



FURG

Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE 3-AMINO-4-(ORGANILCALCOGENIL)-
CUMARINAS MEDIADA POR CuI/DMSO**

Bruna Rafaella Schneider

PPGQTA

Rio Grande, RS - Brasil

2026

SÍNTESE DE 3-AMINO-4-(ORGANILCALCOGENIL)- CUMARINAS MEDIADA POR CUI/DMSO

por

Bruna Rafaella Schneider

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental da Universidade Federal do Rio Grande (RS), como requisito para obtenção do título de MESTRE EM QUÍMICA TECNOLÓGICA E AMBIENTAL.

PPGQTA

Rio Grande, RS – Brasil

2026

S358s

Schneider, Bruna Rafaella

Síntese de 3-amino-4-(organilcalcogenil)-cumarinas mediada por
CUI/DMSO / Bruna Rafaella Schneider. – 2026.
103f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande –
Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental,
2026.

Orientador: Dra. Angelita Manke Barcellos

1. Calcogênio. 2. Heterociclo. 3. Amino-cumarina. 4. Iodeto de
cobre. I. Barcellos, Angelita Manke. II. Título

CDU 54:504

Catálogo na fonte: Bibliotecária Doris Santana CRB10/1806

Universidade Federal do Rio Grande - FURG
Escola de Química e Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e
Ambiental

A comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado

SÍNTESE DE 3-AMINO-4-(ORGANILCALCOGENIL)CUMARINAS MEDIADA
POR CuI/DMSO

Elaborada por

Bruna Rafaella Schneider

Como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química Tecnológica e Ambiental

Comissão Examinadora

Documento assinado digitalmente
 ANGELITA MANKE BARCELLOS
Data: 06/08/2026 15:19:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Angelita Manke Barcellos (FURG)
(Presidente-Orientadora)

Documento assinado digitalmente
 LIANE KROLOW SOARES
Data: 06/08/2026 16:08:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Liane Krolow Soares (FURG)

Documento assinado digitalmente
 MANOELA DO SACRAMENTO
Data: 06/08/2026 17:55:17-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra. Manoela do Sacramento (UFPeI)

Rio Grande, 06 de agosto de 2026.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Denize e Ailton, às pessoas mais importantes da minha vida, por todo apoio, além de incentivo constante para chegar até aqui e não desistir. Aos meus avós, Rosa e José (*in memoriam*), por todo incentivo para estar numa federal;

À Prof^a. Dr^a. Angelita Manke Barcellos, agradeço profundamente pela confiança, orientação e disposição demonstradas, bem como pelos valiosos ensinamentos e aprendizados compartilhados durante todo o período de Iniciação Científica até a Dissertação;

Ao Dr. Gabriel da Costa, agradeço sinceramente pela disponibilidade, apoio e coorientação ao longo deste trabalho, bem como pelos valiosos ensinamentos, contribuições e discussões que enriqueceram este estudo e contribuíram significativamente para minha formação acadêmica e científica;

Aos meus colegas do laboratório do PSOS, pelo convívio e toda experiência compartilhada;

Aos amigos que fiz durante a jornada por toda a ajuda, compreensão e momentos de descontração;

À Universidade Federal do Rio Grande (FURG), ao departamento da Escola de Química e Alimentos (EQA – FURG);

Ao Centro Integrado de Análises (CIA – FURG);

Aos órgãos de fomento CNPq, FAPERGS, CAPES e Finep;

