

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS MATEMÁTICAS E DA NATUREZA
INSTITUTO DE QUÍMICA

GUILHERME FURTADO BOTELHO

SÍNTESE TELESCÓPICA DE 2-AMINO-SELENAZÓIS
MEDIADA PELO ÁCIDO TRIBROMO-ISOCIANÚRICO
E SÍNTESE DE FENIL-SELENOUREIA

RIO DE JANEIRO

2023



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências Matemáticas e da Natureza
Instituto de Química

Guilherme Furtado Botelho

**SÍNTESE TELESCÓPICA DE 2-AMINO-SELENAZÓIS
MEDIADA PELO ÁCIDO TRIBROMO-ISOCIANÚRICO E
SÍNTESE DE FENIL-SELENOUREIA**

Projeto final de curso apresentado ao corpo docente do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Químico.

Orientador: Marcio Contrucci Saraiva de Mattos

Rio de Janeiro

Março de 2023

SÍNTESE TELESCÓPICA DE 2-AMINO-SELENAZÓIS
MEDIADA PELO ÁCIDO TRIBROMO-ISOCIANÚRICO E
SÍNTESE DE FENIL-SELENOUREIA

Guilherme Furtado Botelho

Projeto final de curso submetido ao corpo docente do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IQ/UFRJ), como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Químico.

Aprovado por:

_____ - (Orientador)
Prof. Dr. Marcio Contrucci Saraiva, de Mattos (IQ/UFRJ)

Prof. Dr. Pierre Mothé Esteves

Profa. Dra. Magaly Girão Albuquerque

Rio de Janeiro

Março de 2023

Agradecimentos

Não poderia começar esses agradecimentos de forma diferente, pois devo à minha família (minha mãe Valéria, minha irmã Giovana e meus avós, Antônio e Solange) eterna gratidão, não só pela força nos momentos difíceis, mas por toda a ajuda na realização dos meus sonhos. Sem o apoio deles eu não teria conseguido completar essa jornada.

Agradeço ao meu orientador Marcio, que me guiou pelo caminho deste trabalho de Conclusão de Curso, sem o qual nada disso seria possível. Obrigada pela dedicação, conversas e tempo despendido em meu auxílio na realização da pesquisa, o mundo precisa de mais professores como você.

Agradeço também a todos os integrantes do Laboratório 610, pelo companheirismo, orientações, ajudas, conversas e cafés que tivemos.

Meus agradecimentos aos amigos que fiz ainda no colégio e que me acompanham até hoje e que vão continuar presentes em minha vida com certeza. Obrigado pelo apoio, pelas jogatinas e por sempre estarem comigo.

Finalmente, meus mais sinceros agradecimentos ao Humilde, grupo que formamos ainda no primeiro período da faculdade e que com certeza irá durar para sempre. Sem vocês, essa graduação não teria sido como foi, talvez nem chegasse ao final. Obrigado pela companhia nesse difícil caminho da graduação, pela ajuda, festas e por estarem presentes.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”
(Arthur Schopenhauer)

Resumo

Síntese telescópica de 2-amino-selenazóis mediada pelo ácido tribromo-isocianúrico e síntese de fenil-selenoureira

Guilherme Furtado Botelho

Orientador: Prof. Dr. Marcio Contrucci Saraiva de Mattos

A abordagem telescópica em síntese orgânica se destaca por minimizar a produção de rejeitos químicos, reduzir custos operacionais e evitar o contato com intermediários tóxicos e/ou instáveis. Os selenazóis constituem uma classe de compostos de grande interesse medicinal. Tradicionalmente, eles são preparados via condensação de selenoureias com compostos alfa-halo-carbonilados (síntese de Hantzsch). Todavia, essa metodologia apresenta algumas desvantagens, como a utilização de reagentes tóxicos e de difícil acesso. Ademais, fontes de Br₂ mais facilmente manipuláveis estão sendo investigadas. Nesse contexto, surge a opção de se utilizar o ácido tribromo-isocianúrico (TBCA) para realizar a halogenação, que é mais seguro e estável do que o halogênio em sua forma molecular. Já as selenoureias são usadas em síntese orgânica para produzir heterociclos seleniados. O substrato da reação pode ser comprado comercialmente, entretanto, possui um alto valor e pouca disponibilidade. Uma nova metodologia de síntese eficiente de selenoureira é de suma importância. Esse trabalho estuda a síntese telescópica de 2-amino-selenazóis mediada pelo TBCA, além deseja-se propor uma metodologia para a síntese de fenil-selenoureira. Os resultados demonstraram que o TBCA pode ser empregada na preparação de 2-amino-selenazóis. Além disso, os resultados indicam que a metodologia aplicada à síntese de 2-amino-selenazóis é válida e eficiente, passível de replicação. Destaca-se que o procedimento experimental é simples, e não há contato com os intermediários lacrimojantes. Vale ressaltar também a gama de resultados obtidos, onde foram sintetizados selenazóis a partir de selenoureias mono e di-substituídas, ressaltando a abrangência do método. Outrossim, o método pôde ser utilizado na síntese de 2-amino-selenazóis a partir não só de derivados de estireno, mas também de acetil-acetona. Além disso, pode-se também desenvolver uma rota sintética eficiente para a fenil-selenoureira, a qual não é encontrada comercialmente.

Palavras-chave: selenazóis, síntese one-pot, química verde, ácido tribromo-isocianúrico, selenoureira

LISTA DE SIGLAS E ABRIVIATURAS

δ – deslocamento químico

d - duplete

m – multiplete

ppm – parte por milhão

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

s – simpleto

t - tripleto

h – hora

min - minuto

TBCA – ácido tribromoisocianúrico

TXCA – ácido trialoisocianúrico

T.A – temperatura ambiente

DABCO - (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), também conhecido como trietilenodiamina

DMSO - Dimetilsulfóxido

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Derivados de 1,3-selenazol biologicamente significativos _____	12
Figura 2: Selenoureia _____	13
Figura 3: Ácido tribromo-isocianúrico (TBCA) _____	15
Figura 4: Esquema de uma síntese telescópica _____	16
Figura 5: Espectro de IV do TBCA (pastilha KBr) _____	19
Figura 6: <i>N</i> -fenilbenzamida _____	20
Figura 7: Espectro de IV da fenil-selenoureia (pastilha KBr) _____	21
Figura 8: Espectro RMN de ¹³ C da 2-amino-4-fenil-1,3-selenazol _____	24
Figura 9: Espectro RMN de ¹³ C da 2-amino-4-metil-5-acetil-1,3-selenazol _____	27

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese de Hantzsch de selenazóis _____	14
Esquema 2: reação de selenocianatos com aminas _____	15
Esquema 3: 4-Aril-2-aminotiazóis preparados a partir de estirenos e TBCA ___	17
Esquema 4: 2-amino-4-metil-5-acetil-1,3-tiazóis preparados a partir de beta-ceto- ésteres e TBCA _____	17
Esquema 5: síntese de TBCA _____	20
Esquema 6: reação teste para o TBCA _____	20
Esquema 7: síntese direta de fenil-selenoureia _____	21
Esquema 8: síntese de fenil-selenoureia _____	22
Esquema 9: síntese de 4-aril-2-aminoselenazóis _____	24
Esquema 10: Possível racionalização para a conversão de estirenos promovida por TBCA em 4-aril-2-aminoselenazóis _____	25
Esquema 11: Síntese de 5-acetil-2-aminoselenazóis _____	27
Esquema 12: Possível racionalização para a conversão de acetil-acetona promovida por TBCA em 5-acetil-2-aminoselenazóis _____	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Parâmetros e rendimento da síntese de fenil-selenoureia _ _ _ _ _	20
Tabela 2: Substituintes e rendimento da síntese de 4-aril-2-aminoselenazóis _ _ _	22
Tabela 3: Substituintes e rendimento da síntese de 5-acetil-2-aminoselenazóis _ _	25
Tabela 4: Reagentes e solventes utilizados _ _ _ _ _	28

LISTA DE ESPECTROS

Espectro de IV do TBCA (pastilha KBr) _____	39
Espectro de IV da fenil-selenoureira (pastilha KBr) _____	39
Espectro RMN de ^{13}C da 2-amino-4-fenil-1,3-selenazol _____	40
Espectro RMN de ^1H da 2-amino-4-fenil-1,3-selenazol _____	40
Espectro RMN de ^{13}C da 2-amino-4-(4-metil-fenil)-1,3-selenazol _____	41
Espectro RMN de ^1H da 2-amino-4-(4-metil-fenil)-1,3-selenazol _____	41
Espectro RMN de ^{13}C da 2-amino-4-(4-bromo-fenil)-1,3-selenazol _____	42
Espectro RMN de ^1H da 2-amino-4-(4-bromo-fenil)-1,3-selenazol _____	42
Espectro RMN de ^{13}C da 2-amino- <i>N,N</i> -dimetil-1,3-selenazol _____	43
Espectro RMN de ^1H da 2-amino- <i>N,N</i> -dimetil-1,3-selenazol _____	43
Espectro RMN de ^{13}C da 2-amino- <i>N,4</i> -difenil-1,3-selenazol _____	44
Espectro RMN de ^1H da 2-amino- <i>N,4</i> -difenil-1,3-selenazol _____	44
Espectro RMN de ^{13}C da 2-amino-4-(4-metilfenil)- <i>N</i> -fenil-1,3-selenazol _____	45
Espectro RMN de ^1H da 2-amino-4-(4-metilfenil)- <i>N</i> -fenil-1,3-selenazol _____	45
Espectro RMN de ^{13}C da 2-amino-4-metil-5-acetil-1,3-selenazóis _____	46
Espectro RMN de ^1H da 2-amino-4-metil-5-acetil-1,3-selenazóis _____	46
Espectro RMN de ^1H da 2-amino- <i>N</i> -fenil-4-metil-5-acetil-1,3-selenazóis _____	47
Espectro RMN de ^1H da 2-amino- <i>N</i> -fenil-4-metil-5-acetil-1,3-selenazóis _____	47

SUMÁRIO

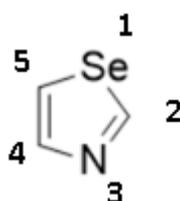
Lista de siglas e abreviaturas _ _ _ _ _	7
Lista de figuras _ _ _ _ _	8
Lista de esquemas _ _ _ _ _	9
Lista de tabelas _ _ _ _ _	10
Lista de espectros _ _ _ _ _	11
Sumário _ _ _ _ _	12
1) Introdução _ _ _ _ _	12
1.1) Selenazóis _ _ _ _ _	12
1.2) Selenoureas _ _ _ _ _	13
1.3) Ácido tribromoisocianúricos como agentes de halogenação no contexto de química verde _ _ _ _ _	14
1.4) Abordagem telescópica em síntese orgânica _ _ _ _ _	15
2) Objetivos _ _ _ _ _	17
3) Resultados e discussão _ _ _ _ _	18
3.1) Síntese de TBCA _ _ _ _ _	18
3.2) Síntese de fenil-selenourea _ _ _ _ _	19
3.3) Síntese de 2-amino-selenazóis _ _ _ _ _	21
3.3.1) Síntese de 4-aryl-2-aminoselenazóis _ _ _ _ _	21
3.3.2) Síntese de 5-acetil-2-aminoselenazóis _ _ _ _ _	24
4) Parte experimental _ _ _ _ _	28
4.1) Reagentes e solventes _ _ _ _ _	28
4.2) Técnicas e instrumentos utilizados _ _ _ _ _	29
4.3) Sínteses _ _ _ _ _	29
4.3.1) Síntese de TBCA _ _ _ _ _	29
4.3.2) Síntese de fenil-selenourea _ _ _ _ _	30
4.3.3) Síntese de 4-aryl-2-aminoselenazóis _ _ _ _ _	30
4.3.4) Síntese de 5-acetil-2-aminoselenazóis _ _ _ _ _	34
5) Conclusão _ _ _ _ _	36
6) Referências bibliográficas _ _ _ _ _	37
7) Caderno de espectros _ _ _ _ _	39

1) Introdução

1.1) Selenazóis

Nos últimos anos, os derivados orgânicos de selênio têm mostrado propriedades biológicas interessantes e de ampla aplicabilidade, como inibição da proliferação de células cancerígenas, ativadores de proteína quinase, inativação de radicais livres e antioxidante ou atividade antibacteriana. [1] Dessa maneira, novas metodologias de síntese têm aumentado para a utilização em produtos farmacêuticos. Esses compostos orgânicos também são de interesse da indústria de corantes.

1,3-Selenazol é um composto cíclico, de anel de 5 membros com dois heteroátomos, sendo um deles o selênio. Os 1,3-selenazóis substituídos (Figura 1) apresentam propriedades químicas e biológicas vastas, tornando-os um dos derivados de selênio mais amplamente estudados. [2] Exemplos de derivados de selenazol biologicamente significativos bem conhecidos são o potente agente antiviral selenazofurina (Figura 1, A), e o agonista de H2 histamina amselamina (Figura 1, B). Recentemente, foram encontrados derivados de 1,3-selenazol que possuem atividade anti-inflamatória mediada por óxido nítrico (Figura 1, C), além de atividade de eliminação de ânions superóxido (Figura 1, D) e atividade antioxidante. [3]



1,3-selenazol

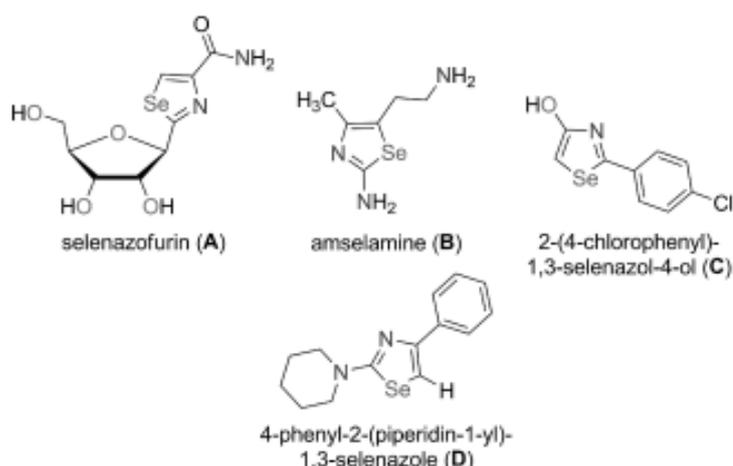
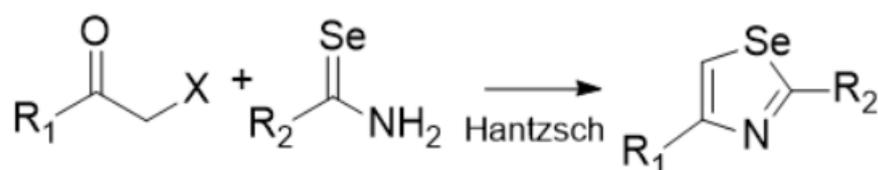


Figura 1: Derivados de 1,3-selenazol biologicamente significativos

Tradicionalmente, os selenazóis são preparados via condensação de selenoureias com compostos alfa-halo-carbonilados (síntese de Hantzsch), como mostrado no Esquema 1. [4] Essa metodologia envolve a condensação de α -halocetonas com selenoureias. Todavia, embora bastante útil, essa metodologia apresenta algumas desvantagens, como a utilização de reagentes tóxicos, lacrimejantes e de difícil acesso.



