

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**LÍQUIDOS IÔNICOS FUNCIONALIZADOS COM
SELÊNIO: PREPARAÇÃO, APLICAÇÕES
SINTÉTICAS E BIOLÓGICAS**

TESE DE DOUTORADO

Eduardo Eliezer Alberto

**Santa Maria, RS, Brasil
2011**

LÍQUIDOS IÔNICOS FUNCIONALIZADOS COM SELÊNIO: PREPARAÇÃO, APLICAÇÕES SINTÉTICAS E BIOLÓGICAS

por

Eduardo Eliezer Alberto

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Santa Maria, RS, Brasil

2011

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

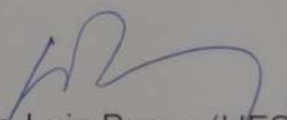
**LÍQUIDOS IÔNICOS FUNCIONALIZADOS COM SELÊNIO:
PREPARAÇÃO, APLICAÇÕES SINTÉTICAS E BIOLÓGICAS**

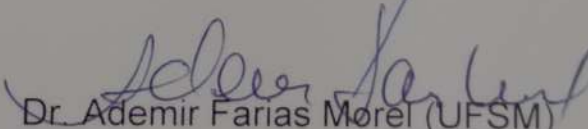
elaborada por

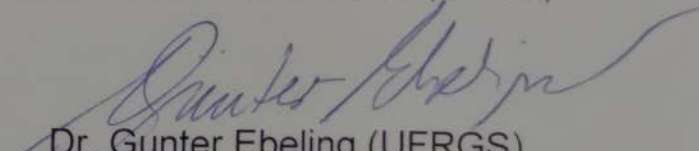
Eduardo Eliezer Alberto

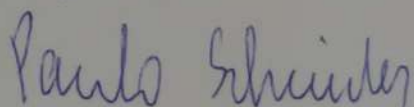
como requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Química Orgânica

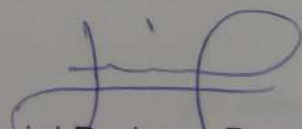
Comissão Examinadora:


Dr. Antonio Luiz Braga (UFSM)
(presidente / orientador)


Dr. Ademir Farias Morel (UFSM)


Dr. Gunter Ebeling (UFRGS)


Dr. Paulo Henrique Schneider (UFRGS)


Dr. Josiel Barbosa Domingos (UFSC)

Santa Maria, 24 de fevereiro de 2011.

*À minha esposa Laura,
por todo o amor, carinho, companheirismo,
compreensão e incentivo nesta importante etapa da minha vida.
Estar ao seu lado me estimula a querer ser cada vez mais um homem melhor.*

*Ao meu pai Adroaldo e à minha mãe Jacinta (in memoriam),
eu precisaria escrever uma outra tese apenas para ser
capaz de expressar o meu amor e gratidão por vocês.*

Dedico esta conquista a vocês.

*À Sílvia e aos manos Marta e Marcus,
fontes de inspiração e alegria.*

*Ao professor Braga,
o meu sincero agradecimento
pelos ensinamentos valiosos durante
os oito anos de convivência profícua.*

AGRADECIMENTOS

Aos amigos do LabSelen Santa Maria: Elenilson, Paulo, Diogo, Márcio, Graciane, Diana, Cristiano, Fabrício, Jasquer, Thiago e Priscila (egressos). E atuais: prof. Oscar, prof. Luciano, Josimar, Raquel, Letiére, Fernanda, Diego, Rafael, Camila, Cristiane, Marina, Patrícia, Bruna, André, Cláudio, Caroline, Elisiane, Mariane, Augusto, Devender, Kashif e Salman.

Aos amigos do LabSelen Floripa: Juliano, Gian, Rômulo, Thiago, Greice e Marcelo.

Aos amigos do laboratório da SUNY at Buffalo - USA: prof. Michael Detty, Brandon, Bryan, Stacey, Sean, Greg, Amber, Kurt, Stephanie e Alexandra.

Um agradecimento especial à Vanessa do Nascimento. A partir de agora a responsabilidade é tua: tu és a nova expert em GPx like do laboratório.

À Jéssie Sudati pela amizade, cooperação e paciência durante a realização dos trabalhos em conjunto. Muito obrigado.

Aos Drs. Ricardo S. Schwab e Senthil Narayanaperumal, muito mais do que colegas de laboratório: grandes amigos.

Aos professores João Batista, Paulo Piquini e Sydney Alves e a Luana Rossato pelas contribuições inestimáveis para a elaboração deste trabalho.

À minha família, em especial à minha avó Júlia, e aos amigos que foram fonte de apoio constante, compreendendo as muitas vezes em que se fez necessária a minha ausência.

À família Ferreira que me recebeu como um filho. Prova disso a concessão da mão do seu bem mais precioso em casamento! Hormem, Tânia, Vinícius e Thaís: compartilho com vocês esta conquista!

À família da minha esposa Laura, em especial à dona Rosa, tia Sônia, Walmor, tia Vânia, tio Otávio, tia Cláudia, tio Roberto, Juliana, Thiago, e às crianças Alice e Arthur que sempre enchem a casa de alegria com sua presença.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.

Aos funcionários, Ademir e Valéria pelo trabalho eficiente frente a Coordenação do PPGQ.

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

A Deus pelo dom da vida.

“Uma longa jornada começa com um único passo”.

Lao Tsé

RESUMO

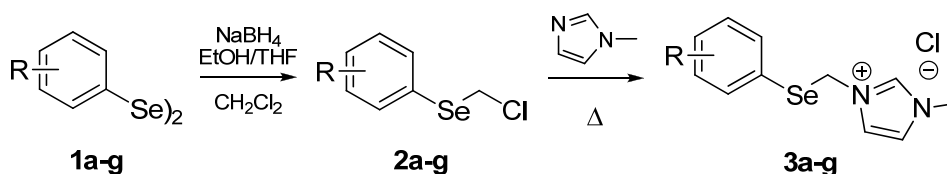
Título: Líquidos Iônicos Funcionalizados com Selênio: Preparação, Aplicações Sintéticas e Biológicas

Autor: Eduardo Eliezer Alberto

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

O presente trabalho trata do planejamento e síntese de líquidos iônicos derivados do imidazol funcionalizados com selênio. Foram desenvolvidas duas gerações distintas destes compostos, denominados como LI-Se. Além da preparação, também foi estudada a aplicação biológica e sintética destas duas novas classes de compostos.

Inicialmente é apresentada a síntese da primeira geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio (LI-Se). A estratégia sintética adotada para a preparação destes compostos permitiu a obtenção dos produtos desejados em poucas etapas reacionais e com rendimentos globais elevados. Os disselenetos **1a-g** foram empregados como materiais de partida na preparação das moléculas alvo. A ligação selênio-selênio dos compostos **1a-g** foi clivada *in situ* mediante redução com borohidreto de sódio. Os selenolatos obtidos no meio reacional foram então tratados com excesso de diclorometano para formar os selenetos **2a-g**. A última etapa da sequência reacional envolveu a reação entre os selenetos **2a-g** e imidazol formando os produtos **3a-g**, os quais constituem a primeira geração de LI-Se. O contraíon destas espécies também pôde ser convenientemente substituído por ânions tetrafluorborato ou hexafluorofosfato.

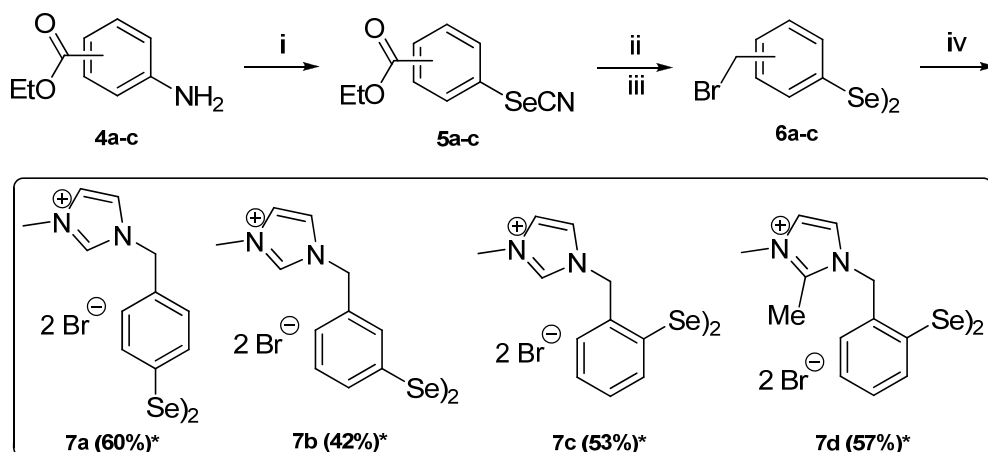


3a: R = H (76%); **3b:** R = 4-Me (71%); **3c:** R = 4-OMe (51%); **3d:** R = 4-Cl (69%);
3e: R = 2-Me (66%); **3f:** R = 2-OMe (65%); **3g:** R = 2,4,6-Me (62%)*

* Rendimentos globais a partir de **1**.

Posteriormente, foram avaliados os potenciais sintético e biológico destes compostos. Inicialmente foi estudado o comportamento da primeira geração de LI-Se **3a-g** como agentes antimicrobiológicos. Para isso, foram utilizados fungos, algas e bactérias como um conjunto representativo de microorganismos. Os resultados encontrados indicaram que todos os compostos estudados apresentam atividade antimicrobiana, especialmente contra algas. Adicionalmente, foi evidenciado que o átomo de selênio, bem como a natureza do contraíon, apresentam papel crucial na atividade antimicrobiana desses compostos. Os LI-Se **3a-g** também foram testados como catalisadores para ativar peróxido de hidrogênio em reações de oxidação. Entretanto, não foi obtido êxito nesta linha de pesquisa.

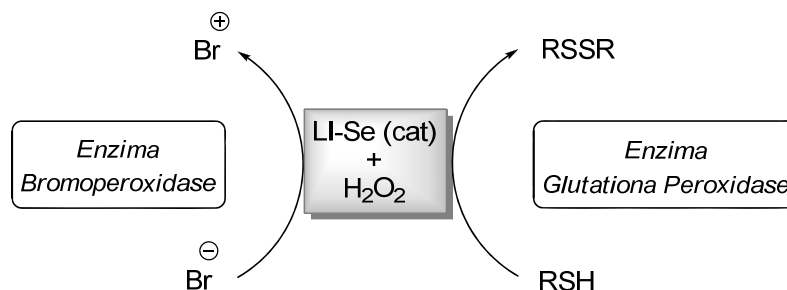
Em seguida, é descrita a preparação da segunda geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio. Estes compostos foram preparados a partir dos amino ésteres **4a-c**. A reação de diazotação de **4a-c** seguida da adição de selenocianato de potássio levou à formação dos produtos **5a-c**. Estes por sua vez, foram tratados sequencialmente com hidreto de alumínio e lítio e depois com ácido bromídrico para produzir os brometos **6a-c**. Os brometos são substratos apropriados para promover a alquilação do imidazol, conduzindo à formação da segunda geração de LI-Se **7a-d**.



i: HCl, NaNO₂, KSeCN; ii: LiAlH₄, THF, O₂; iii: HBr, AcOH; iv: 1-metil imidazol ou 1,2-dimetil imidazol.
* Rendimento global a partir de **4**.

Além disso, foi avaliada a habilidade da segunda geração de LI-Se **7a-c** na ativação do peróxido de hidrogênio em reações de oxidação. Foi testado o comportamento desses compostos como miméticos das enzimas bromoperoxidase e glutatona peroxidase (GPx). A enzima bromoperoxidase converte sais de bromo a

espécies positivas de bromo, enquanto que a GPx promove a oxidação de tióis a dissulfetos. Ambas utilizam o peróxido de hidrogênio como agente oxidante.



Um cenário muito promissor foi observado para o uso catalítico da segunda geração de LI-Se **7a-d** como compostos miméticos das enzimas bromoperoxidase e GPx. Adicionalmente, a solubilidade desses compostos em água permitiu que esses ensaios também fossem realizados em meio aquoso. Essa condição é muito relevante considerando-se uma possível aplicação dessas substâncias em testes *in vivo* e uma potencial aplicação como fármacos.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
LabSelen - Laboratório de Síntese de Compostos Quirais de Selênio
Tese de Doutorado
Santa Maria, 24 de Fevereiro de 2011

ABSTRACT

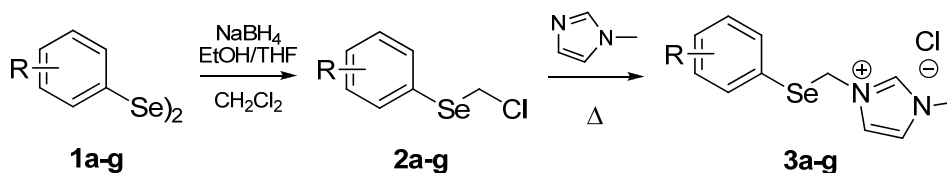
Title: Ionic Liquids Functionalized with Selenium: Preparation, Synthetic and Biological Applications

Author: Eduardo Eliezer Alberto

Academic Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

The present study deals with the design and synthesis of imidazolium derived ionic liquids functionalized with selenium. Two distinct generations of these compounds were developed and named as Se-IL. Additionally, the synthetic and biological applications of these two new classes of compounds were also studied.

Initially, the preparation of the first generation of Se-IL is presented. The synthetic strategy selected to accomplish this task allowed the formation of the desired products in just a few reaction steps in high overall yields. Diselenides **1a-g** were used as starting materials in the preparation of the target compounds. The cleavage of the selenium-selenium bond in compounds **1a-g** was performed *in situ* due to their reduction with sodium borohydride. The selenolates produced in the reaction media were then reacted with excess of dichloromethane to give the selenides **2a-g**. The last step in the reaction sequence was the reaction between selenides **2a-g** and imidazole, furnishing the products **3a-g** which constitutes the first generation of Se-IL. The counterion of these species could also be conveniently replaced by anions such as tetrafluoroborate or hexafluorophosphate.



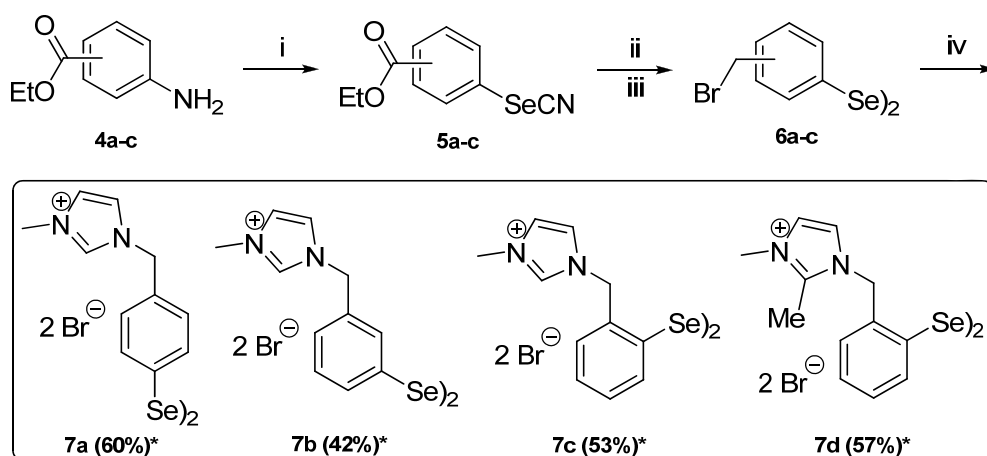
3a: R = H (76%); **3b:** R = 4-Me (71%); **3c:** R = 4-OMe (51%); **3d:** R = 4-Cl (69%);
3e: R = 2-Me (66%); **3f:** R = 2-OMe (65%); **3g:** R = 2,4,6-Me (62%)*

* Overall yields from **1**.

After preparation, the biological and synthetic application of these compounds was evaluated. In a first moment the antimicrobial profile of the first generation of Se-

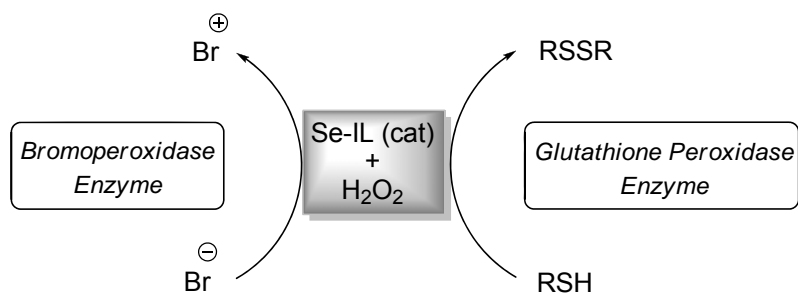
IL **3a-g** was studied. Antimicrobial screens were conducted against a panel of microorganisms including bacteria, yeast like fungi, filamentous fungi, and algae. The results indicated that all of the tested compounds have antimicrobial activity, especially against algae. Moreover, it was unambiguously assigned that selenium, as well as the nature of counterion, play a pivotal role in the antimicrobial activity of these compounds. The Se-IL **3a-g** were also screened as catalysts to promote the activation of hydrogen peroxide in oxidation reactions. However, poor results were obtained in this research project.

Then, the preparation of the second generation of Se-IL is disclosed. These substances were prepared from amino esters **4a-c**. Diazotation reaction of **4a-c** followed by addition of potassium selenocyanate allowed the formation of products **5a-c**. These compounds were treated with lithium aluminum hydride and then with bromidric acid to afford bromides **6a-c**. Compounds **6a-c** are suitable starting materials to promote the alkylation of imidazole, leading to the formation of the second generation of Se-IL **7a-d**.



i: HCl, NaNO₂, KSeCN; ii: LiAlH₄, THF, O₂; iii: HBr, AcOH; iv: 1-methyl imidazole or 1,2-dimethyl imidazole.
* Overall yields from **4**.

Moreover, the ability of the second generation of Se-IL **7a-d** in the activation of hydrogen peroxide in oxidation reactions was evaluated. The behavior of these compounds acting as mimetics of the enzymes bromoperoxidase and glutathione peroxidase (GPx) was studied. The bromoperoxidase enzyme converts bromide salts to positive bromine species, while GPx promotes the oxidation of thiols to disulfides. Both of them employ hydrogen peroxide as oxidizing agent.



A promising scenario was observed in the catalytic application of the second generation of Se-IL **7a-d** as mimetics of the enzymes bromoperoxidase and glutathione peroxidase. Additionally, the water solubility of these compounds allowed that these assays would be carried out in aqueous environment. This feature is of prime concern in view of a potential application of these compounds on *in vivo* trials and as possible drug candidates.

FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA

CHEMISTRY GRADUATE PROGRAM

LabSelen - Laboratório de Síntese de Compostos Quirais de Selênio

Ph.D. Thesis

Santa Maria, February 24, 2011

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Exemplos de compostos bromados com atividade biológica....	2
Figura 2.	Compostos orgânicos de selênio com atividade bromoperoxidase <i>like</i>	5
Figura 3.	Estruturas da selenocisteína 10 e glutathiona 11	8
Figura 4.	Compostos orgânicos de selênio com atividade GPx <i>like</i>	8
Figura 5.	Estruturas da primeira e segunda gerações de líquidos iônicos funcionalizados com selênio.....	11
Figura 6.	Proposta de aplicação dos LI-Se como miméticos de enzimas.....	11
Figura 7.	Estruturas gerais dos principais tipos de líquidos iônicos.....	14
Figura 8.	Exemplos selecionados de LIs com função específica.....	15
Figura 9.	Exemplos de sais quaternários de amônio com atividade antimicrobiana.....	16
Figura 10.	Líquidos iônicos 23 - 25 derivados do imidazol com atividade antimicrobiana.....	17
Figura 11.	Estruturas dos LIs 26 - 28 testados em ensaios microbiológicos.....	18
Figura 12.	Compostos organoselênio testados como agentes antimicrobianos.....	19
Figura 13.	Compostos heterocíclicos de nitrogênio contendo selênio com atividade antimicrobial.....	20
Figura 14.	Exemplos de compostos organoselênio com atividade antimicrobiana.....	20
Figura 15.	Estruturas de ácidos selenínicos com atividade bromoperoxidase <i>like</i>	24
Figura 16.	Selenóxidos 52-54 com atividade bromoperoxidase <i>like</i>	26
Figura 17.	Selenóxidos empregados na oxidação de NaBr.....	27
Figura 18.	Ebselen e derivados com atividade GPx <i>like</i>	31
Figura 19.	Exemplos de disselenetos com atividade GPx <i>like</i>	33
Figura 20.	Disselenetos derivados de amins e amidas com atividade mimética a GPx.....	34

Figura 21.	Exemplos representativos de outros compostos organoselênio com atividade GPx <i>like</i>	36
Figura 22.	Estrutura geral da primeira geração dos LI-Se.....	40
Figura 23.	Avaliação da importância do selênio e do contraíon na atividade antimicrobiana da primeira geração de LI-Se.....	47
Figura 24.	Espectro de ¹ H RMN da mistura de 106 , 107 e 108 durante a reação.....	52
Figura 25.	Comparação da atividade catalítica do PhSe) ₂ e do 7a2 em BMIM.PF ₆ e água.....	55
Figura 26.	Formação de PhS) ₂ devido à ação dos catalisadores 7a-d , 77 ou 136	63
Figura 27.	Estruturas estudadas através de métodos computacionais.....	68
Figura 28.	Estruturas otimizadas dos compostos 138a-d e 140 através de cálculos de DFT.....	69
Figura 29.	Estruturas dos sulfetos de selenenila 138c e 138d representadas sob outra perspectiva.....	71
Figura 30.	Consumo do NADPH devido a ação dos catalisadores 7a-d , 77 ou 136	73

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Síntese de produtos halogenados mediada por enzimas haloperoxidase.....	4
Esquema 2.	Redução de peróxidos catalisada pela enzima glutathiona peroxidase.....	7
Esquema 3.	Formação do ácido perselenínico 40 a partir do disseleneto 38 e H ₂ O ₂	22
Esquema 4.	Formação da hidróxi perhidroxiselenana 44 a partir do selenóxido 42 e H ₂ O ₂	22
Esquema 5.	Ciclo catalítico de ácidos selenínicos 39 e selenóxidos 42 como miméticos da enzima bromoperoxidase.....	23
Esquema 6.	Mecanismo proposto para a oxidação de NaBr com ácido perselenínico.....	25
Esquema 7.	Mecanismo proposto para a oxidação de NaBr com selenóxido.....	28
Esquema 8.	Reação de desproporção do H ₂ O ₂ promovida por “Br ⁺ ”.....	29
Esquema 9.	Ciclo catalítico da enzima glutathiona peroxidase (GPx).....	30
Esquema 10.	Ciclo catalítico revisado do ebselen e derivados como compostos miméticos da enzima GPx.....	32
Esquema 11.	Primeira etapa do ciclo GPx <i>like</i> de disselenetos.....	34
Esquema 12.	Ciclo GPx <i>like</i> de disselenetos.....	35
Esquema 13.	Análise retrossintética das moléculas alvo 3a-g	41
Esquema 14.	Rota sintética adotada para a síntese dos LI-Se 3a-g	41
Esquema 15.	Teste da habilidade da primeira geração de LI-Se de ativar H ₂ O ₂ em reações de oxidação.....	44
Esquema 16.	Proposta retrossintética para a segunda geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio.....	49
Esquema 17.	Rota sintética empregada na preparação da segunda geração de LI-Se 7a-d	49
Esquema 18.	Oxidação de NaBr com H ₂ O ₂ catalisada por 7a em LIs e adição eletrofílica de “Br ⁺ ” no substrato 106	51
Esquema 19.	Reação de troca de contraíon do LI-Se 7a	52
Esquema 20.	Teste da reciclagem e reutilização do catalisador 7a2 e do BMIM.PF ₆	58

Esquema 21.	Ciclo catalítico bromoperoxidase <i>like</i> dos LI-Se 7a	59
Esquema 22.	Formação de HOBr pela oxidação de NaBr com H ₂ O ₂ em BMIM.BF ₄ e BMMIM.BF ₄	60
Esquema 23.	Teste da aplicação catalítica dos LI-Se 7a-d em outras reações de oxidação promovidas por H ₂ O ₂	61
Esquema 24.	Avaliação do potencial GPx <i>like</i> dos LI-Se 7a-d no ensaio PhSH / MeOH comparados aos disselenetos 77 e 136	62
Esquema 25.	Produtos formados nas reações entre disselenetos com peróxidos ou tióis.....	66
Esquema 26.	Tentativa de preparação dos sulfetos 138a-d e selenóis 139a-d a partir dos disselenetos 7a-d e tiofenol.....	67
Esquema 27.	Avaliação do potencial GPx <i>like</i> dos LI-Se 7a-d no ensaio GSH / água comparados aos disselenetos 77 e 136	72
Esquema 28.	Ciclo catalítico GPx <i>like</i> dos LI-Se 7	75

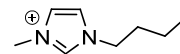
LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Estruturas e rendimentos dos LI-Se 3a-g	42
Tabela 2.	Avaliação do potencial antimicrobiológico dos LI-Se 3a-g	46
Tabela 3.	Otimização das condições reacionais de oxidação de NaBr com H ₂ O ₂ catalisada por 7a1-3	54
Tabela 4.	Preparação de produtos bromados a partir das melhores condições reacionais.....	57
Tabela 5.	Comparação da atividade GPx <i>like</i> dos catalisadores 7a-d , 77 e 136 com diferentes peróxidos.....	64
Tabela 6.	Dados obtidos a partir das estruturas dos compostos 138a-d e 140	70

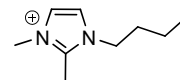
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ATCC* *American type culture collection*

BMIM 1-butil-3-metilimidazol

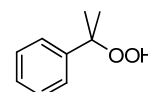


BMMIM 1-butil-2,3-dimetilimidazol



CIM Concentração inibitória mínima

Cum-OOH Peróxido de cumeno



DFT* *Density functional theory*

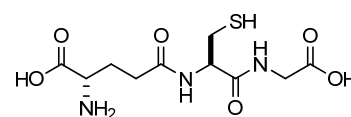
ERO Espécie reativa de oxigênio

GOx Enzima glutationa oxidase

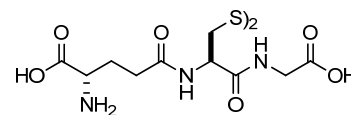
GPx Enzima glutationa peroxidase

GR Enzima glutationa redutase

GSH Glutationa



GSSG Dissulfeto da glutationa

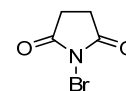


LI Líquido iônico

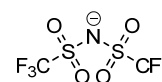
LI-Se Líquido iônico funcionalizado com selênio

NADPH* *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*

NBS *N*-bromosuccinimida



N(Tf)₂ Ânion bis(trifluormetilsulfonyl)amida



SOD Enzima superóxido dismutase

Δ Atividade relativa

* Sigla em inglês.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA	12
1.1. Líquidos iônicos	13
1.1.1. Atividade antimicrobiana de líquidos iônicos derivados do imidazol.....	15
1.2. Compostos orgânicos de selênio	19
1.2.1. Atividade antimicrobiana de compostos orgânicos de selênio.....	19
1.2.2. Atividade bromoperoxidase <i>like</i> de compostos orgânicos de selênio.....	21
1.2.3. Atividade glutathiona peroxidase <i>like</i> de compostos orgânicos de selênio.....	29
CAPÍTULO 2: APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	38
2.1. Primeira geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio	39
2.1.1. Planejamento e síntese.....	39
2.1.2. Atividade antimicrobiana da primeira geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio.....	44
2.2. Segunda geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio ...	48
2.2.1. Planejamento e síntese.....	48
2.2.2. Atividade bromoperoxidase <i>like</i> da segunda geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio.....	50
2.2.3. Atividade glutathiona peroxidase <i>like</i> da segunda geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio.....	61
CONSIDERAÇÕES FINAIS	76
CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL	79
3.1. Materiais e métodos	80
3.1.1. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	80
3.1.2. Espectrometria de massas de alta resolução.....	80
3.1.3. Espectrofotometria de absorção UV.....	80

3.1.4.	Cromatografia de íons.....	80
3.1.5.	Solventes e reagentes.....	81
3.2.	Procedimentos experimentais.....	81
3.2.1.	Procedimento para preparar os LI-Se 3a-g	81
3.2.2.	Procedimento representativo para troca do contração dos LI-Se 3a-g	84
3.2.3.	Procedimento para as avaliações antimicrobianas.....	88
3.2.4.	Procedimento representativo para a síntese dos selenetos 5a-c	88
3.2.5.	Procedimento representativo para a síntese de 6a-c	89
3.2.6.	Procedimento representativo para a síntese dos LI-Se 7a-d	91
3.2.7.	Procedimento para aplicação dos LI-Se 7a1-3 ou PhSe_2 como compostos bromoperoxidase <i>like</i> em BMIM.PF ₆ ou água.....	93
3.2.8.	Procedimento para reciclar o BMIM.PF ₆ e o catalisador 7a2	95
3.2.9.	Procedimento para avaliação da atividade GPx <i>like</i> dos LI-Se 7a-d em MeOH.....	96
3.2.10.	Procedimento para avaliação da atividade GPx <i>like</i> dos LI-Se 7a-d em água.....	96
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97
	ESPECTROS DE RMN SELECIONADOS.....	110
	ANEXOS.....	135

Introdução e Objetivos

Compostos orgânicos halogenados representam uma ampla e importante classe de substâncias de ocorrência natural. Muitos destes compostos apresentam propriedades biológicas importantes, geralmente associadas a mecanismos de defesa.¹ Além disso, em uma perspectiva sintética, substratos halogenados apresentam grande aplicação como materiais de partida na síntese de produtos estruturalmente mais elaborados.² Especificamente, reações de bromação de substratos orgânicos têm recebido significativa atenção nos últimos anos, devido à importância destes compostos como fármacos, agentes antitumorais, antibacterianos e antivirais.³ Na Figura 1 são apresentadas as estruturas e a respectiva atividade de alguns compostos bromados.

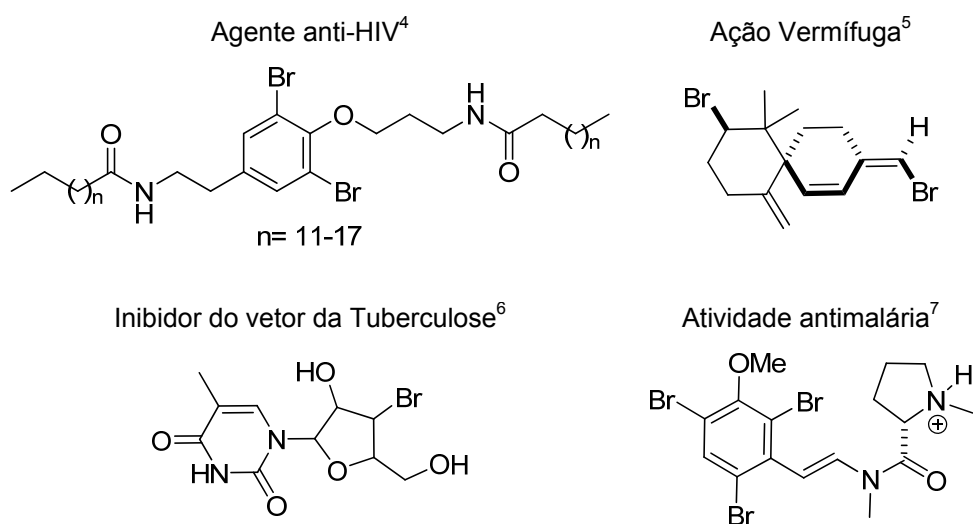


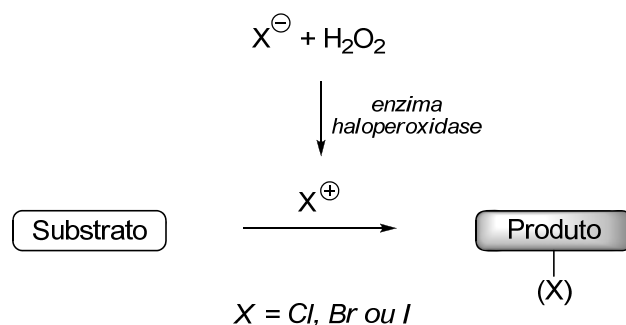
Figura 1. Exemplos de compostos bromados com atividade biológica.

- (a) Paul, V. J.; Duffy, J. E.; Fenical, W.; Gustafson, K. *J. Exp. Mar. Bio. Ecol.* **1988**, *114*, 249. (b) Cowart, J. D.; Fielman, K. T.; Woodin, S. A.; Lincoln, D. E. *Mar. Biol.* **2000**, *136*, 993.
- (a) Dagani, M. J.; Barda, H. J.; Benya, T. J.; Sanders, D. C. em: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry: Bromine Compounds*. Wiley-VCH, Weinheim, 2002. (b) Murata, Y.; Kamino, T.; Aoki, T.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3175.
- Exemplos selecionados: (a) Defoirdt, T.; Miyamoto, C. M.; Wood, T. K.; Meighen, E. A.; Sorgeloos, P.; Verstraete, W.; Bossier, P. *Environ. Microbiol.* **2007**, *9*, 2486. (b) Steenackers, H. P.; Levin, J.; Janssens, J. C.; Weerd, A.; Balzarini, J.; Vanderleyden, J.; De Vos, D. E.; De Keersmaecker, S. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5224.
- Ross, S. A.; Weete, J. D.; Schinazi, R. F.; Wirtz, S. S.; Tharnish, P.; Scheuer, P. J.; Hamann, M. T. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 501.
- Davyt, D.; Fernandez, R.; Suescun, L.; Mombrú, A. W.; Saldanã, J.; Domínguez, L.; Coll, J.; Fujii, M. T.; Manta, E. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1552.
- Shakya, N.; Srivastav, N. C.; Desroches, N.; Agrawal, B.; Kunimoto, D. Y.; Kumar, R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4130.
- Carroll, A. R.; Duffy, S.; Sykes, M.; Avery, V. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 604.

Atualmente, o grande desafio sintético é o desenvolvimento de procedimentos eficientes para promover a síntese desses compostos, considerando-se aspectos ambientais e de segurança.⁸ Os métodos convencionais empregados para promover a preparação dessas substâncias incluem o uso de bromo ou de complexos de bromo. No entanto, o uso de bromo apresenta desvantagens devido a sua natureza perigosa e seletividade relativamente baixa. Estas características impõem certas dificuldades de manuseio e transporte, entre outras, o que conseqüentemente eleva os custos operacionais. Alternativamente, o emprego de agentes de bromação tais como, tribrometos de tetra-alkilamônio e *N*-bromosuccinimida (NBS) resultam na melhoria da seletividade.⁹ Apesar disto, estes procedimentos ainda apresentam algumas limitações como: a necessidade de utilização de bromo para preparar esses reagentes, e a formação de grandes quantidades de resíduos orgânicos nas reações realizadas com esses agentes de bromação.

No entanto, a natureza encontrou outro caminho para produzir essa exuberante classe de compostos, sem a necessidade de empregar moléculas de haleto. Inúmeros organismos vivos, principalmente os marinhos, são capazes de sintetizar compostos halogenados a partir de sais de haleto. Esta habilidade está relacionada com a presença e atividade de enzimas conhecidas como haloperoxidases.¹⁰ Estas enzimas catalisam reações de oxidação de sais de haleto (brometo, cloreto ou iodeto) por peróxido de hidrogênio (H₂O₂), resultando na formação de uma espécie oxidada de haleto, que então, é capaz de halogenar um substrato orgânico (Esquema 1).

-
- 8 (a) Eissen, M.; Lenoir, D. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9830. (b) Podgorsek, A.; Zupan, M.; Iskra, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2824.
- 9 (a) Bora, U.; Bose, G.; Chaudhuri, M. K.; Dhar, S. S.; Gopinath, R.; Khan, A. T.; Patel, B. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 247. (b) Tanemura, K.; Suzuki, T.; Nishida, Y.; Satsumabayashi, K.; Horaguchi, T. *Chem. Commun.* **2004**, 470. (c) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, P. S. R.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 77. (d) Mellegaard, S. R.; Tunge, J. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8979. (e) Mellegaard-Waetzig, S. R.; Wang, C.; Tunge, J. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7191.
- 10 (a) Butler, A.; Walker, J. V. *Chem. Rev.* **1998**, *93*, 1937. (b) Carter-Franklin, J. N.; Butler, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15060. (c) Butler, A.; Sandy, M. *Nature* **2009**, *460*, 848. (d) Winter, J. M.; Moore, B. S. *J. Bio. Chem.* **2009**, *284*, 18577. (e) Blasiak, L. C.; Drennan, C. L. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 147.



Esquema 1. Síntese de produtos halogenados mediada por enzimas haloperoxidase.

Entretanto, embora as reações de oxidação envolvendo H_2O_2 sejam, na maioria das vezes, termodinamicamente favoráveis, do ponto de vista cinético elas são muito lentas, o que limita a sua aplicação efetiva. Desta maneira, a ativação do H_2O_2 pelas enzimas haloperoxidases é fundamental para o êxito da reação. Vários tipos de enzimas haloperoxidase já foram isoladas e identificadas. Entre elas, as mais conhecidas e estudadas são as que utilizam vanádio como cofator, possibilitando assim, a efetiva oxidação de sais de haleto à sua respectiva espécie oxidada.¹¹

Inspirados no exemplo da natureza, inúmeros pesquisadores passaram a utilizar o H_2O_2 como agente oxidante em uma ampla série de reações. Este reagente é considerado um oxidante seguro (os produtos de decomposição são água e oxigênio), comercialmente disponível e que produz água como subproduto em suas reações.¹² Porém, na maioria das transformações sintéticas é necessária a utilização de catalisadores para promover a ativação do H_2O_2 , aumentando assim a velocidade das reações para níveis mais satisfatórios.¹³

Neste contexto, reações de oxidação *in situ* de sais de bromo e subsequente reação destas espécies com eletrófilos têm despertado o interesse de diversos grupos de pesquisa. Uma vez que pequenas quantidades de bromo são geradas no

-
- 11 Wever, R.; Kreen, M. B. E. em: *Vanadium in Biological Systems*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1990.
- 12 (a) Strukul, G. em: *Catalytic Oxidations with Hydrogen Peroxide as Oxidant*. Kluwer, Dordrecht, 1992. (b) Jones, C. W. em: *Applications of Hydrogen Peroxide and Derivatives*. MPG Books Ltd, Cornwall, 1999. (c) Adam, W. em: *Peroxide Chemistry Mechanistic and Preparative Aspects of Oxygen Transfer*. Wiley-VCH, Darmstadt, 2000.
- 13 (a) Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. em: *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*. Academic Press, New York, 1981 (b) Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 431. (c) Lane, B. S.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2457. (d) ten Brink, G. J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4105.

meio reacional e rapidamente reagem com o substrato. Esta abordagem representa um avanço considerável em relação a outros métodos, tanto do ponto de vista ambiental como do econômico. A maioria dos estudos publicados até agora descrevem a utilização de catalisadores à base de vanádio para promover esta transformação eficientemente.¹⁴

Por outro lado, compostos orgânicos de selênio são excelentes catalisadores para promover a ativação do H₂O₂ em diversas reações de oxidação de substratos orgânicos.¹⁵ Curiosamente, apenas recentemente estes compostos foram avaliados como catalisadores na oxidação de sais de bromo por H₂O₂.¹⁶ Estes estudos incipientes indicam que os ácidos selenínicos **8** e os selenóxidos **9**, são compostos com alta performance atuando como miméticos da enzima bromoperoxidase (Figura 2).

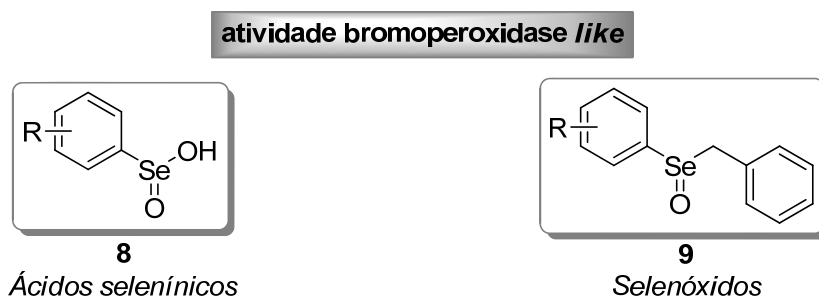


Figura 2. Compostos orgânicos de selênio com atividade bromoperoxidase *like*.

- 14 Exemplos selecionados: (a) Dinesh, C. U.; Kumar, R.; Pandey, B.; Kumar, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 611. (b) Colpas, G. J.; Hamstra, B. J.; Kampf, J. W.; Pecoraro, V. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3469. (c) Bora, U.; Chaudhuri, M. K.; Dey, D.; Dhar, S. S. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 93. (d) Conte, V.; Floris, B.; Galloni, P.; Silvagni, A. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1575. (e) Kikushima, K.; Moriuchi, T.; Hirao, T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6906. (f) Wischang, D.; Hartung, J.; Hahn, T.; Ulber, R.; Stumpf, T.; Fecher-Trost, C. *Green Chem.* **2011**, *13*, 102. (g) Yonehara, K.; Kamata, K.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1692.
- 15 Exemplos selecionados: (a) ten Brink, g. J.; Vis, J. M.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2429. (b) ten Brink, g. J.; Vis, J. M.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3977. (c) Goodman, M. A.; Detty, M. R. *Synlett* **2006**, 1100. (d) Santoro, S.; Santi, C.; Sabatini, M.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2881. (e) García-Marín, H.; van der Toorn, J. C.; Mayoral, J. A.; García, J. I.; Arends, I. W. C. E. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1605.
- 16 (a) Francavilla, C.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1043. (b) Francavilla, C.; Drake, M. D.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 57. (c) Drake, M. D.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12558. (d) Drake, M. D.; Bateman, M. A.; Detty, M. R. *Organometallics* **2003**, *22*, 4158. (e) Goodman, M. A.; Detty, M. R.; *Organometallics* **2004**, *23*, 3016. (f) Bennett, S. M.; Tang, Y.; McMaster, D.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6849.

Considerando-se outra perspectiva, peróxidos são apontados como substâncias tóxicas para organismos aeróbicos e, portanto, devem ser eliminados ou convertidos em outras espécies inócuas. Estes organismos obtêm energia através da respiração, na qual o oxigênio é reduzido em um processo de transferência de elétrons que ocorre no interior da mitocôndria. Durante o metabolismo do oxigênio são formadas pequenas quantidades de peróxidos e superóxidos, também conhecidos como Espécies Reativas de Oxigênio (ERO).¹⁷

Uma característica importante desses compostos é a facilidade com que formam espécies radicalares, que por sua vez causam danos às membranas celulares (conhecido como estresse oxidativo)¹⁸ desencadeando a iniciação e propagação de processos inflamatórios.¹⁹ Inúmeras doenças são associadas à presença e atividade das EROs, tais como o envelhecimento precoce, mal de Parkinson e Alzheimer.²⁰

O organismo humano possui um complexo e elaborado sistema de desintoxicação e de defesa contra os malefícios causados pelas EROs. Nesse sistema destacam-se as atividades das enzimas intracelulares e extracelulares, superóxido dismutase (SOD)²¹ e glutathiona peroxidase (GPx), respectivamente.²² Essas duas enzimas atuam de forma complementar, a primeira promovendo a decomposição do superóxido a oxigênio e peróxido de hidrogênio, que é então reduzido à água pela GPx.²³

A partir dos anos 70, o interesse em compostos organocalcogênios cresceu rapidamente devido à identificação de diversas seleno-proteínas, inicialmente

17 Aust, S. D.; Svingen, B. A. em: *Free Radicals in Biology*. Academic Press, New York, 1982.

18 (a) Sies, H. em: *Oxidative Stress: Introductory Remarks*. Academic Press, London, 1985. (b) Sies, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, 25, 1058.

19 Halliwell, B.; Hoult, J. R.; Blake, D. R. *FASEB J.* **1982**, 2, 2867.

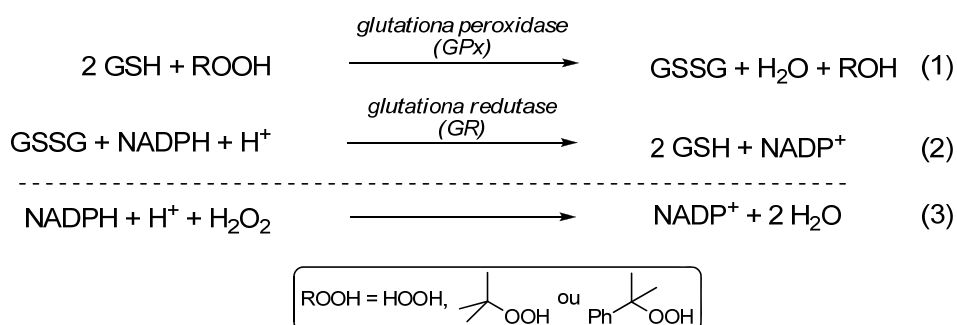
20 (a) Pryor, W. A. em: *Free Radicals in Biology*. Academic Press, New York, 1976. (b) Armstrong, D.; Sohal, R. S.; Cutler, R. G.; Slater, T. F. em: *Free Radicals in Molecular Biology, Aging and Disease*. Raven Press, New York, 1984. (c) Parnham, M. J.; Graf, E. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 3095.

21 McCord, J. M.; Fridovich I. J. *J. Biol. Chem.* **1969**, 244, 6049.

22 (a) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science* **1973**, 179, 588. (b) Flohé, L.; Günzler, E. A.; Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, 32, 132.

23 (a) Flohé, L. em: *Free Radicals in Biology*. Academic Press, New York, 1982. (b) Maddipati, K. R.; Marnett, L. J. *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 17398.

encontradas em bactérias²⁴ e posteriormente nos mamíferos.²⁵ Uma das descobertas mais expressivas indicou que o selênio desempenha papel fundamental na atividade das enzimas glutathiona peroxidase. As enzimas GPx apresentam atividade antioxidante, catalisando a redução de peróxido de hidrogênio e peróxidos orgânicos, como os de cumeno ou de *tert*-butila, a custos de tióis. As reações envolvidas na ação antioxidante da enzima GPx são apresentadas no Esquema 2. Inicialmente, a GPx catalisa a redução de peróxidos utilizando um tiol (GSH) como cofator. Nesta etapa são formados água, o dissulfeto da glutathiona (GSSG) e também, dependendo da natureza do peróxido, uma molécula de álcool ou água (equação 1). Em seguida, o dissulfeto formado na etapa anterior é novamente reduzido a tiol devido a atividade da enzima glutathiona redutase (GR). Para isso, o NADPH (sigla em inglês de: *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*) é oxidado a NADP⁺ (equação 2). O processo global consiste na redução de um equivalente de peróxido através da conversão de NADPH em NADP⁺ (equação 3).²⁶



Esquema 2. Redução de peróxidos catalisada pela enzima glutathiona peroxidase.

Foi constatado que o sítio ativo da enzima GPx é um resíduo do aminoácido selenocisteína **10**,²⁷ e o agente redutor é a glutathiona (GSH) **11**, um peptídeo endógeno com um fragmento tiol proveniente do aminoácido *L*-cisteína (Figura 3).²⁸

- 24 (a) Andreesen, J. R.; Ljungdahl, L. *J. Bacteriol.* **1973**, 116, 867. (b) Turner, D. C.; Stadtman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, 154, 366.
- 25 Forstrom, J. W.; Zakowski, J. J.; Tappel, A. L. *Biochemistry* **1978**, 17, 2639.
- 26 (a) Stadtman, T. C. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 16257. (b) Ursini, F.; Paoletti, R. em: *Oxidative Processes and Antioxidants*. Raven Press, New York, 1994.
- 27 Böck, A. em: *Encyclopedia of Inorganic Chemistry: Selenium Proteins Containing Selenocysteine*. John Wiley & Sons, Chichester, 1994.
- 28 Flohé, L. em: *Glutathione: Chemical, Biochemical, Medical Aspects*. John Wiley & Sons, New York, 1989.

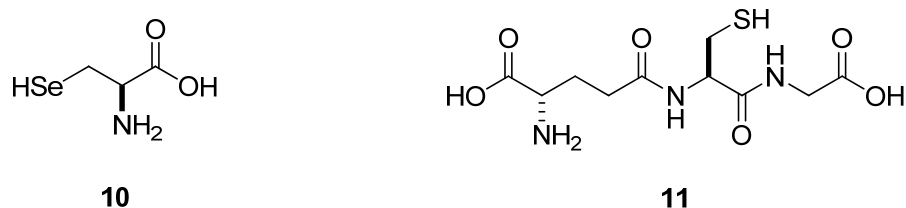


Figura 3. Estruturas da selenocisteína **10** e glutatona **11**.