Eis que expresso minha profunda gratidão a todos aqueles que, de alguma maneira, estiveram presentes e contribuíram de forma significativa para a realização desta etapa crucial em minha jornada.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	VII
LISTA DE TABELAS	X
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	XI
RESUMO.....	XIII
ABSTRACT.....	XIV
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1 Síntese e aplicações de 3-amino-cumarinas	5
2.2 Síntese de cumarinas 4-(calcogenil)substituídas	8
2.3 Métodos de inserção de calcogênios	17
2.4 Calcogenação mediada por CuI/DMSO	20
3. MATERIAIS E MÉTODOS	27
3.1 Solventes e reagentes	27
3.2 Procedimento experimental	27
3.2.1 Procedimento de obtenção da 3-amino-cumarina 1a	27
3.2.2 Procedimento de obtenção das N-acetil-cumarinas 7b e 7c	29
3.2.3 Procedimento da síntese da 3-amino-4-(fenilselanil)-cumarina 3a	29
3.2.4 Procedimento da síntese das variações de escopo	30
3.2.5 Procedimentos dos testes para elucidação do mecanismo.....	31
3.2.6 Procedimento de síntese da oxidação de seleneto	33
3.2.7 Preparo de amostra para caracterização dos produtos.....	34
3.3 Equipamentos e métodos.....	34
3.3.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	34
3.3.2 Cromatografia em Coluna (CC).....	34
3.3.3 Cromatografia a Gás acoplada ao Espectrômetro de Massas (CG-EM).....	34
3.3.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	35
3.3.5 Lanterna de Emissão de Radiação UV	35
3.3.6 Equipamento de Ponto de Fusão	35
3.4 Ferramentas de software/IA	35
3.5 Dados experimentais	35
3.4.1 Dados experimentais da 3-amino-cumarina	36
3.4.2 Dados experimentais dos 3-amino-4-(organilselanil)cumarinas 3	36

3.4.3 Dado experimentais dos 3-amino-4-(organiltiol)cumarinas 3	38
3.4.4 Dados experimentais da 3-amino-4-(fenilselenóxido)-cumarina 4a	39
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	40
4.1 Escolha da metodologia	40
4.2 Otimização das condições reacionais.....	42
4.3 Estudo da versatilidade do método	48
4.3.1 Avaliando dicalcogenetos de diorganila	48
4.3.2 Avaliando 3-amino-cumarinas substituídas e 3-N-acetil-cumarinas	51
4.4 Apresentação e discussão dos dados espectrais	54
4.5 Proposta mecanística	64
4.6 Aplicação sintética.....	67
5. CONCLUSÕES	70
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
7. APÊNDICE.....	79
7.1 Espectros selecionados de RMN	79

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação estrutural da cumarina, de importantes fármacos cumarínicos e das amino-cumarinas.	2
Figura 2. Vias de síntese de cumarinas 3-(calcogenil)substituídas ou 4-(calcogenil)substituídas.	3
Figura 3. Esquema da síntese de 3-amino-4-(organilcalcogenil)-cumarinas.	4
Figura 4. Esquemas de sínteses de obtenção da 3-amino-cumarina e dos produtos obtidos por Liu e Chen e colaboradores.	6
Figura 5. Aplicações da 3-amino-cumarina 1.	7
Figura 6. Gráfico do número de publicações por posição do calcogênio em estruturas de cumarina dos anos 2005 a 2025.	8
Figura 7 . Esquema de síntese de 4-sulfenil-cumarinas de Ghosh e Majumdar.	10
Figura 8. Esquema de síntese da 3,3'-bis (4-tiohidroxicumarina) de Ibrahim.	10
Figura 9. Esquema de síntese de cumarinas 4-substituídas por enxofre de Gebauer.	11
Figura 10. Esquema de síntese das 4-(organiltiol)-cumarinas de Peng <i>et. al.</i>	11
Figura 11. Esquema de síntese das 3,4selenofeno-cumarinas de Arsenyan e colaboradores.	12
Figura 12. Esquema de síntese de selenil-cumarinas de Abdel-Hafez e colaboradores.	12
Figura 13. Esquema de síntese de calcogenação de imidazo-heterociclos de Guo e colaboradores.	13
Figura 14. Mecanismo de síntese de calcogenação de imidazo-heterociclos de Guo e colaboradores.	14
Figura 15. Esquema de síntese de selenil-cumarinas de Padilha e colaboradores.	15
Figura 16. Esquema de obtenção de sulfanil-cumarinas de Mostardeiro e colaboradores.	16
Figura 17. Esquema de obtenção de sulfanil-cumarinas de Sujatha e Khanapurmath.	17

