Programa de Pós-Graduação em Química

YUNIEL TEJEDA MAZOLA

**Síntese de Derivados de Seleno-aminoácidos e
Estudos Preliminares de sua Atividade
Antioxidante.**

Versão corrigida da Dissertação

O original se encontra disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP

São Paulo, Brasil

Data do Depósito na SPG:

12/07/2017

YUNIEL TEJEDA MAZOLA

**Síntese de Derivados de Seleno-aminoácidos e
Estudos Preliminares de sua Atividade
Antioxidante.**

*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

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

T253s Tejada Mazola, Yuniel
 Síntese de Derivados de Seleno-aminoácidos e
 Estudos Preliminares de sua Atividade Antioxidante.
 / Yuniel Tejada Mazola. - São Paulo, 2017.
 145 p.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da
Universidade de São Paulo. Departamento de Química
Fundamental.
Orientador: Aparecido Dos Santos, Alcindo

1. Morita-Baylis-Hillman. 2. organocalcogênios.
3. estudo fotofísico. 4. sondas fluorescentes. I. T.
II. Aparecido Dos Santos, Alcindo, orientador.

*Aos meus avós Caruca e Pedro, que sempre incentivaram
e fizeram tudo para eu chegar até aqui.
Á minha família toda pelo apoio e amor incondicional.
Á minha esposa e meu filho, que são o motor que impulsa meu dia a dia.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Prof. Alcindo, pela oportunidade de trabalhar no seu grupo de pesquisa, pelo conhecimento profissional, pelo apoio, consideração e respeito. Desejo muito sucesso e considero o Sr. Prof. Alcindo mais que um colega de profissão um amigo.

Agradeço aos meus colegas de laboratório: Marcos, Monica, Cleverson, Antonio, Augusto, Victor, Gizele, e George pela amizade, ajuda e convivência.

Ao Marcos (M.L), Alexander e Dona Rosa pela amizade, ajuda e apoio muito obrigado. A todos os colegas e técnicos de laboratório por constituir a minha primeira família no Brasil.

A minha família pelo apoio incondicional, aos que estão em Cuba que quiseram compartilhar este momento mais de perto comigo e a Fernanda e Pedro por me apoiarem e dar forças para continuar cada dia.

Ao pessoal da sessão de Pós-Graduação pelos favores e serviços prestada.

Aos funcionários do Almoxarifado por toda a ajuda.

Às agências de fomento, CNPq, FAPESP e CAPES pelo financiamento da pesquisa, em especial ao CNPq pela bolsa de estudos.

Ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo pela grata estadia e experiência adquirida.

Obrigado

Resumo

Mazola Y. T. **Síntese de Derivados de Seleno-Aminoácidos e Estudo Preliminares de sua Atividade Antioxidante.** 2017. 147p. Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Há no organismo humano Glutationas peroxidases (GPx), muitas dessas responsáveis por proteger as células contra espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês *Reactive Oxygen Species*), cuja detecção pode ser realizada por sondas fluorescentes. Tais sondas podem conter em sua estrutura átomos de selênio ou telúrio. Esses calcogênios apresentam várias propriedades, dentre elas a suscetibilidade a processos oxidativos, que podem levar a mecanismos de transferência eletrônica fotoinduzida (PET), promovendo um sistema “on/off” de fluorescência na molécula. Sendo assim os derivados de selenoaminoácidos e sondas fluorescentes contendo calcogênios podem ser empregados tanto na eliminação de espécies reativas de oxigênio como na sua detecção. O presente trabalho propôs a síntese de derivados de selenoaminoácidos, via reações do tipo Morita-Baylis-Hillman, que poderiam ser empregados como antioxidante. Entretanto, foi também foco da nossa pesquisa explorar a síntese de novos composto organocalcogênios com propriedades fluorescentes e seu estudo fotofísico.

Palavras-chave: Morita-Baylis-Hillman, organocalcogênios, estudo fotofísico, sondas fluorescentes.

Abstract

Mazola Y. T. **Synthesis of Selenium Amino Acid Derivatives and Preliminary Study of its Antioxidant Activity.** 2017. 147p. Masters Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Glutathione peroxidases (GPx) are enzymes present in the human body, and many of them are responsible for protecting cells against reactive oxygen species (ROS), which can be detected by fluorescent probes. Selenium or tellurium atoms can be present in these probes and are susceptible to oxidative processes, which can lead to photoinduced electron transfer mechanism (PET). These mechanisms can promote an on/off fluorescence system, thus, selenium amino acids derivatives and fluorescent probes containing chalcogens can be used both in the elimination of reactive oxygen species and their detection. Herein, we proposed the synthesis of selenium amino acids derivatives, via Morita-Baylis-Hillman reaction, and the products were pointed out as potential antioxidants. In addition, it was also the focus of our research exploring the synthesis of new organochalcogen compounds with fluorescent properties and their photophysical study.

Key words: Morita-Baylis-Hillman, organochalcogen, photophysical study, fluorescent probes.

Lista de Abreviaturas e Siglas

AcOEt	Acetato de etila
ⁿ BuSeLi	n-Butilselenolato de lítio
CCD	Cromatografia de capa delgada	
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CH ₃ CN	Acetonitrila	H ₃ C-C≡N
ClCOOCH ₃	Cloroformiato de metila
ClEtOH	cloroetanol
DCC	N,N- diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsufóxido
DMSO d6	Dimetilsufóxido deuterado
Et-I	Iodoetano
Et ₂ O	Éter etílico
EtOH	Etanol
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectrómetro de massas	
Hex	Hexano
LC-MS	Cromatografia líquida acoplada a espectrómetro de massas	
MBH	Morita-Baylis-Hillman	
PhSeCH ₂ CH ₂ OH	2-fenilselenenil etanol
PhSeBr	Brometo de fenilselenenila
PhSeCl	Cloreto de fenilselenenila

PhSeSePh	Difenil disseleneto
PhSeZnBr	Brometo de fenilselenolato de zinco
PhSeZnCl	Cloreto de fenilselenolato de zinco
PhSeZnX	Haleto de fenilselenolato de zinco
ppm	Partes por milhão	
SeCyst	Selenocisteína
SeMat	Selenometionina
solução piranha	Mistura H ₂ O ₂ e H ₂ SO ₄	
THF	Tetraidrofurano
THF d8	Tetraidrofurano deuterado
TMS	Tetrametilsilano

Lista de Figuras

Figura 1. Tendências observadas quando comparados os compostos de calcogênios ^[5]	20
Figura 2. Formas Inorgânicas e Orgânicas de selênio são transformadas num intermediário comum.	23
Figura 3. Estruturas de selenoaminoácidos e selenoglutationa, todos de ocorrência natural.	23
Figura 4. Níveis de energia do orbital molecular do formaldeído.	27
Figura 5. Diagrama da energia potencial com transições eletrônicas, princípio de Franck-Condon.	28
Figura 6. Diagrama de Jablonski ^[36]	29
Figura 7. Níveis energéticos dos orbitais moleculares no etileno e no 1,3 butadieno.	30
Figura 8. Restauração da fluorescência de fluoróforos contendo selênio após oxidação do átomo de calcogênio ^[38]	31
Figura 9. Diagrama dos níveis de energia dos orbitais de fronteira ^[36]	32
Figura 10. Sondas fluorescentes intrínsecas, triptofano, tirosina e a fenilalanina.	34
Figura 11. Emprego de uma indolizina contendo selênio na sua estrutura para detecção de HOCl.	35
Figura 12. Atribuição estrutural de 6 por RMN de ¹ H.	50
Figura 13. Espectro RMN de ¹ H (200 MHz) do 3-fenilselênio 2-hidroxipropanoato de etila (6) em THF d ₈	51
Figura 14. Contorno de Superfície de Resposta Estimada para o rendimento do α-hidroxi-éster (6).	56
Figura 15. Preparo de derivados da 7-amino 4-metil cumarina (14).	57
Figura 16. Preparo de derivados quinolínico contendo telúrio na sua estrutura.	58
Figura 17. Espectros de RMN de ¹³ C { ¹ H} (50 MHz) dos compostos 8 e 10 (CDCl ₃) a 298 °K.	59

Figura 18. 7-hidroxi-4-metilquinolin-2-ona (15).	61
Figura 19. Espectro RMN de ^1H (200 MHz) da 7-hidroxi-4-metilquinolin-2-ona (15) em DMSO d_6 a 298 °K.	63
Figura 20. Composto 16.	64
Figura 21. Espectro RMN de ^1H (200 MHz) da 1-alil-7- (aliloxi) -4-metilquinolin-2 (1H) -ona (16) em CDCl_3 a 298 °K.	66
Figura 22. Espectros eletrônicos do composto em solventes apróticos e próticos (A e B respectivamente).	69
Figura 23. Comprimento máximo de absorção do composto estudado em solução, empregando os solventes estudados por ordem crescente da sua constante dielétrica.	71
Figura 24. Espectros de absorção (—), excitação (---) e emissão (—) em solventes apróticos; diclorometano (A), dimetilsulfóxido (B), acetato de etila (C) e acetonitrila (D) do composto 20 a 298 K.	72
Figura 25. Espectros de absorção (—), excitação (---) e emissão (—) em solventes próticos; etanol (A), metanol (B), água (C) e etilenoglicol (D) do composto 20 a 298 K	73
Figura 26. 7-hidroxi 4-metilcumarina.	75
Figura 27. Rendimento quântico (ϕ) de 20 e constante dielétrica de vários solventes próticos (A) e apróticos (B) a 298 K.	76
Figura 28. Processos de relaxação pelo solvente do estado S^1 a S^0 .	77
Figura 29. Espectro de Absorção de UV-vis do composto 20 ($10 \times 10^{-6}\text{mol/L}$) em água com 5 equivalentes dos sais estudados.	79
Figura 30. Análise da seletividade do composto 20 ($10 \times 10^{-6}\text{mol/L}$) em água para 5 equivalentes de solução de cada metal.	81
Figura 31. Gráfico de barras que expressa a seletividade de interação do composto 20 ($10 \times 10^{-6}\text{mol/L}$) com os diferentes metais estudados. Intensidade de emissão normalizada no comprimento de onda de máxima emissão.	82

Figura 32. Titulação de solução aquosa do composto 20 ($10 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$) com perclorato de ferro III.....	83
Figura 33. Espectros de Absorção de UV-vis do composto 20 (—), do perclorato de ferro III (—) e da solução resultante de 20 e 5 eq. de perclorato de ferro III (—) em água a 298 K.....	84
Figura 34. Intensidades normalizadas dos espectros de 20 em água após medidas sucessivas, com intervalos de 2 segundos, da mesma amostra.	85
Figura 35. Intensidades normalizadas do composto 20 em diferentes proporções de DMSO : ÁGUA (A 5 %, B 10 %, C 20 %, D 30 %, E 40 % e F 50 %) após medidas sucessivas, com intervalos de 2 segundos, da mesma amostra.	86
Figura 36. Estudo do desempenho do processo redox do composto 20 ($10 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$) frente a 10 equivalentes de H_2O_2 e NaOCl	89
Figura 37. Titulação espectrofluorimétrica do composto 20 ($10 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$) frente ao peróxido de hidrogênio.	90
Figura 38. Titulação espectrofluorimétrica do composto 20 ($10 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$) frente ao hipoclorito de sódio.	91
Figura 39. Espectros de massa do Composto 20 (A), a primeira oxidação do átomo de selênio a selenóxido (B) e selenona (C).	92
Figura 40. Espectro de massas positivo do composto 20, obtido de sua reação com 1,3 equivalentes de NaClO em água.	92
Figura 41. Espectro de massas positivo $[\text{M}+\text{H}^+]$ do composto 20 com 1.3 equivalentes de H_2O_2 em água depois de 10 minutos. O sinal circulado em vermelho corresponde com o espectro do composto 20 e no azul o produto da primeira oxidação (selenóxido, 22).....	93
Figura 42. Espectro de massas positivo $[\text{M}+\text{H}^+]$ do composto 20 com 1.3 equivalentes de H_2O_2 em água depois de 3 horas. O sinal circulado vermelho corresponde com o espectro do composto 20, no azul o produto da primeira oxidação (selenóxido, 22) e no verde o produto da segunda oxidação (selenona, 23).	94

Figura 43. Espectro de massas positivo $[M+H^+]$ do composto 20 com 1.3 equivalentes de H_2O_2 em água depois de 48 horas. O sinal circulado verde corresponde com o produto da segunda oxidação (selenona, 23).....	95
Figura 44. Espectro de massas positivo $[M+H^+]$ do produto da primeira oxidação (selenóxido, 22).	96
Figura 45. Espectro de massas positivo $[M+H^+]$ do produto da segunda oxidação (selenona, 23).	96
Figura 46. Intensidades normalizadas dos espectros obtidos do composto 20 puro e dele em reação com 2 equivalentes de H_2O_2 medida imediatamente após mistura dos reagentes e do produto de oxidação após 48 horas (23).....	97
Figura 47. Formação do estado de transição de seis membros.	98
Figura 48. Esquema simplificado das energias dos orbitais para transições $\pi-\pi^*$ e $n-\pi^*$	99
Figura 49. Cromatograma gasoso do PhSeSePh após recristalização em hexano. ...	122
Figura 50. Cromatograma gasoso do PhSeSePh após recristalização em hexano quente por 2 horas pelo método de Hans J. Reich e colaboradores.	122
Figura 51. Espectro RMN de 1H (200 MHz, 298 °K) do PhSeSePh em $CDCl_3$	123
Figura 52. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1H\}$ (50 MHz, 298 °K) do PhSeSePh em $CDCl_3$	123
Figura 53. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1H\}$ (38 MHz, 298 °K) do PhSeSePh em $CDCl_3$	124
Figura 54. Espectro RMN de 1H (200 MHz, 298 °K) do PhSeBr em $CDCl_3$	124
Figura 55. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1H\}$ (50 MHz, 298°K) do PhSeBr em $CDCl_3$	125
Figura 56. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1H\}$ (38 MHz, 298 °K) do PhSeBr em $CDCl_3$	125
Figura 57. Espectro RMN de 1H (200 MHz, 298 °K) do PhSeCl em $CDCl_3$	126
Figura 58. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1H\}$ (50 MHz, 298 °K) do PhSeCl em $CDCl_3$	126
Figura 59. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1H\}$ (38 MHz, 298 °K) do PhSeCl em $CDCl_3$	127
Figura 60. Espectro RMN de 1H (200 MHz, 298 °K) do PhSeZnBr (2) em THF d_8	127

Figura 61. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298 °K) do PhSeZnBr (2) em THF d8.	128
Figura 62. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, 298 °K) do PhSeZnBr (2) em THF d8.	128
Figura 63. Espectro RMN de ^1H (200 MHz, 298 °K) do PhSeZnCl (1) em THF d8.	129
Figura 64. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, 298 °K) do PhSeZnCl (1) em THF d8.	129
Figura 65. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, 298 °K) do PhSeZnCl (1) em THF d8.	130
Figura 66. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298 °K) do 3-fenilseleno 2-hidroxi propanoato de etila (6) em THF d8.	130
Figura 67. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DEPT 135 do 3-fenilseleno 2-hidroxi propanoato de etila (6).	131
Figura 68. Espectro RMN BIDIMENCIONAL HSQC do 3-fenilseleno 2-hidroxi propanoato de etila (6).	131
Figura 69. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, 298 °K) do 3-fenilseleno 2-hidroxi propanoato de etila (6) em THF d8.	132
Figura 70. Espectro RMN de ^1H (200 MHz, 298 °K) do 3-metil-selenil propanoato de etila (8) em CDCl_3 .	132
Figura 71. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298 °K) do 3-metil-selenil propanoato de etila (8) em CDCl_3 .	133
Figura 72. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, 298 °K) do 3-metil-selenil propanoato de etila (8) em CDCl_3 .	133
Figura 73. Espectro RMN de ^1H (200 MHz, 298 °K) do ácido 3-metil-selenil propanoico (10) em CDCl_3 .	134
Figura 74. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298 °K) do ácido 3-metil-selenil propanoico (10) em CDCl_3 .	134
Figura 75. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, 298 °K) do ácido 3-metil-selenil propanoico (10) em CDCl_3 .	135

Figura 76. Espectro RMN de ^1H (200 MHz, 298 °K) do 3-metil-telurolo propanoato de etila (9) em CDCl_3	135
Figura 77. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298 °K) do 3-metil-telurolo propanoato de etila (9) em CDCl_3	136
Figura 78. Espectro RMN de ^{125}Te $\{^1\text{H}\}$ (63 MHz, 298 °K) do 3-metil-telurolo propanoato de etila (9) em CDCl_3	136
Figura 79. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298 °K) da 7-hidroxi-4-metilquinolin-2-ona (15) em $\text{DMSO } d_6$	137
Figura 80. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298 °K) da ^1H (200 MHz) da 1-aliil-7-(aliloxi)-4-metilquinolin-2 (1H) -ona (16) em CDCl_3	137

Lista de Tabelas

Tabela 1. Relação percentual de $\text{PhSeCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e PhSeSePh em relação ao tempo de reação.....	47
Tabela 2. Relação percentual de $\text{PhSeCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e PhSeSePh em relação ao tempo de reação.....	49
Tabela 3. Relação de cada uma das espécies presentes após de 3 horas de reação.....	50
Tabela 4. Planejamento fatorial 2^2 executado.....	53
Tabela 5. Resultados obtidos dos experimentos realizados de acordo com o desenho fatorial.....	54
Tabela 6. Análises de variância para o rendimento do α -hidroxi-éster.....	54
Tabela 7. Parâmetros espectrais do composto, obtidos em diferentes solventes.....	69
Tabela 8. Parâmetros fotofísicos; deslocamentos de Stokes ($\Delta\lambda$), comprimento de onda de máxima emissão ($\lambda_{\text{em max}}$) e rendimento quântico (ϕ) do composto 20 em vários solventes a 298 K.....	74
Tabela 9. Comprimentos de onda de emissão máxima ($\lambda_{\text{em max}} / \text{nm}$) e excitação ($\lambda_{\text{ex max}} / \text{nm}$) para o composto 20 ($10 \times 10^{-6} \text{mol/L}$) em água com adição de 5 equivalentes da solução dos metais estudados.....	80
Tabela 10. Massa dos sais empregados para preparação das suas soluções mães.....	106

Sumario

1. Introdução	18
1.1 Selênio	19
1.2 Fluorescência.....	26
1.2.1 Supressão da fluorescência	30
1.2.2 Sondas fluorescentes	32
1.2.3 Fluoróforos contendo átomos de selênio e/ou telúrio	34
1.3 Objetivo	36
2. Resultados e Discussão	38
2.1 Emprego do haleto de fenilselenolato de zinco como reagente nucleofílico	38
2.2 Preparação de fluoróforos contendo átomos de calcogênio (Se e/ou Te).....	56
2.3 Estudo das propriedades fotofísicas do derivado indolizínico (20) ...	67
2.3.1 Estudo das aplicações do derivado indolizínico contendo o átomo de selênio na detecção de espécies metálicas	77
2.3.2 Estudo das aplicações do derivado indolizínico contendo o átomo de selênio na detecção de espécies metálicas	88
2.4 Conclusões.....	100
2.5 Perspectivas.	101
3. Informações Experimentais.....	103
3.1 Materiais e Métodos.	103
3.1.1 Preparo do disseleneto de difenil.....	107
3.1.1.1 Metodologia proposta por Walfred S., Haller e Kurt	107
3.1.1.2 Metodologia proposta por Reich, H.J., M.L. Cohen, e P.S. Clark	108
3.1.2 Preparo do brometo de fenilselenenila	109
3.1.3 Preparo do cloreto de fenilselenenila	110
3.1.4 Ativação do zinco.....	111
3.1.5 Preparo do brometo de fenilselenolato de zinco (2)	111
3.1.6 Preparo do cloreto de fenilselenolato de zinco (1)	112

3.1.7 Tentativa de preparação do 3-hidroxi-2-metil-fenilselenenil-3-(4-nitrofenil) propanoato de etila (3)	113
3.1.8 Tentativa de Preparo do 3-fenil-3-hidroxi-2-metil-fenilselenenil-propanoato de etila (4)	113
3.1.9 Preparo do 2-fenilselenenil-etanol (5)	114
3.1.10 Preparo do glicidato de etila.....	114
3.1.11 Preparo do 3-fenilseleno 2-hidroxi propanoato de etilo (6).....	115
3.1.12 Preparo do 3-metil-selenil propanoato de etila (8)	116
3.1.13 Preparo do ácido 3-metil-selenil propanoico (10).....	117
3.1.14 Preparo do 3-metil-teluroil propanoato de etila (9).....	117
3.1.15 Preparo do ácido 3-metil-teluril propanoico (11).....	118
3.1.16 Tentativa de preparo da 7-amino 4-metil cumarina (14)	119
3.1.17 Preparo da 7-hidroxi-4-metilquinolin-2-ona (15)	119
3.1.18 Preparo da 1-alil-7- (aliloxi) -4-metilquinolin-2 (1H) -ona (16).....	120
3.1.19 Preparo do 4-metil-1- (prop-2-in-1-il) -7- (prop-2-in-1-iloxi) quinolin-2 (1H) -ona (17).....	121
3.2 Espectros de Ressonância Magnética Nuclear, Cromatografia Gasosa e Espectros de Massa.....	122
3.3 Referências Bibliográficas.....	138

Introdução

1. Introdução

1.1 Selênio

O selênio foi descoberto em 1817 por Jöns Jacob Berzelius e Johan Gottlieb Gahn por acaso, ao investigar uma doença que afetou os trabalhadores de uma planta de produção de ácido sulfúrico na Suécia e operava através do processo de câmara de chumbo^[1]. Essa doença emergiu quando começaram a explorar uma nova fonte local de minério de enxofre^[2] (pirita) da grande mina de Falun^[3]. Berzelius pensou que esta doença poderia ser produto da contaminação deste minério de enxofre com arsênico^[4] já que era formado um precipitado vermelho na câmara de chumbo, o que fez com que o uso desta pirita fosse descontinuado.