Esquema 1: Síntese de Hantzsch de selenazóis

1.2) Selenoureia

Como os compostos organoselênio heterocíclicos têm atraído interesse devido à sua reatividade única e efeitos, seus métodos sintéticos também estão atraindo atenção. [5] Dentre eles, as selenoureias (Figura 2) são importantes, pois são matérias-primas para a síntese de Hantzsch de selenazóis. As selenoureias podem ser obtidas comercialmente, entretanto, possuem um alto custo e oferta muito limitada. Dessa maneira, uma nova metodologia de síntese eficiente de selenoureia é de suma importância.

Sínteses de heterociclos contendo selênio geralmente sofrem com o uso de reagentes tóxicos de selênio que são difíceis de manusear e armazenar. O uso de selenoureias e selenocianatos provou ser um dos métodos mais eficazes para preparação de compostos heterocíclicos contendo selênio, porque são fáceis de preparar e relativamente estáveis. As selenoureias podem ser preparadas por vários métodos, mas principalmente pela reação de selenocianatos com aminas, como mostrado no Esquema 2. [5]

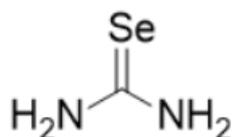
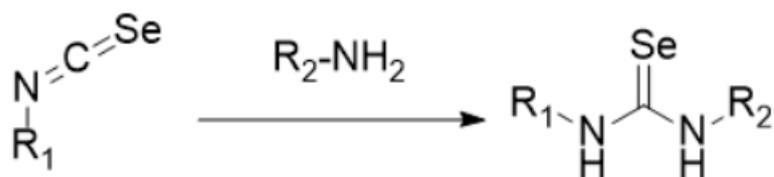


Figura 2: Selenoureia



Esquema 2: reação de selenocianatos com aminas

1.3) Ácido tribromo-isocianúricos como agentes de halogenação no contexto de química verde

As ciências como um todo buscam maneiras de otimizar seus processos, haja vista o contexto de aquecimento global, poluição e diminuição da oferta de recursos naturais. Nesse contexto, surgiu o conceito de química verde, que possui a economia atômica como um de seus princípios. Com economia atômica, entende-se a máxima incorporação da massa dos reagentes ao produto, além de se gerar mínimo de subprodutos e rejeito. [6] Outro princípio em química verde é a segurança e eficiência dos produtos utilizados nos processos.

Dessa maneira, fontes de bromo eletrofílico mais facilmente manipuláveis estão sendo investigadas, haja vista que o bromo molecular é tóxico, perigoso, corrosivo e um líquido fortemente oxidante de baixo ponto de ebulição, o que gera problemas em seu manuseio, além de transporte e armazenamento. [7] A NBS se apresenta como uma outra opção, entretanto, deve ser utilizada na proporção molar de 1:1 e apresenta baixa economia de átomos, [8] visto que transfere apenas 45% de sua massa.

Nesse cenário, surge a opção de se utilizar o ácido tribromo-isocianúrico (TBCA, Figura 3) para realizar a halogenação. O TBCA é um ácido trihalo-isocianúrico, os quais são reagentes práticos na halogenação de diversos sistemas aromáticos e alifáticos e possuem capacidade oxidante. [4] Em contraste a halogênios na sua forma molecular, ácidos trihalo-isocianúricos, que contêm a ligação nitrogênio-halogênio (N-X) e um grupo retirador de elétrons diretamente ligado ao nitrogênio, são seguros e estáveis. [4] A ligação N-X torna o halogênio mais eletrofílico, o que não ocorre em sua forma molecular.

Em relação a economia atômica, são altamente eficientes, pois possuem três halogênios em sua estrutura, ou seja, é possível utilizar um equivalente de TXCA para reagir com três

equivalentes de substrato; no caso do TBCA, a transferência dos bromos eletrofílicos é equivalente a 65% de sua massa.

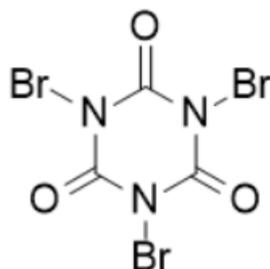


Figura 3: Ácido tribromo-isocianúrico (TBCA)

1.4) Abordagem telescópica em síntese orgânica

A abordagem telescópica em síntese orgânica é a execução de múltiplas transformações químicas através da adição sequencial de reagentes sem o isolamento de intermediários. Essa abordagem se destaca por minimizar a produção de rejeitos químicos, reduzir custos operacionais e evitar o contato com intermediários tóxicos e/ ou instáveis. Assim, o conceito de síntese telescópica vem expressar a redução no número de vasos de reação a um único vaso. [9]

Nesse contexto, a abordagem telescópica é uma ferramenta importante para uma química sustentável e "mais verde". Em geral, o uso dessa estratégia garante um aumento significativo na complexidade molecular, formando mais ligações químicas por operação sintética. [9]

Do ponto de vista sintético, é vantajoso realizar a reação em um único recipiente (Figura 4), principalmente se algum intermediário formado apresentar riscos à saúde e/ou propriedades indesejáveis, como mau cheiro, alta toxicidade, lacrimejamento, potencial explosivo ou outros. Muitas vezes, a instabilidade de alguns intermediários também é um fator limitante que leva a rendimentos mais baixos devido ao aparecimento de subprodutos durante a decomposição e isolamento. [9]

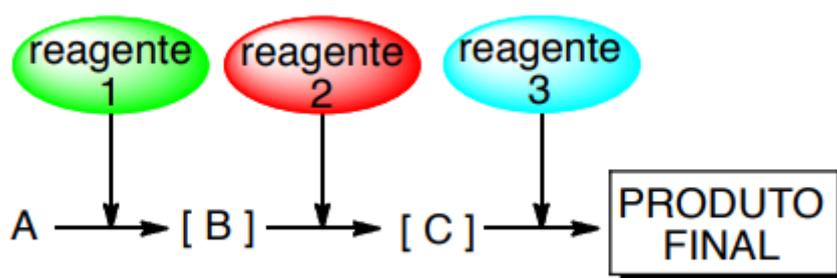
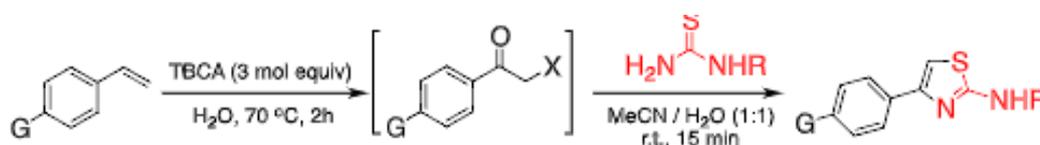
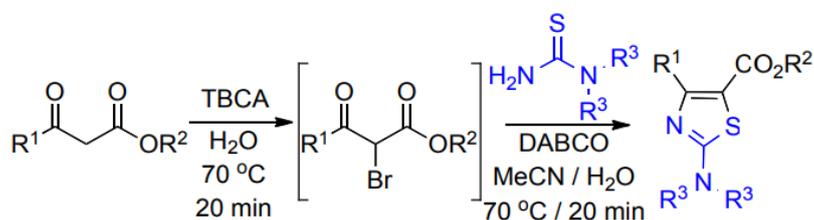


Figura 4: Esquema de uma síntese telescópica

Recentemente, foram relatadas novas metodologias telescópicas para a preparação de 2-amino-tiazóis a partir da condensação de estirenos substituídos e beta-ceto-ésteres com tioureias mediada pelo ácido tribromoisocianúrico, como visto nos Esquemas 3 e 4. [10]



Esquema 3: 4-Aril-2-aminotiazóis preparados a partir de estirenos e TBCA



Esquema 4: 2-amino-4-metil-5-acetil-1,3-tiazóis preparados a partir de beta-ceto-ésteres e TBCA

Destaca-se que essa é uma reação em cascata (ou reação dominó), que compreende pelo menos duas reações consecutivas, de modo que cada reação subsequente ocorre apenas em virtude da funcionalidade química formada na etapa anterior. A etapa de formação de brometo de fenacila é seguida imediatamente pela etapa de formação de bromohidrina em um mesmo vaso de reação, sem a necessidade de manipulação da mesma. Brometos de fenacila são lacrimejantes, e o fato de não se ter contato direto com essas substâncias torna a metodologia atraente para uma ampla gama de aplicações em síntese orgânica.

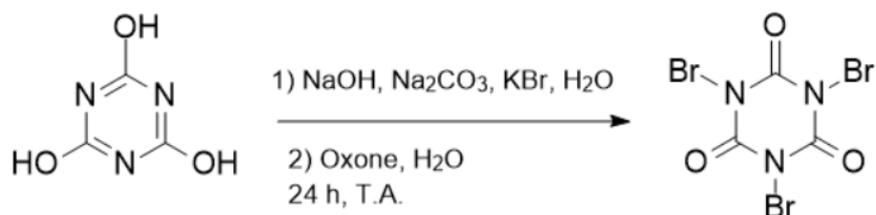
2) Objetivos

Esse trabalho tem como objetivo estudar a síntese telescópica de 2-amino-selenazóis mediada pelo ácido tribromo-isocianúrico. Além disso, deseja-se propor uma nova metodologia para a síntese de fenil-selenoureia, a qual será utilizada na síntese de selenazóis.

3) Resultados e discussão

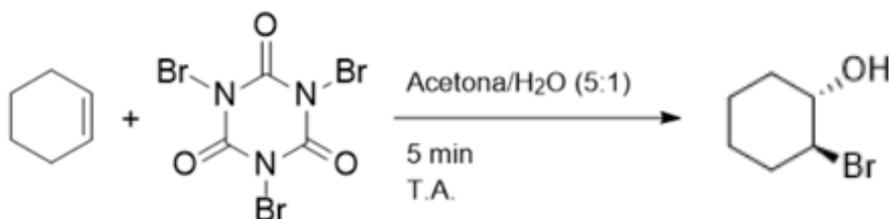
3.1) Síntese de TBCA

A primeira etapa do trabalho foi a síntese de TBCA seguindo uma metodologia desenvolvida no laboratório (Esquema 5) [11], o qual foi utilizado posteriormente nas sínteses de selenazóis.



Esquema 5: síntese de TBCA

Além disso, existe uma reação teste entre o ciclohexeno e TBCA (Esquema 6) para saber se a síntese realmente deu o produto esperado. Realizou-se essa reação e analisou-se o produto por CG-EM, e observou-se o *trans*-2-bromo-ciclohexanol, o que esperado para a reação, sendo mais uma evidência que a síntese de TBCA foi adequada.



Esquema 6: reação teste para o TBCA

Obteve-se um rendimento de 72%, e a caracterização do produto foi feita por IV. Ao observar o espectro (Figura 5), nota-se que não há ligações O-H (3.650 - 3.200 cm⁻¹), C-H alifática (2.960 - 2.850 cm⁻¹) e nem N-H (3500-3300 cm⁻¹), enquanto que a ligação C=O (1.700 - 1.630 cm⁻¹) está presente, evidenciando o produto desejado, o TBCA.

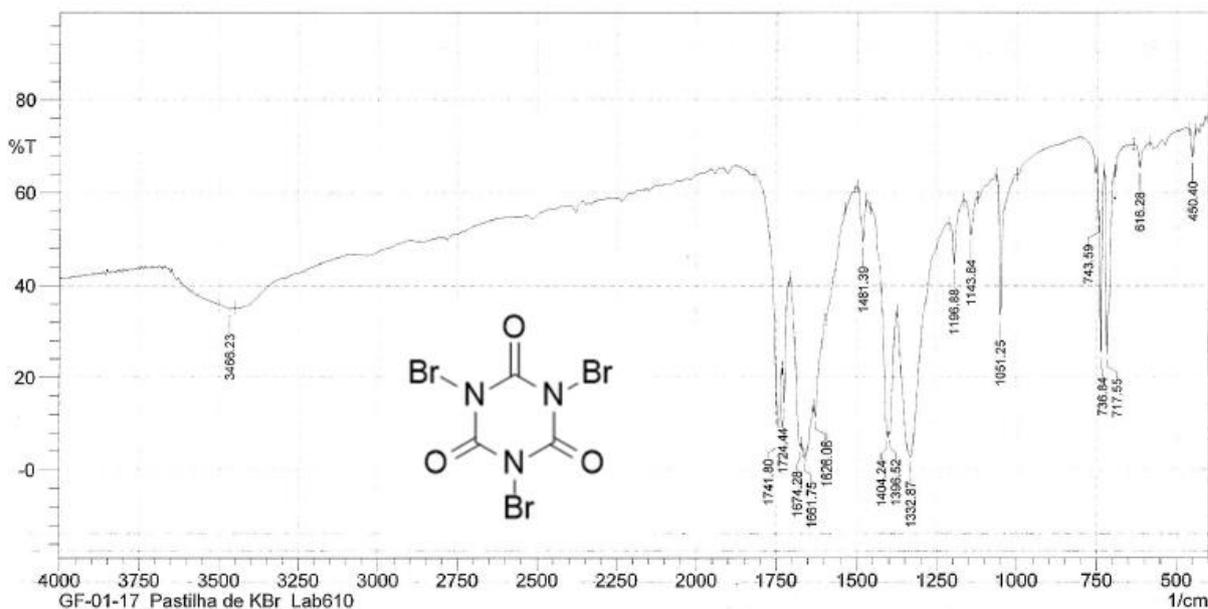
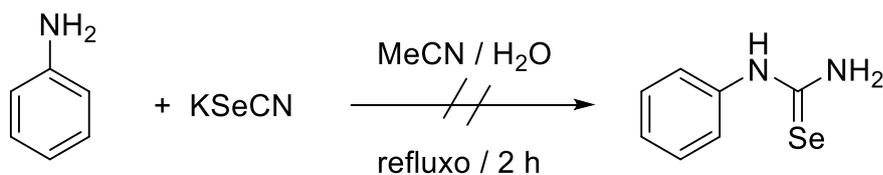


Figura 5: Espectro de IV do TBCA (pastilha KBr)

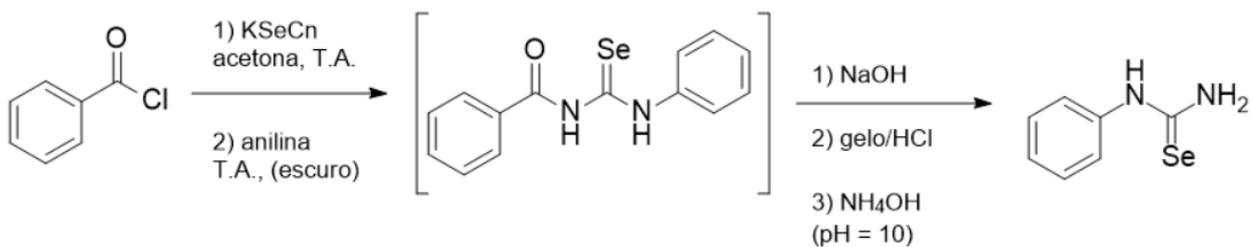
3.2) Síntese de fenil-selenoureia

Inicialmente, tentou-se uma abordagem direta para a síntese da fenil-selenoureia, reagindo a anilina com o selenocianato de potássio em acetonitrila aquosa sob refluxo (Esquema 7). Entretanto, não houve a formação do produto desejado, como pode ser observado por CG-EM do bruto da reação.



