificuldade, foi proposto adicionar um solvente orgânico que permitisse manter o material de partida e o catalisador na mesma fase, evitando assim possíveis problemas de falta de contato entre eles.

Tabela 12. Avaliação do sistema de reação

Experimento	Catalisador (10 mol%)	Solvente (2 mL)	Rendimento isolado (%)
1	-	H ₂ O (2)	3
2	C11	H ₂ O (2)	65±12
3 ^a	C11	H ₂ O (2)	28±1
5	C11	H ₂ O (2) / DMC (0,1)	41±2

^aSem agitação.

Para melhorar a reprodutibilidade da reação e evitar a aderência do material às paredes do frasco, foram testados diferentes solventes, como AcOEt de etila e dimetilcarbonato (DMC), em proporções de 20:5 e 20:1 água:solvente, em diferentes tempos de reação (resultados mostrados na **Tabela 22** do **Anexo A**, pág. 133). Observou-se que o melhor solvente para a realização dos experimentos era o DMC, quando utilizado na proporção de 20:1, já que, assim como o brometo de benzila, era mais denso que a água. Isso permitia que a fase orgânica se mantivesse na parte inferior do frasco sem aderir parte do material nas paredes. No **Experimento 5** da **Tabela 12**, é possível observar o resultado dessa experiência, no qual foi obtido um rendimento de 41% com boa reprodutibilidade. Além disso, outro fator que contribuiu na escolha do DMC como solvente é o fato de ser considerado um solvente verde.

Embora a adição do DMC tenha melhorado a reprodutibilidade da reação, houve uma diminuição no rendimento. Neste ponto, considerou-se que essa diminuição poderia estar associada à baixa concentração do nucleófilo. Isso ocorre porque, ao aumentar o volume da fase orgânica, pode ser mais difícil para o nucleófilo ter contato com o substrato e, portanto, a reação pode ser menos eficiente. A partir dessa hipótese, decidiu-se realizar um experimento adicionando 2 equivalentes de

KSCN (**Experimento 1, Tabela 13**). O resultado apresentou um aumento significativo no rendimento, atingindo 86%, com boa reprodutibilidade.

Também foi realizado um experimento controle sem adição do catalisador nas novas condições reacionais (**Experimento 2, Tabela 13**), o qual mostrou a formação do produto com apenas 5% de rendimento, confirmando a eficiência do sal de selenônio, **C11**, no sistema reacional.

Tabela 13. Avaliação do tempo e da quantidade do catalisador

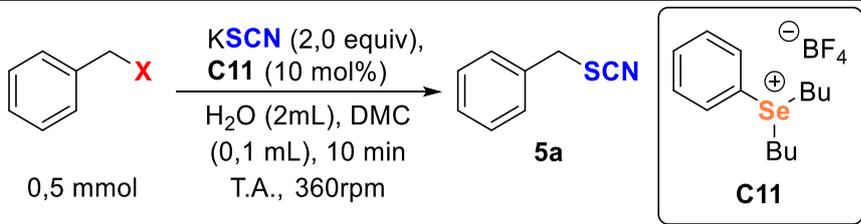
Experimento	C11 (mol%)	Tempo (min)	Rendimento Isolado (%)
1	10	10	86±2
2	-	10	5±2
3	10	30	80±5
4	10	60	85±2
5	5	10	37±2
6	2,5	10	13±2

Com uma condição reacional promissora em mãos, foram avaliados outros parâmetros, como o tempo de reação e a quantidade de catalisador. O tempo de reação foi aumentado para 30 minutos (**Experimento 3, Tabela 13**) e 60 minutos (**Experimento 4, Tabela 13**), resultando em rendimentos de 80% e 85%, respectivamente. A quantidade de catalisador também foi modificada, diminuindo sua concentração para 5 mol% (**Experimento 4, Tabela 13**) e 2,5 mol% (**Experimento 5, Tabela 13**). Os resultados dessas experiências foram rendimentos de 37% e 13%, respectivamente. Esses valores evidenciam que a quantidade ideal de **C11** para o sistema de reação proposto é de 10 mol% (com relação ao substrato).

A fim de avaliar a importância do halogênio no processo da reação, foi proposta uma variação adicional com a modificação do substrato. Iodeto de benzila e cloreto de benzila foram utilizados como substratos para realizar os experimentos. Os resultados dessas experiências são apresentados na **Tabela 14**, onde é possível observar um rendimento de 32% no **Experimento 2** com a utilização do iodeto e

apenas 3% de rendimento no **Experimento 3** com a utilização do cloreto. Considerando todos os resultados obtidos, a condição reacional apresentada no **Experimento 1** da **Tabela 13** foi escolhida como a melhor.

Tabela 14. Avaliação do substrato.

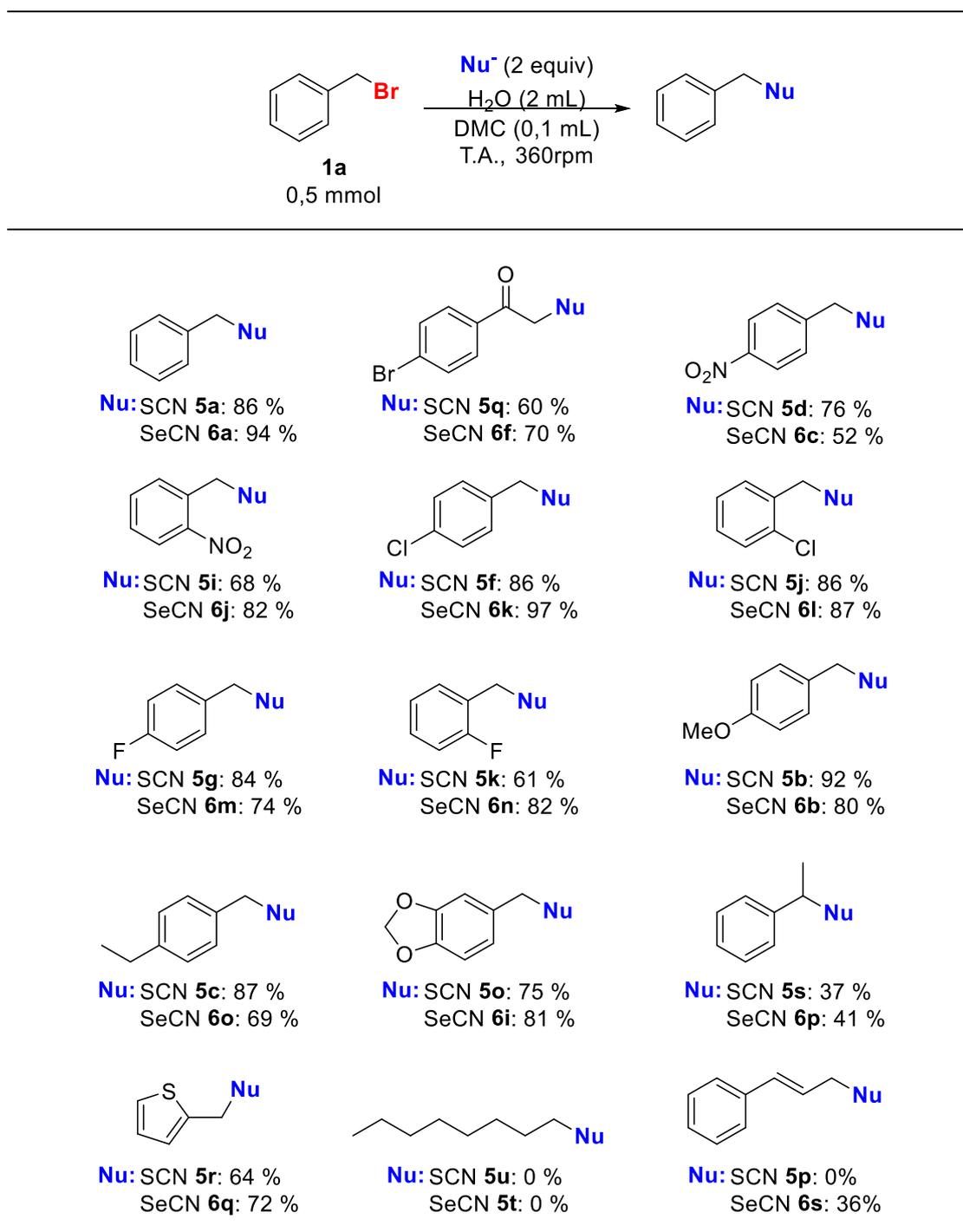
		
Experimento	X	Rendimento isolado (%)
1	Br	86
2	I	32
3	Cl	3

Uma vez selecionada a melhor condição reacional, uma série de substratos foram testados, incluindo grupos doadores e retiradores de elétrons, grupos protetores, grupos alifáticos, entre outros. Além disso, os substratos selecionados foram utilizados para obter selenocianatos, nos quais a fonte nucleofílica foi modificada para KSeCN, mantendo as condições reacionais.

Na **Tabela 15**, são apresentados os resultados obtidos a partir da modificação do substrato e/ou da fonte nucleofílica, utilizando a melhor condição reacional obtida. Os derivados do brometo de benzila com substituintes de grupos retiradores de elétrons foram transformados eficientemente, produzindo tiocianatos **5d**, **5f**, **5g** e **5i-k** com rendimentos entre 61% e 86%, bem como selenocianatos **6c** e **6j-n** com rendimentos entre 52% e 97%. Também foram empregados substratos com grupos doadores de elétrons, resultando em tiocianatos **5b** e **5c** com rendimentos de 92% e 87%, respectivamente, além de tiocianatos **6b** e **6o** com rendimentos de 80% e 69%, respectivamente. É importante ressaltar que nas reações envolvendo grupos doadores de elétrons foi aumentado o tempo de reação para 1 h.

Além disso, um experimento foi conduzido com um substrato contendo um grupo protetor, com o intuito de verificar se o grupo resistiria às condições reacionais. Felizmente, foram obtidos o tiocianato **5o** e o selenocianato **6i** com rendimentos de 75% e 81%, respectivamente. Neste caso, não houve evidência de desproteção do grupo em nenhum momento da reação.

Tabela 15. Escopo da reação catalisada com sal de selenônio



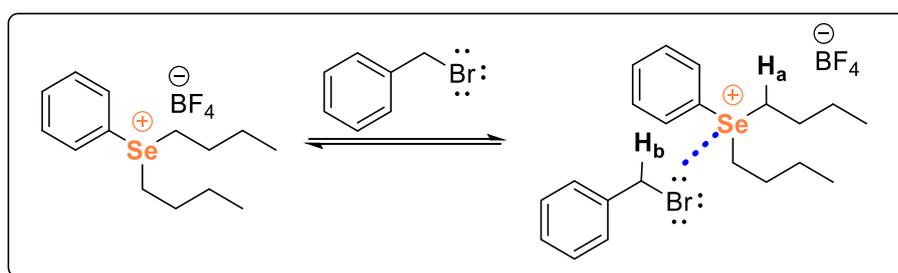
Por outro lado, foram obtidos os alfa carbonilados **5q** e **6f** com rendimentos de 60% e 70%, respectivamente. Também foram obtidos o tiocianato derivado do tiofeno **5r** com um rendimento de 64% e o selenocianato **6q** derivado do mesmo composto com um rendimento de 72%. Foram realizados testes com derivados secundários do

brometo de benzila, resultando no tiocianato **5s** com um rendimento de 37% e o selenocianato **6p** com um rendimento de 41%.

Além disso, foi testado um composto derivado do cloreto cinâmico, o qual resultou no selenocianato **6s** com um rendimento de 36%. No entanto, não foi observada evidência de formação de produto quando o tiocianato de potássio foi utilizado como fonte de nucleófilo. Isso pode estar relacionado ao fato de que, nesse experimento, o haleto do substrato corresponde ao cloro. Experimentos anteriores evidenciaram que a reação é limitada ao uso do brometo.

Outra limitação do sistema reacional foi encontrada quando 1-bromooctano foi utilizado como substrato, pois não foi observada formação de produtos **5u** e **5t** mesmo que aumentasse para 24 h o tempo de reação. Presume-se que esse resultado pode estar relacionado ao fato de que o carbono ligado ao átomo de bromo em substratos benzílicos é mais eletropositivo do que aqueles em substratos alifáticos. Essa diferença afeta diretamente a formação de produtos.

Após avaliar o escopo da reação e conhecer as limitações do sistema, foi decidido investigar como a reação estava ocorrendo. Foi levantada a hipótese de que a reação poderia estar ocorrendo por meio de transferência de fase auxiliada pelo sal de selênio, um ácido de Lewis capaz de formar uma ligação de selênio com o halogênio do substrato (**Esquema 13**).



Esquema 13. Formação de ligação de selênio.

Para verificar essa hipótese, foram planejados experimentos de ^1H RMN, ^{13}C RMN e ^{77}Se RMN. Em um tubo de RMN contendo CDCl_3 , foram adicionados **C11** e brometo de benzila em diferentes proporções. A **Figura 9a** mostra os espectros de ^1H RMN obtidos das misturas de 1 equivalente de **C11** e 0,5, 1, e 2 equivalentes de

brometo de benzila, além do espectro de ^1H RMN do **C11** puro. Na **Figura 9b** se observa uma alteração no deslocamento dos sinais correspondentes aos hidrogênios ligados ao carbono adjacente do selênio, H_a (Vide **Esquema 13**). O resultado desta experiência mostra uma pequena alteração da posição do sinal do H_a quando **C11** entra em contato com o brometo de benzila, o deslocamento químico desses hidrogênios tornou-se menor, como esperado, e foi diretamente dependente da quantidade de brometo de benzila adicionado.

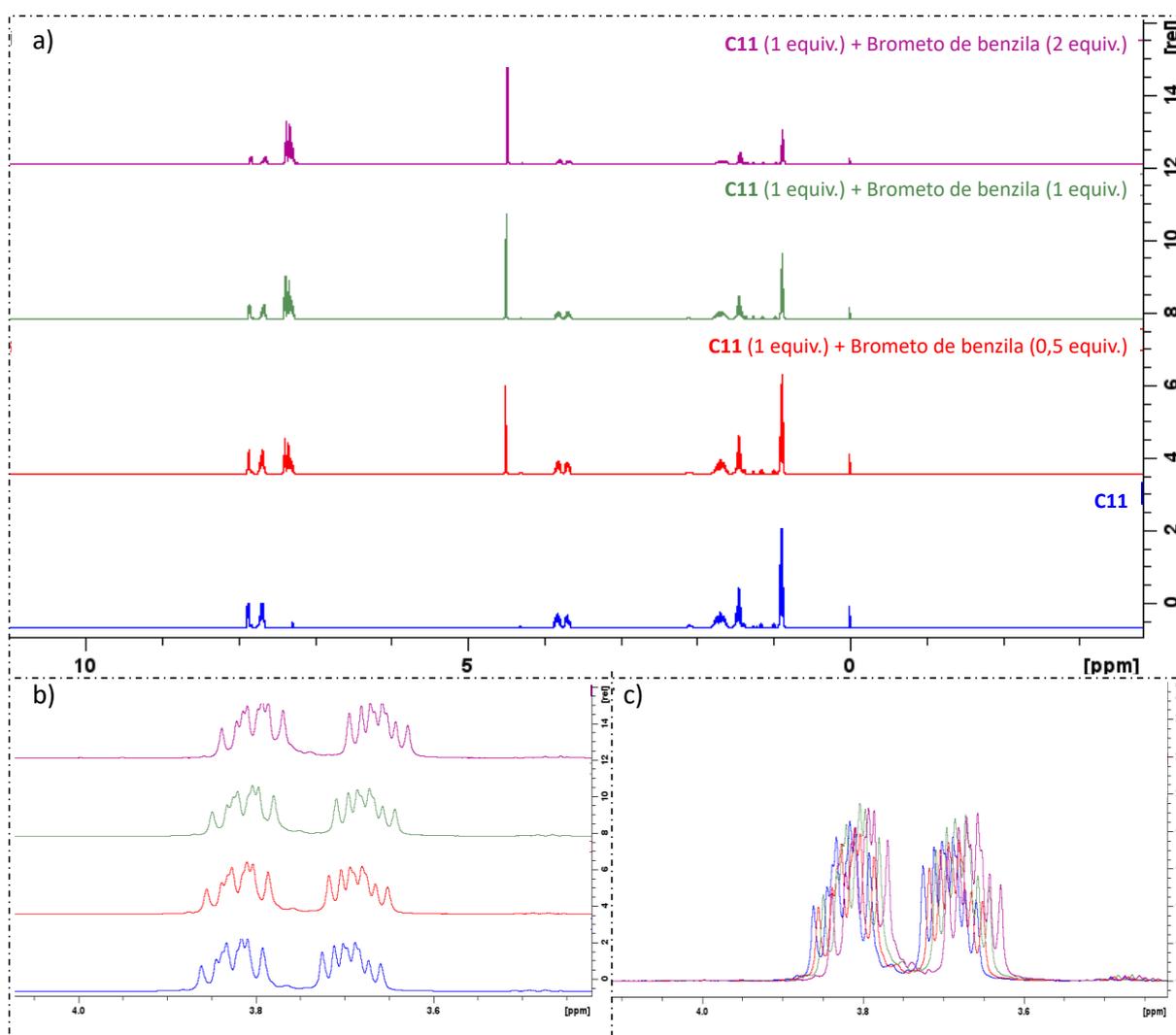


Figura 9. a) Espectro de ^1H RMN do C11 puro e dele na presença do brometo de benzila b) Sinais de H_a . c) Sobreposição dos sinais de H_a .

Além da análise dos sinais dos hidrogênios ligados ao carbono adjacente ao átomo de selênio (H_a), também foram analisados os hidrogênios ligados ao carbono adjacente ao átomo de bromo no substrato (H_b). A **Figura 10a** apresenta uma

aproximação desses sinais, enquanto a **Figura 10b** mostra a sobreposição dos mesmos. Foi observado que o deslocamento químico do sinal de ^1H RMN de H_b aumentou na mesma proporção em que o sinal de H_a diminuiu, devido à interação com o sal de selênio. A maior mudança foi detectada quando 0,5 equivalentes de brometo de benzila foram adicionados em relação ao **C11**. A adição de um excesso de brometo de benzila resultou em um deslocamento químico de H_b quase idêntico ao do composto puro. A **Tabela 16** apresenta os deslocamentos químicos dos hidrogênios H_a e H_b .

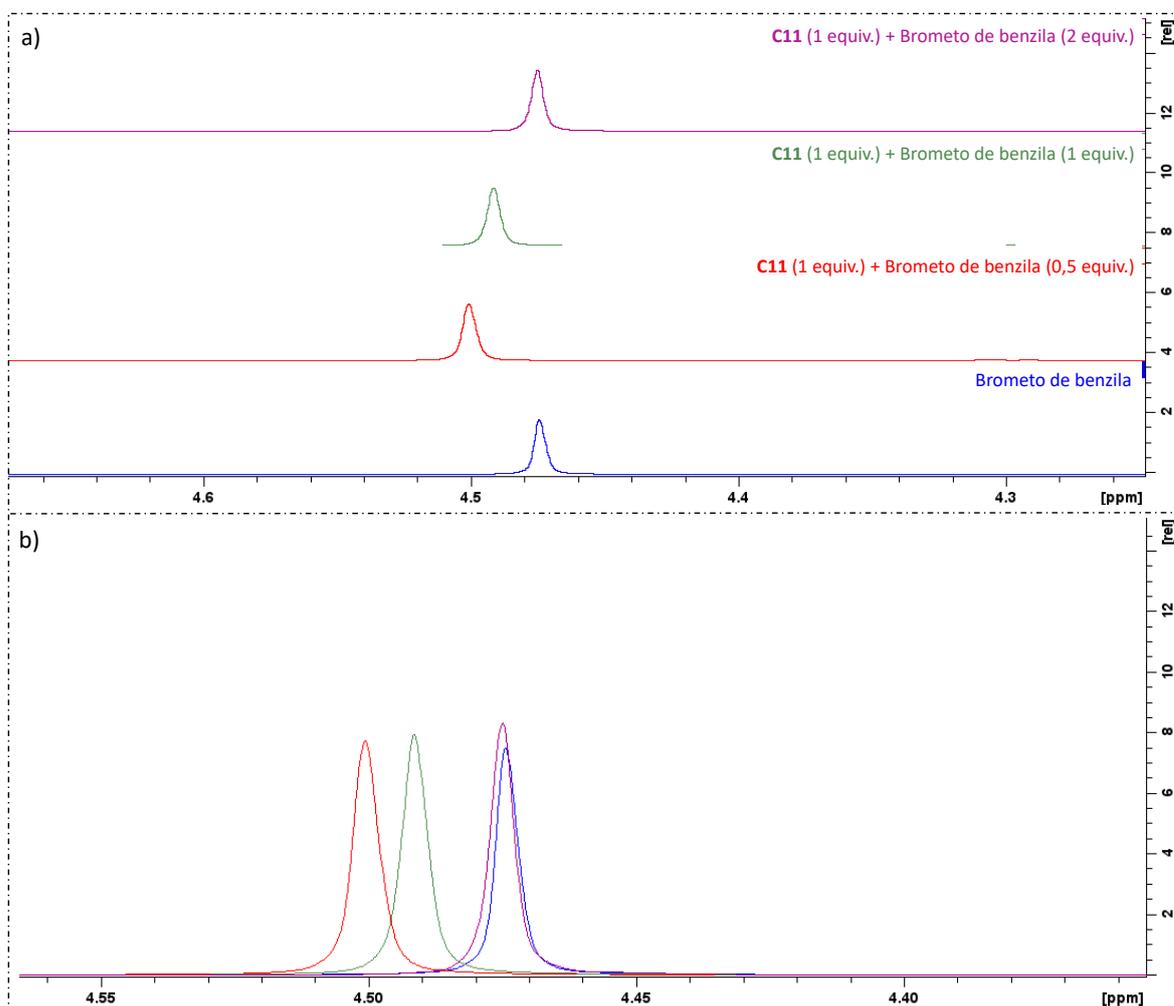
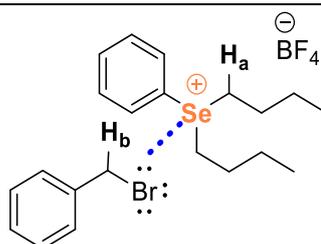


Figura 10. Espectro de ^1H RMN do brometo de benzila puro e dele na presença de C11. a) Sinais de H_b . b) Sobreposição dos sinais de H_b .

Tabela 16. Deslocamentos químicos dos hidrogênios H_a e H_b no espectro de ¹H RMN.

Brometo de benzila (equiv.)	H _a (ppm)	H _b (ppm)
0,0	3,725	4,474
0,5	3,717	4,501
1,0	3,709	4,492
2,0	3,695	4,475

Por outro lado, foram analisados os sinais nos espectros de ⁷⁷Se RMN da mistura de **C11** e brometo de benzila, em comparação com os de **C11** puro (**Figura 11**). Foi observada uma pequena alteração nos sinais, que passaram de 399,6 ppm no **C11** puro para 399,5 ppm na mistura. No entanto, devido à exposição prolongada ao CDCl₃, houve decomposição do sal de selênio, o que tornou o resultado inconclusivo.

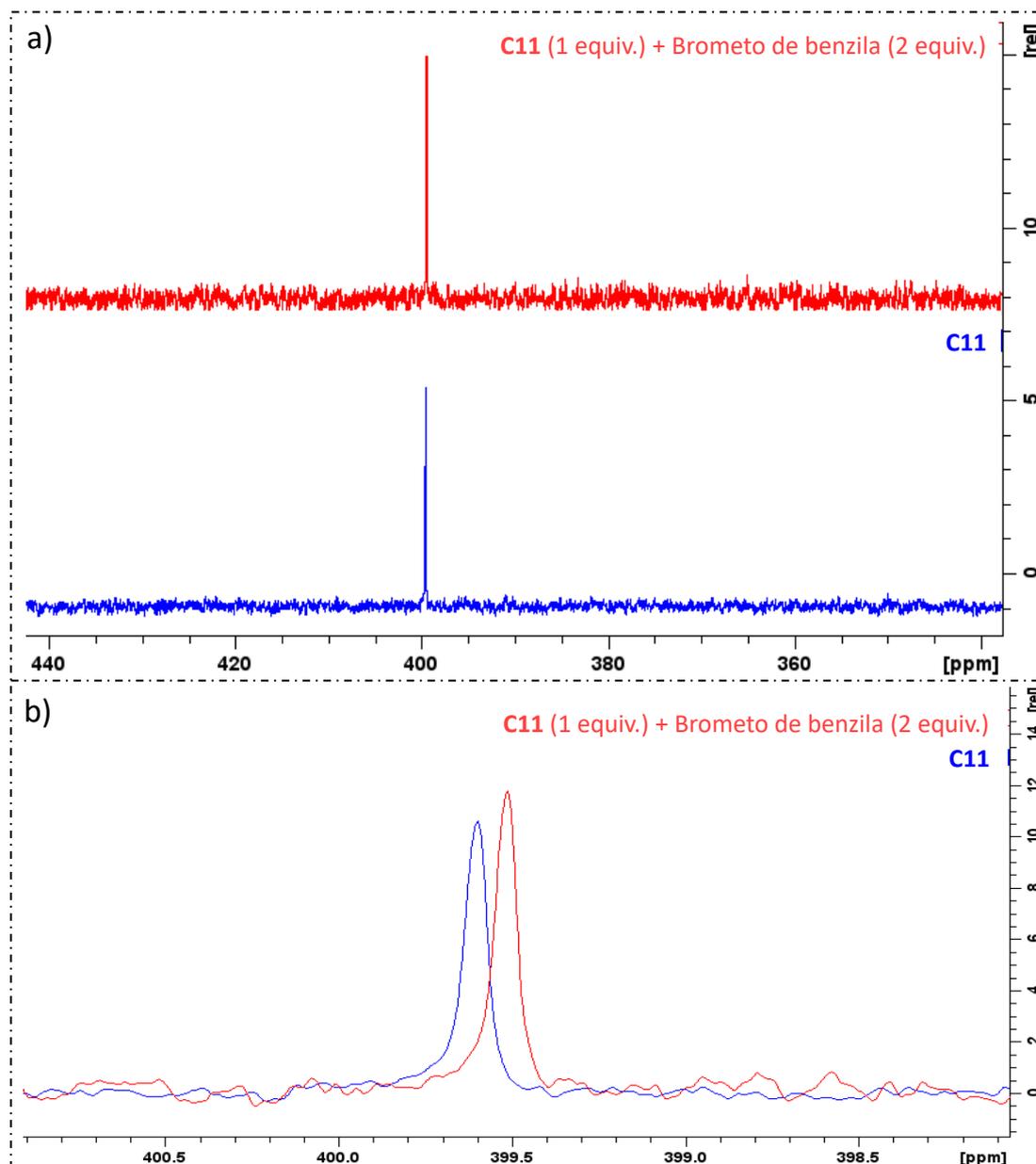
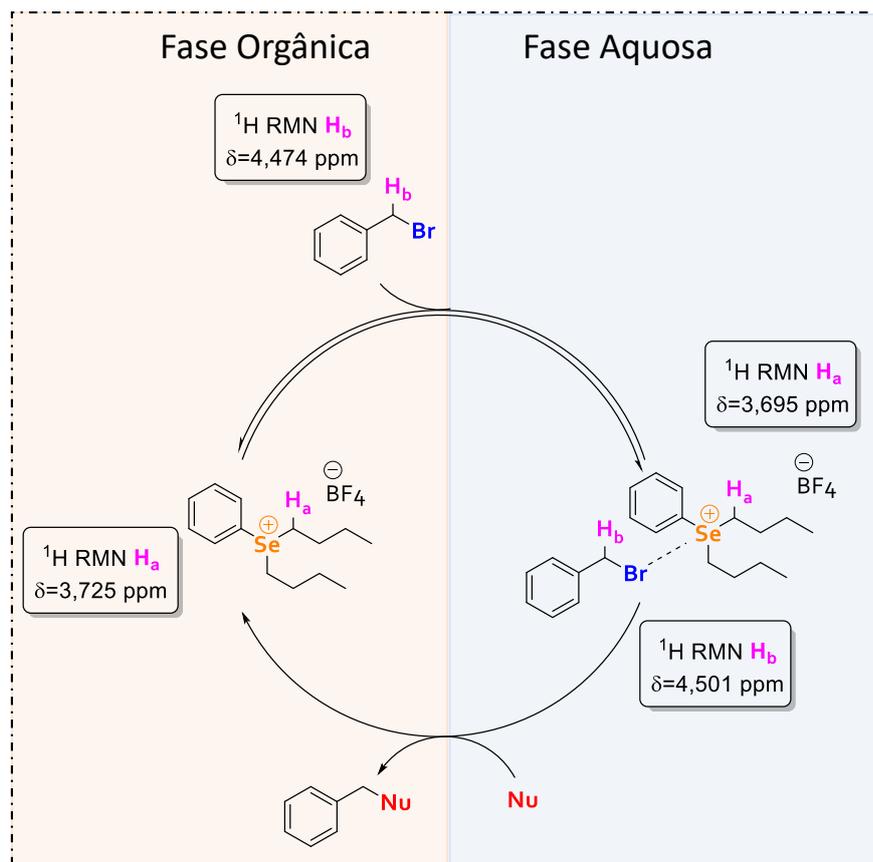


Figura 11. Espectro de ^{77}Se RMN do C11 puro e do C11 com 2 equivalentes de brometo de benzila

Com base em todas as informações obtidas até o momento, é possível propor o ciclo catalítico da reação apresentado no **Esquema 14**. Inicialmente, o catalisador encontra-se na fase orgânica junto com o substrato, ocorrendo em seguida uma interação de ligação de selênio que permite a transferência para a fase aquosa. Nessa fase, ocorre o ataque nucleofílico do sal aniônico em uma reação de substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$). Finalmente, o produto é formado e, juntamente com o catalisador, é transferido novamente para a fase orgânica.



Esquema 14. Ciclo catalítico proposto (análises de RMN foram realizadas em CDCl₃)

Sais de selenônio mostraram-se eficientes como organocatalisadores em reações de substituição nucleofílica para preparar tiocianatos e selenocianatos orgânicos. Essa metodologia é promissora, pois reduz o impacto ambiental decorrente da utilização de solventes tóxicos. É importante destacar que este trabalho ainda está em fase de pesquisa e que outros sais de selenônio poderiam ser testados para superar as limitações encontradas, além de ampliar o escopo de reações com outros nucleófilos de interesse.

1.5 CONCLUSÕES

A obtenção de compostos orgânicos a partir de reações de substituição nucleofílica não catalisadas e catalisadas por compostos organoselênio, se apresentam em um intento de desenvolver metodologias que permitam a formação de compostos com alto valor agregado. Neste capítulo, foram desenvolvidas três metodologias para a obtenção de compostos orgânicos com importância química e biológica. A partir delas pode-se concluir que:

- A primeira metodologia utilizada para formar ligações C-O através de reações de alquilação em um sistema de transferência de fase não apresentou resultados promissores devido a problemas de decomposição do catalisador utilizado, resultando em reações não reproduzíveis. Tais resultados indicam a necessidade de aprimorar a metodologia e buscar outras alternativas catalíticas para futuras pesquisas.
- A segunda metodologia explorou a utilização de tiocianato e selenocianato como fonte nucleofílica em reações catalisadas com selenetos. Durante a pesquisa, foram testados seis organocatalisadores e diversos solventes de reação, incluindo solventes verdes. Após a otimização da reação, foi observado que a utilização do catalisador era desnecessária. Em consequência, a metodologia foi aprimorada para um sistema reacional não catalisado, utilizando haletos benzílicos como substratos, 2 mL de etanol como solvente, 1,2 equivalentes de fonte nucleofílica e 4 horas de reação, resultando na obtenção de 19 tiocianatos e 9 selenocianatos, com rendimentos entre 35% e 93%.
- Na última metodologia apresentada, desenvolvemos um sistema reacional de transferência de fase para a obtenção de tiocianatos e selenocianatos orgânicos, utilizando uma mistura de solventes sustentáveis de água e dimetilcarbonato na proporção de 20:1. O método consistiu na ativação de substratos usando o sal de selênio **C11** em quantidades catalíticas. Os resultados obtidos demonstraram que os sais de selênio são catalisadores superiores aos organoselenetos e que a ativação ocorreu por meio da interação

da ligação calcogênio, como corroborado por experimentos de ^1H RMN. A metodologia foi aplicada a um grupo de substratos, incluindo aqueles com grupos retiradores e doadores de elétrons, heteroaromáticos e α -carbonílicos. Como resultado, foram obtidos treze tiocianatos e catorze selenocianatos, com rendimentos variando de 36% a 94%.

- Pode-se destacar a síntese bem-sucedida de onze catalisadores de selênio, utilizando metodologias já conhecidas. Esses catalisadores foram utilizados nos diferentes protocolos abordados, visando a obtenção de compostos orgânicos.

Finalmente, pode-se afirmar que foram desenvolvidas duas metodologias eficientes para a síntese de tiocianatos e selenocianatos orgânicos, utilizando reagentes estáveis e de fácil manuseio. Esses resultados destacam a importância da busca por métodos mais sustentáveis na síntese de compostos orgânicos, não apenas para reduzir o impacto ambiental, mas também para facilitar a manipulação e reduzir os custos envolvidos. Portanto, o desenvolvimento dessas metodologias pode ser um passo importante para o avanço da síntese orgânica.

2 CAPÍTULO II

SÍNTESE DE LÍQUIDOS IÔNICOS FUNCIONALIZADOS COM SELÊNIO E
AVALIAÇÃO DA SUA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

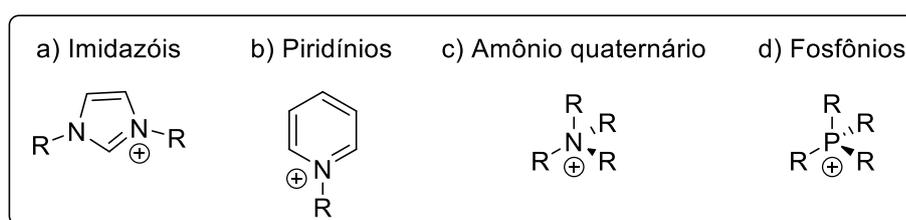
2.1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

2.1.1 Líquidos iônicos

Líquidos iônicos (LI's), também conhecidos como sais fundidos, são sais compostos por íons que têm um ponto de fusão abaixo de 100°C, diferentemente dos sais comuns. Desde os anos 90, os LI's se tornaram importantes devido às suas características únicas, como estabilidade térmica e baixa pressão de vapor o que permite que não se evaporem em condições normais^{92,93}.

Devido à sua composição de cátions e ânions, os LI's têm uma dupla funcionalidade, tornando-os úteis como solventes e como novos materiais em áreas como eletroquímica⁹⁴, química orgânica^{95,96}, química inorgânica^{97,98}, química analítica⁹⁹, bioquímica¹⁰⁰ e ciência dos materiais¹⁰¹. Além disso, eles podem ser utilizados na síntese de compostos farmacêuticos¹⁰².

Na preparação dos LI's, são utilizados diversos compostos como fonte de cátions e ânions que podem ser orgânicos ou inorgânicos. Entre os cátions mais comuns encontram-se os imidazóis (**Esquema 15a**), piridínios (**Esquema 15b**), amônio quaternário (**Esquema 15c**) e fosfônios (**Esquema 15d**).



Esquema 15. Estruturas gerais dos cátions mais comuns dos líquidos iônicos.

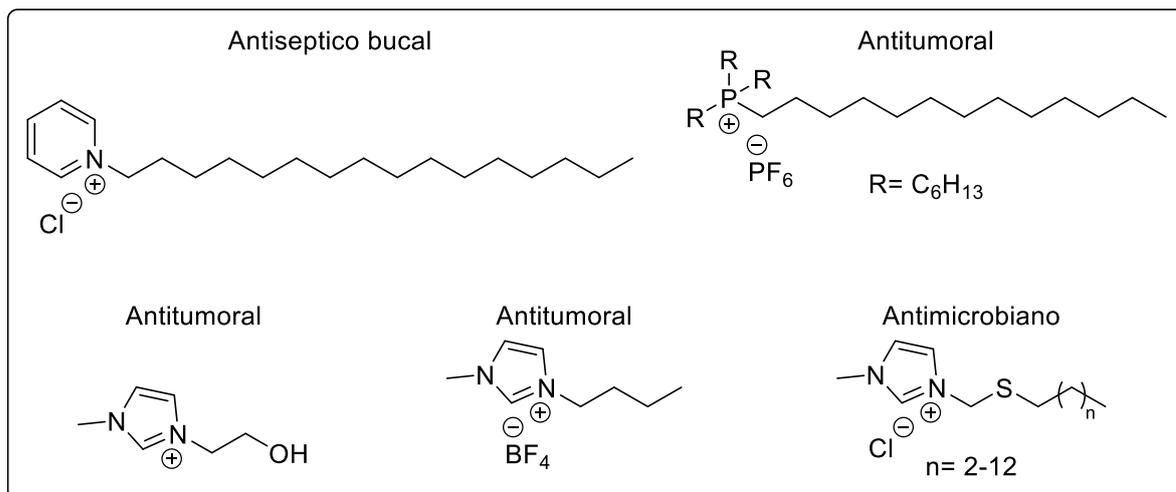
Por outro lado, os ânions geralmente são espécies inorgânicas. No entanto, é possível utilizar ânions constituídos por espécies orgânicas. Na **Tabela 17** são mostrados os ânions inorgânicos e orgânicos mais utilizados na preparação de líquidos iônicos.

Tabela 17. Principais ânions utilizados em líquidos iônicos

Ânion	Exemplo
Halogenetos	Br^- , Cl^-
Cloroaluminatos	$[\text{AlCl}_4]^-$, $[\text{Al}_2\text{Cl}_7]^-$
Hexafluorofosfato	$[\text{PF}_6]^-$
Tetrafluoroborato	$[\text{BF}_4]^-$
Sulfatos	$[\text{SO}_4]^-$
Nitrato	$[\text{NO}_3]^-$
Aquilcarboxilatos	$[\text{CH}_3\text{CO}_2]^-$
<i>p</i> -toluenosulfonato	$[\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3]^-$
Complexos metálicos	$[\text{Co}(\text{CO})_4]^-$, $[\text{SbF}_6]^-$

A combinação adequada de cátions e ânions pode resultar na formação de um líquido iônico. A utilização de ânions de natureza orgânica ou inorgânica amplia a variedade de LI's que podem ser obtidos, permitindo uma ampla customização das suas propriedades físico-químicas como solubilidade, viscosidade, condutividade elétrica, entre outras.

O elevado número de relatos que demonstram as diversas aplicações dos líquidos iônicos evidencia a importância desses compostos na comunidade científica, principalmente no campo da síntese¹⁰³⁻¹⁰⁵. No entanto, outras linhas de pesquisa têm sido exploradas de maneira eficiente, incluindo a avaliação biológica desses compostos. Atividades antimicrobianas e antitumorais já foram relatadas¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. No **Esquema 16** são mostradas algumas moléculas que apresentaram esses tipos de atividades.



Esquema 16. Líquidos iônicos com atividade biológica reportada.

Essa versatilidade torna os líquidos iônicos uma classe de compostos extremamente útil e promissora.

2.1.2 Atividade biológica de compostos de organoselênio e de líquidos iônicos

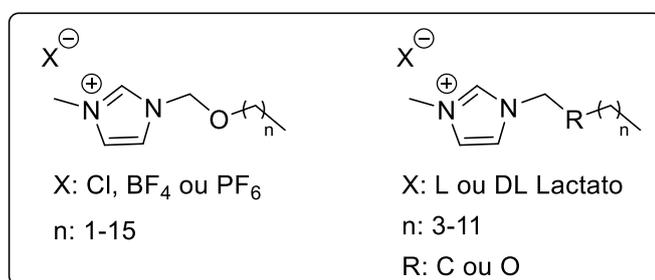
Os líquidos iônicos (LI's) têm sido estudados como uma alternativa promissora na concepção de novos produtos. Esses compostos possuem perfis de solubilidade únicos que lhes permitem dissolver uma variedade de produtos, incluindo moléculas biologicamente ativas como proteínas, aminoácidos e antibióticos. Além disso, possuem propriedades antimicrobianas, o que lhes confere um potencial adicional como agentes terapêuticos¹⁰⁹⁻¹¹¹.

A atividade antimicrobiana dos LI's está fortemente relacionada com a estrutura dos compostos. Os cátions imidazólio, piridínio e amônio quaternário, associados a diversos substituintes e ânions, são os mais ativos^{109,112}. Os efeitos antimicrobianos dos LI's são resultado dos cátions, que têm a capacidade de perturbar a bicamada lipídica da parede celular, aumentando a permeabilidade da membrana¹⁰⁸. Embora os ânions regulem principalmente as propriedades dos LI's, a caotropicidade também pode afetar a capacidade antimicrobiana deles. A caotropicidade se refere à capacidade de um íon ou molécula em causar a desorganização, desestabilização e

desnaturação de macromoléculas biológicas como proteínas e ácidos nucleicos, em solução. Essa capacidade está relacionada à habilidade desses compostos em interagir com as cargas elétricas das macromoléculas, perturbando a sua estrutura e função biológica¹⁰⁸.

Em 2011, Nie e colaboradores investigaram a inibição de três tipos de bactérias na presença de líquidos iônicos. Os resultados indicaram que todos os LI's analisados mostraram atividade contra a *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*¹¹⁰. Por outro lado, Mikláš e colaboradores, em 2014, demonstraram a eficiência de uma série de líquidos iônicos baseados em sais de amônio quaternário como agentes antifúngicos e antimicrobianos¹¹³.

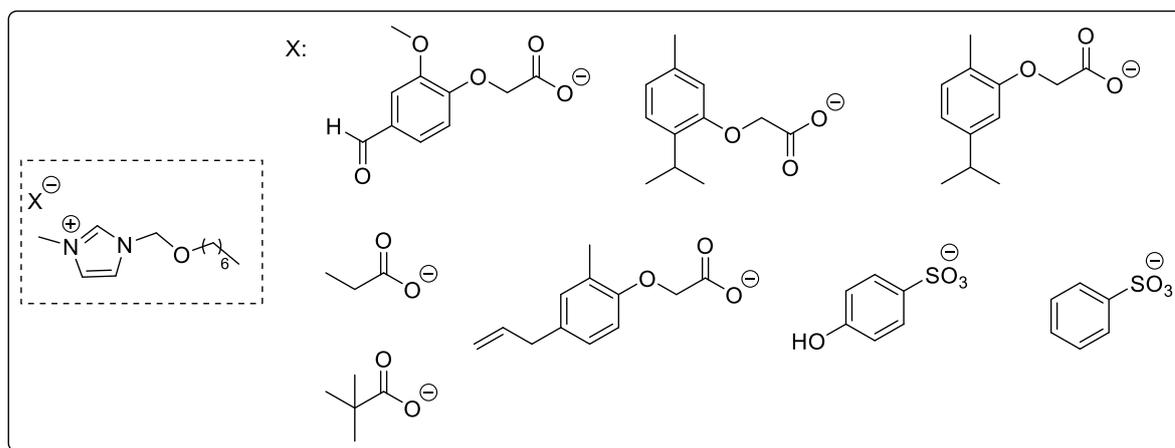
Os líquidos iônicos contendo o anel imidazólico são uns dos mais estudados neste campo. Em 2002, Kinga Mirska e seus colaboradores descreveram a ação antimicrobiana de alguns líquidos iônicos contendo o anel imidazólico (vide **Esquema 17**). Também demonstraram que o tamanho da cadeia alquila presente na estrutura desses compostos influencia diretamente a ação antifúngica. Quanto maior o número de átomos de carbono na cadeia, menor é a concentração mínima inibitória (CMI) contra fungos e bactérias. Os líquidos iônicos com cadeias laterais curtas, contendo entre um e seis átomos de carbono, foram menos ativos¹⁰⁹. Em 2010, Hupka e colaboradores avaliaram a atividade de uma série de líquidos iônicos derivados de imidazol contra vários microrganismos e observaram um aumento na atividade antimicrobiana com o aumento da cadeia alquila. No entanto, esse aumento foi observado apenas até que a cadeia atingisse dezoito átomos de carbono¹¹⁴.



Esquema 17. Líquidos iônicos com atividade antimicrobiana.

Recentemente, Jerzy Krysiński e seus colaboradores prepararam uma série de derivados de 1-metil-3-octiloximetilimidazólio¹¹¹. A contribuição principal deste

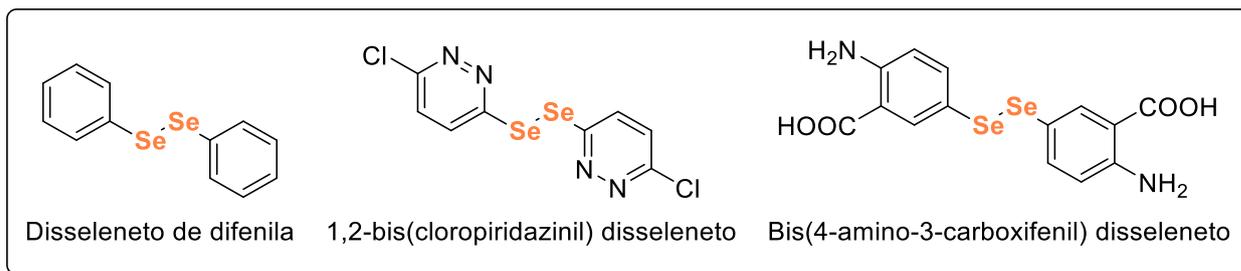
trabalho foi a modificação dos ânions presentes nos líquidos iônicos (conforme **Esquema 18**). Eles testaram esses LI's contra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* e *Candida albicans*, e todos os compostos sintetizados apresentaram atividade antimicrobiana, especialmente contra bactérias Gram-positivas e fungos¹¹¹.



Esquema 18. Avaliação de novos ânions em LI's baseados em imidazol

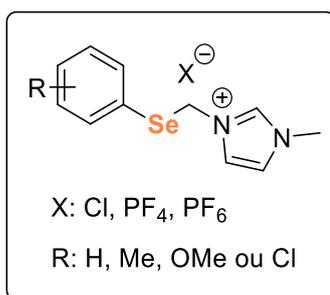
Tais descobertas têm incentivado a procura por novos compostos com propriedades antimicrobianas e compostos contendo selênio têm se tornado uma ferramenta importante nessa busca. O selênio é considerado um elemento essencial na suplementação alimentar e há relatos de que compostos orgânicos contendo este elemento apresentam atividades anticâncer, anti-HIV e antimicrobianas potentes^{5,115}.

No **Esquema 19** são mostrados alguns exemplos. O disseleneto de difenila é conhecido por suas propriedades antioxidantes¹¹⁶. Além disso, outros compostos que contêm selênio, como o 1,2-bis(cloropiridazinil) disseleneto¹¹⁷ e o bis(4-amino-3-carboxifenil) disseleneto¹¹⁸, têm demonstrado atividade biológica. O composto 1,2-bis(cloropiridazinil) disseleneto foi capaz de inibir o crescimento de células de câncer de mama, enquanto o bis(4-amino-3-carboxifenil) disseleneto mostrou eficácia como agente anti-leishmania.



Esquema 19. Compostos contendo selênio com atividade biológica

Em 2011, Braga e colaboradores publicaram um estudo que descreveu a preparação de líquidos iônicos à base de imidazol funcionalizados com selênio na cadeia lateral (**Esquema 20**). Esse estudo mostrou o perfil antimicrobiano dos novos compostos e evidenciou que, entre os microrganismos testados, as algas mostraram-se particularmente suscetíveis à ação dos LIs de selênio¹¹⁹.



Esquema 20. Líquidos iônicos à base de imidazol funcionalizado com selênio

Até o momento, poucos estudos foram realizados sobre a aplicação de líquidos iônicos contendo selênio como agentes antimicrobianos, apesar dos resultados promissores que foram relatados. Portanto, a preparação de novos líquidos iônicos contendo selênio pode ser um caminho a seguir na busca de novos compostos com importância biológica.

2.1.3 *Candida* e *Cryptococcus*

Candida e *Cryptococcus* são dois gêneros de fungos patogênicos que podem causar infecções em humanos. *Candida* é um gênero de fungos que pode causar infecções fúngicas, como a candidíase oral e genital¹²⁰, enquanto *Cryptococcus* pode

causar meningite criptocócica e outras infecções sistêmicas em pacientes imunocomprometidos¹²¹. Os fungos patogênicos são importantes tanto para a vida animal quanto vegetal. O número de infecções fúngicas tem aumentado nos últimos anos devido ao envelhecimento da população e aos procedimentos médicos invasivos. Apesar das micoses invasivas terem uma alta taxa de mortalidade, as infecções fúngicas frequentemente são negligenciadas, devido à ausência de programas de vigilância e ao baixo financiamento em pesquisa, quando comparadas a outras doenças infecciosas¹²².

As leveduras do gênero *Candida* são os principais causadores de infecções oportunistas em pacientes com deficiência imunológica, como aqueles com HIV/AIDS, em tratamento antitumoral ou transplantados. Embora a *Candida* faça parte da microbiota normal do trato gastrointestinal e genital feminino em humanos, em pacientes imunocomprometidos, ela pode se transformar em uma patogenicidade oportunista, causando infecções invasivas graves¹²⁰.

A criptococose, uma doença causada principalmente pelas espécies *C. neoformans* e *C. gattii*, que afetam humanos e animais e se caracterizam por sua origem nos pulmões e disseminação para o cérebro. A infecção pode variar desde assintomática até pneumonia, meningoencefalite e outras manifestações secundárias¹²¹.

Tanto para as infecções produzidas por *Cryptococcus* quanto para as produzidas por *Candida*, o tratamento geralmente envolve o uso de antifúngicos, como a anfotericina B e o fluconazol. A escolha do medicamento e duração do tratamento dependerão da gravidade da infecção, da idade e da saúde geral do paciente. No entanto, é importante ressaltar que o cenário terapêutico é desafiador, uma vez que as opções de tratamento são limitadas e a resistência microbiana tem aumentado, o que pode dificultar o sucesso do tratamento^{123,124}.

Apesar do amplo espectro de ação e da boa eficácia terapêutica desses fármacos, é importante destacar que tanto a anfotericina B quanto o fluconazol podem estar associados a efeitos adversos, especialmente em altas doses ou tratamentos

prolongados. Entre esses efeitos, incluem-se possíveis danos hepáticos e renais, o que pode limitar a sua utilização em alguns pacientes.

Nesse contexto, é fundamental desenvolver novos medicamentos antifúngicos para superar os problemas terapêuticos existentes. No entanto, esse desenvolvimento é um grande desafio devido à semelhança entre as células humanas e fúngicas, ambas sendo eucarióticas. Apesar da existência de muitos possíveis alvos para medicamentos antifúngicos, é crucial que eles sejam seletivos e não afetem negativamente as proteínas e a maquinaria celular do hospedeiro. Portanto, é essencial que os novos fármacos atuem especificamente nos fungos, sem prejudicar as células do hospedeiro, a fim de serem eficazes.

Com base no que foi exposto anteriormente, o objetivo deste capítulo é desenvolver uma série de líquidos iônicos contendo selênio que possam atuar como agentes antifúngicos contra *Candida* e *Cryptococcus*, sem afetar significativamente as células humanas. Esse é um objetivo importante, uma vez que a resistência microbiana aos antifúngicos existentes vem aumentando e há uma necessidade urgente de novos medicamentos eficazes e seletivos para o tratamento de infecções fúngicas. O sucesso nesse empreendimento pode abrir novas perspectivas para o tratamento de infecções fúngicas e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

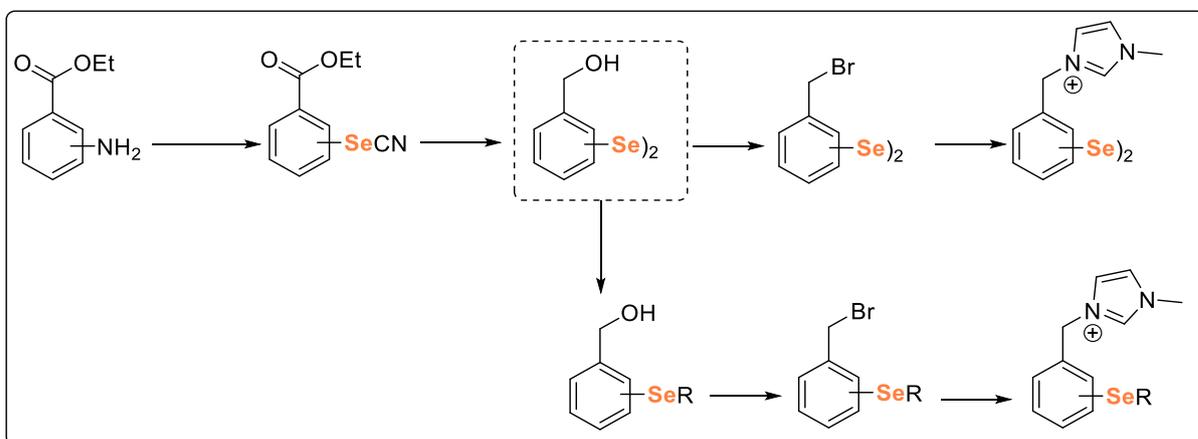
2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo geral

Pretende-se desenvolver uma série de líquidos iônicos contendo Selênio-imidazóis com potencial atividade antimicrobiana. A proposta inclui a síntese e caracterização desses compostos, bem como a avaliação de suas propriedades citotóxicas e capacidade de ação contra espécies de *Cryptococcus* e *Candida*.

2.2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar e caracterizar líquidos iônicos contendo imidazol funcionalizados com selênio. Para alcançar esse objetivo, serão empregadas metodologias conhecidas para preparar selenetos e disselenetos. A síntese desses compostos será seguida por uma caracterização dos líquidos iônicos obtidos.



- Investigar a atividade antimicrobiana dos líquidos iônicos sintetizados contra *Cryptococcus* e *Candidas*. Para alcançar esse objetivo, será realizada uma série de testes de concentração mínima inibitória através de análises *in vitro*.
- Investigar a toxicidade dos líquidos iônicos por meio de estudos de viabilidade celular utilizando o método do MTT.

2.3 METODOLOGIA

2.3.1 Materiais, reagentes e solventes

Todos os reagentes comerciais foram utilizados como recebidos, os solventes usados foram purificados por métodos já conhecidos⁷⁴. Líquidos sensíveis à umidade foram transferidos via seringa através de septos de borracha e guardados sobre atmosfera de argônio.

O sêrum fetal bovino (BFS), a fito hemaglutinina (PHA) e o médio RPMI foram obtidos em Vitrocell Embriolife® (Campinas, SP, Brasil). Antibiótico - antimicótico (100 x) foram obtidos em Gibco®, por Life Technologies (Grand Island, NY, USA).

2.3.2 Amostras e coleta de sangue

O sangue periférico foi coletado de um grupo de voluntários saudáveis composto por 2 homens e 2 mulheres, com idade média de 30 anos \pm 10. Os critérios de exclusão incluíram histórico de abuso de álcool ou dependência de drogas, diagnóstico de doenças agudas ou crônicas e uso de medicamentos nos últimos 15 dias. O protocolo de coleta de sangue foi conduzido em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinki¹²⁵. Durante a participação no estudo, os voluntários não foram expostos a nenhum risco.

2.3.3 Isolamento celular e tratamentos

Para isolar as células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), seguiu-se a metodologia descrita por Ecker e colaboradores (2017), com algumas modificações. Coletou-se 20 mL de sangue periférico de cada voluntário sob condições assépticas em tubos revestidos com heparina sódica (Hipolabor Farmacêutica Ltda, Belo Horizonte, MG, Brasil). O sangue total foi diluído 1:1 com tampão PBS (136 mM NaCl,

2,68 mM KCl, 1,47 mM KH₂PO₄, 8,1 mM Na₂HPO₄, pH 7,4) e depositado sobre Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare, Piscataway, NJ, EUA) para centrifugação a 577 RPM/g por 30 minutos, separando as PBMCs. Em seguida, as células foram lavadas três vezes com PBS, com centrifugações a 400 RPM/g por 10 minutos, 256 RPM/g por 10 minutos e 178 RPM/g por 5 minutos, respectivamente. As PBMCs foram então cultivadas em meio RPMI suplementado com 2% de PHA, 10% de BFS e 1% de antibiótico-antimicótico, contendo 25 e 50 µM do composto. As células foram cultivadas em microplacas de ELISA por 24 horas a 37°C e 5% de CO₂. O número de células utilizadas foi de 0,5 x 10⁶ PBMCs por grupo.

2.3.4 Atividade desidrogenase pelo método MTT

Para avaliar a toxicidade celular do composto, utilizou-se o ensaio MTT com base na redução enzimática do brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol2-il)-2,5-difenil tetrazólico (MTT) a cristais de formazan pelas desidrogenases mitocondriais. O ensaio foi realizado seguindo a metodologia descrita por Mosmann (1983)¹²⁶, com algumas modificações. As células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) foram expostas ao composto nas concentrações de 25 e 50 µM, dissolvido em água ultrapura tipo I, durante 24 horas nas condições descritas anteriormente. Após o tratamento, adicionamos 0,16 mg/mL de MTT ao meio e incubamos as amostras por mais 2 horas a 37°C no escuro. Em seguida, as amostras foram centrifugadas, o sobrenadante foi descartado e os cristais de formazan foram solubilizados com DMSO PA. As amostras foram então lidas a 540 nm em um leitor de microplacas ELISA (TP-Reader Thermo Plate).

2.3.5 Análises estatísticas

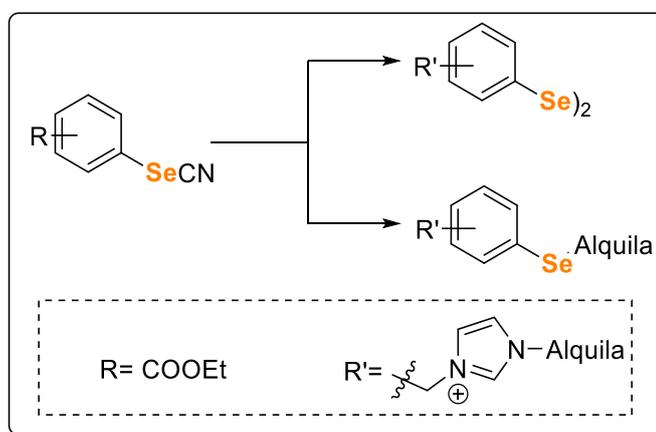
Para as análises estatísticas, foi utilizada a ANOVA de uma via, seguida de testes múltiplos de Tukey, quando aplicável. Os resultados dos eventos respirométricos foram avaliados pelo teste t não pareado. Os valores foram expressos

como média \pm SEM de 3 a 4 experimentos independentes. Foi considerada significância estatística quando $p \leq 0,05$. Para a elaboração dos gráficos, foi utilizado o software GraphPad Prism versão 6.00 para Windows (GraphPad Software, La Jolla California USA).

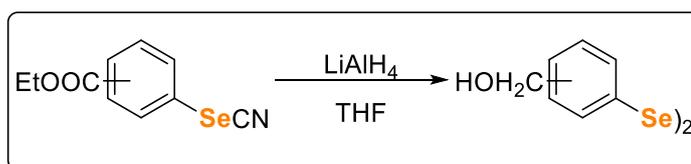
- Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizados em um espectrômetro Bruker DRX-400 linha ADVANCE. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Utilizou-se tetrametilsilano (TMS), DMSO e H₂O como padrão de referência interna para os espectros de ¹H RMN e CDCl₃ e DMSO para os espectros de ¹³C RMN. As áreas relativas foram obtidas por integração eletrônica e a multiplicidade dos sinais representada por: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), t (tripleto), q (quarteto), qq (quinteto), ss (sexteto), m (multiplete).

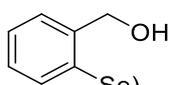
2.3.6 Preparação dos Líquidos Iônicos



- Preparação dos disselenetos¹¹⁹

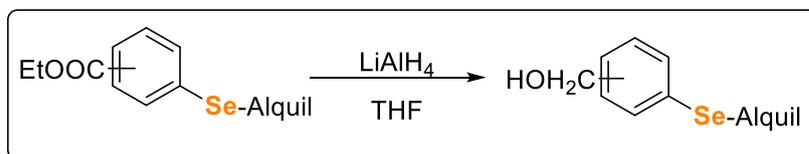


Em um balão bitubulado, sob atmosfera de argônio, adicionou-se LiAlH_4 (7,5 mmol, 0,28 g) e THF seco (10 mL), agitou-se à temperatura ambiente durante 5 minutos. Adicionou-se gota a gota o substrato (5 mmol, 1,27 g) solubilizado em 10 mL de THF seco, a mistura foi mantida sob refluxo durante 2 horas. Após esse tempo, reduziu-se a temperatura até $0\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se lentamente HCl 2M até consumir completamente o LiAlH_4 em excesso. Agitou-se durante 18 horas em atmosfera de oxigênio. Extraiu-se com Éter etílico (3 x 20 mL) e lavou-se com H_2O (1 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e finalmente evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi obtido puro.

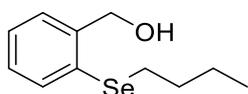


Sólido amarelo. Rendimento: 60%. Ponto de fusão: $96,0\text{-}99,0\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) $\delta = 7,64$ (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); $7,36$ (d, $J = 6,9$ Hz, 2H); $7,27 - 7,19$ (m, 4H); $4,59$ (s, 4H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6 , 100 MHz) $\delta = 141,9$; $131,4$; $129,7$; $128,2$; $127,5$; $127,3$; $63,3$.

- Preparação dos selenetos

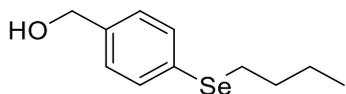


Em um balão bitubulado, sob atmosfera de argônio, adicionou-se LiAlH_4 (7,5 mmol, 0,28 g) e THF seco (10 mL), agitou-se à temperatura ambiente durante 5 minutos. Adicionou-se gota a gota o substrato (5 mmol) solubilizado em 10 mL de THF seco, a mistura foi mantida sobre refluxo durante 2 horas. Após esse tempo, reduziu-se a temperatura até $0\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se lentamente HCl 2M até consumir completamente o LiAlH_4 em excesso. Extraiu-se com Éter etílico (3 x 20 mL) e lavou-se com H_2O (1 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e finalmente evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi obtido puro.



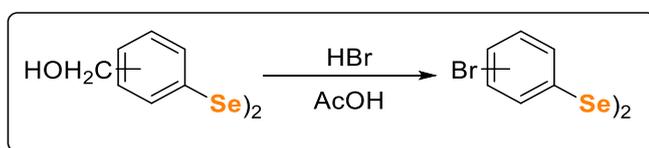
Sólido amarelo. Rendimento: 73%. Ponto de fusão: $105,0\text{-}105,6\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 7,50\text{-}7,48$ (m, 1H); $7,38\text{-}7,35$ (m, 1H); $7,25\text{-}7,16$ (m, 2H);

4,73 (s, 2H); 2,88 (t, $J=7,5$ Hz, 2H); 2,60 (sl, 1H); 1,66 (qq, $J=7,5$ Hz, 2H); 1,41 (ss, $J=7,5$ Hz, 2H); 0,89 (t, $J=7,36$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta=142,3$; 133,2; 130,3; 128,4; 127,3; 65,4; 32,2; 27,9; 23,1; 13,7.

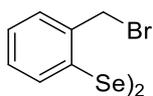


Óleo amarelo. Rendimento: 83 %. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta=7,44$ (d, $J=8,1$ Hz, 2H); 7,20 (d, $J=8,0$ Hz, 2H); 4,59 (s, 2H); 2,89 (t, $J=7,5$ Hz, 2H); 2,63 (sl, 1H); 1,67 (qq, $J=7,6$ Hz, 2H); 1,41 (ss, $J=7,5$ Hz, 2H); 0,89 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta=139,6$; 132,6; 129,8; 127,8; 64,8; 32,3; 27,8; 23,1; 13,7.

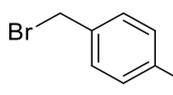
- Preparação dos brometos dos disselenetos



Em um balão motubulado, adicionou-se substrato (2,5 mmol) e AcOH (25 mL) agitou-se durante 5 minutos e adicionou-se lentamente HBr (17 mL). A mistura foi mantida sobre refluxo durante 4 horas. Após esse tempo, esfriou-se até a temperatura ambiente e adicionou-se solução saturada de Na_2CO_3 até neutralizar o excesso de HBr. Extraiu-se com diclorometano (3 x 15 mL) e lavou-se com H_2O (1 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se sobre celite e finalmente evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi obtido puro.

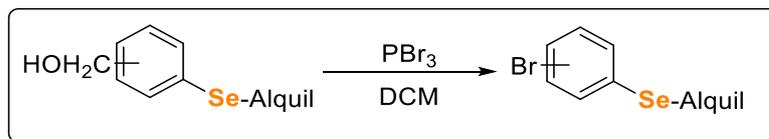


Óleo amarelo. Rendimento: 84%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta=7,70$ (d, $J=7,6$ Hz, 2H); 7,34-7,32 (m, 2H); 7,25-7,15 (m, 4H); 4,57 (s, 4H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta=139,3$; 135,5; 132,6; 130,3; 129,8; 129,1; 34,1.

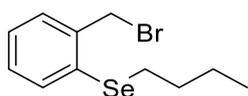


Óleo amarelo. Rendimento: 89 %. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta=7,47$ (d, $J=8,2$ Hz, 2H); 7,29 (d, $J=8,2$ Hz, 2H); 4,46 (s, 4H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) $\delta=137,3$; 133,3; 131,3; 129,9; 33,1.

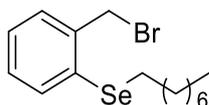
- Preparação dos brometos dos selenetos



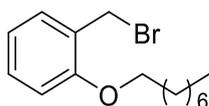
Num balão monotubulado adicionou-se o álcool (3 mmol) e DCM seco (30 mL), agitou-se até a mistura homogeneizar e esfriou-se até 0°C. Adicionou-se lentamente PBr₃ (9 mmol, 846 µL), manteve-se o esfriamento durante 30 minutos e agitou-se a temperatura ambiente durante 3 horas. Após esse tempo, lavou-se com H₂O (1 x 20 mL), NaHCO₃ sat (1 x 20 mL) e extraiu-se com DCM (3 x 15 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e finalmente evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica.



Óleo amarelo. Rendimento: 70%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,55-7,52 (m, 1H); 7,41-7,39 (m, 1H); 7,25-7,18 (m, 2H); 4,73 (s, 2H); 2,95 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H); 1,69 (qq, *J*= 7,6 Hz, 2H); 1,44 (ss, *J*= 7,5 Hz, 2H); 0,91 (t, *J*= 7,36 Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 139,6; 133,9; 132,8; 130,5; 129,3; 127,6; 34,8; 32,3; 28,4; 23,2; 13,8.

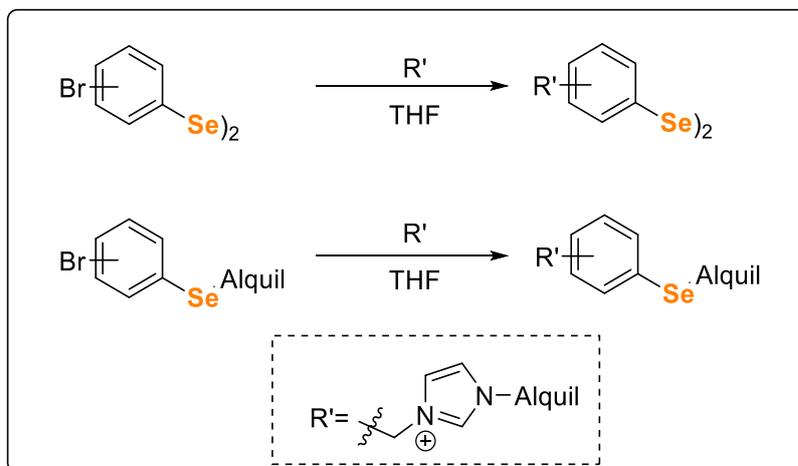


Óleo incolor. Rendimento: 49%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,54-7,52 (m, 1H); 7,41-7,39 (m, 1H); 7,22-7,19 (m, 2H); 4,72 (s, 2H); 2,94 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H); 1,74-1,66 (m, 2H); 1,43-1,37 (m, 2H); 1,29-1,26 (m, 8H); 0,89-0,85 (m, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 139,6; 133,9; 132,8; 130,6; 129,3; 127,6; 34,8; 31,9; 30,2; 30,0; 29,3; 29,2; 28,7; 22,8; 14,3.

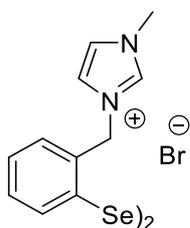


Óleo amarelo. Rendimento: 62%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ= 7,33-7,25 (m, 2H); 6,91-6,84 (m, 2H); 4,57 (s, 2H); 4,03-4,00 (m, 2H); 1,87-1,81 (m, 2H); 1,51-1,29 (m, 10H); 0,88-0,87 (m, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ= 157,2; 131,0; 130,3; 126,4; 120,6; 111,9; 68,4; 32,0; 29,52; 29,46; 29,45; 29,37; 26,3; 22,9; 14,3.

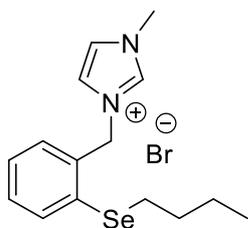
- Preparação dos Líquidos Iônicos



Num balão monotubulado adicionou-se o substrato (5 mmol) e THF seco (5 mL), agitou-se até a solubilizar e adicionou-se o imidazol desejado (11 mmol). Agitou-se durante 4 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, adicionou-se éter etílico (10 mL) e agitou-se durante 10 minutos. Decantou-se o solvente e repetiu-se o processo três vezes. Finalmente, secou-se o produto sob pressão reduzida. O produto foi obtido puro.

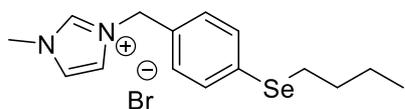


Óleo amarelo viscoso. Rendimento: 60%. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ = 9,21 (sl, 1H); 7,76-7,75 (m, 1H); 7,69-7,68 (m, 1H); 7,57-7,55 (m, 1H); 7,50-7,46 (m, 3H); 7,40-7,34 (m, 2H); 5,54 (s, 2H); 3,88 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 137,5; 136,5; 136,6; 131,4; 130,6; 130,5; 124,4; 122,9; 52,5; 36,4.

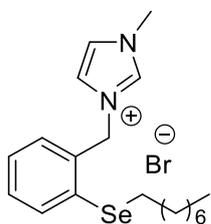


Óleo amarelo viscoso. Rendimento: quantitativo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 10,05 (sl, 1H); 7,78 (sl, 1H); 7,65-7,63 (m, 1H); 7,57-7,55 (m, 1H); 7,33-7,29 (m, 3H); 5,69 (s, 2H); 4,11 (s, 3H); 2,90 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 1,64 (qq, J = 7,5 Hz, 2H); 1,40 (ss, J = 7,4 Hz, 2H); 0,89 (t, J = 7,32 Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ =

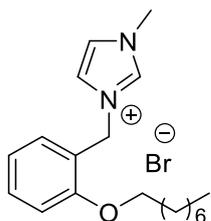
136,8; 134,3; 133,6; 131,8; 130,8; 130,0; 127,9; 123,8; 121,5; 52,8; 36,6; 31,6; 28,6; 22,6; 13,2. HRMS m/z calculado: 309,09; encontrado: 309,0864.



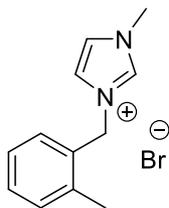
Óleo amarelo viscoso. Rendimento: 97%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 10,23 (sl, 1H); 7,61-7,60 (m, 1H); 7,55-7,54 (m, 1H); 7,43-7,42 (m, 4H); 5,58 (s, 2H); 4,06 (s, 3H); 2,90 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,67 (qq, J = 7,5 Hz, 2H); 1,41 (ss, J = 7,5 Hz, 2H); 0,90 (t, J = 7,36 Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 136,8; 132,9; 132,0; 131,2; 129,5; 123,7; 122,0; 52,6; 36,7; 31,9; 27,2; 22,8; 13,4. HRMS m/z calculado: 309,09; encontrado: 309,0865.



Óleo amarelo viscoso. Rendimento: quantitativo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 10,15 (sl, 1H); 7,69-7,55 (m, 3H); 7,32-7,31 (m, 3H); 5,69 (s, 2H); 4,11 (s, 3H); 2,92-2,87 (m, 3H); 1,68-1,64 (m, 2H); 1,38-1,26 (m, 10H); 0,89-0,86 (m, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 137,2; 134,5; 133,9; 132,2; 131,1; 130,3; 128,3; 123,8; 121,7; 53,1; 36,9; 31,7; 29,9; 29,8; 29,2; 29,1; 28,9; 22,5; 14,0. HRMS m/z calculado: 365,15; encontrado: 365,1495.



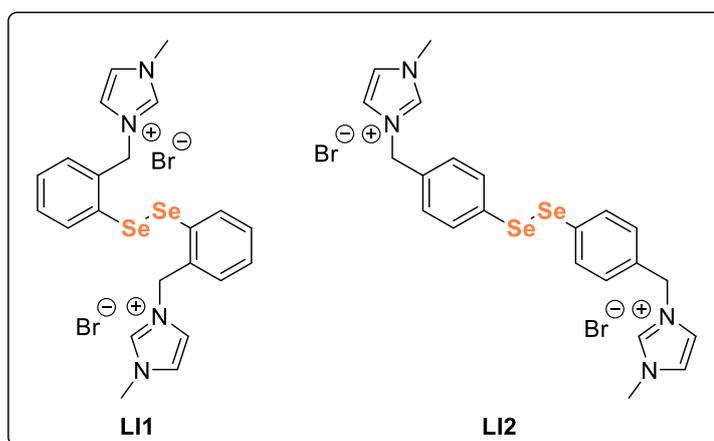
Óleo amarelo viscoso. Rendimento: quantitativo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 10,24 (sl, 1H); 7,61-7,55 (m, 2H); 7,37-7,31 (m, 2H); 6,96-6,89 (m, 2H); 5,50 (s, 2H); 4,09-4,01 (m, 5H); 1,83-1,79 (m, 2H); 1,39-1,28 (m, 10H); 0,90-0,87 (m, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 156,9; 137,4; 131,8; 131,5; 123,4; 122,2; 121,4; 121,3; 111,8; 68,5; 48,9; 36,9; 31,9; 29,4; 29,3; 29,2; 26,1; 22,7; 14,2. HRMS m/z calculado: 301,23; encontrado: 301,2281.



Sólido branco. Rendimento: quantitativo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 10,30 (sl, 1H); 7,66 (sl, 1H); 7,33-7,29 (m, 2H); 7,24-7,21 (m, 3H); 5,58 (s, 2H); 4,11 (s, 2H); 2,33 (s, 3H). ^{13}C RMN CDCl_3 , 100 MHz) δ = 137,4; 137,2; 131,4; 130,8; 130,1; 129,9; 127,1; 123,9; 121,8; 51,7; 36,9; 19,5. HRMS m/z calculado: 187,12; encontrado: 187,1228.

2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese de líquidos iônicos contendo selênio é um campo de pesquisa que vem sendo desenvolvido pelo professor Eduardo E. Alberto, coordenador deste trabalho há algum tempo. Compostos, como os mostrados no **Esquema 21**, foram sintetizados de forma eficiente em 2012⁷⁶. Na época, esses compostos foram preparados para atuar como catalisadores em reações de oxidação de NaBr com H₂O₂. A principal característica desses compostos é a elevada solubilidade em água, conferida pela presença do grupo imidazol⁷⁶.



Esquema 21. Líquidos iônicos contendo selênio relatados.

Em 2020, a indústria química e farmacêutica foi impactada pela pandemia de COVID-19 e várias possibilidades de princípios ativos foram avaliadas para resolver a crise de saúde. Compostos derivados do selênio, como o Ebselen (**Figura 12**), mostraram eficiência no combate à doença¹²⁷⁻¹²⁹. Ebselen é conhecido por imitar as funções da glutathiona peroxidase. Estudos comprovaram que essa molécula forma uma ligação de seleno-sulfeto com grupos tiol de cisteína (Cys) em várias proteínas, o que resulta em benefícios como propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas e neuroprotetoras.

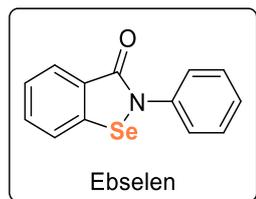
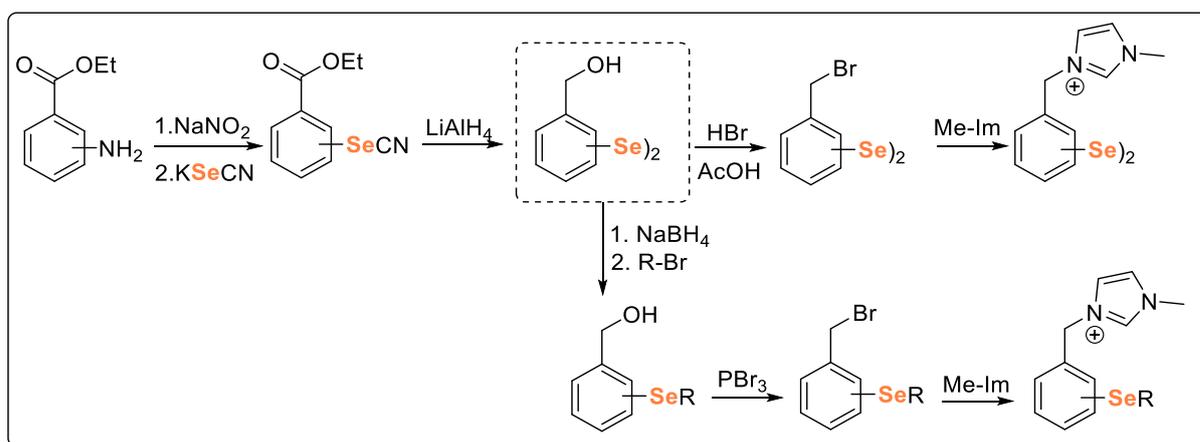


Figura 12. Estrutura do Ebselen

Com isso em mente, considerou-se que líquidos iônicos, como os apresentados no **Esquema 21**, poderiam apresentar características semelhantes às do Ebselen. Dessa forma, planejou-se a síntese de uma série de líquidos iônicos funcionalizados com selênio com o objetivo de avaliar sua possível atividade biológica.

Para a preparação dos líquidos iônicos desejados, foi utilizada a metodologia já reportada por Alberto e colaboradores⁷⁶. Essa metodologia, mostrada no **Esquema 22**, consistiu inicialmente na diazotação do material de partida, seguida do ataque nucleofílico do KSeCN para formar o selenocianato arílico. Em seguida, o produto foi submetido a uma reação de redução com hidreto de alumínio e lítio, resultando na formação do disseleneto alcoólico. A partir desse álcool foram realizadas algumas modificações estruturais que levaram a formação de líquidos iônicos derivados de selenetos e disselenetos.

