



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Marcos Roberto Scheide Neto

**ELETROSSÍNTESE DE DI-HIDROFURANOS SELENILADOS VIA  
SELENOFUNCIONALIZAÇÃO DE ALIL-NAFTÓIS/FENÓIS**

Florianópolis

2023

Marcos Roberto Scheide Neto

**ELETROSSÍNTESE DE DI-HIDROFURANOS SELENILADOS VIA  
SELENOFUNCIONALIZAÇÃO DE ALIL-NAFTÓIS/FENÓIS**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em  
Química da Universidade Federal de Santa Catarina para  
a obtenção do título de Doutor em Química.  
Orientador: Prof. Antonio Luiz Braga, Dr.  
Coorientador: Prof. Tiago E. A. Frizon, Dr.

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Scheide Neto, Marcos Roberto  
ELETROSSÍNTESE DE DI-HIDROFURANOS SELENILADOS VIA  
SELENOFUNCIONALIZAÇÃO DE ALIL-NAFTÓIS/FENÓIS / Marcos  
Roberto Scheide Neto ; orientador, Antonio Luiz Braga,  
coorientador, Tiago Elias Allievi Frizon, 2023.  
226 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,  
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Química. 2. Eletrossíntese Orgânica. 3.  
Selenofuncionalização. 4. Di-hidrofurano. 5. Síntese  
Orgânica. I. Braga, Antonio Luiz . II. Frizon, Tiago Elias  
Allievi . III. Universidade Federal de Santa Catarina.  
Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

Marcos Roberto Scheide Neto

**ELETROSSÍNTESE DE DI-HIDROFURANOS SELENILADOS VIA  
SELENOFUNCIONALIZAÇÃO DE ALIL -NAFTÓIS/FENÓIS**

O presente trabalho em nível de doutorado será avaliado dia 03/04 em formato virtual pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Guilherme A. M. Martins, Dr.

Universidade Federal de São Carlos – UFSCar

Prof. Samuel R. Mendes, Dr.

Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC

Prof. Francisco Fávoro de Assis, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Suplente: Prof. Fabio Z. Galetto, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutor em Química Orgânica.

---

Giovanni Finoto Caramori

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química

---

Prof. Antonio L. Braga, Dr.

Orientador

Florianópolis, 2023.

Este trabalho é dedicado aos entusiastas do mundo natural, e para aqueles que mesmo sem compreender os detalhes e mecanismos dessa jornada, acreditaram e apoiaram o sonho de um cientista.

## AGRADECIMENTOS

Inicialmente, gostaria de agradecer a todos que fizeram parte da minha jornada de construção acadêmica e pessoal.

Aos meus queridos pais, Paulo e Rejane, a minhas irmãs Gabrielli e Milena, bem como ao meu cunhado, Jefferson e ao meu sobrinho Bento, estejam sempre presentes com carinho, amor, compreensão e apoio mesmo pelo meio 'jeitão' mais teimoso e de certa forma independente.

Não posso deixar de expressar aqui também meu carinho para com os meus avós Marcos e Gudrun, Geni e Angelo pelo carinho incondicional de sempre e pelos ótimos momentos e modelo de inspiração de vida. E a todo meu círculo familiar deixo aqui meu agradecimento.

Aos professores que tive em minha formação, cada um com sua peculiaridade e sabedoria, me recordo de cada um de vocês, muito obrigado.

As amigas, camaradas e colegas ao longo de tantos anos, certamente vocês já fazem parte de uma grande nostalgia que tenho ao me lembrar dos momentos de gargalhada, festas, conversas, estudos e companheirismo que eu vivi. Cada um sabe a pegada que imprimiu e sou grato a todas elas.

Outra parte importante desse trajeto foi a todos que eu conheci no LabSelen em 2014 até os dias de hoje, certamente foram vocês em que eu me espelhei e inspirei para começar a minha jornada (que ainda continua, pois, pesquisa por mais legal que seja, com boas amigas torna-se tudo mais animado e empolgante). Sou grato a tudo isso.

Também ao meu Orientador Antonio L. Braga pelos longos anos de orientação, conversas, piadas e "tiração de sarro", obrigado.

Ao meu Coorientador Tiago Frizon, pela parceria, colaboração e anos de muita química, obrigado!

A todo pessoal do DQ-UFSC, Secretária, Limpeza, Central Analítica, Seguranças dentre muitos outros, obrigado.

A Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC pela infraestrutura, amparo acadêmico e pela dinâmica acadêmica que proporcionou.

As agências de fomento: CNPq (bolsa de doutorado), CAPES, INCT-catálise/FAPESC pelo apoio financeiro.

“Os químicos são uma estranha classe de mortais, impelidos por um impulso quase insano a procurar seus prazeres em meio a fumaça e vapor, fuligem e chamas, venenos e pobreza, e no entanto, entre todos esses males, tenho a impressão de viver tão agradavelmente que preferiria morrer a trocar de lugar com o rei da Pérsia.”

– JOHANN JOACHIM BECHER (1635-1682)



Wer nichts als Chemie versteht, versteht auch die nicht recht.  
LICHTENBERG-Georg Christoph (1742-1799)



"Recht hat er, aber heute gilt ebenso: Wer nichts von Chemie versteht, versteht alles andere auch nicht recht." (QUADBECK-SEEGER - Hans-Jürgen,1939)



## RESUMO

Esta tese de doutorado consiste no desenvolvimento de um novo e eficiente caminho sintético na obtenção de compostos seleno-di-hidrofuranos arílicos por um processo eletrossintético orgânico. Foi realizada a oxidação anódica de 1-alilnaftalen-2-ol e alilfenóis substituídos na presença de disselenetos de diorganoíla (1 equiv.), em uma célula não dividida e sob corrente constante de 5 mA. Utilizou-se eletrodos de platina, perclorato de tetrabutylamônio (0,2 equiv.), como eletrólito e acetonitrila como solvente. Por este processo foi possível sintetizar 18 derivados de seleno-di-hidrofuranos arílicos, sendo em sua vasta maioria inéditos, em rendimentos, de moderados a ótimos. Reações de controle foram realizadas para embasar uma proposta mecanística, levando em consideração, também, relatos prévios da literatura. Ainda, foram realizadas, reações em escala de grama, que apresentaram rendimentos satisfatórios de 64%. Além disso, os compostos preparados nestes estudos foram testados como agentes inibitórios da enzima AchE (acetilcolinesterase), como alvo terapêutico para a doença de Alzheimer e alguns deles apresentaram resultados animadores, semelhantes aos resultados do fármaco Galantamina, utilizado como referência.

**Palavras-chave:** Eletrossíntese orgânica. Selenofuncionalização. Di-hidrofurano.

## ABSTRACT

This doctoral thesis consists in the elaboration of a new and efficient synthetic way to obtain aryl seleno-dihydrofuran derivatives by an organic electrochemical process. Anodic oxidation of 1-allylnaphthalen-2-ol and substituted allylphenols was performed in the presence of 1.0 equivalent of diorganoyl diselenides in an undivided cell, under constant current of 5 mA. Platinum electrodes, tetrabutylammonium perchlorate, (0.2 equivalents) as electrolyte and acetonitrile as solvent were used. Through this process, it was possible to synthesize 18 aryl seleno-dihydrofuran derivatives, the vast majority of which are unprecedented, in moderate to excellent yields. Control reactions were performed to support a mechanistic proposal, also taking into account previous reports from the literature. In addition, reactions on a gram scale were carried out, which presented satisfactory yields of 64%. Furthermore, the compounds prepared in these studies were tested as inhibitors of the AchE enzyme (acetylcholinesterase) as a therapeutic target for Alzheimer's disease and some of them presented encouraging results, similar to the results of the drug Galantamine, used as a reference.

**Keywords:** Organic electrochemistry. Selenofunctionalization. Dihydrofuran.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Classes de compostos organosselênio.....	21
Figura 2: Compostos de organosselênio com aplicação em cenário farmacológico..	21
Figura 3: Exemplos de moléculas organocalcogênio com propriedades biológicas..	22
Figura 4: Estrutura da Galantamina.....	23
Figura 5: Modelo representativo para definição de compostos heterocíclicos. ....	25
Figura 6: Isômeros de di-hidrofuranos. ....	26
Figura 7: Di-hidrofuranos e seus compostos com atividades biológicas. ....	27
Figura 8: Modelos de reatores eletroquímicos clássicos. ....	32
Figura 9: Comparação dos espectros de $^1\text{H}$ dos compostos 1a e 3 <sup>a</sup> em $\text{CDCl}_3$ em 400 MHz.....	57
Figura 10: Voltamograma cíclico dos compostos 1a, 2a e 3a. ....	62
Figura 11: Estrutura cristalina dos compostos 3a(superior) e 3c(inferior).....	66
Figura 12: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5e operando em 400 MHz. ....	68
Figura 13: Ampliação do espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ em 400 MHz da figura 10 na região de baixo campo. ....	69
Figura 14: Ampliação do espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ em 400 MHz da figura 11 na região de alto campo. ....	70
Figura 15: Espectro de RMN 2-D COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ em 400 MHz do composto 5e. ....	71
Figura 16: Ampliação região de campo alto do espectro de RMN 2-D COSY $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ $\text{CDCl}_3$ em 400 MHz do composto 5e. ....	72
Figura 17: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ e DEPT 90 e 135 em $\text{CDCl}_3$ do composto 5e operando em 100 MHz. ....	73
Figura 18: Espectro 2-D HSQC em $\text{CDCl}_3$ do composto 5e em $\text{CDCl}_3$ operando em 400 MHz. ....	74
Figura 19: Ampliação da região de alto campo do espectro HSQC para o composto 5e em $\text{CDCl}_3$ operando a 400 MHz.....	75
Figura 20: Ampliação da região de baixo campo do espectro HSQC para o composto 5e em $\text{CDCl}_3$ operando a 400 MHz. ....	75
Figura 21: Espectro HMBC do composto 5e em $\text{CDCl}_3$ operando a 400 MHz.....	76

Figura 22: Correlação $^3J_{CH}$ do composto 5e em $CDCl_3$ operando a 400 MHz na região aromática do espectro HMBC. ....	77
Figura 23: Correlação $^3J_{CH}$ do composto 5e em $CDCl_3$ operando a 400 MHz na região aromática na identificação do C-5 do espectro HMBC. ....	78
Figura 24: Correlação $^3J_{CH}$ do composto 5e em $CDCl_3$ operando a 400 MHz na região aromática na determinação do C-1 do espectro HMBC. ....	78
Figura 25: Correlação $^3J_{CH}$ do composto 5e em $CDCl_3$ operando a 400 MHz, na região aromática na identificação do C-5 e C-6 do espectro HMBC. ....	79
Figura 26: Espectro de RMN de $^{77}Se$ em $CDCl_3$ do composto 5e operando em 76 MHz. ....	79
Figura 27: Espectro de massas de alta resolução com fonte de ionização APPI do composto 5e experimental (superior) e teórico(inferior). ....	80
Figura 28: Aparato utilizado para realização dos experimentos de eletrossíntese. ...	130
Figura 29: Par de eletrodos de platina utilizados. ....	130
Figura 30: Espectro de RMN de $^1H$ em $CDCl_3$ do composto 3a operando em 400 MHz. ....	131
Figura 31: Espectro de RMN de $^{13}C$ em $CDCl_3$ do composto 3a operando em 100 MHz. ....	132
Figura 32: Espectro de RMN de $^{77}Se$ em $CDCl_3$ do composto 3a operando em 38 MHz. ....	133
Figura 33: Espectro de IV do composto 3a. ....	134
Figura 34: Espectro de HMRS-APPI do composto 3a. ....	135
Figura 35: Espectro de RMN de $^1H$ do composto 3b em $CDCl_3$ operando em 400MHz. ....	136
Figura 36: Espectro de RMN de $^{13}C$ do composto 3b em $CDCl_3$ operando em 100MHz. ....	137
Figura 37: Espectro de IV do composto 3b. ....	138
Figura 38: Espectro de HMRS-APPI do composto 3b. ....	139
Figura 39: Espectro de RMN de $^1H$ do composto 3c em $CDCl_3$ operando em 400MHz. ....	140
Figura 40: Espectro de RMN de $^{13}C$ do composto 3c em $CDCl_3$ operando em 100MHz. ....	141
Figura 41: Espectro de IV do composto 3c. ....	142
Figura 42: Espectro de HRMS-APPI do composto 3c. ....	143

Figura 43: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 3d em $\text{CDCl}_3$ operando em 400MHz.	144
Figura 44: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 3d em $\text{CDCl}_3$ operando em 100MHz.	145
Figura 45: Espectro de IV do composto 3d.	146
Figura 46: Espectro de HRMS-APPI do composto 3d.	147
Figura 47: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 3e em $\text{CDCl}_3$ operando em 400MHz.	148
Figura 48: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 3e em $\text{CDCl}_3$ operando em 100MHz.	149
Figura 49: Espectro de IV do composto 3e.	150
Figura 50: Espectro de HRMS-APPI do composto 3e.	151
Figura 51: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 3f operando em 400 MHz.	152
Figura 52: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 3f operando em 100 MHz.	153
Figura 53: Espectro de IV do composto 3f.	154
Figura 54: Espectro de HRMS-APPI do composto 3f.	155
Figura 55: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 3g operando em 400 MHz.	156
Figura 56: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 3g operando em 100 MHz.	157
Figura 57: Espectro de IV do composto 3g.	158
Figura 58: Espectro de HMRS-APPI do composto 3g.	159
Figura 59: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 3h operando em 400 MHz.	160
Figura 60: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 3h operando em 100 MHz.	161
Figura 61: Espectro de IV do composto 3h.	162
Figura 62: Espectro de HRMS-APPI do composto 3h.	163
Figura 63: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 3i operando em 400 MHz.	164

Figura 64: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 3i operando em 100 MHz.	165
.....	
Figura 65: Espectro de IV do composto 3i.....	166
Figura 66: Espectro de HRMS-APPI do composto 3i.....	167
Figura 67: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 3j operando em 400 MHz.	168
.....	
Figura 68: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 3j operando em 100 MHz.	169
.....	
Figura 69: Espectro de IV do composto 3j.....	170
Figura 70: Espectro de HRMS-APPI do composto 3j.....	171
Figura 71: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 3k operando em 400 MHz.	172
.....	
Figura 72: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 3k operando em 100 MHz.	173
.....	
Figura 73: Espectro de IV do composto 3k.....	174
Figura 74: Espectro de HRMS-APPI do composto 3k.....	175
Figura 75: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5a operando em 400 MHz.	176
.....	
Figura 76: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5a operando em 100 MHz.	177
.....	
Figura 77: Espectro de IV do composto 5a.....	178
Figura 78: Espectro de HMRS-APPI do composto 5a.....	179
Figura 79: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5b operando em 400 MHz.	180
.....	
Figura 80: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5b operando em 100 MHz.	181
.....	
Figura 81: Espectro de IV do composto 5b.....	182
Figura 82: Espectro de HMRS-APPI do composto 5b.....	183
Figura 83: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5c operando em 400 MHz.	184
.....	
Figura 84: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5c operando em 100 MHz.	185
.....	
Figura 85: Espectro de IV do composto 5c.....	186
Figura 86: Espectro de HMRS-APPI do composto 5c.....	187

Figura 87: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5d operando em 400 MHz.	188
Figura 88: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5d operando em 100 MHz.	189
Figura 89: Espectro de IV do composto 5d.	190
Figura 90: Espectro de HRMS-APPI do composto 5d.	191
Figura 91: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5e operando em 400 MHz.	192
Figura 92: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5e operando em 100 MHz.	193
Figura 93: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5e operando em 76 MHz.	194
Figura 94: Espectro de IV do composto 5e.	195
Figura 95: Espectro de HMRS-APPI do composto 5e.	196
Figura 96: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5f operando em 400 MHz.	197
Figura 97: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5f operando em 100 MHz.	198
Figura 98: Espectro de IV do composto 5f.	199
Figura 99: Espectro de HMRS-APPI do composto 5f.	200
Figura 100: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5g operando em 400 MHz.	201
Figura 101: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto 5g operando em 100 MHz.	202
Figura 102: Espectro de IV do composto 5g.	203
Figura 103: Espectro de HMRS-APPI do composto 5g.	204

## **LISTA DE FÓRMULAS**

Equação 1: Equação para o cálculo do fator de retenção .....	86
Equação 2: Equação para o cálculo da eficiência faradaica.....	87

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tabela de otimização das condições reacionais. ....	58
Tabela 2: Avaliação da atividade inibitória da AChE para os compostos selecionados. .....	83
Tabela 3: Dados cristalográficos para os compostos 3a e 3c. ....	205
Tabela 4: Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para os compostos 3a e 3c. .	206

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Esquema geral de selenofuncionalização eletroquímica de derivados alílicos- <i>orto</i> -hidroxilados de arenos na obtenção de seleno-di-hidrofuranos arílicos.....	16
Esquema 2: Fluxograma que levou a identificação do elemento selênio.....	18
Esquema 3: Ciclo catalítico proposto para a GPx. ....	19
Esquema 4: Ciclo catalítico revisado para miméticos da GPx.....	20
Esquema 5: Processo de eliminação de calcogenóxidos na formação de olefinas.....	24
Esquema 6: Processo Kolbe e Hofer-Moest na descarboxilação eletroquímica de ácidos carboxílicos. ....	29
Esquema 7: Eletrooxidação de <i>N</i> -acil-carbamatos na presença de álcoois. ....	30
Esquema 8: Modelo de adição e ciclização de olefinas com espécies eletrofílicas de selênio na presença de nucleófilos externos e internos. ....	36
Esquema 9: Síntese de Seleno-éteres enólicos cíclicos via seleno-ciclização de $\beta$ -cetoésteres e dicetonas.....	37
Esquema 10: Calcogenofuncionalização de olefinas via sistema oxidante I <sub>2</sub> /DMSO. ....	37
Esquema 11: Síntese enantioselectiva de seleno-lactonas. ....	38
Esquema 12: Seleno- e Tiocianação eletroquímica de (hetero)arenos ativados. ....	39
Esquema 13: C-H selenofuncionalização eletroquímica de heteroaromáticos nitrogenados. ....	39
Esquema 14: Oxidação eletroquímica de ligação C(sp <sup>2</sup> )-H na selenação de arenos ativados.....	40
Esquema 15: Selenilação eletroquímica na expansão de ciclobutanoóis alquênílicos. ....	40
Esquema 16: Síntese eletroquímica de 5-selenouracilas.....	41
Esquema 17: Oxiselenação de olefinas via eletrossíntese.....	42
Esquema 18: Ciclização de olefinas carbonílicas e alilamidas na construção de seleno-heterociclos.....	43
Esquema 19: Eletrossíntese de éteres cíclicos e lactonas selenadas. ....	44
Esquema 20: Síntese eletroquímica de seleno- oxazolinas e -isoxazolinas. ....	45
Esquema 21: Síntese eletroquímica de derivados quinoidais de di-hidrofurano e piranos selenilados.....	46
Esquema 22: Selenolactonização eletroquímica de olefinas.....	46

Esquema 23: Eletrossíntese em fluxo na ciclização de disselenetos de difenila.	amidas olefinicas com 47
Esquema 24: Ciclização eletroquímica de oximas insaturadas na síntese de isoxazolinas com centro carbono quaternário.	48
Esquema 25: Calcogenofuncionalização eletroquímica de alcenos com ácidos borônicos.	48
Esquema 26: Compilação métodos sintéticos na síntese de 2,3-di-hidrobenzofuranos selenilados.	50
Esquema 27: Seleno-ciclofuncionalização de <i>orto</i> -alquenil-fenóis.	50
Esquema 28: Seleno-eterificação de <i>orto</i> -alquenil-fenóis.	51
Esquema 29: Líquido iônico na selenofuncionalização de <i>orto</i> -alquenil-fenóis empregando cloreto de fenil selenila.	51
Esquema 30: Disseleneto de difenila e peroxidissulfato de amônio promove selenociclo eterificação de <i>orto</i> -alquenil-fenóis.	52
Esquema 31: Iodo hipervalente promove oxi-selenofuncionalização de <i>orto</i> -alquenil-fenóis com disseleneto de difenila.	52
Esquema 32: Fotocatálise orgânica na oxi-selenociclofuncionalização de olefinas.	53
Esquema 33: Oxone <sup>®</sup> promove a oxi-selenofuncionalização de 1-alilfenóis com dicalcogenetos de diorganoila.	53
Esquema 34: Estudo retrossintético do composto alvo.	55
Esquema 35: Proposta de eletro-oxidação na geração de espécie organosselênio eletrofílica na selenofuncionalização.	55
Esquema 36: Reações de controle.	61
Esquema 37: Proposta mecanística plausível na síntese de Seleno-di-hidrofuranos arílicos.	64
Esquema 38: Escopo da oxidação anódica na síntese de Seleno-di-hidronaftalenofuranos com diversos disselenetos de diorganoila.	65
Esquema 39: Escopo na oxidação anódica de diversos compostos alílicos com disseleneto de difenila.	67
Esquema 40: Variação do escopo utilizando dissulfetos e diteluretos de difenila.	81
Esquema 41: Síntese em escala de grama para a metodologia desenvolvida.	82
Esquema 42: Esquema de preparação de disselenetos de diorganoila.	89

Esquema 43: Esquema geral na síntese dos derivados alílicos- <i>orto</i> -hidroxilados de arenos.....	91
Esquema 44: Esquema geral para a eletrossíntese de seleno-di-hidrofuranos arílicos. .....	92
Esquema 45: Esquema geral para eletrossíntese em escala de grama.....	101

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A Ampere

Å Ångström ( $10^{-10}$  m)

ACh Acetilcolina

AChE Acetilcolinesterase

AcOH Ácido acético

APPI do ingles, *Atmosferic Pressure Photo Ionization*

Ar Argônio

CCF Cromatografia em camada fina

COSY do inglês, *Correlation Spectroscopy*

DA Doença de Alzheimer

DCM Diclorometano

DEPT do inglês, *Distortion-less Enhancement by Polarization Transfer*

DHP 3,4-diidro-2H-pirano

DMC Dimetilcarbonato

DMSO Dimetilsulfóxido

DMF Dimetilformamida

DTNB Reagente de Ellman (5,5'-ditiobis-(ácido 2-nitrobenzóico)

ee Excesso enantiomérico

Epa do inglês, *Potential of anodic peak*

Equiv. Equivalentes

EROs Espécies reativas de oxigênio

FGT do inglês, *Funcional Group Transposition*

GD Grupo Doador de elétrons

GR Grupo Retirador de elétrons

GSH Glutaciona

GSSG Glutaciona oxidada

GPx Glutaciona peroxidase

HFIP Hexafluoroisopropanol

HMBC do inglês, *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

HSQC do inglês, *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

Hz Hertz

IC<sub>50</sub> Concentração inibitória média

IV Infravermelho

*J* Constante de acoplamento

M.O Micro-ondas

MeCN Acetonitrila

NHE do inglês, *Normal hydrogen electrode*

Nu Nucleófilo

p.f. Ponto de fusão

ppm, Partes por milhão

RMN Ressonância Magnética Nuclear

RVC Carbono Vítreo Reticulado

t.a. Temperatura ambiente

TBA Tetrabutylamônio

TEMPO 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxila

TFA Ácido trifluoroacético

V Volts

W Watts

$\delta$  Deslocamento Químico

## LISTA DE SÍMBOLOS



Eletricidade

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
2.1	Objetivos específicos .....	16
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
3.1	química orgânica do selênio e seus compostos.....	17
<b>3.1.1</b>	<b>Perspectiva histórica e biológica.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1.2</b>	<b>Compostos de selênio e a doença de Alzheimer .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1.3</b>	<b>Química sintética na perspectiva dos compostos organos selênio .....</b>	<b>23</b>
3.2	Compostos heterocíclicos .....	25
<b>3.2.1</b>	<b>2,3-Di-hidrofurano, propriedades, síntese e derivados .....</b>	<b>25</b>
3.3	Eletrossíntese orgânica .....	28
<b>3.3.1</b>	<b>Eletrossíntese como ferramenta na construção de moléculas mais complexas</b>	<b>28</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Eletrossíntese Acadêmica e Industrial na Sustentabilidade .....</b>	<b>32</b>
3.4	Reações de selenofuncionalização de olefinas .....	35
<b>3.4.1</b>	<b>Abordagens clássicas para oxi-selenofuncionalização de olefinas .....</b>	<b>35</b>
<b>3.4.2</b>	<b>Eletrossíntese orgânica: Eletrossíntese de compostos organoselênio .....</b>	<b>38</b>
<i>3.4.2.1</i>	<i>Eletrossíntese de compostos (hetero)arenos e compostos olefinicos na formação de ligação Se-C.....</i>	<i>38</i>
<i>3.4.2.2</i>	<i>Oxi-selenação de Olefinas via Eletrossíntese Orgânica .....</i>	<i>41</i>
<b>3.4.3</b>	<b>Síntese de 2,3-di-hidrobenzofuranos selenilados .....</b>	<b>49</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>54</b>
4.1	Densenvolvimento de metodologia eletrossintética para oxi-selenofuncionalização de 2-alil – naftóis/fenóis .....	54
<b>4.1.1</b>	<b>Estudo Retrossintético.....</b>	<b>54</b>
<b>4.1.2</b>	<b>Resultados Iniciais e Definição dos Parâmetros Reacionais na Síntese de Seleno-di-hidrofuranos arílicos .....</b>	<b>56</b>

<b>4.1.3</b>	<b>Estudos Para Proposta Mecanística.....</b>	<b>60</b>
<b>4.1.4</b>	<b>Proposta Mecanística Plausível .....</b>	<b>63</b>
<b>4.1.5</b>	<b>Avaliação do Escopo reacional .....</b>	<b>64</b>
4.1.5.1	<i>Escopo reacional com mudanças na porção organosselênio .....</i>	64
4.1.5.2	<i>Avaliação do escopo reacional com mudanças na porção aromática.....</i>	66
<b>4.1.6</b>	<b>Análises espectroscópicas e espectrométricas .....</b>	<b>68</b>
<b>4.1.7</b>	<b>Tentativas de síntese de tio- e teluro-di-hidronaftofuranos.....</b>	<b>80</b>
<b>4.1.8</b>	<b>Eletrossíntese em escala de grama .....</b>	<b>81</b>
<b>4.1.9</b>	<b>Ensaio de Inibição da AChE.....</b>	<b>82</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>84</b>
<b>6</b>	<b>SEÇÃO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>85</b>
6.1	Materiais e Métodos .....	85
<b>6.1.1</b>	<b>Solventes e Reagentes .....</b>	<b>85</b>
<b>6.1.2</b>	<b>Equipamentos de Laboratório.....</b>	<b>85</b>
<b>6.1.3</b>	<b>Métodos Cromatográficos.....</b>	<b>86</b>
<b>6.1.4</b>	<b>Métodos Voltamétricos.....</b>	<b>86</b>
6.1.4.1	<i>Cálculo da Eficiência Faradáica.....</i>	87
<b>6.1.5</b>	<b>Métodos Espectrométricos.....</b>	<b>87</b>
<b>6.1.6</b>	<b>Métodos Espectroscópicos.....</b>	<b>87</b>
6.1.6.1	<i>Ressonância Magnética Nuclear .....</i>	87
6.1.6.2	<i>Infravermelho .....</i>	88
6.1.6.3	<i>Difratometria de Raios X.....</i>	88
<b>6.1.7</b>	<b>Procedimento Geral para Inibição <i>In Vitro</i> da AChE.....</b>	<b>88</b>
6.2	Procedimento geral para a síntese dos materiais de partida .....	89
<b>6.2.1</b>	<b>Síntese dos Disselenetos de Diorganoíla.....</b>	<b>89</b>
6.2.1.1	<i>Preparação de disselenetos de diorganoíla via reação de Grignard A.....</i>	89

6.2.1.2	<i>Preparação de disseleneto de dibutila via transmetalização via reagente organolítico</i>	
B		90
6.2.1.3	<i>Preparação do disseleneto de dibenzila C</i> .....	90
6.2.1.4	<i>Preparação do disseleneto de 2-dipiridila D</i> .....	90
<b>6.2.2</b>	<b>Síntese dos Fenóis e Naftóis <i>Orto</i> alilados</b> .....	<b>91</b>
6.3	Procedimento Geral para a Eletrossíntese de 2-(metil(selenoil)-1,2-di-hidroarilo [2,1- <i>b</i> ]furano).....	92
<b>6.3.1</b>	<b>Preparação do 2-(metil(fenilselenila))-1,2di-hidronafto[2,1-<i>b</i>]furano (3a) ....</b>	<b>92</b>
<b>6.3.2</b>	<b>Preparação do 2-(((4-metoxifenil)selenila)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-<i>b</i>]furano (3b) .....</b>	<b>93</b>
<b>6.3.3</b>	<b>Preparação do 2-((<i>p</i>-toluilselenilo)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-<i>b</i>]furano (3c)</b>	<b>93</b>
<b>6.3.4</b>	<b>Preparação do 2-(((4-fluorofenil)selenilo)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-<i>b</i>]furano (3d) .....</b>	<b>94</b>
<b>6.3.5</b>	<b>Preparação do 2-(((4-clorofenil)selenilo)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-<i>b</i>]furano (3e)</b>	<b>94</b>
<b>6.3.6</b>	<b>Preparação do 2-((<i>o</i>-toluilselenilo)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-<i>b</i>]furano (3f)</b>	<b>95</b>
<b>6.3.7</b>	<b>Preparação do 2-(((2-metoxifenil)selenilo)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-<i>b</i>]furano (3g).....</b>	<b>95</b>
<b>6.3.8</b>	<b>Preparação do 2-((benzilselenilo)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-<i>b</i>]furano (3h)</b>	<b>96</b>
<b>6.3.9</b>	<b>Preparação do 2-((seleneto de butil)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-<i>b</i>]furano (3i)</b>	<b>96</b>
<b>6.3.10</b>	<b>Preparação do 2-((naftale-1-nilselenilo)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-<i>b</i>]furano (3j)</b>	<b>97</b>
<b>6.3.11</b>	<b>Preparação do 2-((tiofe-2-nilselenilo)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-<i>b</i>]furano (3k)</b>	<b>97</b>
<b>6.3.12</b>	<b>Preparação do 2-((fenilselenilo)metil)-2,3-di-hidrobenzofurano (5a).....</b>	<b>98</b>
<b>6.3.13</b>	<b>Preparação do 1-(2-((fenilselenilo)metil)-2,3-di-hidrobenzofura-5-nil)eta-1-nona (5b)</b>	<b>98</b>

6.3.14	Preparação do 5-metil-2-(fenilselenilo)metil)-2,3-di-hidrobenzofurano (5c) .	98
6.3.15	Preparação do 7-metoxi-2-((fenilselenilo)metil)-2,3-di-hidrobenzofurano-5-carboxaldeído(5d) .....	99
6.3.16	Preparação do 5-alil-7-metoxi-2-((fenilselenilo)metil)-2,3-di-hidrobenzofurano (5e).....	99
6.3.17	Preparação do 2-((fenilselenilo)metil)-2,3-di-hidronafto[1,2- <i>b</i> ]furano (5f)..	100
6.3.18	Preparação do 2,7-bis((fenilselenilo)metil)-1,2,6,7-tetraidronafto[1,2- <i>b</i> :5,6- <i>b'</i> ]difurano (5g).....	100
6.4	Procedimento Geral para a Eletrossíntese em Escala de Grama .....	101
7	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>102</b>
	<b>APÊNDICE A – Artigo Publicado .....</b>	<b>129</b>
	<b>APÊNDICE B – Eletroreator Utilizado.....</b>	<b>130</b>
	<b>APÊNDICE C – Espectros Selecionados .....</b>	<b>131</b>
	<b>Apêndice D – Dados Cristalográficos .....</b>	<b>205</b>



## 1 INTRODUÇÃO

As substâncias orgânicas que contêm átomos de selênio incorporados em sua estrutura molecular são destaque na química medicinal pela sua ampla faixa de atuação biológica,<sup>1,2</sup> sendo foco de pesquisas em diferentes áreas do conhecimento, como na área de novos materiais funcionais.<sup>3-6</sup> A incorporação de átomos de selênio a moléculas orgânicas pode resultar em moléculas com atividade anti-Alzheimer e antioxidante.<sup>3</sup> Este elemento desempenha um papel chave na família das enzimas Glutathione Peroxidases (GPx), no combate a espécies reativas de oxigênio (EROs), prevenindo, assim, a oxidação celular com a manutenção do balanço oxirredutivo.<sup>7</sup>

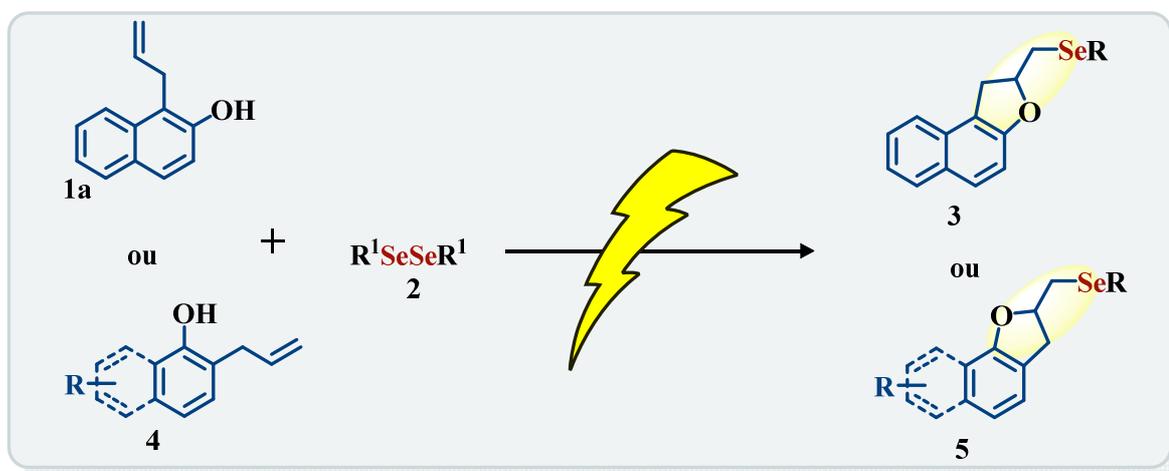
Na química orgânica metodológica, os organocalcogênios (enxofre, selênio e telúrio) estão em constante mutação e desenvolvimento,<sup>8-10</sup> com avanços expressivos na obtenção de intermediários para a síntese de produtos naturais,<sup>11</sup> também sendo aplicados na química de materiais<sup>12</sup> e na química medicinal.<sup>13</sup>

Por outro lado, muitos compostos heterocíclicos são alvos de estudos e pesquisas, principalmente na área farmacológica. São amplamente explorados pela indústria farmacêutica e no desenvolvimento de novos materiais. Por estarem presentes em diversos medicamentos, um destaque especial é dado aos *N*-heterocíclicos e aos compostos *O*-heterocíclicos, e suas respectivas rotas de obtenção sintética e aplicações nos diversos campos de estudos e pesquisas.<sup>14,15</sup>

A eletrossíntese, fotoquímica, sonoquímica, catálise e outras ferramentas sintéticas modernas, que estão disponíveis no arsenal de estratégias de um químico sintético do século XXI, representam progressivos e constantes avanços nesse campo de estudo, na síntese dessas moléculas.

Assim, em conexão com nosso interesse contínuo no desenvolvimento de novos processos ecologicamente mais sustentáveis na formação de ligações Se–C, relatamos aqui um protocolo direto para a selenofuncionalização de derivados alílicos para acessar compostos heterocíclicos seleno-di-hidrofuranos (SeDIF), por processo eletrossintético (**Esquema 1**).

**Esquema 1: Esquema geral de selenofuncionalização eletroquímica de derivados alílicos-*orto*-hidroxilados de arenos na obtenção de seleno-di-hidrofuranos arílicos.**



## 2 OBJETIVOS

O objetivo dessa tese é o desenvolvimento de um protocolo direto e seletivo para a oxi-selenofuncionalização de derivados alílicos-*orto*-hidroxilados de arenos para levar a heterociclos organoselenil-di-hidrofuranos arílicos utilizando uma abordagem eletrossintética, ambientalmente mais sustentável.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i) Preparar os materiais de partida 2-alil-fenóis e -naftóis quando não disponíveis comercialmente;
- ii) Preparar os disselenetos de diorganoíla planejados;
- iii) Desenvolver uma metodologia para a síntese de di-hidrofuranos arílicos selenilados na reação de 2-alilnaftóis e disseleneto de difenila por uma abordagem eletrossintética;
- iv) Otimizar os parâmetros reacionais dessa reação, tais como avaliação de solventes, tempos reacionais, eletrólitos, corrente, eletrodos, quantidades equivalentes dos reagentes, solventes e uso de atmosfera inerte;
- v) Aplicar a metodologia otimizada aos diversos materiais de partidas preparados e avaliar a robustez do método desenvolvido;
- vi) Realizar estudos envolvendo reações de controle para entendimento do mecanismo da reação.
- vii) Aplicar a metodologia desenvolvida na síntese de derivados sulfetos e teluretos.
- viii) Aplicar os compostos sintetizados em ensaio inibitório da AChE para avaliar seus potenciais como agentes anti-Alzheimer.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

Nesta seção, serão abordados alguns estudos relacionados ao desenvolvimento dessa tese a fim de criar uma narrativa temporal e mostrar os progressos e o estado da arte dos estudos desenvolvidos.

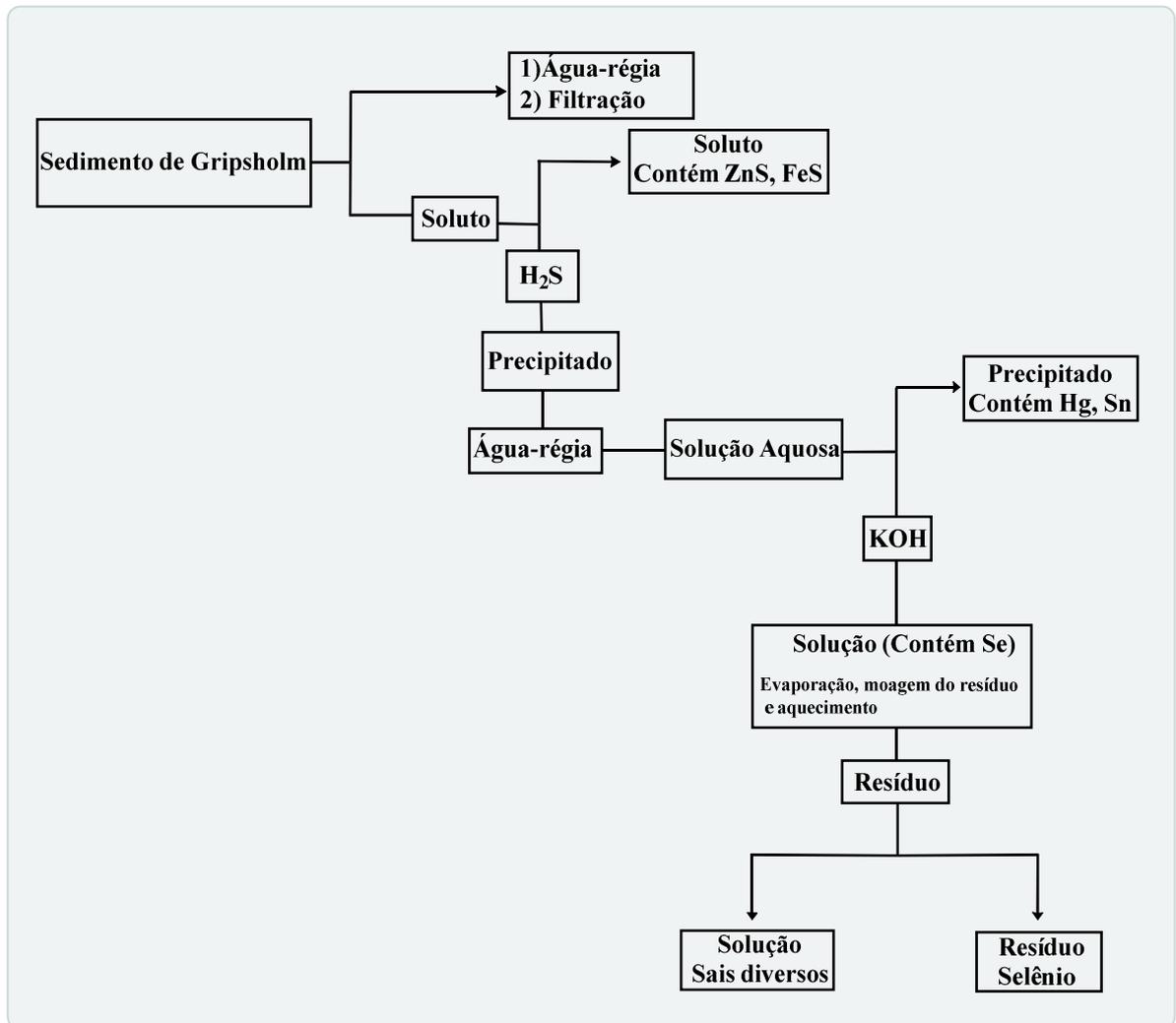
#### 3.1 QUÍMICA ORGÂNICA DO SELÊNIO E SEUS COMPOSTOS

##### 3.1.1 Perspectiva histórica e biológica

Jöns Jacob Berzelius foi um grande inovador e expoente químico metodológico que contribuiu enormemente para a química moderna, ficando atrás, em minha opinião, apenas de Antoine Lavoisier. Atuou fortemente nas frentes teórica e experimental descobrindo, muitas vezes sozinho, novos elementos químicos. Essas descobertas possibilitaram que elementos como o cálcio, cério e tório fossem identificados com o auxílio de colaboradores. Fez-se também o isolamento de elementos já conhecidos, tais como o bário, estrôncio, titânio, tântalo e zircônio. Sua ligação com o elemento selênio deve-se aos estudos em colaboração com Johan Gottlieb Gahn, descobridor do manganês (1745-1818). Juntos eles analisaram o resíduo castanho-avermelhado do lodo industrial resultante da produção de ácido sulfúrico em câmaras de chumbo em uma fábrica em Gripsholm (Suécia), acarretando assim na descoberta do selênio em 1818. Berzelius percebeu a semelhança desse novo elemento com outros elementos como o oxigênio, enxofre e telúrio. O selênio que se acumulava nas câmaras era uma impureza do enxofre que vinha de Falun, também na Suécia. A separação e análise dos resíduos da preparação de ácido sulfúrico, pode ser vistas no **Esquema 2**, e que inicialmente cogitou-se que fosse telúrio (Descoberto em 1782 por Franz Joseph Muller von Reichenstein).<sup>16</sup>

**Esquema 2: Fluxograma que levou a identificação do elemento selênio.**

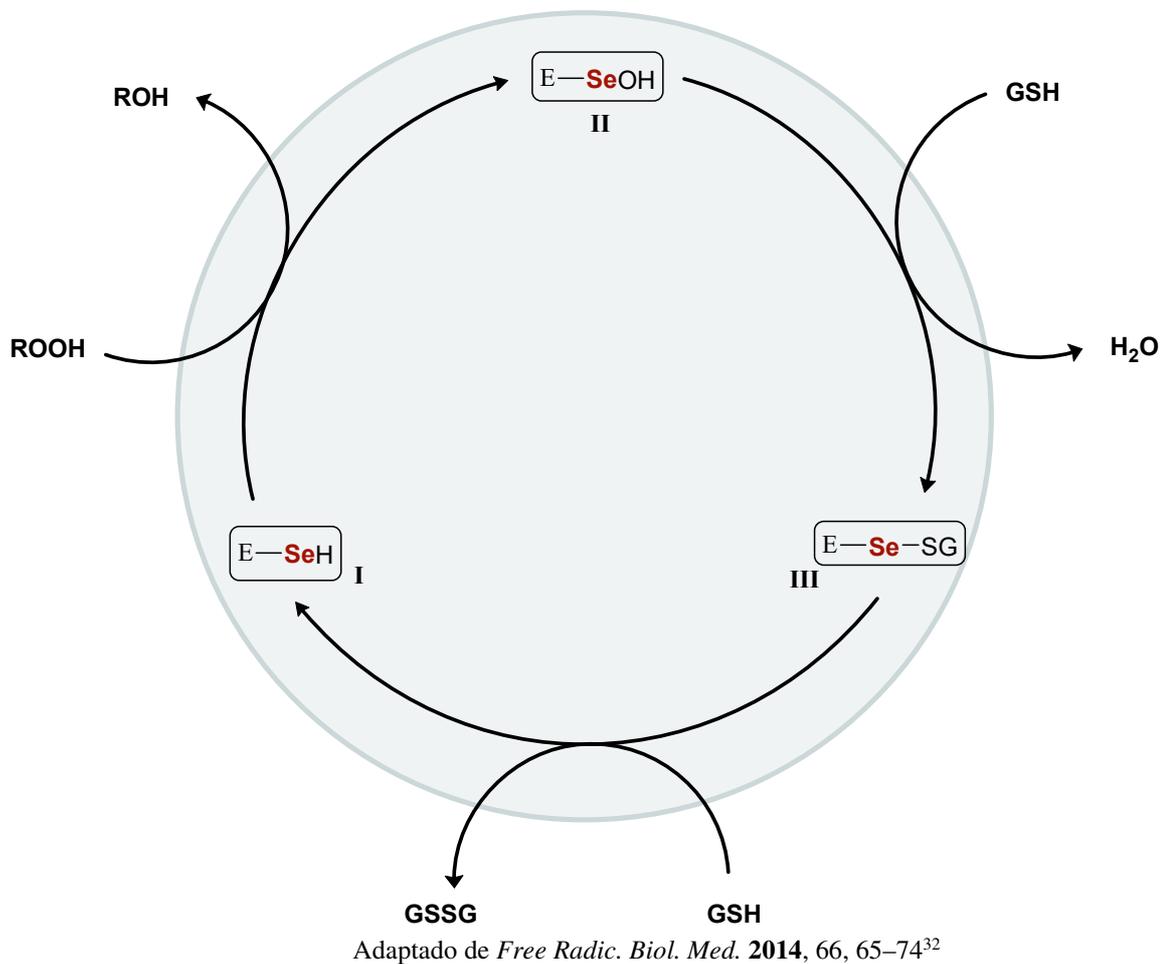
Adaptado de História da Química, Volume II, De Lavosier ao Sistema Periódico por Heinrich Jurgen Maar.



Desde a sua descoberta, ficou por um grande período sendo pouco estudado,<sup>8</sup> até ser identificado em 1957 como um micronutriente essencial à vida animal.<sup>17</sup> Mais tarde, em 1976 o aminoácido selenocisteína foi detectado,<sup>18,19</sup> sendo encontrado no sítio ativo de diversas enzimas,<sup>20</sup> em especial as que atuam no sistema redox, no combate a EROs, tais como as enzimas da família das glutathione peroxidases (GPx),<sup>21,22</sup> tioredoxina redutases,<sup>19,23</sup> entre outras.<sup>24-27</sup> Recentemente, em um estudo abrangente e relevante, descobriu-se que as selenoenzimas estão presentes no reino Fungi, o único reino animal que não era contemplado com essa classe de selenoenzimas, o que leva para um campo novo e promissor de pesquisas e estudos.<sup>28,29</sup>

A selenoenzima GPx atua no combate a EROs às custas de glutathione (GSH), a qual é composta por três aminoácidos, sendo eles: cisteína, ácido glutâmico e glicina.<sup>30,31</sup> O mecanismo proposto para essa transformação está esboçado no **Esquema 3**.<sup>32</sup>

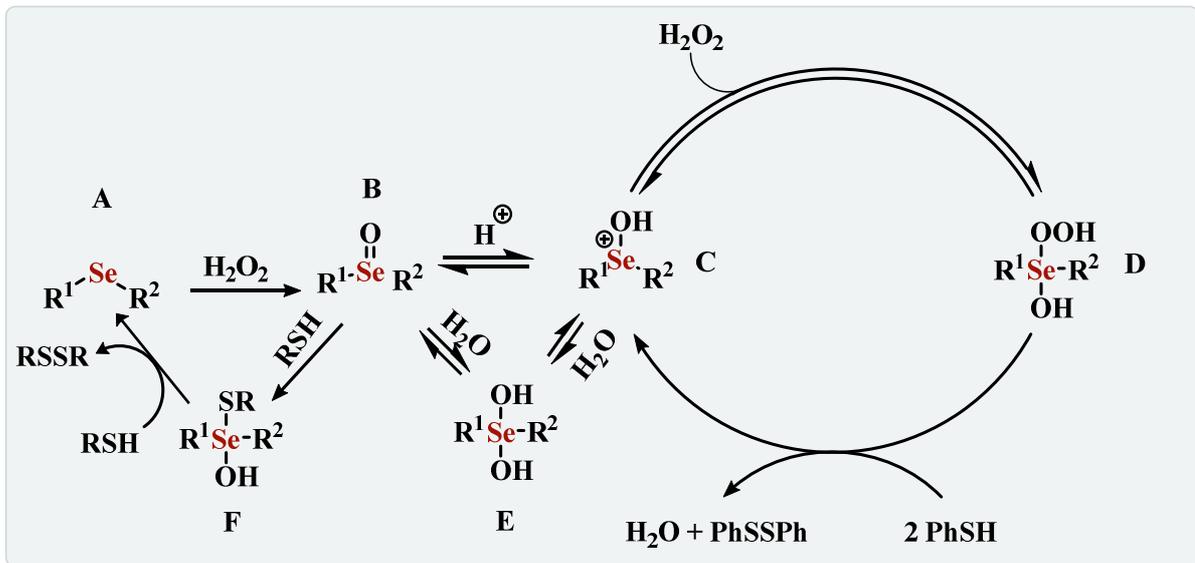
Esquema 3: Ciclo catalítico proposto para a GPx.



Primeiramente, a enzima **I** é oxidada para a espécie **II** (ácido selenênico). Neste processo de oxidação da espécie **I** ocorre a redução de peróxidos a compostos neutros (água ou álcool). Na sequência, a espécie oxidada **II** reage com uma molécula de glutathiona para levar à formação da espécie **III**, que por sua vez reage com mais uma glutathiona, liberando a glutathiona oxidada (GSSG), restabelecendo-se assim o ciclo catalítico e a enzima na sua forma nativa **I**.

Em estudos minuciosos posteriores realizados pelo nosso grupo de pesquisa, envolvendo compostos de selênio como miméticos da GPx,<sup>33</sup> foi observado que a espécie oxidante de selênio, na verdade, não é um selenóxido como descrito em estudos anteriores,<sup>34–36</sup> mas sim uma hidróxi-peroxi-selenana **D**. O ciclo catalítico completo está mostrado no **Esquema 4**.

**Esquema 4: Ciclo catalítico revisado para miméticos da GPx.**

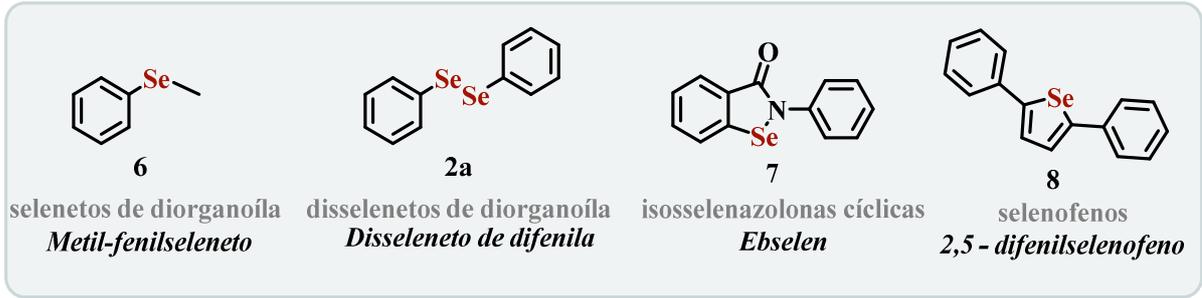


Neste ciclo catalítico as espécies de selênio são oxidadas até a formação da hidróxi-peroxi-selenana **D**. Inicialmente, o seleneto **A** é oxidado à espécie **B** e pela abstração de um próton forma-se a espécie **C**, a qual é oxidada até a espécie **D**. Esta espécie pode reagir com um tiol (representando a glutatona), para regenerar a espécie **C**, que está em equilíbrio com a estrutura **E**. A espécie **E**, por sua vez pode formar o selenóxido **B** pela perda de água.

Ao comparar o modelo “GPx-like” revisado para selenetos (**Esquema 4**) ao modelo clássico atribuído à GPx (**Esquema 3**) nota-se maior variedade de espécies envolvidas no processo redox, bem como, a espécie determinante, um selenóxido para uma hidróxi-peroxi-selenana.

As substâncias organosselenadas possuem atividade mimética da selenoenzima GPx,<sup>37</sup> ou seja, são capazes de promover a redução de EROs, o que as caracteriza com propriedades “GPx-like”. Uma revisão atualizada acerca das propriedades farmacológicas, terapêuticas ou tóxicas de compostos sintéticos organoselenados foi reportada.<sup>38,39</sup> Algumas classes desses compostos, que apresentam com grande notoriedade do ponto de vista biológico se encontram na **Figura 1**, abaixo.<sup>40</sup>

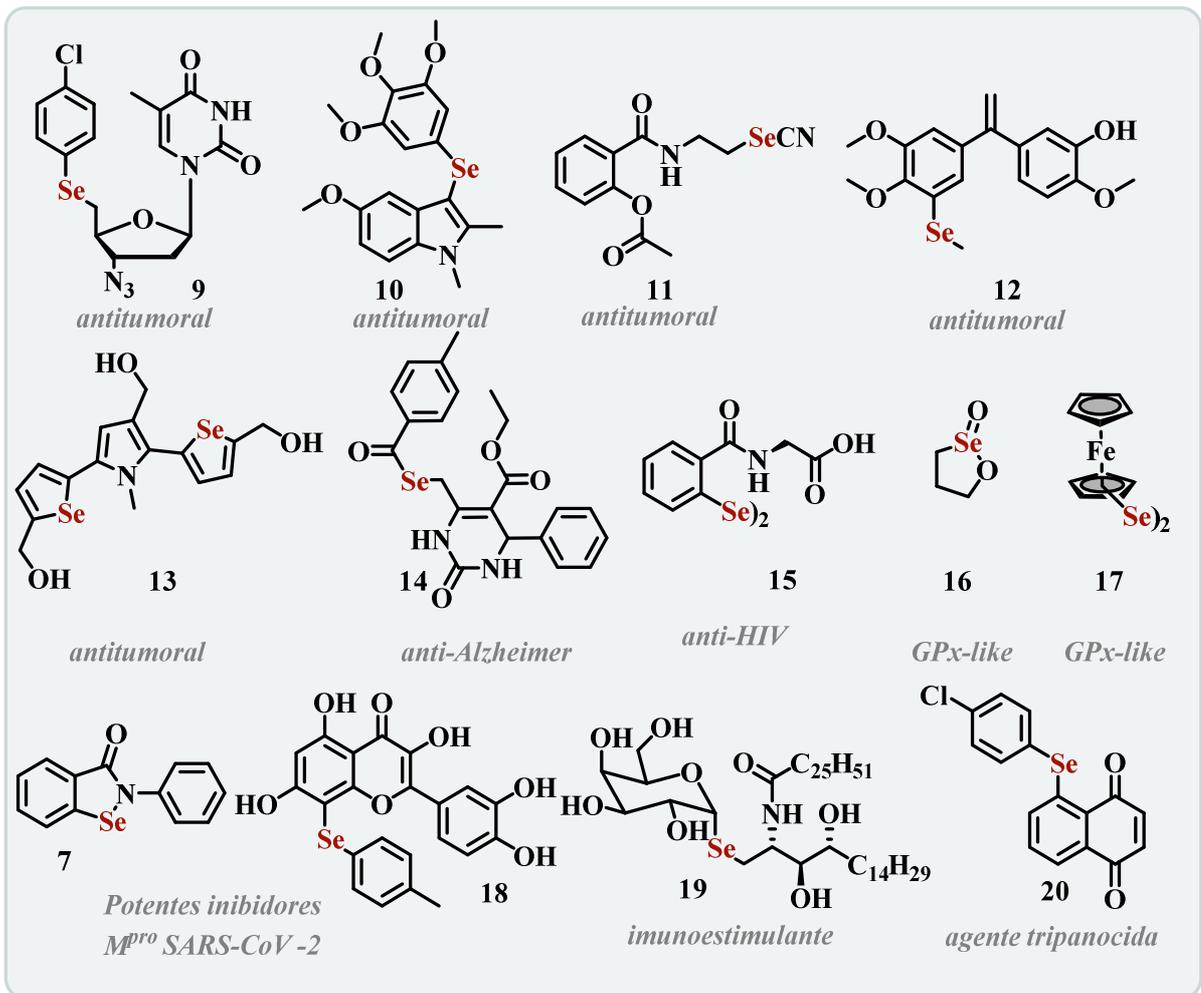
Figura 1: Classes de compostos organosselênio.



Dentre as classes mencionadas acima, temos os selenetos **6**, o disseleneto de difenila **2a**, as isoselenazonas cíclicas, como é o caso do Ebselen **7** e os selenofenos **8** compõem derivados proeminentes.

Outros exemplos de compostos organosselênio de grande relevância do ponto de vista biológico, estruturalmente mais complexos estão mostrados na **Figura 2**.

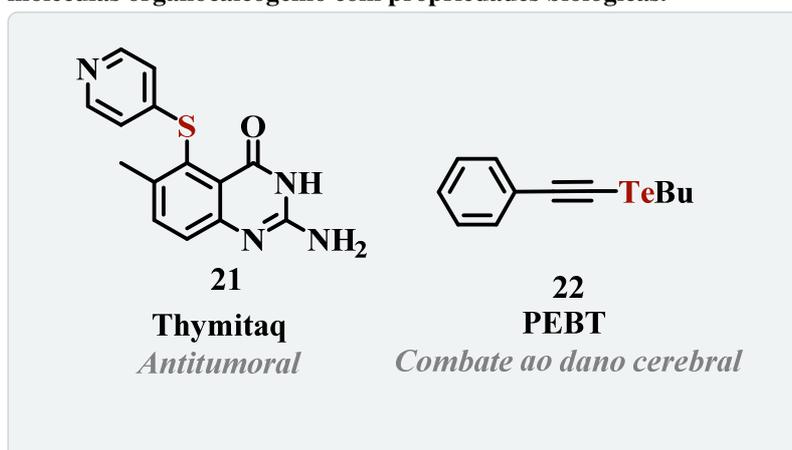
Figura 2: Compostos de organosselênio com aplicação em cenário farmacológico.



Os compostos **9-13** os quais possuem importantes atividades antitumorais.<sup>41-45</sup> Já os compostos **14**<sup>46</sup> e **15**<sup>47</sup> apresentam atividades anti-Alzheimer e anti-HIV, respectivamente. Já os compostos **16**<sup>48</sup> e **17**<sup>49</sup> apresentam atividade “GPx-like” pronunciada. Adicionalmente, alguns contendo selênio em sua estrutura demonstraram um grande potencial a serem aplicados como inibidores enzimáticos da principal protease do vírus SARS-CoV-2 causador da Covid-19. Dentre as moléculas avaliadas, o Ebselen **7** mostrou-se uma molécula promissora,<sup>50-52</sup> entretanto outros protótipos de moléculas híbridas foram avaliadas, como o composto **18**, que apresentou também bons resultados.<sup>53</sup> O seleno-glicosídeo **19** apresenta atividade imunestimulante<sup>54</sup> e derivados selenados de quinonas **20** foram relatados como agentes anti-chagásicos (tripanocidas) combatentes do *Trypanosoma Cruzi*, agente causador da doença de Chagas.<sup>55</sup>

A importância de moléculas contendo átomos de calcogênio com atividades biológicas não é limitada apenas a moléculas selenadas, mas também a outros calcogênios, como o enxofre e o telúrio. A título de exemplo, moléculas como o Thymitaq **21**, conhecido também como Nolatrexed,<sup>56</sup> é um potente fármaco antitumoral contendo enxofre que vem sendo utilizado contra o carcinoma hepatocelular.<sup>57</sup> O PEBT **22**, que é um telúrio-acetileno, apresenta atividade biológica, no combate a perda de memória e dano cerebral (**Figura 3**).<sup>58</sup>

**Figura 3:** Exemplos de moléculas organocalcogênio com propriedades biológicas.



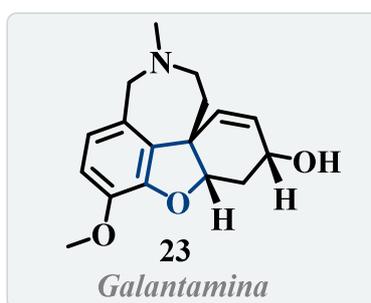
### 3.1.2 Compostos de selênio e a doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença de caráter neurodegenerativo que afeta as funções cognitivas levando a diminuição da função cerebral e que ainda não possui cura.<sup>59</sup> Há algumas estratégias de ação para o tratamento dessa doença, que apresenta fisiopatologia nada simples com causa não totalmente elucidada, porém, o acúmulo extracelular de proteína  $\beta$ -

amilóide no cérebro, hipóteses colinérgica e oxidativa, dentre outras são levantadas para contribuir com o avanço da DA.<sup>60-62</sup>

A enzima Acetilcolinesterase (AChE) age na finalização dos impulsos nervosos nas sinapses colinérgicas atuando na hidrólise da acetilcolina (ACh), que é um neurotransmissor, e é responsável pelos processos cognitivos. Pessoas com a DA possuem baixos índices de ACh e a busca de fármacos que possam inibir a ação da AChE são de grande importância, como é o caso da Galantamina **23**, a qual também pertence à classe dos compostos di-hidrobenzofuranos e sua estrutura pode ser visualizada na **Figura 4** abaixo.<sup>63</sup>

**Figura 4: Estrutura da Galantamina.**



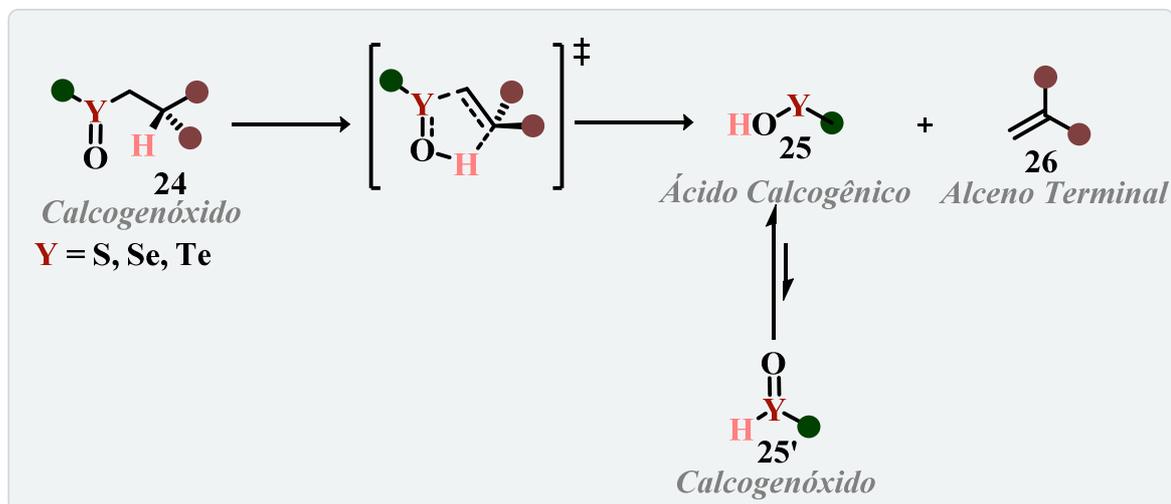
Compostos organosselênio podem atuar de maneira multi-alvo a essas principais hipóteses e representam alternativa progressiva e eficaz como um possível tratamento da DA, com inúmeros relatos na literatura.<sup>13,64-67</sup>

### 3.1.3 Química sintética na perspectiva dos compostos organosselênio

Além do destaque biológico, os organocalcogênios são considerados importantes reagentes em síntese orgânica.<sup>68-71</sup> No ano de 1970, foi divulgada por Jones, Mundy e Whitehouse, pela primeira vez, a eliminação *syn* de selenóxido, na formação de ligações duplas carbono-carbono.<sup>72</sup> Walter e Roy, em 1971, reportaram a eliminação de selênio em derivados de selenoaminoácidos para a formação de dehidro-aminoácidos.<sup>73</sup> Posteriormente, Sharpless, Reich e colaboradores aprofundaram os estudos envolvendo a eliminação *beta* de selenóxidos e popularizou esta descoberta com formação de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>74-77</sup> Tal estratégia já era conhecida para eliminação de sulfóxidos<sup>78,79</sup> e depois para teluróxidos,<sup>80</sup> porém necessitam altas temperaturas para esse processo, e a eliminação de selenóxido se tornou uma ferramenta importante de introdução de ligações duplas na síntese de produtos naturais, pois

pode ser realizada à baixas temperaturas (até  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) e de maneira suave. Esse processo está ilustrado no **Esquema 5**, abaixo.<sup>11,81</sup>

**Esquema 5: Processo de eliminação de calcogenóxidos na formação de olefinas.**



De maneira sucinta, a beta eliminação envolve um mecanismo de eliminação interna ( $E_i$ ), onde o calcogenóxido **24** passa por um intermediário cíclico onde a eliminação se processa com abstração do hidrogênio  $\beta$ , eliminando ácido selenênico ( $Y = \text{Se}$ ) **25**, que está em equilíbrio com o calcogenóxido **25'** e a formação da olefina terminal **26**.

Outras aplicações estão relacionadas à oxidação *alfa*-carbonílica de Riley para a formação de compostos 1,2-dicarbonilados,<sup>82</sup> e demais reações de oxidação,<sup>83</sup> síntese total assimétrica,<sup>84</sup> rearranjos sigmatrópicos,<sup>85</sup> isomerizações,<sup>86–88</sup> reações eletrofílicas,<sup>89</sup> nucleofílicas,<sup>90</sup> cicloadições do tipo (3 + 2),<sup>91</sup> aberturas de anéis,<sup>92–94</sup> reações de acoplamento<sup>95–98</sup>, química de ligantes,<sup>99</sup> espécies de valência estendida,<sup>100</sup> reações do tipo Ullmann catalisada por cobre<sup>101,102</sup> entre muitas outras.<sup>103–109</sup>

Reações catalíticas empregando espécies organocalcogenadas, em especial as organosselenadas em transformações orgânicas são de grande importância.<sup>110</sup> Esse processo vem resultando em importantes avanços sintéticos como espécies redox,<sup>111–116</sup> inclusive aqueles mediados por luz.<sup>117</sup> A aplicação desses processos, na síntese de compostos enantiomericamente enriquecidos<sup>118,119</sup> e as reações estereosseletivas,<sup>120</sup> ajudaram a consolidá-los como uma linha de pesquisa independente, juntamente com a importância química dos compostos preparados.<sup>121,122</sup>

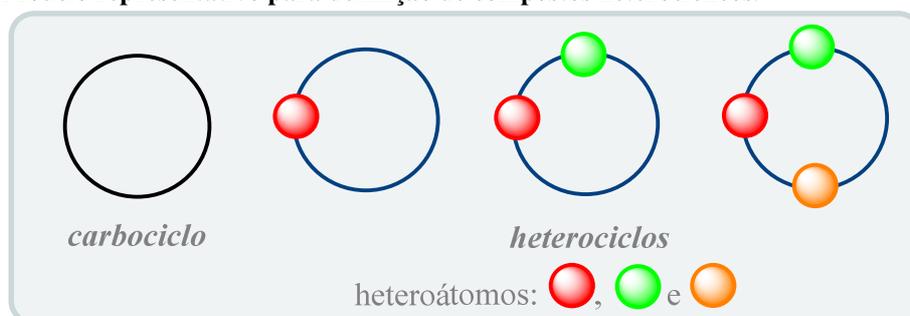
No cenário tecnológico, estes compostos selenados estão presentes em cristais líquidos,<sup>12,123</sup> e em promissores sistemas fotovoltaicos,<sup>5</sup> condução elétrica<sup>124</sup> e termoelétrica.<sup>125</sup>

A classe de reações de selenofuncionalização são de grande relevância e serão abordadas mais adiante, principalmente aquelas envolvendo a funcionalização de olefinas na presença de diversos sistemas catalíticos ou pelo uso equimolar de reagentes organoselênio.

### 3.2 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Compostos heterocíclicos são estruturas cíclicas de carbono aromáticas ou não-aromáticas e que contém um ou mais heteroátomos, tais como oxigênio, nitrogênio e enxofre. Na ausência de heteroátomos, a molécula é designada como um carbociclo (**Figura 5**). Tais compostos são os pilares da química moderna e compõem a grande maioria dos compostos de origem natural, nos mais variados arranjos e propriedades.<sup>126</sup>

**Figura 5: Modelo representativo para definição de compostos heterocíclicos.**

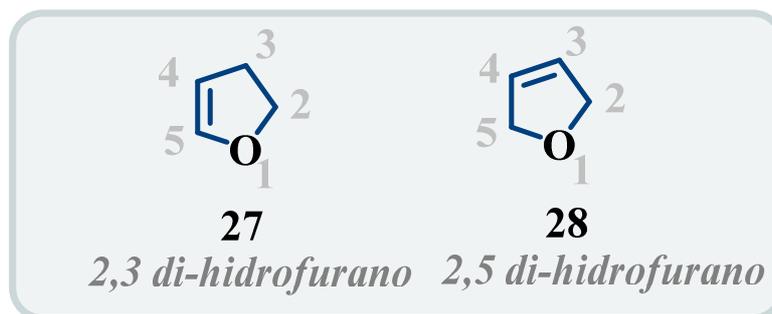


Além da relevância desses compostos em sistemas biológicos,<sup>127,128</sup> também desempenham funções nas ciências de materiais,<sup>129</sup> sendo alvo de estudos em síntese orgânica verde<sup>15,130</sup> e na química farmacêutica.<sup>131</sup> Por essa razão o estudo dessas moléculas são de grande relevância para o desenvolvimento humano e social.<sup>132</sup>

#### 3.2.1 2,3-Di-hidrofurano, propriedades, síntese e derivados

Os compostos 2,3-di-hidrofuranos (DIF) são compostos heterocíclicos  $\alpha,\beta$ -insaturados provenientes de éteres enólicos cíclicos. Éteres cíclicos de cinco membros  $\alpha,\beta$ -insaturados, podem ser visualizados na **Figura 6**. O 2,3-di-hidrofurano **27** e seu isômero de posição, 2,5-di-hidrofurano **28**, é o heterociclo que compõe a vitamina C.<sup>133</sup>

**Figura 6: Isômeros de di-hidrofuranos.**

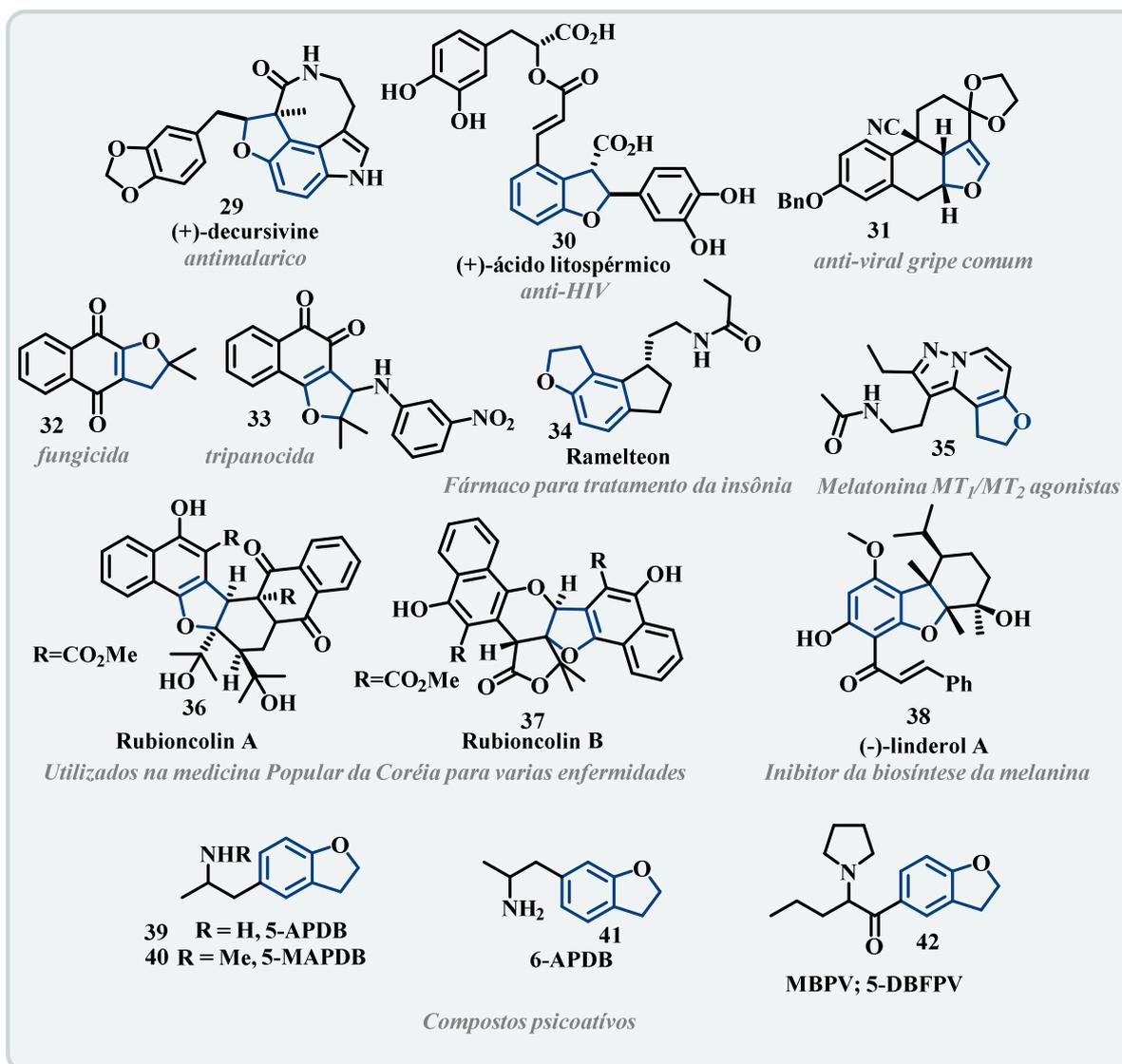


Compostos 2,3 di-hidrofuranos **27** em síntese podem sofrer reações de litiação na posição 5 quando tratados com  $t\text{BuLi}$ .<sup>134</sup> Composto análogo de 6 membros, 3,4-diidro-2*H*-pirano (DHP) é amplamente utilizado como grupo protetor de álcoois na formação de acetais, que são os tetrahidropiranyl éteres (THPE).<sup>135</sup> Alguns estudos de interconversão termal na síntese de DIF são conhecidos como rearranjo Cloke-Wilson<sup>136,137</sup> onde foi explorado a química de  $\alpha$ -carbonil-ciclopropanos levando a produtos do tipo 2,3-diidrofuranos e 2,3-diidropirrol.

Os DIF também podem ser obtidos pela catálise de bases orgânicas fortes, utilizando luz (fotoquimicamente), por metais de transição e por ácidos de Brønsted homoquirais na abertura de diferentes  $\alpha$ -carbonil-ciclopropanos.<sup>138-143</sup> Também podem ser obtidos pela ciclo adição [3+2] catalisada por ródio empregando dienos.<sup>144,145</sup> Outro método envolvendo rutênio na presença de olefinas e compostos diazo também foram explorados.<sup>146</sup> O emprego da catálise não metálica por iodo foi realizada, utilizando olefinas e compostos 1,3-dicarbonílicos<sup>147</sup> e organocalcogênios.<sup>148</sup> Compostos de boro foram empregados na síntese de DIF-borilados, via oxiborilação.<sup>149</sup> Inúmeros compostos híbridos entre DIF-heterociclo foram reportados e apresentam grande contribuição sintética, e de química medicinal no desenvolvimento da química dos di-hidrofuranos.<sup>150-156</sup>

Considerando suas propriedades biológicas, esta classe de compostos está presente em diversos produtos naturais, se tornando alvo para o desenvolvimento de abordagens sintéticas.<sup>157</sup> Inúmeras aplicações biológicas são exploradas, cobrindo uma grande área de atuação (**Figura 7**).<sup>158-160</sup>

Figura 7: Di-hidrofuranos e seus compostos com atividades biológicas.



Os derivados de DIF apresentam, também, atividades antivirais. Por exemplo, o composto **29** é um antimalárico,<sup>161</sup> enquanto o composto **30** apresenta atividade contra o vírus da HIV<sup>162</sup> e o antiviral **31** é um protótipo para o vírus da gripe comum.<sup>159</sup>

Já os híbridos derivados quinoidais apresentaram atividade fungicida **32**<sup>163</sup> e o composto **33** é um tripanocida, atuando como um composto anti-chagásico.<sup>164</sup> O Ramelteon **34**, é um fármaco para o tratamento da insônia, atuando como agonista da melatonina<sup>165</sup> juntamente com o composto **35**.<sup>154</sup>

Os compostos Rubioncolin A **36** e Tubioncolin B **37** de alta complexidade estrutural foram isolados da planta *Rubia oncotricha* na forma racêmica<sup>166</sup> e após confirmado a estereoquímica, sua síntese total foi realizada.<sup>167</sup> Também encontrado na *Rubia cordifolia*, esses compostos possuem aplicações na medicina popular da Coréia e a eles são atribuídos muitas

atividades, dentre elas: atividade no combate da inflamação das articulações, tratamento no cálculo renal, entre outras.<sup>168-170</sup> O composto **38** atua na inibição da biossíntese da melanina<sup>171</sup> e os compostos **39-42** mostraram-se como potentes psicoativos.<sup>172</sup>

### 3.3 ELETROSSÍNTESE ORGÂNICA

Eletroquímica é um campo de pesquisas importante, os químicos aplicam seus esforços nas áreas de desenvolvimento de sondas eletroquímicas, na tentativa de elucidação dos princípios da transferência de elétrons, reações de oxirredução e aqueles destinados na geração e armazenagem de energia. Os eletroquímicos orgânicos estão conectados ao desenvolvimento de reações por processos mais seletivos e eficientes, com aspectos sustentáveis.

A eletrossíntese orgânica está experienciando sua renascença após décadas de poucos estudos e a implementação de estratégias sintéticas que esta técnica apresenta são de importante relevância aos químicos modernos. Através dessas metodologias eletroquímicas em síntese é possível explorar reatividades intocadas, que não são possíveis obter quimicamente por outras abordagens, e renomeada como a técnica do século XXI.<sup>173</sup> Também é uma alternativa para uma química sustentável, onde dispensa o uso de reagentes oxidantes ou redutores em quantidades estequiométricas. Estes podem ser gerados *in situ* por meio de elétrons, que são utilizados como “reagentes livre de massa” e vem para complementar a “caixa de ferramentas” do químico orgânico moderno na síntese de pequenas moléculas e, com a padronização em equipamentos comerciais, essa química vem experimentando um grande avanço.<sup>174</sup>

#### 3.3.1 Eletrossíntese como ferramenta na construção de moléculas mais complexas

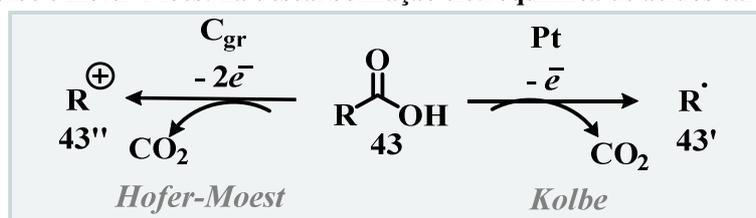
A eletroquímica remonta ao final do século XVIII com experimentos de Luigi Galvani em sapos, e no início do século XIX quando Volta realizou seus estudos pioneiros na elaboração de uma bateria, surgindo, assim a primeira fonte de corrente elétrica, a pilha voltaica. Após o estudo por Volta, outros cientistas como W. Nicholson, utilizaram o invento de Volta para eletrólise da água. J. Berzelius e W. Hisinger perceberam que a eletrólise da água na presença de certos sais apresentava caráter alcalino no polo negativo e ácido no polo positivo, que resultou no desenvolvimento de sua teoria eletroquímica sobre afinidade e o começo do que conhecemos hoje como a indústria cloro-álcali.<sup>175</sup>

Já em 1834, Faraday define as principais leis que governam a eletrólise e descreve que a eletrólise de uma solução de acetato de sódio produz gás metano. Alguns anos depois, H. Kolbe realiza primeiras reações empregando o uso de eletricidade, que é a descarboxilação de

ácidos carboxílicos via processo radicalar, marco para surgimento da eletrossíntese,<sup>176</sup> que também contou com outros cientistas como Haber e Fiechter.<sup>177,178</sup>

A química de carboxilatos na eletroquímica inicia com os trabalhos de Kolbe<sup>176</sup> e Hofer-Moest.<sup>179</sup> Mostraram que o emprego de diferentes eletrodos num processo eletroquímico, duas espécies podem ser formadas do mesmo material de partida. Na reação de Kolbe, a oxidação anódica de um elétron é realizada com eletrodos de platina e o composto **43** é descarboxilado com a formação do radical **43'**. Ao empregar eletrodo de grafite a reação de Hofer-Moest, a transferência de dois elétrons é realizada, sofrendo descarboxilação e gerando o carbocátion **43''**. Reações de descarboxilação anódica foram bem documentadas e exploradas com a sua química nos dias de hoje bem consolidada (**Esquema 6**).<sup>180</sup>

**Esquema 6: Processo Kolbe e Hofer-Moest na descarboxilação eletroquímica de ácidos carboxílicos.**



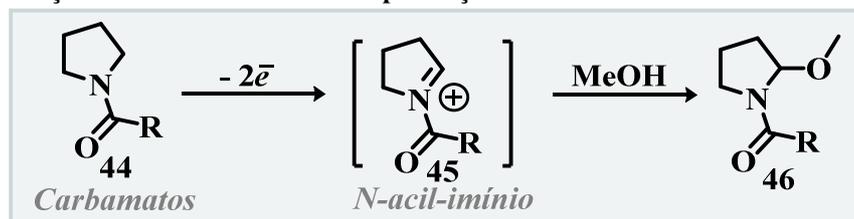
Uma reação importante, decorrente dos trabalhos de Kolbe e Hofer-Moest foi realizado por P. Baran e colaboradores,<sup>181</sup> onde descreveram a descarboxilação de ácidos carboxílicos terciários, levando a geração de carbocátions via espécies eletrogeradas, que atuam como mediadores na transferência de elétrons. Neste trabalho foi possível obter uma grande variedade de éteres alquílicos, quando utilizou-se álcoois como nucleófilos, entretanto, outros nucleófilos como nitrilas, ácidos carboxílicos, fluoretos e água também foram utilizados.

Nestas reações, ao utilizar eletrodos menos porosos, com menor área superficial, se processam com uma transferência de um único elétron, levando a eliminação de dióxido de carbono e intermediários radicalares, fornecendo produtos de acoplamento radicalar. Já ao utilizar eletrodos mais porosos, com maior área superficial, como é o caso dos eletrodos de grafite, processo de transferência de dois elétrons é predominante, resultando na geração de carbocátion como intermediário reativo, e que está de acordo com estudos anteriores onde fora estudado reações de acoplamento anódico de olefinas alquil- ou silil-enol éteres.<sup>182,183</sup>

Outra reação de destaque foi a oxidação de Shono,<sup>184,185</sup> onde primeiramente ocorre uma oxidação anódica de dois elétrons no composto **44** gerando o intermediário imínio **45**, que

na presença de nucleófilos apropriados sofre uma alfa funcionalização, para levar ao composto **46** (Esquema 7).

Esquema 7: Eletrooxidação de *N*-acil-carbamatos na presença de álcoois.



Esta reação é uma estratégia bem eficiente na formação de *N*-acil-imínio na síntese de compostos mais complexos e também como ferramenta na ativação C–H em intermediários pouco reativos.<sup>186,187</sup> Estudos recentes envolvem metoxilação de 2-oxazolidinonas a qual foi demonstrada por Suryanarayanan e colaboradores utilizando eletrodos de boro dopado.<sup>188</sup> Tais avanços foram seguidos por Lam e Waldvogel na introdução de grupos protetores MOM em procedimentos eletroquímicos de maneira suave.<sup>189,190</sup>

Devido a sua versatilidade metodologias eficientes em síntese na área da eletroquímica orgânica estão ocupando posições de destaque permeando as muitas facetas da síntese. Há décadas as reações de halogenação de compostos orgânicos pela eletrossíntese é explorada, mas apenas por poucos grupos de pesquisa, e uma atenção maior para reação de fluoração de pequenas moléculas é dada ao grupo do Fuchigami.<sup>191</sup> Recentemente as reações de fluoração, cloração, bromação e iodação de diversos sistemas alifáticos e (hetero)aromáticos foi revisada pelo nosso grupo de pesquisa.<sup>192</sup>

Outra área de grande impacto foi nas reações de ativação C–H, que em sua grande maioria utiliza metais de transição em quantidades equimolares, entretanto, é uma ferramenta poderosa na transformação química e algumas revisões abordam esse tema com auxílio da eletrocatalise, que visa diminuição da carga metálica e de oxidantes externos.<sup>193,194</sup>

Outras áreas de importante destaque na química eletrossintética são: síntese de amidas,<sup>195</sup> captura de dióxido de carbono na síntese de carbamatos e monofuncionalização de metano,<sup>196</sup> reações de anelação,<sup>197,198</sup> oxidação de produtos naturais,<sup>199</sup> síntese estereoseletiva de heterociclos,<sup>200</sup> química dos compostos heterociclos,<sup>201</sup> reações de arilação,<sup>202</sup> química dos compostos de silício,<sup>203</sup> dessaturação carbonílica,<sup>204</sup> aminação alílica,<sup>205</sup> oxidação alílica,<sup>206</sup> emprego em síntese total,<sup>207</sup> síntese de compostos heterociclos,<sup>208–210</sup> di-funcionalização de olefinas,<sup>211</sup> síntese de carbodiimidas não simétricas,<sup>212</sup> funcionalização de alcenos<sup>213</sup> e

alcinos,<sup>214</sup> química do enxofre e selênio,<sup>10</sup> aplicação na síntese de moléculas complexas,<sup>215</sup> entre muitas outras vem sendo exploradas.<sup>216-218</sup>

Apesar dos grandes avanços na eletrossíntese orgânica, há muitas lacunas para serem exploradas, sendo as principais: fotoeletroquímica sintética, novos eletrodos, eletrocatalise assimétrica e eletrólise combinada.