Berzelius continuou o estudo desta pirita e descobriu que quando queimada produzia um fedor semelhante ao odor de raiz – forte. Este odor não era típico dos compostos de arsênico, e sim semelhante ao dos compostos de telúrio, o que fez acreditar que o sólido vermelho fosse um derivado dos compostos de telúrio. Estudos posteriores, motivados pela escassez de compostos de telúrio nos minérios da mina, fizeram Berzelius concluir que se tratava de um elemento químico novo com propriedades semelhantes ao enxofre e ao telúrio. Seu nome deriva do grego *σεληνη*, *selene*, que significa lua, foi dado pela sua similaridade ao telúrio (Terra) conhecido desde 1782 (descoberto na Transilvânia por Franz-Joseph Müller von Reichestein mais que não foi nominado até 1798 por Martin Heinrich Klaproth em homenagem à Terra, do latim *tellus*).

As estruturas dos compostos de selênio estão fortemente relacionadas com os seus análogos de enxofre e telúrio, também compostos do grupo 16 da Tabela Periódica, porém, suas propriedades variam significativamente. Diferentes comprimentos e força de ligações, diferenças no comportamento eletrônico e na reatividade são algumas das consequências das diferenças atômicas destes compostos, radio atômico, eletronegatividade, etc.

Figura 1. Tendências observadas quando comparados os compostos de calcogênios^[5].

Compostos orgânicos de selênio podem apresentar estados de oxidação variados (-2, -1, 0, +2, +4, +6), podendo-se ligar com átomos mais eletronegativos e com átomos menos eletronegativos, tendo capacidade de atuar tanto como centro nucleofílico ou eletrofílico^[6].

Compostos orgânicos de selênio são conhecidos desde 1836, quando foi isolado o dietil seleneto por Lwig^[7], quase 20 anos depois da sua descoberta, e tiveram que passar mais quase 100 anos até aparecerem os primeiros reportes sobre a sua atividade biológica. O primeiro rol reconhecido do selênio na biologia foi como tóxico, na investigação da causa da “doença alcalina” e “cego cambaleante”, doenças do gado no Oeste Americano e nas Planícies americanas. Essas doenças foram formas de selenoses, produto da ingesta de

altas doses de selênio encontrado em cereais, forragem animal, etc.^[8-10]. Foi demonstrado que a forma tóxica de selênio encontrava-se na fração proteica do ácido sulfúrico numa forma muito similar da cisteína, supondo que o selênio substituiria o átomo de enxofre num aminoácido^[11], precedido a descoberta da selenocisteína como o 21º aminoácido natural por Stadman^[12-14]. Foi reportada a necessidade do selênio para a atividade da *E. coli* formato desidrogenase^[15], e pela primeira vez para animais por Patterson^[16] e Schwars^[17, 18], sendo identificado como o terceiro fator (metionina e vitamina E foram os outros dois) na prevenção da necrose dietética do fígado de ratos^[19, 20]. “O selênio, assim como a lua, tem duas faces^[21], sendo tóxico para vários organismos e essencial para muitas bactérias e espécies de animais”^[10], sendo considerado por Jukes como um “veneno essencial”^[22].

O selênio está presente em diversos sítios ativos de várias enzimas, como por exemplo na Glutathione Peroxidase (GPx)^[23] e outras selenoproteínas, na forma do vigésimo primeiro aminoácido natural, a selenocisteína^[24]. Há um número elevado de selenoproteínas (atualmente são estimadas mais de 30 e com estruturas quase que completamente determinadas) e cada uma desempenha um importante papel na conservação celular. A falta de selênio na alimentação humana pode levar ao mal desempenho nas funções realizadas pelas selenoproteínas. As selenoproteínas deiodinases catalisam a deiodação da tiroxina para a triiodotironina, o hormônio da tireóide de maior importância^[24]. Temos no nosso organismo Glutathione peroxidases (GPx) e muitas dessas são responsáveis por proteger a célula contra espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês *Reactive Oxygen Species*), além de

desempenharem função vital protegendo a célula do apoptose mediado pelo vírus HIV1. Outras GPx estão relacionadas com eventos cardiovasculares, ação anticâncer, além de uma infinidade de funções de extrema importância para o bom funcionamento do organismo^[23]. Outra proteína de grande função no organismo é a Selenoproteína P que possui mais de 50% do selênio total presente no plasma sanguíneo; esta proteína tem como principal tarefa o transporte de selênio pelo organismo humano. Já a disfunção da Selenoproteína R pode estar relacionada com o mal de Alzheimer^[24].

O enxofre está presente em aproximadamente 140 g no corpo humano (medida equivalente ao potássio) enquanto o selênio está na ordem de miligramas (mais precisamente 10 mg de Selênio/60 Kg de peso corporal)^[25]. Muitos alimentos tais como alho, cebola, castanha-do-pará e muitos outros vegetais contém quantidades importantes de selênio e são as nossas principais fontes do tal elemento^[26]. Recentemente Geraert reportou um selenohidroxiácido que apresenta propriedades nutricionais (para ração animal) muito superiores às dos selenoaminoácidos até então empregados para tal finalidade^[27, 28].

A incorporação do selênio inorgânico no sistema biológico de humanos e outros animais se dá na forma de selenatos (SeO_4^{-2}) e selenitos (SeO_3^{-2}), enquanto que às orgânicas são na forma de selenoaminoácidos e derivados. Selenatos e selenitos podem ser reduzidos a selenol. Mostra-se algum dos mecanismos propostos para obter o intermediário comum partindo dos selenoaminoácidos ^[25].

Figura 2. Formas Inorgânicas e Orgânicas de selênio são transformadas num intermediário comum.

A pequena força da ligação Se-H, faz dos selenóis compostos mais ácidos ($pK_a = 5,43$) que os equivalentes tióis S-H ($pK_a = 8,22$), sugerindo que o hidrogênio da ligação Se-H da selenocisteína possa ser abstraído em água^[29]. Estas características podem sugerir um mecanismo para que os aminoácidos de selênio fossem incorporados em células eucarióticas e também de bactérias^[23].

Figura 3. Estruturas de selenoaminoácidos e selenoglutationa, todos de ocorrência natural.

A baixa suplementação a base de selênio pode acarretar em estresse do retículo endoplasmático, originando uma série de desordens em nível celular, bem como diversas doenças tais como artrite e deformação crônica de

membros, câncer, diabetes, catarata, fibrose cística, distrofia muscular, dentre muitas outras^[23]. Porém, o excesso de selênio pode desenvolver selenose, hálito fétido, odor repulsivo, etc. O Departamento de Agricultura dos Estados Unidos reportou como Dose Diária Recomendada para adultos de 55 µg/dia e a Organização Mundial da Saúde definiu o limite da toxicidade em 800 µg/dia em adultos^[10].

As aplicações sintéticas de espécies nucleofílicas de selênio foram reportadas desde 1973^[30], sendo a primeira uma clivagem redutiva do PhSeSePh utilizando borohidreto de sódio em etanol, gerando uma espécie nucleofílica empregada na abertura de epóxidos. Estas aberturas geravam derivados de álcoois contendo selênio na sua estrutura, que depois de reagir com peróxido de hidrogênio, produto da eliminação do selenóxido, produziam uma série de álcoois alílicos.

Esquema 1. Primeiro uso de espécies nucleofílicas de selênio.

Espécies de selênio eletrofílico podem ser utilizadas em selenociclizações e selenilação de enolatos para obter compostos α , β insaturados^[31], como mostrado no esquema a seguir.

Esquema 2. Uso de espécies eletrofílicas de selênio.

Os selenolatos metálicos são geralmente gerados por clivagem redutiva do PhSeSePh ou pela inserção de selênio elementar em reagentes organometálicos, sendo possível obter uma série de espécies organometálicas de selênio. Produto das características de cada metal ligado ao selênio estes compostos podem ser empregados, de entre outras, em reações de abertura de epóxidos, reações com lactonas, adições de Michael e substituição em haletos orgânicos^[32].

De entre as espécies organometálicas de selênio destacam-se as espécies de lítio e magnésio, obtidas partindo da inserção de selênio elementar em reagentes de organolítio ou Grignard respectivamente. Estas espécies apresentam alta reatividade, a qual pode ser diminuída empregando estratégias de transmetalização, obtendo assim espécies de selênio com baixa nucleofilicidade. Exemplo disso é a geração de espécies de silício que podem ser empregadas em reações de adição 1, 4 em acrilatos, como mostra o Esquema 3.

Esquema 3. Transmetalização de espécies organometálicas de selênio.

Em 2008 foi reportada a preparação do primeiro selenolato metálico isolável, estável em presença de oxigênio e que apresenta, entre outras características, estabilidade suficiente para ser submetido à reação em ambiente aquoso com variados eletrófilos levando aos produtos correspondentes, em bons rendimentos^[31]. Este reagente (PhSeZnBr ou PhSeZnCl) foi preparado por inserção oxidativa de zinco elementar no haleto de fenilselenenila (PhSeBr ou PhSeCl) correspondente.

Esquema 4. Reações empregando o PhSeZnCl reportadas por Santi 2008.

1.2 Fluorescência

Em geral uma transição eletrônica consiste em promover um elétron de um orbital do estado fundamental para um orbital desocupado, de maior energia, por absorção de um fóton. Estas transições acontecem entre o orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) e o orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO). De maneira pictórica, apresentamos como exemplo o caso do formaldeído^[33].

Figura 4. Níveis de energia do orbital molecular do formaldeído.

As transições $\pi \rightarrow \pi^*$ podem ser observadas em todos os compostos insaturados, em geral aparecendo na faixa do espectro com $\lambda > 220$ nm até o infravermelho próximo. Se não forem proibidas por regras de seleção de spin ou simetria, têm altos coeficientes de absorção molar (extinção), aproximadamente $10^4 - 10^5$ L/mol cm. As transições $n \rightarrow \pi^*$ têm coeficientes de absorção menores, cerca de 10^2 L/mol cm, e geralmente, aparecem como “ombro” em energias menores. Para medidas em solução, as transições $\pi \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ e $\sigma \rightarrow \pi^*$ são geralmente escondidas pela absorção do solvente (< 190 nm)^[33].

Segundo o princípio de Franck-Condon estas transições acontecem sem mudança da posição dos núcleos da molécula que absorveu o fóton, dado que os tempos de transição eletrônica para o estado excitado ($\approx 10^{-15}$ s) é muito menor que o tempo associado a vibrações moleculares ($10^{-10} - 10^{-12}$ s).

Figura 5. Diagrama da energia potencial com transições eletrônicas, princípio de Franck-Condon.

Estas transições podem acontecer entre estados vibracionais equivalente, 0 – 0, ou até estados vibracionais superiores, dependendo da forma das curvas de energia potencial.

A fluorescência então é um fenômeno que envolve a perda da energia da molécula no estado excitado por emissão de luz. Ocorre um relaxamento para o nível vibracional do estado excitado através de conversão interna (não radiativa) e retorno ao estado fundamental com emissão de luz. Este retorno acontece tendo em conta as regras de seleção, que indicam quais transições são permitidas. A desativação de um estado excitado pode acontecer por processos radiativos, processos não radiativos e processos de supressão do estado excitado.

Processos radiativos: Desativação do sistema por emissão de radiação eletromagnética. Neste grupo estão considerados a Fluorescência, que ocorre

com velocidade da ordem de 10^8 s^{-1} e tempo de vida do estado excitado de $1 - 10^2 \text{ ns}$ e a Fosforescência, na qual as transições são mais demoradas ($10^{-3} - 1 \text{ s}^{-1}$), com tempos de vida do estado excitado de $10^{-3} - 1 \text{ s}$ ^[34].

Processos não radiativos: Nestes casos a relaxação dos elétrons do estado excitado ao estado eletrônico fundamental através dos níveis vibracionais por Conversão Interna ou Cruzamento entre Sistemas.

Supressão do estado excitado: Refere-se à Transferência de Energia, Transferência de Elétron e Reações Químicas do estado excitado. O sistema ao qual é transferida a energia ou o elétron denomina-se supressor^[35].

A emissão na fluorescência ocorre rapidamente, na faixa de 10^{-8} s , com tempo de vida dos estados excitados de aproximadamente 10 ns . No caso da fosforescência o elétron é excitado para um estado tripleto, sendo impossibilitado seu retorno ao estado singlete por regras de spin, acontecendo um cruzamento inter-sistemas.

Figura 6. Diagrama de Jablonski^[36].

O efeito da fluorescência é normalmente encontrado em compostos aromáticos ou com pares de elétrons conjugados de forma geral, dado que

com o aumento da conjugação diminui a energia necessária para a excitação eletrônica.

Figura 7. Níveis energéticos dos orbitais moleculares no etileno e no 1,3 butadieno.

1.2.1 Supressão da fluorescência

A supressão da fluorescência é a denominação a qualquer processo que diminui a intensidade da fluorescência. Este processo pode acontecer através da interação entre o composto fluorescente e outro composto (supressor) presente na amostra, interação com luz UV, efeito da temperatura entre outros.

Entre os mecanismos que podem causar a supressão da fluorescência podem se destacar as reações no estado excitado, rearranjos moleculares, transferência de energia, formação de complexos (supressão estática) e

supressão por colisão (supressão dinâmica)^[36, 37]. São variados os átomos que podem agir como supressores da fluorescência (oxigênio, halogênio, aminas, entre outros) assim como moléculas deficientes de elétrons. O mecanismo de supressão varia dependendo do par fluoróforo – supressor (receptor de elétrons – doador de elétrons). Um fluoróforo que apresente na sua estrutura átomos de selênio ou telúrio num estado não oxidado (disponibilidade de elétrons livres) pode apresentar supressão parcial ou total da fluorescência^[38, 39] pelo efeito da transferência eletrônica fotoinduzida (*photoinduced electrons transfer PET*). A oxidação destes núcleos ao interagir com espécies reativas de oxigênio (ROS) ou de nitrogênio (RNS) aos correspondentes calcogenóxidos podem inibir este processo PET, restabelecendo ou aumentando a fluorescência da molécula.

Figura 8. Restauração da fluorescência de fluoróforos contendo selênio após oxidação do átomo de calcogênio^[38].

No PET, conforme os termos de orbitais moleculares, o HOMO do doador encontrasse num nível energético ligeiramente maior que do receptor, pelo que no momento da excitação pode ser transferido um par de elétrons do doador para o orbital HOMO do receptor. Essa transferência compete favoravelmente com o decaimento radiativo do elétron do receptor que foi excitado (agora no

LUMO), para o estado fundamental, impedindo o retorno do elétron no LUMO para sua origem. Quando o calcogênio contido no fluoróforo se encontra no estado oxidado, seu orbital HOMO fica mais estabilizado, com energia inferior à do HOMO do receptor, impossibilitando que ocorra o efeito PET^[36]; retornando a fluorescência do sistema.

Figura 9. Diagrama dos níveis de energia dos orbitais de fronteira^[36].

1.2.2 Sondas fluorescentes

Sondas fluorescentes são dispositivos destinados a localizar uma região específica ou produzir uma resposta observável por fluorescência a um estímulo específico. Esta pode ser utilizada para localizar uma molécula, íons, ou outra espécie reativa em uma amostra complexa, permitindo que o alvo seja detectado e quantificado por fotometria ou visualizados por microscopia. Sua seletividade e sensibilidade são essenciais para seu uso em diagnósticos, monitoramentos e como ferramenta analítica nas áreas médicas, bioquímicas e ambientais, assim como na indústria^[40-43]. Alguns fluoróforos têm sido empregados em estudos de imunoenaios^[44], estudando o problema de autofluorescência em amostras biológicas.

As sondas fluorescentes podem ser divididas em três classes: intrínsecas, extrínsecas covalentemente ligadas e extrínsecas associadas^[33, 36]:

- *Intrínsecas*: uma parte do sistema a ser estudado que já é fluorescente, por exemplo, ao se estudar proteínas, vários aminoácidos, que contêm anéis aromáticos, já são fluorescentes, como o triptofano, a tirosina e a fenilalanina.
- *Extrínsecas covalentemente ligadas*: o sistema é quimicamente modificado para que um grupo molecular fluorescente, extrínseco, possa ser conectado a ele. Essa classe possui uma vantagem sobre a seguinte, pois é possível saber exatamente onde a sonda fluorescente está conectada.
- *Extrínsecas associadas*: as sondas não estão quimicamente ligadas às moléculas de interesse, estão apenas associadas. A localização dessas sondas é determinada por sua natureza química e pelas interações específicas que podem ser estabelecidas com a região do sistema a ser observada. Nessa classe não é possível saber exatamente a posição da sonda, como na anterior, porém a probabilidade de haver interferência nas propriedades físico-químicas do sistema é menor do que com a utilização das sondas covalentemente ligadas. Devido à grande dificuldade em se produzir as moléculas de interesse com sondas fluorescentes covalentemente ligadas, as associadas são as mais utilizadas.

Figura 10. Sondas fluorescentes intrínsecas, triptofano, tirosina e a fenilalanina.

Na maioria dos estudos são utilizadas sondas fluorescentes contendo fluoróforos extrínsecos, sendo que a aplicação de sondas extrínsecas transformam a fluorescência em um fenômeno de detecção bastante versátil^[45-47], porém, fluoróforos (intrínsecos) como NADH, flavinas e porfirinas, possam ser empregados como indicadores processos celulares^[48]. Uma série de sondas fluorescentes de diversas classes estão sendo utilizadas nos últimos tempos na detecção de ROS e RNS, permitindo o estudo dos processos oxidativos em organismos vivos, e identificar assim diversas patologias^[49]. Muitas dessas metodologias são baseadas no efeito *on/off* modulados pelo efeito PET.

1.2.3 Fluoróforos contendo átomos de selênio e/ou telúrio.

Compostos de selênio e telúrio possuem, entre as suas características, a suscetibilidade a processos oxidativos^[50], pelo que podem ser desenvolvidos sensores fluorescentes contendo Se ou Te para estudar a ocorrência de processos redox quando inseridos no núcleo cromofórico. Estes podem promover a supressão da fluorescência (*off*) através da injeção de elétrons promovida pelo efeito PET. A oxidação destes núcleos por espécies endógenas

(ROS, RNS) aos correspondentes calcogenóxidos, inibem o processo PET, e a emissão de fluorescência pela molécula é restabelecida (on)^[49].

Dentre as classes de fluoróforos descritas, contendo calcogênio, pode-se destacar os calcogeniocianinas. Foi obtida uma calcogeniocianina, contendo fenilselênio na sua estrutura, responsável pelo efeito PET, e consequentemente, pela diminuição da fluorescência. Essa molécula foi empregada como sensor redox para o monitoramento de peróxido nítrico (ONOO⁻)^[38]. Outro exemplo foi preparação de um sensor seletivo de HOCl, um oxidante endógeno (ROS) associado a processos de estresse oxidativo em sistemas biológicos, baseado na capacidade redox do átomo de selênio^[51].

Figura 11. Emprego de uma indolizina contendo selênio na sua estrutura para detecção de HOCl.

1.3 Objetivo

Obtenção de compostos organocalcogênios e estudos das suas potencialidades na eliminação de oxidantes, capacidade na detecção de *ROS* e de cátions metálicos.

