



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

Carlos Vinícius Doerner dos Santos

**SÍNTESE DE 3-SELENILBENZO[*b*]FURANOS POR MEIO DA CICLIZAÇÃO
ELETROQUÍMICA DE 2-ALQUINILFENÓIS**

**Florianópolis
2020**

Carlos Vinícius Doerner dos Santos

**SÍNTESE DE 3-SELENILBENZO[b]FURANOS POR MEIO DA CICLIZAÇÃO
ELETROQUÍMICA DE 2-ALQUENILFENÓIS**

Dissertação submetida ao programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de Santa Catarina para a
obtenção do Grau de Mestre em Química.
Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga.

**Florianópolis
2020**

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

Santos, Carlos Vinícius Doerner dos Santos
Síntese de 3-selenilbenzo[b]furanos por meio da
ciclização eletroquímica de 2-alquinilfenóis / Carlos
Vinícius Doerner dos Santos Santos ; orientador, Antônio
Luiz Braga Braga, 2020.
84 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas,
Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Química. 2. Eletrossíntese. 3. Benzo[b]furanos. 4.
Organocalcogênio. I. Braga, Antônio Luiz Braga. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós
Graduação em Química. III. Título.

Carlos Vinícius Doerner dos Santos

**Título: SÍNTESE DE 3-SELENILBENZO[b]FURANOS POR MEIO DA CICLIZAÇÃO
ELETROQUÍMICA DE 2-ALQUENILFENÓIS**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca
examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Jamal Rafique
Instituto Federal do Mato Grosso do Sul

Dr. Guilherme Jardim
Universidade de São Carlos

Prof. Dr. Fábio Galetto
Universidade Federal de Santa Catarina

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

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Dr. Antônio Luiz Braga
Orientador(a)

Florianópolis, 2020

Agradecimentos

A palavra gratidão, segundo a definição do dicionário, não é capaz de contemplar a forma com a qual me sinto com relação à minha família, em especial à minha mãe e minha avó. Foram elas que moldaram a pessoa que sou, e a elas eu devo tudo. Entretanto, na falta de uma expressão melhor, agradeço imensamente à minha família pelas oportunidades que me proporcionaram ao longo da vida e pelo apoio incondicional que sempre me foi dado.

Agradeço igualmente aos meus amigos. Afinal, o que são seus amigos se não sua segunda família, porém cujos membros são de sua escolha.

Agradeço ao meu orientador, Professor Antônio Luiz Braga, por todo o vasto conhecimento que me foi transmitido ao longo desses anos de convivência, e pela paciência que sempre demonstrou ao fazê-lo.

Agradeço aos meus colegas de laboratório, tanto os atuais quanto os que um dia já o foram, pela convivência, pelas conversas sempre enriquecedoras e pelos conhecimentos valiosos que sempre obtive das mesmas.

Agradeço à UFSC e ao Departamento de Química, por toda a infraestrutura cedida, desde o espaço físico até o acesso à informação que sempre proporcionaram.

E por fim, agradeço aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e INCT-Catálise, pelos recursos financeiros sem os quais não seria possível a realização desse trabalho, bem como pelo incentivo à ciência brasileira, que é especialmente necessário na época em que vivemos.

RESUMO

O presente trabalho consiste em uma nova metodologia eletrossintética para a obtenção de 3-selenilbenzo[*b*]furanos a partir da ciclização de 2-alquenilfenóis. Inicialmente, foi realizado o processo de otimização do método a fim de se maximizar a sua eficiência, empregando-se como substratos modelo, o 2-aquenilfenol e o disseleneto de difenila. No total, foram testadas vinte e duas condições reacionais diferentes, variando tanto as condições clássicas de reação, como temperatura, solvente, quantidade dos reagentes, atmosfera da reação, bem como os parâmetros eletroquímicos, resultando em rendimentos que variaram de 41% a 95%. Após a otimização do método foi realizada a variação estrutural dos materiais de partida, visando ampliar o escopo reacional. Foram produzidos um total de 14 exemplos de 3-selenilbenzo[*b*]furanos por meio dessa nova metodologia. Por fim, foram realizados 4 experimentos controle a fim de se obterem informações a respeito do mecanismo pelo qual se dá a reação.

Palavras-chave: Eletrossíntese, Benzo[*b*]furanos, Organoselênio.

ABSTRACT

The present work consists in the development of a novel electrochemical method for obtaining 3-selenylbenzo[*b*]furans from the cyclization of 2-alkenylphenols. Initially, the optimization process for the transformation was performed in order to maximize its efficiency, employing 2-alkenylphenol and diphenyl diselenide as model substrates. A total of twenty two different reaction conditions were tested, varying both the classic reaction conditions such as temperature, solvent, quantity of reactants, reaction's atmosphere, as well as the electrochemical parameters, resulting in yields from 41% to 95%. After optimization, the structural variation of the substrates was performed aiming to expand the reaction's scope. A total of fourteen examples of 3-selenylbenzo[*b*]furans were successfully synthesized using the new methodology. Finally, four experiments were carried to obtain information about the reaction's mechanism.

Keywords: Electrosynthesis, Benzo[*b*]furanes, Organochalcogen.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Células eletroquímicas galvanostática e potencioestática.	19
Figura 2. Eletrólitos de suporte mais comumente utilizados.	21
Figura 3. Atividades biológicas dos benzo[<i>b</i>]furanos.	27
Figura 4. Discussão do Espectro de RMN de ¹ H do do Composto 30a	48
Figura 5. Discussão do Espectro de RMN de ¹³ C do Composto 30a	49
Figura 6. Discussão do Espectro de RMN de ¹ H do Composto 32b	50
Figura 7. Discussão do Espectro de RMN de ¹³ C do Composto 32b	51
Figura 8. Espectro de RMN de ¹ H do 2-alquilfenol (30a) em 400MHz	68
Figura 9. Espectro de RMN de ¹³ C do 2-alquilfenol (30a) em 100MHz	68
Figura 10. Espectro de RMN de ¹ H do 4-metil-2-(feniletil)fenol (30b) em 400MHz	69
Figura 11. Espectro de RMN de ¹³ C do 4-metil-2-(feniletil)fenol (30b) em 101MHz	69
Figura 12. Espectro de RMN de ¹ H do 2-alquilfenol (30c) em 200MHz.....	70
Figura 13. Espectro de RMN de ¹ H de 32a em CDCl ₃ , 200MHz.....	71
Figura 14. Espectro de RMN de ¹³ C de 32a em CDCl ₃ , 50MHz.....	71
Figura 15. Espectro de RMN de ¹ H de 32b em CDCl ₃ , 400MHz	72
Figura 16. Espectro de RMN de ¹³ C de 32b em CDCl ₃ , 101MHz.....	72
Figura 17. Espectro de RMN de ¹ H de 32c em CDCl ₃ , 400MHz	73
Figura 18. Espectro de RMN de ¹³ C de 32c em CDCl ₃ , 101MHz.....	73
Figura 19. Espectro de RMN de ¹ H de 32d em CDCl ₃ , 400MHz	74
Figura 20. Espectro de RMN de ¹³ C de 32d em CDCl ₃ , 101MHz.....	74
Figura 21. Espectro de RMN de ¹ H de 32e em CDCl ₃ , 400MHz	75
Figura 22. Espectro de RMN de ¹³ C de 32e em CDCl ₃ , 101MHz.....	75
Figura 23. Espectro de RMN de ¹ H de 32f em CDCl ₃ , 400MHz	76
Figura 24. Espectro de RMN de ¹³ C de 32f em CDCl ₃ , 101MHz.....	76
Figura 25. Espectro de RMN de ¹ H de 32g em CDCl ₃ , 400MHz	77
Figura 26. Espectro de RMN de ¹³ C de 32g em CDCl ₃ , 101MHz.....	77
Figura 27. Espectro de RMN de ¹ H de 32h em CDCl ₃ , 400MHz	78
Figura 28. Espectro de RMN de ¹³ C de 32h em CDCl ₃ , 101MHz.....	78
Figura 29. Espectro de RMN de ¹ H de 32i em CDCl ₃ , 400MHz	79
Figura 30. Espectro de RMN de ¹³ C de 32i em CDCl ₃ , 101MHz.....	79
Figura 31. Espectro de RMN de ¹ H de 32j em CDCl ₃ , 200MHz.....	80

Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C de 32j em CDCl_3 , 50MHz	80
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H de 32k em CDCl_3 , 200MHz.....	81
Figura 34. Espectro de RMN de ^1H de 32l em CDCl_3 , 200MH	82
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H de 32m em CDCl_3 , 200MH	83
Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C de 32m em CDCl_3 , 50MH	83
Figura 37. Espectro de RMN de ^1H de 32n em CDCl_3 , 200MH	84
Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C de 32n em CDCl_3 , 50MH	84

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Ilustração esquemática do objetivo geral do trabalho.....	15
Esquema 2. Reação de Kolbe.....	16
Esquema 3. Processos Mediados e Não-mediados	20
Esquema 4. Mediadores de esfera externa e interna	20
Esquema 5. Variações da reação de Kolbe.....	22
Esquema 6. Mecanismo da reação de Kolbe	24
Esquema 7. Etapas de um processo de eletroquímico.....	25
Esquema 8. Dupla camada iônica.....	26
Esquema 9. Trabalho desenvolvido por Yue e colaboradores.....	28
Esquema 10. Trabalho desenvolvido por Manarin e colaboradores.	29
Esquema 11. Trabalho desenvolvido por Ai Du e colaboradores.....	30
Esquema 12. Trabalho desenvolvido por Manarin e colaboradores.	30
Esquema 13. Trabalho desenvolvido por An e colaboradores	31
Esquema 14. Trabalho desenvolvido por Sun e colaboradores.	33
Esquema 15. Trabalho desenvolvido por Mendes e colaboradores.....	33
Esquema 16. Trabalho desenvolvido por Kim e colaboradores.	34
Esquema 17. Trabalho desenvolvido por Sun e colaboradores.	35
Esquema 18. Trabalho desenvolvido por Scheide e colaboradores.	35
Esquema 19. Proposta mecanística de Scheide e Colaboradores	36
Esquema 20. Condições reacionais otimizadas.....	43
Esquema 21. Ampliação do Escopo Reacional	44
Esquema 22. Experimentos controle realizados.	46
Esquema 23. Proposta mecanística do presente trabalho.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização do eletrólito de suporte.	37
Tabela 2. Otimização do número de equivalentes de disseleneto.	38
Tabela 3. Otimização do número de equivalentes de eletrólito.	39
Tabela 4. Testes com eletrodos de diferentes materiais.	40
Tabela 5. Otimização da corrente elétrica aplicada.	41
Tabela 6. Otimização do solvente de reação.	42
Tabela 7. Otimização do tempo de reação.	43

SUMARIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	15
2.1. Objetivo Geral	15
2.2. Objetivos Específicos	15
3. REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1. Eletrossíntese Orgânica	16
3.1.1. História e Desenvolvimento	16
3.1.2. Conceitos e Fundamentos	18
3.1.3. Eletrodos de Reação e Solvente	22
3.1.4. Mecanismos de reação em eletroquímica	24
3.2. Benzo[<i>b</i>]furanos	27
3.3. Selênio e seus compostos	31
3.3.1. Selênio em Eletroquímica	32
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
4.1. Otimização das condições reacionais	37
4.2. Escopo da Reação	44
4.3. Experimentos Controle e Proposta Mecanística	45
4.4. Discussão de Espectros Seleccionados de RMN de ¹ H e ¹³ C	47
4.4.1. Discussão dos Espectros de RMN do 2-alquenilfenol (31a)	47
4.4.2. Discussão dos Espectros de RMN do 2-fenil-3-(<i>p</i> -toluilselenil)benzo[<i>b</i>]furano	49
6. SEÇÃO EXPERIMENTAL	53
6.1. Materiais e Métodos	53
6.2. Procedimentos Experimentais	54
6.2.1. Síntese dos 2-alquinilfenóis	54
6.2.1.1. Síntese do 2-(feniletil)fenol (30a)	54
6.2.1.2. Síntese do 4-metil-2-(feniletil)fenol (30b)	55
6.2.1.3. Síntese do 4-bromo-2-(feniletil)fenol (30c)	55
6.2.2. Síntese dos disselenetos orgânicos	55
6.2.3. Síntese dos 3-selenilbenzo[<i>b</i>]furanos	56
6.2.3.1. Síntese do 2-fenil-3-(fenilselenil)benzo[<i>b</i>]furano (32a)	56
6.2.3.2. Síntese do 2-fenil-3-(<i>p</i> -toluilselenil)benzo[<i>b</i>]furano (32b)	57
6.2.3.3. Síntese do 2-fenil-3-(4-clorofenilselenil)benzo[<i>b</i>]furano (32c)	57
6.2.3.4. Síntese do 2-fenil-3-(4-fluorofenilselenil)benzo[<i>b</i>]furano (32d)	58
6.2.3.5. Síntese 2-fenil-3-(tiofenil-2-selenil)benzo[<i>b</i>]furano (32e)	58

6.2.3.6. Síntese 2-fenil-3-(n-butilselenil)benzo[<i>b</i>]furano (32f)	58
6.2.3.7. Síntese do 2-fenil-3-(2-metilfenilselenil)benzo[<i>b</i>]furano (32g).....	59
6.2.3.8. Síntese do 2-fenil-3-((2-(trifluorometil)fenil)selenil)benzofurano (32h)	59
6.2.3.9. Síntese do 2-fenil-3-((2-metóxifenil)selenil)benzofurano (32i)	59
6.2.3.10. Síntese do 5-metil-2-fenil-3-(fenilselenil)benzo[<i>b</i>]furano (32j)...	60
6.2.3.11. Síntese do 5-bromo-2-fenil-3-(fenilselenil)benzo[<i>b</i>]furano (32k)	60
6.2.3.12. Síntese 2-(4-clorofenil)-3-(fenilselenil)benzo[<i>b</i>]furano (32l).....	60
6.2.3.13. Síntese 5-bromo-2-fenil-3-(4-clorofenilselenil)benzo[<i>b</i>]furano (32m)	61
6.2.3.14. Síntese 2-(4-clorofenil)-3-(fenilselenil)benzo[<i>b</i>]furano (32n)	61
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

1.INTRODUÇÃO

Os benzofuranos constituem uma classe de compostos heterocíclicos oxigenados importantes, formados por um anel benzênico fundido a um anel furano.^[1] Moléculas contendo esse núcleo estrutural são bastante comuns na natureza, e tendem a apresentar uma ampla variedade de atividades biológicas tais como antitumoral^{[2],[3]}, antidepressiva^[4], anti-inflamatória^[5], antioxidante^[6], fungicida^[7]. Dessa forma, muitos esforços são voltados para o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a obtenção de moléculas contendo este núcleo.^[8]

Por sua vez, compostos orgânicos contendo átomos de selênio também se apresentam como moléculas de grande interesse biológico e medicinal. Essa classe de compostos já demonstrou possuir atividades biológicas relevantes tais como anticancerígena^{[9][10]}, bactericida^{[11][12]}, anti-diabetes^[13], antidepressiva^{[14][15]} e antiAlzheimer^[16], fazendo com que os compostos de organoselênio se tornassem um importante alvo sintético na produção de novos métodos de síntese.

Assim sendo, a associação do potencial medicinal dos benzofuranos com as atividades biológicas dos compostos organoselênio pode dar origem a moléculas de grande interesse farmacológico, pelo sinergismo de suas atividades. Tendo isso em vista, torna-se evidente a demanda por novas metodologias sintéticas para a obtenção de selenobenzofuranos, principalmente se essas se mostrarem ambientalmente amigáveis e alinhadas aos princípios da Química Verde. Uma estratégia sintética que vem ganhando bastante destaque, nos últimos anos, justamente por possibilitar essa diminuição nos danos causados ao meio ambiente, é a eletrossíntese orgânica.

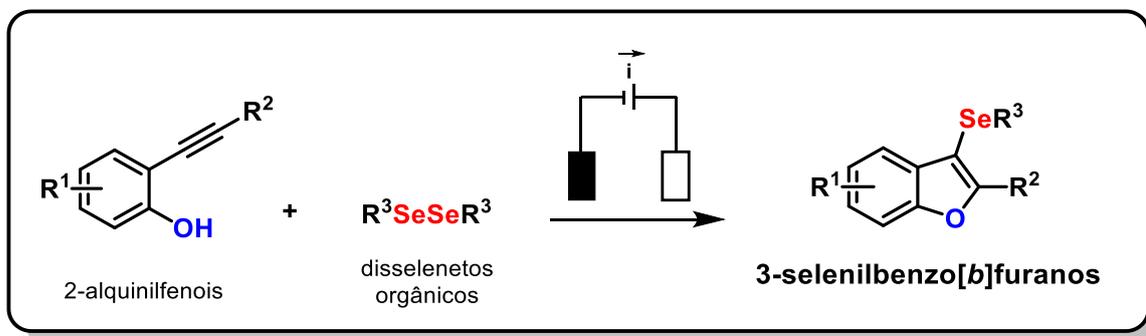
Esta abordagem consiste no uso de uma corrente elétrica para promover reações químicas, as quais ocorrem através da ativação de espécies no meio reacional por processos de oxirredução. Metodologias desta natureza apresentam o benefício de não necessitar do uso de reagentes oxirredutores tradicionais, os quais geralmente são empregados em quantidades equivalentes aos materiais de partida ou em excesso. Além disso, é possível ter um controle bastante preciso dos potenciais de oxidação e redução aplicados, o que resulta em métodos mais eficientes, maximizando os rendimentos e minimizando a formação de subprodutos.^{[17],[18]}

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

O presente trabalho tem por objetivo geral o desenvolvimento de um novo método sintético para a obtenção de 3-senenilbenzo[*b*]furanos, por um processo eletrossintético, que consiste da ciclização de 2-alquinilfenóis na presença de disselenetos orgânicos.

Esquema 1. Ilustração esquemática do objetivo geral do trabalho.



2.2. Objetivos Específicos

O presente trabalho tem por objetivos específicos:

- I) Otimizar os parâmetros reacionais e eletroquímicos do método proposto;
- II) Determinar o escopo reacional, variando a estrutura dos materiais de partida;
- III) Caracterizar devidamente todos os 3-selenilbenzo[*b*]furanos obtidos por ressonância magnética nuclear de 1H e ^{13}C .
- IV) Efetuar experimentos a fim de se propor um possível mecanismo da reação;

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Eletrossíntese Orgânica

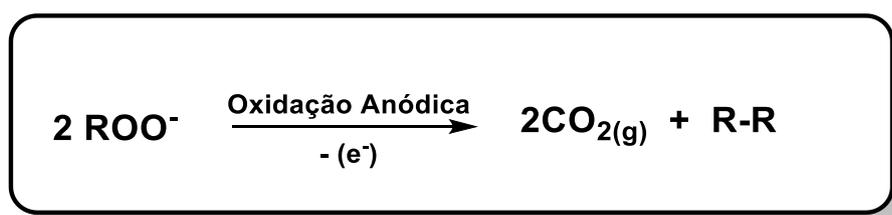
O termo “eletroquímica” refere-se ao estudo generalista das relações entre fenômenos elétricos e reações químicas. Diferentes áreas do conhecimento fazem uso da eletroquímica para diversos fins, como detectar e quantificar espécies químicas em solução, armazenar energia em pilhas e baterias, ou mesmo promover reações químicas através do uso de uma corrente elétrica.^[19]

A eletrossíntese orgânica, por sua vez, é uma subdivisão da química orgânica sintética que busca novas maneiras de se efetuarem reações orgânicas por meios eletroquímicos. Essa abordagem sintética tem recebido bastante destaque nos últimos anos, principalmente por conta de se apresentar como uma alternativa bastante versátil e de baixo impacto ambiental.^[20] A seguir serão abordados os principais conceitos que tangem a eletrossíntese orgânica, bem como um breve apanhado de sua história.

3.1.1. História e Desenvolvimento

A primeira reação orgânica promovida pelo uso de eletrólise foi realizada por Michael Faraday, em 1834. Faraday observou a formação de uma mistura gasosa de etano e dióxido de carbono ao submeter uma solução aquosa de acetato a uma corrente elétrica. Alguns anos depois, em 1847, Herman Kolbe viria a desenvolver o primeiro método eletroquímico efetivamente útil em síntese orgânica, que ficou conhecido como reação de Kolbe. Essa reação consiste na dimerização de ácidos carboxílicos pela perda de dióxido de carbono, em eletrólise (Esquema 2).^[21]

Esquema 2. Reação de Kolbe.



Os próximos grandes avanços na eletroquímica orgânica só vieram a acontecer no início do século XX. Foi nessa época em que algumas técnicas eletroanalíticas, como a polarografia, começaram a ser empregadas no estudo de compostos orgânicos. O uso dessas técnicas possibilitou um melhor entendimento do comportamento de moléculas orgânicas em sistemas eletroquímicos, o que por consequência resultou na elaboração métodos mais eficientes, com maiores rendimento e menos subprodutos.^[21]

Além disso, outro avanço tecnológico da época que propiciou ainda mais o avanço da eletrossíntese orgânica foi a invenção do potenciostato. Esse aparelho passou a permitir um controle mais eficiente, preciso e automatizado do potencial elétrico aplicado nas reações eletroquímicas.^[22]

Entre os anos de 1940 e 1960 surgiram diversos processos industriais empregando eletrossíntese orgânica. Um exemplo disso é a fluoração eletroquímica de Simons, que consiste na eletrólise de compostos orgânicos em fluoreto de hidrogênio anidro (HFa), empregando um eletrodo de níquel. Esse processo é capaz de substituir todos os hidrogênios de uma molécula orgânica por flúor, o que possibilitou um acesso facilitado a compostos orgânicos fluorados em escala industrial.^[23]

Foi nesse período que houve o desenvolvimento de novos métodos voltamétricos mais sofisticados, como a voltametria cíclica, os quais passaram a integrar as ferramentas disponíveis para o estudo de processos eletroquímicos. Isso resultou em um maior entendimento dos mecanismos pelos quais ocorrem as reações orgânicas em sistemas eletroquímicos, facilitando a elaboração de novas metodologias mais rebuscadas.^[24]

Atualmente, métodos eletrossintéticos têm se demonstrado como uma ferramenta bastante interessante dentro da química orgânica moderna, sendo uma área de pesquisa que vêm ganhando muito destaque nos últimos anos. Isso se dá em virtude da sua grande versatilidade e do seu baixo impacto ambiental.^[25]

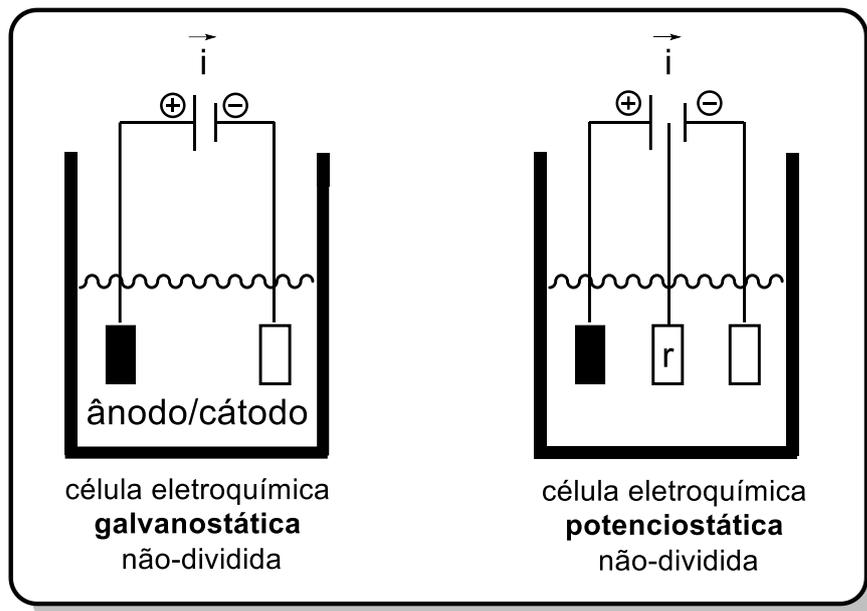
3.1.2. Conceitos e Fundamentos

O princípio fundamental do funcionamento de qualquer sistema eletrossintético é a passagem de uma corrente elétrica por uma célula eletroquímica, na qual fica situada uma solução contendo os reagentes. O contato entre o circuito elétrico e a solução se dá através de instrumentos denominados eletrodos, que podem ser feitos de diferentes materiais. O eletrodo que está ligado ao terminal positivo da fonte geradora é denominado ânodo, e é onde ocorrem reações de oxidação. Já o eletrodo ligado ao terminal negativo da fonte geradora é denominado cátodo, que é onde ocorrem as reações de redução.^[26]

Quando há uma incompatibilidade entre os produtos gerados nos dois eletrodos, há a necessidade de se separarem as soluções nas quais o eles se encontram imersos. Quando isso ocorre, pode-se utilizar uma membrana semipermeável, ou um filtro poroso, a fim de se realizar essa separação. O uso desses dispositivos permite a condução de corrente elétrica pela solução, mas não permite a passagem de solvente ou de outras espécies presentes no meio reacional. Esse tipo de célula é conhecida como célula eletroquímica dividida.^[27]

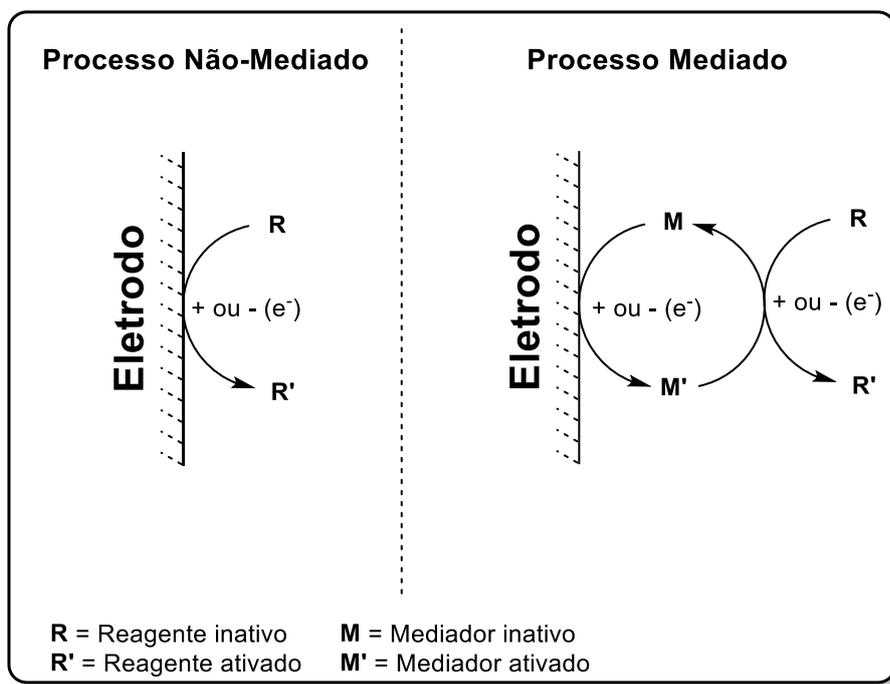
Existem duas grandes classes de reações de eletrólise: a eletrólise galvanostática, que opera sob uma corrente elétrica controlada; e a eletrólise potencioestática, que opera sob um potencial elétrico controlado (Figura 1). Para que se possa realizar uma eletrólise potencioestática é necessário que se faça o uso de um terceiro eletrodo, denominado eletrodo de referência, que é o que possibilita o controle efetivo do potencial elétrico aplicado. Esse tipo de método propicia reações mais limpas, uma vez que o potencial controlado reduz a ocorrência de reações paralelas indesejadas, resultando em menos subprodutos.^[28]

Figura 1. Células eletroquímicas galvanostática e potenciostática.



Além disso, as reações eletroquímicas podem ser divididas em duas categorias, mediadas e não-mediadas (Esquema 3). Quando a reação de transferências de elétrons ocorrer de maneira direta entre o eletrodo de trabalho e os reagentes, o processo é chamado de não-mediado. Entretanto, em alguns casos é interessante que a reação de transferência de elétrons não ocorra de maneira direta, mas sim por meio de uma espécie mediadora que reage primeiramente com os eletrodos, e por conseguinte com os reagentes. O uso desse tipo de estratégia permite que seja possível a utilização de potenciais elétricos mais brandos, o que propicia o desenvolvimento de metodologias sintéticas mais seletivas e limpas.^[29]

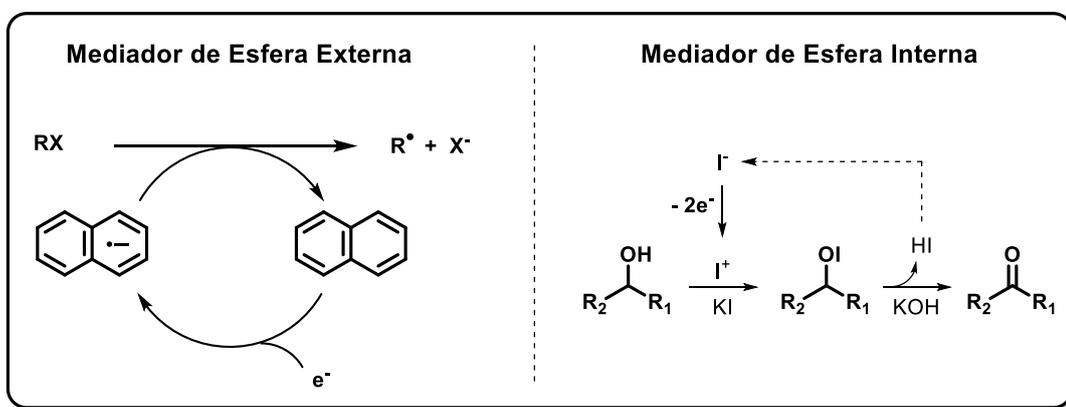
Esquema 3. Processos Mediados e Não-mediados



Fonte: Adaptado de Catal. Sci. Technol., 2019, 9, 5868-5881.