Na eletrólise comum, ambas as semirreações acontecem no mesmo compartimento, cujo processo é conhecido como “célula não dividida” e muitas vezes, uma das semirreações é negligenciada por falta de interesse, o que leva a perda na eficiência faradaica. Ao planejar métodos sintéticos, que possam aproveitar ambas as semirreações, oxidação e redução na geração de intermediários úteis, é relevante propor métodos em síntese que combinem as semirreações, que é chamado de eletrólise combinada.<sup>219</sup>

Eletrodos afetam diretamente o curso de uma reação, que já fora notado por Fritz Haber, em 1898. Observou que o material que os eletrodos eram fabricados alteravam significativamente o curso das reações.<sup>220</sup> Dessa forma o design e escolha de novos materiais pode proporcionar uma quimioseletividade, desempenho e até a ativação de novas reatividades na síntese de moléculas mais complexas, de maneira eficiente.<sup>221,222</sup>

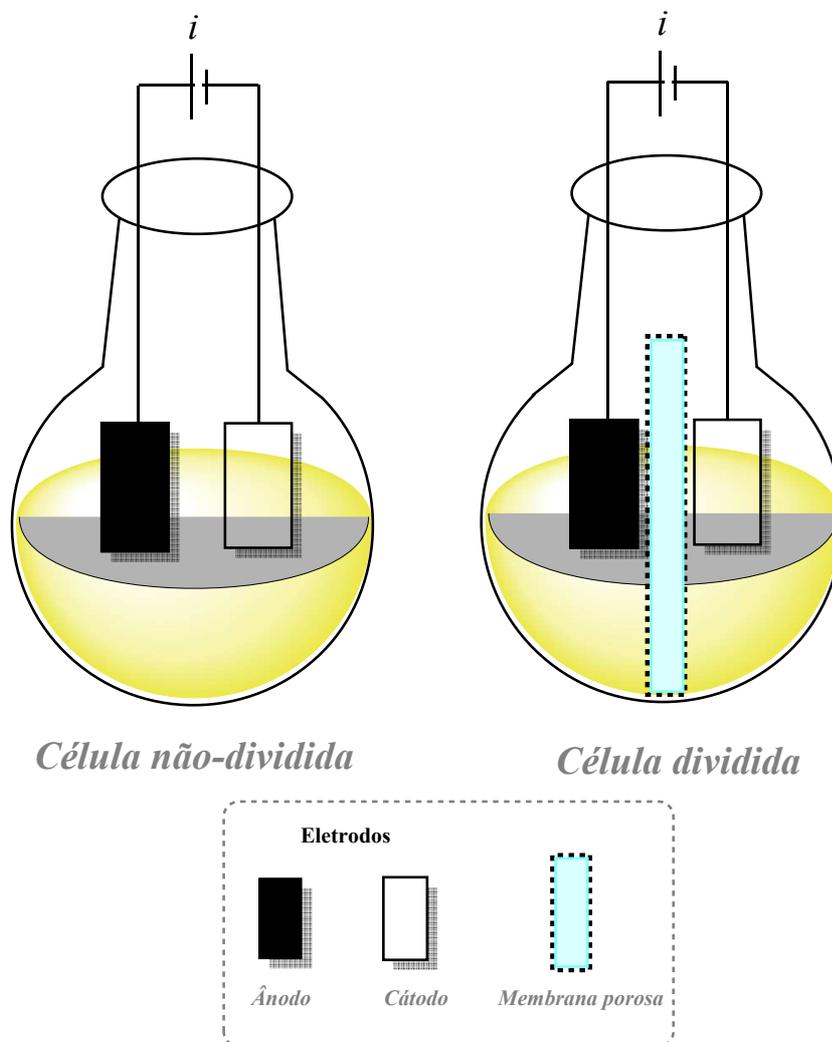
Na fotoeletroquímica sintética opera o sinergismo das duas técnicas: fotoquímica e eletroquímica sintética, que no decorrer dos anos foram pautadas como técnicas adversárias e aqui elas se auxiliam nos pontos fracos de cada técnica. Por exemplo, potenciais de trabalho da catalise fotorredox são insuficientes na oxidação de ligações C–H de compostos alifáticos, e na eletroquímica, teoricamente todo potencial é disponível para atuação, entretanto, o que realmente acontece é que este potencial estará mitigado pelo solvente escolhido. Combinando essas diferentes estratégias de transferência de elétrons, tanto heterogênea quanto homogênea nesses sistemas, novas reatividades podem ser ativadas.<sup>223-227</sup>

Atualmente, a eletrocatalise assimétrica já é uma opção viável e de condições suaves na obtenção de compostos enriquecidos enantiomericamente.<sup>228,229</sup> Outras áreas importantes também são documentadas, como a bioeletrocatalise,<sup>230</sup> eletrossíntese de fluxo,<sup>231,232</sup> e uso de eletrodos de sacrifício.<sup>233</sup>

No que diz respeito aos conceitos técnicos e modos de operação, sistemas eletroquímicos e modos de eletrólise foram explorados e descritos em artigos de revisão e publicações seminais.<sup>174,183,234-248</sup> Entretanto, para fins didáticos, a **Figura 8** mostra dois sistemas clássicos de eletrólise, os de célula não-dividida e os de célula dividida. No primeiro ambas as semi-reações ocorrem livremente não distinguindo os processos de oxirredução. Já no

segundo modelo as semi-reações estão separadas por uma membrana, evitando assim que as espécies geradas em cada eletrodo não migrem livremente, sendo os principais modelos de reações eletrossintéticas.

**Figura 8: Modelos de reatores eletroquímicos clássicos.**



### 3.3.2 Eletrossíntese Acadêmica e Industrial na Sustentabilidade

Métodos tradicionais em síntese baseiam-se em reagentes, sejam eles oxidantes ou redutores em quantidades equivalentes, em condições térmicas e em métodos catalíticos hetero- e homogêneos para sobrepor as barreiras de ativação, são comumente utilizados. Porém, outras alternativas elegantes em síntese ganham mais destaque com o uso de técnicas como mecanoquímica, fotocatalise, química de fluxo, eletroquímica, dentre outras.<sup>249</sup> A produção de produtos químicos manufaturados já soma cerca de 26% da demanda global de energia sem mencionar nas grandes quantidades de combustíveis fósseis e intensos processos termoquímicos nos mais variados processos industriais.<sup>250</sup> Um destaque vai para os processos

eletroquímicos que usam energia (que se aderida a processos mais sustentáveis, excluindo à dependência de combustíveis fósseis tornam o processo ainda mais atrativo) e a transforma em energia química, com o mínimo em emissões de dióxido de carbono e evitando-se o uso de espécies reativas e/ou tóxicas ao homem e meio ambiente.<sup>251</sup>

Progressos na indústria acompanharam as principais descobertas, dentre elas foi o processo cloro-álcali, onde solução salina de cloreto de sódio é eletrolisada gerando gás cloro e hidróxido de sódio<sup>241</sup> e processo Hall-Héroult na eletrólise do óxido de alumínio ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ).<sup>252,253</sup> Outro método amplamente utilizado pela indústria na síntese de compostos perfluorados é conhecido como Processo de Simon.<sup>254,255</sup> Estes processos ainda são de baixa complexidade e produzidos em grande quantidade pela indústria, bem como algumas pequenas moléculas orgânicas, como é o caso do processo Baizer na síntese da adiponitrila e na BASF na eletrossíntese do 4-metoxibenzaldeído, entre outros<sup>256-258</sup>

Como estes processos industriais operam em escalas além daquelas praticadas no laboratório de pesquisa, há alguns fatores que dificultam o escalonamento de reações praticadas no laboratório para seu respectivo emprego em processos industriais.<sup>259</sup> Três pontos foram levantados nessa problemática em termos químicos e monetários. O primeiro ponto trata das limitações de eletrólitos que funcionam apenas em sistemas aquosos e que são os mais simples e economicamente viáveis a larga escala, e estão limitados a pequena janela de potencial que diz respeito aos potenciais de redução e oxidação da água. Outro fator é a baixa solubilidade dos reagentes nesses sistemas aquosos que muitas vezes necessitariam de solventes auxiliares como álcoois ou surfactantes. O terceiro fator a ser pontuado é a seletividade onde há diversos caminhos a serem percorridos no decorrer de uma reação, que podem levar a subprodutos indesejados com mudanças flutuantes no potencial quando for utilizado fontes renováveis (por exemplo: energia solar) onde não consegue-se uma medição precisa dos parâmetros necessários para o uso técnica eletroquímica.<sup>244,251</sup>

Nesse sentido tanto em processos acadêmicos à industriais, a eletroquímica atua em sentido comum, com mesmas preocupações ambientais e eficiência, entretanto, academicamente ainda ocupa maior destaque.<sup>258</sup>

A química verde, tem como objetivo o planejamento e desenvolvimento consciente de métodos sustentáveis e foi proposto pelo químico Paul Anastas e visa explorar as dificuldades e desafios dessa emergente forma de lidar com os recursos e o meio ambiente no caminho da sustentabilidade.<sup>260</sup> Para tanto, foram cunhados doze princípios para a sustentabilidade em

química,<sup>261,262</sup> e podemos atribuir cerca de 7 desses princípios ao uso de técnicas eletrossintéticas,<sup>244</sup> sendo eles:

- Prevenção – Evitar formar resíduos é sempre melhor ideia do que limpar ou trata-lo depois de formado.

- Economia atômica – Planejar e desempenhar metodologias em síntese que possam maximizar a incorporação dos materiais de partida nos produtos.

- Síntese de produtos menos perigosos – Sempre que possíveis metodologias devem ser desenvolvidas para minimizar formação de substâncias, que sejam elas o mínimo ou até sem toxicidade à saúde humana e ao meio ambiente.

- Projetar produtos químicos seguros – Produtos químicos devem ser projetados a fim de garantir funções preservadas e serem menos tóxicos.

- Solventes e auxiliares mais seguros – O uso dessas substâncias auxiliares, tais como solventes e afins, devem tornar-se desnecessários e, quando utilizadas, devem ser inócuas.

- Buscar eficiência energética – Gastos com energia em processos químicos tem impacto ambiental e econômico e devem ser minimizados. Processos devem ser conduzidos a temperatura e pressão ambiente.

- Fontes renováveis de matéria-prima – Sempre que tecnicamente e economicamente viáveis, matérias primas renováveis devem ser escolhidas em vez de fontes não renováveis.

- Reduzir derivados – Derivatizações desnecessárias, tais como agentes de proteção/desproteção, assim como modificações temporárias de processos físicos/químicos devem ser minimizados e evitados para diminuir geração de resíduos.

- Catálise – Reagentes catalíticos, de preferência seletivos, são superiores a reagentes estequiométricos.

- Projetar para degradação – Reagentes químicos precisam ser desenhados de tal forma que ao final da reação, fragmentem-se em produtos inócuos e sem impacto ao meio ambiente.

- Análise em tempo real para prevenção de poluição – Metodologias analíticas precisam ser desenvolvidas para monitoramento e controle, em tempo real, a fim de evitar que substâncias nocivas sejam formadas.

- Química segura para prevenção de acidentes – Substâncias, assim como a forma de emprego delas, devem ser escolhidas de modo que minimizem o risco de acidentes, tais como vazamentos, explosões e incêndios.

### 3.4 REAÇÕES DE SELENOFUNCIONALIZAÇÃO DE OLEFINAS

Alguns trabalhos relevantes de oxi-selenofuncionalizações na síntese de compostos oxigenados-selenilados serão aqui comentados. Diversas estratégias em síntese podem ser empregadas, entretanto, as abordagens eletroquímicas receberão maior destaque.

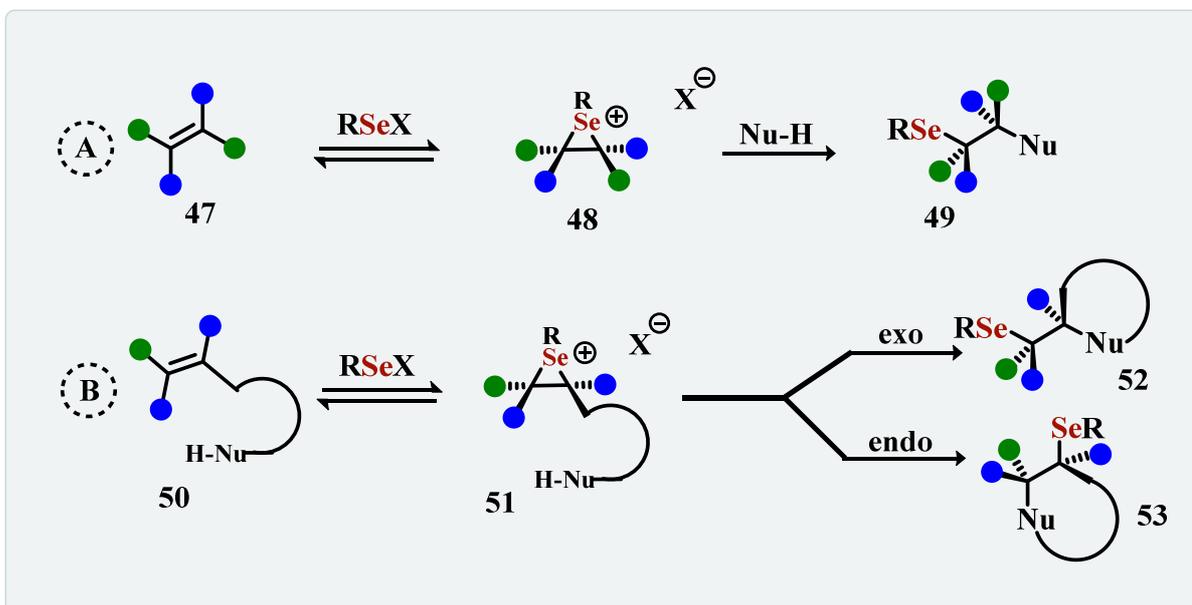
#### 3.4.1 Abordagens clássicas para oxi-selenofuncionalização de olefinas

O início dessa química vem desde a década de 1960 com os trabalhos pioneiros de Marcelo de Moura Campos e Nicola Petraghani na seleno- e teluro-lactonização de ácidos carboxílicos insaturados.<sup>263</sup> E décadas depois fora estudado por D. Clive e K. Nicolau, onde expandiram a classe de reação para outros sistemas e nucleófilos internos.<sup>264</sup> Reações análogas com os compostos organotelúrio também foram estudadas por J. V. Comasseto e colaboradores.<sup>9,265</sup>

Essas reações, se processam pela adição de espécies eletrofílicas de selênio a ligação dupla, são estereoespecíficas, pois, ocorre a formação de um intermediário reversível selenirênio **48** e o ataque por um nucleófilo externo ocorre pelo lado oposto, levando a um produto de adição *anti* **49**. Adição Markovnikov se dará preferencialmente com alcenos não simétricos, levando a formação do produto termodinamicamente mais estável (**Esquema 8 – A**). Ao tratar de reações com nucleófilos internos, a reação se processa de maneira similar levando a formação do intermediário **51**, que irá reagir e levar a produtos cíclicos **52** ou **53** (**Esquema 8 – B**). A formação de produtos *exo* (**52**) ou *endo* (**53**) se dará pela regras de fechamentos de anéis de Baldwin, que leva em conta o tipo de geometria do carbono (tetraédrico, trigonal e dígono) e o tamanho do anel formado,<sup>266,267</sup> bem como as considerações sobre o ângulo de ataque de Bürgi-Dunitz.<sup>268</sup>

**Esquema 8: Modelo de adição e ciclização de olefinas com espécies eletrofílicas de selênio na presença de nucleófilos externos e internos.**

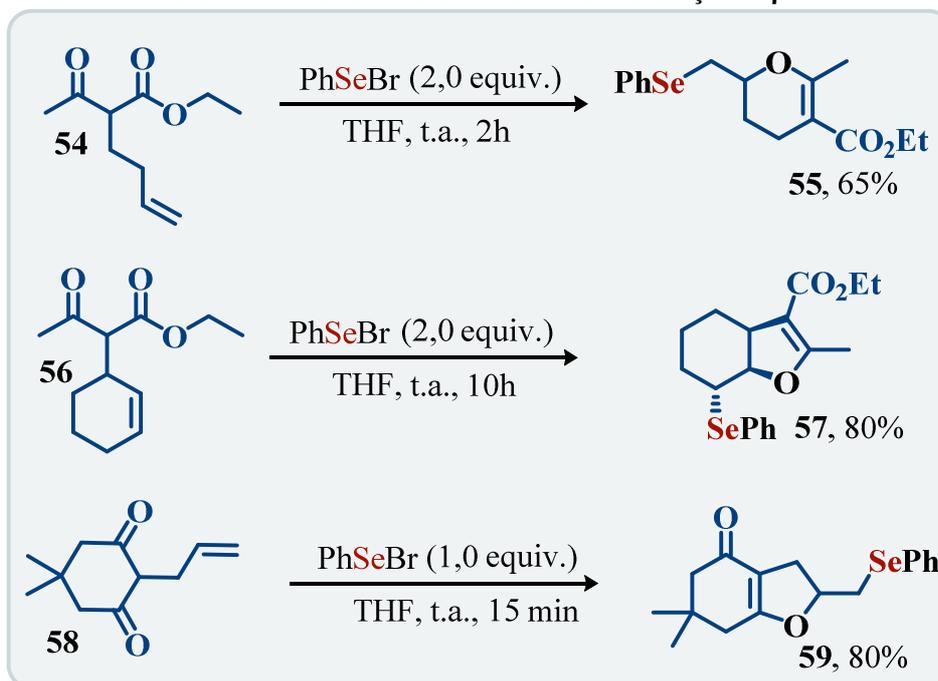
Adaptado de Oganoselenium Chemistry *Modern Developments in organic synthesis*, 2000.<sup>269</sup>



Algumas metodologias serão apresentadas a seguir com base nessa química apresentada, e para uma maior compreensão e detalhamento podem ser visualizadas em livros e artigos envolvendo diferentes nucleófilos e sistemas reacionais.<sup>269,270</sup>

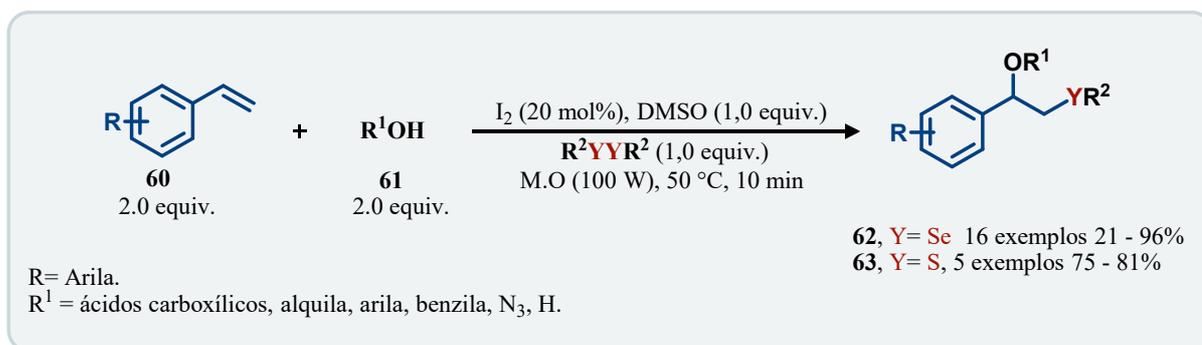
Em 2002, Helena Ferraz e colaboradores descrevem a síntese de éteres enólicos cíclicos via ciclização de compostos alquenílicos dicarbonilados na presença de diferentes eletrófilos tais como  $I_2$ ,  $ArTeCl_3$  e  $PhSeBr$ . Para as reações de selenofuncionalização foi empregado brometo de fenil selenila como espécie eletrofílica de organoselênio em THF podendo obter o di-hidropirano **55** em 65% de rendimento e os seleno-di-hidrofuranos **57** e **59** em bons rendimentos (**Esquema 9**).<sup>148</sup>

Esquema 9: Síntese de Seleno-éteres enólicos cíclicos via seleno-ciclização de  $\beta$ -cetoésteres e dicetonas.



Outra abordagem que recebeu grande destaque na química de adição duplas é a geração *in situ* de espécies eletrofílicas de selênio pelo uso do sistema iodo/dimetilsulfóxido. Em 2015, nosso grupo descreveu a calcogenação catalítica de olefinas na ausência de solvente empregando sistema  $I_2$ /DMSO (**Esquema 10**).<sup>271</sup>

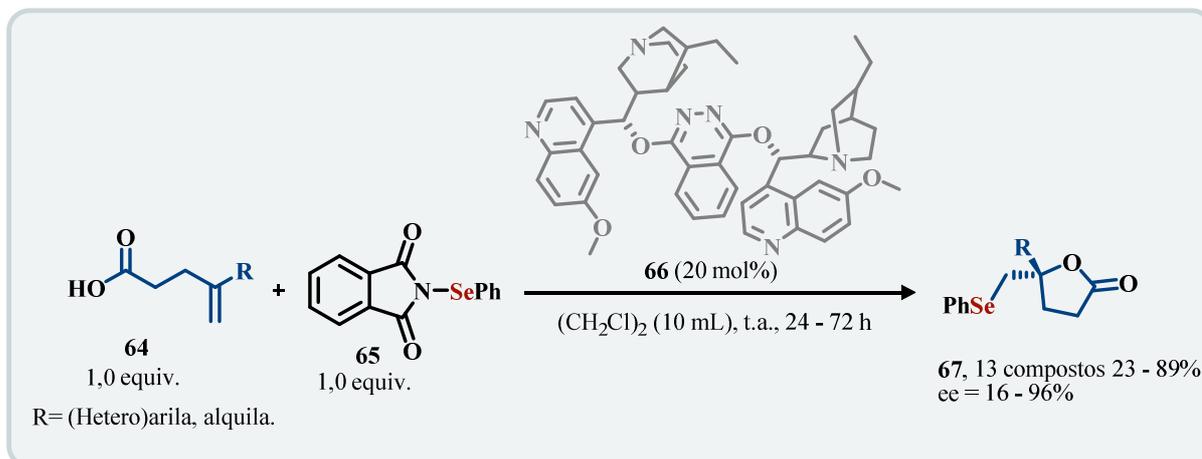
Esquema 10: Calcogenação de olefinas via sistema oxidante  $I_2$ /DMSO.



Neste estudo os autores reportaram a oxi-seleno- e tiofuncionalização de olefinas empregando iodo em quantidades catalíticas e um oxidante brando como o DMSO. Empregaram o uso de irradiação de micro-ondas em temperatura de 50 °C por dez minutos na ausência de solvente. Nessas condições, foram reportados 16 exemplos para os derivados selenilados **62** em rendimentos baixos a excelentes.

No mesmo ano, Y. Yeung e W. Niu desenvolveram uma lactonização eletrofílica enantioseletiva empregando ácidos carboxílicos insaturados **64**, *N*-fenilselenoftalimida **65** e catalizador **66** na obtenção das lactonas **67** (Esquema 11).

**Esquema 11: Síntese enantioseletiva de seleno-lactonas.**



Os autores empregaram nesse processo reagentes e catalisadores comercialmente disponíveis. Eles também reportam que ao utilizar diferentes espécies eletrofílicas de selênio como PhSeCl e PhSeBr, nenhum excesso enantiomérico (*ee*) foi observado. Dentre os catalisadores testados o composto **66** apresentou melhores resultados e com menor carga molar. Dentre as propostas mecanísticas discutidas, uma possível explicação para o *ee* seria na atuação do catalisador em bloquear espacialmente a racemização do selenirânio.<sup>272</sup> Em tempos reacionais longos e dicloroetano como solvente foi possível obter 13 compostos em rendimentos satisfatórios e *ee* baixos a ótimos.

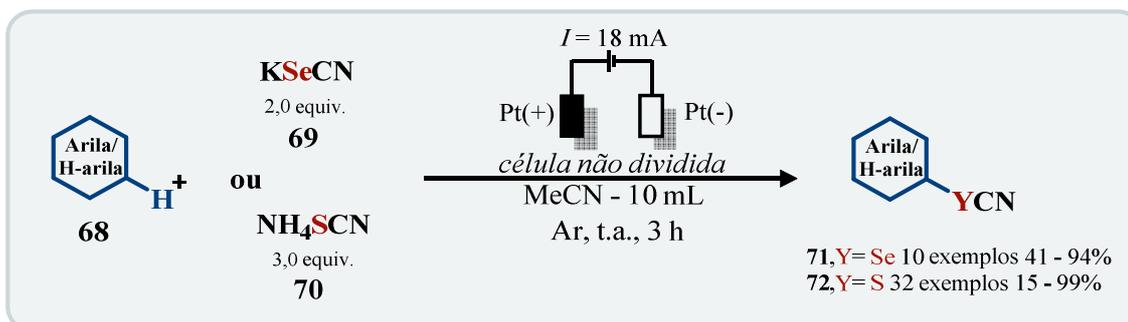
### 3.4.2 Eletrossíntese orgânica: Eletrossíntese de compostos organosselênio

Eletrossíntese orgânica envolvendo a química dos compostos organosselênio remontam o final do século passado. Esta química recebeu a “energia” que precisava para se processar junto com o renascimento da eletroquímica orgânica. Diversos trabalhos foram explorados e compilados na síntese de compostos orgânicos de selênio,<sup>10,273</sup> e aqueles que empregam seus compostos na catálise via eletrossíntese.<sup>274-277</sup>

#### 3.4.2.1 Eletrossíntese de compostos (hetero)arenos e compostos olefinicos na formação de ligação Se-C

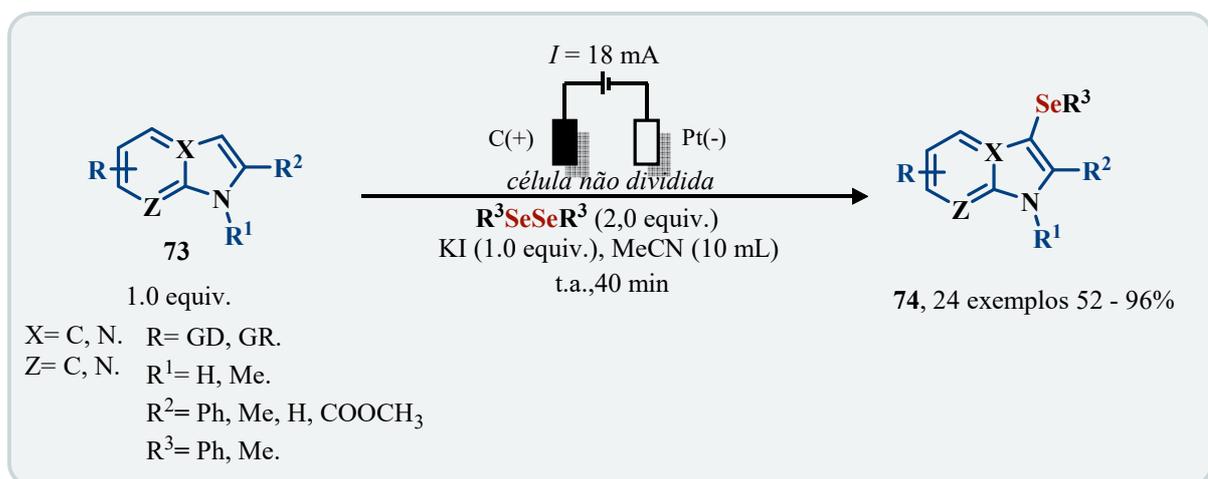
Em 2018, L. Sun, H. Jiang e colaboradores descreveram uma alternativa elegante na seleno- e tiocianação de compostos arílicos e heteroarílicos nitrogenados, em especial derivados indólicos numa abordagem livre de metais de transição e sem oxidantes externos, sob atmosfera inerte em curto tempo reacional. A metodologia mostrou-se tolerante a seleno- e tiocianação utilizando sais **69** e **70** em corrente de 18 mA por três horas. Sem o uso de eletrólitos adicionais foi possível a síntese de 10 exemplos selenados **71** e um escopo mais expressivo para os derivados tiocianados **72** com 32 exemplos (**Esquema 12**).<sup>278</sup>

**Esquema 12: Seleno- e Tiocianação eletroquímica de (hetero)arenos ativados.**



No mesmo ano, L. Sun, H. Jiang e colaboradores também descreveram a selenilação aeróbica de compostos heteroaromáticos nitrogenados via abordagem eletroquímica (**Esquema 13**).<sup>279</sup>

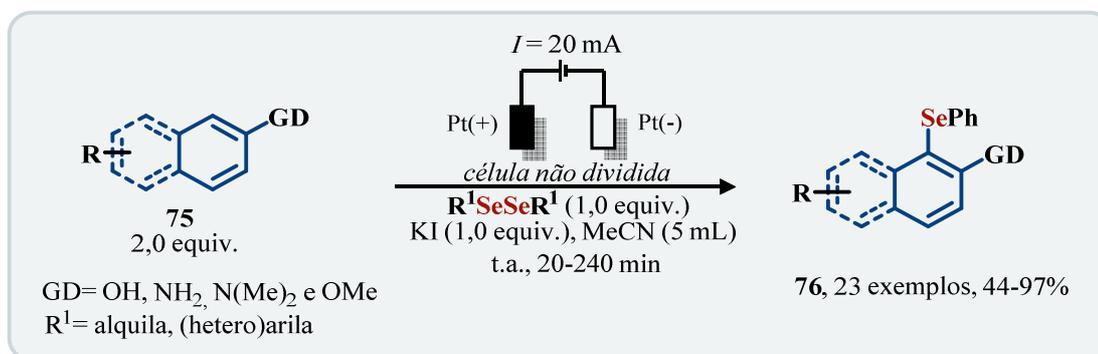
**Esquema 13: C-H selenofuncionalização eletroquímica de heteroaromáticos nitrogenados.**



Neste estudo, a classe de compostos **73**, em sua maioria derivados indólicos foram submetidos a uma célula não dividida sob corrente constante de 18 mA, 2 equivalentes de disseleneto de diorganoíla com iodeto de potássio como eletrólito. Foi possível obter os respectivos compostos selenilados **74** em rendimentos moderados a ótimos utilizando uma metodologia eficiente e de fácil execução.

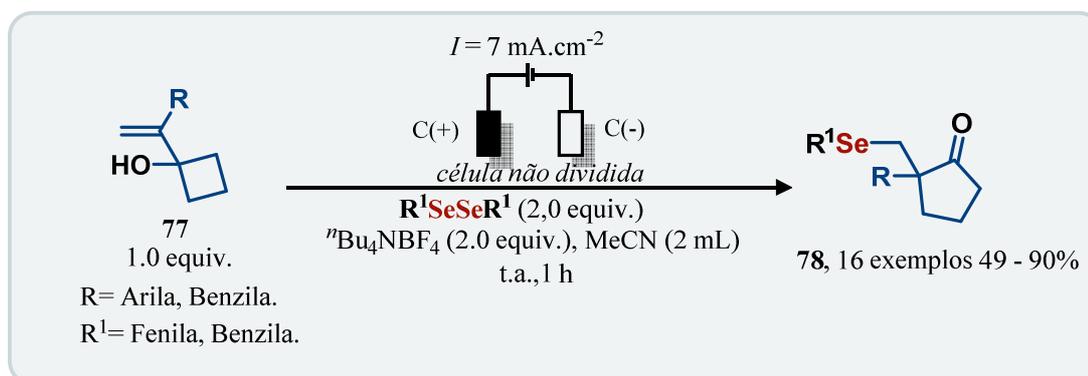
Em 2019, S. Mendes, A. Braga e colaboradores descrevem selenilação de arenos ativados **75**, em especial derivados naftalênicos empregando disselenetos de diorganoíla na construção de selenetos não simétricos **76** via uma abordagem eletrossintética. A reação se processa com eletrodos de platina, corrente constante de 20 mA utilizando iodeto de potássio em acetonitrila. Nesta reação os autores utilizam o eletrólito não apenas como condutor de corrente, mas como mediador do processo oxirredutivo das espécies reacionais, formando intermediários iodados *in situ*. Em curto tempo reacional foi possível obter diversos exemplos com rendimentos moderados a bons (**Esquema 14**).<sup>280</sup> E mais recentemente, em 2021 na eletrossíntese de compostos selenados a partir do resveratrol.<sup>281</sup>

**Esquema 14: Oxidação eletroquímica de ligação C(sp<sup>2</sup>)-H na selenilação de arenos ativados.**



Em 2019, D. Kim e Y. Kim descreveram a expansão eletroquímica de ciclobutanóis alquênílicos **77** na síntese de ciclohexanonas seleniladas **78**, contendo um centro quaternário (**Esquema 15**).<sup>282</sup>

**Esquema 15: Selenilação eletroquímica na expansão de ciclobutanóis alquênílicos.**

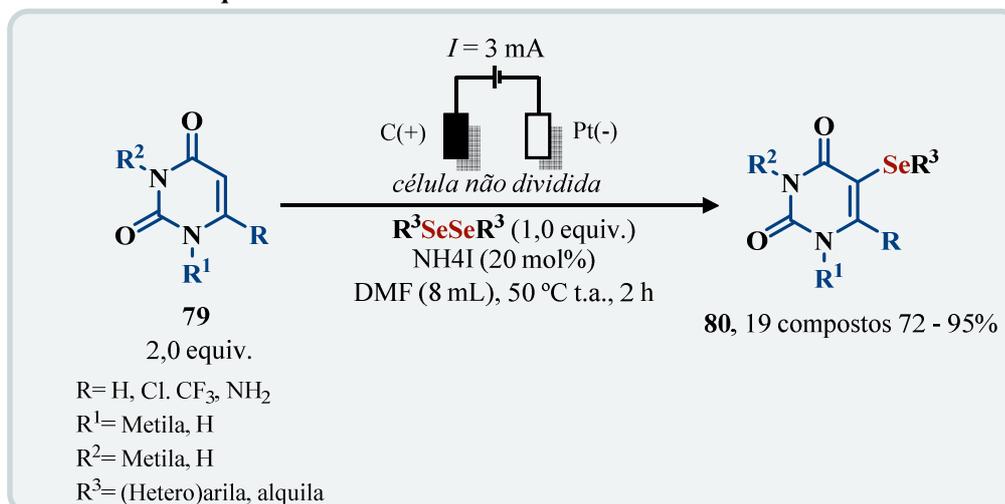


Os autores utilizaram nesse trabalho eletrodos de grafite sob corrente de 7mA.cm<sup>-2</sup>, disselenetos de diorganoíla em quantidade de 2 equiv. e TBABF<sub>4</sub> na quantidade de 2 equiv. em acetonitrila como solvente da reação. Foram sintetizados 16 exemplos derivados selenilados de ciclopentanonas **78**, em rendimentos de moderados a bons. Ademais, outros compostos carbonílicos foram sintetizados empregando-se diferentes sistemas alquênílicos, com diferentes

expansões de anel. Os autores propuseram via radicalar e iônica como sendo principal forma de reatividade de selenilação via rearranjo tipo semipinacol.

Em 2020, Y. Xu, C. Jiang, X. Ma e colaboradores relataram selenilação eletroquímica de derivados uracilas na obtenção de compostos 5-Selenouracilas **80** (Esquema 16).<sup>283</sup>

Esquema 16: Síntese eletroquímica de 5-selenouracilas.



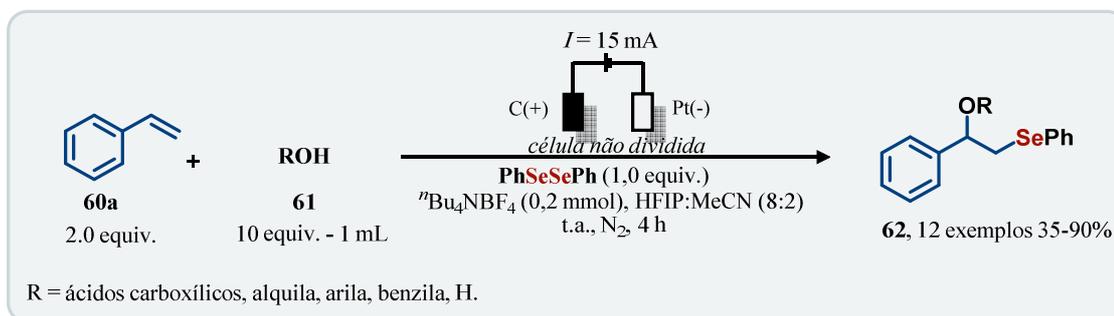
Neste trabalho os autores realizaram uma funcionalização da ligação C(sp<sup>2</sup>)-H dos derivados **79** utilizando eletrodos de carbono como ânodo e platina como cátodo, em corrente constante de 3 mA, em sistema não dividido. O solvente de escolha foi o DMF, entretanto o uso de DMSO como solvente resultou em bons rendimentos. Somente eletrólitos iodados foram avaliados para essa transformação e, NH<sub>4</sub>I resultou no melhor rendimento em 20 mol%. Os autores sugerem que a reação pode ocorrer via halogenação do derivado **79** que, por substituição com R<sup>3</sup>SeSeR<sup>3</sup>, gera **80**. A segunda proposta é na formação *in situ* de iodeto de arilselenila que reage com **79** para formar o composto **80**. O processo foi realizado na temperatura de 50 °C, por duas horas, e foi obtido 19 compostos em rendimentos bons a excelentes.

Alguns outros trabalhos de ativação C-H utilizando tióis em arenos ativado<sup>284</sup>, oxisulfenilação de olefinas,<sup>285</sup> e heteroarenos<sup>286</sup> também foram conduzidos em modo eletroquímico.

#### 3.4.2.2 Oxi-selenação de Olefinas via Eletrossíntese Orgânica

Em 2019, A. Lei, Y. Chen e colaboradores descreveram uma abordagem eletrossintética para a oxi-selenação e amino-selenação de olefinas (Esquema 17).<sup>287</sup>

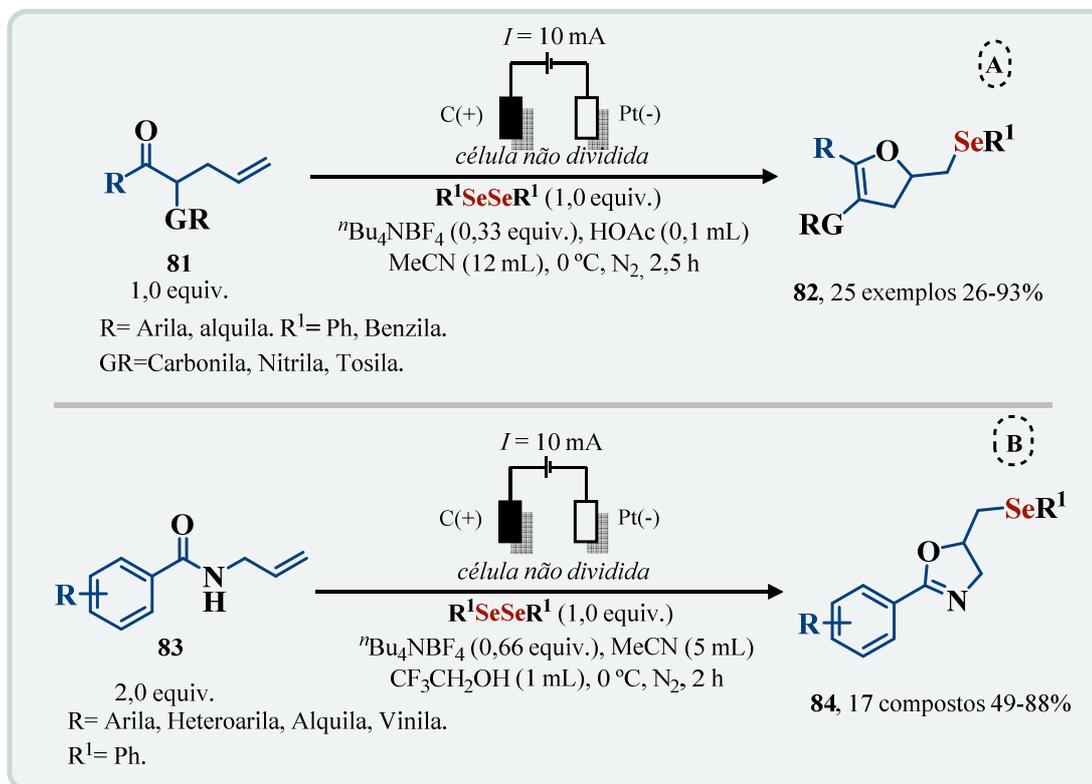
**Esquema 17: Oxiselenação de olefinas via eletrossíntese.**



Esta reação se processa utilizando dois equivalentes da olefina **60a**, 1 equivalente **2a** e dez equivalentes até um mililitro do nucleófilos oxigenados **61**, em um sistema não dividido, sob corrente constante de 15 mA. Ademais, utilizando TBABF<sub>4</sub> como eletrólito em uma mistura de solventes HFIP e MeCN sob atmosfera inerte durante quatro horas foi possível obter o produto **62** em rendimentos que variaram de 35 até 90%. O melhor resultado foi obtido quando o fenol foi utilizado como nucleófilo oxigenado

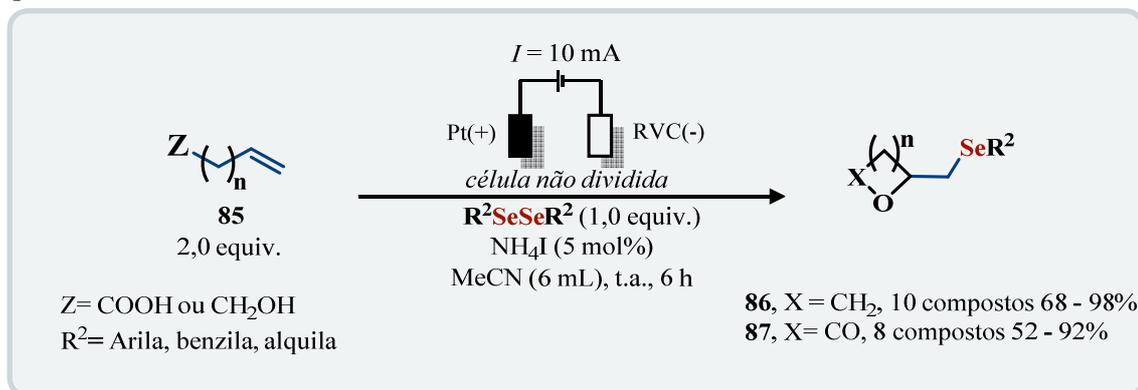
No mesmo ano, A. Lei, H. Zhang, H. Tang e colaboradores desenvolveram a ciclização de olefinas carbonílicas **81** com disselenetos de diorganoíla para acessar seleno-di-hidrofuranos trissubstituídos **82** e oxazolininas **84**, quando empregado alilamidas **83**, com rendimentos moderados a bons (**Esquema 18 – A e B**).<sup>288</sup>

**Esquema 18: Ciclização de olefinas carbonílicas e alilamidas na construção de seleno-heterociclos.**



A reação se processa utilizando eletrodos de carbono e platina como ânodo e cátodo, respectivamente. Também utiliza  $\text{TBABF}_4$  como eletrólito, sob corrente constante de 10 mA em atmosfera de nitrogênio a 0 °C. Na síntese do composto **82** (Esquema 18 – A), ácido acético foi adicionado como aditivo, em MeCN (12 mL) e foi possível obter 25 derivados. Na síntese de oxazolinas selenadas (Esquema 18 – B) os autores empregaram uma mistura de solvente sob praticamente as mesmas condições e resultou em 17 compostos com rendimentos até 88%.

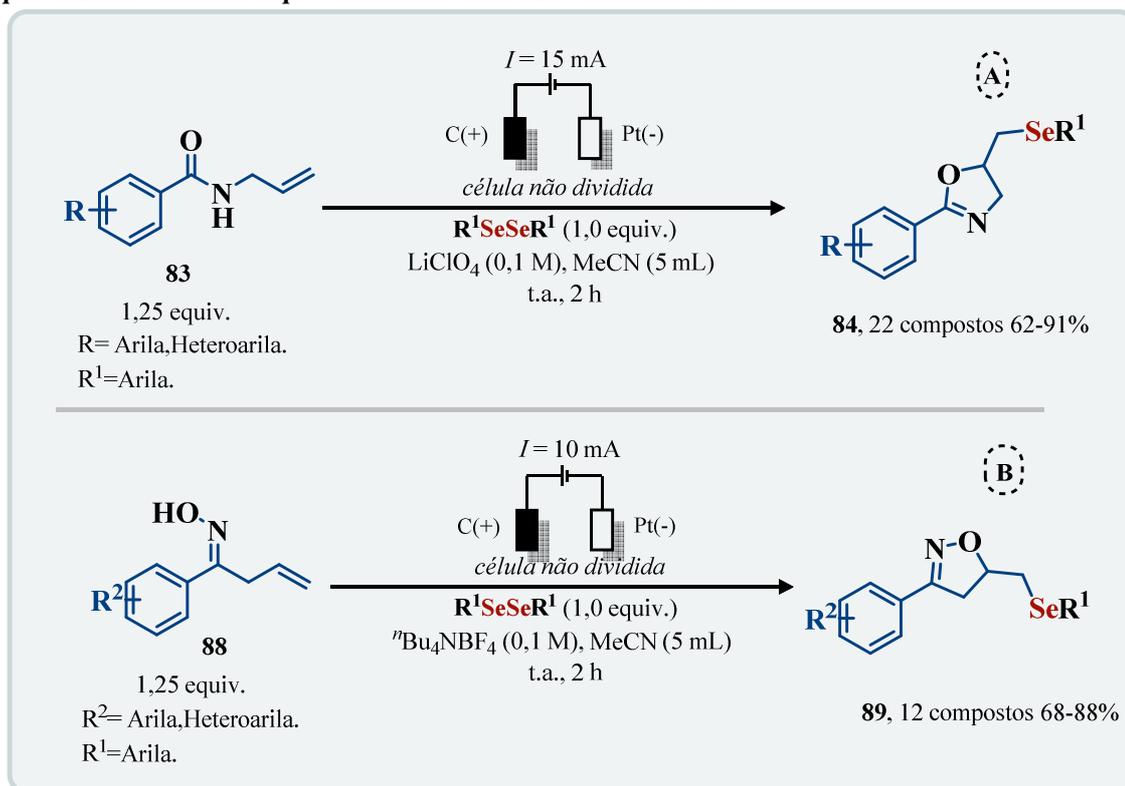
Y. Pan, H. Tang, H. Wang e colaboradores descreveram no ano de 2019 a eletrossíntese de éteres cíclicos **86** e lactonas **87** por meio de selenofuncionalização de olefinas com nucleófilos internos **85** (Esquema 19).<sup>289</sup>

**Esquema 19: Eletrossíntese de éteres cíclicos e lactonas selenadas.**

Neste estudo os autores reportaram um sistema não dividido, corrente constante de 10 mA e  $\text{NH}_4\text{I}$  como eletrólito e mediador em acetonitrila por 6 horas. Os autores relatam que o mecanismo se processa pela oxidação do iodeto ao seu cátion monovalente, que se adiciona a ligação dupla com a formação do intermediário iodônio. Este intermediário sofre adição do nucleófilo interno e forma o respectivo heterociclo halogenado que, por sua vez, reage com disseleneto de diorganoíla e leva aos produtos finais em rendimentos moderados a ótimos.

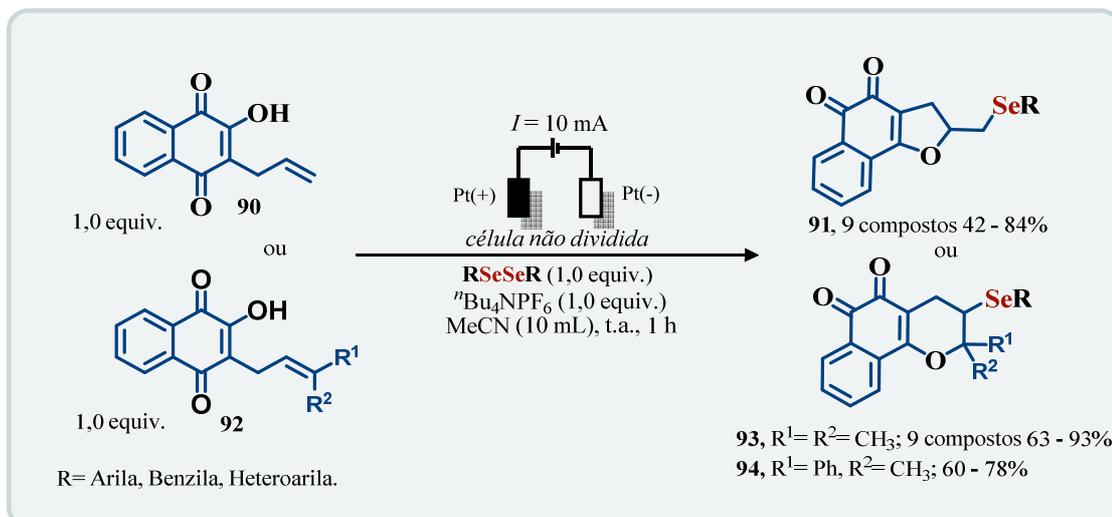
Em 2020, Sarkar e colaboradores desenvolveram um protocolo eletrossintético na síntese de oxazolinas **84** (Esquema 20 – A) e isooxazolinas calcogenadas **88** (Esquema 20 – B). Os autores empregaram disselenetos ou dissulfetos de diorganoíla por um método livre de oxidantes externos (Esquema 20 – A e B).<sup>290</sup>

Esquema 20: Síntese eletroquímica de seleno-oxazolinas e -isoxazolinas.



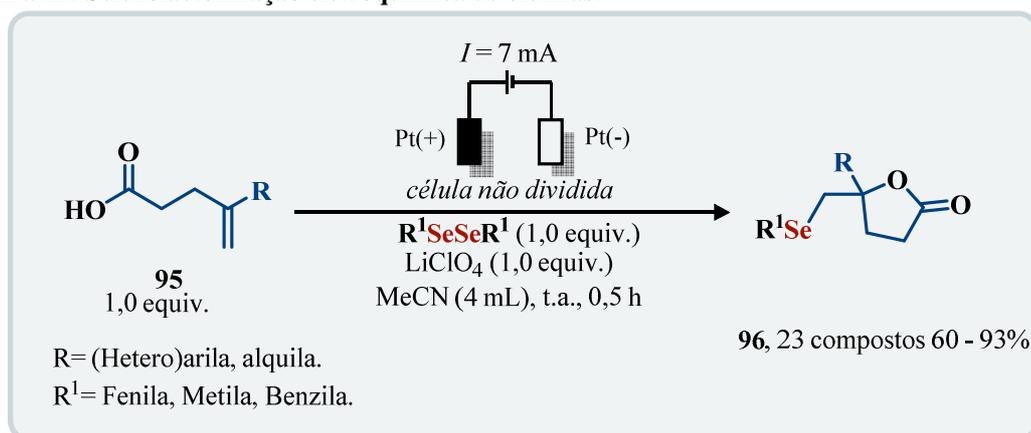
De maneira similar, os produtos selenilados **84** e **89** foram obtidos utilizando eletrodos de carbono no ânodo e platina no cátodo, perclorato de lítio como eletrólito e acetonitrila como solvente, por 2 h. As oxazolinas (**Esquema 20 – A**) foram obtidas em rendimentos regulares a bons, totalizando 22 exemplos. Um escopo reduzido foi elaborado nas isoxazolinis selenadas (**Esquema 20 – B**) totalizando 12 compostos com rendimentos de 68-88%. Os autores também reportam a síntese de tio-oxazolinis e isoxazolinis, porém, com escopo mais limitado e rendimentos mais modestos.

Estudo realizado por C. Jacob, L. Ackermann e E. da Silva Júnior e colaboradores realizaram no ano de 2020 um estudo na selenofuncionalização eletroquímica de *para*-quinonas olefínicas para acessar compostos seleno-heterociclos di-hidrofuranos e piranos (**Esquema 21**).<sup>291</sup>

**Esquema 21: Síntese eletroquímica de derivados quinoidais de di-hidrofurano e piranos selenilados.**

A reação se processa utilizando eletrodos de platina em uma célula não dividida sob corrente constante de 10 mA, hexafluorofosfato de tetrabutyl amônio como eletrólito (1,0 equiv.) durante 1 h. Nestas condições foi possível obter o derivado furânico **91**, em rendimentos moderados a bons. Os derivados piranos **93** e **94** também foram sintetizados em bons rendimentos. Ademais, esses compostos foram aplicados como tripanocidas e como agentes antitumorais.

D. Kim e colaboradores desenvolveram no ano de 2021 uma abordagem eletroquímica na selenolactonização de olefinas na presença de disselenetos de difenila (**Esquema 22**).<sup>292</sup>

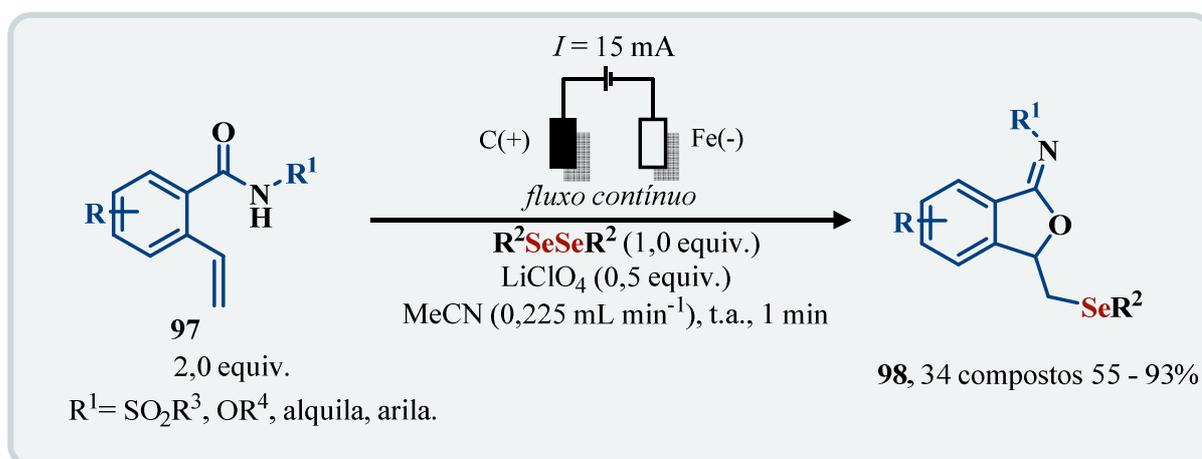
**Esquema 22: Selenolactonização eletroquímica de olefinas.**

Neste estudo, os autores relatam a lactonização de olefinas arílicas, heteroarílicas e derivados alquílicos, principalmente na construção de lactonas seleniladas de 5 e 6 membros. O sistema desenvolvido utiliza corrente constante de 7 mA, eletrodos de platina, célula não dividida e perclorato de lítio em 1 equivalente como eletrólito em acetonitrila. Em curto tempo reacional foi possível obter 23 compostos selenilados com rendimentos moderados a bons. Duas

propostas mecanísticas foram descritas. A primeira, via adição radicalar de  $\text{PhSe}^\bullet$  ao carbono da dupla e conseqüente oxidação anódica levaria ao carbocátion estabilizado e sofreria ataque do ácido **95** levando ao produto. A outra proposta é via formação de selenirânio e subseqüente ataque pelo ácido carboxílico, que levaria ao produto esperado.

Em 2021, envolvendo química de fluxo, W. He, Z. Fang e colaboradores aplicaram eletrossíntese de fluxo na ciclização de 2-vinilbenzamidás **97** na formação de iminobenzoselenofuranos **98** (Esquema 23)<sup>293</sup>

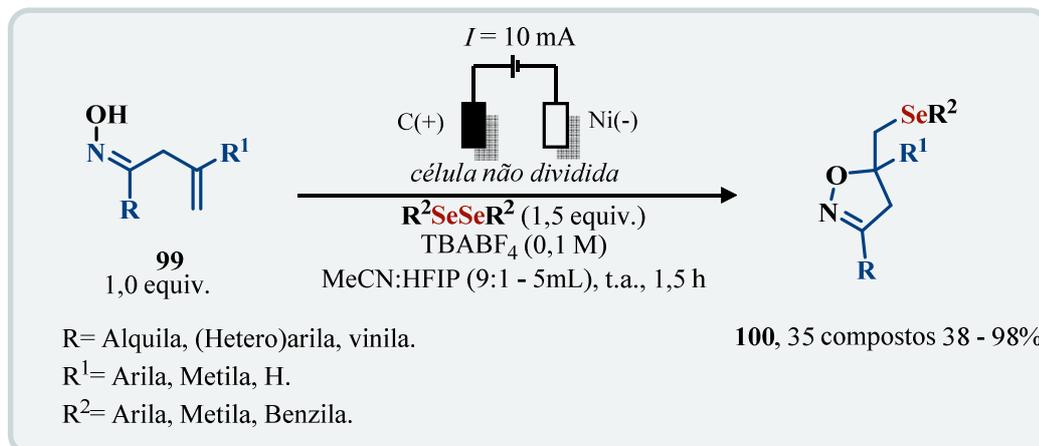
**Esquema 23: Eletrossíntese em fluxo na ciclização de amidás olefinicas com disselenetos de difenila.**



Os autores empregaram um micro reator eletroquímico utilizando tecido de carbono como ânodo e placa de ferro como cátodo em corrente constante de 15 mA. O sistema foi elaborado utilizando perclorato de lítio como eletrólito em acetonitrila, com fluxo de  $0,225 \text{ mL.min}^{-1}$  e tempo de retenção de 1 minuto. Nessas condições, 34 derivados foram sintetizados em rendimentos moderados e tolerantes a derivatizações na porção amídica. Experimentos de aumento de escala foram conduzidos em modo batelada, sem perdas significantes no rendimento.

W. Gao, S. Zhang e K. Xu desenvolveram no ano de 2021 a ciclização de oximas olefinicas **99** com disselenetos de diorganoíla na síntese de isoxazolinás com centro quaternário **100** (Esquema 24).<sup>294</sup>

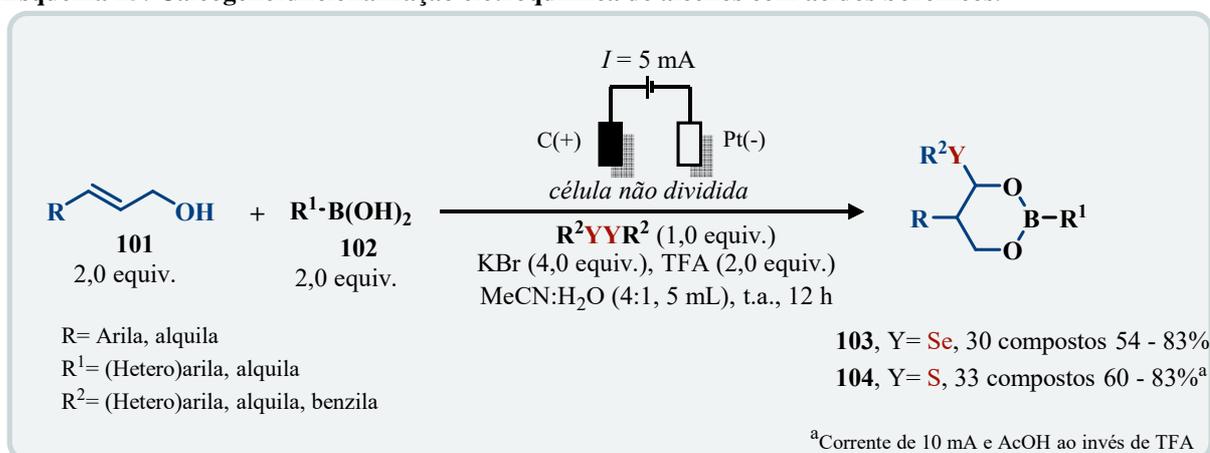
**Esquema 24: Ciclização eletroquímica de oximas insaturadas na síntese de isoxazolininas com centro carbono quaternário.**



A metodologia desenvolvida utiliza corrente constante de 15 mA, eletrodos de carbono e níquel como ânodo e cátodo, respectivamente. A adição de HFIP como co-solvente foi empregada e levou a melhores rendimentos e TBABF<sub>4</sub> como eletrólito na reação. Os autores relataram duas possíveis rotas de reação, radicalar e iônica. Na rota radicalar foi proposto a redução catódica do disseleneto de difenila (observado em experimentos de CV) como uma possível via na geração do intermediário PhSe<sup>•</sup>, como um adicional das rotas via geração anódica. Nesse trabalho 35 compostos derivados do composto **100** foram obtidos em rendimentos de baixos a excelentes.

X. Liu, H. Cao e colaboradores reportaram em 2022 uma ciclização eletroquímica oxidativa de três componentes, envolvendo álcoois alílicos **101**, dicalcogenetos de diorganoíla e ácidos borônicos **102** gerando compostos **103** e **104** (Esquema 25).<sup>295</sup>

**Esquema 25: Calcogenofuncionalização eletroquímica de alcenos com ácidos borônicos.**



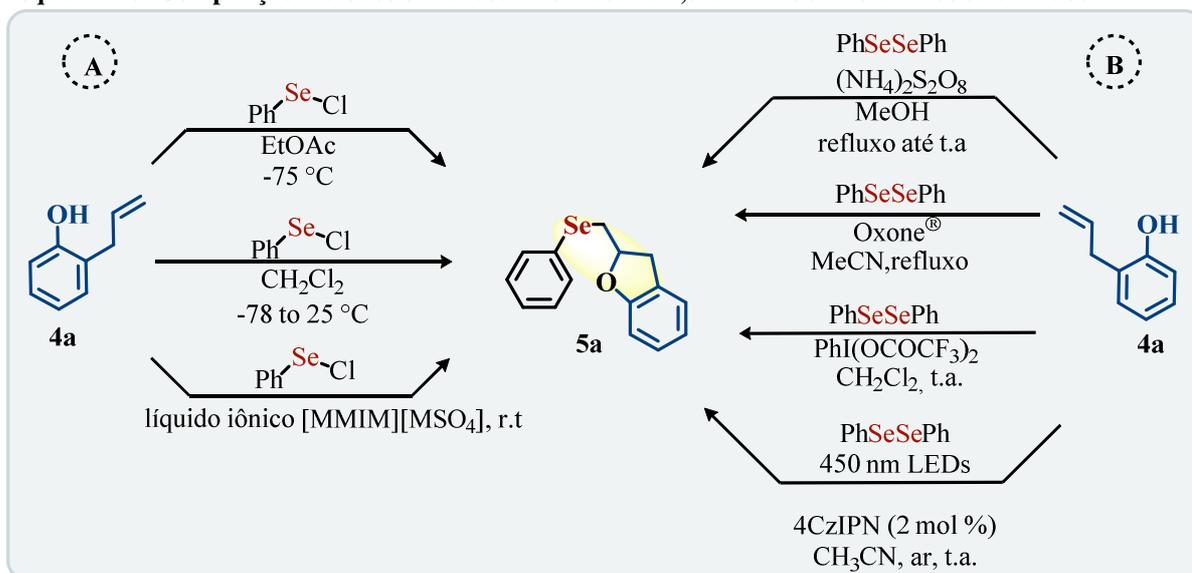
Neste estudo, para os derivados de selênio **103**, em uma célula não dividida foi utilizado eletrodos de carbono e platina como ânodo e cátodo, respectivamente, sob corrente constante de 5 mA. Neste sistema, KBr foi o eletrólito de escolha em 4 equivalentes e aditivo de TFA em 2 equivalentes. O conteúdo reacional foi eletrolisado sob solução de MeCN:H<sub>2</sub>O (4:1) por 12 horas obtendo derivados **103** e **104**, em rendimentos moderados a bons. Os autores também demonstraram a hidrólise básica na obtenção de calcogeno-dióis.

Ademais, outras reações importantes em modo eletroquímico envolvendo espécies organosselênio e compostos alquinílicos, na síntese de derivados heterocíclicos contendo selênio, como quinolinas e cumarinas seleniladas,<sup>296</sup> e foram recentemente reportadas por nosso grupo na construção de seleno-benzofuranos.<sup>297</sup>

### 3.4.3 Síntese de 2,3-di-hidrobenzofuranos selenilados

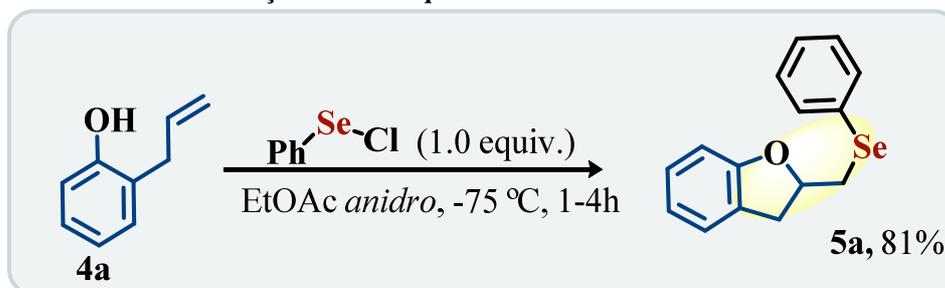
Especificamente na obtenção dos derivados SeDIF há poucas metodologias na literatura. Muitas baseiam-se na reação do 2-alil-fenol **4a** com espécies eletrofílicas de selênio, tais como haletos de fenil selenila como reagente organosselênio (**Esquema 26 - A**). Abordagens mais recentes utilizam disselenetos de diorganoíla em meio oxidante para promover geração de espécie eletrofílica de selênio, porém, ainda possuem desvantagens como: condições reacionais severas, espécies reativas tais como cloreto de fenil selenila, uso de oxidantes em quantidades equimolares e limitado escopo reacional (**Esquema 26 - B**). Tendo em vista a escassez de exemplos e pontos a serem melhorados fica evidente que há lacunas a serem exploradas para a síntese de seleno di-hidrofuranos acrílicos. Cabe salientar que este é o primeiro trabalho eletrossintético que visa obter esse tipo de heterociclo selenilado de maneira sistemática e eficiente.

**Esquema 26: Compilação métodos sintéticos na síntese de 2,3-di-hidrobenzofuranos selenilados.**



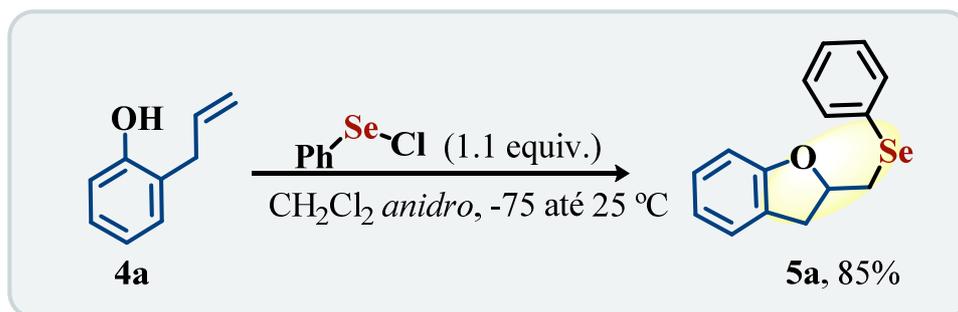
Inicialmente são descritas metodologias que empregam o uso de cloreto de fenil selenila. Em 1977 D. Clive e colaboradores descreveram a síntese do 2,3-di-hidrobenzofuranos selenilados. Nesta metodologia os autores utilizaram uma abordagem clássica de haletos de fenil selenila na oxi-selenofuncionalização de olefinas<sup>298</sup> via formação de um íon selenirânio, em acetato de etila a  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ , entregando o produto em 81% de rendimento isolado (**Esquema 27**).<sup>299</sup>

**Esquema 27: Seleno-ciclofuncionalização de *orto*-alquenil-fenóis.**



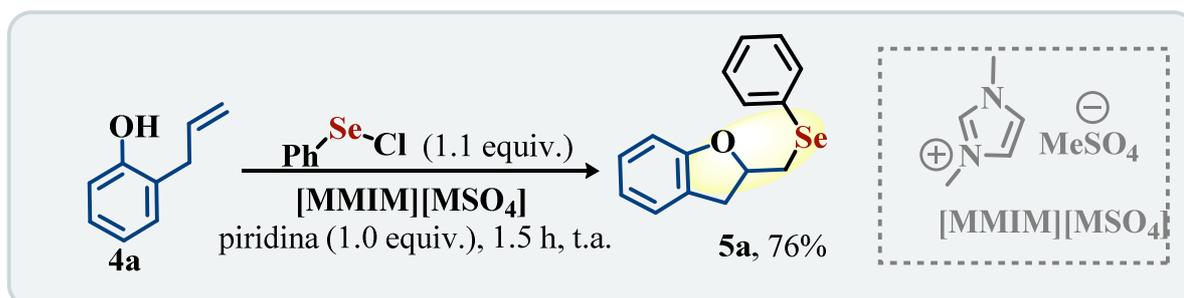
Alguns anos depois, em 1980, K. C. Nicolau, M. M. Joullie e colaboradores utilizaram cloreto de fenil selenila na síntese de derivados oxi- e tio-heterociclos, bem como compostos 2,3-di-hidrobenzofuranos selenilados, baseados em seus trabalhos prévios na obtenção de éteres cíclicos e compostos organoselenados.<sup>300,301</sup> Em um estudo mais detalhado, utilizaram diclorometano como solvente obtendo o derivado **5a** em 85%. (**Esquema 28**).<sup>302</sup>

Esquema 28: Seleno-eterificação de *orto*-alquenil-fenóis.



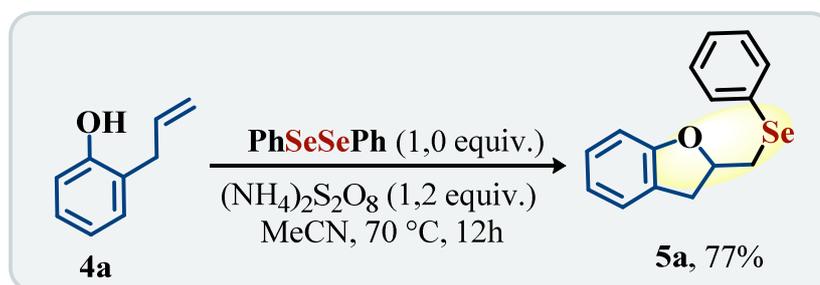
Já em 2019, E. Tojo e colaboradores descreveram a oxi-selenociclização de álcoois insaturados na obtenção de éteres cíclicos em um sistema reacional que empregou líquido iônico [MMIM][MSO<sub>4</sub>]. Os autores relataram que devido a utilização de fenóis como substrato foi necessário o uso de uma base orgânica como a piridina, entregando o produto em 76% de rendimento. Destacam, também, que o líquido iônico pode ser reutilizado em até 5 ciclos reacionais sem perda significativa de eficiência (**Esquema 29**).<sup>303</sup>

Esquema 29: Líquido iônico na selenofuncionalização de *orto*-alquenil-fenóis empregando cloreto de fenil selenila.



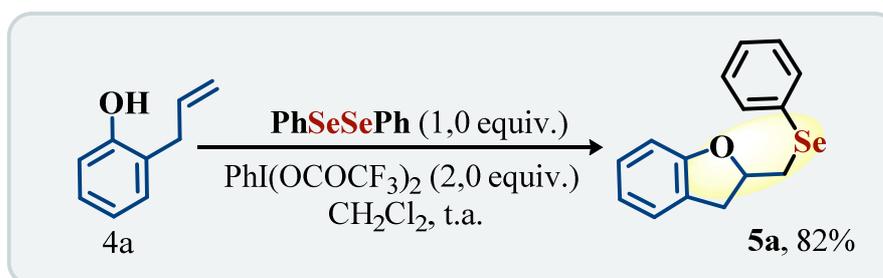
Em 1990, M. Tiecco, M. Tingoli e colaboradores desenvolveram um outro processo de selenofuncionalização de olefinas na presença de nucleófilos internos, como álcoois, ácidos carboxílicos e cetonas, utilizando disseleneto de difenila como reagente organosselênio e peroxidissulfato de amônio como oxidante, à  $70$  °C, em 12 horas de reação. Por essa abordagem obteve-se o produto desejado em 77% de rendimento (**Esquema 30**).<sup>304</sup>

**Esquema 30:** Disseleneto de difenila e peroxidissulfato de amônio promove selenociclo eterificação de *orto*-alquenil-fenóis.



Em 2010, K. Okuma e J. Seto empregaram o uso de espécie hipervalente de iodo com disselenetos de difenila, em temperatura ambiente obtendo produto em 82% de rendimento (**Esquema 31**).<sup>305</sup>

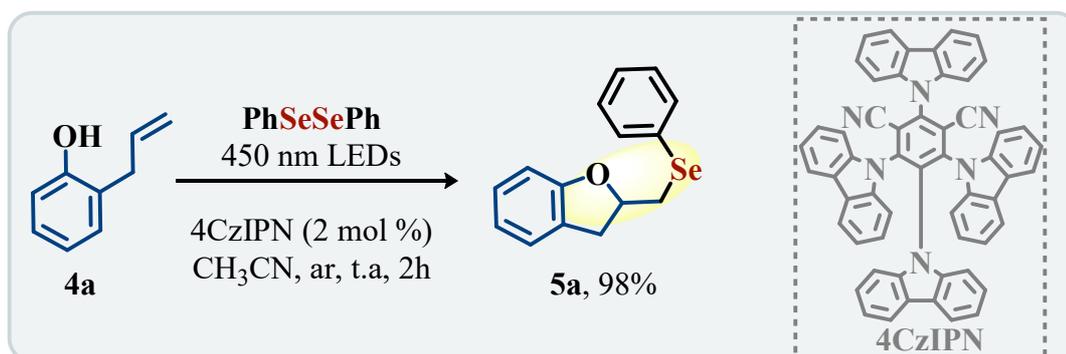
**Esquema 31:** Iodo hipervalente promove oxi-selenofuncionalização de *orto*-alquenil-fenóis com disseleneto de difenila.



Esta reação utilizou 1 equivalente de disseleneto de difenila e dois equivalentes do oxidante hipervalente de iodo na geração da espécie eletrofílica de selênio. Utilizando diclorometano como solvente em temperatura ambiente os autores reportaram a síntese do composto **5a** em 82% de rendimento.

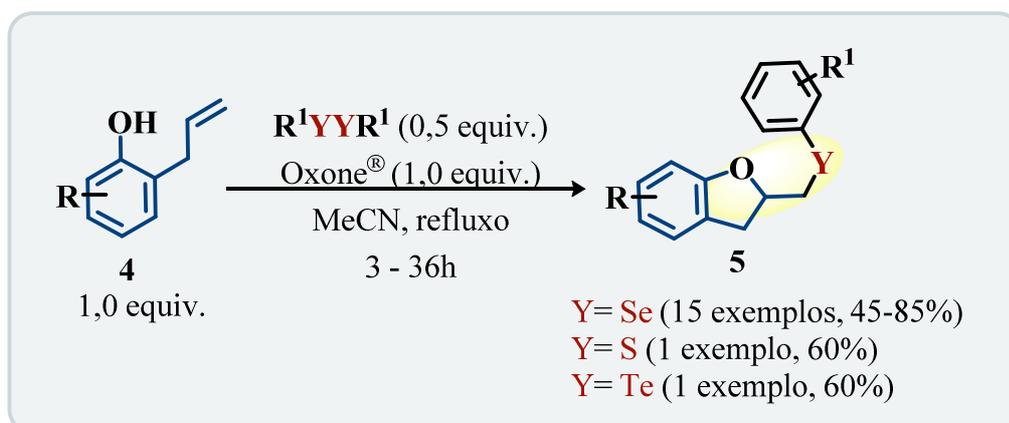
Q. Liu e colaboradores reportaram, em 2019, a síntese de seleno-oxazóis via ciclização de alilamidas reagindo com disselenetos de difenila em um sistema fotoquímico. Nesta reação utilizou-se um fotocatalisador orgânico 4CzIPN, em quantidades de 2 mol%, e acetonitrila como solvente, em sistema aberto. Este sistema fotocatalítico mostrou-se eficaz na síntese de diferentes seleno-compostos oxigenados e o derivado seleno-2,3-di-hidrobenzofurano foi obtido em 98% de rendimento, em duas horas de reação (**Esquema 32**).<sup>306</sup>

Esquema 32: Fotocatálise orgânica na oxi-selenociclofuncionalização de olefinas.



Recentemente, em 2021, G. Perin, E. Alberto e colaboradores promoveram oxi-selenofuncionalização de *orto*-alil-fenóis empregando um peroximonosulfato de potássio, similar aquele estudado por Tiecco, conhecido comercialmente como Oxone<sup>®</sup>. Nesta reação foram empregadas quantidades estequiométricas de Oxone<sup>®</sup> em relação ao dicalcogeneto de diorganoíla, acetonitrila como solvente, em temperatura de refluxo, por um período de 3 à 36 horas reacionais (Esquema 33).<sup>307</sup>

Esquema 33: Oxone<sup>®</sup> promove a oxi-selenofuncionalização de 1-alilfenóis com dicalcogenetos de diorganoíla.



Oxi-selenofuncionalização assimétrica foi estudada utilizando espécies organosselênio quirais, entretanto, a razão diastereoisomérica teve pouca variação resultando em um excesso enantiomérico baixo para os derivados 2,3-di-hidrobendofuranos selenilados.<sup>308,309</sup>

Os estudos desenvolvidos na preparação de 2,3-di-hidrobendofuranos também foi aplicado a compostos organo enxofre similares utilizando reagentes como tiosulfatos de sódio, como fonte de tiosulfato arílico e benzílico,<sup>310,311</sup> iodeto de amônio em DMSO, como fonte de SMe,<sup>312</sup> e *N*-tiofenil morfolina, como fonte de arilsulfeto.<sup>313</sup>

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

As discussões dos resultados apresentados a seguir fazem parte do nosso trabalho publicado no periódico científico *Organic and Biomolecular Chemistry* (OBC) – *Royal Chemical Society* (RSC) em 2020 (**Apêndice A**).<sup>314</sup> No decorrer desta seção irei aprofundar alguns pontos relevantes desses resultados que caracterizam a parte experimental dessa tese de doutorado.

### 4.1 DENSENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA ELETROSSINTÉTICA PARA OXI-SELENOFUNCIONALIZAÇÃO DE 2-ALIL – NAFTÓIS/FENÓIS

#### 4.1.1 Estudo Retrossintético

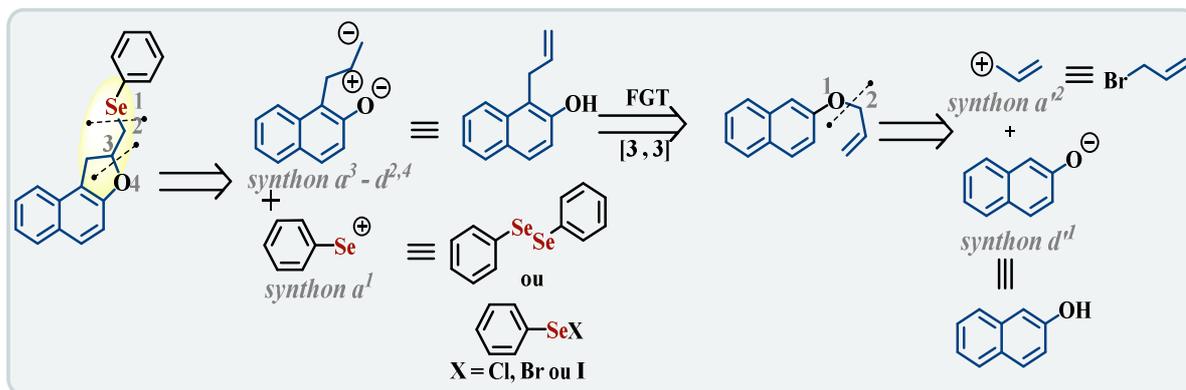
O substrato modelo utilizado para estudos foi o composto **3a** e a abordagem lógica em síntese foi executada pelas desconexões de **3a** e está apresentada como uma rota convergente, conforme o **Esquema 34**.<sup>315,316</sup>

A alternativa proposta consiste em duas desconexões do composto alvo gerando os dois *synthons*: aceptores (**a**) e doador (**b**), sendo o mais complexo acceptor e doador, **a**<sup>3</sup> – **d**<sup>2,4</sup> e *synthon* acceptor **a**<sup>1</sup>. O equivalente sintético para o *synthon* organosselênio cátion pode vir de duas espécies: a primeira viria de haletos de fenil selenilas, que são espécies pouco estáveis e que precisam ser previamente sintetizados utilizando reagentes muito reativos. Outra possibilidade seria utilizar disselenetos de diorganoíla **2**, que é uma espécie eletrofílica pouco reativa, mas que em condições apropriadas poderiam levar a formação *in situ* do *synthon* proposto. O *synthon* acceptor **a**<sup>3</sup> – **d**<sup>2,4</sup> tem seu equivalente, o naftol *orto*-alilado.

Este naftol *orto*-alilado **1a** pode ser sintetizado aplicando uma transposição de grupo funcional (Functional Group Transposition, FGT), comumente utilizada em etapas de rearranjo e isomerizações, pois, vem de um rearranjo sigmatrópico suprafacial de fenilalil éters, conhecido como rearranjo de Claisen<sup>317,318</sup> e suas abordagens mais modernas.<sup>319–321</sup>

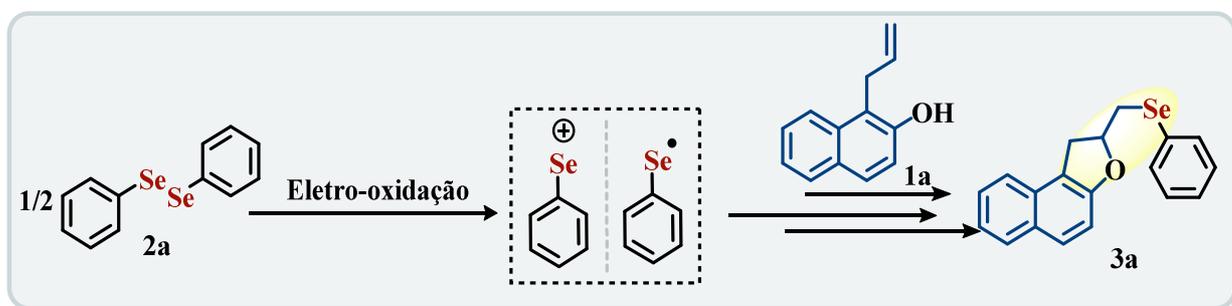
Aplicando uma desconexão C<sub>alílico</sub> – O leva-se a dois novos *synthons*: um acceptor alílico **a**<sup>2</sup> e seu equivalente sintético é o brometo de alila. O *synthon* doador **d**<sup>1</sup> vem de um naftalato e seu equivalente sintético, o 2-naftol (**Esquema 34**).

Esquema 34: Estudo retrossintético do composto alvo.



Nesse contexto, métodos clássicos de adição de reagentes organosselênio a compostos insaturados já são amplamente descritos, onde as estratégias principais eram na transformação de dicalcogenetos orgânicos, sendo previamente oxidados as suas respectivas espécies eletrofílicas de selênio. Porém, dada a grande aplicação dessas espécies, as metodologias que fazem uso desses reagentes ainda são utilizadas, entretanto, alguns protocolos apresentam desvantagens como o não uso de solventes ambientalmente adequados, reagentes instáveis e por vezes muito reativos. Além disso, algumas abordagens usam contra-íons pré-funcionalizados com processos elaborados em várias etapas reacionais e baixa economia atômica. A síntese do composto modelo já é comumente obtido via reação com haletos de fenil selenila (proposto como equivalente sintético), no entanto algumas abordagens empregam disselenetos de diorganoóla combinados com catalisadores dispendiosos e oxidantes em quantidades equivalentes.<sup>322</sup> Por outro lado, avanço sintético que apresentarei visa a geração de *synthons*  $\alpha^1$  e derivados radicalares por meio de uma clivagem eletro-oxidativa empregando elétrons como reagentes “livre de massa”, como exemplificado no **Esquema 35**.

Esquema 35: Proposta de eletro-oxidação na geração de espécie organosselênio eletrofílica na selenofuncionalização.



Nesta proposta (**Esquema 35**), o composto **2a** sofreria uma oxidação anódica, gerando o cátion e o radical de fenil selênio, que na presença do composto **1a**, geraria **3a**.

#### **4.1.2 Resultados Iniciais e Definição dos Parâmetros Reacionais na Síntese de Seleno-di-hidrofuranos arílicos**

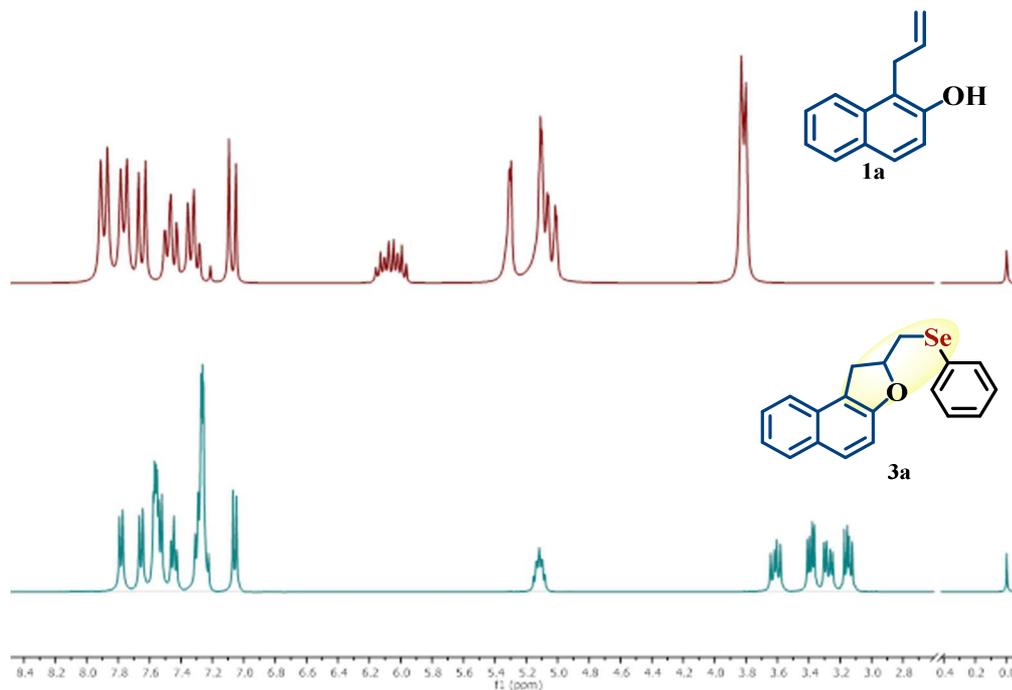
Nesta seção descrevemos os resultados mais relevantes para obtenção do produto alvo utilizando o sistema eletroquímico apresentado no **Apêndice B**.

Os substratos 1-alilnaftalen-2-ol **1a** e disseleneto de difenila **2a**, foram utilizados como modelos para otimização da metodologia, de acordo com os esquemas retrossintéticos apresentado no **Esquema 34**. O eletroreator utilizado nesses estudos pode ser visualizado no **Apêndice B**, e trata-se do modelo *não dividido* construído no próprio LabSelen, onde a oxidação e redução ocorrem na mesma câmara, operando com eletrodos de platina como cátodo e ânodo.

