UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

GIZELE CELANTE

**Controle da regiosseletividade de abertura de 2,3-epóxi-
éster empregando selenolatos metálicos visando a
obtenção de seleno- α -hidroxi-éster**

Versão corrigida

São Paulo – SP
12 de Março de 2017

Gizele Celante

Controle da regiosseletividade de abertura de 2,3-epóxi-éster empregando selenolatos metálicos visando a obtenção de seleno- α -hidroxi-éster

Dissertação apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências (Química).

Orientador: Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos

São Paulo

2017

AGRADECIMENTOS

À Universidade de São Paulo e ao Instituto de Química IQ-USP.

Agradeço ao Prof. Alcindo, pela orientação e oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa, um profissional que está sempre de portas abertas para receber as dúvidas e inseguranças que surgem no decorrer do caminho. Obrigada pela liberdade de trabalho, que me incentivou a autoconfiança e essencialmente o crescimento profissional. Gratidão a sua enorme empatia, esforçando-se ao máximo para que o término desse trabalho pudesse ocorrer nesse período. Grata também, por sua confiança em aceitar o papel de orientador nos anos de pesquisa que ainda estão por vir.

Obrigada aos membros do grupo LOCSin, que foram indispensáveis com suas opiniões e conhecimentos concedidos. Agradeço a todos que nele tive a oportunidade de conviver: Antônio Soares, Victor Cavalcante, Augusto Gonçalves, George Sakae, Marcos Pinatto, Yuniel Tejeda, Nayara, Herique, Cleverson Princival -que a qualquer momento está disposto a orientar- Aléx e, principalmente a Mônica Zaninni pelas correções de relatório, amizade e, por ter animado os dias de bancada com seu humor sempre infalível. “Falando” em bom humor, não tem como não agradecer ao mestre no assunto, Sr. “ML”, ele, que mais do que fazer as análises imediatas, assumiu o papel de irmão nesta caminhada. Agradeço também a “grande” Dona Rosa, por todo seu trabalho e por manter o nosso vício de todos os dias, o tão esperado café.

Ao Professor Ataulpa A. C. Braga e a amiga doutoranda Veronica M. do Nascimento, agradeço pela colaboração nos cálculos teóricos que, em muito, enriqueceram os dados experimentais. À professora Iolanda M. Cuccovia por disponibilizar equipamentos para pesquisa.

Agradeço aos membros da banca da qualificação e da defesa, pela disponibilidade e contribuições no trabalho.

Obrigada mãe Elenir por acreditar em mim quando eu perdia a esperança, ao meu pai Geraldo e irmãos: Geovane, Djeimes, Duda, Mateus, Maria, enfim a todos da família que me apoiaram. Agradeço especialmente a mana Jaqueline, que em todos os momentos foi o bom exemplo que me inspirou, estudiosa e dedicada.

À Gustavo Magalhães por todas as horas compartilhadas, seja nos momentos bons ou de desespero, seu apoio e incentivo foram indispensáveis para esta conquista.

Obrigada Lais Sottile e a Ronaldo Amaral pela amizade e forte companheirismo nos experimentos até tarde da noite no IQ-USP. Agradeço a Lais pela total atenção e zelo prestados nos meus momentos de ansiedade pré-qualificação e defesa.

Aos amigos que se fizeram presente até aqui e, todos os que pude conviver na “Família dos Pássaros”. Vocês possibilitaram a descontração e carinho familiar pelo aconchego e amizade de cada um. Muito obrigado, Esdras, Marília, Hadassa, Thiaguinho, Marcel Blank, Fernanda, Pedro, Victoria, Erivelton, Luciana, Edidano, Leo, Marcel Mariano, Thiago Carioca, Sergião, Arnaud. E também, à “Neli” por me propiciar a possibilidade de construir esses sentimentos em sua república. Um obrigada especial a Jocasta e Jaciara que, como ótimas amigas me alocaram em São Paulo.

À Fernanda Pauli, que mesmo distante, dividimos as dificuldades e realizações encontradas na vida.

À todos os Funcionários de graduação e pós-graduação pelos serviços prestados, em destaque aos do almoxarifado e a bibliotecária Marlene pela dedicação, muito obrigada.

Às agências de fomento, CNPq, FAPESP e Capes, pelo suporte financeiro, em especial a CNPq pela bolsa concedida.

Agradeço à “força” que encontro, onde não sei definir, mas é aquela que traz paz e me faz acreditar que a vida pode sim, ser doce!

Obrigada!

RESUMO

Celante, G. **Controle da regiosseletividade de abertura de 2,3-epóxi-éster empregando selenolatos metálicos visando a obtenção de seleno- α -hidroxi-éster**. 2017. 97p. Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

No presente trabalho foram realizados estudos de regiosseletividade das reações de abertura de 2,3-epoxipropanoato de etila (**1**) utilizando diferentes nucleófilos de selênio e algumas dessas reações foram desenvolvidas com a adição do ácido de Lewis trifluoreto de boro dietil éter ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). A abertura desse oxirano ao utilizar os nucleófilos MeSeMgCl e $\text{MeSeLi} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ocorreu seletivamente no Carbono C-3 formando o composto de interesse (3-metilseleno 2-hidroxipropanoato de etila), já ao utilizar MeSeLi (em ausência ácido de Lewis) a abertura procedeu-se seletivamente no carbono C-2 formando 2-metilseleno-3-hidroxipropanoato de etila. A reação com o nucleófilo ($\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$) levou à mistura desses regioisômeros.

O ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ em presença do selenolato levou a inversão de regiosseletividade da reação de abertura do epóxido **1** e a razão estequiométrica de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ adicionada ao meio reacional correspondeu, proporcionalmente, a porcentagem de obtenção do produto de abertura em C-3 (Tabela 1). Os resultados obtidos sugeriram que $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ altera a nucleofilicidade do selenolato (RMN de ^{77}Se) a partir de uma interação selênio-boro. A formação da ligação Se-B pode ocorrer com ou sem a liberação de fluoreto e esse mecanismo foi investigado por meio do emprego de uma sonda fluorescente seletiva desse haleto.

O mecanismo dessas reações também foram investigados por cálculos teóricos, os quais mostram-se totalmente coerentes com os resultados experimentais.

Palavras-chave: Regiosseletividade, 2,3-epoxipropanoato de etila, selenolatos, ácido de Lewis, sonda fluorescente, mecanismo de reação.

ABSTRACT

Celante, G. **Regioselectivity control of the ring opening of 2,3-epoxy ester with selenolates metallics aiming to produce seleno- α -hydroxy ester.** 2017. 97p. Masters Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química. Universidade de São Paulo, São Paulo.

In the present work was studied reactions of regioselective opening of 2,3-epoxyester using different selenolates and some of this reactions were developed by adding Lewis acid $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. The opening reaction of this oxirane using the nucleofilms MeSeMgCl and $\text{MeSeLi} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ occurred selectively in carbon C-3 forming the compound of interest (ethyl 3-methylselene 2-hydroxypropanoate of ethyl), already using MeSeLi (in Lewis acid absence) the reaction was selectively on C-2 carbon to form ethyl 2-methylselene-3-hydroxypropanoate. The reaction with the nucleophile ($\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$) formed a mixing of these regioisomers.

The Lewis acid $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in presence of selenolate reverses the regioselectivity of opening epoxide (**1**) reaction and the stoichiometric value of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ added in the reaction corresponded proportionally with the percentage of C-3 product (Table 1). The results suggested that $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ alters the nucleophilicity of selenolate (^{77}Se NMR) from a selenium-boron interaction. Se-B bond formation may occur with or without fluoride release and this mechanism has been investigated by the use of a selective fluorescent probe of that halide.

The mechanism of these reactions was also investigated by theoretical calculations, which are fully consistent with the experimental results.

Keywords: Regioselectivity, ethyl oxirane-2-carboxylate, selenolates, Lewis acid, fluorescent probe, reaction mechanism.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
1.1 Surgimento histórico da química de selênio e aplicações sintéticas	9
1.2 Aplicações Biológicas de Organosselênio	12
1.3 Regiosseletividade de reações de abertura de epóxidos empregando selenolatos	17
1.4 Sondas Fluorescentes	22
2. OBJETIVOS.....	23
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
3.1 Preparação de 2,3-epoxiepropanoato de etila (Composto 1).....	24
3.2 Preparação do Nucleófilo 1 (Nu-1): fenilseleno(trietoxi)borato de sódio (Na[PhSeB(OEt) ₃])	27
3.3 Preparação do Nucleófilo 2 (Nu-2): brometo de fenilselenozincolato (PhSeZnBr).....	29
3.4 Preparação do Nucleófilo 3 (Nu-3): Metil selenolato de lítio (MeSeLi). 30	
3.5 Preparação do nucleófilo 4 (Nu-4): Cloreto de metil selenolato de magnésio (MeSeMgCl).....	30
3.6 Reações de abertura do 2,3-epoxipropanoato de etila com diferentes selenolatos.	31
3.6.1 Nu-1: Na[PhSeB(OEt) ₃]	34
3.6.2 Nu-3: MeSeLi.	39
3.6.3 Nu-4: MeSeMgCl.....	51
3.7 Investigação do mecanismo reacional da entrada 6 empregando sonda seletiva a Fluoretos	54
3.8 Cálculos teóricos para os mecanismos de epóxidos com Selenolato (MeSe ⁻) e Selenolato mais BF ₃ .Et ₂ O	69
4. CONCLUSÕES	76

5.	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	77
5.1	Condições gerais.....	77
5.2	Análises Realizadas	77
5.2.1	Ressonância Magnética Nuclear	77
5.2.2	Espectrometria de Massas	78
5.2.3	Medidas espectrométricas e espectrofluorimétricas.....	78
5.2.4	Cálculos teóricos	78
5.3	Síntese do 2,3-epoxipropanoato de etila	78
5.4	Síntese de disseleneto de difenila	79
5.5	Síntese do brometo de fenil selenenila.....	80
5.6	Preparação do Nucleófilo $\text{PhSeB}(\text{OEt})_3\text{Na}$ e subsequente reação com o 2,3-epoxipropanoato de etila	80
5.7	Preparação do Nucleófilo MeSeLi e subsequente reação com o 2,3-epoxipropanoato de etila	81
5.8	Preparação do Nucleófilo MeSeMgCl e subsequente reação com o 2,3-epoxipropanoato de etila	81
5.9	Síntese de 7-hidroxi-4-metilcumarina	82
5.10	7-(terc-butildimetilsililoxi)-4-metilcumarina	82
5.11	Medidas para cálculo de rendimento quântico de fluorescência	82
6.	REFERÊNCIAS	84
	APENDICE(S)	87
	Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio, Carbono e Selênio (RMN de ^1H , ^{13}C e ^{77}Se).....	87
	ANEXOS	98
	Súmula Curricular	98

1. INTRODUÇÃO

1.1 Surgimento histórico da química de selênio e aplicações sintéticas

A descoberta do selênio ocorreu em 1817 na Suécia, quando os químicos Jöns Jakob Berzelius e Johan Gottlieb Gahn observaram que uma pirita produzia um precipitado vermelho que ao ser queimado apresentava odor semelhante aos de compostos de telúrio. No entanto, o telúrio era raro nas minas da região, o que os levou a fazer outros testes e concluir que se tratava de um elemento semelhante ao enxofre e ao telúrio. Berzelius nomeou o novo elemento de selênio em homenagem a Lua (deusa grega *Selene*).^{1,2}

Anos após sua descoberta, em 1836, o primeiro composto orgânico de selênio (dietil seleneto) foi isolado por Lwig.³ Este composto e outros análogos voláteis foram considerados tóxicos e seus odores foram relatados como “extremamente impregnantes”. Graças, provavelmente a esses primeiros relatos, as pesquisas relacionadas a este elemento permaneceram estagnadas por mais de um século.

A química de selênio passou a ser mais explorada após o trabalho de Schwarz e Foltz divulgados em 1957, que trata o selênio como um oligoelemento nutricional essencial e com potencial de prevenção da degeneração necrótica do fígado de animais.⁴

As peculiaridades desse elemento corroboraram para a sua ampliação na química sintética. O átomo de selênio está no mesmo grupo (Família 6A) do oxigênio, enxofre, e telúrio, porém possui propriedades distintas que o faz relevante para aplicações sintéticas. Ao analisar o grupo 16 (Família 6A) no sentido descendente observa-se o aumento da nucleofilicidade, raio atômico, comprimento de ligação, aumento do caráter metálico, diminuição da basicidade, da

¹ Jones, E.M. *Ind. Eng. Chem.* **1950**, 42, 2208.

² Gromer, S., Eubel, J. K., Lee, B. L., Jacob, J., *Cell. Mol. Life Sci.* **2005**, 62, 2414.

³ Lwig, C. J. *Pogg. Ann.* **1836**, 37, 552.

⁴ Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292.

força de ligação e da eletronegatividade. Essas características atribuem diferenças significativas na reatividade química dos compostos organocalcogênio.⁵

Outra característica marcante está relacionada aos vários estados de oxidação que os compostos orgânicos de selênio podem assumir (-2, -1, 0, +2, +4 e +6), o que os fazem atuar tanto como eletrófilos quanto nucleófilos, dependendo da eletronegatividade do outro átomo ligado ao selênio (halogênios, carbonos ou metais). No decorrer dos anos, tal versatilidade química, levou ao descobrimento/desenvolvimento de um número excepcional de reações diversas, incluindo formação de ligações C-C, carbono-heteroátomos, ciclo funcionalização, oxidações e reduções. De modo geral, tais reações são quimio- e estereosseletivas, tornando assim, a química dos compostos de selênio interessante no ramo da química orgânica sintética.⁵

As publicações mais significativas relacionadas a essa química ocorreram a partir de 1970, dentre elas, está a descrita por Sharpless, que propôs a reação de eliminação de selenóxido como um método eficaz para a síntese de olefinas (Esquema 1).⁶

Esquema 1 - Eliminação de selenóxido para obtenção de olefinas.

Sharpless também sintetizou o primeiro nucleófilo de selênio, o fenilselênio(trietoxi)borato de sódio [Na(PhSeB(OEt)₃)], gerado por meio da clivagem redutiva do disseleneto de difenila com borohidreto de sódio em etanol. Tal nucleófilo foi empregado na abertura de epóxidos, que por eliminação de selenóxido podem gerar álcoois alílicos.⁷

Dentre os compostos eletrofílicos de selênio, os mais empregados são os haletos de fenilselênio (PhSeX), amplamente usados para a selenilação de enolatos (de aldeídos,

⁵ Iwaoka, M. *Nucleophilic Selenium in Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions* **2010**; With, T., Ed. Wiley; New York, NY.

⁶ Sharpless, K.B.; Young, M.W.; Lauer, R.F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 979.

⁷ Sharpless, K.B.; Lauer, R.F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697.

cetonas e ésteres), visando a obtenção de compostos α,β -insaturados.^{8,9} Fenilselenenila também é empregado em reações de selenociclização, tais como a selenoeterificação¹⁰ e a fenil selenolactonização,¹¹ demonstradas, respectivamente no (Esquema 2).

Esquema 2 - Selenilação de enolatos e posterior oxidação para obtenção de compostos α,β -insaturados.

Além de seu emprego como átomo eletrofílico, o surgimento de metodologias para a preparação de novos selenolatos também foi abrangente, pois o selênio está localizado à direita na tabela periódica (grupo 16), permitindo que este calcogênio realize ligações químicas com todos os átomos metálicos (M). A ligação M-Se é altamente polarizada com carga parcial negativa sobre o átomo de selênio. Logo, a nucleofilicidade desse átomo é controlada pelo grau de polarização da ligação Se-M, de acordo com a eletronegatividade do centro metálico, isto é, quanto menos eletronegativo for o metal mais polarizada é a ligação e mais forte o nucleófilo.⁵ Como consequência, reagentes de selênio podem ser utilizados como nucleófilos para reações com vários tipos de eletrófilos, tais como haletos orgânicos, ou tosilatos (OTs),¹² para fazerem

⁸ Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishi, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6137.

⁹ Nicolaou, K. C.; Magolda, R. L.; Sipio, W.; Barnette, J. W. E.; Lysenko, Z.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3784.

¹⁰ Clive, D. L. J.; Chittattu, G.; Wong, C. K. *Can. J. Chem.* **1987**, 55, 3894.

¹¹ Nicolaou, K. C.; Lysenko, Z.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3185.

¹² Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1485.

reações de abertura de epóxidos,¹³ lactonas,¹⁴ além de reações de adição-1,4 a compostos α - β -insaturados (adição de Michael).

Os nucleófilos de selênio mais comuns são os organolítio ou magnésio, devido a facilidade de obtenção. Membros de ambas classes são preparados *in situ* por meio de inserção redutiva de selênio elementar à ligação carbono-metal.⁵

A química de selênio inicialmente, em sua maioria, esteve voltada para aplicações em algumas etapas sintéticas, na qual compostos de selênio eram utilizados como intermediários de reação, sem a necessidade de ter selênio no esqueleto carbônico do composto final. Contudo, o interesse em moléculas que contém o átomo de selênio passou a ser mais explorado após a descoberta da importância do mesmo em sistemas biológicos, tanto vegetal quanto animal e humano.