- Síntese de derivados de seleno-aminoácidos, via reações do tipo Morita-Baylis-Hillman e sua aplicação como agente antioxidante.
- Síntese de compostos organocalcogênios a serem empregados como sondas fluorescentes. Estudo das suas propriedades fotofísicas e da capacidade na detecção de cátions metálicos e oxidantes endógenos.

Resultados e discussão.

2. Resultados e Discussão

2.1 Emprego do haleto de fenilselenolato de zinco como reagente nucleofílico

Estudos recentemente publicados em nosso grupo de pesquisa^[52] mostram que por reações do tipo Morita-Baylis-Hillman (MBH), é possível preparar, em apenas uma etapa reacional, selenetos orgânicos altamente funcionalizados. Uma abordagem semelhante foi estudada neste trabalho e consistiu da utilização de reagentes organometálicos de selênio, por reação com eletrófilos como acrilatos e iminas, conforme apresentado no esquema a seguir.

Esquema 5. Proposta de utilização da reação tipo Morita-Baylis-Hillman na obtenção de derivados de seleno-aminoácidos.

A versão da reação apresentada acima ainda não foi descrita em literatura, onde iminas^[53] são empregadas como eletrófilos secundários e acrilatos de estruturas diversas como primários. Acredita-se que possa ser possível modular a reatividade do nucleófilo (PhSeZnX) de modo que o mesmo se adicione de maneira 1,4- levando ao enolato de zinco intermediário que se encarregará de adicionar-se ao eletrófilo secundário, nitrogenado

A geração de selenolatos metálicos a partir de selênio elementar e reagentes organometálicos como metil lítio ou reagentes de Grignard, é uma poderosa ferramenta para a obtenção de espécies nucleofílicas de selênio.

Outra abordagem, que foi desenvolvida recentemente é a preparação de um nucleófilo de selênio contendo zinco na sua estrutura, preparado mediante inserção oxidativa de zinco a um haleto de fenilselenelila^[54].

Esquema 6. Inserção oxidativa de zinco.

Para isso foi preparado difenil disseleneto (PhSeSePh) partindo de magnésio elementar e bromobenzeno. Após obtido o Reagente de Grignard foi adicionado selênio elementar. O PhSeSePh reage com bromo líquido ou cloreto de sulfurila para formar o haleto de fenilselenelila correspondente, que por sua vez será transformado no selenolato de zinco, conforme reportado na literatura^[54].

Os experimentos foram iniciados pela preparação do reagente de Grignard, por meio da reação entre bromo benzeno e magnésio metálico. Após a obtenção do reagente organometálico foi inserido selênio elementar à mistura reacional, de modo a promover sua inserção redutiva e formação do brometo de fenilselenolato de magnésio. Por sua vez, o selenolato de magnésio é protonado e posteriormente sofre oxidação para o disseleneto correspondente^[55].

Esquema 7. Preparo do PhSeSePh.

O produto foi recristalizado de etanol, porém, por análises cromatográficas e espectroscópicas, foi observado que a pureza do material não era satisfatória, necessitando, portanto, de uma nova recristalização que foi realizada de *n*-hexanos. Foi observado, durante vários processos de recristalização, que o melhor tempo para esta operação (destinado à formação dos cristais) foi de duas horas, após solubilização à quente com *n*-hexanos. Para processos de recristalização onde foi permitido o repouso e formação dos cristais em tempos superiores as duas horas (24 ou 72 horas), a pureza não foi considerada satisfatória, observando-se semelhanças com os resultados obtidos quando realizada recristalização com etanol como solvente. O rendimento reacional para a metodologia supracitada foi de 37% e a pureza do material de 90%.

A modo de comparação com outra metodologia, optou-se por testar aquela desenvolvida por Hans e colaboradores^[56].

O diferencial desta metodologia da primeira testada, é o emprego de um éter não cíclico como solvente e uso de bromo líquido para fazer o *quenching* reacional e produzir o brometo de fenilselenelila, que então é oxidado para o PhSeSePh.

Esquema 8. Preparo do PhSeSePh.

Foi obtido rendimento de 20% e a pureza encontrada por cromatografia gasosa foi de 95%. Uma das razões do emprego de éter como solvente nas

reações empregando reagente de Grignard e que este reagente só é solúvel em éteres^[57]. A presença de oxigênio ou umidade durante as duas primeiras etapas da reação podem ser determinantes no rendimento final da mesma. De acordo com os dados reacionais apresentados, a primeira metodologia^[55] é considerada mais eficaz na preparação do PhSeSePh, já que maiores rendimentos foram obtidos, no entanto, a pureza foi maior no segundo método. O emprego de bromo na segunda metodologia proposta^[56] aumenta os riscos e cuidados a ter durante a mesma.

Para preparar os haletos de fenilselenolato de zinco foram obtidos primeiramente os correspondentes haletos de fenil selenenila (brometo e cloreto). O procedimento utilizado para preparação do brometo de fenilselenenila foi realizado com ligeiras mudanças daquele originalmente relatado^[58, 59].

Esquema 9. Preparo do PhSeBr.

Este procedimento fez uso de PhSeSePh e bromo elementar em razão estequiométrica a 0 °C, levando ao produto em alto rendimento. O produto foi recristalizado de éter de petróleo a quente. Os dados espectrais de ¹H e ⁷⁷Se estão de acordo com a literatura^[60].

O cloreto de fenilselenenila foi preparado de acordo com procedimento relatado na literatura, que compreendeu reação entre di-fenil-disseleneto e cloreto de sulfurila^[61].

Esquema 10. Preparo do PhSeCl.

O produto foi recristalizado de éter de petróleo a quente fornecendo rendimento de 95%. O sólido obtido foi caracterizado utilizando o ponto de fusão (61-64 °C *BUCHI Melting Point - B-545*) e RMN, concordando com os resultados apontados na literatura (59 – 62 °C)^[62].

A primeira tentativa de obtenção do brometo de fenilselenolato de zinco (PhSeZnBr) não se comportou conforme relatado em literatura^[54]. Apesar de observado consumo total do zinco, foi obtido um líquido viscoso e escuro. Mesmo ativando o zinco com lavagens sucessivas com HCL e 1,2 dicloro etano^[63] a reação não aconteceu conforme relatado, já que não observou-se a formação do sólido branco. O produto pode ser isolado após refluxo de aproximadamente 2 horas, tempo que supera os 30 minutos reportados para esta reação^[54], e consumo total do zinco. O bruto reacional foi extraído com n-hexanos (para remoção do PhSeSePh) e foi removido o solvente sob alto vácuo para fornecer um líquido viscoso de coloração esbranquiçada, que depois de umas horas ($\approx$ 4 horas) deu lugar a formação de um sólido branco.

Esquema 11. Preparo do haleto de fenilselenolato de zinco.

O rendimento obtido para o PhSeZnBr (**2**) ficou na faixa de 33-50% e para o PhSeZnCl (**1**) 62%. As análises dos espectros RMN obtidos encontram-se em concordância com os reportados na literatura^[54]. Produto da inserção do átomo de zinco, o selênio sofreu uma blindagem com deslocamento de 1038 ppm no cloreto de fenil selenenila para -44,45 ppm no composto **1**. Para o composto **2** obteve-se um efeito blindante após a inserção do átomo de zinco, de $\delta^{77}\text{Se} = 867,76$ ppm do brometo de fenil selenenila para $\delta^{77}\text{Se} = -33,7$ ppm no composto **2**. Este efeito confirma a presença de uma maior densidade de carga negativa no átomo de selênio dos compostos **1** e **2** que nos haletos de fenil selenenila correspondentes. Os espectros de ^1H e ^{13}C mostram os deslocamentos químicos característicos do anel aromático influenciado pelo átomo de selênio diretamente ligado a eles.

Ambos produtos do selenolato de zinco foram obtidos, extraídos do bruto reacional, concentrados sob alto vácuo e armazenados em atmosfera de nitrogênio protegidos da luz. Contudo, apesar de estar reportada sua estabilidade em presença de luz^[54], depois de três dias o produto apresenta sinais de degradação. O sólido apresenta coloração amarela (indícios de formação de PhSeSePh) e observa-se a presença de um sólido preto (indícios da perda de zinco metálico).

Estudou-se primeiramente a nucleofilicidade do PhSeZnX em reações do tipo MBH utilizando diferentes aldeídos como eletrófilos secundários e empregando acrilato de etila como acceptor de Michael para a obtenção de adultos de MBH funcionalizados com a presença de composto contendo o selênio na posição β . Este tipo de adições foi estudado empregando outros nucleófilos de selênio^[5, 52]. A primeira reação testada foi empregando o *p*-nitrobenzaldeído, por ser um aldeído mais reativo.

Esquema 12. Tentativa de preparação do 3-hidroxi-2-metil-fenilselenenil-3-(4-nitrofenil) propanoato de etila.

A reação foi feita em THF à 0 °C com relação estequiométrica 1:1:1. Esta reação foi acompanhada durante 125 minutos empregando CCD e GC-MS. Depois dos 25 min de reação não foi constatado progresso da mesma, observando-se na placa cromatográfica só a presença do aldeído, logo o banho de gelo foi removido. Após 75 minutos de reação, 50 minutos depois de retirado o banho de gelo, não foi observado progresso da reação, observando-se na placa cromatográfica duas manchas: um referente ao aldeído e a outra correspondente ao disseleneto de difenila. Após 125 minutos de reação observou-se que a proporção entre o disseleneto de difenila e o *p*-nitrobenzaldeído foi igual ao observado nos 75 minutos, portanto, pode-se inferir que não houve avanço da reação, durante o tempo de monitoramento.

Conforme descrito anteriormente, foi utilizado nesta etapa do projeto o benzaldeído (aldeído aromático menos ativado quando comparado com o *para* nitrobenzaldeído) como eletrófilo secundário, com objetivo de verificar se a presença de um aldeído menos eletrofílico poderia favorecer a reação. Em estudos desenvolvidos anteriormente no grupo foi observado que o *p*-nitrobenzaldeído levou a resultados insatisfatórios em reações do tipo MBH utilizando $n\text{BuSeLi}$ como nucleófilo^[5]. No caso que estudamos, mesmo após 22 horas de reação não foi observado consumo dos materiais de partida e a CCD indicava degradação do nucleófilo.

Esquema 13. Tentativa de reação do tipo MBH envolvendo reagente de zinco e benzaldeído.

Estes resultados nos levaram a constatar a baixa nucleofilicidade do PhSeZnX para fazer reações do tipo MBH nas condições experimentais relatadas. Além disso a cinética da reação não é favorecida, visto que a degradação do nucleófilo impede a obtenção do produto desejado.

Com o objetivo de testar a nucleofilicidade do reagente fenilselenolato de zinco, o mesmo foi submetido a reação com cloroetanol (utilizado como eletrófilo).

Esquema 14. Teste de reatividade do reagente de zinco com cloroetanol.

Esta reação foi feita em THF, à temperatura ambiente (25 °C) e atmosfera inerte. A reação foi monitorada por CCD durante 2 horas e neste período não foram observados indícios de formação do produto; a única mudança observada foi à degradação do PhSeZnBr a PhSeSePh. Este resultado foi contraditório ao reportado em literatura, já que era de se esperar uma estabilidade do reagente de zinco em THF^[54]. Tentou-se fazer a reação “*in situ*” de duas formas distintas. A primeira delas consistiu da adição de cloroetanol imediatamente depois de formado o reagente de zinco na solução de THF, (sem fazer a extração com hexano. A segunda alternativa foi agregando na solução do selenolato de zinco, o cloroetanol e um volume de H₂O equivalente ao volume de THF empregado para sua preparação. O resultado obtido foi o mesmo para as duas reações “*in situ*” observando-se uma rápida degradação do PhSeZnBr para a formação de PhSeSePh. Este problema pode ser dado pela lenta cinética desta reação competindo com a degradação do reagente de partida.

Tentou-se então realizar esta reação em meio aquoso já que está descrito que água é um bom solventes para reações envolvendo este nucleófilo^[54].

Esquema 15. Preparo do 2-fenilselenenil etanol empregando H₂O como solvente.

O resultado obtido empregando H₂O foi muito melhor do que aquele obtido com THF. Foi realizado um estudo do comportamento desta reação durante um tempo de 24 horas, utilizando GC-MS como ferramenta analítica para verificar a proporção entre o produto formado e a quantidade de PhSeSePh gerado da degradação do reagente seleno-organometálico. Na Tabela 1 estão sumarizados os resultados desse estudo.

Tabela 1. Relação percentual de PhSeCH₂CH₂OH e PhSeSePh em relação ao tempo de reação.

<i>Entrada</i>	<i>Tempo de reação</i>	<i>% PhSeCH₂CH₂OH</i>	<i>% PhSeSePh</i>
1	25 min	15±6	63±8
2	105 min	12±7	70±9
3	195 min	38±11	36±13
4	300 min	35±14	43±10
5	24 horas	32±14	40±13

Foram realizadas três repetições da reação, entre as entradas 1 e 2 nem para as entradas 3, 4 e 5 foi observada diferença estatisticamente significativa. Observou-se a melhor relação entre a porcentagem de PhSeCH₂CH₂OH (**5**) e de PhSeSePh para um tempo de reação de 195 minutos. Este resultado mostra que existe uma relação desfavorável entre a velocidade com que acontece esta reação e a decomposição do reagente de partida, impedindo obter um melhor rendimento. Esta reação foi repetida considerando o tempo de reação para obter o melhor rendimento do produto isolado, sendo de aproximadamente 50%.

Foi realizado um estudo similar ao anterior empregando como nucleófilo o PhSeZnCl (**1**), onde se observou que para rendimentos similares houve menor tempo de reação em comparação com reações feitas com PhSeZnBr (**2**).

Esquema 16. Estudo de reatividade do PhSeZnCl com cloroetanol em H₂O.

A reação foi conduzida em meio aquoso e sob atmosfera inerte empregando-se uma relação molar 1:1 de cloroetanol: PhSeZnCl.

Tabela 2. Relação percentual de $\text{PhSeCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e PhSeSePh em relação ao tempo de reação.

<i>Entrada</i>	<i>Tempo de reação</i>	<i>% $\text{PhSeCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$</i>	<i>% PhSeSePh</i>
1	35 min	24±15	53±14
2	95 min	25±16	49±17

A porcentagem de formação do composto **5** manteve-se constante durante o tempo de reação. O produto foi isolado em 48% de rendimento.

Os resultados anteriores sugerem a baixa estabilidade do PhSeZnX nas reações estudadas empregando THF como solvente. A nucleofilicidade deste reagente foi constatada, por reação com cloroetanol, porém, o produto obtido nestas reações (**5**) mostrou uma rápida degradação a difenildisseleneto, sendo possível sua caracterização por MS. Produto da decomposição as incertezas reportadas nas tabelas 1 e 2 referente dos tempos de reação, quando empregados os compostos **1** e **2** respectivamente, são elevadas, representando em alguns casos mais do 50 % do valor reportado. Esta observação permite concluir que o PhSeSePh não só é produto da degradação do nucleófilo, mais também do produto obtido (**5**).

Considerando o comportamento observado anteriormente, foi testada a efetiva nucleofilicidade do PhSeZnBr em reações de abertura do 2-oxirano-propanoato de etila (glicidato de etila). A reação entre o selenolato de zinco e o glicidato de etila foi realizada a 0 °C, em sistema protegido da luz e em proporção estequiométrica de 1:1.

Esquema 17. Abertura do glicidato de etila empregando o PhSeZnBr.

A reação foi monitorada por CCD e GC-MS durante três horas e não foi observada diferença significativa na porcentagem dos materiais de partida e produtos formados durante as injeções e perfis cromatográficos de CCD.

Tabela 3. Relação de cada uma das espécies presentes após de 3 horas de reação.

<i>Entrada</i>	<i>Produto</i>	<i>Tempo de retenção</i> <i>(minutos)</i>	<i>Rend. %</i>
1	β-hidroxi-éster (7)	17,337	17
2	α-hidroxi-éster (6)	17,462	77
3	PhSeSePh	19,678	7

Apenas o produto majoritário (**6**) foi isolado e caracterizado por métodos espectroscópicos (RMN de ^1H , RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$, DEPT 135 em THF d8 a 298 °K).

Figura 12. Atribuição estrutural de 6 por RMN de ^1H .

Figura 13. Espectro RMN de ^1H (200 MHz) do 3-fenilseleno 2-hidroxiopropanoato de etila (6) em THF d_8 .

No espectro de RMN de ^1H foram observados 7 grupos de sinais correspondentes a um total de 14 hidrogênios que tem correspondência com a quantidade de hidrogênios de **6**; além de dois sinais correspondentes ao próton do OH produto da interação do THF d_8 com H_2O (2,5 ppm, simpleto) e dois sinais correspondentes a interações típicas do CH_2 no $\text{THF}_{\text{d}8}$ (2,78 ppm e 1,73

ppm, multipletos)^[64]. Os desdobramentos foram ajustados empregando TMS como padrão interno. O primeiro sinal observado foi nos 7,52 ppm, um multipletos com integração para dois hidrogênios correspondentes a H¹. Nos 7,22 ppm observou-se outro multipletos com integração para três hidrogênios (H²). Esses dois sinais correspondem ao padrão de sinais aromáticos, obtendo-se mais desblindado o sinal correspondente aos hidrogênios em posição *orto* ao carbono ligado no átomo de selênio e um sinal correspondente aos prótons em posições *para* e *meta* respectivamente; sendo que o selênio exerce um efeito retirador de elétrons sobre o anel aromático deixando as posições *orto* e *para* mais ativadas. O sinal correspondente a um dupletos em 4,79 ppm, com integração para um hidrogênio (H³), é resultado do acoplamento vicinal deste hidrogênio com o H⁴ (³J = 6,4 Hz). Geralmente os sinais correspondentes a hidrogênios ligados a átomos de oxigênio ou nitrogênio são sinais alargados resultantes do intercambio destes com o deutério do solvente, não é comum observar o acoplamento deles com outros hidrogênios vizinhos. Em 4,30 ppm observa-se um quarteto que integra para um hidrogênio (H⁴) acoplado com H³ (³J = 6,4 Hz) e com 2 H⁶ que estão em ambientes magnéticos distintos (³J = 6,2 Hz e ³J = 5,4 Hz). Outro sinal de 4,10 ppm com uma integração correspondente a dois hidrogênios H⁵ foi observada. Este sinal corresponde a um multipletos, devido a interação de H⁵ com os 3 H⁷ (³J = 7,3 Hz) e com o próprio H⁵, já que os dois H⁵ não são equivalentes. Geralmente o sinal do CH₂ alquílico tem um desdobramento entre 1,2-1,4 ppm, neste caso o desdobramento foi maior já que este hidrogênio está ligado a um grupo fortemente atrator de elétrons. Em 3,20 ppm foram observados dois duplos dupletos, correspondentes a 2 H⁶;

formados pelo acoplamento de cada um dos H⁶ com H⁴ (³J = 6,2 Hz e ³J = 5,4 Hz) e com ele mesmo (²J = 12,4 Hz), já que os hidrogênios H⁶ estão em ambientes magnéticos distintos. Foi observado um tripleto em 1,21 – 1,14 ppm correspondente ao acoplamento de H⁷ com H⁵ (³J = 7,1 Hz), integrando para três hidrogênios.

Um estudo mais profundo desta reação foi realizado, empregando um desenho fatorial 2², onde foram avaliados dois níveis de duas variáveis, tempo de reação e temperatura de reação, com o objetivo de compreender melhor os fatores experimentais que poderiam exercer maior influência em seu desempenho. Fatores como solvente (EtOH), atmosfera inerte e proteção da luz foram mantidos constantes e invariáveis.

Tabela 4. Planejamento fatorial 2² executado.

<i>Entrada</i>	<i>Nível</i>	<i>Tempo de reação (horas)</i>	<i>Temperatura de reação (°C)</i>
1	Máximo	3	0
2	Mínimo	1	-30
3	Centro do plano	2	-15

As variáveis consideradas “respostas obtidas” foram os teores percentuais do produto isolado (α-hidroxi-éster) e do PhSeSePh (produto da

degradação do PhSeZnBr). Os resultados obtidos foram analisados no software Startgraphics Centuriom XV.

Tabela 5. Resultados obtidos dos experimentos realizados de acordo com o desenho fatorial.

Exp.	Temperatura de reação (°C)	Tempo de reação (hora)	R 6(%)	% GC - MS	
				α -hidroxi-éster	β -hidroxi-éster
1	0	1	71	82	18
2	-30	1	8	90	10
3	0	3	51	84	16
4	-30	3	11	88	13
5	-15	2	38	88	13
6	-15	2	37	88	12
7	-15	2	40	86	14

Tabela 6. Análises de variância para o rendimento do α -hidroxi-éster.