Após muitas reações infrutíferas, ao adicionar 1 equiv. do composto 1-alilnaftalen-2-ol **1a**, 1 equiv. de PhSeSePh **2a**, com 0,5 equiv. do eletrólito de suporte  ${}^n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ , em dez mililitros de acetonitrila, sob corrente constante de cinco miliampères, uma hora de reação, forneceu o produto seleno-di-hidronaftofurano **3a** (SeDNF) em 93 % de rendimento isolado, (**Tabela 1**, Entrada 1).

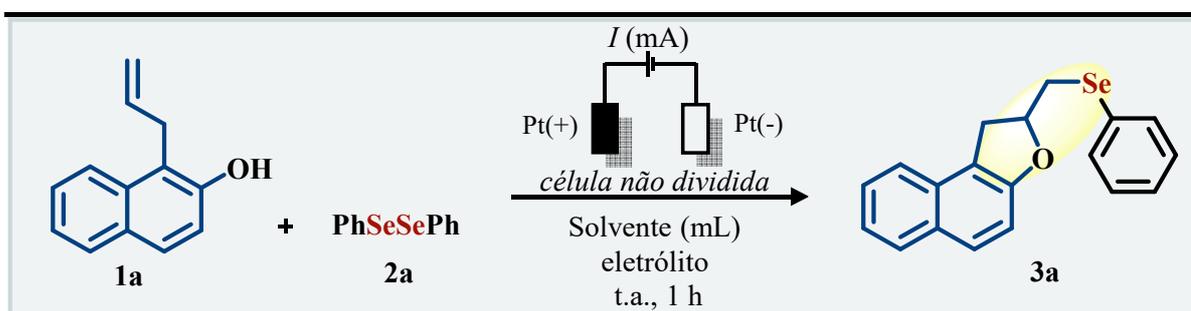
A título de exemplo, o espectro de ressonância magnética nuclear de  ${}^1\text{H}$  para o produto obtido foi traçado e comparado com o material de partida (**Figura 9**).

Figura 9: Comparação dos espectros de  $^1\text{H}$  dos compostos **1a** e **3a** em  $\text{CDCl}_3$  em 400 MHz.



Ao comparar os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do material de partida **1a** 1-ailnaftalen-2-ol e do produto isolado, percebe-se o desaparecimento dos sinais característicos do grupamento alila. Primeiramente, o sinal do metileno alílico compreendido na região de 3,8 ppm, e os sinais referentes ao grupamento OH, como também aqueles referentes hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2$  terminal da olefina, nas regiões compreendidas entre 4,9 – 5,4 ppm. Outro sinal característico é o hidrogênio vinílico (CH), que se encontra deslocado para uma região de baixo campo, em 6,1 ppm. Ao analisarmos o espectro do produto isolado, notamos a formação de sinais de maior multiplicidade em regiões de baixo campo que são características de anéis de cinco membros substituídos e parcialmente saturados, pois, revela a presença de dois metilenos diastereotópicos e o desaparecimento do sinal do OH, concluindo-se assim com a formação do composto **3a**. Uma análise espectroscópica e espectrométrica mais aprofundada da classe de SeDIF está na seção 4.1.6. Após este resultado animador, em ótimos rendimentos, prosseguiu-se com a otimização das condições reacionais (**Tabela 1**).

Tabela 1: Tabela de otimização das condições reacionais.



Entrada	Solvente (mL)	Eletrólito (equiv.)	Corrente	PhSeSePh (2a)	Rend.% <sup>a</sup>
1	MeCN (10)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> (0.5)	5 mA	1.0 equiv.	93
2	MeCN (10)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> (0.5)	10 mA	1.0 equiv.	88
3	MeCN (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> (0.5)	5 mA	1.0 equiv.	92
4	MeCN (5)	KI (0.5)	5 mA	1.0 equiv.	N.R.
5	MeCN (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub> (0.5)	5 mA	1.0 equiv.	74
6	MeCN (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.5)	5 mA	1.0 equiv.	99
7	MeCN (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.1)	5 mA	1.0 equiv.	86
<b>8</b>	<b>MeCN (5)</b>	<b><sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> (0.2)</b>	<b>5 mA</b>	<b>1.0 equiv.</b>	<b>99</b>
9	MeCN (3)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.2)	5 mA	1.0 equiv.	80
10	DMC (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.2)	5 mA	1.0 equiv.	N.R.
11	DMSO (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.2)	5 mA	1.0 equiv.	Traços
12	DCM (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.2)	5 mA	1.0 equiv.	17
13	EtOH (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.2)	5 mA	1.0 equiv.	28
14	MeCN (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.2)	5 mA	0.5 equiv.	73
15	MeCN (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.2)	5 mA	0.75 equiv.	83
16	MeCN/H <sub>2</sub> O 1:1 (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.2)	5 mA	1.0 equiv.	Traços
17	MeCN/H <sub>2</sub> O 4:1 (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.2)	5 mA	1.0 equiv.	16
18	MeCN (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.2)	5 mA (Pt+ C-)	1.0 equiv.	82
19	MeCN (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.2)	5 mA (C+ Pt-)	1.0 equiv.	79
20	MeCN (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.2)	5 mA (C+ C-)	1.0 equiv.	74
21	MeCN (5)	<sup>n</sup> Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.2)	-	1.0 equiv.	N.R.

Condições gerais de reação: Eletrodo de Pt (10 mm × 10 mm × 0.05 mm); cilindro de grafite (Φ 4 mm); (1a) (0.2 mmol), (2a) (0.2 mmol); <sup>a</sup>rendimento isolado; N.R. = em todos os casos, material de partida foi recuperado

Ao aplicar uma corrente mais alta (10 mA) nas mesmas condições, levou a um decréscimo no rendimento (**Tabela 1** - Entrada 2). Ao avaliar a concentração, em um sistema

mais concentrado de acetonitrila (5 mL) não houve mudança significativa e por isso optamos pelo sistema onde a quantidade de solvente fosse menor (**Tabela 1** - Entrada 3). Uma série de eletrólitos foi testada: KI, TBABF<sub>4</sub> e TBAClO<sub>4</sub>. O melhor resultado para esta série foi quando utilizado TBAClO<sub>4</sub> (0,5 equiv.), levando a 99% de rendimento, **Tabela 1**, entrada 6. Em alguns casos o tamanho do eletrólito pode levar a formação de um par iônico íntimo,<sup>323</sup> que foram descritos em trabalhos anteriores. Um efeito semelhante também foi observado em nosso caso ao utilizar o íon perclorato como eletrólito de suporte, considerando que o tamanho relativo dos ions são semelhantes.<sup>276</sup> Outros fatores estão na facilidade do substrato em atravessar a dupla camada elétrica (Camada de Helmholtz) que define o percurso da reação ao ânodo,<sup>177</sup> pois, este processo envolve a transferência heterogênea de elétrons e nessas etapas ou nas etapas subsequentes acontecem na dupla camada iônica, na superfície do eletrodo e em alguns casos podendo influenciar drasticamente no resultado.<sup>324,325</sup>

Os eletrólitos que levaram a maiores sucessos foram o TBAClO<sub>4</sub>, TBAPF<sub>6</sub> e TBABF<sub>4</sub>. Acreditamos que isso decorre pelo fato da grande estabilidade frente a oxidação dos mesmos oferecendo uma grande janela para oxidação,<sup>243</sup> em especial TBAClO<sub>4</sub>, TBAPF<sub>6</sub>. A fim de tentar diminuir quantidade de eletrólito, mantendo-se a mesma eficiência (**Tabela 1** - Entrada 6 vs 7 e 8), revelaram que com uma quantidade de 20 mol% (0,2 equiv., **Tabela 1**: Entrada 8) e foi suficiente para obter o produto **3a** em condições ideais.

Além disso, observou-se que o uso de uma menor quantidade de solvente (3 mL), resultou em um rendimento menor (**Tabela 1** - Entrada 9 vs 8). Tal diminuição pôde ser observada em estudos anteriores,<sup>276</sup> onde com o aumento da concentração dos substratos, o sinal referente a oxidação do composto desloca-se para o campo catódico (potenciais redutores) e pode ser observado por voltametria cíclica (VC). Este comportamento pode levar à formação de outros intermediários durante a reação e, em última análise, resultar em menor rendimento.

Tentativas realizadas com diferentes tipos de solventes não proporcionaram rendimentos satisfatórios (**Tabela 1** - Entradas 10 – 13). Este fato pode ter sido por esses solventes apresentarem maior resistência elétrica e com exceção do DCM, não são adequados para reações de oxidação. Por exemplo, o etanol, que é um solvente polar prótico pode sofrer redução catódica com a eletrogeração do alcóxido correspondente no meio reacional, com consequente diminuição do rendimento.<sup>184,185,187,326</sup>

O solvente MeCN possui uma boa estabilidade térmica e elétrica com ótima constante dielétrica, tornando-se um excelente solvente para este tipo de transformação.<sup>10,215,327,328</sup> Outro parâmetro investigado foi a quantidade do dicalcogeneto de diorganofla empregado, onde em

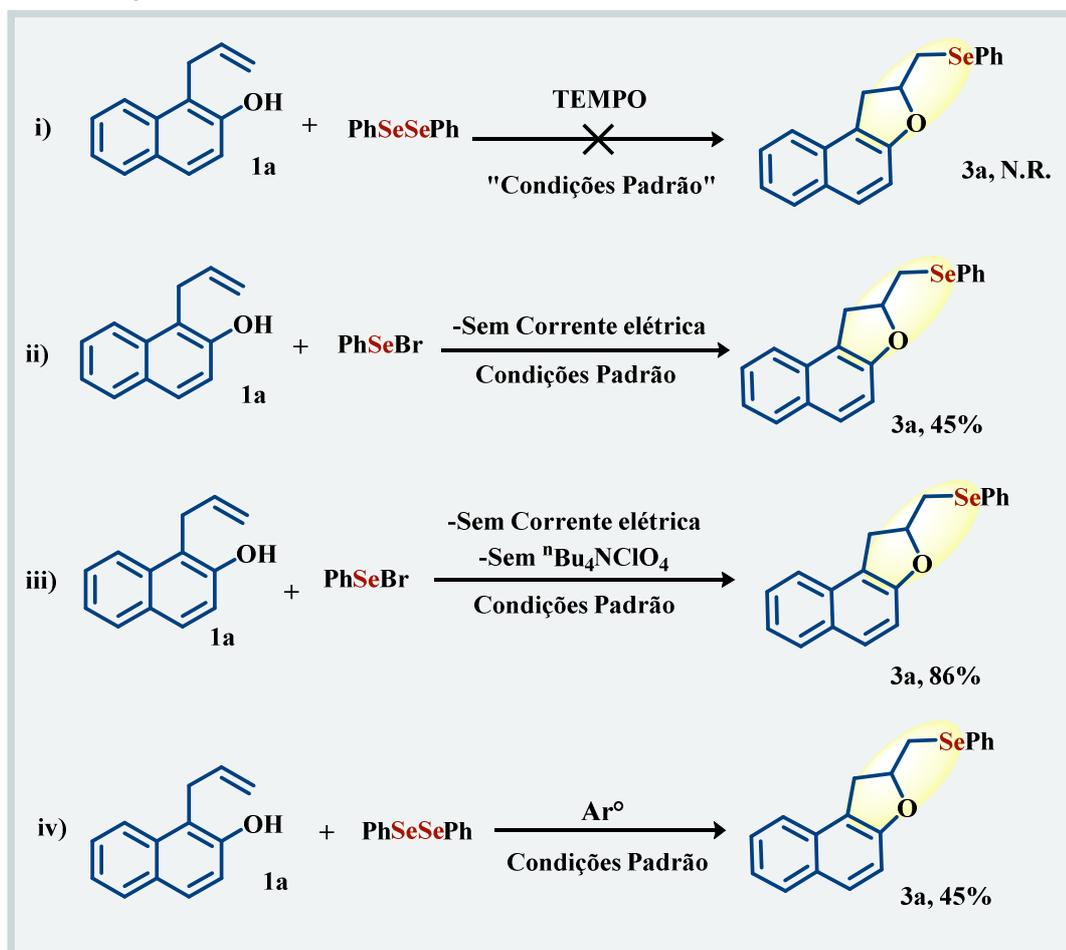
menores quantidades equivalentes resultaram em decréscimo no rendimento da reação (**Tabela 1** - Entrada 14 e 15). A reação mostrou-se sensível a variações na quantidade equivalente de disselenetos, em quantidades equivalentes de porção calcogeneto (0,5 equiv., 1 molécula **2a** poderia gerar 2 equivalentes de  $\text{PhSe}^+$  ou  $\text{PhSe}^*$ ) o decréscimo foi expressivo (73%, **Tabela 1** - Entrada 14). Com acréscimo para 0,75 equivalentes houve o acréscimo no rendimento para 83% (**Tabela 1** - Entrada 15). Uma maior quantidade de disseleneto é necessária, pois as espécies eletrofílicas geradas na oxidação anódica (**Esquema 37**, Proposta Mecanística) podem ser reduzidas no cátodo e restabelecendo disseleneto ao meio reacional para novos ciclos de oxidação anódica. As quantidades equivalentes menores pode levar a um aumento no tempo reacional e conseqüente degradação do material de partida alílico. Tentativas de tornar o sistema reacional mais robusto e sustentável, adição de água também foi investigada (**Tabela 1** - Entradas 16 e 17), porém em ambos os casos mostrou-se extremamente sensível a tais condições.

Finalmente, eletrodos alternativos para o processo também foram investigados. A título de exemplo, um eletrodo de carbono foi empregado como cátodo e ânodo em três combinações possíveis (**Tabela 1** - Entradas 18 – 20), resultando em uma pequena diminuição nos rendimentos. Observou-se, também, que a reação na ausência da corrente não houve a formação do produto.

#### **4.1.3 Estudos Para Proposta Mecanística**

Após a definição das condições ótimas reacionais foram planejados alguns experimentos de controle a fim de propor os possíveis caminhos reacionais e apresentar uma possível rota mecanística para este processo. Estes experimentos estão sumarizados no **Esquema 36**.

Esquema 36: Reações de controle.



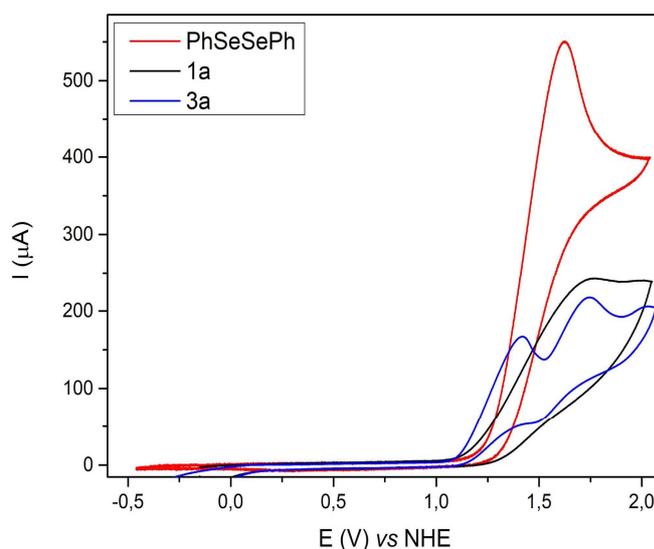
Inicialmente investigamos a hipótese da reação se processar via rota radicalar e, propusemos as condições descritas no **Esquema 36**, Entrada i. Nesta reação foi adicionado o inibidor de radicais TEMPO (3 equivalentes) ao sistema reacional e deixou-se reagir de maneira usual, porém, não foi possível obter o produto desejado nestas condições, sendo um forte indício para um processo radicalar, pois, na presença de formação de espécies radicalares o composto TEMPO abstrai os possíveis intermediários radicalares impedindo-as de futuras reações. Importante mencionar que não foi possível a identificação ou captura de adutos entre TEMPO e compostos **1a** e **2a**.

Na reação seguinte (**Esquema 36** - Entrada ii) fora substituído o disseleneto de difenila **2a** pelo brometo de fenil selenila e não foi aplicada corrente elétrica durante o desenvolvimento dessa reação. O produto **3a** foi obtido em 45% de rendimento, que se pode traduzir em um possível caminho iônico no percurso da reação, tendo em vista o mecanismo clássico de adição de espécies iônicas de organosselênio eletrofílicos à olefinas. Na entrada

seguinte (**Esquema 36** - Entrada iii) realizou-se a reação na ausência de eletrólito, pois, imaginava-se que este poderia estar formando um par iônico íntimo com o cátion  $\text{PhSe}^+$  e assim mitigando sua reatividade, obtendo assim o composto **3a** em 86% de rendimento. Realizou-se, também, a reação em sistema de atmosfera inerte para checar a influência da oxidação por oxigênio molecular no ciclo catalítico (**Esquema 36** - Entrada iv), obtendo-se, o produto **3a** isolado em 45% de rendimento. Este resultado implica no papel oxidativo relevante do oxigênio para o sucesso da reação.

Voltametria cíclica também foi realizada a fim de se obter um conhecimento detalhado acerca do perfil eletroquímico das espécies estudadas. Os picos dos potenciais anódicos (Epa vs NHE) do 1-alilnaftalen-2-ol **1a**, disseleneto de difenila **2a** e Se-DINF **3a** foram obtidos e podem ser visualizados na **Figura 10** abaixo.

**Figura 10: Voltamograma cíclico dos compostos 1a, 2a e 3a.**



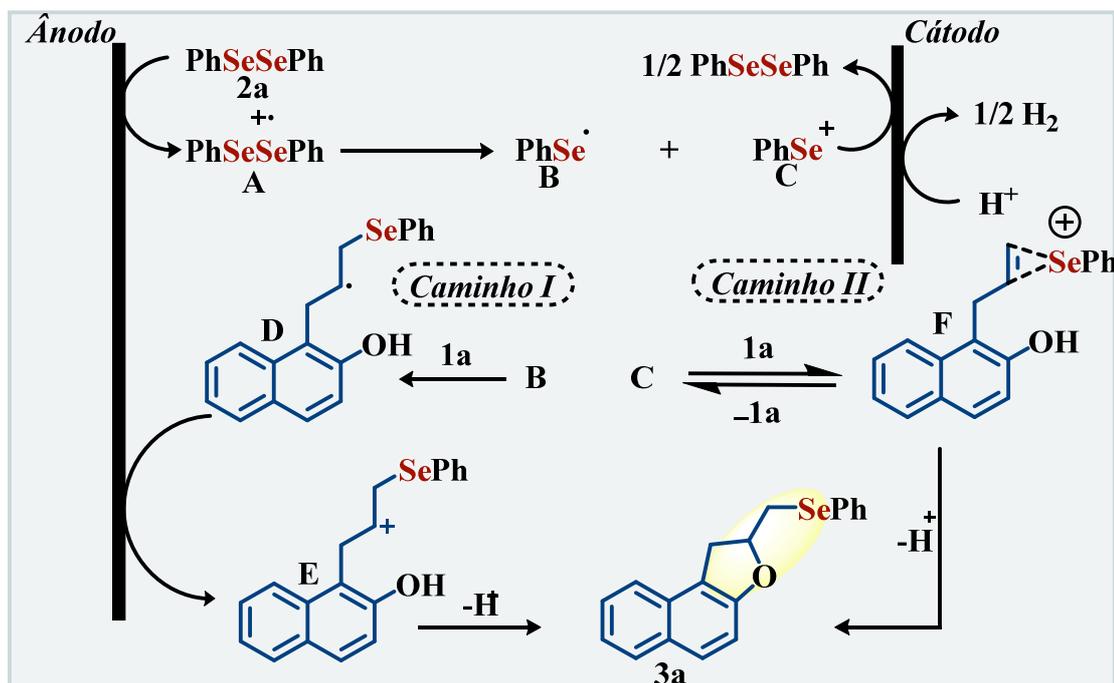
Na VC realizada é possível observar comportamentos de oxidação anódica com sinais em 1,63 V para o PhSeSePh **2a** e outro pico em maiores potenciais para o composto **1a** em 1,77 V. O composto **3a** também foi submetido à varredura e apresenta também dois picos de oxidação em potenciais próximos aos materiais de partida.

Estes dados implicam em dois possíveis cenários de oxidação de um elétron. O primeiro deles é na oxidação do disseleneto de difenila **2a** e o segundo na oxidação do composto **1a**. Por serem sinais com potenciais próximos ambos podem ocorrer simultaneamente e estarem diretamente ligados ao mecanismo de reação.

#### 4.1.4 Proposta Mecanística Plausível

Embora os detalhes do mecanismo de reação permaneçam desconhecidos, vários aspectos observados durante os experimentos (**Esquema 36** e **Figura 10**) e estudos anteriores,<sup>329</sup> nos guiaram a propor um mecanismo plausível (**Esquema 37**). De fato, duas vias de reação podem ser propostas. Primeiramente, sabe-se que no caso do disseleneto de difenila (**2a**), processos de oxidação e redução podem estar envolvidos no ciclo catalítico, sugerindo que a reação se inicia com a formação de um radical catiônico intermediário **B** via oxidação anódica de um elétron. Subsequentemente, a adição do radical intermediário **B** à porção olefínica forneceria o radical intermediário **D**, a oxidação anódica levaria ao intermediário **E** e, um ataque nucleofílico intramolecular, seguido de desprotonação, forneceria o produto desejado **3a** (Via Caminho I). De acordo com as reações de controle, o meio foi completamente inibido pela adição de 3,0 equiv. do sequestrador de radical, TEMPO (**Entrada i – Esquema 36**), que verifica se este processo possivelmente ocorre via radical. No entanto, não podemos descartar a via através do cátion **C** de fenil selênio (Via Caminho II). Através da formação de um intermediário reversível de selenirênio **F**, seguido de ataque nucleofílico intramolecular, esta via também forneceria o produto final **3a**. Esta via pode ser fundamentada através das reações de controle (**Entradas ii e iii – Esquema 36**). Para manter o balanço oxirredutivo do sistema, prótons podem ser reduzidos no cátodo para formar hidrogênio, levando a subprodutos verdes.

Esquema 37: Proposta mecanística plausível na síntese de Seleno-di-hidrofuranos arílicos.



#### 4.1.5 Avaliação do Escopo reacional

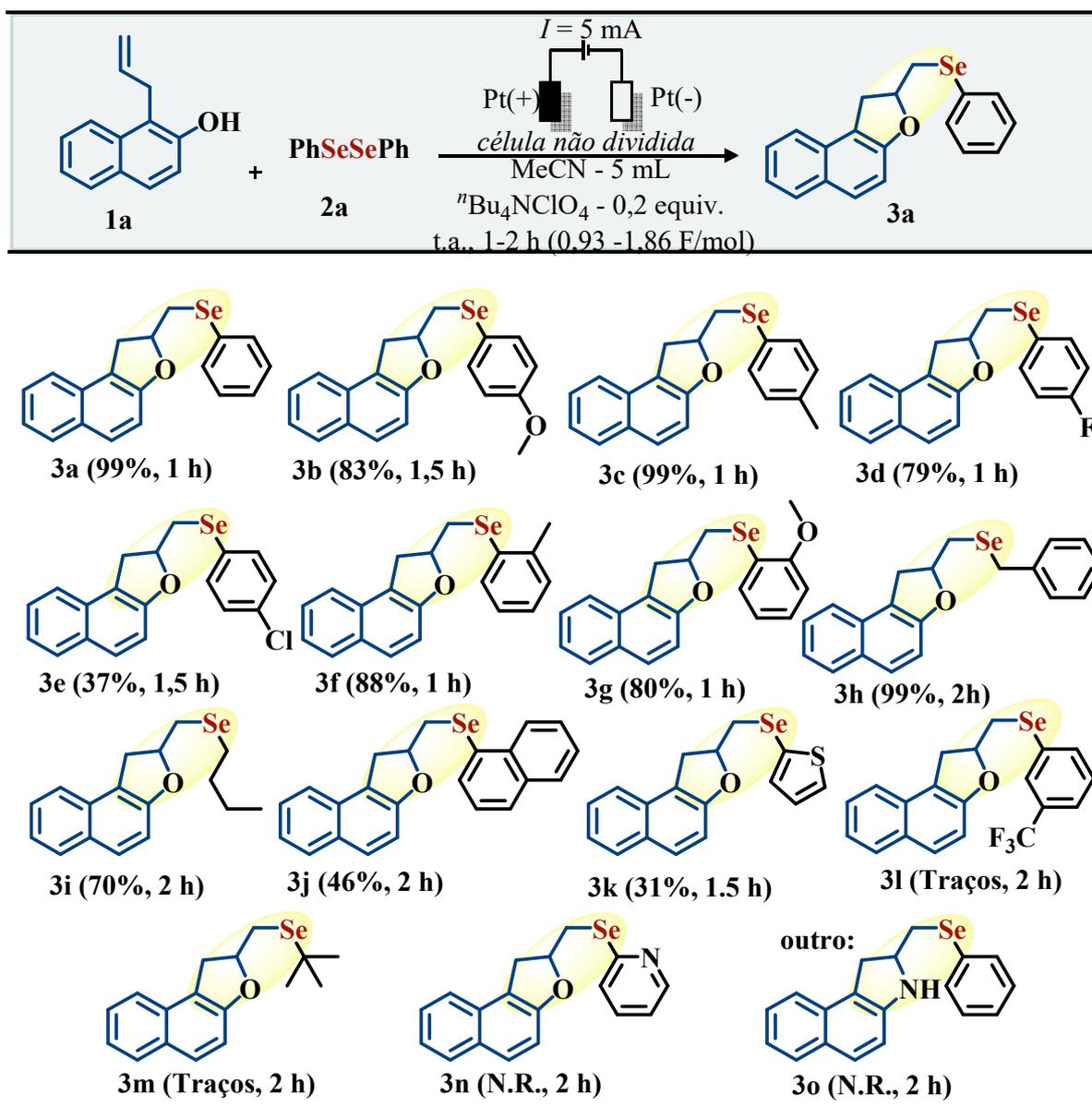
##### 4.1.5.1 Escopo reacional com mudanças na porção organosselênio

No **Esquema 38**, as estruturas dos 1,2-di-hidronaftofuranos preparados contendo selênio com diferentes características eletrônicas e estruturais. Em primeiro lugar, é possível observar que, a utilização de disselenetos com substituintes doadores e retiradores de elétrons nas posições *orto*, *meta* e *para* levou a produtos selenilados com rendimentos medianos a elevados. A reação ocorreu facilmente quando utilizou-se disselenetos contendo hidrogênio, grupos metoxila e metila na posição *para*, e os derivados **3a**, **3b** e **3c** foram obtidos com excelentes rendimentos. O método mostrou grande compatibilidade com o grupo retirador de elétrons (flúor) na posição *para* (derivado **3d**, 79% de rendimento), exceto para o produto clorado **3e**, que foi obtido com 37% de rendimento pois a solubilidade do disseleneto utilizado apresentou baixa solubilidade no meio reacional, afetando assim o rendimento.

Quando foram utilizados disselenetos *orto*-metilados e metoxilados, os produtos **3f** e **3g** foram obtidos com rendimento de 88% e 80%, respectivamente. Na etapa seguinte, disselenetos contendo substituintes benzílicos e alifáticos foram empregados com sucesso na reação, obtendo-se os derivados **3h** e **3i** com rendimentos de 99% e 70%, respectivamente. Rendimentos moderados foram observados para os derivados de grupamento naftila e tiofeno **3j** e **3k**. Com o grupo retirador de elétrons  $\text{CF}_3$  na posição *meta*, apenas traços do produto

desejado **3l** foram obtidos. No caso de disseleneto de di-*tert*-butila, formaram-se vestígios do produto desejado **3m**, e nenhuma reação foi observada quando o disseleneto substituído com porção piridilo foi usado produto **3n**. A reatividade de 1-alilnaftalen-2-amina também foi avaliada, no entanto, o produto **3o** não foi observado (**Esquema 38**).

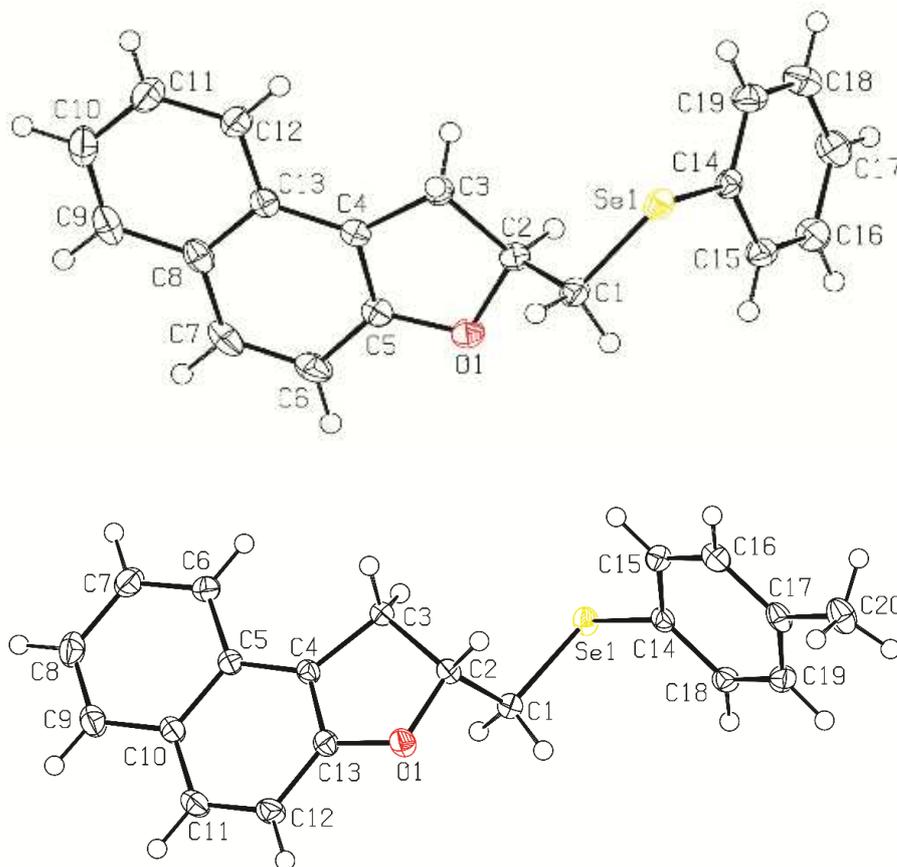
**Esquema 38:** Escopo da oxidação anódica na síntese de Seleno-di-hidronaftalenofuranos com diversos disselenetos de diorganoila.



Ademais, as estruturas cristalinas para os compostos **3a** e **3c** foram resolvidas por difratometria de Raios X de monocristais, e os dados de refinamento, comprimento e ângulos

de ligações podem ser visualizadas no **Apêndice D**. Abaixo (**Figura 11**), encontram-se as projeções das estruturas ambas em sistema cristalino monoclinico.

**Figura 11: Estrutura cristalina dos compostos 3a(superior) e 3c(inferior).**



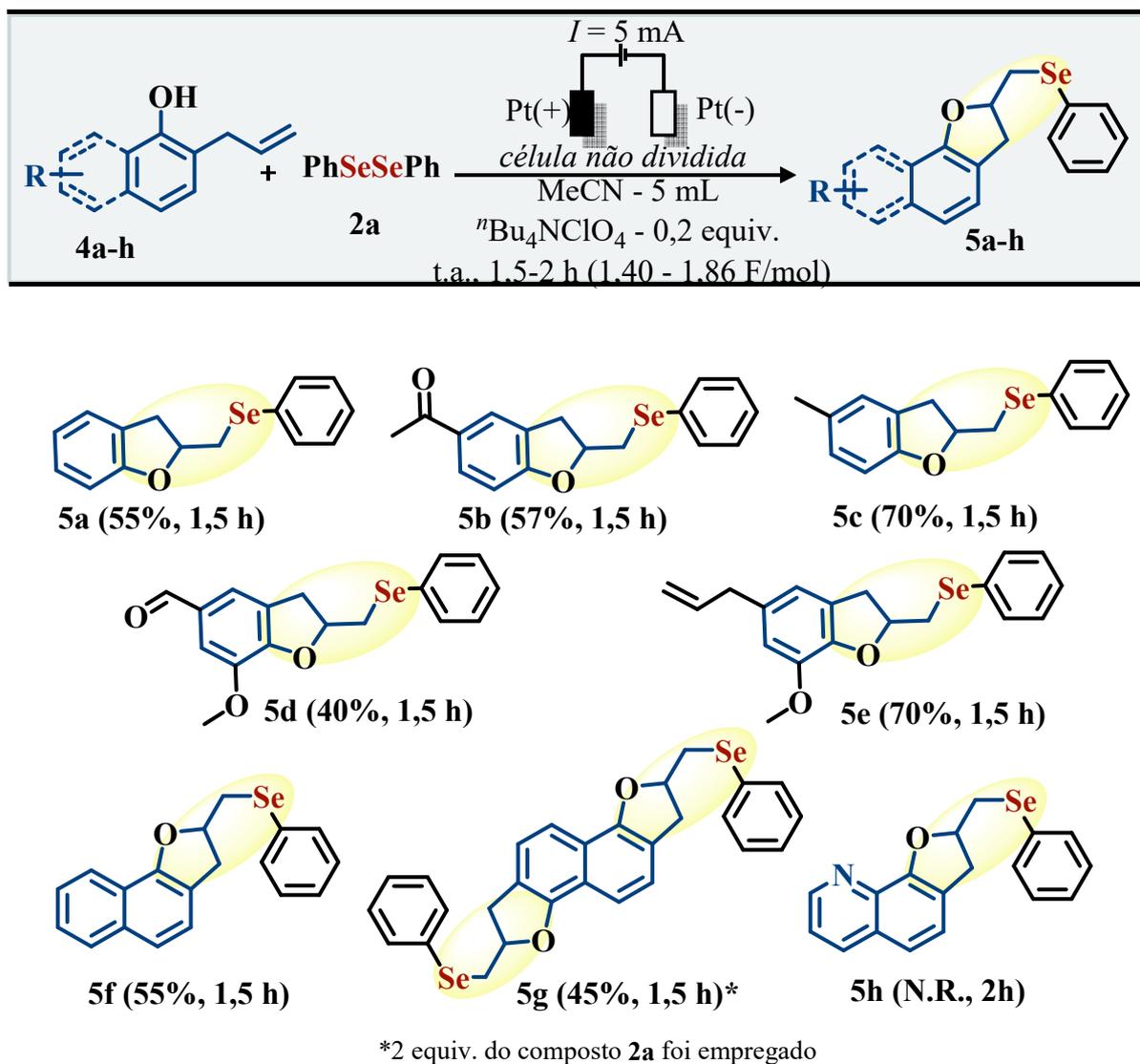
#### 4.1.5.2 Avaliação do escopo reacional com mudanças na porção aromática

O método também foi aplicado a substratos com modificações na porção aromática (**Esquema 39**). Por exemplo, a reação com alilfenol **4a** forneceu o derivado **5a** com 55% de rendimento. Resultados semelhantes foram observados para o substrato **4b** (produto **5b**, 57% de rendimento). O produto **5c**, derivado do substrato **4c** foi obtido com 70% de rendimento. O material de partida **4d**, proveniente da vanilina, forneceu o composto selenilado **5d** em rendimento moderado (40%). A reação mostrou ser tolerante aos grupos alila e metoxila do derivado oriundo do eugenol **4e**, obtendo-se o composto **5e** em bom rendimento (70%).

A reação realizada com o substrato **4f** apresentou um comportamento distinto e o rendimento foi reduzido quase pela metade em comparação com o substrato modelo **1a** (derivado **5f**, 55% de rendimento).

Quando o substrato **4g**, com dois sítios de reação, foi empregado, o composto **5g** foi obtido com 45% de rendimento utilizando 2 equivalentes do composto **2a**. Surpreendentemente, nenhuma reação foi observada quando o substrato quinolínico **4h** foi usado (**Esquema 39**).

**Esquema 39:** Escopo na oxidação anódica de diversos compostos alílicos com disseleneto de difenila.



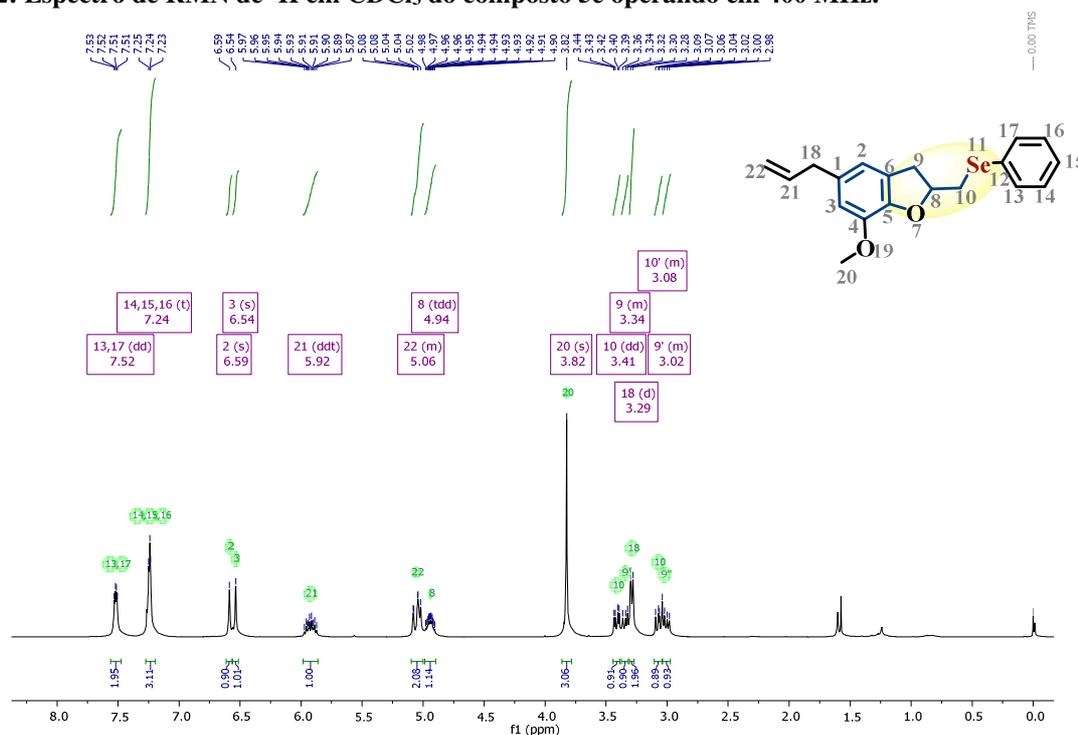
As reações de eletrossíntese que envolvem compostos nitrogenados (compostos **3n**, **3o** e **5h**) podem ser desafiadoras devido à sua reatividade e susceptibilidade à oxidação, hidrólise e outras reações indesejadas.<sup>330,331</sup> Portanto, é importante selecionar cuidadosamente as condições de reação para otimizar o rendimento e a seletividade da reação desejada, Baran e colaboradores obtiveram bons resultados utilizando sistema de potencial constante para evitar degradação do material de partida (amina secundária).<sup>207</sup>

#### 4.1.6 Análises espectroscópicas e espectrométricas

Nesta seção irei aprofundar na discussão dos dados espectrais do composto **5e** que é um derivado de um composto encontrado no óleo essencial do cravo, o eugenol e, pela diversidade estrutural foi escolhido para aprofundar essa discussão. Na sequência serão apresentados os dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{77}\text{Se}$ , DEPT (Distortion-less Enhancement by Polarization Transfer) 90 e 135, COSY (Correlation Spectroscopy), HSQC (Heteronuclear single quantum coherence), HMBC (Heteronuclear multiple bond Correlation). Espectrometria de massas de alta resolução (HMRS) também foi realizada.

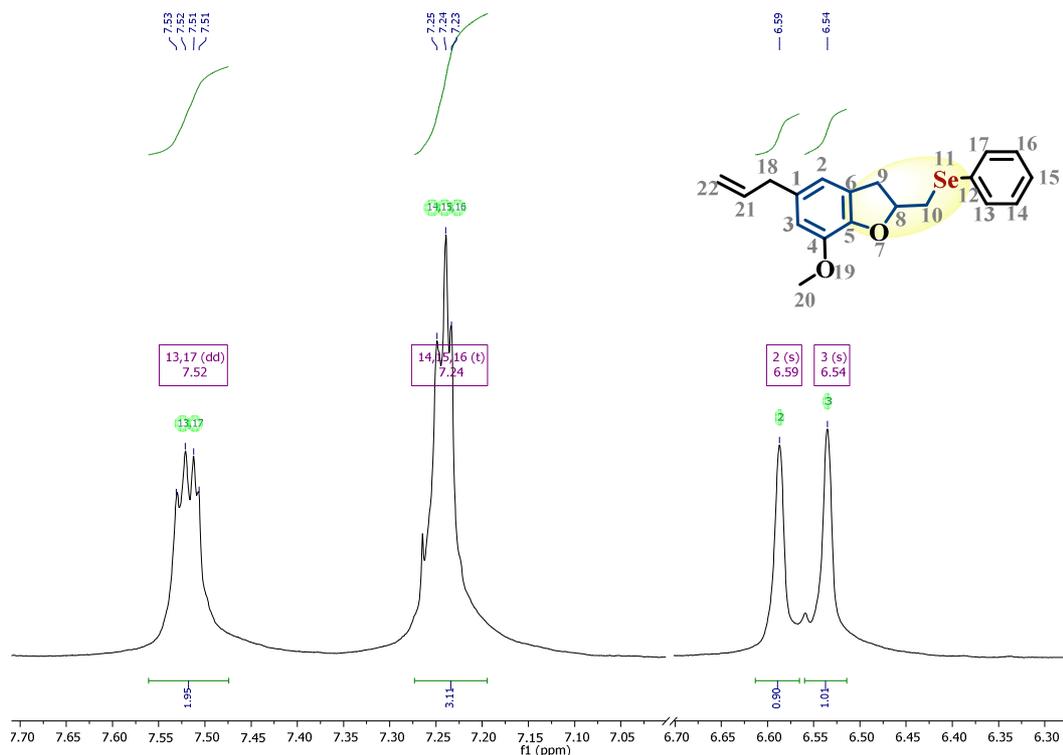
O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para o composto **5e** está apresentado a seguir (**Figura 12**).

**Figura 12:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **5e** operando em 400 MHz.



Inicialmente, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  podem ser observados todos os sinais para a molécula alvo e para melhor visualização, ampliações das regiões de baixo e alto campo podem ser visualizadas na, **Figura 13** e **14**, respectivamente. Na região de baixo campo (**Figura 13**), em 7,52 ppm é possível observar um duplo duplete de integral a 2H ( $J= 6,7$  e 3,1 Hz) que pode-se atribuir aos hidrogênios aromáticos provenientes da porção organosselênio assinalados nas posições 13 e 17 (H-13 e H-17). Estes hidrogênios assinalados nas posições 13 e 17 acoplam com os demais hidrogênios nas posições 14, 15 e 16 (H-14, H-15 e H-16), pois, em 7,24 ppm apresenta-se um tripleto de integral igual a 3H ( $J= 3,2$  Hz).

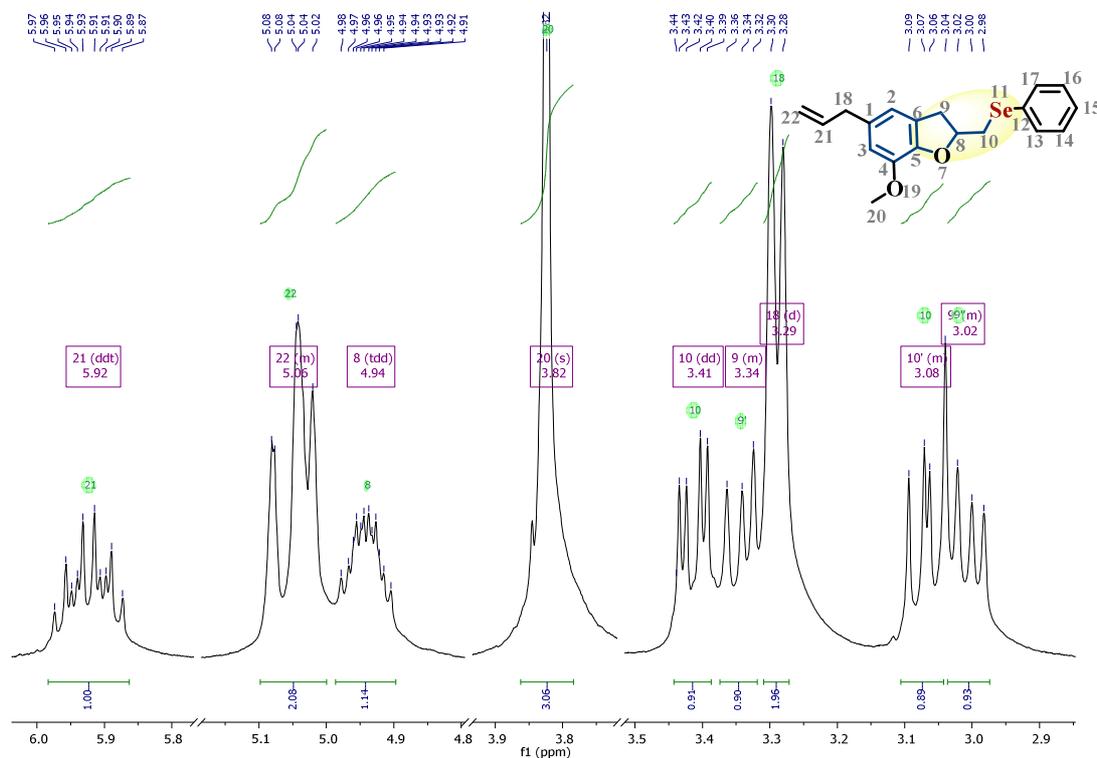
**Figura 13:** Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  em 400 MHz da figura 10 na região de baixo campo.



Os demais hidrogênios aromáticos, agora da porção heterocíclica estão compreendidos em dois simpletos de integral a 1H em 6,59 e 6,54 ppm e referem-se aos sinais dos hidrogênios assinalados nas posições 2 e 3 respectivamente (H-2 e H-3).

Já em direção a alto campo (**Figura 14**) temos um sinal em 5,92 ppm de integral a 1H e de multiplicidade ddt (duplo duplete de triplete) e constantes de acoplamentos de  $J=16,7; 9,9$  e  $6,7$  Hz assinalado ao hidrogênio vinílico da posição 21 (H-21). Em 5,06 ppm um multiplete de integral a 2H que é atribuído ao  $\text{CH}_2$  terminal do alceno da posição 22 (H-22). O sinal em 4,84 ppm de integral igual a 1H assinalado a posição 8, e multiplicidade tdd (triplete de duplo duplete) referente ao hidrogênio do centro quiral e de constantes de acoplamento de  $8,9; 7,0$  e  $4,3$  Hz.

**Figura 14:** Ampliação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  em 400 MHz da figura 11 na região de alto campo.

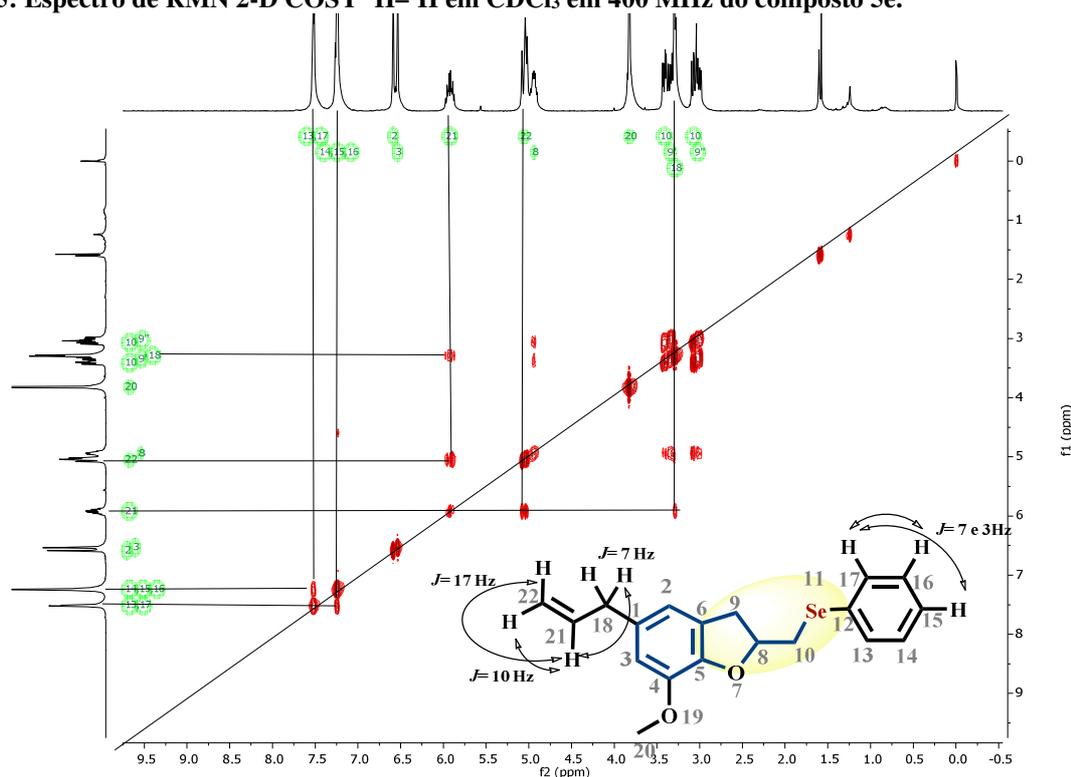


Em 3,82 ppm temos um simpleto de integral igual a 3H referente a metila do grupo metoxila na posição 20. Na região de 3,5 – 2,9 temos compreendido os sinais dos metilenos das posições 10, 9 e 18 (H-10, H-9 e H-18). Esses metilenos vicinais ao centro quiral da posição 8 são hidrogênios diasterotópicos e, portanto, acoplam diferentemente com o hidrogênio H-8. O primeiro sinal refere-se ao primeiro par de dd (duplo duplete) de integral igual a 1H e constante de acoplamento de 12,4 e 4,3 Hz (H-10). O valor de 12 Hz nesse sinal está de acordo com os acoplamentos geminais, e o acoplamento de 4,3 com o H-8, de mesmo valor  $J = 4,3$  Hz. Em seguida temos um multipletto centrado em 3,34 ppm e de integral de 1H refere-se ao H-9, também diasterotópico, porém sobreposto.

Em 3,29 temos um duplete de 7,1 Hz que integra para 2H e refere-se ao hidrogênio da posição 18 (H-18) e acopla com o H-21 ( $J = 6,7$  Hz). Já em 3,08 e 3,02 os demais multipletos referentes aos hidrogênios diasterotópicos H-10 e H-9, ambos de integral referente a 1H.

Em consonância, foi realizado o RMN 2-D pelo espectro COSY  $^1\text{H}-^1\text{H}$ , este espectro mostra a correlação de hidrogênios, que estão acoplados. Um detalhe importante é que todos os sinais fora da diagonal (sinais cruzados) são referentes a todos os hidrogênios que possuem acoplamento significativo (**Figura 15**).

Figura 15: Espectro de RMN 2-D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  em 400 MHz do composto 5e.

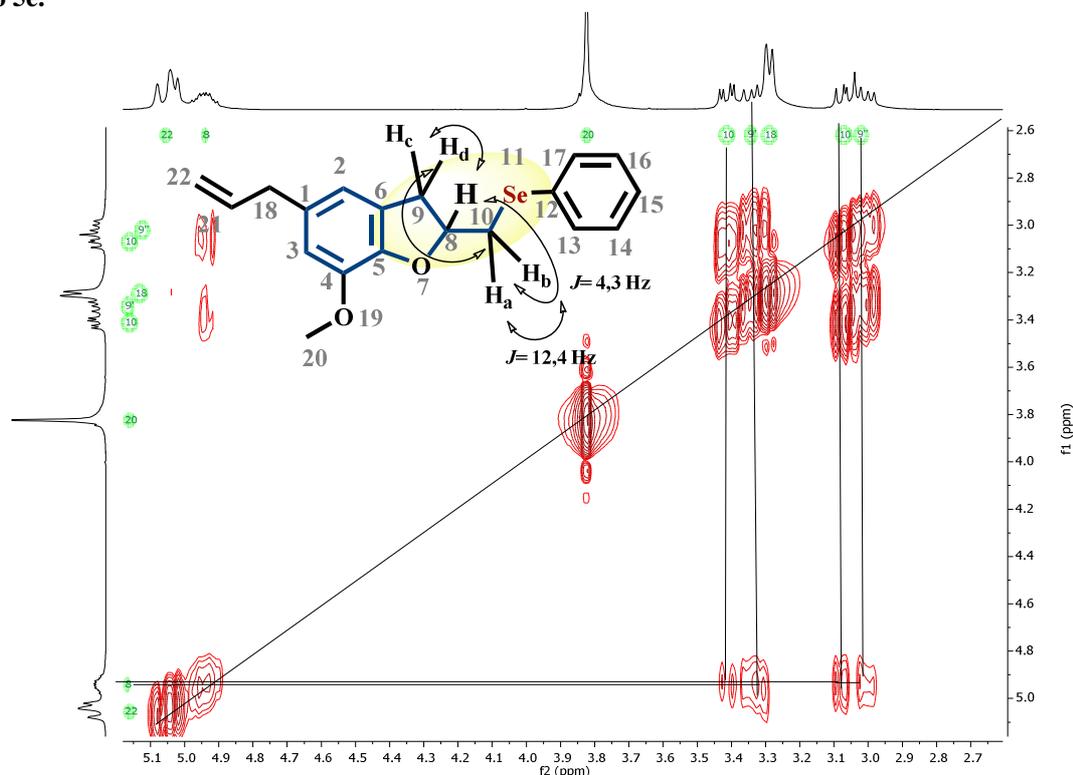


Inicialmente, na região de campo baixo (7,0 – 7,5 ppm) podemos confirmar os acoplamentos dos hidrogênios H-13 e H-17 com seus vizinhos (H-14, H-15 e H-16) com constantes de acoplamento de  $J = 7$  e  $3$  Hz. Outro sinal de correlação são os hidrogênios H-22 que acoplam com os H-21 *cis* e *trans* com constantes de  $J = 10,0$  e  $17,0$  Hz, respectivamente. Outra possível correlação é o acoplamento do H-21 com o metileno H-18 em  $J = 7,0$  Hz.

Na região de campo alto, foi realizada uma ampliação para melhor visualização do espectro COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (Figura 16).

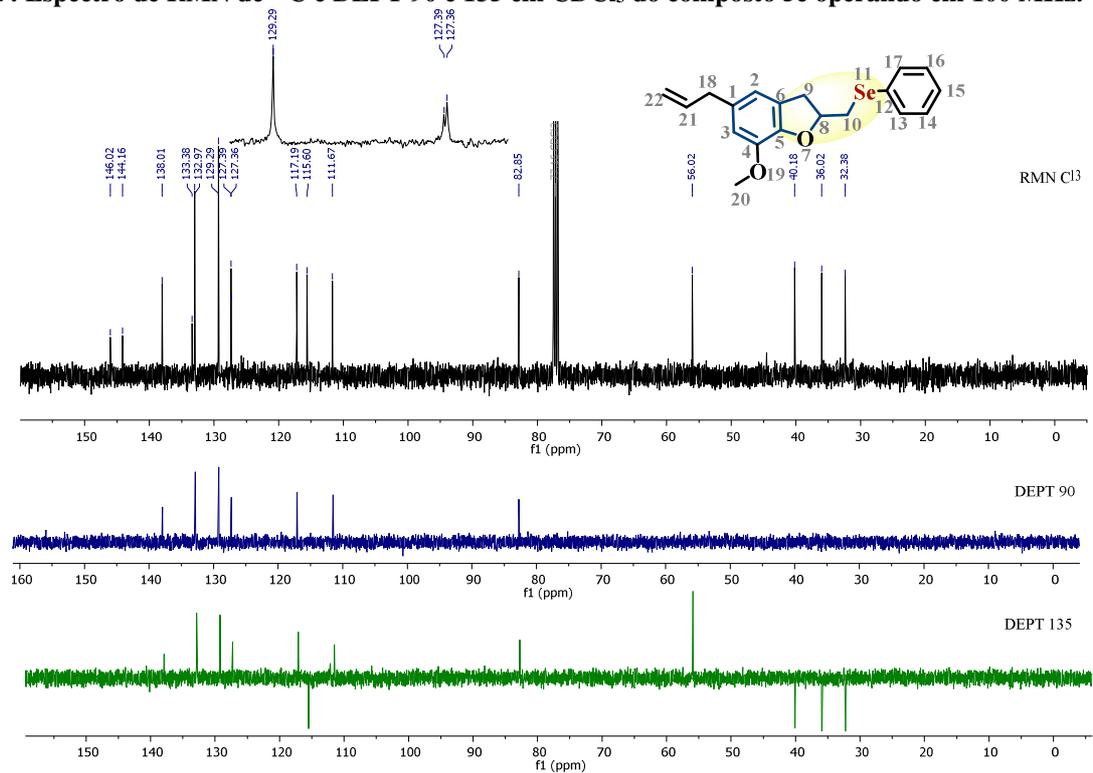
Na ampliação podemos observar o acoplamento dos hidrogênios diastereotópicos assinalados nas posições 9 ( $\text{H}_c$  e  $\text{H}_d$ ) e 10 ( $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$ ). Além dos acoplamentos entre estes hidrogênios diastereotópicos  $\text{H}_{cd}$ -9 e  $\text{H}_{ab}$ -10 foi possível identificar no sinal em 3,41 ppm um duplo duplete de integral a 1H o acoplamento  $\text{H}_a$ -10 com  $\text{H}_b$ -10 com  $J = 12,4$  Hz e seu acoplamento com H-8 no valor de  $J = 4,3$  Hz. Os demais acoplamentos dos hidrogênios H-9 e H-10 podem ser observados na Figura 16, entretanto, pela sobreposição de sinais, resultaram em multipletos.

**Figura 16:** Ampliação região de campo alto do espectro de RMN 2-D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$  em 400 MHz do composto **5e**.



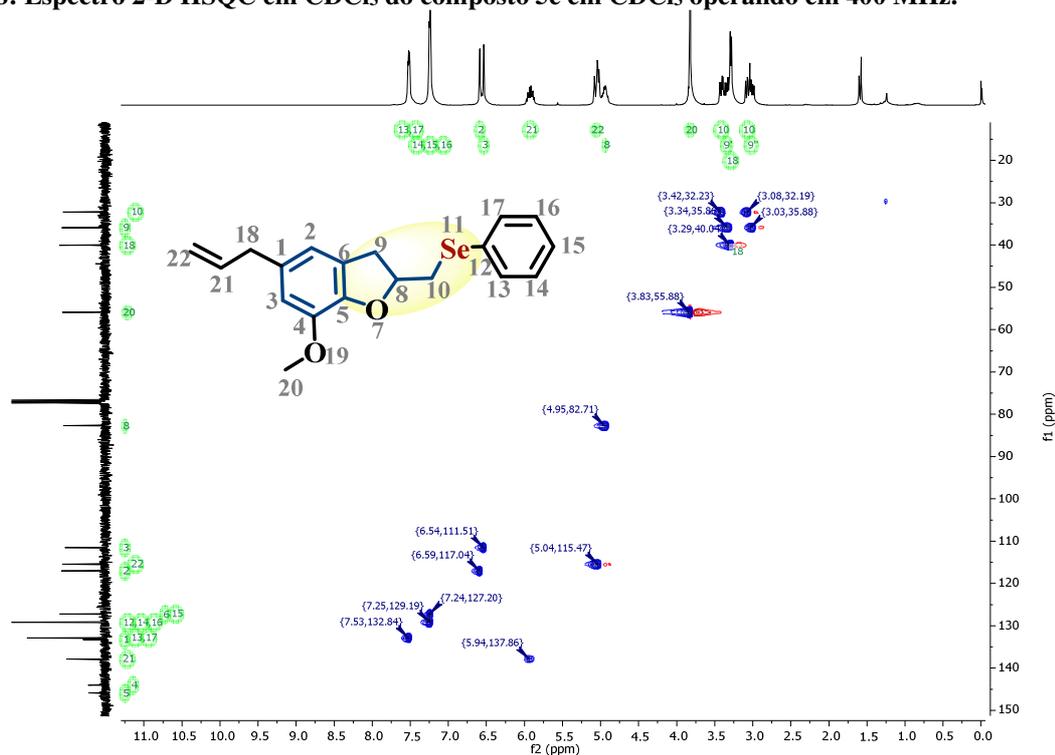
Ao analisar o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e os espectros de DEPT 90 e 135 para o composto **5e**, foram compilados na **Figura 17** a seguir. No espectro temos os sinais alifáticos em: 32,4; 36,0; 40,2; 56,0 e 82,8 ppm. Ao analisar o espectro de DEPT 90 podemos inferir que os sinais de carbonos  $\text{sp}^2$  (CH) são: 116,7; 117,2; 127,36; 129,3; 133,0 e 138,0 ppm. Os demais sinais podem ser atribuídos pelo DEPT 135 onde temos os sinais de metilenos ( $\text{CH}_2$ ) em fase inversa são: 32,4; 36,0; 40,2; e 115,6 ppm, onde o sinal em 82,8 pode ser atribuído ao carbono na posição 8 e o sinal em 115,6 ppm ao carbono na posição 22. A metila na posição 20 pode ser atribuída ao comparar espectros de DEPT 90 e 135, resultando no carbono em 56 ppm. Ademais, os carbonos quaternários não estão presentes nos espectros de DEPT, e são: 127,4; 129,3 (sinal mais intenso, sobreposição de carbonos); 133,4; 144,2 e 146,0 ppm.

Figura 17: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 90 e 135 em  $\text{CDCl}_3$  do composto **5e** operando em 100 MHz.



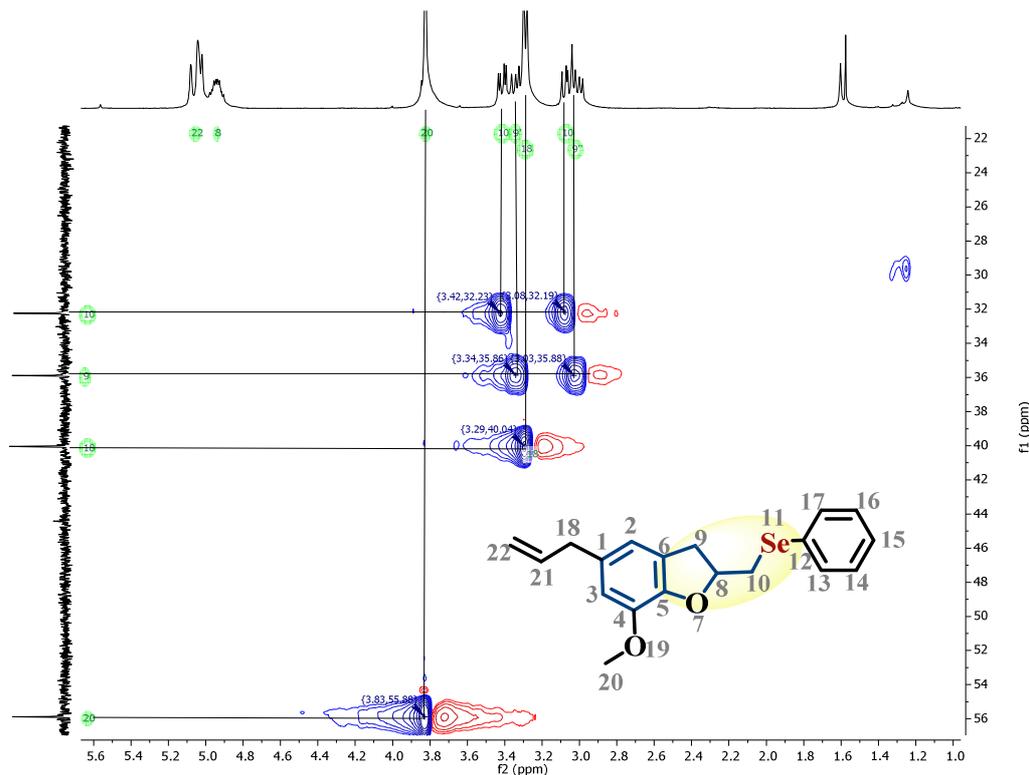
Outra técnica utilizada na elucidação do composto **5e** é a técnica HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  o qual correlaciona o hidrogênio ou hidrogênios com o(s) qual(is) carbonos de uma única ligação ( $^1J_{\text{CH}}$ ). Importante notar que nesta técnica não há diagonal de simetria pois trata-se de diferentes núcleos (Figura 18).

Figura 18: Espectro 2-D HSQC em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5e em  $\text{CDCl}_3$  operando em 400 MHz.



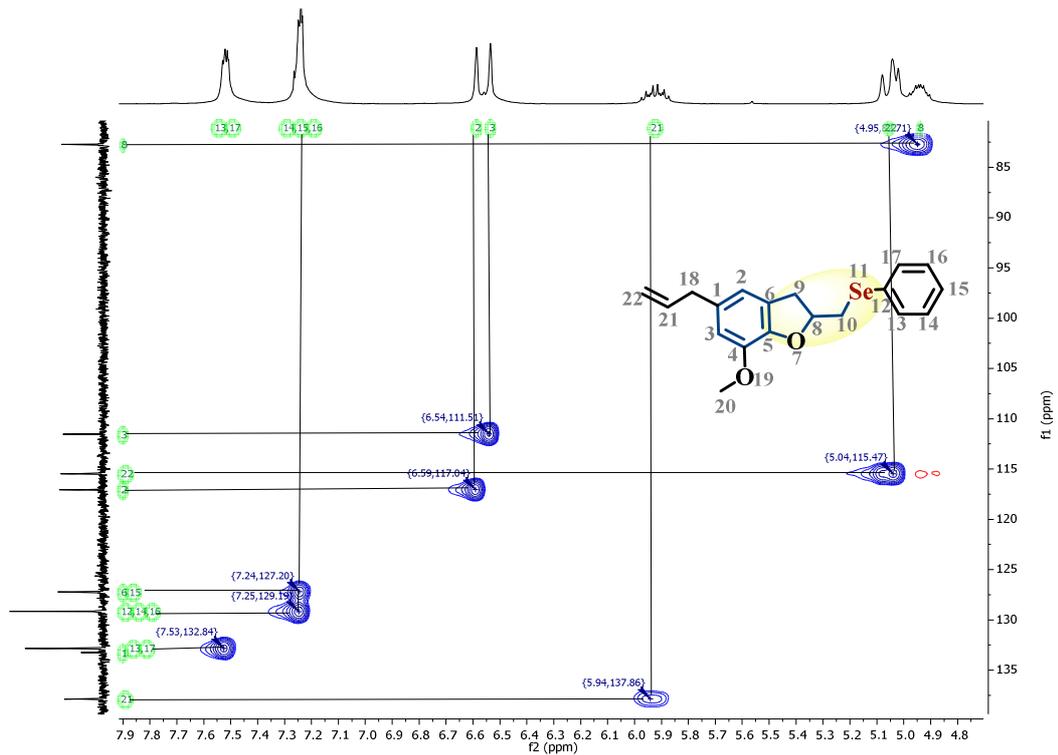
Ao ampliar a região de alto campo (**Figura 19**), é possível confirmar de maneira categórica a presença dos hidrogênios diasterotópicos H-9 e H-10, pois, a linha vertical encontra dois sinais cruzados para mesmo carbono, portanto, o carbono em 32,4 ppm refere-se ao metileno da posição 10, ligada ao átomo de selênio 11. E o segundo metileno diasterotópico H-9 está correlacionado ao carbono em 36,0 ppm. O metileno alílico corresponde ao carbono em 40,2 ppm na posição 18. E como observamos pelos espectros de DEPT o carbono em 56,0 ppm está correlacionado com a metila na posição 20.

**Figura 19:** Ampliação da região de alto campo do espectro HSQC para o composto **5e** em  $\text{CDCl}_3$  operando a 400 MHz.



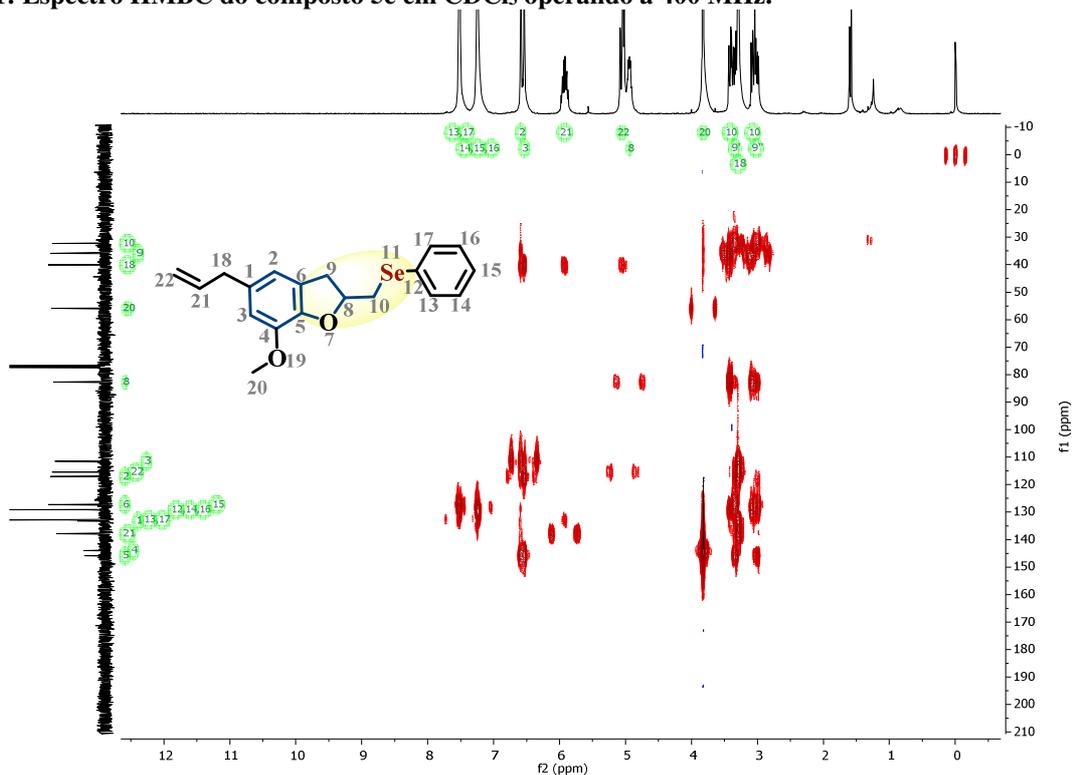
Na região ampliada de baixo campo do espectro de HSQC (**Figura 20**), o H-8 em 4,95 ppm corresponde ao carbono em 82,8 ppm. Os H-22 da olefina terminal (5,04 ppm) e o CH-21 (5,94 ppm) correspondem aos carbonos em 115,5 e 137,8, respectivamente. Os hidrogênios aromáticos da porção heterocíclica em 6,54 ppm (H-3) está correlacionado ao carbono em 111,5 ppm e o sinal em 6,59 ppm (H-2) ao carbono em 117,0 ppm. Estas correlações serão detalhadas no espectro HMBC (**Figura 21**). Já o carbono na posição 15 em 127,2 ppm está correlacionado com os hidrogênios aromáticos na porção organosselênio em 7,24 ppm (H-15), enquanto que os outros hidrogênios equivalentes (H-14 e H-16) estão correlacionados ao carbono em 129,3 ppm. Os H-13 e H-17 em 7,52 ppm estão correlacionados ao carbono em 132,8 ppm.

**Figura 20:** Ampliação da região de baixo campo do espectro HSQC para o composto **5e** em  $\text{CDCl}_3$  operando a 400 MHz.



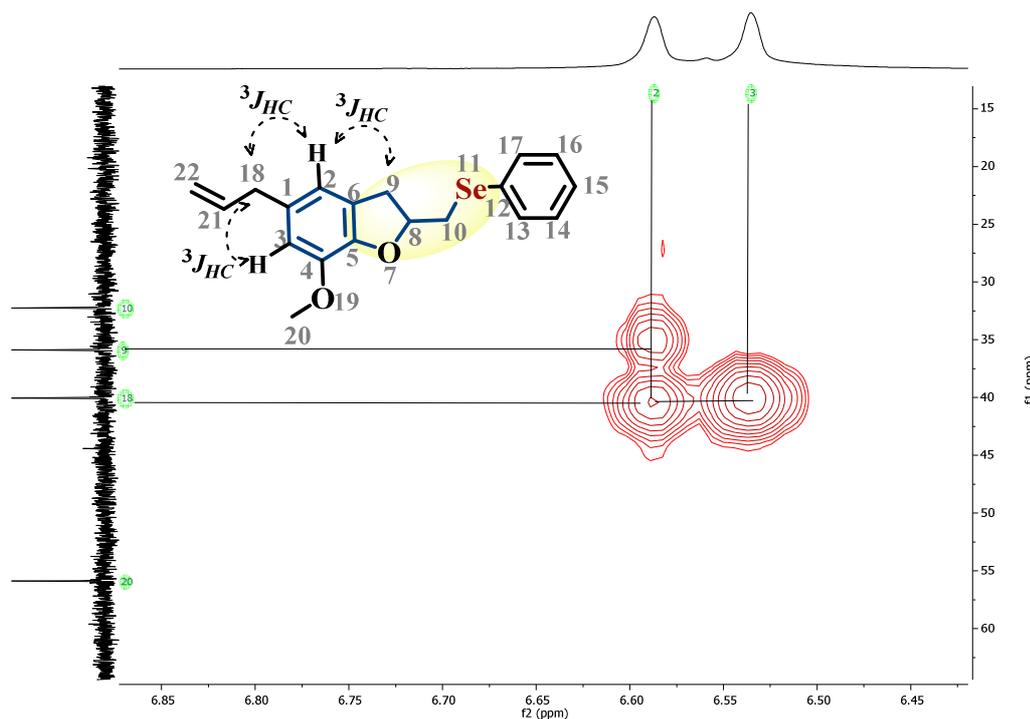
Algumas correlações necessitam de maior detalhe e serão discutidas a seguir com espectro de HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , que correlaciona ligações de longa distância como  $^2J_{\text{CH}}$ ,  $^3J_{\text{CH}}$  e em alguns casos até  $^4J_{\text{CH}}$ . Alguns sinais de carbonos quaternários nas posições 1, 4, 5, 6 e 12 precisam ser correlacionados e o espectro HMBC está mostrado na **Figura 21** abaixo.

**Figura 21:** Espectro HMBC do composto 5e em  $\text{CDCl}_3$  operando a 400 MHz.



Ampliação na região dos aromáticos (H-2, 6,59 ppm e H-3, 6,54 ppm) podemos confirmar essa atribuição pelo espectro de HSQC, pois, o H-2 é o único hidrogênio capaz de realizar interações de longa distância de  $^3J_{CH}$  com os carbonos C-9 e C-18, ficando apenas uma correlação  $^3J_{CH}$  do H-3 com o C-18 (**Figura 22**).

**Figura 22:** Correlação  $^3J_{CH}$  do composto 5e em  $CDCl_3$  operando a 400 MHz na região aromática do espectro HMBC.



As correlações a seguir foram realizadas a fim de determinar os carbonos quaternários faltantes. As correlações  $^3J_{HC}$  podem ser visualizadas entre os H-2 e H-3 com o C-5 em 146 ppm. Outra importante correlação está nos H-20 com o C-4 em 144,2 ppm (**Figura 23**). O carbono na posição 1 poderia acoplar com hidrogênios H-2, H-3 e H-18 de maneira a realizar  $^2J_{HC}$ , porém, não foi possível observar esses acoplamentos de duas ligações. Um sinal de menor intensidade entre o acoplamento  $^3J_{HC}$  entre o H-21 e C-1 foi identificado confirmando o deslocamento de 133,3 ppm (**Figura 24**). Outra correlação  $^3J_{HC}$  foi visualizada entre o H-8 e o C-6 (127,4 ppm) e por consequência, o carbono aromático 12 ligado ao átomo de selênio 11, pode ser identificado por exclusão em 129,3 ppm (C-12), pois, região de verificação possui muitos acoplamentos impossibilitando uma leitura clara (**Figura 25**).

Figura 23: Correlação  $^3J_{CH}$  do composto 5e em  $CDCl_3$  operando a 400 MHz na região aromática na identificação do C-5 do espectro HMBC.

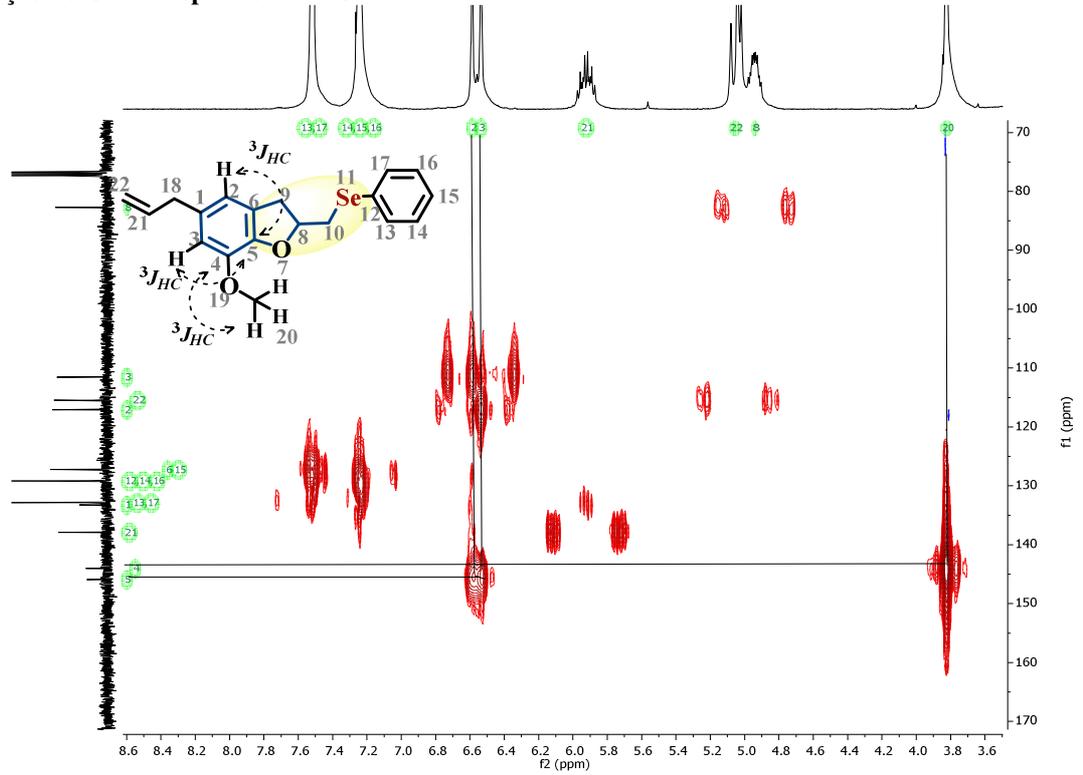


Figura 24: Correlação  $^3J_{CH}$  do composto 5e em  $CDCl_3$  operando a 400 MHz na região aromática na determinação do C-1 do espectro HMBC.

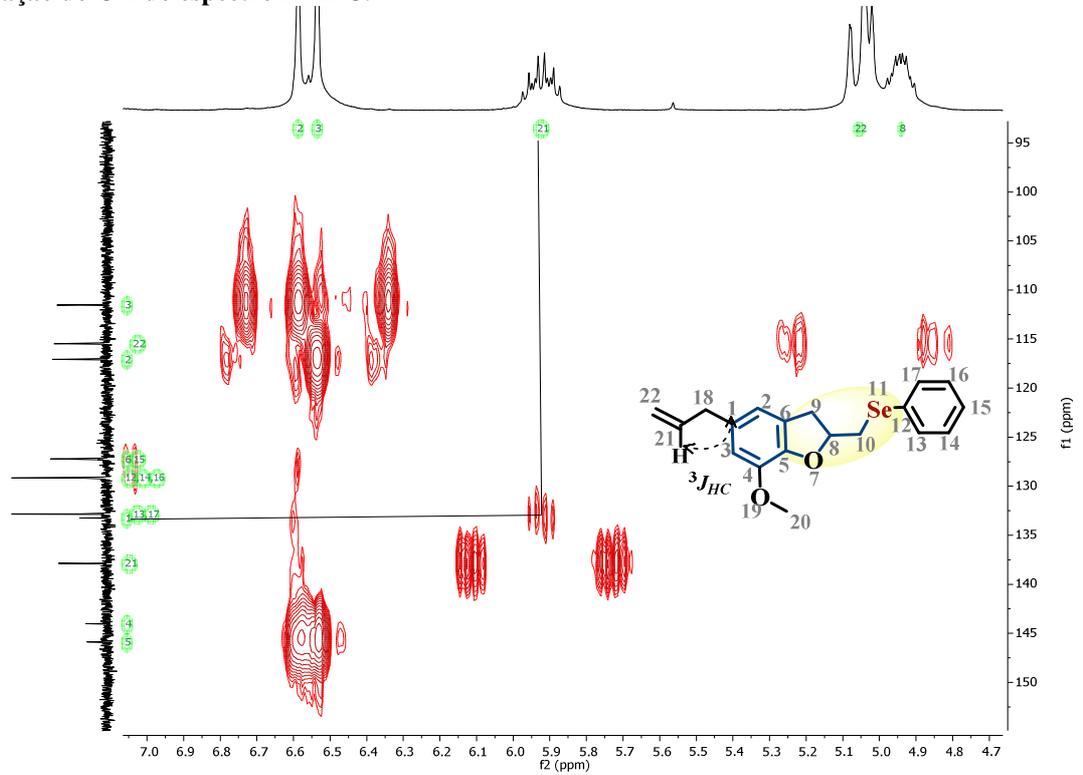
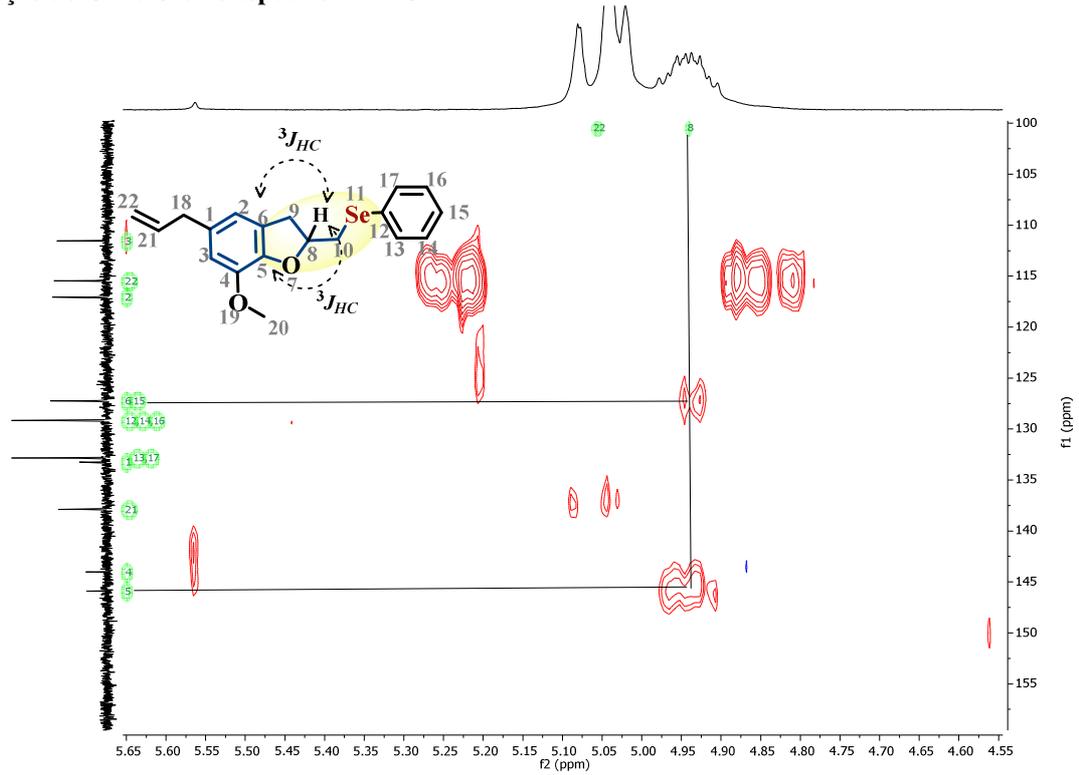
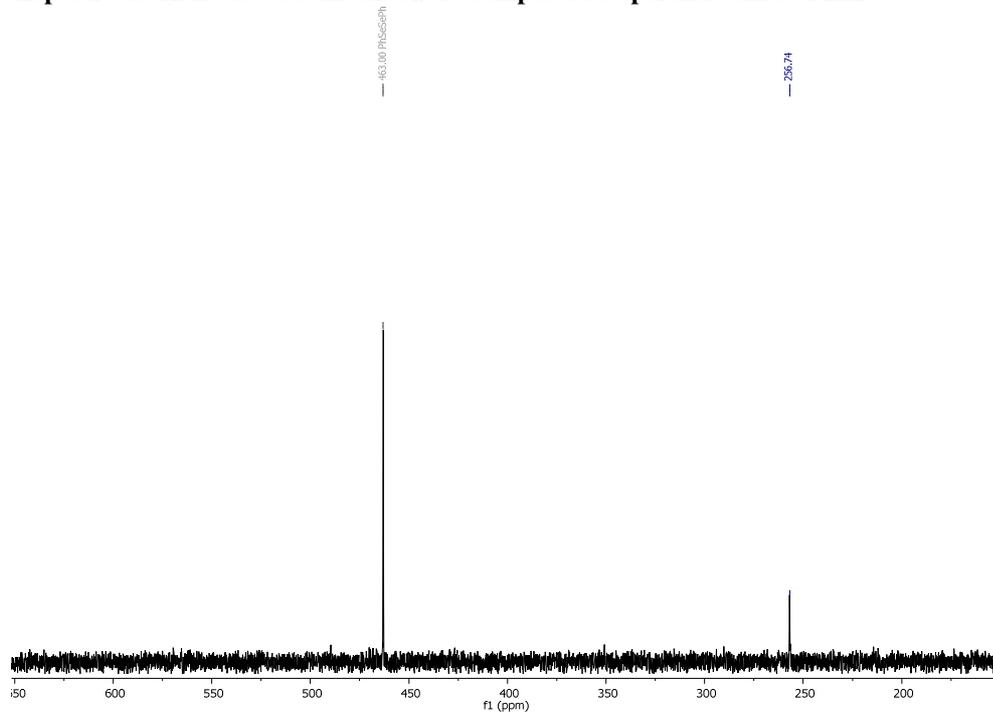


Figura 25: Correlação  $^3J_{CH}$  do composto **5e** em  $CDCl_3$  operando a 400 MHz, na região aromática na identificação do C-5 e C-6 do espectro HMBC.