1.2 Aplicações Biológicas de Organosselênio

O selênio é um elemento traço essencial para a vida e para o bom funcionamento do organismo. As principais formas de Se inorgânico são os seus sais, como os selenatos (SeO_4^{-2}) e selenitos (SeO_3^{-2}), enquanto que na forma orgânica são a selenocisteína (Sec) e selenometionina (SeMet) (Figura 1). Ambas as formas, inorgânicas e orgânicas de selênio, podem ser fontes nutricionais, pois após inserção no organismo os compostos são transformados em um intermediário comum, que é transformado em selenocisteína. Os resíduos da selenocisteína, na sequência são incorporados em selenoproteínas. Desse modo, alimentos ricos em selênio são reconhecidos pelo organismo e utilizados para a síntese de selenoproteínas, como por exemplo a glutathione, responsáveis por uma série de funções bioquímicas.^{15, 16, 17}

¹³ Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 53, 12469.

¹⁴ Nazari, M.; Movassagh, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 438.

¹⁵ Suzuki, K. T. *J. Health Sci.* **2005**, 51, 107.

¹⁶ Almondes, K.G.S.; Leal, G.V.S.; Cozzolino, S.M.F.; Philippi, S.T.; Rondó, P.H.C.; *Rev. Assoc. Med. Bras.* **2010**, 56, 484.

¹⁷ Geraert, P.A.; Liu, K.; *Asian Poultry Magazine*, **2014**, 40.

Figura 1- Selenocisteína, selenometionina e selenoglutationa.

Dentre inúmeros benefícios relacionados às funções do Se destacam-se sua capacidade de ativar fatores anti-neoplásicos, prevenir doenças cardíacas, estimular o sistema antioxidante de defesa, além de propriedades anti-inflamatórias.¹⁸

O selênio exerce papel fundamental nas células, haja visto que está presente na glutathione peroxidase (GSH-Px) que juntamente com a tioredoxina redutase (TrxR) são responsáveis por manterem o equilíbrio redox normal das células. Além disso, a maioria das funções fisiológicas envolvendo o selênio, a nível celular, é intermediada por selenoproteínas, que em geral contêm selenocisteína em seus sítios ativos.^{19, 20}

A glutathione está presente no organismo na forma reduzida (GSH) e oxidada (GSSG). A GSH é oxidada para GSSG pelas enzimas Glutathione peroxidase (GSH-Px) e Glutathione Oxidase (GO), que, simultaneamente a este processo, removem peróxido de hidrogênio e outros hidroperóxidos (e espécies oxidantes diversas) do organismo. O ciclo recomeça após a atuação da Glutathione redutase (GR) que reduz a GSSG para GSH, conforme demonstrado nos Esquemas 3 e 4. A importância da glutathione é tal que a razão GSH/GSSG é normalmente utilizada para estimar o estado redox em sistemas biológicos.

¹⁸ Kaura, N.; Sharma, S.; Kaura, S.; Nayyara, H.; *Arch. Agron. Soil. Sci.* **2014**, 60, 1593.

¹⁹ Priyadarsini, K. I.; Singh, B.G.; Kunwar, A.; *Curr. Chem. Biol.* **2013**, 7, 37.

²⁰ Santi, C.; Tidei, C.; Scalera C.; Piroddi, M.; Galli, F.; *Curr. Chem. Biol.* **2013**, 7, 25.

Esquema 3 - Glutationa reduzida (GSH) e glutaciona oxidada (GSSG).

Esquema 4 - Mecanismo selenoglutationa.

A glutationa também participa da manutenção de grupos sulfídricos na forma reduzida, na síntese de certos hormônios derivados do ácido araquidônico (leucotrienos), e do metabolismo de diversos compostos.²¹

Além da GSH-Px, mais de 20 selenoenzimas que incorporam um átomo de selênio no sítio ativo já foram caracterizadas e grande parte delas são oxirredutases, que catalisam processos redox biologicamente importantes.¹⁹ Desse modo, a baixa suplementação a base de selênio pode acarretar estresse celular. O estresse é provocado pela geração excessiva de entidades radicalares ou outras espécies reativas de oxigênio (ROS) que perturbam o equilíbrio redox normal das células, o que pode acarretar em danos que propiciam alterações de algumas macromoléculas como ácidos graxos poli-insaturados, proteínas e DNA,²² bem como, diversas

²¹ Hatfield, D. L.; Berry, M. J.; Gladyshev, V. N. *Selenium Its Molecular Biology and Role in Human Health*; Springer: New York, 2012.

²² Priyadarsini, K. I.; Singh, B.G.; Kunwar, A.; *Curr. Chem. Biol.* **2013**, 7, 37.

doenças como artrite e deformação crônica de membros, câncer, diabetes, catarata, fibrose cística, distrofia muscular, dentre outras.²³

A ingestão de selênio ocorre por meio da dieta, logo, depende dos níveis disponíveis dele nos alimentos consumidos. Alimentos que fazem parte da vida cotidiana como a carne vermelha, alho, cebola, castanha-do-pará e muitos outros vegetais podem conter níveis elevados de selênio.²⁴

Os níveis de selênio nos alimentos variam de acordo com a sua região de origem, devido à diferença na composição química do solo, o que traz a necessidade da suplementação vegetal e/ou animal, em regiões em que o solo é pobre do elemento. Ao longo dos anos vários estudos mostraram que a dieta contendo selênio traz vários benefícios. Em um estudo foi demonstrado um aumento em 43% na produção de sementes para uma espécie de mostarda.²⁵ Em outro observou-se aumento considerável da produção de cafeína e açúcares em cultivo de café.²⁶

Atualmente, as leveduras selenizadas são as mais utilizadas para fins de nutrição animal, porém a concentração total de selênio no material obtido do processo de biotransformação é bastante variável, devido a condições experimentais intrínsecas do processo.¹⁷

Uma alternativa recente diz respeito a utilização de um composto orgânico sintético de selênio, o ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutanoico (Figura 2), que demonstrou alta eficácia na sua conversão a selenoaminoácidos quando incorporado a rações de dieta de animais. No estudo realizado por Briens e colaboradores foram realizadas medições da concentração de selenoaminoácidos em tecidos de animais alimentados com 0,5 mg kg⁻¹ do suplemento ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutanoico (Figura 2) (um análogo hidroxilado da selenometionina). O resultado observado foi a conversão total desse hidroxi-ácido em selenometionina e

²³ Iwaoka, M., Arai, K., *Curr. Chem. Biol.* **2013**, 7, 2.

²⁴ Morris, V. C., Levander, O. A., *J. Nutrition.* **1970**, 100, 1383.

²⁵ Lyons, G.H., Genc, Y., Soole, K., Stangoulis, J.C.R., Liu, F., Graham, R.D. *Plant Soil.* **2009**, 318,

²⁶ Mazzafera, P., *Plant Soil.* **1998**, 201, 189.

selenocisteína.²⁷ Este composto e análogos foram protegidos por patente e esse passou a ser produzido industrialmente com finalidade nutricional.²⁸

Figura 2 – Ácido 2-hidroxi-4-metilselenobutanoico (HMSeBa).

O suplemento HMSeBA possui uma eficiência de 100% na biodisponibilidade de selênio na forma de SeMet no organismo que foi alimentado com esse composto. Já o suplemento “Se-levedura”, contem porcentagem de SeMet que variam de 21 a 68% .

HMSeBA atua como fonte precursora de SeCis que entra como substrato na síntese de selenoproteínas antioxidantes, garantindo uma melhor resistência ao estresse oxidativo.²⁷

Visto que existe um crescente interesse no desenvolvimento de pequenas moléculas que contém selênio, o presente estudo traz a inserção de selênio na forma de reagentes nucleofílicos desse elemento por reação com eletrófilos de estrutura estratégica para a síntese de seleno hidroxi-ésteres. Para essa finalidade foram eleitos haletos orgânicos e epóxidos como substratos eletrofílicos dessas reações.⁵ Nesse contexto, o objetivo do trabalho é sintetizar moléculas pequenas funcionalizadas com selênio, tais como β -selenio- α -hidroxiester via abertura de epóxidos, bem como avaliar a regiosseletividade de tais reações utilizando diferentes nucleófilos de selênio.

²⁷ Briens, M.; Mercier, Y.; Rouffineau, F.; Mercierand, F.; Geraert, P. A. *Met. and Nutrition*, **2013**, 85.

²⁸ Process for preparing 2-hydroxy-4-methylselenobutyric acid, alone or as a mixture with its sulphur-containing analogue, and uses thereof in nutrition, in particular animal nutrition; US8309763 B2, Tetrahedron; 13 de Novembro de 2012.

1.3 Regiosseletividade de reações de abertura de epóxidos empregando selenolatos

Epóxidos são substratos estratégicos em sequencias sintéticas em que servem como blocos construtores na preparação de compostos com aplicações biológicas e farmacêuticas, além de estarem presentes em uma grande variedade de produtos naturais e moléculas biologicamente ativas.²⁹

A tensão intrínseca do anel de 3 membros e a polarização das ligações carbono oxigênio atribuem alta reatividade ao fragmento oxirânico, levando a reações de abertura do anel de 3 membros, promovidas por diferentes nucleófilos (fracos e fortes). O padrão de substituição dos carbonos do anel oxirânico, juntamente com a natureza do nucleófilo, determinam fatores estereoquímicos do produto formado (Esquema 5).³⁰

Esquema 5 - Regiosseletividade na abertura de epóxidos, controle estérico e eletrônico.

O controle regioquímico preciso, decorrente da abertura do anel depende de uma série de fatores e ainda corresponde a um desafio sintético razoável altamente dependente das condições experimentais e da natureza tanto do nucleófilo, quanto do epóxido e aditivos/catalisadores.

Nucleófilos de selênio são vastamente utilizados para abertura de epóxidos, uma vez que esta é uma das rotas utilizada para obtenção de β -hidroxiseleno-derivados,^{31,32} que são intermediários de síntese de várias classes de compostos, tais como: álcoois alílicos,³³ olefinas

²⁹ Zhu, Y.; Wang, Q.; Cornwall, R. G.; Shi, Y. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8199–8256.

³⁰ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; 1a ed.; Oxford University Press: New York, **2008**.

³¹ Cravador, A.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2491–2494.

³² Barrosa, O.S. R.; Carvalho, A.B.; Langa, E.S.; Peppe, C. *Lett. Org. Chem.* **2004**, 1, 43–46.

³³ Hori, T.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1689.

(Sharpless 1973)^{6,34}, halohidrinás,³⁵ entre outros. Logo, a regioseletividade na abertura do anel ainda consiste um desafio para obtenção de um único produto.

A natureza do nucleófilo pode ser determinante na regioseletividade de abertura de epóxidos, no entanto os trabalhos encontrados em literatura restringem-se ao estudo da influência dos substituintes do anel no controle da seletividade. Observa-se que mais atenção tem sido dirigida a fatores estéricos e eletrônicos do epóxido. Quando o anel de três membros apresenta dois substituintes no mesmo carbono (1,1 dissustituídos) a reação é regioespecífica e o selenolato liga-se ao carbono menos substituído (predominância de fatores estéricos). Em contrapartida, epóxidos 1,2-disubstituídos geralmente levam a mistura de produtos (Esquema 6).⁵

Esquema 6 - Regioseletividade na abertura de epóxidos com selenolatos (R = alquí).

Os epóxidos substituídos por grupos mais polares³⁶ (Esquema 7), tais como: grupos, éteres (ROR'), álcoois (ROH) ou organohaletos R-X (X=halogênios) normalmente também sofrem abertura no carbono menos impedido do anel.

Esquema 7 – Predominância do fator estérico do substrato na regioseletividade da reação ao empregar selenolatos.

³⁴ Léonard-Coppens, A. M.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3227.

³⁵ Sevrin, M.; Dumont, W.; Hevesi, L.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 2647.

³⁶ LV, G.; Li, T.; Hu, R.; Chen, J.; Ding, J.; Wu, H. *J. Chem. Res.* **2010**, 34, 549-552.

Estudos mais recentes³⁷ mostram que a regioselectividade também pode ser determinada pela predominância do fator eletrônico e do nucleófilo empregado. O reagente nucleofílico, PhSeZnCl tem sido utilizado em suspensão aquosa para um número significativo de alquil e aril-epóxidos e como esperado, os epóxidos alquílicos dão origem ao produto de abertura via o átomo de carbono menos impedido, enquanto os arílicos levam aos produtos correspondente ao ataque no carbono benzílico porque neste caso os efeitos eletrônicos são predominantes.

As reações de abertura de epóxidos substituídos com grupos mais sensíveis tais como: cetonas, ésteres, aminas, ácidos carboxílicos, nas quais, além do fator estérico, o fator eletrônico é altamente influente na regioselectividade foram abordadas por poucos pesquisadores. Miyashita³⁸ investigou a seletividade de reações de abertura de epóxidos contendo substituintes carbonílicos/carboxílicos utilizando três equivalentes de PhSeB(OEt)₃Na. Foi observado que a reação de abertura, independentemente da estereoquímica e do padrão de substituição do anel, ocorre por adição de selênio regioselectivamente no C- α -carbonílico/carboxílico. Uma reação subsequente leva a eliminação do resíduo contendo o átomo de selênio dando origem ao produto deselenizado e hidroxilado na posição β . O mecanismo proposto pelos autores está apresentado no Esquema 8.

³⁷ Santi, C.; Santoro, S.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 5387-5390.

³⁸ Miyashita, M.; Hoshino, M.; Suzuki, T. Yoshikoshi, A. *Chem. Lett.* **1988**, 507.

Esquema 8 – Reação e mecanismo de abertura de 2,3-epoxycarboxiílicos utilizando 3 equivalentes de Na[PhSeB(OE)₃].

A reação do nucleófilo com o epóxido produz primeiro o aduto β-oxi-α-selênio-substituído oriundo da adição de selênio no carbono α. Subsequentemente, o excesso de nucleófilo ataca o átomo de selênio do intermediário formado, dando origem ao enolato de boro que leva ao produto β-hidroxilado.

Em contrapartida, em outro trabalho que se beneficiam de um sistema reacional muito semelhante, aborda que esse nucleófilo pode conduzir o ataque no C-β sem proporcionar a eliminação de selênio do substrato (com baixos rendimentos), conforme apresentado no Esquema 9.³⁹

Esquema 9 – Abertura de epoxiester pela ligação de selênio no carbono alfa.

Logo, a regiosseletividade é fortemente dependente da natureza estrutural do epóxido e das condições reacionais empregadas.

³⁹ Nagasawa, T.; Shimada, N.; Torihata, M.; Kuwahara, S.; *Tetrahedron*. **2010**, 66, 4965.

Kozikowski^{40,41} investigou reação de abertura da mesma classe de epóxidos, empregando metil selenolato de dimetilalumínio. Neste caso foi observada a formação de uma mistura (3:1, rendimento 92%) de regioisômeros, com preferência para o produto de abertura via carbono α (Esquema 10).

Esquema 10 - Abertura de 2,3-epoxiéster com Me_2AlSeMe .

Portanto, além dos substituintes substrato (epóxido) e das condições experimentais empregadas (temperatura, solvente), tem-se que a natureza do nucleófilo também é determinante no controle da regioselectividade dessas reações.

No decorrer desse trabalho, deparou-se com a necessidade de esclarecer o mecanismo de abertura de 2,3-epoxipropanoato de etila utilizando $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ e MeSeLi . Em virtude da grande diferença de reatividade observada, sob determinadas condições de reação, cogitou-se a formação de uma espécie nucleofílica de selênio, cuja existência, até o momento ainda não havia sido provada. Esta nova entidade nucleofílica poderia estar associada a formação de uma ligação entre Se (MeSeLi) e Boro ($\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$) com a respectiva liberação de fluoreto no meio reacional ($\text{MeSeBF}_2 + \text{LiF}$) e para tanto propusemos empregar um detector fluorescente (sonda), seletivo para este ânion (F^-) para avaliar esta hipótese. Dessa modo que, trataremos de este tópico de forma abreviada.

⁴⁰ Kozikowski, A. P.; Ames, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2735.

⁴¹ Kozikowski, A. P.; Ames, A. *Tetrahedron* **1985**, 41, 4821.

1.4 Sondas Fluorescentes

A fluorescência é um fenômeno observado quando uma molécula irradiada (por um fóton de luz) atinge o estado excitado e para voltar ao estado fundamental perde a energia absorvida por emissão de luz. A característica mais marcante da fluorescência é que o mesmo espectro de emissão é observado independente do comprimento de onda em que a amostra foi excitada, isso porque ao irradiar a amostra com energias mais altas, o excesso de energia é rapidamente dissipado, levando o fluoróforo para o nível vibracional fundamental do singleto excitado S_1 , que só então perde energia na forma de emissão de luz ao passar para o estado fundamental S_0 emitindo luz (fluorescência).⁴²

Sondas fluorescentes são dispositivos utilizados como marcadores, empregados para localizar uma região específica de uma amostra biológica, ou para detecção quantitativa e seletiva de íon em soluções orgânicas ou aquosas, de modo a produzir uma resposta observável por fluorescência a um estímulo específico. A sonda permite que o alvo seja detectado e quantificado por fotometria ou visualizado por microscopia. Neste contexto, sondas fluorescentes com desejáveis propriedades de detecção (seletividade, sensibilidade, capacidade de imagens biológicas) são essenciais para a investigação de interações moleculares e, por tanto, elas tem sido largamente utilizadas em diagnósticos, monitoramentos e como ferramenta analítica nas áreas médica, bioquímica e ambiental, assim como na indústria.⁴³

No presente trabalho buscou-se esclarecer a natureza da interação selenolato de lítio com $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, de modo a investigar a liberação ou não de fluoreto nesse processo.

⁴² Valeur, B.; Berberan-Santos, M. N. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, **2012**; 2nd Ed.; Ed. Wiley-VCH; Weinheim.