Esquema 7: síntese direta de fenil-selenoureia

Em seguida, baseando-se no estudo de Hua e colaboradores [10], modificou-se a abordagem. Foi estudada a reação do selenocianato de potássio com o cloreto de benzoíla, para posteriormente reagir com a anilina seguida de hidrólise, e os resultados estão apresentados na Tabela 1.



Esquema 8: síntese de fenil-selenourea

Com o tempo de reação com KSeCN sendo de 3 horas, o que se obteve em maior proporção ao final da reação foi *N*-fenilbenzamida (Figura 5), demonstrando que o tempo de reação estava curto, visto que o $[\text{SeCN}^-]$ não reagiu com o cloreto de benzoíla. Logo, aumentou-se o tempo de reação, obtendo-se o produto desejado. Além disso, ao se aumentar a escala de reação, nota-se um aumento do rendimento, chegando a 77%.

Destaca-se ainda a hidrólise realizada na rota sintética, após a obtenção do intermediário. Ocorre uma hidrólise seletiva que ataca somente a carbonila, visto que essa é mais reativa que a selenoíla (devido a maior diferença de momento de dipolo).

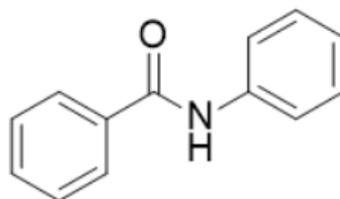


Figura 6: *N*-fenilbenzamida

Tabela 1: Parâmetros e rendimento da síntese de fenil-selenourea

Escala (mmol)	Tempo reação com KSeCN (h)	Tempo de reação com anilina (h)	Rendimento (%)
7	3	19	Não gerou o produto
7	24	24	55
21	24	24	77

Realizou-se a análise por IV (Figura 7). Nele, percebe-se ligações que evidenciam o produto, como as ligações N-H (3405 cm^{-1}), C-N (1255 cm^{-1}), bem como o não aparecimento da ligação do selenocianato ($2200\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$).

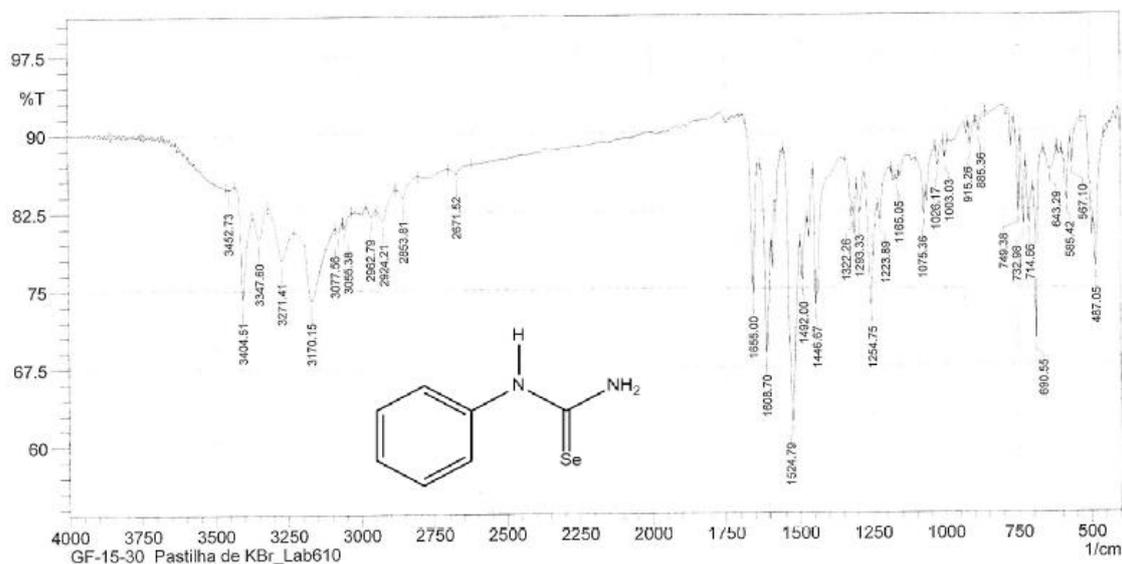
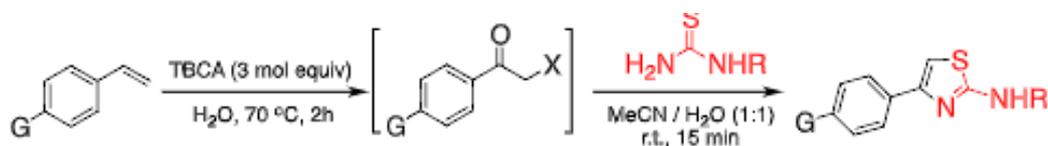


Figura 7: Espectro de IV da fenil-selenourea (pastilha KBr)

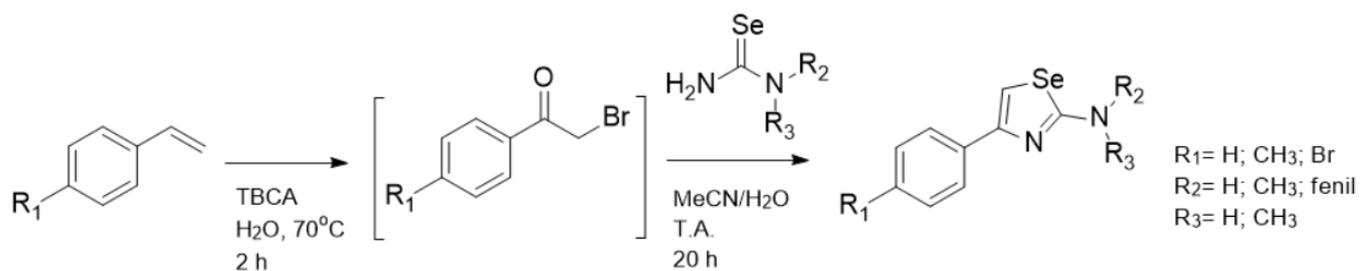
3.3) Síntese de 2-amino-selenazóis

3.3.1) 4-aryl-2-aminoselenazóis

A metodologia utilizada para a síntese de 4-aryl-2-aminoselenazóis foi uma adaptação da síntese de 4-aryl-2-aminotiazóis a partir de estirenos e tiouréias promovidas pelo ácido tribromoisocianúrico. [3]



De início se verificou que a substituição da tiourea por selenourea torna a reação de condensação mais lenta. Após se obter o produto puro (após etapa de recristalização com etanol/água destilada 50/50), a metodologia foi estendida para derivados do estireno (Esquema 9) e Tabela 2.



Esquema 9: síntese de 4-aryl-2-aminoselenazóis

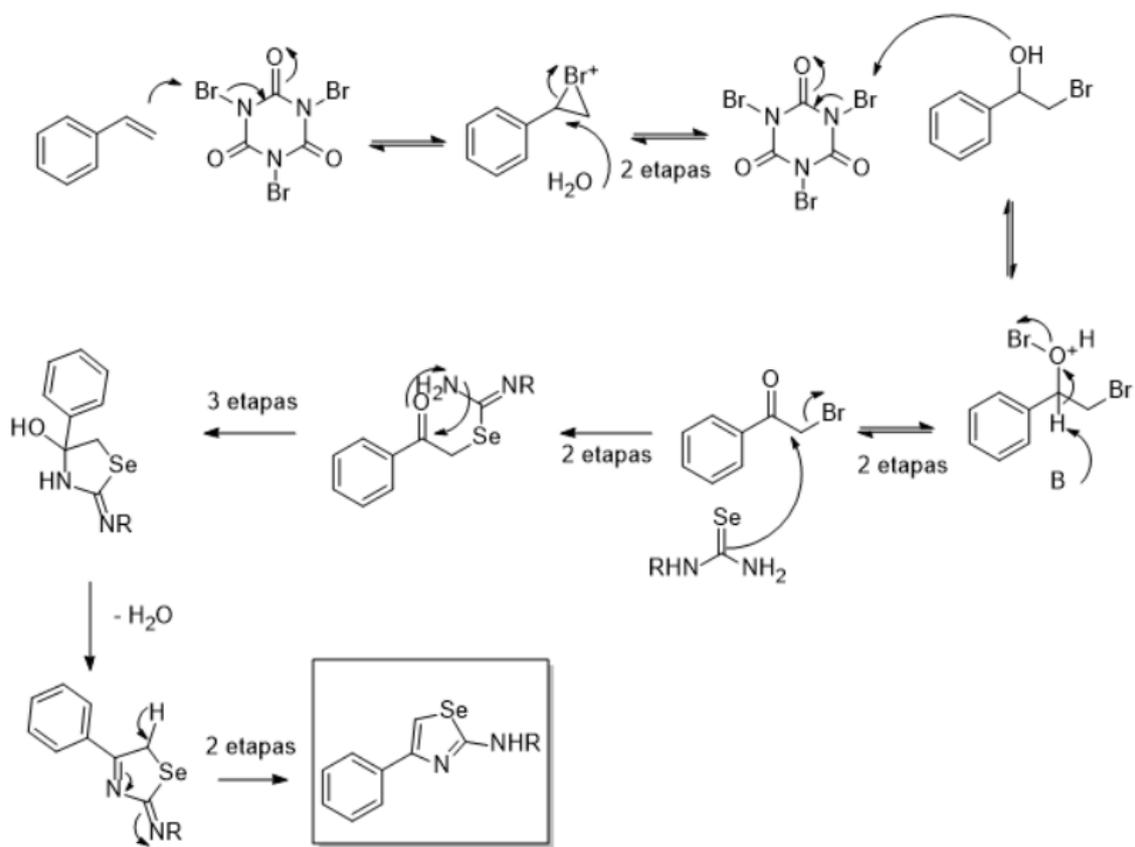
Tabela 2: Substituintes e rendimento da síntese de 4-aryl-2-aminoselenazóis

R₁	R₂	R₃	Rendimento (%)
H	H	H	75
CH ₃	H	H	57
Br	H	H	63
H	CH ₃	CH ₃	61
H	fenil	H	91
CH ₃	fenil	H	68

Comparando-se os resultados partindo dos mesmos substratos para as diferentes selenoureias, nota-se que há maior rendimento ao se utilizar a fenil-selenourea.

Observa-se também que os melhores resultados foram obtidos ao se utilizar o estireno como substrato.

Uma racionalização para a obtenção de 4-aryl-2-aminoselenazóis está apresentada no Esquema 10.



Esquema 10: Possível racionalização para a conversão de estirenos promovida por TBCA em 4-aryl-2-aminoselenazóis.

A análise dos produtos de reação foi feita por RMN de ¹H e de ¹³C, e foi feita a análise dos espectros para saber se realmente correspondiam ao produto desejado, como demonstrado para o caso do 2-amino-4-fenil-1,3-selenazol na Figura 8:

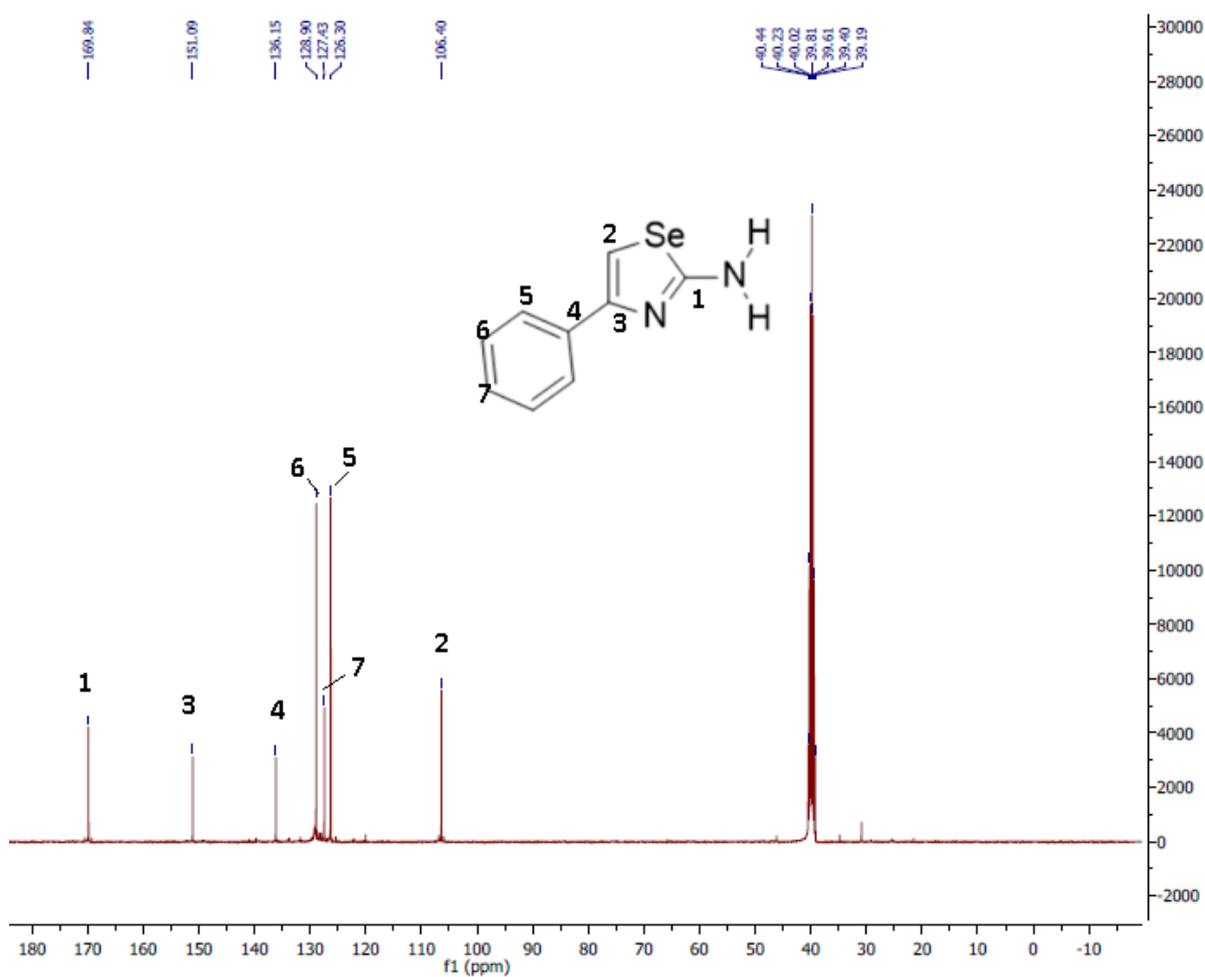


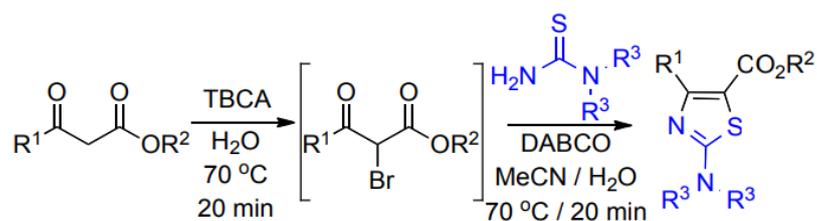
Figura 8: Espectro RMN de ^{13}C da 2-amino-4-fenil-1,3-selenazol (100 MHz, DMSO- d_6)

Essa análise foi feita para todos os produtos dessa maneira, para os espectros de ^1H e de ^{13}C .