Existem dois tipos distintos de mediadores: os mediadores de esfera externa, que são aqueles que agem realizando uma transferência de elétrons direta entre o mediador e o substrato; e os mediadores de esfera interna, que efetuam a transferência de elétrons por meio de reações químicas de conversão de grupamentos funcionais (Esquema 4). Os mediadores de reações eletroquímicas podem também ser classificados quanto ao tipo de reação que realizam, podendo ser oxidantes ou redutores.^[30]

Esquema 4. Mediadores de esfera externa e interna

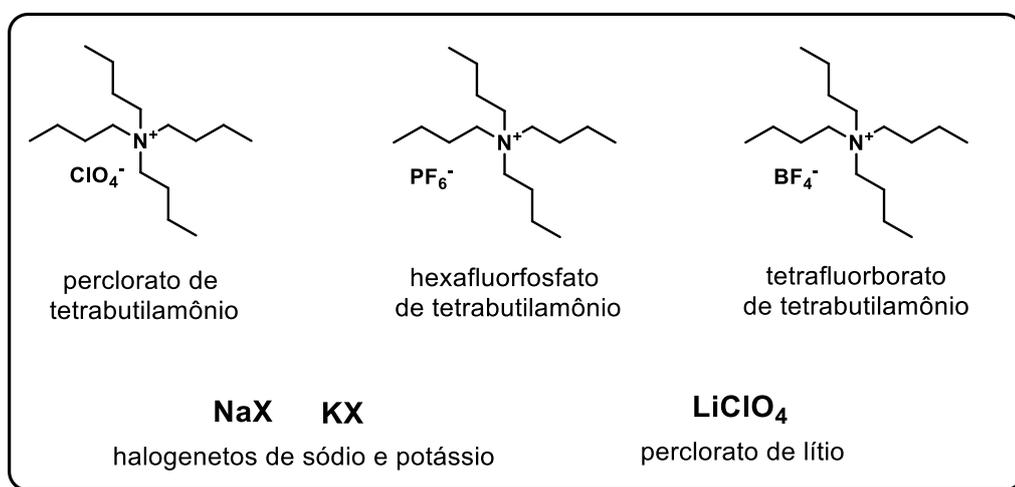


Fonte: Adaptado de Electrochemistry: Principles, Methods, and Applications, 1993

Outro ponto de suma importância no que diz respeito as reações eletroquímicas orgânicas é que elas, de maneira geral, ocorrem em sistemas de solvente orgânicos, os quais não possuem uma boa condutividade elétrica. Dessa forma, para que seja possível efetuar uma reação eletroquímica nesses sistemas é necessário que se adicione uma espécie eletrolítica ao meio reacional, denominada eletrólito de suporte.^[31]

Para que uma substância possa ser empregada como eletrólito de suporte a mesma deve apresentar algumas características fundamentais. Ela deve ser razoavelmente solúvel no solvente orgânico utilizado, de forma que a solução resultante seja capaz de conduzir eletricidade, além de ser estável eletroquimicamente dentro da faixa de potenciais utilizada. Os eletrólitos mais comumente empregados em métodos eletrossintéticos orgânicos são os sais quaternários de tetrabutilamônio, dado a sua alta solubilidade em solventes orgânicos (Figura 2). Entretanto, qualquer espécie iônica pode atuar como eletrólito de suporte, desde que apresente as características anteriormente citadas.^[32]

Figura 2. Eletrólitos de suporte mais comumente utilizados.



Além dos parâmetros reacionais clássicos já bem estabelecidos como a temperatura, o tempo, o solvente e a concentração dos reagentes, ainda existem outros parâmetros inerentes a métodos eletroquímicos. O tipo de sistema (o qual pode ser galvanométrico ou potenciométrico), o uso de mediadores, o uso de célula dividida ou não dividida, o material dos eletrodos, a intensidade da corrente elétrica ou do

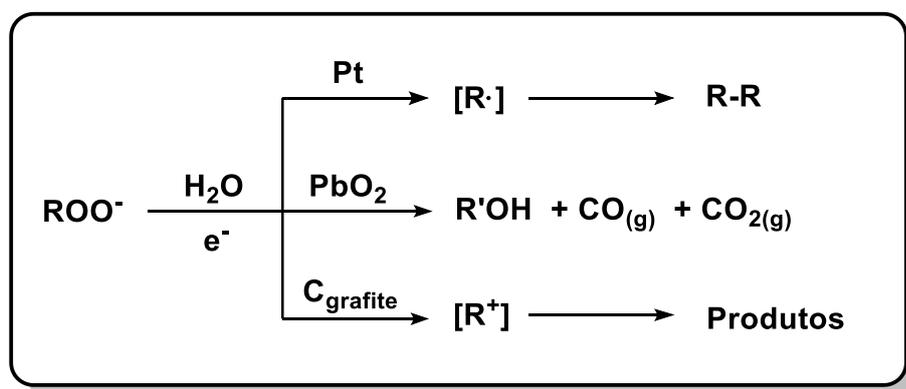
potencial aplicados, bem como a identidade do eletrólito de suporte são exemplos de parâmetros que podem ser estudados, proporcionando uma grande variedade de métodos eletrossintéticos possíveis.

3.1.3. Eletrodos de Reação e Solvente

Os eletrodos empregados em um sistema reacional eletroquímico são essencialmente importantes para o mesmo, tendo em vista que a função desses instrumentos vai além de simplesmente conduzir a corrente elétrica pela célula eletroquímica.

Um exemplo clássico de como o material do qual são feitos os eletrodos pode influenciar sensitivamente o resultado de uma transformação eletroquímica é a reação de Kolbe, onde os produtos obtidos mudam de acordo com o material que constitui os eletrodos. Quando a platina é empregada, temos o produto de dimerização clássico da reação de Kolbe. Entretanto, quando a platina é trocada por dióxido de chumbo, ou carbono grafite, observam-se produtos diferentes do original (Esquema 5).^[28] Essa diferenciação no comportamento de eletrodos de materiais diferentes é complexa, sendo difícil prever qual material será o mais eficiente em desempenhar uma determinada reação.^[33]

Esquema 5. Variações da reação de Kolbe



Fonte: Electrochemistry Encyclopedia, vol. 8, 2007

Diversos materiais podem ser empregados na construção de eletrodos para reações eletroquímicas, desde que apresentem uma condutividade elétrica

suficientemente alta e que, preferencialmente, possuam uma maleabilidade que permita a produção de fios ou placas do material.^[26]

De forma geral, podem-se utilizar no cátodo diversos materiais distintos tais como a platina, a prata, o ouro, o níquel, o carbono vítreo, o carbono grafite, entre outros.

Já no ânodo, há a necessidade de se realizar uma escolha mais cautelosa do material a ser empregado. Alguns materiais que se mostram inertes eletroquimicamente no cátodo podem sofrer corrosão quando utilizados no ânodo, sendo alguns exemplos disso a prata, o ouro e o níquel.

Entretanto, em algumas situações a corrosão do material do ânodo é desejável, resultando na liberação de íons metálico ao meio reacional. Essas espécies iônicas passam então a atuar ou como mediadores, promovendo as transformações químicas necessárias, ou como reagentes. A esse tipo de eletrodo dá-se o nome de eletrodo de sacrifício.^[27]

Outro fator particularmente importante em eletrossíntese é a escolha do solvente. As principais características que devem ser observadas na hora de se efetuar essa escolha são a polaridade, a viscosidade, a disponibilidade ou não de prótons ácidos, a solubilidade dos reagentes e do eletrólito de suporte. Além disso, os solventes empregados em sistemas eletroquímicos devem ser inertes frente a reações de eletrólise dentro da faixa de potencial utilizado, e não devem apresentar interações adsorptivas muito intensas com os eletrodos.^[34]

De maneira geral, são favorecidos solventes com uma alta polaridade, para que seja possível uma solvatação efetiva do eletrólito de suporte. Também é desejável que o solvente apresente uma baixa viscosidade, para que a mesma não interfira nos processos de transferência de massa na célula eletroquímica. A presença ou não de prótons ácidos pode favorecer ou desfavorecer certos processos oxirredutivos por meio da protonação de intermediários ou de materiais de partida, não havendo então uma preferência universal a respeito dessa característica.^[17]

Sendo assim, os solventes próticos mais comumente empregados em métodos eletroquímicos são o metanol, o etanol, e o hexafluoro-2-propanol. Já os solventes apróticos mais amplamente utilizados são a acetonitrila, o dimetilsulfóxido, o tetrahidrofurano e o diclorometano. Entretanto, diversos outros sistemas de solventes podem ser empregados de acordo com as particularidades de cada reação.^{[28][34]}

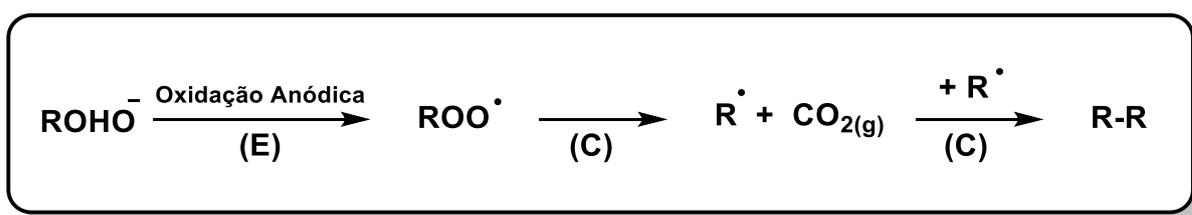
3.1.4. Mecanismos de reação em eletroquímica

Um mecanismo reacional é definido como uma sucessão de etapas fundamentais que definem como ocorrem as reações químicas.^[35] Em eletroquímica, pelo menos uma dessas etapas fundamentais será uma oxidação ou redução promovidas pelo fluxo de elétrons da corrente aplicada ao sistema.

Dessa forma, as etapas de um mecanismo reacional eletroquímico podem ser classificadas como “C” (do inglês, Chemical), quando a etapa não envolver uma transformação induzida eletroquimicamente, ou “E” (do inglês, electrochemical), que se refere as etapas onde ocorre uma transformação eletroquímica. Essa classificação possibilita o uso de uma notação que denota em qual das etapas do mecanismo é que ocorre a transformação induzida eletroquimicamente.^[27]

A título de exemplo, pode-se analisar a reação de Kolbe por meio dessa classificação. O mecanismo dessa reação possui 3 etapas fundamentais, onde a primeira etapa envolve a oxidação eletroquímica do material de partida, portanto sendo classificada como “E”, seguida por duas etapas estritamente químicas, que, portanto, são classificadas como “C”. Dessa forma, tem-se que o mecanismo da reação de Kolbe pode ser classificado como sendo do tipo “ECC” (Esquema 6).^[36]

Esquema 6. Mecanismo da reação de Kolbe



Além das etapas fundamentais de um mecanismo reacional, ainda existem outros fenômenos relevantes para que haja a compreensão de um processo eletroquímico como um todo.

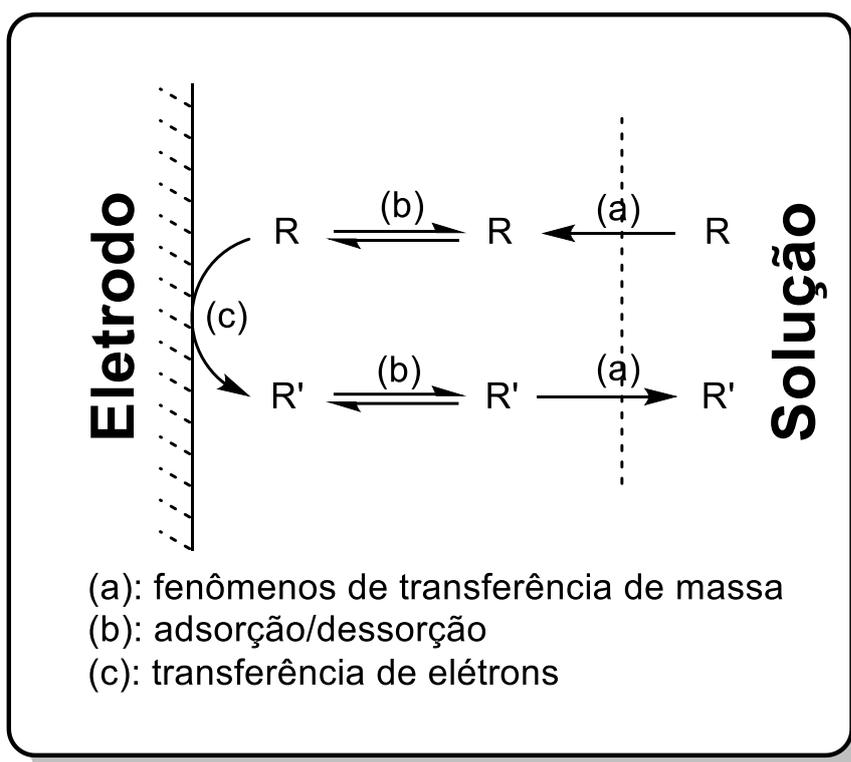
Para que um reagente ou mediador presentes no meio reacional possam ser oxidados ou reduzidos eletroquimicamente, é necessário que ocorra o seu deslocamento até a superfície do eletrodo. Esse processo ocorre por meio dos fenômenos de transferência de massa, que são três: a difusão, definida como a

movimentação passiva do soluto das regiões de maior concentração para as regiões menor concentração; a convecção, que se dá pela movimentação aleatória das partículas quando o sistema é agitado mecanicamente; e a migração, que ocorre por conta da atração eletrostática entre as espécies do meio e os eletrodos.^[36]

Uma vez que o substrato alcance e se adsorva na superfície do eletrodo ocorrerá a reação de transferência de elétrons envolvendo os orbitais de fronteira do composto. Os elétrons serão transferidos, ou do HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) para o ânodo, ou cátodo para o LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital).^[17]

Por fim, ocorre a dessorção da molécula já oxidada ou reduzida, e o retorno dessa para o seio da solução novamente por meio dos fenômenos de transferência de massa.^[37]

Esquema 7. Etapas de um processo de eletroquímico



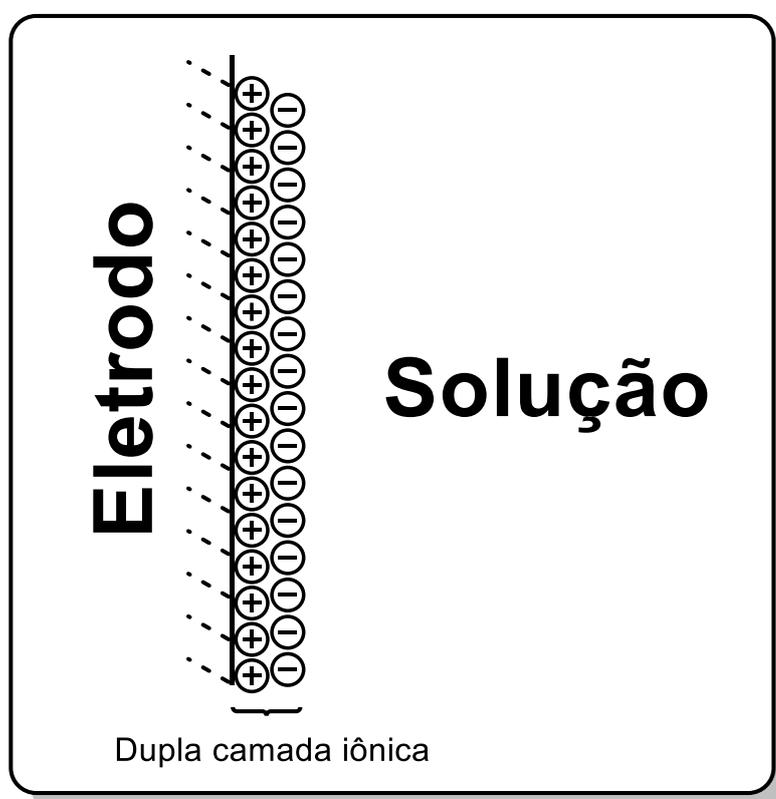
Fonte: Adaptado do livro *Electrochemical Methods, Fundamentals and Applications*, 2001.

Se a reação de transferência de elétrons ocorrer em uma velocidade muito superior à velocidade de dessorção e transferência de massa dos seus produtos, forma-se um acúmulo expressivo de espécies carregadas na superfície do eletrodo.

Esse acúmulo resulta na formação de uma dupla camada iônica, cuja espessura pode variar de 1 até 10 nanômetros (Esquema 8).^[28]

Esse fenômeno possui a capacidade de gerar uma diferença de potencial independente entre a superfície do eletrodo e o meio da solução, o que resulta na diminuição do potencial elétrico efetivo entre o cátodo e o ânodo. É possível contornar esse problema por meio do uso de uma eletrólise potencioestática, utilizando o eletrodo de referência para manter o potencial elétrico constante no eletrodo de trabalho.^[33]

Esquema 8. Dupla camada iônica.

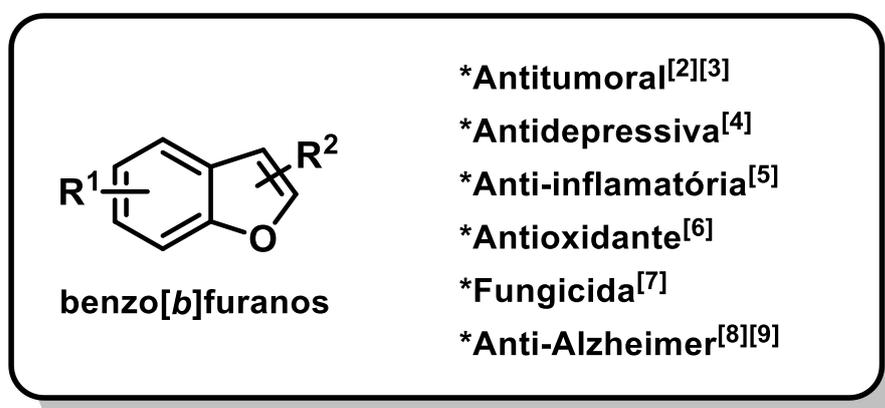


Fonte: Adaptado do livro *Electrochemical Methods, Fundamentals and Applications*, 2001.

3.2. Benzo[*b*]furanos

Moléculas contendo o núcleo estrutural benzo[*b*]furano são conhecidas por suas importantes atividades biológicas e se encontram presentes em uma grande variedade de organismos^[38]. Algumas das potenciais atividades terapêuticas já reportadas para membros dessa classe de compostos incluem atividade antitumoral^{[2],[3]}, antidepressiva^[4], anti-inflamatória^[5], antioxidante^[6], fungicida^[7], e até mesmo inibindo a formação de placas amiloides característica da doença de Alzheimer^{[39],[40]}.

Figura 3. Atividades biológicas dos benzo[*b*]furanos.

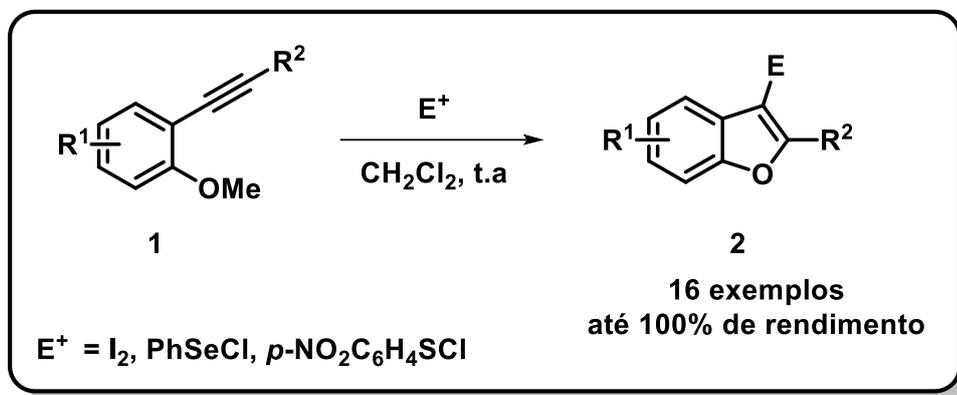


Dada a importância biológica e medicinal dos benzo[*b*]furanos, desenvolveu-se, ao longo dos anos, uma vasta literatura abordando novos métodos sintéticos para a obtenção desse núcleo heterocíclico, partindo de diversos materiais de partida distintos. Uma das abordagens mais recentes que vêm aparecendo na literatura nos últimos anos é o uso de reações de ciclização empregando 2-alquenilfenóis e 2-alquenil-metóxi-benzenos. A seguir serão apresentados alguns trabalhos recentes que fazem uso dessa estratégia sintética, suas principais vantagens e desvantagens.

Yue e colaboradores reportaram, em 2005, a obtenção de benzo[*b*]furanos dissubstituídos por meio da ciclização de 2-alquenilfenóis, na presença de uma espécie eletrofílica (Esquema 9). Foram testados três eletrófilos diferentes para a reação: I₂, PhSeCl, e o *p*-NO₂C₆H₄SCl. Os rendimentos obtidos foram de bons a ótimos, sendo sintetizados um total de dezesseis benzo[*b*]furanos com diferentes substituintes. Apesar de bastante eficaz, vale ressaltar que a metodologia necessita

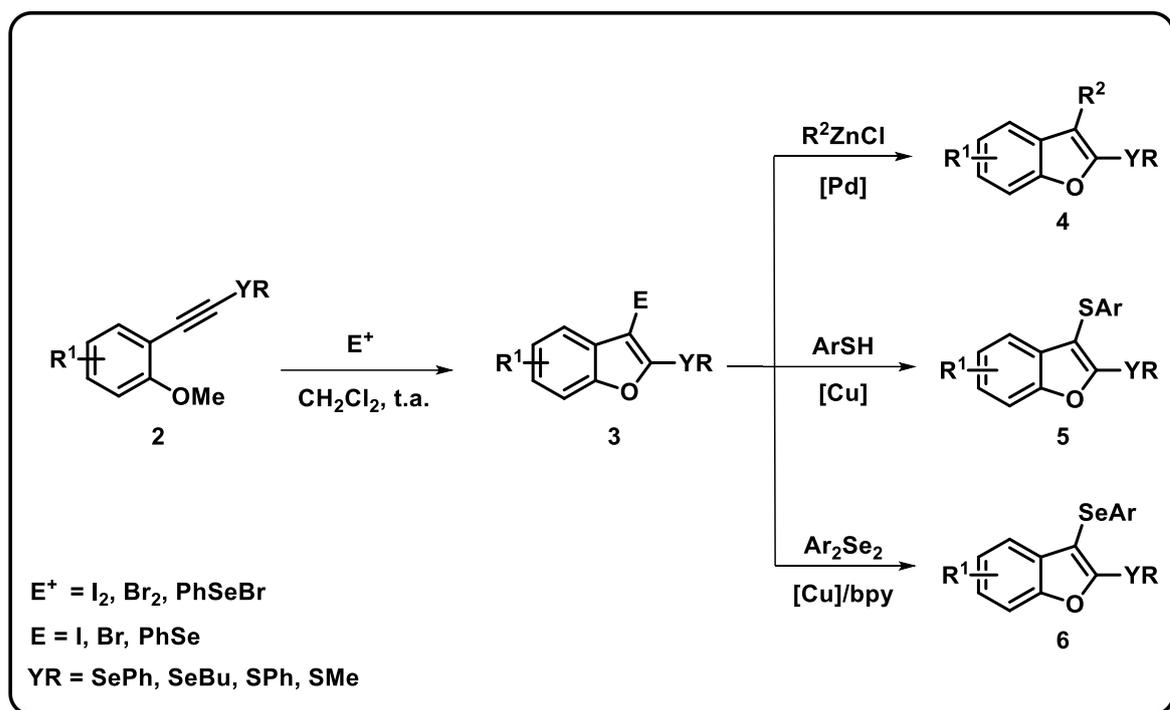
de uma espécie eletrofílica de selênio pré-sintetizada (PhSeCl) para a obtenção dos 3-selenil-benzo[*b*]furanos.^[41]

Esquema 9. Trabalho desenvolvido por Yue e colaboradores.



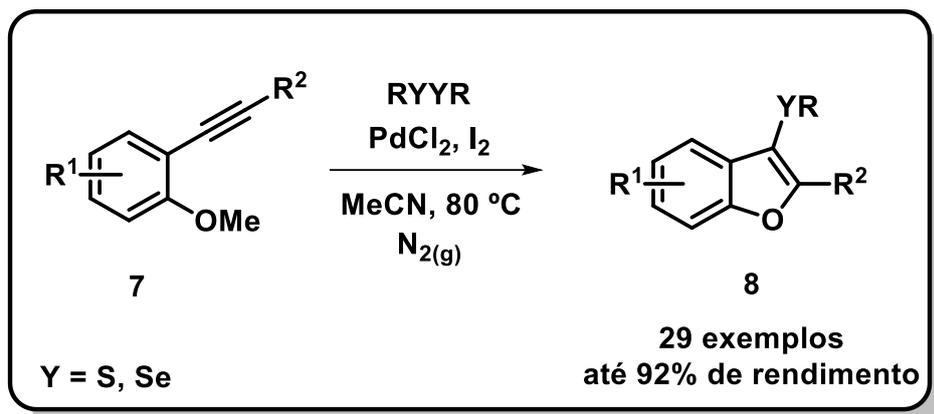
Em 2008, Manarin e colaboradores propuseram a ciclização de 2-calcogenoalquenilanisóis por eletrófilos, de forma análoga à proposta de Yue e colaboradores. O trabalho empregou como eletrófilos mediadores o I₂, Br₂, e o PhSeBr. Dessa forma, foi possível a obtenção de 3-halo-2-calcogenil-benzo[*b*]furanos e 2,3-dicalcogenil-benzo[*b*]furanos. Os autores ainda demonstraram o potencial sintético do método ao propor modificações posteriores aos 3-halo-2-calcogenil-benzo[*b*]furanos obtidos, substituindo o halogênio por grupamentos alquila, sulfenila e selenenila (Esquema 10).^[42]

Esquema 10. Trabalho desenvolvido por Manarin e colaboradores.



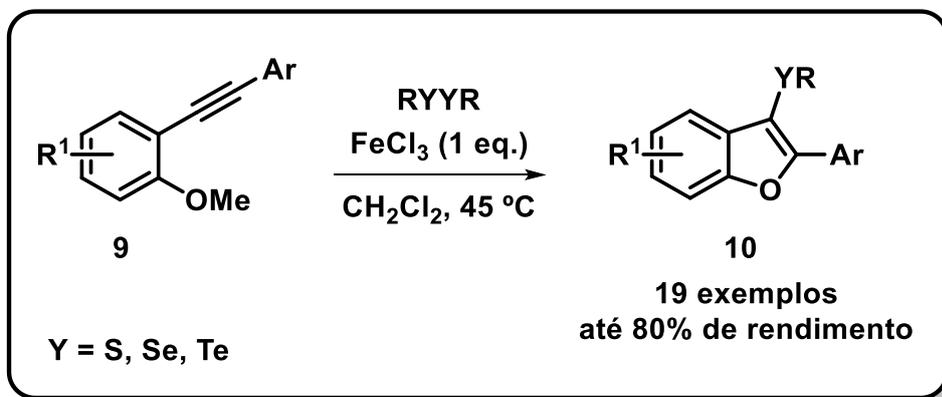
Ai Du e colaboradores descreveram, em 2009, a síntese direta de 3-calcogenilbenzo[*b*]furanos por meio da ciclização de 2-alquenilanisóis, empregando dicalcogenetos orgânicos no lugar das espécies eletrofílicas de calcogênio utilizadas até então (ArYX). O método faz uso de um sistema reacional com iodo molecular e cloreto de paládio catalítico, apresentando a vantagem de não necessitar de uma espécie eletrofílica de calcogênio mais reativa, previamente sintetizada. Os autores reportaram um total de vinte e nove exemplos de 3-calcogenilbenzo[*b*]furanos com rendimentos de que variaram de bons a ótimos. Apesar disso, a necessidade do uso de atmosfera inerte e o preço elevado do catalisador empregado são dois pontos negativos do trabalho.^[43]

Esquema 11. Trabalho desenvolvido por Ai Du e colaboradores.



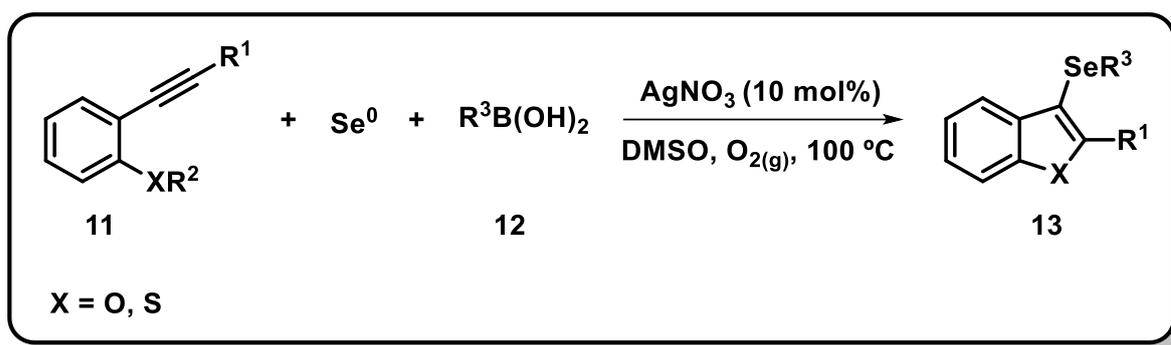
Em 2010, Manarin e colaboradores reportaram, também, a síntese de 3-selenilbenzo[*b*]furanos a partir de 2-alquenilanisóis, empregando FeCl₃ como mediador. Os autores sintetizaram dezenove exemplos de 3-calcogenilbenzo[*b*]furanos com bons rendimentos, utilizando reagentes baratos e de fácil obtenção e em condições reacionais brandas.^[44]

Esquema 12. Trabalho desenvolvido por Manarin e colaboradores.



Por fim, An e colaboradores reportaram recentemente, em 2019, a obtenção de 3-selenilbenzo[*b*]furanos e 3-selenilbenzotiazóis empregando selênio elementar como fonte de calcogênio. Os autores utilizaram um sistema que empregou ácido borônico e selênio elementar, juntamente com um catalisador de prata e atmosfera de oxigênio, obtendo, dessa forma, um grande número de exemplos de 3-selenilbenzo[*b*]furanos e 3-selenilbenzotiazóis em rendimentos de até 99%.