⁴³ Martić, S.; Kartz, H. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 42; (b) Jameson, D. M.; Ross, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2685; (c) Berezin, M. Y.; Achilefu, S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2641; (d) Gonçalves, M. S. T. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 190.

2. OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo a síntese de selenoidroxiésteres via abertura de epóxidos e investigações acerca do mecanismo da reação de abertura de 2,3-epoxipropanoato de etila com ânions de selênio. As investigações também tiveram como propósito determinar a natureza das entidades nucleofílicas de selênio quando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ foi adicionado no meio reacional.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como comentamos anteriormente, o selênio é um elemento essencial para vários organismos e sua incorporação se dá pela ingestão de alimentos ricos nesse elemento ou por suplementos alimentares. Dessa maneira, estratégias de produção de derivados de selênio que possam ser introduzidos na cadeia alimentar do homem tem sido buscadas. Fontes inorgânicas (selenato e selenito de sódio), bem como alguns organosselenetos são convertidos em selenocisteína, por alguns organismos. Neste projeto propusemos a preparação de derivados de hidróxi-seleno ácidos carboxílicos para que estes sejam testados quanto a sua capacidade de servirem como tais precursores. De maneira objetiva foi proposta a preparação do seleneto (R-seleno- α -hidroxiester), que seria produzido da reação de entidades nucleofílicas de selênio por reação de abertura do epóxido **1** (Figura 3).

Figura 3- 2,3-Epoxipropanoato de etila (1).

O composto (**1**) foi selecionado para essa finalidade pois consideramos que o produto que seria gerado de sua reação com entidades nucleofílicas de selênio, seria o β -seleno- α -hidróxi

ácido propiônico. Este composto poderia servir de substrato para a síntese de selenopeptídeos que é o produto final de interesse dentro da cascata biológica. Devido à sua estrutura e funcionalidade este composto também deve apresentar excelente solubilidade em água, quesito importante para os experimentos relacionados à biodisponibilidade.

3.1 Preparação de 2,3-epoxipropanoato de etila (Composto 1)

Um método típico para a preparação de epóxidos é a oxidação da ligação π C=C e embora o epóxido **1** seja comercial optamos por prepará-lo por reação de epoxidação do acrilato de etila com hipoclorito de sódio. Desta forma o oxirano **1** foi obtido com 20% de rendimento (Esquema 11).

Esquema 11 - Síntese de 2,3-epoxipropanoato de etila (**1**).

Acredita-se que o mecanismo dessa reação possa ocorrer pelas rotas A ou B, conforme representado no Esquema 12.

Esquema 12 - Mecanismo da reação de formação do composto **1**.

Na proposta A, o ânion ClO^- liga-se ao carbono β eletrodeficiente do acrilato de etila, deslocalizando a dupla ligação. Na sequência o par de elétrons da ligação π (do carbono α) ataca

o átomo de cloro, formando halodrina na forma aniônica. No suposto intermediário gerado *in situ* (forma aniônica de uma halodrina), executa uma reação de substituição nucleofílica formando o anel oxirânico na posição em que originalmente encontrava-se a ligação dupla C=C. A proposta B é similar, porém o cloro não chega a ligar-se ao carbono α , pois sofre eliminação simultaneamente ao ataque do oxigênio no carbono β .⁴⁴

Ao fim da reação, o produto de interesse **1** foi isolado por destilação do acrilato remanescente e sua caracterização foi feita realizada por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono (RMN de ^1H e RMN de ^{13}C). O espectro de RMN de ^1H está representado na Figura 4.

Figura 4 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 2,3-epoxipropanoato de etila (Composto 1).

A estrutura do composto obtido (**1**) está representada no Esquema 13.

⁴⁴ Ambas as proposições não estão descritas em literatura.

Esquema 13 - Estrutura do Composto **1** (2,3-epoxipropanoato de etila).

No espectro da Figura 4, os hidrogênios **He** apresentam deslocamento químico em $\delta = 1,33$ ppm, integral igual a 3 e acoplam com **Hd** com constante de acoplamento $J_{e-d} = 7,1$ Hz. O sinal de **Hd** está na região dos carbinólicos $\delta = 4,3$ Hz e apresenta-se como um quarteto devido ao acoplamento com **He** $J_{e-d} = 7,1$. Esse quarteto está desdobrado (duplo quarteto), devido aos hidrogênios **Hd** acoplarem entre si.

O hidrogênio ligado ao carbono α -carboxílico (**Hc**) apresenta deslocamento químico em $\delta = 3,46$ ppm e integral igual a 1. O sinal de **Hc** está desdobrado em um duplo dubleto devido ao acoplamento desse hidrogênio com **Ha** e **Hb** com diferentes valores de constantes de acoplamento ($J = 3,8$ e $2,8$ Hz). Na região do espectro próximo a 3ppm ($\delta = 2,98$ e $2,94$ ppm) observa-se dois duplos dubletos (dd) sobrepostos, sendo que um deles é atribuído ao hidrogênio **Ha** e o outro duplo dubleto é atribuído ao hidrogênio **Hb**. O duplo dubleto referente a **Ha** é formado devido ao seu acoplamento com **Hb** ($J = 6,5$ Hz) e com **Hc** ($J = 3,8$ Hz). O duplo dubleto de **Hb** é formado pelo acoplamento com **Ha** ($J = 6,5$ Hz) e com **Hc** ($J = 2,8$ Hz).

Por haver mais de um centro eletrofílico (C-1, C-2 e C-3) neste epóxi-éster e em função do caráter “mole” dos nucleófilos de selênio, consideramos que poderia haver reação nos carbonos 2 e 3. Com base nisso, centramos nossos estudos na determinação de condições experimentais ideias para produção dos prováveis produtos com a máxima seletividade possível e na compreensão de que fatores estão relacionados a formação de cada possível produto (Esquema 14).

Esquema 14 - Produtos da abertura do eletrófilo em C-2 e em C-3.

Os selenolatos metálicos empregados foram obtidos pela clivagem redutiva de disselenetos ou pela inserção redutiva de selênio elementar a organometálicos (R-Se-M), que foram posteriormente submetidos à reação com o eletrófilo **1**. Os nucleófilos empregados nesses estudos foram fenilseleno(trietoxi)borato de sódio ($\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$), cloreto de metilselenolato de magnésio (MeSeMgCl) e metil selenolato de Lítio (MeSeLi) e PhSeZnBr . Nas reações com MeSeLi e MeSeMgCl também foi empregado $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como ácido de Lewis.

3.2 Preparação do Nucleófilo **1** (Nu-1): fenilseleno(trietoxi)borato de sódio ($\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$)

O selênio utilizado para as reações da Tabela 1 foi previamente ativado com ácido clorídrico (1 M). O pó de selênio elementar foi deixando em contado com a solução de HCl sob agitação por alguns minutos e, posteriormente, foram realizadas sucessivas lavagens em etanol e éter etílico. A secagem sucedeu-se em bomba de alto vácuo e depois em estufa por 5 horas a 100 °C, que foi armazenado em frasco fechado e empregado quando necessário.

A fim de obter o fenilseleno(trietoxi)borato de sódio, o primeiro passo foi preparar o disseleneto de difenila (Ph_2Se_2) a partir do brometo de fenilmagnésio (PhMgBr). Após a obtenção de reagente de Grignard, adicionou-se selênio elementar (ativado) lentamente ao meio reacional, de modo a ser inserido redutivamente entre os átomos de carbono e magnésio. Ao selenolato formado (PhSeMgBr) foi adicionado cloreto de amônio. Nessa etapa o selenolato

(PhSe⁻) reage com o hidrogênio ácido de NH₄⁺ formando, supostamente, o selenol (PhSeH), que na presença de oxigênio sofre oxidação por uma via radicalar e forma o disseleneto de difenila (Esquema 15).⁴⁵ Esse produto foi isolado (rendimento 30%), recristalizado e analisado por GC-MS.

Esquema 15 - Etapas reacionais na preparação do disseleneto de difenila.

Embora o mecanismo dessa reação ainda não seja bem estabelecido, acredita-se que a formação do disseleneto ocorra por via radicalar conforme mostrado no Esquema 16.

Esquema 16 - Mecanismo de formação de disseleneto de difenila.

Provavelmente o baixo rendimento obtido seja consequência de um tempo insuficiente na etapa de borbulhar oxigênio no meio reacional O₂.

Após obtenção do Ph₂Se₂ foi possível sintetizar o fenilseleno(trietoxi)borato de sódio (Nu-1). A redução de disselenetos por borohidreto de sódio em etanol foi utilizado por muito tempo sem conhecer com clareza a estrutura do nucleófilo. A estrutura desse reagente foi comprovada por Miyashita e colaboradores, que calcularam o volume de hidrogênio gasoso gerado para determinar a estequiometria da reação e caracterizaram a estrutura do complexo por RMN de

⁴⁵ Reich, H. J.; Cohen, M. L.; Clark, P. S. *Org. Synth.* **1988**, 6, 533.

^{13}C e RMN de ^1H . Dessa maneira, foi sugerida a atribuída a estrutura $(\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3])^{13}$ para o reagente (Esquema 17).

Esquema 17 - Reação de obtenção de fenilseleno(trietoxi)borato de sódio.

Ao preparar esse nucleófilo observou-se que ao cessar a liberação de $\text{H}_2(\text{g})$ a coloração amarelada inicial tornou-se incolor, indicando que todo o disseleneto foi consumido. Embora esse reagente possa ser isolado, nas reações realizadas nesse trabalho ele foi empregado *in situ* e utilizado na reação com o eletrófilo.

3.3 Preparação do Nucleófilo 2 (Nu-2): brometo de fenilselenozincolato (PhSeZnBr)

O nucleófilo PhSeZnBr relatado por Santi e colaboradores⁴⁶ também tem como precursor o disseleneto de difenila, que por reação com bromo elementar da origem ao brometo de fenil selenelila. Após preparação deste reagente realizou-se a inserção oxidativa de zinco elementar entre os átomos de selênio e bromo, obtendo o PhSeZnBr (Esquema 18). Esse composto apresenta menor reatividade, uma característica que confere maior seletividade. No entanto, o selenolato se mostrou instável durante a preparação. Planejamentos estatísticos foram realizados pelo aluno de mestrado (do professor Alcindo Dos Santos) Yuniel Tejeda Mazola para otimização do processo de preparação desse nucleófilo.

Esquema 18 - Síntese de Brometo de fenilselenozincolato.

⁴⁶ Santi, C.; Santoro, S.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 32, 5387

Não foi possível a obtenção satisfatória desse nucleófilo, de modo que, o mesmo não foi empregado nos estudos realizados.

3.4 Preparação do Nucleófilo 3 (Nu-3): Metil selenolato de lítio (MeSeLi).

Metil lítio (devidamente titulado) foi adicionado gota a gota em um balão contendo selênio ativado e tetrahidrofurano (THF) anidro, esse sistema foi mantido a 0° C e sob atmosfera de nitrogênio (N₂). Com a adição de MeLi ao meio reacional, observou-se a alteração de coloração cinza e turva para translúcida e transparente, indicando a instantânea formação do nucleófilo relatado no Esquema 19.

Esquema 19 - Preparação do reagente metil selenolato de lítio.

3.5 Preparação do nucleófilo 4 (Nu-4): Cloreto de metil selenolato de magnésio (MeSeMgCl)

De forma semelhante ao método adotado para a preparação do MeSeLi, foi preparado o nucleófilo 4, MeSeMgCl. Em um balão, seco e sob atmosfera inerte, a 0° C contendo selênio elementar em THF adicionou-se o reagente de Grignard (MeMgCl), gota a gota. No decorrer dessa reação observa-se que a coloração inicialmente turva acinzentada, gradualmente torna-se translúcida/transparente, evidenciando o consumo total de selênio e a formação do cloreto de metilselenolato de magnésio (Esquema 20). Nessa reação ocorre uma inserção redutiva, na qual Se⁰ torna-se aniônico (R-Se⁻), e atua como nucleófilo.

Esquema 20 - Preparação do cloreto de metilselenolato de magnésio.

3.6 Reações de abertura do 2,3-epoxipropanoato de etila com diferentes selenolatos.

No caso de cada nucleófilo, gerado *in situ*, adicionou-se gota a gota o composto **1**. O acompanhamento de tais reações foi realizado por cromatografia de camada delgada (CCD) e por espectrometria de massas (GC-MS). A razão (em %) entre os produtos C-2 ou C-3 foi obtida analisando as áreas dos sinais de C-2 e C-3 observadas no cromatograma (GC-MS). Os isômeros foram separados por cromatografia em coluna e posteriormente foram caracterizados por RMN de ^1H , de ^{13}C e de ^{77}Se . Os resultados obtidos dessas reações estão dispostos na Tabela 1.

Para cada nucleófilo variou-se a temperatura de -78°C a 25°C e o solvente empregado foi o tetrahidrofurano (THF); os produtos dessas reações foram 3-hidróxi-2-selenopropanoato de etila (**C-2**) e/ou 2-hidróxi-3-selenopropanoato de etila (**C-3**) (Esquema 21).

Esquema 21 - Reação de abertura de 2,3-oxiranopropanoato de etila (**1**).

A relação entre os produtos obtidos para cada nucleófilo está representada na Tabela 1.

Tabela 1 - Resultados obtidos das reações de abertura de **1** com diferentes selenolatos.

	Equivalentes de Nucleófilo	Equivalentes ácido de Lewis	T (°C)	% C-2	% C-3	Rendimento %
1	1. (Na[PhSeB(OEt) ₃])	-	25	54	46	20
2		-	0	56	44	31
3		-	-40	68	32	28
4	1. MeSeLi	-	0	96	4	27
5		-	-78	98	2	46
6		1. BF ₃ ·Et ₂ O	0	2	98	37
7		0,3. BF ₃ ·Et ₂ O	0	64	36	45
8		1. BF ₃ ·Et ₂ O	0	49	51	48
9	2. MeSeLi	2. BF ₃ ·Et ₂ O	0	0	100	60
10	1.MeSeMgCl	-	25	0	100	64
11		-	0	1	99	50
12		-	-10	1	99	57
13		-	-78	5	95	51
14		1. BF ₃ ·Et ₂ O	0	0	100	54

Como se pode observar nos resultados apresentados na Tabela 1 houve diferenças significativas em relação à regioselectividade da abertura, na formação do produto em função da temperatura, do nucleófilo empregado e dos efeitos estéricos e eletrônicos do eletrófilo. Densidades parciais de cargas foram mensuradas por cálculos teóricos pelo grupo de pesquisa do Professor Dr. Ataulpa A. C. Braga (IQ-USP) como demonstrado na Figura 5.

Figura 5 - Densidades parciais de cargas dos carbonos C-1, C-2 e C-3 do composto **1**.

Observa-se que eletrófilo **1** possui três sítios eletrodeficientes (C-1, C-2 e C-3), quimicamente diferentes (Figura 5), aos quais se atribui reatividades distintas frente ao nucleófilo. O carbono C-1 é o mais eletrofílico, no entanto, de acordo com a teoria de Pearson, pode-se prever que este sítio não é reativo frente aos nucleófilos de selênio utilizados (Tabela 1). Pearson considera que espécies duras são aquelas que apresentam alta densidade eletrônica

e baixa polarizabilidade enquanto que espécies moles apresentam baixa densidade eletrônica e alta polarizabilidade. Essencialmente essa teoria prevê que ácidos macios reagem mais rápido e formam ligações mais fortes com bases macias, assim como reações entre ácidos duros e bases duras⁴⁷ são mais favorecidas. Logo, os selenolatos por serem nucleófilos “macios” não reagem com C-1, um sítio ativo “duro”, e são quimiosseletivos a C-2 e/ou C-3 por serem centros macios.

A formação das novas ligações C-Se se sucedem via Substituição Nucleofílica Bimolecular (S_N2). Por esse mecanismo, o selenolato é atraído pelos carbonos eletrodeficientes α e/ou β do anel oxirânico. Com o ataque do nucleófilo, ocorre o rompimento heterolítico da ligação carbono-oxigênio (C-O) do anel, formando o produto de abertura em C-2 ou em C-3, como mostrado no Esquema 22.

Esquema 22 - Reação de abertura de **1** pelo carbono alfa (mecanismo A) ou por beta (mecanismo B).

A princípio acreditava-se que os selenolatos seriam preferencialmente reativos por C-3, uma vez que este carbono apresenta maior densidade de carga positiva atraindo mais fortemente o nucleófilo presente no meio reacional. Todavia, observa-se na Tabela 1 que os produtos obtidos

⁴⁷ Pearson, Ralph G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533–3539.

não seguiram essa tendência. Os selenolatos de sódio, lítio e magnésio reagiram diferentemente com o eletrófilo em razão das características de cada metal e essencialmente dos efeitos de coordenação tanto do nucleófilo quanto deste com o substrato.

3.6.1 Nu-1: $Na[PhSeB(OEt)_3]$

A reação do eletrófilo **1** com o **Nu-1** (Tabela 1, Entradas 1-3) foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) eluente (hexano/acetato de etila, razão 7:3). Nessa mistura de solventes, a placa de CCD apontou duas machas, indicando a obtenção de mistura de produtos. Após duas horas de reação, uma alíquota foi extraída do meio reacional e analisada por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa (GC-MS). No cromatograma foi confirmada a formação de regioisômeros pelo surgimento de dois sinais com tempos de retenção próximos, um deles sendo em 20,0 e o outro em 20,2 estes sinais apresentaram percentual de área iguais a 46% e 54% respectivamente, conforme apontado na Tabela 1, Entrada 1. Além disso, os espectros de massas, de ambos os produtos, apresentaram mesmo valor de pico do íon molecular $m/z = 274$, porém com diferentes padrões de fragmentação.