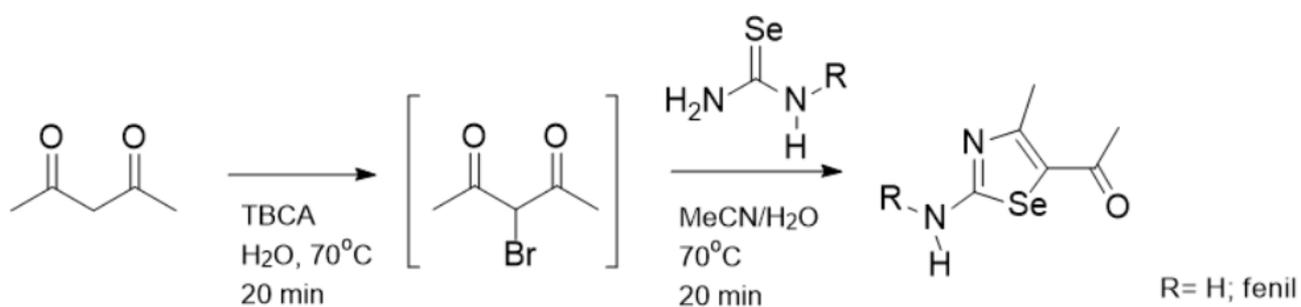
Ressalta-se ainda que os compostos sintetizados são substâncias odoríferas, exalando um odor de natureza fétida.

3.3.2 5-acetil-2-aminoselenazóis

Baseando-se no trabalho de de Andrade, V.S.C.[12], decidiu-se expandir a metodologia otimizada para a síntese de selenazóis a partir de β -cetoéster.



Realizou-se a síntese com a selenourea comercial e com a fenil-selenourea sintetizada previamente (Esquema 11) e Tabela 3.



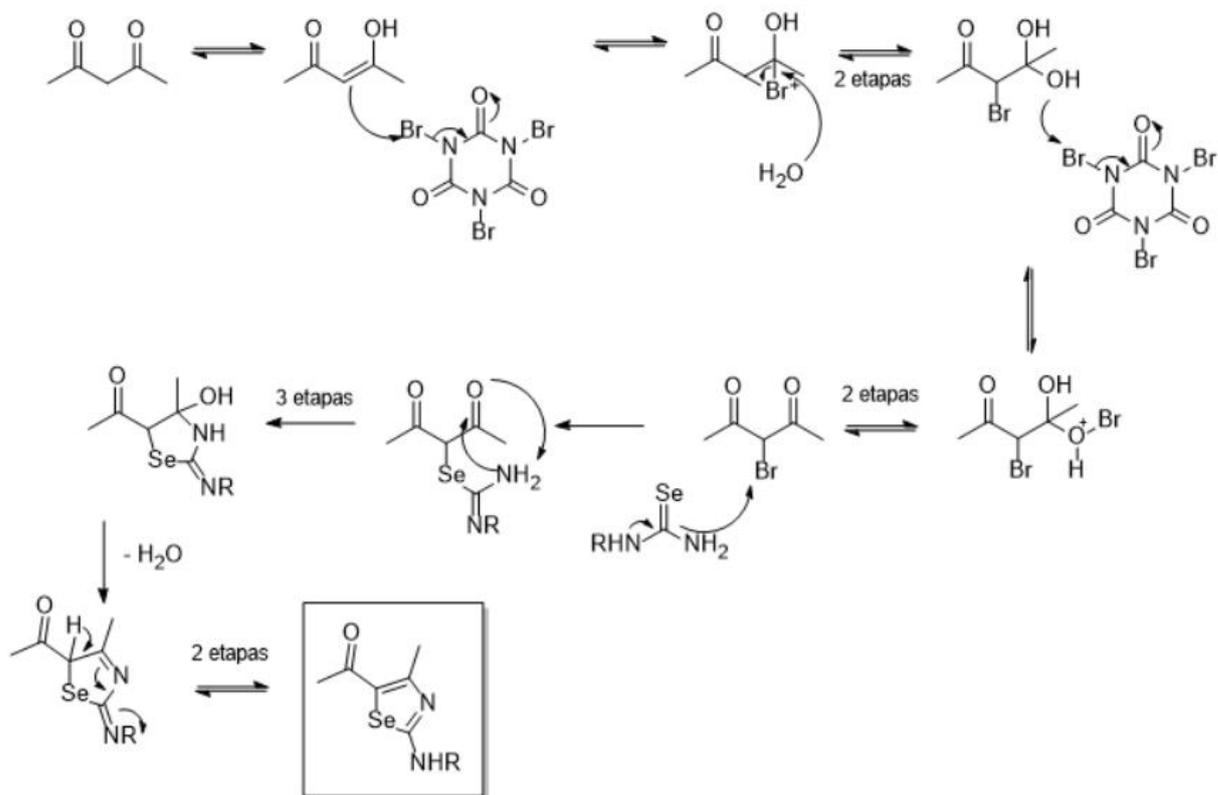
Esquema 11: síntese de 5-acetil-2-aminoselenazóis

Tabela 3: Substituintes e rendimento da síntese de 5-acetil-2-aminoselenazóis

R₂	Rendimento (%)
H	63
fenil	83

Novamente, nota-se que os resultados partindo dos mesmos substratos para as diferentes selenoureas gera maior rendimento ao se utilizar a fenil-selenourea.

Uma racionalização para a obtenção de 5-acetil-2-aminoselenazóis está apresentada no Esquema 12.



Esquema 12: Possível racionalização para a conversão de acetil-acetona promovida por TBCA em 5-acetil-2-aminoselenazóis

A análise dos produtos foi feita por RMN de ^1H e de ^{13}C , e foi feita a análise dos espectros para saber se realmente correspondiam ao produto desejado, como demonstrado para o caso da 2-amino-4-metil-5-acetil-1,3-selenazóis na Figura 9:

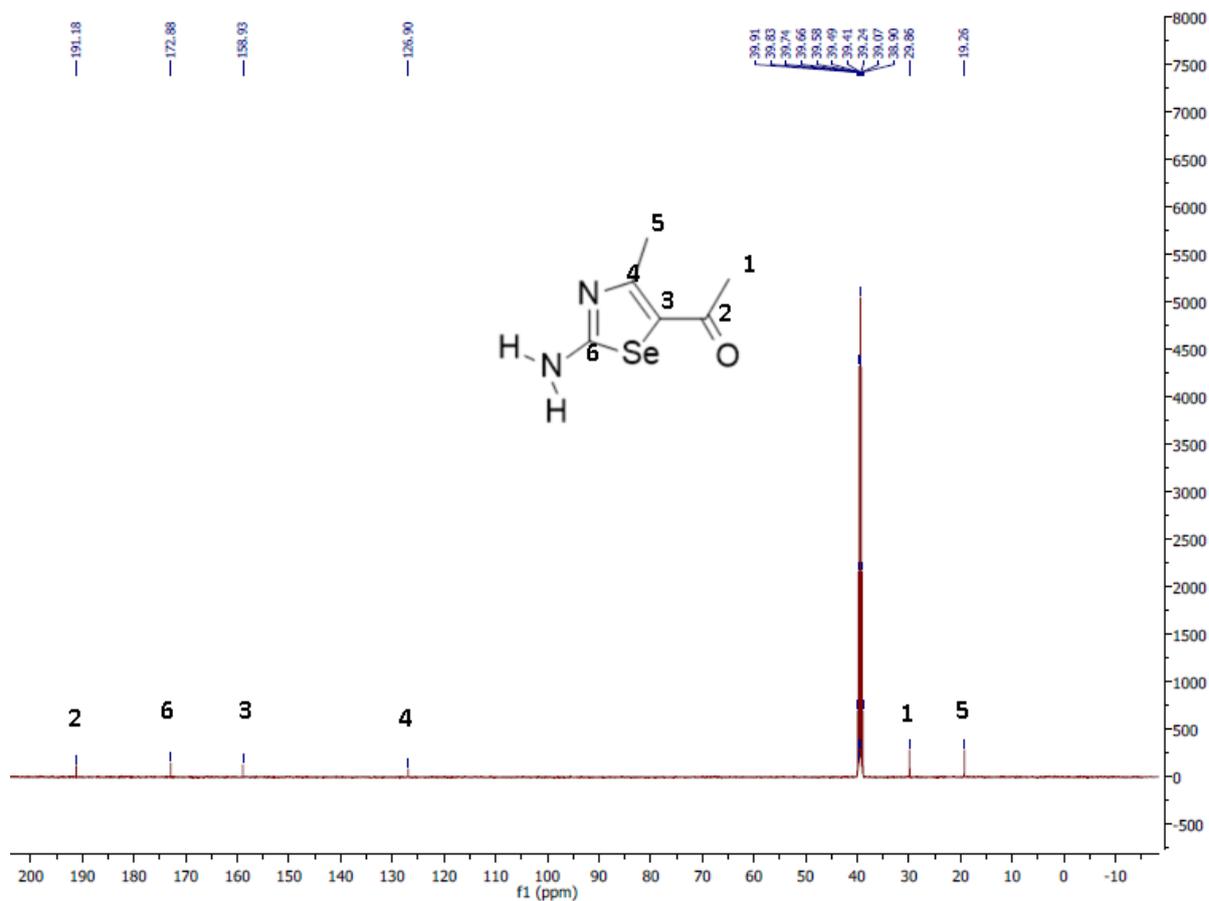


Figura 9: Espectro RMN de ¹³C da 2-amino-4-metil-5-acetil-1,3-selenazol (125 MHz, DMSO-d₆)

Essa análise foi feita para todos os produtos dessa maneira, para os espectros de ¹H e de ¹³C.

Ressalta-se ainda que os compostos sintetizados são substâncias odoríferas, exalando um odor de natureza fétida.

Ademais, o composto 2-amino-*N*-fenil-4-metil-5-acetil-1,3-selenazol sintetizado é inédito, tendo sido formulada pela primeira vez uma rota sintética para o mesmo.

4) Parte experimental

4.1) Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram usados sem qualquer tratamento e estão mostrados na Tabela 4:

Tabela 4: Reagentes e solventes utilizados

Reagentes e Solventes	Grau de pureza (%)	Procedência
1,1-dimetil-selenoureia	97	Aldrich
acetil-acetona	-	Aldrich
acetonitrila	99,8	CIL
ácido cianúrico	98	Aldrich
ácido clorídrico	P.A.	Vetec
água destilada	-	-
anilina	P.A.	Vetec
brometo de potássio	99	Carlo Erba
carbonato de sódio	-	Vetec
cloreto de benzoíla	99	Aldrich
DABCO	-	Acros
estireno	-	Aldrich
éter	99	Vetec
hidróxido de amônio	98	Merck
hidróxido de sódio	99	Vetec
oxone® ($\text{KHSO}_5 \cdot 0.5\text{KHSO}_4 \cdot 0.5\text{K}_2\text{SO}_4$)	-	Aldrich
<i>p</i> -bromoestireno	-	Combi-Blocks
<i>p</i> -metilestireno	-	Aldrich

selenocianato de potássio	97	Aldrich
selenoureira	98	Aldrich

4.2) Técnicas e instrumentos utilizados

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro Nicolet6700-FTIR. Os valores das bandas de absorção são descritos em número de onda ν (cm^{-1}) e as amostras foram analisadas utilizando pastilhas de KBr.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H e de ^{13}C) foram obtidos em equipamentos BrukerAV400 e Bruker AV500, sendo empregada frequência de 400 ou 500 MHz, (RMN de ^1H) e 100 e 125 MHz (RMN de ^{13}C). Utilizou-se DMSO-*d*₆ como solvente. Os valores de deslocamentos químicos (δ) foram descritos em unidades adimensionais que representam parte por milhão (ppm) da frequência aplicada.

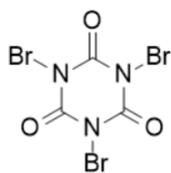
Os pontos de fusão (PF) foram obtidos em um aparelho Fisatom 431 e não foram corrigidos.

4.3) Sínteses

4.3.1 Síntese de TBCA

À uma solução agitada de ácido cianúrico (12,5 mmol), NaOH (37,5 mmol), Na_2CO_3 (18,75 mmol) e KBr (37,5 mmol) em água destilada (180 mL), resfriado em banho de gelo, foi adicionado, gota a gota, uma solução de Oxone® (37,5 mmol) em água destilada (150 mL). Um sólido branco precipita durante a adição de solução oxidante, formando uma suspensão densa, que é agitada por 24 h. O produto foi isolado por filtração a vácuo, lavado com água destilada fria e seco em dessecador, sem a necessidade de purificação adicional.

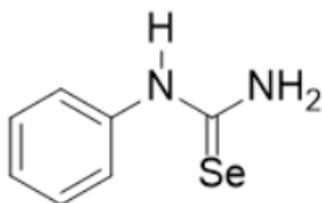
Sólido branco ($m = 3,26 \text{ g}$; 72%)



IV: ν 3466, 1741, 1661, 1404, 1333, 736, 717 cm^{-1}

4.3.2 Síntese de fenil-selenoureia

Em um balão contendo uma solução de KSeCN (3,0 g; 20,82 mmol) em acetona (24 mL), adicionou-se, lentamente, cloreto de benzoíla (2,4 mL; 20,7 mmol). Após 24 horas, adicionou-se anilina (1,8 g; 19,35 mmol), e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente até o dia seguinte. Após 24 horas, a mistura reacional foi vertida em um banho de gelo e mantida sob agitação magnética por 30 minutos. Em seguida, o precipitado foi filtrado e lavado com água destilada. Ao precipitado, adicionou-se uma solução de NaOH 10% (10 mL) e deixou-se sob agitação magnética por 30 minutos a 80°C. Depois, a mistura foi esfriada até temperatura ambiente e vertida em gelo e HCl 20% (15 mL). Após, o pH do meio reacional foi ajustado para pH=10 utilizando uma solução de NH₄OH, mantendo-se em agitação por 30 minutos. Em seguida, realizou-se uma filtração a vácuo e o precipitado foi lavado com água destilada e levado ao dessecador.



Sólido preto-roxeado (m = 2,90 g; 77%); PF: 217-218°C (PF lit: 210-211°C) [13]

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,1-7,3 (5H, m)

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 120,8 (2C, s), 125,8 (1C, s), 128,1 (2C, s), 135,5 (1C, s), 166,0 (1C, s), 177,2 (1C, s),

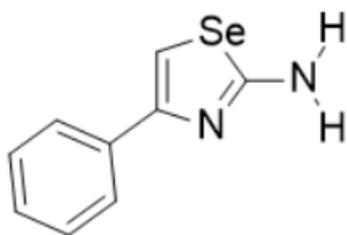
IV: ν 3453, 3405, 3170, 1609, 1525, 1255, 487cm⁻¹

4.3.3 Procedimento geral para síntese de 2-amino-4-fenil-1,3-selenazóis

À uma solução do estireno (3 mmol) em água destilada (12 mL), sob agitação magnética, adicionou-se, lentamente, TBCA (1098 mg; 4 mmol). A mistura reacional foi levada a aquecimento em banho de óleo a 70°C por duas horas. Em seguida, adicionou-se acetonitrila (12 mL) e realizou-se uma filtração a vácuo. Ao filtrado, adicionou-se a selenoureia (3 mmol) e a mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por 20 horas, quando então foi vertida

em um banho de gelo. Utilizando uma solução de hidróxido de amônio (NH₄OH), elevou-se o pH até meio básico (pH=10), ocorrendo precipitação. Foi realizada uma filtração a vácuo e o precipitado foi lavado com água destilada e posto no dessecador. Após seco, realizou-se uma recristalização com etanol/água destilada (1:1). Já com o filtrado, foi feita uma extração com éter etílico (3 x 25 mL), além de se valer do efeito de *salting-out*. A fase orgânica recuperada foi vertida em um balão de fundo redondo e levada ao rotaevaporador.