Para o composto **5e** também foi realizado o espectro de RMN de  $^{77}Se$  em uma ampla janela espectral (**Figura 26**).

Figura 26: Espectro de RMN de  $^{77}Se$  em  $CDCl_3$  do composto **5e** operando em 76 MHz.

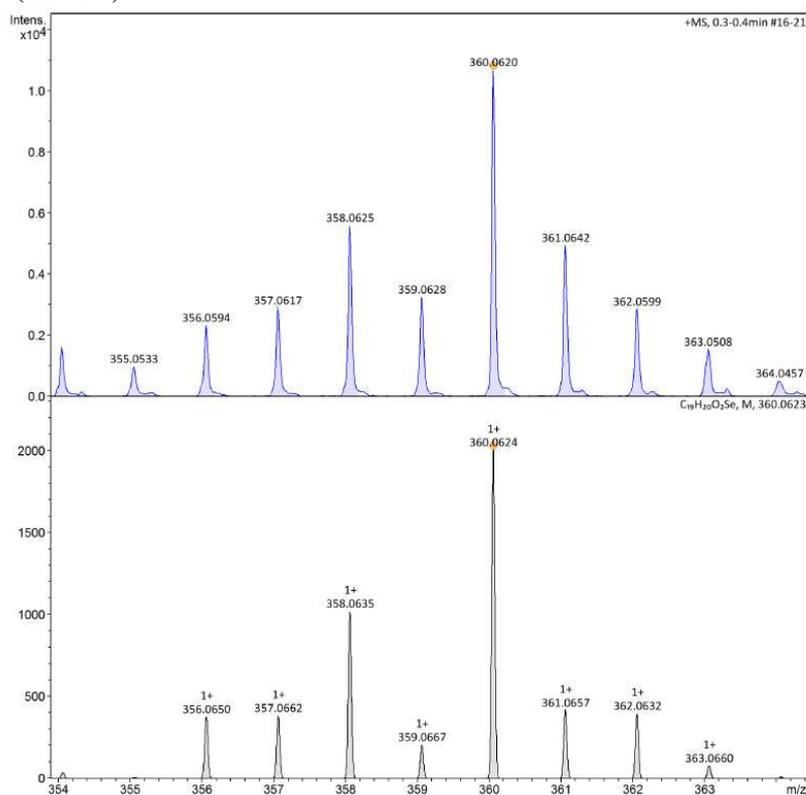


Este experimento foi realizado com tubo coaxial, e foi utilizado disseleneto de difenila como padrão interno assinalado em 463 ppm. Algumas informações podem ser extraídas desse

espectro. A primeira é a quantidade de sinais, houve o aparecimento de apenas um sinal em 256,74 ppm o que indica a presença de apenas um átomo de selênio na estrutura da molécula **5e**. Outra informação é sobre a natureza eletrônica dessa espécie de seleneto deslocada a baixos campos, em deslocamentos nessa faixa implica na ausência de ligações-calcogênio, e espécies organoselênio com um deslocamento na faixa de 900-1500 pmm indicam alto estado de oxidação.<sup>332,333</sup>

O espectro de massas de alta resolução do composto **5e** utilizando APPI como fonte de ionização pode ser visualizado na **Figura 27**. O pico do ion molecular do composto e o padrão de distribuição isotópica esta em consonância ao esperado para a razão massa/carga ( $m/z$ ), o qual foi calculado para a formula molecular:  $C_{19}H_{20}O_2Se$   $[M]^+$  era 360,0624 e valor encontrado experimentalmente foi 360,0620, confirmando a massa molecular esperada para o composto.

**Figura 27:** Espectro de massas de alta resolução com fonte de ionização APPI do composto **5e** experimental (superior) e teórico(inferior).

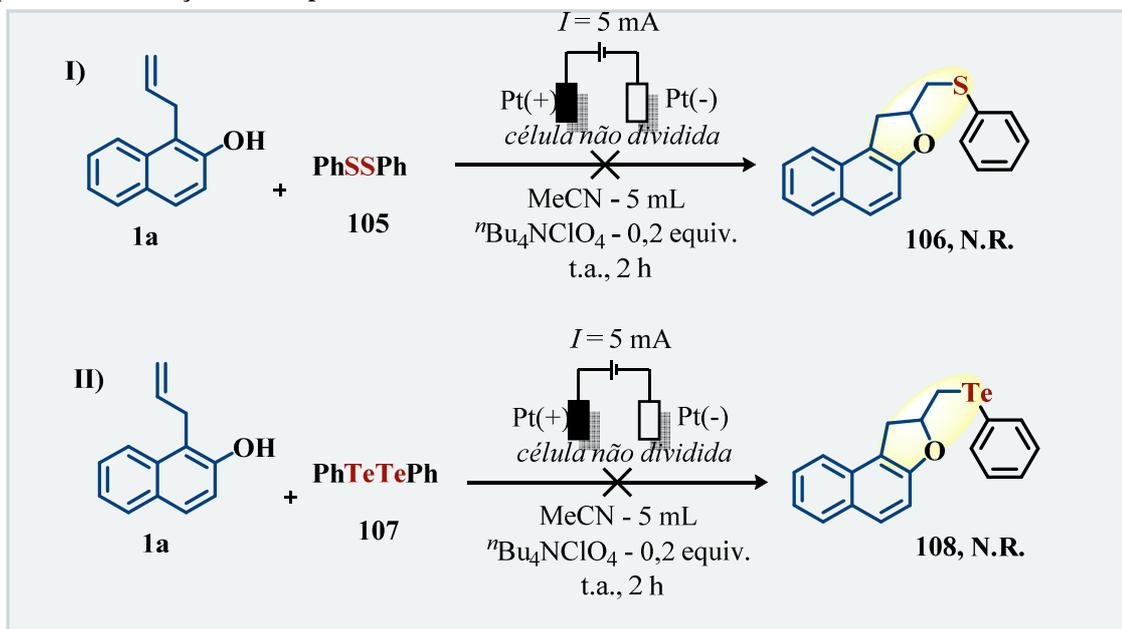


#### 4.1.7 Tentativas de síntese de tio- e teluro-di-hidronaftofuranos

Com os bons resultados alcançados com os SeDIF aplicou-se a mesma metodologia aos análogos de dissulfeto de difenila (Entrada I – **Esquema 39**) e ditelureto de difenila

(Entrada II- **Esquema 39**), entretanto com nenhum dos dicalcogenetos utilizados foi possível obter os produtos desejados da reação, conforme **Esquema 40** abaixo.

**Esquema 40: Variação do escopo utilizando dissulfetos e diteluretos de difenila.**

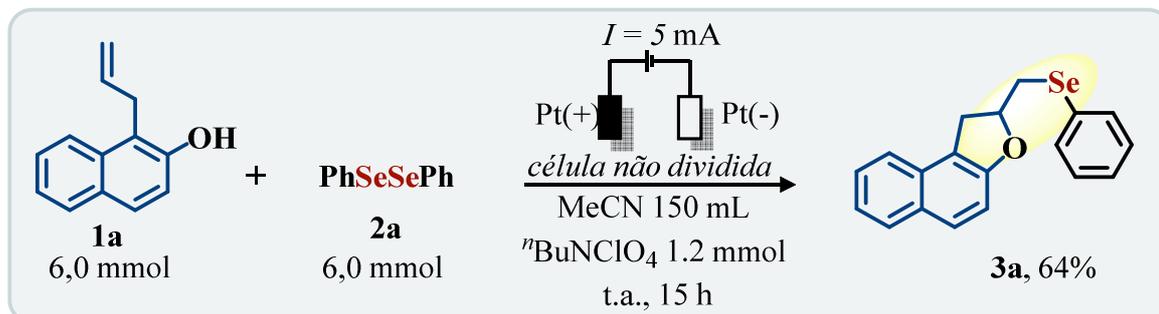


As reações empregando dissulfetos nas condições estabelecidas não foram adequadas para essa transformação pela fácil oxidação de sulfetos em meio eletroquímico.<sup>10</sup> Uma alternativa para ser explorada poderia ser a geração de cátions de sulfeto de arila pelo método de “Cation Pool” a baixas temperaturas em um sistema dividido.<sup>334,335</sup> Recentemente, Kleber T. de Oliveira e colaboradores reportaram a eletrossíntese de cetonas  $\alpha$ -sulfeniladas empregando acetatos enólicos na presença de tióis na formação do produto desejado, utilizando eletrodos de carbono (ânodo) e ferro (cátodo) em ótimos resultados.<sup>336</sup> Já para os derivados **108** mais estudos são necessários para a eletroquímica de teluro-compostos.

#### 4.1.8 Eletrossíntese em escala de grama

Para avaliar a aplicabilidade do presente método, a oxidação anódica do 1-álilnaftalen-2-ol **1a** e difenil disseleneto **2a** foi realizada síntese em escala de grama (6,0 mmol), proporcionando o produto **3a** com 64% de rendimento após 15 h (**Esquema 41**).

**Esquema 41:** Síntese em escala de grama para a metodologia desenvolvida.



A reação se mostrou eficaz em larga escala, destacando seu potencial para aplicação industrial. No entanto, a voltametria cíclica de **3a** (**Figura 9**) mostra dois picos de oxidação em 1,42 V e 1,75 V (*vs* NHE), o que pode estar associado a um processo de degradação do di-hidrofurano selenilado, resultando em menor rendimento para o procedimento em escala de grama.

#### 4.1.9 Ensaio de Inibição da AChE

Em relação ao nosso interesse em investigar terapias potenciais para a doença de Alzheimer,<sup>64,337</sup> vários produtos selenilados estruturalmente diversos **3** e **5** dos **Esquemas 37-38** foram selecionados como inibidores da enzimáticos da acetilcolinesterase (AChE). O método de Ellman<sup>338</sup> foi empregado para a triagem em colaboração com Prof<sup>a</sup> Sumbal Saba e, Galantamina foi usada como padrão e os resultados de IC<sub>50</sub> são mostrados na **Tabela 2**.

**Tabela 2: Avaliação da atividade inibitória da AChE para os compostos selecionados.**

Entrada	Compostos	Inibição da Acetilcolinesterase <sup>[a]</sup>
		IC <sub>50</sub> (μM) ± SEM
1	3a	18.16±0.38
2	3b	20.77±3.34
3	3d	21.46±1.79
4	<b>3g</b>	<b>10.6±2.45</b>
5	<b>3h</b>	<b>11.6±0.45</b>
6	<b>3k</b>	<b>9.97±0.71</b>
7	5a	13.44±3.55
8	5b	12.05±0.34
9	5d	21.28±2.65
10	5f	16.17±2.28
11	<b>Galantamina</b>	<b>11.55±2.76</b>

<sup>[a]</sup> Os compostos foram testado na faixa de 5-50 μM. Resultados são expressados como 50% concentração inibitória (IC<sub>50</sub>) da AChE. Média ± SEM com n = 3 experimentos independentes foram realizados em duplicata. Dados foram analisados por análise de variância unidirecional (ANOVA), seguido pelo teste de variação múltiplas de Tukey.

Deve-se notar que todos os produtos selenilados testados apresentaram uma boa porcentagem de inibição de AChE. Compostos contendo um substituinte -2-metoxi (**3g**), grupamento benzila (**3h**) e 2-tiofeno (**3k**) foram os selenetos mais ativos e exibiram atividade inibitória significativa contra AChE.

## 5 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em acordo com os objetivos proposto nesta tese, desenvolvemos um novo método para a selenofuncionalização anódica de alilnaftóis e derivados com disselenetos de difenila empregando condições ambientalmente mais adequadas. Essa estratégia regioseletiva mostrou boa compatibilidade de grupos funcionais, fácil execução, sendo eficaz para os derivados alílicos, fornecendo uma série de seleno-di-hidrofuranos arílicos em rendimentos de moderados a ótimos.

De maneira geral, os derivados seleno-di-hidronaftofuranos apresentaram melhores rendimentos em relação aos derivados seleno-di-hidrobenzofuranos. Aplicando esta metodologia foi possível realizar a síntese de 18 compostos seleno-di-hidrofuranos arílicos, sendo 17 deles inéditos. Tentativas de expandir a metodologia para os dissulfetos e diteluretos foram infrutíferas, pois apenas os derivados selenilados puderam ser obtidos. Uma proposta mecanística plausível foi proposta levando em consideração os experimentos de controle, resultando em duas possíveis rotas de reação.

Experimento em escala de grama foi conduzido com sucesso, indicando o valor potencial deste protocolo para aplicação em larga escala.

Completa elucidação estrutural foi realizada com experimentos de RMN 2-D para o composto modelo **5e**, e foi possível, também, a caracterização dos compostos **3a** e **3c**, por difratometria de Raios X.

Ademais, vários dos produtos selenilados sintetizados apresentaram inibição contra a enzima AChE, comparável à atividade da Galantamina (fármaco disponível comercialmente), demonstrando seu potencial como agentes terapêuticos promissores para o tratamento da doença de Alzheimer.

## 6 SEÇÃO EXPERIMENTAL

Aqui inicia-se a descrição dos equipamentos, solventes e materiais utilizados no desenvolvimento do trabalho experimental dessa tese de doutorado. Também serão reportados adiante os dados espectroscópicos e espectrométricos dos compostos sintetizados para uma fácil reprodução dos experimentos aqui relatados.

### 6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 6.1.1 Solventes e Reagentes

Os reagentes foram provenientes de fontes comerciais Sigma Aldrich<sup>®</sup> e Acros<sup>®</sup> sendo utilizados conforme recebidos.

Solventes orgânicos utilizados em reações, extrações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais Neon<sup>®</sup>, Vetec<sup>®</sup>, Synth<sup>®</sup> e Quimidrol<sup>®</sup> foram utilizados sem qualquer tratamento prévio, exceto para os solventes da empresa Quimidrol, que foram todos previamente destilados antes do seu uso.

Solventes deuterados os quais foram utilizados para as análises espectroscópicas foram obtidos de fontes comerciais como Cambridge Isotope Laboratories<sup>®</sup>, Sigma Aldrich<sup>®</sup> e Acros<sup>®</sup>.

Reações acima da temperatura ambiente foram realizadas em banho de óleo vegetal e/ou óleo de silicone aquecido. Em reações onde a temperatura ultrapassa 150 °C fora utilizado um banho seco.

#### 6.1.2 Equipamentos de Laboratório

Os evaporadores rotatórios utilizados para a remoção dos solventes a baixa pressão foram da marca M Büchi<sup>®</sup>, modelo HB –140 e IKA<sup>®</sup>, modelo RV10.

A linha de alto-vácuo utilizada para a secagem dos compostos está equipada com uma bomba Vacuumbrand<sup>®</sup> modelo RD 4, 4,3 m<sup>3</sup>/h.

O fusiômetro utilizado nas medições do ponto de fusão, foram realizadas no equipamento digital MQAPF–301 da MicroQuímica<sup>®</sup> sem calibração prévia.

Eletrodos utilizados nesse estudo foram manufaturados pelo hialotécnico do Departamento de Química da UFSCar com lâmina de platina (10,0 mm × 10,0 mm × 0,05 mm) e os de carbono adquiridos comercialmente.

O reator eletroquímico utilizado nesse estudo foi elaborado utilizando um balão de fundo redondo de três bocas e uma fonte de precisão BK Precision® modelo 1739 30V/1A com precisão de 0.1 mA de regulação.

Espectrofotômetro Cary 50 UV – Vis, instalado no LabSelen foi utilizado nos ensaios de inibição enzimática da Acetilcolinesterase, utilizando o método Ellman.<sup>338</sup>

### 6.1.3 Metodos Cromatográficos

Cromatografia em camada fina (CCF) foi utilizada como método de identificação de compostos bem como para acompanhar decurso das reações, como o consumo dos materiais de partida ou formação dos possíveis produtos. Os métodos de revelações foram exposição das CCF's a câmara de iodo, lâmpada operando na região do ultravioleta (254 – 360nm), solução de vanilína ácida, seguido de aquecimento com soprador térmico e a solução aquosa de permanganato de potássio com posterior aquecimento, sempre que julgado necessário. As cromatografias em camada delgada que foram utilizadas neste estudo são da Macherey-Nagel pre-coated CCD folhas ALUGRAM® Xtra SILcom espessura de 0.20 mm.

Medidas do fator de retenção ( $R_f$ ) em CCF foi calculado conforme a **Equação 1**.

**Equação 1: Equação para o cálculo do fator de retenção**

$$R_f = \frac{dc}{ds}$$

Onde  $dc$  é a distância percorrida pelo composto e  $ds$  distância percorrida pelo solvente (ou mistura de solventes) e este valor corresponde a uma propriedade física do composto.

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia em coluna com fase estacionária de gel de sílica 60 (diâmetro de 0,05 – 0,10 mm). Fase móvel utilizada foi uma mistura apropriada de *n*-hexano/acetato de etila conforme descrito nos procedimentos experimentais para cada composto.

### 6.1.4 Métodos Voltamétricos

As voltametrias cíclicas foram realizadas em colaboração com a MSc. Daniele C. Durigon, no Labinc em um arranjo convencional de três eletrodos em uma cela eletroquímica com um galvanostato-potenciostato BAS (modelo Epsilon, Bioanalytical Systems, Inc.). As propriedades redox para cada composto foram avaliadas em acetonitrila anidra e degaseificada pela purga de argônio, contendo hexafluorofosfato de tetrabutyl amônio ( $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ ) na concentração de  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$  como eletrólito de suporte em temperatura ambiente e sob atmosfera inerte. A seguinte configuração foi utilizada: Eletrodo de trabalho de platina; Contra

eletrodo foi um fio de platina e o eletrodo de referência (Ag/AgCl). O padrão interno utilizado foi o ferroceno ( $E_{1/2} = 400 \text{ mV vs NHE}$ ). Concentração dos analitos de  $0,01 \text{ mol L}^{-1}$ . Potencial de varredura de  $-0,5$  até  $2,0 \text{ V}$  com taxa de varredura de  $100 \text{ mV s}^{-1}$ .

#### 6.1.4.1 Cálculo da Eficiência Faradáica

As reações eletroquímicas dependem da quantidade de elétrons equivalentes consumido no percurso da reação. Em termos gerais 1 Faraday equivale a 1 mol de elétrons e a relação é representada a seguir (**Equação 2**).

**Equação 2: Equação para o cálculo da eficiência faradaica.**

$$t = \frac{nF}{I}$$

Onde  $t$ , é expresso em segundos (s);  $n$  é a quantidade de elétrons envolvidas no processo. A constante de Faraday é representada por  $F$  e equivale a  $96,485 \text{ C/mol}$  e  $I$  é a corrente aplicada em amperes (A).

#### 6.1.5 Métodos Espectrométricos

Os dados de massas de alta resolução foram obtidos utilizando o equipamento micrOTOF Q-II localizado no atual Laboratório de Biologia Molecular Estrutural (LABIME) em modo de injeção automática de amostras e com fonte de ionização ajustada em APPI (*Atmospheric Pressure Photo Ionization*) com fluxo constante de  $3 \mu\text{L/min}$  de solventes tais como acetonitrila e metanol grau espectroscópico. Os dados obtidos foram expressos como íon molecular positivo  $[M]^+$  e  $[M+H]^+$ .

#### 6.1.6 Métodos Espectroscópicos

##### 6.1.6.1 Ressonância Magnética Nuclear

As análises de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{77}\text{Se}$  foram realizadas em um espectrômetro AVACE DRX – 400, operando em 400 mega-hertz (MHz), bem como espectrômetro AVACE DRX – 200 operando em 200 MHz, ambos os equipamentos instalados na Central de Análise do Departamento de Química da UFSC.

Para as análises de RMN de  $^1\text{H}$  operam em 400 MHz enquanto que, as análises de RMN de  $^{13}\text{C}$  operam em 100 MHz. As análises de  $^{77}\text{Se}$  foram realizadas com o auxílio de um tubo coaxial utilizando um padrão de disseleneto de difenila como padrão interno operando em 38 e 76 MHz. As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) e padrão interno de tetrametilsilano (TMS).

A seguinte nomenclatura dos sinais apresentados: simpleto (s), duplete (d), tripleto (t), quarteto (q), quinteto (quint), duplo duplete (dd), duplo tripleto (dt), triplo duplete (tb), tripleto de duplo duplete (tdd), duplo duplete de tripleto (ddt) e multiplete (m), com a quantidade de hidrogênios pela sua concentração relativa de área e seu valor de constante de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz). O deslocamento químico ( $\delta$ ) é expresso em partes por milhão (ppm).

#### 6.1.6.2 Infravermelho

As análises de espectroscopia de Infravermelho (IV) foram realizadas com o espectrofotômetro de Infravermelho da marca Bruker, modelo Alpha, em pastilha de KBr e os dados foram reportados em frequência de absorção ( $\text{cm}^{-1}$ ).

#### 6.1.6.3 Difratomia de Raios X

As análises de difração de Raios X obtidas para os cristais foram realizadas na Central de Análises – UFSC, pelo Professor Dr. Adailton J. Bortoluzzi. O difratômetro Kappa APEX II DUO equipado com tubo de molibdênio ( $\text{MoK}\alpha \lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) e monocromador de grafite operando em 150 K. As estruturas cristalinas foram resolvidas por métodos diretos utilizando o software SHELXS97, com refinamento pelo método de mínimos quadrados de matriz completa,<sup>339</sup> e representações gráficas utilizando o software ORTEP.<sup>340</sup>

### 6.1.7 Procedimento Geral para Inibição *In Vitro* da AChE

A atividade enzimática da acetilcolinesterase (AChE) foi determinada utilizando o método de Ellman e colaboradores,<sup>338</sup> com pequenas modificações. O meio de ensaio (1,0 mL) consistia em água deionizada, tampão fosfato 0,1 M (pH 7,4), 0,01 M DTNB, compostos de teste em cinco concentrações diferentes dissolvidas em metanol e uma solução de AChE (extraída de enguia elétrica) contendo  $0,8 \text{ U mL}^{-1}$  de fonte comercial (Aldrich). A mistura foi incubada a 25 °C por 15 minutos, e então, solução de iodeto de acetiltiocolina 0,01 M foi adicionada imediatamente. A atividade foi determinada medindo a absorbância à 412 nm por 10 ou 15 minutos em um espectrofotômetro. Dados de inibição de concentração experimentos com os inibidores foram submetidos à análise de regressão linear usando GraphPad Prism versão 5.0 (GraphPad Software Inc.), que forneceu estimativas do IC50 (concentração de composto resultando em 50% de inibição da atividade enzimática). A galantamina foi usada como o padrão positivo.

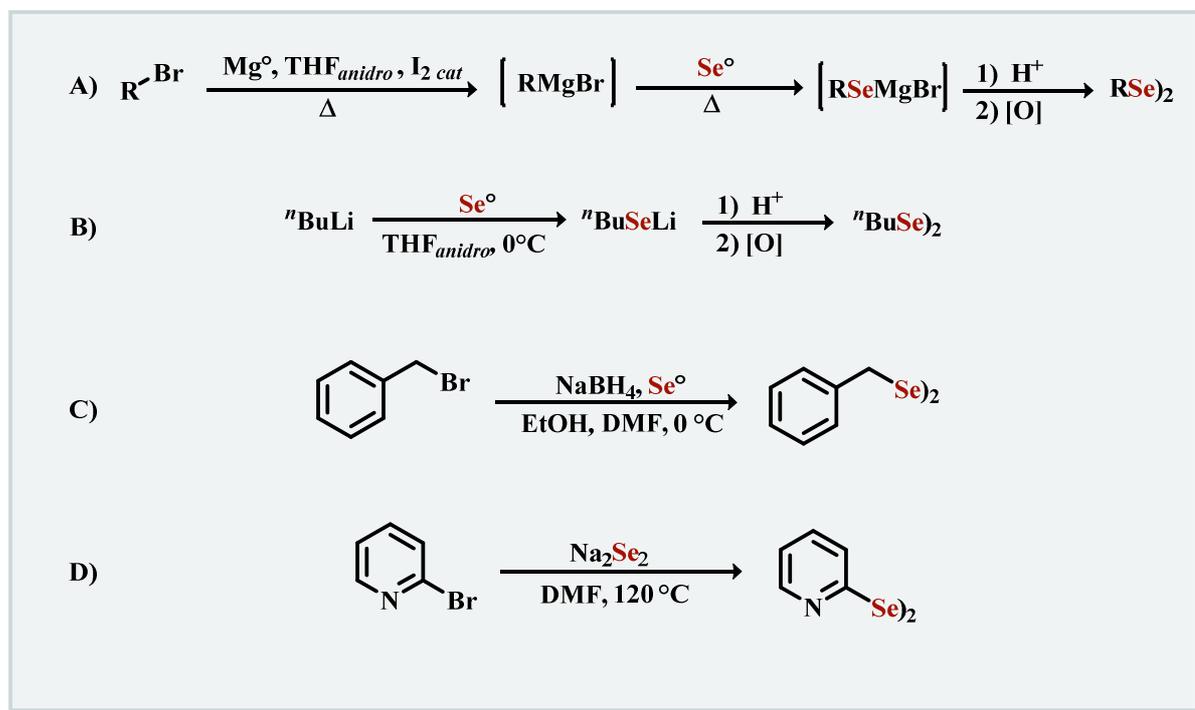
## 6.2 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA

Aqui encontram-se métodos para a síntese dos materiais de partida deste trabalho.

### 6.2.1 Síntese dos Disselenetos de Diorganoíla

Os dicalcogenetos de diorganoíla empregados nessa tese foram sintetizados através da reação de Grignard seguido pela adição de selênio elementar, ou via reação de compostos organolítio apropriado e selênio elementar, ou ainda por substituição em haletos orgânicos com  $\text{Na}_2\text{Se}_2$ <sup>77,341–343</sup>

Esquema 42: Esquema de preparação de disselenetos de diorganoíla.



#### 6.2.1.1 Preparação de disselenetos de diorganoíla via reação de Grignard A

Em uma síntese típica, um balão de fundo redondo, tritubular de 300 mL, é carregado com 30 mL de THF anidro, barra de agitação magnética, condensador de refluxo e mantido sob atmosfera de argônio, são adicionados 50 mmol de  $\text{Mg}^{\circ}$  e um cristal de iodo (para facilitar a transmetalção pois ajuda a passivar a superfície do magnésio e serve como indicador para a formação do reagente organometálico de Grignard), 50 mmol do respectivo brometo de arila são diluídos em 20 mL de THF anidro e adicionados sob atmosfera de argônio, gota a gota com o auxílio de um funil de adição de líquidos sob aquecimento suave até o completa adição do haleto (como esta é uma reação exotérmica, após o início da transmetalção o aquecimento pode não ser mais necessário). Após o término da adição, deixa-se reagindo por mais 1 hora, e então, 50 mmol de selênio 200 *mesh* é adicionado em pequenas porções em um intervalo de 30

minutos. Com o término da adição de selênio, novamente leva-se o sistema a refluxo e deixa-se reagir durante uma noite. Em seguida foram adicionados 100 mL de uma solução aquosa de cloreto de amônio saturado e 30 mL de etanol, sob sistema aberto. Deixou-se oxidar durante uma manhã e a mistura resultante foi filtrada e extraída com acetato de etila, seca sob sulfato de magnésio e concentrado sob pressão reduzida em rotaevaporador rotativo e o sólido resultante é purificado por recristalização (Nota: Alguns disselenetos de diorganoíla são óleos a temperatura ambiente e pode ser necessário destilação a pressão reduzida). Obtendo assim os disselenetos em rendimentos na faixa de 40-80%.

#### *6.2.1.2 Preparação de disseleneto de dibutila via transmetalção via reagente organolítico B*

Em uma síntese típica, um balão de fundo redondo munido de barra de agitação magnética, sob atmosfera inert é adicionado 20 mL de THF anidro, e 16 mmol de selênio elementar. A temperatura do sistema foi mantida a 0 °C em banho de gelo e adicionou-se 10 mL de <sup>n</sup>BuLi (1,6 M), com o auxílio de uma seringa gota a gota. Após o término da adição, deixou-se reagir por 2h a temperatura ambiente até consumo total do selênio elementar. Após, foi adicionado cloreto de amônio saturado 20 mL e acetato de etila 25 mL deixou-se oxidar por uma manhã. A mistura resultante foi extraída e seca sob sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida em rotaevaporador rotativo para levar a um óleo amarelo de odor pungente em rendimentos de 60-80%.

#### *6.2.1.3 Preparação do disseleneto de dibenzila C*

Em uma síntese típica, um balão de fundo redondo munido de agitação magnética foi adicionado 50 mmol de borohidreto de sódio, 12 mL de etanol em 60 mL de DMF a 0 °C. A essa solução foi adicionado 25 mmol de selênio elementar e deixou-se reagir até o fim da evolução de hidrogênio. A mistura resultante, foi adicionado 50 mmol de brometo de benzila gota a gota. A solução foi despejada em água destilada e extraída com hexano e deixou-se oxidar por uma manhã para obter o sólido amarelo em rendimentos de 70-90%.

#### *6.2.1.4 Preparação do disseleneto de 2-dipiridila D*

Em um balão de fundo redondo foi adicionado 30 mmol de hidróxido de sódio em pó em DMF 80 mL e 20 mmol de selênio elementar. A essa mistura foi adicionado 1 mL de hidrazina monohidratada gota a gota a temperatura ambiente por 3 horas. A essa mistura foi adicionado 20 mmol de 2-bromopiridina e levou o sistema a reagir a temperatura de 120 °C por 5 horas. Após o consumo do material de partida o material bruto foi extraído com acetato de

etila, seco sob sulfato de magnésio e purificado por cromatografia em coluna cromatográfica para obter o produto desejado.

### 6.2.2 Síntese dos Fenóis e Naftóis *Orto* alilados

Os derivados alilados foram sintetizados de acordo com métodos previamente reportados.<sup>344-349</sup> com exceção dos derivados **4a** e **4b**, preparado por reação de substituição dos respectivos fenóis e naftóis com brometo de alila em meio básico e subsequente rearranjo termal de Claisen.

**Esquema 43: Esquema geral na síntese dos derivados alílicos-*orto*-hidroxilados de arenos.**



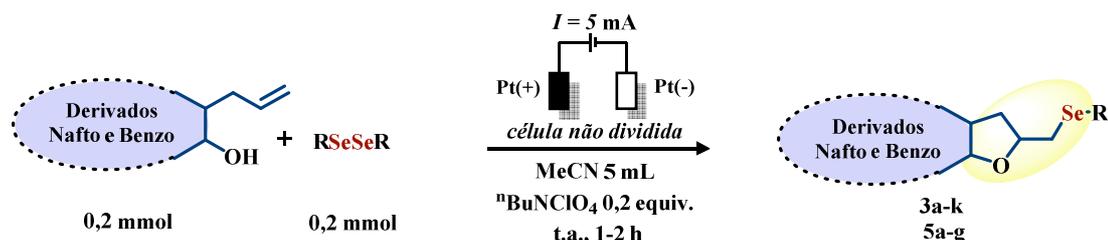
O procedimento na síntese dos derivados alílicos foram sintetizados de acordo com procedimentos reportados na literatura.

Em uma síntese típica, 20 mmol do derivado naftólico/fenólico é adicionado a um balão de fundo redondo de 250 mL e solubilizado em 100 mL de acetona sob constante agitação. A essa solução são adicionados 80 mmol de carbonato de potássio, após a mudança de coloração da solução são adicionados Inicialmente naftóis e fenóis são desprotonados em acetona com posterior adição de brometo 20 mmol de brometo de alila e levou-se o sistema a temperatura de refluxo por uma noite. Após o término da reação o sistema foi resfriado a temperatura ambiente, filtrado e concentrado em rotaevaporador rotativo a pressão reduzida. O material bruto foi dissolvido em diclorometano e lavado com solução aquosa de hidróxido de sódio 1M e posteriores lavagens com água destilada e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio e concentrada para obter produto oleoso. Após, este produto oleoso (derivado de vinil-alil éter) foi rearranjado sem purificação adicional por aquecimento em temperaturas superiores a 180 °C (na maioria dos casos foi utilizado um banho seco de carbetto de silício para o aquecimento, mas também pode ser utilizado banho seco de areia), de minutos à horas, dependendo do substrato, e foram purificados sob cromatografia em coluna para obter os matérias de partida apropriados conforme literatura.

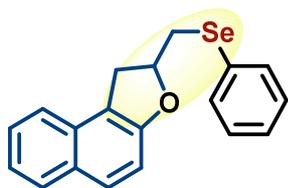
### 6.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA A ELETROSSÍNTESE DE 2-(METIL(SELENOIL)-1,2-DI-HIDROARILO [2,1-B]FURANO

Em um balão de fundo redondo de três bocas de 25 mL, foi munido de uma barra magnética e adicionados o derivado alílico (0,2 mmol), disseleneto de diorganoíla (0,2 mmol), perclorato de tetrabutil amônio  ${}^n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$  (0,2 equiv.) em 5,0 mL de acetonitrila. A esta solução foram adicionados dois eletrodos de platina, um como cátodo e outro para ânodo. Sob constante agitação, a solução foi eletrolisada a corrente constante de 5,0 mA à temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado pelo consumo do derivado alílico por CCF. Após o consumo do material de partida a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (20 mL) e transferido para um balão de fundo redondo de uma boca e evaporado em rotaevaporador rotatório sob pressão reduzida. O material bruto obtido, foi submetido à purificação em coluna cromatográfica utilizando gel de sílica como fase estacionária e eluída com uma mistura apropriada de *n*-hexano/acetato de etila para obtenção do produto desejado.

**Esquema 44:** Esquema geral para a eletrossíntese de seleno-di-hidrofuranos arílicos.

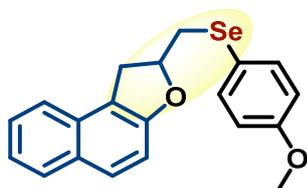


#### 6.3.1 Preparação do 2-(metil(fenilselenila))-1,2di-hidronafto[2,1-b]furano (3a)



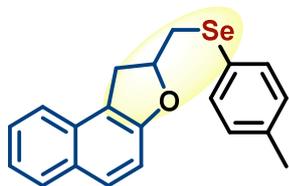
Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um sólido branco-acinzentado (67,4 mg; Rendimento: 99%). **p.f.:** 69–70 °C. **Rf:** 0,66 (sílica, 10% EtOAc em  ${}^n$ Hexano). **RMN de  ${}^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,78 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,66 (d,  $J = 8,7$ , 1H); 7,58 – 7,52 (m, 3H); 7,47 – 7,43 (m, 1H); 7,31 – 7,22 (m, 4H); 7,06 (d,  $J = 8,7$  1H); 5,15 – 5,08 (m, 1H); 3,61 (dd,  $J = 9,4$  Hz, 15,5 Hz, 1H); 3,39 (dd,  $J = 5,4$  Hz, 12,4 Hz, 1H); 3,28 (dd,  $J = 6,6$  Hz, 15,5 Hz, 1H); 3,15 (dd,  $J = 7,7$  Hz, 12,5 Hz, 1H). **RMN de  ${}^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156,6; 133,0; 130,7; 129,2; 129,2; 129,1; 129,0; 128,6; 127,3; 126,6; 122,8; 122,6; 117,7; 112,0; 82,5; 34,3; 32,9. **RMN de  ${}^{77}\text{Se}$**  (38 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  259,14. **IV**  $\nu_{\text{max}}$ : 3049, 2934, 1631, 1240, 947, 802, 737, 687. **HRMS-APPI:**  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{OSe}$ : 340,03616, encontrado: 340,03695.

### 6.3.2 Preparação do 2-(((4-metoxifenil)selenila)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-*b*]furano (3b)



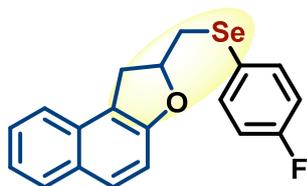
Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um sólido branco-amarelado (61,3 mg; Rendimento: 83%). **p.f.:** 64–65 °C. **Rf:** 0,23 (sílica, 5% EtOAc em <sup>n</sup>Hexano). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,52 (m, 3H); 7,46 – 7,42 (m, 1H); 7,31 – 7,27 (m, 1H); 7,06 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 6,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 5,11 – 5,03 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,60 (dd, *J* = 9,4 Hz, 15,5 Hz, 1H); 3,31 – 3,24 (m, 2H); 3,06 (dd, *J* = 7,8 Hz, 12,4 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159,5; 156,7; 135,9; 130,7; 129,2; 128,9; 128,6; 126,6; 122,8; 122,6; 118,9; 117,7; 114,8; 112,0; 82,6; 55,2; 34,3; 33,9. **IV**  $\nu_{\max}$ : 2931, 1631, 1490, 1243, 954, 809, 743, 513; **HRMS-APPI:** *m/z* [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Se: 370,04674, encontrado: 370,04693.

### 6.3.3 Preparação do 2-((*p*-toluilselenilo)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-*b*]furano (3c)



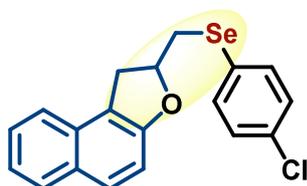
Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um sólido branco (69,9 mg; Rendimento: 99%). **p.f.:** 70–71 °C. **Rf:** 0,63 (sílica, 10% EtOAc em <sup>n</sup>Hexano). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,48 – 7,42 (m, 3H); 7,30 – 7,27 (m, 1H); 7,09 – 7,05 (m, 3H); 5,12 – 5,05 (m, 1H); 3,60 (dd, *J* = 9,4 Hz, 15,5 Hz, 1H); 3,34 (dd, *J* = 5,4 Hz, 12,4 Hz, 1H); 3,26 (dd, *J* = 6,7 Hz, 15,5 Hz, 1H); 3,09 (dd, *J* = 7,8 Hz, 12,4 Hz, 1H); 2,32 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  156,6; 137,4; 133,5; 130,7; 129,9; 129,2; 128,9; 128,6; 126,6; 125,3; 122,8; 122,6; 117,7; 112,0; 82,6; 34,3; 33,2; 21,0; **IV**  $\nu_{\max}$ : 2918, 1467, 1243, 927, 802, 740, 493; **HRMS-APPI:** *m/z* [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>OSe: 354,05182, encontrado: 354,05147.

### 6.3.4 Preparação do 2-(((4-fluorofenil)selenilometil)-1,2-dihidronafto[2,1-*b*]furano (3d)



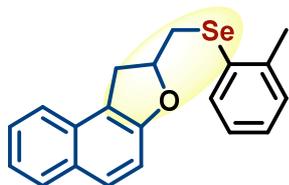
Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um sólido amarelo (56,3 mg; Rendimento: 79%). **p.f.:** 51–52 °C; **Rr:** 0,75 (sílica, 10% EtOAc em <sup>n</sup>Hexano); **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,57 – 7,53 (m, 3H); 7,47 – 7,43 (m, 1H); 7,32 – 7,28 (m, 1H); 7,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 6,99 – 6,95 (m, 2H); 5,13 – 5,06 (m, 1H); 3,61 (dd, *J* = 9,4 Hz, 15,5 Hz, 1H); 3,32 (dd, *J* = 5,6 Hz, 12,5 Hz, 1H); 3,26 (dd, *J* = 6,7 Hz, 15,5 Hz, 1H) 3,13 (dd, *J* = 7,3 Hz, 12,5 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162,5 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 247,6 Hz); 156,6; 135,7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 7,9 Hz); 130,7; 129,2; 129,1; 128,6; 126,7; 123,6 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 3,4 Hz); 122,9; 122,6; 117,6; 116,3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 21,6 Hz); 112,0, 82,4; 34,3; 33,8. **IV** *v*<sub>max</sub>: 3060, 2927, 2851, 1631, 1583, 1487, 960, 746 591, 510. **HRMS-APPI:** *m/z* [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>FOSe: 358,02674, encontrado: 358,02674.

### 6.3.5 Preparação do 2-(((4-clorofenil)selenilometil)-1,2-dihidronafto[2,1-*b*]furano (3e)



Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um óleo amarelo (27,5 mg; Rendimento: 37%). **Rr:** 0,60 (sílica, 10% EtOAc em <sup>n</sup>Hexano). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,49 – 7,44 (m, 3H); 7,33 – 7,29 (m, 1H); 7,24 – 7,22 (m, 2H); 7,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 5,16 – 5,09 (m, 1H); 3,63 (dd, *J* = 9,4 Hz, 15,5 Hz, 1H); 3,35 (dd, *J* = 5,6 Hz, 12,6 Hz, 1H); 3,28 (dd, *J* = 6,6 Hz, 15,6 Hz, 1H), 3,17 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,6 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,6; 134,4; 133,6; 130,7; 129,3; 129,2; 129,1; 128,7; 127,5; 126,7; 122,9; 122,6; 117,6; 112,0; 82,3; 34,4; 33,4. **IV** *v*<sub>max</sub>: 3059, 1631, 1474, 1243, 1085, 809, 743, 483. **HRMS-APPI:** *m/z* [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClOSe: 379,99693, encontrado: 373,99640.

### 6.3.6 Preparação do 2-((*o*-toluilselenilo)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-*b*]furano (3f)



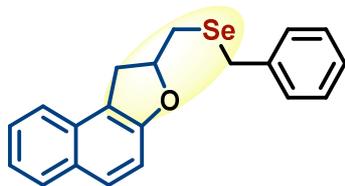
Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um óleo amarelo (62,4 mg; Rendimento: 88%). **R<sub>f</sub>**: 0,53 (sílica, 5% EtOAc em <sup>n</sup>Hexano). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,7 – 7,43 (m, 1H); 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,17 – 7,15 (m, 2H); 7,14 – 7,05 (m, 2H); 5,16 – 5,08 (m, 1H); 3,62 (dd, *J* = 9,3 Hz, 15,5 Hz, 1H); 3,36 (dd, *J* = 5,4 Hz, 12,3 Hz, 1H); 3,30 (dd, *J* = 6,6 Hz, 15,5 Hz, 1H); 3,12 (dd, *J* = 7,9 Hz, 12,3 Hz, 1H); 2,44 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,6; 139,7; 132,3; 130,7; 130,2; 130,1; 129,2; 129,0; 128,6; 127,2; 126,7; 126,6; 122,8; 122,6; 112,0; 82,5; 34,4; 31,8; 22,4. **IV**  $\nu_{\text{max}}$ : 3059, 1631, 1464, 1240, 954, 743. **HRMS-APPI**: *m/z* [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>OSe: 354,0518, encontrado: 354,0524.

### 6.3.7 Preparação do 2-(((2-metoxifenil)selenilo)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-*b*]furano (3g)



Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um sólido amarelo (59,1 mg; Rendimento: 80%). **p.f.**: 73–75 °C. **R<sub>f</sub>**: 0,48 (sílica, 10% EtOAc em <sup>n</sup>Hexano). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,46 – 7,42 (m, 2H); 7,30 – 7,21 (m, 2H); 7,06 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 6,9,1 – 6,87 (m, 1H); 6,83 (d, *J* = 7,6, 1H); 5,17 – 5,10 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,61 (dd, *J* = 9,3 Hz, 15,6 Hz, 1H); 3,41 (dd, *J* = 5,3 Hz, 12,3 Hz, 1H); 3,31 (dd, *J* = 6,6 Hz, 15,6 Hz, 1H); 3,10 (dd, *J* = 8,3 Hz, 12,3 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158,0; 156,6; 132,0; 130,7; 129,1; 128,9; 128,6; 128,3; 126,6; 122,8; 122,6; 121,3; 118,2; 117,7; 112,0; 110,5; 82,6; 55,7; 34,4; 30,1. **IV**  $\nu_{\text{max}}$ : 3049, 1628, 1474, 1237, 954, 747. **HRMS-APPI**: *m/z* [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Se: 370,04674, encontrado: 370,04680.

### 6.3.8 Preparação do 2-((benzilselenilo)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-*b*]furano (3h)



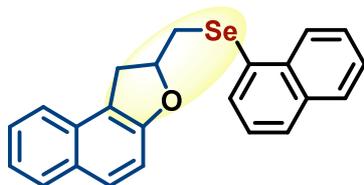
Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um sólido amarelo (70,5 mg; Rendimento: 99%): **p.f.**: 67–68 °C. **R<sub>f</sub>**: 0,71 (sílica, 10% EtOAc em <sup>n</sup>Hexano). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,46 – 7,42 (m, 1H); 7,30 – 7,26 (m, 5H); 7,22 – 7,18 (m, 1H); 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 5,09 – 5,02 (m, 1H); 3,87 (s, 2H); 3,54 (dd, *J* = 9,4 Hz, 15,5 Hz, 1H); 3,18 (dd, *J* = 6,9 Hz, 15,5 Hz, 1H); 2,91 (dd, *J* = 5,7 Hz, 12,7 Hz, 1H); 2,81 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,7 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,6; 139,0; 130,7; 129,1; 129,0; 128,9; 128,6; 128,5; 126,8; 126,6; 122,8; 122,6; 117,8; 111,9; 83,3; 34,5; 28,8; 27,7. **IV v<sub>max</sub>**: 3056, 3023, 2921, 2921, 1628, 1460, 1243, 937, 812, 697, 460. **HRMS-APPI**: *m/z* [(M-H)]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>OSe: 353,04399, encontrado: 353,04774.

### 6.3.9 Preparação do 2-((seleneto de butil)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-*b*]furano (3i)



Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um óleo amarelo (44,5 mg; Rendimento: 70%). **R<sub>f</sub>**: 0,75 (sílica, 10% EtOAc em <sup>n</sup>Hexano). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 5,19 – 5,12 (m, 1H); 3,64 (dd, *J* = 9,3 Hz, 15,5 Hz, 1H); 3,28 (dd, *J* = 6,8 Hz, 15,5 Hz, 1H); 3,02 (dd, *J* = 5,6 Hz, 12,5 Hz, 1H); 2,87 (dd, *J* = 7,4 Hz, 12,5 Hz, 1H); 2,68 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,71 – 1,64 (m, 2H); 1,41 (sextet, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,7; 130,7; 129,1; 129,0; 128,6; 126,6; 122,8; 122,6; 117,8; 111,9; 83,4; 34,5; 32,6; 28,8; 24,6; 22,9; 13,5. **IV v<sub>max</sub>**: 3059, 2957, 2924, 1631, 1464, 1243, 957, 812, 743. **HRMS-APPI**: *m/z* [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>OSe: 320,6774, encontrado: 320,06782.

### 6.3.10 Preparação do 2-((naftale-1-nilselenilo)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-*b*]furano (3j)



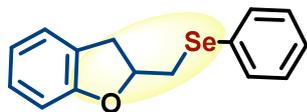
Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um sólido amarelo (36,0 mg; Rendimento: 46%); **p.f.:** 78–79 °C. **R<sub>f</sub>:** 0,68 (sílica, 10% EtOAc em <sup>n</sup>Hexano). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,87 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,83 – 7,75 (m, 3H); 7,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,56 – 7,47 (m, 3H); 7,44 – 7,41 (m, 1H); 7,37 – 7,33 (m, 1H); 7,29 – 7,25 (m, 1H); 7,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 5,08 – 5,01 (m, 1H); 3,56 (dd, *J* = 9,4 Hz, 15,5 Hz, 1H); 3,39 (dd, *J* = 5,35 Hz, 12,3 Hz, 1H); 3,26 (dd, *J* = 6,6 Hz, 15,6 Hz, 1H); 3,14 (dd, *J* = 7,7 Hz, 12,3 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,6; 134,3; 134,0; 133,3; 130,7; 129,2; 129,0; 128,8; 128,7; 128,6; 128,4; 127,6; 126,8; 126,6; 126,2; 125,7; 122,8; 122,6; 117,7; 112,0; 82,6; 34,3; 33,1. **IR ν<sub>max</sub>:** 3052, 2927, 1628, 1464, 1243, 957, 802, 766. **HRMS-APPI:** m/z [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>OSe: 390,05184, encontrado: 390,05157.

### 6.3.11 Preparação do 2-((tiofe-2-nilselenilo)metil)-1,2-di-hidronafto[2,1-*b*]furano (3k)



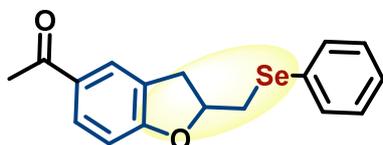
Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um sólido amarelo (21,3 mg; Rendimento: 31%). **p.f.:** 59–61 °C. **R<sub>f</sub>:** 0,69 (sílica, 10% EtOAc em <sup>n</sup>Hexano). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,6 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,48 – 7,40 (m, 1H); 7,40 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,29 – 7,25 (m, 1H); 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 6,99 (dd, *J* = 3,5 Hz, 5,1 Hz, 1H); 5,17 – 5,10 (m, 1H); 3,66 (dd, *J* = 9,4 Hz, 15,5 Hz, 1H); 3,32 – 3,26 (m, 2H); 3,06 (dd, *J* = 7,4 Hz, 12,4 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,6; 136,1; 131,1; 130,77; 129,2; 129,1; 128,7; 128,1; 126,7; 122,9; 122,7; 122,6; 117,7; 112,0; 82,4; 36,3; 34,2. **IR ν<sub>max</sub>:** 3062, 1628, 1243, 944, 806, 697. **HRMS-APPI:** m/z [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>OSSe: 345,99250, encontrado: 390,99286.

### 6.3.12 Preparação do 2-((fenilselenilometil)-2,3-di-hidrobenzofurano (5a)



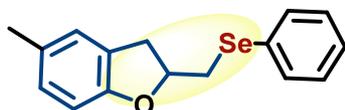
Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um sólido branco-acinzentado (31,6 mg; Rendimento: 55%). **p.f.** 60–61 °C<sup>350</sup>. **R<sub>f</sub>**: 0,66 (sílica, 5% EtOAc em <sup>n</sup>Hexano). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 – 7,54 (m, 2H); 7,28 – 7,24 (m, 3H); 7,14 – 7,08 (m, 2H); 6,85 – 6,82 (m, 1H); 6,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 4,97 – 4,89 (m, 1H); 3,39 – 3,30 (m, 2H); 3,09 (dd, *J* = 7,7 Hz, 12,5 Hz, 1H); 3,02 (dd, *J* = 6,7 Hz, 15,7 Hz, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159,1; 133,0; 129,3; 129,1; 128,0; 127,2; 126,1; 124,9; 120,5; 109,4; 81,8; 35,4; 32,6. **IV v<sub>max</sub>**: 2924, 1595, 1483, 1233, 950, 737, 691. **HRMS-APPI**: *m/z* [(M+OH)]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>OSeOH: 307,0232, encontrado: 307,0232. Os dados reportados para este composto estão de acordo com reportes prévios.<sup>306</sup>

### 6.3.13 Preparação do 1-(2-((fenilselenilometil)-2,3-di-hidrobenzofura-5-nil)eta-1-nona (5b)



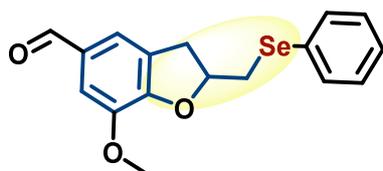
Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um sólido branco (37,6 mg; Rendimento: 57%). **p.f.**: 67–69 °C. **R<sub>f</sub>**: 0,16 (sílica, 5% EtOAc em <sup>n</sup>Hexano). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 – 7,74 (m, 2H); 7,56 – 7,53 (m, 2H); 7,29 – 7,26 (m, 3H); 6,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 5,07 – 5,00 (m, 1H); 3,38 (dd, *J* = 9,1 Hz, 15,9 Hz, 1H); 3,32 (dd, *J* = 5,3 Hz, 12,6 Hz, 1H); 3,11 (dd, *J* = 7,5 Hz, 12,6 Hz, 1H); 3,04 (dd, *J* = 6,7 Hz, 15,9 Hz, 1H); 2,53 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196,5; 163,4; 133,2; 130,8; 130,4; 129,2; 129,0; 127,4; 126,9; 125,5; 109,0; 83,2; 34,7; 32,5; 26,3. **IV v<sub>max</sub>**: 2924, 1664, 1605, 1243, 825, 733, 463. **HRMS-APPI**: *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>Se: 333,0389, encontrado: 333,0384.

### 6.3.14 Preparação do 5-metil-2-((fenilselenilometil)-2,3-di-hidrobenzofurano (5c)



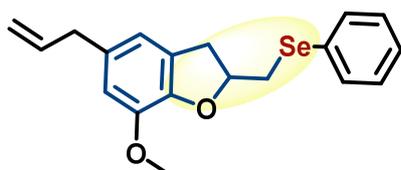
Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um sólido branco amarelado (42,4 mg; Rendimento: 70%); **p.f.**: 44–45 °C. **R<sub>f</sub>**: 0,76 (sílica, 10% EtOAc em <sup>n</sup>Hexano). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 – 7,53 (m, 2H); 7,27 – 7,23 (m, 3H); 6,94 (s, 1H); 6,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,94 – 4,87 (m, 1H); 3,34 – 3,28 (m, 2H); 3,08 (dd, *J* = 7,7 Hz, 12,4 Hz, 1H); 2,97 (dd, *J* = 6,7 Hz, 15,7 Hz, 1H); 2,26 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157,0; 133,0; 129,8; 129,3; 129,1; 128,3; 127,2; 126,1; 125,5; 108,9; 81,8; 35,5; 32,7; 20,7. **IV v<sub>max</sub>**: 2924, 1490, 1240, 1201, 737, 691. **HRMS-APPI**: *m/z* [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>OSe: 304,0361, encontrado: 304,0356.

### 6.3.15 Preparação do 7-metoxi-2-((fenilselenilometil)-2,3-di-hidrobenzofurano-5-carboxaldeído(5d)



Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um sólido amarelado (27,8 mg; Rendimento: 40%). **p.f.**: 60–62 °C. **R<sub>f</sub>**: 0,2 (sílica, 10% EtOAc em <sup>n</sup>Hexano). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,70 (s, 1H); 7,55 – 7,52 (m, 2H); 7,31 – 7,26 (m, 5H); 5,15 – 5,08 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,47 – 3,40 (m, 2H); 3,15 – 3,09 (m, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190,4; 153,3; 144,8; 133,0; 131,2; 129,1; 128,6; 127,7; 127,4; 121,4; 111,2; 84,2; 55,9; 34,9; 32,0. **IV v<sub>max</sub>**: 2937, 1681, 1592, 1312, 1135, 740. **HRMS-APPI**: *m/z* [(M+H)]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Se: 349,0337, encontrado: 349,0338.

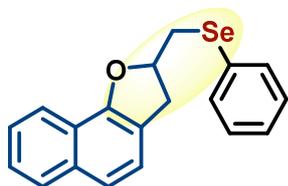
### 6.3.16 Preparação do 5-álil-7-metoxi-2-((fenilselenilometil)-2,3-di-hidrobenzofurano (5e)



Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um sólido branco (50,1 mg; Rendimento: 70%). **p.f.**: 46–49 °C; **R<sub>f</sub>**: 0,48 (sílica, 5% EtOAc em <sup>n</sup>Hexano). **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (dd, *J* = 6,7 Hz, 3,1 Hz, 2H); 7,24 (t, *J* = 3,2 Hz, 3H);

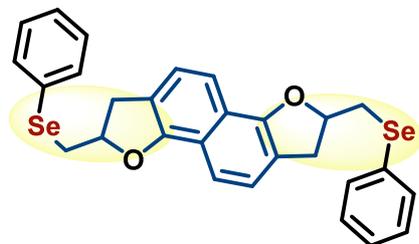
6,59 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 5,92 (ddt,  $J = 16,7$  Hz, 9,9 Hz, 6,7 Hz, 1H); 5,11 – 5,00 (m, 2H); 4,94 (tdd,  $J = 8,9$  Hz, 7,0 Hz, 4,3 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,41 (dd,  $J = 12,4$  Hz, 4,3 Hz, 1H); 3,37 – 3,32 (m, 1H); 3,29 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H); 3,10 – 3,04 (m, 1H); 3,04 – 2,98 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145,9; 144,0; 137,8; 133,2; 132,8; 129,1; 127,7; 127,2; 117,0; 115,4; 111,5; 82,7; 55,8; 40,0; 35,8; 32,2. **RMN de  $^{77}\text{Se}$**  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  256,74. **IV  $\nu_{\text{max}}$** : 3075, 2934, 1605, 1500, 1322, 1138, 733, 687. **HRMS-APPI**:  $m/z$   $[\text{M}]^+$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Se}$ : 360,0624, encontrado: 360,0620.

### 6.3.17 Preparação do 2-((fenilselenilo)metil)-2,3-di-hidronafto[1,2-*b*]furano (5f)



Sintetizado de acordo com o Item 6.3; Propriedades físicas: Obtido como um óleo marrom (37,5 mg; Rendimento: 55%).  $R_f$ : 0,46 (sílica, 5% EtOAc em  $n$ -Hexano). **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 – 7,87 (m, 1H); 7,79 – 7,77 (m, 1H); 7,58 – 7,56 (m, 2H); 7,42 – 7,35 (m, 3H); 7,29 – 7,24 (m, 4H); 5,20 – 5,13 (m, 1H); 3,53 (dd,  $J = 9,2$  Hz, 15,4 Hz, 1H); 3,43 (dd,  $J = 5,2$  Hz, 8,2 Hz, 12,5 Hz, 1H); 3,22 – 3,14 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  133,9; 133,2; 133,1; 129,4; 129,1; 127,7; 127,2; 125,6; 125,2; 122,8; 121,4; 120,4; 120,2; 119,0; 82,7; 36,3; 32,9. **IV  $\nu_{\text{max}}$** : 3055, 1576, 1376, 1281, 801, 736, 564. **HRMS-APPI**:  $m/z$   $[(\text{M}+\text{H})]^+$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{OSe}$ : 340,0362, encontrado: 340,0359.

### 6.3.18 Preparação do 2,7-bis((fenilselenilo)metil)-1,2,6,7-tetraidronafto[1,2-*b*:5,6-*b'*]difurano (5g)



Sintetizado de acordo com o Item 6.3, porém com 2,0 equivalentes de disseleneto de difenila **2a**; Propriedades físicas: Obtido como um sólido marrom (49,7 mg; Rendimento: 45%). **p.f.**: 103–105 °C;  $R_f$ : 0,28 (sílica, 5% EtOAc em  $n$ -Hexano). **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 – 7,56 (m, 4H); 7,38 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,27 – 7,26 (m, 6H); 7,23 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H);

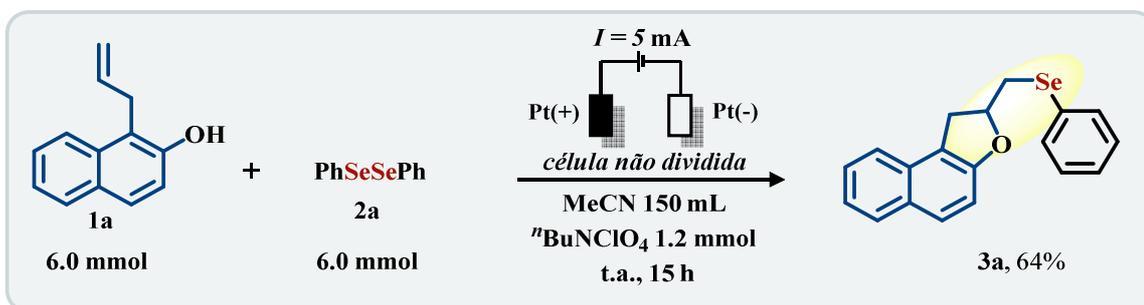
3,53 (dd,  $J = 9,3$  Hz, 15,4 Hz, 2H); 3,43 (dd,  $J = 5,2$  Hz, 12,5 Hz, 2H); 3,21 – 3,13 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154,6; 133,1; 129,4; 129,1; 127,2; 122,3; 120,9; 118,9; 113,9; 82,6; 36,3; 32,9. **IV  $\nu_{\text{max}}$** : 3070, 1599, 1576, 1399, 969, 738, 469. **HRMS-APPI**:  $m/z$   $[(\text{M}+\text{H})]^+$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Se}_2$ : 553,0185, encontrado: 553,0189.

#### 6.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A ELETROSSÍNTESE EM ESCALA DE GRAMA

De maneira similar ao protocolo geral, para síntese em escala de grama o seguinte protocolo foi utilizado:

Em um balão de fundo redondo de três bocas de 250 mL, foi munido de uma barra de agitação magnética, e um tubo secante de  $\text{CaCl}_2$  e fora adicionado o derivado 1-alilnaftaleno-2-ol (6,0 mmol), disseleneto de difenila (6,0 mmol), perclorato de tetrabutil amônio -  $^n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$  (1,2 mmol, 0,2 equiv.) em 150,0 mL de acetonitrila. A este sistema reacional foram adicionados dois eletrodos de platina um como cátodo e outro para ânodo. Sob constante agitação a solução foi eletrolisada à corrente constante de 5,0 mA à temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado pelo consumo do derivado alílico por CCF. Após o total consumo do material de partida a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (20 mL) e transferido para um balão de fundo redondo de uma boca e evaporado sob pressão reduzida. O material bruto foi submetido a purificação em coluna cromatográfica utilizando gel de sílica como fase estacionária e eluída com uma mistura de *n*-hexano/acetato de etila (95:5) para obtenção do produto desejado.

**Esquema 45: Esquema geral para eletrossíntese em escala de grama.**



## 7 REFERÊNCIAS

1. Nogueira, C. W., Zeni, G. & Rocha, J. B. T. Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology. *Chem. Rev.* **104**, 6255–6285 (2004).
2. Nogueira, C. W. & Rocha, J. B. T. Toxicology and pharmacology of selenium: Emphasis on synthetic organoselenium compounds. *Arch. Toxicol.* **85**, 1313–1359 (2011).
3. Wirth, T. Small Organoselenium Compounds: More than just Glutathione Peroxidase Mimics. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **54**, 10074–10076 (2015).
4. Azeredo, J. B., Schwab, R. S. & Braga, A. L. Synthesis of Biologically Active Selenium-Containing Molecules From Greener Perspectives. *Curr. Green Chem.* **3**, 51–67 (2016).
5. Cao, F. *et al.* Selenophene-Incorporated Quaterchalcogenophene-Based Donor–Acceptor Copolymers To Achieve Efficient Solar Cells with Jsc Exceeding 20 mA/cm<sup>2</sup>. *Chem. Mater.* **29**, 10045–10052 (2017).
6. Norako, M. E., Greaney, M. J. & Brutchey, R. L. Synthesis and Characterization of Wurtzite-Phase Copper Tin Selenide Nanocrystals. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 23–26 (2012).
7. Lennicke, C., Rahn, J., Lichtenfels, R., Wessjohann, L. A. & Seliger, B. Hydrogen peroxide - Production, fate and role in redox signaling of tumor cells. *Cell Commun. Signal.* **13**, 1–19 (2015).
8. Comasseto, V. J. Selenium and Tellurium Chemistry: Historical Background. *Journal Brazilian Chem. Soc.* **21**, 2027–2031 (2010).
9. Princival, C., Amaral, M., Dos Santos, A. & Comasseto, J. Tellurium Chemistry in Brazil: Origin and Development. *Curr. Org. Synth.* **12**, 530–546 (2015).
10. Martins, G. M., Meirinho, A. G., Ahmed, N., Braga, A. L. & Mendes, S. R. Recent Advances in Electrochemical Chalcogen (S/Se)-Functionalization of Organic Molecules. *ChemElectroChem* **6**, 5928–5940 (2019).
11. Vosburg, D. A., Vanderwal, C. D. & Sorensen, E. J. A Synthesis of (+) -FR182877 , Featuring Tandem Transannular Diels - Alder Reactions Inspired by a Postulated Biogenesis. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 4552–4553 (2002).
12. Frizon, T. E. *et al.* Synthesis of functionalized organoselenium materials: Selenides and diselenides containing cholesterol. *European J. Org. Chem.* **2015**, 3470–3476 (2015).
13. Canto, R. F. S. *et al.* Design, synthesis and evaluation of seleno-dihydropyrimidinones

- as potential multi-targeted therapeutics for Alzheimer's disease. *Org. Biomol. Chem.* **12**, 3470–7 (2014).
14. Baumann, M. & Baxendale, I. R. An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles. *Beilstein J. Org. Chem.* **9**, 2265–2319 (2013).
  15. *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*. (Elsevier, 2021). doi:10.1016/C2018-0-05415-8.
  16. Maar, J. H. *História da Química: De Lavoisier ao Sistema Periódico*. (Gráfica Santuário, 2011).
  17. Schwarz, K. & Foltz, C. M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 3292–3293 (1957).
  18. Cone, J. E., Del Río, R. M., Davis, J. N. & Stadtman, T. C. Chemical characterization of the selenoprotein component of clostridial glycine reductase: identification of selenocysteine as the organoselenium moiety. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **73**, 2659–2663 (1976).
  19. Brandt, W. & Wessjohann, L. A. The functional role of selenocysteine (Sec) in the catalysis mechanism of large thioredoxin reductases: Proposition of a swapping catalytic triad including a Sec-His-Glu state. *ChemBioChem* **6**, 386–394 (2005).
  20. Gonzalez-Flores, J. N., Shetty, S. P., Dubey, A. & Copeland, P. R. The molecular biology of selenocysteine. *Biomol. Concepts* **4**, 349–365 (2013).
  21. Takei, T. *et al.* Model study using designed selenopeptides on the importance of the catalytic triad for the antioxidative functions of glutathione peroxidase. *J. Phys. Chem. B* **118**, 492–500 (2014).
  22. Oh, S.-H., Ganther, H. E. & Hoekstra, W. G. Selenium as a component of glutathione peroxidase isolated from ovine erythrocytes. *Biochemistry* **13**, 1825–1829 (1974).
  23. Lu, J. & Holmgren, A. The thioredoxin antioxidant system. *Free Radic. Biol. Med.* **66**, 75–87 (2014).
  24. Turner, D. C. & Stadtman, T. C. Purification of protein components of the clostridial glycine reductase system and characterization of protein A as a selenoprotein. *Arch. Biochem. Biophys.* **154**, 366–381 (1973).
  25. Huber, P. C., Almeida, W. P. & Fátima, Â. De. Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. *Quim. Nova* **31**, 1170–1179 (2008).
  26. Forstrom, J. W., Zakowski, J. J. & Tappel, L. Identification of the catalytic site of rat

- liver glutathione peroxidase as selenocysteine. *Biochemistry* **17**, 2639–44 (1978).
27. Reich, H. J. & Hondal, R. J. Why Nature Chose Selenium. *ACS Chem. Biol.* **11**, 821–841 (2016).
  28. Mariotti, M., Salinas, G., Gabaldón, T. & Gladyshev, V. N. Utilization of selenocysteine in early-branching fungal phyla. *Nat. Microbiol.* (2019) doi:10.1038/s41564-018-0354-9.
  29. Mueller, G. M. & Paul, Æ. J. Fungal biodiversity : what do we know ? What can we predict ? *Biodivers. Conserv.* **16**, 1–5 (2007).
  30. Arrick, B. a & Nathan, C. F. Glutathione Metabolism as a Determinant of Therapeutic Efficacy : A Review. *Cancer Res.* **44**, 4224–4232 (1984).
  31. Bhabak, K. P. & Mugesh, G. Functional mimics of glutathione peroxidase: Bioinspired synthetic antioxidants. *Acc. Chem. Res.* **43**, 1408–1419 (2010).
  32. Orian, L. & Toppo, S. Organochalcogen peroxidase mimetics as potential drugs: A long story of a promise still unfulfilled. *Free Radic. Biol. Med.* **66**, 65–74 (2014).
  33. Nascimento, V. *et al.* GPx-like activity of selenides and selenoxides: Experimental evidence for the involvement of hydroxy perhydroxy selenane as the active species. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 138–141 (2012).
  34. Hodage, A. S., Phadnis, P. P., Wadawale, A., Priyadarsini, K. I. & Jain, V. K. Synthesis, characterization and structures of 2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethylseleno derivatives and their probable glutathione peroxidase (GPx) like activity. *Org. Biomol. Chem.* **9**, 2992 (2011).
  35. Cowan, E. A., Oldham, C. D. & May, S. W. Identification of a thioselenurane intermediate in the reaction between phenylaminoalkyl selenoxides and glutathione. *Arch. Biochem. Biophys.* **506**, 201–207 (2011).
  36. Arai, K., Dedachi, K. & Iwaoka, M. Rapid and Quantitative Disulfide Bond Formation for a Polypeptide Chain Using a Cyclic Selenoxide Reagent in an Aqueous Medium. *Chem. – A Eur. J.* **17**, 481–485 (2011).
  37. Alberto, E. E., Nascimento, V. do & Braga, A. L. Catalytic application of selenium and tellurium compounds as glutathione peroxidase enzyme mimetics. *J. Braz. Chem. Soc.* **21**, 2032–2041 (2010).
  38. Nogueira, C. W. & Rocha, J. B. T. Diphenyl diselenide a janus-faced molecule. *J. Braz. Chem. Soc.* **21**, 2055–2071 (2010).
  39. Santi, C., Tidei, C., Scalera, C., Piroddi, M. & Galli, F. Selenium Containing Compounds

- from Poison to Drug Candidates: A Review on the GPx-like Activity. *Curr. Chem. Biol.* **7**, 25–36 (2013).
40. Nogueira, C. W., Barbosa, N. V. & Rocha, J. B. T. Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. *Arch. Toxicol.* **95**, 1179–1226 (2021).
  41. De Souza, D. *et al.* New organochalcogen multitarget drug: Synthesis and antioxidant and antitumoral activities of chalcogenozidovudine derivatives. *J. Med. Chem.* **58**, 3329–3339 (2015).
  42. Wen, Z. *et al.* 3-(3,4,5-Trimethoxyphenylselenyl)-1 H -indoles and their selenoxides as combretastatin A-4 analogs: Microwave-assisted synthesis and biological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **90**, 184–194 (2015).
  43. Plano, D. *et al.* Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Selenium (Se-NSAID) Molecules as Anticancer Agents. *J. Med. Chem.* **59**, 1946–1959 (2016).
  44. Juang, S. *et al.* D-501036 , a novel selenophene-based triheterocycle derivative , exhibits potent in vitro and in vivo antitumoral activity which involves DNA damage and ataxia telangiectasia – mutated nuclear protein kinase activation. *Mol. Cancer Ther.* **6**, 193–203 (2007).
  45. Pang, Y. *et al.* Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Selenium-Containing Isocombretastatins and Phenstatins as Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* **60**, 7300–7314 (2017).
  46. Barbosa, F. A. R., Canto, R. F. S., Saba, S., Rafique, J. & Braga, A. L. Synthesis and evaluation of dihydropyrimidinone-derived selenoesters as multi-targeted directed compounds against Alzheimer’s disease. *Bioorg. Med. Chem.* **24**, 5762–5770 (2016).
  47. Sancineto, L. *et al.* Design and Synthesis of DiselenoBisBenzamides (DISEBAs) as Nucleocapsid Protein 7 (NCp7) Inhibitors with anti-HIV Activity. *J. Med. Chem.* **58**, 9601–9614 (2015).
  48. Back, T. G. & Moussa, Z. Remarkable Activity of a Novel Cyclic Seleninate Ester as a Glutathione Peroxidase Mimetic and Its Facile in Situ Generation from Allyl 3-Hydroxypropyl Selenide. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 12104–12105 (2002).
  49. Mugesh, G. *et al.* Glutathione Peroxidase-like Antioxidant Activity of Diaryl Diselenides : A Mechanistic Study. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 839–850 (2001).
  50. Jin, Z. *et al.* Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature* **582**, 289–293 (2020).
  51. Amporndanai, K. *et al.* Inhibition mechanism of SARS-CoV-2 main protease by ebselen

- and its derivatives. *Nat. Commun.* **12**, 3061 (2021).
52. Weglarz-Tomczak, E. *et al.* Identification of ebselen and its analogues as potent covalent inhibitors of papain-like protease from SARS-CoV-2. *Sci. Rep.* **11**, 3640 (2021).
  53. Mangiavacchi, F. *et al.* Seleno-Functionalization of Quercetin Improves the Non-Covalent Inhibition of Mpro and Its Antiviral Activity in Cells against SARS-CoV-2. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 7048 (2021).
  54. McDonagh, A. W., Mahon, M. F. & Murphy, P. V. Lewis Acid Induced Anomerization of Se -Glycosides. Application to Synthesis of  $\alpha$ - Se -GalCer. *Org. Lett.* **18**, 552–555 (2016).
  55. Jardim, G. A. M. *et al.* Copper complexes and carbon nanotube–copper ferrite-catalyzed benzenoid A-ring selenation of quinones: an efficient method for the synthesis of trypanocidal agents. *New J. Chem.* **43**, 13751–13763 (2019).
  56. Zhao, X. *et al.* A New Method for Synthesis of Nolatrexed Dihydrochloride. *Org. Process Res. Dev.* **14**, 346–350 (2010).
  57. Chu, E., Callender, Æ. M. A., Farrell, Æ. M. P. & Schmitz, J. C. Thymidylate synthase inhibitors as anticancer agents : from bench to bedside. *Cancer Chemother Pharmacol* **52**, 80–89 (2003).
  58. Quines, C. B. *et al.* Involvement of the serotonergic system in the anxiolytic-like effect of 2-phenylethynyl butyltellurium in mice. *Behav. Brain Res.* **277**, 221–227 (2015).
  59. Khanfar, M. A., Hill, R. A., Kaddoumi, A. & El Sayed, K. A. Discovery of novel GSK-3?? inhibitors with potent in vitro and in Vivo activities and excellent brain permeability using combined ligand- and structure-based virtual screening. *J. Med. Chem.* **53**, 8534–8545 (2010).
  60. Hardy, J. & Selkoe, D. J. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer’s Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science (80-. )*. **297**, 353–356 (2002).
  61. Agarwal, M., Alam, M. R., Haider, M. K., Malik, M. Z. & Kim, D.-K. Alzheimer’s Disease: An Overview of Major Hypotheses and Therapeutic Options in Nanotechnology. *Nanomaterials* **11**, 59 (2020).
  62. Sena de Oliveira, A. Treatment of Alzheimer’s Disease: Contemporary Perspectives in Medicinal Chemistry. *Curr. Med. Chem.* **30**, 667–668 (2023).
  63. M. Araújo, C. R., L. A. Santos, V. & A. Gonsalves, A. Acetylcholinesterase - AChE: A Pharmacological Interesting Enzyme. *Rev. Virtual Química* **8**, 1818–1834 (2016).
  64. Braga, L., Barbosa, F. A. R., Canto, R. F. S., Saba, S. & Antonio, L. Synthesis and

- evaluation of dihydropyrimidinone-derived selenoesters as multi-targeted directed compounds against Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem.* **24**, 5762–5770 (2016).
65. Barbosa, F. A. R. *et al.* Selenium-derivative compounds: a review of new perspectives in the treatment of Alzheimer's disease. *Curr. Med. Chem.* **29**, (2022).
  66. Rodrigues, J., Saba, S., Joussef, A. C., Rafique, J. & Braga, A. L. KIO 3 -Catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H Bond Selenylation/Sulfenylation of (Hetero)arenes: Synthesis of Chalcogenated (Hetero)arenes and their Evaluation for Anti-Alzheimer Activity. *Asian J. Org. Chem.* **7**, 1819–1824 (2018).
  67. Sena de Oliveira, A. Treatment of Alzheimer's Disease: Contemporary Perspectives in Medicinal Chemistry. *Curr. Med. Chem.* **30**, 667–668 (2023).
  68. Cresswell, A. J., Eey, S. T.-C. & Denmark, S. E. Catalytic, stereospecific syn-dichlorination of alkenes. *Nat. Chem.* **7**, 146–152 (2015).
  69. Liotta, D. & Monahan, R. Selenium in organic synthesis. *Science (80- )*. **231**, 356–361 (1986).
  70. Freudenahl, D. M., Shahzad, S. A. & Wirth, T. Recent Advances in Organoselenium Chemistry. *European J. Org. Chem.* 1649–1664 (2009) doi:10.1002/ejoc.200801171.
  71. Nicolaou, K. C., Edmonds, D. J. & Bulger, P. G. Cascade reactions in total synthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **45**, 7134–7186 (2006).
  72. Jones, D. N., Mundy, D. & Whitehouse, R. D. Steroidal selenoxides diastereoisomeric at selenium; syn-elimination, absolute configuration, and optical rotatory dispersion characteristics. *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* 86 (1970) doi:10.1039/c29700000086.
  73. Walter, R. J. R. Selenomethionine, a Potential Catalytic antioxidant in Biological Systems. *J. Org. Chem.* **36**, 2561–2563 (1971).
  74. Sharpless, K. B., Young, M. W. & Lauer, R. F. Reactions of selenoxides: Thermal elimination and H<sub>2</sub>O exchange. *Tetrahedron Lett.* **14**, 1979–1982 (1973).
  75. Sharpless, K. B. & Lauer, R. F. Selenium Dioxide Oxidation of Olefins. Evidence for the Intermediacy of Allylseleninic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7154–7155 (1972).
  76. Reich, H. J., Reich, I. L. & Renga, J. M. Organoselenium chemistry. .alpha.-Phenylseleno carbonyl compounds as precursors for .alpha.,.beta.-unsaturated ketones and esters. *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5813–5815 (1973).
  77. Reich, H. J., Renga, J. M. & Reich, L. Organoselenium Chemistry . Conversion of Ketones to Enones by Selenoxide Syn Elimination. *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 5434–5447 (1975).

78. Kingsbury, C. A. & Cram, D. J. Studies in Stereochemistry. XXXII. Mechanism of Elimination of Sulfoxides. *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1810–1819 (1960).
79. Emerson, D. W., Craig, A. P. & Potts, I. W. Pyrolysis of unsymmetrical dialkyl sulfoxides. Rates of alkene formation and composition of the gaseous products. *J. Org. Chem.* **32**, 102–105 (1967).
80. Uemura, S. & Fukuzawa, S. New aspects of the telluroxide elimination: a facile elimination of sec-alkyl phenyl telluroxide leading to olefins, allylic alcohols, and allylic ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 2748–2752 (1983).
81. Madabeni, A., Zucchelli, S., Nogara, P. A., Rocha, J. B. T. & Orian, L. In the Chalcogenoxide Elimination Panorama: Systematic Insight into a Key Reaction. *J. Org. Chem.* **87**, 11766–11775 (2022).
82. Riley, L. & Frederick, J. Selenium Dioxide, a New Oxidising Agent. Part I. Its Reaction with Aldehydes and Ketones. *J. Chem. Soc.* 1875–1883 (1932).
83. Thurow, S., Abenante, L., Anghinoni, J. M. & Lenardão, E. J. Selenium as a Versatile Reagent in Organic Synthesis: More than Allylic Oxidation. *Curr. Org. Synth.* **19**, 331–365 (2022).
84. Ju, W., Wang, X., Tian, H. & Gui, J. Asymmetric Total Synthesis of Clionastatins A and B. *J. Am. Chem. Soc.* **143**, 13016–13021 (2021).
85. Nishibayashi, Y. & Uemura, S. Selenoxide Elimination and [ 2 , 3 ] Sigmatropic Rearrangement. in *Topics in Current Chemistry* vol. 208 (2000).
86. Yan, D. *et al.* A selenium-catalysed para -amination of phenols. *Nat. Commun.* **9**, 1–9 (2018).
87. Chuang, H., Schupp, M., Meyrelles, R., Maryasin, B. & Maulide, N. Redox-Neutral Selenium-Catalysed Isomerisation of para -Hydroxamic Acids into para -Aminophenols. *Angew. Chemie Int. Ed.* **60**, 13778–13782 (2021).
88. Chu, S., Cao, H., Chen, T., Shi, Y. & Yu, L. Selenium-doped carbon: An unexpected efficient solid acid catalyst for Beckmann rearrangement of ethyl 2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-hydroxyiminoacetate. *Catal. Commun.* **129**, 105730 (2019).
89. Azeredo, J. B., Godoi, M., Martins, G. M., Silveira, C. C. & Braga, A. L. A Solvent- and Metal-Free Synthesis of 3-Chalcogenyl-indoles Employing DMSO/I<sub>2</sub> as an Eco-friendly Catalytic Oxidation System. *J. Org. Chem.* **79**, 4125–4130 (2014).
90. Santi, C., Santoro, S., Testaferri, L. & Tiecco, M. A Simple Zinc-Mediated Preparation of Selenols. *Synlett* **2008**, 1471–1474 (2008).

91. Jacob, A., Jones, P. G. & Werz, D. B. (3 + 2)-Cycloaddition of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Selenocyanate: Synthesis of Dihydroselenophenes and Selenophenes. *Org. Lett.* **22**, 8720–8724 (2020).
92. Wallbaum, J., Garve, L. K. B., Jones, P. G. & Werz, D. B. Ring-Opening 1,3-Halochalcogenation of Cyclopropane Dicarboxylates. *Org. Lett.* **19**, 98–101 (2017).
93. Braga, A. L. *et al.* Mild and efficient one-pot synthesis of chiral  $\beta$ -chalcogen amides via 2-oxazoline ring-opening reaction mediated by indium metal. *J. Organomet. Chem.* **693**, 3563–3566 (2008).
94. Tanini, D. & Capperucci, A. Ring opening reactions of heterocycles with selenium and tellurium nucleophiles. *New J. Chem.* **43**, 11451–11468 (2019).
95. Wójtowicz, H., Giurg, M., Brzaszez, M., Mlochowski, J. & Palus, J. Selenium-Promoted Oxidation of Organic Compounds : Reactions and Mechanisms. *Eur. J. Med. Chem.* 4329–4339 (2003) doi:10.1002/ejoc.200300230.
96. Zeni, G., L??dtke, D. S., Panatieri, R. B. & Braga, A. L. Vinylic tellurides: From preparation to their applicability in organic synthesis. *Chem. Rev.* **106**, 1032–1076 (2006).
97. Stein, A. L., Bilheri, F. N. & Zeni, G. Application of organoselenides in the Suzuki, Negishi, Sonogashira and Kumada cross-coupling reactions. *Chem. Commun.* **51**, 15522–15525 (2015).
98. Silveira, C. C., Braga, A. L., Vieira, A. S. & Zeni, G. Stereoselective Synthesis of Enynes by Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Divinylic Chalcogenides with Alkynes. *J. Org. Chem.* **68**, 662–665 (2003).
99. Durigon, D. C. *et al.* Cu(II) complexes with tridentate sulfur and selenium ligands: catecholase and hydrolysis activity. *New J. Chem.* **44**, 15698–15707 (2020).
100. Mukherjee, A. J., Zade, S. S., Singh, H. B. & Sunoj, R. B. Organoselenium Chemistry: Role of Intramolecular Interactions. *Chem. Rev.* **110**, 4357–4416 (2010).
101. Peterle, M. M. *et al.* Copper-Catalyzed Three-Component Reaction of Oxadiazoles , Elemental Se / S and Aryl Iodides : Synthesis of Chalcogenyl ( Se / S ) -Oxadiazoles. *ChemistrySelect* **3**, 13191–13196 (2018).
102. Scheide, M. R. *et al.* Borophosphate glass as an active media for CuO nanoparticle growth: an efficient catalyst for selenylation of oxadiazoles and application in redox reactions. *Sci. Rep.* **10**, 15233 (2020).
103. Edgar, L. J. *et al.* Isotopologous Organotellurium Probes Reveal Dynamic Hypoxia In

- Vivo with Cellular Resolution. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **55**, 13159–13163 (2016).
104. Balkrishna, S. J., Hodage, A. S., Kumar, S., Panini, P. & Kumar, S. Sensitive and regenerable organochalcogen probes for the colorimetric detection of thiols. *RSC Adv.* **4**, 11535–11538 (2014).
  105. Chang, Y.-P., Levason, W. & Reid, G. Developments in the chemistry of the hard early metals (Groups 1–6) with thioether, selenoether and telluroether ligands. *Dalt. Trans.* **45**, 18393–18416 (2016).
  106. Li, P.-F., Qian, C., Lough, A. J., Ozin, G. A. & Seferos, D. S. Permanently porous hydrogen-bonded frameworks of rod-like thiophenes, selenophenes, and tellurophenes capped with MIDA boronates. *Dalt. Trans.* **45**, 9754–9757 (2016).
  107. Stieler, R., Burrow, R. A., Piquini, P. & Lang, E. S. Building Hg(II)/Cu(I) multinuclear compounds from mercury bis(phenylselenolate). *J. Organomet. Chem.* **703**, 9–15 (2012).
  108. Depken, C., Krätzschmar, F., Rieger, R., Rode, K. & Breder, A. Photocatalytic Aerobic Phosphatation of Alkenes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **57**, 2459–2463 (2018).
  109. Ciancaleoni, G. Lewis Base Activation of Lewis Acid: A Detailed Bond Analysis. *ACS Omega* **3**, 16292–16300 (2018).
  110. Shao, L., Li, Y., Lu, J. & Jiang, X. Recent progress in selenium-catalyzed organic reactions. *Org. Chem. Front.* **6**, 2999–3041 (2019).
  111. Trenner, J., Depken, C., Weber, T. & Breder, A. Direct oxidative allylic and vinylic amination of alkenes through selenium catalysis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **52**, 8952–8956 (2013).
  112. Liao, L., Guo, R. & Zhao, X. Organoselenium-Catalyzed Regioselective C–H Pyridination of 1,3-Dienes and Alkenes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **56**, 3201–3205 (2017).
  113. Wonner, P. *et al.* Carbon-Halogen Bond Activation by Selenium-Based Chalcogen Bonding. *Angew. Chemie Int. Ed.* **56**, 12009–12012 (2017).
  114. Singh, F. V. & Wirth, T. Selenium reagents as catalysts. *Catal. Sci. Technol.* **9**, 1073–1091 (2019).
  115. G., S., Shetgaonkar, S. E. & Singh, F. V. Recent Advances in Organoselenium Catalysis. *Curr. Org. Synth.* **19**, 393–413 (2022).
  116. Freudendahl, D. M., Santoro, S., Shahzad, S. A., Santi, C. & Wirth, T. Green Chemistry with Selenium Reagents : Development of Efficient Catalytic Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **48**, 8409–8411 (2009).
  117. Breder, A. & Depken, C. Light-Driven Single-Electron Transfer Processes as an

- Enabling Principle in Sulfur and Selenium Multicatalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **58**, 17130–17147 (2019).
118. Braga, A. L., Paixão, M. W., Lüdtke, D. S., Silveira, C. C. & Rodrigues, O. E. D. Synthesis of New Chiral Aliphatic Amino Diselenides and Their Application as Catalysts for the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. *Org. Lett.* **5**, 2635–2638 (2003).
  119. Godoi, M., Paixão, M. W. & Braga, A. L. Chiral organoselenium-transition-metal catalysts in asymmetric transformations. *Dalt. Trans.* **40**, 11347 (2011).
  120. Wirth, T. Organoselenium Chemistry in Stereoselective Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **39**, 3740–3749 (2000).
  121. Rappoport, Z. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*. (Wiley, 2014).
  122. *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments*. (Royal Society of Chemistry, 2018).
  123. Frizon, T. E. *et al.* Selenides and diselenides containing oxadiazoles: a new class of functionalised materials. *Liq. Cryst.* **39**, 769–777 (2012).
  124. Brutchey, R. L. Diorganyl Dichalcogenides as Useful Synthons for Colloidal Semiconductor Nanocrystals. *Acc. Chem. Res.* **48**, 2918–2926 (2015).
  125. Zhou, C. *et al.* High Performance n-type PbSe-Cu<sub>2</sub>Se Thermoelectrics through Conduction Band Engineering and Phonon Softening. *J. Am. Chem. Soc.* jacs.8b10448 (2018) doi:10.1021/jacs.8b10448.
  126. Walsh, C. T. Nature loves nitrogen heterocycles. *Tetrahedron Lett.* **56**, 3075–3081 (2015).
  127. Ly, C. *et al.* Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *CellReports* **23**, 3170–3182 (2018).
  128. da Cunha, L. N. O. L. *et al.* Natural Products with Tandem Anti-inflammatory, Immunomodulatory and Anti-SARS-CoV/2 Effects: A Drug Discovery Perspective against SARS-CoV-2. *Curr. Med. Chem.* **29**, 2530–2564 (2022).
  129. Mao, T. *et al.* High Throughput Preparation of UV-Protective Polymers from Essential Oil Extracts via the Biginelli Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **140**, 6865–6872 (2018).
  130. Cioc, R. C., Ruijter, E. & Orru, R. V. A. Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis. *Green Chem.* **16**, 2958–2975 (2014).
  131. Cordell, G. A.; Quinn-Beattie, M. L.; Farnsworth, N. R. The Potential of Alkaloids in

- Drug Discovery. *Phyther. Res.* **15**, 183–205 (2001).
132. Katritzky, A.R.; Pozharskii, A. . *Handbook of Heterocyclic Chemistry II*. (Pergamon).
  133. Carpenter, K. J. The Discovery of Vitamin C. *Ann. Nutr. Metab.* **61**, 259–264 (2012).
  134. Jarowicki, K., Kocienski, P. J. & Qun, L. 1,2-METALLATE REARRANGEMENT: (Z)-4-(2-PROPENYL)-3-OCTEN-1-OL. *Org. Synth.* **79**, 11 (2002).
  135. Kumar, B., Aga, M. A., Rouf, A., Shah, B. A. & Taneja, S. C. Tetrahydropyranyl ether (THPE) formation in hydroxyl group protection and conversion to other useful functionalities. *RSC Adv.* **4**, 21121–21130 (2014).
  136. Wilson, C. L. Reactions of Furan Compounds. VII. Thermal Interconversion of 2,3-Dihydrofuran and Cyclopropane Aldehyde 1. *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 3002–3004 (1947).
  137. Cloke, J. B. THE FORMATION OF PYRROLINES FROM GAMMA-CHLOROPROPYL AND CYCLOPROPYL KETIMINES 1. *J. Am. Chem. Soc.* **51**, 1174–1187 (1929).
  138. Sasane, A. V., Kuo, T.-C., Cheng, M.-J. & Liu, R.-S. Gold-Catalyzed Rearrangement of  $\alpha$ -Carbonyl Cyclopropanes to Form 3-(Cyclopenta-1,3-dien-1-ylmethyl)oxindoles via a Postulated 1,5-Enolate Shift. *Org. Lett.* **24**, 5220–5225 (2022).
  139. Lin, C.-H. *et al.* Non-decarbonylative photochemical versus thermal activation of Bu<sub>4</sub>N[Fe(CO)<sub>3</sub>(NO)] – the Fe-catalyzed Cloke–Wilson rearrangement of vinyl and arylcyclopropanes. *Chem. Sci.* **6**, 7034–7043 (2015).
  140. Zhang, J. *et al.* Organocatalytic Cloke–Wilson Rearrangement: DABCO-Catalyzed Ring Expansion of Cyclopropyl Ketones to 2,3-Dihydrofurans. *Org. Lett.* **19**, 3043–3046 (2017).
  141. Ortega, A. *et al.* Catalytic Enantioselective Cloke–Wilson Rearrangement. *Angew. Chemie Int. Ed.* **57**, 8225–8229 (2018).
  142. Yadav, V. K. & Balamurugan, R. Silicon-Assisted Ring Opening of Donor–Acceptor Substituted Cyclopropanes. An Expedient Entry to Substituted Dihydrofurans. *Org. Lett.* **3**, 2717–2719 (2001).
  143. Bowman, R. K. & Johnson, J. S. Nickel-Catalyzed Rearrangement of 1-Acyl-2-vinylcyclopropanes. A Mild Synthesis of Substituted Dihydrofurans. *Org. Lett.* **8**, 573–576 (2006).
  144. Davies, H. M. L., Ahmed, G., Calvo, R. L., Churchill, M. R. & Churchill, D. G. Asymmetric Synthesis of 2,3-Dihydrofurans by Reaction of Rhodium-Stabilized Vinylcarbenoids with Vinyl Ethers. *J. Org. Chem.* **63**, 2641–2645 (1998).