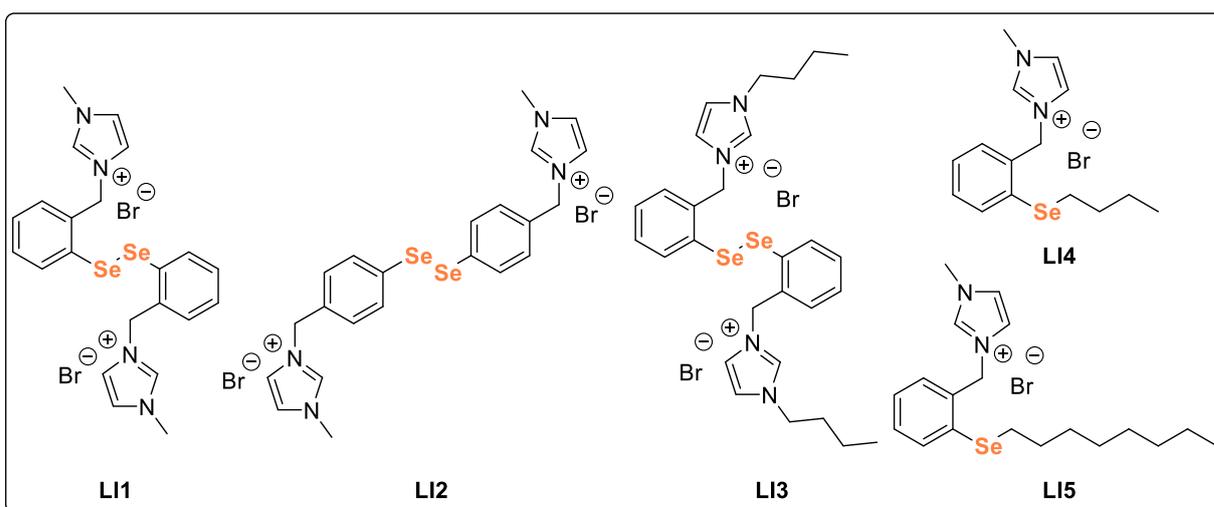


Esquema 22. Rota sintética para obtenção dos líquidos iônicos.

Para a obtenção dos disselenetos, o álcool passou por um processo de bromação para formar e posteriormente, o produto foi submetido a uma reação de substituição nucleofílica com n-imidazol, resultando na obtenção dos líquidos iônicos desejados.

Já a obtenção dos selenetos foi realizada a partir da clivagem da ligação Se-Se do álcool, utilizando NaBH₄ (conforme **Esquema 22**). O selenolato formado *in situ* reagiu com o haleto de alquila, originando os selenetos. Em seguida, foram transformados no brometos pela adição de PBr₃. Por fim, ocorreu uma reação de substituição nucleofílica, desta vez utilizando n-imidazol, resultando na obtenção dos líquidos iônicos finais.

No **Esquema 23**, é possível observar os produtos obtidos. Foram sintetizados um total de dois LI's já reportados (**LI1** e **LI2**) e três LI's inéditos (**LI3-LI5**). Todos os produtos foram caracterizados por meio de análise de ¹H RMN, ¹³C RMN e espectrometria de massas de alta resolução. Além disso, verificou-se que todos os líquidos iônicos apresentaram boa estabilidade química, uma vez que não foi observada decomposição mesmo após armazenamento por períodos superiores a 6 meses.



Esquema 23. LI's Sintetizados

- **Avaliação da concentração mínima inibitória (CMI)**

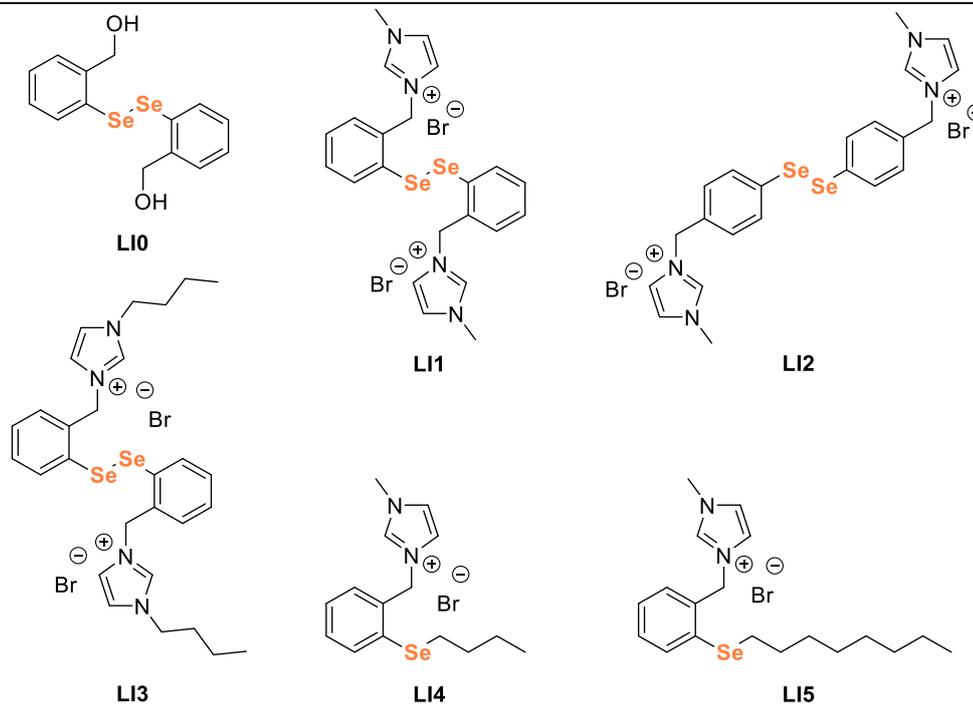
Com os líquidos iônicos em mãos, foi avaliada a possível atividade antimicrobiana dos mesmos. Para isso, foram realizados ensaios para determinação da concentração mínima inibitória (CMI) contra *Cryptococcus neoformans* H99, *Cryptococcus gattii* R265, *Candida albicans* e *Candida Krusei*. Esses testes consistiram na exposição das culturas desses microrganismos aos líquidos iônicos em diferentes concentrações para avaliar sua capacidade de inibir o crescimento dos

fungos. Esses testes foram realizados em colaboração com o Me. Victor Augusto Teixeira Leocádio no laboratório de Micologia do Departamento de Microbiologia da Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brasil coordenado pelo Dr. Daniel de Assis Santos.

A avaliação do potencial antimicrobiano dos LIs testados foi realizada conforme descrito na literatura¹³⁰. Compostos que apresentam uma CMI de até 100 µg/mL são considerados como tendo boa atividade antimicrobiana, enquanto valores entre 100 e 500 µg/mL indicam atividade moderada. Valores entre 500 e 1000 µg/mL indicam atividade fraca, e valores acima de 1000 µg/mL indicam incapacidade de inibir o crescimento bacteriano.

A **Tabela 18** apresenta os resultados de CMI para os líquidos iônicos testados contra as cepas de *Candida* e *Cryptococcus*, bem como para o composto **L10** utilizado para avaliar a importância da inserção do grupo imidazol na molécula. É importante destacar que todos os experimentos foram realizados em água, com exceção do experimento envolvendo o composto **L10 (Experimento 1)**, que foi realizado em água/DMSO 50% devido à baixa solubilidade dele. O resultado para o composto **L10** mostrou boa ação antifúngica, porém ela pode estar relacionada não só ao seu efeito inibidor, mas também à presença do DMSO, que em concentrações elevadas pode atuar como agente antifúngico^{64,131}. Para verificar a eficiência do composto **L10** como agente antifúngico deveria ser realizado um novo experimento controle com a solução de DMSO em água 50% (ainda não realizado).

Tabela 18. Resultados de CMI em $\mu\text{g/mL}$ obtidos para 6 compostos testados contra *Cryptococcus neoformans* H99, *Cryptococcus gattii* R265, *Candida albicans* e *Candida Krusei*.



Exp.	Composto	<i>Cryptococcus neoformans</i> H99	<i>Cryptococcus gattii</i> R265	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida Krusei</i>
1	LI0^a	7,80	7,80	7,80	15,60
2	LI1	31,30	31,30	250,00	31,30
3	LI2	3,80	7,80	62,50	31,30
4	LI3	31,30	31,30	125,00	31,30
5	LI4	125,00	15,60	250,00	15,60
6	LI5	2,00	0,98	7,80	0,98

^aFoi realizado com DMSO/H₂O (50%)

Durante os testes observou-se que os compostos **LI1 (Experimento 2)** e **LI2 (Experimento 3)** possuem boa atividade antifúngica. No entanto, quando os grupos substituintes estão na posição *para*, o valor de CMI é menor, ou seja, eles conseguem inibir de forma mais eficiente o crescimento dos fungos. Isso provavelmente ocorre porque esse composto possui maior comprimento na sua estrutura, o que pode melhorar a interação com a membrana celular melhorando assim a sua atividade antifúngica. Também foi avaliado o efeito do tamanho da cadeia alquílica ligada ao átomo de nitrogênio no anel imidazólico, para isso foi preparado o composto **LI3**. O

Experimento 4 mostrou o resultado dessa experiência, evidenciando pouca ou nenhuma diferença nos valores de CMI em comparação com o composto **LI1**.

Preparou-se, também, o composto **LI4** com o objetivo de avaliar a capacidade dos selenetos em inibir o crescimento dos fungos. Os resultados obtidos demonstraram que o composto possui propriedades antifúngicas, porém inferiores às dos disselenetos testados (**Experimento 5**). Considerou-se que esse resultado estava relacionado ao tamanho da cadeia alquílica ligada ao átomo de selênio, já que é amplamente documentado que o aumento dessa cadeia aumenta a atividade de superfície dos compostos, proporcionando maior capacidade de romper a parede e a membrana celular¹⁰⁸. Assim, preparou-se o composto **LI5**, em que o átomo de selênio possui agora uma cadeia alquílica de 8 carbonos. O resultado apresentado no **Experimento 6 (Tabela 18)** evidencia uma melhoria considerável nas propriedades antifúngicas do composto, confirmando, assim, a hipótese estabelecida.

É importante ressaltar que a capacidade antimicrobiana dos compostos à base de líquidos iônicos não aumenta indefinidamente com o aumento do comprimento da cadeia alquila. Existe um comprimento de cadeia alquila específico que resulta em atividade antimicrobiana máxima. Esse fato pode estar relacionado à formação de micelas dos compostos em solução aquosa. Compostos que possuem cadeias alquilas mais longas têm uma atividade de superfície mais forte e formam micelas em menor concentração, o que limita sua difusão para a superfície celular. Conseqüentemente, a concentração micelar crítica dos compostos diminui com o aumento do comprimento da cadeia alquila, e uma baixa concentração micelar crítica resulta em uma concentração mínima inibitória mais alta¹¹⁴.

Após analisar os valores de CMI obtidos, decidiu-se avaliar o efeito do selênio na inibição do crescimento dos fungos. Esperava-se que o selênio tivesse um efeito positivo no resultado e que, quando este átomo fosse substituído, os valores de CMI aumentassem. Para testar essa hipótese, foi preparado um líquido iônico **LI6**, inédito, que se diferencia do composto **LI5** pela substituição do átomo de selênio por um átomo de oxigênio. Em seguida, foi testada a sua capacidade antifúngica contra as mesmas espécies utilizadas anteriormente. Na **Tabela 19, Experimento 2**, é possível observar que a presença de selênio definitivamente melhora os valores de CMI. No

entanto, o líquido iônico **LI6** também apresentou boas propriedades antifúngicas, mesmo sem a presença do selênio.

Tabela 19. Resultados de CMI em $\mu\text{g/mL}$ obtidos para 3 compostos testados contra *Cryptococcus neoformans* H99, *Cryptococcus gattii* R265, *Candida albicans* e *Candida Krusei*.

Exp.	Composto	<i>Cryptococcus neoformans</i> H99	<i>Cryptococcus gattii</i> R265	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida Krusei</i>
1	LI5	2,00	0,98	7,80	0,98
2	LI6	7,80	3,90	15,60	3,90
3	LI7	125,00	250,00	62,50	62,50

Também foi preparado o composto **LI7** com cadeia lateral de um carbono e sem a presença do heteroátomo. Uma vez obtido o composto, foi testado contra as cepas de *Candida* e *Cryptococcus*. Na **Tabela 19, Experimento 3**, são observados os valores resultantes dessa experiência, evidenciando uma diminuição considerável na inibição do crescimento dos fungos em comparação aos outros compostos testados. Apesar dessa diminuição na atividade, este composto ainda pode ser considerado um agente antifúngico.

- **Avaliação da viabilidade celular pelo método MTT**

Após verificar a atividade antimicrobiana dos LI's sintetizados, foi avaliado o efeito deles na viabilidade celular. A viabilidade celular refere-se à capacidade das células de sobreviver e manter suas funções biológicas normais. Essa avaliação foi realizada pelo método do MTT, que é um método colorimétrico que utiliza um corante tetrazólio chamado brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). O MTT é absorvido por células viáveis e convertido em um produto azul (formazan) pela ação de enzimas mitocondriais. A quantidade de formazan produzida está diretamente relacionada com a quantidade de células viáveis presentes no ensaio¹²⁶. Nesse ensaio,

foi considerada tóxica a concentração de líquido iônico capaz de reduzir a viabilidade celular em 50% quando comparada ao controle sem tratamento.

É importante destacar que este estudo está sendo realizado em colaboração com o Dr. Alessandro de Souza Prestes, a Dra. Fernanda D'Avila da Silva e o Dr. João Batista da Rocha do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil e encontra-se em fase de desenvolvimento. Até a data da redação deste texto, ainda não tinham sido obtidos os resultados dos testes de viabilidade celular para os compostos **LI5**, **LI6** e **LI7**. Portanto, neste momento, serão apresentados somente os resultados referentes aos compostos **LI1**, **LI2**, **LI3**, **LI4** e **LI0**.

Os resultados obtidos durante esta etapa estão apresentados no **Gráfico 1**. A linha tracejada vermelha representa o ponto em que ocorre uma redução de 50% na viabilidade celular. As concentrações que resultaram em viabilidade igual ou inferior a esse ponto foram consideradas tóxicas. Foram utilizados como controle o terc-butóxido, disseleneto de difenila, $(\text{PhSe})_2$, e DMSO. Nestes testes, $0,5 \times 10^6$ PBMCs humanos por grupo foram expostos a 25 ou 50 μM dos compostos durante 24 horas, a 37°C em ambiente estéril contendo 5% de CO_2 . As células controle foram expostas a 0,625% de H_2O ultrapura tipo I.

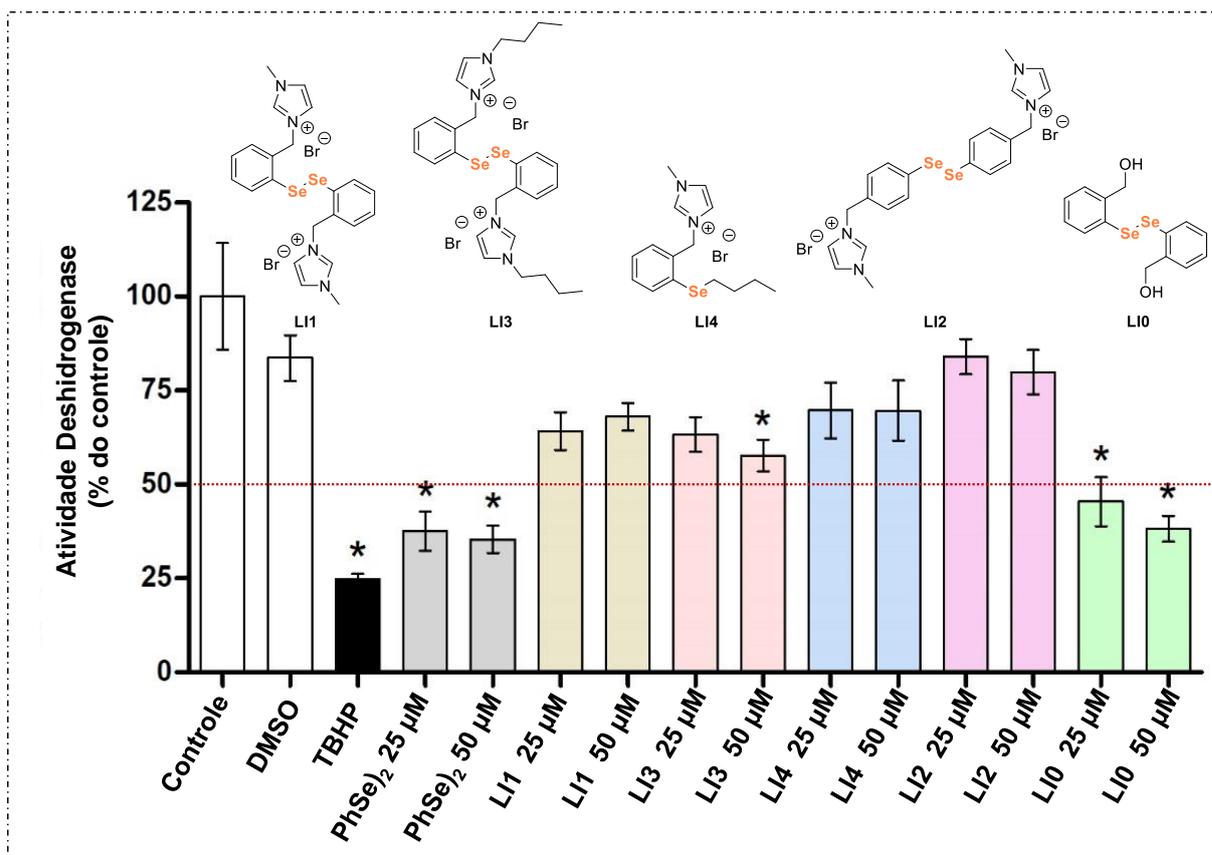


Gráfico 1. Resultados de viabilidade celular. Asterisco (*) denota $p < 0,05$ por ANOVA de uma via seguida de testes múltiplos de Tukey em comparação com o grupo controle, em $n = 4$ para cada teste

Para o composto **LI1**, na concentração de 25 µM, as células apresentaram uma redução média de 35,8% na viabilidade celular, enquanto na concentração de 50 µM, a redução foi de 31,9%. Com relação ao composto **LI3**, observou-se uma redução média de viabilidade celular de 36,7% e 42,3% nas concentrações de 25 µM e 50 µM, respectivamente. O composto **LI4** apresentou uma redução média de 30,3% na viabilidade celular na concentração de µM, e essa redução se manteve estável na concentração máxima testada de 50 µM. Por outro lado, para o composto **LI2**, a redução média da viabilidade celular foi de apenas 15,9% na concentração de 25 µM e de 20,2% na concentração de 50 µM.

Dentre os compostos testados, a maior redução na viabilidade celular foi observada para o composto **LI0**, que apresentou diminuição de 54,6% e 61,7% nas

concentrações de 25 μM e 50 μM , respectivamente. Portanto, dentre os compostos testados, apenas o **L10** foi considerado tóxico.

- **Avaliação da concentração inibitória fracionaria (CIF)**

Também foi considerada a possibilidade de realizar combinações dos LI's sintetizados com outros fármacos, como a anfotericina B (AmB) e o fluconazol. Essa estratégia tem sido desenvolvida devido ao fato de que as combinações podem ser mais eficazes do que o uso de um único fármaco isoladamente. Entre os benefícios destas combinações, destaca-se a redução da probabilidade de desenvolvimento de resistência a um fármaco específico, bem como o risco de infecções por patógenos resistentes a uma única droga. Além disso, permite a redução das doses individuais de cada fármaco, minimizando a toxicidade geral da terapia.

A classificação das combinações de fármacos é geralmente definida como sinérgica ou antagonista, dependendo do desvio da resposta observada em relação ao efeito esperado, calculado com base em um modelo de referência de não interação chamado potência de interação zero (ZIP). Esse modelo captura as relações de interação medicamentosa, comparando a mudança na potência das curvas dose-resposta entre fármacos individuais e suas combinações.

Quando duas moléculas bioativas são combinadas de maneira sinérgica, o efeito terapêutico da combinação é maior do que a soma dos efeitos de cada droga individualmente. Isso ocorre porque as drogas interagem de maneira complementar, aumentando a eficácia. Por outro lado, quando a combinação de duas drogas é antagonista, o efeito da combinação é menor do que a soma dos efeitos de cada droga individualmente. Nesse caso, as drogas combinadas agem de forma oposta ou contrária uma à outra, diminuindo sua eficácia e, em alguns casos, podendo resultar em efeitos colaterais indesejados.

Com base na ação antifúngica dos compostos previamente comprovada, foi planejada a realização de testes de combinação, nos quais a concentração inibitória fracionária (CIF) seria estabelecida. Durante essas análises, o software SynergyFinder (<https://synergyfinder.org/>) e um modelo de referência ZIP foram

utilizados para calcular e visualizar o efeito da combinação (sinergismo, indiferença ou antagonismo).

Esses testes estão sendo realizados em colaboração com o Me. Victor Augusto Teixeira Leocádio e o Dr. Daniel de Assis Santos, no laboratório de Micologia do Departamento de Microbiologia da Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brasil. Até o momento, foi testada apenas a combinação dos compostos **LI1**, **LI2**, **LI3** e **LI5** com os antifúngicos anfotericina B (AmB) e fluconazol contra *Cryptococcus neoformans* H99.

Inicialmente, é apresentado o mapa de calor (**Gráfico 2**) que mostra a inibição do crescimento da levedura *Cryptococcus neoformans* H99, em porcentagem, quando tratada com os compostos **LI1**, **LI2**, **LI3** e **LI5**, tanto individualmente quanto em combinação com os antifúngicos anfotericina B (AmB) ou fluconazol.

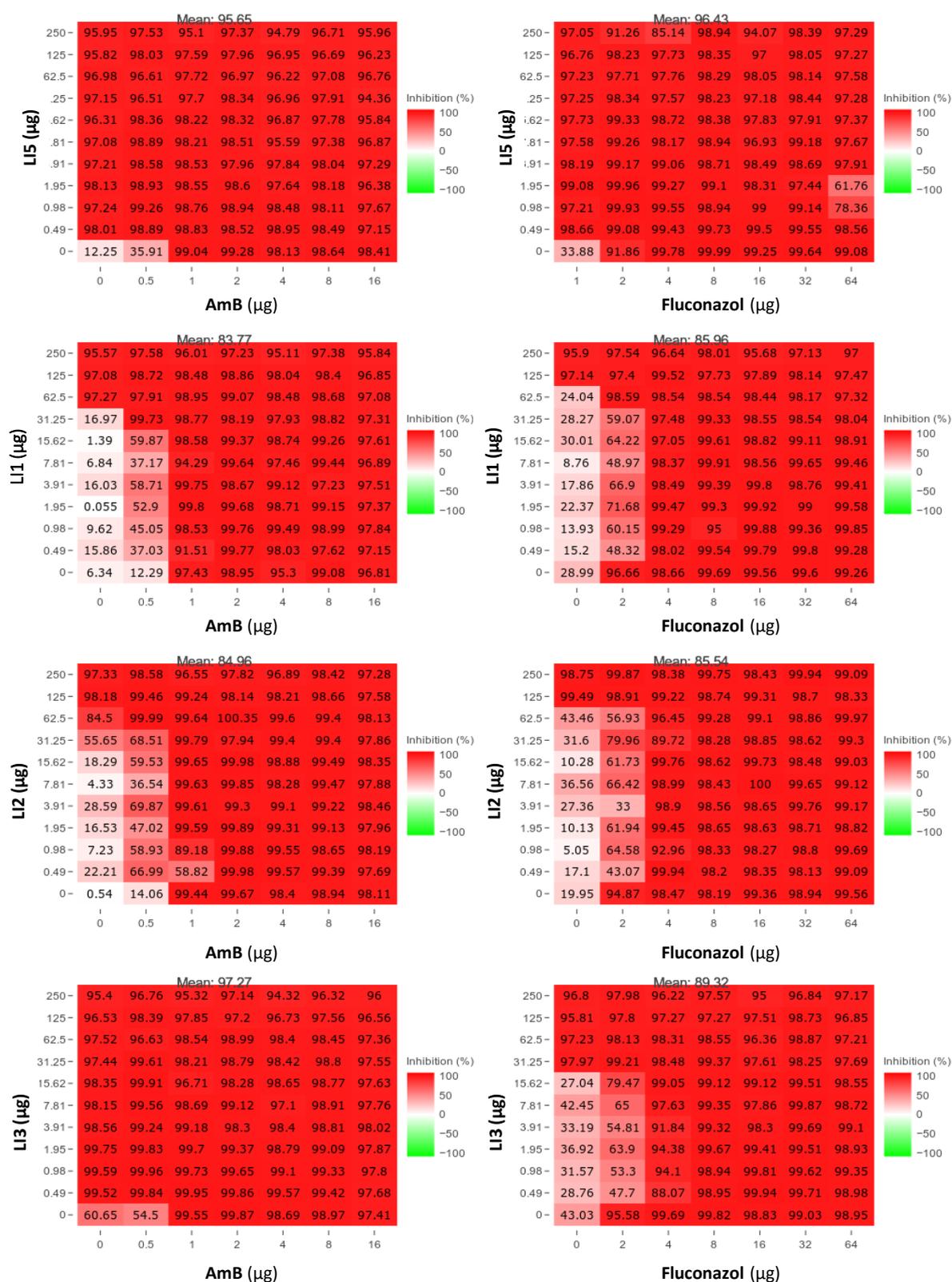


Gráfico 2. Mapa de calor para os compostos LI5, LI1, LI2 e LI3.

Após os dados serem tratados com o software SynergyFinder e o modelo de referência ZIP pode ser determinado o efeito da combinação. As regiões vermelhas indicam sinergismo, as regiões brancas referem-se às indiferentes e as regiões verdes indicam antagonismo entre os compostos.

A combinação do composto **LI5** com a Anfotericina B resultou em um leve sinergismo quando foi utilizado 0,5 µg de Anfotericina B (**Gráfico 3a**). No entanto, para as demais concentrações, foi observado antagonismo. Quando combinado com Fluconazol, o composto **LI5** mostrou apenas antagonismo (**Gráfico 3b**)

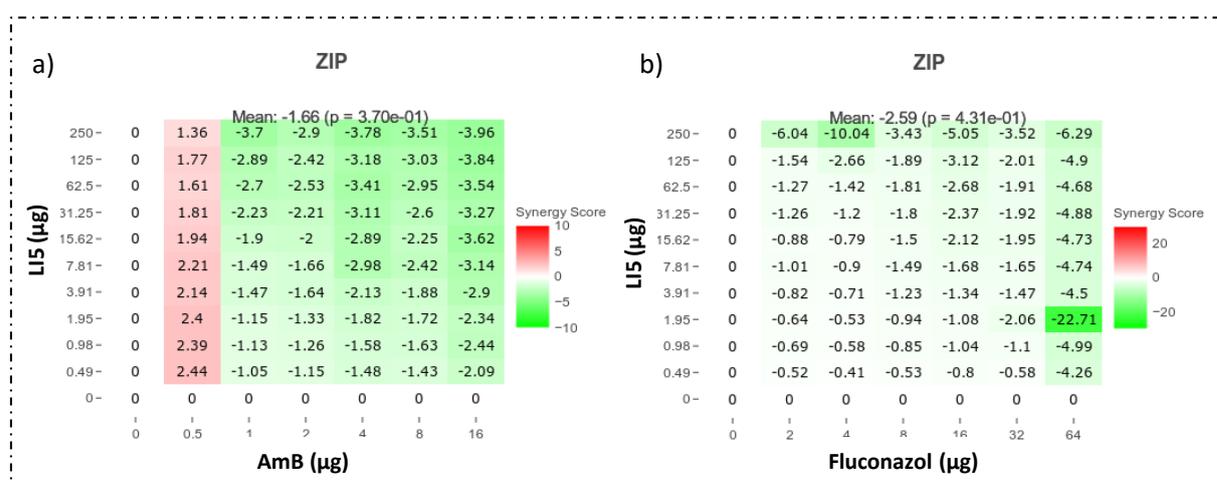


Gráfico 3. Mapa de calor para o composto LI5.

No **Gráfico 4**, é apresentado o efeito da combinação do composto **LI1** com os antifúngicos Anfotericina B e Fluconazol. Observou-se um forte sinergismo entre o composto **LI1** e a Anfotericina B quando utilizados 31,25 µg do composto em conjunto com 0,5 µg da Anfotericina B (**Gráfico 4a**). Por outro lado, quando combinado com o Fluconazol, foi observado apenas antagonismo, sendo que esse efeito dependeu das concentrações utilizadas (**Gráfico 4b**).

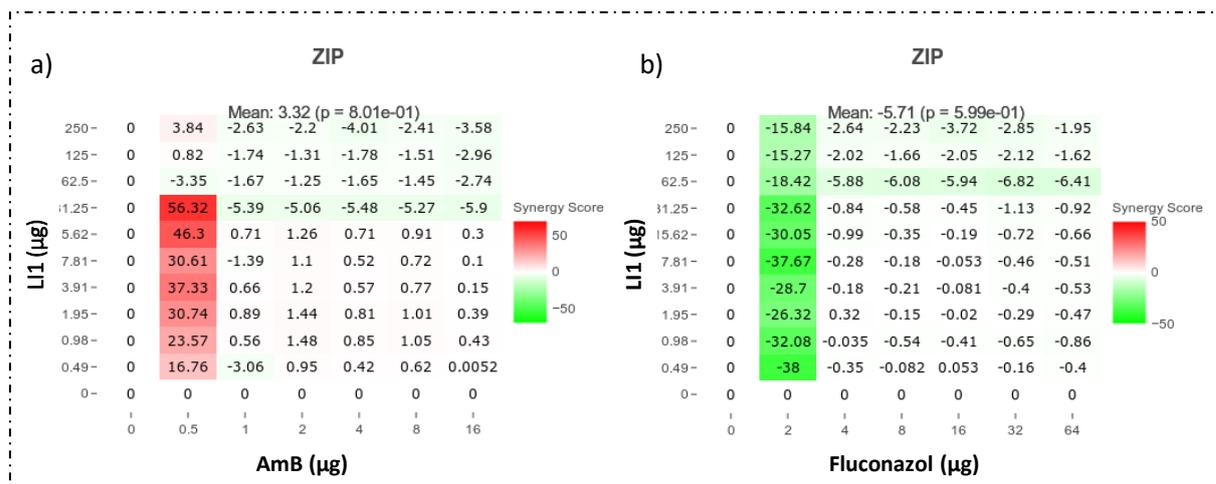


Gráfico 4. Mapa de calor para o composto LI1.

Os resultados para a combinação do composto **LI2** foram obtidos de maneira semelhante, e a concentração com melhor sinergismo foi observada quando utilizados 3,91 μg de **LI2** e 0,5 μg de anfotericina B (**Gráfico 5a**). Mais uma vez, o fluconazol apresentou apenas antagonismo (**Gráfico 5b**).

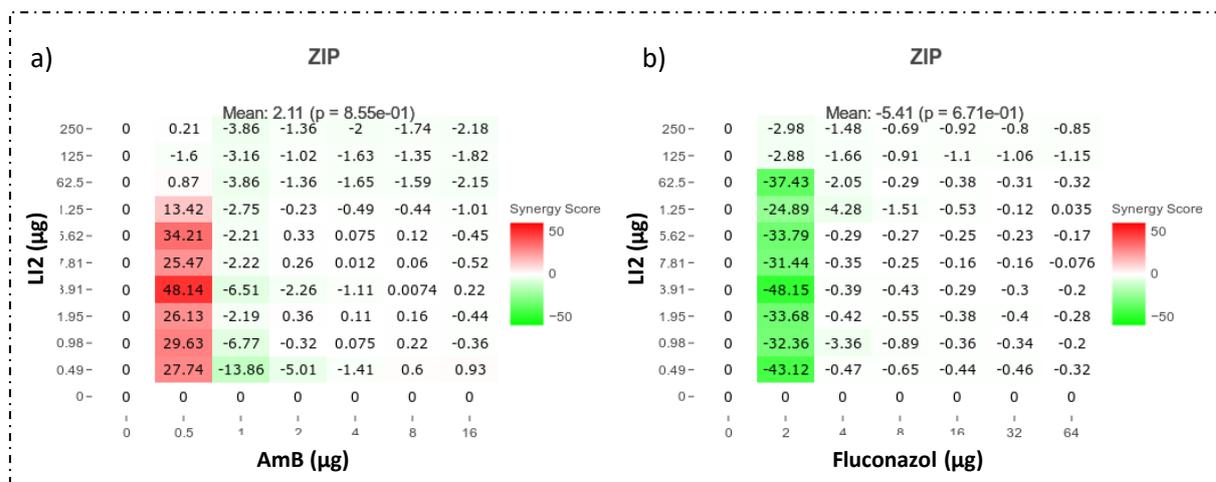


Gráfico 5. Mapa de calor para o composto LI2.

Por fim, a combinação do composto **LI3** resultou apenas em antagonismo com a anfotericina B e o fluconazol, conforme mostrado no **Gráfico 6**.

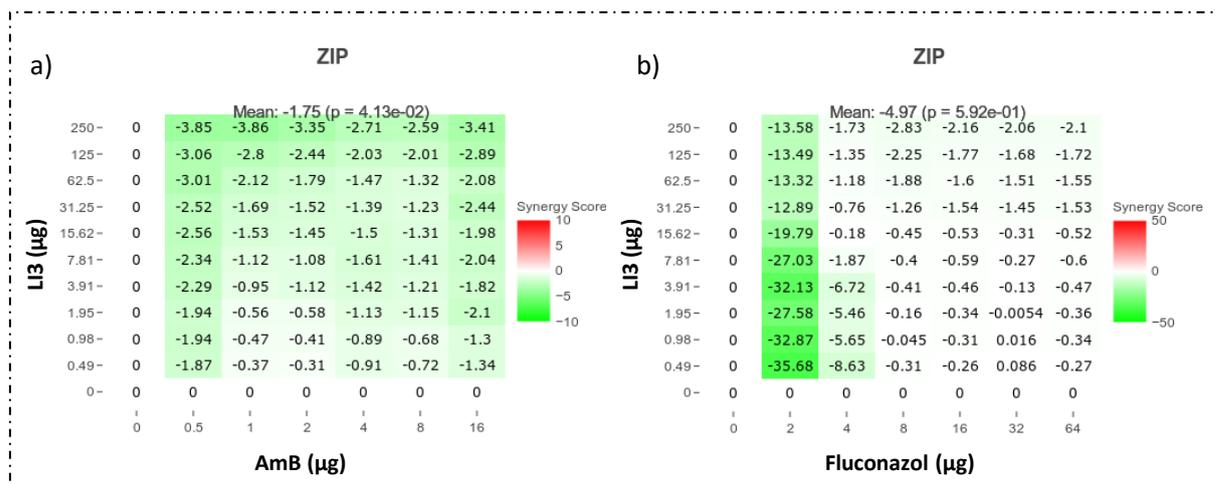


Gráfico 6. Mapa de calor para o composto LI3.

Os líquidos iônicos sintetizados apresentaram importantes propriedades antifúngicas contra algumas cepas de *Candida* e *Cryptococcus*, tanto individualmente quanto em combinação com outros fármacos, além de baixa toxicidade contra células humanas. Diante dos resultados obtidos até o momento, eles podem se tornar materiais promissores no tratamento de diversas doenças. É importante ressaltar que esta pesquisa ainda está em desenvolvimento e que serão necessárias outras etapas para avaliar o potencial terapêutico desses compostos.

2.5 CONCLUSÕES

Em conclusão, foi possível sintetizar e caracterizar líquidos iônicos contendo imidazol funcionalizados com selênio, utilizando metodologias bem estabelecidas para preparar selenetos e disselenetos, seguidas pela caracterização dos líquidos iônicos resultantes. Como resultado, foram obtidos cinco líquidos iônicos inéditos, além de dois líquidos iônicos previamente reportados na literatura.

Adicionalmente foi determinado a atividade antimicrobiana dos líquidos iônicos sintetizados através de testes de concentração mínima inibitória (CMI) contra *Cryptococcus neoformans* H99, *Cryptococcus gattii* R265, *Candida albicans* e *Candida krusei*. Todos os líquidos iônicos sintetizados apresentaram importantes propriedades antifúngicas, sendo o composto **LI5** aquele que demonstrou a maior atividade contra as cepas testadas. Também foi possível observar que os compostos que continham maior tamanho da cadeia e selênio na estrutura mostraram melhor perfil antifúngico.

Em consequência, foi explorada a possibilidade de combinação dos líquidos iônicos sintetizados com outros fármacos antifúngicos, como a anfotericina B e o fluconazol, como uma estratégia potencialmente eficaz no combate a patógenos resistentes. Os testes de combinação para os compostos testados mostraram sinergismo entre o composto **LI1**, **LI2** e **LI5** e a anfotericina B. Por outro lado, a combinação dos compostos com fluconazol mostraram apenas antagonismo nas diferentes concentrações.

Finalmente, foi investigada a viabilidade celular dos líquidos iônicos sintetizados através do método do MTT. Desta forma se evidenciou que nas concentrações de 25 μM e 50 μM os líquidos iônicos mostrados não apresentaram toxicidade relevante quando expostas ante células humanas.

CONCLUSÃO GERAL

De forma geral, este estudo ressalta a importância dos compostos orgânicos derivados de selênio devido à sua versatilidade e aplicabilidade. No primeiro capítulo, foram desenvolvidas estratégias eficientes para a obtenção de tiocianatos e selenocianatos orgânicos por meio de reações de substituição nucleofílica. A abordagem não catalisada resultou na obtenção de 19 tiocianatos e 9 selenocianatos com bons rendimentos, enquanto a abordagem catalisada envolveu a síntese de 11 organocatalisadores de selênio, com destaque para o uso de sais de selenônio. Ambas as metodologias demonstraram a viabilidade de obter esses compostos de forma eficiente.

No segundo capítulo, foram sintetizados cinco líquidos iônicos contendo selênio, e sua atividade antimicrobiana foi avaliada. Os resultados indicaram que todos os compostos estudados apresentaram atividade antimicrobiana contra diversas cepas, destacando-se o papel do átomo de selênio na atividade desses líquidos iônicos. Esses resultados são promissores para o desenvolvimento de compostos com potencial antimicrobiano.

De forma geral, este estudo contribui para a compreensão da importância química e biológica dos compostos orgânicos derivados de selênio. As metodologias eficientes para a síntese de tiocianatos, selenocianatos e líquidos iônicos oferecem novas possibilidades no campo da síntese orgânica e no desenvolvimento de compostos com atividades antimicrobianas. Esses avanços abrem portas para pesquisas futuras visando aplicações práticas e sustentáveis no combate a patógenos e no desenvolvimento de compostos de alto valor agregado.

REFERÊNCIAS

1. Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis. Bioelectrochemistry and Bioenergetics* vol. 7 (1980).
2. Lenardão, E. J., Sancineto, L. and Santi, C. *New frontiers in organoselenium compounds. New Frontiers in Organoselenium Compounds* (2018). doi:10.1007/978-3-319-92405-2.
3. Papp, L. V., Lu, J., Holmgren, A. and Khanna, K. K. From selenium to selenoproteins: Synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxidants Redox Signal.* **9**, 775–806 (2007).
4. Zoidis, E., Seremelis, I., Kontopoulos, N. and Danezis, G. P. Selenium-dependent antioxidant enzymes: Actions and properties of selenoproteins. *Antioxidants* **7**, 1–26 (2018).
5. Qazi, I. H., Angel, C., Yang, H., Zoidis, E., Pan, P., Wu, Z., Ming, Z., Zeng C-J., Meng, Q., Han, H. and Zhou G. Role of selenium and selenoproteins in male reproductive function: A review of past and present evidences. *Antioxidants* **8**, (2019).
6. Shu, S., Fan, Z., Yao, Q. and Zhang, A. Ru(II)-catalyzed direct C(sp²)-H activation/selenylation of arenes with selenyl chlorides. *J. Org. Chem.* **81**, 5263–5269 (2016).
7. Sun, K., Wang, X., Li, C., Wang, H. and Li, L. Recent advances in tandem selenocyclization and tellurocyclization with alkenes and alkynes. *Org. Chem. Front.* **7**, 3100–3119 (2020).
8. Ribaudó, G., Bortoli, M., Oselladore, E., Ongaro, A., Gianoncelli, A., Zagotto, G. and Orian, L. Selenoxide elimination triggers enamine hydrolysis to primary and secondary amines: A combined experimental and theoretical investigation. *Molecules* **26**, (2021).
9. Kshirsagar, T. A., Moe, S. T. and Portoghese, P. S. Stereospecific synthesis of

- pseudocodeine: [2,3]-sigmatropic rearrangement using selenium intermediates. *J. Org. Chem.* **63**, 1704–1705 (1998).
10. Cheng, P. T., Tseng, Y. H. and Chein, R. J. Organoselenium-Catalyzed Asymmetric Cyclopropanations of (E)-Chalcones. *Org. Lett.* **23**, 8104–8108 (2021).
 11. Wei, W. and Zhao, X. Organoselenium-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling of Alkenes and Azlactones. *Org. Lett.* **24**, 1780–1785 (2022).
 12. Fujimoto, S., Yasui, H. and Yoshikawa, Y. Development of a novel antidiabetic zinc complex with an organoselenium ligand at the lowest dosage in KK-Ay mice. *J. Inorg. Biochem.* **121**, 10–15 (2013).
 13. Springett, B. E. Application of Selenium-Tellurium Photoconductors To the Xerographic Copying and Printing Processes. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **38**, 341–350 (1988).
 14. Tan, T. T. Y., Zaw, M., Beydoun, D. and Amal, R. The formation of nano-sized selenium-titanium dioxide composite semiconductors by photocatalysis. *J. Nanoparticle Res.* **4**, 541–552 (2002).
 15. Bastidas Á, A. Y., Campos, P. R. O. and Alberto, E. E. Synthetic application of chalcogenonium salts: beyond sulfonium. *Org. Biomol. Chem.* **21**, 223–236 (2022).
 16. Fraga, E. J. B. A. K. and C. A. M. The methylation effect in medicinal chemistry. *Chem. Rev.* **111**, 5215–5246 (2011).
 17. Chen, Y. Recent Advances in Methylation: A Guide for Selecting Methylation Reagents. *Chem. - A Eur. J.* **25**, 3405–3439 (2019).
 18. Heravi, M. M., Zadsirjan, V., Masoumi, B. and Heydari, M. Organometal-catalyzed asymmetric Friedel-Crafts reactions. *J. Organomet. Chem.* **879**, 78–138 (2019).
 19. Silverman, G. S. and Rakita, P. E. Grignard Reactions. *Van Nostrand's Encycl.*

- Chem.* **12**, (2005).
20. Kotha, S., Lahiri, K. and Kashinath, D. Recent applications of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis. *Tetrahedron* **58**, 9633–9695 (2002).
 21. Smith, M. B. and March, J. *March's Advanced Organic Chemistry. March's Advanced Organic Chemistry* (2006). doi:10.1002/0470084960.
 22. Lamoureux, G. and Agüero, C. A comparison of several modern alkylating agents. *Arkivoc* **2009**, 251–264 (2009).
 23. Mordhorst, S., Siegrist, J., Müller, M., Richter, M. and Andexer, J. N. Catalytic Alkylation Using a Cyclic S-Adenosylmethionine Regeneration System. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **56**, 4037–4041 (2017).
 24. Liscombe, D. K., Louie, G. V. and Noel, J. P. Architectures, mechanisms and molecular evolution of natural product methyltransferases. *Nat. Prod. Rep.* **29**, 1238–1250 (2012).
 25. Sommer-Kamann, C., Fries, A., Mordhorst, S., Andexer, J. N. and Müller, M. Asymmetric C-Alkylation by the S-Adenosylmethionine-Dependent Methyltransferase SgvM. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **56**, 4033–4036 (2017).
 26. Cantoni, G. L. The nature of the active methyl donor formed enzymatically from L-methionine and adenosinetriphosphate. *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2942–2943 (1952).
 27. Dalhoff, C., Lukinavičius, G., Klimašauskas, S. and Weinhold, E. Direct transfer of extended groups from synthetic cofactors by DNA methyltransferases. *Nat. Chem. Biol.* **2**, 31–32 (2006).
 28. Dalhoff, C., Lukinavičius, G., Klimašauskas, S. and Weinhold, E. Synthesis of S-adenosyl-L-methionine analogs and their use for sequence-specific transalkylation of DNA by methyltransferases. *Nat. Protoc.* **1**, 1879–1886 (2006).
 29. Stecher, H., Tengg, M., Ueberbacher, B. J., Remler, P., Schwab, H., Griengl, H. and Gruber-Khadjawi, M. Biocatalytic Friedel-Crafts alkylation using non-natural

- cofactors. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **48**, 9546–9548 (2009).
30. Lee, B. W. K., Sun, H. G., Zang, T., Kim, B. J., Alfaro, J. F. and Zhou, Z. S. Enzyme-catalyzed transfer of a ketone group from an S-adenosylmethionine analogue: A tool for the functional analysis of methyltransferases. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 3642–3643 (2010).
 31. Peters, W., Willnow, S., Duisken, M., Kleine, H., Macherey, T., Duncan, K. E., Litchfield, D. W., Lüscher, B., and Weinhold, E. Enzymatic site-specific functionalization of protein methyltransferase substrates with alkynes for click labeling. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **49**, 5170–5173 (2010).
 32. Wang, R., Zheng, W., Yu, H., Deng, H. and Luo, M. Labeling substrates of protein arginine methyltransferase with engineered enzymes and matched S-adenosyl-L-methionine analogues. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 7648–7651 (2011).
 33. Iwig, D. F. and Booker, S. J. Insight into the polar reactivity of the onium chalcogen analogues of S-adenosyl-L-methionine. *Biochemistry* **43**, 13496–13509 (2004).
 34. Umemura, K., Matsuyama, H. and Kamigata, N. Alkylation of Several Nucleophiles with Alkylsulfonium Salts. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **63**, 2593–2600 (1990).
 35. Pickersgill, I. F., Marchington, A. P. and Rayner, C. M. Selective alkylation of β -ketoester enolates using O-methyl aminosulfoxonium salts; the first example of C-alkylation using sulfoxonium salt electrophiles. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 2597–2598 (1994) doi:10.1039/C39940002597.
 36. Winkler, J. D. and Finck-Estes, M. Carbon-carbon bond formation under aqueous reaction conditions using sulfonium and selenonium salt electrophiles. *Tetrahedron Lett.* **30**, 7293–7296 (1989).
 37. Lim, D., Wen, X. and Seebeck, F. P. Selenoimidazolium Salts as Supramolecular Reagents for Protein Alkylation. *ChemBioChem* **21**, 3515–3520 (2020).

38. He, X., Wang, X., Tse, Y. L. (Steve), Ke, Z. and Yeung, Y. Y. Applications of Selenonium Cations as Lewis Acids in Organocatalytic Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **57**, 12869–12873 (2018).
39. Okuno, K., Nakamura, T. and Shirakawa, S. Asymmetric Catalysis of Chiral Bifunctional Selenides and Selenonium Salts Bearing a Urea Group. *Asian J. Org. Chem.* **10**, 655–659 (2021).
40. Il'In, M. V., Novikov, A. S. and Bolotin, D. S. Sulfonium and Selenonium Salts as Noncovalent Organocatalysts for the Multicomponent Groebke-Blackburn-Bienaymé Reaction. *J. Org. Chem.* **87**, 10199–10207 (2022).
41. Martins, N. S. Bastidas, A. A. Y, Anghinoni, J. M., Lenardão, E.J., Barcellos, T.J. and Alberto, E. E. From Stoichiometric Reagents to Catalytic Partners: Selenonium Salts as Alkylating Agents for Nucleophilic Displacement Reactions in Water. *Adv. Synth. Catal.* **364**, 87–93 (2022).
42. The Nobel Committee for Chemistry. Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2021 Enamine and Iminium Ion–Mediated Organocatalysis. *R. Swedish Acad. Sci.* **50005**, 1–19 (2021).
43. Oliveira, V. da G., Cardoso, M. F. D. C. and Forezi, L. da S. M. Organocatalysis: A brief overview on its evolution and applications. *Catalysts* **8**, (2018).
44. Xu, C., Zhang, L., Zhou, P., Luo, S. and Cheng, J. P. A practical protocol for asymmetric synthesis of wieland-miescher and hajos-parrish ketones catalyzed by a simple chiral primary amine. *Synthesis (Stuttg)*. **45**, 1939–1945 (2013).
45. Eder, U., Sauer, G. and Wiechert, R. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angew. Chemie Int. Ed.* **10**, 496–497 (1971).
46. Huang, X. R., Liu, Q., Wang, J., Xiao, J. A. and Yang, H. Solvent-effects tuning the catalytic reactivity of prolinamides in asymmetric aldol reactions. *Tetrahedron Asymmetry* **25**, 1590–1598 (2014).

47. Wang, Y., Lin, J. and Wei, K. Aromatic l-prolinamide-catalyzed asymmetric Michael addition of aldehydes to nitroalkenes. *Tetrahedron Asymmetry* **25**, 1599–1604 (2014).
48. Wilson, J. and Chen, E. Y. X. Organocatalytic Cross-Coupling of Biofurans to Multifunctional Difuranic C11 Building Blocks. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **4**, 4927–4936 (2016).
49. Qin, Y., Zhu, L. and Luo, S. Organocatalysis in Inert C-H Bond Functionalization. *Chem. Rev.* **117**, 9433–9520 (2017).
50. Aakeroy, C. B., Bryce, D. L., Desiraju, G. R., Frontera, A., Legon, A. C., Nicotra, F., Rissanen, K., Scheiner, S., Terraneo, G., Metrangolo, P. and Resnati, G. Definition of the chalcogen bond (IUPAC Recommendations 2019). *Pure Appl. Chem.* **91**, 1889–1892 (2019).
51. Lenardão, E. J. Mendes, S. R., Ferreira, P. C., Perin, G., Silveira, C. C. and Jacob, R. G. Selenium- and tellurium-based ionic liquids and their use in the synthesis of octahydroacridines. *Tetrahedron Lett.* **47**, 7439–7442 (2006).
52. Lenardão, E. J., Borges, E. L., Mendes, S. R., Perin, G. and Jacob, R. G. Selenonium ionic liquid as an efficient catalyst for the synthesis of thioacetals under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* **49**, 1919–1921 (2008).
53. Lenardão, E. J. Feijó, J. O., Thurow, S., Perin, G., Jacob, R. G. and Silveira, C. C. Selenonium ionic liquid as efficient catalyst for the Baylis-Hillman reaction. *Tetrahedron Lett.* **50**, 5215–5217 (2009).
54. He, X., Wang, X., Tse, Y. L. S., Ke, Z. and Yeung, Y. Y. Bis-selenonium Cations as Bidentate Chalcogen Bond Donors in Catalysis. *ACS Catal.* **11**, 12632–12642 (2021).
55. Mokhtari, B., Azadi, R. and Rahmani-Nezhad, S. In situ-generated N-thiocyanatosuccinimide (NTS) as a highly efficient reagent for the one-pot thiocyanation or isothiocyanation of alcohols. *Tetrahedron Lett.* **50**, 6588–6589 (2009).

56. Yang, L., Tian, Z. Y. and Zhang, C. P. Transition-Metal-Free Selective Synthesis of (Z)-1,2-Diarylthio-1-arylalkenes, (2-Arylethene-1,1,2-triyl)tris(arylsulfane)s and Alkynyl Sulfides from Thiocyanates and Terminal Arylalkynes. *ChemistrySelect* **4**, 311–315 (2019).
57. Burns, C. J., Field, L. D., Morgan, J., Ridley, D. D. and Vignevich, V. Preparation of cyclic disulfides from bithiocyanates. *Tetrahedron Lett.* **40**, 6489–6492 (1999).
58. Sengupta, D. and Basu, B. An efficient metal-free synthesis of organic disulfides from thiocyanates using poly-ionic resin hydroxide in aqueous medium. *Tetrahedron Lett.* **54**, 2277–2281 (2013).
59. Exner, B., Bayarmagnai, B., Jia, F. and Goossen, L. J. Iron-Catalyzed Decarboxylation of Trifluoroacetate and Its Application to the Synthesis of Trifluoromethyl Thioethers. *Chem. - A Eur. J.* **21**, 17220–17223 (2015).
60. Schmidt, K and Kollek-Bos, P. Some Alkyl Thiocarbamates Prepared from Alkyl Thiocyanates by Riemschneider's Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 6067 (1953).
61. Belén, B. F. B. Preparation of 2,6-Dimethyl-4-arylpyridine-3,5-dicarbonitrile: A Paired Electrosynthesis. *J. Org. Chem.* **67**, 2369–2371 (2002).
62. Fortes, M. P., Silva, P. B. N., Silva, T. G., Kaufman, T. S., Militão, G. C. G. and Silveira, C. C. Synthesis and preliminary evaluation of 3-thiocyanato-1H-indoles as potential anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* **118**, 21–26 (2016).
63. Rao CV, Wang CQ, Simi B, Rodriguez JG, Cooma I, El-Bayoumy K, R. B. and Reddy. B. S. Chemoprevention of colon cancer by a glutathione conjugate of 1,4-phenylenebis(methylene)selenocyanate, a novel organoselenium compound with low toxicity. *Cancer Res* **61**, 3647–3652 (2001).
64. Ansel, H. C., Norred, W. P. and Roth, I. L. Antimicrobial activity of dimethyl sulfoxide against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacillus megaterium*. *J. Pharm. Sci.* **58**, 836–839 (1969).

65. Elhalem, E., Bailey, B. N, Docampo, R., Ujváry, I., Szajnman, S. H. and Rodriguez, J. B. Design, synthesis, and biological evaluation of aryloxyethyl thiocyanate derivatives against *Trypanosoma cruzi*. *J. Med. Chem.* **45**, 3984–3999 (2002).
66. Ando, T., Clark, J. H., Cork, D. G., Fujita, M. and Kimura, T. Inorganic-Solid-Supported Potassium Thiocyanate: Study of Reagent Preparation and a Convenient Synthesis of tert-Alkyl Thiocyanates. *J. Org. Chem.* **52**, 681–685 (1987).
67. Kiasat, A. R., Badri, R. and Sayyahi, S. A facile and convenient method for synthesis of alkyl thiocyanates under homogeneous phase transfer catalyst conditions. *Chinese Chem. Lett.* **19**, 1301–1304 (2008).
68. Kiasat, A. R. and Fallah-Mehrjardi, M. Polyethylene glycol: A cheap and efficient medium for the thiocyanation of alkyl halides. *Bull. Korean Chem. Soc.* **29**, 2346–2348 (2008).
69. Kamal, A. and Chouhan, G. A task-specific ionic liquid [bmim]SCN for the conversion of alkyl halides to alkyl thiocyanates at room temperature. *Tetrahedron Lett.* **46**, 1489–1491 (2005).
70. Tamura, Y., Adachi, M., Kawasaki, T. and Kita, Y. Selenocyanation using a combined reagent of triphenylphosphine and selenocyanogen. A new and simple synthesis of alkyl selenocyanates and symmetrical alkyl diselenides from alcohols. *Tetrahedron Lett.* **20**, 2251–2252 (1979).
71. Iranpoor, N., Firouzabadi, H., Azadi, R. and Akhlaghinia, B. Highly selective conversion of 1° and 2° tetrahydropyranyl ethers to thiocyanates and 3° ones to isothiocyanates using triphenylphosphine/ diethyl azodicarboxylate/NH₄SCN. *J. Sulfur Chem.* **26**, 133–137 (2005).
72. Mokhtari, B., Azhdari, A. and Azadi, R. Cyanuric chloride/dimethylformamide promoted one-pot conversion of primary alcohols into alkyl thiocyanates. *J. Sulfur Chem.* **30**, 585–589 (2009).

73. Plano, D. Karelia, D. N., Pandey, M. K., Spallholz, J. E., Amin, S. and Sharma, A. K. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Selenium (Se-NSAID) Molecules as Anticancer Agents. *J. Med. Chem.* **59**, 1946–1959 (2016).
74. Armarego, W. and Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*. (Butterworth Heinemann, 2003).
75. Pichat, L., Herbert, M. and Thiers, M. Etudes Sur Les Methodes De Preparation. *Tetrahedron Lett.* **12**, 1–6 (1961).
76. Eduardo E. Alberto, Antonio L. Braga, M. R. D. Imidazolium-containing diselenides for catalytic oxidations with hydrogen peroxide and sodium bromide in aqueous solutions. *Tetrahedron* **68**, 10476–10481 (2012).
77. Chen, Q., Wang, P., Yan, T. and Cai, M. A highly efficient heterogeneous ruthenium(III)-catalyzed reaction of diaryl diselenides with alkyl halides leading to unsymmetrical diorganyl selenides. *J. Organomet. Chem.* **840**, 38–46 (2017).
78. Saba, S. Botteselle, G. B., Godoi, M., Frizon, T. E. A., Galetto, F. Z., Rafique, J. and Braga, A. L. Copper-catalyzed synthesis of unsymmetrical diorganyl chalcogenides (Te/Se/S) from boronic acids under solvent-free conditions. *Molecules* **22**, (2017).
79. Wu, D., Duan, Y., Liang, K., Yin, H. and Chen, F. X. AIBN-initiated direct thiocyanation of benzylic sp³C-H with: N -thiocyanatosaccharin. *Chem. Commun.* **57**, 9938–9941 (2021).
80. Prakash, O. Kaur, H., Batra, H., Rani, N., Singh, P. V. and Moriarty, R. M. α -Thiocyanation of Carbonyl and β -Dicarbonyl Compounds Using (Dichloroiodo)benzene-Lead(II) Thiocyanate. *J. Org. Chem.* **66**, 2019–2023 (2019).
81. Jiang, C., Chen, P. and Liu, G. Copper-catalyzed benzylic C–H bond thiocyanation: Enabling late-stage diversifications. *CCS Chem.* **3**, 1884–1893 (2021).

82. Otsubo, T., Ogura, F., Yamaguchi, H., Higuchi, H. and Misumi, S. Pyrolysis Of Dibenzyl Selenides To Bibenzyls. *Synth. Commun.* **10**, 595–601 (1980).
83. Xiao, J. A. Li, Y-C., Cheng, X-L., Chen, W-Q., Cui, J-Y., Huang, Y-M., Huang, J., Xiao, Q., Su, W. and Yang, H. Selenocyanobenziodoxolone: A practical electrophilic selenocyanation reagent and its application for solid-state synthesis of α -carbonyl selenocyanates. *Inorg. Chem. Front.* **6**, 1967–1971 (2019).
84. Sébastien Redon, P. V. Nucleophilic Selenocyanation from Selenium Dioxide. *Synthesis (Stuttg)*. **55**, 510–518 (2023).
85. Begines, P., Sevilla-Horrillo, L., Puerta, A., Puckett, R., Bayort, S., Lagunes, I., Maya, I., Padrón, J. M., López, O. and Fernández-Bolaños, J. G. Masked phenolic-selenium conjugates: Potent and selective antiproliferative agents overcoming p-gp resistance. *Pharmaceuticals* **13**, 1–22 (2020).
86. Jacob, L. A., Matos, B., Mostafa, C., Rodriguez, J. and Tillotson, J. K. A facile synthesis of substituted benzyl selenocyanates. *Molecules* **9**, 622–626 (2004).
87. Yu, F., Li, C., Wang, C., Zhang, H. and Cao, Z. Y. (1-Selenocyanatoethyl)benzene: A Selenocyanation Reagent for Site-Selective Selenocyanation of Inert Alkyl C(sp³)-H Bonds. *Org. Lett.* **23**, 7156–7160 (2021).
88. Nasim, M. J., Witek, K., Kincses, A., Abdin, A. Y., Żesławska, E., Marć, M. A., Gajdács, M., Spengler, G., Nitek, W., Latacz, G., Karczewska, E., Kieć-Kononowicz, K., Handzlik, J. and Jacob, C. Pronounced activity of aromatic selenocyanates against multidrug resistant ESKAPE bacteria. *New J. Chem.* **43**, 6021–6031 (2019).
89. Iwaoka, M., Katsuda, T., Komatsu, H. and Tomoda, S. Experimental and theoretical studies on the nature of weak nonbonded interactions between divalent selenium and halogen atoms. *J. Org. Chem.* **70**, 321–327 (2005).
90. Bound, D. J., Bettadaiah, B. K. and Srinivas, P. Microwave-assisted synthesis of alkyl thiocyanates. *Synth. Commun.* **43**, 1138–1144 (2013).

91. Alder, C. M. Hayler, J. D., Henderson, R. K., Redman, A. M., Shukla, L., Shuster, L. E. and Sneddon, H. F. Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chem.* **18**, 3879–3890 (2016).
92. Abbott, A. P. Capper, G., Davies, D. L., Munro, H. L., Rasheeda, R. K. and Tambyrajaha, V. Preparation of novel, moisture-stable, lewis-acidic ionic liquids containing quaternary ammonium salts with functional side chains. *Chem. Commun.* **1**, 2010–2011 (2001).
93. Hallett, J. P. and Welton, T. Room-temperature ionic liquids: Solvents for synthesis and catalysis. 2. *Chem. Rev.* **111**, 3508–3576 (2011).
94. Endres, F. Physical chemistry of ionic liquids. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **12**, 1648–1648 (2010).
95. Kuchenbuch, A. and Giernoth, R. Ionic Liquids Beyond Simple Solvents: Glimpses at the State of the Art in Organic Chemistry. 677–681 (2015) doi:10.1002/open.201500113.
96. Pechtl, M. H. G., Scholten, J. D. and Dupont, J. Carbon-Carbon Cross Coupling Reactions in Ionic Liquids Catalysed by Palladium Metal Nanoparticles. 3441–3461 (2010).
97. Ahmed, E., Ruck, M. and Ruck, M. Chemistry of polynuclear transition-metal complexes in ionic liquids. 9347–9357 (2011) doi:10.1039/c1dt10829h.
98. McCluskey, A., Lawrance, G. A., Leitch, S. K., Owen, M. P. and Hamilton, I. C. Ionic Liquids and Metal Ions: From Green Chemistry to Ore Refining. 199–212 (2002).
99. Ho, T. D., Zhang, C., Hantao, L. W. and Anderson, J. L. Ionic Liquids in Analytical Chemistry: Fundamentals, Advances, and Perspectives. (2014).
100. Jain, N., Kumar, A., Chauhan, S. and Chauhan, S. M. S. Chemical and biochemical transformations in ionic liquids. **61**, 1015–1060 (2005).
101. Torimoto, B. T., Tsuda, T., Okazaki, K. and Kuwabata, S. New Frontiers in

- Materials Science Opened by Ionic Liquids. **0871**, 1196–1221 (2010).
102. Zhuang, W., Hachem, K., Bokov, D., Javed, M. and Taghvaie, A. Ionic liquids in pharmaceutical industry: A systematic review on applications and future perspectives. *J. Mol. Liq.* **349**, 118145 (2022).
 103. Marrucho, I. M., Branco, L. C. and Rebelo, L. P. N. Ionic liquids in pharmaceutical applications. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **5**, 527–546 (2014).
 104. Sheldon, R. A. Biocatalysis in ionic liquids: State-of-the-union. *Green Chem.* **23**, 8406–8427 (2021).
 105. Zhuang, W., Hachem, K., Bokov, D., Javed Ansari, M. and Taghvaie Nakhjiri, A. Ionic liquids in pharmaceutical industry: A systematic review on applications and future perspectives. *J. Mol. Liq.* **349**, 118145 (2022).
 106. Addy, M. and Moran, J. The effect of a cetylpyridinium chloride (CPC) detergent foam compared to a conventional toothpaste on plaque and gingivitis: A single blind crossover study. *J. Clin. Periodontol.* **16**, 87–91 (1989).
 107. Ioannou, C. J., Hanlon, G. W. and Denyer, S. P. Action of disinfectant quaternary ammonium compounds against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 296–306 (2007).
 108. Pendleton, J. N. and Gilmore, B. F. The antimicrobial potential of ionic liquids: A source of chemical diversity for infection and biofilm control. *Int. J. Antimicrob. Agents* **46**, 131–139 (2015).
 109. Pernak, J., Sobaszekiewicz, K. and Mirska, I. Anti-microbial activities of ionic liquids. *Green Chem.* **5**, 52–56 (2003).
 110. Yu, Y. and Nie, Y. Toxicity and Antimicrobial Activities of Ionic Liquids with Halogen Anion. *J. Environ. Prot. (Irvine, Calif.)* **02**, 298–303 (2011).
 111. Pałkowski, Ł., Karolak, M., , Andrzej Skrzypczak, Marta Wojcieszak, Filip Walkiewicz, J. P. and , Karol Jaroch, Barbara Bojko, K. M. and J. K. ński. Antimicrobial and Cytotoxic Activity of Novel Imidazolium- Based Ionic Liquids.

Molecules **27**, 1974 (2022).

112. Ferraz, R., Silva, D., Dias, A. R., Dias, V., Santos, M. M., Pinheiro, L., Prudêncio, C., Noronha, J. P., Petrovski, Z. and Branco, L. C. Synthesis and antibacterial activity of ionic liquids and organic salts based on penicillin G and amoxicillin hydrolysate derivatives against resistant bacteria. *Pharmaceutics* **12**, (2020).
113. Mikláš, R., Miklášová, N., Bukovský, M., Horváth, B., Kubincová, J. and Devínsky, J. Synthesis, surface and antimicrobial properties of some quaternary ammonium homochiral camphor sulfonamides. *Eur. J. Pharm. Sci.* **65**, 29–37 (2014).
114. Łuczak, J., Jungnickel, C., Łącka, I., Stolte, S. and Hupka, J. Antimicrobial and surface activity of 1-alkyl-3-methylimidazolium derivatives. *Green Chem.* **12**, 593–60 (2010).
115. Fritz, H., Kennedy, D., Fergusson, D., Fernandes, R., Cooley, K., Seely, A., Sagar, S., Wong, R. and Seely, D. Selenium and lung cancer: A systematic review and meta analysis. *PLoS One* **6**, (2011).
116. Rosa, R. M., Roesler, R., Braga, A. L., Saffi, J. and Henriques, J. A. P. Pharmacology and toxicology of diphenyl diselenide in several biological models. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* **40**, 1287–1304 (2007).
117. Radomska, D., Czarnomysy, R., Radomski, D. and Bielawski, K. Selenium compounds as novel potential anticancer agents. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 1–27 (2021).
118. Al-Rubaie, A. Z., Al-Jadaan, S. A. S., Abd Al-Wahed, A. T. and Raadah, I. A. Synthesis, characterization and biological studies of some new organometallic compounds containing mercury, selenium and tellurium based on p-aminobenzoic acid. *J. Phys. Conf. Ser.* **2063**, (2021).
119. Alberto, E. E., Rossato, L. L., Alves, S. H., Alves, D. and Braga, A. L. Imidazolium ionic liquids containing selenium: Synthesis and antimicrobial activity. *Org. Biomol. Chem.* **9**, 1001–1003 (2011).

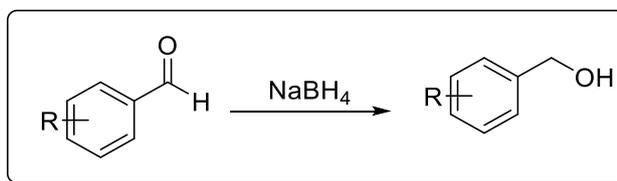
120. Sardi, J. C. O., Scorzoni, L., Bernardi, T., Fusco-Almeida, A. M. and Mendes Giannini, M. J. S. *Candida* species: Current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J. Med. Microbiol.* **62**, 10–24 (2013).
121. Li, S. S. and Mody, C. H. *Cryptococcus*. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **7**, 186–196 (2010).
122. Brown, G. D. Denning, D. W., Gow, N. A. R., Levitz, S. M., Netea, M. G. and White, T. C. Hidden killers: Human fungal infections. *Sci. Transl. Med.* **4**, 1–10 (2012).
123. Van de Veerdonk, F. L., Netea, M. G., Joosten, L. A., van der Meer, J. W. M. and Kullberg, B. J. Novel strategies for the prevention and treatment of *Candida* infections: The potential of immunotherapy. *FEMS Microbiol. Rev.* **34**, 1063–1075 (2010).
124. Iyer, K. R., Revie, N. M., Fu, C., Robbins, N. and Cowen, L. E. Treatment strategies for cryptococcal infection: challenges, advances and future outlook. *Nat. Rev. Microbiol.* **19**, 454–466 (2021).
125. Carlson, R. V., Boyd, K. M. and Webb, D. J. The revision of the Declaration of Helsinki: Past, present and future. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **57**, 695–713 (2004).
126. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immun. Meth.* **65**, 55–63 (1983).
127. Haritha, C. V., Sharun, K. and Jose, B. Ebselen, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2. *Int. J. Surg.* **84**, 53–56 (2020).
128. Sies, H. and Parnham, M. J. Potential therapeutic use of ebselen for COVID-19 and other respiratory viral infections. *Free Radic. Biol. Med.* **156**, 107–112 (2020).
129. Amporndanai, K., Meng, X., Shang, W., Jin, Z., Rogers, M., Zhao, Y., Rao, Z., Liu, Z.-J., Yang, H., Zhang, L., O'Neill, P. M. and Hasnain, S. S. Inhibition

mechanism of SARS-CoV-2 main protease by ebselen and its derivatives. *Nat. Commun.* **12**, 1–7 (2021).

130. Sueke, H., Kaye, S., Neal, T., Murphy, C., Hall, A., Whittaker, D., Tuft, S. and Parry, C. Minimum inhibitory concentrations of standard and novel antimicrobials for isolates from bacterial keratitis. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **51**, 2519–2524 (2010).
131. Benk, A., Güçlü, D. and Coban, A. Economical Method for Producing Nascent Iodine Products with Aprotic Solvents (NMP, DMSO) Possessing Highly Effective Antimicrobial Properties. *J. Polym. Environ.* **30**, 1118–1126 (2022).

ANEXO A

Preparação dos álcoois benzílicos

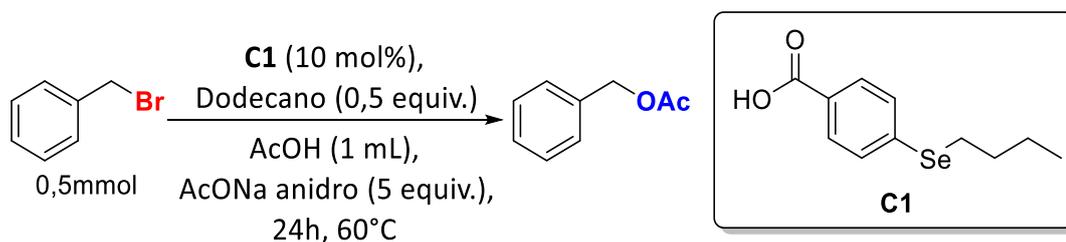


Em um balão monotubulado adicionou-se o benzaldeído (15 mmol) e MeOH (25 mL), agitou-se a temperatura ambiente até a mistura homogeneizar. Adicionou-se NaBH₄ (25 mmol, 946 mg) em 4 porções (cada porção com 15 minutos de diferença). Agitou-se durante 6h. Após esse tempo, lavou-se com NH₄Cl sat (1 x 20mL), extraiu-se com DCM (3 x 15 mL) e lavou-se com NaCl sat (1 x 15mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e finalmente evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. A fase orgânica secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrada e finalmente o solvente foi evaporado. O produto foi obtido puro.

Preparação dos brometos benzílicos

Em um balão monotubulado adicionou-se o álcool (3 mmol) e DCM seco (30 mL), agitou-se até homogeneizar e esfriou-se a 0°C. Adicionou-se PBr₃ (9 mmol, 846 µL) gota a gota, manteve-se o esfriamento durante 30 min e agitou-se a temperatura ambiente durante 3h. Após esse tempo, lavou-se com H₂O (1 x 20 mL), NaHCO₃ sat (1 x 20 mL) e extraiu-se com DCM (3 x 15 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e finalmente evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto através de filtração em coluna cromatográfica, eluindo-se a amostra em hexano/AcOEt.

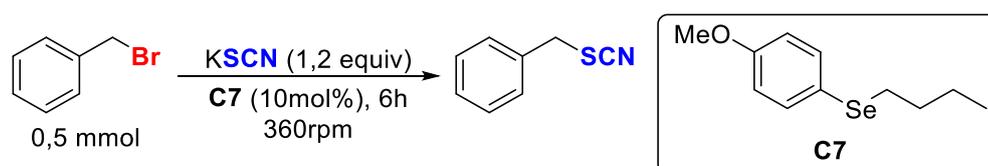
Tabela 20. Avaliação da velocidade de agitação



Experimento	Velocidade (rpm)	Conversão (%)	Rendimento (%) ^a
1	200	99	68
2	400	80	45
3	600	88	54
4	800	60	29

^a Rendimento por CG.

