

DIÓXIDO DE SELÊNIO: UM COMPOSTO INORGÂNICO VERSÁTIL EM SÍNTESE ORGÂNICA

SELENIUM DIOXIDE: A VERSATILE INORGANIC COMPOUND IN ORGANIC SYNTHESIS

Rosália Andrighetto^{1*}

¹ Formada em Química Industrial e Química Licenciatura pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS –BR), mestre e doutora em Química pela UFSM, é docente na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *campus* Cerro Largo, RS – BR.

* Autora correspondente: *email* rosalia.andrighetto@uffs.edu.br

RESUMO

O composto inorgânico dióxido de selênio (SeO_2) desempenha um papel importante na síntese orgânica, sendo de viável acesso econômico e de fácil manipulação. Visando oferecer uma via de acesso rápido às informações contidas em uma vasta literatura científica, apresenta-se um compilado das principais informações contidas em artigos científicos que abordam o emprego do SeO_2 em uma variedade de importantes aplicações em síntese orgânica. Para tal, nesta pesquisa de cunho bibliográfico, foram exploradas referências da literatura científica que destacam a versatilidade sintética e a relevância quanto ao fato do SeO_2 ser um reagente acessível, útil e eficiente em pesquisas clássicas e atuais na área da síntese orgânica. A partir desta revisão, reforça-se o potencial uso do composto SeO_2 como agente oxidante seletivo útil em diversas reações orgânicas, processos de selenociclações e catálise. E, com esta divulgação, espera-se estimular o interesse da comunidade acadêmica brasileira, de modo a fomentar o emprego do SeO_2 em novas pesquisas no âmbito do planejamento e desenvolvimento na área da síntese orgânica para a construção de importantes arquiteturas moleculares.

Palavras-chave: Dióxido de selênio. Oxidação. Catálise. Selenociclicação.

ABSTRACT

The inorganic compound selenium dioxide (SeO_2) plays an important role in organic synthesis, being of feasible access economic and easy to handle. In order to provide access to the information contained in the scientific literature a compilation of the main information contained in some scientific papers that present the use of the SeO_2 in organic synthesis is presented. For this, in this bibliographic research, references of the scientific literature were explored that highlight the synthetic versatility and the relevance of the fact that SeO_2 is an accessible, useful and efficient reagent in classic and current research in the field of organic synthesis. From this review, the potential use of the SeO_2 compound as a selective oxidizing agent useful in various organic reactions, selenocyclization and catalysis processes is reinforced. With this disclosure it is expected the interest of the Brazilian academic community, in order to foster the employment of SeO_2 in new research in planning and development in the area of organic synthesis for the construction of architectural molecular structures.

Keywords: Selenium dioxide. Oxidation. Catalysis. Selenocyclization.

1. INTRODUÇÃO

Embora a oxidação de ligações carbono-hidrogênio (C–H) em hidrocarbonetos seja, geralmente, uma transformação difícil, a oxidação de ligações C–H alílicas é relativamente simples e previsível, mesmo em escala preparativa, porque as espécies ativas geradas na posição alílica são estabilizadas pela dupla ligação. A pesquisa que envolve a busca pelo desenvolvimento de procedimentos metodológicos que visam oxidações alílicas é importante

na área da química sintética orgânica, pois pode fornecer rotas sintéticas que sejam eficientes para promover a formação de aldeídos, cetonas α,β -insaturadas e álcoois alílicos.

Um reagente útil para oxidações alílicas é o composto inorgânico dióxido de selênio (SeO_2), o qual desempenha um papel importante na síntese orgânica, sendo de viável acesso econômico e de fácil manipulação. O SeO_2 é conhecido desde 1932, época em que foi realizado pela primeira vez um estudo sistemático de suas propriedades. Entre elas pode-se citar a capacidade de oxidação de ligações C – H em posição α a grupos ativantes, tais como: carbonilas, carboxilas e derivados, olefinas, acetilenos e outros sistemas insaturados. Além disso, são conhecidas outras reações menos comuns ou de aplicação limitada, tais como: conversão de olefinas a dióis, clivagem de ésteres alílicos ou propargílicos, oxidação de álcoois, alcanos, aminas, mercaptanas, nitrilas e fenóis.

Em acordo com Jordan e colaboradores [1], é notório que, enquanto oxidações na posição α ao grupo carbonílico envolvendo os sistemas reacionais DMSO/I_2 , $\text{Me}_2\text{S}_2/\text{CuCl}_2$ e outros, têm sido relatadas com sucesso variável, oxidações deste tipo mediante o emprego de SeO_2 permanece sendo o método mais fácil e consistente usado até os dias de hoje.

Devido a sua versatilidade, o emprego de SeO_2 é convenientemente útil no *design* de métodos que visam a obtenção de estruturas orgânicas funcionalizadas, uma vez que tem potencial para atuar eficientemente como oxidante em importantes etapas reacionais estratégicas, de forma a conduzir à obtenção de grupos funcionais nos compostos, o que possibilita a ocorrência de reações de derivatização subsequentes permitindo a evolução das rotas metodológicas até os alvos sintéticos de interesses diversos (seja químico, biológico, farmacológico, tecnológico e/ou industrial). Além disso, o SeO_2 tem sido usado em reações de selenociclização e tem atuação eficiente na catálise de diversas reações.

Nos últimos anos, o interesse em oligômeros contendo selenofeno aumentou rapidamente em comparação com oligotiofenos uma vez que o selênio exibe melhores propriedades metálicas do que o enxofre [2]. A síntese direta de selenetos orgânicos a partir de SeO_2 pode ser considerada uma abordagem alternativa razoável, que pode ser ainda mais explorada e estudada [3].

Assim sendo, considerando essas observações iniciais, apresenta-se um compilado científico com destaque a exemplos de aplicações do reagente SeO_2 e sua importância em pesquisas clássicas e atuais na área da síntese orgânica como *i*) um importante agente oxidante; *ii*) explorando o seu emprego em reações de heterociclização bem como *iii*) sua aplicação em

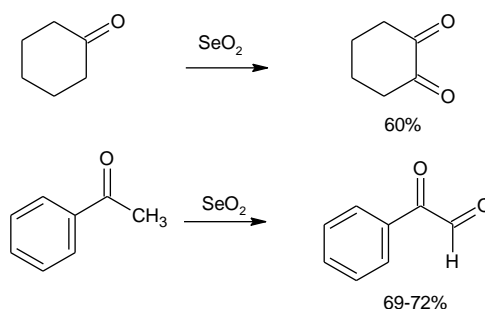
processos de catálise, e além disso, discorre-se brevemente sobre os principais compostos orgânicos envolvidos em tais reações.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 OXIDAÇÃO DE LIGAÇÕES C-H EM POSIÇÃO α A GRUPOS ATIVANTES TAIS COMO: CARBONILAS, OLEFINAS E OUTROS SISTEMAS INSATURADOS

A oxidação de Riley – relatada pela primeira vez por Riley e colaboradores em 1932, refere-se à reação de oxidação mediada por SeO_2 de grupos metileno adjacentes a carbonilas, na qual o material de partida é reduzido à selênio e precipita como um sólido amorfo vermelho que pode ser facilmente filtrado [4]. O SeO_2 pode ser usado para oxidar cetonas e aldeídos aos respectivos compostos α -dicarbonílicos (Esquema 1) [5, 6]. Tais reações, geralmente, fornecem os produtos em altos rendimentos quando há um único grupo CH_2 adjacente ao grupo carbonila. Em cetonas não simétricas as oxidações usualmente ocorrem no grupo CH_2 que é mais facilmente enolizado.

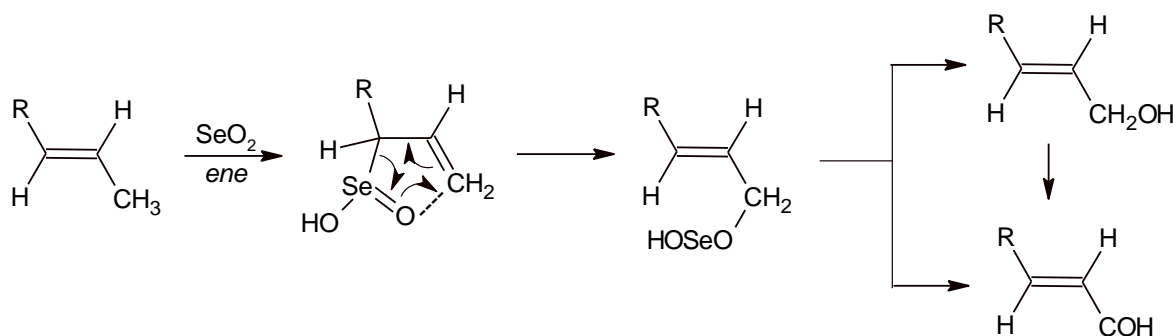
Esquema 1



Na década que se seguiu, o emprego de oxidação mediada por SeO_2 expandiu-se rapidamente e, em 1939, Guillemonat e colaboradores divulgaram a oxidação na posição alílica de olefinas mediada por SeO_2 [7]. Atualmente, tanto a oxidação de grupos metileno presentes em α -cetonas quanto na posição alílica de olefinas mediadas pelo SeO_2 são conhecida como “Oxidação Riley” [8]. A Oxidação Riley é passível de emprego em uma variedade de sistemas carbonílicos e olefínicos com um alto grau de controle baseando-se no padrão de substituição do dado sistema.

A hidroxilação alílica de olefinas mediada por SeO_2 é uma das poucas reações químicas capazes de introduzir diretamente um oxigênio em um carbono alílico seletivamente e sem rearranjos [9] SINGLETON e HANG, 2000). Reação essa que implica a conversão conforme o exemplo representativo ilustrado no Esquema 2.

Esquema 2



Tal oxidação pode ser descrita, mais geralmente, pela equação química genérica (Equação 1), onde R, R', R" podem ser substituintes alquila ou arila, por exemplo:



Por volta da década de 1970 o uso do SeO_2 já havia se consagrado como sendo “o mais confiável e previsível reagente para a inserção direta de oxigênio alílico em uma ligação de carbono-hidrogênio” [10]. Porém, uma complicação nessa reação era a inevitável produção de formas reduzidas de selênio; problema esse bem conhecido nessa época uma vez que se enfrentava a dificuldade de remover o selênio coloidal dos produtos. Outra desvantagem relatada frente a esses procedimentos de oxidações era a formação de subprodutos de organoselênio.

Estudos de Sharpless e colaboradores, em meados da década de 1970, já demonstravam que um dos principais subprodutos contendo selênio resultava da adição de espécies intermediárias eletrofílicas de Se (II) na ligação olefínica [11]. E, por esse raciocínio, os autores estimaram que um oxidante que reoxidasse rapidamente e seletivamente as espécies de selênio reduzidas à SeO_2 poderiam contornar esses problemas e, além disso, permitir que a reação prosseguisse com quantidades catalíticas de SeO_2 [10].

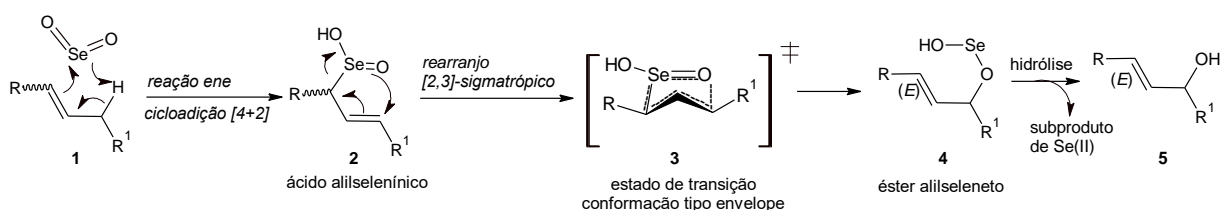
Os trabalhos descritos por volta da década de 1980, destacam os primeiros resultados (até então inesperados) envolvendo reações de oxidação com o emprego de SeO_2 . Desde então,

reações de oxidação do grupo β -metila de ésteres α,β -insaturados e vários tipos de grupos metila alílicos/benzílicos frente ao SeO_2 estão descritas na literatura [12].

