



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

Luiz Eduardo Welter

**Síntese Sustentável de Selanil-Isocumarinas e Calcogenoésteres via Geração
in situ de Espécies Reativas de Organocalcogênios**

Florianópolis,
2026

Luiz Eduardo Welter

**Síntese Sustentável de Selanil-Isocumarinas e Calcogenoésteres via Geração
in situ de Espécies Reativas de Organocalcogênios**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação
em Química da Universidade Federal de Santa
Catarina como requisito parcial para a obtenção do
título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga
Coorientador: Prof. Dr. Tiago Elias A. Frizon

Florianópolis,
2026

Welter, Luiz Eduardo

Síntese Sustentável de Selanil-Isocumarinas e
Calcogenoésteres via Geração in situ de Espécies Reativas
de Organocalcogênios / Luiz Eduardo Welter ; orientador,
Antonio Luiz Braga, coorientador, Tiago Elias Allievi
Frizon, 2026.

232 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2026.

Inclui referências.

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

Luiz Eduardo Welter

**Síntese Sustentável de Selanil-Isocumarinas e Calcogenoésteres via Geração
in situ de Espécies Reativas de Organocalcogênicos**

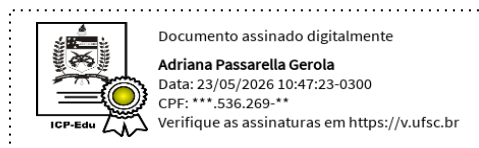
O presente trabalho em nível de Doutorado foi avaliado e aprovado, em 27 de março de 2026, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Ricardo Frederico Schumacher, Dr.
Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

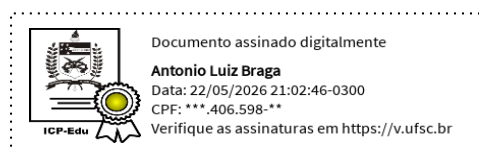
Profa. Adriana Passarella Gerola, Dra.
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Tales Antonio Camargo Goulart, Dr.
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

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.



Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Prof. Antonio Luiz Braga, Dr.
Orientador

Florianópolis, 2026

Aos meus pais, Luiz Jusimar e Maria Helena, pelo amor incondicional, pelos ensinamentos e por todos os esforços dedicados à minha formação e aos meus sonhos. À minha irmã, Ana Claudia, pelo carinho, pela parceria e por estar sempre ao meu lado, mesmo na distância. A vocês, que sempre me apoiaram e acreditaram em mim, dedico esta conquista.

À comunidade LGBTQIAPN+, que resistem e lutam diariamente por respeito, dignidade e espaço na sociedade. Que cada conquista acadêmica, profissional e pessoal nossa seja também um ato de (re)existência e afirmação.

AGRADECIMENTOS

“Que ninguém se engane, só se consegue a simplicidade através de muito trabalho.”

— *Clarice Lispector*

Esta frase traduz, em poucas palavras, o que significou a construção desta tese. Foram anos de dedicação, dúvidas, aprendizado e persistência. Houve desafios, mas houve, sobretudo, a decisão de continuar. E, nessa decisão, muitas pessoas estiveram ao meu lado, às quais expresso meus mais sinceros agradecimentos.

Aos meus pais, meu profundo agradecimento por todo o apoio e incentivo, por serem meus pilares e por acreditarem em mim em todos os momentos.

À minha irmã, ao meu cunhado e aos meus sobrinhos, pelo companheirismo, pelo carinho e por sempre me acolherem com afeto e compreensão. Aos demais familiares que estiveram presentes ao longo desta jornada, agradeço pelo apoio constante e pelo encorajamento nos momentos mais desafiadores.

Aos meus amigos, palavras não são suficientes para expressar o quanto sou grato. Obrigado por cada conversa, por cada incentivo e por cada momento de leveza em meio às incertezas. Vocês foram abrigo nos dias difíceis e celebração nas pequenas conquistas ao longo do caminho.

Ao meu orientador e coorientador, pela confiança, pela orientação e pela oportunidade de desenvolver este trabalho, contribuindo para minha formação acadêmica e profissional.

Aos colegas de laboratório, pelas discussões e contribuições ao longo do desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química e à Universidade Federal de Santa Catarina, pela viabilização desta pesquisa.

À CAPES e às demais agências de fomento, pelo suporte financeiro indispensável à realização deste trabalho.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para esta jornada, direta ou indiretamente, meus sinceros agradecimentos.

“Seja menos curioso sobre as pessoas e mais curioso sobre ideias.”

Marie Curie

RESUMO

Esta tese de doutorado consiste no desenvolvimento de metodologias sintéticas para a geração *in situ* de espécies reativas de calcogênios a partir de dicalcogenetos de diorganoíla, com foco na construção de ligações carbono–selênio sob condições mais sustentáveis. No primeiro capítulo, apresenta-se um protocolo para a síntese de 22 compostos 4-(selanil)-isocumarinas por meio da ativação química de disselenetos de diorganoíla utilizando ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como agente oxidante. A metodologia promove a formação de espécies eletrofílicas de selênio capazes de induzir a ciclização intramolecular de *o*-(alquinil)ésteres de forma rápida e seletiva. As reações levaram à formação dos produtos, com rendimentos de 60 a 98%, em curtos tempos reacionais, com ampla tolerância a diferentes substratos e possibilidade de escalonamento, além de empregar um reagente de baixo custo, estável e de fácil manuseio. Estudos mecanísticos indicam a participação de intermediários eletrofílicos de selênio responsáveis pelas etapas de selanilação e ciclização. Os compostos obtidos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas e avaliados preliminarmente quanto à interação com DNA. No segundo capítulo, desenvolve-se uma metodologia eletrossintética para a obtenção de 29 exemplos derivados de calcogenoésteres, com ênfase em selenoésteres, por meio da ativação eletroquímica direta de dicalcogenetos em célula não dividida e na ausência de oxidantes externos. O protocolo permite a formação eficiente da ligação C–Ch sob condições brandas e com menor geração de resíduos, levando à formação dos produtos com rendimentos entre 23 a 98%. Experimentos de controle e estudos mecanísticos indicam a ocorrência de um mecanismo híbrido, envolvendo intermediários radicalares e iônicos. Em conjunto, os resultados demonstram que abordagens químicas e eletroquímicas constituem estratégias eficazes para a síntese de compostos organocalcogênios, contribuindo para o avanço de metodologias alinhadas aos princípios da química verde.

Palavras-chave: compostos organosselênio; selanil-isocumarinas; calcogenoésteres; TCCA; eletrossíntese.

ABSTRACT

This doctoral thesis focuses on the development of synthetic methodologies for the *in situ* generation of reactive chalcogen species from diorganoyl dichalcogenides, with an emphasis on the formation of carbon–selenium bonds under more sustainable conditions. In the first chapter, a protocol is presented for the synthesis of 22 4-(selanyl)-isocoumarin compounds through the chemical activation of diorganoyl diselenides using trichloroisocyanuric acid (TCCA) as an oxidizing agent. The methodology promotes the formation of electrophilic selenium species capable of inducing the intramolecular cyclization of o-(alkynyl) esters rapidly and selectively. The reactions led to the formation of the products, with yields ranging from 60 to 98%, in short reaction times, with broad substrate tolerance and scalability, in addition to employing a low-cost, stable, and easy-to-handle reagent. Mechanistic studies indicate the involvement of electrophilic selenium intermediates responsible for the selenylation and cyclization steps. The compounds obtained were characterized by spectroscopic techniques and preliminarily evaluated for their interaction with DNA. In the second chapter, an electrochemical methodology is developed for the preparation of 29 examples derived from chalcogen esters, with an emphasis on selenoesters, through the direct electrochemical activation of dichalcogenides in a non-split cell and in the absence of external oxidants. The protocol enables the efficient formation of the C–Ch bond under mild conditions and with reduced waste generation, leading to product yields ranging from 23% to 98%. Control experiments and mechanistic studies indicate the occurrence of a hybrid mechanism involving radical and ionic intermediates. Taken together, the results demonstrate that chemical and electrochemical approaches constitute effective strategies for the synthesis of organochalcogen compounds, contributing to the advancement of methodologies aligned with the principles of green chemistry.

Keywords: organoselenium compounds; selanyl-isocoumarins; chalcogen esters; TCCA; electrochemical synthesis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração das metodologias propostas neste trabalho	27
Figura 2. Características do selênio e compostos organosselênio.....	29
Figura 3. Compostos organosselênios miméticos da GPx	33
Figura 4. Estrutura das isocumarinas e isômeros	34
Figura 5. Isocumarinas substituídas com atividades biológicas relevantes.....	35
Figura 6. Princípios da Química Verde.....	47
Figura 7. Estrutura de derivados de <i>N</i> -cloroimidas	49
Figura 8. Registro fotográfico do sistema reacional empregado na síntese da 4-(selanil)-isocumarina	57
Figura 9. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3b obtido em CDCl_3 expandido na região dos aromáticos	70
Figura 10. Espectro de RMN 2D COSY ^1H – ^1H (400 MHz) do composto 3b obtido em CDCl_3	71
Figura 11. Ampliação do espectro de RMN 2D COSY ^1H – ^1H (400 MHz) do composto 3b obtido em CDCl_3	72
Figura 12. Espectro de RMN 2D HMQC ^1H – ^{13}C (400 MHz) do composto 3b obtido em CDCl_3	73
Figura 13. Primeira ampliação do espectro de RMN 2D HMQC ^1H – ^{13}C (400 MHz) do composto 3b obtido em CDCl_3	73
Figura 14. Segunda ampliação do espectro de RMN 2D HMQC ^1H – ^{13}C (400 MHz) do composto 3b obtido em CDCl_3	74
Figura 15. Espectro RMN 2D HMBC ^1H – ^{13}C (400 MHz) do composto 3b obtido em CDCl_3	75
Figura 16. Primeira ampliação do espectro RMN 2D HMBC ^1H – ^{13}C (400 MHz) do composto 3b obtido em CDCl_3	75
Figura 17. Segunda ampliação do espectro RMN 2D HMBC ^1H – ^{13}C (400 MHz) do composto 3b obtido em CDCl_3	76
Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3b obtido em CDCl_3	77
Figura 19. Espectro de RMN ^{77}Se (77 MHz) do composto 3b obtido em CDCl_3	78
Figura 20. Representação gráfica das interações composto-DNA observadas pela análise espectrofotométrica de UV.....	79
Figura 21. Resultados de docking molecular obtidos para o composto 3a	81
Figura 22. Estrutura geral dos calcogenoésteres e selenoéster.....	85

Figura 23. Selenoésteres com atividades biológicas descritas	87
Figura 24. Ilustração de diferentes células eletroquímicas.....	94
Figura 25. Quantidade estequiométrica utilizada de cada eletrodo de sacrifício.....	107
Figura 26. Espectroscopia de infravermelho do resíduo da reação	119
Figura 27. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5d obtido em CDCl_3	120
Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5d obtido em CDCl_3	121
Figura 29. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3a obtido em CDCl_3	165
Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3a obtido em CDCl_3	165
Figura 31. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3a obtido em CDCl_3	166
Figura 32. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3b obtido em CDCl_3	166
Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3b obtido em CDCl_3	167
Figura 34. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3b obtido em CDCl_3	167
Figura 35. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3c obtido em CDCl_3	168
Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3c obtido em CDCl_3	168
Figura 37. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3c obtido em CDCl_3	169
Figura 38. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3f obtido em $\text{DMSO}-d_6$..	169
Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3f obtido em $\text{DMSO}-d_6$.	170
Figura 40. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3f obtido em CDCl_3	170
Figura 41. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3g obtido em CDCl_3	171
Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3g obtido em CDCl_3	171
Figura 43. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3g obtido em CDCl_3	172
Figura 44. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3h obtido em CDCl_3	172
Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3h obtido em CDCl_3	173
Figura 46. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3h obtido em CDCl_3	173
Figura 47. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3i obtido em CDCl_3	174
Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3i obtido em CDCl_3	174
Figura 49. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3i obtido em CDCl_3	175
Figura 50. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3j obtido em CDCl_3	175
Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3j obtido em CDCl_3	176
Figura 52. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3j obtido em CDCl_3	176
Figura 53. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3k obtido em CDCl_3	177
Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3k obtido em CDCl_3	177
Figura 55. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3k obtido em CDCl_3	178
Figura 56. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3l obtido em CDCl_3	178

Figura 57. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3l obtido em CDCl_3	179
Figura 58. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3l obtido em CDCl_3	179
Figura 59. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3m obtido em CDCl_3	180
Figura 60. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3m obtido em CDCl_3	180
Figura 61. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3m obtido em CDCl_3	181
Figura 62. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3n obtido em CDCl_3	181
Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3n obtido em CDCl_3	182
Figura 64. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3n obtido em CDCl_3	182
Figura 65. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3o obtido em CDCl_3	183
Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3o obtido em CDCl_3	183
Figura 67. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3o obtido em CDCl_3	184
Figura 68. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3p obtido em CDCl_3	184
Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3p obtido em CDCl_3	185
Figura 70. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3p obtido em CDCl_3	185
Figura 71. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3q obtido em CDCl_3	186
Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3q obtido em CDCl_3	186
Figura 73. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3q obtido em CDCl_3	187
Figura 74. Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz) do composto 3q obtido em CDCl_3	187
Figura 75. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3r obtido em CDCl_3	188
Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3r obtido em CDCl_3	188
Figura 77. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3r obtido em CDCl_3	189
Figura 78. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3s obtido em CDCl_3	189
Figura 79. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3s obtido em CDCl_3	190
Figura 80. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3s obtido em CDCl_3	190
Figura 81. Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz) do composto 3s obtido em CDCl_3	191
Figura 82. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3t obtido em CDCl_3	191
Figura 83. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3t obtido em CDCl_3	192
Figura 84. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3t obtido em CDCl_3	192
Figura 85. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3u obtido em CDCl_3	193
Figura 86. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3u obtido em CDCl_3	193
Figura 87. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3u obtido em CDCl_3	194
Figura 88. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3v obtido em CDCl_3	194
Figura 89. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3v obtido em CDCl_3	195
Figura 90. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3v obtido em CDCl_3	195

Figura 91. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3w obtido em CDCl_3	196
Figura 92. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3w obtido em CDCl_3	196
Figura 93. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3w obtido em CDCl_3	197
Figura 94. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3x obtido em CDCl_3	197
Figura 95. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3x obtido em CDCl_3	198
Figura 96. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 3x obtido em CDCl_3	198
Figura 97. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 59 obtido em CDCl_3	199
Figura 98. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 59 obtido em CDCl_3	199
Figura 99. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto 59 obtido em CDCl_3	200
Figura 100. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5a obtido em CDCl_3	201
Figura 101. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5a obtido em CDCl_3 ...	201
Figura 102. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5b obtido em CDCl_3	202
Figura 103. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5b obtido em CDCl_3 ...	202
Figura 104. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5c obtido em CDCl_3	203
Figura 105. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5c obtido em CDCl_3 ...	203
Figura 106. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5d obtido em CDCl_3	204
Figura 107. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5d obtido em CDCl_3 ...	204
Figura 108. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5e obtido em CDCl_3	205
Figura 109. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5e obtido em CDCl_3 ...	205
Figura 110. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5f obtido em CDCl_3	206
Figura 111. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5f obtido em CDCl_3	206
Figura 112. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5g obtido em CDCl_3	207
Figura 113. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5g obtido em CDCl_3 ...	207
Figura 114. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5h obtido em CDCl_3	208
Figura 115. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5h obtido em CDCl_3 ...	208
Figura 116. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5i obtido em CDCl_3	209
Figura 117. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5i obtido em CDCl_3	209
Figura 118. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5j obtido em CDCl_3	210
Figura 119. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5j obtido em CDCl_3	210
Figura 120. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5k obtido em CDCl_3	211
Figura 121. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5k obtido em CDCl_3 ...	211
Figura 122. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5m obtido em CDCl_3 ...	212
Figura 123. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5m obtido em CDCl_3 ..	212
Figura 124. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5n obtido em CDCl_3	213

Figura 125. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5n obtido em CDCl_3 ...	213
Figura 126. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3o obtido em CDCl_3	214
Figura 127. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5o obtido em CDCl_3 ...	214
Figura 128. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5p obtido em CDCl_3	215
Figura 129. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5p obtido em CDCl_3 ...	215
Figura 130. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5r obtido em CDCl_3	216
Figura 131. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5r obtido em CDCl_3	216
Figura 132. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5s obtido em CDCl_3	217
Figura 133. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3s obtido em CDCl_3 ...	217
Figura 134. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5t obtido em CDCl_3	218
Figura 135. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5t obtido em CDCl_3	218
Figura 136. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5u obtido em CDCl_3	219
Figura 137. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5u obtido em CDCl_3 ...	219
Figura 138. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5v obtido em CDCl_3	220
Figura 139. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5v obtido em CDCl_3 ...	220
Figura 140. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5w obtido em CDCl_3	221
Figura 141. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5w obtido em CDCl_3 ...	221
Figura 142. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5y obtido em CDCl_3	222
Figura 143. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5y obtido em CDCl_3 ...	222
Figura 144. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5z obtido em CDCl_3	223
Figura 145. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5z obtido em CDCl_3 ...	223
Figura 146. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5aa obtido em CDCl_3 ..	224
Figura 147. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5aa obtido em CDCl_3 ..	224
Figura 148. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5ba obtido em CDCl_3 ..	225
Figura 149. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5ba obtido em CDCl_3 ..	225
Figura 150. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5bb obtido em CDCl_3 ..	226
Figura 151. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5bb obtido em CDCl_3 ..	226
Figura 152. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5bc obtido em CDCl_3 ...	227
Figura 153. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5bc obtido em CDCl_3 ..	227
Figura 154. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5bd obtido em CDCl_3 ..	228
Figura 155. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5bd obtido em CDCl_3 ..	228
Figura 156. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 5ca obtido em CDCl_3 ...	229
Figura 157. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 5ca obtido em CDCl_3 ..	229
Figura 158. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 87 obtido em CDCl_3	230

Figura 159. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 87 obtido em CDCl_3 ...230

Figura 160. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 88 obtido em CDCl_3 231

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese de compostos organoselênio utilizando espécies nucleofílicas de selênio	30
Esquema 2. Síntese de compostos organoselênio utilizando espécies eletrofílicas de selênio	31
Esquema 3. Ciclizações 5- <i>exo</i> -dig <i>versus</i> 6- <i>endo</i> -dig de alcinos <i>orto</i> -substituídos ..	37
Esquema 4. Síntese de 4-(calcogenil)-isocumarinas e α -pironas descrita por Yao e Larock	38
Esquema 5. Mecanismo proposto para a síntese de isocumarinas funcionalizadas 11 via espécies eletrofílicas	39
Esquema 6. Ciclização eletrofílica de 2-(alquinil)benzamidas descrita por Yao e Larock	40
Esquema 7. Síntese de 4-(calcogenil)-isocumarinas e 4-H-isocumarinas descrita por Zeni e colaboradores.....	41
Esquema 8. Ciclização de 2-(alquinil)benzamidas descrito por Zeni e colaboradores	42
Esquema 9. Síntese de calcogeno-isocumarinas descrita por Du e colaboradores..	42
Esquema 10. Proposta de mecanismo para a síntese de calcogeno-isocumarinas promovida pelo agente PhICl_2	43
Esquema 11. Síntese de 4-(selanil)-isocumarinas descrita por Wu e colaboradores	43
Esquema 12. Mecanismo proposto para a ciclização radicalar promovida por prata	44
Esquema 13. Eletrossíntese contínua de 4-(calcogenil)-isocumarinas descrita por Guo e colaboradores.....	45
Esquema 14. Síntese de derivado de isocumarinas promovida por Oxônio e US descrita por Goulart e colaboradores	45
Esquema 15. Síntese de 4-(selanil)-isocumarinas promovida por LED branco descrita por Xu e colaboradores	46
Esquema 16. Síntese para recuperação do TCCA	50
Esquema 17. Calcogeno funcionalização de indol utilizando TCCA descrita por Silveira e colaboradores.....	51
Esquema 18. Reação de acoplamento cruzado utilizando TCCA descrita por Hu e colaboradores.....	52

Esquema 19. Reação de ciclização eletrofílica mediado por TCCA descrita por Blödmorn e colaboradores.....	53
Esquema 20. Síntese para obtenção de 3-selanil-isoflavonas promovida por TCCA descrita por Doerner e colaboradores	54
Esquema 21. Seleno-funcionalização de (hetero)arenos promovida por TCCA descrita por Neto e colaboradores	54
Esquema 22. Ativação do disseleneto de difenila promovida pelo TCCA	55
Esquema 23. Escopo reacional com diferentes o-(alquinil)ésteres 1	61
Esquema 24. Escopo reacional com diferentes disselenetos de diorganoíla 2	62
Esquema 25. Síntese de 4-telanil-isocumarina	64
Esquema 26. Síntese em escala de grama da 3-fenil-4(fenilselanil)-isocumarina 3a65	
Esquema 27. Síntese de 3-fenil-4-(fenilseleninil)-1H-isocromen-1-ona	66
Esquema 28. Experimentos controle realizados para elucidação mecanística	67
Esquema 29. Proposta de mecanismo reacional para a síntese de 4-selanil-isocumarinas 3	68
Esquema 30. Síntese de selenoésteres descrita por Liou e colaboradores.....	88
Esquema 31. Mecanismo proposto por Liou e colaboradores para síntese de selenoésteres.....	89
Esquema 32. Síntese de selenoésteres descrita por Majee e colaboradores.....	90
Esquema 33. Síntese de calcogenoésteres descrita por Justino e colaboradores....	90
Esquema 34. Eletrossíntese de tioésteres descrita por Xu e colaboradores	91
Esquema 35. Mecanismo proposto para a obtenção dos tioésteres 73	92
Esquema 36. Síntese de calcogenoésteres empregando fotocatalise descrita por Liu e colaboradores.....	93
Esquema 37. Síntese de selenoésteres empregando fotocatalise descrita por Qu e colaboradores.....	93
Esquema 38. Eletrossíntese orgânica utilizando eletrodo de sacrifício de magnésio descrita por Lin e colaboradores	97
Esquema 39. Mecanismo proposto para a selenilação de alcenos	97
Esquema 40. Eletrossíntese de selanil-di-hidrofuranos descrita por Scheide e colaboradores.....	100
Esquema 41. Mecanismo proposto para a eletrossíntese de selanil-di-hidrofuranos	101

Esquema 42. Eletrossíntese de selanilbenzo[<i>b</i>]furano descrita por Doerner e colaboradores.....	102
Esquema 43. Eletrossíntese de selanilcalcogenofenos descrita por Idiarte e colaboradores.....	102
Esquema 44. Escopo reacional com diferentes cloretos de acila.....	110
Esquema 45. Escopo reacional com diferentes disselenetos de diorganofla	112
Esquema 46. Escopo reacional com diferentes dicalcogenetos de diarila	113
Esquema 47. Eletrossíntese em escala de grama de selenoéster	114
Esquema 48. Aplicação sintética do selenoéster 5a sintetizado	115
Esquema 49. Experimentos controle para elucidação do mecanismo da eletrossíntese de calcogenoésteres	116
Esquema 50. Mecanismo proposto para a eletrossíntese de calcogenoésteres.....	117

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a síntese de 4-(selanil)-isocumarinas 3a	58
Tabela 2. Síntese de 4-(feniltio)-isocumarina em diferentes temperaturas	63
Tabela 3. Energias de ligação (kcal/mol) da melhor pose de acoplamento para os compostos testados	81
Tabela 4. Otimização das condições reacionais eletroquímicas	106

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt	Acetato de etila
BHT	2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-metilfenol
CCD	Cromatografia em camada delgada
VC	Voltametria cíclica
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
E°	Potencial padrão de eletrodo
GF	Grafite
GSH	Glutathiona reduzida
GPx	Glutathiona peroxidase
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução do inglês High Resolution Mass Spectrometry
IV	Infravermelho
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
NBS	N-bromossuccinimida
NCS	N-clorossuccinimida
NMR / RMN	Ressonância magnética nuclear
PEG-400	Polietilenoglicol 400
t.a.	Temperatura ambiente
SCE	Eletrodo de calomelano saturado do inglês Saturated Calomel Electrode
SS	Aço inoxidável do inglês Stainless Steel
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil
TBA	Tetrabutilamônio
TCCA	Ácido tricloroisocianúrico
THF	Tetraidrofurano
2-MeTHF	2-metiltetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
Bn	Benzila

Ts	Tosila
LED	Diodo Emissor de Luz do inglês Light Emitting Diode
DCDMH	1,3-Dicloro-5,5-Dimetilhidantoína
mCPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzóico
DTBP	Peróxido de Di-terc-butila

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	26
2	CAPÍTULO 1: SÍNTESE DE 4-(SELANIL)-ISOCUMARINAS MEDIADA POR TCCA.....	28
2.1	REVISÃO DA LITERATURA.....	29
2.1.1	Compostos Organosselênio	29
2.1.1.1	<i>Estrutura, propriedades e reatividade de compostos organosselênio</i>	<i>29</i>
2.1.1.2	<i>Potencial biológico dos compostos organosselênio</i>	<i>32</i>
2.1.2	Isocumarinas E Derivados	34
2.1.2.1	<i>Estrutura, reatividade e potencial bioativo</i>	<i>34</i>
2.1.2.2	<i>Síntese de selanil-isocumarinas via ciclização eletrofílica.....</i>	<i>36</i>
2.1.3	Síntese Orgânica Mais Sustentável.....	46
2.1.3.1	<i>Uso do TCCA como agente oxidante verde</i>	<i>48</i>
2.2	OBJETIVOS	56
2.2.1	OBJETIVO GERAL	56
2.2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	56
2.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
2.3.1	Síntese de derivados de 4-(selanil)-isocumarinas mediada por TCCA	57
2.3.1.1	<i>Otimização das condições reacionais</i>	<i>57</i>
2.3.1.2	<i>Estudo da variação do escopo reacional.....</i>	<i>60</i>
2.3.1.3	<i>Escalabilidade e reatividade</i>	<i>65</i>
2.3.1.4	<i>Elucidação Mecanística.....</i>	<i>66</i>
2.3.2	Caracterização Estrutural Dos Compostos Sintetizados	69
2.3.2.1	<i>Ressonância Magnética Nuclear.....</i>	<i>69</i>
2.3.3	Avaliação Da Interação DNA-Compostos Sintetizados	78
2.3.3.1	<i>Análise Espectrofotométricas</i>	<i>78</i>
2.3.3.2	<i>Análise Computacional.....</i>	<i>80</i>
2.4	CONCLUSÕES PARCIAIS	83
3	CAPÍTULO 2: ELETROSSÍNTESE DE CALCOGENOÉSTERES.....	84
3.1	REVISÃO DA LITERATURA.....	85
3.1.1	Calcogeno Ésteres E Derivados	85
3.1.1.1	<i>Estrutura, reatividade e aplicações.....</i>	<i>85</i>
3.1.1.2	<i>Síntese de calcogenoésteres via espécies eletrofílicas.....</i>	<i>87</i>
3.1.2	Síntese Orgânica Mais Sustentável.....	94

3.1.2.1	<i>Eletrossíntese orgânica</i>	94
3.1.2.1.1	Fundamentos da eletrossíntese orgânica	94
3.1.2.1.2	Eletrossíntese de compostos organocalcogênicos	98
3.2	OBJETIVOS	104
3.2.1	OBJETIVO GERAL	104
3.2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	104
3.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	105
3.3.1	Eletrossíntese de derivados de calcogenoésteres	105
3.3.1.1	<i>Otimização das condições reacionais</i>	105
3.3.1.2	<i>Estudo da variação do escopo reacional</i>	109
3.3.1.3	<i>Escalabilidade e reatividade</i>	114
3.3.1.4	<i>Elucidação Mecanística</i>	115
3.3.2	Caracterização Estrutural Dos Compostos Sintetizados	119
3.3.2.1	<i>Ressonância Magnética Nuclear</i>	119
3.4	CONCLUSÕES PARCIAIS	123
4	CONCLUSÃO FINAL	124
5	MATERIAIS E MÉTODOS	125
5.1	SOLVENTES E REAGENTES	125
5.2	MÉTODOS ANALÍTICOS DE CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS	125
5.2.1	Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	125
5.2.2	Infravermelho (IV)	126
5.2.3	Espectrometria de Massas DE Alta Resolução	126
5.2.4	Ponto de Fusão	126
5.2.5	Sistema de Remoção de Solventes	126
5.3	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	127
5.3.1	Síntese de disselenetos arílicos e ditelureto de difenila	127
5.3.2	Síntese de disseleneto de dibenzila	127
5.3.3	Síntese de disseleneto de dibutila	128
5.3.4	Síntese de dissulfetos de diarila	128
5.3.5	Síntese de orto-(alquinil)ésteres	128
5.3.6	Síntese de 4-(selanil)-isocumarinas 3	129
5.3.7	Procedimento geral para a síntese de 3-fenil-4-(fenilseleninil)-1H-isocromen-1-ona	136

5.3.8	Eletrossíntese de calcogenoésteres 5	137
5.3.9	Síntese de benzamidas.....	144
5.4	ESTUDOS DE INTERAÇÃO COMPOSTO-DNA	145
5.4.1	Titulação espectrofotométrica UV-Vis	145
5.4.2	Docking molecular	145
	REFERÊNCIAS	147
	APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN: CAPÍTULO 1	165
	APÊNDICE B – ESPECTROS DE RMN: CAPÍTULO 2	201
	ANEXO A – 1ª PUBLICAÇÃO DA TESE	232

1 INTRODUÇÃO

Os compostos organocalcogênicos têm ocupado papel de destaque na síntese orgânica contemporânea em razão de suas propriedades químicas singulares e sua ampla aplicabilidade em diferentes áreas, incluindo química medicinal, catálise e ciência dos materiais.¹⁻³ A presença de átomos de enxofre, selênio ou telúrio em estruturas orgânicas confere elevada polarizabilidade, versatilidade redox e reatividade ajustável, características que tornam essas espécies particularmente atrativas como intermediários sintéticos.^{1,4} Entre os calcogênicos, o selênio merece atenção especial, tanto por sua relevância química quanto pelo interesse associado a compostos organosselênio funcionalizados.

Apesar desse potencial, muitas metodologias clássicas para a síntese de compostos organocalcogênicos ainda dependem do uso de reagentes tóxicos, metais de transição e condições reacionais severas, frequentemente associadas a baixa economia atômica e elevada geração de resíduos.^{2,4} Em consonância com os princípios da química verde, tem-se intensificado a busca por abordagens mais sustentáveis, capazes de promover a ativação seletiva de espécies calcogenadas em condições brandas e com menor impacto ambiental.⁵

Nesse contexto, os dicalcogenetos de diorganoíla emergem como precursores estratégicos, uma vez que a ligação Y–Y (Y = S, Se, Te) pode ser ativada de forma controlada, permitindo a geração *in situ* de espécies reativas de calcogênicos. A modulação dessa ativação por diferentes estratégias possibilita o acesso a intermediários de natureza nucleofílica ou eletrofílica, que podem ser explorados na formação eficiente de ligações carbono–calcogênio e na construção de estruturas moleculares complexas.²

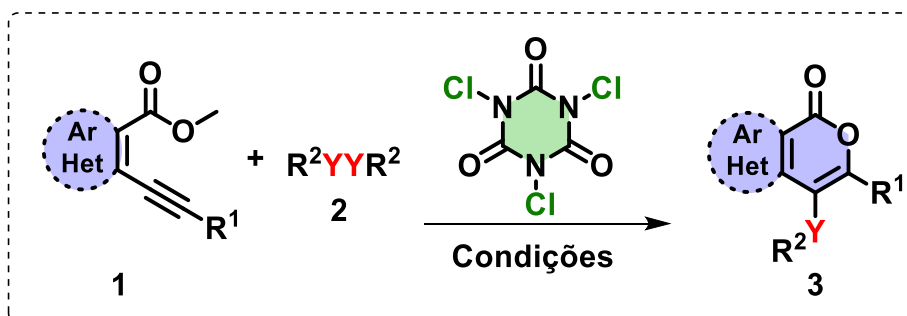
Diante desse panorama, esta tese de doutorado tem como eixo central a geração *in situ* de espécies reativas de calcogênicos a partir de dicalcogenetos de diorganoíla, empregando metodologias mais sustentáveis. Os capítulos que compõem este trabalho, embora direcionados a classes moleculares distintas, estão conceitualmente conectados ao explorar a ativação das ligações calcogênio–calcogênio para a formação de espécies reativas como etapa-chave das transformações desenvolvidas (Figura 1).

No primeiro capítulo, é investigada a ativação química de disselenetos de diorganoíla por meio do uso do ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como agente oxidante alternativo. Essa abordagem permite a geração *in situ* de espécies

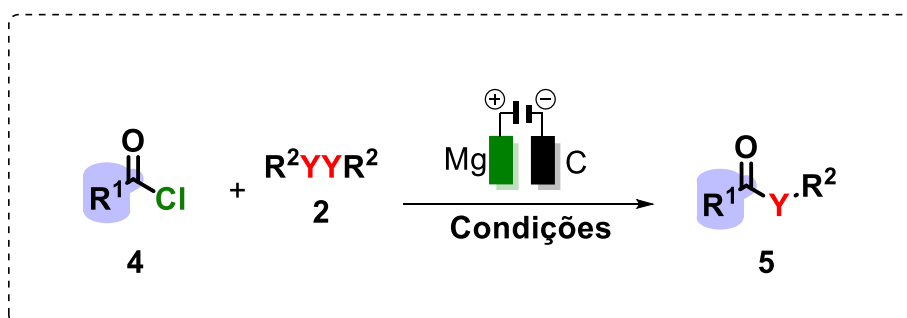
eletrofílicas de selênio,⁶⁻⁸ as quais são aplicadas em reações de ciclização intramolecular para a síntese de selanil-isocumarinas. O uso do TCCA, um reagente sólido, estável e de fácil manuseio, representa uma alternativa mais alinhada à química verde em comparação a oxidantes convencionais.^{9,10}

Figura 1. Ilustração das metodologias propostas neste trabalho

CAPÍTULO 1



CAPÍTULO 2



Y = S, Se, Te

R¹ = R² = arila, alquila

Fonte: elaborado pelo autor.

De forma complementar, o segundo capítulo explora a ativação de dicalcogenetos de diorganoíla por via eletroquímica, utilizando a eletrossíntese como ferramenta para promover a reação sem o emprego de agentes oxidantes externos. Essa estratégia permite a geração eletroquímica de espécies reativas de calcogênios,¹¹⁻¹³ que são aplicadas na síntese direta de calcogenoésteres sob condições brandas, com maior economia atômica e menor geração de resíduos.

2 CAPÍTULO 1:
SÍNTESIS DE 4-(SELANIL)-ISOCUMARINAS MEDIADA POR TCCA

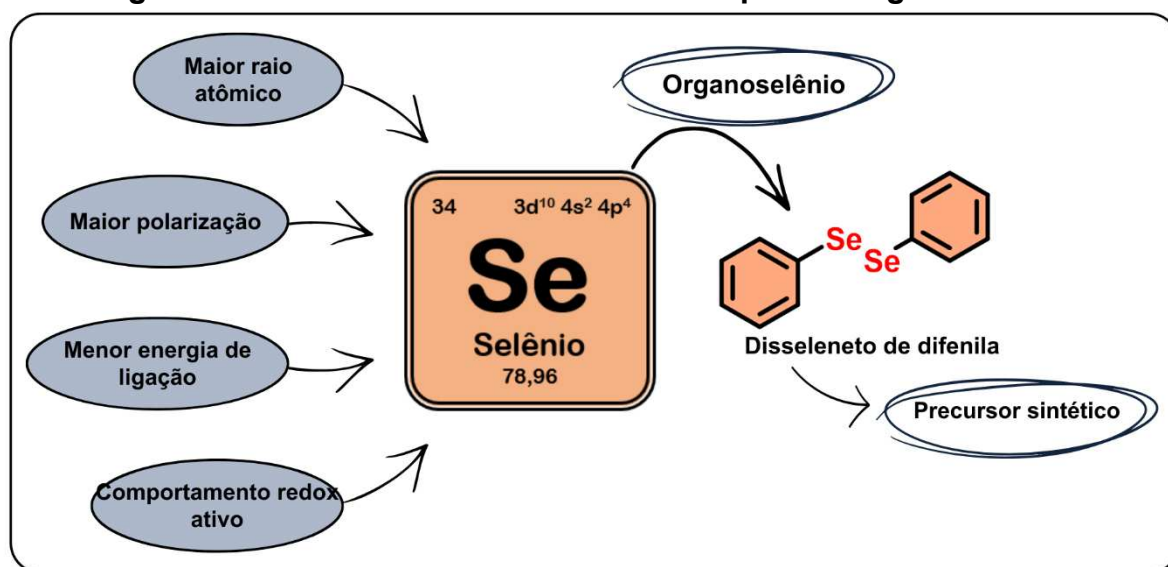
2.1 REVISÃO DA LITERATURA

2.1.1 Compostos Organosselênio

2.1.1.1 Estrutura, propriedades e reatividade de compostos organosselênio

Os compostos organosselênio constituem uma classe relevante de estruturas químicas caracterizadas pela presença de ligações covalentes entre átomos de carbono e selênio. O interesse por esses compostos decorre, em grande parte, das propriedades físico-químicas intrínsecas do selênio. Em comparação com seus congêneres mais leves, como oxigênio e enxofre, o selênio apresenta maior polarizabilidade, raio atômico mais elevado e menor energia de ligação C–Se, fatores que influenciam de maneira decisiva sua reatividade química e comportamento redox.¹⁴ Essas características conferem aos compostos organosselênio um papel estratégico tanto em aplicações biológicas quanto em síntese orgânica (Figura 2).

Figura 2. Características do selênio e compostos organosselênio



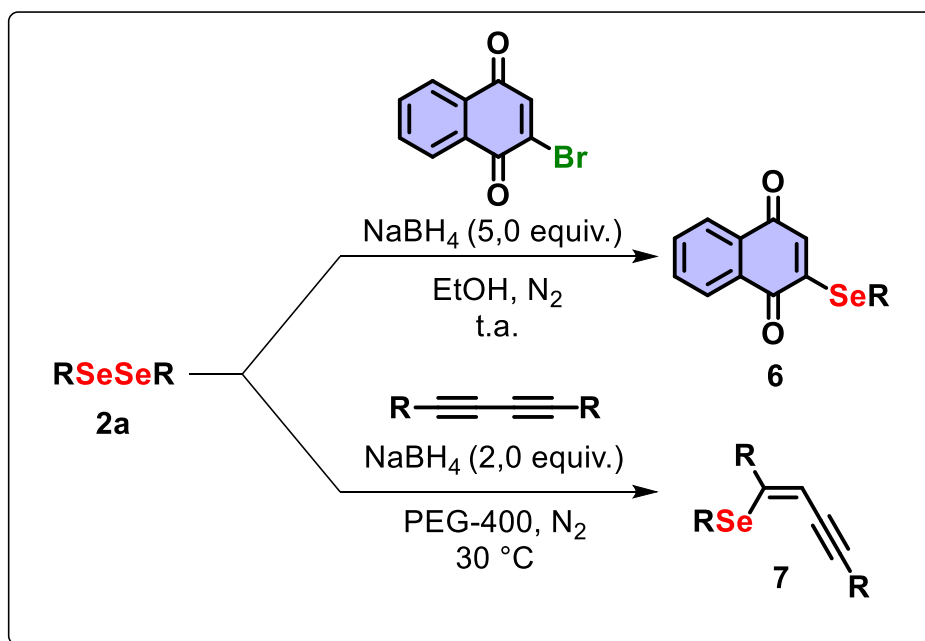
Fonte: elaborado pelo autor.

Do ponto de vista estrutural, a elevada polarizabilidade da ligação C–Se favorece a estabilização de intermediários reativos, permitindo que compostos organosselênio participem de diversas transformações sintéticas de forma eficiente. Nesse contexto, os disselenetos de diorganoíla ($RSe-SeR$) destacam-se como precursores sintéticos versáteis, em razão de sua estabilidade, do fácil manuseio e da possibilidade de clivagem controlada da ligação Se–Se.² Sob condições apropriadas, esses compostos permitem a geração *in situ* de espécies reativas de selênio de

natureza nucleofílica ou eletrofílica, cuja formação e reatividade são moduladas pelas condições reacionais empregadas.^{1,2}

A geração de espécies nucleofílicas de selênio (RSe^-) pode ser realizada a partir da redução do disseleneto de diorganoíla **2a** (usualmente com $NaBH_4$), resultando na formação de selenolatos metálicos, que atuam como nucleófilos altamente reativos. No Esquema 1, observa-se que esses intermediários participam de reações de substituição nucleofílica, conduzindo à formação das naftoquinonas **6**, bem como de reações de hidroselenação promovidas por espécies nucleofílicas de selênio, originando os produtos **7** de maneira regio- e estereosseletiva, evidenciando a versatilidade dessas espécies na construção seletiva de ligações C–Se.^{15,16} Esses intermediários desempenham papel fundamental na construção de compostos organosselênio e na introdução da funcionalidade em moléculas complexas.^{16–20}

Esquema 1. Síntese de compostos organosselênio utilizando espécies nucleofílicas de selênio



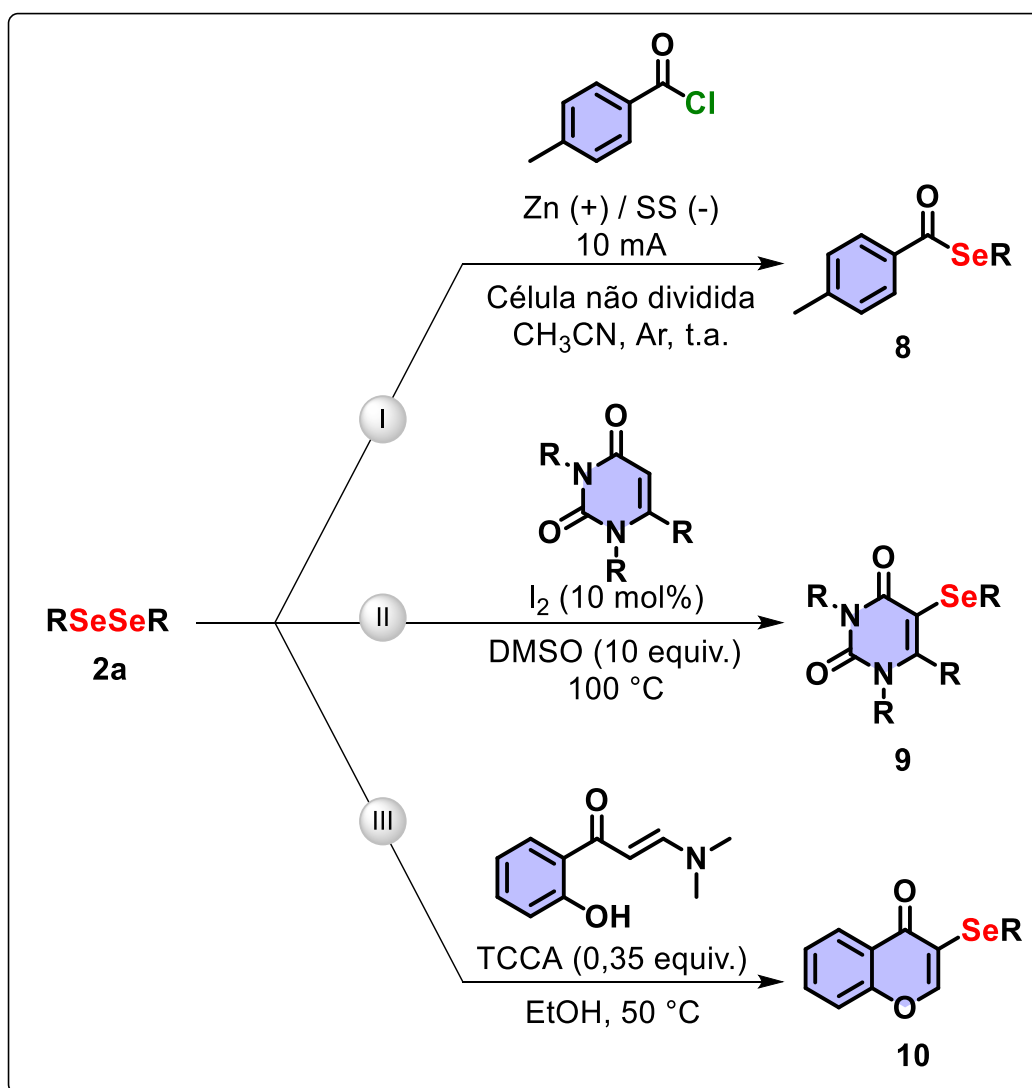
Fonte: elaborado pelo autor.

Em contraste, a geração de espécies eletrofílicas de selênio a partir de disselenetos de diorganoíla é usualmente promovida sob condições oxidantes, nas quais ocorre a ativação da ligação Se–Se e a formação de intermediários deficientes em densidade de elétrons. Dependendo do sistema empregado, essas espécies

eletrofílicas podem apresentar caráter catiônico (RSe^+), radicalar ($\text{RSe}^\bullet$) ou assumir a forma de halogenetos de selenenila (RSeX).²¹

As espécies radicalares de selênio ($\text{RSe}^\bullet$) constituem intermediários importantes em transformações redox e processos de funcionalização seletiva. A formação de radicais selenenila pode ser promovida por estratégias fotoquímicas, eletroquímicas ou térmicas, possibilitando sua aplicação em reações de adição a alcenos, funcionalizações e compostos aromáticos e acoplamentos radicalares. Um exemplo de acoplamento cruzado radicalar é mostrado no Esquema 2, equação I, que resulta na formação do selenoéster **8**.^{11,21–25}

Esquema 2. Síntese de compostos organosselênio utilizando espécies eletrofílicas de selênio



Fonte: elaborado pelo autor.

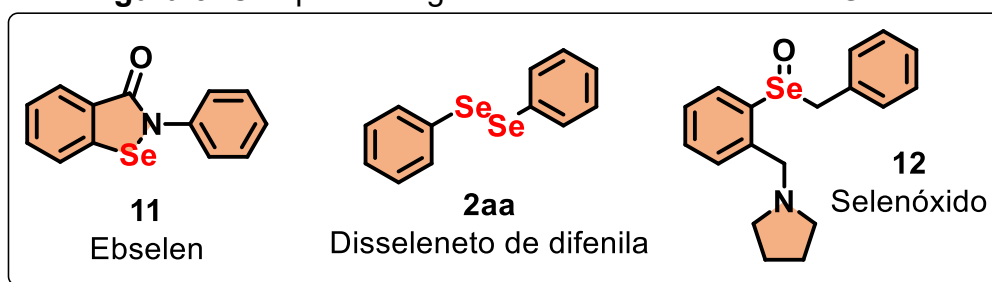
Por sua vez, as espécies catiônicas de selênio (RSe^+) e os halogenetos de selenenila ($RSeX$) apresentam elevada afinidade por sistemas π , como alcenos e alquinos. A ativação eletrofílica dessas insaturações conduz à formação de intermediários catiônicos, estabilizados pela elevada polarizabilidade do átomo de selênio, o que favorece ataques nucleofílicos subsequentes e permite transformações altamente regio- e quimiosseletivas.

Essas espécies eletrofílicas de selênio podem ser obtidas a partir de reagentes previamente isolados ou por estratégias de geração *in situ* a partir de disselenetos de diorganoíla, mediante o emprego de agentes oxidantes apropriados.^{7,8,11,21,26,27} Exemplos de geração *in situ* incluem o emprego do sistema $I_2/DMSO$ para a formação de uracilas selaniladas **9**, bem como o uso de TCCA para induzir a ciclização e a funcionalização, conduzindo à obtenção de 3-selanil-isoflavonas **10** (Esquema 2 – equações II e III).^{8,28}

Dessa forma, a possibilidade de acessar diferentes espécies reativas de selênio a partir de precursores comuns confere aos compostos organosselênio um papel central no desenvolvimento de metodologias sintéticas modernas, permitindo o controle da reatividade e a construção eficiente de estruturas moleculares complexas.

2.1.1.2 Potencial biológico dos compostos organosselênio

No contexto biológico, uma das contribuições mais relevantes dos compostos organosselênio está associada à sua capacidade de mimetizar a atividade da enzima glutathione peroxidase (GPx), uma selenoenzima fundamental na defesa celular contra o estresse oxidativo. A GPx catalisa a redução de peróxidos orgânicos e do peróxido de hidrogênio utilizando glutathione reduzida (GSH) como co-substrato, sendo o resíduo de selenocisteína presente no sítio ativo o responsável pelo ciclo redox catalítico.^{29–33} Diversos compostos sintéticos, como o ebselen **11**, o disseleneto de difenila **2aa**³⁴ e o selenóxido **12**³⁵, demonstraram a capacidade de reproduzir esse comportamento por meio da alternância controlada entre diferentes estados de oxidação do selênio (Figura 3).

Figura 3. Compostos organosselênios miméticos da GPx

Fonte: elaborado pelo autor.

Entre os exemplos mais representativos destaca-se o ebselen (2-fenil-1,2-benzosselenazol-3(2*H*)-ona), um dos compostos organosselênio mais amplamente estudados do ponto de vista biológico. O ebselen atua como um eficiente mimético da GPx, além de apresentar propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e citoprotetoras.^{36–40} Sua atividade biológica está associada não apenas à eliminação de espécies reativas de oxigênio, mas também à capacidade de interagir com resíduos nucleofílicos de proteínas, especialmente grupos tiol, modulando vias redox intracelulares.^{37,41} Essas características explicam sua eficácia observada em modelos experimentais de doenças inflamatórias e neurodegenerativas. Mais recentemente, o ebselen também foi investigado como inibidor da protease principal (Mpro) do SARS-CoV-2, reforçando o potencial terapêutico dos compostos organosselênio em diferentes contextos patológicos.⁴²

Além da modulação redox, compostos organosselênio também apresentam afinidade por biomoléculas essenciais, como proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. Estudos indicam que determinados compostos organosselênio podem interagir com o DNA por diferentes modos de associação, incluindo ligação ao sulco menor e intercalação.^{43–45} Essas interações ampliam o espectro de atividades biológicas dos organosselênios e reforçam seu potencial como agentes terapêuticos e no estudo de processos celulares associados ao estresse oxidativo e à regulação redox.^{2,3}

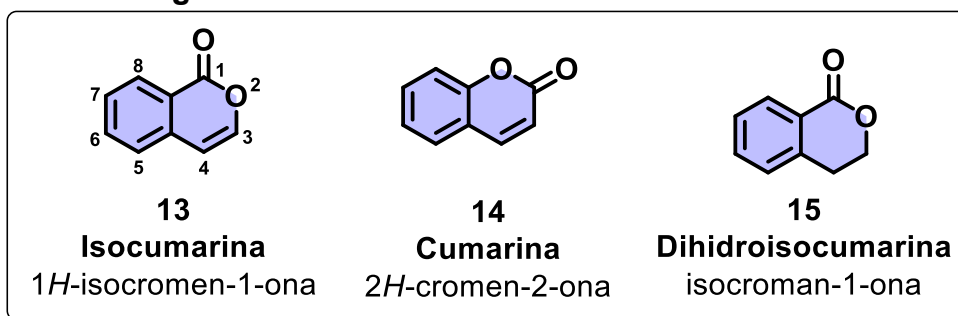
De forma geral, a incorporação do átomo de selênio em moléculas orgânicas bioativas tem se mostrado uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novos compostos organosselênio com potencial antioxidante, anti-inflamatório, antitumoral e antiviral, justificando o crescente interesse por metodologias sintéticas capazes de acessar esses compostos de maneira seletiva e eficiente.^{3–5}

2.1.2 Isocumarinas E Derivados

2.1.2.1 Estrutura, reatividade e potencial bioativo

As isocumarinas constituem uma classe de heterociclos oxigenados amplamente investigada em razão de sua ocorrência natural, diversidade estrutural e relevância farmacológica. Do ponto de vista estrutural, esses compostos pertencem à família das lactonas aromáticas, nas quais um anel benzênico está fundido a um anel lactônico de seis membros (Figura 4 – composto **13**). Essa classe apresenta relação estrutural direta com as cumarinas, configurando um par de isômeros constitucionais, que diferem pela posição da carbonila lactônica no sistema benzopirano (Figura 4 – composto **14**). Por sua vez, a dihidroisocumarina **15** corresponde à forma parcialmente reduzida da isocumarina, caracterizada pela saturação da ligação C3–C4 do anel lactônico, o que resulta em modificações na conformação molecular e na densidade eletrônica do sistema (Figura 4 – composto **15**).^{46–48}

Figura 4. Estrutura das isocumarinas e isômeros

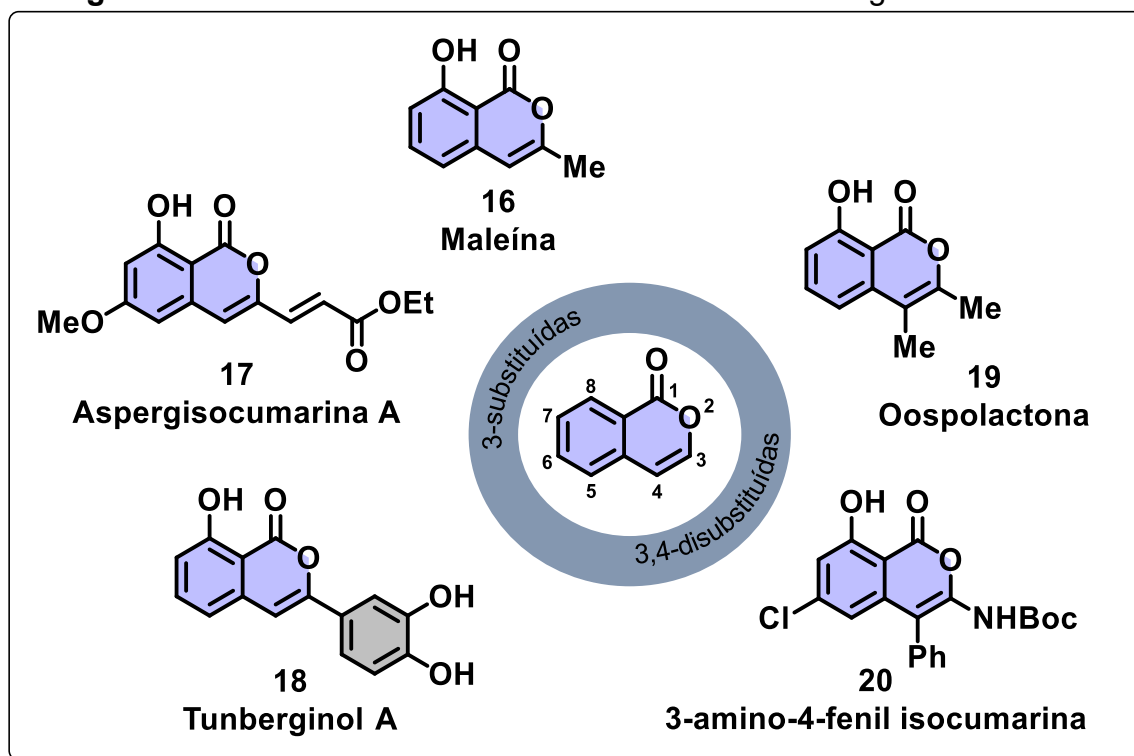


Fonte: elaborado pelo autor.

Na natureza, as isocumarinas ocorrem como metabólitos secundários amplamente distribuídos em plantas, fungos e microrganismos, estando frequentemente associadas a mecanismos de defesa química.^{49–51} A Figura 5 mostra alguns exemplos, como a Maleína **16**, que apresenta atividade antifúngica expressiva, inibindo o crescimento de diferentes fungos fitopatogênicos.⁵² Outro exemplo de destaque é a aspergisocumarina A **17**, isolada do fungo endofítico *Aspergillus* sp. HN15-5D, que exibiu citotoxicidade relevante para a linhagem A549 (câncer de pulmão) e para MDA-MB-435 (melanoma).^{51,53} Adicionalmente, a thunberginol A **18**, isolada de *Hydrangea macrophylla* var. *thunbergii*, apresenta potente atividade antialérgica e efeito supressor sobre a proliferação de linfócitos T, evidenciando o amplo potencial farmacológico associado ao núcleo isocumarínico.^{54,55}

Além dos derivados 3-substituídos, isocumarinas 3,4-disubstituídas também têm demonstrado atividades biológicas expressivas. A oospolactona **19**, por exemplo, é reconhecida por sua atividade antifúngica, enquanto a 3-amino-4-fenil isocumarina **20** foi descrita como potente inibidor da enzima aciltransferase de colesterol.^{56,57} Esses exemplos evidenciam que a funcionalização simultânea nas posições 3 e 4 exerce papel decisivo na modulação da atividade biológica, destacando tais sítios como regiões estratégicas para se explorar modificações estruturais.

Figura 5. Isocumarinas substituídas com atividades biológicas relevantes



Fonte: elaborado pelo autor.

Diante desse panorama, o desenvolvimento de metodologias sintéticas capazes de promover a construção e a funcionalização seletiva do núcleo isocumarínico tornou-se um tema de interesse contínuo. A possibilidade de acessar derivados estruturalmente diversificados é particularmente relevante em química medicinal, uma vez que modificações pontuais na arquitetura molecular podem resultar em alterações significativas no perfil farmacológico dos compostos.^{46,47,55,57,58}

Nesse cenário, a introdução seletiva de grupamentos no núcleo isocumarínico, especialmente nas posições 3 e 4, tem recebido atenção considerável. Essas posições destacam-se como sítios estratégicos de funcionalização devido à conjugação eletrônica entre o anel aromático e o grupo carbonila da lactona, que

modula a densidade eletrônica do sistema e favorece transformações seletivas nessas regiões sem comprometer a integridade do núcleo heterocíclico. Modificações estruturais nessas posições têm sido empregadas para ajustar propriedades físico-químicas, como solubilidade, lipofilicidade e estabilidade molecular, além de influenciar propriedades biológicas, incluindo atividade antitumoral, antimicrobiana e anti-inflamatória dos derivados isocumarínicos.^{47,49,56,57}

Entre as abordagens de funcionalização, a incorporação de unidades organoselênio no núcleo isocumarínico desponta como uma estratégia promissora. A presença do átomo de selênio pode influenciar parâmetros como lipofilicidade, estabilidade redox e interação com alvos biomoleculares, contribuindo para o aprimoramento ou modulação das atividades biológicas previamente descritas para isocumarinas. Dessa forma, derivados selanilados representam uma subclasse de interesse crescente, tanto sob o ponto de vista sintético quanto farmacológico.^{2,57,59}

Apesar dos avanços alcançados, o desenvolvimento de metodologias sintéticas que permitam a introdução eficiente e seletiva de fragmentos organoselênio sob condições brandas, sustentáveis e operacionalmente simples ainda constitui um desafio na atualidade. A busca por estratégias que combinem seletividade, eficiência e menor impacto ambiental permanece, portanto, um objetivo central na expansão do escopo químico das isocumarinas funcionalizadas com selênio.

2.1.2.2 *Síntese de selanil-isocumarinas via ciclização eletrofílica*

A combinação de reações de ciclização eletrofílica com a funcionalização por calcogênios constitui uma abordagem versátil para a síntese de heterociclos bioativos. Essas transformações baseiam-se na ativação de uma insaturação, um alceno ou alcino, por uma espécie eletrofílica de selênio, promovendo a formação de um intermediário catiônico que sofre ataque de um nucleófilo intramolecular, resultando na formação do anel heterocíclico selanilado. A eficiência, a seletividade e a topologia dos produtos obtidos dependem diretamente da natureza do substrato, do tamanho do ciclo formado e das condições reacionais empregadas.^{8,11,21,23,60}

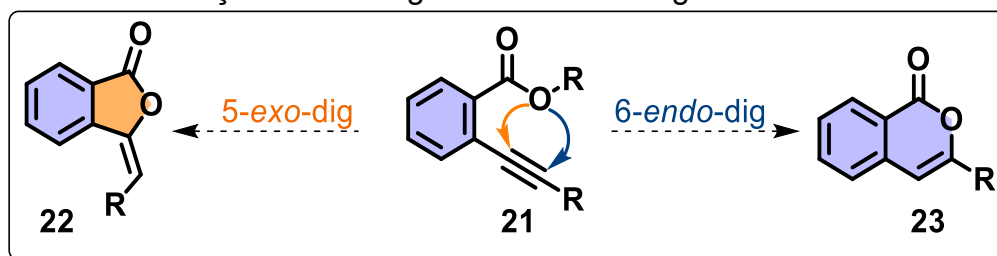
No caso específico das isocumarinas, as reações de ciclização eletrofílica partem, em geral, de precursores *orto*-alquinil aromáticos contendo um grupo carboxílico ou derivados. A proximidade espacial entre o grupo nucleofílico oxigenado

e a ligação tripla favorece a ciclização intramolecular após a ativação eletrofílica do alcino, permitindo a formação eficiente do núcleo isocumarínico.⁴⁷

Do ponto de vista mecanístico, essas transformações podem ocorrer de acordo com as regras empíricas de Baldwin, que correlacionam a viabilidade cinética das ciclizações ao número de átomos do anel formado, à orientação do ataque nucleofílico (*exo* ou *endo*) e à hibridização do centro eletrofílico.⁶¹ No contexto das ciclizações de alcinos *orto*-substituídos **21**, destacam-se principalmente dois modos de fechamento de anel (Esquema 3):

- **5-*exo-dig***: caracteriza-se pela ciclização intramolecular envolvendo uma ligação tripla, levando à formação de um anel de cinco membros **22**. Nesse modo de ciclização, a nova ligação σ é formada de maneira que a ligação dupla resultante permanece exocíclica ao anel formado.
- **6-*endo-dig***: envolve a ciclização intramolecular sobre uma ligação tripla com formação de um anel de seis membros **23**. Nesse caso, a insaturação formada permanece incorporada ao anel heterocíclico, caracterizando uma insaturação endocíclica. Essa via pode ser favorecida por fatores estereo-eletrônicos e pela menor tensão associada a anéis de seis membros.

Esquema 3. Ciclizações 5-*exo-dig* versus 6-*endo-dig* de alcinos *orto*-substituídos



Fonte: elaborado pelo autor.

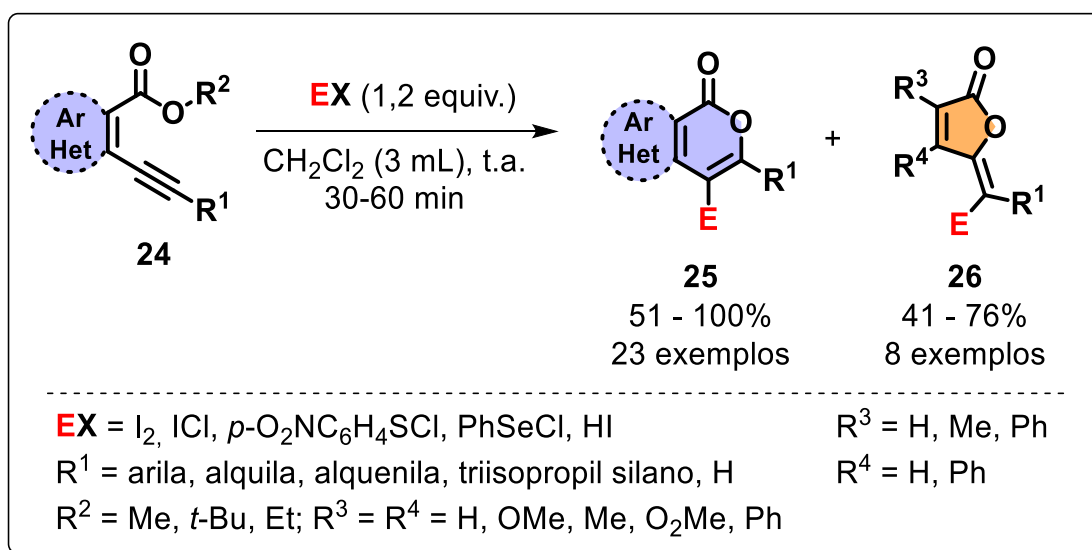
A predominância de um desses modos de ciclização depende fortemente da estrutura do substrato, da natureza eletrônica dos substituintes ligados ao alcino e do tipo de espécie eletrofílica empregada. Embora sistemas rigidamente organizados, como *orto*-alquínil benzoatos ou benzamidas, possam apresentar competitividade entre essas duas rotas, a maior parte das metodologias descritas na literatura reporta a formação preferencial, ou exclusiva, do produto oriundo da ciclização 6-*endo-dig*.^{27,62–66} Ainda assim, variações sutis no perfil eletrônico do substrato ou na reatividade da espécie eletrofílica podem favorecer a ocorrência de processos

competitivos, resultando, em alguns casos, na formação concomitante de regioisômeros.

Nesse contexto, o uso de espécies eletrofílicas de calcogênio, em especial aquelas baseadas em selênio, destaca-se como uma estratégia eficiente para promover a ciclização do alcino de forma concomitante à introdução seletiva de um grupo funcional. Com base nessas características, diversas metodologias têm sido desenvolvidas para a síntese de 4-(calcogenil)-isocumarinas, empregando desde espécies eletrofílicas formadas *in situ* ou sintetizadas e posteriormente utilizadas como agentes eletrofílicos.

Entre as abordagens clássicas para a síntese de 4-(selanil)-isocumarinas, destaca-se o trabalho pioneiro de Yao e Larock, publicado em 2003, no qual foi empregada a ativação eletrofílica de *o*-(alquinil)ésteres para promover a ciclização intramolecular seletiva (Esquema 4).⁶⁷ Nesse protocolo, espécies eletrofílicas previamente sintetizadas, como PhSeCl, foram utilizadas para ativar a ligação tripla, conduzindo à formação das isocumarinas **25** em bons rendimentos de 51% a 99% e tempos de reação relativamente curtos, entre 30-60 min. Apesar da eficiência sintética, o uso de reagentes sensíveis à luz e de manuseio delicado, como PhSeCl, evidencia limitações relacionadas à segurança e ao impacto ambiental, motivando o desenvolvimento de metodologias alternativas.

Esquema 4. Síntese de 4-(calcogenil)-isocumarinas e α -pironas descrita por Yao e Larock

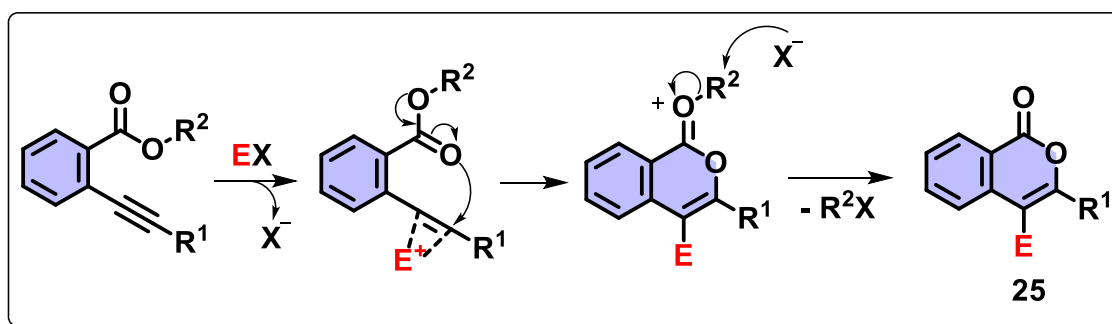


Fonte: elaborado pelo autor.

Além das isocumarinas **25**, os autores relataram a formação concomitante de α -pironas **26** a partir de substratos 2,3-disubstituídos do tipo (Z)-2-alquen-4-inoatos. Nesses sistemas, efeitos estéricos exercem papel determinante na regioseletividade da ciclização: substituintes mais volumosos nas posições R^3 e R^4 favorecem a ciclização 5-*exo*-dig, conduzindo preferencialmente ao produto de cinco membros **26**. Ressalta-se que, nesses casos, foi observada a formação de misturas dos produtos formados pela ciclização 5-*exo*-dig e 6-*endo*-dig.

O mecanismo proposto envolve a coordenação inicial da espécie eletrofílica à ligação tripla carbono-carbono, promovendo sua ativação, seguida pelo ataque intramolecular do oxigênio da carbonila e pela formação do intermediário catiônico. Posteriormente, ocorre o ataque nucleofílico do haleto ao grupo alquila em R^2 , com eliminação de haleto de alquila e formação do produto final **25** (Esquema 5).

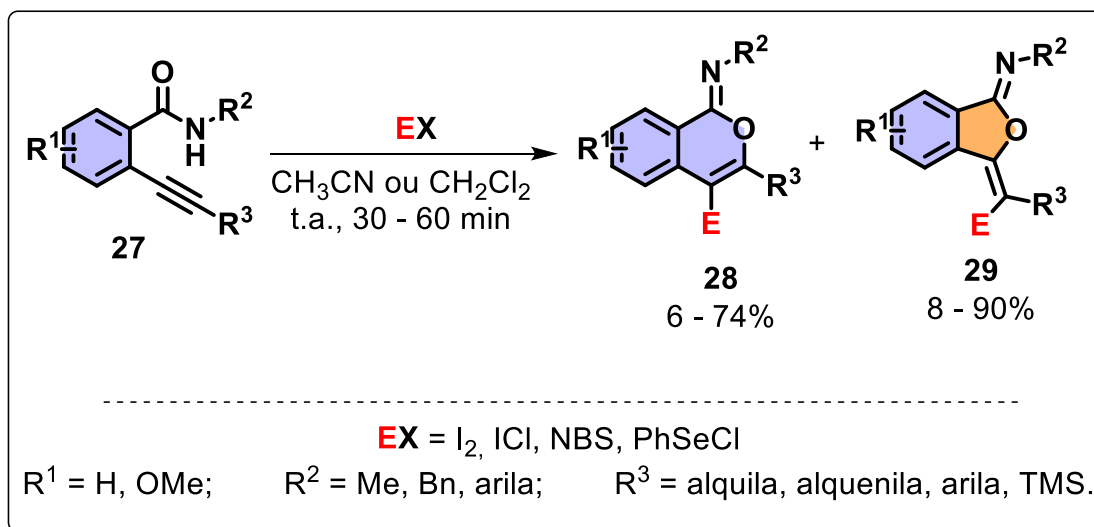
Esquema 5. Mecanismo proposto para a síntese de isocumarinas funcionalizadas **25** via espécies eletrofílicas



Fonte: elaborado pelo autor.

Em 2005, com correções posteriores em 2012, os mesmos autores estenderam essa estratégia à ciclização de 2-(alquinil)benzamidas **27**, também mediada por espécies eletrofílicas.^{26,68} Nesses estudos, foi observada a formação de misturas de regioisômeros decorrentes das vias competitivas 6-*endo*-dig e 5-*exo*-dig, resultando nos produtos **28** e **29**, respectivamente (Esquema 6). A regioseletividade foi atribuída a fatores como a natureza dos substituintes no alcino e o tipo de eletrófilo empregado. No caso específico do uso de PhSeCl, apenas um exemplo foi relatado, com isolamento de 12% do produto **28**, enquanto o regioisômero **29** foi detectado, mas não isolado devido à sua instabilidade.

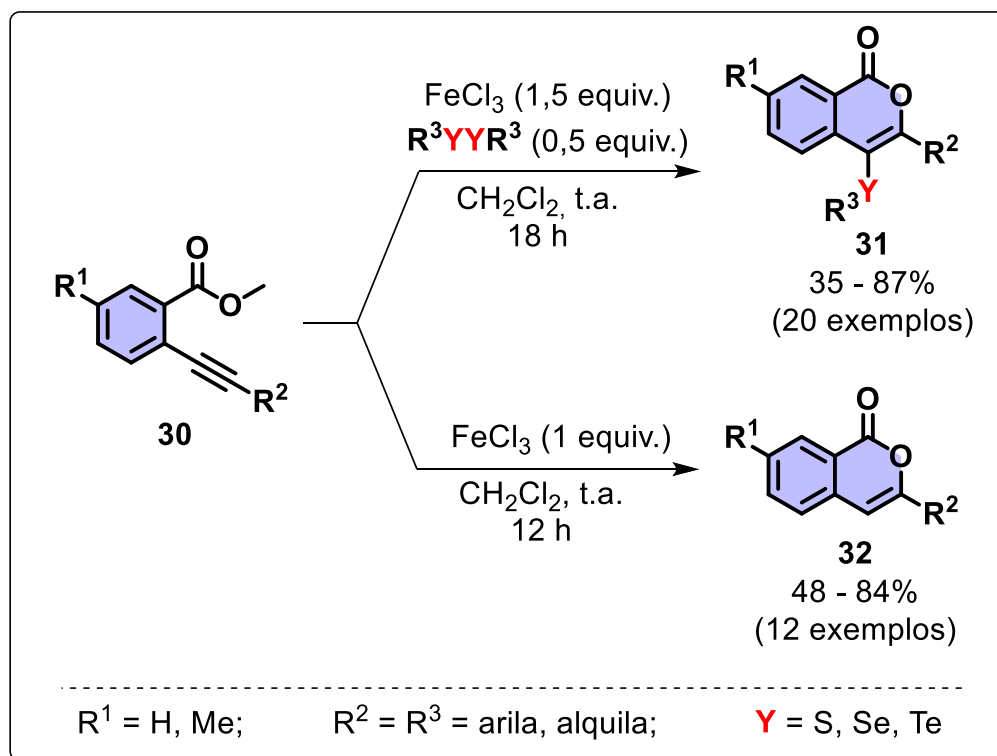
Esquema 6. Ciclização eletrofílica de 2-(alquinil)benzamidas descrita por Yao e Larock



Fonte: elaborado pelo autor.

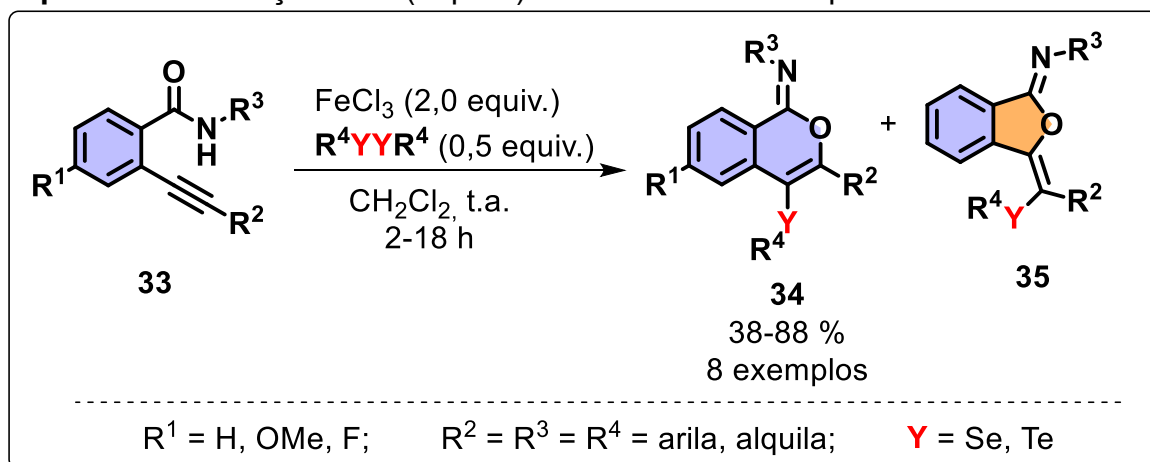
Uma abordagem alternativa foi desenvolvida pelo grupo de Zeni, inicialmente em 2011 e posteriormente ampliada em 2015, empregando cloreto férrico (FeCl_3) como promotor da ciclização.⁶² No primeiro estudo, a combinação de FeCl_3 (1,5 equiv.) com dicalcogenetos de diorganoíla (0,5 equiv.) permitiu a obtenção regioseletiva de 4-(calcogenil)-isocumarinas **31**, com rendimentos variando entre 35 e 87%. Interessantemente, quando a reação foi conduzida na ausência de dicalcogenetos e com 1,0 equivalente de FeCl_3 , observou-se a formação de 4-*H*-isocumarinas **32** em bons rendimentos (Esquema 7).

Esquema 7. Síntese de 4-(calcogenil)-isocumarinas e 4-*H*-isocumarinas descrita por Zeni e colaboradores



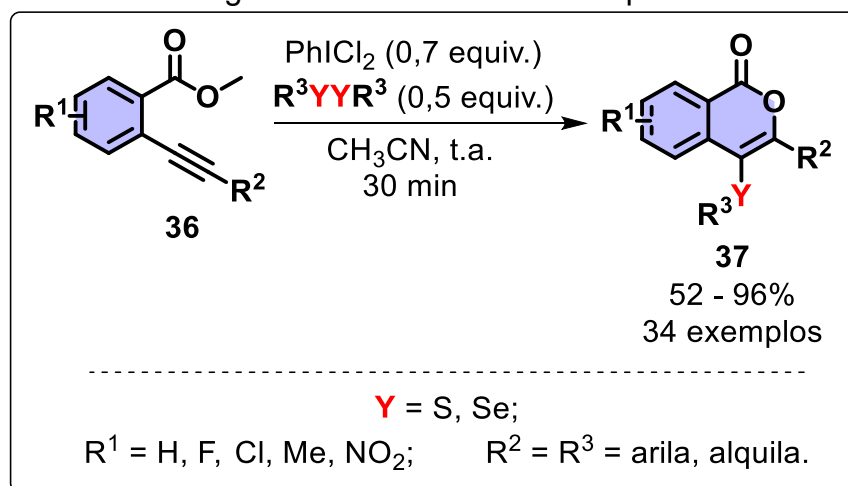
Fonte: elaborado pelo autor.

Em 2015, a mesma estratégia foi aplicada à ciclização de 2-(alquinil)benzamidas **33**, resultando majoritariamente no produto **34** via ciclização 6-*endo*-dig, embora misturas regioisoméricas com o produto **35** (5-*exo*-dig) também tenham sido observadas (Esquema 8).⁶⁹ A perda de regiosseletividade nesses casos foi atribuída à natureza do alcino, especialmente à ausência de substituintes em R^2 contendo sistemas π , o que reduz a diferenciação eletrônica entre os carbonos da ligação tripla e favorece ataques competitivos. Essas contribuições foram particularmente relevantes por demonstrarem a viabilidade de gerar espécies reativas de selênio *in situ*, sem o uso de reagentes isolados e instáveis.

Esquema 8. Ciclização de 2-(alquinil)benzamidas descrito por Zeni e colaboradores

Fonte: elaborado pelo autor.

Posteriormente, em 2019, Du e colaboradores relataram uma metodologia livre de metais para a síntese de 4-(calcogenil)-isocumarinas **37**, empregando dicalcogenetos de diorganoíla e dicloro(iodo)benzeno (PhICl_2) como agente oxidante (Esquema 9).⁶⁴ Nesse sistema, o PhICl_2 promove a geração *in situ* da espécie eletrofílica de calcogênio, permitindo a ciclização eficiente dos substratos. Entre as vantagens destacadas estão a economia atômica e a ausência de catalisadores metálicos; entretanto, o agente oxidante requer preparo prévio e cuidados no manuseio, em razão de sua fotossensibilidade.

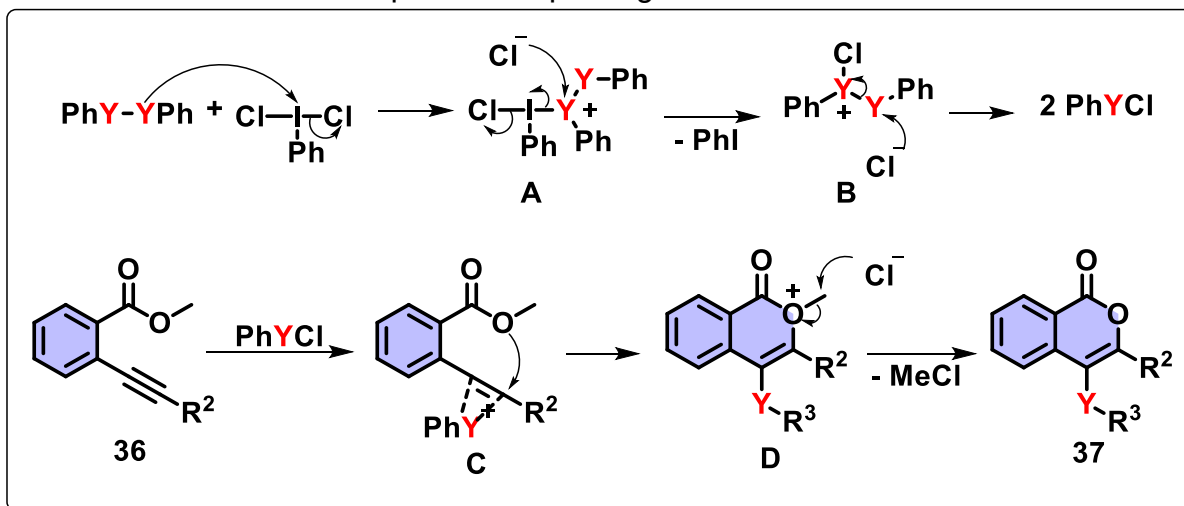
Esquema 9. Síntese de calcogeno-isocumarinas descrita por Du e colaboradores

Fonte: elaborado pelo autor.

O mecanismo proposto envolve a ativação do dicalcogeneto pelo PhICl_2 , formando inicialmente o intermediário **A**, que após eliminação de iodobenzeno gera a espécie eletrofílica PhYCl . Essa espécie reage com o substrato acetilênico **36**,

ativando a ligação tripla e permitindo o ataque nucleofílico intramolecular do oxigênio do éster, culminando na formação da 4-(calcogenil)-isocumarina **37** (Esquema 10).

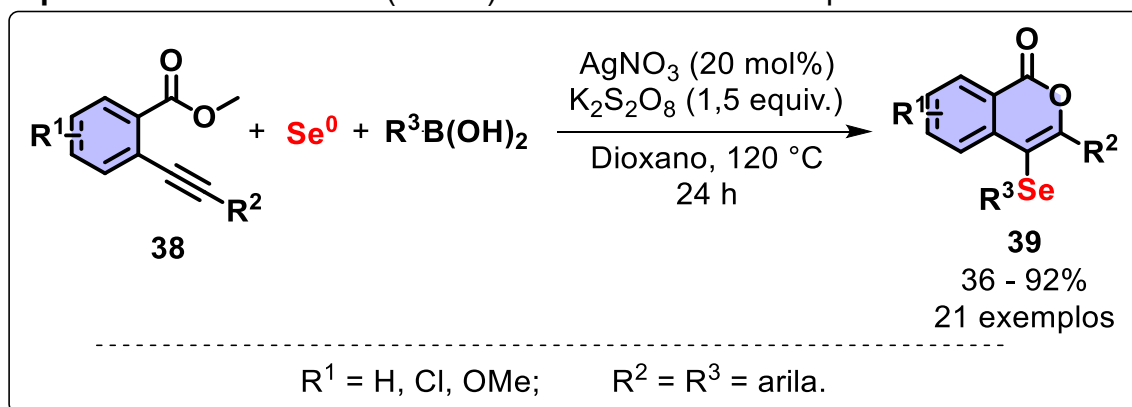
Esquema 10. Proposta de mecanismo para a síntese de calcogeno-isocumarinas promovida pelo agente PhICl_2



Fonte: elaborado pelo autor.

Em 2020, Wu e colaboradores descreveram uma abordagem baseada em ciclização radicalar intramolecular, utilizando selênio elemental, ácidos borônicos e nitrato de prata como catalisador, na presença de persulfato de potássio como oxidante (Esquema 11).⁶³ Um aspecto relevante dessa metodologia é a dispensa de reagentes de selênio pré-funcionalizados, contudo, as condições reacionais não são brandas, exigindo aquecimento prolongado a 120 °C por 24 horas.

Esquema 11. Síntese de 4-(selanil)-isocumarinas descrita por Wu e colaboradores

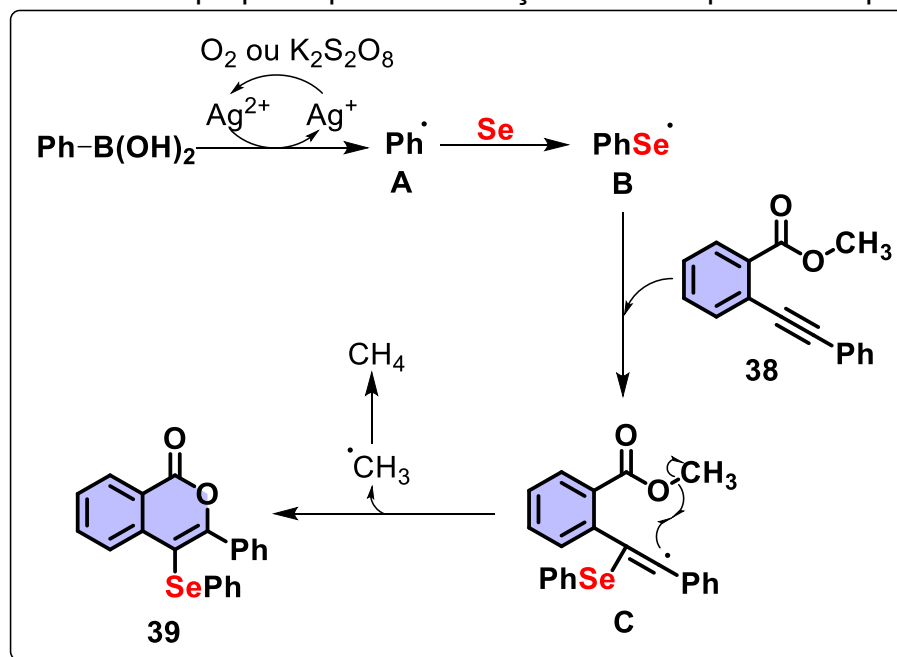


Fonte: elaborado pelo autor.

O mecanismo proposto envolve a oxidação do ácido borônico pela espécie de prata, gerando o radical orgânico **A** que é capturado pelo selênio elemental (Esquema

12). O radical selanila **B** formado adiciona-se ao substrato acetilênico **38**, seguido por ciclização radicalar intramolecular **C** e etapa final de abstração de hidrogênio, levando ao produto **39**.

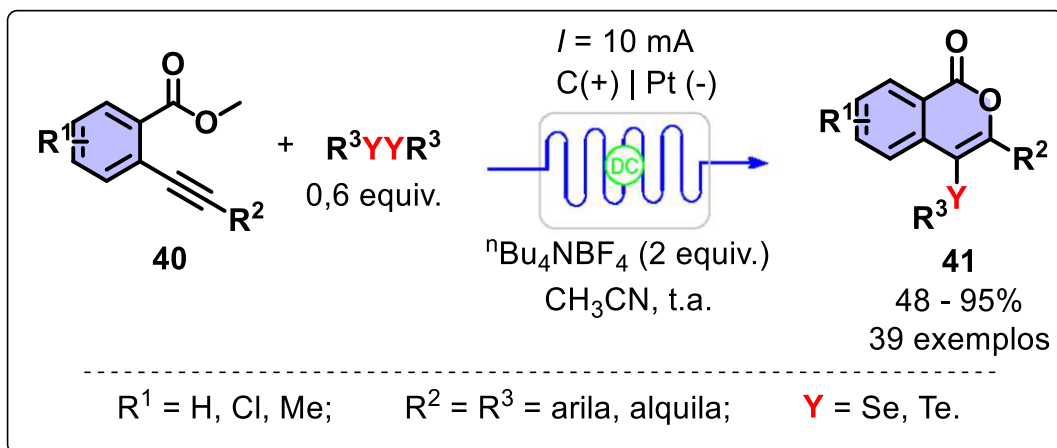
Esquema 12. Mecanismo proposto para a ciclização radicalar promovida por prata



Fonte: elaborado pelo autor.

Avanços mais recentes têm explorado o uso de tecnologias auxiliares, como eletroquímica, ultrassom e irradiação por LED, visando maior eficiência e sustentabilidade. Nesse contexto, Guo e colaboradores, em 2020, relataram a eletrossíntese contínua de 4-(calcogenil)-isocumarinas **41** em um microreator eletroquímico, utilizando dicalcogenetos de diorganoíla sob corrente constante (Esquema 13).⁶⁵ Os produtos foram obtidos em rendimentos de 48 a 95%, demonstrando a viabilidade de processos contínuos e escaláveis.

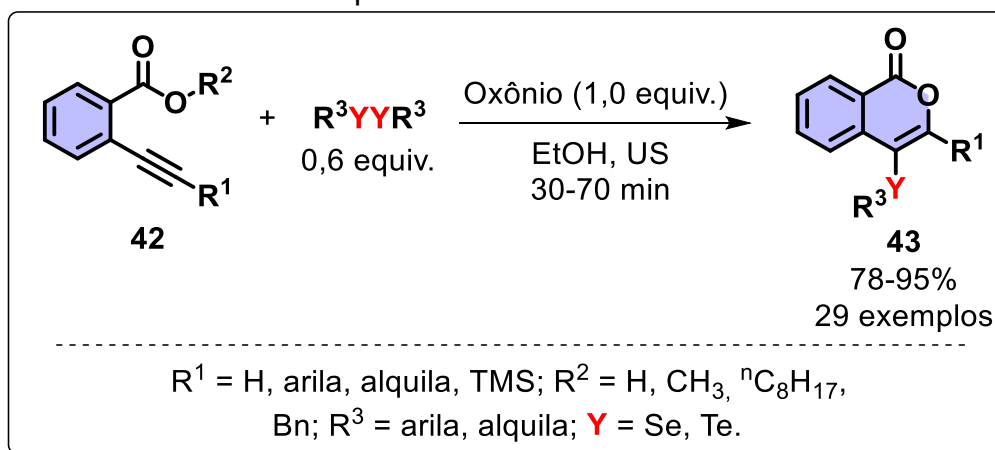
Esquema 13. Eletrossíntese contínua de 4-(calcogenil)-isocumarinas descrita por Guo e colaboradores



Fonte: elaborado pelo autor.

Em 2021, foi descrita uma metodologia baseada no uso de peroximonossulfato de potássio (Oxônio®) associado à irradiação ultrassônica (Esquema 14).²⁷ Nesse sistema, o oxidante promove a geração da espécie eletrofílica de calcogênio, enquanto o ultrassom contribui para a redução do tempo reacional e aumento dos rendimentos. Além das 4-(selanil)-isocumarinas **43**, também foram obtidos derivados fundidos a selenofenos, bem como isocromenotinas, evidenciando a versatilidade do método.

Esquema 14. Síntese de derivado de isocumarinas promovida por Oxônio e US descrita por Goulart e colaboradores

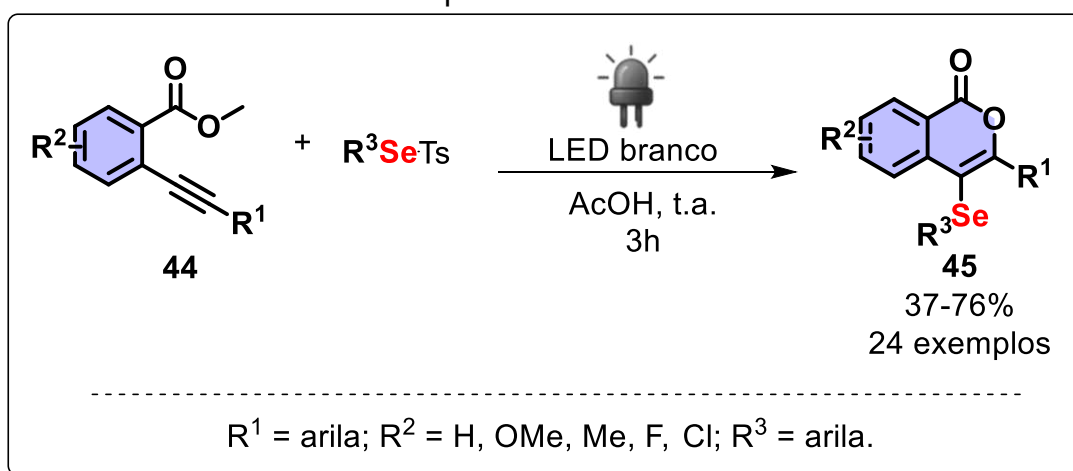


Fonte: elaborado pelo autor.

Mais recentemente, foi reportada por Xu e colaboradores, uma metodologia baseada em ciclização eletrofílica promovida por luz visível para a síntese de 4-(selanil)-isocumarinas **45** (Esquema 15).⁶⁶ Sob irradiação por LED branco, em ácido acético, à temperatura ambiente e em atmosfera de ar, os autores demonstraram que

a luz é essencial para a ocorrência da reação, permitindo a geração *in situ* de espécies eletrofílicas de selênio a partir de intermediários radiculares. O método apresentou boa tolerância a diferentes substituintes tanto no substrato alcino quanto no reagente de selênio, fornecendo os produtos desejados em rendimentos moderados a bons (41-76%), reforçando o potencial da ativação fotoquímica como alternativa simples e sustentável para a funcionalização eletrofílica de isocumarinas.

Esquema 15. Síntese de 4-(selanil)-isocumarinas promovida por LED branco descrita por Xu e colaboradores



Fonte: elaborado pelo autor.

De forma geral, a evolução dessas metodologias reflete o esforço contínuo para desenvolver rotas sintéticas que conciliem eficiência, seletividade e sustentabilidade. A transição para estratégias que permitam a geração *in situ* de espécies eletrofílicas de selênio, sob condições mais brandas e com menor impacto ambiental, permanece um desafio relevante para o desenvolvimento das abordagens propostas nesta tese.

2.1.3 Síntese Orgânica Mais Sustentável

A busca por rotas sintéticas mais limpas, eficientes e ambientalmente responsáveis constitui uma das prioridades centrais da química orgânica contemporânea.^{5,70} A crescente preocupação com os impactos ambientais associados à produção química, aliada à escassez de recursos naturais não renováveis e à crescente rigidez das normas regulatórias, tem impulsionado o desenvolvimento de metodologias que racionalizem o uso de reagentes, reduzam a geração de resíduos e otimizem o consumo energético.⁷¹ Nesse contexto, a adoção de estratégias

sintéticas sustentáveis deixou de ser apenas desejável, tornando-se essencial para o avanço científico responsável e para a viabilidade tecnológica de processos químicos em escala laboratorial e industrial.

O conceito de síntese orgânica sustentável está diretamente associado aos princípios da Química Verde, sistematizados por Paul Anastas e John Warner na década de 1990.⁷²⁻⁷⁴ Esses 12 princípios fornecem uma base conceitual para o desenvolvimento de processos mais seguros, eficientes e ambientalmente compatíveis, orientando desde o desenho de produtos até a escolha de reagentes, solventes e condições reacionais (Figura 6). Entre os aspectos centrais destacam-se a prevenção da geração de resíduos, a maximização da economia atômica, a substituição de reagentes perigosos por alternativas mais benignas, o uso racional de solventes, a eficiência energética e a valorização de processos catalíticos seletivos.⁷⁵

Figura 6. Princípios da Química Verde



Fonte: elaborado pelo autor.

Os princípios de Anastas e Warner orientam o desenvolvimento de processos mais responsáveis ambientalmente, sem perder eficiência. Embora a aplicação concomitante de todos os princípios em um único processo seja pouco frequente,

incorporar aspectos como oxidantes mais brandos, redução de resíduos e fontes alternativas de energia é um avanço importante na sustentabilidade dos processos sintéticos.^{4,5}

Nesse panorama, estratégias que exploram modos de ativação não convencionais têm ganhado destaque como ferramentas alternativas para processos sintéticos. A fotocatalise, por exemplo, permite a geração de espécies reativas a partir da absorção de energia luminosa, viabilizando transformações sob condições brandas e com elevado controle da reatividade.^{24,66,76–78} De forma complementar, a irradiação por micro-ondas promove aquecimento rápido e uniforme do meio reacional, frequentemente associado à redução de tempos de reação, melhoria de rendimentos e maior seletividade quando comparada ao aquecimento convencional.^{79–82} Já a eletrossíntese orgânica representa uma abordagem particularmente eficiente para a condução de processos redox, uma vez que utiliza elétrons como reagentes, permitindo o ajuste fino da reatividade por meio do potencial ou da corrente aplicada, além de reduzir significativamente a necessidade de oxidantes ou redutores externos.^{11,23,60,83–85}

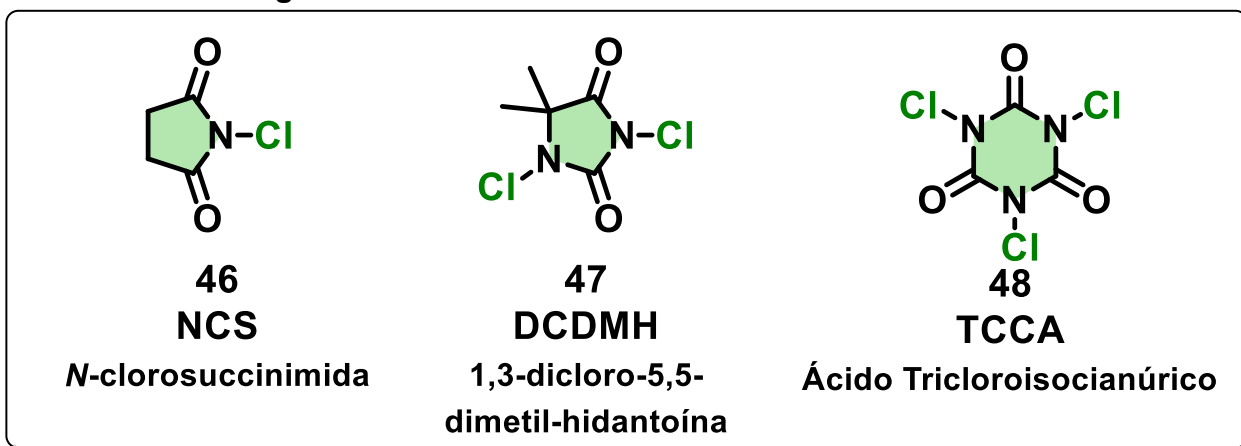
Em paralelo a essas estratégias, observa-se também um esforço contínuo na substituição de agentes oxidantes tradicionais por alternativas mais seguras, estáveis e ambientalmente compatíveis. O emprego de oxidantes de fácil manuseio e maior seletividade possibilita a realização de transformações químicas sob condições mais controladas, minimizando riscos operacionais e a geração de resíduos.^{86–88} Nesse sentido, a escolha entre modos de ativação não convencionais ou o emprego de agentes oxidantes alternativos tem se consolidado como estratégias eficazes para o desenvolvimento de metodologias sintéticas alinhadas aos princípios da química orgânica sustentável.

2.1.3.1 *Uso do TCCA como agente oxidante verde*

O ácido tricloroisocianúrico (TCCA) é um sólido branco, estável, de baixo custo e fácil manuseio, amplamente empregado em aplicações industriais e domésticas, como agente desinfetante, alvejante e branqueador, especialmente em produtos para tratamento de piscinas. Do ponto de vista estrutural, o TCCA pertence à classe das *N*-cloroimidaz, caracterizadas pela presença de ligações N–Cl, responsáveis por sua elevada capacidade oxidante e clorante controlada.

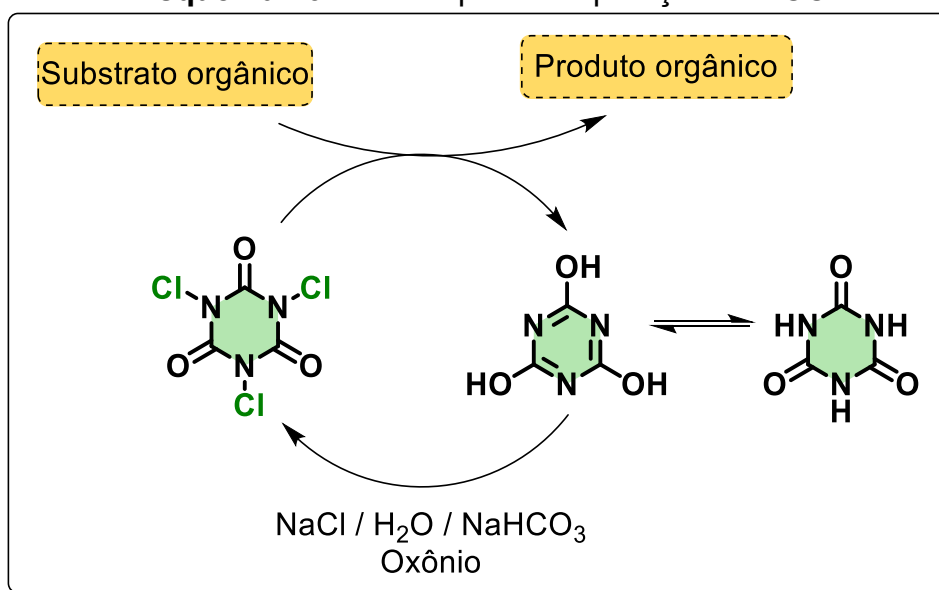
Entre os agentes oxidantes dessa classe, o ácido tricloroisocianúrico **48** destaca-se em relação à *N*-clorosuccinimida **46** e à hidantoína diclorada **47** pela presença de três átomos de cloro ativos em sua estrutura, o que se traduz em maior densidade oxidante e versatilidade reacional (Figura 7). Enquanto a NCS e a DCDMH disponibilizam, respectivamente, um e dois centros clorados, o TCCA permite a liberação mais eficiente de cloro ativo. Essa característica reflete-se diretamente em sua superior economia atômica, com valores de incorporação de cloro significativamente superiores aos de seus congêneres, consolidando o TCCA como uma alternativa mais eficiente para processos oxidativos seletivos.^{9,10,89}

Figura 7. Estrutura de derivados de *N*-cloroimidaz



Fonte: elaborado pelo autor.

Além desses aspectos, o TCCA apresenta boa compatibilidade com os princípios da Química Verde, uma vez que sua elevada eficiência permite o uso de quantidades reduzidas de reagente e a consequente diminuição da geração de resíduos. Um aspecto particularmente relevante é a possibilidade de recuperação e regeneração do subproduto cianurato formado ao longo das reações, por meio de processos simples que utilizam cloreto de sódio e espécies oxônio para a regeneração controlada de cloro ativo *in situ*, conforme ilustrado no Esquema 16.¹⁰

Esquema 16. Síntese para recuperação do TCCA

Fonte: elaborado pelo autor.

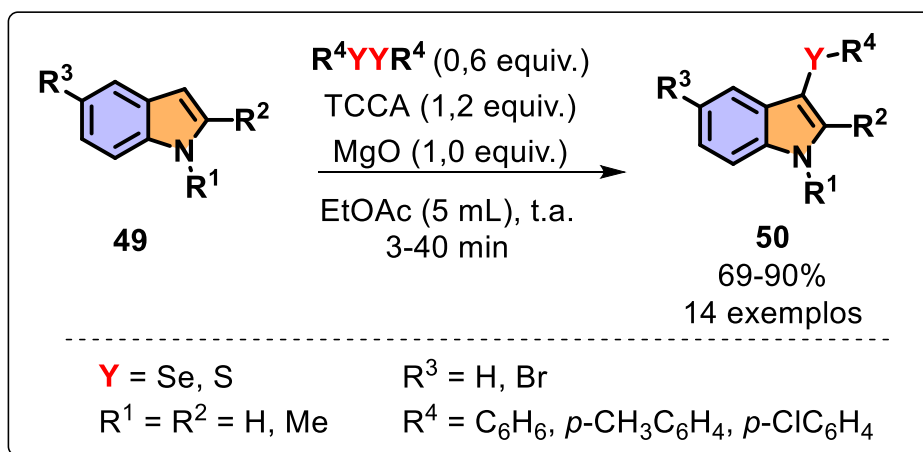
Na síntese orgânica, o ácido tricloroisocianúrico tem sido amplamente explorado como agente oxidante e clorante em transformações seletivas, incluindo reações de ciclização e funcionalização de sistemas heterocíclicos.^{9,10} Sua estabilidade térmica, facilidade de manuseio e elevada eficiência reacional fazem do TCCA uma alternativa particularmente atrativa para o desenvolvimento de metodologias sintéticas alinhadas aos princípios da Química Verde.⁹ Nesse contexto, sua capacidade de promover oxidações controladas sob condições brandas tem impulsionado o emprego desse reagente em diferentes estratégias de ativação eletrofílica.