Esquema 13. Trabalho desenvolvido por An e colaboradores



3.3. Selênio e seus compostos

O selênio é o trigésimo quarto elemento da tabela periódica, estando situado no sexto grupo do quarto período da mesma. Esse elemento foi descoberto em 1817 pelo notório químico sueco Jöns Jacob Berzelius, que percebeu a formação de um precipitado residual vermelho em sua planta industrial de produção de ácido sulfúrico. Berzelius percebeu que esse novo elemento por ele descoberto se assemelhava bastante ao Telúrio, cujo nome vem da palavra em latim para terra “*tellus*”, e o nomeou em homenagem a deusa da lua, Selene.^[45]

Durante mais de um século o selênio foi notório por sua toxicidade, sendo causa frequente de envenenamento em indústrias químicas que precisavam lidar com o elemento de alguma forma. Foi apenas em 1954 que os primeiros indícios da sua real importância biológica começaram a surgir, inicialmente em bactérias^[46]. Pouco tempo depois, em 1957, foi descoberto que o selênio era essencial, em pequenas quantidades, para o bom funcionamento do organismo de mamíferos.^[47]

Atualmente, sabe-se que o selênio é encontrado no sítio ativo de diversas enzimas, algumas das quais desempenham funções vitais no metabolismo de uma grande variedade de organismos^[48]. Um exemplo disso é a família de enzimas glutathiona peroxidase (GPx), que é responsável pela neutralização de peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos lipídicos no meio celular, protegendo a célula do dano causado por essas espécies.^[49]

O sítio ativo da glutathiona peroxidase consiste em uma tríade catalítica composta pelos aminoácidos glicina, triptofano e selenocisteína, sendo esse último um aminoácido que possui um grupamento selenol em sua estrutura que é o principal responsável pela atividade catalítica da enzima.^[50]

Diversos compostos orgânicos sintéticos contendo selênio em sua estrutura já demonstraram ser capazes de mimetizar a ação enzimática da glutathione peroxidase. Entre esses, o mais antigo e bem conhecido é o Ebselen, uma selenil-amida cíclica que, além de possuir um enorme potencial antioxidante, vem sendo cogitada como tratamento de condições fisiopatológicas como isquemia cerebral^[51] e perda de audição^[52], e psicopatológicas como transtorno de personalidade bipolar.^[53] Alguns outros grupamentos funcionais contendo selênio, os quais também já demonstraram ter a capacidade de agir como miméticos da GPx são os selenetos, selenóxidos e disselenetos.^{[54][50]}

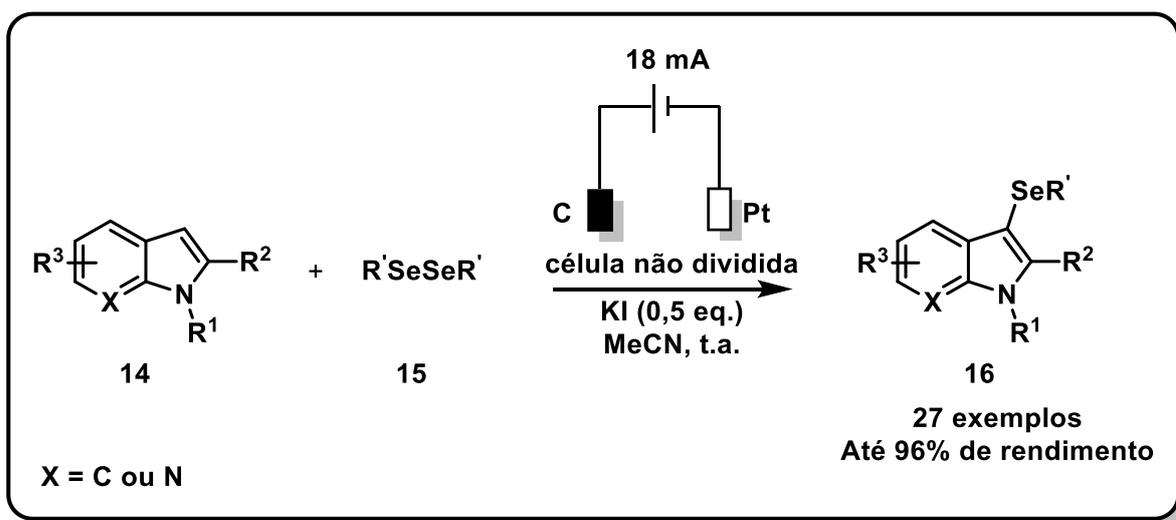
Entretanto, as propriedades biológicas dos compostos orgânicos selenados não se restringem apenas a mimetização da GPx. Diversos compostos pertencentes a essa classe já demonstraram ser capazes de desempenhar uma série de atividades biológicas tais quais anticancerígena^{[9][10]}, bactericida^{[11][12]}, anti-diabetes^[13], antidepressiva^{[14][15]}, antiAlzheimer^[16], entre outras.

3.3.1. Selênio em Eletroquímica

Atualmente muitos esforços são voltados ao desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a obtenção de compostos orgânicos selenados, tendo em vista a grande relevância biológica dessa classe de compostos. Uma abordagem sintética que vêm se demonstrando muito eficiente para esse fim é a eletroquímica orgânica, uma vez que esse tipo de metodologia é bastante versátil e ambientalmente amigável.^[55] A seguir serão expostos alguns exemplos do uso de métodos eletrossintéticos para a síntese de compostos organoselênio.

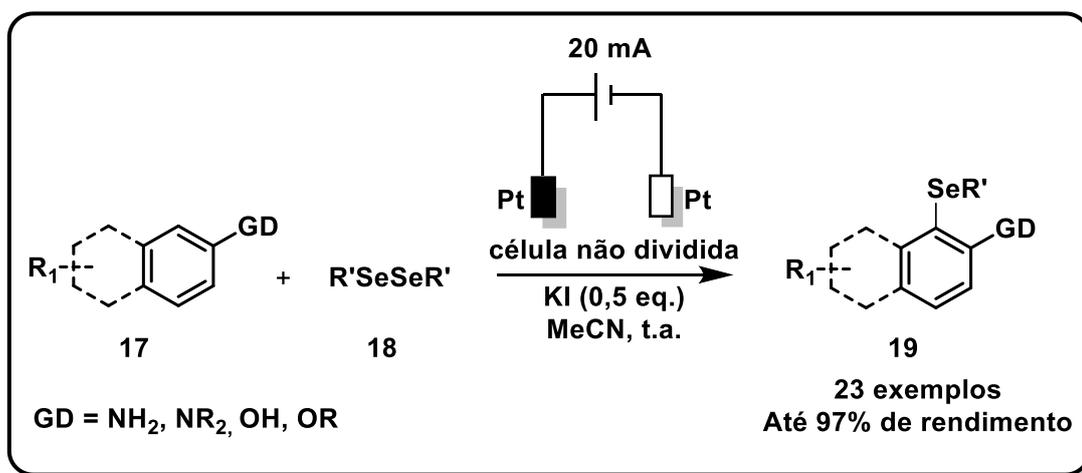
Em 2018, Sun e colaboradores desenvolveram um método eletrossintético para a selenofuncionalização de indóis e imidazopiridinas. Isso foi possível por meio do uso de uma reação de eletrólise mediada por iodeto de potássio, usando um ânodo de carbono grafite e um cátodo de platina, em acetonitrila, empregando disselenetos orgânicos como fonte de calcogênio. Os autores foram capazes de sintetizar um total de vinte e cinco exemplos de 3-selenilindóis e 2 exemplos de 3-selenilimidazopiridinas por meio dessa metodologia, com condições reacionais brandas e ótimos rendimentos (Esquema 9).^[56]

Esquema 14. Trabalho desenvolvido por Sun e colaboradores.



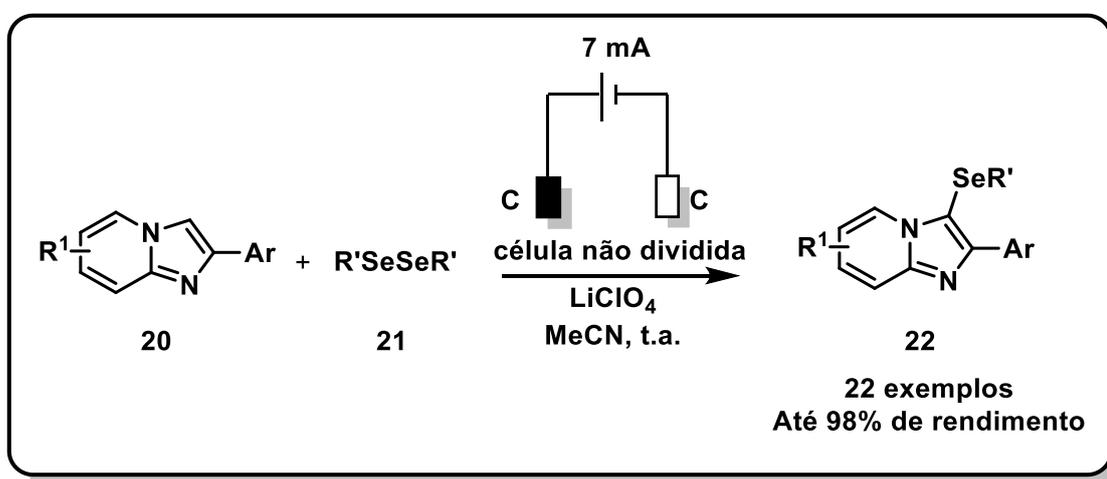
Outro exemplo de reação eletroquímica de selenilação oxidativa em uma ligação C(sp²)-H é o trabalho desenvolvido por Mendes e colaboradores, em 2019. Os autores reportaram a inserção de uma porção organocalcogênio, oriunda de disselenetos orgânicos, em arenos ativados. Para tanto, utilizou-se um sistema de eletrólise galvanostática em célula não dividida, mediada por iodeto. O solvente de escolha foi a acetonitrila, com um sistema de eletrodos de platina no cátodo e no ânodo. A metodologia desenvolvida se mostrou eficiente na síntese de vinte e três exemplos diferentes de arenos selenados em altos rendimentos.^[57]

Esquema 15. Trabalho desenvolvido por Mendes e colaboradores.



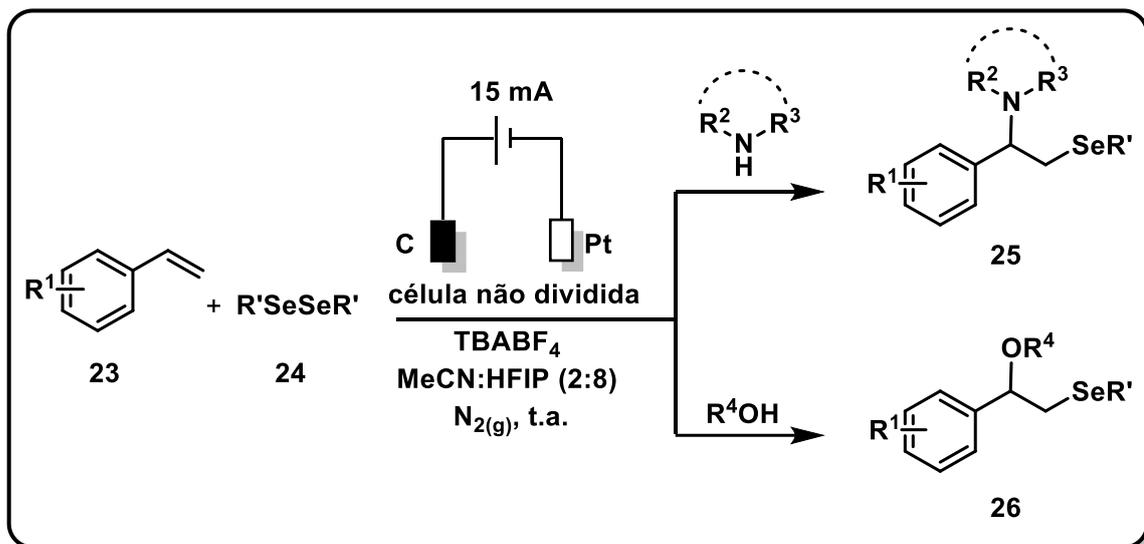
Kim e colaboradores reportaram, em 2019, uma nova metodologia eletrossintética para a selenilação oxidativa de imidazo[1,2-a]piridinas, também empregando disselenetos. Entretanto, o trabalho proposto pelos autores se diferenciou dos seus predecessores por fazer uso de uma eletrólise não-mediada, onde o eletrólito utilizado era quimicamente inerte, não participando efetivamente do mecanismo da reação. O sistema desenvolvido pelos autores consistiu de um sistema de eletrodos de carbono, acetonitrila como solvente, e perclorato de lítio como eletrólito de suporte. Os autores obtiveram um total de vinte e dois exemplos de imidazo[1,2-a]piridinas, com até 98% de rendimento.^[58]

Esquema 16. Trabalho desenvolvido por Kim e colaboradores.



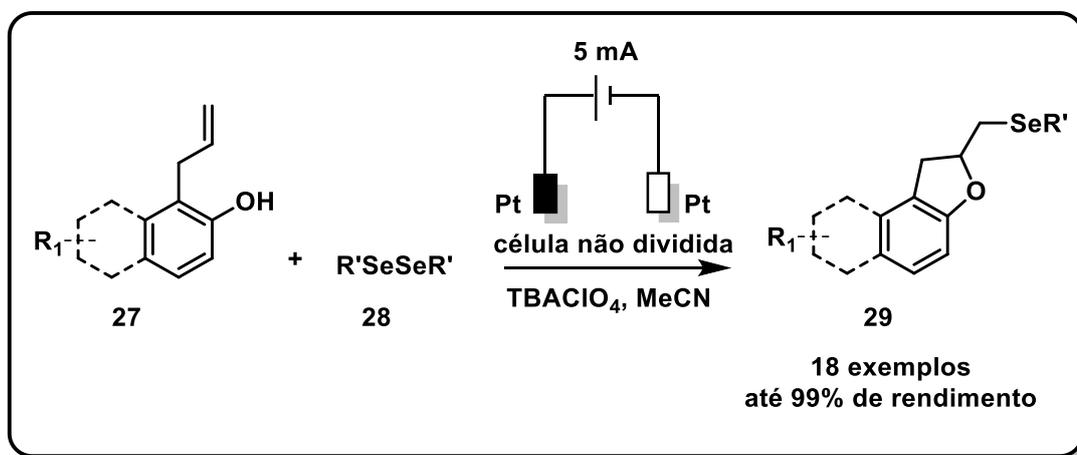
Ainda em 2019, Sun e colaboradores desenvolveram um método eletrossintético para a aminoselenação e oxiselenação de estirenos. Para tanto, os autores utilizaram disselenetos orgânicos como fonte de calcogênio juntamente com espécies nucleofílicas de nitrogênio ou de oxigênio. O sistema de eletrodos consiste de um ânodo de carbono e um cátodo de platina. O solvente mais adequado foi uma mistura de hexafluor-2-propanol (HFIP) e acetonitrila e o eletrólito de suporte escolhido foi o tetrafluorborato de tetrabutylamônio. Foram sintetizados através do método trinta e dois exemplos diferentes com rendimentos de até 82%.^[59]

Esquema 17. Trabalho desenvolvido por Sun e colaboradores.



Por fim, Scheide e colaboradores fizeram uso de uma estratégia similar à de Sun, porém empregando um nucleófilo intramolecular, resultando em uma reação de selenociclização. Os autores partem de 1-álilnaftalen-2-óis e 2-álilfenóis, na presença de disselenetos orgânicos, e obtêm como produtos 2-selenildihidronafto[2,1-*b*]furanos e 2-selenildihidrofuranos, respectivamente. Para tanto, é empregado um sistema de eletrodos de platina, perclorato de tetrabutilamônio como eletrólito e acetonitrila como solvente reacional. Foram sintetizados dezoito exemplos de derivados furânicos, de maneira bem sucedida, com até 99% de rendimento.^[16]

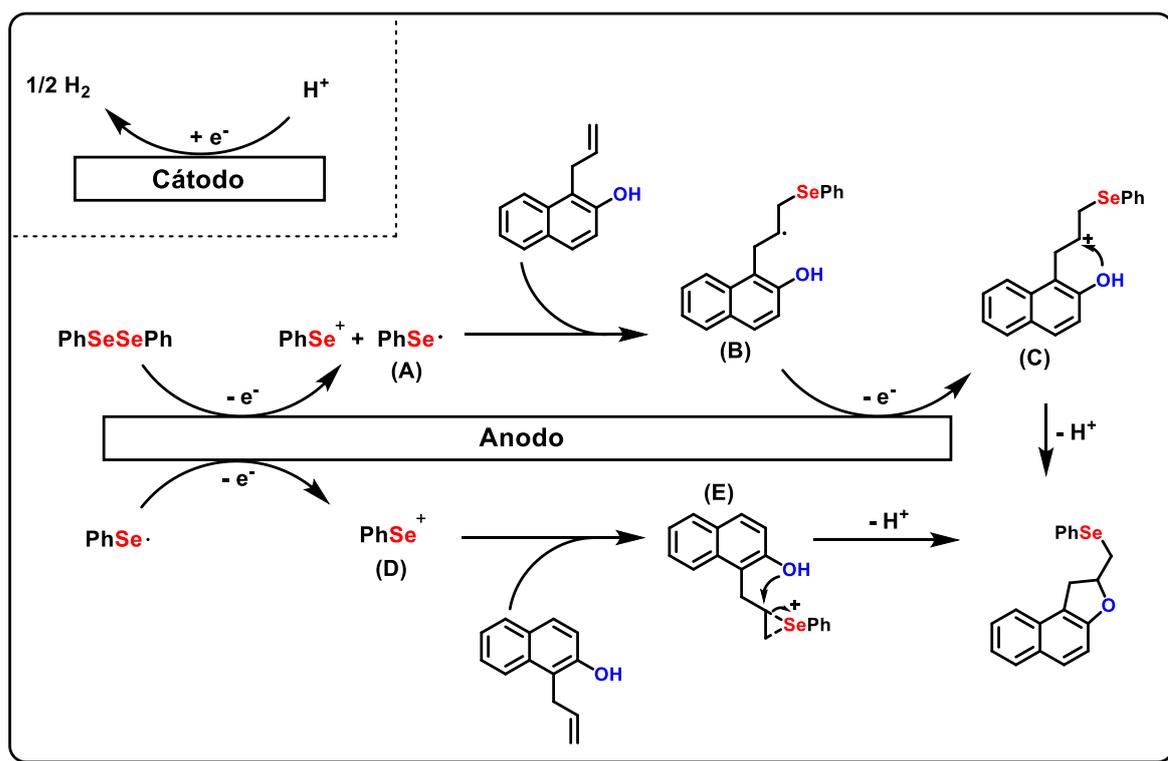
Esquema 18. Trabalho desenvolvido por Scheide e colaboradores.



Os autores ainda efetuam uma proposta mecanística baseada em uma serie de experimentos controle realizados, bem como na literatura científica disponível. O mecanismo se divide em duas possíveis rotas, uma por meio da adição de um cátion de selênio gerado eletroquimicamente (Esquema 19 – Estrutura “D”) à dupla, resultando em um íon selenônio (Esquema 19 – Intermediário “E”), o qual recebe um ataque intramolecular da hidroxila para levar ao fechamento do anel.

A segunda rota consiste no ataque da dupla a um radical de selênio, também gerado eletroquimicamente (Esquema 19 – Estrutura “A”), resultando, dessa forma, em uma outra espécie radicalar (Esquema 19 – Intermediário “B”), que é então oxidada no ânodo a um carbocátion (Esquema 19 – Intermediário “C”). Por fim, ocorre o ataque da hidroxila ao carbocátion formado, ocasionando no fechamento do anel.

Esquema 19. Proposta mecanística de Scheide e Colaboradores



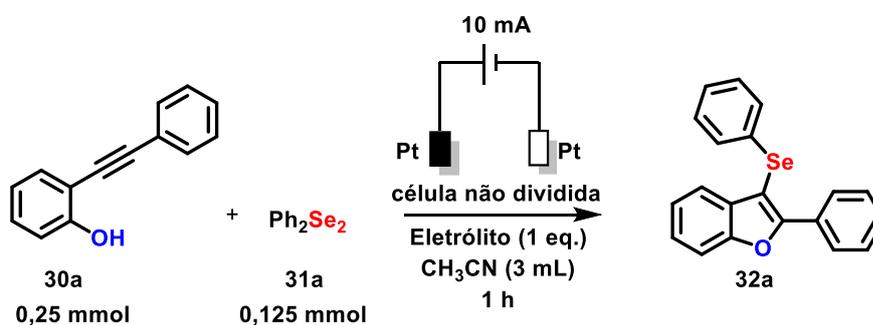
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Otimização das condições reacionais

Para dar início ao processo de otimização das condições reacionais foram eleitos como materiais de partida padrão, o 2-alquinilfenol (30a) e o disseleneto de difenila (31a). O sistema eletroquímico inicialmente empregado consistiu de um sistema de eletrólise galvanostática, em célula não dividida, tendo como solvente a acetonitrila e eletrodos de platina tanto no cátodo quanto no ânodo. O valor de corrente foi estabelecido em 10 mA tendo como base a média dos valores de corrente mais comuns observados na literatura.

Primeiramente, foi realizada a variação do eletrólito de suporte. Foram testados sete eletrólitos de suporte, mantendo-se os demais parâmetros inalterados, todos em uma proporção de 1 equivalente em relação ao 2-aquinilfenol.

Tabela 1. Otimização do eletrólito de suporte.



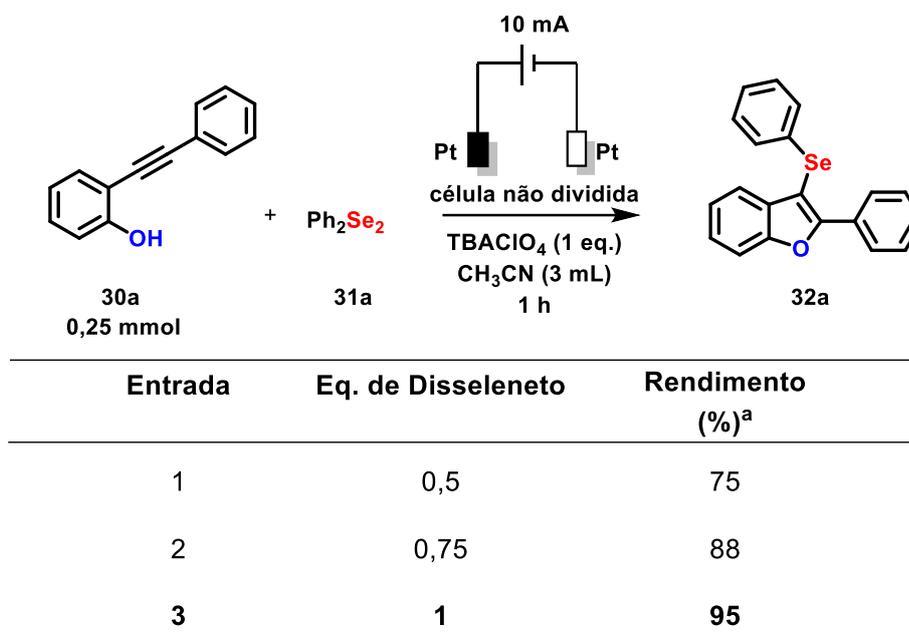
Entrada	Eletrólito	Rendimento (%) ^a
1	KI	N.R.
2	TBAI	N.R.
3	TBABr	N.R.
4	TBAPF ₆	56
5	TBAClO₄	75
6	TBABF ₄	50
7	LiClO ₄	41

^a = Rendimento do produto isolado por meio de coluna cromatográfica.

A reação não se sucedeu quando o eletrólito de suporte apresentava halogenetos em sua estrutura (Tabela 1 – Entradas 1 a 3). Entretanto, para os demais eletrólitos testados foi possível observar a formação do produto de interesse, sendo o mais efetivo o perclorato de tetrabutilamônio, o qual levou a um rendimento de 75% (Tabela 1 – Entrada 7).

Uma vez estabelecido o eletrólito de suporte mais adequado para a reação, fez-se, então, uma análise da influência que a quantidade de disseleneto tem sobre o rendimento da reação. Foram mantidas as condições previamente estabelecidas, incluindo o eletrólito de suporte, e variou-se a quantidade de disseleneto.

Tabela 2. Otimização do número de equivalentes de disseleneto.



a = Rendimento do produto isolado por meio de coluna cromatográfica.

Foi possível perceber um aumento substancial do rendimento quando foram empregadas quantidades maiores de disseleneto. Quando foi usada uma quantidade de 1 equivalente de disseleneto, em relação ao 2-alquinilfenól foi observado um rendimento de 95% (Tabela 2 – Entrada 3).

Após isso, foram realizados testes acerca da quantidade de eletrólito necessária para a otimização da reação. Novamente foram mantidos os parâmetros previamente estabelecidos, incluindo a quantidade de disseleneto, e foi variada a quantidade de equivalentes de eletrólito em relação ao 2-aquinilfenol. A quantidade

de eletrólito foi variada de 0,1 até 0,4 equivalentes. Quando foram utilizados 0,4 equivalentes de eletrólito, o rendimento obtido foi o mesmo de quando se empregou 1 equivalente do mesmo. (Tabela 3 – Entrada 4).

Essa diferença no rendimento pode ser explicada pela baixa condutividade do sistema, que desfavoreceu o prosseguimento da reação. Pode-se perceber o aumento da condutividade do sistema por meio da diminuição dos valores de tensão conforme a quantidade de eletrólito presente.

Tabela 3. Otimização do número de equivalentes de eletrólito.

c1ccc(cc1)C#CC2=CC=CC=C2O (30a, 0,25 mmol) + c1ccc(cc1)Se(c2ccccc2)c3ccccc13 (31a, 0,25 mmol)

10 mA
 Pt | | Pt
 célula não dividida
 TBAClO₄
 CH₃CN (3 mL)
 1 h

c1ccc(cc1)Se2c(c3ccccc3o2)c4ccccc4 (32a)

Entrada	Eq. de Eletrólito	DDP (V)	Rendimento (%) ^a
1	0,1	5,7	84
2	0,2	4,5	88
3	0,3	4,0	90
4	0,4	3,7	95

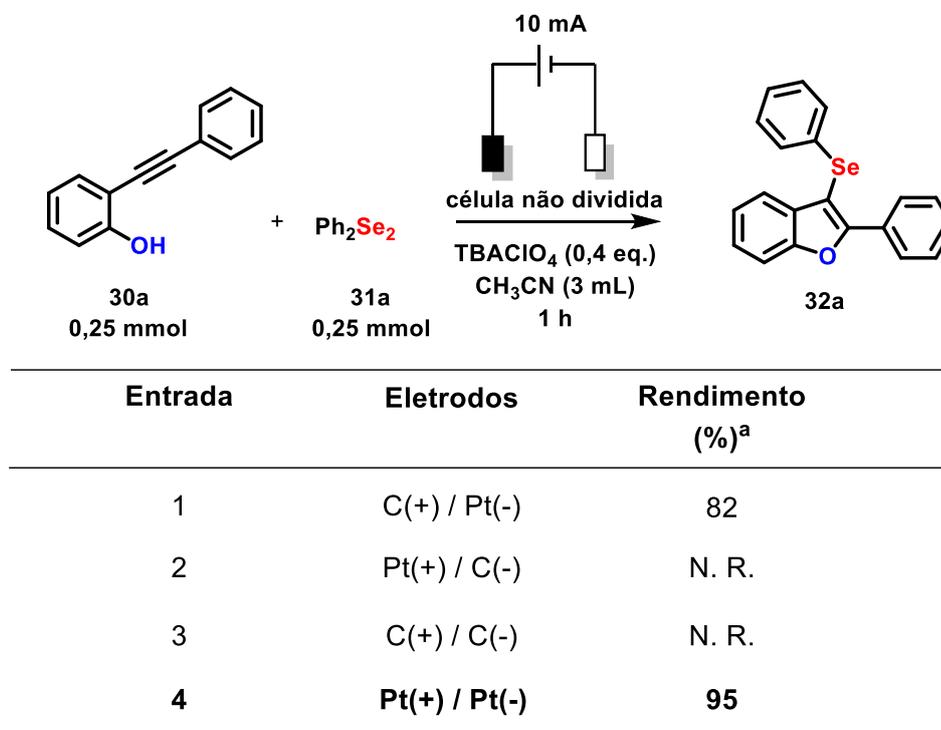
a = Rendimento do produto isolado por meio de coluna cromatográfica.

Após se estabelecer a quantidade ótima de eletrólito, foram realizados testes com eletrodos de diferentes materiais, tanto no cátodo quanto no ânodo. Foi testada a troca do sistema de eletrodos de platina por eletrodos de carbono, um material mais barato e amplamente disponível.

Quando se utilizou o eletrodo de carbono no ânodo, a reação se sucedeu, mesmo com uma perda de 13% no rendimento, quando comparado ao eletrodo de platina (Tabela 4 – Entrada 1). Entretanto, uma vez que o eletrodo de carbono foi empregado como cátodo, houve a inibição total da reação, não sendo possível a obtenção do produto (Tabela 4 – Entradas 2 e 3). Dessa forma, constatou-se que o

sistema de eletrodos de platina foi o mais eficiente para se efetuar a reação (Tabela 4 – Entrada 4).

Tabela 4. Testes com eletrodos de diferentes materiais.



a = Rendimento do produto isolado por meio de coluna cromatográfica.

Após esses testes, foi realizada a variação da corrente elétrica aplicada ao sistema. Foram examinados 3 valores de corrente elétrica aplicada, indo de 5 a 15 mA (Tabela 5 – Entradas 1 a 3). Foi constatado que o valor de corrente ótimo foi de 10mA, que era justamente aquele que vinha sendo utilizado desde o início do processo de otimização, resultando em 95% de rendimento (Tabela 5 - Entrada 2).

Tabela 5. Otimização da corrente elétrica aplicada.

30a
0,25 mmol

+ Ph₂Se₂
31a
0,25 mmol

Pt Pt
célula não dividida
TBAClO₄
CH₃CN (3 mL)
1 h

32a

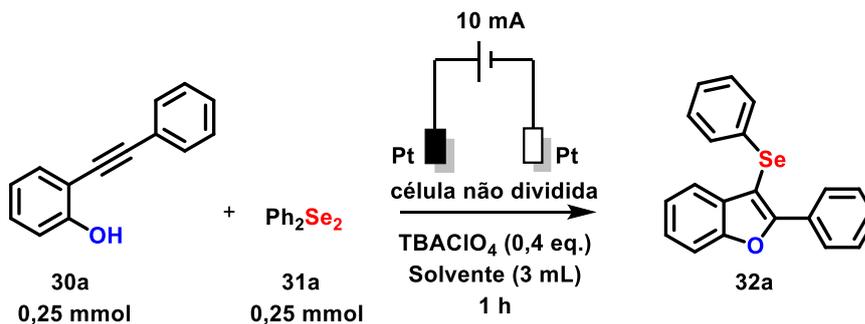
Entrada	Corrente Aplicada (mA)	Rendimento (%) ^a
1	5	88
2	10	95
3	15	62

a = Rendimento do produto isolado por meio de coluna cromatográfica.

A corrente elétrica está geralmente associada à velocidade com a qual se dão os processos eletroquímicos. Quanto mais alta for a corrente, mais elétrons estarão fluindo pelo sistema, e, dessa forma, mais elétrons estarão disponíveis para efetuar as transformações eletroquímicas. Entretanto, além de acelerar as reações desejadas, o aumento da corrente elétrica pode também ocasionar o aumento da velocidade de reações paralelas, bem como acelerar reações de degradação dos produtos obtidos. Acreditamos que o decréscimo no rendimento da reação quando o valor da corrente foi aumentado de 10 mA para 15 mA possa ser atribuído à um destes fenômenos de degradação, apesar de não terem sido realizados demais testes a fim de suportar essa hipótese.

Uma vez otimizado o valor da corrente elétrica, foi avaliada a influência que diferentes solventes têm sobre a reação. Foram testados três diferentes solventes (DMSO, água e metanol), além da acetonitrila, porém nenhum deles demonstrou resultados positivos (Tabela 6 – Entradas 1 a 3). Dessa forma, a acetonitrila se mostrou o solvente ótimo para essa transformação.