Essas descobertas impulsionaram a busca por compostos organoselênio sintéticos com menor peso molecular e que pudessem mimetizar a atividade antioxidante da enzima glutatona peroxidase. O Ebselen **12** ($R = H$, $R_2 = Ph$), sintetizado em 1924 por Lesser e Weiss,²⁹ foi o primeiro composto organoselênio sintético relatado que apresentou tais características.³⁰

Desde então, a síntese e avaliação biológica de novos compostos contendo selênio como miméticos da GPx destaca-se como um importante segmento interdisciplinar, envolvendo áreas do conhecimento como a química orgânica, a biologia e a bioquímica.³¹ A Figura 4 mostra outros exemplos de substâncias orgânicas de selênio muito estudadas como compostos GPx *like*: os disselenetos **13** e os selenetos **14**.³²

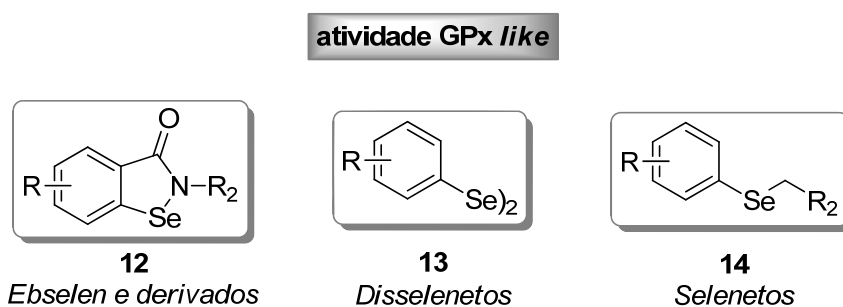


Figura 4. Compostos orgânicos de selênio com atividade GPx *like*.

29 Lesser, R.; Weiss, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, *57*, 1077.

30 (a) Müller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3235. (b) Wendel, A.; Fausel, M.; Safayhi, H.; Tiegs, G.; Otter, R. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3241. (c) Parnham, M. J.; Kindt, S. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3247.

31 (a) Mugesh, G.; Singh, H. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 347. (b) Mugesh, G.; -du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (d) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032. (e) Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1408.

32 (a) Composto **13**: Wilson, S. R.; Zucker, P. A.; Huang, R. -R. C.; Spector, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5936. (b) Composto **14**: Engman, L.; Andersson, C.; Morgenstern, R.; Cotgreave, I. A.; Andersson, C. -M.; Hallberg, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2929.

Entretanto, o papel bioquímico do selênio não é restrito à sua função como agente antioxidante, resultado da atividade da selenoenzima glutathiona peroxidase. Este elemento apresenta um amplo espectro de funções em um contexto biológico e, conseqüentemente, é considerado como um elemento essencial para a manutenção da vida.³³ O selênio possui papel fundamental como suplemento alimentar e ainda auxilia no combate ao envelhecimento precoce.³⁴ Além disso, diversos estudos recentes relatam que compostos orgânicos de selênio apresentam atividades terapêuticas promissoras, como por exemplo, agentes anticâncer e anti-HIV, entre outras.³⁵ Outro segmento de pesquisa, relativamente recente, indica que compostos orgânicos de selênio apresentam atividade antimicrobiana, com um grande espectro de atividade.³⁶

Em outra linha de ação, os líquidos iônicos (LIs) constituem uma ampla e diversificada classe de substâncias. Nos últimos anos, a utilização destes compostos no âmbito sintético despertou grande interesse da comunidade científica e está devidamente documentado.³⁷ Recentemente, pesquisas envolvendo LIs evoluíram

-
- 33 (a) Tapiero, H.; Townsend, D. M.; Tew, K. D. *Biomed. Pharma.* **2003**, *57*, 134. (b) Jacob, C.; Giles, G. I.; Giles, N. M.; Sies, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4742. (c) Letavayová, L.; Vlcková, V.; Brozmanová, J. *Toxicology* **2006**, *227*, 1.
- 34 (a) Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292. (b) Schrauzer, G. N.; White, D. A.; Schneider, C. J. *Bioinorg. Chem.* **1977**, *7*, 23. (c) Schrauzer, G. N.; White, D. A.; Schneider, C. J. *Bioinorg. Chem.* **1977**, *7*, 35.
- 35 Referências recentes: (a) Tang, B.; Xing, Y.; Li, P.; Zhang, N.; Yu, F.; Yang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11666. (b) Martínez-Ramos, F.; Salgado-Zamora, H.; Campos-Aldrete, M. E.; Melendez-Camargo, E.; Márquez-Flores, Y.; Soriano-García, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1432. (c) Zhan, P.; Liu, X.; Fang, Z.; Pannecoque, C.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6374. (d) Tang, B.; Yin, L.; Wang, X.; Chen, Z.; Tong, L.; Xu, K. *Chem. Commun.* **2009**, 5293. (e) Braga, H. C.; Stefani, H. A.; Paixão, M. W.; Santos, F. W.; Lüdtkke, D. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3441. (f) Chou, L. C.; Huang, L. J.; Hsu, M. H.; Fang, M. C.; Yang, J. S.; Zhuang, S. H.; Lin, H. Y.; Lee, H. Y.; Teng, C. M.; Kuo, S. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1395. (g) Jamier, V.; Ba, L. A.; Jacob, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10920. (h) Alexander, V.; Choi, W. J.; Chun, J.; Kim, H. O.; Jeon, J. H.; Tosh, D. K.; Lee, H. W.; Chandra, G.; Choi, J.; Jeong, L. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2242.
- 36 (a) Hwu, J. R.; Lai, L. L. Hakimelahi, G. H.; Davari, H. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1037. (b) Deiddau, D.; Lampis, G.; Maullu, C.; Pompei, R.; Isaia, F.; Lippolis, V.; Verani, G. *Pharm. Res.* **1997**, *36*, 193. (c) Abdel-Hafez, S. H. *Rus. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 396. (d) Foley, J. W.; Song, X.; Demidova, T. N.; Jilal, F.; Hamblin, M. R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5291. (e) Abdel-Hafez, S. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1971. (f) Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6761.
- 37 (a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071. (b) Dupont, J.; Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667. (c) Ranke, J.; Stolte, S.; Störmann, R.; Arning, J.; Jastorff, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2183. (d) Hapiot, P.; Lagrost, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2238. (e) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015. (f) Hubbard, C. D.; Illner, P.; van Eldik R. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 272.

da simples aplicação destas substâncias em um contexto sintético para a avaliação das mesmas em uma esfera toxicológica e biológica.³⁸ As avaliações das atividades antimicrobianas,³⁹ antitumorais,⁴⁰ anticancerígenas⁴¹ e em processos envolvendo clivagem de DNA⁴² são alguns dos segmentos explorados com êxito nesta emergente área de pesquisa envolvendo LIs.

Em concordância às afirmações supracitadas, percebeu-se a importância de explorar os possíveis benefícios originados da associação entre compostos orgânicos de selênio e líquidos iônicos. Seguindo esta lógica, concebeu-se duas gerações de líquidos iônicos derivados do imidazol funcionalizados com selênio. As estruturas destes compostos são apresentadas na Figura 5.

-
- 38 Referências selecionadas: (a) Stepnowski, P.; Skladanowski, A. C.; Ludwiczak, A.; Laczynska, E. *Hum. Exp. Toxicol.* **2004**, *23*, 513. (b) Bernot, R. J.; Brueseke, M. A.; Evans-White, M. A.; Lamberti, G. A. *Environ. Toxicol. Chem.* **2005**, *24*, 87. (c) Wells, A. S.; Coombe, V. T. *Org. Process. Res. Dev.* **2006**, *10*, 794. (d) Couling, D. J.; Bernot, R. J.; Docherty, K. M.; Dixon, J. K.; Maginn, E. J. *Green Chem.* **2006**, *8*, 82. (e) Matzke, M.; Stolte, S.; Thiele, K.; Juffernholz, T.; Arning, J.; Ranke, J.; Welz-Biermann, U.; Jastorff, B. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1198. (f) Hough, W. L.; Smiglak, M.; Rodríguez, H.; Swatloski, R. P.; Spear, S. K.; Daly, D. T.; Pernak, J.; Grisel, J. E.; Carliss, R. D.; Soutullo, M. D.; Davis Jr. J. W.; Rogers, R. D. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1429. (g) Latala, A.; Nedzi, M.; Stepnowski, P. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1371. (h) Latala, A.; Nedzi, M.; Stepnowski, P. *Green Chem.* **2009**, *11*, 580. (i) Ventura, S. P. M.; Gonçalves, A.; Gonçalves, F.; Coutinho, J. A. P. *Aqua. Toxicol.* **2010**, *96*, 290.
- 39 Estudos recentemente publicados: (a) Obando, D.; Pantarat, N.; Handke, R.; Koda, Y.; Widmer, F.; Djordjevic, J. T.; Ellis, D. H.; Sorrell, T. C.; Jolliffe, K. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6329. (b) Carson, L.; Chau, P. K. W.; Earle, M. J.; Gilea, M. A.; Gilmore, B. F.; Gorman, S. P.; McCann, M. T.; Seddon, K. R. *Green Chem.* **2009**, *11*, 492. (c) Buseti, A. Crawford, D. E.; Earle, M. J.; Gilea, M. A.; Gilmore, B. F.; Gorman, S. P.; Laverty, G.; Lowry, A. F.; McLaughlin, M.; Seddon, K. R. *Green Chem.* **2010**, *12*, 420. (d) Luczak, J.; Jungnickel, C.; Lacka, I.; Stolte, S.; Hupka, J. *Green Chem.* **2010**, *12*, 593.
- 40 (a) Malhotra, S. V.; Kumar, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 581. (b) Zeng, X.; Yang, X.; Zhang, Y.; Qing, C.; Zhang, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1844.
- 41 (a) Kumar, V.; Malhotra, S. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4643. (b) Frade, R. F. M.; Rosatella, A. A.; Marques, C. S.; Branco, L. C.; Kulkarni, P. S.; Mateus, N. M. M.; Afonso, C. A. M.; Duarte, C. M. M. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1660.
- 42 Li, Q. L.; Huang, J.; Wang, Q.; Jiang, N.; Xia, C. Q.; Lin, H. H.; Wua, J.; Yu, X. Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4151.

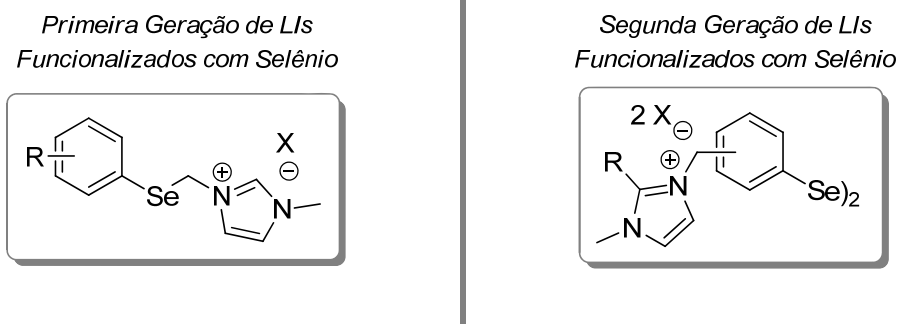


Figura 5. Estruturas da primeira e segunda gerações de líquidos iônicos funcionalizados com selênio.

Além da preparação desses novos compostos, outro objetivo deste estudo é o de realizar avaliações dos seus potenciais catalíticos em transformações sintéticas ou biológicas, agregando assim, valor científico à pesquisa. Será estudada a aplicação dos líquidos iônicos funcionalizados com selênio (LI-Se) como ativadores de peróxido de hidrogênio em reações de oxidação. Serão avaliadas as oxidações de sais de bromo e de tióis, mimetizando assim, respectivamente, as atividades das enzimas bromoperoxidase e glutatona peroxidase (Figura 6).

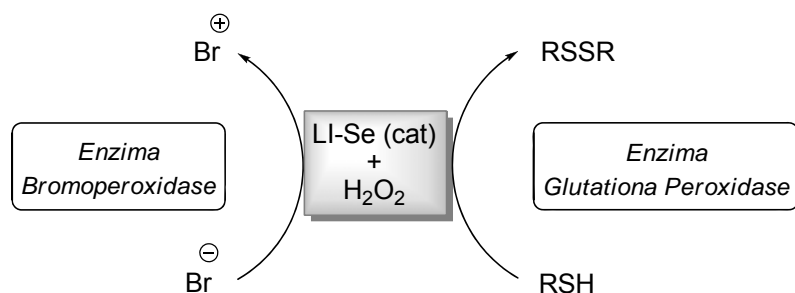


Figura 6. Proposta de aplicação dos LI-Se como miméticos de enzimas.

Também será estudado o perfil antimicrobiano dos LI-Se. Espera-se que a associação entre o selênio e a função líquido iônico possa apresentar um efeito sinérgico na atividade destas substâncias frente a diferentes microorganismos.

CAPÍTULO 1

Revisão da Literatura

REVISÃO DA LITERATURA

Nesta seção será apresentada uma revisão da literatura referente aos temas abordados no desenvolvimento deste trabalho. Será abordado o emprego de líquidos iônicos derivados do imidazol e de compostos orgânicos de selênio em ensaios antimicrobianos. Também será discutida a aplicação de compostos orgânicos de selênio como miméticos das enzimas bromoperoxidase e glutathione peroxidase.

1.1. LÍQUIDOS IÔNICOS

A exploração das propriedades químicas e físico-químicas de líquidos iônicos (LIs) é um importante segmento de pesquisa científica nos dias atuais. Devido ao grande sucesso da aplicação dessas substâncias nas mais diversas áreas do conhecimento, o número de publicações envolvendo esse tema cresceu exponencialmente nos últimos anos e uma revisão detalhada sobre a química de LIs está além dos objetivos deste tópico.^{37,43} Contudo, serão introduzidos de maneira superficial aspectos gerais como, por exemplo, suas estruturas básicas e a funcionalização de LIs para aplicações específicas. Em seguida será discutido em detalhes a aplicação destas substâncias em ensaios antimicrobianos.

Os líquidos iônicos, também conhecidos como sais fundidos, são na concepção da palavra, substâncias compostas por íons que são líquidos em temperaturas inferiores a 100 °C. Eles são formados a partir da associação entre cátions orgânicos e ânions orgânicos ou inorgânicos.⁴⁴ Diversos tipos de compostos podem ser empregados para a produção dessas substâncias, os cátions mais comuns são aqueles representados na Figura 7. Destacam-se os LIs derivados do imidazol **15**, da piridina **16** e também de aminas terciárias **17**. Os líquidos iônicos derivados de tiazolidinas **18** e de fosfinas **19** também são comuns, no entanto, até o

43 Uma pesquisa realizada no site ISI Web of Knowledge (www.isiknowledge.com) no dia 20 de janeiro de 2011 com a expressão "ionic liquids" gerou 14.152 resultados referentes a artigos publicados sobre este tema.

44 Gordon, C. M.; Muldoon, M. J.; Wagner, M.; Hilgers, C.; Davis, J. H.; Wasserscheid, P. em: *Ionic Liquids in Synthesis*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2008.

momento eles são menos estudados do que os demais. O ânion dos LIs, geralmente é uma espécie inorgânica (por exemplo haletos, BF_4 , PF_6 , etc), mas também pode ser constituído de espécies orgânicas como aminoácidos ou ácidos orgânicos.

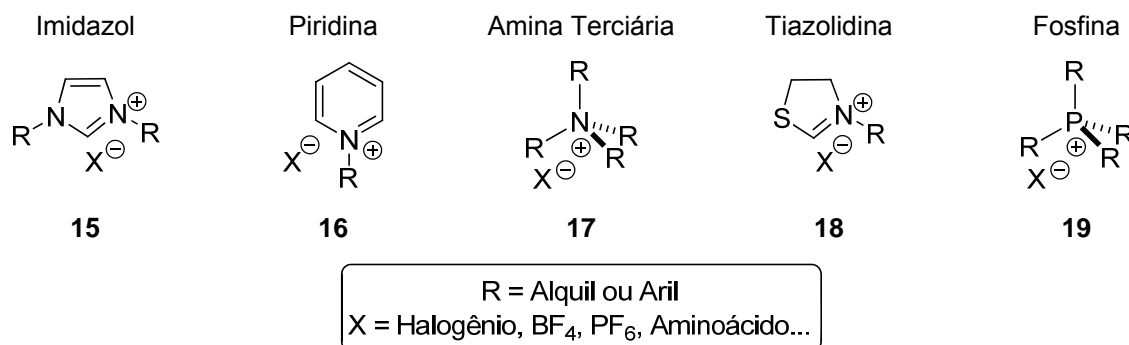


Figura 7. Estruturas gerais dos principais tipos de Líquidos iônicos.

Os líquidos iônicos constituem uma importante classe de substâncias, pois de uma maneira geral, apresentam grande estabilidade química e térmica, associadas a uma baixa pressão de vapor. Estas características tornam os LIs substâncias atraentes para aplicação como solventes em reações orgânicas. Outro fator relevante é a fácil manipulação das suas propriedades físico-químicas. Dependendo da natureza do cátion e do ânion, é possível preparar LIs com diferentes viscosidades, hidrossolubilidades e temperaturas de ebulição, entre outras. Essa flexibilidade favorece a aplicação de LIs em uma grande extensão de processos industriais como, por exemplo, de purificação e de extração.

Nos últimos anos, as pesquisas envolvendo LIs evoluíram da simples aplicação destes compostos como o meio reacional de um determinado processo para a funcionalização dessas substâncias e aplicação em uma função específica. Essas novas substâncias constituem a segunda geração de líquidos iônicos, e alguns destes compostos, bem como as respectivas funções desempenhadas por eles estão ilustrados na Figura 8.

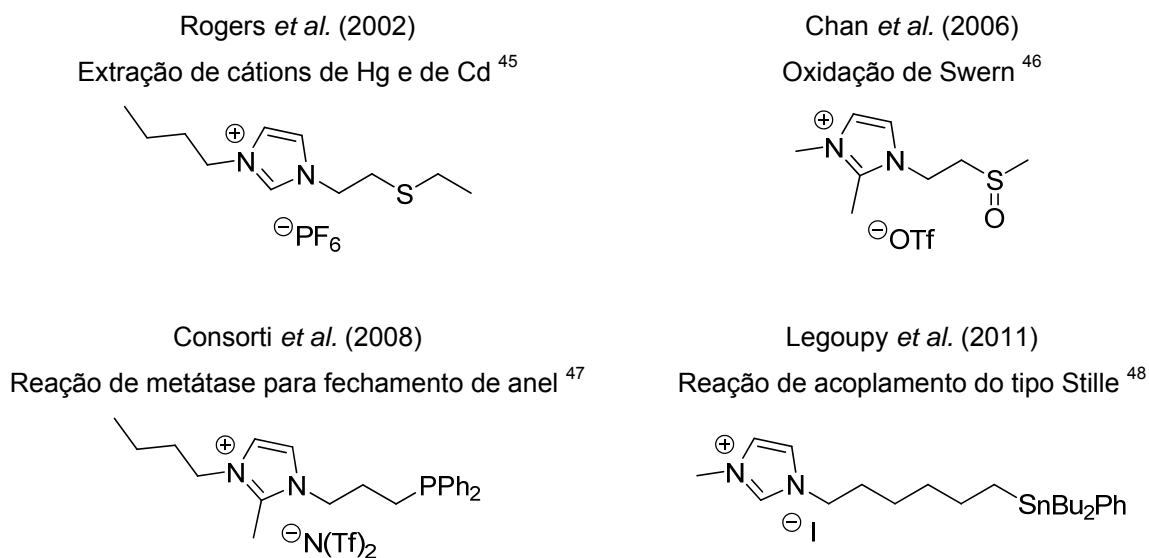


Figura 8. Exemplos selecionados de LIs com função específica.

1.1.1. Atividade antimicrobiana de líquidos iônicos derivados do imidazol

A aplicação de substâncias com características de líquidos iônicos como agentes antisépticos é conhecida desde o início do século XX.⁴⁹ Entre as espécies mais empregadas para esse fim, destacam-se os sais quaternários de amônio. Exemplos como o cloreto de octildimetilbenzilamônio **20**,⁵⁰ o cloreto de 1-hexadecilpiridínio **21**⁵¹ e o cloreto de didecildietilamônio **22**⁵² são mostrados na Figura 9.

45 Visser, A. E.; Swatloski R. P.; Reichert, W. M.; Mayton, R.; Sheff, S.; Wierzbicki A.; Davis Jr, J. H.; Rogers, R. D. *Environ. Sci. Technol.* **2002**, 36, 2523.

46 He, X.; Chan, T. H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3389.

47 Consorti, C. S.; Aydos, G. L. P.; Ebeling, G.; Dupont, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 237.

48 Louaisil, N.; Pham, P. D.; Boeda, F.; Faye, D.; Castanet, A. S.; Legoupy, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 143.

49 a) Merianos, J. J. em: *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1991. b) Block, S. S. em: *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.

50 Reuda, J.; Lázaro, J. A.; Ducha, J. *Rev. Sci. Tech.* **2003**, 22, 1097.

51 Addy, M.; Moran J. *J. Clin. Period.* **1989**, 16, 87.

52 Ioannou, C. J.; Hanlon, G. W.; Denyer, S. P. *Antimicrob. Ag Chemother.* **2007**, 296.

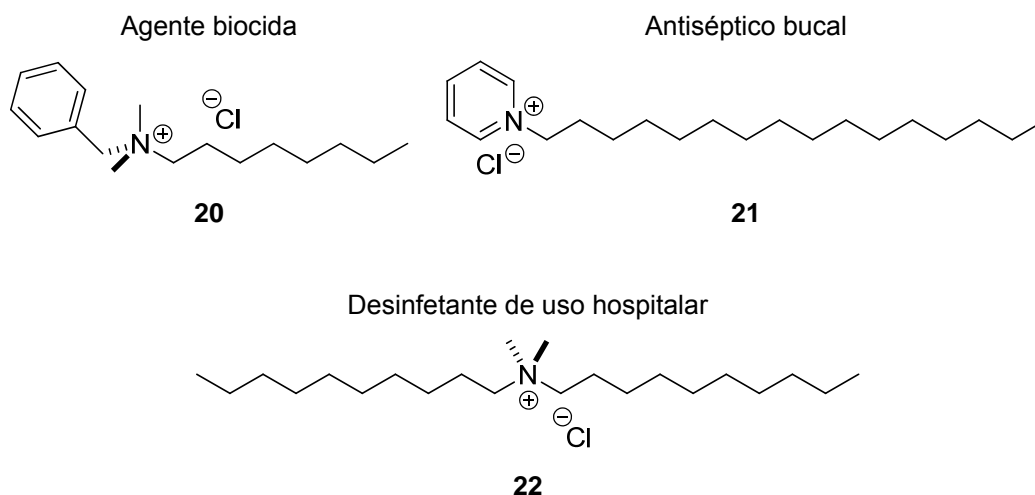


Figura 9. Exemplos de sais quaternários de amônio com atividade antimicrobiana.

Os primeiros relatos na literatura sobre a aplicação de líquidos iônicos derivados do imidazol como substâncias com atividade antimicrobiana ocorreram na década de 90. Os LIs **23** contendo cloreto como contração, cadeia lateral com um átomo de enxofre e número variável de átomos de carbono foram os primeiros compostos descritos, Figura 10.⁵³ Após este estudo pioneiro, foi descrita a aplicação de compostos com estrutura geral **24**, com um grupamento éter na cadeia lateral. Foi avaliada a influência do tamanho da cadeia alquílica e de diferentes contrações na atividade desses LIs. Os resultados obtidos revelaram que a atividade antimicrobiana desses compostos está intimamente associada ao tamanho da cadeia lateral. Quanto maior o número de carbonos, menor é a concentração inibitória mínima (CIM) contra fungos e bactérias. LIs com cadeias laterais curtas, entre um e seis átomos de carbono, foram praticamente inócuos. Esse estudo revelou também que a parte catiônica dos LIs é a responsável pela a atividade dos mesmos. O mecanismo de ação envolveria a ruptura da parede celular dos microorganismos. Por outro lado, a natureza do contração apresentou pouca influência na atividade frente aos microorganismos testados.⁵⁴

53 a) Pernak, J.; Skrzypczak, A.; Bogaski, M. B. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 2019. b) Pernak, J.; Skrzypczak, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 901.

54 Pernak, J.; Sobaszekiewicz, K.; Mirska, I. *Green Chem.* **2003**, *5*, 52.

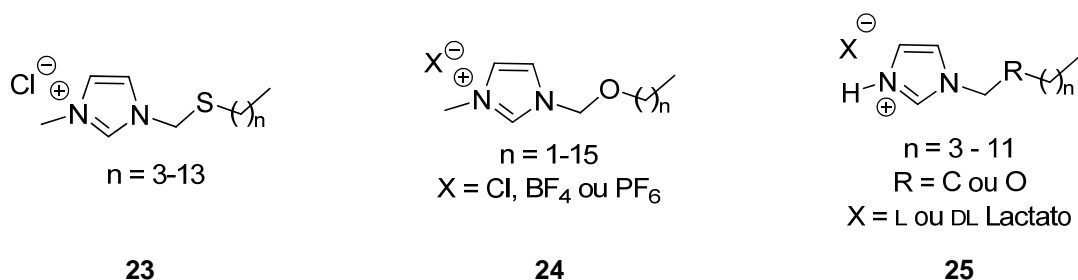


Figura 10. Líquidos iônicos **23** - **25** derivados do imidazol com atividade antimicrobiana.

A atividade dos LIs práticos **25**, com cadeia lateral constituída apenas de átomos de carbono ou de um éter e com L-lactato ou a mistura de DL-lactato como contraíon também foi estudada. Foi observado que não é possível aferir com precisão uma relação de estrutura / atividade em relação a diferentes microorganismos. Essa observação pode ser constatada através dos diferentes resultados em ensaios com bactérias com o formato de cocus ou bacilos. A CIM dos LIs **25** para cocus é muito menor para os LIs contendo o L-lactato como contraíon. Além disso, não existe distinção de atividade para os compostos com cadeia lateral alquílica ou aqueles contendo a função éter. Por outro lado, para bactérias com a forma de bacilos, os LIs com DL-lactato como contraíon apresentaram os menores valores de CIM. No entanto, para todos os microorganismos testados, foi novamente observado que o aumento da cadeia lateral reflete-se em um aumento considerável da atividade antimicrobiana.⁵⁵

As atividades dos LIs derivados do imidazol **26** e **27** foram comparadas entre si e também em relação àquela apresentada pelo LI **28** (Figura 11). Todos os compostos testados apresentaram bom desempenho antimicrobiano frente a uma ampla série de microorganismos. Mais uma vez, foi constatado que o tamanho da cadeia lateral é fundamental para a atividade dessas substâncias. Comparando as atividades dos três diferentes LIs, os derivados do imidazol **26** e **27** apresentaram melhores resultados, com valores de CIM inferiores àqueles apresentados por **28**. Por outro lado, o grupamento ligado à posição dois do anel imidazólico não

55 Pernak, J.; Goc, I.; Mirska, I. *Green Chem.* **2004**, 6, 323.

representou importância significativa para a atividade dos LIs **26** e **27**, pois ambos apresentaram valores de CIM semelhantes.⁵⁶

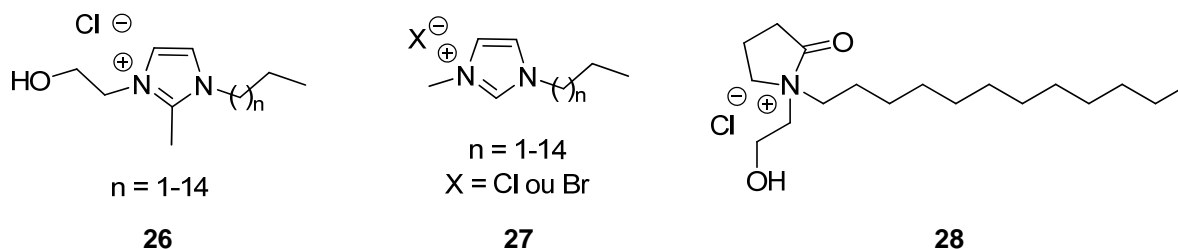


Figura 11. Estruturas dos LIs **26** - **28** testados em ensaios microbiológicos.

Recentemente foi constatado que as atividades dos LIs derivados do imidazol aumentam gradualmente até atingirem o seu ápice quando o tamanho da cadeia lateral atinge dezoito átomos de carbono. Após este ponto, a atividade não responde mais ao aumento da cadeia lateral. Este resultado foi encontrado para LIs contendo cloreto como contraíon. Adicionalmente, foram confrontadas as atividades de vários LIs com as suas concentrações miscelares críticas, e constatado que existe uma relação da atividade dos LIs com a tensão superficial gerada por estes compostos em soluções aquosas. Além disso, foi revelado que a natureza do contraíon apresenta influência, ainda que sutil, na atividade dos LIs. Isto em decorrência das alterações das propriedades físico-químicas dos LIs provocadas por diferentes ânions.⁵⁷

Outros trabalhos referentes ao uso de LIs derivados do imidazol com atividade antimicrobiana foram publicados nos últimos anos, sem contudo, apresentarem inovações relevantes no que concerne a modificações na estrutura básica dos LIs.⁵⁸ Assim, e considerando-se o grande potencial de LIs derivados do imidazol de serem empregados como agentes antimicrobianos, até o momento pouco progresso foi alcançado nesta área de pesquisa. A possibilidade de utilização

56 Demberelnyamba, D.; Kim, K. S.; Choi, S.; Park, S. Y.; Lee, H.; Kim, C. J.; Yoo, I. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 853.

57 Luczak, J.; Jungnickel, C.; Iacka, I.; Stoltec, S.; Hupka, J. *Green Chem.* **2010**, *12*, 593.

58 a) Matsumoto, M.; Mochiduki, K.; Kondo, A. K. *J Biosci Bioeng* **2004**, *98*, 344. b) Garcia, M. T.; Gathergood, N.; Scammells, P. J. *Green. Chem.* **2005**, *7*, 9. c) Docherty, K. M.; Kulpa Jr., C. F. *Green Chem.* **2005**, *7*, 185. d) Carson, L.; Chau, P. K. W.; Earle, M. J.; Gilea, M. A.; Gilmore, B. F.; Gorman, S. P.; McCanna, M. T.; Seddon, K. R. *Green Chem.* **2009**, *11*, 492.

de novos compostos com estruturas mais elaboradas e refinadas oferece uma perspectiva promissora na busca de substâncias com atividades mais pronunciadas e com ação específica sobre determinados microorganismos.

1.2. COMPOSTOS ORGÂNICOS DE SELÊNIO

1.2.1. Atividade antimicrobiana de compostos orgânicos de selênio

Existem poucos relatos na literatura a respeito do emprego de compostos orgânicos de selênio como agentes antimicrobianos. Em um deles, os compostos **29**, **30a** e **30c** foram preparados a partir de β -lactamas, Figura 12, e a atividade destas substâncias avaliada frente a diversas bactérias.⁵⁹ Os resultados antimicrobianos indicaram que os compostos **29** e **30a** possuem baixa atividade contra bactérias. Por outro lado, **30c** foi muito mais ativo e na maioria dos ensaios realizados a CIM deste seleneto foi significativamente inferior àquela apresentada pelo análogo de enxofre **30b**.

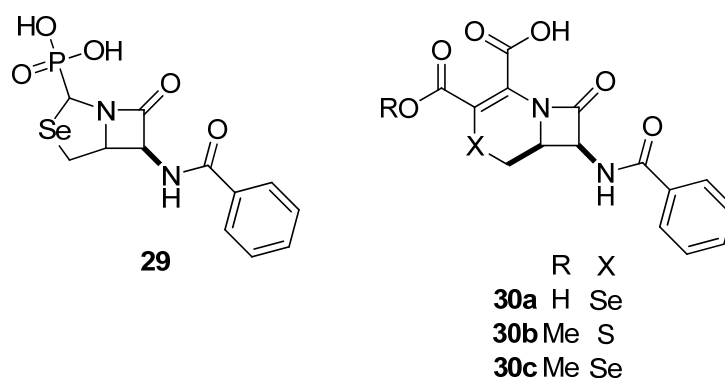


Figura 12. Compostos organoselênio testados como agentes antimicrobianos.

Em outro trabalho, uma comparação direta entre a atividade antimicrobiana de compostos de enxofre e selênio foi estudada. Foram utilizados heterociclos de nitrogênio como por exemplo: as imidazolidinas **31a-b**, imidazolininas **32a-b** e tiazolidinas **33a-b**, Figura 13. Entre estes compostos, destacaram-se as atividades

⁵⁹ Hwu, J. R.; Lai, L. L.; Hakimelahi, G. H.; Davari, H. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1037.

das imidazolidinas e tiazolidinas em ensaios com bactérias e fungos. Foi observado que os compostos contendo selênio na estrutura eram muito mais ativos do que aqueles contendo enxofre. No entanto, foi constatado que a citotoxicidade destas substâncias também era muito elevada, cerca de trinta vezes maior para os selenetos do que para os sulfetos.⁶⁰

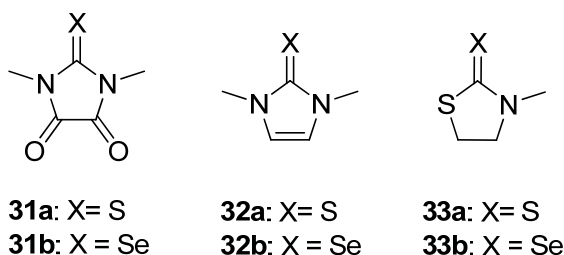


Figura 13. Compostos heterocíclicos de nitrogênio contendo selênio com atividade antimicrobial.

Na Figura 14 são apresentadas as estruturas de outros compostos orgânicos de selênio que apresentam atividade antimicrobiana. O derivado de selenofeno **34** apresentou bom desempenho contra bactérias Gram positivas e fungos.⁶¹ Já o composto **35** foi empregado em terapia fotodinâmica, e os resultados obtidos com este composto foram muito superiores para uma ampla série de microorganismos do que com os análogos de enxofre ou oxigênio.⁶² Recentemente, as propriedades antimicrobianas dos compostos **36**⁶³ e o derivado do citronelal funcionalizado com selênio **37**⁶⁴ também foram descritas.

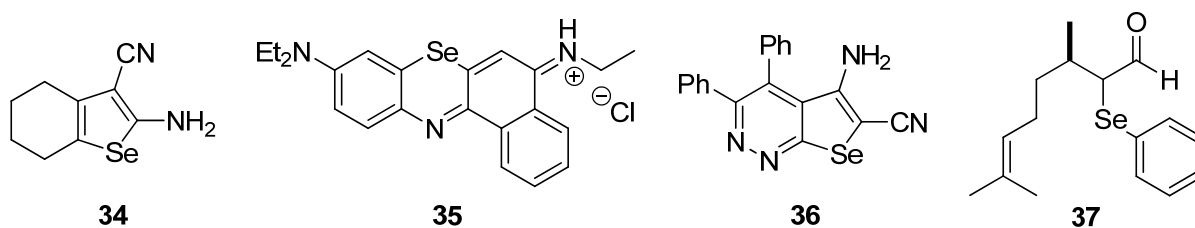


Figura 14. Exemplos de compostos organoselênio com atividade antimicrobiana.

60 Deiddau, D.; Lampis, G.; Maullu, C.; Pompei, R.; Isaia, F.; Lippolis, V.; Verani, G. *Pharm. Res.* **1997**, *36*, 193.

61 Hafez, S. H. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 396.

62 Foley, J. W.; Song, X.; Demidova, T. N.; Jilal, F.; Hamblin, M. R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5291.

63 Hafez, S. H. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1971.

64 Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6761.

1.2.2. Atividade bromoperoxidase *like* de compostos orgânicos de selênio

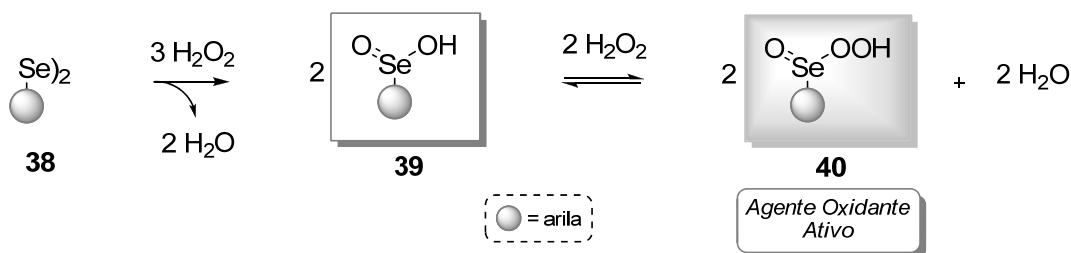
Na natureza, sais de haleto são oxidados por peróxido de hidrogênio a espécies positivas de haleto devido à atividade de enzimas conhecidas como haloperoxidases.¹⁰ Essas espécies positivas de haleto geradas *in situ* são capazes de reagir com um substrato apropriado e formar compostos halogenados. Especificamente no caso de sais de bromo, embora a oxidação destas espécies com H₂O₂ seja termodinamicamente favorável, essa oxidação praticamente não ocorre em reações não catalisadas devido ao perfil cinético da reação. Diversos organismos vivos, principalmente os marinhos, superaram essa limitação a partir da utilização da enzima bromoperoxidase, que ativa o H₂O₂ utilizando vanádio como cofator.¹⁰

A grande aplicabilidade de compostos bromados na química sintética moderna tem impulsionado o desenvolvimento de novas metodologias para a preparação dessas valiosas substâncias, não apenas em procedimentos eficientes, mas, principalmente, em processos ambientalmente sustentáveis. Considerando-se esses aspectos e o fato de que compostos orgânicos de selênio são excelentes ativadores de H₂O₂ em uma série de oxidações,¹⁵ o emprego dessas espécies como compostos com atividade bromoperoxidase *like* vem, recentemente, sendo explorado como uma elegante alternativa ao uso de metais na ativação do H₂O₂.

Duas classes distintas de compostos orgânicos de selênio exibem atividade catalítica em reações de oxidação de sais de bromo com H₂O₂: os ácidos selenínicos e os selenóxidos. Na presença de excesso de H₂O₂, um disseleneto **38** é convertido em ácido selenínico **39** (Esquema 3).⁶⁵ A oxidação de **39** com H₂O₂ leva à formação do ácido perselenínico **40** correspondente, que é a espécie oxidante ativa.⁶⁶ Embora o ácido perselenínico **40** possa ser isolado e caracterizado, ele gradualmente decompõe-se em ácido selenínico **39** e água. Desta forma, por conveniência, o ácido **40** geralmente é preparado *in situ* através da reação do disseleneto **38** com excesso de H₂O₂.

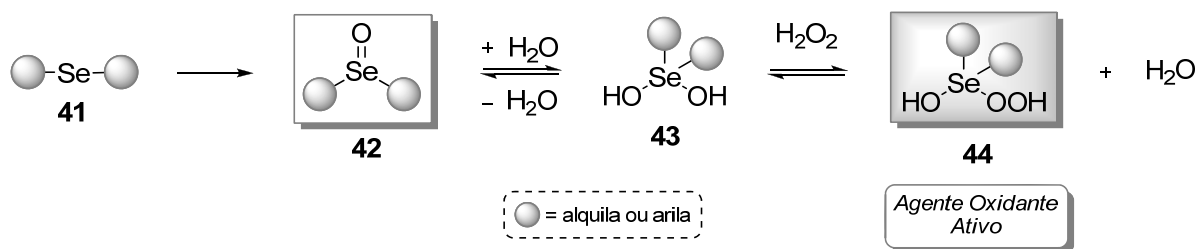
65 a) McCullough, J. D.; Gould, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 674. b) Sobkowiak, A.; Sawyer, D. T. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 1248.

66 Syper, L.; Mlochowski, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 207.



Esquema 3. Formação do ácido perselenínico **40** a partir do disseleneto **38** e H_2O_2 .

Por outro lado, selenóxidos **42** são preparados a partir do seleneto **41** correspondente através de diversos métodos (Esquema 4).⁶⁷ Esses compostos são estáveis quando não apresentam átomos de hidrogênio na posição β em relação ao selênio, o que evita a eliminação *syn* do selenóxido.⁶⁸ Em soluções aquosas, o selenóxido **42** encontra-se em equilíbrio com a dihidróxi selenana **43**.⁶⁹ A reação de **43** com H_2O_2 gera a hidróxi perhidroxiselenana **44**, que é um agente oxidante mais potente do que o selenóxido **42**.



Esquema 4. Formação da hidróxi perhidroxiselenana **44** a partir do selenóxido **42** e H_2O_2 .

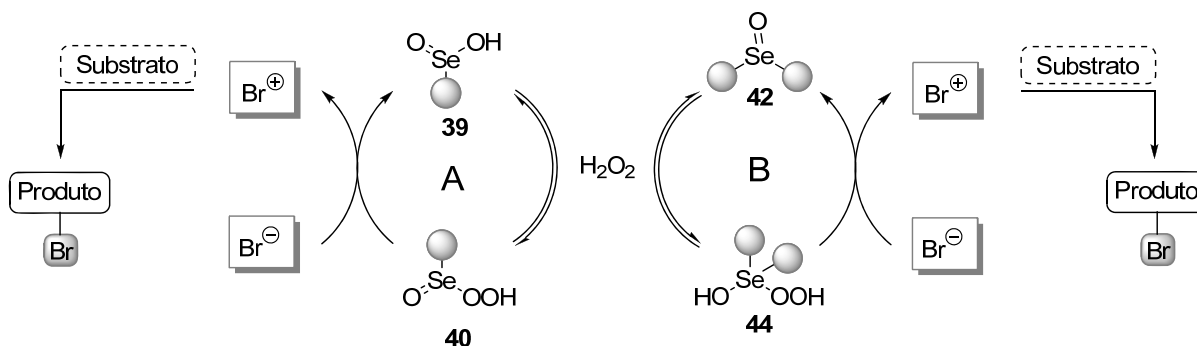
A sequência reacional para a oxidação de sais de bromo promovida por H_2O_2 ativado por compostos organoselênio é apresentada no Esquema 5. O ácido selenínico **39**, ciclo "A" ou o selenóxido **42**, ciclo "B", usados em quantidades catalíticas em relação ao H_2O_2 , estão em equilíbrio, respectivamente, com o ácido perselenínico **40** e a hidróxi perhidroxiselenana **44**. Estas espécies são os verdadeiros agentes oxidantes, e reagem com o brometo (Br^-) para gerar a espécie positiva de bromo (Br^+) e regenerar **39** ou **42** para reiniciar o ciclo catalítico. A

67 a) Shimizu, T.; Enomoto, M.; Taka, H.; Kamigata, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8242. b) Khurana, J. M.; Kandpal, B. M.; Chauhan, Y. K. *Phos. Sul. Sil. Rel. Elem.* **2003**, *178*, 1369. c) Detty, M. R.; Logan, M. E. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2004**, *39*, 79.

68 a) Reich, H. J.; Reich, I. L.; Renga, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5813. b) Sharpless, K. B.; Law, R. F.; Teranishi, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137.

69 Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 274.

espécie positiva de bromo, por sua vez, reage com um substrato apropriado e produz o produto halogenado.



Esquema 5. Ciclo catalítico de ácidos selenínicos **39** e selenóxidos **42** como miméticos da enzima bromoperoxidase.

A velocidade da oxidação do sal de bromo a uma espécie positiva de bromo está relacionada com a natureza eletrônica dos substituintes ligados ao catalisador de selênio. No caso dos ácidos selenínicos **39**, essa oxidação é mais lenta quando grupamentos retiradores de elétrons estão ligados à estrutura do catalisador.⁷⁰ Embora todos os ácidos selenínicos mostrados na Figura 15 sejam capazes de promover a reação, existem grandes diferenças em suas atividades. Por exemplo: os ácidos benzeno selenínico **45** e 4-metoxifenil selenínico **46** apresentam atividades similares e são aproximadamente seis vezes mais eficientes do que o ácido 3,5-bis(trifluormetil)fenil selenínico **47**. O ácido 4-nitrofenil selenínico **48**, contendo um grupamento com capacidade moderada de retirar elétrons, apresentou desempenho melhor do que o **47**, não obstante, sua atividade foi inferior quando comparada aos ácidos **45** e **46**. Por outro lado, o ácido 2,4,6-trimetilfenil selenínico **49** é um catalisador eficiente, o que sugere que efeito estérico apresenta pouca influência na reação.⁷¹

70 Em outros tipos de reações de oxidação com H₂O₂ catalisadas por disselenetos os catalisadores com grupamentos retiradores de elétrons são, na maioria das vezes, muito mais eficientes. Ver referência 15.

71 Drake, M. D.; Bateman, M. A.; Detty, M. R. *Organometallics* **2003**, *22*, 4158.

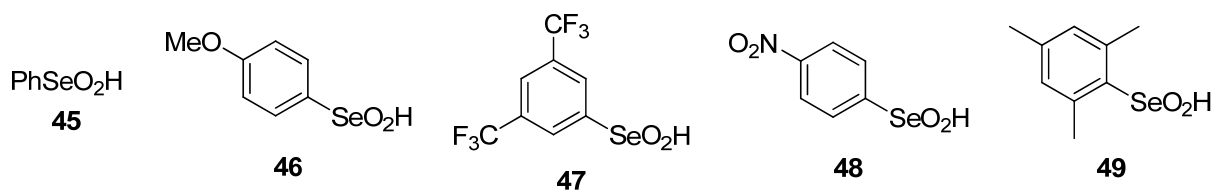
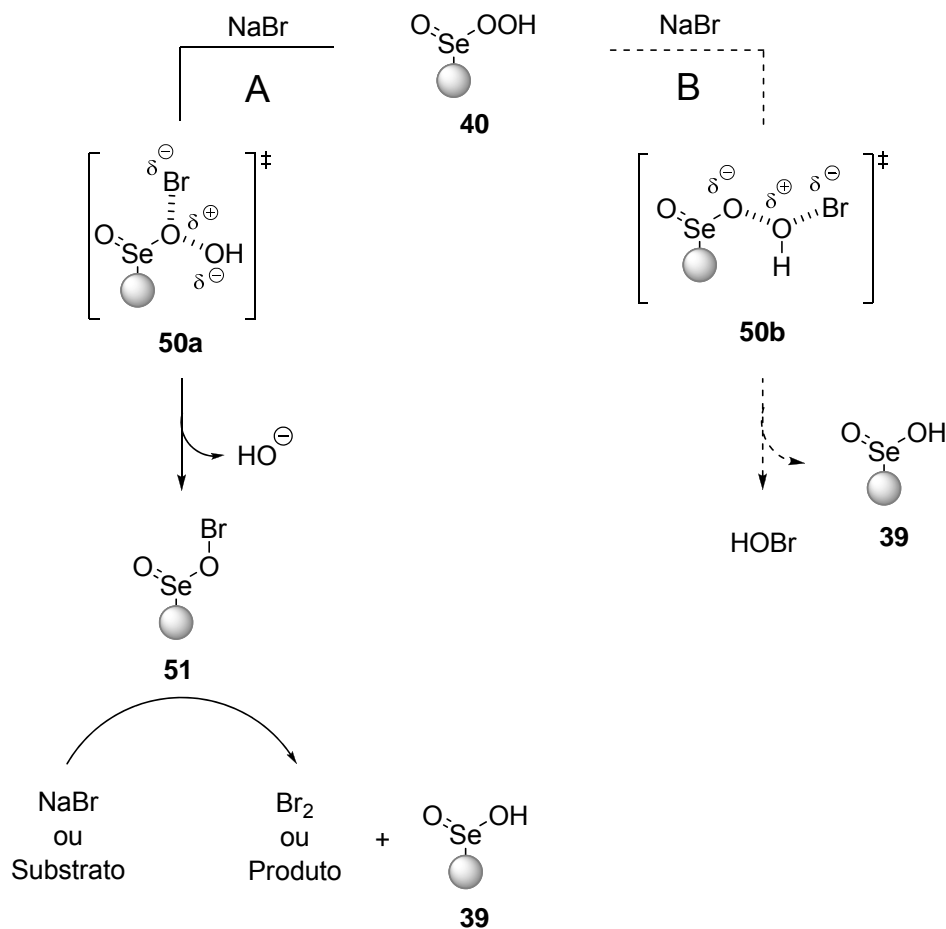


Figura 15. Estruturas de ácidos selenínicos com atividade bromoperoxidase *like*.

No entanto, o mecanismo exato da oxidação de sais de bromo promovida por H_2O_2 utilizando ácidos selenínicos como catalisadores ainda não foi totalmente elucidado até o momento. Além disso, a natureza da espécie positiva de bromo “ Br^+ ” gerada no ciclo catalítico ainda é desconhecida, podendo ser Br_2 , Br_3^- ou ainda ácido hipobromoso (HOBr). Apesar disso, o desempenho catalítico dos ácidos selenínicos apresentados na Figura 15 sugere que na etapa determinante da velocidade da reação ocorra o desenvolvimento de cargas positivas próximo ao átomo de selênio. Este fato está em concordância com os dados experimentais, onde catalisadores contendo grupamentos doadores de elétrons apresentam velocidade de reação mais elevadas do que os catalisadores com grupamentos retiradores de elétrons.

Assim, o caminho reacional “A” apresentado no Esquema 6 parece ser mais plausível do que o caminho “B” na reação entre o ácido perselenínico **40** e o sal de bromo. Segundo o passo “A” o brometo atacaria o oxigênio interno de **40** produzindo a espécie **51**, a qual poderia atuar como agente brominante ou reagir com outro equivalente de brometo para formar Br_2 no meio reacional. Em ambos os cenários o ácido selenínico **39** seria regenerado no ciclo catalítico. A formação da espécie **51** ocorreria via estado de transição **50a**, no qual a carga positiva se concentra próximo ao átomo de selênio e conseqüentemente, seria estabilizada por grupamentos doadores de elétrons. Por outro lado, o ataque do brometo no oxigênio terminal da espécie **40**, caminho “B”, via estado de transição **50b**, seria favorecido por grupamentos retiradores de elétrons. Neste caso, seriam formados os ácidos hipobromoso e selenínico **39**. No entanto, a baixa performance de catalisadores com grupamentos retiradores de elétrons indica que o caminho “B” não é o preferencial neste sistema reacional.⁷¹



Esquema 6. Mecanismo proposto para a oxidação de NaBr com ácido perselenínico.