Tabela 21. Avaliação da mistura de solventes



Experimento	Catalisador (10mol%)	Solvente (mL)	Rendimento isolado (%)
1	-	H ₂ O (2) /AcOEt (0,5)	17
2	C7	H ₂ O (2) /AcOEt (0,5)	21
3	-	H ₂ O (2) /Anisol (0,5)	14
4	C7	H ₂ O (2) /Anisol (0,5)	10
5	-	H ₂ O (2) /DMC (0,5)	20
6	C7	H ₂ O (2) /DMC (0,5)	32

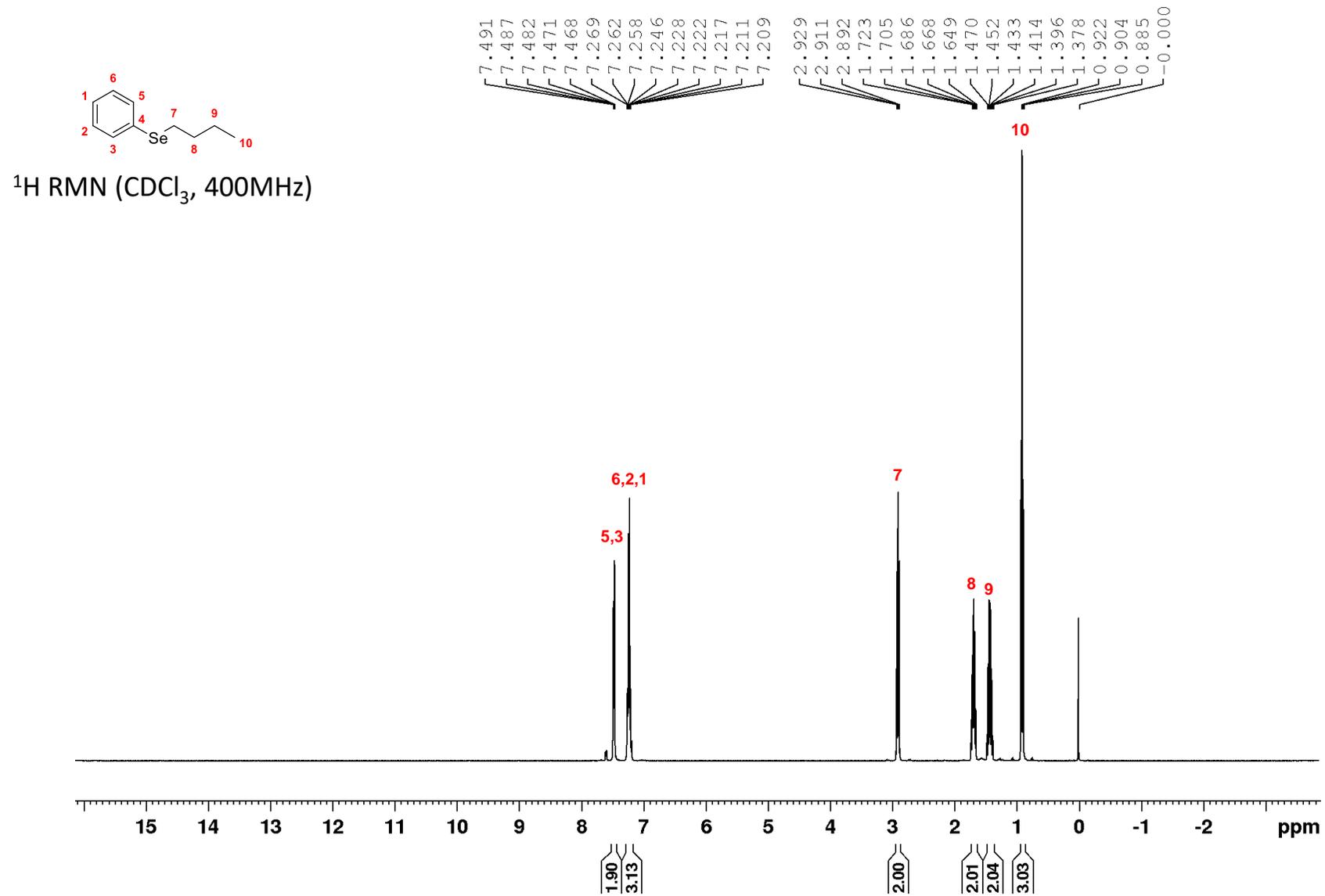
Tabela 22. Modificação do solvente

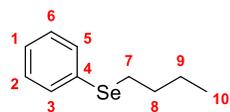
c1ccc(cc1)CBr (1a, 0,5 mmol) $\xrightarrow[\text{C11 (10mol\%), T.A., 360rpm}]{\text{KSCN (1,2 equiv)}}$ c1ccc(cc1)CSCN (5a)

Experimento	Solvente (mL)	Tempo (min)	Rendimento isolado (%)
1	H ₂ O (2) / AcOEt (0,5)	10	12
2	H ₂ O (2) / AcOEt (0,5)	60	35
3	H ₂ O (2) / AcOEt (0,1)	10	37
4	H ₂ O (2) / DMC (0,1)	10	43
5	H ₂ O (2) / DMC (0,1)	240	89
6 ^a	H ₂ O (2) / DMC (0,1)	240	14

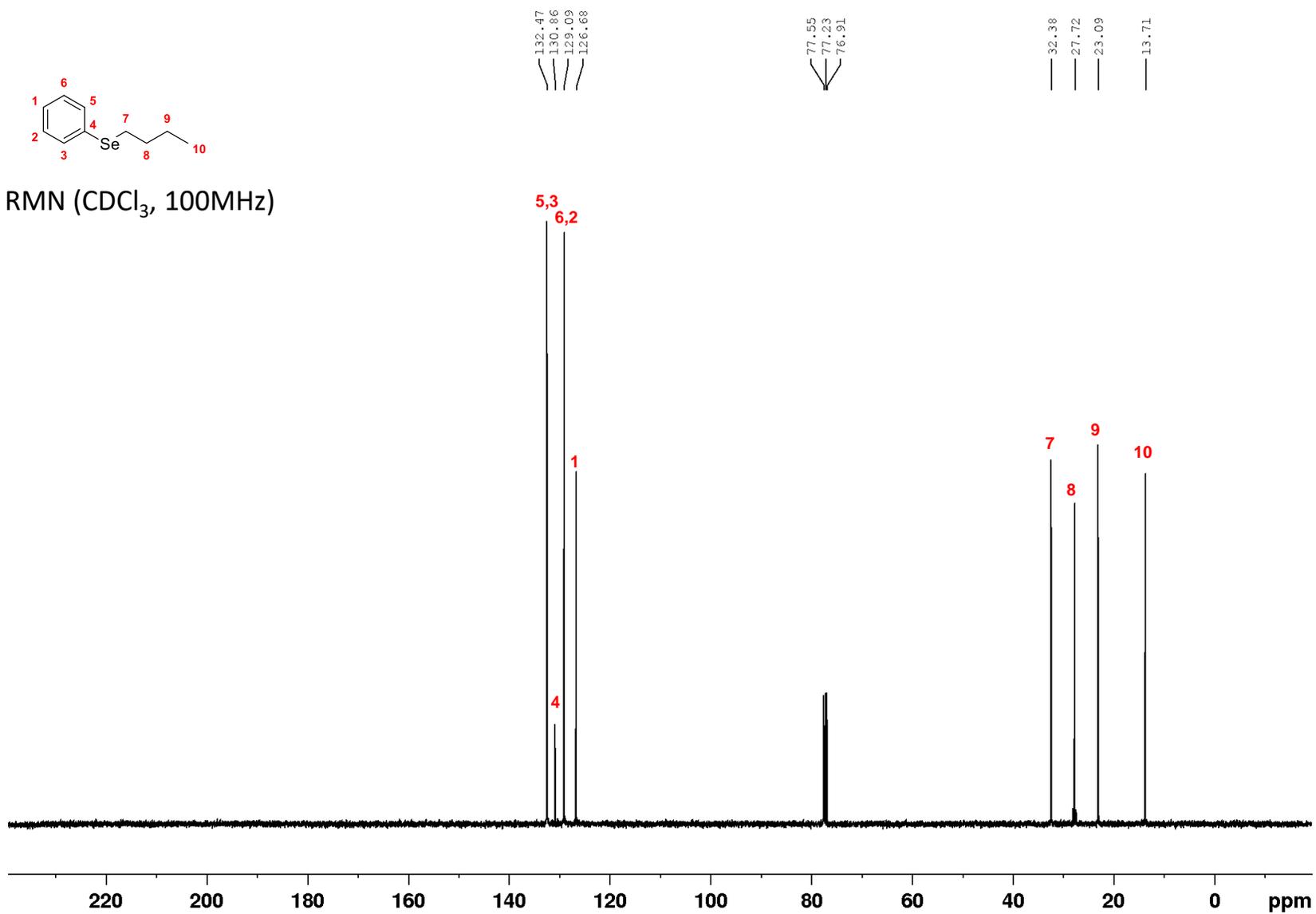
^a Reação controle sem adição de catalisador

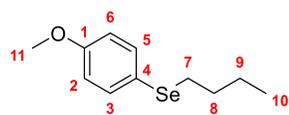
APÊNDICE



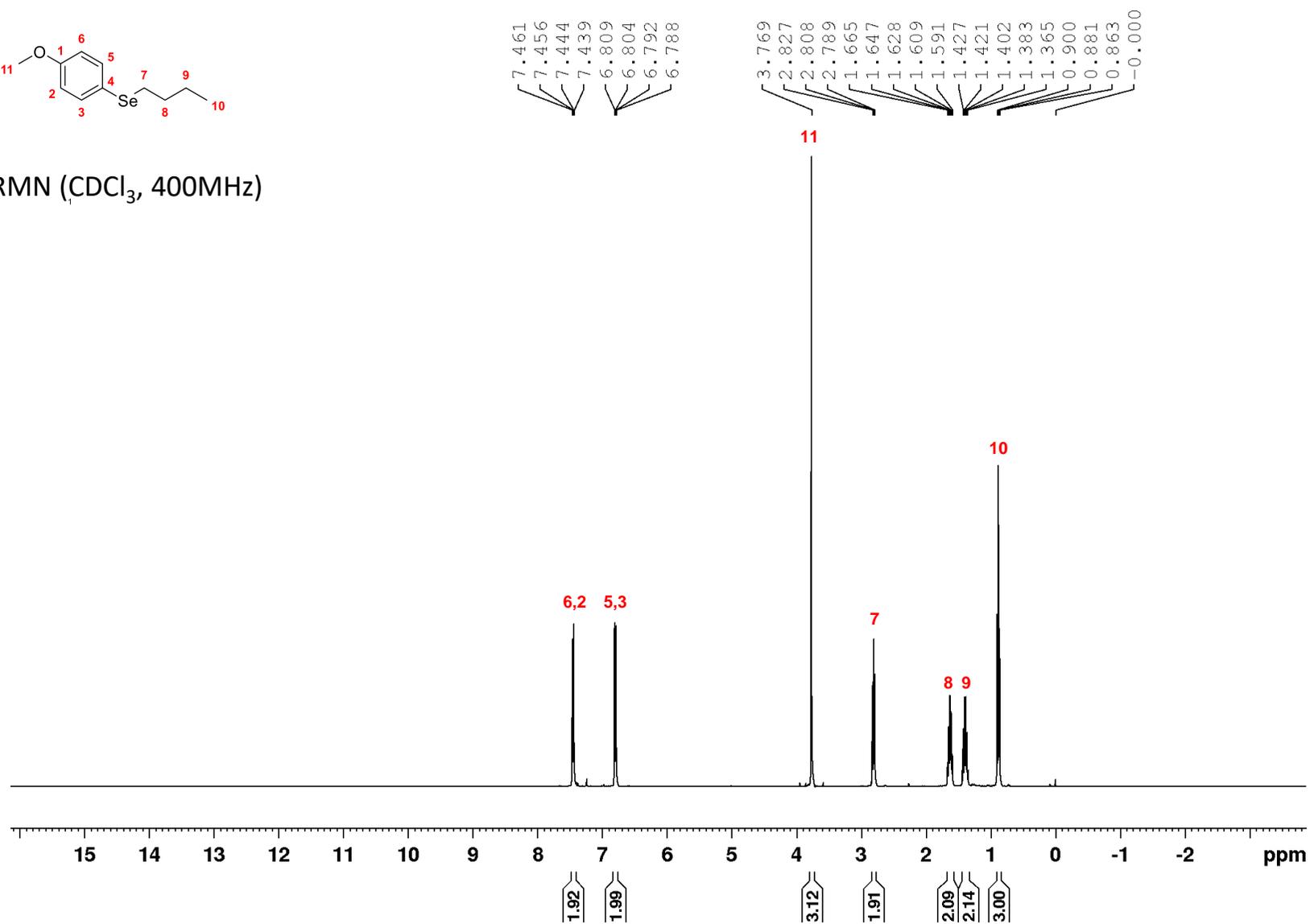


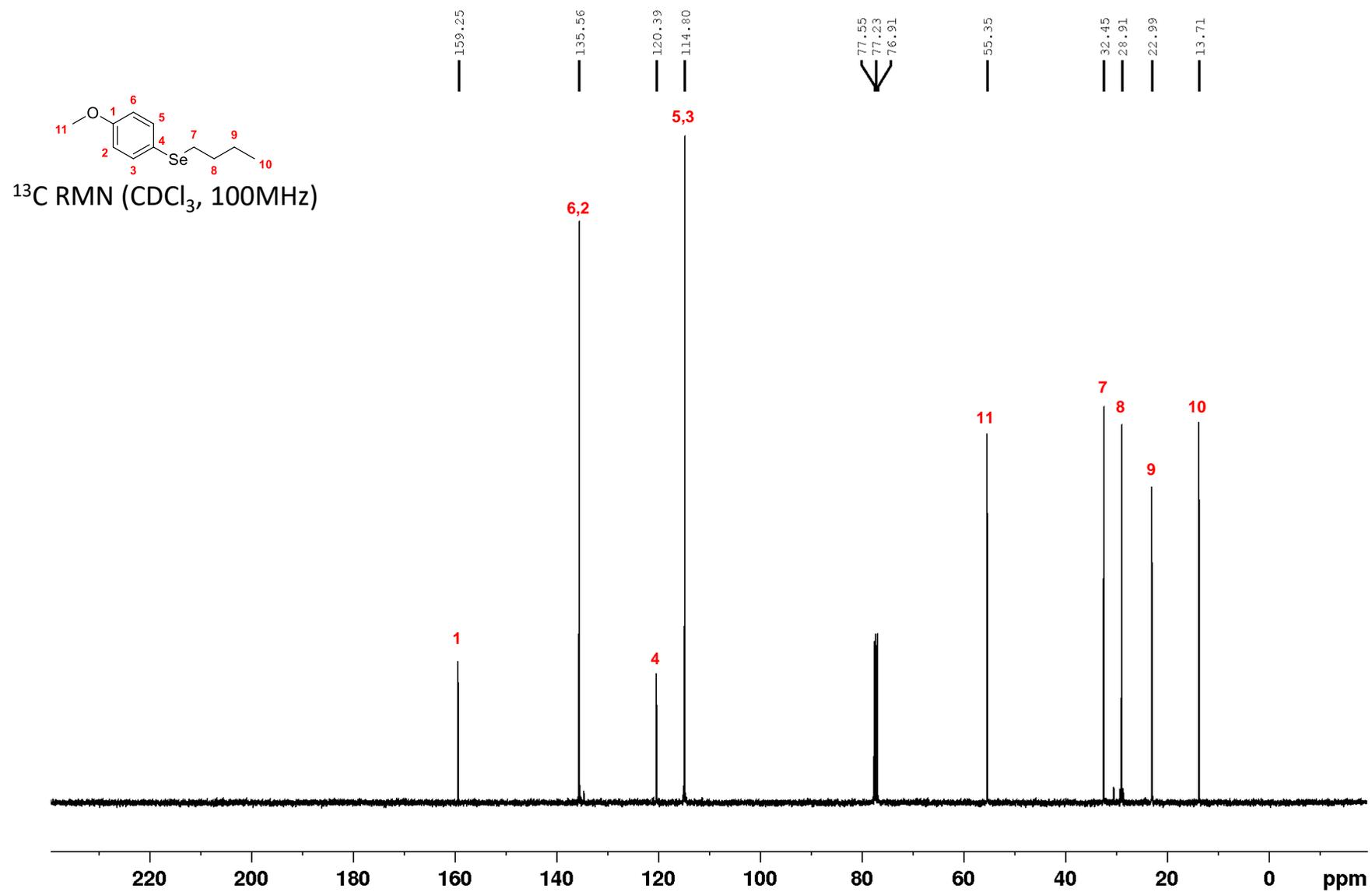
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

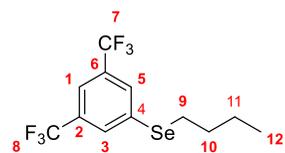




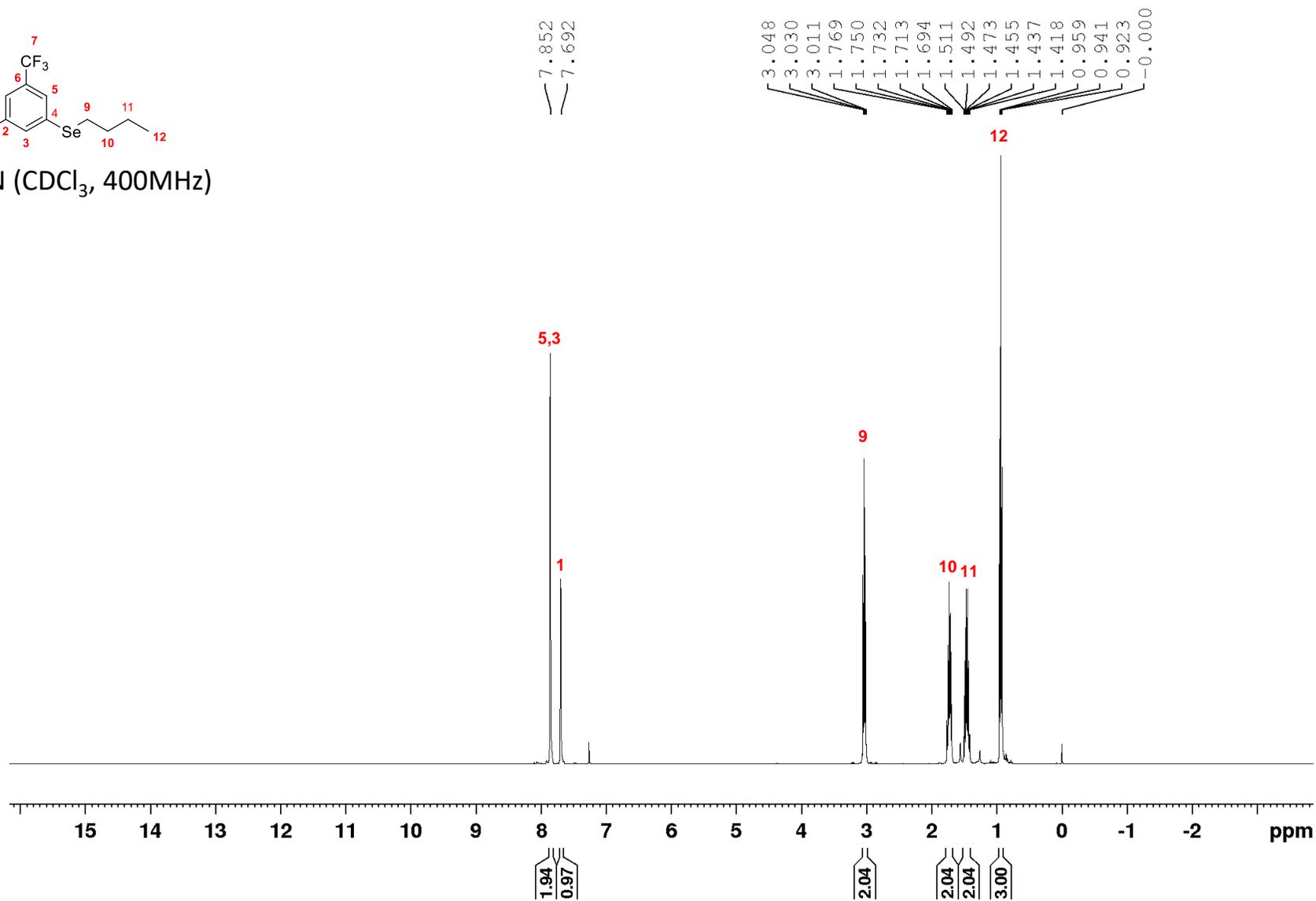
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)

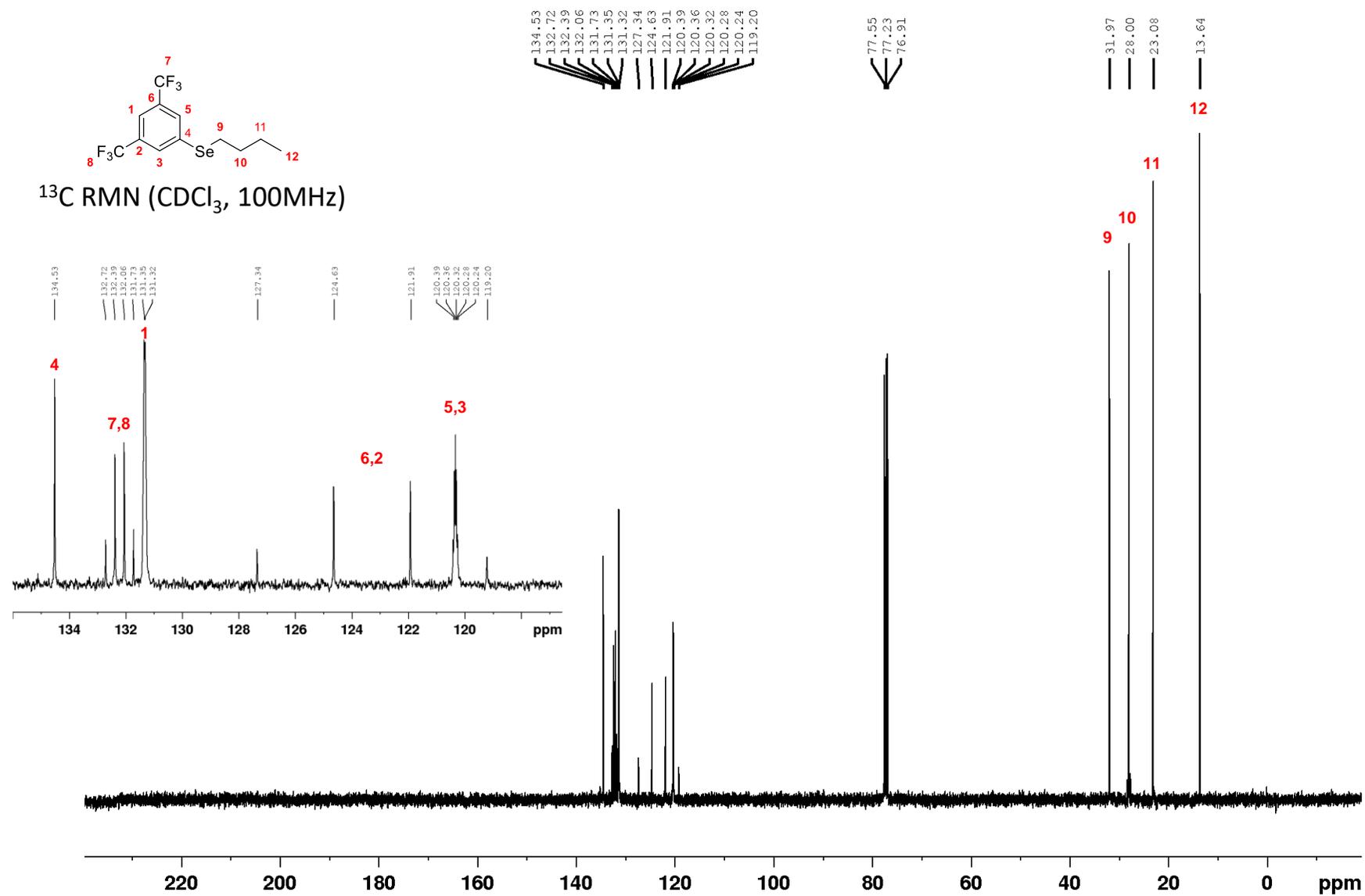


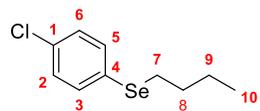




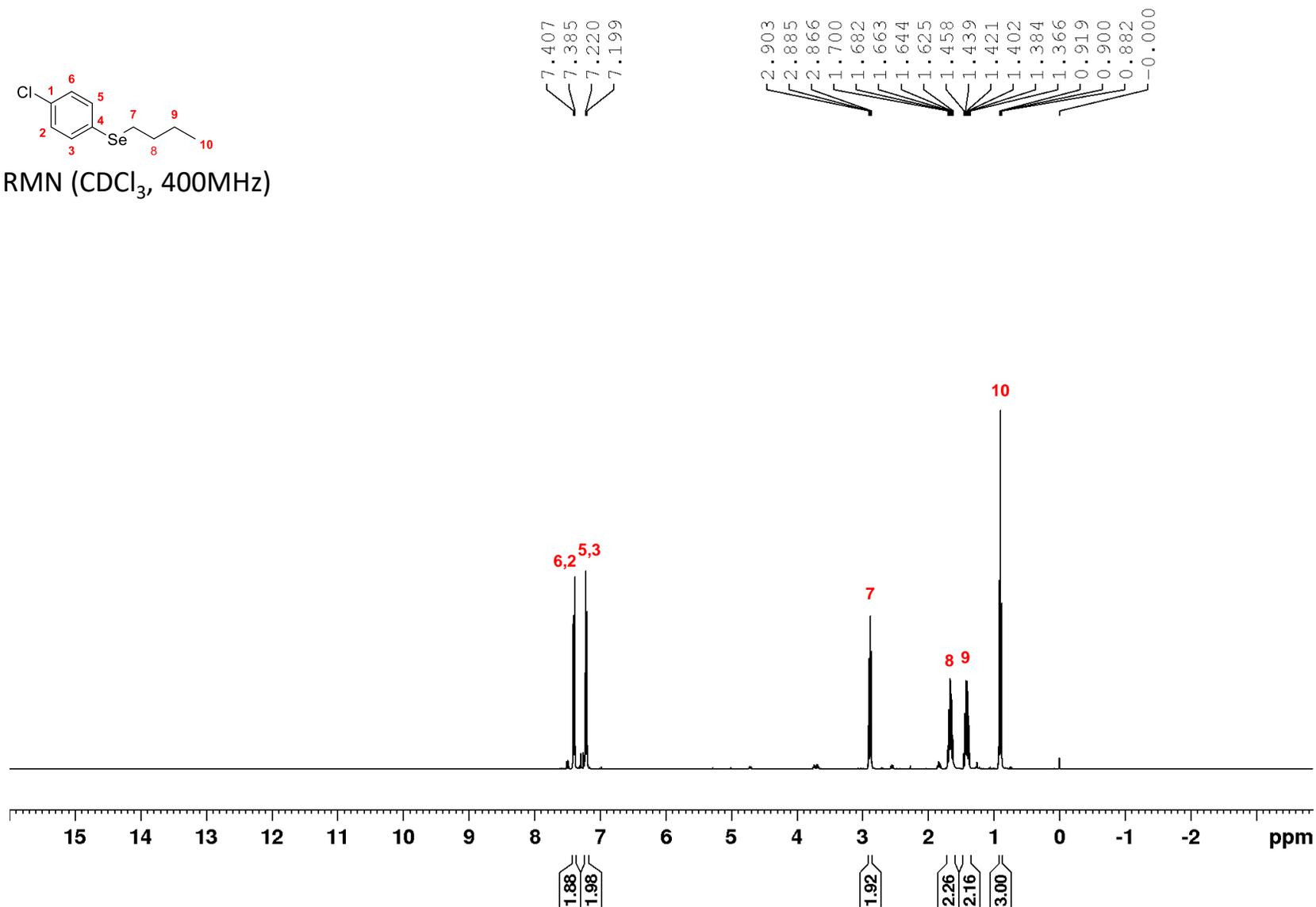
¹H RMN (CDCl₃, 400MHz)

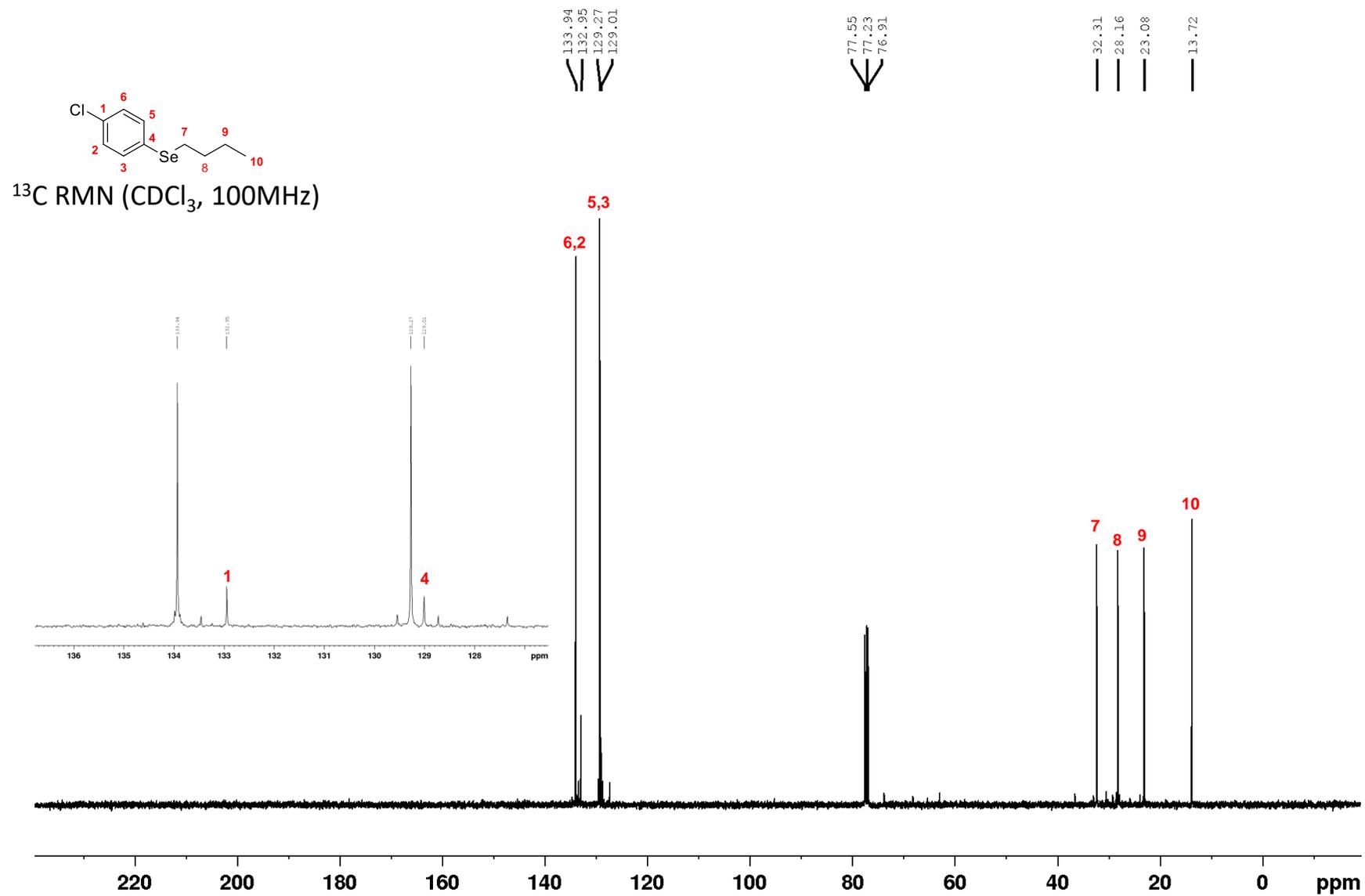


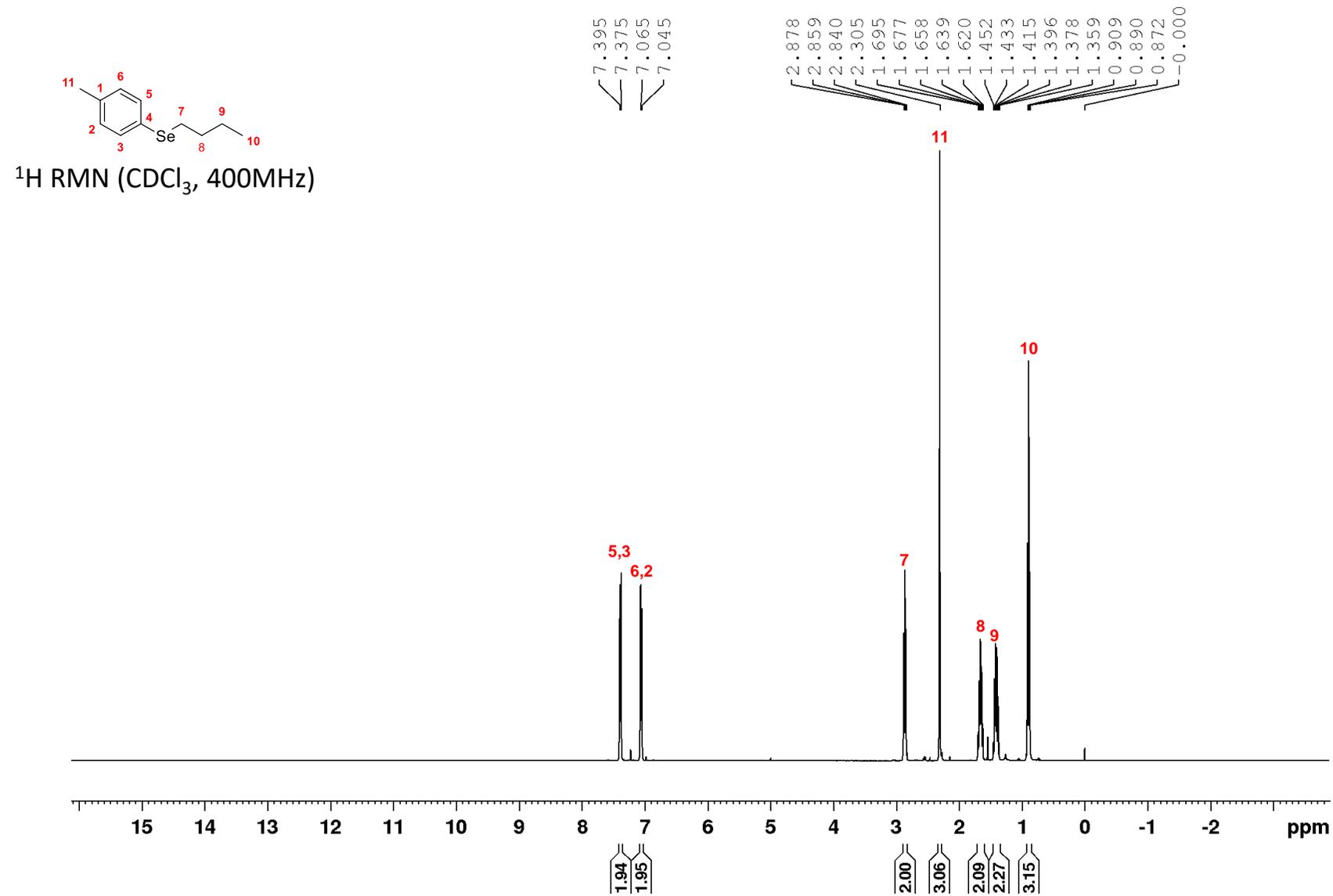


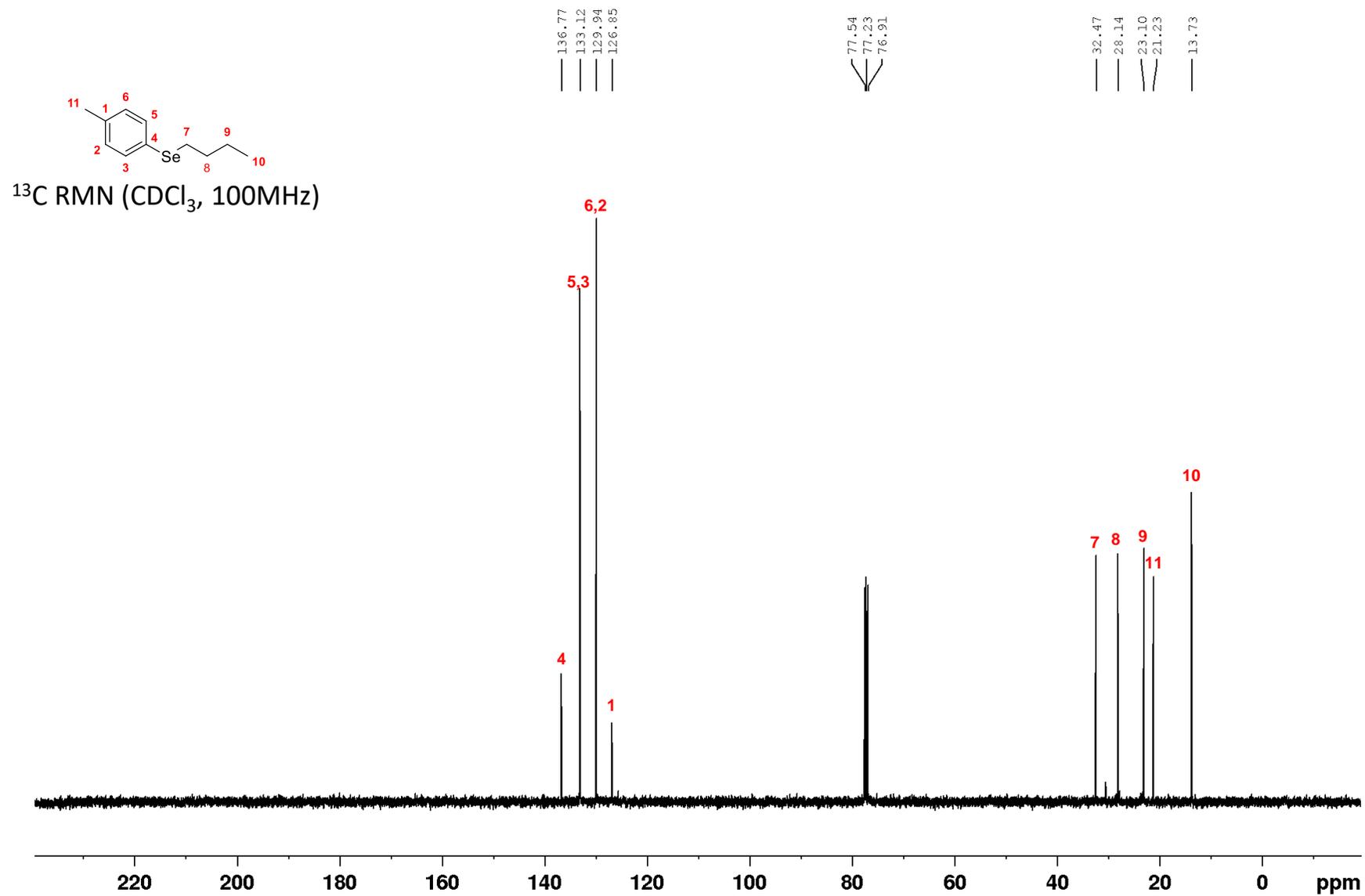


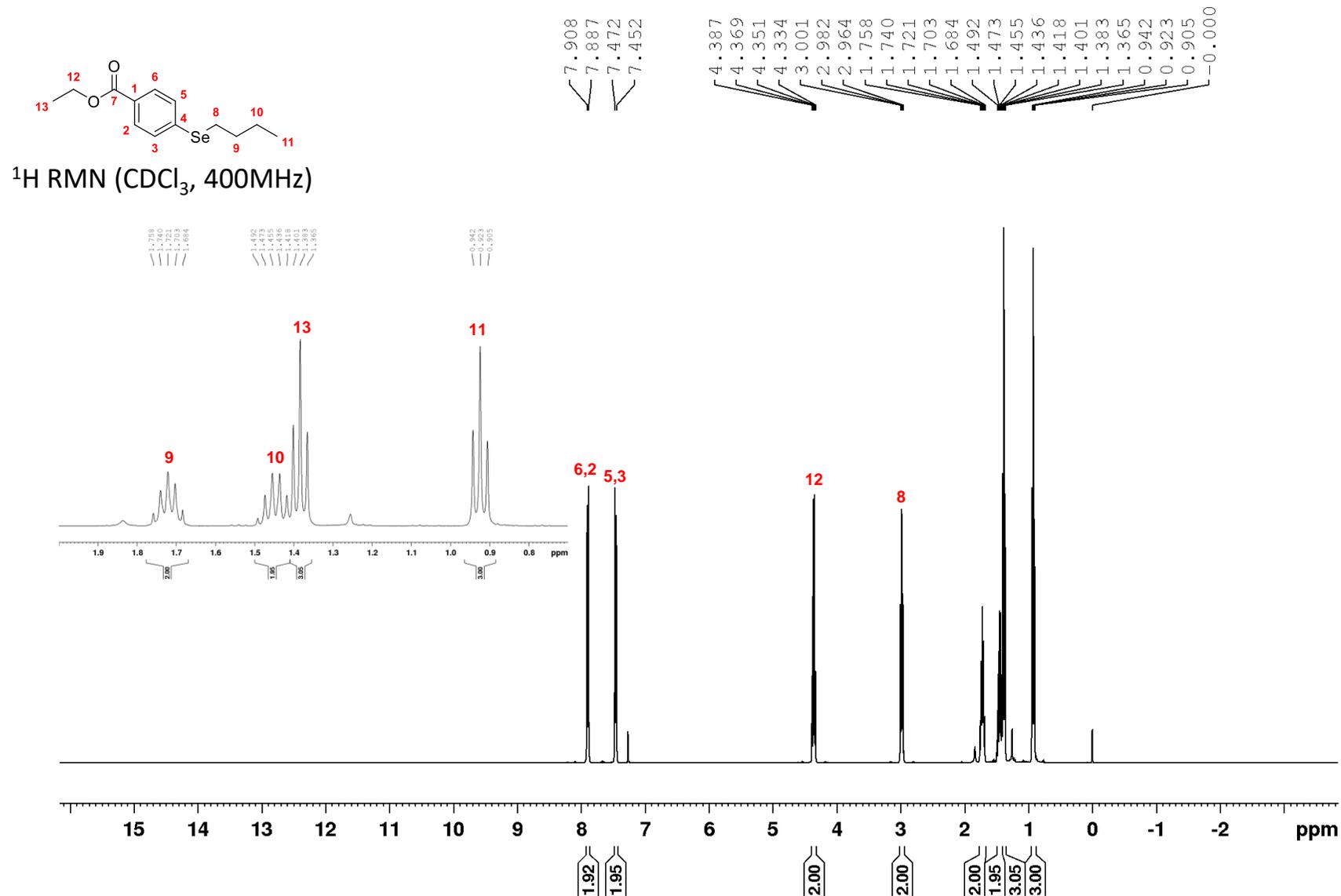
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)

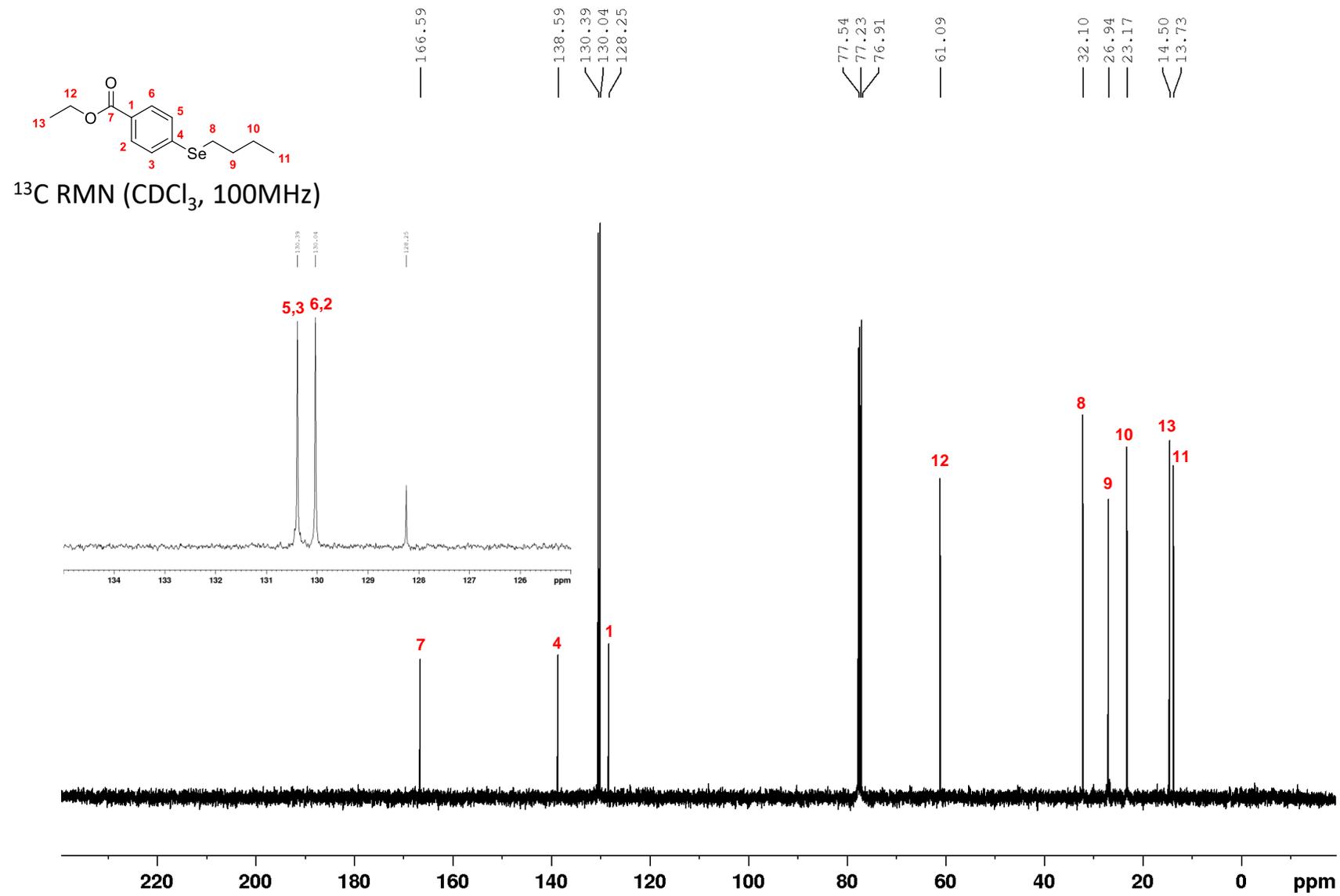


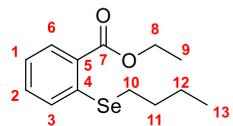




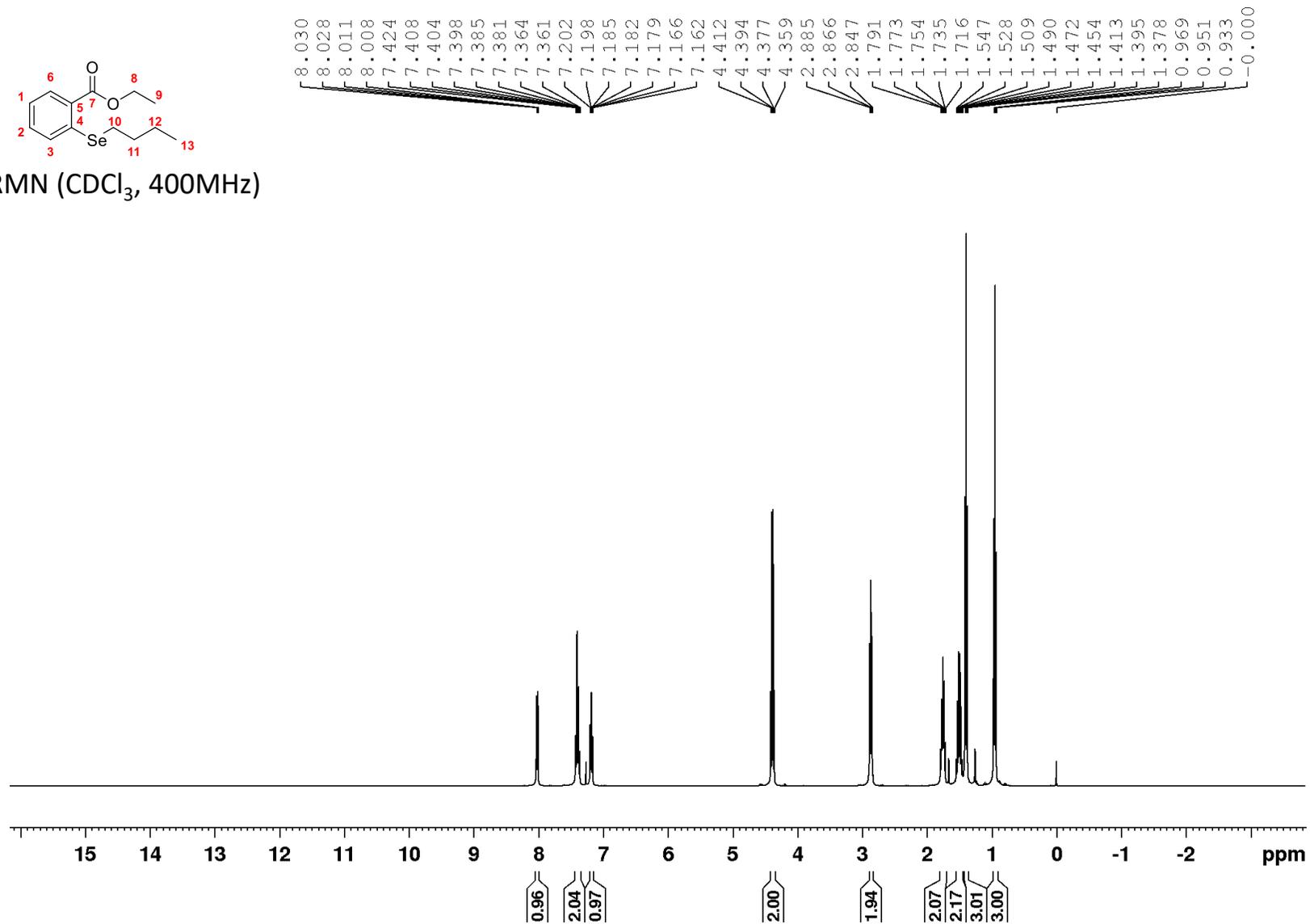


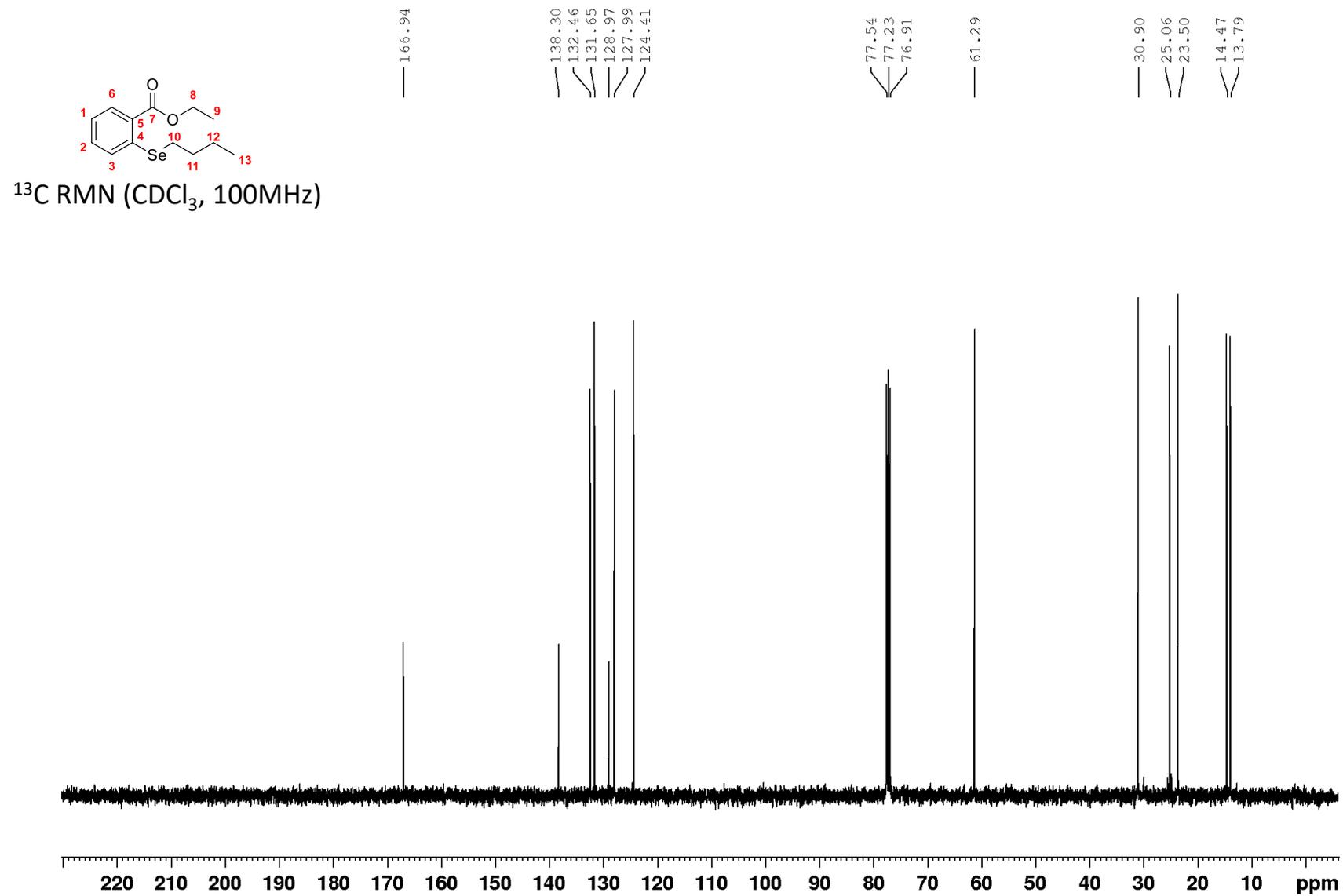


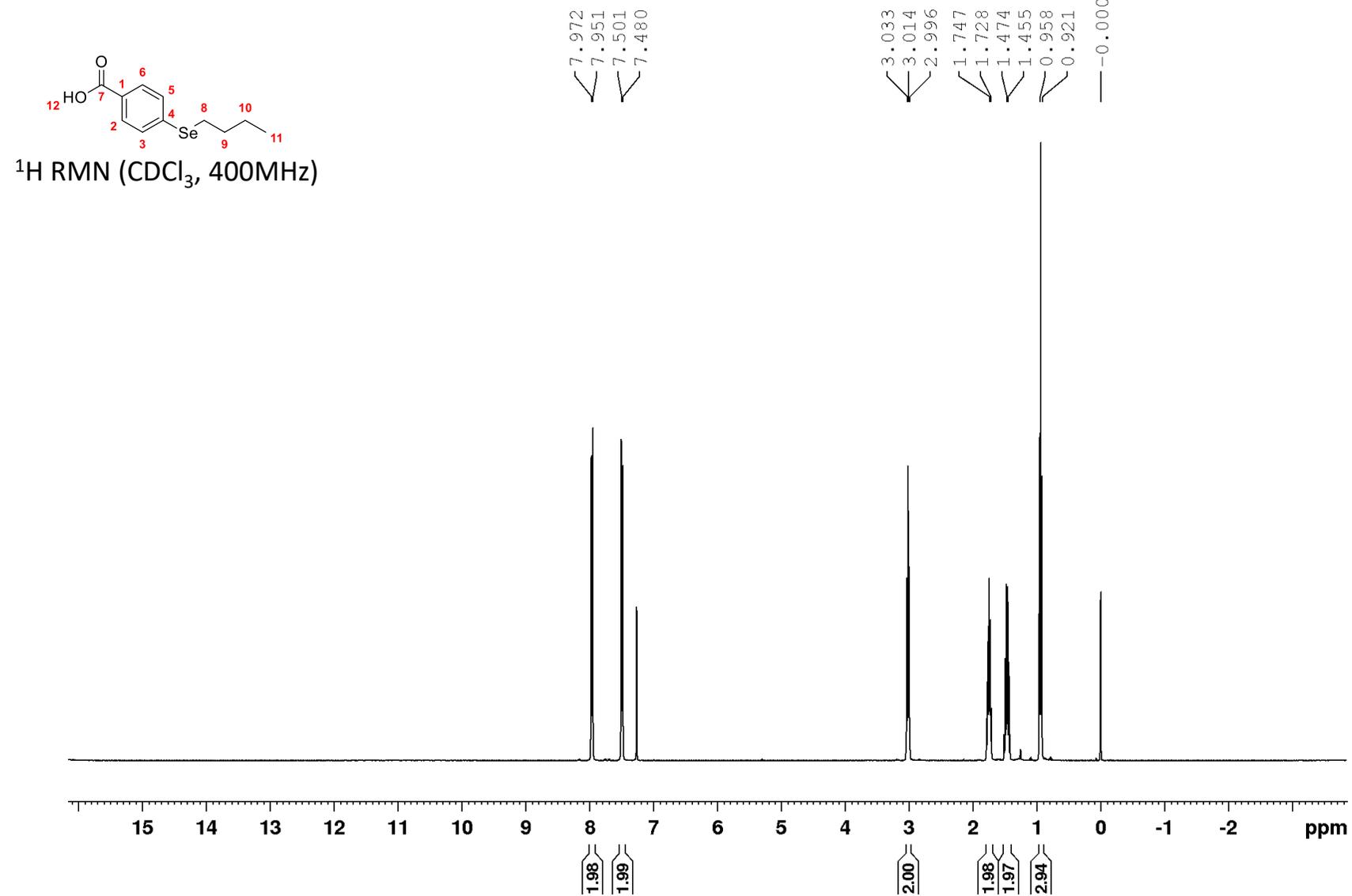


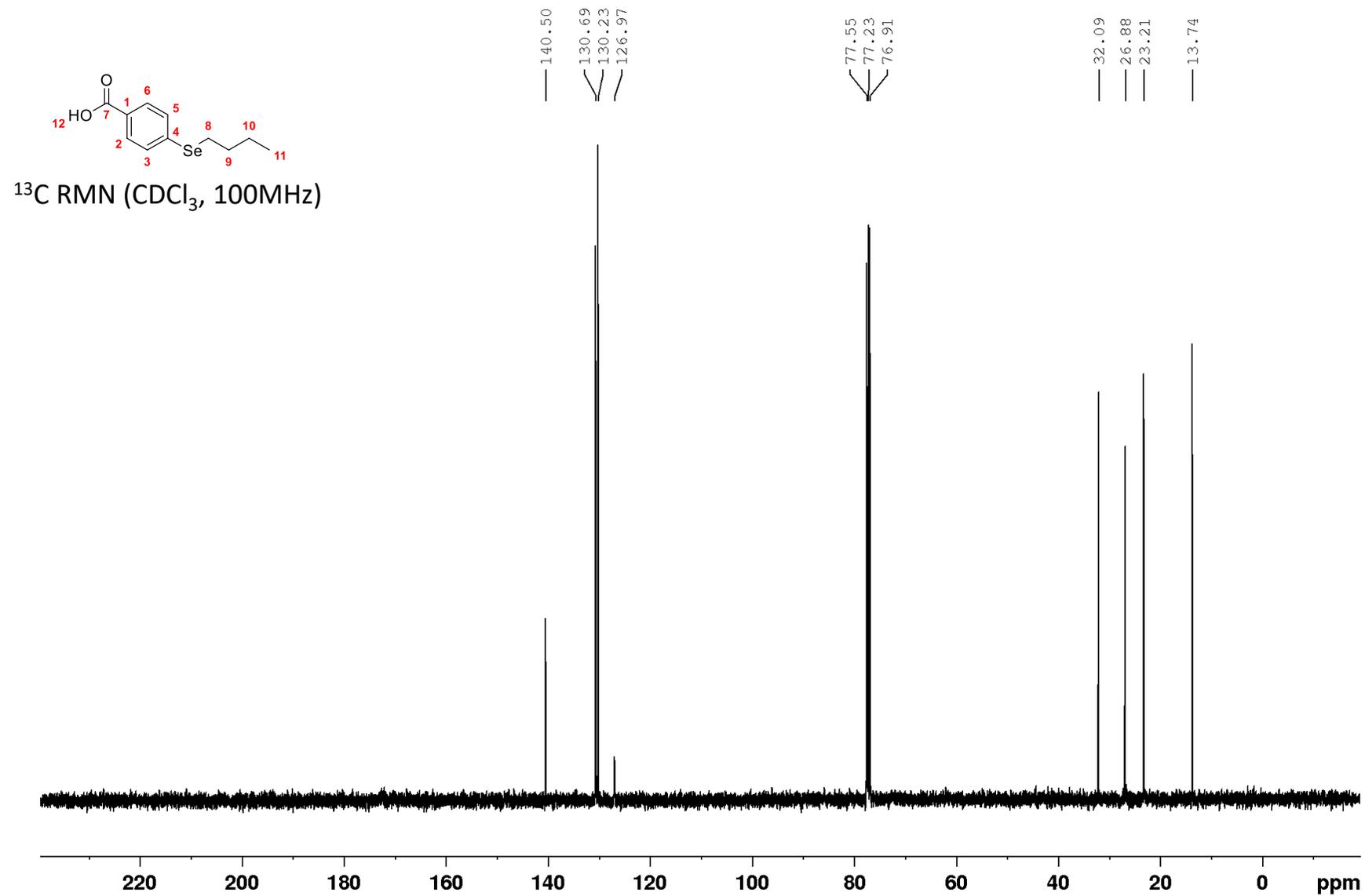


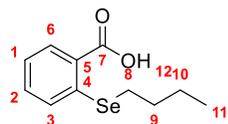
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)



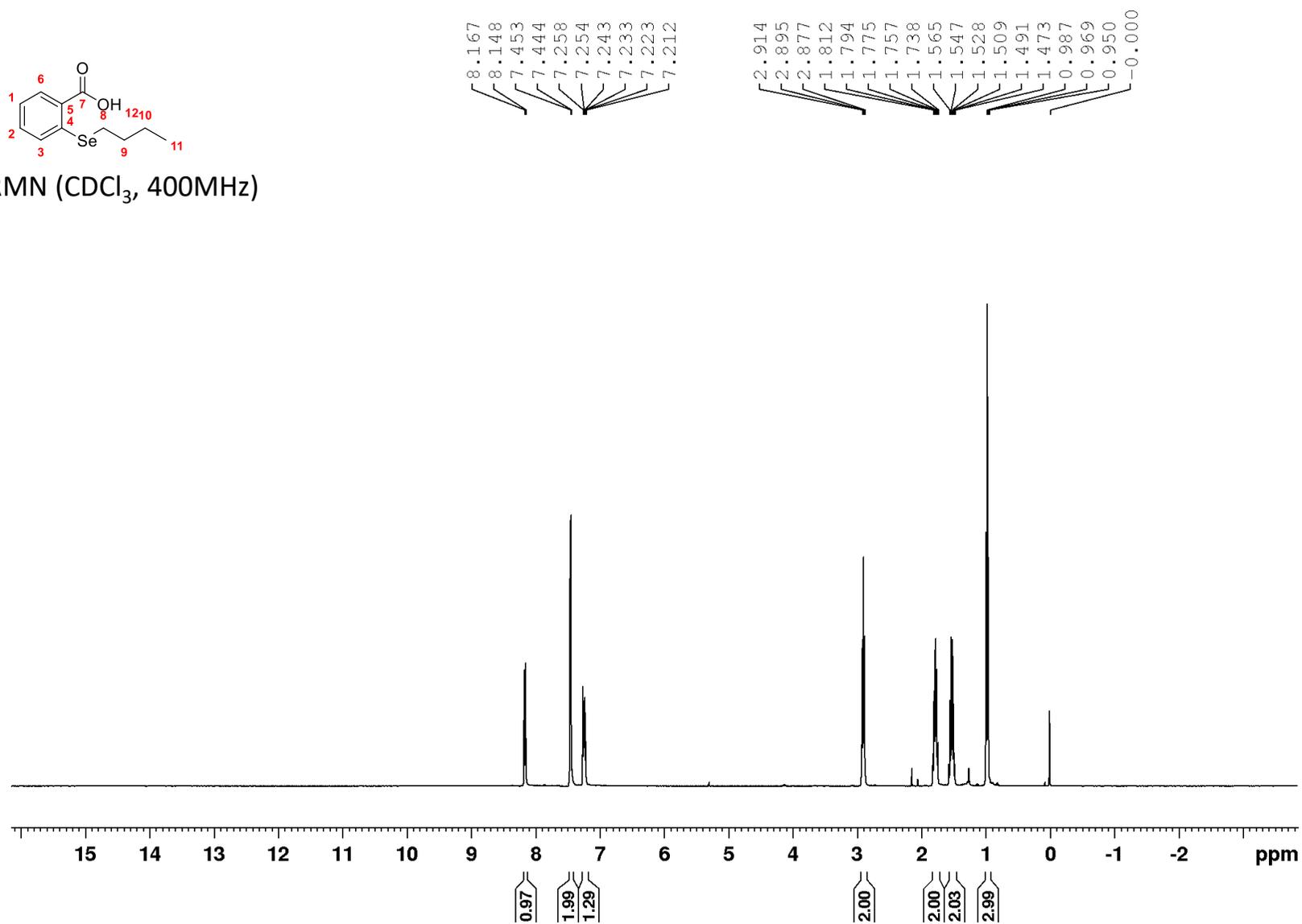


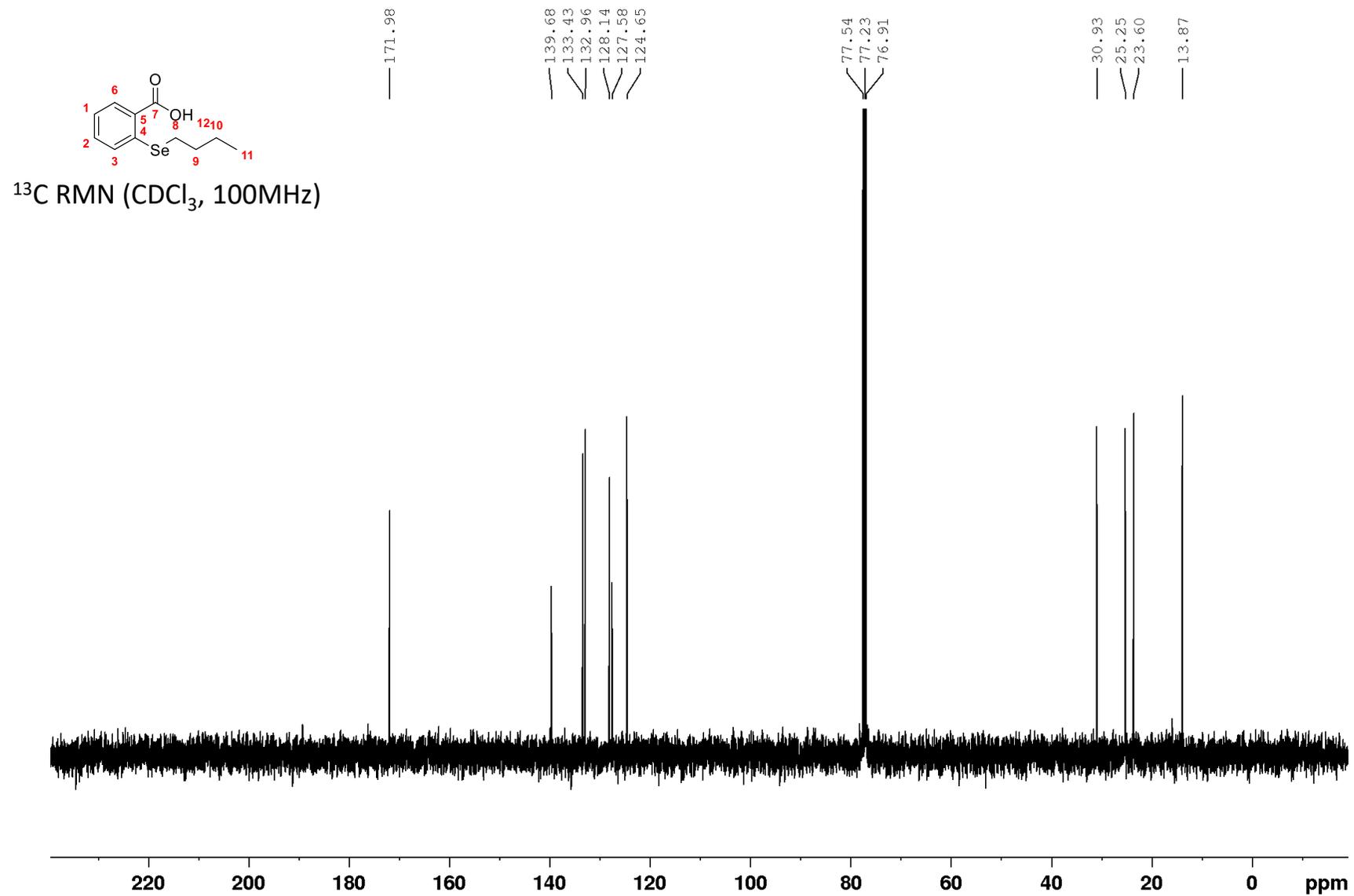


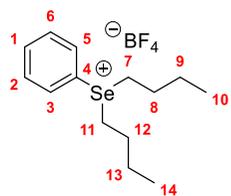




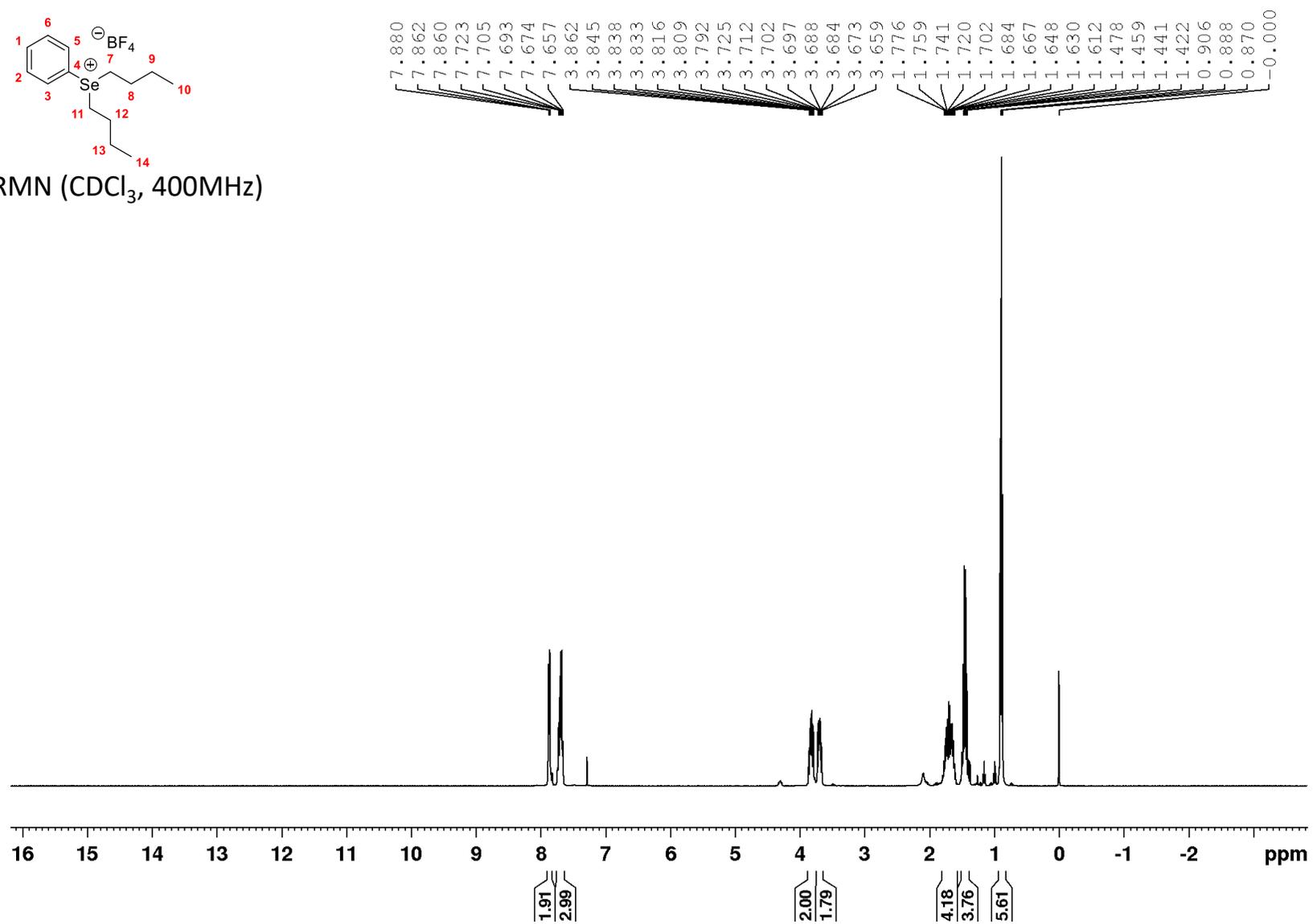
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)

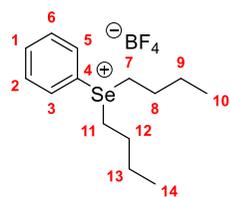




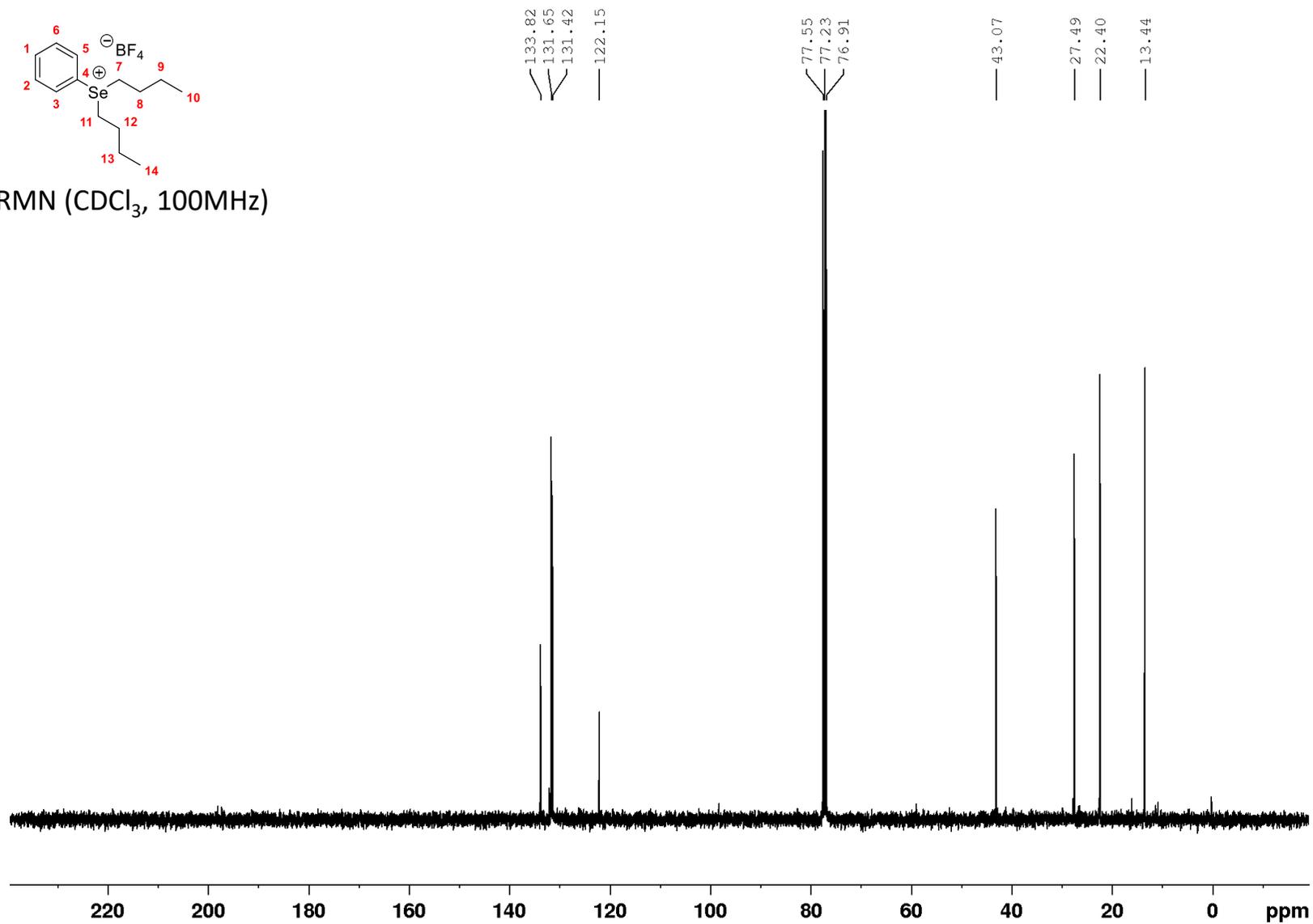


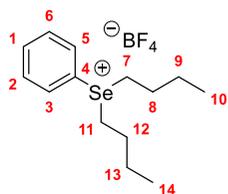
¹H RMN (CDCl₃, 400MHz)



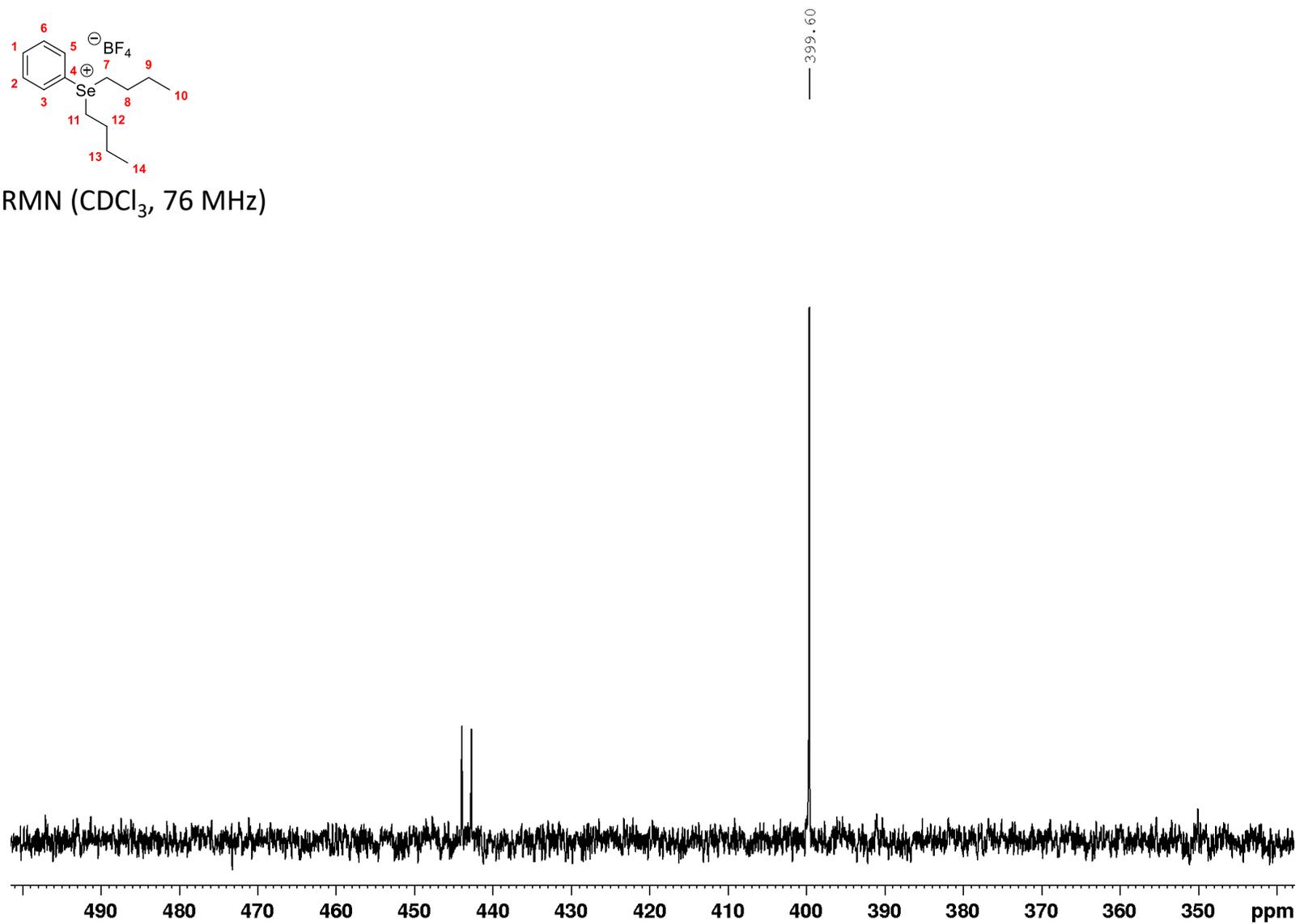


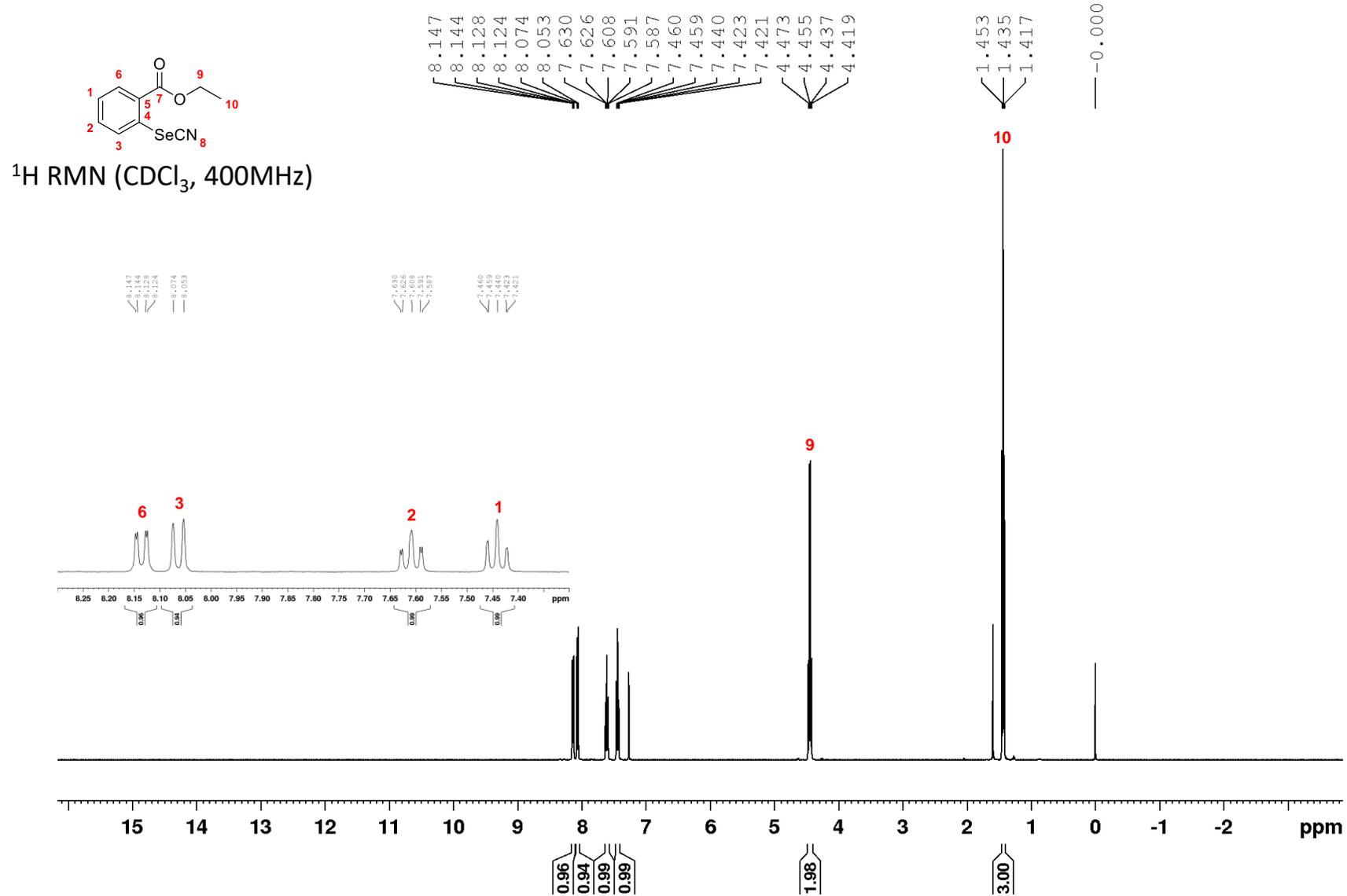
¹³C RMN (CDCl₃, 100MHz)