Dentro desse cenário, merece destaque o uso do TCCA em associação com dicalcogenetos de diorganoíla, estratégia que se mostrou especialmente eficiente para a geração *in situ* de espécies eletrofílicas de calcogênio. Essa combinação tem sido aplicada com sucesso em uma variedade de transformações, incluindo fluorações oxidativas, acoplamentos cruzados oxidativos com ácidos arilborônicos, calcogenofuncionalizações diretas e ciclizações eletrofílicas de substratos insaturados, consolidando o TCCA como uma ferramenta versátil para a construção de ligações C–calcogênio.

Nesse contexto, um marco importante foi estabelecido pelo trabalho pioneiro de Silveira e colaboradores, publicado em 2012, no qual o TCCA foi empregado como oxidante para a geração *in situ* de espécies eletrofílicas de calcogênio a partir de dicalcogenetos de diarila (Esquema 17).⁹⁰ Nesse estudo, os autores demonstraram a

calcogenação eletrofílica do núcleo indólico **49** por meio da combinação de TCCA com disselenetos e dissulfetos em acetato de etila, sob condições brandas e à temperatura ambiente. A metodologia permitiu o acesso rápido e seletivo aos 3-calcogenil-indóis **50** em rendimentos de bons a excelentes, explorando a elevada nucleofilicidade da posição C-3 do indol.

Esquema 17. Calcogeno funcionalização de indol utilizando TCCA descrita por Silveira e colaboradores

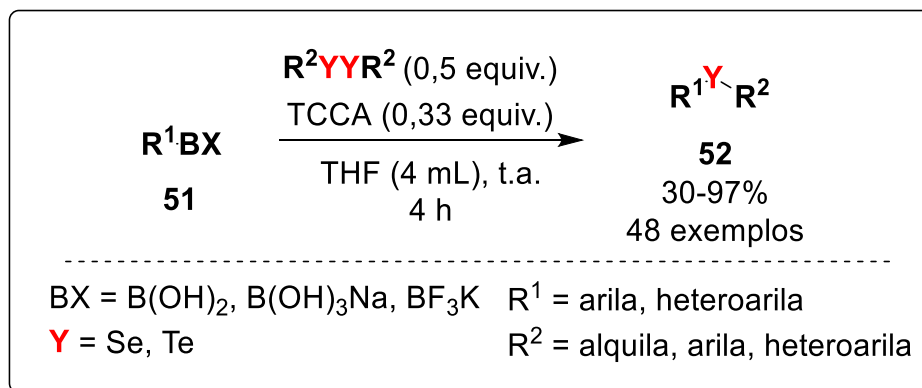


Fonte: elaborado pelo autor.

Do ponto de vista mecanístico, foi proposto que o TCCA promove a clivagem oxidativa da ligação Y–Y (Y = S ou Se), levando à formação dos correspondentes haletos de arilcalcogenila (ArXCl), que atuam como as espécies eletrofílicas ativas no processo. A presença de óxido de magnésio (MgO) mostrou-se fundamental para a neutralização do HCl gerado, contribuindo para o controle da reatividade e para a alta seletividade observada na funcionalização do heterociclo.

Posteriormente, o uso do TCCA como oxidante verde e fonte controlada de espécies eletrofílicas de calcogênio foi ampliado para outros tipos de transformações. Em 2021, Hu e colaboradores relataram um método livre de metais de transição para o acoplamento cruzado oxidativo entre dicalcogenetos de diorganila e ácidos arilborônicos **51**, permitindo a síntese de arilcalcogenetos **52** sob condições suaves (Esquema 18).⁹¹

Esquema 18. Reação de acoplamento cruzado utilizando TCCA descrita por Hu e colaboradores

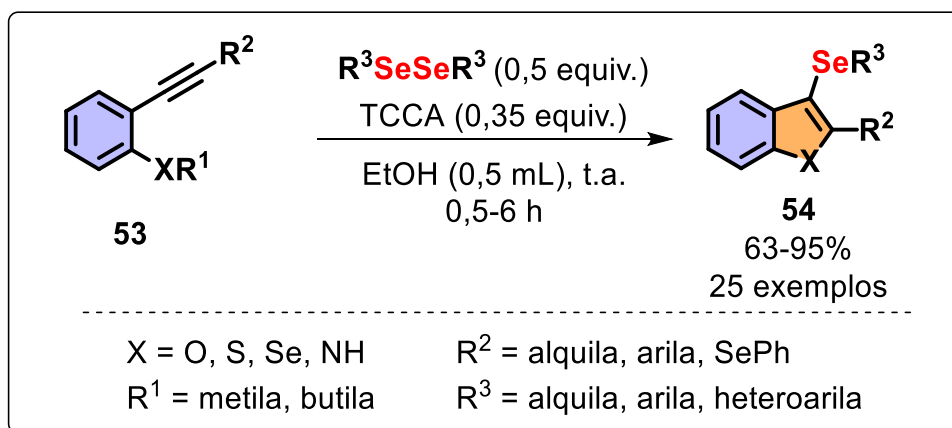


Fonte: elaborado pelo autor.

Neste trabalho, a natureza da espécie eletrofílica foi investigada por RMN de ^{77}Se antes e após a adição do substrato arilborônico. Antes da adição, o espectro revelou dois sinais: δ 978,17 ppm, atribuído à espécie catiônica de selênio, e δ 1044,14 ppm, associado a espécie eletrofílica halogenada. Após o início da reação, o sinal em δ 978,17 ppm desapareceu, enquanto o de δ 1044,14 ppm permaneceu juntamente com o sinal do produto. A ausência do primeiro sinal indica que essa é, provavelmente, a espécie eletrofílica envolvida no mecanismo. Esses resultados evidenciam que o TCCA gera intermediários de selênio distintos, reforçando seu papel como promotor eficiente de processos eletrofílicos seletivos.

De maneira semelhante, Blödorn e colaboradores desenvolveram uma metodologia eficiente para a síntese de 3-organoselano-benzo[*b*]calcogenofenos **54** utilizando TCCA em quantidades subestequiométricas e etanol como solvente (Esquema 19).⁹² O protocolo apresentou amplo escopo estrutural e excelentes rendimentos, sendo aplicável à síntese de benzo[*b*]furanos, benzo[*b*]tiofenos, benzo[*b*]selenofenos e derivados indólicos.

Esquema 19. Reação de ciclização eletrofílica mediado por TCCA descrita por Blödorn e colaboradores



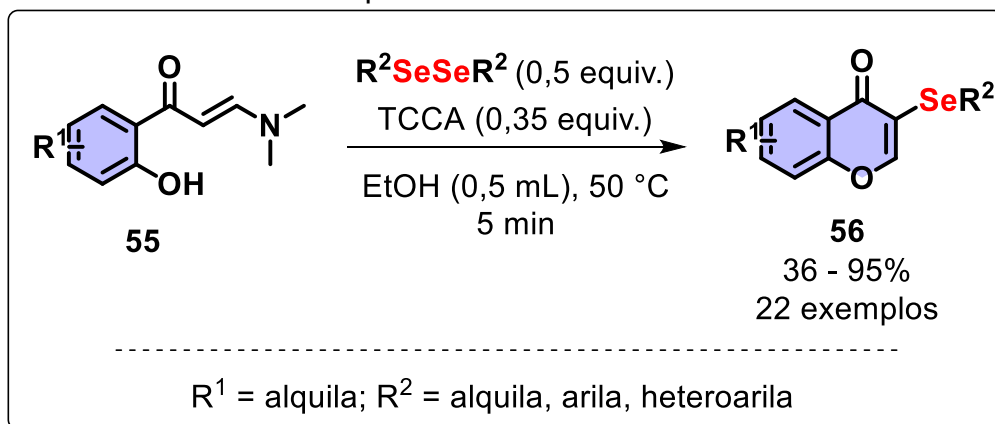
Fonte: elaborado pelo autor.

Estudos mecanísticos por RMN de ^{77}Se revelaram a presença exclusiva de um sinal em δ 1042,84 ppm, atribuído à espécie halogenada de selênio. Esse comportamento pode estar relacionado ao fato de a reação ter sido conduzida em etanol, um solvente prótico, que pode levar à liberação de cianurato como subproduto e a forma halogenada observada no espectro (Esquema 22).

Posteriormente, em nosso grupo de pesquisa, Doerner e colaboradores desenvolveram um protocolo altamente eficiente e rápido para a síntese de 3-selanil-isoflavonas **56** (Esquema 20).⁸ A reação, conduzida com TCCA em etanol, promove a ciclização de enaminonas aromáticas *orto*-hidroxiladas **55** com disselenetos em apenas 5 minutos, mantendo rendimentos moderados a excelentes e ampla tolerância a grupos substituintes. A elevada eficiência do processo está associada à rápida geração da espécie eletrofílica de selênio e à organização estrutural do substrato, favorecendo a ciclização intramolecular.

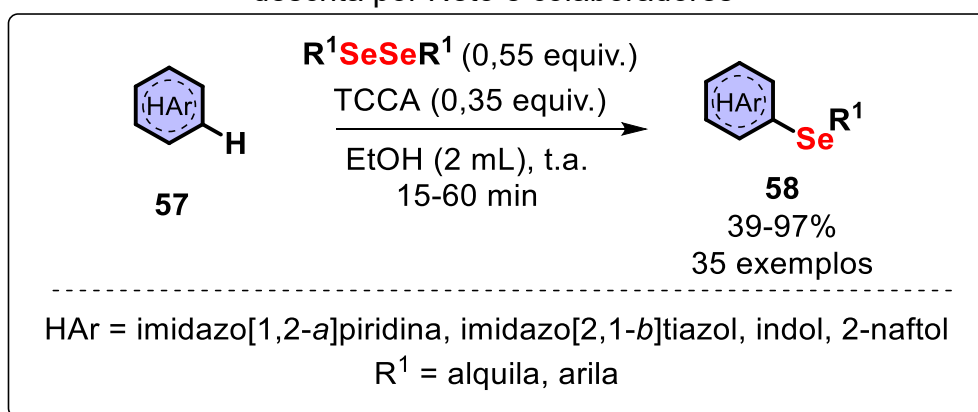
Com base nesses resultados, o sistema TCCA/disselenetos também foi aplicado à selanilação direta de (hetero)arenos **57**, sem a necessidade de catalisadores metálicos ou aditivos (Esquema 21).⁷ As reações ocorrem em etanol anidro, à temperatura ambiente, com tempos reacionais curtos e rendimentos de bons a excelentes para os produtos **58** formados. Destaca-se ainda a aplicação em funcionalização em estágio tardio de moléculas bioativas e a viabilidade em escala de gramas, o que reforça o potencial prático dessas transformações.

Esquema 20. Síntese para obtenção de 3-selanil-isoflavonas promovida por TCCA descrita por Doerner e colaboradores



Fonte: elaborado pelo autor.

Esquema 21. Seleno-funcionalização de (hetero)arenos promovida por TCCA descrita por Neto e colaboradores

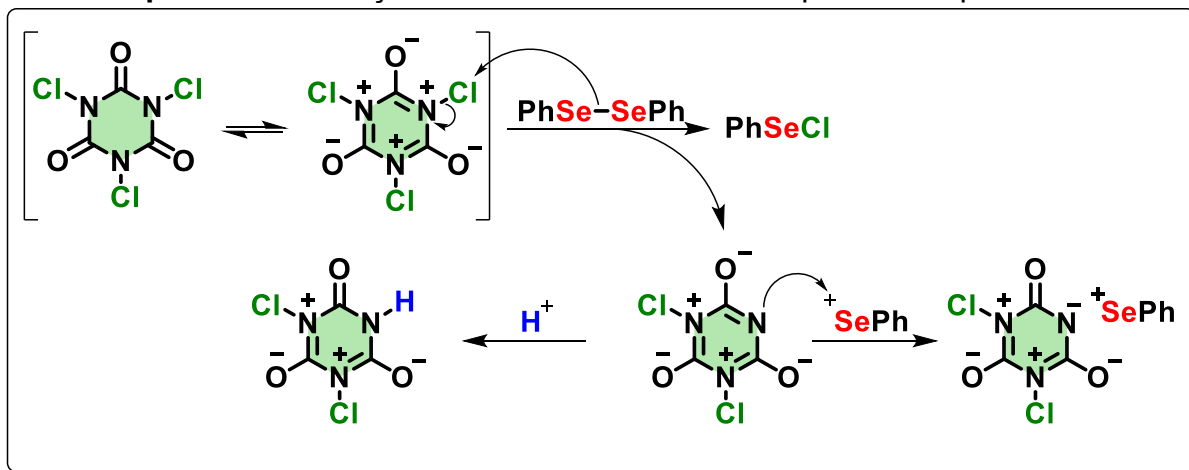


Fonte: elaborado pelo autor.

A análise conjunta dessas metodologias revela que a ativação oxidativa de disselenetos de diorganoíla pelo TCCA compartilha uma etapa inicial comum, caracterizada pela clivagem da ligação Se–Se mediada pela transferência de cloro ativo a partir das ligações N–Cl do oxidante (Esquema 22). Essa ativação gera *in situ* espécies de selênio altamente eletrofílicas, cuja natureza depende das condições reacionais, do solvente e do substrato. Estudos experimentais, em especial aqueles baseados em RMN de ^{77}Se , indicam a formação tanto de haletos de organosselênio do tipo PhSeCl quanto de espécies catiônicas de selênio fortemente eletrofílicas, estabilizadas por contra-íons derivados da imida do TCCA. Independentemente do meio reacional, essas espécies apresentam reatividade suficiente para ativar sistemas π ou centros aromáticos nucleofílicos, sendo diretamente responsáveis pelas etapas

de selanilação e ciclização observadas nas transformações mediadas pelo sistema TCCA/disseleneto.

Esquema 22. Ativação do disseleneto de difenila promovida pelo TCCA



Fonte: elaborado pelo autor.

De forma geral, esses estudos mostram que o TCCA atua como um oxidante eficiente e de fácil manuseio para a geração controlada de espécies eletrofílicas de calcogênio, possibilitando a formação de ligações C–Se sob condições brandas, seletivas e ambientalmente mais compatíveis. A consolidação dessas metodologias evidencia o papel do TCCA como uma ferramenta importante no desenvolvimento de estratégias modernas em química de calcogênios, com aplicações relevantes em síntese orgânica, química medicinal e ciência de materiais.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver uma metodologia sintética eficiente e alinhada aos princípios da química verde para a síntese de 4-(selanil)-isocumarinas, baseada na geração *in situ* de espécies eletrofílicas de selênio a partir de disselenetos de diorganoíla utilizando o ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como agente oxidante.

2.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i. Investigar a ativação química de disselenetos de diorganoíla por TCCA visando à geração controlada de espécies eletrofílicas de selênio;
- ii. Estabelecer condições reacionais adequadas para a ciclização intramolecular de o-(alquinil)ésteres e a formação seletiva de 4-(selanil)-isocumarinas;
- iii. Avaliar o escopo e as limitações da metodologia frente a diferentes padrões eletrônicos e estéricos dos substratos;
- iv. Investigar a escalabilidade do protocolo desenvolvido;
- v. Elucidar aspectos mecanísticos envolvidos na transformação, por meio de estudos experimentais e análise crítica da literatura;
- vi. Avaliar preliminarmente a interação dos compostos sintetizados com DNA, utilizando abordagens espectroscópicas e computacionais.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

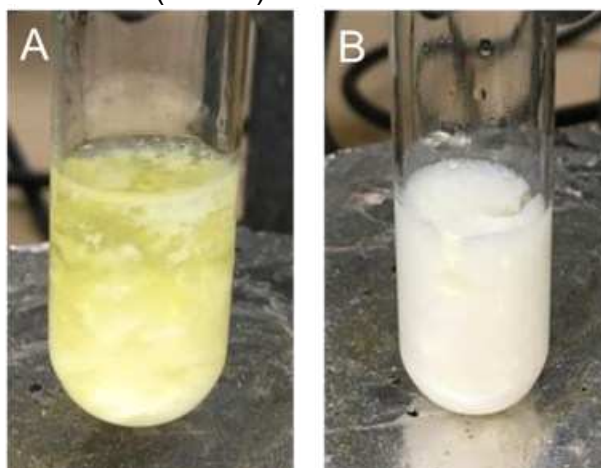
2.3.1 Síntese de derivados de 4-(selanil)-isocumarinas mediada por TCCA

2.3.1.1 Otimização das condições reacionais

Com o objetivo de identificar as condições reacionais mais adequadas para a síntese das 4-(selanil)-isocumarinas **3**, foi realizado um estudo sistemático de otimização, no qual diferentes parâmetros da reação foram avaliados. Para esse estudo, o 2-(feniletinil)éster **1a** e o disseleneto de difenila **2aa** foram empregados como substratos modelo, conforme apresentado na Tabela 1.

A otimização das condições reacionais foi conduzida com o objetivo de estabelecer os parâmetros ideais para a síntese da 4-(fenilselanil)-isocumarina **3a**. O estudo inicial empregou 0,25 mmol (1,0 equivalente) do composto **1a**, 0,5 equivalente de TCCA, 1,0 equivalente de disseleneto de difenila em etanol anidro, à temperatura ambiente (Entrada 1). A reação forneceu o produto **3a** com rendimento de 96% em 15 minutos. Durante o processo, observou-se a formação de um precipitado branco na solução etanólica, o que dificultava a homogeneização do meio e impossibilitava a continuidade da agitação magnética (Figura 8). Nesses casos, a reação era imediatamente interrompida. Quando não havia formação de precipitado, o progresso da reação era monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD) por até 60 minutos. Além disso, em todas as condições avaliadas, o excesso de disseleneto de difenila empregado foi recuperado após as reações, permitindo o reaproveitamento do reagente.

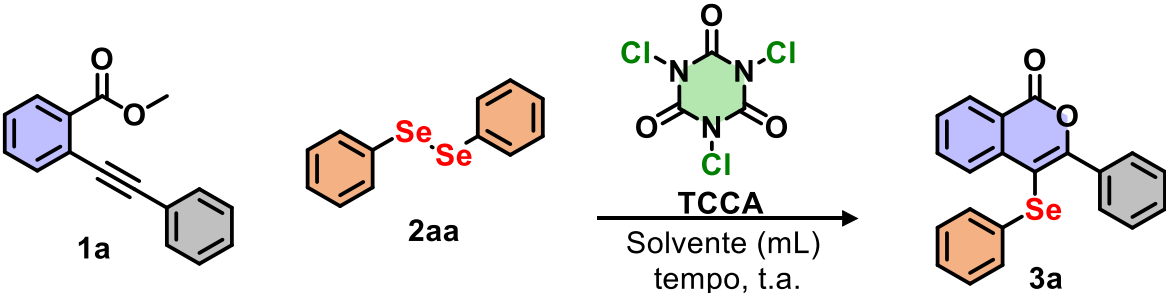
Figura 8. Registro fotográfico do sistema reacional empregado na síntese da 4-(selanil)-isocumarina



(a) Reação após 1 minuto da adição do substrato. (b) Reação após 5 minutos da adição do substrato.

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para a síntese de 4-(selanil)-isocumarinas **3a**

					
Entrada	Solvente (mL)	TCCA (equiv.)	2aa (equiv.)	Tempo (min)	Rend. (%) ^a
1	EtOH ^b	0,50	1,0	15	96
2	EtOH ^b	0,4	1,0	15	93
3	EtOH ^b	0,35	1,0	5	98
4	EtOH ^b	0,35	0,55	15	55
5	EtOH ^b	0,35	0,65	5	87
6	EtOH^b	0,35	0,75	5	97
7	EtOH 96%	0,35	0,75	30	76
8	MeOH ^b	0,35	0,75	5	89
9	H ₂ O	0,35	0,75	60	traços
10	Lactato de Etila	0,35	0,75	60	65
11	2Me-THF ^b	0,35	0,75	60	30
12	PEG-400	0,35	0,75	60	68
13	Glicerol	0,35	0,75	60	N.R
14	Cireno	0,35	0,75	60	N.R.
15	EtOAc ^b	0,35	0,75	15	71
16	CH ₂ Cl ₂ ^b	0,35	0,75	15	64
17	EtOH ^b	0,35	0,75	5	91 ^c

Condições gerais: **1a** 0,25 mmol; solvente (3 mL); atmosfera aberta; t.a. = temperatura ambiente; N.R. = não reagiu, material de partida recuperado; ^arendimento isolado por cromatografia em coluna; ^bsolvente anidro; ^ctemperatura de 65 °C.

Fonte: elaborado pelo autor.

Posteriormente, avaliou-se a quantidade necessária de TCCA para promover a reação. A entrada 2 revelou que 0,4 equivalente de TCCA resultou em um rendimento de 93%. Com 0,35 equivalente de TCCA (Entrada 3), foi possível alcançar 98% de rendimento em apenas 5 minutos de reação. Esses resultados sugerem que os três átomos de cloro do TCCA reagem com o disseleneto de difenila para gerar 1,0 equivalente de uma espécie de selênio eletrofílico, tornando 0,35 equivalentes de TCCA suficientes para promover a ciclização.

A quantidade do disseleneto de difenila **2aa** também foi investigada (Entradas 4, 5 e 6). Quando a quantidade foi reduzida para 0,55 equivalente, o rendimento diminuiu para 55%. Um aumento para 0,65 equivalente resultou em um rendimento de 87% em 5 minutos (Entrada 5). Finalmente, com 0,75 equivalente de disseleneto de difenila, a 4-(fenilselanil)-isocumarina **3a** foi isolada com um rendimento de 97% (Entrada 6). Com base nesses resultados, a condição padrão foi definida como 0,35 equivalentes de TCCA e 0,75 equivalente de disseleneto de difenila **2aa**.

O estudo também avaliou diferentes solventes (Tabela 1). O emprego de etanol 96% resultou em redução do rendimento para 76% e aumento do tempo reacional (Entrada 7). Esse decréscimo pode estar associado à presença de água no solvente, que pode comprometer a estabilidade das espécies eletrofílicas de selênio geradas *in situ*, favorecendo processos paralelos e reduzindo a eficiência da transformação desejada. O metanol ofereceu um rendimento satisfatório de 89% (Entrada 8), enquanto a água resultou apenas em traços do produto após 60 minutos, com recuperação do material de partida (Entrada 9). Solventes como lactato de etila, 2-Me-THF e PEG-400 (Entradas 10, 11 e 12) resultaram em rendimentos de 65%, 30% e 68%, respectivamente, também com tempos reacionais mais longos.

Adicionalmente, glicerol e cireno (Entradas 13 e 14) não levaram à formação do produto, e o material de partida foi recuperado. Solventes orgânicos como acetato de etila e diclorometano (Entradas 15 e 16) apresentaram rendimentos de 71% e 64%, respectivamente, em 15 minutos. Entre os solventes avaliados, o etanol anidro mostrou-se superior, levando à conversão do material de partida em produto com rendimentos superiores a 95%.

Com base nos resultados, a condição otimizada foi definida como 0,35 equivalente de TCCA, 0,75 equivalente de disseleneto de difenila **2aa** e etanol anidro como solvente, em atmosfera aberta. Este método oferece várias vantagens importantes: alta eficiência com rendimentos consistentes acima de 95%, tempos

reacionais reduzidos (5 minutos em condições padrão), uso de reagentes acessíveis e compatibilidade com os princípios da Química Verde. Além disso, a simplicidade do procedimento, aliada ao uso de etanol como solvente sustentável, destaca a viabilidade prática e ambientalmente responsável da metodologia.

2.3.1.2 *Estudo da variação do escopo reacional*

Com as condições reacionais otimizadas, foi realizado o estudo do escopo reacional para avaliar a robustez e a versatilidade do método proposto. Diversos substratos foram testados, variando-se os grupos substituintes nos compostos 2-(alquilnilaril)ésteres **1** e nos disselenetos de diorganoíla **2a**.

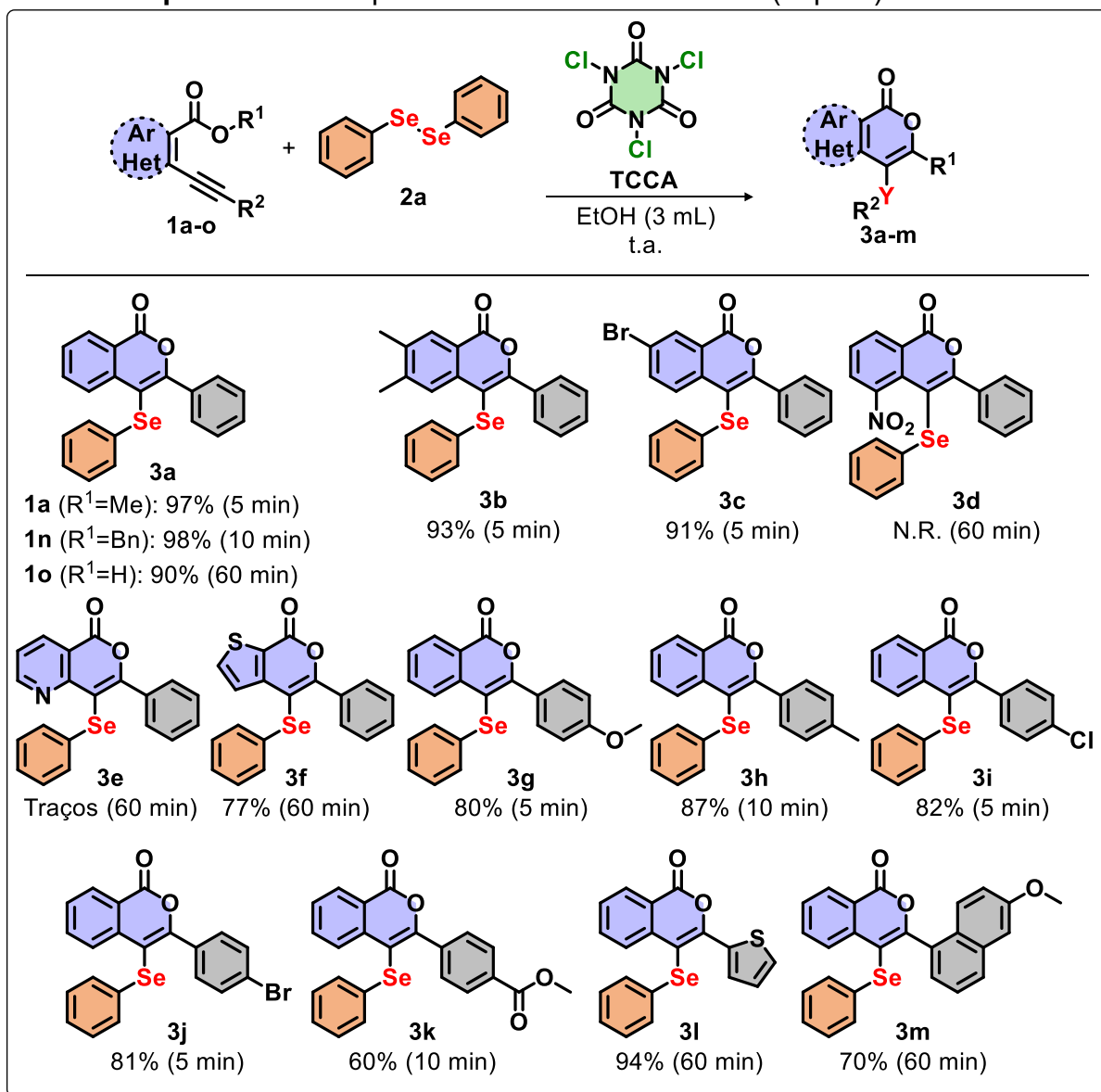
Inicialmente, diferentes grupos na posição R¹ dos 2-(alquilnilaril)ésteres **1** foram avaliados (Esquema 23). Os resultados indicaram que substituintes como metila (R¹ = Me), benzila (R¹ = Bn) e hidrogênio (R¹ = H) proporcionaram a formação da 4-(fenilselanil)-isocumarina **3a** com rendimentos excelentes de 97%, 98% e 90%, respectivamente, em tempos reacionais de até 60 minutos. O grupo metila foi selecionado como padrão para as reações subsequentes devido à sua alta eficiência e reatividade.

O estudo também investigou o efeito de diferentes substituintes na porção do anel benzênico fundido ao anel lactônico. Substratos contendo grupos metilas ou bromo apresentaram bons rendimentos, 93% (**3b**) e 91% (**3c**), respectivamente. No entanto, a introdução do grupo nitro na posição 5 do anel benzênico (**3d**) levou à completa inibição da reação, evidenciando uma redução significativa na reatividade da ligação tripla, provavelmente decorrente do forte efeito retirador de elétron desse substituinte. De maneira semelhante, o substrato contendo o anel de piridina forneceu apenas traços do produto **3e**, o que pode ser justificado pela proximidade espacial do átomo de nitrogênio com a tripla ligação, capaz de atenuar a eletrofilicidade das espécies de selênio geradas no meio reacional por meio de interações não ligantes, comprometendo o avanço da transformação.⁹³ Por outro lado, o substrato contendo tiofeno apresentou maior compatibilidade, com a formação de **3f** em 77% de rendimento, mesmo após 60 minutos de reação.

A posição R² também foi explorada com grupos substituintes variados. Substratos contendo grupos doadores e retiradores de densidade de elétrons na posição *para* do anel benzênico (**3g-3k**) proporcionaram rendimentos entre 60% e 80%. Notavelmente, os substratos contendo tiofeno (**3l**) e naftaleno (**3m**) levaram à

formação de produtos com 94% e 70% de rendimento, respectivamente. Esses resultados indicam que a variação de substituintes em R^2 não compromete o avanço da reação, evidenciando a boa tolerância à presença de diferentes substituintes e sua eficiência na obtenção dos produtos desejados (**3g-3m**).

Esquema 23. Escopo reacional com diferentes *o*-(alquinil)ésteres **1**

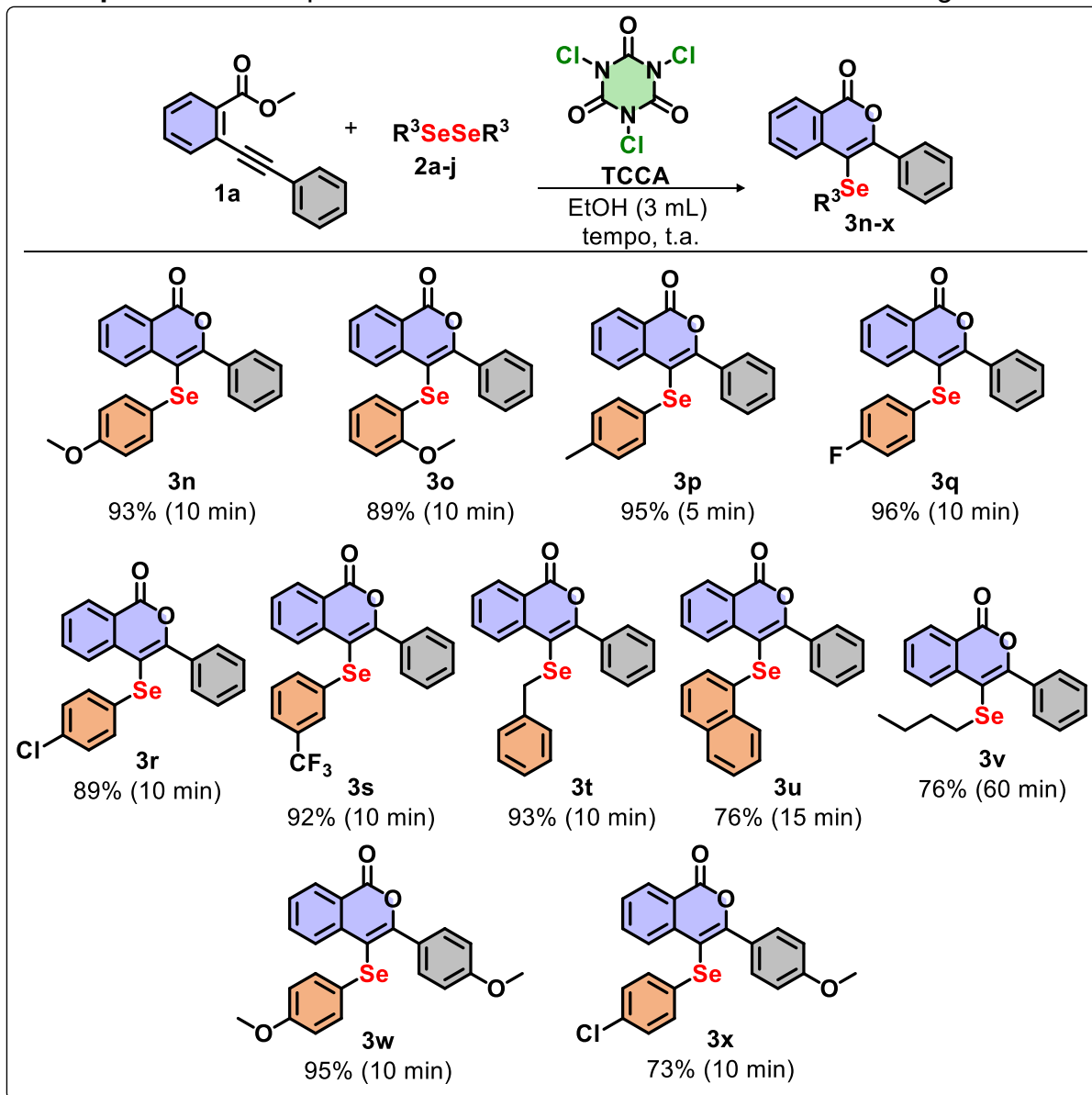


Fonte: elaborado pelo autor.

Posteriormente, avaliou-se o impacto de diferentes disselenetos de diorganoíla **2a** na reação, utilizando o substrato **1a** como padrão (Esquema 24). Disselenetos contendo grupos doadores de elétrons, como metoxila e metila, resultaram nos produtos **3n**, **3o** e **3p** com rendimentos elevados de 93%, 89% e 95%, respectivamente. Por outro lado, grupos retiradores de elétrons, como cloro, fluoro e

trifluoro metila, não comprometeram a eficiência da reação, gerando os produtos **3q**, **3r** e **3s** com rendimentos de 89%, 96% e 92%, respectivamente.

Esquema 24. Escopo reacional com diferentes disselenetos de diorganoíla **2**



Fonte: elaborado pelo autor.

Além disso, substratos disselenetos contendo grupos benzila e naftila, produziram os compostos **3t** e **3u** com rendimentos de 93% e 76%, respectivamente. Disselenetos alquílicos também foram avaliados e resultaram na formação do produto **3v** com rendimento de 76% em 60 minutos. Todos os disselenetos testados demonstraram boa compatibilidade com o método, confirmando a eficácia da metodologia proposta para a formação de 4-(selanyl)-isocumarinas em rendimentos satisfatórios.

Esses resultados confirmam a robustez do método, demonstrando sua versatilidade frente a diferentes substituintes nos substratos. A elevada eficiência do processo e a tolerância a uma ampla gama de grupos funcionais destacam o potencial da metodologia para aplicações futuras.

Além dos disselenetos de diorganoíla, o estudo foi ampliado para investigar a reatividade de outras fontes de calcogênios, como dissulfetos **2b** e diteluretos **2c**, na formação de 4-(calcogenil)-isocumarinas **3**. Essas reações foram realizadas utilizando condições reacionais similares às otimizadas para os disselenetos, com variações controladas de temperatura e tempo, conforme detalhado a seguir.

As reações com dissulfetos **2b**, realizadas em diferentes temperaturas (ambiente, 50 °C, 75 °C e 100 °C), não levaram à formação do produto desejado (Tabela 2). O monitoramento por CCD durante 1 hora indicou que, em todas as condições testadas, não houve consumo dos materiais de partida, sendo posteriormente recuperados, sugerindo que os dissulfetos não possuem reatividade suficiente para promover o mecanismo de ciclização e funcionalização do substrato **1a**. A ausência de produto, mesmo em temperaturas elevadas, sugere que as condições empregadas não foram suficientes para promover eficientemente a formação de espécies eletrofílicas sulfuradas capazes de ativar a ligação tripla do substrato. Esse comportamento pode estar relacionado tanto à menor reatividade das espécies de enxofre em comparação às análogas de selênio quanto à possível dificuldade na clivagem oxidativa da ligação S–S pelo TCCA nas condições avaliadas.

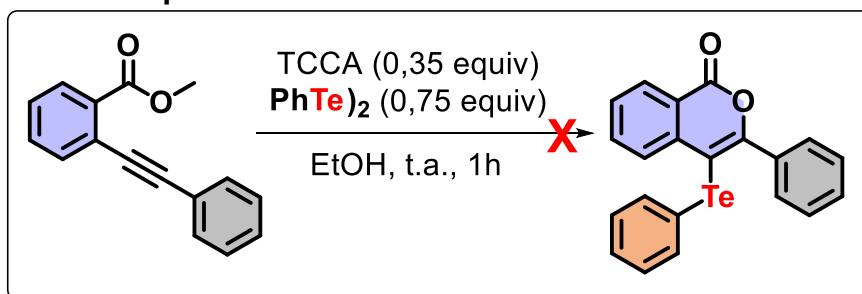
Tabela 2. Síntese de 4-(feniltio)-isocumarina em diferentes temperaturas

Temperatura	Tempo
t.a.	1h
50 °C	3h
75 °C	3h
100 °C	3h

Fonte: elaborado pelo autor.

De maneira semelhante, as reações realizadas com diteluretos **2c** também não resultaram na formação do produto desejado, mesmo após 1 hora de reação, e o material de partida foi integralmente recuperado (Esquema 25). Embora o telúrio apresente maior polarizabilidade em comparação ao selênio, sua reatividade sob condições análogas mostrou-se insuficiente para promover a ciclização. Esse comportamento pode estar relacionado à formação de espécies teluradas em estados de oxidação mais elevados, como Te(IV), que tendem a apresentar maior estabilidade sob as condições reacionais empregadas, reduzindo a disponibilidade de espécies eletrofílicas adequadas para ativação da ligação tripla do substrato.

Esquema 25. Síntese de 4-telanil-isocumarina



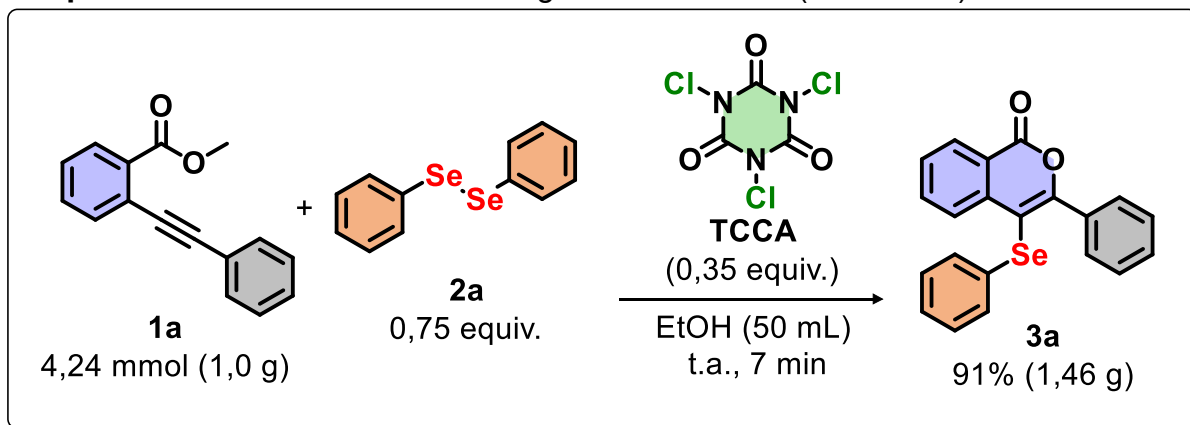
Fonte: elaborado pelo autor.

Esses resultados destacam a especificidade do método proposto para o emprego de disselenetos como fontes de calcogênio, evidenciando o papel fundamental do selênio no processo de ciclização desenvolvido. A ausência de reatividade observada para os dissulfetos pode estar relacionada à maior força da ligação S–S em comparação à ligação Se–Se, o que pode dificultar sua clivagem oxidativa pelo TCCA e, conseqüentemente, comprometer a formação eficiente de espécies eletrofílicas sulfuradas. Além disso, não se pode descartar a possibilidade de que as espécies de PhSCI eventualmente geradas apresentem reatividade insuficiente para promover a ativação da ligação tripla do substrato nas condições avaliadas. Por outro lado, no caso dos diteluretos, a maior labilidade e susceptibilidade à oxidação do telúrio podem favorecer a formação de espécies em estados de oxidação mais elevados, como Te(IV), potencialmente menos reativas no sistema investigado. Em conjunto, esses resultados evidenciam que a natureza do calcogênio exerce influência decisiva sobre a eficiência da transformação, ressaltando a importância da avaliação de condições reacionais e sistemas oxidantes específicos para cada classe de organocalcogênio.

2.3.1.3 Escalabilidade e reatividade

Para avaliar a aplicabilidade prática e escalabilidade do método proposto, a ciclização intramolecular do 2-(feniletil)benzoato de metila (**1a**) com disseleneto de difenila (**2aa**), utilizando TCCA como agente oxidante, foi realizada em escala de gramas (4,24 mmol de **1a**). Sob essas condições, o produto desejado, 4-(fenilselanil)-isocumarina (**3a**), foi obtido com um excelente rendimento de 91% após apenas 7 minutos de reação (Esquema 26). Esse resultado confirma a eficiência e a robustez da metodologia desenvolvida, destacando sua viabilidade para a produção de 4-(selanil)-isocumarinas em maior escala.

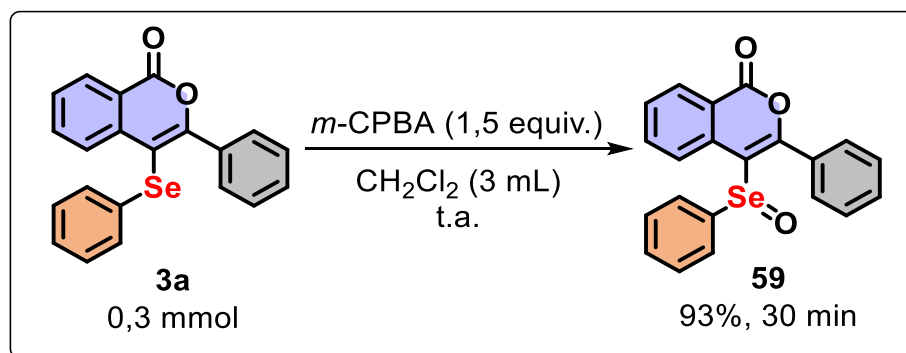
Esquema 26. Síntese em escala de grama da 3-fenil-4(fenilselanil)-isocumarina **3a**



Fonte: elaborado pelo autor.

A síntese em escala ampliada manteve as vantagens observadas nos testes em pequena escala, como a alta seletividade, tempos reacionais curtos e uso de reagentes acessíveis e sustentáveis. Esses fatores tornam o método proposto uma alternativa prática e econômica para a obtenção desses compostos, ampliando seu potencial para aplicações em contextos industriais.

Além disso, considerando a relevância dos derivados de selenóxidos para química orgânica e medicinal,^{35,94,95} foi realizada a síntese do derivado 3-fenil-4-(fenilseleninil)-1*H*-isocromen-1-ona **59** a partir do composto **3a** (Esquema 27). Para isso, utilizou-se ácido metacloroperbenzóico (*m*-CPBA) como agente oxidante, em diclorometano.⁹⁶ A reação transcorreu de forma eficiente, levando à formação do selenóxido **59** com um rendimento de 93% em apenas 30 minutos.

Esquema 27. Síntese de 3-fenil-4-(fenilseleninil)-1*H*-isocromen-1-ona

Fonte: elaborado pelo autor.

A obtenção do composto **59** demonstra a aplicabilidade sintética de derivados de isocumarinas, permitindo a modificação química dos compostos sintetizados para gerar novos derivados potencialmente bioativos. A introdução do grupo selenóxido é particularmente relevante devido à sua capacidade de modular propriedades redox e interações biológicas, ampliando as possibilidades de aplicação em estudos de química medicinal e biológica.

Esses resultados reforçam a praticidade e a eficiência do método desenvolvido, destacando não apenas sua capacidade de produzir 4-(selanil)-isocumarinas **3** em larga escala, mas também sua flexibilidade para a geração de derivados funcionais com alta eficiência e seletividade.

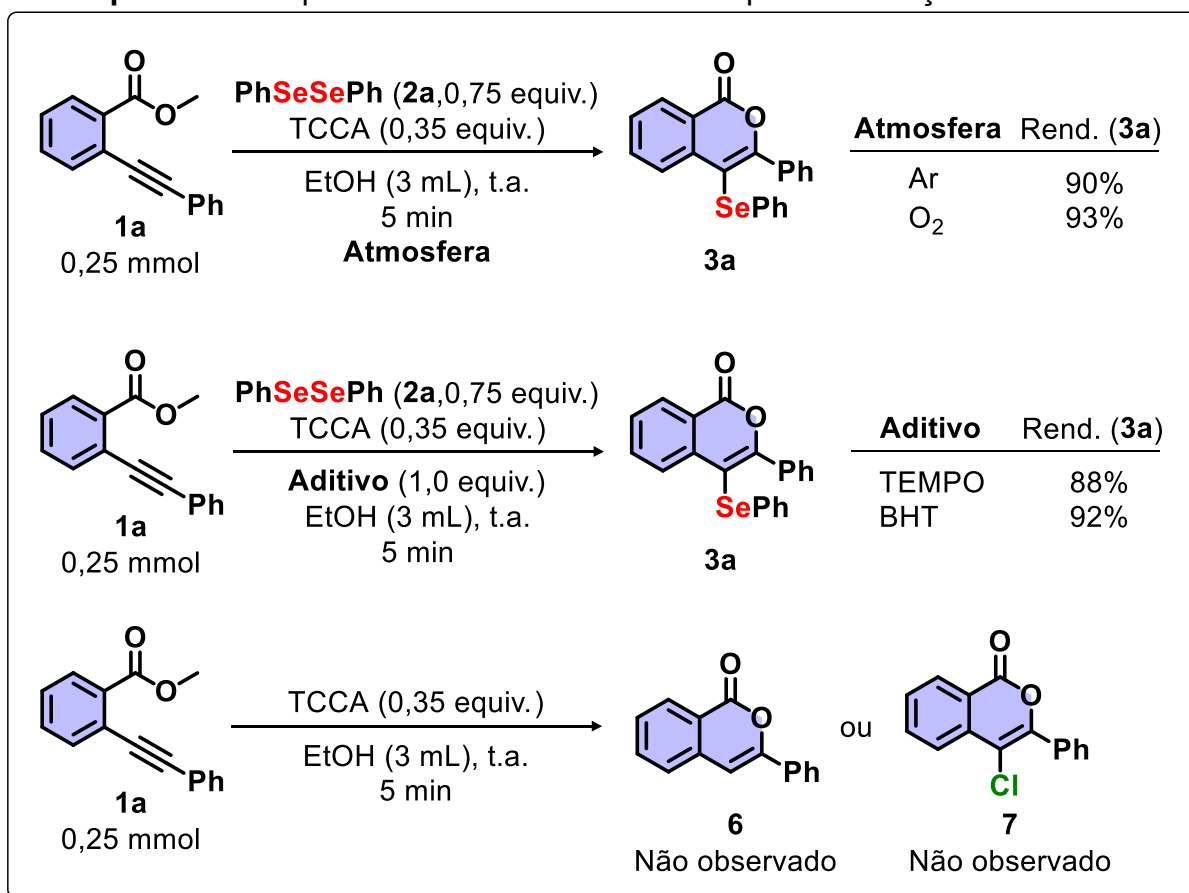
2.3.1.4 Elucidação Mecanística

Para compreender o mecanismo de formação das 4-(selanil)-isocumarinas **3**, foram conduzidos experimentos utilizando inibidores radiculares, atmosferas controladas e variações no protocolo reacional (Esquema 28). Esses estudos forneceram informações cruciais sobre as etapas envolvidas no processo e permitiram a formulação de um mecanismo plausível, conforme descrito a seguir.

Reações realizadas sob atmosfera de argônio ou sob atmosfera de oxigênio puro forneceram o produto **3a** em rendimentos comparáveis àqueles obtidos em ar atmosférico. Esses resultados indicam que a reação ocorre de maneira eficiente independentemente da atmosfera empregada, reforçando que não é necessária a presença de espécies oxidantes externas, como O_2 , para a ativação do sistema reacional.

A adição de inibidores radiculares, como BHT (1,0 equivalente), resultou na formação do produto **3a** com um rendimento de 88% em 5 minutos, enquanto o uso de TEMPO (1,0 equivalente) levou a um rendimento de 92% em 5 minutos. Esses resultados sugerem que espécies radiculares não desempenham um papel significativo na reação, uma vez que os inibidores não suprimiram a formação do produto.

Esquema 28. Experimentos controle realizados para elucidação mecanística

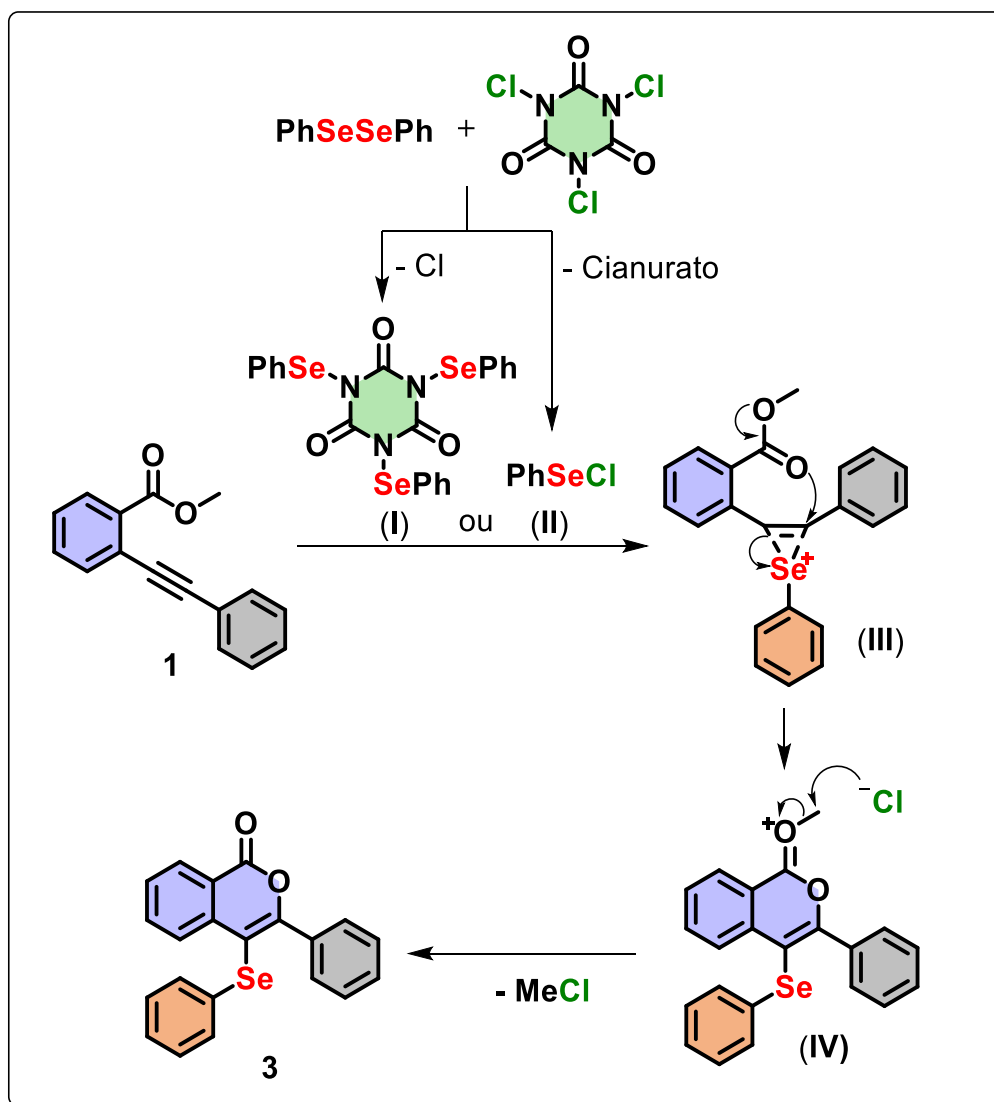


Fonte: elaborado pelo autor.

Adicionalmente, foram realizadas reações controle na ausência de disseleneto de difenila, empregando TCCA nas mesmas condições otimizadas da metodologia (0,35 equivalente), bem como utilizando uma quantidade maior do reagente (0,5 equivalente). Em ambos os casos, não foi observada a formação do produto desejado, sendo os substratos integralmente recuperados. Além disso, não foram detectados produtos de ciclização, derivados clorados, produtos de redução do alcino ou incorporação de etanol por CCD. Esses resultados indicam que, embora o TCCA atue como fonte de cloro eletrofílico, sua reatividade isolada não é suficiente

para promover a transformação desejada. Assim, os dados reforçam que as espécies PhSeCl geradas in situ a partir do disseleneto apresentam maior reatividade eletrofílica e desempenham papel fundamental na ativação do sistema e na formação do produto ciclizado. Com base nos experimentos de controle e com os dados já relatados na literatura,^{8,97} propõe-se o mecanismo mostrado no Esquema 29 para a síntese de **3a**.

Esquema 29. Proposta de mecanismo reacional para a síntese de 4-selanil-isocumarinas **3**



Fonte: elaborado pelo autor.

I. **Geração das espécies eletrofílicas de selênio (I e II):** Inicialmente, o TCCA reage com o disseleneto de difenila (**2**) em etanol, promovendo a clivagem da ligação Se–Se e levando à formação de espécies eletrofílicas de selênio (I e II). Essas

espécies são responsáveis pela ativação inicial do substrato e desempenham papel central no processo de funcionalização.

II. **Ativação da ligação tripla do substrato:** Após a adição do substrato **1**, ocorre a interação da espécie eletrofílica de selênio com a ligação tripla, resultando na formação do intermediário organosselênio (**III**). Essa coordenação aumenta o caráter eletrofílico da ligação tripla, tornando-a suscetível ao ataque nucleofílico intramolecular.

III. **Ciclização intramolecular do tipo 6-*endo*-dig:** O oxigênio do grupo éster atua como nucleófilo e ataca a ligação tripla ativada, promovendo a ciclização intramolecular do tipo 6-*endo*-dig e levando à formação do intermediário cíclico (**IV**), em conformidade com as regras de Baldwin para ciclizações preferenciais.

IV. **Eliminação do grupo metila e formação do produto final:** Na etapa final, ocorre a eliminação do grupo metila por um mecanismo de substituição nucleofílica do tipo S_N2, mediado pelo íon cloreto gerado no sistema, resultando na formação do cloreto de metila e do produto desejado (**3a**).

De forma geral, os experimentos de controle corroboram a proposta mecanística, indicando que a transformação ocorre predominantemente por meio de espécies eletrofílicas de selênio, com participação limitada de intermediários radicalares. A dependência estrita do disseleneto reforça seu papel central na ativação do substrato e na promoção da ciclização, consolidando a compreensão do processo e evidenciando o potencial da metodologia para aplicações em síntese orgânica.

2.3.2 Caracterização Estrutural Dos Compostos Sintetizados

A caracterização dos compostos sintetizados foi realizada utilizando técnicas avançadas de análise estrutural. Todos os derivados de isocumarinas foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C, além da determinação do ponto de fusão. Para os compostos inéditos, foram também realizadas análises de RMN de ⁷⁷Se e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS).

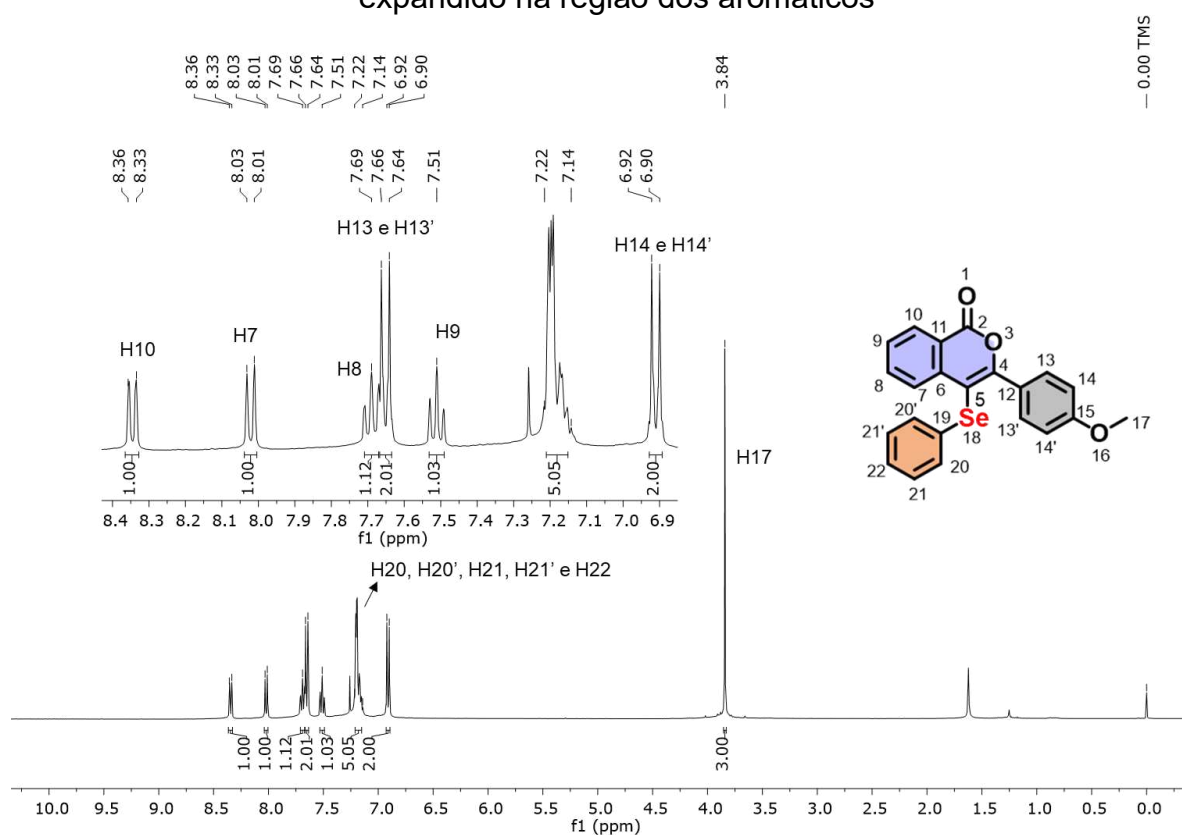
2.3.2.1 Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN foram obtidos em solventes deuterados, como CDCl₃ e d₆-DMSO, e estão apresentados no Apêndice A. Os sinais para o composto representativo 3-(4-metoxifenil)-4-(fenilselanil)-1*H*-isocromen-1-ona (**3b**) foram

atribuídos com base em espectros de uma dimensão (^1H , ^{13}C e ^{77}Se) e em experimentos bidimensionais (COSY, HMQC e HMBC), permitindo uma elucidação estrutural completa.

O espectro de RMN de ^1H (Figura 9) apresentou sinais bem resolvidos que correspondem aos 16 hidrogênios presentes na estrutura do composto **3b**. A análise dessa região permite confirmar a presença dos hidrogênios da molécula alvo deste estudo.

Figura 9. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3b** obtido em CDCl_3 expandido na região dos aromáticos



Fonte: elaborado pelo autor.

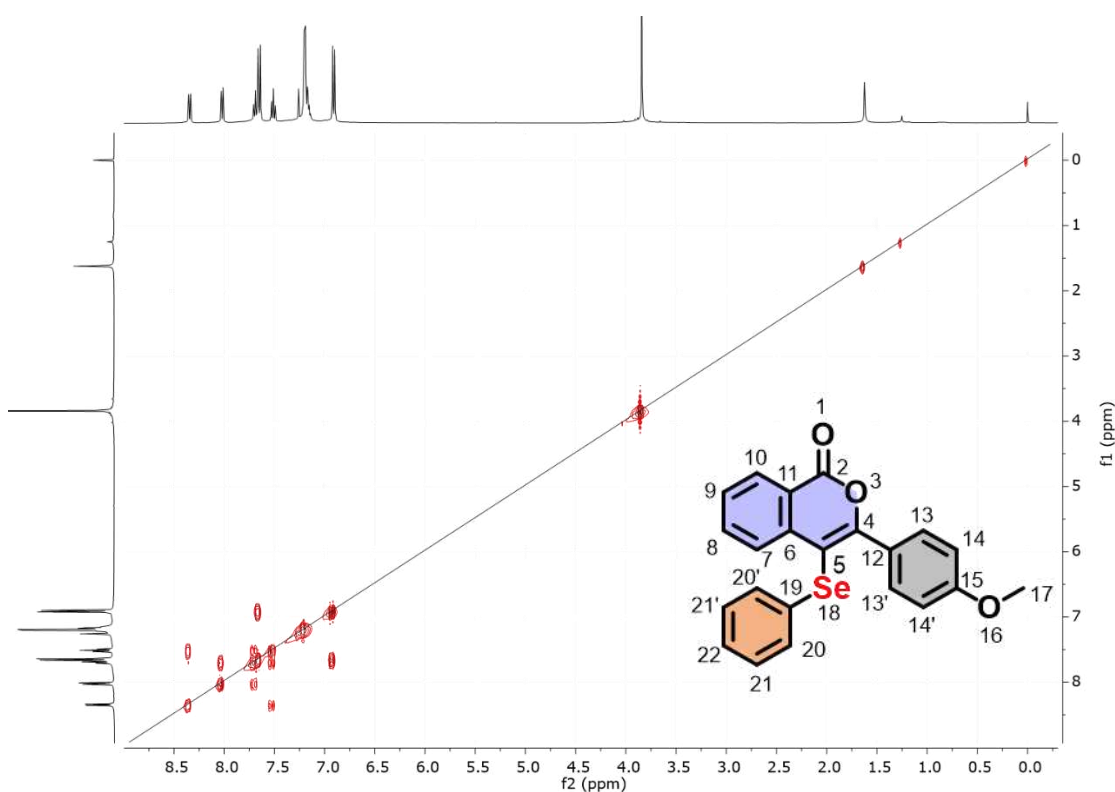
Na região de campo baixo, o duplo duplete em 8,36–8,33 ppm ($J = 7,9$ Hz e 1,3 Hz) foi atribuído ao hidrogênio H10, característico da posição beta em relação à carbonila. Esse padrão de acoplamento reflete as interações com os hidrogênios adjacentes H9, H8 e H7. O duplete em 8,03–8,01 ppm ($J = 7,9$ Hz) corresponde ao H7, enquanto o triplo duplete em 7,69 ppm ($J = 8,0$ Hz e 1,3 Hz) foi atribuído ao H8. Já o tripleto em 7,51 ppm ($J = 7,9$ Hz) foi associado ao H9, reforçando a estrutura aromática do núcleo isocumarínico.

Os sinais em 7,65 ppm ($J = 8,9$ Hz) representam os hidrogênios H13 e H13', que são equivalentes devido à simetria local induzida pelo grupo metoxila na posição para do anel. O duplete em 6,91 ppm ($J = 8,9$ Hz) foi associado aos hidrogênios H14 e H14', diretamente influenciados pelo grupo metoxila adjacente, que apresentou um singlete bem definido em 3,84 ppm (H17).

Por fim, o multipeto em 7,22–7,14 ppm foi atribuído aos hidrogênios aromáticos (H20, H20', H21, H21' e H22) do anel benzênico ligado ao selênio.

Utilizando o experimento de RMN 2D, o espectro COSY ^1H – ^1H mostra a correlação entre hidrogênios que estão acoplados. Neste experimento, observa-se os sinais que estão fora da linha diagonal, referentes aos acoplamentos ^1H – ^1H (Figura 10).

Figura 10. Espectro de RMN 2D COSY ^1H – ^1H (400 MHz) do composto **3b** obtido em CDCl_3

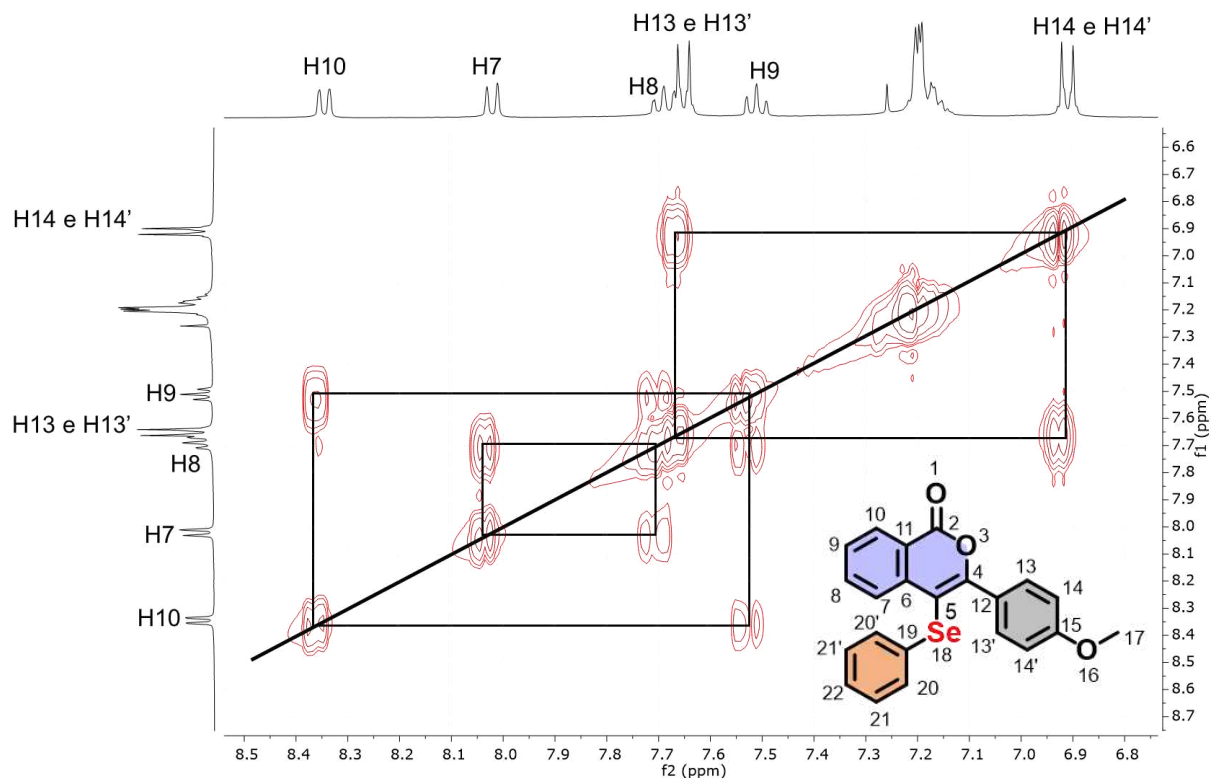


Fonte: elaborado pelo autor.

Neste espectro observamos o acoplamento do H10 com o H9 ($J = 7,9$ Hz). O hidrogênio H7 acopla com o H8 ($J = 7,9$ Hz). Os hidrogênios H13 e H13' acoplam com os hidrogênios H14 e H14' ($J = 8,9$ Hz). Consequentemente, o H9 acopla com o H10, enquanto os hidrogênios H14 e H14' acoplam com os H13 e H13'. Na

Figura 11, observa-se a ampliação do espectro COSY ^1H – ^1H , com melhor resolução para identificar o acoplamento dos hidrogênios H8, H13 e H13'.

Figura 11. Ampliação do espectro de RMN 2D COSY ^1H – ^1H (400 MHz) do composto **3b** obtido em CDCl_3

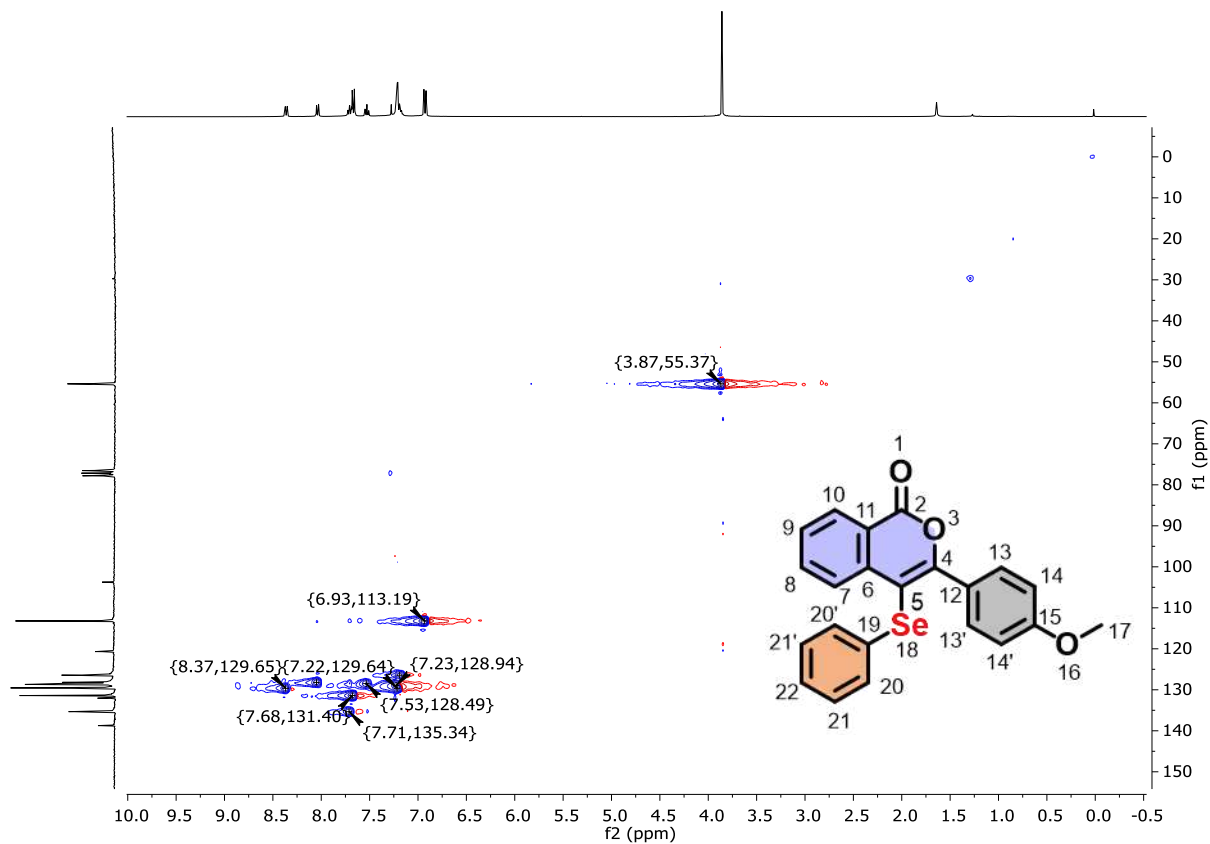


Fonte: elaborado pelo autor.

Com os sinais do espectro de RMN ^1H identificados, utilizou-se o experimento de RMN 2D HMQC ^1H – ^{13}C para correlacionar o(s) hidrogênio(s) com os seus respectivos carbonos a uma ligação ($^1J_{\text{CH}}$) (Figura 12).

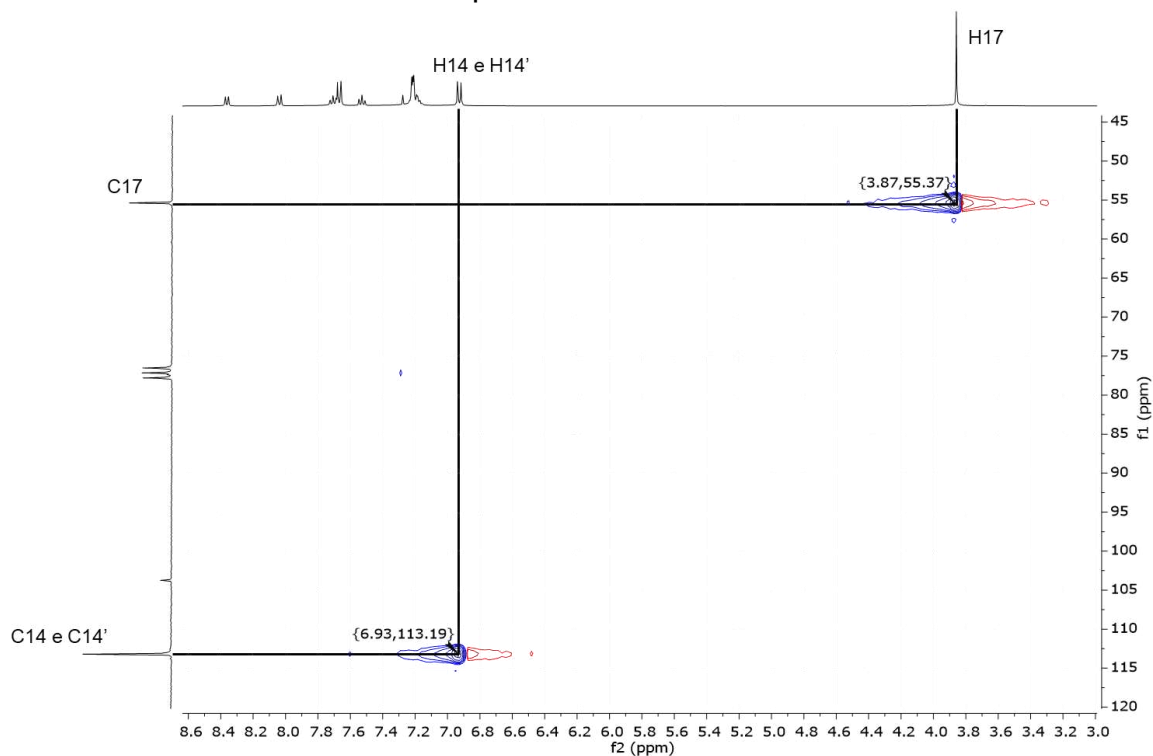
Podemos relacionar o hidrogênio da metoxila H17 em 3,81 com o carbono em 55,4 ppm. As ampliações do espectro permitem ter uma melhor visualização dos sinais (Figura 13 e 14).

Figura 12. Espectro de RMN 2D HMQC ^1H – ^{13}C (400 MHz) do composto **3b** obtido em CDCl_3



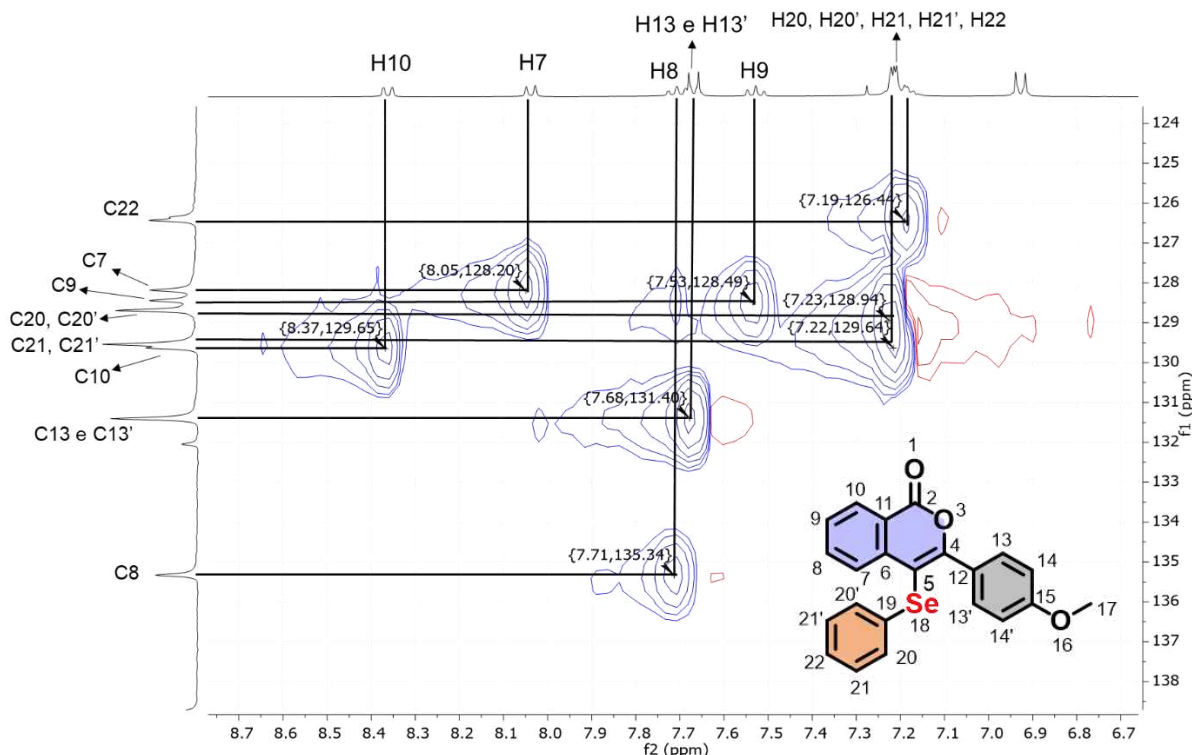
Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 13. Primeira ampliação do espectro de RMN 2D HMQC ^1H – ^{13}C (400 MHz) do composto **3b** obtido em CDCl_3



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 14. Segunda ampliação do espectro de RMN 2D HMQC ^1H – ^{13}C (400 MHz) do composto **3b** obtido em CDCl_3

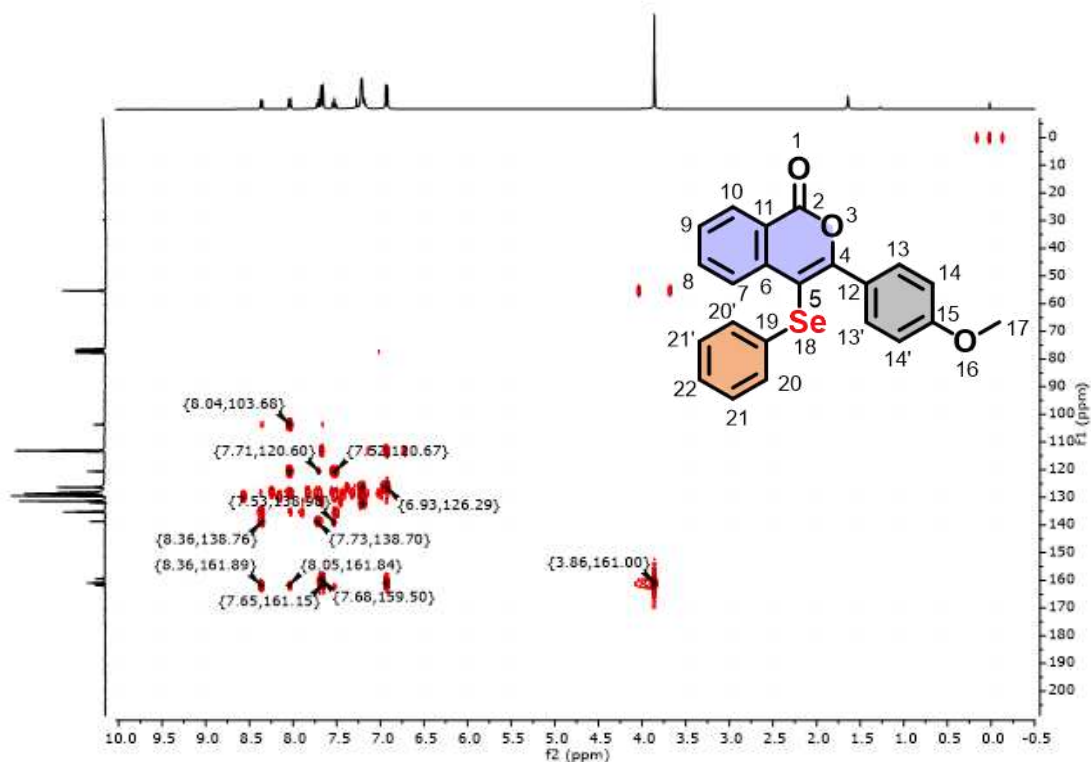


Fonte: elaborado pelo autor.

Os hidrogênios H14 e H14' em 6,93 se correlacionam com o carbono em 113,2 ppm. Os hidrogênios do anel benzênico ligado ao selênio, H20 e H20' com o carbono em 128,7; H21 e H21' com o carbono em 129,5; e o H22 com C22 em 126,4 ppm. Já o H9 se correlaciona com o carbono em 128,4; os H13 e H13' com o carbono em 131,4; o H8 com o C8 em 135,3; o H7 com o carbono em 128,2; e o H10 com o carbono em 129,6 ppm.

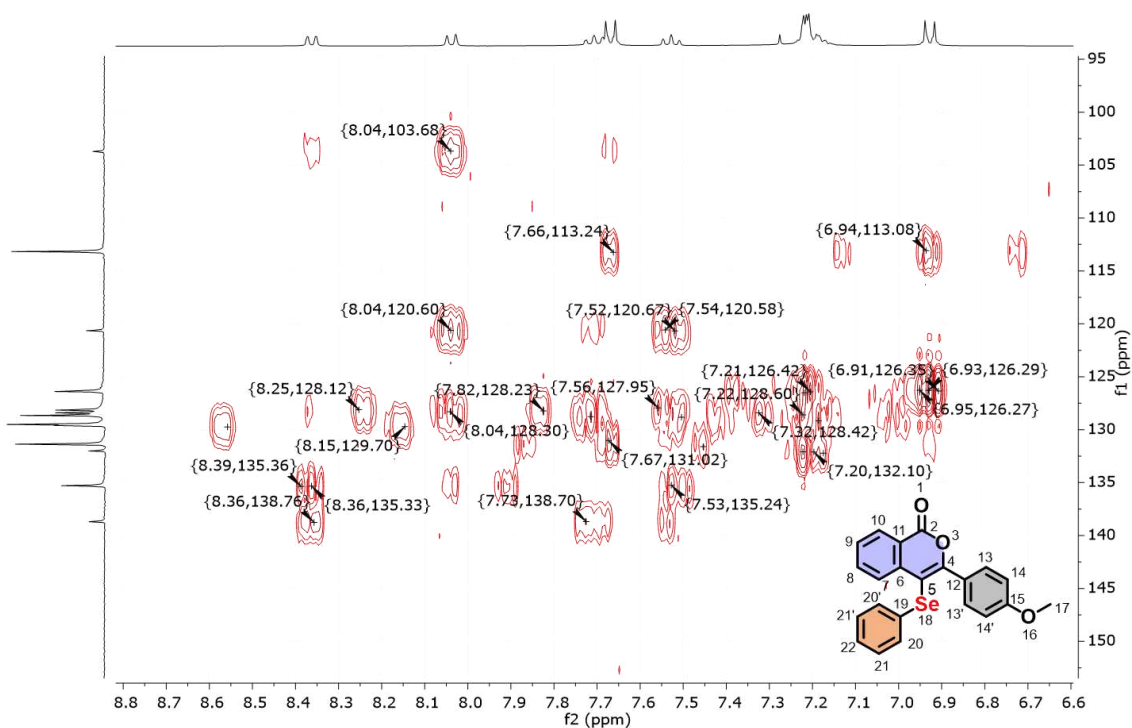
Com a finalidade de elucidar os sinais dos carbonos quaternários, que ainda não foram identificados, foi realizado o experimento de RMN 2D HMBC ^1H – ^{13}C , onde é possível relacionar as ligações carbono-hidrogênio a longa distância ($^2J_{\text{CH}}$, $^3J_{\text{CH}}$ e as vezes até $^4J_{\text{CH}}$) (Figuras 15, 16 e 17).

Figura 15. Espectro RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C (400 MHz) do composto **3b** obtido em CDCl_3



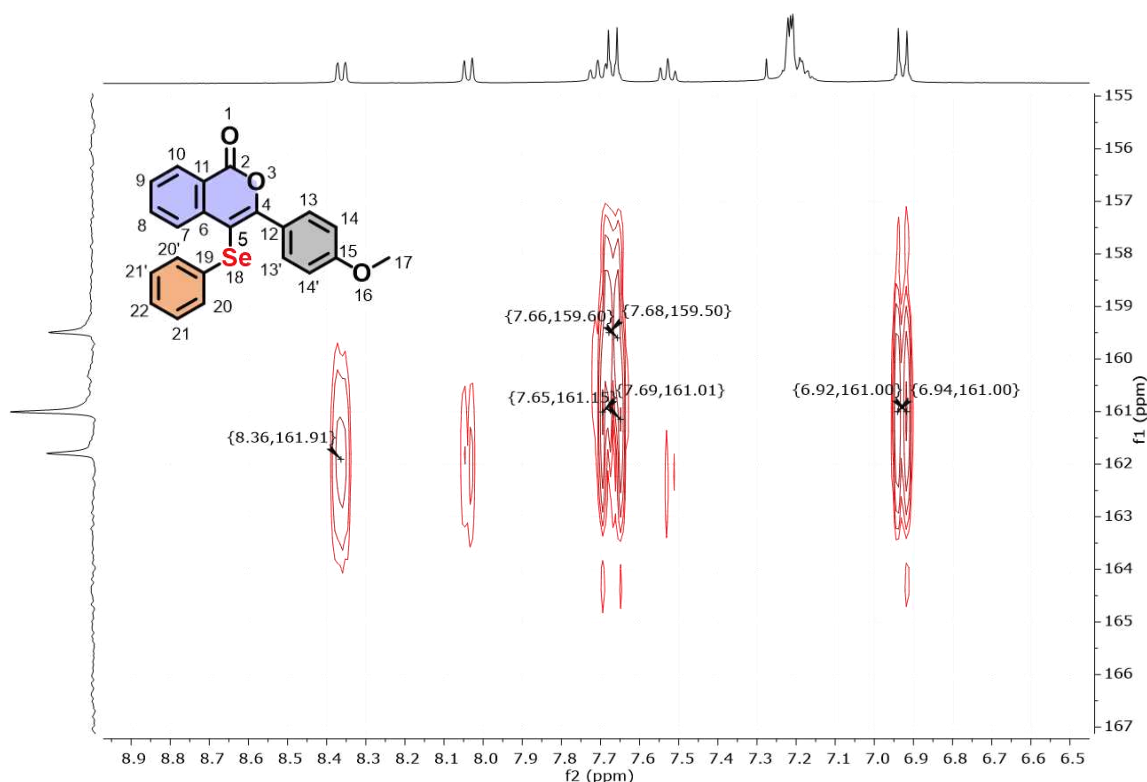
Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 16. Primeira ampliação do espectro RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C (400 MHz) do composto **3b** obtido em CDCl_3



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 17. Segunda ampliação do espectro RMN 2D HMBC ^1H – ^{13}C (400 MHz) do composto **3b** obtido em CDCl_3



Fonte: elaborado pelo autor.

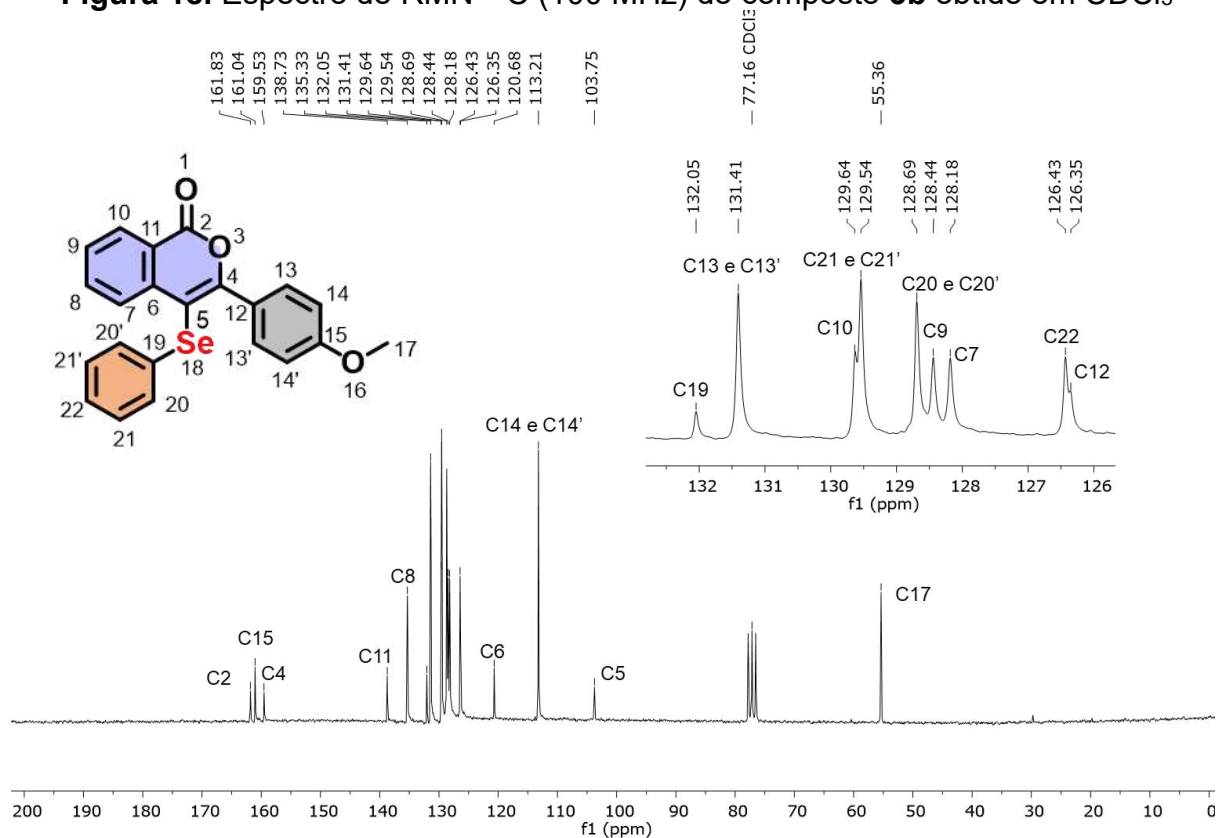
O carbono em 161,8 acopla com o H10, H9 e H7, podemos atribuir esse sinal ao carbono da carbonila C2. Em 161,0, o acoplamento mostra correlação com os hidrogênios da metila (H17) e com H14 e H14', logo, este sinal é atribuído ao carbono C15. O sinal em 159,5 é do carbono C4, devido à interação com os hidrogênios H13 e H13'.

O sinal do carbono em 138,7 ppm mostra acoplamento com os hidrogênios H10, H9 e H8, podendo ser identificado como o C11. Em 132,1 temos o acoplamento com os hidrogênios do anel benzênico, logo, atribuímos o sinal ao C19.

O carbono em 126,4 ppm está relacionado ao carbono C22, já o carbono quaternário em 126,35 mostra somente o acoplamento com os H14 e H14', sendo identificado como o C12. Já o sinal em 120,4 ppm acopla com os hidrogênios H7, H8 e H9, sendo atribuído ao C6. Por fim, em 103,8 temos o carbono acoplado com o hidrogênio H7, identificado como C5.

A seguir, é apresentado o espectro de RMN de ^{13}C com todos os carbonos devidamente identificados (Figura 18).

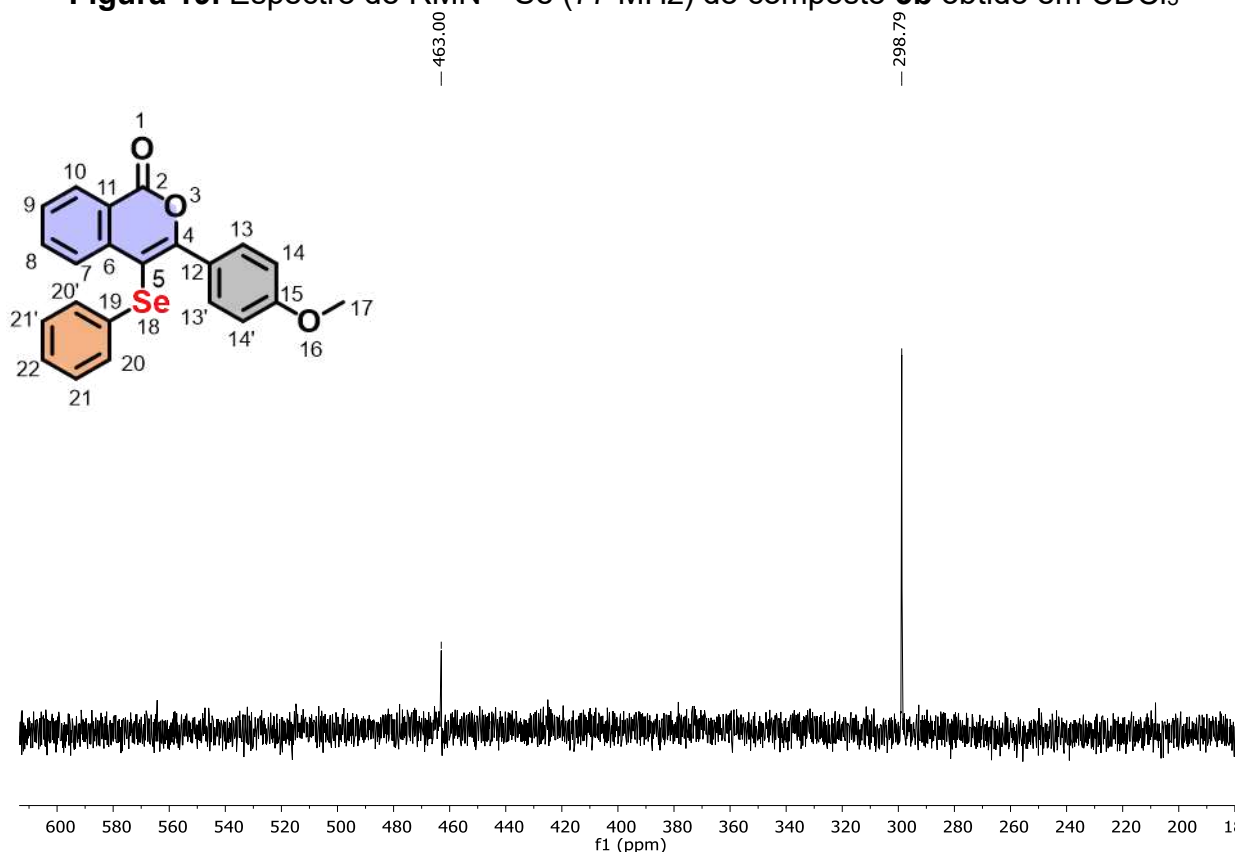
Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3b** obtido em CDCl_3



Fonte: elaborado pelo autor.

A Figura 19 mostra o experimento de RMN ^{77}Se . Pode-se observar o sinal do disseleneto de difenila em 463,00 ppm utilizado como padrão interno. Em 298,79 ppm identifica-se o sinal referente ao único átomo de selênio da molécula 3-(4-metoxifenil)-4-(fenilselanil)-1*H*-isocromen-1-ona **3b**.

Figura 19. Espectro de RMN ^{77}Se (77 MHz) do composto **3b** obtido em CDCl_3



Fonte: elaborado pelo autor.

2.3.3 Avaliação Da Interação DNA-Compostos Sintetizados

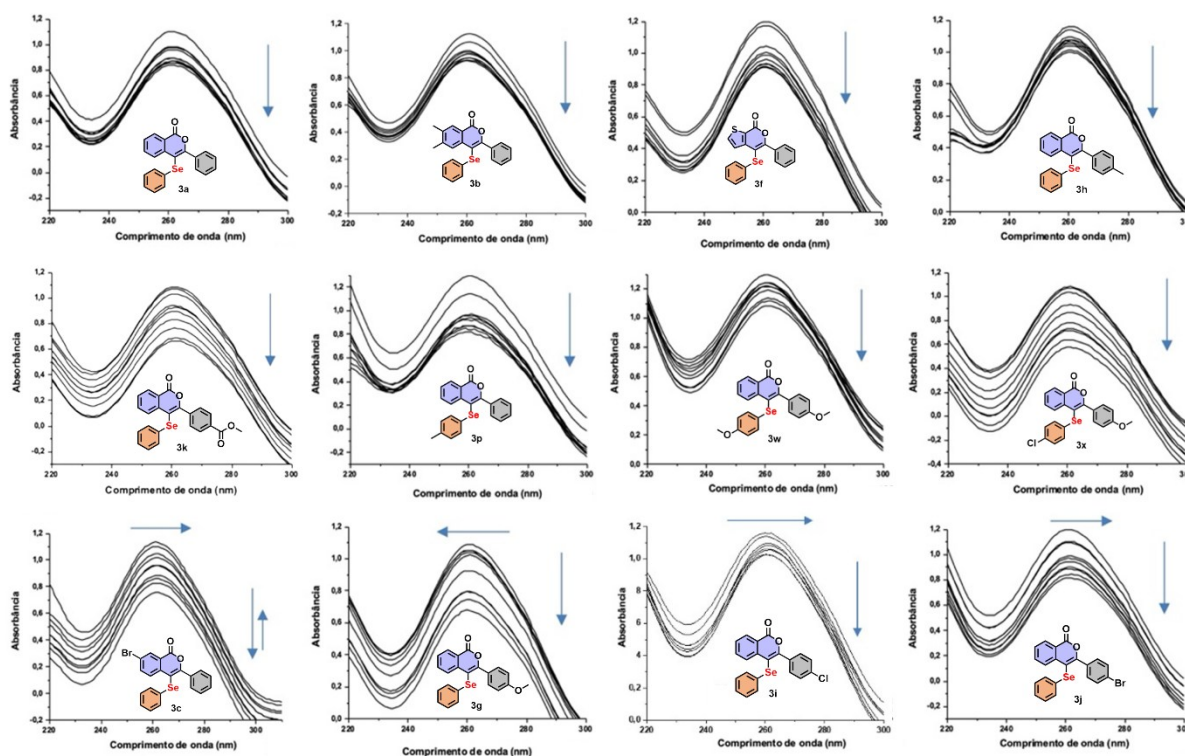
Esta etapa do trabalho foi desenvolvida de forma colaborativa com duas pesquisadoras de pós-doutorado do grupo de pesquisa do Prof. Dr. Tiago Frizon, no Laboratório de Materiais Avançados (LMA), Campus Araranguá. Os estudos apresentados a seguir inserem-se como uma abordagem complementar ao escopo deste trabalho, o qual prioriza o desenvolvimento sintético e a caracterização estrutural das isocumarinas selaniladas, buscando oferecer uma perspectiva inicial sobre possíveis interações desses compostos com o DNA. Além disso, os compostos foram selecionados de modo a investigar uma maior diversidade de substituintes.

2.3.3.1 Análise Espectrofotométricas

As medidas espectrofotométricas da interação DNA-composto são apresentadas na Figura 20, como gráficos que mostram os resultados da titulação dos compostos no pico de absorbância UV do DNA (260 nm), onde a seta indica o efeito observado. Os compostos **3a**, **3b**, **3f**, **3h**, **3k**, **3p**, **3w**, **3x** apresentaram um forte efeito hipocrômico, característico da intercalação com o DNA. A intercalação ocorre quando

moléculas planas e aromáticas são inseridas entre pares de bases adjacentes na dupla hélice do DNA.⁹⁸ Essa interação perturba o ambiente eletrônico das nucleobases, levando a um empilhamento de bases reforçado e à compactação da estrutura helicoidal. Como resultado, a absorbância em 260 nm diminui devido à redução das transições π - π^* nos sistemas aromáticos das bases de DNA. O hipocromismo observado destaca a capacidade desses compostos de estabilizar a hélice do DNA ao alterar suas propriedades estruturais e eletrônicas. Essas interações são comumente associadas a mecanismos que inibem a transcrição e a replicação ao interferir na acessibilidade do DNA.^{98,99}

Figura 20. Representação gráfica das interações composto-DNA observadas pela análise espectrofotométrica de UV



Fonte: elaborado pelo autor.

A avaliação das interações dos compostos **3c**, **3g**, **3i** e **3j** com DNA, com base em análises espectrofotométricas, evidenciou diferentes modos de associação molecular. Para o composto **3c**, observou-se comportamento dependente da concentração. Em menores concentrações, verificou-se efeito hipocrômico, típico de processos de intercalação, nos quais a molécula se insere entre os pares de bases nitrogenadas. Entretanto, em concentrações mais elevadas, registrou-se aumento de absorbância (efeito hiperocrômico) acompanhado de deslocamento batocrômico,

sugerindo mudança no modo de ligação para interação nos sulcos da molécula de DNA. Esse padrão indica associação preferencial aos sulcos maior ou menor, promovendo alterações locais na estrutura e no ambiente eletrônico do DNA.^{44,100}

Para o composto **3g**, foi observado efeito hipocrômico pronunciado associado a deslocamento hipsocrômico. Esse perfil espectral sugere que sua interação com o DNA ocorre predominantemente por forças eletrostáticas, possivelmente envolvendo o grupo metoxi presente na estrutura. Tal interação pode induzir reorganizações conformacionais na dupla hélice, modificando o grau de conjugação e a rigidez estrutural do sistema, o que se reflete no deslocamento para menores comprimentos de onda e em uma conformação mais compacta da macromolécula.^{44,100}

Por sua vez, os compostos **3i** e **3j** apresentaram intenso efeito hipocrômico acompanhado de deslocamento batocrômico, comportamento característico de intercalação entre pares de bases do DNA. As mudanças espectrais registradas sugerem elevada afinidade desses compostos pela molécula de DNA.^{43,98}

De modo geral, os dados espectrofotométricos demonstram que os compostos avaliados interagem com o DNA por diferentes mecanismos, incluindo intercalação, interações eletrostáticas e associação aos sulcos. Essas distintas formas de ligação influenciam tanto a estabilidade quanto as propriedades estruturais e eletrônicas da dupla hélice, evidenciando o potencial dessas moléculas como moduladoras de DNA e candidatas promissoras para aplicações terapêuticas, especialmente em estratégias antitumorais ou de direcionamento genético.

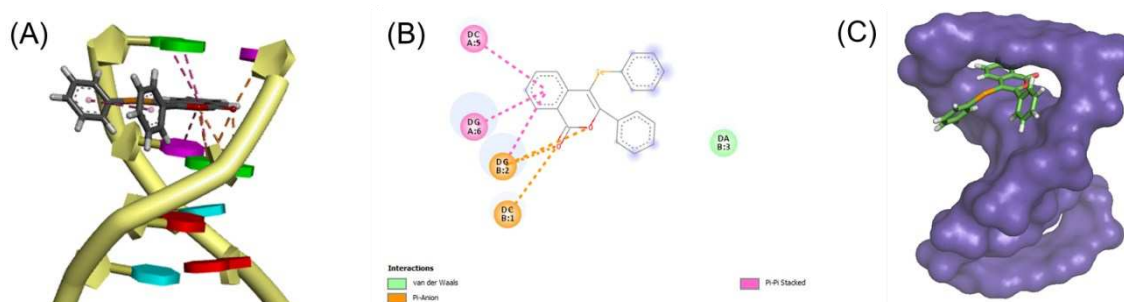
2.3.3.2 *Análise Computacional*

Com o objetivo de complementar os dados espectrofotométricos e aprofundar a compreensão dos modos de interação entre os compostos e o DNA, foram realizadas simulações de docking molecular. Essa abordagem computacional permite prever o modo de encaixe dos ligantes na estrutura do DNA e estimar suas energias de ligação, oferecendo uma visão detalhada das interações intermoleculares envolvidas.

O composto **3a** foi utilizado como modelo representativo para análise inicial. A melhor pose de acoplamento (Figura 21.A) apresentou uma energia de ligação (binding energy, BE) de -8,0 kcal/mol, valor compatível com interações de alta afinidade. A análise das interações revelou que as bases guanina e citosina da hélice A estabelecem interações do tipo π -stacking com o ligante. Na hélice B, a guanina

participa tanto de interações π - π -stacking quanto π -ânion, enquanto a citosina forma interações π -ânion. A adenina dessa mesma hélice também contribui para a estabilidade do complexo por meio de forças de Van der Waals (Figura 21.B). A Figura 21.C apresenta a visualização da interação via intercalação em representação de superfície.