2-amino-4-fenil-1,3-selenazol

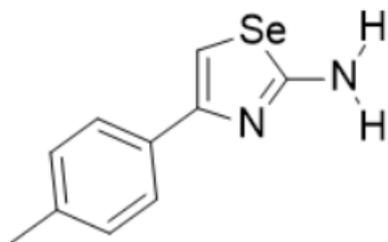


Sólido alaranjado (m = 501 mg; 75%); PF: 132°C (PF lit: 132-133°C) [14]

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,2 (1H, t), 7,3 (1H, s), 7,4 (2H, d), 7,8 (2H, d)

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 106,40(1C, s); 126,30 (2C, s); 127,43 (1C, s); 128,90 (2C, s); 136,15 (1C, s); 151,09 (1C, s); 169,84 (1C, s).

2-amino-4-(4-metil-fenil)-1,3-selenazol

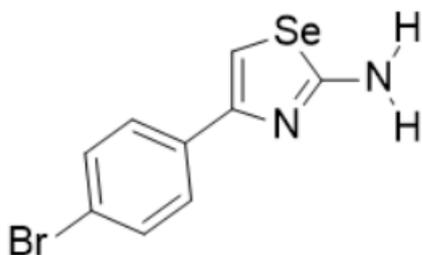


Sólido alaranjado (m = 405 mg; 57%); PF: 132-133°C (PF lit: 168°C) [15]

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,3 (3H, s), 7,1 (1H, d), 7,3 (2H, d), 7,7 (2H, d)

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 21,25 (1C, s); 105,39 (1C, s); 126,27 (2C, s); 129,48 (2C, s); 133,52 (1C, s); 136,60 (1C, s); 151,11 (1C, s); 169,80 (1C, s)

2-amino-4-(4-bromo-fenil)-1,3-selenazol

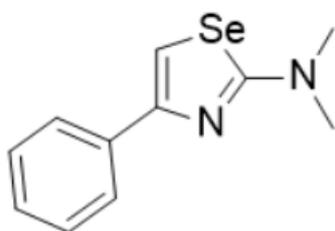


Sólido alaranjado (m = 569 mg; 63%); PF: 132°C (PF lit: 130-132°C) [16]

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 7,3 (1H, s), 7,5 (2H, d), 7,7 (2H, d)

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 107,35 (1C, s); 120,38 (1C, s); 128,32 (2C, s); 131,79 (2C, s); 135,23 (1C, s); 149,80 (1C, s); 170,13 (1C, s).

2-amino-*N,N*-dimetil-1,3-selenazol

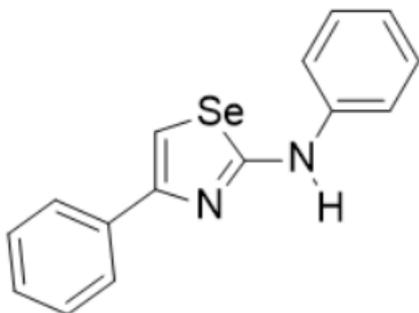


Sólido alaranjado (m = 153 mg; 61%); PF: 110-111°C (PF lit: 112°C) [17]

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 3,0 (6H, s), 7,2 (2H, d), 7,3 (3H, t), 7,4 (1H, d), 7,8 (2H, d)

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 41,1 (2C, s), 105,1 (1C, s), 125,3 (1C, s), 126,4 (2C, s), 127,3 (1C, s), 128,1 (1C, s), 128,4 (2C, s), 136,2 (1C, s), 153,2 (1C, s), 172,3 (1C, s)

2-amino-*N*,4-difenil-1,3-selenazol

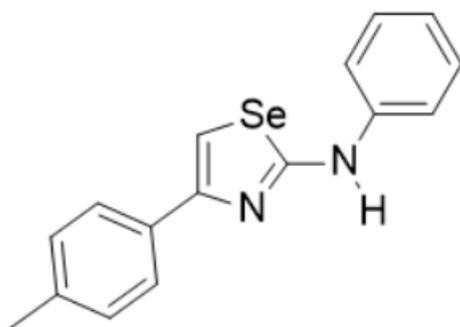


Sólido preto (m = 809 mg; 91%); PF: 75-76°C [PF não encontrado na literatura]

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,1 (1H, t), 7,3 (3H, t), 7,5 (2H, t), 7,6 (1H, d), 7,8 (2H, d), 8,0 (2H, d)

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 120,9 (2C, s), 124,2 (1C, s), 128,1 (2C, s); 128,9 (2C, s); 129,1 (2C, s), 132,0 (1C, s); 135,4 (1C, s); 139,6 (1C, s); 166,1 (1C, s).

2-amino-4-(4-metilfenil)-*N*-fenil-1,3-selenazol



Sólido cinza (m = 636 mg; 68%); PF: 90-91°C [PF não encontrado na literatura]

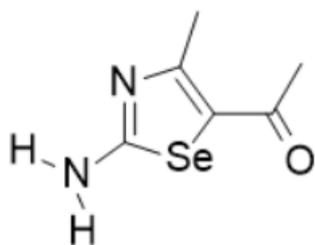
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,5 (3H, s), 7,1 (1H, t), 7,3 (1H, s), 7,5 (2H, t), 7,6 (2H, t), 7,7 (2H, d), 8,0 (2H, d)

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 22,6 (1C, s), 118,4 (1C, s), 121,0 (2C, s), 124,3 (1C, s), 128,1 (2C, s), 128,9 (2C, s), 129,1 (2C, s), 132,1 (1C, s), 135,3 (1C, s), 139,4 (1C, s), 166,2 (1C, s)

4.3.4 Procedimento geral para síntese de 2-amino-4-metil-5-acetil-1,3-selenazóis

A uma solução de acetil-acetona (200 mg; 2 mmol) em água destilada (10 mL), sob agitação magnética, adicionou-se, lentamente, TBCA (292 mg; 0,8 mmol). A mistura reacional foi levada a aquecimento em banho de óleo a 70°C por 20 minutos. E seguida, adicionou-se acetonitrila (10 mL), a selenoureia (3 mmol) e DABCO (224 mg, 2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação e levada a aquecimento em banho de óleo a 70°C por 20 minutos. Após, retirou-se da agitação e a mistura foi vertida em um banho de gelo, ocorrendo precipitação. Foi realizada uma filtração a vácuo e o precipitado foi lavado com água destilada e posto no dessecador. Após seco, realizou-se uma recristalização com etanol/água (1:1). Já com o filtrado, foi feita uma extração com éter etílico (3 x 25 mL), valendo-se do efeito de *salting-out*. A fase orgânica recuperada foi vertida em um balão de fundo redondo e levada ao rotaevaporador.

2-amino-4-metil-5-acetil-1,3-selenazol

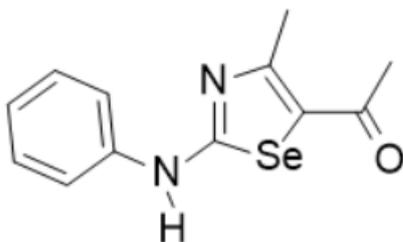


Sólido cinza (m = 256 mg; 63%); PF: 240-241°C [PF não encontrado na literatura]

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 2,3 (3H, s), 2,5 (3H, s)

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*6): δ 19,3 (1C, s), 29,9 (1C, s), 126,9 (1C, s), 158,9 (1C, s), 172,9 (1C, s), 191,8 (1C, s)

2-amino-N-fenil-4-metil-5-acetil-1,3-selenazol



Sólido cinza (m = 697 mg; 83%); PF: 133-134°C [PF não encontrado na literatura]

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,4 (3H, s), 2,5 (3H, s), 7,1 (1H, t), 7,3 (4H, t),

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 19,5 (1C, s), 30,1 (1C, s), 118,3 (2C, s), 121,1-129,8 (1C, s), 139,2 (1C, s), 135,1 (1C, s), 132,2 (1C, s), 166,4 (1C, s), 191,2 (1C, s)

5) Conclusão

A partir dos resultados apresentados, é possível afirmar que foi desenvolvida uma nova metodologia de síntese telescópica de 2-amino-selenazóis, sendo o ácido tribromo-isocianúrico uma fonte segura e estável de bromo eletrofílico. Com a ausência de etapas de isolamento e purificação, houve uma minimização do custo operacional, tempo e geração de rejeitos. Além disso, os resultados indicam que a metodologia aplicada à síntese de 2-amino-selenazóis é válida e eficiente, passível de replicação.

Destaca-se que o procedimento experimental é simples, e não há contato com os intermediários lacrimajantes. Brometos de fenacila e 3-bromo-acetil-acetona são lacrimajantes, e o fato de não se ter contato direto com essas substâncias torna a metodologia atraente para uma ampla gama de aplicações em síntese orgânica.

Vale ressaltar também a gama de resultados obtidos, onde foram sintetizados selenazóis a partir de selenoureas mono e di-substituídas, ressaltando a abrangência do método. Outrossim, o método pôde ser utilizado na síntese de 2-amino-selenazóis a partir não só de derivados de estireno, mas também de acetil-acetona.

Além disso, pode-se também desenvolver uma rota sintética eficiente para a fenil-selenourea, a qual não é encontrada comercialmente. Foi possível ainda utilizá-la na síntese de selenazóis, obtendo melhores rendimentos com a fenil-selenourea e *N,N*-dimetil-selenourea.

Ademais, o composto 2-amino-*N*-fenil-4-metil-5-acetil-1,3-selenazol sintetizado é inédito, tendo sido formulada pela primeira vez uma rota sintética para o mesmo.

6) Referências bibliográficas

1 - Łączkowski, Krzysztof Z.; Motylewska, Katarzyna; Baranowska-Łączkowska, Angelika; Biernasiuk, Anna; Misiura, Konrad; Malm, Anna; Fernández, Berta. **Synthesis, antimicrobial evaluation and theoretical prediction of NMR chemical shifts of thiazole and selenazole derivatives with high antifungal activity against *Candida* spp.** *Journal of Molecular Structure* 2016, 1108, 427.

2 - Koketsu, M.; Ishihara, H. **Synthesis of 1,3-Selenazine and 1,3-Selenazole and Their Biological Activities.** *Current Organic Chemistry* 2003, 7, 175.

3 - Ranjan, Alok; Yerande, Ragini; Jadhav, Mahantesh; Yerande, Swapnil G.; Dethé, Dattatraya H. **One-Pot Synthesis of 2-Amino-1,3-selenazole via an Intermediary Amidinoselenourea.** *European Journal of Organic Chemistry* 2015, 15, 3230.

4 - Andrade, Vitor S. C. de; Mattos, Marcio C. S. **N-Halo Reagents: Modern Synthetic Approaches for Heterocyclic Synthesis.** *Synthesis*. 2019, 51, 1841.

5 - Hua, Guoxiong; Du, Junyi; Carpenter-Warren, Cameron L.; Cordes, David B.; Slawin, Alexandra M. Z.; Woollins, J. Derek. **New insight into the chemistry of selenoureas: synthesis and single crystal structural study of diverse derivatives.** *New Journal of Chemistry* 2019, 43, 7035.

6 - Bolm, C.; Beckmann, O.; Dabard, O. A. G. **The Search for New Environmentally Friendly Chemical Processes.** *Angewandte Chemie International Edition* 1999, 38, 907.

7 - L. Bretherick. **Hazards in the Chemical Laboratory (4th ed.)**, Royal Society of Chemistry, London, 1986.

8 – Trost, B.M. **The atom economy--a search for synthetic efficiency.** *Science* 1991, 254, 1471.

9 - de Andrade, V.S.C.; de Mattos, M.C.S. **A abordagem telescópica como ferramenta da química verde.** *Quimica Nova* 2021, 44, 912.

10 - de Andrade, V.S.C.; de Mattos, M.C.S. **One-pot synthesis of 4-aryl-2-aminothiazoles from styrenes and thioureas promoted by tribromoisocyanuric acid.** *Tetrahedron Letters* 2020, 61, 152.

11- S. de Almeida, Pierre M. Esteves, Marcio C. S. de Mattos. **Tribromoisocyanuric Acid: A New Reagent for Regioselective Cobromination of Alkenes.** *Synlett* 2006, 10, 1515.

12 - Pereira, Fernanda A.C.; de Andrade, Vitor S.C.; Souza, Elaine A.; de Mattos, Marcio C.S.; Oliveira, Denilson F. **2-Aminoselenazoles and 2-aminothiazoles: One-pot synthesis and control of the fungus Colletotrichum lindemuthianum in common beans.** *Pest Management Science* 2022, 78(4), 1665.

13 - Mautner, Henry G. **2-Phenylselenosemicarbazide and related compounds. Dipole moment and spectroscopic measurements on analogous ureides, thioureides, and selenoureides.** *Journal of the American Chemical Society* 1956, 78, 97.

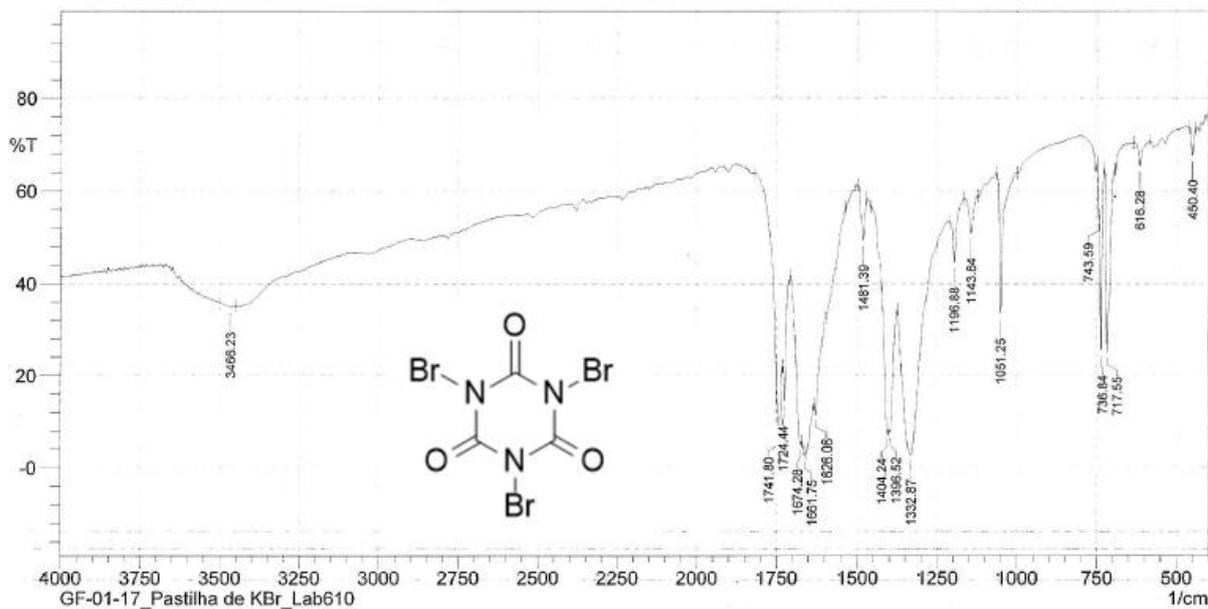
14 - King, L. Carroll. **The Reaction of Ketones with Iodine and Selenourea.** *Journal of the American Chemical Society* 1951, 73, 1864.