2.1.1 Oxidação alílica de olefinas

O reagente SeO_2 é um agente oxidante seletivo útil para oxidar posições alílicas de maneira estereosseletiva. Dessa forma, SeO_2 reage com compostos que contêm grupos metileno ou metilas ativadas por duplas ligações adjacentes. Os produtos dessas reações podem incluir enonas, aldeídos ou álcoois alílicos, dependendo das condições da reação. Conforme proposto por Sharpless e Lauer [13], o mecanismo geral para a oxidação alílica promovida por SeO_2 é resultado de um processo pericíclico (“concertado”) sequencial que consiste em três etapas essenciais: (a) envolve uma reação inicial de cicloadição [4+2] com o SeO_2 , (b) um rearranjo [2,3]-sigmatrópico que restaura a localização da ligação dupla para a sua posição original e, por fim, (c) a solvólise do éster de selênio resultante (Esquema 3).

Esquema 3



De acordo com esse mecanismo, tendo sido introduzido o selênio ocorrerá uma reação importante que é peculiar ao selênio, mas que está intimamente relacionada a tais reações pericíclicas: a reação entre o SeO_2 com alcenos **1** prosseguirá em uma cicloadição [4+2] remanescente da reação *ene*. O produto inicial é um ácido alílico selenínico **2**, o qual sofre rearranjo alílico [2,3]-sigmatrópico levando ao composto instável **4** que se decompõe rapidamente em um álcool alílico **5** (Esquema 3). Em alguns casos, particularmente na oxidação de grupos CH_3 , a reação de oxidação pode continuar e os álcoois alílicos (que são os produtos iniciais de oxidação) podem ser oxidados pelo SeO_2 a grupos carbonílicos fornecendo como produto da reação um aldeído ou cetona. Então, se o álcool é o produto de reação desejado o procedimento de oxidação pode ser conduzido em meio reacional na presença de ácido acético (casos em que ésteres de acetato são formados).

O interessante nessa sequência reacional é a seletividade visto que somente um dos três grupos ao lado do alceno é oxidado e apenas um isômero (*E*-), do enol ou enal, é formado. Essa sequência se define a partir da etapa inicial de cicloadição [4+2], na qual a extremidade mais

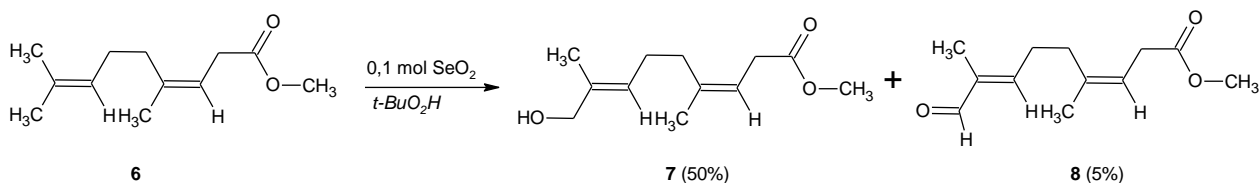
nucleofílica da ligação dupla ataca o SeO_2 . Esse processo envolve o ataque do HOMO (π) do alceno ao LUMO (π^*) de Se=O , enquanto o HOMO (π) de Se=O ataca o LUMO ($\text{C-H } \sigma^*$) do sistema alílico [14].

A estereosseletividade também parece ser determinada nessa etapa e é razoável supor que o grupo CH_3 *trans* à cadeia principal reagirá em vez do outro por simples razões estéricas. Embora isso seja verdade, a estereoquímica realmente desaparece no intermediário e é finalmente fixada apenas no passo de rearranjo [2,3]-sigmatrópico, geralmente *E*-seletivo [14]. Essa estereosseletividade pode ser explicada pela proposta de mecanismo que envolve a formação do estado de transição de 5 membros **3** (conforme o Esquema 3) na conformação tipo envelope após a etapa de rearranjo [2,3]-sigmatrópico.

O mecanismo da reação foi estudado e os efeitos isotópicos para 2-metil-2-buteno foram determinados e comparados com os valores previstos. O efeito isotópico observado no hidrogênio vinílico foi $0,92 \pm 0,01$, o que é consistente com a re-hibridização. Cálculos computacionais B3LYP/6-31G* demonstraram vários estados de transição relacionados com valores de energia de ativação na faixa de 6,0-8,9 kcal/mol, resultados esses que se mostram em boa concordância com os valores experimentais. Embora esses resultados não sejam absolutamente definitivos eles são consistentes com as outras evidências de um mecanismo do tipo *ene* como o primeiro passo na oxidação de SeO_2 [9].

Embora as condições tradicionais para a oxidação mediante SeO_2 envolvam o uso de uma quantidade estequiométrica ou excesso de SeO_2 , Umbreit e Sharpless [9], já em 1977, demonstraram ser possível realizar a reação de maneira eficiente com 1,5-2,0% molar de SeO_2 , utilizando hidroperóxido de *t*-butila (*t*- BuO_2H) como oxidante estequiométrico. Nessas condições o álcool alílico é o principal produto, sendo obtido geralmente em bons rendimentos mesmo partindo-se de alcenos que são pouco reativos sob às condições tradicionais, conforme exemplificado no Esquema 4 [10].

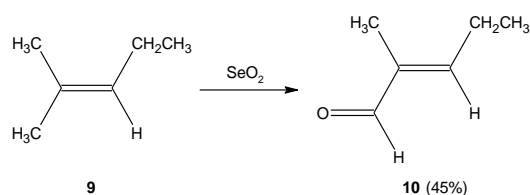
Esquema 4



De fato, levando-se em conta a geração de compostos de Se (II) como subprodutos dessas oxidações, pode ser mais prático realizar a reação empregando-se apenas uma quantidade catalítica de SeO_2 junto a um outro agente oxidante (como o $t\text{-BuO}_2\text{H}$) para reoxidar o Se (II) após cada ciclo da reação. Assim sendo, essa ação elimina a necessidade de se livrar de grandes quantidades de produtos contendo selênio (que são tóxicos e geralmente mal cheirosos) [14].

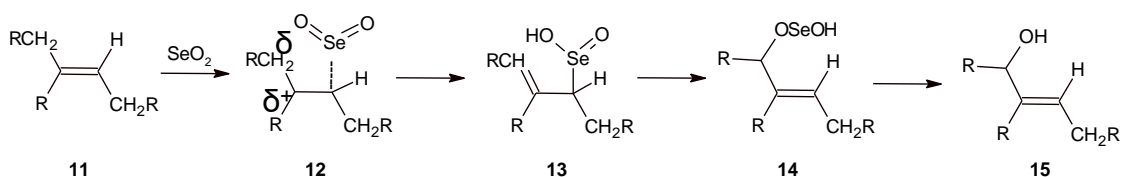
O SeO_2 apresenta estereosseletividade frente a alcenos *gem*-dimetila tri-substituídos, sendo que os produtos predominantemente obtidos são o álcool *E*-alílico ou o aldeído insaturado (Esquema 5). Essa estereosseletividade pode ser explicada pelo estado de transição de 5 membros **3** (Esquema 3) na conformação tipo envelope após a etapa de rearranjo [2,3]-sigmatrópico. Os resultados estereoquímicos *E* são observados quando o maior substituinte alquila adotar uma conformação pseudoequatorial.

Esquema 5



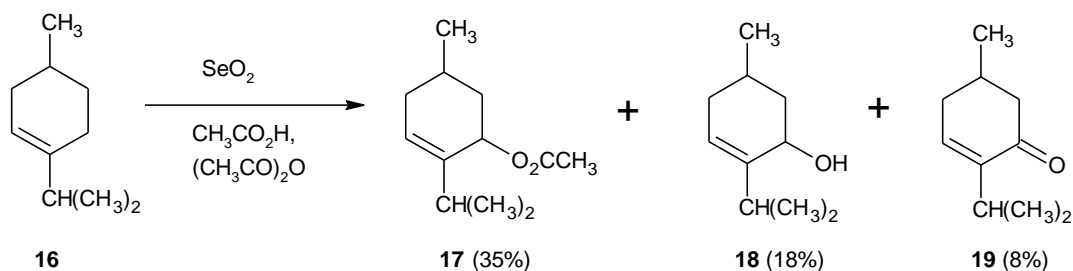
Os alcenos tri-substituídos são oxidados seletivamente na extremidade mais substituída da ligação dupla carbono-carbono (C-C), indicando a particularidade da etapa de reação do tipo *ene* eletrofílica [15] [SUGA, 1963](#)), conforme exemplo ilustrado no Esquema 6.

Esquema 6



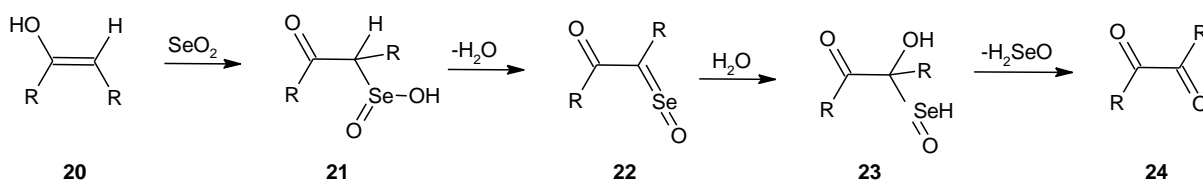
Então, alcenos tri-substituídos são oxidados frente ao SeO_2 em um dos grupos alílicos no carbono dissubstituído (Esquema 7).

Esquema 7



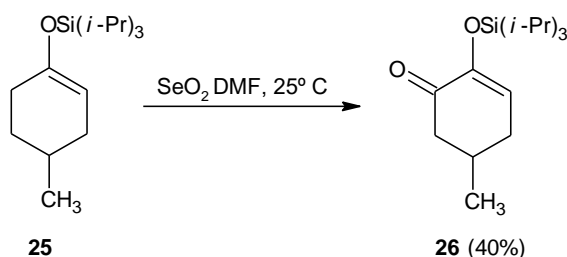
O SeO_2 pode ser usado para oxidar cetonas e aldeídos aos respectivos compostos α -dicarbonílicos (Esquema 8). Considera-se que oxidação ocorre por um ataque eletrofílico do SeO_2 (ou ácido selênico – H_2SeO_3 , o hidrato) no enol da cetona ou aldeído, seguido por uma eliminação hidrolítica do selênio [16].

Esquema 8



Magnus e Bennett [17] demonstraram que o tratamento do trialquisilil enol éter **25** com $\text{SeO}_2/\text{DMF}/25^\circ\text{C}$ conduziu à α -dicetona monotriisopropilsilil enol éter (**26**), em 40 % de rendimento (Esquema 9).

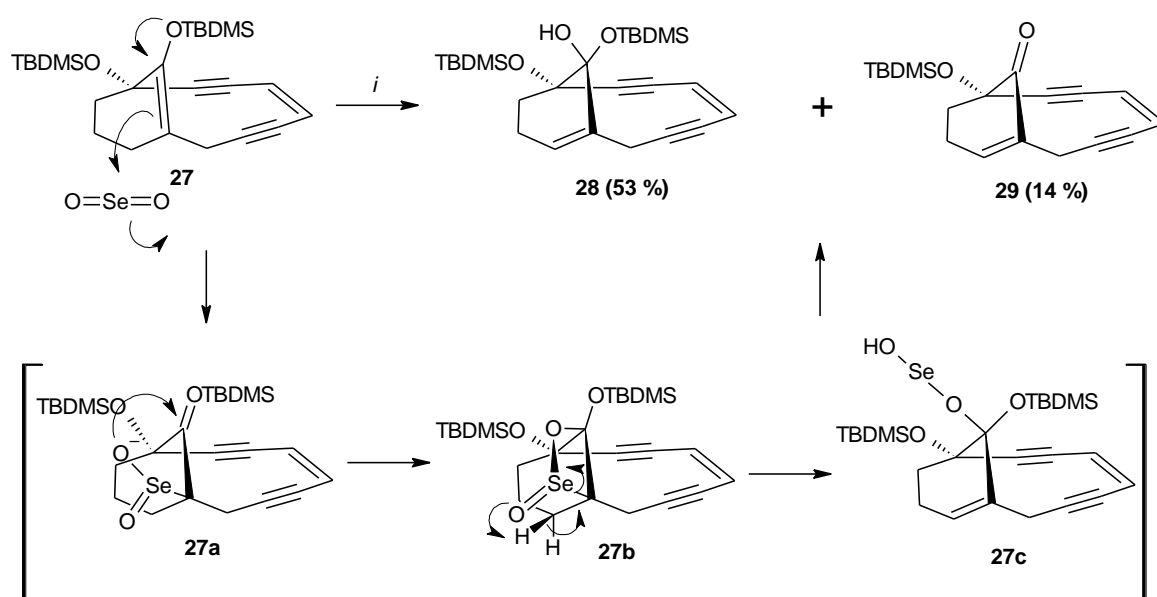
Esquema 9



Demonstraram também a reação de oxidação do *t*-butildimetilsilil enoléter **27** frente ao oxidante SeO_2 (1,1 equivalente), em dioxano como solvente, a temperatura de 25°C por 3 horas, tendo-se isolado como produto principal o hemiacetal **28** em 53 % de rendimento juntamente com a respectiva enona **29** (14 %) [17]. Os autores apresentaram os dados da cristalografia de raios-X do hemiacetal **28**, o qual provou ser um aduto surpreendentemente estável. Uma explicação mecanística plausível para os produtos observados **28/29**, ilustrada no Esquema 10,

foi descrita pelos autores: a substituição eletrofílica na cabeça-de-ponte (C-1) frente ao SeO_2 resulta no composto **27a**, o qual pode levar ao selenooxetano **27b** somente quando o anel ciclohexano está em uma conformação de barco e, então, **27b** pode conduzir aos compostos **28/29**.