Figura 21. Resultados de docking molecular obtidos para o composto **3a**



(a) 3D (linha) da melhor pose de acoplamento. (b) 2D (linha) das interações intermoleculares. (c) Representação da superfície da interação via intercalação (imagem produzida em Pymol).

Fonte: elaborado pelo autor.

As simulações de docking foram estendidas para todos os compostos avaliados experimentalmente. Os compostos **3a**, **3b**, **3c**, **3f**, **3g**, **3p** e **3x** mostraram tendência semelhante à do composto **3a**, com interações preferencialmente por intercalação e energias de ligação variando entre -9,0 e -6,9 kcal/mol (Tabela 3). Esses resultados corroboram os dados espectrofotométricos, reforçando a hipótese de que esses compostos atuam como intercaladores clássicos do DNA.

Tabela 3. Energias de ligação (kcal/mol) da melhor pose de acoplamento para os compostos testados

Composto	3a	3b	3c	3f	3g	3h	3i	3j	3k	3p	3w	3x
Energia de ligação (kcal/mol)	8,0	6,9	7,6	7,8	8,3	6,3	6,4	6,4	6,3	9,0	6,3	7,5

Fonte: elaborado pelo autor.

Por outro lado, os compostos **3h**, **3i**, **3j**, **3k** e **3w** apresentaram um padrão de ligação preferencialmente em sulco, conforme predito pelas poses de docking. É importante destacar que, apesar de os compostos **3i** e **3j** terem mostrado forte hipocromismo com deslocamento para o vermelho, o programa de docking não previu com precisão a interação por intercalação. Esse fato pode ser atribuído às limitações

do modelo computacional na representação de alterações conformacionais mais complexas do DNA. Em relação ao composto **3k**, embora os dados espectrais sugerissem intercalação, as simulações não identificaram essa possibilidade, possivelmente devido ao impedimento estérico promovido pelo grupo éster presente em sua estrutura.

Em termos energéticos, os compostos que apresentaram tendência a interação em sulco (**3h**, **3i**, **3j**, **3k** e **3w**) mostraram as menores energias de ligação da série, com valores entre -6,4 e -6,3 kcal/mol. Esses dados sugerem interações menos estáveis comparativamente aos compostos intercalantes, o que pode refletir em menor afinidade geral pelo DNA.

Assim, a análise conjunta dos resultados experimentais e computacionais reforça a complexidade das interações DNA-ligante, demonstrando que os compostos sintetizados possuem diferentes modos de associação com o DNA, os quais influenciam diretamente suas propriedades espectroscópicas, estruturais e, potencialmente, sua atividade biológica.

2.4 CONCLUSÕES PARCIAIS

Neste capítulo, foi desenvolvida com sucesso uma metodologia sintética eficiente e alinhada aos princípios da Química Verde para a obtenção de 4-(selanil)-isocumarinas, baseada na ativação oxidativa de disselenetos de diorganoíla por ácido tricloroisocianúrico (TCCA). A ativação química promovida pelo TCCA possibilitou a geração *in situ* de espécies eletrofílicas de selênio de forma controlada, permitindo a ciclização intramolecular de *o*-(alquinil)ésteres com elevada regioseletividade, favorecendo seletivamente a formação do anel 6-*endo*-dig.

O protocolo estabelecido mostrou-se operacionalmente simples, conduzido sob condições brandas e sem a necessidade de metais de transição, atendendo a critérios relevantes de sustentabilidade. A metodologia apresentou ampla tolerância a diferentes padrões eletrônicos e estruturais dos substratos, resultando na síntese de 22 derivados com rendimentos bons a excelentes (60–98%). Além disso, o método demonstrou potencial de escalabilidade, reforçando sua aplicabilidade sintética.

Os estudos mecanísticos forneceram evidências consistentes de que a transformação ocorre predominantemente por via iônica, envolvendo a formação *in situ* de espécies eletrofílicas de selênio responsáveis pela ativação da ligação tripla e subsequente ciclização intramolecular. A caracterização estrutural dos compostos sintetizados confirmou a eficiência e seletividade do processo desenvolvido.

Adicionalmente, os estudos preliminares de interação com DNA, realizados por abordagens espectroscópicas e computacionais, indicaram diferentes modos de interação das 4-(selanil)-isocumarinas com o DNA, sugerindo potencial bioativo para essa classe de compostos e justificando investigações biológicas futuras mais aprofundadas.

3 CAPÍTULO 2:
ELETROSSÍNTESE DE CALCOGENOÉSTERES

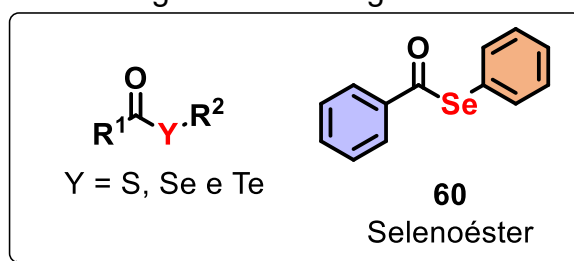
3.1 REVISÃO DA LITERATURA

3.1.1 Calcogenoésteres E Derivados

3.1.1.1 Estrutura, reatividade e aplicações

Os calcogenoésteres constituem uma classe relevante de compostos organocalcogênicos caracterizada pela presença da ligação acil–calcogênio (Figura 22). Dentro dessa classe, o derivado de selenoéster **60** destaca-se pela combinação singular de propriedades estruturais e de reatividade elevada comparada aos seus congêneres mais leves, o que o torna um intermediário estratégico em diferentes áreas da síntese orgânica e da bioquímica.

Figura 22. Estrutura geral dos calcogenoésteres e selenoéster



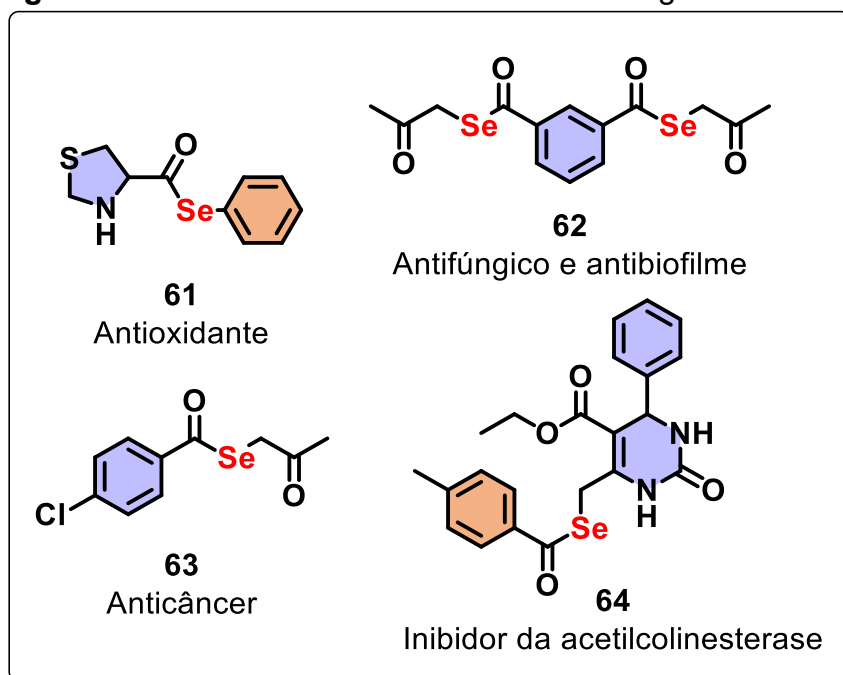
Fonte: elaborado pelo autor.

Estruturalmente, os selenoésteres podem ser descritos como derivados formais de ácidos carboxílicos, nos quais o oxigênio do grupo hidroxila é substituído por um átomo de selênio ligado a um grupo orgânico. A substituição do oxigênio por selênio promove alterações significativas nas propriedades eletrônicas da função éster, principalmente em função do maior raio atômico e da elevada polarizabilidade do selênio. Como consequência, a ligação acil–selênio apresenta caráter mais lábil quando comparada aos ésteres oxigenados e também aos tioésteres, refletindo-se diretamente em sua reatividade diferenciada.^{101,102}

Do ponto de vista sintético, a principal característica dos selenoésteres reside na sua capacidade de atuar como excelentes precursores de radicais acila, uma propriedade amplamente explorada em metodologias radicalares sob condições brandas.^{101–103} A clivagem homolítica da ligação acil–selênio ocorre de maneira eficiente, permitindo a geração controlada de radicais acila altamente reativos, os quais podem participar de diferentes transformações químicas, incluindo reações de cicloadições do tipo Diels-Alder,^{104,105} síntese de heterociclos e reações de acoplamento.¹⁰⁶

A elevada reatividade e a seletividade associadas aos selenoésteres fundamentam sua ampla aplicação na síntese de peptídeos e proteínas, especialmente no contexto da ligação química nativa (*native chemical ligation*).^{107–109} Nessa abordagem, esses derivados atuam como intermediários-chave para a incorporação de selenoaminoácidos, como a selenocisteína, possibilitando a construção eficiente de sequências peptídicas complexas.^{109,110} Estratégias baseadas em selenoésteres têm permitido, por exemplo, reações seletivas de aminólise e desselenização em sistemas altamente funcionais, viabilizando a obtenção de proteínas glicosiladas e variantes estruturais de relevância biológica sob condições suaves e controladas.^{111,112}

Para além da síntese orgânica clássica, os selenoésteres têm despertado interesse crescente em áreas aplicadas, particularmente devido à sua atividade biológica (Figura 23). Alguns derivados dessa classe apresentam propriedades antioxidantes (composto **61**),¹¹³ antibacterianas,¹¹⁴ antifúngicas (composto **62**),¹¹⁵ e anticâncer (composto **63**),¹¹⁶ além de atuação como inibidores enzimáticos (composto **64**), apresentando atividade frente a enzimas de interesse biológico, como a anidrase carbônica e a acetilcolinesterase.^{117–119} A similaridade eletrônica com compostos sulfurados, aliada ao comportamento redox característico do selênio, favorece a interação desses compostos com alvos biológicos, contribuindo para a modulação do estresse oxidativo e para a indução seletiva de apoptose em células tumorais.^{3,118}

Figura 23. Selenoésteres com atividades biológicas descritas

Fonte: elaborado pelo autor.

Na ciência dos materiais, a presença do átomo de selênio confere aos selenoésteres propriedades eletrônicas e fotofísicas diferenciadas, relacionadas à elevada polarizabilidade e à facilidade de transferência eletrônica desse heteroátomo. Essas características tornam os selenoésteres compostos promissores para aplicações em materiais funcionais, sistemas optoeletrônicos e no desenvolvimento de moléculas com propriedades redox ajustáveis.^{120,121} Apesar de menos abundantes em sistemas naturais, os selenoésteres têm despertado crescente interesse devido à sua reatividade diferenciada e ao amplo potencial de aplicação em química sintética, medicinal e de materiais.

3.1.1.2 Síntese de calcogenoésteres via espécies eletrofílicas

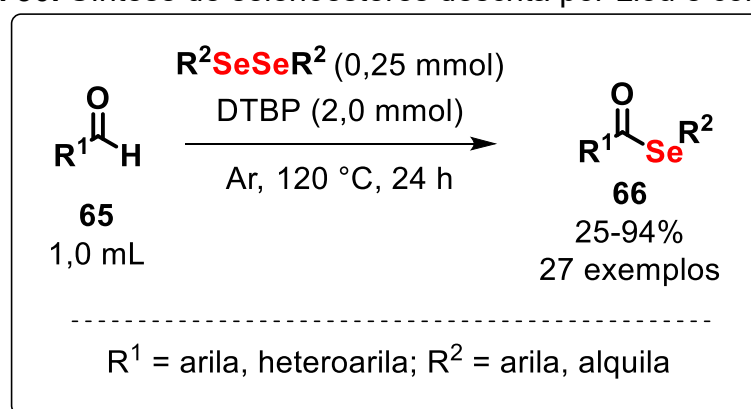
Tradicionalmente, a maioria das estratégias sintéticas empregadas na preparação de selenoésteres baseia-se na geração *in situ* de espécies nucleofílicas de selênio, geralmente a partir de disselenetos.¹⁰¹ Para a geração de espécies nucleofílicas de selênio, emprega-se comumente o borohidreto de sódio como agente redutor, bem como diferentes metais ou sais metálicos.¹⁰¹ Entre os sistemas metálicos descritos na literatura destacam-se índio,¹²² zinco,^{102,121,123} ferro,¹²⁴ mercúrio¹²⁵ e ródio.¹²⁶ Embora essas abordagens sejam amplamente consolidadas e eficazes, elas frequentemente requerem condições redutivas severas, uso de agentes metálicos

tóxicos ou bases fortes, além de etapas prévias de ativação, fatores que podem limitar a tolerância a grupos funcionais sensíveis e impactar negativamente a sustentabilidade dos processos.

Nesse cenário, metodologias alternativas baseadas na exploração de outras espécies de selênio têm emergido como estratégias complementares e inovadoras para a síntese de selenoésteres, oferecendo novas possibilidades reacionais, maior diversidade estrutural e, em muitos casos, condições mais brandas e alinhadas aos princípios da química verde.

Um avanço relevante foi introduzido por Liou e colaboradores, que relataram uma abordagem inovadora baseada na funcionalização direta de aldeídos **65** por ativação de ligações C–H, empregando disselenetos como fonte de selênio sob condições livres de metais e solventes (Esquema 30).¹²⁷ O protocolo utiliza peróxido de di-*terc*-butila (DTBP) como iniciador radicalar e é conduzido sob atmosfera inerte, a 120 °C, por 24 h, sendo o aldeído empregado em excesso, atuando simultaneamente como reagente e solvente. Nessas condições, uma ampla gama de aldeídos aromáticos, heteroaromáticos e alifáticos reagiu eficientemente com disselenetos de diarila e dialquila, fornecendo os selenoésteres **66** em rendimentos que variaram de moderados a excelentes (25–94%).

Esquema 30. Síntese de selenoésteres descrita por Liou e colaboradores

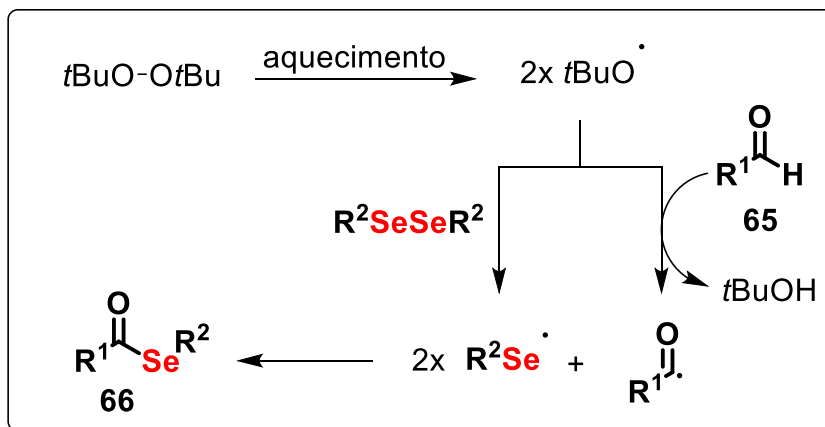


Fonte: elaborado pelo autor.

Estudos mecanísticos indicaram um percurso radicalar, iniciado pela decomposição térmica do DTBP, que gera radicais *terc*-butoxila capazes de promover simultaneamente a abstração de hidrogênio do aldeído, formando um radical acila, e a clivagem homolítica da ligação Se–Se, originando radicais selanila (Esquema 31). O acoplamento direto dessas espécies radicalares conduz ao selenoéster **66**. Apesar da originalidade conceitual, a necessidade de altas temperaturas, longos tempos

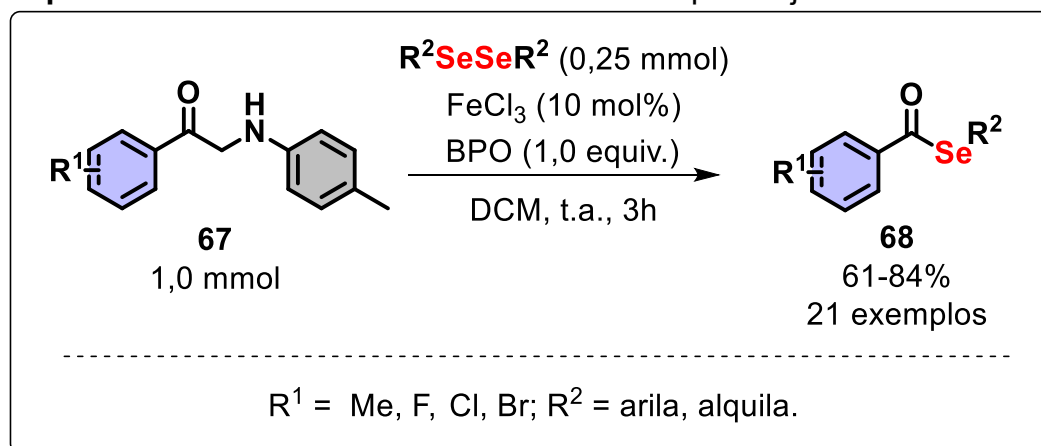
reacionais e grandes quantidades de oxidante limita a aplicabilidade dessa metodologia sob a perspectiva da química verde.

Esquema 31. Mecanismo proposto por Liou e colaboradores para síntese de selenoésteres



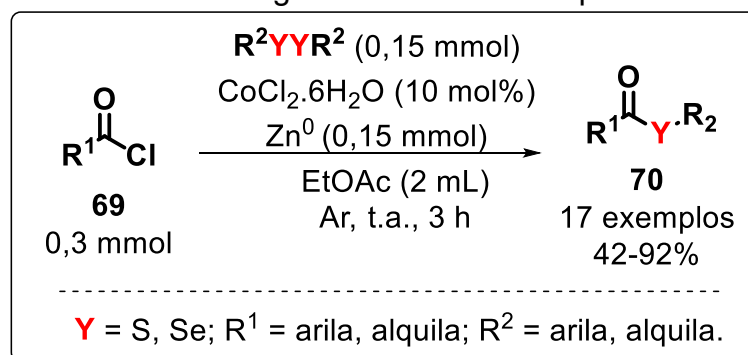
Fonte: elaborado pelo autor.

Com o objetivo de desenvolver uma metodologia alternativa para a síntese de selenoésteres **68**, Majee e colaboradores empregaram derivados α -amino carbonílicos **67**, utilizando cloreto de ferro(III) como catalisador e peróxido de benzoíla (BPO) como agente oxidante (Esquema 32).¹²⁸ A reação é realizada em diclorometano, à temperatura ambiente e sob atmosfera de ar, destacando-se pela simplicidade operacional e tolerância à umidade. O método apresentou amplo escopo, permitindo a obtenção de mais de 20 benzoselenoatos em rendimentos geralmente elevados, a partir de disselenetos de diarila e dialquila. Um aspecto distintivo dessa abordagem é a formação da ligação C–Se acompanhada da clivagem de uma ligação C–C do substrato, diferenciando-se das rotas clássicas baseadas na ativação direta de derivados de ácidos carboxílicos.

Esquema 32. Síntese de selenoésteres descrita por Majee e colaboradores

Fonte: elaborado pelo autor.

Uma contribuição relevante nesse cenário foi posteriormente apresentada por Stein e colaboradores, que relataram uma metodologia eficiente para a síntese de selenoésteres **70** a partir de cloretos de acila **69**, empregando um sistema catalítico baseado em cobalto (II) e zinco metálico (Esquema 33).¹⁰³ O protocolo, conduzido à temperatura ambiente e utilizando acetato de etila como solvente, combina $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%) como catalisador e pó de zinco como agente redutor. Nessas condições, cloretos de acila aromáticos e alifáticos, bem como anidridos, reagiram eficientemente com disselenetos orgânicos, fornecendo os selenoésteres correspondentes em rendimentos bons a excelentes. O método demonstrou elevada tolerância a diferentes grupos funcionais, incluindo metila, metoxila, halogênios e trifluorometila, além de apresentar vantagens associadas ao uso de condições brandas e solvente considerado ambientalmente mais aceitável.

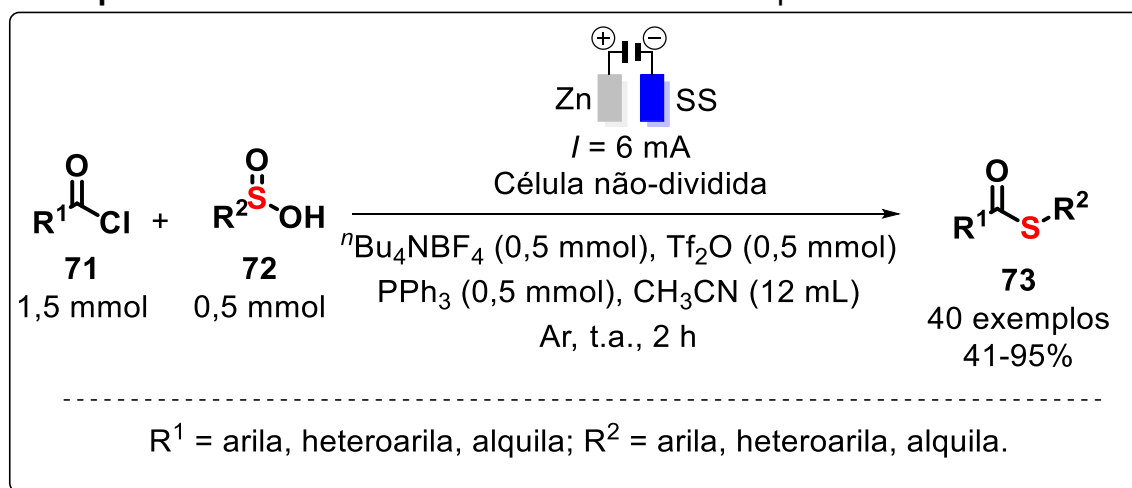
Esquema 33. Síntese de calcogenoésteres descrita por Stein e colaboradores

Fonte: elaborado pelo autor.

Um avanço particularmente significativo no sentido da sustentabilidade foi alcançado com o desenvolvimento de metodologias eletroquímicas, destacando-se o

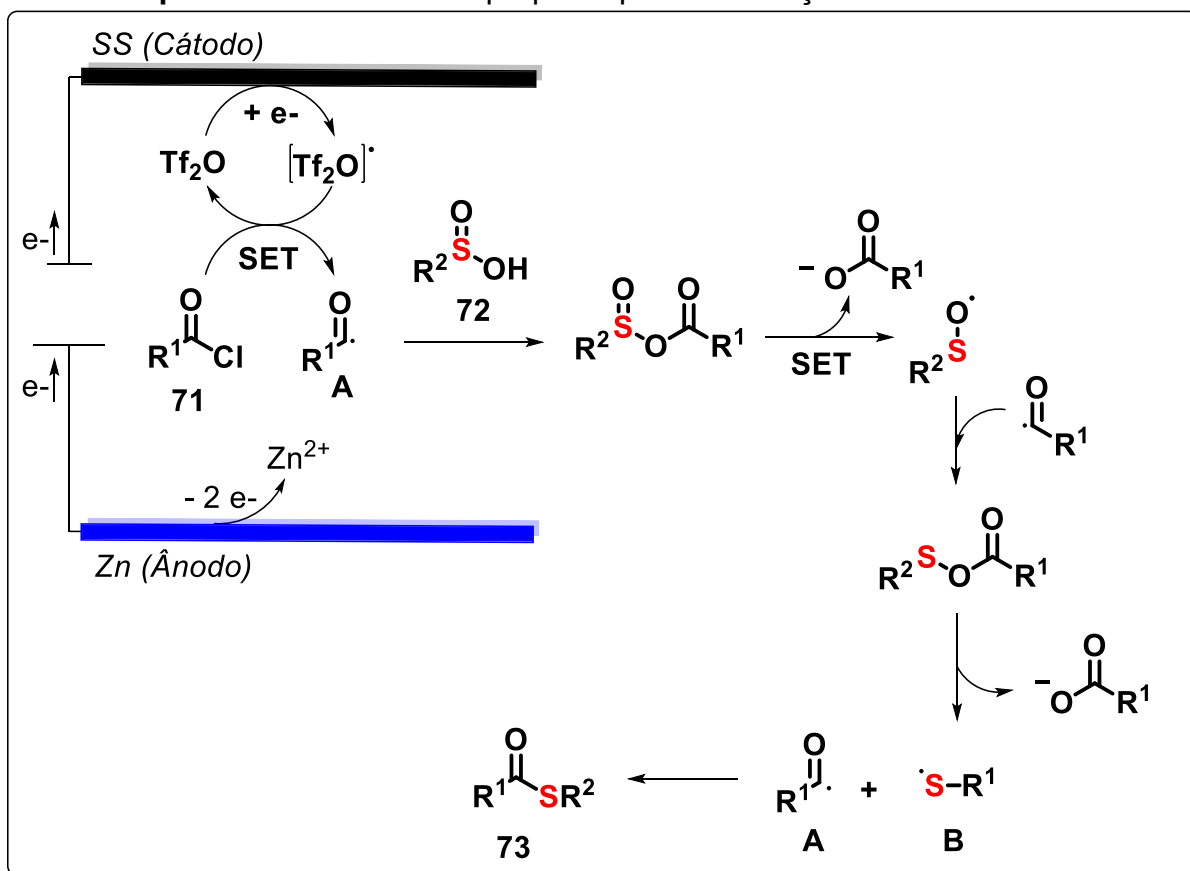
trabalho de Xu e colaboradores, que relataram um acoplamento cruzado redutivo eletroquímico entre cloretos de acila **71** e ácidos sulfínicos **72** para a síntese de tioésteres **73** (Esquema 34).¹³ A reação é conduzida em uma célula eletrolítica simples e não dividida, sob corrente constante, à temperatura ambiente, utilizando acetonitrila como solvente e ⁿBu₄NBF₄ como eletrólito suporte. O sistema emprega um ânodo sacrificial de zinco e um cátodo de aço inoxidável, além da combinação de Tf₂O e PPh₃ como aditivos essenciais. Nessas condições, uma ampla variedade de cloretos de acila **71** foi convertida nos respectivos tioésteres **73** em bons a excelentes rendimentos, sendo também demonstrada a viabilidade da metodologia para a síntese de um selenoéster em rendimento elevado.

Esquema 34. Eletrossíntese de tioésteres descrita por Xu e colaboradores



Fonte: elaborado pelo autor.

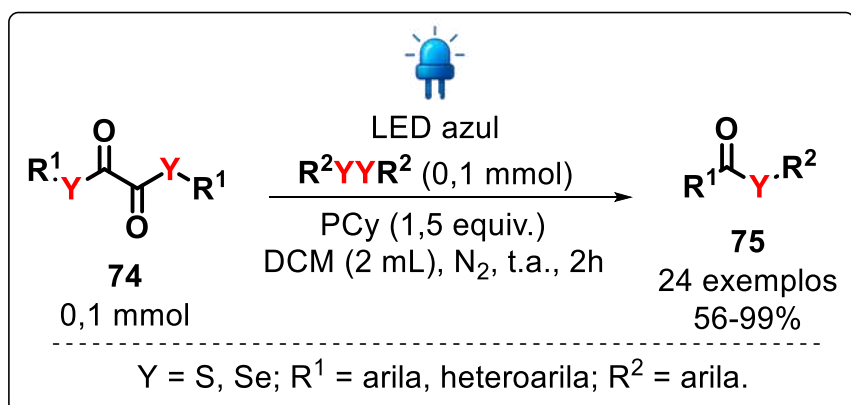
Do ponto de vista mecanístico, os autores propõem um processo predominantemente radicalar induzido eletroquimicamente, envolvendo a formação de radicais acila **A** e calcogenila **B**, que se acoplam seletivamente (Esquema 35). Segundo o mecanismo proposto, a geração dessas espécies ocorre por via mediada: a redução do anidrido trifluorometanossulfônico (Tf₂O) desencadeia a sequência radicalar, culminando no acoplamento cruzado entre os radicais **A** e **B**, fornecendo o produto **73**.

Esquema 35. Mecanismo proposto para a obtenção dos tioésteres **73**

Fonte: elaborado pelo autor.

Mais recentemente, abordagens fotoquímicas têm ampliado o repertório sintético de compostos organocalcogenados. Nesse sentido, Liu e colaboradores relataram uma metodologia baseada na desselenização fotoinduzida de Se-Se-difenil selenoato **74**, empregando tricicloisopropilfosfina sob irradiação por luz visível (Esquema 36).¹²⁹ O protocolo é conduzido em diclorometano, à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte, utilizando LEDs azuis, dispensando o uso de metais de transição. Nessas condições, uma ampla variedade de calcogenoésteres **75** foi obtida em rendimentos de moderados a excelentes, evidenciando o potencial das estratégias não convencionais para a geração controlada de espécies reativas de selênio.

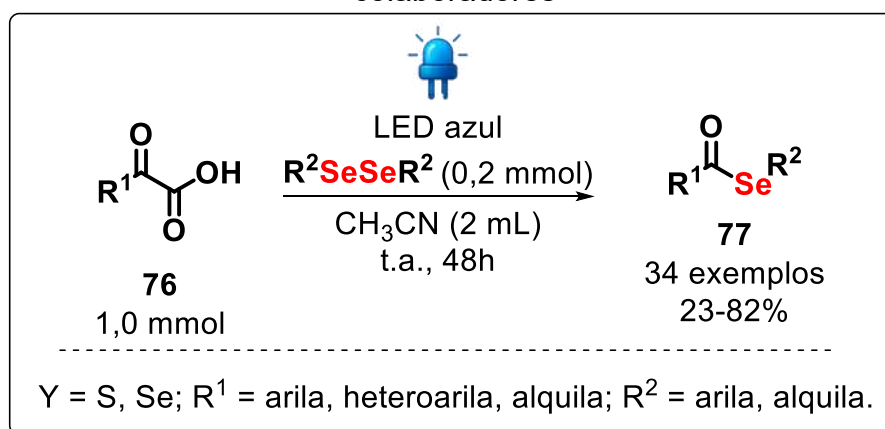
Esquema 36. Síntese de calcogenoésteres empregando fotocatalise descrita por Liu e colaboradores



Fonte: elaborado pelo autor.

Em consonância com essa tendência, Qu e colaboradores desenvolveram uma estratégia fotoiniciada para a síntese de selenoésteres **77** baseada no acoplamento descarboxilativo de α -cetoácidos **76** com disselenetos (Esquema 37).¹³⁰ A transformação é realizada em acetonitrila, à temperatura ambiente e sob atmosfera de ar, sem a necessidade de fotocatalisadores, oxidantes ou aditivos externos, sendo a irradiação com LEDs azuis essencial para o processo. O método apresentou amplo escopo, permitindo a obtenção dos selenoésteres **77** em rendimentos moderados a bons, a partir de α -cetoácidos aromáticos **76** e diferentes disselenetos.

Esquema 37. Síntese de selenoésteres empregando fotocatalise descrita por Qu e colaboradores



Fonte: elaborado pelo autor.

Em conjunto, essas metodologias ilustram uma clara evolução no campo da síntese de selenoésteres, principalmente para abordagens que exploram a geração controlada de espécies eletrofílicas e, sobretudo, radicalares de selênio. Esses avanços ampliam significativamente o repertório sintético disponível, ao mesmo tempo

em que abrem novas perspectivas para o desenvolvimento de processos mais eficientes, seletivos e alinhados aos princípios da química verde.

3.1.2 Síntese Orgânica Mais Sustentável

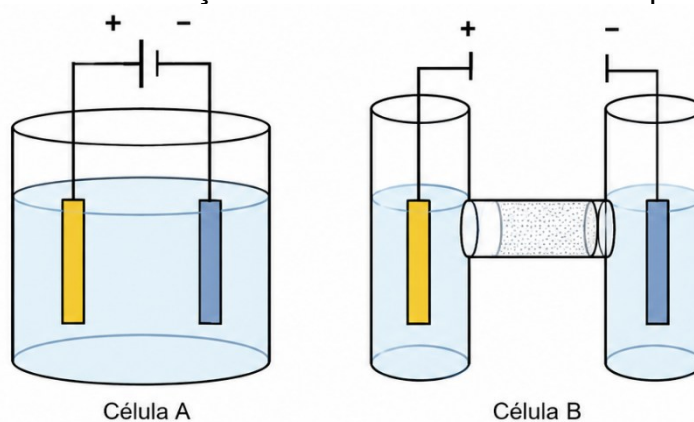
3.1.2.1 Eletrossíntese orgânica

3.1.2.1.1 Fundamentos da eletrossíntese orgânica

A eletrossíntese orgânica tem se consolidado como uma abordagem poderosa e sustentável para a construção de novas ligações covalentes em química orgânica, permitindo a transformação de substratos por meio do uso direto de corrente elétrica. Embora o conceito de eletroquímica aplicada à síntese remonte ao século XIX, seu renascimento na química orgânica contemporânea é marcado pelo desenvolvimento de metodologias altamente seletivas, sustentáveis e compatíveis com uma ampla gama de grupos funcionais, eliminando a necessidade de reagentes redox estequiométricos muitas vezes tóxicos ou de difícil descarte.^{84,85,131–133}

Do ponto de vista experimental, a eletrossíntese é conduzida em uma célula eletroquímica composta por dois eletrodos imersos em um meio condutor: o ânodo, onde ocorrem oxidações, e o cátodo, responsável pelas reduções (Figura 24. A). Esse processo é controlado pela aplicação de uma corrente constante, operando em regime galvanostático. Este modelo de célula é particularmente adequado para síntese preparativa, em função de sua simplicidade operacional, reprodutibilidade e viabilidade de escalonamento.^{132,134–136}

Figura 24. Ilustração de diferentes células eletroquímicas



Fonte: elaborado pelo autor.

A configuração da célula influencia diretamente a eficiência e a seletividade das transformações eletroquímicas. Células não divididas são amplamente

empregadas em síntese orgânica devido à menor resistência iônica e à maior eficiência energética (Figura 24. A). Por outro lado, em situações nas quais pode ocorrer competição entre as espécies geradas nos eletrodos, utilizam-se células divididas, nas quais os compartimentos anódico e catódico são separados por membrana porosa ou ponte salina, evitando reações cruzadas indesejadas, ainda que com maior complexidade experimental (Figura 24. B).¹³⁶

As transformações eletroquímicas podem proceder por vias diretas ou mediadas. Em processos diretos, o substrato é oxidado ou reduzido diretamente na superfície do eletrodo, por meio de transferência eletrônica heterogênea. Já nas abordagens mediadas, espécies redox-ativas são geradas eletroquimicamente e atuam como intermediários de transferência de elétrons em solução, incluindo halogênios, sais metálicos ou mediadores orgânicos.^{137,138} Um exemplo representativo de reação mediada foi apresentado anteriormente (Esquema 35), no qual a ativação anódica do anidrido trifluorometanossulfônico promove a formação de um radical acila por meio de um processo de transferência de elétron único (SET), desencadeando o acoplamento cruzado.¹³

Outros fatores determinantes na eletrossíntese são a escolha do solvente e do eletrólito de suporte. O solvente deve apresentar elevada constante dielétrica, baixa viscosidade e ampla janela de estabilidade eletroquímica, de modo a favorecer a dissociação iônica, o transporte de massa e a estabilidade das espécies redox envolvidas. Nesse contexto, a acetonitrila destaca-se como o solvente mais empregado em eletrossíntese orgânica, porém solventes como DMSO, DMF e DMA também são utilizados, embora a maior viscosidade do solvente possa comprometer a eficiência do processo.¹³⁹ O eletrólito de suporte, por sua vez, é essencial para garantir a condutividade elétrica da solução e reduzir a resistência interna da célula, devendo ser quimicamente inerte e eletroquimicamente estável nas condições reacionais. Sais de amônio quaternário, como $n\text{Bu}_4\text{BF}_4$ e $n\text{Bu}_4\text{PF}_6$, são amplamente empregados devido à sua elevada solubilidade e ampla janela eletroquímica, podendo ainda influenciar o potencial efetivo da reação, a estabilidade de intermediários e a formação de pares iônicos.^{136,137}

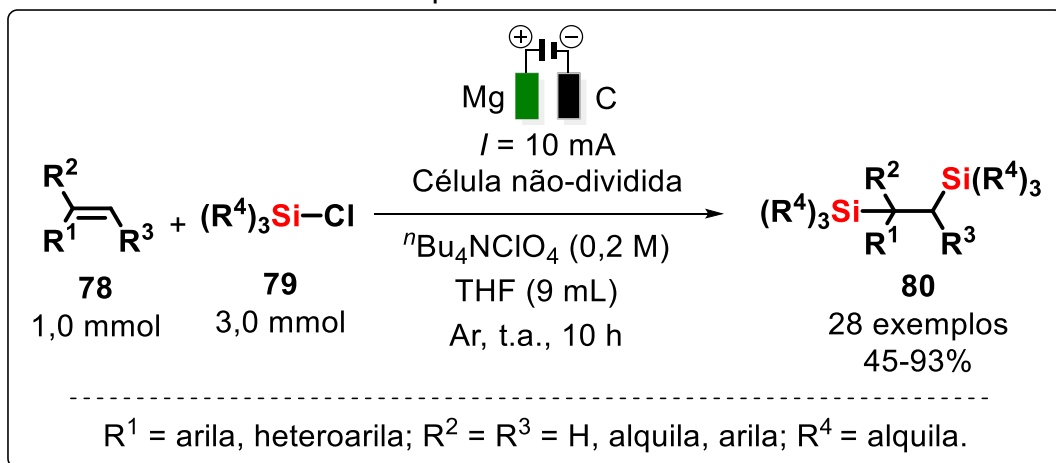
A natureza do eletrodo exerce papel determinante no controle eletroquímico e mecanístico das reações de eletrossíntese orgânica. Eletrodos inertes, como grafite, carbono vítreo, platina e óxidos metálicos dopados, apresentam elevada estabilidade química e atuam exclusivamente como superfícies para transferência de elétrons, sem

participação direta no processo reacional.^{135,136} Esses materiais são amplamente empregados em processos de eletrooxidação, nos quais a reação de interesse ocorre no ânodo, permitindo frequentemente a operação em células não divididas. Em contraste, em sistemas de eletrorredução, o uso de eletrodos inertes geralmente exige células divididas, a fim de evitar a reoxidação anódica de intermediários ou produtos sensíveis.^{139,140}

Por outro lado, os ânodos de sacrifício como magnésio, zinco, alumínio ou ferro, são eletrodos metálicos consumíveis amplamente empregados em processos de eletrorredução, nos quais sofrem oxidação preferencial ao longo da eletrólise, liberando cátions metálicos na solução.^{139,140} Em contraste com eletrodos inertes, cuja função é exclusivamente condutora, os ânodos de sacrifício deslocam a reação anódica para a dissolução metálica, em virtude de seus baixos potenciais de oxidação. Essa característica suprime processos competitivos indesejados, como a oxidação do solvente, do eletrólito ou de espécies orgânicas, permitindo a condução eficiente de eletrorreduções em células não divididas.^{139–141} Como consequência, esses sistemas têm se mostrado particularmente atrativos do ponto de vista operacional, sustentável e de escalonamento.

Além de sua função eletroquímica primária, os cátions metálicos gerados *in situ* (por exemplo, Mg^{2+} , Zn^{2+} ou Fe^{2+}) podem desempenhar papéis mecanísticos ativos, atuando como ácidos de Lewis, estabilizadores de intermediários carregados ou moduladores da reatividade de grupos funcionais.^{139,141} Um exemplo representativo é a metodologia desenvolvida por Lin e colaboradores, que explora um ânodo de sacrifício de magnésio na geração eletrorredutiva de radicais silila a partir de clorossilanos **79**, permitindo a sililação eficiente de alcenos **78** sob condições brandas e em célula não dividida (Esquema 38).¹⁴²

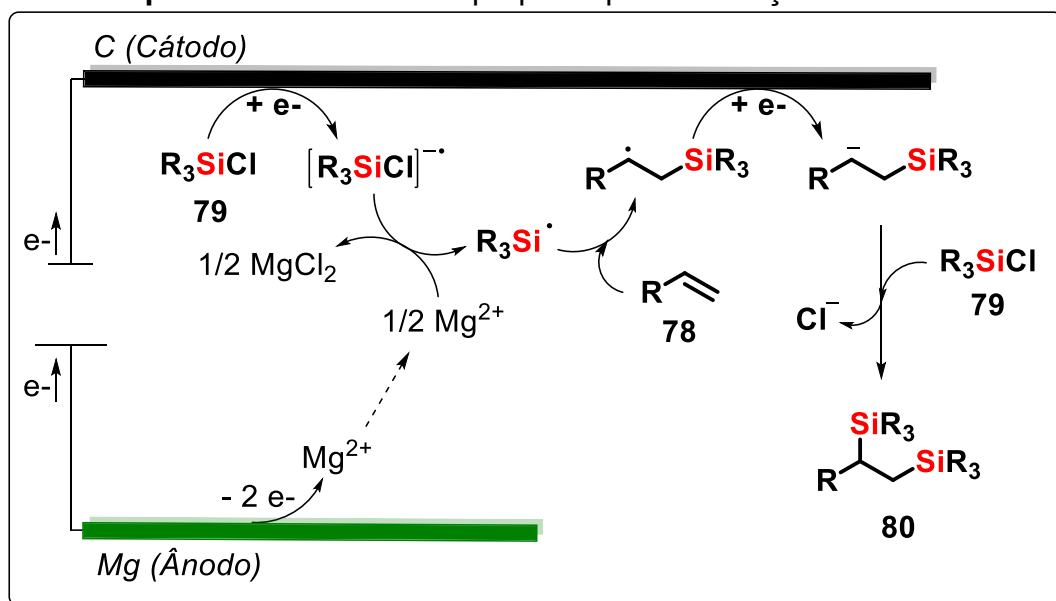
Esquema 38. Eletrossíntese orgânica utilizando eletrodo de sacrifício de magnésio descrita por Lin e colaboradores



Fonte: elaborado pelo autor.

Estudos mecanísticos demonstraram que os íons Mg^{2+} formados anodicamente facilitam a clivagem da ligação Si–Cl por interação com o íon cloreto, reduzindo a barreira energética para a formação do radical silila e promovendo um mecanismo do tipo radical–polar crossover (Esquema 39). Esse exemplo ilustra de forma clara como ânodos de sacrifício, em especial o magnésio, podem atuar não apenas como fontes de elétrons, mas como elementos-chave na modulação mecanística e seletiva de transformações eletrossintéticas modernas.^{141,142}

Esquema 39. Mecanismo proposto para a sililação de alcenos



Fonte: elaborado pelo autor.

Embora ânodos de sacrifício possam apresentar passivação superficial decorrente da formação de óxidos ou sais pouco solúveis, esse fenômeno é, em geral, facilmente manejável em sistemas eletrossintéticos. Procedimentos simples, como o preparo mecânico prévio do eletrodo, o emprego de aditivos halogenados ou agentes complexantes, bem como ajustes operacionais durante a eletrólise, são suficientes para manter a superfície metálica ativa.¹⁴¹ Dessa forma, a passivação raramente constitui um fator limitante, desde que o material do ânodo e as condições reacionais sejam adequadamente selecionados.

Nesse contexto, a eletrossíntese orgânica tem se mostrado particularmente eficaz na formação de ligações carbono-heteroátomo, com destaque para C–S, C–Se e C–Te.^{143,144} A ativação eletroquímica controlada de dissulfetos, disselenetos e diteluretos permite a geração *in situ* de espécies nucleofílicas ou eletrofílicas/radicalares sob condições brandas, explorando tanto processos diretos quanto mediados e dispensando o uso de oxidantes agressivos ou agentes redutores estequiométricos. A combinação entre controle fino do potencial, escolha adequada do material do eletrodo e condições operacionais suaves confere elevada quimiosseletividade e eficiência a essas transformações. Além disso, a compatibilidade dessas metodologias com células não divididas e sistemas de fluxo contínuo reforça o potencial da eletrossíntese como uma estratégia escalonável, segura e alinhada aos princípios da química verde para a síntese de compostos organocalcogênicos.

3.1.2.1.2 Eletrossíntese de compostos organocalcogênicos

A aplicação da eletrossíntese na preparação de compostos organocalcogênicos tem despertado interesse crescente, sobretudo em função de sua capacidade de promover a ativação controlada de espécies contendo enxofre, selênio e telúrio sob condições brandas, seletivas e ambientalmente mais sustentáveis. Em particular, a eletroativação de dissulfetos, disselenetos e diteluretos possibilita a geração *in situ* de intermediários altamente reativos, capazes de participar eficientemente da formação de novas ligações carbono–calcogênio, tornando essas abordagens especialmente atrativas para a síntese de moléculas funcionalizadas de interesse sintético e biológico.^{143,144}

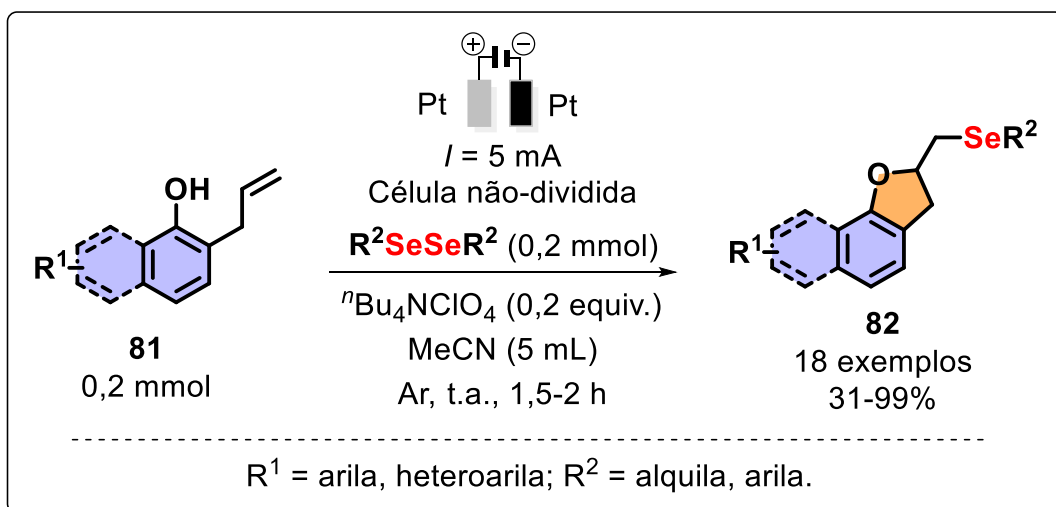
De modo geral, as metodologias eletrossintéticas descritas para a obtenção de compostos organosselênio baseiam-se predominantemente no emprego de

eletrodos inertes, como platina, grafite ou carbono vítreo.^{11,23,60,143,145} Nesses sistemas, a transferência de elétrons ocorre sem a participação química direta do material do eletrodo, permitindo a clivagem eletroquímica da ligação calcogênio–calcogênio e a consequente formação de espécies radicalares ou iônicas de selênio.¹⁴³

Nesse contexto, diversas metodologias eletrossintéticas têm sido desenvolvidas no âmbito do nosso laboratório, explorando o uso de eletrodos inertes como plataformas eficientes para a geração de espécies reativas de calcogênios a partir de disselenetos, sob condições eletroquímicas suaves. Esses estudos demonstraram a viabilidade da abordagem na construção de ligações carbono–calcogênio, frequentemente com bons rendimentos e elevada seletividade. Além disso, parâmetros como solvente, eletrólito de suporte, densidade de corrente e atmosfera reacional mostraram-se determinantes para o desempenho das transformações, evidenciando a versatilidade e o caráter ajustável desses sistemas eletroquímicos.

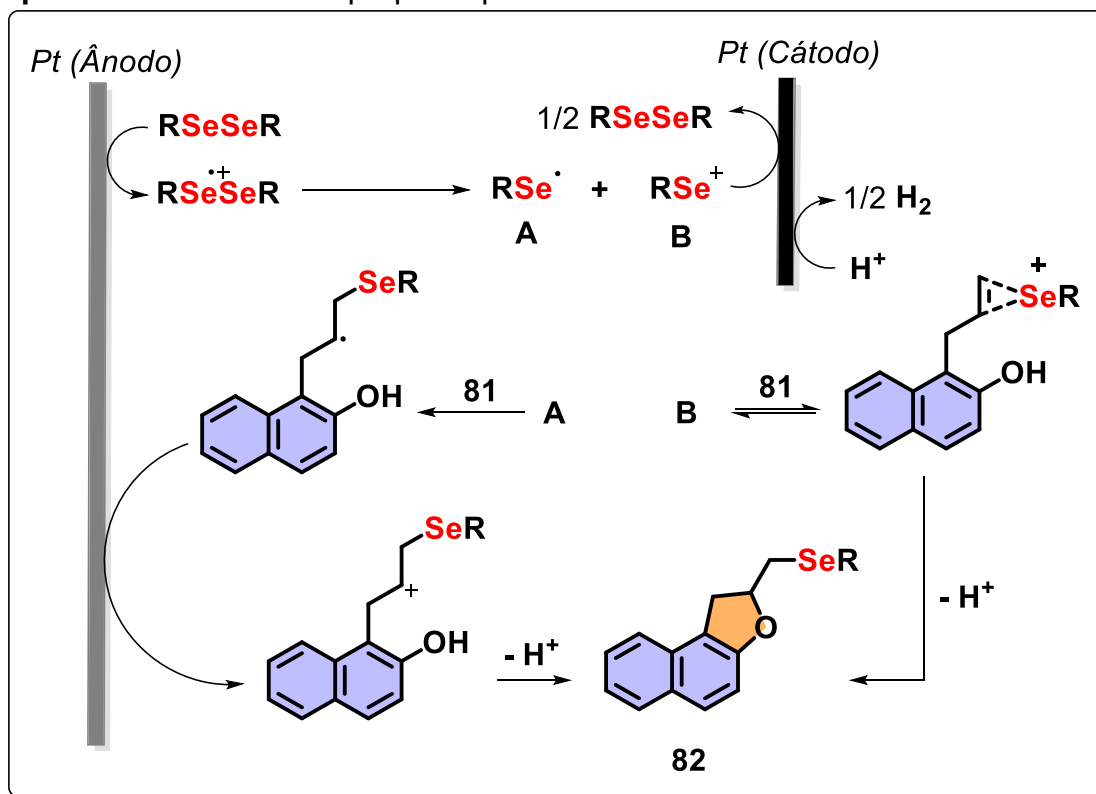
Uma das primeiras metodologias eletrossintéticas desenvolvidas em nosso laboratório empregando eletrodos inertes foi reportada em 2020 e consiste na síntese de selanil-di-hidrofuranos por meio de uma estratégia de selenofuncionalização anódica intramolecular (Esquema 40).⁶⁰ O método baseia-se na oxiselanilação eletroquímica de derivados de alil-naftóis e alil-fenóis, permitindo o acesso eficiente a heterociclos funcionalizados com potencial interesse farmacológico. A reação é conduzida em célula eletroquímica não dividida, sob corrente constante (5 mA), em acetonitrila e na presença de $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ como eletrólito de suporte, ocorrendo em temperatura ambiente e sob atmosfera de ar. O escopo da metodologia abrange 18 exemplos, com rendimentos de bons a excelentes, alcançando até 99%, embora substratos fortemente desativados ou com elevado impedimento estérico apresentem menor conversão.

Esquema 40. Eletrossíntese de selanil-di-hidrofuranos descrita por Scheide e colaboradores



Fonte: elaborado pelo autor.

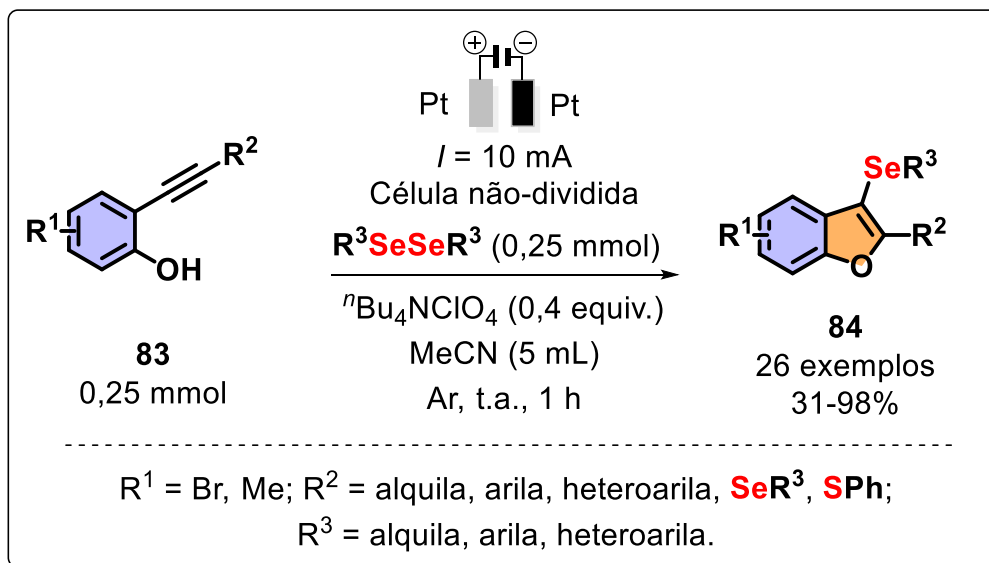
Do ponto de vista mecanístico, estudos baseados em experimentos de controle com TEMPO e em análises de voltametria cíclica indicam que a transformação é iniciada pela oxidação anódica do disseleneto, observada em aproximadamente 1,63 V (Esquema 41). Esse processo leva à formação de espécies radicalares e/ou catiônicas de selênio, que promovem a adição à dupla ligação do substrato, seguida de ciclização intramolecular e regeneração da aromaticidade, culminando na formação dos selanil-di-hidrofuranos.

Esquema 41. Mecanismo proposto para a eletrossíntese de selanil-di-hidrofuranos

Fonte: elaborado pelo autor.

Na sequência, foi desenvolvida uma metodologia eletrossintética para a síntese de derivados de selanilbenzo[*b*]furano por meio da ciclização de 2-alquinilfenóis, também empregando exclusivamente eletrodos inertes (Esquema 42).¹¹ O protocolo utiliza célula não dividida, corrente constante de 10 mA, acetonitrila como solvente e nBu_4NClO_4 como eletrólito de suporte, operando em temperatura ambiente e sob atmosfera de ar, sem a necessidade de oxidantes, bases ou metais de transição. A metodologia apresentou escopo amplo, com mais de 20 exemplos selenilados, obtidos em rendimentos de bons a excelentes (até 98%), além de demonstrar aplicabilidade em escala de grama.

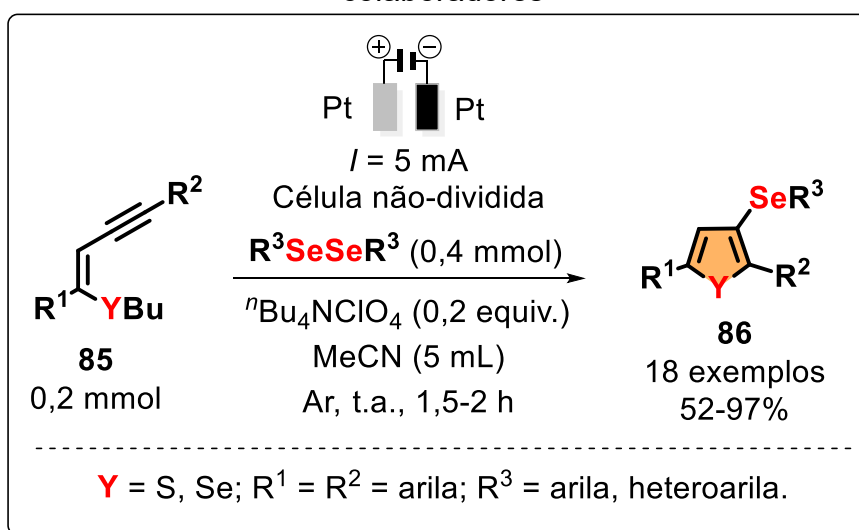
Esquema 42. Eletrossíntese de selanilbenzo[*b*]furano descrita por Doerner e colaboradores



Fonte: elaborado pelo autor.

Mais recentemente, foi reportada uma abordagem eletrossintética eficiente para a síntese de calcogenofenos selênicos, abrangendo selenofenos e tiofenos trissubstituídos, novamente sob condições brandas e empregando eletrodos inertes (Esquema 43).²³ A eletrólise é realizada em célula não dividida, sob corrente constante de 5 mA, em acetonitrila e $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$, em temperatura ambiente e ao ar, com tempos reacionais curtos (≈ 90 min). O escopo incluiu 18 derivados heterocíclicos obtidos em rendimentos de moderados a excelentes (52–97%), com boa tolerância a diferentes grupos funcionais e viabilidade em escala de grama.

Esquema 43. Eletrossíntese de selanilcalcogenofenos descrita por Idiarte e colaboradores



Fonte: elaborado pelo autor.

Em contraste, a utilização de eletrodos de sacrifício na eletrossíntese de compostos organosselênio permanece pouco explorada na literatura. Embora metodologias eletrossintéticas baseadas nesse tipo de eletrodo estejam bem estabelecidas para a formação de ligações C–C, C–S e C–X (X = halogênio), explorando mecanismos mediados por espécies metálicas geradas *in situ*, exemplos análogos direcionados à construção de ligações C–Se ainda são raros. Esse cenário evidencia uma lacuna relevante no desenvolvimento de estratégias eletrossintéticas para compostos organosselênio, particularmente no que se refere ao potencial dos eletrodos de sacrifício como ferramentas ativas na modulação de mecanismos, reatividade e seletividade reacional.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver uma metodologia eletrossintética para a obtenção de calcogenoésteres a partir de dicalcogenetos de diorganoíla, explorando a geração eletroquímica *in situ* de espécies reativas de calcogênios, utilizando eletrodo de sacrifício.

3.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i. Investigar a ativação eletroquímica de dicalcogenetos de diorganoíla visando à formação de espécies reativas de calcogênios;
- ii. Estabelecer parâmetros eletroquímicos adequados (eletrodos, eletrólito, solvente e a densidade de corrente) para a formação seletiva de calcogenoésteres;
- iii. Avaliar o escopo reacional frente a diferentes cloretos de acila e dicalcogenetos orgânicos;
- iv. Investigar a escalabilidade do processo eletrossintético;
- v. Elucidar o mecanismo da transformação por meio de experimentos de controle e análise dos dados eletroquímicos.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1 Eletrossíntese de derivados de calcogenoésteres

3.3.1.1 *Otimização das condições reacionais*

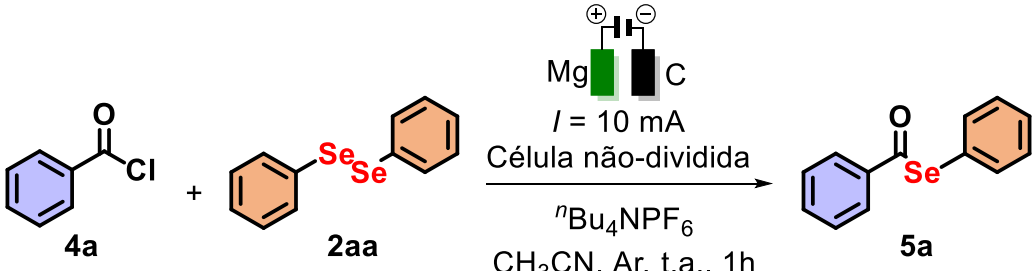
A otimização das condições reacionais para a síntese eletroquímica dos calcogenoésteres **5a** foi conduzida utilizando o cloreto de benzoíla **4a** e disseleneto de difenila **2aa** como substratos padrão. Os estudos foram realizados em célula não dividida, sob atmosfera inerte de argônio, empregando eletrólise à corrente constante, avaliando-se de forma sistemática os principais parâmetros envolvidos no processo eletroquímico, conforme resumido na Tabela 4.

Inicialmente, avaliou-se a influência do material dos eletrodos. Sob as condições padrão, utilizando 0,3 mmol do cloreto de acila **4a**, 0,125 mmol do disseleneto de difenila **2aa** e 0,125 mmol de $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ em 5 mL de solvente, sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente e corrente constante de 10 mA, empregando ânodo de magnésio e cátodo de grafite (Mg|C), o selenoéster correspondente foi obtido em 98% de rendimento isolado (entrada 1), estabelecendo essa combinação como referência para os estudos subsequentes.

A substituição do magnésio por eletrodos eletroquimicamente inertes resultou em completa supressão da reatividade. Quando a platina foi utilizada tanto como ânodo quanto como cátodo (Pt|Pt, entrada 2) ou apenas como ânodo (Pt|C, entrada 3), nenhuma formação do produto foi observada, evidenciando que a simples transferência de elétrons catódica não é suficiente para promover a transformação desejada. Esses resultados indicam que a participação ativa do ânodo de magnésio é essencial para a geração das espécies reativas envolvidas no processo, possivelmente espécies de selênio eletrofílicas e/ou intermediários de magnésio, responsáveis pela ativação do sistema reacional e formação do produto.

Na sequência, outros metais potencialmente sacrificiais foram avaliados como ânodos. O uso de zinco resultou na formação do produto em 74% de rendimento (entrada 4), demonstrando que o metal é capaz de sustentar a eletrólise, embora com eficiência inferior à do magnésio. Já o emprego de cobre levou a uma queda mais pronunciada no rendimento, fornecendo o produto em apenas 49% (entrada 5), possivelmente em decorrência da ocorrência de processos competitivos ou da menor estabilidade das espécies intermediárias formadas.

Tabela 4. Otimização das condições reacionais eletroquímicas

		
Entrada	Variação das condições padrões	Rend. (%) ^a
1	Nenhuma	98
2	Pt (+) Pt (-)	N.R.
3	Pt (+) C (-)	N.R.
4	Zn (+) C (-)	74
5	Cu (+) C (-)	49
6	Ag (+) C (-)	84
7	0,25 mmol de 4a	89
8	5 mA ao invés de 10 mA	50
9	8 mA ao invés de 10 mA	75
10	KBr ao invés de ⁿ Bu ₄ NPF ₆	19
11	ⁿ Bu ₄ NCIO ₄ ao invés de ⁿ Bu ₄ NPF ₆	67
12	0,3 equiv. de ⁿ Bu ₄ NPF ₆	75
13	MeOH como solvente	traços
14	EtOAc como solvente	N.R.
15	0,5 h ao invés de 1 h	54%

Condições padrão: **4a** 0,3 mmol; **2aa** 0,125 mmol; solvente (5 mL); 0,125 mmol de ⁿBu₄NPF₆; eletrodo de magnésio (ânodo) e grafite (cátodo), corrente constante de 10 mA, célula não-dividida; Ar = argônio; t.a. = temperatura ambiente; N.R. = não reagiu, material de partida recuperado; ^arendimento isolado por cromatografia em coluna.

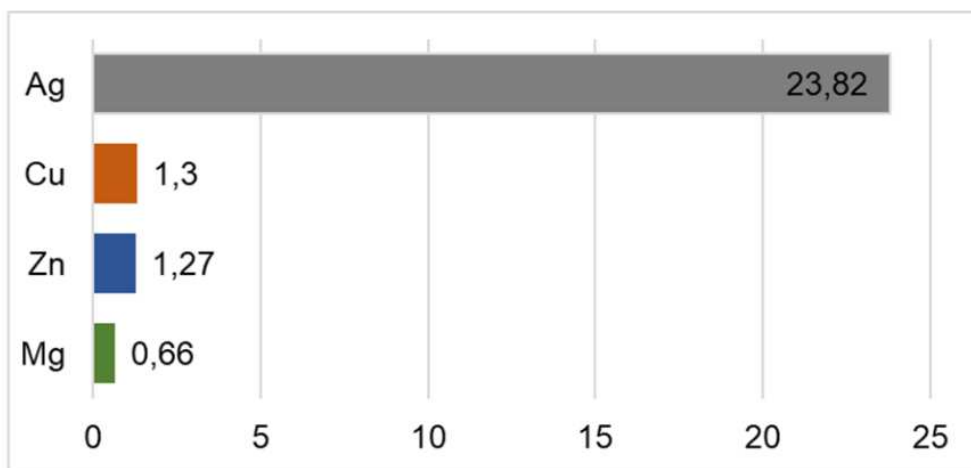
Fonte: elaborado pelo autor.

Quando a prata foi utilizada como ânodo (entrada 6), observou-se a formação do produto em rendimento elevado. No entanto, a análise da massa do eletrodo antes e após a eletrólise revelou um consumo aproximado de 24 equivalentes de prata em relação ao substrato, indicando intensa dissolução anódica do metal durante o processo. Esse comportamento sugere que a reação depende da participação ativa

de espécies metálicas geradas no ânodo, possivelmente relacionadas à formação de intermediários iônicos ou espécies seleneto metálicas envolvidas na ativação do disseleneto e geração das espécies reativas de selênio. Apesar da eficiência observada, o elevado consumo do eletrodo de prata torna essa condição pouco atrativa do ponto de vista econômico e prático. De maneira geral, metais capazes de formar espécies divalentes (M^{2+}) apresentaram consumo significativamente menor durante a eletrólise, destacando-se o magnésio, cujo consumo foi de apenas 0,66 equivalente em relação ao substrato. Esse resultado reforça a superioridade do ânodo de magnésio em termos de eficiência global, sustentabilidade e viabilidade sintética (Figura 25).

Figura 25. Quantidade estequiométrica utilizada de cada eletrodo de sacrifício

Eletrodo de sacrifício	Massa inicial	Massa final	Diferença de massa	nº mmol consumido	nº equiv. consumido
Ag	8,8288 g	8,1865 g	0,6423 g	5,954 mmol	23,82
Cu	0,2471 g	0,2264 g	0,0207 g	0,326 mmol	1,30
Zn	18,087 g	18,0663 g	0,0207 g	0,317 mmol	1,27
Mg	2,1156 g	2,1116 g	0,004 g	0,165 mmol	0,66



Fonte: elaborado pelo autor.

A redução da quantidade de cloreto de acila **4a** em relação à condição padrão levou a uma queda acentuada no rendimento da reação (entrada 7), indicando que a concentração desse reagente é determinante para a maior eficiência do processo. Esse comportamento sugere que uma quantidade adequada de cloreto de acila é necessária para assegurar a geração e o consumo eficiente dos intermediários acila formados *in situ*. Além disso, foi observada a formação competitiva do ácido carboxílico correspondente, atribuída à hidrólise parcial do cloreto de acila durante o

preparo e manuseio da reação. Embora os experimentos tenham sido conduzidos com solventes anidros e sob atmosfera inerte, os cloretos de acila apresentam elevada sensibilidade à umidade atmosférica, tornando necessário um manuseio rápido para minimizar sua decomposição hidrolítica. Desta forma, o emprego de um excesso controlado de cloreto de acila mostra-se necessário para minimizar essa via competitiva e maximizar o rendimento do produto desejado.

A influência da corrente aplicada foi avaliada por meio da redução do valor de corrente em relação à condição padrão. A diminuição da corrente para valores inferiores a 10 mA levou à redução do rendimento do produto (entradas 8 e 9), indicando que a transferência de elétrons se torna insuficiente para a geração das espécies reativas necessárias ao acoplamento.

A natureza do eletrólito suporte também exerceu influência marcante sobre o desempenho da reação. A substituição do $^n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ por outros eletrólitos resultou em queda expressiva do rendimento (entradas 10, 11 e 12). Esse comportamento pode ser atribuído a diferenças na condutividade iônica, na estabilidade eletroquímica dos ânions empregados e na capacidade de estabilização das espécies carregadas ou radiculares formadas durante a eletrólise.

A influência do solvente também foi investigada. Considerando que a acetonitrila é um dos solventes mais empregados em eletrossíntese orgânica devido à sua ampla janela eletroquímica e elevada capacidade de solvatação de espécies iônicas, a avaliação foi direcionada principalmente para solventes de características distintas, como acetato de etila e metanol. Enquanto a acetonitrila permitiu a obtenção do produto em alto rendimento, o uso de acetato de etila levou à completa supressão da reatividade, ao passo que, em metanol, apenas traços do produto foram observados (entradas 13 e 14). Esses resultados reforçam a importância de um meio reacional adequado para a estabilização das espécies intermediárias envolvidas na transformação eletroquímica.

Por fim, a reação foi realizada em 30 minutos (entrada 15) com o objetivo de avaliar se um tempo reduzido seria suficiente para garantir a conversão completa do substrato. Entretanto, observou-se uma diminuição no rendimento, que atingiu 54%, indicando que o tempo reacional inferior não é suficiente para a plena eficiência do processo.

De forma geral, os estudos de otimização demonstram que a eficiência da síntese eletroquímica dos calcogenoésteres depende de um ajuste fino e equilibrado

de múltiplos parâmetros, sendo a condição representada pela entrada 1 aquela que melhor concilia rendimento elevado, estabilidade operacional e economia de reagentes. Essa condição foi, portanto, adotada para os estudos subsequentes de escopo e aplicações sintéticas.

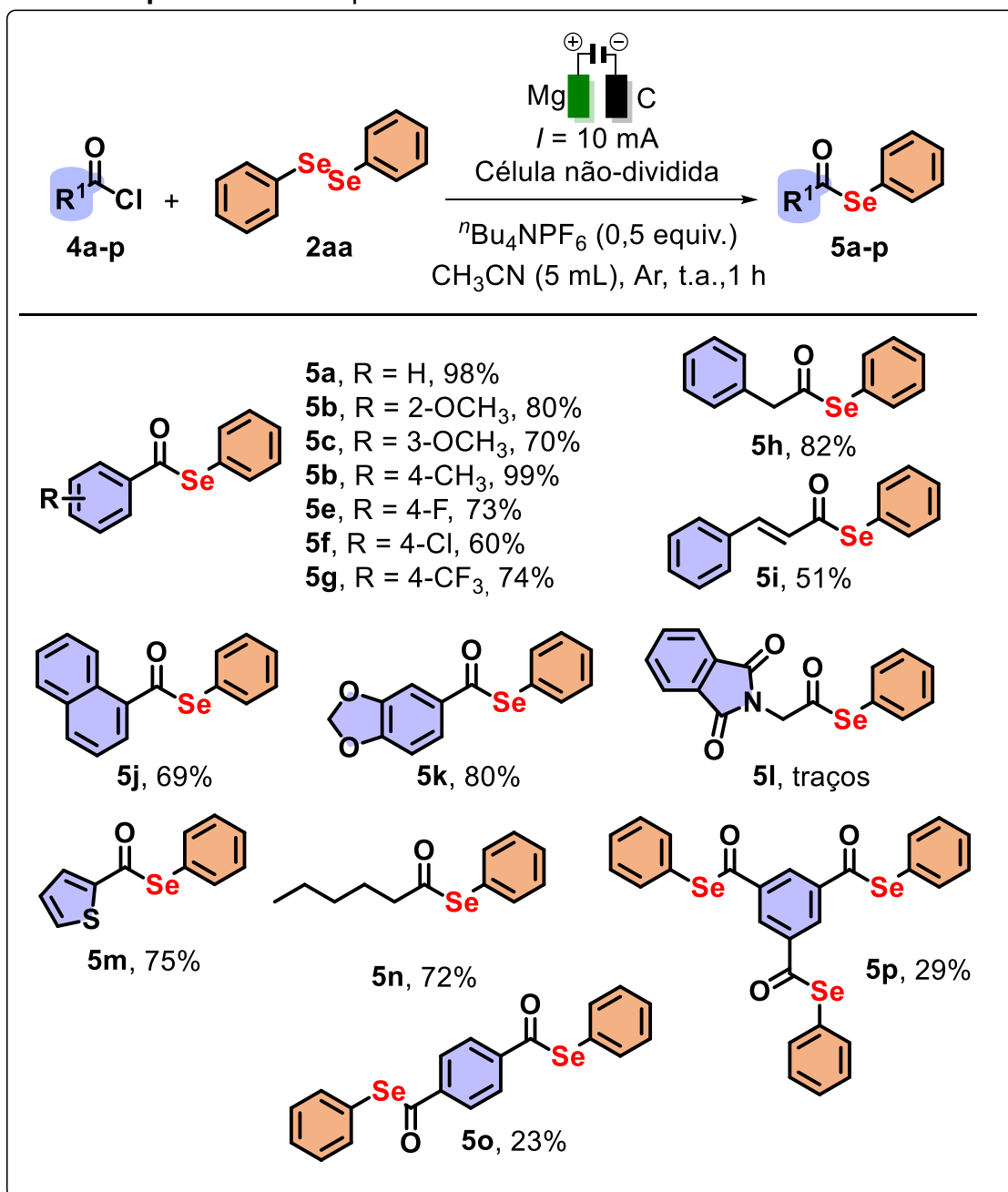
3.3.1.2 *Estudo da variação do escopo reacional*

Uma vez estabelecidas as condições eletroquímicas otimizadas, foi realizado o estudo do escopo reacional com o objetivo de avaliar a robustez e a versatilidade do método proposto para a síntese de calcogenoésteres **5**. Para isso, diferentes cloretos de acila **4** e dicalcogenetos **2** foram investigados, mantendo-se constantes os demais parâmetros da reação.

Inicialmente, avaliou-se a influência de grupos substituintes nos cloretos de acila **4** (Esquema 44). Substratos aromáticos contendo grupos doadores de densidade de elétrons apresentaram excelente desempenho sob as condições eletroquímicas empregadas. Os derivados 2- e 3-metoxibenzoíla forneceram os selenoésteres correspondentes **5b** e **5c** em rendimentos elevados, variando entre 89 e 99%, similar ao cloreto de *p*-metilbenzoíla que também levou à formação do produto **5d** em rendimento excelente. Esses resultados indicam que a presença de substituintes doadores de elétrons favorece a eficiência do processo, provavelmente devido à maior estabilização do intermediário acila gerado durante a redução catódica.

Em contraste, cloretos de acila funcionalizados com grupos retiradores de densidade de elétrons apresentaram rendimentos moderados. O derivado fluorado originou o produto **5e**, enquanto os substratos clorados e trifluorometilados levaram aos produtos **5f** e **5g** com rendimentos entre 60 e 74%. A diminuição da eficiência, nesses casos, sugere que efeitos eletrônicos influenciam a reatividade do intermediário formado.

Os cloretos de acila benzílicos e α,β -insaturados também foram compatíveis com o método. A utilização do cloreto de benzila forneceu o selenoéster **5h** em 82% de rendimento, enquanto o cloreto de cinamoíla levou ao produto **5i** em 51%. Apesar da diminuição observada para o substrato α,β -insaturado, nenhum produto proveniente de adição à dupla ligação foi detectado.

Esquema 44. Escopo reacional com diferentes cloretos de acila

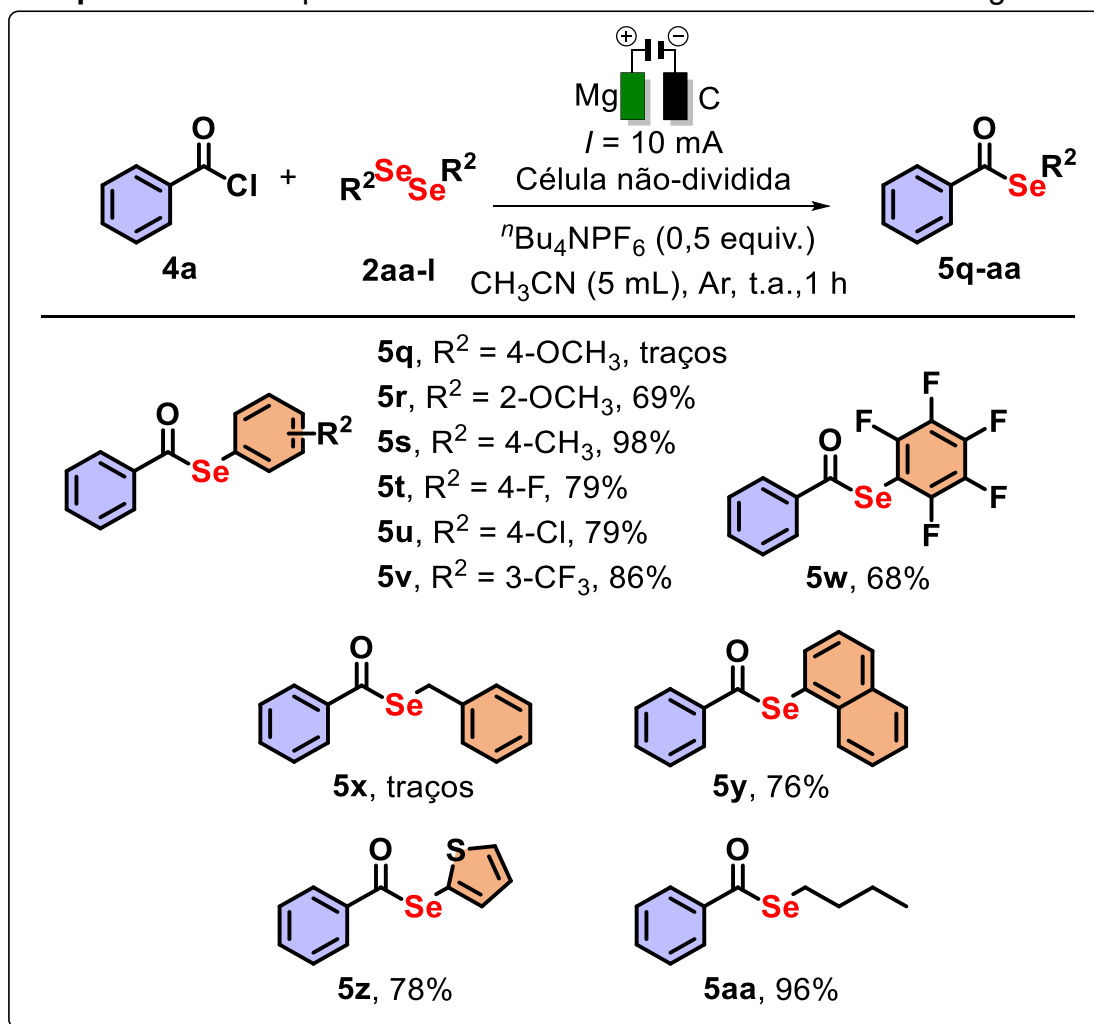
Fonte: elaborado pelo autor.

A metodologia também se mostrou aplicável a sistemas aromáticos condensados. O cloreto de naftoíla resultou na formação do produto **5j** em 69% de rendimento, demonstrando que o aumento da conjugação aromática não inviabiliza o processo, embora resulte em eficiência moderadamente inferior quando comparada aos derivados benzênicos simples. Substratos heteroaromáticos foram igualmente avaliados, sendo o cloreto de piperanoíla convertido ao produto **5k** em 80% de rendimento, enquanto o cloreto de acila tiofênico forneceu o selenoéster **5m** em 75%. Em contraste, o substrato derivado de isoindolina resultou apenas em traços do

produto **5l**, sendo observado predominantemente o consumo do material de partida **4l** e a formação de uma mistura complexa de subprodutos. A extensão do método a substratos alifáticos foi confirmada com o cloreto de hexanoíla, que levou à formação do produto **5n** em 72% de rendimento.

Por outro lado, cloretos de acila aromáticos di- e trissubstituídos forneceram os produtos **5o** e **5p** em rendimentos significativamente menores, entre 23 e 29%, comportamento atribuído principalmente a efeitos estéricos mais pronunciados. Nesses casos, foi necessário ajustar a estequiometria dos reagentes para favorecer a formação dos produtos desejados, empregando-se o dobro da quantidade de cloreto de acila para o substrato **5o** e três equivalentes para o substrato **5p**.

Posteriormente, avaliou-se a influência estrutural dos disselenetos de diorganoíla **2a**, utilizando o cloreto de acila **4a** como modelo (Esquema 45). De modo geral, os disselenetos **2a** apresentaram boa reatividade, no entanto, diferenças relevantes foram observadas em função dos substituintes presentes no anel aromático. O disseleneto contendo grupo metoxila na posição *para* resultou apenas em traços do produto **5q**. Nessa condição, o cloreto de acila foi predominantemente recuperado em sua forma ácida correspondente, enquanto o disseleneto foi recuperado ao final da reação. Em contrapartida, os análogos contendo grupo metoxila na posição orto e metila na posição para conduziram aos produtos **5r** e **5s** em 69% e 98% de rendimento, respectivamente.

Esquema 45. Escopo reacional com diferentes disselenetos de diorganoíla

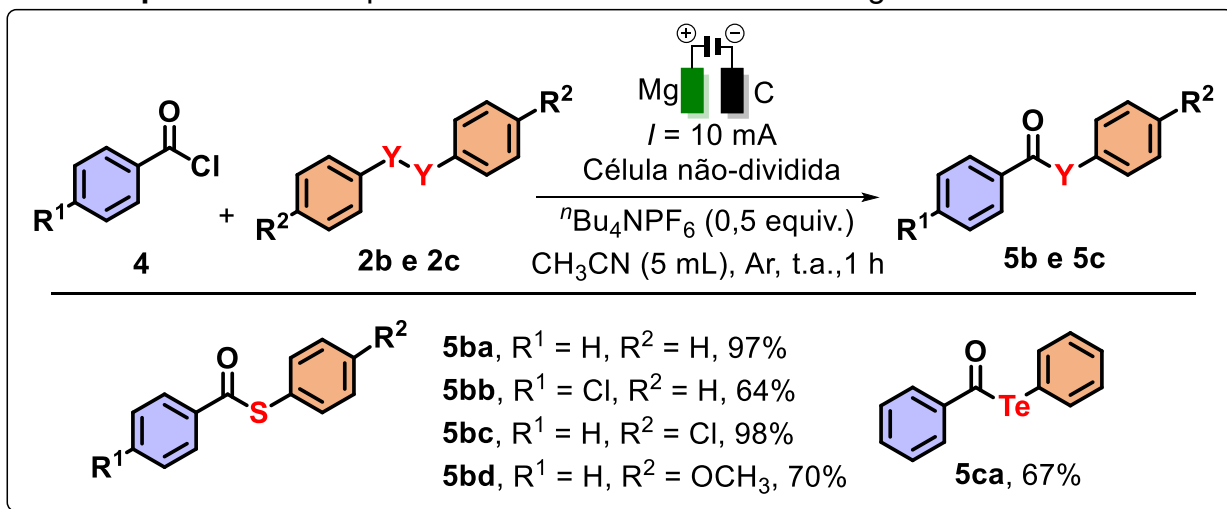
Fonte: elaborado pelo autor.

Disselenetos funcionalizados com grupos retiradores de elétrons mostraram boa compatibilidade com o método. Os derivados *para*-fluorado, *para*-clorado e *meta*-trifluorometilado forneceram os produtos **5t**, **5u** e **5v** em rendimentos de 79, 79 e 86%, respectivamente. Em contraste, o disselenetos perfluorado apresentou reatividade reduzida, levando ao produto **5w** em 68% de rendimento. Disselenetos contendo sistemas aromáticos condensados e heteroaromáticos também foram bem tolerados, resultando nos produtos **5y** e **5z** em 76% e 78%, respectivamente. Por outro lado, o disseleneto dibenzílico levou apenas à formação de traços do produto **5x**, sendo observada a recuperação do disseleneto ao final da reação e do cloreto de acila em sua forma de ácido carboxílico correspondente. Além disso, foi identificada por CCD a formação de subprodutos em pequenas quantidades. Esse comportamento pode estar relacionado à menor estabilidade das espécies reativas derivadas do sistema benzílico sob as condições eletroquímicas empregadas. Destaca-se ainda que o

disselenetos alifático forneceu o produto **5aa** em excelente rendimento (96%), evidenciando a ampla compatibilidade estrutural desses substratos.

Por fim, o método foi estendido a outras fontes de calcogênio, incluindo dissulfetos **2b** (**2ba**, **2bb**, **2bc** e **2bd**) e diteluretos **2c** (Esquema 46). A aplicação de dissulfetos mostrou-se altamente eficiente, sendo o S-fenil benzotioato **5ba** obtido em 98% de rendimento. A introdução de um grupo retirador de elétrons no cloreto de acila **4** resultou no produto **5bb** em 64% de rendimento, enquanto o uso do dissulfeto 4-clorofenilado **2b** levou ao produto **5bc** também em 98%. O análogo contendo grupo metoxila forneceu o calcogenoéster **5bd** em rendimento moderado (70%). A utilização do ditelureto de difenila permitiu a síntese do teluroéster **5ca** em 67% de rendimento, valor inferior aos observados para enxofre e selênio, comportamento atribuído à menor estabilidade das espécies teluradas sob as condições eletroquímicas empregadas.

Esquema 46. Escopo reacional com diferentes dicalcogenetos de diarila



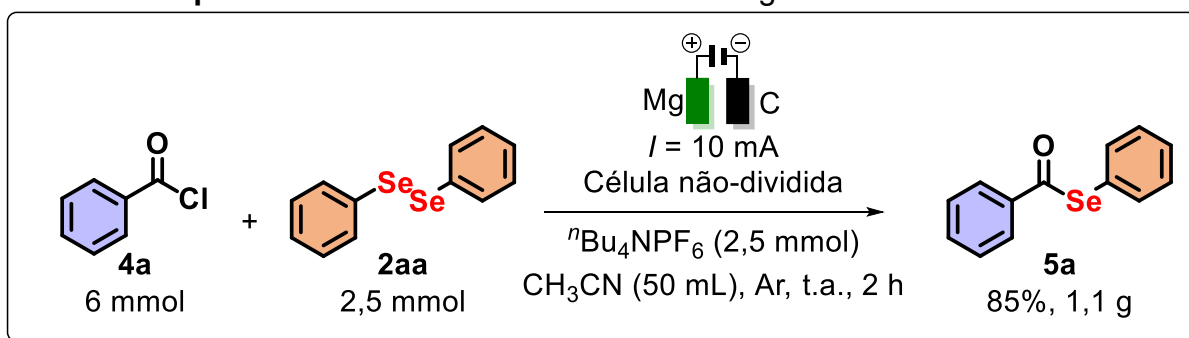
Fonte: elaborado pelo autor.

Em conjunto, esses resultados confirmam a robustez e a versatilidade da metodologia eletroquímica desenvolvida, evidenciando sua ampla tolerância a diferentes classes de cloretos de acila e dicalcogenetos, bem como a possibilidade de acessar calcogenoésteres derivados de enxofre, selênio e telúrio em rendimentos satisfatórios.

3.3.1.3 Escalabilidade e reatividade

A aplicabilidade e a robustez da metodologia eletroquímica desenvolvida foram ainda demonstradas por meio de experimentos adicionais de reprodutibilidade e de transformações subsequentes dos calcogenoésteres obtidos. Com esse objetivo, a reação modelo foi conduzida em escala de gramas, mantendo-se as condições eletroquímicas previamente otimizadas, conforme ilustrado no Esquema 47.

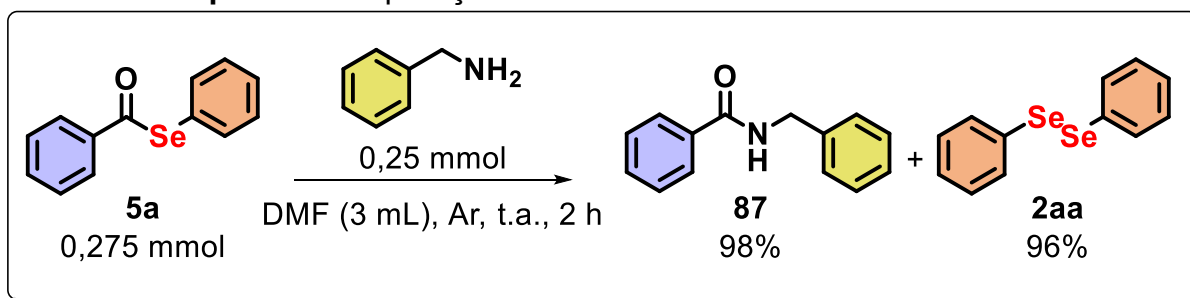
Esquema 47. Eletrossíntese em escala de grama de selenoéster



Fonte: elaborado pelo autor.

Nessas condições, o selenoéster **5a** foi obtido em 85% de rendimento, confirmando que o método pode ser eficientemente transferido para escalas maiores sem perda significativa de desempenho. Observou-se, contudo, a necessidade de um tempo de eletrólise mais longo em comparação à reação em escala otimizada. Esse comportamento pode ser atribuído à manutenção da mesma área superficial dos eletrodos utilizados na reação em maior escala, o que evidencia a importância da otimização das dimensões dos eletrodos e da densidade de corrente em processos de ampliação de escala eletroquímica.

Além da reprodutibilidade, a utilidade sintética dos selenoésteres obtidos foi demonstrada por meio de sua transformação química subsequente. O selenoéster preparado sob as condições otimizadas foi submetido à reação com benzilamina, resultando na formação da amida correspondente **87** em 89% de rendimento, após duas horas de reação, conforme mostrado no Esquema 48.¹²⁸ Esse resultado evidencia que os selenoésteres obtidos por via eletroquímica atuam como intermediários sinteticamente versáteis.

Esquema 48. Aplicação sintética do selenoéster **5a** sintetizado

Fonte: elaborado pelo autor.

Em conjunto, esses experimentos confirmam não apenas a reprodutibilidade do método em escalas ampliadas, mas também a reatividade e o potencial sintético dos calcogenoésteres obtidos, reforçando a aplicabilidade prática da metodologia desenvolvida.

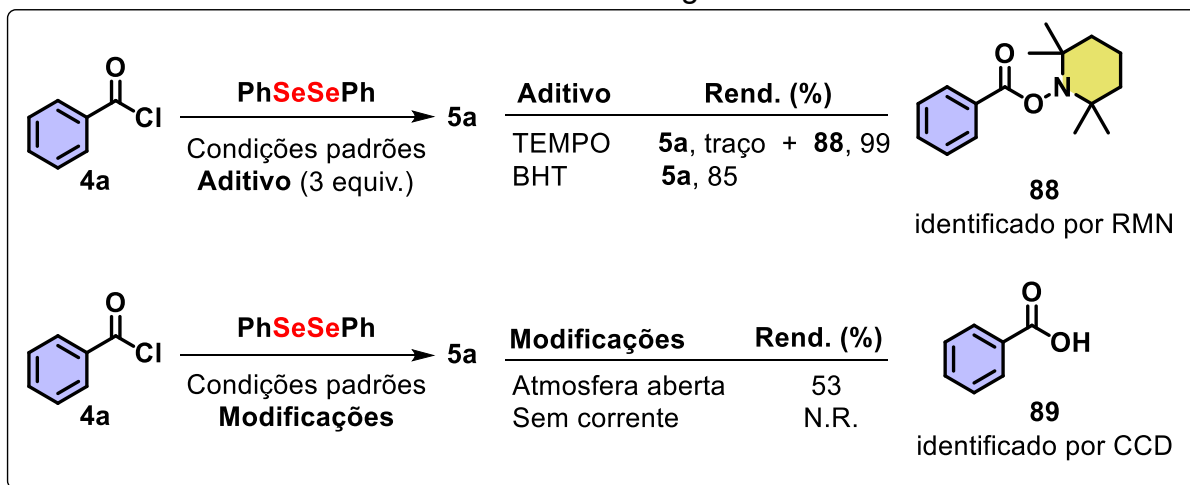
3.3.1.4 Elucidação Mecanística

Com o objetivo de obter uma compreensão mais aprofundada do mecanismo envolvido na formação dos selenoésteres, foram realizados experimentos de controle envolvendo o uso de inibidores radiculares, variações da atmosfera reacional e a supressão da corrente elétrica (Esquema 49). Esses estudos forneceram informações fundamentais sobre a natureza das espécies reativas geradas eletroquimicamente e permitiram a proposição de um mecanismo plausível para o processo.

Inicialmente, a influência de inibidores radiculares foi avaliada. Quando a reação foi conduzida na presença de TEMPO (1 equivalente), observou-se a supressão quase completa da formação do selenoéster desejado, sendo detectado apenas o subproduto **88**, derivado do cloreto de acila (Esquema 49). Esse resultado indica que a captura de intermediários radiculares impede a formação da ligação C–Se, sugerindo fortemente o envolvimento de espécies radiculares no processo.

Em contraste, a utilização de BHT (1 equivalente) não comprometeu significativamente a eficiência da reação, levando à obtenção do produto em 89% de rendimento (Esquema 49). Esse comportamento sugere que, embora intermediários radiculares estejam envolvidos, sua reatividade não é completamente suprimida por sequestrantes fenólicos estericamente impedidos, apontando para um sistema no qual diferentes espécies reativas podem coexistir.

Esquema 49. Experimentos controle para elucidação do mecanismo da eletrossíntese de calcogenoésteres



Fonte: elaborado pelo autor.

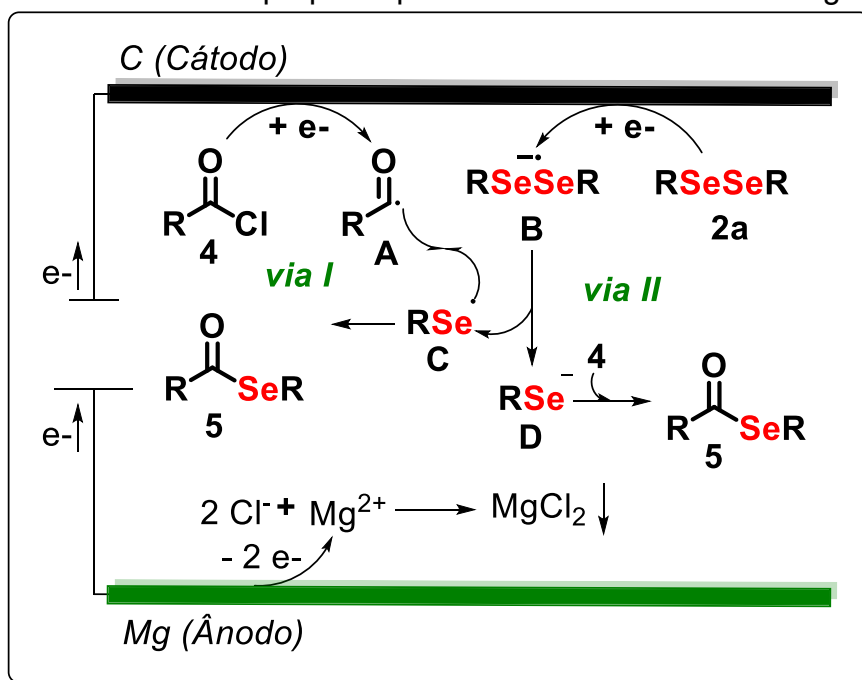
Adicionalmente, a realização da reação sob atmosfera de ar resultou em diminuição significativa no rendimento do produto **5a**, acompanhada pela formação de ácido benzoico **89** como subproduto. Esse resultado evidencia a interferência do oxigênio presente no ar nas etapas reacionais, sugerindo um mecanismo competitivo envolvendo as espécies de selênio geradas eletroquimicamente. Nessas condições, o intermediário seleneto pode ser reoxidado ao disseleneto correspondente, reduzindo a disponibilidade das espécies reativas necessárias à formação do produto desejado. Como consequência, o processo passa a favorecer reações de oxidação do intermediário acila, justificando a queda observada no rendimento da reação. Por outro lado, quando a reação foi conduzida na ausência de corrente elétrica, nenhum produto foi observado, confirmando que a transformação ocorre exclusivamente por ativação eletroquímica (Esquema 49).

Esses resultados estão em consonância com dados de voltametria cíclica reportados na literatura, que indicam que cloretos de acila, como o cloreto de benzoíla **4**, podem sofrer redução catódica, levando à formação de radicais acila. Além disso, há evidências de que dicalcogenetos **2** também podem ser ativados eletroquimicamente em eletrodos de grafite, gerando espécies aniônicas e radicalares de selênio. Em conjunto, esses dados evidenciam a possível competição entre dois mecanismos distintos no sistema reacional: um processo radicalar, envolvendo a formação de radicais acila seguidos pela captura de espécies radicalares de calcogênio, e uma via puramente iônica, baseada na formação de espécies PhSe^- capazes de reagir diretamente com o cloreto de acila por substituição nucleofílica. A

diminuição do rendimento observada em condições aeróbicas reforça essa hipótese, uma vez que a reoxidação de espécies PhSe^- ao disseleneto correspondente reduz a eficiência da via iônica.

Com base nos experimentos de controle realizados e em estudos previamente descritos na literatura, propõe-se o mecanismo ilustrado no Esquema 50 para a formação dos calcogenoésteres **5**.

Esquema 50. Mecanismo proposto para a eletrossíntese de calcogenoésteres



Fonte: elaborado pelo autor.

O mecanismo proposto envolve uma ativação eletroquímica dual, com contribuições de processos radiculares e iônicos, conforme descrito a seguir:

Via I – via radicalar

Geração do radical acila: O cloreto de benzóila **4** sofre redução catódica, levando à formação do radical acila **A**. A participação desse intermediário é evidenciada pela supressão da reação na presença de TEMPO, que atua como eficiente sequestrante radicalar.

Ativação do disselenetos: Simultaneamente, o disseleneto **2a** é reduzido no cátodo, gerando espécies aniônicas radiculares de selênio **B**. Essas espécies podem evoluir para radicais centrados em selênio (**C**) ou para ânions selenolato (**D**), os quais podem sofrer oxidação regenerando o disseleneto ou participar diretamente da formação do produto.

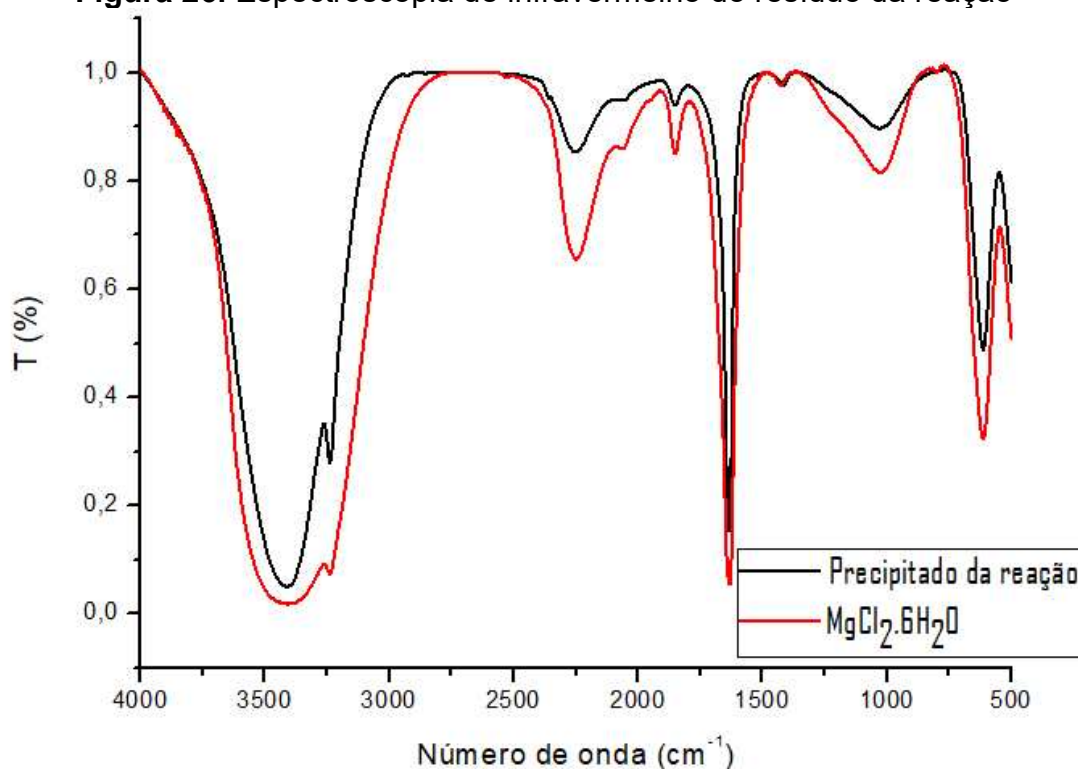
Formação da ligação C–Se: O acoplamento cruzado entre o radical acila **A** e o radical de selênio **C** resulta na formação do selenoéster **5**, caracterizando a rota radicalar principal para a formação da ligação C–Se.

Via II – possível via iônica

Alternativamente, o ânion selenolato (**D**), gerado *in situ*, pode reagir diretamente com o cloreto de acila **4** por um mecanismo de substituição nucleofílica a carbonila, levando igualmente à formação do selenoéster **5**. Essa rota sugere que um caminho iônico pode operar em paralelo ou em competição com o mecanismo radicalar.

A formação de cloreto de magnésio como subproduto da reação foi confirmada por análise espectroscópica no infravermelho do precipitado formado durante o processo eletroquímico, corroborando a ocorrência das etapas propostas (Figura 25). Nesse contexto, espécies de magnésio podem interagir diretamente com o cloreto de acila, auxiliando na ativação e clivagem da ligação acila–cloro, favorecendo a formação do produto desejado e levando simultaneamente à geração de MgCl_2 como subproduto do processo. Adicionalmente, a presença desse sal também sugere a possível formação de espécies intermediárias do tipo $\text{Mg}(\text{PhSe})_2$, geradas a partir da ativação eletroquímica do disseleneto e posterior coordenação com íons Mg^{2+} liberados pelo ânodo.

De maneira geral, os resultados experimentais indicam que a reação não segue um mecanismo puramente radicalar ou exclusivamente iônico, mas sim um mecanismo híbrido, no qual ambas as naturezas de intermediários desempenham papéis relevantes. Essa compreensão mecanística amplia o entendimento sobre a reatividade eletroquímica de dicalcogenetos **2** e cloretos de acila **4**, além de reforçar o potencial da metodologia desenvolvida para a síntese seletiva de calcogenoésteres **5** sob condições brandas.

Figura 26. Espectroscopia de infravermelho do resíduo da reação

Fonte: elaborado pelo autor.

3.3.2 Caracterização Estrutural Dos Compostos Sintetizados

A caracterização dos compostos sintetizados foi realizada por meio de técnicas espectroscópicas convencionais. Todos os derivados de calcogenoésteres foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , além da determinação dos pontos de fusão. Como os compostos obtidos não são inéditos e já se encontram amplamente descritos na literatura, os dados espectroscópicos e físico-químicos obtidos foram comparados com aqueles previamente reportados, apresentando plena concordância. Os dados completos encontram-se apresentados no Apêndice B.