Figura 18. Esquema de selenação de indol de Li e colaboradores.	18
Figura 19. Esquema de calcogenação de 2-naftol de Silva e colaboradores.	19
Figura 20. Calcogenação de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina e pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina por Li e colaboradores.	21
Figura 21. Calcogenação de indóis por Viera e colaboradores.	22
Figura 22. Calcogenação de anilinas por Ricordi e colaboradores.	23
Figura 23. Esquema de selenação de um derivado de pirrol por Peglow e colaboradores.	24
Figura 24. Calcogenação de benzo[<i>b</i>]furanos por Murata e colaboradores.	26
Figura 25. Esquema de síntese de 3 etapas da 3-amino-cumarina.	28
Figura 26. Esquema de síntese da 3-amino-4-(fenilselanil)-cumarina.	30
Figura 27. Esquema de variações de escopo.	31
Figura 28. Esquema de síntese da 3-amino-4-(fenilselenóxido)-cumarina.....	33
Figura 29. Estruturas de diferentes escopos relacionados a cumarina.	52
Figura 30. Cromatograma da análise da reação para o produto 3a	54
Figura 31. Espectro de massas do produto referente ao pico em 15,5 min.	55
Figura 32. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3a	56
Figura 33. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 1a	57
Figura 34. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 3a	58
Figura 35. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl ₃) do composto 3a	60
Figura 36. RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3a	61
Figura 37. RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3a	62
Figura 38. RMN-2D COSY (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3a	63
Figura 39. Espectro de RMN de ⁷⁷ Se (76 MHz, CDCl ₃) do composto 3a	64
Figura 40. Testes reacionais de estudo de mecanismo para o produto 3a	65
Figura 41. Proposta de mecanismo para a 3-amino-4-(fenilselanil)-cumarina 3a	67

Figura 42. Esquema reacional da aplicação sintética de oxidação de selênio.	68
Figura 43. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto 4a	68
Figura 44. Esquema reacional para obtenção do selenóxido a partir da geração <i>in situ</i> do 3a	69
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 1a	79
Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 1a	80
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3a	80
Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3a	81
Figura 49. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto 3a	81
Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3b	82
Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3b	82
Figura 52. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto 3b	83
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	83
Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3e	84
Figura 55. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto 3e	84
Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3f	85
Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3f	85
Figura 58. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto 3f	86
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3h	86
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3h	87
Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3i	87
Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3i	88
Figura 63. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto 4a	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Condições experimentais avaliadas para a inserção do selênio na 3-aminocumarina 1a	41
Tabela 2 – Otimização reacional para a síntese do 3-amino-4-(fenilseleno)-cumarina 3a	46
Tabela 3 – Síntese de 3-amino-4-(organilcalcogenil)cumarinas.	48
Tabela 4 – Síntese de 3-N-acetil-4-(fenilselanil)cumarinas.....	53
Tabela 5 – Atribuições e correlações dos sinais dos átomos de C e H para a molécula 3-amino-4-(fenilselanil)-cumarina 3a	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ac₂O Anidrido Acético

(Boc)₂ Di-*tert*-butil dicarbonato

CC Cromatografia em coluna

CCD Cromatografia em camada delgada

CG-EM Cromatografia a gás acoplada à Espectrometria de Massas

CIA Centro Integrado de Análises

COSY Espectroscopia de Correlação (*Correlation Spectroscopy*)

DCE Dicloroetano

DEPT Aumento sem Distorção por Transferência de Polarização

DCM Diclorometano

DMSO Dimetilsulfóxido

EMAR Espectrometria de Massas de Alta Resolução

EQA Escola de Química e Alimentos

Equiv. Equivalente

HMBC Coerência de Múltiplas Ligações Heteronucleares (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*)

HSQC Coerência Quântica Única Heteronuclear (*Heteronuclear Single-Quantum Correlation*)

Hz Unidade de frequência – hertz

IUPAC União Internacional de Química Pura e Aplicada

J Constante de acoplamento

M⁺ Íon molecular

mCPBA Ácido meta-cloroperbenzóico

mmol Unidade para a quantidade de matéria (10^{-3} mol)

m/z Razão entre massa e carga

NOESY Espectroscopia de Efeito Overhauser Nuclear (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*)