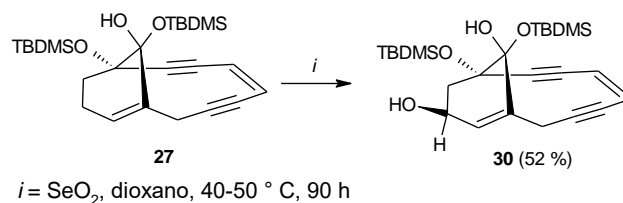
Esquema 10



$i = \text{SeO}_2$ (1,1 eq.), dioxano, 25 ° C, 3 h

Os autores relataram ainda que a exposição adicional do hemiacetal **27** frente à reação de oxidação empregando SeO_2 (1,1,equivalente), dioxano, a temperaturas de 40-50 ° C por 90 horas, resultou no álcool alílico **30** (um diol cristalino), em rendimento de 52 %, tendo-se observado a presença do material de partida (23 %) (Esquema 11). A estrutura e estereoquímica relativa ao composto **30** foram confirmadas por cristalografia de raios-X [17].

Esquema 11

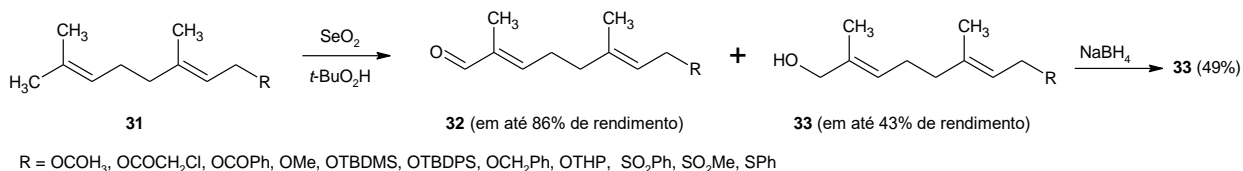


Atualmente, a oxidação alílica tem sido utilizada em rotas sintéticas para a obtenção de produtos naturais, sendo que uma variedade de reagentes e condições reacionais está relatada na literatura científica [18]. No entanto, em se tratando de reagentes e condições adequadas para a síntese de produtos naturais verificam-se ainda as limitações em termos de eficiência e de quimio-, régio- e estereosseletividade devido à característica estrutural e diversidade de produtos naturais. Nakamura e Nakada apresentam e descrevem pesquisas a respeito de oxidações alílicas destacando reagentes e condições que atendem aos requisitos para síntese de produtos naturais [18].

Terpenos alílicos difuncionais, como por exemplo, os compostos **31**, por sua vez, constituem-se importantes blocos de construção sintéticos usados como intermediários na síntese de um grande número de exemplos de produtos naturais [19]. A metodologia sintética para a obtenção de derivados terpenos alílicos difuncionalizados é comumente abordada via oxidação com emprego de SeO₂. A funcionalização de derivados geranil por SeO₂ fornece uma conveniente rota para a obtenção de tais compostos.

Nesse sentido, o efeito do grupo protetor foi sistematicamente investigado por Fairlamb e colaboradores (2001) no estudo da oxidação do grupo *E*-metil terminal e síntese de derivados geranil – mimetizadores farnesil difosfato. Os autores empregaram o método de oxidação originalmente desenvolvido por Sharpless [10] usando o sistema SeO₂/*t*-BuO₂H. Inicialmente, nas primeiras tentativas de oxidação do acetato de geranila (sob as condições de Sharpless: 0,5 equivalente de SeO₂ e 2 equivalentes de *t*-BuO₂H), observou-se que após 8 horas reacionais ainda estavam presentes subprodutos de selênio, mesmo após a purificação via destilação ou cromatografia. Para a oxidação do acetato de geranila, buscando minimizar a quantidade de subprodutos, empregou-se então quantidades molares menores de SeO₂ (tipicamente 1 a 2 mol%) o que reduziu significativamente os subprodutos de selênio. O emprego de 5 mol% de SeO₂ e 3,6 equivalentes de *t*-BuO₂H levou ao consumo completo do material de partida e resultou na mistura dos produtos **32/33** em 52 % de rendimento e, após a redução dessa mistura, usando-se NaBH₄, obteve-se o produto final **33** em 49 % de rendimento (Esquema 12).

Esquema 12



Tendo em vista que os rendimentos obtidos a partir da oxidação de vários análogos geranílicos são significativamente variados [20], Fairlamb e colaboradores [19] investigaram se há uma tendência, ou seja, um efeito contribuinte do grupo protetor no processo de oxidação. Assim, em seus estudos, as reações de oxidação alílica de análogos geranílicos foram conduzidas usando o procedimento modificado de Sharpless. Tendo sido notado que os rendimentos gerais da oxidação dos ésteres (20-30 % superior) foram significativamente maiores em relação aos éteres, os resultados levaram a pensar que a função carbonila pode estar envolvida na estabilização (através da ligação de hidrogênio) do estado de transição cíclico de seis elétrons (I, Figura 1), enquanto os éteres protegidos possuem fracamente essa habilidade (compare II e III, Figura 1). Marshall [21] demonstrou que a oxidação que envolve a presença da sulfona foi mais seletiva do que a oxidação análoga do acetato, obtendo-se 90 % de rendimento. Isso confere credibilidade à ideia de que os oxigênios (nesse caso da função S=O) são capazes de ligação de hidrogênio no estado de transição (IV, Figura 1). Assim sendo, a escolha do grupo de proteção influencia claramente o processo de oxidação.

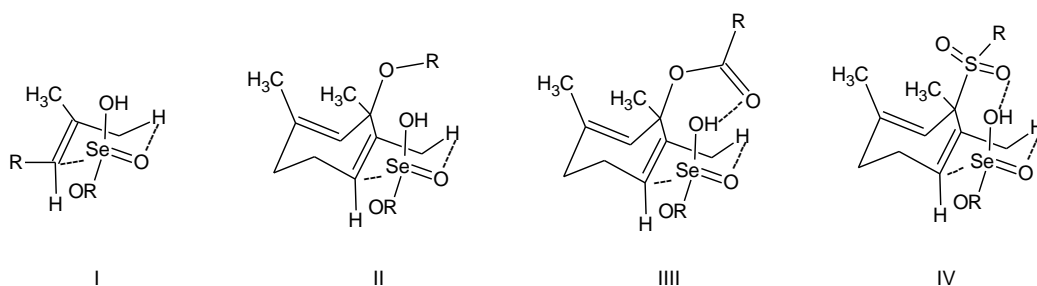


Figura 1 – Ilustração das ligações de hidrogênio nos estados de transições cíclicos de seis elétrons.

A modificação estrutural do geraniol possibilita a obtenção de compostos alílicos com grande potencial sintético. Paz e Rodrigues [22] demonstraram que o emprego *t*-BuO₂H e SeO₂/SiO₂ (10% m/m) como suporte sólido é uma rota conveniente para a funcionalização de

derivados geranílicos protegidos e evidenciaram que os grupos protetores influenciam efetivamente no processo de oxidação seletiva de grupos metilas alílicos presentes nos derivados de geraniol. Nesse estudo, a otimização do processo de oxidação seletiva de grupos metilas alílicos presentes na estrutura de substratos geranílicos sobre o suporte sólido $\text{SeO}_2/\text{SiO}_2$ conduziu aos correspondentes álcoois *trans*- α,β -insaturados e aldeídos: a reação permitiu a obtenção de uma mistura de produtos contendo 75 % do álcool *trans*- α,β -insaturado **35** e 25 % do aldeído *trans*- α,β -insaturado **36**. Essa mistura de produtos **35/36** foi submetida à reação de redução com NaBH_4 em etanol resultando apenas na formação do correspondente álcool alílico em 75 % de rendimento (Esquema 13, Tabela 1). Entretanto, é interessante observar que quando a reação foi realizada sob irradiação de micro-ondas (640 W) por um período de 10 minutos, sem o uso de solvente, o produto obtido exclusivamente foi o aldeído **36** (75 %).

Esquema 13

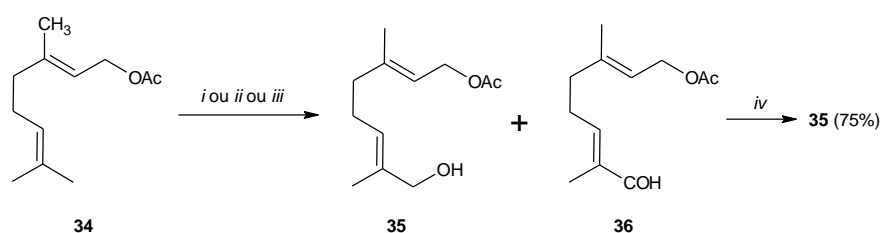


Tabela 1 – Reagentes e condições reacionais para a oxidação do acetato de geraniol **34**.

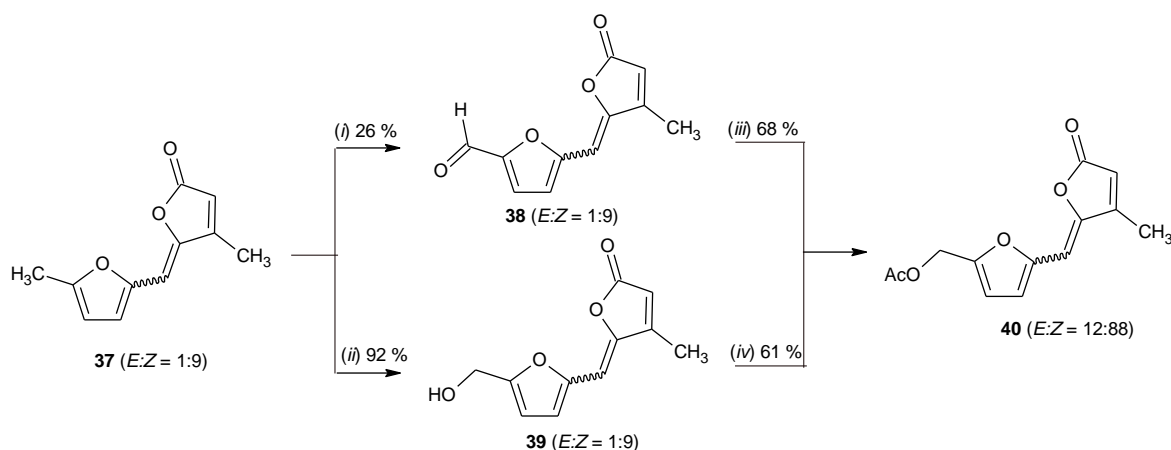
Reagentes e condições reacionais	Composto (%)	
	35	36
<i>i</i> = SeO_2 , <i>t</i> - BuO_2H , CH_2Cl_2 , t.a., 24 h	70 ^a	30 ^a
<i>ii</i> = $\text{SeO}_2/\text{SiO}_2$, <i>t</i> - BuO_2H , CH_2Cl_2 , t.a., 24 h	75 ^a	25 ^a
<i>iii</i> = $\text{SeO}_2/\text{SiO}_2$, <i>t</i> - BuO_2H , micro-ondas, 10 min	-	75 ^b
<i>iv</i> = mistura bruta de 35 e 36 , NaBH_4 / EtOH	-	75 ^b

^a quantificado por cromatografia gasosa; ^b rendimento isolado.