3.3.2.1 Ressonância Magnética Nuclear

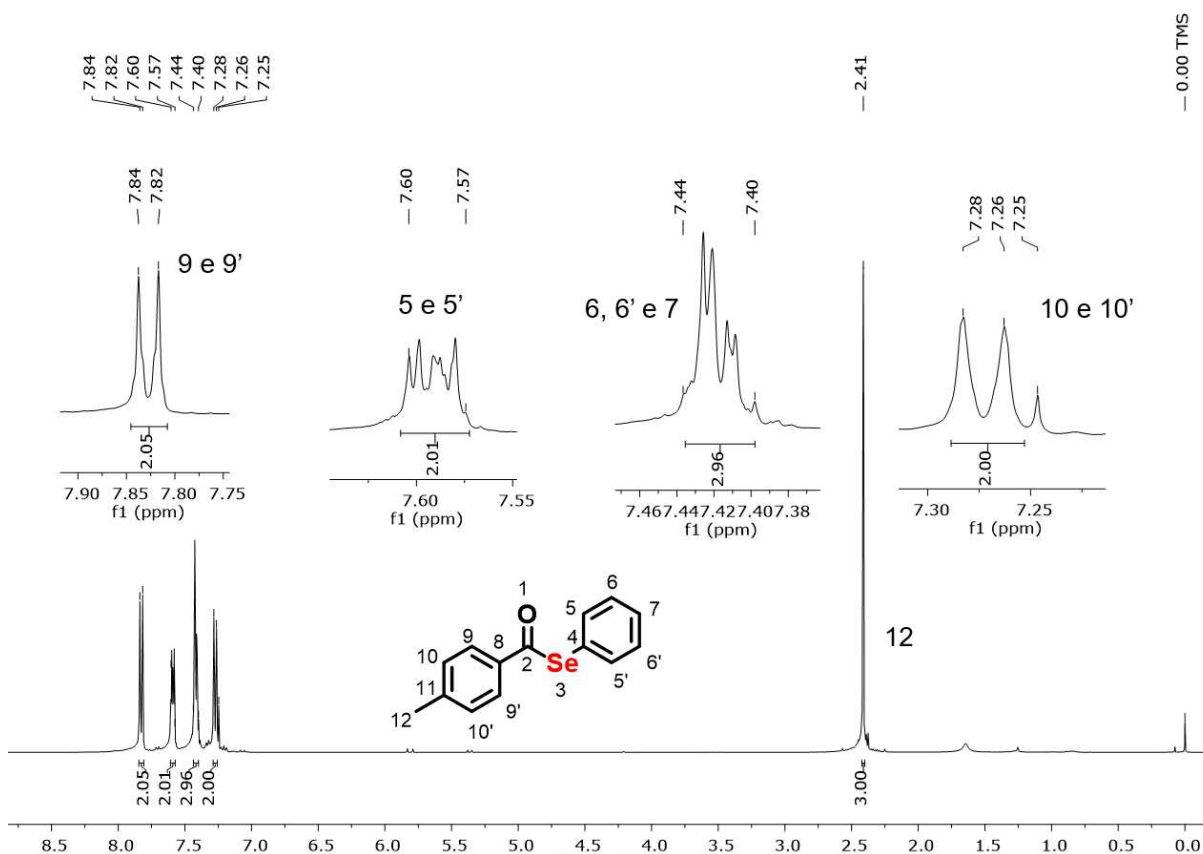
A título de exemplo, o composto Se-fenil 4-metilbenzoselenato (**5d**) foi selecionado para a discussão detalhada dos dados espectroscópicos de RMN. Na Figura 26 é apresentado o espectro de RMN de ^1H do composto **5d**. As integrais observadas são consistentes com os 12 hidrogênios presentes na molécula, e os sinais exibem deslocamentos químicos compatíveis com a estrutura proposta, em concordância com dados previamente descritos na literatura. As atribuições dos sinais

nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram realizadas com base na comparação com os dados reportados na literatura para compostos estruturalmente relacionados.^{13,76}

O primeiro sinal observado corresponde a um duplete em δ 7,83 ppm ($J = 8,3$ Hz, 2H), atribuído aos hidrogênios aromáticos *orto* à carbonila no anel *p*-metilbenzóico (sinal 7 e 7'). A desblindagem desses hidrogênios está associada à forte influência eletronegativa do grupo carbonila do selenoéster. Em seguida, observa-se um multiplete na região de δ 7,63–7,55 ppm, integrando para 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios aromáticos do anel benzênico ligado ao selênio (sinal 5 e 5').

Outro conjunto de sinais aparece como um multiplete entre δ 7,44–7,40 ppm, com integração para 3 hidrogênios, também atribuído aos hidrogênios aromáticos da fenila ligada ao átomo de selênio (sinal 6, 6' e 7). O duplete em δ 7,27 ppm ($J = 8,0$ Hz, 2H) é atribuído aos hidrogênios aromáticos meta ao grupo carbonila no anel *p*-metilbenzóico (sinal 10 e 10'). Por fim, observa-se um sinal singlete em δ 2,41 ppm, com integração para 3 hidrogênios, característico do grupo metila ligado ao anel aromático (sinal 12).

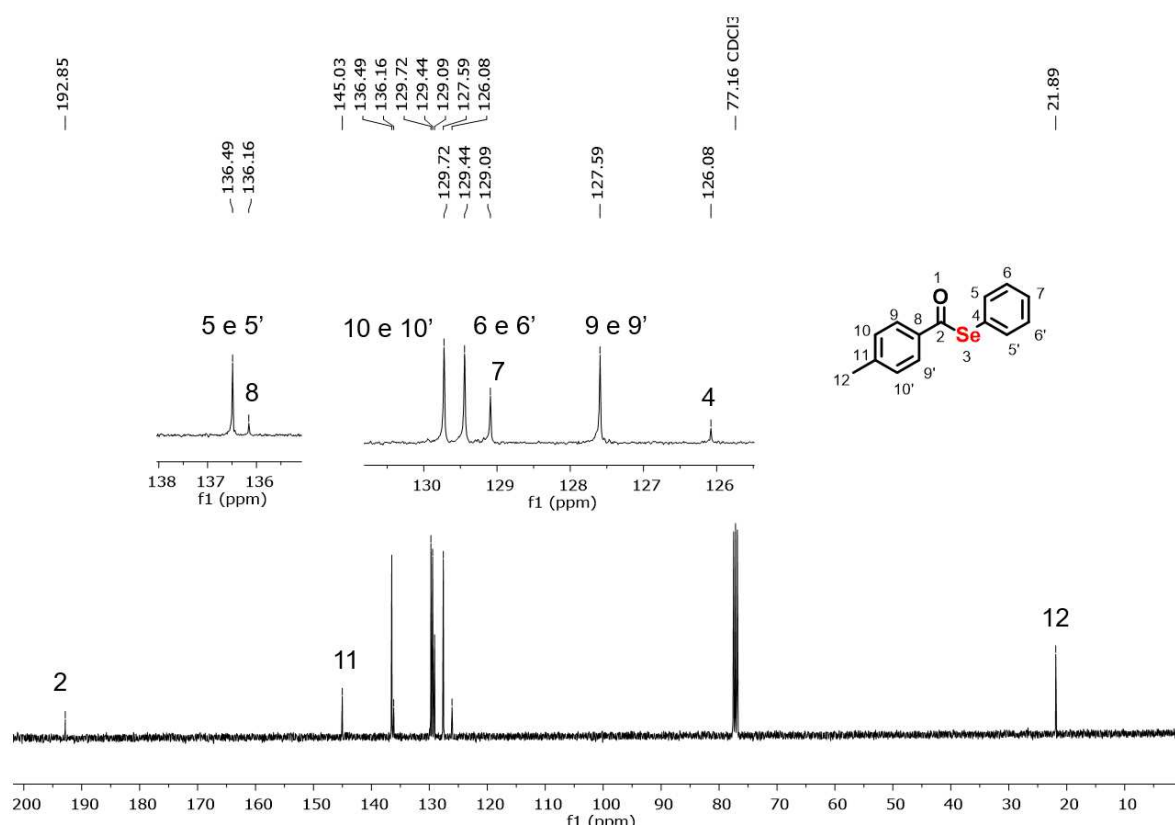
Figura 27. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5d** obtido em CDCl_3



Fonte: elaborado pelo autor.

Na Figura 28 é apresentado o espectro de RMN de ^{13}C do composto **5d**. O sinal mais desblindado, em δ 192,9 ppm, é atribuído ao carbono da carbonila do selenoéster (C2), valor compatível com essa funcionalidade. Na região aromática, observam-se sinais entre δ 145,0 e 126,1 ppm, correspondentes aos carbonos dos dois anéis aromáticos da estrutura. O sinal em δ 145,0 ppm é atribuído ao carbono aromático quaternário ligado ao grupo metila (C11). Em δ 136,5 ppm aparecem os sinais dos carbonos aromáticos protonados C5 e C5', enquanto o sinal em δ 136,2 ppm é atribuído ao carbono quaternário adjacente à carbonila (C8), cuja posição mais desblindada é coerente com a influência eletrônica do grupo C=O e da ligação C–Se. Os demais sinais na faixa de δ 129,7–127,6 ppm são atribuídos aos carbonos aromáticos protonados, conforme identificados. O sinal em δ 126,1 ppm corresponde ao carbono quaternário C4, mais próximo ao átomo de selênio. Por fim, o sinal observado em δ 21,9 ppm é característico do carbono C12 do grupo metila ligado ao anel aromático, confirmando a presença do substituinte *p*-metil na estrutura.

Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5d** obtido em CDCl_3



Fonte: elaborado pelo autor.

De modo geral, os dados de RMN de ^1H e ^{13}C obtidos para o composto **5d** corroboram plenamente a estrutura proposta, apresentando excelente concordância com os valores relatados na literatura, o que confirma a eficiência do método eletrossintético empregado para a obtenção dos calcogenoésteres **5**.

3.4 CONCLUSÕES PARCIAIS

Neste capítulo, foi desenvolvida com sucesso uma metodologia eletrossintética eficiente e sustentável para a obtenção de calcogenoésteres a partir de dicalcogenetos de diorganoíla, explorando a geração eletroquímica de espécies reativas de calcogênios sem a necessidade de oxidantes químicos externos. A ativação direta da ligação calcogênio–calcogênio demonstrou-se viável sob condições controladas, utilizando a eletrólise como metodologia sintética, em consonância com os princípios da Química Verde.

A otimização dos parâmetros eletroquímicos, incluindo a natureza dos eletrodos, eletrólito de suporte, solvente e densidade de corrente, permitiu estabelecer condições adequadas para a formação seletiva dos calcogenoésteres. O escopo reacional mostrou-se amplo, possibilitando a síntese de 24 selenoésteres (23-98%), 4 tioésteres (64–98%) e 1 teluroéster (67%), evidenciando a versatilidade da metodologia frente a diferentes cloretos de acila e dicalcogenetos orgânicos. Além disso, o processo demonstrou potencial de escalabilidade e reduzida geração de resíduos, destacando-se pelo elevado aproveitamento de átomos.

Os estudos mecanísticos, baseados em experimentos de controle e ensaios com inibidores de radicais, indicam a participação significativa de intermediários radiculares no processo eletroquímico. Entretanto, a expressiva diminuição do rendimento observada quando a reação foi conduzida sob atmosfera aberta também evidencia a possível atuação concomitante de uma via iônica no sistema reacional. Nessas condições, espécies selenolato presentes no meio podem ser rapidamente reoxidadas ao disseleneto correspondente pelo oxigênio do ar, reduzindo a contribuição da via nucleofílica e favorecendo predominantemente o mecanismo radicalar. Esses resultados demonstram a complexidade mecanística da transformação e reforçam o potencial da eletrossíntese como ferramenta versátil para modular a reatividade de compostos organocalcogênios por meio do controle dos parâmetros eletroquímicos.

Adicionalmente, experimentos de voltametria cíclica e cálculos teóricos baseados em DFT encontram-se em andamento com o objetivo de aprofundar a compreensão do perfil redox das espécies envolvidas e fornecer suporte adicional ao mecanismo proposto, ampliando a fundamentação mecanística da metodologia desenvolvida.

4 CONCLUSÃO FINAL

Esta tese demonstrou que a ativação controlada de dicalcogenetos de diorganoíla constitui uma estratégia eficaz para acessar distintos perfis de reatividade de organocalcogênios, particularmente de natureza eletrofílica e radicalar, ampliando o escopo de transformações seletivas aplicáveis à síntese de compostos organocalcogênios.

As metodologias desenvolvidas priorizaram condições brandas, ausência de metais de transição, redução do uso de oxidantes estequiométricos e menor geração de resíduos, além de elevada economia atômica. A estratégia química mediada por TCCA possibilitou a síntese seletiva de 4-(selanil)-isocumarinas com ampla tolerância a grupos funcionais e elevada regioseletividade, enquanto a eletrossíntese permitiu a obtenção direta de calcogenoésteres a partir da ativação controlada da ligação calcogênio–calcogênio.

As duas abordagens mostraram-se complementares não apenas do ponto de vista sintético, mas também mecanístico: a transformação química procede por via iônica, ao passo que a metodologia eletroquímica envolve predominantemente espécies radicalares. Essa complementaridade não apenas aprofunda a compreensão da reatividade dos organocalcogênios, mas também evidencia como distintas estratégias de ativação podem ser empregadas de forma racional para direcionar a formação de compostos orgânicos funcionalizados com selênio de interesse.

Os resultados obtidos no Capítulo 1 culminaram na publicação de um artigo na revista ACS Omega (Fator de Impacto: 4,3 – A1; Anexo A).¹⁴⁶ O segundo estudo encontra-se em fase final de preparação, com perspectiva de submissão à Green Chemistry (Fator de Impacto: 9,2 – A1). Essas contribuições evidenciam a relevância e o alcance científico das metodologias desenvolvidas, reforçando seu potencial de aplicação na síntese orgânica sustentável.

Como perspectivas, destacam-se a expansão das estratégias propostas para outros sistemas heterocíclicos, o aprofundamento dos estudos eletroquímicos e mecanísticos, bem como a ampliação das investigações biológicas das 4-(selanil)-isocumarinas. De forma integrada, esta tese contribui para o avanço da química de compostos organocalcogênios ao unir inovação metodológica, compreensão mecanística e sustentabilidade, consolidando a geração *in situ* de espécies reativas de calcogênios como abordagem promissora para a síntese orgânica moderna.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 SOLVENTES E REAGENTES

Os solventes empregados nos procedimentos experimentais foram obtidos de fontes comerciais (Vetex ou vetec) e devidamente purificados e secos, conforme técnicas usuais.¹⁴⁷ Os solventes utilizados para a extração das reações, cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia em coluna (CC) foram de grau analítico P.A., adquiridos comercialmente (Vetex) e purificados por destilação simples (acetato de etila e diclorometano) ou fracionada (hexano).

As placas utilizadas para a realização da CCD foram obtidas comercialmente, com as especificações Merck TLC Sílica Gel 60 F254. O monitoramento das reações foi realizado com luz ultravioleta, cuba de iodo ou solução ácida de vanilina como métodos de revelação.

Para a purificação dos compostos sintetizados, empregou-se cromatografia em coluna, utilizando colunas de vidro preenchidas com sílica gel (70-270 Mesh, Merck) como fase estacionária. Misturas de hexano e acetato de etila, em proporções otimizadas, foram utilizadas como eluentes para assegurar a separação eficiente dos produtos.

Os reagentes utilizados nos procedimentos experimentais foram adquiridos de fontes comerciais (Sigma Aldrich, Synth, Interprise) e empregados sem purificação prévia.

5.2 MÉTODOS ANALÍTICOS DE CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS

A caracterização dos compostos foi realizada através de diferentes técnicas, as quais estão descritas a seguir:

5.2.1 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio (^1H), carbono (^{13}C) selênio (^{77}Se) e flúor (^{19}F) foi realizada utilizando espectrômetros da marca Bruker AVANCE DRX, operando nas frequências de 400 MHz e 200 MHz. Os equipamentos estão localizados na Central de Análise do Departamento de Química da UFSC. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em parte por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de hidrogênio), CDCl_3 (para os espectros de RMN

de ^{13}C) e disseleneto de difenila (para espectros de RMN ^{77}Se). Os dados foram apresentados indicando-se a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, dd = duplo duplete, tt = triplo tripleto, dt = duplo tripleto, td = triplo duplete e m = múltiplo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

5.2.2 Infravermelho (IV)

Os espectros de infravermelho foram obtidos utilizando um espectrofotômetro Bruker, modelo Alpha, com as amostras encapsuladas em pastilhas de KBr. O equipamento está localizado na Central de Análise do Departamento de Química da UFSC.

5.2.3 Espectrometria de Massas DE Alta Resolução

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos utilizando um Cromatógrafo Líquido Acoplado a Espectrômetro de Massas (LC-MS) da marca Shimadzu, modelo 2020, equipado com uma coluna Phenomenex de fase estacionária C18. Este equipamento está localizado na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

5.2.4 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão dos compostos sintetizados foram determinados utilizando o aparelho Fusiômetro MQAPF-301, da MicroQuímica, sem calibração prévia. O equipamento está localizado no Departamento de Química da UFSC.

5.2.5 Sistema de Remoção de Solventes

A remoção dos solventes orgânicos foi realizada utilizando rotaevaporadores das marcas M. Büchi, modelo HB-140, e IKA, modelo RV10, ambos acoplados a bombas de vácuo. Adicionalmente, utilizou-se uma linha de vácuo equipada com uma bomba de alto vácuo da marca Vacuubrand.

5.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.3.1 Síntese de disselenetos arílicos e ditelureto de difenila

Os dicalcogenetos de diorganoíla foram preparados seguindo o método clássico via reagente de Grignard.^{148,149}

Procedimento: Um balão de três bocas, equipado com funil de adição, condensador de refluxo e barra de agitação magnética, foi flamejado e mantido sob atmosfera de argônio. Magnésio elementar (200 mmol) foi adicionado ao balão, seguido da adição de THF (100 mL) à temperatura ambiente. A solução do haleto orgânico desejado (200 mmol), diluída em THF (100 mL), foi adicionada lentamente pelo funil de adição, assegurando o controle da reação. Após a formação completa do reagente de Grignard, selênio elementar (200 mmol) foi adicionado cuidadosamente em pequenas porções. A mistura foi mantida sob agitação contínua à temperatura ambiente por 16–18 horas (overnight). Posteriormente, adicionou-se lentamente solução saturada de cloreto de amônio (100 mL), mantendo-se a agitação por mais 4 horas à atmosfera aberta. A mistura foi extraída três vezes com acetato de etila (3 x 10 mL), e a fase orgânica combinada foi seca sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por recristalização em hexano, obtendo-se o disseleneto desejado em alta pureza.

5.3.2 Síntese de disseleneto de dibenzila

O disseleneto de benzila foi preparado conforme metodologia descrita por Krief e Derock.¹⁵⁰

Procedimento: Em um balão de fundo redondo equipado com barra de agitação magnética, foram adicionados 50 mmol de NaBH₄, 12 mL de etanol e 60 mL de DMF a 0 °C. Em seguida, adicionou-se 25 mmol de selênio elementar, liberando gás hidrogênio. A mistura foi agitada até cessar a evolução gasosa, momento em que 50 mmol de brometo de benzila foram adicionados lentamente, gota a gota. A solução resultante foi despejada em água destilada e extraída com hexano. A fase orgânica foi agitada por 4 horas para permitir a completa oxidação do selenol ao disseleneto correspondente. Após remoção do solvente por destilação, o produto foi obtido como sólido, com 73% de rendimento.

5.3.3 Síntese de disseleneto de dibutila

O disseleneto de butila foi sintetizado seguindo procedimento adaptado de Jardim e colaboradores.¹⁵¹

Procedimento: Um balão de fundo redondo equipado com barra de agitação magnética foi mantido sob atmosfera inerte e recebeu 20 mL de THF anidro e 16 mmol de selênio elementar. A mistura foi resfriada a 0 °C em banho de gelo, e 10 mL de *n*-BuLi (1,6 M) foram adicionados gota a gota com seringa. Após a adição completa, a reação foi mantida à temperatura ambiente por 2 horas até consumo total do selênio elementar. Em seguida, adicionou-se cloreto de amônio saturado (20 mL) e acetato de etila (25 mL), mantendo agitação por 4 horas para completa oxidação do selenol. A fase orgânica foi separada, seca sobre MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida, resultando em óleo amarelo com rendimento de 50%.

5.3.4 Síntese de dissulfetos de diarila

A síntese de dissulfetos de diarila foi obtida através da metodologia descrita por Sousa e colaboradores (2024).¹⁵²

Procedimento: Em um tubo de vidro de 20 mL, foram adicionados 1 mmol de tiol arílico, 20 mol% de KIO₃ e 5 mL de água. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, seguida de extração com acetato de etila (3 × 10 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com eluente hexano, resultando em sólidos brancos com rendimento entre 80-96%.

5.3.5 Síntese de *orto*-(alquinil)ésteres

Os precursores *orto*-(alquinil)ésteres **1** foram preparados seguindo acoplamento do tipo Sonogashira.^{153,154}

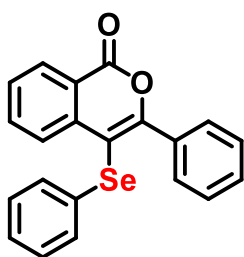
Procedimento: Um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio recebeu PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%), 2-halo-éster **32** (4 mmol) e trietilamina (30 mL). Após 5 minutos, adicionou-se alcino terminal (1,2 eq.) e CuI (2 mol%), mantendo agitação por 16 horas. A reação ocorreu à temperatura ambiente para 2-iodo-ésteres e a 80 °C para 2-bromo-ésteres. Ao término, a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução de cloreto de amônio (3 x 10 mL), seca sobre MgSO₄, filtrada e

concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando hexano/acetato de etila.

5.3.6 Síntese de 4-(selanil)-isocumarinas 3

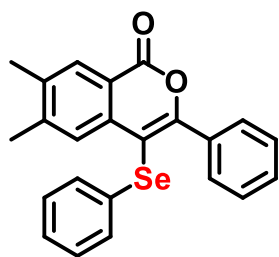
Procedimento: A síntese de 4-(selanil)-isocumarinas foi realizada adicionando-se ácido tricloroisocianúrico (TCCA, 0,35 eq.), o dicalcogeneto de diorganoíla correspondente (0,75 eq.) e 3 mL de etanol anidro em tubo de ensaio, mantendo agitação por 5 minutos. Em seguida, adicionou-se o respectivo *o*-(alquinil)éster **1** (0,25 mmol), mantendo agitação até o consumo do substrato monitorado por CCD. Durante a reação, observou-se formação de precipitado branco. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução de cloreto de amônio (3 x 10 mL), seca sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila.

3-fenil-4-(fenilselanyl)-1H-isocromen-1-ona (**3a**)²⁷

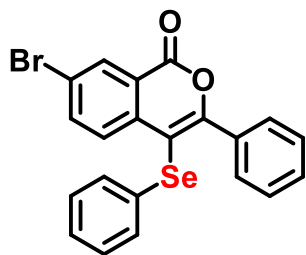


Composto obtido com rendimento de 97% (92 mg); R_f 0,4 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 125-128 °C (lit. 134-136 °C). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,36 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H); 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,70 (dt, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H); 7,66 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 2H); 7,53 (td, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H); 7,47 – 7,35 (m, 3H); 7,24 – 7,11 (m, 5H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 161,8; 159,7; 138,6; 135,5; 134,2; 132,0; 130,3; 129,8; 129,6; 129,0; 128,8; 128,4; 127,9; 126,9; 126,0; 126,0; 104,9. ⁷⁷Se RMN (CDCl₃, 76 MHz): δ (ppm) 296,9.

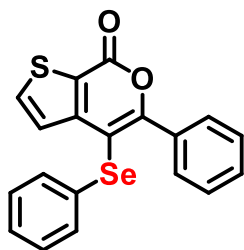
6,7-dimetil-3-fenil-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona (**3b**)



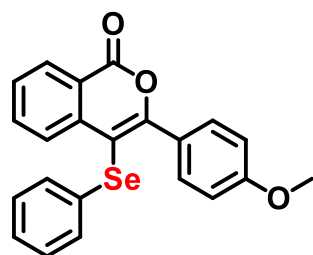
Composto obtido com rendimento de 93% (85 mg); R_f 0,47 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 202-205 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,11 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,66-7,61 (m, 2H); 7,43-7,35 (m, 3H); 7,22-7,14 (m, 5H); 2,38 (s, 3H); 2,33 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 162,1; 159,0; 145,9; 138,5; 136,6; 134,3; 132,3; 130,1; 130,0; 129,8; 129,6; 128,9; 128,9; 127,8; 126,5; 118,6; 104,7; 20,8; 19,7. RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 76 MHz): δ (ppm) 294,7. HRMS (ESI-QToF) calculado para [M + Na]⁺: 429,0364; encontrado: 429,0363.

7-bromo-3-fenil-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona (3c)

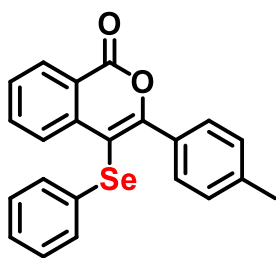
Composto obtido com rendimento de 104 mg (91%); Rf 0,62 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 143–146 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,77 (dd, $J = 8,7$; 2,2 Hz, 1H); 7,68–7,64 (m, 2H); 7,48–7,38 (m, 3H); 7,22–7,15 (m, 5H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 160,6; 159,9; 138,5; 137,5; 133,8; 132,3; 131,5; 130,5; 130,3; 129,8; 129,7; 129,0; 128,0; 126,9; 122,7; 122,3; 104,4. RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 76 MHz): δ (ppm) 298,9. HRMS (ESI-QToF) calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$: 478,9156; encontrado: 478,9157.

5-fenil-4-(fenilselanil)-7H-tieno[2,3-c]piran-7-ona (3f)

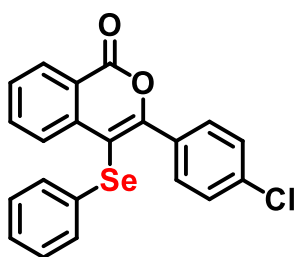
Composto obtido com rendimento de 77% (74 mg); Rf 0,30 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 140–143 °C. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 8,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,77 (dd, $J = 8,7$; 2,2 Hz, 1H); 7,68–7,64 (m, 2H); 7,48–7,38 (m, 3H); 7,22–7,15 (m, 5H). RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz): δ (ppm) 160,6; 157,0; 150,1; 150,0; 138,5; 133,0; 131,1; 130,3; 129,7; 129,6; 129,0; 128,0; 127,2; 126,7; 122,0; 101,0. RMN ^{77}Se ($\text{DMSO}-d_6$, 76 MHz): δ (ppm) 324,5. HRMS (ESI-QToF) calculado para $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 406,9615; encontrado: 406,9613.

3-(4-metoxifenil)-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona (3g)²⁷

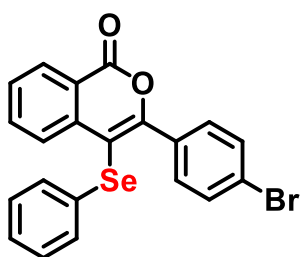
Composto obtido com rendimento de 82 mg (80%); Rf 0,37 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 149–152 °C (lit. 155–158 °C). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,35 (dd, $J = 7,9$; 1,3 Hz, 1H); 8,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,69 (td, $J = 8,0$; 1,3 Hz, 1H); 7,65 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,51 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,22–7,14 (m, 5H); 6,91 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 3,84 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 161,8; 161,0; 159,5; 138,7; 135,3; 132,1; 131,4; 129,6; 129,5; 128,7; 128,4; 128,2; 126,4; 126,4; 120,7; 113,2; 103,8; 55,4. RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 76 MHz): δ (ppm) 298,8.

4-(fenilselanil)-3-(*p*-tolil)-1H-isocromen-1-ona (3h)⁶³

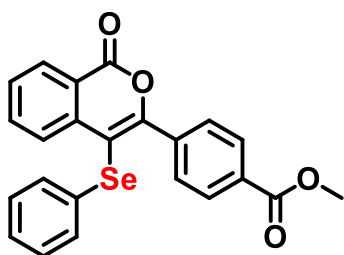
Composto obtido com rendimento de 90% (88 mg); Rf 0,40 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 112–115 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,35 (dd, J = 7,9; 1,5 Hz, 1H); 8,02 (dd, J = 8,1; 1,0 Hz, 1H); 7,68 (td, J = 8,2; 7,7; 1,5 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,51 (td, J = 7,6; 1,1 Hz, 1H); 7,22–7,14 (m, 8H); 2,39 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 161,9; 159,9; 140,6; 138,7; 135,4; 132,1; 131,3; 129,8; 129,8; 129,6; 128,8; 128,7; 128,6; 128,3; 126,5; 120,9; 104,4; 21,6. RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 76 MHz): δ (ppm) 297,7.

3-(4-clorofenil)-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona (3i)²⁷

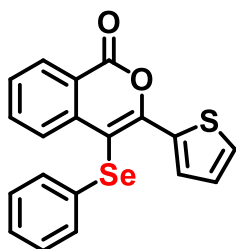
Composto obtido com rendimento de 82% (85 mg); Rf 0,48 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 110–113 °C (lit. 105–108 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,34 (dd, J = 7,9; 1,4 Hz, 1H); 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,70 (td, J = 7,9; 1,3 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,53 (td, J = 7,6; 1,3 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,20–7,15 (m, 5H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 161,5; 158,4; 138,3; 136,3; 135,5; 132,5; 131,7; 131,1; 129,8; 129,7; 129,0; 128,9; 128,4; 128,2; 126,7; 120,9; 105,2. RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 76 MHz): δ (ppm) 296,5.

3-(4-bromofenil)-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona (3j)⁶⁵

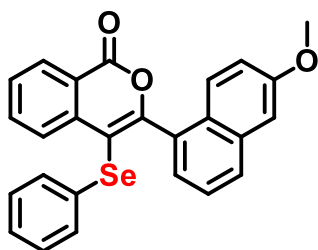
Composto obtido com rendimento de 90% (88 mg); Rf 0,42 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 139–142 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,36 (dd, J = 7,9; 1,4 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,72 (ddd, J = 8,4; 7,3; 1,5 Hz, 1H); 7,57–7,52 (m, 6H); 7,22–7,16 (m, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 161,9; 159,9; 140,6; 138,7; 135,4; 132,1; 131,3; 129,8; 129,8; 129,6; 128,8; 128,7; 128,6; 128,3; 126,5; 120,9; 104,4; 21,6. RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 76 MHz): δ (ppm) 296,6.

Metil 4-(1-oxo-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-3-il)benzoato (3k)

Composto obtido com rendimento de 60% (66 mg); Rf 0,20 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 157–160 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,37 (dd, $J = 7,9; 1,5$ Hz, 1H); 8,11–8,02 (m, 3H); 7,78–7,69 (m, 3H); 7,61–7,52 (m, 1H); 7,22–7,15 (m, 5H); 3,93 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 166,5; 161,5; 158,5; 138,3; 138,2; 135,6; 131,6; 131,5; 129,9; 129,9; 129,7; 129,2; 129,1; 129,0; 128,5; 126,8; 121,0; 105,9; 52,4. RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 76 MHz): δ (ppm) 295,8. HRMS (ESI-QToF) calculado para $[\text{M} + \text{H}]^+$: 437,0287; encontrado: 437,0285.

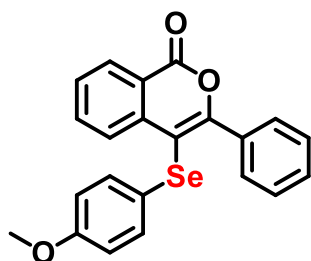
4-(fenilselanil)-3-(tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (3l)⁶⁵

Composto obtido com rendimento de 94% (90 mg); Rf 0,40 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 141–144 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,34 (dd, $J = 7,9; 1,4$ Hz, 1H); 8,08 (dd, $J = 8,3; 1,0$ Hz, 1H); 8,05–7,99 (m, 1H); 7,75–7,64 (m, 2H); 7,52 (td, $J = 7,6; 1,1$ Hz, 1H); 7,33–7,31 (m, 1H); 7,27–7,17 (m, 5H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 161,7; 154,9; 139,0; 135,5; 134,5; 131,7; 129,8; 129,6; 128,8; 128,7; 128,4; 126,7; 125,0; 120,8; 103,7. RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 76 MHz): δ (ppm) 291,5.

3-(6-metoxinaftalen-1-il)-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona (3m)

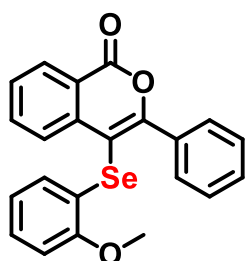
Composto obtido com rendimento de 70% (81 mg); Rf 0,30 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 162–165 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,38 (dd, $J = 7,8; 1,4$ Hz, 1H); 8,13–8,04 (m, 2H); 7,77–7,67 (m, 4H); 7,54 (ddd, $J = 8,2; 6,1; 1,1$ Hz, 1H); 7,24–7,13 (m, 7H); 3,93 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 162,0; 159,9; 159,0; 138,8; 135,5; 135,4; 132,2; 130,4; 130,1; 129,8; 129,7; 129,2; 129,0; 128,7; 128,4; 127,9; 127,2; 126,6; 126,2; 120,9; 119,6; 105,8; 104,7; 55,5. RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 76 MHz): δ (ppm) 295,4. HRMS (ESI-QToF): calcd for $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 481,0313; found 481,0315.

4-((4-metoxifenil)selanil)-3-fenil-1H-isocromen-1-ona (3n)²⁷



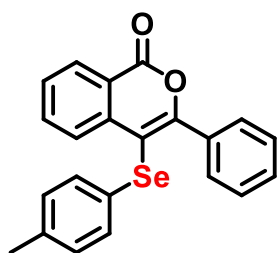
Composto obtido com rendimento de 93% (95 mg); Rf 0,26 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 93–96 °C (lit. 94–97 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,72–7,65 (m, 3H); 7,53–7,38 (m, 4H); 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 3,70 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 161,8; 159,1; 159,0; 138,6; 135,3; 134,9; 131,6; 130,1; 129,9; 129,7; 128,7; 128,4; 127,9; 121,5; 120,9; 115,3; 106,1; 55,3. RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 76 MHz): δ (ppm) 281,2.

4-((2-metoxifenil)selanil)-3-fenil-1H-isocromen-1-ona (3o)

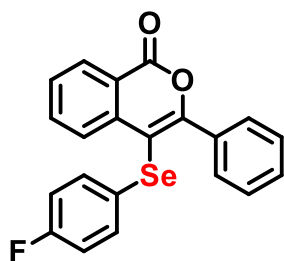


Composto obtido com rendimento de 89% (91 mg); Rf 0,27 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 179–182 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,37 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H); 7,99–7,95 (m, 1H); 7,71–7,64 (m, 3H); 7,53 (ddd, J = 8,3, 7,3, 1,2 Hz, 1H); 7,43–7,33 (m, 3H); 7,16 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,7 Hz, 1H); 6,86–6,82 (m, 2H); 6,76 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H); 3,88 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 162,0; 159,9; 156,3; 138,7; 135,5; 134,1; 130,2; 129,7; 129,6; 128,8; 128,5; 128,1; 127,9; 127,2; 122,1; 121,4; 120,9; 110,5; 102,9; 56,0. RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 76 MHz): δ (ppm) 264,5. HRMS (ESI-QToF) calculado para [M + Na]⁺: 431,0157; encontrado: 431,0156.

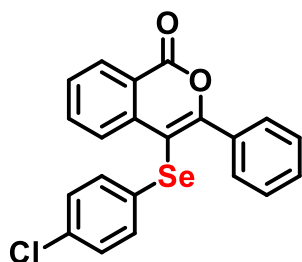
3-fenil-4-(*p*-tolilselanil)-1H-isocromen-1-ona (3p)²⁷



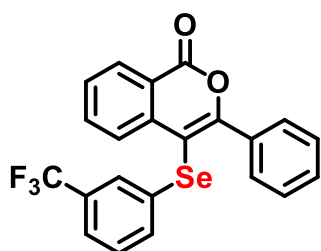
Composto obtido com rendimento de 95% (93 mg); Rf 0,51 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 162–165 °C (lit. 170–173 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,36 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H); 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,71 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,4 Hz, 1H); 7,67 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 2H); 7,53 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H); 7,45–7,38 (m, 3H); 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,00 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 2,26 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 159,5; 138,7; 137,4; 136,6; 135,5; 134,2; 130,4; 130,2; 129,9; 129,8; 129,3; 128,8; 128,5; 128,1; 127,9; 121,0; 105,2; 77,2; 21,1. RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 76 MHz): δ (ppm) 289,9.

4-((4-fluorofenil)selanil)-3-fenil-1H-isocromen-1-ona (3q)²⁷

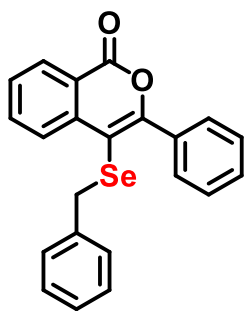
Composto obtido com rendimento de 96% (95 mg); R_f 0,52 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 134–137 °C (lit. 137–140 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,36 (dd, J = 8,0; 1,4 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,73 (td, J = 7,8; 1,4 Hz, 1H); 7,64 (dd, J = 8,1; 1,4 Hz, 2H); 7,55 (td, J = 7,7; 1,1 Hz, 1H); 7,50–7,38 (m, 3H); 7,21–7,11 (m, 2H); 6,94–6,85 (m, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 162,0 (d, J = 247,3 Hz); 161,7; 159,6; 138,4; 135,5; 134,1; 131,4 (d, J = 7,7 Hz); 130,3; 130,0; 129,9; 128,9; 128,2; 128,0; 126,1 (d, J = 3,3 Hz); 121,0; 116,8 (d, J = 21,9 Hz); 105,5. RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 76 MHz): δ (ppm) 291,1. RMN ¹⁹F (CDCl₃, 376 MHz): δ (ppm) –115,2.

4-((4-clorofenil)selanil)-3-fenil-1H-isocromen-1-ona (3r)²⁷

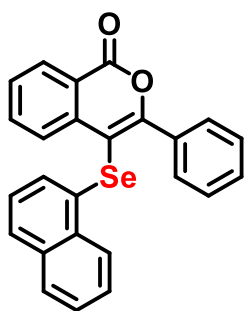
Composto obtido com rendimento de 89% (92 mg); R_f 0,51 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 137–140 °C (lit. 139–142 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,36 (dd, J = 7,9; 1,4 Hz, 1H); 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,72 (td, J = 7,9; 1,4 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 8,2; 1,4 Hz, 2H); 7,55 (td, J = 7,6; 1,1 Hz, 1H); 7,47–7,38 (m, 3H); 7,13 (q, J = 8,7 Hz, 4H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 161,6; 159,9; 138,2; 135,6; 133,9; 132,8; 130,4; 130,3; 130,1; 130,0; 129,8; 129,0; 128,1; 128,0; 121,0; 104,7. RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 76 MHz): δ (ppm) 297,5.

3-fenil-4-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)-1H-isocromen-1-ona (3s)²⁷

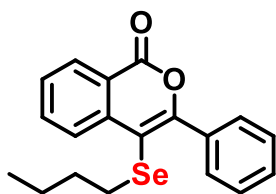
Composto obtido com rendimento de 92% (102 mg); R_f 0,46 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 84–87 °C (lit. 81–83 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,39 (dd, J = 8,0; 1,4 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,75 (td, J = 7,8; 1,5 Hz, 1H); 7,65–7,56 (m, 2H); 7,47–7,39 (m, 5H); 7,31–7,28 (m, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 161,6; 160,3; 138,1; 135,7; 133,9; 133,1; 132,2; 131,8 (J = 33,7 Hz); 130,5; 130,1; 130,0; 129,7; 129,1; 128,1; 128,0; 125,8 (J = 4,2 Hz); 123,7 (J = 273,1 Hz); 123,6 (J = 3,6 Hz); 121,0; 104,5. RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 76 MHz): δ (ppm) 306,5. RMN ¹⁹F (CDCl₃, 376 MHz): δ (ppm) –62,8.

4-(benzilselanil)-3-fenil-1H-isocromen-1-ona (3t)

Composto obtido com rendimento de 93% (91 mg); Rf 0,48 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 132–135 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,35 (dd, $J = 7,8; 1,4$ Hz, 1H); 8,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,82 (ddd, $J = 8,4; 7,3; 1,5$ Hz, 1H); 7,57 (td, $J = 8,1; 1,1$ Hz, 1H); 7,43–7,30 (m, 5H); 7,15–7,04 (m, 3H); 6,81 (dd, $J = 7,7; 1,8$ Hz, 2H); 3,75 (s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 161,9; 159,3; 138,9; 137,6; 135,3; 134,2; 130,2; 130,0; 129,8; 128,9; 128,6; 128,5; 128,2; 127,6; 127,1; 120,8; 105,0; 32,1. RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 76 MHz): δ (ppm) 255,3 (t, $J = 15,2$ Hz). HRMS (ESI-QToF): calculado para $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 415,0208; encontrado 415,0209.

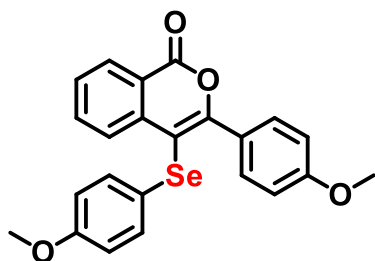
4-(naftalen-1-ilselanil)-3-fenil-1H-isocromen-1-ona (3u)

Composto obtido com rendimento de 90% (81 mg); Rf 0,47 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 198–201 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,37 (dd, $J = 7,9; 1,4$ Hz, 1H); 8,06–7,92 (m, 2H); 7,92–7,80 (m, 1H); 7,76–7,66 (m, 3H); 7,63 (td, $J = 8,8; 8,2; 1,4$ Hz, 1H); 7,58–7,45 (m, 3H); 7,48–7,29 (m, 3H); 7,23 (d, $J = 14,5$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 161,9; 159,9; 138,5; 135,6; 134,2; 134,0; 132,2; 130,8; 130,4; 129,9; 129,7; 128,9; 128,8; 128,4; 128,0; 127,1; 126,7; 126,7; 126,6; 126,4; 125,5; 121,0; 104,2. RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 76 MHz): δ (ppm) 266,4. HRMS (ESI-QToF): calculado para $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 451,0208; encontrado 451,0207.

4-(butilselanil)-3-fenil-1H-isocromen-1-ona (3v)²⁷

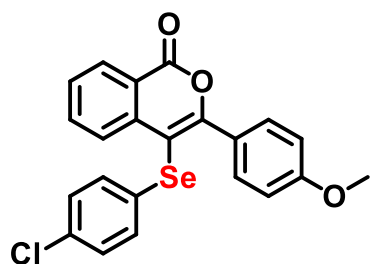
Composto obtido com rendimento de 76% (68 mg); Rf 0,72 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 59–62 °C (lit. 62–64 °C). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,36 (dd, $J = 7,8; 1,4$ Hz, 1H); 8,26 (dd, $J = 8,2; 1,0$ Hz, 1H); 7,84 (td, $J = 8,2; 7,8; 1,5$ Hz, 1H); 7,74–7,66 (m, 2H); 7,57 (td, $J = 7,6; 1,1$ Hz, 1H); 7,50–7,41 (m, 3H); 2,55 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,40 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,17 (h, $J = 14,5; 7,2$ Hz, 2H); 0,74 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 162,1; 158,1; 139,1; 135,3; 134,5; 130,3; 129,9; 129,9; 128,6; 128,3; 127,8; 120,9; 105,2; 31,7; 28,9; 22,7; 13,5. RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 76 MHz): δ (ppm) 160,4 (p, $J = 21,9; 11,4$ Hz).

3-(4-metoxifenil)-4-((4-metoxifenil)selanil)-1H-isocromen-1-ona (3w)



Composto obtido com rendimento de 95% (104 mg); Rf 0,23 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 136–139 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,32 (dd, $J = 7,9$; 1,4 Hz, 1H); 8,09 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,70 (td, $J = 8,2$; 7,8; 1,4 Hz, 1H); 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,50 (td, $J = 7,6$; 1,1 Hz, 1H); 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,73 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,73 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 162,1; 161,1; 159,1; 159,0; 138,9; 135,3; 131,7; 131,4; 129,7; 128,4; 128,4; 126,6; 121,8; 120,9; 115,3; 113,3; 105,1; 55,5; 55,4. RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 76 MHz): δ (ppm) 282,5. HRMS (ESI-QToF): calculado para $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 461,0263; encontrado 461,0265.

4-((4-clorofenil)selanil)-3-(4-metoxifenil)-1H-isocromen-1-ona (3x)



Composto obtido com rendimento de 73% (81 mg); Rf 0,37 (10% EtOAc em Hex); Sólido branco, p.f. 185–188 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,35 (dd, $J = 7,9$; 1,4 Hz, 1H); 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,71 (ddd, $J = 8,2$; 7,3; 1,5 Hz, 1H); 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,53 (ddd, $J = 8,2$; 7,3; 1,1 Hz, 1H); 7,14 (qd, $J = 8,7$; 0,2 Hz, 4H); 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 3,85 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 161,9; 161,3; 159,9; 138,6; 135,6; 132,7; 131,5; 130,3; 130,8; 129,9; 129,8; 128,7; 128,1; 126,3; 120,8; 113,4; 103,7; 55,5. RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 76 MHz): δ (ppm) 299,3. HRMS (ESI-QToF): calculado para $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 464,9767; encontrado 464,9767.

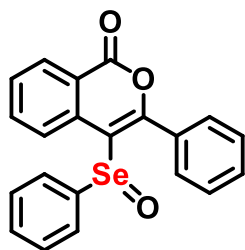
5.3.7 Procedimento geral para a síntese de 3-fenil-4-(fenilseleninil)-1H-isocromen-1-ona

A síntese do composto 3-fenil-4-(fenilseleninil)-1H-isocromen-1-ona foi preparado conforme metodologia já descrita.⁹⁶

Procedimento: O composto **3a** (0,3 mmol), ácido *meta*-cloroperoxibenzóico (0,078 g, 1,5 eq.) e diclorometano (5 mL) foram adicionados a um tubo de vidro a 0 °C sob atmosfera de ar. A mistura foi agitada por 30 minutos, monitorando a reação por TLC. A seguir, a solução foi extraída com acetato de etila (15 mL), lavada com água (3 × 15 mL), seca sobre MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna flash usando hexano/acetato de etila (50:50), obtendo-se o composto **59** com 93% de rendimento.

3-fenil-4-(fenilseleninil)-1H-isocromen-1-ona (**59**)

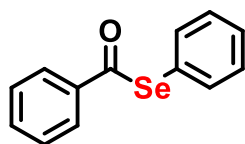


Composto obtido com rendimento de 93% (113 mg); Rf 0,22 (100% EtOAc); Sólido branco, p.f. 99–102 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,25 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,71 (t, $J = 6,2; 5,7$ Hz, 4H); 7,58–7,50 (m, 4H); 7,48–7,41 (m, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 160,6; 159,2; 140,5; 135,1; 134,1; 131,7; 131,2; 130,1; 129,9; 129,9; 129,3; 129,1; 126,7; 125,0; 121,2; 116,2; 77,4. RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 76 MHz): δ (ppm) 902,5. HRMS (ESI-QToF) calculado para $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 417,0000; encontrado: 417,0003.

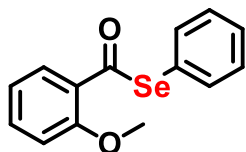
5.3.8 Eletrossíntese de calcogenoésteres **5**

Em balão de três bocas de 25 mL, sob atmosfera de argônio, foram adicionados os cloretos ácidos (0,30 mmol), dicalcogenetos (0,125 mmol), TBAPF_6 (0,15 mmol, 0,5 eq.) e 5 mL de acetonitrila. Antes do início da reação, os eletrodos de magnésio e grafite foram previamente raspados manualmente, a fim de remover possíveis camadas superficiais passivadas. O sistema foi equipado com ânodo de magnésio (1 x 1 cm^2) e cátodo de grafite (1 x 1 cm^2). A mistura foi eletrolisada à temperatura ambiente sob corrente constante (10 mA) por 1 h. Após a reação, o precipitado de MgCl_2 foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com hexano/acetato de etila, obtendo-se os calcogenoésteres desejados.

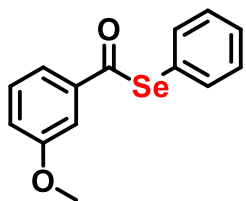
Se-fenil benzoselenoato (**5a**)¹⁰³



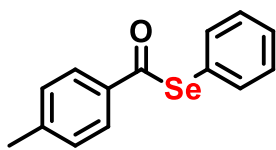
Composto obtido como um sólido amarelo claro, com rendimento de 98% (64 mg); p.f. 43–45 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,95–7,91 (m, 1H); 7,60 (m, 3H); 7,52–7,39 (m, 5H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 193,5; 138,7; 136,4; 134,0; 129,5; 129,2; 129,1; 127,5; 125,9.

Se-fenil 2-metoxibenzoselenoato (5b)¹⁵⁵

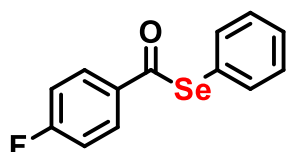
Composto obtido com rendimento de 80% (59 mg). Óleo amarelo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,81 (dd, J = 8,1; 1,8 Hz, 1H); 7,62–7,57 (m, 2H); 7,53–7,48 (m, 1H); 7,42–7,38 (m, 3H); 7,04–6,99 (m, 2H); 4,00 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 190,7; 159,0; 136,4; 134,6; 129,4; 129,2; 128,9; 128,1; 127,2; 120,9; 112,3; 55,8.

Se-fenil 3-metoxibenzoselenoato (5c)¹⁵⁵

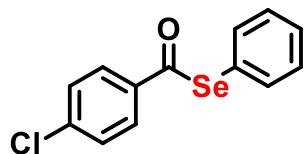
Composto obtido com rendimento de 70% (51 mg). Óleo amarelo claro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,63–7,55 (m, 2H); 7,55 (dt, J = 7,7; 1,3 Hz, 1H); 7,44–7,35 (m, 5H); 7,15 (ddd, J = 8,2; 2,7; 0,9 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 193,4; 160,1; 140,0; 136,4; 130,0; 129,8; 129,5; 126,0; 120,9; 120,3; 111,5; 55,6.

Se-fenil 4-metilbenzoselenoato (5d)¹⁰³

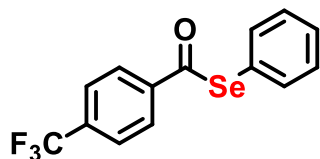
Composto obtido com rendimento de 99% (68 mg). Sólido amarelo claro, p.f. 93–95 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,63–7,55 (m, 2H); 7,44–7,40 (m, 3H); 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,41 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 192,9; 145,0; 136,7; 136,5; 129,7; 129,4; 129,1; 127,6; 126,1; 21,9.

Se-fenil 4-fluorobenzoselenoato (5e)¹⁰³

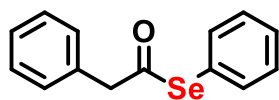
Produto obtido com rendimento de 73% (51 mg). Sólido branco, p.f. 51–53 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,96 (dd, J = 8,9; 5,2 Hz, 2H); 7,61–7,56 (m, 2H); 7,45–7,40 (m, 3H); 7,16 (t, J = 8,6 Hz, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 191,9; 166,3 (d, J = 256,1 Hz); 136,5; 135,1 (d, J = 2,9 Hz); 130,1 (d, J = 9,5 Hz); 129,6; 129,3; 125,7; 116,3 (d, J = 22,3 Hz).

Se-fenil 4-clorobenzoselenoato (5f)¹⁰³

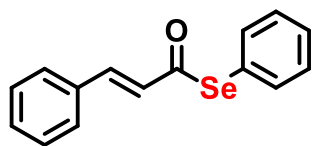
Produto obtido com rendimento de 60% (44 mg). Sólido amarelo claro, p.f. 81–83 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,62–7,55 (m, 2H); 7,51–7,40 (m, 5H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 192,4; 140,4; 137,1; 136,4; 129,6; 129,4; 129,4; 128,8; 125,6.

Se-fenil 4-(trifluorometil)benzoselenoato (5g)⁷⁶

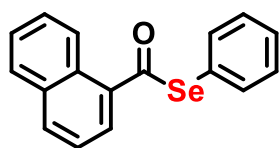
Produto obtido com rendimento de 74% (61 mg). Sólido amarelo claro, p.f. 106–108 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,62–7,58 (m, 2H); 7,48–7,42 (m, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 193,1; 141,5; 136,4; 135,2 (q, J = 33,0 Hz); 129,7; 129,5; 127,7; 126,7 (q, J = 272,3 Hz); 126,2 (q, J = 3,6 Hz).

Se-fenil 2-feniletanoselenoato (5h)¹⁰³

Produto obtido com rendimento de 82% (56 mg). Sólido branco, p.f. 47–49 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,47–7,44 (m, 2H); 7,38–7,31 (m, 8H); 3,92 (s, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 198,8; 135,8; 132,7; 130,2; 129,4; 129,0; 128,9; 128,0; 126,7; 53,8.

(E)-Se-fenil 3-fenilprop-2-enoselenoato (5i)¹⁵⁵

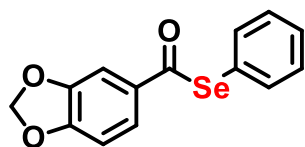
Produto obtido com rendimento de 51% (37 mg). Sólido amarelo claro, p.f. 81–83 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,60 – 7,54 (m, 6H), 7,44 – 7,38 (m, 8H), 6,77 (d, J = 15,7 Hz, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 190,9; 141,3; 136,0; 134,1; 131,0; 129,5; 129,2; 129,1; 128,7; 126,4.

Se-fenil naftaleno-1-carboselenoato (5j)¹⁵⁶

Produto obtido com rendimento de 69% (54 mg). Sólido amarelo claro, p.f. 63–65 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 8,21 (dd, J = 7,3; 1,2 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,90 (dd, J = 7,7; 1,8 Hz, 1H); 7,70–7,68 (m, 2H); 7,63–7,54 (m, 4H); 7,50–

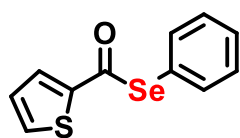
7,47 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 195,5; 136,4; 136,2; 134,0; 133,6; 129,6; 129,2; 128,5; 128,5; 128,4; 128,4; 127,4; 127,0; 125,4; 124,7.

Se-fenil benzo[d][1,3]dioxol-5-carboselenoato (5k)¹⁵⁵



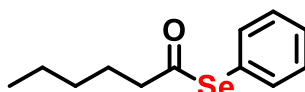
Produto obtido com rendimento de 80% (61 mg). Sólido branco, p.f. 74–76 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,61–7,57 (m, 3H); 7,44–7,39 (m, 3H); 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,06 (s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 191,2; 152,6; 148,5; 136,5; 133,1; 129,5; 129,1; 126,1; 124,1; 108,4; 107,2; 102,3.

Se-fenil tiofeno-2-carboselenoato (5m)⁷⁶



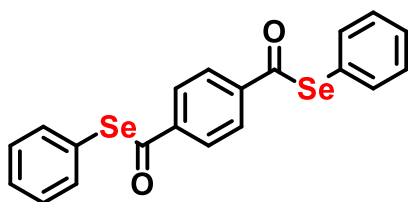
Produto obtido com rendimento de 75% (50 mg). Sólido amarelo claro, p.f. 63–65 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,88 (dd, J = 3,9, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,64–7,57 (m, 2H), 7,44–7,40 (m, 3H), 7,17 (dd, J = 5,0, 3,9 Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 183,6; 143,3; 136,4; 133,8; 132,1; 129,5; 129,3; 128,1; 125,7.

Se-fenil hexanoselenoate (5n)¹⁵⁷

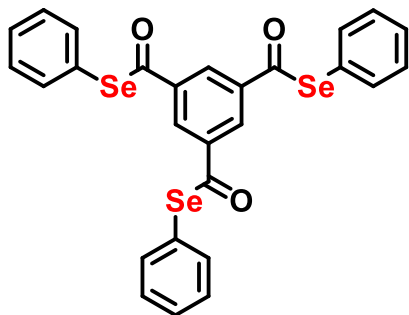


Produto obtido com rendimento de 72% (46 mg). Óleo translúcido. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,52–7,48 (m, 2H), 7,40–7,35 (m, 3H), 2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,73–1,66 (m, 2H), 1,36–1,30 (m, 4H), 0,92–0,88 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 200,46; 135,89; 129,41; 128,90; 126,69; 47,64; 31,10; 25,19; 22,43; 13,96.

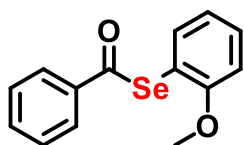
Se,Se-difenil benzeno-1,4-bis(carboselenoato) (5o)



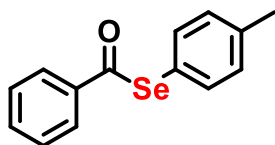
Produto obtido com rendimento de 23% (26 mg). Sólido amarelo, p.f. 177–179 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,03 (s, 4H), 7,62–7,58 (m, 4H), 7,48–7,42 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 193,2; 142,4; 136,3; 129,7; 129,5; 127,9; 125,5.

Se,Se,Se-trifenil benzeno-1,3,5-tris(carboselenoato) (5p)

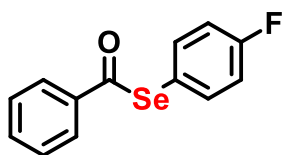
Produto obtido com rendimento de 29% (46 mg). Sólido amarelo, p.f. 124–126 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,63 (s, 3H), 7,62–7,59 (m, 6H), 7,49–7,44 (m, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 192,1; 140,2; 136,2; 129,8; 129,7; 129,6; 125,0.

Se-(2-metoxifenil) benzoselenoato (5r)¹⁵⁵

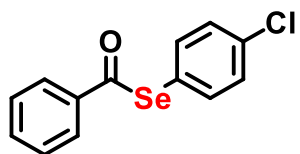
Produto obtido com rendimento de 69% (50 mg). Sólido amarelo claro, p.f. 86–88 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,96 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 2H), 7,63–7,58 (m, 2H), 7,50–7,41 (m, 3H), 7,06–6,97 (m, 2H), 3,85 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 192,6; 159,4; 138,9; 138,4; 133,8; 131,4; 128,9; 127,6; 127,5; 121,6; 115,0; 111,5; 56,2.

Se-*p*-tolil benzoselenoato (5s)¹⁰³

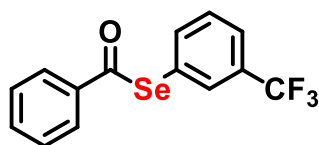
Produto obtido com rendimento de 98% (68 mg). Sólido amarelo claro, p.f. 69–71 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,92 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 2H), 7,63–7,58 (m, 1H), 7,52–7,43 (m, 4H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 193,9; 139,4; 138,7; 136,4; 133,9; 130,4; 129,0; 127,4; 122,3; 21,5.

Se-(4-fluorofenil) benzoselenoato (5t)¹⁰³

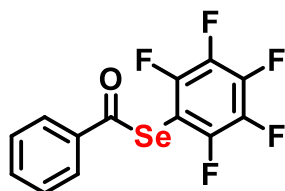
Produto obtido com rendimento de 79% (55 mg). Sólido amarelo claro, p.f. 55–57 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,92 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 2H), 7,63 (tt, J = 7,5, 1,7, 1,3 Hz, 1H), 7,60–7,50 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 8,7 Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 193,4; 163,6 (d, J = 249,3 Hz); 138,5 (d, J = 8,4 Hz); 134,2; 129,1; 127,5; 120,7 (d, J = 3,4 Hz); 116,8 (d, J = 21,8 Hz); 138,49 (d, J = 8,4 Hz).

Se-(4-clorofenil) benzoselenoato (5u)¹⁰³

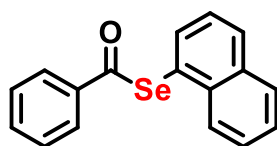
Produto obtido com rendimento de 79% (58 mg). Sólido branco, p.f. 80–82 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,91 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 2H), 7,65–7,60 (m, 1H), 7,53–7,47 (m, 4H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 192,9; 138,4; 137,7; 135,7; 134,2; 129,7; 129,1; 127,5; 124,1.

Se-(3-(trifluorometil)fenil) benzoselenoato (5v)¹⁰³

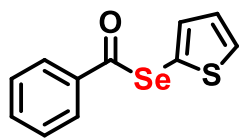
Produto obtido com rendimento de 86% (71 mg). Sólido branco, p.f. 44–46 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,93 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69–7,60 (m, 1H), 7,57–7,48 (m, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 192,26; 139,85; 138,24; 134,38; 133,08 (q, J = 3,7 Hz); 131,59 (q, J = 32,5 Hz); 129,73; 129,23; 127,58; 126,96; 125,99 (q, J = 3,6 Hz); 123,82 (q, J = 272,9 Hz).

Se-(perfluorofenil) benzoselenoato (5w)

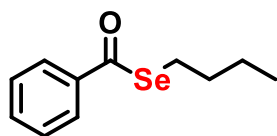
Produto obtido com rendimento de 68% (60 mg). Óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,91 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,68 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 187,7; 148,5 (m); 146,0 (m); 144,1 (m); 141,5 (m); 138,9 (m); 137,1; 136,5 (m); 134,9; 129,4; 127,9.

Se-naftalen-1-il benzoselenoato (5y)

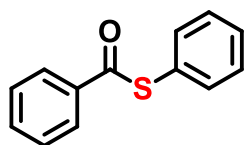
Produto obtido com rendimento de 76% (59 mg). Sólido branco, p.f. 114–116 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8,27–8,23 (m, 1H), 8,02–7,96 (m, 3H), 7,91–7,86 (m, 2H), 7,63 (tt, J = 7,5, 1,8, 1,3 Hz, 1H), 7,56–7,46 (m, 5H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 192,8; 138,7; 137,0; 135,2; 134,4; 134,0; 130,8; 129,1; 128,8; 127,9; 127,6; 127,2; 126,8; 126,5; 126,0; 125,4.

Se-tiofen-2-il benzoselenoato (5z)¹²⁸

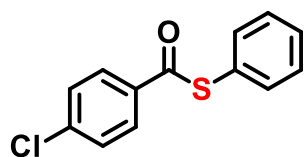
Produto obtido com rendimento de 78% (52 mg). Sólido branco, p.f. 39–41 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,91 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 2H), 7,68–7,58 (m, 2H), 7,55–7,45 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 5,3, 3,6 Hz, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 192,9; 137,9; 137,6; 134,3; 132,9; 129,2; 128,5; 127,6; 119,2.

Se-butil benzoselenoato (5aa)¹⁰³

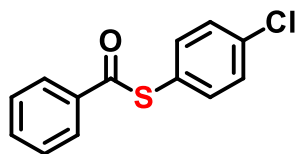
Produto obtido com rendimento de 96% (58 mg). Óleo translúcido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,91 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 2H), 7,63–7,53 (m, 1H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,74 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,45 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 4H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 195,2; 139,4; 133,6; 128,9; 127,3; 32,7; 25,7; 23,3; 13,7.

S-fenil benzotioato (5ba)

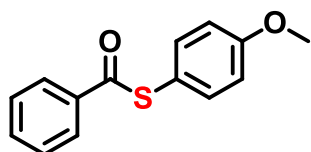
Produto obtido com rendimento de 97% (52 mg). Sólido branco, p.f. 59–61 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,99–7,92 (m, 2H), 7,53 (tt, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,48–7,35 (m, 7H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 190,3; 136,8; 135,2; 133,8; 129,7; 129,4; 128,9; 127,6; 127,5.

S-fenil 4-clorobenzotioato (5bb)

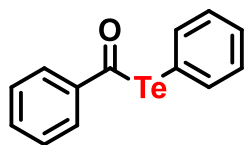
Produto obtido com rendimento de 64% (40 mg). Sólido branco, p.f. 64–66 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52–7,49 (m, 1H), 7,48–7,44 (m, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 189,2; 140,2; 135,2; 132,0; 129,8; 129,5; 129,2; 129,0; 127,1.

S-(4-clorofenil) benzotioato (5bc)

Produto obtido com rendimento de 98% (61 mg). Sólido branco, p.f. 72–74 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,94–7,91 (m, 1H), 7,53 (tt, $J = 7,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,42–7,34 (m, 5H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 189,7; 137,5; 136,4; 136,1; 134,0; 129,6; 128,9; 127,6; 126,0.

S-(4-metoxifenil) benzotioato (5bd)

Produto obtido com rendimento de 70% (43 mg). Sólido branco, p.f. 96–98 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,00–7,97 (m, 2H), 7,55–7,50 (m, 1H), 7,43–7,37 (m, 4H), 6,99–6,94 (m, 2H), 3,79 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 189,4; 159,9; 137,4; 133,6; 131,9; 128,8; 127,8; 121,3; 111,8; 56,2.

Te-fenil benzoteluroato (5ca)

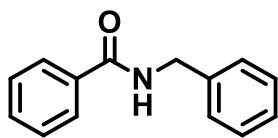
Produto obtido com rendimento de 67% (52 mg). Sólido laranja, p.f. 48–50 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,72–7,70 (m, 2H), 7,67–7,64 (m, 2H), 7,51 (tt, $J = 7,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,39–7,31 (m, 3H), 7,29–7,24 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 196,2; 142,8; 140,4; 134,1; 129,7; 129,2; 129,0; 127,1; 113,8.

5.3.9 Síntese da benzamida

Este composto foi sintetizado utilizando uma metodologia sintética descrita anteriormente.¹²⁸

Procedimento: Em tubo de ensaio, foram adicionados benzilamina (0,25 mmol), selenoéster 3a (0,275 mmol, 1,1 eq.) e 3 mL de DMF. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h sob ar. Ao término, a mistura foi diluída com acetato de etila (10 mL) e lavada com solução saturada de NH_4Cl (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com eluente hexano/acetato de etila, obtendo-se a benzamida com 98% de rendimento. O disseleneto de difenila foi recuperado das frações não polares com 96% de rendimento.

N-benzilbenzamida (87)



Composto obtido com rendimento de 98% (52 mg); Sólido branco, p.f. 106-109 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) δ 7,82 – 7,74 (m, 2H); 7,48 (tt, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 1H); 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,36 – 7,22 (m, 5H); 6,70 (s, 1H); 4,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 167,5; 138,3; 134,5; 131,6; 128,8; 128,6; 128,0; 127,6; 127,1; 44,8.

5.4 ESTUDOS DE INTERAÇÃO COMPOSTO-DNA

5.4.1 Titulação espectrofotométrica UV-Vis

A possível interação dos complexos **3** com DNA de timo de bezerro (CT-DNA) foi avaliada por titulação espectrofotométrica na região do ultravioleta-visível.

A solução estoque de CT-DNA foi preparada em água Milli-Q e apresentou razão de absorbância $A_{260}/A_{280} \geq 1,8$ -1,9, indicando grau adequado de pureza e ausência significativa de contaminação por proteínas. A concentração de CT-DNA foi mantida constante em $150 \mu\text{mol L}^{-1}$ ao longo dos experimentos.¹⁵⁸

As titulações foram realizadas com concentrações crescentes dos complexos (0-100,3 $\mu\text{mol L}^{-1}$). Após cada adição do composto à solução contendo CT-DNA, a mistura foi homogeneizada e incubada por 5 minutos à temperatura ambiente antes do registro espectral.

Os espectros de absorção foram obtidos em espectrofotômetro Hitachi U-2910, na faixa de 200 a 500 nm. As variações na absorbância do CT-DNA, bem como eventuais deslocamentos no comprimento de onda máximo de absorção (λ_{max}), foram monitoradas após incubação com os compostos. Todos os experimentos foram realizados em triplicata.⁹⁹

5.4.2 Docking molecular

As simulações de docking molecular foram realizadas utilizando o software AutoDock Vina,¹⁵⁹ devido à sua adequada parametrização para compostos contendo selênio.^{95,160,161}

A estrutura cristalográfica do DNA foi obtida no Protein Data Bank (PDB ID: 1Z3F). A macromolécula foi preparada utilizando o AutoDockTools,¹⁶² envolvendo a remoção de moléculas de água, ligantes e cofatores, seguida da adição de átomos de hidrogênio e atribuição de cargas apropriadas.

As simulações foram conduzidas empregando protocolo de blind docking, considerando toda a superfície do DNA como possível sítio de interação. Foi utilizada uma grid box de dimensões $68 \times 60 \times 78$ Å, centrada nas coordenadas $x = 0,8$; $y = 15,0$; $z = 37,9$.

As poses obtidas foram classificadas com base na energia de ligação (Binding Energy, BE), sendo selecionada para análise aquela com menor valor de energia. As interações intermoleculares foram analisadas utilizando o software BIOVIA Discovery Studio Visualizer.¹⁶³

REFERÊNCIAS

- (1) Singh, F. V.; Wirth, T. Selenium Reagents as Catalysts. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, 9 (5), 1073–1091. <https://doi.org/10.1039/c8cy02274g>.
- (2) do Carmo Pinheiro, R.; Souza Marques, L.; Ten Kathen Jung, J.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. Recent Progress in Synthetic and Biological Application of Diorganyl Diselenides. *Chem. Rec.* **2024**, 24 (7), e202400044. <https://doi.org/10.1002/tcr.202400044>.
- (3) Nogueira, C. W.; Barbosa, N. V.; Rocha, J. B. T. Toxicology and Pharmacology of Synthetic Organoselenium Compounds: An Update. *Arch. Toxicol.* **2021**, 95, 1179–1226. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03003-5>.
- (4) Lenardão, E. J.; Sancineto, L.; Santi, C. *New Frontiers in Organoselenium Compounds*; 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-92405-2>.
- (5) Azeredo, J. B.; Penteado, F.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Lenardao, E. J.; Santi, C. “Green Is the Color”: An Update on Ecofriendly Aspects of Organoselenium Chemistry. *Molecules* **2022**, 27 (5), 1597. <https://doi.org/10.3390/molecules27051597>.
- (6) Blödorn, G. B.; Oliveira, I. C.; Roehrs, J. A.; Silva, M. S.; Alves, D. Metal-Free Regioselective Selenylation of β -Naphthol Derivatives Promoted by Trichloroisocyanuric Acid. *ChemistrySelect* **2024**, 9 (7), 1–5. <https://doi.org/10.1002/slct.202400062>.
- (7) Neto, J. S. S.; Granja, I. J. A.; Scheide, M. R.; Franco, M. S.; Moraes, C. A. O.; Beatriz, A.; de Lima, D. P.; Botteselle, G. V.; Frizon, T. E. A.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. Catalyst- and Metal-Free C(Sp²)–H Bond Selenylation of (N-Hetero)-Arenes Using Diselenides and Trichloroisocyanuric Acid at Room Temperature. *Sci. Rep.* **2023**, 13, 14251. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41430-9>.
- (8) Doerner, C. V.; Neto, J. S. S.; Cabreira, C. R.; Saba, S.; Sandjo, L. P.; Rafique, J.; Braga, A. L.; Assis, F. F. de. Synthesis of 3-Selanyl-Isoflavones from 2-Hydroxyphenyl Enaminones Using. *New J. Chem.* **2023**, 47, 5598–5602. <https://doi.org/10.1039/d2nj06043d>.
- (9) Gaspa, S.; Carraro, M.; Pisano, L.; Porcheddu, A.; De Luca, L. Trichloroisocyanuric Acid: A Versatile and Efficient Chlorinating and Oxidizing Reagent. *European J. Org. Chem.* **2019**, 2019 (22), 3544–3552.

- <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900449>.
- (10) Mendonça, G. F.; Mattos, M. C. S. Green Chlorination of Organic Compounds Using Trichloroisocyanuric Acid (TCCA). *Curr. Org. Synth.* **2014**, *10* (6), 820–836. <https://doi.org/10.2174/157017941006140206102255>.
 - (11) Doerner, C. V.; Scheide, M. R.; Nicoleti, C. R.; Durigon, D. C.; Idiarte, V. D.; Sousa, M. J. A.; Mendes, S. R.; Saba, S.; Neto, J. S. S.; Martins, G. M.; Rafique, J.; Braga, A. L. Versatile Electrochemical Synthesis of Selenylbenzo[b]Furan Derivatives Through the Cyclization of 2-Alkynylphenols. *Front. Chem.* **2022**, *10* (May), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.880099>.
 - (12) Ucheniya, K.; Chouhan, A.; Yadav, L.; Jat, P. K.; Badsara, S. S. Electrochemical, Regioselective, and Stereoselective Synthesis of Allylic Thioethers and Selenoethers under Transition-Metal-Free and Oxidant-Free Conditions. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (9), 6096–6107. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00473>.
 - (13) Xu, J.; Lu, F.; Sun, L.; Huang, M.; Jiang, J.; Wang, K.; Ouyang, D.; Lu, L.; Lei, A. Electrochemical Reductive Cross-Coupling of Acyl Chlorides and Sulfinic Acids towards the Synthesis of Thioesters. *Green Chem.* **2022**, *24* (19), 7350–7354. <https://doi.org/10.1039/d2gc02424a>.
 - (14) Hou, W.; Xu, H. Incorporating Selenium into Heterocycles and Natural Products-From Chemical Properties to Pharmacological Activities. *J. Med. Chem.* **2022**, *65* (6), 4436–4456. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01859>.
 - (15) Jha, R. K.; Chhavi; Jaiswal, S.; Parganiha, D.; Choudhary, V.; Saxena, D.; Maitra, R.; Singh, S.; Chopra, S.; Kumar, S. Design, Synthesis, and Antibacterial Activities of Multi-Functional C2-Functionalized 1,4-Naphthoquinonyl Organoseleniums. *Chem. - An Asian J.* **2025**, *20* (5), 1–14. <https://doi.org/10.1002/asia.202401054>.
 - (16) Lara, R. G.; Soares, L. K.; Jacob, R. G.; Shumacher, R. F.; Perin., G. Selective Synthesis of (Z)-Chalcogenoenynes and (Z,Z)-1,4-Bis-Chalcogenbuta-1,3-Dienes Using PEG-400. *J. Brazilian Chem.* **2016**, *27* (11), 2046–2054. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03777>.
 - (17) Iwaoka, M.; Tomada, S. Nucleophilic Selenium. In *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*; 2000; Vol. 208, pp 53–109. <https://doi.org/10.1002/9783527641949.ch2>.
 - (18) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Lenardão, E. J.; Hurtado, G. R.; Barbosa, S. L.; Guerrero, P. G.; Nazário, C. E. D.; Viana, L. H.; Santana, A. S.; Baroni, A. C.

- M. Synthesis of (Z)-1-Organylthiobut-1-En-3-Ynes: Hydrothiolation of Symmetrical and Unsymmetrical Buta-1,3-Diynes. *Synlett* **2009**, No. 6, 986–990. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088196>.
- (19) Capperucci, A.; Tanini, D. Recent Advances in Selenium-Mediated Redox Functional Group Interconversions. *Chem. Rec.* **2024**, *24* (12). <https://doi.org/10.1002/tcr.202400174>.
- (20) Maroneze, A.; Caldeira, F.; Back, D. F.; Wayne Nogueira, C.; Zeni, G. Nucleophilic Selenocyclization Reaction of Benzodiyne Promoted by Sodium Selenide: Synthesis of Isoselenochromenes. *Chem. - An Asian J.* **2024**, *19* (10), 2–7. <https://doi.org/10.1002/asia.202400225>.
- (21) Sonawane, A. D.; Sonawane, R. A.; Ninomiya, M.; Koketsu, M. Synthesis of Seleno-Heterocycles via Electrophilic/Radical Cyclization of Alkyne Containing Heteroatoms. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (17), 3485–3515. <https://doi.org/10.1002/adsc.202000490>.
- (22) An, C.; Li, C. Y.; Huang, X. B.; Gao, W. X.; Zhou, Y. B.; Liu, M. C.; Wu, H. Y. Selenium Radical Mediated Cascade Cyclization: Concise Synthesis of Selenated Benzofurans (Benzothiophenes). *Org. Lett.* **2019**, *21* (17), 6710–6714. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02315>.
- (23) Idiarte, V. D.; Santos, W. A. B.; de Castro, P. P.; Frizon, T. E. A.; Scheide, M. R.; Braga, A. L. Adding “Energy” to Chalcogenophene Chemistry: Electrosynthesis of 2,3,5-Trisubstituted Selenyl-Chalcogenophenes and Their Interaction with DNA. *European J. Org. Chem.* **2025**, *28* (39). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202500577>.
- (24) Rafique, J.; Rampon, D. S.; Azeredo, J. B.; Coelho, F. L.; Schneider, P. H.; Braga, A. L. Light-Mediated Seleno-Functionalization of Organic Molecules: Recent Advances. *Chem. Rec.* **2021**, *21* (10), 2739–2761. <https://doi.org/10.1002/tcr.202100006>.
- (25) Wang, C.; Zhang, Y.; Sun, K.; Yu, T.; Liu, F.; Wang, X. Synthesis and Application Dichalcogenides as Radical Reagents with Photochemical Technology. *Molecules* **2023**, *28* (4). <https://doi.org/10.3390/molecules28041998>.
- (26) Yao, T.; Larock, R. C. Regio- and Stereoselective Synthesis of Isoindolin-1-Ones via Electrophilic Cyclization. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (4), 1432–1437. <https://doi.org/10.1021/jo048007c>.
- (27) Goulart, H. A.; Neto, J. S. S.; Barcellos, A. M.; Silva, K. B.; De Moraes, M. C.;

- Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Barcellos, T.; Perin, G. Synthesis of 4-Selanyl- And 4-Tellanyl-1 H-Isochromen-1-Ones Promoted by Diorganyl Dichalcogenides and Oxone. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (20), 14016–14027. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00271>.
- (28) Thedy, M. E. C.; Gularte, M. M.; Azeredo, J. B.; Braga, A. L. I₂/DMSO Mediated Direct Selenylation of Uracils with Diorganoyl Diselenides – A Simple Protocol to Access 5-Selanyl-Uracils. *ChemistrySelect* **2024**, *9* (21), 2–6. <https://doi.org/10.1002/slct.202402057>.
- (29) Almeida, A. J. P. O. de; Oliveira, J. C. P. L. de; Pontes, L. V. da S.; Júnior, J. F. de S.; Gonçalves, T. A. F.; Dantas, S. H.; Feitosa, M. S. de A.; Silva, A. O.; Medeiros, I. A. de. ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and Its Implications in Aging Pathways. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2022**, *2022*, 1–23. <https://doi.org/10.1155/2022/1225578>.
- (30) Nicco, C.; Batteux, F. ROS Modulator Molecules with Therapeutic Potential in Cancers Treatments. *Molecules* **2018**, *23* (1), 1–16. <https://doi.org/10.3390/molecules23010084>.
- (31) Arnér, E. S. J. Common Modifications of Selenocysteine in Selenoproteins. *Essays Biochem.* **2020**, *64* (1), 45–53. <https://doi.org/10.1042/EBC20190051>.
- (32) Cain, A.; Krahn, N. Overcoming Challenges with Biochemical Studies of Selenocysteine and Selenoproteins. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25* (18), 10101. <https://doi.org/10.3390/ijms251810101>.
- (33) Serrão, V. H. B.; Scortecchi, J. F. Why Selenocysteine Is Unique? *Front. Mol. Biosci.* **2020**, *7* (7589), 171–176. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00002>.
- (34) Mugesh, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Puneekar, N. S.; Butcher, R. J. Glutathione Peroxidase-like Antioxidant Activity of Diaryl Diselenides: A Mechanistic Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (5), 839–850. <https://doi.org/10.1021/ja994467p>.
- (35) Nascimento, V.; Alberto, E. E.; Tondo, D. W.; Dambrowski, D.; Detty, M. R.; Nome, F.; Braga, A. L. GPx-Like Activity of Selenides and Selenoxides: Experimental Evidence for the Involvement of Hydroxy Perhydroxy Selenane as the Active Species. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 138–141.
- (36) Maślanka, M.; Mucha, A. Antibacterial Activity of Ebselen. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24* (2). <https://doi.org/10.3390/ijms24021610>.
- (37) Ali, F.; Alom, S.; Ali, S. R.; Kondoli, B.; Sadhu, P.; Borah, C.; Kakoti, B. B.; Ghosh, S. K.; Shakya, A.; Ahmed, A. B.; Singh, U. P.; Bhat, H. R. Ebselen: A

- Review on Its Synthesis, Derivatives, Anticancer Efficacy and Utility in Combating SARS-COV-2. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2023**, *24* (12), 1203–1225. <https://doi.org/10.2174/1389557523666230914103339>.
- (38) Nascimento, V.; Da Silva Cordeiro, P.; E Silva, R. C. Ebselen: A Brief Review of Its Antioxidant Capacity and Biological Applications. *Rev. Virtual Quim.* **2019**, *11* (6), 1894–1907. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20190132>.
- (39) Santi, C.; Scimmi, C.; Sancineto, L. Ebselen and Analogues: Pharmacological Properties and Synthetic Strategies for Their Preparation. *Molecules* **2021**, *26* (14), 1–25. <https://doi.org/10.3390/molecules26144230>.
- (40) Kumar, S.; Balkrishna, S. J.; Kumar, S.; Azad, G. K.; Bhakuni, B. S.; Panini, P.; Ahalawat, N.; Tomar, R. S.; Detty, M. R. An Ebselen like Catalyst with Enhanced GPx Activity via a Selenol Intermediate. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (8), 1215–1219. <https://doi.org/10.1039/c4ob00027g>.
- (41) Wang, J.; Wang, P.; Dong, C.; Zhao, Y.; Zhou, J.; Yuan, C.; Zou, L. Mechanisms of Ebselen as a Therapeutic and Its Pharmacology Applications. *Future Med. Chem.* **2020**, *12* (23), 2123–2142. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0218>.
- (42) Sies, H.; Parnham, M. J. Potential Therapeutic Use of Ebselen for COVID-19 and Other Respiratory Viral Infections. *Free Radic. Biol. Med.* **2020**, *156*, 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.032>.
- (43) Neto, J. S. S.; Krüger, R.; Balaguez, R. A.; Fronza, M. G.; Acunha, T. V.; Oliboni, R. S.; Savegnago, L.; Iglesias, B. A.; Alves, D. Synthesis, Photophysics and Biomolecule Interactive Studies of New Hybrid Benzo-2,1,3-Thiadiazoles. *New J. Chem.* **2020**, *44* (7), 2768–2780. <https://doi.org/10.1039/c9nj05932f>.
- (44) Rafique, J.; Farias, G.; Saba, S.; Zapp, E.; Bellettini, I. C.; Momoli Salla, C. A.; Bechtold, I. H.; Scheide, M. R.; Santos Neto, J. S.; Monteiro de Souza Junior, D.; de Campos Braga, H.; Ribeiro, L. F. B.; Gastaldon, F.; Pich, C. T.; Frizon, T. E. A. Selenylated-Oxadiazoles as Promising DNA Intercalators: Synthesis, Electronic Structure, DNA Interaction and Cleavage. *Dye. Pigment.* **2020**, *180*, 108519. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108519>.
- (45) Saba, S.; Preve, N. B.; Granja, I. J. A.; Pedroso, G. J.; Cabreira, C. R.; Dreyer, J. P.; Ribeiro, L. F. B.; Horn, A. P.; Marinho, M. A. G.; Bellettini, I. C.; Pich, C. T.; Kokuszi, L. T. F.; Borges, E.; de Lima, V. R.; Rafique, J.; Frizon, T. E. A. Synthesis of Silver Nanoparticles Coupled with Aromatic Diselenides: Greener Approach, Potential against Glioma Cells and DNA Interaction. *New J. Chem.*

- 2023**, 47 (6), 2727–2735. <https://doi.org/10.1039/D2NJ04810H>.
- (46) Saikia, P.; Gogoi, S. Isocoumarins: General Aspects and Recent Advances in Their Synthesis. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360 (11), 2063–2075. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800019>.
- (47) Gogoi, N.; Parhi, R.; Tripathi, R. K. P.; Pachau, L.; Kaishap, P. P. Recent Advances in Synthesis of Isocoumarins: An Overview. *Tetrahedron* **2024**, 150 (September 2023), 133740. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133740>.
- (48) Shi, Y.; Li, Z. Synthesis and Photophysical Properties of Bis-Tetraphenylene-Diones. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61 (27), 152063. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152063>.
- (49) Saeed, A. Isocoumarins, Miraculous Natural Products Blessed with Diverse Pharmacological Activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 116, 290–317. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.025>.
- (50) Sources, E. F.; Abdallah, H. M.; Gamal, S.; Mohamed, A. Naturally Occurring Isocoumarins Derivatives From. **2020**.
- (51) Shabir, G.; Saeed, A.; El-Seedi, H. R. Natural Isocoumarins: Structural Styles and Biological Activities, the Revelations Carry on *Phytochemistry* **2021**, 181 (July 2020), 112568–112591. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112568>.
- (52) Reveglia, P.; Masi, M.; Evidente, A. Melleins—Intriguing Natural Compounds. *Biomolecules* **2020**, 10 (5). <https://doi.org/10.3390/biom10050772>.
- (53) Rajendar, G.; Rehman, M. A Short Approach to Cytogenin and First Total Synthesis of Aspergisocoumarin A and Fusarimarin C. *Tetrahedron* **2024**, 168 (September), 134343. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2024.134343>.
- (54) Ramanan, M.; Sinha, S.; Sudarshan, K.; Aidhen, I. S.; Doble, M. Inhibition of the Enzymes in the Leukotriene and Prostaglandin Pathways in Inflammation by 3-Aryl Isocoumarins. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 124, 428–434. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.066>.
- (55) Sudarshan, K.; Manna, M. K.; Aidhen, I. S. Synthesis of 3-Arylisocoumarins by Using Acyl Anion Chemistry and Synthesis of Thunberginol A and Cajanolactone A. *European J. Org. Chem.* **2015**, 2015 (8), 1797–1803. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403524>.
- (56) Chutia, K.; Sarmah, M.; Gogoi, P. Substituted Isocoumarins: An Assemble of Synthetic Strategies Towards 3-Substituted and 3,4-Disubstituted Isocoumarins. *Chem. - An Asian J.* **2023**, 18 (5). <https://doi.org/10.1002/asia.202201240>.

- (57) Liu, G.; Kuang, G.; Zhang, X.; Lu, N.; Fu, Y.; Peng, Y.; Zhou, Y. Iridium-Catalyzed Regioselective Synthesis of Trifluoromethylated Isocoumarins through Annulation of Benzoic Acids with Trifluoromethylated Alkynes. *Org. Lett.* **2019**, *21* (9), 3043–3047. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00572>.
- (58) Khan, K. M.; Ahmed, S.; Khan, Z. A.; Zia-Ullah; Rani, M.; Choudhary, M. I.; Perveen, S. In Vitro Leishmanicidal Activity of 3-Substituted Isocoumarins: Synthesis and Structure Activity Relationship. *Med. Chem. (Los. Angeles)*. **2008**, *4* (2), 163–169. <https://doi.org/10.2174/157340608783789130>.
- (59) Azeredo, J. B.; Penteado, F.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Lenardao, E. J.; Santi, C. “Green Is the Color”: An Update on Ecofriendly Aspects of Organoselenium Chemistry. *Molecules* **2022**, *27* (5), 1597. <https://doi.org/10.3390/molecules27051597>.
- (60) Scheide, M. R.; Schneider, A. R.; Jardim, G. A. M.; Martins, G. M.; Durigon, D. C.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. Electrochemical Synthesis of Selenyl-Dihydrofurans via Anodic Selenofunctionalization of Allyl-Naphthol/Phenol Derivatives and Their Anti-Alzheimer Activity. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18* (26), 4916–4921. <https://doi.org/10.1039/d0ob00629g>.
- (61) Baldwin, B. J. E. Rules for Ring Closure. *J.C.S. Chem. Comm.* **1976**, No. 734, 734–736.
- (62) Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. Regioselective Synthesis of Isochromenones by Iron(III)/PhSeSePh-Mediated Cyclization of 2-Alkynylaryl Esters. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (16), 6789–6797. <https://doi.org/10.1021/jo201211s>.
- (63) Jin, G.-Q.; Gao, W.-X.; Zhou, Y.-B.; Liu, M.-C.; Wu, H.-Y. Synthesis of Selenated Isochromenones by AgNO₃-Catalyzed Three-Component Reaction of Alkynylaryl Esters, Selenium Powder and ArB(OH)₂. *RSC Adv.* **2020**, *10* (51), 30439–30442. <https://doi.org/10.1039/D0RA06016J>.
- (64) Xing, L.; Zhang, Y.; Li, B.; Du, Y. In Situ Formation of RSCl/ArSeCl and Their Application to the Synthesis of 4-Chalcogenylisocoumarins/Pyrones from o-(1-Alkynyl)Benzoates and (Z)-2-Alken-4-Ynoates. *Org. Lett.* **2019**, *21* (10), 3620–3624. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01046>.
- (65) Lin, X.; Fang, Z.; Zeng, C.; Zhu, C.; Pang, X.; Liu, C.; He, W.; Duan, J.; Qin, N.; Guo, K. Continuous Electrochemical Synthesis of Iso-Coumarin Derivatives from o-(1-Alkynyl) Benzoates under Metal- and Oxidant-Free. *Chem. – A Eur. J.*

- 2020**, 26 (60), 13738–13742. <https://doi.org/10.1002/chem.202001766>.
- (66) Ren, M. L.; Gong, X. R.; Chen, Y. Y.; Xu, Y. L. Visible-Light-Promoted Selenylation/Cyclization of o-(1-Alkynyl) Benzoates to Access Seleno-Substituted Isocoumarins. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, 22 (36), 7327–7331. <https://doi.org/10.1039/d4ob01010h>.
- (67) Yao, T.; Larock, R. C. Synthesis of Isocoumarins and α -Pyrones via Electrophilic Cyclization. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (15), 5936–5942. <https://doi.org/10.1021/jo034308v>.
- (68) Mehta, S.; Yao, T.; Larock, R. C. Regio- and Stereoselective Synthesis of Cyclic Imidates via Electrophilic Cyclization of 2-(1-Alkynyl)Benzamides. A Correction. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (23), 10938–10944. <https://doi.org/10.1021/jo301958q>.
- (69) Neto, J. S. S.; Back, D. F.; Zeni, G. Nucleophilic Cyclization of o - Alkynylbenzamides Promoted by Iron(III) Chloride and Diorganyl Dichalcogenides: Synthesis of 4-Organochalcogenyl-1 H -isochromen-1-imines. *European J. Org. Chem.* **2015**, 2015 (7), 1583–1590. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403534>.
- (70) Mohan, R. S.; Mejia, M. P. Environmentally Friendly Organic Chemistry Laboratory Experiments for the Undergraduate Curriculum: A Literature Survey and Assessment. *J. Chem. Educ.* **2020**, 97 (4), 943–959. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.9b00753>.
- (71) Kar, S.; Sanderson, H.; Roy, K.; Benfenati, E.; Leszczynski, J. Green Chemistry in the Synthesis of Pharmaceuticals. *Chem. Rev.* **2022**, 122 (3), 3637–3710. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00631>.
- (72) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (1), 301–312. <https://doi.org/10.1039/b918763b>.
- (73) Anastas, P. T. Green Chemistry: Thirty Years of Holding up Our End of the Bargain. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2021**, 9 (48), 16005–16006. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c07786>.
- (74) Zimmerman, J. B.; Anastas, P. T.; Erythropel, H. C.; Leitner, W. Designing for a Green Chemistry Future. *Science* (80-.). **2020**, 367, 397–400. <https://doi.org/10.1126/science.aay3060>.
- (75) Júnior, C.; Jesus, D.; Júnior, G. QUÍMICA VERDE E A TABELA PERIÓDICA DE ANASTAS E ZIMMERMAN: TRADUÇÃO E ALINHAMENTOS COM O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL. *Quim. Nova* **2022**, 45, 1010–1019.

- <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170893>.
- (76) Masuda, R.; Anami, Y.; Kusama, H. Umpolung Synthesis of Selenoesters and Telluroesters via the Photoinduced Coupling of Acylsilanes with Electrophilic Chalcogen Reagents. *Org. Lett.* **2024**. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c02757>.
- (77) Protti, S.; Fagnoni, M. Recent Advances in Light-Induced Selenylation. *ACS Org. Inorg. Au* **2022**, 2 (6), 455–463. <https://doi.org/10.1021/acsorginorgau.2c00033>.
- (78) Ryu, Y.; Berry, J. A.; Baldocchi, D. D. What Is Global Photosynthesis? History, Uncertainties and Opportunities. *Remote Sens. Environ.* **2019**, 223 (November 2018), 95–114. <https://doi.org/10.1016/j.rse.2019.01.016>.
- (79) Giofrè, S. V.; Romeo, R.; Mancuso, R.; Cicero, N.; Corriero, N.; Chiacchio, U.; Romeo, G.; Gabriele, B. A New Microwave-Assisted Thionation-Heterocyclization Process Leading to Benzo[c]Thiophene-1(3H)-Thione and 1H-Isothiochromene-1-Thione Derivatives. *RSC Adv.* **2016**, 6 (25), 20777–20780. <https://doi.org/10.1039/C6RA01329E>.
- (80) Dhanush, P. C.; Saranya, P. V.; Anilkumar, G. Microwave Assisted C-H Activation Reaction: An Overview. *Tetrahedron* **2022**, 105, 132614. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132614>.
- (81) Henary, M.; Kananda, C.; Rotolo, L.; Savino, B.; Owens, E. A.; Cravotto, G. Benefits and Applications of Microwave-Assisted Synthesis of Nitrogen Containing Heterocycles in Medicinal Chemistry. *RSC Adv.* **2020**, 10 (24), 14170–14197. <https://doi.org/10.1039/d0ra01378a>.
- (82) Swamy, T.; Maheshwar Rao, B.; Yadav, J. S.; Ravinder, V.; Sridhar, B.; Subba Reddy, B. V. Microwave-Assisted, Ruthenium-Catalyzed Intramolecular Amide-Alkyne Annulation for the Rapid Synthesis of Fused Tricyclic Isoquinolinones. *RSC Adv.* **2015**, 5 (84), 68510–68514. <https://doi.org/10.1039/c5ra11133a>.
- (83) Zhu, C.; Ang, N. W. J.; Meyer, T. H.; Qiu, Y.; Ackermann, L. Organic Electrochemistry: Molecular Syntheses with Potential. *ACS Cent. Sci.* **2021**, 7 (3), 415–431. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c01532>.
- (84) Scheide, M. R.; Nicoleti, C. R.; Martins, G. M.; Braga, A. L. Electrohalogenation of Organic Compounds. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19 (12), 2578–2602. <https://doi.org/10.1039/d0ob02459g>.
- (85) Martins, G. M.; Shirinfar, B.; Hardwick, T.; Murtaza, A.; Ahmed, N. Organic Electrosynthesis: Electrochemical Alkyne Functionalization. *Catalysis Science*

- and Technology*. 2019, pp 5868–5881. <https://doi.org/10.1039/c9cy01312a>.
- (86) Sharma, V. K.; Zboril, R.; Varma, R. S. Ferrates: Greener Oxidants with Multimodal Action in Water Treatment Technologies. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (2), 182–191. <https://doi.org/10.1021/ar5004219>.
- (87) Zlotin, S. G.; Egorova, K. S.; Ananikov, V. P.; Akulov, A. A.; Varaksin, M. V.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Bryliakov, K. P.; Averin, A. D.; Beletskaya, I. P.; Dolengovski, E. L.; Budnikova, Y. H.; Sinyashin, O. G.; Gafurov, Z. N.; Kantyukov, A. O.; Yakhvarov, D. G.; Aksenov, A. V.; Elinson, M. N.; Nenajdenko, V. G.; Chibiryayev, A. M.; Nesterov, N. S.; Kozlova, E. A.; Martyanov, O. N.; Balova, I. A.; Sorokoumov, V. N.; Guk, D. A.; Beloglazkina, E. K.; Lemenovskii, D. A.; Chukicheva, I. Y.; Frolova, L. L.; Izmet'sev, E. S.; Dvornikova, I. A.; Popov, A. V.; Kutchin, A. V.; Borisova, D. M.; Kalinina, A. A.; Muzafarov, A. M.; Kuchurov, I. V.; Maximov, A. L.; Zolotukhina, A. V. The Green Chemistry Paradigm in Modern Organic Synthesis. *Russ. Chem. Rev.* **2023**, *92* (12), RCR5104. <https://doi.org/10.59761/rcr5104>.
- (88) Zupanc, A.; Install, J.; Jereb, M.; Repo, T. Sustainable and Selective Modern Methods of Noble Metal Recycling. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2023**, *62* (5). <https://doi.org/10.1002/anie.202214453>.
- (89) Grace Victoria, G.; Rajasekhara Reddy, S. Recent Advances in the Synthesis of Organic Chloramines and Their Insights into Health Care. *New J. Chem.* **2021**, *45* (19), 8386–8408. <https://doi.org/10.1039/d1nj01086g>.
- (90) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M.; Von Mühlen, L. Efficient Synthesis of 3-Selanyl- and 3-Sulfanylindoles Employing Trichloroisocyanuric Acid and Dichalcogenides. *Tetrahedron* **2012**, *68* (51), 10464–10469. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.09.022>.
- (91) Sun, N.; Zheng, K.; Sun, P.; Chen, Y.; Jin, L.; Hu, B.; Shen, Z.; Hu, X. Trichloroisocyanuric Acid-Promoted Synthesis of Arylselenides and Aryltellurides from Diorganyl Dichalcogenides and Arylboronic Acids at Ambient Temperature. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363* (14), 3577–3584. <https://doi.org/10.1002/adsc.202100371>.
- (92) Blödorn, G. B.; Duarte, L. F. B.; Roehrs, J. A.; Silva, M. S.; Neto, J. S. S.; Alves, D. Trichloroisocyanuric Acid (TCCA): A Suitable Reagent for the Synthesis of Selanyl-Benzo[b]Chalcogenophenes. *European J. Org. Chem.* **2022**, *2022* (40), e202200775. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200775>.

- (93) Tiekink, E. R. T. Supramolecular Aggregation Patterns Featuring Se...N Secondary-Bonding Interactions in Mono-Nuclear Selenium Compounds: A Comparison with Their Congeners. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *443*, 214031–214063. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214031>.
- (94) Krasowska, D.; Sancineto, L.; Deska, M.; Drabowicz, J. Optically Active Selenoxides: Structural and Synthetic Aspects. *Symmetry (Basel)*. **2020**, *12* (3), 349. <https://doi.org/10.3390/sym12030349>.
- (95) Nogara, P. A.; Rocha, J. B. T. In Silico Studies of Mammalian D-ALAD Interactions with Selenides and Selenoxides. *Mol. Inform.* **2018**, *37*, 1700091. <https://doi.org/10.1002/minf.201700091>.
- (96) Goulart, H. A.; Bartz, R. H.; Peglow, T. J.; Barcellos, A. M.; Cervo, R.; Cargnelutti, R.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G. Synthesis of Seleno-Dibenzocycloheptenones/Spiro[5.5]Trienones by Radical Cyclization of Biaryl Ynones. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (6), 4273–4283. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c03112>.
- (97) Blödorn, G. B.; Duarte, L. F. B.; Roehrs, J. A.; Silva, M. S.; Neto, J. S. S.; Alves, D. Trichloroisocyanuric Acid (TCCA): A Suitable Reagent for the Synthesis of Selenyl-benzo[b]Chalcogenophenes. *European J. Org. Chem.* **2022**, *2022* (40). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200775>.
- (98) Venugopal, S.; Sharma, V.; Mehra, A.; Singh, I.; Singh, G. DNA Intercalators as Anticancer Agents. *Chem. Biol. Drug Des.* **2022**, *100* (4), 580–598. <https://doi.org/10.1111/cbdd.14116>.
- (99) Rafique, J.; Farias, G.; Saba, S.; Zapp, E.; Bellettini, I. C.; Momoli Salla, C. A.; Bechtold, I. H.; Scheide, M. R.; Santos Neto, J. S.; Monteiro de Souza Junior, D.; de Campos Braga, H.; Ribeiro, L. F. B.; Gastaldon, F.; Pich, C. T.; Frizon, T. E. A. Selenylated-Oxadiazoles as Promising DNA Intercalators: Synthesis, Electronic Structure, DNA Interaction and Cleavage. *Dye. Pigment.* **2020**, *180*, 108519. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108519>.
- (100) Pedroso, G. J.; Costa, D. M. S.; Felipe Kokuszi, L. T.; da Silva, E. B. V.; Cavalcante, M. F. O.; Junca, E.; Moraes, C. A. O.; Pich, C. T.; de Lima, V. R.; Saba, S.; Rafique, J.; Frizon, T. E. A. Selenylated Indoles: Synthesis, Effects on Lipid Membrane Properties and DNA Cleavage. *New J. Chem.* **2023**, *47* (6), 2719–2726. <https://doi.org/10.1039/D2NJ04330K>.
- (101) Baldassari, L. L.; Lüdtke, D. S. Synthetic Approaches to Selenoesters. *Chem.* -

- A Eur. J.* **2021**, 27 (34), 8656–8667. <https://doi.org/10.1002/chem.202005430>.
- (102) Santi, C.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M. On Water Preparation of Phenylselenoesters. *Green Chem.* **2012**, 14 (5), 1277. <https://doi.org/10.1039/c2gc16541d>.
- (103) de Oliveira, A. J.; de Oliveira, S. A.; Vasconcelos, L. G.; Dall'Oglio, E. L.; Vieira, L. C. C.; Stein, A. L. Synthesis of Selenol Esters via the Reaction of Acyl Chlorides with Diselenides in the Presence of Zn Dust Catalyzed by CoCl₂·6H₂O. *Tetrahedron Lett.* **2021**, 80. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153317>.
- (104) Jung, M. E.; Roberts, C. A.; Perez, F.; Pham, H. V.; Zou, L.; Houk, K. N. Thermodynamic Control of Isomerizations of Bicyclic Radicals: Interplay of Ring Strain and Radical Stabilization. *Org. Lett.* **2016**, 18 (1), 32–35. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b03112>.
- (105) Jung, M. E.; Perez, F.; Regan, C. F.; Yi, S. W.; Perron, Q. Se-Phenyl Prop-2-Eneselenoate: An Ethylene Equivalent for Diels-Alder Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, 52 (7), 2060–2062. <https://doi.org/10.1002/anie.201208294>.
- (106) Pandey, G.; Tiwari, S. K.; Singh, B.; Vanka, K.; Jain, S. P -Selective (Sp²)-C-H Functionalization for an Acylation/Alkylation Reaction Using Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (91), 12337–12340. <https://doi.org/10.1039/c7cc07529d>.
- (107) Sánchez-Campillo, I.; Gratacòs-Batlle, E.; Pérez-García, S.; Nguyen, H. S.; Triola, G.; Mootz, H. D.; Blanco-Canosa, J. B. Catalysis of Native Chemical Ligation and Expressed Protein Ligation by Alkylselenols. *JACS Au* **2025**, 5 (12), 5948–5964. <https://doi.org/10.1021/jacsau.5c00793>.
- (108) Durek, T.; Alewood, P. F. Preformed Selenoesters Enable Rapid Native Chemical Ligation at Intractable Sites. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, 50 (50), 12042–12045. <https://doi.org/10.1002/anie.201105512>.
- (109) Agouridas, V.; El Mahdi, O.; Diemer, V.; Cargoët, M.; Monbaliu, J. C. M.; Melnyk, O. Native Chemical Ligation and Extended Methods: Mechanisms, Catalysis, Scope, and Limitations. *Chem. Rev.* **2019**, 119 (12). <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00712>.
- (110) Temperini, A.; Piazzolla, F.; Minuti, L.; Curini, M.; Siciliano, C. General, Mild, and Metal-Free Synthesis of Phenyl Selenoesters from Anhydrides and Their Use in

- Peptide Synthesis. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (9), 4588–4603. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00173>.
- (111) Du, J. J.; Zhang, L.; Gao, X. F.; Sun, H.; Guo, J. Peptidyl ω -Asp Selenoesters Enable Efficient Synthesis of N-Linked Glycopeptides. *Front. Chem.* **2020**, *8* (May), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00396>.
- (112) Wang, X.; Ashhurst, A. S.; Dowman, L. J.; Watson, E. E.; Li, H. Y.; Fairbanks, A. J.; Larance, M.; Kwan, A.; Payne, R. J. Total Synthesis of Glycosylated Human Interferon- γ . *Org. Lett.* **2020**, *22* (17), 6863–6867. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02401>.
- (113) Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Castro, M.; Casaril, A. M.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Salles, H. D.; Schneider, P. H.; Savegnago, L. Antioxidant Properties of (R)-Se-Aryl Thiazolidine-4-Carboselenoate. *Chem. Biol. Interact.* **2013**, *205* (2), 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.06.019>.
- (114) Szemerédi, N.; Kincses, A.; Rehorova, K.; Hoang, L.; Salardón-Jiménez, N.; Sevilla-Hernández, C.; Viktorová, J.; Domínguez-Álvarez, E.; Spengler, G. Ketone- and Cyano-Selenoesters to Overcome Efflux Pump, Quorum-Sensing, and Biofilm-Mediated Resistance. *Antibiotics* **2020**, *9* (12), 896. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9120896>.
- (115) De la Cruz-Claure, M. L.; Céspedes-Llave, A. A.; Ulloa, M. T.; Benito-Lama, M.; Domínguez-álvarez, E.; Bastida, A. Inhibition–Disruption of *Candida Glabrata* Biofilms: Symmetrical Selenoesters as Potential Anti-Biofilm Agents. *Microorganisms* **2019**, *7* (12). <https://doi.org/10.3390/microorganisms7120664>.
- (116) Gajdács, M.; Spengler, G.; Sanmartín, C.; Maró, M. A.; Handzlik, J.; Domínguez-Álvarez, E. Selenoesters and Selenoanhydrides as Novel Multidrug Resistance Reversing Agents: A Confirmation Study in a Colon Cancer MDR Cell Line. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2017**, *27* (4), 797–802. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.01.033>.
- (117) Angeli, A.; Carta, F.; Donnini, S.; Capperucci, A.; Ferraroni, M.; Tanini, D.; Supuran, C. T. Selenolesterase Enzyme Activity of Carbonic Anhydrases. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (32), 4444–4447. <https://doi.org/10.1039/D0CC00995D>.
- (118) Angeli, A.; Trallori, E.; Carta, F.; Di Cesare Mannelli, L.; Ghelardini, C.; Supuran, C. T. Heterocoumarins Are Selective Carbonic Anhydrase IX and XII Inhibitors with Cytotoxic Effects against Cancer Cells Lines. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9* (9), 947–951. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.8b00362>.