Os selenóxidos, como por exemplo, os apresentados na Figura 16, também são excelentes ativadores de H₂O₂ para oxidar sais de bromo. Os dendrímeros **52**, com ramificações terminadas em -O(CH₂)₃SePh, os quais são convertidos *in situ* aos respectivos selenóxidos, exibem uma pronunciada atividade catalítica. O desempenho destes catalisadores está diretamente relacionado ao número de grupamentos contendo selênio (esse número varia de 1 até 12 dependendo de *n*). Quanto maior o número de selênios na molécula, maior é a atividade.⁷² Já o selenóxido **53** apresenta uma eficiência catalítica muito maior quando ligado covalentemente a um xerogel de sílica permeável a haletos **54** do que quando usado puro em reações catalíticas.⁷³ Essa diferença de atividade (a reação é cerca de 23 vezes mais rápida com o selenóxido **54** do que com o **53**) foi atribuída às interações

72 a) Francavilla, D.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1043. b) Francavilla, D.; Drake, M. D.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 57. c) Drake, M. D.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12558.

73 Bennett, S. M.; Tang, Y.; McMaster, D.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6849.

do tipo pontes de hidrogênio entre os grupamentos presentes no xerogel e o selenóxido ligado a esta estrutura. Além disso, uma vez que o catalisador **54** é sólido, após o término da reação ele pode ser facilmente recuperado, através de filtração, e reutilizado. No entanto, embora esse catalisador não seja eliminado da estrutura do xerogel, ele possui uma vida útil limitada. Um decréscimo em sua atividade catalítica pode ser detectado após a produção de aproximadamente 80 mmol de produto bromado para cada mmol de **54**.

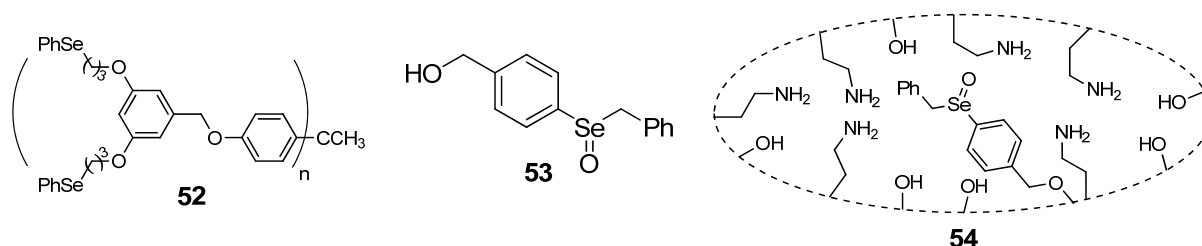


Figura 16. Selenóxidos **52-54** com atividade bromoperoxidase *like*.

A atividade catalítica dos selenóxidos também é modulada pelos substituintes ligados à estrutura do catalisador. Os selenóxidos mostrados na Figura 17 seguem a mesma tendência observada com os ácidos selenínicos: a velocidade da reação de oxidação do sal de bromo aumenta quando são empregados catalisadores contendo grupamentos doadores de elétrons. Foi observado que a velocidade da reação usando o difenilselenóxido **55** é, aproximadamente, sete vezes menor do que a do dibenzilselenóxido **56** e quatro vezes menor do que a do benzilfenilselenóxido **57a**. No caso dos selenóxidos **57b** e **57c** a taxa de formação dos produtos aumentou, respectivamente, seis e dezoito vezes. Nesse conjunto de catalisadores, o que apresentou melhor desempenho foi o selenóxido **58**, contendo um grupamento amina que pode quelar com o selênio. A reação com este composto foi vinte e oito vezes mais veloz do que com **55**. Já o selenóxido **57d** com dois grupos CF₃, fortemente retiradores de elétrons, foi o pior catalisador nessa série.⁷⁴

74 Goodman, M. A.; Detty, M. R. *Organometallics* 2004, 23, 3016.

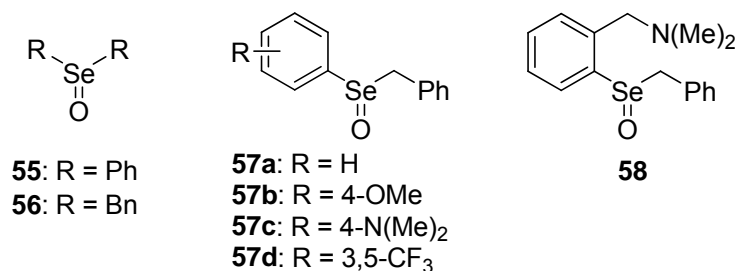
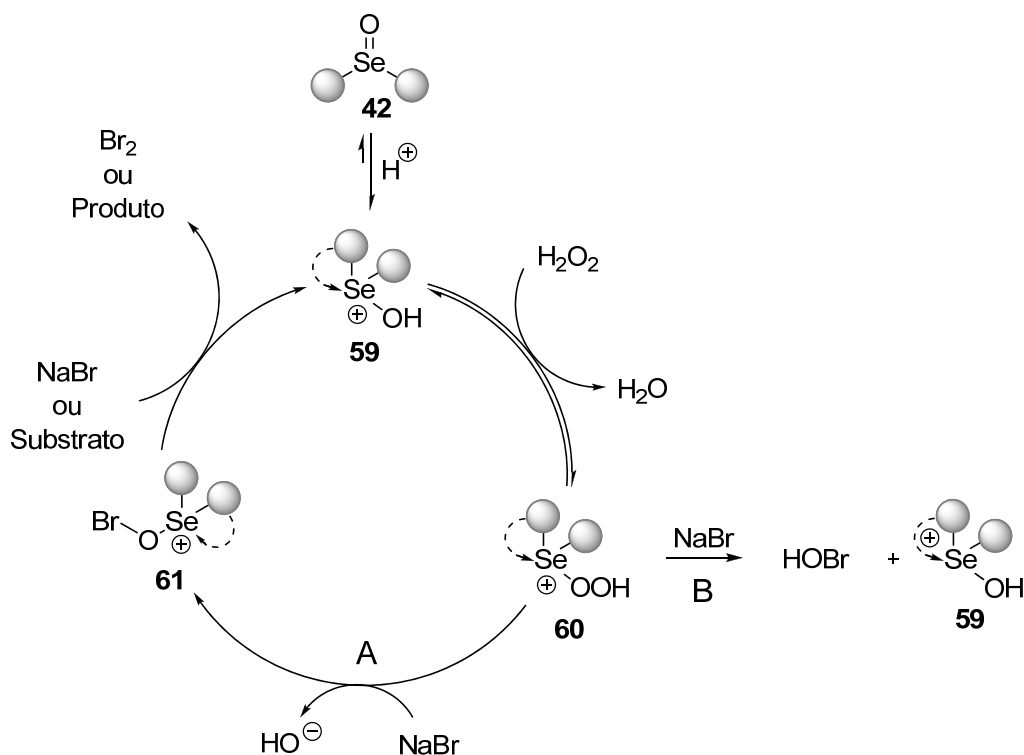


Figura 17. Selenóxidos empregados na oxidação de NaBr.

Embora em muitos aspectos o mecanismo de oxidação do NaBr por H₂O₂ ativado por selenóxidos seja parecido com aquele usando ácidos selenínicos, existem algumas diferenças entre ambos. Diferentemente das reações com ácidos selenínicos, onde o ataque do brometo ao ácido perselenínico é a etapa determinante da velocidade, na reação com selenóxidos a etapa lenta é a formação da espécie ativa, ou seja, a hidroxiperhidroxiselenana **44**. Os resultados obtidos nos estudos descritos acima levaram à formulação do mecanismo proposto no Esquema 7 para explicar a atividade dos selenóxidos.

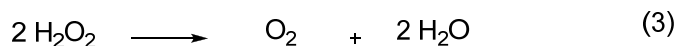
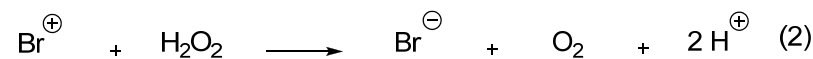
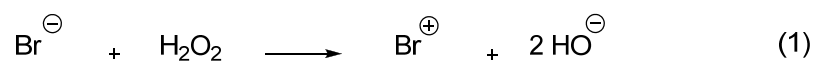
Os resultados experimentais sugerem que nas condições reacionais de oxidação de NaBr por H₂O₂ (solução tampão de fosfato pH 6) o selenóxido **42** deve encontrar-se predominantemente protonado, formando assim, o hidroxiselenônio **59**. O átomo de selênio da espécie **59** é positivamente carregado e conseqüentemente estabilizado por grupamentos doadores de elétrons ou quelantes. Esta estabilização refletiria-se na maior velocidade de formação do perhidroxiselenônio **60**, o agente oxidante. Até o momento, não foi elucidado como a espécie **60** oxida o sal de bromo. Uma possibilidade seria a reação do brometo com **60** para formar o ácido hipobromoso e regenerar o hidroxiselenônio **59**, caminho “B”. Por outro lado, segundo o caminho “A”, o brometo poderia atacar o oxigênio interno de **60** e gerar o intermediário **61**. Este poderia reagir com um segundo equivalente de brometo para formar Br₂ ou com o substrato para formar o produto e regenerar **59** para o ciclo catalítico.⁷⁴



Esquema 7. Mecanismo proposto para a oxidação de NaBr com selenóxido.

Em uma perspectiva sintética, as reações de oxidação de sais de bromo promovidas por H_2O_2 permitem a obtenção de uma série de compostos bromados. Os substratos mais apropriados para esta transformação são os alquenos, funcionalizados ou não, alquinos e os compostos aromáticos ativados. Entretanto, uma limitação desse procedimento é o fato de que um grande excesso de peróxido deve ser utilizado para a obtenção dos produtos em rendimentos satisfatórios. Conforme mostrado no Esquema 8, isto ocorre porque o peróxido de hidrogênio oxida um sal de bromo à respectiva espécie positiva de bromo e forma dois equivalentes de hidróxido, reação (1). No entanto, parte da espécie positiva de bromo formada pode reagir com o H_2O_2 e regenerar o sal de bromo, oxigênio e dois equivalentes de prótons, reação (2). A soma das reações (1) e (2) consiste na desproporção do H_2O_2 em oxigênio e água, reação (3).⁷⁵ Em outras palavras, a adição de uma espécie positiva de bromo a um substrato e a reação de desproporção do H_2O_2 são reações competitivas.

75 a) Bray, W. C.; Livingston, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 251. b) Mohammad, A.; Liebhafsky, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 680.



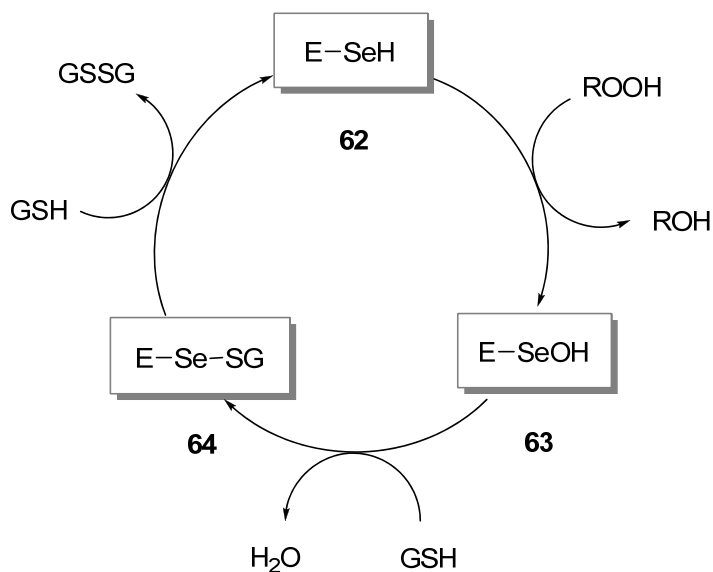
Esquema 8. Reação de desproporção do H_2O_2 promovida por “ Br^{\oplus} ”.

1.2.3. Atividade glutathiona peroxidase *like* de compostos orgânicos de selênio

No âmbito sintético, o uso de peróxidos como agentes oxidantes é altamente desejável devido às vantagens que eles apresentam em relação a outros reagentes. No entanto, para organismos aeróbicos os peróxidos e derivados são substâncias tóxicas, que podem ocasionar a destruição de componentes biológicos importantes e conseqüentemente, causar sérios danos aos tecidos celulares. Esses compostos são conhecidos como espécies reativas de oxigênio (EROs) e diversos tipos de patologias estão associadas à presença e à atividade das EROs.²⁰

Para minimizar os efeitos nocivos do estresse oxidativo causado pela presença das EROs, a natureza emprega um sofisticado sistema de desintoxicação. Neste contexto, selenoenzimas como, por exemplo, a glutathiona peroxidase (GPx), constituem um importante mecanismo de defesa antioxidante, convertendo as espécies tóxicas em metabólitos inócuos.^{22,23} Na década de 70 foi elucidado o mecanismo de ação da enzima GPx. Este ciclo catalítico é apresentado no Esquema 9. Inicialmente, a enzima **62**, na qual o sítio ativo é o selenol do aminoácido selenocisteína,²⁷ reage com um equivalente de peróxido para formar água ou álcool (dependendo da estrutura do peróxido) e o ácido selenênico **63**. O ácido selenênico **63** reage com um equivalente de tiol (glutathiona), formando água e o sulfeto de selenenila **64**. Por fim, o sulfeto **64** reage com um segundo equivalente de tiol para formar o dissulfeto da glutathiona e regenerar a enzima **62** na sua forma reduzida para reiniciar o ciclo catalítico.⁷⁶

76 a) Wendel, A.; Pilz, W.; Ladenstein, R.; Sawatzki, G.; Weser, U. *Biochim. Biophys. Acta* **1975**, 377, 211. b) Epp, O.; Ladenstein, R.; Wendel, A. *Eur. J. Biochem.* **1983**, 133, 51.



Esquema 9. Ciclo catalítico da enzima glutationa peroxidase (GPx).

A partir da descoberta de que o átomo de selênio apresenta papel central na atividade da enzima GPx, o *design* de novos compostos organoselênio e a avaliação do potencial GPx *like* deles passaram a ser um importante segmento de pesquisa. O primeiro composto sintético com atividade catalítica como mimético da GPx foi o ebselen **65**, Figura 18.³⁰ Este composto heterocíclico apresenta toxicidade relativamente baixa e exibe, entre outras propriedades terapêuticas, atividades anti-inflamatória e antiaterosclerótica além de capacidade citoprotetora. Nos últimos anos o ebselen **65** passou a ser empregado como uma substância padrão para aferir a atividade GPx *like* de compostos orgânicos de selênio.

Devido a grande habilidade de mimetizar a GPx apresentada pelo ebselen, diversos grupos de pesquisa vem desenvolvendo compostos com estrutura similar à desse composto com o intuito de encontrar substâncias com elevada atividade GPx *like*. Uma série de selenoamidas, incluindo as apresentadas na Figura 18, foram usadas com sucesso para reduzir peróxidos às custas de tióis. Alguns desses compostos como por exemplo: **66**,⁷⁷ **67**,⁷⁸ **68a-d**,⁷⁹ **69a-d**⁸⁰ e **70**⁸¹ são substâncias com excelente atividade GPx *like*.

77 Reich, H. J.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5549.

78 Parnham, M. J.; Biederman, J.; Bittner, C.; Dereu, N.; Leyck, S.; Wetzig, H. *Ag. Act.* **1989**, *27*, 306.

79 Jacquemin, P. V.; Christianes, L. E.; Renson, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3863.

80 Mohsine, A.; Christiaens, L. *Heterocycles* **1996**, *43*, 2567.

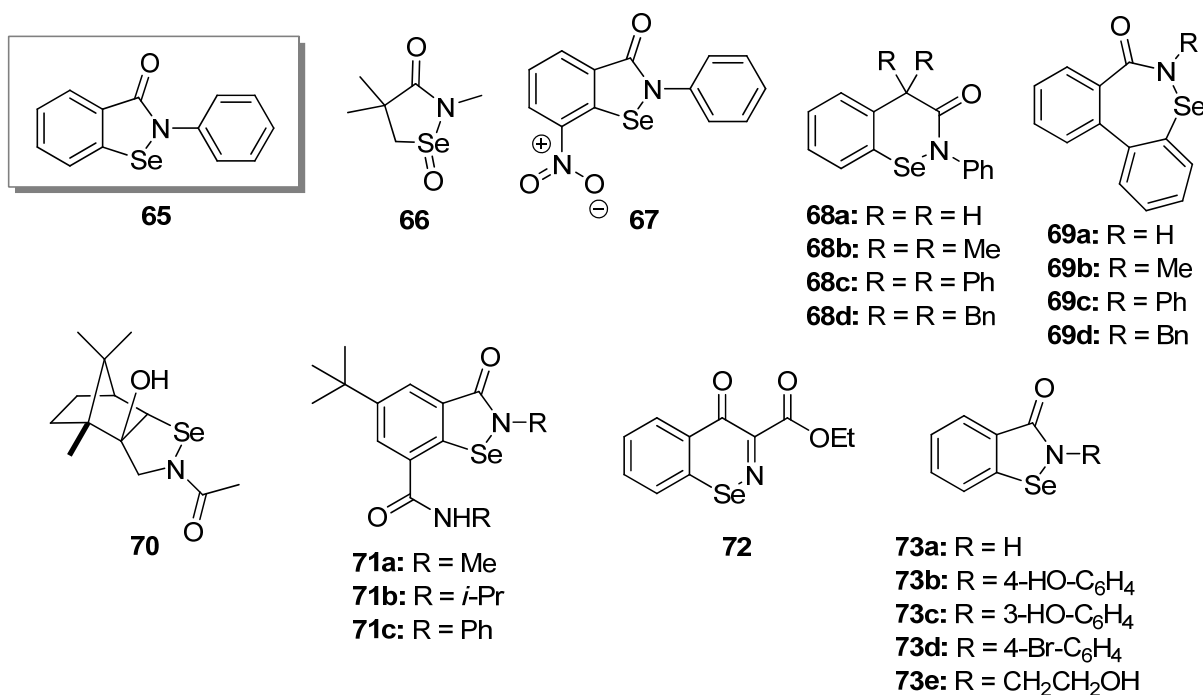


Figura 18. Ebselen e derivados com atividade GPx like.

A atividade dos compostos mostrados acima é significativamente afetada pelos seus respectivos substituintes. O desempenho do conjunto de catalisadores **71a-c**, todos com grupamento amida na posição *orto* em relação ao selênio, ilustra bem esta afirmativa. Enquanto os catalisadores **71a** e **b** são muito efetivos e apresentam atividade melhor do que o ebselen, o **71c** é um composto com pouca atividade. Esta diferença foi atribuída às diferentes intensidades de interações do tipo não ligante entre o oxigênio da amida e o selênio, ocasionadas pelo volume espacial ocupado pelos substituintes “R” nos compostos **71a-c**.⁸² O composto **72**, com anel de seis membros, também é um catalisador eficiente, capaz de reduzir peróxidos mais rapidamente do que **65**.⁸³ Os catalisadores **73a-e** foram preparados com diversos substituintes ligados ao nitrogênio. Com exceção do composto **73a**, todos os outros apresentam atividade catalítica maior do que o ebselen.⁸⁴

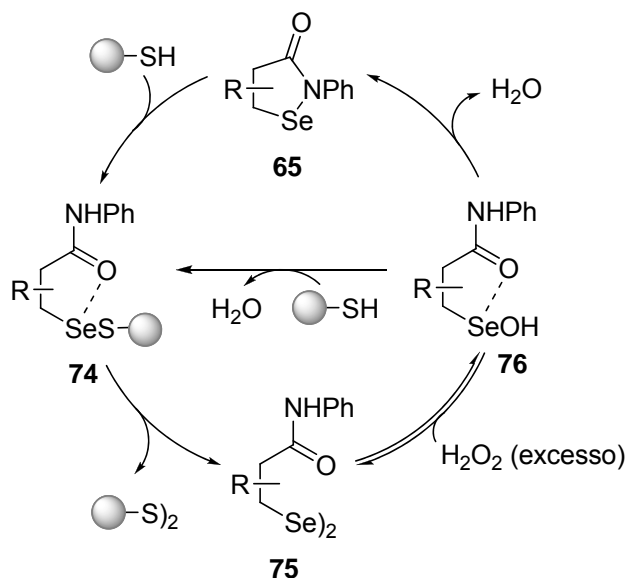
81 Back, T. G.; Dyck, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2079.

82 Zade, S. S.; Panda, S.; Tripathi, S. K.; Singh, H. B.; Wolmershäuser, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3857.

83 Messali, M.; Christiaens, L. E.; Alshahateet, S. F.; Kooli, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7448.

84 Bhabak, K. P.; Muges, G. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4594.

Apesar do grande número de estudos envolvendo a atividade GPx *like* do ebselen e seus derivados, ainda existem divergências quanto ao mecanismo de atuação dessas substâncias.⁷⁷⁻⁸⁴ Recentemente, a partir de evidências experimentais, foi proposta uma revisão do ciclo catalítico do ebselen na redução de peróxidos com tióis, Esquema 10. Inicialmente, o ebselen reagiria com o tiol produzindo o sulfeto de selenenila **74**. Esta espécie decomporia-se em dissulfeto e no disseleneto **75**. Uma vez que **75** fosse formado e em condições reacionais com excesso de peróxido, ele estaria em equilíbrio com o ácido selenênico **76**. Na última etapa, dois caminhos reacionais seriam possíveis: o ácido **76** poderia eliminar uma molécula de água para regenerar o ebselen **65**, ou reagir com um equivalente de tiol e produzir o sulfeto de selenenila **74**.⁸⁵



Esquema 10. Ciclo catalítico revisado do ebselen e derivados como compostos miméticos da enzima GPx.

Considerando-se o fato de que disselenetos são espécies encontradas no ciclo catalítico do ebselen para a redução de peróxidos com tióis, é razoável supor que estas substâncias também devem apresentar atividade GPx *like*. De fato, todos os disselenetos mostrados na Figura 19 apresentam esta propriedade. O disseleneto de difenila **77**, por exemplo, é um composto que apresenta atividade duas vezes maior do que o ebselen.^{32a} Além disso, de maneira similar ao que ocorre em outros

85 Sarma, B. K.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10603.

tipos de reações catalisadas por disselenetos, grupamentos ligados à estrutura do catalisador exercem uma grande influência em suas atividades. Neste sentido, disselenetos que possuem grupamentos amina, álcool ou amida apresentam uma acentuada atividade GPx *like*. O disseleneto **78** enquadra-se nesta categoria e exibe atividade catalítica cinco vezes maior do que o disseleneto de difenila **77** e aproximadamente dez vezes maior do que o ebselen **65**.^{32a} O mesmo efeito é observado nas atividades dos compostos **79a-b**,⁸⁶ **80**⁸⁷ e **81**.⁸⁸

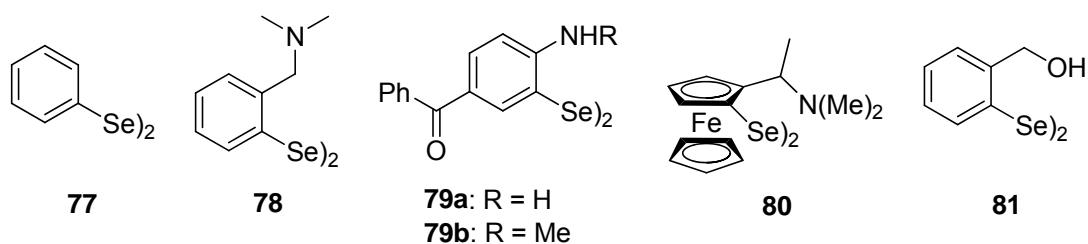


Figura 19. Exemplos de disselenetos com atividade GPx *like*.

A inserção de um grupamento metóxido próximo ao átomo de selênio, como no composto **82**, Figura 20, gera um efeito positivo na eficiência catalítica desta substância. O disseleneto **82** possui atividade mais pronunciada do que o composto **78**.⁸⁹ Os grupamentos ligados ao nitrogênio nas funções amina e amida também provocam mudanças acentuadas nas atividades dos disselenetos. A substituição de um hidrogênio em uma amida secundária **83a** por um grupamento alquila em uma amida terciária **83b** provoca um aumento da atividade catalítica em um fator de vinte vezes.⁹⁰ Essa situação não se repete nas aminas **84a-b**, neste caso, a amina secundária **84a** é aproximadamente duas vezes mais eficaz na redução de peróxidos do que a amina terciária **84b**.⁹¹ A atividade dos disselenetos também é suscetível à distância entre o selênio e o grupamento funcional. No caso dos

86 Galet, V.; Bernier, J. L.; Hénichart, J. P.; Lesieur, D.; Abadie, C.; Rochette, L.; Lindenbaum, A.; Chalas, J.; Faverie, J. F. R.; Pfeiffer, B.; Renard, P. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2903.

87 a) Mugesh, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Punekar, N. S.; Butcher, R. J. *Chem. Commun.* **1998**, 2227. b) Mugesh, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Punekar, N. S.; Butcher, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 839.

88 Tripathi, S. K.; Patel, U.; Roy, D.; Sunoj, R. B.; Singh, H. B.; Wolmershäuser, G.; Butcher, R. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9237.

89 Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8640.

90 Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 974.

91 Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9846.

disselenetos derivados de aminoésteres **85a-c**, foi encontrada uma relação direta entre o tamanho da cadeia carbônica e a atividade: quanto mais longa a cadeia, melhor o desempenho do catalisador.⁹²

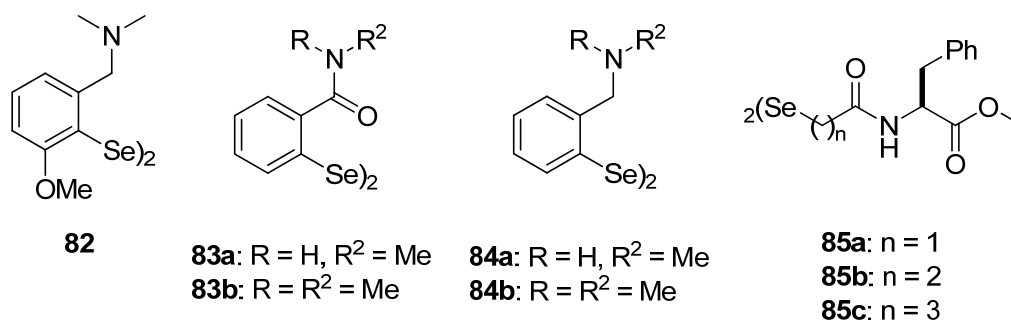
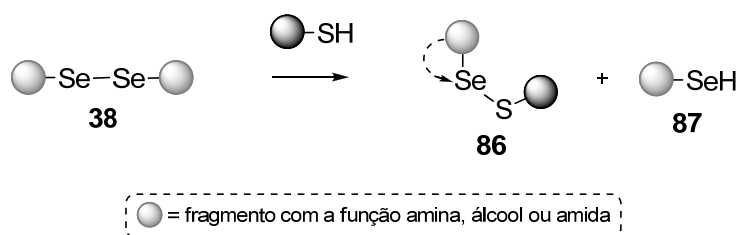


Figura 20. Disselenetos derivados de aminas e amidas com atividade mimética à enzima GPx.

A primeira etapa do ciclo catalítico é a reação entre o disseleneto **38** e o tiol, formando o sulfeto de selenenila **86** e o selenol **87**, Esquema 11. O átomo de selênio da espécie **86** é deficiente de elétrons e recebe assistência dos pares de elétrons de grupamentos ligados à estrutura do catalisador. Esta interação do selênio com os grupamentos vizinhos é responsável pela maior atividade de catalisadores com a função amina, amida ou álcool em relação ao disseleneto de difenila.

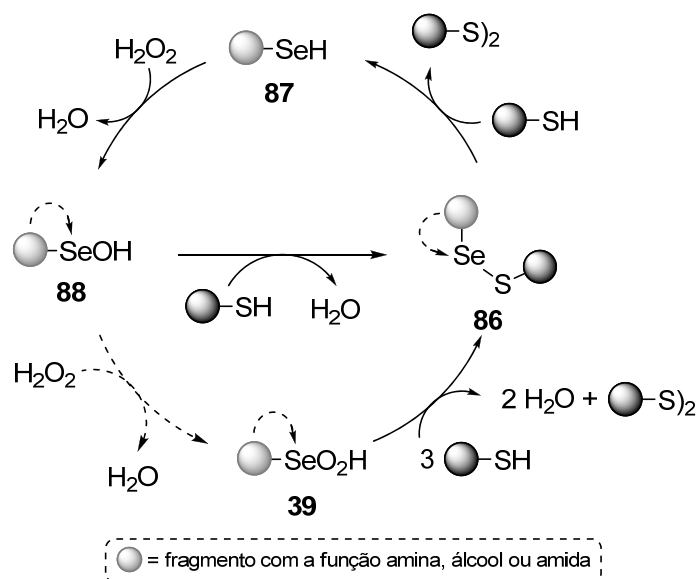


Esquema 11. Primeira etapa do ciclo GPx *like* de disselenetos.

Após a reação inicial entre o disseleneto **38** e o tiol, o selenol **87** reage com o peróxido para produzir água e o ácido selenênico **88**, Esquema 12. Em condições reacionais com excesso de peróxido, o ácido selenênico **88** pode ser oxidado até ácido selenínico **39**. Este composto é reduzido por três equivalentes de tióis e forma o sulfeto de selenenila **86**. Alternativamente, quando a concentração de peróxido é baixa, o ácido selenênico reage diretamente com o tiol e forma o sulfeto **86**. A última

92 Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Sudati, J. H.; Borges, A. C. A.; Rocha, J. B. T.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4211.

etapa consiste na reação entre o sulfeto **86** e um equivalente de tiol para regenerar o selenol **87** e reiniciar o ciclo catalítico.⁹¹



Esquema 12. Ciclo GPx *like* de disselenetos.

Embora a capacidade de reduzir peróxidos exibida por selenoamidas, como o ebselen **65** e seus derivados ou pelos disselenetos seja bem conhecida, a atividade GPx *like* de compostos organoselênio não se restringe apenas a essas duas classes de compostos. Inúmeros relatos de compostos contendo selênio já foram publicados na literatura descrevendo as propriedades GPx *like* deles, até mesmo utilizando uma selenoenzima artificial.⁹³ Além disso, todos os compostos mostrados na Figura 21, também possuem esta propriedade e atuam conforme uma grande variedade de mecanismos. Os selenetos **89** e **90** são pré-catalisadores. A espécie ativa (sulfeto de selenenila) é gerada no meio reacional a partir da reação com um tiol.⁹⁴ Por outro lado, os selenetos **91** - **93** reagem *in situ* com o peróxido e formam o correspondente selenóxido, que promove então a oxidação de tióis a partir da redução de

93 a) Wu, Z. P.; Hilvert, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *112*, 5647. b) House, K. L.; Dunlap, R. B.; Odom, J. D.; Wu, Z. P.; Hilvert, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *112*, 8573. c) Liu, L.; Mao, S. Z.; Liu, X. M.; Huang, X.; Xu, J. Y.; Liu, J. Q.; Luo, G. M.; Shen, J. C. *Biomacromol.* **2008**, *9*, 363.

94 Seleneto **89**: Engman, L.; Andersson, C.; Morgenstern, R.; Cotgreave, I. A.; Andersson, C. M.; Hauberg, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2929. Seleneto **90**: Phadnis, P. P.; Mugesh, G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2476.

peróxidos.⁹⁵ Uma característica importante do catalisador **93** é que este composto é solúvel em água.

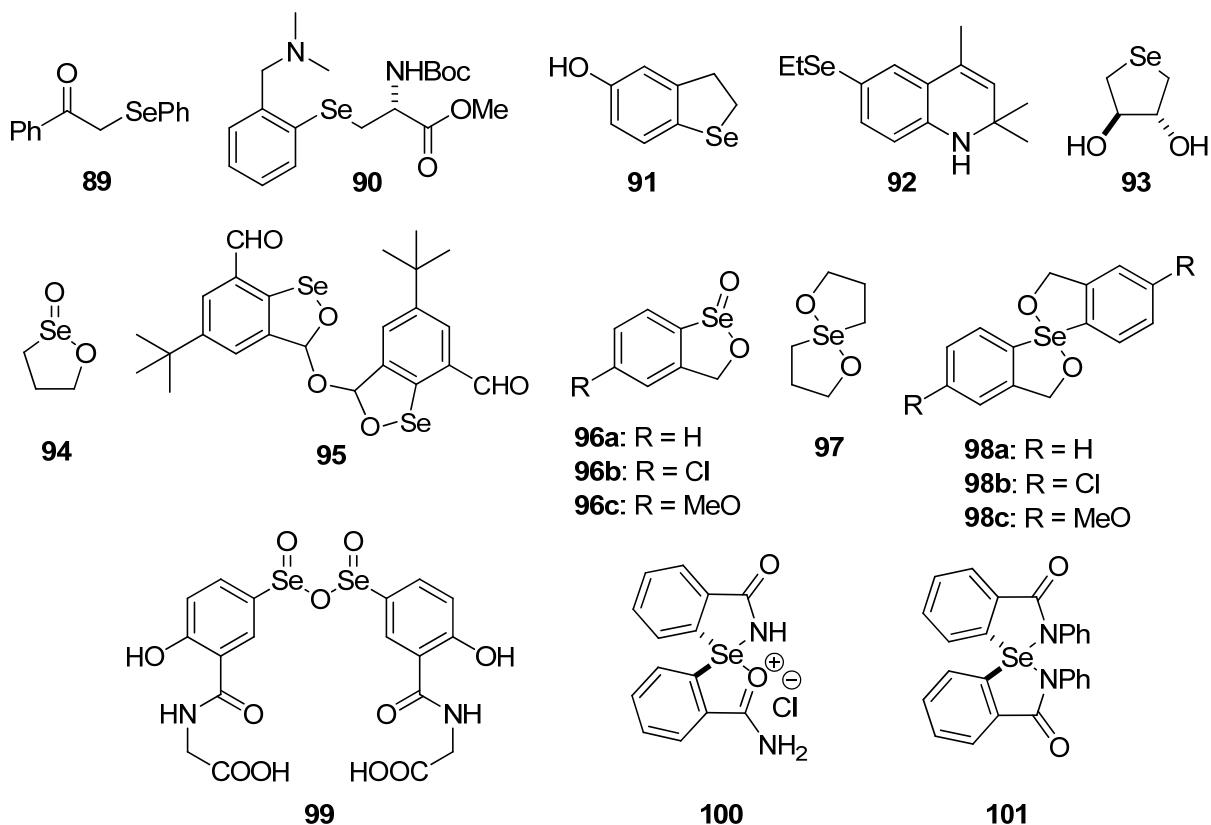


Figura 21. Exemplos representativos de outros compostos organoselênio com atividade GPx *like*.

Outros catalisadores, como por exemplo, os compostos cíclicos **94**,⁹⁶ **95**⁹⁷ e **97**⁹⁸ são espécies com grande atividade GPx *like*. Um fato interessante sobre estes tipos de compostos é que os derivados arílicos **96** e **98** são muito menos ativos. As exceções são os compostos **96c** e **98c** com um grupamento metóxido na posição *para*. Nestes casos, a atividade ainda é menor que os análogos alquílicos, porém a diferença de atividade não é tão grande.⁹⁹ A habilidade do anidrido do ácido

95 Seleneto **91**: Kumar, S.; Johansson, H.; Engman, L.; Valgimigli, L.; Amorati, R.; Fumo, M. G.; Pedulli, G. F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2583. Seleneto **92**: Kumar, S.; Engman, L.; Valgimigli, L.; Amorati, R.; Fumo, M. G.; Pedulli, G. F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6046. Seleneto **93**: Kumakura, F.; Mishra, B.; Priyadarsini, K. I.; Iwaoka, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 440.

96 a) Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12104. b) Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13455.

97 Zade, S. S.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4513.

98 a) Back, T. G.; Moussa, Z.; Parvez, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1268. b) Back, T. G.; Kuzma, D.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9230.

99 Press, D. J.; Mercier, E. A.; Kuzma, D.; Back, T. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4252.

selenínico **99**¹⁰⁰ e dos compostos **100**¹⁰¹ e **101**¹⁰² de atuarem como miméticos da enzima GPx também foi reportada recentemente.

100 Yu, S. C.; Borchert, A.; Kuhn, H.; Ivanov, I. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7066.

101 Kuzma, D.; Parvez, M.; Back, T. G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3213.

102 Sarma, B. K.; Manna, D.; Minoura, M.; Mugesh, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5364.

CAPÍTULO 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização das pesquisas referentes aos objetivos já expostos. Para cada geração de compostos será inicialmente discutido o planejamento das estruturas desejadas e a sua síntese. Em seguida, serão apresentados os resultados obtidos referentes à avaliação desses compostos como catalisadores em reações de oxidação promovidas por peróxidos, bem como a avaliação do seu potencial antimicrobiano.

2.1. PRIMEIRA GERAÇÃO DE LÍQUIDOS IÔNICOS FUNCIONALIZADOS COM SELÊNIO

2.1.1. Planejamento e síntese

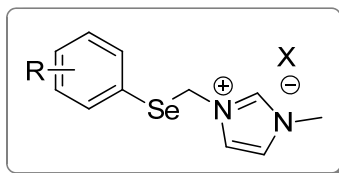
A síntese e avaliação do potencial biológico de compostos organocalcogênicos é um importante segmento de pesquisa desenvolvido no laboratório LabSelen. Nesta linha de pesquisa já foram desenvolvidas diferentes estratégias sintéticas para a preparação de peptídeos, derivados de aminoácidos e outras classes de compostos funcionalizados com átomos de calcogênio com alguma aplicação biológica.¹⁰³ Recentemente, também foi introduzida a utilização de líquidos iônicos como solventes para a preparação destes valiosos compostos.¹⁰⁴

103 Exemplos selecionados: (a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 20, 4260. (b) Sculaccio, S. A.; Rodrigues, E. M.; Cordeiro, A. T.; Magalhaes, A.; Braga, A. L.; Alberto, E. E.; Thiemann, O. H. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2008**, 162, 165. (c) Kade, I. J.; Paixao, M. W.; Rodrigues, O. E. D.; Ibukun, E. O.; Braga, A. L.; Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Toxicol. in Vitro* **2009**, 23 14. (d) Machado, M. S.; Villela, I. V.; Moura, D. J.; Rosa, R. M.; Salvador, M.; Lopes, N. P.; Braga, A. L.; Roesler, R.; Saffi, J.; Henriques, J. A. P. *Mut. Res. Gen. Toxicol. Environ. Mut.* **2009**, 673 133. (e) Hassan, W.; Ibrahim, M.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Mohammadzai, I. U.; Taube, P. S.; Rocha, J. B. T. *Brain Res.* **2009**, 1258, 71. (f) Braga, A. L.; Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Rocha, J. B. T.; Sudati, J. H.; Ross, D. H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 43. (g) Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Sudati, J. H.; Borges, A. C. A.; Rocha, J. B. T.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4211. (h) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixao, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. (i) Braga, A. L.; Wessjohann, L. A.; Taube, P. S.; Galetto, F. Z.; Andrade, F. M. *Synthesis* **2010**, 3131. (j) Singh, D.; Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Tabarelli, G.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3288.

104 (a) Singh, D.; Alberto, E. E.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Green Chem.* **2009**, 11, 1521. (b) Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Andrade, F. M.; Lenardão, E. J.; Taube, P. S.; Braga, A. L.

Portanto, devido à reconhecida importância biológica dos compostos organocalcogênicos¹⁹⁻³¹ e em concordância com os objetivos propostos, planejou-se a síntese de uma série de líquidos iônicos funcionalizados com selênio, conforme Figura 22, onde é apresentada a estrutura geral dos compostos desejados **3a-g**.

Primeira Geração de LIs
Funcionalizados com Selênio



3a-g

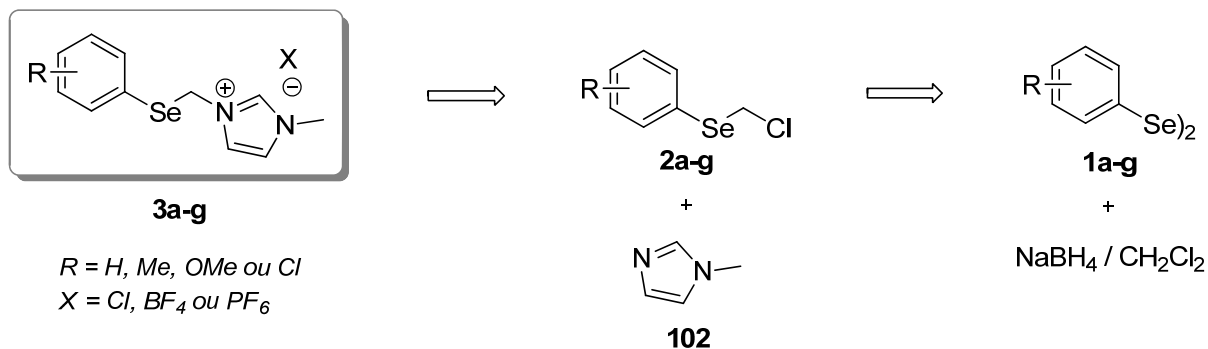
$R = H, Me, OMe \text{ ou } Cl$

$X = Cl, BF_4 \text{ ou } PF_6$

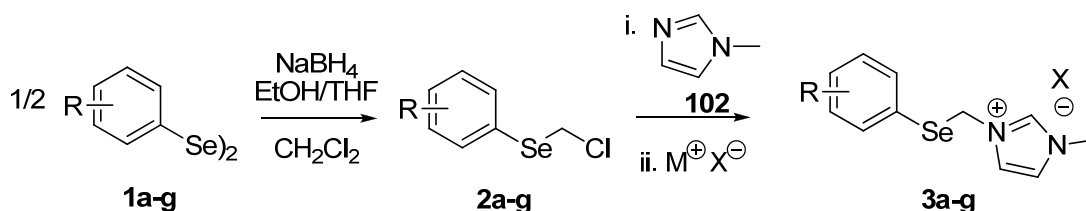
Figura 22. Estrutura geral da primeira geração dos LI-Se.

A partir da definição estrutural dos compostos projetados foi proposta a retrosíntese dos mesmos, como pode ser visto no Esquema 13. A análise retrosintética dos LIs-Se **3a-g** revela que a preparação dos mesmos envolve uma rota sintética relativamente simples, com apenas duas etapas reacionais. Desta forma, os produtos finais **3a-g** poderiam ser preparados a partir da reação entre os selenetos **2a-g** e o imidazol **102**. Os selenetos **2a-g**, por sua vez, seriam obtidos mediante a clivagem *in situ* da ligação Se-Se dos respectivos disselenetos de diarila **1a-g** com borohidreto de sódio e subsequente reação com uma quantidade excessiva de diclorometano.

Org. Biomol. Chem. **2009**, *7*, 4647. (c) Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K.; Rodrigues O. E. D.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3886. (d) Singh, D.; Narayanaperumal, S.; Gul, K.; Godoi, M.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Green Chem.* **2010**, *12*, 957. (e) Tabarelli, G.; Alberto, E. E.; Deobald, A. M.; Marin, G.; Rodrigues, O. E. D.; Dornelles, L.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5728.

Esquema 13. Análise retrossintética das moléculas alvo **3a-g**.

Sinteticamente, a primeira etapa reacional envolveu a reação de clivagem da ligação Se-Se de disselenetos de diarila **1a-g** com NaBH_4 em uma mistura de THF e etanol (Esquema 14). O ânion aril selenolato formado *in situ* reagiu então com diclorometano, que foi utilizado em excesso.¹⁰⁵ Nesta reação, os selenetos **2a-g** foram obtidos praticamente puros, e foram subsequentemente utilizados sem purificação. A reação de alquilação do imidazol **102** com os selenetos **2a-g** levou à formação dos líquidos iônicos funcionalizados com selênio **3a-g**. Os produtos com contraíon diferente de cloreto, foram preparados a partir da reação de metátase do LI-Se correspondente com sais de tetrafluorborato ou hexafluorofosfato.

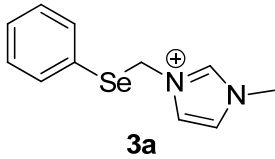
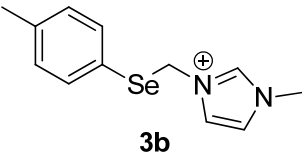
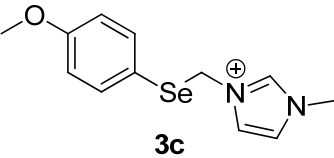
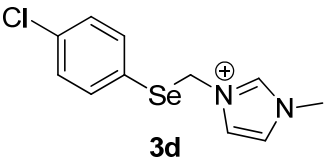
Esquema 14. Rota sintética adotada para a síntese dos LI-Se **3a-g**.

A rota sintética adotada provou ser muito eficiente e uma série de produtos foram obtidos em rendimentos globais elevados (Tabela 1). Além disso, a escolha adequada dos grupamentos “R” dos disselenetos **1a-g**, possibilitou a preparação de LIs com diferentes demandas eletrônicas ou estéricas em relação ao átomo de selênio. Esta versatilidade estrutural é de fundamental importância em ensaios biológicos, permitindo o estudo da relação estrutura / atividade dos compostos avaliados. Disselenetos contendo grupamentos doadores ou retiradores de elétrons,

105 Huang, X.; Duan, D. H. *Synlett* **1998**, 1191.

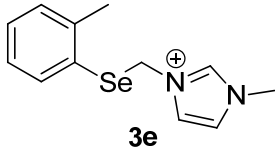
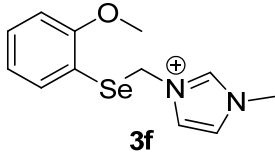
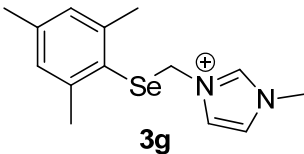
independentemente da sua posição no anel arílico, foram utilizados com sucesso e apresentaram pouca influência no rendimento da reação (Entradas 2-6). A exceção foi a presença de cloro na posição *orto* em relação ao átomo de selênio. Este substrato apresentou rendimento muito baixo na primeira etapa reacional e apenas traços do produto final foram obtidos. Disselenetos alquílicos também foram utilizados, contudo, não foi observada formação dos produtos desejados. Por outro lado, grupamentos com grande volume estérico foram eficientemente empregados, o LI-Se **3g**, derivado do disseleneto de mesitila, foi sintetizado no mesmo nível de eficiência dos demais LI-Se (Entrada 7). A troca do contraíon também foi realizada com sucesso. A reação entre os Lis contendo cloreto como contraíon e soluções aquosas de tetrafluorborato ou hexafluorofosfato propiciou a formação dos novos produtos em rendimentos elevados.

Tabela 1. Estruturas e rendimentos dos LI-Se **3a-g**.

Entrada	Estrutura do Cátion	Contraíon		
		Cl (%) ^a	BF ₄ (%) ^a	PF ₆ (%) ^a
1	 3a	76	61	71
2	 3b	71	68	69
3	 3c	51	48	45
4	 3d	69	66	62

^a Rendimento global a partir de **1**.

Tabela 1. Estruturas e rendimentos dos LI-Se **3a-g** (continuação).

Entrada	Estrutura do Cátion	Contraíon		
		Cl (%) ^a	BF ₄ (%) ^a	PF ₆ (%) ^a
5	 3e	66	56	61
6	 3f	65	64	57
7	 3g	62	54	54

^a Rendimento global a partir de **1**.

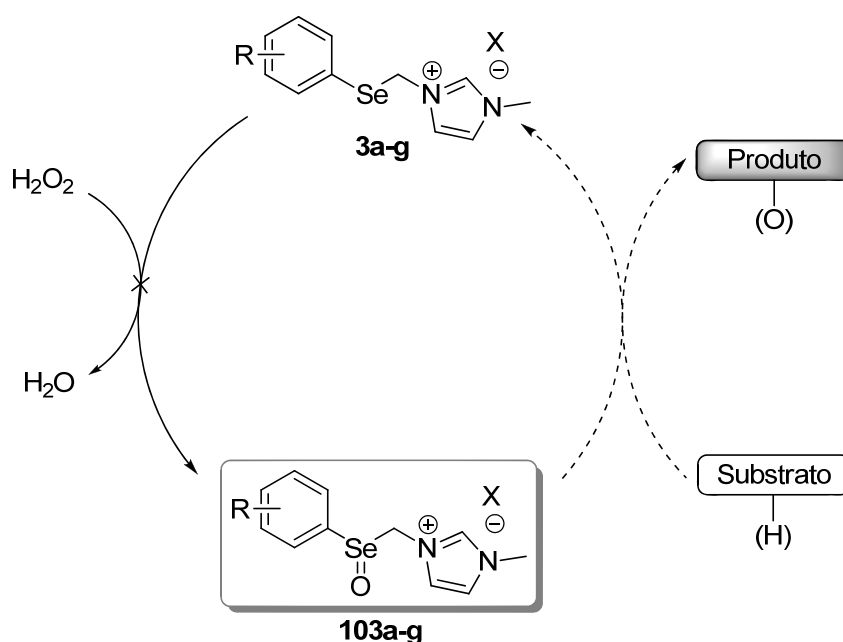
Além da preparação dos compostos propostos em altos rendimentos e da possibilidade de acesso fácil a uma série de produtos com estruturas distintas, a rota sintética adotada ainda apresentou outra característica interessante: em nenhuma das etapas reacionais foi necessário purificar os produtos obtidos. Embora na etapa de preparação dos selenetos **2a-g** tenha sido constatada a formação de subprodutos, a grande diferença de polaridade destes e dos materiais de partida em relação aos LI-Se **3a-g** permitiu sua fácil remoção através da simples utilização de solventes orgânicos pouco polares, como por exemplo éter etílico ou hexano.