OMe Metoxila

PSOS Laboratório de Pesquisa em Síntese Orgânica Sustentável

R Grupos orgânicos ou substituintes

R_f fator de retenção

RMN Ressonância Magnética Nuclear

Temp. Temperatura

RESUMO

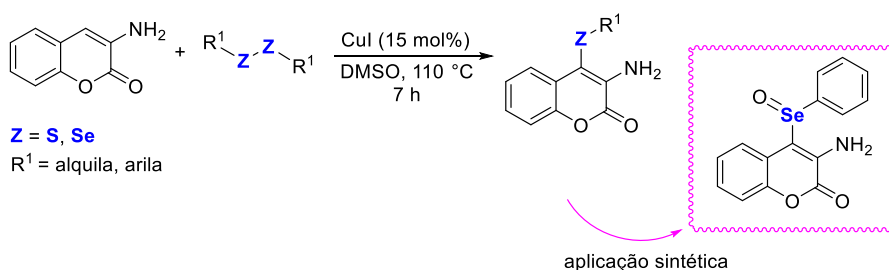
Título: SÍNTESE DE 3-AMINO-4-(ORGANILCALCOGENIL)-CUMARINAS MEDIADA POR CuI/DMSO

Autora: Bruna Rafaella Schneider

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Angelita Manke Barcellos

Coorientador: Dr. Gabriel Pereira da Costa

Esta dissertação consiste na de síntese da classe inédita de 3-amino-4-(organilcalcogenil)cumarinas. Os compostos orgânicos contendo calcogênio bem como o núcleo cumarínico são de extrema importância devido às suas propriedades biológicas. Dentro desse contexto, surge como interesse as calcogenil-cumarinas. Diversos métodos de síntese têm sido explorados para gerar esses novos compostos, ampliando seus leques de obtenção. Assim este projeto aplica um método eficiente para sintetizar 3-amino-4-(organilcalcogenil)cumarina, inserindo estrategicamente o grupo organilcalcogenil na porção pirona (posição 4) da estrutura de uma 3-aminocumarina. Dessa forma, é acessada uma molécula não relatada na literatura, revelando um método eficaz, utilizando o sistema CuI/DMSO, a 110 °C por 7 horas. Foram avaliados, diferentes dicalcogenetos, que gerou 9 produtos com rendimentos de 26 a 62%. Além disso, o estudo do mecanismo, leva a uma proposta que demonstra que a inserção do grupo organilselanila na 3-aminocumarina, pode ocorrer por via iônica e/ou radicalar. Adicionalmente, é realizada uma aplicação sintética, a oxidação do selênio.



Palavras-chave: calcogênio; heterociclo; amino-cumarina; iodeto de cobre.

ABSTRACT

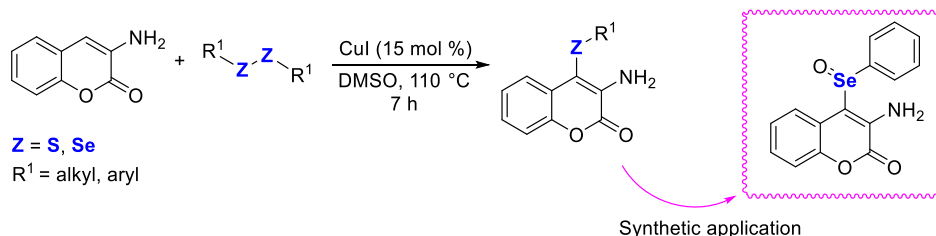
Title: CuI/DMSO-MEDIATED SYNTHESIS OF 3-AMINO-4-(ORGANOCHALCOGENYL)-COUMARINS