A reação foi finalizada (*quenching*) com cloreto de amônia e extraída com acetato de etila. Os isômeros (C-2 e C-3) foram separados por cromatografia em coluna com sílica flash (como sistema eluente: hexano e acetato de etila na razão 7:3) e, posteriormente, caracterizados por RMN de 1H , de ^{13}C e RMN de ^{77}Se .

Um dos isômeros isolados foi 3-fenilseleno-2-hidroxipropanoato de etila (composto **2**), caracterizado pelo espectro de RMN de 1H apresentado na Figura 6.

Figura 6 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **2**.

Para facilitar a interpretação do espectro, os hidrogênios do composto **2** foram nomeados por letras **a**, **b**, **c**, **d** e **e**, conforme a Figura 7.

Figura 7 - Composto **2**.

Os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático **Ha**, estão entre 7,26 e 7,56 ppm (integral para 5 H's), mais desblindados como consequência do efeito anisotrópico provocado pelo movimento da nuvem de elétrons π , que gera um campo eletromagnético adicional ao campo externo aplicado, desblindando os núcleos **Ha**. O sinal em $\delta = 4,47$ ppm (integral 1) refere-se ao hidrogênio **Hc**, o valor de deslocamento químico desse hidrogênio foi determinante

para distinguir o composto **2** do seu regioisômeros o composto **3**, pois no caso do composto **3** o valor de deslocamento do hidrogênio ligado ao carbono α -carboxila (**Hc**) é menor devido ao efeito de blindagem provocada pela novem de elétrons do selênio (Figura 9). Embora o sinal de **Hc** do composto **2** (Figura 7) não esteja bem resolvido, ele apresenta-se no espectro como um duplo duplo dubleto, pois acopla com o hidrogênio de OH ($J = 6,1$ Hz) e acopla diastereiotopicamente com os hidrogênios **Hb** ($J = 6,1, 5,20, 4,40$ Hz). Os hidrogênios diastereiotópicos **Hb** apresentam diferentes valores de deslocamento químicos $\delta = 3,37$ ppm e $3,25$ ppm e acoplam entre si com constante $J = 13,0$ Hz, sendo que um deles acopla com **Hc** com constante $J = 5,2$ Hz e o outro acopla com **Hc** com constante de acoplamento $J = 4,3$ Hz, o que resulta em dois duplos dubletos nessa região do espectro. Próximo a estes sinais, em $\delta = 3,18$ ppm observa-se um dubleto com integral 1 referente ao hidrogênio de O-H que está acoplando a **Hc**. Por fim, tem-se o tripleto em $\delta = 1,18$ ppm acoplando com CH₂ (**Hd**) com $J = 7,1$ Hz.

Outro composto isolado foi 2-fenilseleno-3-hidroxiopropanoato de etila (Composto **3**), que embora seja isômero do composto **2**, foi possível sua distinção no espectro de hidrogênio, como pode ser observado pelo espectro apresentado na Figura 8.

Figura 8 - Espectro de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **3**

Os hidrogênios foram nomeados com letras conforme a Figura 9.

Figura 9 - Composto **3**.

Como mencionado anteriormente, os hidrogênios do anel estão altamente desblindados com deslocamento químico em $\delta = 7,60$ e $7,33$ ppm, acoplando entre si formando multipletos. O quarteto em $\delta = 4,16$ ppm e integral igual a 2, refere-se ao acoplamento de **Hd** com **He** ($J = 7,1$ Hz). Os hidrogênios **He** em $\delta = 1,23$ ppm (integral 3) apresenta-se como tripleto devido ao acoplamento com **Hd** ($J = 7,1$ Hz). O sinal em $\delta = 3,90$ ppm (integrando para 2 H's) refere-se

aos hidrogênios **Hb** e **Hb'**. Embora não seja possível observar a multiplicidade, os hidrogênios **Hb** acoplam entre si (**Hb** com **Hb'**), com -OH e com **Hc**, pois o sinal de **Hc** em $\delta = 3,78$ ppm está acoplando com **Hbs** com diferentes constantes de acoplamento ($J = 8,0$ e $5,1$ Hz.) bem como o sinal de OH está desdobrado em um tripleto ($J = 6.0$ Hz). O tripleto em $\delta = 1,23$ ppm refere-se aos hidrogênios **He**.

Após caracterizados os regioisômeros obtidos na Entrada 1 da Tabela 1, foram testadas outras temperaturas empregando o mesmo nucleófilo. No entanto, observou-se que até mesmo a -40 °C (Entradas 3, Tabela 1) houve formação de mistura, sendo obtido 68% do produto de abertura em C-2 e 32 % do produto de C-3, com rendimento baixos 28% (referente a soma dos dois produtos). Portanto, para este sistema, a alteração da temperatura não mostrou-se eficaz para a obtenção regioespecífica do produto de abertura em C-3, o qual visava-se obter.

Na literatura, reações dessa natureza foram estudadas por Miyashita.³⁸ Este autor reportou abertura de epóxidos α - β -carbonílicos (regiosseletiva em C-2) empregando três equivalentes nucleófilo Na[PhSeB(OEt)₃] (**Nu-1**) e, obteve o produto de eliminação do selênio em altos rendimentos (Esquema 8). No entanto, ao adicionar apenas um equivalente desse nucleófilo nessas reações, ele obteve o produto com rendimentos próximos a 40 %. Logo a seletividade e rendimento devem estar correlacionados a estequiométrica do selenolato, em concordância com o mecanismo reportado no Esquema 8. Em analogia a este sistema, as Entradas 1-3 (Tabela 1) foram realizadas com apenas 1 equivalente de **Nu-1** e podem ter apresentado baixos rendimentos, pela peculiaridade de atuação desse nucleófilo, ou formação dos subprodutos de eliminação de selênio, tal como reportado pelo autor.⁴⁸

É válido ressaltar que a regioseletividade observada ao empregar o nucleófilo **Nu-1**, não pode ser comparada diretamente (em termos de fatores estéricos e eletrônicos) com a

⁴⁸ Na ocasião que em esses experimentos foram realizados não tínhamos conhecimento desse trabalho e não fizemos análise em busca de tais tipos de compostos.

regiosseletividade obtida quando empregou-se os demais nucleófilos, uma vez que, para o primeiro caso, o meio reacional é prótico e o grupo ligado ao selênio é fenila e não metila.

O nucleófilo utilizado nessas reações (Tabela 1, Entradas 1-3) não apresentou seletividade satisfatória em favor do α -hidroxi- β -seleno éster e os rendimentos reacionais foram baixos, havendo assim a necessidade de testar outros nucleófilos

O **Nu-2**, não foi testado pelos motivos relatados no item 3.3.

3.6.2 Nu-3: MeSeLi.

O nucleófilo **Nu-3**, (Tabela 1, entradas 4 e 5) levou a conversão de 90% dos materiais de partida em produto em apenas 10 minutos de reação, esta porcentagem foi obtida pela análise do cromatograma, comparando-se a área do sinal do eletrófilo **1** com o sinal do produto (reação acompanhada por CG-MS).

A reação foi finalizada (*quenching*) pela adição de solução de cloreto de amônio e o produto foi isolado por extração com acetato de etila e caracterizado por RMN de ^1H (Figura 10). A análise do espectro estabeleceu que o produto desta reação corresponde a 3-hidroxi-2-metilselenopropanoato de etila, composto **4**, obtido pela ligação do selenolato a C-2.

Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **4**.

Os hidrogênios da molécula foram nomeados com letras conforme a Figura 11.

Figura 11 - Composto **4**.

O espectro de RMN de ^1H apresenta um quarteto em 4,25 ppm com integral igual a 2, correspondente ao acoplamento de **Hd** com **He** ($J = 7,3$ Hz). Os hidrogênios **He** apresentam-se como um tripleto em 1,31 ppm (integral 3) devido ao acoplamento com **Hd** ($J = 7,3$ Hz). O sinal de **Hc** em $\delta = 3,49$ ppm (integral 2) acopla com os núcleos **Hb** e **Hb'** formando um duplo dubleto $J = 7,8$ e $5,8$ Hz. O hidrogênio de O-H em $\delta = 2,41$ ppm acopla com os hidrogênios **Hb** e **Hb'** ($J = 7,2$ e $6,5$) formando um duplo dubleto. Os hidrogênios **Hb** e **Hb'** são diastereotópicos ($\delta = 3,93$ e $3,88$ ppm) e acoplam entre si, com **Hc**, com e com OH, sendo que cada um deles

forma um duplo duplo dubleto, o que justifica os oito sinais observados nessa região do espectro. O singlete em $\delta = 2,12$ ppm corresponde aos hidrogênios (**Ha**) da metila ligada ao selênio.

Devemos comentar aqui que a formação seletiva deste produto (abertura por C-2) não era esperado por duas razões. A primeira delas estava centrada nos fatores estéricos (C-3 é menos impedido). O outro fator diz respeito ao forte efeito indutivo retirador de elétrons do grupo carboxila que atua ao longo das ligações entre C-2 e C-3 fazendo com que este último tenha maior caráter eletrofílico como esperado e calculado, conforme apresentamos na Figura 5.

Em contrapartida, o resultado apresentado e descrito na Entrada 4 (Tabela 1 – MeSeLi, razão C-2:C-3, 96:4, 27% de rendimento) pode ser explicado pela ativação da posição C-2 que pode ser atribuída a sobreposição do orbital π^* do carbono carboxílico com o orbital da ligação que está se formada entre o carbono C- α e o nucleófilo, como se intenciona mostrar na Figura 12.⁴⁹

Figura 12 - Efeito de estabilização do carbono α atribuído à conjugação dos orbitais π^* da carboxila com orbital da nova ligação a ser formada.

Outro possível modelo para explicar o ataque do selênio no carbono α , seria considerar que ocorre uma interação intramolecular, em que o cátion lítio coordena-se ao oxigênio da carboxila favorecendo, por proximidade, o ataque do selênio ao carbono α , formando seletivamente, o produto de abertura por C-2. A formação da ligação (Se-C) no carbono α -carboxila é favorável

⁴⁹ Azzena, F.; Crotti, P.; Favero, L.; Pineschi, M. *Tetrahedron* **1995**, 51, 13409.

pela e estabilizado do orbital C- α pelo orbital π^* da carboxila e pela formação do anel de 5 membros, como demonstrado na Figura 13.

Figura 13 - Modelo de coordenação proposto para reação de abertura de **1** com **Nu-3**.

As reações com MeSeLi apresentam regioseletividade dependente da temperatura. Observou-se total regioseletividade para o ataque em C-2 a baixas temperaturas (Entrada 5-78°C, razão C-2:C-3, 98:2, 46% de rendimento) e com o aumento da temperatura observou-se a formação de mistura de regioisômeros, provavelmente porque o produto de abertura via ataque por C-2 seja o cinético. Supõe-se também que o ataque em C-3 ocorra por um estado de transição de maior energia de ativação. Devemos ainda comentar que observamos que ao executar adição lenta (gota-a-gota) do eletrófilo ao meio reacional contendo o nucleófilo, contribui para maior regioseletividade. O que pode ser justificado, admitindo que adição rápida do eletrófilo (aumento da concentração do eletrófilo no meio reacional) aumenta simultaneamente a velocidade da reação, o número de colisões e, a probabilidade do ataque em C-3.

Ao considerar que o nucleófilo é seletivo para abertura via C-2 devido a formação de um estado cíclico de 5 membros, como o proposto na Figura 12, é esperado que na presença de um ácido de Lewis, tal como o $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, este por ser altamente oxofílico coordene-se preferencialmente a carboxila, deixando o **Nu-3** livre para o ataque tanto em C-2 quanto em C-3 e, o experimento que descreve essa condição foi realizado (Tabela 1, Entrada 6, 0°C, razão C-2:C-3, 2:98, 37% de rendimento). Inicialmente a reação de abertura do epóxido com o **Nu-3**

em presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, foi executada por adição deste diretamente ao eletrofilo e, na sequência essa mistura foi gotejada ao **Nu-3**, gerado *in situ*. Observou-se que a coloração da solução ficou imediatamente esverdeada e foi obtida uma mistura complexa de produtos, inviabilizando separação para caracterização. Alternativamente, optou-se por adicionar o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ diretamente ao nucleófilo, seguido da adição lenta do eletrófilo (Tabela 1, Entrada 6). Por esse método, não houve alteração na cor da solução e obteve-se, seletivamente o produto de abertura por C-3 (98%). A obtenção regioseletiva deste produto pode inicialmente ser justificada pela ativação do eletrófilo e por haver efeitos de complexação envolvendo tanto o nucleófilo quanto o eletrofilo. Ao observar as densidades de carga em C-2 (0,19) e em C-3 (0,39), apresentados na Figura 5, esperava-se que coordenação do ácido de Lewis a carboxila acentuasse mais essa característica, justificando a preferência do selenolato. Além disso, é aceitável que $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ por ser altamente oxofílico, coordene-se a carboxila preferencialmente, de modo a não permitir a formação da espécie anelar de cinco membros (Figura 13), deixando o nucleófilo livre. Em vista desse resultado, buscou-se investigar a natureza dos fenômenos presentes quando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ fazia parte das condições de reação. Em uma das reações (Tabela 1, Entrada 6), observou-se que a hipótese de coordenação de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a carboxila foi congruente, uma vez que realmente na presença desse ácido, houve inversão da regioseletividade do produto. Para melhor compreender esse sistema foram realizados estudos na relação estequiométrica entre Nu-3 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e o composto **1**.

No estudo da estequiometria entre nucleófilo e ácido de Lewis, foram testadas diferentes razões entre Nu-1 e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ em relação a 1 equivalente do epóxido. Observou-se que nas (Tabela 1, Entradas 7 e 8) a seletividade de obtenção de C-3 está diretamente relacionada com a quantidade de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ no meio reacional, de modo que:

- 1 eq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e 1 eq. de **Nu-3** levou a 100 % do produto de abertura via C-3 (Tabela 1, Entrada 6);

- 0.3 eq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e 1 eq. de **Nu-3** levou a 30% do produto de abertura via C-3 (Tabela 1, Entrada 7);
- 1 eq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e 2 eq. de **Nu-3** levou a 50% do produto de abertura via C-3 (Tabela 1, Entrada 8);
- 2 eq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e 2 eq. de **Nu-3** levou a 100 % do produto de abertura via C-3 e houve um aumento no rendimento reacional (rend.60%) (Tabela 1, Entrada 9).

Tais resultados esclareceram que $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ não atua apenas como um catalisador e que participa diretamente do mecanismo reacional para a obtenção regioseletiva do produto de abertura por C-3. A relação estequiométrica entre $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e MeSeLi nos permitiu concluir que MeSeLi tem sua nucleofilicidade alterada quando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ participa da reação, o que sugere haver alguma interação direta entre o átomo de selênio do nucleófilo e o átomo de boro

De acordo com relatos da literatura, há trabalhos que tratam de tri(organoseleno) boranas $(\text{B}(\text{SeR})_3)$.^{50,51} preparadas por reação de tri-halogenetos de boro e selenolatos orgânicos, como apresentado no Esquema 23.

Esquema 23 - Preparação de selenoboranas.

As selenoboranas também são aplicadas na abertura seletiva de epóxidos (Esquema 24), conversão de compostos carbonílicos em selenoacetais e na abertura de éteres cíclicos para produzir selenetos de hidroxialquilfenilo na presença de ácido de Lewis.⁵

⁵⁰ Schmidt, M.; Block, H. D. *J. Organomet Chem.* **1970**, 25, 17-21.

⁵¹ Clive, D. L. J.; Menchen, S. M. *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4279-4285.

Esquema 24 - Selenobonas empregadas em reações de abertura de epóxidos e éteres cíclicos e formação de selenoacetais, por reação com aldeídos ou cetonas.

Esses trabalhos tratam da possibilidade de interação selênio-boro e com o intuito de comprovar experimentalmente que $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ pode reagir com MeSeLi , levando ao reagente correspondente ao seleno-borato, foram realizados experimentos utilizando de RMN de ^{77}Se . Nesses experimentos, observou-se o deslocamento químico do Se do reagente MeSeLi (Tabela 2, Entrada 1), MeSeLi em presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Tabela 2, Entrada 2) e, por fim, excesso de MeSeLi na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Tabela 2, Entrada 3). Para gerar tais espectros, preparou-se soluções com as espécies de interesse, mantendo os mesmos parâmetros empregados em todas as reações de abertura do epóxido (exceto para **Nu-1**). Neste caso o nucleófilo (MeSeLi) foi preparado em um balão conectado a um sistema de destilação a pressão reduzida, para que se pudesse executar remoção do solvente do meio reacional. Após geração do nucleófilo e destilação do solvente, o nucleófilo concentrando (aspecto bastante viscoso) foi transferido, com auxílio de um seringa, para um tubo de ressonância sob atmosfera de N_2 . Técnicas similares e mesmos cuidados foram tomados para a geração dos outros espectros. Os resultados referentes aos deslocamentos químicos de RMN de ^{77}Se estão dispostos na Tabela 2.

Tabela 2 - Deslocamentos químicos de RMN de ^{77}Se para MeSeLi e $\text{MeSeLi}/\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$.