Todos os LI-Se **3a-g** apresentaram boa estabilidade química, não sendo observada decomposição dos mesmos ainda que armazenados em temperatura ambiente durante períodos de tempo superiores a dois meses. Os compostos sintetizados foram devidamente caracterizados através de técnicas de RMN de ¹H, ¹³C e de massas de alta resolução. De maneira exemplificativa também foi avaliada a eficiência da reação de troca do contraíon do LI-Se **3a**, para isso, as amostras foram submetidas a cromatografia de íons.¹⁰⁶

106 Villagrán, C.; Deetlefs, M.; Pitner, W. R.; Hardacre, C. *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 2118.

2.1.2. Atividade Antimicrobiana da Primeira Geração de Líquidos Iônicos Funcionalizados com Selênio

A aplicação dos compostos produzidos em processos catalíticos, tanto do ponto de vista sintético como do biológico é uma prerrogativa que sempre norteou a realização deste trabalho. Inicialmente, foi proposta a aplicação da primeira geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio **3a-g** como catalisadores para ativação de peróxido de hidrogênio em reações de oxidação. Uma série de transformações foram testadas, como por exemplo: epoxidação de olefinas, reação de Baeyer-Villiger e oxidação de tióis a dissulfetos, agindo como compostos miméticos da enzima glutathione peroxidase. No entanto, apesar de inúmeras tentativas, os resultados não foram satisfatórios e esta linha de pesquisa não obteve o êxito esperado. A performance pobre dos LI-Se **3a-g** na ativação do H_2O_2 em reações de oxidação foi atribuída à lenta formação dos selenóxidos **103a-g**, o agente oxidante deste sistema reacional (Esquema 15).



Esquema 15. Teste da habilidade da primeira geração de LI-Se de ativar H_2O_2 em reações de oxidação.

Os resultados negativos encontrados na ativação de H_2O_2 pelos LI-Se **3a-g** em reações de oxidação motivaram a busca por outra alternativa para a aplicação desses compostos. Considerando-se a consolidada atividade antimicrobiana de sais

quaternário de amônio,¹⁰⁷ bem como de líquidos iônicos derivados do imidazol, apenas recentemente estudada,⁵³⁻⁵⁶ ficou evidente que este poderia ser um caminho promissor a ser explorado. Desta maneira, foi abordada a avaliação da capacidade antimicrobiana dos LI-Se **3a-g** frente a uma série de microorganismos.

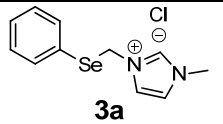
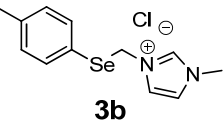
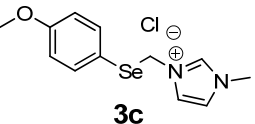
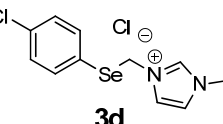
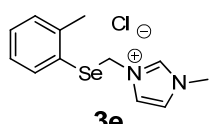
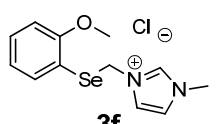
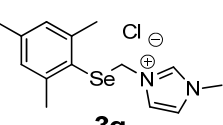
Estas avaliações foram conduzidas utilizando-se um grupo representativo de microorganismos. Neste estudo foram empregadas bactérias Gram negativas (*Escherichia coli* ATCC 25922 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), uma bactéria Gram positiva (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), fungos (*Candida albicans* ATCC 24433 e *Aspergillus fumigatus* ATCC 204305) e também uma alga (*Prototheca zopfii*). A atividade antimicrobiana de cada composto foi medida de acordo com procedimentos padrões e os resultados expressos através da sua concentração inibitória mínima (CIM). Em um primeiro momento, foi realizado o estudo da influência de diferentes grupamentos ligados ao selênio. Estes grupamentos são oriundos dos respectivos disselenetos e possuem a habilidade de conferir ambientes eletrônicos distintos ao átomo de selênio. Além disso, dependendo da posição do substituinte, eles podem acarretar congestionamento estérico ao selênio. Os resultados da atividade antimicrobiana dos LI-Se **3a-g**, todos contendo cloreto como contraíon, estão compilados na Tabela 2 juntamente com os valores de CIM dos compostos usados como referência.

A análise dos resultados encontrados indica que os LI-Se **3a-g** são particularmente ativos contra a alga *Prototheca zopfii*. Neste ensaio, os valores de CIM variaram na faixa de 0,01 a 0,22 μM (Coluna 1). Alguns dos compostos testados, como por exemplo: **3b-e** e o **3g** apresentaram CIM menor do que o padrão. O LI-Se **3g** apresentou um valor de CIM dez vezes menor do que o Cetoconazol (composto padrão). No entanto, não é possível definir uma tendência de atividade segundo as modificações estruturais dos compostos testados. Enquanto o LI-Se **3a**, com hidrogênio no anel aromático ligado ao selênio, apresentou um valor de CIM de 0,22 μM , os LI-Se **3b** e **3c** com grupamentos doadores de elétrons na posição *para* e o LI-Se **3d** com grupamento retirador de elétrons, também em *para*, apresentaram resultados idênticos entre si, com CIM de 0,05 μM (Entradas 1-4). Outro fator avaliado diz respeito ao impedimento estérico

107 (a) Li, G.; Shen, J.; Zhu, Y. *J. Appl. Polym. Sci.* **1998**, *67*, 1761. (b) Babalola, G. O. *Lett. Appl. Microbiol.* **1998**, *26*, 43. (c) Kelman, D.; Kashman, Y.; Rosenberg, E.; Ilan, M.; Ifrach, I.; Loya, Y. *Aquat. Microb. Ecol.* **2001**, *24*, 9. (d) Pernak, J.; Feder-Kubis, J. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4441.

provocado pelos substituintes do anel arílico. Mais uma vez, este efeito não seguiu um comportamento padrão. O LI-Se **3e**, contendo uma metila na posição *orto* em relação ao selênio, proporcionou o mesmo resultado daquele obtido com o LI-Se **3b** com o mesmo grupamento na posição *para* (Entradas 2 e 5). Já a atividade dos LI-Se **3b** e **3f** com um grupamento metóxido é influenciada pela posição deste substituinte (Entradas 3 e 6). O composto mais eficiente neste ensaio foi o LI-Se **3g**, derivado do disseleneto de mesitila, com CIM de 0,01 μM (Entrada 7).

Tabela 2. Avaliação do potencial antimicrobiológico dos LI-Se **3a-g**.^a

#	LI-Se	<i>P. zopfi</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. fumigatus</i>
1	 3a	0,22	>0,45	>0,45	>0,45	0,45	>0,45
2	 3b	0,05	>0,42	>0,42	>0,42	>0,42	>0,42
3	 3c	0,05	>0,40	0,10	>0,40	>0,40	>0,40
4	 3d	0,05	0,10	0,20	0,40	>0,40	>0,40
5	 3e	0,05	0,42	>0,42	>0,42	>0,42	>0,42
6	 3f	0,20	>0,40	>0,40	>0,40	>0,40	>0,40
7	 3g	0,01	>0,39	0,39	>0,39	0,39	0,39
8	Composto padrão	0,1 ^b	0,005 ^c	0,02 ^d	0,17 ^e	0,01 ^f	0,005 ^g

^a Resultados referentes à média de três ensaios, CIM expressos em μM . ^b Cetoconazol. ^c Oxacilina. ^d Ampicilina. ^e Ticarcilina. ^f Fluconazol. ^g Anfotericina B.

Os outros microorganismos testados apresentaram tolerância maior frente aos LI-Se **3a-g**. Apenas os LI-Se **3c** e **3d** apresentaram atividade significativa frente às bactérias. O primeiro apresentou CIM de 0,10 μM no ensaio com *E. coli* (Entrada 3) e o segundo, esta mesma CIM para *S. aureus* (Entrada 4). A atividade dos LI-Se **3a-g** foi abaixo da esperada contra os fungos utilizados neste estudo (*C. albicans* e *A. fumigatus*), os valores de CIM de todos os compostos avaliados foi igual ou superior a 0,39 μM .

O papel fundamental do selênio e do contração na atividade antimicrobiana dos LI-Se **3a-g** foi indiscutivelmente apresentado em um segundo ensaio com a alga *Prototheca zopfii* (Figura 23). Para isto, o líquido iônico **104** foi preparado¹⁰⁸ e utilizado, para efeito de comparação, como um “branco” de selênio em relação ao LI-Se **3a**.

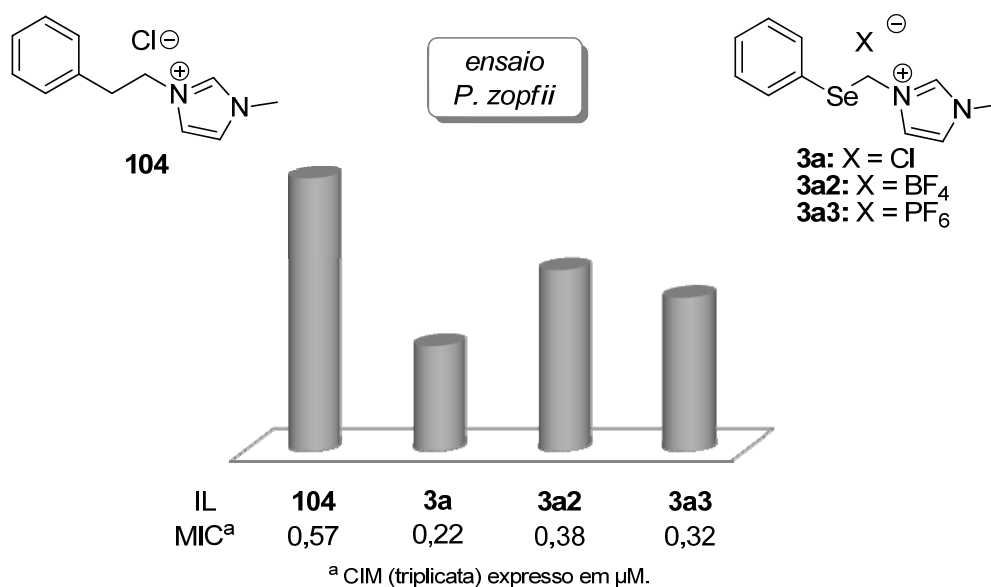


Figura 23. Avaliação da importância do selênio e do contração na atividade antimicrobiana da primeira geração de LI-Se.

O experimento revelou que a CIM do líquido iônico “branco” de selênio **104** é quase três vezes maior do que aquela apresentada pelo LI-Se **3a** (0,57 e 0,22 μM respectivamente). Esta grande diferença de atividade está intimamente associada à presença do selênio no composto **3a**, uma vez que as duas substâncias apresentam estruturas químicas muito semelhantes, exceto pela substituição do átomo de

108 Arning, J.; Stolte, S.; Bösch, A.; Stock, F.; Pitner, W. R.; Welz-Biermann, U.; Jastorffa, B.; Ranke, J. *Green Chem.* **2008**, *10*, 47.

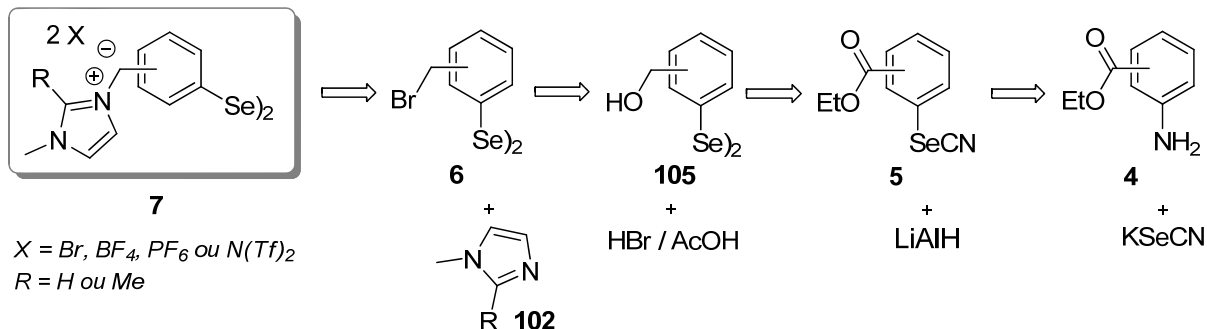
carbono em **104** por um de selênio em **3a**. O contraíon do LI-Se **3a** também provou ser importante na atividade deste composto. A CIM de 0,22 μM apresentada pelo líquido iônico **3a** com cloreto como contraíon subiu significativamente para 0,38 e 0,32 μM quando os contraíons associados ao cátion **3a** foram substituídos, respectivamente, por tetrafluorborato em **3a2** ou hexafluorfosfato em **3a3**.

2.2. SEGUNDA GERAÇÃO DE LÍQUIDOS IÔNICOS FUNCIONALIZADOS COM SELÊNIO

2.2.1. Planejamento e Síntese

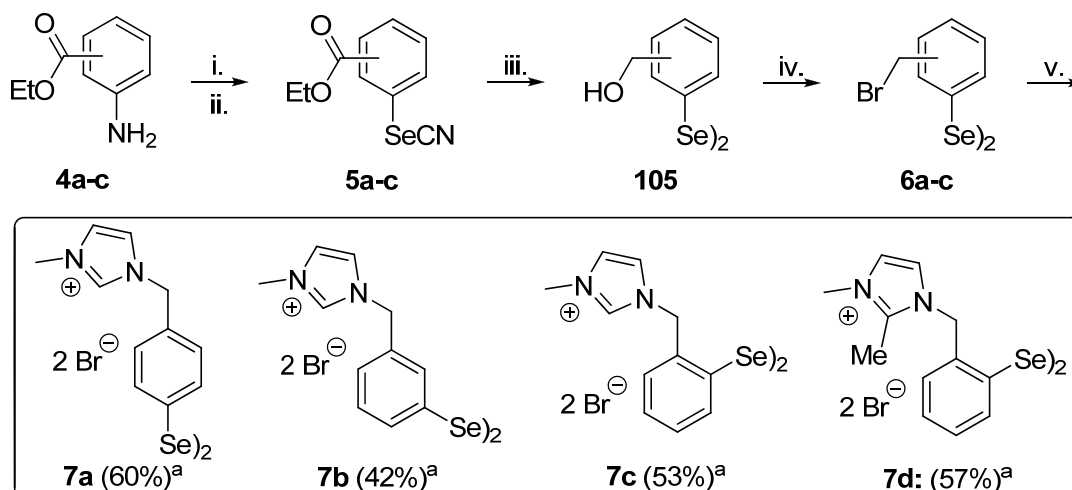
Os resultados negativos obtidos nas reações de oxidação com H_2O_2 , catalisadas pela primeira geração de LI-Se motivaram o desenvolvimento de uma segunda geração destes compostos que pudesse realizar essa tarefa de maneira eficaz. Com o intuito de superar as limitações encontradas pela primeira geração, baseada em selenetos, apostou-se na construção de líquidos iônicos ligados a uma estrutura contendo a função disseleneto. Além disso, o selênio deveria ser ligado a um anel aromático, a fim de evitar-se a eliminação deste átomo durante os processos de oxidação promovidos por H_2O_2 .⁶⁸

Estas considerações conduziram a compostos com estrutura geral **7** constituindo, assim, a segunda geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio. A partir da estrutura da molécula alvo **7** foi proposta a análise retróssintética mais conveniente para acessar esta nova classe de compostos (Esquema 16). Segundo a retróssíntese planejada, o produto final **7** poderia ser preparado a partir da reação de alquilação do imidazol **102** com o brometo **6** contendo a função disseleneto. O brometo **6** por sua vez, seria sintetizado mediante a bromação do álcool **105** que poderia ser obtido através da redução do éster **5** com hidreto de alumínio e lítio. A última etapa retróssintética envolveria a inserção do selênio no éster **5**, o que poderia ser realizado mediante a reação entre o amino éster **4** e selenocianato de potássio.

Segunda Geração de LIs
Funcionalizados com Selênio

Esquema 16. Proposta retrossintética para a segunda geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio.

A síntese desses compostos é apresentada no Esquema 17. Foram utilizados três amino ésteres **4a-c**, os quais diferem entre si no que diz respeito ao posicionamento do grupo amino em relação ao grupamento éster. Assim, os ésteres **4a-c** foram tratados com nitrito de sódio em meio ácido para formar, *in situ*, o sal de diazônio correspondente. A inserção do átomo de selênio foi promovida mediante a adição de selenocianato de potássio ao meio reacional, formando, então, os produtos **5a-c**. Cabe ressaltar que de todas as etapas envolvidas na preparação dos LI-Se **7**, esta foi a única em que foi necessário realizar procedimento de purificação, no caso, uma coluna cromatográfica.



i. $NaNO_2 / HCl$; ii. $KSeCN$; iii. $LiAlH_4 / THF / O_2$; iv. $AcOH / HBr$; v. 1-metil imidazol ou 1,2-dimetil imidazol

^a Rendimento global a partir de **4a-c**

Esquema 17. Rota sintética empregada na preparação da segunda geração de LI-Se **7a-d**.

Posteriormente, os ésteres **5a-c** foram reduzidos em presença de excesso de hidreto de alumínio e lítio para formar os produtos **105a-c**. Nesta etapa, além do éster ser reduzido a álcool, o fragmento selenocianato também foi reduzido ao ânion selenolato, que mediante exposição ao oxigênio formou a ligação disseleneto. A mistura bruta obtida desta redução foi imediatamente tratada com uma mistura de ácido acético e ácido bromídrico, promovendo a conversão dos alcoóis **105a-c** para os brometos **6a-c**. Por último, os brometos **6a-c** foram tratados com 1-metilimidazol ou 1,2-dimetilimidazol para produzir os produtos almejados **7a-d** em excelentes rendimentos globais.

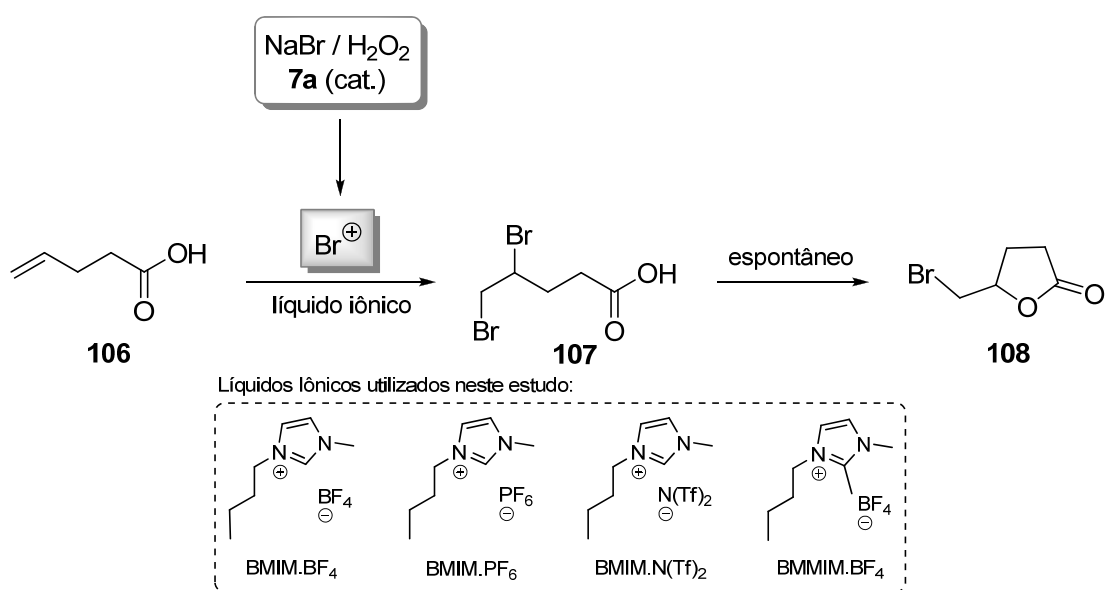
É importante ressaltar que a estratégia sintética adotada para sintetizar a segunda geração de LI-Se **7a-d** ofereceu a possibilidade de preparar os compostos desejados em poucas etapas reacionais, utilizando-se reagentes de fácil acesso e baixo custo comercial. Os produtos obtidos apresentaram grande estabilidade, podendo ser armazenados em temperatura ambiente por vários meses sem sinal de decomposição.

2.2.2. Atividade Bromoperoxidase *Like* da Segunda Geração de Líquidos Iônicos Funcionalizados com Selênio

Os compostos halogenados apresentam papel fundamental como materiais de partida em uma série de transformações sintéticas. No entanto, um desafio atual é o de promover a preparação destes valiosos produtos através de protocolos seguros e viáveis do ponto de vista econômico. Uma alternativa ao uso de halogênios, substâncias extremamente tóxicas e que apresentam uma série de riscos ao meio ambiente, é o desenvolvimento de procedimentos para gerá-los *in situ*, a partir da oxidação de sais de haletos. Alguns organismos vivos, principalmente espécies marinhas que utilizam compostos halogenados em mecanismos de defesa, são capazes de realizar esta reação de oxidação. Para isso eles empregam uma enzima conhecida como haloperoxidase, que é capaz de oxidar sais de haleto a espécies positivas de haleto usando peróxido de hidrogênio como agente oxidante.¹⁰

Por outro lado, a utilização de LIs como solventes alternativos aos solventes orgânicos habituais, inclusive em reações de oxidação, tem despertado crescente interesse.³⁷ Este fato é decorrente de algumas características intrínsecas aos LIs, entre as quais: alta estabilidade química e térmica; baixa pressão de vapor; e também porque são substâncias não inflamáveis e em muitos casos podem ser reutilizados por vários ciclos reacionais.

Desta forma, e considerando-se a reconhecida habilidade de compostos orgânicos de selênio de mimetizarem a atividade da enzima haloperoxidase,¹⁰ foi proposta a avaliação da segunda geração de LI-Se como catalisadores na oxidação de sais de haleto promovida por H₂O₂. A estrutura do catalisador foi planejada para que, sendo dotada da função líquido iônico, pudesse ser solúvel em LIs e, mais do que isso, ficasse retida nesta fase, proporcionando sua reutilização juntamente com o solvente. Este estudo foi inicialmente restrito à investigação da oxidação de sais de bromo por H₂O₂ utilizando-se o catalisador **7a** em alguns LIs derivados do imidazol. O eletrófilo empregado para capturar a espécie positiva de bromo “Br⁺” foi o ácido 4-pentenóico **106**, que leva à formação do composto dibromado **107**. Este, por sua vez, espontaneamente se converte a bromolactona **108**, o produto final desta reação (Esquema 18). É importante ressaltar que a natureza exata da espécie positiva de bromo “Br⁺” produzida neste processo não é conhecida, podendo ser: Br₂, HOBr ou ainda Br₃⁺.



Esquema 18. Oxidação de NaBr com H₂O₂ catalisada por **7a** em LIs e adição eletrofílica de “Br⁺” no substrato **106**.

O acompanhamento do progresso dessa reação pôde ser realizado através da análise de RMN de ^1H das alíquotas retiradas da reação. A Figura 24 ilustra isto de maneira clara, mostrando que é possível acompanhar o desaparecimento do material de partida **106** ($\delta = 5,8$ ppm) ou a formação dos produtos **107** ($\delta = 4,2$ ppm) e **108** ($\delta = 4,8$ ppm) ao longo do tempo.

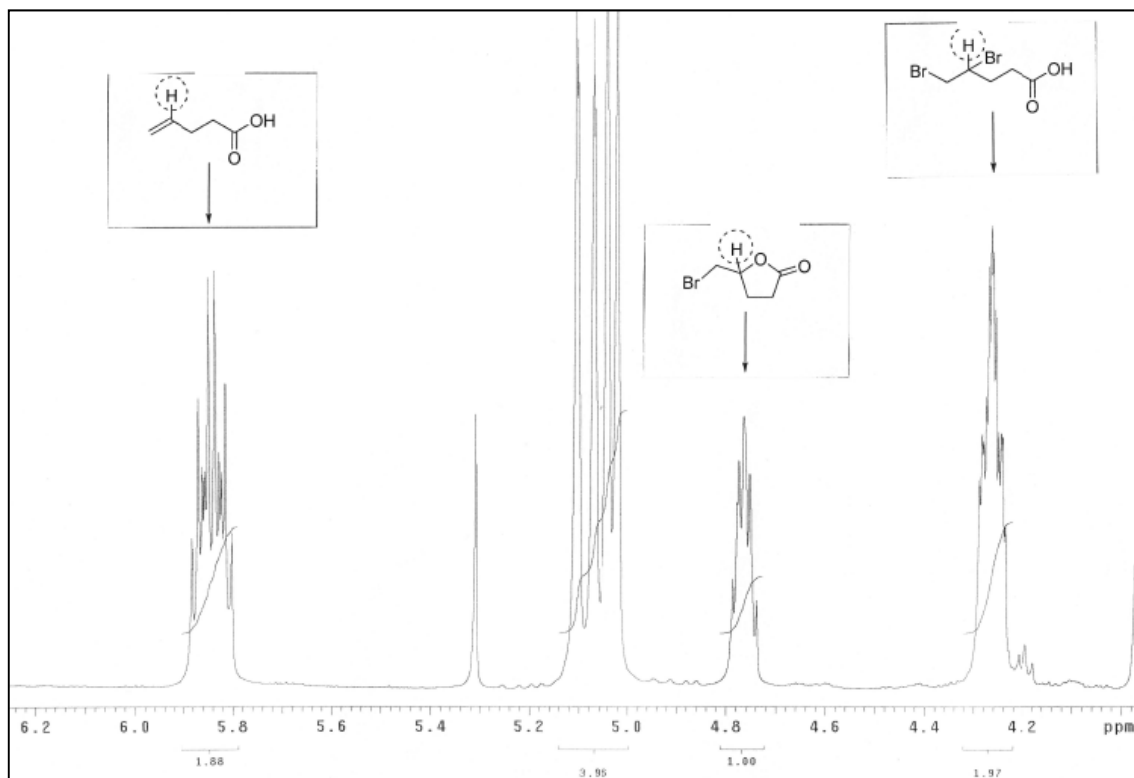
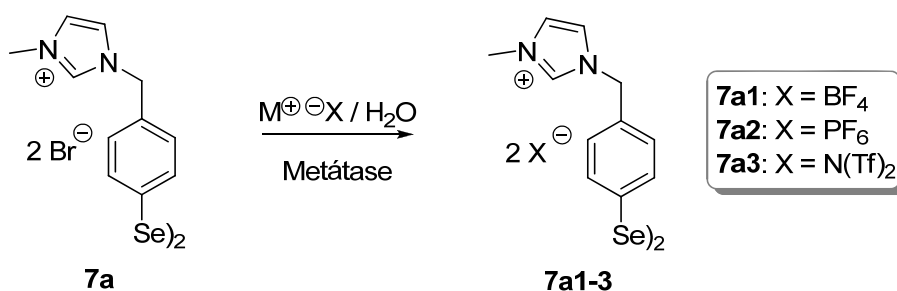


Figura 24. Espectro de ^1H RMN da mistura de **106**, **107** e **108** durante a reação.

Para garantir maior solubilidade do catalisador no solvente utilizado (líquido iônico) foi promovida a troca do contraíon do catalisador **7a** através da reação de metátase com solução aquosa do sal apropriado (Esquema 19).



Esquema 19. Reação de troca de contraíon do LI-Se **7a**.

A otimização da reação de oxidação de NaBr foi realizada utilizando-se solução 2 M de H₂O₂ (em tampão de fosfato pH = 6), substrato **106**, 5 mol-% do catalisador **7a2** (em relação ao substrato) e BMIM.PF₆ como solvente (Tabela 3). Para seguir o progresso da reação, alíquotas foram retiradas do meio reacional em tempos determinados, acidificadas com solução 2 M de HCl, lavadas com solução de NaHSO₃ e extraídas com éter etílico. A fase orgânica obtida neste procedimento foi evaporada, o conteúdo obtido secado e analisado por RMN de ¹H. Inicialmente foram avaliadas as quantidades de H₂O₂ e de NaBr necessárias para que os produtos **107** e **108** fossem obtidos de maneira satisfatória (Entradas 1-3). Utilizando-se seis equivalentes de H₂O₂ e três de NaBr, uma conversão de 65% foi obtida (Entrada 1). Invertendo-se esta relação, ou seja, com seis equivalentes de NaBr e três de H₂O₂, a conversão de **106** nos produtos **107** e **108** diminuiu para 58% (Entrada 2). A melhor condição encontrada foi quando ambas as quantidades de H₂O₂ e de NaBr foram de seis equivalentes em relação ao substrato **106**, nesta condição foi observada uma conversão de 80% em uma hora de reação (Entrada 3). Estabelecida as quantidades ideais de NaBr e de H₂O₂, a quantidade do catalisador **7a2** foi reduzida de 5 mol-% para 2,5 mol-%. No entanto, esta quantidade de **7a2** não foi capaz de proporcionar um resultado satisfatório, a conversão diminuiu de 80% na primeira condição para 52% na segunda (Entradas 3 e 4). Um pequeno aumento na eficiência do procedimento foi observado utilizando-se as mesmas condições da entrada 3, mas estendendo-se o tempo reacional para três horas. Assim, 89% de conversão foi alcançada (Entrada 5). O emprego de soluções tampão de H₂O₂ mais concentradas, no caso 4 ou 8 M, não apresentou nenhuma vantagem na formação dos produtos (Entradas 6 e 7).

Tabela 3. Otimização das condições reacionais de oxidação de NaBr com H₂O₂ catalisada por **7a1-3**.^a

#	LI	Cat.	H ₂ O ₂ (equiv)	NaBr (equiv)	T (h)	Conv. (%) ^b
1	BMIM.PF ₆	7a2	6,0	3,0	1	65
2	BMIM.PF ₆	7a2	3,0	6,0	1	58
3	BMIM.PF ₆	7a2	6,0	6,0	1	80
4	BMIM.PF ₆	7a2^c	6,0	6,0	1	52
5	BMIM.PF ₆	7a2	6,0	6,0	3	89
6	BMIM.PF ₆	7a2	6,0 ^d	6,0	3	88
7	BMIM.PF ₆	7a2	6,0 ^e	6,0	3	79
8	BMIM.BF ₄	7a1	6,0	6,0	3	83
9	BMIM.N(Tf) ₂	7a3	6,0	6,0	3	--
10	BMMIM.BF ₄	7a1	6,0	6,0	3	54

^a Condições reacionais: substrato **106** (0,5 mmol), LI = 1 mL, [H₂O₂] inicial = 2 M (solução tampão de fosfato, pH 6), 28°C. ^b Resultado médio de duas reações. ^c Quantidade de catalisador = 2,5 mol-%; ^d [H₂O₂] inicial = 4 M; ^e [H₂O₂] inicial = 8 M.

Outros líquidos iônicos também foram avaliados como solvente. Para estas reações, foram utilizados catalisadores **7a** com o mesmo contração encontrado no LI empregado como solvente. O BMIM.BF₄ apresentou resultado muito próximo daquele exibido pelo BMIM.PF₆, 83 e 89% de conversão, respectivamente (Entradas 5 e 8). No entanto, os resultados das reações com os líquidos iônicos BMIM.N(Tf)₂ e BMMIM.BF₄ não foram satisfatórios. Com o primeiro não foi possível calcular a conversão. Devido às condições de extração utilizadas (meio ácido), este LI foi parcialmente solubilizado em éter, o que prejudicou a análise de ¹H desta alíquota. Por outro lado, a reação com o líquido iônico BMMIM.BF₄ apresentou conversão de apenas 54% (Entrada 10).

Estabelecidas as melhores condições reacionais (seis equivalentes de NaBr e de H₂O₂, 5 mol-% do catalisador **7a2** em relação ao substrato **106** em BMIM.PF₆) foram abordadas outras alternativas de catalisador e solvente, mais convenientes

nas perspectivas econômica e ambiental. Deste modo, testou-se o comportamento da reação padrão utilizando-se difenil disseleneto (comercialmente viável) como substituto do catalisador **7a2** e também água como solvente. A Figura 25 mostra os resultados obtidos nesses experimentos. Em condições reacionais idênticas, a substituição do catalisador **7a2** por PhSe_2 provou ser eficaz em BMIM.PF_6 , com uma pequena diminuição na conversão de 89% com o catalisador **7a2** para 84% com o PhSe_2 . Por outro lado, a utilização de água como solvente provocou uma diferença drástica de eficiência entre os dois catalisadores testados. Enquanto **7a2** forneceu uma conversão de 77% do substrato **106** nos produtos **107** ou **108**, o PhSe_2 não apresentou um resultado satisfatório, apenas 18% de conversão foi obtida com este catalisador. Esta grande diferença de atividade entre o **7a2** e o PhSe_2 em água pode ser atribuída à diferença de polaridade entre os catalisadores. Enquanto o PhSe_2 é um composto apolar, pouco solúvel em água, o catalisador **7a2** é muito polar e solúvel em água. Deste modo, a maior solubilidade do **7a2** em água acelera consideravelmente a reação devido a rápida formação da espécie ativa envolvida na oxidação do NaBr.

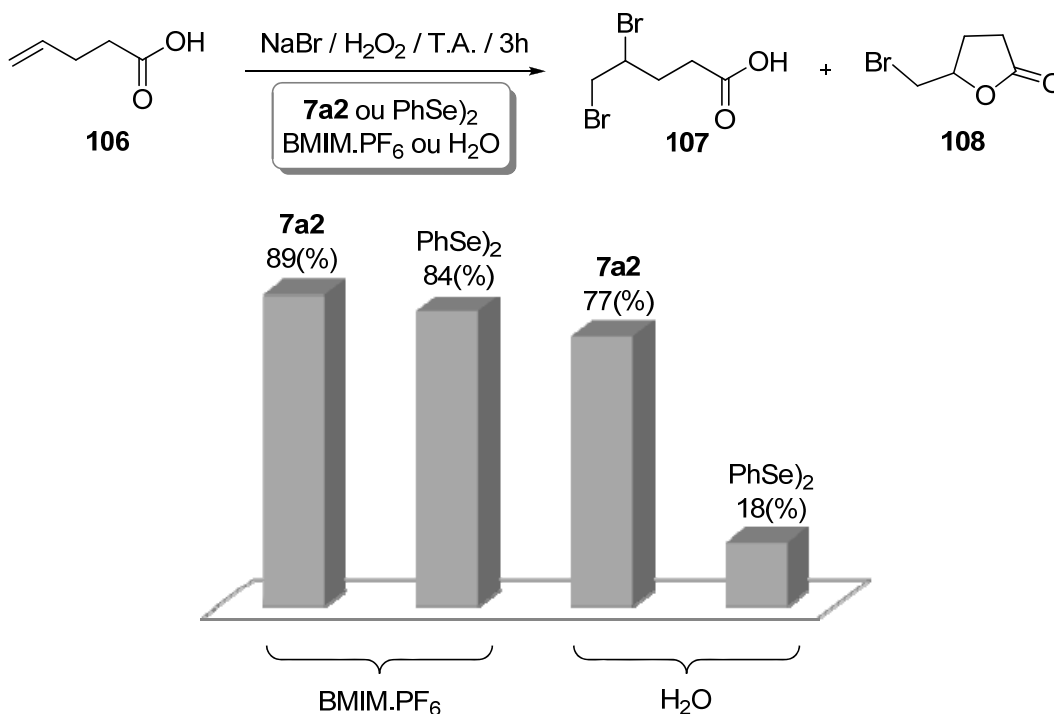


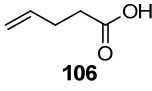
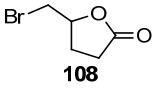
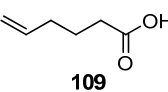
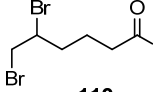
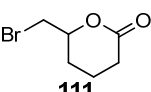
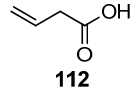
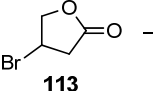
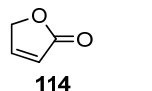
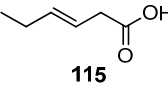
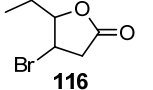
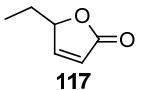
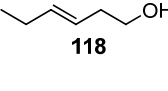
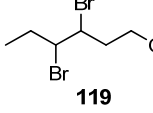
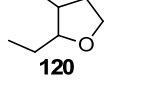
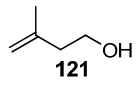
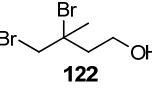
Figura 25. Comparação da atividade catalítica do PhSe_2 e do **7a2** em BMIM.PF_6 e água.

A partir dos resultados obtidos, avaliou-se o escopo da reação com um número maior de substratos. Além da reação catalisada pelo LI-Se **7a2** em BMIM.PF₆ ainda realizou-se experimentos comparativos com este mesmo catalisador em água e com o PhSe)₂ em BMIM.PF₆ (Tabela 4). Também foram feitas reações em branco, a fim de avaliar qual a real influência dos catalisadores na formação dos produtos em ambos os solventes utilizados. Para todas estas reações, os tempos reacionais foram prolongados para vinte e quatro horas, para que todo o produto intermediário formado (dibromado) fosse convertido no produto final. O substrato **106** foi convertido à bromolactona **108** em rendimentos que variaram na faixa de 36 a 53% (Entrada 1). Uma mistura de produtos **110** e **111** foi obtida, mesmo após 12 horas de reação, quando o substrato **109** foi utilizado. A lenta formação de lactonas de seis membros, comparada com as de cinco, resultou na obtenção de uma mistura de produtos com uma proporção de aproximadamente 3,7:1 do composto dibromado em relação à lactona (Entrada 2).¹⁰⁹

Os produtos **113** e **116** esperados nas reações com os substratos **112** e **115** não foram obtidos. Em vez deles, foram isolados os produtos de eliminação de HBr **114** e **117** devido à fácil eliminação do átomo de bromo ligado à posição β da carbonila (Entradas 3 e 4). Alcoóis insaturados também foram empregados, o substrato **118** produziu uma mistura de produtos **119** e **120** na proporção de 2,5:1 em todos os solventes (Entrada 5), enquanto apenas o álcool dibromado **122** foi obtido na reação com **121** (Entrada 6).

109 (a) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95. (b) Galli, C.; Mandolini, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3117.

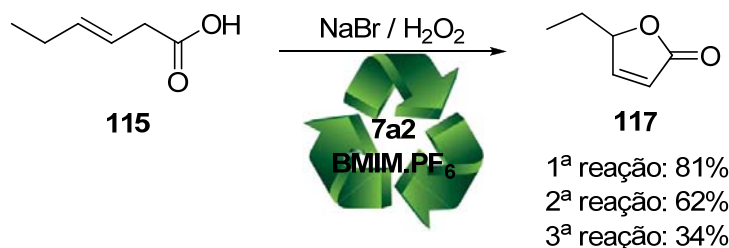
Tabela 4. Preparação de produtos bromados a partir das melhores condições reacionais.^a

#	Substrato	Produto(s)	Catalisador / Solvente		
			7a2 / BMIM.PF ₆	PhSe) ₂ / BMIM.PF ₆	7a2 / H ₂ O
1			53% (22)	49%	36% (6)
2		 + 	47% (21) 110:111 = 3,5:1	38% 110:111 = 3,7:1	41% (4) 110:111 = 4:1
3		 → 	42% (17)	34%	22% (7)
4		 → 	81% (28)	88%	71% (8)
5		 + 	44% (9) 119:120 = 2,5:1	41% 119:120 = 2,5:1	39% (3) 119:120 = 2,5:1
6			38% (7)	46%	35% (2)

^a Rendimento para o produto isolado e puro. Resultado das reações em branco em parênteses.

De uma maneira geral, as reações realizadas com o catalisador **7a2** em LI apresentaram resultados melhores do que em água. Por outro lado, comparando-se o catalisador **7a2** com PhSe)₂ em LI, ambos apresentaram desempenho catalítico similar. No entanto, os rendimentos dos produtos isolados ficaram abaixo do esperado, provavelmente devido aos baixos pontos de ebulição apresentados por estes compostos. Outro fato que merece destaque é o elevado rendimento das reações em branco realizadas em LI comparadas com as realizadas em água.

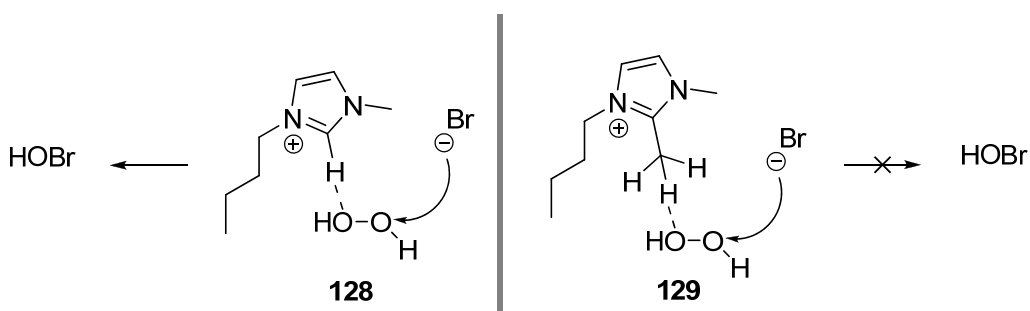
A idéia de reciclar e reaproveitar o solvente e os catalisadores em consecutivos ciclos reacionais foi testada. Assim, o catalisador **7a2** e o líquido iônico BMIM.PF₆ foram reutilizados para a reação de oxidação do NaBr com H₂O₂ usando o substrato **115**, uma vez que o produto **117** foi obtido com o maior rendimento entre todos os compostos produzidos (Esquema 20). Contudo, o sucesso desta abordagem foi parcial, pois apesar de promover uma segunda reação reutilizando o catalisador e o solvente com um rendimento razoável, no terceiro ciclo o rendimento caiu consideravelmente, para apenas 34%.



Esquema 20. Teste da reciclagem e reutilização do catalisador **7a2** e do BMIM.PF₆.

O mecanismo da reação de oxidação de NaBr promovida por H₂O₂, utilizando-se a segunda geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio como catalisador, é apresentado no ciclo catalítico mostrado no Esquema 21. A atividade bromoperoxidase *like* dos LI-Se inicia com a oxidação do disseleneto **7a** com excesso de H₂O₂, levando à formação de água e do ácido selenínico **123**. Na presença de outro equivalente de H₂O₂, o ácido selenínico **123** forma, em condição de equilíbrio, o ácido perselenínico **124**, que é a espécie responsável pela oxidação do brometo. No entanto, duas possibilidades distintas são possíveis para explicar a oxidação do brometo pelo agente oxidante **124**. Na primeira, o brometo atacaria o oxigênio terminal do ácido perselenínico **124**, passando pelo estado de transição **125** para formar ácido hipobromoso (espécie halogenante) e regenerar o composto **123** para o ciclo catalítico. Por outro lado, o brometo poderia atacar o oxigênio interno do ácido perselenínico **124**, através do estado de transição **126**, formando assim o composto **127**. Finalmente, o composto **127** poderia atuar como agente halogenante, convertendo o substrato no produto, ou então, reagir com um segundo equivalente de brometo para formar Br₂. Em ambas as hipóteses, o ácido selenínico **123** seria regenerado para recomeçar um novo ciclo catalítico.

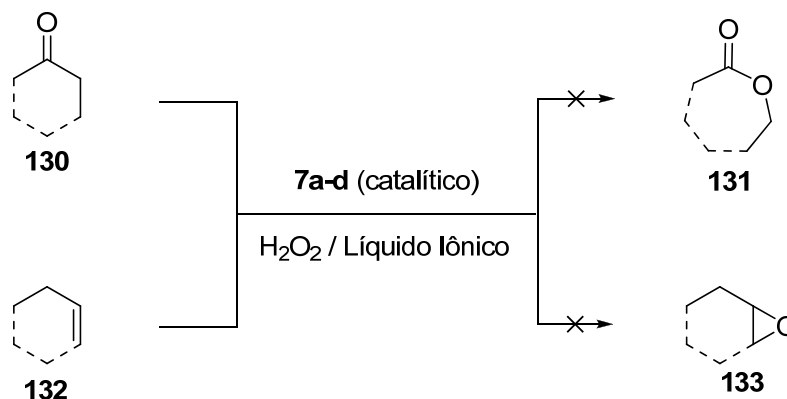
interação entre o hidrogênio ácido dos LIs e o H_2O_2 , através da formação de pontes de hidrogênio como na espécie **128**, facilitando a formação de HOBr (Esquema 22). O desempenho inferior do LI BMMIM. BF_4 comparado aos outros LIs (ver Tabela 3) indica que este cenário é plausível. Isto porque, embora o hidrogênio ligado à metila da posição 2 do imidazol no BMMIM. BF_4 seja ácido, o seu pKa é mais elevado do que o do H ligado diretamente ao anel imidazólico nesta mesma posição.¹¹⁰ Assim, a formação de HOBr via **129** deveria ser mais lenta do que em **128**.



Esquema 22. Formação de HOBr pela oxidação de NaBr com H_2O_2 em BMIM. BF_4 e BMMIM. BF_4 .

Testou-se ainda a aplicação da segunda geração de LI-Se **7a-d** na ativação de peróxido de hidrogênio para promover reações de oxidação de olefinas e de compostos carbonílicos. Infelizmente, não foram obtidas as lactonas **131** a partir de compostos carbonílicos **130** em reações de Baeyer-Villiger, nem os epóxidos **133** através da oxidação de olefinas **132** (Esquema 23). O emprego de catalisadores orgânicos de selênio nestas reações de oxidação já foi descrito na literatura com excelentes resultados. Contudo, a eficiência dessas reações é muito sensível à presença de grupamentos fortemente retiradores de elétrons próximos ao átomo de selênio do catalisador.¹⁵

110 Handy, S. T.; Okello, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1915.



Esquema 23. Teste da aplicação catalítica dos LI-Se **7a-d** em outras reações de oxidação promovidas por H_2O_2 .

2.2.3. Atividade Glutathione Peroxidase *Like* da Segunda Geração de Líquidos Iônicos Funcionalizados com Selênio

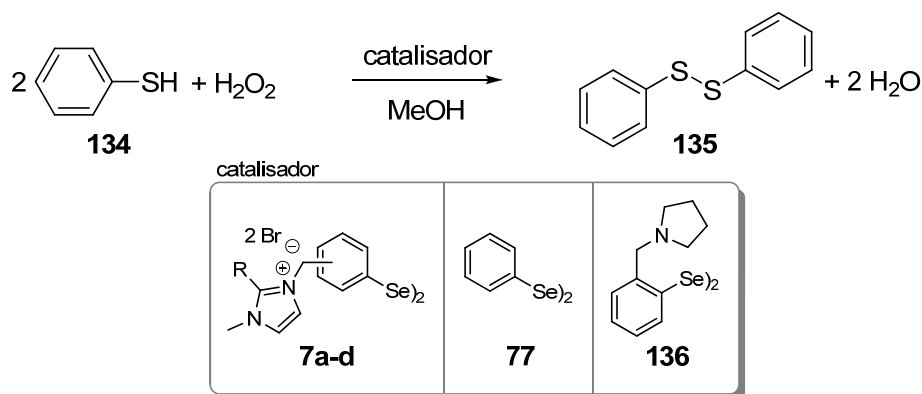
A descoberta de que o átomo de selênio desempenha papel fundamental para a atividade da enzima glutathione peroxidase (GPx) contribuiu para uma crescente busca por novos compostos organocalcogênicos com habilidade de mimetizar esta importante enzima. Entre as diversas estratégias abordadas para desenvolver esses novos compostos com atividade GPx *like* destacam-se as pesquisas envolvendo disselenetos, selenetos e também teluretos.³¹ No entanto, com exceção de poucos compostos,¹¹¹ os miméticos da enzima GPx desenvolvidos até agora apresentam baixa solubilidade em água. Esta condição impõe sérias restrições para futuros testes biológicos, principalmente em ensaios *in vivo*, o que limita futuras aplicações dessas substâncias como fármacos.

Durante a fase de *design* e síntese da segunda geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio projetou-se a avaliação desta nova classe de substâncias como compostos com atividade GPx *like*. Partiu-se do pressuposto de que disselenetos são excelentes miméticos da GPx.³¹ Além disto, os resultados positivos encontrados utilizando-se quantidades catalíticas desses compostos na oxidação de NaBr com H_2O_2 em água, fortaleceram a idéia de que a segunda

111 (a) Iwaoka, M.; Kumakura, F. *Phos. Sul. Sil.* **2008**, *183*, 1009. (b) Kumakura, F.; Mishra, B.; Priyadarsini, K. I.; Iwaoka, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 440.

geração de LI-Se poderia ser efetivamente empregada como miméticos da GPx em reações em meio aquoso.