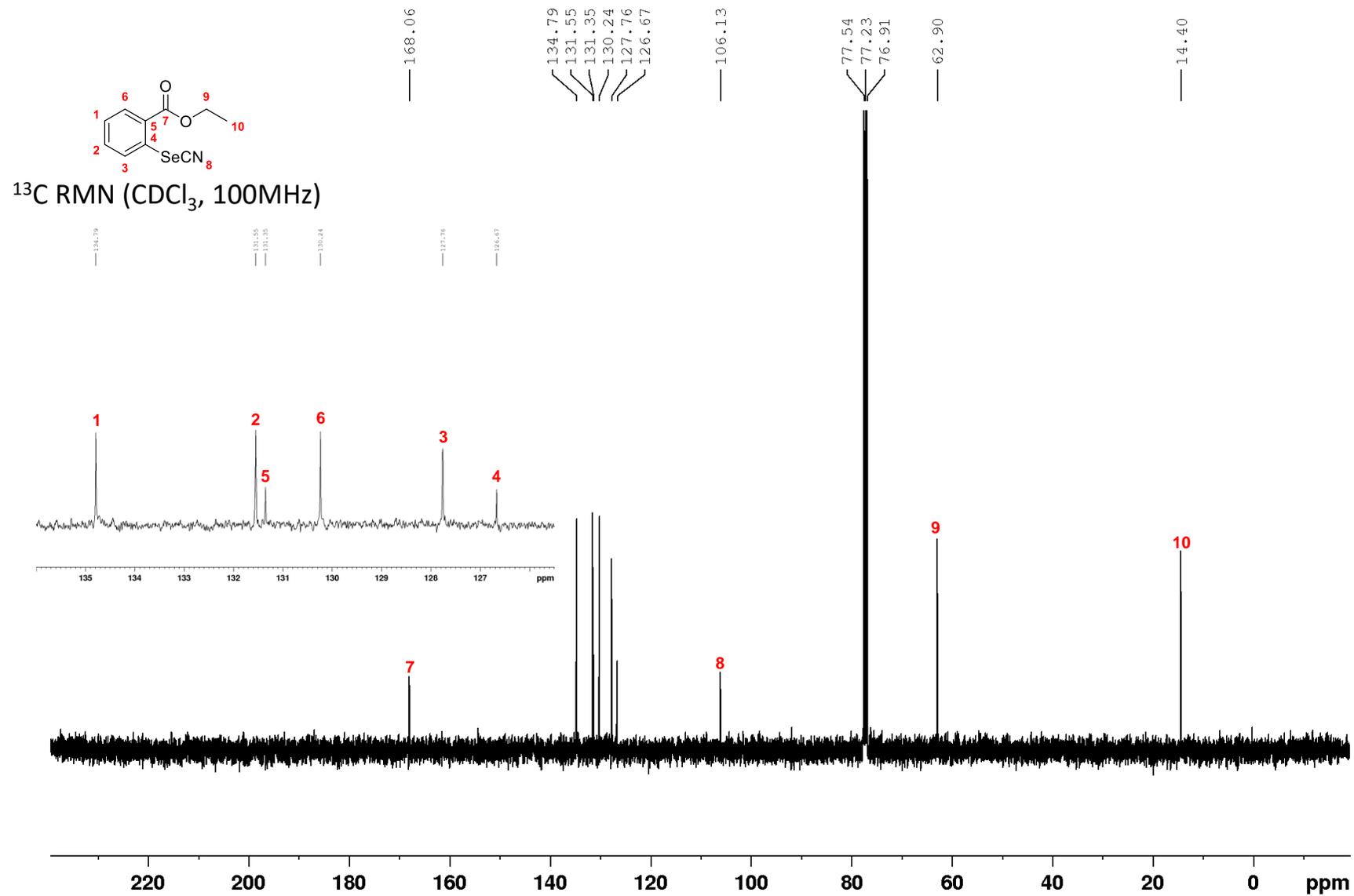


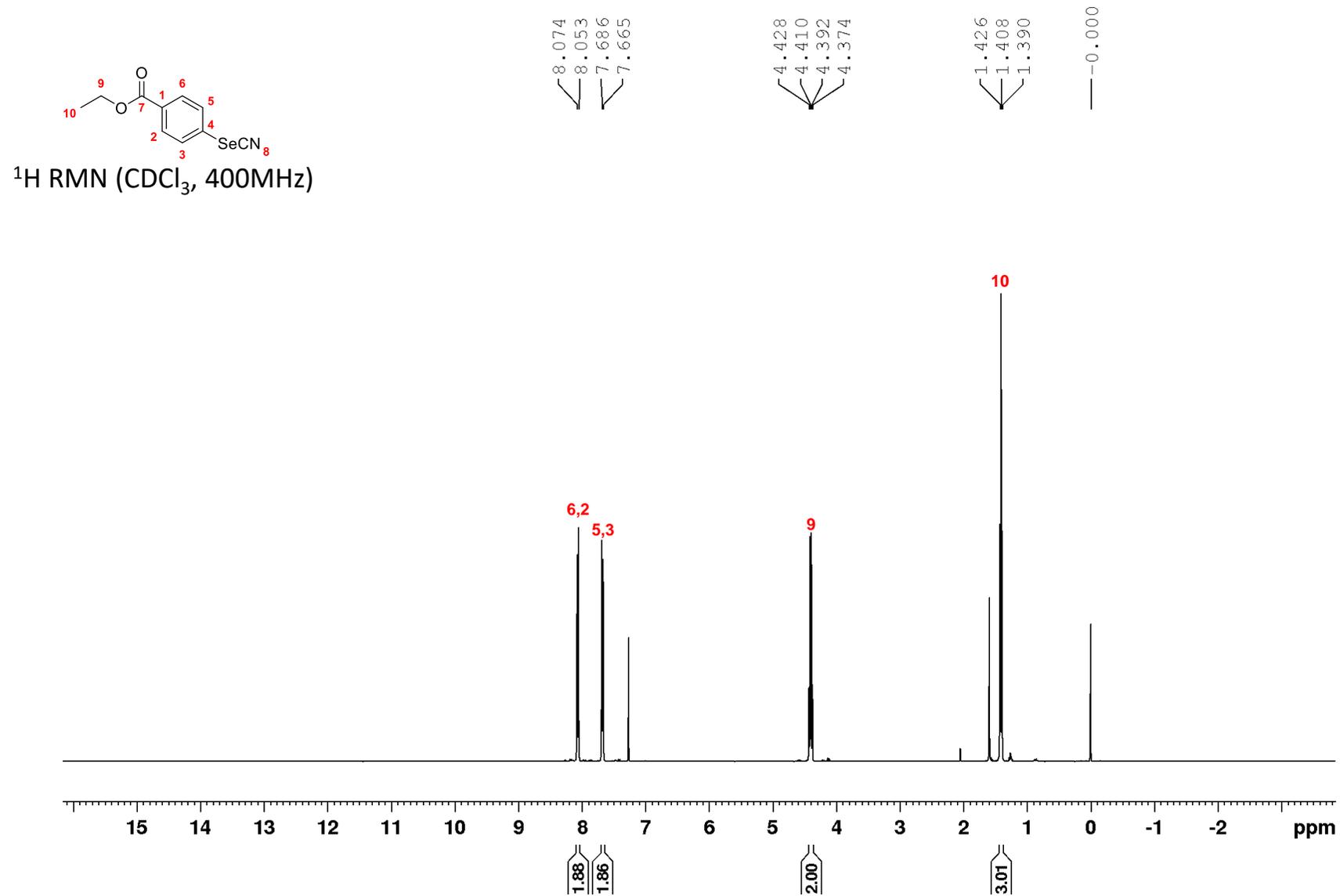


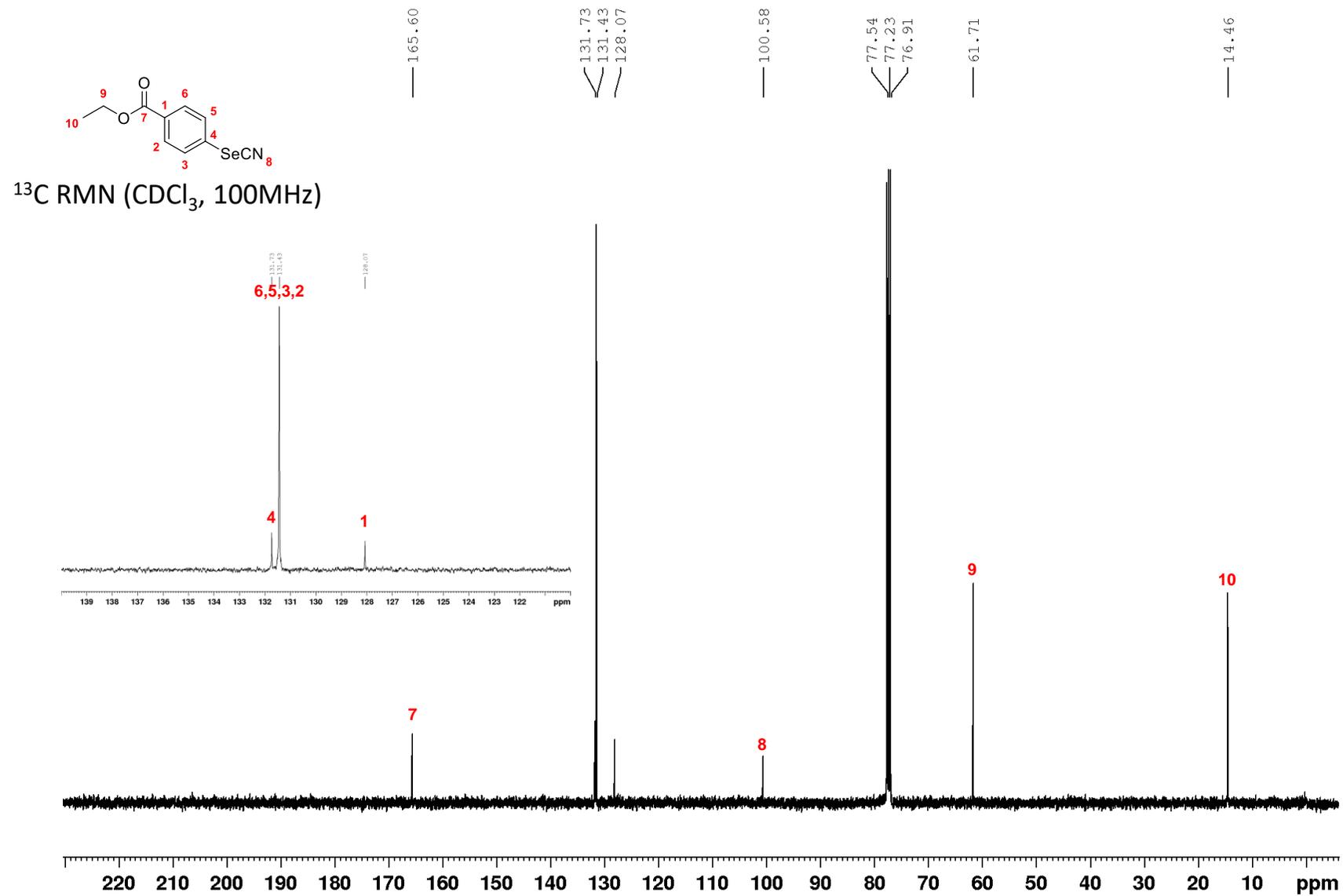
⁷⁷Se RMN (CDCl₃, 76 MHz)

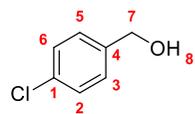




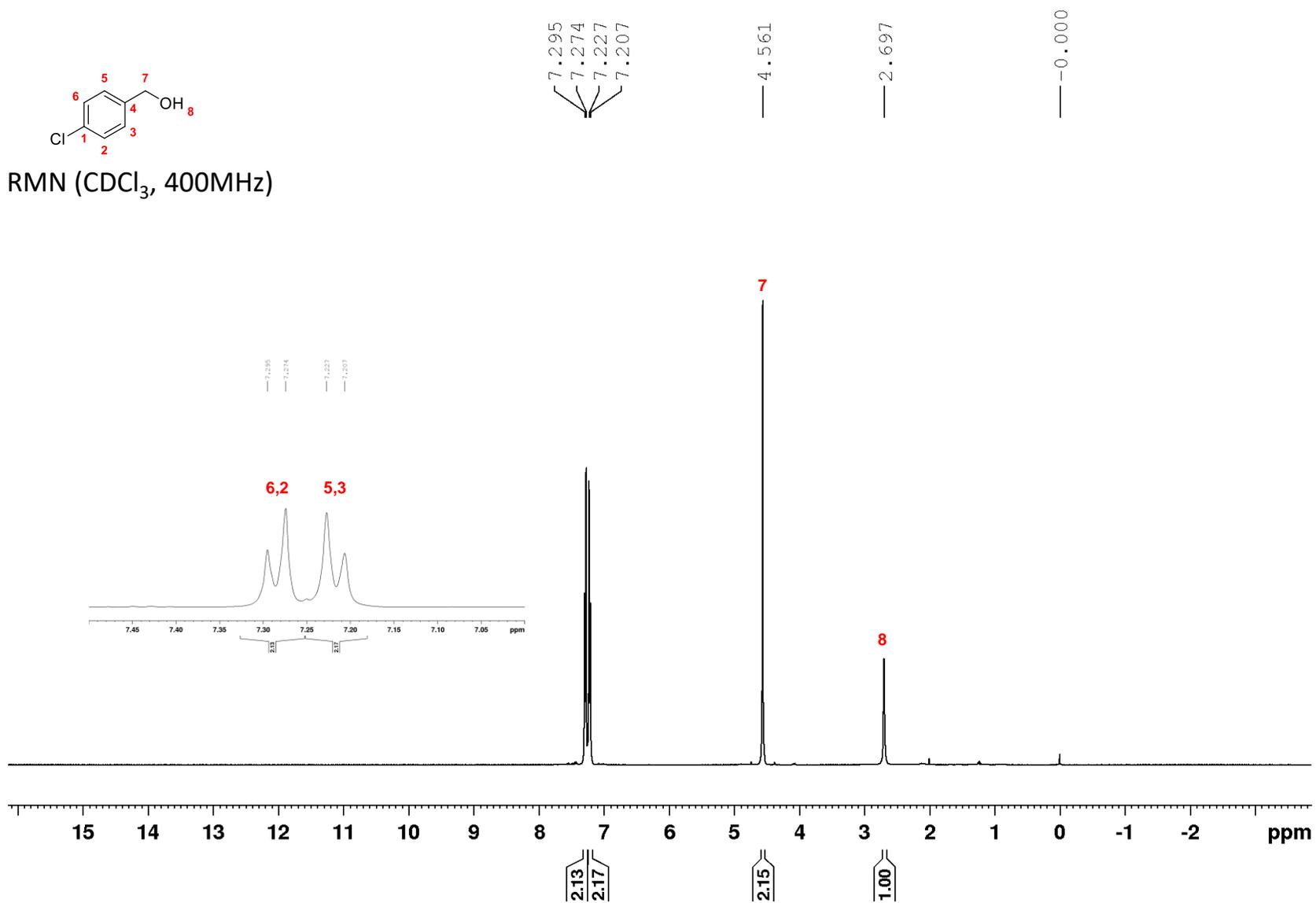


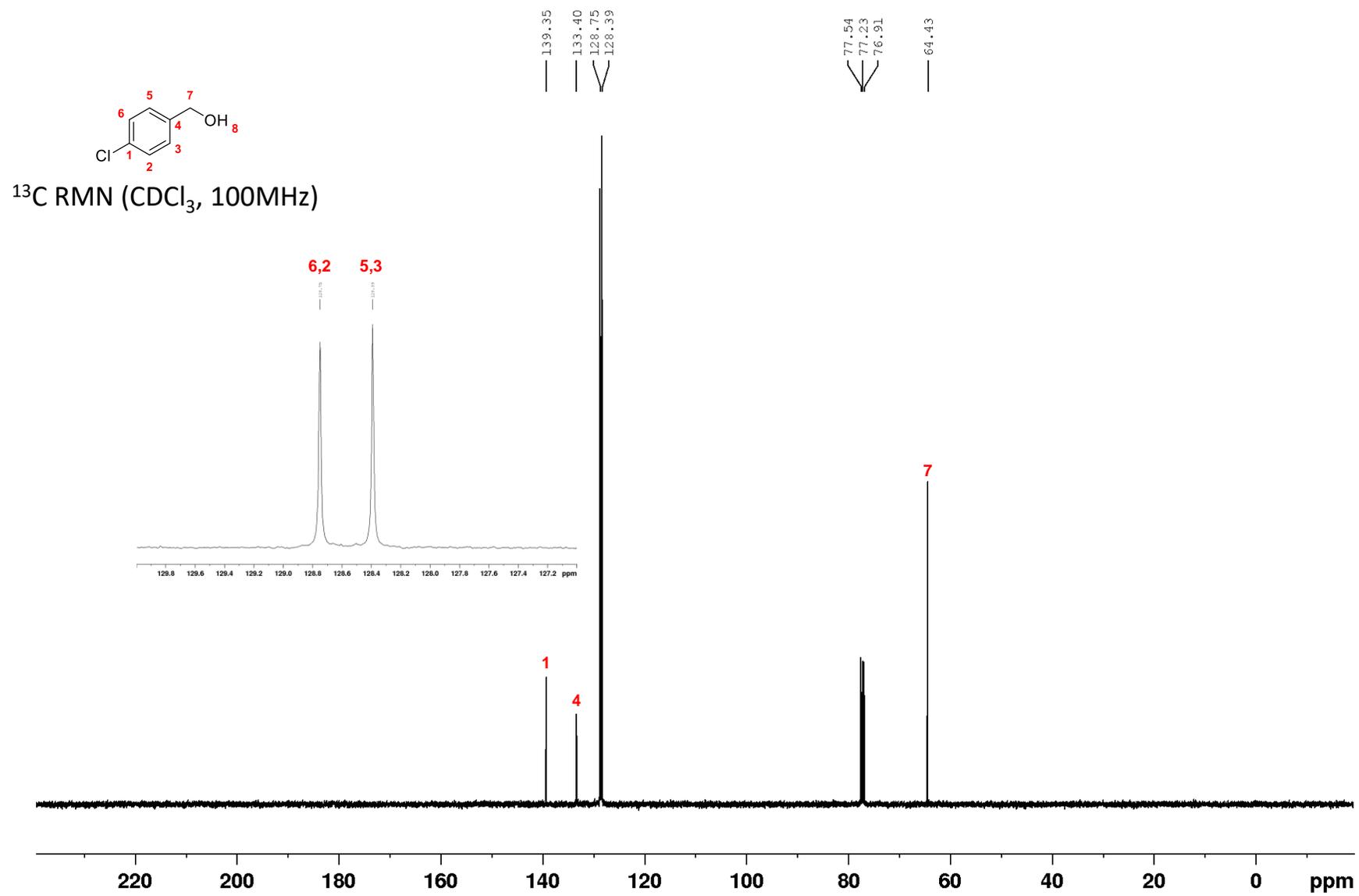


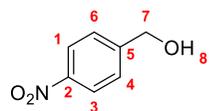




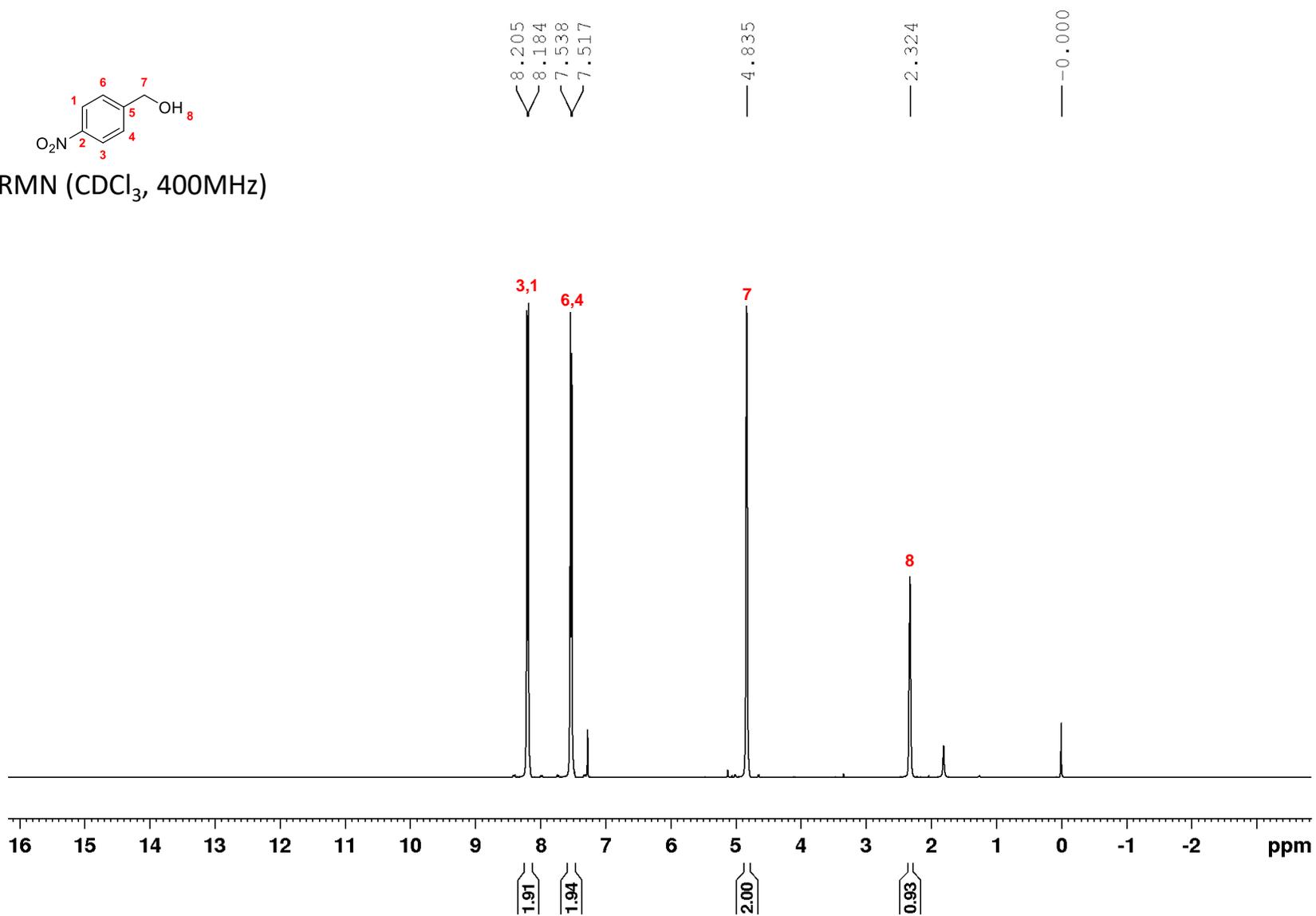
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)

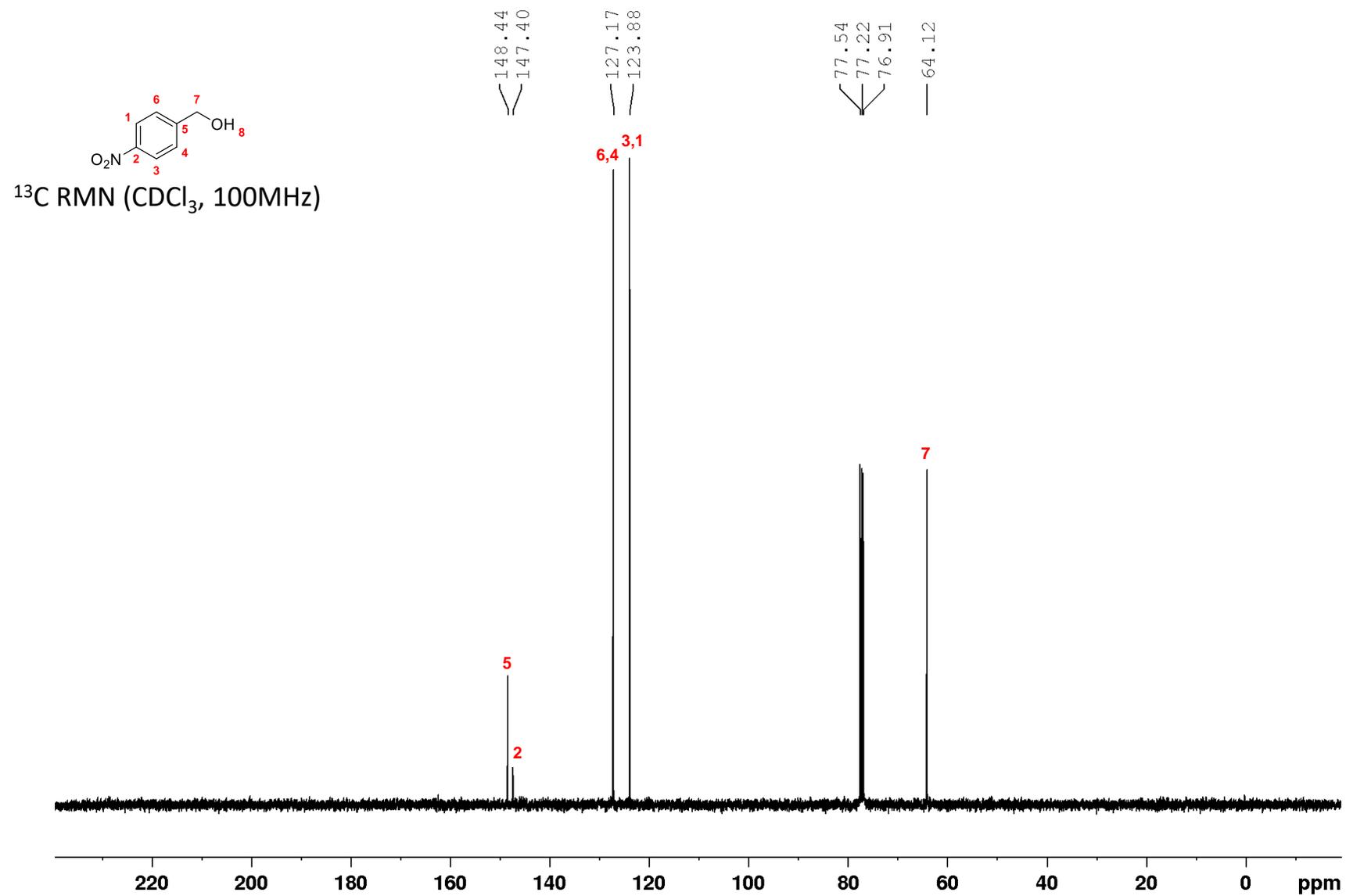


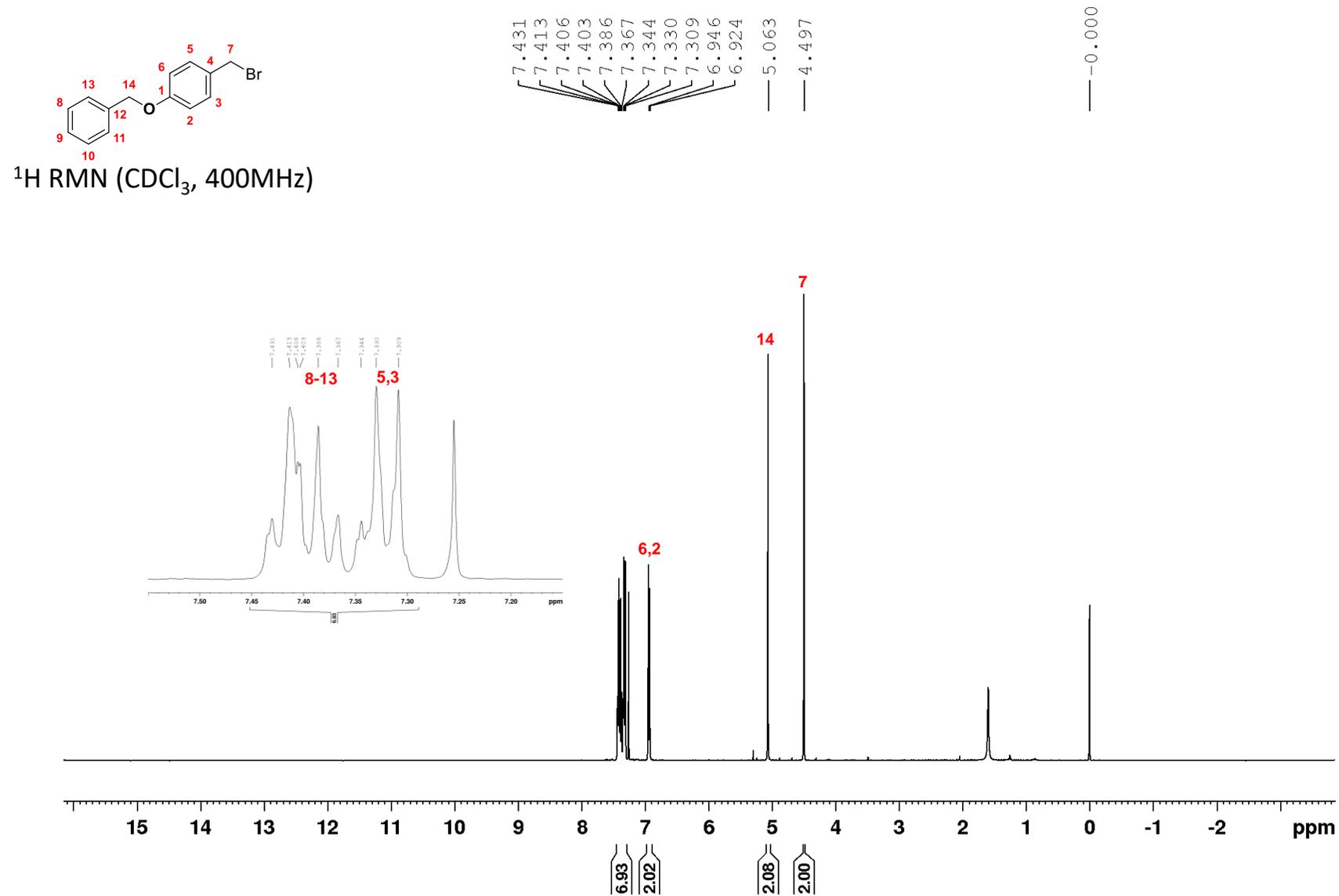


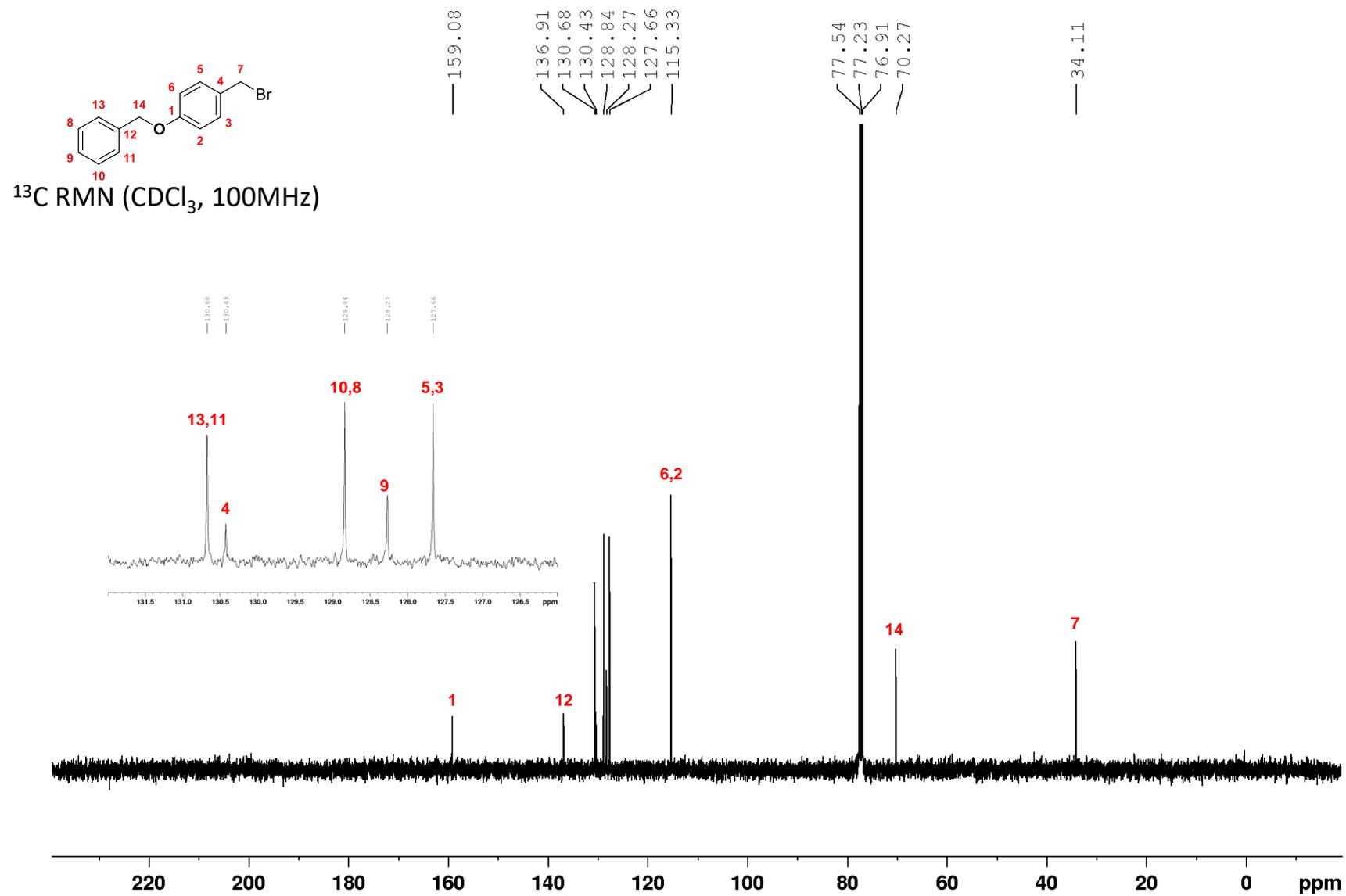


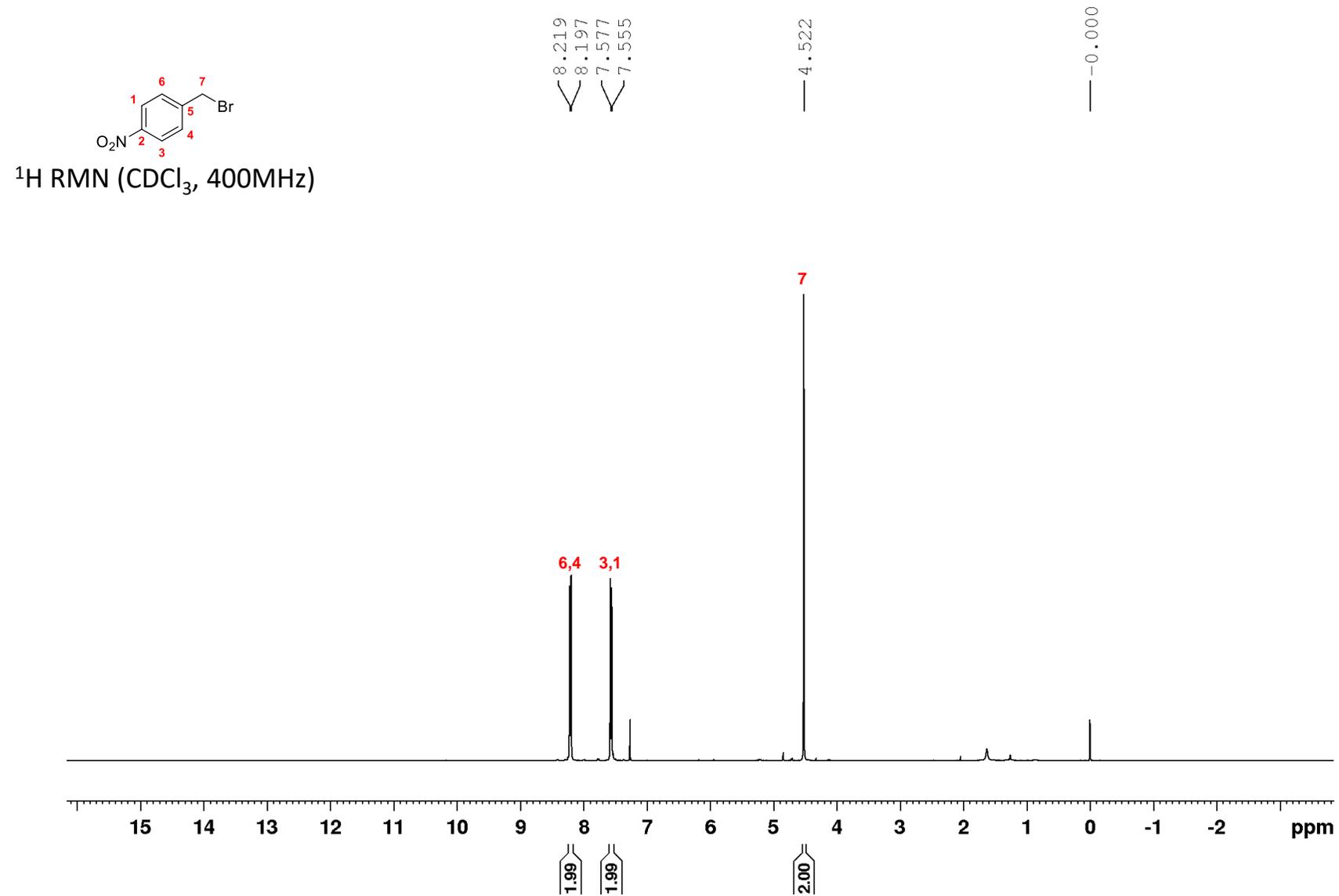
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)

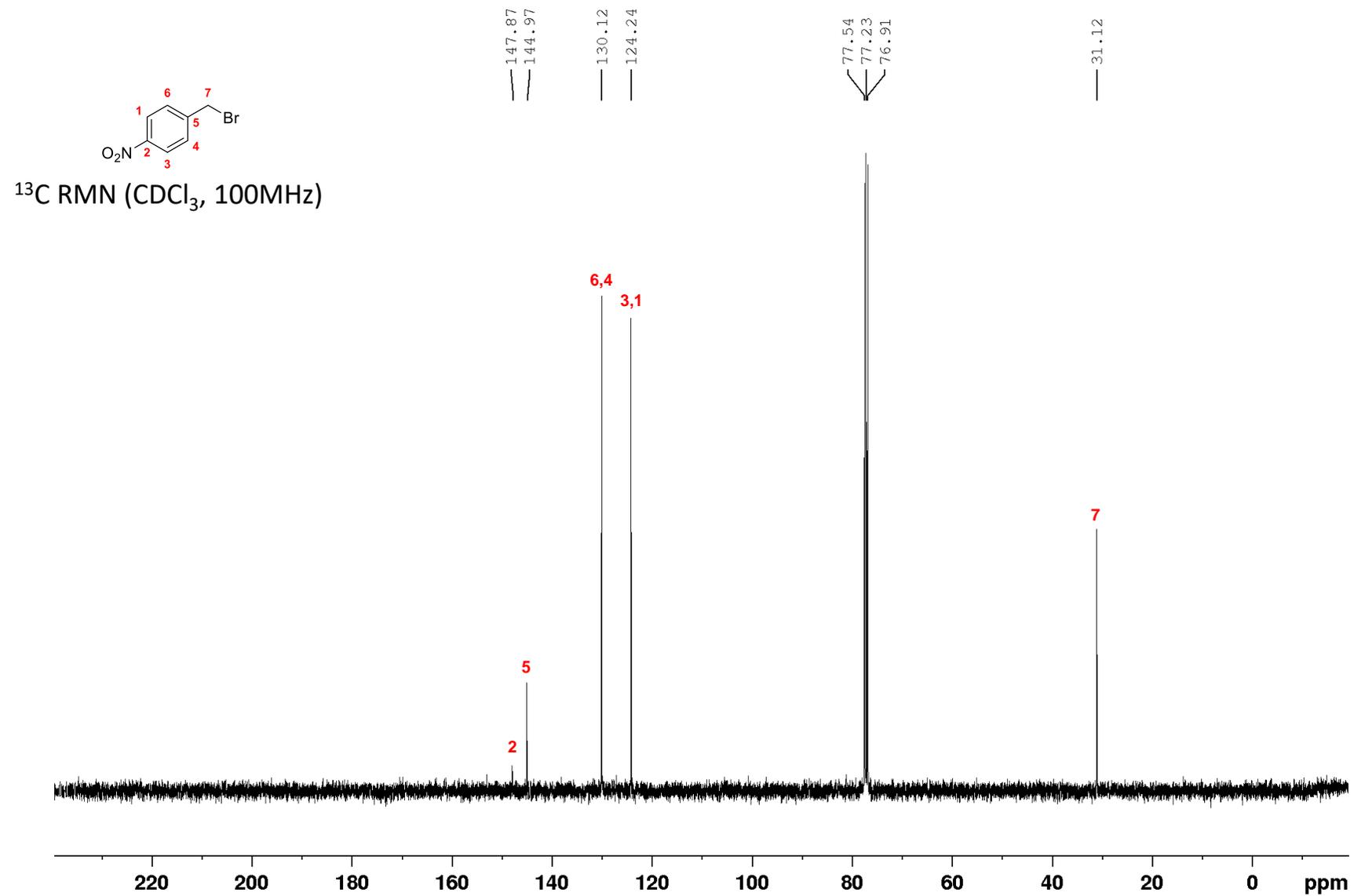


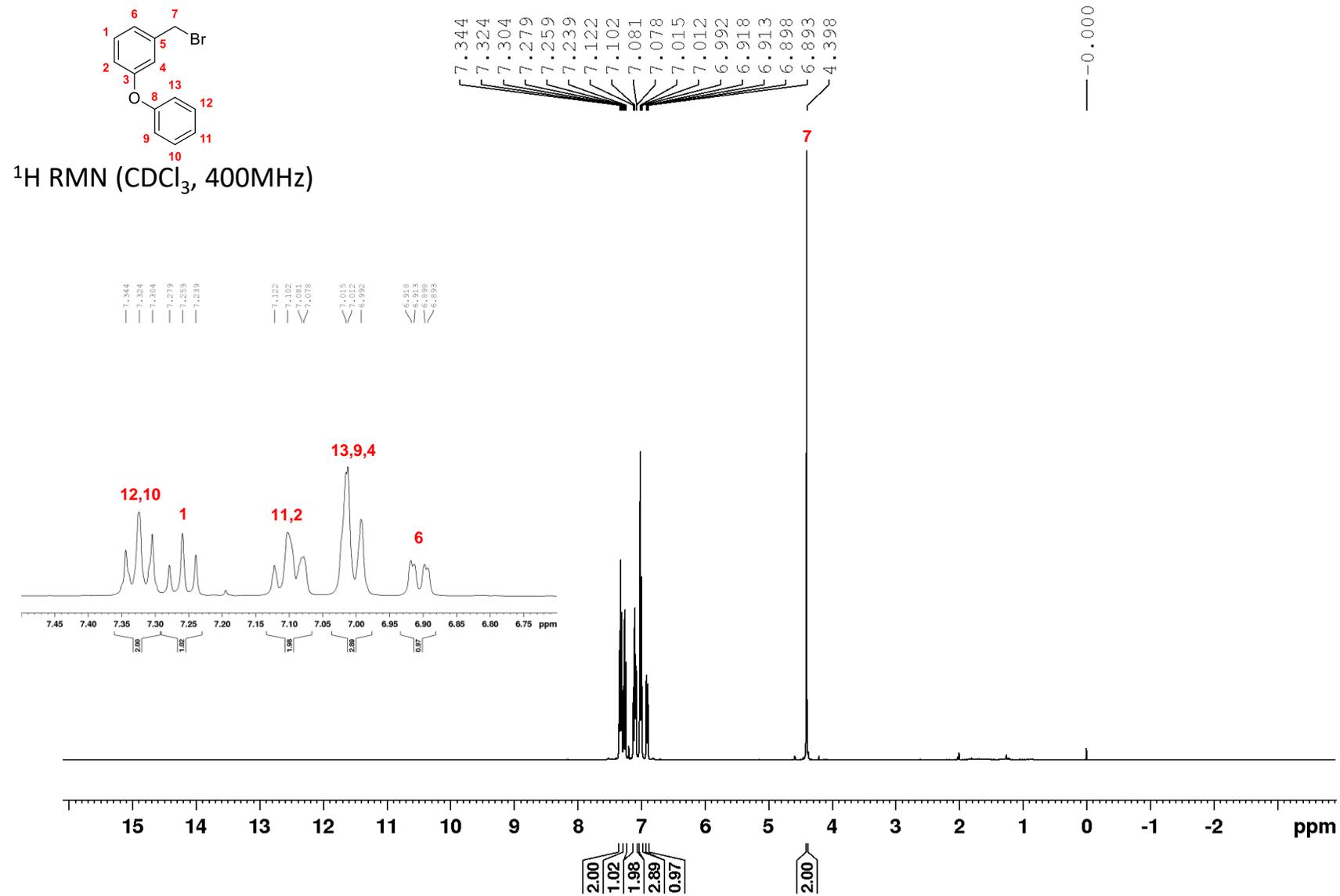


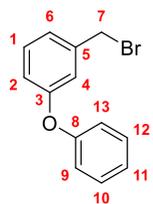




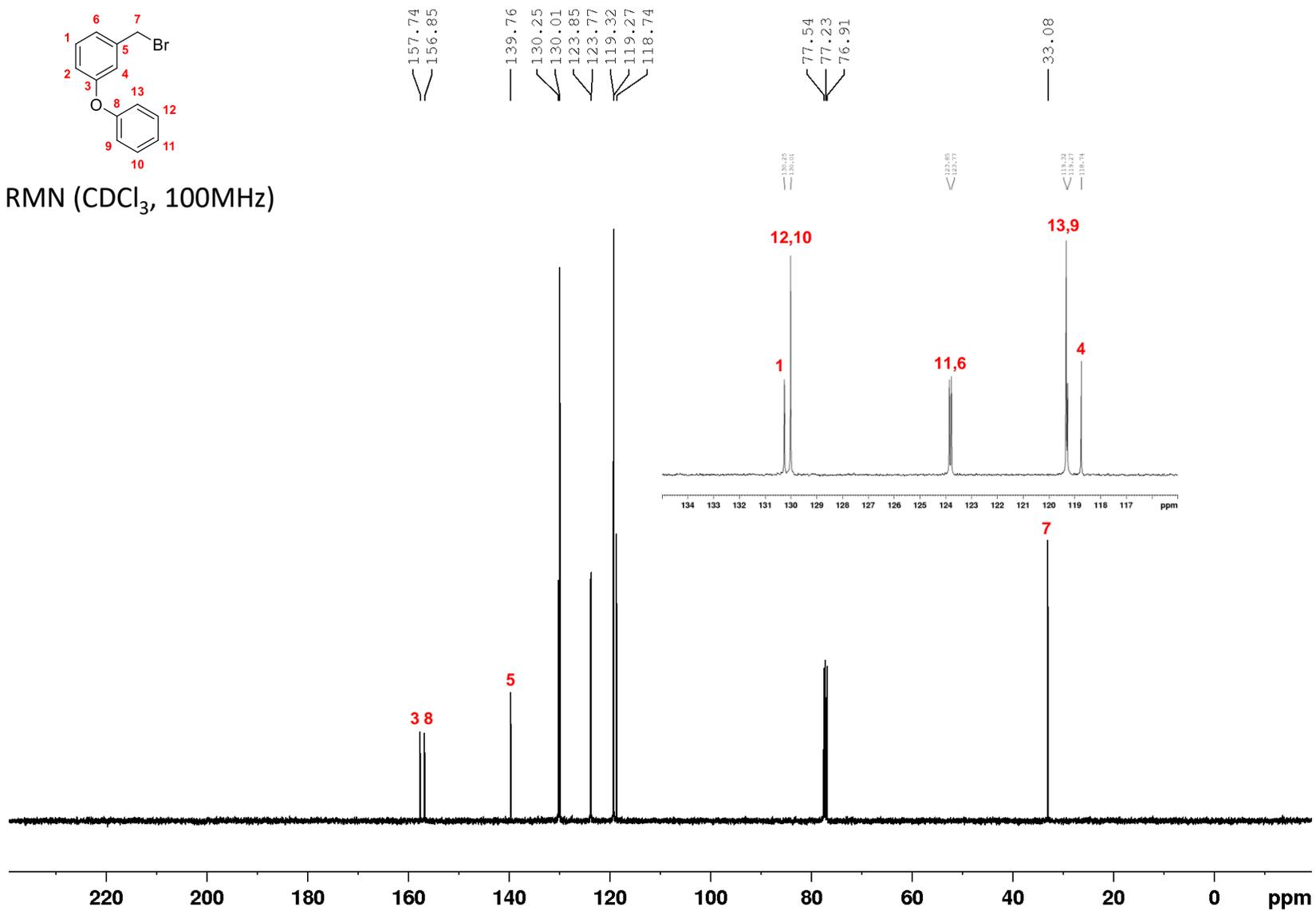


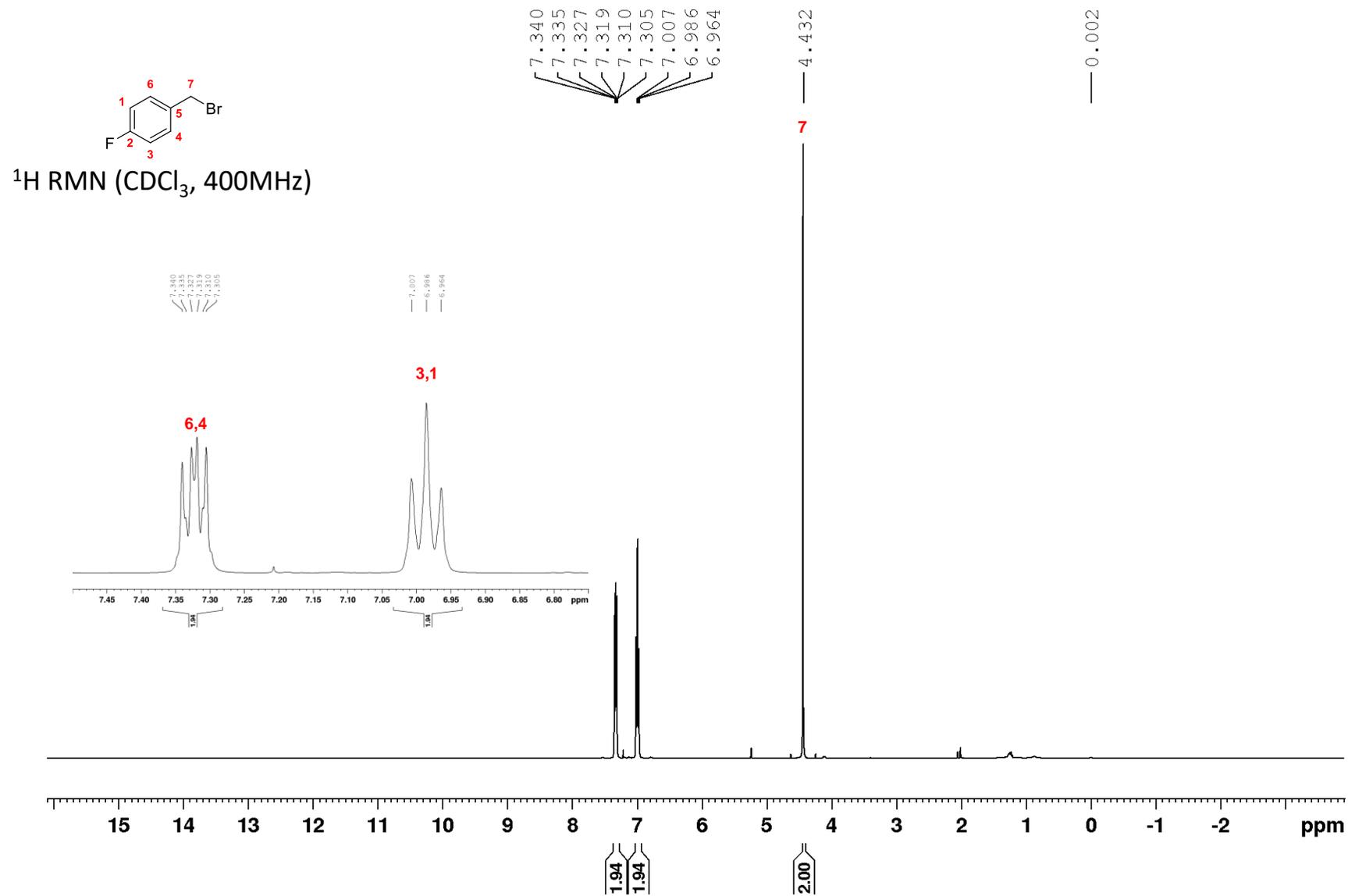


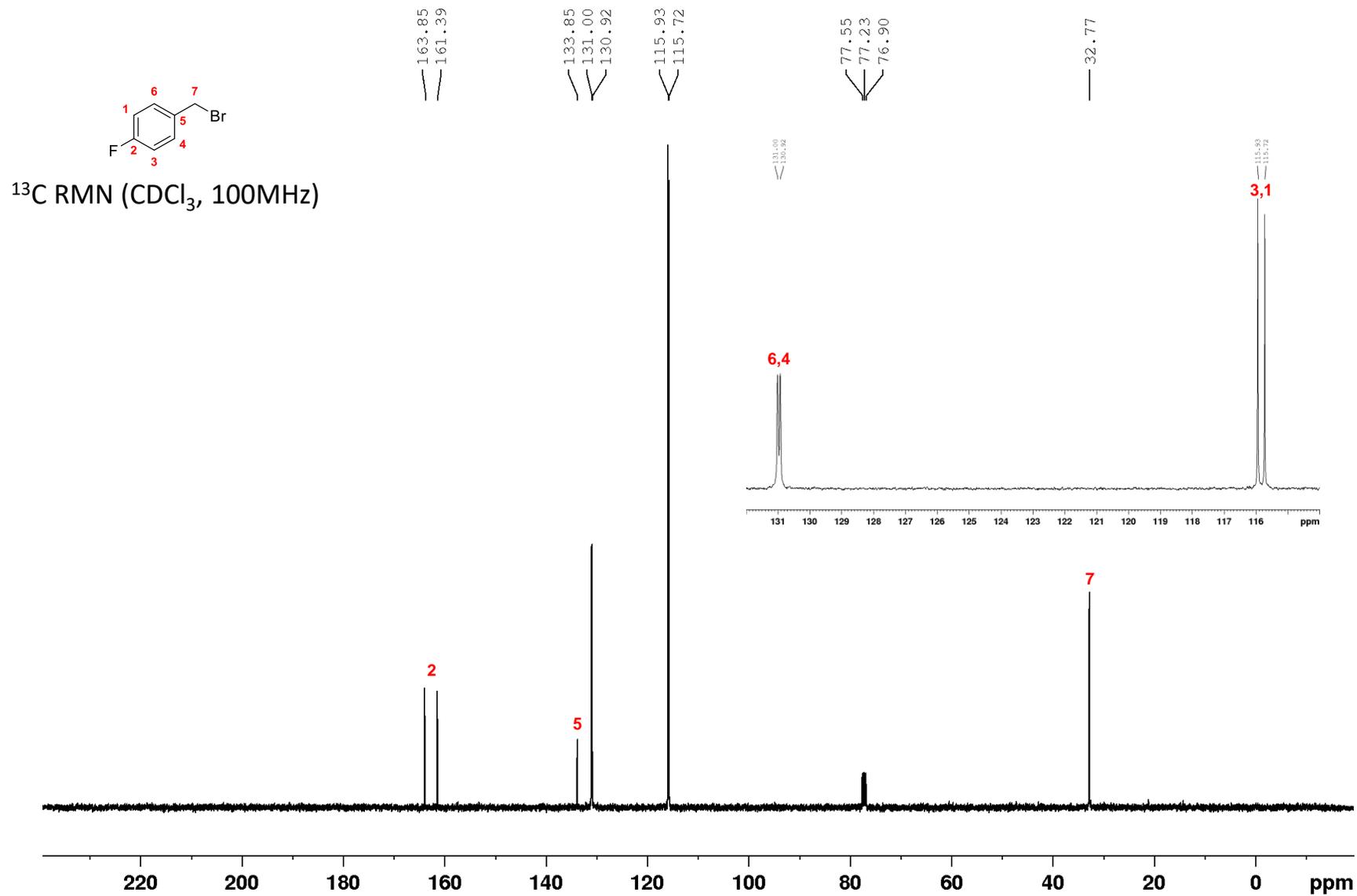


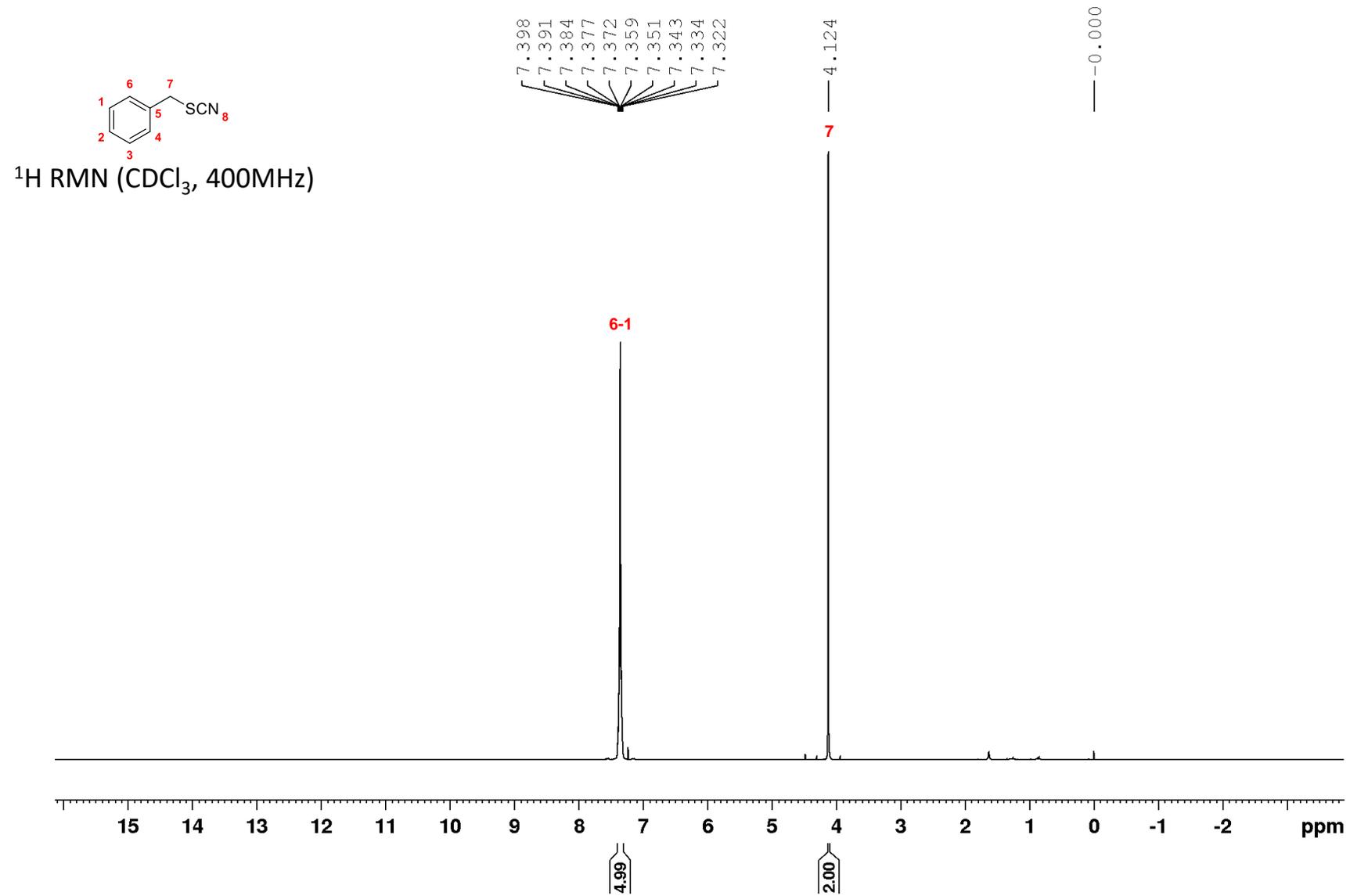


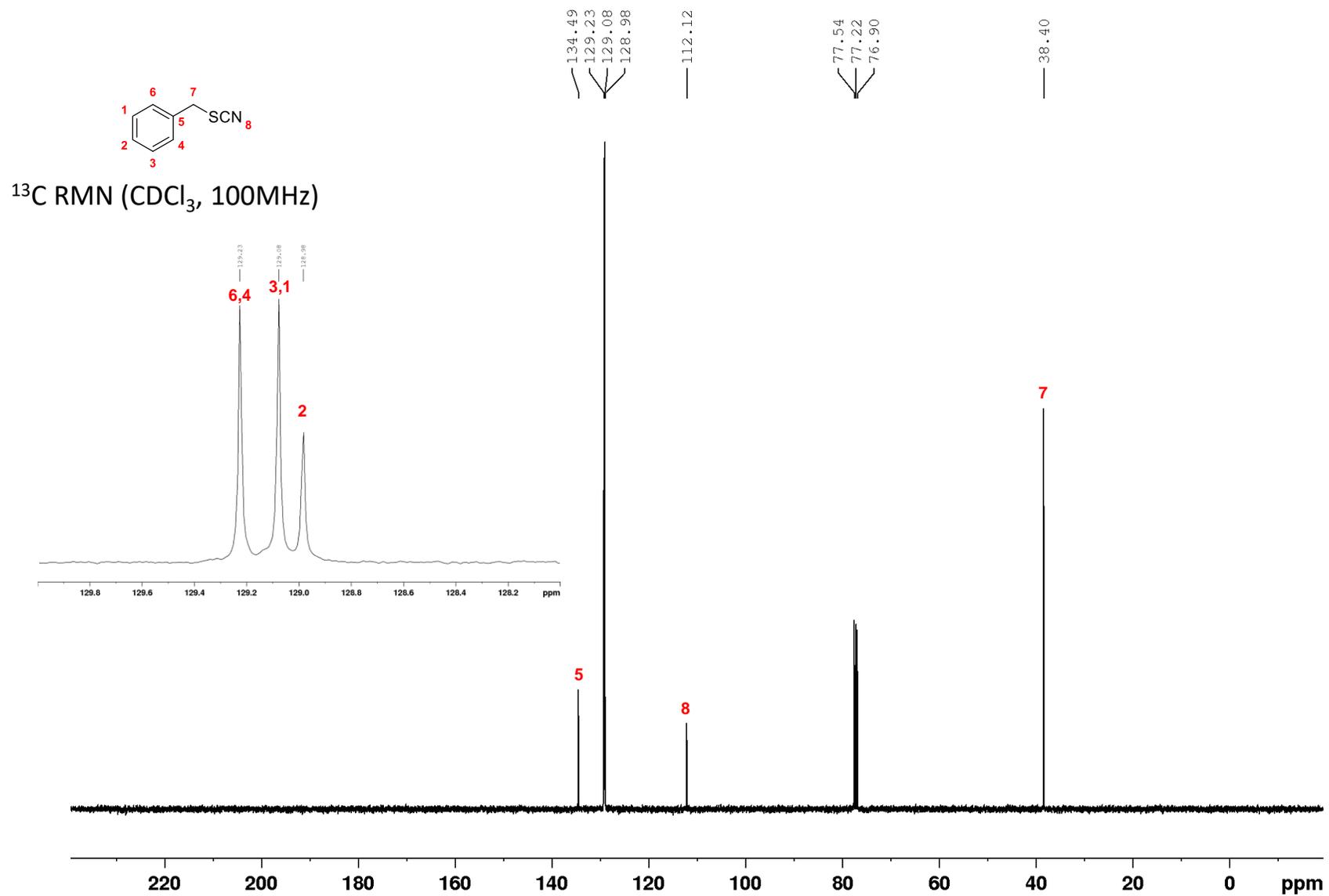
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

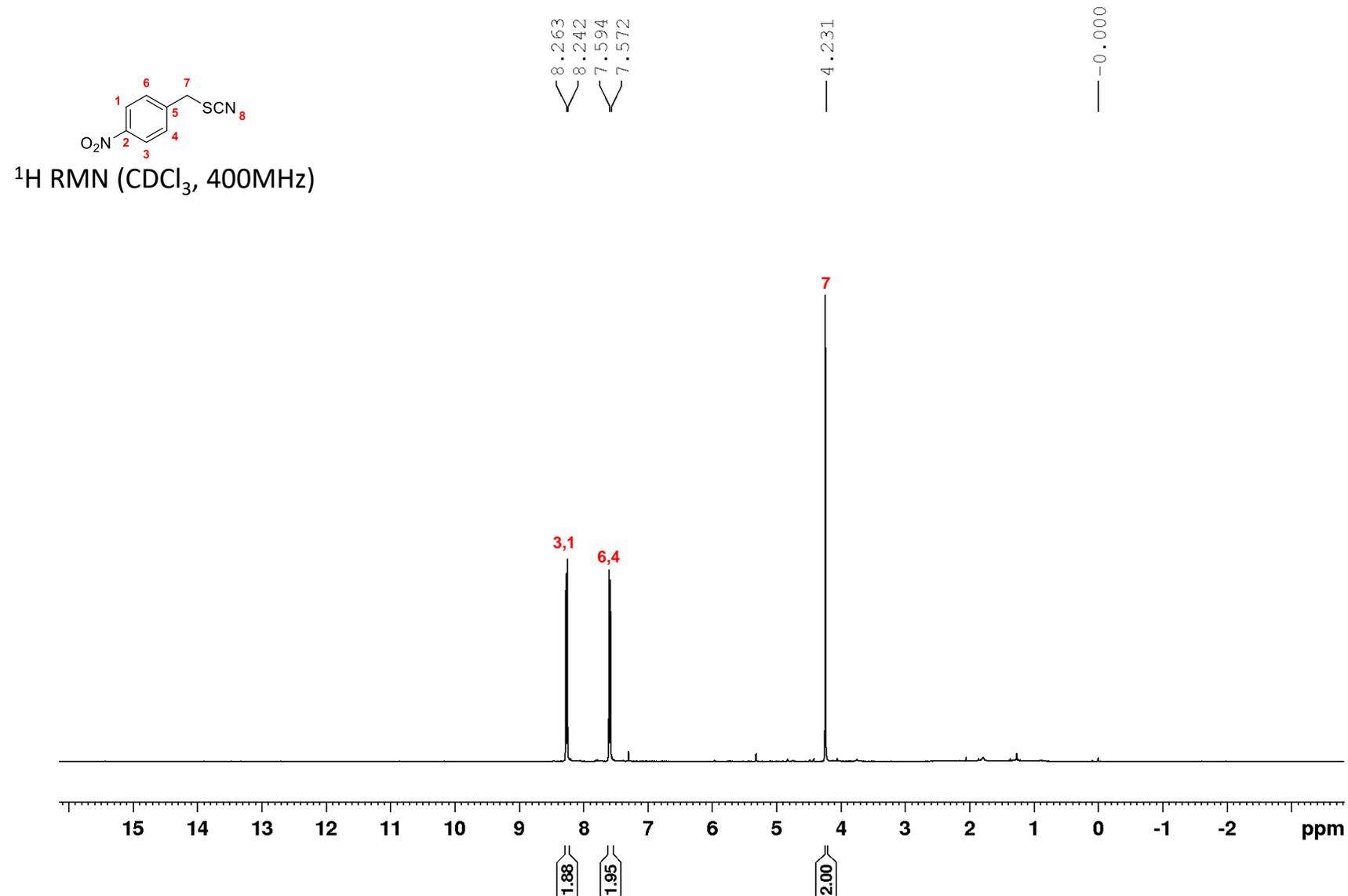


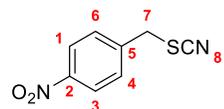




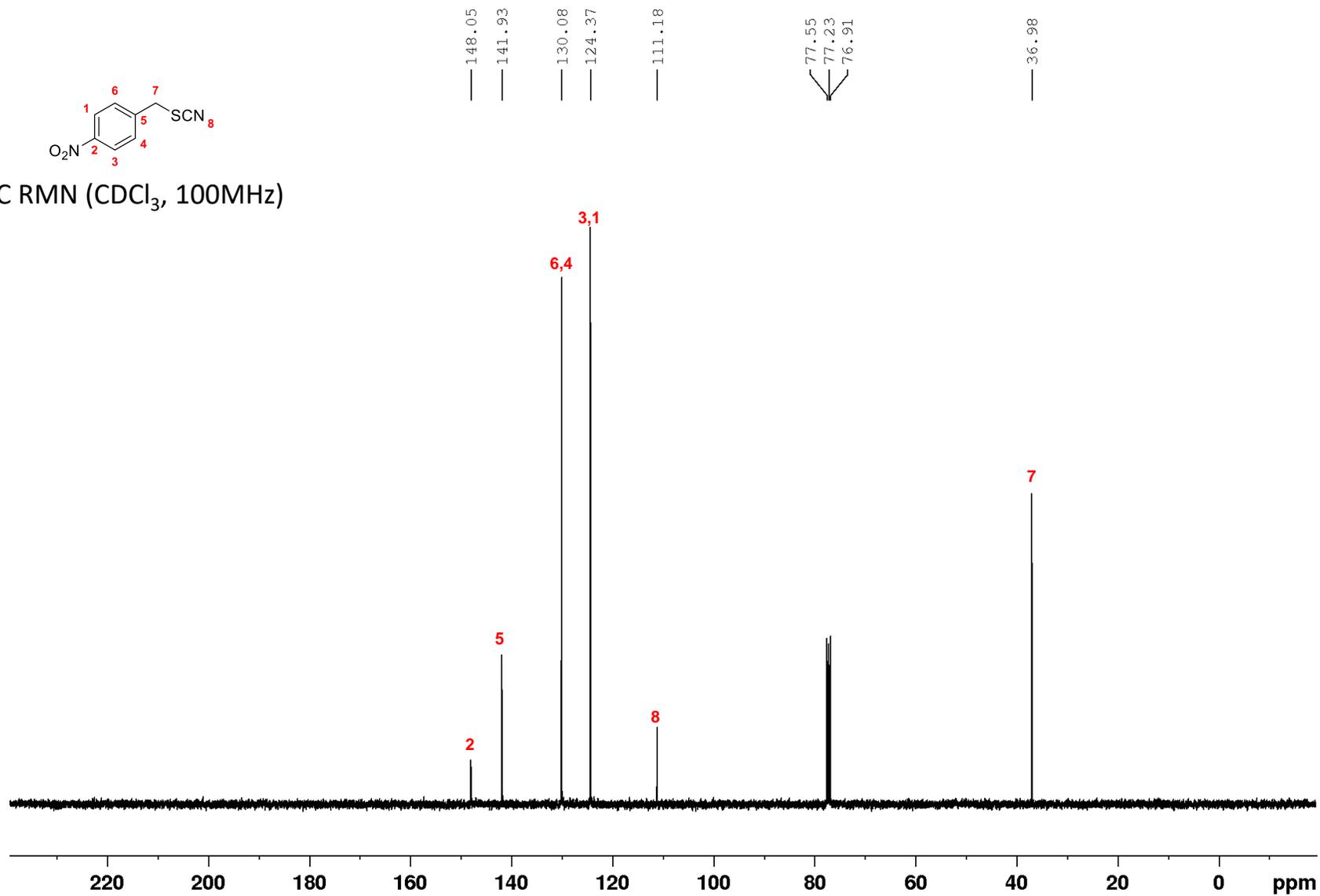


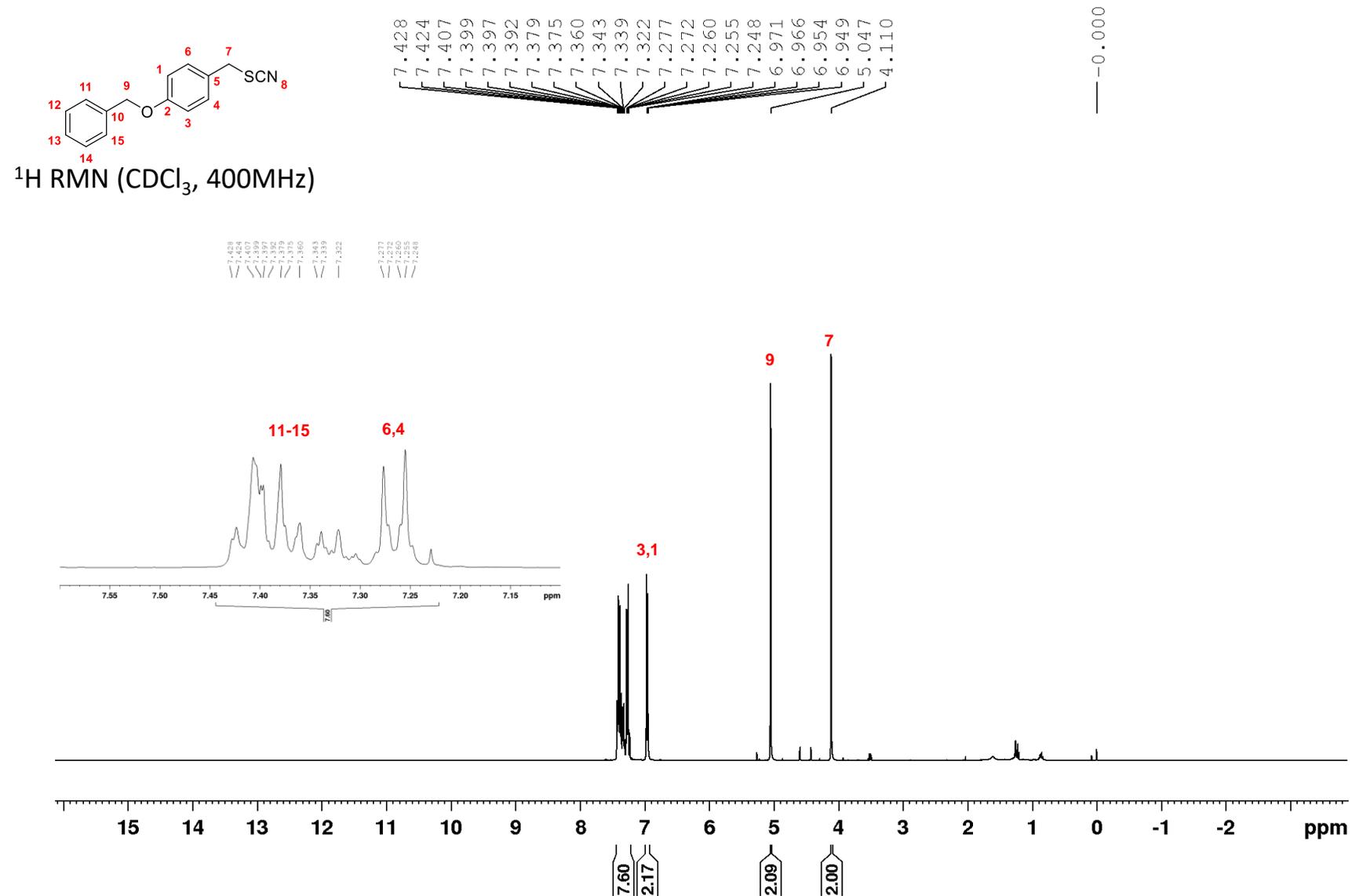


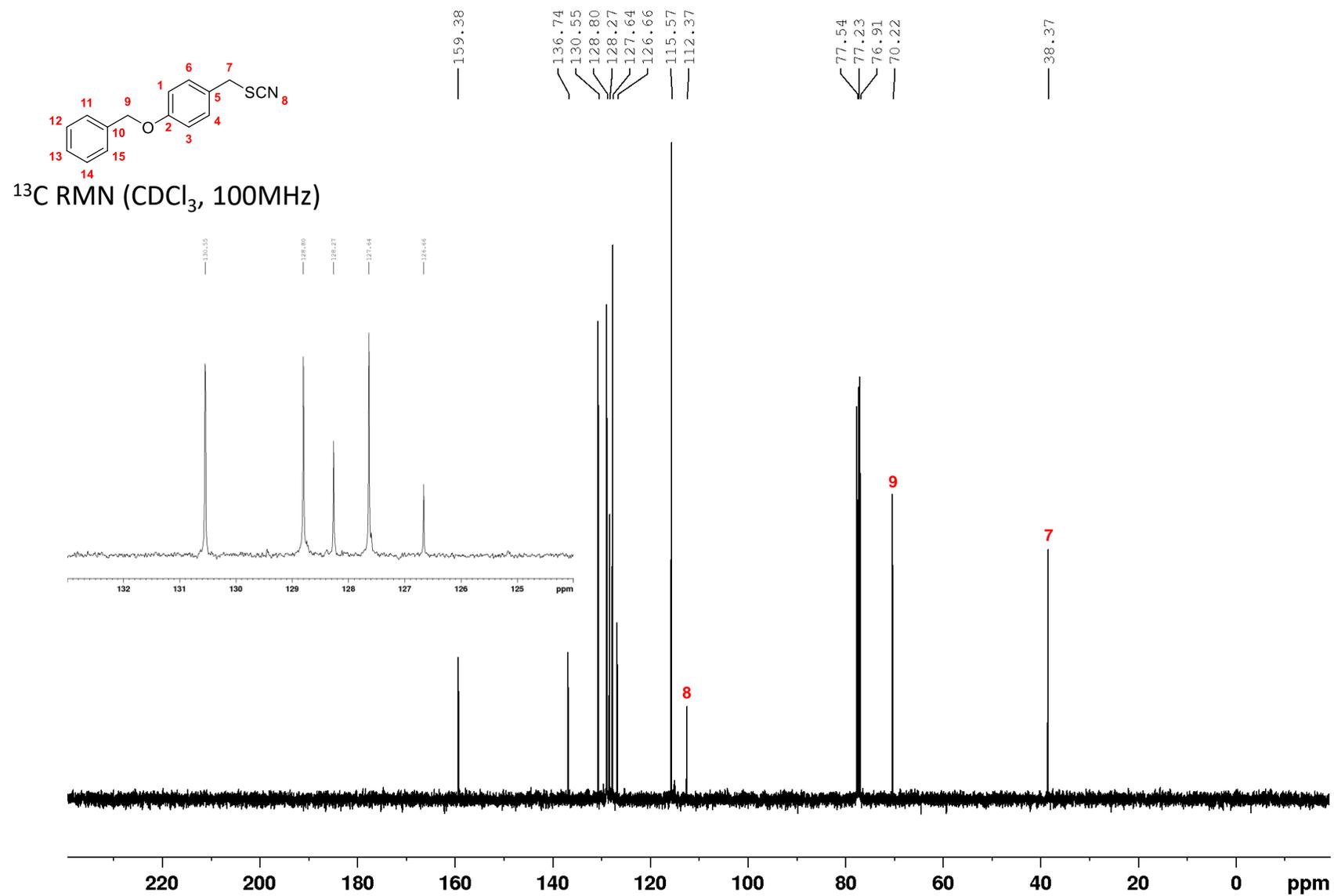


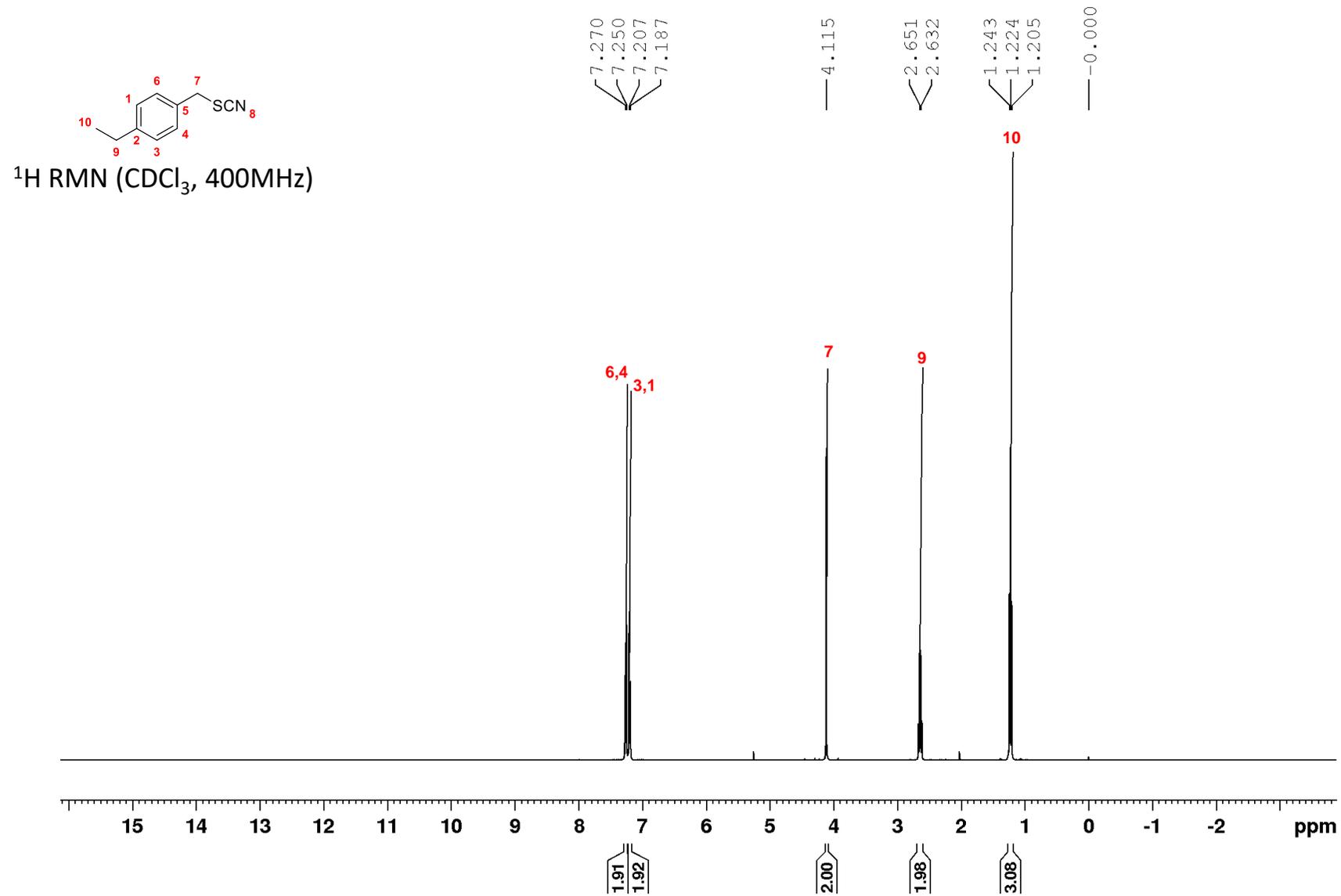


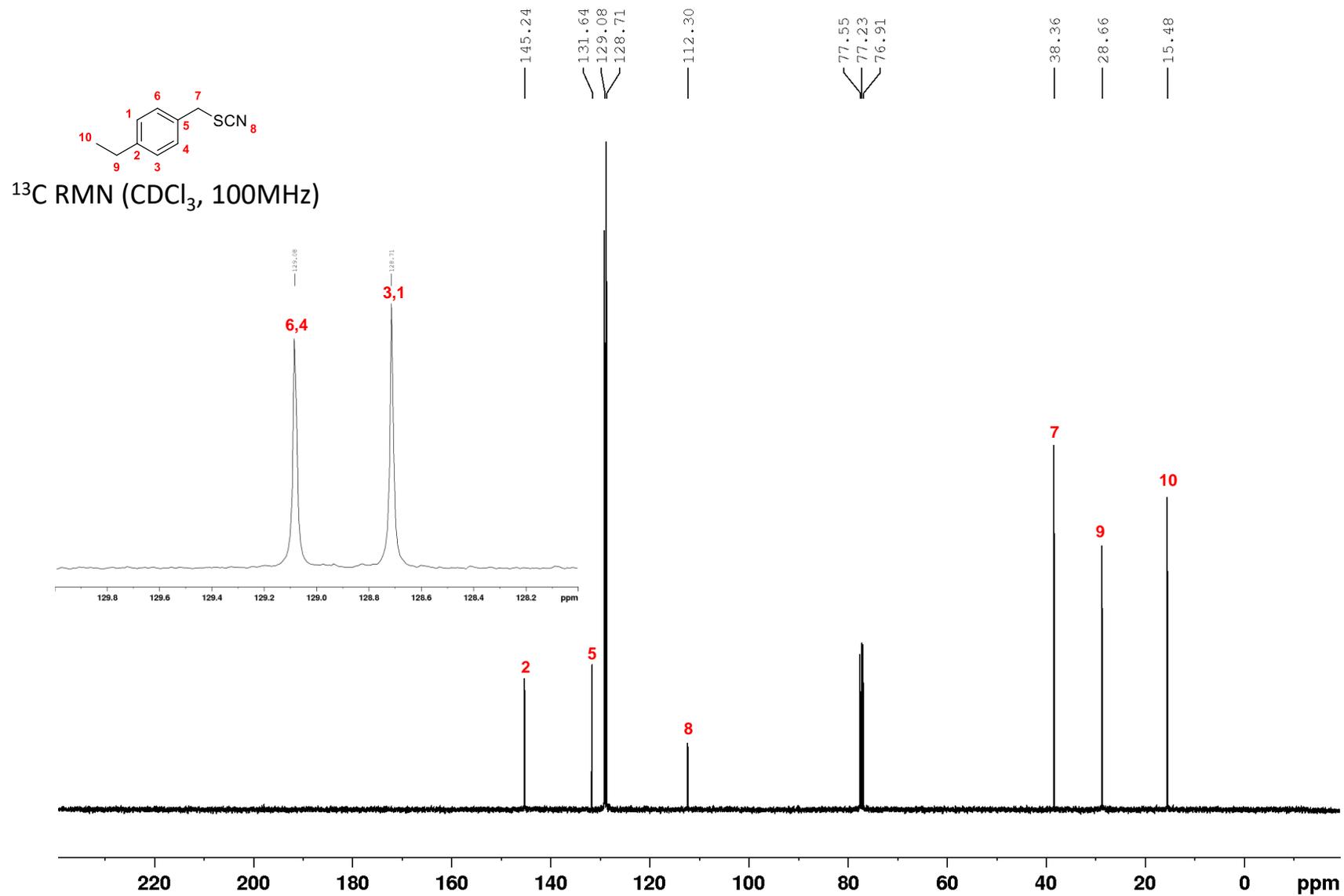
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