Fonte	Valor-P
A: Temperatura	0,0040
B: tempo	0,1194
AB	0,0757

Observando a tabela acima, o único valor de $P < 0,05$ é referente ao parâmetro “temperatura do meio reacional”. Assim, pode-se afirmar com 95 % de confiança, que a temperatura é a variável que afeta o rendimento do produto

de forma estatisticamente significativa. Estatisticamente, pode-se dizer que apenas 0,4 % da variação observada no rendimento pode ser atribuído a outros fatores. Observa-se também que, tanto para o tempo de reação (B), como para a sua interação com a temperatura (AB), o valor de $P > 0,05$, portanto, não afetam de forma estatisticamente significativa o rendimento da reação nos limites estabelecidos para estas variáveis. Apenas 11% e 7%, respectivamente, das variabilidades do rendimento do produto obtido se devem a fatores considerados casuais. Desta forma, estas variáveis foram mantidas na equação abaixo que descreve o comportamento do rendimento da reação estudada.

$$R\% = 81,8108 + 2,4665 * Temperatura - 9,895 * tempo - 0,373167 * Temperatura * tempo$$

Equação 1. Equação que descreve previsão de rendimento gerado da reação empregando valores de variáveis “tempo” e “temperatura” dentro dos limites estudados.

Pelo emprego desta equação pode-se prever o valor do rendimento esperado empregando as variáveis estudadas no intervalo estabelecido. O valor de R^2 para esta equação é 99,25, pelo que o modelo assim ajustado explica o 99,25% da variabilidade no rendimento. O erro absoluto médio foi de 1,62 e, portanto, este é o erro com que pode prever-se o rendimento a ser obtido. Constatou-se que o parâmetro “temperatura” tem um efeito positivo no rendimento da reação, então se recomenda empregar o valor máximo estudado desta variável (0 °C). Para o tempo de reação, o efeito, no intervalo estudado, é negativo, de modo que se optou por conduzir as reações em tempo de 1 hora. O rendimento potencialmente esperado a ser obtido, empregando as condições

de reação estudadas, pode-se observar no diagrama de contorno de superfície de resposta.

Figura 14. Contorno de Superfície de Resposta Estimada para o rendimento do α -hidroxi-éster (6).

Foi realizado um estudo desta reação nas condições propostas anteriormente empregando um tempo de reação de 1 hora e temperatura de 25 °C para determinar se o efeito positivo da temperatura, no intervalo de valores estudados no desenho fatorial anteriormente discutido, manteria seu caráter com um aumento da temperatura fora dos limites estudados nele. O rendimento obtido para esta reação foi de $\approx 70\%$, pelo que recomendasse empregar para este tipo de reações tempo de 1 hora com temperatura em 0 °C.

2.2 Preparação de fluoróforos contendo átomos de calcogênio (Se e/ou Te)

Derivados de 7-amino 4-metil cumarina (**14**) obtidos por reação com dicicloexilcarbodiimida (DCC) tem sido empregados com sucesso na detecção de fluoreto^[65]. Espera-se então que a inserção de um ácido contendo

calcogênio na sua estrutura, dada as propriedades reportadas para este tipo de compostos^[38, 49, 51, 66-68], empregando a metodologia proposta^[65] permita obter fluoróforos contendo átomos de selênio ou telúrio que podam ser empregados como sondas fluorescentes para detecção de cátions, ânions e/ou oxidantes.

Figura 15. Preparo de derivados da 7-amino 4-metil cumarina (14).

As quinolinas de forma geral possuem variadas aplicações tais como agentes anti-infecciosos, podem estar envolvidas em mecanismos de hemostasia primária, levando a formação de coágulos sanguíneos, entre outras funções^[69]. Além disso, a 7-hidroxi-4-metilquinolin-2-ona (**15**) apresenta máximos de comprimentos de onda de absorção (λ_{max}) em metanol de 324 e 327 nm^[69]. A inserção de compostos contendo calcogênios posa resultar na obtenção de sondas fluorescentes com capacidade para detectar cátions, ânions, espécies oxidantes ou mesmo para estudar os diversos processos em que estão envolvidos núcleos quinolínicos no organismo. Como forma de obter estes compostos foi proposto o emprego de metodologias de adição de calcogênios em sistemas alílicos e propargílicos^[70, 71].

Figura 16. Preparo de derivados quinolínico contendo telurio na sua estrutura.

Para a preparação dos compostos fluorescentes planejados, adotamos como estratégia a preparação dos ácidos seleno- e teluro-carboxílicos **10** e **11**. Esses compostos foram preparados por procedimento rotineiramente realizados no grupo e envolveu reações de adição conjugada dos calcogenóis correspondentes, “*in situ*”, ao acrilato de etila. Em seguida os esters foram hidrolisados aos ácidos correspondentes^[72], em bons rendimentos como apresentado no Esquema 18.

Esquema 18. Preparo do ácido 3-metil-selenil propanoico (10) e ácido 3-metil-teluril propanoico (11).

O rendimento de cada uma das etapas reacionais relatadas foi determinado após a purificação (cromatografia de coluna) sendo que os rendimentos globais para os compostos **10** e **11** foram de 62% e 24% respectivamente. A maior diferença dos rendimentos foi dada pelo processo de

hidrólise, devido as diferenças de reatividade e aos potenciais de oxidação, sendo que os derivados de telúrio são oxidados mais facilmente.

Na figura 17 estão apresentados os espectros de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, onde se podem observar os sinais relativos ao ester e ácido correspondente.

Figura 17. Espectros de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz) dos compostos 8 e 10 (CDCl_3) a 298 °K.

De acordo com o planejamento sintético idealizado, prepararíamos uma amino-cumarina para dela e os ácidos **10** e **11**, sintetizarmos os compostos **12** e **13**.

Esquema 19. Preparo do fluoróforo contendo um calcogêneo e um núcleo cumarínico.

Para o preparo da aminocumarina **14**, adotamos procedimento descrito por Huang^[73] que consistiu da reação de 3-amino-fenol e aceto acetato de etila, conforme esquema abaixo. Desta reação foi isolado o composto **14** em 5% de rendimento.

Esquema 20. Tentativa de preparo da 7-amino 4-metil cumarina (14).

O composto **14** foi caracterizado por ponto de fusão, apresentando valores de 302 - 306 °C, sendo que o valor reportado para este composto é de 223 – 226 °C. Os dados de ponto de fusão assim como dos espectros RMN de ¹H (discutidos na análise do composto **15**) estiveram de acordo com os do composto **15**, e não com o **14**.

Outras metodologias proposta para obter esta cumarina empregam quantidades catalíticas de Y(NO₃)₃x6H₂O como ácido de Lewis ou Cu(CH₃CN)₄PF₆ também em quantidades catalíticas^[74] ambas em ausência de solvente e com rendimentos ditos, superiores a 90%. Procurando seguir procedimento de uma dessas referencias, preparamos o catalizador de cobre

como descrito^[75]. Neste caso, a cumarina correspondente não pode ser isolada em bom rendimento e optamos por utilizar a quinolina **15**.

O composto **15** foi sintetizada (via Condensação de Pechmann) com o objetivo de obter os sensores fluorescentes contendo calcogênios. Foi necessário um tempo de reação de 18 horas. O sólido obtido foi caracterizado por ponto de fusão e por RMN. Os dados obtidos estão de acordo com a literatura^[69].

Esquema 21. Preparo da 7-hidroxi-4-metilquinolin-2-ona (15).

Figura 18. 7-hidroxi-4-metilquinolin-2-ona (15).

No espectro de RMN de ¹H foram observados 7 grupos de sinais correspondentes a um total de 9 hidrogênios que tem correspondência com a quantidade de hidrogênios de **15**; além da correspondente a interações típicas do CD₂H no DMSO d₆ (2,51 ppm). Os desdobramentos foram ajustados

empregando TMS como padrão interno. O primeiro sinal observado foi 11,39 ppm, um singlete com integração para um hidrogênio correspondentes a H². Nos 10,09 ppm observou-se outro singlete com integração para um hidrogênio (H¹). Geralmente os sinais correspondentes a hidrogênios ligados a átomos de oxigênio ou nitrogênio são sinais alargados resultantes do intercambio destes com o deutério do solvente, não é comum observar o acoplamento deles com outros hidrogênios vizinhos. O sinal correspondente a um duplete em 7,52 ppm, com integração para um hidrogênio (H⁴) (³J = 8,6 Hz) é resultado do acoplamento vicinal deste hidrogênio com o H³. Em 6,70 ppm observa-se um duplete que integra para um hidrogênio H⁵ (⁴J = 2 Hz), produto do acoplamento a longa distância com H³. Em 6,65 ppm observa-se um duplo duplete, com integração para um hidrogênio H³ (⁴J = 2 Hz, ³J = 8,2 Hz), produto do acoplamento a longa distância com H⁵ e do acoplamento vicinal com H⁴. Outro sinal, correspondente a um simpleto em 6,14 ppm, com uma integração para um hidrogênio H⁷ foi observado. O sinal de um simpleto foi observado em 2,34 ppm, correspondente a três hidrogênios H⁶.

Figura 19. Espectro RMN de ^1H (200 MHz) da 7-hidroxi-4-metilquinolin-2-ona (15) em DMSO d_6 a 298 °K.

Após obtido o produto **15**, este foi empregado em reações com brometo de propargila e brometo de alila como mostrado no Esquema 22.

Esquema 22. Preparo dos compostos 16 e 17.

A fim de se fazer a mono-alkilação (tanto com grupamento propargila quanto alila) quantidades estequiométricas do alkilante e substrato foram empregados em reações-teste, contudo não se observou seletividade e uma mistura dos produtos N- e O-alkilados foi observada. Como não tivemos sucesso na obtenção do produto mono-alkilado, realizamos as reações em

condições tais que se obtivesse os produtos de di-alquilação em melhor rendimento possível. No caso que quisesse ser obtido o produto de uma só das adições poderiam empregar-se grupos protetores do fenol^[76] ou da amina^[77], derivando em mais passos na sínteses além de esperar-se obter menores rendimentos globais de reação. Os produtos foram isolados e caracterizados por RMN, apresentamos a seguir a análise do espectro ¹H obtido para o composto **16**.

Figura 20. Composto 16.

No espectro de RMN de ¹H foram observados 11 grupos de sinais correspondentes a um total de 17 hidrogênios que tem correspondência com a quantidade de hidrogênios de **16**; além de dois sinais correspondentes uma ao próton do OH produto da interação do CDCl₃ com H₂O (1,56 ppm, simpleto) e outra a sinal residual do solvente (CDCl₃, simpleto 7,26 ppm)^[64]. Os desdobramentos foram ajustados empregando TMS como padrão interno. O primeiro sinal observado foi 7,75 ppm, um duplete com interação para um hidrogênio (H⁶) que tem acoplamento vicinal com H⁵ (³J = 9 Hz). O sinal 7,20 ppm, correspondente a um duplete com integração para um hidrogênio (H⁴),

com acoplamento a longa distância com H^5 ($^4J = 2,6$ Hz). Observou-se um sinal em 7,09 – 7,03 ppm, um duplo duplete com integração para um hidrogênio (H^5), com acoplamento a longa distância com H^4 e acoplamento vicinal com H^6 ($^3J = 9$ Hz, $^4J = 2,6$ Hz). Outro sinal correspondente a um duplete em 6,65 com integração para um hidrogênio H^8 com acoplamento a longa distância com H^7 ($^4J = 0,8$ Hz). O sinal em 6,10 ppm corresponde a um multiplete com integração de dois hidrogênios ($1H^2$ e $1H^{10}$). Os sinais dos hidrogênios H^2 e H^{10} aparecem superpostas na mesma região, e apresentam acoplamento vicinal com H^1 , H^{1*} , H^3 e H^9 , H^{11} respectivamente ($^3J = 5,3$ Hz). Outro sinal correspondente a um duplo quadruplete em 5,40 ppm com integração para dois hidrogênios H^1 com acoplamento vicinal com H^2 e a longa distância com H^3 ($^3J = 5,9$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz). O sinal de 5,25 ppm corresponde a um triplo quadruplete com integração para dois hidrogênios H^{11} com acoplamento vicinal com H^{10} e a longa distância com H^9 ($^3J = 5,2$ Hz, $^4J = 1,4$ Hz). De 4,97 ppm um duplo tripleto com integração para dois hidrogênios H^3 , que tem acoplamento vicinal com H^2 e a longa distância com H^1 ($^3J = 5,4$ Hz, $^4J = 1,4$ Hz). O sinal 4,66 ppm correspondente a um duplo tripleto com integração para dois hidrogênios H^9 que acoplam a longa distância com H^{11} e vicinal com H^{10} ($^3J = 5,4$ Hz, $^4J = 1,4$ Hz). O sinal em 2,57 corresponde a um duplete, com integração para três hidrogênios (H^7) e acoplamento a longa distância com H^8 ($^4J = 0,8$ Hz).

Figura 21. Espectro RMN de ^1H (200 MHz) da 1-*alil*-7- (*aliloxi*) -4-metilquinolin-2 (1*H*) -ona (16) em CDCl_3 a 298 °K.

Tendo sucesso na introdução dos respectivos grupos alílicos e alquílicos foi proposta a obtenção dos derivados de telúrio empregando metodologias já estudadas no nosso grupo de pesquisa^[70, 71].

Não foi possível caracterizar os compostos **18** e **19** já que eles não foram isolados. Foi identificado por CCD a formação de um composto que depois de colocado sob luz UV apresenta emissão intensa, sendo que este tipo de reação poderia ser mais amplamente estudado para obtenção de fluoróforos contendo átomos de calcogênio (Se e/ou Te).

Das vias propostas para preparação de fluoróforos derivados de cumarina e quinolina contendo átomos de calcogênio (Se e/ou Te), não foi possível obter os produtos desejados. Foram preparados intermediários e que poderiam se empregar na obtenção de novos fluoróforos contendo organocalcogênios na sua estrutura.

2.3 Estudo das propriedades fotofísicas do derivado indolizínico (20)

Entre os objetivos de nossos estudos estão a caracterização fotofísica de núcleos fluorescentes contendo átomos de Se e Te em suas estruturas para que se possa melhor compreender o papel desses elementos no

comportamento fotofísico do composto e dele, na presença de espécies oxidantes ou metais. Nestes casos, temos interesse em estudar a seletividade do fluoróforo frente a reagentes oxidantes assim como de diferentes cátions, através de seus perfis fluorescentes.

O composto **20** foi preparado em 71% de rendimento, conforme apresentado no Esquema 25, por uma pos-doutoranda do grupo.

Esquema 25. Preparo do derivado indolizínico contendo o átomo de selênio (20).

O composto **20** foi submetido a purificação e então seus espectros eletrônicos foram obtidos em diferentes solventes (A = não-próticos e B = próticos), conforme apresentado na figura 22.

Figura 22. Espectros eletrônicos do composto em solventes apróticos e próticos (A e B respectivamente).

Observou-se uma linha base maior quando empregada água como solvente, existindo a possibilidade de uma menor solubilidade do composto **20** neste solvente. Foram feitas as atribuições das bandas de acordo com os valores de absorvidade molar (ϵ) segundo reportado na literatura^[35]. Observaram-se comprimentos de onda de máxima absorção em dois intervalos, um de 250 a 266 nm atribuídas a transição π - π^* e correspondentes ao núcleo indolizínico com $\epsilon_{\text{max}} > 10^4$ ²⁶; o outro, de menor energia, no intervalo entre 323 a 339 nm foram atribuídas a transição n - π^* do par de elétrons não ligantes do átomo de nitrogênio da indolizina com $\epsilon_{\text{max}} < 10^3$.

Tabela 7. Parâmetros espectrais do composto, obtidos em diferentes solventes.

Solvente	n - π^*		π - π^*	
	$\lambda_{\text{abs max}}$ (nm)	Log ϵ	$\lambda_{\text{abs max}}$ (nm)	Log ϵ
AcOEt	324	2,845	255	4,34
DCM	325	2,875	250	4,51
EtOH	323	2,845	250	4,41

<i>MeOH</i>	325	2,813	250	4,41
<i>CH₃CN</i>	326	2,845	250	4,38
<i>etilenoglicol</i>	325	2,839	250	4,41
<i>DMSO</i>	329	2,886	266	4,26
<i>Água</i>	339	2,833	250	4,36

A análise gráfica do comprimento de onda de absorção para transições de menor energia ($n-\pi^*$), com a constante dielétrica como medida da polaridade dos solventes estudados, demonstrou uma correspondência entre ambas. De forma geral, com o aumento da polaridade observa-se absorção em comprimentos de onda maiores. Este efeito não é incomum, já que com o aumento do momento de dipolo correspondente a transição eletrônica, o estado excitado de Franck-Condon é formado numa gaiola do solvente orientado pelo momento de dipolo desse solvente. Isso resulta em maior estabilização do estado excitado em relação ao estado fundamental, com o aumento da polaridade do solvente, produzindo um deslocamento batocrômico. Porém se o momento dipolar diminui durante a transição eletrônica, o estado excitado de Franck-Condon encontra-se em uma gaiola de solvente onde os dipolos orientados estão incorretamente dispostos, afetando a correta estabilização do estado excitado.

Figura 23. Comprimento máximo de absorção do composto estudado em solução, empregando os solventes estudados por ordem crescente da sua constante dielétrica.

Enquanto as transições $\pi\text{-}\pi^*$ encontram-se com valores esperados para sistemas conjugados, sendo que para uma ligação dupla $C=C$ isolada, o valor esperado é em torno de 180 nm; um sistema conjugado do tipo $C=C-C=C$, 220 nm; para o 1,3,5 hexatrieno $\lambda_{abs\ max}$ é 258 nm e pró β -caroteno, que tem 11 ligações duplas, $\lambda_{abs\ max}$ é 465 nm^[35].

Além dos espectros de absorção, foram realizados estudos de fluorescência estacionária e foram obtidos os espectros de excitação e luminescência nos diferentes solventes estudados.

O espectro de excitação representa as intensidades da fluorescência em função do comprimento de onda da luz de excitação, e é obtido mantendo o detector num único comprimento de onda, que geralmente corresponde com o máximo de emissão e são recolhidos até 30 nm antes do máximo de emissão.

Quando se tem uma solução homogênea de um cromóforo o espectro de excitação corrigido corresponderá com o espectro de absorção. Essa correspondência irá mudar se existe alguma perturbação que modifique a energia potencial relativa entre os estados excitados e fundamental.

Os espectros de emissão são obtidos excitando a amostra no comprimento de onda de máxima absorção e representa a transição do nível vibracional mais baixo do primeiro estado excitado S_1 para o estado fundamental S_0 . A figura 24 mostra os espectros de absorção, emissão e excitação do composto **20** em diclorometano (A), dimetilsulfóxido (B), acetato de etila (C) e acetonitrila (D) obtidos a 298 K.

Figura 24. Espectros de absorção (—), excitação (---) e emissão (—) em solventes apróticos; diclorometano (A), dimetilsulfóxido (B), acetato de etila (C) e acetonitrila (D) do composto **20 a 298 K.**

A figura 25 mostra os espectros de absorção, emissão e excitação do composto **20** em etanol (A), metanol (B), água (C) e etilenoglicol (D) obtidos a 298 K.

Figura 25. Espectros de absorção (—), excitação (···) e emissão (—) em solventes próticos; etanol (A), metanol (B), água (C) e etilenoglicol (D) do composto 20 a 298 K

Nas figuras 27 e 28, representaram-se os espectros de absorção, emissão e excitação do composto **20** em solventes apróticos e próticos respectivamente. Os espectros de absorção e excitação apresentaram correspondência, mostrando que se tem uma solução homogênea do cromóforo. Anteriormente foi exposta a possibilidade de uma baixa solubilidade do composto **20** em água, mais a análise dos espectros de emissão e absorção mostram que o neste solvente existe uma solução homogênea do cromóforo.

A tabela 8 mostra os valores dos parâmetros fotofísicos do composto **20** estudados; deslocamentos de Stokes ($\Delta\lambda$), comprimento de onda de máxima emissão ($\lambda_{em\ max}$) e rendimento quântico (ϕ).

Tabela 8. Parâmetros fotofísicos; deslocamentos de Stokes ($\Delta\lambda$), comprimento de onda de máxima emissão ($\lambda_{em\ max}$) e rendimento quântico (ϕ) do composto 20 em vários solventes a 298 K.