Tabela 6. Otimização do solvente de reação.

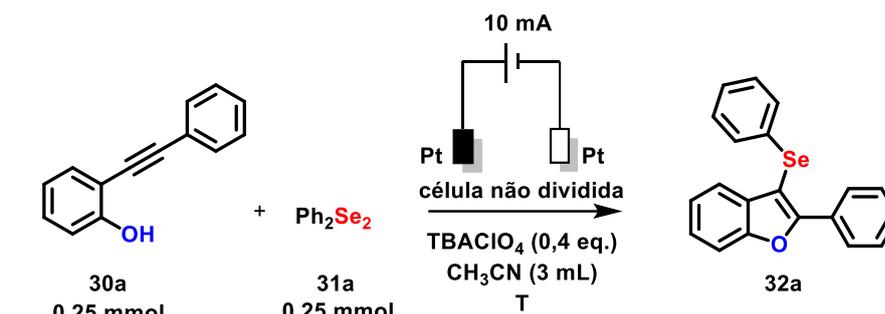


Entrada	Solvente	Rendimento (%) ^a
1	DMSO	N. R.
2	H ₂ O	N. R.
3	MeOH	N. R.
4	CH₃CN	95
5 ^b	CH ₃ CN	93

a = Rendimento do produto isolado por meio de coluna cromatográfica; b = 5 mL de solvente no lugar de 3 mL.

Por fim, foram realizados testes quanto ao tempo necessário para que a reação se completasse, dadas as condições reacionais já otimizadas. Com esses testes constatou-se que a reação só se completa efetivamente com 1 hora de reação, uma vez que o rendimento cai de maneira substancial quando a reação é interrompida em 30 minutos e 45 minutos (Tabela 7 – Entradas 1 e 2).

Tabela 7. Otimização do tempo de reação.

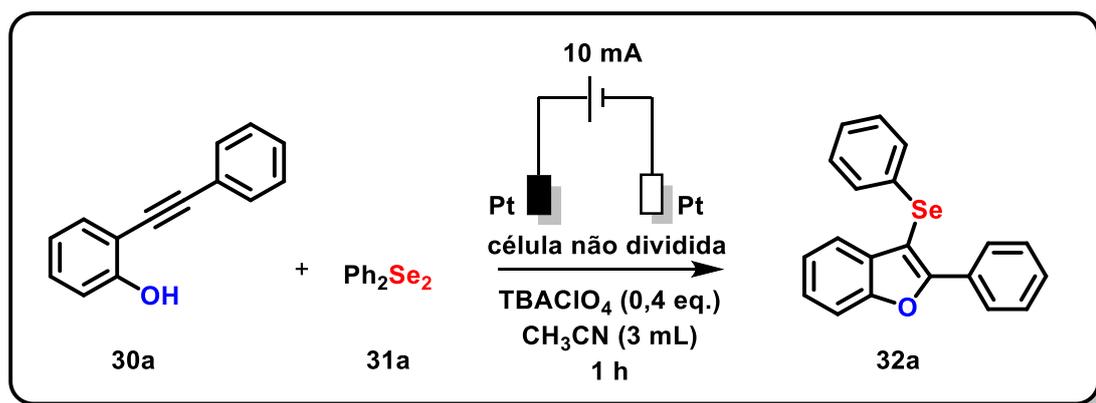


Entrada	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	0,5	68
2	0,75	86
3	1	95
4	1,25	95

^a = Rendimento do produto isolado por meio de coluna cromatográfica.

Dessa forma, tendo em vista todo o processo de otimização realizado, foram definidas as condições reacionais ótimas para o método desenvolvido, como mostrado no Esquema 14.

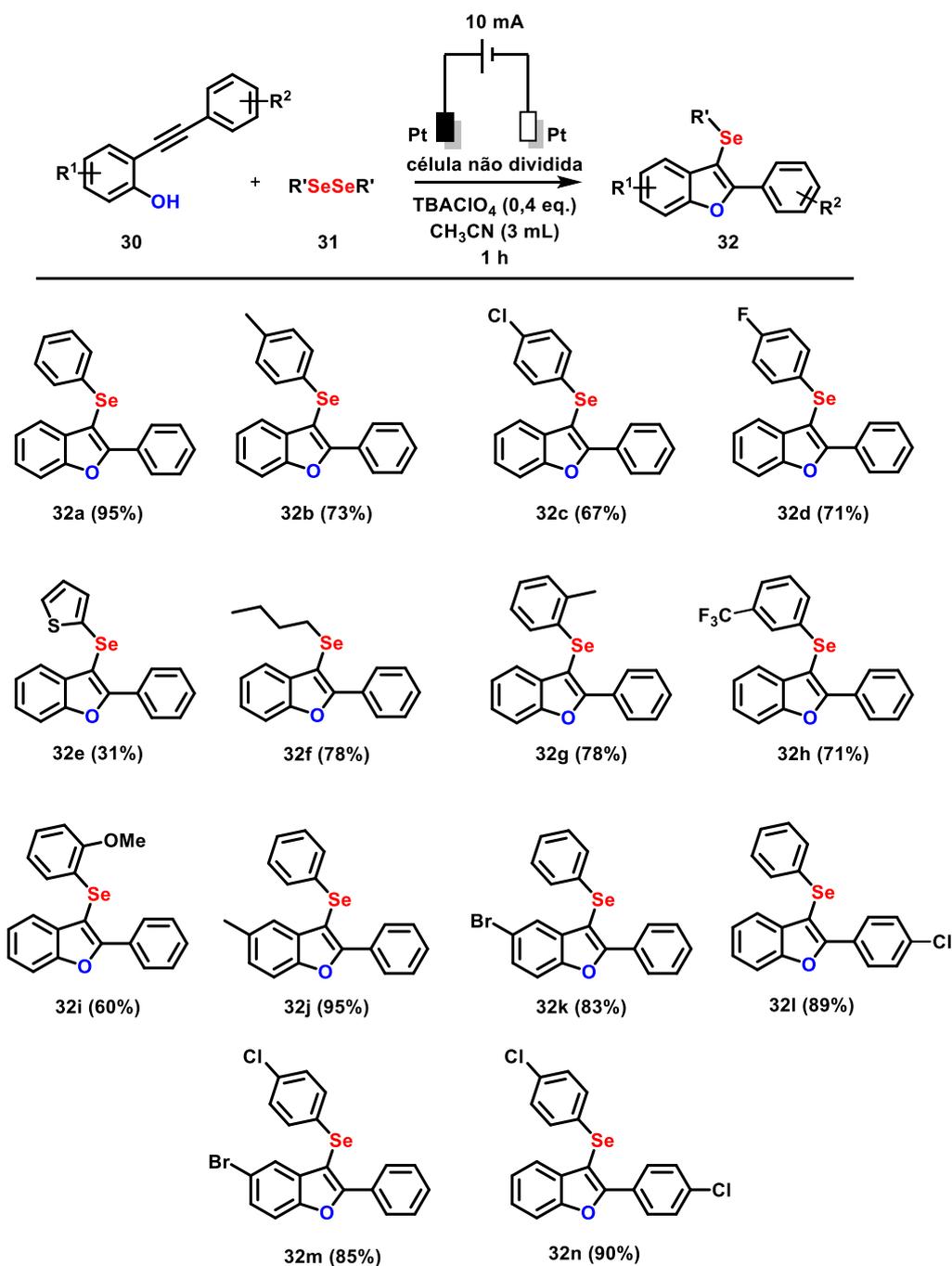
Esquema 20. Condições reacionais otimizadas.



4.2. Escopo da Reação

Uma vez de posse dos parâmetros reacionais otimizados, passou-se a realizar a variação estrutural dos materiais de partida. Foram sintetizados um total de quatorze exemplos de 3-selenilbenzo[*b*]furanos, variando tanto os disselenetos quanto os 2-alquinilfenóis (Esquema 21).

Esquema 21. Ampliação do Escopo Reacional



Os rendimentos se mostraram bastante satisfatórios, variando de 31% a 95%. Não foi possível se observar alguma relação clara entre o caráter eletrodoador ou eletroretirador dos substituintes do disseleneto e a eficiência da reação. Tanto substituintes eletrodoadores como 32b (73%) e 32i (60%), quanto eletroretiradores como 32c (67%) e 32d (71%), apresentaram resultados semelhantes e inferiores ao observado quando não há substituinte algum 32a (95%). Quando foi empregado o disseleneto de tiofenila o rendimento sofreu uma queda substancial, tendo o menor valor dentre todos os exemplos 32e (31%). Foi possível, ainda, efetuar a reação com um disseleneto alquílico 32f (78%) em alto rendimento.

Os rendimentos obtidos a partir da variação estrutural do fenol se mostraram, de maneira geral, maiores do que os obtidos a partir da variação estrutural dos disselenetos. Foi possível observar que substituintes eletroretiradores parecem exercer uma influência negativa no rendimento da reação quando presentes no anel fenólico, comparando os rendimentos de 32j (95%) e 32k (83%). Essa influência pode decorrer do fato de tais substituintes reduzirem a disponibilidade dos pares de elétrons do grupamento fenol, resultando na redução da sua nucleofilicidade.

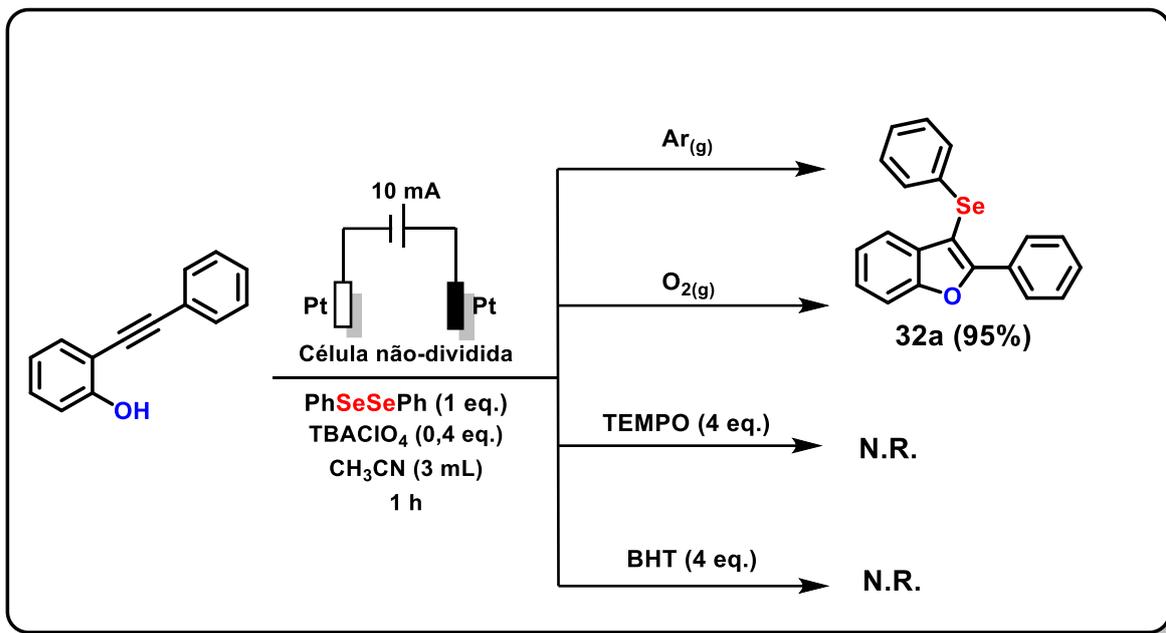
Quando foi feita a inserção de um grupamento eletroretirador no anel benzenóide do 2-alquilfenol se observou um leve decréscimo no rendimento da reação, ilustrado nos compostos 32l (89%) e 32n (90%). Esse decréscimo, entretanto, ainda se mostrou inferior ao que foi observado na variação estrutural dos disselenetos.

De maneira geral, a metodologia desenvolvida foi capaz tolerar muito bem diferentes substituintes em ambos os materiais de partida, se mostrando como uma alternativa versátil e eficaz na síntese de diferentes 3-selenilbenzo[*b*]furanos substituídos.

4.3. Experimentos Controle e Proposta Mecanística

Foram realizados experimentos controle a fim de se obter indícios quanto a um possível mecanismo reacional. No total, foram realizados quatro experimentos, onde dois destes averiguaram se a presença de inibidores radicalares teriam algum impacto sobre o rendimento da reação, e outros dois variando o caráter da atmosfera no sistema reacional.

Esquema 22. Experimentos controle realizados.

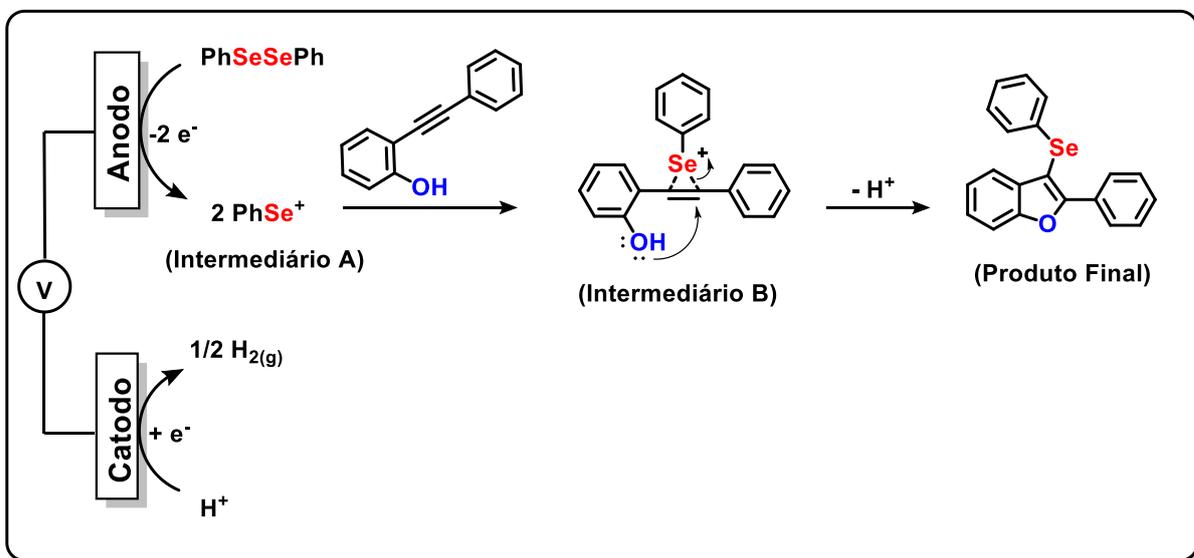


Quando foi realizada a variação da atmosfera do sistema reacional pela utilização de atmosfera de argônio ou de oxigênio, não se observou nenhum impacto efetivo sobre o rendimento da reação, indicando que elas não participam ativamente em nenhuma etapa do mecanismo reacional

Após isso, foram realizados os testes com os inibidores radiculares, 2,2,6,6-tetrametil-piperidi-1-nil)oxil (TEMPO) e o 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (BHT), ambos em quantidade de 4 equivalentes com relação ao 2-alquenilfenól, em dois ensaios diferentes. Em ambos os casos, foi possível observar a completa inibição da reação. Observou-se, por meio de cromatográfica de camada delgada, o consumo quase que completo do disseleneto, em quanto que o 2-alquenilfenól não aparentou ser consumido. Esse fato leva a crer que o mecanismo reacional envolve, em alguma de

suas etapas, a formação de um radical a partir do disseleneto, sem o qual não é possível o prosseguimento da reação.

Esquema 23. Proposta mecanística do presente trabalho.



Tendo em vista os resultados obtidos nos experimentos realizados, efetuou-se uma proposta mecanística plausível, levando em consideração outras propostas já existentes na literatura para sistemas similares.

O mecanismo proposto (Esquema 23) se inicia com a ativação anódica do disseleneto de difenila, resultando em 2 equivalentes da espécie eletrofílica de selênio (Intermediário A), que logo após se adiciona à tripla ligação para formar um íon selenônio (Intermediário B). Por fim, ocorre o ataque intramolecular do grupamento fenol ao íon selenônio, que resulta no fechamento do anel (Produto Final), com a perda de um hidrônio.

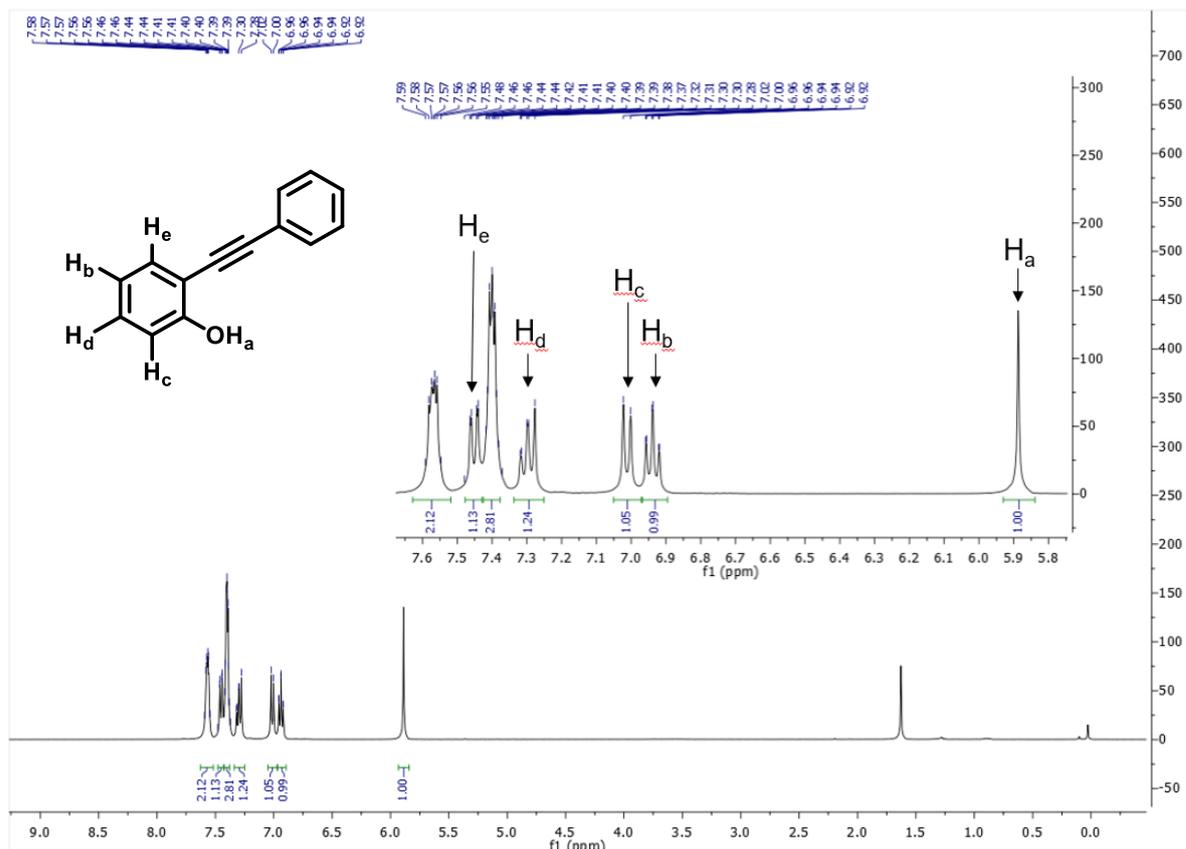
4.4. Discussão de Espectros Seleccionados de RMN de ^1H e ^{13}C

A seguir serão discutidos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-quinilfenol (30a) e do 2-fenil-3-(p-toluilselenil)benzo[b]furano (32b), como representantes dessas classes de compostos.

4.4.1. Discussão dos Espectros de RMN do 2-quinilfenol (31a)

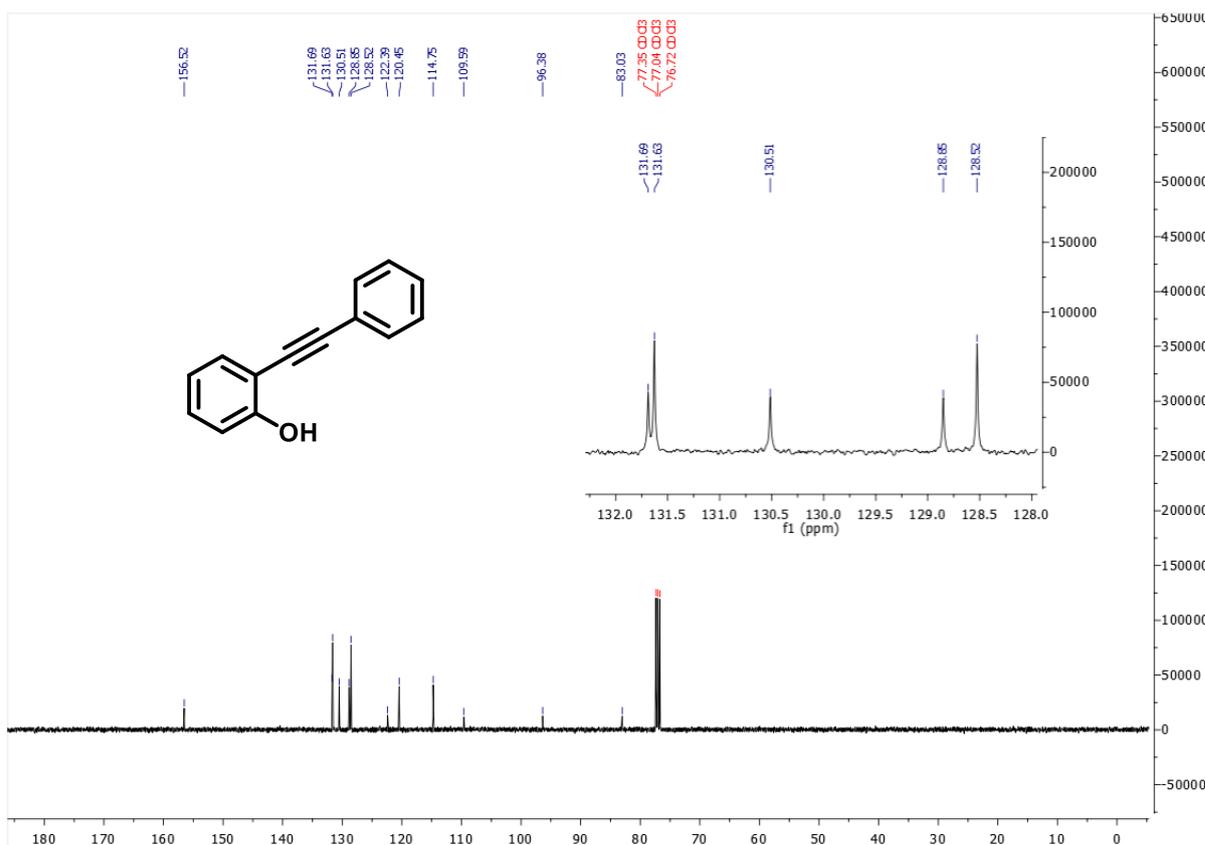
Primeiramente, ao se observar o espectro de RMN de ^1H do 2-alquinilfenol pode-se diferenciar a maioria dos hidrogênios aromáticos do anel que contém o grupamento fenol em campo baixo. Isso pode ser realizado ao se analisarem as multiplicidades dos sinais obtidos, juntamente com os seus descolamentos químicos relativos.

Figura 4. Discussão do Espectro de RMN de ^1H do do Composto 30a



Já no espectro de RMN de ^{13}C do 2-alquinilfenól é possível observar que a contagem do número de sinais, bem como as características desses, são condizentes com o esperado. Os sinais em 83 ppm e 96 ppm podem ser atribuídos aos dois carbonos da ligação tripla. São identificáveis cinco sinais de intensidade mais baixa, em 83, 96, 109, 122 e 156 ppm, que podem ser atribuídos aos cinco carbonos quaternários presentes na estrutura.

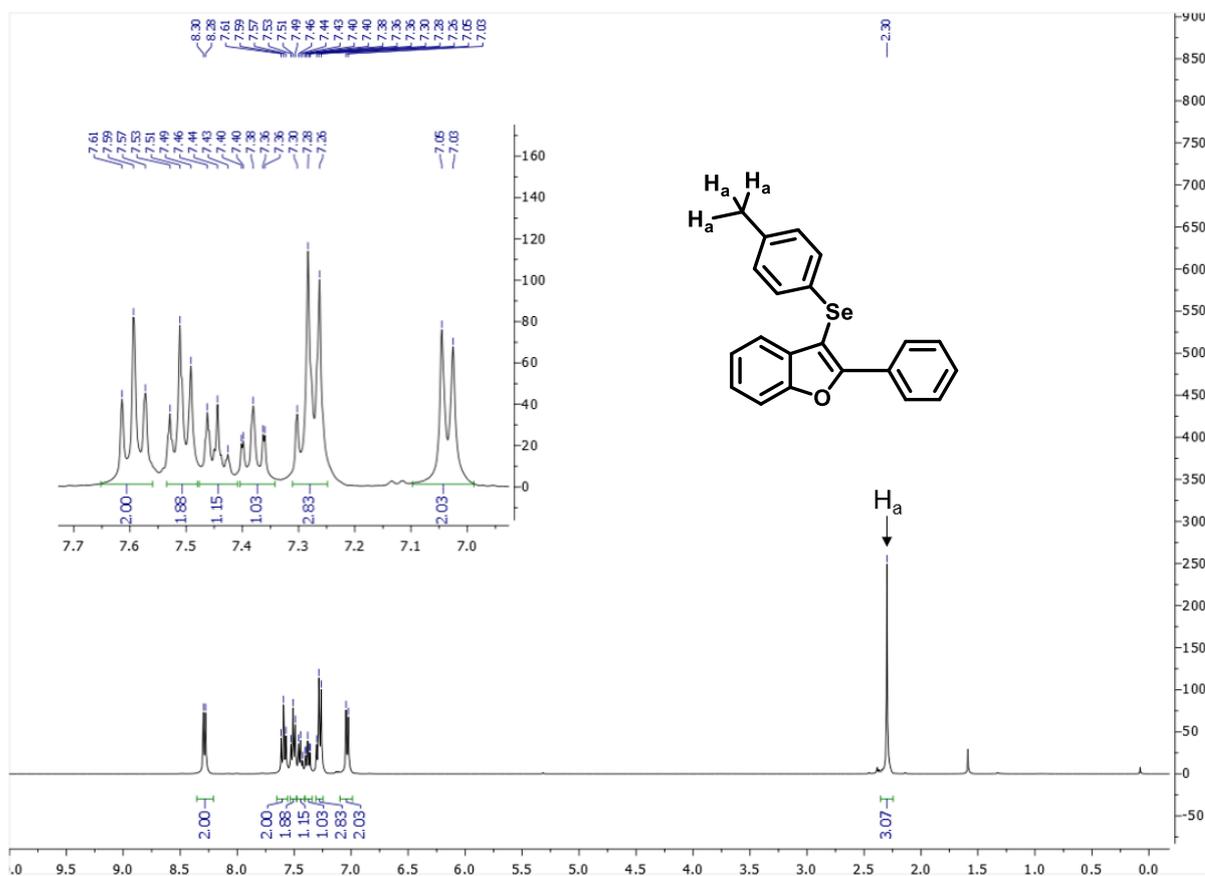
Figura 5. Discussão do Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 30a



4.4.2. Discussão dos Espectros de RMN do 2-fenil-3-(p-toluiselenil)benzo[*b*]furano

Ao se analisar o espectro de RMN de ^1H do 2-fenil-3-(p-toluiselenil)benzo[*b*]furano (32b), constata-se, primeiramente, o desaparecimento do sinal referente ao hidrogênio do grupamento fenol na região de 5,9 ppm. Além disso, observa-se o aparecimento de um singleto em 2,3 ppm, relativo aos três hidrogênios do grupamento metila. Os sinais na região dos aromáticos se mostraram bem definidos, porém a atribuição desses aos seus respectivos átomos de hidrogênio não pôde ser realizada de maneira precisa. Entretanto, a contagem do número de hidrogênios foi condizente com a estrutura esperada.

Figura 6. Discussão do Espectro de RMN de ^1H do Composto 32b

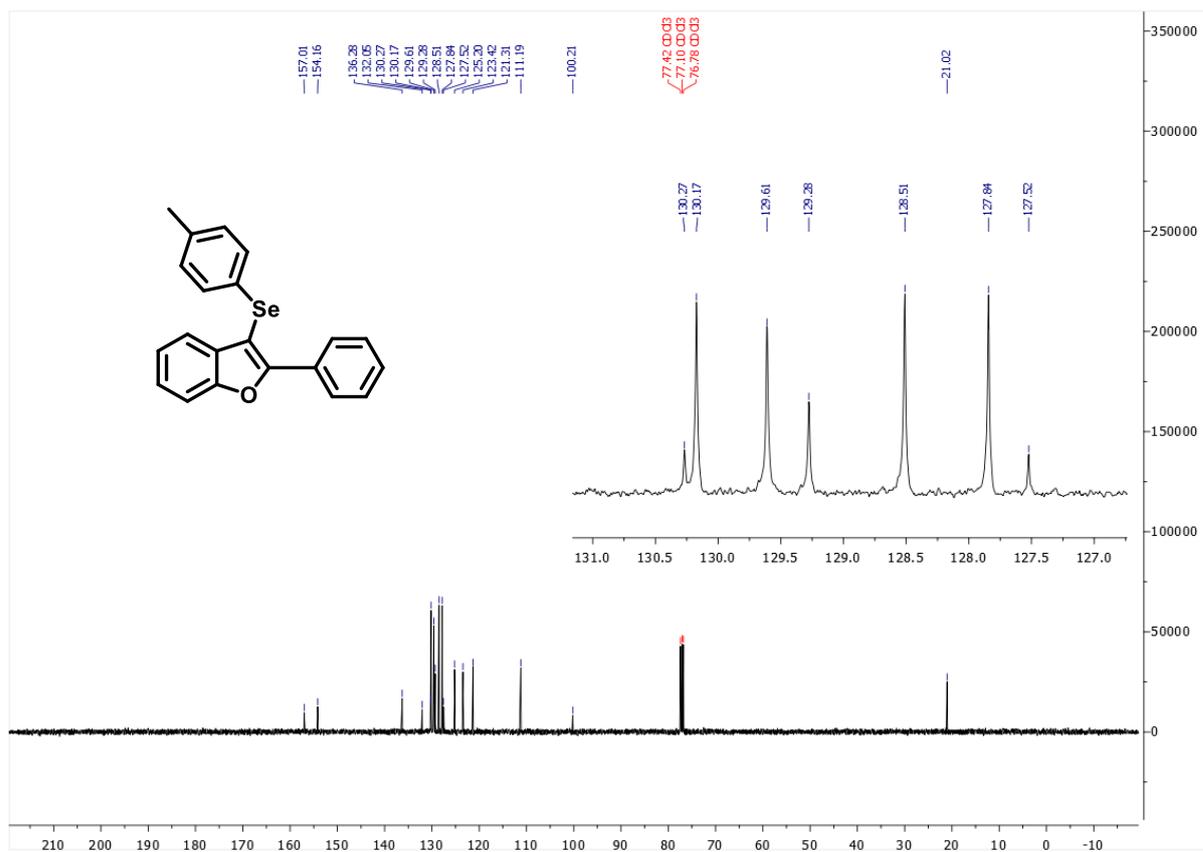


Já no espectro de carbono, quando comparado ao espectro do 2-alquinilfenol, pôde-se observar o desaparecimento dos dois sinais referentes aos carbonos da ligação tripla em 83 ppm e 96 ppm. Além disso, são identificáveis sete sinais de baixa intensidade, que podem ser atribuídos aos sete carbonos quaternários da estrutura.