145. Piotrowski, M. L. & Kerr, M. A. Tandem Cyclopropanation/Vinylogous Cloke–Wilson Rearrangement for the Synthesis of Heterocyclic Scaffolds. *Org. Lett.* **20**, 7624–7627 (2018).
146. Xia, L. & Lee, Y. R. Efficient One-Pot Synthesis of Multi-Substituted Dihydrofurans by Ruthenium(II)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Cyclic or Acyclic Diazodicarbonyl Compounds with Olefins. *Adv. Synth. Catal.* **355**, 2361–2374 (2013).
147. Pace, D. P., Robidas, R., Tran, U. P. N., Legault, C. Y. & Nguyen, T. V. Iodine-Catalyzed Synthesis of Substituted Furans and Pyrans: Reaction Scope and Mechanistic Insights. *J. Org. Chem.* **86**, 8154–8171 (2021).
148. Ferraz, H. M. C., Sano, M. K., Nunes, M. R. S. & Bianco, G. G. Synthesis of cyclic enol ethers from alkenyl- $\beta$ -dicarbonyl compounds. *J. Org. Chem.* **67**, 4122–4126 (2002).
149. Tu, K. N., Gao, C. & Blum, S. A. An Oxyboration Route to a Single Regioisomer of Borylated Dihydrofurans and Isochromenes. *J. Org. Chem.* **83**, 11204–11217 (2018).
150. Tangeti, V. S., Varma K., R., Siva Prasad, G. V. & Satyanarayana, K. V. V. V. Synthesis of C3-dihydrofuran substituted coumarins via multicomponent approach. *Synth. Commun.* **46**, 613–619 (2016).
151. Hong, K. *et al.* Diastereoselective aldol-type interception of phenolic oxonium ylides for the direct assembly of 2,2-disubstituted dihydrobenzofurans. *Org. Biomol. Chem.* **20**, 4635–4639 (2022).
152. Xia, L. & Lee, Y. R. A novel and efficient synthesis of diverse dihydronaphtho[1,2-b]furans using the ceric ammonium nitrate-catalyzed formal [3 + 2] cycloaddition of 1,4-naphthoquinones to olefins and its application to furomollugin. *Org. Biomol. Chem.* **11**, 6097 (2013).
153. Zhou, Y., Li, N., Cai, W. & Huang, Y. Asymmetric Sequential Corey–Chaykovsky Cyclopropanation/Cloke–Wilson Rearrangement for the Synthesis of 2,3-Dihydrofurans. *Org. Lett.* **23**, 8755–8760 (2021).
154. Koike, T. *et al.* Synthesis of a Novel Series of Tricyclic Dihydrofuran Derivatives: Discovery of 8,9-Dihydrofuro[3,2- c ]pyrazolo[1,5- a ]pyridines as Melatonin Receptor (MT 1 /MT 2 ) Ligands. *J. Med. Chem.* **54**, 4207–4218 (2011).
155. Kumar, G., Nagpure, M., Krishna Rao, V. & Guchhait, S. K. Synthesis of Heterocyclic-Fused Furans and Dihydrofurans via (4+1)-Annulation with Ylide: Exploration of Unique Reactivity Behavior of  $\alpha$ -Carbonyl Sulfoxonium Ylide. *European J. Org. Chem.* **2022**, (2022).

156. Lempenauer, L., Lemière, G. & Duñach, E. Cyclisation Reactions Involving Alkyl Enol Ethers. *Adv. Synth. Catal.* **361**, 5284–5304 (2019).
157. Chen, Z., Pitchakuntla, M. & Jia, Y. Synthetic approaches to natural products containing 2,3-dihydrobenzofuran skeleton. *Nat. Prod. Rep.* **36**, 666–690 (2019).
158. da Silva Júnior, E. N. *et al.* 3-Arylamino and 3-Alkoxy-nor- $\beta$ -lapachone Derivatives: Synthesis and Cytotoxicity against Cancer Cell Lines. *J. Med. Chem.* **53**, 504–508 (2010).
159. Matsuya, Y. *et al.* Synthesis and anti-influenza virus activity of dihydrofuran-fused perhydrophenanthrenes with a benzyloxy-type side-chain. *Bioorg. Med. Chem.* **18**, 1477–1481 (2010).
160. Hussain, H. H. *et al.* Development of Novel Antioxidants: Design, Synthesis, and Reactivity. *J. Org. Chem.* **68**, 7023–7032 (2003).
161. Zhang, H. *et al.* Antimalarial Agents from Plants II. Decursivine, A New Antimalarial Indole Alkaloid from *Rhaphidophora decursiva*. *Pharm. Biol.* **40**, 221–224 (2002).
162. Johnson, G., Sunderwirth, S. G., Gibian, H., Coulter, A. W. & Gassner, F. X. *Lithospermum ruderales*: Partial characterization of the principal polyphenol isolated from the roots. *Phytochemistry* **2**, 145–150 (1963).
163. Freire, C. P. V. *et al.* Synthesis and biological evaluation of substituted  $\alpha$ - and  $\beta$ -2,3-dihydrofuran naphthoquinones as potent anticandidal agents. *Medchemcomm* **1**, 229 (2010).
164. da Silva Júnior, E. N. *et al.* Synthesis and anti-*Trypanosoma cruzi* activity of derivatives from nor-lapachones and lapachones. *Bioorg. Med. Chem.* **16**, 5030–5038 (2008).
165. Miyamoto, M. Pharmacology of Ramelteon, a Selective MT 1 /MT 2 Receptor Agonist: A Novel Therapeutic Drug for Sleep Disorders. *CNS Neurosci. Ther.* **15**, 32–51 (2009).
166. QIAO, Y.-F., TAKEYA, K., ITOKAWA, H. & IITAKA, Y. Three novel naphthohydroquinone dimers from *Rubia oncotricha*. *Chem. Pharm. Bull.* **38**, 2896–2898 (1990).
167. Lumb, J.-P., Choong, K. C. & Trauner, D. ortho -Quinone Methides from para -Quinones: Total Synthesis of Rubioncolin B. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 9230–9231 (2008).
168. Itokawa, H., Qiao, Y. & Takeya, K. Anthraquinones, naphthoquinones and naphthohydroquinones from *Rubia oncotricha*. *Phytochemistry* **30**, 637–640 (1991).
169. ITOKAWA, H., MIHARA, K. & TAKEYA, K. Studies on a novel anthraquinone and its glycosides isolated from *Rubia cordifolia* and *R. akane*. *Chem. Pharm. Bull.* **31**, 2353–

- 2358 (1983).
170. Chung, M.-I. *et al.* Antiplatelet Constituents of Formosan *Rubia akane*. *J. Nat. Prod.* **57**, 313–316 (1994).
171. MIMAKI, Y., KAMEYAMA, A., SASHIDA, Y., MIYATA, Y. & FUJII, A. A novel hexahydrodibenzofuran derivative with potent inhibitory activity on melanin biosynthesis of cultured B-16 melanoma cells from *Lindera umbellata* bark. *Chem. Pharm. Bull.* **43**, 893–895 (1995).
172. Rickli, A., Kopf, S., Hoener, M. C. & Liechti, M. E. Pharmacological profile of novel psychoactive benzofurans. *Br. J. Pharmacol.* **172**, 3412–3425 (2015).
173. Pollok, D. & Waldvogel, S. R. Electro-organic synthesis – a 21 st century technique. *Chem. Sci.* **11**, 12386–12400 (2020).
174. Kingston, C. *et al.* A Survival Guide for the ‘electro-curious’. *Acc. Chem. Res.* **53**, 72–83 (2020).
175. *Electrochemistry, Past and Present*. vol. 390 (American Chemical Society, 1989).
176. Kolbe, H. Untersuchungen über die Elektrolyse organischer Verbindungen. *Ann. der Chemie und Pharm.* **69**, 257 (1849).
177. Hammerich, O. & Lund, H. *Organic Electrochemistry, fourth edition, revised and expanded*. (New York-Basel, 2001). doi:10.1016/s0026-265x(02)00026-7.
178. Fichter, F. Organische Elektrochemie. Von Fr. Fichter („Die Chemische Reaktion”, herausgeg. von F. Bonhoeffer, Bd. VI). 359 S. Th. Steinkopff, Dresden und Leipzig 1942. Pr. geb. RM. 40,— geh. RM. 38,—. *Die Chemie* **56**, 167–167 (1943).
179. Hofer, H. & Moest, M. Ueber die Bildung von Alkoholen bei der Elektrolyse fettsaurer Salze. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **323**, 284–323 (1902).
180. Leech, M. C. & Lam, K. Electrosynthesis Using Carboxylic Acid Derivatives: New Tricks for Old Reactions. *Acc. Chem. Res.* **53**, 121–134 (2020).
181. Xiang, J. *et al.* Hindered dialkyl ether synthesis with electrogenerated carbocations. *Nature* **573**, 398–402 (2019).
182. Hudson, C. M., Marzabadi, M. R., Moeller, K. D. & New, D. G. Intramolecular anodic olefin coupling reactions: a useful method for carbon-carbon bond formation. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 7372–7385 (1991).
183. Moeller, K. D. Using Physical Organic Chemistry to Shape the Course of Electrochemical Reactions. *Chem. Rev.* **118**, 4817–4833 (2018).
184. Shono, T., Hamaguchi, H. & Matsumura, Y. Anodic oxidation of carbamates. *J. Am.*

- Chem. Soc.* **97**, 4264–4268 (1975).
185. Shono, T. Electroorganic chemistry in organic synthesis. *Tetrahedron* **40**, 811–850 (1984).
186. Jones, A. M. & Banks, C. E. The Shono-type electroorganic oxidation of unfunctionalised amides. Carbon–carbon bond formation via electrogenerated N - acyliminium ions. *Beilstein J. Org. Chem.* **10**, 3056–3072 (2014).
187. Vargas, R. R., Pardini, V. L. & Viertler, H. Electrosynthesis of  $\gamma$ -asarone. *Tetrahedron Letters* vol. 30 4037–4040 (1989).
188. Saravanan, K., Selvamani, V., Kulangiappar, K., Velayutham, D. & Suryanarayanan, V. Regioselective anodic  $\alpha$ -methoxylation of 2-oxazolidinone on boron doped diamond in acidic methanol medium. *Electrochem. commun.* **28**, 31–33 (2013).
189. Luo, X., Ma, X., Lebreux, F., Markó, I. E. & Lam, K. Electrochemical methoxymethylation of alcohols—a new, green and safe approach for the preparation of MOM ethers and other acetals. *Chem. Commun.* **54**, 9969–9972 (2018).
190. de Kruijff, G. H. M. & Waldvogel, S. R. Electrochemical Synthesis of Aryl Methoxymethyl Ethers. *ChemElectroChem* **6**, 4180–4183 (2019).
191. Fuchigami, T. & Inagi, S. Recent Advances in Electrochemical Systems for Selective Fluorination of Organic Compounds. *Acc. Chem. Res.* **53**, 322–334 (2020).
192. Scheide, M. R., Nicoletti, C. R., Martins, G. M. & Braga, A. L. Electrohalogenation of organic compounds. *Org. Biomol. Chem.* **19**, 2578–2602 (2021).
193. Sauermann, N., Meyer, T. H., Qiu, Y. & Ackermann, L. Electrocatalytic C-H Activation. *ACS Catal.* **8**, 7086–7103 (2018).
194. Ma, C., Fang, P. & Mei, T. S. Recent Advances in C-H Functionalization Using Electrochemical Transition Metal Catalysis. *ACS Catal.* **8**, 7179–7189 (2018).
195. Seavill, P. W. & Wilden, J. D. The preparation and applications of amides using electrosynthesis. *Green Chem.* **22**, 7737–7759 (2020).
196. O'Reilly, M. E., Kim, R. S., Oh, S. & Surendranath, Y. Catalytic Methane Monofunctionalization by an Electrogenerated High-Valent Pd Intermediate. *ACS Cent. Sci.* **3**, 1174–1179 (2017).
197. Ping, M.-Q. *et al.* Electrochemically Promoted [3 + 2] Annulation of Imidazo[1,2- a ]pyridine with Alkynes. *Org. Lett.* **24**, 7410–7415 (2022).
198. Martins, G. M., Zimmer, G. C., Mendes, S. R. & Ahmed, N. Electrifying green synthesis: recent advances in electrochemical annulation reactions. *Green Chem.* **22**, 4849–4870

- (2020).
199. Darzi, E. R. & Garg, N. K. Electrochemical Oxidation of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol: A Simple Strategy for Marijuana Detection. *Org. Lett.* **22**, 3951–3955 (2020).
  200. Yamamoto, K., Kuriyama, M. & Onomura, O. Anodic Oxidation for the Stereoselective Synthesis of Heterocycles. *Acc. Chem. Res.* **53**, 105–120 (2020).
  201. Jiang, Y., Xu, K. & Zeng, C. Use of Electrochemistry in the Synthesis of Heterocyclic Structures. *Chem. Rev.* **118**, 4485–4540 (2018).
  202. Waldvogel, S. R., Lips, S., Selt, M., Riehl, B. & Kampf, C. J. Electrochemical Arylation Reaction. *Chem. Rev.* **118**, 6706–6765 (2018).
  203. Lu, L., Siu, J. C., Lai, Y. & Lin, S. An Electroreductive Approach to Radical Silylation via the Activation of Strong Si–Cl Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **142**, 21272–21278 (2020).
  204. Gnaim, S. *et al.* Electrochemically driven desaturation of carbonyl compounds. *Nat. Chem.* **13**, 367–372 (2021).
  205. Wang, Y., Lin, Z., Oliveira, J. C. A. & Ackermann, L. Electro-oxidative Intermolecular Allylic C(sp<sup>3</sup>)–H Aminations. *J. Org. Chem.* **86**, 15935–15945 (2021).
  206. Horn, E. J. *et al.* Scalable and sustainable electrochemical allylic C–H oxidation. *Nature* **533**, 77–81 (2016).
  207. Rosen, B. R., Werner, E. W., O'Brien, A. G. & Baran, P. S. Total Synthesis of Dixiamycin B by Electrochemical Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 5571–5574 (2014).
  208. Yang, Z. *et al.* Electrochemical Oxidative Intramolecular N–S Bond Formation: Synthesis of 3-Substituted 5-Amino-1,2,4-Thiadiazoles. *J. Org. Chem.* **85**, 3358–3363 (2020).
  209. Francke, R. Recent advances in the electrochemical construction of heterocycles. *Beilstein J. Org. Chem.* **10**, 2858–2873 (2014).
  210. Qian, P. *et al.* Electrocatalytic Three-Component Reaction: Synthesis of Cyanide-Functionalized Imidazo-Fused N-Heterocycles. *Org. Lett.* **21**, 6403–6407 (2019).
  211. Sauer, G. S. & Lin, S. An Electrocatalytic Approach to the Radical Difunctionalization of Alkenes. *ACS Catal.* **8**, 5175–5187 (2018).
  212. Malviya, B. K., Jaiswal, P. K., Verma, V. P., Badsara, S. S. & Sharma, S. Electrochemical Synthesis of Carbodiimides via Metal/Oxidant-Free Oxidative Cross-Coupling of Amines and Isocyanides. *Org. Lett.* **22**, 2323–2327 (2020).
  213. Martins, G. M., Shirinfar, B., Hardwick, T. & Ahmed, N. A Green Approach: Vicinal Oxidative Electrochemical Alkene Difunctionalization. *ChemElectroChem* **6**, 1300–

- 1315 (2019).
214. Martins, G. M., Shirinfar, B., Hardwick, T., Murtaza, A. & Ahmed, N. Organic electrosynthesis: electrochemical alkyne functionalization. *Catal. Sci. Technol.* **9**, 5868–5881 (2019).
215. Shatskiy, A., Lundberg, H. & Kärkäs, M. D. Organic Electrosynthesis: Applications in Complex Molecule Synthesis. *ChemElectroChem* **6**, 4067–4092 (2019).
216. Yan, M., Kawamata, Y. & Baran, P. S. Synthetic Organic Electrochemical Methods since 2000: On the Verge of a Renaissance. *Chem. Rev.* **117**, 13230–13319 (2017).
217. Wirtanen, T., Prenzel, T., Tessonier, J. P. & Waldvogel, S. R. Cathodic Corrosion of Metal Electrodes—How to Prevent It in Electroorganic Synthesis. *Chem. Rev.* **121**, 10241–10270 (2021).
218. Yoshida, J. I., Shimizu, A. & Hayashi, R. Electrogenated Cationic Reactive Intermediates: The Pool Method and Further Advances. *Chem. Rev.* **118**, 4702–4730 (2018).
219. Hilt, G. Convergent Paired Electrolysis for the Three-Component Synthesis of Protected Homoallylic Alcohols. *Angew. Chemie Int. Ed.* **42**, 1720–1721 (2003).
220. Haber, F. Über stufenweise Reduktion des Nitrobenzols mit begrenztem Kathodenpotential. *Zeitschrift für Elektrotechnik und Elektrochemie* **4**, 506–514 (1898).
221. Lips, S. & Waldvogel, S. R. Use of Boron-Doped Diamond Electrodes in Electroorganic Synthesis. *ChemElectroChem* **6**, 1649–1660 (2019).
222. Jin, K. *et al.* Epoxidation of Cyclooctene Using Water as the Oxygen Atom Source at Manganese Oxide Electrocatalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **141**, 6413–6418 (2019).
223. Barham, J. P. & König, B. Synthetic Photoelectrochemistry. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **59**, 11732–11747 (2020).
224. Wang, F. & Stahl, S. S. Merging Photochemistry with Electrochemistry: Functional-Group Tolerant Electrochemical Amination of C(sp<sup>3</sup>)-H Bonds. *Angew. Chemie Int. Ed.* **58**, 6385–6390 (2019).
225. Yu, Y., Guo, P., Zhong, J.-S., Yuan, Y. & Ye, K.-Y. Merging photochemistry with electrochemistry in organic synthesis. *Org. Chem. Front.* **7**, 131–135 (2020).
226. Liu, J., Lu, L., Wood, D. & Lin, S. New Redox Strategies in Organic Synthesis by Means of Electrochemistry and Photochemistry. *ACS Cent. Sci.* **6**, 1317–1340 (2020).
227. Capaldo, L. & Ravelli, D. The Dark Side of Photocatalysis: One Thousand Ways to Close the Cycle. *European J. Org. Chem.* **2020**, 2783–2806 (2020).

228. Meyer, T. H., Choi, I., Tian, C. & Ackermann, L. Powering the Future: How Can Electrochemistry Make a Difference in Organic Synthesis? *Chem* **6**, 2484–2496 (2020).
229. Huang, X., Zhang, Q., Lin, J., Harms, K. & Meggers, E. Electricity-driven asymmetric Lewis acid catalysis. *Nat. Catal.* **2**, 34–40 (2018).
230. Chen, H. *et al.* Upgraded Bioelectrocatalytic N<sub>2</sub> Fixation: From N<sub>2</sub> to Chiral Amine Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **141**, 4963–4971 (2019).
231. Perry, S. C., Ponce de León, C. & Walsh, F. C. Review—The Design, Performance and Continuing Development of Electrochemical Reactors for Clean Electrosynthesis. *J. Electrochem. Soc.* **167**, 155525 (2020).
232. Noël, T., Cao, Y. & Laudadio, G. The Fundamentals Behind the Use of Flow Reactors in Electrochemistry. *Acc. Chem. Res.* **52**, 2858–2869 (2019).
233. Seavill, P. W., Holt, K. B. & Wilden, J. D. Electrochemical synthesis of copper(II) acetylides *via* simultaneous copper ion and catalytic base electrogeneration for use in click chemistry. *RSC Adv.* **9**, 29300–29304 (2019).
234. Feng, R., Smith, J. A. & Moeller, K. D. Anodic Cyclization Reactions and the Mechanistic Strategies That Enable Optimization. *Acc. Chem. Res.* **50**, 2346–2352 (2017).
235. Schotten, C. *et al.* Making electrochemistry easily accessible to the synthetic chemist. *Green Chem.* **22**, 3358–3375 (2020).
236. McKenzie, E. C. R. *et al.* Versatile Tools for Understanding Electrosynthetic Mechanisms. *Chem. Rev.* **122**, 3292–3335 (2022).
237. Sperry, J. B. & Wright, D. L. The application of cathodic reductions and anodic oxidations in the synthesis of complex molecules. *Chem. Soc. Rev.* **35**, 605 (2006).
238. Hilt, G. Basic Strategies and Types of Applications in Organic Electrochemistry. *ChemElectroChem* **7**, 395–405 (2020).
239. Francke, R. & Little, R. D. Electrons and Holes as Catalysts in Organic Electrosynthesis. *ChemElectroChem* 4373–4382 (2019) doi:10.1002/celec.201900432.
240. Yoshida, J. I., Kataoka, K., Horcajada, R. & Nagaki, A. Modern strategies in electroorganic synthesis. *Chem. Rev.* **108**, 2265–2299 (2008).
241. Stock, J. T. *Electrochemistry, Past and Present*. vol. 390 (American Chemical Society, 1989).
242. Lund, H. A Century of Organic Electrochemistry. *J. Electrochem. Soc.* **149**, S21 (2002).
243. Leech, M. C. & Lam, K. A practical guide to electrosynthesis. *Nat. Rev. Chem.* **6**, 275–

- 286 (2022).
244. Frontana-Uribe, B. A., Little, R. D., Ibanez, J. G., Palma, A. & Vasquez-Medrano, R. Organic electrosynthesis: a promising green methodology in organic chemistry. *Green Chem.* **12**, 2099 (2010).
245. Perkins, R. I. & Maloy, J. T. Goals in Teaching Electrochemistry. *J. Chem. Ed* **62**, 1018–1020 (1985).
246. Kissinger, P. T. & Bott, A. W. Electrochemistry for the Non-Electrochemist. *Curr. Sep.* **20**, 51–53 (2002).
247. Sandford, C. *et al.* A synthetic chemist's guide to electroanalytical tools for studying reaction mechanisms. *Chem. Sci.* **10**, 6404–6422 (2019).
248. Elgrishi, N. *et al.* A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry. *J. Chem. Educ.* **95**, 197–206 (2018).
249. Robertson, J. C., Coote, M. L. & Bissember, A. C. Synthetic applications of light, electricity, mechanical force and flow. *Nat. Rev. Chem.* **3**, 290–304 (2019).
250. Orella, M. J., Román-Leshkov, Y. & Brushett, F. R. Emerging opportunities for electrochemical processing to enable sustainable chemical manufacturing. *Curr. Opin. Chem. Eng.* **20**, 159–167 (2018).
251. Blanco, D. E. & Modestino, M. A. Organic Electrosynthesis for Sustainable Chemical Manufacturing. *Trends Chem.* **1**, 8–10 (2019).
252. Craig, N. C. Charles Martin Hall: The young man, his mentor, and his metal. *J. Chem. Educ.* **63**, 557 (1986).
253. ACS. Production of aluminum metal by electrochemistry. 8 (1997).
254. Simons, J. H. & Harland, W. J. Production of Fluorocarbons : III . From Hydrogen Fluoride - Soluble Organic Substances. *J. Fluor. Chem.* **95**, 55–59 (1949).
255. Fox, H. M., Ruehlen, F. N. & Childs, W. V. Electrochemical Fluorination. *J. Electrochem. Soc.* **118**, 1246 (1971).
256. Kawamata, Y. & Baran, P. S. Electrosynthesis: Sustainability Is Not Enough. *Joule* **4**, 701–704 (2020).
257. Sequeira, C. A. C. & Santos, D. M. F. Electrochemical routes for industrial synthesis. *J. Braz. Chem. Soc.* **20**, 387–406 (2009).
258. Leech, M. C., Garcia, A. D., Petti, A., Dobbs, A. P. & Lam, K. Organic electrosynthesis: from academia to industry. *React. Chem. Eng.* **5**, 977–990 (2020).
259. Cardoso, D. S. P., Šljukić, B., Santos, D. M. F. & Sequeira, C. A. C. Organic

- Electrosynthesis: From Laboratorial Practice to Industrial Applications. *Org. Process Res. Dev.* **21**, 1213–1226 (2017).
260. Anastas, P. T. Meeting the challenges to sustainability through green chemistry. *Green Chem.* **5**, G29–G34 (2003).
261. Anastas, P. & Eghbali, N. Green Chemistry : Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **39**, 301–312 (2010).
262. Lenardão, E. J., Dabdoub, M. J., Batista, C. F., Freitag, R. A. & Silveira, C. da C. “Green Chemistry” – Os 12 Princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Quim. Nova* **26**, 123–129 (2003).
263. Campos, M. de M. & Petragnani, N. Nachbargruppenbeteiligung bei additionsreaktionen. IV. Darstellung von  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten  $\alpha$ - arylselenenyl- und  $\alpha$ - aryltelluro- $\gamma$ -valerolactonen. *Chem. Ber.* **93**, 317–320 (1960).
264. Nicolaou, K. C. Organoselenium-induced cyclizations in organic synthesis. *Tetrahedron* **37**, 4097–4109 (1981).
265. Comasseto, J. V., Ferraz, H. M. C., Petragnani, N. & Brandt, C. A. Cyclofunctionalization of Unsaturated Alcohols With Aryl Tellurium Trihalides. *Tetrahedron Lett.* **28**, 5611–5614 (1987).
266. Baldwin, J. E. Rules for ring closure. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 734 (1976) doi:10.1039/c39760000734.
267. Baldwin, J. E., Thomas, R. C., Kruse, L. I. & Silberman, L. Rules for ring closure: ring formation by conjugate addition of oxygen nucleophiles. *J. Org. Chem.* **42**, 3846–3852 (1977).
268. Burgi, H. B., Dunitz, J. D., Lehn, J. M. & Wipff, G. Stereochemistry of reaction paths at carbonyl centres. *Tetrahedron* **30**, 1563–1572 (1974).
269. Tiecco, M. Electrophilic Selenium, Selenocyclizations. in *Organoselenium Chemistry. Topics in Current Chemistry* (ed. Wirth, T.) 7–54 (Springer, Berlin, Heidelberg, 2000). doi:10.1007/3-540-48171-0\_2.
270. Cardillo, G. & Orena, M. Stereocontrolled cyclofunctionalizations of double bonds through heterocyclic intermediates. *Tetrahedron* **46**, 3321–3408 (1990).
271. Vieira, A. A. *et al.* Catalytic Chalcogenylation under Greener Conditions: A Solvent-Free Sulfur- and Seleno-functionalization of Ole fi ns via I<sub>2</sub>/DMSO Oxidant System. *J. Org. Chem.* **80**, 2120–2127 (2015).
272. Toshimitsu, A., Nakano, K., Mukai, T. & Tamao, K. Steric Protection of the Selenium

- Atom of the Episelenonium Ion Intermediate To Prevent both the Racemization of the Chiral Carbon and the Selenophilic Attack of Carbon Nucleophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 2756–2757 (1996).
273. Jaworski, J. S. Electrochemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds. in *PATAI'S Chemistry of Functional Groups* (John Wiley & Sons, Ltd, 2011). doi:10.1002/9780470682531.pat0571.
274. Niyomura, O., Cox, M. & Wirth, T. Electrochemical Generation and Catalytic Use of Selenium Electrophiles. *Synlett* 251–254 (2006) doi:10.1055/s-2005-923585.
275. Tan, Z., Xiang, F., Xu, K. & Zeng, C. Electrochemical Organoselenium-Catalyzed Intermolecular Hydroazolylation of Alkenes with Low Catalyst Loadings. *Org. Lett.* **24**, 5345–5350 (2022).
276. Wilken, M., Ortgies, S., Breder, A. & Siewert, I. Mechanistic Studies on the Anodic Functionalization of Alkenes Catalyzed by Diselenides. *ACS Catal.* **8**, 10901–10912 (2018).
277. Wang, L.-W., Feng, Y.-F., Lin, H.-M., Tang, H.-T. & Pan, Y.-M. Electrochemically Enabled Selenium Catalytic Synthesis of 2,1-Benzoxazoles from *o*-Nitrophenylacetylenes. *J. Org. Chem.* **86**, 16121–16127 (2021).
278. Zhang, X., Wang, C., Jiang, H. & Sun, L. A low-cost electrochemical thio- and selenocyanation strategy for electron-rich arenes under catalyst- and oxidant-free conditions. *RSC Adv.* **8**, 22042–22045 (2018).
279. Zhang, X., Wang, C., Jiang, H. & Sun, L. Convenient synthesis of selenyl-indoles via iodide ion-catalyzed electrochemical C–H selenation. *Chem. Commun.* **54**, 8781–8784 (2018).
280. Meirinho, A. G. *et al.* Electrochemical Oxidative C(sp<sup>2</sup>)-H Bond Selenylation of Activated Arenes. *European J. Org. Chem.* **2019**, 6465–6469 (2019).
281. Lazzaris, M. J., Martins, G. M., Xavier, F. R., Braga, A. L. & Mendes, S. R. Versatile Electrochemical Oxidative C(sp<sup>2</sup>)-H Bond Selenylation of Resveratrol. *European J. Org. Chem.* **2021**, 4411–4416 (2021).
282. Kim, Y. J. & Kim, D. Y. Electrochemical Radical Selenylation/1,2-Carbon Migration and Dowd–Beckwith-Type Ring-Expansion Sequences of Alkenylcyclobutanols. *Org. Lett.* **21**, 1021–1025 (2019).
283. Wang, Q., Ma, X.-L., Chen, Y.-Y., Jiang, C.-N. & Xu, Y.-L. Electrochemical Synthesis of 5-Selenouracil Derivatives by Selenylation of Uracils. *European J. Org. Chem.* **2020**,

- 4384–4388 (2020).
284. Wang, J.-H. *et al.* Thiol Activation toward Selective Thiolation of Aromatic C–H Bond. *Org. Lett.* **22**, 3804–3809 (2020).
285. Yuan, Y., Chen, Y., Tang, S., Huang, Z. & Lei, A. Electrochemical oxidative oxysulfenylation and aminosulfenylation of alkenes with hydrogen evolution. *Sci. Adv.* **4**, (2018).
286. Zhou, J. *et al.* Electrochemically C–H/S–H Oxidative Cross-Coupling between Quinoxalin-2(1 H)-ones and Thiols for the Synthesis of 3-Thioquinoxalinones. *J. Org. Chem.* **85**, 4365–4372 (2020).
287. Sun, L. *et al.* Electrochemical Aminoselection and Oxyselenation of Styrenes with Hydrogen Evolution. *Org. Lett.* **21**, 1297–1300 (2019).
288. Guan, Z. *et al.* Electrochemical oxidative cyclization of olefinic carbonyls with diselenides. *Green Chem.* **21**, 4976–4980 (2019).
289. Meng, X. *et al.* Electrochemical Difunctionalization of Olefines: Access to Selenomethyl-Substituted Cyclic Ethers or Lactones. *Adv. Synth. Catal.* **362**, 506–511 (2020).
290. Mallick, S., Baidya, M., Mahanty, K., Maiti, D. & De Sarkar, S. Electrochemical Chalcogenation of  $\beta,\gamma$ -Unsaturated Amides and Oximes to Corresponding Oxazolines and Isoxazolines. *Adv. Synth. Catal.* **362**, 1046–1052 (2020).
291. Kharma, A. *et al.* Electrochemical Selenation/Cyclization of Quinones: A Rapid, Green and Efficient Access to Functionalized Trypanocidal and Antitumor Compounds. *European J. Org. Chem.* **2020**, 4474–4486 (2020).
292. Kim, Y., Jang, J. & Kim, D. Y. Electrochemical Oxidative Selenolactonization of Alkenoic Acids with Diselenides: Synthesis of Selenated  $\gamma$ -Lactones. *Asian J. Org. Chem.* **10**, 3271–3274 (2021).
293. Röckl, J. L., Pollok, D., Franke, R. & Waldvogel, S. R. A Decade of Electrochemical Dehydrogenative C,C-Coupling of Aryls. *Acc. Chem. Res.* **53**, 45–61 (2020).
294. Gao, W. *et al.* Electrochemical Tandem Cyclization of Unsaturated Oximes with Diselenides: A General Approach to Seleno Isoxazolines Derivatives with Quaternary Carbon Center. *European J. Org. Chem.* **2021**, 2431–2435 (2021).
295. Huang, C. *et al.* Electrochemical oxidative cyclization of alkenes, boronic acids, and dichalcogenides to access chalcogenated boronic esters and 1,3-diols. *Org. Chem. Front.* **9**, 12–18 (2022).

296. Hua, J. *et al.* Electrochemical oxidative cyclization of activated alkynes with diselenides or disulfides: access to functionalized coumarins or quinolinones. *Green Chem.* **21**, 4706–4711 (2019).
297. Doerner, C. V. *et al.* Versatile Electrochemical Synthesis of Selenylbenzo[b]Furan Derivatives Through the Cyclization of 2-Alkynylphenols. *Front. Chem.* **10**, (2022).
298. Sharpless, K. B. & Lauer, R. F. Electrophilic organoselenium reagents. New route to allylic acetates and ethers. *J. Org. Chem.* **39**, 429–430 (1974).
299. Clive, D. L. J., Chittattu, G., Curtis, N. J., Kiel, W. A. & Wong, C. K. Cyclofunctionalisation of ortho-alkenyl phenols: a new method for introducing the benzeneseleno-group. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 725 (1977) doi:10.1039/c39770000725.
300. Nicolaou, K. C. & Lysenko, Z. The use of PhSeCl in the synthesis of cyclic ethers. *Tetrahedron Lett.* **18**, 1257–1260 (1977).
301. Nicolaou, K. C., Barnette, W. E. & Magolda, R. L. Organoselenium-based synthesis of oxygen-containing prostacyclins. *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 3480–3485 (1981).
302. Nicolaou, K. C. *et al.* Phenylselenoetherification. A Highly Efficient Cyclization Process for the Synthesis of O- and S-Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 3784–3793 (1980).
303. Kostić, M., Verdía, P., Fernández-Stefanuto, V., Puchta, R. & Tojo, E. A mild and efficient procedure for alkenols oxyselenocyclization by using ionic liquids. *J. Phys. Org. Chem.* **32**, 1–8 (2019).
304. Tiecco, M., Testaferri, L., Tingoli, M., Bartoli, D. & Balducci, R. Ring-Closure Reactions Initiated by the Peroxydisulfate Ion Oxidation of Diphenyl Diselenide. *J. Org. Chem.* **55**, 429–434 (1990).
305. Okuma, K. & Seto, J. I. Synthesis of indoles, 3,1-benzoxazines, and quinolines from 2-alkenylanilides and active seleniums. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **185**, 1014–1020 (2010).
306. Zhang, Q. B. *et al.* Preparation of Heterocycles via Visible-Light-Driven Aerobic Selenation of Olefins with Diselenides. *Org. Lett.* **21**, 885–889 (2019).
307. Hellwig, P. S., Barcellos, A. M., Furst, C. G., Alberto, E. E. & Perin, G. Oxyselenocyclization of 2-Allylphenols for the Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofuran Selenides. *ChemistrySelect* **6**, 13884–13889 (2021).
308. Back, T. G., Moussa, Z. & Parvez, M. Asymmetric methoxyselenenylations and cyclizations with 3-camphorseleno electrophiles containing oxime substituents at C-2.

- Formation of an unusual oxaselenazole from an oxime-substituted selenenyl bromide. *J. Org. Chem.* **67**, 499–509 (2002).
309. Rafiński, Z., Ścianowski, J. & Wojtczak, A. Asymmetric selenocyclization with the use of dialkyl monoterpene diselenides. *Tetrahedron Asymmetry* **19**, 223–230 (2008).
310. Zhang, R., Yan, Z. & Lin, S. Sodium Iodide Mediated Oxysulfenylation of Olefins with Thiosulfates: A Strategy for Constructing Sulfenylated 2,3-Dihydrobenzofurans and  $\beta$ -Acetoxy Sulfides. *Synlett* **29**, 336–339 (2018).
311. Zhang, R., Jin, S., Wan, Y., Lin, S. & Yan, Z. HBr/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> -mediated formation of C–S bond with thiosulfates. *Tetrahedron Lett.* **59**, 841–847 (2018).
312. He, R. *et al.* NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-Promoted and H<sub>2</sub>O-Controlled Intermolecular Bis-sulfenylation and Hydroxysulfenylation of Alkenes via a Radical Process. *J. Org. Chem.* **84**, 8750–8758 (2019).
313. Brownbridge, P. Cyclic ether formation with N-(phenylthio)morpholine. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1280–1281 (1987) doi:10.1039/C39870001280.
314. Scheide, M. R. *et al.* Electrochemical synthesis of selenyl-dihydrofurans via anodic selenofunctionalization of allyl-naphthol/phenol derivatives and their anti-Alzheimer activity. *Org. Biomol. Chem.* **18**, 4916–4921 (2020).
315. Corey, E. J. & Chelg, X. The Logic of Chemical Synthesis. *Wiley-Interscience*, 1995 **01**, 464 (1995).
316. Hoffmann, R. W. *Elements of Synthesis Planning*. Springer - Verlag Berlin Heidelberg New York (Springer Berlin Heidelberg, 2009). doi:10.1007/978-3-540-79220-8.
317. Claisen, L. Über Umlagerung von Phenol-allylthern in C-Allyl-phenole. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **45**, 3157–3166 (1912).
318. Claisen, L. & Tietze, E. Über den Mechanismus der Umlagerung der Phenol-allylther. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft (A B Ser.)* **58**, 275–281 (1925).
319. Hiersemann, M. & Nubbemeyer, U. *The Claisen Rearrangement: Methods and Applications*. (Wiley, 2007). doi:10.1002/9783527610549.
320. Castro, A. M. M. Claisen rearrangement over the past nine decades. *Chem. Rev.* **104**, 2939–3002 (2004).
321. Freitas, J. J. R. *et al.* The most used claisen rearrangements in organic synthesis: A review. *Rev. Virtual Quim.* **9**, 1597–1657 (2017).
322. Wessjohann, L. A. & Sinks, U. Benzeneselenenyl Reagents in Organic Synthesis. *J. für Prakt. Chemie/Chemiker-Zeitung* **340**, 189–203 (1998).

323. Lam, K. & Geiger, W. E. Anodic Oxidation of Disulfides: Detection and Reactions of Disulfide Radical Cations. *J. Org. Chem.* **78**, 8020–8027 (2013).
324. Xu, G. & Moeller, K. D. Anodic Coupling Reactions and the Synthesis of C-Glycosides. *Org. Lett.* **12**, 2590–2593 (2010).
325. Redden, A. & Moeller, K. D. Anodic Coupling Reactions: Exploring the Generality of Curtin–Hammett Controlled Reactions. *Org. Lett.* **13**, 1678–1681 (2011).
326. Zhang, S. *et al.* Scalable Electrochemical Dehydrogenative Lactonization of C(sp<sup>2</sup>/sp<sup>3</sup>)–H Bonds. *Org. Lett.* **20**, 252–255 (2018).
327. Hilt, G. Basic Strategies and Types of Applications in Organic Electrochemistry. *ChemElectroChem* **7**, 395–405 (2020).
328. Jiang, Y., Xu, K. & Zeng, C. Use of Electrochemistry in the Synthesis of Heterocyclic Structures. *Chem. Rev.* **118**, 4485–4540 (2018).
329. Torii, S., Uneyama, K., Ono, M. & Bannou, T. Generation and recycle use of selenenylating reagents in electrochemical oxyselenenylation-deselenenylation of olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 4606–4608 (1981).
330. Santos, V. *et al.* Electrochemical degradation of sulfonated amines on SI/BDD electrodes. *Chemosphere* **79**, 637–645 (2010).
331. Pacheco, M. J., Santos, V., Ciríaco, L. & Lopes, A. Electrochemical degradation of aromatic amines on BDD electrodes. *J. Hazard. Mater.* **186**, 1033–1041 (2011).
332. Silva, M. S. *et al.* Selenium-NMR Spectroscopy in Organic Synthesis: From Structural Characterization Toward New Investigations. *Asian J. Org. Chem.* **10**, 91–128 (2021).
333. Panda, A. & Singh, H. B. NMR of Organoselenium and Organotellurium Compounds. in *PATAI'S Chemistry of Functional Groups* (John Wiley & Sons, Ltd, 2012). doi:10.1002/9780470682531.pat0702.
334. Suga, S., Matsumoto, K., Ueoka, K. & Yoshida, J. Indirect Cation Pool Method. Rapid Generation of Alkoxy-carbenium Ion Pools from Thioacetals. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 7710–7711 (2006).
335. Do, Q. T., Elothmani, D., Simonet, J. & Guillanton, G. Le. The electrochemical oxidation of dimethyl disulfide—Anodic methylsulfanylation of phenols and aromatic ethers. *Electrochim. Acta* **50**, 4792–4799 (2005).
336. de Souza, A. A. N., Bartolomeu, A. de A., Brocksom, T. J., Noël, T. & de Oliveira, K. T. Direct Synthesis of  $\alpha$ -Sulfenylated Ketones under Electrochemical Conditions. *J. Org. Chem.* **87**, 5856–5865 (2022).

337. Rodrigues, J., Saba, S., Joussef, A. C., Rafique, J. & Braga, A. L. KIO<sub>3</sub>-Catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H Bond Selenylation/Sulfenylation of (Hetero)arenes: Synthesis of Chalcogenated (Hetero)arenes and their Evaluation for Anti-Alzheimer Activity. *Asian J. Org. Chem.* **7**, 1819–1824 (2018).
338. Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V. & Featherstone, R. M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.* **7**, 88–95 (1961).
339. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **71**, 3–8 (2015).
340. Farrugia, L. J. ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). *J. Appl. Crystallogr.* **30**, 565–565 (1997).
341. Krief, A. & Derock, M. Condition-Driven Selective Syntheses of Dialkyl Diselenides Involving Elemental Selenium and Sodium Borohydride. *Synlett* **2005**, 1012–1014 (2005).
342. Bhasin, K. K. & Singh, J. A novel and convenient synthesis towards 2-pyridylselenium diselenide and tris (2-pyridylseleno) methane. *J. Organomet. Chem.* **658**, 71–76 (2002).
343. Curran, S. P. & Connon, S. J. Selenide Ions as Catalysts for Homo- and Crossed-Tishchenko Reactions of Expanded Scope. *Org. Lett.* **14**, 1074–1077 (2012).
344. Bahloul, A. *et al.* New heterocycles from 8-hydroxyquinoline via dipolar 1,3-cycloadditions: Synthesis & biological evaluation. *J. Heterocycl. Chem.* **40**, 243–248 (2003).
345. Gozzo, F. C., Fernandes, S. A., Rodrigues, D. C., Eberlin, M. N. & Marsaioli, A. J. Regioselectivity in Aromatic Claisen Rearrangements. *J. Org. Chem.* **68**, 5493–5499 (2003).
346. Tsang, K. Y. & Brimble, M. A. Synthesis of aromatic spiroacetals related to  $\gamma$ -rubromycin based on a 3H-spiro[1-benzofuran-2,2'-chromane] skeleton. *Tetrahedron* **63**, 6015–6034 (2007).
347. Larghi, E. L. & Kaufman, T. S. A combined RCM-Bischler–Napieralski strategy towards the synthesis of the carbon skeleton of excentricine and related stephaoxocanes. *Tetrahedron* **64**, 9921–9927 (2008).
348. Choudhary, U. & Northrop, B. H. Allyl-Functionalized Dioxynaphthalene[38]Crown-10 Macrocycles: Synthesis, Self-Assembly, and Thiol-ene Functionalization. *Chem. - A Eur. J.* **20**, 999–1009 (2014).

349. Yu, A. Z. *et al.* Renewable Reactive Diluents as Practical Styrene Replacements in Biobased Vinyl Ester Thermosets. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **6**, 12586–12592 (2018).
350. Clive, D. L. J., Chittattu, G., Curtis, N. J., Kiel, W. A. & Wong, C. K. Cyclofunctionalisation of ortho-alkenyl phenols: a new method for introducing the benzeneseleno-group. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 725 (1977) doi:10.1039/c39770000725.

## APÊNDICE A – Artigo Publicado

Organic &  
Biomolecular Chemistry
 ROYAL SOCIETY  
OF CHEMISTRY

COMMUNICATION

View Article Online  
View Journal | View Issue

Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2020,  
18, 4916

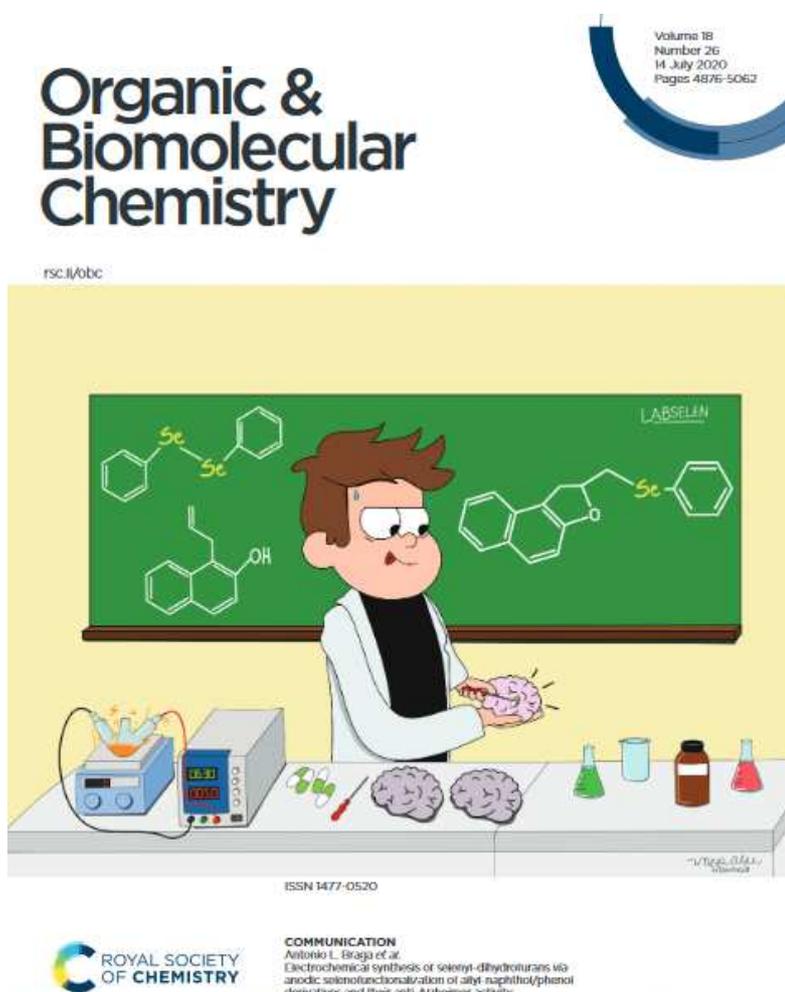
Received 25th March 2020,  
Accepted 21st April 2020

DOI: 10.1039/d0ob00629g

rsc.li/obc

## Electrochemical synthesis of selenyl-dihydrofurans via anodic selenofunctionalization of allyl-naphthol/phenol derivatives and their anti-Alzheimer activity†

Marcos R. Scheide,<sup>a</sup> Alex R. Schneider,<sup>a</sup> Guilherme A. M. Jardim,<sup>b</sup> Guilherme M. Martins,<sup>a</sup> Daniele C. Durigon,<sup>a</sup> Sumbal Saba,<sup>b</sup> Jamal Rafique<sup>b</sup> and Antonio L. Braga<sup>a\*</sup>



Artigo foi escolhido como capa do volume.

## APÊNDICE B – Eletroreator Utilizado

Figura 28: Aparato utilizado para realização dos experimentos de eletrossíntese.

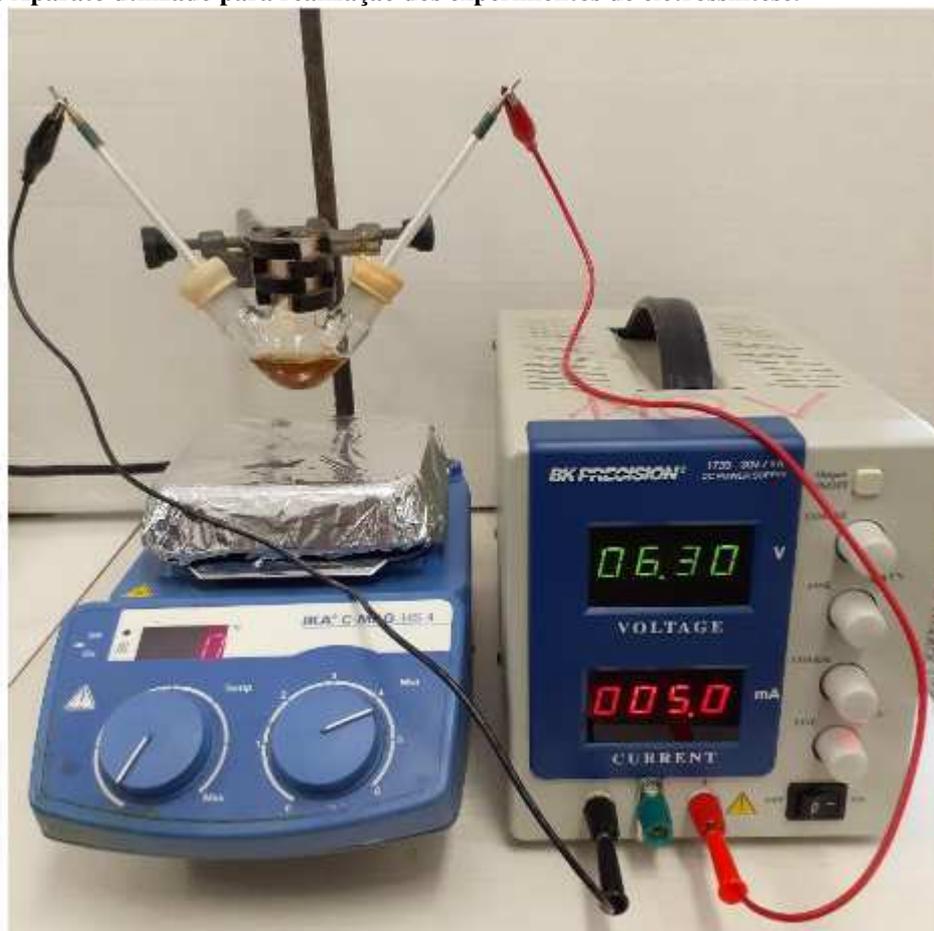


Figura 29: Par de eletrodos de platina utilizados.



Fonte: Org. Biomol. Chem., 2020, 18, 4916

## APÊNDICE C – Espectros Seleccionados

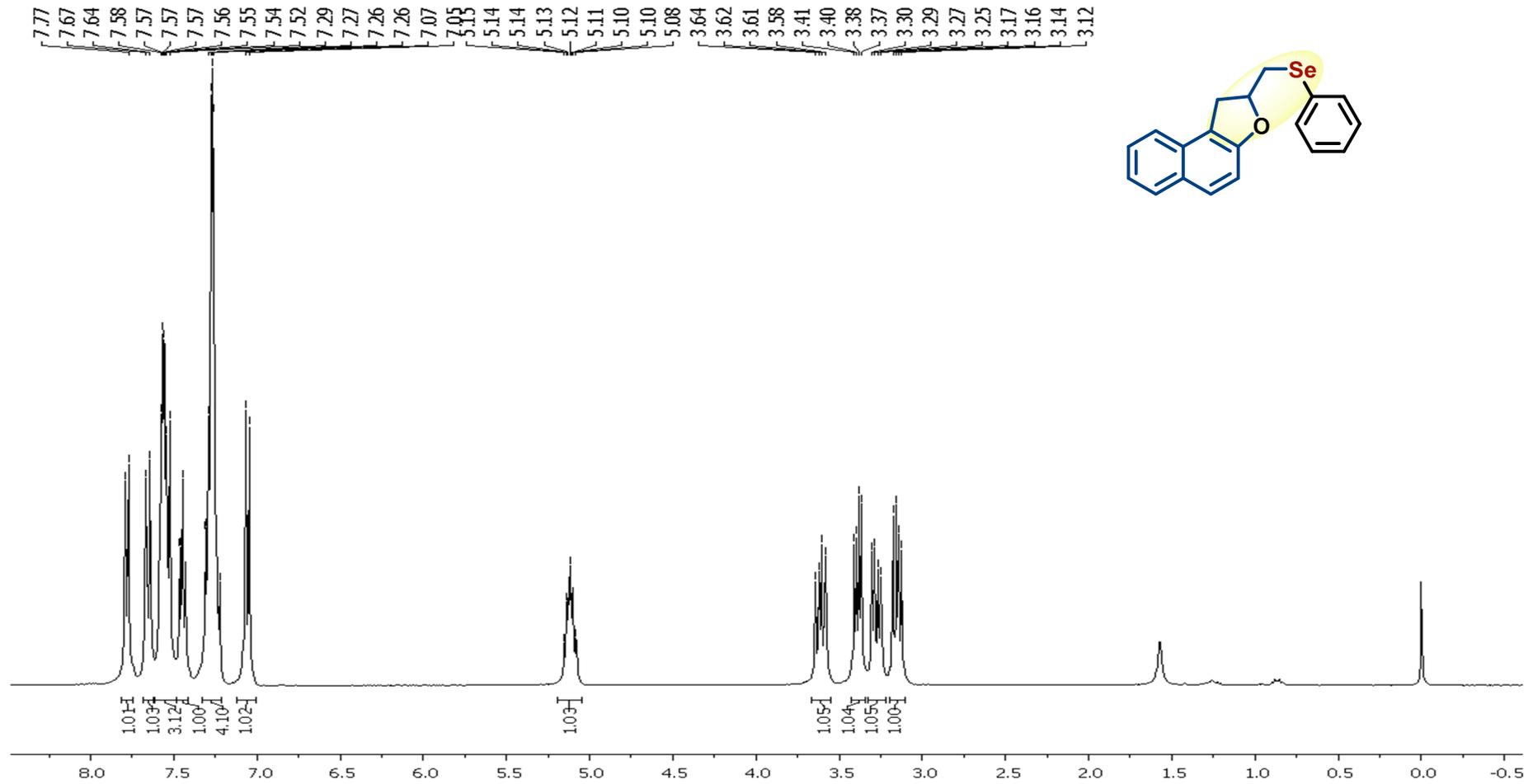
Figura 30: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 3a operando em 400 MHz.

Figura 31: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 3a operando em 100 MHz.

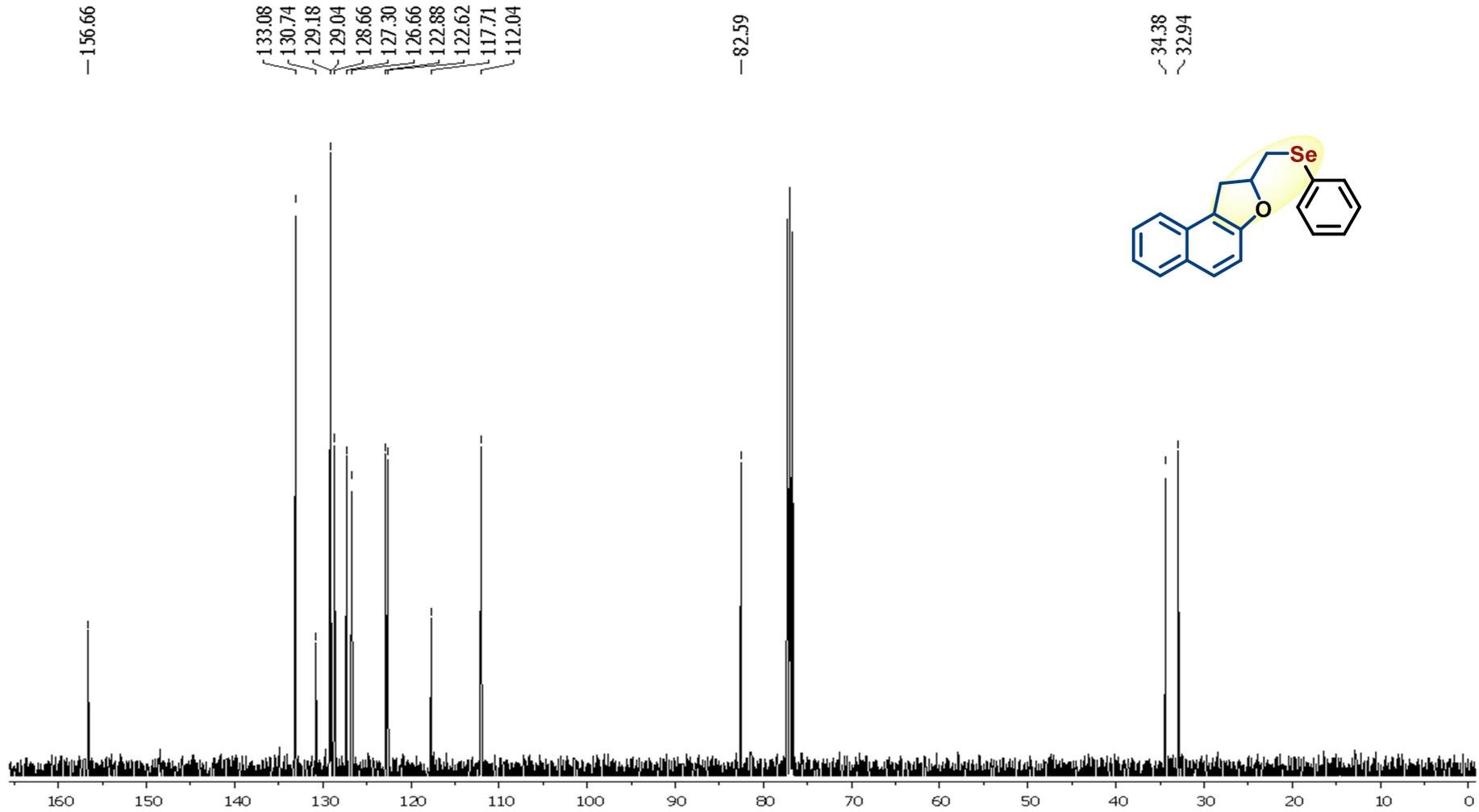


Figura 32: Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 3a operando em 38 MHz.

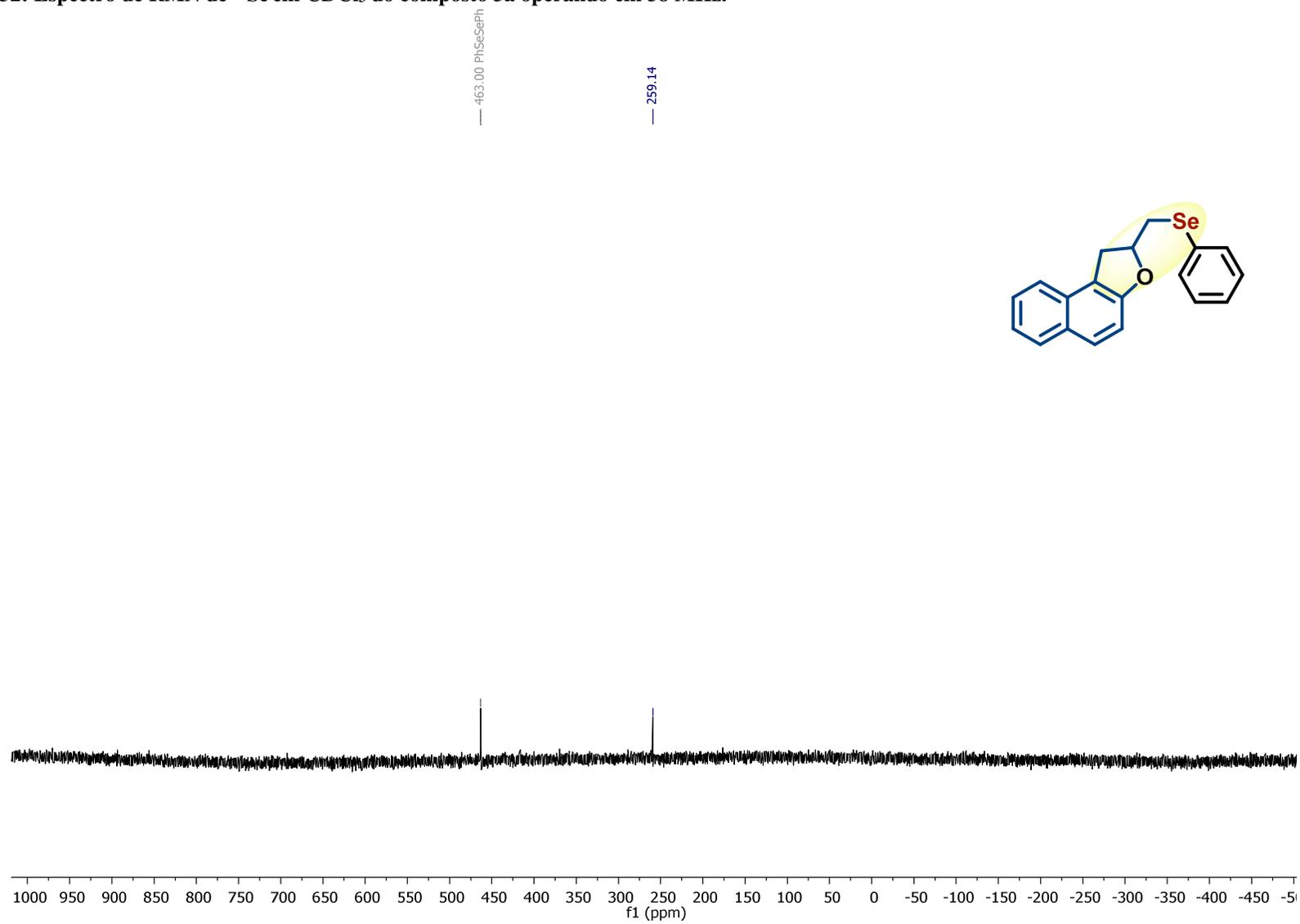


Figura 33: Espectro de IV do composto 3a.

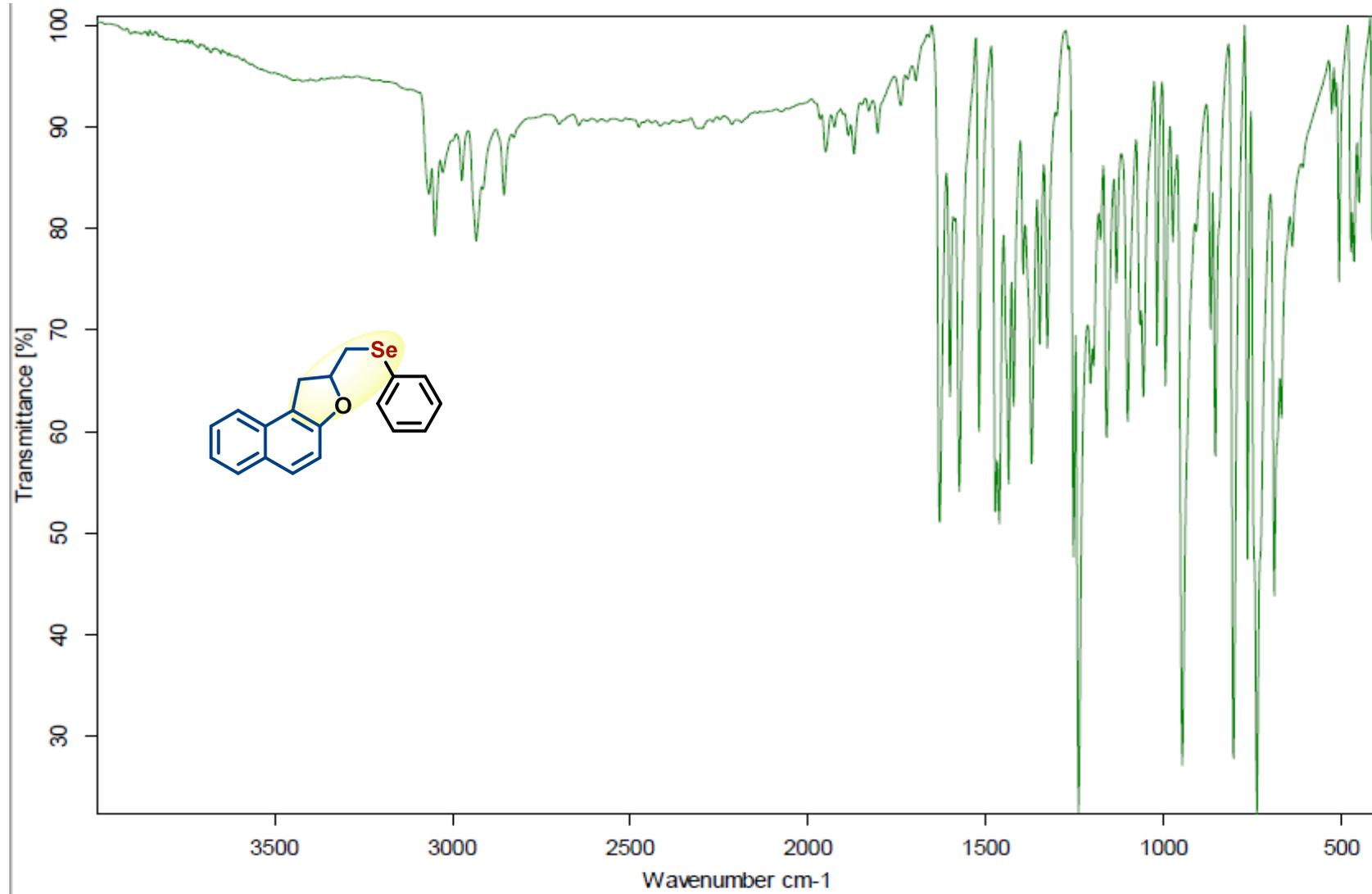


Figura 34: Espectro de HMRS-APPI do composto 3a.

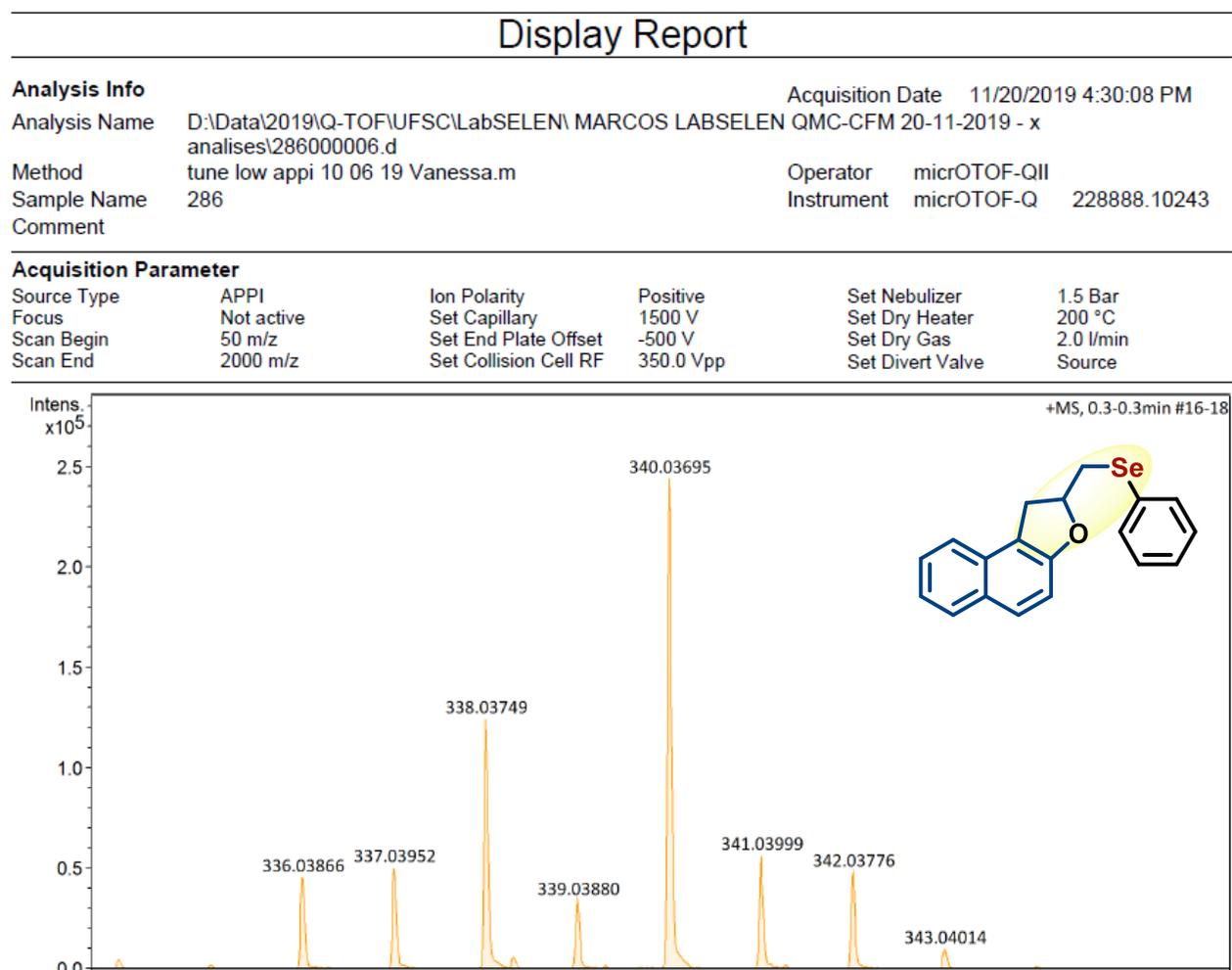


Figura 35: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3b em  $\text{CDCl}_3$  operando em 400MHz.

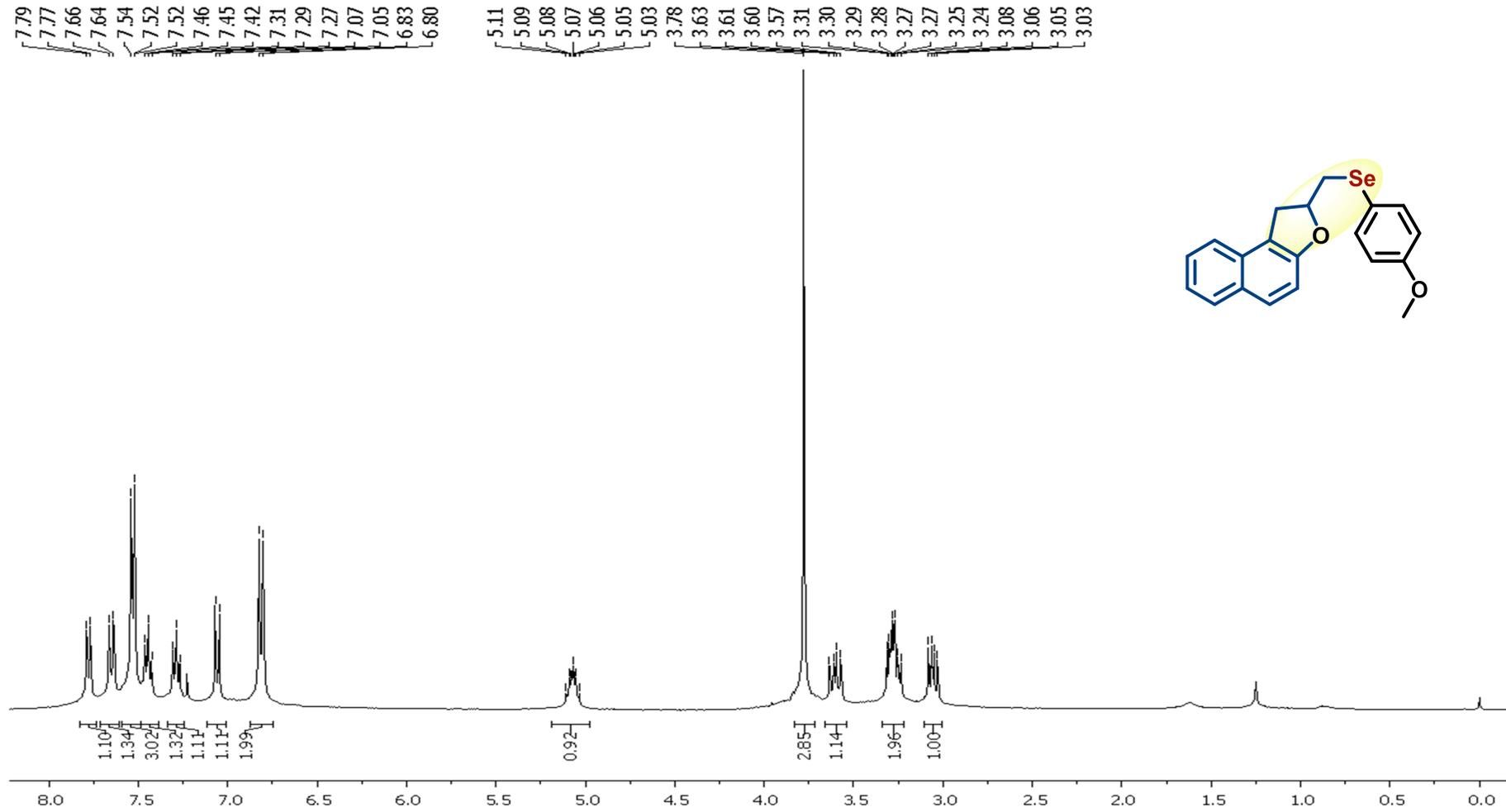


Figura 36: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3b em  $\text{CDCl}_3$  operando em 100MHz.

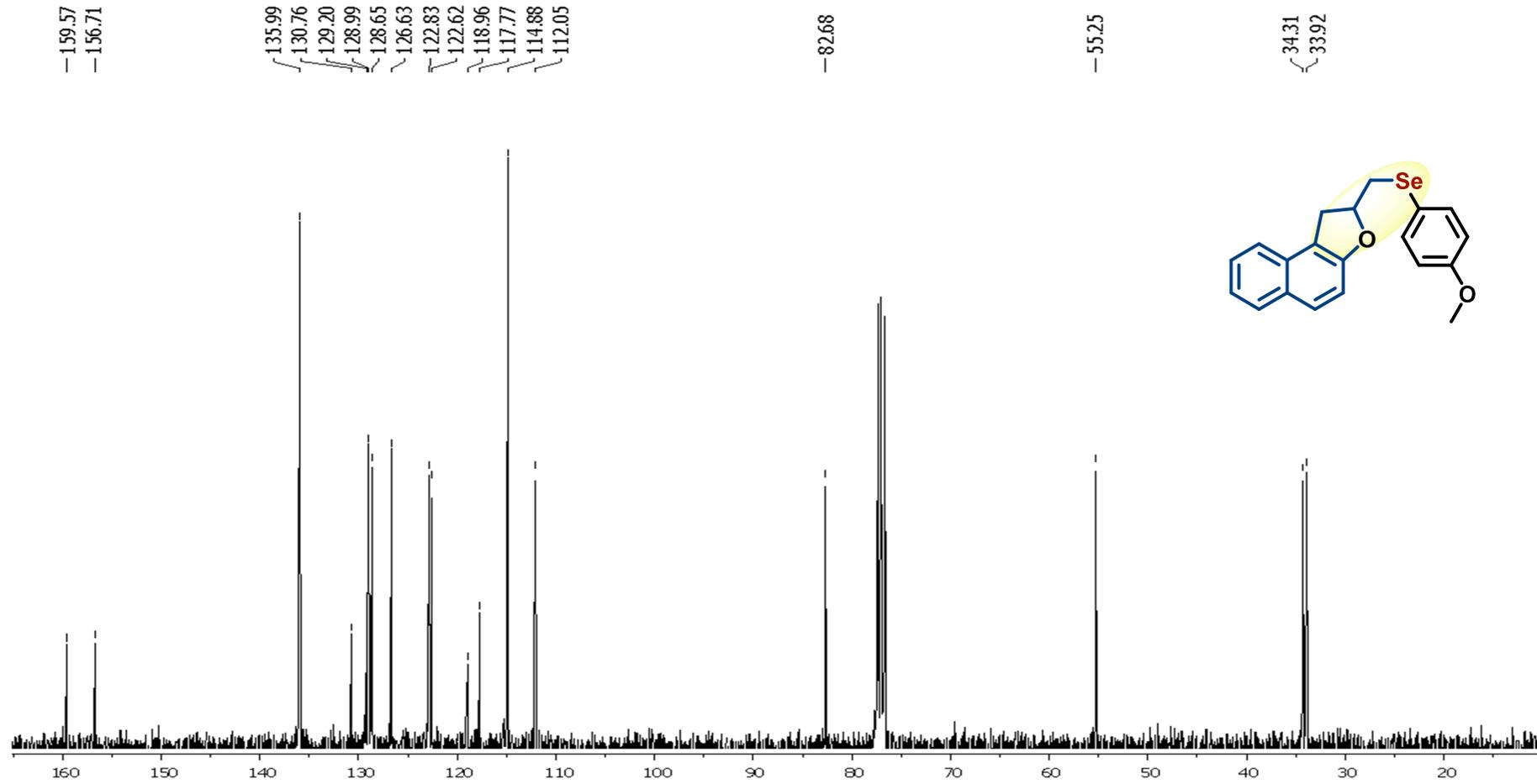


Figura 37: Espectro de IV do composto 3b.

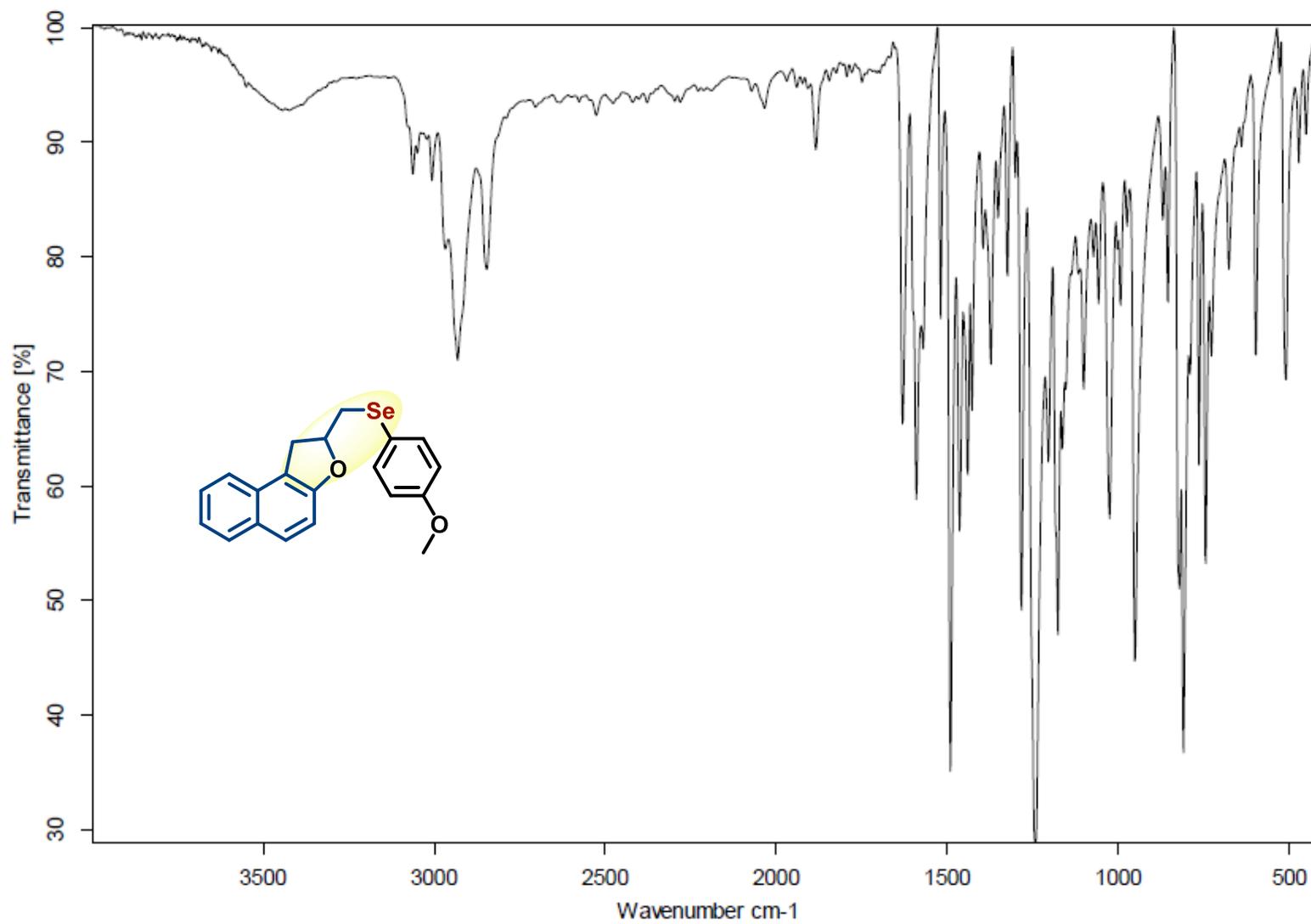


Figura 38: Espectro de HMRS-APPI do composto 3b.