Gogoi e Argade [12] tendo por alvo a síntese de dois compostos elipsoidonas A (**43**) e B (**45**) (Esquema 15), produtos naturais bioativos estereoisômeros geométricos da *Hemsleya ellipsoidea*, apostaram inicialmente no composto butenolido **37** como potencial material de partida para oxidação de ambos os grupos metilas alílicos frente ao SeO_2 (Esquema 14). Os autores relataram que o composto butenolido **37** mostrou-se fortemente resistente à oxidação frente ao SeO_2 nas condições de refluxo de etanol e 1,4-dioxano, tendo-se recuperado o material de partida após 12 horas de refluxo nesses solventes. A oxidação do composto **37** foi possível

com o emprego de SeO_2 em 98 % de ácido acético e forneceu diretamente o aldeído **38**, mas somente em rendimento de 26 %.

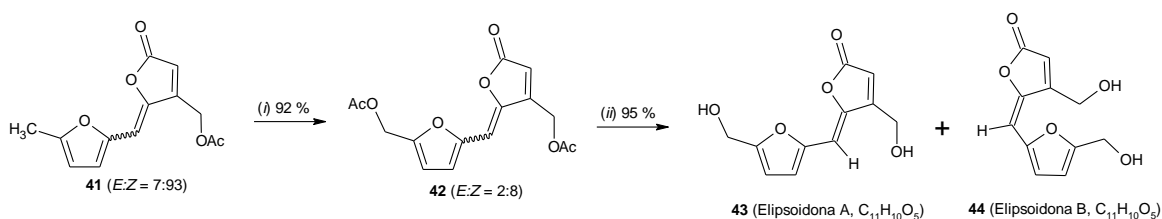
Esquema 14



i = SeO_2 , AcOH, refluxo, 2 h
ii = SeO_2 , AcOH (anidro), refluxo, 1,5 h
iii = (a) NaBH_4 , EtOH, t.a., 1 h; (b) H^+/HCl
iv = K_2CO_3 , MeOH, 0 °C - t.a., 2 h

Os autores também relataram que todas as tentativas de oxidar o grupo metila alílico da fração lactona no composto **37** foram sem sucesso. Sugere-se que na formação de nova ligação dupla C=C exocíclica no **37** os hidrogênios metílicos alílicos perdem hiperconjugação com o grupo carbonila da lactona e, portanto, tornam-se inativos para a oxidação frente ao SeO_2 . Assim sendo, os autores alteraram a estratégia sintética para a síntese dos alvos iniciais **43** e **44** mediante uma outra rota reacional partindo do composto acetoximetilbutenolida **41** (Esquema 15).

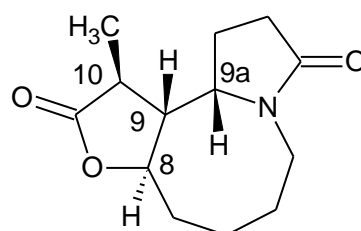
Esquema 15



i = SeO_2 , AcOH (anidro), refluxo, 6 h
ii = Amano PS, hexano-benzeno (2/1), padrão de fosfato pH 7,0, t.a., 40 h

Produtos naturais bioativos de *Hemsleya ellipsoidea* (A:B = 86:14)

A síntese total formal de (-)-stemoamida **45** (Figura 2) foi obtida a partir do ácido L-piroglutâmico [23]. Os principais passos reacionais utilizados foram a alilação usando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, fechamento do anel por metátese, oxidação alílica empregando SeO_2 e uma nova epimerização no C8. Essa síntese foi alcançada aproveitando-se reações multicomponentes e a oxidação alílica em 11 passos reacionais obtendo-se 15 % de rendimento global.



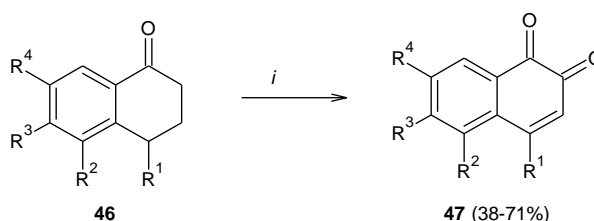
(-)-Stemoamida (**45**)

Figura 2. Representação estrutural do composto (-)stemoamida (**45**).

2.1.2 Oxidação de ligações C–H em posição α a carbonilas

Gelman e Perlmutter [24] relataram um procedimento melhorado para a transformação seletiva de 1-tetralonas substituídas **46** a 1,2-naftoquinonas **47** (38-71 %) pela oxidação com SeO_2 assistida por micro-ondas (Esquema 16). Pelo método reacional desenvolvido pelos autores o tempo de reação é efetivamente reduzido de horas para segundos sem qualquer perda de seletividade e rendimentos esperados.

Esquema 16



$i = \text{SeO}_2, \text{AcOH}$, refluxo (referências da literatura) ou micro-ondas (este trabalho)
 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{OMe}$; $\text{R}^3 = \text{H}, \text{OMe}$; $\text{R}^4 = \text{H}, \text{Me}, \text{OMe}$

Jordan e colaboradores [1] descreveram a primeira síntese de bruceolina E estruturalmente simples partindo-se do indol-1-carboxilato de etila mediante rota sintética constituída por três etapas reacionais: *i*) acilação tandem, *ii*) ciclização de Nazarov com ácido

3,3-dimetil acrilato, seguidas por *iii*) oxidação com SeO_2 para a obtenção da funcionalidade α -dicetona. As tentativas de reações submetendo a indolona **48** a condições de refluxo com SeO_2 em anidrido acético e em ácido acético sob variados tempos de reação não procederam, tendo-se recuperado o material de partida ou verificado a decomposição completa. Entretanto, os autores relataram que a solvatação prévia do oxidante SeO_2 em refluxo de 1,4-dioxano por 1 hora, anteriormente à introdução dos reagentes indolonas, conduziu aos compostos α -dicetonas **50** em bons rendimentos (51-95 %) (Esquema 17, Tabela 2).

Esquema 17

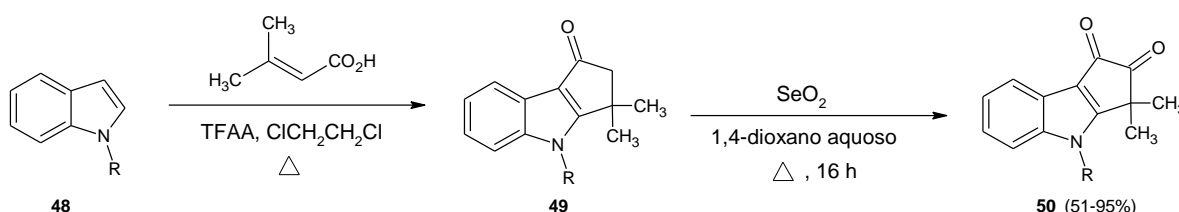


Tabela 2 – Dados da acilação tandem/Ciclização de Nazarov de indóis **48** e da oxidação de indolonas protegidas **49**.

Composto de partida	R	Tempo de reação (h)	Produto Rendimento ^a (%)
48a	H	72	0
48b	SO ₂ Ph	17	14
48b	SO ₂ Ph	72	32
48c	Ts	17	25
48c	Ts	72	42
48d	CO ₂ Et	72	66
49b	SO ₂ Ph	16	51
49c	Ts	16	75
49d	CO ₂ Et	16	95

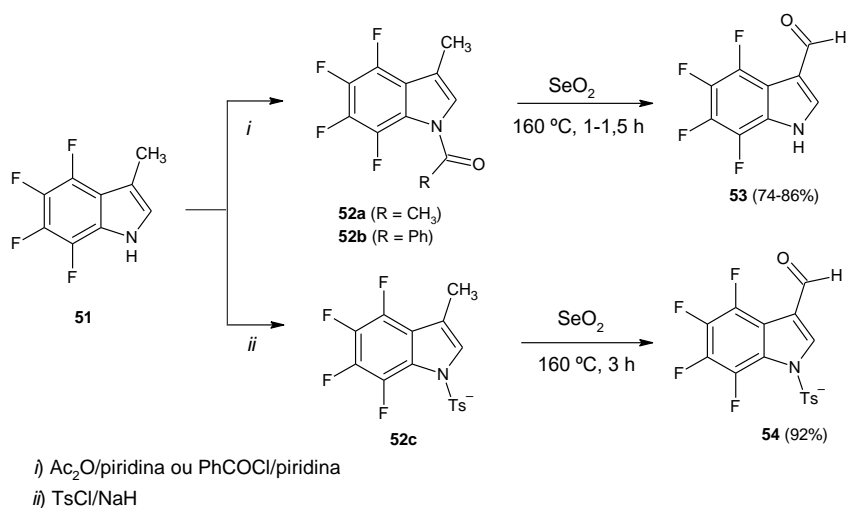
^a Rendimentos após purificação por coluna cromatográfica.

Em 1984, Fujita e Ojima [25] descreveram reações de oxidação de 3-metil-4,5,6,7-tetrafluorindóis **51** mediante o emprego de SeO_2 (Esquema 18). De acordo com os autores, inesperadamente tais reações foram altamente seletivas e conduziram aos compostos 3-formil- e 3-acetoximetiltetrafluoroindóis, os quais servem como intermediários úteis para a síntese de compostos tetraflúor-substituídos análogos do triptofano, triptamina, ácido indolacético e alcalóides. A condição reacional envolvendo a oxidação direta do 3-metil-4,5,6,7-tetrafluorindol com o emprego de SeO_2 resultou na decomposição do esqueleto indol e, por isso, a posição 1 do anel indólico (-NH) foi protegida pelos grupos acetila, benzoíla ou tosila fornecendo os compostos **52a-c**. Subsequentemente os compostos foram submetidos a reações de oxidação com SeO_2 nas quais os grupos de proteção 1-benzoíla e 1-acetila foram removidos

durante a reação conduzindo ao produto 3-formil-4,5,6,7-tetrafluorindol (**53**) em rendimentos de 74 % e 86 %, respectivamente. Em contraste, o grupo de proteção 1-tosila mostrou-se resistente permanecendo no produto 1-tosil-3-formil-4,5,6,7-tetrafluorindol (**54**) obtido em um rendimento de 92 %.

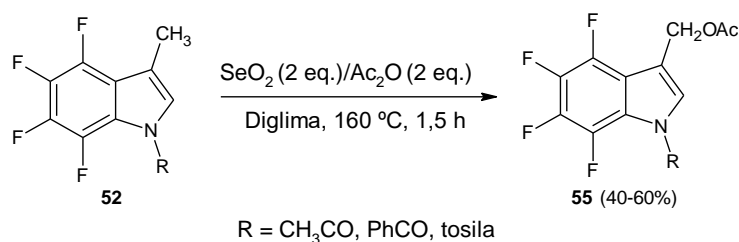
Deve-se notar ainda que a oxidação seletiva de um grupo metila ligado ao núcleo indólico ao correspondente grupo formila foi realizada com sucesso usando SeO_2 como oxidante específico, uma vez que até então havia sido demonstrado que, em geral, a oxidação desse tipo é muito difícil tendo em vista que oxidação usando SeO_2 de grupos metila ligados a arenos pode conduzir a uma mistura do correspondente aldeído e ácido carboxílico em baixos rendimentos.

Esquema 18



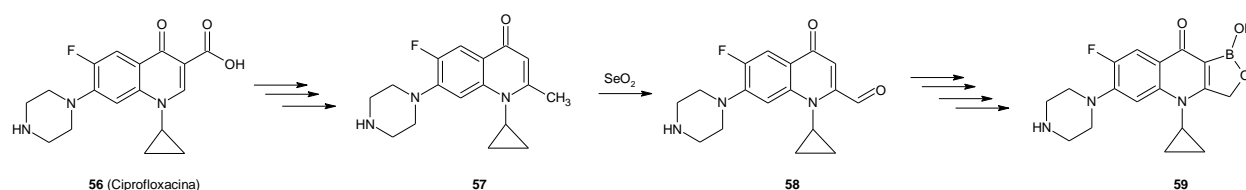
Quando a reação de oxidação do 1-acetil-3-metil-4,5,6,7-tetrafluorindol (**52a**) foi realizada na presença de anidrido acético obteve-se o 1-acetil-3-acetoximetil-4,5,6,7-tetrafluorindol (**55a**) em rendimento de 60 %. Similarmente, os derivados 1-benzoíla **55b** e 1-tosila **55c** foram obtidos em rendimentos de 40 e 60 % (Esquema 19).