Os sinais em 154 ppm e 157 ppm são relativos aos carbonos do heterociclo, que fazem ligação com o átomo de oxigênio. O sinal em 21 ppm pode ser atribuído ao carbono metílico presente na estrutura da molécula. A contagem do número de carbonos diferenciáveis foi condizente com o número de sinais observados.

Por fim, tendo em vista que ambos os espectros são congruentes com as estruturas esperadas, pode-se deduzir que a reação se processou, como proposto.

Figura 7. Discussão do Espectro de RMN de ^{13}C do Composto 32b



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Conclui-se, primeiramente, que foi possível realizar o desenvolvimento de um novo método eletrossintético para a obtenção de 3-selenilbenzo[*b*]furanos a partir da ciclização de 2-aquinilfenóis, com rendimentos que variaram de 31% até 95%.

Realizou-se, ainda, uma série de quatro experimentos controle a fim de se obter indícios acerca do mecanismo pelo qual a reação se processa. Os resultados desses experimentos possibilitaram concluir que há a formação de radicais em alguma etapa fundamental do mecanismo, de forma que a presença dos inibidores radicalares TEMPO e BHT no meio reacional impossibilitou que a reação se processasse. Além disso, foi possível constatar que as atmosferas de oxigênio ou de argônio não desempenham funções fundamentais no caminho reacional, uma vez que o uso desses gases como atmosfera da reação não teve qualquer impacto no rendimento obtido. Tendo em vista os resultados dessas reações controle, e baseando-se na literatura científica recente, foi possível realizar uma proposta mecanística plausível para a essa reação.

Acreditamos que outros experimentos controle, tais como voltametria cíclica, CG-MS e LC-MS, possibilitariam uma compreensão mais efetiva acerca do mecanismo de reação.

Outra possibilidade a ser explorada futuramente é o uso da mesma estratégia eletrossintética desenvolvida pelo presente trabalho para a obtenção de outros heterociclos distintos, tais como indóis e benzotiofenos.

E, por fim, será realizada a compilação de todos os resultados obtidos na realização deste trabalho em um artigo científico, que deverá ser submetido para publicação em uma revista da área de síntese orgânica reconhecida pela comunidade.

6. SEÇÃO EXPERIMENTAL

6.1. Materiais e Métodos

Todos os materiais de partida empregados foram obtidos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Nuclear, Synth), salvo aqueles cujos processos de síntese estão descritos nas próximas sessões. Os solventes utilizados foram purificados conforme as técnicas usuais.

A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada em placas disponíveis comercialmente da marca Macherey-Nagel, com uma camada de 0,20mm de Sílica Gel 60 (diâmetro de 0,05 a 0,10mm). A revelação se deu por meio de luz ultravioleta, cuba de iodo molecular ou solução de vanilina sulfúrica. A cromatografia em coluna se deu em colunas de vidro de diferentes tamanhos, empregando como fase estacionária Sílica Gel 60 da marca Macherey-Nagel.

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Bruker Avance 200 ou Varian AS-400, operando em 200MHz e 400MHz, respectivamente (Central de Análises / Departamento de Química – UFSC). As amostras foram preparadas com clorofórmio deuterado (CDCl_3) com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) ao TMS, entre parênteses estão a multiplicidade, o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz). As análises de ponto de fusão foram realizadas no equipamento MQAPF-301 da MicroQuímica.

Os rotaevaporadores utilizados para a remoção dos solventes são das marcas Büchi e IKA, modelos HB -140 e RV10, respectivamente. A secagem final dos produtos foi efetuada em uma linha de vácuo acoplada a uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m³/h.

6.2. Procedimentos Experimentais

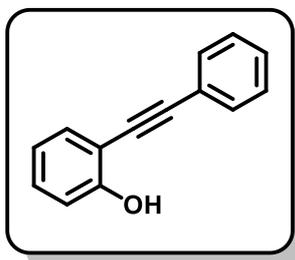
6.2.1. Síntese dos 2-alquinilfenóis

6.2.1.1 Síntese do 2-(feniletil)fenol (30a)

Foi efetuada a montagem de um sistema reacional com um balão de 2 bocas de 100mL munido de uma barra de agitação magnética, um septo e um condensador de refluxo conectado a uma linha de argônio. O sistema foi aquecido acima de 100°C sob um forte fluxo de argônio para que se removessem quaisquer vestígios de água do meio.

Após o retorno do sistema à temperatura ambiente, foi efetuada a adição de 5mmol do 2-iodofenol, 40mL de tetrahidrofurano seco e 10mL de trietilamina. Após, foram adicionados 0,2 mmol (4 mol%) de iodeto de cobre e 0,1mmol (2 mol%) de cloreto de bis-trifenilfosfinato de paládio (II), seguido por 10mmol do alcino terminal. A reação foi processada à temperatura ambiente e agitação por 18 horas.

Ao final desse tempo, foi realizada a adição de 30mL diclorometano e a fase orgânica foi extraída com 20mL de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A fase aquosa foi então extraída com duas porções de 30mL de diclorometano. As fases orgânicas foram juntadas e lavada com 20mL de água. Adicionou-se sulfato de magnésio anidro na fase orgânica, que foi então filtrado, e o solvente evaporado. O produto foi então isolado por meio de coluna cromatográfica de gel de sílica, empregando diferentes misturas de diclorometano e hexano.

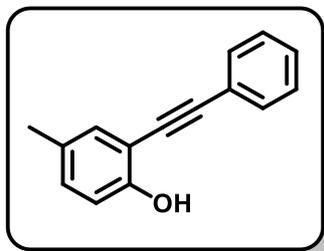


Rendimento: 80%; Sólido Amarelo; p.f. 46,2 – 47,3 °C; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 – 7,52 (m, 2H); 7,49 – 7,35 (m, 4H); 7,35 – 7,26 (m, 1H); 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,94 (td, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H). **RMN** ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 156,5; 131,7; 131,6; 130,5; 128,9; 128,5; 122,4; 120,5; 114,75; 109,59;

96,38; 83,03.

6.2.1.2. Síntese do 4-metil-2-(feniletil)fenol (30b)

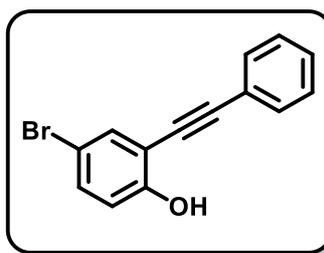
O procedimento realizado foi similar ao descrito em 6.2.1.1, porém empregando o 4-metil-2-iodofenol como substrato.



Rendimento: 75%; Sólido Amarelo; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 – 7,53 (m, 2H); 7,39 (dp, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 3H); 7,25 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H); 7,09 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H); 6,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 5,72 (s, 1H); 2,29 (s, 3H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 154,4; 131,7; 131,6; 131,3; 129,6; 128,7; 128,5; 122,5; 114,5; 109,2; 96,0; 83,3; 20,4.

6.2.1.3. Síntese do 4-bromo-2-(feniletil)fenol (30c)

O procedimento realizado foi similar ao descrito em 6.2.1.1, porém empregando o 4-bromo-2-iodofenol como substrato.



Rendimento: 75%; Sólido Amarelo; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 7,88 – 7,79 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 3H), 6,98 – 6,79 (m, 2H), 5,82 (s, 1H).

6.2.2. Síntese dos disselenetos orgânicos

Foi realizada a montagem de um sistema contendo um balão de três bocas de 250mL munido de uma barra de agitação magnética, um funil de adição de líquidos e um condensador de refluxo. Todo o sistema foi submetido a aquecimento sob um forte fluxo de argônio. Além disso, todas as vidrarias empregadas nessa etapa foram deixadas em um forno a 80 °C por 24 horas, a fim de se remover toda a água do sistema.

Foram adicionados 1,2 equivalentes de magnésio, que fora previamente ativado em um banho ácido clorídrico concentrado por 4 horas e seco em um forno a 110°C por 24 horas. Em seguida foi feita a adição de tetrahidrofurano seco, na proporção aproximada de 1 mL/mmol de haleto empregado. Após a completa adição

do solvente, passou-se a adição lenta do haleto de arila correspondente, a qual se deu no tempo de aproximadamente 30 minutos.

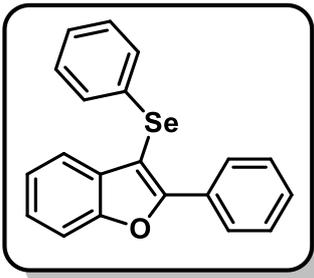
Uma vez finalizada a adição do haleto, iniciou-se a adição do selênio elementar (1,2 equivalentes) em pequenas porções, pelo tempo aproximado de duas horas. A adição foi realizada de forma que o calor produzido pela reação fosse suficiente para manter o sistema sob refluxo. Uma vez concluída a adição do selênio, o sistema foi mantido sob agitação por mais 12 horas para se certificar que a reação havia sido finalizada.

Por fim, o sistema foi aberto à atmosfera ambiente, sendo feita a adição de etanol e de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio lentamente. O sistema foi agitado por mais uma hora, e, na sequência, realizou-se uma extração líquido-líquido com acetato de etila e água. A fase orgânica foi então evaporada e o produto bruto foi purificado por meio de recristalização com hexano a quente. No caso de produtos oleosos ou que continham alguma impureza oleosa foi realizada cromatografia em coluna previamente ao processo de recristalização.

6.2.3. Síntese dos 3-selenilbenzo[*b*]furanos

6.2.3.1. Síntese do 2-fenil-3-(fenilselenil)benzo[*b*]furano (32a)

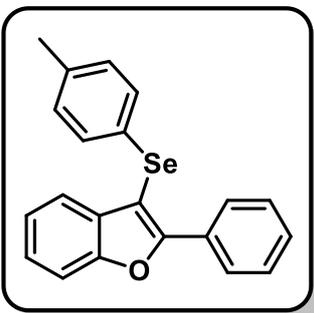
Em um tubo de ensaio munido de uma barra de agitação magnética foram adicionados 49,0mg (0,25mmol) de 2-alquenilfenól, 78,0mg (0,25mmol) de disseleneto de difenila e 32,0mg (0,1mmol) do perclorato de tetrabutílamônio. Foi realizada então a adição de 3mL acetonitrila e a agitação do sistema até que houvesse a total solubilização dos reagentes. Após isso, posicionaram-se os dois eletrodos de platina (1cm x 1cm x 0,05mm) fixando-os as paredes do tubo. Os eletrodos foram então conectados a fonte geradora, e uma corrente elétrica de 10 mA foi passada pelo sistema por 1 h. Por fim, o conteúdo final da reação foi transferido para um balão de uma boca e levado ao rotaevaporador para a remoção do solvente. O isolamento do produto se deu através de coluna cromatográfica em sílica, utilizando hexano puro como fase móvel.



Rendimento: 96%; Sólido Branco; p.f. 77 - 78 °C; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,39 – 6,96 (m, 10H). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 157,4; 154,3; 132,1; 131,6; 130,3; 129,5; 129,4; 128,6; 128,0; 126,4; 125,4; 123,6; 121,4; 111,4; 100,0.

6.2.3.2. Síntese do 2-fenil-3-(*p*-toluilselenil)benzo[*b*]furano (32*b*)

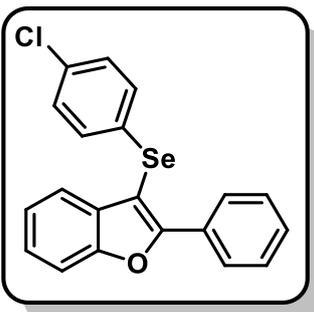
O procedimento realizado foi similar ao descrito em 6.2.3.1, porém empregando disseleneto de bis-4-metilfenila.



Rendimento: 73%; Sólido Amarelo; p.f. 78,4 – 79,3 °C; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 – 8,24 (m, 2H); 7,59 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 7,54 – 7,48 (m, 2H); 7,47 – 7,42 (m, 1H); 7,41 – 7,35 (m, 1H); 7,32 – 7,23 (m, 3H); 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 157,0; 154,1; 136,2; 132,0; 130,2; 130,1; 129,6; 129,2; 128,5; 127,8; 127,5; 125,2; 123,4; 121,3; 111,1; 100,2; 21,0.

6.2.3.3. Síntese do 2-fenil-3-(4-clorofenilselenil)benzo[*b*]furano (32*c*)

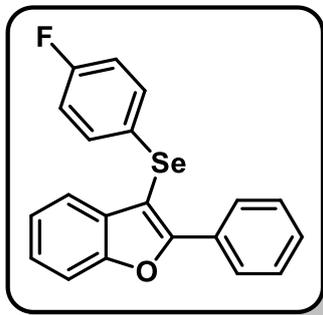
O procedimento realizado foi similar ao descrito em 6.2.3.1, porém empregando o disseleneto de bis-4-clorofenila.



Rendimento: 67%; Sólido Branco; p.f. 88,7 – 90,3 °C; **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 – 8,16 (m, 2H); 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,55 – 7,35 (m, 5H); 7,34 – 7,11 (m, 5H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 157,4; 154,1; 132,3; 131,6; 130,4; 129,9; 129,6; 129,4; 129,4; 128,5; 127,8; 125,4; 123,5; 121,0; 111,3; 99,4.

6.2.3.4. Síntese do 2-fenil-3-(4-fluorofenilselenil)benzo[b]furano (32d)

O procedimento realizado foi similar ao descrito em 6.2.3.1, porém empregando disseleneto de bis-4-fluorofenila.

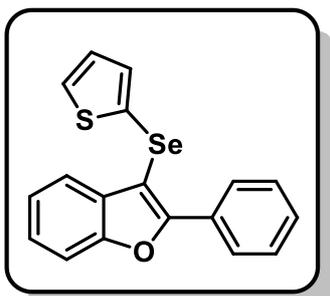


111,3; 100,1.

Rendimento: 71%; Sólido Branco; p.f. 83,5 – 84,1 °C; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 – 8,19 (m, 2H); 7,62 – 7,23 (m, 9H); 6,97 – 6,85 (m, 2H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 161,89 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 245,9$ Hz); 157,0; 154,1; 131,7; 131,4 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 7,7$ Hz); 130,1; 129,4; 128,5; 127,8; 125,6 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3,2$ Hz); 125,3; 123,5; 121,1; 116,5 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21,9$ Hz);

6.2.3.5. Síntese 2-fenil-3-(tiofenil-2-selenil)benzo[b]furano (32e)

O procedimento realizado foi similar ao descrito em 6.2.3.1, porém empregando disseleneto de bis-2-tiofenila.

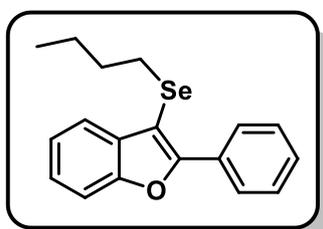


102,2.

Rendimento: 31%; Sólido Amarelo; p.f. 69,0 – 70,1 °C; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34 – 8,24 (m, 2H); 7,77 – 7,69 (m, 1H); 7,59 – 7,23 (m, 8H); 6,96 – 6,89 (m, 1H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 156,2; 153,9; 133,6; 131,7; 130,2; 129,9; 129,3; 128,5; 128,0; 127,8; 125,2; 124,5; 123,4; 121,0; 111,2;

6.2.3.6. Síntese 2-fenil-3-(n-butilselenil)benzo[b]furano (32f)

O procedimento realizado foi similar ao descrito em 6.2.3.1, porém empregando disseleneto de bis-n-butila.

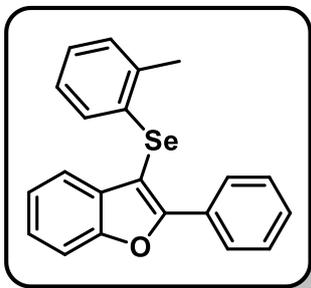


127,7; 124,9; 123,1; 121,1; 111,1; 100,4; 32,4; 28,3; 22,7; 13,5.

Rendimento: 78%; Óleo Incolor; **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,42 – 8,28 (m, 2H); 7,77 – 7,69 (m, 1H); 7,63 – 7,46 (m, 3H); 7,45 – 7,26 (m, 3H); 2,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,59 (m, 2H); 1,43 – 1,31 (m, 2H); 0,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 155,9; 153,9; 132,7; 130,7; 128,9; 128,4;

6.2.3.7. Síntese do 2-fenil-3-(2-metilfenil-selenil)benzo[b]furano (32g)

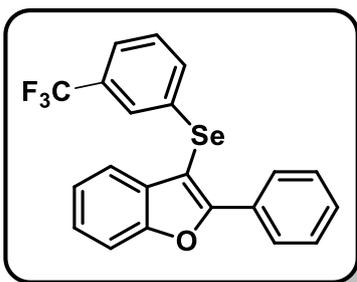
O procedimento realizado foi similar ao descrito em 6.2.3.1, porém empregando disseleneto de bis-2-metilfenila.



Rendimento: 78%; Sólido Amarelo; p.f. 76,3 – 78,0 °C ; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, 2H); 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,57 – 7,34 (m, 5H); 7,27 (t, *J* = 8,3, 6,7 Hz, 1H); 7,21 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,10 (td, *J* = 7,3, 1,4 Hz, 1H); 7,04 – 6,97 (m, 1H); 6,97 – 6,89 (m, 1H); 2,53 (s, 3H). **RMN** ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 157,6; 154,3; 136,8; 132,1; 132,0; 130,2; 130,2; 129,3; 128,5; 128,4; 127,8; 126,8; 126,1; 125,3; 123,5; 121,3; 111,2; 99,1; 21,5.

6.2.3.8. Síntese do 2-fenil-3-((2-(trifluorometil)fenil)selenil)benzofurano (32h)

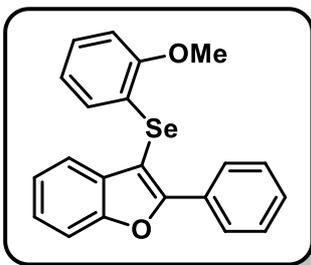
O procedimento realizado foi similar ao descrito em 6.2.3.1, porém empregando disseleneto de bis-2-trifluorometilfenila.



Rendimento: 71%; Sólido Amarelo; p.f. 84,5 – 85,9 °C; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 – 8,14 (m, 2H); 7,63 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H); 7,60 (s, 0H); 7,56 – 7,34 (m, 6H); 7,32 – 7,22 (m, 2H), **RMN** ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 157,8; 154,2; 134,9; 132,8; 132,1; 131,7; 131,5; 131,3 (q, *J* = 8,7 Hz); 129,9; 129,7; 129,7; 129,6; 128,6; 127,8; 123,1 (q, *J* = 256,65 Hz); 125,5; 124,9 (q; *J* = 13,15 Hz); 111,4; 98,7.

6.2.3.9. Síntese do 2-fenil-3-((2-metóxi)fenil)selenil)benzofurano (32i)

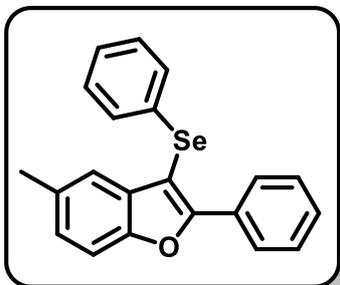
O procedimento realizado foi similar ao descrito em 6.2.3.1, porém empregando disseleneto de bis-2-metoxifenila.



Rendimento: 60%; Sólido Branco; p.f. 101,9 – 102,8 °C; **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 – 8,18 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,55 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,49 – 7,34 (m, 4H); 7,28 – 7,24 (m, 1H); 7,19 – 7,11 (m, 1H); 6,88 (d, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H); 6,80 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H); 6,69 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H); 3,99 (s, 3H). **RMN** ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 158,1; 156,4; 154,3; 132,2; 130,2; 129,3; 128,5; 128,1; 127,8; 126,8; 125,2; 123,4; 121,8; 121,4; 120,7; 111,2; 110,3; 97,8; 55,9.

6.2.3.10. Síntese do 5-metil-2-fenil-3-(fenilselenil)benzo[b]furano (32j)

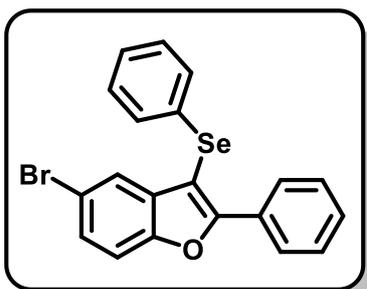
O procedimento realizado foi similar ao descrito em 6.2.3.1, porém empregando o 4-metil-2-(feniletinil)fenol.



Rendimento: 95%; Sólido Amarelo; p.f. 109,0 – 110,3 °C ; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (dd, *J* = 7,5, 2,2 Hz, 2H); 7,89 – 7,79 (m, 2H); 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz; 2H); 7,32 – 7,11 (m, 6H); 6,94 (s, 1H). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 157,5; 152,5; 133,0; 132,0; 131,6; 130,2; 129,3; 129,2; 128,9; 128,4; 127,7; 126,5; 126,1; 120,9; 110,7; 21,3.

6.2.3.11. Síntese do 5-bromo-2-fenil-3-(fenilselenil)benzo[b]furano (32k)

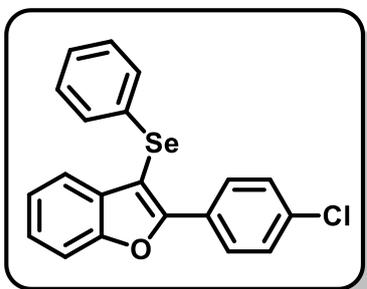
O procedimento realizado foi similar ao descrito em 6.2.3.1, porém empregando o 4-bromo-2-(feniletinil)fenol.



Rendimento: 83%; Sólido Amarelo; p.f. 104,3 – 106,0 °C ; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 2H); 7,42 (m, 4H); 7,32 – 7,24 (m, 3H); 7,14 (m, 4H); 2,40 (s, 3H).

6.2.3.12. Síntese 2-(4-clorofenil)-3-(fenilselenil)benzo[b]furano (32l)

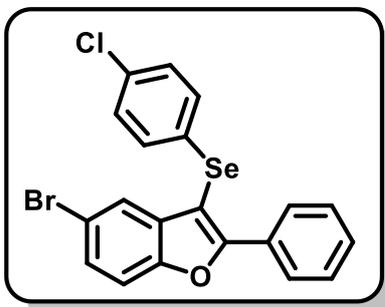
O procedimento realizado foi similar ao descrito em 6.2.3.1, porém empregando o 2-(4-clorofeniletinil)fenol.



Rendimento: 89%; Sólido Amarelo; p.f. 134,8 – 136,2 °C; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 8,24 – 8,08 (m, 2H); 7,59 – 7,46 (m, 2H); 7,46 – 7,33 (m, 2H); 7,27 (m, 4H); 7,21 – 7,06 (m, 3H).

6.2.3.13. Síntese 5-bromo-2-fenil-3-(4-clorofenilselenil)benzo[b]furano (32m)

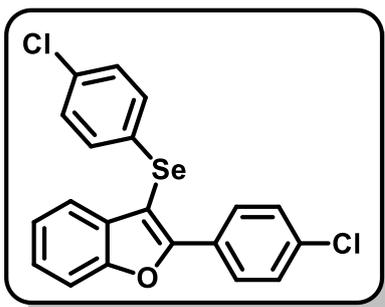
O procedimento realizado foi similar ao descrito em 6.2.3.1, porém empregando o 4-bromo-2-(feniletinil)fenol e o disseleneto de bis-4-clorofenila.



Rendimento: 85%; Sólido Branco; p.f. 155,5 – 156,8 °C; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (m, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,51 – 7,37 (m, 5H); 7,23 – 7,08 (m, 4H). **RMN ¹³C** (50 MHz, CDCl₃) δ 158,9; 153,1; 134,1; 132,9; 130,7; 130,1; 129,8; 129,4; 128,9; 128,6; 128,1; 123,9; 117,1; 113,0; 98,9,.

6.2.3.14. Síntese 2-(4-clorofenil)-3-(fenilselenil)benzo[b]furano (32n)

O procedimento realizado foi similar ao descrito em 6.2.3.1, porém empregando o 2-(4-clorofeniletinil)fenol e o disseleneto de bis-4-clorofenila.



Rendimento: 90%; Sólido Branco; p.f. 134,1 – 135,4 °C; **RMN ¹H** (200 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (m, 2H); 7,63 – 6,99 (m, 10H). **RMN ¹³C** (50 MHz; CDCl₃) δ 156,1; 154,1; 135,4; 132,5; 131,5; 130,5; 129,5; 129,3; 128,9; 128,8; 128,4; 125,6; 123,7; 121,1; 111,3; 99,9.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Elsevier Ltd., **2008**; Vol. 1.
- [2] Xu, X. li; Yang, Y. rui; Mo, X. fei; Wei, J. lian; Zhang, X. jin; You, Q. dong. Design, Synthesis, and Evaluation of Benzofuran Derivatives as Novel Anti-Pancreatic Carcinoma Agents via Interfering the Hypoxia Environment by Targeting HIF-1 α Pathway. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *137*, 45–62.
- [3] Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Salvador, M. K.; Prencipe, F.; Lopez-Cara, C.; Schiaffino Ortega, S.; Brancale, A.; Hamel, E.; Castagliuolo, I.; Mitola, S.; Ronca, R.; Bortolozzi, R.; Porcuì, E.; Basso, G.; Viola, G. Design, Synthesis, in Vitro, and in Vivo Anticancer and Antiangiogenic Activity of Novel 3-Arylamino benzofuran Derivatives Targeting the Colchicine Site on Tubulin. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (7), 3209–3222.
- [4] Boukharsa, Y.; Meddah, B.; Tiendrebeogo, R. Y.; Ibrahimi, A.; Taoufik, J.; Cherrah, Y.; Benomar, A.; Faouzi, M. E. A.; Ansar, M. Synthesis and Antidepressant Activity of 5-(Benzo[b]Furan-2-Ylmethyl)-6-Methylpyridazin-3(2H)-One Derivatives. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25* (3), 494–500.
- [5] Xie, Y. S.; Kumar, D.; Bodduri, V. D. V.; Tarani, P. S.; Zhao, B. X.; Miao, J. Y.; Jang, K.; Shin, D. S. Microwave-Assisted Parallel Synthesis of Benzofuran-2-Carboxamide Derivatives Bearing Anti-Inflammatory, Analgesic and Antipyretic Agents. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (17), 2796–2800.
- [6] Chand, K.; Rajeshwari; Hiremathad, A.; Singh, M.; Santos, M. A.; Keri, R. S. A Review on Antioxidant Potential of Bioactive Heterocycle Benzofuran: Natural and Synthetic Derivatives. *Pharmacological Reports*. Elsevier B.V., **2017**, pp 281–295.
- [7] Liang, Z.; Xu, H.; Tian, Y.; Guo, M.; Su, X.; Guo, C. Design, Synthesis and Antifungal Activity of Novel Benzofuran-Triazole Hybrids. *Molecules* **2016**, *21* (6), 732.
- [8] Khanam, H.; Shamsuzzaman. Bioactive Benzofuran Derivatives: A Review. *European Journal of Medicinal Chemistry. Eur J. Med Chem.*, **2015**, *97*, 483-504.
- [9] Zhao, L.; Li, J.; Li, Y.; Liu, J.; Wirth, T.; Li, Z. Selenium-Containing Naphthalimides as Anticancer Agents: Design, Synthesis and Bioactivity.

- Bioorganic Med. Chem.* **2012**, *20* (8), 2558–2563.
- [10] Wen, Z.; Xu, J.; Wang, Z.; Qi, H.; Xu, Q.; Bai, Z.; Zhang, Q.; Bao, K.; Wu, Y.; Zhang, W. 3-(3,4,5-Trimethoxyphenylselenyl)-1 H -Indoles and Their Selenoxides as Combretastatin A-4 Analogs: Microwave-Assisted Synthesis and Biological Evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 184–194.
- [11] Jadhav, A. A.; Dhanwe, V. P.; Joshi, P. G.; Khanna, P. K. An Efficient Solventless Synthesis of Cycloalkeno-1,2,3-Selenadiazoles, Their Antimicrobial Studies, and Comparison with Parent Semicarbazones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51* (1), 102–106.
- [12] Kumar, S.; Sharma, N.; Maurya, I. K.; Bhasin, A. K. K.; Wangoo, N.; Brandão, P.; Félix, V.; Bhasin, K. K.; Sharma, R. K. Facile Synthesis, Structural Evaluation, Antimicrobial Activity and Synergistic Effects of Novel Imidazo[1,2-a]Pyridine Based Organoselenium Compounds. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 916–924.
- [13] Merino-Montiel, P.; Maza, S.; Martos, S.; López, Ó.; Maya, I.; Fernández-Bolaños, J. G. Synthesis and Antioxidant Activity of O-Alkyl Selenocarbamates, Selenoureas and Selenohydantoins. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2013**, *48* (3), 582–592.
- [14] Victoria, F. N.; Anversa, R.; Penteadó, F.; Castro, M.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L. Antioxidant and Antidepressant-like Activities of Semi-Synthetic α -Phenylseleno Citronellal. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *742*, 131–138.
- [15] Donato, F.; De Gomes, M. G.; Goes, A. T. R.; Seus, N.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Savegnago, L. Involvement of the Dopaminergic and Serotonergic Systems in the Antidepressant-like Effect Caused by 4-Phenyl-1-(Phenylselanyl-methyl)-1,2,3-Triazole. *Life Sci.* **2013**, *93*, 393–400.
- [16] Scheide Neto, M. R.; Schneider, A. R.; Jardim, G.; 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**.
- [17] Fuchigami, T.; Atobe, M.; Inagi, S. Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry: Synthesis, Materials, Devices. Wiley, **2014**.
- [18] Pletcher, D. Organic Electrosynthesis – A Road to Greater Application. A Mini Review. *Electrochemistry Communications*. Elsevier Inc., **2018**.
- [19] Bockris, J. *Modern Electrochemistry 1, 2A, 2B*; Springer US, 1998.
- [20] Lefrou, C.; Fabry, P.; Poignet, J.-C. Basic Notions. In *Electrochemistry*; Springer

Berlin Heidelberg, **2012**.