Para avaliar o potencial GPx *like* da segunda geração de LI-Se empregamos somente os catalisadores **7a-d** com brometo como contraíon, uma vez que estes compostos são mais solúveis em água do que aqueles constituídos de contraíons diferentes. Realizou-se testes iniciais com um sistema mais simples, o qual envolve a redução de peróxido de hidrogênio à água, oxidando tiofenol **134** a dissulfeto de difenila **135** em MeOH, catalisado pelos LI-Se **7a-d** (Esquema 24). Para aferir o potencial destes compostos atuando como miméticos da enzima GPx utilizou-se dois disselenetos já descritos na literatura como padrões: o disseleneto de difenila **77** e o disseleneto **136**, que apresenta um grupamento amino próximo ao selênio.^{27a} Este último composto constitui um padrão valioso para comparação de performance catalítica. Repetidas vezes na literatura foi comprovado que a interação entre selênio e heteroátomos com pares de elétrons livres (nitrogênio ou oxigênio) aumenta significativamente a eficiência catalítica de disselenetos em ensaios como compostos GPx *like*.^{32a,112}



Esquema 24. Avaliação do potencial GPx *like* dos LI-Se **7a-d** no ensaio PhSH / MeOH comparados aos disselenetos **77** e **136**.

Os compostos testados como agentes antioxidantes **7a-d**, **77** e **136** foram utilizados em quantidades catalíticas (4 mol-%) em relação à quantidade de tiofenol. A capacidade de reduzir o H₂O₂ à água foi monitorada através do aumento da

112 (a) Tripathi, S. K.; Patel, U.; Roy, D.; Sunoj, R. B.; Singh, H. B.; Wolmershäuser, G.; Butcher R. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9237. (b) Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8640. (c) Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9846. (d) Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 974.

absorção de luz ultravioleta em comprimento de onda de 305 nm, característico do dissulfeto de difenila.^{32a} Cada composto foi dissolvido em metanol e adicionado a uma solução contendo tiofenol. Durante um minuto a absorbância dessa solução foi monitorada para averiguar se os catalisadores por si só não oxidariam o tiofenol a dissulfeto de difenila. Esse procedimento é importante, pois indica se o composto analisado não apresenta atividade da enzima glutationa oxidase (GOx). A enzima GOx desempenha papel inverso ao da GPx, formando espécies reativas de oxigênio a partir de oxigênio.

Conforme mostra o gráfico apresentado na Figura 26, não houve aumento significativo da absorbância durante este período de tempo. Em seguida, foi adicionado excesso de peróxido de hidrogênio ao meio reacional para avaliar se os LI-Se **7a-d** poderiam mimetizar *in vitro* a atividade da enzima glutationa peroxidase. Após a adição do H₂O₂ foram observados aumentos lineares na absorbância das reações catalisadas, devido à formação do PhS)₂.

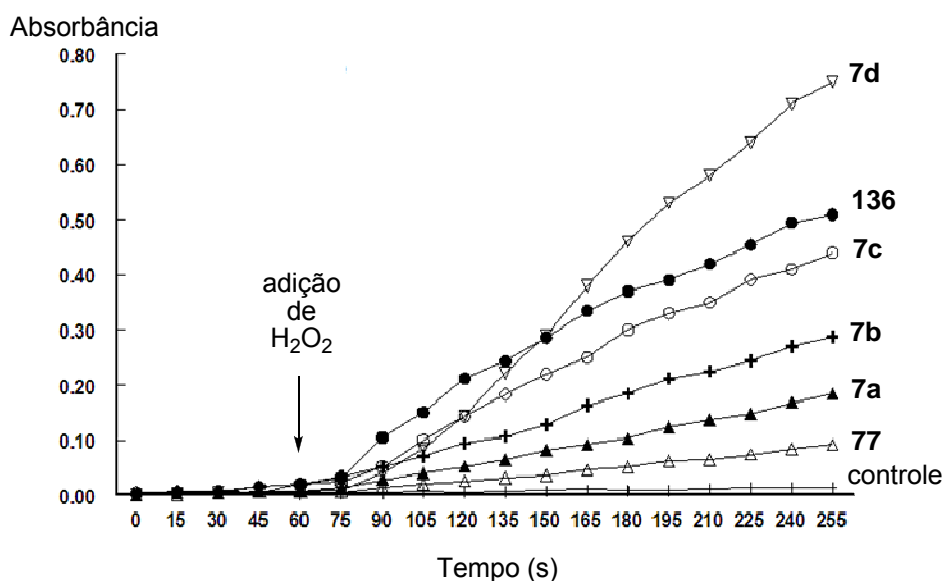
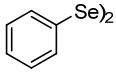
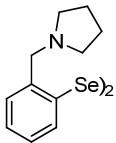
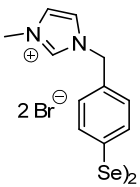
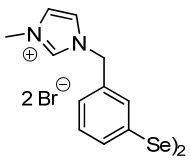
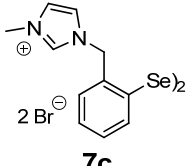
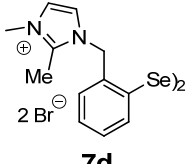


Figura 26. Formação de PhS)₂ devido à ação dos catalisadores **7a-d**, **77** ou **136**.

As atividades dos LI-Se **7a-d** foram confrontadas com as dos padrões **77** e **136** em termos de T₅₀, ou seja, o tempo necessário para converter a metade do tioneol disponível a PhS)₂ (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação da atividade GPx *like* dos catalisadores **7a-d**, **77** e **136** com diferentes peróxidos.^a

Entrada	Catalisador	Peróxido					
		H ₂ O ₂ ^b	Δ ^c	<i>t</i> -BuOOH ^b	Δ ^c	Cum-OOH ^b	Δ ^c
1	--	176,4 ± 7,5	--	152,1 ± 3,6	--	145,2 ± 5,1	--
2	 77	54,3 ± 5,4	1,0	48,8 ± 4,3	1,0	30,6 ± 3,7	1,0
3	 136	7,7 ± 1,4	7,0	8,6 ± 2,2	5,7	6,6 ± 1,8	4,6
4	 7a	22,2 ± 3,2	2,4	19,5 ± 2,8	2,5	11,5 ± 2,1	2,7
5	 7b	13,4 ± 2,9	4,0	20,6 ± 3,4	2,4	10,2 ± 2,7	3,0
6	 7c	8,5 ± 1,3	6,4	8,7 ± 1,2	5,6	3,6 ± 0,4	8,5
7	 7d	4,8 ± 0,7	11,3	8,6 ± 3,5	5,7	3,2 ± 0,9	9,6

^a Concentrações finais: peróxido: 5 mM, tiofenol 5 mM e catalisador 0,2 mM. ^b T₅₀ média de três expresso em minutos ± desvio padrão. ^c Δ = atividade relativa.

Todos os compostos testados apresentaram alguma atividade catalítica, com valores de T₅₀ muito inferiores ao da reação branco (sem presença de catalisador). Também foi estudada a influência do peróxido no curso da reação, para isso, além do H₂O₂ foram utilizados os peróxidos de *t*-butila (*t*-BuOOH) e de cumeno (Cum-

OOH). Nestes experimentos, embora os valores absolutos de atividade dos LI-Se **7a-d** e dos padrões **77** e **136** em *t*-BuOOH e Cum-OOH sejam diferentes daqueles obtidos com H₂O₂, eles apresentaram a mesma tendência observada com o primeiro peróxido empregado. Para efeito de comparação da atividade catalítica dos compostos avaliados, o disseleneto de difenila **77** foi escolhido como padrão e foi atribuído o valor de 1,0 para sua atividade relativa (Entrada 2).

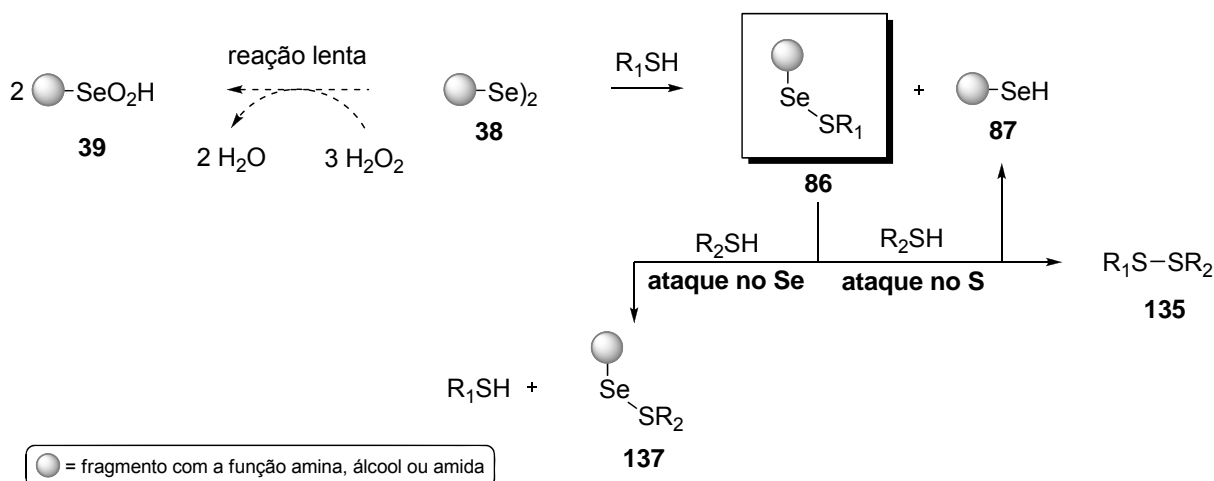
Conforme o esperado, a atividade GPx *like* dos LI-Se **7a-d** apresentou uma relação íntima com a estrutura do catalisador e, para nossa satisfação, todos eles foram mais ativos do que o padrão **77**. Foi observado que à medida que a posição relativa entre o átomo de selênio e o grupamento imidazol alquilado diminuía, a atividade catalítica aumentava (Entradas 4-6). Este fato está em concordância com as observações supracitadas, que indicam que a proximidade entre o selênio e o nitrogênio é crucial na atividade GPx *like* de disselenetos. Em termos de eficiência, o composto **7a**, em que o selênio está na posição *para* em relação ao imidazol, apresentou atividade relativa igual a 2,4 em H₂O₂ (Entrada 4). A atividade do catalisador **7b**, com o selênio na posição *meta*, aumentou para 4,0 (Entrada 5). Já o composto **7c** com selênio na posição *orto* em relação ao imidazol apresentou atividade de 6,4 (Entrada 6). Contudo, apenas o composto **7c** apresentou atividade próxima daquela exibida pelo disseleneto **136**, com um grupamento pirrolidina ligado na posição *orto* ao selênio (Entradas 3 e 6).

Por outro lado, o LI-Se **7d**, com uma metila ligada na posição dois do anel imidazólico apresentou a maior atividade catalítica entre todos os compostos testados. Sua atividade foi onze vezes superior à do PhSe)₂ **77**, e aproximadamente duas vezes maior do que a do disseleneto **136** (Entrada 7). A origem deste comportamento ainda está sob investigação, mas considerando-se alguns aspectos mecanísticos da atividade GPx *like* de disselenetos, algumas considerações podem ser feitas para explicar o fenômeno observado.

Estudos já publicados na literatura mostram que disselenetos **38**, quando expostos ao meio reacional com excesso de peróxido e de tiol (condição da GPx), formam predominantemente o sulfeto de selenenila **86** e o selenol **87**, Esquema 25. A reação de **38** com peróxido para formar o ácido selenínico **39** é muito lenta e praticamente não compete com a primeira.¹¹³ No cenário catalítico utilizando

113 Iwaoka, M.; Tomoda, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2557.

miméticos da enzima GPx, o sulfeto de selenenila **86** apresenta um papel crucial no desempenho destes compostos. É nesta espécie que o efeito provocado por substituintes ligados à estrutura do catalisador é evidenciado, modulando a performance catalítica dos mesmos. O grau de interação entre o selênio, deficiente de elétrons na espécie **86**, e o substituinte ligado à estrutura do catalisador determina como este composto reagirá com um segundo equivalente de tiol (R_2SH). Estudos teóricos revelaram que em disselenetos não funcionalizados o ataque nucleofílico do R_2SH ocorre no selênio, formando um novo sulfeto de selenenila **137**. Esta reação é favorável tanto no parâmetro termodinâmico quanto no cinético.¹¹⁴ Essa reação é chamada de troca de tiol e deteriora, consideravelmente, a atividade GPx *like* desses compostos, uma vez que o sulfeto de selenenila **86** não é consumido, o que retarda o progresso do ciclo catalítico.¹¹⁵



Esquema 25. Produtos formados nas reações entre disselenetos com peróxidos ou tióis.

Ao contrário, em disselenetos que apresentam grupos funcionais (como por exemplo aminas, alcoóis ou amidas), o heteroátomo estabiliza o selênio com seus pares de elétrons e direciona o ataque do segundo equivalente de tiol para o átomo de enxofre. Deste modo, o sulfeto de selenenila **86** é consumido, formando o selenol **87** correspondente e o dissulfeto **135**, dando assim, continuidade ao ciclo

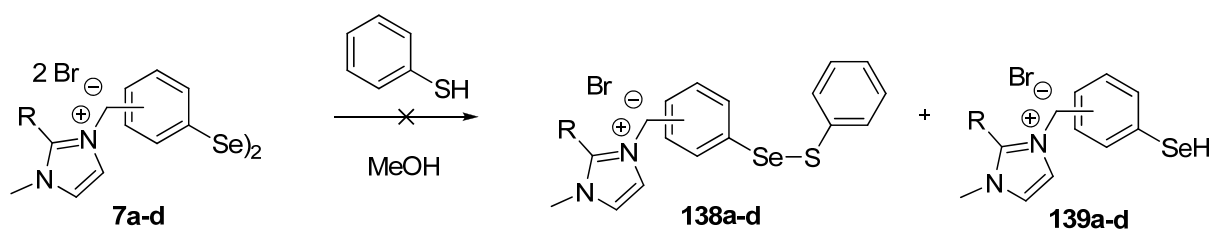
114 (a) Benkova, Z.; Kona, J.; Gann, G.; Fabian, W. M. F. *Int. J. Quan. Chem.* **2002**, *90*, 555. (b) Bachrach, S. M.; Demoin, D. W.; Luk, M.; Miller Jr, J. V. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 4040. (c) Pearson, J. K.; Boyd, R. J. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 8979.

115 (a) Sarma, B. K.; Muges, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11477. b) Sarma, B. K.; Muges, G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 965.

catalítico.¹¹⁵ No entanto, pesquisas utilizando diferentes disselenetos funcionalizados indicam que esta interação dos pares de elétrons do heteroátomo com o selênio não deve ser muito forte, interações muito intensas favorecem as reações de troca de tiol.¹¹⁵

Uma maneira indireta de aferir a extensão da reação de troca de tiol em sulfetos de selenenila é a preparação dos mesmos e elucidação, quando possível, da sua estrutura cristalina. Quanto maior a interação entre o heteroátomo e o selênio, menor será a distância entre estes dois elementos. Medidas da cinética da reação de troca de tiol com disselenetos também são possíveis, porém, experimentalmente mais difíceis de serem realizadas.¹¹⁶ Uma alternativa muito empregada quando o sulfeto de selenenila não é cristalino, é o uso de ferramentas de cálculo teóricos, as quais fornecem estimativas confiáveis acerca das interações entre os átomos envolvidos.¹¹⁴

Neste contexto, promoveu-se a reação entre a segunda geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio **7a-d** e tiofenol, no intuito de obter-se os sulfetos de selenenila **138a-d** e os selenóis **139a-d** (Esquema 26). Infelizmente não foi obtido sucesso nesta reação e, mesmo após várias tentativas, não foi possível isolar os produtos desejados.



Esquema 26. Tentativa de preparação dos sulfetos **138a-d** e selenóis **139a-d** a partir dos disselenetos **7a-d** e tiofenol.

Embora sulfetos de selenenila sejam facilmente preparados e caracterizados a partir de disselenetos estruturalmente mais simples, a polaridade elevada dos LI-Se **7a-d** impôs sérias dificuldades ao objetivo proposto. Contudo, ainda que não tenha sido possível isolar e caracterizar os sulfetos **138a-d** realizou-se um estudo teórico utilizando-se métodos computacionais DFT (sigla em inglês de: *Density*

116 Steinmann, D.; Nauser, T.; Koppenol, W. H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6696.

Functional Theory) no padrão B3LYP com estas espécies.¹¹⁷ Adicionalmente, incluiu-se neste estudo a estrutura **140** referente ao padrão **136**, para obter-se elementos mais consistentes para explicar as atividades GPx *like* observada pelos compostos avaliados (Figura 27).

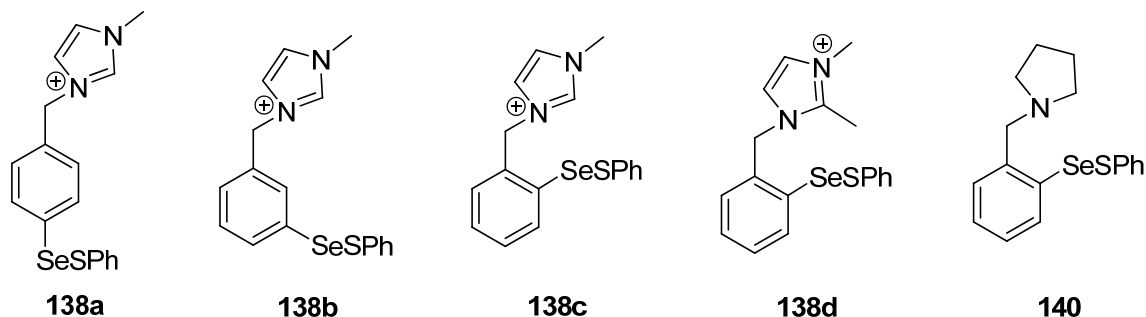


Figura 27. Estruturas estudadas através de métodos computacionais.

Os resultados obtidos empregando-se o método computacional decrito acima gerou as estruturas dos sulfetos de selenenila **138a-d** e **140**, todos com a geometria otimizada, as quais são mostradas na Figura 28. Com o intuito de facilitar a visualização dos átomos mais relevantes, os átomos de hidrogênio foram omitidos.

117 a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785. b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372.

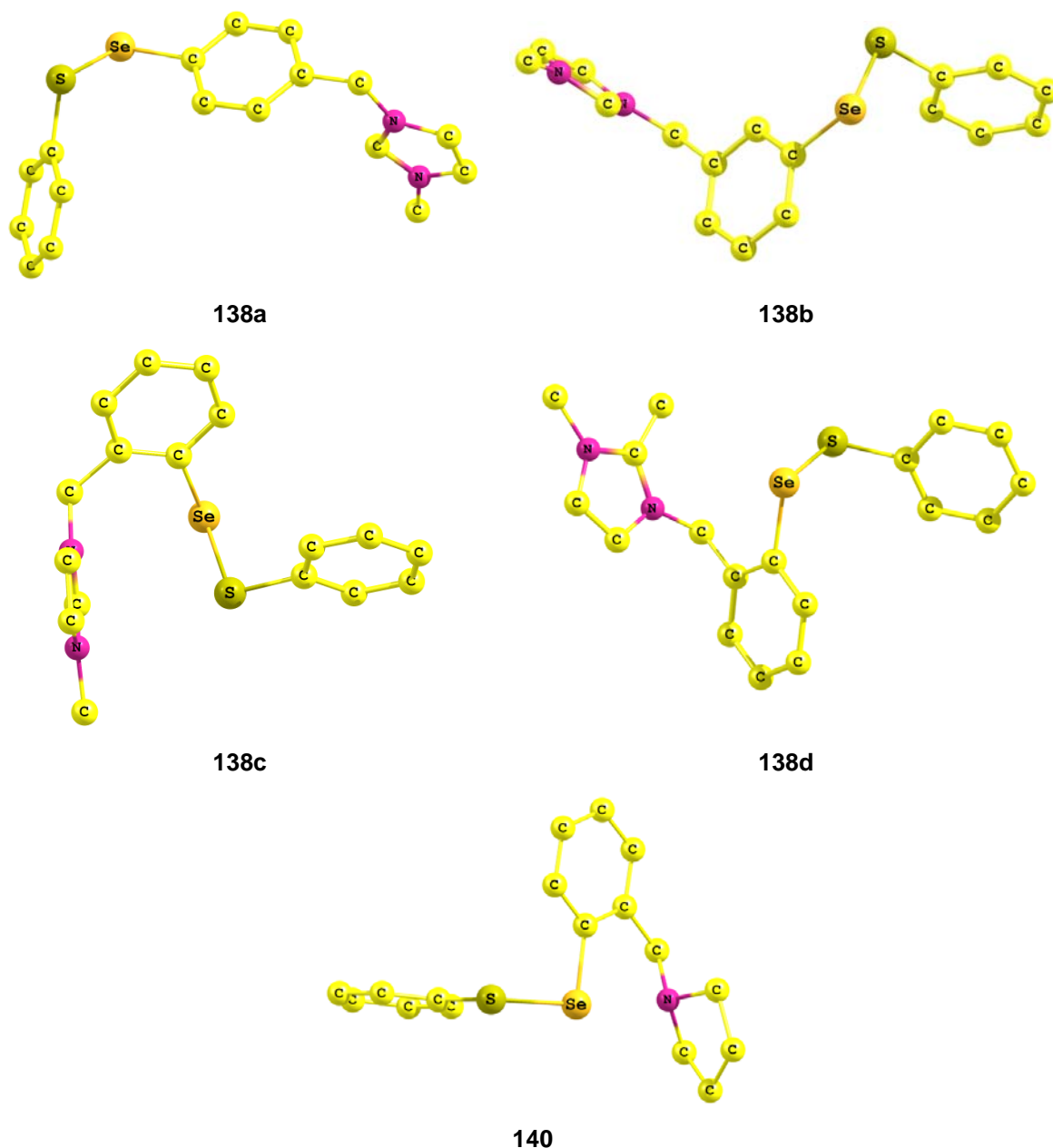


Figura 28. Estruturas otimizadas dos compostos **138a-d** e **140** através de cálculos de DFT.

A partir da otimização das estruturas dos compostos **138a-d** e **140** foi possível obter-se dados importantes a respeito da natureza destes compostos. Parâmetros, como por exemplo, a distância entre o selênio e os átomos de nitrogênio ou de enxofre, assim como as cargas de Mülliken associadas aos átomos de S e de Se estão compilados na Tabela 6.

Tabela 6. Dados obtidos a partir das estruturas dos compostos **138a-d** e **140**.

Entrada	Composto	Se-N (Å) ^a	Se-S (Å) ^b	Carga de Mülliken	
				Se	S
1	140	2,46	2,46	+0,38	-0,01
2	138a	7,02 / 7,93	2,38	+0,37	+0,09
3	138b	6,05 / 6,90	2,39	+0,36	+0,06
4	138c	3,64 / 4,68	2,42	+0,32	+0,06
5	138d	3,52 / 4,64	2,42	+0,31	+0,04

^a Valor de referência para o raio de Van der Waals do Se-N = 3,45 Å. ^b Valor de referência para o raio covalente do Se-S = 2,18 Å.

Os dados apresentados na Tabela 6 indicam que no composto padrão **140** existe uma forte interação entre o átomo de nitrogênio e o selênio (Entrada 1). A distância entre estes dois átomos é de apenas 2,46 Å, muito menor do que a soma dos seus raios de Van der Waals que é de 3,45 Å. Essa forte interação provoca o aumento do comprimento da ligação Se-S, cujo valor da soma dos raios covalentes é de 2,18 Å, e no composto **140** é de 2,46 Å. Devido o alongamento da ligação Se-S, o selênio suporta uma grande concentração de carga positiva. Esses fatores propiciam condições para as reações de troca de tiol, e interferem no desempenho catalítico do disseleneto **136**.¹¹⁵ Já nos sulfetos **138a-b** o átomo de selênio não interage com o nitrogênio devido a grande distância entre eles (Entradas 2 e 3). Esta falta de interação com o nitrogênio reflete-se em uma concentração maior de carga positiva sobre o selênio. Conseqüentemente, os LI-Se **7a-b** apresentam atividade GPx *like* pobre devido o predomínio de reações de troca de tiol.

Por outro lado, nesta série de compostos, os átomos de selênio dos LI-Se **138c-d** são os que apresentam a menor concentração de carga positiva (Entradas 4 e 5). Este resultado pode ser atribuído ao efeito causado por uma interação eficiente entre o selênio e o nitrogênio, o que reduziria a proporção de reações de troca de tiol. Nesses compostos as distâncias entre o selênio e o nitrogênio estão próximas aos valores das somas dos raios de Van der Waals desses elementos. No entanto, percebe-se que a uniformidade dos resultados teóricos apresentados por esses dois compostos não é compatível com os resultados experimentais apresentados pelos disselenetos **7c** e **7d**. Nos ensaios como miméticos da enzima GPx, o disseleneto

7d foi muito mais eficiente do que o **7c**, que por sua vez foi ligeiramente menos ativo do que o padrão **136** (Tabela 5).

A partir de uma análise cuidadosa das estruturas dos sulfetos de selenenila **138c** e **138d** percebe-se que existe uma grande diferença entre estes dois compostos. Representando-se **138c** e **138d** sob uma perspectiva diferente, Figura 29, observa-se que o grupamento imidazol do sulfeto **138c** assume uma posição em que está eclipsado com o átomo de enxofre. Esta condição estrutural confere um grande impedimento estérico neste sítio da molécula e dificulta o ataque nucleofílico do tiol no átomo de enxofre. No caso do sulfeto **138d**, o qual o imidazol possui uma metila na posição dois do anel, este fragmento encontra-se em uma posição antiperiplanar ao enxofre, e conseqüentemente, não oferece restrição espacial a aproximação do tiol. Por isso, os dados experimentais indicam que o disseleneto **7d** apresenta um desempenho muito superior ao **7c** nos ensaios como compostos GPx *like*.

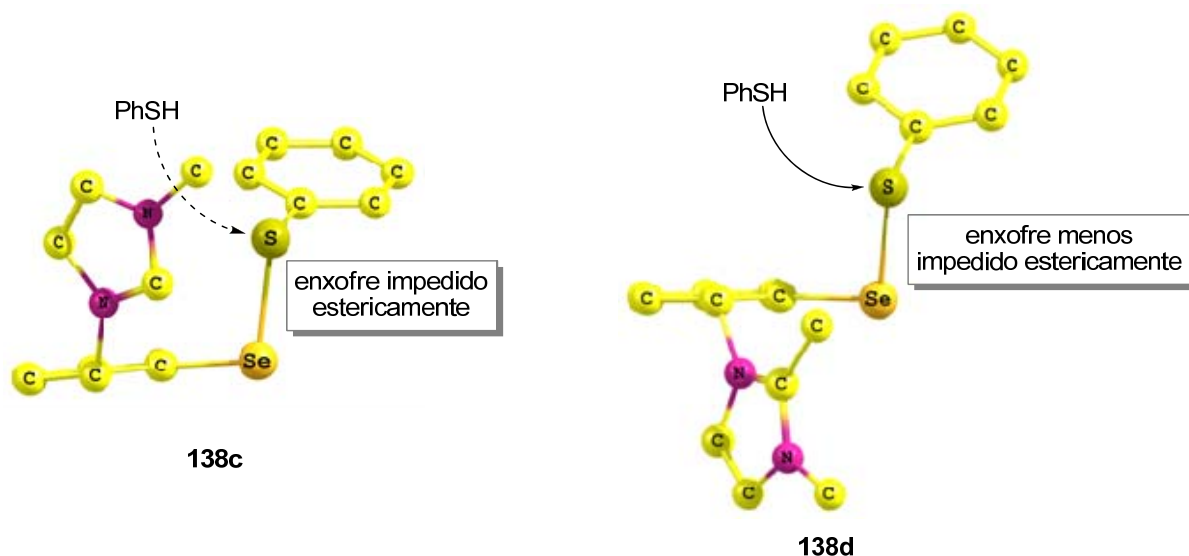
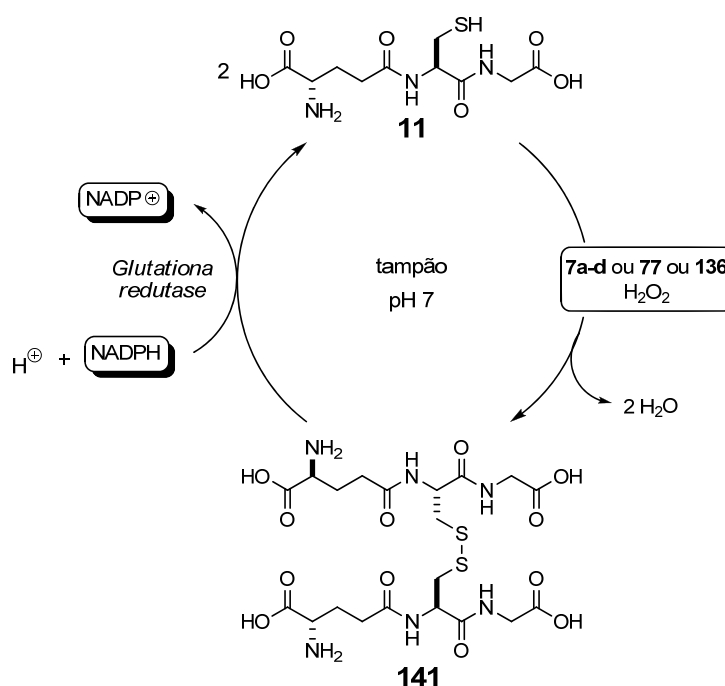


Figura 29. Estruturas dos sulfetos de selenenila **138c** e **138d** representadas sob outra perspectiva.

Após os testes iniciais com os LI-Se **7a-d** como miméticos da enzima GPx, utilizando-se tiofenol como cofator em MeOH, foi explorada a solubilidade desses compostos em água para aplicá-los em ensaios com a própria glutationa como fonte de tiol. Este procedimento experimental envolveu a reação de oxidação da GSH **11** em solução tampão de fosfato pH 7 com H₂O₂, catalisada pelos Li-Se **7a-d** ou os disselenetos **77** ou **136**, usados novamente como padrões (Esquema 27). O

dissulfeto **141** obtido neste processo é reduzido novamente à GSH enquanto o NADPH é oxidado a NADP⁺ devido à ação da enzima glutatona redutase, empregada em quantidades catalíticas.¹¹⁸ A avaliação da atividade dos compostos testados no ensaio com GSH em água é realizada de maneira indireta. Isto porque, tanto a glutatona **11** como a glutatona oxidada **141** não absorvem luz em comprimentos de onda da região ultravioleta. Desta forma, o progresso da reação é mensurado através das mudanças de absorbância do sistema devido ao consumo do NADPH, que absorve luz ultravioleta no comprimento de onda de 340 nm.

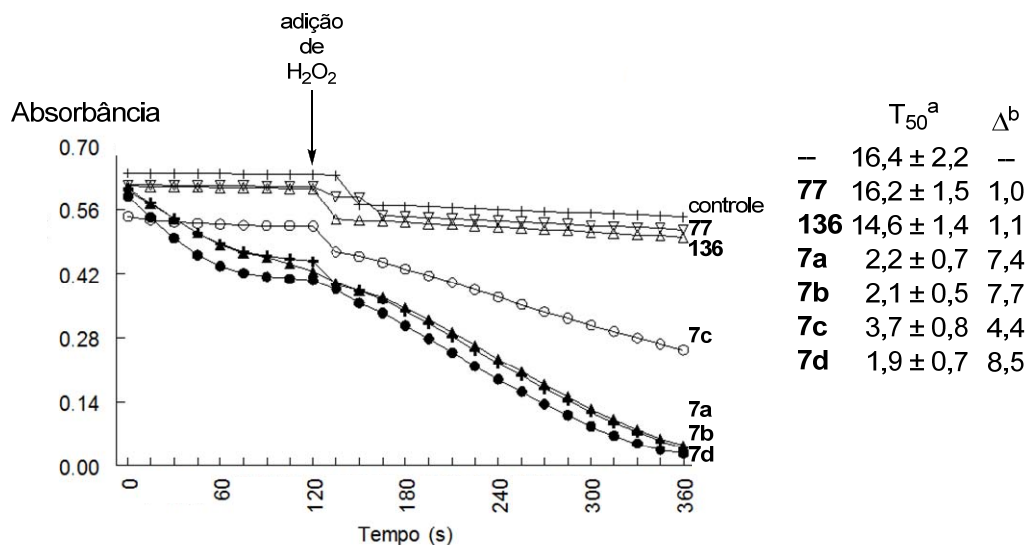


Esquema 27. Avaliação do potencial GPx *like* dos LI-Se **7a-d** no ensaio GSH / água comparados aos disselenetos **77** e **136**.

Os resultados apresentados na Figura 30 representam o consumo de NADPH monitorado em 340 nm devido à redução de GSSG à GSH. Nestes ensaios utilizou-se 16 mol% de catalisador (em relação a quantidade máxima de GSH que poderia ser obtida a partir da redução do GS)₂ pelo NADPH). Os resultados mostram que ao contrário do ensaio com PhSH, a diferença dos valores de T₅₀ entre as reações catalisadas e a reação em branco não é muito grande. Além disso, a baixa solubilidade em água dos disselenetos **77** e **136** acarreta em um desempenho catalítico pobre, com valores de T₅₀ muito próximos ao exibido pela reação controle.

118 Wendel, A. *Meth. Enz.* **1981**, *77*, 325.

Novamente, foi selecionado o disseleneto de difenila **77** como padrão para comparações e foi atribuído o valor de 1,0 para a sua atividade relativa. Um dado interessante é o valor da atividade relativa do disseleneto **136** (1,1), que é praticamente o mesmo do disseleneto de difenila. No ensaio com PhSH e H₂O₂ o disseleneto **136** apresentou atividade sete vezes maior do que o **77**.



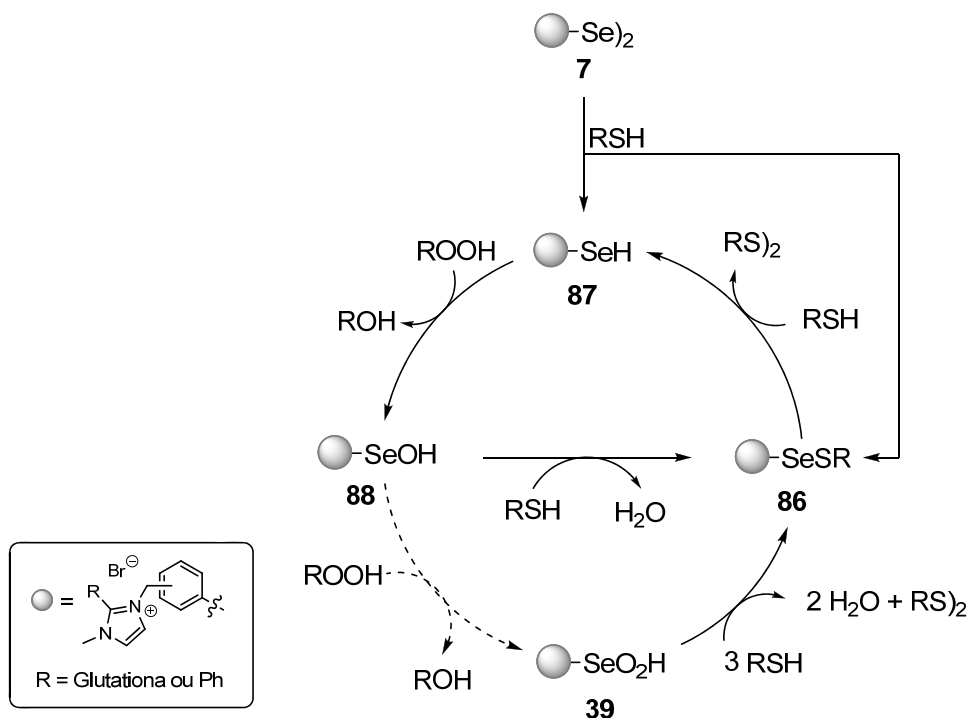
^a Concentrações finais: GSH 1mM, H₂O₂ 0,4 mM, glutathiona redutase 0,1 U/mL, NADPH 0,15 mM, catalisador 50 μM; T₅₀ expresso em minutos. ^b Δ = atividade relativa.

Figura 30. Consumo do NADPH devido a ação dos catalisadores **7a-d**, **77** ou **136**.

A segunda geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio apresentou atividade catalítica privilegiada no ensaio como compostos GPx *like* com GSH em água. Observa-se na Figura 30 que no estágio inicial das reações catalisadas pelos LI-Se **7a-d**, antes da adição do H₂O₂, ocorre um pequeno decréscimo na absorvância e em seguida o sistema atinge um patamar. Este fato pode ser interpretado como a reação entre os disselenetos **7a-d** (que encontram-se no sistema reacional em uma quantidade apreciável) e a GSH. Esta reação resulta na formação de um equivalente de sulfeto de selenenila e selenol. O sulfeto de selenenila pode reagir com um segundo equivalente de GSH e produzir mais um equivalente de selenol e a glutathiona oxidada (GSSG). Esta por sua vez, oxida o NADPH ao NADP⁺ o que explica a leitura inicial. O sistema atinge um patamar devido ao fato de que sem a presença de H₂O₂ os dois equivalentes de selenol formados anteriormente são inertes frente à GSH. Quando o peróxido é adicionado

ao meio reacional, ele oxida o selenol e forma o ácido selenênico correspondente que é ativo no ciclo catalítico. A partir deste momento, observa-se novamente mudanças na absorvância do sistema. Os resultados das atividades relativas dos LI-Se **7a-d** ainda indicam que os compostos **7a-d** apresentam um desempenho homogêneo, exceto para o composto **7c**. Os valores de atividade relativa ficaram na faixa de 7,4 a 8,5. Esta uniformidade na atividade dos compostos **7a-d** é o resultado da pequena proporção de reação de troca de tiol que ocorre quando o cofator utilizado é a GSH. A extensão desta reação é reduzida devido as interações entre o enxofre e os heteroátomos da GSH no sulfeto de selenenila correspondente. Estas interações direcionam o ataque do segundo equivalente de GSH no enxofre.¹¹⁵ Esse fenômeno é evidenciado pela pouca influência que a posição relativa do grupamento imidazol alquilado desempenha na performance dos catalisadores. A melhor atividade dos LI-Se **7a-d** em comparação aos disselenetos **77** e **136** está associada à sua solubilidade em água, enquanto que a interação com o grupamento imidazol apresenta uma pequena contribuição no resultado. O desempenho baixo do LI-Se **7c** deve estar associado ao impedimento estérico que ocorre no sulfeto de selenenila formado durante o ciclo catalítico. Mais uma vez, o LI-Se **7d** foi o mais eficiente com atividade 8,5 vezes maior do que o disseleneto de difenila. Contudo, sua atividade catalítica foi apenas levemente superior àquela exibida pelos LI-Se **7a-b**.

Em concordância aos diversos estudos publicados e às evidências experimentais observadas neste estudo, foi proposto o mecanismo da reação de oxidação de tióis com peróxidos catalisados por disselenetos. O ciclo catalítico referente à atividade da segunda geração de LI-Se como miméticos da enzima GPx é ilustrado no Esquema 28. Inicialmente, os LI-Se **7** reagem com um equivalente de tiol (RSH) formando duas espécies ativas no ciclo catalítico: o sulfeto de selenenila **86** e o selenol **87**.

Esquema 28. Ciclo catalítico GPx *like* dos LI-Se 7.

O selenol **87** reage então com peróxido e é oxidado ao ácido selenênico **88**, produzindo, concomitantemente, um equivalente de água ou álcool dependendo da estrutura do peróxido. Estudos preliminares indicam que embora parte do ácido selenênico **88** reaja com o excesso de peróxido para formar o ácido selenínico **39**, a reação favorecida cineticamente é a do **88** com um equivalente de tiol para gerar o sulfeto de selenenila **86**. A formação paralela do ácido selenínico **39** é considerada como uma etapa que representa desativação do potencial GPx *like* dos disselenetos. Esse ácido é lentamente convertido ao sulfeto **86** através da reação com três equivalentes de tiol. Durante o ciclo catalítico com tióis aromáticos, o sulfeto de selenenila **86** é a espécie mais suscetível à influência de diferentes grupamentos ligados à estrutura do catalisador. Dependendo da natureza do substituinte, reações de troca de tiol podem predominar, obstruindo o progresso do ciclo catalítico. Por outro lado, substituintes que interagem eletronicamente com intensidade moderada com o átomo de selênio, direcionam o ataque nucleofílico de um segundo equivalente de tiol no enxofre, regenerando o selenol **87** para reiniciar um novo ciclo.

Considerações Finais

Considerando-se os objetivos propostos para este trabalho e analisando-se os resultados obtidos, algumas considerações finais podem ser feitas frente ao estudo realizado.

Durante o curso de Doutorado o objetivo esteve focalizado no desenvolvimento de líquidos iônicos derivados do imidazol funcionalizados com selênio. Concomitantemente à síntese, a avaliação do potencial biológico dos mesmos e a sua aplicação como catalisadores em reações de oxidação com H_2O_2 foram objetos de interesse permanente.

Do ponto de vista sintético duas gerações distintas de líquidos iônicos derivados do imidazol e funcionalizados com selênio foram produzidas. As estratégias sintéticas adotadas, além de propiciar o acesso rápido a esses compostos, ainda foi valiosa no sentido de conferir aos mesmos a importante característica de serem modulares. A partir da escolha apropriada dos materiais de partida e em condições reacionais brandas, foram sintetizados selenetos e disselenetos em poucas etapas reacionais. Esses produtos foram obtidos a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis e de baixo custo. Outro aspecto relevante é que esses compostos foram sintetizados sem a utilização de química de grupos de proteção, em rendimentos globais elevados e, na maioria das etapas reacionais, sem a necessidade de utilizar processos de purificação.

A primeira geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio, constituída por selenetos, apresentou uma atividade antimicrobiana promissora. Os compostos produzidos foram testados frente a uma gama de microorganismos: bactérias Gram positivas e negativas, fungos e alga. Os resultados obtidos mostraram que os LI-Se foram particularmente ativos contra a alga *Prototheca zopfii*. Neste ensaio a concentração inibitória mínima para um dos compostos testados foi dez vezes inferior aquela apresentada pelo composto padrão. Além disso, a importância do átomo de selênio para a atividade antimicrobiana desses compostos foi indiscutivelmente comprovada.

De posse da segunda geração de LI-Se, formada por disselenetos, testou-se a capacidade destes compostos de ativar H_2O_2 em reações de oxidação. Inicialmente foi avaliada a habilidade da segunda geração de LI-Se de mimetizar a atividade da enzima bromoperoxidase. Esta enzima possui a capacidade de oxidar sais de bromo a espécies positivas de bromo, que por sua vez, reagem com um

substrato apropriado e conduzem a formação de uma série de compostos de grande valor na química orgânica contemporânea. Os resultados obtidos nesta linha de pesquisa indicam que os LI-Se são catalisadores eficientes na ativação de H₂O₂. Uma série de produtos bromados foi obtida tanto em reações conduzidas em líquidos iônicos ou em água como solvente.

No que diz respeito à avaliação do potencial biológico da segunda geração de LI-Se, eles foram testados como agentes antioxidantes. Esses compostos foram estudados como miméticos da enzima glutathione peroxidase (GPx), uma importante enzima encontrada em nosso organismo. Os resultados mostraram que esses compostos apresentaram capacidade de atuar como miméticos da GPx, promovendo *in vitro* a oxidação do tiofenol a dissulfeto de difenila e reduzindo peróxido de hidrogênio à água. Alguns dos compostos testados mostraram uma elevada capacidade de atuarem como miméticos da GPx, inclusive maior do que padrões conhecidos na literatura. Para aprofundar ainda mais o estudo, empregou-se um método computacional para propor uma explicação para as diferentes atividades catalíticas exibidas pelos catalisadores testados. Além disso, a solubilidade em água da segunda geração de LI-Se, permitiu que fossem conduzidos experimentos envolvendo a glutathione como cofator de tiol, usando água como meio reacional. Neste ensaio a solubilidade em água dos LI-Se foi o fator preponderante, conferindo a estes compostos um desempenho catalítico muito superior aos dos padrões utilizados.

É importante ressaltar também que esse trabalho continua sendo objeto de pesquisa. Será explorada a solubilidade em água da segunda geração de líquidos iônicos funcionalizados com selênio em outros tipos de processos bioquímicos, especialmente em ensaios *in vivo*. Além disso, novos compostos vem sendo sintetizados e serão avaliados, assim como os aqui relatados. Esses estudos complementares certamente irão agregar ainda mais valor a este projeto de pesquisa.

CAPÍTULO 3

Parte Experimental

3.1. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz, 400 MHz e 500 MHz, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C . Entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, m = multipeto, sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2. Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker BioApex 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EUA) operando em modo ESI (Íon Electron Spray Ionization) no Leibniz Institute of Plant Biochemistry (Halle - Saale, Alemanha).

3.1.3. Espectrofotometria de Absorção UV

Os dados de absorção de luz ultravioleta foram obtidos a partir do aparelho Hitachi U-2001 Spectrophotometer, do Setor de Bioquímica - UFSM.

3.1.4. Cromatografia de Íons

A quantificação de cloreto residual dos LI-Se **3a2** e **3a3** foi realizada mediante análise de cromatografia de íons (IC, 850 Professional IC, Metrohm, Herisau, Suíça) com detector condutimétrico e confirmado por espectrometria de emissão ótica com plasma indutivamente acoplado (ICP OES, Spectro Ciros CCD, Kleve, Alemanha), do Setor de Química Analítica - UFSM.

3.1.5. Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.¹¹⁹ Os líquidos iônicos utilizados neste estudo foram preparados conforme procedimento publicado na literatura.¹²⁰ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina. Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

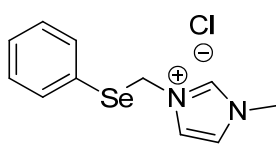
3.2.1. Procedimento para Preparar os LI-Se 3a-g

Adicionou-se em um balão de duas bocas 50 mL de diclorometano e 570 mg de NaBH₄ (15 mmol). Adicionou-se gota a gota sobre esta mistura uma solução 1:1 de etanol e THF (20 mL) contendo o respectivo disseleneto de diarila (5 mmol). Após a adição, agitou-se a reação durante 12 h em temperatura ambiente. Extraiu-se o

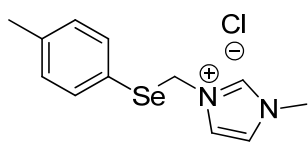
119 Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

120 Cassol, C. C.; Ebeling, G.; Ferrera, B.; Dupont, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 243.

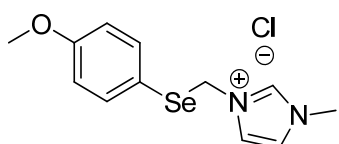
produto através da lavagem sucessiva da fase orgânica com 15 mL de solução de HCl 1M, água e NaBr_(sat). Adicionou-se MgSO₄, filtrou-se, evaporou-se o solvente e secou-se o produto sobre vácuo. Sobre o produto bruto obtido na operação anterior, adicionou-se 0,96 mL de 1-metilimidazol (12 mmol) e agitou-se esta mistura reacional durante 4 horas à 100 °C. Após este período, permitiu-se que a temperatura voltasse à T.A. e então lavou-se a mistura reacional três vezes com 15 mL de éter etílico para remover os materiais de partida e subprodutos.¹²¹



(3a) Óleo amarelo pálido. Rendimento: 76%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9,97 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,55-7,53 (m, 2H); 7,37-7,29 (m, 4H); 5,92 (s, 2H); 3,99 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 136,76; 134,37; 129,56; 128,87; 126,08; 123,56; 121,73; 44,30; 36,37. HRMS *m/z* calculado para [C₁₁H₁₃N₂Se]⁺: 253,0238; encontrado: 253,0238.

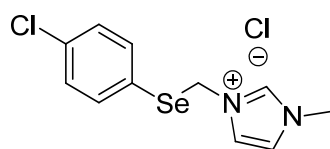


(3b) Óleo incolor. Rendimento: 71%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 10,04 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,26 (s, 1H); 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 5,83 (s, 2H); 4,01 (s, 3H); 2,34 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 139,45; 137,01; 134,85; 130,50; 123,60; 122,47; 121,72; 44,67; 36,52; 21,02. HRMS *m/z* calculado para [C₁₂H₁₅N₂Se]⁺: 267,0395; encontrado: 267,0394.

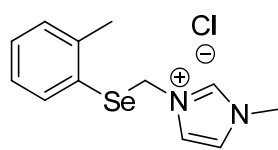


(3c) Óleo incolor. Rendimento: 51%. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ = 10,08 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,32 (s, 1H); 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 5,80 (s, 2H); 4,04 (s, 3H); 3,81 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 160,37; 136,87; 136,76; 123,55; 121,70; 116,007; 115,24; 55,07; 44,75; 36,35. HRMS *m/z* calculado para [C₁₂H₁₅N₂OSe]⁺: 283,0344; encontrado: 283,0344.

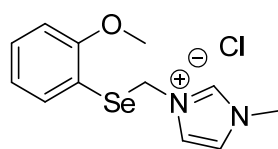
121 Os rendimentos para os compostos descritos são referentes aos rendimentos globais a partir das reações entre os disselenetos **1a-g** e diclorometano.



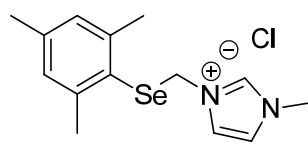
(3d) Cera branca. Rendimento: 69%. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 10,69 (s, 1H); 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,26-7,25 (m, 2H); 5,96 (s, 2H); 3,99 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 137,12; 135,92; 135,33; 129,99; 124,65; 123,80; 122,24; 44,63; 36,76. HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{Se}]^+$: 286,9849; encontrado: 286,9847.