Esquema 19



É fato que o emprego de SeO_2 é convenientemente útil no *design* de métodos que visam a obtenção de estruturas orgânicas funcionalizadas, pois possibilita a ocorrência de diversas reações de derivatização até os alvos sintéticos de interesses diversos (seja químico, biológico, farmacológico, tecnológico e/ou industrial). Um exemplo que evidencia esse fato é a rota planejada, desenvolvida e descrita por Li e colaboradores [26] para a síntese de uma nova classe de compostos **59** baseados no protótipo antibacteriano fluoroquinolona (Esquema 20). O método sintético empregado nessa pesquisa envolveu a substituição do ácido 3-carboxílico presente na ciprofloxacina **56** por um anel oxaborol fundido como um grupo mimetizador do ácido. Para tal, a ação do SeO_2 em uma das oito etapas reacionais possibilitou a oxidação do grupo metila alílico presente no composto **57** conduzindo ao aldeído **58** de maneira eficiente permitindo com isso a evolução das demais etapas reacionais que conduziram ao alvo desejado **59**. Tal rota sintética consitui-se um bom exemplo para a incorporação do átomo de boro em moléculas complexas com múltiplos grupos funcionais [26].

Esquema 20

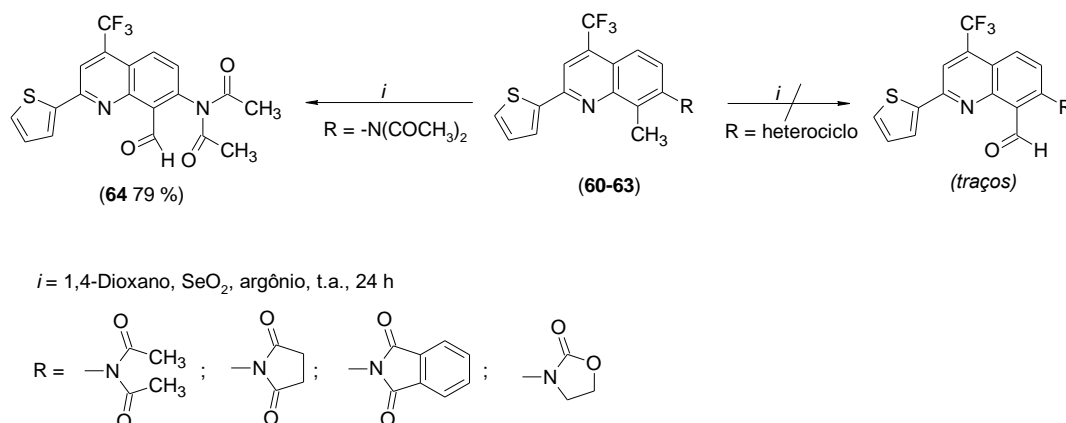


Outro exemplo de rota sintética mediada pela ação oxidante do SeO_2 é a descrita por Gutiérrez-Nicolás e colaboradores [27], os quais relataram que a introdução de uma função carbonila na posição α à dupla ligação do produto natural lupeol, resultou em derivados mais ativos na inibição da fusão celular do vírus HIV.

Bonacorso e colaboradores [28] visaram à funcionalização do substituinte CH_3 presentes em quinolinas com a intenção de obtenção do grupo aldóxila (CHO), bem como, avaliar a sua versatilidade como bloco precursor para a síntese de sistemas poliheterocíclicos: quinolinas CF_3 - e poliheteroarilas-substituídas. Então, primeiramente foram realizadas reações de *N*-acilação promovendo a inserção dos *N*-heterociclos pirrolidin-2,5-diona, carbamato e succinimida na posição 7 do anel quinolínico. Posteriormente, procedeu-se as reações de oxidação da ligação alílica C-H (8-CH_3) presente nesses compostos, com o emprego do agente oxidante SeO_2 , para a obtenção da função aldóxila passível de reações de ciclocondensação $[\text{N}+1]$ com diversos nucleófilos. Os autores demonstraram reações de *C*-oxidação em que SeO_2 oxidou seletivamente a ligação alílica C-H em posição α ao sistema insaturado aromático (8-

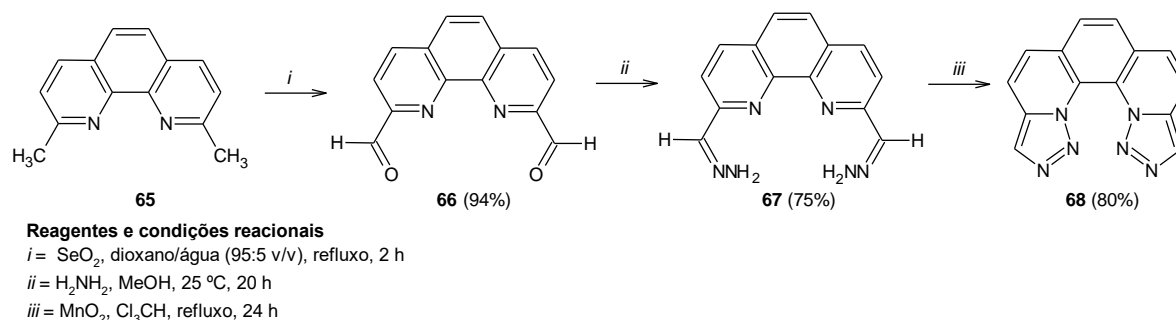
Me) de aminoquinolinas quando dois grupos acetilas estão ligados ao átomo de nitrogênio (7-NR₂) em posição β ao substituinte CH₃, produzindo o respectivo carbaldeído (79 %). Quando na posição 7 do anel quinolínico está ligado um substituinte *N*-carbocíclico apenas traços dos respectivos 8-carbaldeído derivados foram observados (Esquema 21).

Esquema 21



Partindo da neocuproína **65** como material de partida, Adam e colaboradores [29] empregaram o método de oxidação com SeO₂ em dioxano para a obtenção do correspondente dialdeído **66**, em alto rendimento (94 %). Subsequente formação da di-hidrazona **67** e oxidação com MnO₂ em clorofórmio resultou no bis-([1,2,3]triazol)[1,5-*a*:5',1'-*k*][1,10]fenantrolina (**68**) com rendimento de 80 %. Como resultado, o composto 1,10-fenantrolínico **68** foi obtido da neocuproína **65** em três etapas (Esquema 22), com rendimento global de 56 %.

Esquema 22



Apesar da comprovada importância biológica das funcionalidades portadoras de oxigênio em sistemas esteroidais nenhuma abordagem sistemática havia sido adotada para explorar a capacidade oxidante do SeO_2 em sistemas esteroidais até a pesquisa desenvolvida e descrita por Ghosh e colaboradores [30]. Em seu artigo os autores demonstraram que há ampla oportunidade para explorar a química dos sistemas esteroidais com base na capacidade oxidante do SeO_2 . Os autores descrevem o acesso eficiente ao $4\beta,7\alpha$ -dihidroxi colesterol, sendo que esse foi o primeiro relato de aromatização esteroideal solvente-seletiva pela emprego de oxidação com SeO_2 . A oxidação de colesteróis com SeO_2 revelou uma seletividade de produto dependente de solvente e de fácil obtenção em uma única etapa reacional a partir de três derivados, incluindo análogos aromáticos de ergosterol de ocorrência natural. O método sintético desenvolvido mostrou-se eficaz para sintetizar dois produtos ergosteróis diaromáticos naturais.

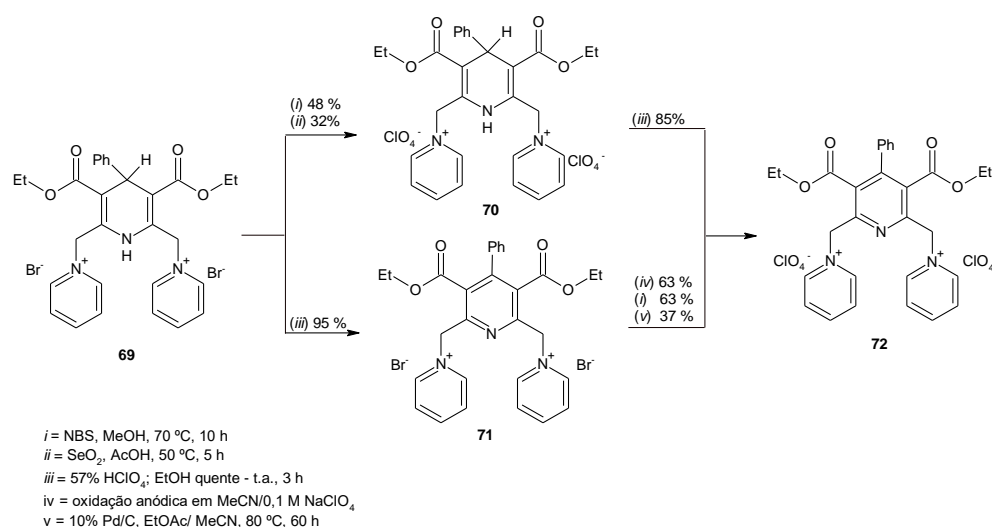
Uma das principais vias metabólicas para obtenção de derivados biologicamente ativos da 1,4-diidropiridina é a reação de oxidação que resulta nas correspondentes piridinas, tendo o citocromo P450 (CYP) como catalisador [31, 32]. A oxidação de 1,4-diidropiridinas a seus correspondentes derivados piridínicos é a reação mais típica e geral para este sistema heterocíclico. Dada a essa relevância, diversos grupos de pesquisa vêm desenvolvendo vários métodos para a aromatização de 1,4-diidropiridinas e estudando o mecanismo de oxidação (métodos químicos e eletroquímicos) [33,34].

Conforme pesquisas referenciadas por Plotniece [35] entre os métodos para a oxidação química de 1,4-diidropiridinas pode-se citar o emprego de ácido nítrico e do óxido nítrico gerado *in situ* e, também, inúmeros novos reagentes e procedimentos inorgânicos que têm sido desenvolvidos para esse fim, por exemplo: I_2 , ácidos sólidos (incluindo HIO_3 , HIO_6 e ácido poliestireno-sulfônico), diferentes compostos de cromo, KMnO_4 , $\text{Zr}(\text{NO}_3)_4$, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, RuCl_3 , $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3/\text{AcOH}$, entre outros. O uso de oxidação de 1,4-diidropiridinas assistida por micro-ondas também já foi relatado como sendo eficiente. Além disso, a 1,4-diidropiridina de Hantzsch é amplamente utilizada como um reagente seguro, de manuseio fácil e ambientalmente benigno para a redução de grupos funcionais orgânicos.

Plotniece e colaboradores [35] descreveram a síntese dos primeiros exemplos de derivados de 1,4-diidropiridina catiônica contendo substituintes curtos nas posições 3 e 5 (Esquema 23). Experiências mal sucedidas com os clássicos reagentes oxidantes levaram os autores a investigar outras possibilidades de oxidação de derivados 1,4-diidropiridinas catiônicos empregando reagentes previamente utilizados para a oxidação de 1,4-diidropiridinas

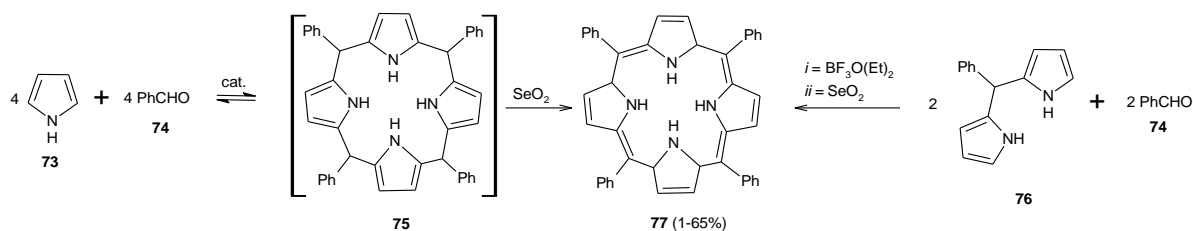
neutras, como tetracloro-*p*-benzoquinona (*p*-cloranil), 10 % Pd/C e SeO₂. NBS também foi usado como agente oxidante. Os autores relataram a conversão completa de **69** ao correspondente derivado piridínico **71** com o emprego de 4 equivalentes de SeO₂; enquanto que a conversão do perclorato **70** foi apenas parcial. Segundo os autores, isso provavelmente é devido à mudança do solvente ácido acético para uma mistura etanol/ácido acético (usada para melhorar a solubilidade do reagente **70**). Foi observado que o uso do etanol como um solvente foi ineficaz para a oxidação de 1,4-diidropiridinas de Hantzsch usando SeO₂ em temperatura ambiente. E, nesse estudo, os autores relatam que foi possível isolar apenas produtos reacionais contendo Se elementar residual. Já a oxidação de sais 1,4-diidropiridinas catiônicos com *p*-cloranil foi parcial: 25 % para brometo **69** e apenas 5 % para perclorato **70**.