Entrada	Equivalentes do Nucleófilo	Equivalentes do Ácido de Lewis	γ de Se (ppm)	Cor Na figura X
1	1. MeSeLi	-	-342	Azul
2	1. MeSeLi	1. $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$	-121	Vermelho
3	6. MeSeLi	1. $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$	-332 e -121	Verde

*Os espectros de dos três experimentos foram acoplados na Figura 1. Como padrão utilizou-se o disseleneto de difenila (462 ppm). Também apareceram picos em 74,8 e 69,8 ppm para as linhas vermelha e verde que correspondem a impurezas de mono e disselenetos).

Os espectros obtidos para os três casos mencionados estão dispostos na Figura 14.

Figura 14 - RMN de ^{77}Se ((38,31MHz, CDCl_3) do meio reacional contendo MeSeLi (linha azul), $\text{MeSeLi} + 1\text{eq. de } \text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (linha vermelha) e MeSeLi (6 eq.) + $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1 eq., linha verde).

De acordo com os padrões de deslocamento químico de Se os selenolatos (R-Se^-) de diferentes entidades nucleofílicas estão dispostos na faixa entre 100 e -350 ppm (Figura 15).

Figura 15 - Padrões de RMN de ^{77}Se para selenolatos e disselenetos.

Ref.da Figura 15- <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/nmr/11-se-data.htm>

O padrão para selenolatos encontrado na literatura refere-se a MeSe^-Na^+ e apresenta deslocamento químico igual a -330 ppm, logo, o sinal encontrado para MeSeLi (-342 ppm) está congruente com o reportado (Tabela 2, Entrada 1).

O espectro da Figura 14, destacado em azul refere-se ao deslocamento químico do MeSeLi (-342 ppm). Porém, quando $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ foi adicionado no meio reacional que continha esse nucleófilo, o sinal de Selênio foi observado em -121 ppm (espectro em vermelho). A diferença de deslocamento químico entre ambos os casos sugere profunda diferença entre os átomos de selênio nas diferentes condições.

Em termos de condições experimentais a única alteração para a obtenção de primeiro e do segundo espectro, foi a adição de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ao meio reacional, logo, é plausível supor que MeSeLi liga-se ao átomo de boro do reagente $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, estabelecendo um caráter mais covalente a ligação selênio-boro em comparação a selênio-lítio. A fim de confirmar se as diferenças de deslocamentos químicos observados eram decorrentes da formação de diferentes entidades de selênio foi preparada uma solução contendo excesso do MeSeLi (6 eq.) em relação ao $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1 eq.) e neste caso foram observados os dois sinais (-342 e -121 ppm) correspondentes a cada uma das entidades observadas nos outros dois espectros.

A dificuldade que surgiu para analisar os espectros foi justificar a multiplicidade do sinal em -121 ppm, uma vez que a literatura é muito pobre quando se deseja comparar sinal de RMN de ^{77}Se , e ainda mais dificultosa quando se trata de acoplamento entre Selênio e outro heteroátomo. Ao observar o sinal surgiram algumas hipóteses. A primeira seria considerar que selênio estaria acoplado com os átomos de flúor (2 ligações de distância) ligados ao boro, uma vez que a multiplicidade de spin do F é $\frac{1}{2}$ e o sinal observado seria um quarteto. No entanto, tal hipótese é duvidosa, já que, a intensidade do sinal observado não é característica de um quarteto (1:3:3:1). Alternativamente, a hipótese mais plausível seria considerar que tal multiplicidade seja devido ao acoplamento selênio-boro, pois o número de estados de spin do boro-11 é $\frac{3}{2}$ (abundância 80%). Levando em consideração que o número de spins é dado pela relação $2I + 1$, temos que um único átomo de boro pode levar a 4 estados de spins diferentes. Os espectros sugerem a formação de uma espécie nucleofílica em que os átomos de Se e B estejam diretamente ligados e para ambos os espectros (vermelho e verde) a constante de acoplamento entre os dois átomos foi $J = 52 \text{ Hz}$. A ligação Se-B explicaria a diferença de reatividade do selenolato (MeSeLi) com o epóxido em presença e ausência de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$.

3.6.2.1 *Influência do grupo carboxila na regiosseletividade do Nu-3.*

Sabendo da diferença de reatividade entre as espécies de selênio (em presença e ausência do $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$) e a fim de conhecer a influência das interações do nucleófilo com a carboxila do substrato, de forma que isso governasse a inversão da regiosseletividade observada para as aberturas por C-2 e C-3, investigou-se reações com um epóxido que não contivesse a carboxila. O epóxido empregado nesse caso foi o óxido de estireno. Consideramos ser este um bom exemplo para o estudo, pois o único sítio de coordenação que poderia permitir a formação de uma espécie quelato entre o nucleófilo e o epóxido é o oxigênio do anel oxirânico, comum aos dois substratos eletrofílicos. Além disso, o carbono β deste epóxido tem fatores estéricos e

eletrônicos concorrentes visto que o mais substituído (C-2) (composto **5**) é o de maior caráter eletrofílico, por ser benzílico. Se considerássemos outro caso, a diferença de reatividade ficaria governada apenas por efeitos estéricos (Esquema 25). Essas reações foram feitas em presença e ausência de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Esquema 25 - Abertura de óxido de estireno (**5**) com MeSeLi na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Para os dois casos obteve-se uma mistura de regioisômeros, a relação de obtenção entre ambos está disposta na Tabela 3 (Entradas 1 e 2).

Tabela 3 - Resultados obtidos da reação de abertura de óxido de estireno com MeSeLi e MeSeLi em presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

	Eq. de Nucleófilo	Eq. de ácido de Lewis	T (°C)	Produto C-1	Produto C-2	Rend. %
1	1. MeSeLi	-	25	80	20	80
2	1. MeSeLi	1. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	25	50	50	78

Embora não possa ser considerado inequívoco, estes resultados, somados a todos os outros já apresentados, sugerem fortemente que a natureza do nucleófilo de selênio seja profundamente alterada em função da interação do selênio com o boro e isso possa ser o fator governante da seletividade nas reações de abertura dos epóxidos investigados. Apesar disso, até este ponto não temos nenhuma prova cabal sobre a estequiometria e estrutura dessa nova espécie nucleofílica. Partindo de considerações muito simplistas poderíamos considerar dois modelos estruturais de reagentes em que selênio e boro tenham interação íntima: $\text{MeSeB}(\text{F})_3\text{Li}$ ou $\text{MeSeBF}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O} / \text{LiF}$. No primeiro caso, o boro deixaria de ter caráter de ácido de Lewis e

qualquer modelo de coordenação com o epóxidos teria que ser governado apenas pelo átomo de lítio que não pertenceria mais a esfera de coordenação do nucleófilo (Figura 16, modelo 1). No segundo, por outro lado, o átomo de boro continuaria exercendo papel de ácido de Lewis e justificaria um aumento expressivo da eletrofilicidade do carbono benzílico do epóxido **5** (Tabela 3, Entrada 2) que seria resultado da interação O-B entre o epóxido e o boro do nucleófilo (Figura 16, modelo 2A), que foi fundamentalmente o que observamos quando a reação foi conduzida com o reagente de boro (Tabela 3, Entrada 2), como o suposto no modelo **2B** (Figura 16). Estas conjecturas estão acompanhadas de um caso em que teríamos a formação do ânion fluoreto (caso em que o reagente $\text{MeSeBF}_2\cdot\text{Et}_2\text{O}/\text{LiF}$ teria sido formado). No caso do seleno-borato, o flúor continuaria covalentemente ligado ao átomo de boro.

Figura 16 - Modelo de selenolatos obtidos a partir da interação entre selênio e boro: no modelo 1, o boro não atua como ácido de Lewis, já o modelo **2** sim.

3.6.3 Nu-4: MeSeMgCl

Voltado a Tabela 1, outro nucleófilo testado para essas reações foi o **Nu-4** (Tabela 1, Entradas 10 a 14). O reagente foi gerado *in situ* e posteriormente adicionou-se o 2,3-epoxipropanoato de etila. Essa reação também é rápida (~30 minutos). Independente da temperatura em que a reação foi conduzida e adição ou não de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, obteve-se seletivamente o produto C-3.

O produto desta reação 2-hidroxi-3-metilseleno propanoato de etila (composto **8**) foi caracterizado por RMN de ^1H -, ^{13}C e ^{77}Se . O espectro de RMN de ^1H está representado na Figura 17.

Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **8**.

Os hidrogênios da molécula do espectro acima estão nomeados na Figura 18.

Figura 18 - Composto 8.

Em $\delta = 4,48$ observa-se o sinal referente a **Hc**, (integral igual a 1), que está desdobrado em um duplo duplo dubleto devido ao acoplamento de **Hc** com **Hb** e **Hb'** ($J = 5,5$; $4,3$ Hz) e com OH ($J = 5,8$ Hz). O quarteto com $\delta = 4,27$ ppm e integral igual a 2 é formado pelo acoplamento de **Hd** com **He** ($J = 7,1$ Hz). Já o acoplamento de **He** com **Hd** forma um triplete com $\delta = 1,32$ ppm (integral 3) e $J = 7,1$ Hz. O dubleto $\delta = 3,16$ ppm refere-se ao sinal do hidrogênio de $-\text{OH}$ acoplado com **Hc** ($J = 5,8\text{Hz}$). O duplo dubleto em $2,88$ ppm é formado pelo acoplamento de **Hb** com **Hb'** ($J = 13,2\text{Hz}$) e **Hc** ($J = 4,3\text{Hz}$). Muito próximo a esse sinal $\delta = 2,88$ ppm há outro duplo dubleto formado pelo acoplamento de **Hb'** com **Hb** ($J = 13,2$ Hz) e com **Hc** ($J = 5,5\text{Hz}$). O Singlete em $2,08$ é o sinal de **Ha**.

Anteriormente foi mencionado que o carbono β (C-3) apresenta maior densidade de carga positiva, induzindo maior atração perante o selenolato e que, no entanto, esse fator não foi predominante perante a existência de um estado de transição estabilizado pelos orbitais π antiligantes da carboxila, no caso da reação com MeSeLi . Analogamente, não seria também esperado adição preferencial a C-3 para MeSeMgCl .

Em contrapartida, ao buscar uma possível explicação para tal seletividade (abertura por C-3) na literatura, foram encontrados trabalhos da abertura de 2,3-epoxiésteres (cetona ou amidas), com a utilização de agentes complexantes.⁵² Caron e Sharpless⁵³ obteve seletividade para a abertura de 2,3-epoxiésteres por C-3 para algumas adições nucleofílicas na presença de isopropóxido de titânio $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})$. O modelo proposto pelos autores explica a seletividade por meio do exemplo da Figura 19, na qual a complexação do titânio aos oxigênios do eletrófilo

⁵² Azzena, F.; Crotti, P.; Favero, L.; Pineschi, M. *Tetrahedron* **1995**, 51, 13409.

⁵³ Caron, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1560.

forma um anel de cinco membros. Nessa geometria, a abertura do anel em C-2 não é favorecida, pois a ligação **b** está ortogonal ao orbital antiligante π da carboxila, de modo que o orbital em **b**, não seria estabilizado pelo substituinte acil por não haver uma sobreposição orbitalar eficiente, logo, o ataque ocorreria em C-3.

Figura 19 - 2,3 epoxiéster complexado com isopropóxido de titânio.

Neste mesmo trabalho, os autores estudaram também reações de abertura de 2,3-epoxiácidos com 2 equivalentes de fenil-tiolato de sódio (PhSNa) em THF e obtiveram o produto de abertura do anel pelo carbono α em 93%. Em presença de $\text{Ti}(\text{O-i-Pr})_4$, o produto de abertura pelo carbono β foi produzido em 95% de rendimento.⁵³

Em analogia a esse sistema, supõe-se que para o caso das reações de abertura do anel com cloreto de metil selenolato de magnésio deve ocorrer de modo que o magnésio atue como um agente complexante, travando o eletrófilo, em um estado de transição em que o ataque se de preferencialmente pelo carbono- β . No Esquema 26 está apresentado um modelo em que a coordenação do magnésio acentua o caráter eletrofílico do carbono- β e dirige a reação de abertura por esta posição. Neste caso consideramos que a reação possa se dar por mecanismo intermolecular.

Esquema 26 - Ataque intermolecular ao 2,3-epoxipropanoato de etila (1).

No caso do MeSeMgCl, com ou sem o ácido de Lewis a abertura ocorre seletivamente no carbono β , pois para ambos a seletividade é em C-3, de modo que não se pode afirmar qual mecanismo prevalece, seja o da atuação do ácido de Lewis levando a C-3 ou da complexação de magnésio propiciando a formação de C-3.

3.7 Investigação do mecanismo reacional da entrada 6 empregando sonda seletiva a Fluoretos

Visto que a seletividade para obtenção do produto de abertura por C-3 ocorre com MeSeLi em $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (Tabela 1, Entrada 6), e que tal regioseletividade não é observada apenas devido a alteração da nucleofilicidade do selênio (^{77}Se -RMN), mas também devido a presença do grupo carboxila ligado ao epóxido (Tabela 3), fez-se necessário investigar como $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ interage com ambos os eteroátomos de modo a direcionar a abertura em C3 e, compreender essencialmente se, em algum momento tais interações ocorrem com a liberação do ânion fluoreto, bem como o observado para o caso das selenoboranas.^{50,51} Na síntese das selenoboranas ocorre a liberação do halogênio quando selênio liga-se ao boro, para investigar se a coordenação do MeSeli ao $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ocorre de forma análoga buscou-se detectar a presença de fluoreto no meio reacional utilizando uma sonda fluorescente de fluoreto.⁵⁴

Sondas fluorescentes apresentam mecanismo de reconhecimento baseado em reação química específica com determinado analito, que desencadeia o fenômeno de emissão ou supressão da fluorescência. No caso de sondas para F^- é comum a presença de um grupamento contendo um átomo de silício susceptível a reação com esse ânion de modo que o fenômeno de fluorescência seja decorrente da reação do F^- com o silício. Invariavelmente, a clivagem da

⁵⁴ Yang, X..F. *Spectroc. Acta A.* **2007**, 67, 321–326.

ligação que une o átomo de silício ao núcleo fluorescente é assistida por um ataque S_N2 de fluoreto ao átomo de silício.⁵⁵

A sonda fluorogênica preparada para esclarecer o mecanismo reacional de interesse, foi obtida a partir de uma reação de proteção da porção –OH de uma hidroxycumarina empregando cloreto de terc-butildimetilsilano (TBDMSCl). Tal grupo cromofórico, já vinha sendo empregado para outros fins no grupo e também com abordagem direcionado a detecção de fluoretos.⁵⁶

Uma hidroxycumarina foi escolhida como precursor da sonda por apresentar métodos clássicos de preparação, dentre os quais está a condensação de Pechmann,⁵⁷ amplamente empregada, utilizando como precursores um fenol e um composto 1,3-dicarbonílico.

Neste trabalho a 7-hidroxi-4-metilcumarina foi obtida por reação de ciclização entre o resorcinol e o aceto acetato de etila, utilizando Amberlyst como catalisador, conforme o Esquema 27.⁵⁸

Esquema 27 - Reação de obtenção de 7-hidroxi-4-metilcumarina 11.

A cumarina foi obtida em 90 %de rendimento isolado. O produto foi purificado por solubilização do precipitado formado durante a reação, em uma quantidade mínima de etanol a quente e subsequente filtração para a remoção do catalisador. A solução contendo o produto foi aquecida até permanecer translúcida, nesse ponto, cessou-se o aquecimento e adicionou-se uma

⁵⁵ Gai L, Mack J, Lu H, Nyokong T, Li Z, Kobayashi N. *Coord Chem Rev.* **2015**; 285, 24-51.

⁵⁶ . Gonçalves, A. C.; Sato, N. C.; Santos, H. M.; Capelo J. L.; Lodeiro C. Dos Santos, A. A. *Dyes Pigments.* **2016**, 177-183 .

⁵⁷ Pechmann, H. V., Duisberg, C., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2119-2128.

⁵⁸ Sabou, R., Hoeldrich, W. F., Ramprasad, D., Weinand, R. *Journal of Catalysis*, **2005**, 232, 34-37.

quantidade de água até observar uma leve turbidez. Em seguida o aquecimento foi retomado e posteriormente a solução foi deixada em repouso a temperatura ambiente até observar a cristalização do produto (Figura 20).

Figura 20 - 7-Hidroxi-4-metilcumarina (11) recrystalizada em etanol e água.

Para uso na etapa posterior o produto foi moído em cadinho, o pó branco obtido foi seco em bomba de alto vácuo.

O mecanismo dessa reação é bem estabelecido na literatura e está representado abaixo simplificando o catalisador por H^+ , Esquema 28.

Esquema 28 - Mecanismo de condensação de Pechmann para obtenção de 11.

No presente mecanismo, a princípio ocorre uma reação de esterificação, na qual $-OH$ fenólico é adicionado ao éster do aceto acetato de etila. A carbonílica do intermediário obtido é protonada pelo catalisador, propiciando a eliminação do hidrogênio alfa por meio da formação da dupla alfa beta insaturada. Na etapa subsequente, ocorre a ciclização, na qual a carboxila é

protonada e o átomo de oxigênio (da fração éster) forma dupla ligação com o anel aromático, induzindo o ataque nucleofílico da dupla anelar ao carbono beta do sistema alfa beta insaturado, com a simultânea deslocalização dessa ligação. A aromaticidade do anel é posteriormente retomada via eliminação de hidrogênio e a volta da dupla ligação ao oxigênio heterocíclico. Esse sistema reestabelece a formação da carboxila externa deslocalizando a dupla ligação adjacente e eliminando água para obtenção do produto final da reação.