15 - Narender, M. Supramolecular Synthesis of Selenazoles Using Selenourea in Water in the Presence of β -Cyclodextrin under Atmospheric Pressure. *Journal of Organic Chemistry* 2007, 72(5), 1849.

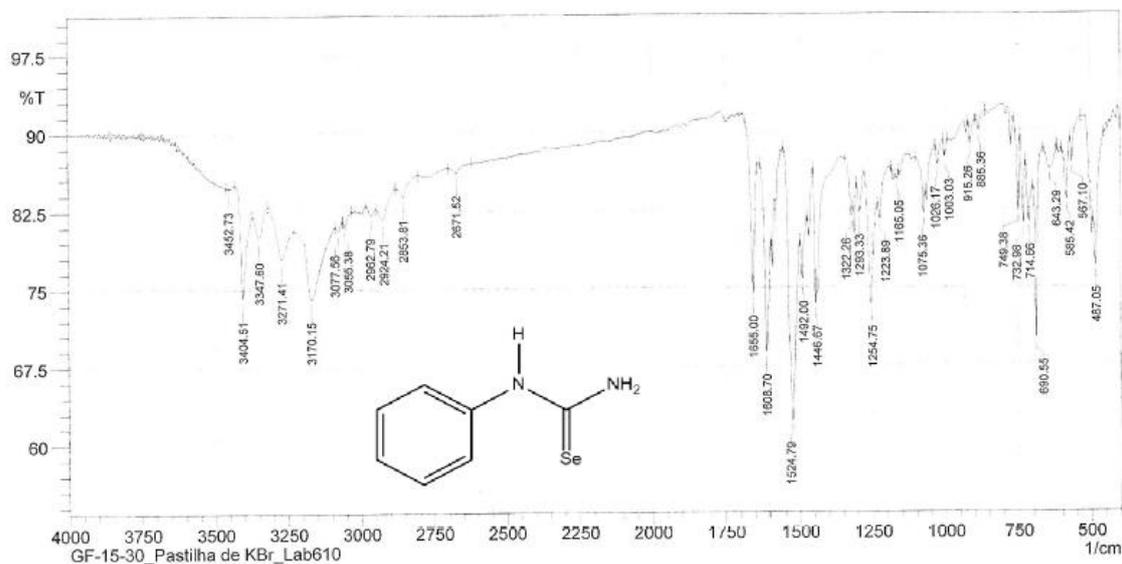
16 - Maradolla, Mohanbabu. **A convenient synthesis of 2-amino-1,3-selenazoles using ionic liquids and microwave irradiation.** *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* 2011, 186(8), 1650.

17 - Madhav, B. **A tandem one-pot aqueous phase synthesis of thiazoles/selenazoles.** *Tetrahedron Letters* 2012, 53(30), 3835.

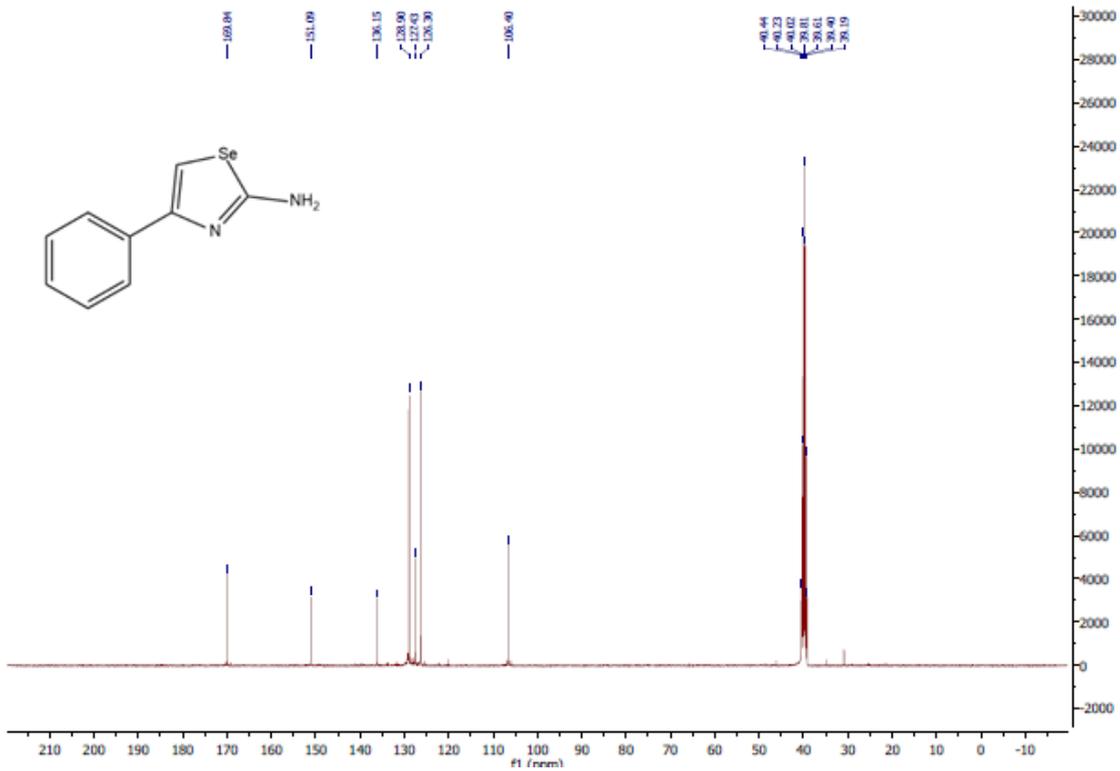
7) Caderno de espectros



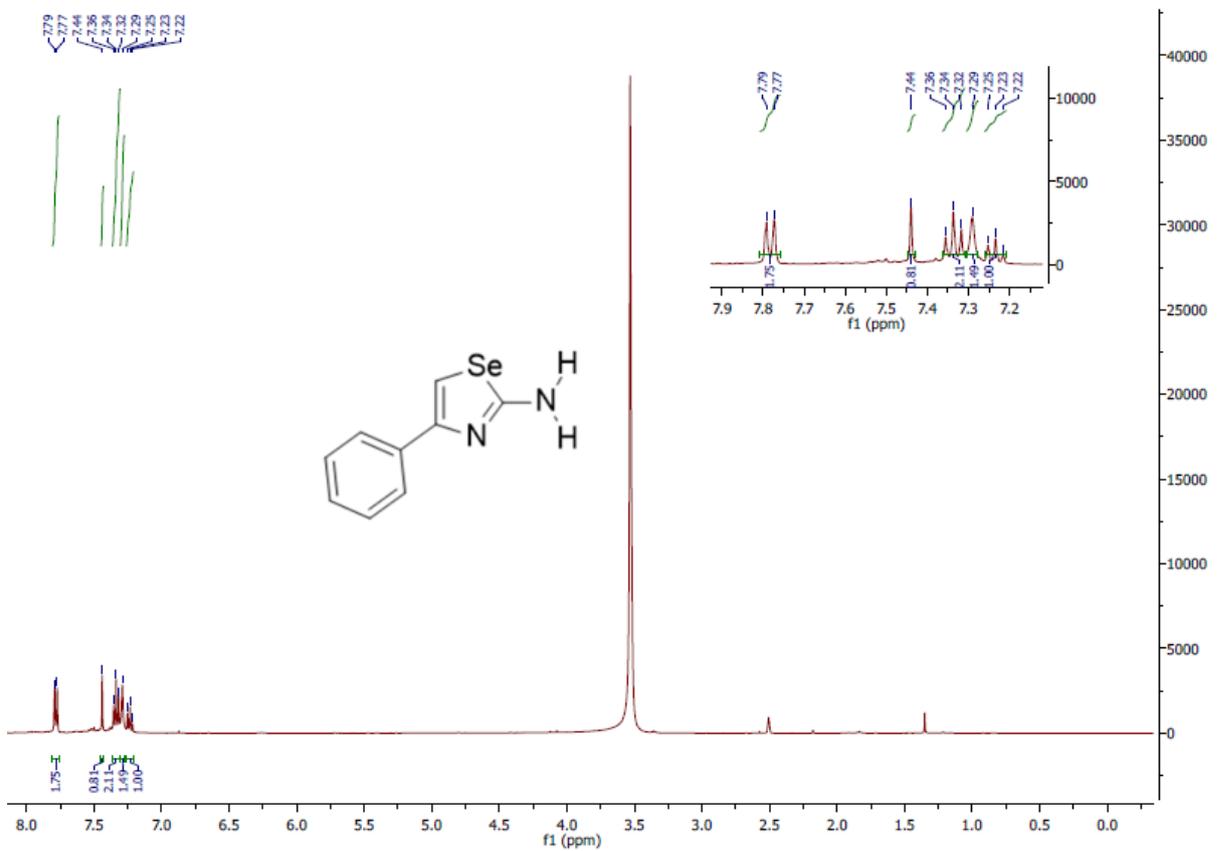
Espectro de IV do TBCA (pastilha KBr)



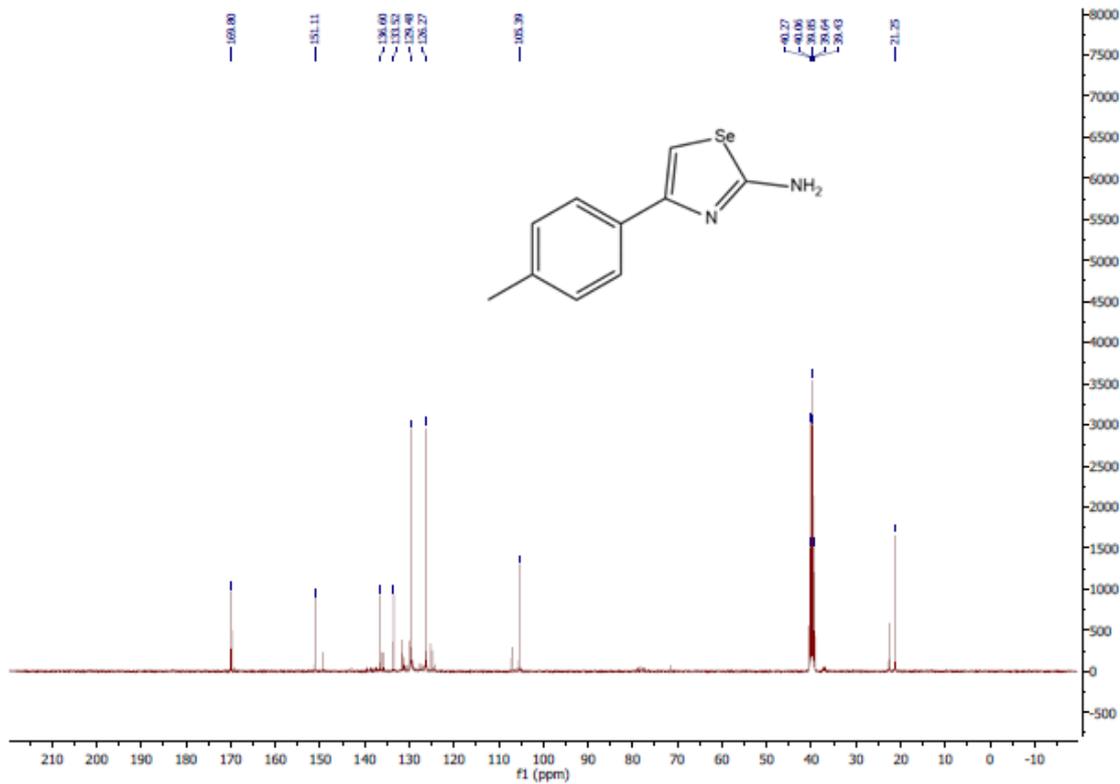
Espectro de IV da fenil-selenourea (pastilha KBr)



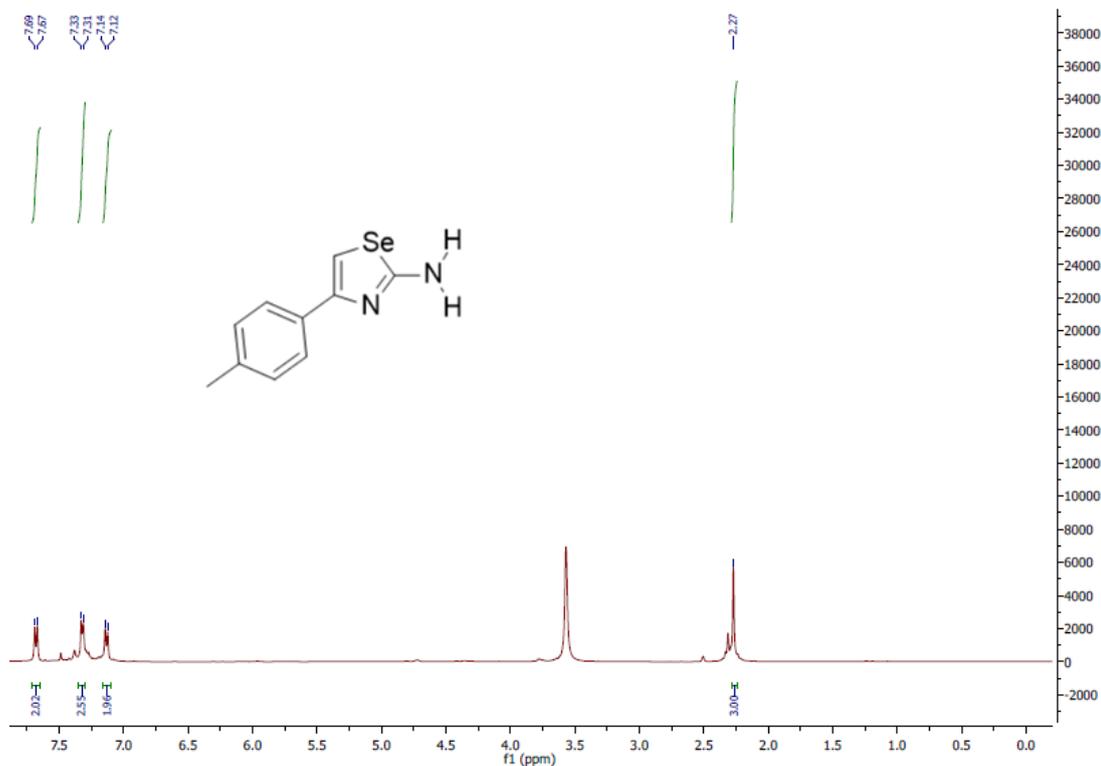
Espectro RMN de ^{13}C da 2-amino-4-fenil-1,3-selenazol (100 MHz, DMSO- d_6)