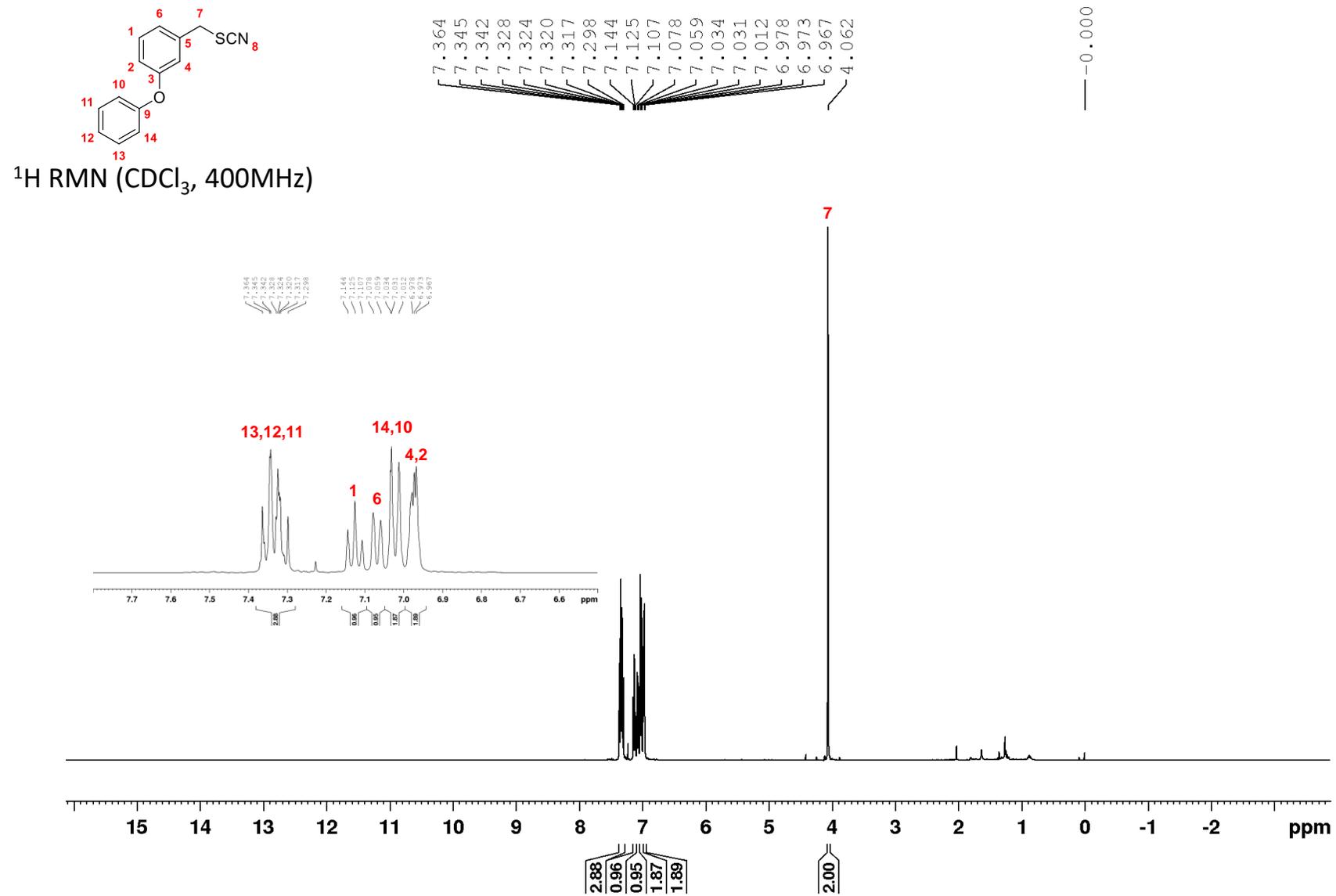


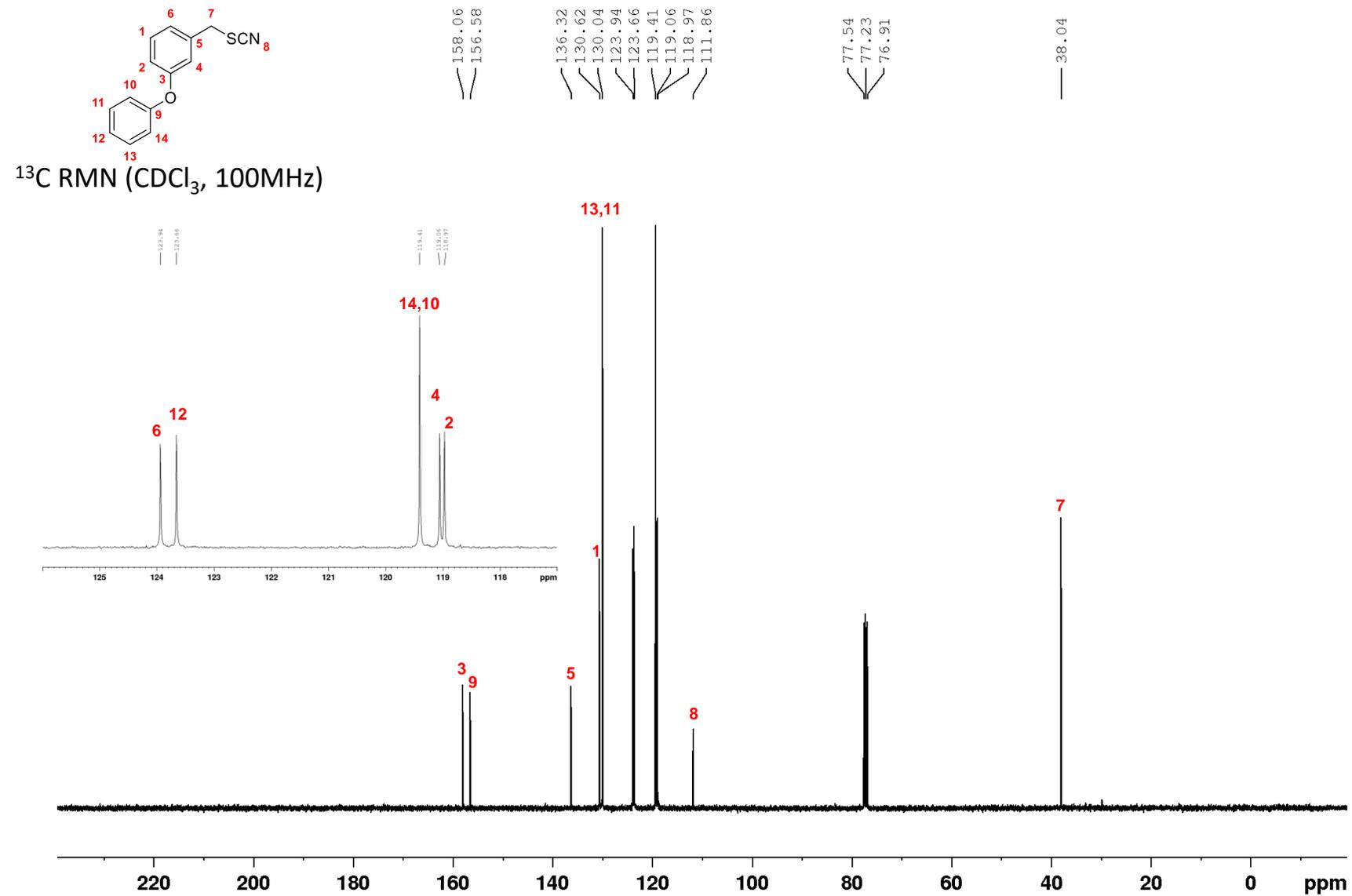


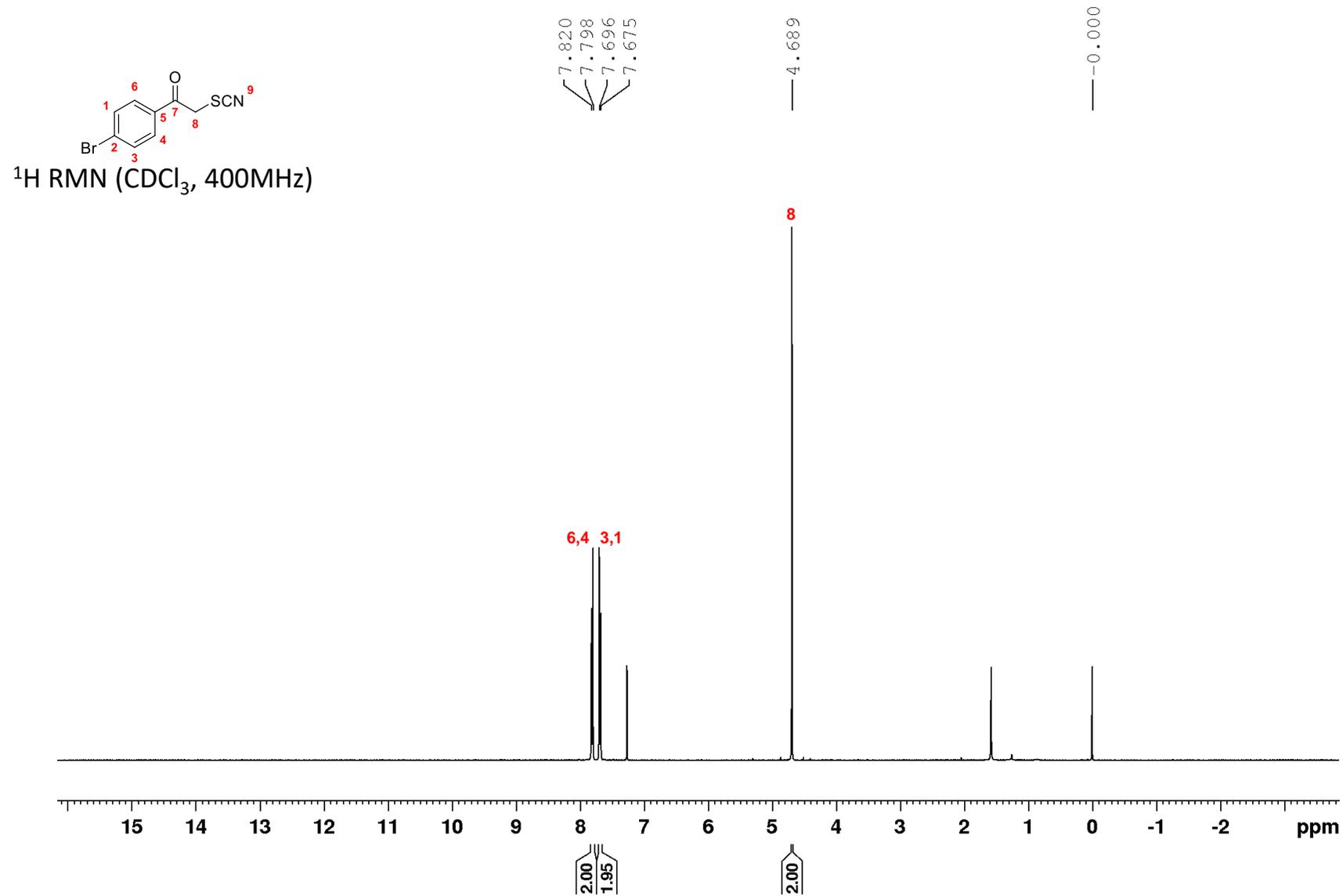


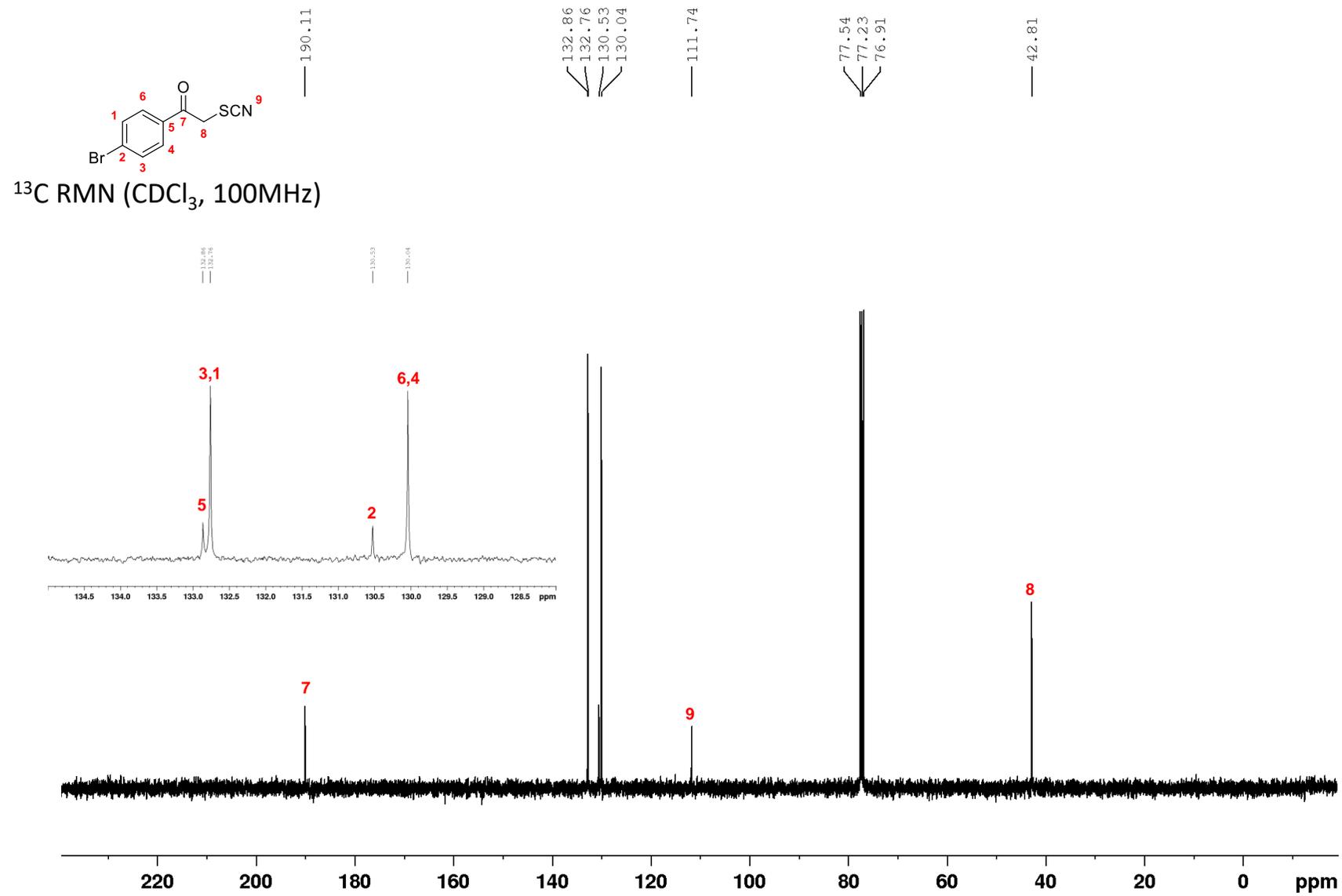


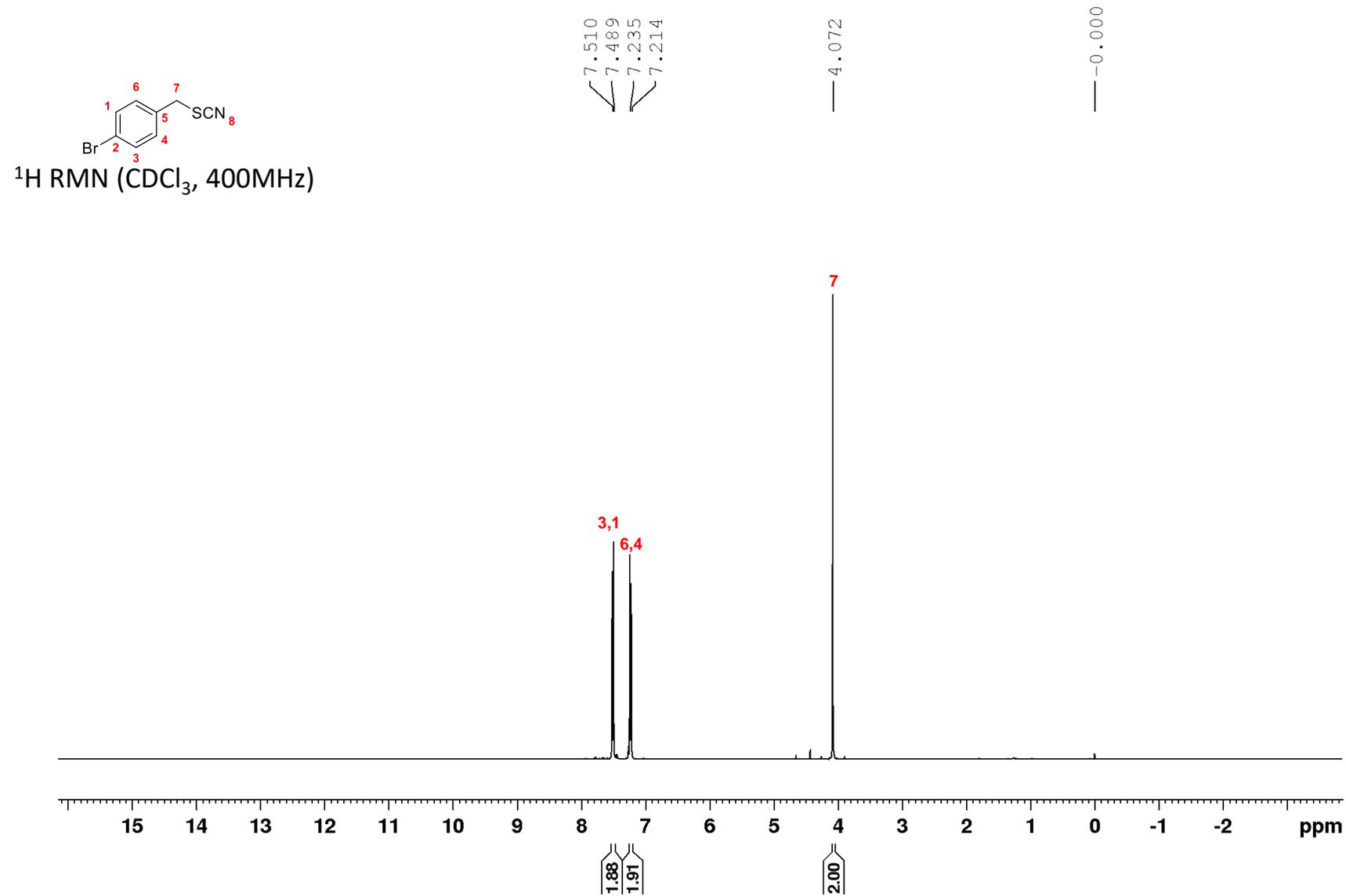


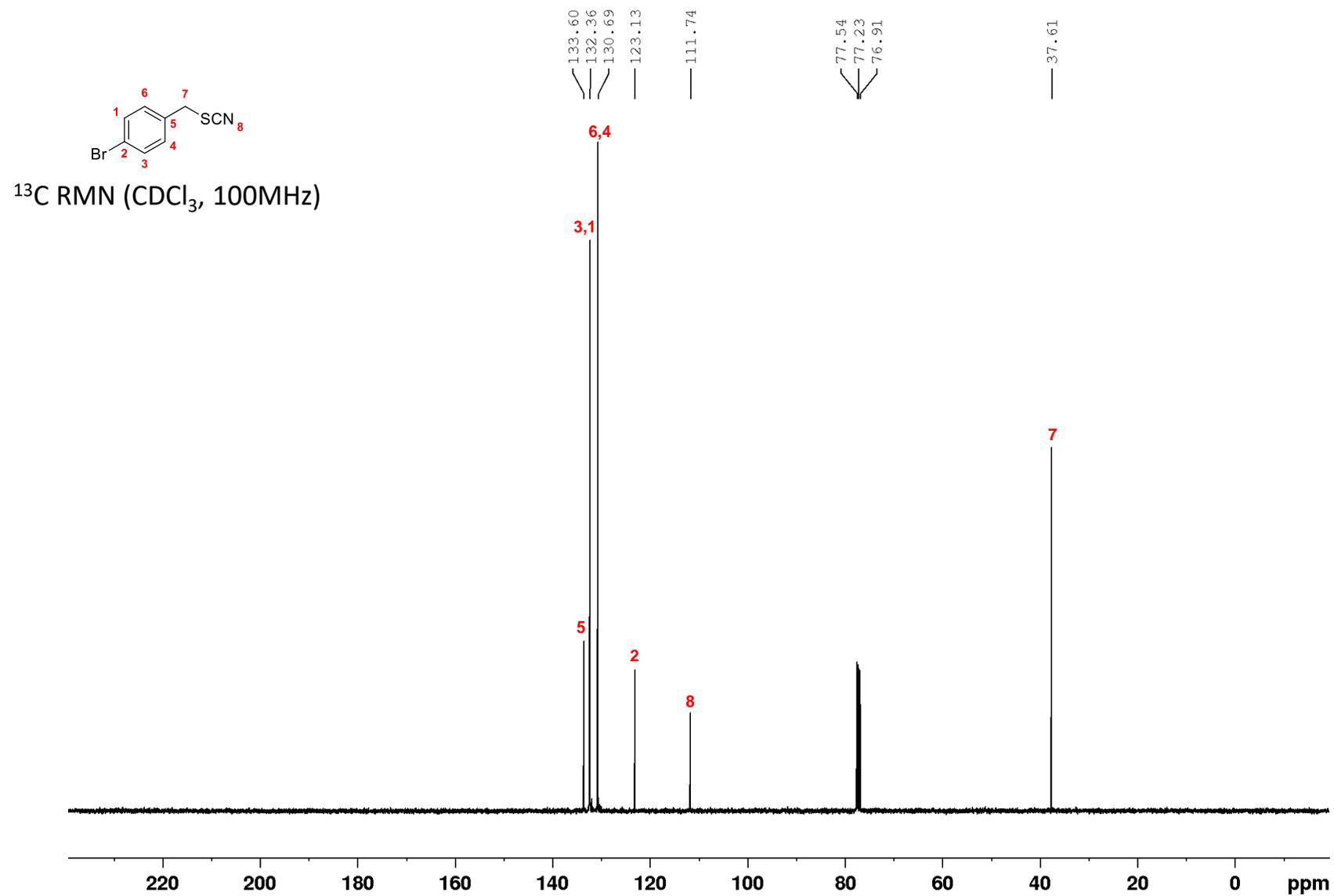


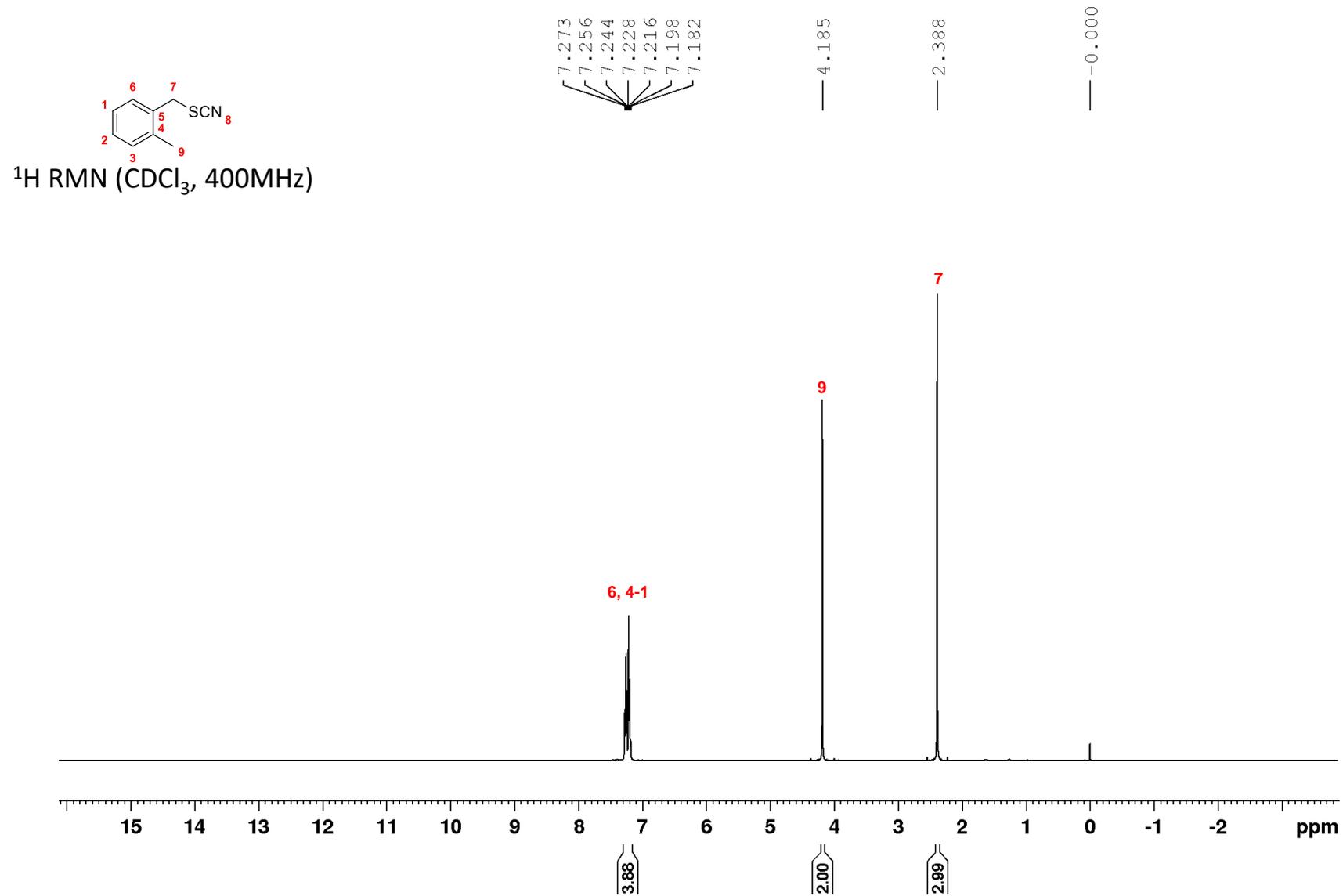


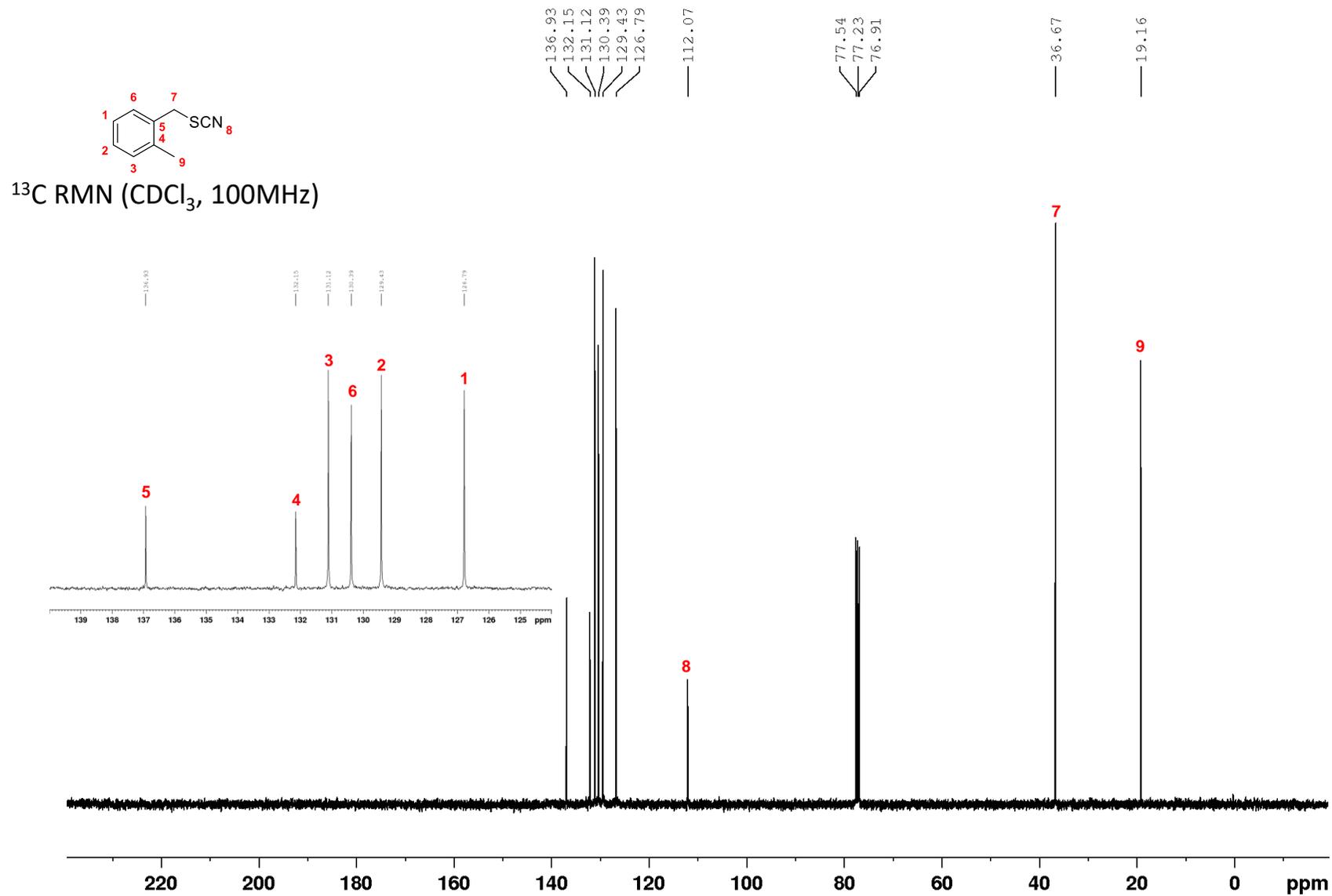


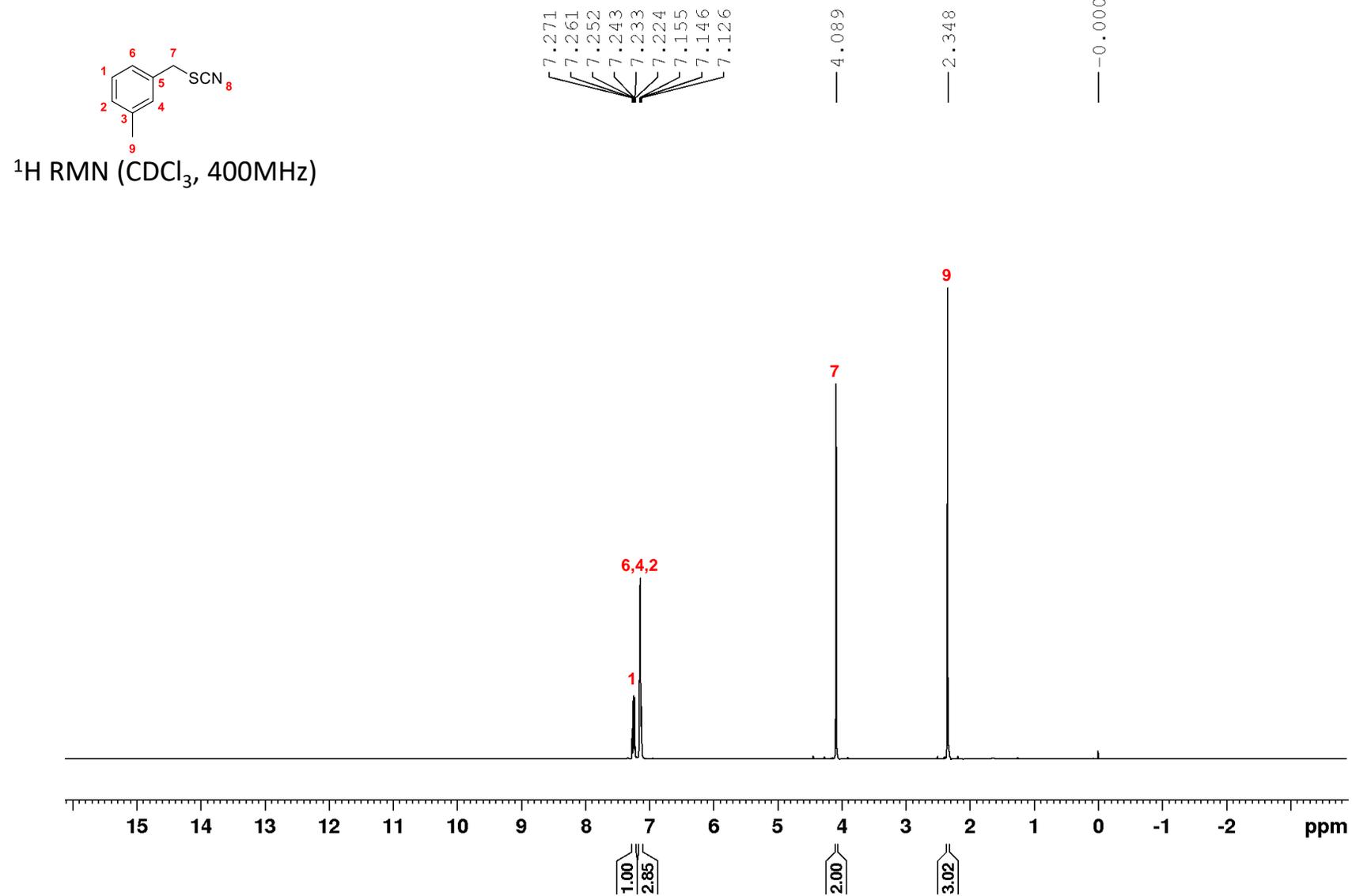


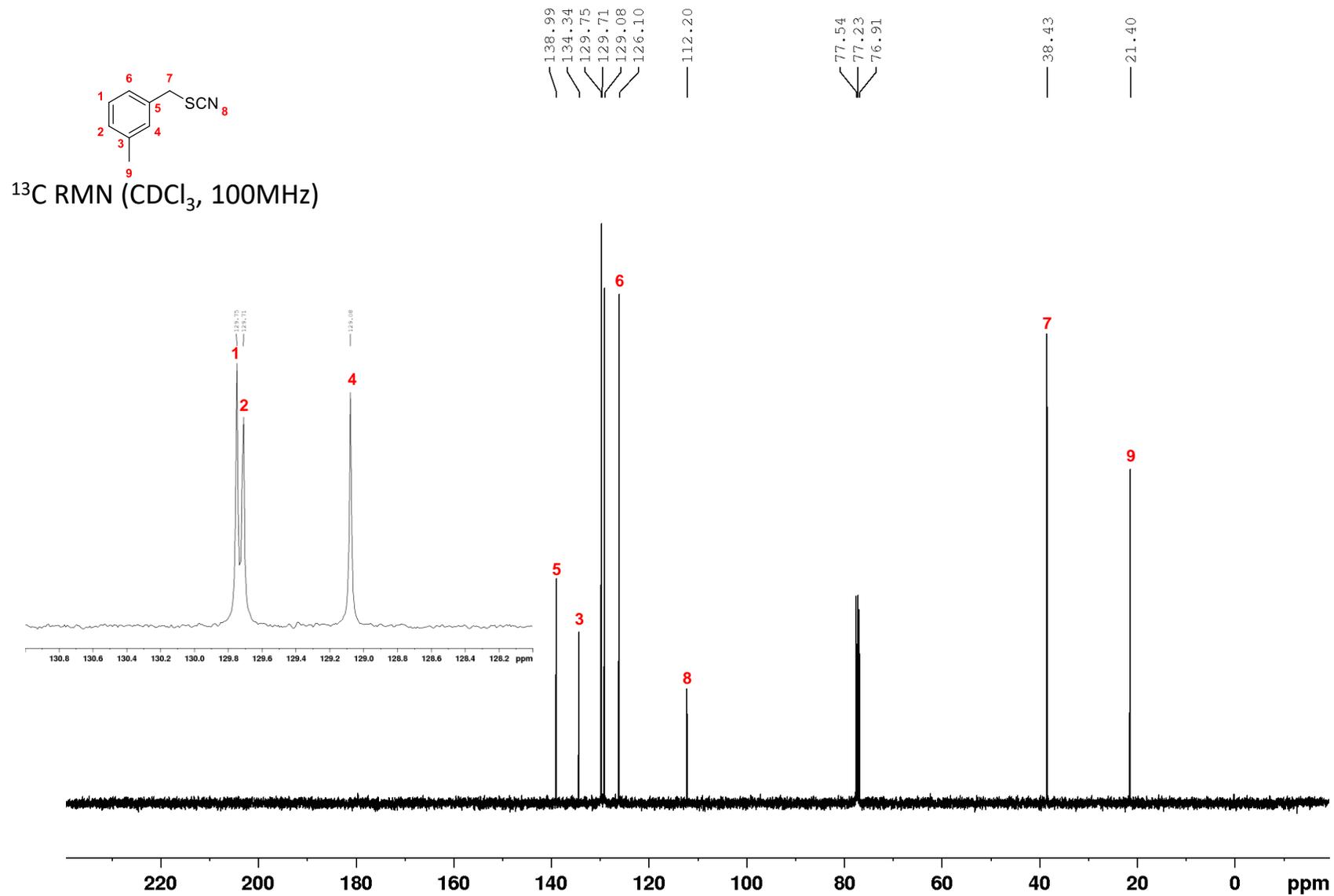


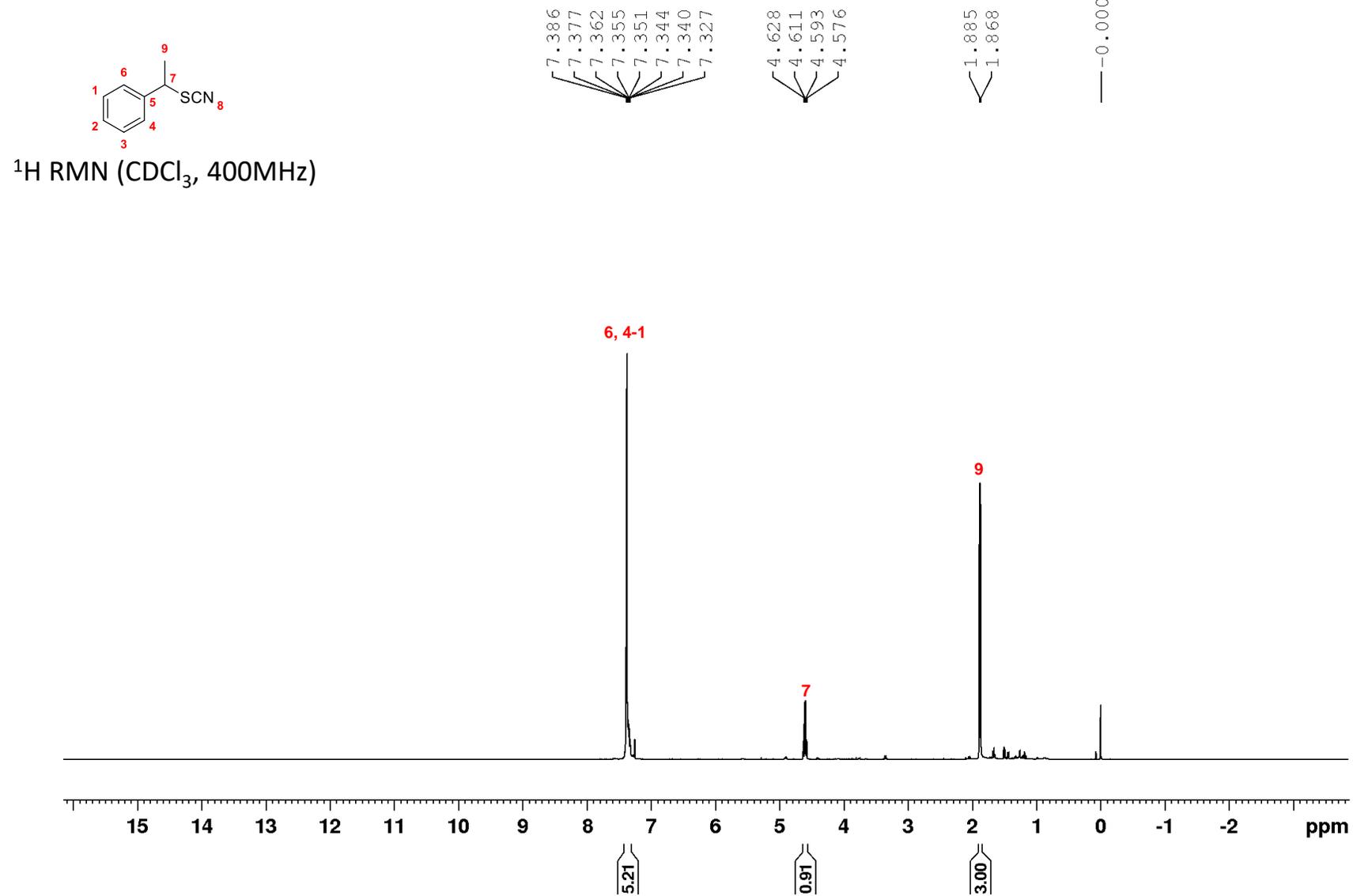














— 139.25

— 129.27

— 129.16

— 127.27

— 111.92

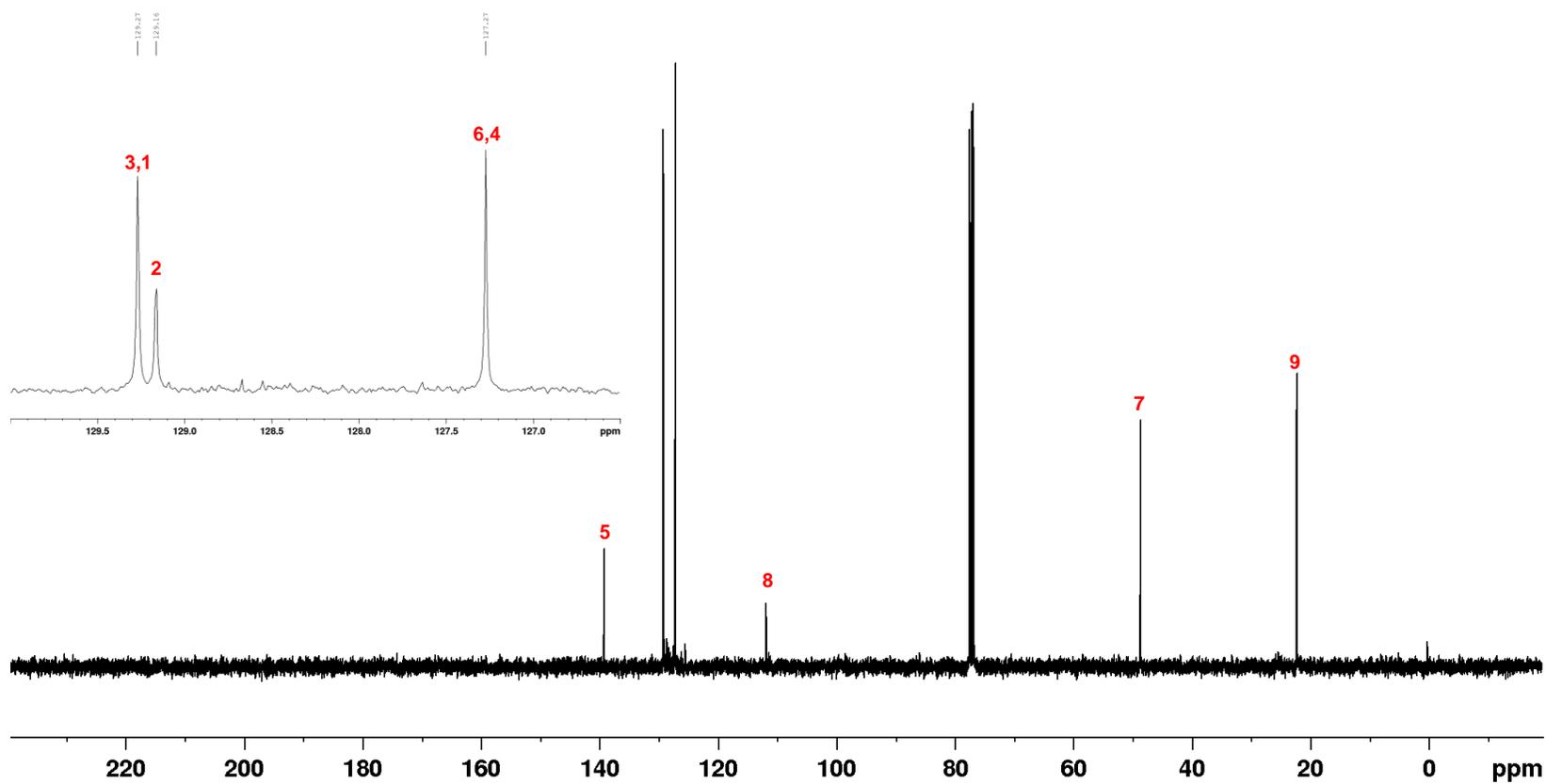
— 77.54

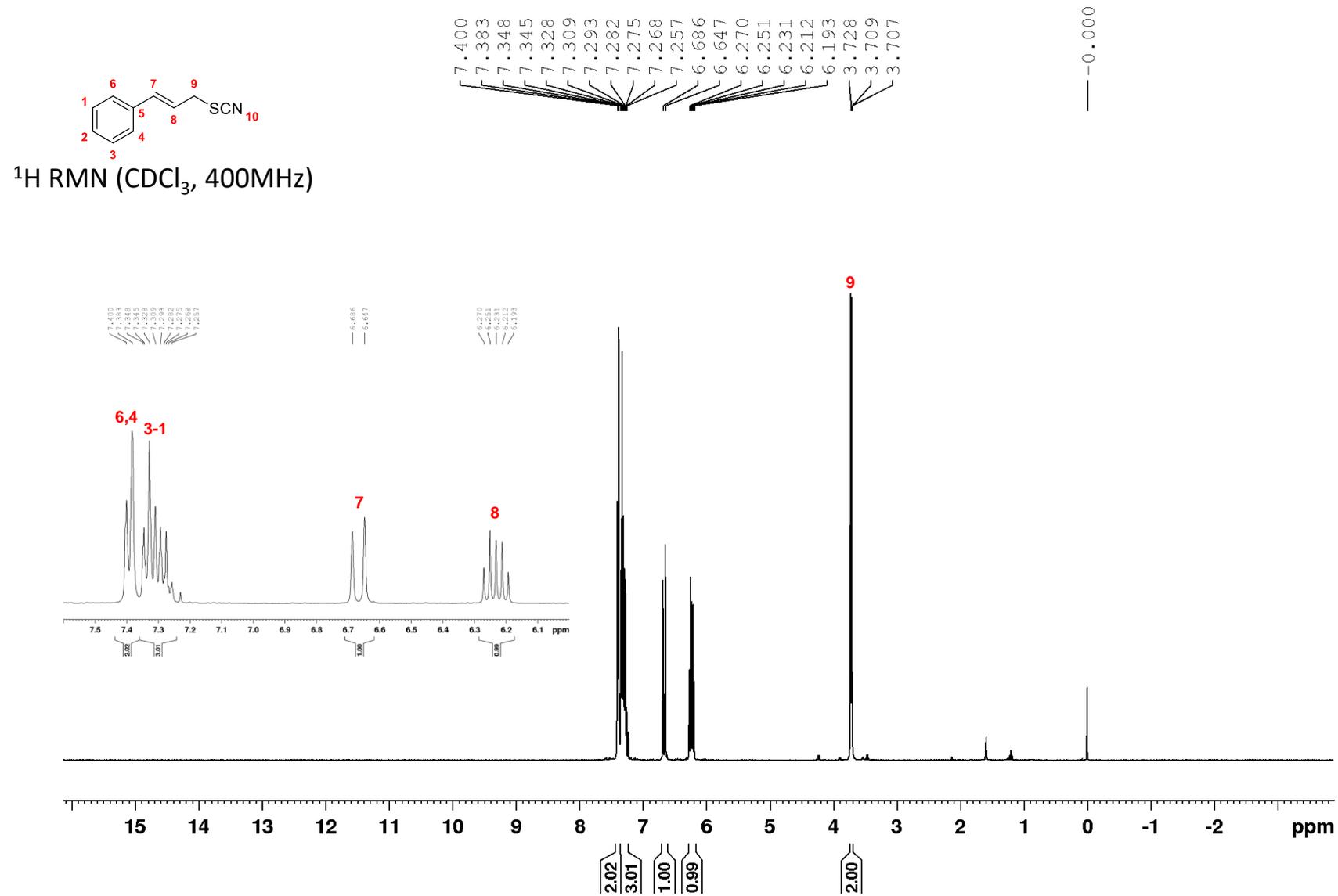
— 77.23

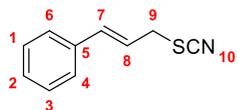
— 76.91

— 48.71

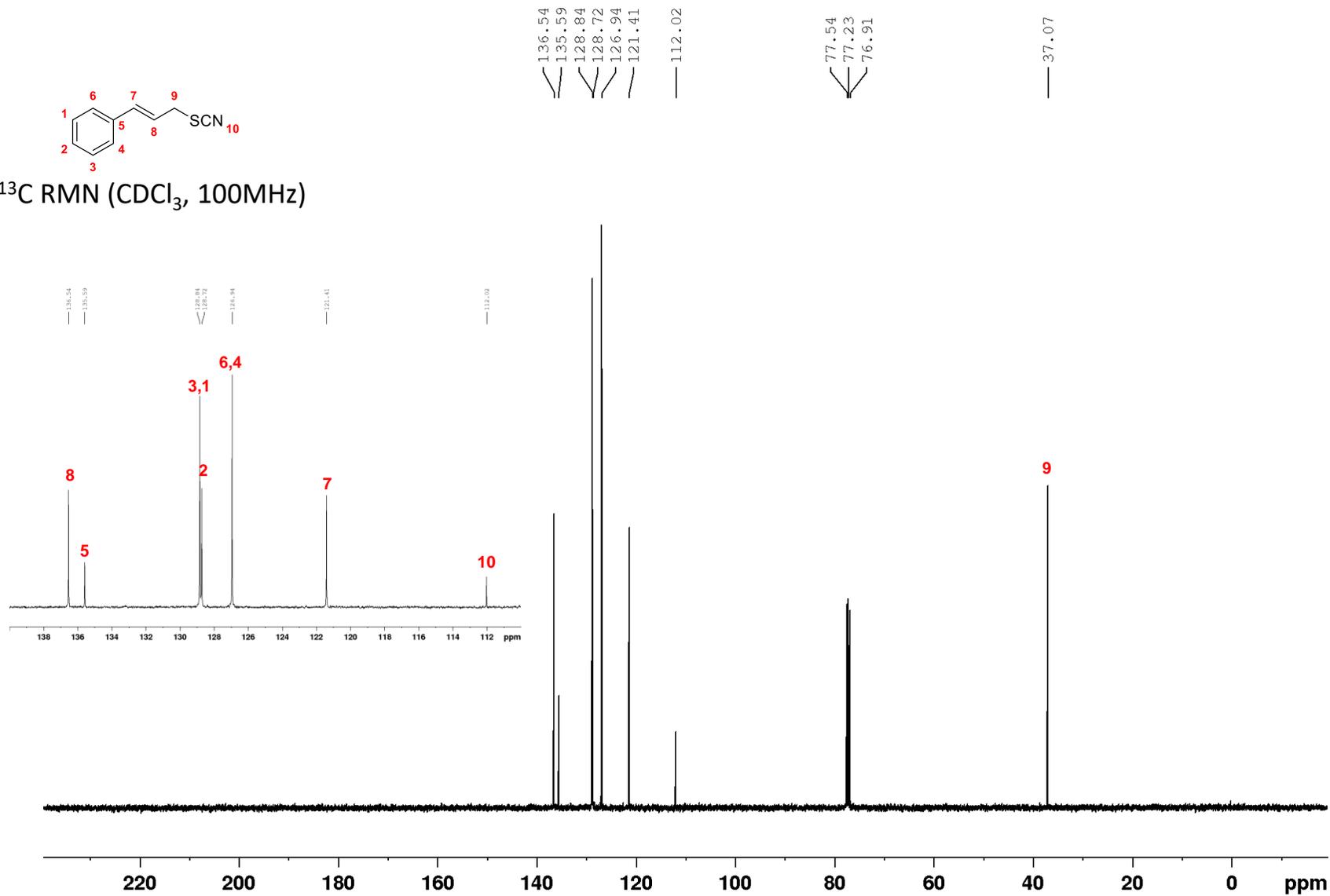
— 22.18

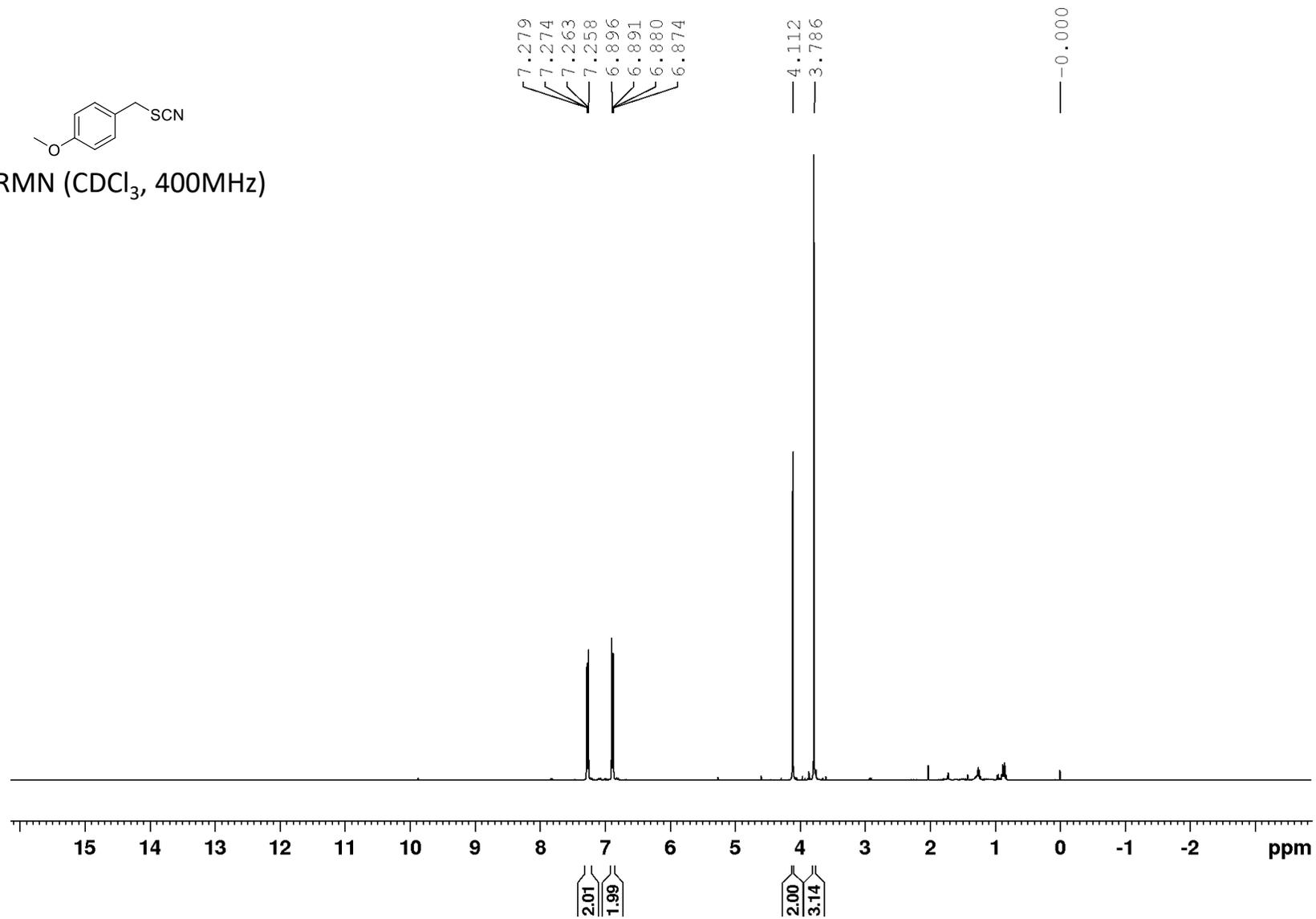
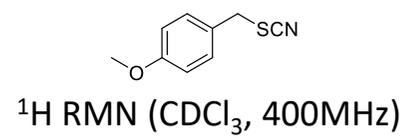
 ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

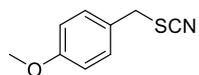




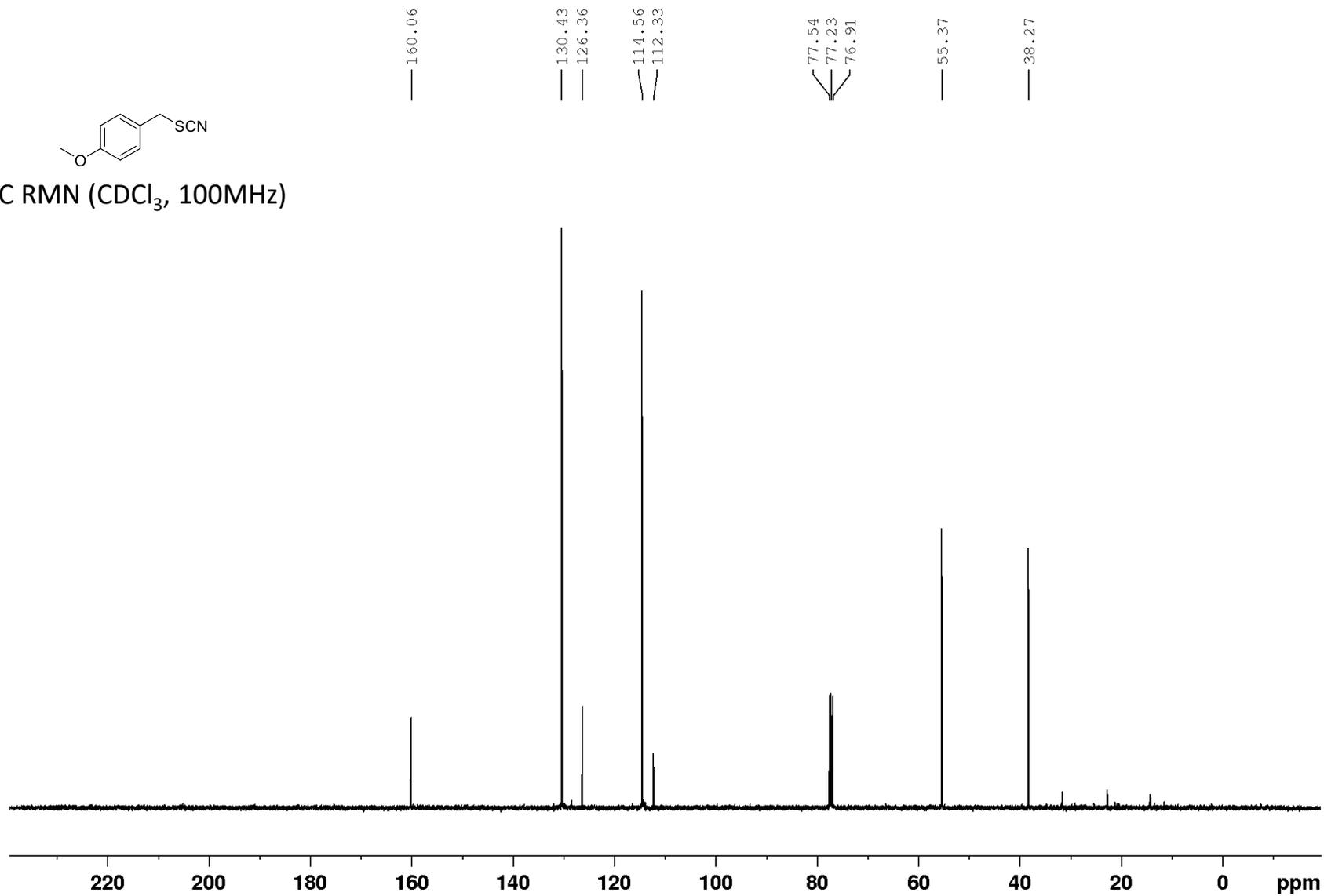
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

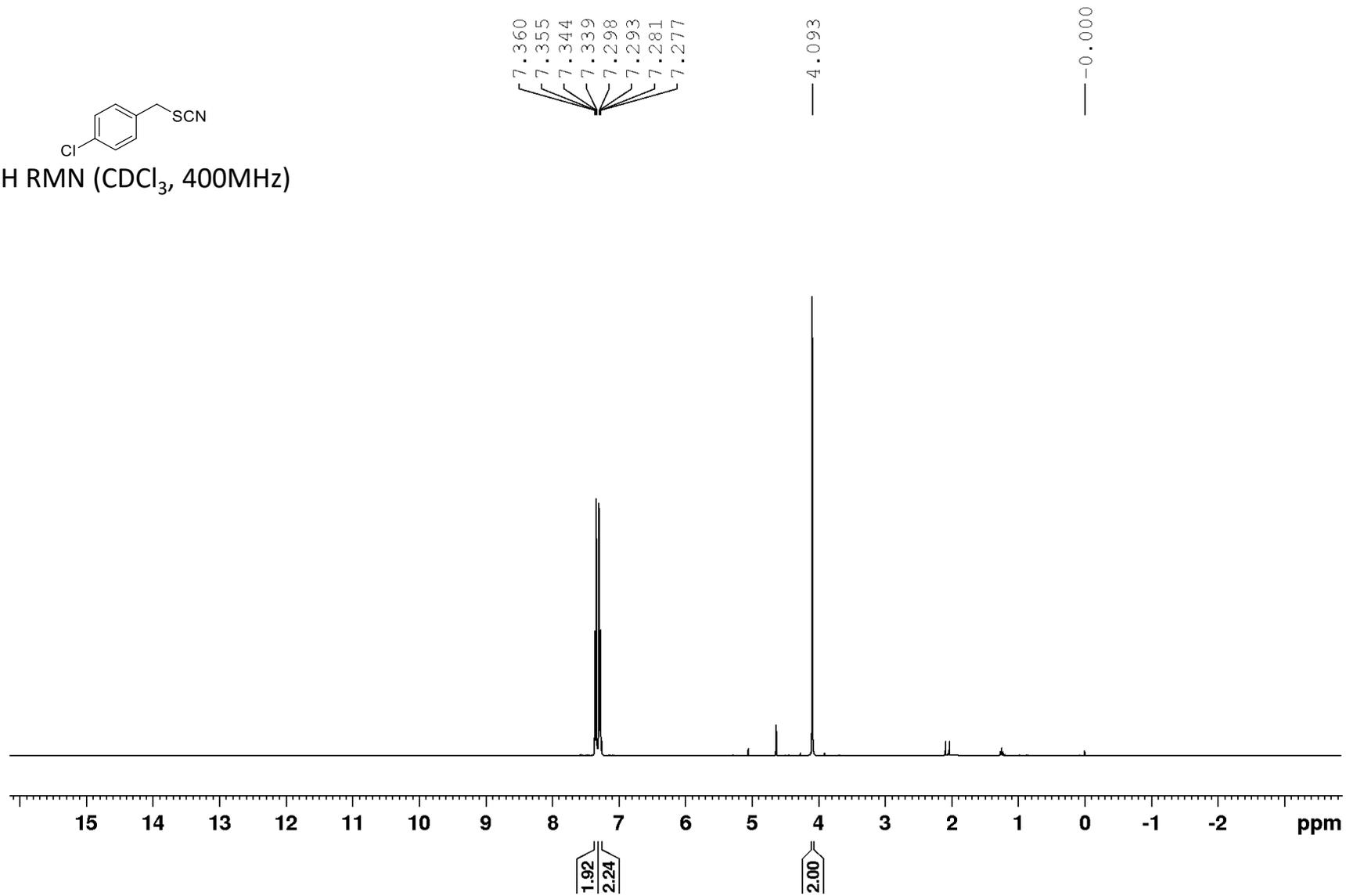
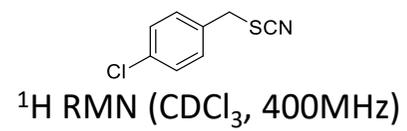