Author: Bruna Rafaella Schneider

Advisor: Prof. Dr. Angelita Manke Barcellos

Co-advisor: Dr. Gabriel Pereira da Costa

This master's dissertation consists of the synthesis of an unprecedented class of 3-amino-4-(organochalcogenyl)coumarins. Organic compounds containing chalcogen atoms, as well as the coumarin scaffold, are of considerable importance due to their biological properties. Within this context, chalcogenyl-substituted coumarins have emerged as compounds of significant interest. Several synthetic methods have been explored to generate these compounds, thereby expanding the range of available synthetic approaches. Thus, this work employed an efficient methodology for the synthesis of 3-amino-4-(organochalcogenyl)coumarins by strategically introducing the organochalcogenyl group into the pyrone moiety (C-4 position) of the 3-aminocoumarin framework. Consequently, a molecule not previously reported in the literature was accessed using a CuI/DMSO system at 110 °C for 7 h. Different dichalcogenides were evaluated, leading to the synthesis of 9 products in yields ranging from 26% to 62%. Furthermore, mechanistic studies led to a proposal suggesting that the introduction of the organoselanyl group into 3-aminocoumarin may occur through ionic and/or radical pathways. Additionally, a synthetic application involving the oxidation of the selenium moiety was carried out.



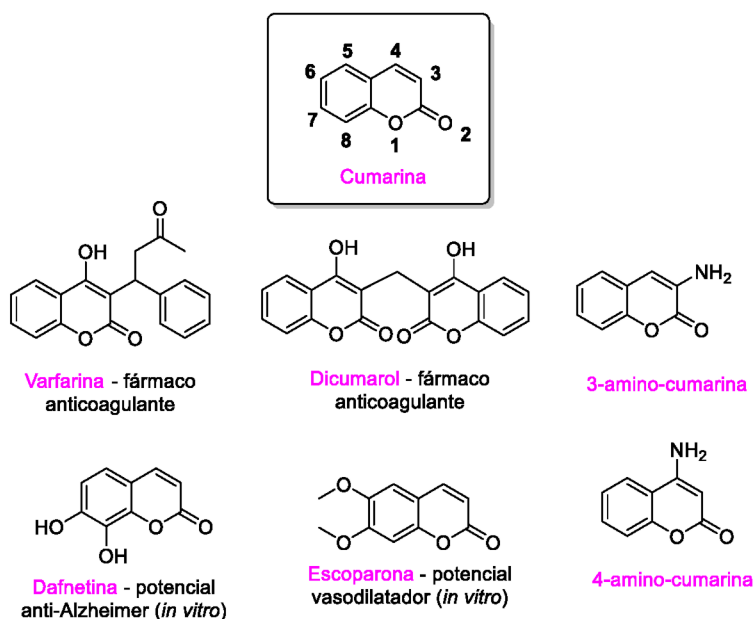
Keywords: Chalcogen; heterocycle; aminocoumarin; copper iodide.

1. INTRODUÇÃO

As cumarinas, pertencem à classe das lactonas (ésteres cíclicos) e possuem uma estrutura formada por um anel benzênico ligado a um anel de pirona. Estas conhecidas também como α -benzopironas, têm despertado grande interesse na comunidade científica, pela aplicação farmacológica e pelos potenciais de aplicações biológicas (Citarella *et al.*, 2024; Flores-Morales *et al.*, 2023). Sua numeração do núcleo segue a ordem da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), Figura 1. Estudos relacionados a cumarinas iniciaram a aproximadamente 200 anos atrás, quando foi isolada e purificada pela primeira vez em 1820 por Vogel, sendo que o nome deste amplo grupo químico tem origem na planta *Coumarouna odorata*. A cumarina é um metabólito secundário amplamente presente em diversas famílias de plantas e em óleos essenciais de ocorrência natural. Os estudos sobre as propriedades terapêuticas dos compostos cumarínicos e derivados, surgiram apenas após o início do século XX, sendo publicada a primeira revisão abrangente sobre as funções biológicas e farmacológicas das cumarinas e seus derivados (Lake, 1999; Harborne, 1982; Borges *et al.*, 2005).