Finalmente, para obtenção da sonda foi empregada a reação de proteção ao grupo OH fenólico, utilizando TBDMS, conforme relatado em literatura⁵⁹, de acordo com o Esquema 29.

Esquema 29 - Reação de proteção de 11 com cloreto de terc-butil-dimetil-silano para obtenção do composto 12.

A reação de proteção mostrou-se ser rápida, sendo possível observar por GC-MS, a conversão de 75% do material de partida em produto em apenas meia hora de reação. O meio reacional foi concentrado em rotaevaporador a 30 °C e purificado por cromatografia em coluna utilizando clorofórmio como eluente. O produto foi isolado com 30 % de rendimento e após a secagem em bomba de alto vácuo apresentou-se como um sólido branco.

A presente reação ocorre via substituição nucleofílica bimolecular S_N2 , na qual o oxigênio fenólico liga-se ao silício com a simultânea saída de cloreto, sequencialmente a trietilamina, uma base fraca, captura o próton ácido resultante.

Ambos os compostos, sonda e hidroxycumarina foram analisados por espectroscopia de absorção, emissão e excitação, Figura 21.

⁵⁹ Yang, X.F.; *Spectrochim. Acta Part A*. **2007**, 321–326

Figura 21 - Espectros de: absorção (—), excitação (---) nm e emissão (....) do composto 11.

O deslocamento de Stokes e rendimento quântico de fluorescência para a sonda foi calculado a partir do padrão hidroxycumarina, conforme disposto na Tabela 4.

Tabela 4 - Desvio de Stokes

Compostos	λ_{em} / nm	$\Delta\lambda / \text{nm}$	ϕ
7-hidro-4-metilcumrina	376	64	0,015
sonda	380	60	0,0045

O baixo valor de deslocamento de Stokes ($\Delta\lambda$ aproximadamente) 60 nm indica que o principal processo de desativação do estado excitado ocorre via estado singleto, típico de decaimentos radiativos por fluorescência, como pode-se observar, na representação da Figura 22.⁶⁰

Figura 22 - Deslocamento de Stokes

⁶⁰ Turro, N. J. *Modern Molecular Photochemistry*, Columbia University, **1991**, Sausalito California.

Além disso, as bandas de emissão são estruturadas, com máximos próximos a 370 nm e 380 nm para a hidroxycumarina e para o derivado sililado, respectivamente, evidenciam que o estado excitado apresenta um caráter essencialmente 1S , envolvendo transições eletrônicas de orbitais π para π^* .

O derivado sililado, em comparação a cumarina precursora, (ambos em mesma concentração), apresentou supressão da fluorescência (baixo rendimento quântico), fenômeno atribuído a qualquer processo que diminua a intensidade de fluorescência da amostra. Na sonda, tal resultado de supressão pode ser atribuído ao silício, pelo efeito do átomo pesado. Átomos pesados apresentam maior interação magnética entre o movimento orbitalar do elétron e o momento magnético de spin, que propicia o acoplamento spin-órbita provocando uma alteração da energia do spin de Singlete para Tripleto (menor energia).⁶⁰ Esse aumento das transições intersistemas ($S1$ para $T1$) desativa o estado excitado. Este fenômeno é desejável pois de acordo com nosso planejamento, para que tenhamos uma sonda, devemos observar uma diferença no espectro de fluorescência que seja resultado da remoção do átomo de silício do núcleo fluorescente. A sonda com baixa emissão (efeito *off*) atua em uma reação seletiva a fluoreto, reestabelecendo nesse processo a 7-hidroxi-4-metilcumarina (**11**) e consequentemente um aumento da intensidade de fluorescência (efeito *on*). Logo, por esse método, é possível detectar o aumento da concentração de fluoreto no meio reacional pelo respectivo aumento da intensidade da fluorescência.

O esquema reacional 30 de desproteção da sonda na presença de fluoreto está demonstrado abaixo.

Para demonstrar que a sonda é sensível a fluoreto em THF foram realizados experimentos utilizando a sonda reportada por Xiao-Feng Yang⁵⁴ do Esquema 30.

Esquema 30 – Reação de desproteção da Sonda com fonte de fluoreto (TBAF).

A uma solução da sonda, em THF (1×10^{-5} mol.L $^{-1}$) foram feitas sucessivas adições de fluoreto de tetrabutilamonio (TBAF), e suas respectivas leituras de emissão após cada adição. A solução foi excitada em 318 nm e o intervalo de varredura foi de 340 nm a 600 nm. Os espectros de Intensidade de emissão (normalizados) por comprimento de onda estão dispostos na Figura 23.

Figura 23 - Titulação da sonda com TBAF adicionados sequencialmente até 5 equivalentes

Solução da sonda em presença de diferentes quantidades de fluoreto, apresentou aumento de emissão de fluorescência centrada em 450 nm (Figura 23). No entanto, a hidroxycumarina, no solvente em questão, apresenta máximo de emissão em aproximadamente 380 nm, de modo

que, ao considerar o mecanismo de desativação da sonda, o aumento da fluorescência deveria ocorrer em 380 nm. Em contrapartida, tal resultado pode ser explicado, ao considerar a presença de água na solução do titulante (TBAF sólido higroscópico). Segundo Mottaleb, Sayed e Kady⁶¹ o composto **11** apresenta um comportamento diferenciado em água, apresentando máximo de emissão em 450 nm. Tal deslocamento para menores energias é justificado pela estabilização do estado excitado por meio da formação de um tautômero, que é formado por uma troca de próton intramolecular ultrarrápida propiciada pela interação do cromóforo com moléculas de água. As interações propiciadas pela água só existem no estado excitado, pois o espectro de absorção se mantém inalterado.

Nesse mesmo contexto, os autores⁶² realizaram cálculos teóricos e propuseram que a estabilização ocorre por meio da interação da hidroxycumarina em questão com três moléculas de água, e que, outras moléculas tal como NH₃, apresentam comportamento análogo, conforme a Figura 24.

Figura 24 - Estabilização do estado excitado do composto **11** por meio da troca de prótons ultra rápida que forma o seu respectivo tautômero.

Portanto, admite-se que a banda em 450 nm é decorrente da formação do tautômero dessa cumarina. O que de fato não invalida o método, já que, como observado na titulação, o aumento da intensidade da banda nessa região mantém-se proporcional à adição de TBAF.

⁶¹ Abdel-Mottaleb, M. S. A.; El-Sayed, B. A.; Abo-Aly, M. M.; El-Kady, M. Y. *J. Photochem. Photobiol., A*, **1989**, 46, 379-390.

⁶² Wang, Y.; Li, H.; Shi, Y. *New J. Chem.* **2015**, 39, 7026-7032.

No gráfico da titulação da sonda com TBAF, observa-se um aumento pouco pronunciado da intensidade de fluorescência em 380 nm até um equivalente de TBAF (canto superior direito da Figura 23), consequente da reação de desproteção para a formação da hidroxycumarina. No entanto, após 1 equivalente de TBAF, a banda em 380 nm começa a diminuir proporcionalmente as adições sucessivas de TBAF, isso porque, adiciona-se simultaneamente água ao sistema, propiciando as interações que levam a estabilização do estado excitado dessa cumarina e o deslocamento da banda para 450 nm.

Na titulação em questão, constatou-se que o sistema é sensível a fluoretos, pois está respondendo ao aumento da concentração de TBAF proporcionalmente ao aumento da intensidade de fluorescência em 450 nm, comprovado pela formação da reta, no gráfico que correlaciona quantidades de TBAF em função do comprimento de onda (Figura 23).

É válido ressaltar que a utilização de TBAF como fonte de fluoretos, foi empregada apenas como um padrão de comparação com o real sistema que busca-se compreender neste trabalho. O objetivo de utilizar a sonda foi detectar (ou não) for fluorescência a formação de fluoreto quando os selenolato liga-se ao $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Para obter a resposta a primeira tentativa empregada foi adicionar o nucleófilo (circulado em cor cinza no Esquema 31) diluído em THF, $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ a uma quantidade da solução da sonda (equimolar) e, a posterior leitura no espectrofluorímetro. No entanto, esse método mostrou-se insatisfatório, devido à dificuldade de manter todo o sistema sob atmosfera inerte (N_2), para evitar a oxidação do selenolato. Em uma segunda tentativa de constar a liberação de fluoreto pelo selenolato (circulado em cor cinza no Esquema 31), optou-se por adicionar o eletrófilo **1** no nucleófilo e, após a reação, investigar o bruto reacional desse sistema com a sonda, conforme ilustrado no Esquema 31.

Esquema 31 - Bruto reacional: Abertura de **1** com MeSeLi na presença de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$.

Devido as espécies presentes nas condições de reação sob investigação (Esquema 31), consideramos necessário analisar primeiramente se $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ seria capaz de reagir com a sonda, promovendo a desproteção, a exemplo do que foi descrito por Prakash,⁶³ que demonstrou a desproteção diferencial de silil-fenol éteres e silil-éteres alquílicos por $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (Esquema 32).

Esquema 32 - Mecanismo de desproteção de alquil silil éter por $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$.

Logo, para confirmar que $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ não é capaz de desativar a sonda, uma vez que o silício está ligado a oxigênio fenólico, realizou-se outro experimento, no qual, foi adicionado 1 equivalente de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ a uma solução da sonda e, obteve-se o espectro de emissão Figura 25. Posteriormente essa mistura foi titulada com TBAF para confirmar se a sonda seria atacada pelo íon fluoreto mesmo em presença de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (Figura 25).

⁶³ Prakash, C.; Saleh, S.; Blair, I.A. *Tetrahedron let.* **1994**, 35, 7565-7568.

Figura 25 - Titulação da sonda na presença de 1 equivalente de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ com TBAF até 10 equivalentes.

A princípio observou-se que $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ não foi capaz de desativar a sonda, uma vez que houve aumento da intensidade da banda da 7-hidroxi-4-metil cumarina (produto da reação de desproteção na presença de fluoreto). Além disso, houve formação da banda em aproximadamente 450 nm, após a adição TBAF, o que indica que a sonda permaneceu inalterada na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, corroborando o que foi reportado em literatura.

Verificou-se ainda que, a sonda começa a responder com aumento da intensidade de fluorescência (em 450nm) somente a partir de 2 equivalentes de TBAF, o que leva a acreditar que $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ é capaz de reagir com Bu_4NF gerando BF_4NBu_4 , bem como a reação demonstrada no Esquema 33.

Esquema 33 - Reação entre $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ e TBAF.

No entanto, acredita-se que essa reação seja promovida primeiramente pela substituição do éter dietílico por água, como já mencionado em literatura⁶⁴, essa substituição foi comprovado experimentalmente por nós (Esquema 34).

Esquema 34 - Reação entre $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ e H_2O .

Conduzimos experimento que consistiu da adição de água a uma solução de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ em clorofórmio, que foi monitorada por RMN de ^1H como demonstrado na Figura 26.

Figura 26 - RMN de ^1H de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (vermelho) e $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$ (azul), em clorofórmio.

⁶⁴ Huang, J-W.; Shi, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9343-9347.

Observa-se que o espectro de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (em clorofórmio) apresenta o deslocamento químico do grupo eterato em 4,5 ppm para o tripleto e em 1,5 ppm para o quarteto. Tais deslocamentos diminuem ao adicionar água no sistema. Esse fato justifica-se pelo rompimento da coordenação B-O do reagente $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, provocado pela água, por meio da formação de $\text{BF}_3 \cdot \text{OH}_2$. Observou-se nesse experimento que a reação é instantânea e procedeu-se com a formação de uma suspensão esbranquiçada no tudo de RMN.

Nas reações do Esquema 33 e 34, acredita-se que inicialmente ocorre a substituição do eterato por uma molécula de água, formando $\text{BF}_3 \cdot \text{OH}_2$ e este, por sua vez, reage com fluoreto, dando origem ao tetrafluorborto correspondente. Em vista desses resultados, concluímos que a sonda em presença de 1 equivalente de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, responde somente após a dição do segundo equivalente de TBAF, momento no qual, supostamente há fluoretos livres para reagir com a sonda e formar a banda em 450 nm, observada no gráfico da Figura 25.

Os resultados obtidos até o momento permitiram esclarecer que o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ não desativa a sonda, logo, não é um interferente para um falso positivo no mecanismo que se deseja investigar.

O próximo passo foi estudar o bruto reacional **13**, proveniente da reação representada no Esquema 31, com o objetivo de verificar a presença ou ausência de íons fluoretos livres nessa reação.

Para tal, a solução da sonda ($1 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) foi titulada com o **13** (Esquema 31) e, nesse processo, alíquotas do bruto reacional (**13**) foram adicionadas a cubeta contendo a sonda ($1 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$), sendo realizada a leitura de fluorescência a cada adição nova adição. Os espectros de emissão obtidos estão apresentados na Figura 27.

Figura 27 - Solução da sonda (1×10^{-5} mol/L), titulada com alíquotas de **13** (até 60 eq.).

Observa-se um pequeno aumento da intensidade da banda da sonda com as respectivas adições de **13** (da reação do Esquema 31), que só foi possível observar após efetuar um aumento da abertura da fenda do Fluorímetro. Além disso, mesmo com a adição de 60 eq. do (**13**) o aumento da intensidade da banda não foi expressivo. Logo, esse acréscimo da intensidade não corresponde a formação da hidroxycumarina (ausência da banda em 380 nm). Portanto, supõe-se que o bruto reacional (**13**) (Esquema 31) não contém fluoreto livre. No entanto, não é possível afirmar que MeSeLi, quando liga-se a $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ não libera fluoreto, pois a análise de fluorescência (Figura 27) não foi realizada diretamente com a entidade nucleofílica ($\text{MeSeLi} + \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). Seria equívoco afirmar que este selenolato não libera fluoreto empregando uma análise do bruto reacional (Esquema 31) (análise indireta), pois no decorrer da reação, com a formação do produto de abertura via C-3, pode haver também o reestabelecimento do $(-\text{BF}_2)$ para (BF_3) e fluoreto não seria passível de detecção.

O experimento seguinte, foi desenvolvido com intuito de demonstrar que a sonda mantém sua propriedade fluorescente mesmo após a adição de **13** (Esquema 31). Em uma cubeta adicionou-se uma fonte de fluoreto (TBAF) à uma solução da sonda na presença de **13** (bruto reacional), como ilustrado no Esquema 35.

Esquema 35 - Experimento realizado para obtenção do espectro da Figura 28.

O espectro de emissão abaixo foi obtido de solução resultante da adição de 5 equivalentes da mistura reacional, descrita no Esquema 35, à solução da sonda ($1 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$), que posteriormente foi titulada com TBAF até 7 equivalentes em relação ao bruto reacional. Os espectros de emissão obtidos estão dispostos na Figura 28.

Figura 28 - Sonda na presença de 5 equivalentes de **13** (bruto reacional) titulada com TBAF.

O composto **12**, respondeu com aumento da intensidade de fluorescência após a titulação com TBAF, mesmo na presença do bruto reacional, (Esquema 35), o que a sonda permaneceu inerte não há alguma entidade presente no bruto reacional (**13**) que seja capaz de desativa-la. Além disso, após a titulação com fluoreto constata-se a formação da banda em 450 nm somente a partir de 3 equivalentes de TBAF, evidenciando novamente que o $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ presente no meio reacional está reagindo com TBAF para formar BF_4 .

3.8 Cálculos teóricos para os mecanismos de epóxidos com Selenolato (MeSe^-) e Selenolato mais $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$

A espécie nucleofílica (Se-Boro) inverte a seletividade da abertura do epóxido como foi apresentado na Tabela 1 e discussões elaboradas no texto. Com o objetivo de corroborar os

dados experimentais e lançar luz sobre as proposições mecanísticas que elaboramos, estabelecemos colaboração com o Professor Ataulpa A. C. Braga (IQ-USP) para a realização de cálculos teóricos, que foi conduzido por sua aluna de doutorado, Veronica Maria do Nascimento.

No caminho de reação da Figura 29 estão dispostos os valores de energias envolvidas dos intermediários obtidos para a reação entre metil selenolato e 2,3-epoxipropanoato de etila (Esquema 36), tanto para o ataque em C-2 quanto por C-3. Tais valores foram calculados sem considerar a influência do metal ligado aos diferentes selenolatos utilizados (Na, Li, e Mg). Logo, experimentalmente, as diferenças obtidas em relação aos resultados teóricos foram atribuídas essencialmente às diferenças entre as ligações selênio-metal e os efeitos de coordenações que os mesmos podem promover.

Esquema 36: Reação entre epóxi-éster e selenolato de metila.

Abaixo está o diagrama que dispõe o caminho de reação, bem como as energias envolvidas em cada etapa do mecanismo.

Figura 29 - Caminho de reação para a reação de abertura de 2,3-epoxipropanoato de etila com MeSe^- .

Para efeito comparativo, os valores dos estados de transição para ambos os caminhos foram selecionados na Tabela 5.

Tabela 5 - Energia dos TS obtidos para reação entre Selenolato de Metila e Composto (1)

	ΔE potencial/kcalmol ⁻¹	Barreira Energia/kcalmol ⁻¹	de	$\Delta G/\text{kcalmol}^{-1}$
TS Ataque no C- α	10,6	4,8		20,7
TS Ataque no C- β	11,5	16		21,8

As energias envolvidas no estado de transição para o ataque em C-2 são significativamente menores do que para o ataque do selenolato em C-3, como se apreende dos respectivos valores de energia de ativação iguais a 4,8 e 16 kcalmol⁻¹, respectivamente. De modo geral, bem como o observado experimentalmente, em que independente do selenolato utilizado ao diminuir a

temperatura observa-se o favorecimento para formação do produto por abertura via C-2, concordando com o caminho de reação observado teoricamente, em que este é o produto cinético da reação.