- (119) 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. *Bioorganic Med. Chem.* **2016**, *24* (22), 5762–5770. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.09.031>.
- (120) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Goncalves, P. F. B.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. Novel Selenoesters Fluorescent Liquid Crystalline Exhibiting a Rich Phase Polymorphism. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20* (4), 715–722. <https://doi.org/10.1039/b917366h>.
- (121) Sancineto, L.; Vargas, J. P.; Monti, B.; Arca, M.; Lippolis, V.; Perin, G.; Lenardao, E. J.; Santi, C. Atom Efficient Preparation of Zinc Selenates for the Synthesis of Selenol Esters under “On Water” Conditions. *Molecules* **2017**, *22* (6). <https://doi.org/10.3390/molecules22060953>.
- (122) Marin, G.; Braga, A. L.; Rosa, A. S.; Galetto, F. Z.; Burrow, R. A.; Gallardo, H.; Paixão, M. W. Efficient Synthesis of Selenol Esters from Acid Chlorides Mediated by Indium Metal. *Tetrahedron* **2009**, *65* (23), 4614–4618. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.03.069>.
- (123) Godoi, M.; Ricardo, E. W.; Botteselle, G. V.; Galetto, F. Z.; Azeredo, J. B.; Braga, A. L. Synthesis of Selenol Esters from Diorganyl Diselenides and Acyl Chlorides under Solvent-Free Conditions and Microwave Irradiation. *Green Chem.* **2012**, *14* (2), 456–460. <https://doi.org/10.1039/c1gc16243h>.
- (124) Ren, K.; Wang, M.; Liu, P.; Wang, L. Iron-Catalyzed Synthesis of Selenoesters from Diselenides and Acyl Chlorides or Acid Anhydrides in the Presence of Magnesium Dust. *Synthesis (Stuttg.)* **2010**, No. 7, 1078–1082. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1219229>.
- (125) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Larghi, E. L. Synthesis of Thiol, Selenol, and Tellurol Esters by the Reaction of Organochalcogeno Mercurials with Acid Chlorides. *Organometallics* **1999**, *18* (24), 5183–5186. <https://doi.org/10.1021/om990589e>.
- (126) Ajiki, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. Rhodium-Catalyzed Reductive Coupling of Disulfides and Diselenides with Alkyl Halides, Using Hydrogen as a Reducing Agent. *Org. Lett.* **2005**, *7* (19), 4193–4195. <https://doi.org/10.1021/ol051588n>.
- (127) Liou, J. C.; Badsara, S. S.; Huang, Y. T.; Lee, C. F. Syntheses of Selenoesters through C-H Selenation of Aldehydes with Diselenides under Metal-Free and Solvent-Free Conditions. *RSC Adv.* **2014**, *40* (78), 41237–41244. <https://doi.org/10.1039/c4ra07983c>.

- (128) Chatterjee, R.; Mukherjee, A.; Santra, S.; Zyryanov, G. V.; Majee, A. Iron(III)-Catalyzed Synthesis of Selenoesters from α -Amino Carbonyl Derivatives at Room Temperature. *Tetrahedron* **2019**, *75* (43), 130624. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.130624>.
- (129) Liu, Y.; Li, F.; Liu, M. C.; Zhou, Y. B.; Wu, H. Y. Visible-Light-Driven PCy3-Promoted Deselenization of 1,2-Diselenides. *Org. Chem. Front.* **2024**, *11* (13), 3630–3638. <https://doi.org/10.1039/d4qo00522h>.
- (130) Qu, P.; Wang, H.; Chen, Y.; Pajujantaro, K.; Liu, G. Q. Photoinduced, Decarboxylative Coupling of α -Keto Acids with Diselenides to Form Selenoesters. *European J. Org. Chem.* **2025**, *28* (12), 1–5. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202401399>.
- (131) Meyer, T. H.; Choi, I.; Tian, C.; Ackermann, L. Powering the Future: How Can Electrochemistry Make a Difference in Organic Synthesis? *Chem* **2020**, *6* (10), 2484–2496. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.08.025>.
- (132) Leech, M. C.; Garcia, A. D.; Petti, A.; Dobbs, A. P.; Lam, K. Organic Electrosynthesis: From Academia to Industry. *React. Chem. Eng.* **2020**, *5* (6), 977–990. <https://doi.org/10.1039/d0re00064g>.
- (133) Jiang, Y.; Xu, K.; Zeng, C. Use of Electrochemistry in the Synthesis of Heterocyclic Structures. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (9), 4485–4540. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00271>.
- (134) Francke, R. Concepts for Sustainable Organic Electrosynthesis. *Curr. Opin. Electrochem.* **2022**, *36*. <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2022.101111>.
- (135) Cembellín, S.; Batanero, B. Organic Electrosynthesis Towards Sustainability: Fundamentals and Greener Methodologies. *Chem. Rec.* **2021**, *21* (9), 2453–2471. <https://doi.org/10.1002/tcr.202100128>.
- (136) 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.* **2017**, *21* (9), 1213–1226. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00004>.
- (137) Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. Synthetic Organic Electrochemical Methods since 2000: On the Verge of a Renaissance. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (21), 13230–13319. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00397>.
- (138) Lehnherr, D.; Chen, L. Overview of Recent Scale-Ups in Organic Electrosynthesis (2000-2023). *Org. Process Res. Dev.* **2024**, *28* (2), 338–366.

- <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.3c00340>.
- (139) Li, Y.; Wen, L.; Guo, W. A Guide to Organic Electroreduction Using Sacrificial Anodes. *Chem. Soc. Rev.* **2023**, *52* (4), 1168–1188. <https://doi.org/10.1039/d3cs00009e>.
- (140) Ware, S. D.; Zhang, W.; Guan, W.; Lin, S.; See, K. A. A Guide to Troubleshooting Metal Sacrificial Anodes for Organic Electrosynthesis. *Chem. Sci.* **2024**, *15* (16), 5814–5831. <https://doi.org/10.1039/d3sc06885d>.
- (141) Lesko, I.; Sengmany, S.; Beltran, R.; Le Gall, E.; Léonel, E. Transition Metal-Free Direct Electrochemical Carboxylation of Organic Halides Using a Sacrificial Magnesium Anode: Straightforward Synthesis of Carboxylic Acids. *ChemistryOpen* **2025**, *14* (7). <https://doi.org/10.1002/open.202400426>.
- (142) 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.* **2020**, *142* (51), 21272–21278. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c10899>.
- (143) 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. 2019, pp 5928–5940.
- (144) Qu, P.; Jiang, Y. Q.; Wang, Y. H.; Liu, G. Q. Recent Progress in the Electrochemical Selenofunctionalization of Alkenes and Alkynes. *Green Chem.* **2023**, *25* (19), 7485–7507. <https://doi.org/10.1039/d3gc02546b>.
- (145) Meirinho, A. G.; Pereira, V. F.; Martins, G. M.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L.; Mendes, S. R. Electrochemical Oxidative C(Sp²)-H Bond Selenylation of Activated Arenes. *European Journal of Organic Chemistry*. 2019, pp 6465–6469. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900992>.
- (146) Welter, L. E.; Baptista, M.; Nicoletti, C. R.; Gomes, S. Q.; Miranda, F. S.; da Silva, S. S.; Frizon, T. E. A.; Braga, A. L. Greener Synthesis of 4-Selanyl-Isocoumarins Mediated by TCCA: Electrochemical Insights and DNA Interaction Studies. *ACS Omega* **2025**, *10* (44), 52621–52633. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c06150>.
- (147) Armarego, W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals. *Purif. Lab. Chem.* **1996**, 1–1176. [https://doi.org/10.1016/s0022-328x\(00\)82974-5](https://doi.org/10.1016/s0022-328x(00)82974-5).
- (148) Reich, H. J. Functional Group Manipulation Using Organoselenium Reagents. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12* (1), 22–30. <https://doi.org/10.1021/ar50133a004>.
- (149) Bandeira, P. T.; Souza, J. P. A.; Scariot, D. B.; Garcia, F. P.; Nakamura, C. V.;

- De Oliveira, A. R. M.; Piovan, L. Diacetal Ditellurides as Highly Active and Selective Antiparasitic Agents toward *Leishmania Amazonensis*. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10* (5), 806–810. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.9b00060>.
- (150) Krief, A.; Derock, M. Condition-Driven Selective Syntheses of Dialkyl Diselenides Involving Elemental Selenium and Sodium Borohydride. *Synlett* **2005**, No. 6, 1012–1014. <https://doi.org/10.1055/s-2005-864814>.
- (151) Jardim, G. A. M.; Bozzi, Í. A. O.; Oliveira, W. X. C.; Mesquita-Rodrigues, C.; Menna-Barreto, R. F. S.; Kumar, R. A.; Gravel, E.; Doris, E.; Braga, A. L.; Da Silva Júnior, E. N. 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.* **2019**, *43* (35), 13751–13763. <https://doi.org/10.1039/c9nj02026h>.
- (152) Sousa, J. R. L.; Franco, M. S.; Mendes, L. D.; Araújo, L. A.; Neto, J. S. S.; Frizon, T. E. A.; dos Santos, V. B.; Carasek, E.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. KIO₃-Catalyzed Selective Oxidation of Thiols to Disulfides in Water under Ambient Conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22* (11), 2175–2181. <https://doi.org/10.1039/D3OB01913F>.
- (153) Huang, Y.; Zhang, X.; Dong, X. Q.; Zhang, X. Iridium-Catalyzed Cycloisomerization of Alkynoic Acids: Synthesis of Unsaturated Lactones. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (4), 782–788. <https://doi.org/10.1002/adsc.201901322>.
- (154) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (50), 4467–4470. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)91094-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)91094-3).
- (155) Bai, J. H.; Qi, X. J.; Sun, W.; Yu, T. Y.; Xu, P. F. Nickel-Catalyzed Intramolecular Decarbonylative Coupling of Aryl Selenol Esters. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363* (8), 2084–2088. <https://doi.org/10.1002/adsc.202001611>.
- (156) Jiang, J.; Wang, W.; Wang, X.; Zhu, X.; Li, Z. Investigation on the Se-Acylation with N-Acylbenzotriazoles. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186* (10), 2047–2054. <https://doi.org/10.1080/10426507.2010.540605>.
- (157) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Terlizzi, R. Synthesis of Substituted Se-Phenyl Selenocarboxylates from Terminal Alkynes. *European J. Org. Chem.* **2004**, No. 16, 3447–3458.

<https://doi.org/10.1002/ejoc.200400177>.

- (158) Mota, N. S. R. S.; Kwiecinski, M. R.; Felipe, K. B.; Grinevicius, V. M. A. S.; Siminski, T.; Almeida, G. M.; Zeferino, R. C.; Pich, C. T.; Filho, D. W.; Pedrosa, R. C. β - Carboline Alkaloid Harmine Induces DNA Damage and Triggers Apoptosis by a Mitochondrial Pathway: Study in Silico, in Vitro and in Vivo. *Int. J. Funct. Nutr.* **2020**, 1, 1. <https://doi.org/10.3892/ijfn.2020.1>.
- (159) Trott, O.; Olson, A. J. Software News and Update AutoDock Vina : Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function , Efficient Optimization , and Multithreading. *J. Comput. Chem.* **2009**, 31, 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc>.
- (160) Cabrera, N.; Mora, J. R.; Márquez, E.; Calle, L.; Cortés, E.; Mora, J. R.; Márquez, E.; Calle, L.; Cortés, E. QSAR and Molecular Docking Modelling of Anti-Leishmanial Activities of Organic Selenium and Tellurium Compounds. *SAR QSAR Environ. Res.* **2021**, 32 (1), 29–50. <https://doi.org/10.1080/1062936X.2020.1848914>.
- (161) Sampaio, T. B.; Trevisan, J.; Rocha, D.; Prigol, M.; Saraiva, R. A.; Nogara, P. F.; Luiz, A.; Stein, A.; Batista, J.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. 4-Organoseleno-Isoquinolines Selectively and Reversibly Inhibit the Cerebral Monoamine Oxidase B Activity. *J. Mol. Neurosci.* **2016**, 59, 135–145. <https://doi.org/10.1007/s12031-016-0743-6>.
- (162) Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4 : Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *J. Comput. Chem.* **2009**, 30, 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc>.
- (163) BIOVIA; Systèmes, D. Discovery Studio Visualizer. 2017.

APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN: CAPÍTULO 1

Figura 29. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3a** obtido em CDCl_3

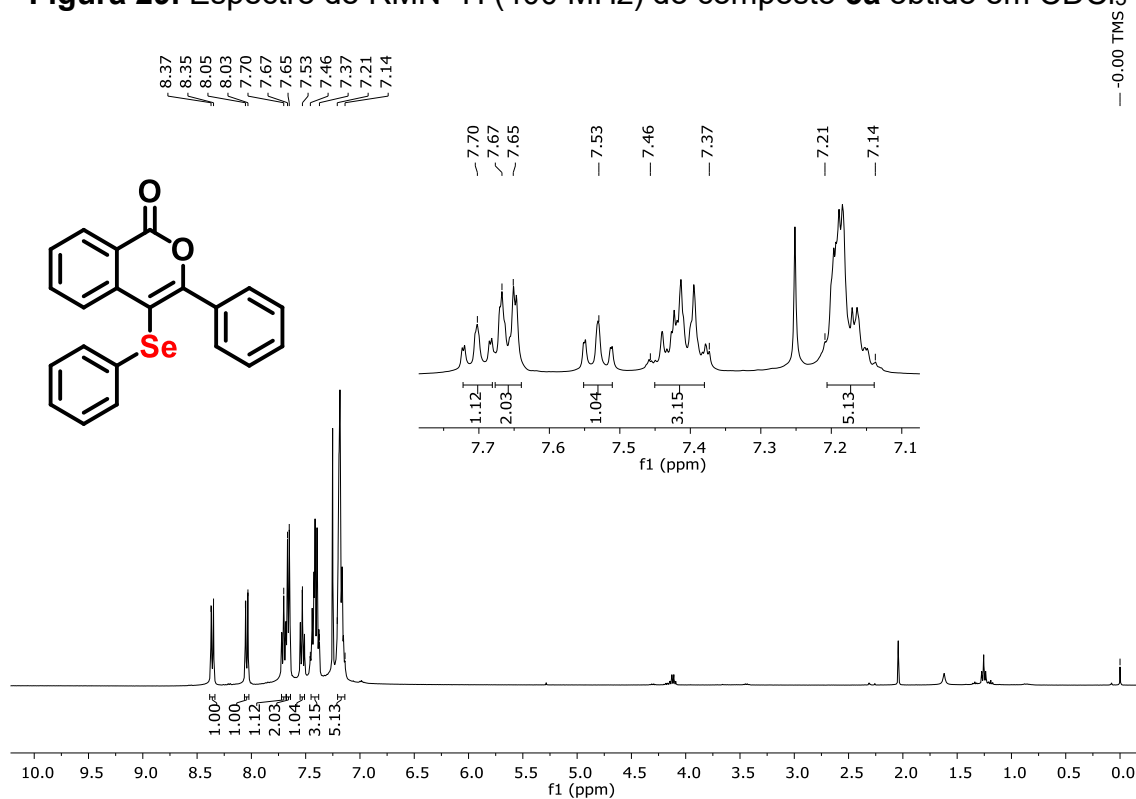


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3a** obtido em CDCl_3

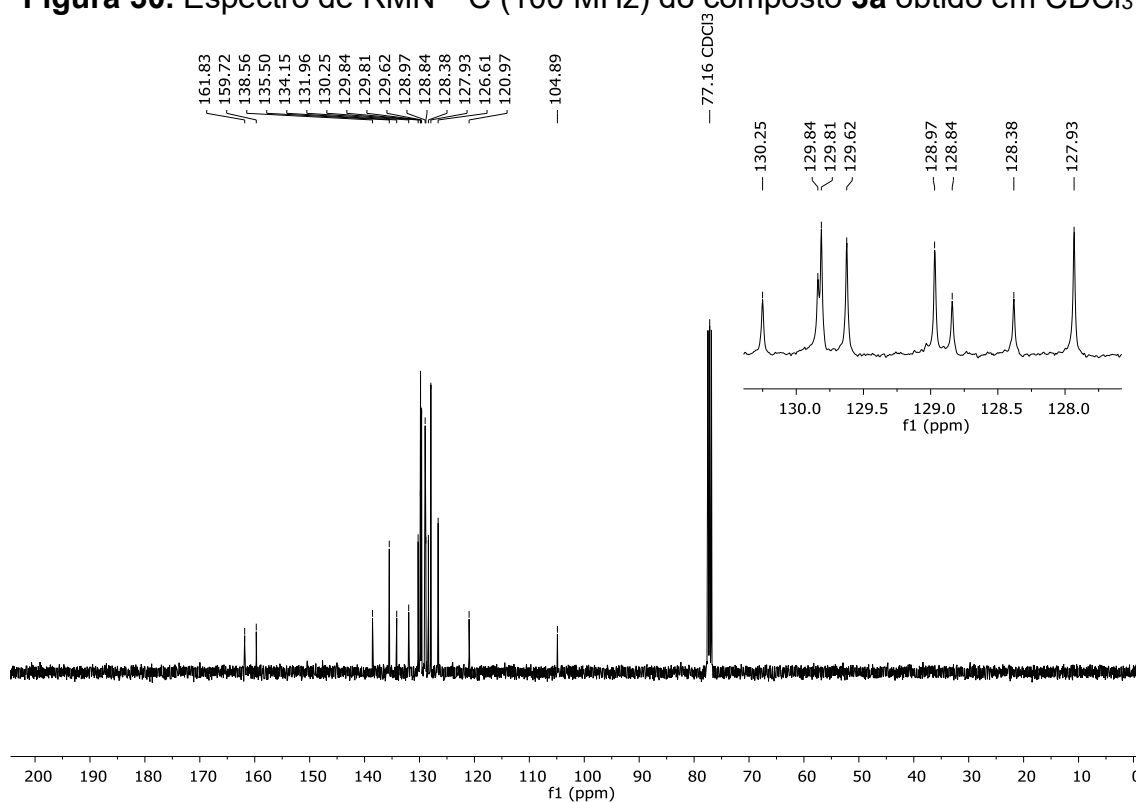


Figura 31. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3a** obtido em CDCl_3

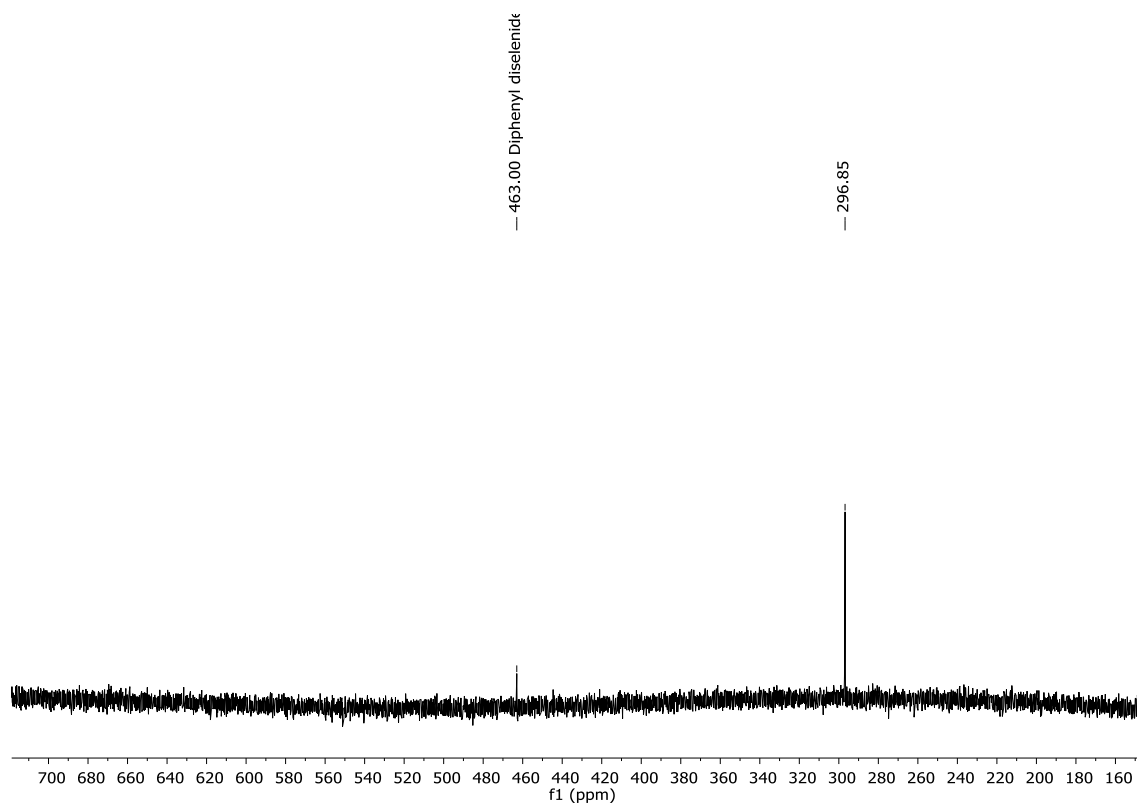


Figura 32. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3b** obtido em CDCl_3

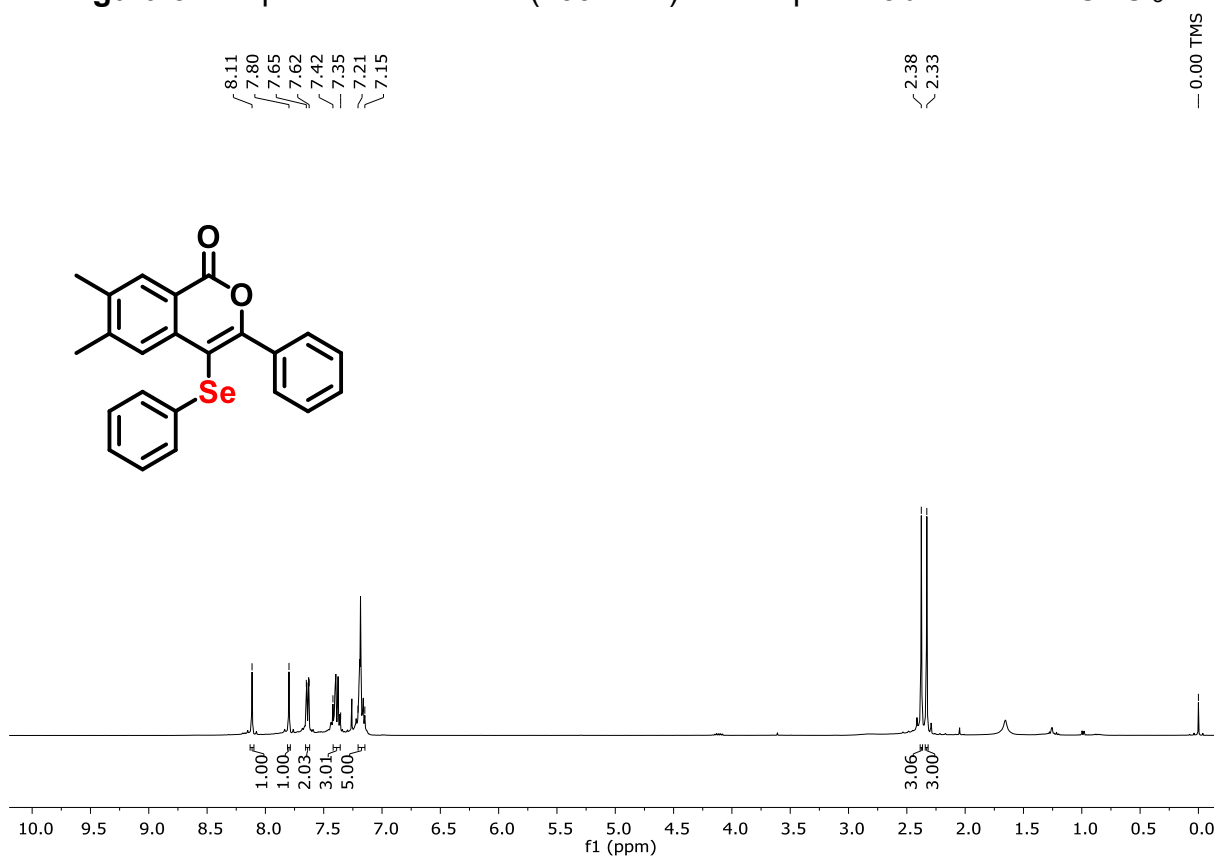


Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3b** obtido em CDCl_3

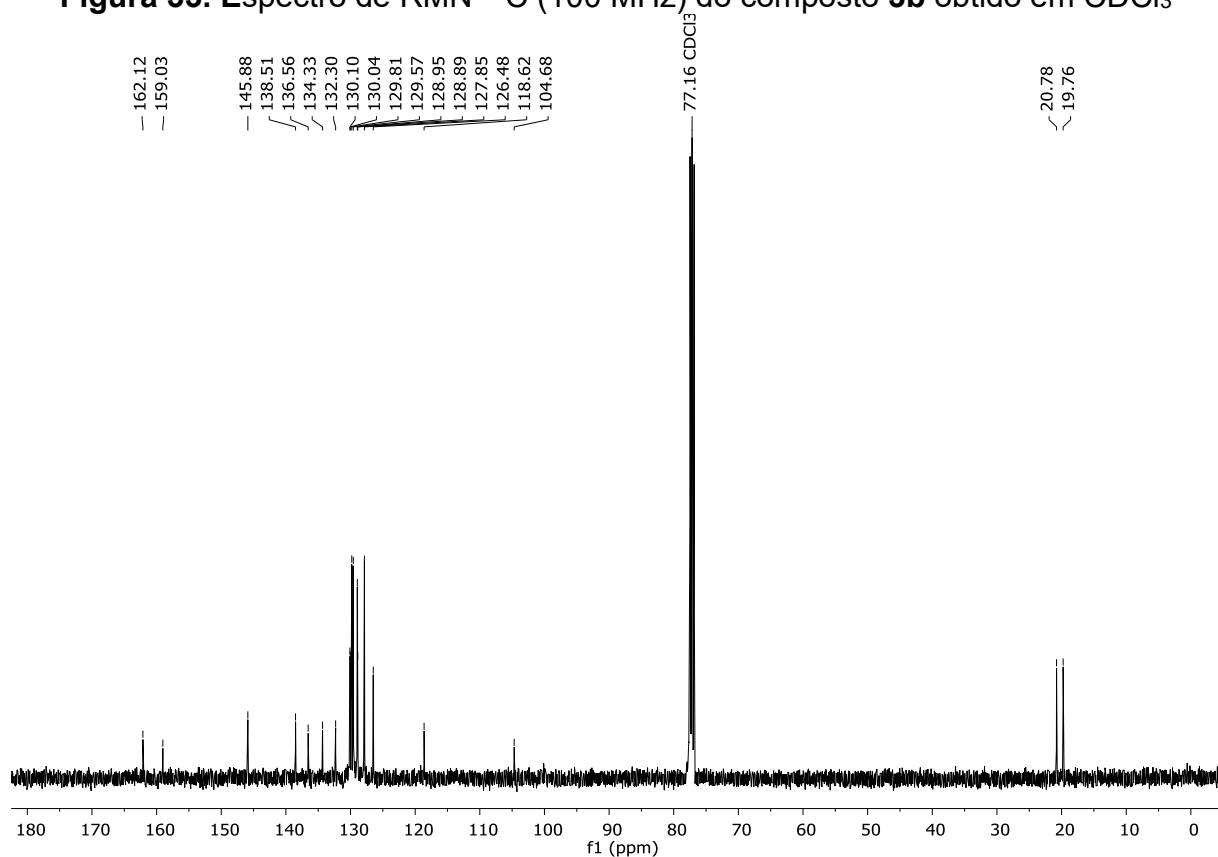


Figura 34. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3b** obtido em CDCl_3 .

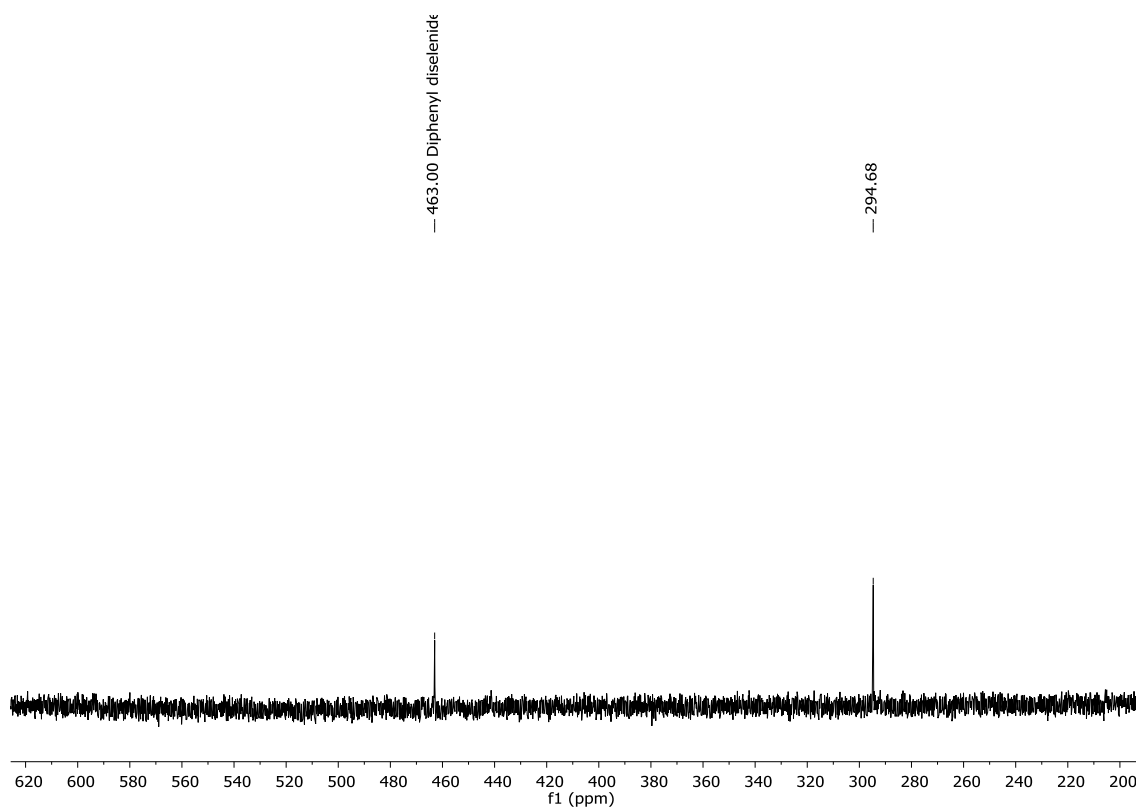


Figura 35. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3c** obtido em CDCl_3

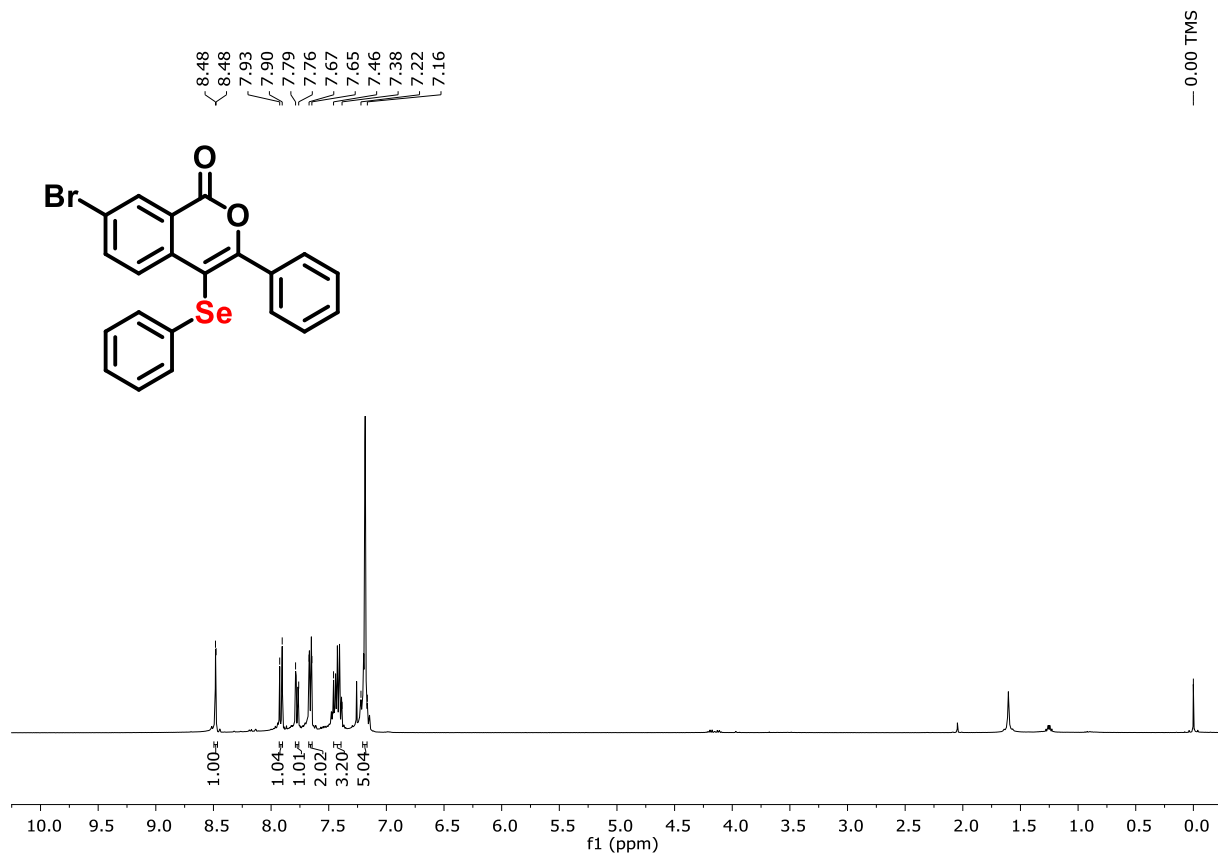


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3c** obtido em CDCl_3

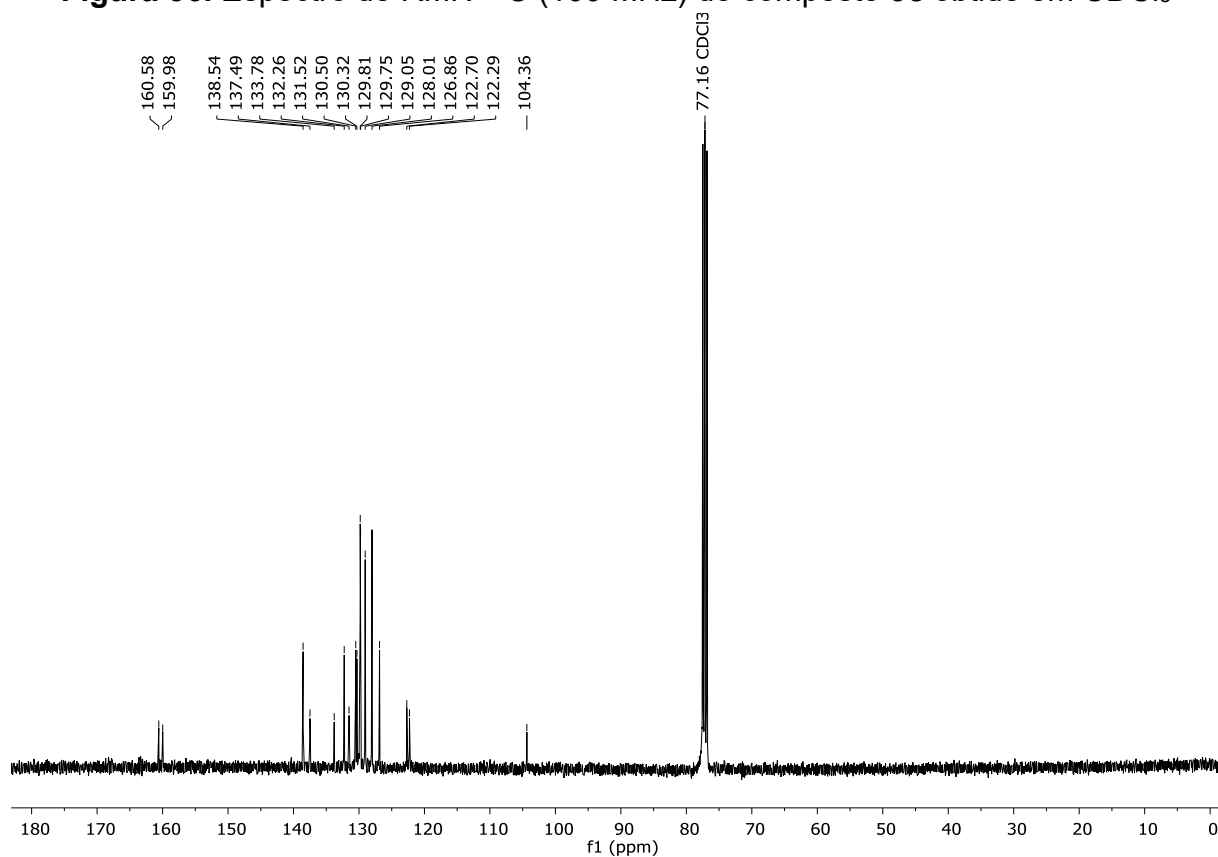


Figura 37. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3c** obtido em CDCl_3

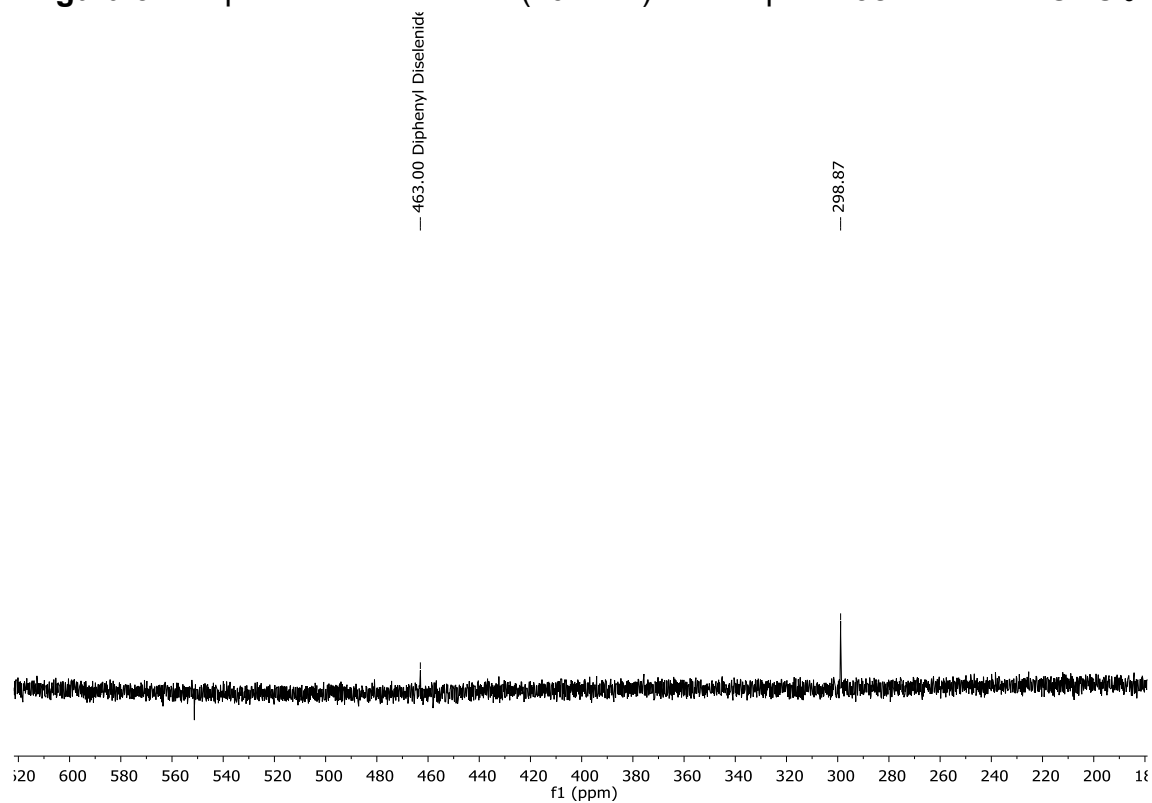


Figura 38. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3f** obtido em $\text{DMSO}-d_6$

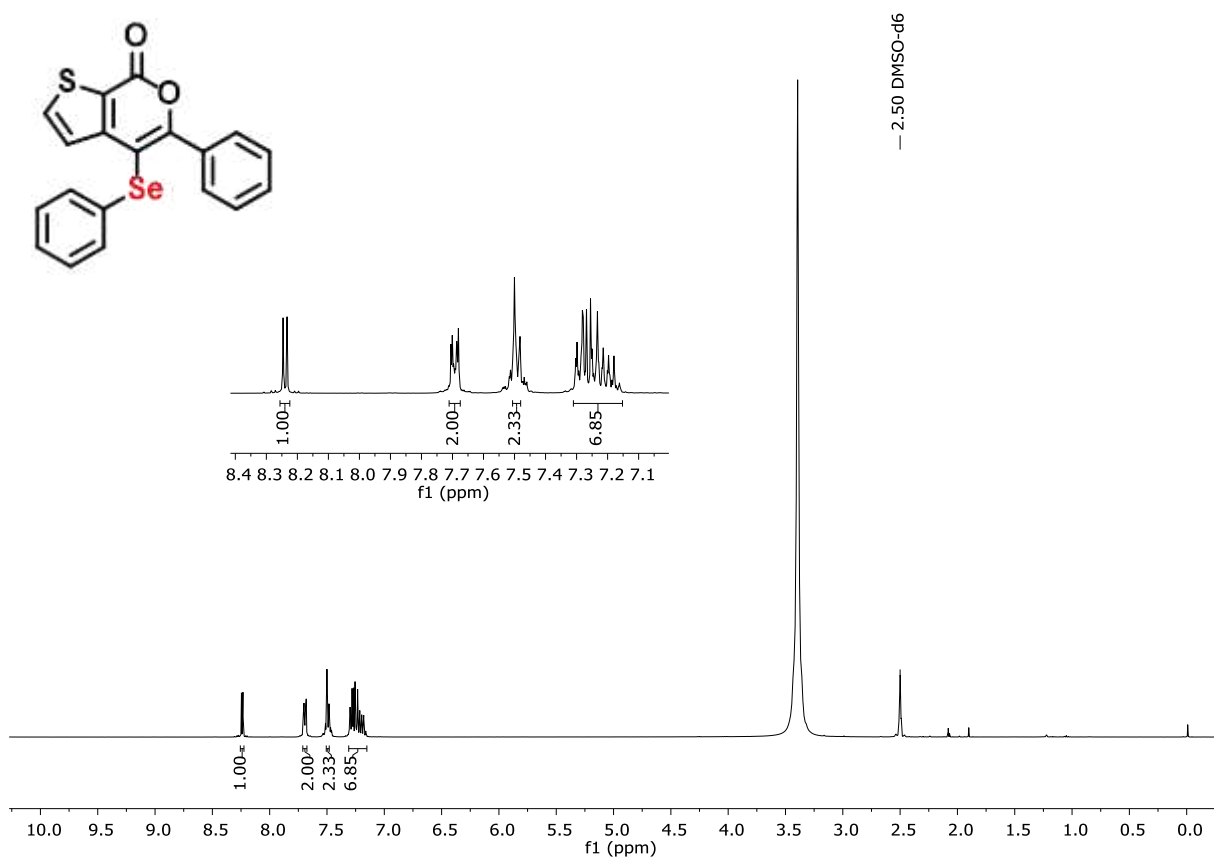


Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3f** obtido em $\text{DMSO-}d_6$

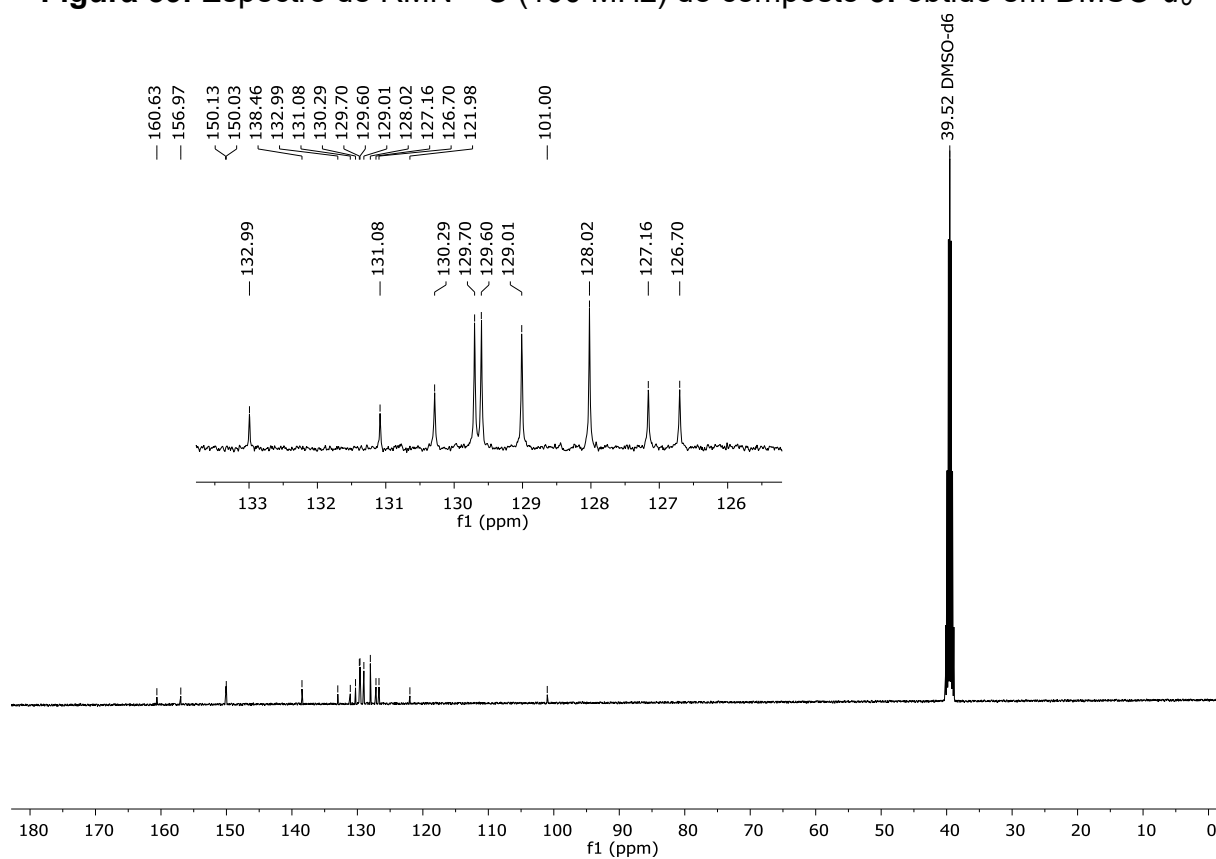


Figura 40. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3f** obtido em CDCl_3

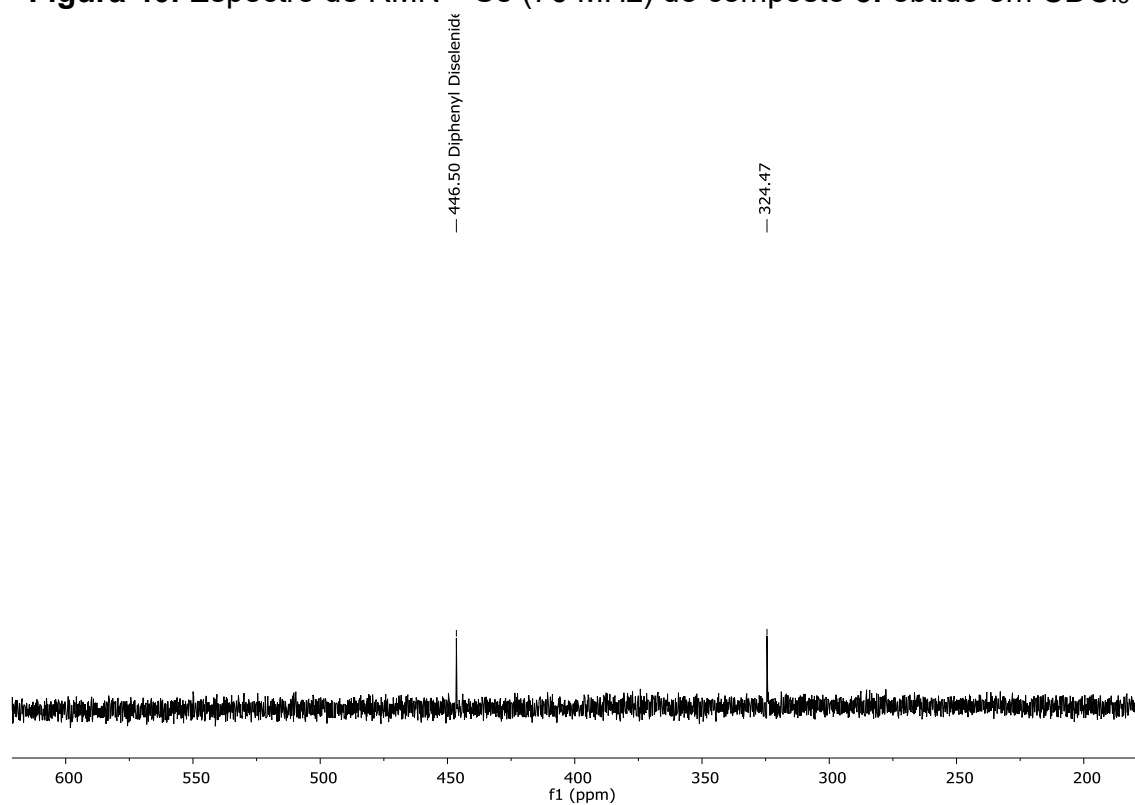


Figura 41. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3g** obtido em CDCl_3

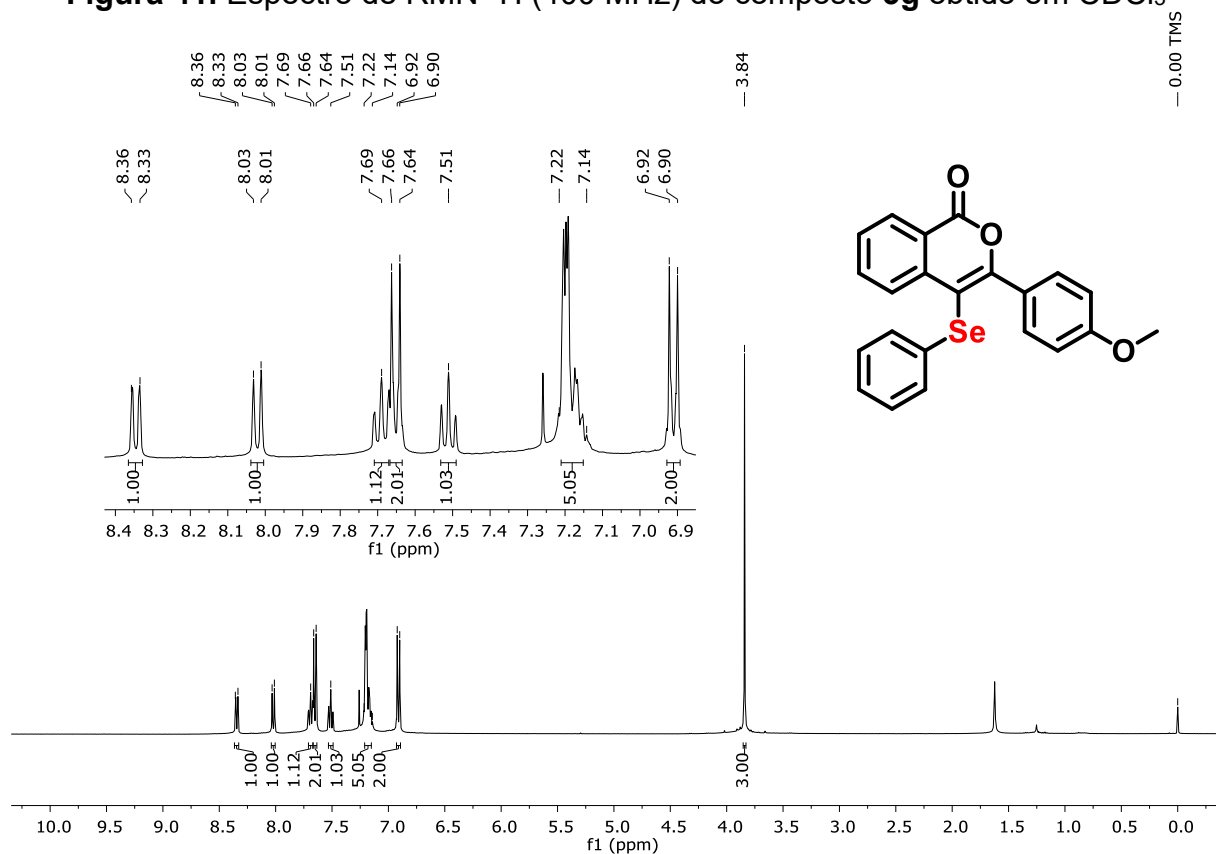


Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3g** obtido em CDCl_3

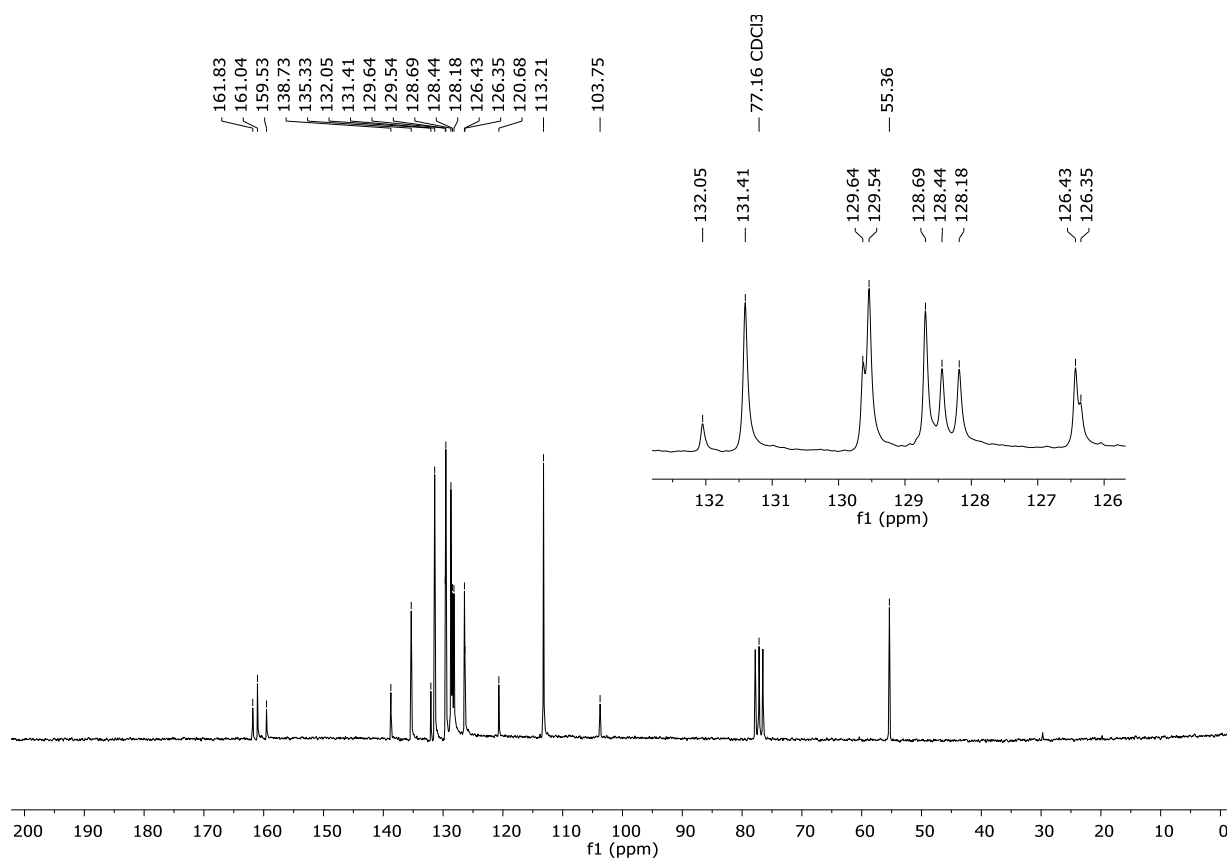


Figura 43. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3g** obtido em CDCl_3

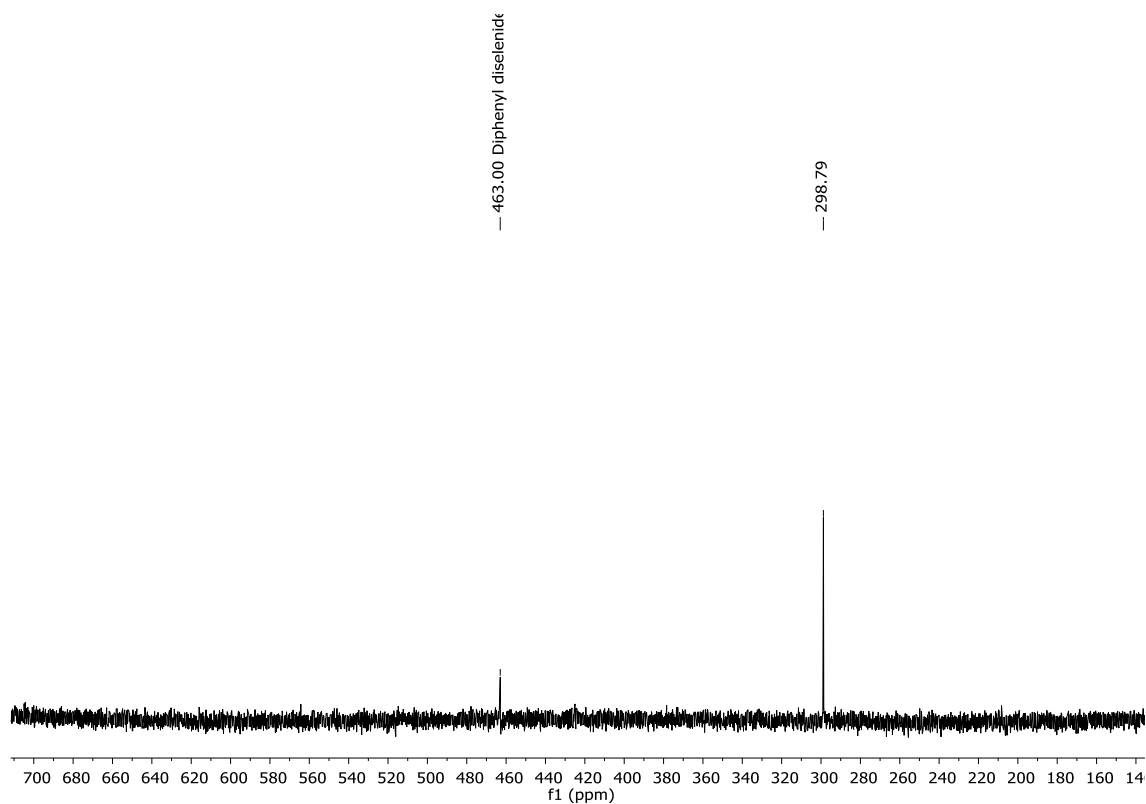


Figura 44. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3h** obtido em CDCl_3

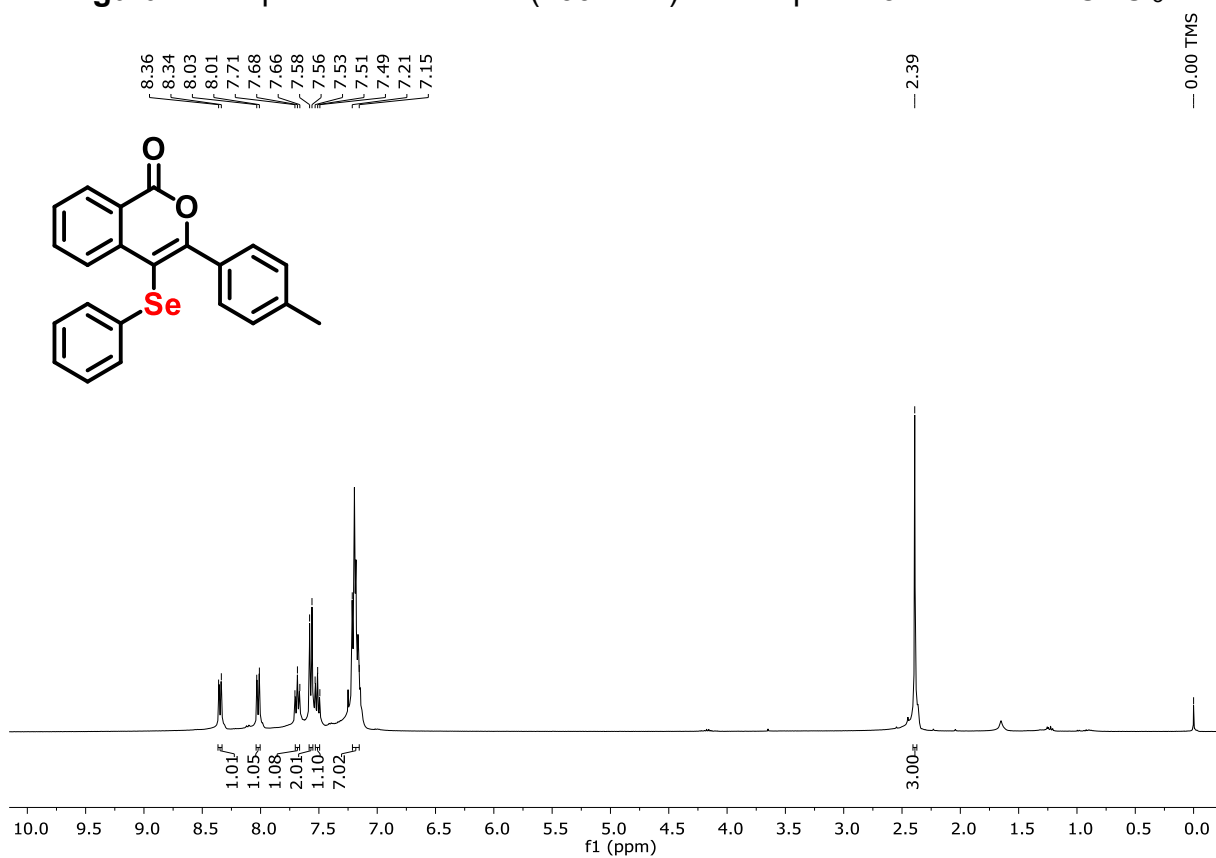


Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3h** obtido em CDCl_3

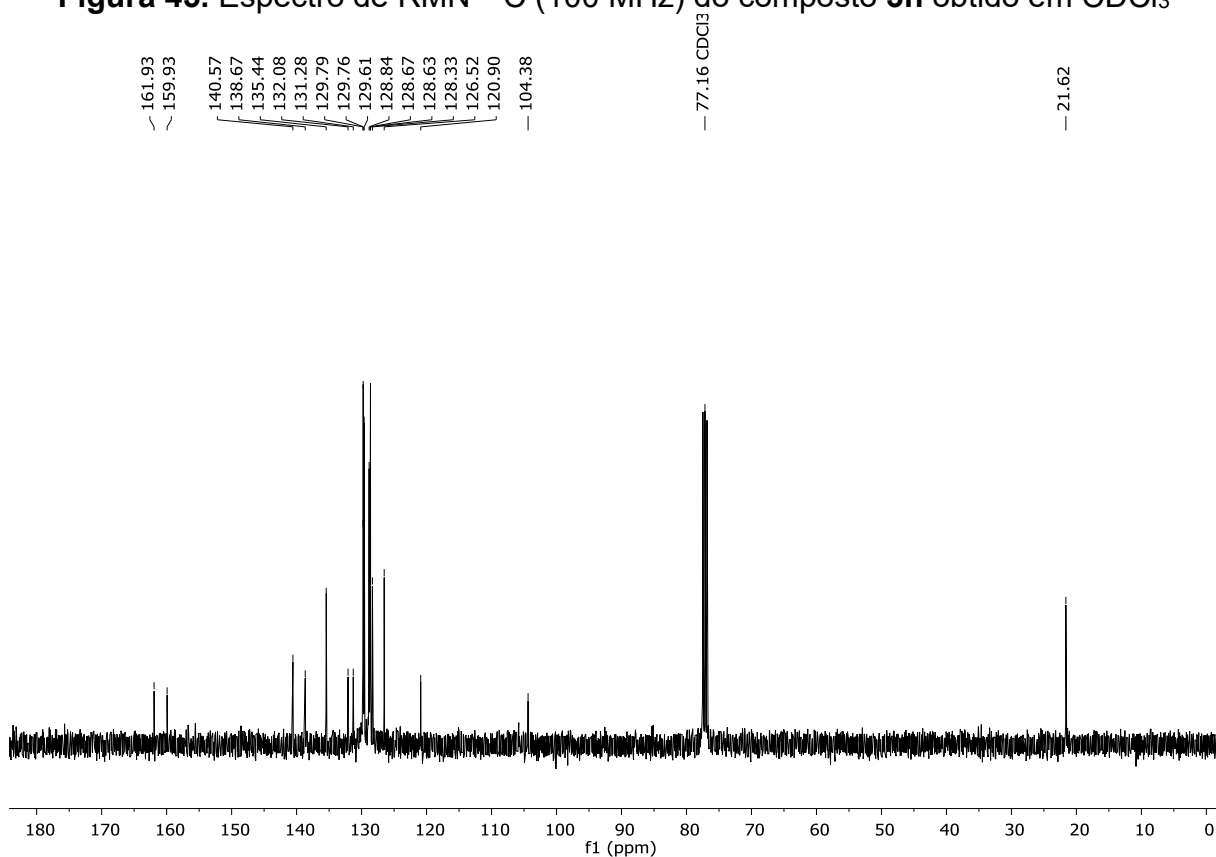


Figura 46. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3h** obtido em CDCl_3

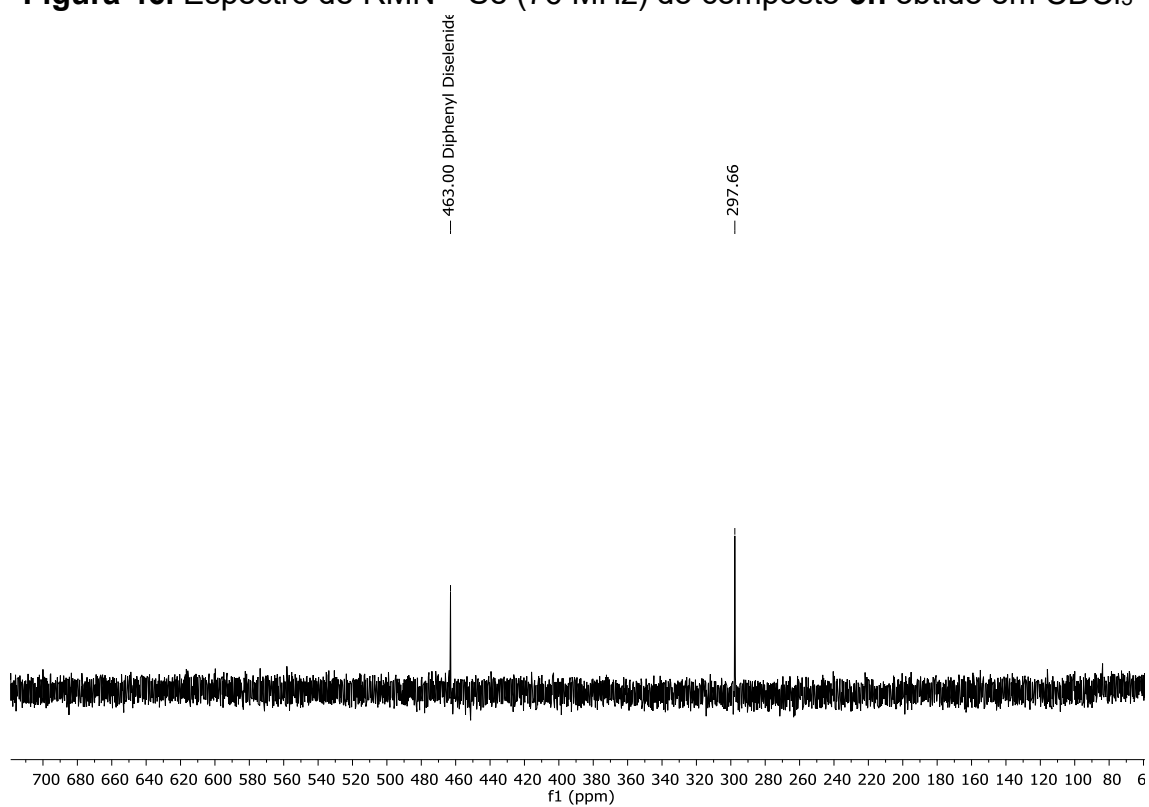


Figura 47. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3i** obtido em CDCl_3

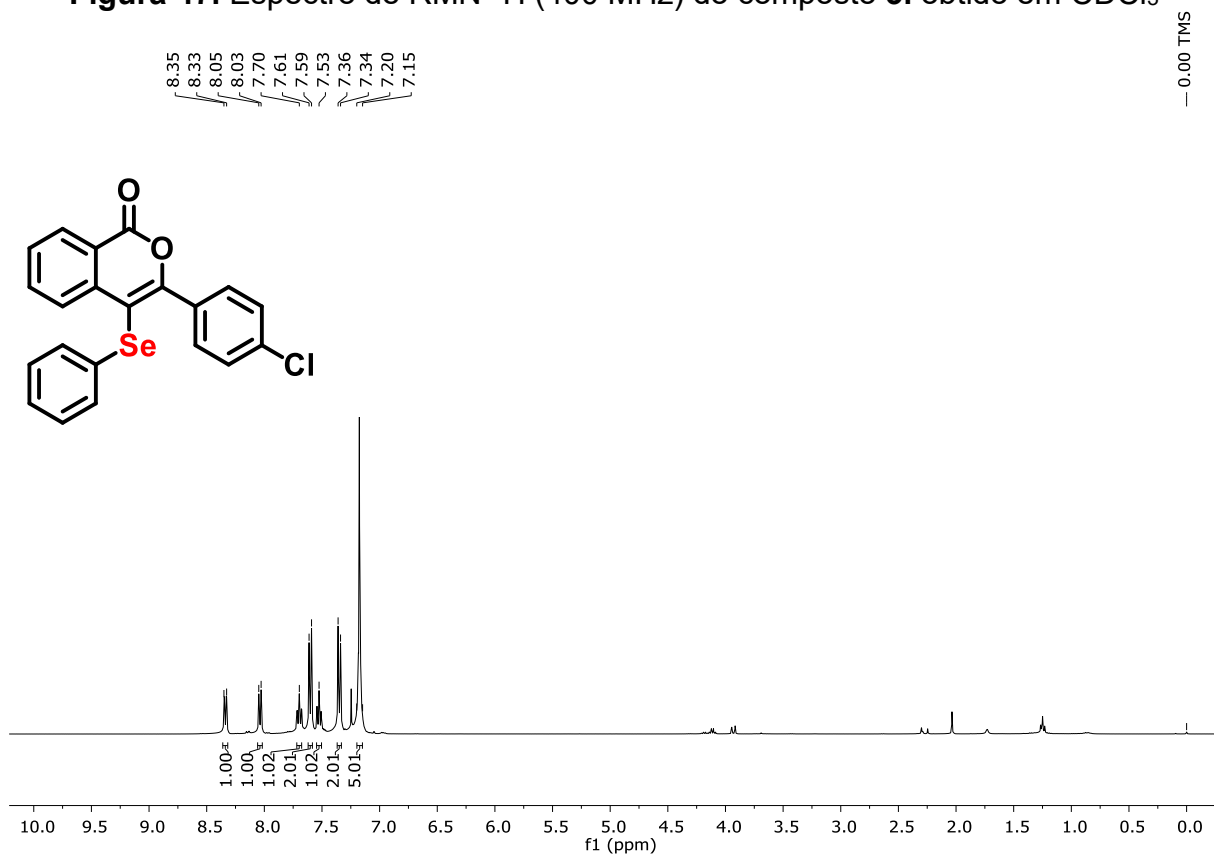


Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3i** obtido em CDCl_3

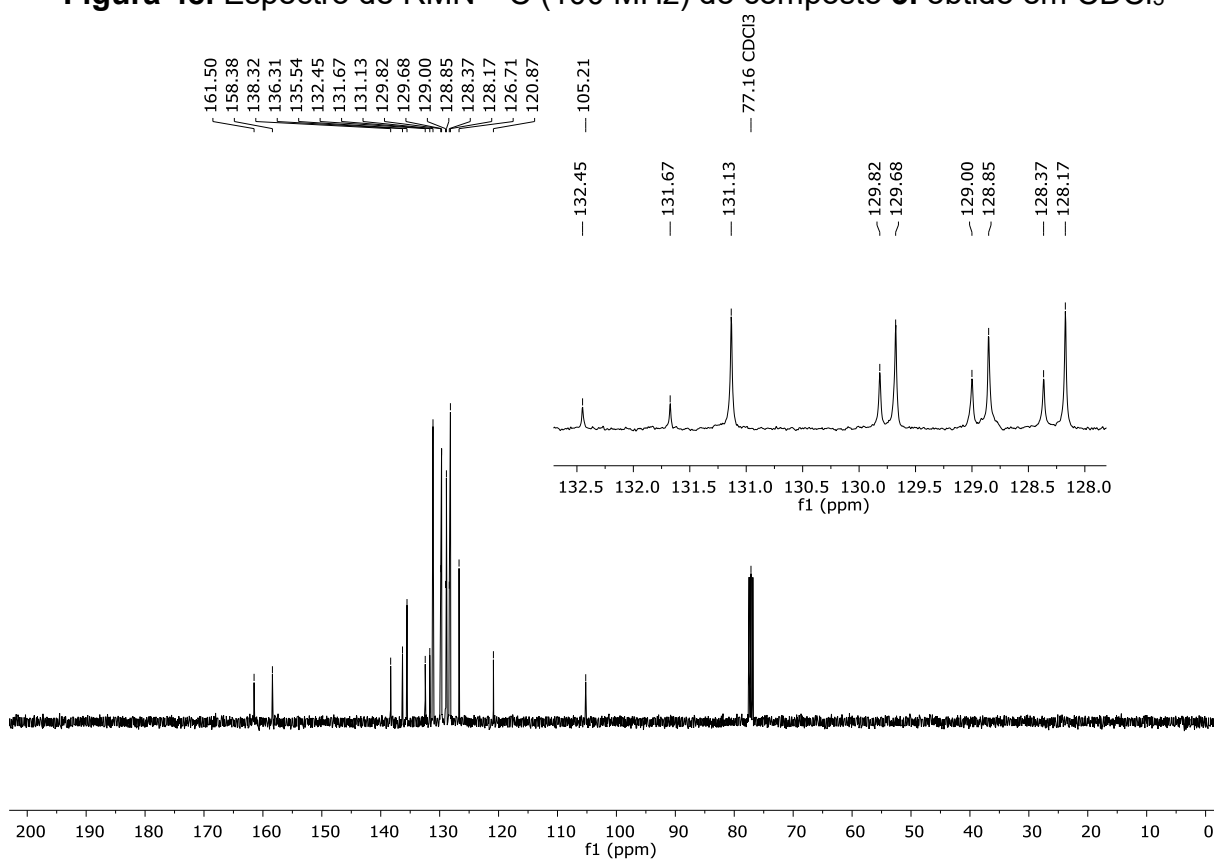


Figura 49. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3i** obtido em CDCl_3

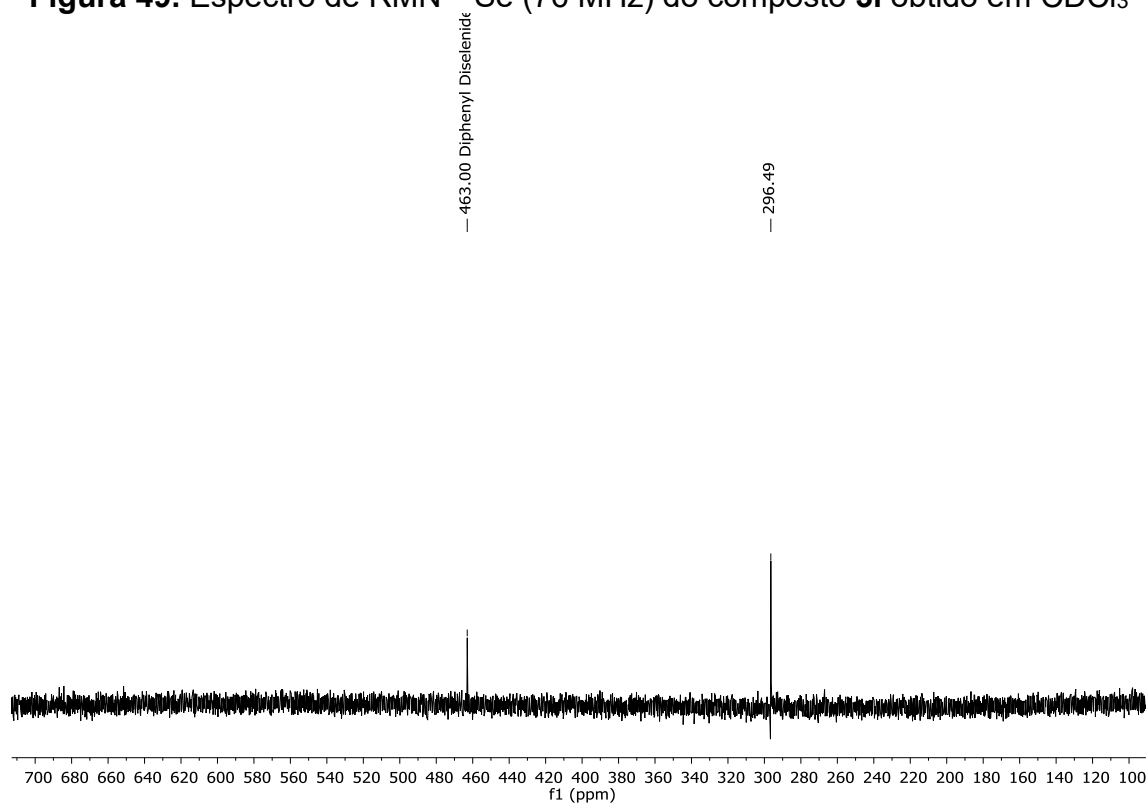


Figura 50. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3j** obtido em CDCl_3

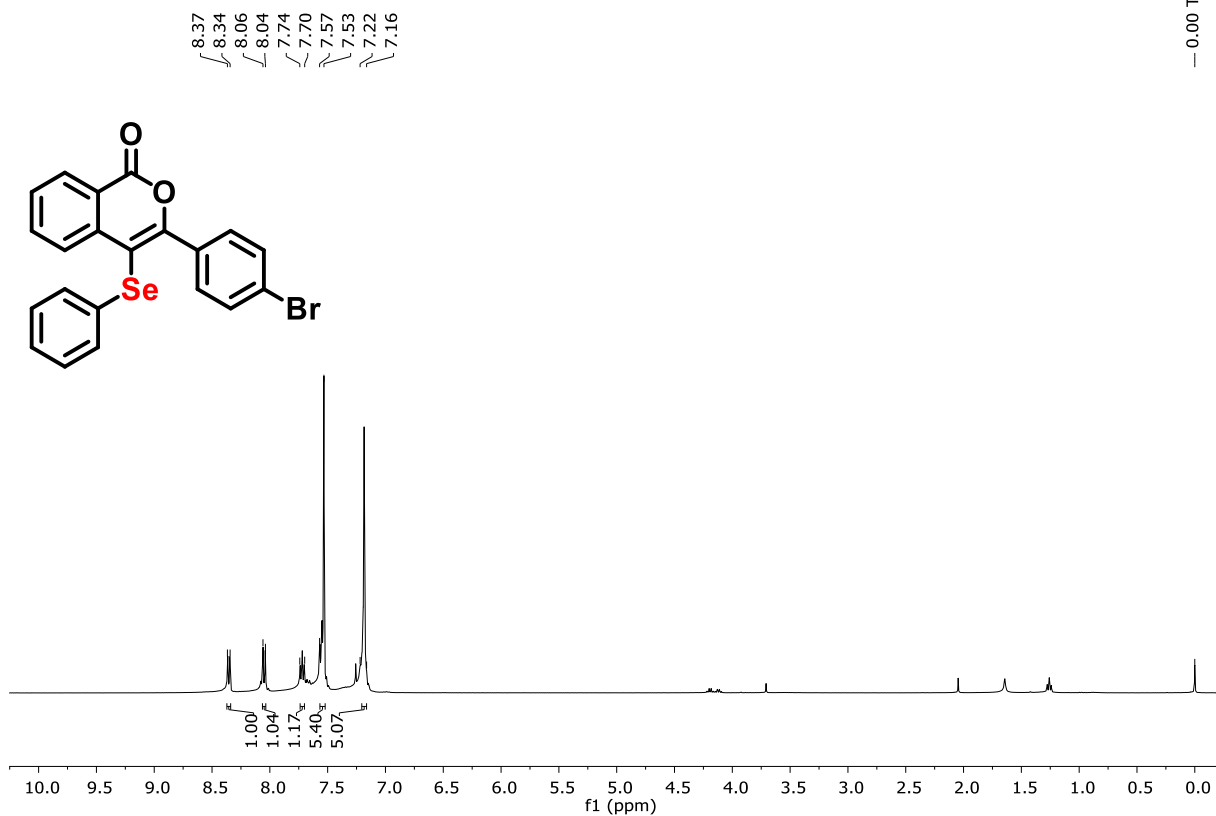


Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3j** obtido em CDCl_3

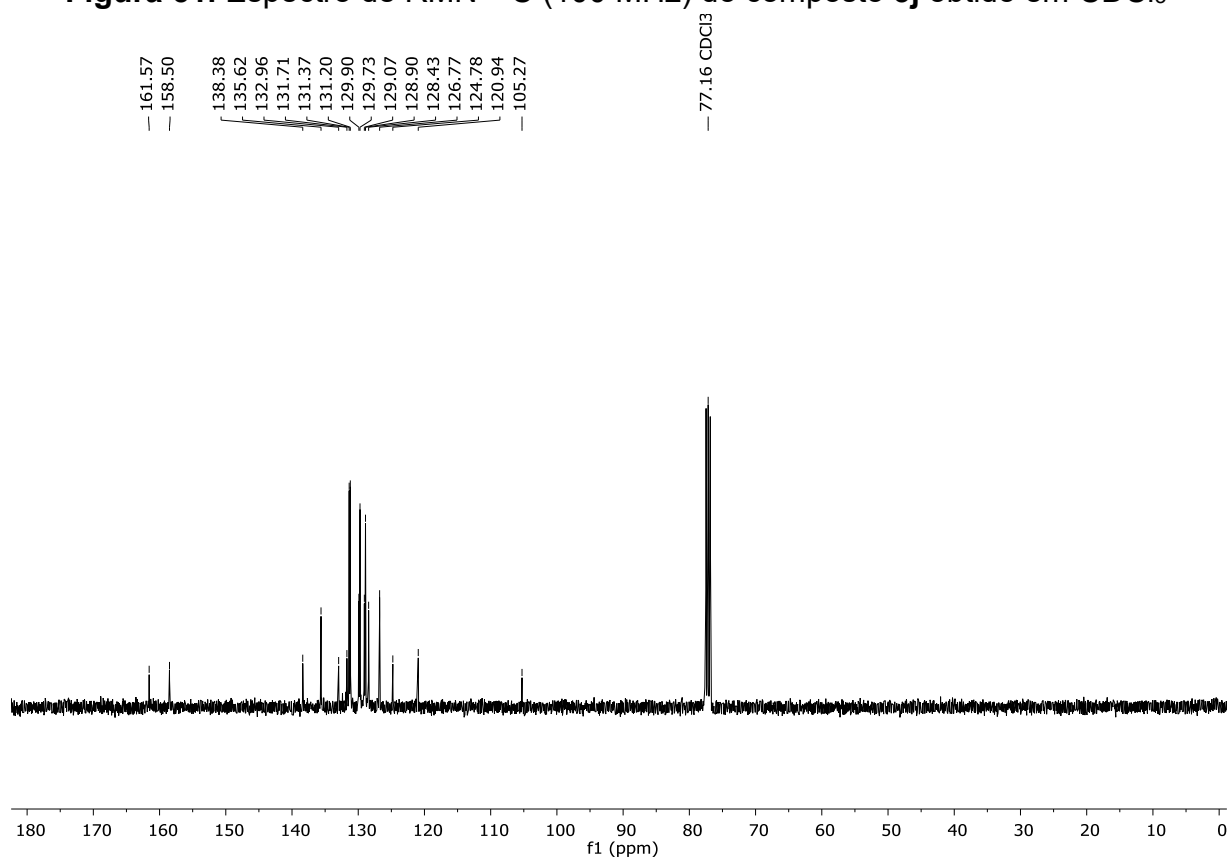


Figura 52. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3j** obtido em CDCl_3

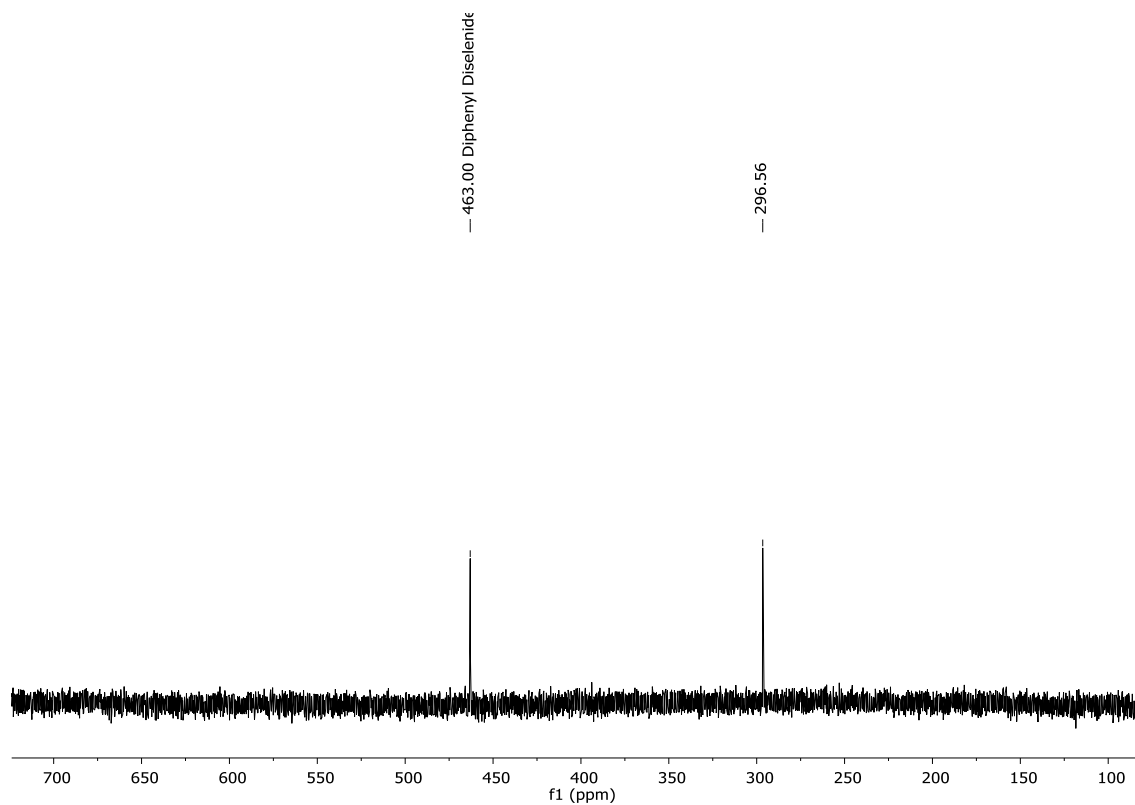


Figura 53. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3k** obtido em CDCl_3

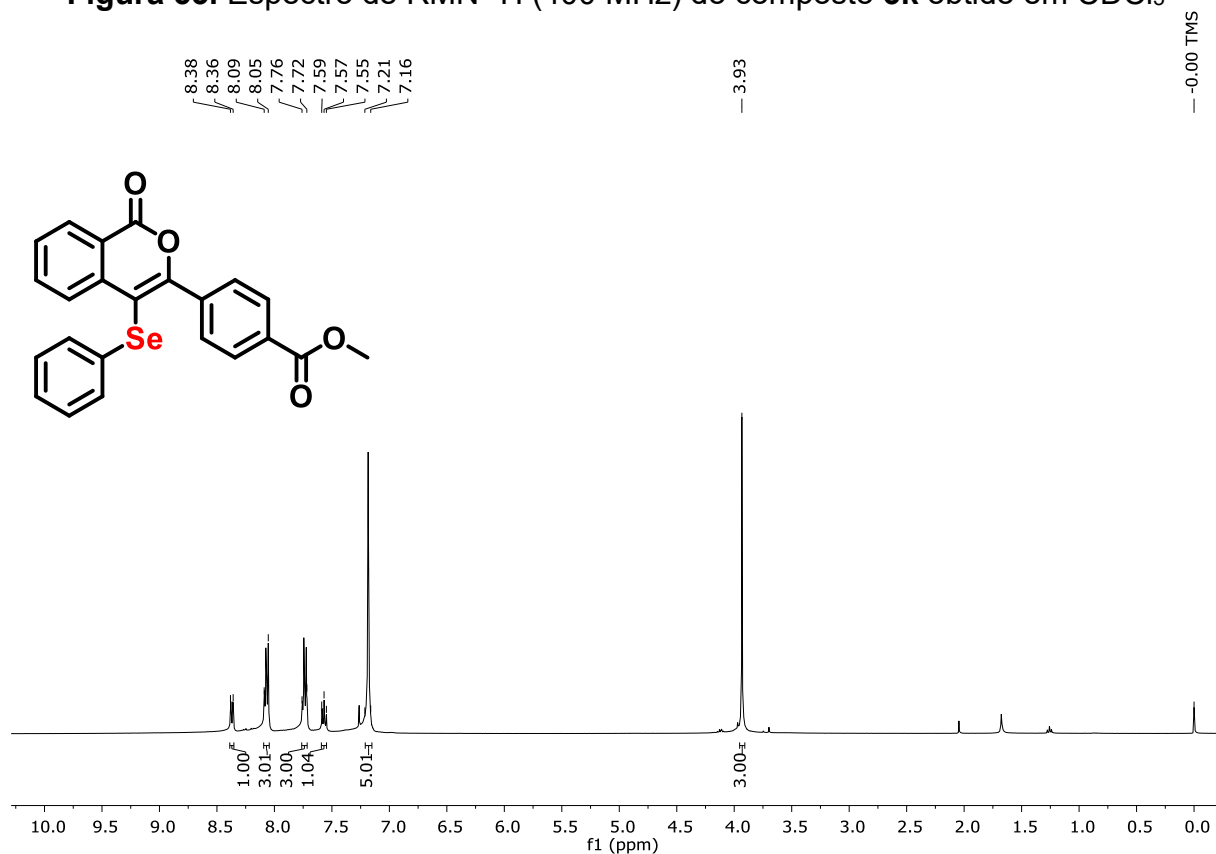


Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3k** obtido em CDCl_3

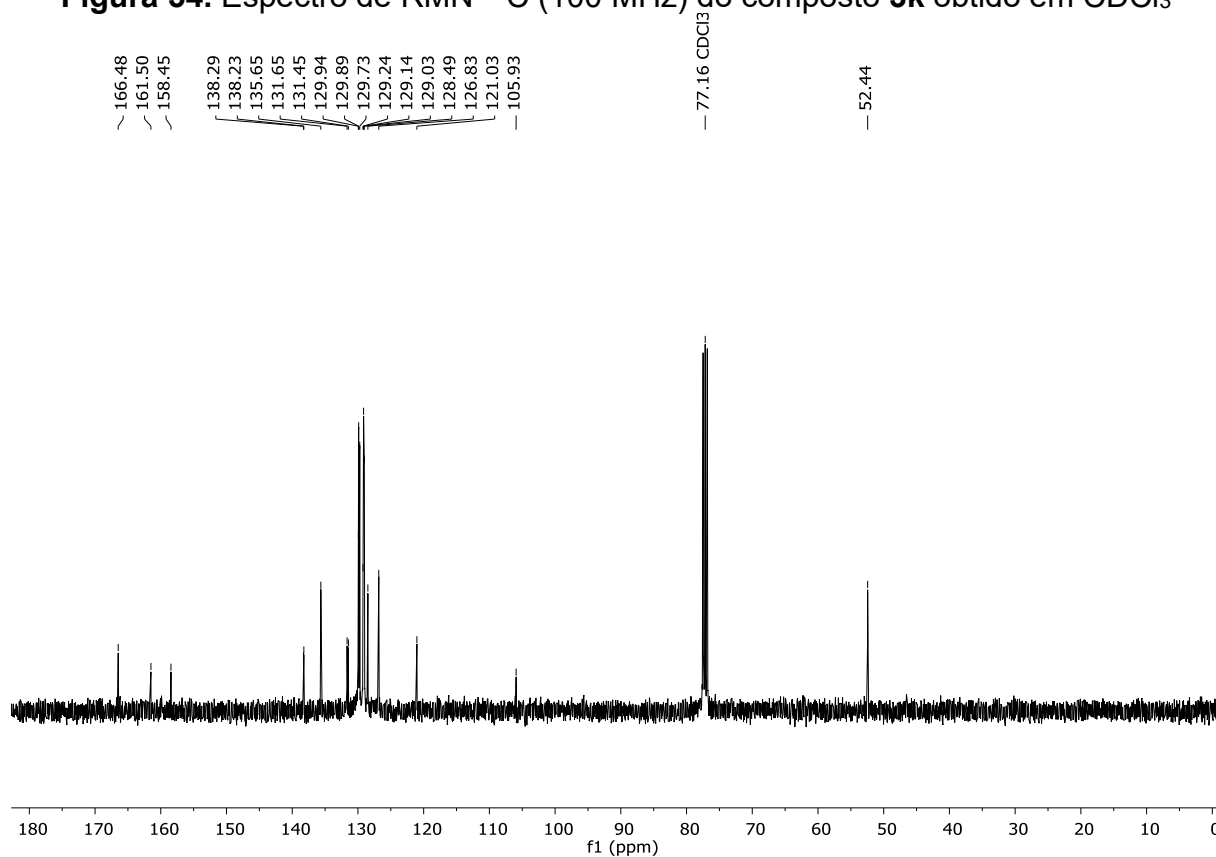


Figura 55. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3k** obtido em CDCl_3

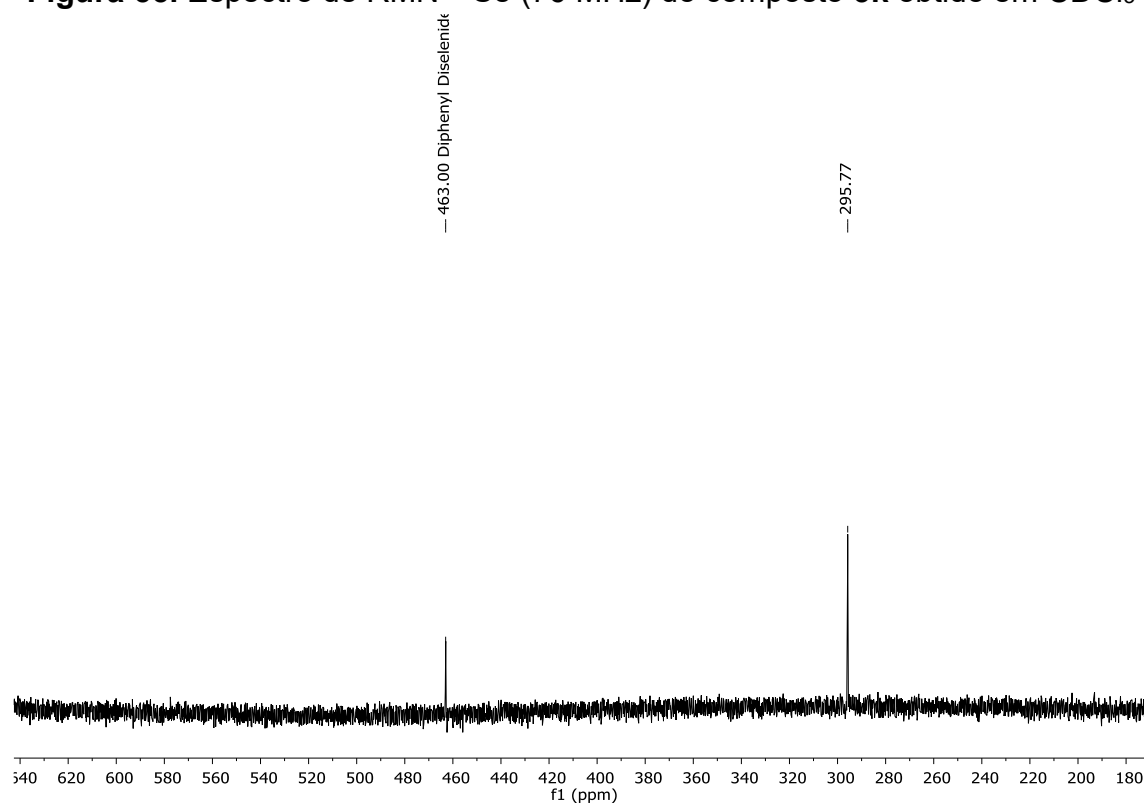


Figura 56. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3l** obtido em CDCl_3

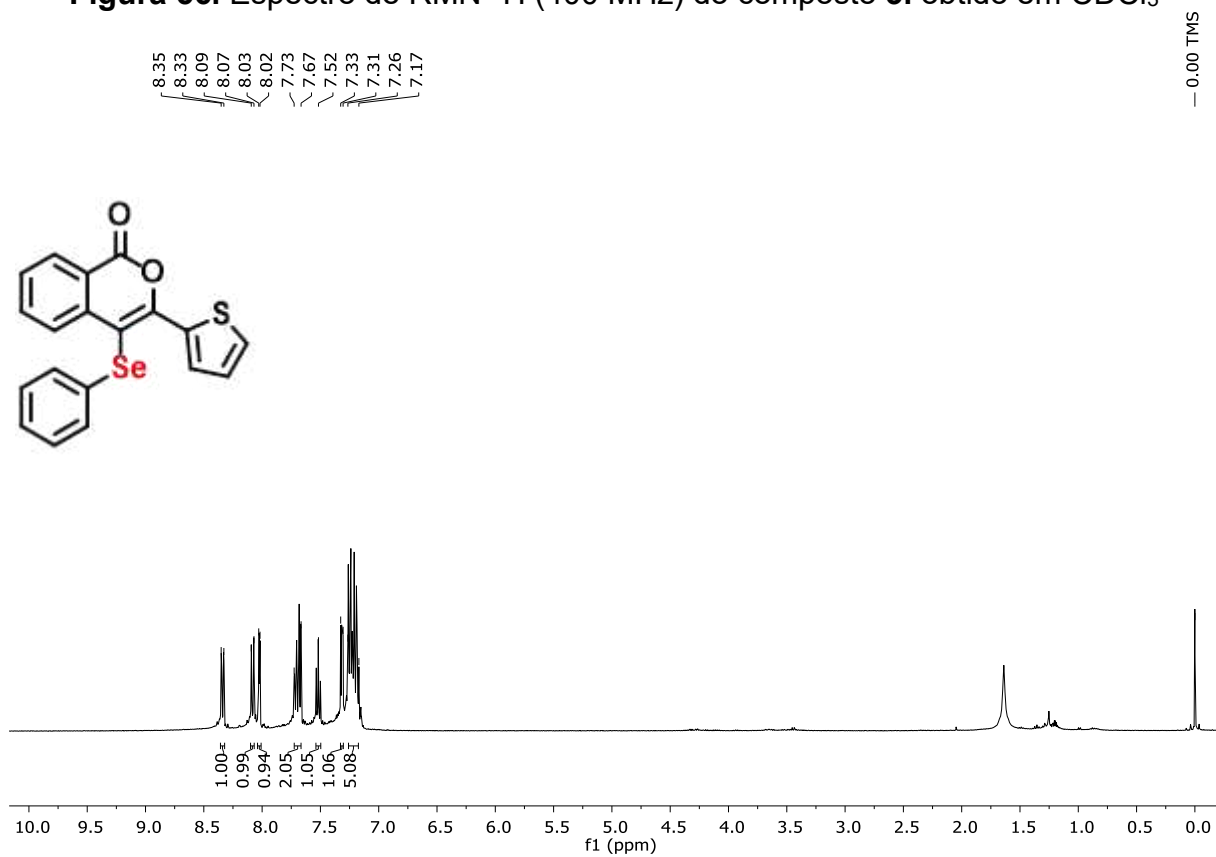


Figura 57. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3I** obtido em CDCl_3