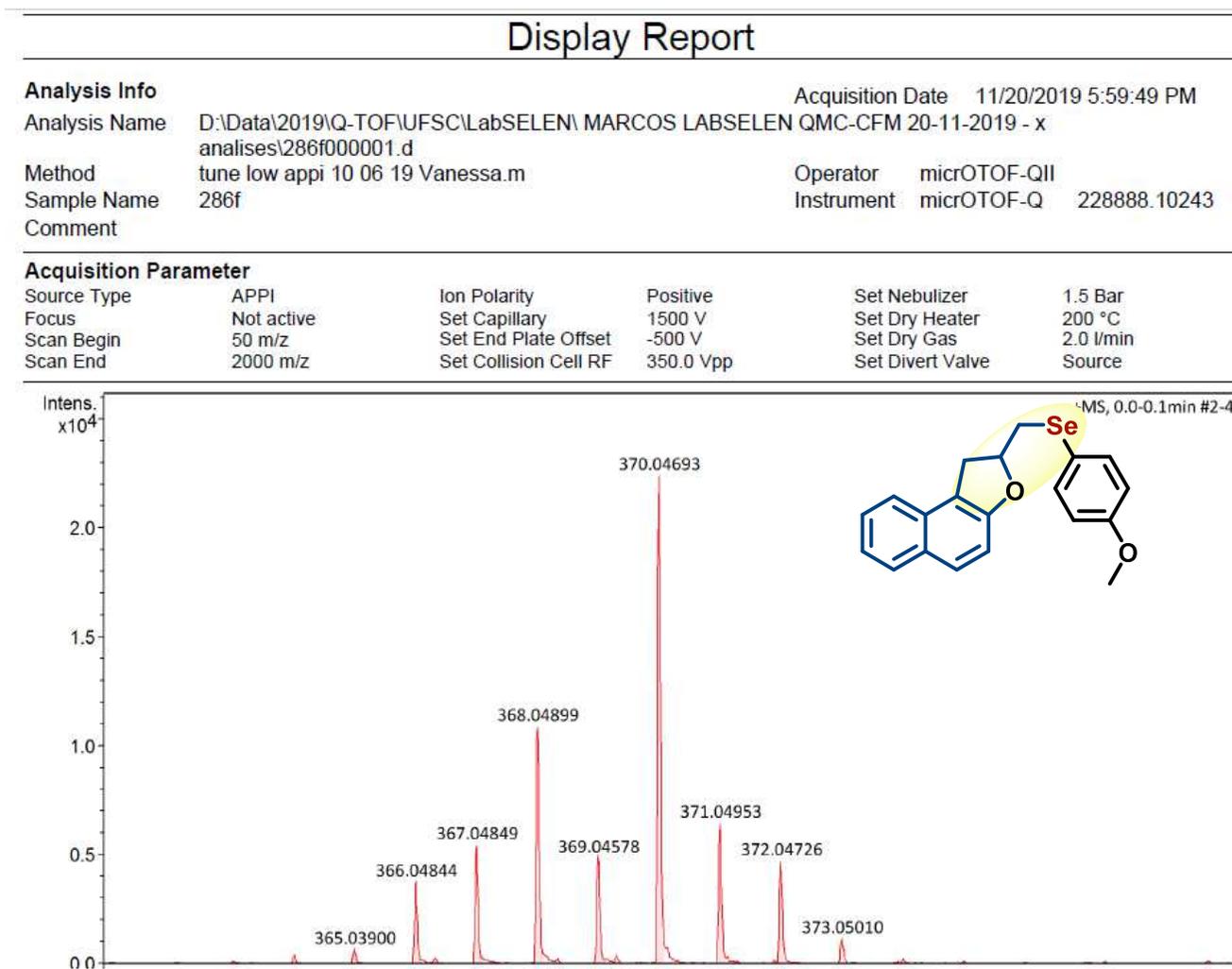


Figura 39: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3c em  $\text{CDCl}_3$  operando em 400MHz.

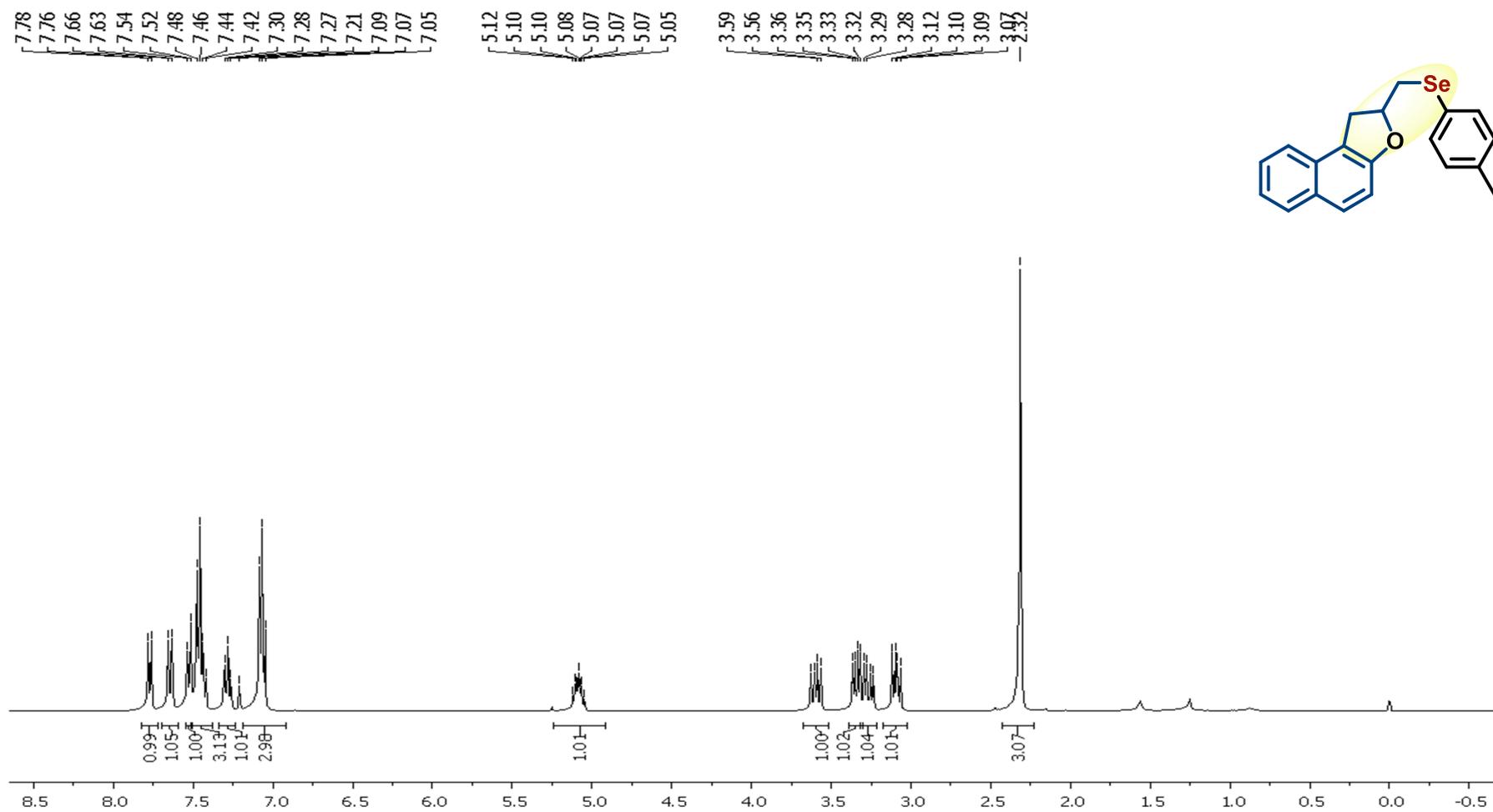


Figura 40: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3c em  $\text{CDCl}_3$  operando em 100MHz.

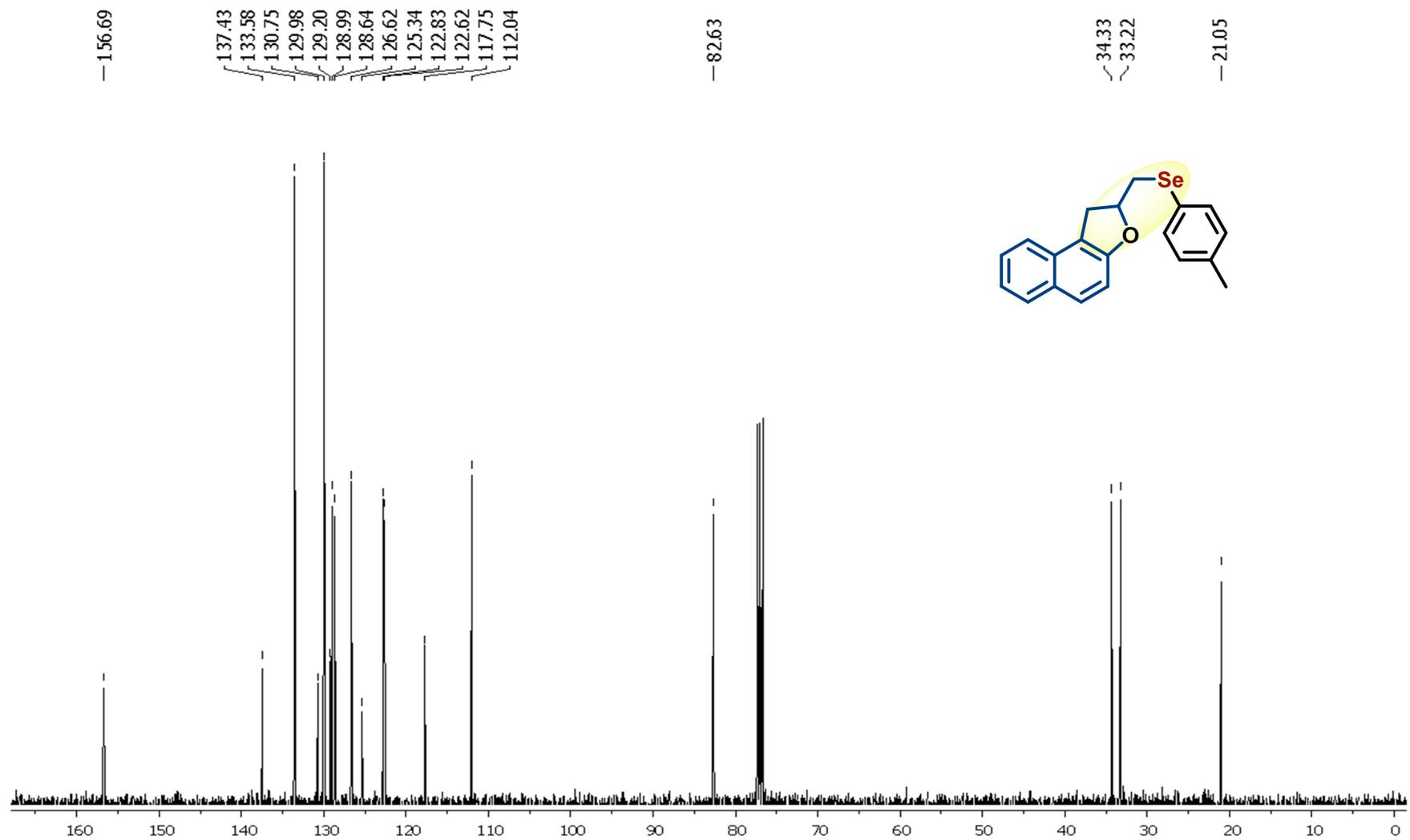


Figura 41: Espectro de IV do composto 3c.

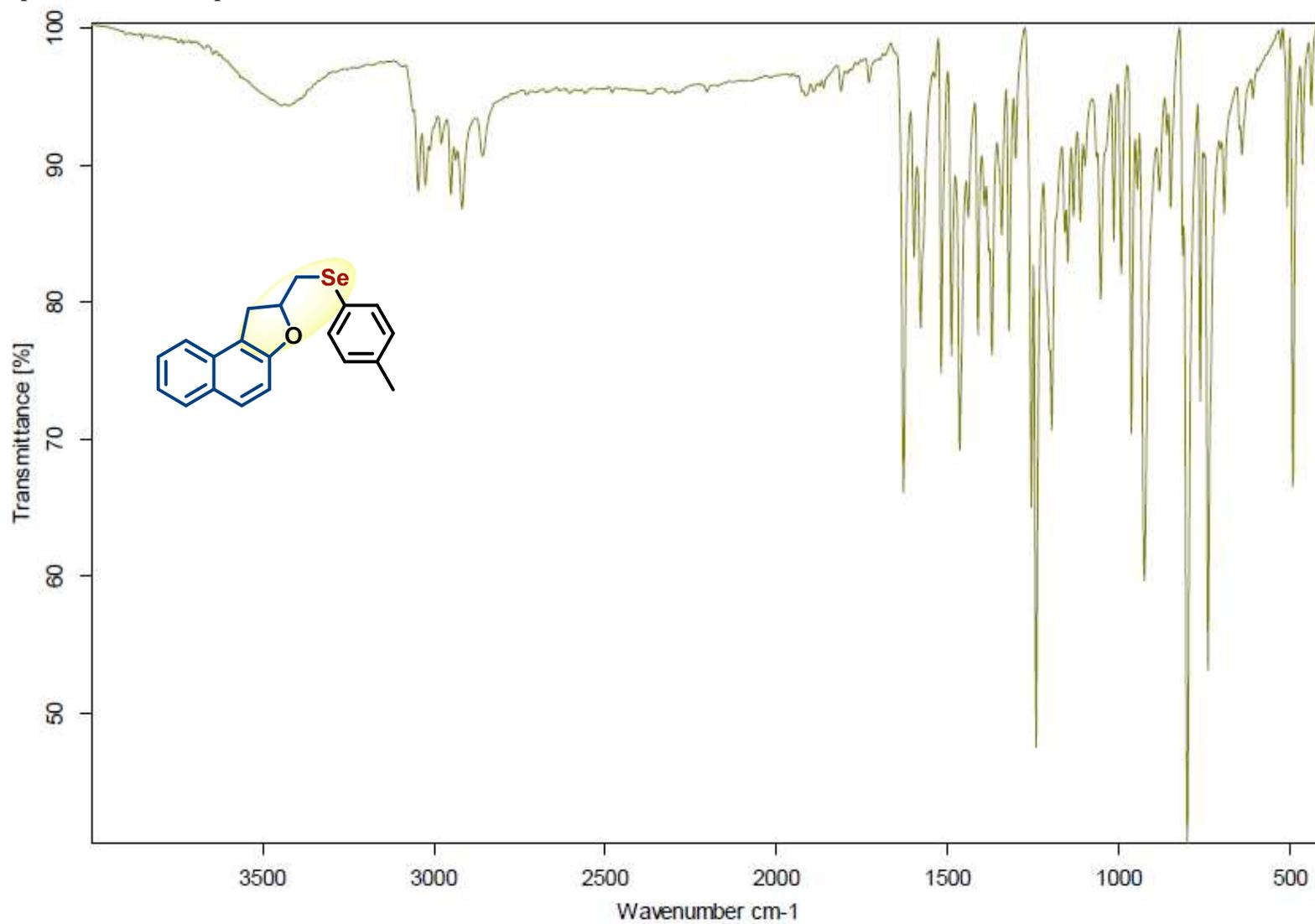


Figura 42: Espectro de HRMS-APPI do composto 3c.

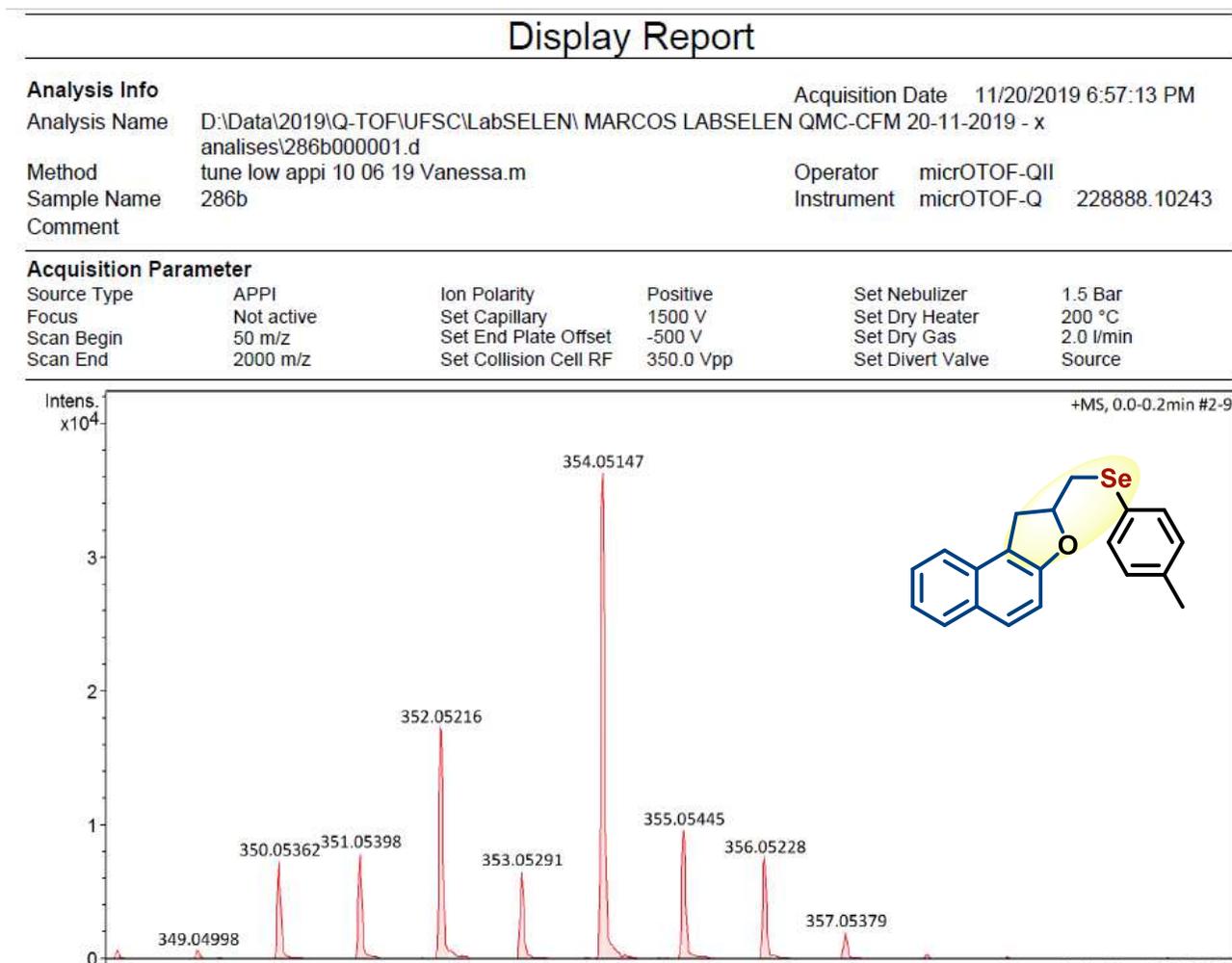


Figura 43: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3d em  $\text{CDCl}_3$  operando em 400MHz.

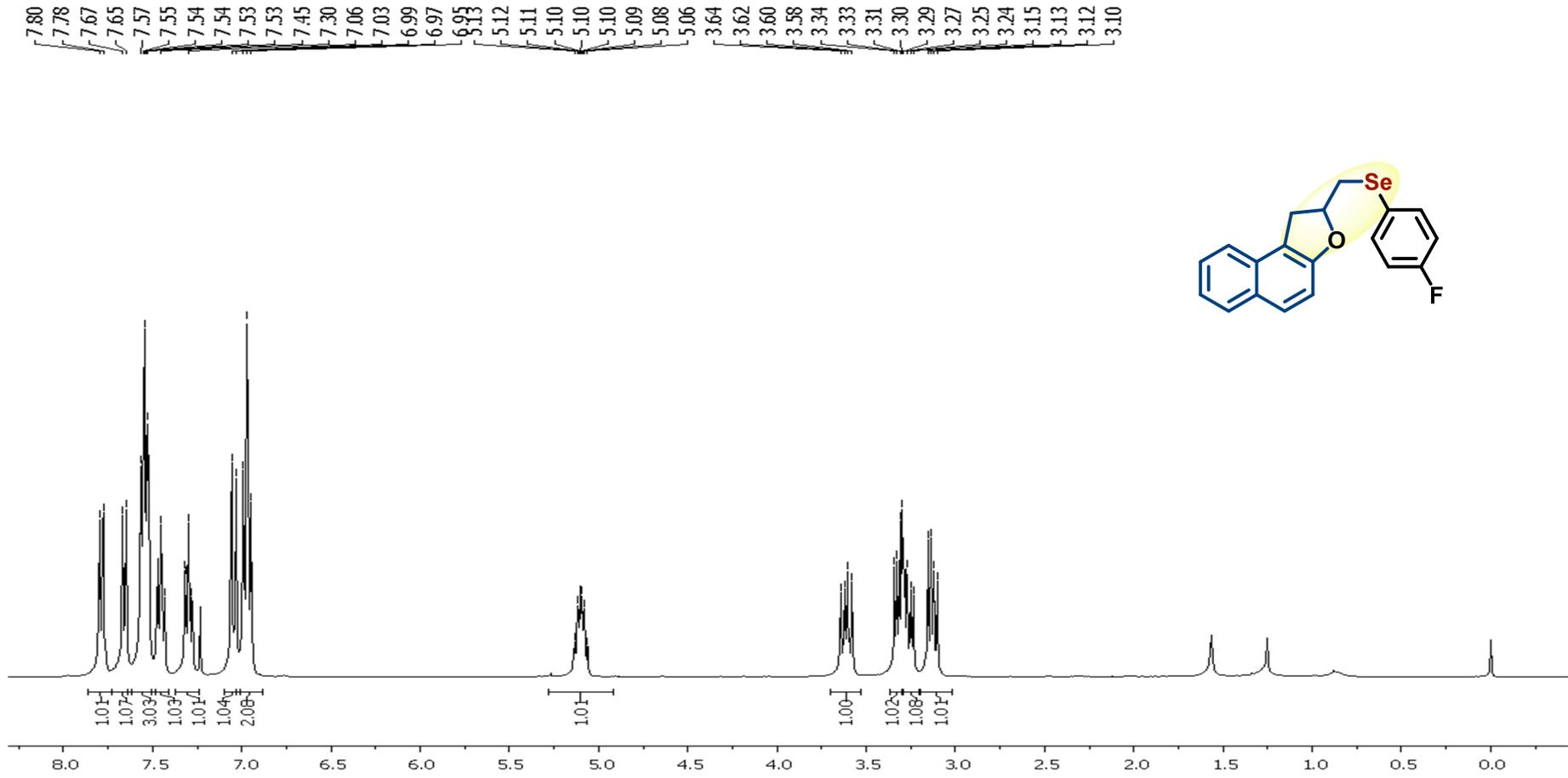


Figura 44: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3d em  $\text{CDCl}_3$  operando em 100MHz.

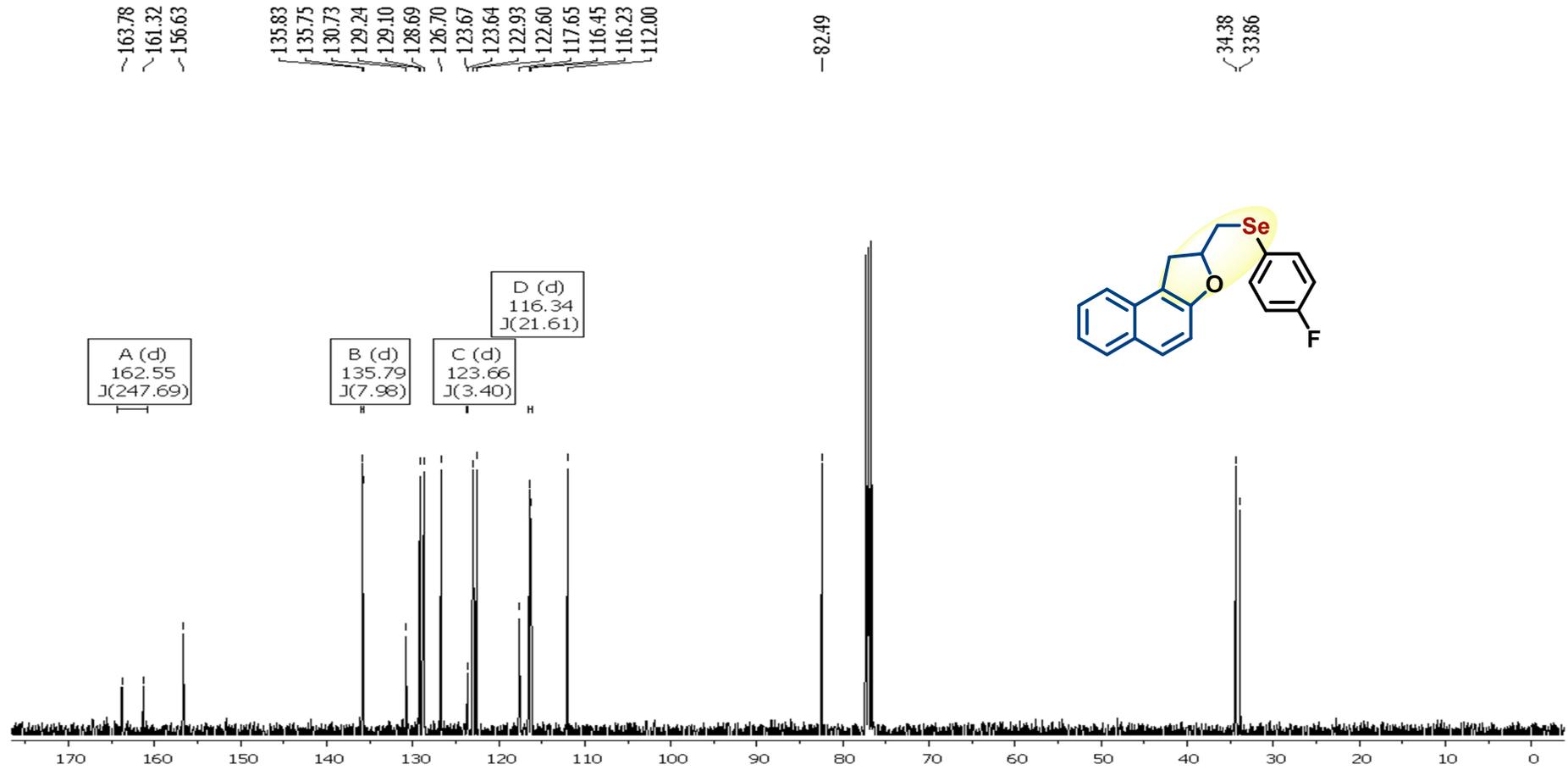


Figura 45: Espectro de IV do composto 3d.

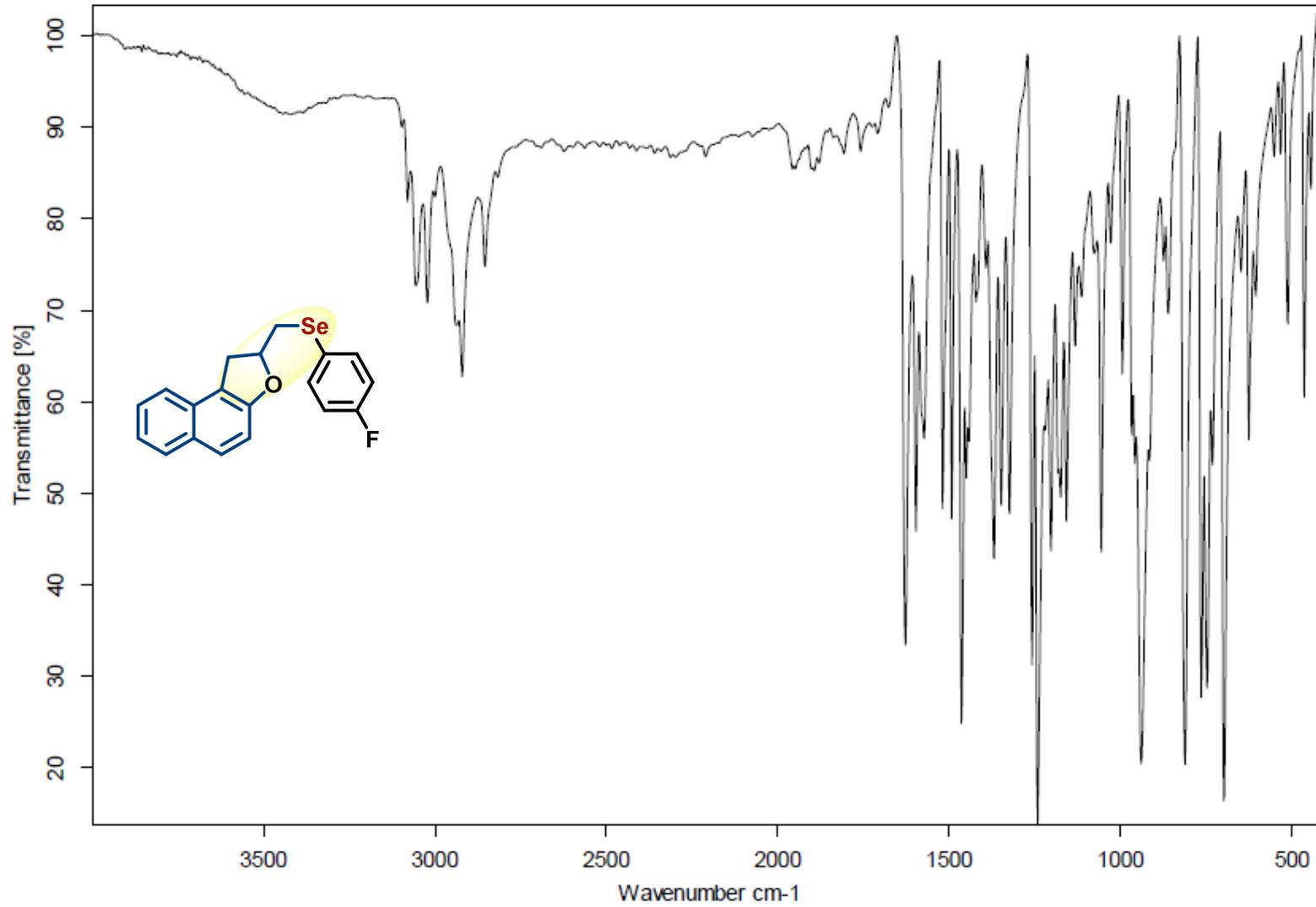


Figura 46: Espectro de HRMS-APPI do composto 3d.

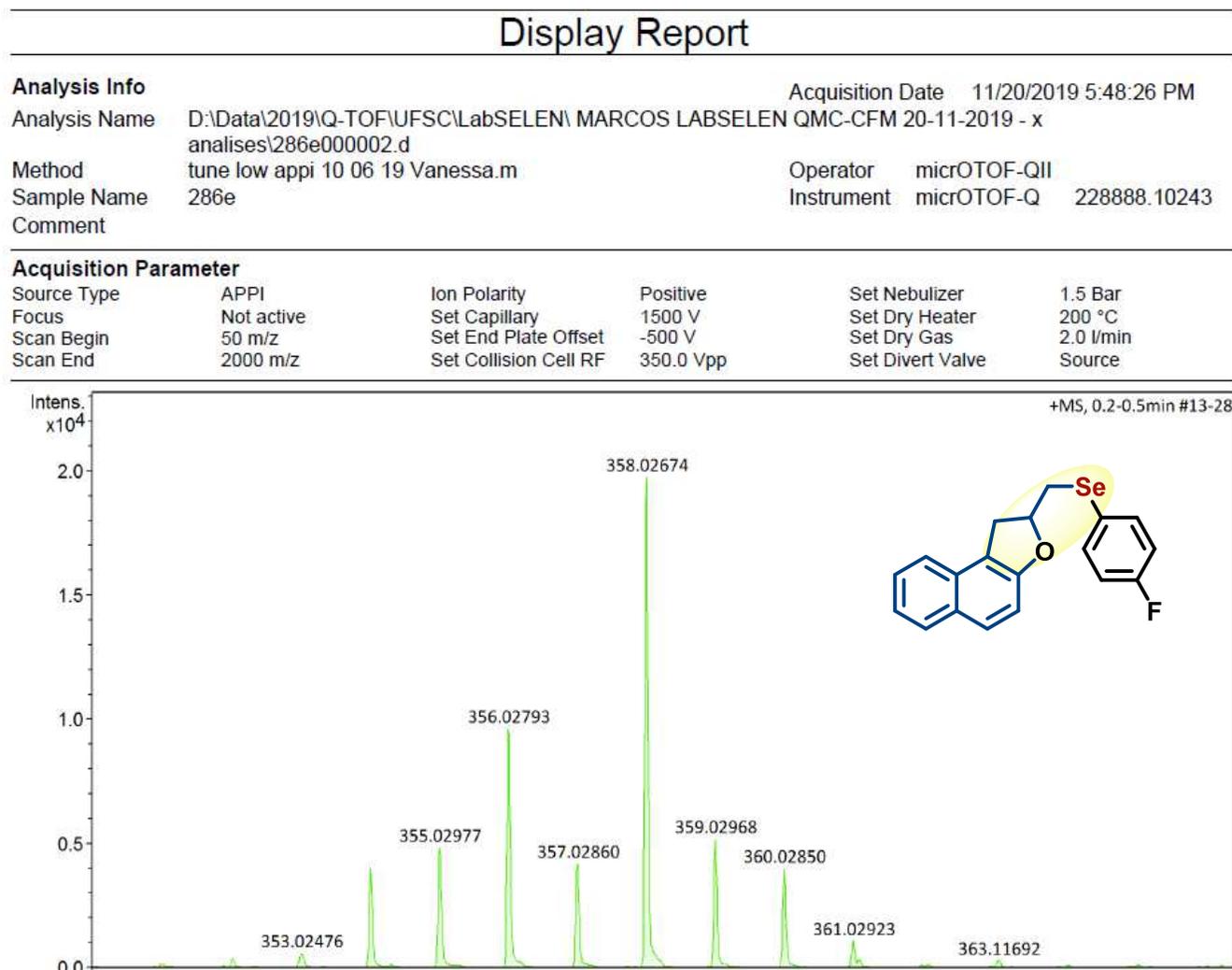


Figura 47: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3e em  $\text{CDCl}_3$  operando em 400MHz.

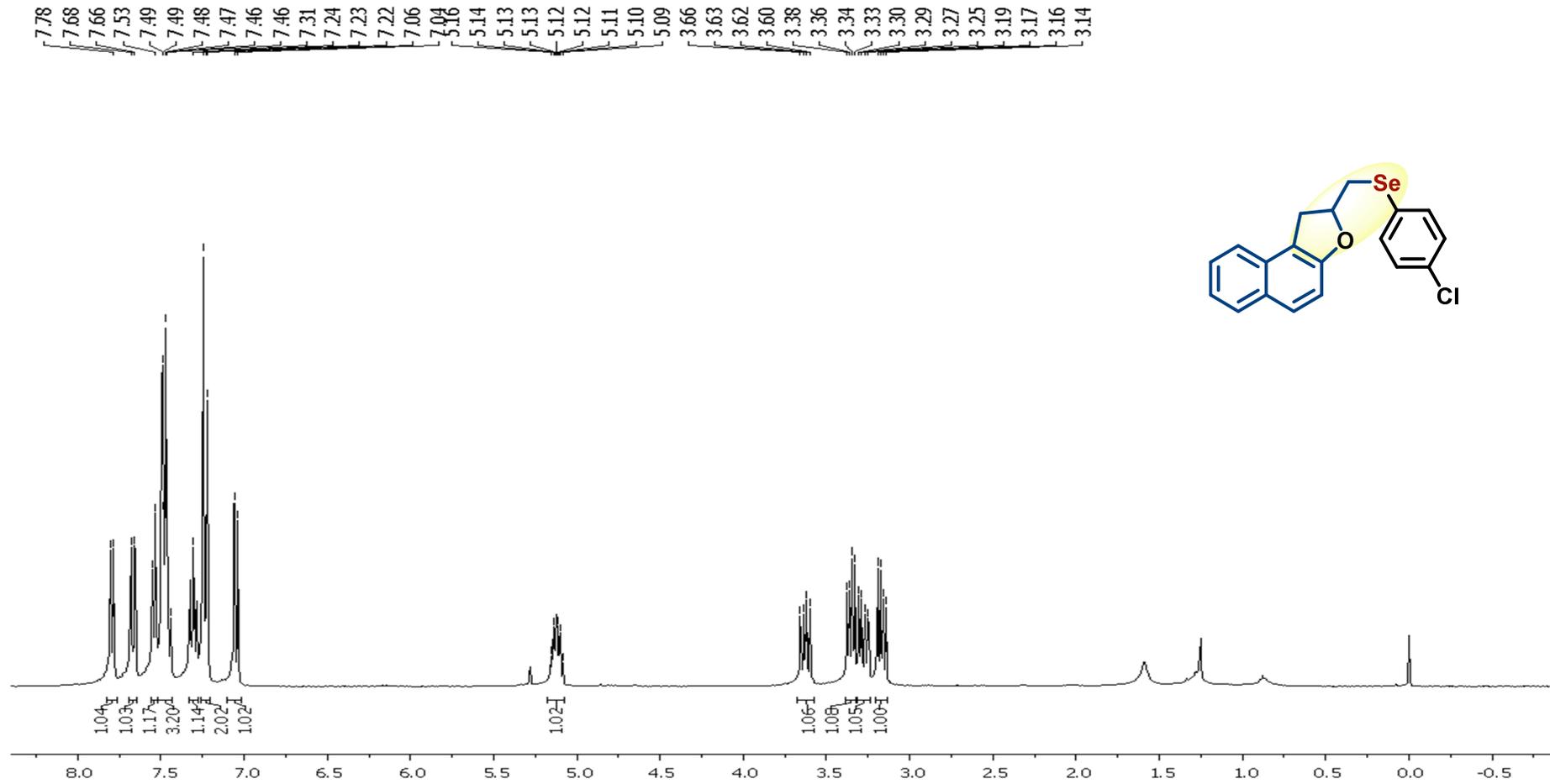


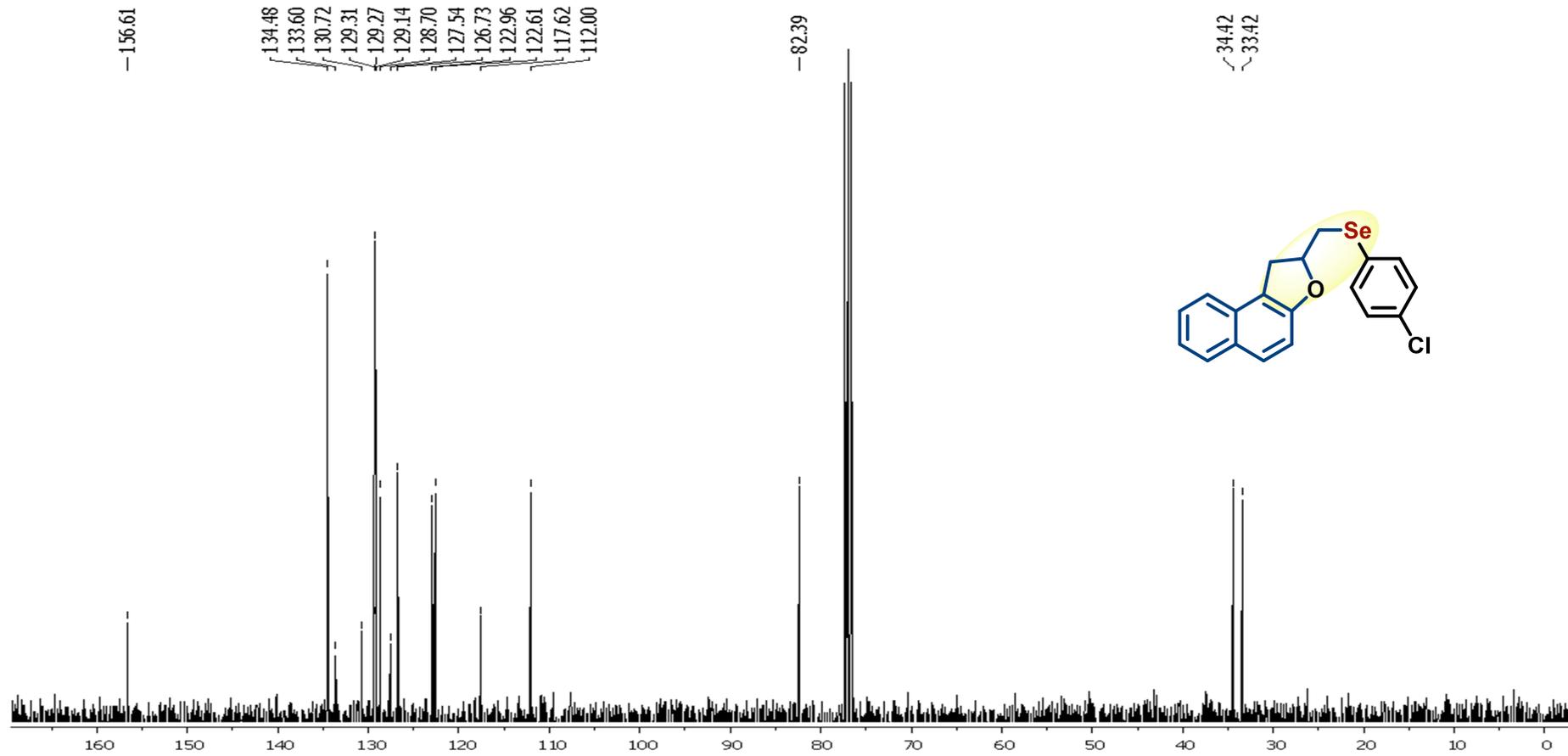
Figura 48: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3e em  $\text{CDCl}_3$  operando em 100MHz.

Figura 49: Espectro de IV do composto 3e.

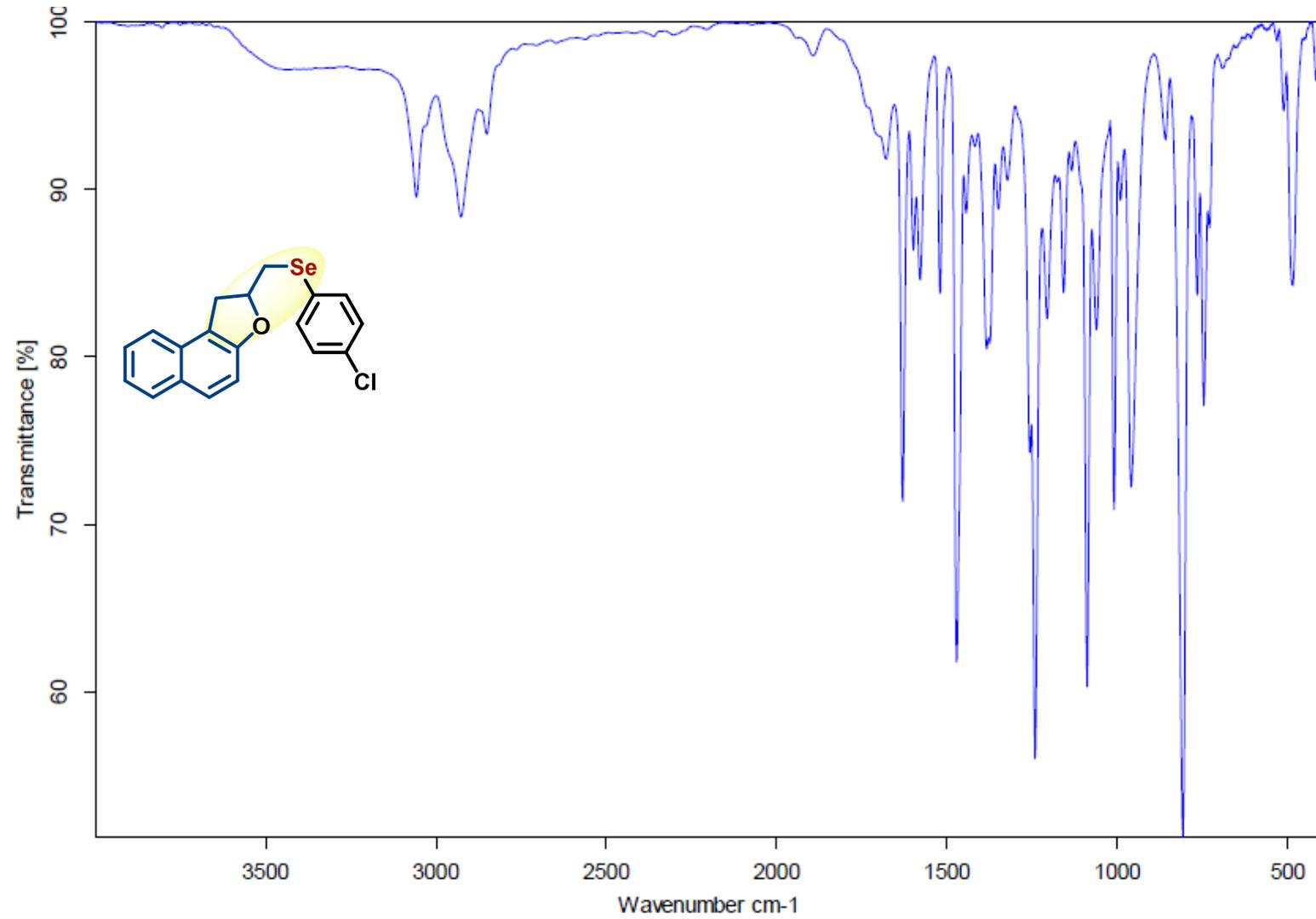


Figura 50: Espectro de HRMS-APPI do composto 3e.

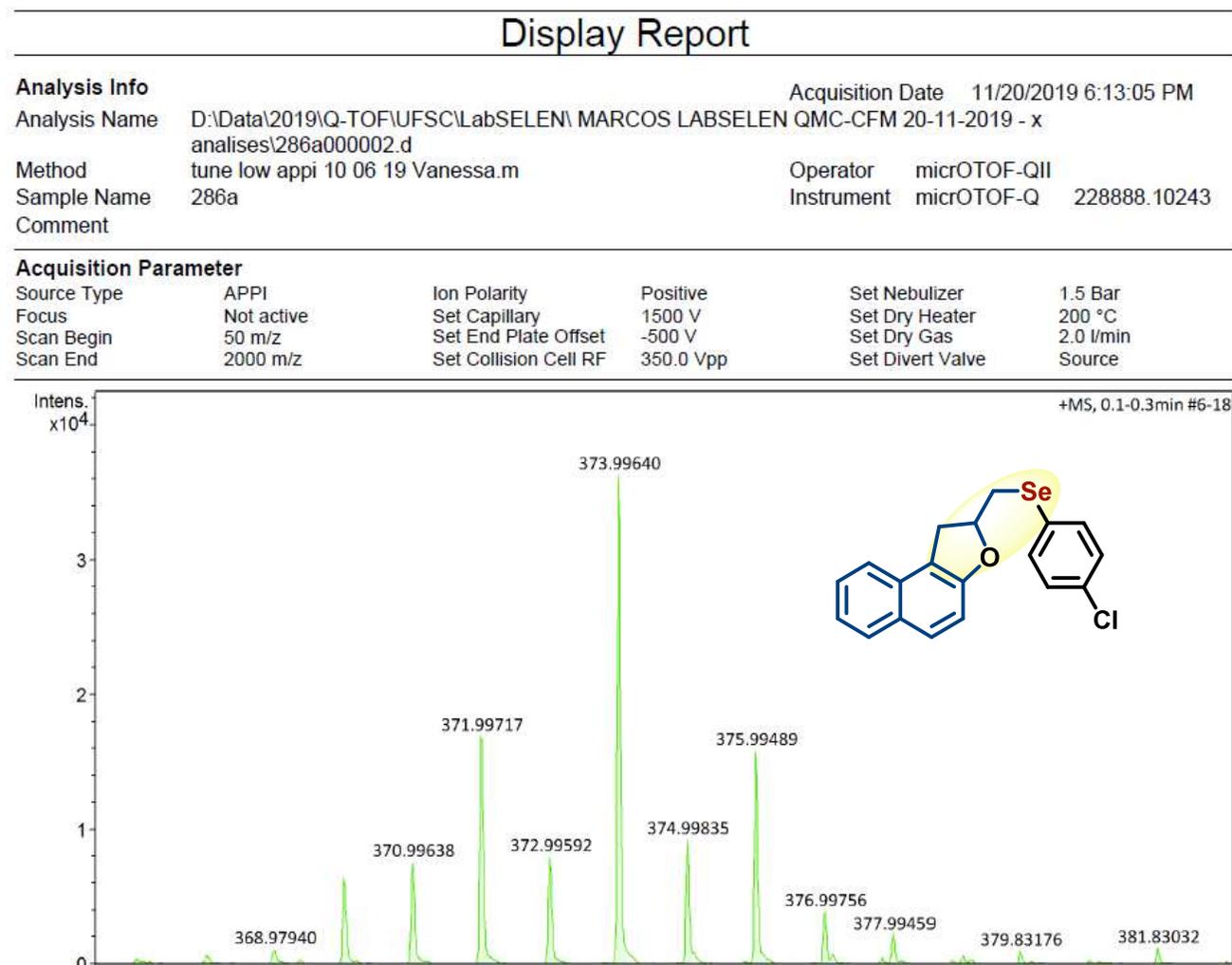


Figura 51: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 3f operando em 400 MHz.

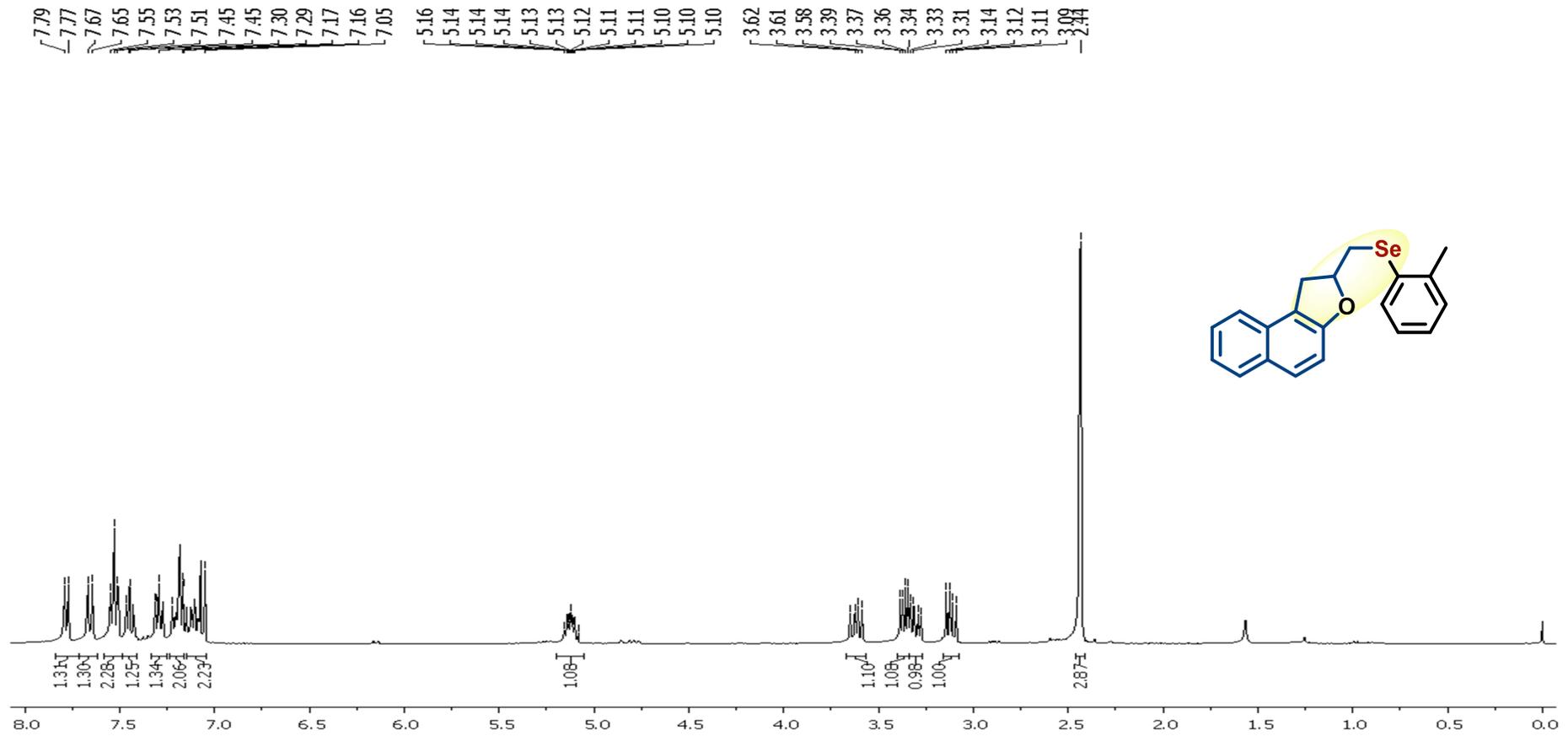


Figura 52: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 3f operando em 100 MHz.

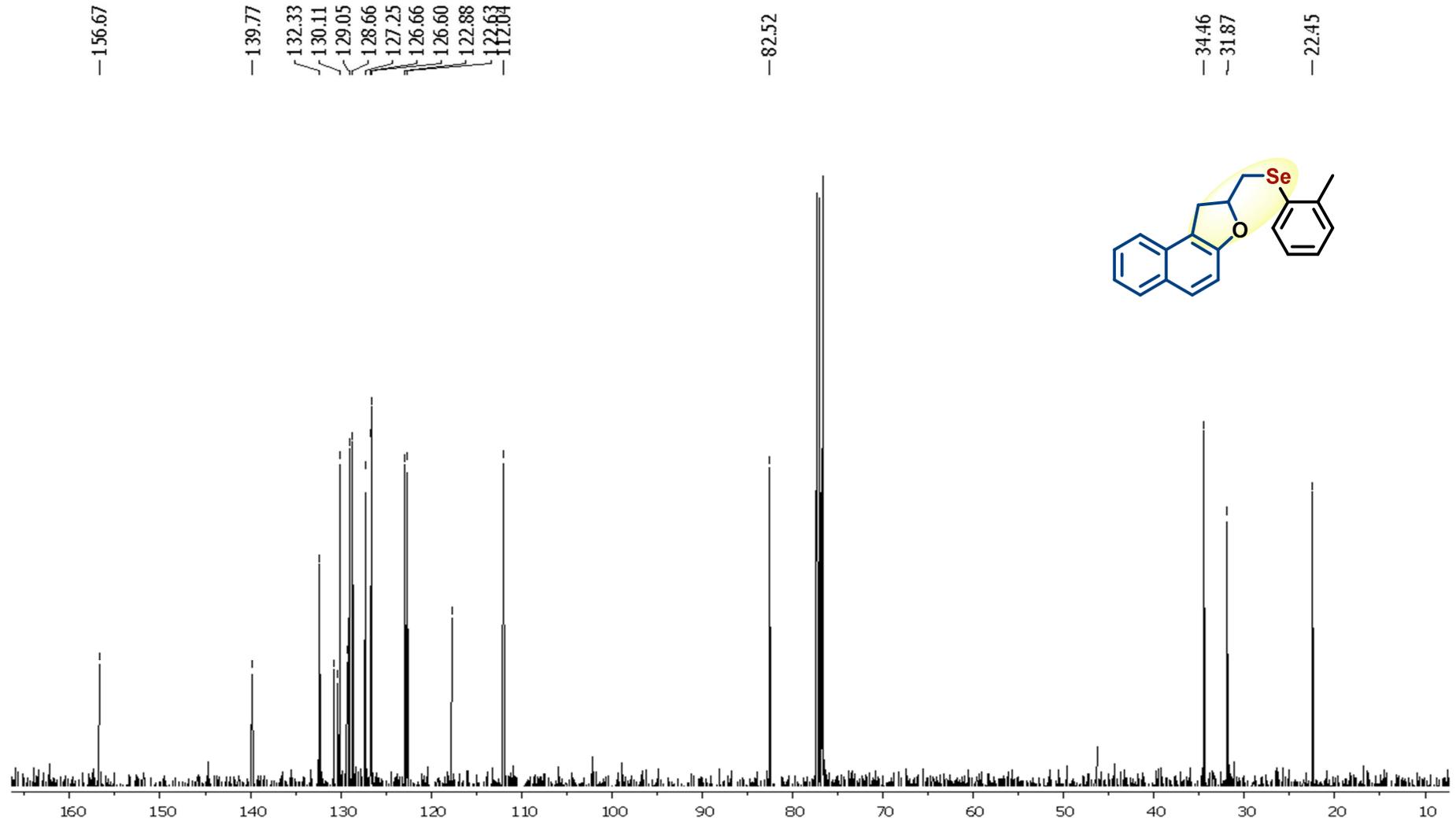


Figura 53: Espectro de IV do composto 3f.

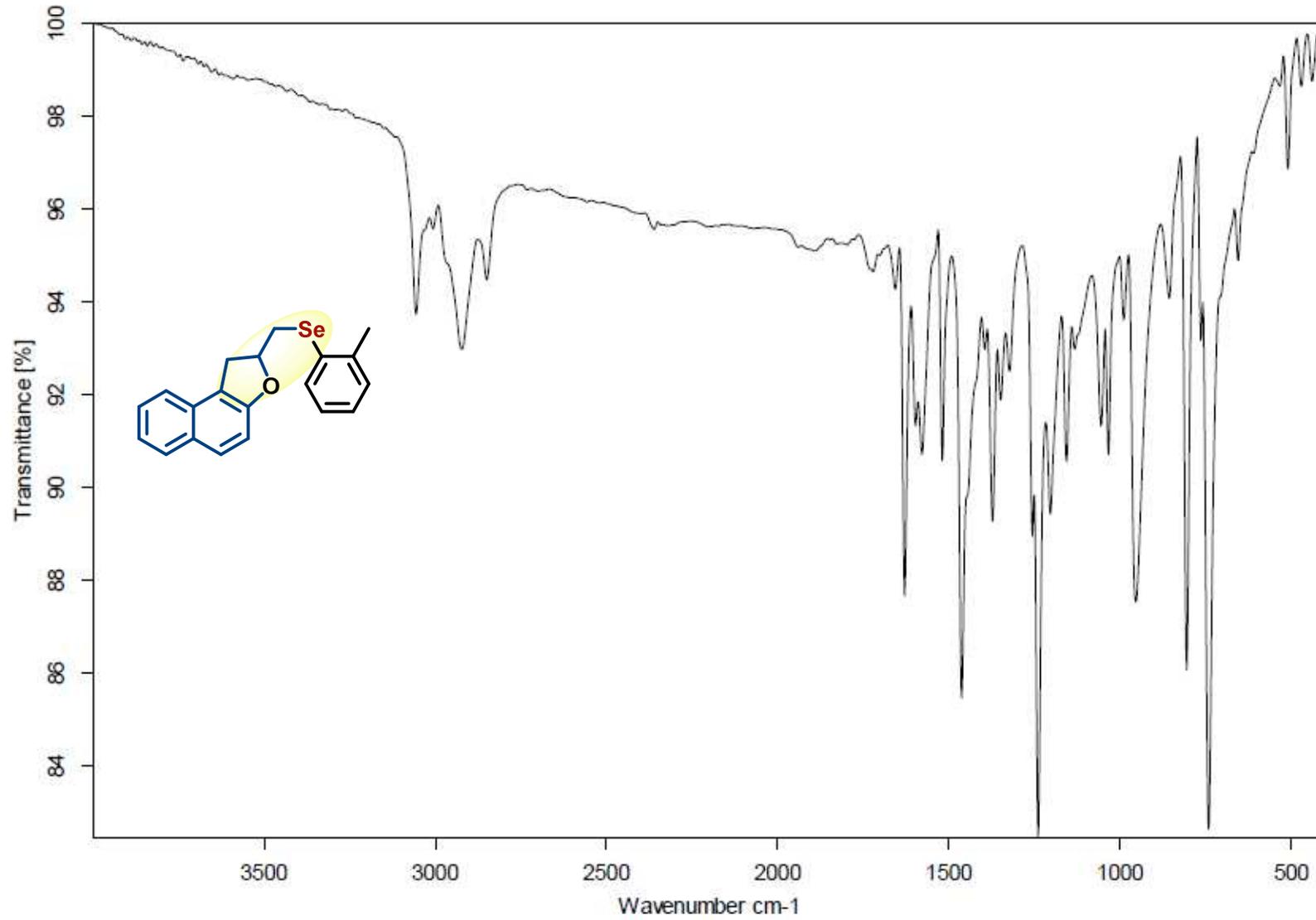


Figura 54: Espectro de HRMS-APPI do composto 3f.

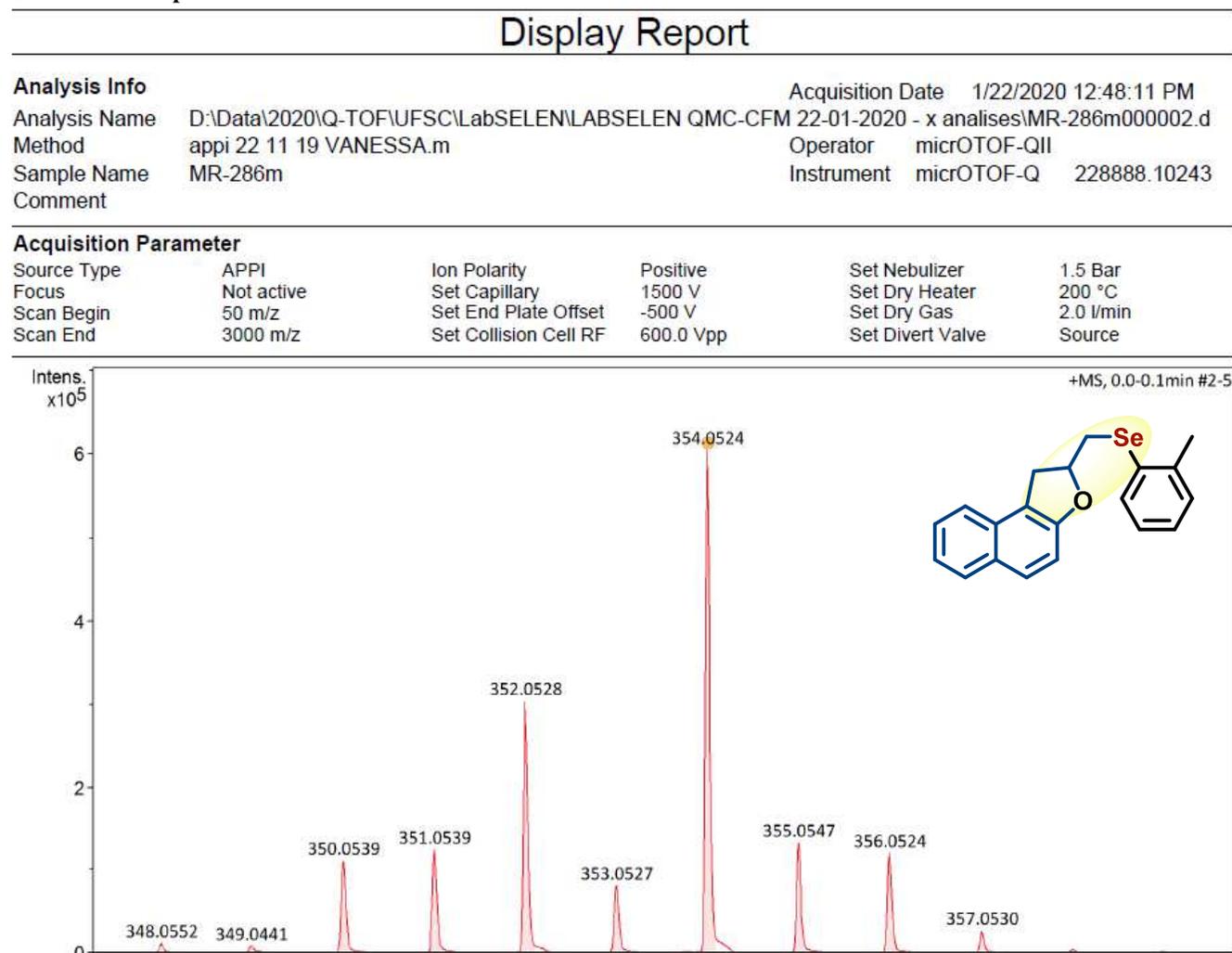


Figura 55: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 3g operando em 400 MHz.

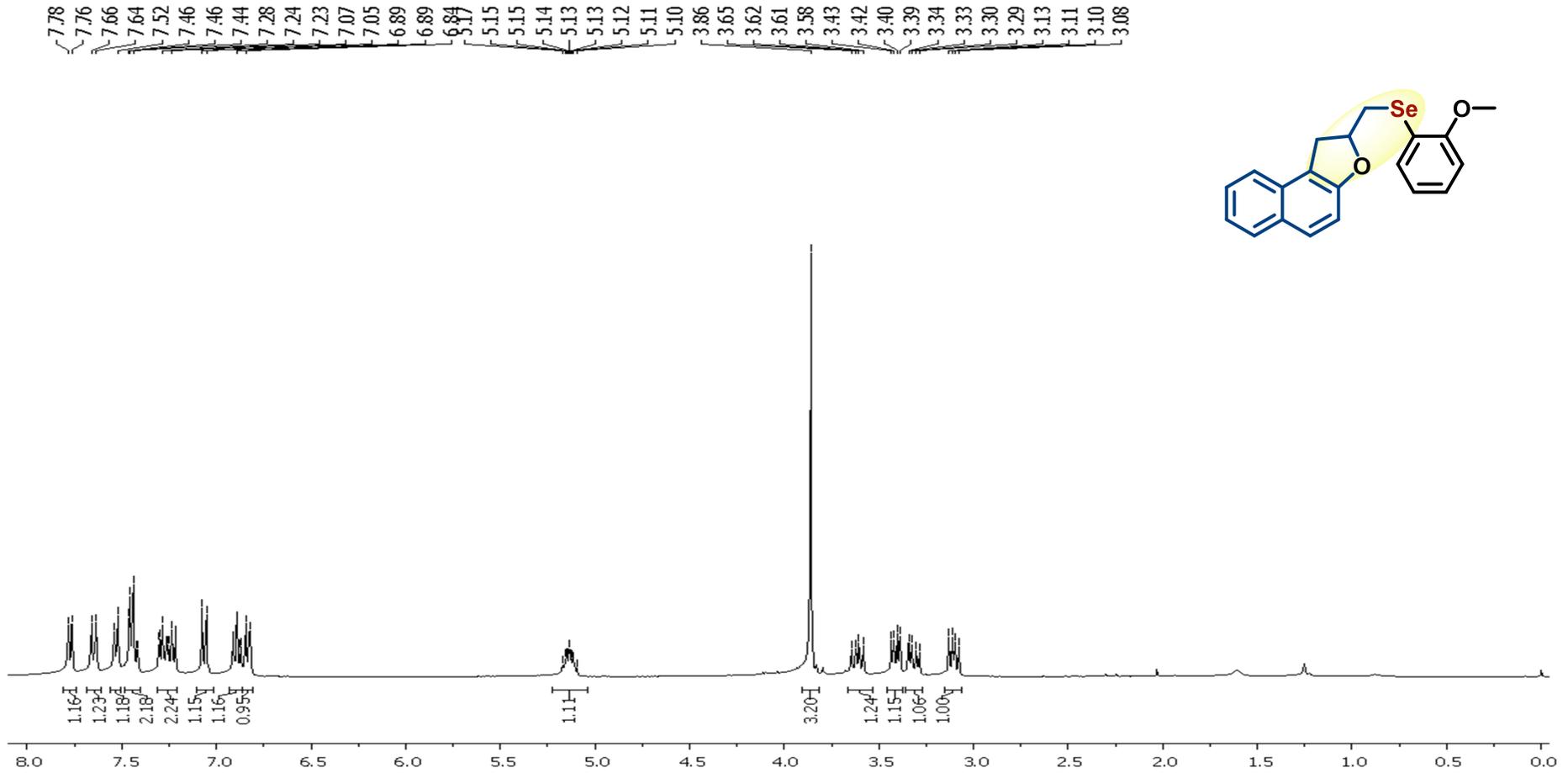


Figura 56: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 3g operando em 100 MHz.

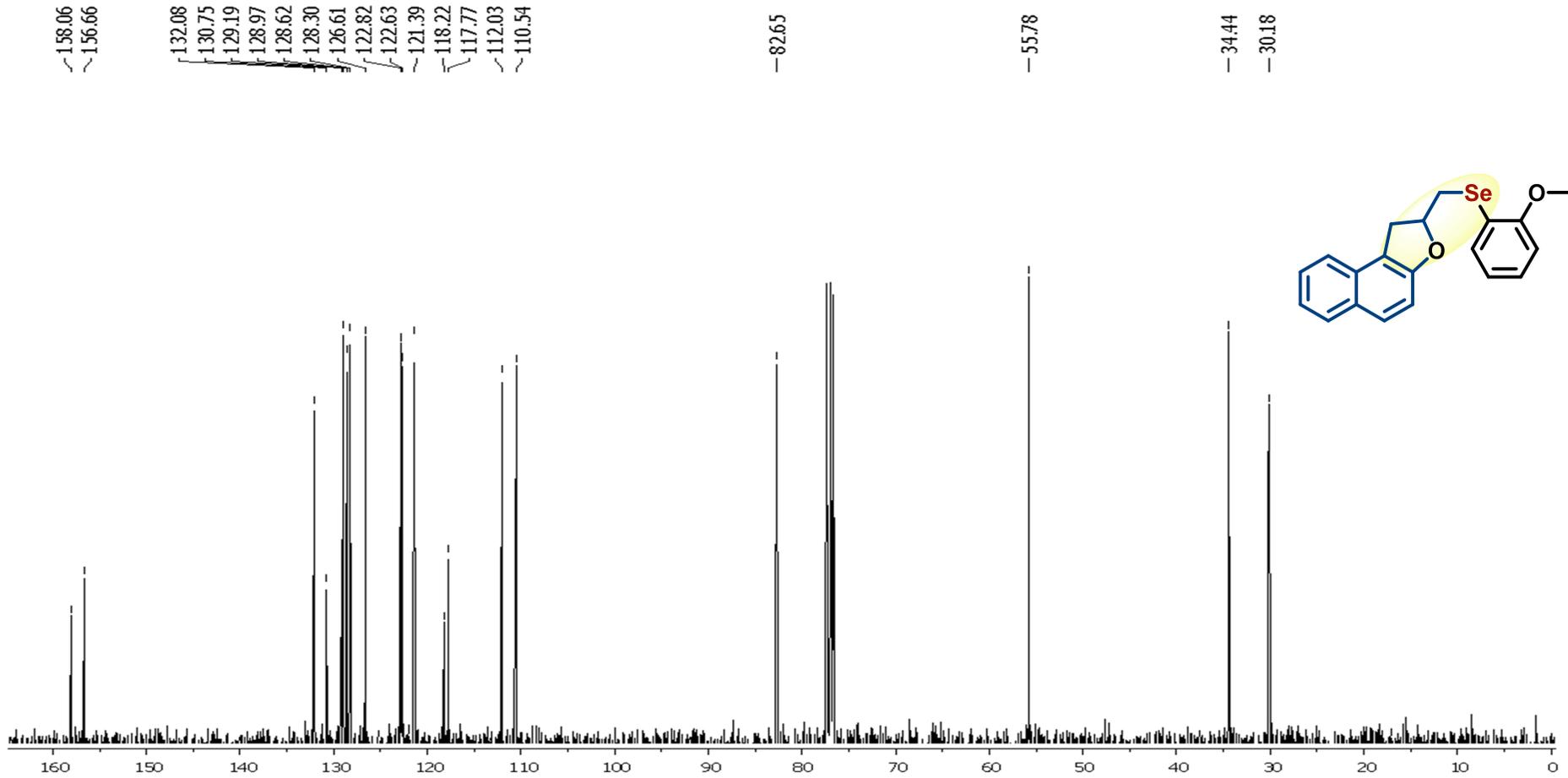


Figura 57: Espectro de IV do composto 3g.

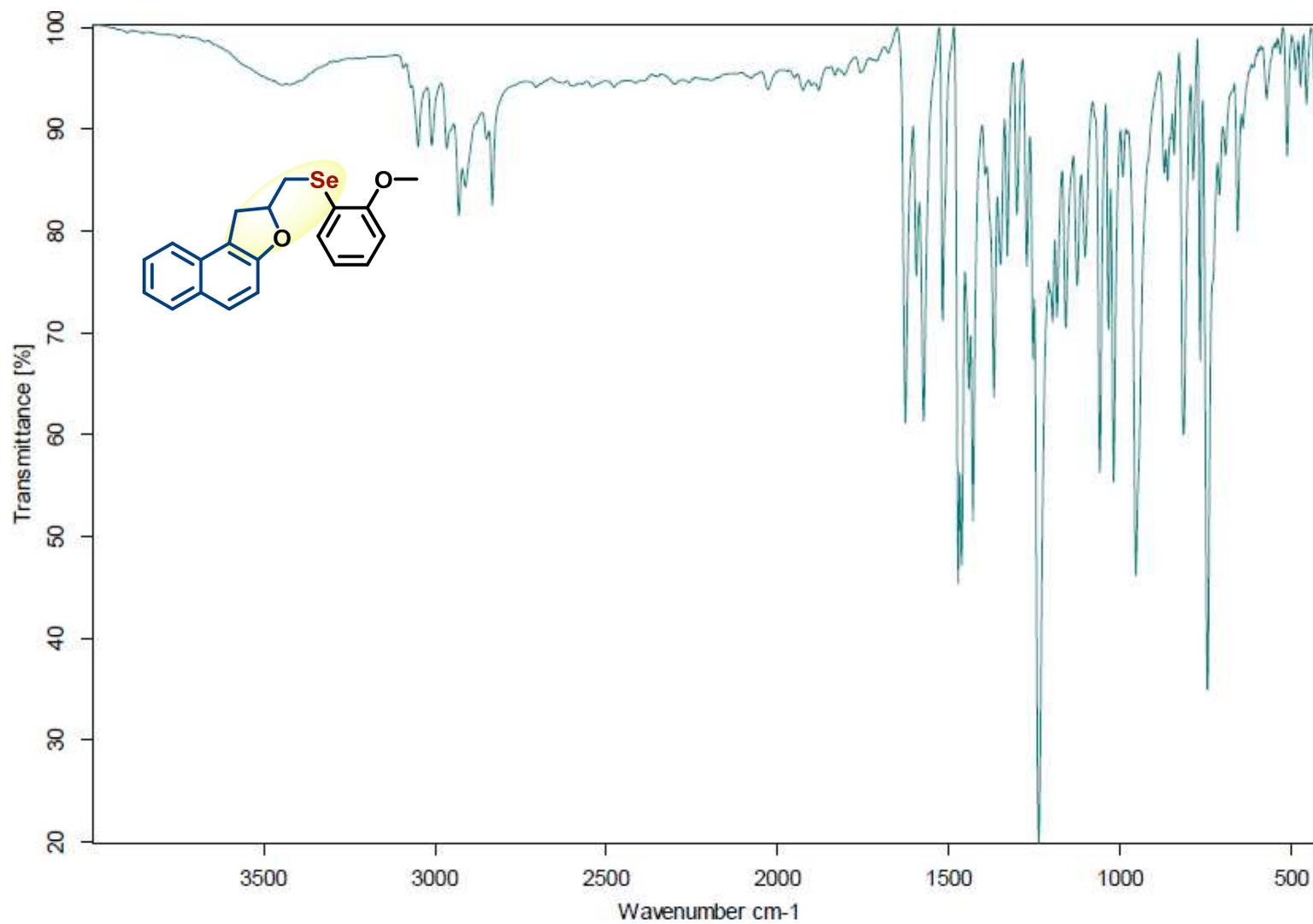


Figura 58: Espectro de HMRS-APPI do composto 3g.

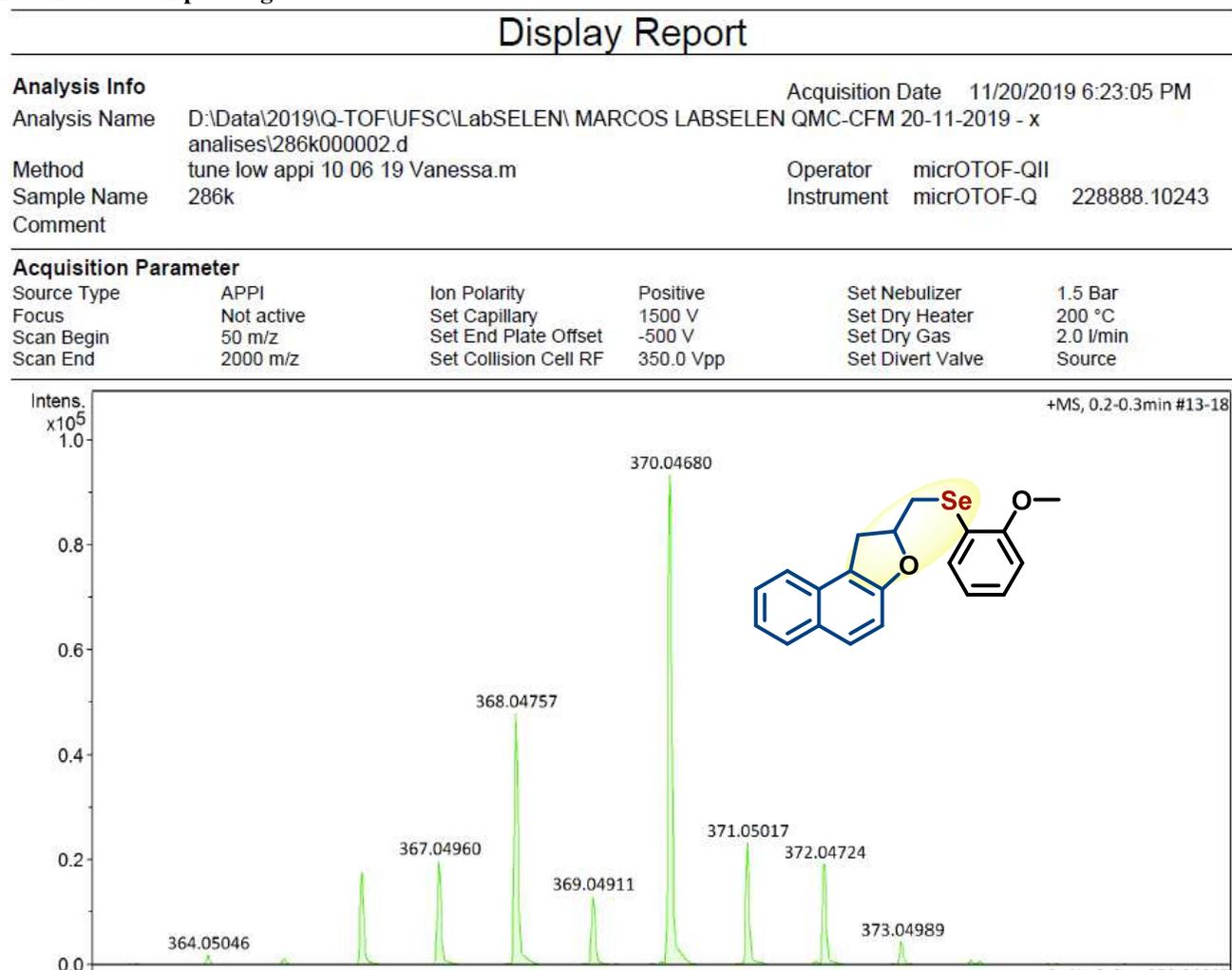


Figura 59: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 3h operando em 400 MHz.

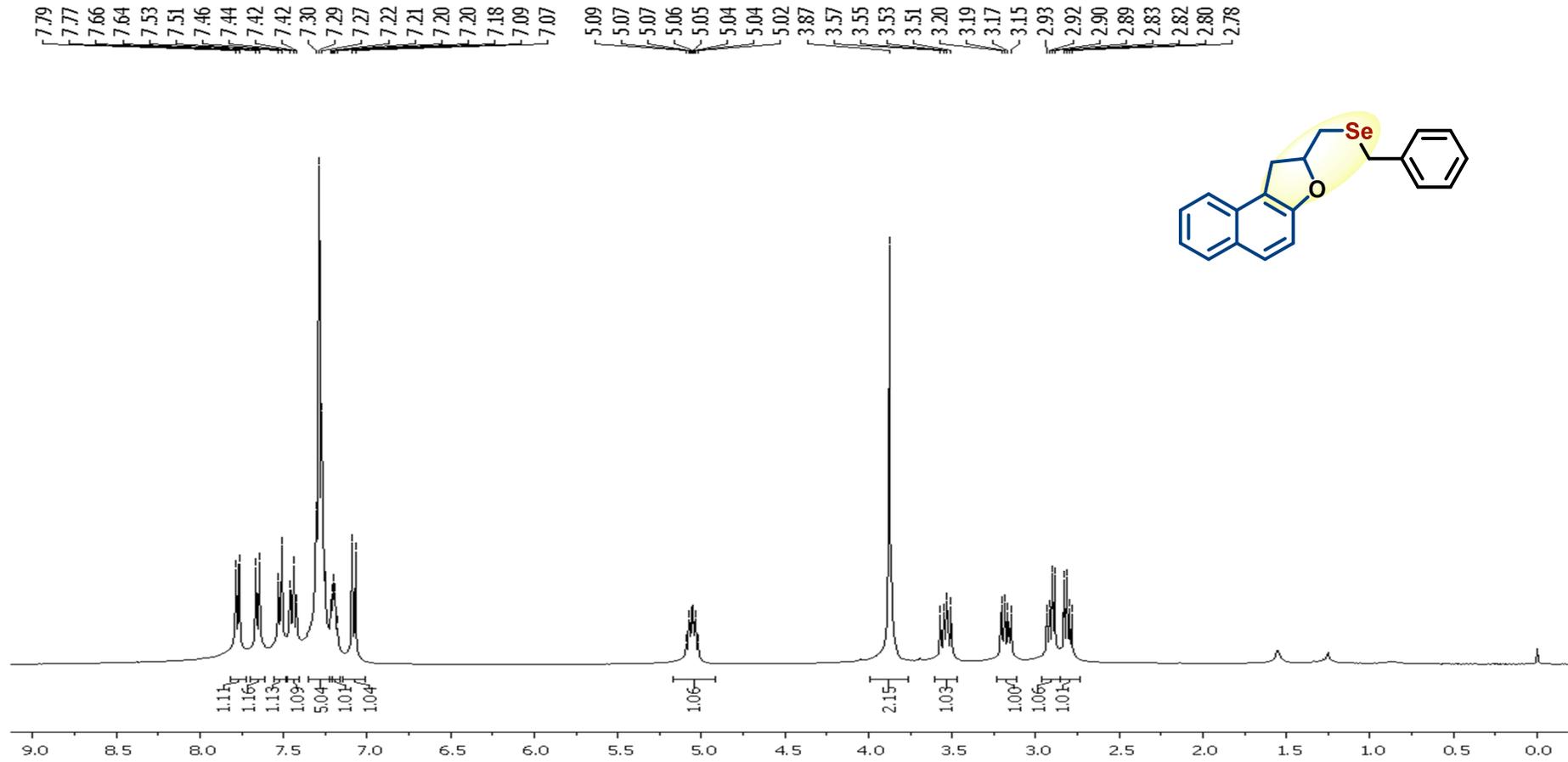


Figura 60: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 3h operando em 100 MHz.

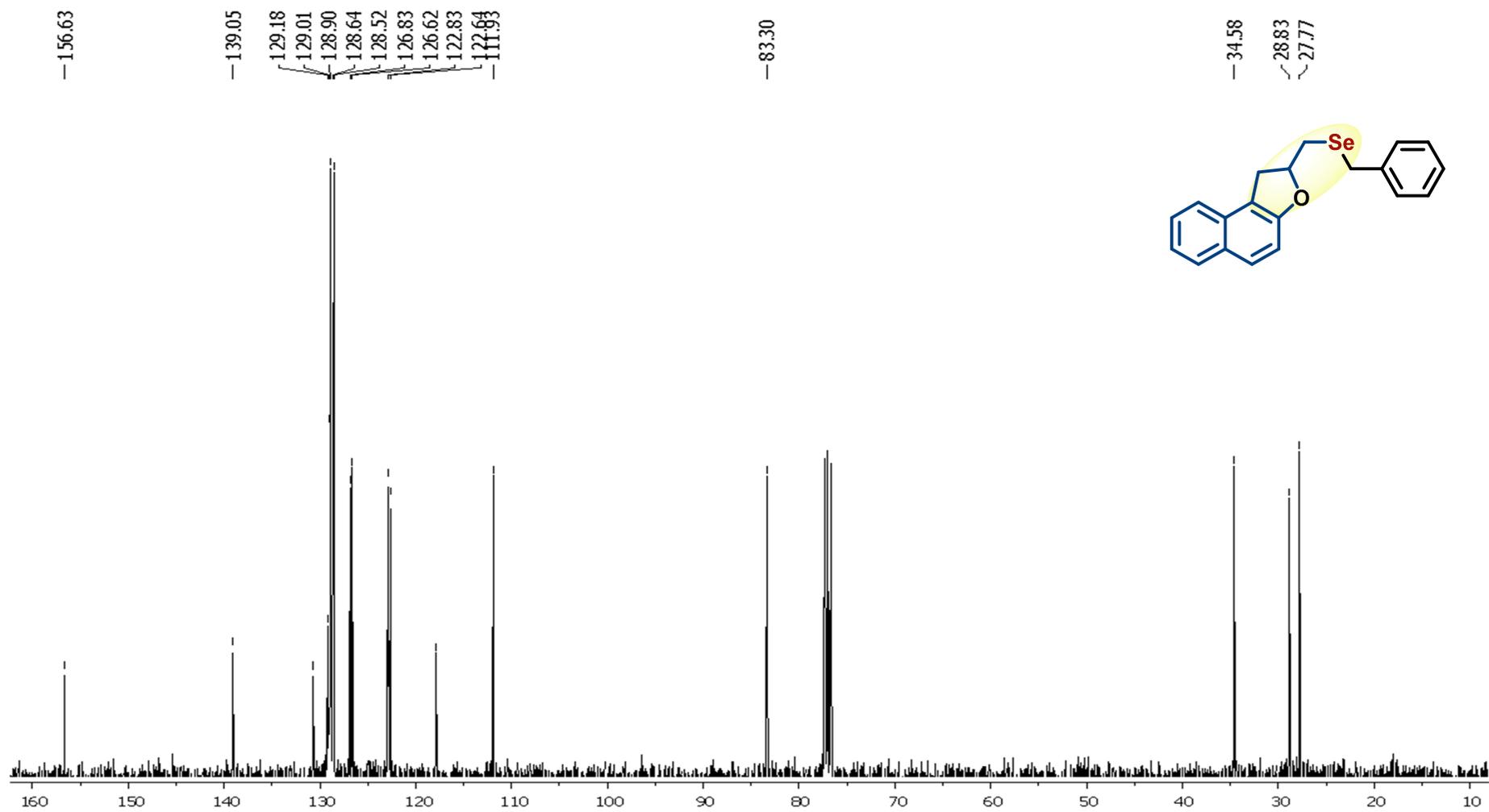


Figura 61: Espectro de IV do composto 3h.