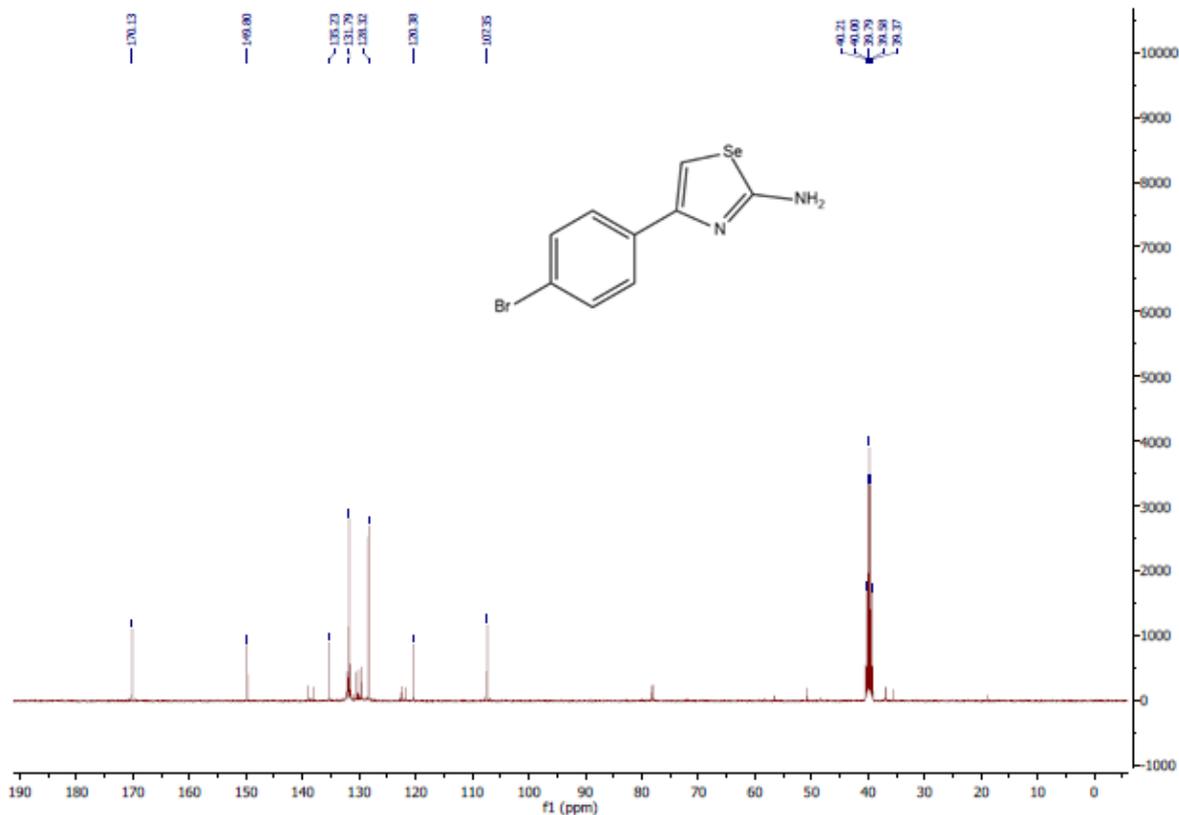
Espectro RMN de ^1H da 2-amino-4-fenil-1,3-selenazol (400 MHz, DMSO- d_6)



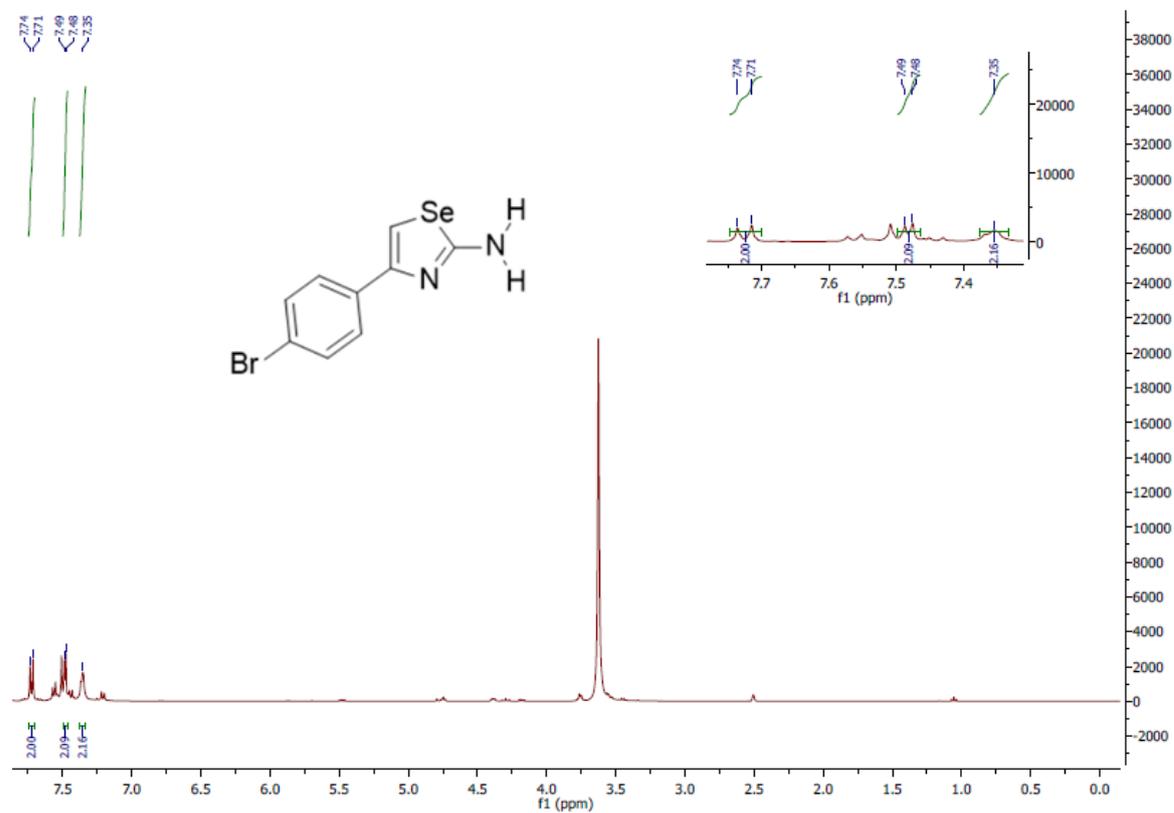
Espectro RMN de ^{13}C da 2-amino-4-(4-metil-fenil)-1,3-selenazol (100 MHz, DMSO-*d*6)



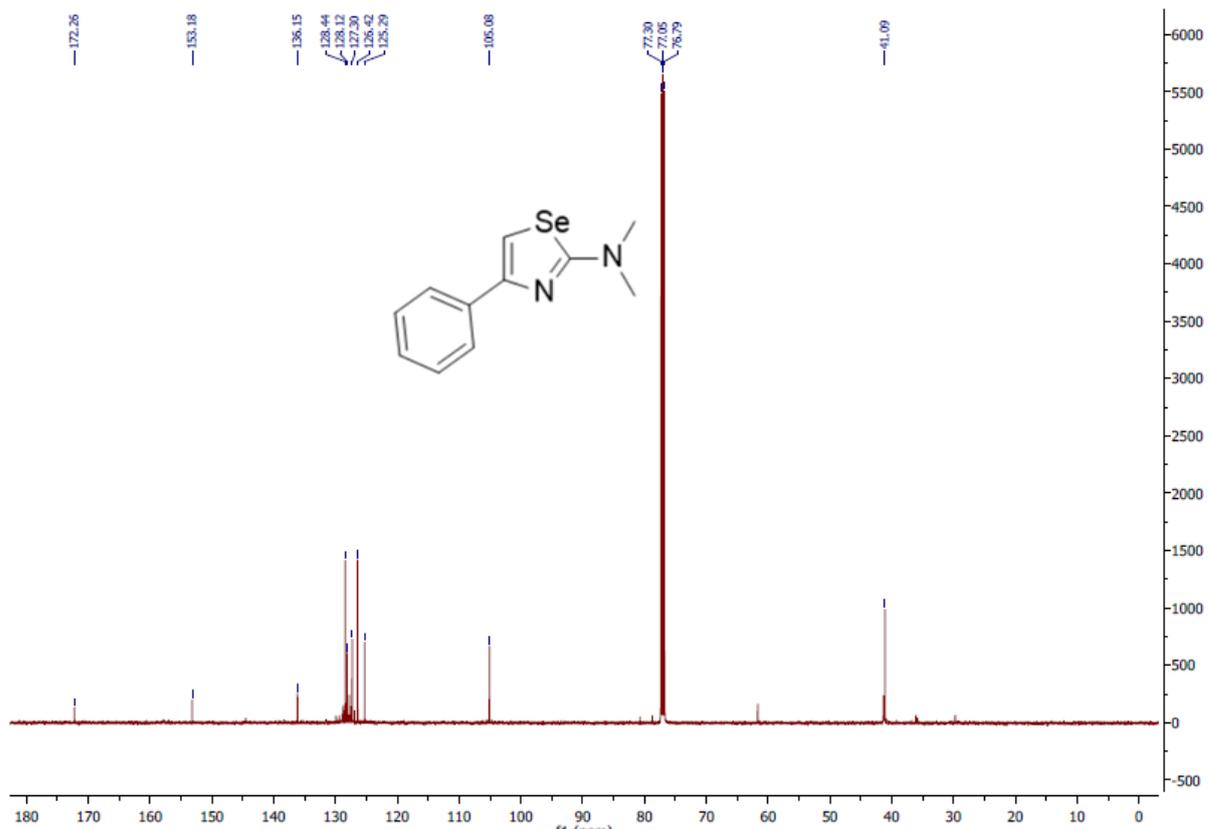
Espectro RMN de ^1H da 2-amino-4-(4-metil-fenil)-1,3-selenazol (400 MHz, DMSO-*d*6)



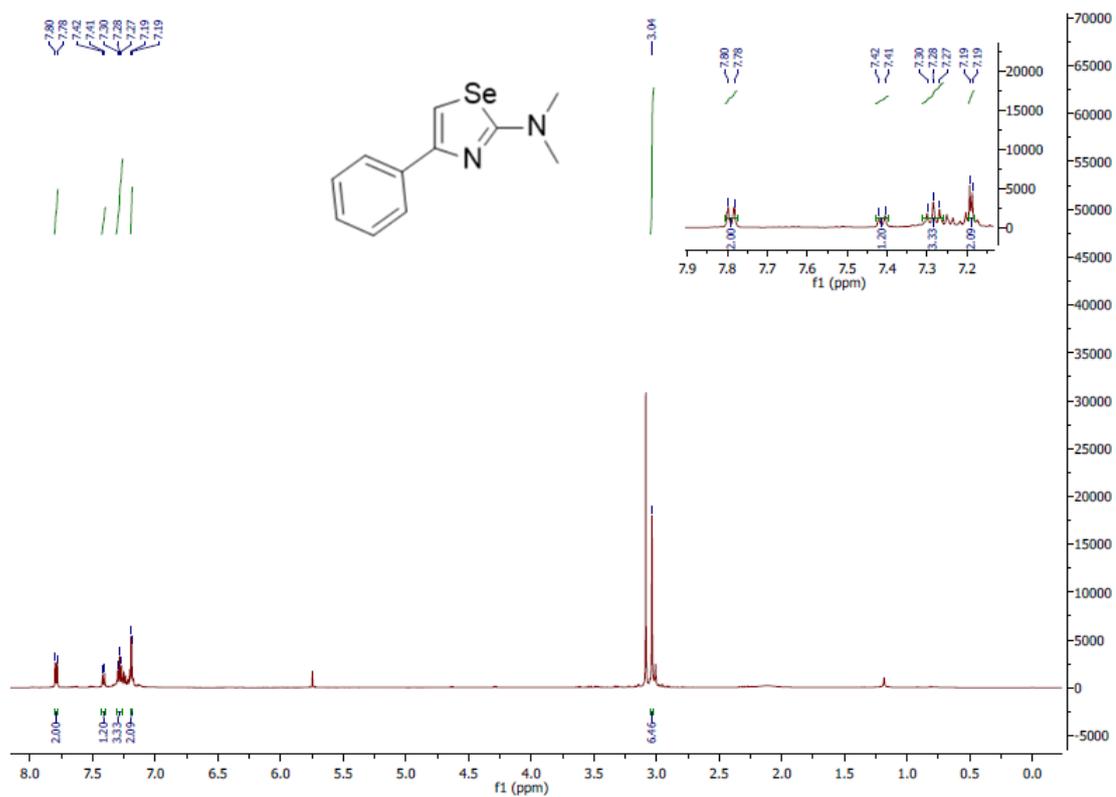
Espectro RMN de ^{13}C da 2-amino-4-(4-bromo-fenil)-1,3-selenazol (100 MHz, DMSO- d_6)



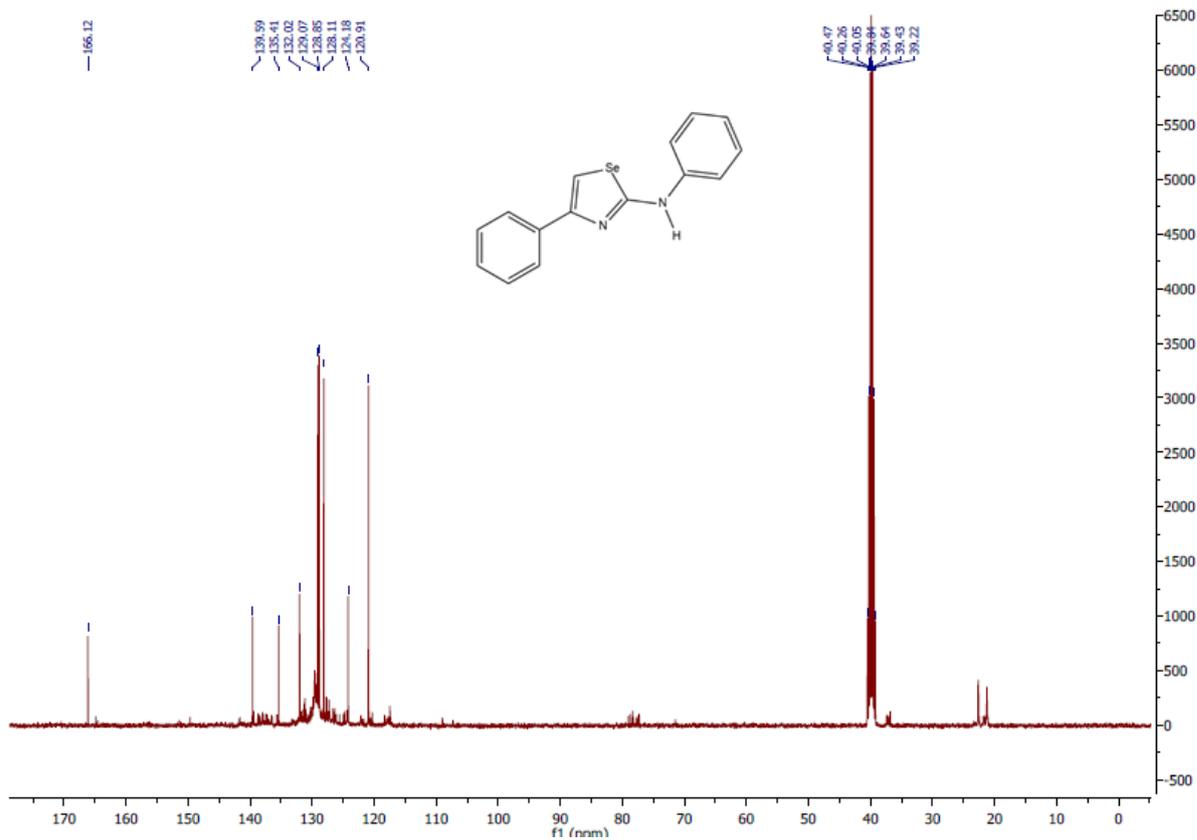
Espectro RMN de ^1H da 2-amino-4-(4-bromo-fenil)-1,3-selenazol (400 MHz, DMSO- d_6)