Esquema 23



Ló e colaboradores [36] descreveram a síntese de *meso*-tetraarilporfirinas **77** por um método oxidativo de duas etapas reacionais conduzido com o uso do oxidante SeO₂ ao invés das usuais quinonas DDQ ou *p*-cloranil (Esquema 24). Definiu-se as condições para a síntese de porfirinas a partir da avaliação das quantidades de catalisador (BF₃O(Et)₂ ou I₂) para a condensação no primeiro passo reacional, combinando-se com o excesso de SeO₂, na segunda etapa reacional, e emprego de benzaldeídos e pirrol (ou 5-fenildipirrometano) como materiais de partida. Desta maneira, os autores demonstraram a aplicabilidade do SeO₂ para o passo oxidativo da síntese de *meso*-tetraarilporfirinas em combinação com catálise melhorada de BF₃O(Et)₂ ou I₂ como catalisador. A vantagem dessas condições reacionais está no fato do SeO₂ atuar como um oxidante heterogêneo o que facilita a sua remoção do meio reacional. Assim a simplicidade do trabalho, aliada às condições brandas, torna esse método uma boa opção para a síntese desse tipo de compostos.

Esquema 24

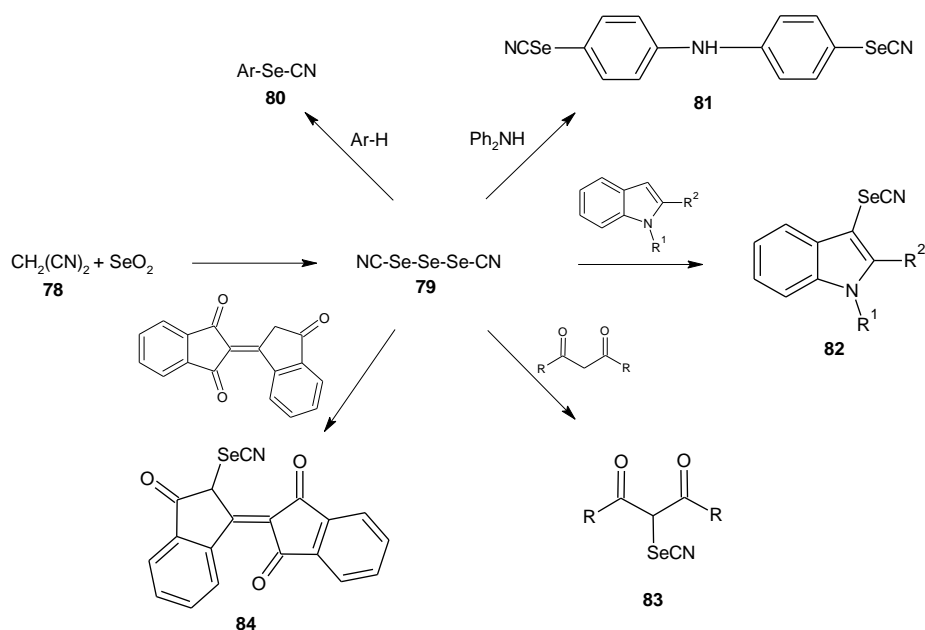


O selênio pode ser introduzido em um substrato orgânico via reagentes nucleofílicos e eletrofílicos. O SeO₂ é um importante reagente na síntese de compostos seleno-orgânicos. Tais compostos têm sido de grande utilidade por causa de seus efeitos em um extraordinário número e variedade de reações, incluindo muitos exemplos de formações de ligações C–C, sob condições reacionais suaves [37].

Selenocianatos são importantes na química seleno-orgânica, podendo ser transformados em vários derivados seleno-orgânicos. Vários métodos são conhecidos para a síntese de selenocianatos aromáticos, entre eles: reações de sais diazônio com selenocianato de potássio; reações de iodarenos com selenocianato de potássio catalisado por CuI₂; substituição foto-induzida do halogênio de halogenarenos pelo ânion selenocianato; reação de selenocianogênio com indol e a reação de substratos aromáticos ativados com dicianídeo de triselênio.

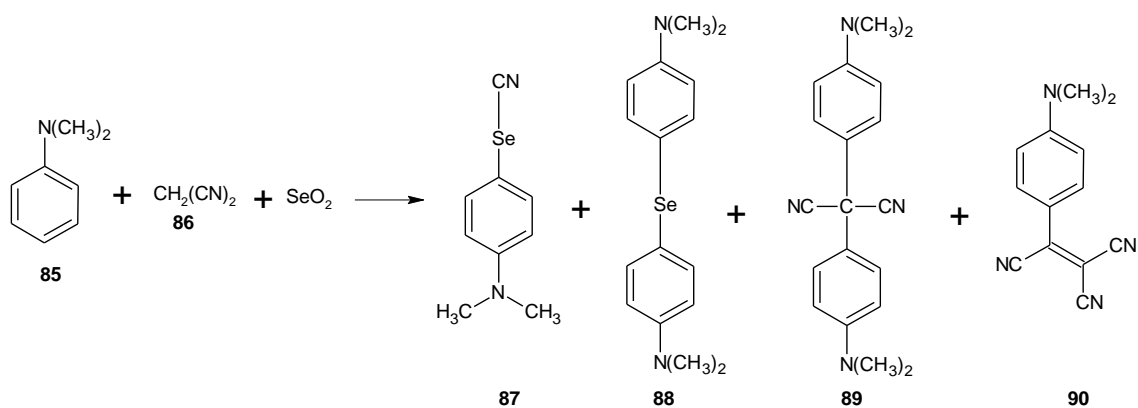
Kachanov e colaboradores [38] verificaram que dicianídeo de triselênio pode ser obtido facilmente pela interação de malononitrila (1 mol) com SeO₂ (1,5-2 mol) em dimetilsulfóxido ou dimetilformamida. Demonstraram que a mistura de reação pode ser utilizada para selenocianação de substratos orgânicos tais como aminas aromáticas, indóis e compostos de metileno ativos, sem isolar o dicianídeo de triselênio. Quando os substratos são adicionados à mistura reacional após a reação exotérmica entre malononitrila e SeO₂ os correspondentes selenocianatos são obtidos em bons rendimentos (50-80 %) (Esquema 25). Assim, os autores descreveram uma rota sintética simples e conveniente para a obtenção de selenocianatos em um único passo reacional.

Esquema 25



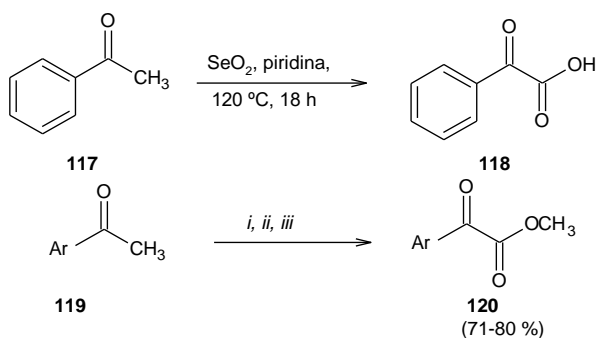
Ar = 4-aminofenil, 4-dimetilaminofenil, 4-morfolinofenil, 4-amino-4-metilfenil, 4-aminonaftil, 4-dimetilaminonaftil, 4-amino-3-carboxifenil, 4-amino-2-carboxifenil, 4-amino-3-hidroxiometil
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^1 = \text{H}$ e $\text{R}^2 = \text{Me}$; $\text{R}^1 = \text{H}$ e $\text{R}^2 = -\text{COOEt}$; $\text{R}^1 - \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$;
 $\text{R} = \text{Me}$; $\text{R} = \text{Ph}$; $\text{R}+\text{R} = -\text{NH-CO-NH}-$

Esquema 26



Uma nova síntese de aril α -ceto ésteres foi desenvolvida a partir de reagentes comerciais baratos, sob condições de reação suaves, em uma única etapa reacional através da oxidação de aril-cetonas usando SeO_2 , esterificação acompanhada de cetalização e hidrólise, fornecendo compostos aromáticos e heteroaromáticos em bons rendimentos (71-80 %) (Esquema 27) [39].

Esquema 27



Reagentes e condições

i = SeO₂, piridina, 100 °C

ii = SOCl₂, MeOH, 4A° MS, t.a.

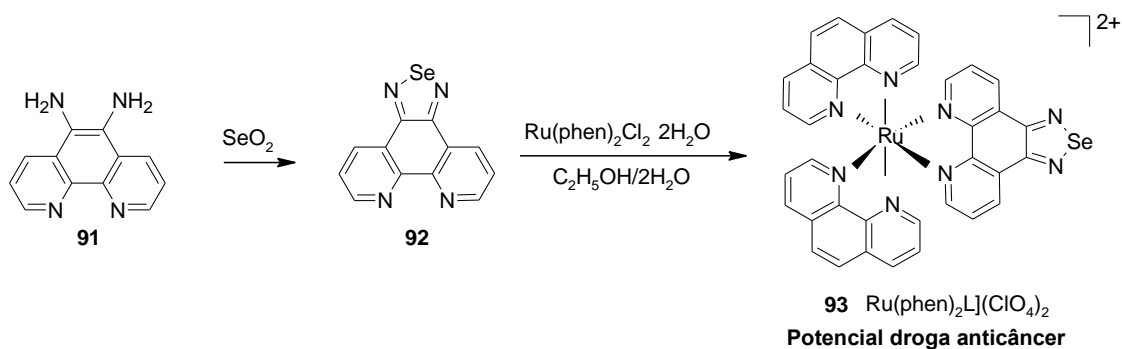
iii = HClO₄, t.a.

Ar = Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-FPh, 4-BrPh, 4-ClPh, 3-ClPh, 2-ClPh, 2-naftila, 1-naftila, 2-furila

2.2 REAÇÕES DE HETEROCICLIZAÇÃO MEDIADAS POR SeO₂

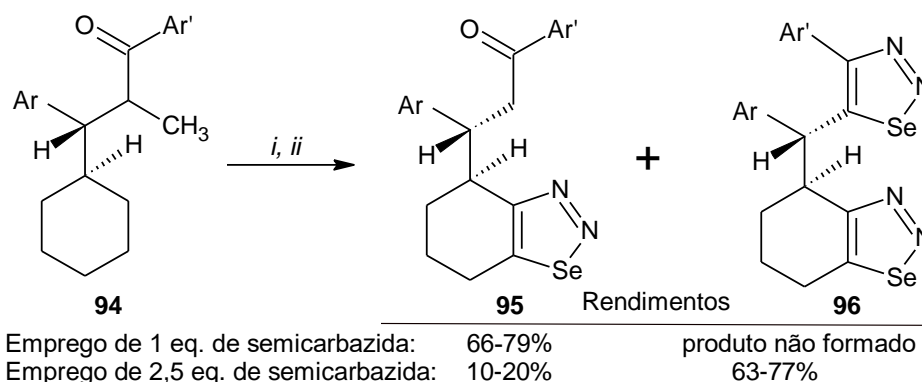
O SeO₂ é tem sido empregado com sucesso em reações de heterociclicização. 1,10-Fenantrolinas são compostos úteis para vários estabilizadores potentes dos quadruplexes G do DNA. Recentemente, Li e colaboradores [40] descreveram a síntese e caracterização estrutural de um complexo de selênio Ru (II) [Ru(phen)₂L](ClO₄)₂ (fen = 1,10-fenantrolina, L = 1,10-fenantrolina-selenazol) (Esquema 28). Os resultados descritos sugerem que o complexo Ru pode ser um potencial inibidor da telomerase para a quimioterapia do câncer.