No caminho de reação, inicialmente considera-se que as energias potenciais dos reagentes isolados correspondem a zero. No entanto, na primeira etapa, ao considerar a aproximação do selenolato aos carbonos 2 e 3 do Composto **1** (intermediário antes do Ts), observa-se uma diminuição da energia potencial no caso da aproximação pelo carbono 3. Tal disposição supostamente é atribuída a distribuição de densidade eletrônica do eletrófilo **1** (Figura 5) que é mais positiva no carbono-3 (+0,39) do que no carbono-2 (+0,19), resultando em maior atração entre o selenolato e o centro eletrofílico do epóxido. Todavia a estabilização inicial do intermediário (antes do estado de transição) observada no caminho de reação de abertura do anel via carbono C-3, torna o valor da sua barreira energética maior, em comparação a C-2. O menor valor de barreira energética para o estado de transição via abertura do anel por C-2 foi comprovada pela regiosseletividade, observada experimentalmente, quando MeSeLi foi empregado como nucleófilo. Além disso, a seletividade para abertura por C-2 pode ser justificada pela estabilização do estado de transição provocado pela conjugação com os orbitais π antiligantes da carboxila, como já postulado anteriormente por alguns autores, e demonstrado pelos cálculos realizados neste estudo. A Figura 30 representa os orbitais Lumo (vermelho e azul) envolvidos no estado de transição dos caminhos reacionais para os ataques nos carbonos alfa e beta.

Figura 30 - Orbitais Lumo envolvidos nos estados de transição para a abertura em C-2 (Figura a esquerda) e em C-3 (Figura a direita) e o contorno em verde representa os orbitais Homo.

O caminho de reação corroborou com a ideia de que para o caso do cloreto de metil selenolato de magnésio, esse metal, por ser maior do que o lítio, apresenta potencial para coordena-se ao oxigênio da carboxila formando um estado cíclico que não permite a estabilização do estado de transição para abertura por C-2 e, conseqüentemente ocorre seletividade total para abertura por C-3.

Para fins comparativos, buscando compreender mais os fatores eletrônicos que induzem a regioselectividade da reação de abertura do Composto **1**, o grupo éster ligado a esse epóxido foi substituído por fenila, uma vez que este, também apresenta potencial de estabilizar o carbono ao qual está ligado, pelos mesmos efeitos de conjugação, de acordo com o Esquema 37. O resultado foi comparado com um ligante ciclohexano (Esquema 38), que diferentemente da fenila, não é capaz de estabilizar a abertura anelar por C-1.

Esquema 37 - Abertura de 2-feniloxirano com selenolato.

Esquema 38- Abertura de 2-ciclohexiloxirano.

Tabela 6 - Energia dos TS obtidos para reação entre Selenolato de Metila e epóxido substituído por fenila (MeSe_Y_ts.C-2) e MeSe_Y_1_ts.C-1) e ciclohexano ((MeSe_X_ts.C-2 e MeSe_X_ts.C-1

TS(Substituinte/posição)	ΔE /kcalmol ⁻¹	Barreira de Energia/kcalmol ⁻¹	ΔG /kcalmol ⁻¹
Y/TS Ataque no C-2	13,6	16,7	23,4
Y /TS Ataque no C-1	13,1	16,3	22,4
X/TS Ataque no C-2	19,2	22,2	29,6
X/TS Ataque no C-1	14,1	18,8	24,5

Em um contexto geral, observou-se por meio dos resultados da Tabela 6, que embora os valores da barreira energética para o ataque em C-1 e em C-2 sejam muito próximos, tanto para o substituinte ciclohexano quanto fenila, houve uma preferência pouco significativa, em ambos os casos pelo ataque no carbono menos substituído C-2, confirmados pelos menos valores de energia livre relativas para C-2.

Em conclusão, observa-se que para estes substituintes (fenila e ciclohexano), não é possível um controle da regioseletividade para a abertura do oxirano, pois o substituinte não tem potencial de seletividade em tais condições, uma vez que a barreira energética para C-2 e C-1 apresentam valores muito próximos.

Outro mecanismo investigado por cálculos teóricos foi o da reação de Metilselenolato na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e do Composto **1**. Para efetuar os cálculos, inicialmente assumiu-se que a abertura do Composto **1** seria promovida pela entidade nucleofílica MeSeBF_2 . Na Figura 31 estão ilustradas as entidades e suas respectivas energias no caso da reação em que o reagente MeSeBF_2 foi considerado em reação com 2,3-epóxiopropanoato de etila.

Figura 31 - Perfil energético da reação entre MeSe-BF₂ com o composto **1**. Os valores de ΔG (negrito) e ΔE estão em kcal/mol.

No perfil de energia, é observada a formação de uma ligação entre o átomo de boro e o oxigênio da carboxila, com energia do estado de transição (TS1) menor que TS2, o qual a energia envolvida está relacionada a formação da ligação entre o átomo de selênio e o carbono β do epóxido. A estabilidade da ligação entre o átomo de boro e o oxigênio carboxila podem justificar a regioselectividade do selênio ao C(β) do epóxido **1**, pois corroboram para a formação de um posterior estado de transição cíclico em que selênio ataca C-3. A forte ligação entre B-O pode causar impedimento do C-2 do epóxido **1**, o que explica a não obtenção do produto da ligação selênio no carbono- α (C-2) tanto nos resultados experimentais quanto no teóricos da reação. Esse caminho de reação (Figura 31) explica porque ocorre a inversão da seletividade quando adiciona-se BF₃·Et₂O ao MeSeLi e, mostra a importância do grupo carboxila, como agente direcionador do ataque no carbono C-3. Os resultados teóricos corroboram diretamente com o resultado da regioselectividade, observada experimentalmente (Tabela 1, Entrada 6).

Esse mecanismo de seletividade (Figura 31) não seria observado, caso o nucleófilo formando na Entrada 6 da Tabela 1, fosse o MeSeBF_3 , uma vez que em MeSeBF_3 o boro não tem potencial de atuar como ácido de Lewis. No caso de MeSeBF_3 , a regiosseletividade poderia ser explicada apenas pelos fatores estéricos envolvidos, e não por um sistema de coordenação como o demonstrado no caminho de reação da Figura 31.

4. CONCLUSÕES

A abertura do epóxido **1** (2,3-epoxipropanoato de etila) ao utilizar os nucleófilos MeSeMgCl e $\text{MeSeLi} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ocorreu seletivamente no Carbono C-3 formando o composto de interesse, para estes nucleófilos a seletividade em C-3 pode estar sendo governada por um sistemas de coordenação entre o nucleófilo e o eletrofilo. Já a abertura do epóxido **1** (2,3-epoxipropanoato de etila) pelo o nucleófilo MeSeLi (em ausência de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) levou a abertura regiosseletiva no carbono C-2. O ataque nucleofílico de $(\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3])$ formou mistura desses isômeros C-2 e C-3. Essa reações apresentam curto tempo de duração e o produto de interesse pode ser facilmente isolado.

A selelividade em C-3, para Entrada 6 Tabela 1 (MeSeLi e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) provavelmente é governada por uma coordenação entre o boro do selenolato ($\text{MeSeLi} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) e o oxigênio substituinte carboxila do epóxio **1**, bem como demonstrado nos cálculos teóricos, onde ocorre a formação de um estado de transição cíclico que favorece o ataque do selênio por C-3.

Os cálculos teóricos obtidos estão em total acordo com os resultados experimentais: abertura do epóxido por C-2 leva ao produto cinético e por C-3 ao produto termodinamico.

O estudo de fluorescência não apontou a liberação de fluoreto do bruto reacional **13** (Esquema 31), porém não se pode afirmar que a interação Selênio e Boro do selenolato

(MeSeLi⁺ BF₃·Et₂O) ocorre sem a liberação de fluoreto, havendo a necessidade de fazer outros experimentos, tais como RMN de ¹⁹F e de ¹¹B para confirmar a natureza do nucleófilo.

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.1 Condições gerais

A vidraria utilizada foi previamente lavada com álcool comercial e colocada em uma estufa a 100°C. Os solventes foram purificados de acordo com os métodos usuais.⁶⁵

O hexano e acetato de etila (EtOAc) foram destilados antes do uso. O THF usado foi destilado sob sódio metálico, benzofenona e nitrogênio, imediatamente antes do uso. Outros solventes e reagentes foram utilizados sem purificação prévia. O Se utilizado foi obtido da marca Acros Organics.

Para concentrar as soluções ou remover solventes foi utilizado um rota-evaporador Buchi Rotovapor modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo de modelo KNF Neuberger.

As reações foram monitoradas por cromatografia de camada delgada (CCD) de marca Merck (E. Merck, tipo 5544, 0,2mm) associada a luz UV e como agente visualizador soluções de vanilina.

As purificações dos compostos obtidos foram realizadas em colunas com Sílica Gel flash Acros Organics (60 mesh).

5.2 Análises Realizadas

5.2.1 Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ¹H, ¹³C e ⁷⁷Se foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance III 200 (200 MHz ¹H; 50 MHz ¹³C; 38,31 MHz ⁷⁷Se). Os valores dos deslocamentos químicos são expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao sinal do tetrametilsilano (TMS) ou disseleneto de difenila. Na descrição dos sinais atribuídos dos espectros de RMN utilizou-se como abreviação para singlete (s), dubleto (d), duplo dubleto (dd), tripleto (t), duplo tripleto

⁶⁵ Perrin, D.D.; Armarego, W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals, 3rd edition. Pergamon Press, Oxford, 1988, X + 392 pp.

(dt) e multiplete (m). Todas as constantes de acoplamento (J) estão descritas em hertz (Hz). Os espectros de RMN foram processados utilizando-se o software MestreNova 6.

5.2.2 *Espectrometria de Massas*

A análise das reações foram feitas por Cromatografia Gasosa acoplada a um espectrômetro de massas, modelo GCMS-17^aQP5050A, coluna DB5 Restec, utilizando como modo de ionização impacto de elétrons (EI).

5.2.3 *Medidas espectrométricas e espectrofluorimétricas*

Os espectros de absorção foram registados em um cary 50 probe uv visível spectrophotometer e os de emissão de fluorescência em um RF-5301pc spectrofluorophotometer shimadzu.

5.2.4 *Cálculos teóricos*

Todos os cálculos foram realizados com o pacote computacional Gaussian 09 (revisão D1).⁶⁶ Os intermediários de reação e os estados de transição (TS), foram otimizados sem restrições, considerando-se o efeito de solvatação através do modelo de solvente contínuo SMD. A teoria do funcional de densidade (DFT, da sigla em inglês), com o funcional B3LYP-D3 foi aplicado em todo o estudo. O conjunto de funções de base de Pople 6-31+G(d,p) foi usado para todos os átomos. Cálculos das frequências vibracionais fundamentais foram realizados no mesmo nível de teoria (M06-2X/6-31+G(d,p)) para confirmar a natureza dos estados de transição e dos mínimos obtidos. A partir das frequências foram obtidas as correções entálpicas e entrópicas, consideradas nas energias obtidas para as estruturas envolvidas nas reações.⁶⁷

5.3 **Síntese do 2,3-epoxipropanoato de etila**

Em um balão de 3 litros de fundo redondo equipado com uma barra de agitação magnética e um termômetro interno foi adicionada uma solução aquosa de hipoclorito de sódio (6,0% em peso, 940 mL, 0,755 mol) e arrefeceu-se até 0 ° C em um banho de gelo. Propenoato de etila 0,680 mol (58,5 g, 1 equiv.) foi adicionado numa única porção, e o balão foi fechado

⁶⁶ Frisch, M. J. Gaussian, 09 Revision A.2, Gaussian Inc. **2009**.

⁶⁷ Zaccaria, F.; Wolters, L. P.; Guerra, C.F.; Orian, L. J. *Comp. Chem.* **2016**, 37, 1672–1680.

frouxamente sob presença de oxigênio. A mistura bifásica foi agitada vigorosamente a 0 ° C. Após 30 min, o banho de gelo foi removido e a solução foi agitada durante mais 1,5 h. Durante este tempo, a temperatura interna aumentou para 30-35 °C. A mistura de reação foi então arrefecida para 20-25 ° C num banho de gelo, e transferida para um funil de separação, e extraída com diclorometano (4 x 150 mL). Os extratos orgânicos foram secos com sulfato de sódio, filtrados, e concentrados a um volume de aproximadamente 50 mL por rota evaporador. A solução foi transferida para um balão de recuperação de 100 mL e purificado por destilação fracionada sob vácuo (p.e. 84-87 ° C / 70 mmHg), para se obter 2,3-epoxipropanoatoglicidato de etila. O material obtido é líquido e incolor, rendimento 20%. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 4,27 ($J = 7,1$; 1,4 Hz), 3,46 (dd, $J = 3,8$, 2,8 Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 6,5$, 3,8 Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 6,5$, 2,8, 1H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 168,81, 61,45, 47,16, 46,08, 13,91.

5.4 Síntese de disseleneto de difenila

O sistema foi montado utilizando um balão de duas bocas, sendo uma delas utilizada para acoplar um condensador de refluxo e a outra para encaixar um funil de adição para líquidos. Esse sistema foi mantido sob agitação magnética durante o experimento.

O balão foi flambado e posto sob fluxo de N_2 . Na sequência foi adicionado 44,00 mmol (1,07 g) de Mg^0 e um cristal de I_2 (para remover a camada de óxido da superfície do Mg) e logo após, 200 mL de THF seco, por meio do funil de adição adicionou-se ao balão gota a gota 46,00 mmol (4,82 mL) de bromo benzeno. A reação demorou 6:30 h para formar o reagente de Grignard. Após o consumo de todo o magnésio foi adicionado ao meio reacional 44,00 mmol (3,48 g) de Se^0 e foi deixado reagir por uma hora a temperatura ambiente para a obtenção do brometo de fenilselenolato de magnésio. O disseleneto de difenila foi obtido, adicionando-se a essa mistura reacional uma solução saturada de NH_4Cl (120 mL) e acetato de etila (120 mL). Essa mistura foi deixada na presença de ar (oxigênio) por mais de 8 horas. (A solução ficou vermelha alaranjada). Após a oxidação a reação foi extraída com acetato de etila (3 X 50 mL), reunindo a fases orgânicas para secagem com sulfato de magnésio (MgSO_4) e concentradas a pressão reduzida. A purificação do disseleneto foi realizada por meio da recristalização utilizando hexano como solvente. O produto obtido foi um Sólido amarelo, rendimento 30%. RMN de ^{77}Se 463 ppm, M/z 314, 234, 154, 77, 51, 32.

5.5 Síntese do brometo de fenil selenenila

Em um balão foi pesado 1,95 mmol (0,61 g) de Ph_2Se_2 e adicionado 2,1 mL de THF e com o auxílio de uma seringa adicionou-se gota a gota 1,95 mmol (0,1 mL) de Br_2 , sob agitação magnética. Foi deixado reagir por uma hora. Após concentrou-se a solução e rota-evaporador e o líquido denso obtido foi então deixado sob vácuo por 12 horas. Ao final foi observado cristais vermelhos escuros que foram analisados via ressonância magnética. Sólido vermelho rendimento: 95 %. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,87 – 6.75 (m, 5H), RMN de ^{77}Se (38 MHz, CDCl_3) δ 867,65.

5.6 Preparação do Nucleófilo $\text{PhSeB}(\text{OEt})_3\text{Na}$ e subsequente reação com o 2,3-epoxipropanoato de etila

Em um balão de 100 ml e duas bocas equipado com agitação magnética e um septo com entrada de nitrogênio foi adicionado 6,5 mmol, (2,03 g) de disseleneto de difenila (Ph_2Se_2) e 50 ml de etanol absoluto. A solução foi arrefecida a 0°C e foi adicionado o boro hidreto de sódio (13 mmol, 0,49 g) em pequenas porções mantendo a agitação por 10 min. Após esse período a mistura reacional foi ajustada a temperatura desejada (Tabela 1) e na sequência, com o auxílio de uma seringa foi adicionado lentamente o eletrofilo 2,3-epoxipropanoato de etila (13 mmol, 1,52 g) solubilizado em 5 ml de etanol. A agitação foi mantida por 2 horas e então foi adicionado 20 ml de água. A extração foi realizada com (3x 20 mL) de acetado de etila, lavando a fase da combinação orgânica com água e então com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio anidro. A solução orgânica foi filtrada e evaporada a vácuo. O produto oleoso foi purificado em cromatografia de sílica gel com eluente hexano/acetato 3:1. Os produtos isolados foram: 3-fenilseleno-2-hidroxipropanoato de etila (Rf: 0,65) RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,41, (m, 5H), 4,47 (ddd, $J = 6,1, 5,20, 4,40$ Hz, 1H), 4,12 (dq, $J = 10,7, 7,2$ Hz, 1H), 3,95 (dq, $J = 10,7, 7,1$ Hz, 1H), $\delta = 3,37$ (dd $J = 13,0, 4,40$ Hz, 1H), 3,25 (dd $J = 13,1, 5,2$ Hz, 1H), 3,18 (d $J = 6,1, 1\text{H (OH)}$) , 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 172,88, 133,19, 129,20, 125, 69,52, 61,83, 32,53, 13,61, RMN de ^{77}Se (38 MHz, CDCl_3) δ 248,40 e 2-fenilseleno-3-hidroxipropanoato de etila (Rf: 0,39) RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 7,4 (m, 5H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,78 (dd, $J = 8,0, 5,1$ Hz, 1H), 2,49 (s, 1H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 172,18, 135,64, 129,12, 128,72, 126,88, 62,42, 61,37, 44.,7, 13,95; RMN de ^{77}Se (38 MHz, CDCl_3) δ 385,46.