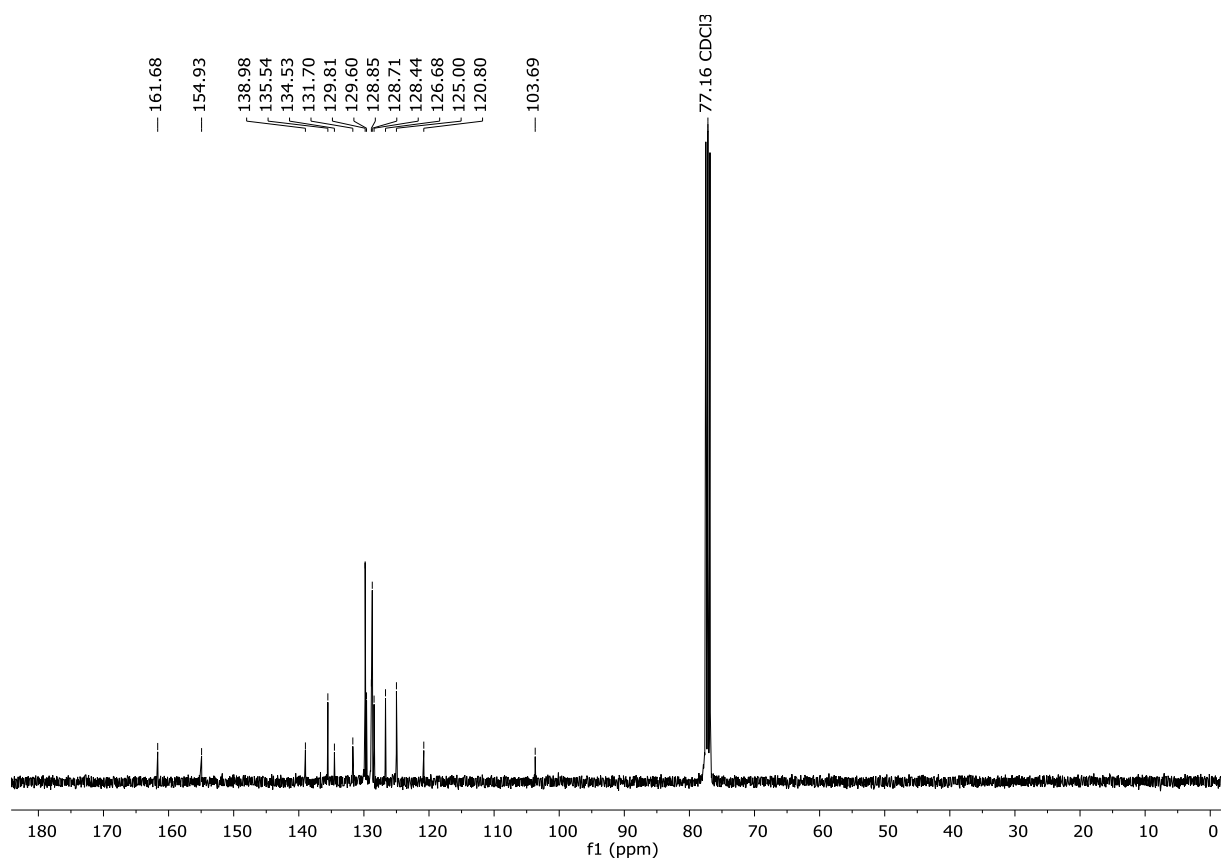


Figura 58. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3I** obtido em CDCl_3

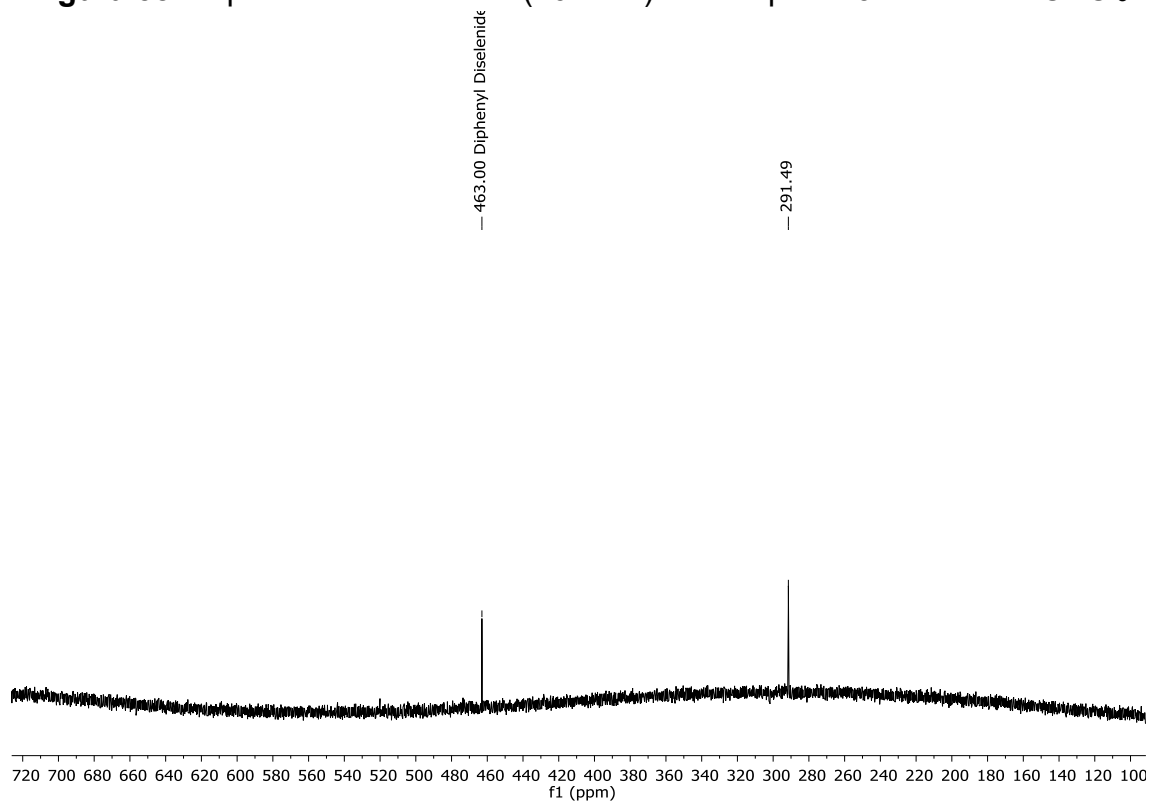


Figura 59. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3m** obtido em CDCl_3

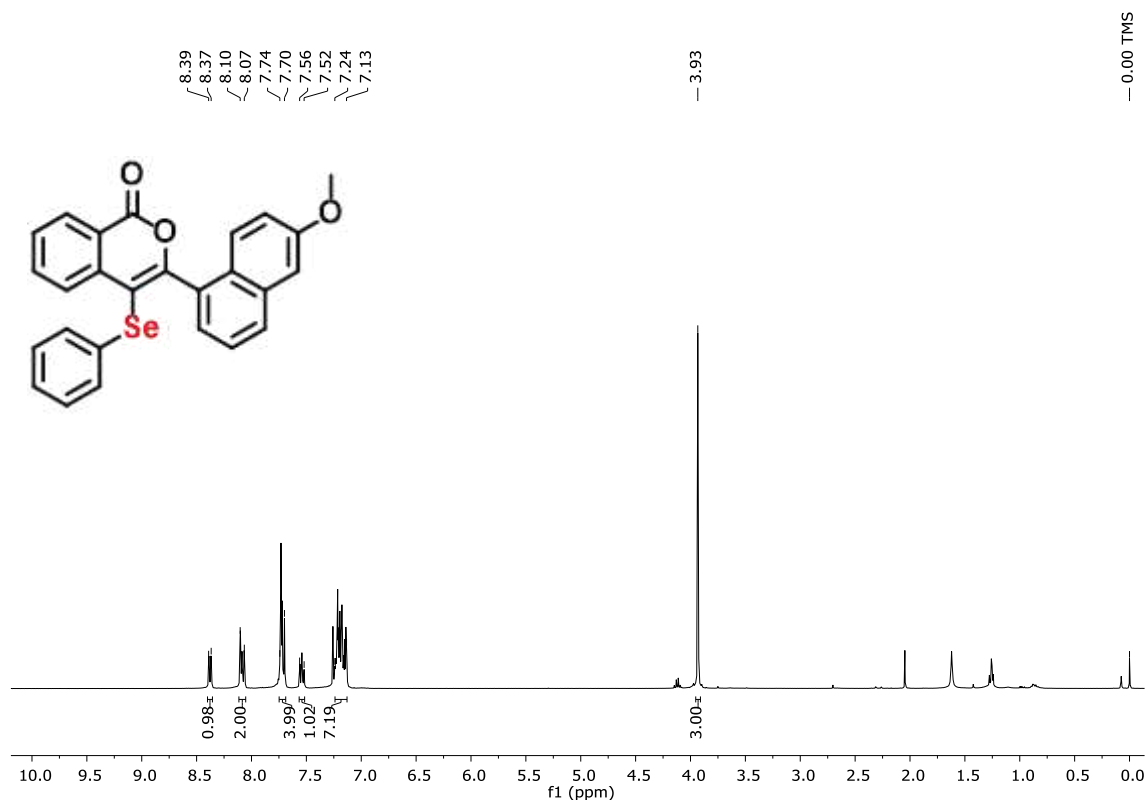


Figura 60. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3m** obtido em CDCl_3

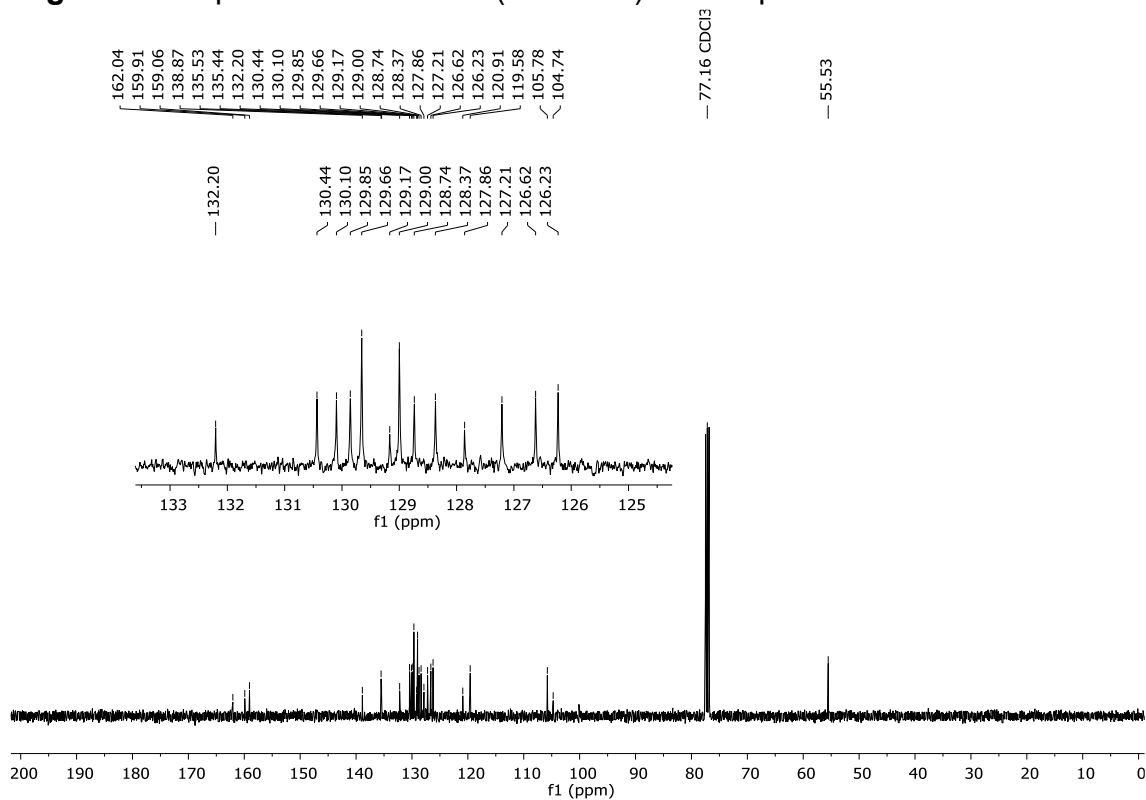


Figura 61. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3m** obtido em CDCl_3

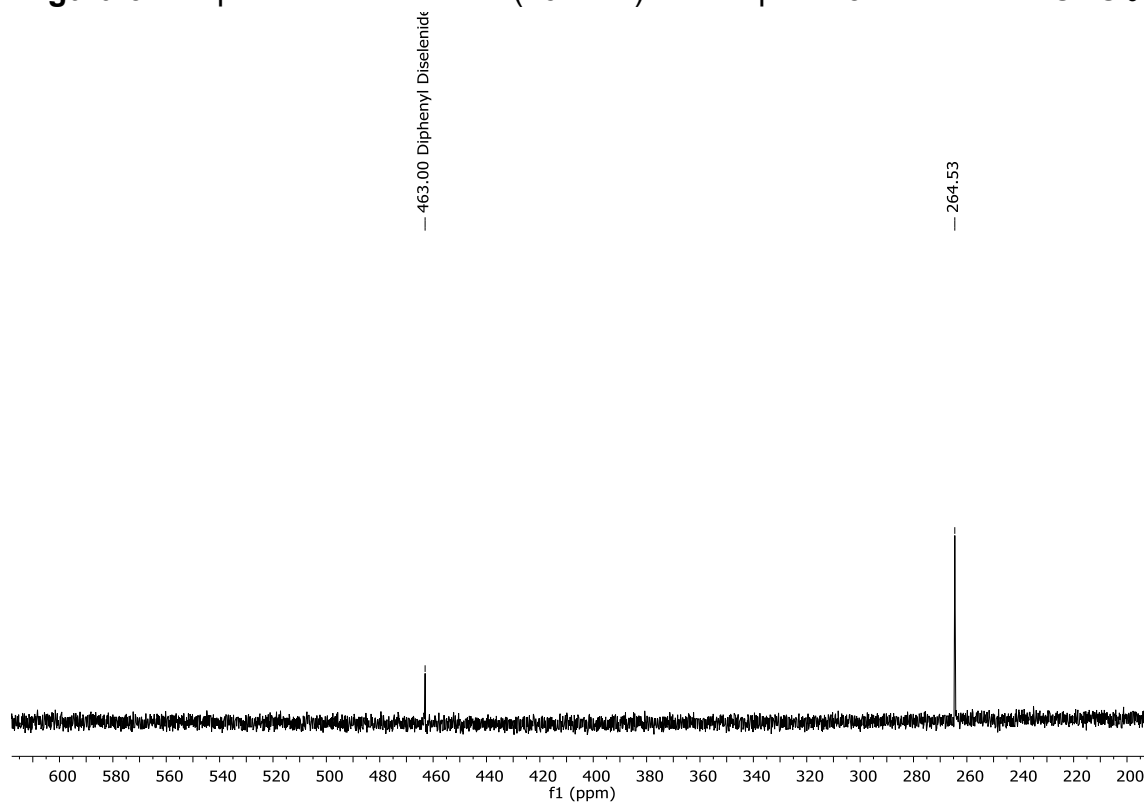


Figura 62. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3n** obtido em CDCl_3

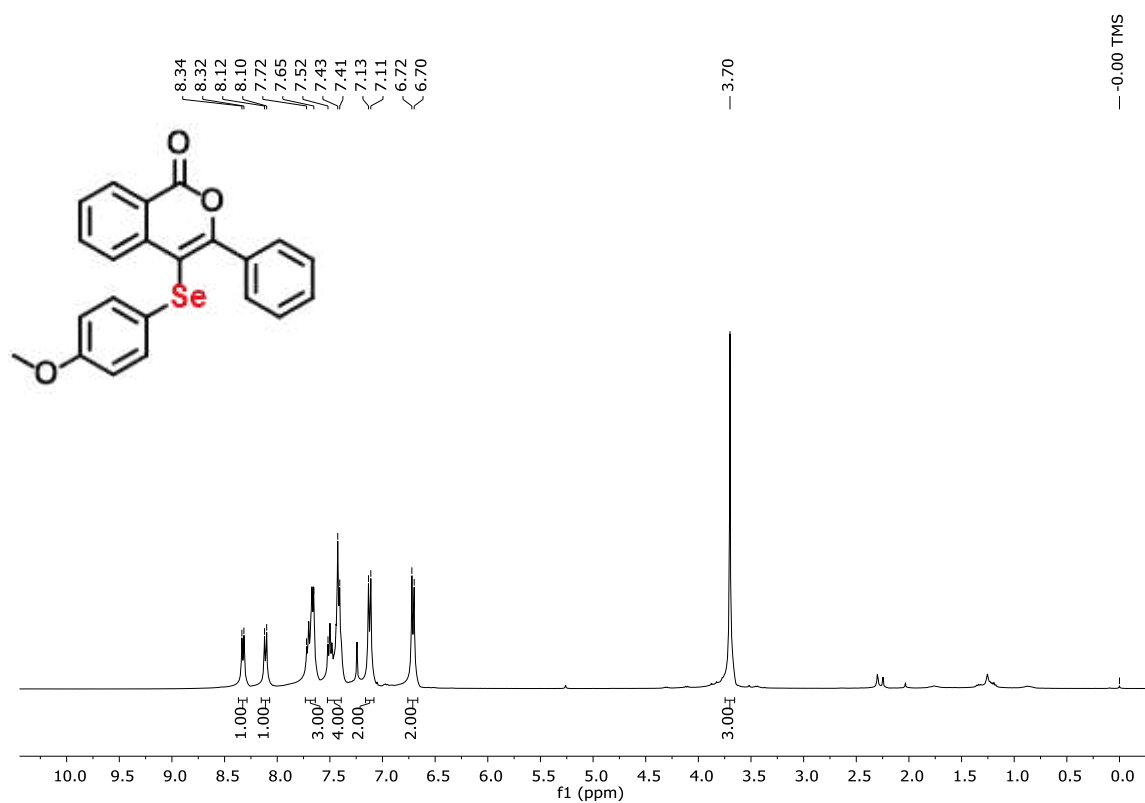


Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3n** obtido em CDCl_3

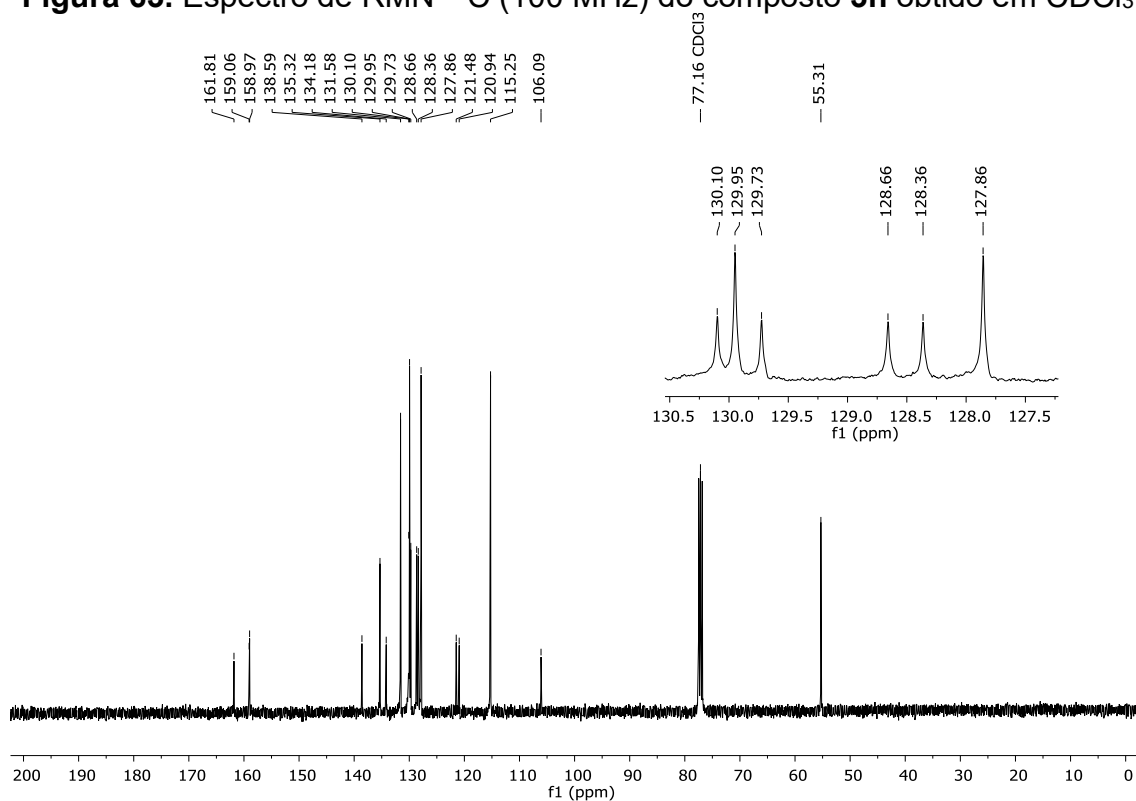


Figura 64. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3n** obtido em CDCl_3

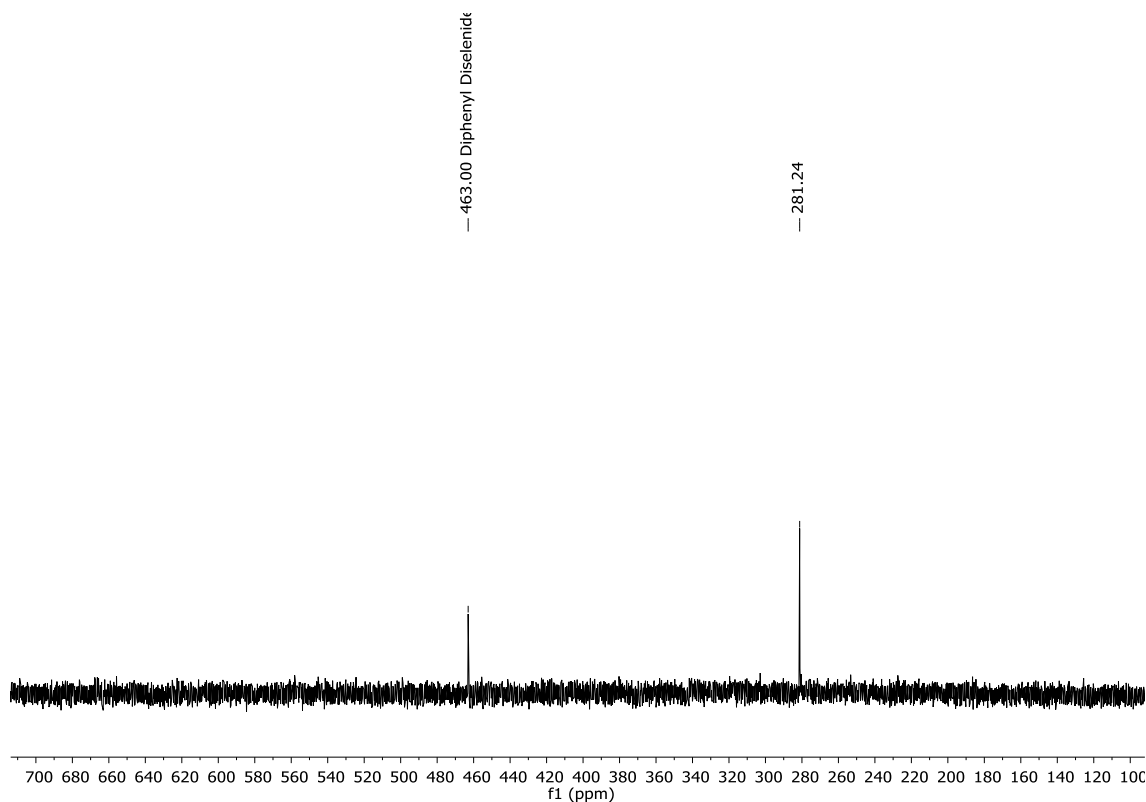


Figura 65. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3o** obtido em CDCl_3

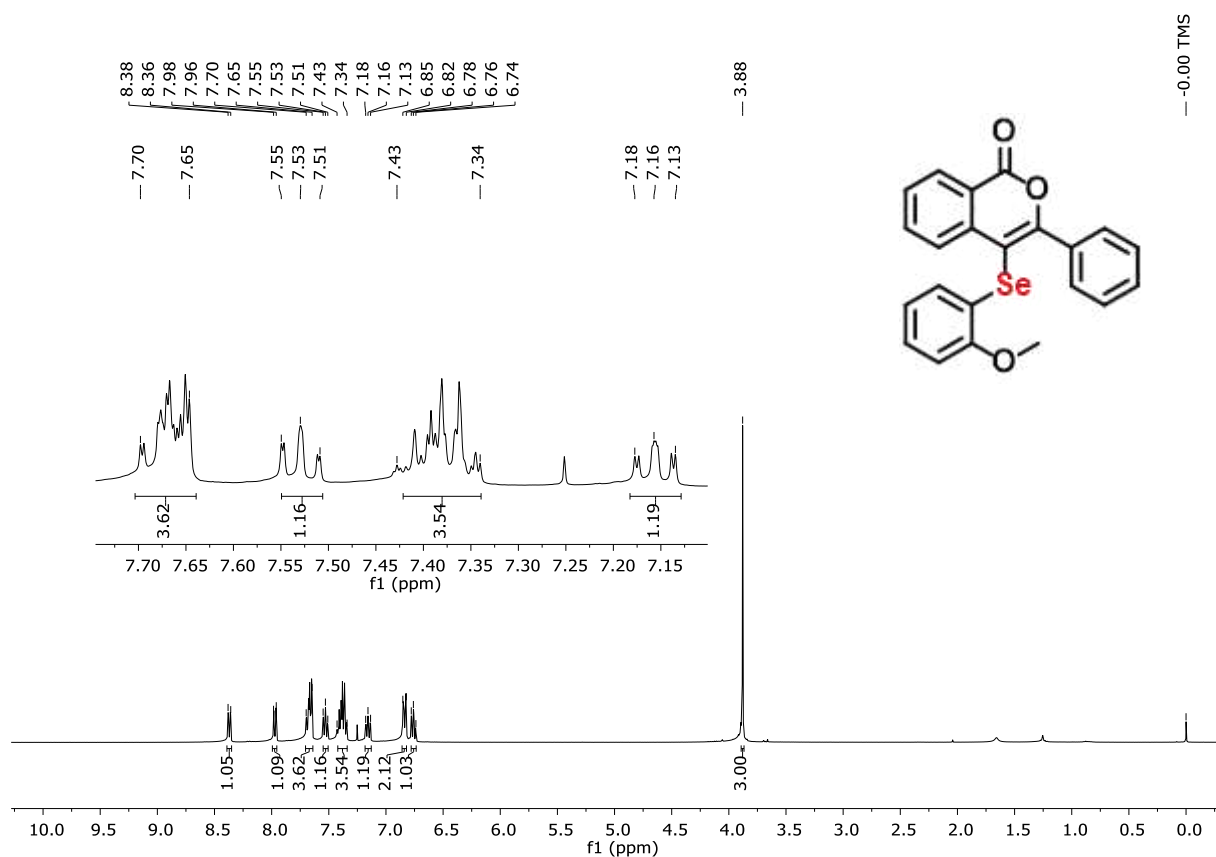


Figura 66. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3o** obtido em CDCl_3

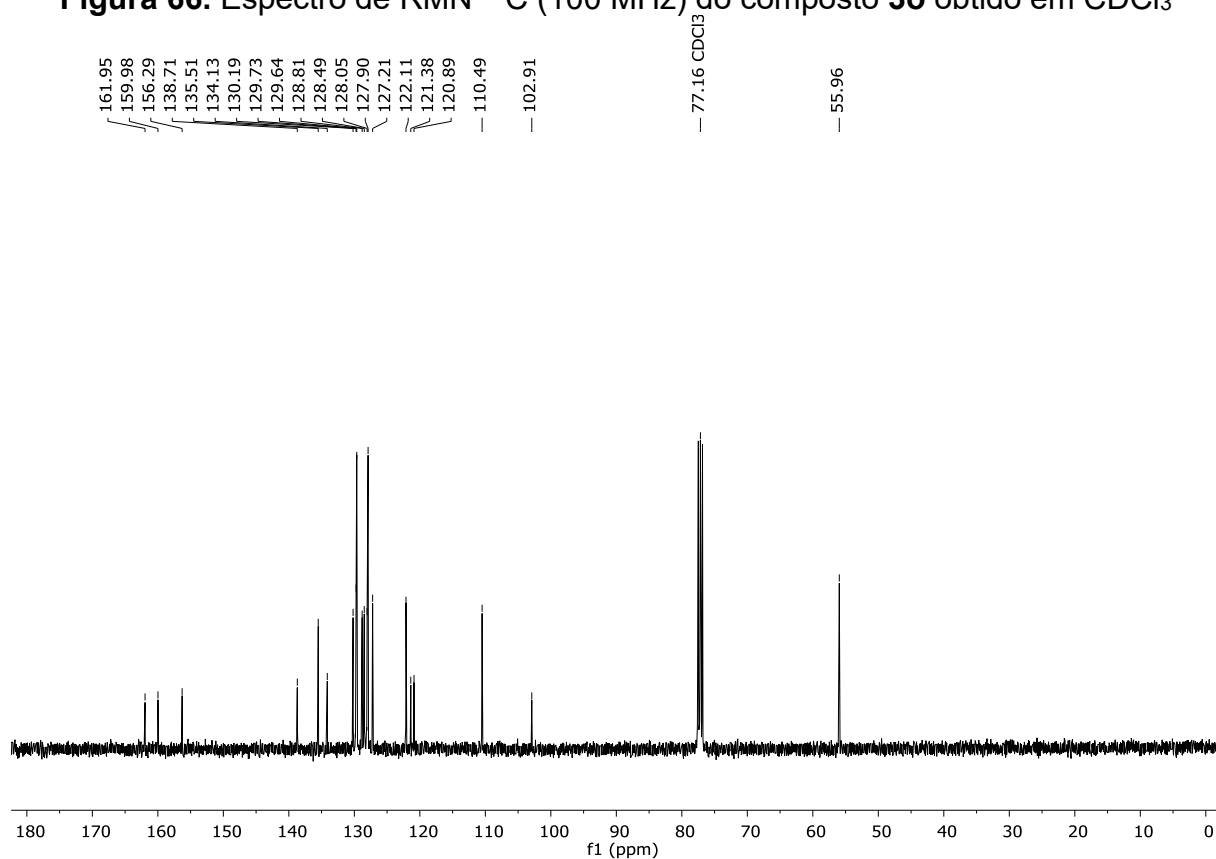


Figura 67. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3o** obtido em CDCl_3

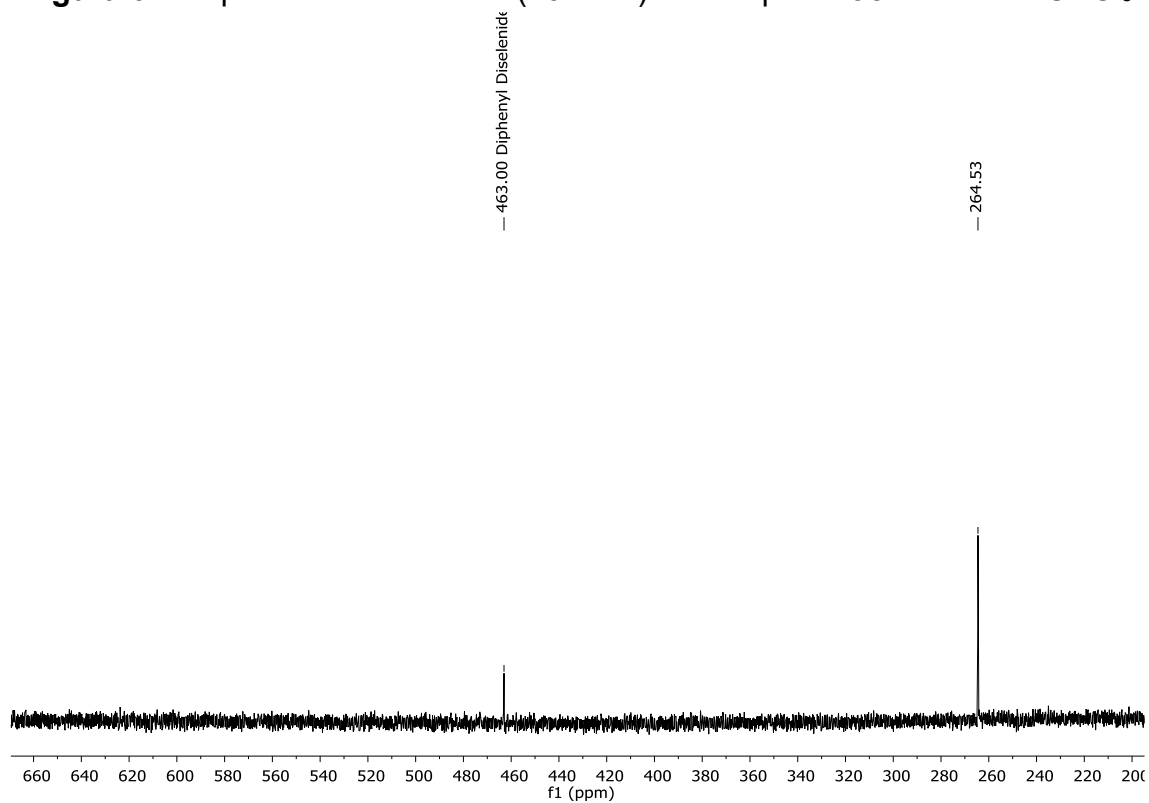


Figura 68. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3p** obtido em CDCl_3

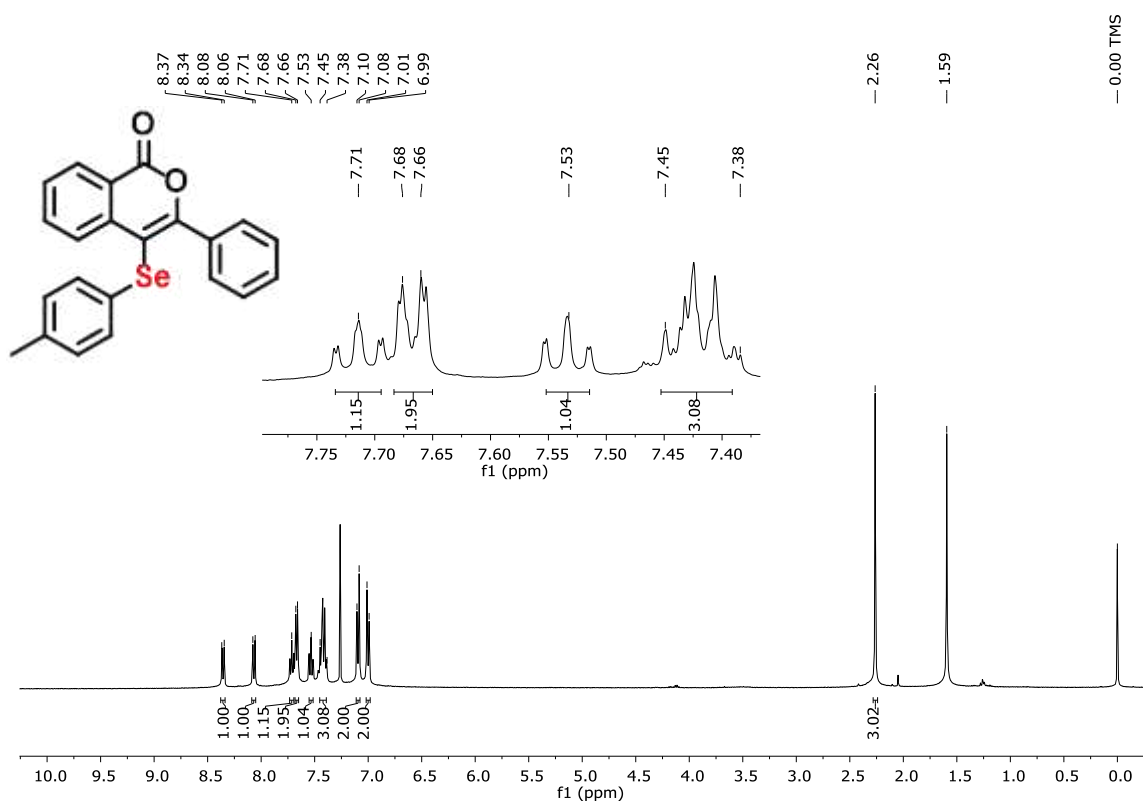


Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3p** obtido em CDCl_3

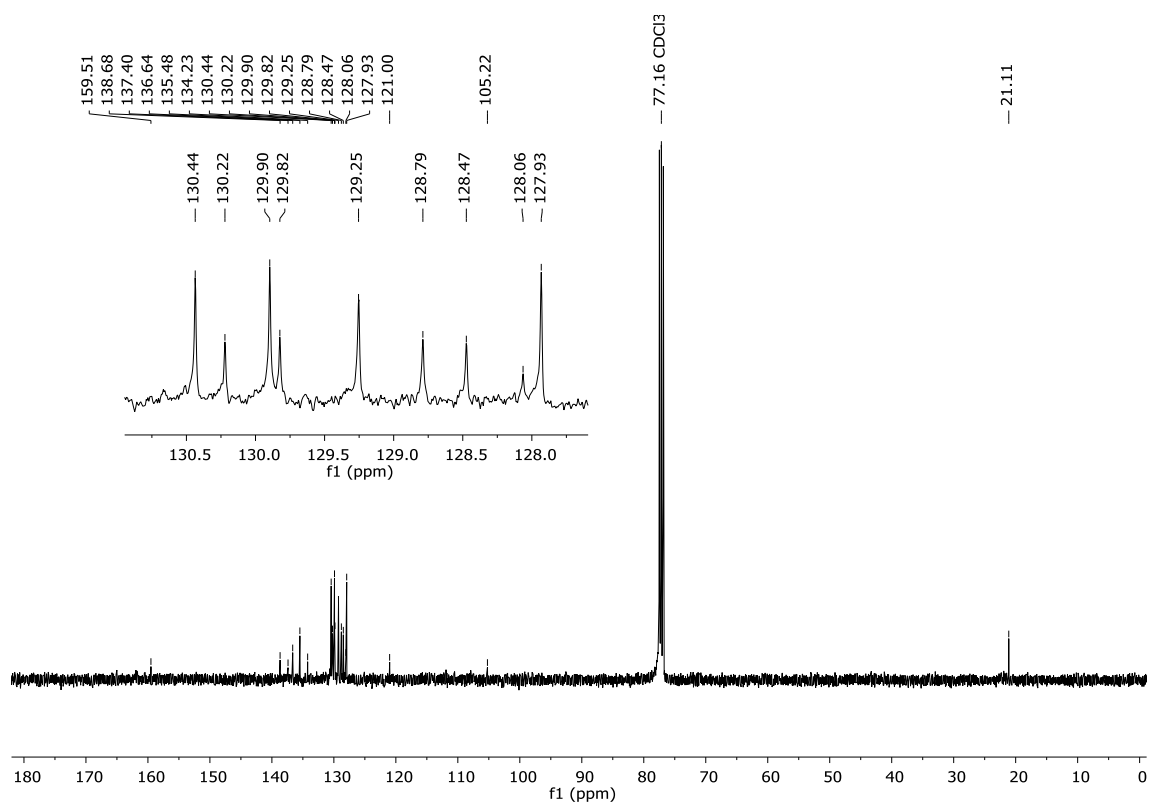


Figura 70. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3p** obtido em CDCl_3

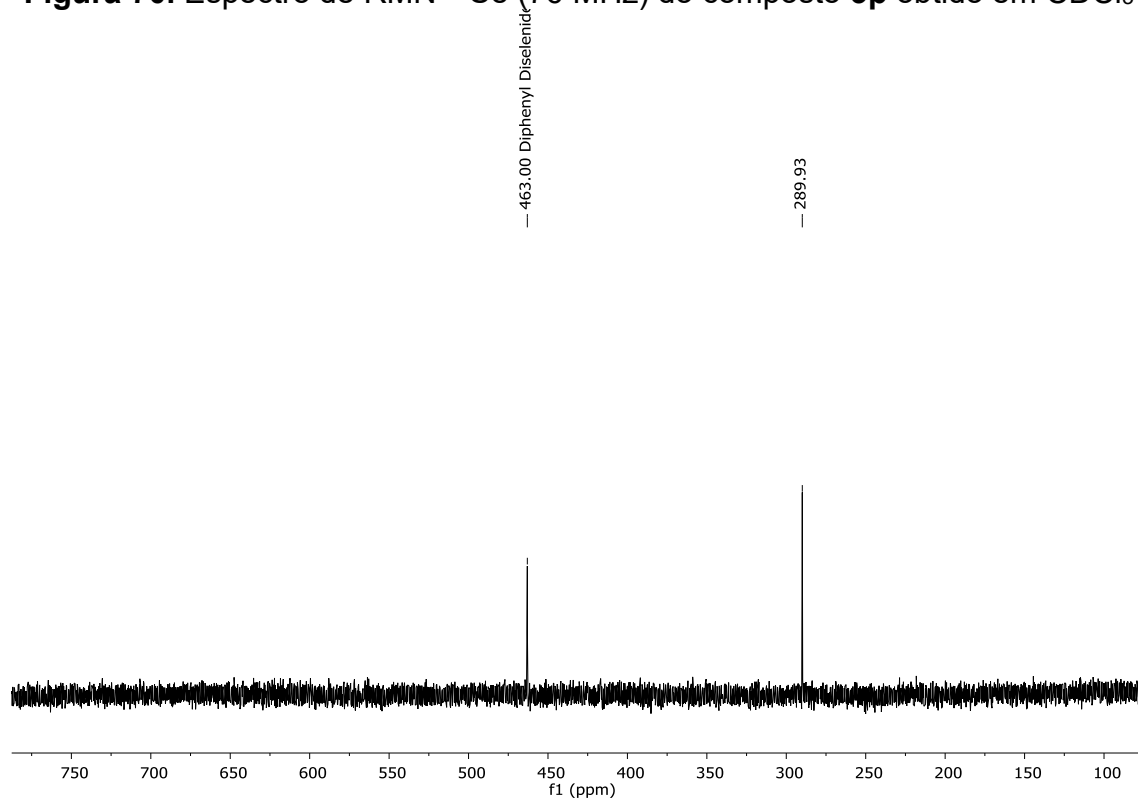


Figura 71. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3q** obtido em CDCl_3

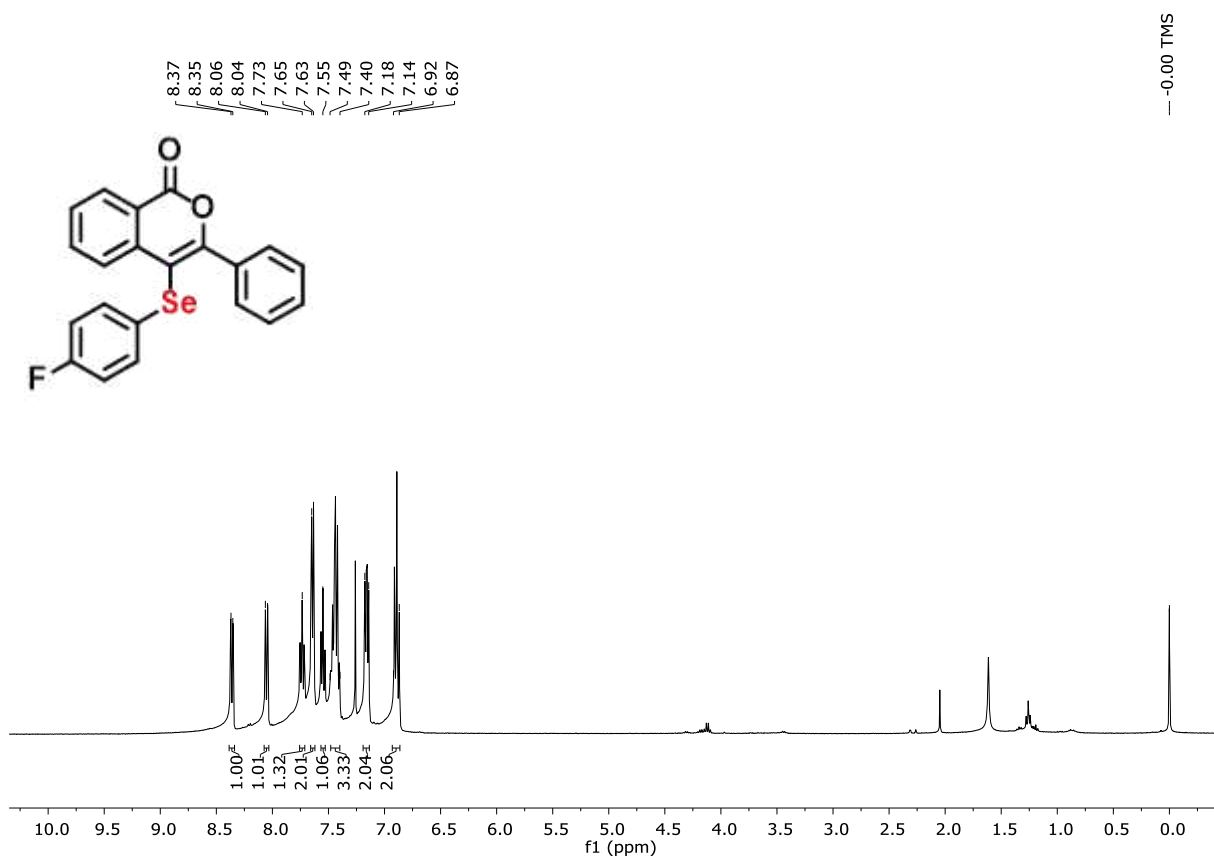


Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3q** obtido em CDCl_3

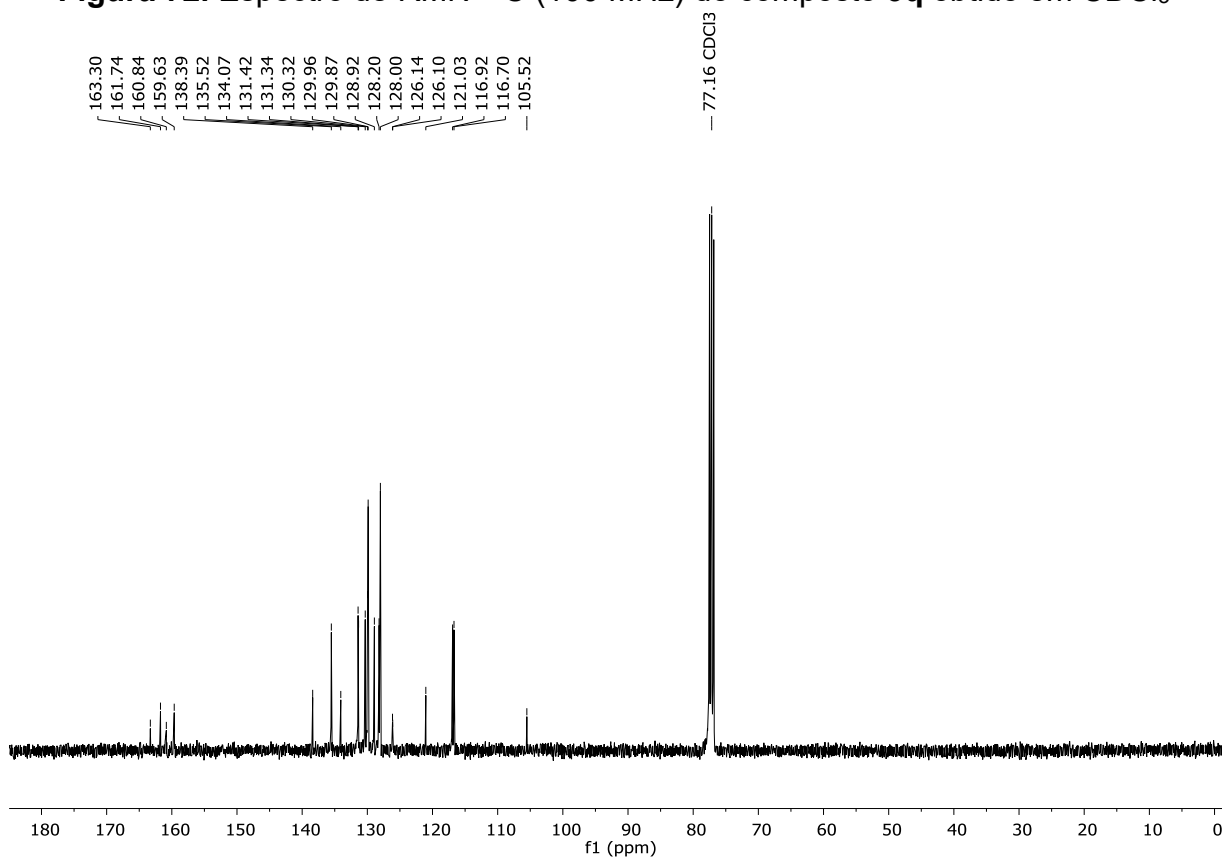


Figura 73. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3q** obtido em CDCl_3

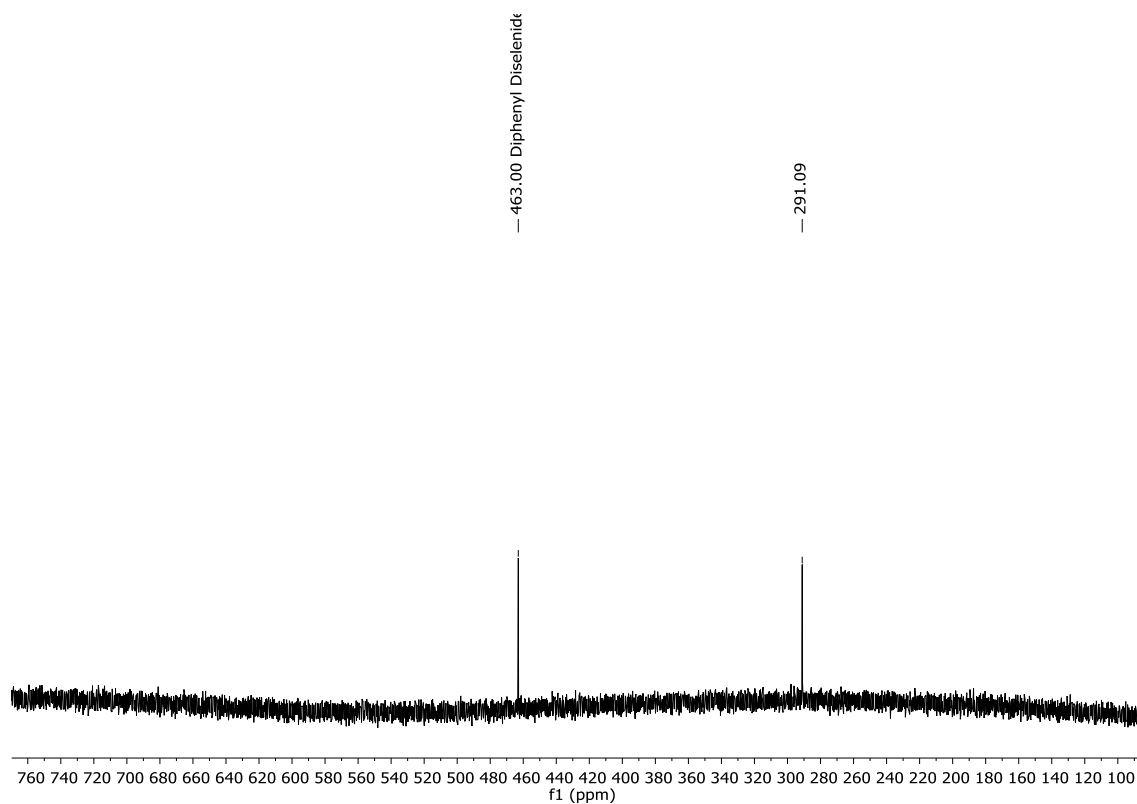


Figura 74. Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz) do composto **3q** obtido em CDCl_3

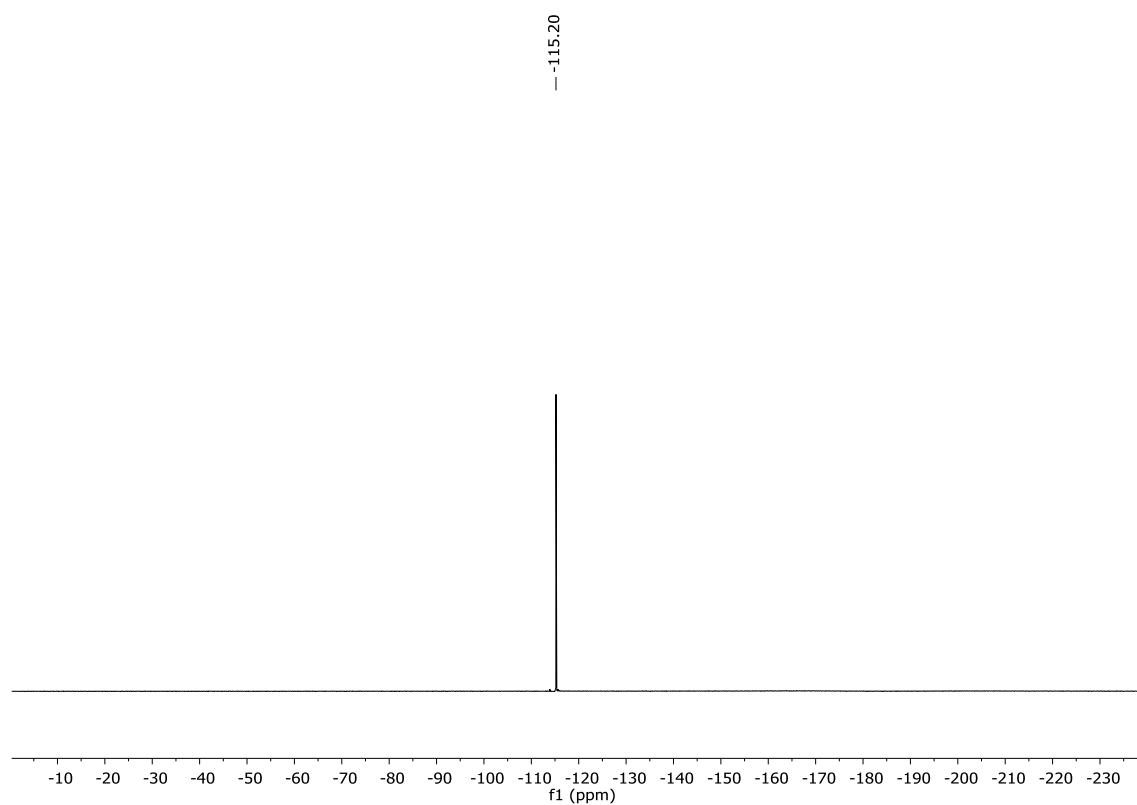


Figura 75. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3r** obtido em CDCl_3

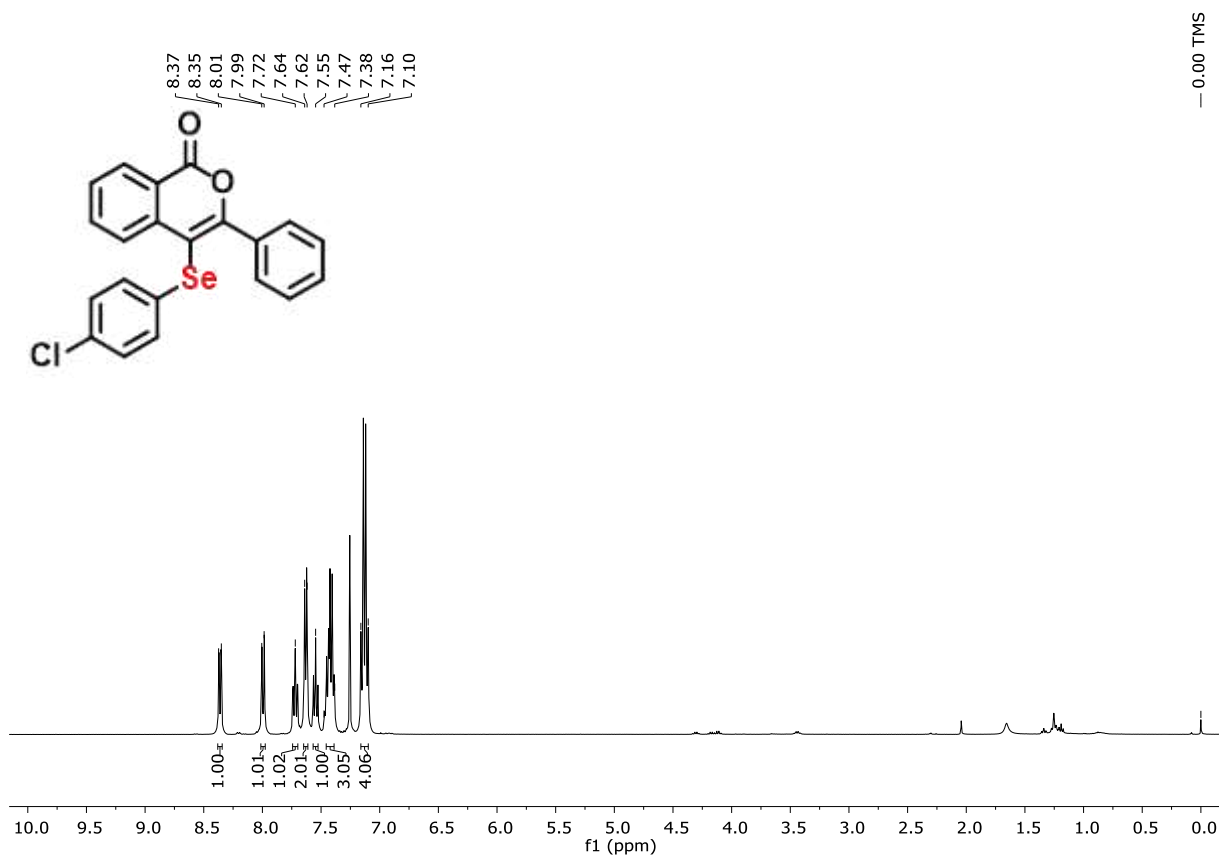


Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3r** obtido em CDCl_3

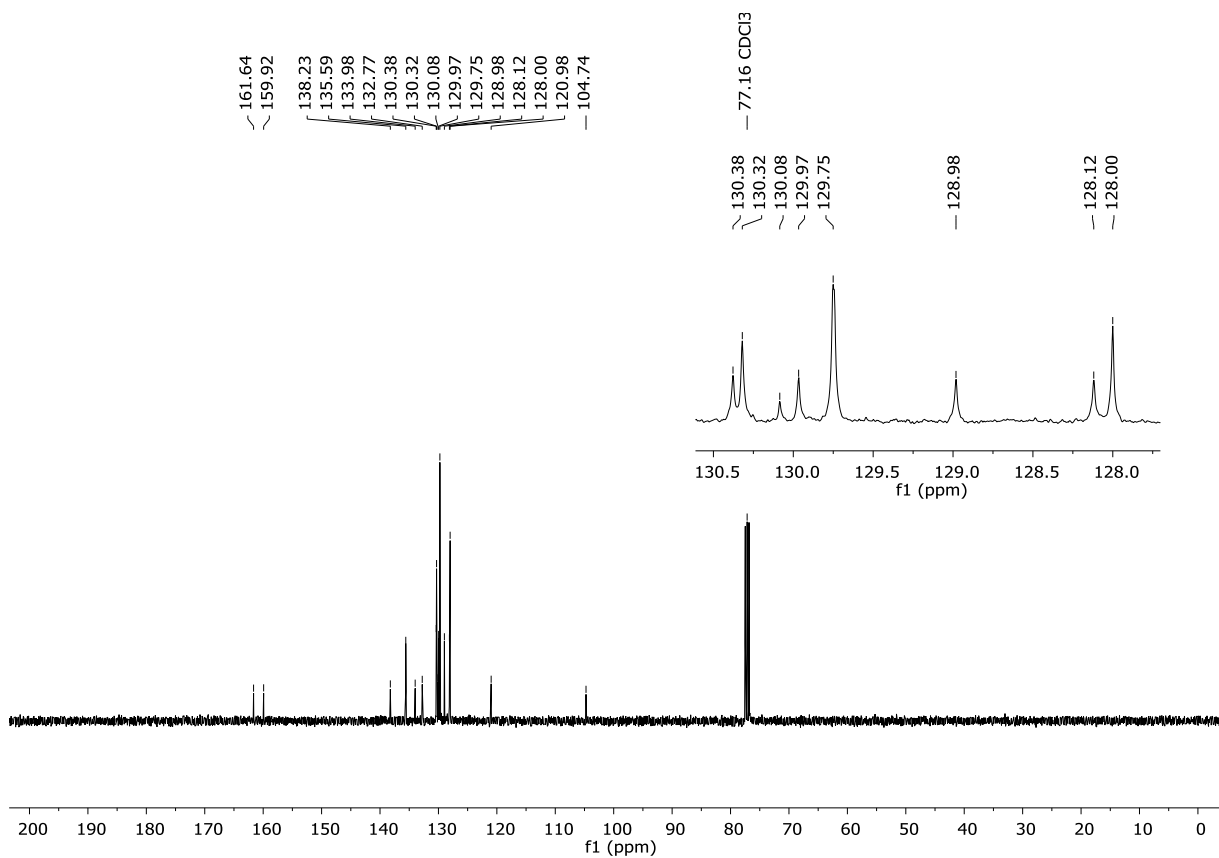


Figura 77. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3r** obtido em CDCl_3

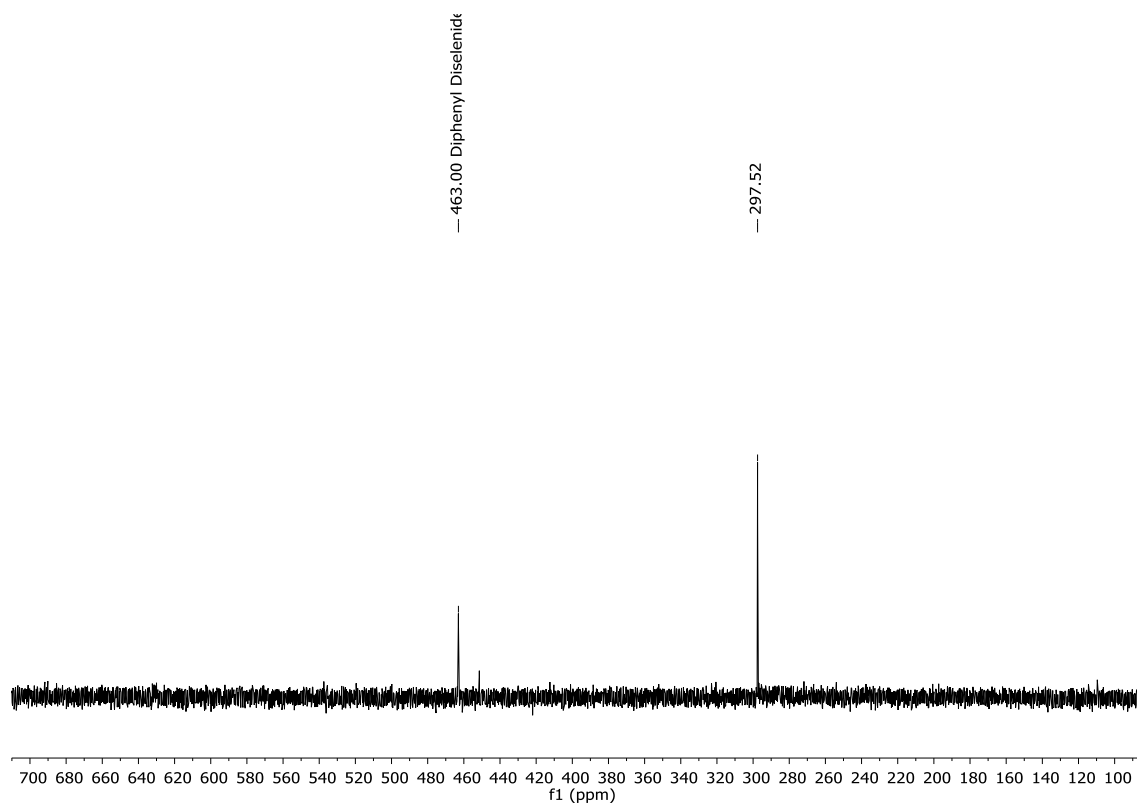


Figura 78. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3s** obtido em CDCl_3

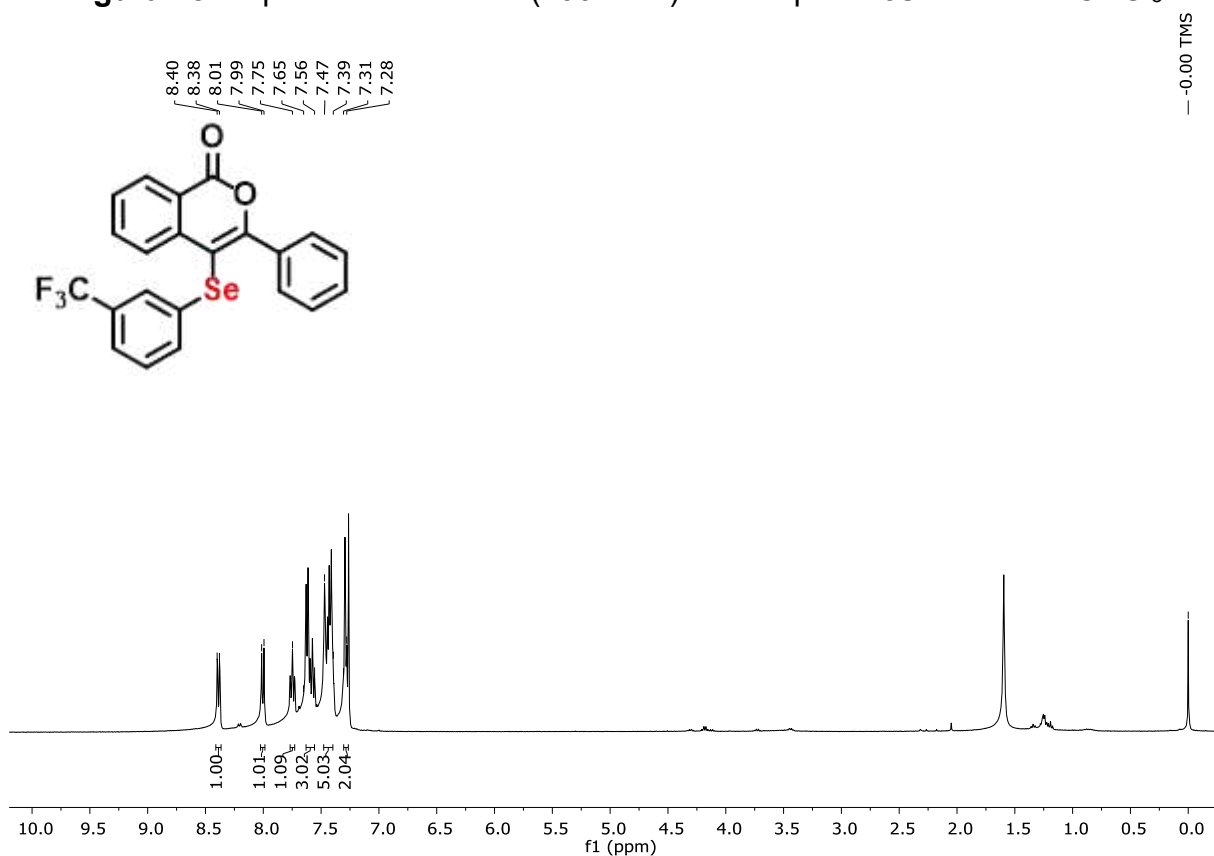


Figura 79. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3s** obtido em CDCl_3

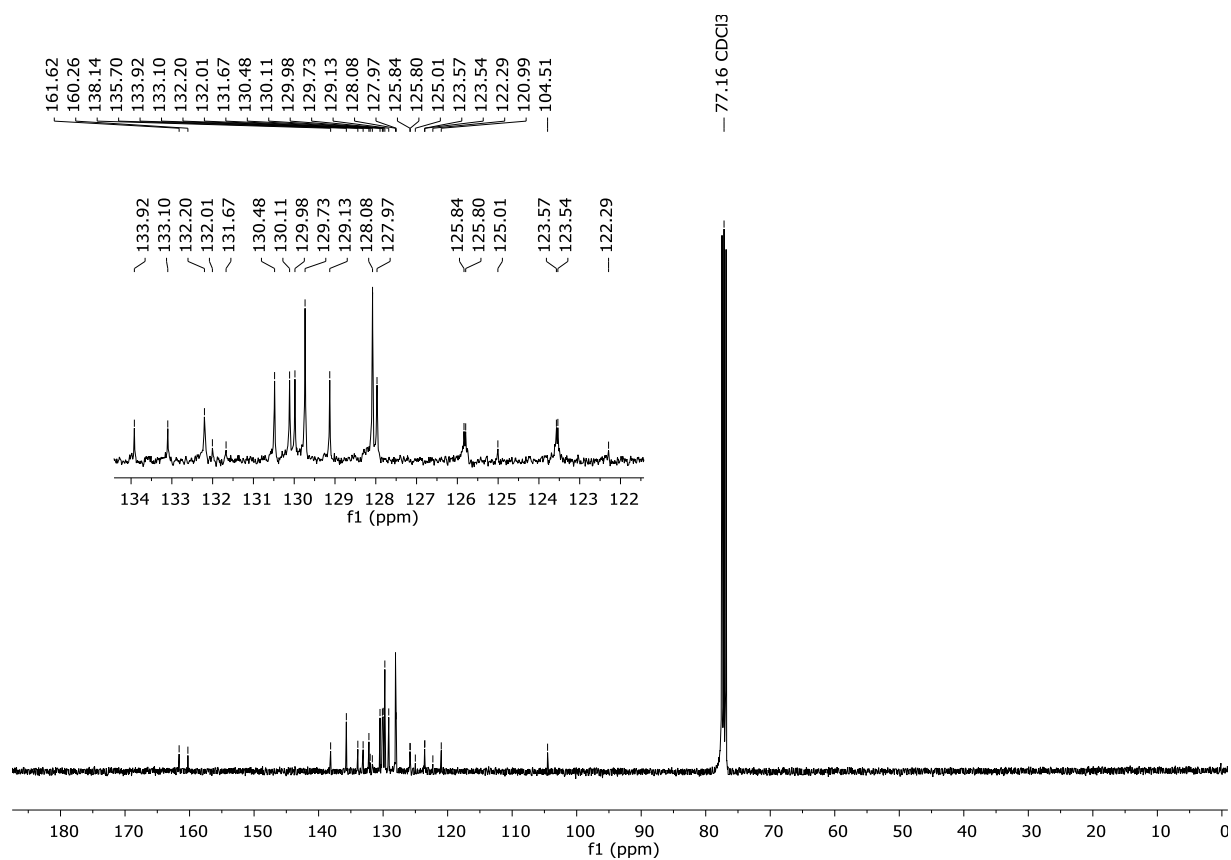


Figura 80. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3s** obtido em CDCl_3

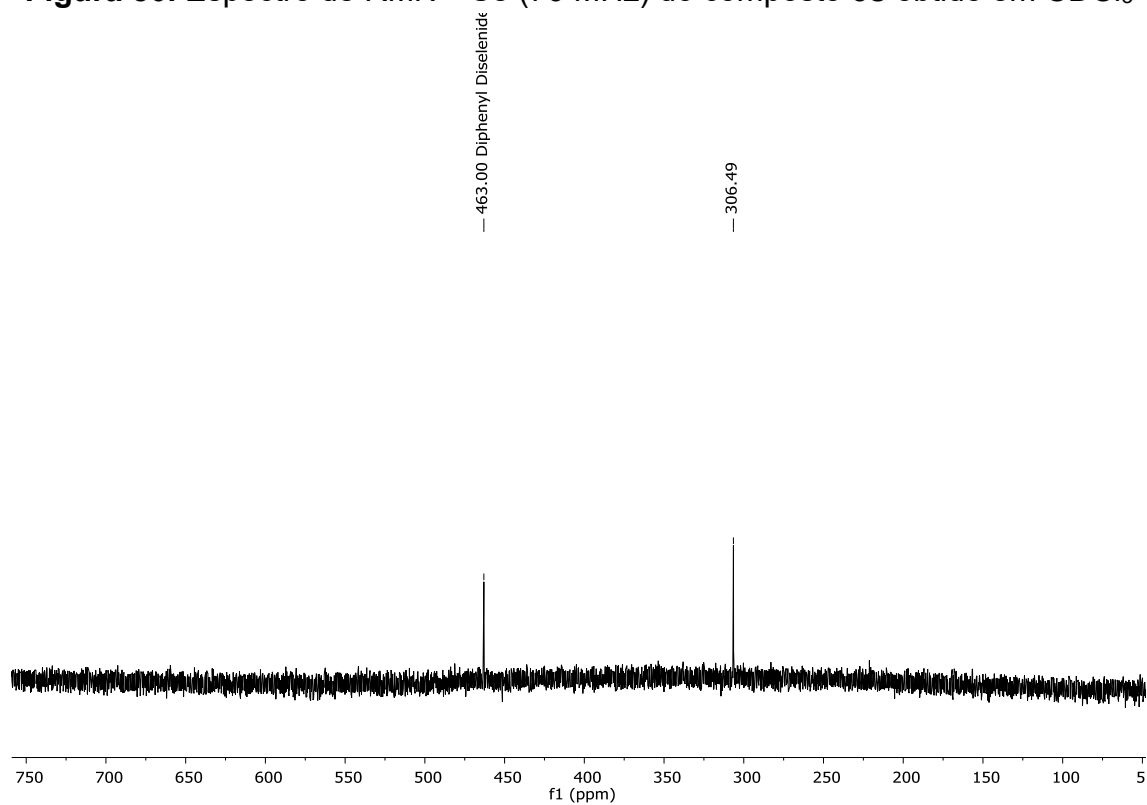


Figura 81. Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz) do composto **3s** obtido em CDCl_3

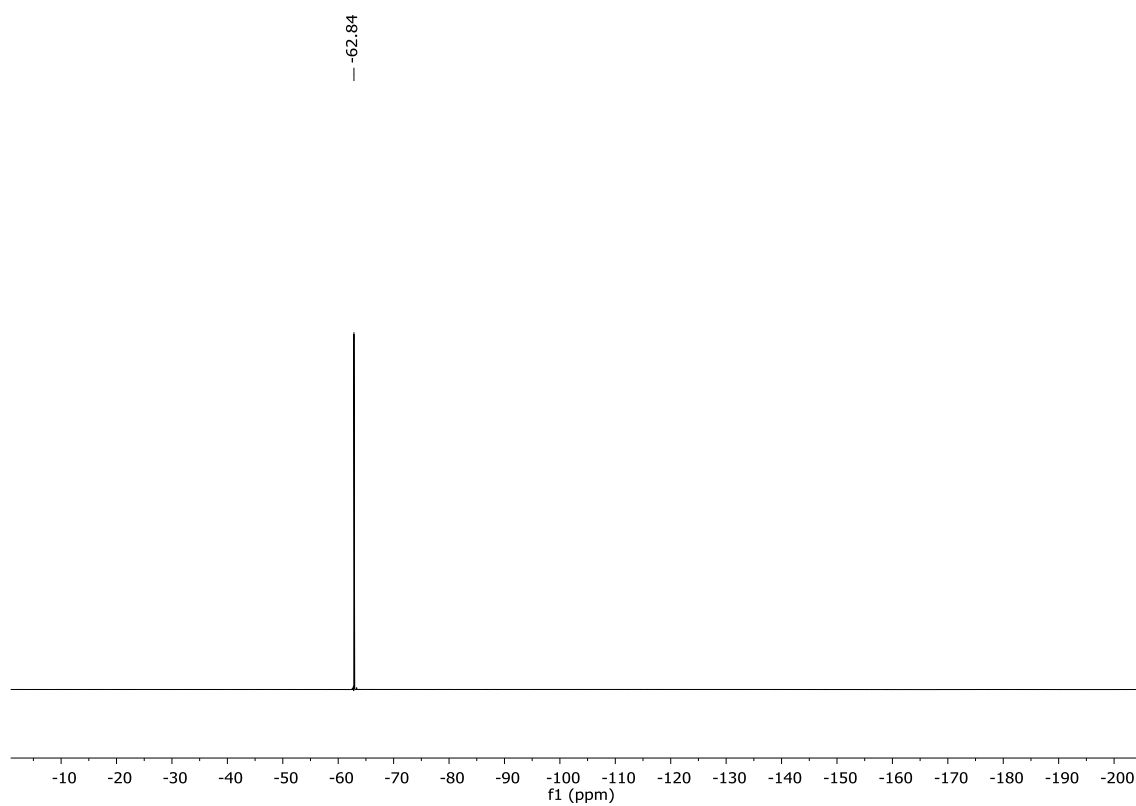


Figura 82. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3t** obtido em CDCl_3

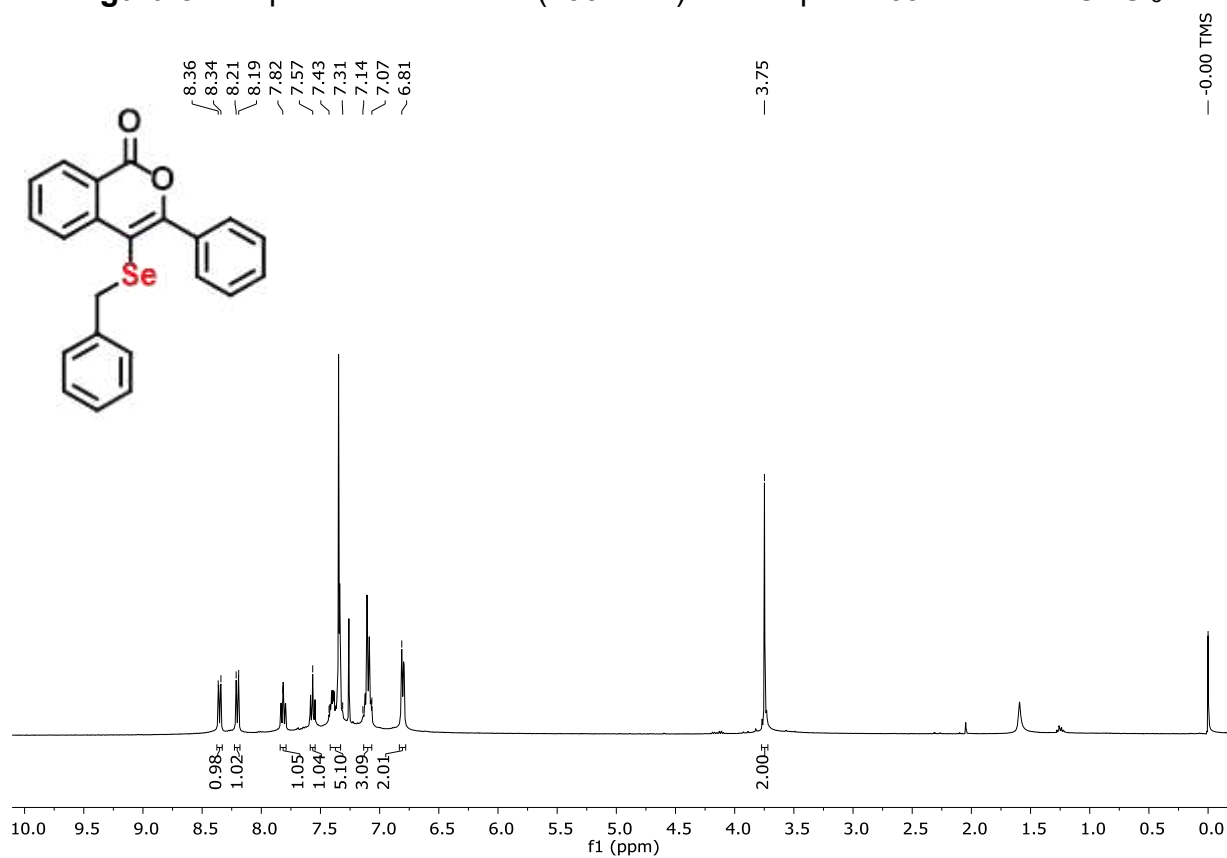


Figura 83. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3t** obtido em CDCl_3

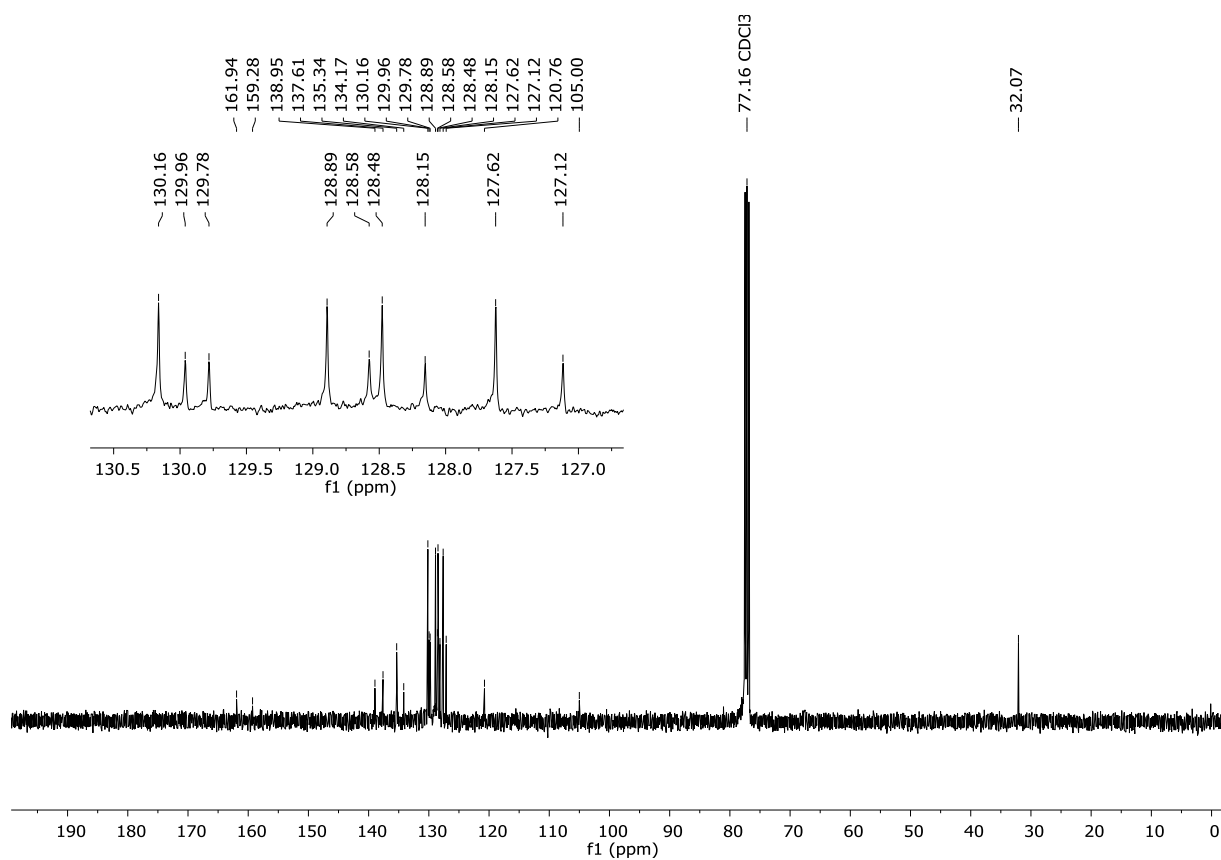


Figura 84. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3t** obtido em CDCl_3

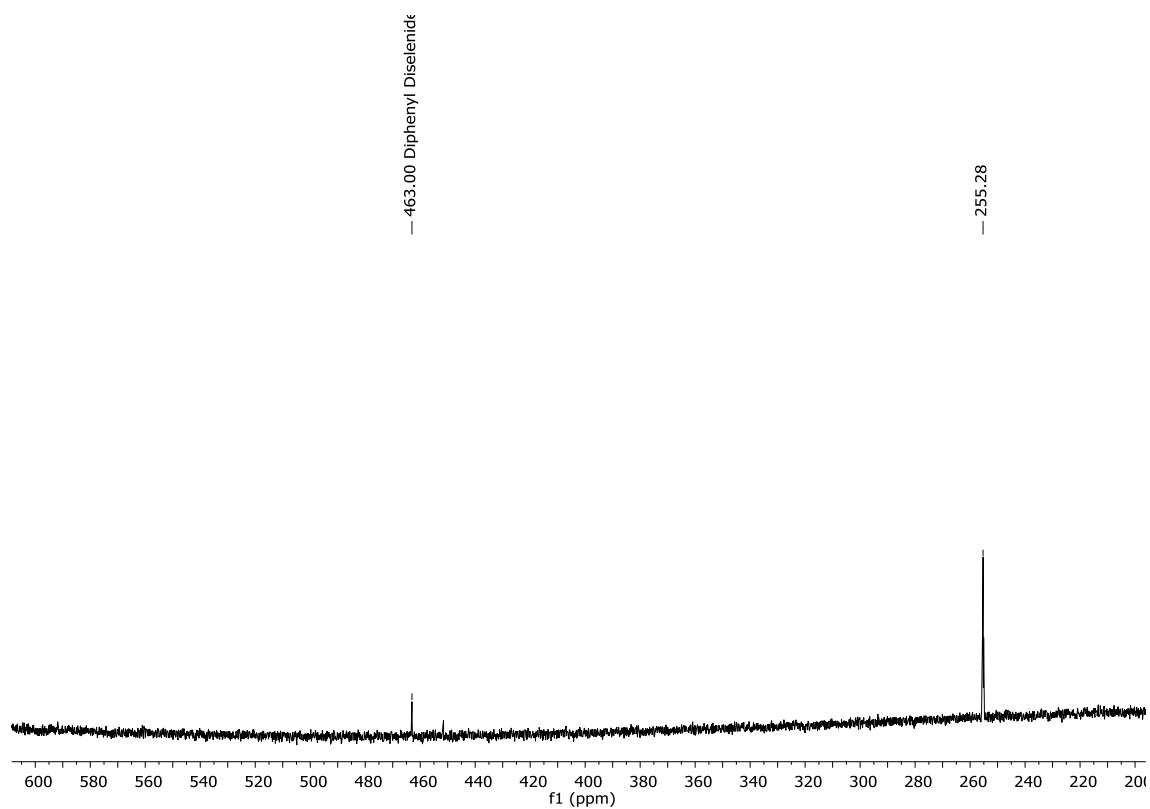


Figura 85. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3u** obtido em CDCl_3

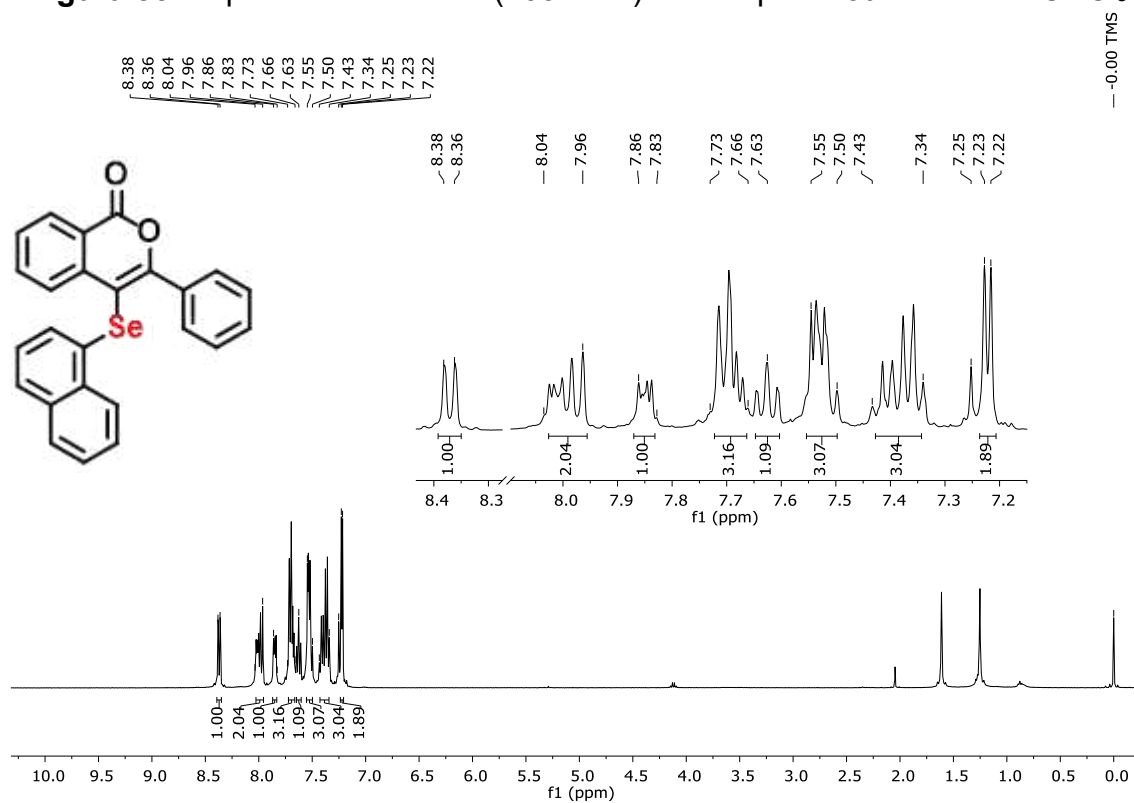


Figura 86. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3u** obtido em CDCl_3

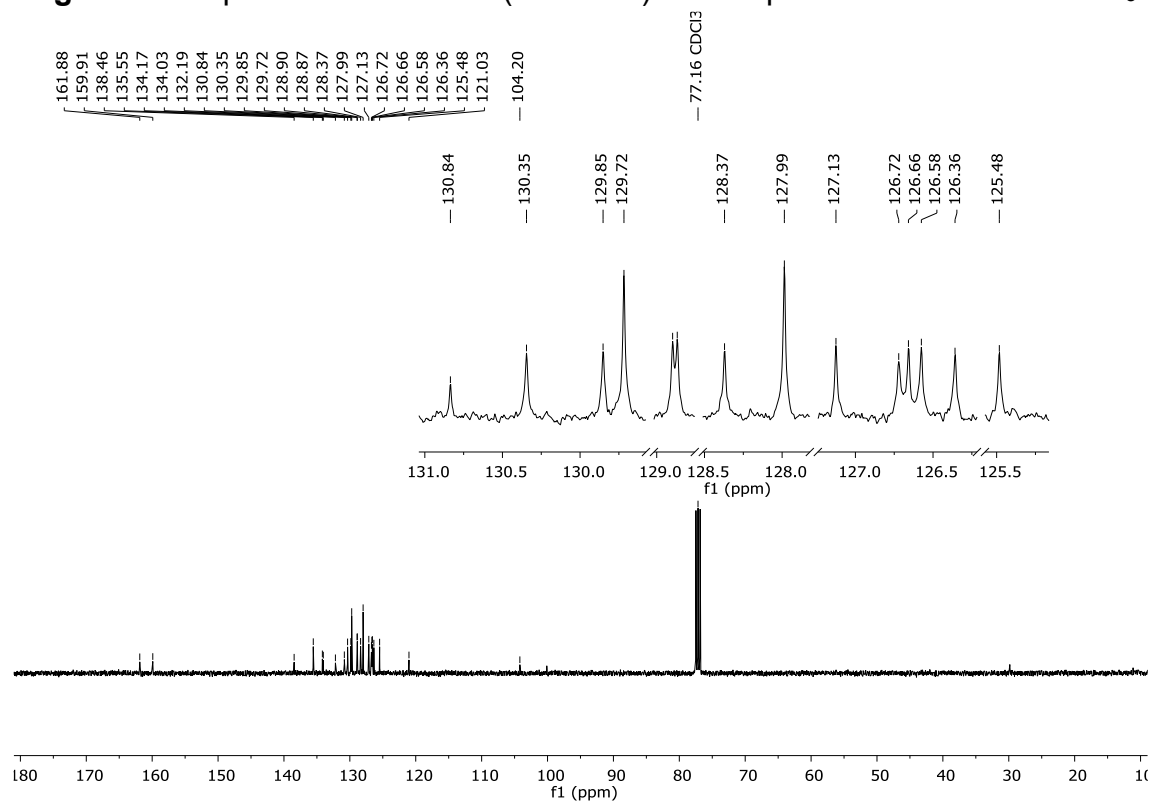


Figura 87. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3u** obtido em CDCl_3

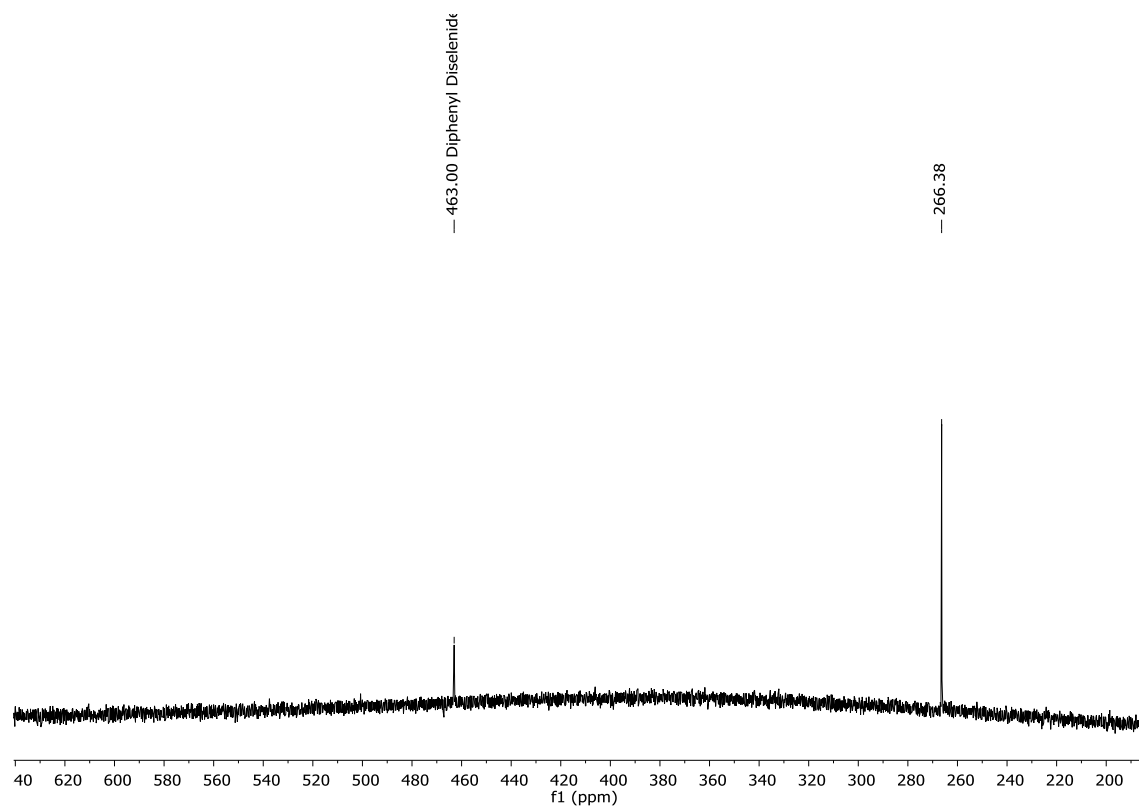


Figura 88. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3v** obtido em CDCl_3

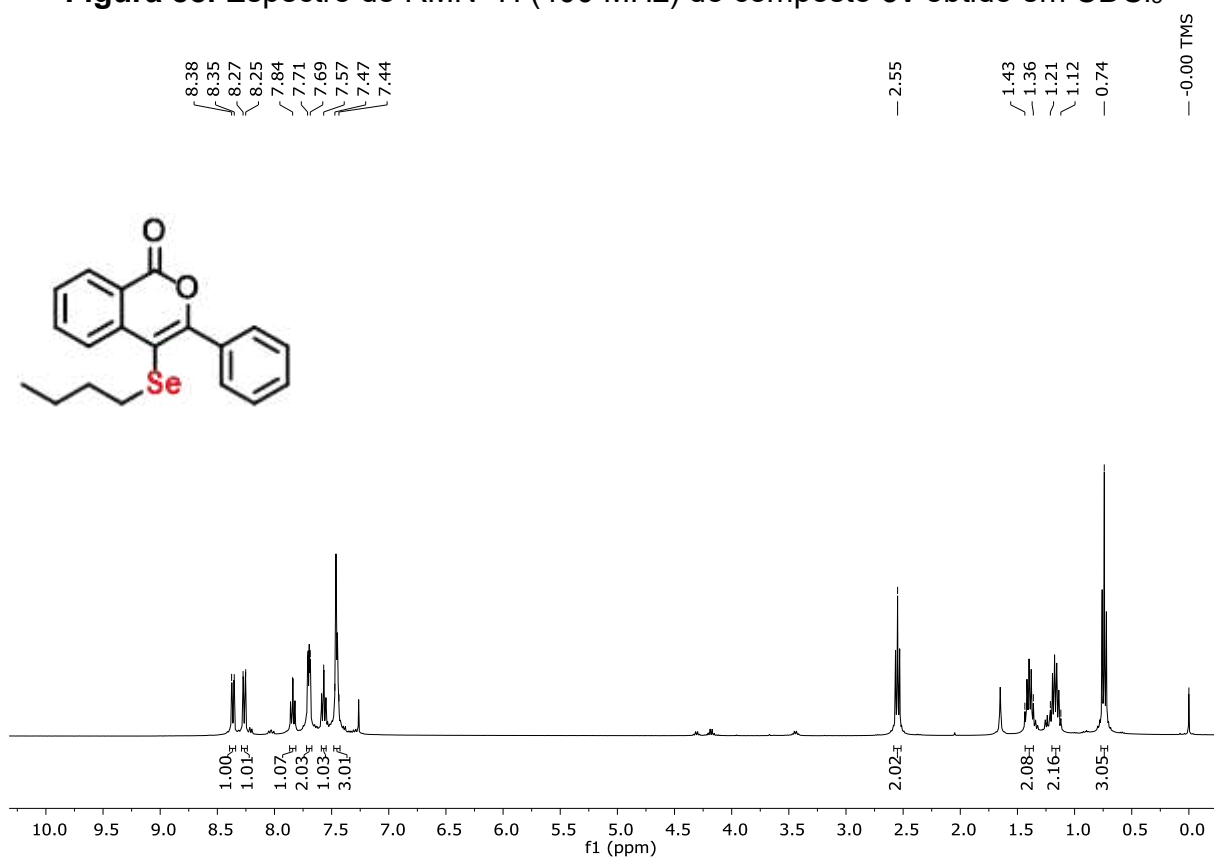


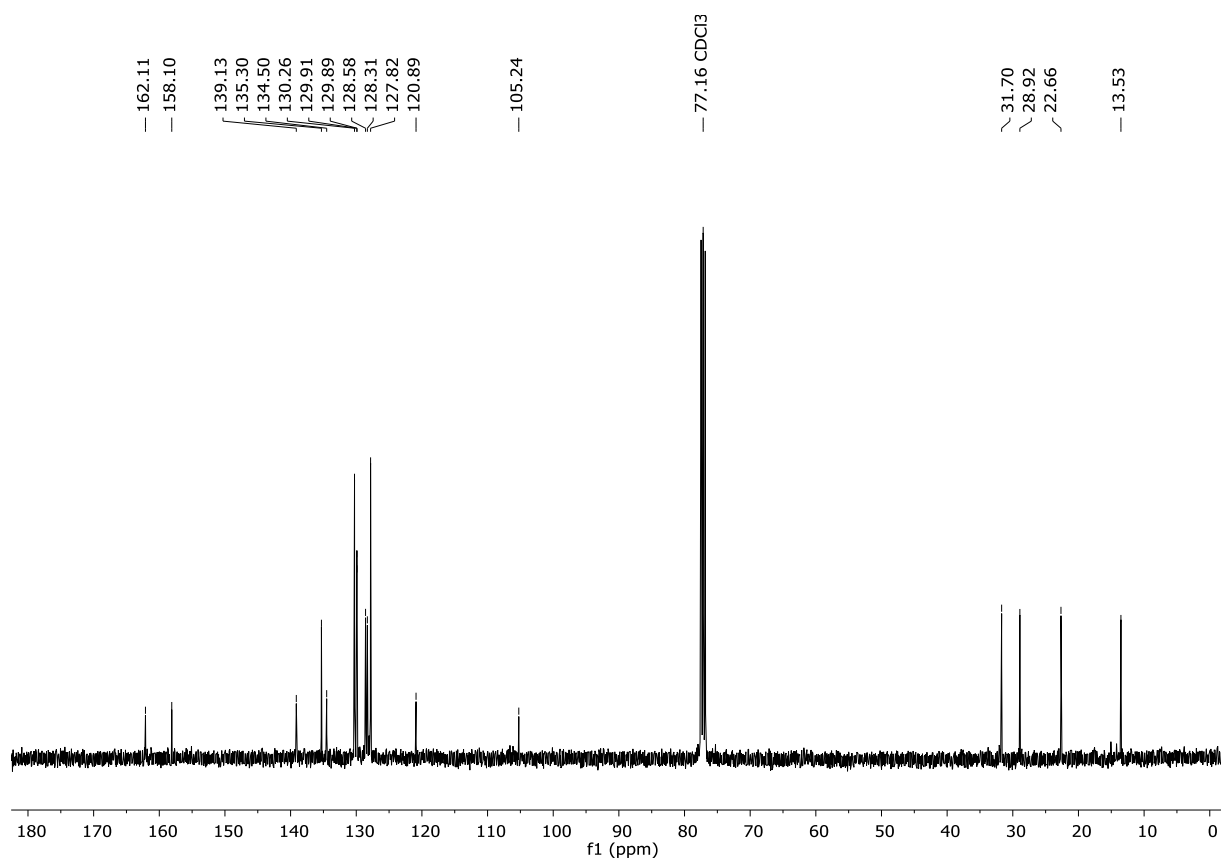
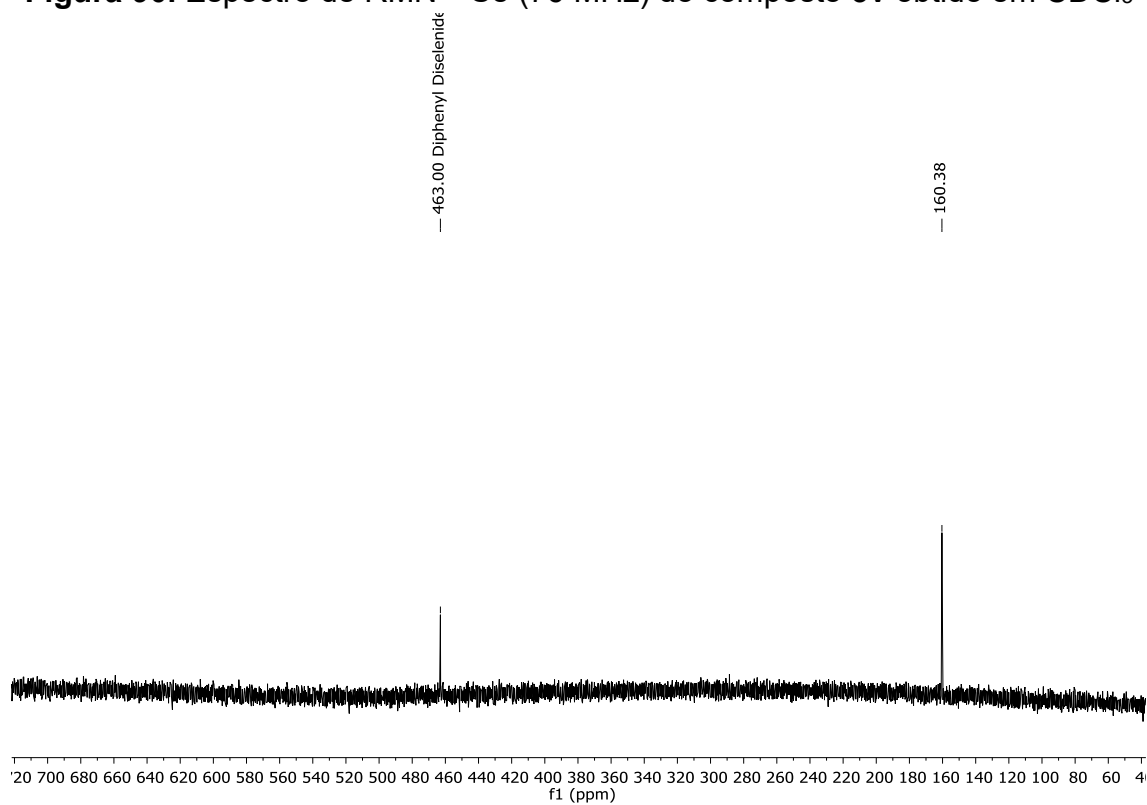
Figura 89. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3v** obtido em CDCl_3 **Figura 90.** Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3v** obtido em CDCl_3 

Figura 91. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3w** obtido em CDCl_3