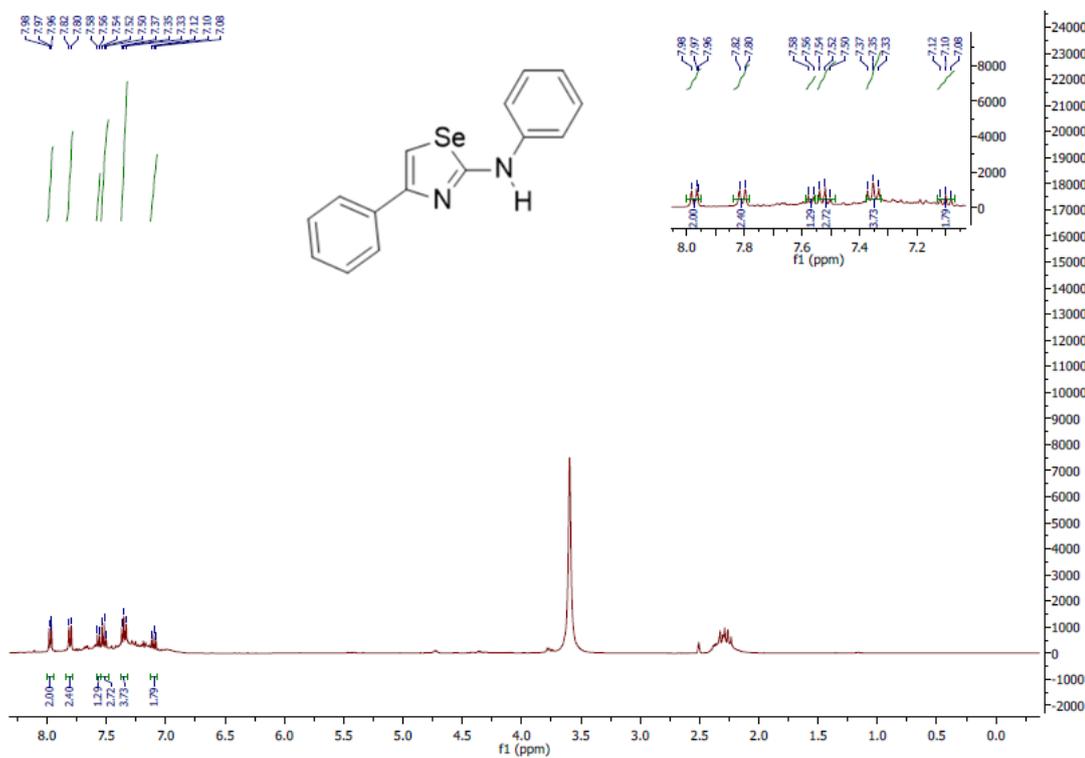
Espectro RMN de ^{13}C da 2-amino-*N,N*-dimetil-1,3-selenazol (125 MHz, DMSO-*d*₆)



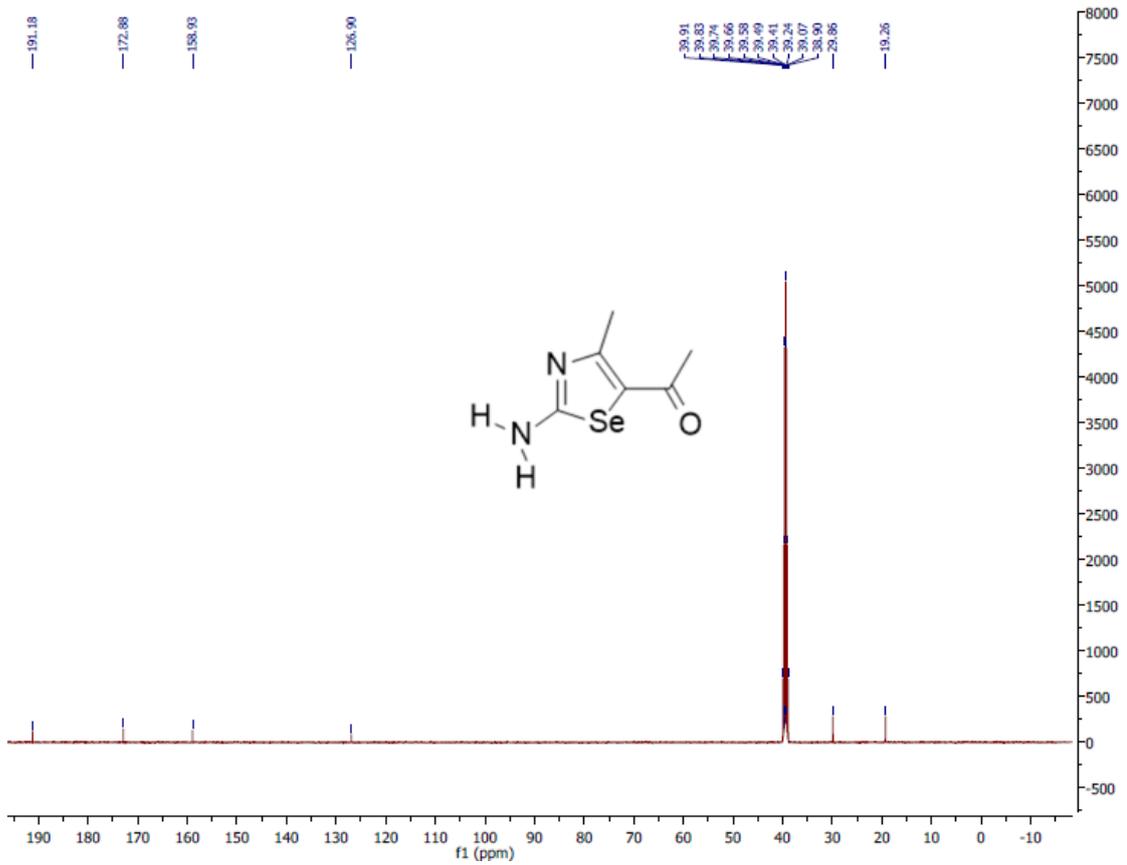
Espectro RMN de ^1H da 2-amino-*N,N*-dimetil-1,3-selenazol (500 MHz, DMSO-*d*₆)



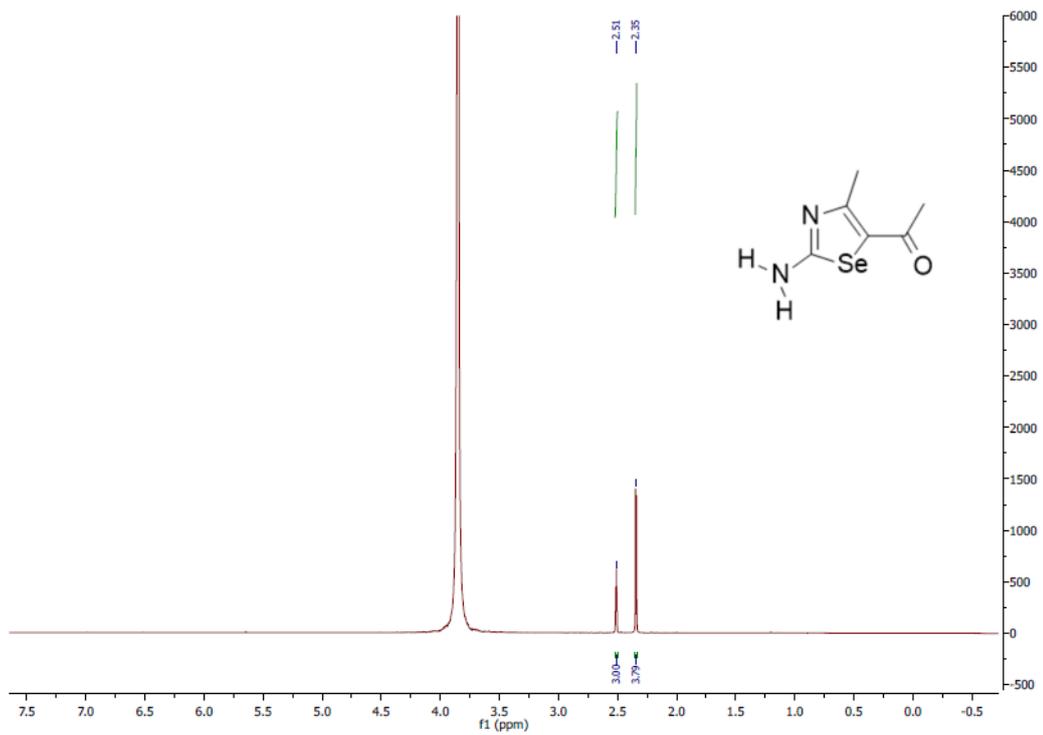
Espectro RMN de ^{13}C da 2-amino-*N*,4-difenil-1,3-selenazol (100 MHz, DMSO-*d*₆)



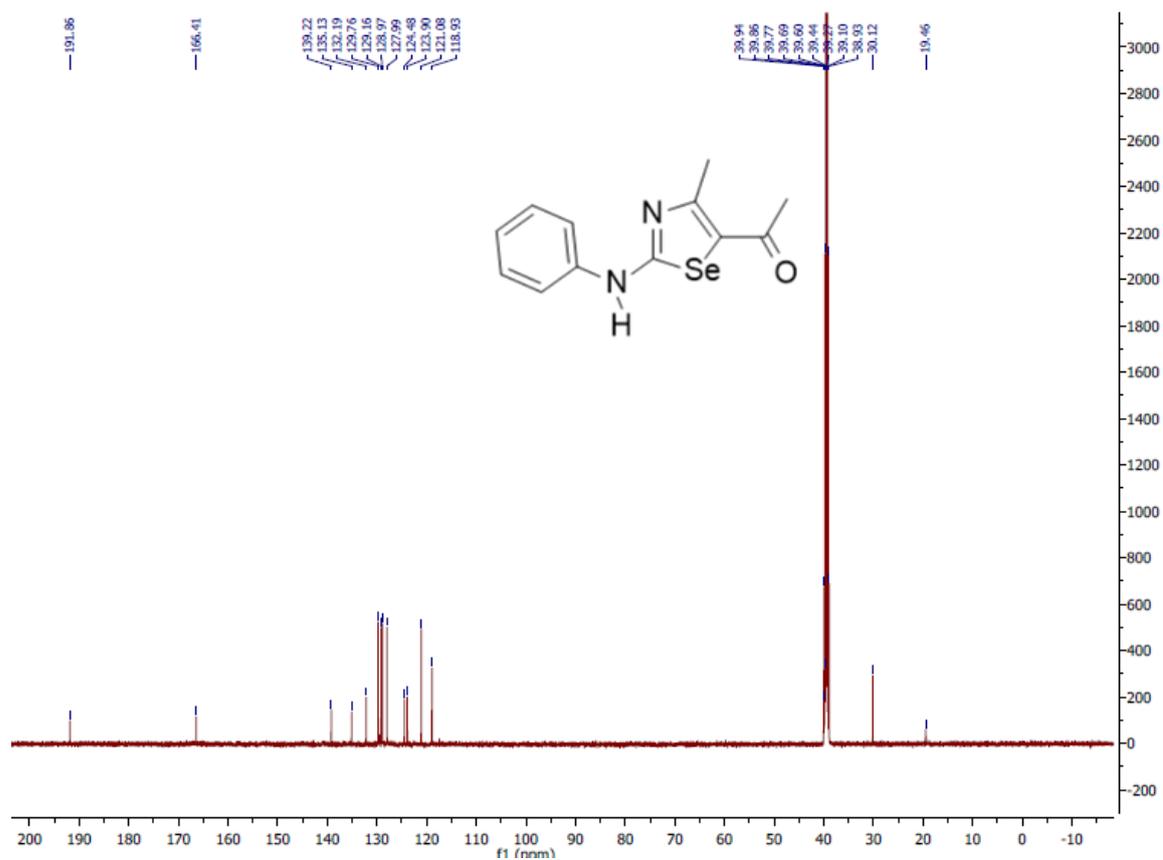
Espectro RMN de ^1H da 2-amino-*N*,4-difenil-1,3-selenazol (400 MHz, DMSO-*d*₆)



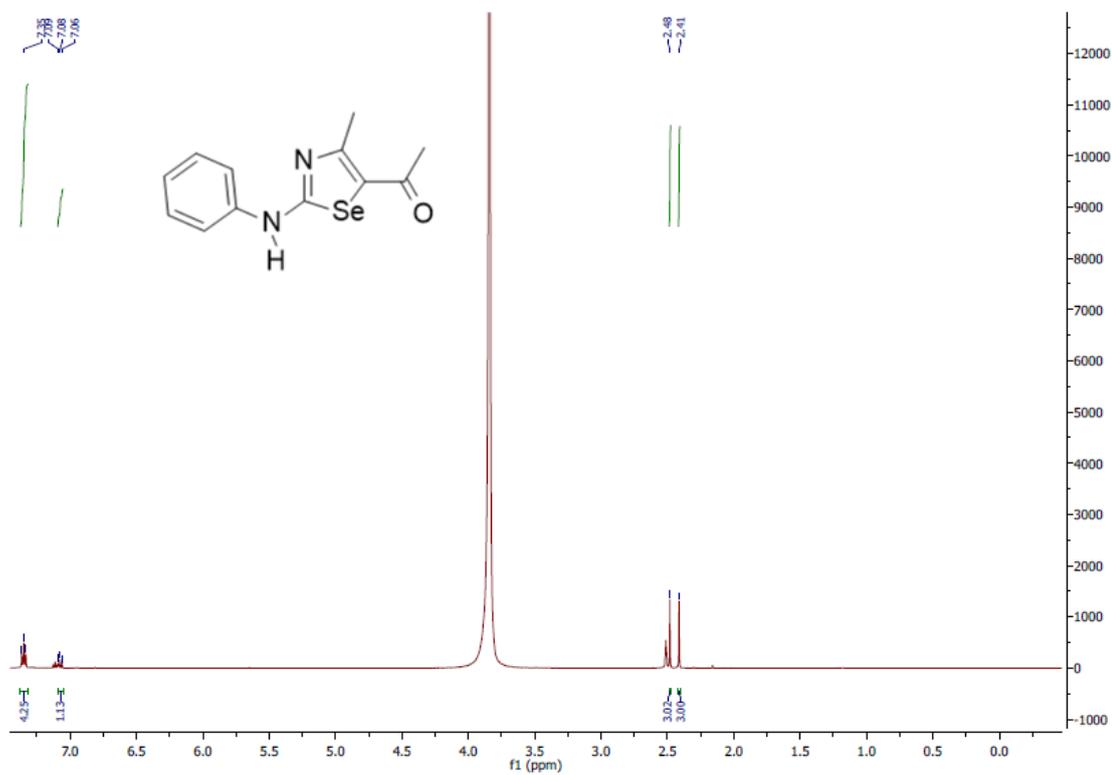
Espectro RMN de ^{13}C da 2-amino-4-metil-5-acetil-1,3-selenazol (125 MHz, DMSO- d_6)



Espectro RMN de ^1H da 2-amino-4-metil-5-acetil-1,3-selenazol (125 MHz, DMSO- d_6)



Espectro RMN de ¹³C da 2-amino-*N*-fenil-4-metil-5-acetil-1,3-selenazol (125 MHz, DMSO-*d*₆)



Espectro RMN de ¹H da 2-amino-*N*-fenil-4-metil-5-acetil-1,3-selenazol (125 MHz, DMSO-*d*₆)