5.7 Preparação do Nucleófilo MeSeLi e subsequente reação com o 2,3-epoxipropanoato de etila

Em um balão de 50 ml e duas bocas equipado com agitação magnética e um septo com entrada de nitrogênio foi adicionado 8,6 mmol (0,679 g) de Se elementar previamente seco em estufa a 100°. O sistema foi flambado e na sequência o THF anidro (18,08 ml) foi adicionado no balão, a temperatura foi mantida a 0° C, na sequência utilizando uma seringa adicionou-se gota a gota 8,6 mmol (5,74 ml, 1.5 M). Essa solução 0.47 mol.L⁻¹ foi ajustada a temperatura desejada (Tabela 1) e foi adicionado o 2,3-epoxipropanoato de etila (8,6 mmol, 0,1 g). O tempo de reação foi aproximadamente 10 minutos. O produto apresenta coloração amarela e aspecto oleoso e foi identificado como 3-hidroxi-2-metilselenopropanoato de etila: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4,25 (dq, *J* = 7,2, 3,7 Hz, 2H), 3,97 – 3,82 (m, 2H), 3,49 (dd, *J* = 7,8, 5,8 Hz, 1H), 2,41 (dd, *J* = 7,2, 6,5 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 172,43, 61,89, 61,23, 39,83, 14,04, 3,91; RMN de ⁷⁷Se (38 MHz, CDCl₃) δ 176,24.

5.8 Preparação do Nucleófilo MeSeMgCl e subsequente reação com o 2,3-epoxipropanoato de etila

Em um balão de duas bocas de 50 mL equipado com agitação magnética e um septo com entrada de nitrogênio foi adicionado selênio elementar (3 mmol, 0,237 g) e 6,30 mL de THF. Essa mistura foi arrefecida a 0° C e foi adicionado lentamente 3 mmol (1 mL, 3 M) de MeMgCl. Após a formação do selenolato, a mistura reacional foi ajustada a temperatura desejada (Tabela 1) e após atingir o equilíbrio térmico, foi adicionado o 2,3-epoxipropanoato de etila lentamente no meio reacional. Para fazer o *quenching* da reação após 2 horas adicionou-se 3 mL de NH₄Cl. A extração do produto oleoso foi realizada com (2x4 mL) de acetato de etila, lavando a fase da combinação orgânica com solução saturada de sulfato de sódio anidro. A solução orgânica foi filtrada e evaporada a vácuo. O produto oleoso foi purificado em cromatografia de sílica gel com eluente hexano/acetato 3:1. O produto obtido foi 2-hidroxi-3-metilselenopropanoato de etila, (Rf: 0.45) caracterizado por RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 4,48 (ddd, *J* = 5,8, 5,5, 5,8 Hz, 1H) 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H) 3,16 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H) 2,99 (dd, *J* = 13,2, 4,3 Hz, 1H) 2,88 (dd, *J* = 13,2, 5,5 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H) 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 172,88, 70,14, 61,56, 29,22, 14,03, 5,33; RMN de ⁷⁷Se (38 MHz, CDCl₃) δ 43,20.

5.9 Síntese de 7-hidroxi-4-metilcumarina

Em um balão de 50 ml e de 2 bocas conectado a um sistema de refluxo e sob agitação magnética e aquecimento, foram adicionados 10 mmol (1,10 g) de resorcinol, 10,2 mmol (1,3 ml) de aceto acetato de etila e 1 g de amberlyst em 15 ml de tolueno. O sistema foi mantido sob refluxo durante a noite e o produto sólido amarelado obtido foi filtrado em etanol a quente para remoção do catalisador e, posteriormente recristalizado em um mistura etanol/água. Rendimento: 90 % sólido branco. RMN de ^1H (200 MHz, DMSO) δ 10,55 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,14 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 3,37 (s, 5H), 2,37 (s, 6H), RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO) δ 161,2, 160,3, 154,9, 153,5, 126,6, 112,9, 112,1, 110,3, 102,2, 39,5, 18,1.

5.10 7-(terc-butildimetilsililo)-4-metilcumarina

Em balão de 10 ml em atmosfera de N_2 foram adicionados 1 mmol (0,18 g) de 7-hidroxi-4-metilcumarina, 1,1 mmol (0,17g) de TBDMSCl, 1,1 mmol (0,11g) de trietilamina em 2 mL de diclorometano. A reação foi acompanhada por CCD utilizando clorofórmio como eluente, na qual o produto apresentou R_f = 0,75. O bruto reacional foi rotaevaporador em temperatura ambiente e isolado por cromatografia em coluna para obter o produto como um sólido branco e com rendimento igual a 30 %. (M⁺) m/z 290.

5.11 Medidas para cálculo de rendimento quântico de fluorescência

A solução do padrão 7-hidroxi-4-metilcumarina foi preparada em balão de 10 ml em uma concentração igual a $1 \times 10^{-5} \text{ Mol.L}^{-1}$ utilizando acetato de etila como solvente. Uma alíquota dessa solução foi transferida para uma cubeta com 1 cm de caminho óptico e foram realizadas triplicatas das respectivas medidas de absorção, emissão e excitação da amostra. O espectro de absorção, obtido pela varredura de 200 a 600 nm, apresentou máximo de absorção no comprimento de onda $\lambda=320$ nm. Esse comprimento de onda, posteriormente foi fixado no fluorímetro para obtenção do espectro de emissão e, a faixa de varredura para este caso foi de 330 a 600 nm, o máximo de emissão foi observado em $\lambda=376$ nm e a leitura de excitação da amostra foi obtida fixando-se este comprimento de onda em uma janela de varredura de 230 a 360 nm. O mesmo procedimento foi empregado para a sonda, a qual desejava-se calcular o rendimento quântico, no entanto este composto foi solubilizado em tetrahidrofurano (THF).

O rendimento quântico de emissão relativo da sonda foi determinado frente ao padrão 7-hidroxi-4-metilcumarina em solução de acetato de etila $1 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ ($\phi = 0,015$)(Padrão)⁵⁹. Para tanto, calculou-se, com auxílio do programa OriginPro 8, a razão entre a área do espectro de emissão do composto de interesse com área do composto padrão, conforme na equação abaixo.

$$\phi_{em} = \frac{A^0 S_{em} n^2}{A S_{em}^0 n_0^2} \phi_{em}^0$$

Em que:

ϕ_{em} = Rendimento quântico dos compostos de interesse;

S_{em} = Área da banda de emissão da amostra;

S_{em}^0 = Área da banda de emissão do composto padrão;

A = Absorbância da amostra no λ de excitação;

A^0 = Absorbância do composto padrão no λ de excitação;

ϕ_{em}^0 = Rendimento quântico de fotoluminescência do composto de padrão.

n = índice de refração da solução da amostra

n_0 = índice de refração da solução do padrão

A solução-mãe de Fluoreto foi preparada dissolvendo uma quantidade apropriada de TBAF e em um balão volumétricos de 10 mL até o menisco com tetrahydrofurano (THF) (cerca de 0,05 M). A solução de trabalho desse ânion foi preparada por diluição da respectiva solução-mãe até uma concentração final de $1,0 \times 10^{-3} \text{ M}$ em THF. As titulações foram conduzidas pela adição de microlitros de solução de fluoreto na solução da sonda. Os espectros de absorção e de emissão destas soluções foram registados após adições.

6. REFERÊNCIAS

- ¹ Jones, E.M. *Ind. And Eng. Chem.* **1950**, 42, 2208.
- ² Gromer, S., Eubel, J. K., Lee, B. L., Jacob, J. *Cell. Mol. Life Sci.* **2005**, 62, 2414.
- ³ Lwig, C. J. *Pogg. Ann.* **1836**, 37, 552.
- ⁴ Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292.
- ⁵ Iwaoka, M. *Nucleophilic Selenium in Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions* **2010**; With, T., Ed. Wiley; New York, NY.
- ⁶ Sharpless, K.B.; Young, M.W.; Lauer, R.F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 1979.
- ⁷ Sharpless, K.B.; Lauer, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697.
- ⁸ Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishi, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6137.
- ⁹ Nicolaou, K. C.; Magolda, R. L.; Sipio, W.; Barnette, J. W. E.; Lysenko, Z.; Joullie, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 3784.
- ¹⁰ Clive, D. L. J.; Chittattu, G.; wong, c. k. *Can. J. Chem.* **1987**, 55, 3894.
- ¹¹ Nicolaou, K. C.; Lysenko, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3185.
- ¹² Grieco, P. A.; Gilmun, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1485.
- ¹³ Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 53, 12469.
- ¹⁴ Nazari, M.; Movassagh, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 438.
- ¹⁵ Suzuki, K. T. *J. Health Sci.* **2005**, 51, 107.
- ¹⁶ Almondes, K.G.S.; Leal, G.V.S.; Cozzolino, S.M.F.; Philippi, S.T.; Rondó, P.H.C. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **2010**, 56, 484.
- ¹⁷ Geraert, P.A.; Liu, K. *Asian Poultry Magazine*, **2014**, 40.
- ¹⁸ Kaura, N.; Sharma, S.; Kaura, S.; Nayyara, H. *Arch. Agron. Soil. Sci.* **2014**, 60, 1593.
- ¹⁹ Priyadarsini, K. I.; Singh, B.G.; Kunwar, A. *Curr. Chem. Biol.* **2013**, 7, 37.
- ²⁰ Santi, C.; Tidei, C.; Scalera C.; Piroddi, M.; Galli, F. *Curr. Chem. Biol.* **2013**, 7, 25.
- ²¹ Hatfield, D. L.; Berry, M. J.; Gladyshev, V. N. *Selenium Its Molecular Biology and Role in Human Health*; Springer: New York, **2012**.
- ²² Priyadarsini, K. I.; Singh, B.G.; Kunwar, A. *Curr. Chem. Biol.* **2013**, 7, 37.
- ²³ Iwaoka, M., Arai, K. *Curr. Chem. Biol.* **2013**, 7, 2.
- ²⁴ Morris, V. C., Levander, O. A. *J. Nutrition*, **1970**, 100, 1383.

- ²⁵ Lyons, G.H., Genc, Y., Soole, K., Stangoulis, J.C.R., Liu, F., Graham, R.D. *Plant Soil*, **2009**, 318, 73.
- ²⁶ Mazzafera, P. *Plant Soil*, **1998**, 201, 189.
- ²⁷ Briens, M., Mercier, Y., Rouffineau, F., Mercierand, F., Geraert, P. A. *Met. and Nutrition*, **2013**, 85.
- ²⁸ Process for preparing 2-hydroxy-4-methylselenobutyric acid, alone or as a mixture with its sulphur-containing analogue, and uses thereof in nutrition, in particular animal nutrition; US8309763 B2, *Tetrahedron*; 13 de Novembro de **2012**.
- ²⁹ Zhu, Y.; Wang, Q.; Cornwall, R. G.; Shi, Y. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8199-8256.
- ³⁰ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; 1a ed.; Oxford University Press: New York, **2008**.
- ³¹ Cravador, A.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2491-2494.
- ³² Barrosa, O.S. R.; Carvalho, A.B.; Langa, E.S.; Peppe, C. *Lett. Org. Chem.* **2004**, 1, 43-46.
- ³³ Hori, T.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1689.
- ³⁴ Léonard-Coppens, A. M.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3227.
- ³⁵ Sevrin, M.; Dumont, W.; Hevesi, L.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 2647.
- ³⁶ Lv, G.; Li, T.; Hu, R.; Chen, J.; Ding, J.; Wu, H. *J. Chem. Res.* **2010**, 34, 549-552.
- ³⁷ Santi, C.; Santoro, S.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 5387-5390.
- ³⁸ Miyashita, M.; Hoshino, M.; Suzuki, T. Yoshikoshi, A. *Chem. Lett.* **1988**, 507.
- ³⁹ Nagasawa, T.; Shimada, N.; Torihata, M.; Kuwahara, S. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 4965.
- ⁴⁰ Kozikowski, A. p.; Ames, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2735.
- ⁴¹ Kozikowski, A. p.; Ames, A. *Tetrahedron*. **1985**, 41, 4821.
- ⁴² Valeur. B.; Berberan-Santos, M. N. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, **2012**; 2nd Ed.; Ed. Wiley-VCH; Weinheim.
- ⁴³ Martić, S.; Karrtz, H. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 42; (b) Jameson, D. M.; Ross, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2685; (c) Berezin, M. Y.; Achilefu, S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2641; (d) Gonçalves, M. S. T. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 190.
- ⁴⁴ Nota de rodapé do autor.
- ⁴⁵ Reich, H. J.; Cohen, M. L.; Clark, P. S. *Org. Synth.* **1988**, 6, 533.
- ⁴⁶ Santi, C.; Santoro, S.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 32, 5387.
- ⁴⁷ Pearson, Ralph G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533-3539.
- ⁴⁸ Nota de rodapé do autor.

- ⁴⁹ Azzena, F.; Crotti, P.; Favero, L.; Pineschi, M. *Tetrahedron* **1995**, 51, 13409.
- ⁵⁰ Schmidt, M.; Block, H.D. *J. Organomet Chem.* **1970**, 25, 17-21.
- ⁵¹ Clive, D. L. J.; Menchen, S. M. *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4279-4285.
- ⁵² Azzena, F.; Crotti, P.; Favero, L.; Pineschi, M. *Tetrahedron* **1995**, 51, 13409.
- ⁵³ Caron, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1560.
- ⁵⁴ Yang, X.F. *Spectrosc. Acta A*. **2007**, 67, 321–326.
- ⁵⁵ Gai L, Mack J, Lu H, Nyokong T, Li Z, Kobayashi N. *Coord Chem Rev.* **2015**; 285, 24-51.
- ⁵⁶ Gonçalves, A. C.; Sato, N. C.; Santos, H. M.; Capelo J. L.; Lodeiro C. Dos Santos, A. A. *Dyes Pigments*. **2016**, 177-183 .
- ⁵⁷ Pechmann, H. V., Duisberg, C., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2119-2128.
- ⁵⁸ Sabou, R., Hoeldrich, W. F., Ramprasad, D., Weinand, R. *J. Catal.* **2005**, 232, 34-37.
- ⁵⁹ Yang, X.F.; *Spectrochim. Acta Part A*. **2007**, 321-326.
- ⁶⁰ Turro, N. J. *Modern Molecular Photochemistry*, Columbia University.; **1991**, Sausalito California.
- ⁶¹ Abdel-Mottaleb, M. S. A.; El-Sayed, B. A.; Abo-Aly, M. M.; El-Kady, M. Y. J. *Photochem. Photobiol., A*. **1989**, 46, 379-390.
- ⁶² Ye Wang, Hui Li, and Ying Shi. *New J. Chem.* **2015**, 39, 7026-7032.
- ⁶³ Prakash, C.; Saleh, S.; Blair, I.A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7565-7568.
- ⁶⁴ Huang, J-W.; Shi, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9343–9347.
- ⁶⁵ Perrin, D.D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd edition. Pergamon Press, Oxford, **1988**, X + 392 pp.
- ⁶⁶ Frisch, M. J. *Gaussian 09 Revision A.2*, Gaussian Inc. **2009**.
- ⁶⁷ Zaccaria, F.; Wolters, L. P.; Guerra, C.F.; Orian, L. *J. Comp. Chem.* **2016**, 37, 1672-1680.

APENDICE(S)

Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio, Carbono e Selênio (RMN de ^1H , ^{13}C e ^{77}Se).

Composto 1

Composto 2

6C-17a
6C-17a

Composto 3

Composto 4

Composto 5

MeSeLi

(* corresponde a impureza de mono ou disseleneto de metila)

Composto 11: 7-hidroxi-4-metilcumarina

Composto 12 (Sonda)

ANEXOS

Súmula Curricular

DADOS PESSOAIS

Nome: Gizele Celante

Local e data de nascimento: Salgado Filho-PR, 20/11/1992

EDUCAÇÃO

2011 - 2014 - Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Toledo, Química (Bacharel)

2015 - Mestranda em Ciências (Química).

OCUPAÇÃO

Bolsista de Mestrado, CNPq, vigência da bolsa: 2015-2017

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

2016

PAE Programa de Aperfeiçoamento do Ensino: (Monitorias para a Graduação) em Química Geral 1 e em Química Orgânica Experimental

2014

Extensão Universitária em Monitoria para o Ensino Médio.

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus Toledo, UNIOESTE, Brasil.

2013

Extensão Universitária em Monitoria para o ensino médio. (Carga horária).

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus Toledo, UNIOESTE, Brasil.

2012-2014

Programa de Educação Tutorial - PET Química UNIOESTE. Gerido pela Secretaria de Educação Superior do Ministério da Educação (MEC-SESu) e Regulamentado pela Portaria Normativa MEC-976/2010.

PUBLICAÇÕES

Honorato, Andressa C.; Machado J. M.; Celante, G.; Borges W. G. P.; Dragunski, D. C.; Caetano. J. *Rev. bras. eng. Agríc.* **2015**, 19, 705-710.