(3e) Cera amarela pálida. Rendimento: 66%. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 10,43 (s, 1H); 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,30-7,27 (m, 3H); 7,16-7,13 (m, 2H); 5,81 (s, 2H); 3,99 (s, 3H); 2,44 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 141,17; 137,02; 135,09; 130,66; 129,46; 127,12; 128,88; 121,89; 43,50; 36,54; 22,66. HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Se}]^+$: 267,0395; encontrado: 267,0294.



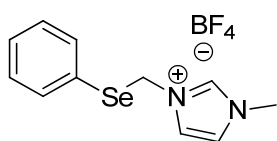
(3f) Óleo amarelo pálido. Rendimento: 65%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9,98 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,29-7,20 (m, 2H); 6,82-6,75 (m, 2H); 5,73 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,78 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 158,48; 137,19; 135,07; 130,88; 123,70; 122,07; 121,74; 114,86; 111,37; 56,14; 42,27; 36,61. HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OSe}]^+$: 283,0344; encontrado: 283,0347.



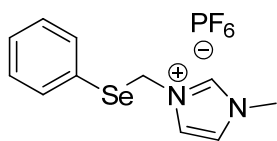
(3g) Cera incolor. Rendimento: 62%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9,76 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 6,96 (s, 1H); 6,93 (s, 2H); 5,58 (s, 2H); 3,98 (s, 3H); 2,33 (s, 6H); 2,26 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 143,31; 140,15; 137,35; 129,22; 124,79; 123,47; 121,80; 43,67; 36,75; 24,18; 20,99. HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Se}]^+$: 295,0708; encontrado: 295,0703.

3.2.2. Procedimento Representativo para Troca do Contração dos LI-Se 3a-g

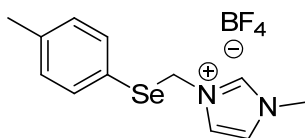
Adicionou-se em um balão de uma boca 288 mg do LI-Se **3a** (1 mmol) e 2 mL de solução aquosa contendo 121 mg de NaBF₄ (1.1 mmol) ou 203 mg de KPF₆ (1.1 mmol). Agitou-se esta mistura durante 12 horas em temperatura ambiente e após este período evaporou-se a água e solubilizou-se o produto resultante com 10 mL de MeCN quente. Adicionou-se MgSO₄, filtrou-se, evaporou-se o solvente e secou-se o produto sobre vácuo. Aferiu-se a eficiência da reação de troca de contração mediante a determinação da quantidade residual de cloreto dos produtos finais. Para isso, submeteu-se os LI-Se **3a2** e **3a3** à análise de cromatografia de íons. Os resultados, em triplicata, indicaram que o composto **3a2** apresentava 2,58% (m/m) de cloreto como contração e o **3a3** 0,14% (m/m).¹²¹



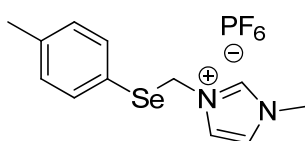
(3a2) Óleo incolor. Rendimento: 61%. ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ = 9,12 (s, 1H); 7,68-7,66 (m, 2H); 7,52-7,50 (m, 2H); 7,41-7,34 (m, 3H); 5,81 (s, 2H); 3,81 (s, 3H). ¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): δ = 136,32; 133,51; 129,53; 128,48; 126,62; 123,86; 122,24; 43,33; 35,75. HRMS *m/z* calculado para [C₁₁H₁₃N₂Se]⁺: 253,0238; encontrado: 253,0238.



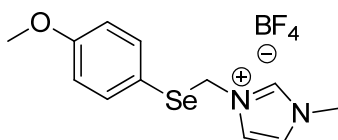
(3a3) Óleo viscoso incolor. Rendimento: 71%. ¹H RMN (DMSO, 400 MHz): δ = 8,99 (s, 1H); 7,64-7,62 (m, 2H); 7,51-7,49 (m, 2H); 7,42-7,35 (m, 3H); 5,76 (s, 2H); 3,80 (s, 3H). ¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): δ = 136,34; 133,69; 129,63; 128,65; 126,66; 123,97; 122,34; 43,48; 35,83. HRMS *m/z* calculado para [C₁₁H₁₃N₂Se]⁺: 253,0238; encontrado: 253,0238.



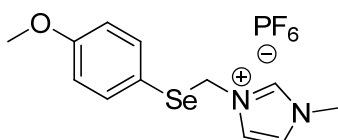
(3b2) Óleo viscoso amarelo. Rendimento: 68%. ^1H RMN (DMSO, 500 MHz): δ = 9,06 (s, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 5,74 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,30 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): δ = 138,33; 136,34; 133,97; 130,23; 123,87; 122,92; 122,27; 43,61; 35,80; 20,61. HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Se}]^+$: 267,0395; encontrado: 267,0394.



(3b3) Óleo viscoso amarelo. Rendimento: 69%. ^1H RMN (DMSO, 500 MHz): δ = 9,02 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 5,74 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 2,35 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): δ = 138,46; 136,26; 134,07; 130,25; 123,93; 122,90; 122,30; 43,71; 35,83; 20,62. HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Se}]^+$: 267,0395; encontrado: 267,0394.

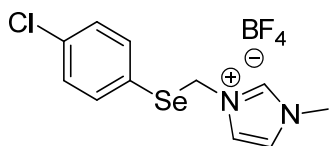


(3c2) Óleo viscoso amarelo pálido. Rendimento: 48%. ^1H RMN (DMSO, 500 MHz): δ = 8,89 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 5,62 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,76 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): δ = 160,01; 136,57; 136,25; 123,95; 122,25; 116,34; 115,27; 55,17; 44,17; 35,84. HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OSe}]^+$: 283,0344; encontrado: 283,0344.

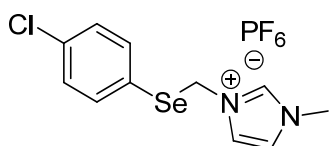


(3c3) Óleo viscoso amarelo pálido. Rendimento: 45%. ^1H RMN (DMSO, 500 MHz): δ = 8,90 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 5,62 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,76 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): δ = 160,14; 136,76; 136,25; 124,01; 122,34; 116,36; 115,38;

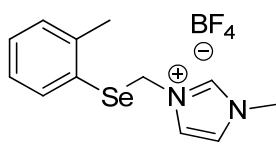
55,25; 44,33; 35,89. HRMS m/z calculado para $[C_{12}H_{15}N_2OSe]^+$: 283,0344; encontrado: 283,0344.



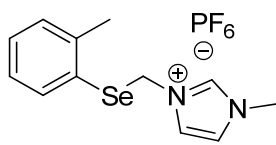
(3d2) Cera branca. Rendimento: 66%. 1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ = 9,03 (s, 1H); 7,67-7,64 (m; 2H); 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 5,77 (s, 2H); 3,82 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): δ = 137,03; 136,18; 134,42; 130,08; 125,98; 124,62; 122,91; 44,34; 36,46. HRMS m/z calculado para $[C_{11}H_{12}ClN_2Se]^+$: 286,9849; encontrado: 286,9847.



(3d3) Cera amarela pálida. Rendimento: 62%. 1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ = 9,02 (s, 1H); 7,67-7,64 (m; 2H); 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 5,77 (s, 2H); 3,82 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): δ = 136,91; 136,12; 134,27; 130,09; 126,01; 124,61; 122,88; 44,24; 36,42. HRMS m/z calculado para $[C_{11}H_{12}ClN_2Se]^+$: 286,9849; encontrado: 286,9847.

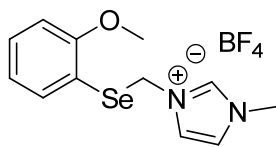


(3e2) Cera amarela pálida. Rendimento: 56%. 1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ = 8,96 (s, 1H); 7,64-7,63 (m, 2H); 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,33-7,28 (m, 2H); 7,18-7,12 (m, 1H); 5,72 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,33 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): δ = 141,01; 136,89; 134,85; 130,95; 129,58; 127,94; 127,52; 124,46; 122,92; 43,18; 36,31; 22,59. HRMS m/z calculado para $[C_{12}H_{15}N_2Se]^+$: 267,0395; encontrado: 267,0294.

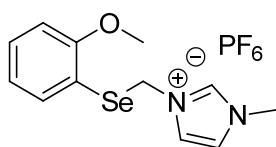


(3e3) Cera amarela pálida. Rendimento: 61%. 1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ = 8,97 (s, 1H); 7,65-7,63 (m, 2H); 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,36-7,29 (m, 2H); 7,20-7,14 (m, 1H); 5,72 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,34 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO, 100

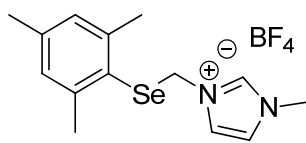
MHz): $\delta = 141,00; 136,89; 134,83; 130,95; 129,58; 127,96; 127,51; 124,46; 122,93; 43,20; 36,32; 22,58$. HRMS m/z calculado para $[C_{12}H_{15}N_2Se]^+$: 267,0395; encontrado: 267,0294.



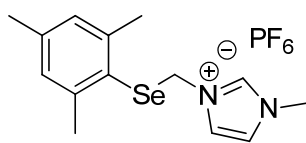
(3f2) Óleo viscoso amarelo pálido. Rendimento: 64%. 1H RMN (DMSO, 400 MHz): $\delta = 9,08$ (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,39-7,34 (m, 1H); 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,96-6,92 (m, 1H); 5,73 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,78 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): $\delta = 158,22; 137,04; 133,48; 130,54; 124,29; 123,12; 122,01; 116,01; 111,98; 56,32; 41,93; 36,35$. HRMS m/z calculado para $[C_{12}H_{15}N_2OSe]^+$: 283,0344; encontrado: 283,0347.



(3f3) Óleo viscoso amarelo pálido. Rendimento: 57%. 1H RMN (DMSO, 500 MHz): $\delta = 9,10$ (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,36 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,93 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 5,73 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,78 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO, 75 MHz): $\delta = 157,65; 136,51; 132,92; 129,96; 123,74; 122,58; 121,44; 115,49; 111,40; 55,75; 41,38; 35,80$. HRMS m/z calculado para $[C_{12}H_{15}N_2OSe]^+$: 283,0344; encontrado: 283,0347.



(3g2) Cera rosada. Rendimento: 54%. 1H RMN (DMSO, 400 MHz): $\delta = 8,80$ (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,00 (s, 2H); 5,49 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,22 (s, 6H). ^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): $\delta = 143,54; 139,79; 136,66; 129,19; 124,36; 122,99; 43,49; 36,24; 24,11; 20,98$. HRMS m/z calculado para $[C_{14}H_{19}N_2Se]^+$: 295,0708; encontrado: 295,0703.



(3g3) Cera amarela. Rendimento: 54%. 1H RMN (DMSO, 400 MHz): $\delta = 8,80$ (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,00 (s, 2H); 5,49 (s, 2H); 3,80 (s,

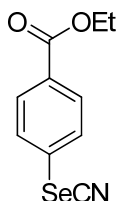
3H); 2,26 (s, 6H). ^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): δ = 143,54; 139,79; 136,66; 129,19; 124,36; 122,99; 43,49; 36,24; 24,11; 20,98. HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Se}]^+$: 295,0708; encontrado: 295,0703.

3.2.3. Procedimento para as Avaliações Antimicrobianas

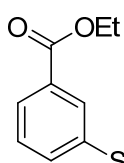
Os testes *in vitro* da atividade antimicrobiana dos LI-Se **3a-g** foi realizado frente a um grupo representativo de microorganismos. Neste estudo foram empregadas bactérias Gram negativas (*Escherichia coli* ATCC 25922 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), uma bactéria Gram positiva (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), fungos (*Candida albicans* ATCC 24433 e *Aspergillus fumigatus* ATCC 204305) e também uma alga (*Prototheca zopfii*). Diluiu-se os LI-Se **3a-g** com DMSO, inicialmente como soluções 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Diluiu-se então estas soluções sucessivamente com o meio de cultura até as concentrações finais listadas na Tabela 2, expressas em μM . Determinou-se a concentração inibitória mínima (CIM) de acordo com os padrões do CLSI (sigla em inglês de: Clinical Laboratory and Standards Institute), respeitando-se os procedimentos M27-A3 para fungos e algas, M38-A2 para fungos filamentosos e M07-02 para bactérias. Realizou-se todos os ensaios em triplicata.

3.2.4. Procedimento Representativo para a Síntese dos Selenetos 5a-c

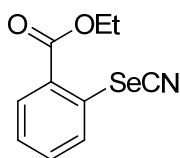
Em um balão de uma boca, à 0 °C, diluiu-se 1,65 g do amino éster **4a** (10 mmol) em 30 mL de HCl 1M. Gotejou-se sobre esta, uma solução de 760 mg de NaNO_2 (11 mmol) dissolvido em 10 mL de água. Manteve-se a temperatura da reação em 0 °C e após uma hora sob agitação magnética, adicionou-se $\text{NaOAc}_{(\text{sat})}$ até que o pH da mistura chegasse a 6. Adicionou-se então, em uma única porção, solução de 1,44 g de KSeCN (10 mmol) dissolvido em 10 mL de água. Agitou-se esta mistura a T.A. por uma hora e extraiu-se com éter etílico (3 x 15 mL). Separou-se a fase orgânica, adicionou-se MgSO_4 , filtrou-se, evaporou-se o solvente e secou-se o produto sobre vácuo. Purificou-se o produto através de coluna cromatográfica, eluindo-se o seleneto **5a** com uma mistura de hexano: acetato de etila = 7:3.



5a) Sólido amarelo. Rendimento: 66%. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 165,34; 132,44; 131,48; 130,37; 128,44; 127,83; 61,47; 14,22. HRMS m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2\text{Se}$: 254,9799; encontrado: 254,9797.



5b) Sólido amarelo. Rendimento: 59%. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 8,31 (s, 1H); 8,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 4,43 (q, J = 7,5 Hz, 2H); 1,43 (t, J = 7,5 Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 164,90; 136,70; 133,48; 132,61; 130,81; 130,38; 122,22; 61,60; 14,22. HRMS m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2\text{Se}$: 254,9799; encontrado: 254,9804.



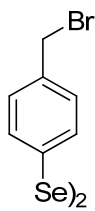
5c) Sólido amarelo.¹²² Rendimento: 66%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,14-8,12 (m, 1H); 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,62-7,58 (m, 1H); 7,46-7,42 (m, 1H); 4,44 (q, J = 6,8 Hz, 2H); 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 167,78; 134,51; 131,30; 131,01; 129,97; 127,51; 126,45; 105,80; 62,64; 14,14.

3.2.5. Procedimento Representativo para a Síntese de 6a-c

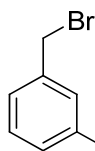
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, suspendeu-se 285 mg de LiAlH_4 (7,5 mmol) em éter etílico seco (60 mL). Sobre esta mistura adicionou-se lentamente uma solução de 1,27 g de **5a** (5 mmol) dissolvido em éter etílico (40 mL). Refluxou-se esta mistura durante duas horas e então reduziu-se a temperatura

¹²² Iwaoka, M.; Tomoda, S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, 67, 125.

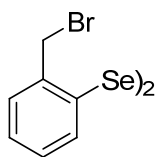
a 0 °C. Adicionou-se lentamente HCl 2M (25 mL) para consumir o LiAlH₄ remanescente. Agitou-se a mistura resultante durante doze horas sob atmosfera de oxigênio, extraiu-se com éter etílico (3 x 15 mL), adicionou-se MgSO₄, filtrou-se, evaporou-se o solvente e secou-se o produto sobre vácuo. Após esta operação, adicionou-se ácido acético (40 mL) e HBr 48% (42,5 mL) no balão reacional. Aqueceu-se a reação a 90 °C e agitou-se nesta temperatura durante 3 horas e meia. Após este período, permitiu-se que a temperatura voltasse à T.A. e adicionou-se Na₂CO₃ (sat) até que a mistura atingisse pH = 7. Extraíu-se o produto **6a** da fase aquosa com éter etílico (3 x 20 mL), adicionou-se MgSO₄, filtrou-se, evaporou-se o solvente e secou-se o produto sobre vácuo. Utilizou-se o produto obtido nesta reação na próxima etapa reacional sem purificação.



(6a) Óleo amarelo. Rendimento: 96%. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 4,45 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 137,38; 133, 23; 130,99; 129,98; 32,74. HRMS *m/z* calculado para C₁₄H₁₂Br₂Se₂: 497,7636; encontrado: 497,7635.



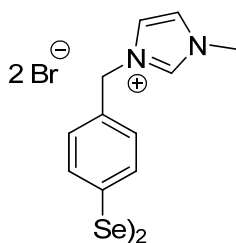
(6b) Óleo amarelo. Rendimento: 81%. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7,63 (s, 1H); 7,53 (d, J = 75, Hz, 1H); 7,29-7,23 (m, 2H); 4,43 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 138,82; 132,06; 131,66; 129,59; 128,58; 32,66. HRMS *m/z* calculado para C₁₄H₁₂Br₂Se₂: 497,7636; encontrado: 497,7630.



(6b) Óleo amarelo.⁵⁶ Rendimento: 82%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,73-7,71 (m, 1H); 7,37-7,35 (m, 1H); 7,28-7,18 (m, 2H); 4,59 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 139,22; 135,42; 130,09; 129,67; 128,99; 33,87.

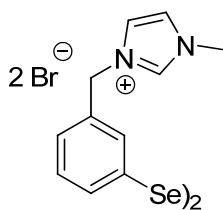
3.2.6. Procedimento Representativo para a Síntese dos LI-Se 7a-d

Em um balão de uma boca adicionou-se 0,95 mL de 1-metilimidazol (11 mmol) sobre uma solução contendo 2,49 g do brometo **6a** (5 mmol) dissolvido em 5 mL de THF. Aqueceu-se a mistura reacional a 90 °C e agitou-se durante quatro horas. Solubilizou-se o produto obtido com cerca de 10 mL de acetona quente e então adicionou-se a esta mistura 25 mL de éter etílico. Após a formação de duas fases (aproximadamente 15 minutos), decantou-se e removeu-se os solventes orgânicos, fornecendo assim o produto **7a**. Solubilizou-se este produto com acetona quente e então adicionou-se MgSO₄, filtrou-se, evaporou-se o solvente e secou-se o produto sobre vácuo. Realizou-se a troca do contraíon adicionando-se 10 mL de solução aquosa contendo 11 mmol de NaBF₄, KPF₆ ou LiN(Tf)₂, sobre o produto **7a**, agitando-se esta mistura por doze horas. Após este período, evaporou-se a água sob pressão reduzida e solubilizou-se o produto obtido com acetona quente, adicionou-se MgSO₄, filtrou-se, evaporou-se o solvente e secou-se o produto sobre vácuo.



(7a) Óleo viscoso amarelo. Rendimento: 95%. ¹H RMN (DMSO, 400

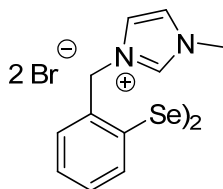
MHz): δ = 9,37 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,47 (s, 2H); 3,86 (s, 3H). ¹³C RMN (DMSO, 50 MHz): δ = 136,63; 134,54; 133,06; 130,92; 129,44; 123,91; 122,22; 50,99; 35,87. HRMS *m/z* calculado para [C₂₂H₂₄BrN₄Se₂]⁺: 582,9509; encontrado: 582,9515.



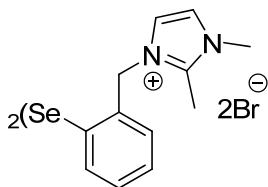
(7b) Óleo viscoso amarelo. Rendimento: 88%. ¹H RMN (DMSO, 400

MHz): δ = 9,35 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,75 (sl, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 5,48 (s, 2H); 3,86 (s, 3H). ¹³C RMN (DMSO, 100 MHz): δ = 136,65; 136,10;

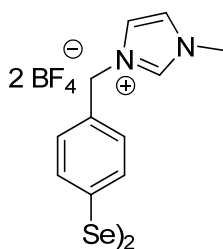
131,01; 130,58; 130,72; 130,05; 127,75; 123,90; 122,19; 51,10; 35,84. HRMS m/z calculado para $[C_{22}H_{24}BrN_4Se_2]^+$: 582,9509; encontrado: 582,9494.



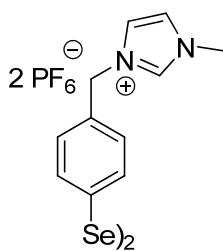
(7c) Cera amarela. Rendimento: 87%. 1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ = 9,24 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,49-7,34 (m, 3H); 5,55 (s, 2H); 3,88 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): δ = 136,73; 135,93; 135,85; 129,76; 129,69; 123,64; 122,12; 51,86; 35,70. HRMS m/z calculado para $[C_{22}H_{24}BrN_4Se_2]^+$: 582,9509; encontrado: 582,9504.



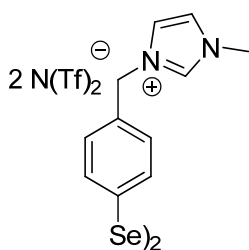
(7d) Cera amarela. Rendimento: 94%. 1H RMN (DMSO, 400 MHz): δ = 7,71 (s, 1H); 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,44-7,33 (m, 2H); 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 5,51 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 2,53 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO, 100 MHz): δ = 144,89; 135,95; 130,21; 129,84; 129,44; 128,11; 122,73; 121,09; 50,94; 34,91; 9,68. HRMS m/z calculado para $[C_{24}H_{28}BrN_4Se_2]^+$: 610,9822; encontrado: 610,9822.



(7a1) Óleo viscoso amarelo. Rendimento: 79%. 1H RMN (DMSO, 500 MHz): δ = 9,15 (s, 1H); 7,75-7,66 (m, 4H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 5,38 (s, 2H); 3,83 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO, 75 MHz): δ = 136,69; 134,70; 131,01; 129,36; 124,01; 122,29; 51,22; 35,84. HRMS m/z calculado para $[C_{22}H_{24}BF_4N_4Se_2]^+$: 591,0344; encontrado: 591,0376.



(7a2) Cera amarela. Rendimento: 80%. ^1H RMN (DMSO, 500 MHz): $\delta = 9,17$ (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,69-7,66 (m, 3H); 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,39 (s, 2H); 3,83 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO, 75 MHz): $\delta = 136,71$; 134,47; 131,02; 129,55; 129,35; 124,00; 122,30; 51,22; 35,84. HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_4\text{PSe}_2]^+$: 648,9968; encontrado: 648,9975.

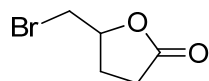


(7a3) Cera amarela. Rendimento: 73%. ^1H RMN (DMSO, 500 MHz): $\delta = 9,16$ (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,69-7,66 (m, 3H); 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,39 (s, 2H); 3,83 (s, 3H). ^{13}C RMN (DMSO, 75 MHz): $\delta = 136,21$; 133,95; 132,64; 130,50; 128,84; 123,50; 121,80; 50,73; 35,34. HRMS m/z calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2\text{Se}_2]^+$: 783,9499; encontrado: 783,9509.

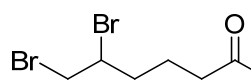
3.2.7. Procedimento para Aplicação dos LI-Se **7a1-3** ou PhSe_2 como Compostos Bromoperoxidase *Like* em BMIM.PF_6 ou Água

Em um balão de uma boca adicionou-se 1,55 g de NaBr (15 mmol), 7,5 mL de H_2O_2 (solução 2M em tampão pH 6 de fosfato, 15 mmol), 2,5 mmol do substrato e 0,125 mmol do catalisador **7a2** ou PhSe_2 (5 mol-% em relação ao substrato) em 2,5 mL de BMIM.PF_6 ou solução tampão pH 6 de fosfato (as reações promovidas em BMIM.PF_6 formaram misturas heterogêneas com a solução de H_2O_2). Agitou-se esta mistura durante 24 h a 28 °C e então extraiu-se os produtos (e o LI quando usado como solvente) com acetato de etila (3 x 10 mL). Lavou-se a fase orgânica com 20 mL de $\text{NaHSO}_3(\text{sat})$, adicionou-se MgSO_4 , filtrou-se, evaporou-se o solvente e secou-se o produto sobre vácuo. Quando utilizou-se o BMIM.PF_6 como solvente, extraiu-se

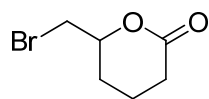
o produto do LI com 25 mL de éter etílico, agitando-se esta mistura durante doze horas. Quando necessário, purificou-se os produtos através de coluna cromatográfica, eluindo-se com uma mistura de hexano:acetato de etila = 7:3.



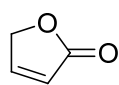
(108)¹²³ ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ = 4,78-4,73 (m, 1H); 3,60-3,53 (m, 2H); 2,70-2,54 (m, 2H); 2,49-2,42 (m, 1H); 2,17-2,09 (m, 1H), ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 176,10; 77,77; 34,07; 28,27; 26,07.



(110) ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ = 11,68 (sl, 1H); 4,19-4,15 (m, 1H); 3,88-3,85 (m, 1H); 3,63 (t, J = 10,0 Hz, 1H); 2,48-2,40 (m, 2H); 2,26-2,20 (m, 1H); 2,00-1,92 (m, 1H); 1,89-1,73 (m, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 179,40; 51,91; 35,90; 35,23; 33,12; 22,03. HRMS m/z calculado para [C₆H₉Br₂O]⁺: 254,9015; encontrado 254,9015.



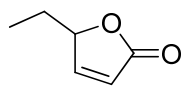
(111)¹²⁴ ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ = 4,54-4,49 (m, 1H); 3,56-3,47 (m, 2H); 2,66-2,60 (m, 1H); 2,53-2,44 (m, 1H); 2,16-2,11 (m, 1H); 2,03-1,96 (m, 1H); 1,93-1,84 (m, 1H); 1,78-1,68 (m, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171,23; 78,92; 33,93; 29,72; 27,04; 18,77.



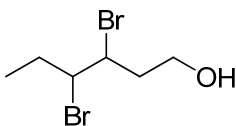
(114) ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 6,19-6,17 (m, 1H); 4,93-4,91 (m, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173,62; 152,67; 121,63; 72,07.

123 (a) Cambie, R. C.; Rutledge, P. S.; Somerville, R. F.; Woodgate, P. D. *Synthesis* **1988**, 1009. (b) Leonard, K. A.; Zhou, F.; Detty, M. R. *Organometallics* **1996**, *15*, 4285.

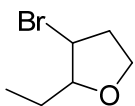
124 Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A.; *Chem. Comm.* **2006**, 2483.



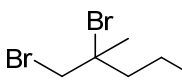
(117)¹²⁵ ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7,47 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 6,12 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 5,02 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H); 1,88-1,83 (m, 1H); 1,77-1,71 (m, 1H); 1,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173,15; 156,08; 121,64; 84,25; 26,22; 8,94.



(119) ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ = 4,41-4,37 (m, 1H); 4,22-4,18 (m, 1H); 3,94-3,86 (m, 2H); 2,50-2,44 (m, 1H); 2,17-2,14 (m, 1H); 2,09-1,99 (m, 2H); 1,66 (sl, 1H); 1,10 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 61,94; 60,36; 55,48; 39,11; 30,21; 11,47. IR (filme, NaCl) 3382 cm⁻¹, HRMS *m/z* calculado para [C₆H₁₂BrO]⁺: 179,0066; encontrado 179,0060.



(120)¹²⁶ ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3,80 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H); 2,90-2,87 (m, 1H); 2,80-2,78 (m, 1H); 1,99-1,97 (m, 1H); 1,73-1,69 (m, 1H); 1,61-1,57 (m, 2H); 1,00 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 60,11; 59,27; 56,60; 34,16; 24,98; 9,77.



(122) ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3,97-3,97 (m, 3H); 3,85 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H); 2,28-2,21 (m, 2H); 1,90 (s, 3H); 1,68 (sl, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ = 65,40; 60,53; 43,99; 43,03; 31,06. IR (filme, NaCl) 3361 cm⁻¹. HRMS *m/z* calculado para [C₅H₁₀BrO]⁺: 164,9910; encontrado 164,9916.

3.2.8. Procedimento para Reciclar o BMIM.PF₆ e o Catalisador 7a2

Após a extração do primeiro ciclo reacional, conforme descrito acima, dissolveu-se o BMIM.PF₆ e o catalisador **7a2** em 10 mL de acetato de etila. Lavou-se

125 (a) Fujita, K.; Hashimoto, S.; Kanakubo, M.; Oishi, A.; Taguchi, Y. *Green Chem.* **2003**, *5*, 549. (b) Browne, D. M.; Niyomura, O.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3169.

126 Srebnik, M.; Mechoulam, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1070.

esta solução com NaOH 0,1M (3 x 5 mL), NaBr_(sat) (1 x 10 mL), adicionou-se MgSO₄, filtrou-se, evaporou-se o solvente e secou-se o produto sobre vácuo. Após este processo, extraiu-se os materiais de partida e produtos através de lavagem do líquido iônico com éter etílico (3 vezes de 10 mL). Secou-se o LI sobre vácuo e então reabasteceu-se o sistema reacional com substrato, NaBr e H₂O₂ e conduziu-se a reação em condições idênticas àquelas descritas para o primeiro ciclo reacional.

3.2.9. Procedimento para Avaliação da Atividade GPx Like dos LI-Se 7a-d em MeOH

Em cubeta de quartzo adicionou-se 710 µL de MeOH, 200 µL de solução 25 mM de tiofenol (concentração final = 5 mM) e 50 µL de solução 4 mM do composto a ser avaliado (concentração final = 200 µM). Programou-se o espectrofotômetro para promover a leitura da absorbância de luz UV no comprimento de onda de 305 nm a cada 15 segundos. Após sessenta segundos do início do experimento adicionou-se na cubeta 40 µL de solução 125 mM de peróxido (concentração final = 5 mM).

3.2.10. Procedimento para Avaliação da Atividade GPx Like dos LI-Se 7a-d em Água

Preparou-se 20 mL de solução tampão de fosfato (pH 7) contendo 3,12 mg de NADPH, 7,16 mg de GSH e 10µL de solução de enzima glutathiona oxidase 500 u/2 mL. Desta solução retirou-se uma alíquota de 880 µL e então adicionou-se 20 µL de solução 2,5 mM do composto a ser avaliado. Programou-se o espectrofotômetro para promover a leitura da absorbância de luz UV no comprimento de onda de 340 nm a cada 15 segundos. Após sessenta segundos do início do experimento adicionou-se na cubeta 100 µL de solução 4 mM de peróxido de hidrogênio. Concentrações finais na cubeta: NADPH (0,15 mM), GSH (1 mM), glutathiona redutase (0,1 u/mL), H₂O₂ (0,4 mM) e catalisador (50 µM).

Referências Bibliográficas

1. (a) Paul, V. J.; Duffy, J. E.; Fenical, W.; Gustafson, K. *J. Exp. Mar. Bio. Ecol.* **1988**, *114*, 249. (b) Cowart, J. D.; Fielman, K. T.; Woodin, S. A.; Lincoln, D. E. *Mar. Biol.* **2000**, *136*, 993.
2. (a) Dagani, M. J.; Barda, H. J.; Benya, T. J.; Sanders, D. C. em: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry: Bromine Compounds*. Wiley-VCH, Weinheim, 2002. (b) Murata, Y.; Kamino, T.; Aoki, T.; Hosokawa, S.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3175.
3. Exemplos selecionados: (a) Defoirdt, T.; Miyamoto, C. M.; Wood, T. K.; Meighen, E. A.; Sorgeloos, P.; Verstraete, W.; Bossier, P. *Environ. Microbiol.* **2007**, *9*, 2486. (b) Steenackers, H. P.; Levin, J.; Janssens, J. C.; Weerd, A.; Balzarini, J.; Vanderleyden, J.; De Vos, D. E.; De Keersmaecker, S. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5224.
4. Ross, S. A.; Weete, J. D.; Schinazi, R. F.; Wirtz, S. S.; Tharnish, P.; Scheuer, P. J.; Hamann, M. T. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 501.
5. Davyt, D.; Fernandez, R.; Suescun, L.; Mombrú, A. W.; Saldanã, J.; Domínguez, L.; Coll, J.; Fujii, M. T.; Manta, E. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1552.
6. Shakya, N.; Srivastav, N. C.; Desroches, N.; Agrawal, B.; Kunimoto, D. Y.; Kumar, R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4130.
7. Carroll, A. R.; Duffy, S.; Sykes, M.; Avery, V. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 604.
8. (a) Eissen, M.; Lenoir, D. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9830. (b) Podgorsek, A.; Zupan, M.; Iskra, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2824.
9. (a) Bora, U.; Bose, G.; Chaudhuri, M. K.; Dhar, S. S.; Gopinath, R.; Khan, A. T.; Patel, B. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 247. (b) Tanemura, K.; Suzuki, T.; Nishida, Y.; Satsumabayashi, K.; Horaguchi, T. *Chem. Commun.* **2004**, 470. (c) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, P. S. R.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 77. (d) Mellegaard, S. R.; Tunge, J. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8979. (e) Mellegaard-Waetzig, S. R.; Wang, C.; Tunge, J. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7191.
10. (a) Butler, A.; Walker, J. V. *Chem. Rev.* **1998**, *93*, 1937. (b) Carter-Franklin, J. N.; Butler, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15060. (c) Butler, A.; Sandy, M.

- Nature* **2009**, *460*, 848. (d) Winter, J. M.; Moore, B. S. *J. Bio. Chem.* **2009**, *284*, 18577. (e) Blasiak, L. C.; Drennan, C. L. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 147.
11. Wever, R.; Kreen, M. B. E. em: *Vanadium in Biological Systems*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1990.
12. (a) Strukul, G. em: *Catalytic Oxidations with Hydrogen Peroxide as Oxidant*. Kluwer, Dordrecht, 1992. (b) Jones, C. W. em: *Applications of Hydrogen Peroxide and Derivatives*. MPG Books Ltd, Cornwall, 1999. (c) Adam, W. em: *Peroxide Chemistry Mechanistic and Preparative Aspects of Oxygen Transfer*. Wiley-VCH, Darmstadt, 2000.
13. (a) Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. em: *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*. Academic Press, New York, 1981 (b) Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 431. (c) Lane, B. S.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2457. (d) ten Brink, G. J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4105
14. Exemplos selecionados: (a) Dinesh, C. U.; Kumar, R.; Pandey, B.; Kumar, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 611. (b) Colpas, G. J.; Hamstra, B. J.; Kampf, J. W.; Pecoraro, V. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3469. (c) Bora, U.; Chaudhuri, M. K.; Dey, D.; Dhar, S. S. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 93. (d) Conte, V.; Floris, B.; Galloni, P.; Silvagni, A. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1575. (e) Kikushima, K.; Moriuchi, T.; Hirao, T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6906. (f) Wischang, D.; Hartung, J.; Hahn, T.; Ulber, R.; Stumpf, T.; Fecher-Trost, C. *Green Chem.* **2011**, *13*, 102. (g) Yonehara, K.; Kamata, K.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1692.
15. Exemplos selecionados: (a) ten Brink, g. J.; Vis, J. M.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2429. (b) ten Brink, g. J.; Vis, J. M.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3977. (c) Goodman, M. A.; Detty, M. R. *Synlett* **2006**, 1100. (d) Santoro, S.; Santi, C.; Sabatini, M.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2881. (e) García-Marín, H.; van der Toorn, J. C.; Mayoral, J. A.; García, J. I.; Arends, I. W. C. E. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1605.
16. (a) Francavilla, C.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1043. (b) Francavilla, C.; Drake, M. D.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*

- 2001**, 123, 57. (c) Drake, M. D.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12558. (d) Drake, M. D.; Bateman, M. A.; Detty, M. R. *Organometallics* **2003**, 22, 4158. (e) Goodman, M. A.; Detty, M. R.; *Organometallics* **2004**, 23, 3016. (f) Bennett, S. M.; Tang, Y.; McMaster, D.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6849.
17. Aust, S. D.; Svingen, B. A. em: *Free Radicals in Biology*. Academic Press, New York, 1982.
18. (a) Sies, H. em: *Oxidative Stress: Introductory Remarks*. Academic Press, London, 1985. (b) Sies, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, 25, 1058.
19. Halliwell, B.; Hoult, J. R.; Blake, D. R. *FASEB J.* **1982**, 2, 2867.
20. (a) Pryor, W. A. em: *Free Radicals in Biology*. Academic Press, New York, 1976. (b) Armstrong, D.; Sohal, R. S.; Cutler, R. G.; Slater, T. F. em: *Free Radicals in Molecular Biology, Aging and Disease*. Raven Press, New York, 1984. (c) Parnham, M. J.; Graf, E. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 3095.
21. McCord, J. M.; Fridovich I. J. *J. Biol. Chem.* **1969**, 244, 6049.
22. (a) Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science* **1973**, 179, 588. (b) Flohé, L.; Günzler, E. A.; Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, 32, 132.
23. (a) Flohé, L. em: *Free Radicals in Biology*. Academic Press, New York, 1982. (b) Maddipati, K. R.; Marnett, L. J. *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 17398.
24. (a) Andreesen, J. R.; Ljungdahl, L. *J. Bacteriol.* **1973**, 116, 867. (b) Turner, D. C.; Stadtman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, 154, 366.
25. Forstrom, J. W.; Zakowski, J. J.; Tappel, A. L. *Biochemistry* **1978**, 17, 2639.
26. (a) Stadtman, T. C. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 16257. (b) Ursini, F.; Paoletti, R. em: *Oxidative Processes and Antioxidants*. Raven Press, New York, 1994.
27. Böck, A. em: *Encyclopedia of Inorganic Chemistry: Selenium Proteins Containing Selenocysteine*. John Wiley & Sons, Chichester, 1994.
28. Flohé, L. em: *Glutathione: Chemical, Biochemical, Medical Aspects*. John Wiley & Sons, New York, 1989.
29. Lesser, R.; Weiss, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, 57, 1077.

30. (a) Müller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3235. (b) Wendel, A.; Fausel, M.; Safayhi, H.; Tiegs, G.; Otter, R. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3241. (c) Parnham, M. J.; Kindt, S. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 3247.
31. (a) Mugesh, G.; Singh, H. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 347. (b) Mugesh, G.; -du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (d) Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2032. (e) Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1408.
32. (a) Composto **13**: Wilson, S. R.; Zucker, P. A.; Huang, R. -R. C.; Spector, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5936. (b) Composto **14**: Engman, L.; Andersson, C.; Morgenstern, R.; Cotgreave, I. A.; Andersson, C. -M.; Hallbergd, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2929.
33. (a) Tapiero, H.; Townsend, D. M.; Tew, K. D. *Biomed. Pharma.* **2003**, *57*, 134. (b) Jacob, C.; Giles, G. I.; Giles, N. M.; Sies, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4742. (c) Letavayová, L.; Vlcková, V.; Brozmanová, J. *Toxicology* **2006**, *227*, 1.
34. (a) Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292. (b) Schrauzer, G. N.; White, D. A.; Schneider, C. J. *Bioinorg. Chem.* **1977**, *7*, 23. (c) Schrauzer, G. N.; White, D. A.; Schneider, C. J. *Bioinorg. Chem.* **1977**, *7*, 35.
35. Referências recentes: (a) Tang, B.; Xing, Y.; Li, P.; Zhang, N.; Yu, F.; Yang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11666. (b) Martínez-Ramos, F.; Salgado-Zamora, H.; Campos-Aldrete, M. E.; Melendez-Camargo, E.; Márquez-Flores, Y.; Soriano-García, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1432. (c) Zhan, P.; Liu, X.; Fang, Z.; Pannecouque, C.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6374. (d) Tang, B.; Yin, L.; Wang, X.; Chen, Z.; Tong, L.; Xu, K. *Chem. Commun.* **2009**, 5293. (e) Braga, H. C.; Stefani, H. A.; Paixão, M. W.; Santos, F. W.; Lüdtke, D. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3441. (f) Chou, L. C.; Huang, L. J.; Hsu, M. H.; Fang, M. C.; Yang, J. S.; Zhuang, S. H.; Lin, H. Y.; Lee, H. Y.; Teng, C. M.; Kuo, S. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1395. (g) Jamier, V.; Ba, L. A.; Jacob, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10920. (h) Alexander, V.; Choi, W. J.;

- Chun, J.; Kim, H. O.; Jeon, J. H.; Tosh, D. K.; Lee, H. W.; Chandra, G.; Choi, J.; Jeong, L. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2242.
36. (a) Hwu, J. R.; Lai, L. L. Hakimelahi, G. H.; Davari, H. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1037. (b) Deiddau, D.; Lampis, G.; Maullu, C.; Pompei, R.; Isaia, F.; Lippolis, V.; Verani, G. *Pharm. Res.* **1997**, *36*, 193. (c) Abdel-Hafez, S. H. *Rus. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 396. (d) Foley, J. W.; Song, X.; Demidova, T. N.; Jilal, F.; Hamblin, M. R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5291. (e) Abdel-Hafez, S. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1971. (f) Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6761.
37. (a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071. (b) Dupont, J.; Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667. (c) Ranke, J.; Stolte, S.; Störmann, R.; Arning, J.; Jastorff, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2183. (d) Hapiot, P.; Lagrost, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2238. (e) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015. (f) Hubbard, C. D.; Illner, P.; van Eldik R. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 272.
38. Referências selecionadas: (a) Stepnowski, P.; Skladanowski, A. C.; Ludwiczak, A.; Laczynska, E. *Hum. Exp. Toxicol.* **2004**, *23*, 513. (b) Bernot, R. J.; Brueseke, M. A.; Evans-White, M. A.; Lamberti, G. A. *Environ. Toxicol. Chem.* **2005**, *24*, 87. (c) Wells, A. S.; Coombe, V. T. *Org. Process. Res. Dev.* **2006**, *10*, 794. (d) Couling, D. J.; Bernot, R. J.; Docherty, K. M.; Dixon, J. K.; Maginn, E. J. *Green Chem.* **2006**, *8*, 82. (e) Matzke, M.; Stolte, S.; Thiele, K.; Juffernholz, T.; Arning, J.; Ranke, J.; Welz-Biermann, U.; Jastorff, B. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1198. (f) Hough, W. L.; Smiglak, M.; Rodríguez, H.; Swatloski, R. P.; Spear, S. K.; Daly, D. T.; Pernak, J.; Grisel, J. E.; Carliss, R. D.; Soutullo, M. D.; Davis Jr. J. W.; Rogers, R. D. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1429. (g) Latala, A.; Nedzi, M.; Stepnowski, P. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1371. (h) Latala, A.; Nedzi, M.; Stepnowski, P. *Green Chem.* **2009**, *11*, 580. (i) Ventura, S. P. M.; Gonçalves, A.; Gonçalves, F.; Coutinho, J. A. P. *Aqua. Toxicol.* **2010**, *96*, 290.
39. Estudos recentemente publicados: (a) Obando, D.; Pantarat, N.; Handke, R.; Koda, Y.; Widmer, F.; Djordjevic, J. T.; Ellis, D. H.; Sorrell, T. C.; Jolliffe, K. A.

- Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6329. (b) Carson, L.; Chau, P. K. W.; Earle, M. J.; Gilea, M. A.; Gilmore, B. F.; Gorman, S. P.; McCann, M. T.; Seddon, K. R. *Green Chem.* **2009**, *11*, 492. (c) Buseti, A. Crawford, D. E.; Earle, M. J.; Gilea, M. A.; Gilmore, B. F.; Gorman, S. P.; Lavery, G.; Lowry, A. F.; McLaughlin, M.; Seddon, K. R. *Green Chem.* *2010*, *12*, 420. (d) Luczak, J.; Jungnickel, C.; Lacka, I.; Stolte, S.; Hupka, J. *Green Chem.* **2010**, *12*, 593.
40. (a) Malhotra, S. V.; Kumar, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 581. (b) Zeng, X.; Yang, X.; Zhang, Y.; Qing, C.; Zhang, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1844.
41. (a) Kumar, V.; Malhotra, S. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4643. (b) Frade, R. F. M.; Rosatella, A. A.; Marques, C. S.; Branco, L. C.; Kulkarni, P. S.; Mateus, N. M. M.; Afonso, C. A. M.; Duarte, C. M. M. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1660.
42. Li, Q. L.; Huang, J.; Wang, Q.; Jiang, N.; Xia, C. Q.; Lin, H. H.; Wua, J.; Yu, X. Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4151.
44. Gordon, C. M.; Muldoon, M. J.; Wagner, M.; Hilgers, C.; Davis, J. H.; Wasserscheid, P. em: *Ionic Liquids in Synthesis*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2008.
45. Visser, A. E.; Swatloski R. P.; Reichert, W. M.; Mayton, R.; Sheff, S.; Wierzbicki A.; Davis Jr, J. H.; Rogers, R. D. *Environ. Sci. Technol.* **2002**, *36*, 2523.
46. He, X.; Chan, T. H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3389.
47. Consorti, C. S.; Aydos, G. L. P.; Ebeling, G.; Dupont, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 237.
48. Louaisil, N.; Pham, P. D.; Boeda, F.; Faye, D.; Castanet, A. S.; Legoupy, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 143.
49. a) Merianos, J. J. em: *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1991. b) Block, S. S. em: *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
50. Reuda, J.; Lázaro, J. A.; Ducha, J. *Rev. Sci. Tech.* **2003**, *22*, 1097.

51. Addy, M.; Moran J. *J. Clin. Period.* **1989**, *16*, 87.
52. Ioannou, C. J.; Hanlon, G. W.; Denyer, S. P. *Antimicrob. Ag Chemother.* **2007**, 296.
53. a) Pernak, J.; Skrzypczak, A.; Bogaski, M. B. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 2019. b) Pernak, J.; Skrzypczak, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 901.
54. Pernak, J.; Sobaszekiewicz, K.; Mirska, I. *Green Chem.* **2003**, *5*, 52.
55. Pernak, J.; Goc, I.; Mirska, I. *Green Chem.* **2004**, *6*, 323.
56. Dembereinyamba, D.; Kim, K. S.; Choi, S.; Park, S. Y.; Lee, H.; Kim, C. J.; Yoo, I. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 853.
57. Luczak, J.; Jungnickel, C.; Iacka, I.; Stoltec, S.; Hupka, J. *Green Chem.* **2010**, *12*, 593.
58. a) Matsumoto, M.; Mochiduki, K.; Kondo, A. K. *J Biosci Bioeng* **2004**, *98*, 344. b) Garcia, M. T.; Gathergood, N.; Scammells, P. J. *Green. Chem.* **2005**, *7*, 9. c) Docherty, K. M.; Kulpa Jr., C. F. *Green Chem.* **2005**, *7*, 185. d) Carson, L.; Chau, P. K. W.; Earle, M. J.; Gilea, M. A.; Gilmore, B. F.; Gorman, S. P.; McCanna, M. T.; Seddon, K. R. *Green Chem.* **2009**, *11*, 492.
59. Hwu, J. R.; Lai, L. L.; Hakimelahi, G. H.; Davari, H. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1037.
60. Deiddau, D.; Lampis, G.; Maullu, C.; Pompei, R.; Isaia, F.; Lippolis, V.; Verani, G. *Pharm. Res.* **1997**, *36*, 193.
61. Hafez, S. H. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 396.
62. Foley, J. W.; Song, X.; Demidova, T. N.; Jilal, F.; Hamblin, M. R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5291.
63. Hafez, S. H. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1971.
64. Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6761.
65. a) McCullough, J. D.; Gould, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 674. b) Sobkowiak, A.; Sawyer, D. T. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 1248.
66. Syper, L.; Mlochowski, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 207.

67. a) Shimizu, T.; Enomoto, M.; Taka, H.; Kamigata, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8242. b) Khurana, J. M.; Kandpal, B. M.; Chauhan, Y. K. *Phos. Sul. Sil. Rel. Elem.* **2003**, *178*, 1369. c) Detty, M. R.; Logan, M. E. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2004**, *39*, 79.
68. a) Reich, H. J.; Reich, I. L.; Renga, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5813. b) Sharpless, K. B.; Law, R. F.; Teranishi, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137.
69. Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 274.
71. Drake, M. D.; Bateman, M. A.; Detty, M. R. *Organometallics* **2003**, *22*, 4158.
72. a) Francavilla, D.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1043. b) Francavilla, D.; Drake, M. D.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 57. c) Drake, M. D.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12558.
73. Bennett, S. M.; Tang, Y.; McMaster, D.; Bright, F. V.; Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6849.
74. Goodman, M. A.; Detty, M. R. *Organometallics* **2004**, *23*, 3016.
75. a) Bray, W. C.; Livingston, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 251. b) Mohammad, A.; Liebafsky, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 680.
76. a) Wendel, A.; Pilz, W.; Ladenstein, R.; Sawatzki, G.; Weser, U. *Biochim. Biophys. Acta* **1975**, *377*, 211. b) Epp, O.; Ladenstein, R.; Wendel, A. *Eur. J. Biochem.* **1983**, *133*, 51.
77. Reich, H. J.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5549.
78. Parnham, M. J.; Biederman, J.; Bittner, C.; Dereu, N.; Leyck, S.; Wetzig, H. *Ag. Act.* **1989**, *27*, 306.
79. Jacquemin, P. V.; Christianes, L. E.; Renson, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3863.
80. Mohsine, A.; Christiaens, L. *Heterocycles* **1996**, *43*, 2567.
81. Back, T. G.; Dyck, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2079.