	Entrada	Solvente	$\lambda_{em\ max}/nm$	$\Delta\lambda / nm$	ϕ
Apróticos	1	Acetato de etilo	454	130	0.0067 ± 0.0004
	2	Diclorometano	457	132	0.013 ± 0.002
	3	Dimetilsulfóxido	383	54	$0,13 \pm 0,04$
	4	Acetonitrilo	456	130	0.0109 ± 0.0003
Próticos	5	Etilenglicol	452	127	$0,0070 \pm 0,0006$
	6	Metanol	453	128	$0,0121 \pm 0,0003$
	7	Água	458	119	$0,0021 \pm 0,0003$
	8	Etanol	454	131	$0,0121 \pm 0,0004$

O deslocamento de Stokes ($\Delta\lambda$) para esses compostos está em torno de 130 nm, indicando que o principal processo de desativação do estado excitado ocorre via simpleto, característico de decaimentos radiativos por fluorescência. Quando se empregou DMSO como solvente (entrada 3), $\Delta\lambda$ alcançou o menor valor. Isso pode ser explicado pela Equação de Lippert, onde a diferença entre

os números de onda ($1/\lambda$) dos estados fundamental e excitado (cm^{-1}) depende do índice de refração (n) e da constante dielétrica (ϵ)^[34] do solvente.

$$\overline{\nu}_A - \overline{\nu}_F = \frac{2}{hc} \left(\frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1} \right) \frac{(\mu_E - \mu_G)^2}{a^3} + \text{CONSTANTE}$$

Equação 2. Equação de Lippert.

Onde ν_A e ν_F são os números de onda relativos a absorção e emissão respectivamente. Um elevado valor do índice de refração reduzirá a perda de energia ao passo que um elevado valor da constante dielétrica implicará em grande diferença do valor de $\Delta\nu$, sendo esta inversamente proporcional ao $\Delta\lambda$ ^[34]. Comparando os valores de índice de refração e constante dielétrica do DMSO com os valores dos outros solventes empregados, este apresenta o maior valor de “n” (1,48) e de “e” (42,2) que os outros. O rendimento quântico (ϕ) é definido como a razão entre o número de fótons emitidos pelo número total de fótons absorvidos e pode nos dar ideia da contribuição da fluorescência para reações no estado excitado.

Neste trabalho o rendimento quântico foi calculado empregando um método secundário^[35] utilizando como padrão a cumarina **21** em acetato de etila.

Figura 26. 7-hidroxi 4-metilcumarina.

Apresenta propriedades de $\lambda_{\text{abs max}}$ (nm), $\lambda_{\text{em max}}$ (nm) e $\phi^{[78]}$ dentro da mesma faixa do espectro do composto **20**.

Na figura 27 apresentam-se os gráficos do rendimento quântico (ϕ) por constante dielétrica de **20** em vários solventes próticos (A) e apróticos (B). Os valores das constantes dielétricos foram colocados em ordem crescente.

Figura 27. Rendimento quântico (ϕ) de **20 e constante dielétrica de vários solventes próticos (A) e apróticos (B) a 298 K.**

O maior valor de rendimento quântico observado foi obtido em DMSO, porém, para os solventes apróticos estudados os valores de ϕ permaneceram quase constantes. Para os solventes próticos observou-se uma diminuição do rendimento quântico quando aumentada a constante dielétrica, sendo que para água esta diminuição foi mais marcante, enquanto os valores para os demais solventes se mantiveram em torno de 1%. A diminuição do rendimento quântico quando empregada água como solvente e seu aumento quando empregado DMSO pode se dever a perda de energia, relaxação pelo solvente em função da sua solvatação, como mostrado na figura 27. O excesso de energia

vibracional tende a ser rapidamente perdido para o solvente, de maneira que parte da energia que foi absorvida em forma de fótons não vai ser emitida novamente nesta forma, diminuindo assim o rendimento quântico (figura 28).

Figura 28. Processos de relaxação pelo solvente do estado S^1 a S^0 .

Os ϕ obtidos para o composto **20** em acetonitrila estão uma ordem de grandeza abaixo quando comparados com outras indolizinas^[79] que não contém na sua estrutura átomos de selênio, indicando assim que a desativação do estado excitado do composto **20** pode acontecer por vias não radiativas pela influência do calcogênio.

2.3.1 Estudo das aplicações do derivado indolizínico contendo o átomo de selênio na detecção de espécies metálicas

Uma das aplicações de compostos fluorescentes pode ser como entidades capazes de detectar certo tipo de analito. Estas aplicações são restritas a respostas fotofísicas possíveis de serem mensuradas mediante sua

interação com o analito. Em nosso grupo foram realizados alguns trabalhos em que fluoróforos foram empregados como sensores de metais^[66-68]. Dessa maneira, neste trabalho também foi investigada a capacidade do composto **20** em detectar metais. Foi realizada uma varredura empregando um total de 18 metais na forma dos seus respectivos percloratos ou nitratos. Para início dos estudos foi preparada uma solução-padrão do composto **20** em CH₃CN que então foi diluída em água. A concentração final da solução resultante foi de 10×10^{-6} mol/L. Foram preparadas soluções de todos os sais em água. Em uma primeira varredura, foram misturados 5 equivalentes da solução do metal para cada equivalente do composto **20**. Foram medidos os espectros de absorção das soluções resultantes.

A maioria das curvas de absorção apresentaram valores semelhantes de comprimentos de onda, exceto para o caso do Fe(ClO₄)₃, que apresentou valor de absorbância superior. Observaram-se comprimentos de onda de máxima absorção em dois intervalos, um de 260 - 265 nm atribuídas a transição π - π^* da indolizina com $\epsilon_{\text{max}} > 10^4$,²⁶, outro de menor energia num intervalo de 337 - 344 nm atribuídas a transição n- π^* do par de elétrons não ligantes do átomo de nitrogênio da indolizina com $\epsilon_{\text{max}} < 10^3$. Não foi observada variação significativa resultante da interação dos metais com o composto **20** no espectro de absorção. Na figura 29 estão apresentados os espectros de absorção obtidos.

Figura 29. Espectro de Absorção de UV-vis do composto 20 (10×10^{-6} mol/L) em água com 5 equivalentes dos sais estudados.

Observou-se que não teve desdobramento significativo nos valores dos comprimentos de onda atribuídos a transições $n-\pi^*$ e um deslocamento batocrômico de ≈ 10 nm do comprimento de onda atribuído a transições $\pi-\pi^*$, quando comparados com os valores do composto **20** puro em água, como resultado da estabilização do estado excitado.

A tabela 9 mostra os comprimentos de onda de máxima emissão ($\lambda_{em\ max/}$ nm) e excitação ($\lambda_{ex\ max/}$ nm) quando interagiu o composto **20** com as soluções dos metais avaliados.

Tabela 9. Comprimentos de onda de emissão máxima (λ_{em_max} / nm) e excitação (λ_{ex_max} / nm) para o composto 20 (10×10^{-6} mol/L) em água com adição de 5 equivalentes da solução dos metais estudados.

<i>Entrada</i>	<i>Sais</i>	λ_{ex_max} / nm	λ_{em_max} / nm
1	Fe(ClO ₄) ₃	334	466
2	Mg(ClO ₄) ₂ x6H ₂ O	336	464
3	LiClO ₄	336	466
4	AgClO ₄ xH ₂ O	333	465
5	Pb(ClO ₄) ₂ x3H ₂ O	338	467
6	Zn(ClO ₄) ₂ x6H ₂ O	333	465
7	NaClO ₄	335	470
8	Ca(ClO ₄) ₂ x 4H ₂ O	330	468
9	Fe(ClO ₄) ₂ xH ₂ O	337	463
10	Ni(ClO ₄) ₂ x6H ₂ O	328	461
11	Hg(ClO ₄) ₂ xH ₂ O	332	456
12	Al(ClO ₄) ₃ x9H ₂ O	334	458
13	Ga(NO ₃) ₃ xH ₂ O	339	456
14	Cu(ClO ₄) ₃ x6H ₂ O	334	469
15	Cd(ClO ₄) ₂ xH ₂ O	334	467
16	Mn(ClO ₄) ₂ xH ₂ O	339	465
17	Co(ClO ₄) ₂ x6H ₂ O	338	467
18	Cr(NO ₃) ₃ x9H ₂ O	337	467

Pode-se observar que os valores de emissão estão correspondentes com os da absorção, mostrando que se tem uma solução homogênea do cromóforo com o metal.

Foi estudado o efeito da adição dos diferentes metais na intensidade da emissão normalizada do composto **20** puro em água, como se mostra na figura 30.

Figura 30. Análise da seletividade do composto 20 (10×10^{-6} mol/L) em água para 5 equivalentes de solução de cada metal.

O maior efeito na intensidade de emissão foi um incremento de 30% para Ga^{3+} (linha roxa na figura 30), e uma supressão 70 % para Fe^{3+} (linha preta na figura 30). Observou-se uma diminuição de 30 % nos casos de Ni^{2+} e Cu^{2+} . Para os outros metais estudados não foram observadas variações

significativas. A linha verde representa a intensidade de emissão do composto **20**, puro em água.

Figura 31. Gráfico de barras que expressa a seletividade de interação do composto **20** (10×10^{-6} mol/L) com os diferentes metais estudados. Intensidade de emissão normalizada no comprimento de onda de máxima emissão.

A linha preta no gráfico acima representa a intensidade normalizada do composto **20**. Pode se observar a variação das intensidades de emissão normalizadas produto da interação do composto **20** com as soluções dos metais.

Dado o resultado obtido, o composto **20** foi titulado com soluções de diferentes concentrações de perclorato de ferro III em solução aquosa, os resultados se apresentam na figura 32.

Figura 32. Titulação de solução aquosa do composto 20 ($10 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$) com perclorato de ferro III.

O estudo do composto **20** como sonda fluorescente para determinação de Fe^{3+} em água mostra um efeito de supressão da fluorescência, com diminuição de intensidade relativa de emissão do fluoróforo com o aumento da quantidade de Fe^{3+} presente na amostra. Essa supressão permanece quase constante quando adicionados de 5 a 8 equivalentes de perclorato de ferro III. Após adição de 9 até 13 equivalentes de solução de Fe^{3+} observou-se uma outra diminuição na intensidade de emissão normalizada. Porém, esses resultados não são conclusivos, já que o comprimento de onda de máxima absorção para espécies de Fe^{3+} encontra-se no intervalo de 200 a 350 nm^[80],

sendo que este intervalo inclui o valor de comprimento de onda de máxima absorção da mistura do composto **20** e do perclorato de ferro III.

Figura 33. Espectros de Absorção de UV-vis do composto 20 (—), do perclorato de ferro III (—) e da solução resultante de 20 e 5 eq. de perclorato de ferro III (—) em água a 298 K.

Pelo fato de coincidir os máximos comprimentos de onda de absorção, quando for excitada a mistura contendo o composto **20** em presença de íons Fe^{3+} pode estar-se obtendo um valor de emissão não confiável, já que a luz pode estar sendo absorvida pelo excesso de sal de Fe^{3+} e não pelo suposto complexo formado, explicando assim que os intervalos da adição de 5 a 8 equivalentes de Fe^{3+} presentes quase o mesmo efeito de supressão, e depois da adição de 9 até 13 equivalentes observou-se uma diminuição maior ainda da intensidade de emissão. Este fato poderia explicar também a diminuição de intensidade da emissão, já que com o aumento da quantidade de sal de ferro III aumenta a competição por absorver a luz destinada a excitação do complexo formado.

O processo de titulação é comumente realizado empregado um processo de adição contínua, ou seja, adicionando-se apenas 1 equivalente mais cromóforo por vez, tomando medição da intensidade de emissão a cada nova adição, mas depois de feito um estudo da estabilidade do composto **20** decidiu-se realizar o estudo em batch, que é uma técnica de adição em lotes, adicionando-se portanto, não um equivalente mais cromóforo por vez, mas dois, três, quatro ou quantos equivalentes se desejam por vez e tomando-se a medida da intensidade de emissão, já que a intensidade de emissão normalizada diminuía após realizar uma segunda medição na mesma amostra que já havia sido analisada, como mostrado a seguir.

Figura 34. Intensidades normalizadas dos espectros de 20 em água após medidas sucessivas, com intervalos de 2 segundos, da mesma amostra.

Este efeito pode ser explicado pelos processos de relaxação do solvente (10^{-10} s), que é maior para solventes mais polares, sendo transmitida maior quantidade de energia para o solvente, podendo assim influenciar na estabilidade do composto em estudo.

Dessa maneira, realizou-se um estudo da fotosensibilidade do composto **20** empregando uma mistura de DMSO : água como solvente em diferentes proporções.

Figura 35. Intensidades normalizadas do composto 20 em diferentes proporções de DMSO : ÁGUA (A 5 %, B 10 %, C 20 %, D 30 %, E 40 % e F 50 %) após medidas sucessivas, com intervalos de 2 segundos, da mesma amostra.

Com isso tem-se diminuído a polaridade do solvente, com o objetivo de obter a melhor proporção destes para realizar-se medições contínuas. A utilização do DMSO como co-solvente da água na solução estudada do composto **20** melhoraria sua solubilidade. Além disso o composto **20** apresentou melhor rendimento quântico quando se empregou DMSO como solvente.

Foi observado que quando empregado uma proporção DMSO : ÁGUA de 5 %, após 5 medições, a intensidade de emissão normalizada foi reduzida em 70 %, com desvio padrão 27 % da intensidade. Quando utilizada uma proporção de 10 % DMSO : ÁGUA, após 10 medições, a intensidade de emissão normalizada diminuiu 50 % com desvio padrão de 15 %. Para proporções DMSO : ÁGUA de 20 %, 30 %, 40 % e 50 % a intensidade normalizada de emissão diminuiu 15 % aproximadamente, e os desvios padrões 5 %, 4 %, 4 % e 3 % respectivamente.

Para realizar estudos em meio biológico empregando o composto **20** é recomendado que sejam utilizadas proporções DMSO - ÁGUA inferiores a 10 %, pelo que para garantir a reproducibilidade dos dados obtidos recomenda-se que este seja feito em batch, já que uma possível diminuição na intensidade pode ser devido à fotosensibilidade do cromóforo. Para estudos ambientais ou de laboratório que não apresentem limitações em quanto à proporção dos solventes, pode-se realizar o estudo de forma contínua se empregadas proporções de 40 % ou 50 % DMSO : ÁGUA. Para estudos empregando outras proporções ou solventes recomenda-se realizar uma análise da fotosensibilidade nesse meio. O composto **20** mostrou-se promissor para

desenvolver uma sonda fluorescente utilizada na detecção de Fe^{3+} , sendo necessários estudos complementais que afirmem esta condição.

2.3.2 Estudo das aplicações do derivado indolizínico contendo o átomo de selênio na detecção de espécies oxidantes

Para realizar estudos de potencial aplicação do composto do composto **20** frente a oxidantes endógenos, utilizou-se o mesmo procedimento discutido anteriormente (empregando água como solvente) e realizou-se os processos de titulações em batch. A figura 36 mostra a sensibilidade do espectro de emissão quando adicionado 10 equivalentes de $\text{NaClO}^{[81]}$ e 10 equivalentes de $\text{H}_2\text{O}_2^{[82]}$ numa solução do composto **20** em água.

Figura 36. Estudo do desempenho do processo redox do composto 20 (10×10^{-6} mol/L) frente a 10 equivalentes de H_2O_2 e $NaOCl$.

Foi observada a supressão da intensidade da emissão com a adição da espécie oxidante ao meio, resultado que difere do esperado para o processo de oxidação de compostos que contém átomos de selênio. Esperava-se o aumento da emissão dado por um efeito PET^[38, 83].

O composto **20** mostra-se mais sensível a reação com hipoclorito, com diminuição da intensidade do espectro de emissão normalizada em cerca de 80 %. Em presença de peróxido de hidrogênio houve diminuição de aproximadamente 20 %. Foi realizada então uma titulação do composto **20** com os dois oxidantes, com perspectiva de compreender melhor o mecanismo de desativação do estado excitado.

Figura 37. Titulação espectrofluorimétrica do composto 20 (10×10^{-6} mol/L) frente ao peróxido de hidrogênio.

Conforme mostra a figura 37, houve diminuição da intensidade de emissão (20 %) em presença de 11 equivalentes de peróxido de hidrogênio; até 4 equivalentes praticamente não se observaram variação da intensidade de emissão, comparativamente ao do espectro de **20** puro. Isso pode se dar em função da baixa cinética de oxidação do átomo de selênio, com peróxido de hidrogênio. Também foi realizado um estudo da reatividade de **20** frente a quantidades incrementais de solução de hipoclorito. Neste caso, constatou-se que o aumento da quantidade de hipoclorito resultou em diminuição da intensidade do espectro de emissão comparativamente ao espectro do composto **20** puro.

Figura 38. Titulação espectrofluorimétrica do composto 20 (10×10^{-6} mol/L) frente ao hipoclorito de sódio.

Com a adição de 1 equivalente de hipoclorito observou-se diminuição de 10 % da intensidade comparativamente ao espectro do composto **20** puro. Com a adição de 2 ou mais equivalentes a intensidade diminui 60 % até perder quase 80 % da intensidade inicial, após adição de 10 equivalentes. Com base nesses resultados pode-se inferir que o composto **20** pode ser utilizado como sonda na determinação de hipoclorito.

Estudos de oxidação de **20** com H_2O_2 e com NaClO foram realizados, empregando LC-MS com a finalidade de detectar e identificar as espécies oxidadas formadas. Para tal, empregou-se 1,3 equivalentes do oxidante. Na figura 42 se observam as principais espécies oxidadas que podem ser

formadas e informações dos espectros de massas de cada uma delas obtidas no software ShemBioDraw Ultra 12.0.

Figura 39. Espectros de massa do Composto 20 (A), a primeira oxidação do átomo de selênio a selenóxido (B) e selenona (C).

Figura 40. Espectro de massas positivo do composto 20, obtido de sua reação com 1,3 equivalentes de NaClO em água.

O espectro de massas foi adquirido imediatamente após a adição do hipoclorito ao composto **20**. Não foram observados sinais correspondentes ao espectro de massas do composto **20**, tão pouco dos produtos previstos na sua

oxidação. A diminuição na intensidade de emissão normalizada resultante da adição de quantidades incrementais de hipoclorito à solução do composto **20**, deve ser resultante da degradação desse composto sob tais condições, devido à não presença de sinais correspondentes ao composto **20** nem aos produtos esperados da sua oxidação. Estes resultados são preliminares, sendo necessário realizar outros estudos complementares para definir os produtos formados depois da reação com hipoclorito, os mecanismos de desativação do estado excitado, assim como, a cinética da reação de oxidação ou de degradação.

Os espectros de massas obtido quando empregado H_2O_2 como oxidante após 10 minutos, 3 horas e 48 horas de reação são apresentados nas figuras 41, 42 e 43 respectivamente.

Figura 41. Espectro de massas positivo $[M+H^+]$ do composto **20 com 1.3 equivalentes de H_2O_2 em água depois de 10 minutos. O sinal circulado em vermelho corresponde com o espectro do composto **20** e no azul o produto da primeira oxidação (selenóxido, **22**)**

Após 10 minutos de oxidação foram identificados no espectro de massas os sinais correspondentes ao composto **20** e a selenóxido (**22**) produto da sua primeira oxidação.

Figura 42. Espectro de massas positivo $[M+H^+]$ do composto 20 com 1.3 equivalentes de H_2O_2 em água depois de 3 horas. O sinal circulado vermelho corresponde com o espectro do composto 20, no azul o produto da primeira oxidação (selenóxido, 22) e no verde o produto da segunda oxidação (selenona, 23).

Após de 3 horas de reação foram identificados no espectro de massas o composto **20**, o selenóxido (**22**) produto da primeira oxidação e selenona (**23**) produto da segunda oxidação.

Figura 43. Espectro de massas positivo $[M+H^+]$ do composto 20 com 1.3 equivalentes de H_2O_2 em água depois de 48 horas. O sinal circulado verde corresponde com o produto da segunda oxidação (selenona, 23).

Quando transcorridas 48 horas de reação só foi identificado no espectro de massas o sinal correspondente à selenona, produto da total oxidação do composto **20**. As figuras 44 e 45 mostram os espectros experimentais obtidos para a formação do selenóxido (**22**) e da selenona (**23**).

Figura 44. Espectro de massas positivo $[M+H]^+$ do produto da primeira oxidação (selenóxido, 22).

Figura 45. Espectro de massas positivo $[M+H]^+$ do produto da segunda oxidação (selenona, 23).

Com base nos resultados observados, da reação de peróxido de hidrogênio com o composto **20**, pode-se inferir que a baixa variação da intensidade normalizada de emissão pode estar relacionada com cinética lenta do processo de oxidação. Os resultados obtidos não são conclusivos já que não foi feito um estudo cromatográfico para descrever a cinética da reação,

simplesmente foi realizado um acompanhamento empregando o LC-MS para constatar a formação dos produtos de oxidação em intervalos casuais de tempo.