Nesse contexto, os derivados de cumarina têm despertado considerável interesse científico, destacando-se as 3-amino-cumarinas e as 4-amino-cumarinas. Foi observado que esses compostos constituem importantes intermediários sintéticos, apresentando ampla aplicabilidade na obtenção de diversos derivados cumarínicos e de sistemas heterocíclicos estruturalmente relacionados (Figura 1) (Chen *et al.*, 2022). Isto pois, a presença do grupo amino primário ($-NH_2$), um grupo funcional de alta reatividade, confere elevada versatilidade sintética às amino-cumarinas, este grupo pode participar de diversas transformações incluindo reações de acilações, alquilações, condensações e ciclizações (Clayden; Greeves; Warren, 2012).

Figura 1. Representação estrutural da cumarina, de importantes fármacos cumarínicos e das amino-cumarinas.

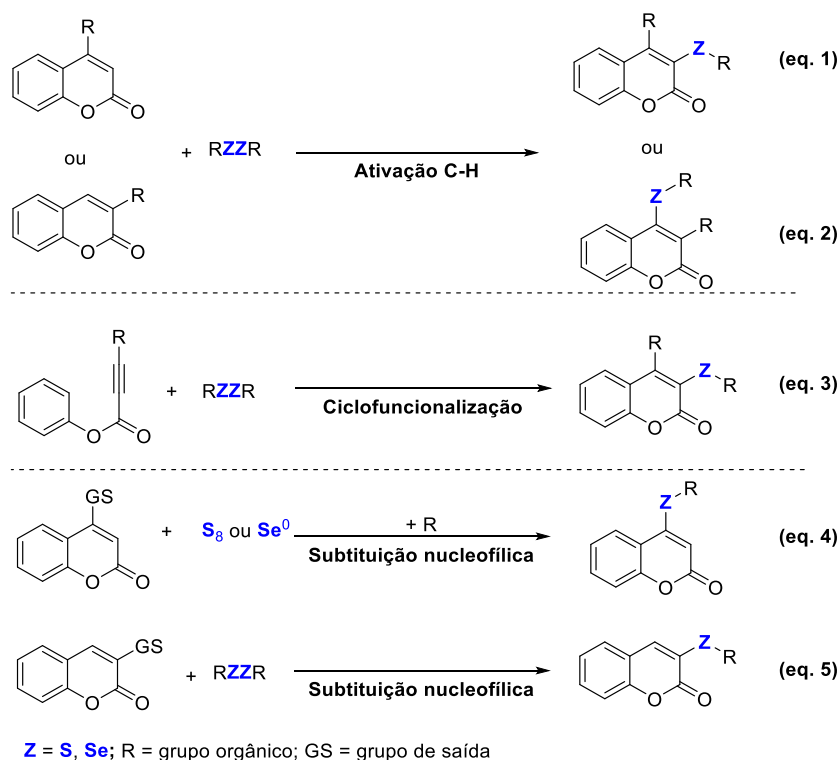


Dentro desta linha de pesquisa, cumarinas que possuem um átomo de H substituído por um grupamento organocalcogênio, sendo um átomo de calcogênio, o enxofre (S), selênio (Se) ou telúrio (Te), que está diretamente ligado a um carbono sp^2 de posição 3 a 8, representa também uma parte da classe de compostos denominada organocalcogênios. Esses compostos organocalcogênios apresentam, na literatura, uma ampla gama de métodos de síntese e caracterização, com destaque para o desenvolvimento de novas estruturas que possam vir a apresentar potencial biológico/farmacológico, ou melhoria da estabilidade e/ou funcionalização para expansão no ramo indústria ou medicinal (Dwivedi *et al.*, 2025).