- [21] Lund, H. A Century of Organic Electrochemistry. *J. Electrochem. Soc.* **2002**, *149* (4), 21.
- [22] Hickling, A. Studies in Electrode Polarisation. Part IV. - The Automatic Control of the Potential of a Working Electrode. *Trans. Faraday Soc.* **1942**, *38* (0), 27–33.
- [23] Simons, J. H. Production of Fluorocarbons. *J. Electrochem. Soc.* **1949**, *95* (2), 47.
- [24] Lingane, J. J.; Jones, S. L. Improved Potentiostat for Controlled Potential Electrolysis. *Anal. Chem.* **1950**, *22* (9), 1169–1172.
- [25] Frontana-Urbe, B. A.; Daniel Little, R.; Ibanez, J. G.; Palma, A.; Vasquez-Medrano, R. Organic Electrosynthesis: A Promising Green Methodology in Organic Chemistry, **2010**.
- [26] Bagotsky, V. S.; Frumkin, A. N. Fundamentals of Electrochemistry; Wiley, **2006**.
- [27] Hammerich, O.; Speiser, B. Organic Electrochemistry; CRC Press, **2015**.
- [28] Bard, A. J.; Stratmann, M. Encyclopedia of Electrochemistry; Wiley-VCH, **2001**.
- [29] Martins, G. M.; Shirinfar, B.; Hardwick, T.; Murtaza, A.; Ahmed, N. Organic Electrosynthesis: Electrochemical Alkyne Functionalization. *Catalysis Science and Technology*. Royal Society of Chemistry, **2019**, *21*, 5868–5881.
- [30] Brett, C. M. A.; Maria, A. N. A.; Brett, O. Principles, Methods, and Applications. *Electrochemistry* **1993**, *67* (2), 444.
- [31] Torii, S., Novel Trends in Electroorganic Synthesis; Springer Japan, 1998.
- [32] 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
- [33] Hilt, G. Basic Strategies and Types of Applications in Organic Electrochemistry. *ChemElectroChem* **2020**, *7* (2), 395–405.
- [34] Schotten, C.; Nicholls, T. P.; Bourne, R. A.; Kapur, N.; Nguyen, B. N.; Willans, C. E. Green Chemistry TUTORIAL REVIEW Making Electrochemistry Easily Accessible to the Synthetic Chemist. *Green Chem.*, **2020**, *22*, 3358–3375.
- [35] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms; Springer, **2007**.
- [36] Bartlett, P. N. Techniques and Mechanisms in Electrochemistry. *J. Electroanal. Chem.* **1994**.

- [37] Aurbach, D. Electrochemistry in Nonaqueous Solutions. *Electrochim. Acta*, **2003**, 48 (5), 599.
- [38] Miao, Y.-H.; Hu, Y.-H.; Yang, J.; Liu, T.; Sun, J.; Wang, X.-J. Natural Source, Bioactivity and Synthesis of Benzofuran Derivatives. *RSC Adv.* **2019**, 9 (47), 27510–27540.
- [39] Hiremathad, A.; Chand, K.; Keri, R. S. Development of Coumarin–Benzofuran Hybrids as Versatile Multitargeted Compounds for the Treatment of Alzheimer’s Disease. *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, 92 (2), 1497–1503.
- [40] Ha, H. J.; Kang, D. W.; Kim, H. M.; Kang, J. M.; Ann, J.; Hyun, H. J.; Lee, J. H.; Kim, S. H.; Kim, H.; Choi, K.; Hong, H. S.; Kim, Y.; Jo, D. G.; Lee, J.; Lee, J. Discovery of an Orally Bioavailable Benzofuran Analogue That Serves as a β -Amyloid Aggregation Inhibitor for the Potential Treatment of Alzheimer’s Disease. *J. Med. Chem.* **2018**, 61 (1), 396–402.
- [41] Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[b]Furans by the Palladium-Catalyzed Coupling of o-Iodoanisoles and Terminal Alkynes, Followed by Electrophilic Cyclization. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (25), 10292–10296.
- [42] Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. Electrophilic Cyclization of 2-Chalcogenealkynylanisoles: Versatile Access to 2-Chalcogen-Benzo[b]Furans. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74 (5), 2153–2162
- [43] Du, H.-A.; Zhang, X.-G.; Tang, R.-Y.; Li, J.-H. PdCl₂ 2-Promoted Electrophilic Annulation of 2-Alkynylphenol Derivatives with Disulfides or Diselenides in the Presence of Iodine. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 7844–7848.
- [44] Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. FeCl₃-Diorganyl Dichalcogenides Promoted Cyclization of 2-Alkynylanisoles to 3-Chalcogen Benzo[b]Furans. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75 (16), 5701–5706.
- [45] Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L.; Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L., *New Frontiers in Organoselenium Compounds*; Springer International Publishing, **2018**.
- [46] PINSENT, J. The Need for Selenite and Molybdate in the Formation of Formic. *Biochem. J.* **1954**, 57 (1), 10–16.
- [47] Schwarz, K.; Foltz, C. M. Selenium as an Integral Part of Factor 3 Against Dietary

- Necrotic Liver Degeneration. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79 (12), 3292–3293.
- [48] Jain, V. K., *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine*; Royal Society of Chemistry, **2017**.
- [49] Muthukumar, K.; Rajakumar, S.; Sarkar, M. N.; Nachiappan, V. Glutathione Peroxidase of *Saccharomyces Cerevisiae* Protects Phospholipids during Cadmium-Induced Oxidative Stress. *Antonie van Leeuwenhoek, Int. J. Gen. Mol. Microbiol.* **2011**, 99 (4), 761–771.
- [50] Bhowmick, D.; Mugesh, G. Insights into the Catalytic Mechanism of Synthetic Glutathione Peroxidase Mimetics. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 10262–10272.
- [51] Parnham, M.; Sies, H. Ebselen: Prospective Therapy for Cerebral Ischaemia. *Expert Opin Investig Drugs.*, **2000**, 9(3), 607–619.
- [52] Kil, J.; Pierce, C.; Tran, H.; Gu, R.; Lynch, E. D. Ebselen Treatment Reduces Noise Induced Hearing Loss via the Mimicry and Induction of Glutathione Peroxidase. *Hear. Res.* **2007**, 226 (1–2), 44–51.
- [53] Singh, N.; Halliday, A. C.; Thomas, J. M.; Kuznetsova, O.; Baldwin, R.; Woon, E. C. Y.; Aley, P. K.; Antoniadou, I.; Sharp, T.; Vasudevan, S. R.; Churchill, G. C. A Safe Lithium Mimetic for Bipolar Disorder. *Nat. Commun.* **2013**, 4 (1), 1–7.
- [54] 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(1), 138–141.
- [55] Martins, G. M.; Meirinho, A. G.; Ahmed, N.; Braga, A. L.; Mendes, S. R. Recent Advances in Electrochemical Chalcogen (S/Se)-Functionalization of Organic Molecules. *ChemElectroChem*, **2019**, 6 (24), 5928–5940.
- [56] Zhang, X.; Wang, C.; Jiang, H.; Sun, L. Convenient Synthesis of Selenyl-Indoles via Iodide Ion-Catalyzed Electrochemical C-H Selenation. *Chem. Commun.* **2018**, 54 (63), 8781–8784.
- [57] 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 J. Org. Chem.* **2019**, 2019 (38), 6465–6469.
- [58] Kim, Y. J.; Kim, D. Y. Electrochemical Oxidative Selenylation of Imidazo[1,2-a]Pyridines with Diselenides. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60 (10), 739–742.
- [59] Sun, L.; Yuan, Y.; Yao, M.; Wang, H.; Wang, D.; Gao, M.; Chen, Y. H.; Lei, A.

Electrochemical Aminoselection and Oxyselenation of Styrenes with Hydrogen Evolution. *Org. Lett.* **2019**, *21* (5), 1297–1300.

APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C

Figura 8. Espectro de RMN de ^1H do 2-alquinilfenol (30a) em 400MHz

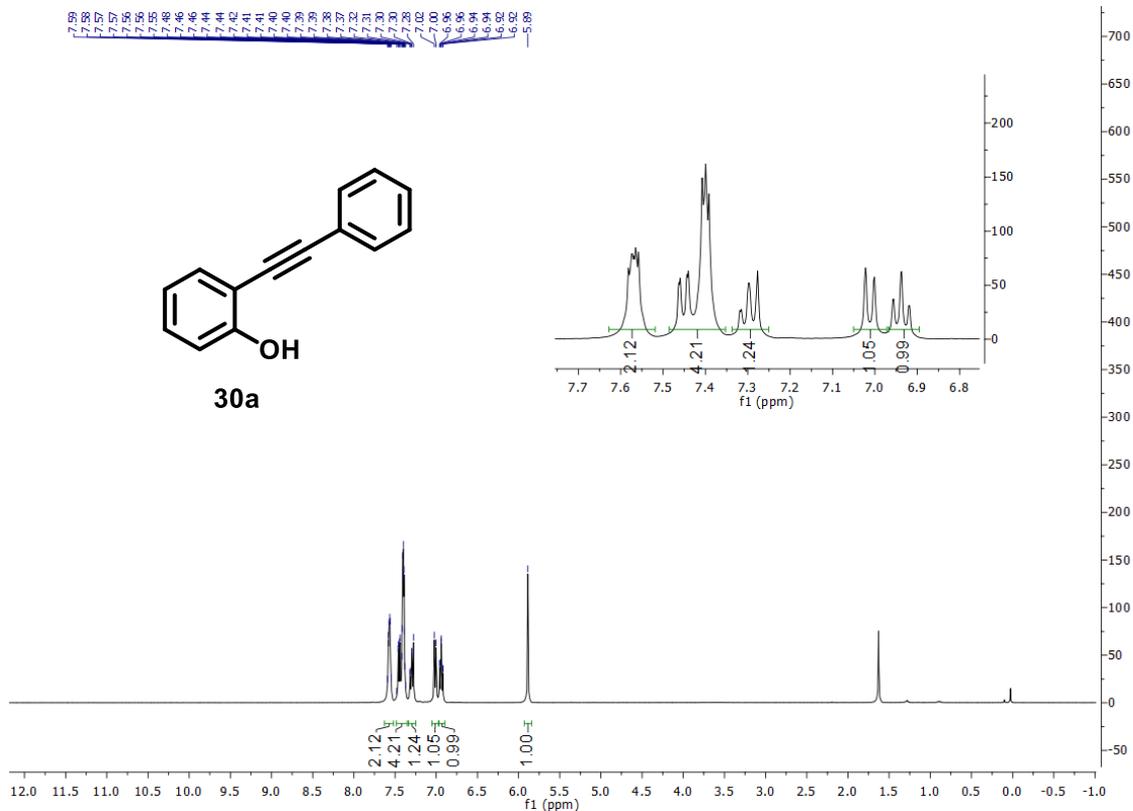


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C do 2-alquinilfenol (30a) em 100MHz

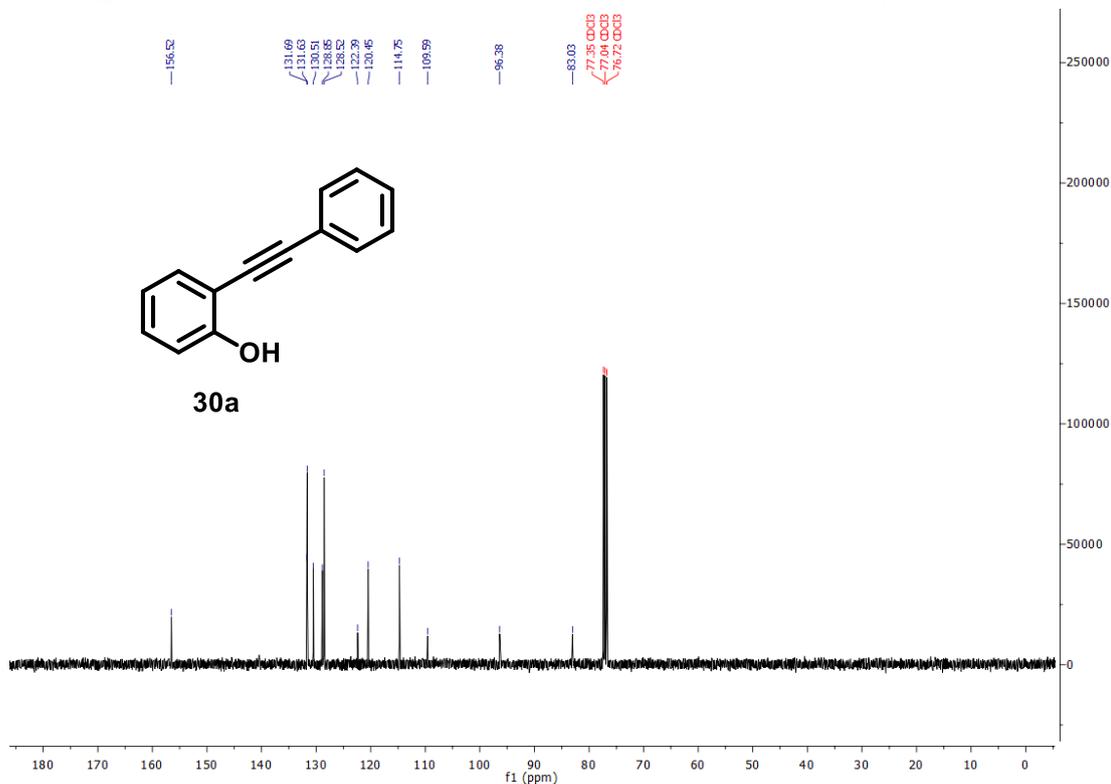


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H do 4-metil-2-(feniletil)fenol (30b) em 400MHz

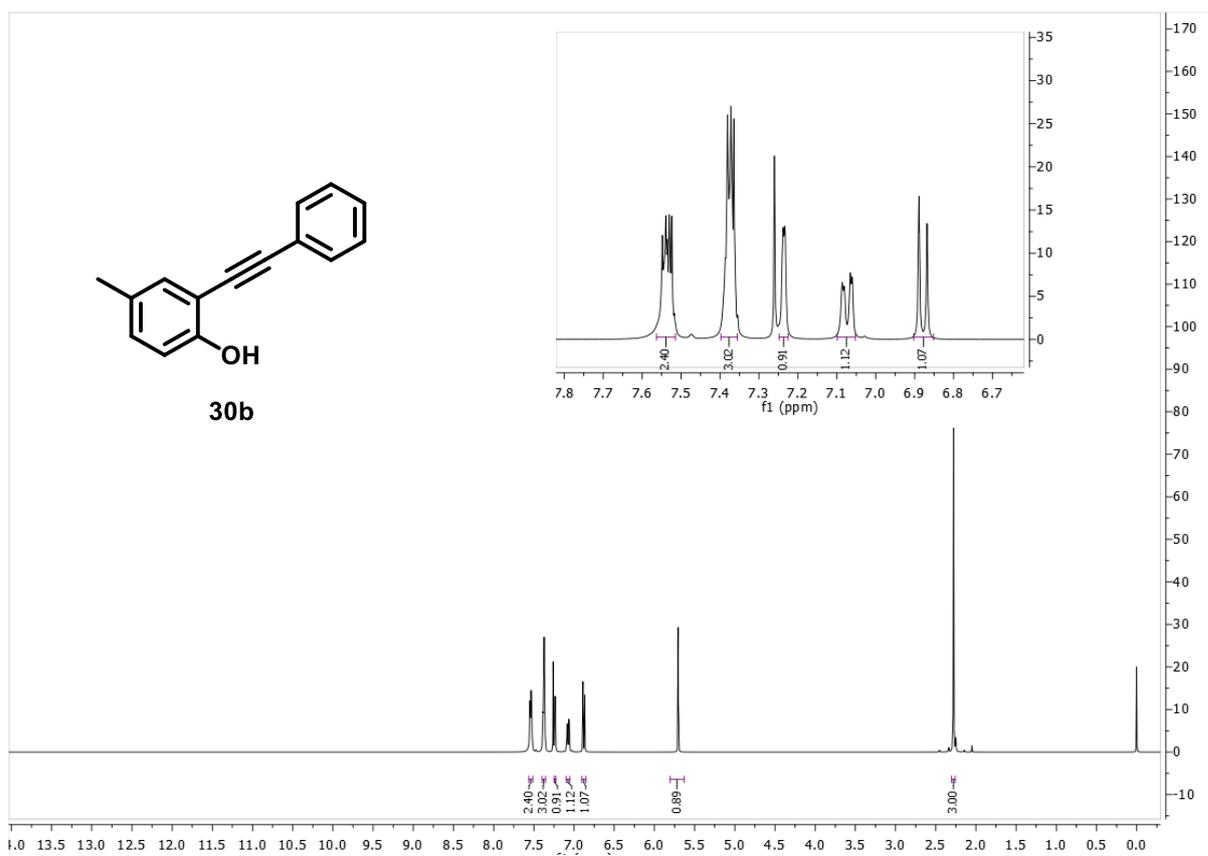


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-metil-2-(feniletil)fenol (30b) em 101MHz

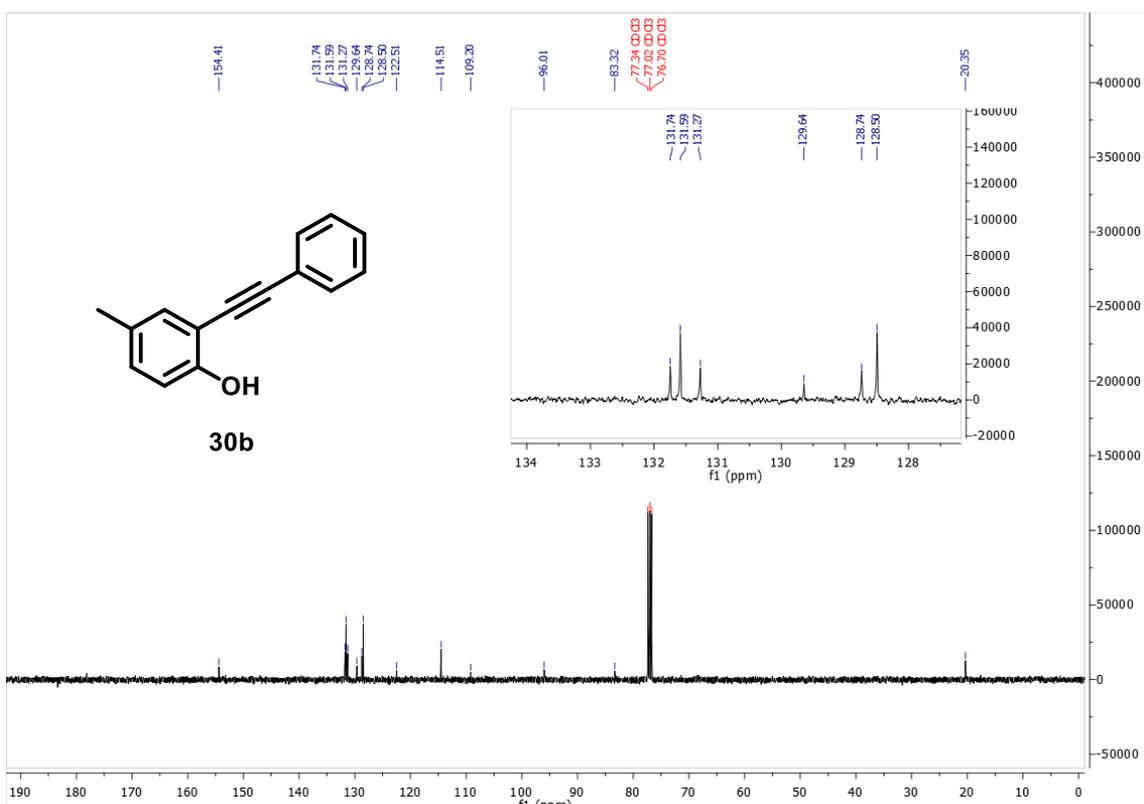


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do 2-alcinilfenol (30c) em 200MHz