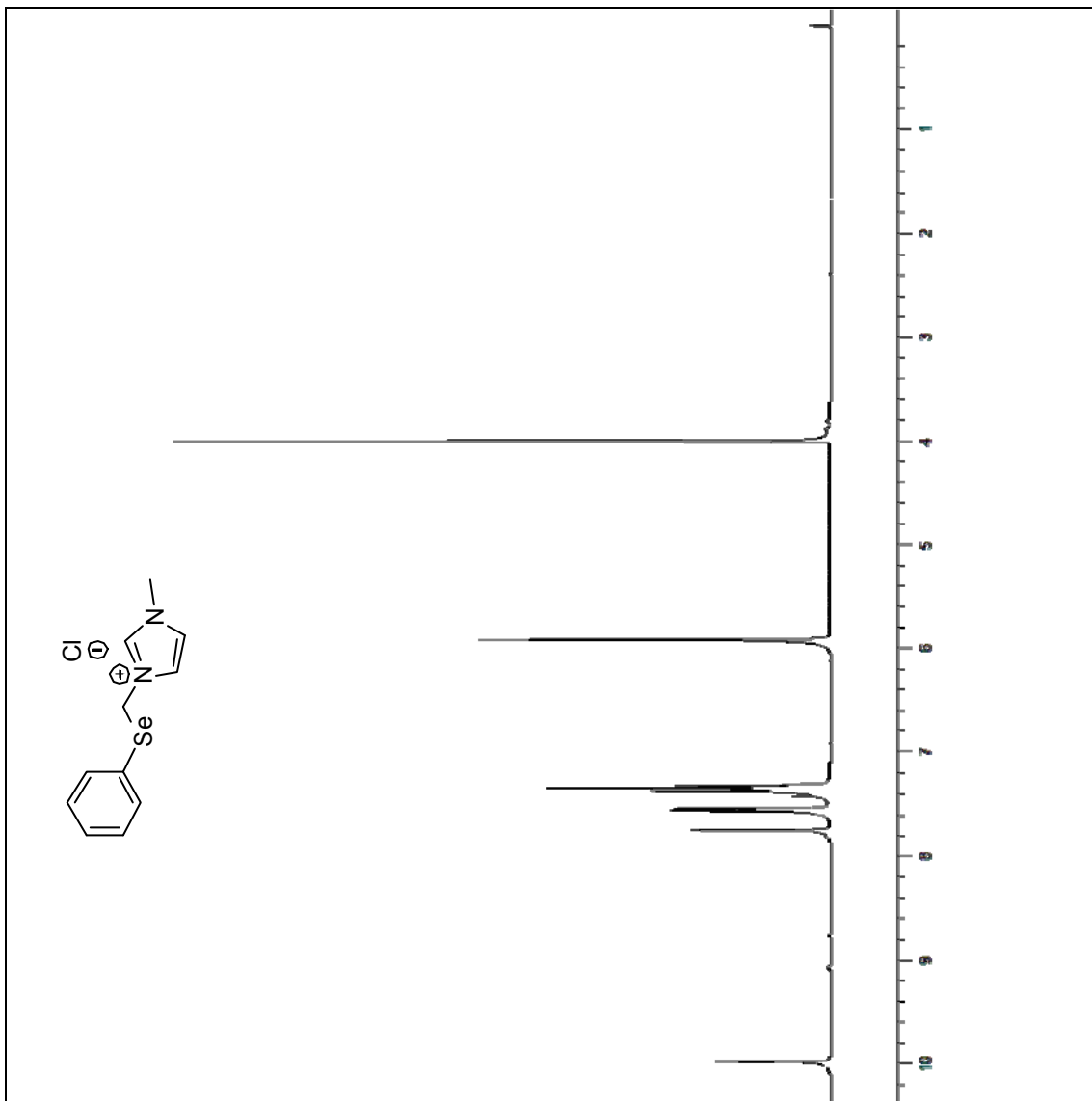
82. Zade, S. S.; Panda, S.; Tripathi, S. K.; Singh, H. B.; Wolmershäuser, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3857.
83. Messali, M.; Christiaens, L. E.; Alshahateet, S. F.; Kooli, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7448.
84. Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4594.
85. Sarma, B. K.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10603.
86. Galet, V.; Bernier, J. L.; Hénichart, J. P.; Lesieur, D.; Abadie, C.; Rochette, L.; Lindenbaum, A.; Chalas, J.; Faverie, J. F. R.; Pfeiffer, B.; Renard, P. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2903.
87. a) Mugesh, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Puneekar, N. S.; Butcher, R. J. *Chem. Commun.* **1998**, 2227. b) Mugesh, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Puneekar, N. S.; Butcher, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 839.
88. Tripathi, S. K.; Patel, U.; Roy, D.; Sunoj, R. B.; Singh, H. B.; Wolmershäuser, G.; Butcher, R. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9237.
89. Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8640.
90. Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Asian. J.* **2009**, 4, 974.
91. Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9846.
92. Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Sudati, J. H.; Borges, A. C. A.; Rocha, J. B. T.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4211.
93. a) Wu, Z. P.; Hilvert, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 112, 5647. b) House, K. L.; Dunlap, R. B.; Odom, J. D.; Wu, Z. P.; Hilver, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 112, 8573. c) Liu, L.; Mao, S. Z.; Liu, X. M.; Huang, X.; Xu, J. Y.; Liu, J. Q.; Luo, G. M.; Shen, J. C. *Biomacromol.* **2008**, 9, 363.
94. Seleneto **89**: Engman, L.; Andersson, C.; Morgenstern, R.; Cotgreave, I. A.; Andersson, C. M.; Hauberg, A. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2929. Seleneto **90**: Phadnis, P. P.; Mugesh, G. *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 2476.
95. Seleneto **91**: Kumar, S.; Johansson, H.; Engman, L.; Valgimigli, L.; Amorati, R.; Fumo, M. G.; Pedulli, G. F. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2583. Seleneto **92**: Kumar, S.; Engman, L.; Valgimigli, L.; Amorati, R.; Fumo, M. G.; Pedulli, G. F.

- J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6046. Seleneto **93**: Kumakura, F.; Mishra, B.; Priyadarsini, K. I.; Iwaoka, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 440.
96. a) Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12104. b) Back, T. G.; Moussa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13455.
97. Zade, S. S.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4513.
98. a) Back, T. G.; Moussa, Z.; Parvez, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1268. b) Back, T. G.; Kuzma, D.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9230.
99. Press, D. J.; Mercier, E. A.; Kuzma, D.; Back, T. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4252.
100. Yu, S. C.; Borchert, A.; Kuhn, H.; Ivanov, I. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7066.
101. Kuzma, D.; Parvez, M.; Back, T. G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3213.
102. Sarma, B. K.; Manna, D.; Minoura, M.; Mugesh, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5364.
103. Exemplos selecionados: (a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W.; Alberto, E. E.; Stefani, H. A.; Juliano, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *20*, 4260. (b) Sculaccio, S. A.; Rodrigues, E. M.; Cordeiro, A. T.; Magalhaes, A.; Braga, A. L.; Alberto, E. E.; Thiemann, O. H. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2008**, *162*, 165. (c) Kade, I. J.; Paixao, M. W.; Rodrigues, O. E. D.; Ibukun, E. O.; Braga, A. L.; Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Toxicol. in Vitro* **2009**, *23* 14. (d) Machado, M. S.; Villela, I. V.; Moura, D. J.; Rosa, R. M.; Salvador, M.; Lopes, N. P.; Braga, A. L.; Roesler, R.; Saffi, J.; Henriques, J. A. P. *Mut. Res. Gen. Toxicol. Environ. Mut.* **2009**, *673* 133. (e) Hassan, W.; Ibrahim, M.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Mohammadzai, I. U.; Taube, P. S.; Rocha, J. B. T. *Brain Res.* **2009**, *1258*, 71. (f) Braga, A. L.; Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Rocha, J. B. T.; Sudati, J. H.; Ross, D. H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 43. (g) Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Sudati, J. H.; Borges, A. C. A.; Rocha, J. B. T.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4211. (h) Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixao, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574. (i) Braga, A. L.; Wessjohann, L. A.; Taube, P. S.; Galetto, F. Z.; Andrade, F. M. *Synthesis* **2010**, 3131. (j) Singh, D.; Deobald, A. M.; Camargo,

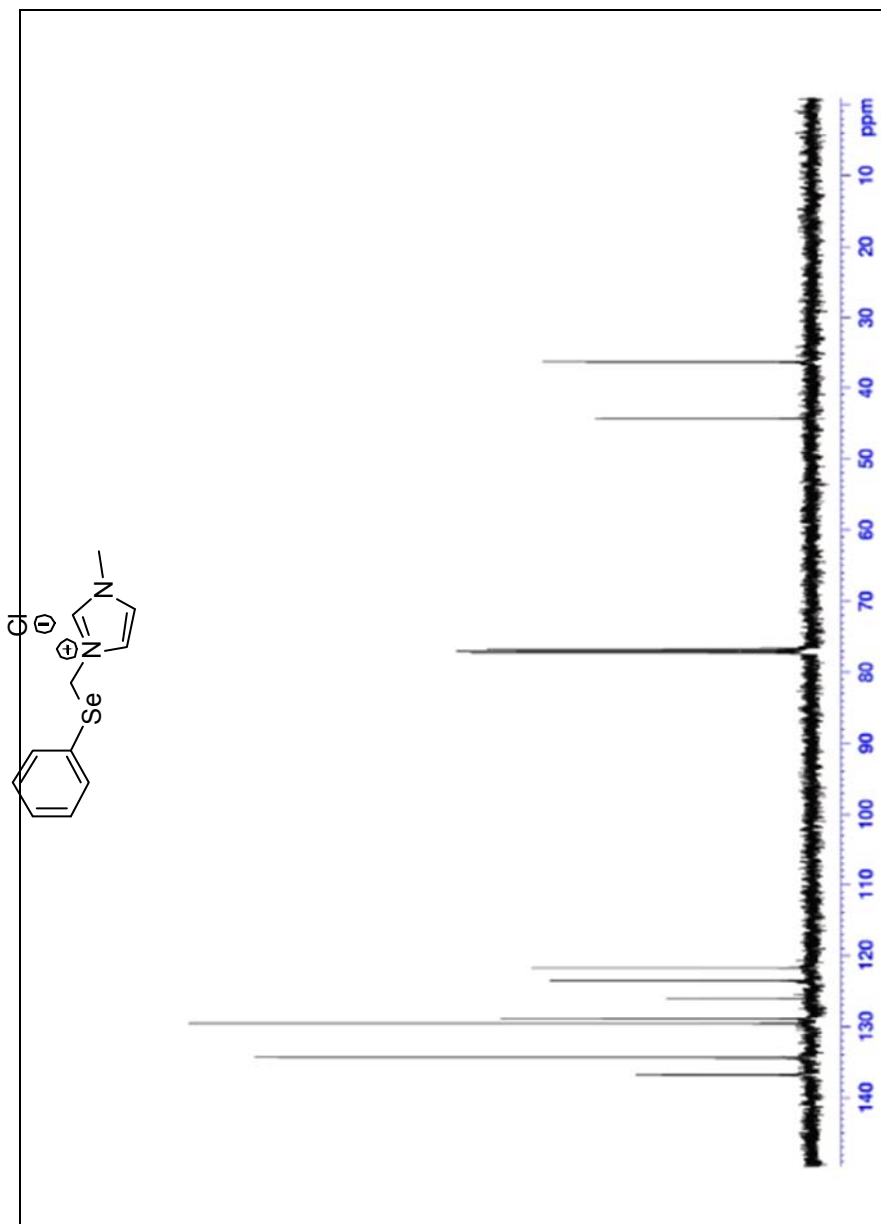
- L. R. S.; Tabarelli, G.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3288.
104. (a) Singh, D.; Alberto, E. E.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1521. (b) Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Andrade, F. M.; Lenardão, E. J.; Taube, P. S.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4647. (c) Narayanaperumal, S.; Alberto, E. E.; Gul, K.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3886. (d) Singh, D.; Narayanaperumal, S.; Gul, K.; Godoi, M.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Green Chem.* **2010**, *12*, 957. (e) Tabarelli, G.; Alberto, E. E.; Deobald, A. M.; Marin, G.; Rodrigues, O. E. D.; Dornelles, L.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5728.
105. Huang, X.; Duan, D. H. *Synlett* **1998**, 1191.
106. Villagrán, C.; Deetlefs, M.; Pitner, W. R.; Hardacre, C. *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 2118.
107. (a) Li, G.; Shen, J.; Zhu, Y. *J. Appl. Polym. Sci.* **1998**, *67*, 1761. (b) Babalola, G. O. *Lett. Appl. Microbiol.* **1998**, *26*, 43. (c) Kelman, D.; Kashman, Y.; Rosenberg, E.; Ilan, M.; Ifrach, I.; Loya, Y. *Aquat. Microb. Ecol.* **2001**, *24*, 9. (d) Pernak, J.; Feder-Kubis, J. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4441.
108. Arning, J.; Stolte, S.; Bösch, A.; Stock, F.; Pitner, W. R.; Welz-Biermann, U.; Jastorffa, B.; Ranke, J. *Green Chem.* **2008**, *10*, 47.
109. (a) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95. (b) Galli, C.; Mandolini, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3117.
110. Handy, S. T.; Okello, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1915.
111. (a) Iwaoka, M.; Kumakura, F. *Phos. Sul. Sil.* **2008**, *183*, 1009. (b) Kumakura, F.; Mishra, B.; Priyadarsini, K. I.; Iwaoka, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 440.
112. (a) Tripathi, S. K.; Patel, U.; Roy, D.; Sunoj, R. B.; Singh, H. B.; Wolmershäuser, G.; Butcher, R. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9237. (b) Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8640. (c) Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9846. (d) Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 974.
113. Iwaoka, M.; Tomoda, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2557.

114. (a) Benkova, Z.; Kona, J.; Gann, G.; Fabian, W. M. F. *Int. J. Quan. Chem.* **2002**, *90*, 555. (b) Bachrach, S. M.; Demoin, D. W.; Luk, M.; Miller Jr, J. V. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 4040. (c) Pearson, J. K.; Boyd, R. J. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 8979.
115. (a) Sarma, B. K.; Mugesh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11477. b) Sarma, B. K.; Mugesh, G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 965.
116. Steinmann, D.; Nauser, T.; Koppenol, W. H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6696.
117. a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785. b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.
118. Wendel, A. *Meth. Enz.* **1981**, *77*, 325.
119. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.
120. Cassol, C. C.; Ebeling, G.; Ferrera, B.; Dupont. J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 243.
122. Iwaoka, M.; Tomoda, S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, *67*, 125.
123. (a) Cambie, R. C.; Rutledge, P. S.; Somerville, R. F.; Woodgate, P. D. *Synthesis* **1988**, 1009. (b) Leonard, K. A.; Zhou, F.; Detty, M. R. *Organometallics* **1996**, *15*, 4285.
124. Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A.; *Chem. Comm.* **2006**, 2483.
125. (a) Fujita, K.; Hashimoto, S.; Kanakubo, M.; Oishi, A.; Taguchi, Y. *Green Chem.* **2003**, *5*, 549. (b) Browne, D. M.; Niyomura, O.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3169.
126. Srebnik, M.; Mechoulam, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1070.

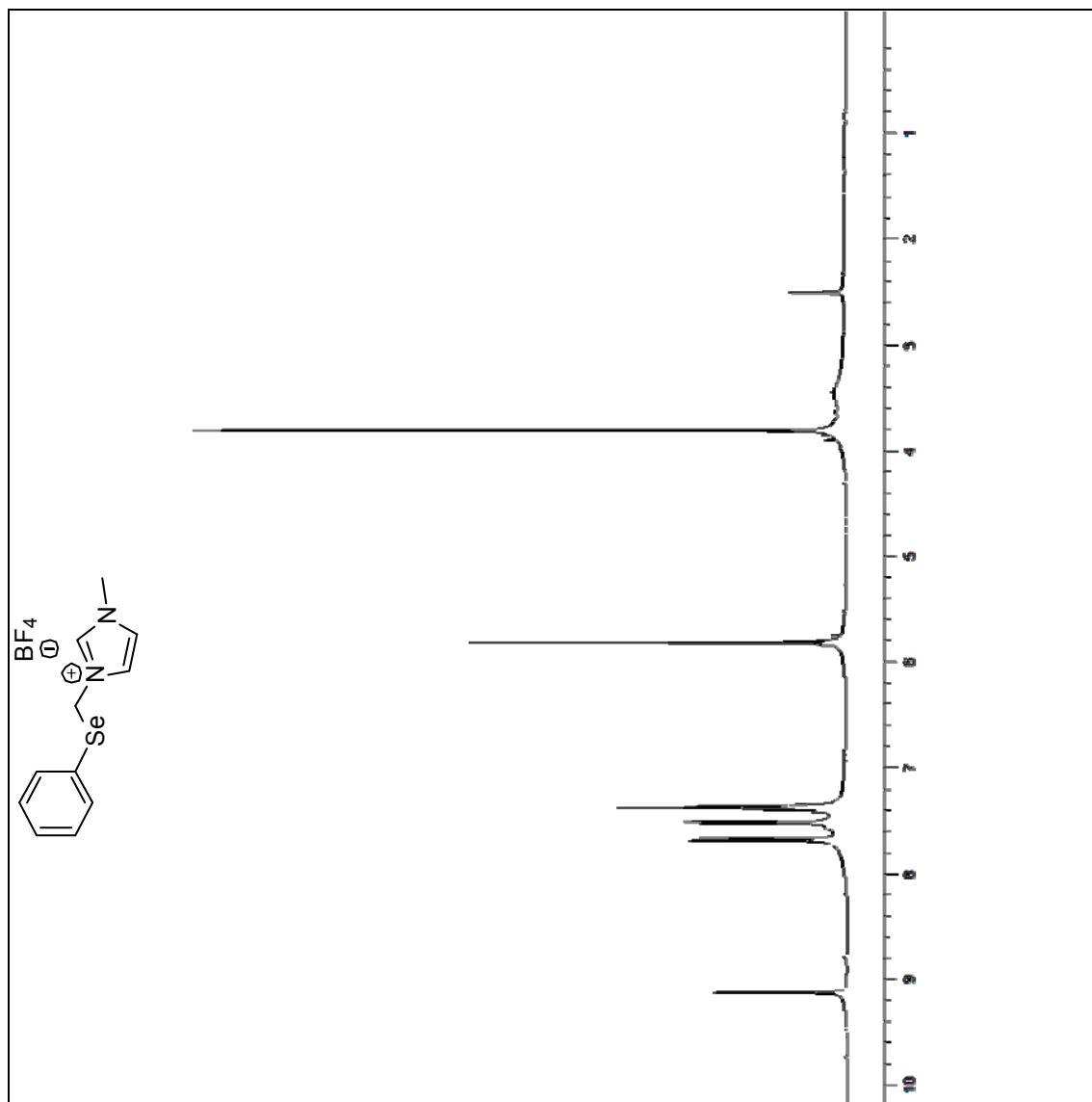
Espectros de RMN Seleccionados



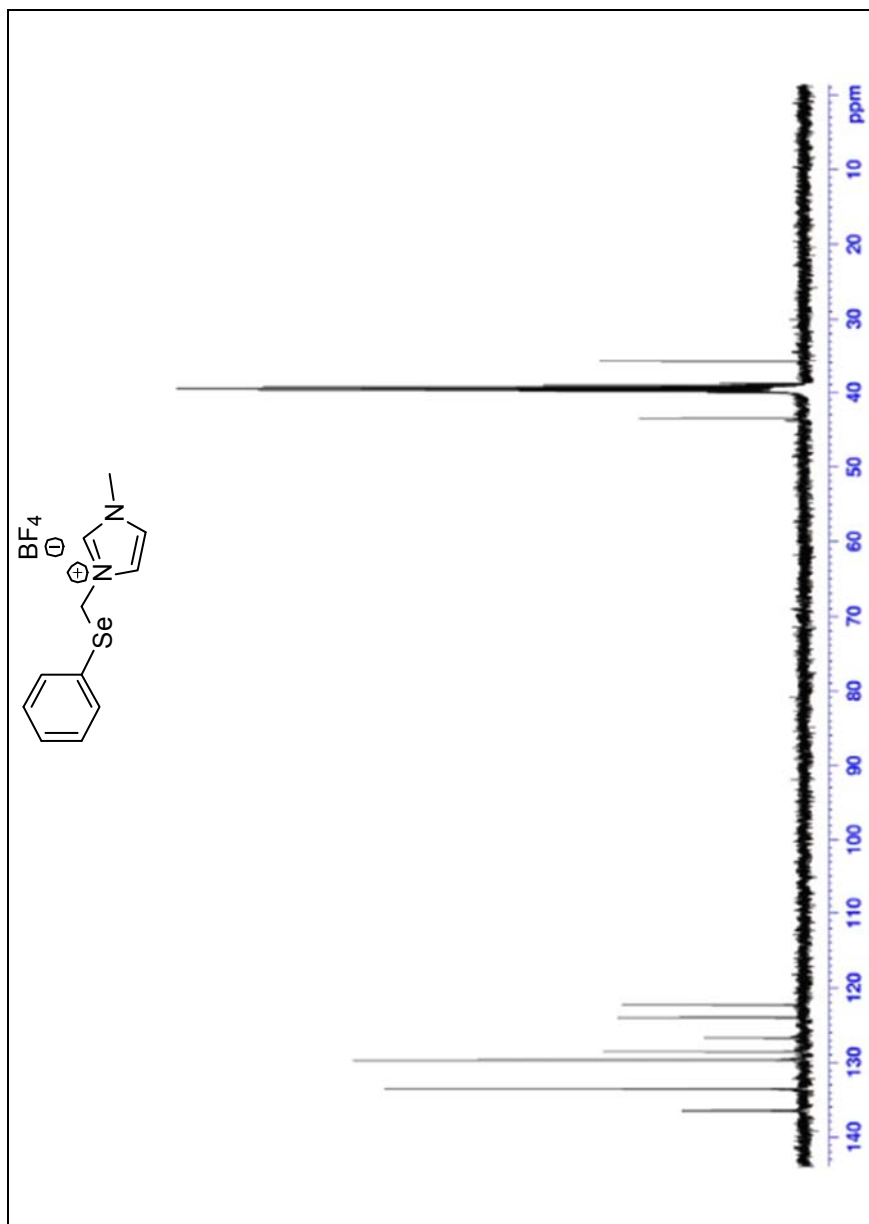
Espectro de ¹H NMR do composto **3a** (CDCl₃, 400 MHz).



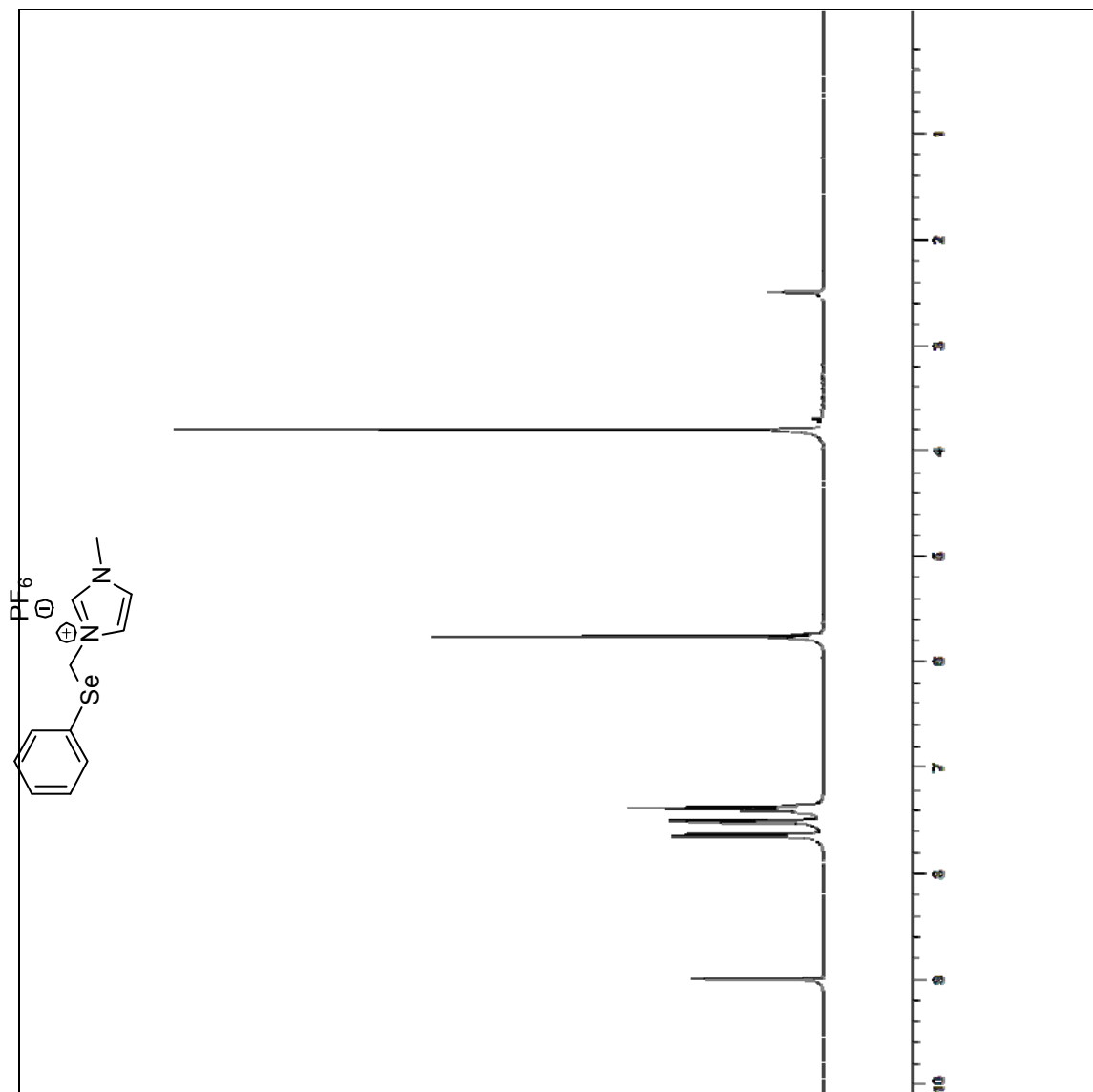
Espectro de ^{13}C NMR do compostoc **3a** (CDCl_3 , 100 MHz).



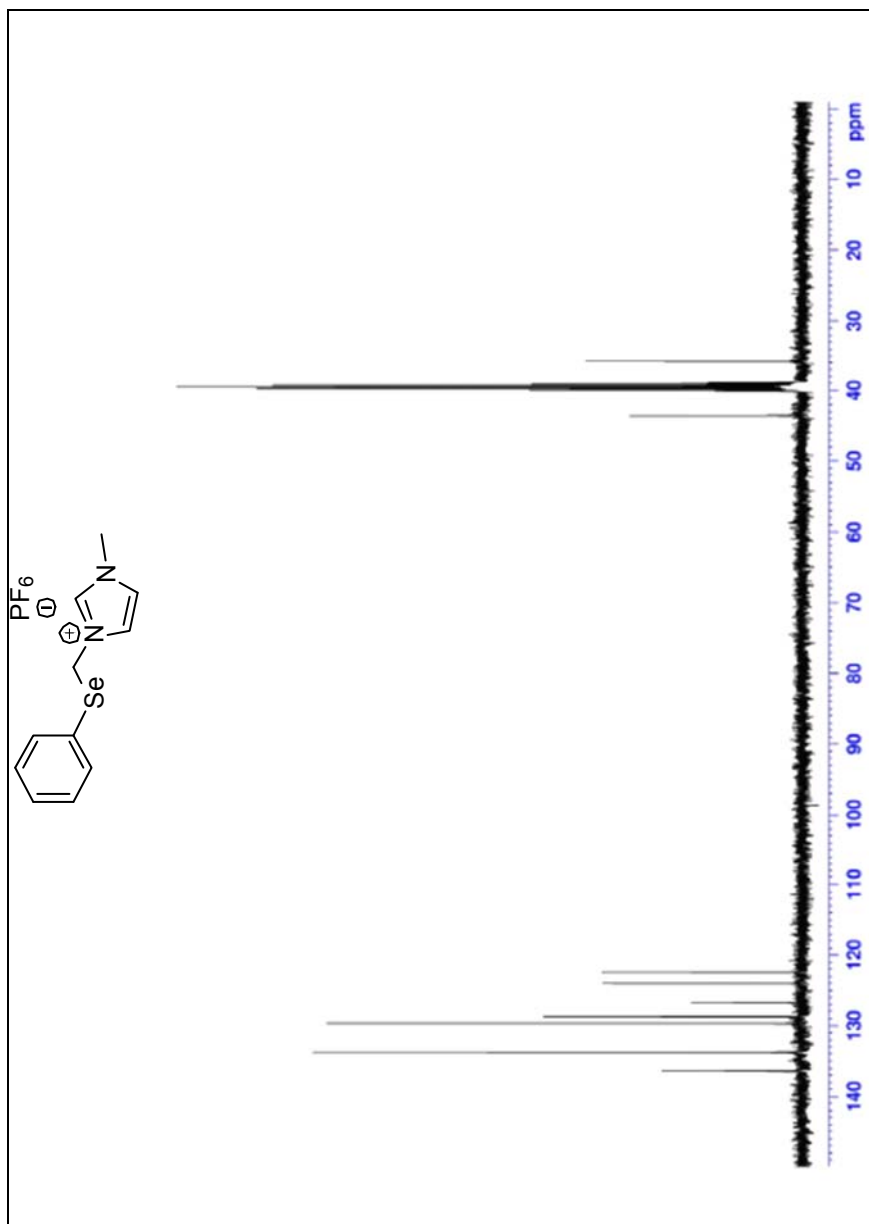
Espectro de ¹H NMR do composto **3a2** (DMSO, 400 MHz).



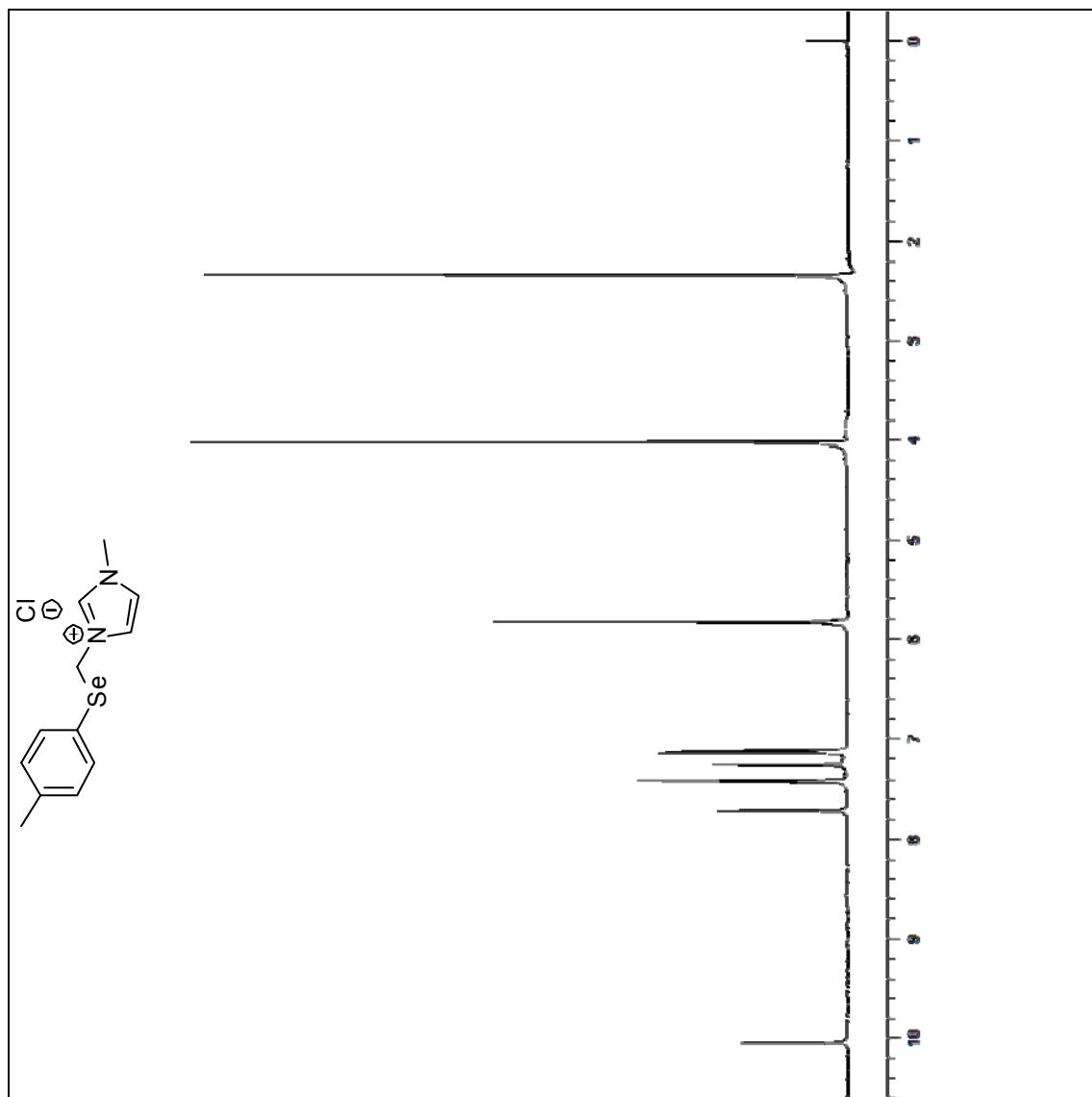
Espectro de ^{13}C NMR do composto **3a2** (DMSO, 100 MHz).



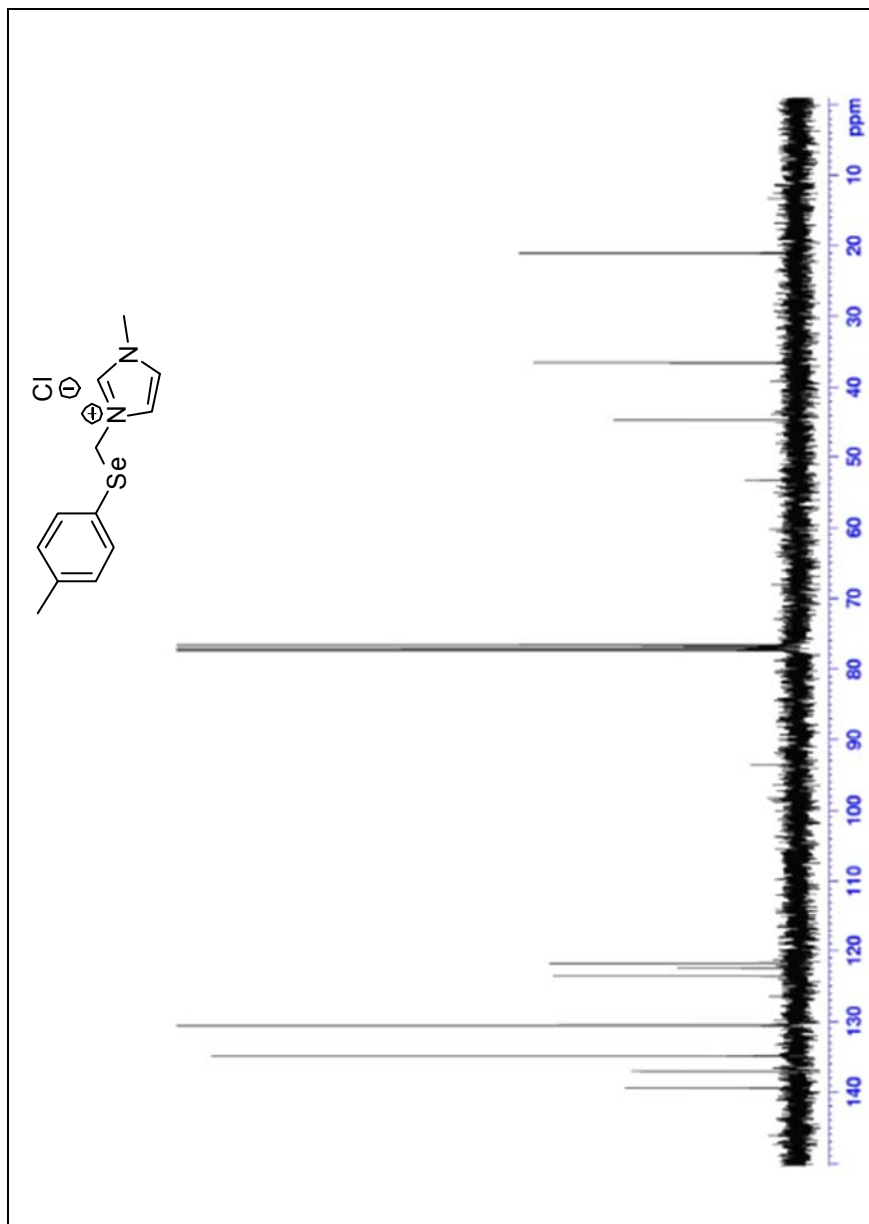
Espectro de ¹H NMR do composto **3a3** (DMSO, 400 MHz).



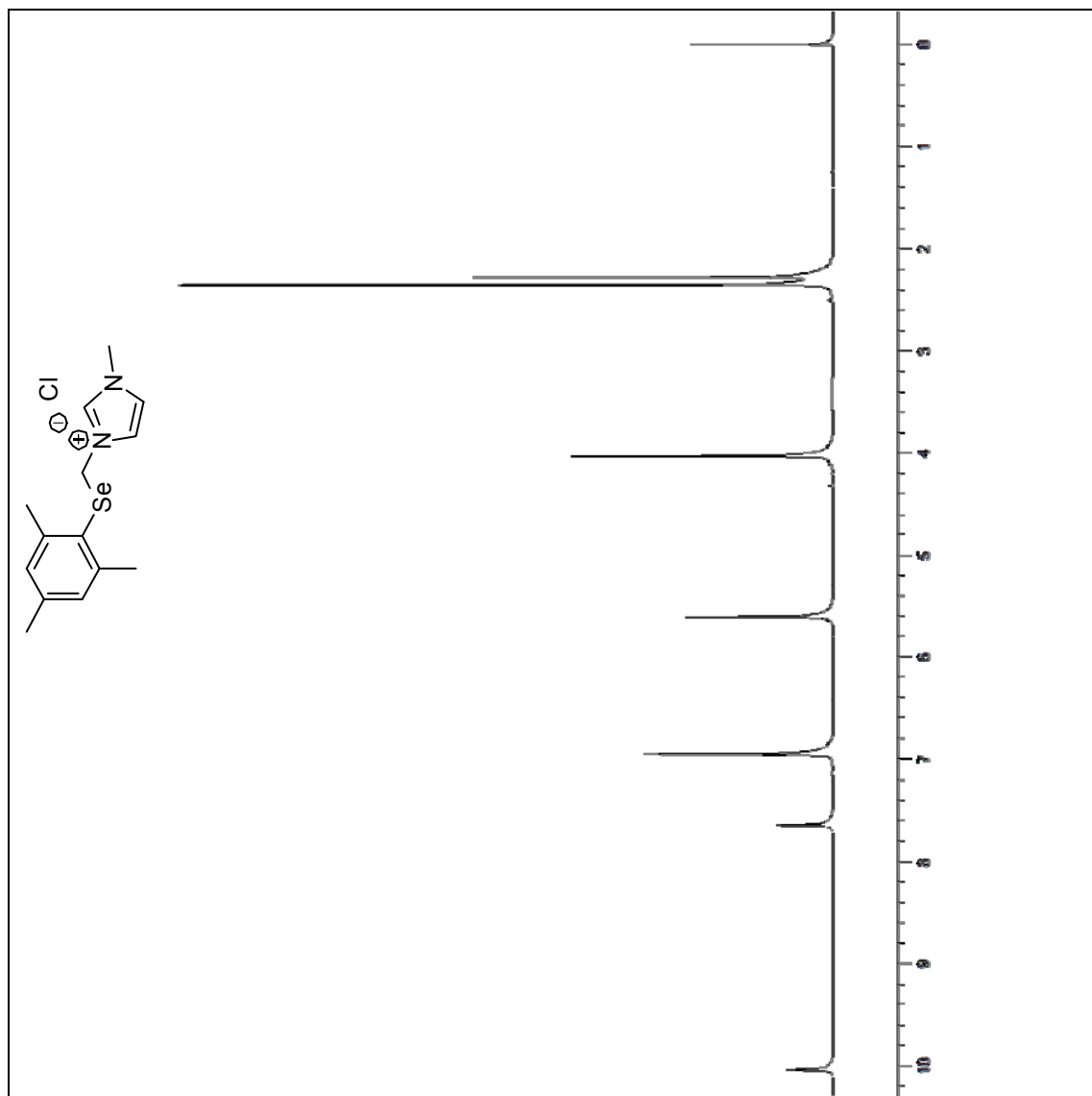
Espectro de ^{13}C NMR do composto **3a3** (DMSO, 100 MHz).



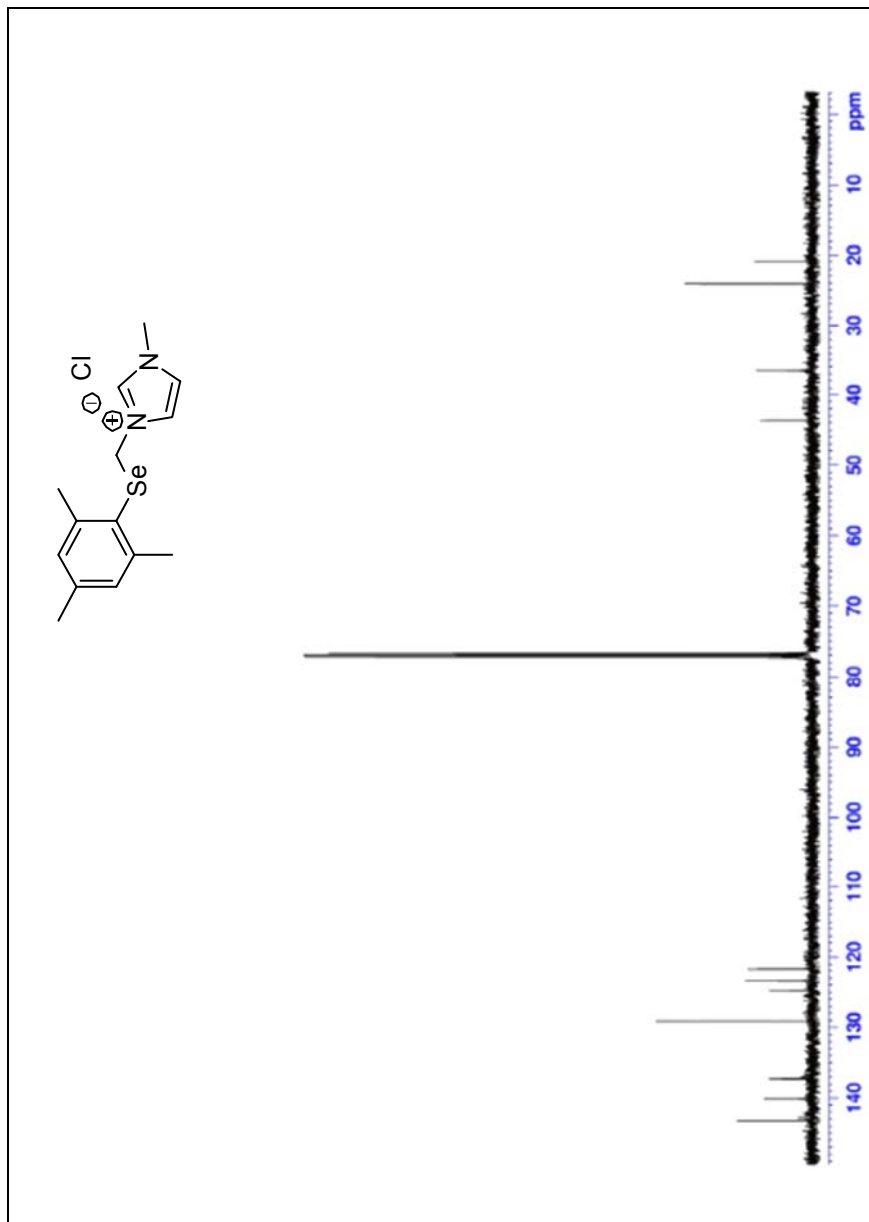
Espectro de ¹H NMR do composto **3b** (CDCl₃, 400 MHz).



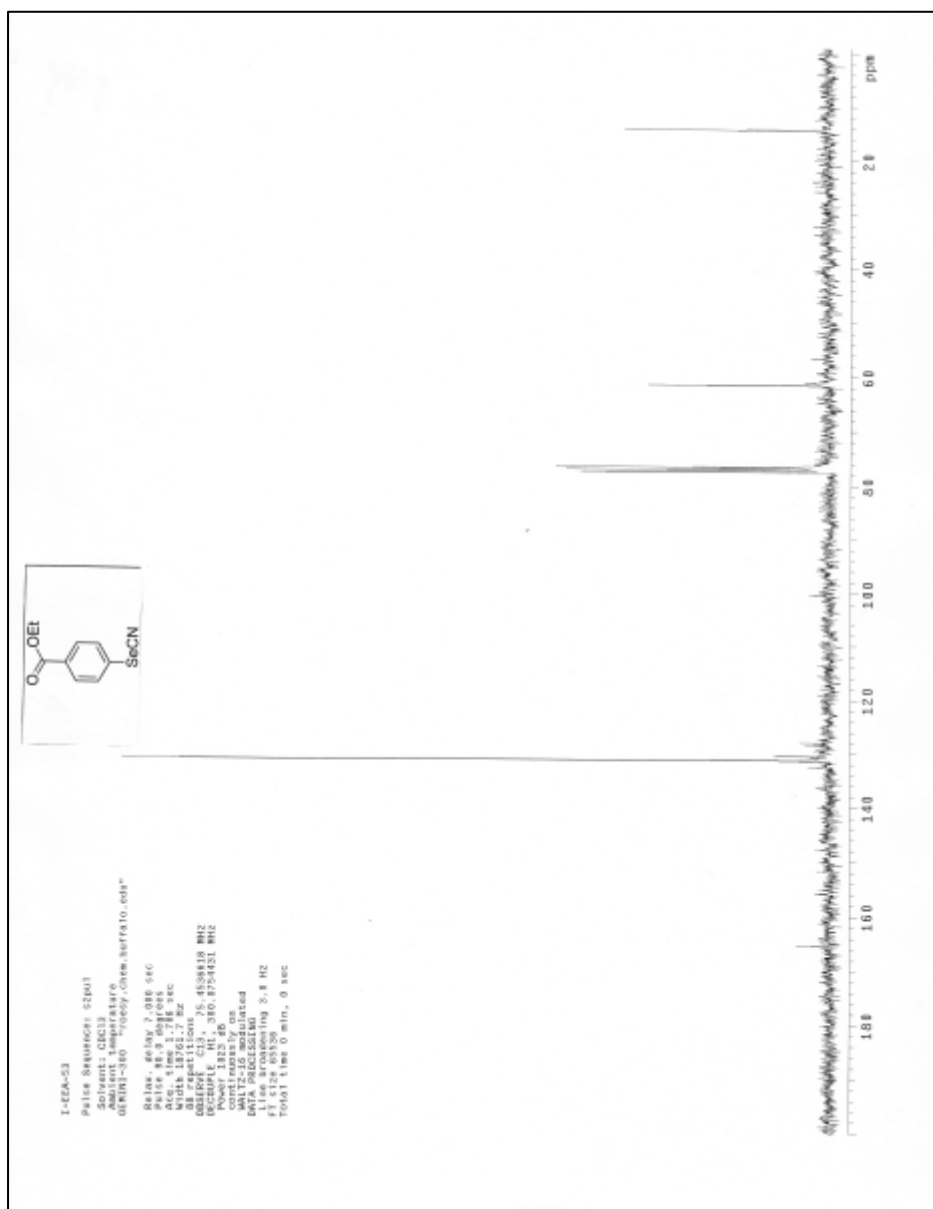
Espectro de ^{13}C NMR do composto **3b** (CDCl_3 , 100 MHz).