Observou-se a total conversão do composto **20** até a forma de selenóxido (**22**) e depois uma segunda oxidação para formar a selenona (**23**) (após 48 horas de reação). Como a quantidade de peróxido de hidrogênio que foi empregada não seria suficiente para a segunda reação de oxidação, os resultados obtidos ainda carecem de maior investigação para que possam ser conclusivos.

Realizou-se então o estudo da emissão da selenona obtida (composto **23**), observando-se variação quando comparado ao espectro obtido imediatamente após a adição do H_2O_2 no composto **20**. Foram realizadas três repetições das medidas de intensidade normalizada para o composto **23**.

Figura 46. Intensidades normalizadas dos espectros obtidos do composto 20 puro e dele em reação com 2 equivalentes de H_2O_2 medida imediatamente após mistura dos reagentes e do produto de oxidação após 48 horas (23).

Observou-se um deslocamento do comprimento de onda, resultante do produto de oxidação formado (**23**), para valores menores quando comparados ao comprimento de onda de emissão do composto **20** (DI $\approx$ 25nm). A intensidade de emissão normalizada diminuiu 25 %.

Esse deslocamento pode ser explicado pela protonação do nitrogênio, toda vez que as medições foram feitas num solvente prótico, ou pela formação de um estado de transição de seis membros do composto **23**. Esta segunda proposta é baseada em que o composto **20** apresenta rendimento quântico uma ordem de grandeza abaixo do reportado para indolizinas similares^[79] que não contém na sua estrutura átomos de selênio, pelo que poderia acontecer algum mecanismo de desativação do estado excitado no qual participe o calcogênio.

Figura 47. Formação do estado de transição de seis membros.

O par de elétrons π não ligantes (n_p) do átomo de nitrogênio da indolizina vai passar a formar uma ligação na protonação da selenona, pelo que a transição $n-\pi^*$, de menor energia, estaria impossibilitada de acontecer, sendo a transição $\pi-\pi^*$, de maior energia, responsável pelo processo de excitação e emissão.

Figura 48. Esquema simplificado das energias dos orbitais para transições π - π^* e n - π^* .

Este fato justificaria o deslocamento a comprimentos de onda menores. Ainda sendo um resultado preliminar, poderia se testar esta hipótese realizando o estudo de oxidação do composto **20** em solvente aprótico.

Em suma foi realizado o estudo das propriedades fotofísicas do composto **20** e da fotosensibilidade do composto **20** em sistema de solventes DMSO : ÁGUA. Obteve-se resultados promissórios para sua aplicação como sonda fluorescente em meio aquoso para detecção de espécies de Fe^{3+} e de hipoclorito de sódio. Estes resultados são preliminares, sendo necessário realizar outros estudos complementares para definir os produtos formados depois da reação com hipoclorito e possíveis complexos formados com percloratos de ferro III, assim como os mecanismos de desativação do estado excitado.

2.4 Conclusões

Não foi possível obter o produto almejado, tipo Morita-Baylis-Hillman (MBH) entre iminas, acilato e o reagente nucleofílico de selênio e zinco, contudo constatou-se atividade nucleofílica deste organometálico com eletrófilos descritos em literatura, o que sugere que sua nucleofilicidade não é adequada para a sequência de reações do tipo MBH. Observou-se baixa nucleofilicidade do PhSeZnX ($\text{X}=\text{Br}$ ou Cl) em THF mas razoáveis em água e etanol em reações do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$; em nenhum dos casos tivemos sucesso no modelos de reação MBH estudados.

Foram preparados novos compostos organocalcogênio e de fluoróforos com potencialidade para se ligar a calcogênios, cujas propriedades fluorescentes sugerem potenciais aplicações como sondas fluorescentes.

Foi realizado o estudo de caracterização fotofísica de uma seleno-indolizina (**20**) e da sua potencial utilização como sensor de cátions metálicos e embora tenha havido resposta distinta para Fe^{3+} não foi possível concluir se a diferença se daria em função de um possível complexo formado entre o metal e o fluoróforo ou seria decorrência do próprio espectro do cátion.

A seleno-indolizina **20** também foi submetida a ensaios com H_2O_2 e NaClO . A reação com esses oxidantes foi acompanhada de supressão da fluorescência, contrário ao esperado. Esse efeito foi mais significativo quando empregado NaClO . Constatou-se que o composto **20** é um candidato promissor a ser empregado como sonda fluorescente, não obstante é necessário realizar estudos complementais de cinética do processo de oxidação.

2.5 Perspectivas.

Preparo dos cromóforos contendo calcogênios na sua estrutura empregando os derivados quinolínico obtidos das reações com brometo de propargila e brometo de alila empregando as metodologias propostas. Realizar a caracterização fotofísica destes compostos e testar a sua capacidade para detectar cátions, ânions e espécies oxidantes endógenas.

Realizar testes complementais que permitam obter resultados conclusivos sobre a utilidade do composto **20** na detecção de cátions metálicos. Testar a detecção dos mesmos empregando outros solventes ou misturas.

Realizar testes cinéticos que permitam complementar os resultados obtidos na detecção de oxidantes endógenos (H_2O_2 e NaClO).

Realizar estudos fotofísicos do produto da oxidação total do composto **20** com H_2O_2 em diferentes pH a fim de corroborar a teoria da formação do estado de transição de 6 membros (Figura 47) como justificativa do comportamento fotofísico observado.

Informações Experimentais.

3. Informações Experimentais.

3.1 Materiais e Métodos.

A vidraria utilizada foi previamente lavada com álcool comercial e colocada em uma estufa a 100 °C. Os reagentes e solventes empregados foram previamente purificados e secados de acordo com a literatura^[84]. O THF utilizado foi destilado sobre sódio, benzofenona e atmosfera de nitrogênio imediatamente antes do uso. Nas cromatografias em coluna foi utilizada sílica gel flash Acros Organics (230-400 mesh). As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas empregando-se placas comerciais obtidas da Merck (E. Merck, tipo 5544, 0,2 mm), as quais foram reveladas sob luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm), iodo (sublimado sobre sílica), vanilina (6% vanilina m/v, 1% ácido sulfúrico v/v em etanol).

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos no espectrômetro Bruker-Avance III 200 (200 MHz, ^1H ; 50 MHz, ^{13}C ; 38,31 MHz, ^{77}Se ; 63 MHz, ^{125}Te) com tempos de relaxação de 1 segundo para ^1H e para ^{125}Te , 0,2 segundos para ^{13}C e 10 segundos para ^{77}Se . Os valores do deslocamento químico são expressados em partes por milhão (ppm) em relação ao sinal de tetrametilsilano (TMS). Nos experimentos de RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ foi utilizado o disseleneto de difenila (PhSeSePh) como padrão interno e para RMN de ^{125}Te $\{^1\text{H}\}$ ditelureto de difenila (PhTeTePh). Para a análise dos espectros obtidos foi levado em conta as interações entre o solvente empregado para realizar o espectro e as impurezas de solvente que pode conter a amostra a analisar^[64]. Na descrição dos sinais atribuídos dos espectros de RMN utilizou-se como abreviação para simpleto (s), duplete (d),

duplo duplete (dd), tripleto (t), duplo tripleto (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 LITE. Os dados do desenho de experimentos foram processados com o software Startgraphics Centurion XV.

Os espectros de massa de baixa resolução foram obtidos em um instrumento Shimadzu CG-MS-17^a/QP5050A, com uma coluna DB5 Restek e no LC-MS Shimadzu sendo processados no software Shimadzu Labsolutions.

Os espectros eletrônicos foram obtidos em um espectrofotômetro Hewlett-Packard 8453 de *diode array* na região entre 200-800 nm.

As medidas de fotoluminescências em solução fluida foram obtidas em um espectrofluorômetro RF-5301PC Shimadzu que varre de 200 a 800 nm. As interferências de segunda ordem da lâmpada foram removidas utilizando filtros de corte de 370 ou 418 nm (Schott Glass). A velocidade de varredura foi média.

Os espectros de absorção, excitação e emissão das soluções foram obtidos em cubetas de quartzo com as quatro faces polidas e com caminho ótico de 1,0 cm.

Os rendimentos quânticos foram calculados como mostrado na Equação 3, empregando como padrão a 7-hidroxi 4-metilcumarina (**21**) em acetoacetato de etilo por apresentar propriedades de λ_{abs} (nm), $\lambda_{\text{em max}}$ (nm) e $\phi^{[78]}$.

$$\phi_{em} = \frac{S_{em}}{S_{em}^p} \frac{A_p}{A_a} \frac{n}{n^p} \phi_{em}^p$$

Equação 3. Cálculo dos rendimentos quânticos por método secundário.

Onde,

ϕ_{em} = Rendimento quântico do composto no solvente de interesse;

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

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

A_p = Absorvância do composto padrão no λ de excitação;

A_a = Absorvância da amostra no λ de excitação;

ϕ_{em}^p = Rendimento quântico de fotoluminescência do composto de padrão;

n = índice de refração da solução da amostra;

n^p = índice de refração da solução do padrão.

Para realizar os estudos fotofísicos do composto **20** em variados solventes a solução dele foi preparada no mesmo dia a realizar o experimento, preparando-se primeiramente uma solução mãe contendo ≈ 2 mg em 5 mL de acetonitrila. A solução de trabalho foi preparada adicionando num balão volumétrico de 10 mL, previamente lavado (“solução piranha”, álcool e acetona) X μ L da solução mãe (dependendo da massa do composto **20** que foi pesada) e completou-se com o solvente a ser estudado até alcançar os 10 mL, obtendo uma solução de concentração 10×10^{-6} mol/L.

No estudo da detecção de cátions metálicos foi preparada uma solução mãe do composto **20** em água [10×10^{-6} mol/L] como descrito anteriormente. As soluções mães dos sais foram obtidas diluindo uma quantidade do sal (Tabela 10) em 2 mL de água (eppendorf). As soluções de trabalho foram preparadas

diluindo X μL da solução mãe num segundo eppendorf e adicionando 2 mL de água, obtendo-se uma solução $1,5 \times 10^{-3}$ mol/L.

Tabela 10. Massa dos sais empregados para preparação das suas soluções mães.

Sais	Massa molar (g/mol)	Massa (mg)
$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$	354,20	60,5
$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	331,30	60,9
LiClO_4	106,39	78,6
$\text{AgClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	207,32	69,2
$\text{Pb}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	460,15	76,8
$\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	372,38	45,9
NaClO_4	122,44	73,9
$\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	311,04	69,8
$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	254,75	68,3
$\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	365,59	40,0
$\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	399,49	68,4
$\text{Al}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	487,47	56,0
$\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	255,74	77,3
$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	370,54	58,8
$\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	311,31	89,2
$\text{Mn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	253,84	50,3
$\text{Co}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	365,93	52,3
$\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	400,15	59,9

As medições foram realizadas adicionando numa cubeta de quartzo (previamente lavada) com as quatro faces polidas e com caminho ótico de 1,0 cm, 1 mL de solução de trabalho do composto **20** e 33,3 µL da solução de trabalho dos sais. Para realizar os estudos do desempenho do processo redox do composto **20** frente a oxidantes endógenos, hipoclorito de sódio e peróxido de hidrogênio, foi preparada uma solução de trabalho do composto **20** em água como descrito anteriormente e foram tituladas as soluções de oxidantes como descrito na literatura^[81, 82]. As titulações foram realizadas em “Batch”.

3.1.1 Preparo do disseleneto de difenil

3.1.1.1 Metodologia proposta por Walfred S., Haller e Kurt

Para o preparo de disseleneto de difenila foi empregada a metodologia proposta por Walfred S., Haller e Kurt^[55]. Em um balão previamente seco (estufa anidra) de 500 mL (fundo redondo, duas bocas) equipado com um condensador de refluxo, uma barra de agitação magnética e septo de borracha a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco e desoxigenado. Adicionaram-se magnésio (43,4 mmol) e um cristal de I₂ para ativar o magnésio, 4,84 mL de bromobenzeno (11,5 mmol, $\delta = 1,491$ g/mL) e 200 mL de THF seco. Manteve-se a mistura sob agitação até consumo total do Mg⁰ (6 horas e 30 minutos) a uma temperatura de 45 °C. Depois de isto adicionou-se 3,476 g (55 mmol) de selênio Se⁰ e deixou-se reagir 1 hora e 30 minutos. Agregou-se uma solução saturada de NH₄Cl (120 mL) e acetato de etila (140 mL). A mistura foi mantida sob agitação por 12 horas e 30 minutos em presença de um fluxo de ar contínuo. Foi feita uma extração com acetato

de etila (2 x 50 mL) e as fases orgânicas foram reunidas, secadas com MgSO_4 e concentradas a pressão reduzida.

Depois disso realizou-se a recristalização em etanol e posteriormente, em 60 mL de hexano quente ($<40^\circ\text{C}$). O sólido vermelho que pode ficar depois da solubilização, referente a selênio coloidal foi filtrado e descartado. Foram testados vários tempos de recristalização (72 horas, 24 horas e 2 horas).

Disseleneto de difenila: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25°C TMS) δ : 7,80 ppm (dd, $^3J = 7,6\text{ Hz}$, $^3J = 1,8\text{ Hz}$; 2H) 7,16 ppm (m, 3H). RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS) δ : 137 ppm; 129 ppm; 128 ppm; 107 ppm. RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 461 ppm.

3.1.1.2 Metodologia proposta por Reich, H.J., M.L. Cohen, e P.S. Clark

A metodologia proposta por Reich *et al*^[56], com o objetivo de obter melhores rendimentos na reação. Em um balão previamente seco (estufa anidra) de 3 L (fundo redondo, três bocas) equipado com barra de agitação mecânica, um condensador de refluxo e um funil de adição, a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco desoxigenado e adicionou-se 24 g de magnésio, 30 g de bromobenzeno (0,2 mol, $\delta = 1,491\text{ g/mL}$) e 80 mL de dietil éter. Após reagir à temperatura ambiente (25°C , 10 minutos) adicionou-se lentamente uma mistura de dietil éter / bromobenzeno (180 mL / 30 mL) e depois dietil éter / bromobenzeno (145 mL / 35mL) para um total de 470 mL de dietil éter e 100mL de bromobenzeno. A adição demorou 5 horas. A seguir adicionaram-se durante 30 minutos 70 g de Se^0 (0,89 mol) em

pó lentamente mantendo refluxo constante. Posteriormente deixou-se reagir mais 40 minutos na mesma condição.

Foram adicionados 3 mL de H₂O para hidrolisar o excesso de Reagente de Grignard. O balão foi colocado em banho de gelo (0 °C) e adicionaram-se 23 g de Br₂ durante 30 minutos, evitando o refluxo de éter etílico. Depois disso a atmosfera de nitrogênio pode ser quebrada. Adicionou-se vagarosamente uma solução de NH₄Cl saturada (53,5 g de NH₄Cl em 140 mL de H₂O). O sólido obtido foi filtrado e colocado em um balão de 1 L, onde foi lavado 3 x 100 mL de éter. O solvente foi roto-evaporado e o sólido foi dissolvido em 500 mL de hexano quente. O sólido não solubilizado foi removido por filtração e deixou-se recristalizar. Depois disso o sólido foi lavado novamente com 30mL de pentano.

Disseleneto de difenila: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25 °C TMS) δ: 7,77 ppm (dd, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,8 Hz; 2H) 7,16 ppm (m, 3H). RMN de ¹³C {¹H} (50 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ: 137 ppm; 129 ppm; 128 ppm; 107 ppm. RMN de ⁷⁷Se {¹H} (38 MHz, CDCl₃, 25°C) δ: 461 ppm.

3.1.2 Preparo do brometo de fenilselenenila

O procedimento para o preparo de brometo de fenilselenenila foi adaptado do referido na literatura^[58, 59, 85]. Um balão previamente seco (estufa anidra) de 250 mL (fundo redondo e uma boca) foi equipado com uma barra de agitação magnética e a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco desoxigenado. Foram adicionados 80 mL de THF, 48 mmol de PhSeSePh, e 3 mL de Br₂, relação estequiométrica 1:1. O processo de

adição de Br₂ foi feito a 0 °C (banho de gelo) e lentamente (mantendo um gotejamento constante) para evitar a sublimação do mesmo. Depois de agregado todo o Br₂ é retirado o banho de gelo e deixou-se reagir por mais 30 minutos. Após destilação à pressão reduzida rotatória (roto-evaporação) do solvente o produto foi colocado em alto vácuo e o sólido obtido foi recristalizado em éter de petróleo.

Brometo de fenilselenenila: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS) δ: 7,82 ppm (dd, ³J = 6,7 Hz, ⁴J = 2,6 Hz, 2H), 7,38 ppm (m, 3H). RMN de ¹³C {¹H} (50 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS) δ: 135 ppm; 130 ppm; 129 ppm. RMN de ⁷⁷Se {¹H} (38 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS, padrão interno de PhSeSePh) δ: 867 ppm.

3.1.3 Preparo do cloreto de fenilselenenila

O preparo do cloreto de fenilselenenila foi conduzida atendendo o reportado^[61] com algumas modificações. Num balão previamente seco (estufa anidra) de 50 mL (fundo redondo e duas bocas) equipado com uma barra de agitação magnética, a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco desoxigenado. Depois disso foram adicionados 0,01 mol de PhSeSePh (3,2 g) e 20 mL de benzeno. Quando dissolvido adicionou-se 0,01 mol de cloreto de sulfúrio (0,809 mL). A mistura reagiu a 0 °C durante 15 minutos. Após destilação à pressão reduzida rotatória (roto-evaporação) do solvente, o sólido foi colocado em alto vácuo e recristalizado em éter de petróleo quente.

Cloreto de fenilselenenila: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS) δ : 7,81 ppm (dd, $^3J = 6,5$ Hz, $^4J = 2,9$ Hz, 2H), 7,43 ppm (m, 3H). RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS) δ : 134 ppm; 131 ppm; 130 ppm; 129 ppm. RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, CDCl_3 , 25°C , padrão interno de PhSeSePh) δ : 1039 ppm.

3.1.4 Ativação do zinco

A ativação do zinco foi feita considerando diferentes variações da metodologia proposta^[63]. Para ativar 10 g de zinco (0,15 mol) foram feitas três lavagens com 30 mL de HCl 1 mol/L cada uma (empregando-se filtração por gravidade após a lavagem, feita sob agitação constante), lavado com 30 ml de etanol previamente seco e com éter etílico. Depois da última lavagem com etanol o zinco foi colocado sob vácuo durante umas 5 horas. Em algumas das variantes de ativação empregou-se a ativação com 1,2 dicloro etano antes de realizar a reação.

3.1.5 Preparo do brometo de fenilselenolato de zinco (2)

A síntese do selenolato de zinco foi feita com algumas variações no procedimento proposto por *Santi (2008)*^[54]. A melhor condição reacional foi em um balão previamente seco (estufa anidra) de 25 mL (fundo redondo e duas bocas) equipado com uma barra de agitação magnética e um condensador de refluxo, a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco desoxigenado. Foram colocados 2,65 mmol do PhSeBr e 10 mL de THF, deixou-se reagir até solubilizar totalmente. Posteriormente, foram adicionados 2,65 mmol de Zn^0 previamente ativado. A temperatura do meio reacional aumentou-se para manter um refluxo constante de THF. O tempo de reação foi

de aproximadamente 2 horas após o começo do refluxo, mas o término da reação se deu ao constatar-se o consumo total do zinco. O produto foi lavado com hexano três vezes e depois roto-evaporado o solvente, o óleo esbranquiçado (goma) obtido foi colocado sob alto vácuo durante 4 horas, depois das quais se observou a formação de um sólido branco.

Brometo de fenil selenolato de zinco (2): RMN de ^1H (200 MHz, THF d8, 25°C, TMS) δ : 7,63 ppm (d, $^3J = 6,0$ Hz, 2H), 6,96 ppm (m, 3H). ^{13}C de RMN $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, THF d8, 25°C, TMS) δ : 135,91 ppm; 129,46 ppm; 126,69 ppm. RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, THF d8, 25°C, padrão interno de PhSeSePh) δ : -30 ppm.

3.1.6 Preparo do cloreto de fenilselenolato de zinco (1)

Num balão previamente seco (estufa anidra) de 25 mL (fundo redondo, duas bocas) equipado com uma barra de agitação magnética e um condensador de refluxo, a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco desoxigenado, foram colocados 4,0 mmol de cloreto de fenilselenenila e 10 mL de THF, deixou-se reagir até solubilizar o cloreto de fenilselenenila. Posteriormente, foram adicionados 2,65 mmol de Zn^0 (0,26 g) previamente ativado. A temperatura do meio reacional aumentou-se para manter um refluxo constante de THF. O tempo de reação foi de aproximadamente 2 horas depois do começo do refluxo, mas o término da reação se deu ao constatar-se o consumo total do zinco. O produto foi lavado em hexano três vezes e depois roto-evaporado o solvente. O óleo esbranquiçado (goma) obtido foi colocado sob alto vácuo durante 4 horas, depois das quais se observou a formação de um sólido branco.