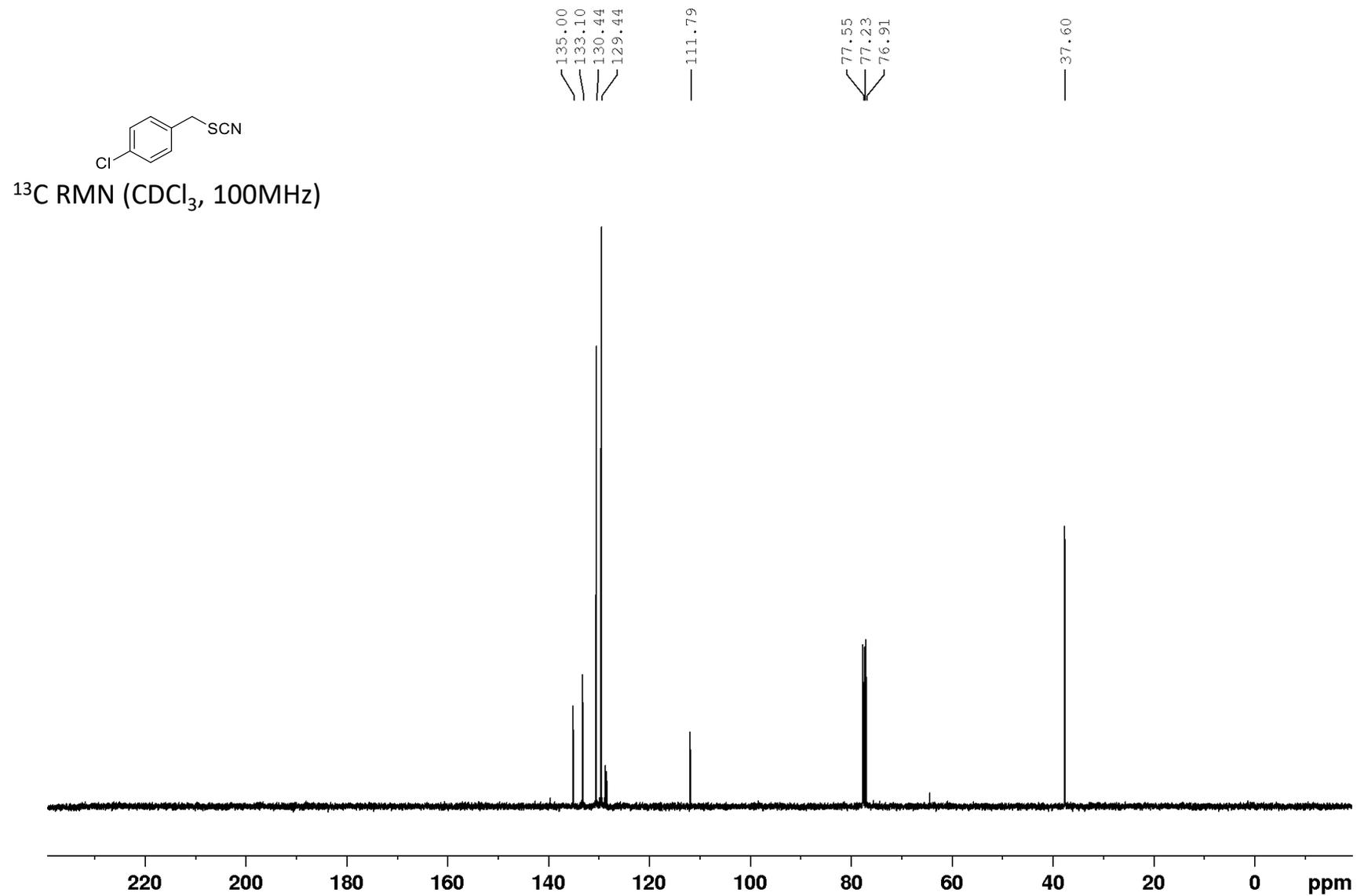


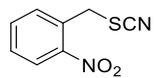


^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

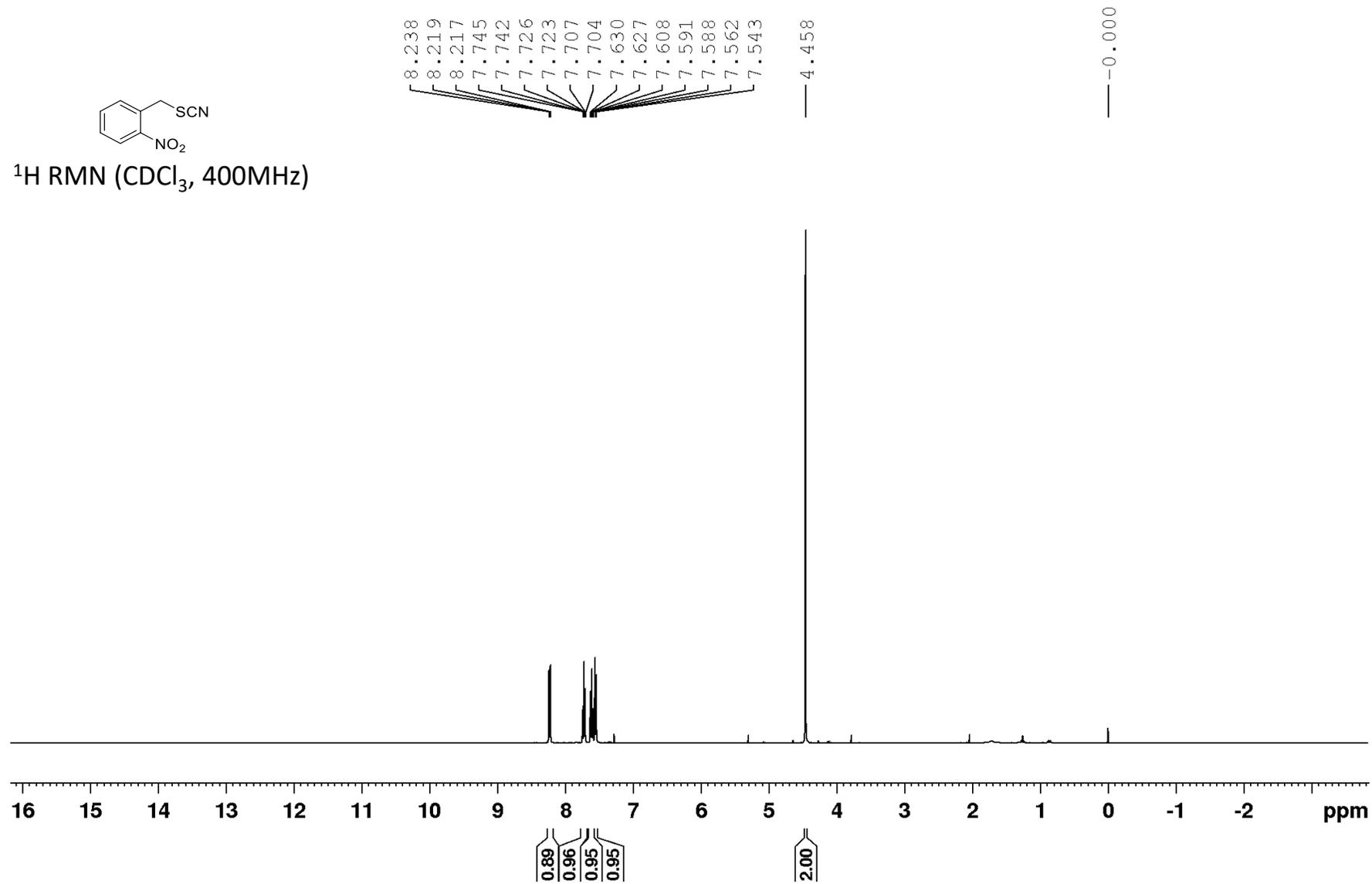


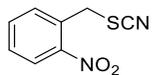




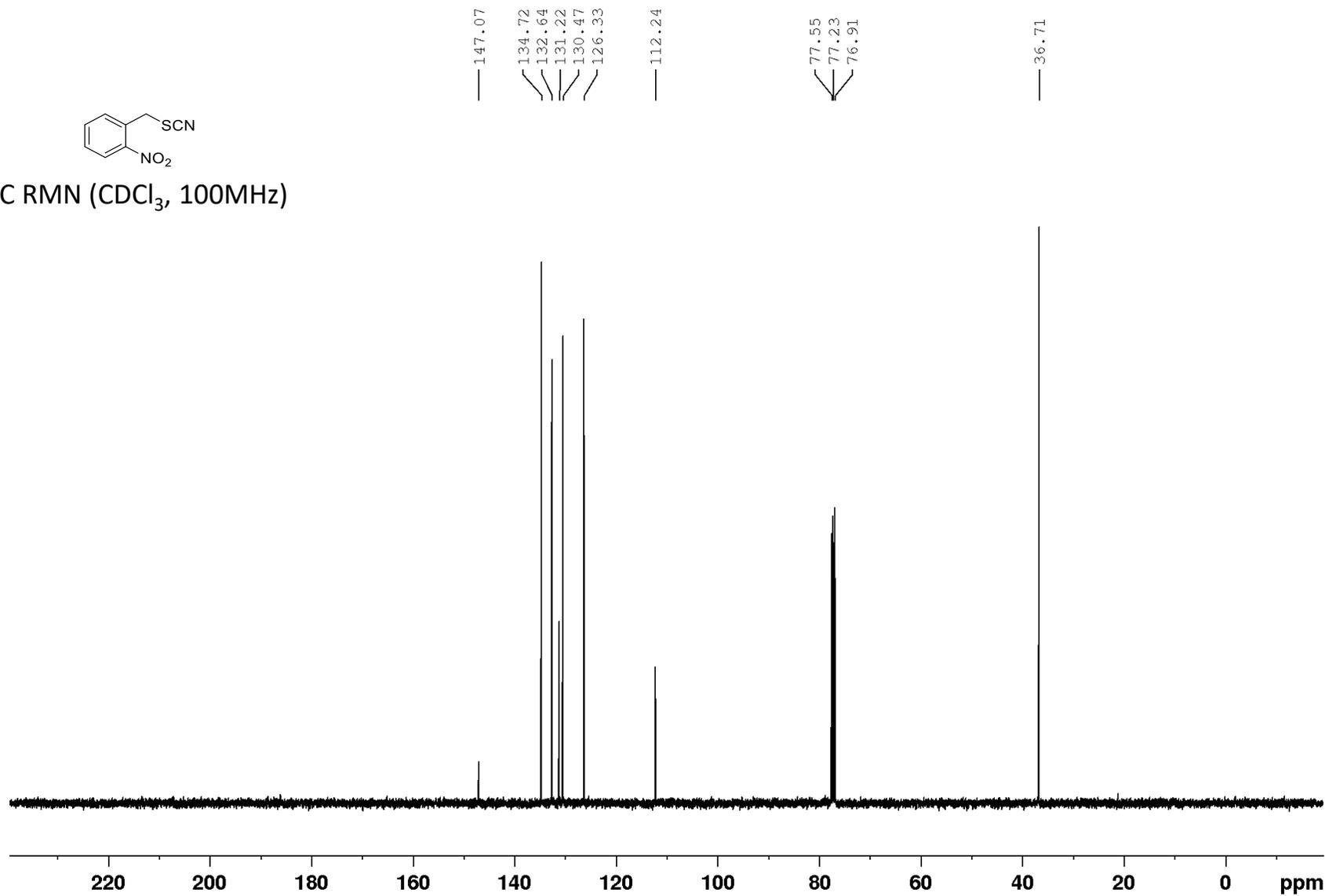


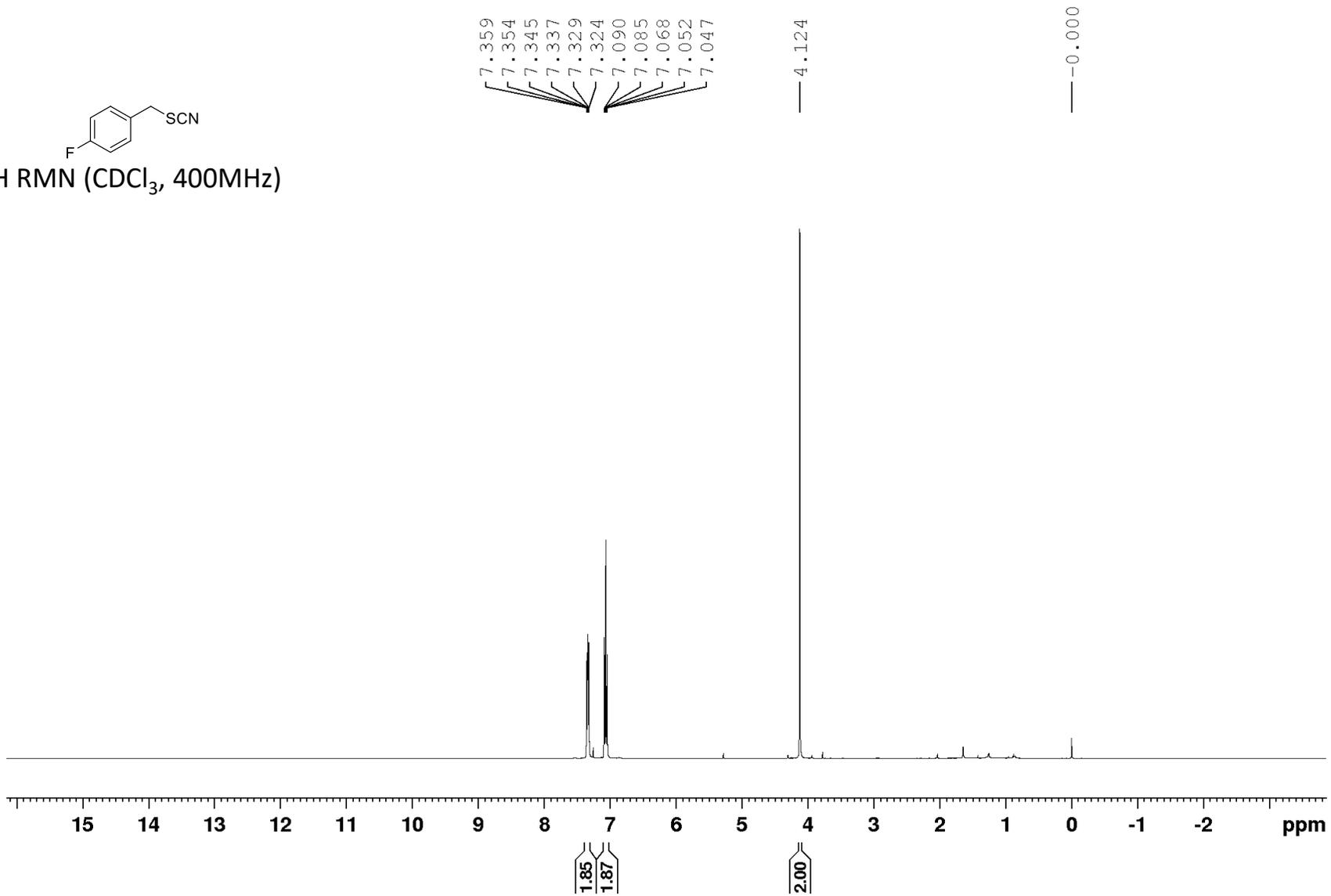
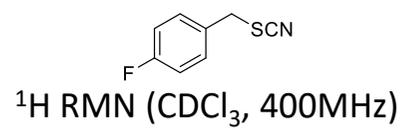
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)

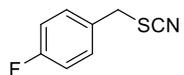




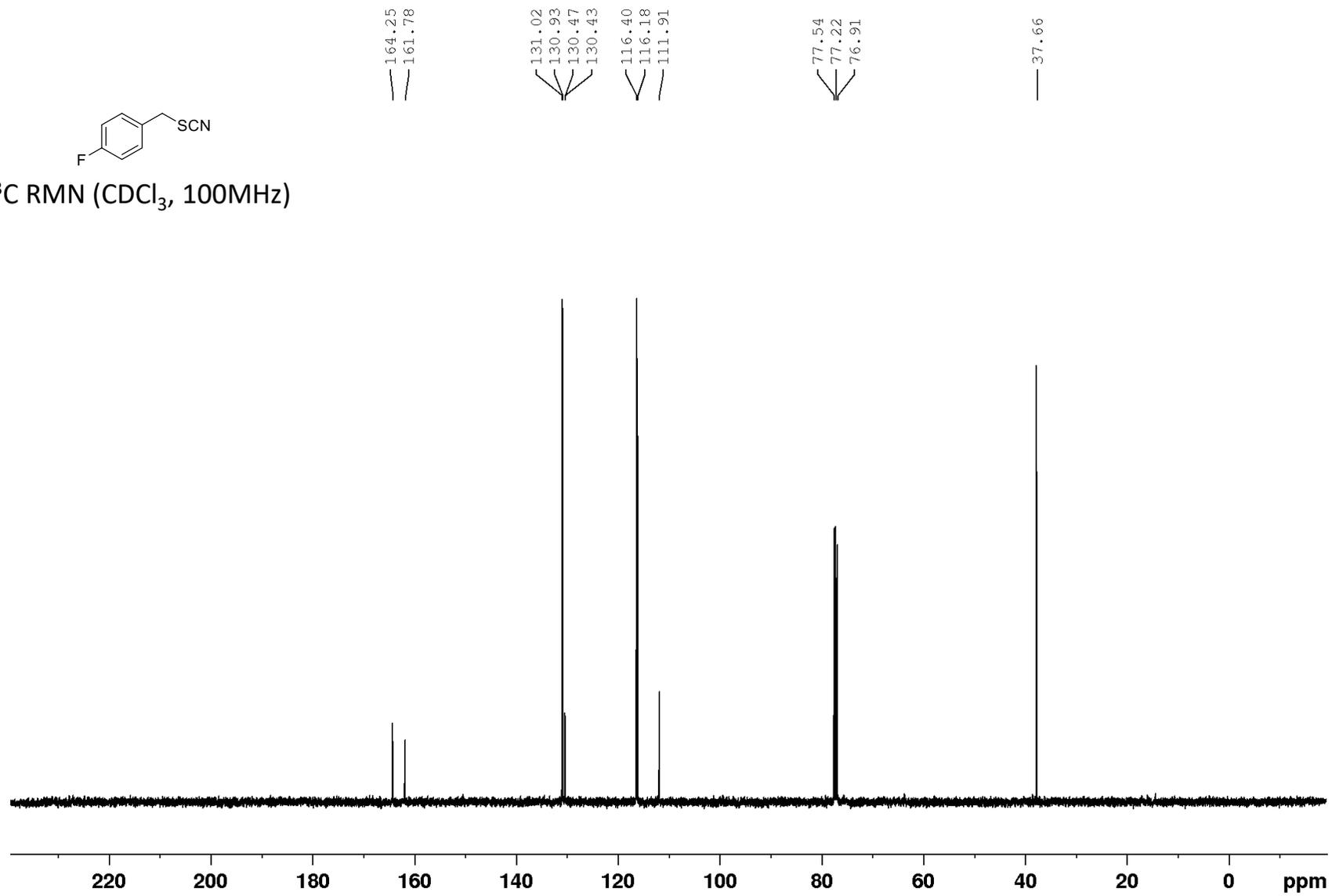
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

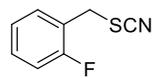




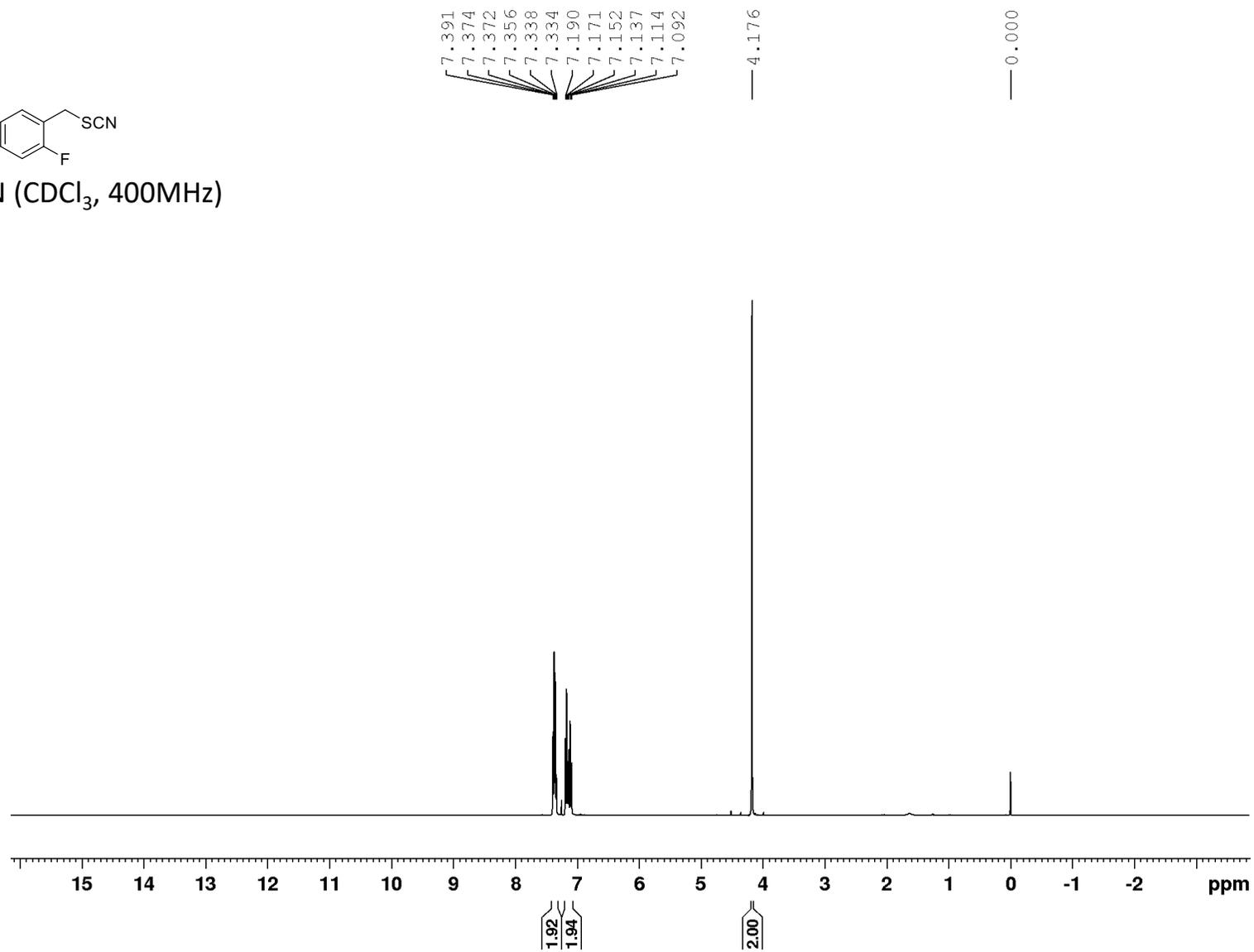


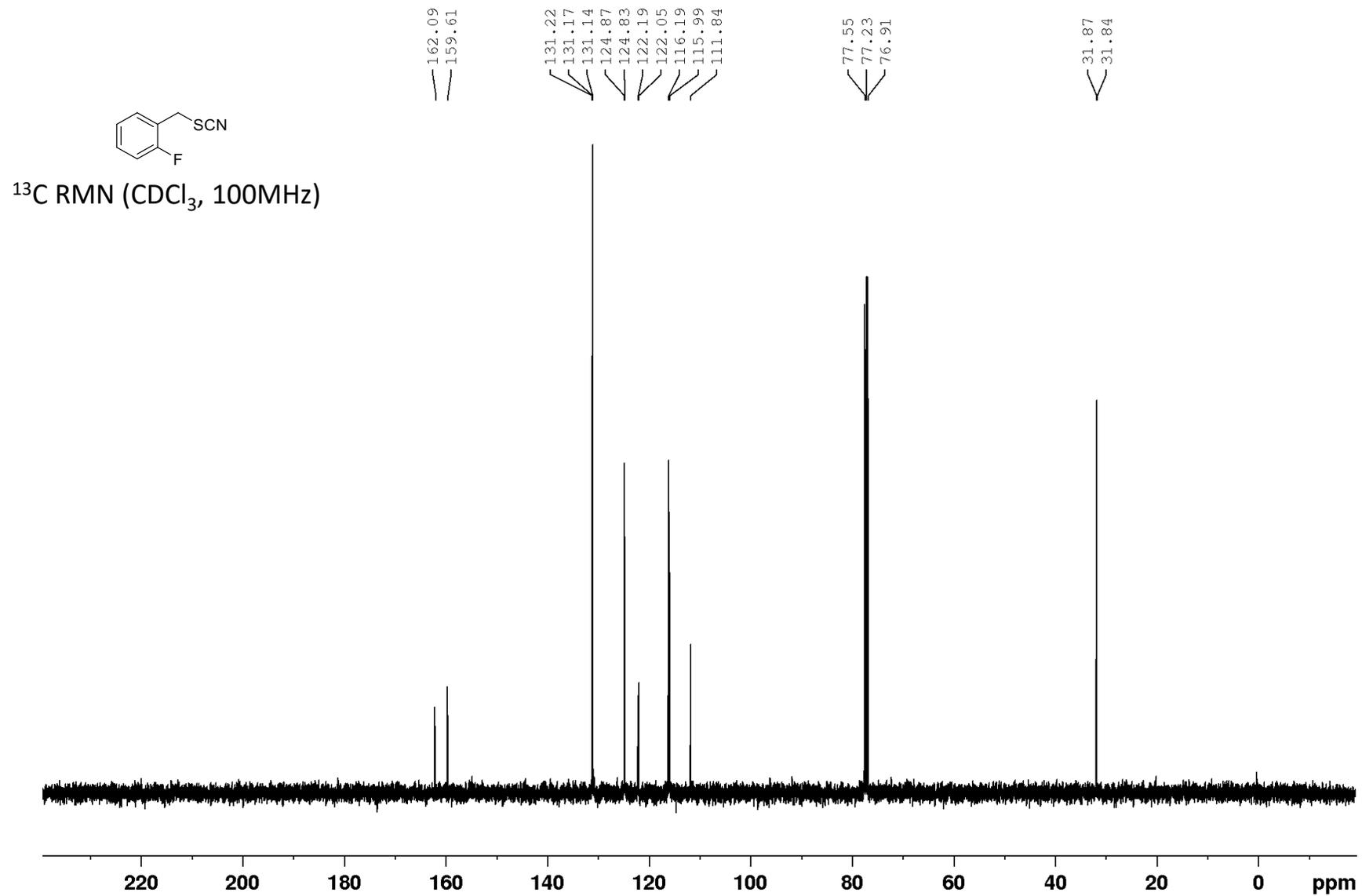
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

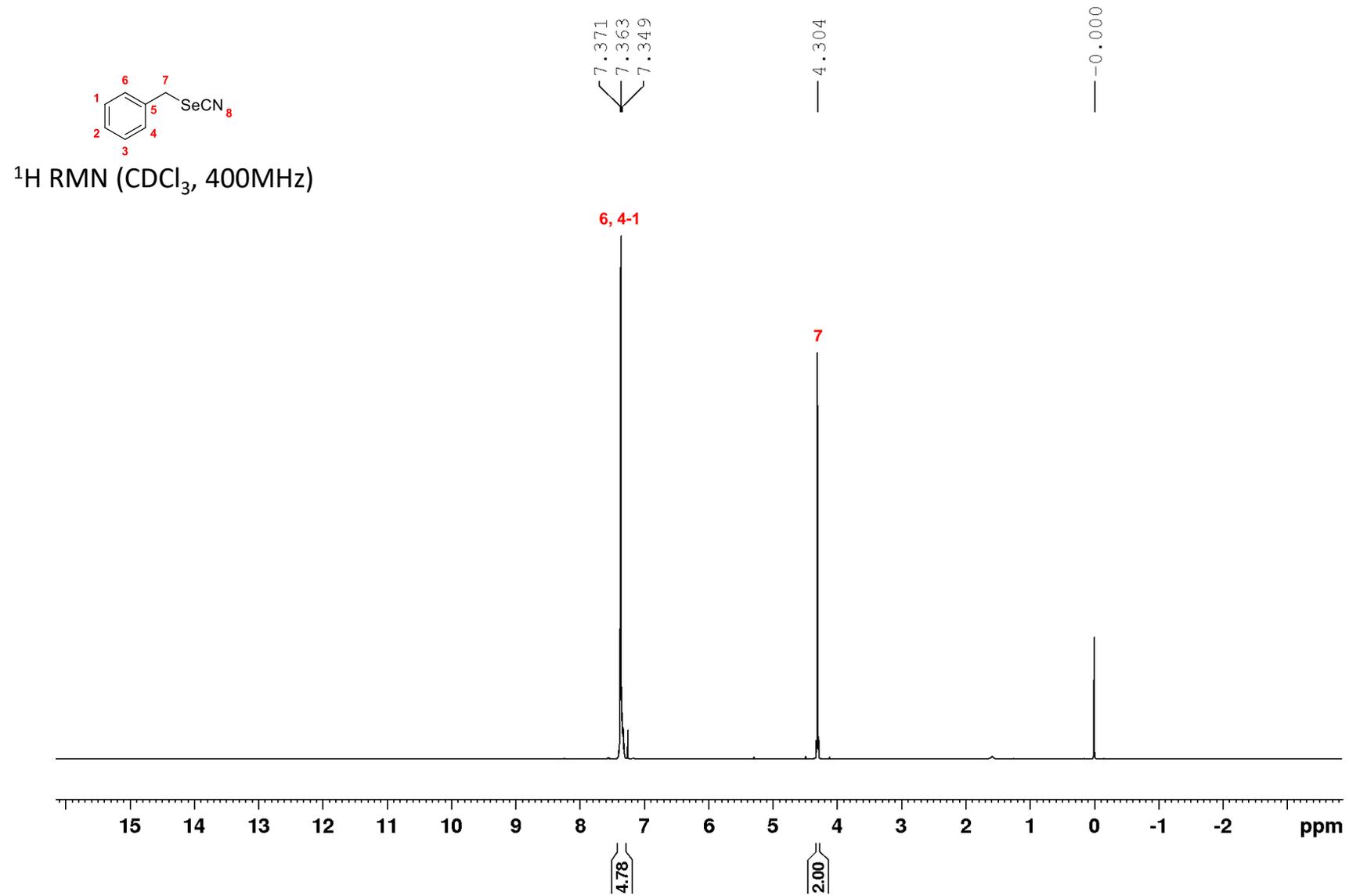


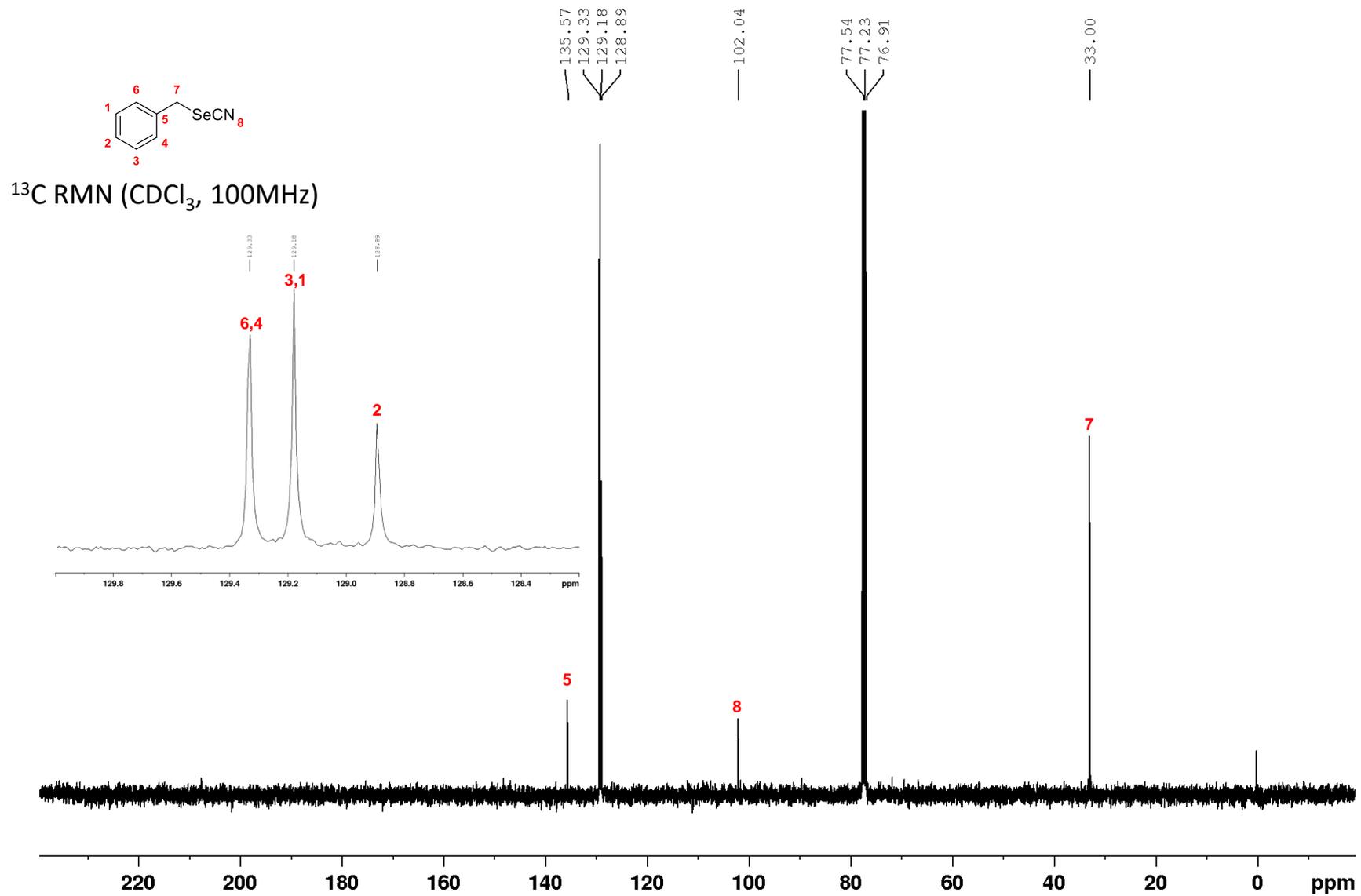


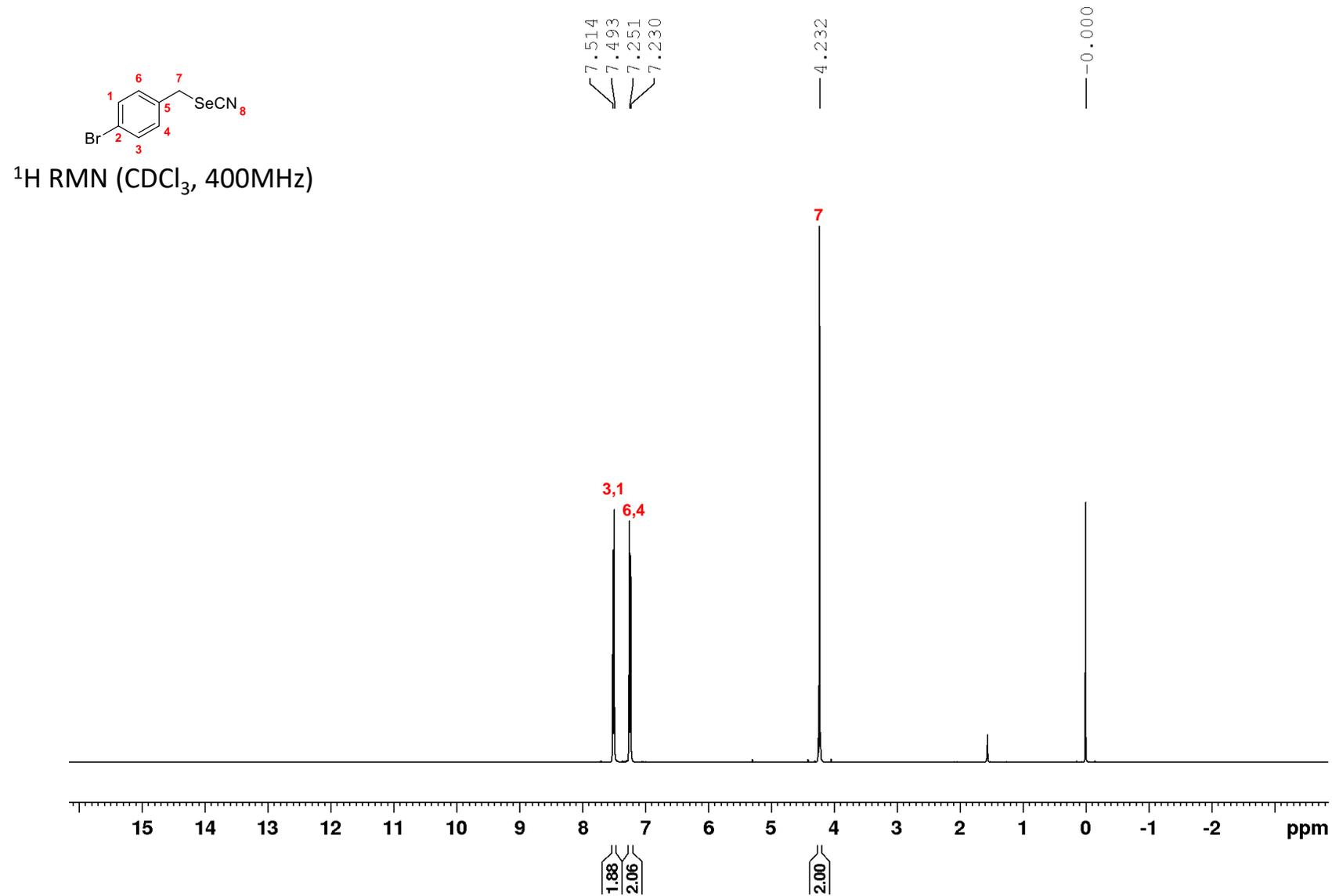
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)

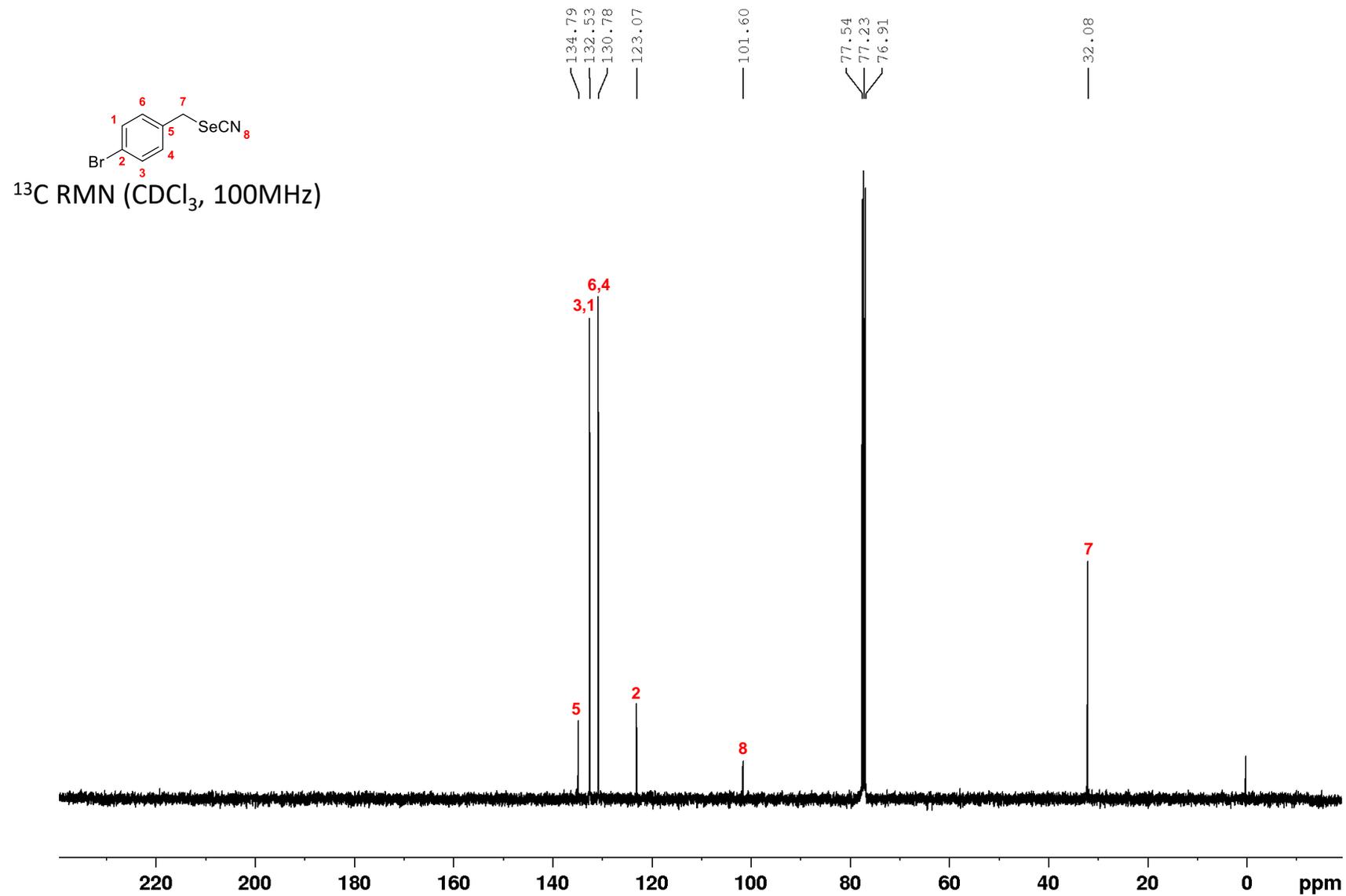


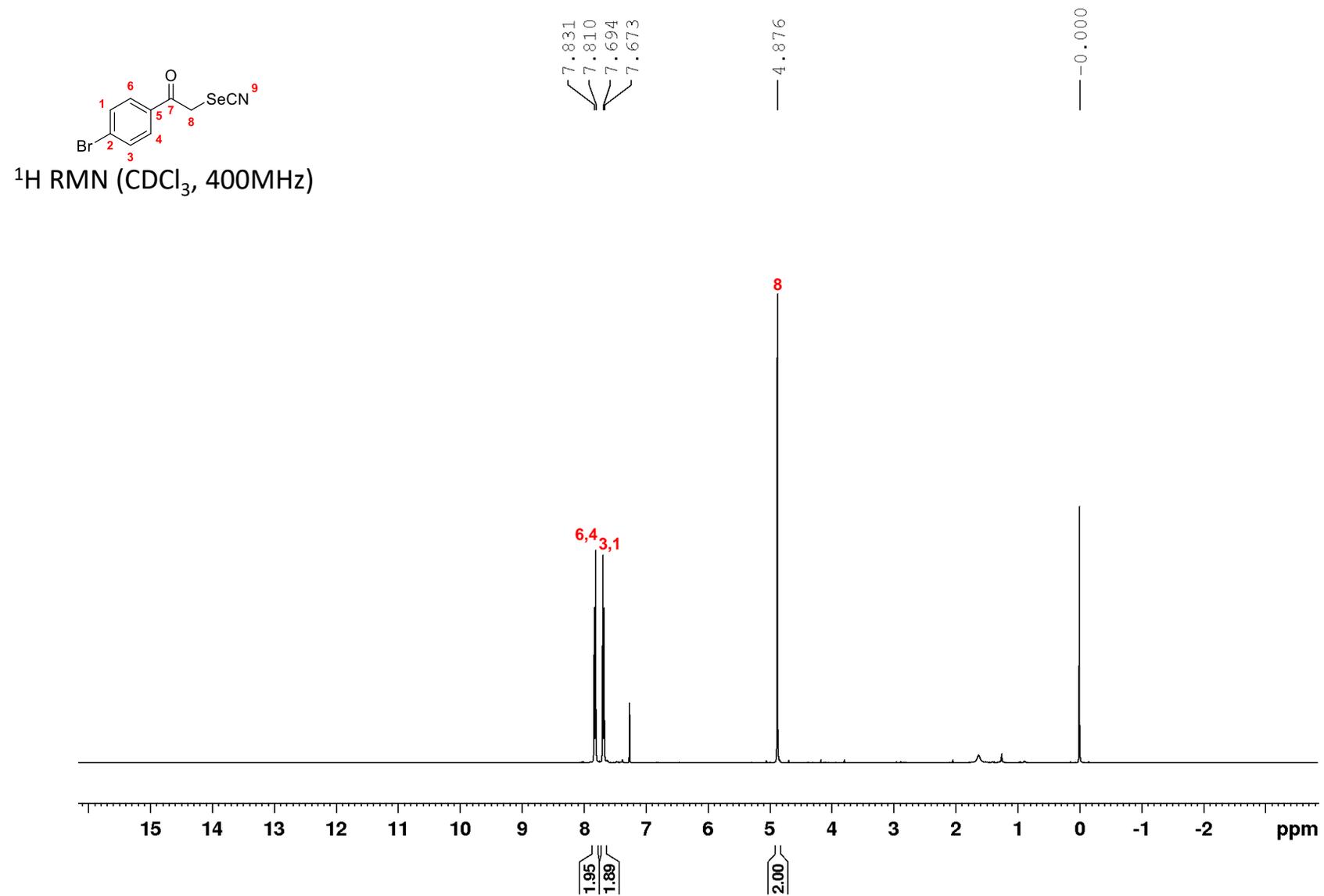


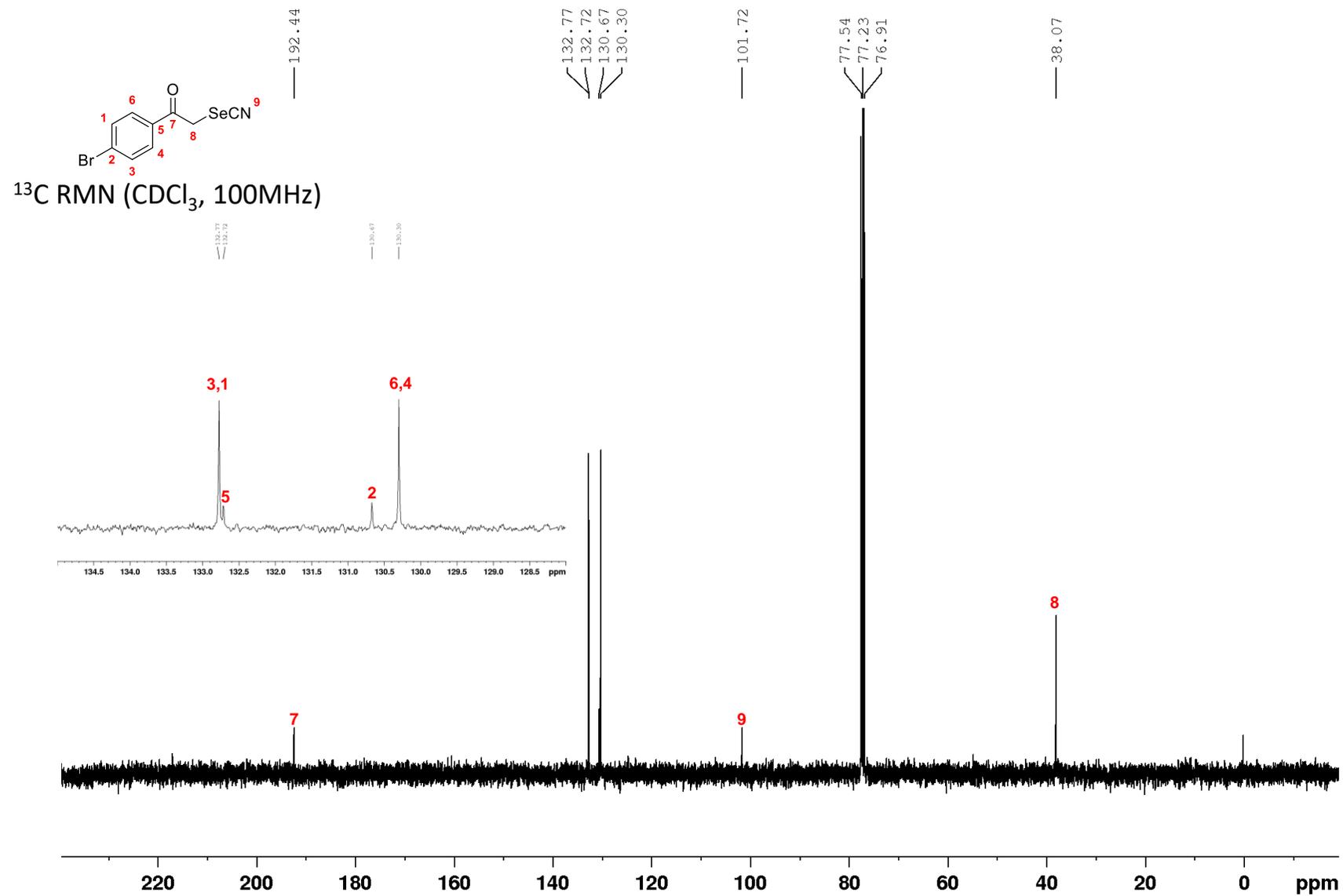


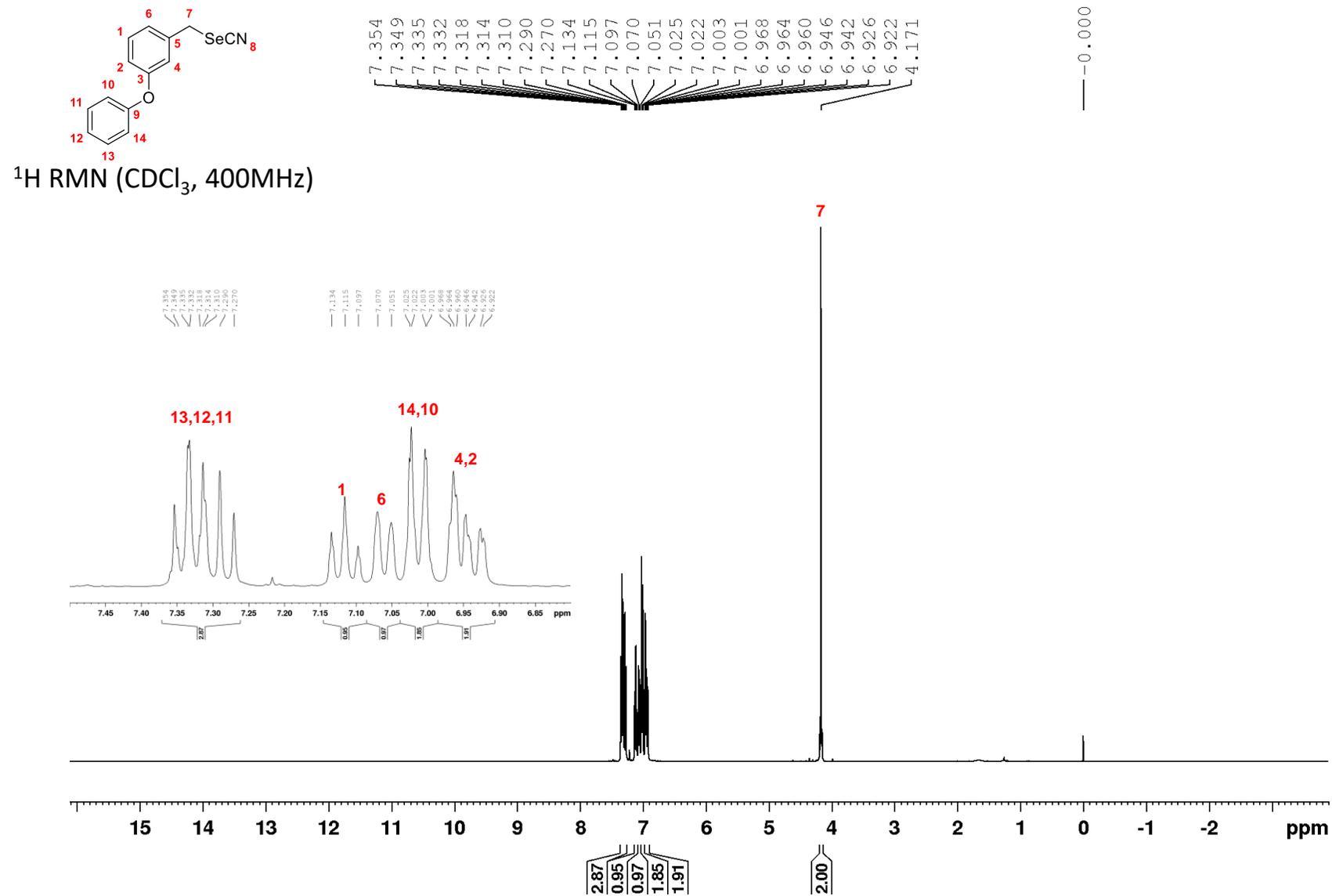


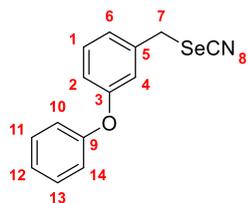




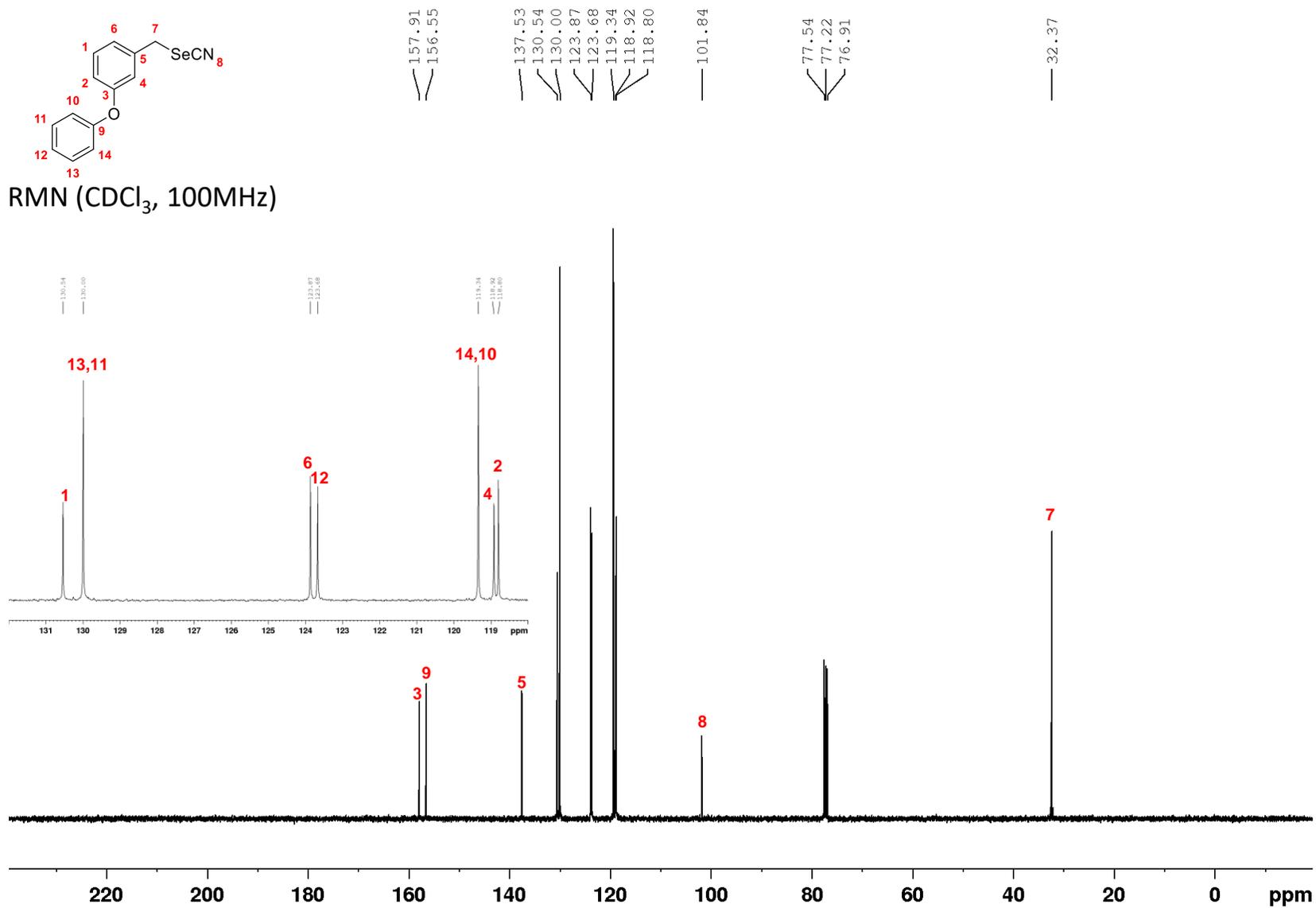


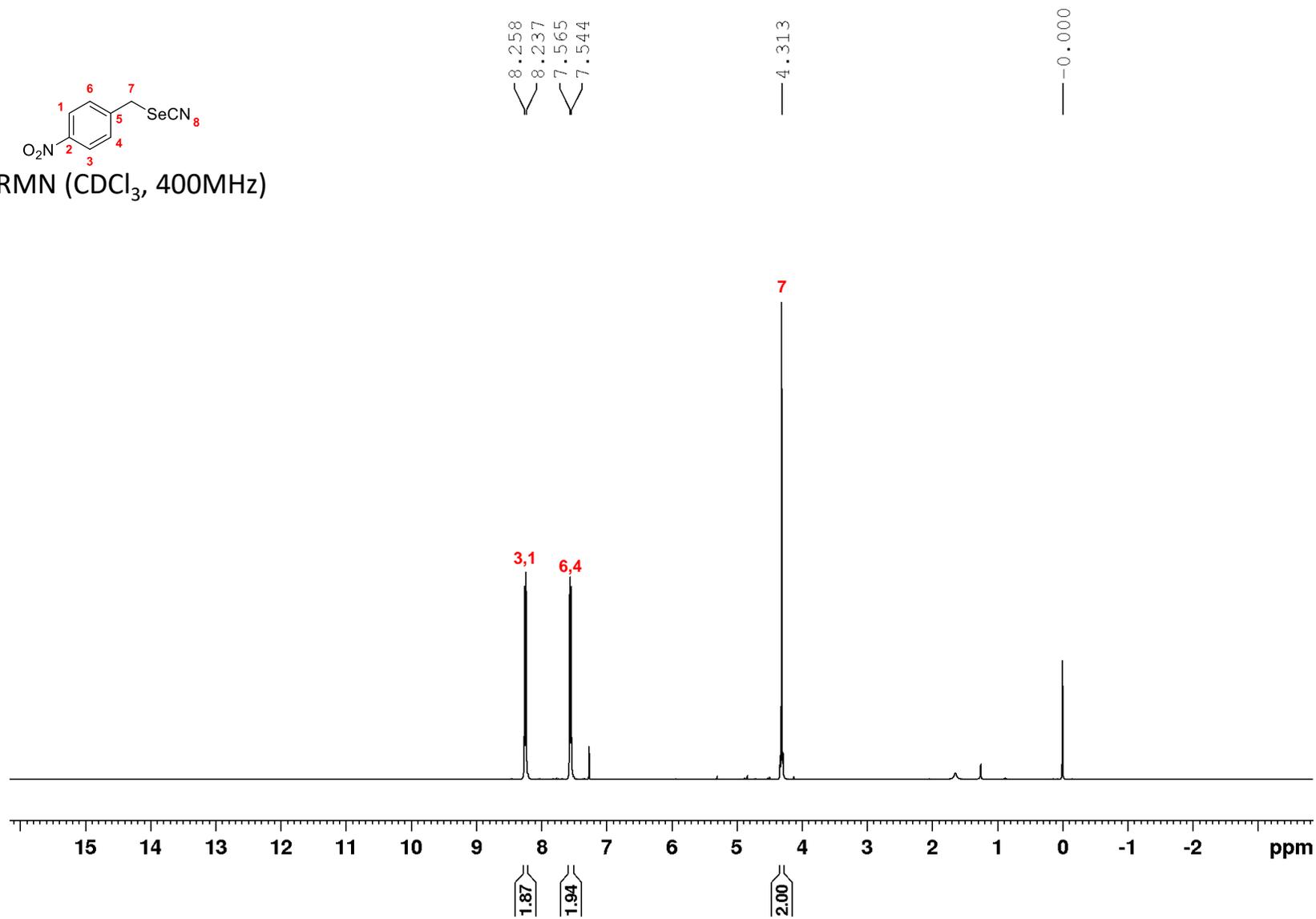
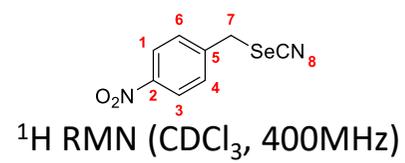


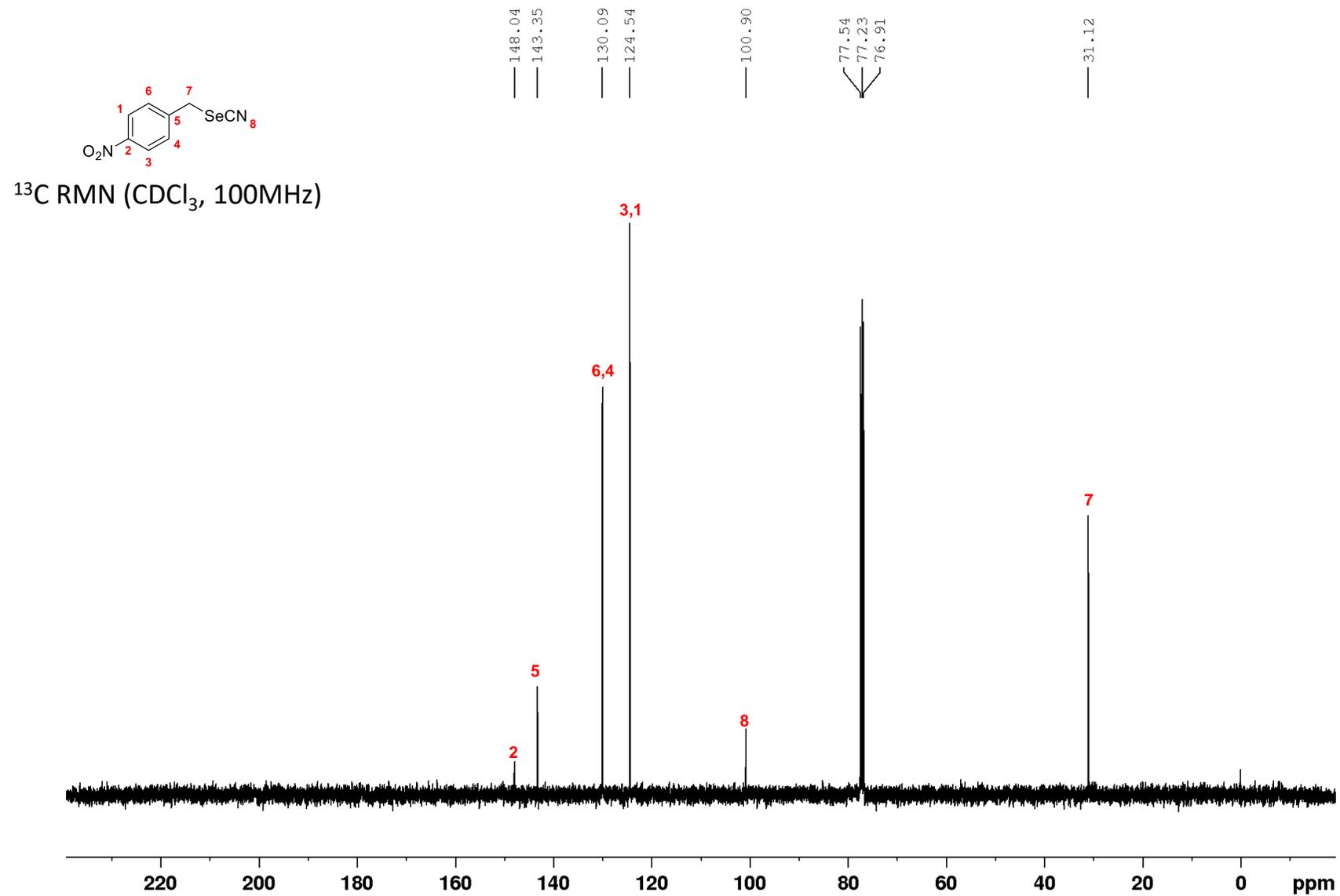


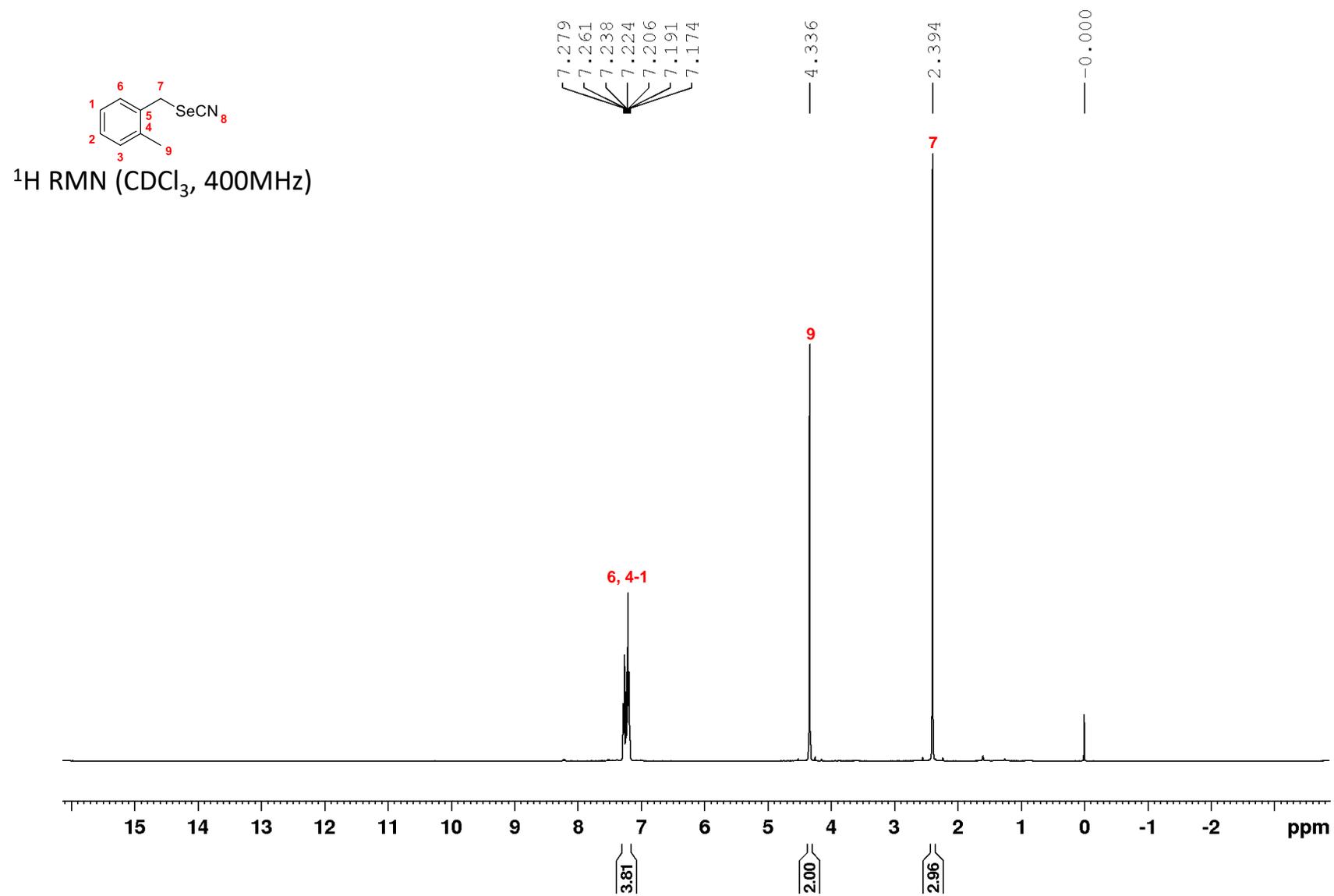


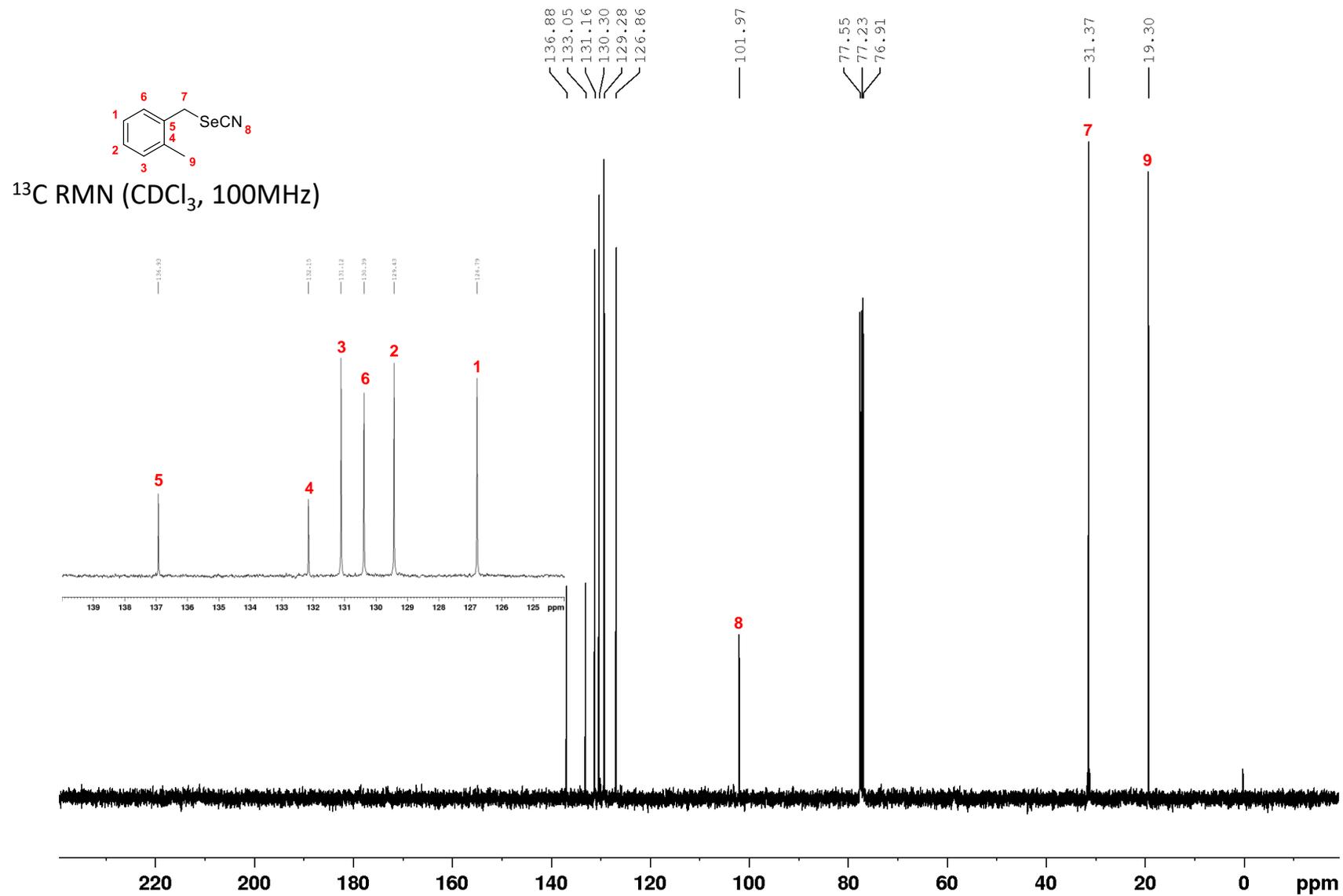
¹³C RMN (CDCl₃, 100MHz)

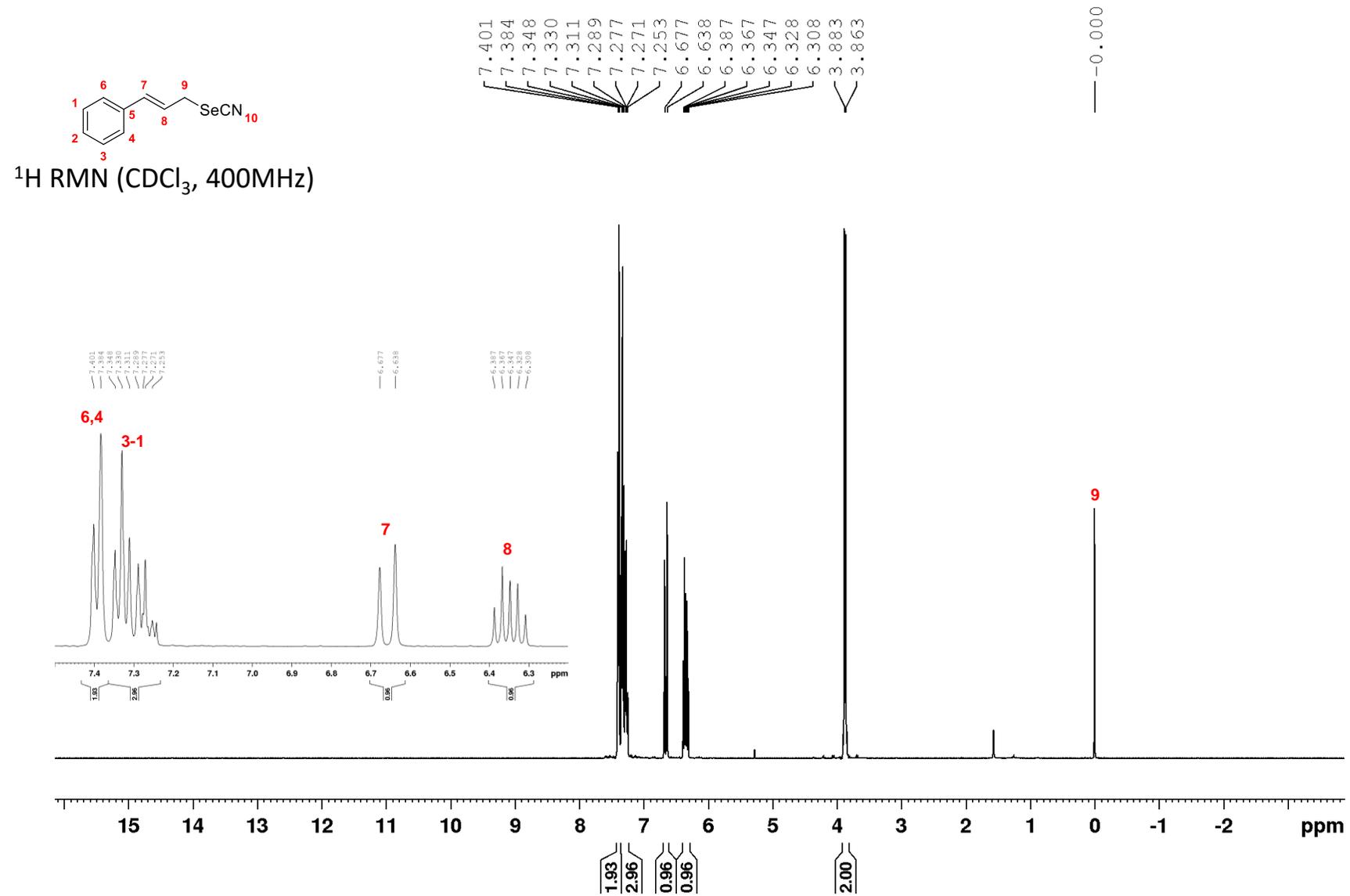


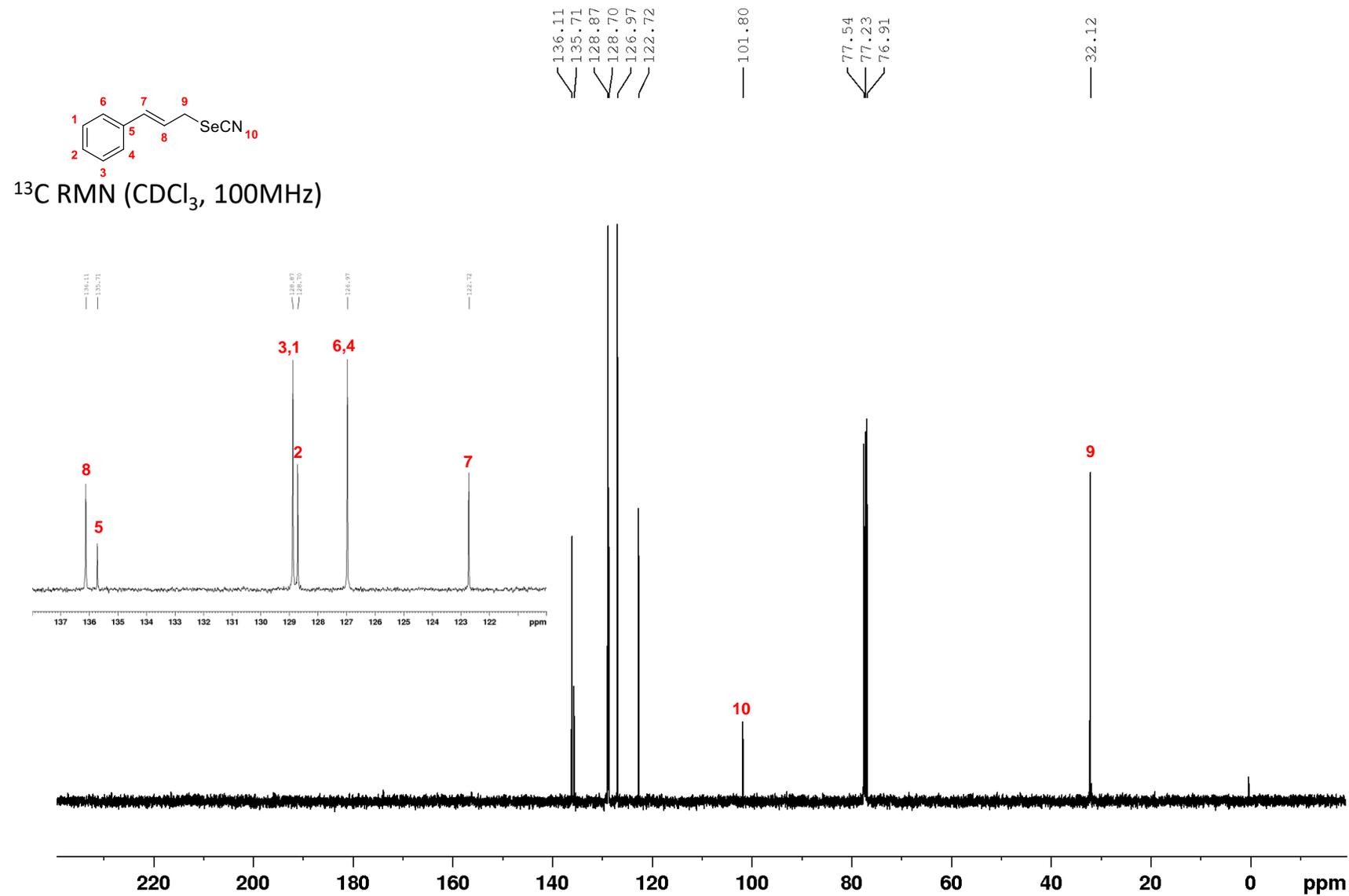


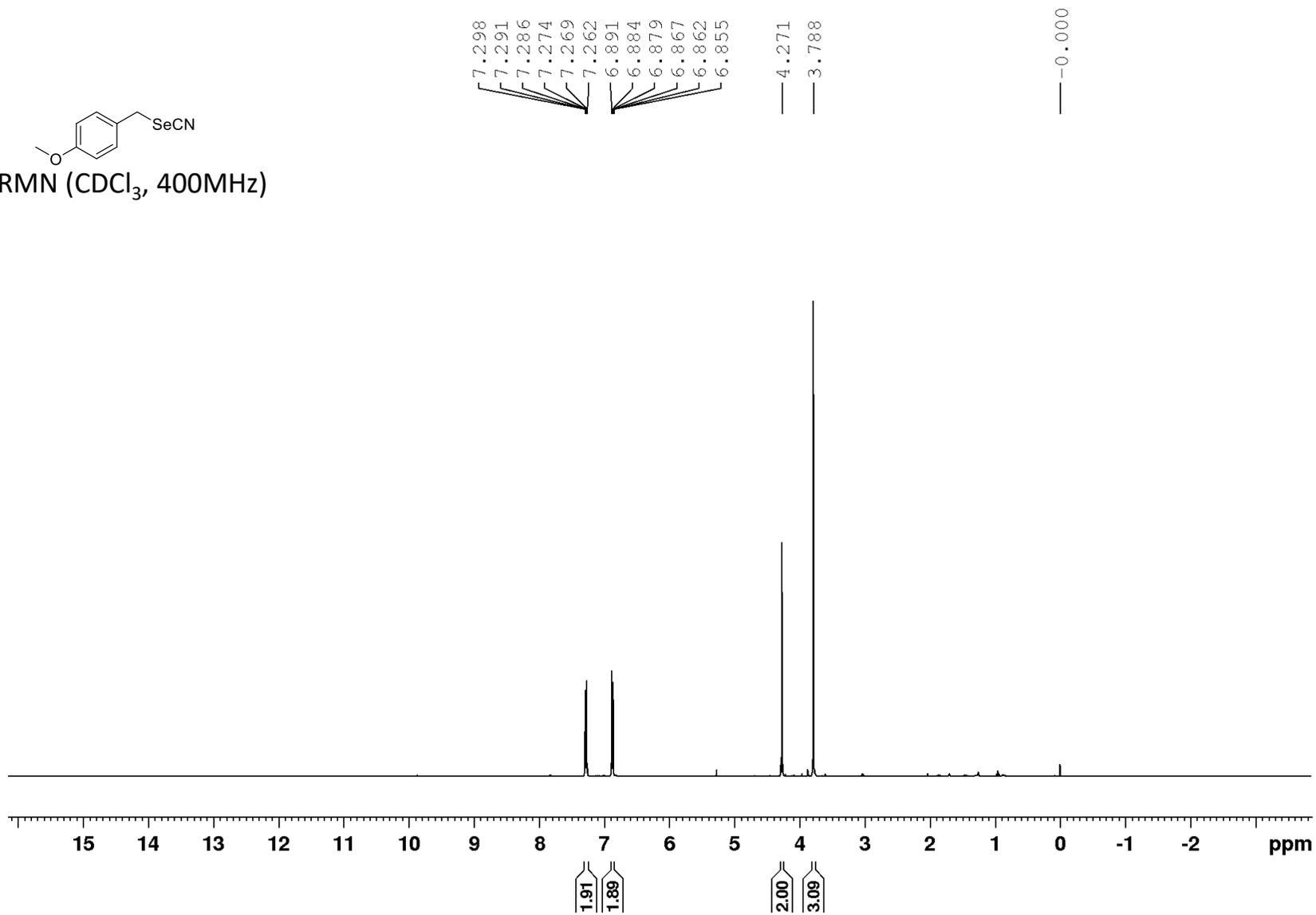
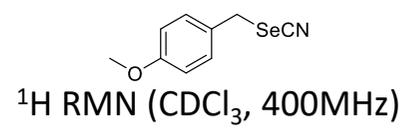