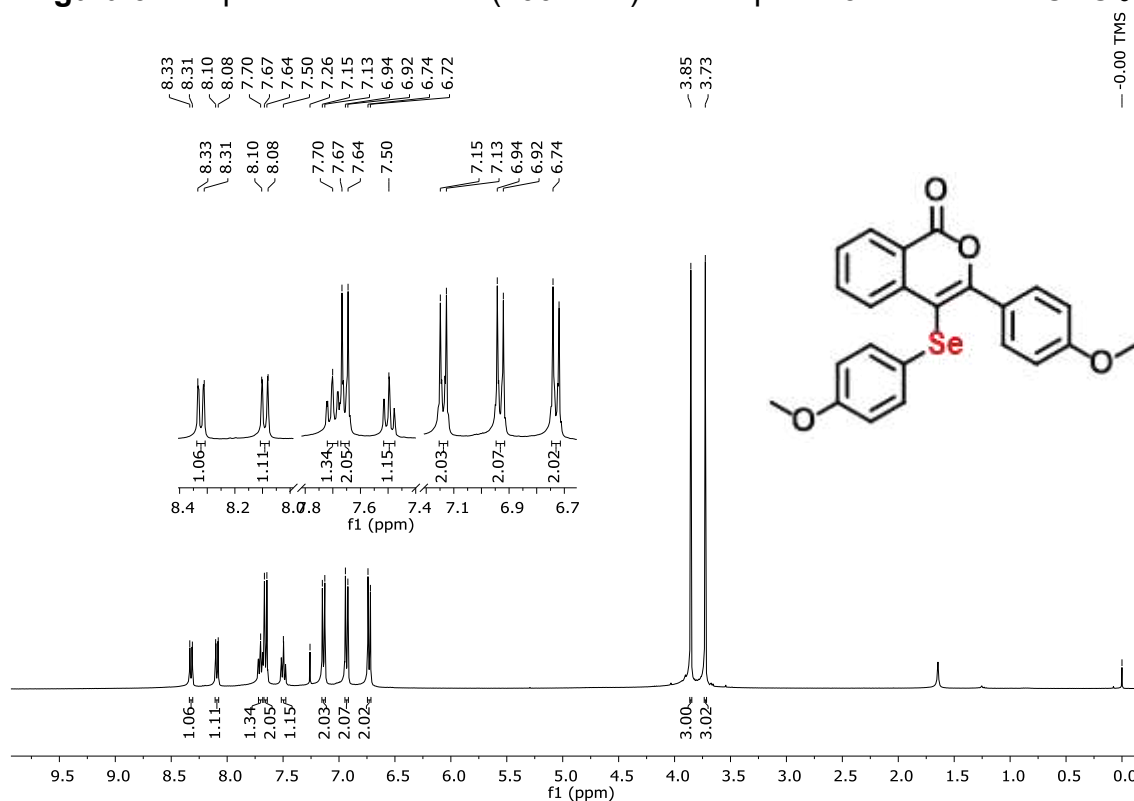


Figura 92. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3w** obtido em CDCl_3

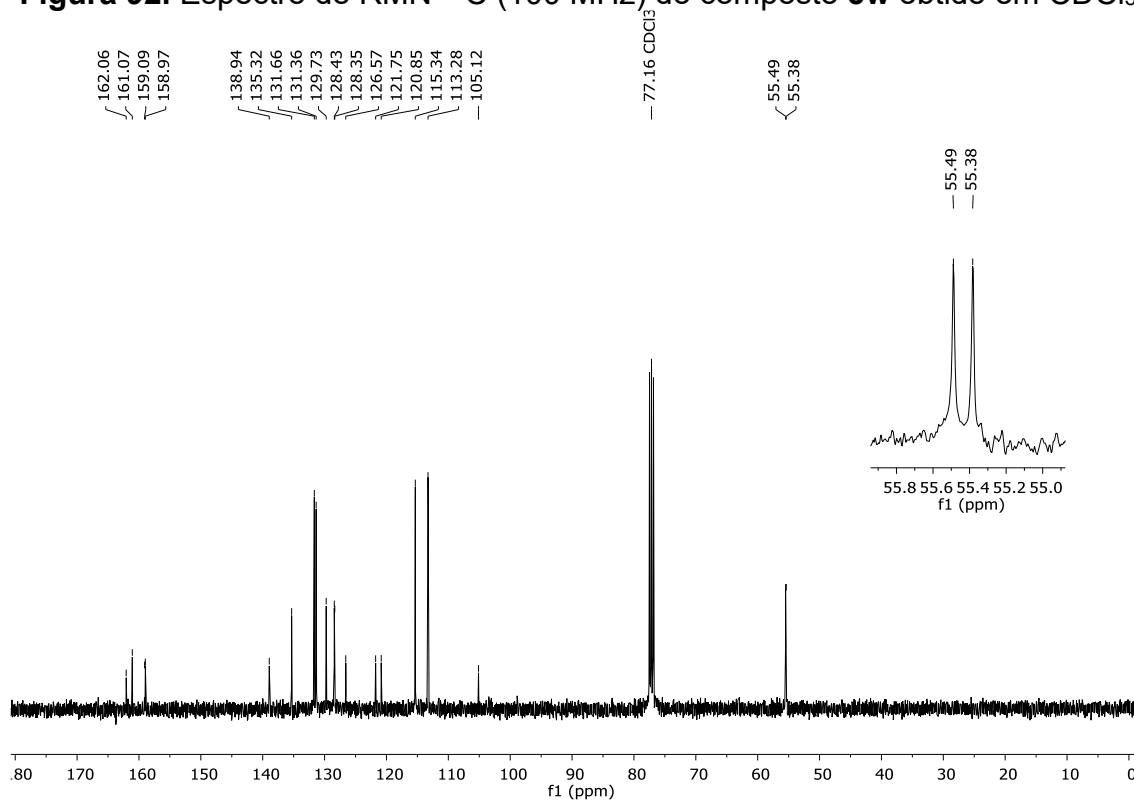


Figura 93. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3w** obtido em CDCl_3

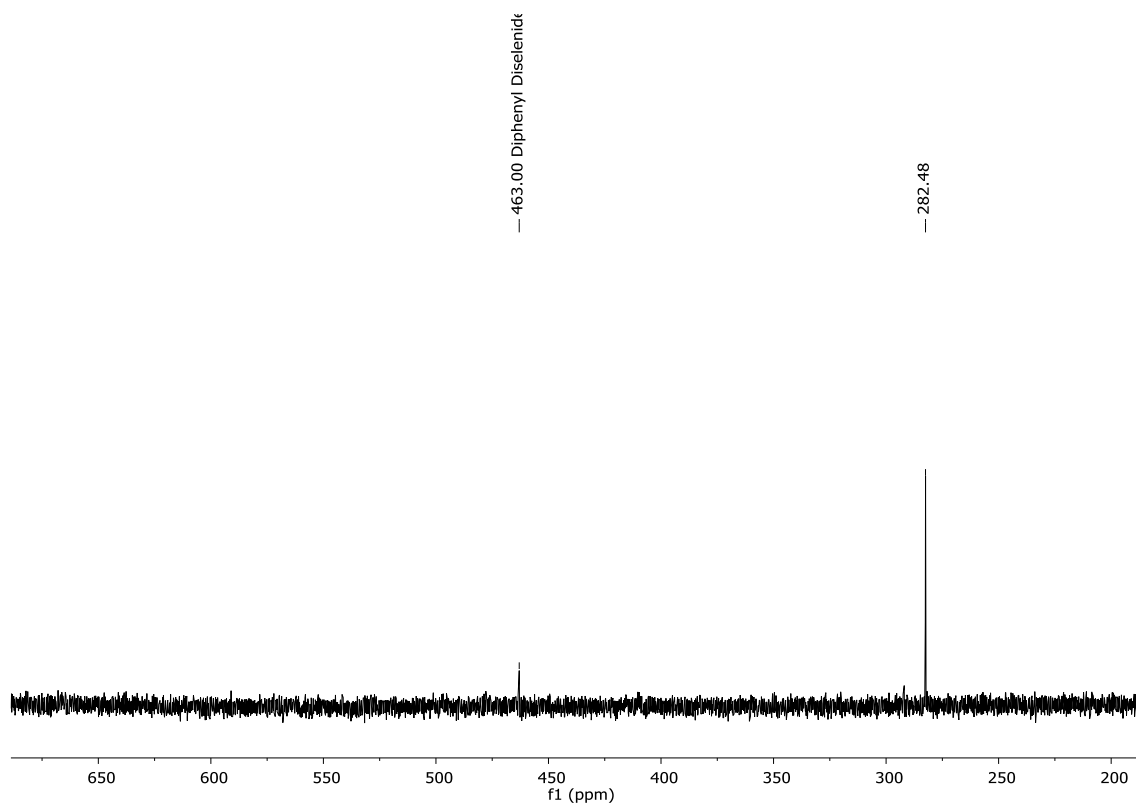


Figura 94. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3x** obtido em CDCl_3

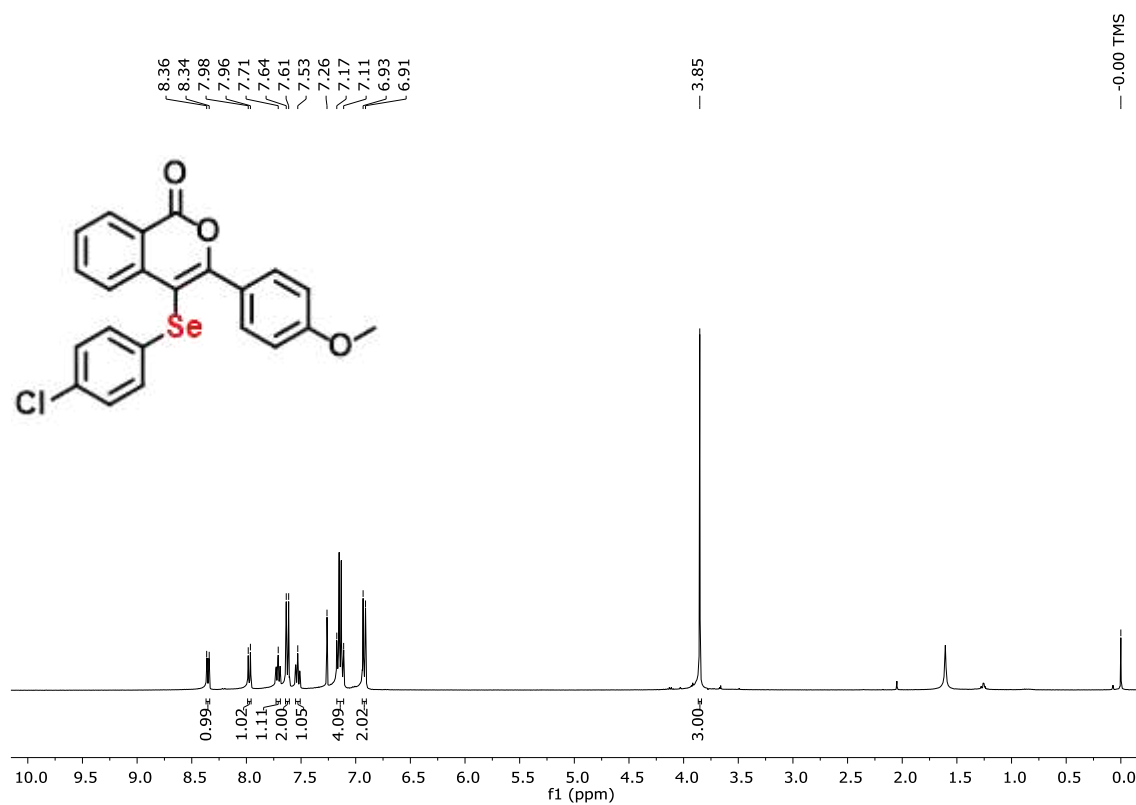


Figura 95. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3x** obtido em CDCl_3

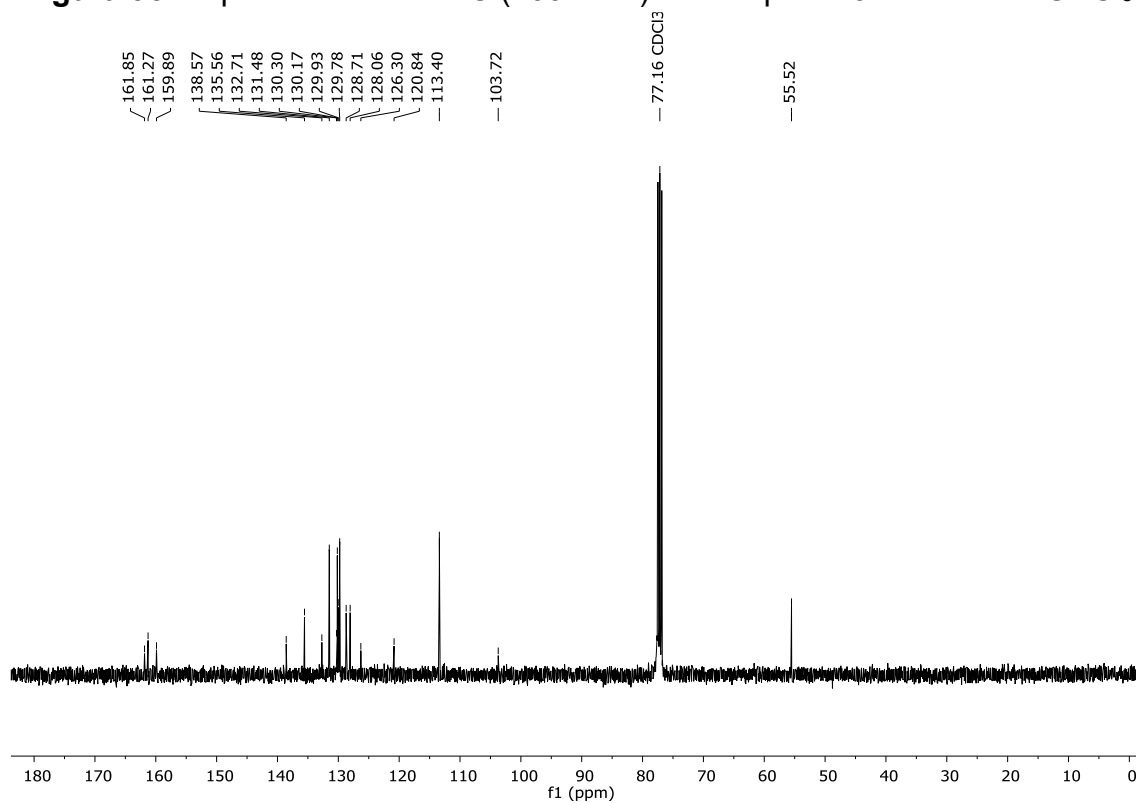


Figura 96. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **3x** obtido em CDCl_3

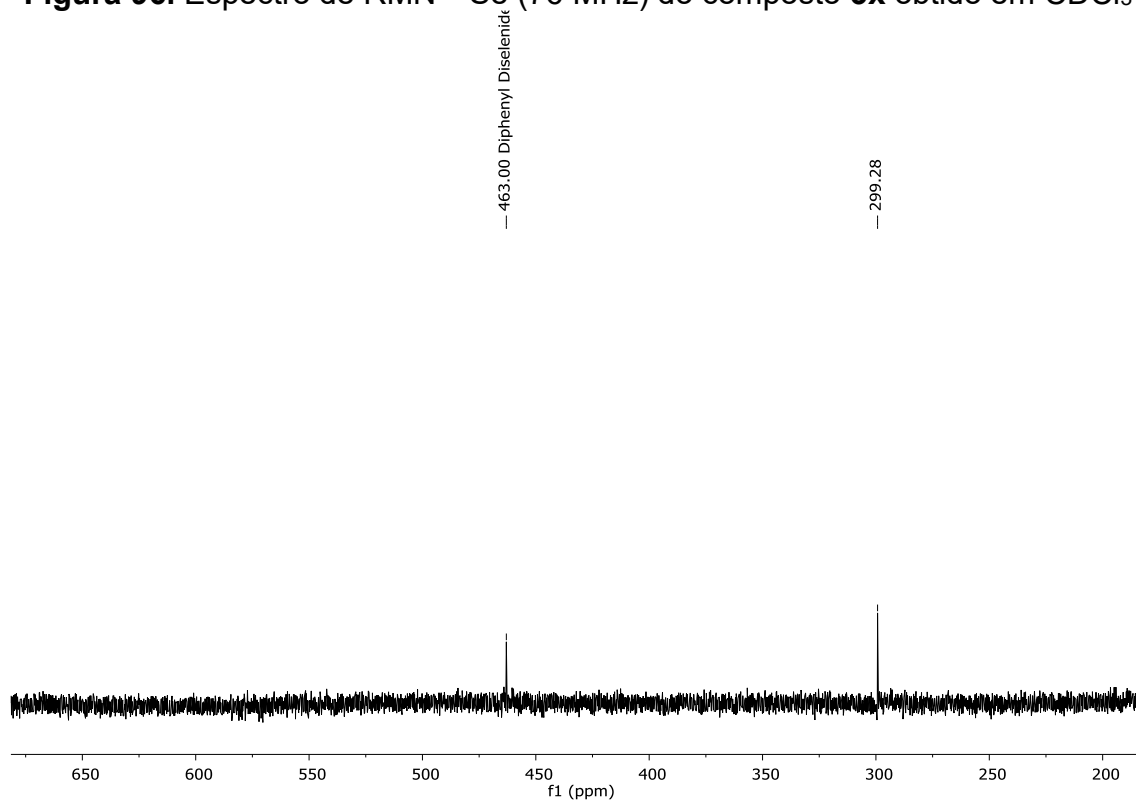


Figura 97. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **59** obtido em CDCl_3

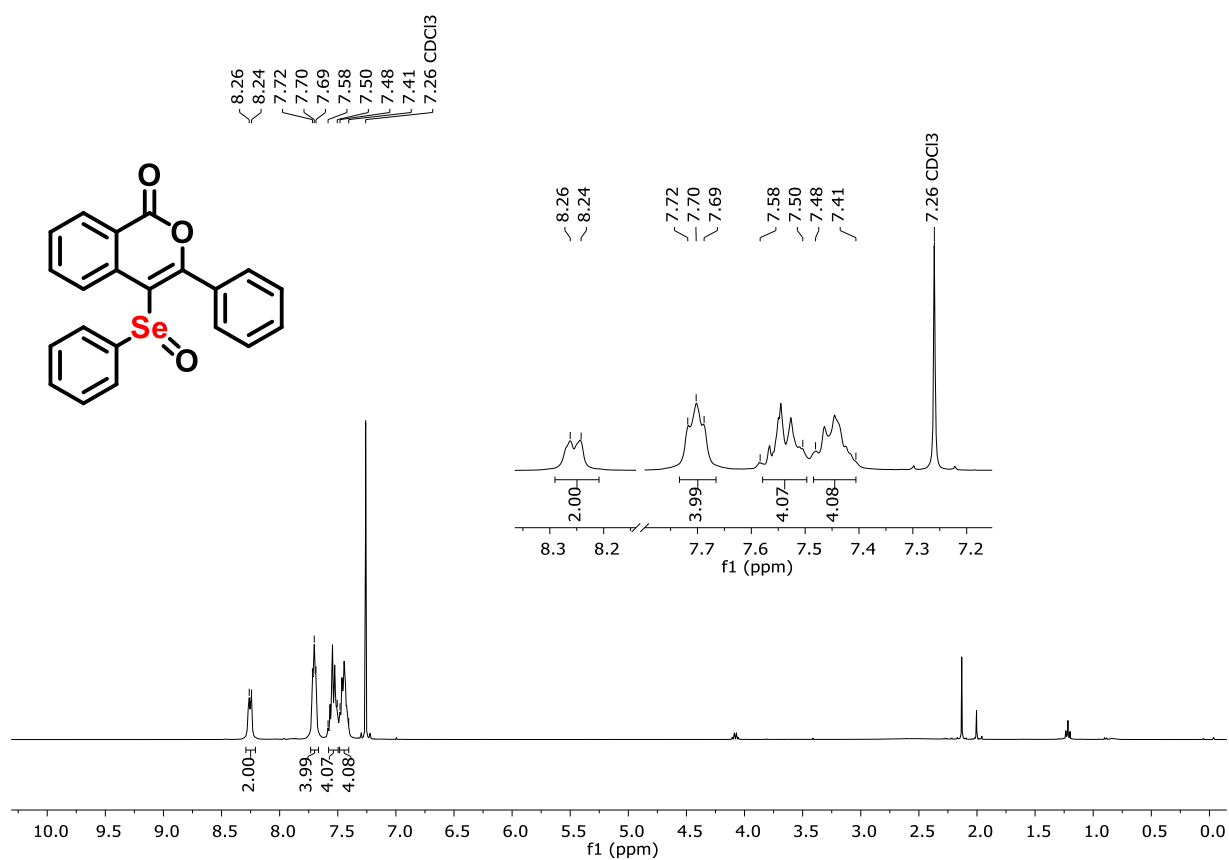


Figura 98. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **59** obtido em CDCl_3

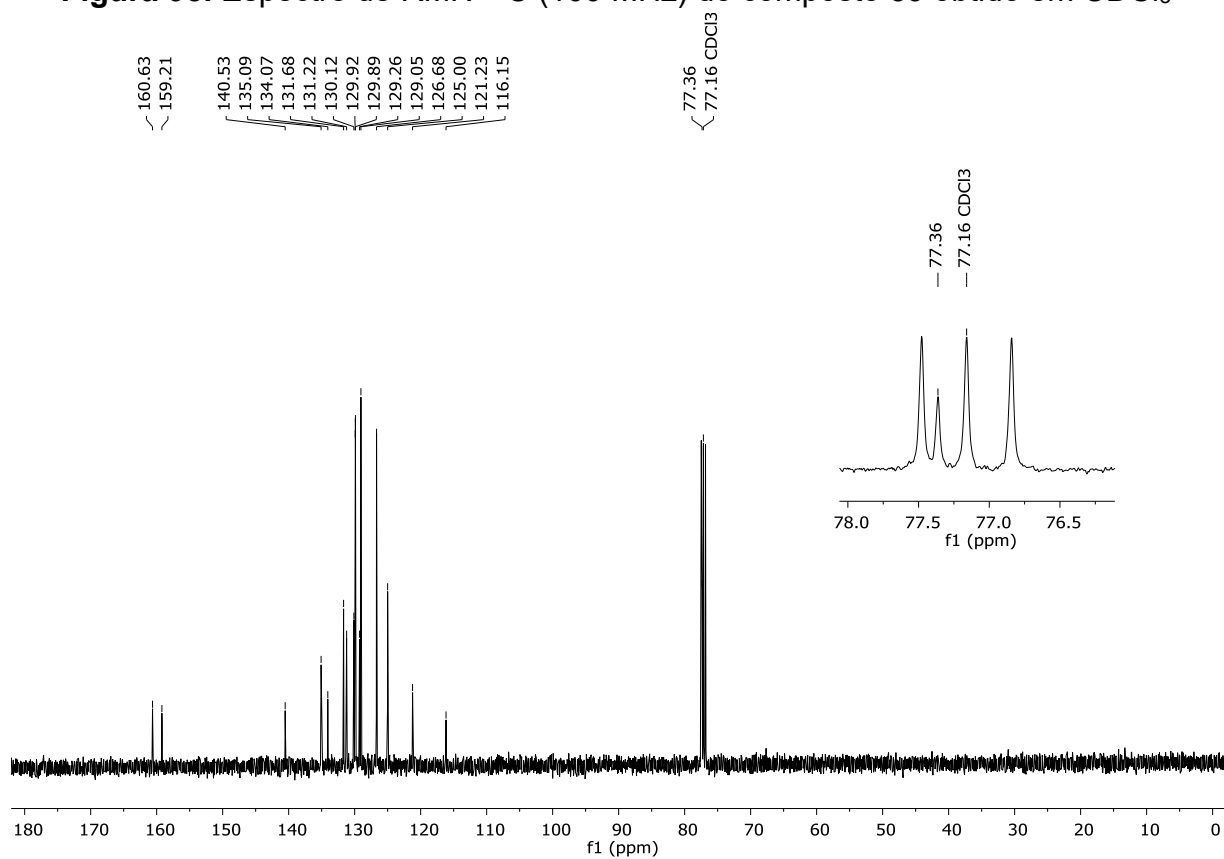
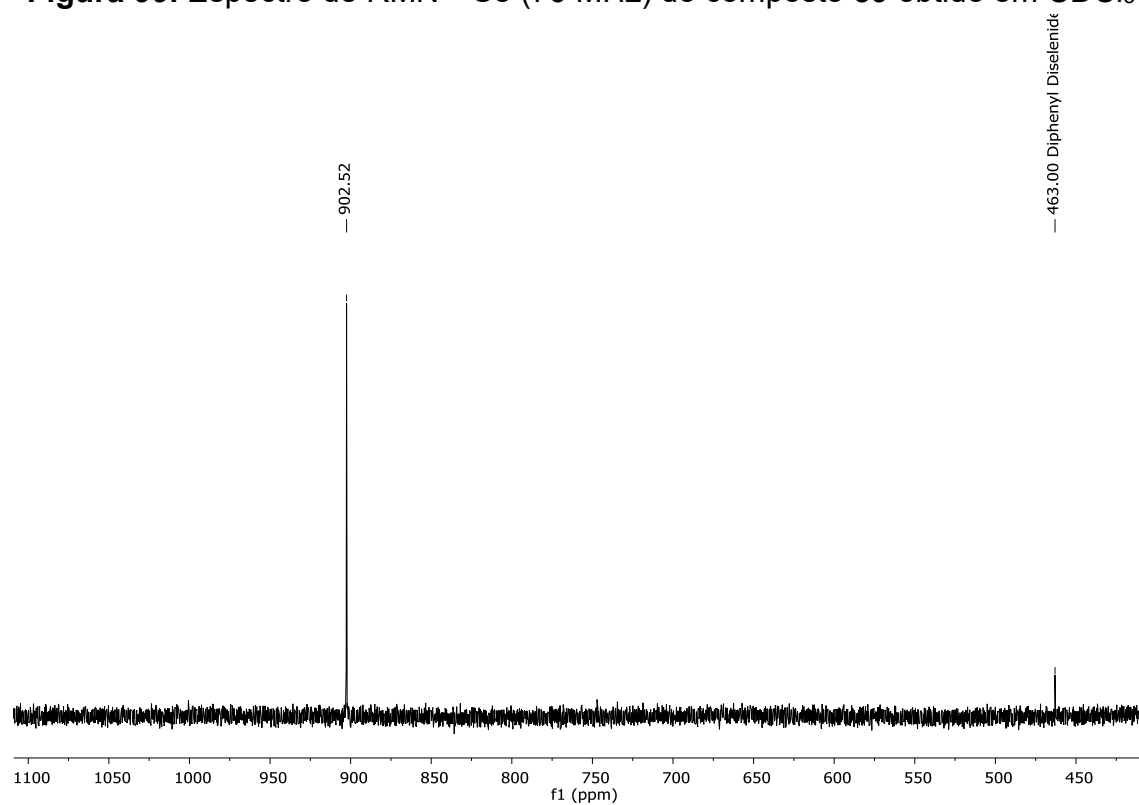


Figura 99. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz) do composto **59** obtido em CDCl_3



APÊNDICE B – ESPECTROS DE RMN: CAPÍTULO 2

Figura 100. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5a** obtido em CDCl_3

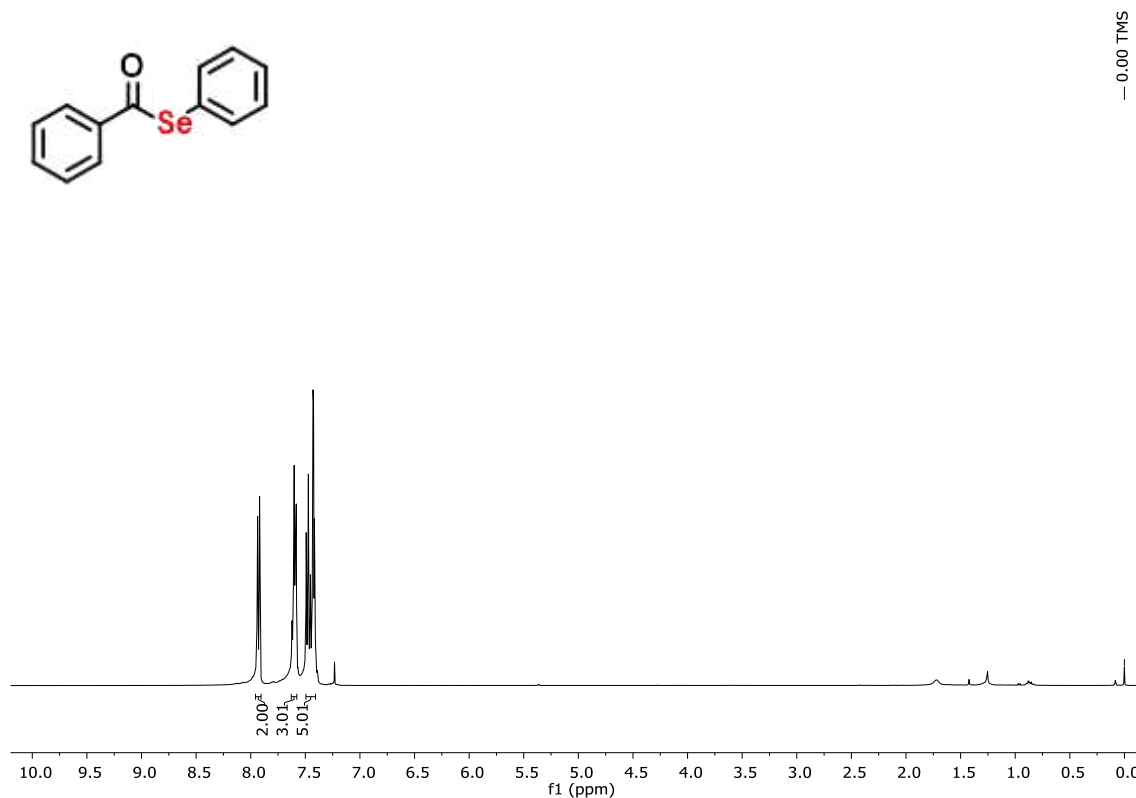


Figura 101. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5a** obtido em CDCl_3

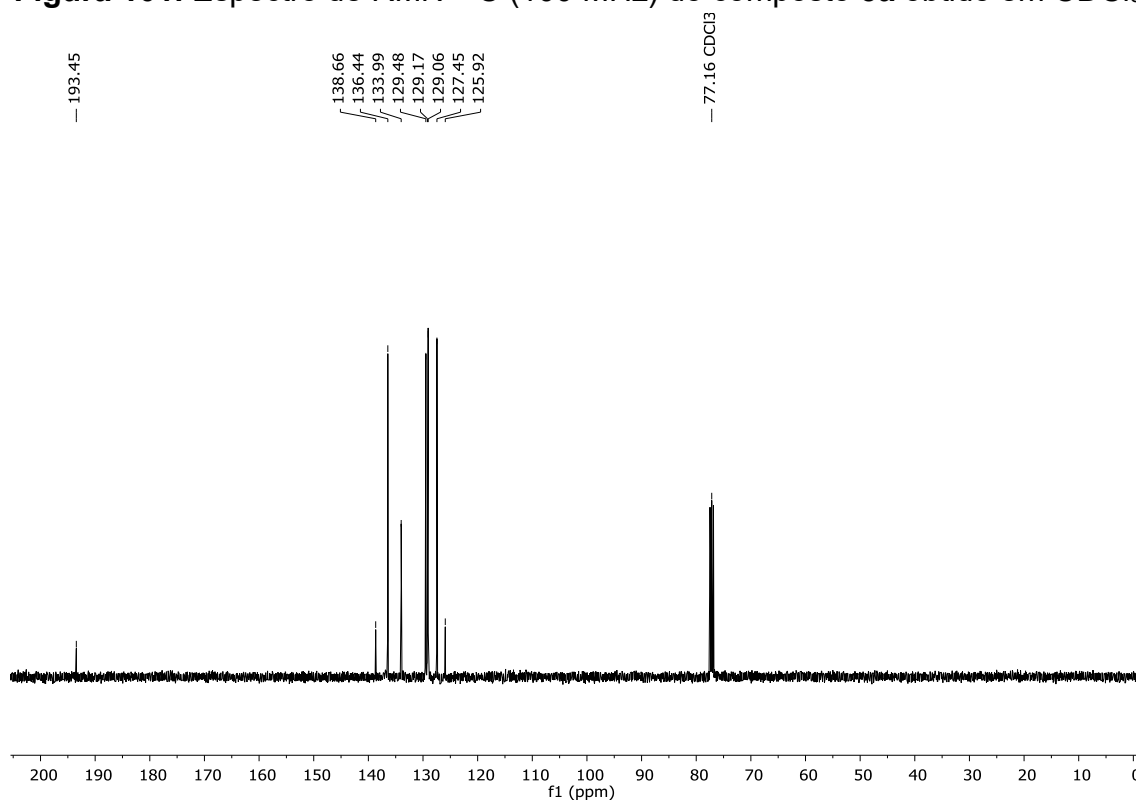


Figura 102. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5b** obtido em CDCl_3

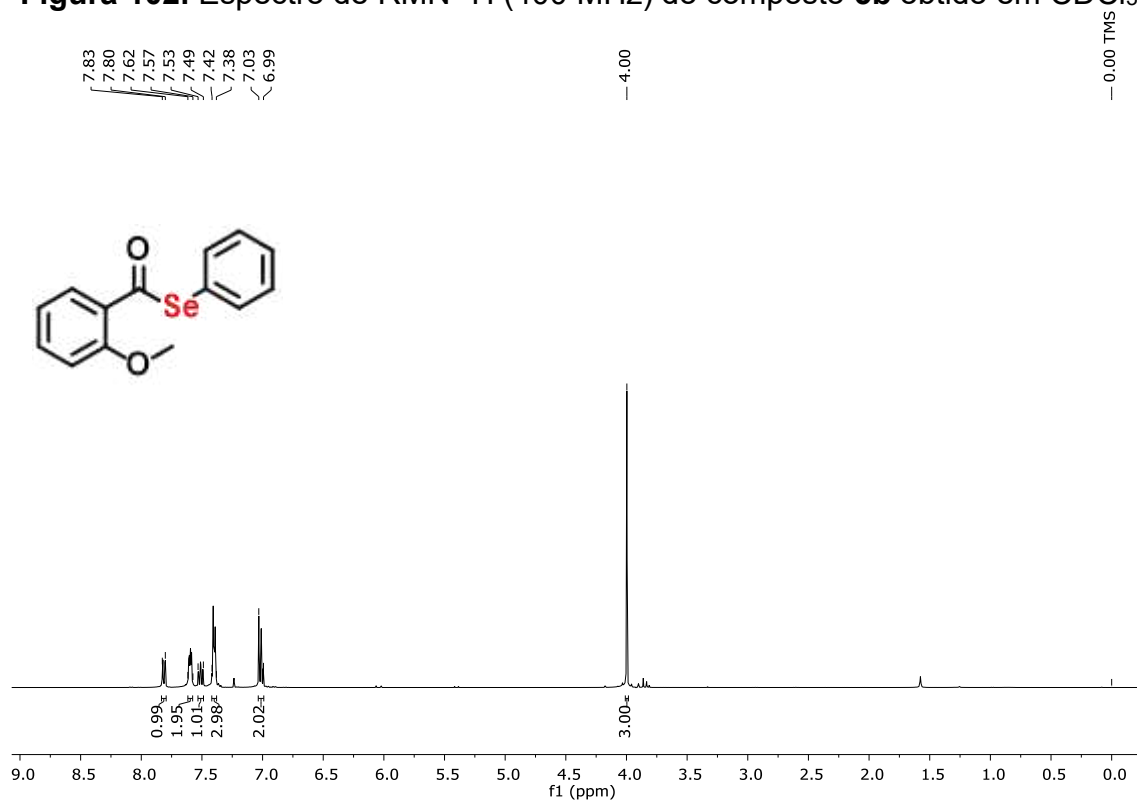


Figura 103. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5b** obtido em CDCl_3

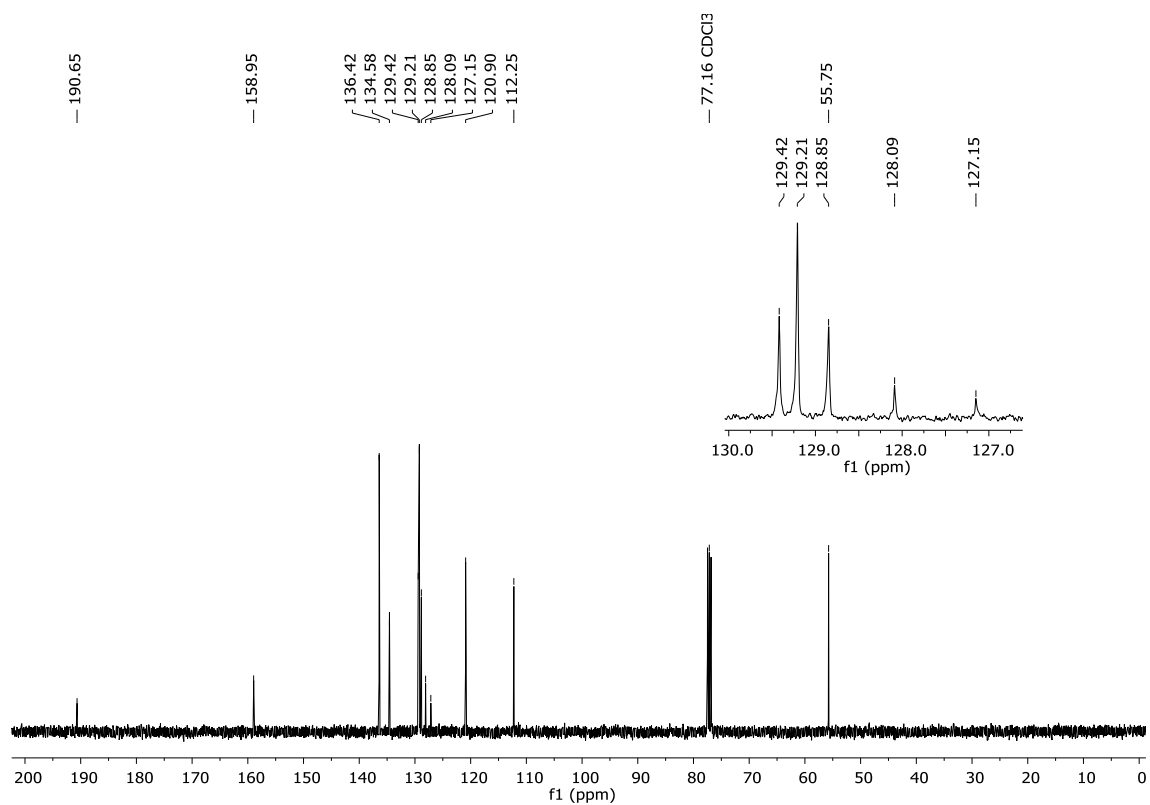


Figura 104. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5c** obtido em CDCl_3

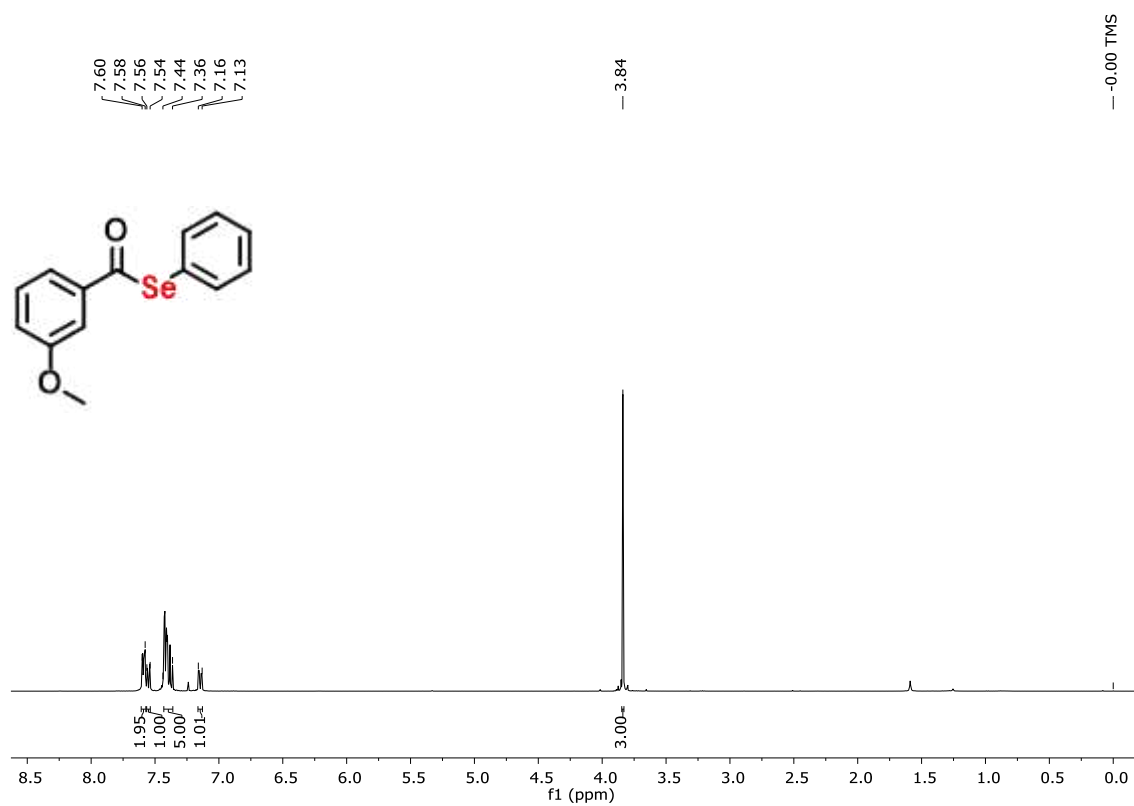


Figura 105. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5c** obtido em CDCl_3

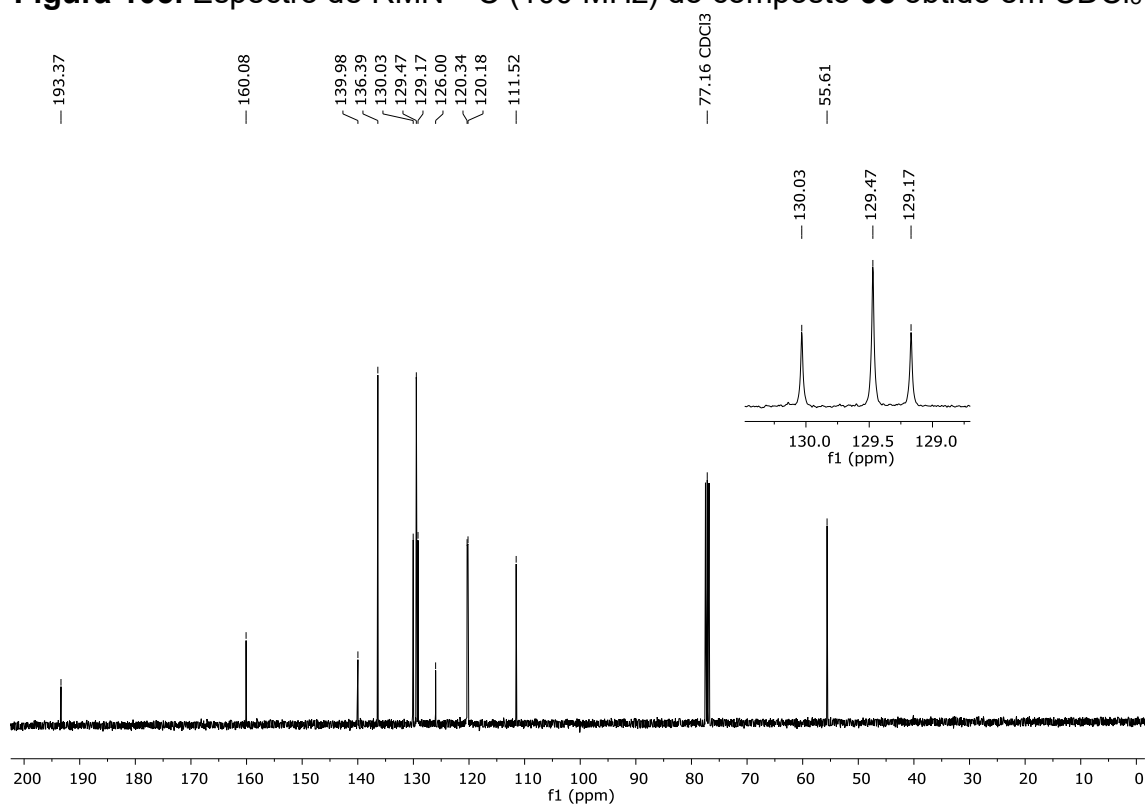


Figura 106. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5d** obtido em CDCl_3

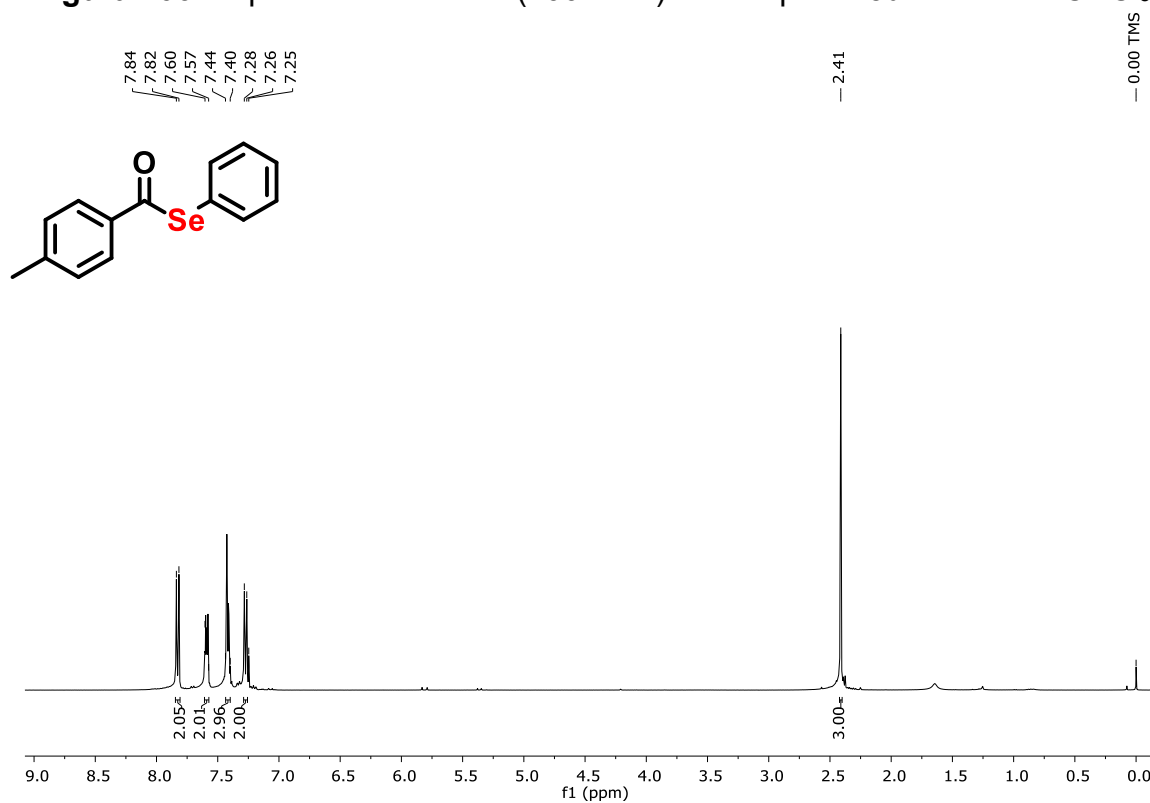


Figura 107. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5d** obtido em CDCl_3

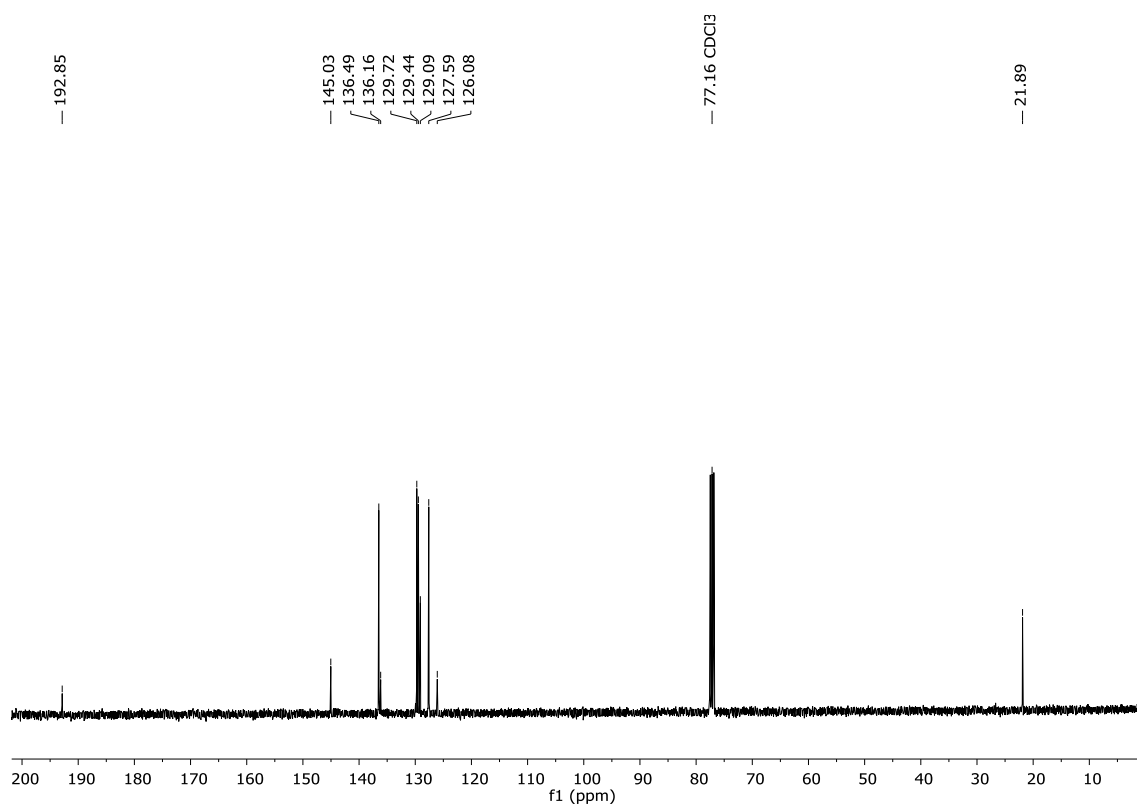


Figura 108. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5e** obtido em CDCl_3

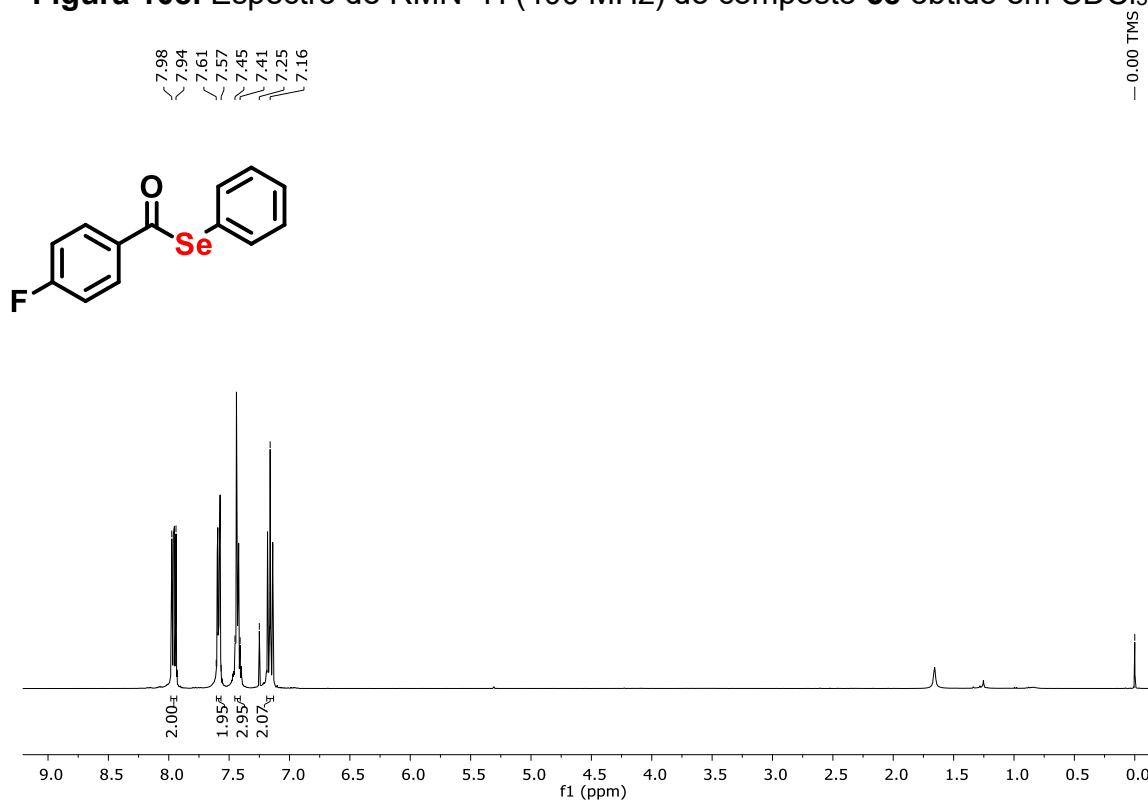


Figura 109. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5e** obtido em CDCl_3

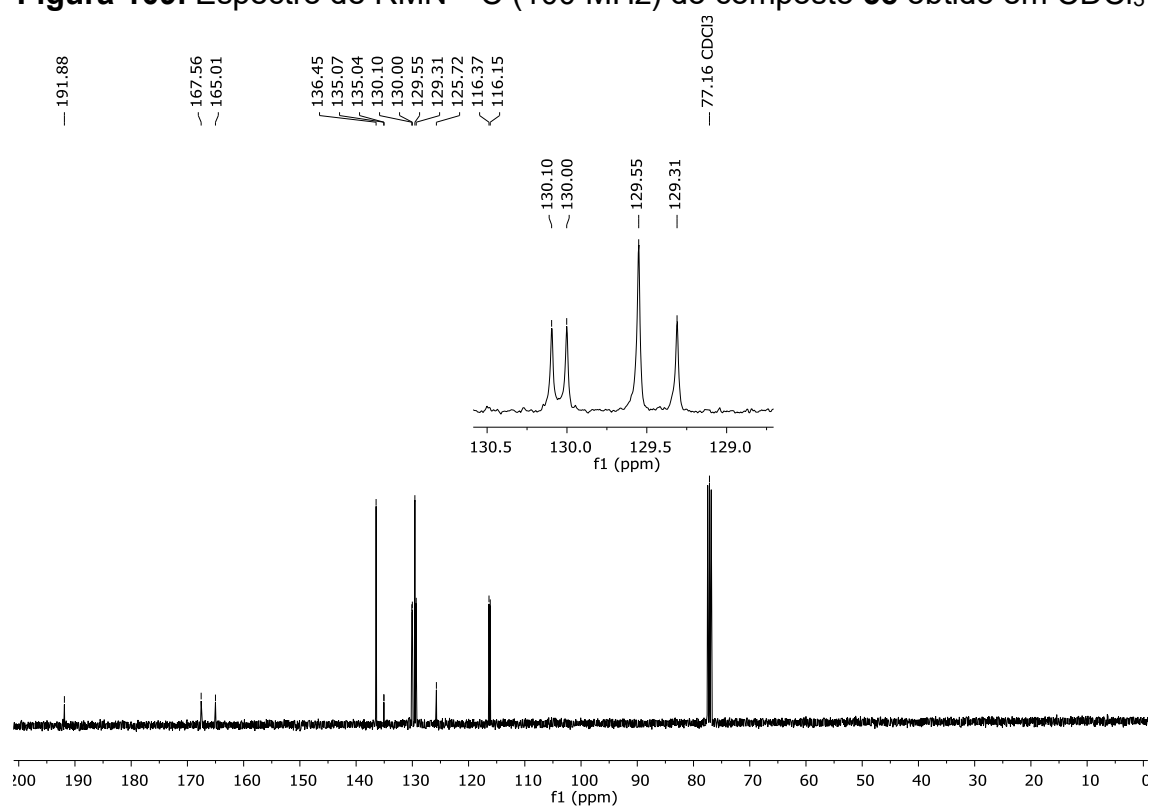


Figura 110. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5f** obtido em CDCl_3

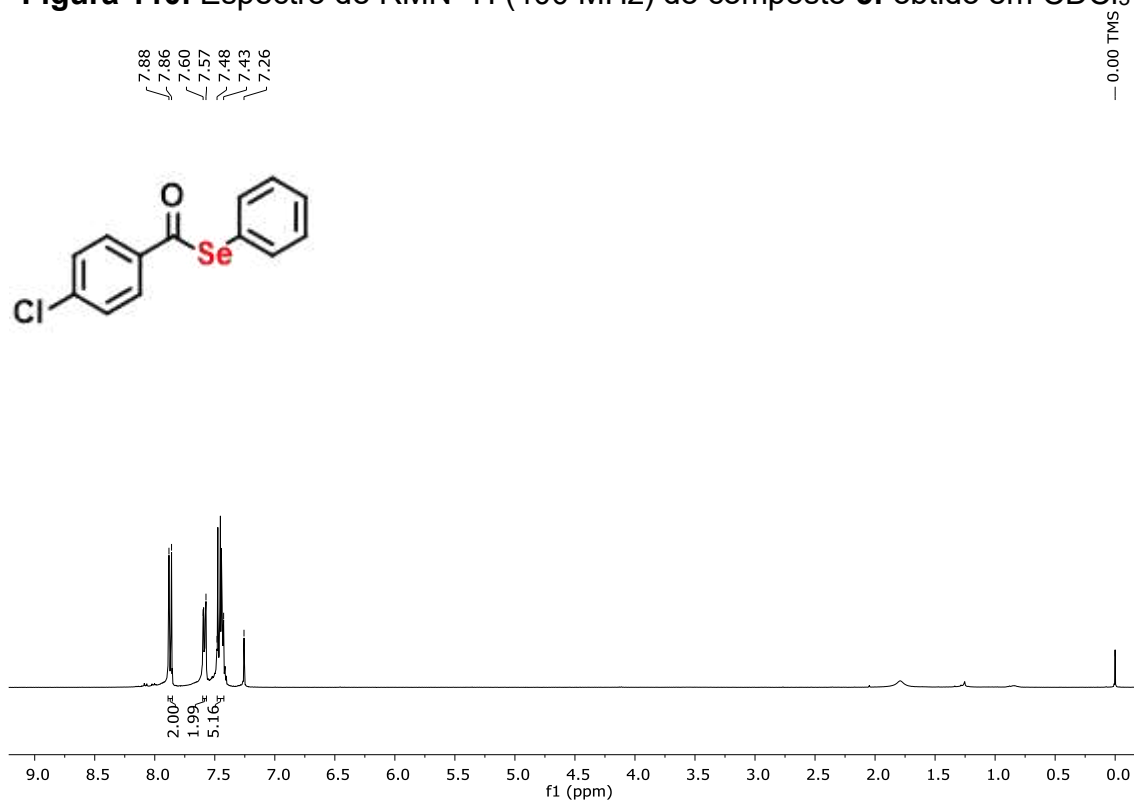


Figura 111. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5f** obtido em CDCl_3

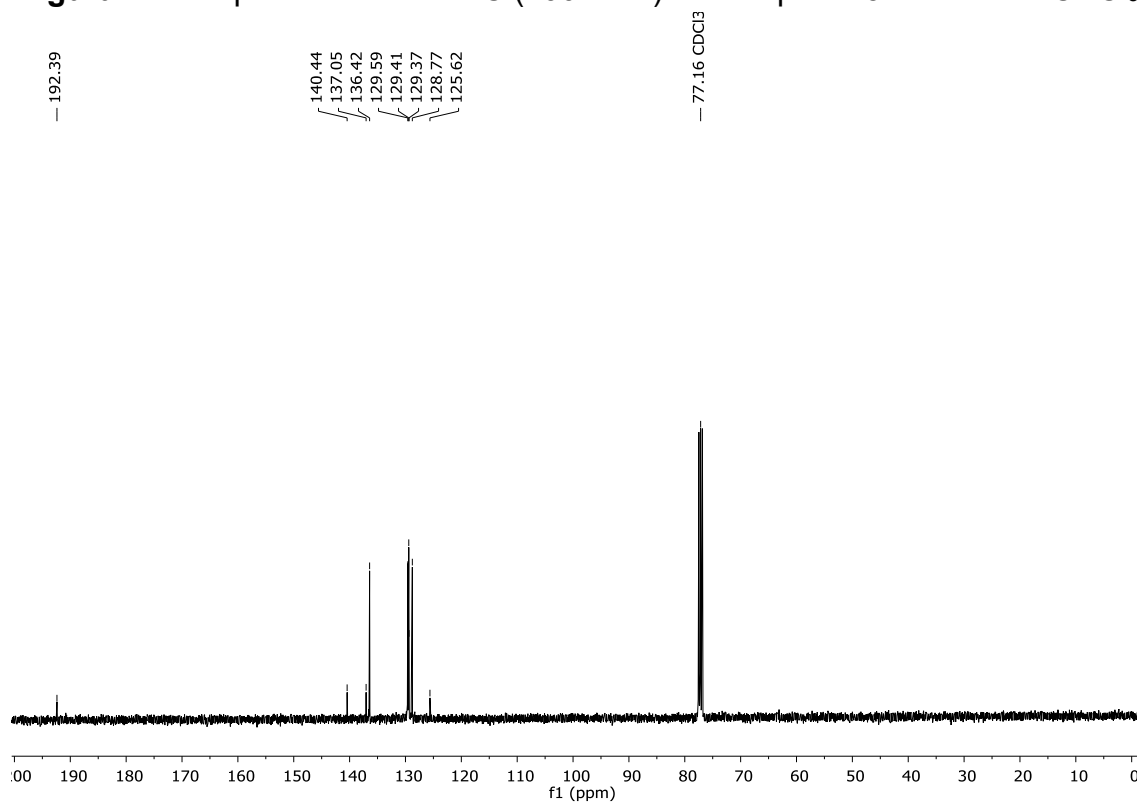


Figura 112. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5g** obtido em CDCl_3

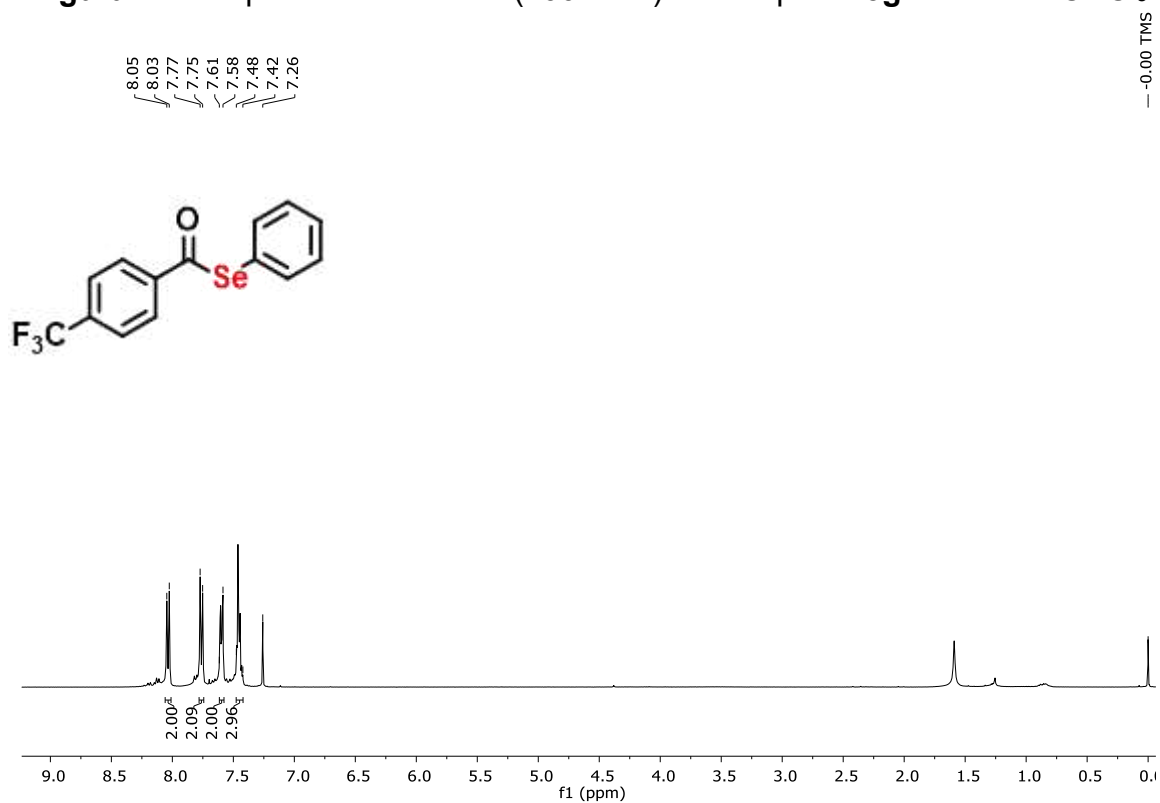


Figura 113. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5g** obtido em CDCl_3

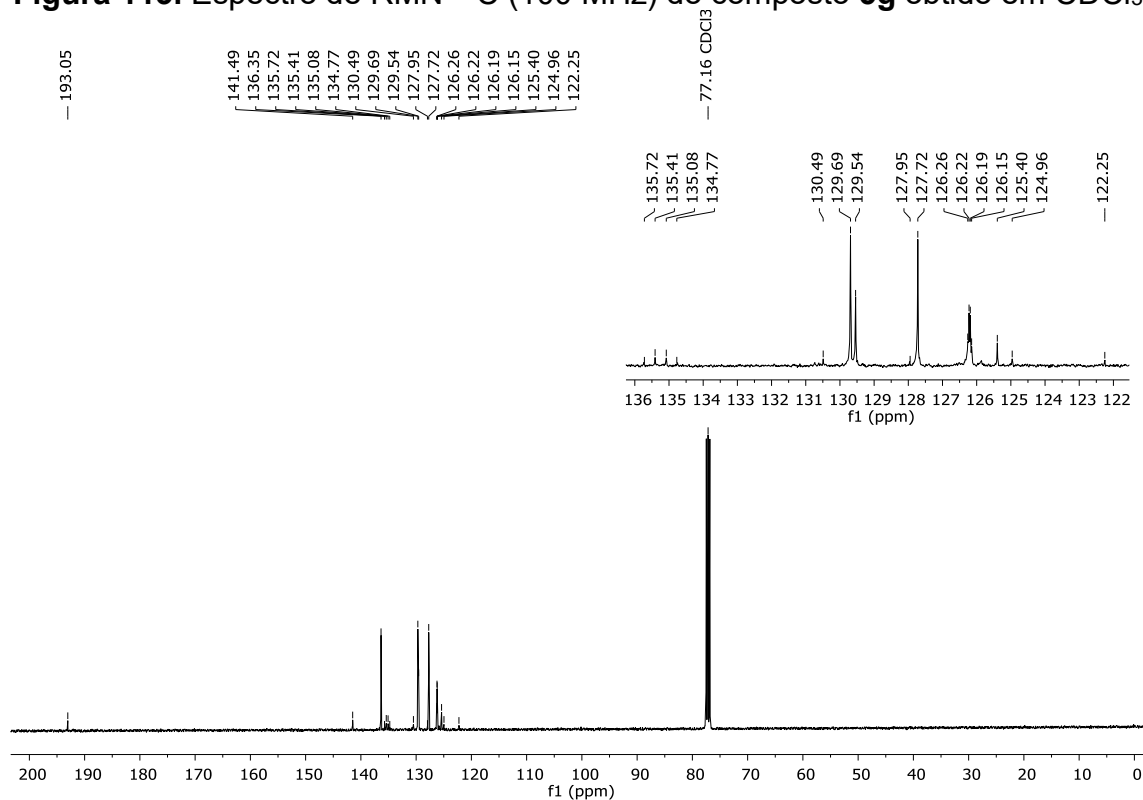


Figura 114. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5h** obtido em CDCl_3

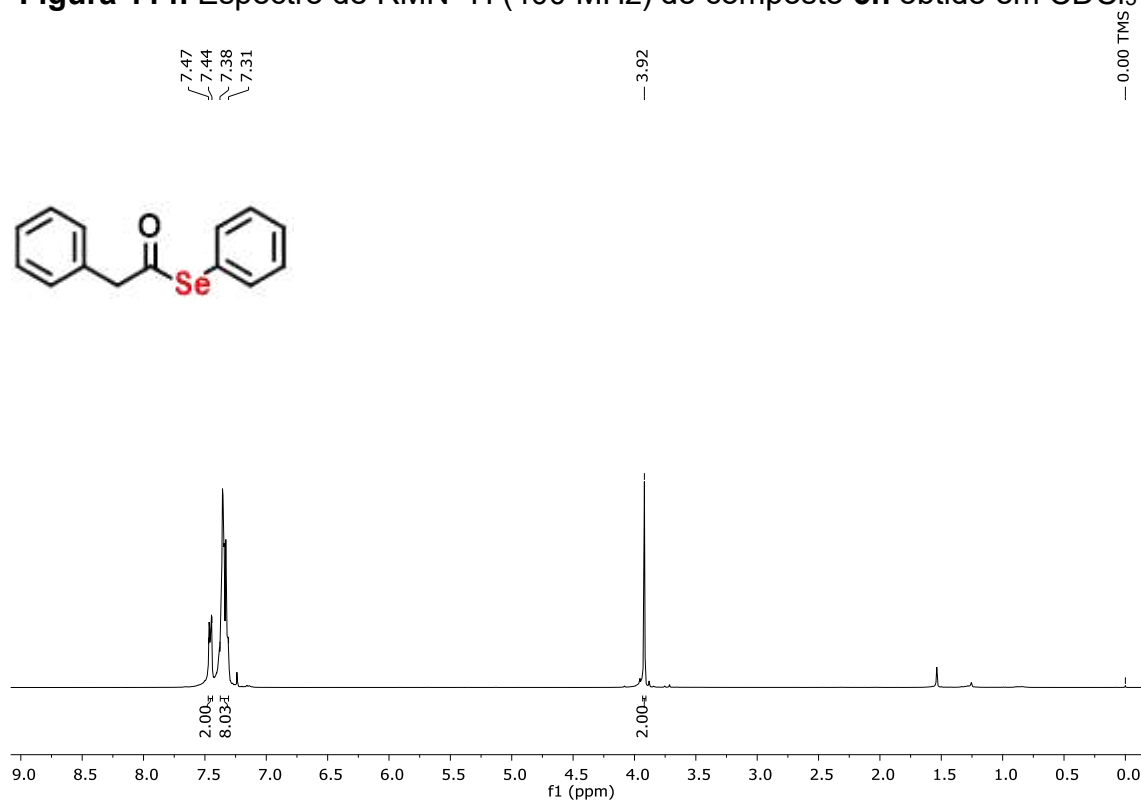


Figura 115. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5h** obtido em CDCl_3

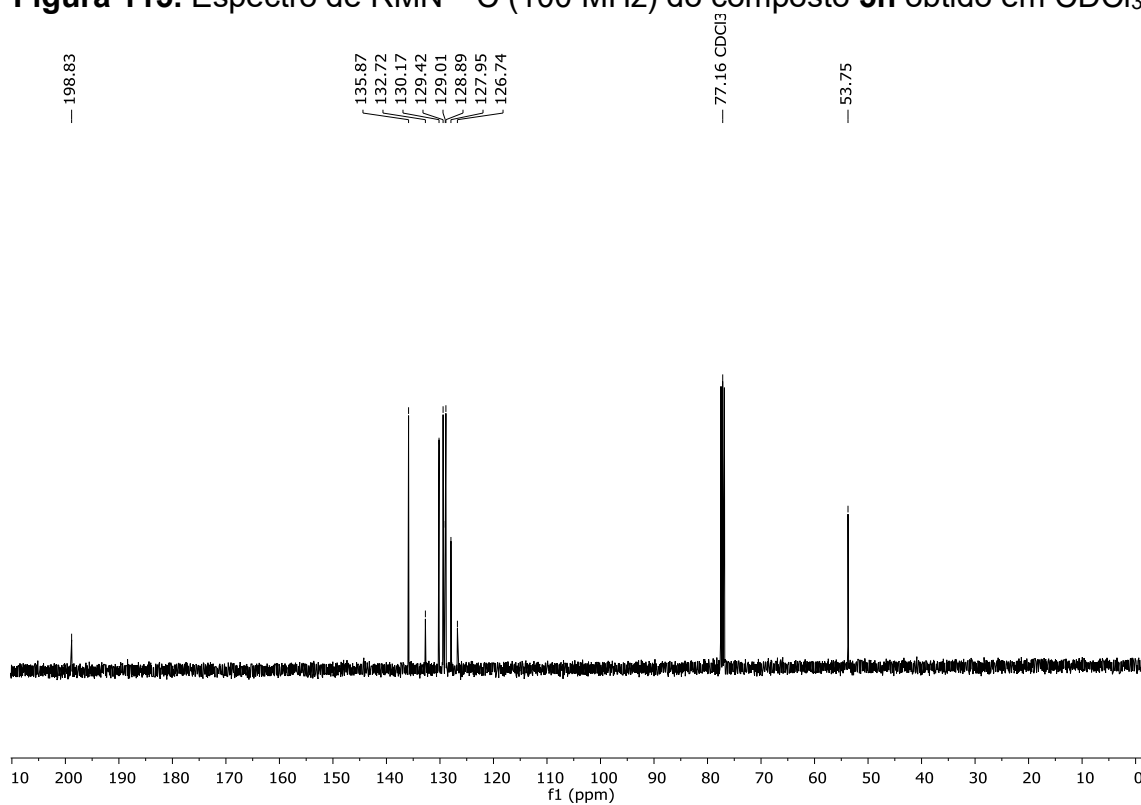


Figura 116. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5i** obtido em CDCl_3

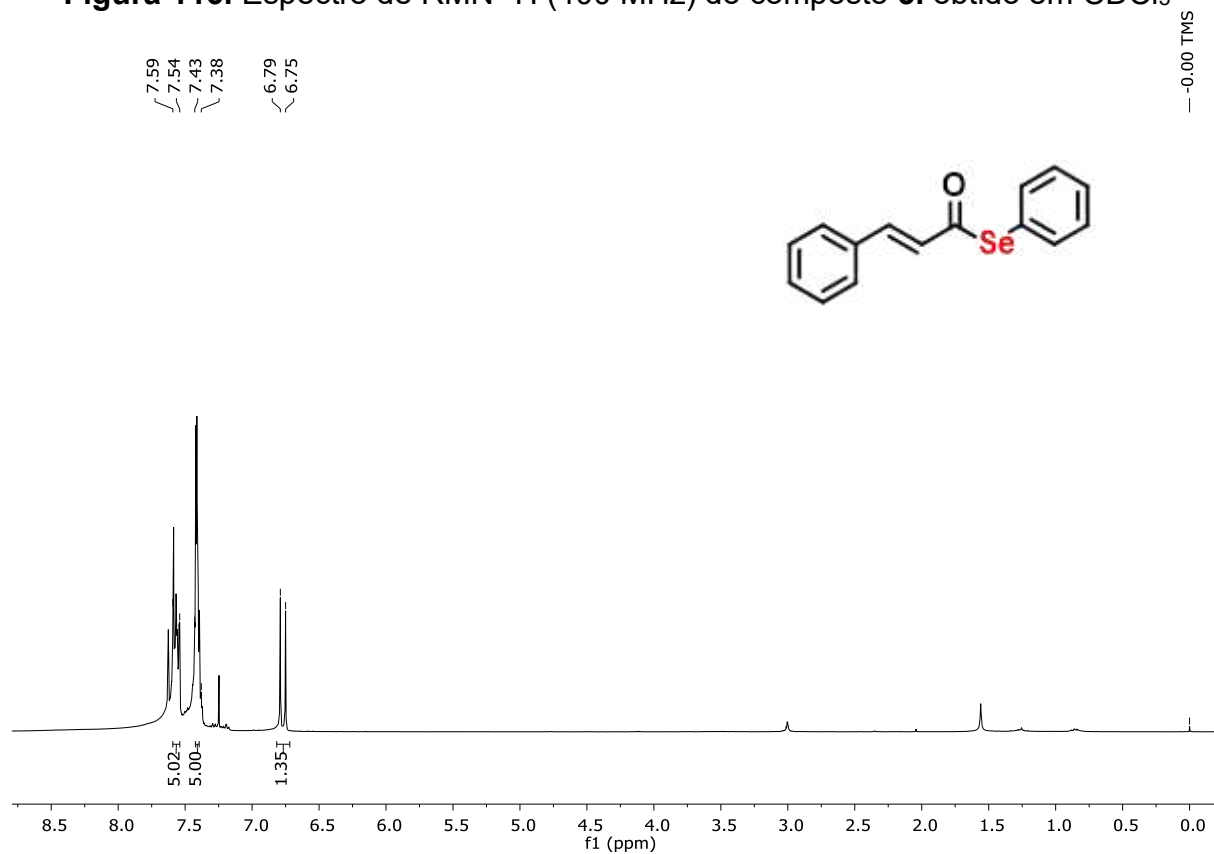


Figura 117. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5i** obtido em CDCl_3

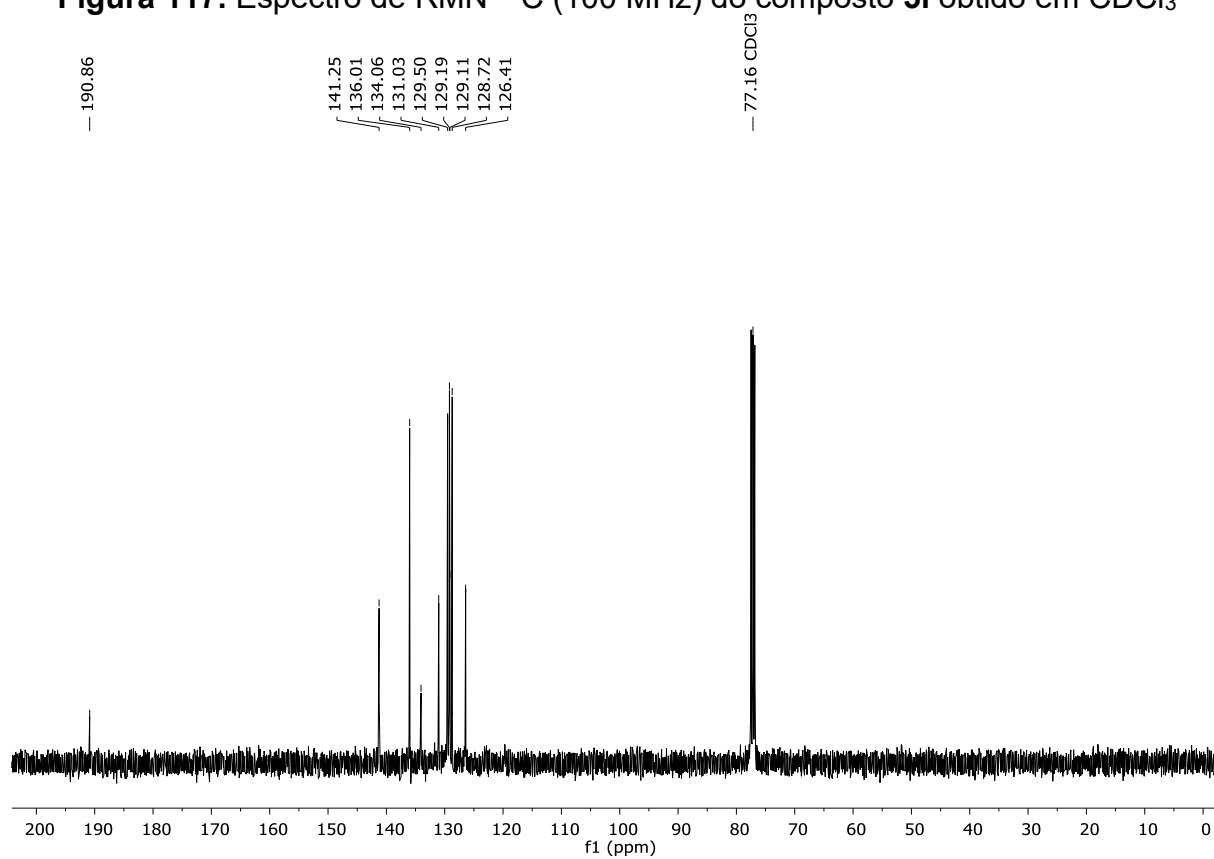


Figura 118. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5j** obtido em CDCl_3

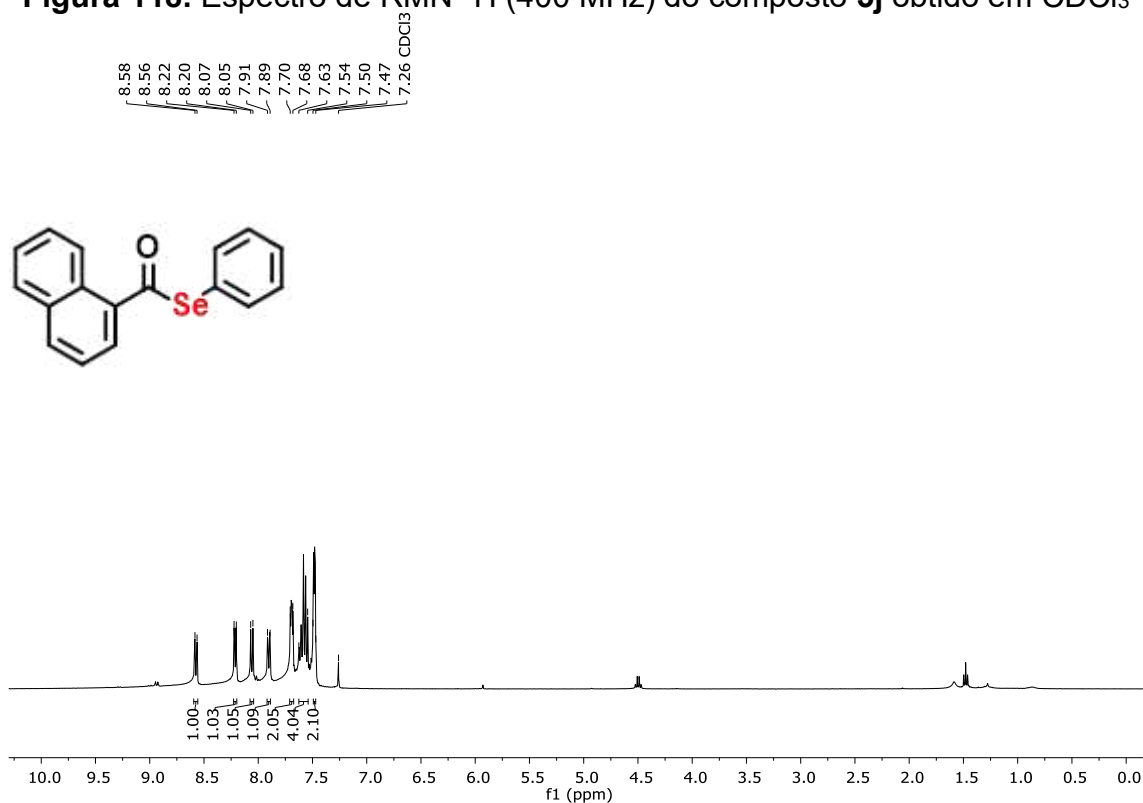


Figura 119. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5j** obtido em CDCl_3

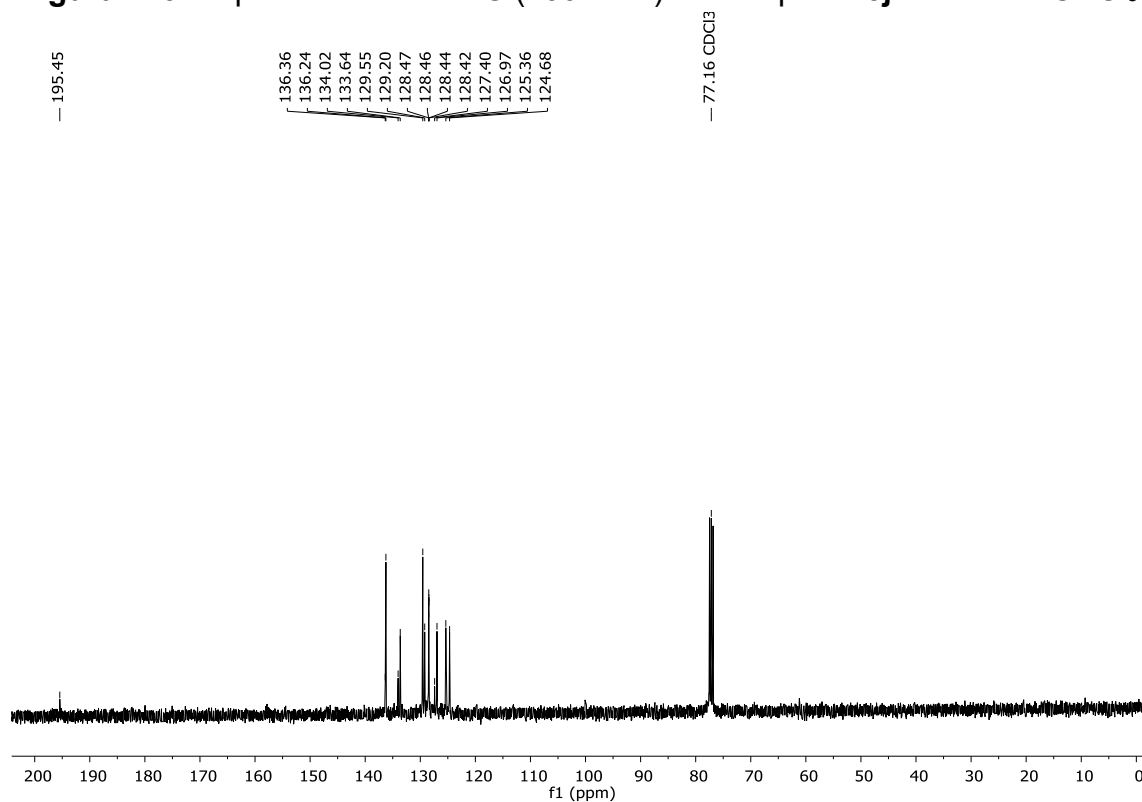


Figura 120. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5k** obtido em CDCl_3

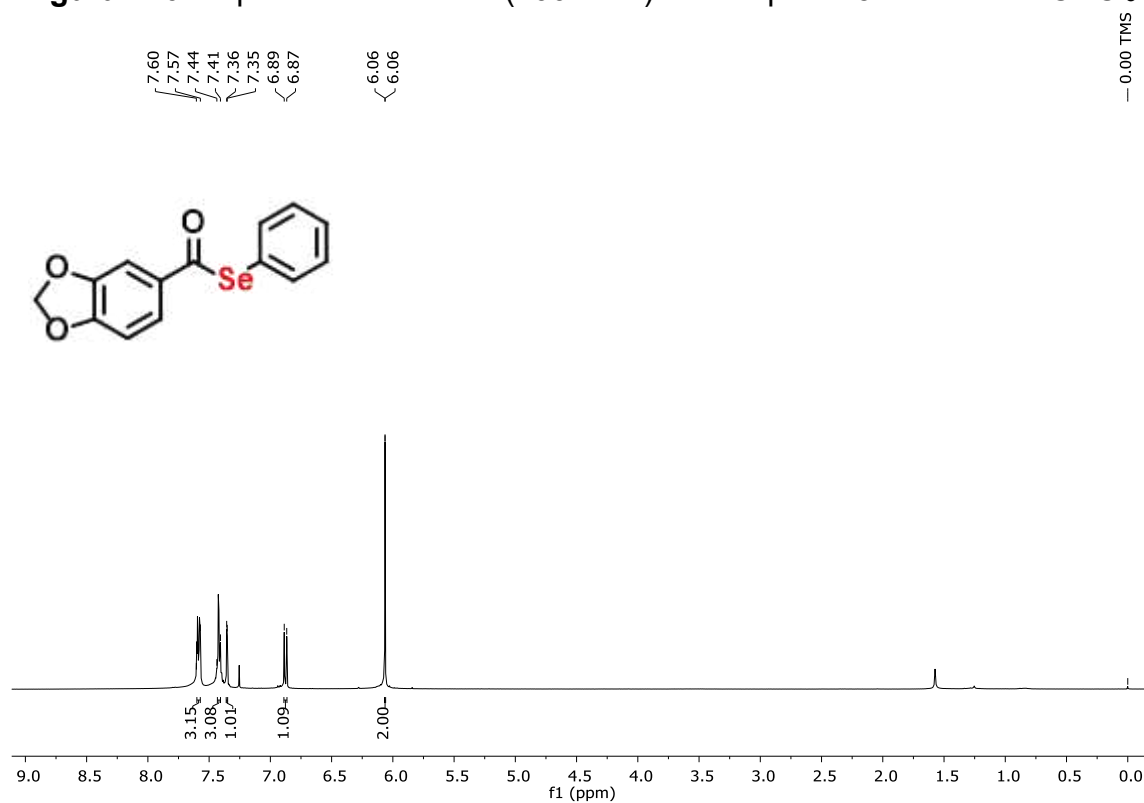


Figura 121. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5k** obtido em CDCl_3

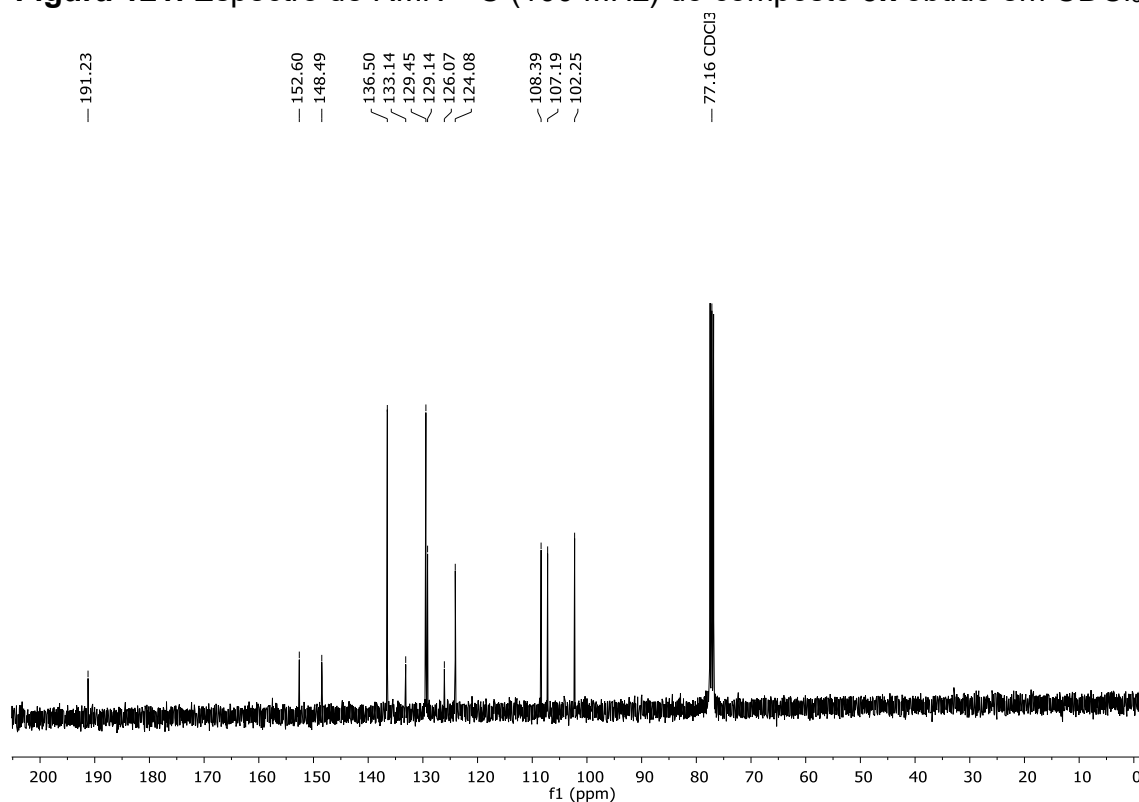


Figura 122. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5m** obtido em CDCl_3

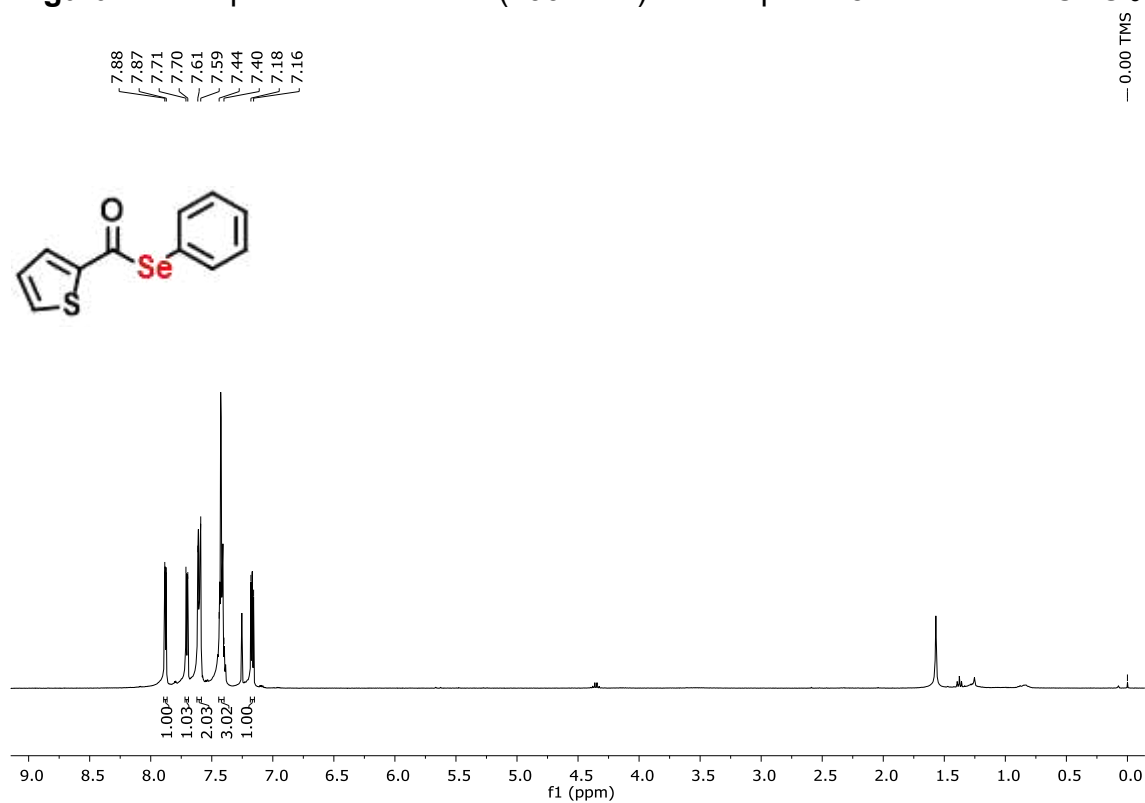


Figura 123. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5m** obtido em CDCl_3

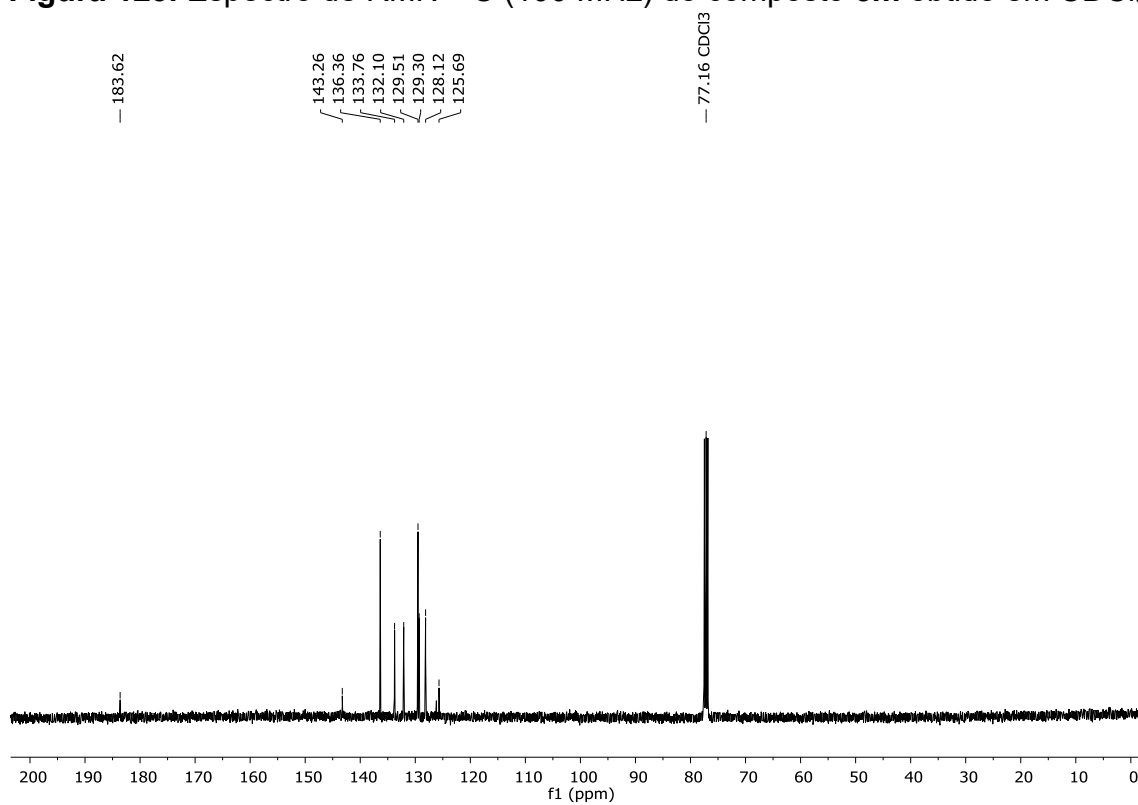


Figura 124. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5n** obtido em CDCl_3

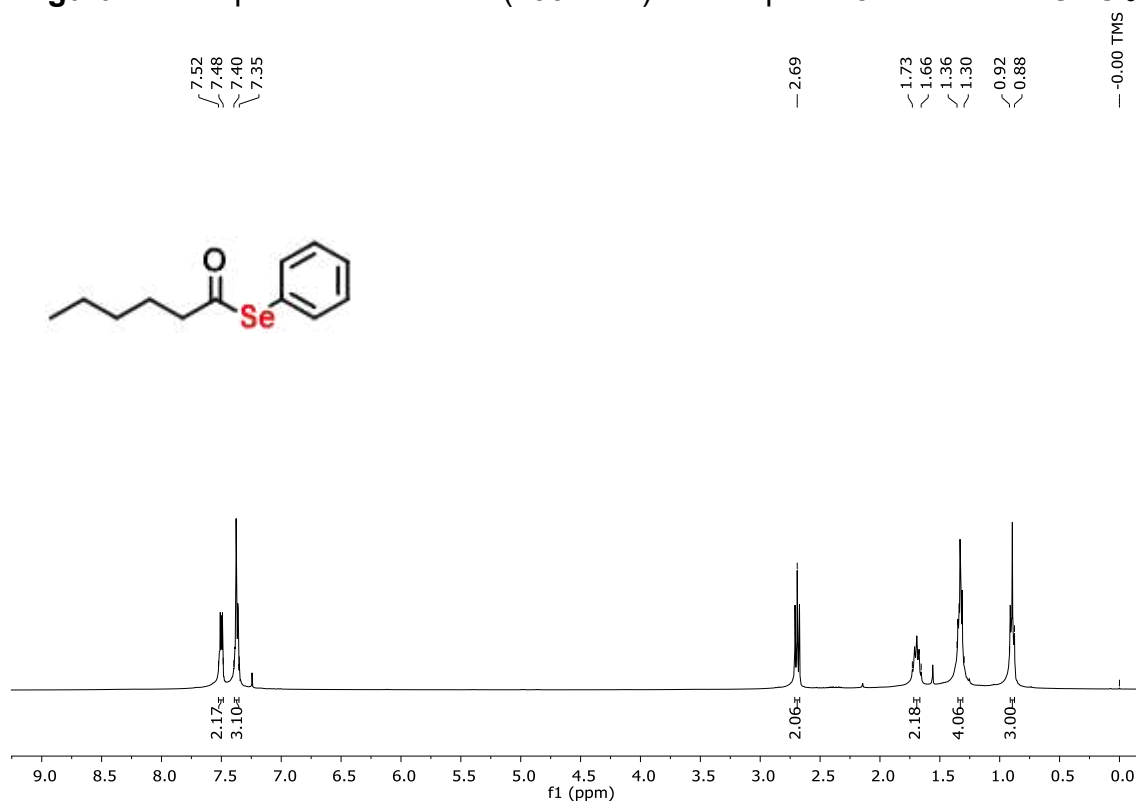


Figura 125. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5n** obtido em CDCl_3

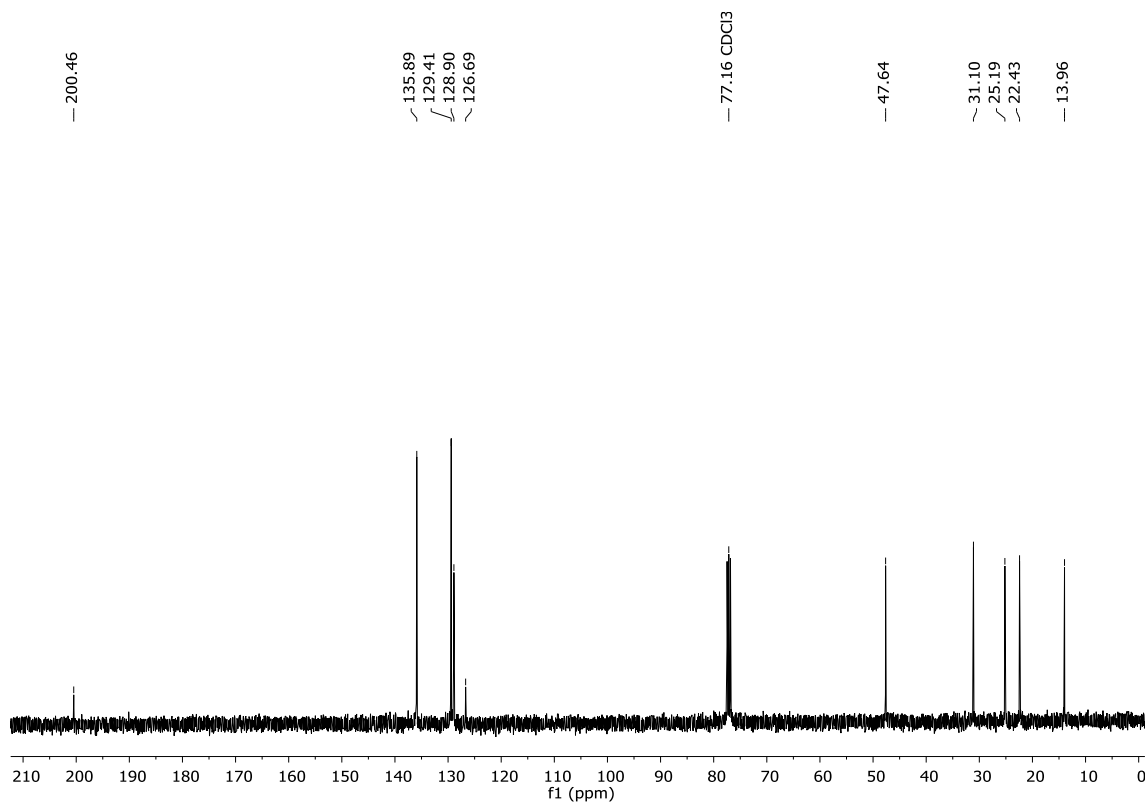


Figura 126. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3o** obtido em CDCl_3