Cloreto de fenil selenolato de zinco (1): RMN de ^1H (200 MHz, THF d8, 25°C, TMS) δ : 7,61 ppm (d, $^3J = 5.6$ Hz, 2H), 7,00 ppm (m, 3H). RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, THF d8, 25°C, TMS) δ : 135 ppm; 129 ppm; 126 ppm. RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, THF d8, 25°C, padrão interno de PhSeSePh) δ : -44 ppm.

3.1.7 Tentativa de preparação do 3-hidroxi-2-metil-fenilselenenil-3-(4-nitrofenil) propanoato de etila (3)

A reação foi feita num balão previamente seco (estufa anidra) de 50 mL (fundo redondo e duas bocas) equipado com uma barra de agitação magnética, a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco desoxigenado. Foram dissolvidos 1,65 mmol do PhSeZnBr em 25 mL de THF. Posteriormente, foram adicionados 1,65 mmol do aceptor de Michael (acrilato de etila) e depois de 10 minutos foram adicionados 1,65 mmol do *para*-nitro benzaldeído, empregado como eletrófilo secundário. A temperatura do meio reacional foi de 0 °C (banho de gelo) durante os primeiros 25 minutos de reação, depois deixou-se reagir a temperatura ambiente durante mais 100 minutos.

3.1.8 Tentativa de Preparo do 3-fenil-3-hidroxi-2-metil-fenilselenenil-propanoato de etila (4)

A reação foi feita num balão previamente seco (estufa anidra) de 50 mL (fundo redondo e duas bocas) equipado com uma barra de agitação magnética, a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco desoxigenado. Foram dissolvidos 1,65 mmol do PhSeZnBr em 25 mL de THF. Posteriormente, foram adicionados 1,65 mmol do aceptor de Michael (acrilato de etila) e depois de 10 minutos foram adicionados 1,65 mmol do benzaldeído, empregado como eletrófilo secundário. A temperatura do meio reacional foi de

0 °C (banho de gelo) durante os primeiros 25 minutos de reação, depois deixou-se reagir a temperatura ambiente durante mais 22 horas.

3.1.9 Preparo do 2-fenilselenenil-etanol (5)

Num balão previamente seco (estufa anidra) de 25 mL (fundo redondo e duas bocas) equipado com uma barra de agitação magnética, a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco desoxigenado, foram adicionados 0,7 mmol de brometo de fenilselenolato de zinco, 6 mL de água deionizada e 0,7 mmol de cloroetanol. A reação foi feita a temperatura ambiente e o melhor tempo de reação dentre os estudados (25 min, 105 min, 195 min, 300 min e 24 horas) foi de 195 minutos, após os quais o produto foi extraído em dicloro metano (3x10) e secado com sulfato de magnésio. O solvente foi removido empregando roto-evaporação e alto vácuo.

O mesmo procedimento foi feito com cloreto de fenilselenolato de zinco e cloroetanol empregando água deionizada como solvente nas mesmas condições que no caso que se empregou o brometo. O tempo de reação foi diferente, sendo estudados para esta 35 e 95 minutos.

3.1.10 Preparo do glicidato de etila^[86]

Em um balão de 3L contendo 2 bocas, munido de agitação mecânica e uma das bocas contendo um septo de borracha não fechado hermeticamente foi adicionado acrilato de etila (120 g; 1,20 mol) e solução de hipoclorito de sódio (NaOCl; 10% em massa; 1,0 L; 1,33 mol) em uma única porção. A mistura bifásica é agitada a 0 °C durante 30 minutos e posteriormente o banho de gelo é removido e a agitação é permitida por mais 90 minutos a temperatura

ambiente. A mistura reacional é transferida para um funil de separação e extraída com diclorometano (4 x 300 mL). A fase orgânica é seca com MgSO_4 e concentrada à um volume de aproximadamente 100 mL. O bruto reacional é transferido para um balão de 150 mL e esta solução é destilada fracionadamente à pressão reduzida (Temperatura = 110 °C; pressão = 70 mmHg) para fornecer o glicidato de etila com rendimento de 19 % e recuperação do material de partida que não reagiu.

glicidato de etila: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS) δ : 4,28 ppm (q, $^3J = 7,2$ Hz; 2H), 3,45 ppm (dd, $^3J = 2,78$ Hz, 2,76 Hz; 1H), 3,00 ppm (dd, $^3J = 2,37$ Hz, $^3J = 1,25$ Hz; 2H), 1,34 ppm (t, $^3J = 7,1$ Hz; 3H). RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS) δ : 169 ppm; 61 ppm; 47 ppm; 46 ppm; 13 ppm.

3.1.11 Preparo do 3-fenilselênio 2-hidroxi propanoato de etilo (6)

Num balão previamente seco (estufa anidra) de 25 mL (fundo redondo e duas bocas) equipado com uma barra de agitação magnética, a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco desoxigenado. Foram dissolvidos 1 mmol do brometo de fenilselenolato de zinco em 6 mL de etanol e adicionou-se 1 mmol do glicidato de etila. A reação aconteceu a 0 °C, protegida da luz durante o tempo de 1 hora. O tempo de reação e a temperatura empregada foram estudados. Após destilação à pressão reduzida rotatória (roto-evaporação) do solvente foi colocado sob alto vácuo, obtendo um óleo de cor levemente amarela.

2-hidroxi-3-(fenilselenenil) propanoato de etila (6): RMN de ^1H (200 MHz, THF d_8 , 25 °C, TMS) δ : 7,52 ppm (m, 2H), 7,22 ppm (m, 3H), 4,78 (d, $^3J = 6,4$ Hz, 1H), 4,30 ppm (q, $^3J = 6,2$ Hz; $^3J = 6,4$ Hz; $^3J = 5,4$ Hz; 1H), 4,05 ppm (m,

$^3J = 7,3 \text{ Hz; } 2H$), $3,20 \text{ ppm}$ ($2dd$, $^3J = 6,2 \text{ Hz; } ^3J = 5,4 \text{ Hz; } 2H$), $1,17 \text{ ppm}$ (t , $^3J = 7,1 \text{ Hz; } 3H$). RMN de $^{13}C \{^1H\}$ (50 MHz, THF d8, $25^\circ C$, TMS) δ : 173 ppm ; 133 ppm ; 131 ppm ; 129 ppm ; 127 ppm ; 71 ppm ; 61 ppm ; 32 ppm ; 14 ppm . RMN de $^{77}Se \{^1H\}$ (38 MHz, THF d8, $25^\circ C$, padrão interno de PhSeSePh): 262 ppm .

3.1.12 Preparo do 3-metil-selenil propanoato de etila (8)

Em um balão previamente seco (estufa anidra) de 100 mL (fundo redondo, duas bocas) equipado com agitador magnético e septo de borracha adicionou-se o Se^0 (12 mmol) e a atmosfera interna foi trocada por fluxo positivo de nitrogênio seco desoxigenado. Adicionaram-se 40 mL de THF e foi colocado em banho de gelo ($0^\circ C$) deixando a suspensão resultante se resfriar. Depois de resfriado adicionou-se lentamente e em quantidade estequiométrica metilítio (9,3 mL de solução em hexano). Quando se adicionou tudo o metilítio a solução ficou incolora, indicando a formação do metil selenolato de lítio. Adicionaram-se então 2 mL de água previamente desoxigenada e 1,28 mL do acrilato de etilo. Foi retirado o banho de gelo e deixou-se a reação atingir os $25^\circ C$ durante 30 minutos. Após este período a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NH_4Cl . A fase orgânica foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL), juntaram-se e foram secas com $MgSO_4$ anidro, o solvente foi removido sobre pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e mistura Hex : AcOEt 3:1 como fase móvel.

3-metil-selenil propanoato de etila (8): RMN de 1H (200 MHz, $CDCl_3$, $25^\circ C$, TMS) δ : $2,16 \text{ ppm}$ (q , $^3J = 7,13 \text{ Hz, } 2H$), $2,75 \text{ ppm}$ (dt , $^3J = 4,2 \text{ Hz, } 4H$), $2,03 \text{ ppm}$ (s , $3H$), $1,27 \text{ ppm}$ (t , $^3J = 7,1 \text{ Hz, } 3H$). RMN de $^{13}C \{^1H\}$ (50 MHz,

CDCl₃, 25°C, TMS) δ: 172 ppm; 60 ppm; 35 ppm; 28 ppm; 14 ppm; 4 ppm. RMN de ⁷⁷Se {¹H} (38 MHz, CDCl₃, 25°C, padrão interno de PhSeSePh) δ: 99 ppm.

3.1.13 Preparo do ácido 3-metil-selenil propanoico (10)

Foi realizada a hidrólise em meio básico^[72] de 4,5 mmol do 3-metil-selenil propanoato de etila, adicionando 35 mL de solução MeOH : Água 2:1 e 5 mmol de solução NaOH (5 mL de solução 1 mol/L). Deixou se reagir por duas horas a 25 °C. Após este período a reação foi interrompida pela adição de solução HCl 5 % até pH ≈ 3. A fase orgânica foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL), juntando-se e secas com MgSO₄ anidro, o solvente foi removido sobre pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionaria e mistura Hex : AcOEt 3:1 como fase móvel.

Ácido 3-metil-selenil propanoico (10): NMR ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ: 2,8 ppm (m, 4H), 2,05 ppm (s, 3H). RMN de ¹³C {¹H} (50 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ: 178 ppm; 35 ppm; 18 ppm; 4 pmp. RMN de ⁷⁷Se {¹H} (38 MHz, CDCl₃, 25°C, padrão interno de PhSeSePh) δ: 98 ppm.

3.1.14 Preparo do 3-metil-telurol propanoato de etila (9)

Em um balão previamente seco (estufa anidra) de 50 mL (fundo redondo, duas bocas) equipado com agitador magnético e septo de borracha adicionou-se o Te⁰ (3 mmol) e a atmosfera interna foi trocada por fluxo positivo de nitrogênio seco desoxigenado. Adicionou-se 20 mL de THF e foi colocado em banho de gelo (0 °C) deixando a suspensão resultante se resfriar. Depois de resfriado adicionou-se lentamente em quantidade estequiométrica metilítio

(1,65 mL de solução em hexano). Quando se adicionou tudo o metilitio a solução ficou incolora, indicando a formação do metil telurolato de lítio. Adicionaram-se então 1 mL de água previamente desoxigenada e 0,64 mL do acrilato de etilo. Foi retirado o banho de gelo e deixou-se a reação atingir os 25 °C durante 1 hora. Após este período a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NH₄Cl. A fase orgânica foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL), juntando-se e secas com MgSO₄ anidro, o solvente foi removido sobre pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionaria e mistura Hex : AcOEt 3:1 como fase móvel.

3-metil-telurol propanoato de etila (9): RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS) δ: 4,15 ppm (q, ³J = 7,13 Hz, 2H), 2,83 ppm (dt, ³J = 5,8 Hz; 4H), 1,94 ppm (s, 3H), 1,27 ppm (t, ³J = 7,1 Hz; 3H). RMN de ¹³C {¹H} (50 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS) δ: 172 ppm; 60 ppm; 36 ppm; 14 ppm; -5 ppm. RMN de ¹²⁵Te {¹H} (63 MHz, CDCl₃, 25 °C, padrão interno de PhTeTePh) δ: 163 ppm.

3.1.15 Preparo do ácido 3-metil-teluril propanoico (11)

Foi realizada a hidrólise em meio básico^[72] de 8 mmol do 3-metil-teluril propanoato de etila, adicionando 40 mL de MeOH e 8,8 mmol de solução NaOH (8,8 mL de solução 1 mol/L). Deixou se reagir por duas horas a 25 °C. Após este período a reação foi interrompida pela adição de solução HCl 5 % até pH ≈ 3. A fase orgânica foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL), juntando-se e secas com MgSO₄ anidro, o solvente foi removido sobre pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionaria e mistura Hex : AcOEt 3:1 como fase móvel.

3.1.16 Tentativa de preparo da 7-amino 4-metil cumarina (14)

Em um balão previamente seco (estufa anidra) de 125 mL (fundo redondo, uma boca) equipado com barra de agitação mecânica e septo de borracha foram adicionados 20 mmol de 3 aminofenol (2,1 g), 20 mmol de cloroformiato de metila (1,5 mL) e 30 mL de acetato de etila. Deixou-se reagir a 25 °C durante 2 horas, formou-se um precipitado branco que foi removido por filtração. O solvente foi removido sobre pressão reduzida. Foram adicionados no sólido obtido 1,2 equivalente de aceto acetato de etila (24 mmol), 2,1 gramas de amberlite como resina ácida e 30 mL de tolueno. A reação aconteceu a 25 °C durante 4 horas, após as quais colocou-se sob refluxo mais 6 horas. Foram adicionados 100 mL de água gelada e deixou-se repousar durante a noite. Adicionou-se solução NaOH 50 % até pH $\approx$ 10. O sólido obtido foi recristalizado em etanol.

3.1.17 Preparo da 7-hidroxi-4-metilquinolin-2-ona (15)

Em um balão previamente seco (estufa anidra) de 125 mL (fundo redondo, duas bocas) equipado com barra de agitação mecânica, um condensador de refluxo e septo de borracha adicionaram-se 20 mmol de 3 aminofenol (2,1826 g), um excesso do 3% de aceto acetato de etila (20,6 mmol), 2,1 gramas de amberlite como resina ácida e 30 mL de tolueno. A reação colocou-se sobre refluxo durante 18 horas. Após esse tempo foi adicionado metanol quente para dissolver o produto formado, filtrou-se a solução utilizando filtração por gravidade e dissolveu-se o sólido em metanol quente. Foi feita uma segunda filtração para remover o amberlite. O solvente foi removido sobre pressão reduzida e o sólido obtido recristalizado em metanol.

7-hidroxi-4-metilquinolin-2-ona (15): Ponto de fusão: 302 – 306 °C. RMN de ^1H (200 MHz, DMSO d_6 , 25 °C, TMS) δ : 11,39 ppm (s, 1H, NH) 10,09 ppm (s, 1H, OH), 7,52 ppm (d, $^3J = 8,6$ Hz, 1H), 6,70 ppm (d, $^5J = 2$ Hz, 1H), 6,65 ppm (dt, $^3J = 8,6$ Hz, $^4J = 2,4$ Hz; 1H), 6,14 ppm, (s, 1H), 2,34 ppm (s, 3H). RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, DMSO d_6 , 25 °C, TMS) δ : 162 ppm; 159 ppm; 148 ppm; 141 ppm; 126 ppm; 117 ppm; 113 ppm; 111 ppm; 100,58 ppm; 18,85 ppm.

3.1.18 Preparo da 1-alil-7- (aliloxi) -4-metilquinolin-2 (1H) -ona (16)

Em um balão previamente seco (estufa anidra) de 500 mL (fundo redondo, duas bocas) equipado com barra de agitação magnética, um condensador de refluxo e septo de borracha a atmosfera interna foi trocada por fluxo positivo de nitrogênio seco desoxigenado. Foram adicionados 9,8 mmol da 7-hidroxi-4-metilquinolin-2-ona, 180 mL de acetona previamente tratada^[84], 7 g de carbonato de potássio (≈ 5 equivalentes) e 2,5 equivalentes de brometo de alila. Deixou-se reagir sob refluxo por 24 horas, após as quais adicionou-se uma solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL), juntando-se e secas com MgSO_4 anidro, o solvente foi removido sobre pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionaria e mistura AcOEt : Hex 7:1 como fase móvel.

1-alil-7- (aliloxi) -4-metilquinolin-2 (1H) -ona (16): NMR ^1H (200 MHz, DMSO d_6 , 25 °C, TMS) δ : 7,76 ppm (d, $^3J = 9,0$ Hz; 1H), 7,20 ppm (d, $^4J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,06 ppm (dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz; 1H), 6,65 ppm (d, $^4J = 0,8$ Hz ;1H), 6,10 ppm (m, 2H), 5,50 ppm (dq, $^4J = 1,5$ Hz, $^3J = 6,4$ Hz; 1H), 5,42 ppm (dq, $^4J = 1,4$ Hz, $^3J = 6,4$ Hz; 1H), 5,30 ppm (tq, $^4J = 1,4$ Hz, $^3J = 10$ Hz; 2H),

4,97 ppm (dt, $^4J = 1,4$ Hz, $^3J = 5,4$ Hz; 2H), 4,67 ppm (dt, $^4J = 1,6$ Hz, $^3J = 5,2$ Hz; 2H), 2,57 ppm (d, $^4J = 0,8$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, DMSO d_6 , 25°C, TMS) δ : 162 ppm; 159 ppm; 148 ppm; 146 ppm; 133 ppm; 133 ppm; 124 ppm; 120 ppm; 117 ppm; 117 ppm; 115 ppm; 110 ppm; 108 ppm; 68 ppm; 66 ppm; 18 ppm.

3.1.19 Preparo do 4-metil-1- (prop-2-in-1-il) -7- (prop-2-in-1-iloxi) quinolin-2 (1H) -ona (17)

Em um balão previamente seco (estufa anidra) de 50 mL (fundo redondo, duas bocas) equipado com barra de agitação magnética, um condensador de refluxo e septo de borracha a atmosfera interna foi trocada por fluxo positivo de nitrogênio seco desoxigenado. Foram adicionados 1 mmol da 7-hidroxi-4-metilquinolin-2-ona, 10 mL de acetona previamente tratada^[84], 2,07 g de carbonato de potássio (≈ 3 equivalentes) e 2,5 equivalentes de brometo de propargila (1,39 mL de solução 80% em tolueno). Deixou-se reagir sob refluxo por 20 horas, após as quais adicionou-se uma solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL), juntando-se e secas com MgSO_4 anidro, o solvente foi removido sobre pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e mistura AcOEt : Hex 1:1 como fase móvel.

3.2 Espectros de Ressonância Magnética Nuclear, Cromatografia Gasosa e Espectros de Massa.

Figura 49. Cromatograma gasoso do PhSeSePh após recristalização em hexano.

Figura 50. Cromatograma gasoso do PhSeSePh após recristalização em hexano quente por 2 horas pelo método de Hans J. Reich e colaboradores.

Figura 51. Espectro RMN de ¹H (200 MHz, 298 °K) do PhSeSePh em CDCl₃.

Figura 52. Espectro RMN de ¹³C {¹H} (50 MHz, 298 °K) do PhSeSePh em CDCl₃.

Figura 53. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, 298 °K) do PhSeSePh em CDCl_3 .

Figura 54. Espectro RMN de ^1H (200 MHz, 298 °K) do PhSeBr em CDCl_3 .

Figura 55. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298°K) do PhSeBr em CDCl_3 .

Figura 56. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, 298 °K) do PhSeBr em CDCl_3 .

Figura 57. Espectro RMN de ^1H (200 MHz, 298 °K) do PhSeCl em CDCl_3

Figura 58. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298 °K) do PhSeCl em CDCl_3 .

Figura 59. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, 298 °K) do PhSeCl em CDCl_3 .

Figura 60. Espectro RMN de ^1H (200 MHz, 298 °K) do PhSeZnBr (2) em $\text{THF } d_8$.

Figura 61. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298 °K) do PhSeZnBr (2) em THF-d_8 .

Figura 62. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, 298 °K) do PhSeZnBr (2) em THF-d_8 .

Figura 63. Espectro RMN de ^1H (200 MHz, 298 °K) do PhSeZnCl (1) em THF d_8 .

Figura 64. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, 298 °K) do PhSeZnCl (1) em THF d_8 .

Figura 65. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, 298 °K) do PhSeZnCl (1) em THF d_8 .

Figura 66. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298 °K) do 3-fenilseleno 2-hidroxi propanoato de etila (6) em THF d_8 .

Figura 67. Espectro RMN de ^{13}C { ^1H } DEPT 135 do 3-fenilseleno 2-hidroxi propanoato de etila (6).

Figura 68. Espectro RMN BIDIMENCIONAL HSQC do 3-fenilseleno 2-hidroxi propanoato de etila (6).

Figura 69. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, 298 °K) do 3-fenilselênio 2-hidroxi propanoato de etila (6) em THF d_8 .

Figura 70. Espectro RMN de ^1H (200 MHz, 298 °K) do 3-metil-selenil propanoato de etila (8) em CDCl_3 .