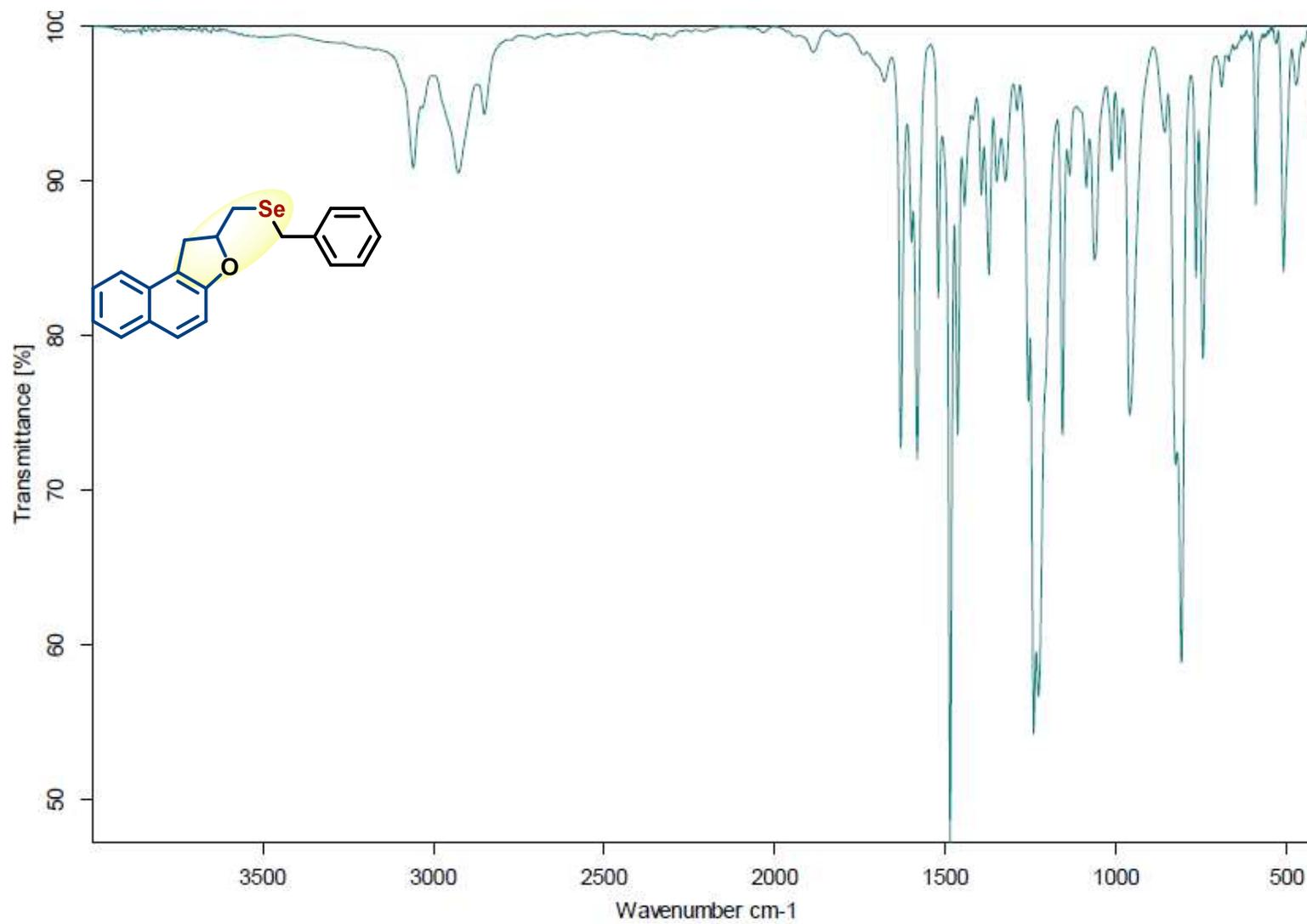


Figura 62: Espectro de HRMS-APPI do composto 3h.

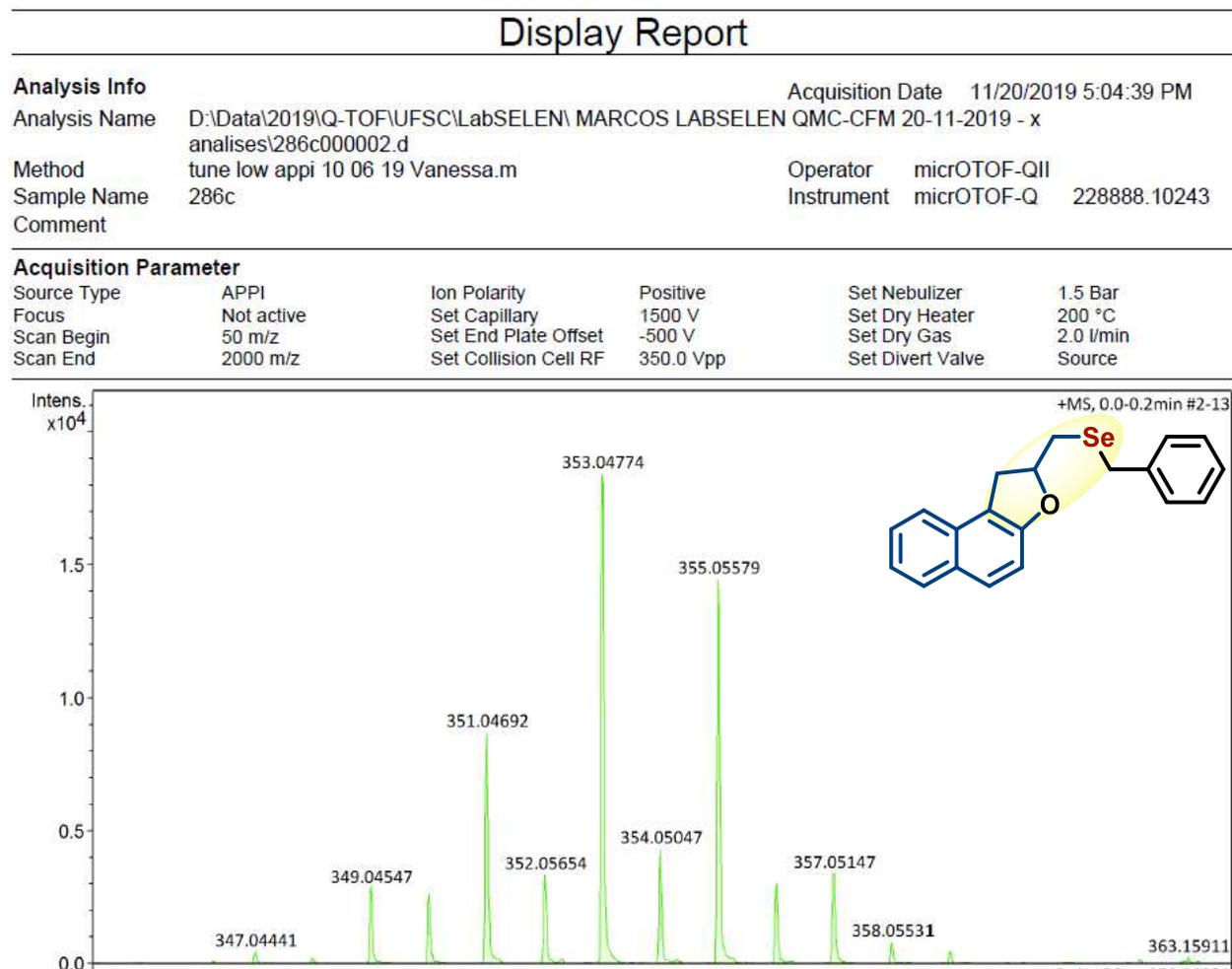


Figura 63: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 3i operando em 400 MHz.

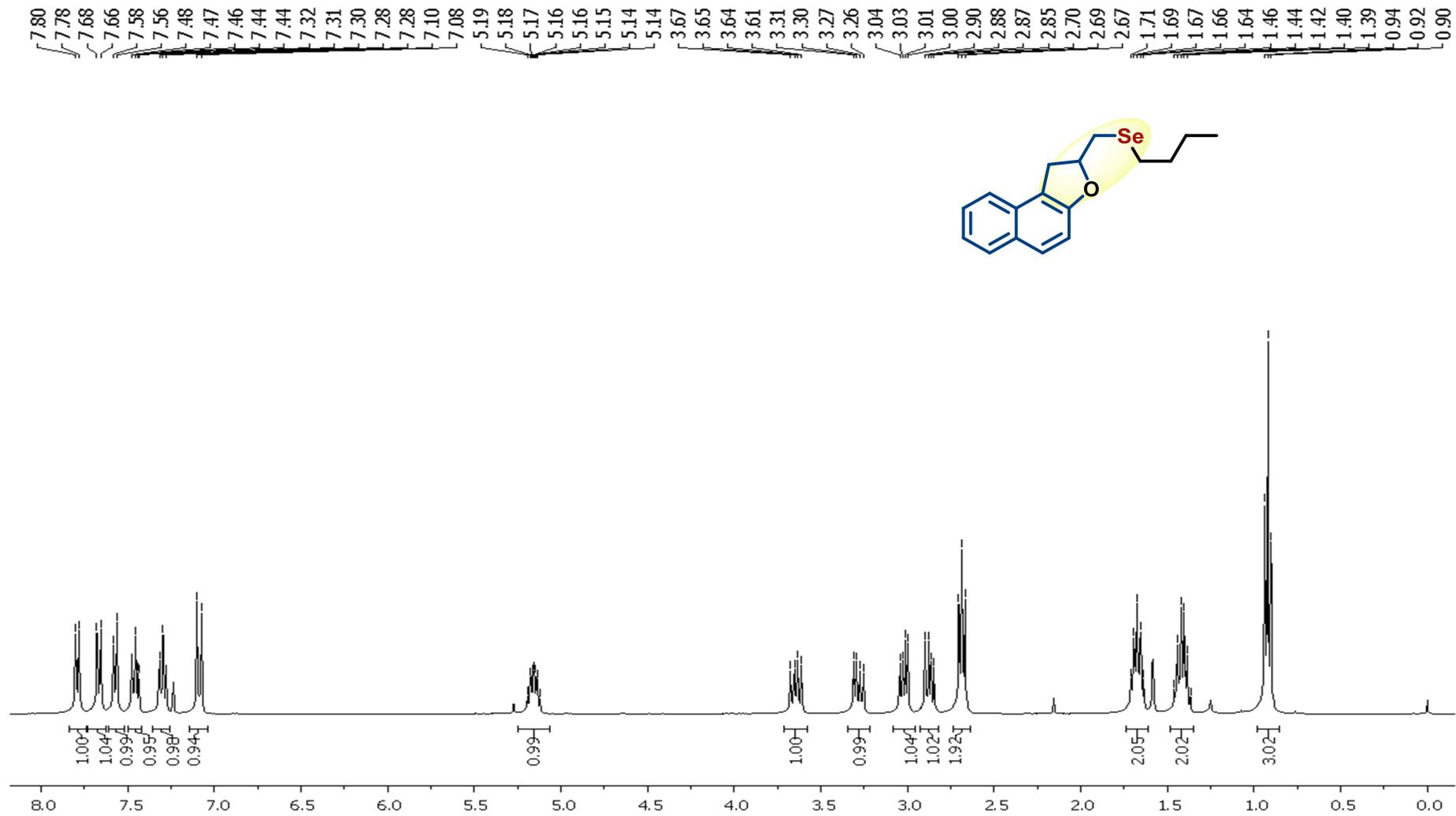


Figura 64: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 3i operando em 100 MHz.

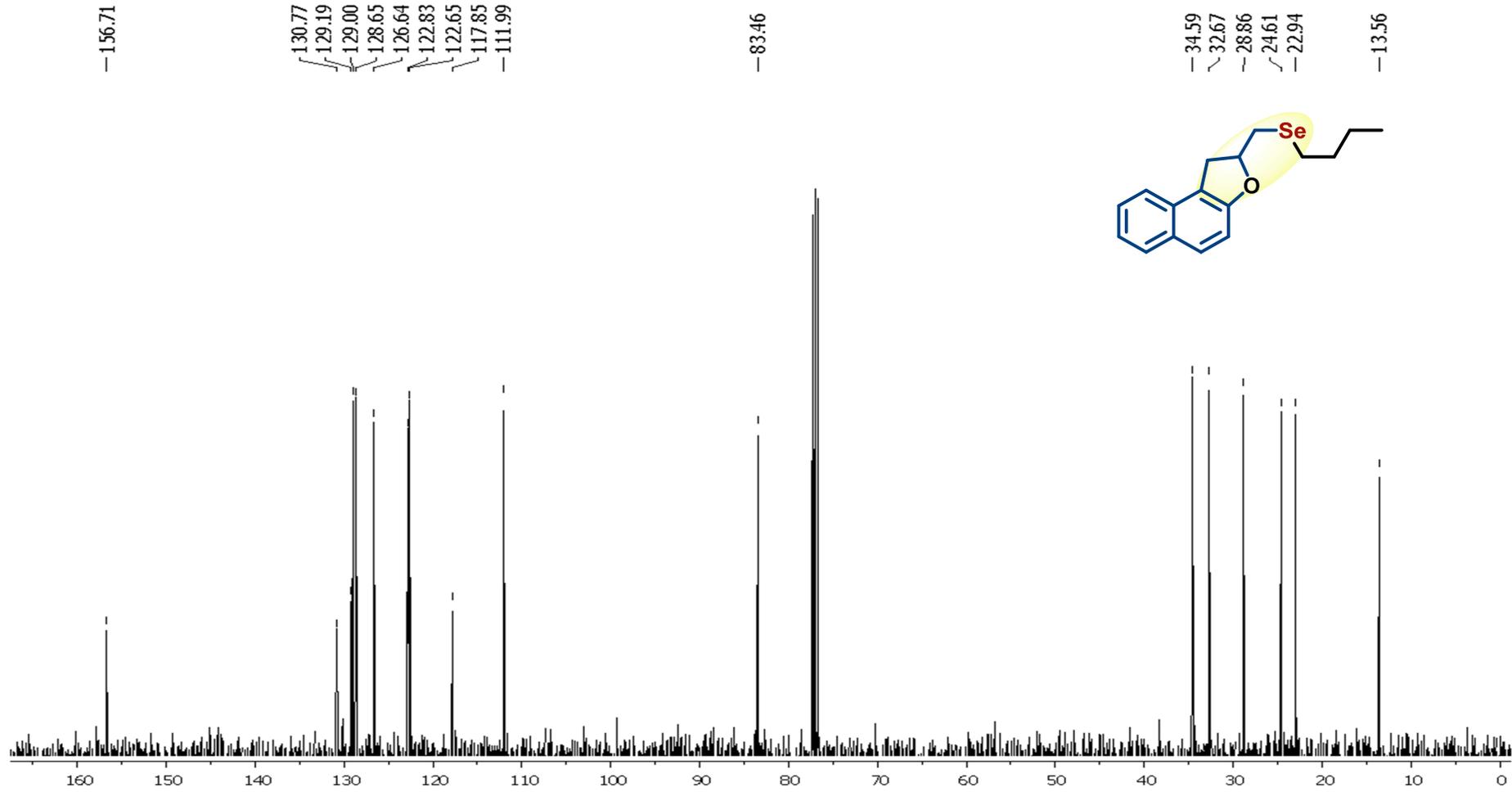


Figura 65: Espectro de IV do composto 3i.

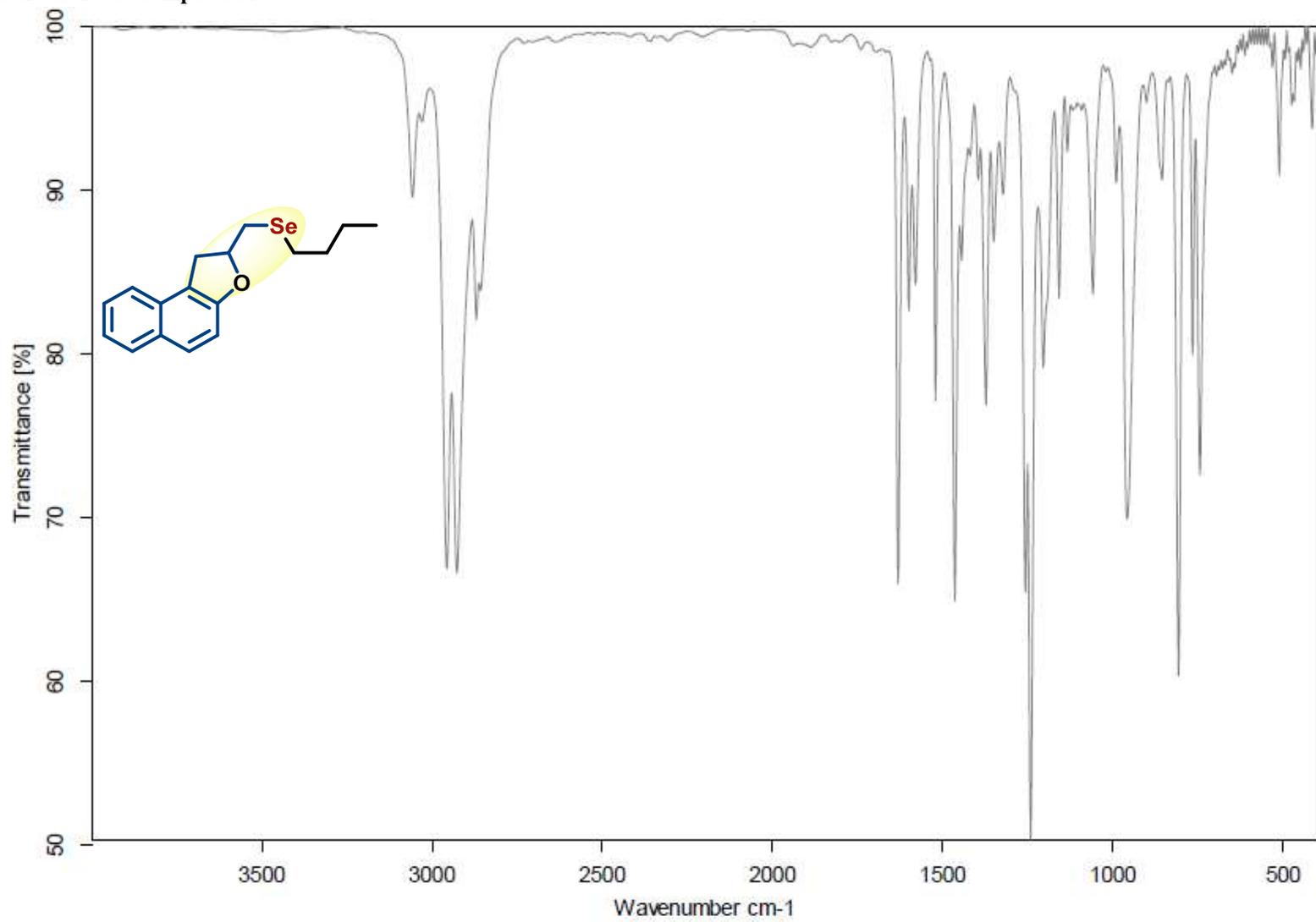


Figura 66: Espectro de HRMS-APPI do composto 3i.

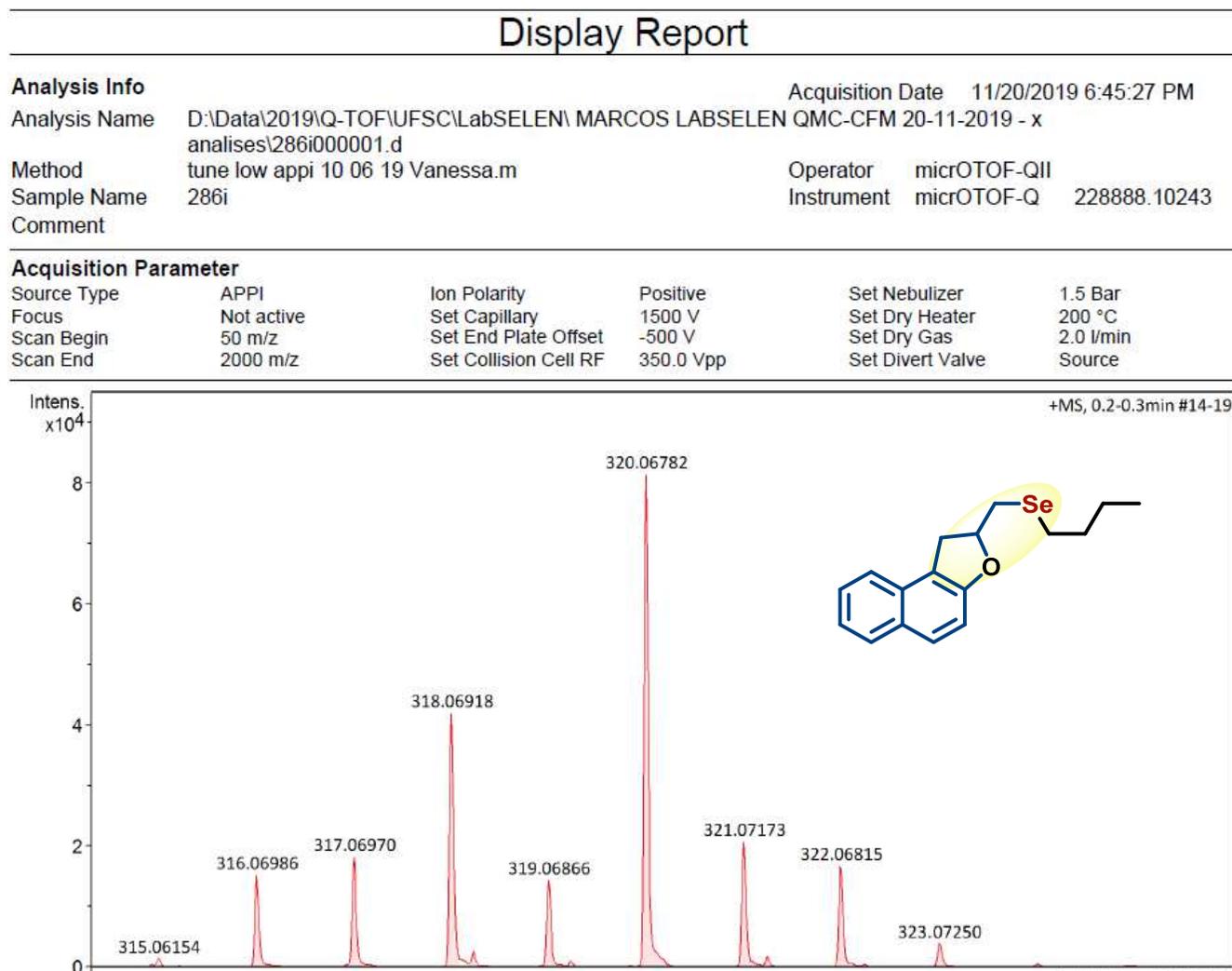


Figura 67: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 3j operando em 400 MHz.

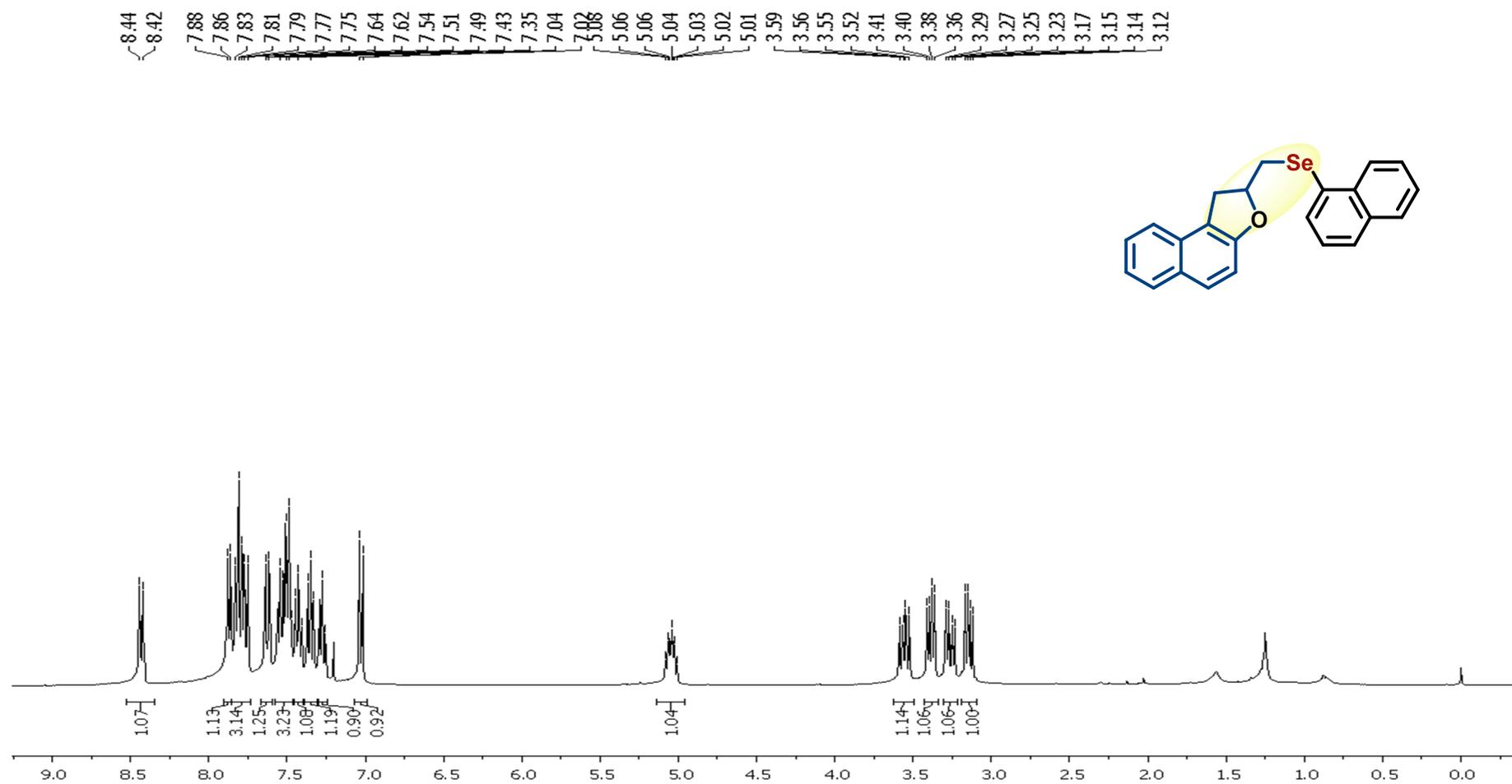


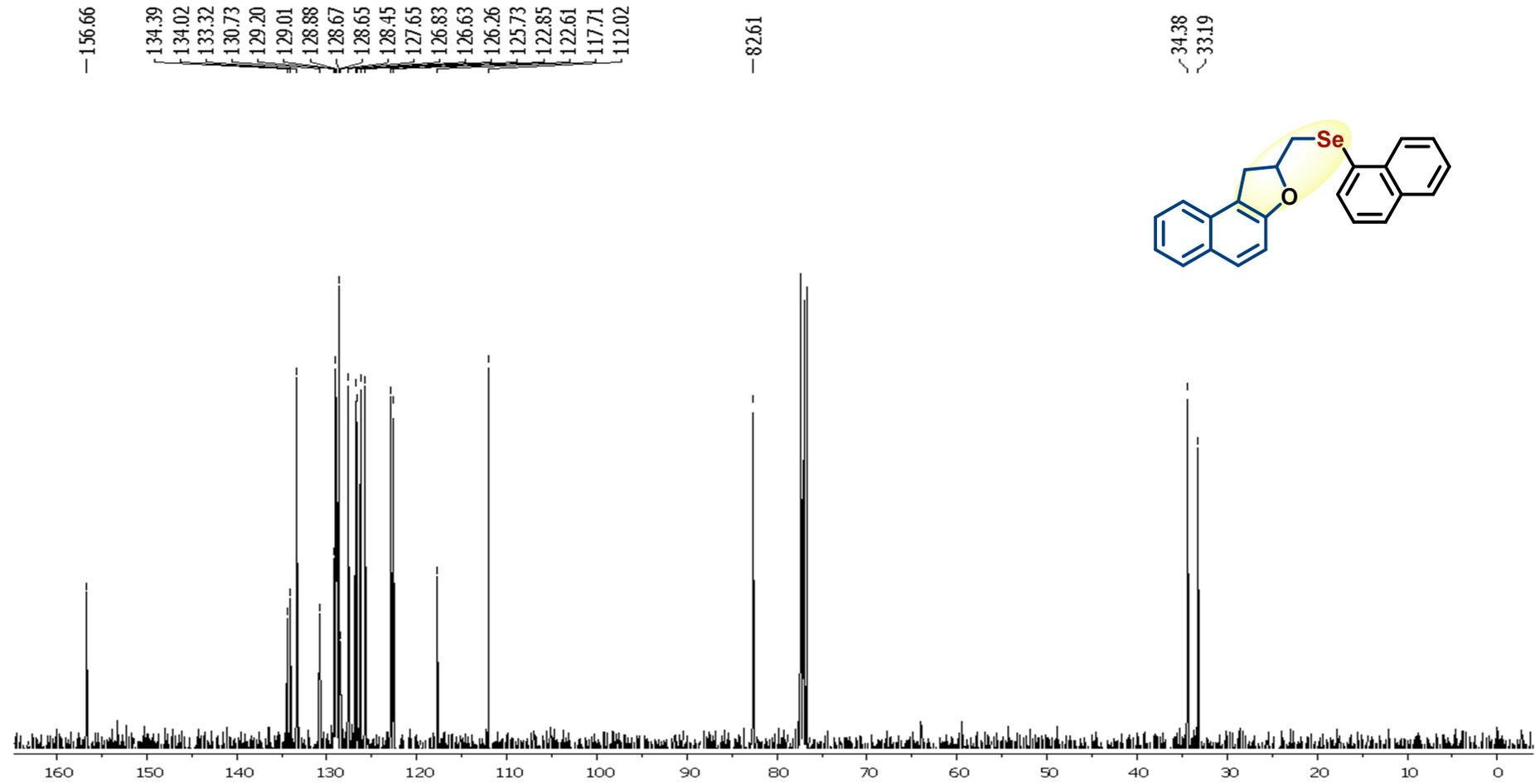
Figura 68: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 3j operando em 100 MHz.

Figura 69: Espectro de IV do composto 3j.

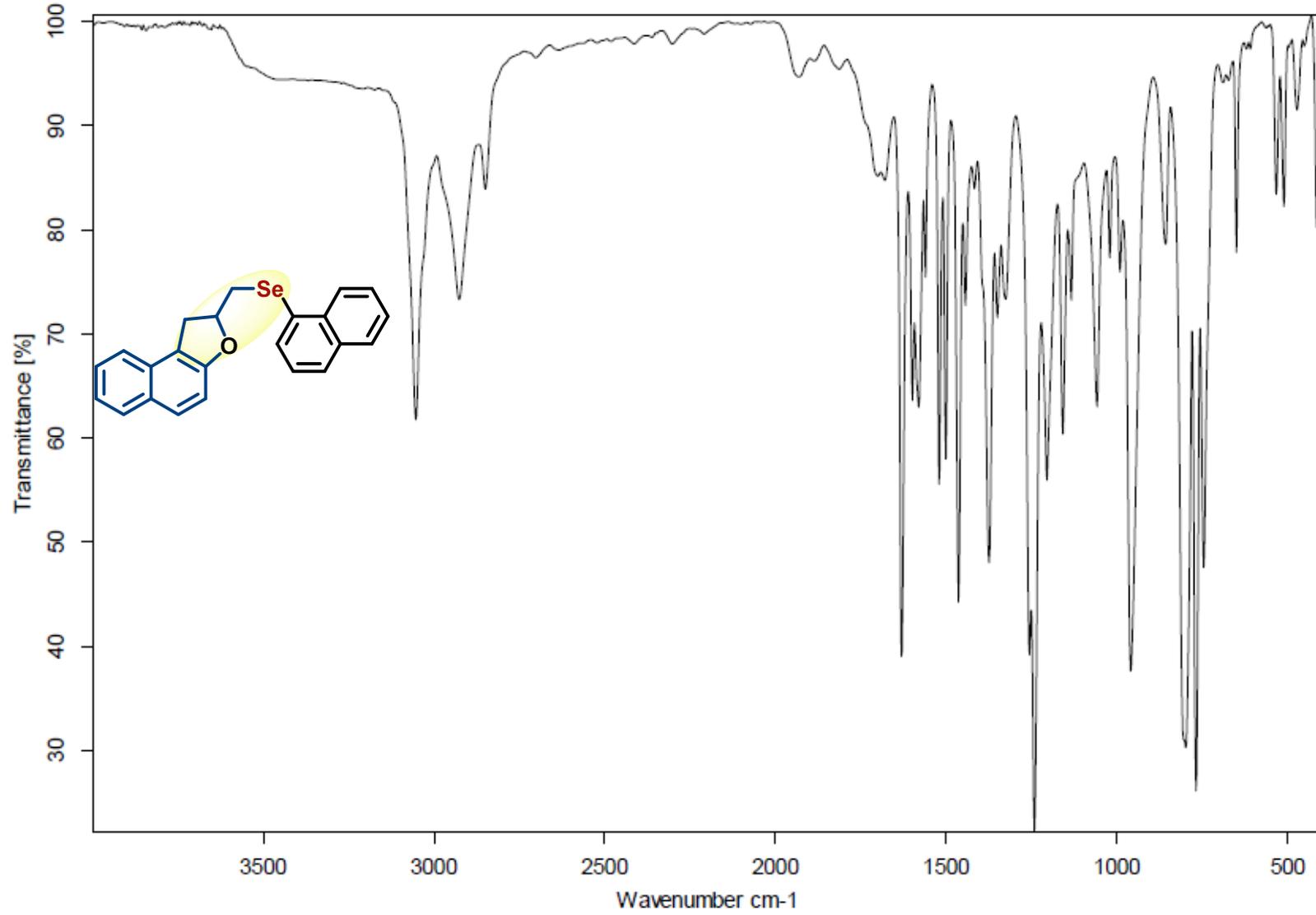


Figura 70: Espectro de HRMS-APPI do composto 3j.

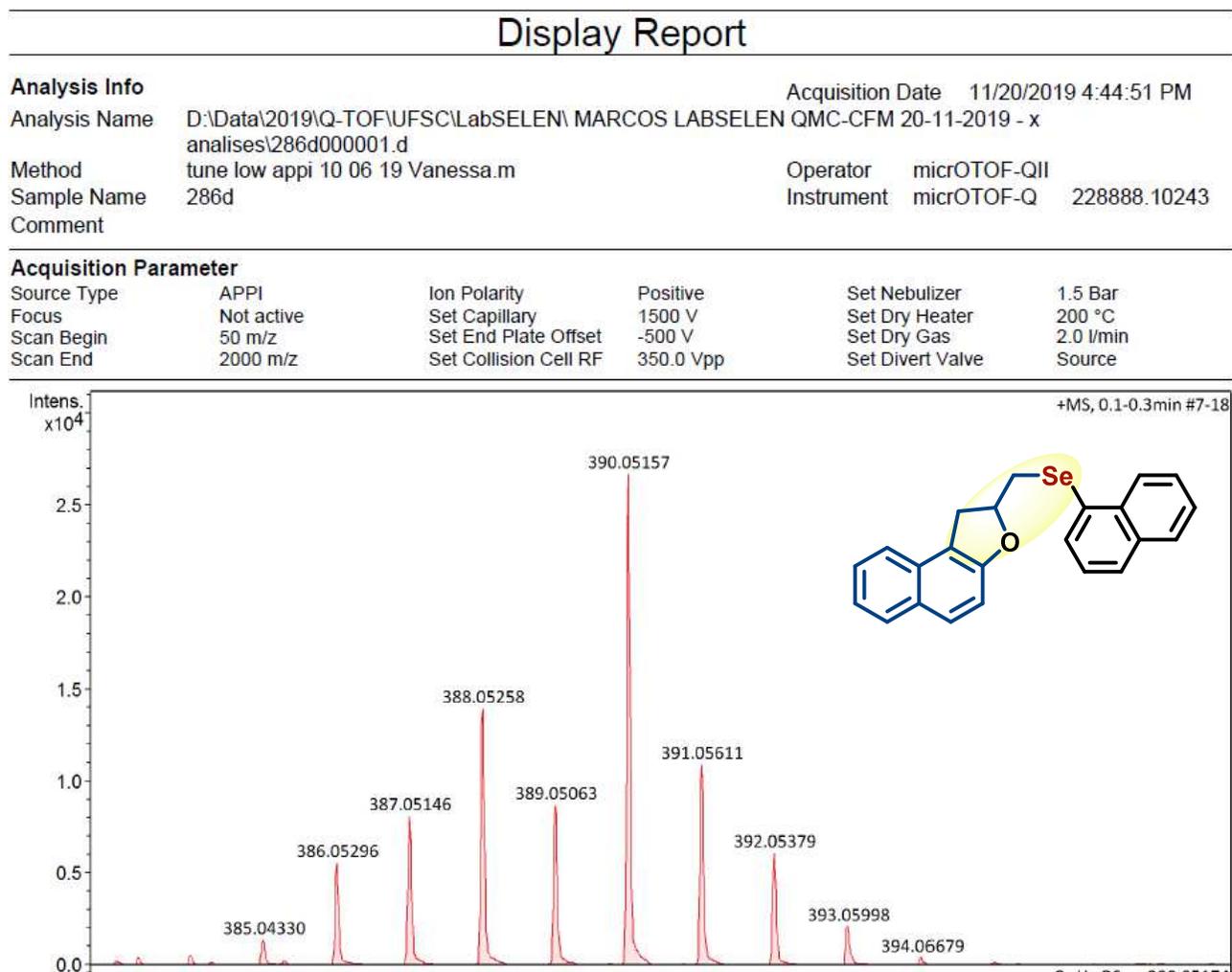


Figura 71: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 3k operando em 400 MHz.

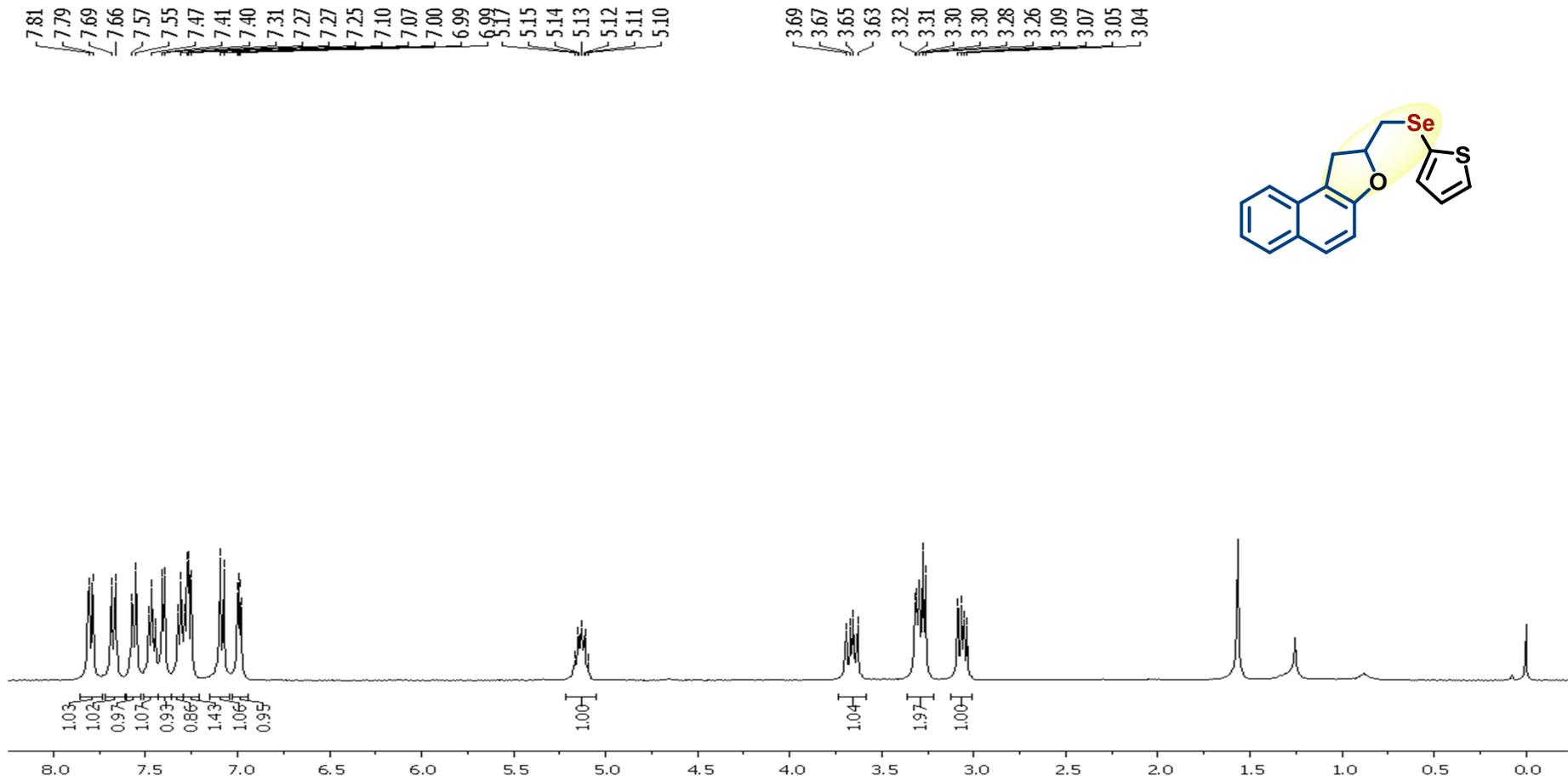


Figura 72: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 3k operando em 100 MHz.

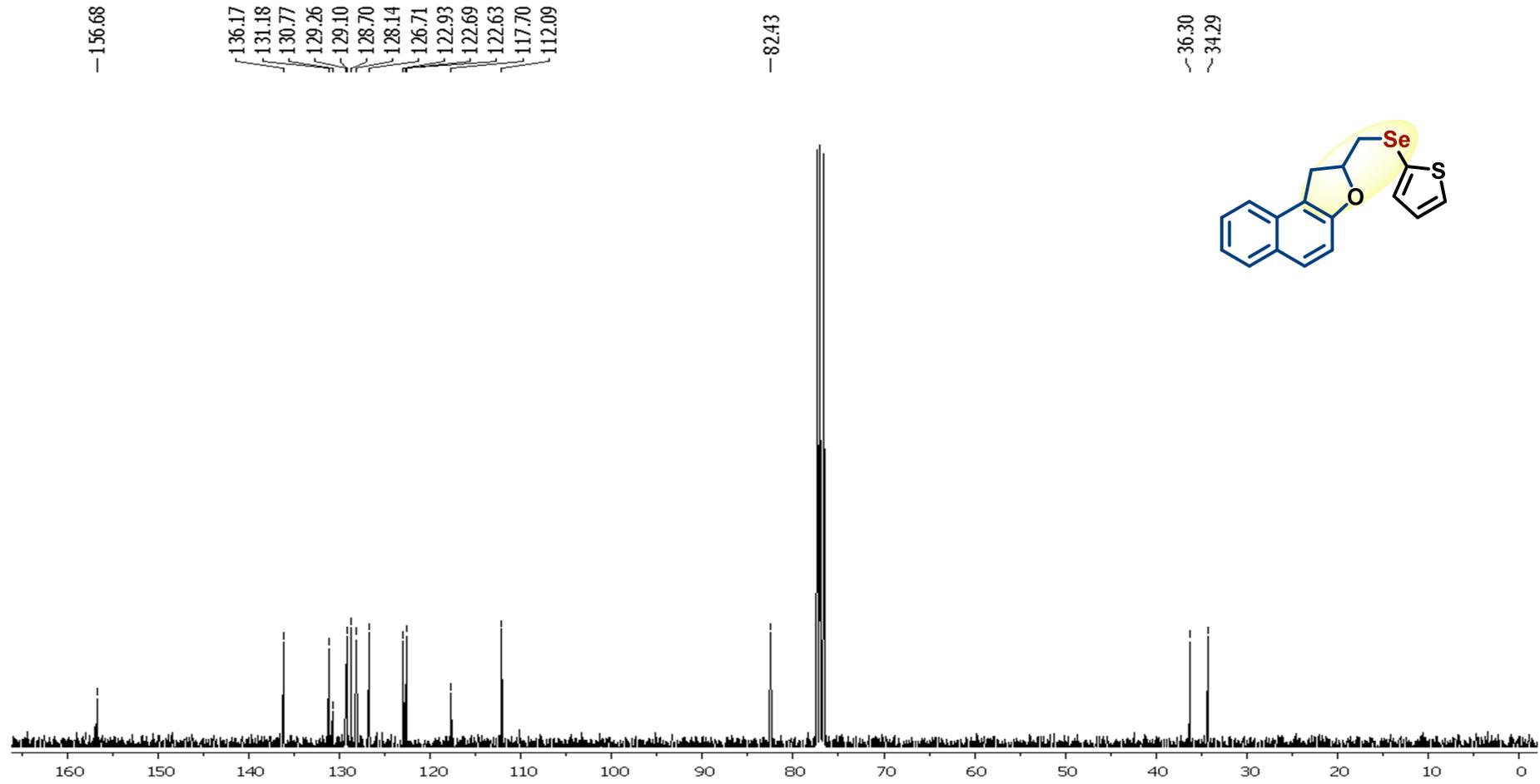


Figura 73: Espectro de IV do composto 3k.

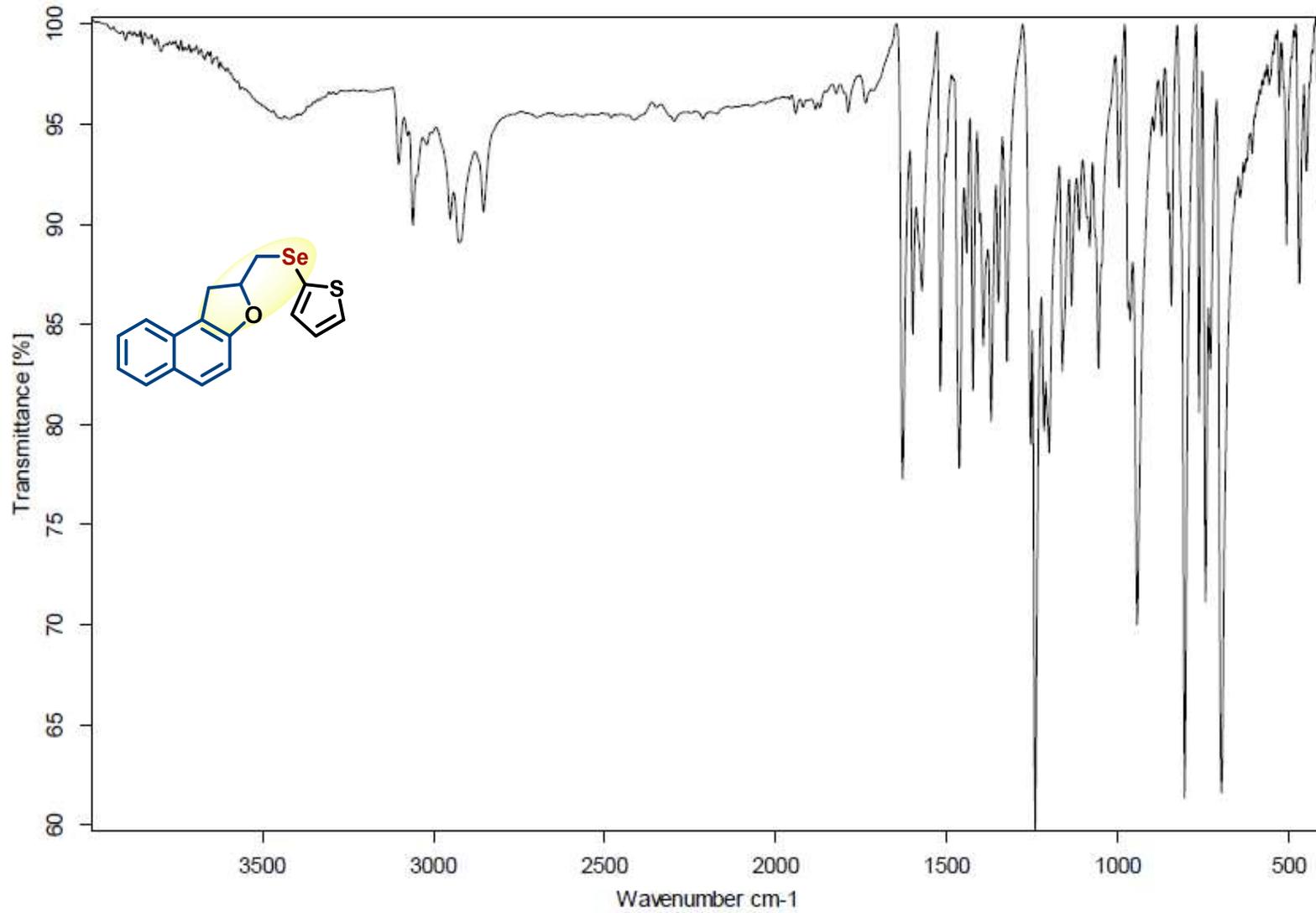


Figura 74: Espectro de HRMS-APPI do composto 3k.

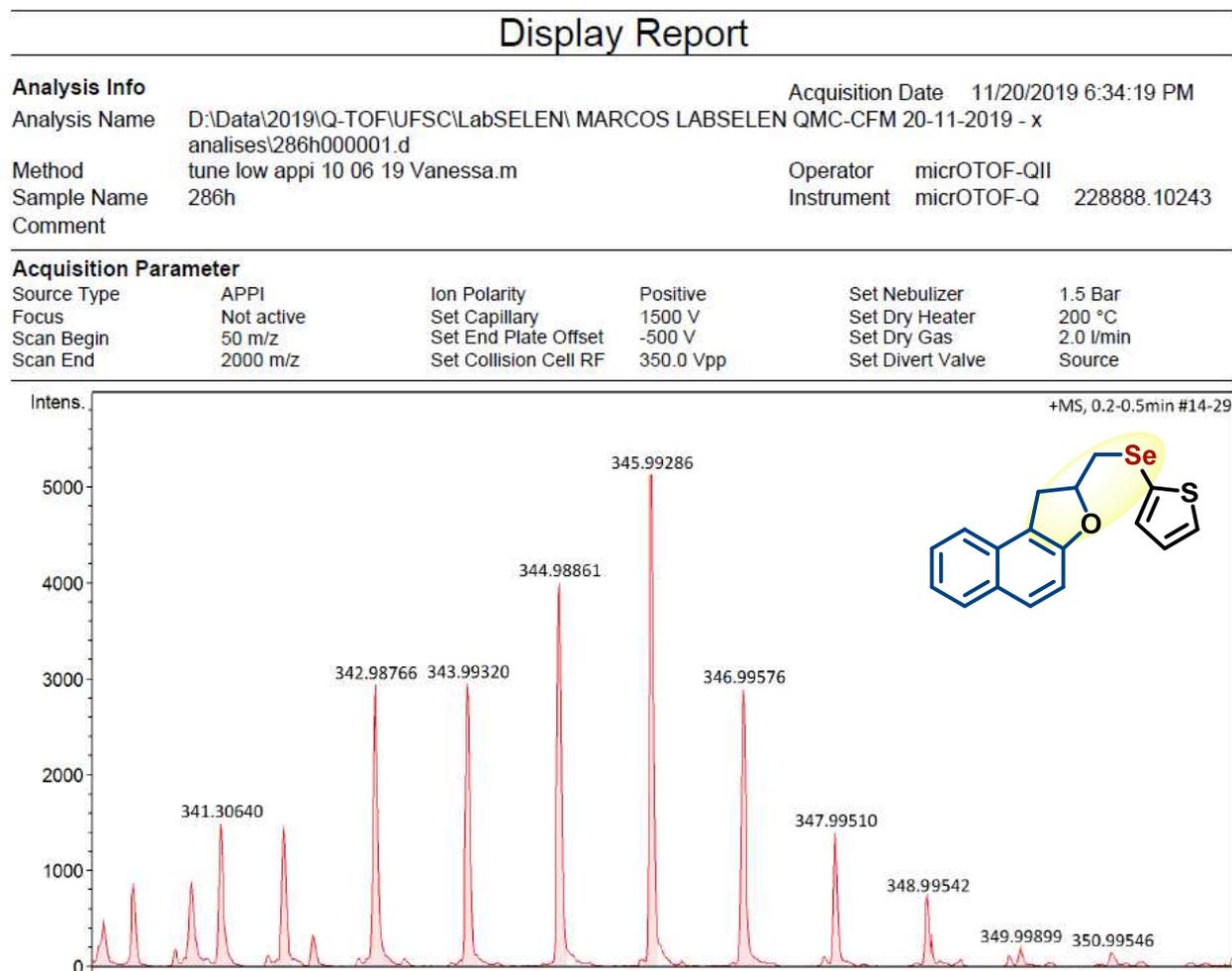


Figura 75: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5a operando em 400 MHz.

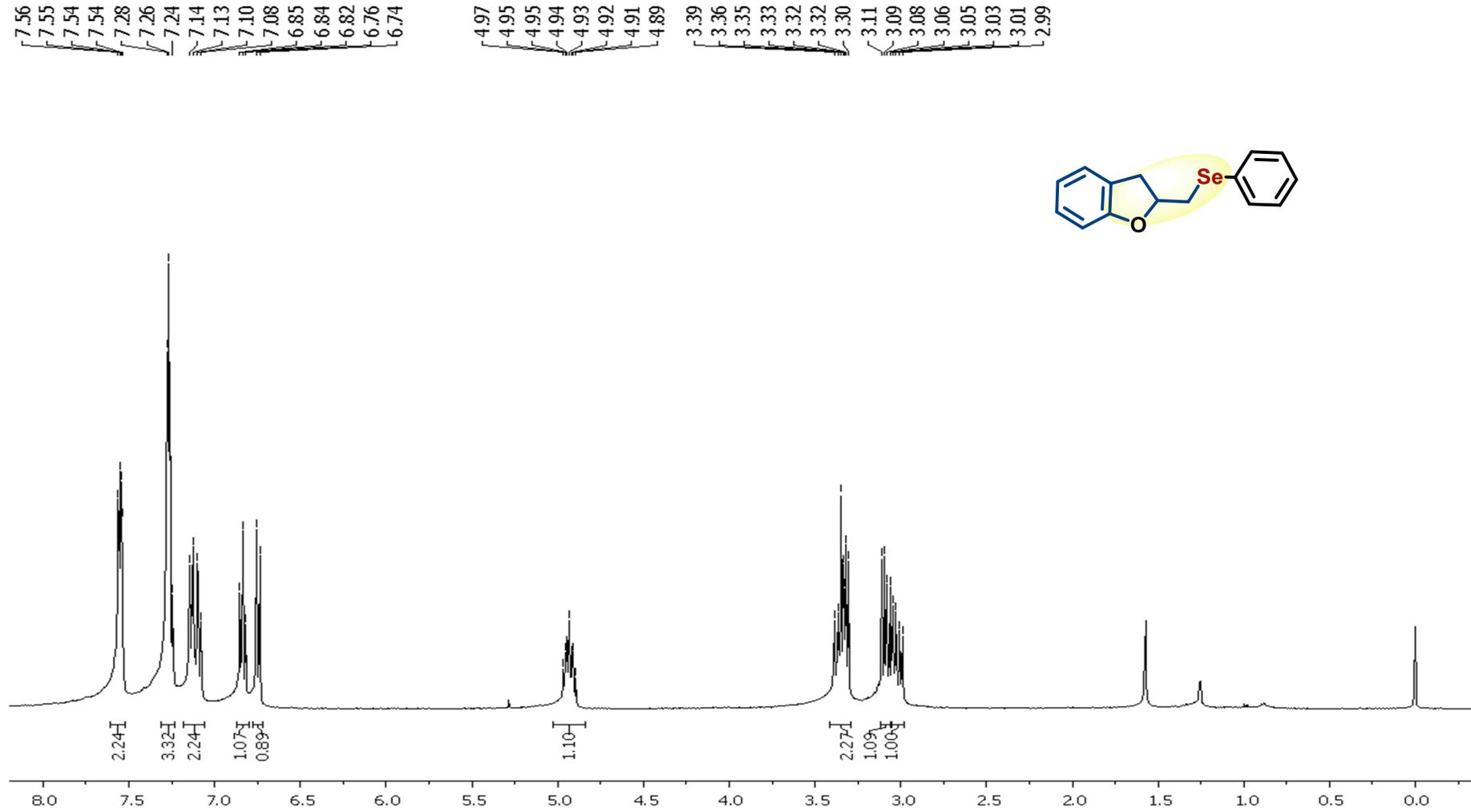


Figura 76: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5a operando em 100 MHz.

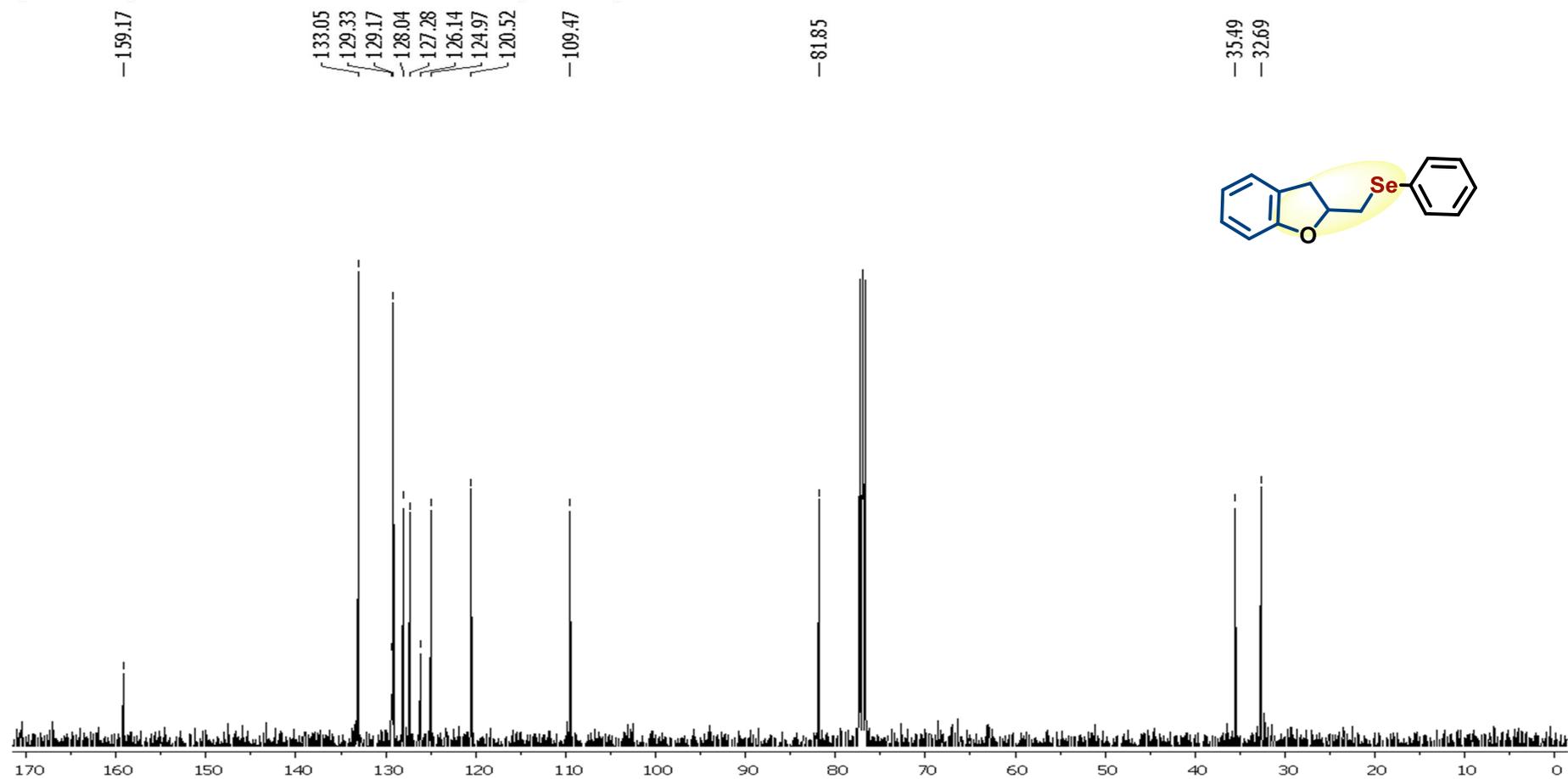


Figura 77: Espectro de IV do composto 5a.

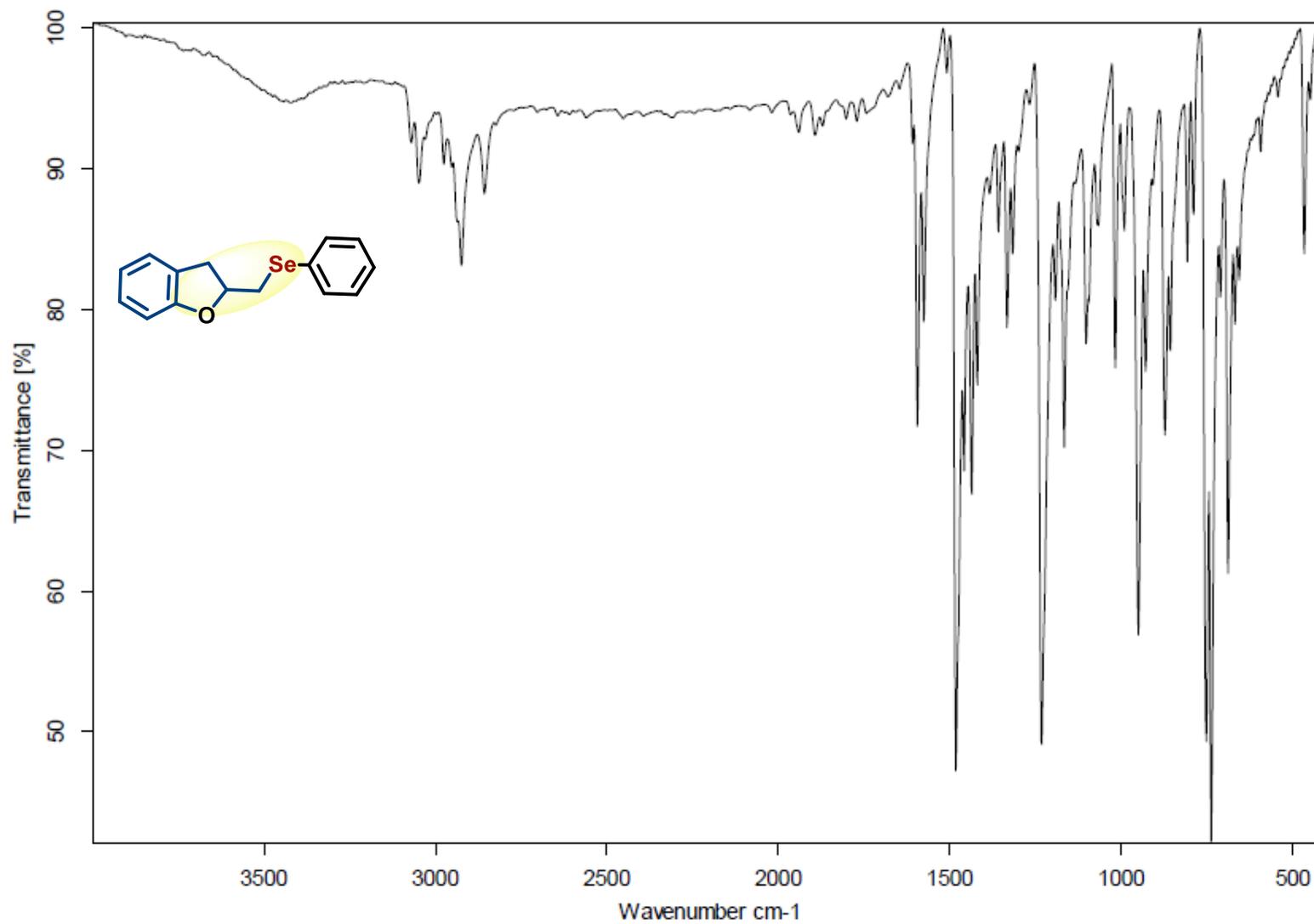


Figura 78: Espectro de HMRS-APPI do composto 5a.

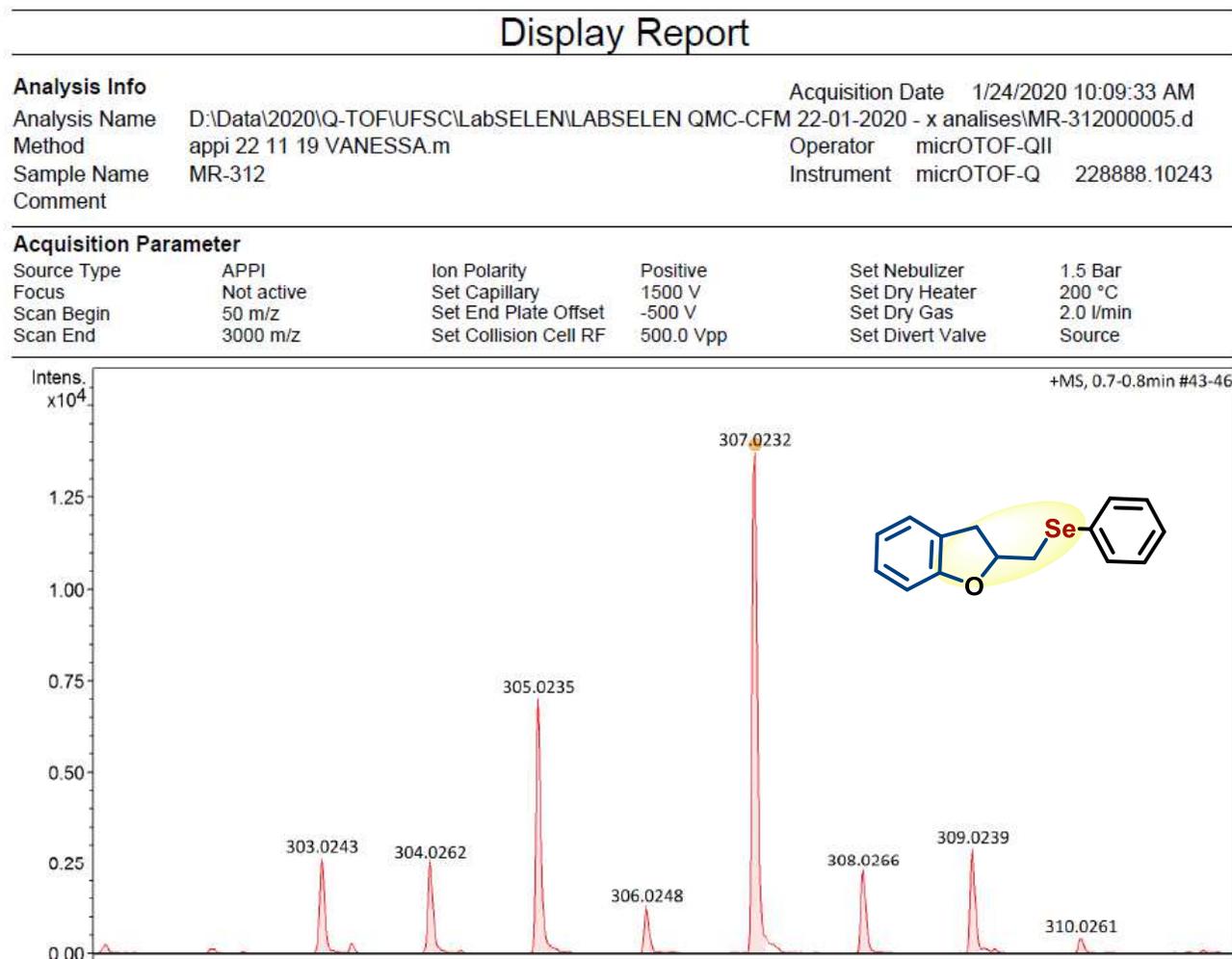


Figura 79: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5b operando em 400 MHz.

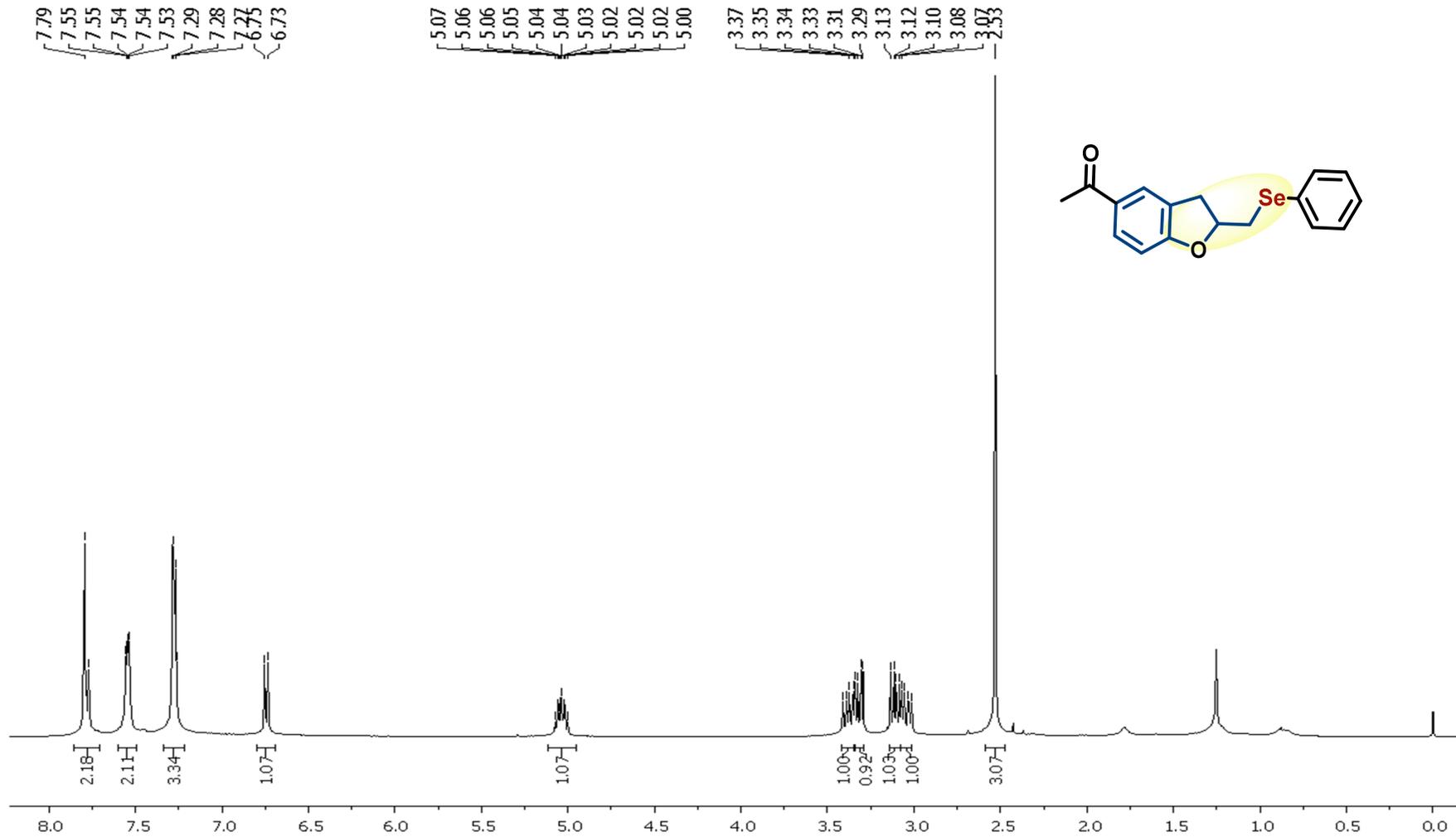


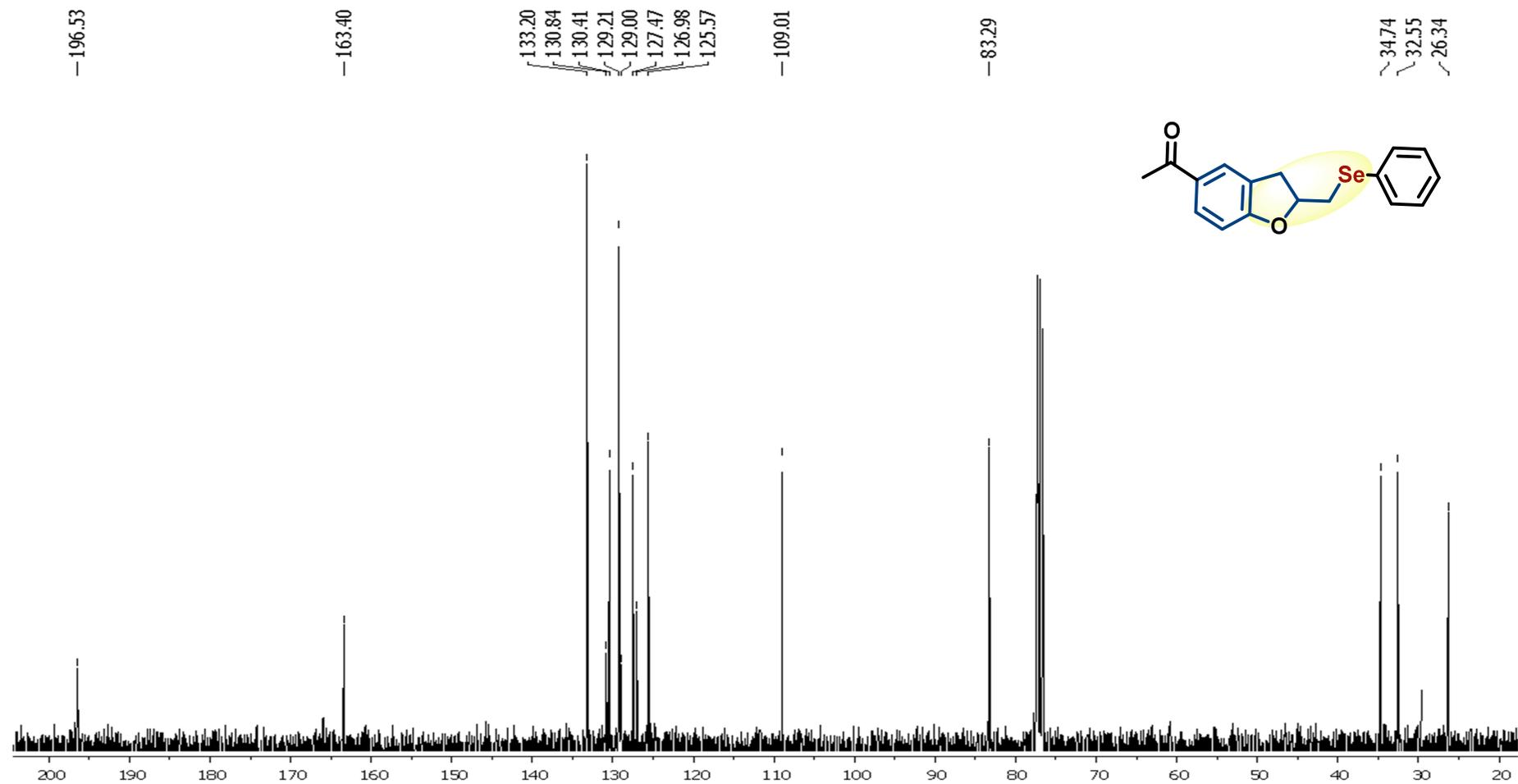
Figura 80: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5b operando em 100 MHz.

Figura 81: Espectro de IV do composto 5b.

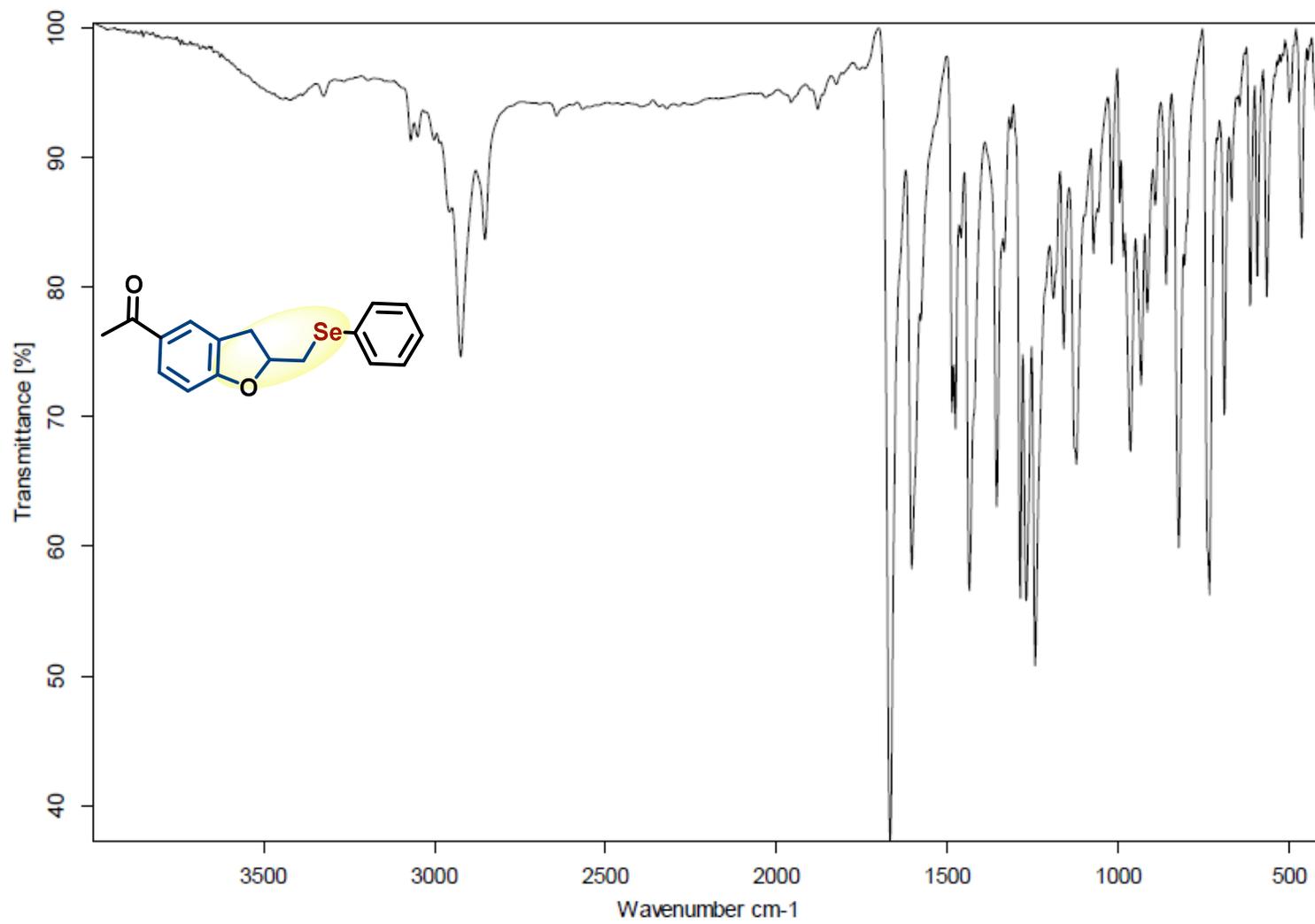


Figura 82: Espectro de HMRS-APPI do composto 5b.

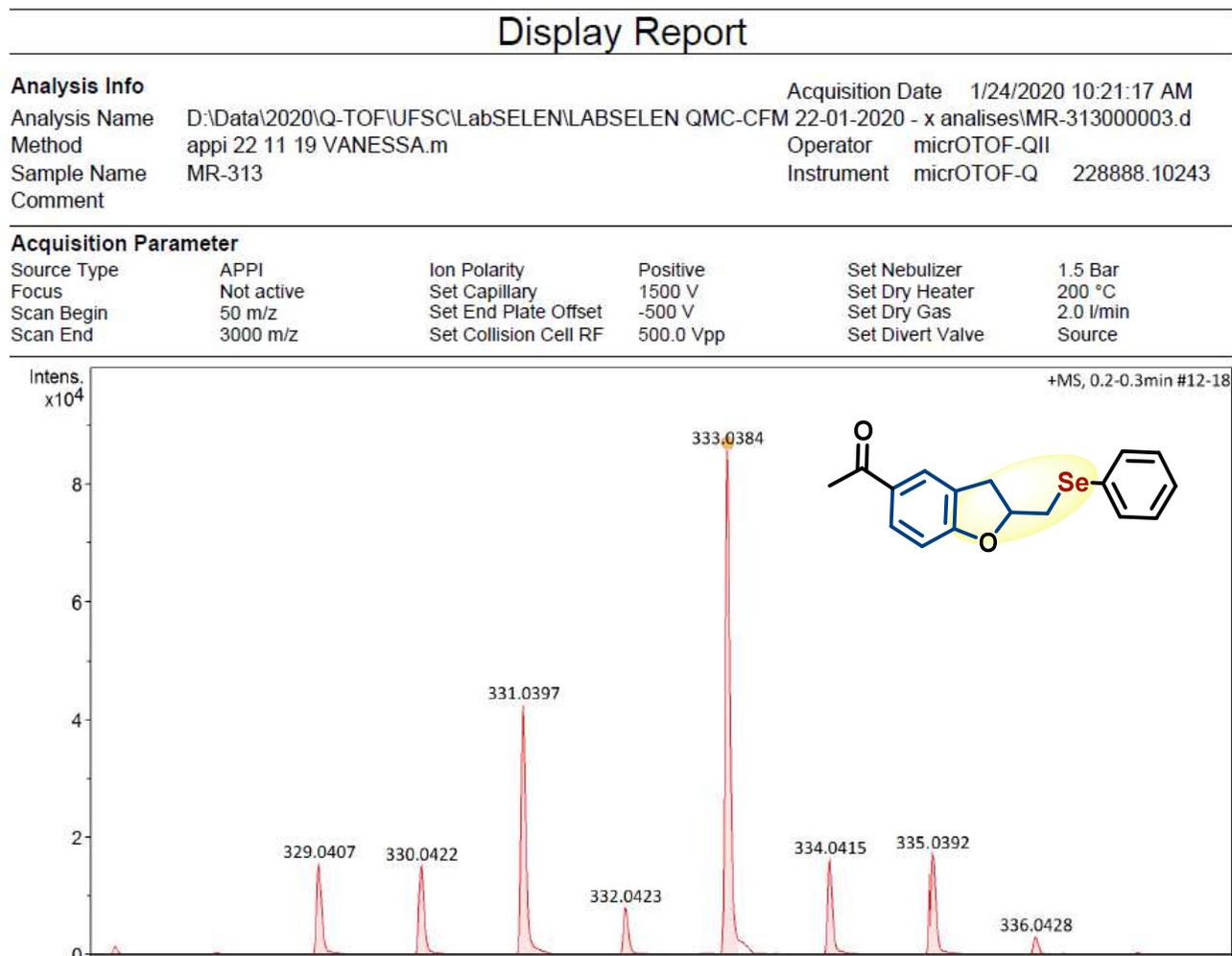


Figura 83: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5c operando em 400 MHz.

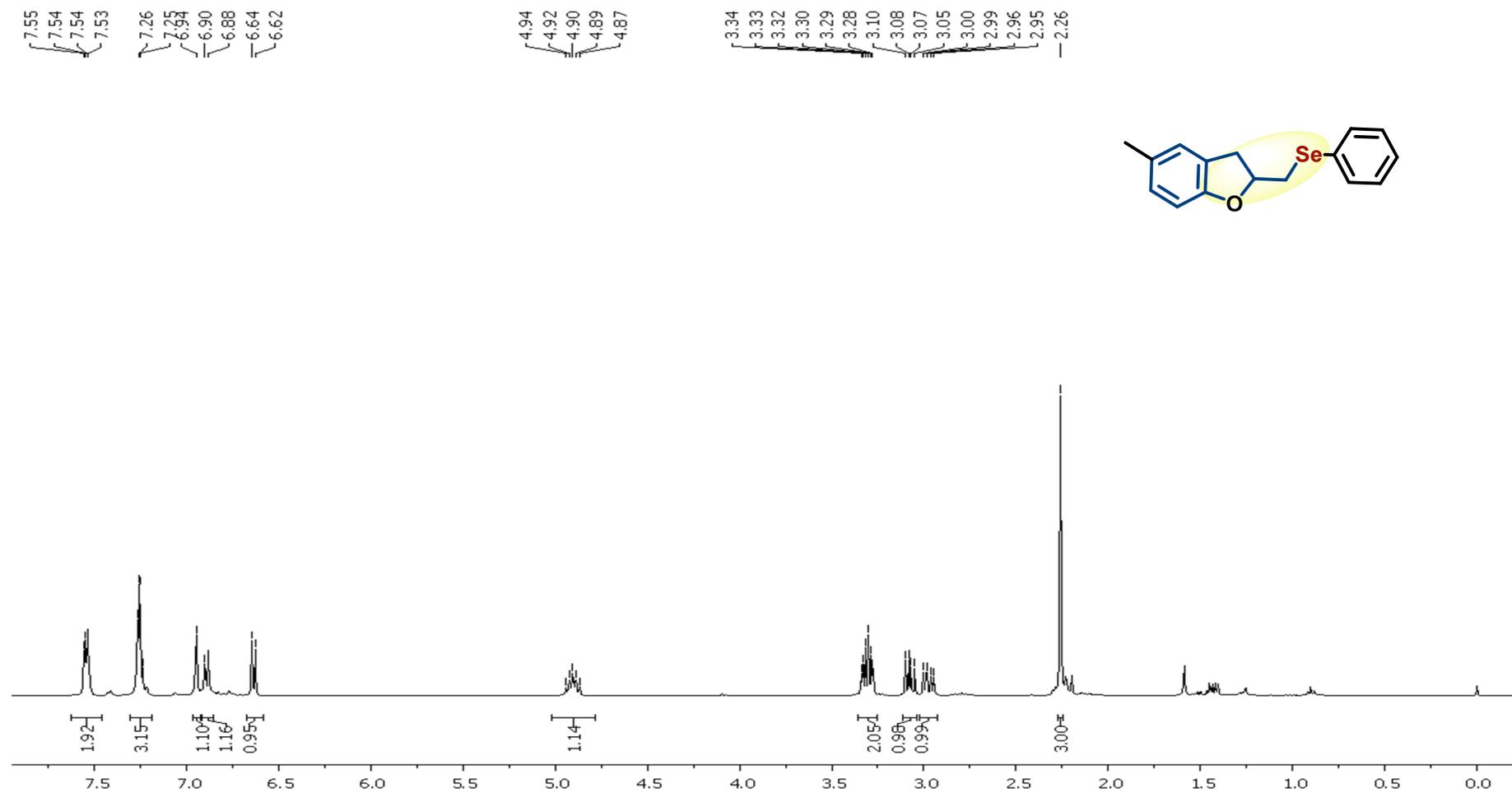


Figura 84: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5c operando em 100 MHz.