Esquema 28



Uma série de derivados mono e bis-1,2,3-selenadiazóis foram sintetizados pela ciclização oxidativa de mono e bis semicarbazonas 2-(3-oxo-1,3-diarilpropil)-1-ciclohexanonas utilizando SeO₂ (Esquema 29). Estes compostos exibiram moderada a boa atividades antibacteriana, antifúngica e antimicobacteriana *in vitro* [41].

Esquema 29



Reagentes e condições:

i = $\text{NH}_2\text{NHCONH}_2 \cdot \text{HCl}$, EtOH, refluxo, 3 h

ii = SeO_2 , THF, refluxo, 3 h

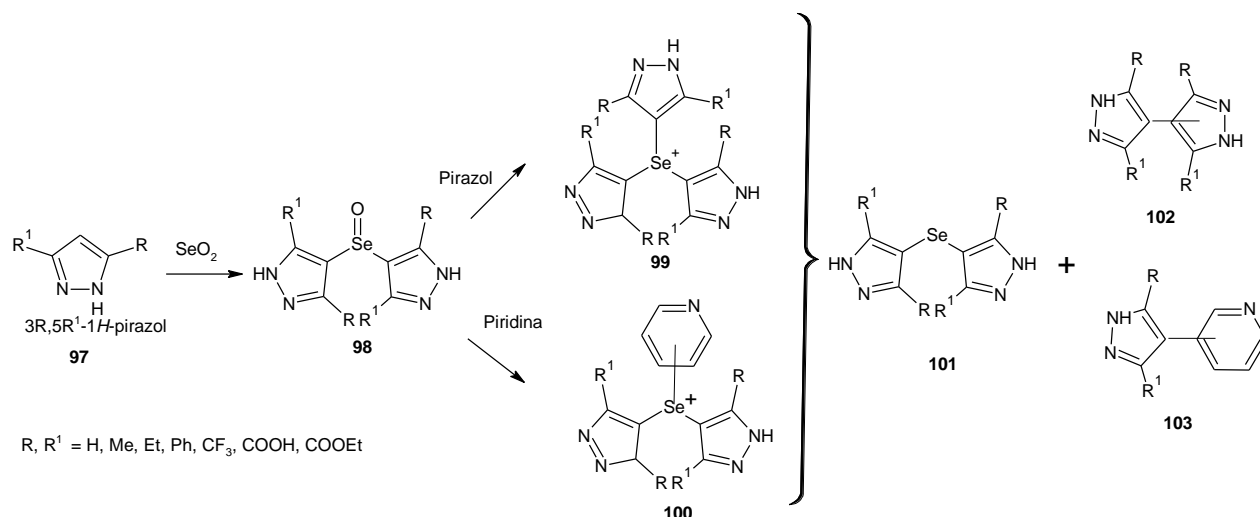
Ar = Ph, 4-MePh, 4-ClPh, 4-MeOPh

Ar' = Ph, 4-ClPh, 4-MePh, 4-MeOPh, 2-naftila

Diaril selenetos atraem considerável atenção devido às suas propriedades biológicas e por serem intermediários úteis em síntese orgânica. Apesar da versatilidade de disponibilidade vias sintéticas os métodos tradicionais para a obtenção de diaril selenocianatos são, em muitos casos, trabalhosos e envolvem rotas sintéticas com vários passos reacionais ou têm limitações significativas e desvantagens. Portanto, há uma alta demanda pelo desenvolvimento de métodos convenientes e diretos para a síntese de tais compostos.

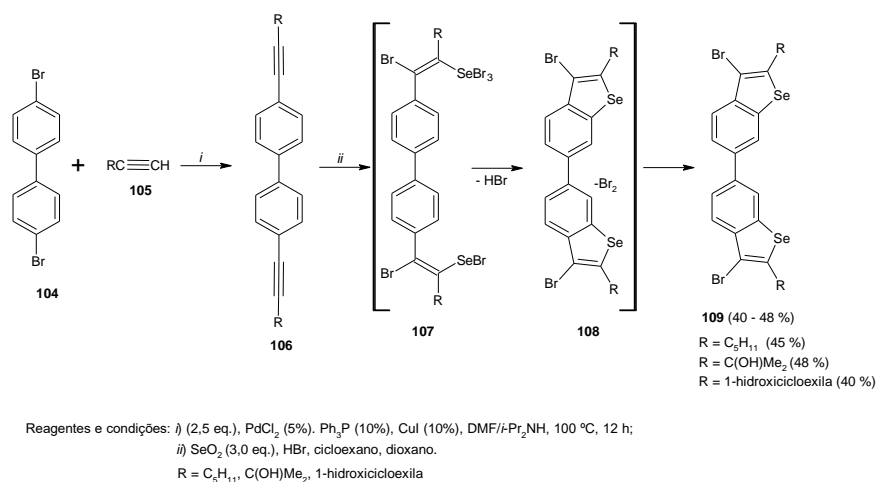
Seredyuk e colaboradores [2] relataram reações de 1*H*-pirazol e seus derivados 3 e 3,5-substituídos com SeO_2 . No caso dos derivados dialquílicos ou alquilarílicos as reações resultaram na formação de bis(3*R*,5*R*'-1*H*-pirazol-4-il) selenetos como produtos principais em rendimentos entre 50-67 % mediante uma única etapa reacional (Esquema 30). Já no caso do 1*H*-pirazol não substituído um composto de selenônio foi obtido.

Esquema 30



Arsenyan e colaboradores [1] desenvolveram uma nova estratégia simples para o preparo de 6,6'-bibenzo[*b*]selenofenos conjugados a partir de 4,4'-dibromobifenil pelo acoplamento de Sonogashira com alcinos terminais seguido por heterociclização com SeBr₄ (gerado *in situ* pela reação entre SeO₂ e HBr) (Esquema 31).

Esquema 31

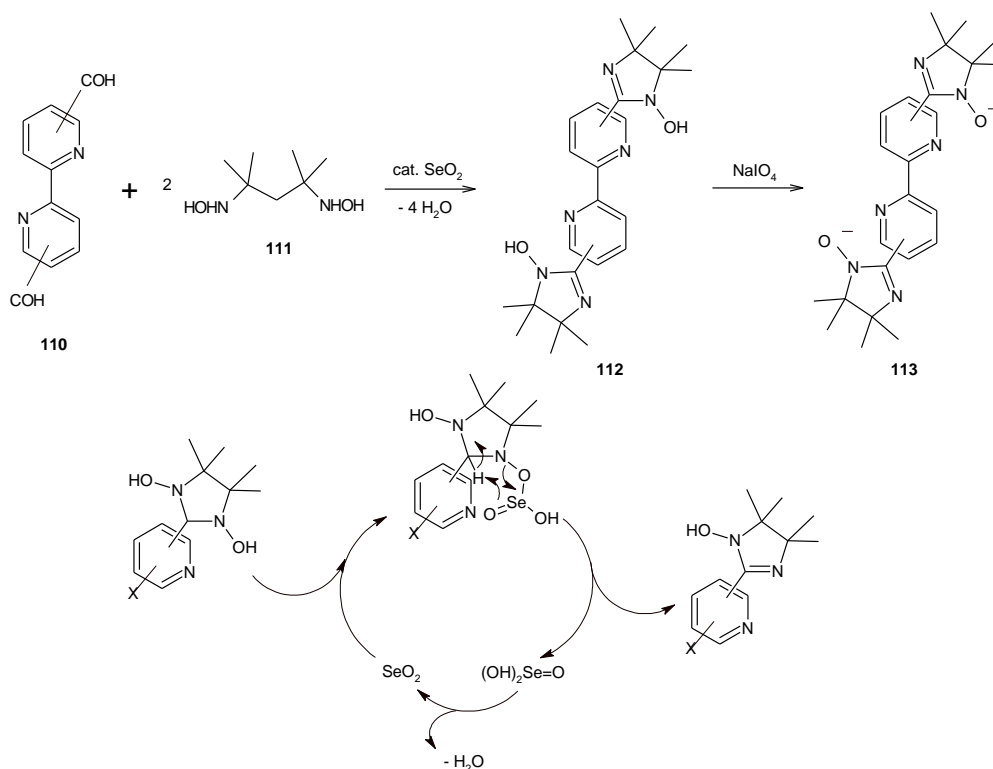


2.3 EMPREGO DE SeO₂ NA CATÁLISE DE REAÇÕES

O SeO₂ tem sido utilizado com sucesso em processos de catálise. Ulrich e Ziessel [42] descreveram a síntese seletiva de bis-*N*-hidroxiimidazolidinas à base de piridinas, 2,2'-bipiridinas, 1,10-fenantrolina, piridazina e 1,8-naftiridina a partir dos correspondentes dialdeídos e *N,N'*-di-hidróxi-2,3-diamino-2,3-dimetilbutano na presença de quantidades

catalíticas de SeO_2 (Esquema 32). A oxidação proporcionou a formação dos correspondentes imino-nitróxidos biradicais estáveis.

Esquema 32



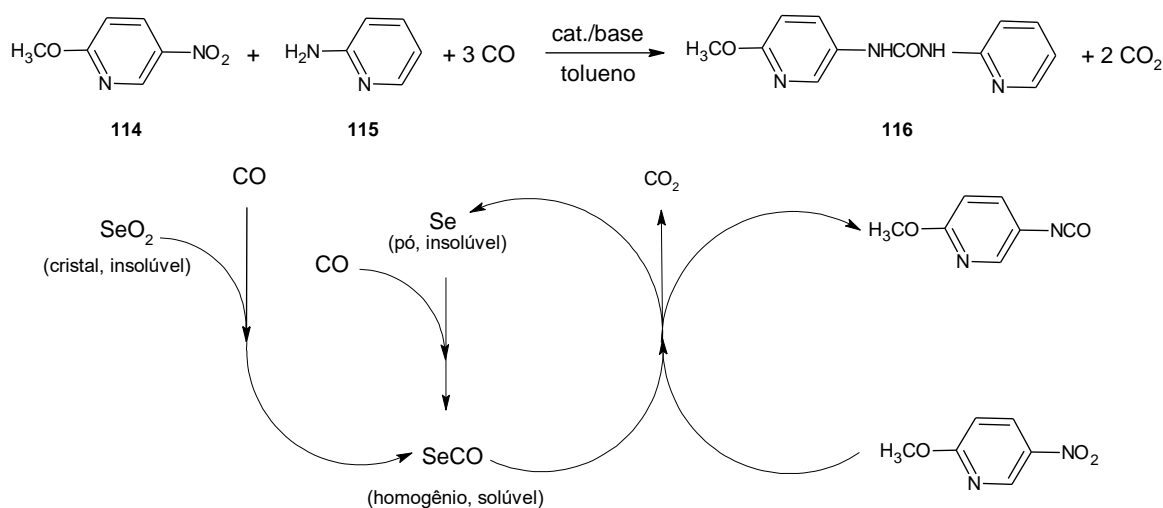
Considerando que o método convencional para a preparação de derivados de piridiluréia utilizando foscênio como fonte de carbonila tem muitas desvantagens, por exemplo, a alta toxicidade e a natureza corrosiva do foscênio e formação de cloreto de hidrogênio como subproduto são particularmente problemáticos.

A carbonilação catalítica de nitro-compostos orgânicos tem sido investigada por vários grupos de pesquisa nos setores industriais e acadêmicos para o desenvolvimento de processos catalíticos para a síntese de importantes produtos químicos que evitam o uso de produtos perigosos e corrosivos como o foscênio. Nesse sentido, metais de transição do grupo VIII como ródio, rutênio e paládio têm sido comumente usados como catalisadores para. Além disso, elementos metálicos não transicionais e seus óxidos como enxofre, selênio e SeO_2 também são descritos em reações de catálise para a síntese de derivados da uréia.