Figura 71. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298 °K) do 3-metil-selenil propanoato de etila (8) em CDCl_3 .

Figura 72. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, 298 °K) do 3-metil-selenil propanoato de etila (8) em CDCl_3 .

Figura 73. Espectro RMN de ^1H (200 MHz, 298°K) do ácido 3-metil-selenil propanoico (10) em CDCl_3 .

Figura 74. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298°K) do ácido 3-metil-selenil propanoico (10) em CDCl_3 .

Figura 75. Espectro RMN de ^{77}Se $\{^1\text{H}\}$ (38 MHz, 298 °K) do ácido 3-metil-selenil propanoico (10) em CDCl_3 .

Figura 76. Espectro RMN de ^1H (200 MHz, 298 °K) do 3-metil-teluroil propanoato de etila (9) em CDCl_3 .

Figura 77. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298 °K) do 3-metil-telurol propanoato de etila (9) em CDCl_3 .

Figura 78. Espectro RMN de ^{125}Te $\{^1\text{H}\}$ (63 MHz, 298 °K) do 3-metil-telurol propanoato de etila (9) em CDCl_3 .

Figura 79. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298 °K) da 7-hidroxi-4-metilquinolin-2-ona (15) em DMSO d_6 .

Figura 80. Espectro RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (50 MHz, 298 °K) da ^1H (200 MHz) da 1-aliil-7-(aliloxi) -4-metilquinolin-2 (1H) -ona (16) em CDCl_3 .

3.3 Referências Bibliográficas

1. JONES, E.M. "Chamber Process Manufacture of Sulfuric Acid." *Industrial & Engineering Chemistry* **42**(11): p. 2208-2210, 1950.
 2. OLDFIELD, J.E. "SeRENDIPITY." *Chemtech* **25**(3): p. 52 - 55, 1995.
 3. https://es.wikipedia.org/wiki/Gran_Monta%C3%B1a_de_Cobre_de_Falun. [cited 2017 16 abril].
 4. TROFAST, J. "Berzelius' Discovery of Selenium." *Chemistry International* **33**: p. 16 - 19, 2011.
 5. SOUSA, B.A.D. "Selenolatos metálicos em reações multicomponentes do tipo Michael-aldol: adultos de Morita - Baylis - Hillman e derivados.". Doutor em Química, Universidade de São Paulo, São Paulo. Brasil. 2014
 6. KRIEF, A.H., L., *Organoselenium Chemistry I. Functional Group Transformations*. Vol. 1. 1988: Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- XI, 221.
7. LWIG, C.J. *Pogg Ann* **37**: p. 552, 1836.
 8. KURT, W.F.ER.P. VAN. "A new toxicant occurring naturally in certain samples of plant foodstuffs." *Journal of Nutrition* **8**(6): p. 615-624, 1934.
 9. BEATH, D.A., EPPSON, H. F., AND GILBERT, C. S. . "Selenium and other toxic minerals in soils and vegetation." *Wyoming Agric. Exp. Sta. Bull.* **206**: p. 55-73, 1935.
 10. REICH, H.J.ER.J. HONDAL. "Why Nature Chose Selenium." *ACS Chemical Biology* **11**(4): p. 821-841, 2016.
 11. PAINTER, E.P., FRANKE, KURT W. "Selenium in proteins from toxics foodstuffs: III. The removal of selenium from toxic protein hydrolysates." *Journal of Biological Chemistry* **111**(3): p. 643-651, 1935.
 12. BÖCK, A., ET AL. "Selenocysteine: the 21st amino acid." *Molecular Microbiology* **5**(3): p. 515-520, 1991.
 13. ATKINS, J.F.ER.F. GESTELAND. "Translation: The twenty-first amino acid." *Nature* **407**(6803): p. 463-464, 2000.

14. CONE, J.E., ET AL. "Chemical characterization of the selenoprotein component of clostridial glycine reductase: identification of selenocysteine as the organoselenium moiety." *Proceedings of the National Academy of Sciences* **73**(8): p. 2659-2663, 1976.
15. PINSENT, J. "The need for selenite and molybdate in the formation of formic dehydrogenase by members of the *Coli-aerogenes* group of bacteria." *Biochemical Journal* **57**(1): p. 10-16, 1954.
16. PATTERSON, E.L., R. MILSTREY, E.E.L.R. STOKSTAD. "Effect of Selenium in Preventing Exudative Diathesis in Chicks." *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **95**(4): p. 617-620, 1957.
17. SCHWARZ, K., ET AL. "Prevention of Exudative Diathesis in Chicks by Factor 3 and Selenium." *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **95**(4): p. 621-625, 1957.
18. SCHWARZ, K.E.C.M. FOLTZ. "Selenium as an integral part of Factor 3 against dietary necrotic liver degeneration." *Journal of the American Chemical Society* **79**(12): p. 3292-3293, 1957.
19. SCHWARZ, K. "A hitherto unrecognized factor against dietary necrotic liver degeneration in american yeast (Factor 3)." *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **78**(3): p. 852-856, 1951.
20. JUKES, T.H. "Antioxidants, nutrition, and evolution." *Prev. Med.* **21**(270 - 276), 1992.
21. OLDFIELD, J.E. "The two faces of selenium." *The Journal of nutrition* **117**(12): p. 2002-2008, 1987.
22. JUKES, T.H. "Selenium, an "essential poison. ." *J. Appl. Biochem.* **5**(233 - 234), 1983.
23. IWAOKA, M.E.K. ARAI. "From sulfur to selenium. A new research arena in chemical biology and biological chemistry." *Current Chemical Biology* **7**(1): p. 2-24, 2013.
24. GROMER, S., ET AL. "Human selenoproteins at a glance." *Cell. Mol. Life Sci.* **62**(21): p. 2414-2437, 2005.
25. SUZUKI, K.T. "Metabolomics of Selenium: Se Metabolites Based on Speciation Studies." *Journal of Health Science* **51**(2): p. 107-114, 2005.
26. MORRIS, V.C.E.O.A. LEVANDER. " Selenium content of foods." *J. Nutrition* **100**: p. 1383, 1970.
27. JLALI, M., ET AL. "Effect of 2-hydroxy-4-methylselenobutanoic acid as a dietary selenium supplement to improve the selenium concentration of table eggs1." *Journal of Animal Science* **91**(4), 2013.

28. GERAERT, P.-A., ET AL. "2-Hydroxy-4-methylselenobutanoic acid induces additional tissue selenium enrichment in broiler chickens compared with other selenium sources." *Poultry Science* **93**(1): p. 85-93, 2014.
29. ARNOLD, A.P., K.S. TAN, ED.L. RABENSTEIN. "Nuclear magnetic resonance studies of the solution chemistry of metal complexes. 23. Complexation of methylmercury by selenohydryl-containing amino acids and related molecules." *Inorganic Chemistry* **25**(14): p. 2433-2437, 1986.
30. SHARPLESS, K.B.ER.F. LAUER. "Mild procedure for the conversion of epoxides to allylic alcohols. First organoselenium reagent." *Journal of the American Chemical Society* **95**(8): p. 2697-2699, 1973.
31. TIECCO, M., L. TESTAFERRI, EC. SANTI. "Catalytic Oxyselenenylation–Deselenenylation Reactions of Alkenes – Stereoselective One-Pot Conversion of 3-Alkenols into 2,5-Dihydrofurans." *European Journal of Organic Chemistry* **1999**(4): p. 797-803, 1999.
32. WIRTH, T.I.M., *Nucleophilic Selenium*, in *Organoselenium chemistry: synthesis and reactions*

2012, John Wiley & Sons.

33. VALEUR, B., *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*. Bernard Valeur, ed. Wiley-VCH. 2001.
34. LAKOWICZ, J.R., *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, ed. ^a. ed. 1999, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York.
35. PAULA, R.D. "Aplicação de uma cumarina como sonda fluorescente e caracterização fotofísica e espectroscópica de três análogos de psoraleno em meios homogêneo e microheterogêneo. ". Mestre, Universidade Federal de Uberlândia

Uberlândia. 2003

36. LAKOWICZ, J.R., *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 3 ed. 2006: Springer US.
37. GUEVARA, E.A.C. "Fotodegradação de fenotiazinas e seus efeitos estruturais sobre a N⁺, K⁺ -ATPase: Estudo através de fluorescência. ". Doutor em Física, Pontifícia Universidade Católica de Rio de Janeiro, 2010
38. YU, F., ET AL. "A Near-IR Reversible Fluorescent Probe Modulated by Selenium for Monitoring Peroxynitrite and Imaging in Living Cells." *Journal of the American Chemical Society* **133**(29): p. 11030-11033, 2011.

39. KAUR, M., ET AL. "A fluorescence turn-on and colorimetric probe based on a diketopyrrolopyrrole–tellurophene conjugate for efficient detection of hydrogen peroxide and glutathione." *Dyes and Pigments* **100**: p. 118-126, 2014.
40. MARTIC, S.EH.-B. KRAATZ. "Chemical biology toolkit for exploring protein kinase catalyzed phosphorylation reactions." *Chemical Science* **4**(1): p. 42-59, 2013.
41. JAMESON, D.M.EJ.A. ROSS. "Fluorescence Polarization/Anisotropy in Diagnostics and Imaging." *Chemical Reviews* **110**(5): p. 2685-2708, 2010.
42. BEREZIN, M.Y.ES. ACHILEFU. "Fluorescence Lifetime Measurements and Biological Imaging." *Chemical Reviews* **110**(5): p. 2641-2684, 2010.
43. GONÇALVES, M.S.T. "Fluorescent Labeling of Biomolecules with Organic Probes." *Chemical Reviews* **109**(1): p. 190-212, 2009.
44. LIU, L., ET AL. "Homogeneous Immunoassay Based on Two-Photon Excitation Fluorescence Resonance Energy Transfer." *Analytical Chemistry* **80**(20): p. 7735-7741, 2008.
45. LAVIS, L.D.ER.T. RAINES. "Bright Ideas for Chemical Biology." *ACS Chemical Biology* **3**(3): p. 142-155, 2008.
46. DELATTRE, F., ET AL. "1-(4-Nitrophenoxycarbonyl)-7-pyridin-4-yl indolizine: a new versatile fluorescent building block. Application to the synthesis of a series of fluorescent β -cyclodextrins." *Tetrahedron* **61**(16): p. 3939-3945, 2005.
47. LIU, B., ET AL. "Discovery of a Full-Color-Tunable Fluorescent Core Framework through Direct C–H (Hetero)arylation of N-Heterocycles." *Chemistry – A European Journal* **18**(6): p. 1599-1603, 2012.
48. BRANDES, R.ED.M. BERS. "Increased work in cardiac trabeculae causes decreased mitochondrial NADH fluorescence followed by slow recovery." *Biophysical Journal* **71**(2): p. 1024-1035, 1996.
49. FERNÁNDEZ-LODEIRO, J., ET AL. "Synthesis and biological properties of selenium- and tellurium-containing dyes." *Dyes and Pigments* **110**: p. 28-48, 2014.
50. OGAWA, A., ET AL. "Selenium, carbon monoxide and water as a new reduction system: Reductive cleavage of disulfides and diselenides to thiols and selenols." *Tetrahedron Letters* **28**(28): p. 3271-3274, 1987.
51. LIU, S.-R.ES.-P. WU. "Hypochlorous Acid Turn-on Fluorescent Probe Based on Oxidation of Diphenyl Selenide." *Organic Letters* **15**(4): p. 878-881, 2013.

52. SOUSA, B.A.EA.A. DOS SANTOS. "A Facile, Versatile, and Mild Morita–Baylis–Hillman-Type Reaction for the Modular One-Pot Synthesis of Highly Functionalized MBH Adducts." *European Journal of Organic Chemistry* **2012**(18): p. 3431-3436, 2012.
53. GUZEN, K.P., ET AL. "Eco-friendly synthesis of imines by ultrasound irradiation." *Tetrahedron Letters* **48**(10): p. 1845-1848, 2007.
54. SANTI, C., ET AL. "Preparation of the First Bench-Stable Phenyl Selenolate: an Interesting "On Water" Nucleophilic Reagent." *European Journal of Organic Chemistry* **2008**(32): p. 5387-5390, 2008.
55. HALLER, W.S.EKURT. *J. Org. Chemistry* **38**, 1972.
56. REICH, H.J., M.L. COHEN, EP.S. CLARK. "Reagents for Synthesis of Organoselenium Compounds: Diphenil diseenide and Benzeneseliny chloride " *Organic Syntheses* **6**: p. 533, 1988.
57. CLAYDEN, J., N. GREEVES, ES. WARREN, *Organic Chemistry*. 2012: OUP Oxford.
58. AHMAD, Z., U.K. RAY, ER.V. VENKATESWARAN. "Synthesis of cis hexahydrobenzopyranones: bicyclicprecursor lactones to the trichothecenes." *Tetrahedron* **46**(3): p. 957-966, 1990.
59. UMEYAMA, T., ET AL. "Thermal Conversion of Precursor Polymer to Low Bandgap Conjugated Polymer Containing Isothianaphthene Dimer Subunits." *J. Phys. Chem. C* **116**(1): p. 1256-1264, 2012.
60. PAULMIER, C., ET AL. "¹H, ¹³C, ¹⁵N, ¹⁷O and ⁷⁷Se NMR of selenenamides." *Magnetic Resonance in Chemistry* **25**(11): p. 955-959, 1987.
61. PARR, W.J.E. "Synthesis of selenium-containing para-phenylenediamines: novel antidegradants for natural rubber." *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* **1**(0): p. 3002-3007, 1981.
62.

http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/183342?lang=pt®ion=BR&qclid=Cj0KEQiAisy1BRD7_YSqpduD2cEBEiQAPR3UuJTjFjsNcE92pyttQnT1cQyecRXq-liW6sRJ9JkeoEYaAj4F8P8HAQ. [cited 2016 4 de fevereiro].
63. WOSCH, C.L. "Estudo da reatividade de compostos organozinco oxazolínicos e seus derivados". mestrado, Universidade Federal do Paraná, Brasil. 2003
64. FULMER, G.R., ET AL. "NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist." *Organometallics* **29**(9): p. 2176-2179, 2010.

65. GONÇALVES, A.C., ET AL. "The confidence of blue: A new highly selective bio-inspired coumarin emissive probe for fluoride recognition." *Dyes and Pigments* **135**: p. 177-183, 2016.
66. GONÇALVES, A.C., ET AL. "A seleno-pyrene selective probe for Hg²⁺ detection in either aqueous or aprotic systems." *Sensors and Actuators B: Chemical* **239**: p. 311-318, 2017.
67. GONCALVES, A.C., ET AL. "The interaction of Hg²⁺ and trivalent ions with two new fluorescein bio-inspired dual colorimetric/fluorimetric probes." *Dalton Transactions* **45**(23): p. 9513-9522, 2016.
68. NÚÑEZ, C., ET AL. "New rhodamine dimer probes for mercury detection via color changes and enhancement of the fluorescence emission: Fast recognition in cellulose supported devices." *Dyes and Pigments* **101**: p. 156-163, 2014.
69. PRIYA, N., ET AL. "Characterization of 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl acetate as an effective antiplatelet agent." *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **18**(11): p. 4085-4094, 2010.
70. PRINCIVAL, C., A.A.D. SANTOS, EC. J.V. "Solventless and Mild Procedure to Prepare Organotellurium(IV) Compounds under Microwave Irradiation." *J. Braz. Chem. Soc.* **26**(5): p. 832 - 836, 2015.
71. PRINCIVAL, C., ET AL. "Tellurium Chemistry in Brazil: Origin and Development." *Current Organic Synthesis* **12**(5): p. 530-546, 2015.
72. WUTS, P.G.M., *Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols*, in *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 2014, John Wiley & Sons, Inc. p. 17-471.
73. HUANG, M., ET AL. "Multifunctional coumarin derivatives: Monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition, anti- β -amyloid (A β) aggregation and metal chelation properties against Alzheimer's disease." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **25**(3): p. 508-513, 2015.
74. SOLEIMANI, E., ET AL. "Tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate catalyzed coumarin synthesis via pechmann condensation under solvent-free condition." *Journal of Heterocyclic Chemistry* **49**(2): p. 409-412, 2012.
75. KUBAS, G.J., B. MONZYK, E.A.L. CRUMBLISS, *Tetrakis(Acetonitrile)Copper(I) Hexafluorophosphate*, in *Inorganic Syntheses*. 2007, John Wiley & Sons, Inc. p. 90-92.
76. WUTS, P.G.M.ET.W. GREENE, *Protection for Phenols and Catechols*, in *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 2006, John Wiley & Sons, Inc. p. 367-430.

77. WUTS, P.G.M.ET.W. GREENE, *Protection for the Amino Group*, in *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 2006, John Wiley & Sons, Inc. p. 696-926.
78. ABDEL-MOTTALEB, M.S.A., ET AL. "Fluorescence-properties and excited state interactions of 7-hydroxy-4-methylcoumarin laser dye." *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **46**(3): p. 379-390, 1989.
79. SONNENSCHN, H., ET AL. "Fluorescence and UV/Vis spectroscopic behaviour of novel biindolizines." *Dyes and Pigments* **46**(1): p. 23-27, 2000.
80. TURNER, R.C.EK.E. MILES. "The ultraviolet absorption spectra of the ferric ion and its first hydrolysis product in aqueous solutions." *Canadian Journal of Chemistry* **35**(9): p. 1002-1009, 1957.
81. ZHANG, J., X. XU, EX. YANG. "Role of Tris on the colorimetric recognition of anions with melamine-modified gold nanoparticle probe and the visual detection of sulfite and hypochlorite." *The Royal Society of Chemistry*, 2012.
82. TOLEDO JR, J.C., ET AL. "Horseradish peroxidase compound I as a tool to investigate reactive protein-cysteine residues: from quantification to kinetics." *Free Radical Biology and Medicine* **50**(9): p. 1032-1038, 2011.
83. SALMAN, H., ET AL. "Sensitive and Selective PET-Based Diimidazole Luminophore for ZnII Ions: A Structure–Activity Correlation." *Inorganic Chemistry* **45**(14): p. 5315-5320, 2006.
84. PERRIN, D.D.EW.L.F. ARMAREGO, *Purification of Laboratory Chemicals*, ed. F. Edition. 1980.
85. LANG, H., ET AL. "Chemische Berichte." **123**(3): p. 417-422, 1990.
86. STEVENSON, C.P., L.P.C. NIELSEN, EE.N. JACOBSEN. "Preparation of (S)-methyl glicidate via hidrolytic kinetic resolution (Oxiranecarboxylic acid, methyl ester, (2S)-) ." *Organic Syntheses* **83**: p. 162 - 169, 2006.

Sumula curricular

Dados pessoais

Nome: Yuniel Tejeda Mazola

Local e data de nascimento: Artemisa/Cuba – 07/11/1990

Educação:

Licenciatura em Radioquímica. Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas (InSTEC), La Habana, Cuba (2009-2014)

Produção Científica:

Publicações:

Martínez-Baez, Ernesto; Domínguez, Judith; Ortega-Pijera, Martha Sahylí; **Tejeda-Mazola, Yuniel**; Borroto, Jorge; Rivera-Denis, Aramis. Synthesis and evaluation of ferragels as prospective solid ^{99m}Tc radiotracers. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. v.302, p.1588-2780, 2014.

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo):

The unexpected selenolateepoxide ring opening governed by the nature of the cation. In: Brazilian Meeting of Organic Synthesis, 2015, Buzios.

Evaluation of the tracer ^{99m}Tc trioctylamina tributylphosphate in cyclohexane as an oil multiphase. In: XV Workshop on Nuclear Physics and IX International Symposium on Nuclear and Related Techniques, 2015, La Habana.

Labeling of silica sand with ^{99m}Tc like solid radiotracer. In: XV Workshop on Nuclear Physics and IX International Symposium on Nuclear and Related Techniques (WONPNURT), 2015, La Habana.

Empleo de la reducción con SnCl_2 y SnF_2 del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en el marcaje de la arena sílice para la obtención de radiotrazadores sólidos. In: — 21 Chemistry Conference, Universidad de Oriente, 2014, Santiago de Cuba.

Synthesis and evaluation of Ferragels as perspectives solid ^{99m}Tc radiotracers In: — 17h Radiochemical Conference, 2014, República Tcheca.

Evaluation and characterization of the silica-supported ferragels as a solid ^{99m}Tc radiotracer. In: — 5th International Symposium on Chemistry, 2013, La Habana.

Synthesis and behavior of a ferragel- based solid $^{99m}\text{TcO}_4^-$ radiotracer. In: — XIV Workshop on Nuclear Physics and VIII International Symposium on Nuclear and Related Techniques (WONP-NURT), 2013, La Habana.