Considerando as aplicações terapêuticas de derivados cumarínicos, e a variedade de métodos de síntese e caracterização de organocalcogênios com potencial aplicação biológica, é de interesse sintético os derivados cumarínicos contendo calcogênios. Atualmente, é encontrado na literatura a síntese de uma variedade de derivados cumarínicos, tais como as cumarinas 3-(calcogenil)substituídas ou 4-(calcogenil)substituídas. Até o momento, alguns caminhos foram desenvolvidos para a formação da ligação C-calcogênio, principalmente C–Se e C–S, pode ocorrer por diferentes estratégias sintéticas, incluindo a ativação C–H do núcleo cumarínico (eq. 1 e

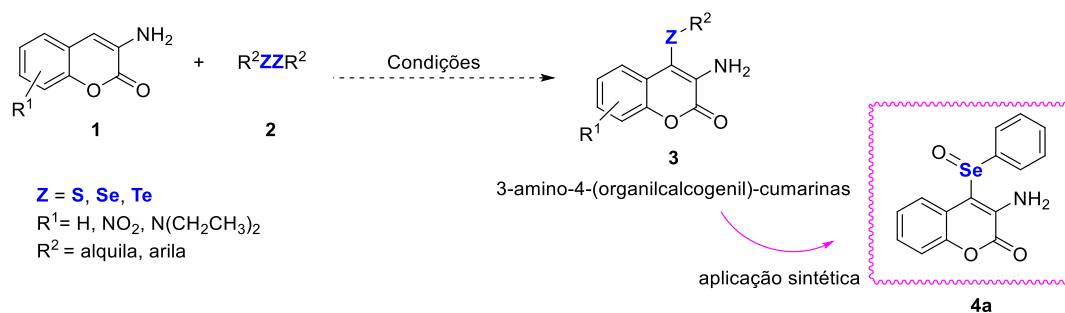
2) (Mostardeiro *et al.*, 2020; Fang *et al.*, 2019), durante a etapa de ciclização (eq. 3) (Gehrtz *et al.*, 2019) ou por meio de substituição nucleofílica (eq. 4 e 5) (Sahay *et al.*, 2025; Guo *et al.*, 2017). O calcogênio a ser inserido, por sua vez, pode ser derivado de precursores como dicalcogenetos de diorganila, bem como de enxofre ou selênio elementares (Figura 2).

Figura 2. Vias de síntese de cumarinas 3-(calcogenil)substituídas ou 4-(calcogenil)substituídas.



Dessa forma, os derivados cumarínicos funcionalizados com calcogênios, especialmente as 4-organocalcogenil-cumarinas, representam uma classe relevante de moléculas. O presente estudo tem como objetivo, desta forma, sintetizar a classe inédita de 3-amino-4-(organilcalcogenil)-cumarina **3**, a partir de uma reação entre 3-amino-cumarinas **1** e dicalcogenetos de diorganila **2**, utilizando uma estratégia de clivagem das ligações S-S, Se-Se e Te-Te. Adicionalmente, com o objetivo de avaliar a aplicabilidade sintética do composto obtido, propõem-se oxidar o selênio de um dos compostos obtidos, levando ao produto **4a**.

Figura 3. Esquema da síntese de 3-amino-4-(organilcalcogenil)-cumarinas.



A justificativa para essa síntese baseia-se na ausência, na literatura, de qualquer descrição da obtenção da classe de 3-amino-4-(organilcalcogenil)-cumarinas **3**. Além da elucidação da estrutura, o trabalho visa a ampliação do conhecimento científico quanto a reatividade de 3-amino-cumarinas, bem como viabilizar estudos futuros da molécula em áreas como desenvolvimento de novos fármacos, pesquisa medicinal ou criação de novos materiais com propriedades inovadoras.