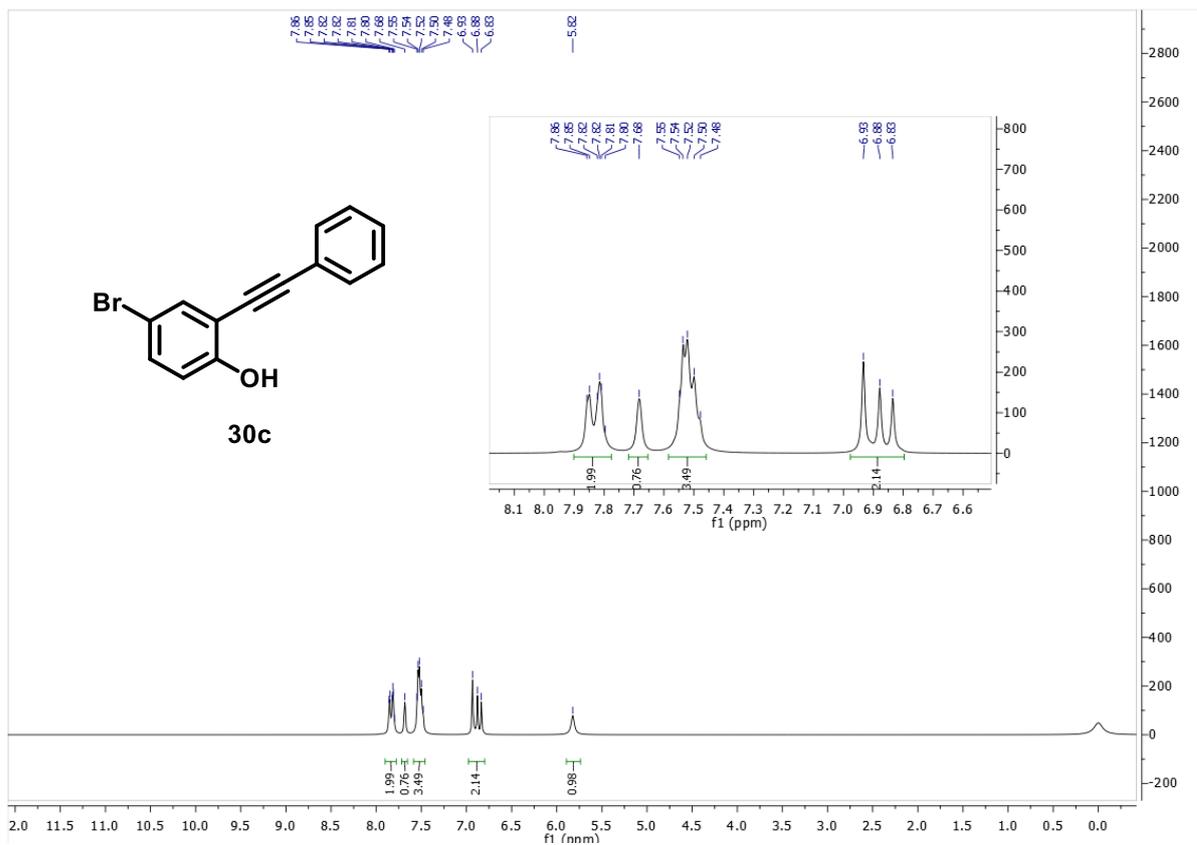


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H de 32a em CDCl_3 , 200MHz

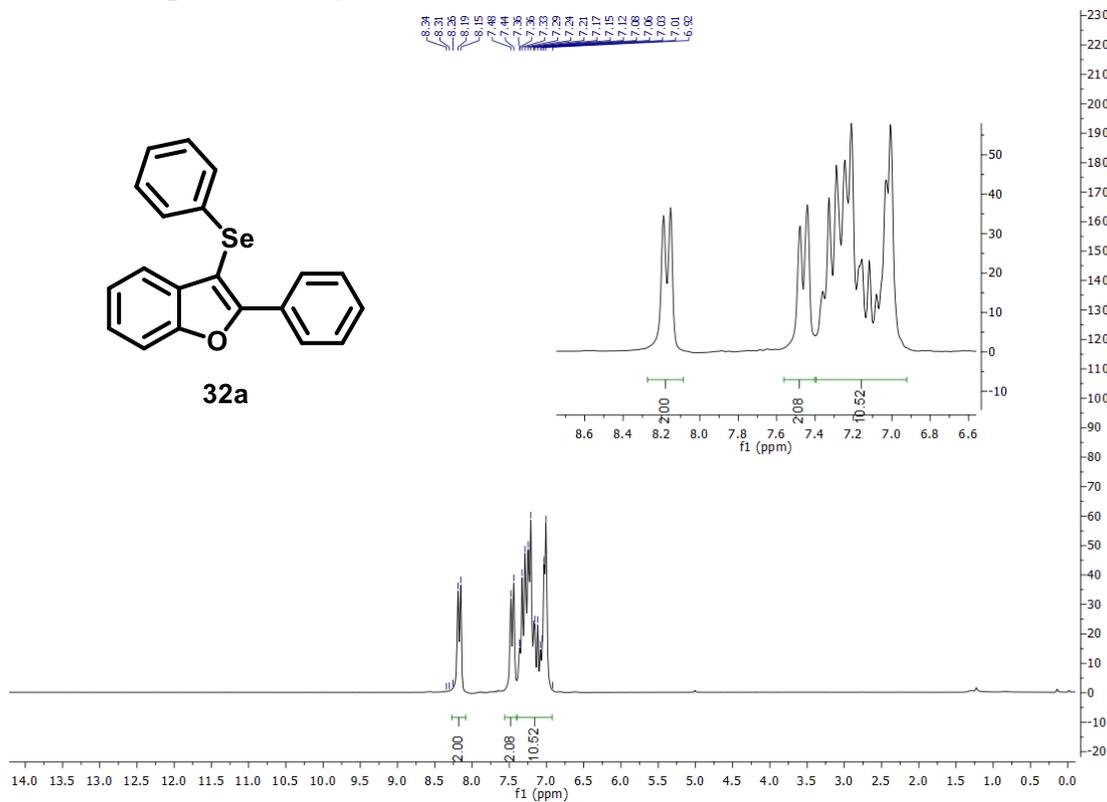


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C de 32a em CDCl_3 , 50MHz

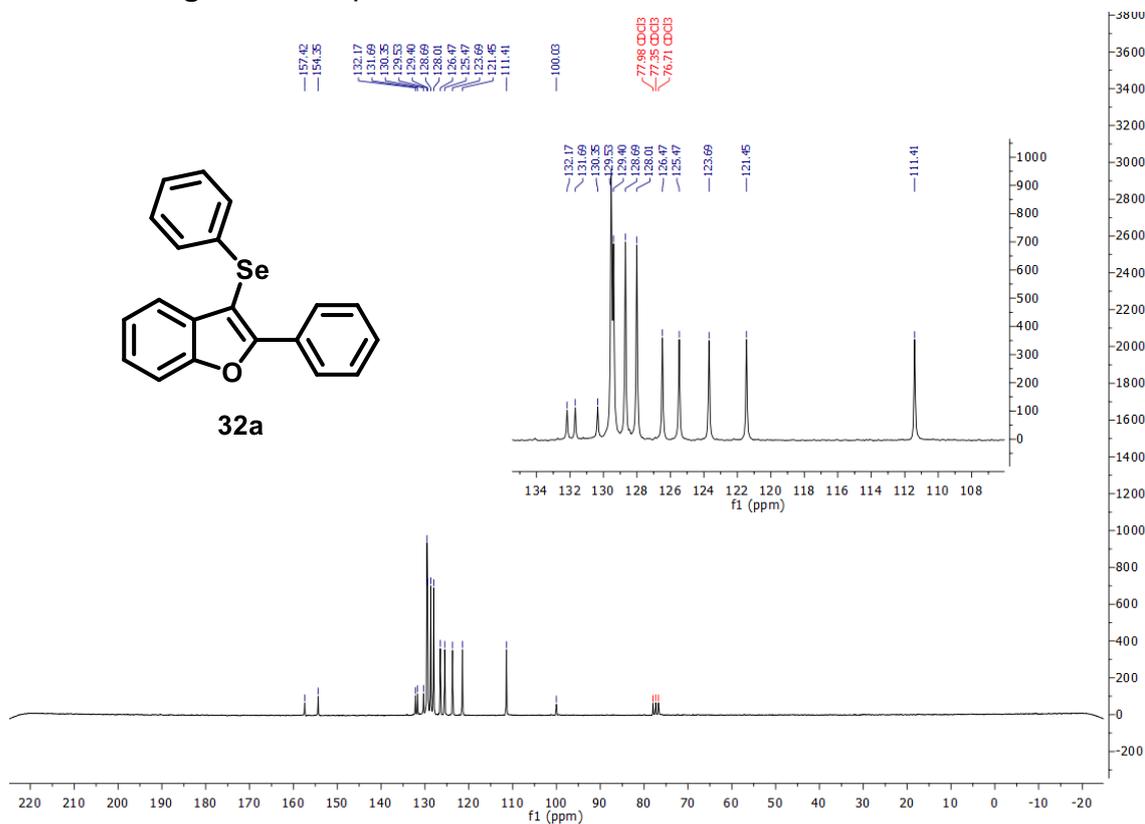


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H de 32b em CDCl_3 , 400MHz

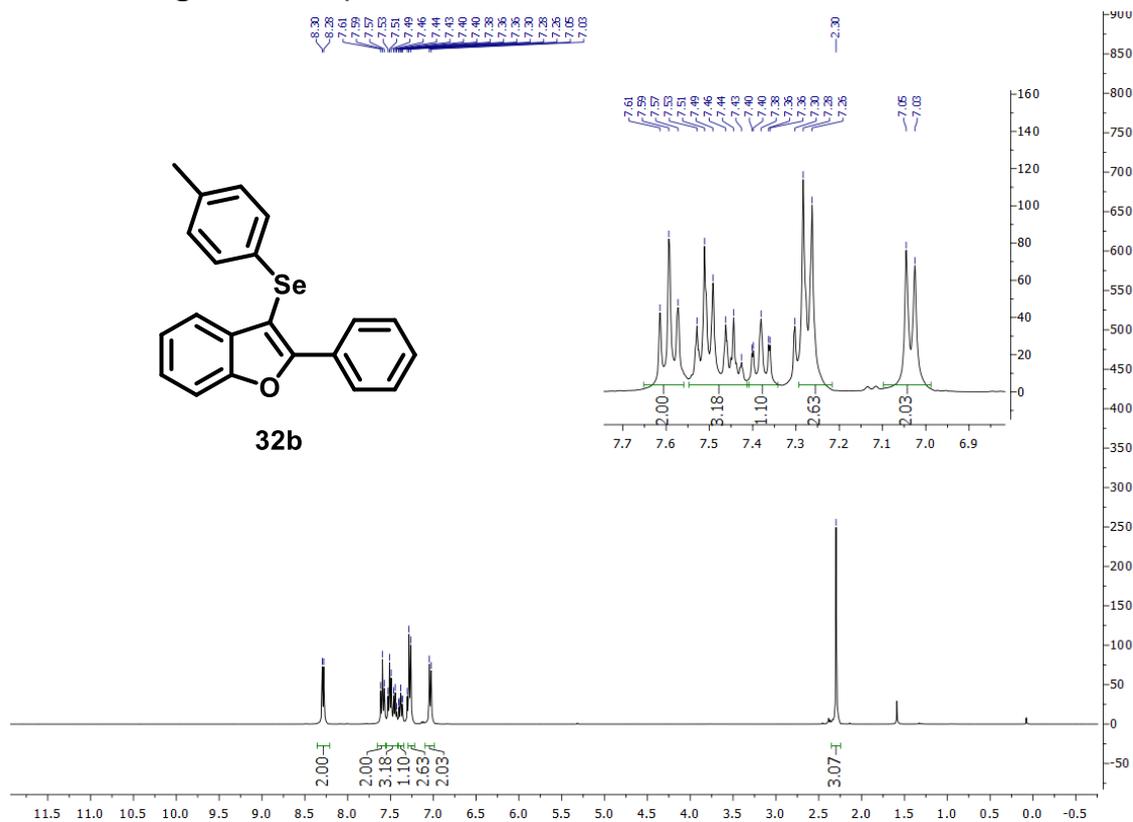


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C de 32b em CDCl_3 , 101MHz

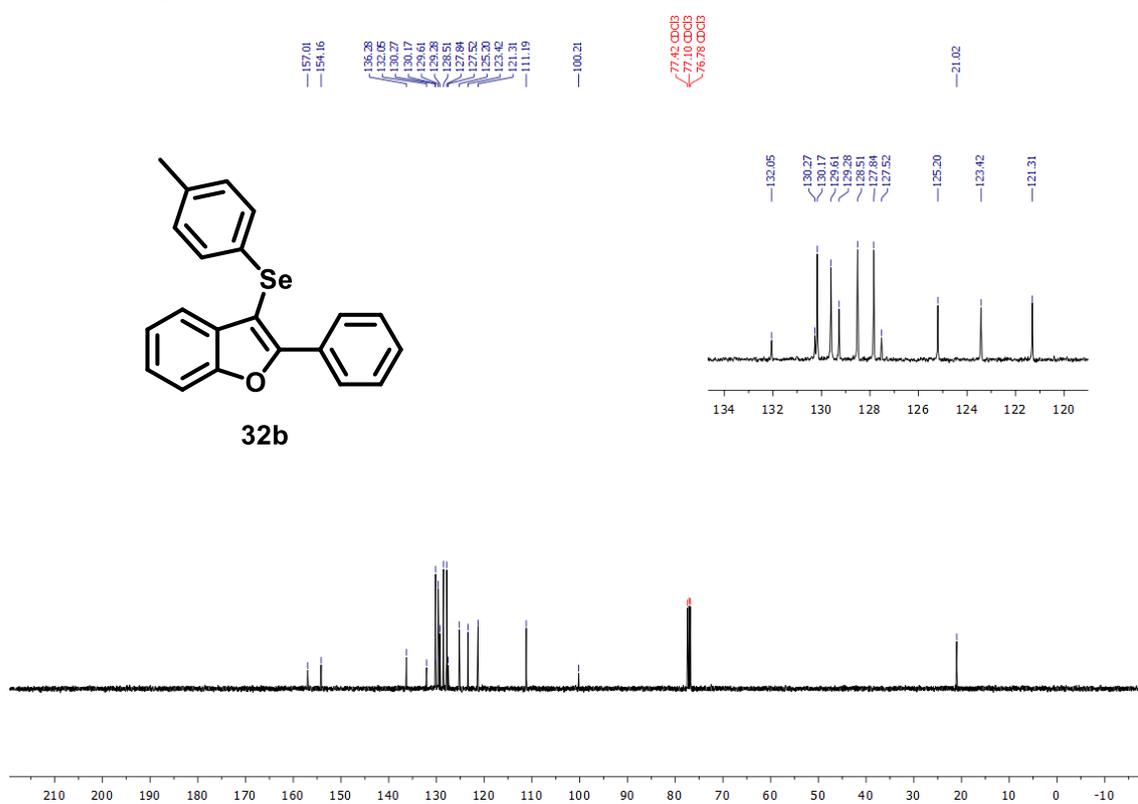


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H de 32c em CDCl_3 , 400MHz

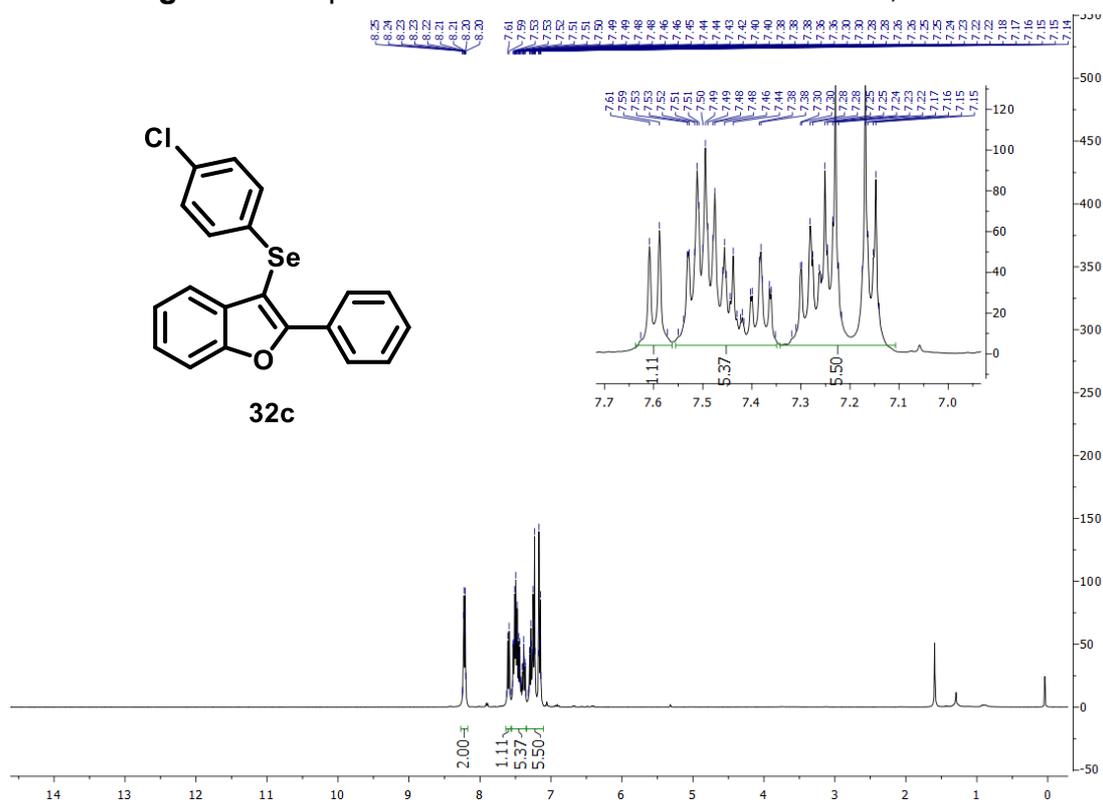


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C de 32c em CDCl_3 , 101MHz

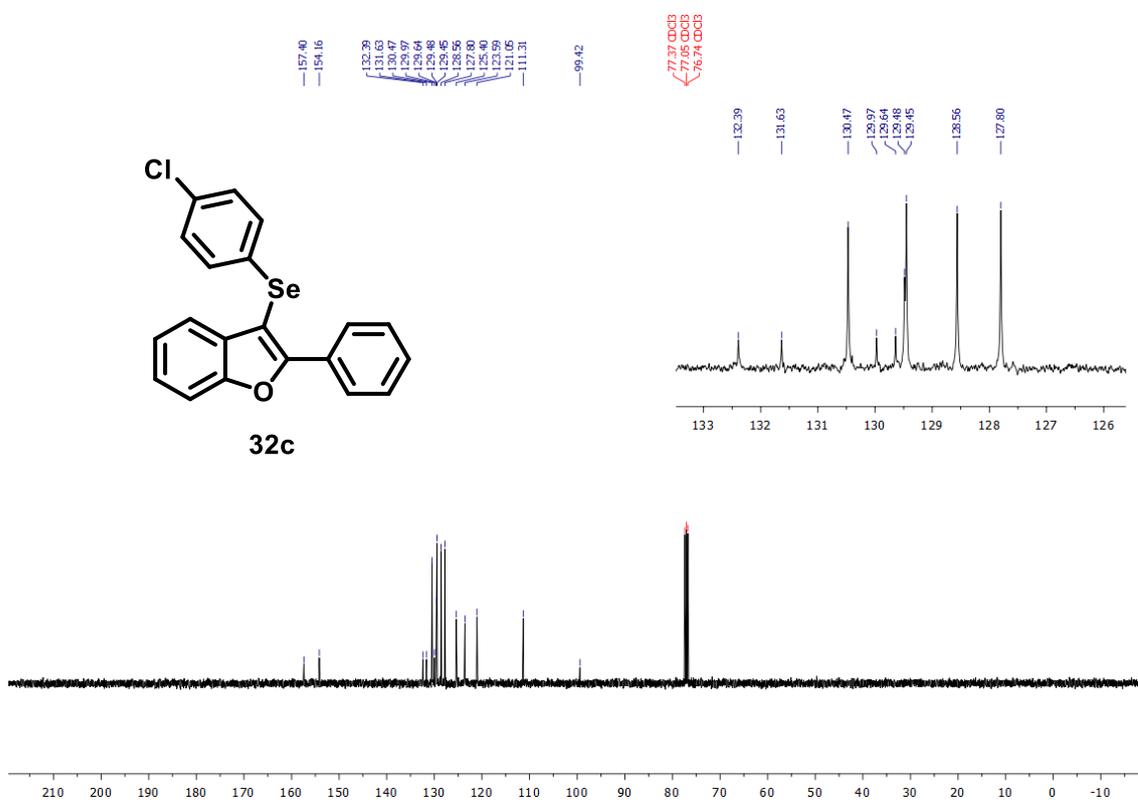


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H de 32d em CDCl_3 , 400MHz

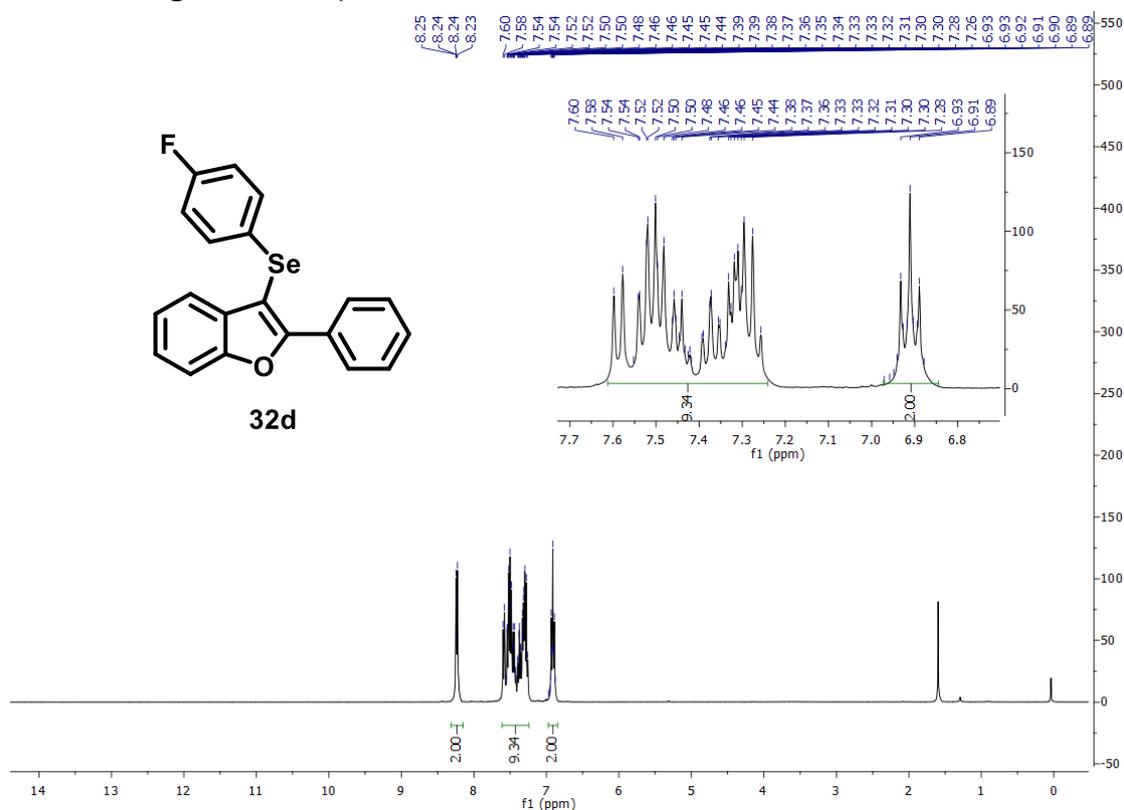


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C de 32d em CDCl_3 , 101MHz

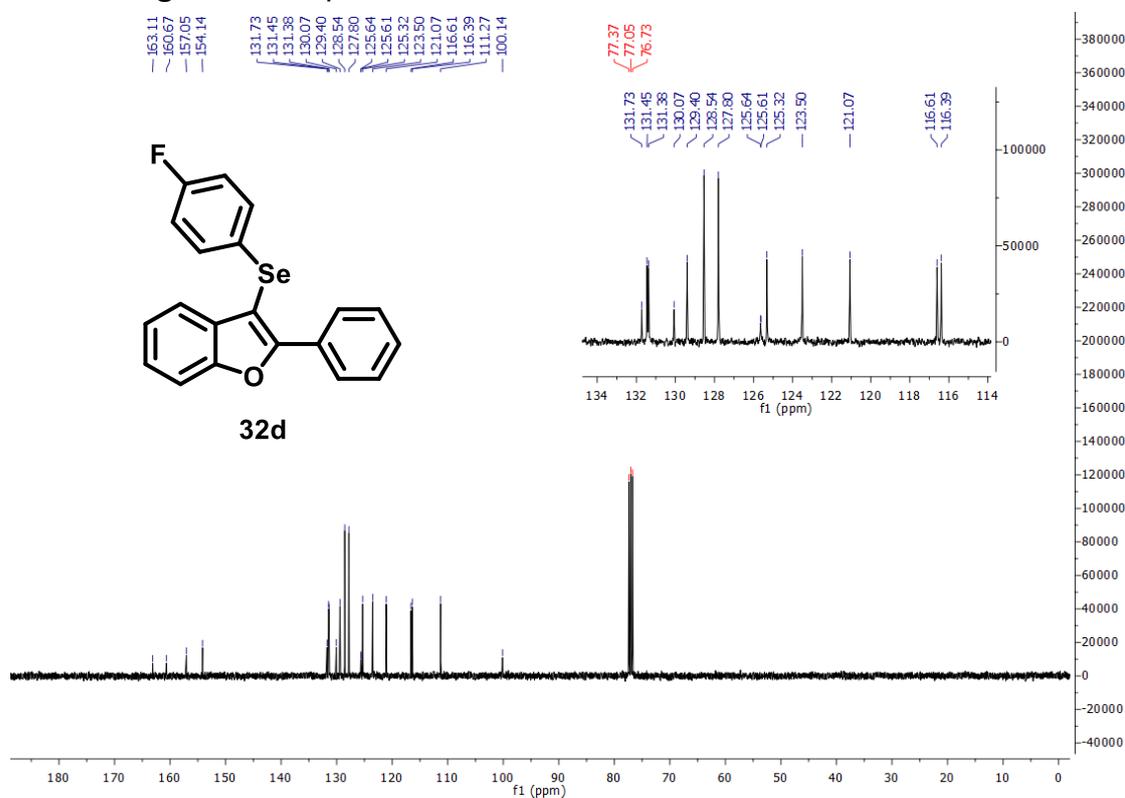


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H de 32e em CDCl_3 , 400MHz

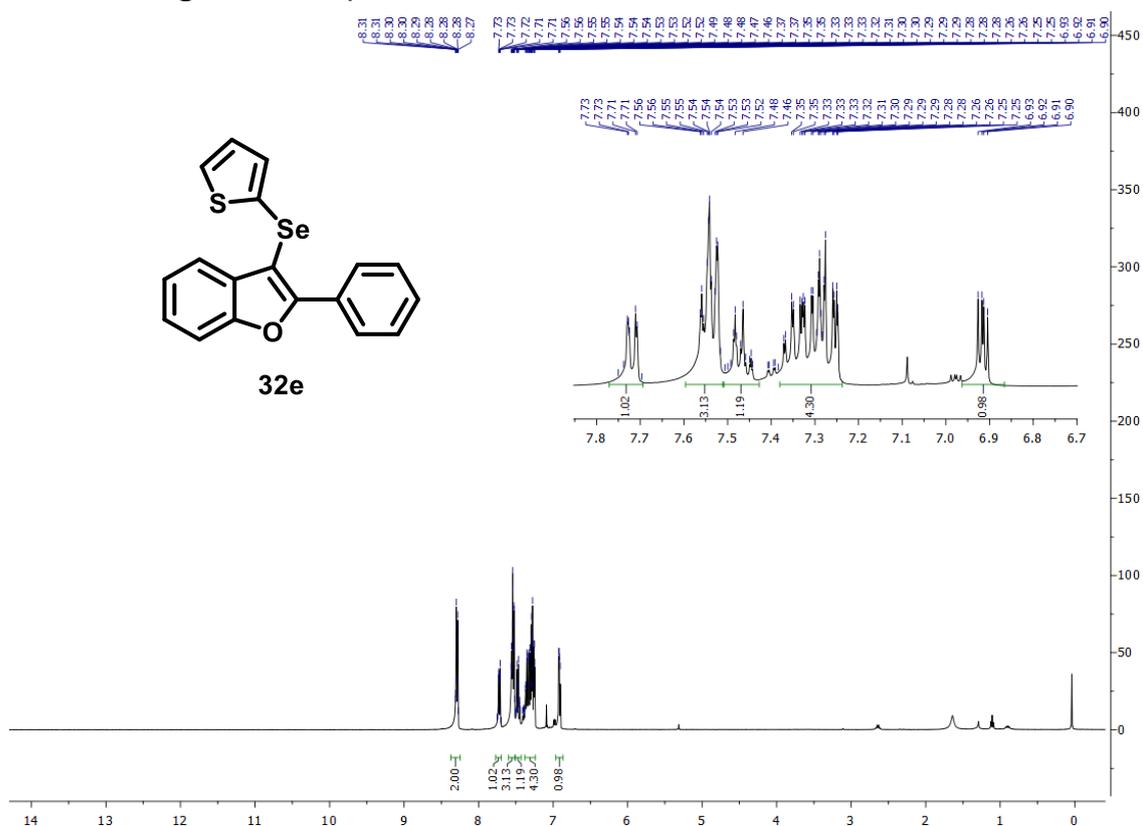


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C de 32e em CDCl_3 , 101MHz

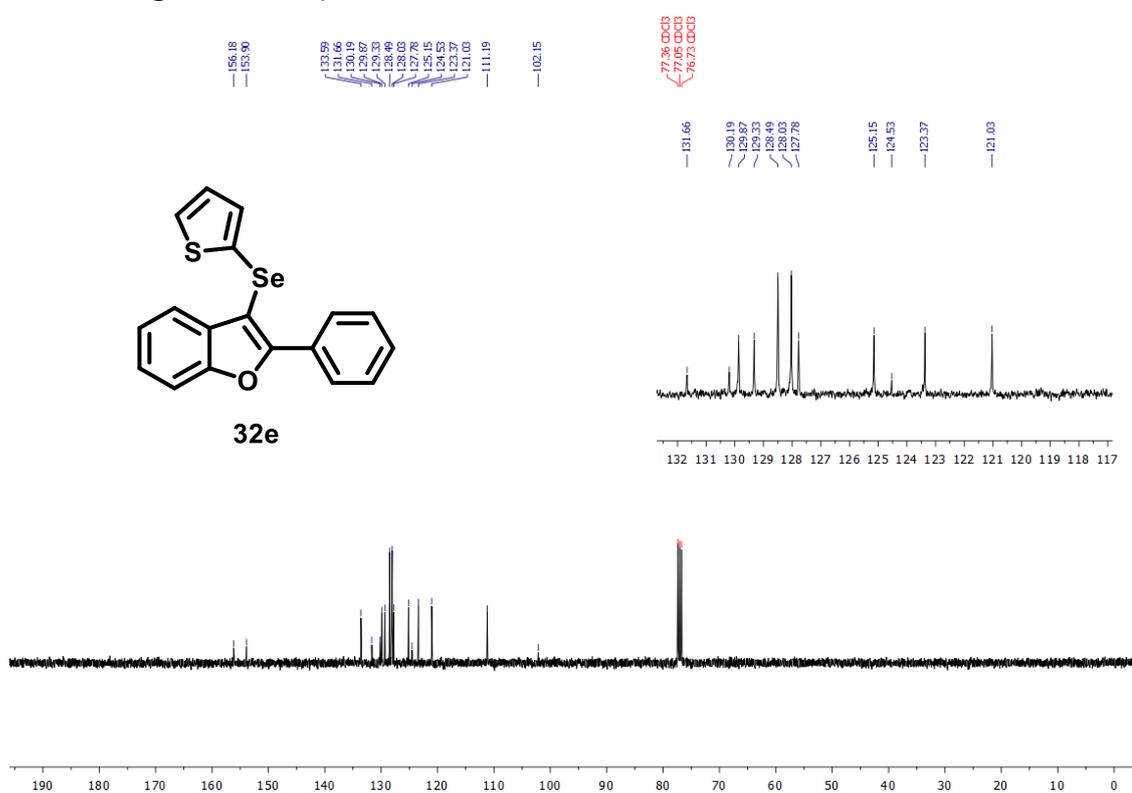


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H de 32f em CDCl_3 , 400MHz

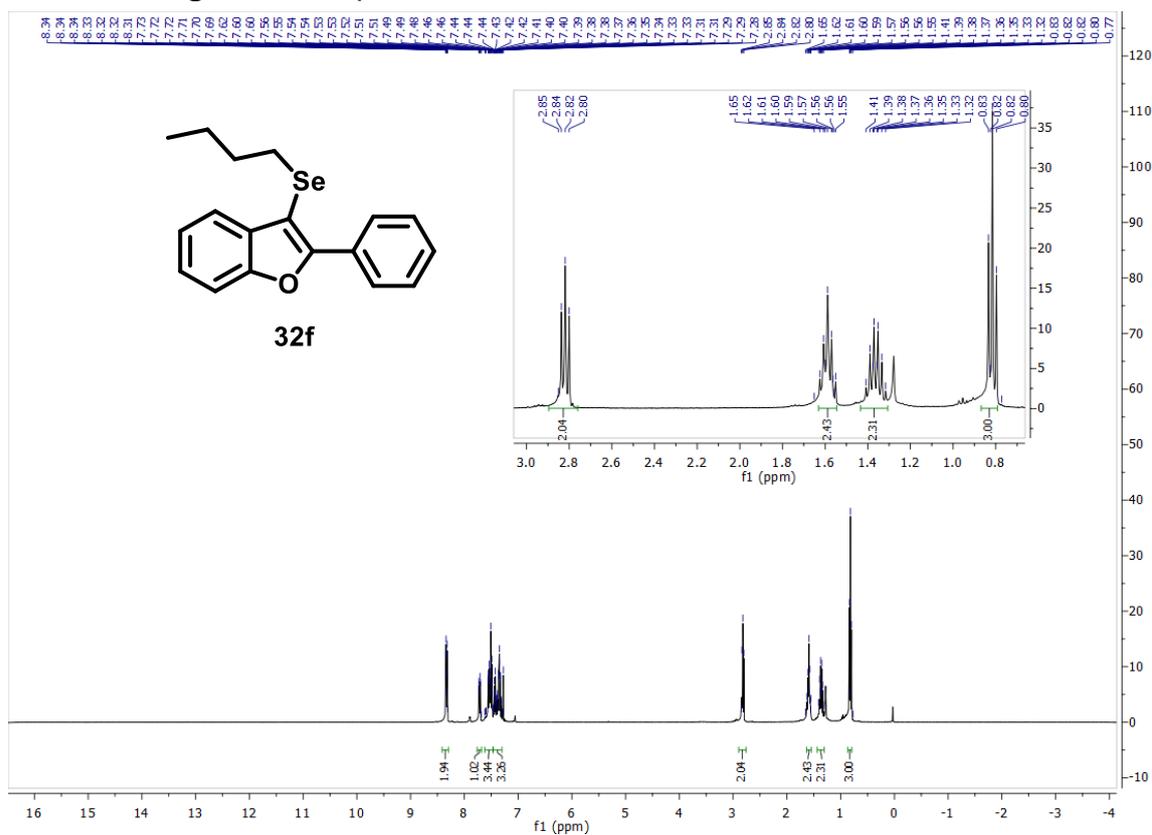


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C de 32f em CDCl_3 , 101MHz