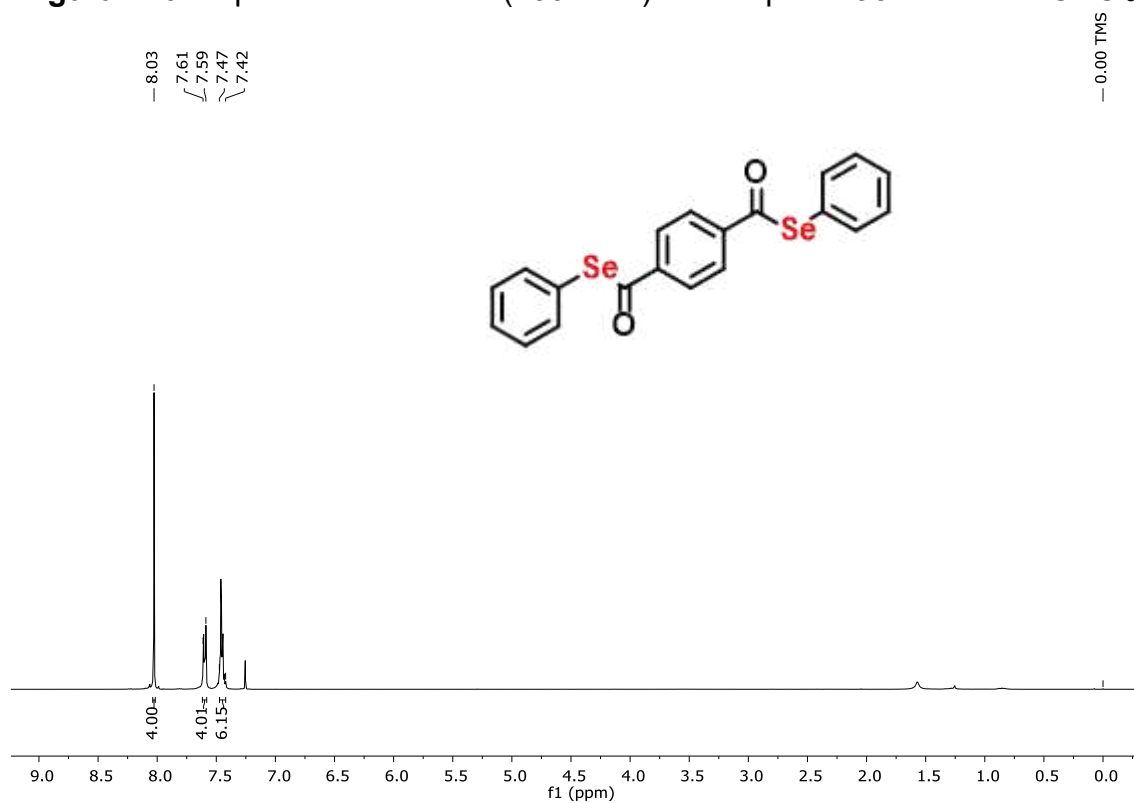


Figura 127. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5o** obtido em CDCl_3

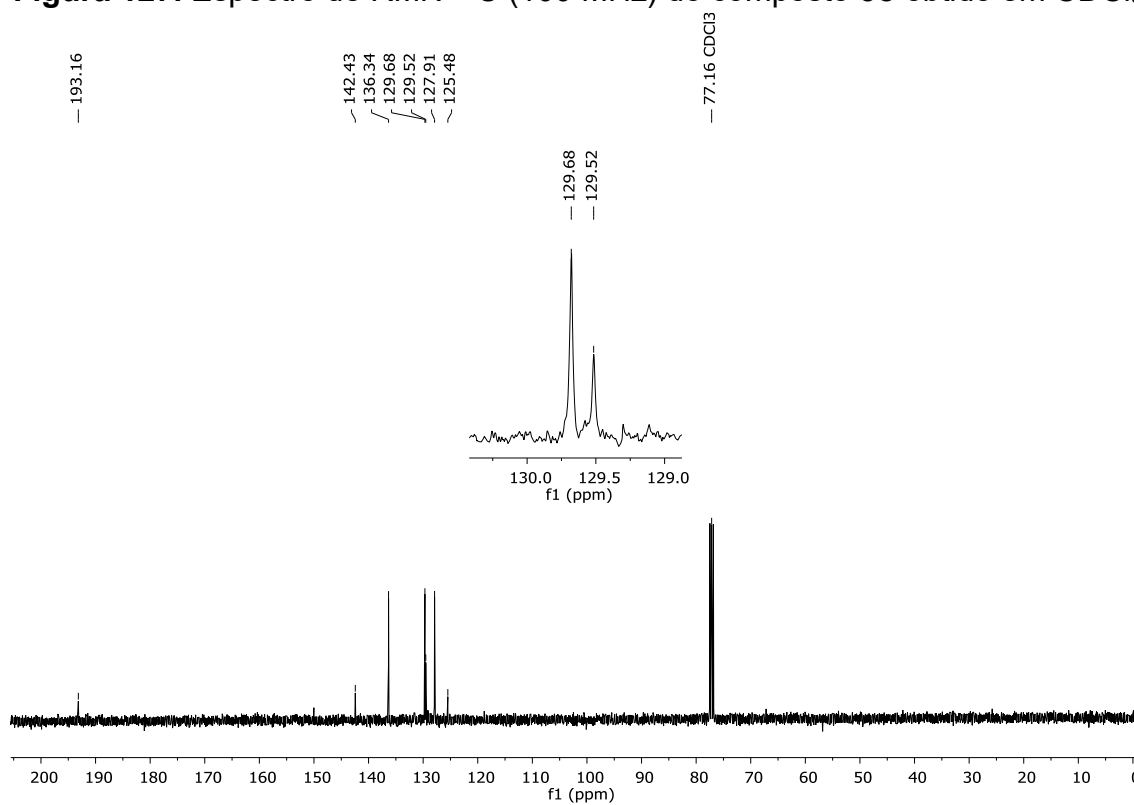


Figura 128. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5p** obtido em CDCl_3

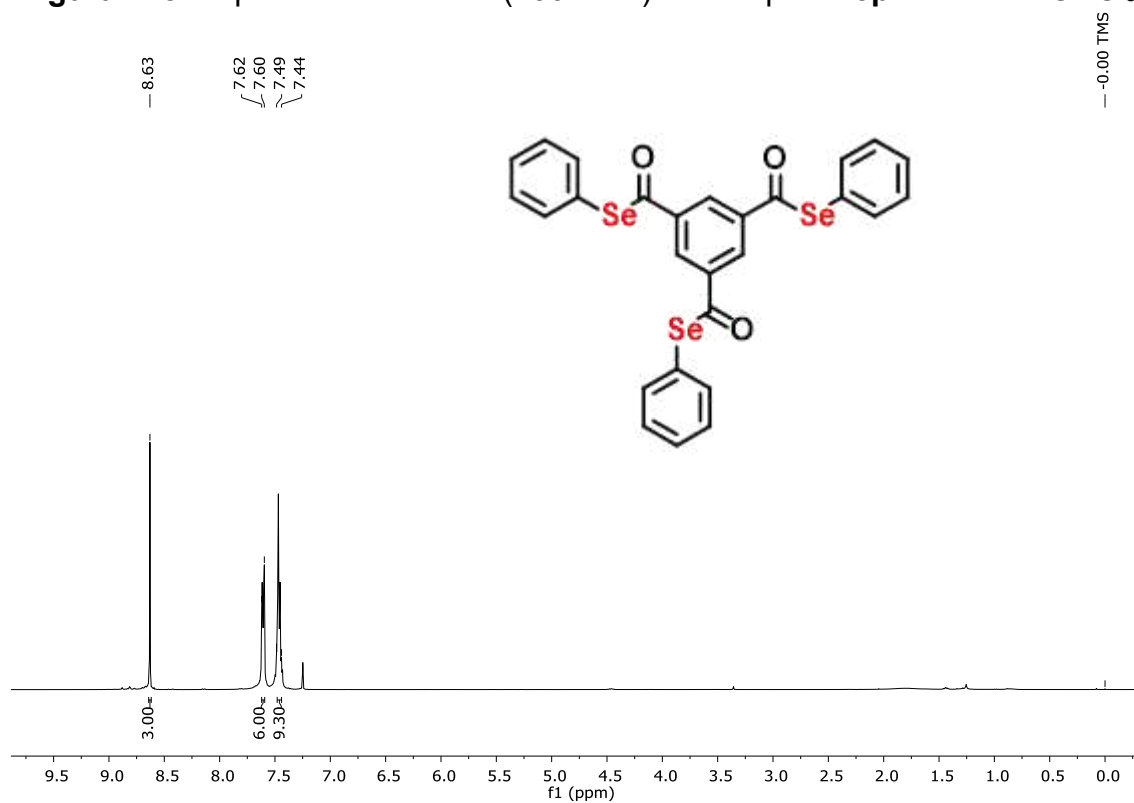


Figura 129. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5p** obtido em CDCl_3

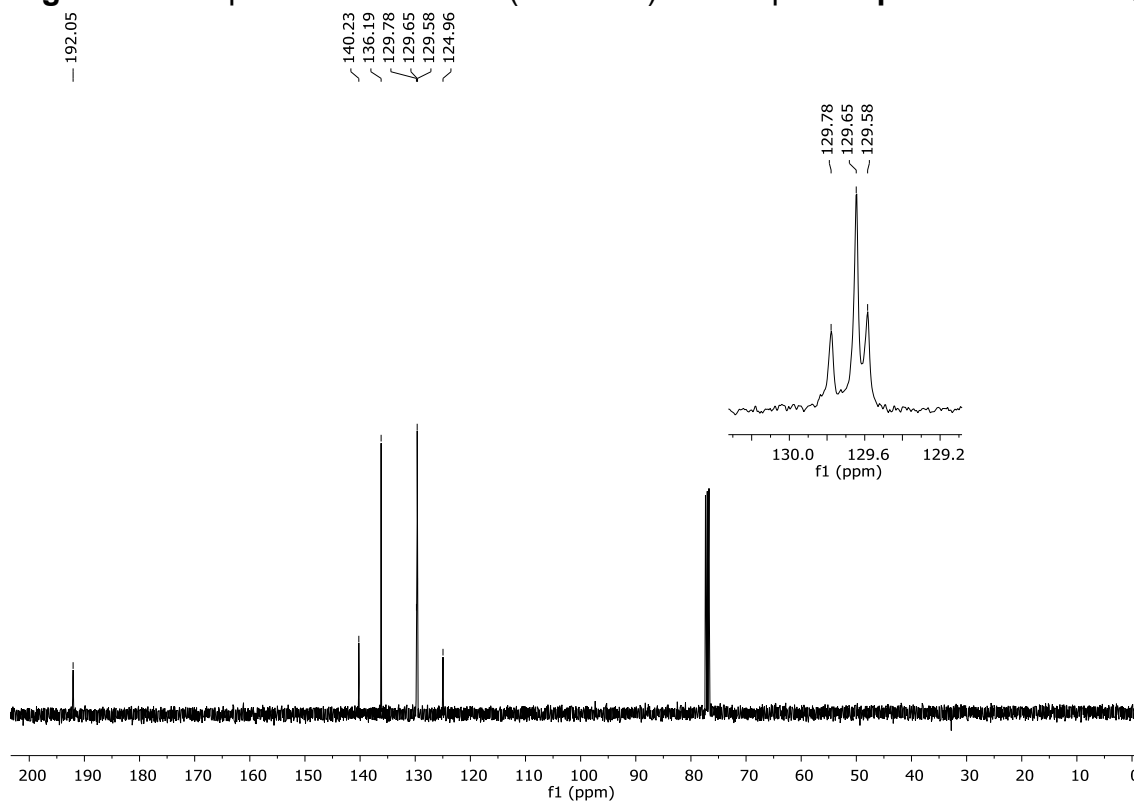


Figura 130. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5r** obtido em CDCl_3

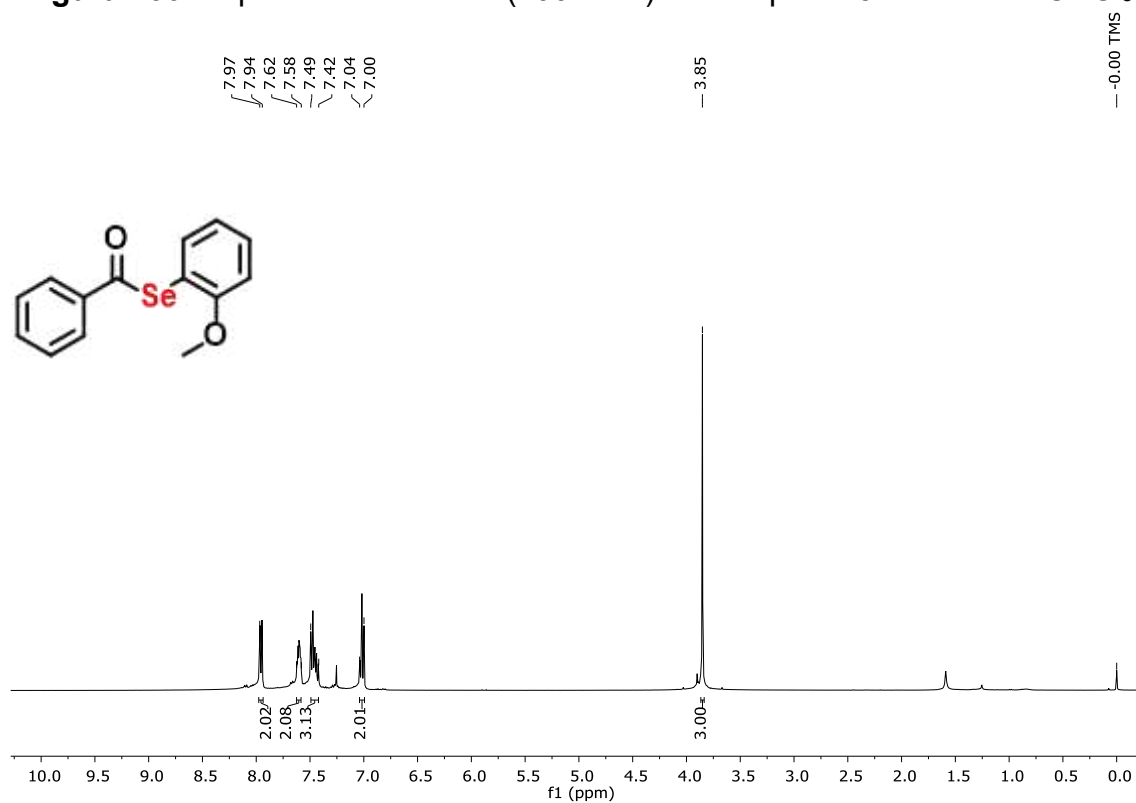


Figura 131. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5r** obtido em CDCl_3

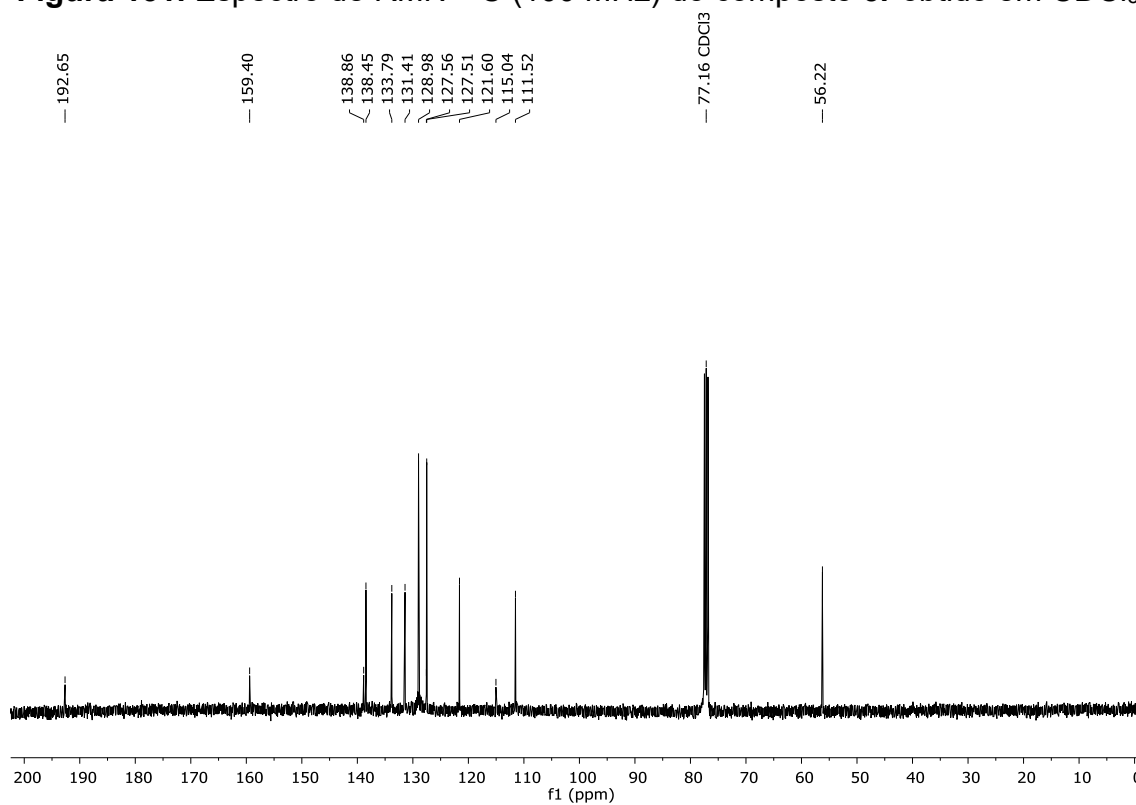


Figura 132. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5s** obtido em CDCl_3

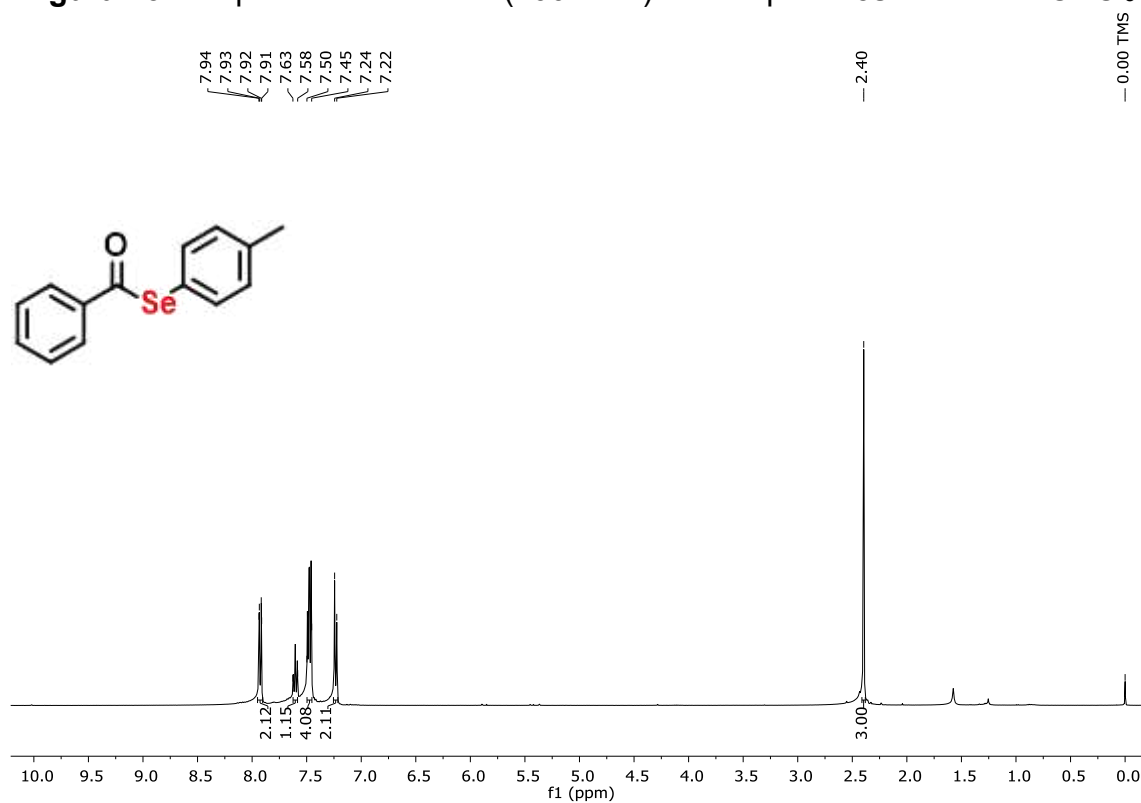


Figura 133. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3s** obtido em CDCl_3

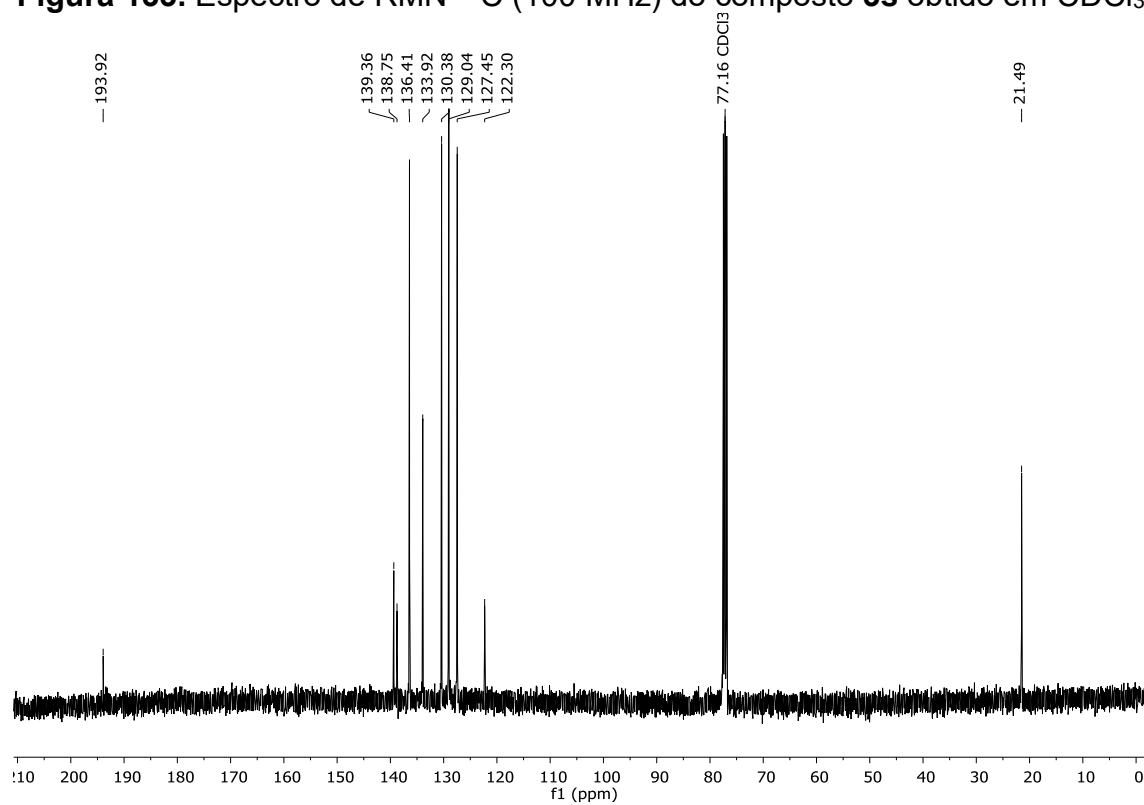


Figura 134. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5t** obtido em CDCl_3

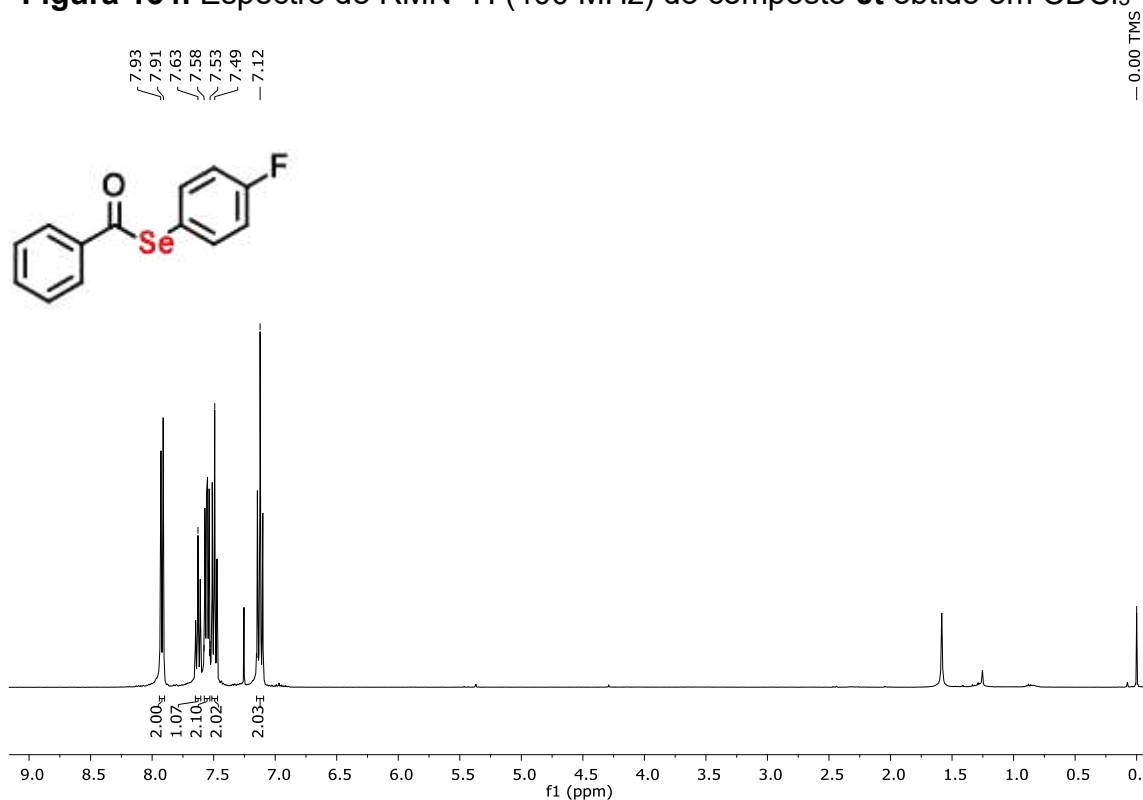


Figura 135. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5t** obtido em CDCl_3

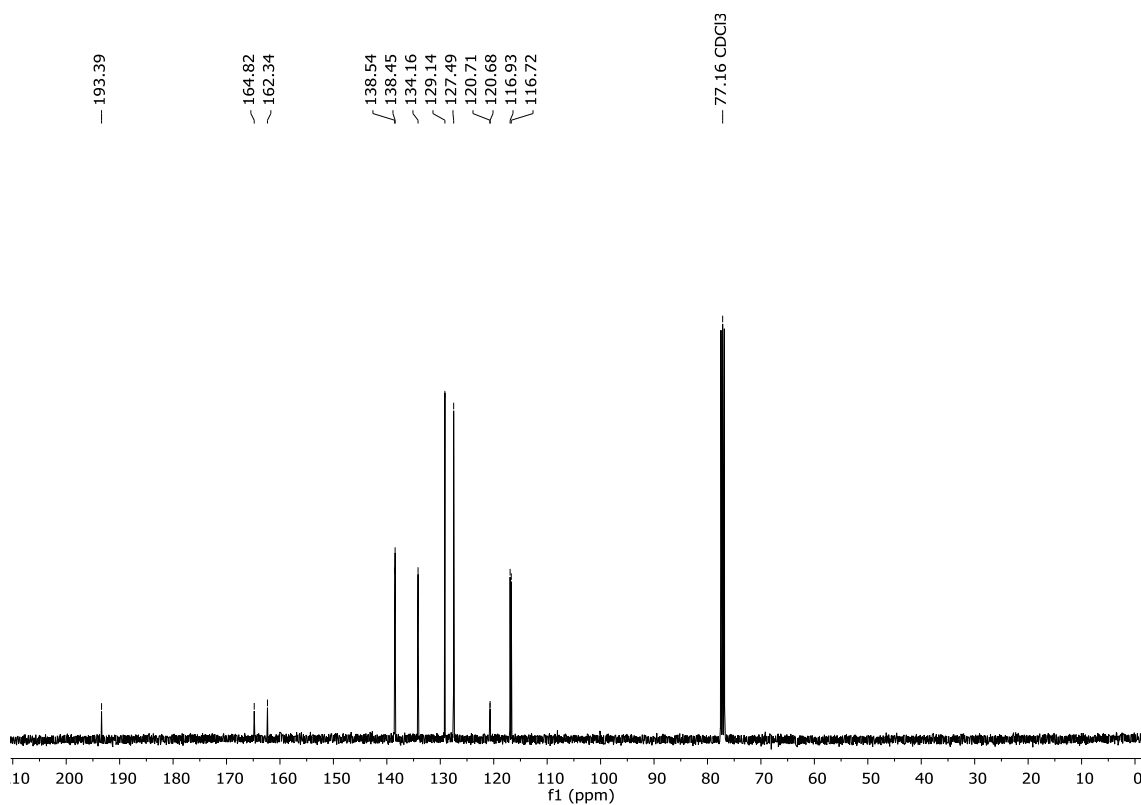


Figura 136. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5u** obtido em CDCl_3

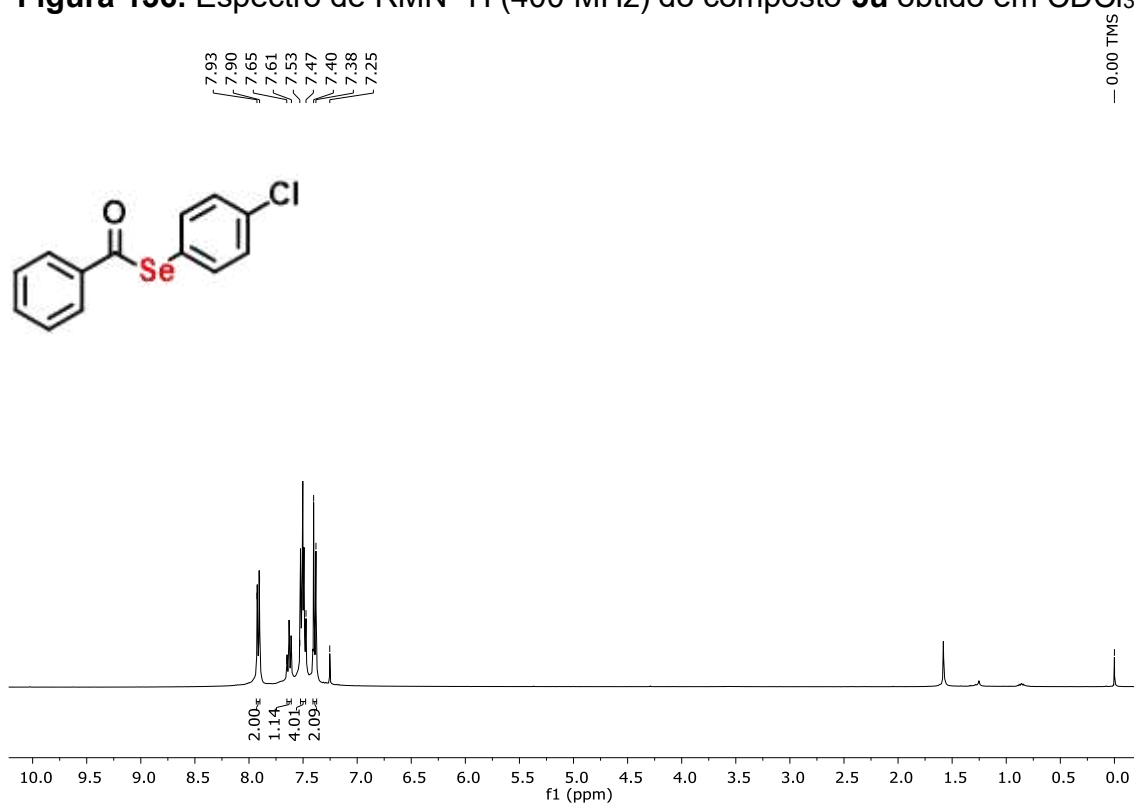


Figura 137. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5u** obtido em CDCl_3

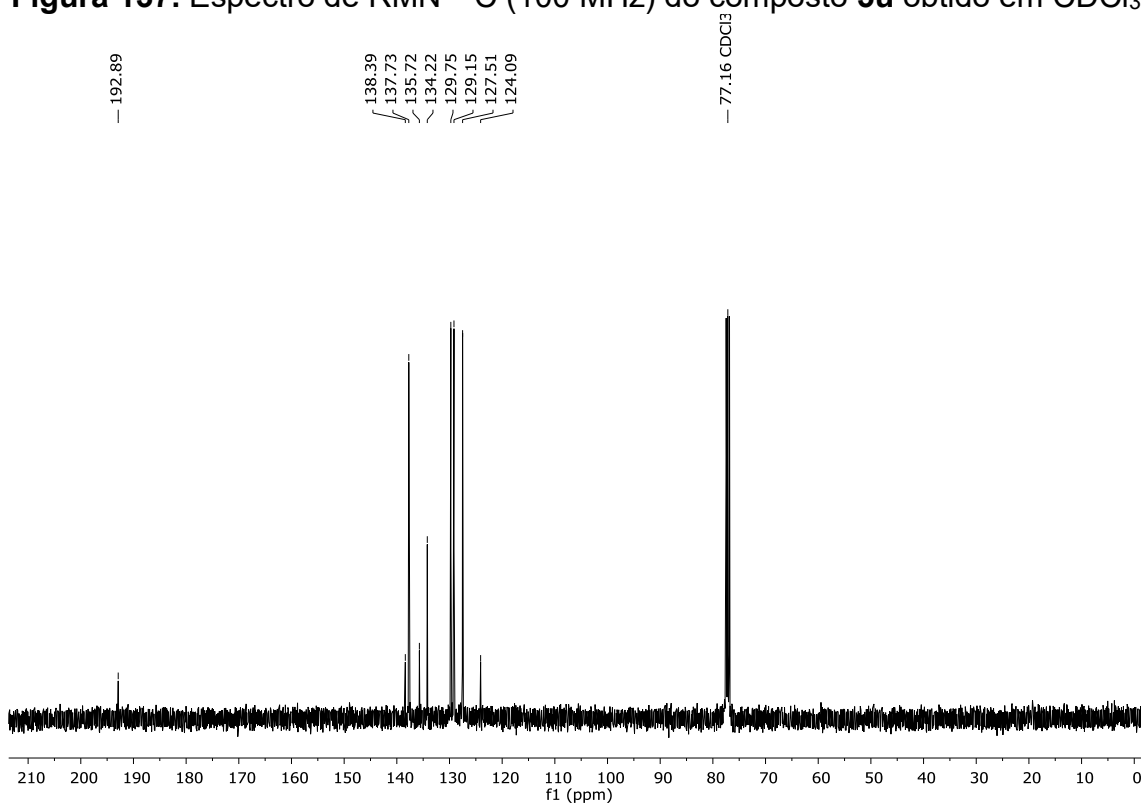


Figura 138. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5v** obtido em CDCl_3

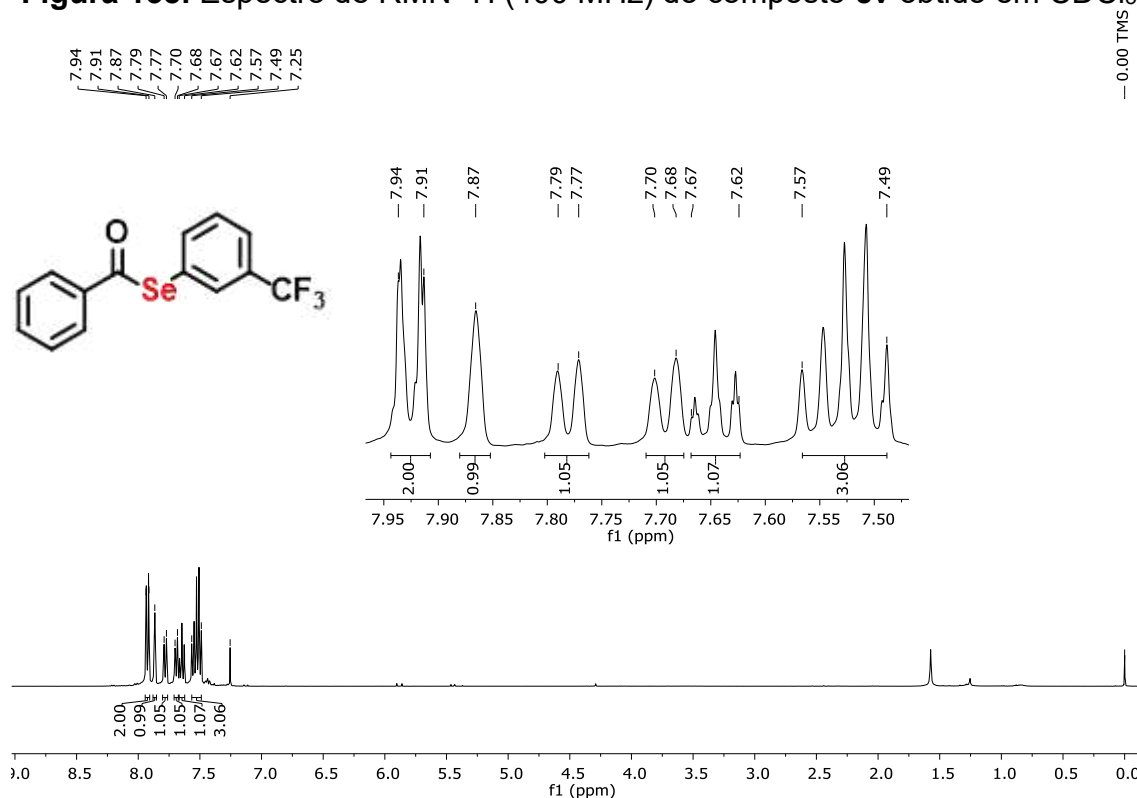


Figura 139. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5v** obtido em CDCl_3

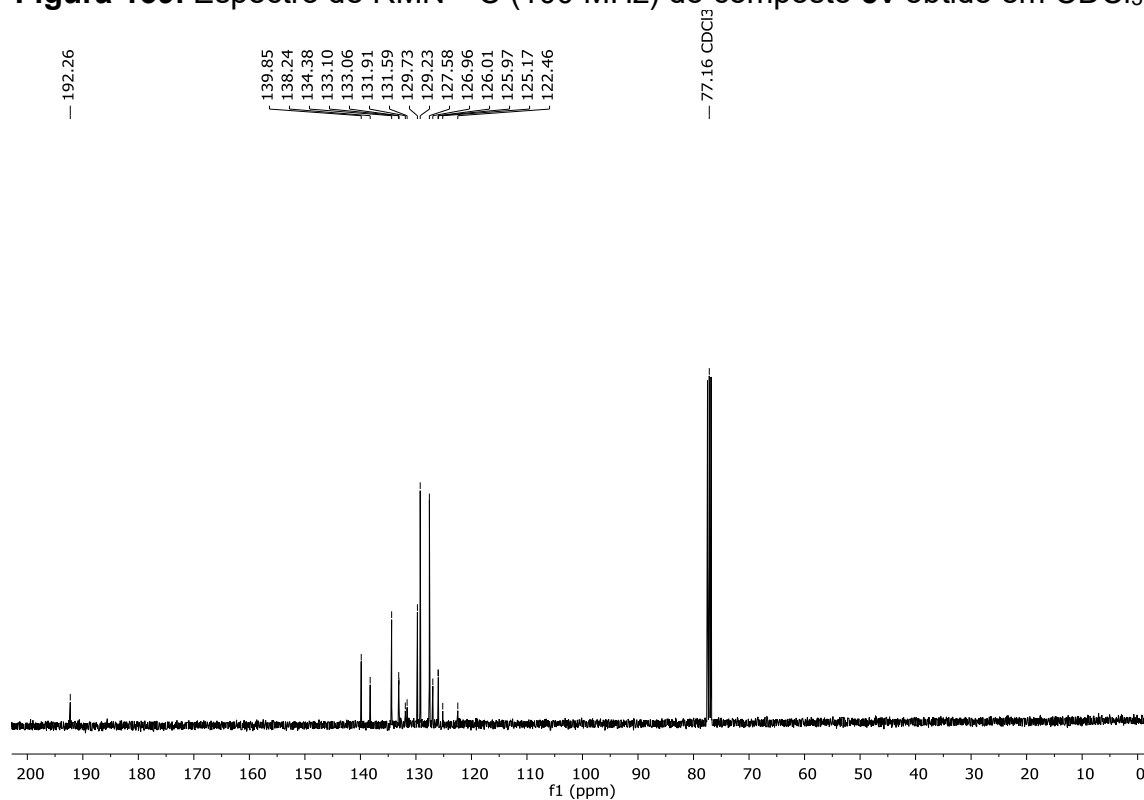


Figura 140. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5w** obtido em CDCl_3

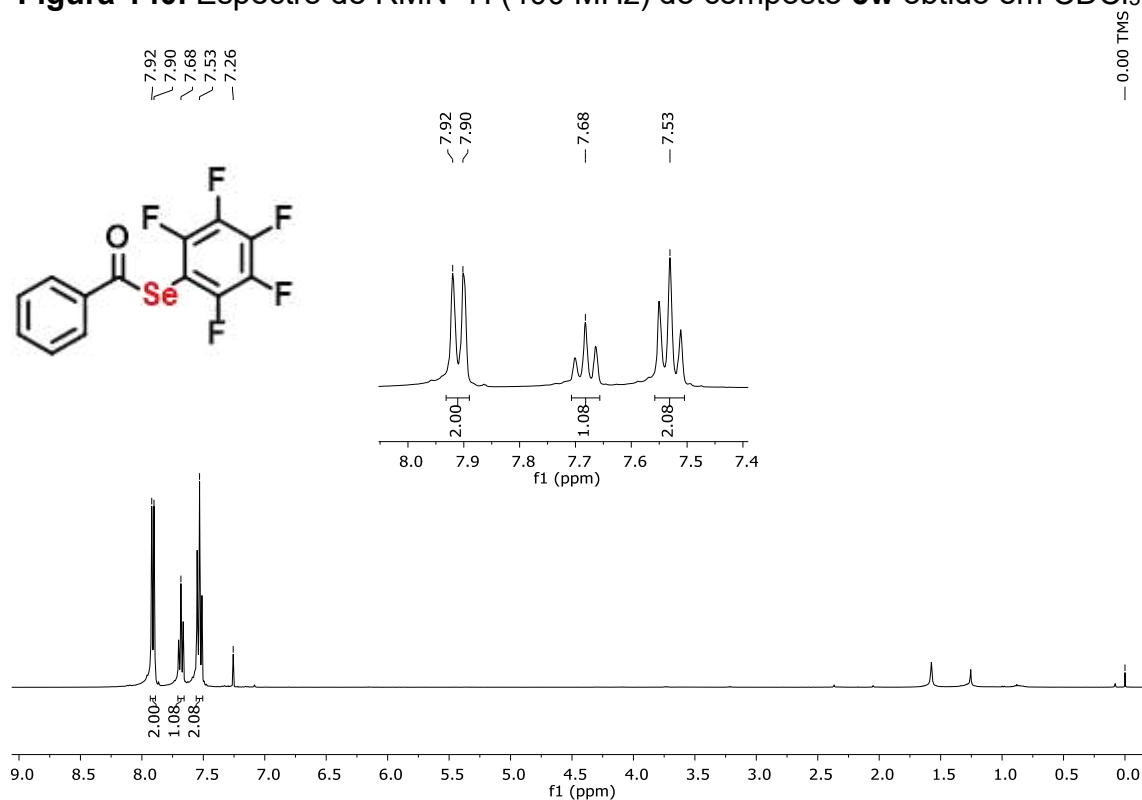


Figura 141. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5w** obtido em CDCl_3

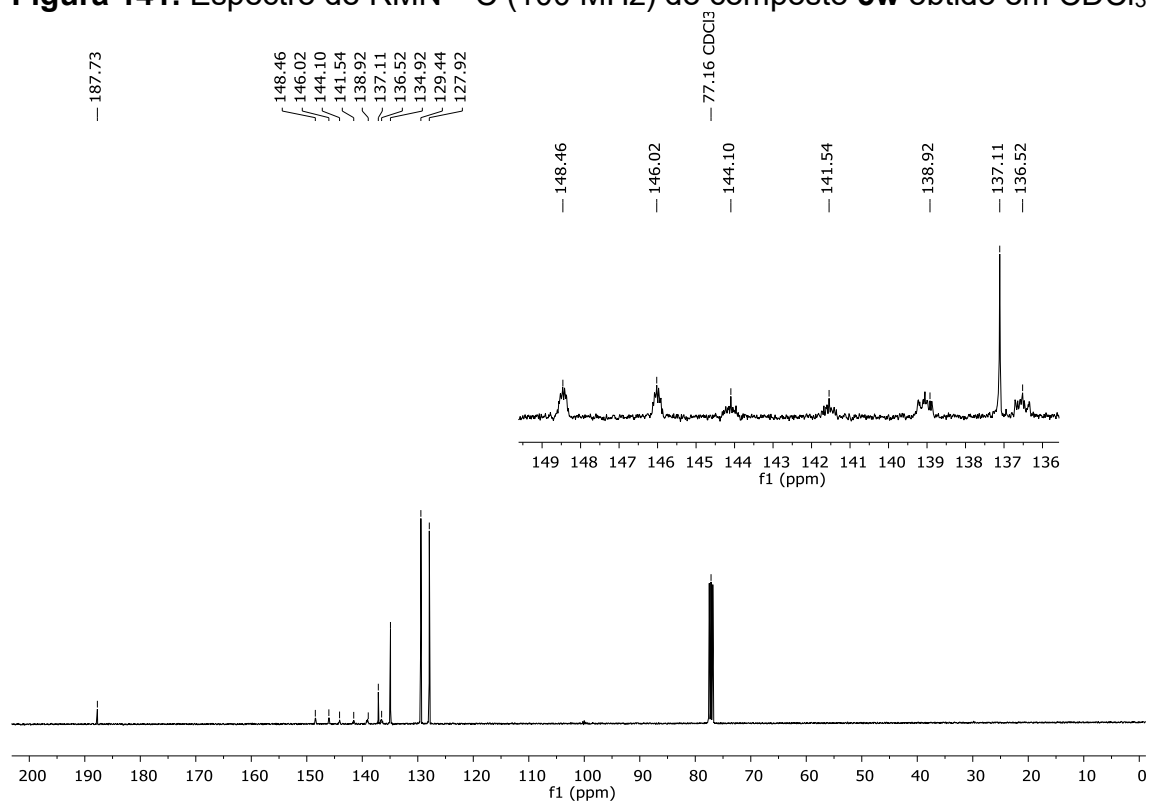


Figura 142. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5y** obtido em CDCl_3

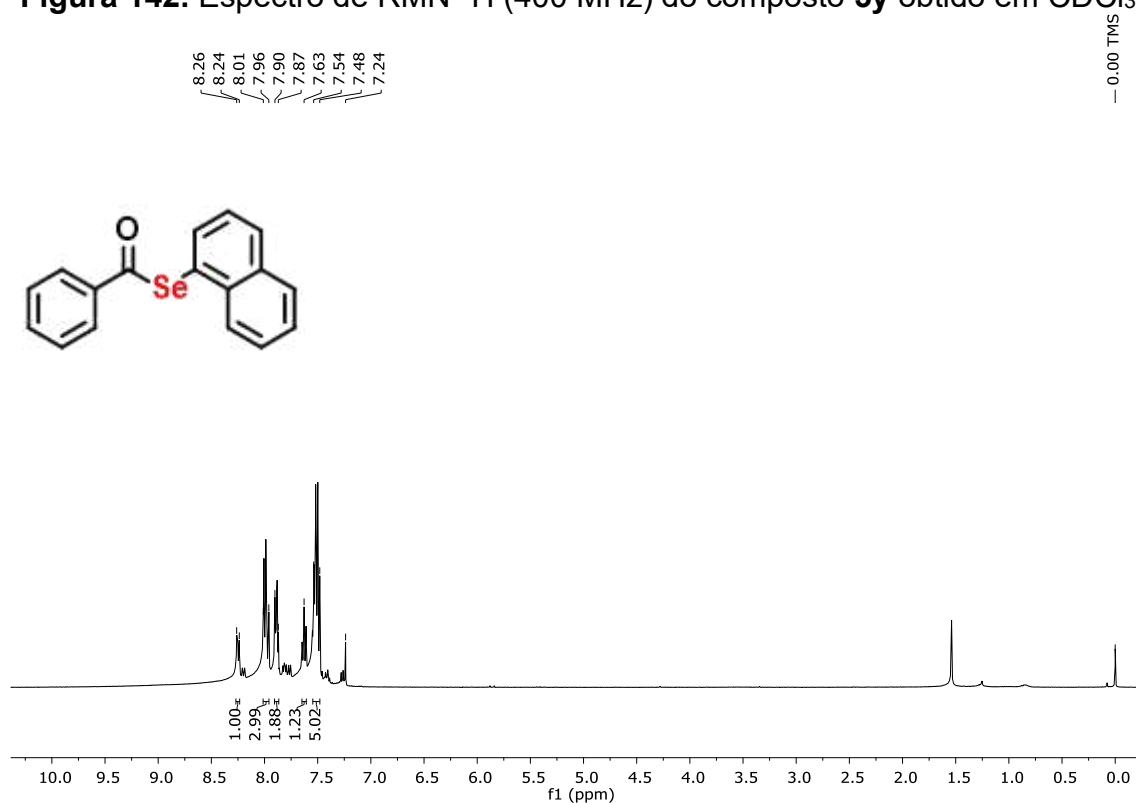


Figura 143. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5y** obtido em CDCl_3

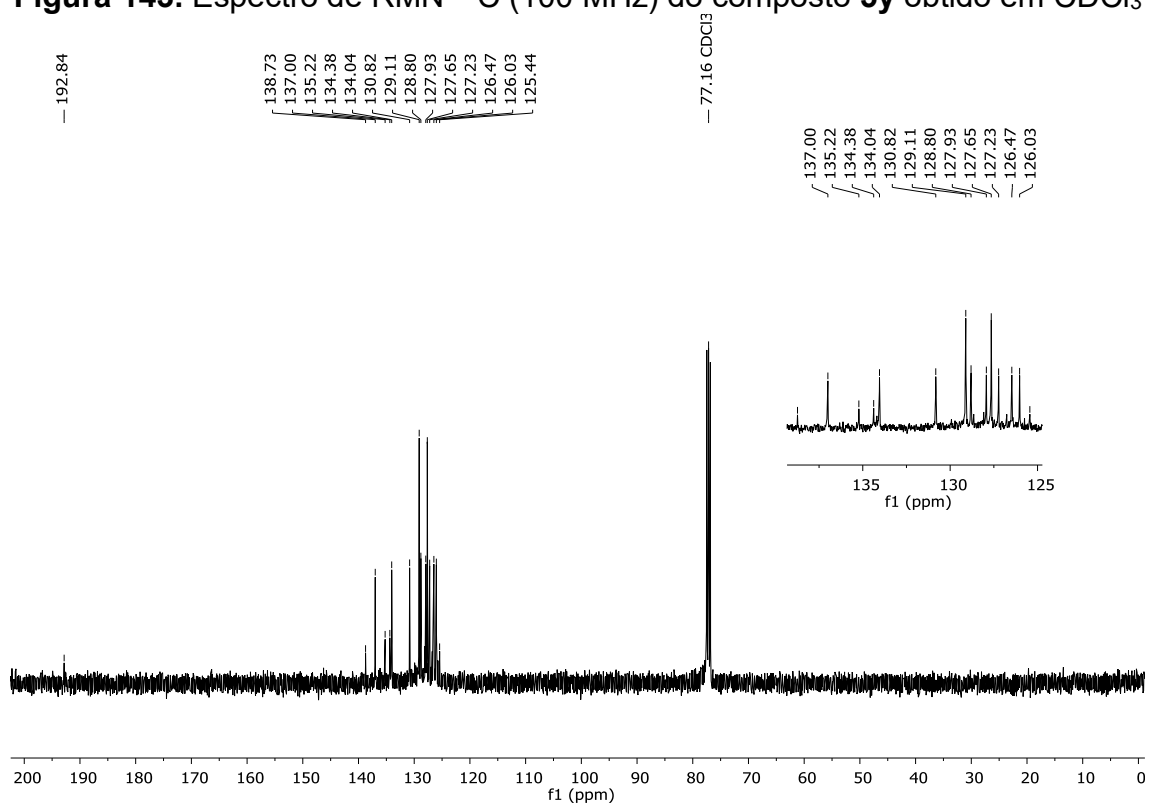


Figura 144. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5z** obtido em CDCl_3

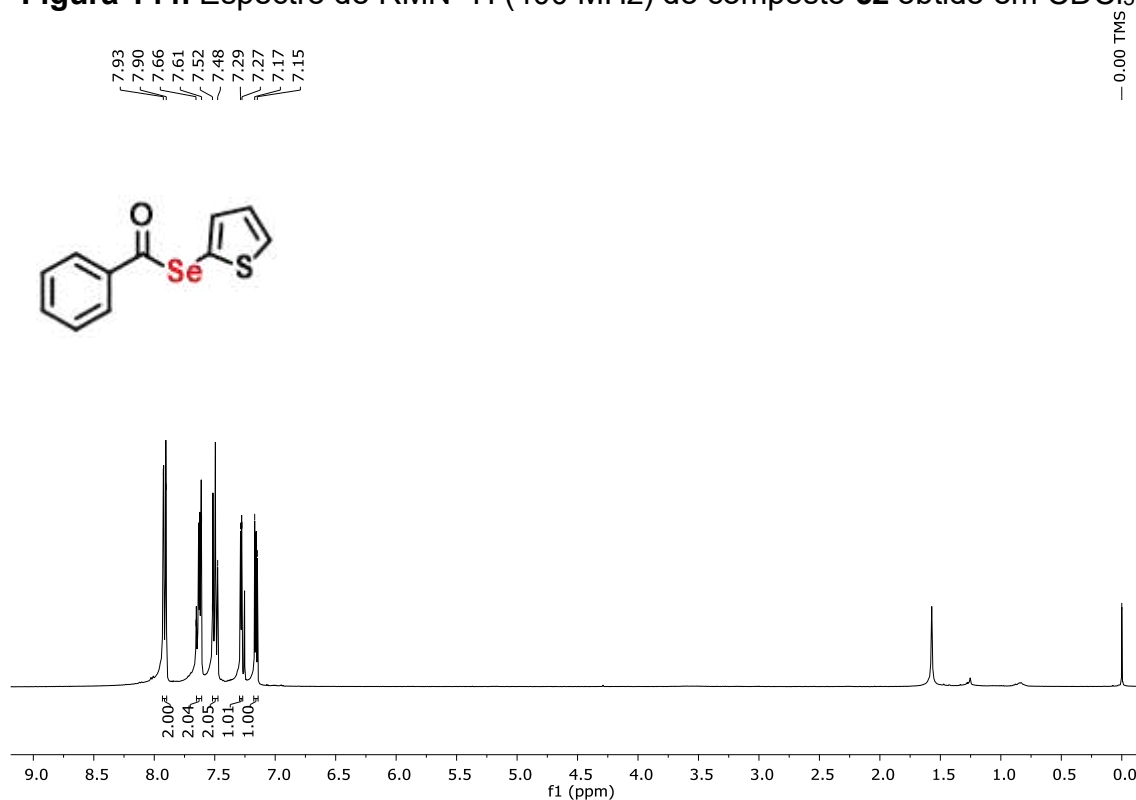


Figura 145. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5z** obtido em CDCl_3

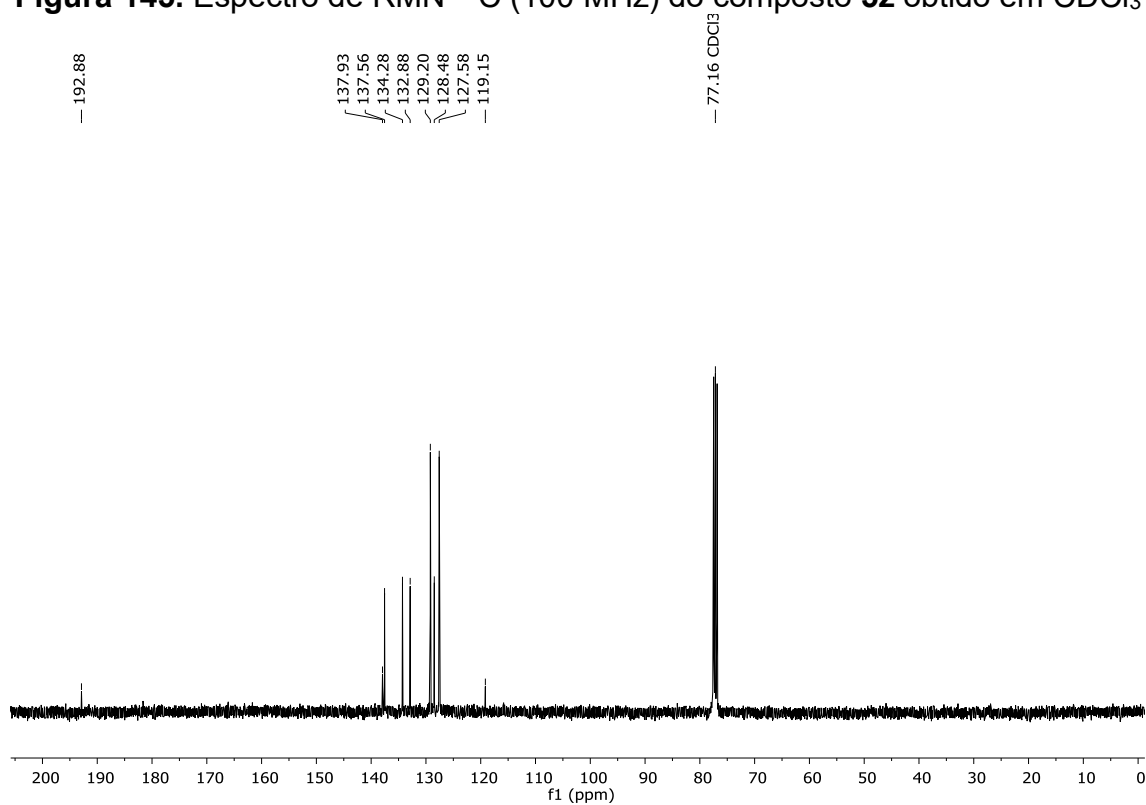


Figura 146. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5aa** obtido em CDCl_3

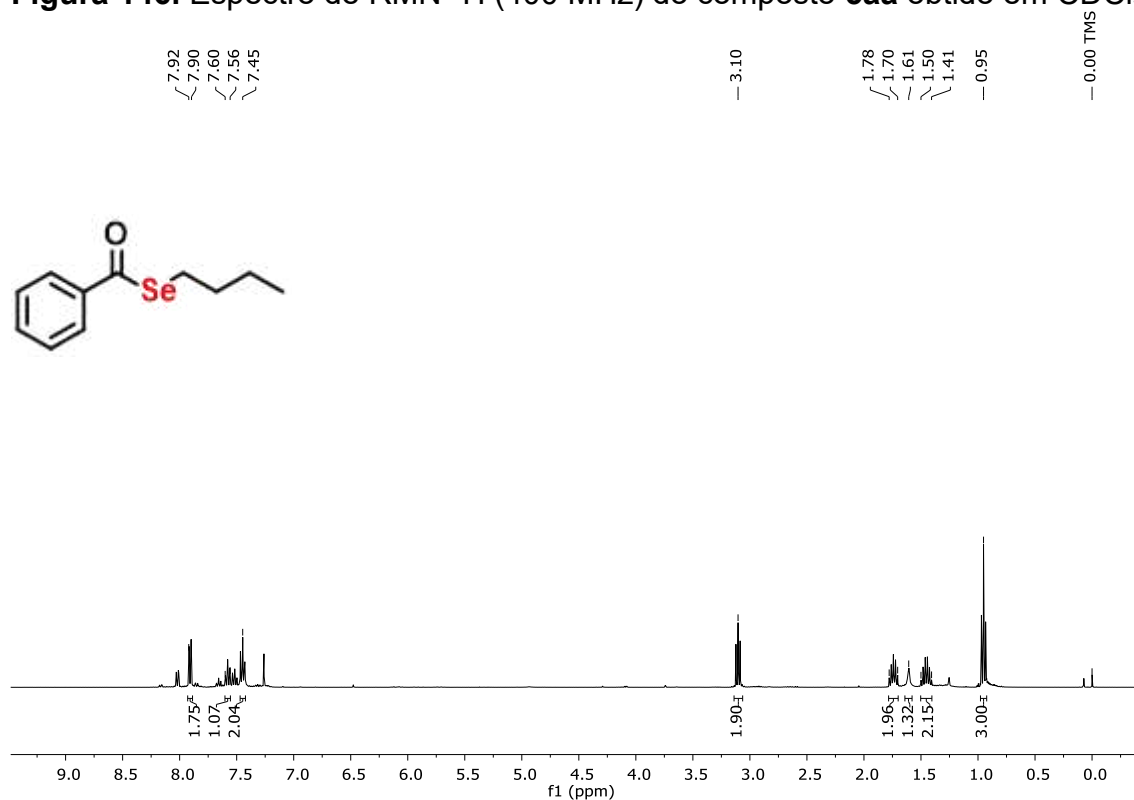


Figura 147. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5aa** obtido em CDCl_3

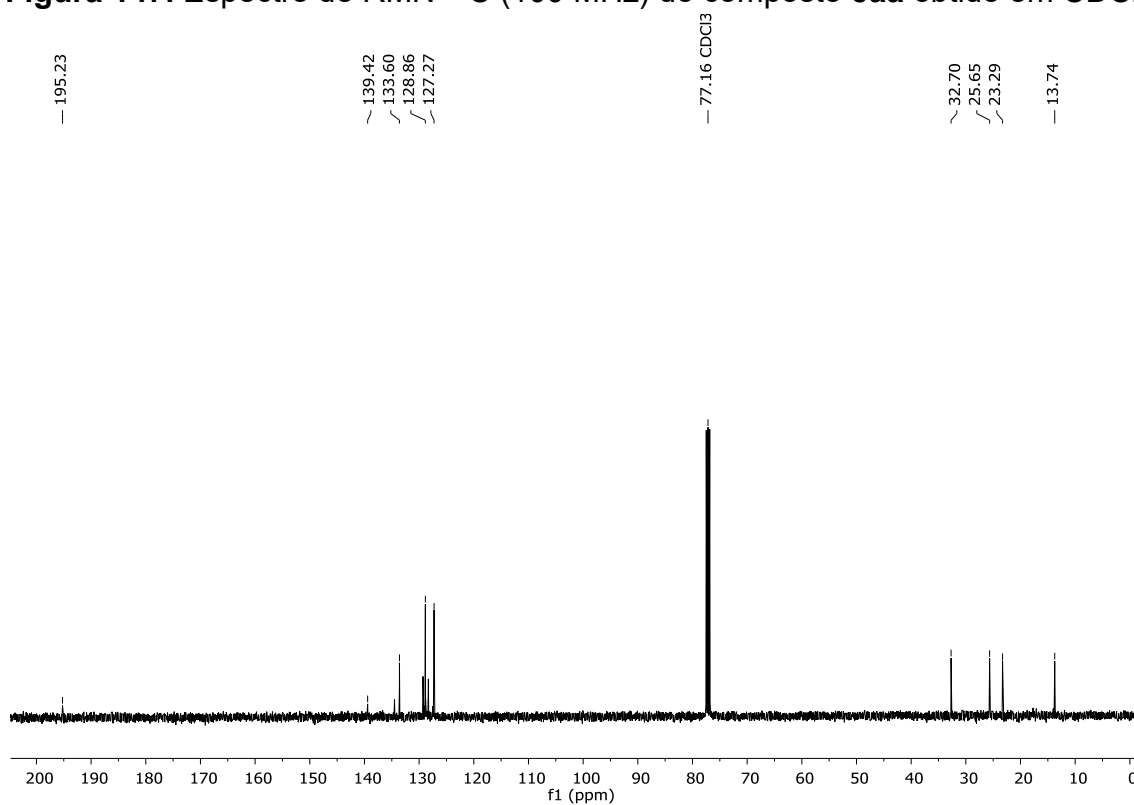


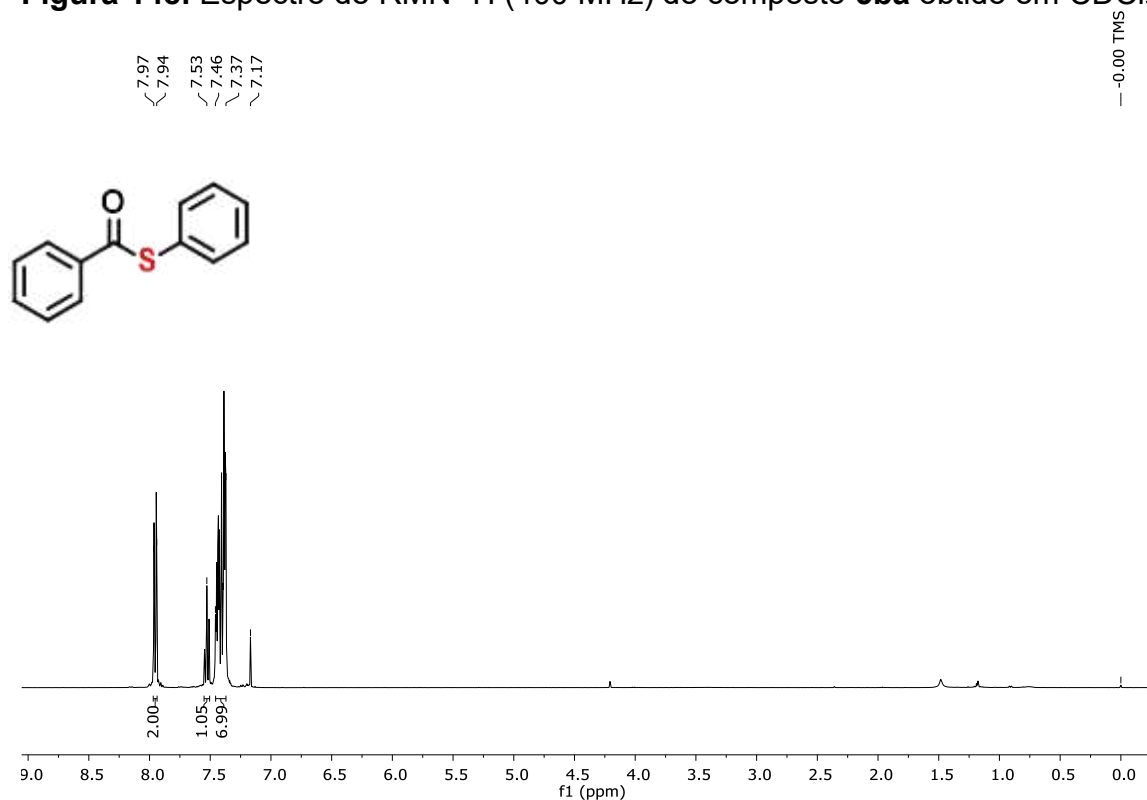
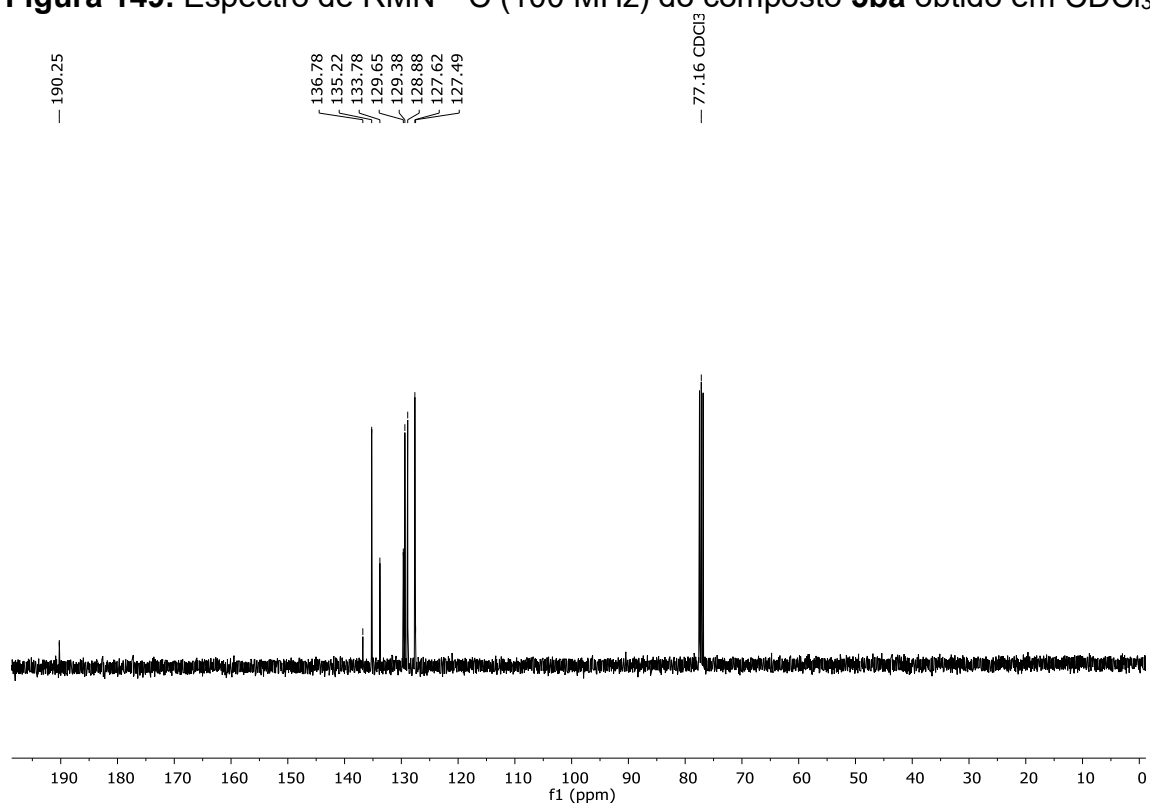
Figura 148. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5ba** obtido em CDCl_3 **Figura 149.** Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5ba** obtido em CDCl_3 

Figura 150. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5bb** obtido em CDCl_3

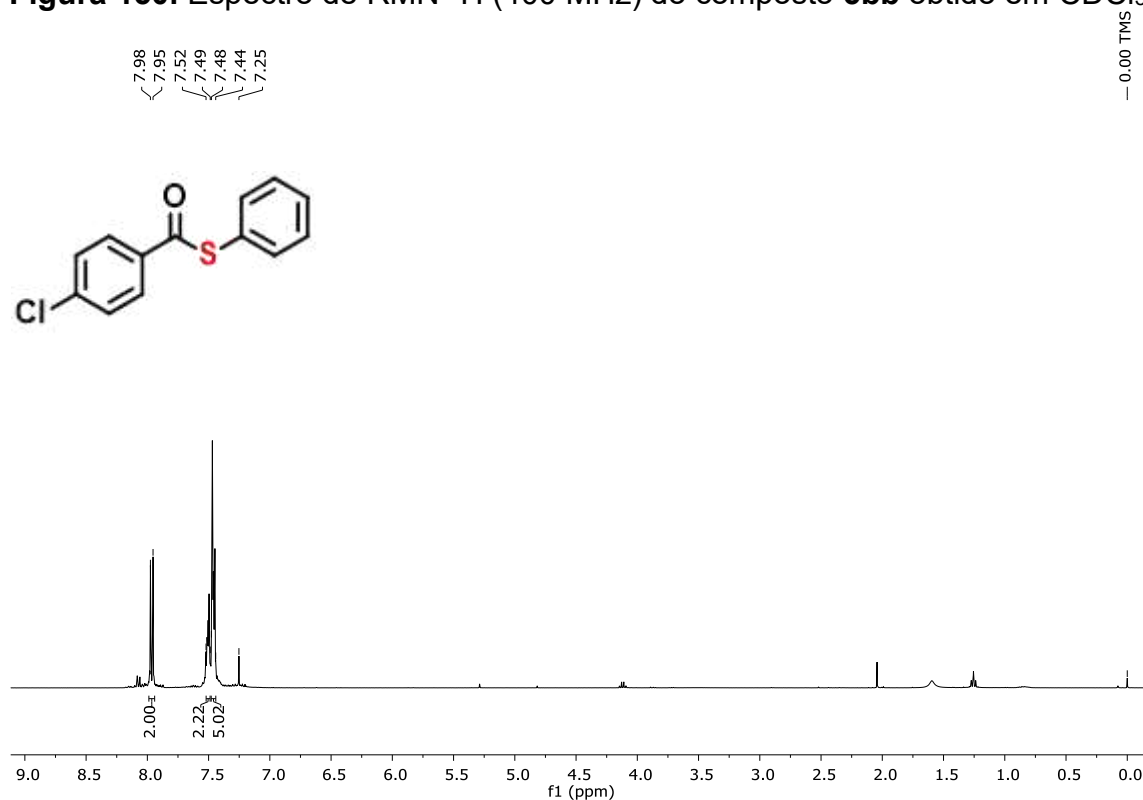


Figura 151. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5bb** obtido em CDCl_3

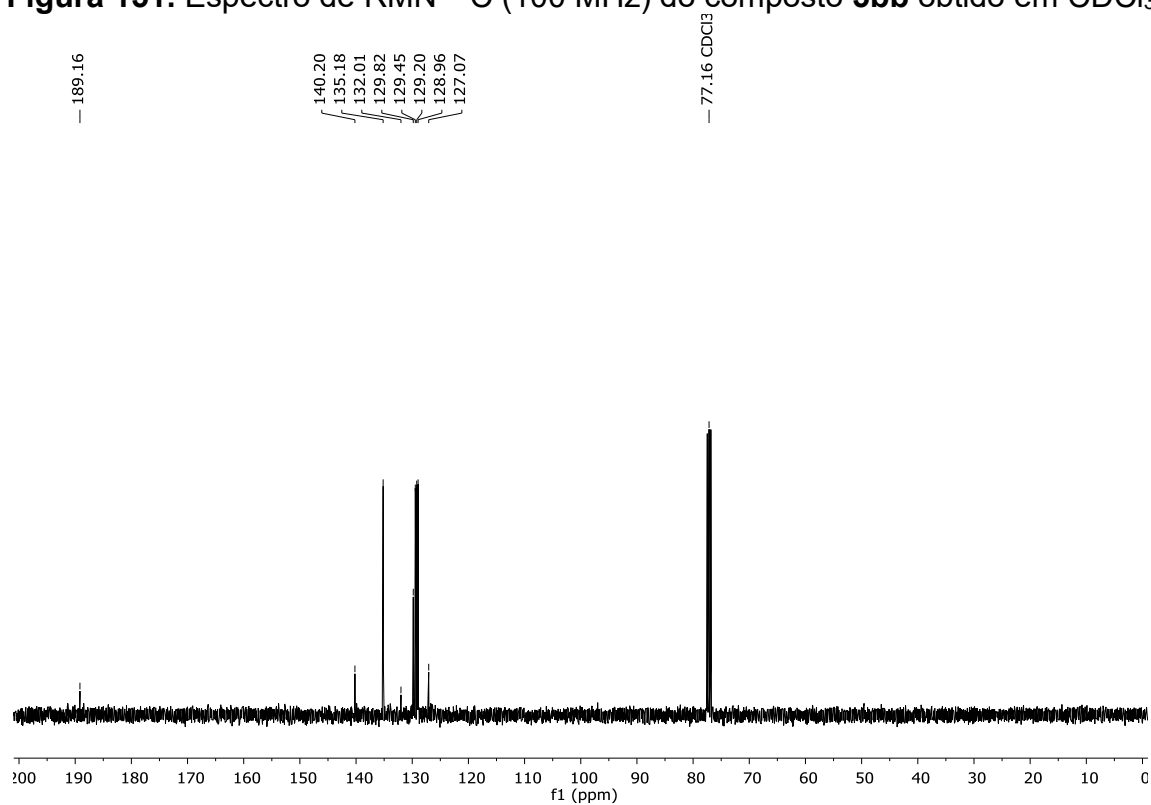


Figura 152. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5bc** obtido em CDCl_3

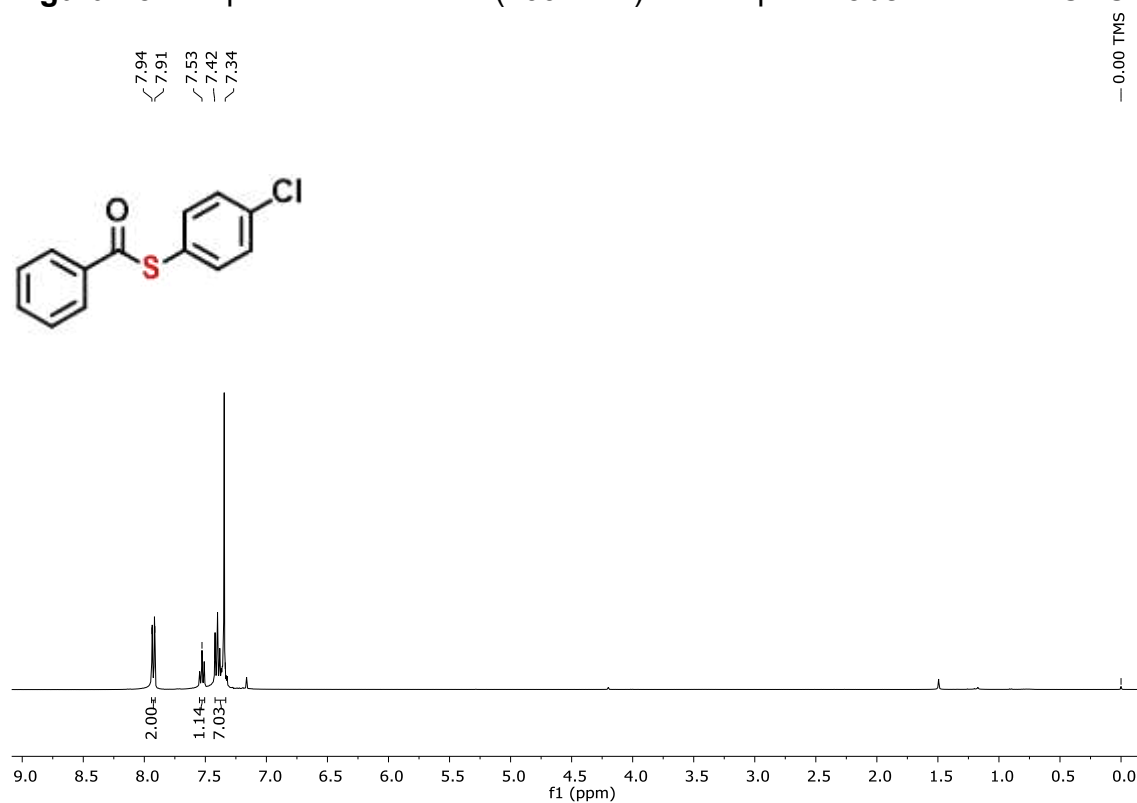


Figura 153. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5bc** obtido em CDCl_3

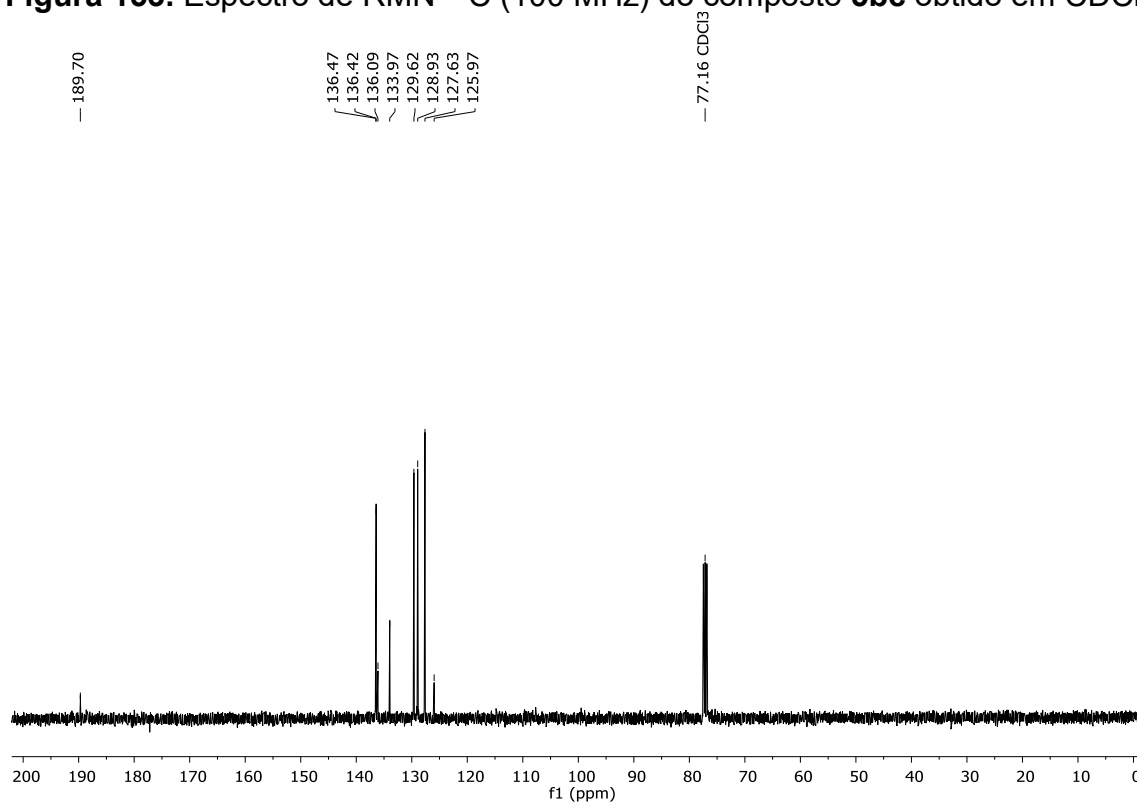


Figura 154. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5bd** obtido em CDCl_3

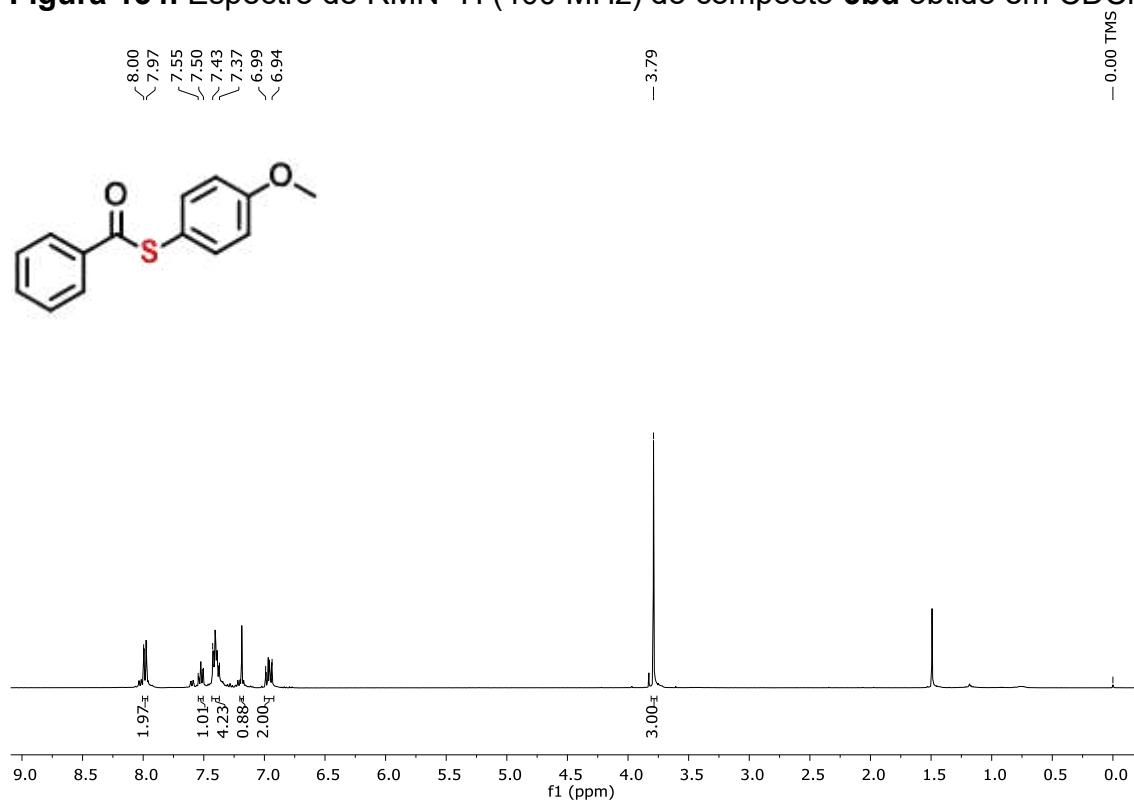


Figura 155. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5bd** obtido em CDCl_3

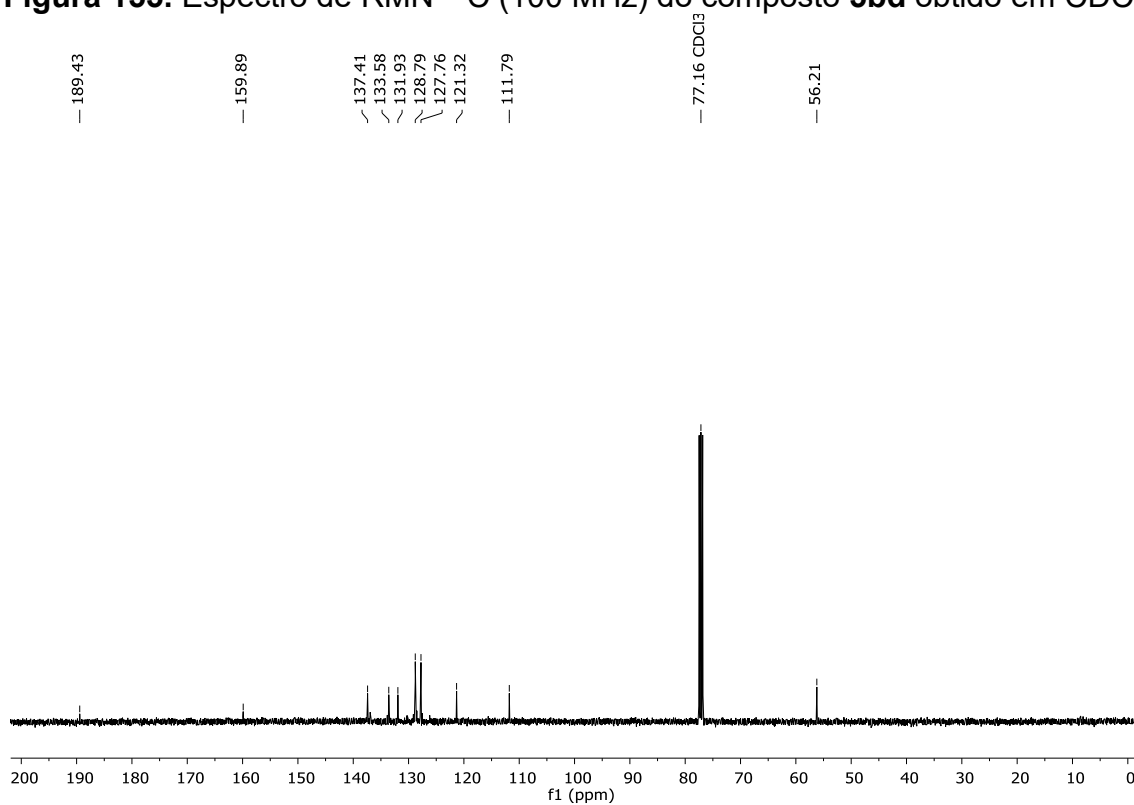


Figura 156. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **5ca** obtido em CDCl_3

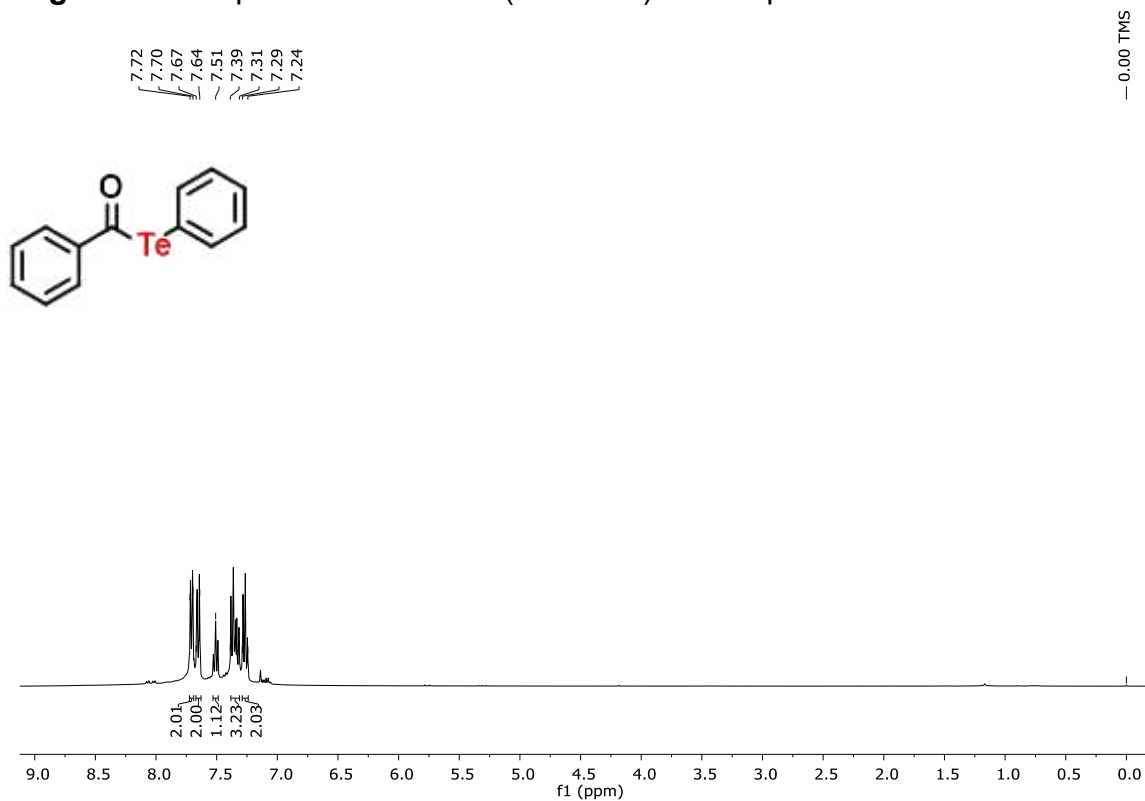


Figura 157. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **5ca** obtido em CDCl_3

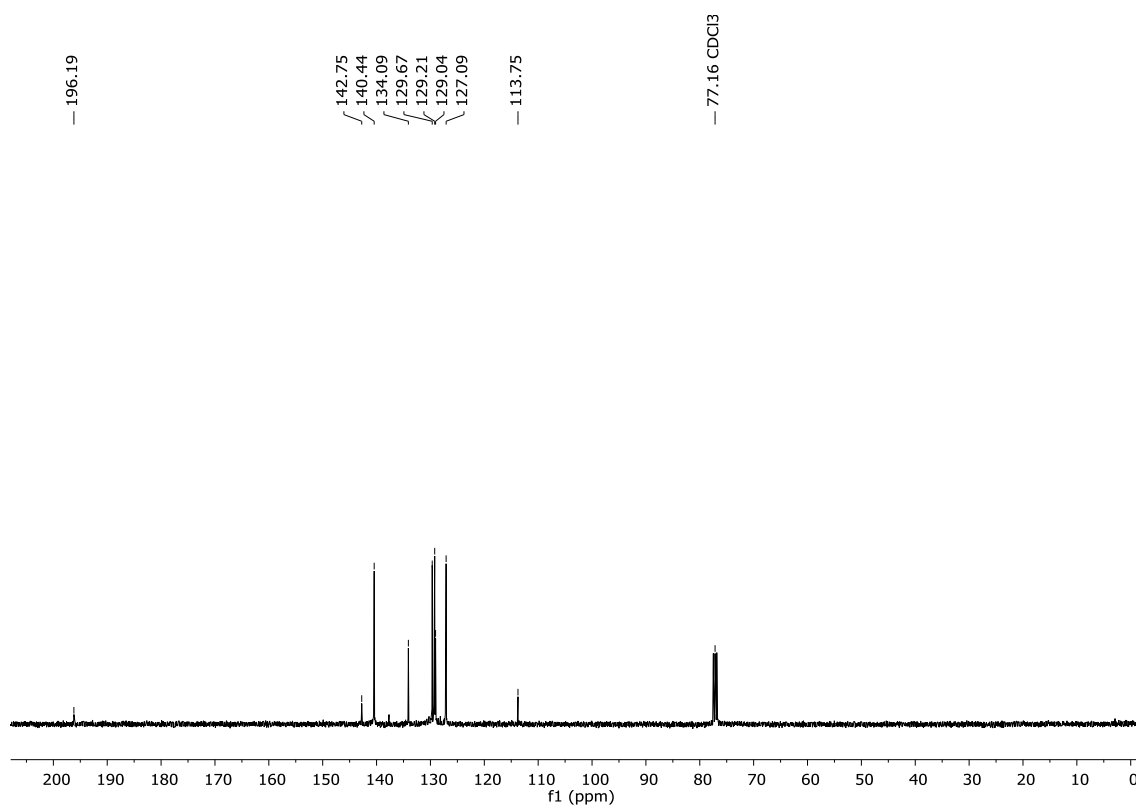


Figura 158. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **87** obtido em CDCl_3

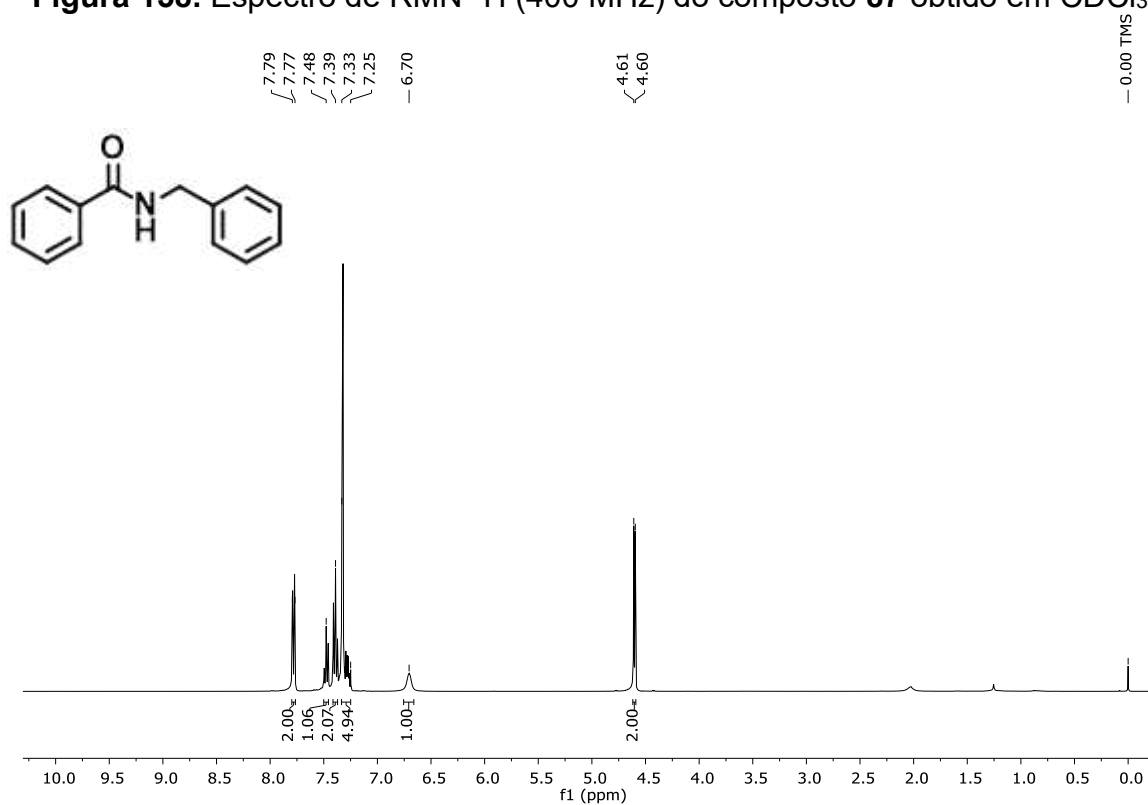


Figura 159. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **87** obtido em CDCl_3

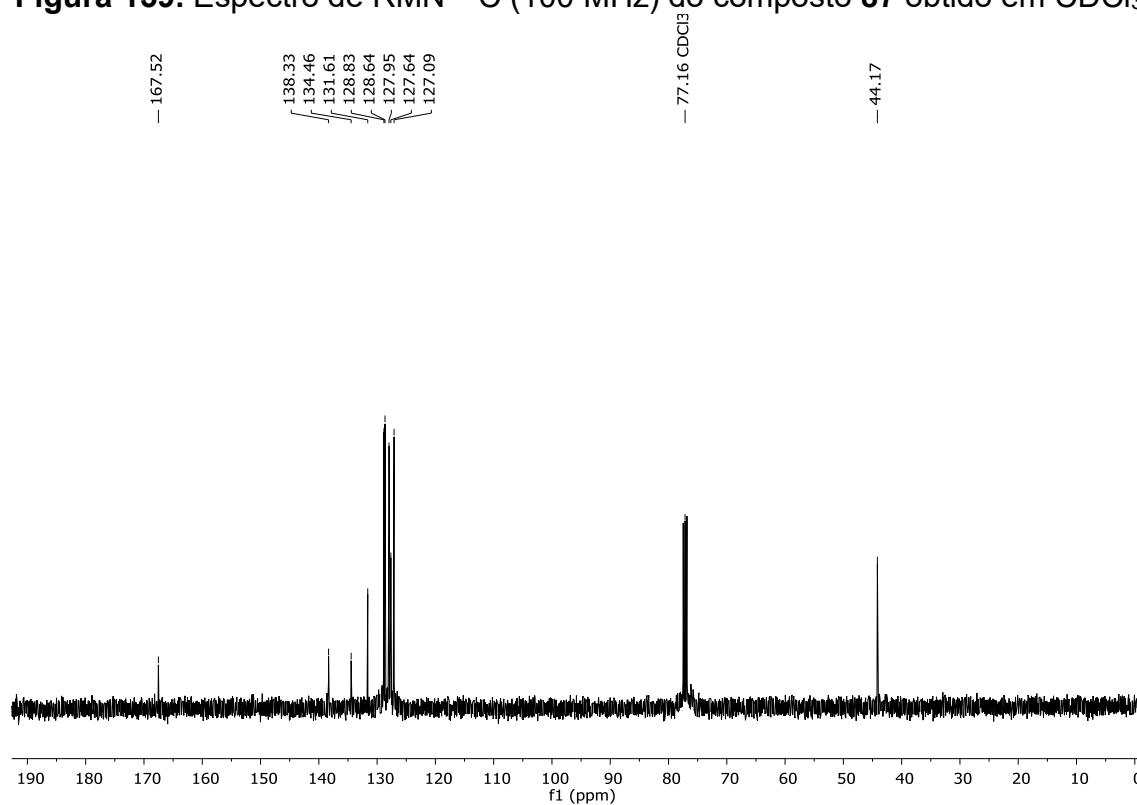
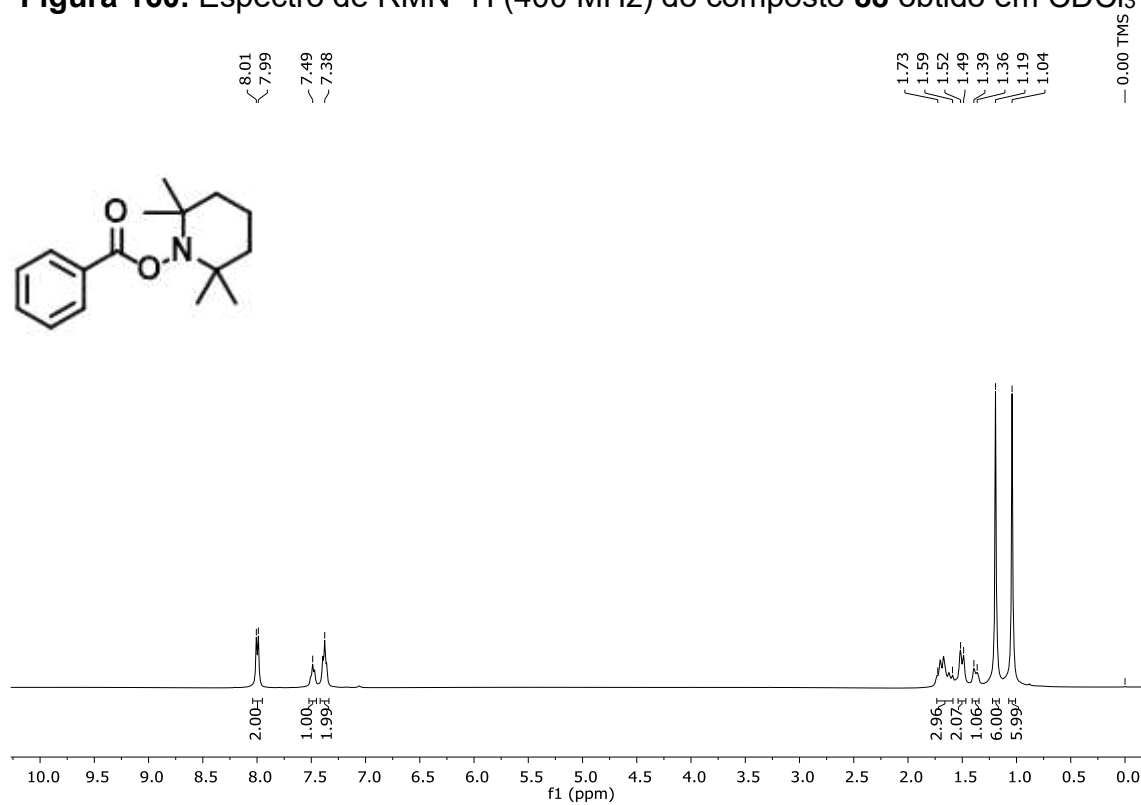


Figura 160. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **88** obtido em CDCl_3



ANEXO A – 1ª PUBLICAÇÃO DA TESE


<http://pubs.acs.org/journal/acsodf>

Open Access

This article is licensed under [CC-BY 4.0](#)

Article

Greener Synthesis of 4-Selanyl-Isocoumarins Mediated by TCCA: Electrochemical Insights and DNA Interaction Studies

Published as part of ACS Omega special issue "Chemistry in Brazil: Advancing through Open Science".

Luiz Eduardo Welter,* Marcelo Baptista, Celso Rodrigo Nicoletti, Suzane Quintana Gomes, Fabio S. Miranda, Suelen Santos da Silva, Tiago Elias A. Frizon,* and Antonio Luiz Braga*



Cite This: ACS Omega 2025, 10, 52621–52633



Read Online

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information



ABSTRACT: We present a straightforward and sustainable approach for the synthesis of 4-selanyl-isocoumarins from 2-(alkynyl)-aryl or -heteroaryl and diorganoyl diselenides. This transformation employs trichloroisocyanuric acid (TCCA) as a low-cost, metal-free oxidant under ambient conditions, delivering the desired products in yields of up to 98%. Mechanistic investigations support an electrophilic activation of the alkyne followed by a 6-endo-dig cyclization. Electrochemical and DFT analyses confirm the redox activity and structural stability of the resulting compounds. Additionally, DNA binding studies, combining UV-vis spectroscopy and molecular docking, reveal dual interaction modes (intercalation and groove binding), underscoring their potential in DNA-targeted drug design.