Enquanto a maioria dos estudos concentrava-se apenas nas reações de derivados de nitrobenzeno, sendo escasso o estudo da redução e reações de carbonilação redutiva de nitropiridinas, Chen e colaboradores [43] descreveram a síntese de uma série de derivados N,N' -

dipiridiluréia assimétricos, com rendimentos moderados a bons (58-89 %), sem o uso de fôsgênio, mediante a carbonilação redutora de nitropiridinas substituídas em um único passo reacional. Em tais reações utilizaram SeO_2 ou Se como catalisador, derivados de aminopiridina como co-reagentes e monóxido de carbono como fonte para o grupo carbonílico (Esquema 33).

Esquema 33



3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir desta revisão da literatura científica, ressalta-se a versatilidade sintética do composto inorgânico SeO_2 e a sua relevância quanto ao fato de ser um reagente acessível, útil e eficiente em síntese orgânica sob condições de reação suaves. A importância desta revisão reside no fato de abranger um compilado de uma série de artigos científicos internacionais e, sendo apresentada na língua portuguesa, oferecer uma via de acesso rápido às informações contidas nesses artigos, o que poderá contribuir com a comunidade acadêmica brasileira e expansão do uso do SeO_2 em uma variedade de importantes aplicações em novas pesquisas na área da síntese orgânica.

Com isso espera-se estimular o interesse no uso do SeO_2 como potencial agente oxidante seletivo em diversas reações orgânicas, processos de selenociclicação e catálise, para a construção de importantes arquiteturas moleculares, de modo a fomentar o aumento na pesquisa visando o planejamento e o desenvolvimento de novas aplicações desse composto.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] JORDAN, J. A.; GRIBBLE G. W.; BADENOCK, J. C. A concise total synthesis of bruceolline E. **Tetrahedron Lett**, v. 52, p. 6772–6774, 2011.
- [2] ARSENYAN, P.; VASILJEVA, J.; BELYAKOV, S. Preparation of conjugated 6,6'-b-benzo[*b*]selenophenes. **Mendeleev Commun**, v. 24, p. 32–34, 2014.
- [3] SEREDYUK, M.; FRITSKY, I. O.; KRÄMER, R.; KOZLOWSKI, H.; HAUKKA, M.; GÜTLICH, P. New reaction of 1*H*-pyrazoles with selenium dioxide: one-pot synthesis of bis(1*H*-pyrazol-4-yl)selenides. **Tetrahedron**, v. 66, 8772–8777, 2010.
- [4] RILEY, H. L.; MORLEY, J. F.; FRIEND, N. A. C. Selenium dioxide, a new oxidising agent. Part I. Its reaction with aldehydes and ketones. **J Chem Soc**, p. 1875–1883, 1932.
- [5] HACH, C. C.; BANKS, C. V.; DIEHL, H. **Org Syn**, v. 4, p. 229–231, 1963.
- [6] RILEY, H. A.; GRAY, A. R. Phenylglyoxal. **Org Syn Coll**, v. II, 509–511, 1943.
- [7] GUILLEMONAT, A. Oxidation of ethylenic hydrocarbons using selenium dioxide. **Ann Chim Appl**, v. 11, p. 143–211, 1939.
- [8] KURTI, L.; CZAKO, B. **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis**, 2005.
- [9] SINGLETON, D. A.; HANG, C. Isotope effects and the mechanism of allylic hydroxylation of alkenes with selenium dioxide. **J Org Chem**, v. 65, p. 7554–7560, 2000.
- [10] UMBREIT, M. A.; SHARPLESS, K. B. Allylic oxidation of olefins by catalytic and stoichiometric selenium dioxide with tert-butyl hydroperoxide. **J Am Chem Soc**, v. 99, p. 5526–5528, 1977.
- [11] SHARPLESS, K. B.; GORDON, K. M.; LAUER, R. F.; *et al.* The utility of selenium reagents in organic synthesis. **Chem Scr**, v. 8, p. 9–13, 1975.
- [12] GOGOI, S.; ARGADE, N. P. A facile chemoenzymatic approach to natural cytotoxic ellipsoidone A and natural ellipsoidone B. **Tetrahedron**, v. 62, p. 2715–2720, 2006.
- [13] SHARPLESS, K. B.; LAUER, R. F. Selenium dioxide oxidation of olefins. Evidence for the intermediacy of allylseleninic acids. **J Am Chem Soc**, v. 94, p. 7154–7155, 1972.
- [14] CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. G. **Organic chemistry**. Oxford: New York: Oxford University Press, 2012.
- [15] SUGA, T.; SUGIMOTO, M.; MATSUURA, T. **Bull Chem Soc Jpn**, v. 36, p. 1363, 1963.
- [16] SHARPLESS, K. B.; GORDON, K. M. **J. Am Chem Soc**, v. 98, p. 300, 1976.
- [17] MAGNUS, P.; BENNETT, F. Selenium dioxide oxidation of a bridgehead trialkylsilyl enol ether. **Tetrahedron Lett**, v. 30, n. 28, p. 3637–3640, 1989.
- [18] NAKAMURA, A; NAKADA, M. Allylic oxidations in natural product synthesis. **Synthesis**, v. 45, p. 1421–1451, 2013.
- [19] FAIRLAMB, I. J. S.; J. M.; PEGG, M. Selenium dioxide *E*-methyl oxidation of suitably protected geranyl derivatives—synthesis of farnesyl mimics. **Tetrahedron Lett**, v. 42, p. 2205–2208, 2001.
- [20] (a) MECHELKE, M.; WIEMER, D. F. Preparation of aromatic farnesol analogues via a Cu(I)-mediated Grignard coupling of THP ethers. **Tetrahedron Lett**, v. 39, 783–786, 1998; (b) MECHELKE, M. F.; WIEMER, D. F. Synthesis of farnesol analogues through Cu(I)-mediated displacements of allylic THP ethers by Grignard reagents. **J Org Chem**, v. 64, n. 13, p. 4821–4829, 1999.
- [21] MARSHALL, J. A.; LEBRETON, J. [2,3] Wittig ring contraction: synthesis of p-menthane derivatives. **J Org Chem**, v. 53, p. 4108–4112, 1998.
- [22] PAZ, J. L.; RODRIGUES, J. A. R. Preparation of aromatic geraniol analogues *via* a Cu(I)-mediated Grignard coupling. **J Braz Chem Soc**, v. 14, n. 6, p. 975–981, 2003.
- [23] CHAVAN, S. P.; HARALE, K. R.; PURANIK, V. G.; GAWADE, R. L. Formal synthesis of (-)stemoamide using a useful epimerization at C-8. **Tetrahedron Lett**, v. 53, p. 2647–2650, 2012.

- [24] GELMAN, D. M.; PERLMUTTER, P. Microwave-assisted selenium dioxide mediated selective oxidation of 1-tetralones to 1,2-naphthoquinones. **Tetrahedron Lett**, v. 50, p. 39–40, 2009.
- [25] FUJITA, M.; OJIMA, I. Selenium dioxide oxidation of 3-methyl-4,5,6,7-tetrafluoroindoles: an efficient route to tetrafluoro analogs of 3-formyl and 3-acetoxymethylindole systems. **Tetrahedron Lett**, v. 24, n. 42, p. 4573–4576, 1983.
- [26] LI, X.; ZHANG, Y-K; PLATTNER, J. J.; *et al.*. Synthesis and antibacterial evaluation of a novel tricyclic oxaborole-fused fluoroquinolone. **Bioorg. Med. Chem. Lett**, v. 23, p. 963–966, 2013.
- [27] GUTIÉRREZ-NICOLÁS, F.; GORDILLO-ROMÁN, B.; OBERTI, J. C.; *et al.*. Synthesis and anti-HIV activity of lupane and olean-18-ene derivatives. Absolute configuration of 19,20-epoxylupanes by VCD. **J Nat Prod**, v. 75, n. 4, p. 669 - 676, 2012.
- [28] BONACORSO, H. G.; ANDRIGHETTO, R.; STEFANELLO, F. S.; *et al.*. 7-Chloro- and 2-amino-4-(trifluoromethyl)-1,8-naphthyridines: application in the synthesis of new azolyl-naphthyridines by SNAr and Clauson-Kass reaction. *Int J Chem*, v. 35, p. 1683-1690, 2014.
- [29] ADAM, R.; BALLESTEROS-GARRIDO, R.; VALLCORBA, O.; *et al.*. Synthesis and structural properties of hexaaza[5]helicene containing two [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridine moieties **Tetrahedron Lett**, v. 54, p. 4316–4319, 2013.
- [30] GHOSH, P.; DAS, J.; SARKAR, A.; *et al.*. Oxidation with selenium dioxide: the first report of solvent-selective steroidal aromatization, efficient access to 4 β ,7 α -dihydroxy steroids, and syntheses of natural diaromatic ergosterols. **Tetrahedron**, v. 68, p. 6485–6491, 2012.
- [31] BÖCKER, R. H.; GUENGERICH, F. P. Oxidation of 4-aryl- and 4-alkyl-substituted 2,6-dimethyl-3,5-bis(alkoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridines by human liver microsomes and immunochemical evidence for the involvement of a form of cytochrome P-450. **J Med Chem**, v. 29, p. 1596–1603, 1986.
- [32] GUENGERICH, F. P.; BRIAN, W. R.; IWASAKI, M.; *et al.*. Oxidation of dihydropyridine calcium channel blockers and analogues by human liver cytochrome P-450 3A4. **J Med Chem** 1991, 34, 1838–1844.
- [33] MATERN, A. I.; CHARUSHIN, V. N.; CHUPAKHIN, O. N. Progress in the studies of oxidation of dihydropyridines and their analogues. **Russ Chem Rev**, v. 76, p. 23–40, 2007.
- [34] FILIPAN-LITVIC, M.; LITVIC, M.; VINKOVIC, V. An efficient, metal-free, room temperature aromatization of Hantzsch-1,4-dihydropyridines with urea–hydrogen peroxide adduct, catalyzed by molecular iodine. **Tetrahedron**, v. 64, p. 5649–5656, 2008.
- [35] PLOTNIECE, A.; PAJUSTE, K.; KALDRE, D.; *et al.*. The aromatization/oxidation of 1,4-dihydropyridines to their corresponding pyridine derivatives. **Tetrahedron**, v. 65, p. 8344–8349, 2009.
- [36] LÓ, S. M. S.; DUCATTI, R. B.; DUARTE, M. E. R.; *et al.*. Synthesis of meso-tetraarylporphyrins using SeO₂ as oxidant. **Tetrahedron Lett**, v. 52, p. 1441–1443, 2011.
- [37] NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. **Chem Rev**, v. 104, n. 12, p. 6255–6286, 2004.
- [38] KACHANOV, A. V.; SLABKO, O. Y.; BARANOVA, O. V.; *et al.*. Triselenium dicyanide from malonitrile and selenium dioxide. One-pot synthesis of selenocyanates. **Tetrahedron Lett**, v. 45, p. 4461–4463, 2004.
- [39] ZHUANG, J.; WANG, C.; XIE, F.; ZHANG, W. One-pot efficient synthesis of aryl α -keto esters from aryl-ketones. **Tetrahedron**, v. 65, p. 9797–9800, 2009.
- [40] LI, Q.; SUN, D.; ZHOU, Y.; *et al.*. Anticancer activity of novel ruthenium complex with 1,10-phenanthroline-selenazole as potent telomeric G-quadruplex inhibitor. **Inorg Chem Comm**, v. 20, p. 142–146, 2012.

- [41] CHITRA, S.; PAUL, N.; MUTHUSUBRAIMANIAN, S.; *et al.*. A facile synthesis of carbocycle-fused mono and bis-1,2,3-selenadiazoles and their antimicrobial and antimycobacterial studies. **Eur J Med Chem**, v. 46, p. 5465–5472, 2011.
- [42] ULRICH, G.; GIESSEL, R. Selective Synthesis of a Novel Family of Oligopyridine Based Imino-Nitroxide Biradicals Catalysed by Selenium Dioxide. **Tetrahedron Lett**, v. 35, n. 8, p. 1215–1218, 1994.
- [43] CHEN, J.; LING, G.; LU, S. Synthesis of new unsymmetric *N,N'*-dipyridylurea derivatives by selenium and selenium dioxide-catalyzed reductive carbonylation of substituted nitropyridines **Tetrahedron**, v. 59, p. 8251–8256, 2003.