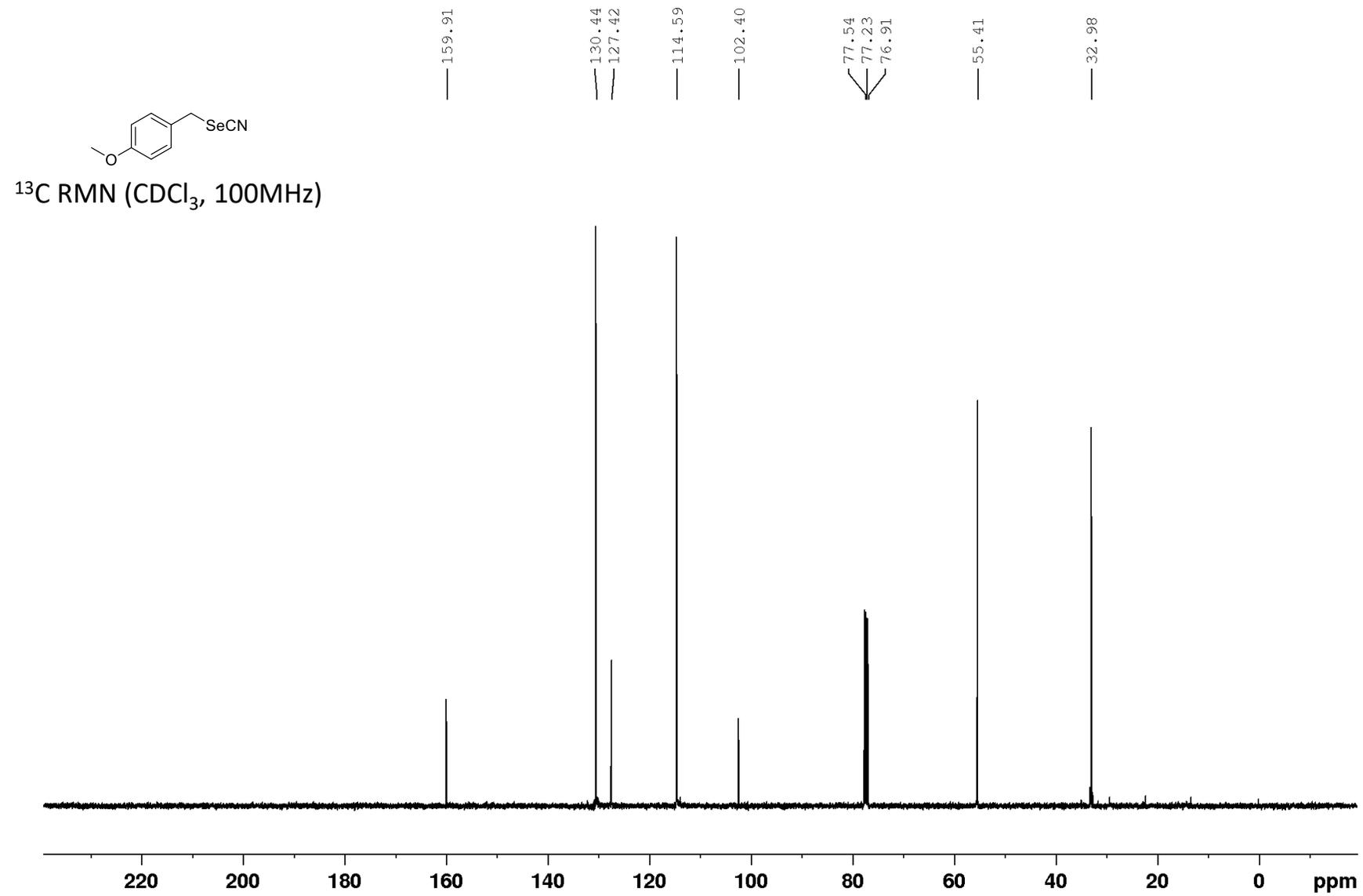


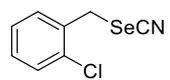




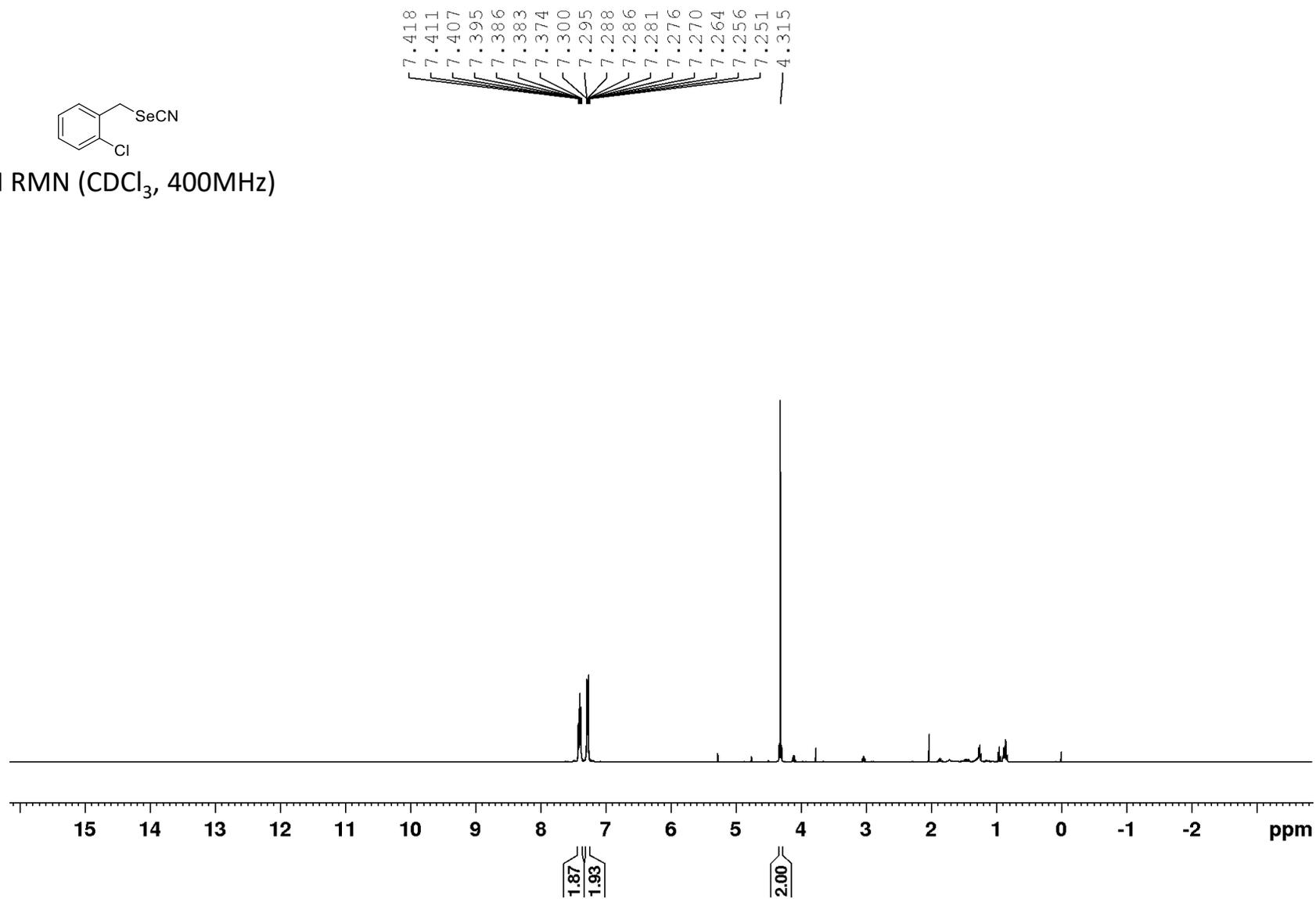


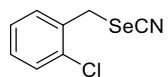




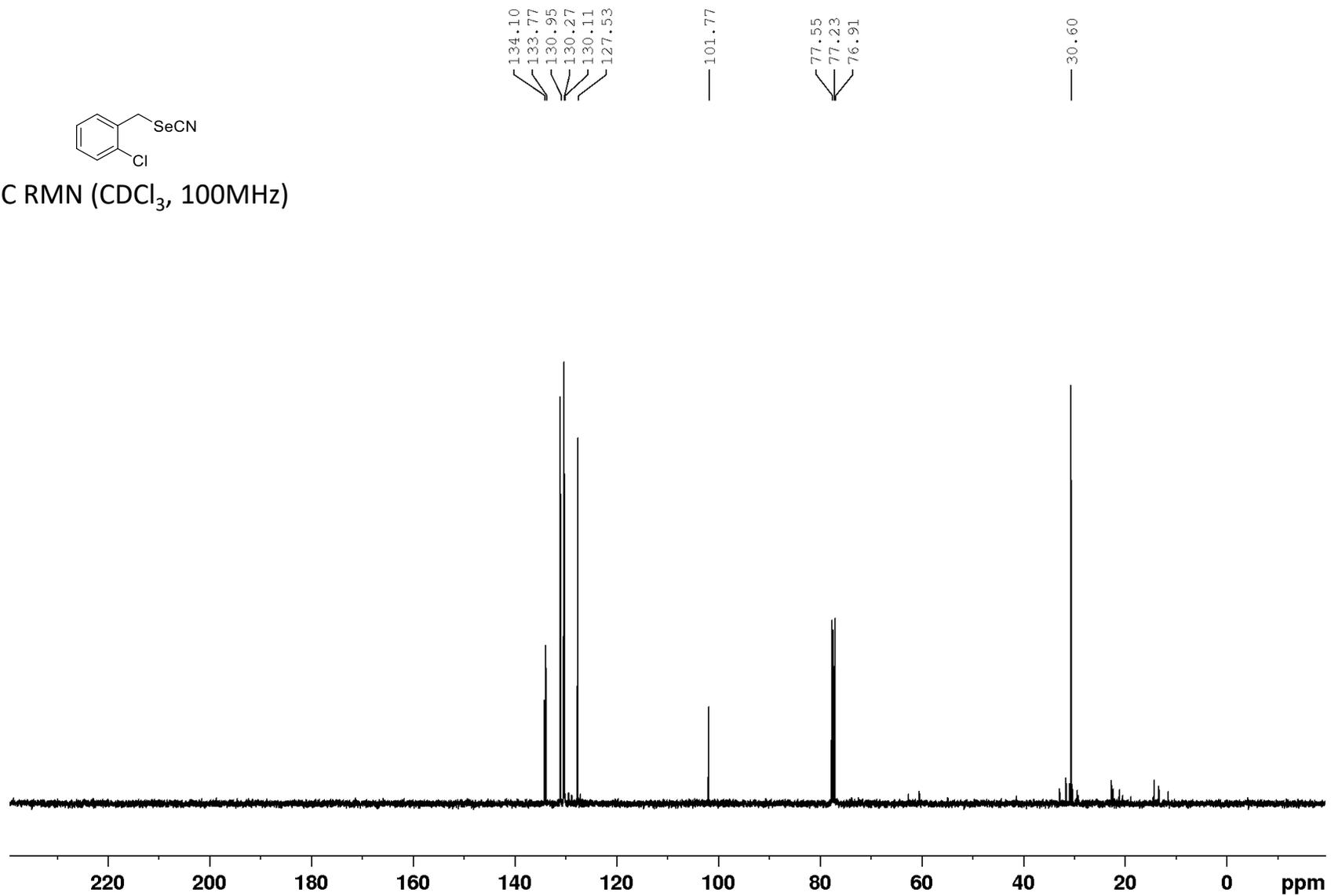


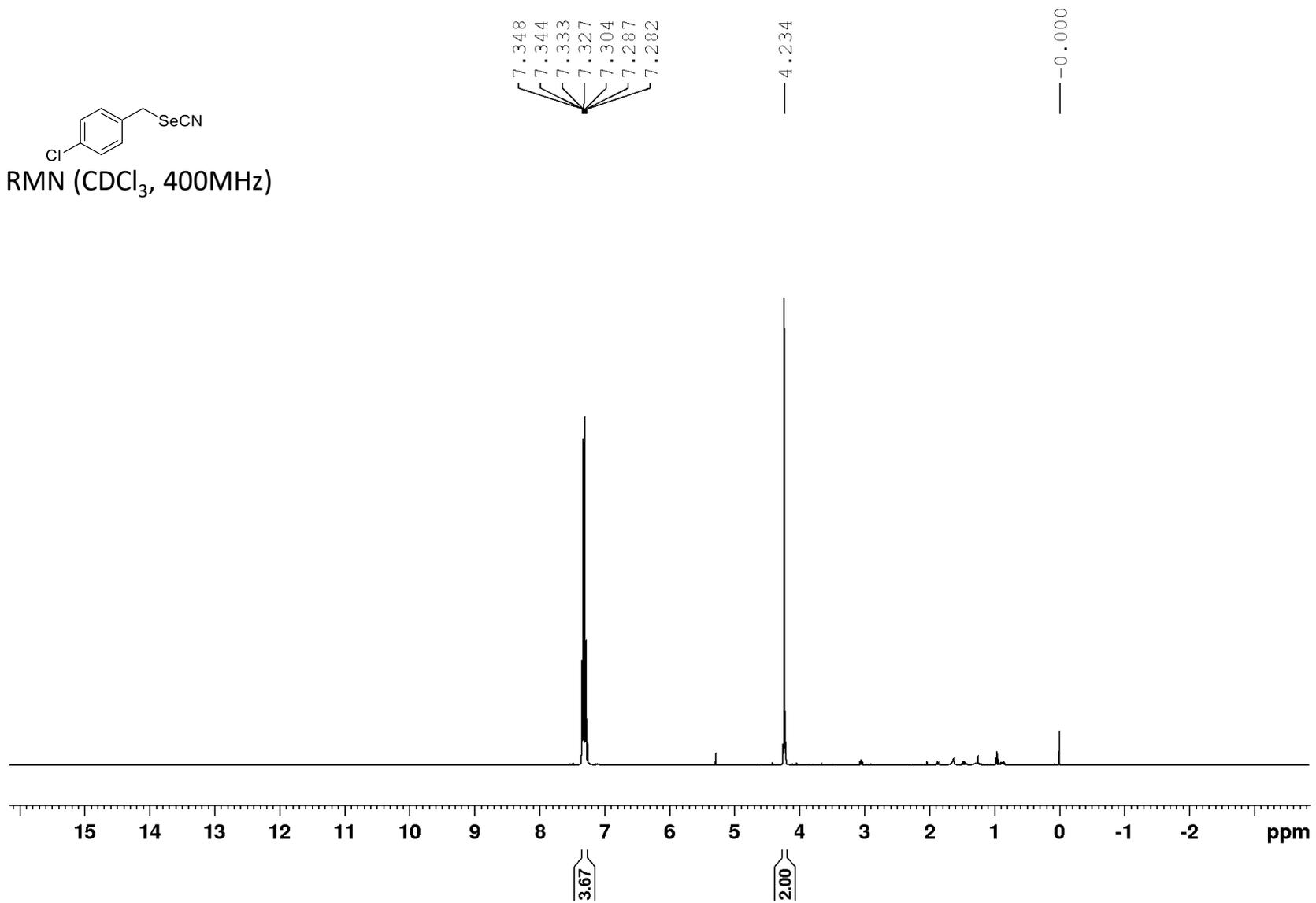
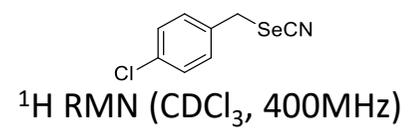
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)

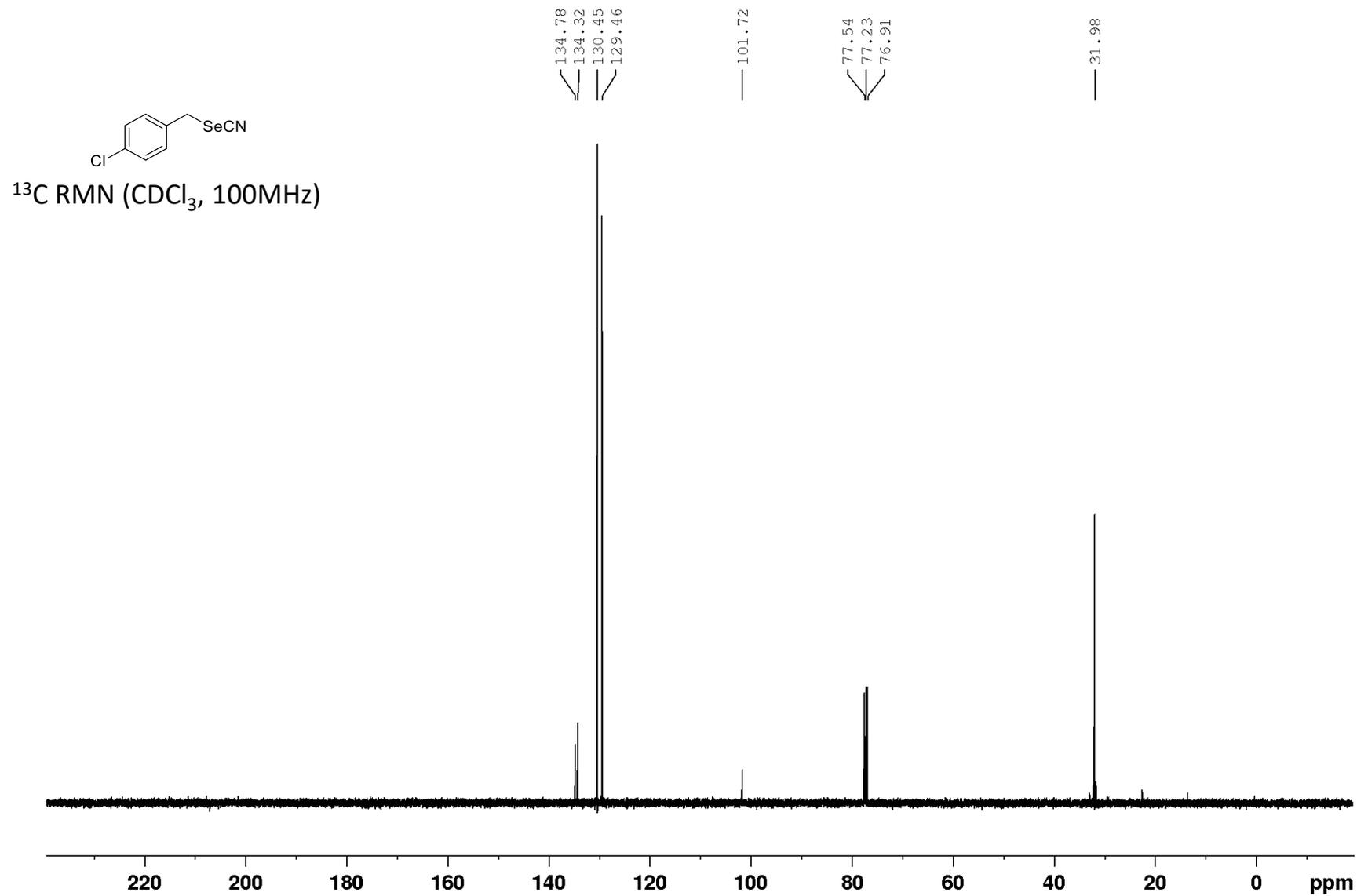


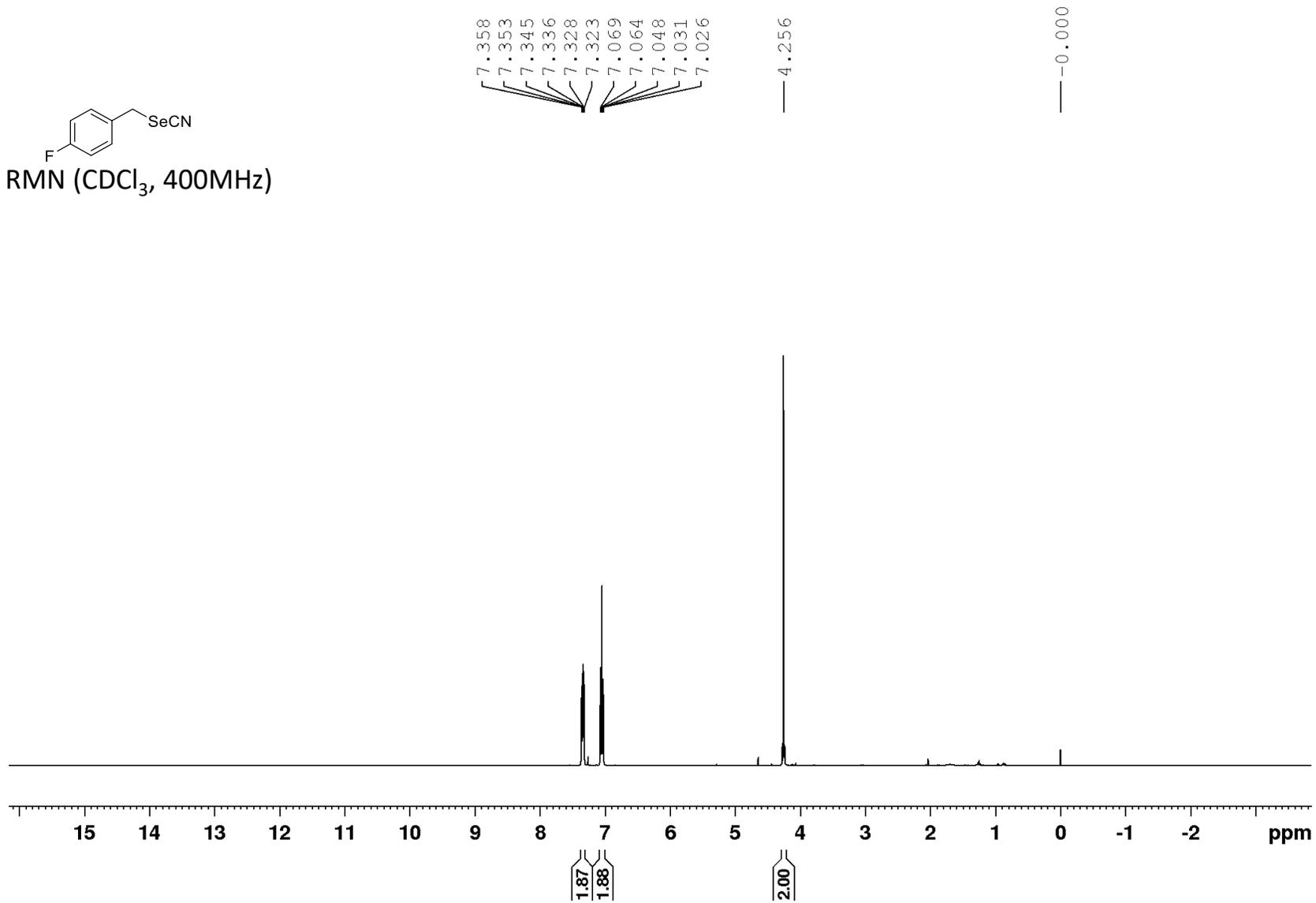
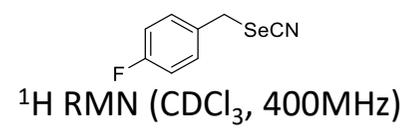


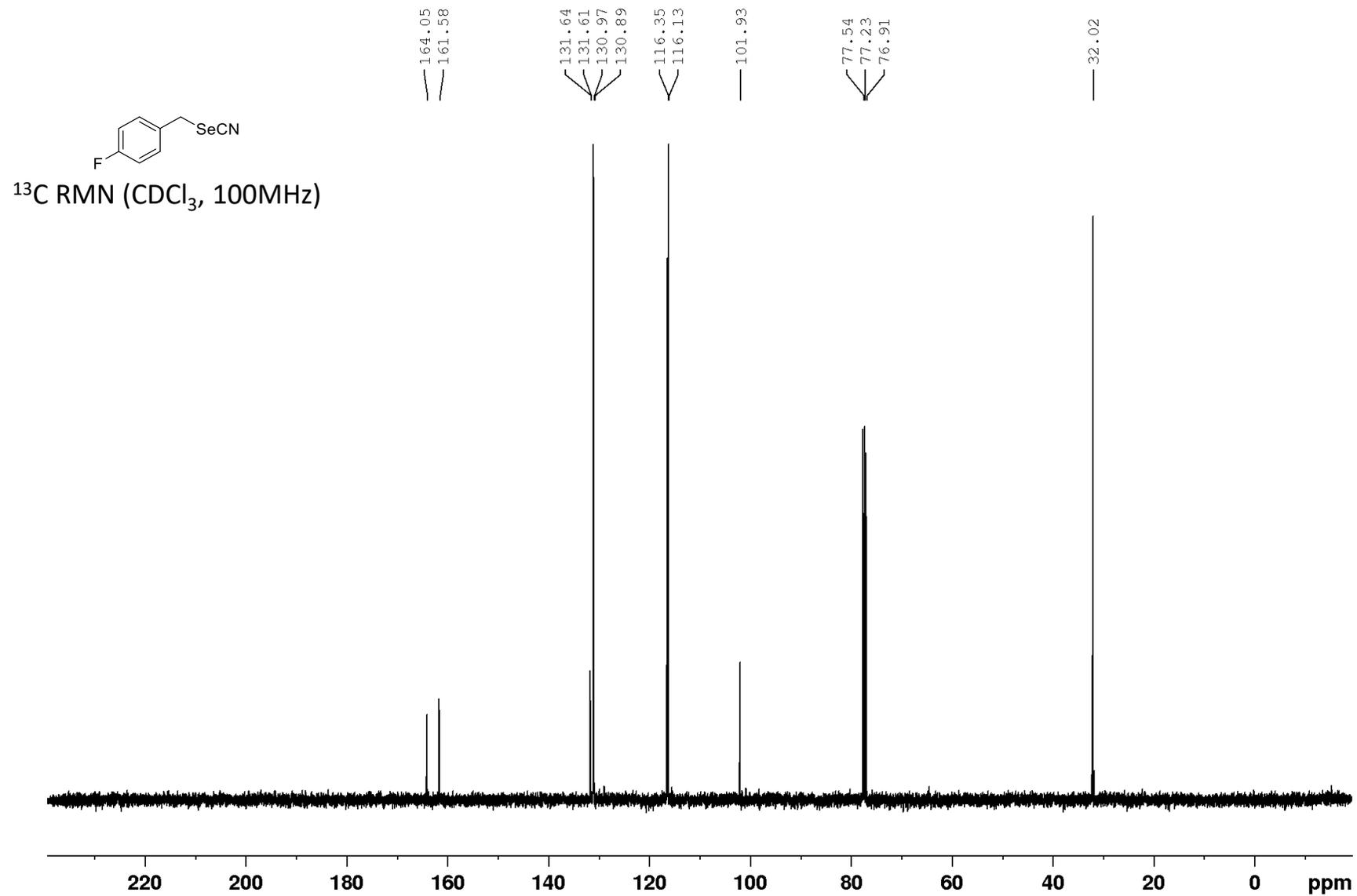
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

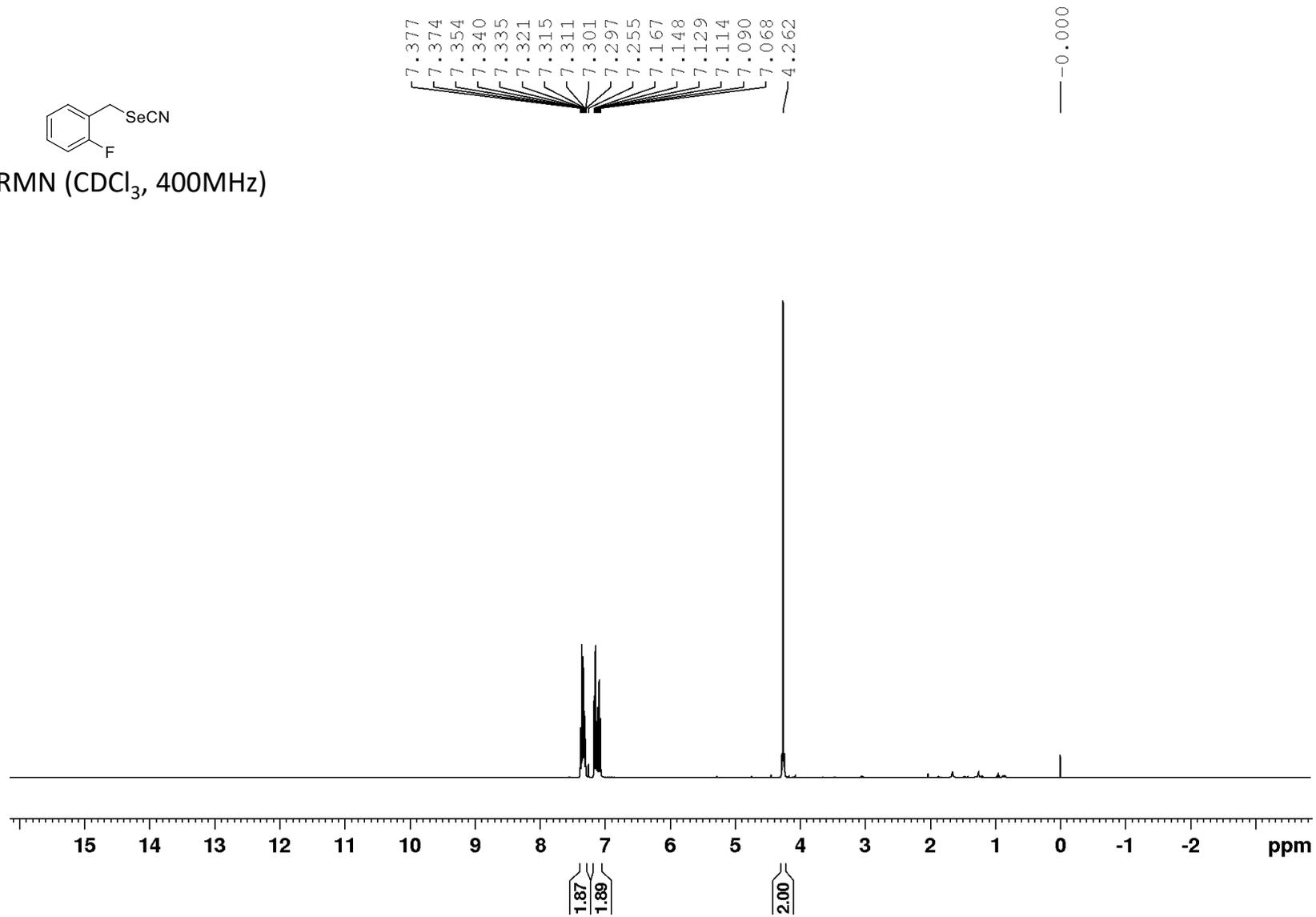
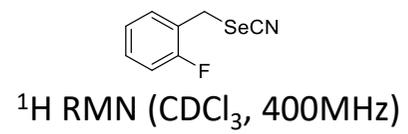


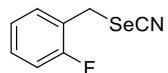




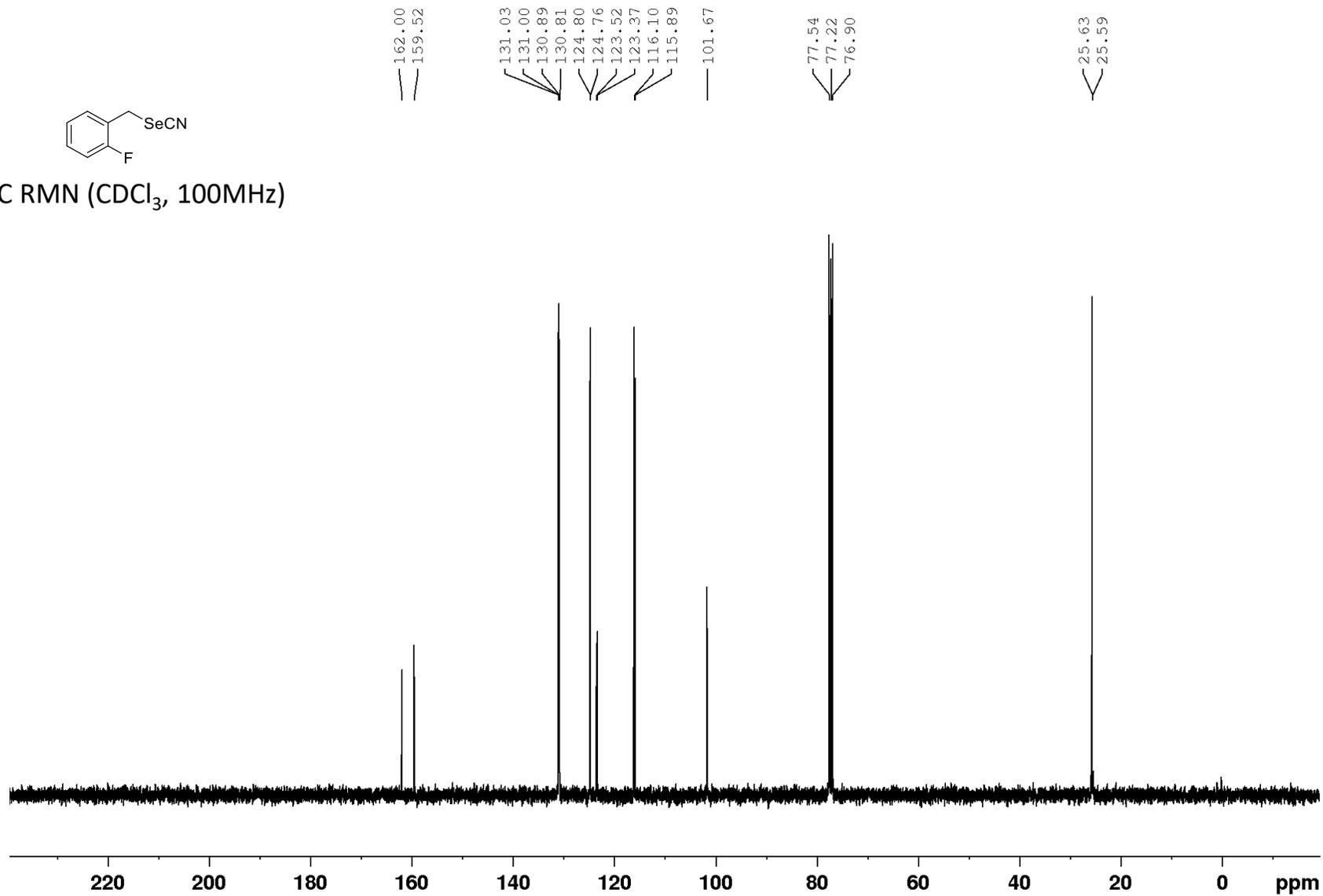


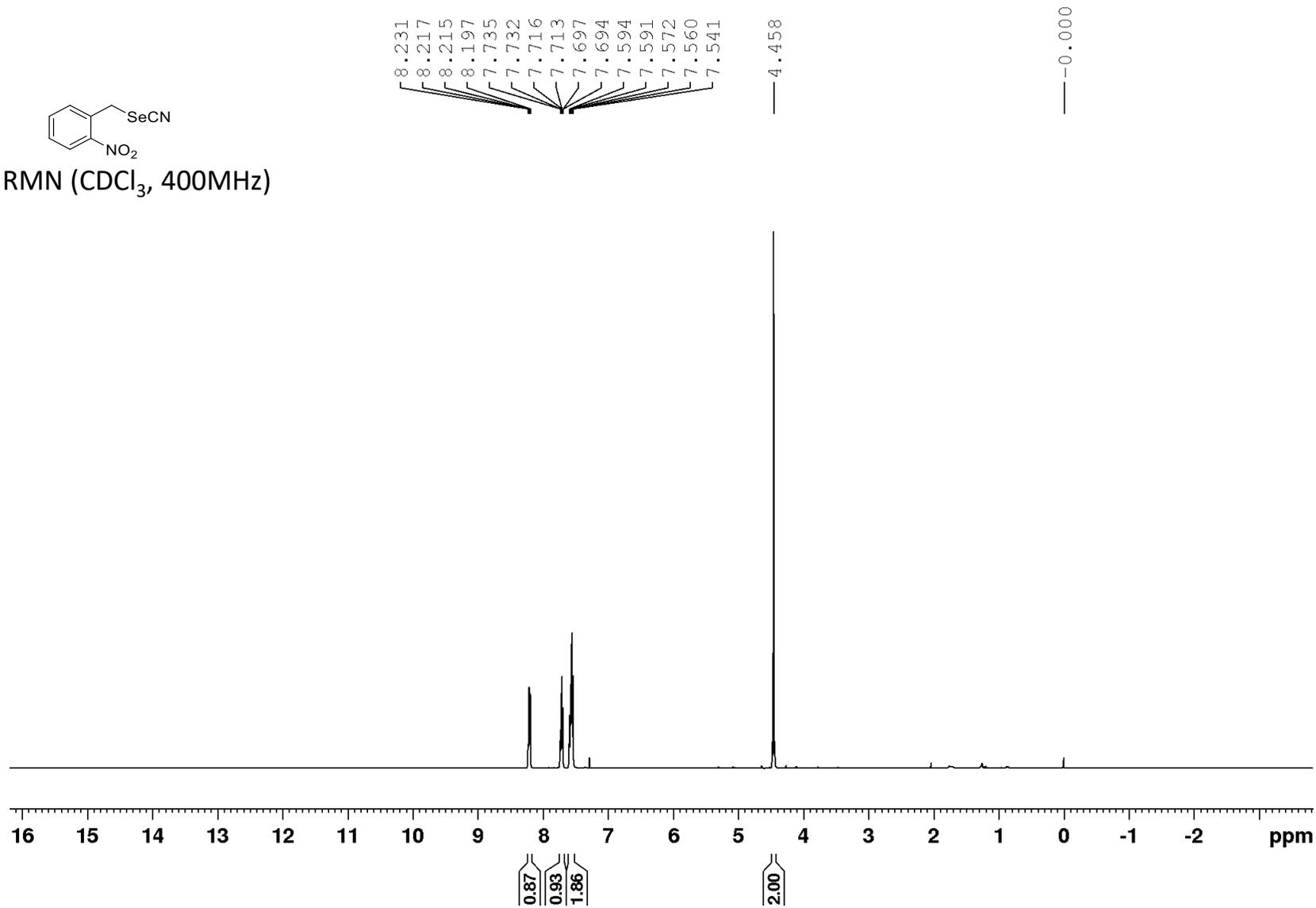


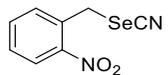




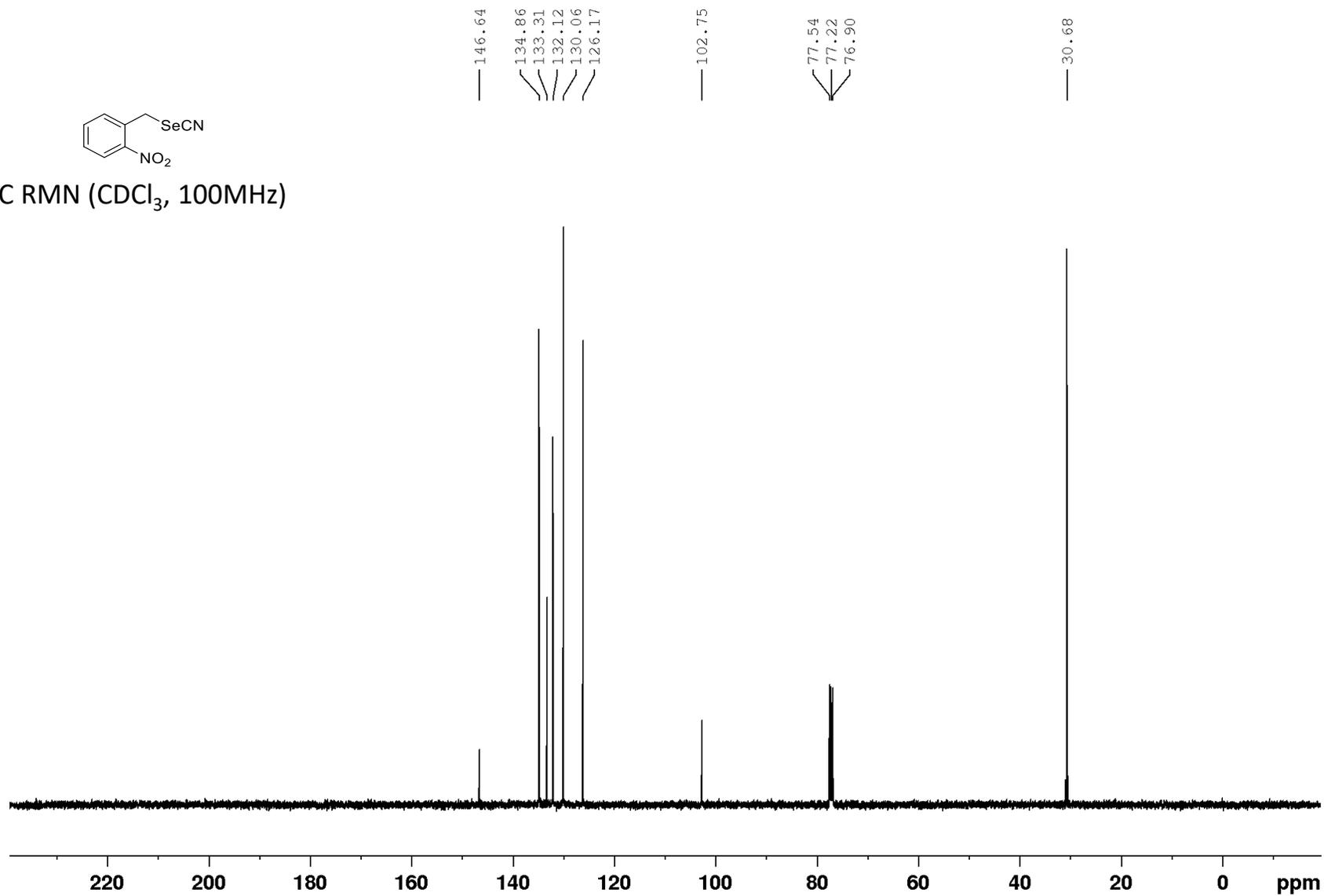
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

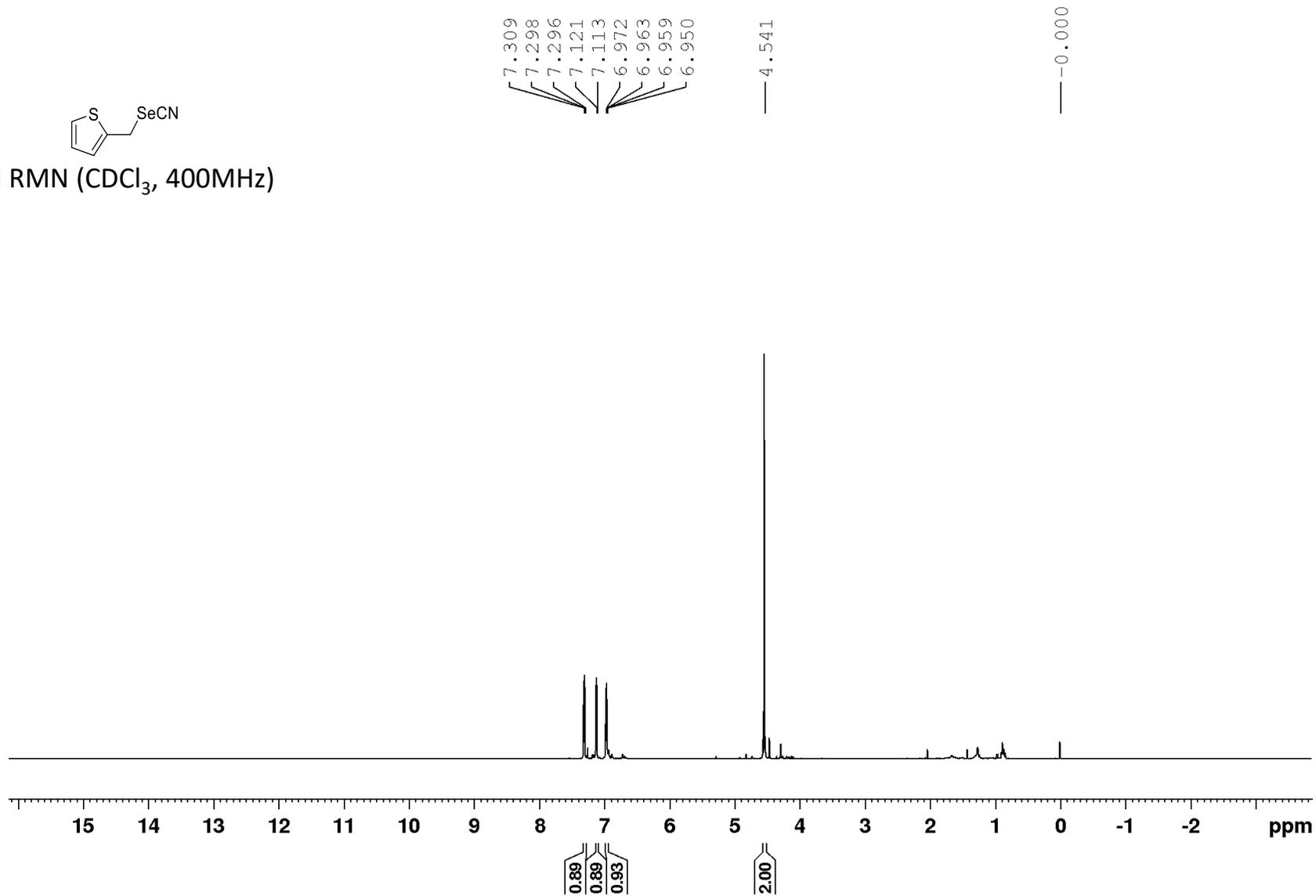


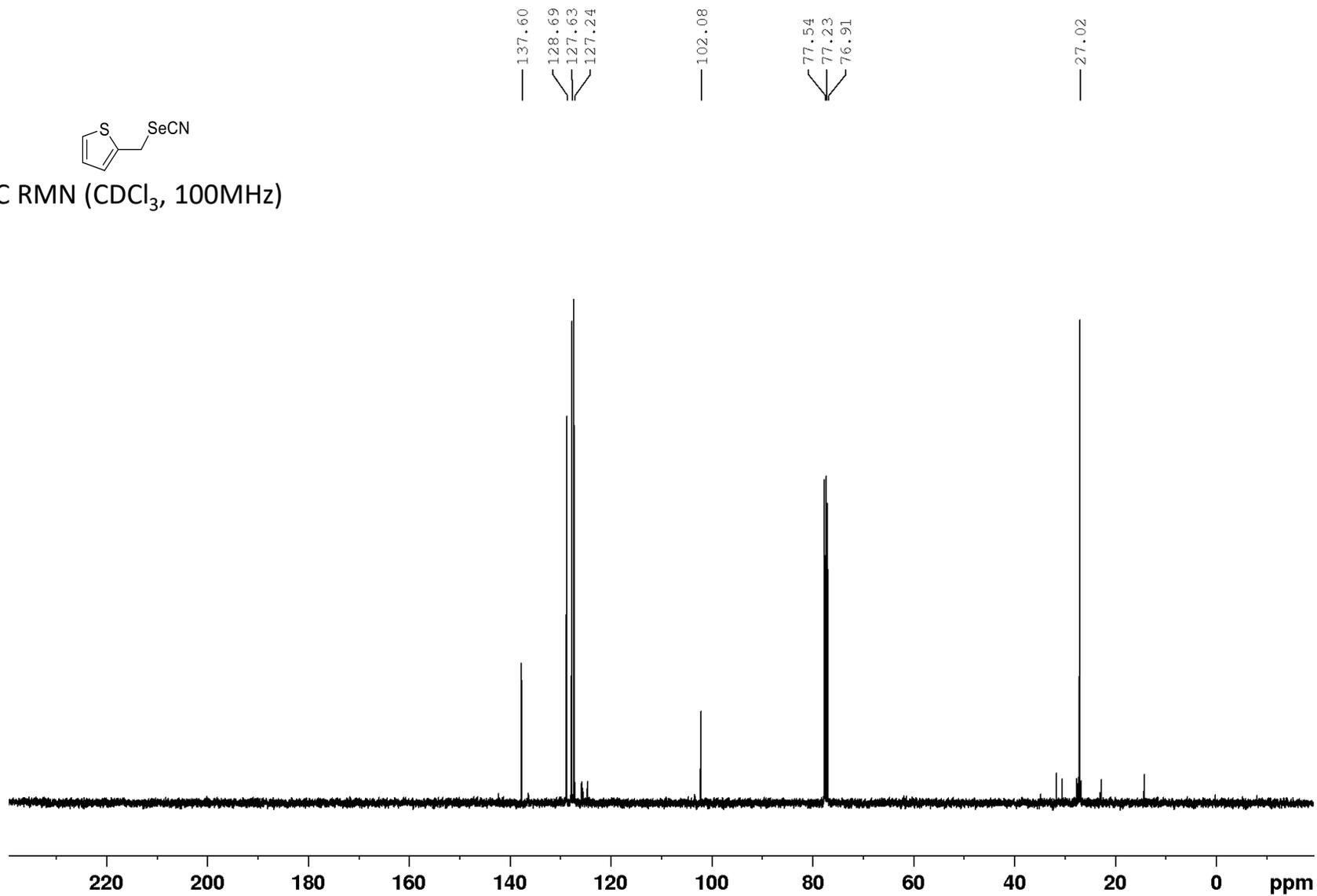


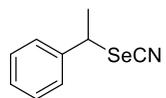


^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

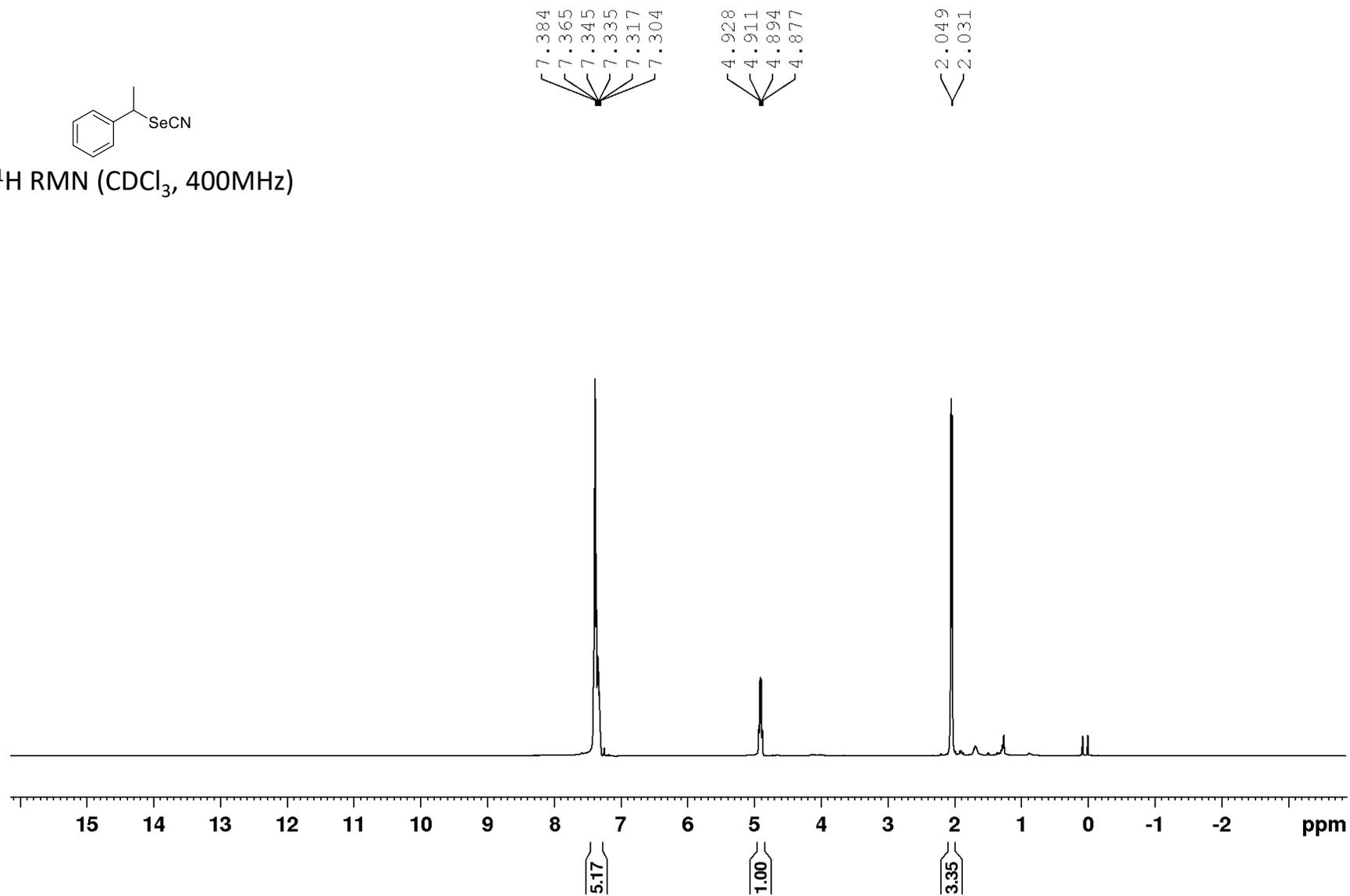


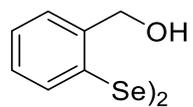




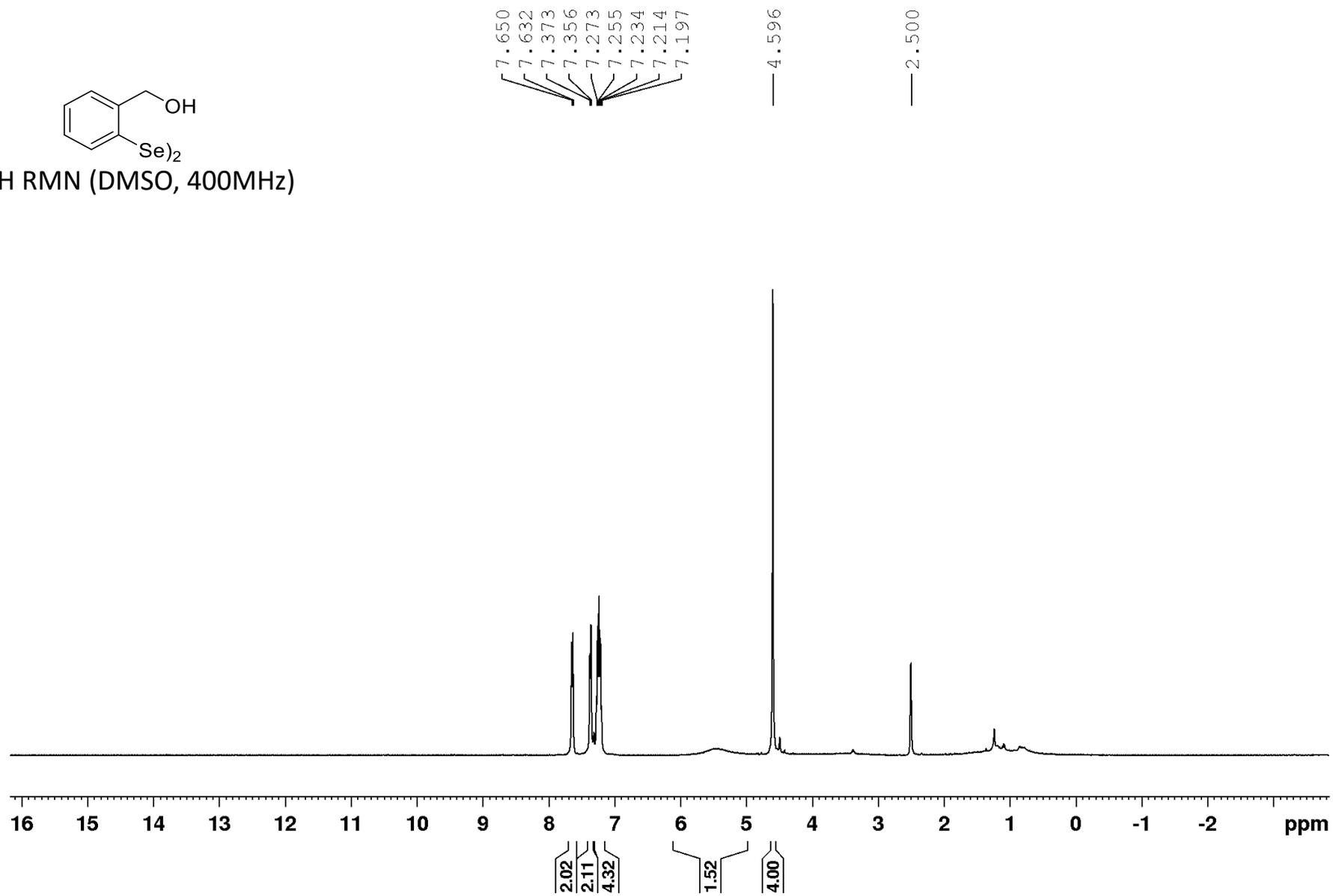


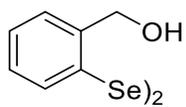
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)



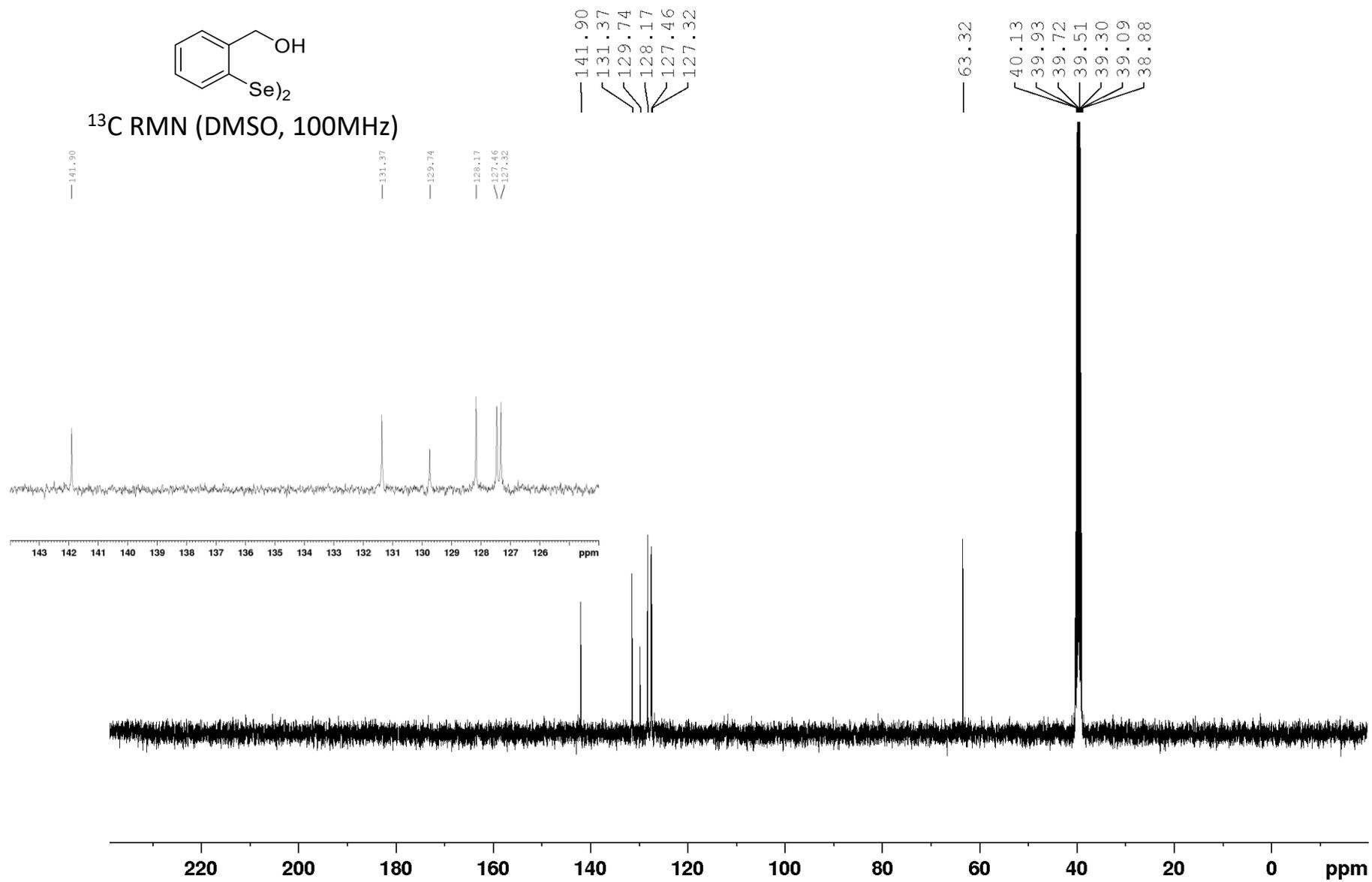


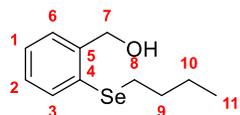
^1H RMN (DMSO, 400MHz)



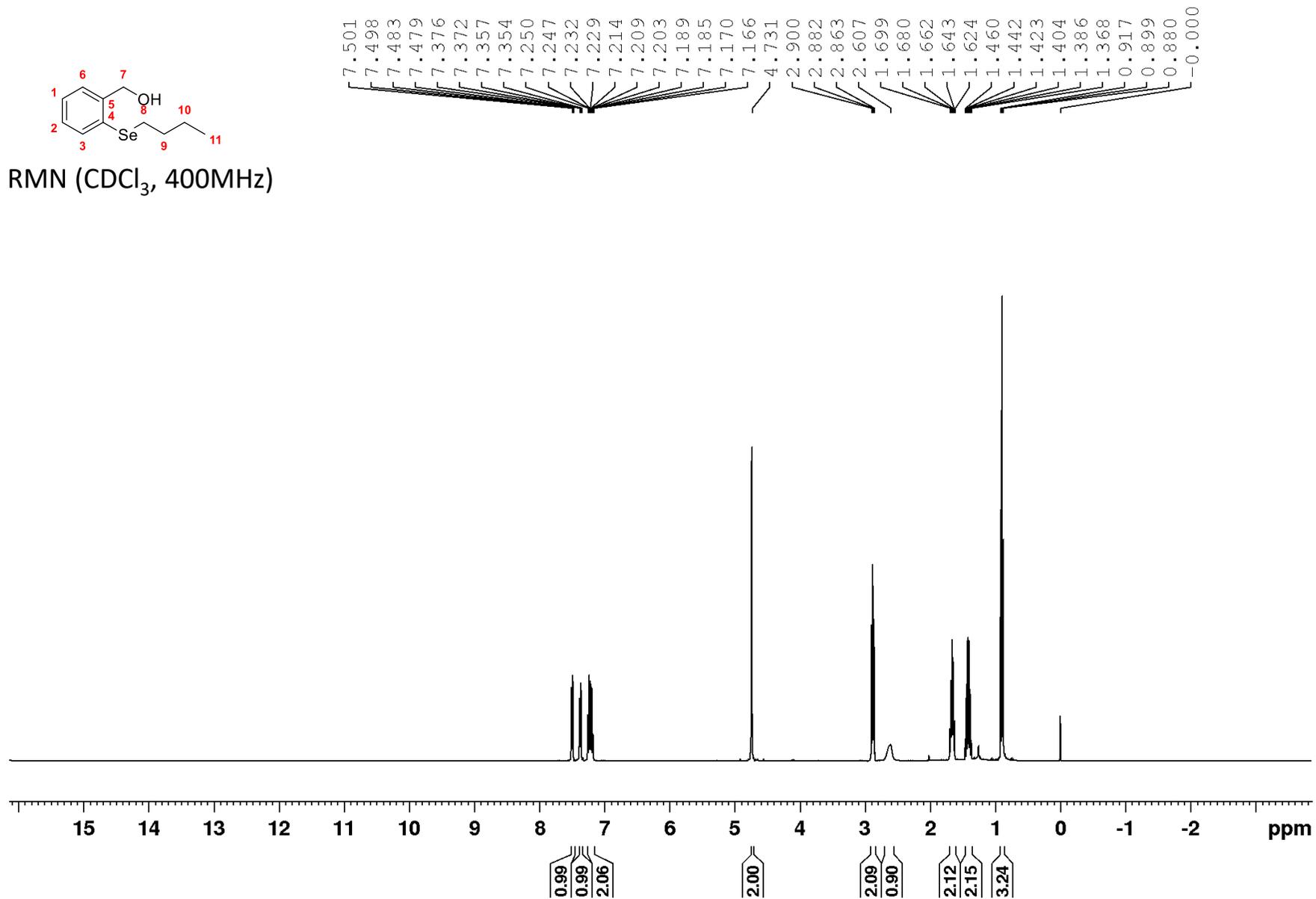


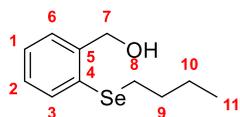
^{13}C RMN (DMSO, 100MHz)



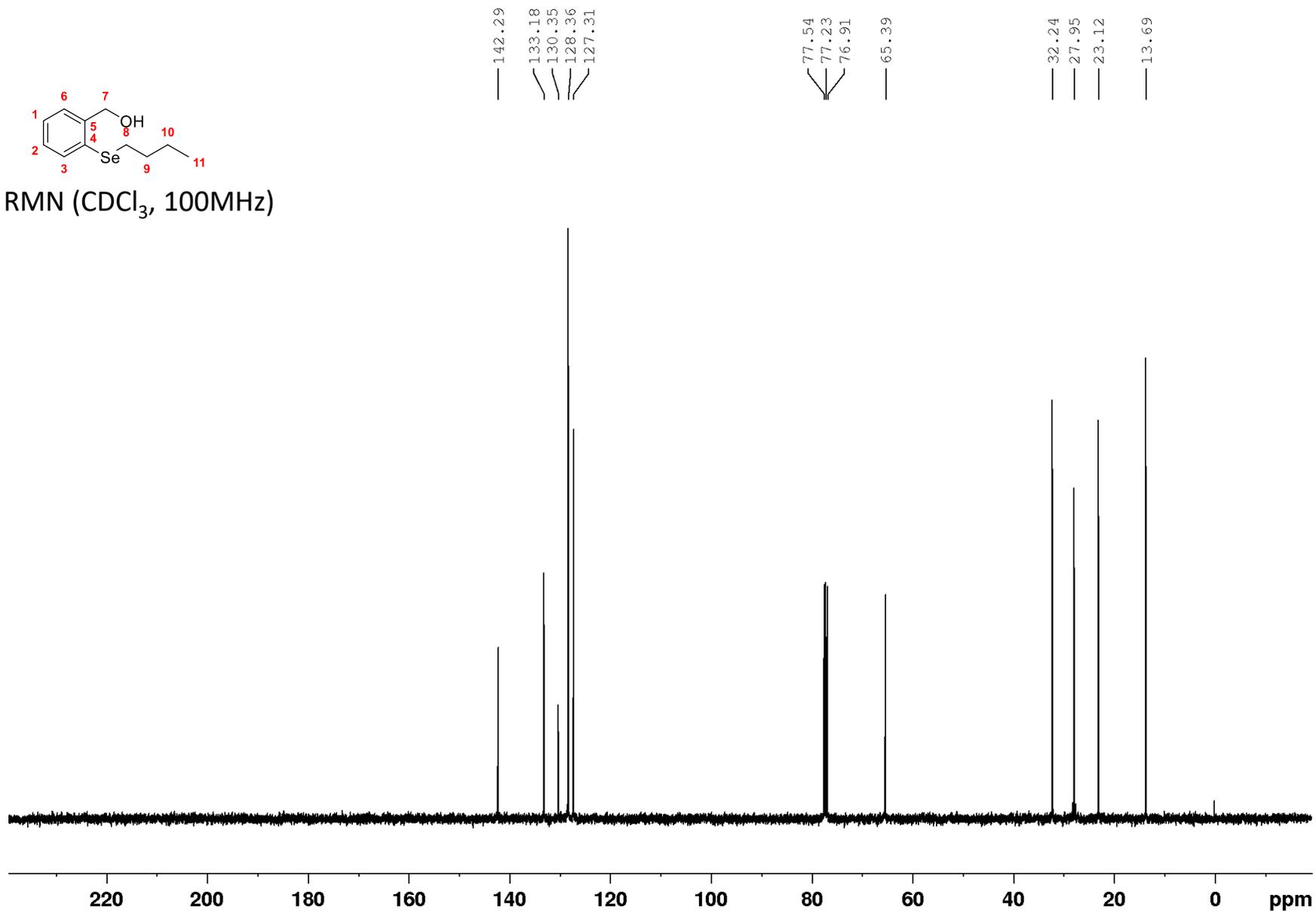


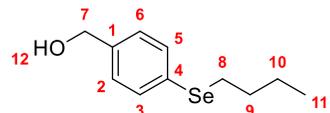
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)



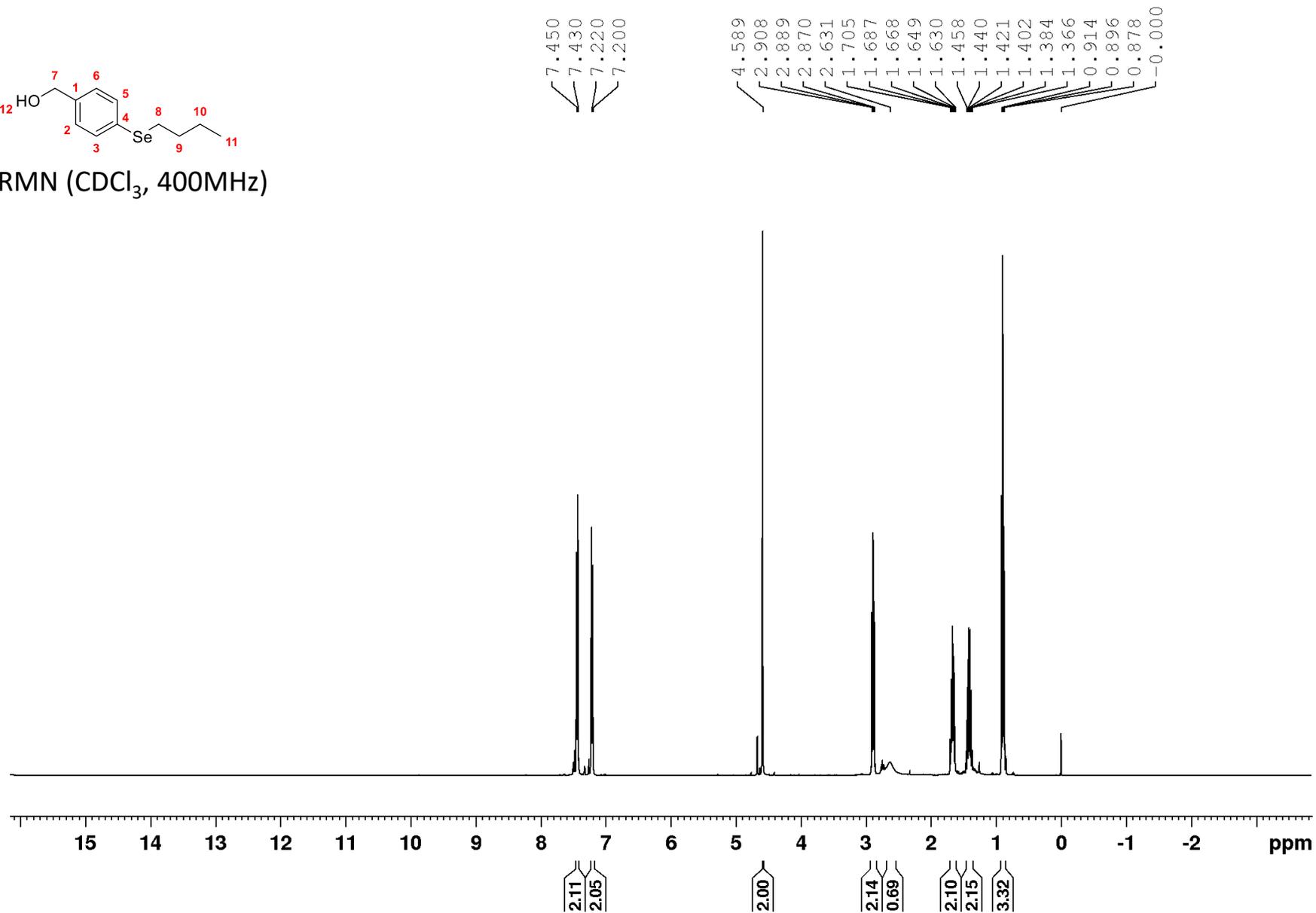


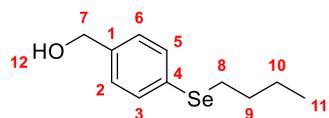
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)



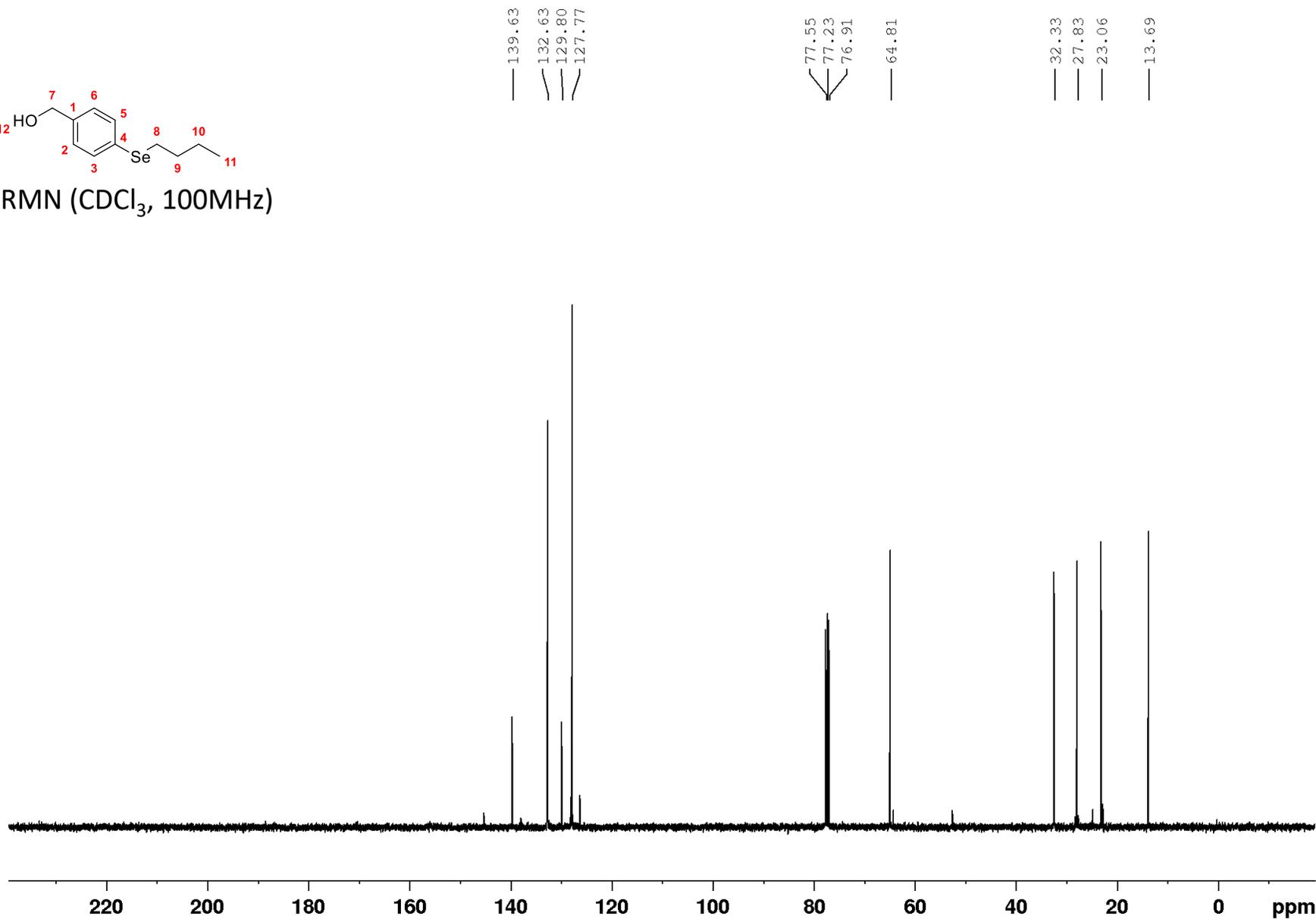


¹H RMN (CDCl₃, 400MHz)



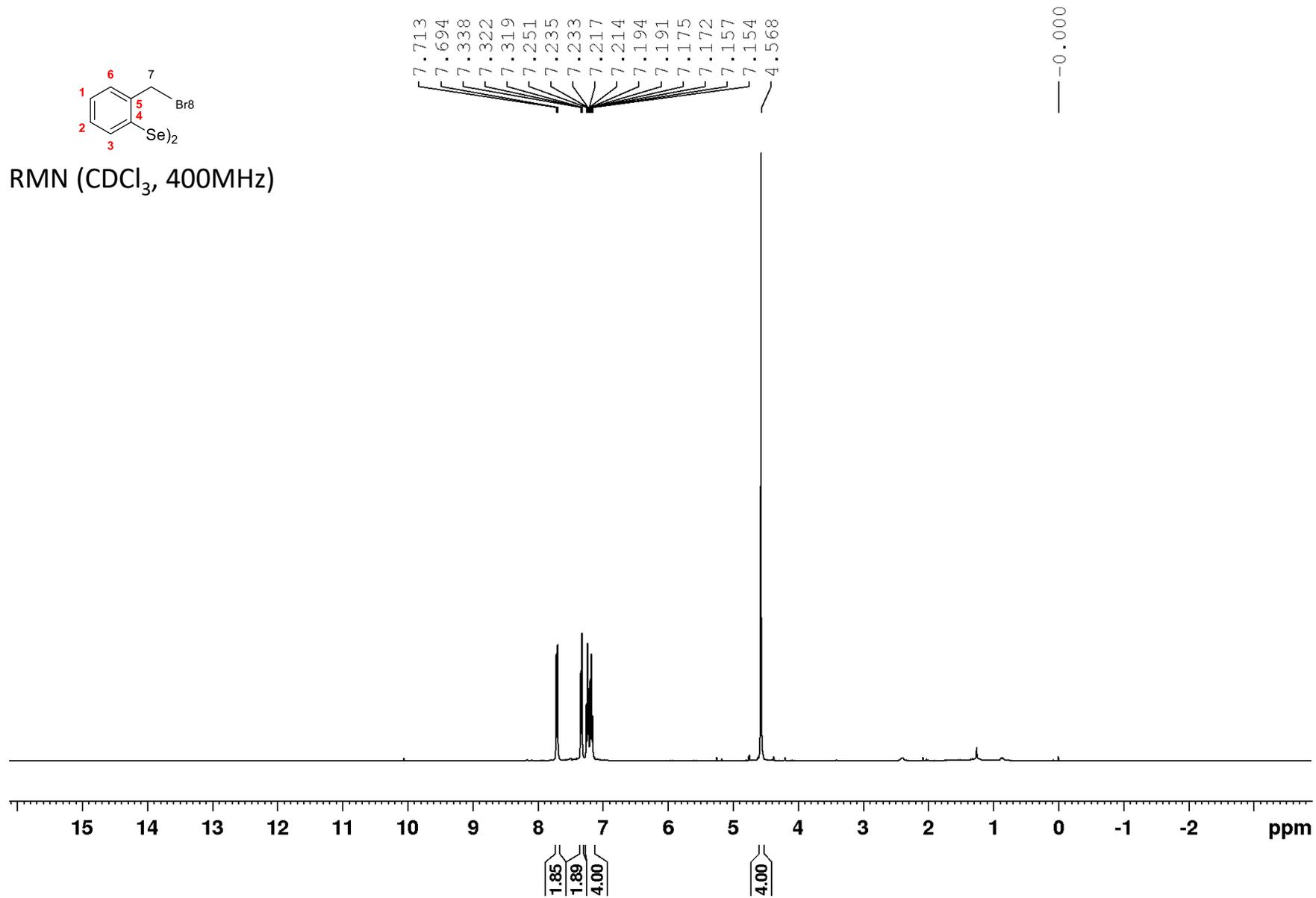


^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)