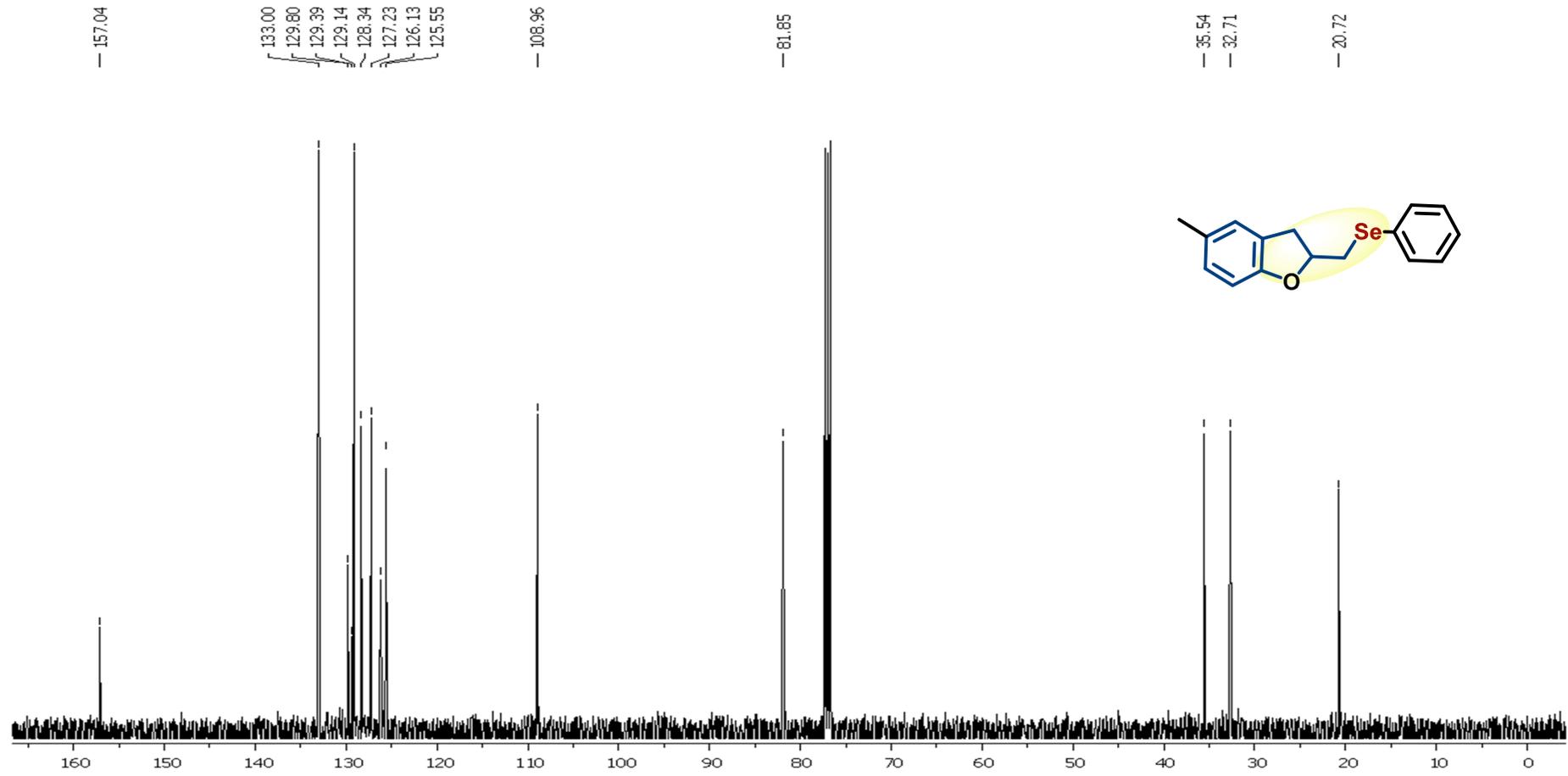


Figura 85: Espectro de IV do composto 5c.

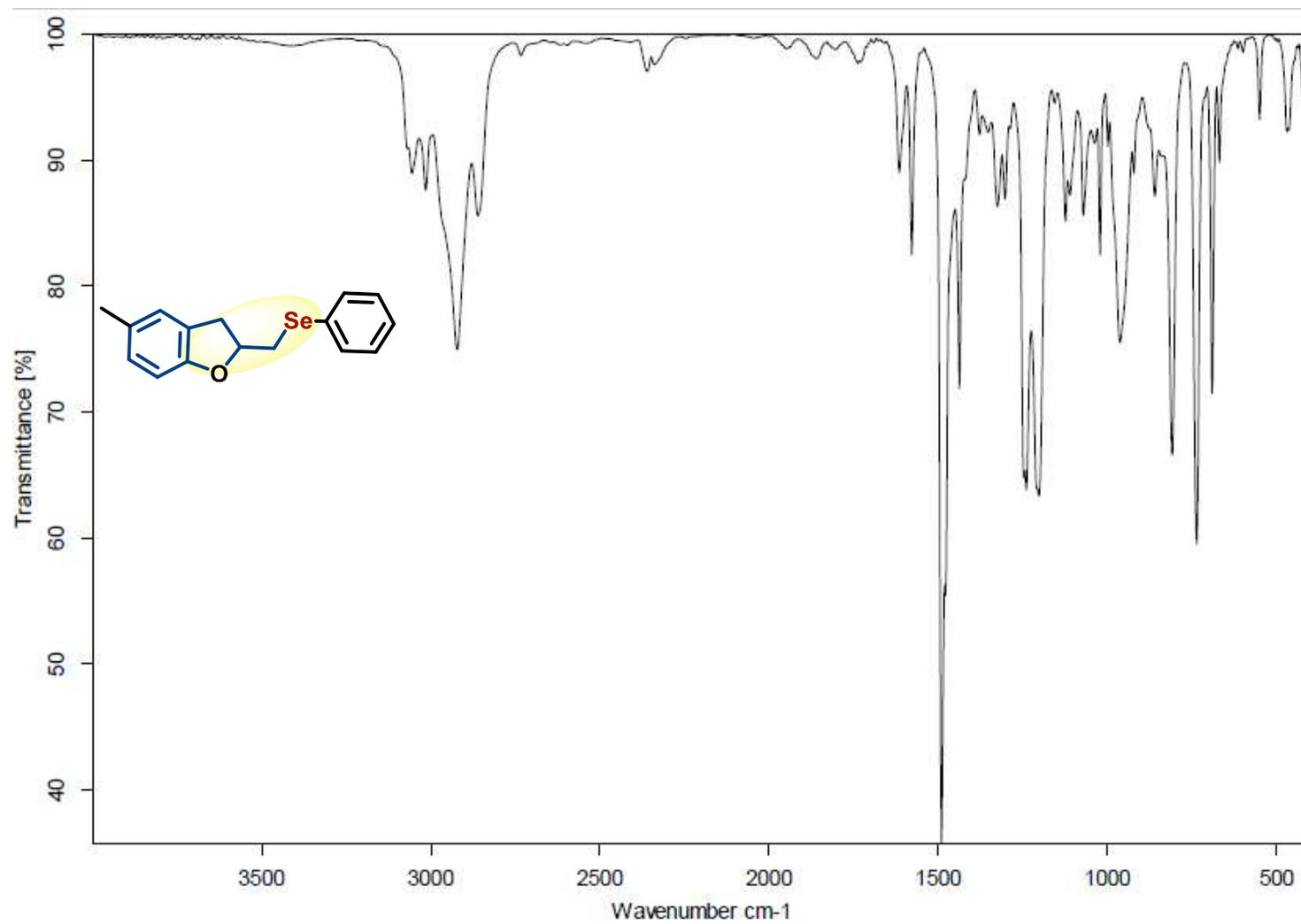


Figura 86: Espectro de HMRS-APPI do composto 5c.

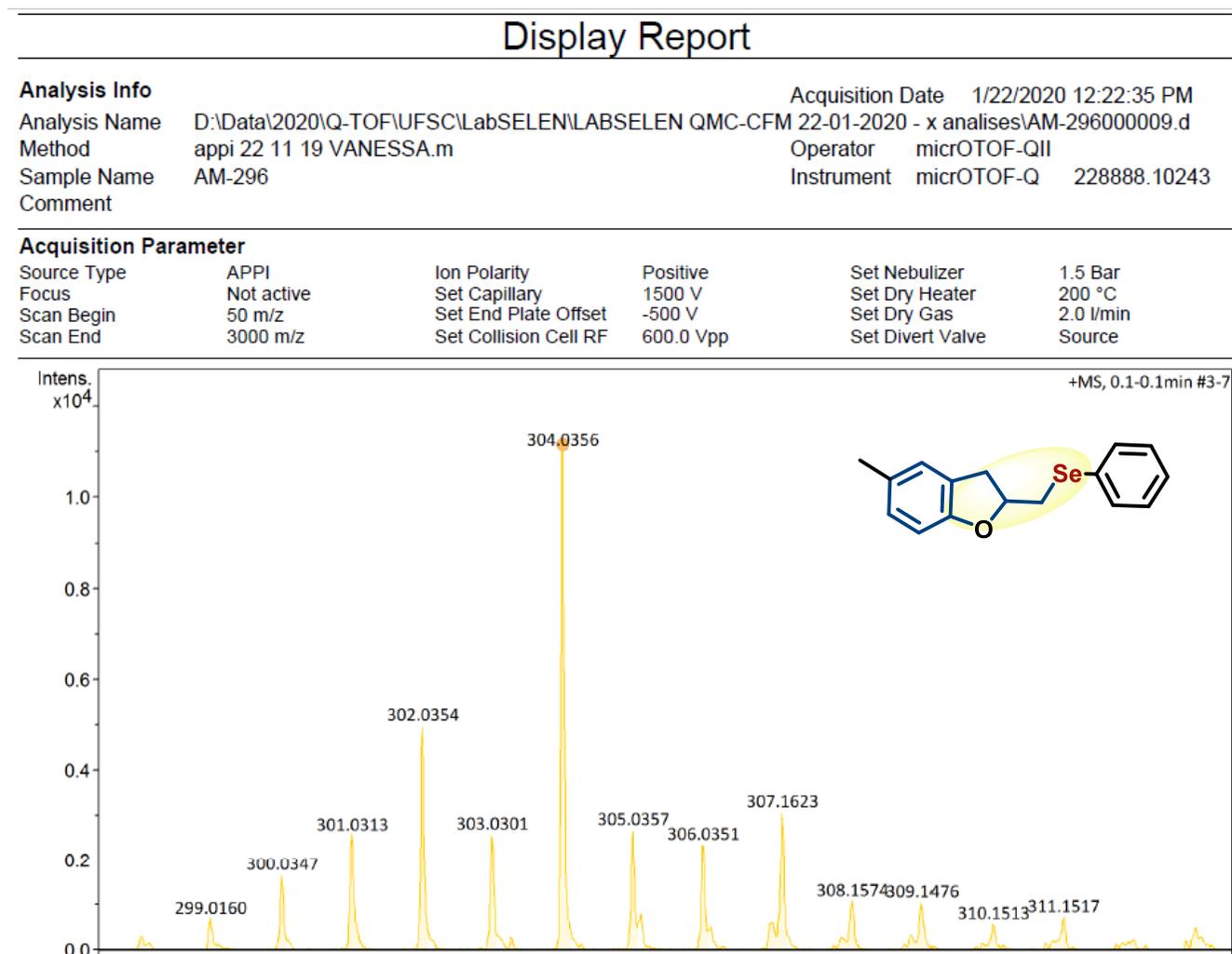


Figura 87: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5d operando em 400 MHz.

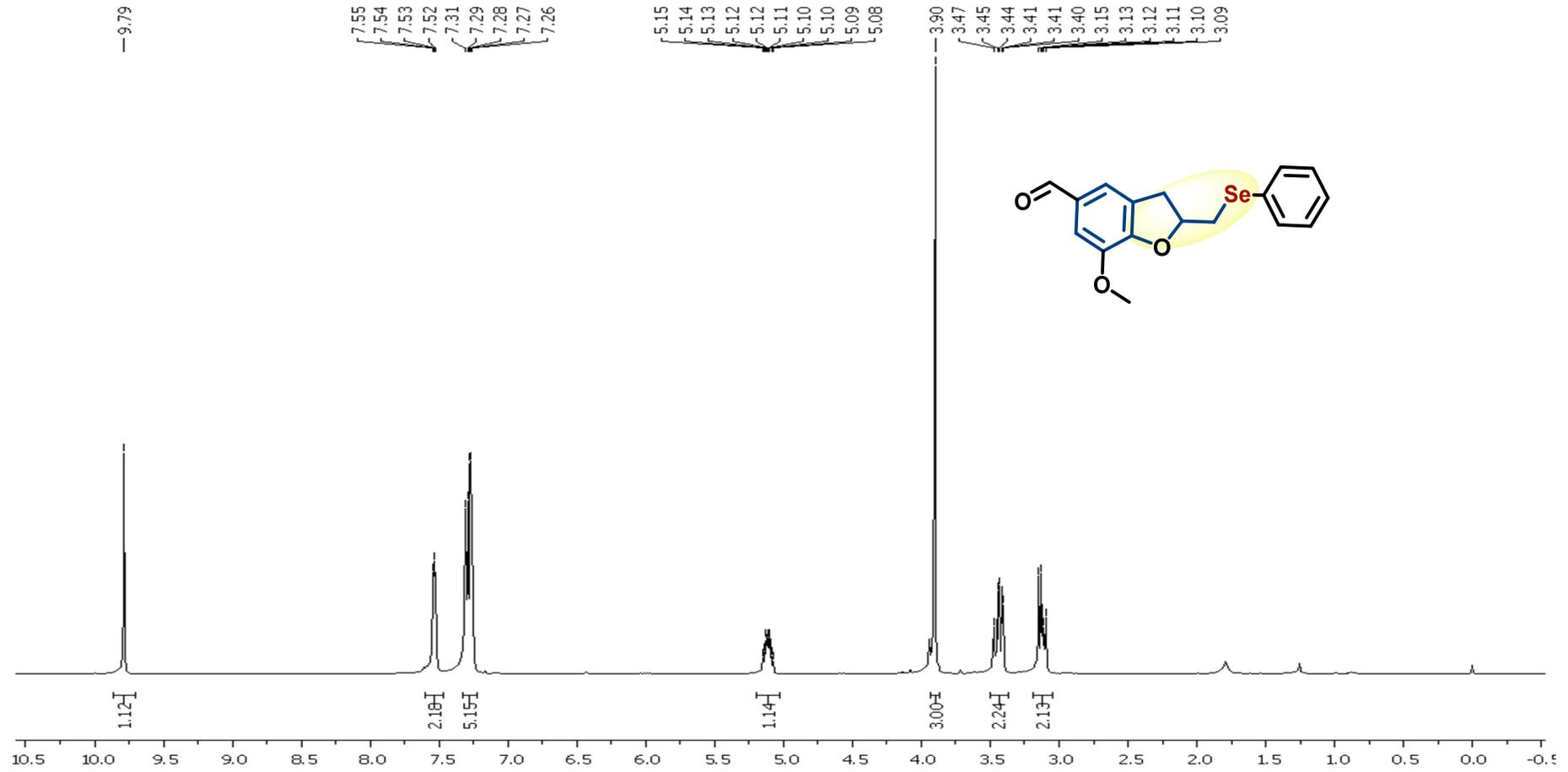


Figura 88: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5d operando em 100 MHz.

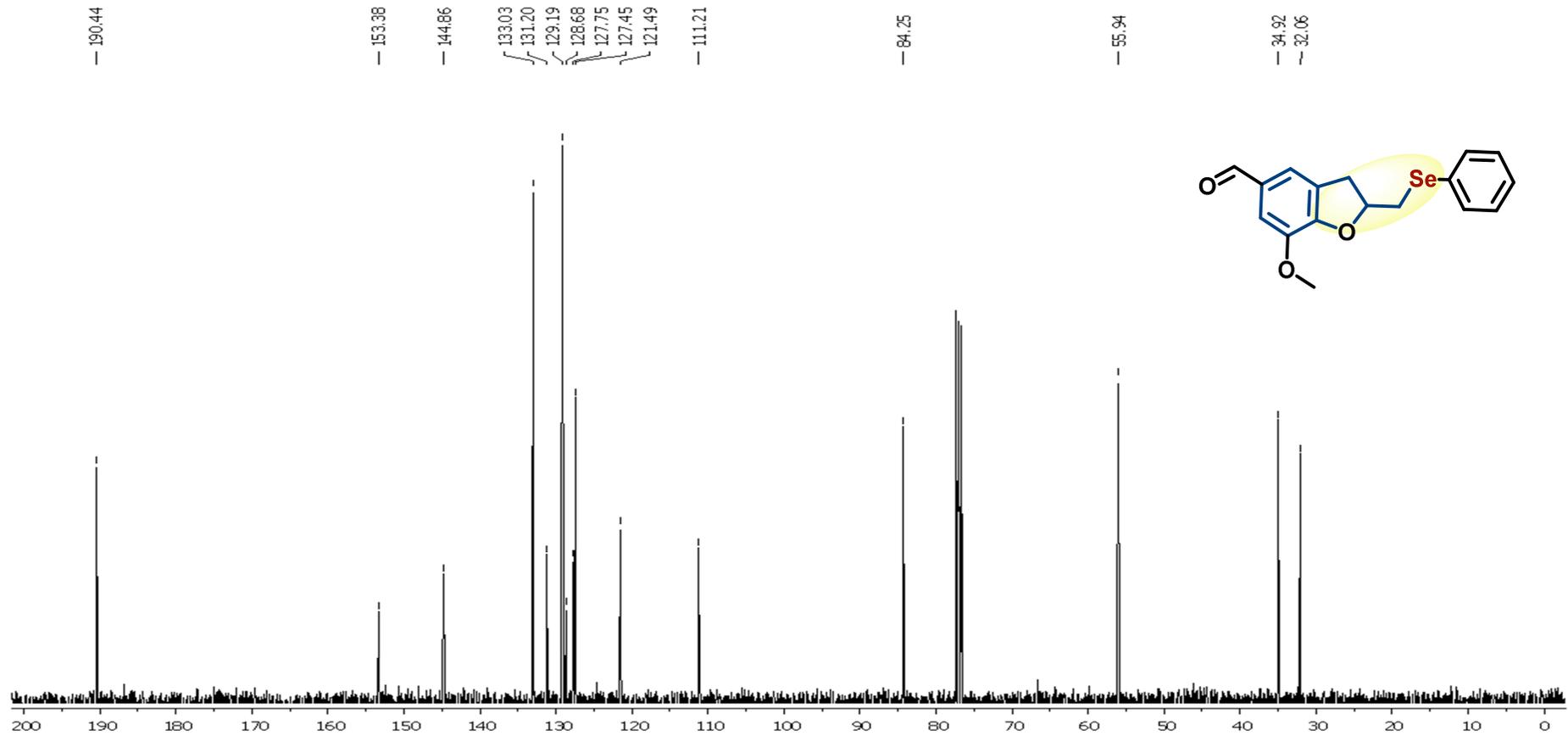


Figura 89: Espectro de IV do composto 5d.

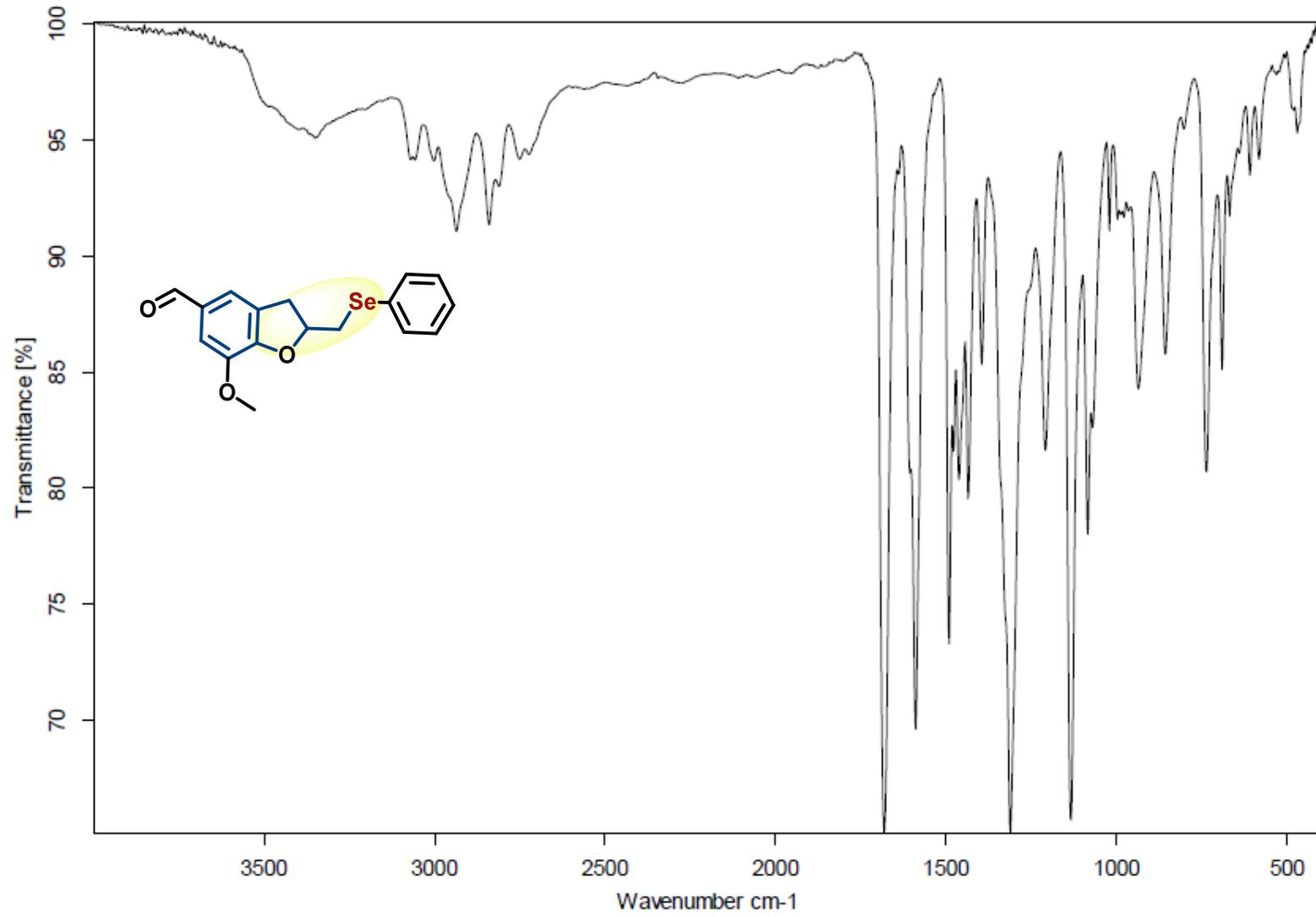


Figura 90: Espectro de HRMS-APPI do composto 5d.

## Display Report

## Analysis Info

Analysis Name D:\Data\2020\Q-TOF\UFSC\LabSELEN\LABSELEN QMC-CFM 22-01-2020 - x analyses\AM-223000001.d  
Method appi 22 11 19 VANESSA.m  
Sample Name AM-223  
Comment

Acquisition Date 1/22/2020 10:58:43 AM  
Operator micrOTOF-QII  
Instrument micrOTOF-Q 228888.10243

## Acquisition Parameter

Source Type	APPI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	1.5 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	1500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	2.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set Collision Cell RF	600.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

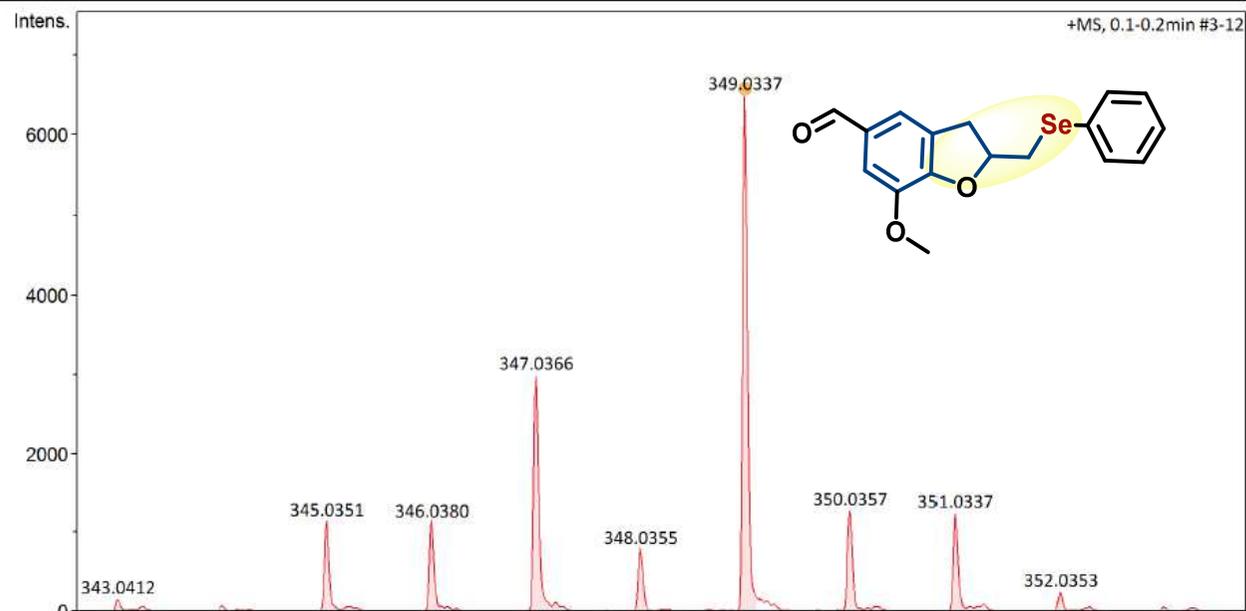


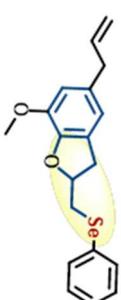
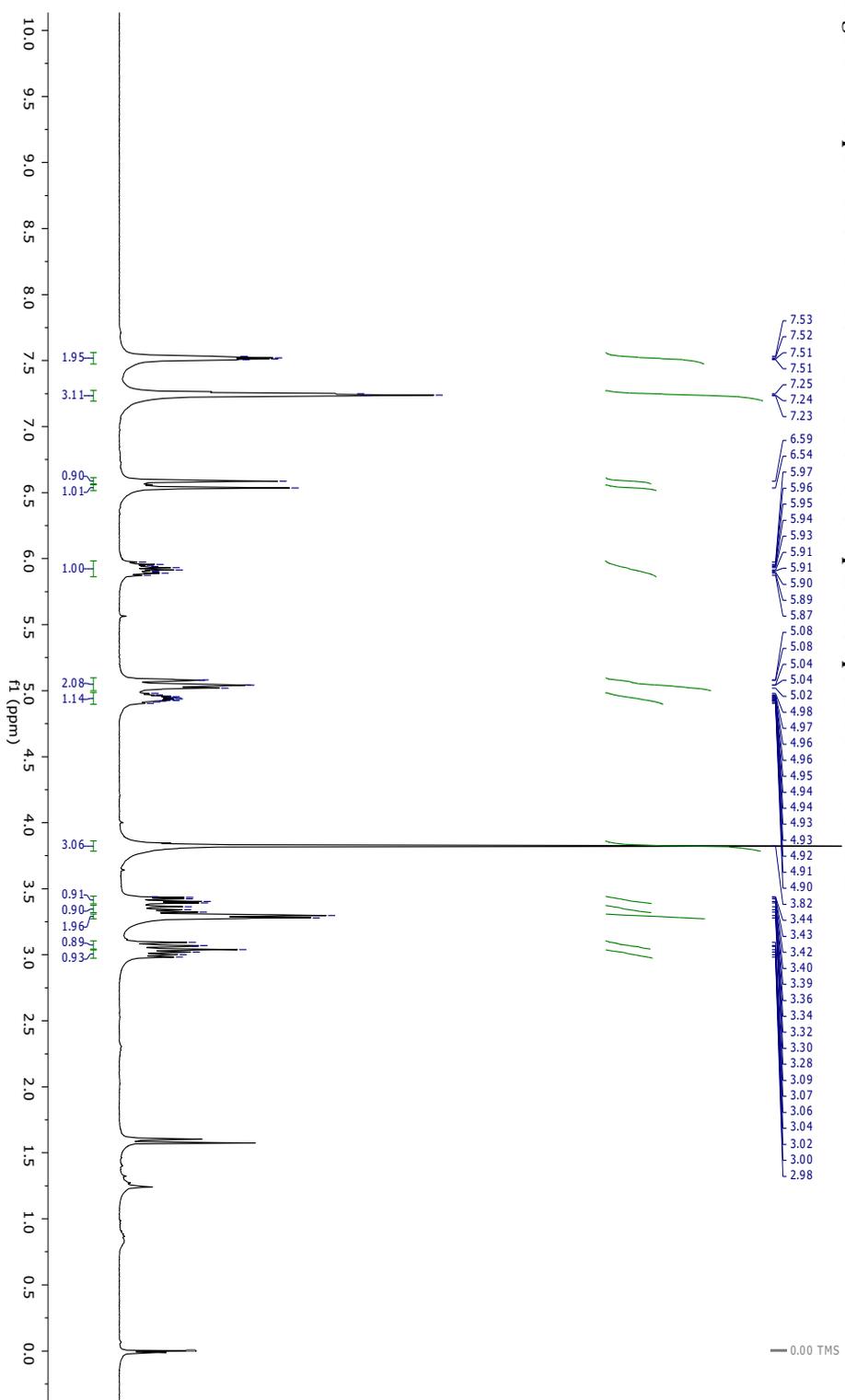
Figura 91: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **5e** operando em 400 MHz.

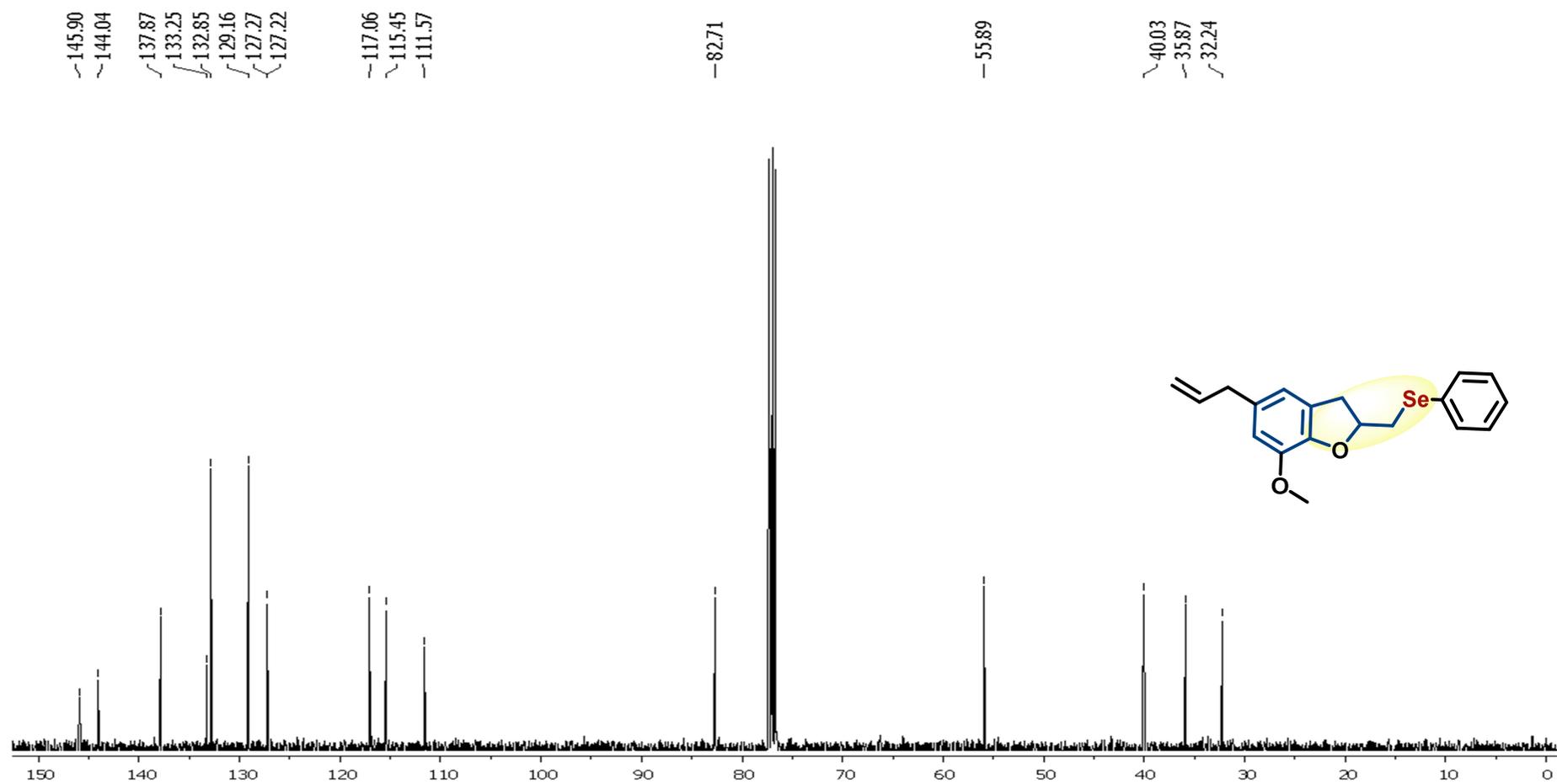
Figura 92: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5e operando em 100 MHz.

Figura 93: Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5e operando em 76 MHz.

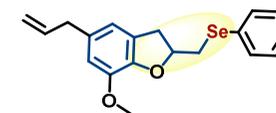
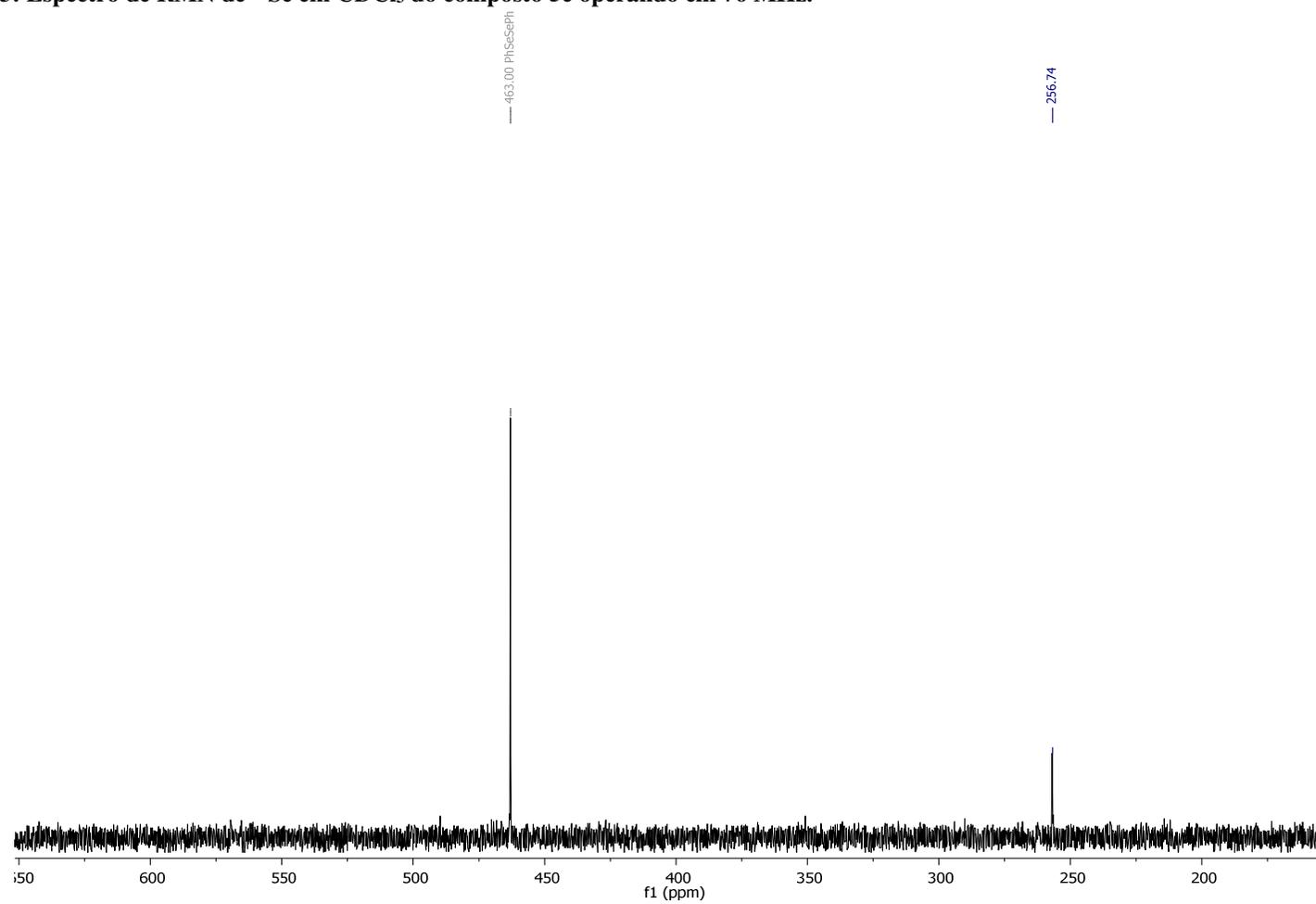


Figura 94: Espectro de IV do composto 5e.

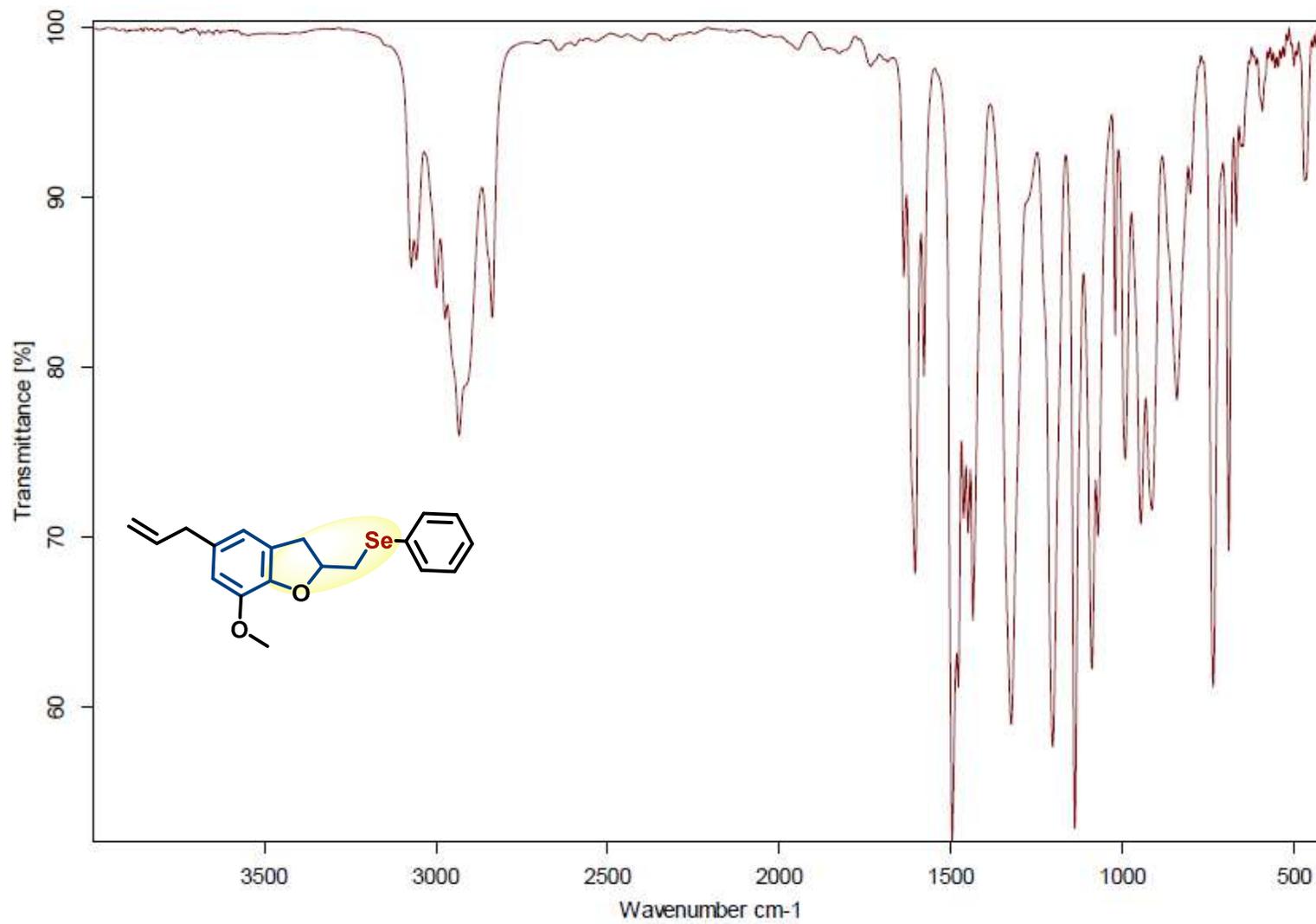


Figura 95: Espectro de HMRS-APPI do composto 5e.

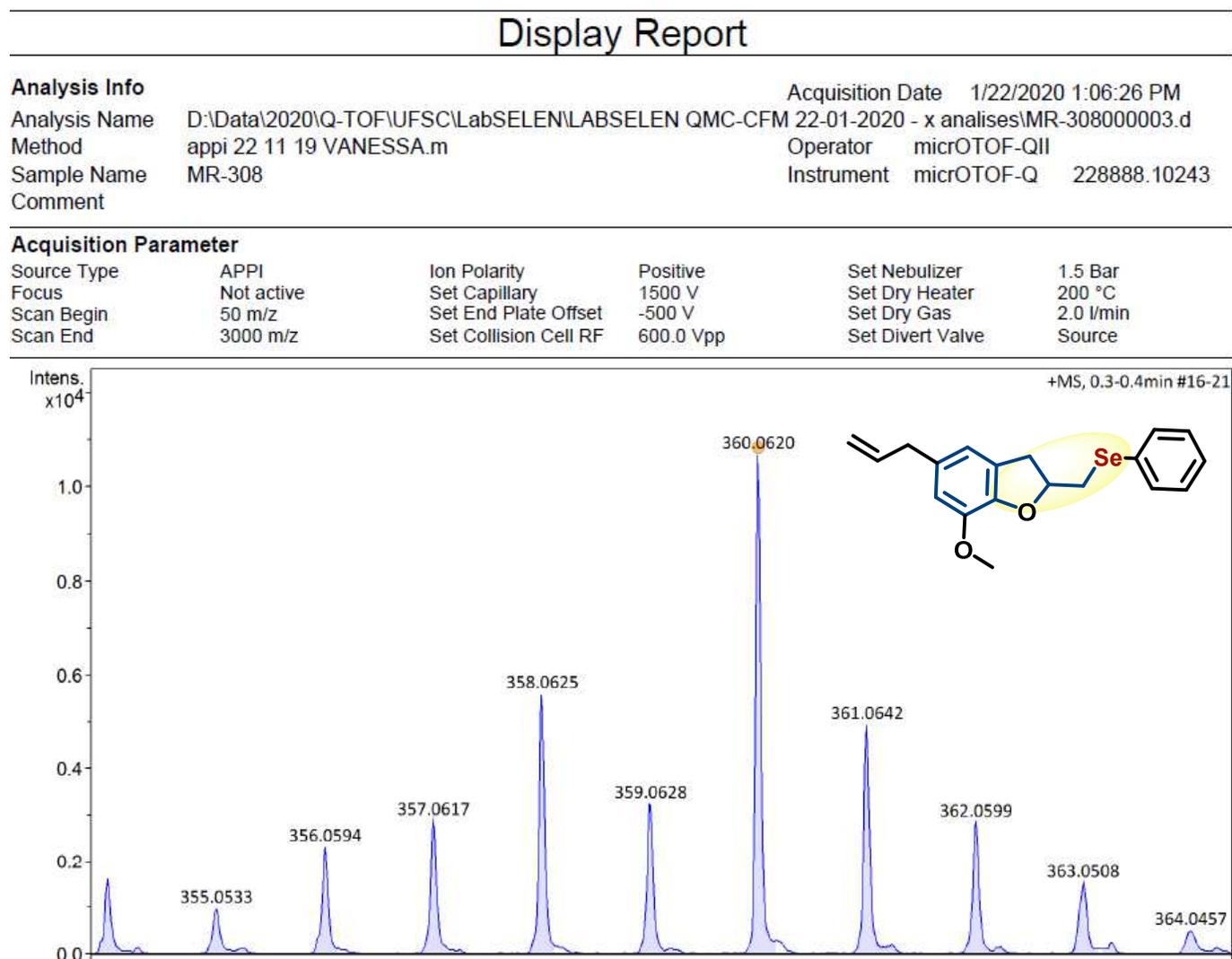


Figura 96: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5f operando em 400 MHz.

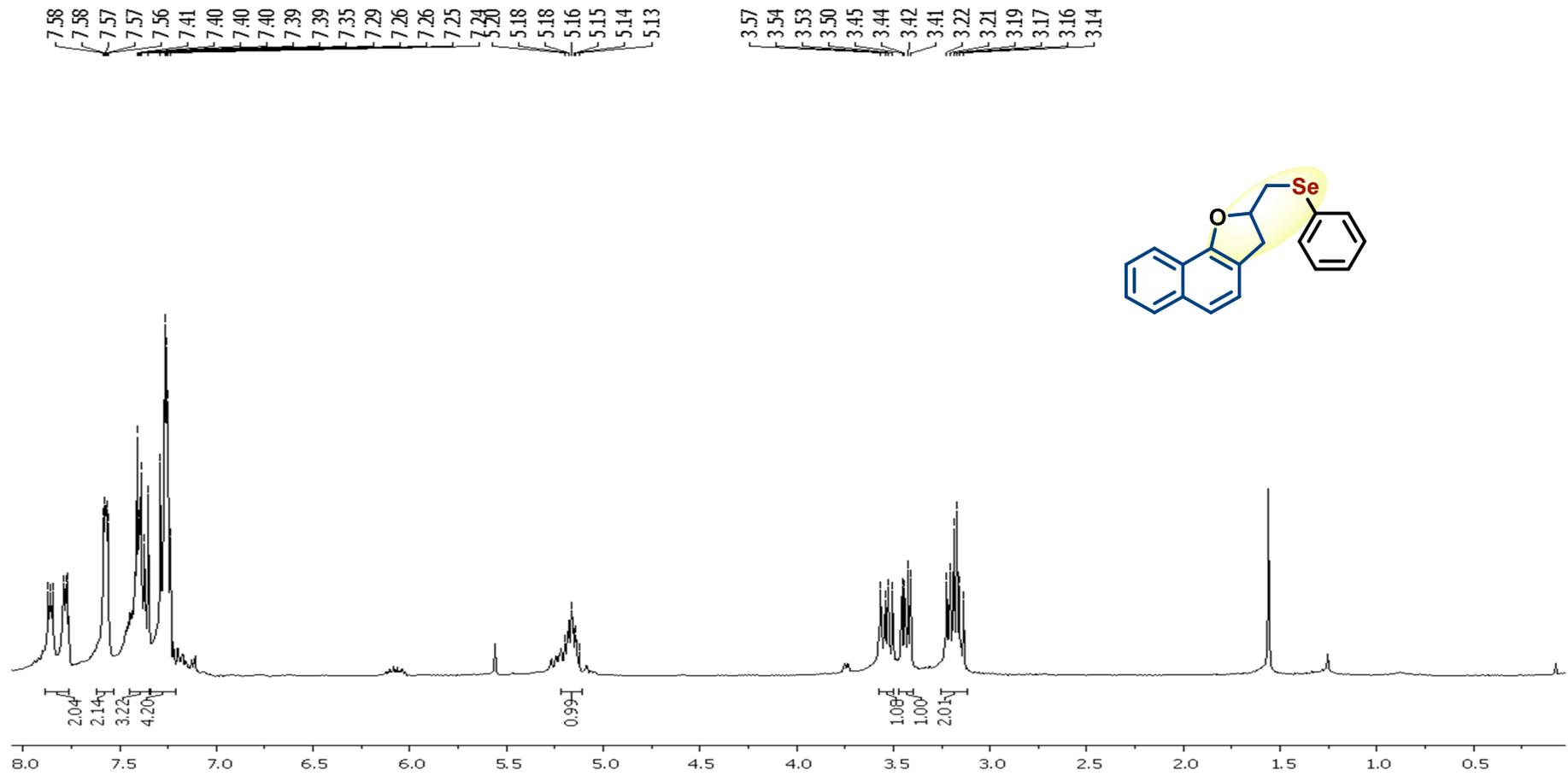


Figura 97: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5f operando em 100 MHz.

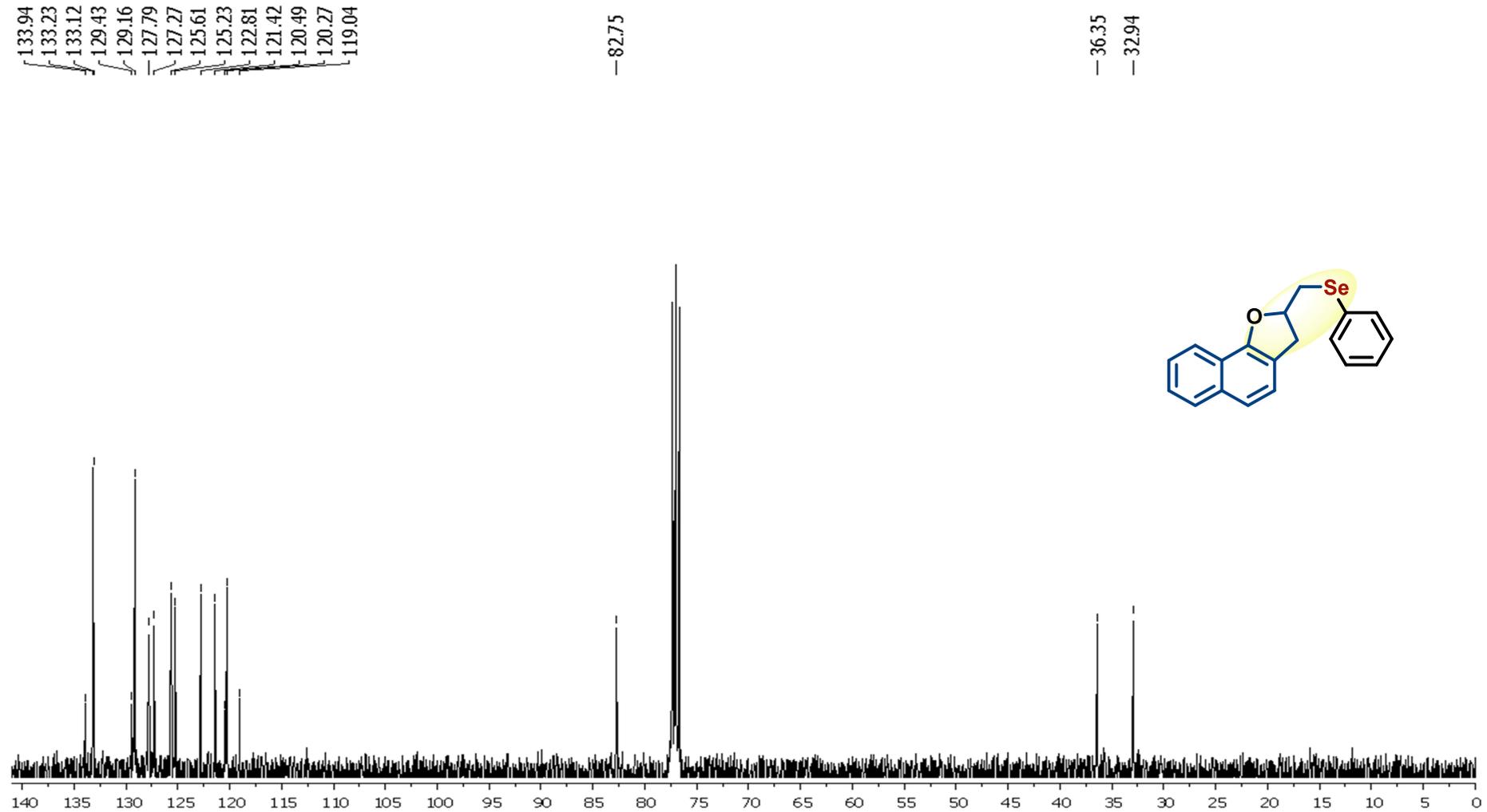


Figura 98: Espectro de IV do composto 5f.

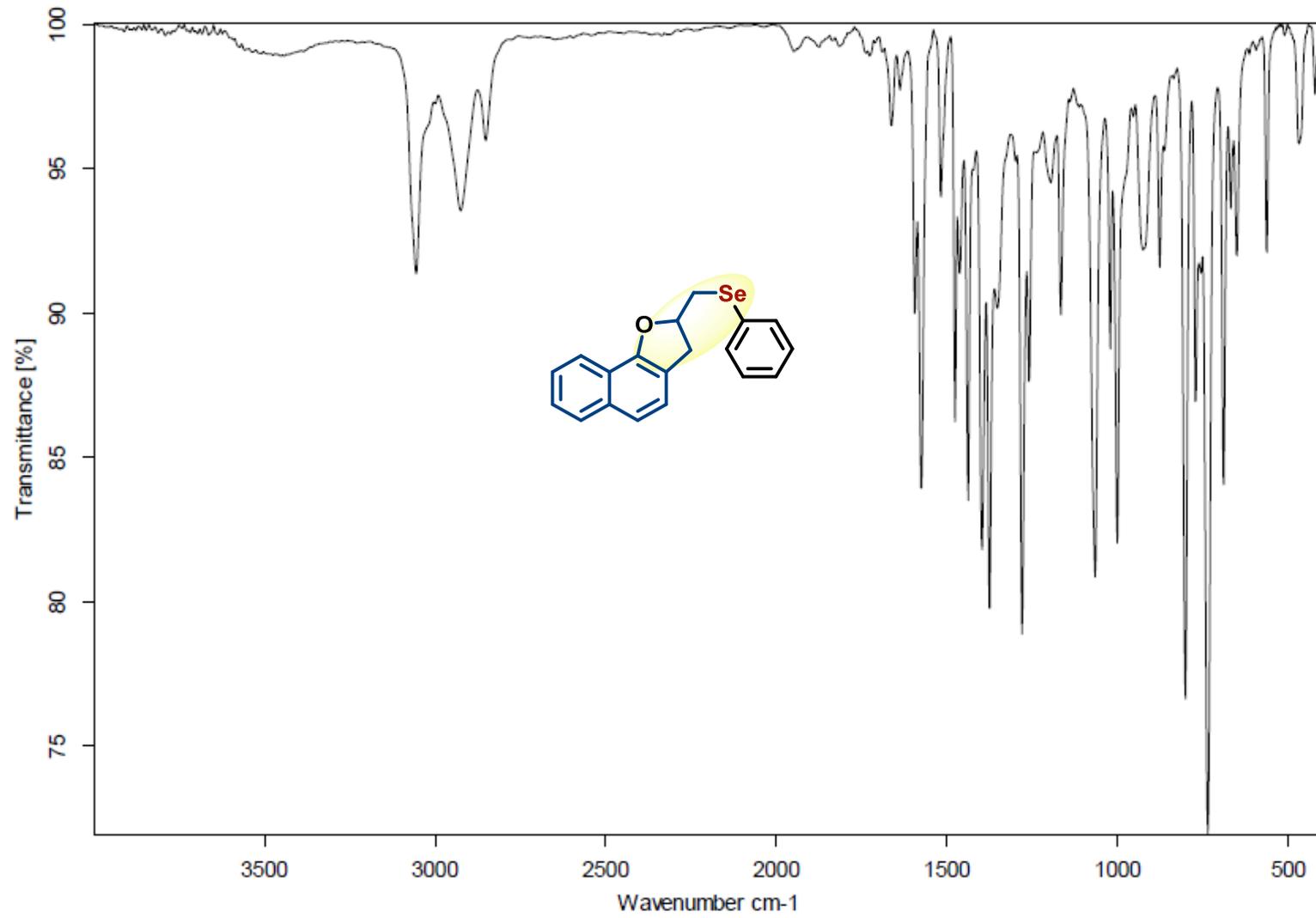


Figura 99: Espectro de HMRS-APPI do composto 5f.

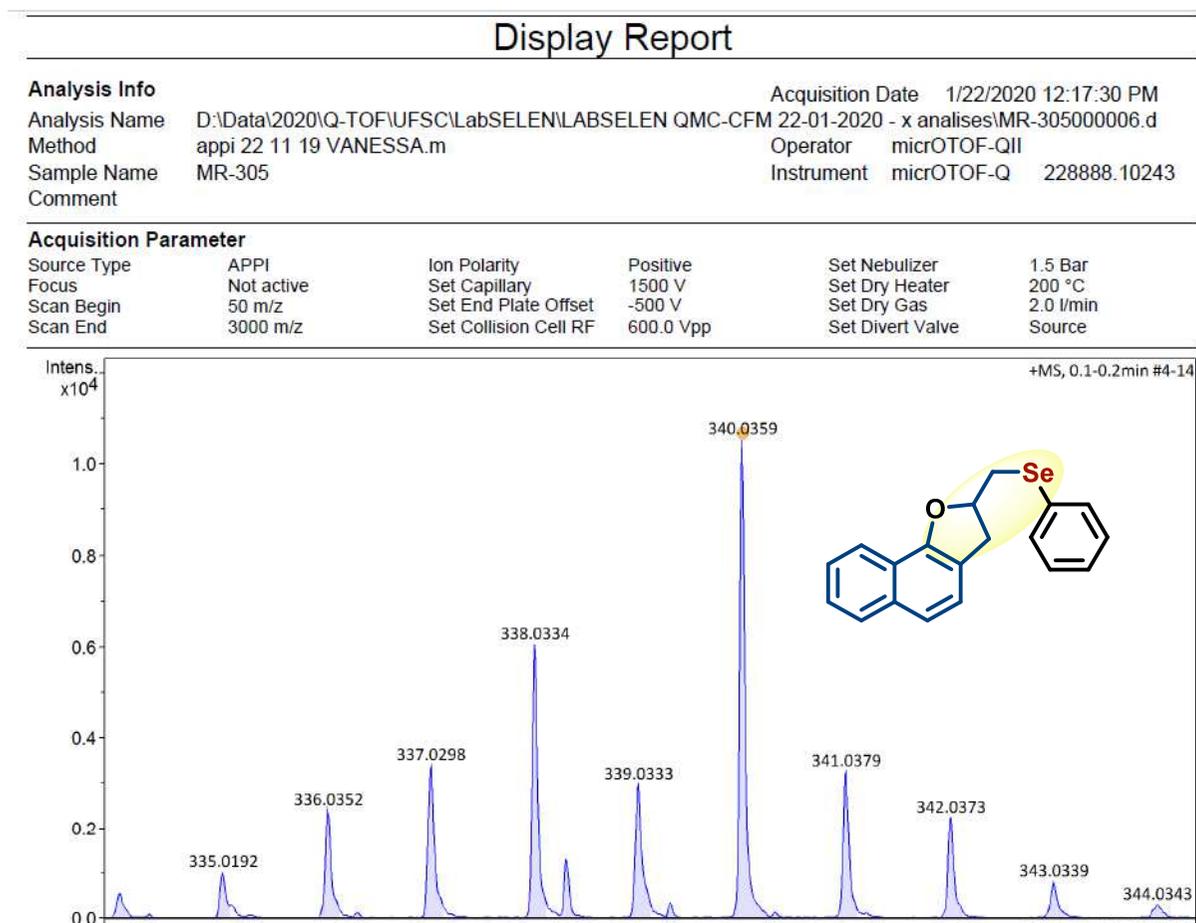


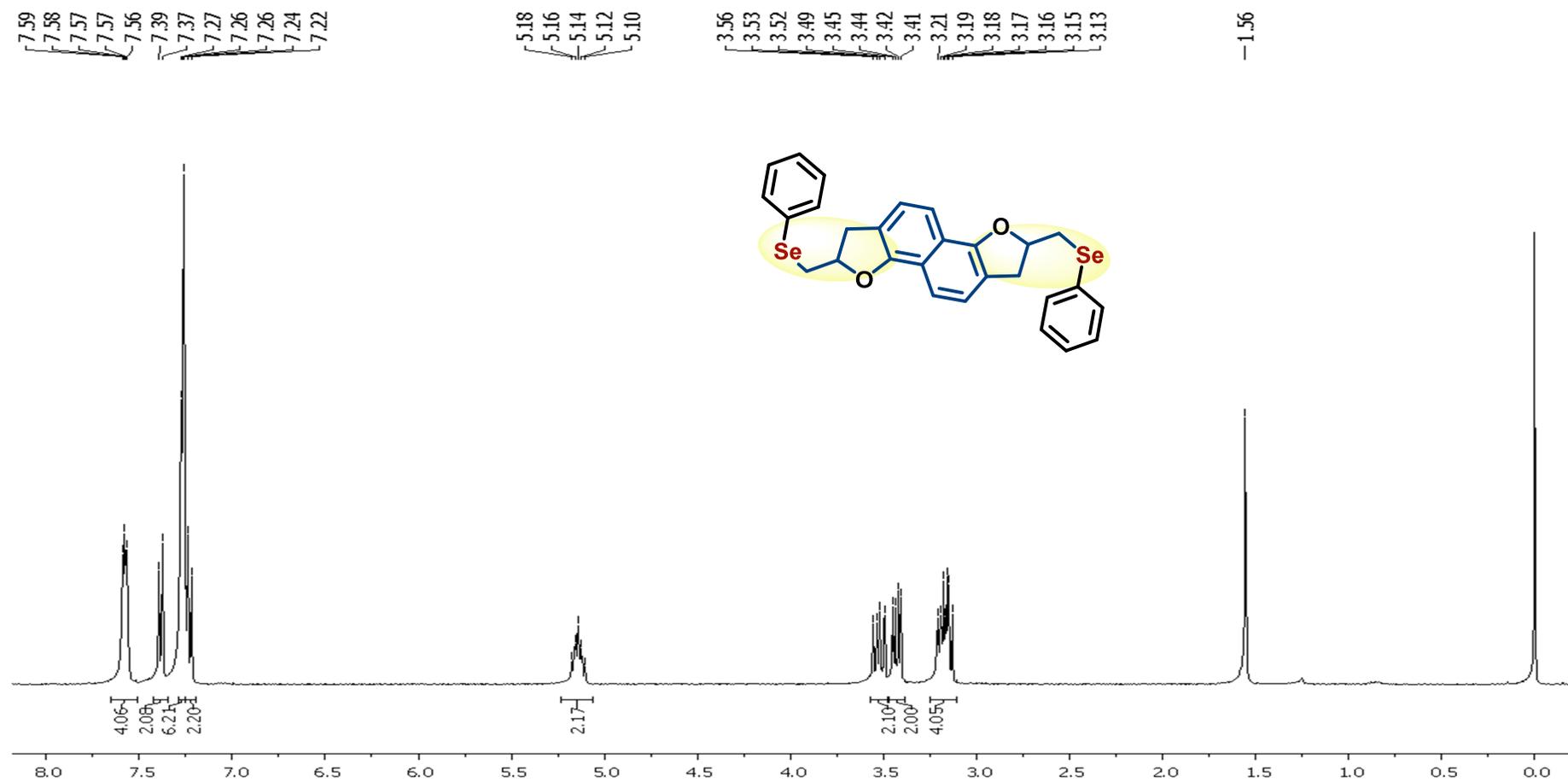
Figura 100: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5g operando em 400 MHz.

Figura 101: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5g operando em 100 MHz.

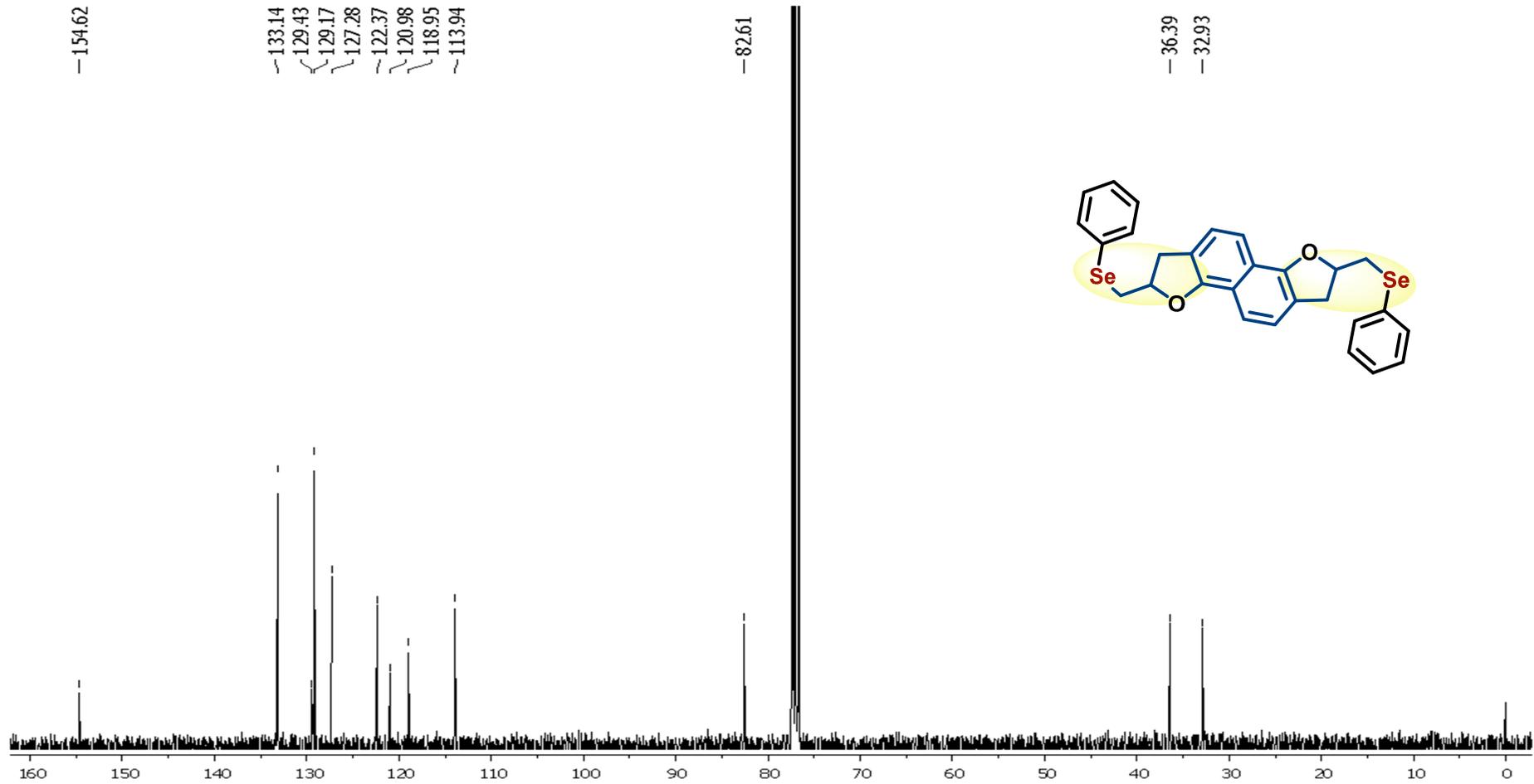


Figura 102: Espectro de IV do composto 5g.

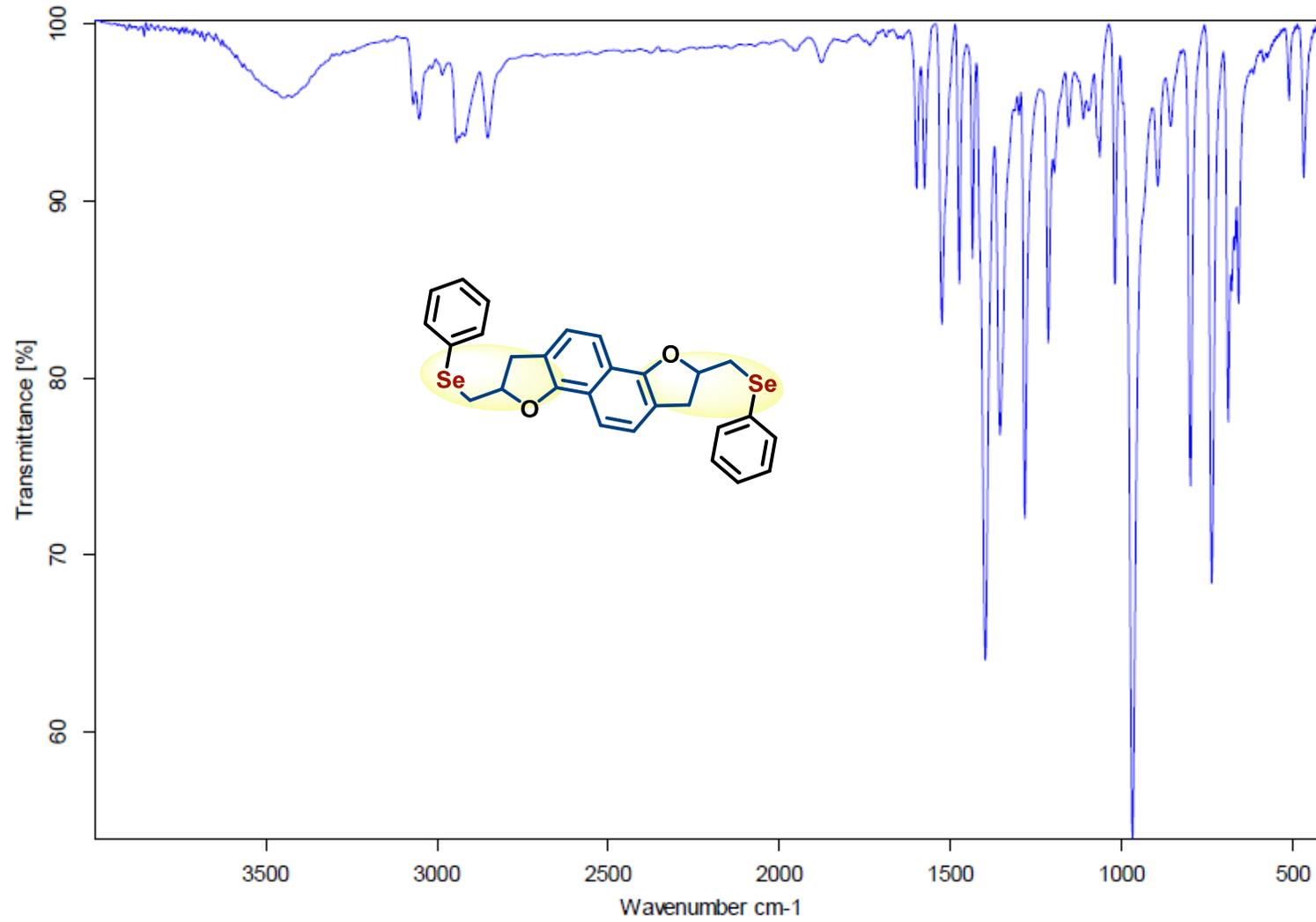
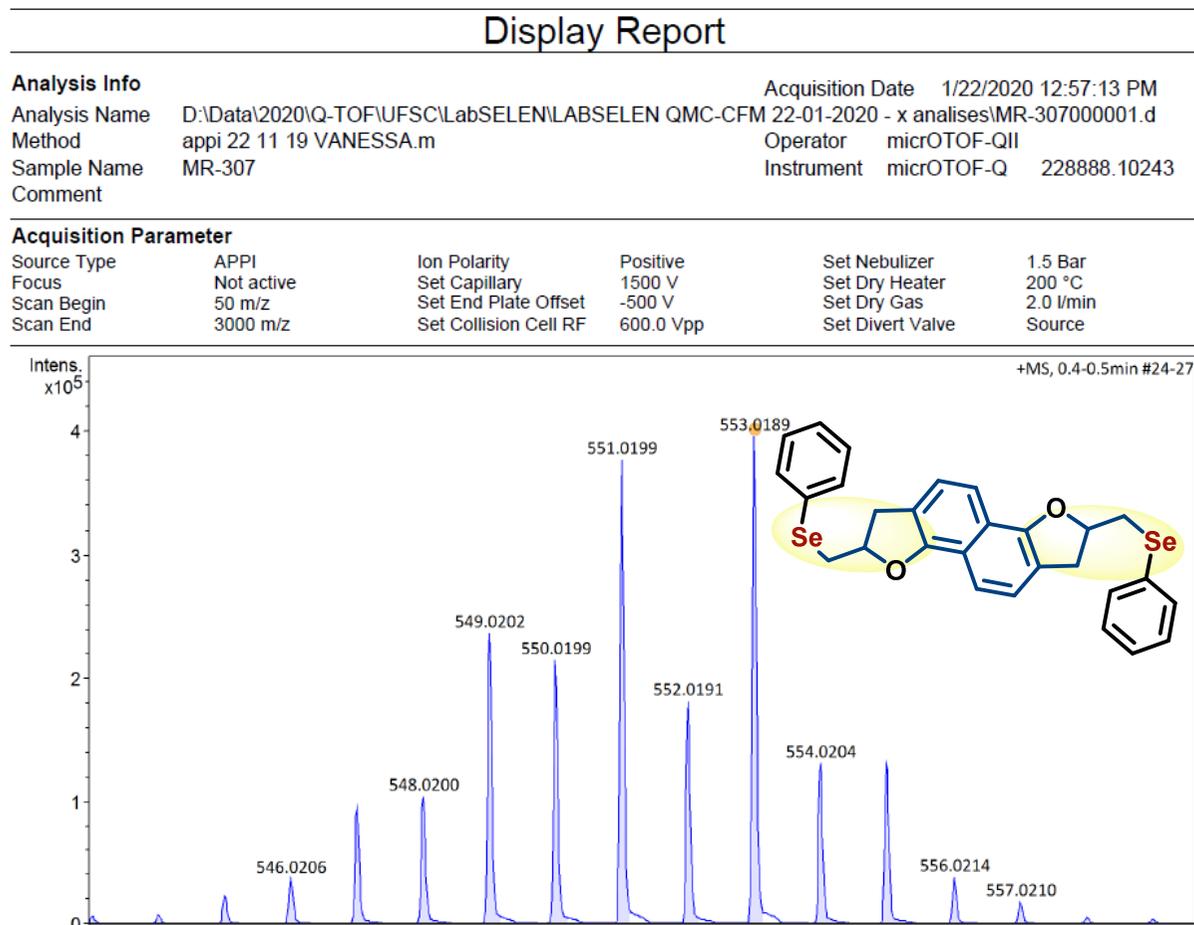


Figura 103: Espectro de HMRS-APPI do composto 5g.



### Apêndice D – Dados Cristalográficos

**Tabela 3: Dados cristalográficos para os compostos 3a e 3c.**

	Composto <b>3a</b>	Composto <b>3c</b>
Fórmula Empírica	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> OSe	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> OSe
Massa Molar	339.28 g.mol <sup>-1</sup>	353.30 g.mol <sup>-1</sup>
Temperatura	150(2) K	150(2) K
$\lambda$	0,71073 Å	0.71073 Å
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> /n
Parâmetros de célula unitária	a = 14.2427(4) Å $\alpha$ = 90°. b = 5.4454(2) Å $\beta$ = 96.4910(10)°. c = 19.3251(7) Å g = 90°.	a = 13.0530(8) Å a = 90°. b = 4.9679(3) Å b = 105.1480(10)°. c = 24.9408(18) Å g = 90°.
Volume	1489,19(9) Å <sup>3</sup>	1561,12(18) Å <sup>3</sup>
Z	4	4
Densidade Calculada	1.513 Mg/m <sup>3</sup>	1.503 Mg/m <sup>3</sup>
Dimensões do cristal	0,380 x 0,180 x 0.080 mm <sup>3</sup>	0,280 x 0,200 x 0,060 mm <sup>3</sup>
Reflexões coletadas	13905	16939
R <sub>interno</sub>	0,0204	0,0222
Método de Refinamento	Mínimos quadrados/ matriz completa em F <sup>2</sup>	Mínimos quadrados/ matriz completa em F <sup>2</sup>
Dados/restrições/ parâmetros	4382 / 0 / 190	4571 / 0 / 200
GOOF (F <sup>2</sup> )	1,066	1,031

Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0276, wR2 = 0,0599	R1 = 0.0249, wR2 = 0.0608
Índice R (todos os dados)	R1 = 0.0372, wR2 = 0.0632	R1 = 0.0310, wR2 = 0.0629

**Tabela 4: Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para os compostos 3a e 3c.**

Composto 3a		Composto 3c	
C(1)-C(2)	1.510(2)	C(1)-C(2)	1.5106(19)
C(1)-Se(1)	1.9529(16)	C(1)-Se(1)	1.9588(13)
C(1)-H(1A)	0.9900	C(1)-H(1A)	0.9900
C(1)-H(1B)	0.9900	C(1)-H(1B)	0.9900
C(2)-O(1)	1.4784(19)	C(2)-O(1)	1.4758(16)
C(2)-C(3)	1.552(2)	C(2)-C(3)	1.5474(19)
C(2)-H(2)	10000	C(2)-H(2)	10.000
C(3)-C(4)	1.504(2)	C(3)-C(4)	1.5097(17)
C(3)-H(3A)	0.9900	C(3)-H(3A)	0.9900
C(3)-H(3B)	0.9900	C(3)-H(3B)	0.9900
C(4)-C(5)	1.366(2)	C(4)-C(13)	1.3689(19)
C(4)-C(13)	1.416(2)	C(4)-C(5)	1.4122(18)
C(5)-O(1)	1.3729(19)	C(5)-C(6)	1.419(2)
C(5)-C(6)	1.404(2)	C(5)-C(10)	1.4333(18)
C(6)-C(7)	1.369(2)	C(6)-C(7)	1.371(2)
C(6)-H(6)	0.9500	C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(8)	1.421(2)	C(7)-C(8)	1.415(2)
C(7)-H(7)	0.9500	C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-C(9)	1.422(2)	C(8)-C(9)	1.367(2)
C(8)-C(13)	1.427(2)	C(8)-H(8)	0.9500
C(9)-C(10)	1.368(3)	C(9)-C(10)	1.423(2)
C(9)-H(9)	0.9500	C(9)-H(9)	0.9500
C(10)-C(11)	1.405(3)	C(10)-C(11)	1.419(2)
C(10)-H(10)	0.9500	C(11)-C(12)	1.371(2)
C(11)-C(12)	1.373(2)	C(11)-H(11)	0.9500
C(11)-H(11)	0.9500	C(12)-C(13)	1.4092(18)
C(12)-C(13)	1.417(2)	C(12)-H(12)	0.9500
C(12)-H(12)	0.9500	C(13)-O(1)	1.3765(16)
C(14)-C(15)	1.391(2)	C(14)-C(15)	1.3916(19)
C(14)-C(19)	1.392(2)	C(14)-C(19)	1.3951(19)
C(14)-Se(1)	1.9207(15)	C(14)-Se(1)	1.9206(14)
C(15)-C(16)	1.386(2)	C(15)-C(16)	1.393(2)
C(15)-H(15)	0.9500	C(15)-H(15)	0.9500
C(16)-C(17)	1.392(2)	C(16)-C(17)	1.395(2)
C(16)-H(16)	0.9500	C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-C(18)	1.384(3)	C(17)-C(18)	1.400(2)
C(17)-H(17)	0.9500	C(17)-C(20)	1.510(2)

C(18)-C(19)	1.387(2)	C(18)-C(19)	1.390(2)
C(18)-H(18)	0.9500	C(18)-H(18)	0.9500
C(19)-H(19)	0.9500	C(19)-H(19)	0.9500
		C(20)-H(20A)	0.9800
C(2)-C(1)-Se(1)	112.53(10)	C(20)-H(20B)	0.9800
C(2)-C(1)-H(1A)	109.1	C(20)-H(20C)	0.9800
Se(1)-C(1)-H(1A)	109.1		
C(2)-C(1)-H(1B)	109.1	C(2)-C(1)-Se(1)	112.56(9)
Se(1)-C(1)-H(1B)	109.1	C(2)-C(1)-H(1A)	109.1
H(1A)-C(1)-H(1B)	107.8	Se(1)-C(1)-H(1A)	109.1
O(1)-C(2)-C(1)	106.32(12)	C(2)-C(1)-H(1B)	109.1
O(1)-C(2)-C(3)	106.50(12)	Se(1)-C(1)-H(1B)	109.1
C(1)-C(2)-C(3)	116.13(13)	H(1A)-C(1)-H(1B)	107.8
O(1)-C(2)-H(2)	109.2	O(1)-C(2)-C(1)	106.65(10)
C(1)-C(2)-H(2)	109.2	O(1)-C(2)-C(3)	106.04(10)
C(3)-C(2)-H(2)	109.2	C(1)-C(2)-C(3)	113.42(12)
C(4)-C(3)-C(2)	102.12(12)	O(1)-C(2)-H(2)	110.2
C(4)-C(3)-H(3A)	111.3	C(1)-C(2)-H(2)	110.2
C(2)-C(3)-H(3A)	111.3	C(3)-C(2)-H(2)	110.2
C(4)-C(3)-H(3B)	111.3	C(4)-C(3)-C(2)	101.62(10)
C(2)-C(3)-H(3B)	111.3	C(4)-C(3)-H(3A)	111.4
H(3A)-C(3)-H(3B)	109.2	C(2)-C(3)-H(3A)	111.4
C(5)-C(4)-C(13)	119.88(14)	C(4)-C(3)-H(3B)	111.4
C(5)-C(4)-C(3)	109.34(13)	C(2)-C(3)-H(3B)	111.4
C(13)-C(4)-C(3)	130.79(14)	H(3A)-C(3)-H(3B)	109.3
C(4)-C(5)-O(1)	114.05(13)	C(13)-C(4)-C(5)	120.28(11)
C(4)-C(5)-C(6)	123.36(15)	C(13)-C(4)-C(3)	108.62(11)
O(1)-C(5)-C(6)	122.59(14)	C(5)-C(4)-C(3)	131.08(12)
C(7)-C(6)-C(5)	117.49(15)	C(4)-C(5)-C(6)	123.57(12)
C(7)-C(6)-H(6)	121.3	C(4)-C(5)-C(10)	117.58(12)
C(5)-C(6)-H(6)	121.3	C(6)-C(5)-C(10)	118.84(12)
C(6)-C(7)-C(8)	121.90(15)	C(7)-C(6)-C(5)	121.08(13)
C(6)-C(7)-H(7)	119.1	C(7)-C(6)-H(6)	119.5
C(8)-C(7)-H(7)	119.1	C(5)-C(6)-H(6)	119.5
C(7)-C(8)-C(9)	122.08(15)	C(6)-C(7)-C(8)	120.10(15)
C(7)-C(8)-C(13)	119.26(15)	C(6)-C(7)-H(7)	119.9
C(9)-C(8)-C(13)	118.66(15)	C(8)-C(7)-H(7)	119.9
C(10)-C(9)-C(8)	120.84(16)	C(9)-C(8)-C(7)	120.43(14)
C(10)-C(9)-H(9)	119.6	C(9)-C(8)-H(8)	119.8
C(8)-C(9)-H(9)	119.6	C(7)-C(8)-H(8)	119.8
C(9)-C(10)-C(11)	120.32(16)	C(8)-C(9)-C(10)	121.13(14)
C(9)-C(10)-H(10)	119.8	C(8)-C(9)-H(9)	119.4
C(11)-C(10)-H(10)	119.8	C(10)-C(9)-H(9)	119.4

C(12)-C(11)-C(10)	120.63(17)	C(11)-C(10)-C(9)	121.95(12)
C(12)-C(11)-H(11)	119.7	C(11)-C(10)-C(5)	119.64(12)
C(10)-C(11)-H(11)	119.7	C(9)-C(10)-C(5)	118.42(13)
C(11)-C(12)-C(13)	120.58(16)	C(12)-C(11)-C(10)	121.94(12)
C(11)-C(12)-H(12)	119.7	C(12)-C(11)-H(11)	119.0
C(13)-C(12)-H(12)	119.7	C(10)-C(11)-H(11)	119.0
C(4)-C(13)-C(12)	123.01(14)	C(11)-C(12)-C(13)	117.27(13)
C(4)-C(13)-C(8)	118.06(14)	C(11)-C(12)-H(12)	121.4
C(12)-C(13)-C(8)	118.93(14)	C(13)-C(12)-H(12)	121.4
C(15)-C(14)-C(19)	119.63(15)	C(4)-C(13)-O(1)	113.92(11)
C(15)-C(14)-Se(1)	121.81(12)	C(4)-C(13)-C(12)	123.25(13)
C(19)-C(14)-Se(1)	118.54(12)	O(1)-C(13)-C(12)	122.83(13)
C(16)-C(15)-C(14)	119.96(15)	C(15)-C(14)-C(19)	119.37(13)
C(16)-C(15)-H(15)	120.0	C(15)-C(14)-Se(1)	120.92(10)
C(14)-C(15)-H(15)	120.0	C(19)-C(14)-Se(1)	119.69(10)
C(15)-C(16)-C(17)	120.37(16)	C(14)-C(15)-C(16)	119.95(13)
C(15)-C(16)-H(16)	119.8	C(14)-C(15)-H(15)	120.0
C(17)-C(16)-H(16)	119.8	C(16)-C(15)-H(15)	120.0
C(18)-C(17)-C(16)	119.56(16)	C(15)-C(16)-C(17)	121.41(14)
C(18)-C(17)-H(17)	120.2	C(15)-C(16)-H(16)	119.3
C(16)-C(17)-H(17)	120.2	C(17)-C(16)-H(16)	119.3
C(17)-C(18)-C(19)	120.35(16)	C(16)-C(17)-C(18)	117.97(13)
C(17)-C(18)-H(18)	119.8	C(16)-C(17)-C(20)	121.22(14)
C(19)-C(18)-H(18)	119.8	C(18)-C(17)-C(20)	120.81(14)
C(18)-C(19)-C(14)	120.12(15)	C(19)-C(18)-C(17)	121.06(13)
C(18)-C(19)-H(19)	119.9	C(19)-C(18)-H(18)	119.5
C(14)-C(19)-H(19)	119.9	C(17)-C(18)-H(18)	119.5
C(5)-O(1)-C(2)	107.30(11)	C(18)-C(19)-C(14)	120.23(13)
C(14)-Se(1)-C(1)	99.31(7)	C(18)-C(19)-H(19)	119.9
		C(14)-C(19)-H(19)	119.9
		C(17)-C(20)-H(20A)	109.5
		C(17)-C(20)-H(20B)	109.5
		H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
		C(17)-C(20)-H(20C)	109.5
		H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
		H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5
		C(13)-O(1)-C(2)	106.28(10)
		C(14)-Se(1)-C(1)	97.54(6)