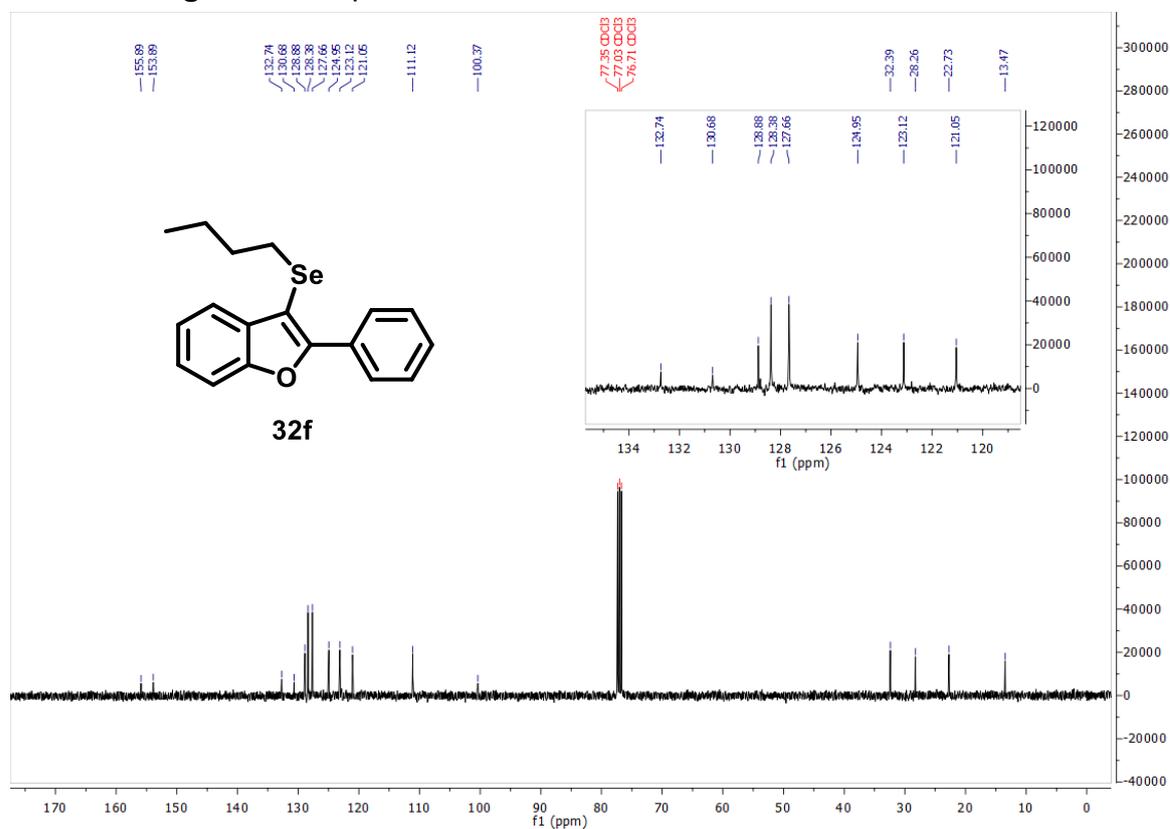


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H de 32g em CDCl_3 , 400MHz

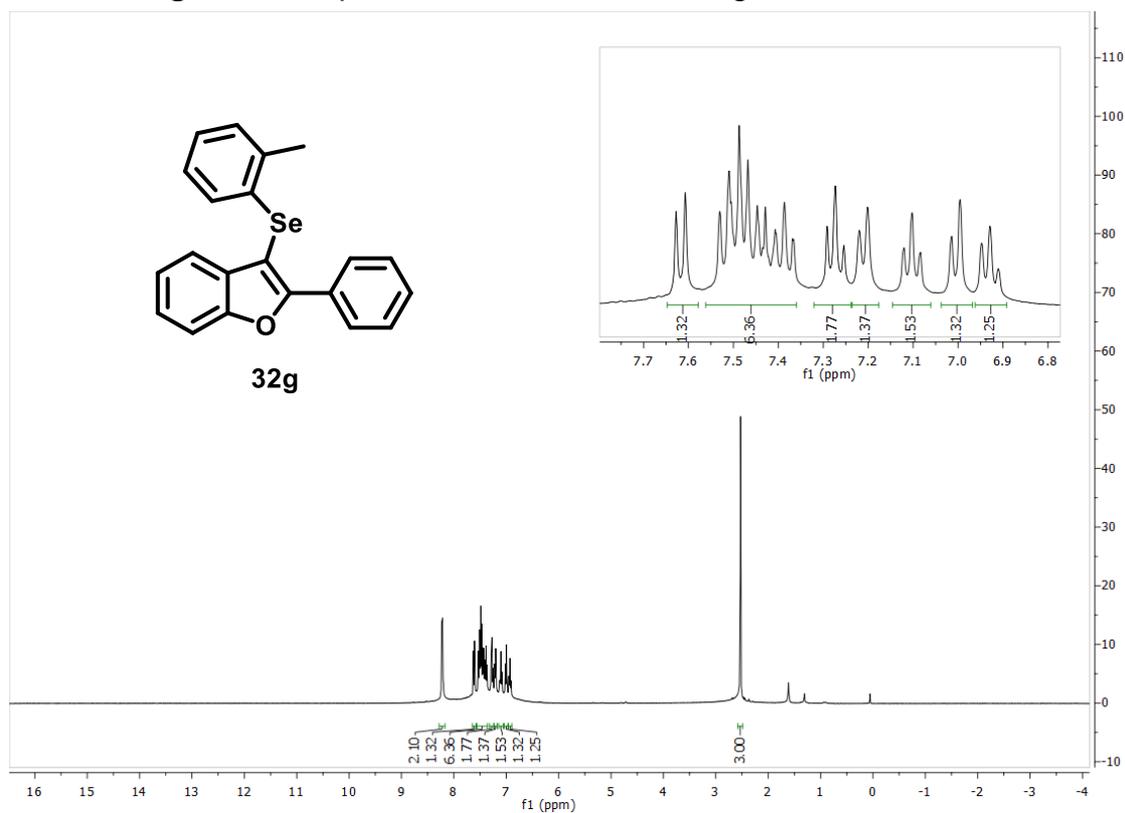


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C de 32g em CDCl_3 , 101MHz

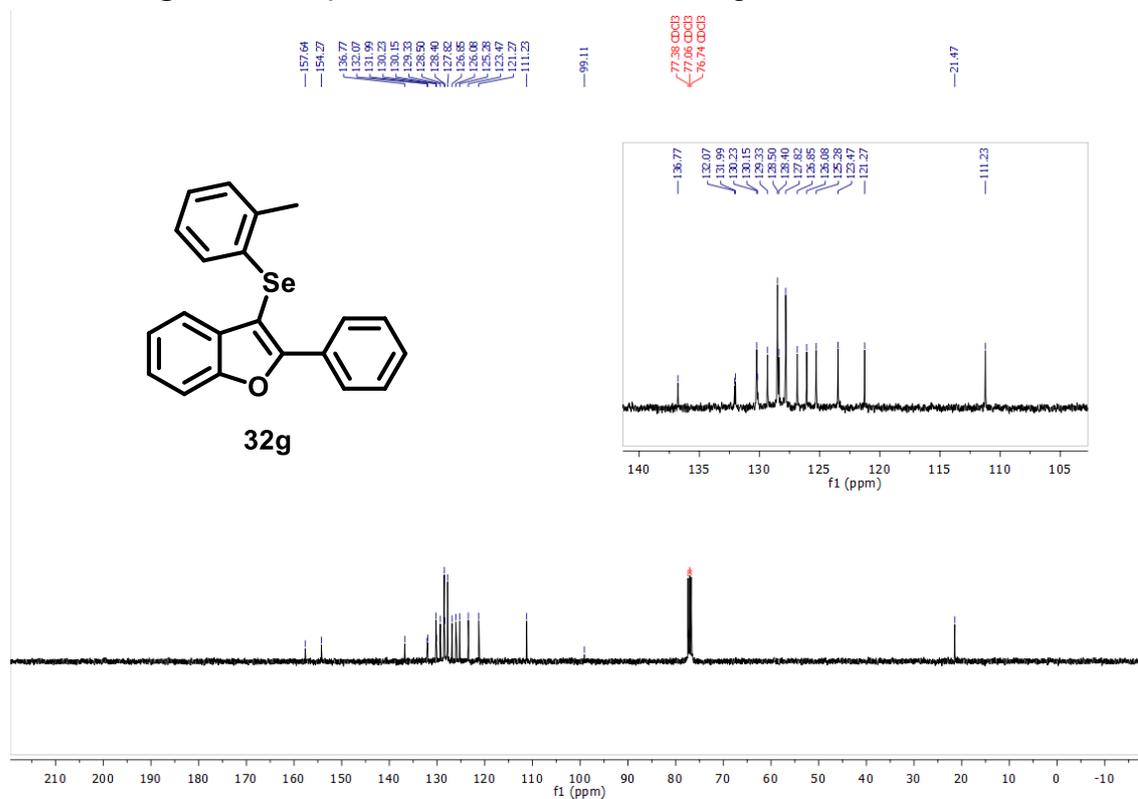


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H de 32i em CDCl_3 , 400MHz

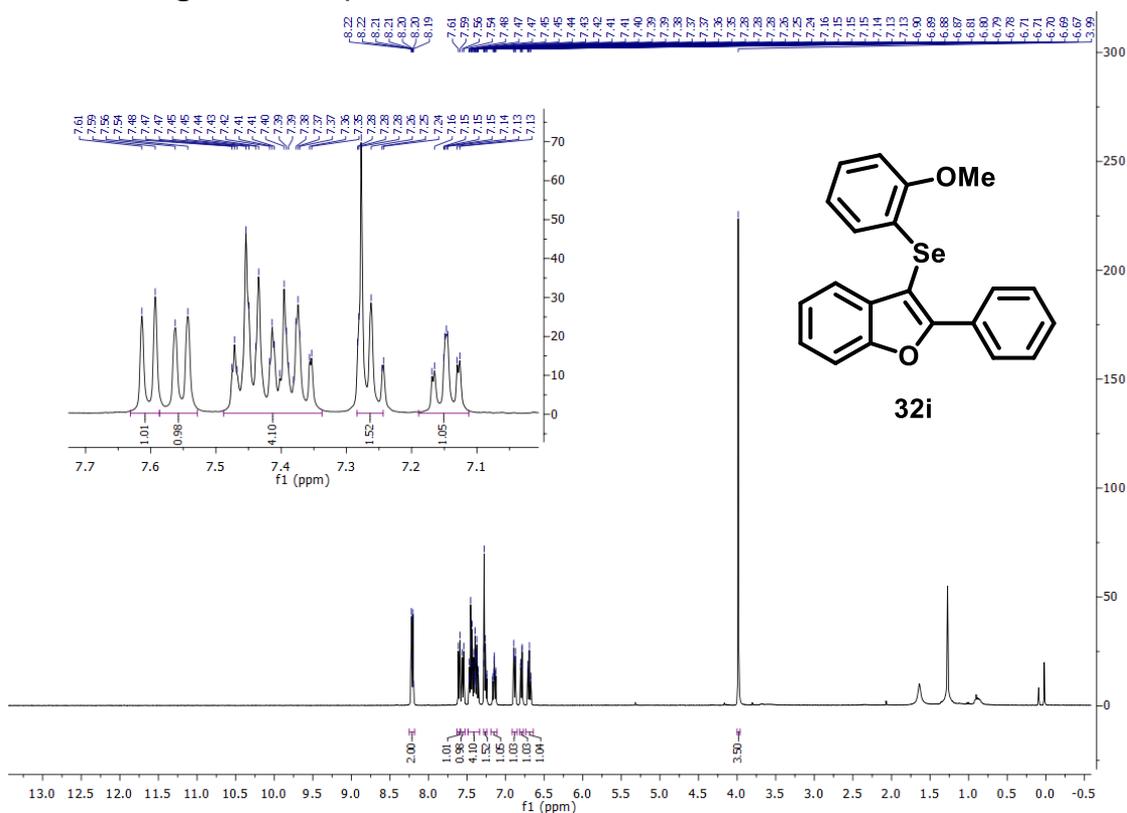


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C de 32i em CDCl_3 , 101MHz.

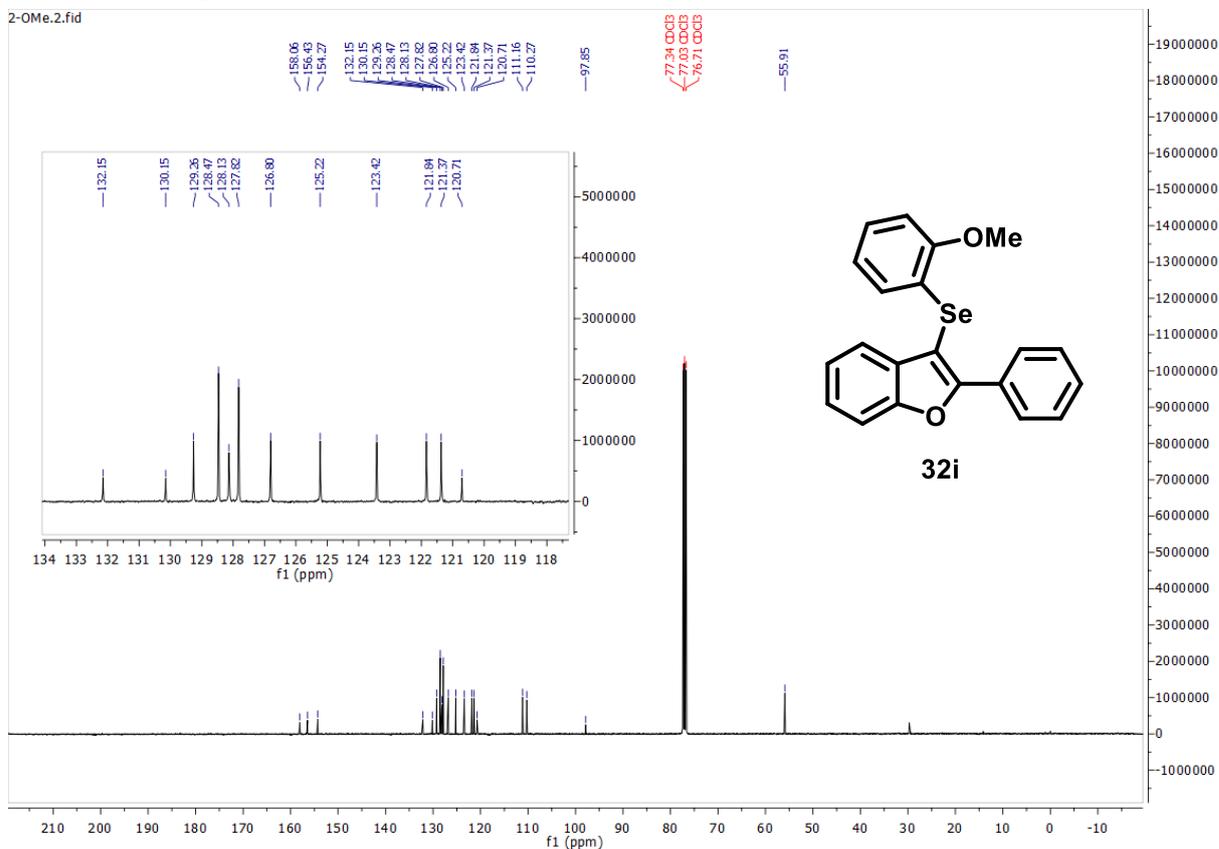


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H de 32j em CDCl_3 , 200MHz

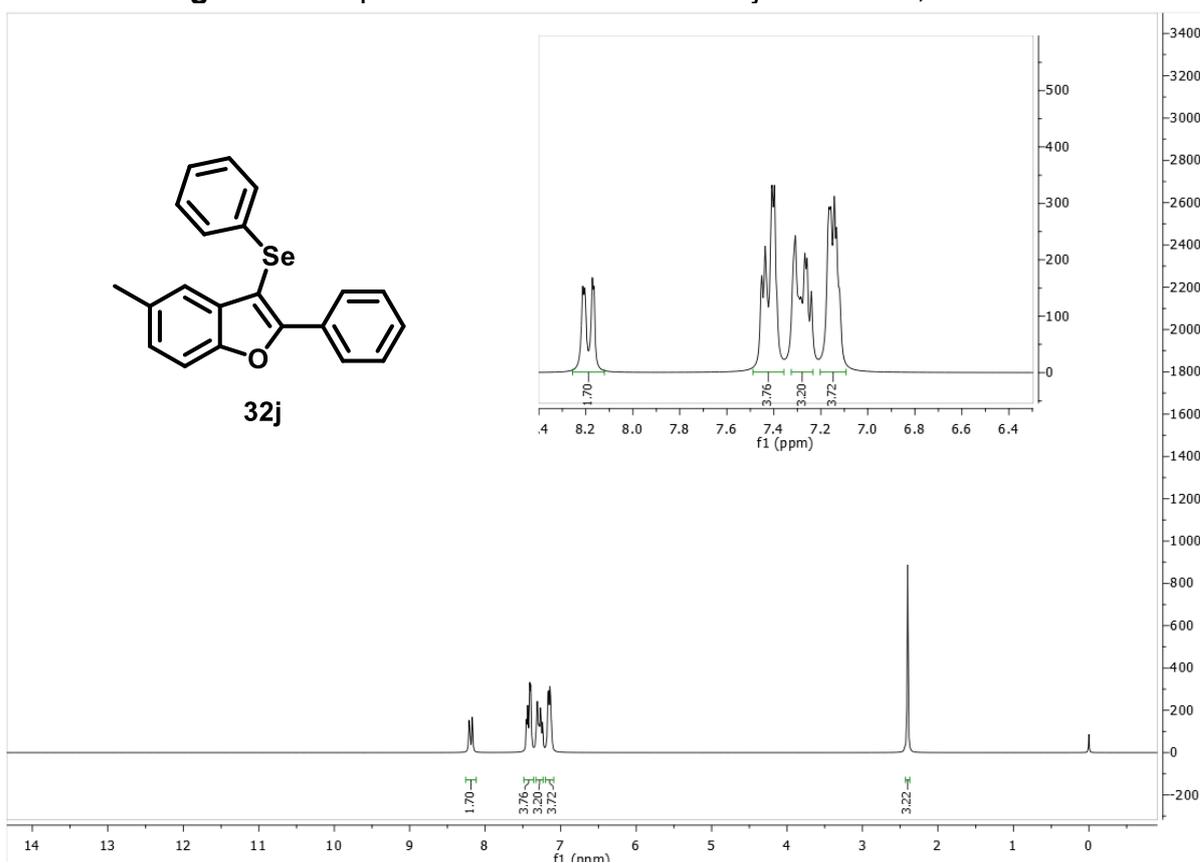


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C de 32j em CDCl_3 , 50MHz

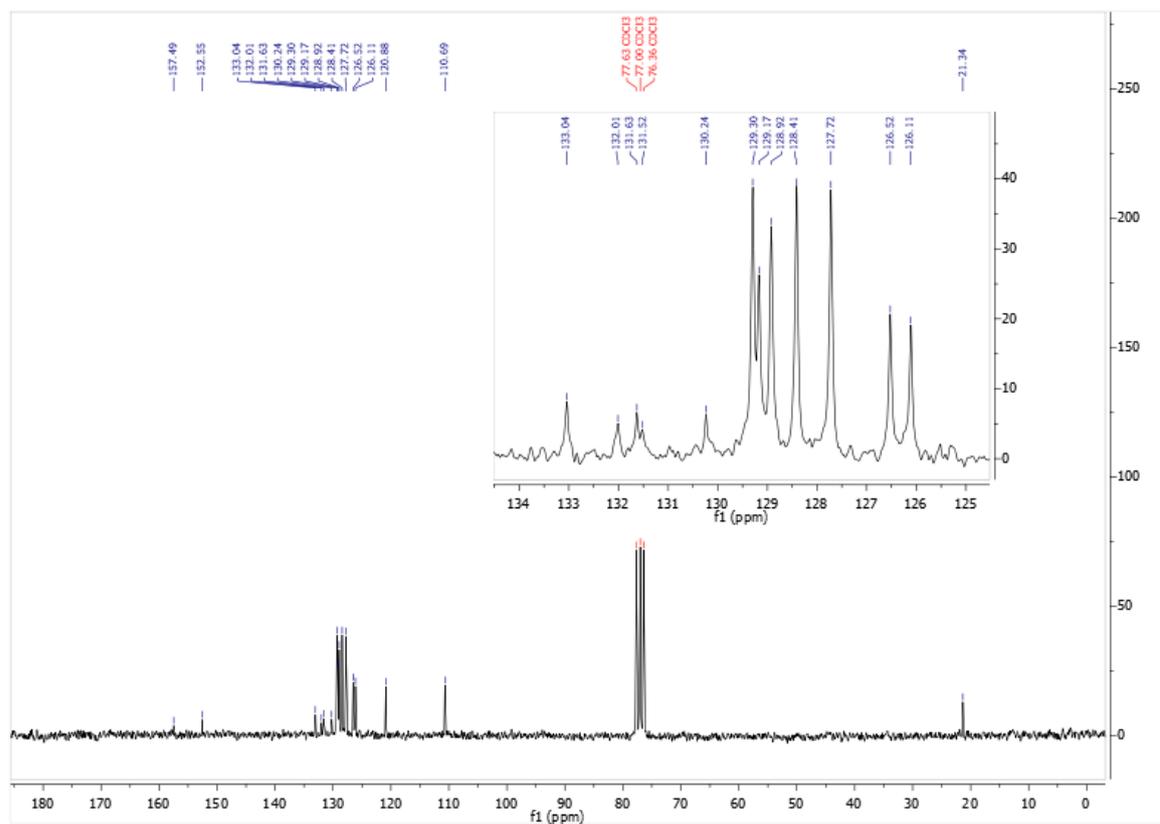


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H de 32k em CDCl_3 , 200MHz

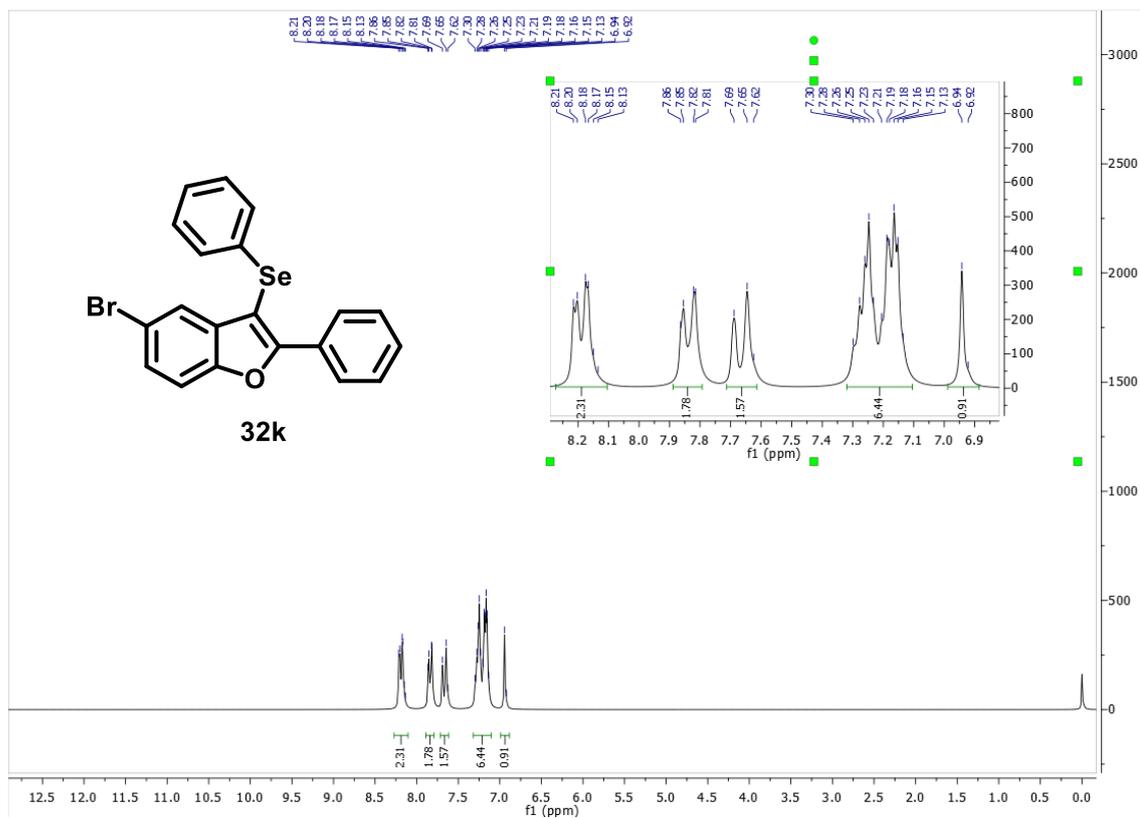


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H de 32I em CDCl_3 , 200MH

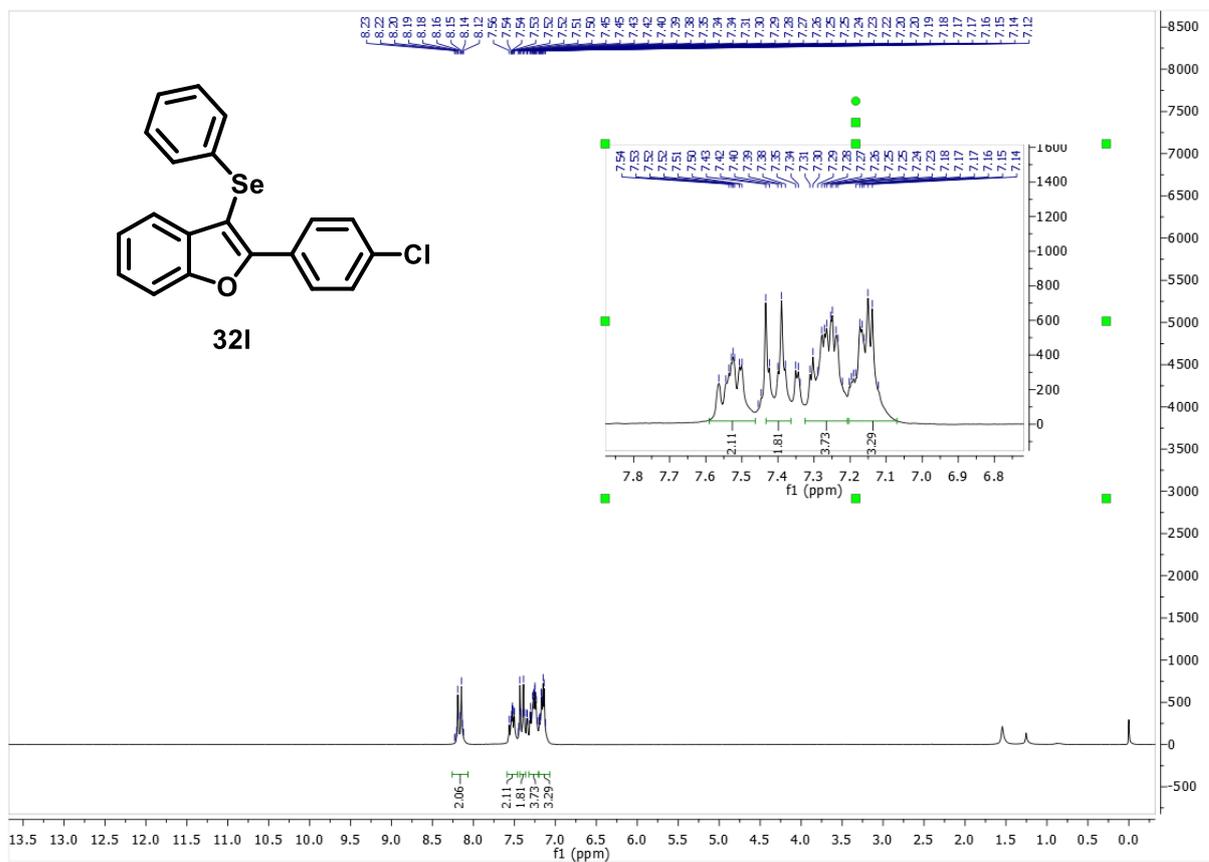


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H de 32m em CDCl_3 , 200MH

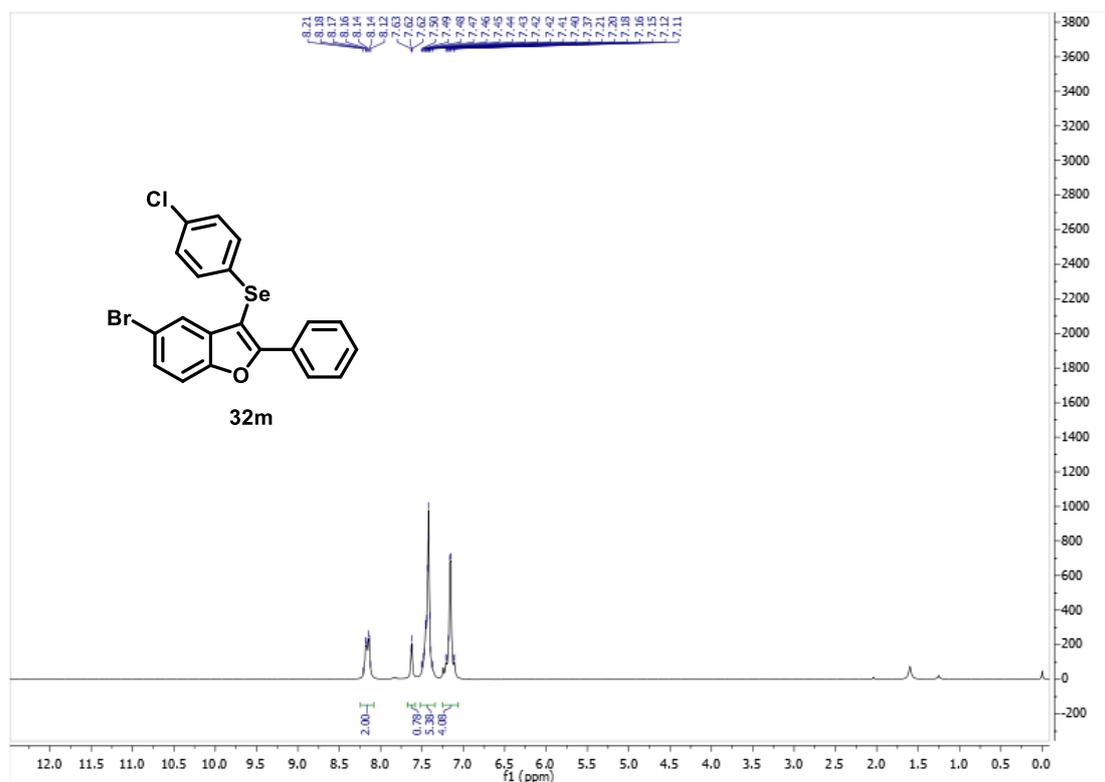


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C de 32m em CDCl_3 , 50MH

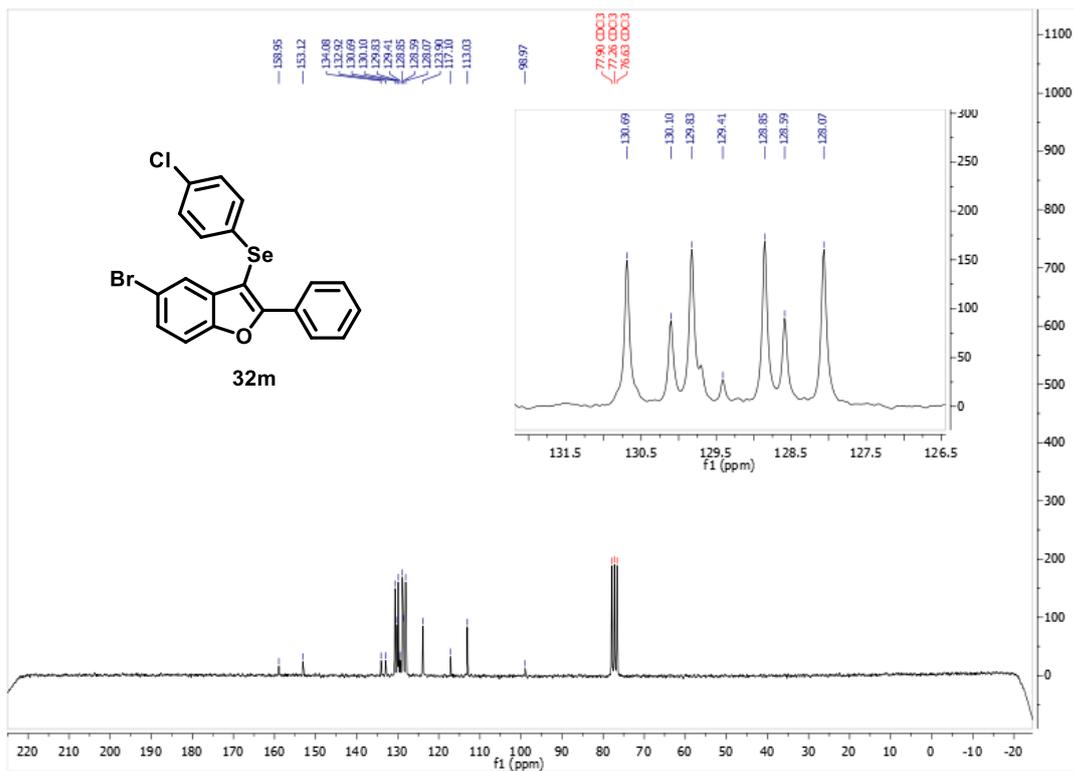


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H de 32n em CDCl_3 , 200MH

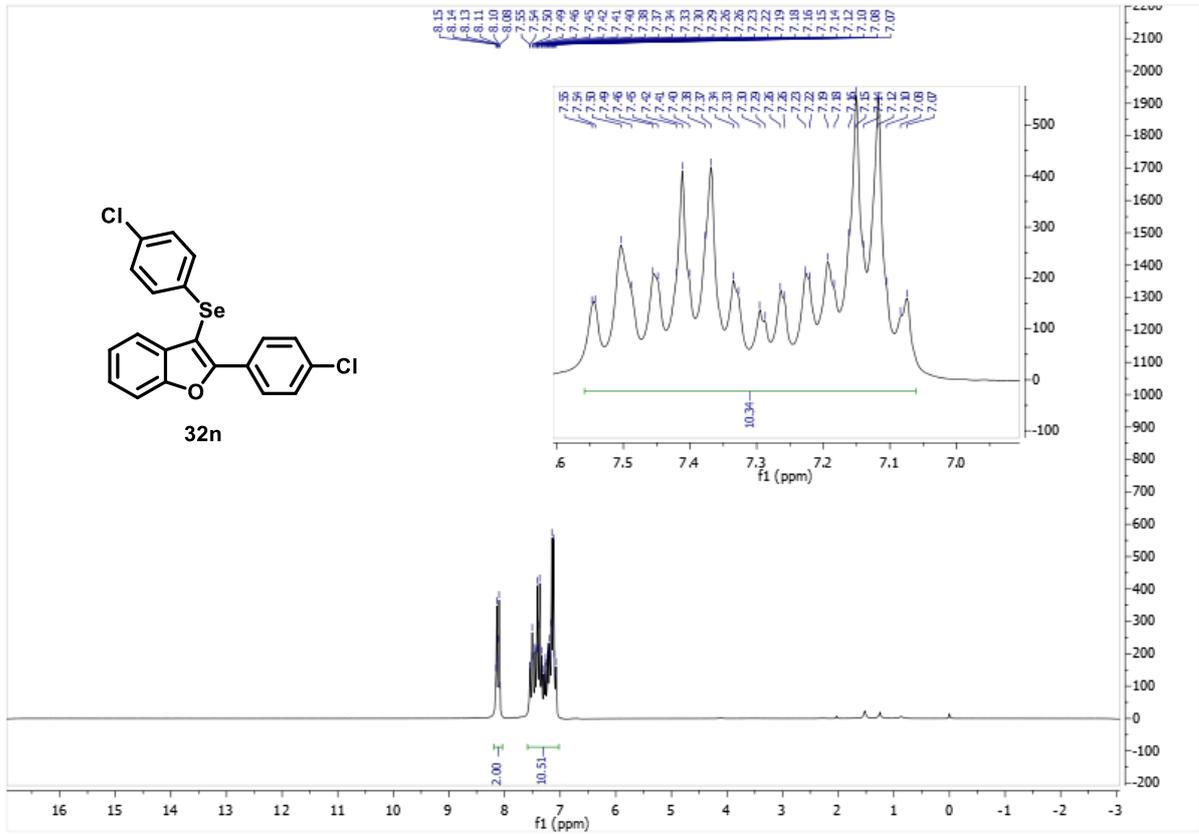


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C de 32n em CDCl_3 , 50MH