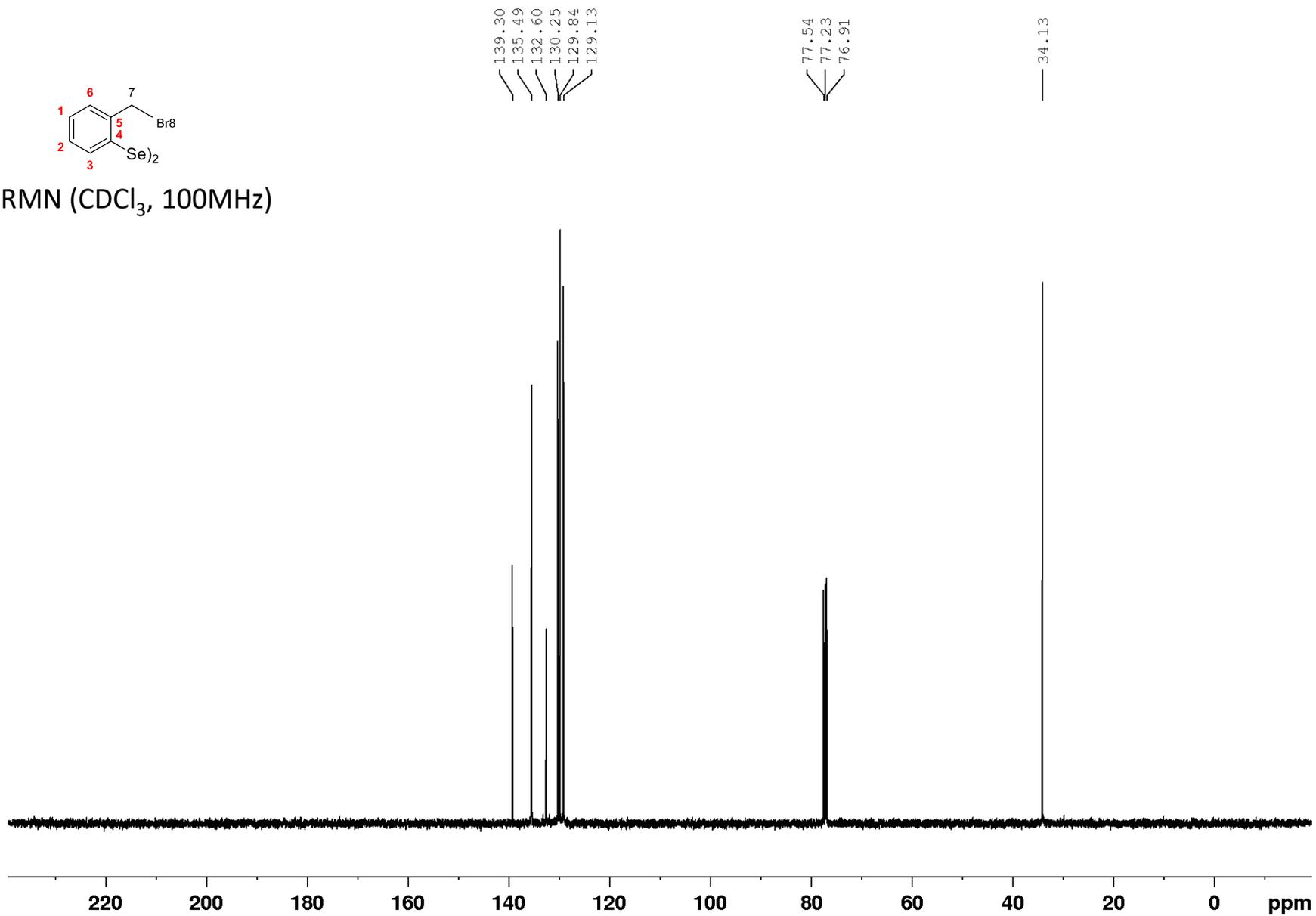


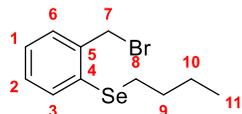
¹H RMN (CDCl₃, 400MHz)



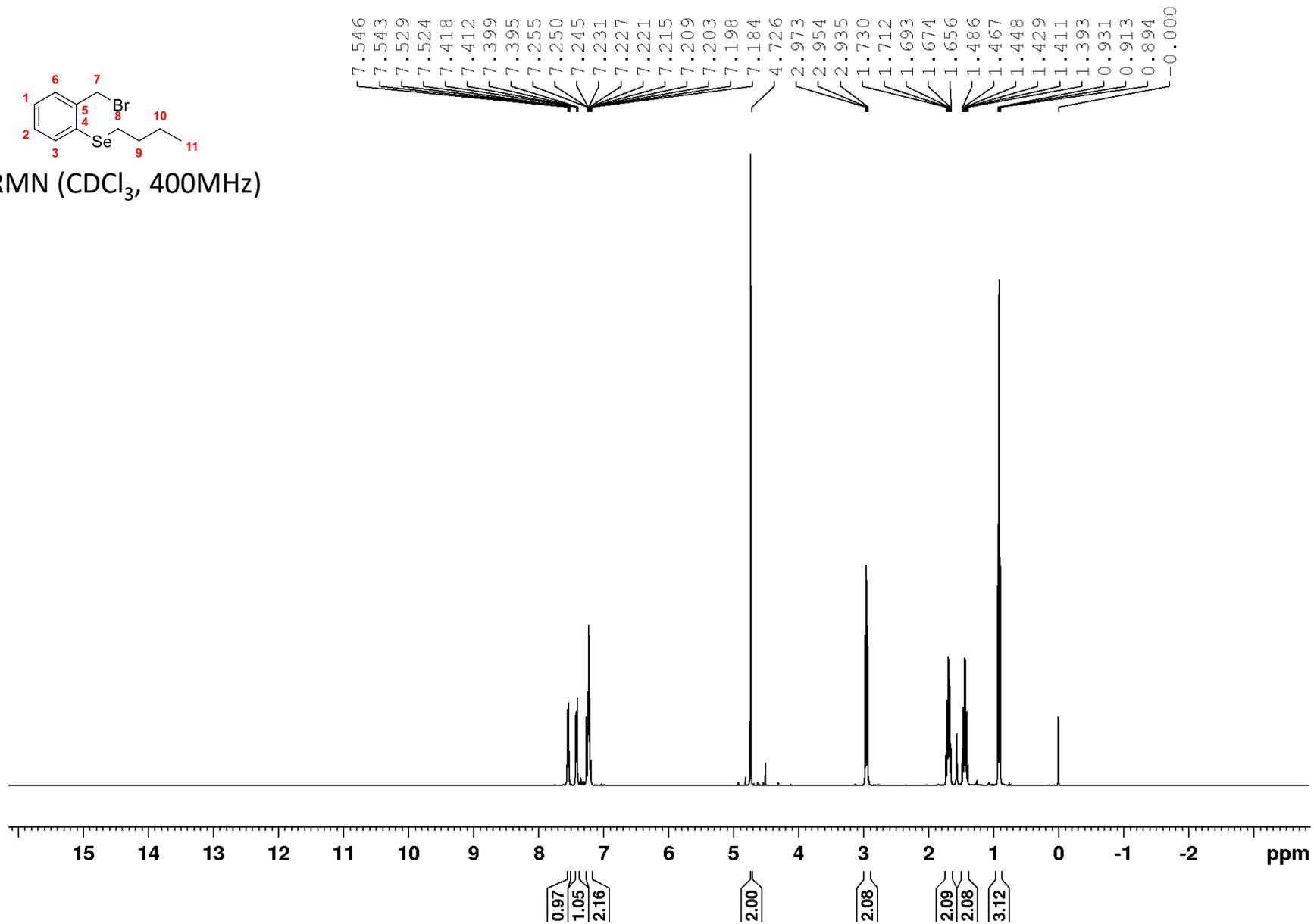


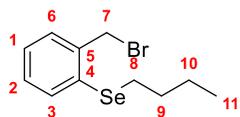
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)



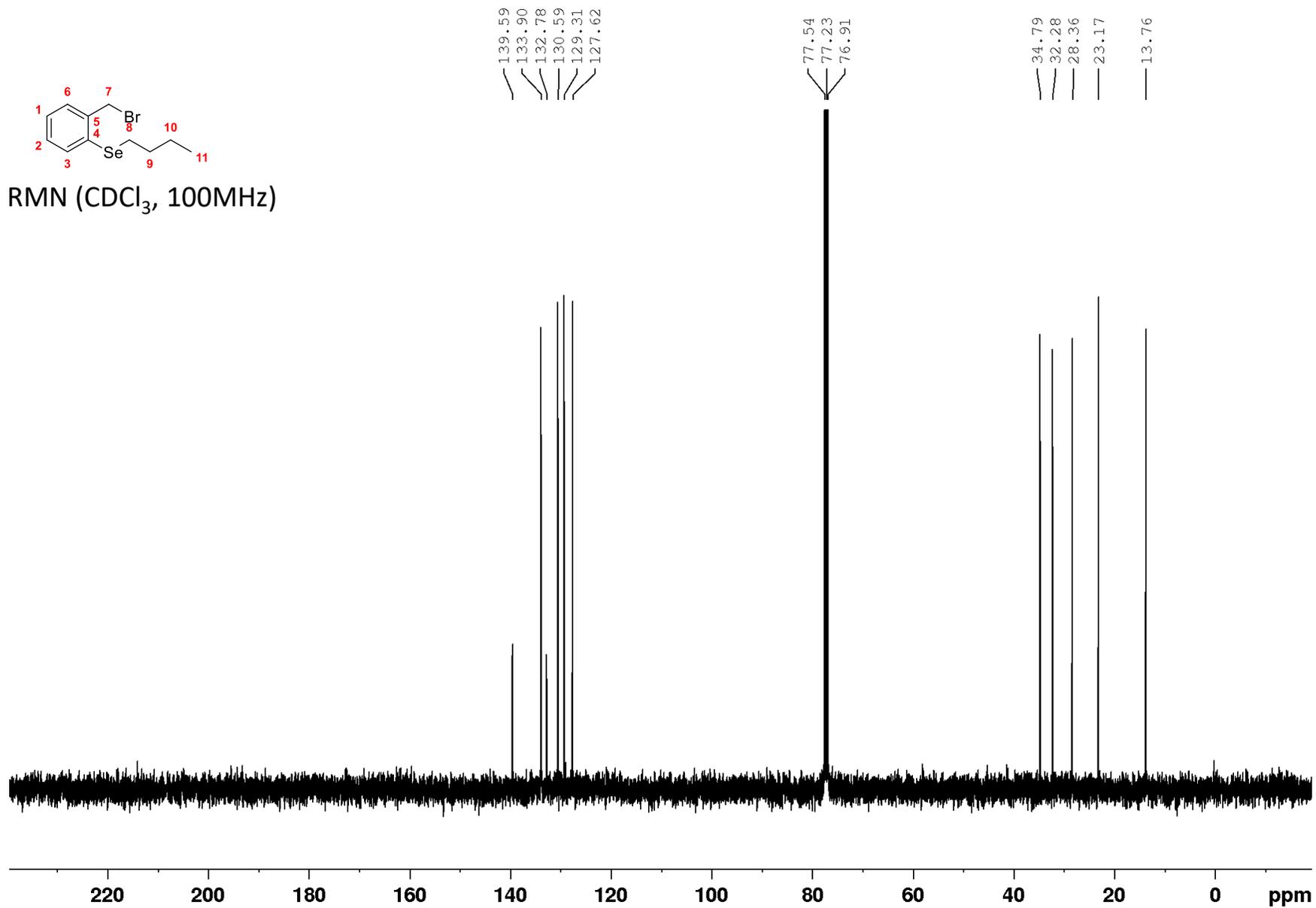


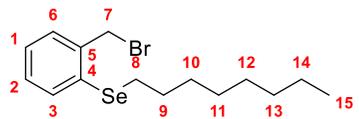
¹H RMN (CDCl₃, 400MHz)



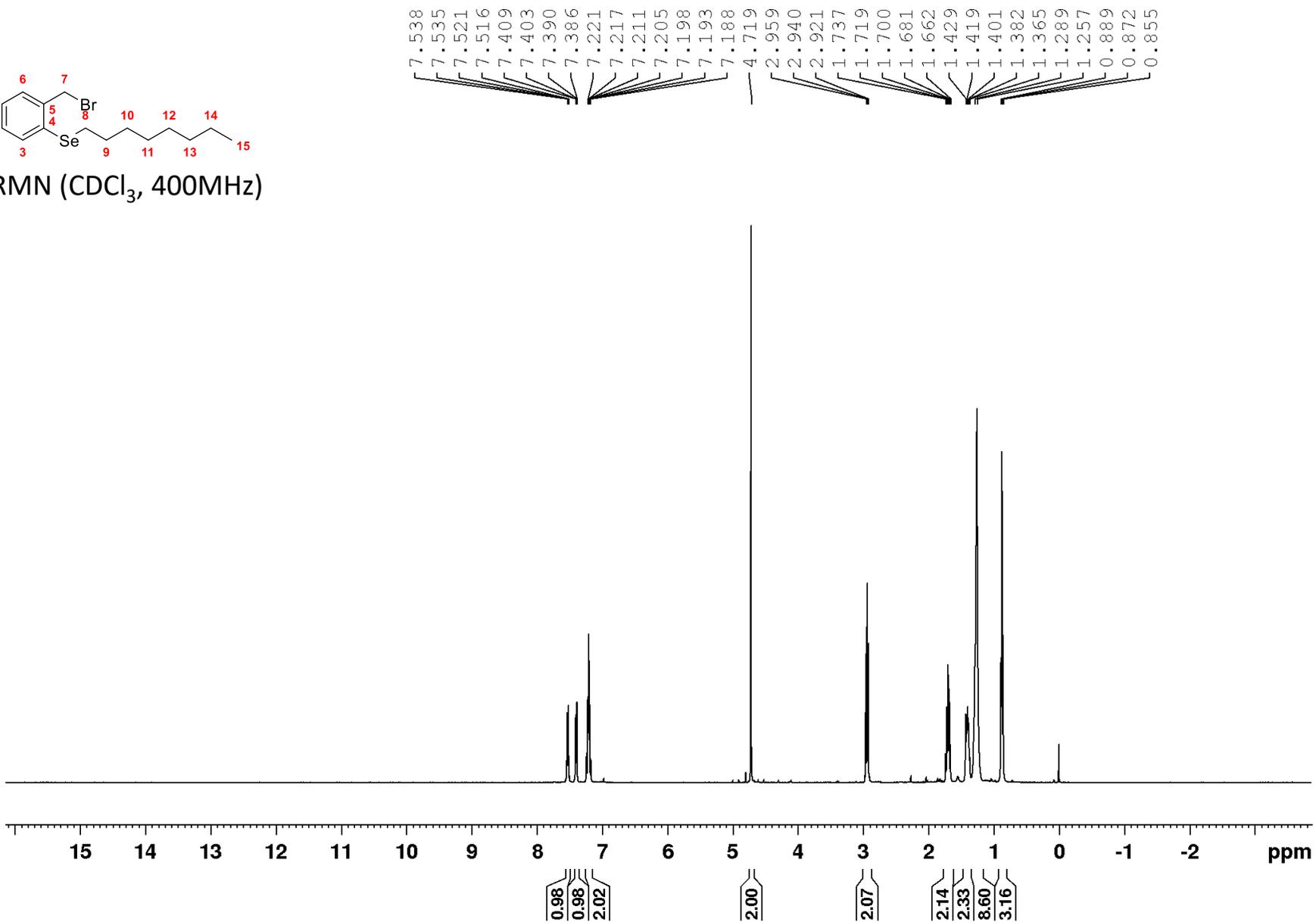


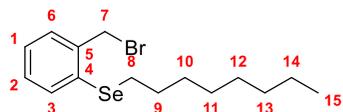
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)



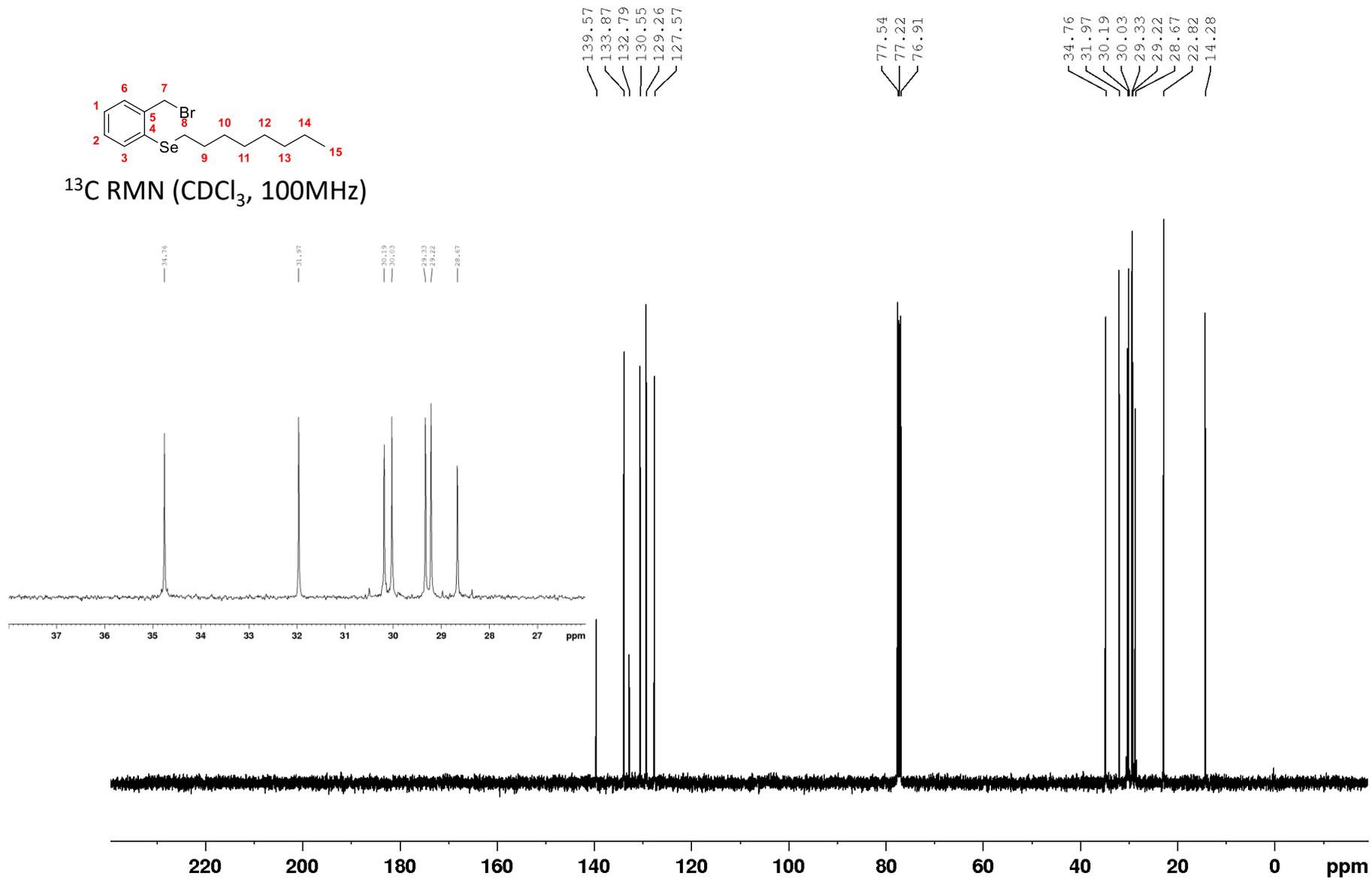


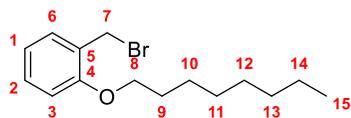
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)



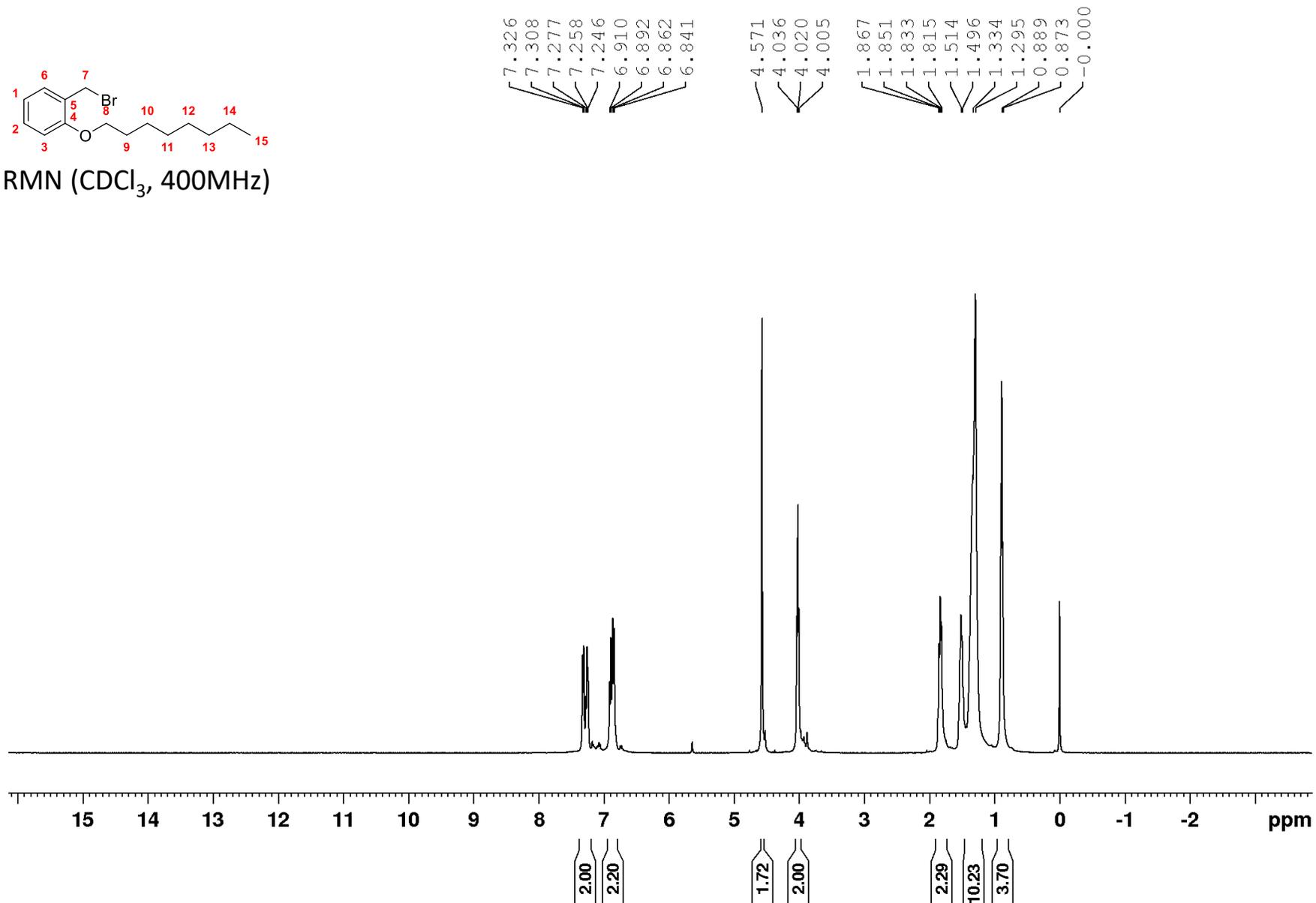


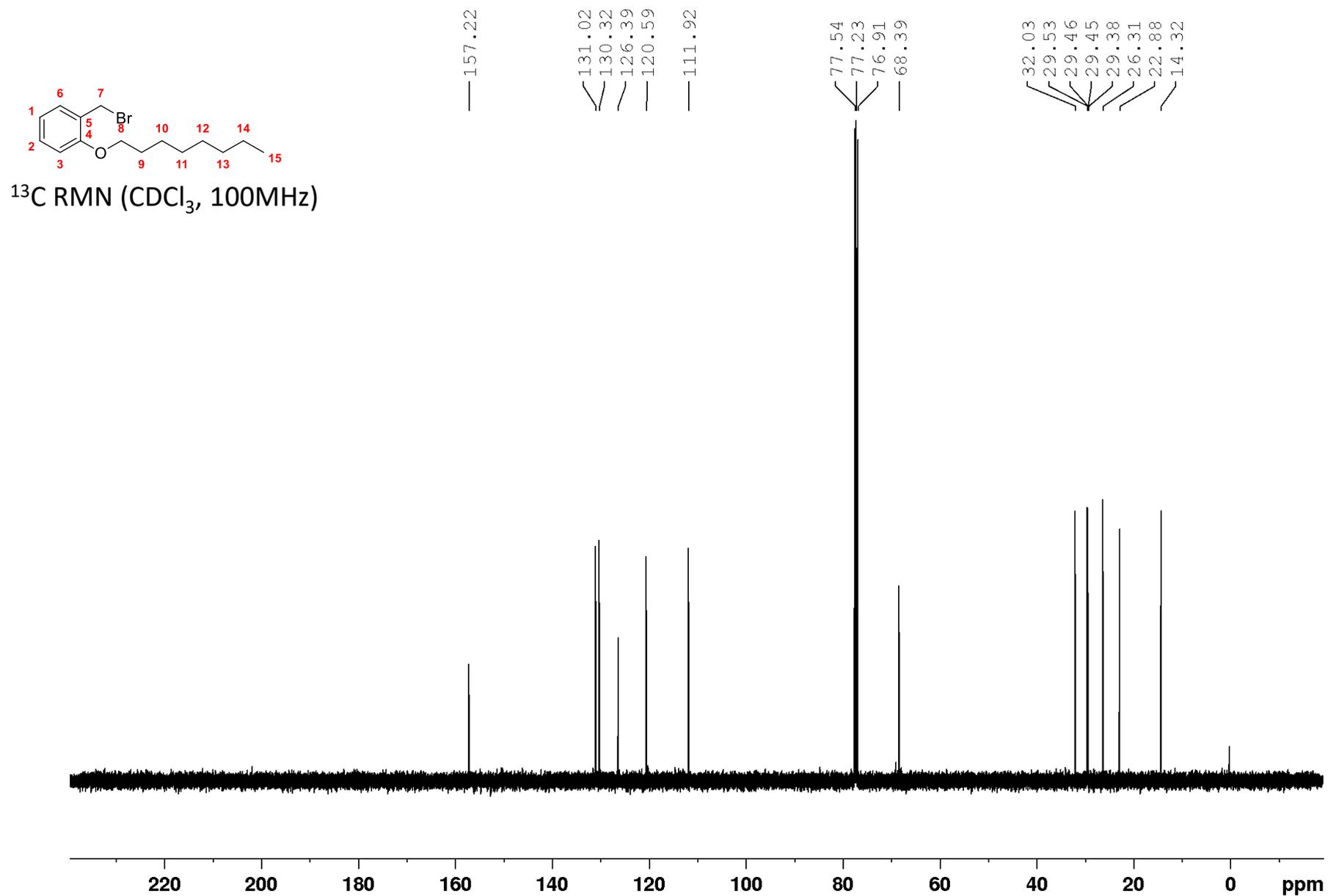
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

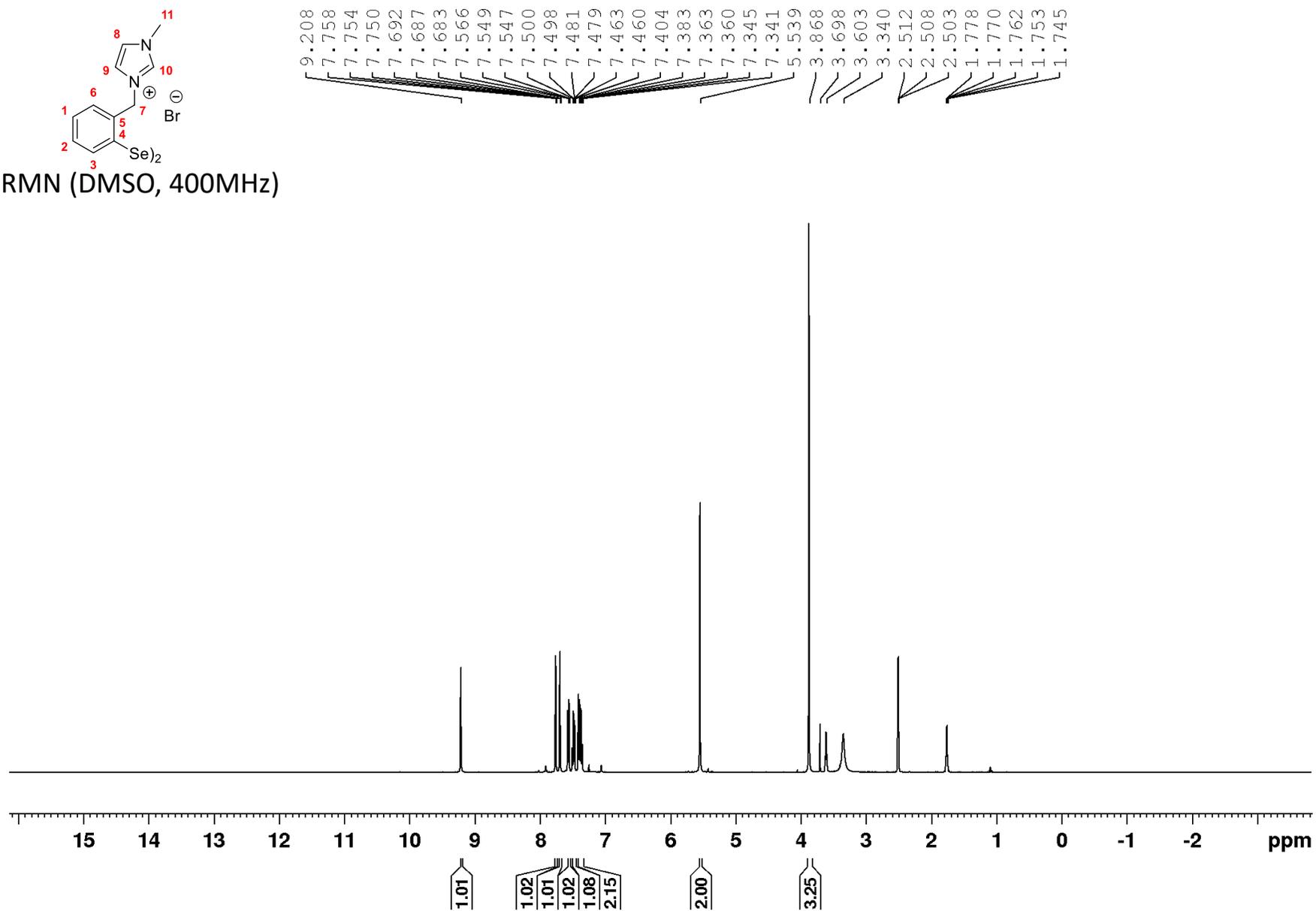
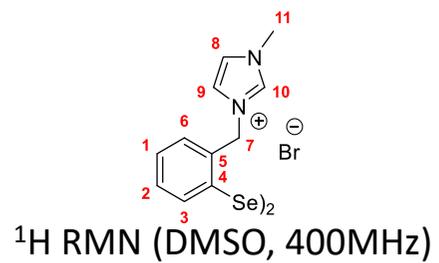


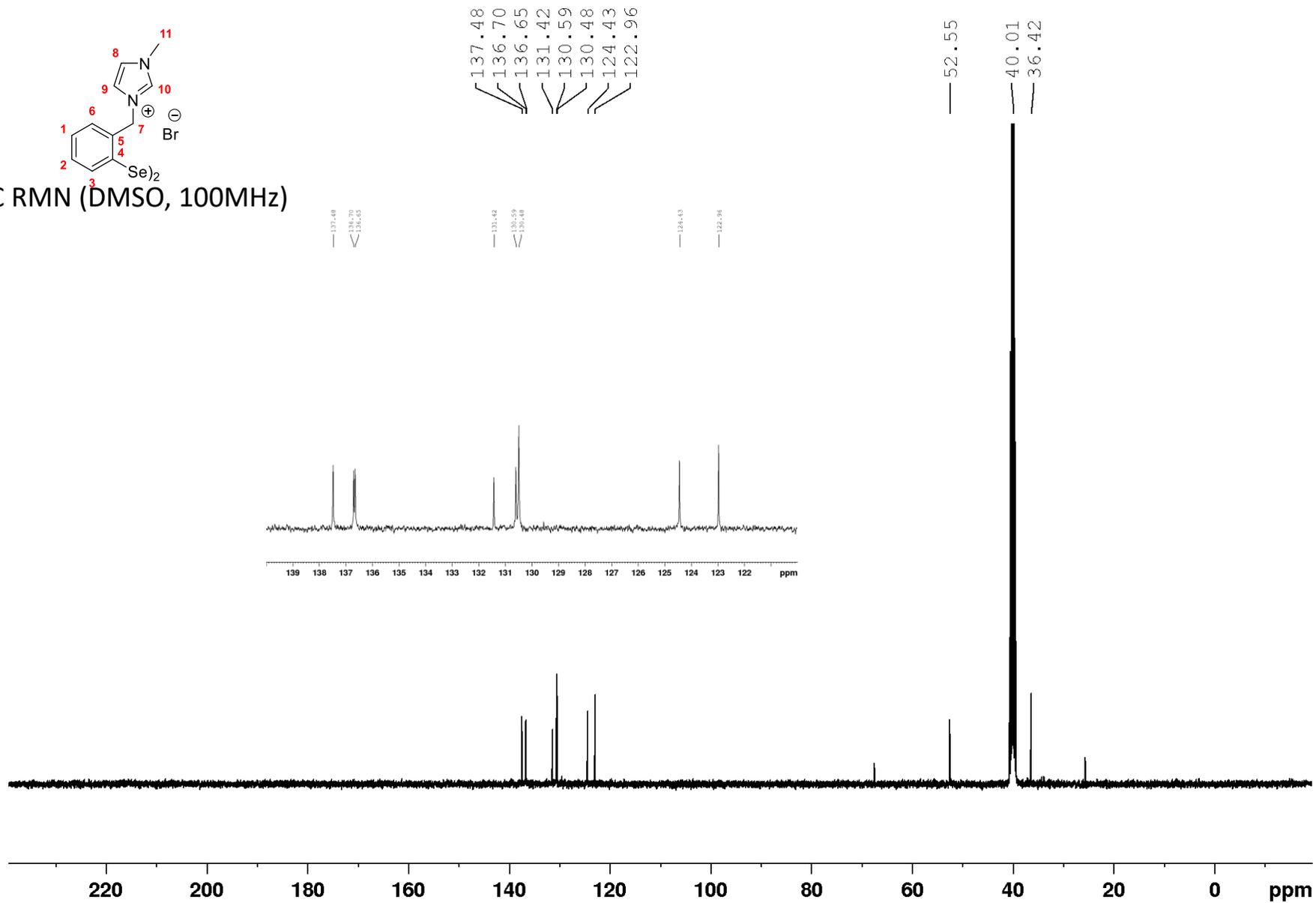
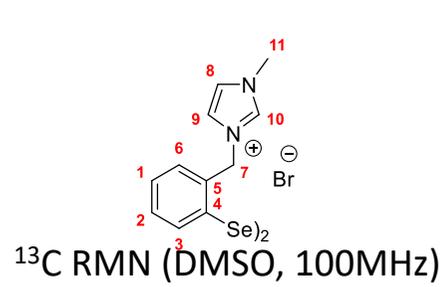


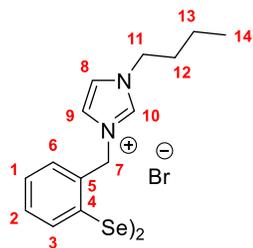
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)



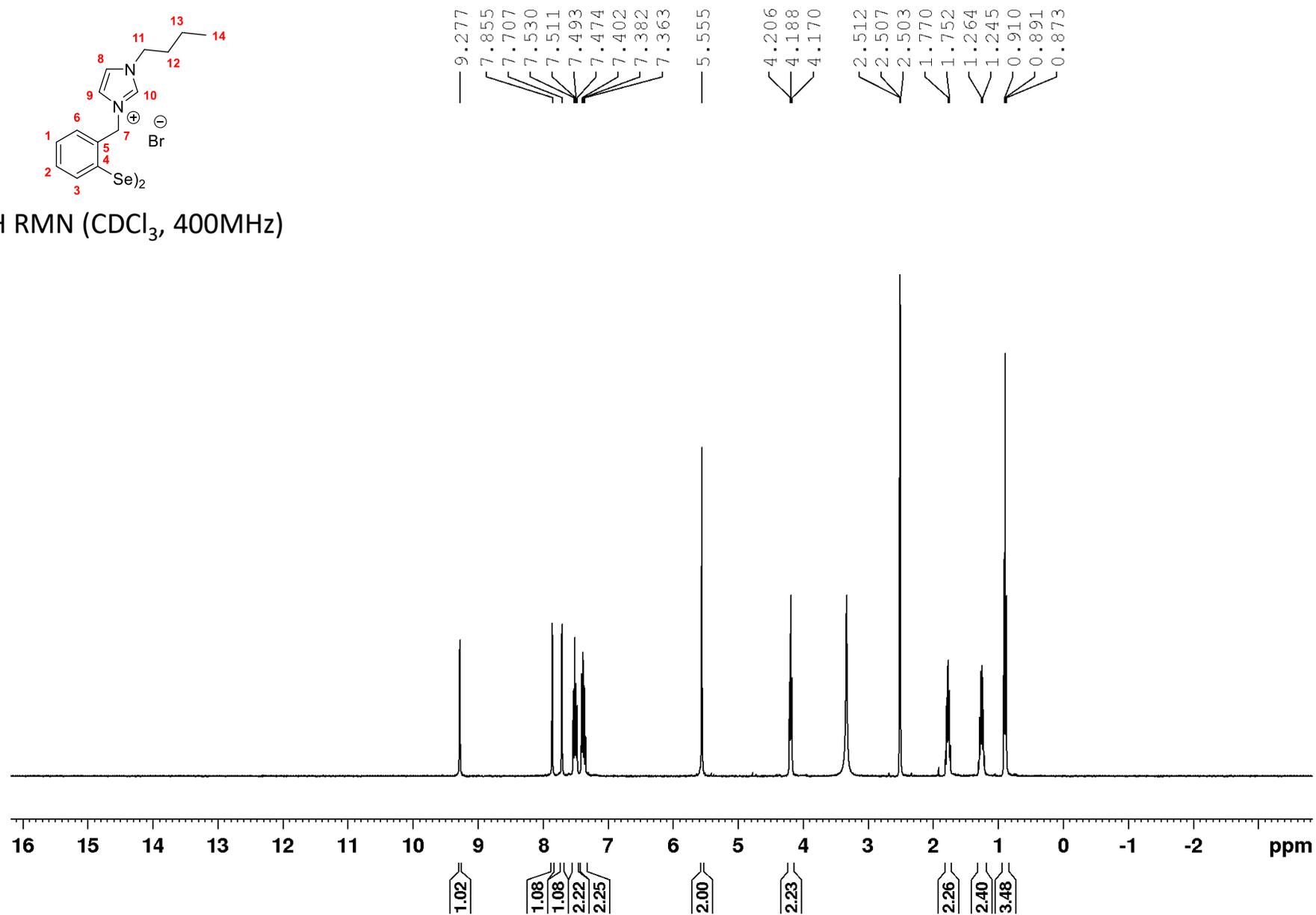


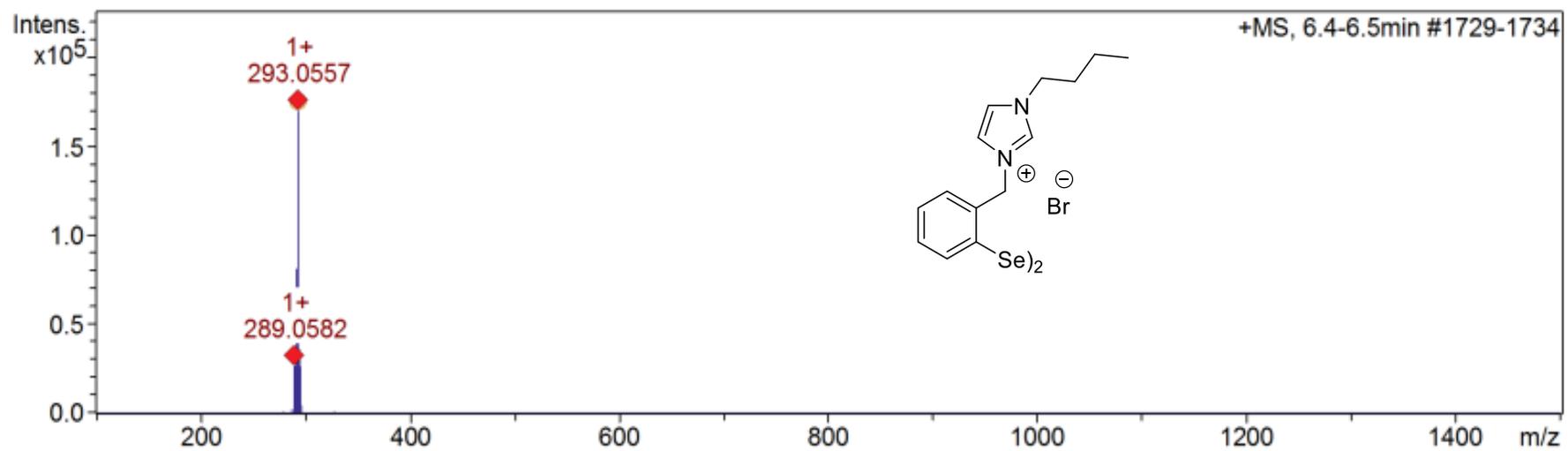


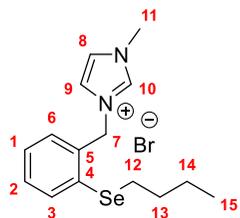




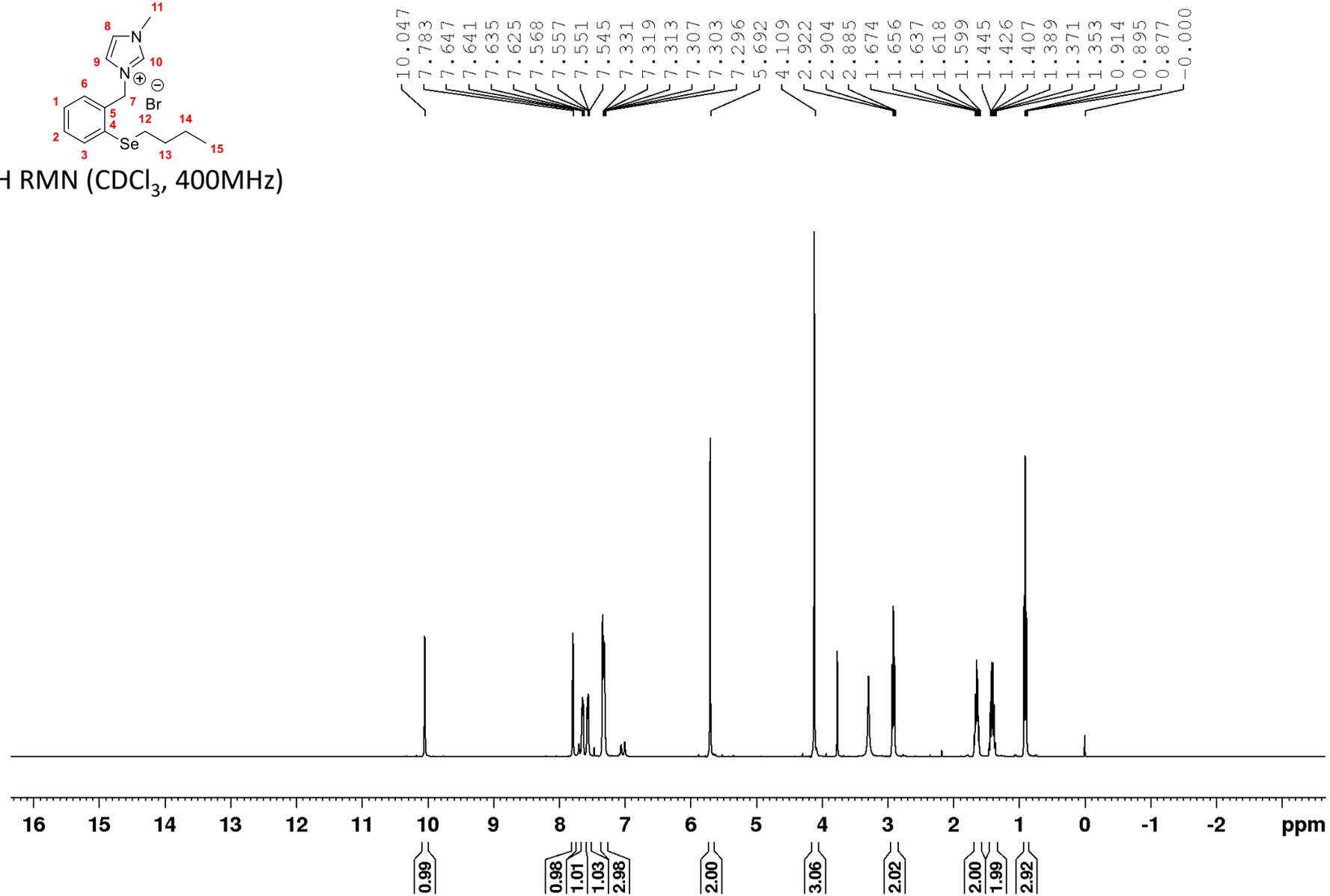
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)

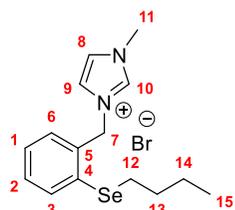






^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)





^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

136.76
134.25
133.60
131.83
130.78
130.01
127.94
123.76
121.46

77.55
77.23
76.91

52.82

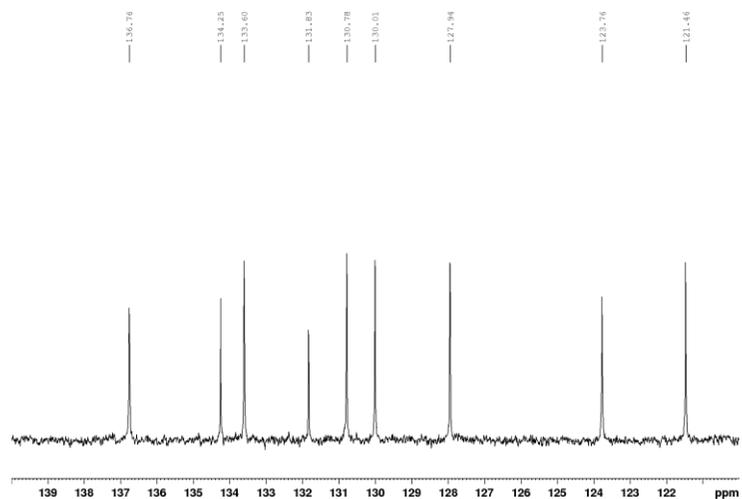
36.62

31.62

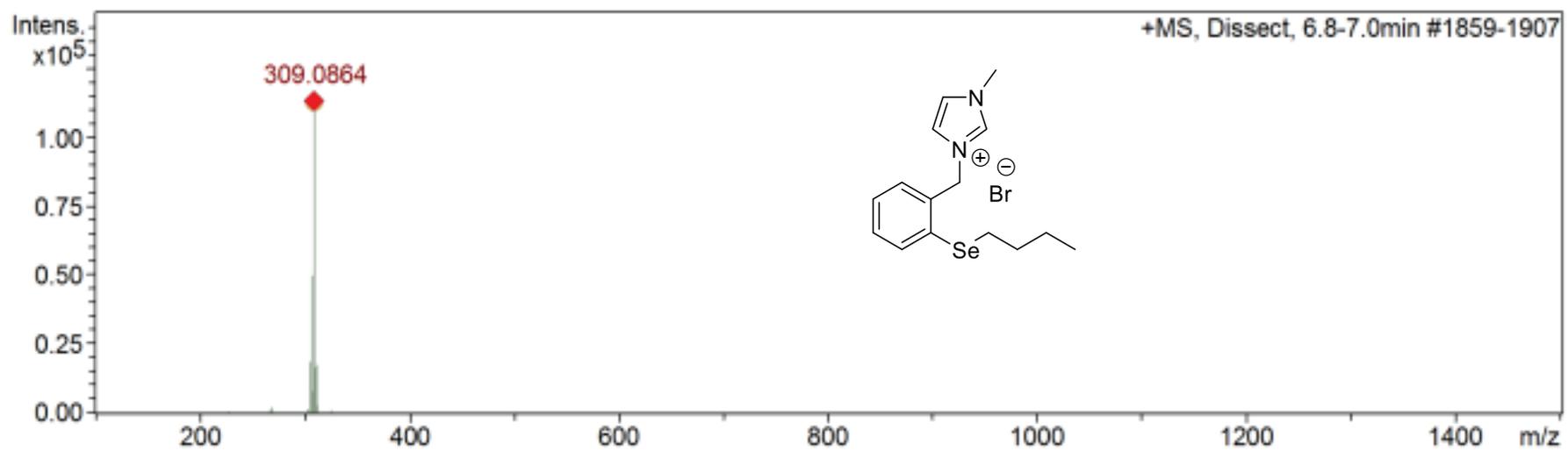
28.62

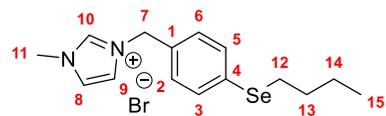
22.56

13.24

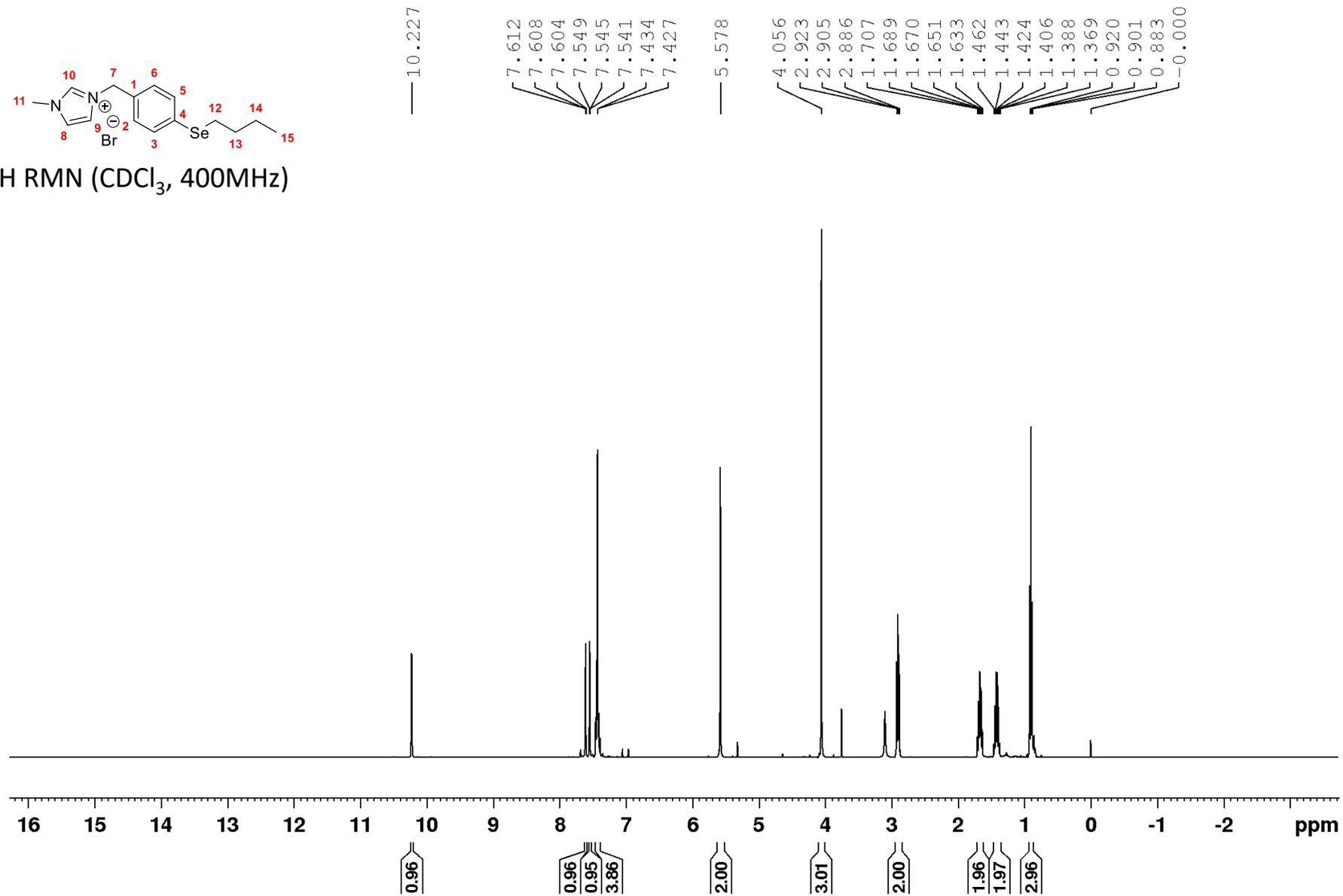


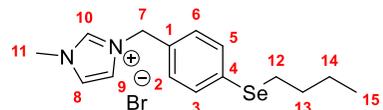
220 200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0 ppm



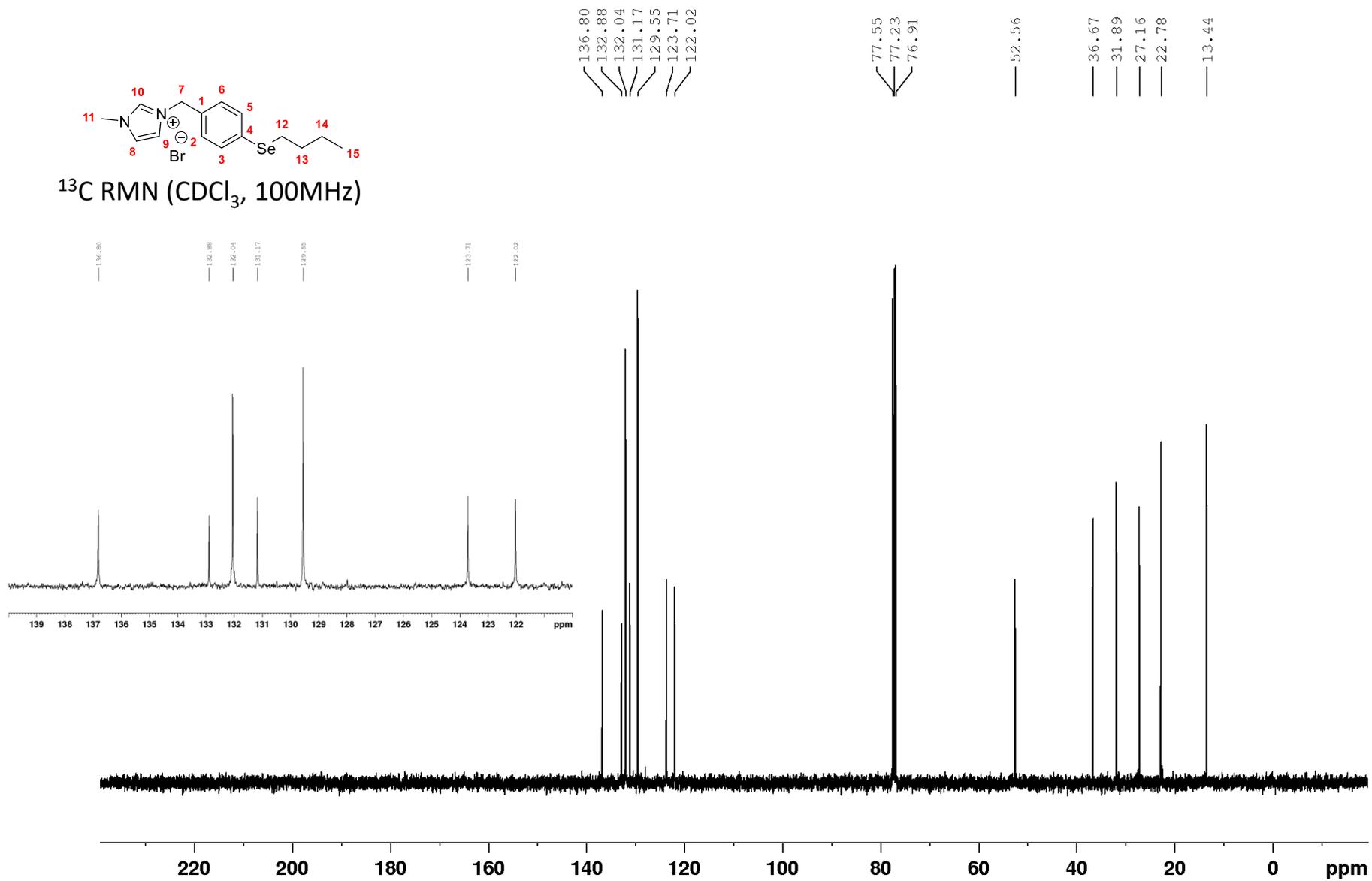


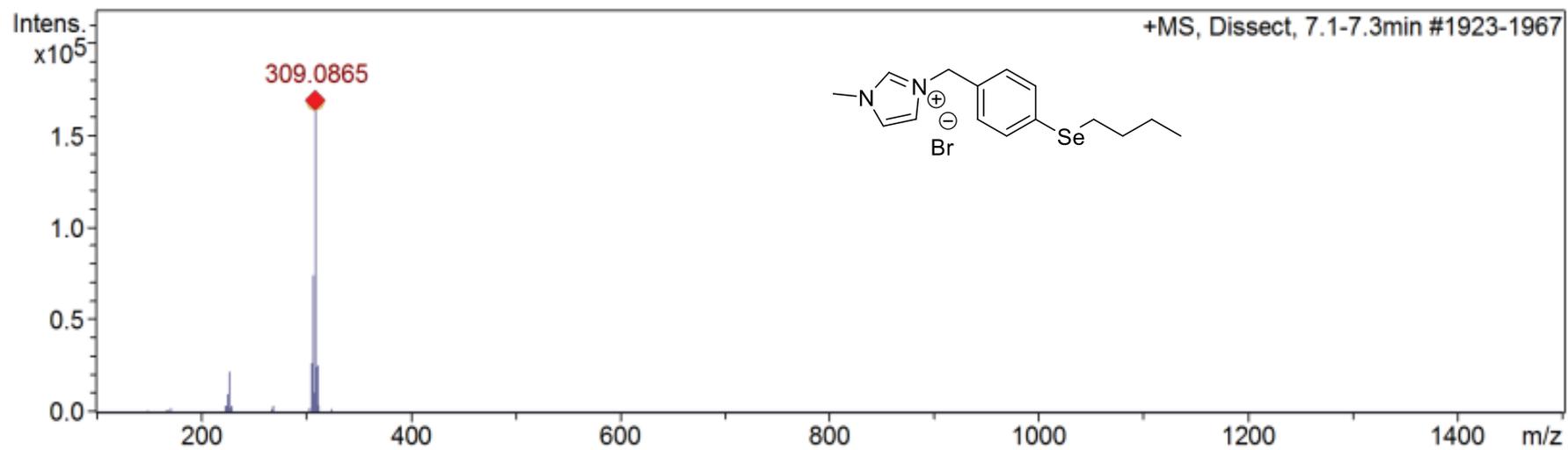
^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)

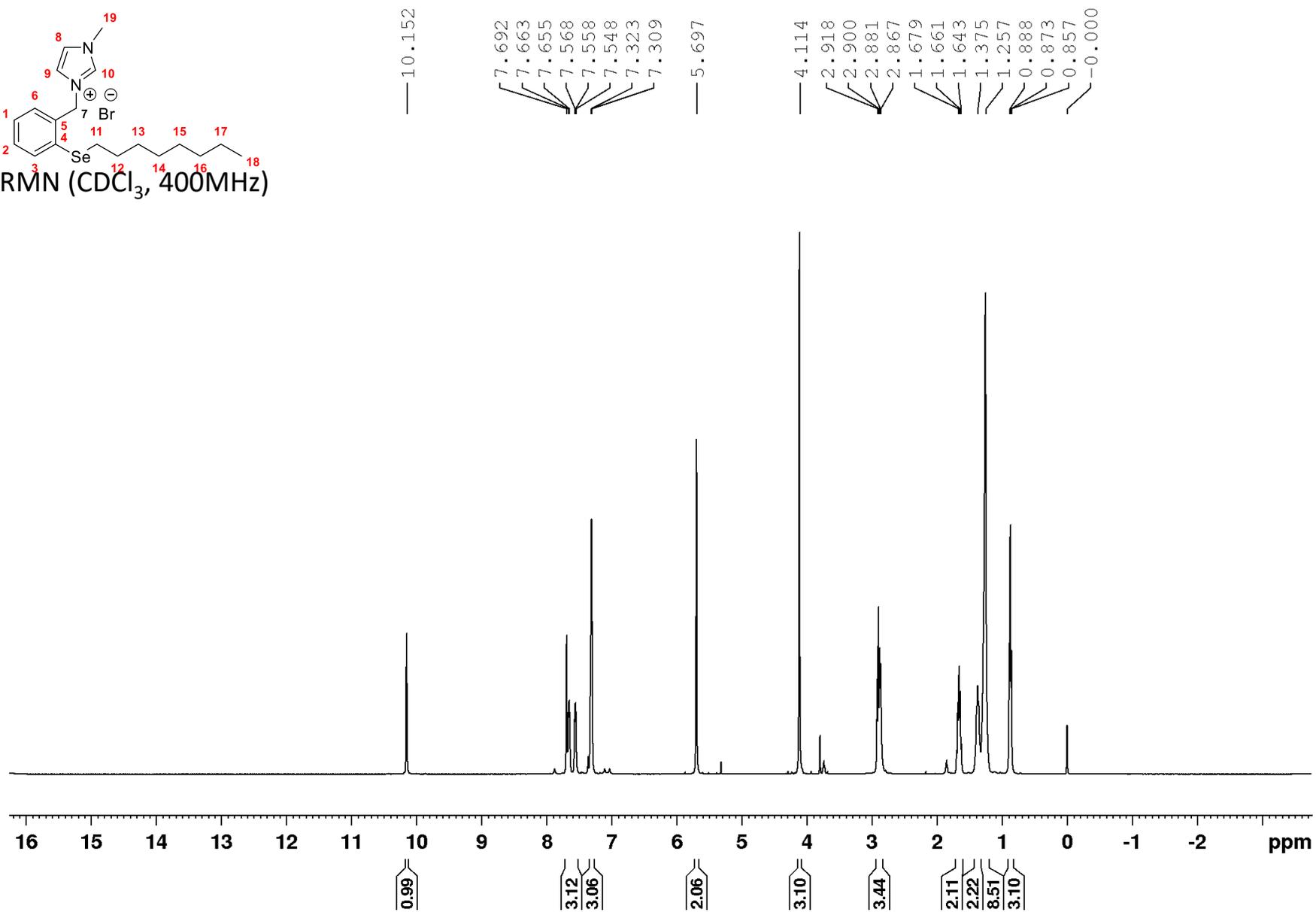
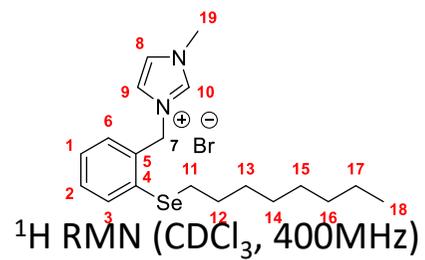


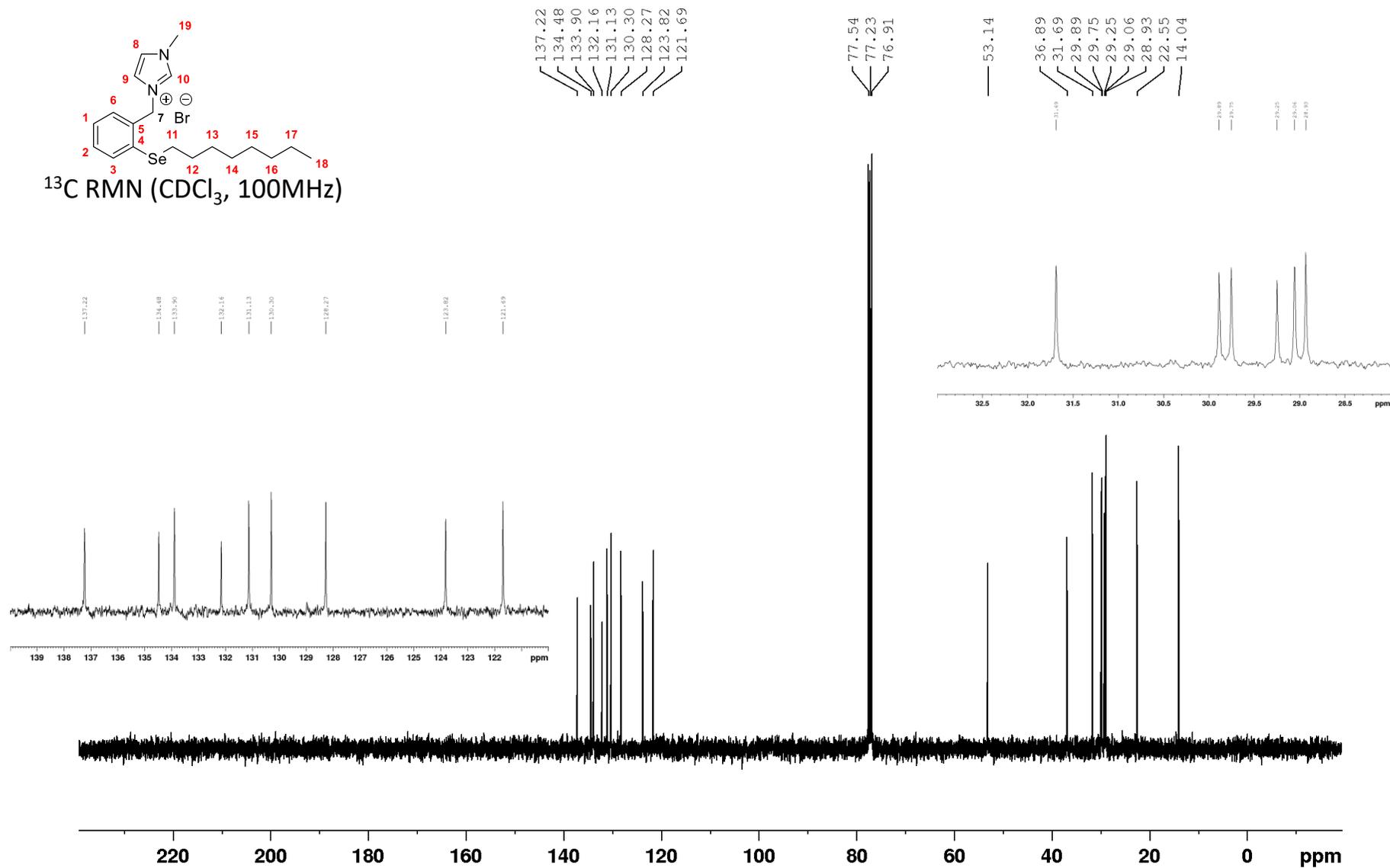


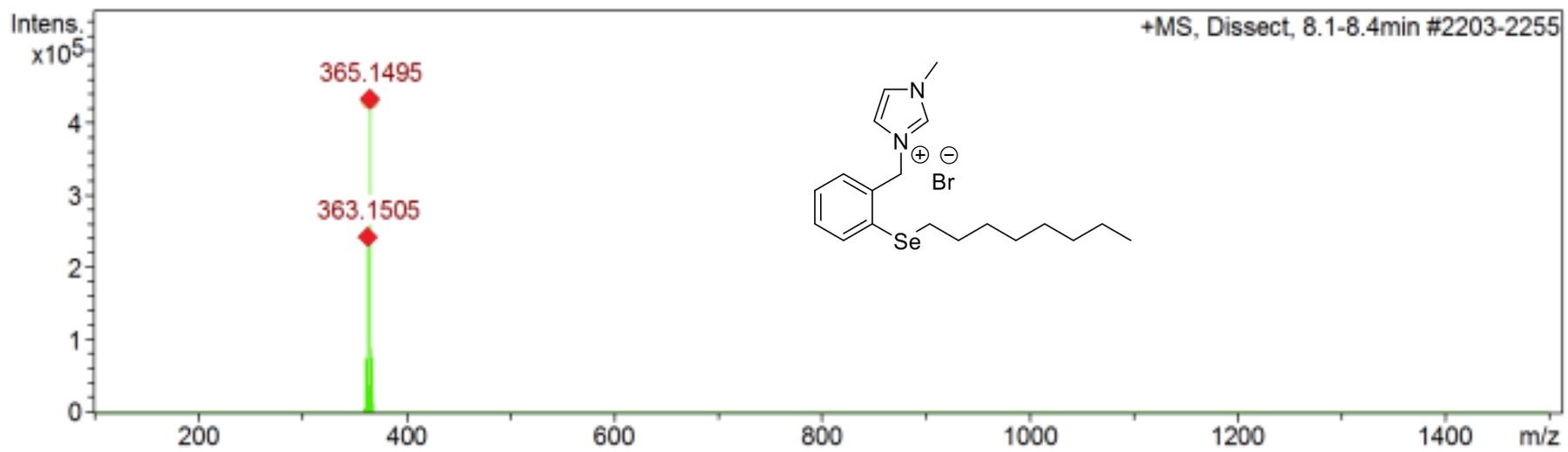
^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz)

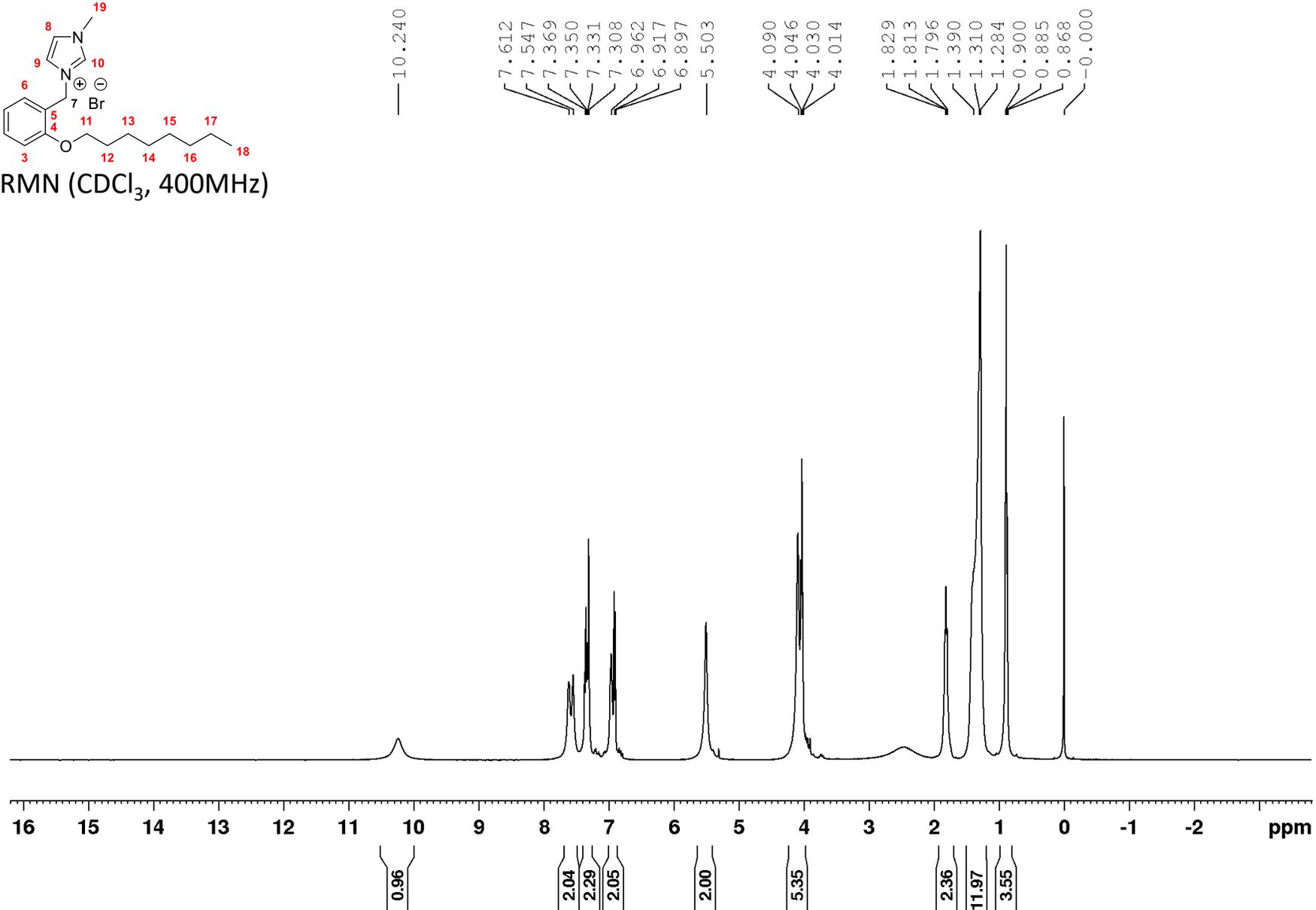
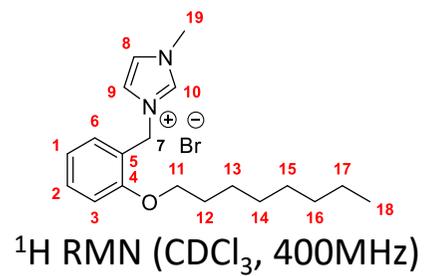


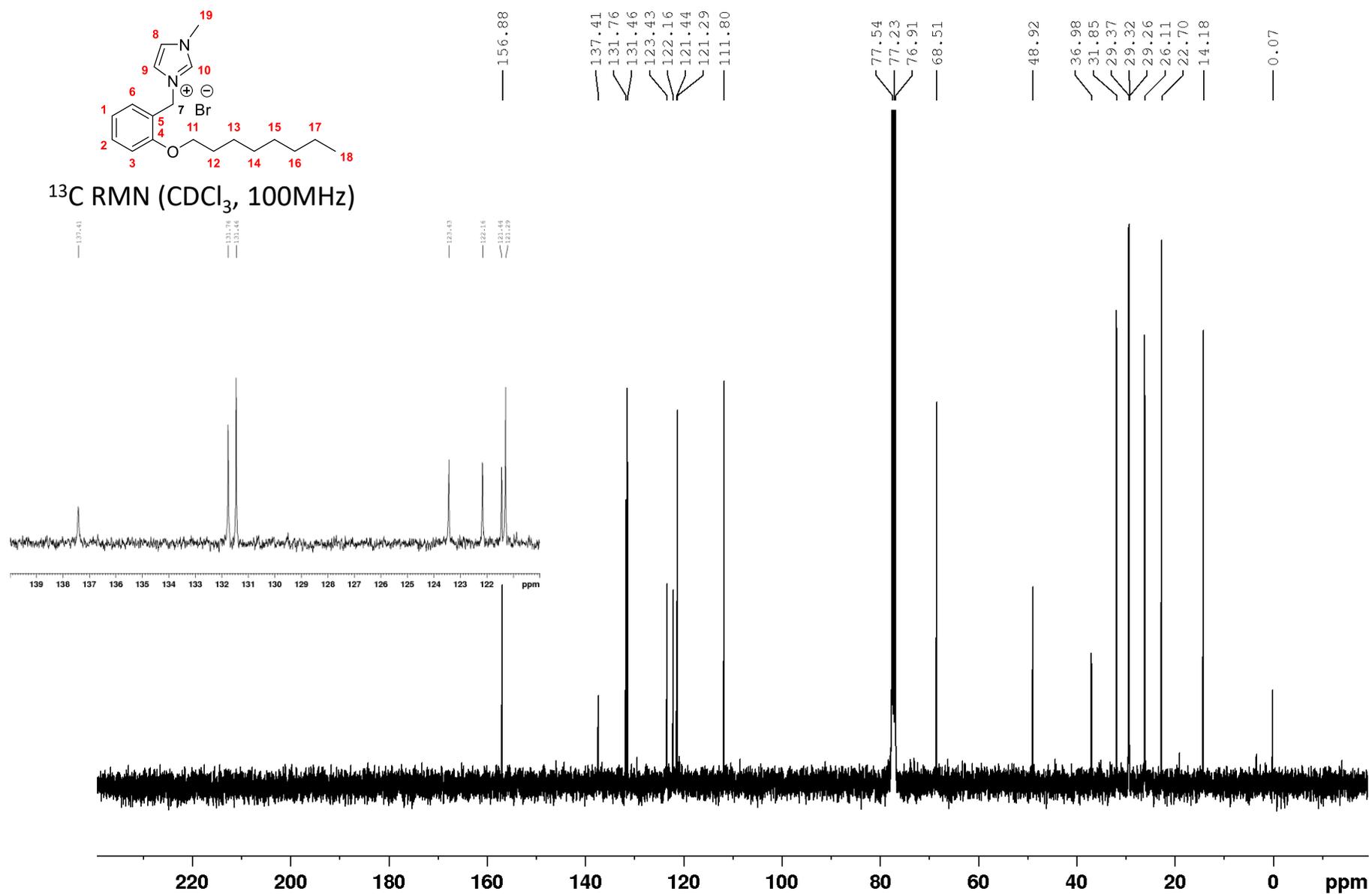


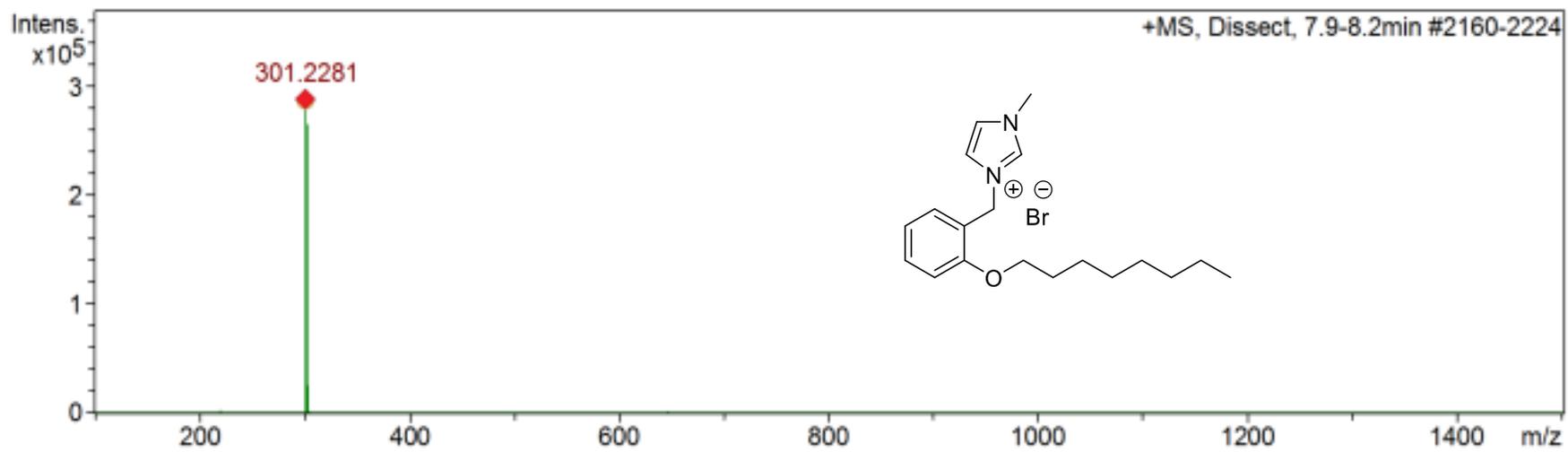


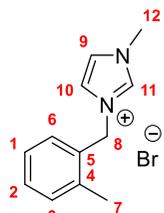












^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz)