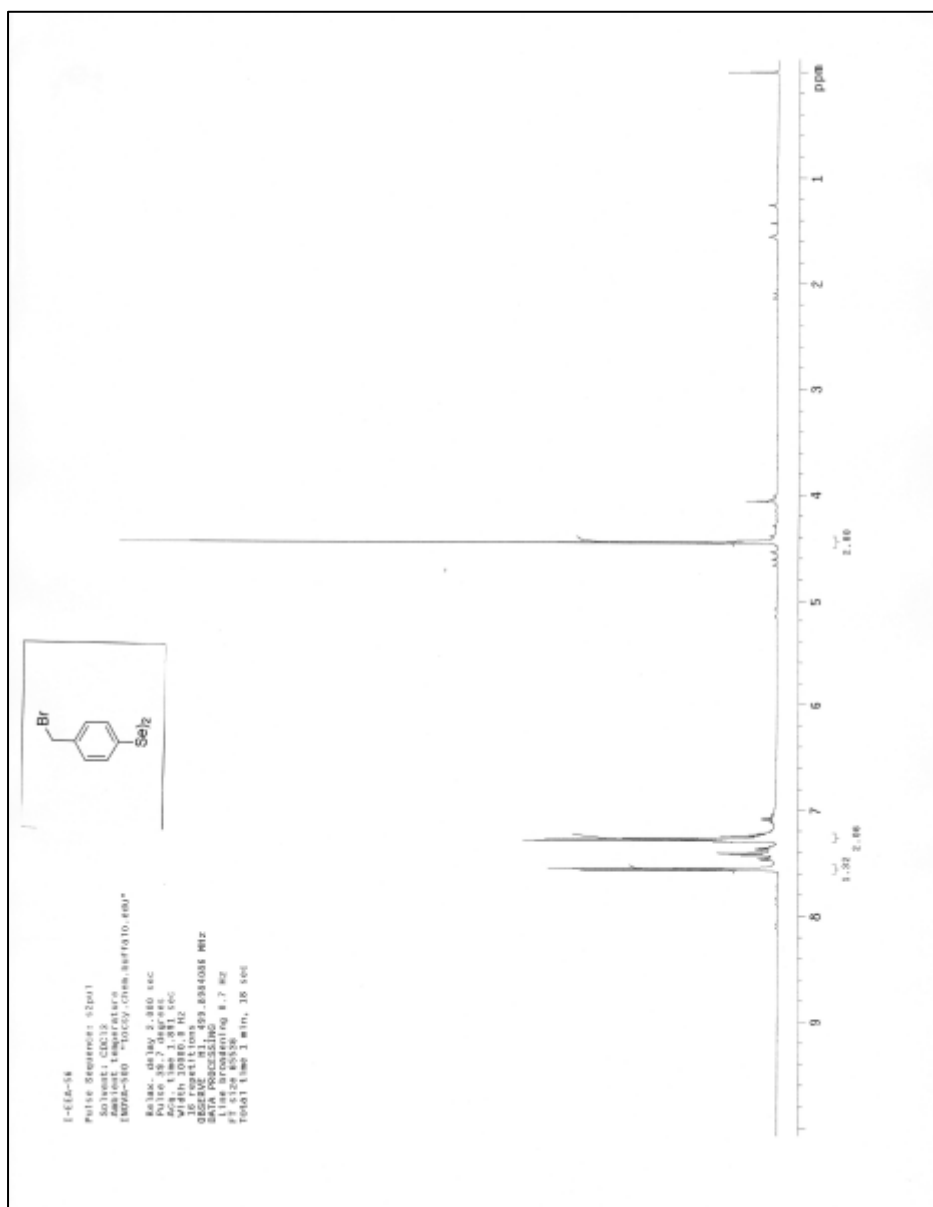


Espectro de ^1H NMR do composto **3g** (CDCl_3 , 400 MHz).

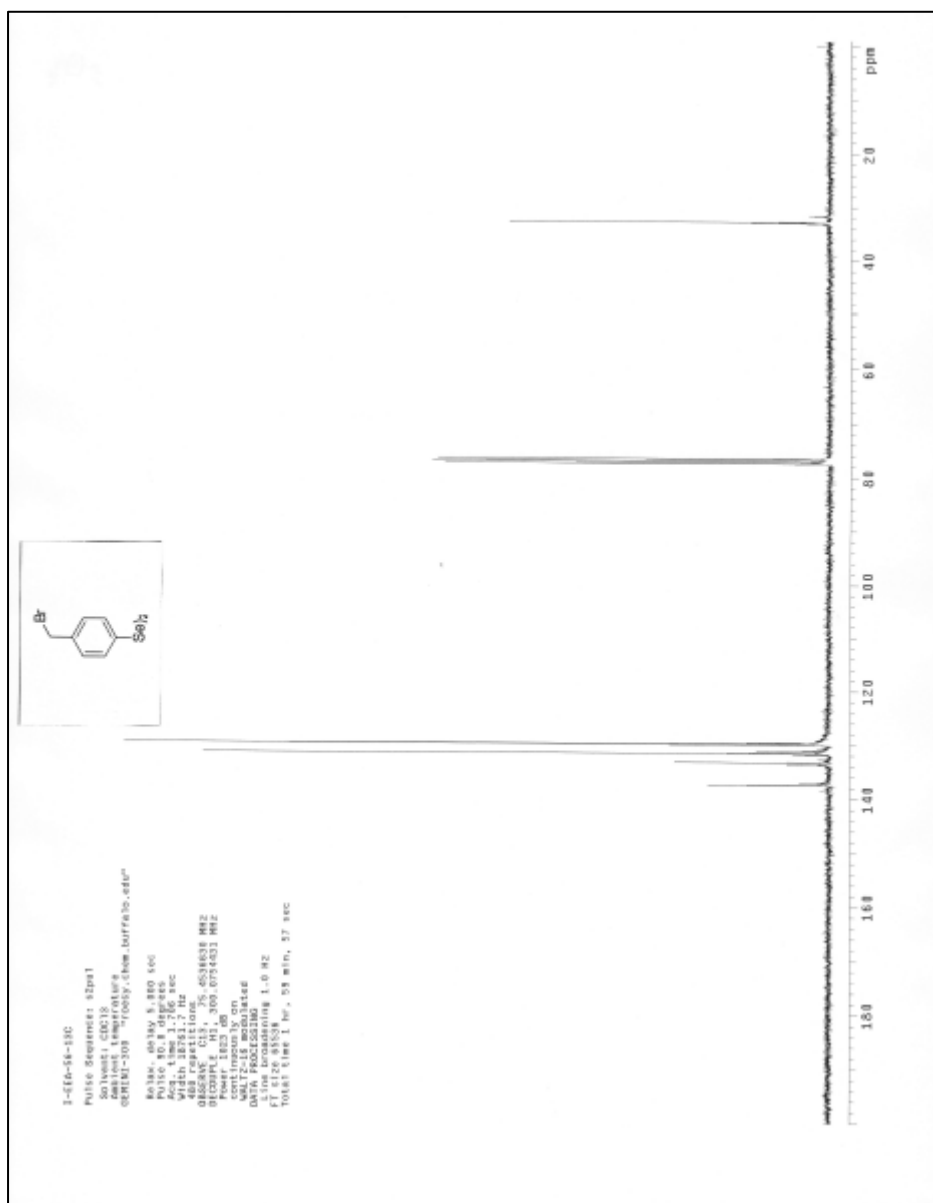


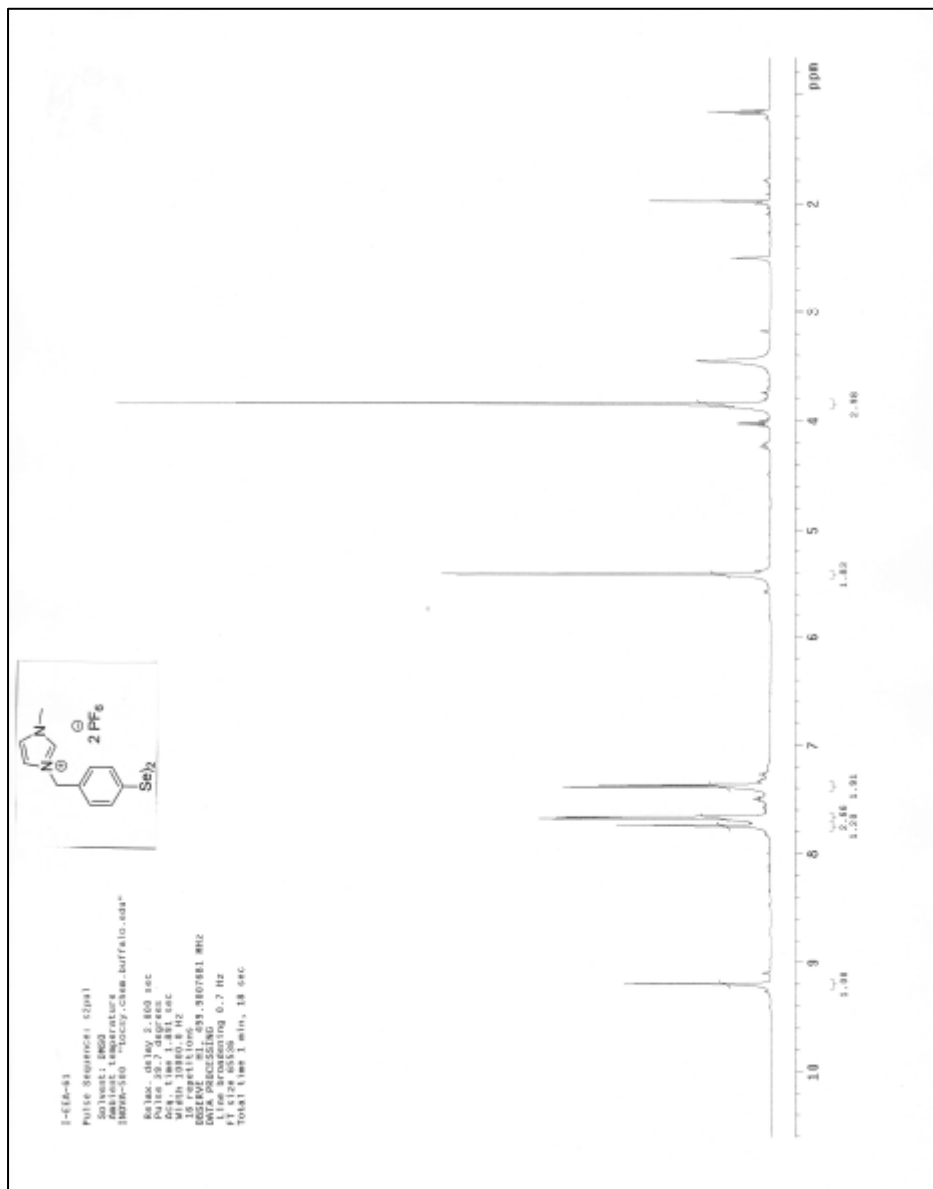
Espectro de ^{13}C NMR do composto **3g** (CDCl₃, 100 MHz).

Espectro de ^{13}C NMR da amostra sem purificação do composto **5a** (CDCl_3 , 75 MHz).

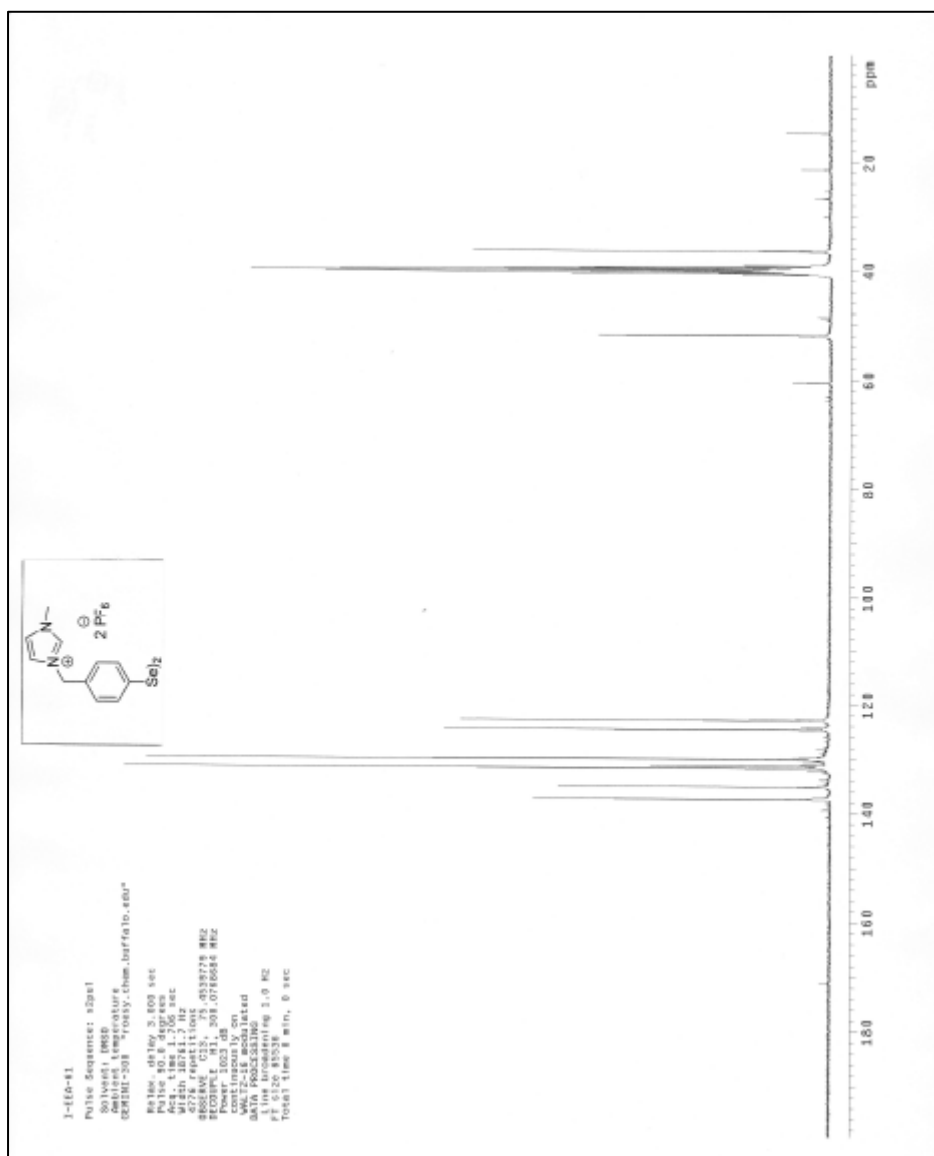


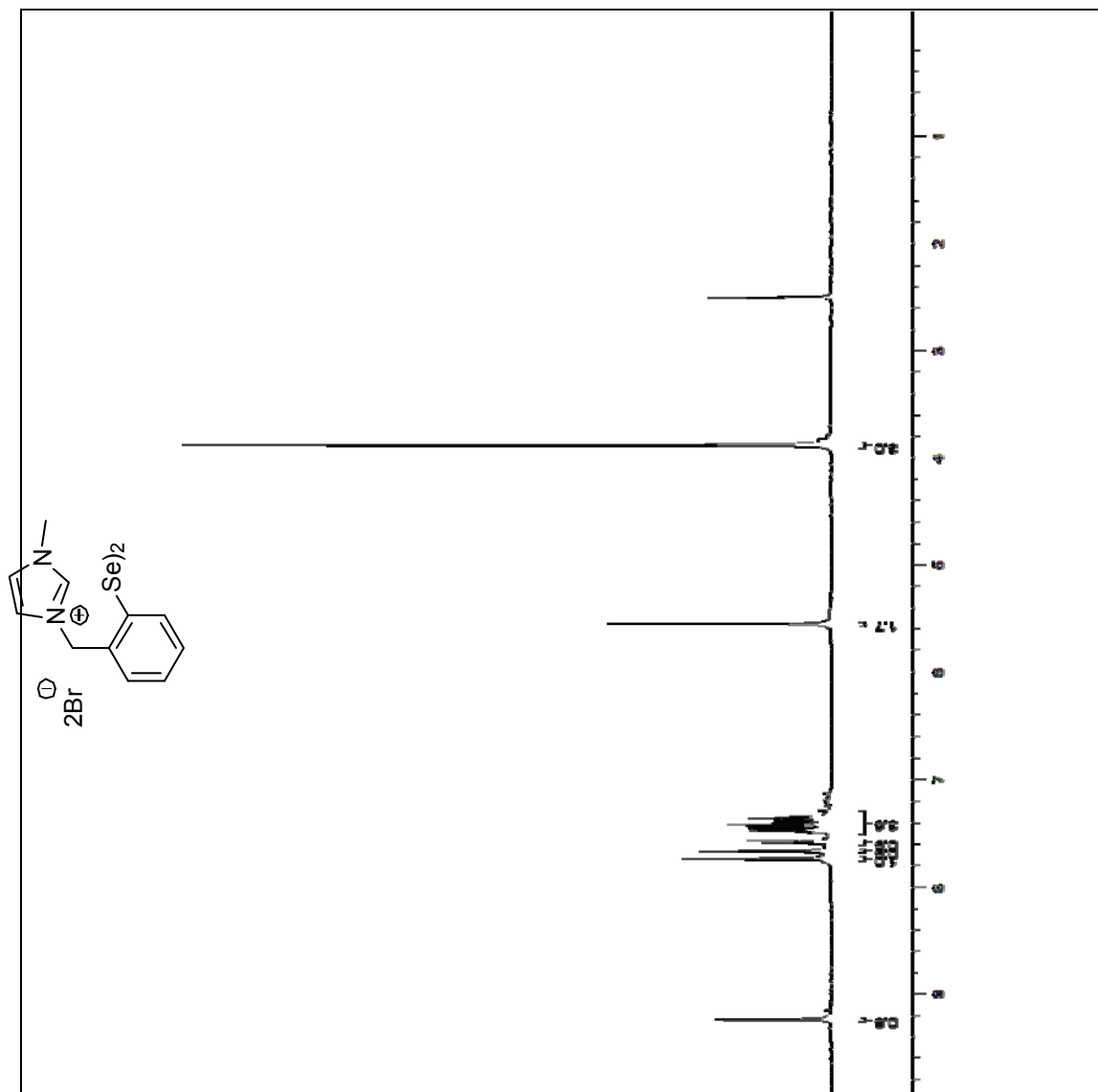
Espectro de ^1H NMR da amostra sem purificação do composto **6a** (CDCl_3 , 500 MHz).

Espectro de ^{13}C NMR da amostra sem purificação do composto **6a** (CDCl_3 , 75 MHz).

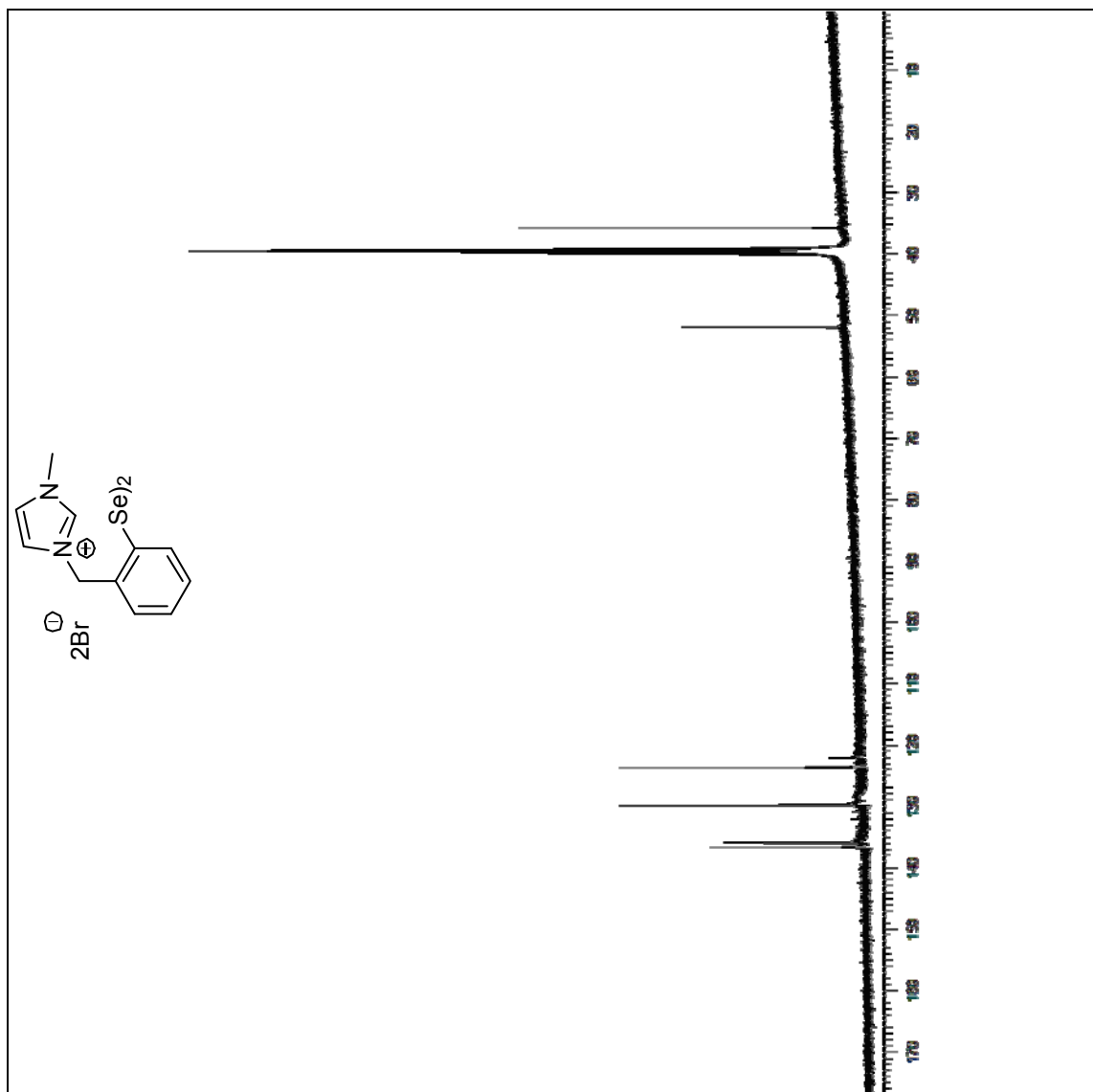


Espectro de ^1H NMR do composto **7a2** (DMSO, 500 MHz).

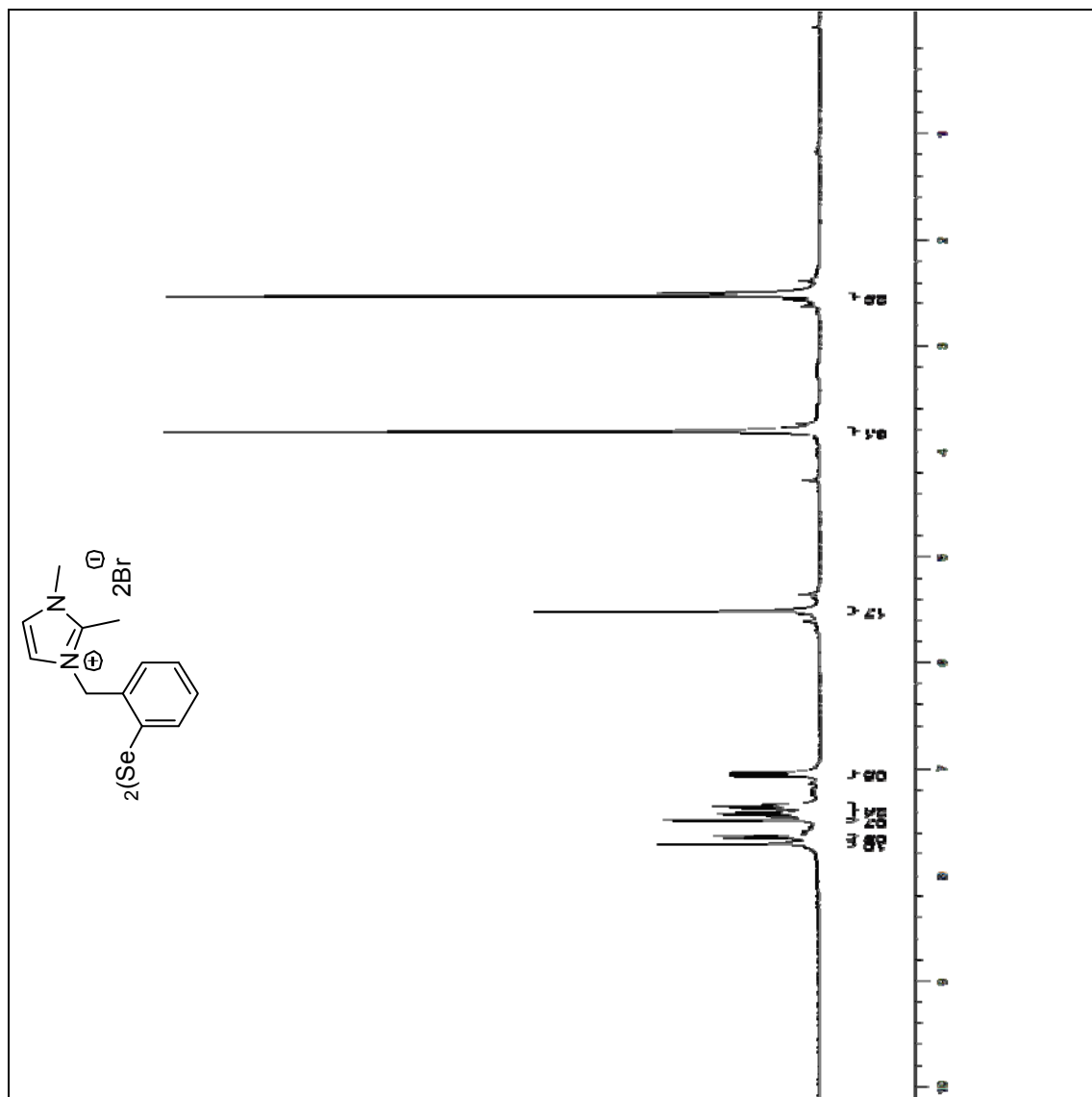
Espectro de ^{13}C NMR do composto **7a2** (DMSO, 75 MHz).



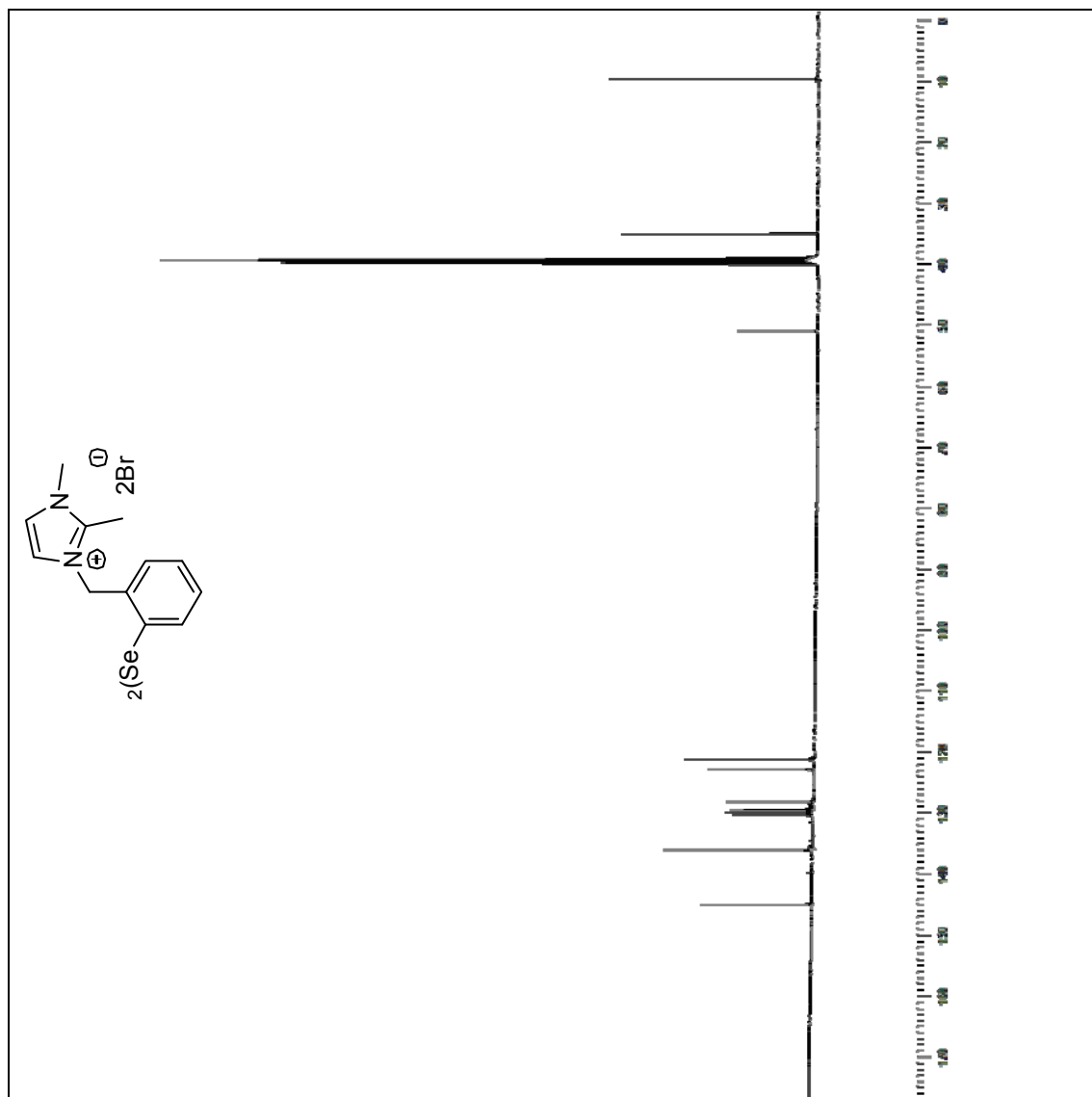
Espectro de ^1H NMR do composto **7c** (DMSO, 400 MHz).



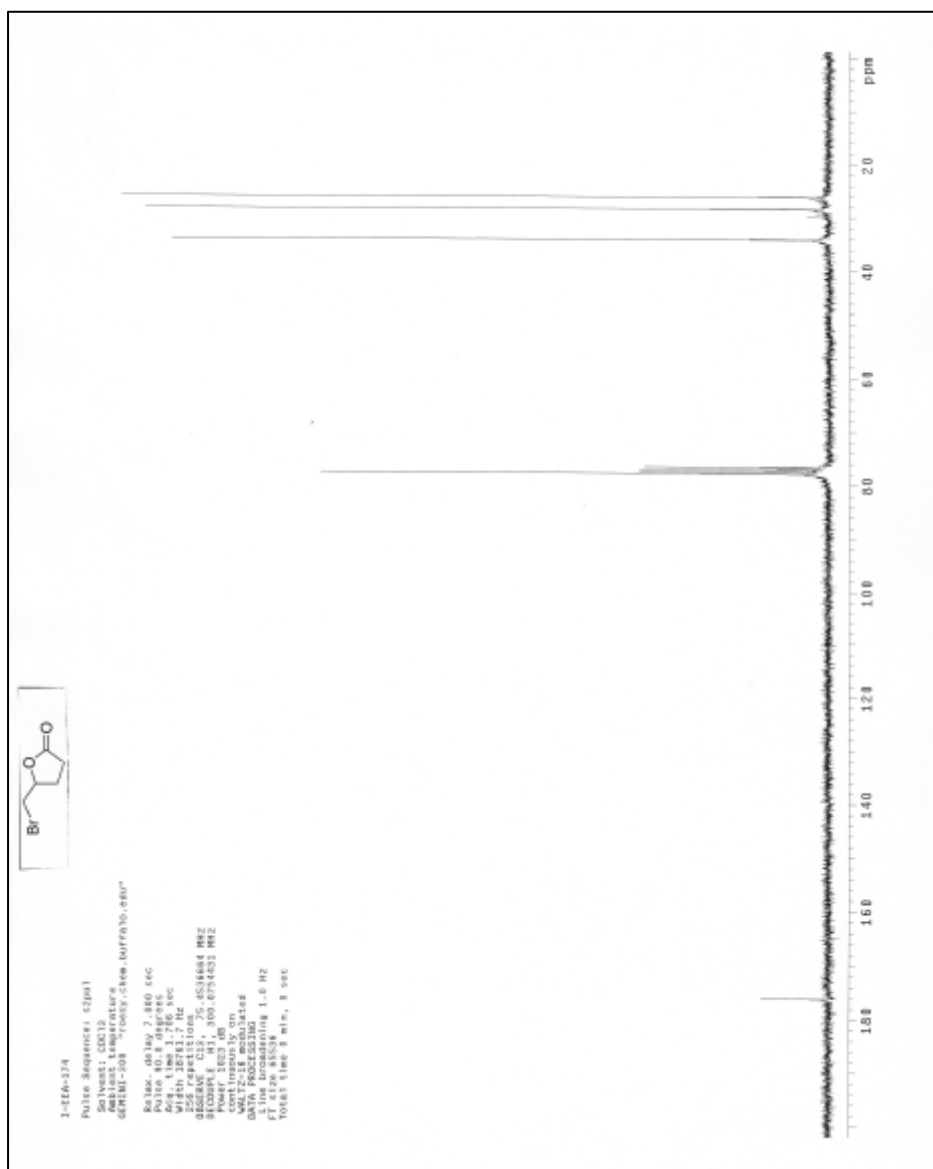
Espectro de ^{13}C NMR do composto **7c** (DMSO, 100 MHz).

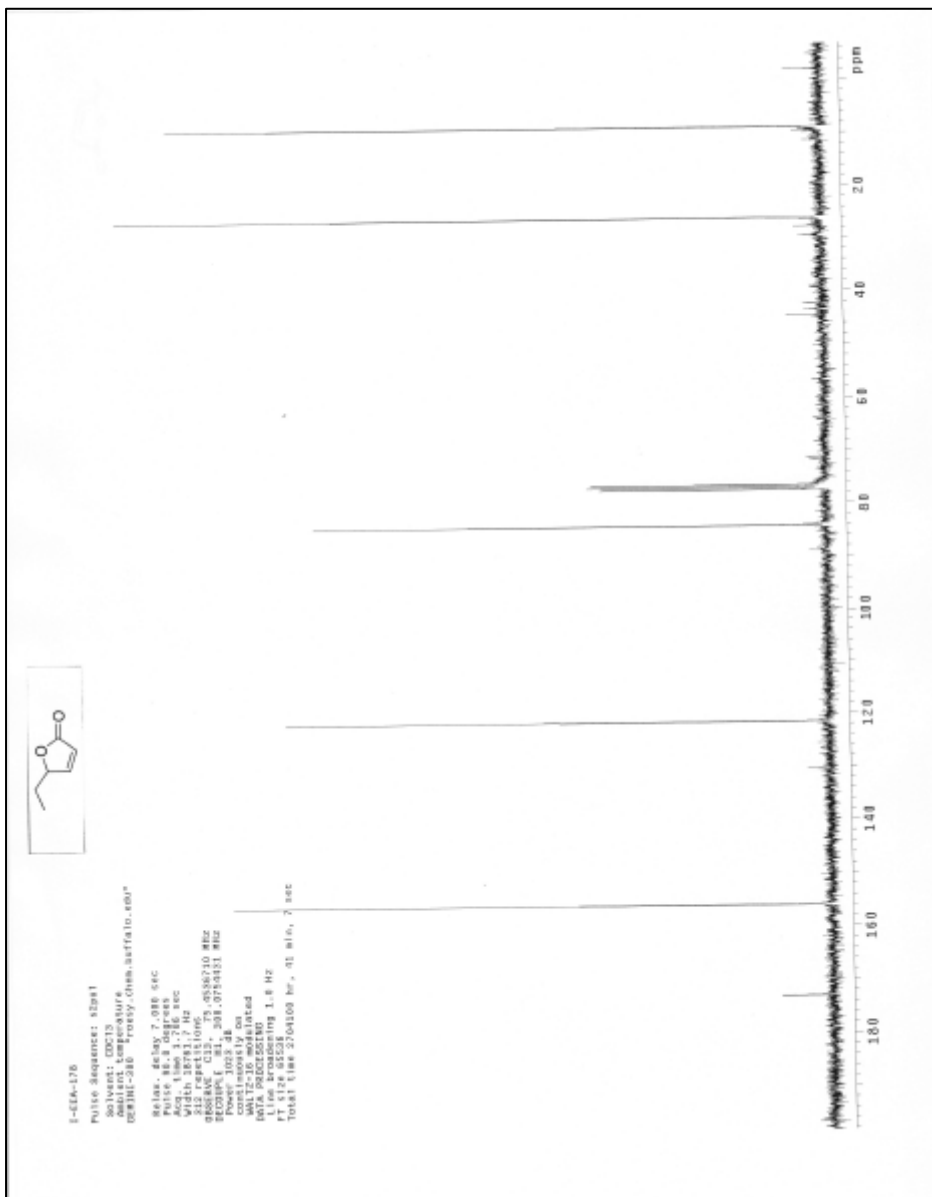


Espectro de ¹H NMR do composto **7d** (DMSO, 400 MHz).



Espectro de ^{13}C NMR do composto **7d** (DMSO, 100 MHz).

Espectro de ^{13}C NMR do composto **108** (CDCl_3 , 75 MHz).



Espectro de ^{13}C NMR do composto **117** (CDCl_3 , 75 MHz).

Eduardo Eliezer Alberto
Curriculum Vitae

Janeiro/2011

Eduardo Eliezer Alberto

Curriculum Vitae

Dados Pessoais

Nome Eduardo Eliezer Alberto
Filiação Adroaldo Carlos Alberto e Jacinta Maria Alberto
Nascimento 15/10/1978 - Santa Cruz do Sul/RS - Brasil
Carteira de Identidade 4055871745 SSP - RS - 10/07/1997
CPF 91722705000

Formação Acadêmica/Titulação

- 2007** Doutorado em Química.
Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, Brasil
Título: Título em construção
Orientador: Antonio Luiz Braga
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- 2009 - 2010** Doutorado em Química.
Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, Brasil
com período sanduíche em The State University of New York at Buffalo
(Orientador : Michael R. Detty)
Título: Disselenetos Funcionalizados com Líquido Iônico: Síntese e Aplicação
como Catalisadores em Reações de Oxidação de Baeyer-Villiger e de Epoxidação,
Ano de obtenção: 2010
Orientador: Antonio Luiz Braga
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- 2006 - 2007** Mestrado em Química.
Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, Brasil
Título: Síntese de Derivados de Aminoácidos Contendo Selênio ou Telúrio
Miméticos da Enzima Glutathione Peroxidase, Ano de obtenção: 2007
Orientador: Antonio Luiz Braga
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- 2002 - 2006** Graduação em Química Industrial.
Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, Brasil
Título: Síntese de peptídeos não naturais contendo selênio
Orientador: Antonio Luiz Braga
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
-

Formação complementar

- 2005 - 2005** Curso de curta duração em Recentes Avanços em Síntese Orgânica.
Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, Brasil
-

Atuação profissional

- 1. Centro Universitário Franciscano - UNIFRA**
-

Vínculo institucional

2008 - 2008

Vínculo: Professor visitante , Enquadramento funcional: Professor Voluntário, Regime: Parcial

Áreas de atuação

1. Síntese Orgânica
2. Compostos Organo-Metálicos

Idiomas

Inglês Compreende Bem , Fala Bem, Escreve Razoavelmente, Lê Bem

Produção em C, T & A

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

1. Salman, Syed, Schwab, Ricardo, Alberto, E. E., Vargas, Josimar, DORNELLES, Luciano, Rodrigues, Oscar, Braga, Antonio
Efficient Ring Opening of Protected and Unprotected Aziridines Promoted by Stable Zinc Selenolate in Ionic Liquid. *Synlett (Stuttgart)* , v.2011, p.69 - 72, 2011.
2. Alberto, E. E., Nascimento, V., Braga, Antonio L.
Catalytic Application of Selenium and Tellurium Compounds as Glutathione Peroxidase Enzyme Mimetics. *Journal of the Brazilian Chemical Society (Impresso)* . , v.21, p.2032 - 2041, 2010.
3. Tabarelli, Greice, Alberto, E. E., Deobald, Anna M., Marin, Graciane, Rodrigues, Oscar E.D., DORNELLES, Luciano, Braga, Antonio L.
Ionic liquid: an efficient and reusable media for seleno- and thioester synthesis promoted by indium. *Tetrahedron Letters* . , v.51, p.5728 - 5731, 2010.
4. Godoi, Marcelo, Alberto, E. E., Paixão, Marcio W., Soares, Liliana A., Schneider, Paulo H., Braga, Antonio L.
New class of amino-phosphinite chiral catalysts for the highly enantioselective addition of arylzinc reagents to aldehydes. *Tetrahedron (Oxford. Print)* . , v.66, p.1341 - 1345, 2010.
5. Narayanaperumal, Senthil, Alberto, E. E., Gul, Kashif, Rodrigues, Oscar E. D., Braga, Antonio L.
Synthesis of Diorganyl Selenides Mediated by Zinc in Ionic Liquid. *Journal of Organic Chemistry* . , v.75, p.3886 - 3889, 2010.
6. Singh, Devender, Alberto, E. E., Rodrigues, Oscar Endrigo Dorneles, Braga, Antonio Luiz
Eco-friendly cross-coupling of diaryl diselenides with aryl and alkyl bromides catalyzed by CuO nanopowder in ionic liquid. *Green Chemistry* . , v.11, p.1521 - , 2009.
7. Alberto, E. E., Soares, Letiére C., Sudati, Jéssie H., Borges, Antonio C. A., Rocha, João B. T., Braga, Antonio L.
Efficient Synthesis of Modular Amino Acid Derivatives Containing Selenium with Pronounced GPx-Like Activity. *European Journal of Organic Chemistry* . , v.2009, p.4211 - 4214, 2009.
8. Narayanaperumal, Senthil, Alberto, E. E., de Andrade, Fabiano Molinos, Lenardão, Eder J., Taube, Paulo S., Braga, Antonio L.

Ionic liquid: an efficient and recyclable medium for synthesis of unsymmetrical diorganyl selenides promoted by Inl. *Organic and Biomolecular Chemistry*. , v.7, p.4647 - , 2009.

9. Braga, Antonio L., Schwab, Ricardo S., Alberto, E. E., Salman, Syed M., Vargas, Josimar, Azeredo, Juliano B.

Ring opening of unprotected aziridines by zinc selenolates in a biphasic system. *Tetrahedron Letters*. , v.50, p.2309 - 2311, 2009.

10. SCULACCIO, S, RODRIGUES, E, CORDEIRO, A, MAGALHAES, A, BRAGA, A, THIEMANN, O, Alberto, E. E.

Selenocysteine incorporation in Kinetoplastid: Selenophosphate synthetase (SELD) from *Leishmania major* and *Trypanosoma brucei*. *Molecular and Biochemical Parasitology (Print)*. , v.162, p.165 - 171, 2008.

11. Braga, Antonio L., Alberto, E. E., Soares, Letiére C., Rocha, João B. T., Sudati, Jéssie H., Roos, Daniel H.

Synthesis of telluroamino acid derivatives with remarkable GPx like activity. *Organic & Biomolecular Chemistry*. , v.7, p.43 - 45, 2008.

12. Antonio L. Braga, Diogo S. Lüdtké, Alberto, E. E.

Chalcogen-Containing Oxazolines in the Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. , v.17, p.11 - 15, 2006.

13. BRAGA, A, LUDTKE, D, SEHNEM, J, Alberto, E. E.

Modular chiral selenium-containing oxazolines: synthesis and application in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. *Tetrahedron (Oxford. Print)*. , v.61, p.11664 - 11671, 2005.

14. Braga, Antonio L., Lüdtké, Diogo S., Paixão, Márcio W., Alberto, E. E., STEFANI, Hélio A., JULIANO, Luiz

Straightforward Synthesis of Non-Natural Selenium Containing Amino Acid Derivatives and Peptides. *European Journal of Organic Chemistry*. , v.2005, p.4260 - 4264, 2005.

15. Antonio L. Braga, SEVERO FILHO, Wolmar Alípio, Diogo S. Lüdtké, DORNELLES, Luciano, Alberto, E. E., CORBELLINE, Valeriano Antônio, ROSA, Daiane Milbradt, SCHWAB, Ricardo Samuel 'One-pot 'synthesis of chiral N-protected alpha-amino acid-derived 1,2,4-oxadiazoles. *Synthesis (Stuttgart)*. , v.10, p.1589 - 1594, 2004.

Artigos aceitos para publicação

1. Alberto, E. E., Rossato, Luana L., Alves, Sydney Hartz, Alves, Diego, Braga, Antonio L.

Imidazolium ionic liquids containing selenium: synthesis and antimicrobial activity. *Organic & Biomolecular Chemistry*. , 2011.

2. Meinerz, Daiane Francine, Sudati, Jéssie H., dos Santos, Danúbia B., Frediani, Andressa, Alberto, E. E., Allebrandt, Josiane, Franco, Jeferson L., Barbosa, Nilda B. V., Aschner, Michael, da Rocha, João Batista T.

Evaluation of the biological effects of (S)-dimethyl 2-(3-(phenyltellanyl) propanamido) succinate, a new telluroamino acid derivative of aspartic acid. *Archives of Toxicology*. , 2010.

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)

1. DEOBALD, A. M., Braga, Antonio L., CAMARGO, L. R. S., Alberto, E. E., TABARELLI, G., Rodrigues, O. E. D.

A Simple and Efficient Synthesis of New Chiral Ionic Liquids Derived From alfa S-Methylbenzylamine In: 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro - SP.

13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. , 2009.

2. Soares, Letiére C., Alberto, E. E., Vargas, Josimar, Schwab, Ricardo S., Taube, Paulo S., Nascimento, V., Rodrigues, O. E. D., Braga, Antonio L.
Ephedrine Based Diselenides: a Versatile Selenium Catalyst for Asymmetric Arylation of Aldehydes In: 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro - SP.
13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. , 2009.
3. Narayanaperumal, Senthil, Alberto, E. E., Andrade, F. M., Lenardão, E. J., Taube, P. S., Braga, Antonio L., Gul, Kashif
Ionic Liquid: an Efficient and Recyclable Media for Synthesis of Unsymmetrical Diorganyl Selenides Promoted by InI In: 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro - SP.
13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. , 2009.
4. Salman, Syed M., Schwab, Ricardo S., Alberto, E. E., Braga, Antonio L.
Ring Opening of Aziridines with Phenyl Selenium Zinc Bromide in Ionic Liquid BMIM[BF₄] In: 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro - SP.
13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. , 2009.
5. KAWASOKO, C. Y., Braga, Antonio L., SCHWAB, Ricardo Samuel, Alberto, E. E., Azeredo, Juliano B.
Straightforward Synthesis of Seleno Amino Acids In: 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro - SP.
13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. , 2009.
6. Antonio L. Braga, Alberto, E. E., SOARES, L. C., Singh, Devender, Rocha, João B. T., Jardel G. Villarinho, Daniel H. Roos
Synthesis of Aminoacid Derivatives Containing Tellurium with Remarkable GPx Behavior In: 12º Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2007, Itapema.
12 Brazilian Meeting on Organic Synthesis. , 2007.
7. Antonio L. Braga, Alberto, E. E., SOARES, L. C.
Síntese de seleno-aminoácidos e derivados In: 58ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, 2006, Florianópolis.
58ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência. , 2006.
8. Antonio L. Braga, Diogo S. Lüdtkke, Alberto, E. E.
Modular Chiral Selenium-containing Oxazolines: Synthesis and Application in the Palladium Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation In: 11º Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2005
11º Brazilian Meeting on Organic Synthesis. , 2005.
9. Braga, Antonio L., Diogo S. Lüdtkke, Marcio W. Paixão, Alberto, E. E.
Straightforward Synthesis of Non-natural Selenium Containing Amino Acids and Peptides In: 11º Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2005
11º Brazilian Meeting on Organic Synthesis. , 2005.
10. Braga, Antonio L., Diogo S. Lüdtkke, SEHNEM, J, Alberto, E. E.
Selenetos Oxazolínicos Quirais: Síntese e Aplicação em Reação de Alquilação Alílica Assimétrica Catalisada por Paládio In: 56ª Reunião Anual da SBPC, 2004
56ª Reunião Anual da SBPC. , 2004.
11. Antonio L. Braga, Diogo S. Lüdtkke, Jasquer A. Sehnem, Alberto, E. E.
Selenetos oxazolínicos: síntese e aplicação em reação de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio In: 56ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, 2004, Cuiabá.
Livro de Resumos 56ª Reunião Anual da SBPC. , 2004.

Bancas

Participação em banca de trabalhos de conclusão

Graduação

1. Alberto, E. E., PIZZUTTI, I. R.

Participação em banca de Jefferson de Jesus Soares. **Controle de Qualidade dos Produtos de Limpeza da Indústria Cruzado LTDA**, 2008

(Química Industrial) Universidade Federal de Santa Maria

2. Alberto, E. E., BRAIBANTE, H. T. S.

Participação em banca de Renato Silveira Cezar. **Estágio de Química Industrial no Setor de Pesquisa e Desenvolvimento Farmoquímico e de Síntese da Prati-Donaduzzi Cia LTDA**, 2008

(Química Industrial) Universidade Federal de Santa Maria

3. Alberto, E. E., Flores E. M. M.

Participação em banca de Liange de Oliveira Diehl. **Estudo Sobre Emulsões e Realização de Ensaio de Caracterização de Petróleos e Derivados no CENPES**, 2008

(Química Industrial) Universidade Federal de Santa Maria

4. Alberto, E. E., Nascimento D. B.

Participação em banca de Lara Regina Soccol Gris. **Implantação de Rastreabilidade na Cadeia de Produtos Industrializados**, 2008

(Química Industrial) Universidade Federal de Santa Maria

Totais de produção

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódico.....	15
Artigos aceitos para publicação.....	2
Trabalhos publicados em anais de eventos.....	11
Apresentações de Trabalhos (Conferência ou palestra).....	4

Eventos

Participações em eventos (congresso).....	4
Participações em eventos (seminário).....	2
Participações em eventos (encontro).....	2
Participação em banca de trabalhos de conclusão (graduação).....	4

Citações em bases bibliográficas

Web of Science Número total de citações : 136; Número de trabalhos : 15; Data : 31/01/2011; Fator H: 7;

Nome(s) do autor utilizado(s) na consulta para obter o total de citações: alberto ee

SCOPUS Número total de citações : 134; Número de trabalhos : 16; Data : 31/01/2011

Nome(s) do autor utilizado(s) na consulta para obter o total de citações: alberto e.e.