2. REVISÃO DA LITERATURA

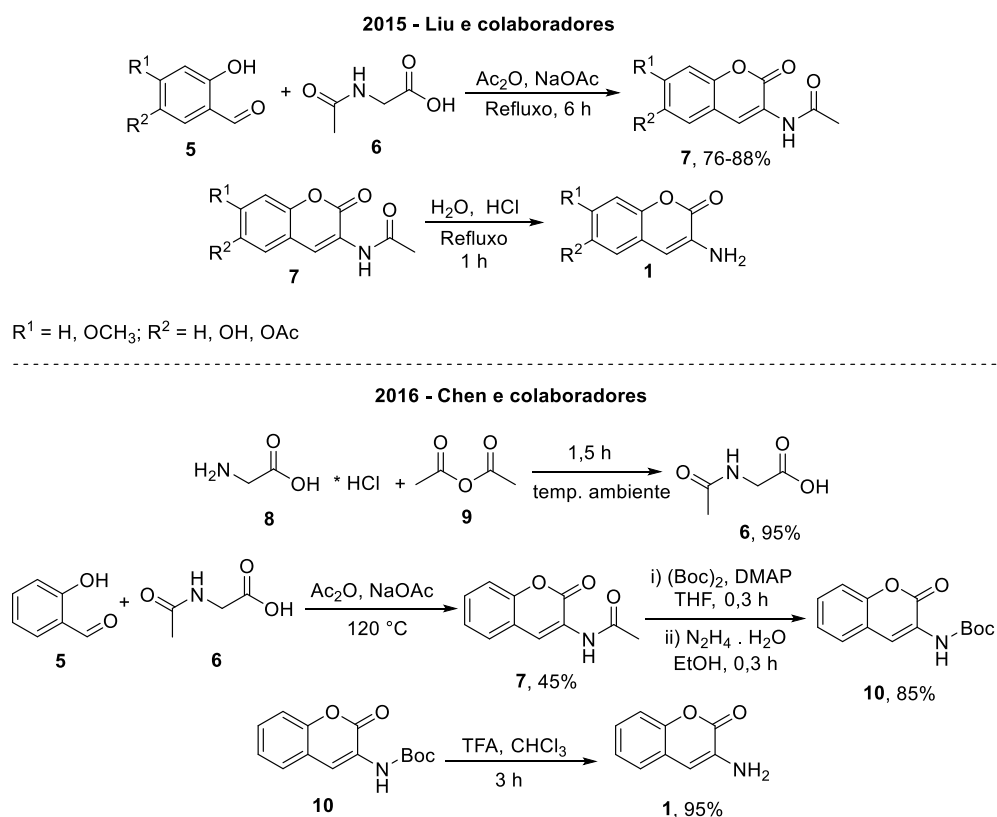
De modo geral, este referencial bibliográfico irá abordar as fundamentações relacionadas ao trabalho. Sendo a obtenção do reagente cumarínico alvo. Seguido por métodos de síntese de cumarinas 4-(calcogenil)substituídas. Então será abordado alguns métodos de inserção de selênio, por fim uma revisão de funcionalização de compostos orgânicos mediado por CuI/DMSO.

2.1 Síntese e aplicações de 3-amino-cumarinas

Na literatura, são descritas diversas rotas sintéticas para a obtenção de 3-acetamino-cumarinas e/ou 3-amino-cumarinas, as quais geralmente requerem ao menos duas etapas reacionais: uma etapa de fechamento de anel e outra de desproteção (Pandya *et al.*, 2019; Hamama *et al.*, 2017). Dentre as metodologias, duas rotas sintéticas, quais são adotadas neste trabalho, são apresentadas na Figura 4.

Em 2015, Liu e colaboradores desenvolveram uma rota, em 2 etapas, para preparar as 3-triazolo-cumarinas. A primeira etapa consiste na reação de condensação de Perkin, entre o salicialdeído substituídos **5** e a *N*-acetilglicina **6**, para a formação da 3-acetaminocumarinas **7** em rendimentos de 76-88%. Estas passaram por uma etapa de hidrólise ácida de uma acetamida, removendo o grupo acetila da amina, para gerar três compostos de 3-amino-cumarinas substituídas, em rendimentos não informados **1** (Liu *et al.*, 2015).

Figura 4. Esquemas de sínteses de obtenção da 3-amino-cumarina e dos produtos obtidos por Liu e Chen e colaboradores.



No ano seguinte, 2016, Chen e colaboradores, descreveram a síntese de piridinas fundida com cumarina utilizando a 3-amino-cumarina **1** como intermediário. Primeiro ocorre a acetilação da glicina, onde o cloridrato de glicina **8** reagiu com anidrido acético **9** por 1,5 h à temperatura ambiente, formando a *N*-acetilglicina **6** em 95% de rendimento. Esta foi submetida a reação com salicilaldeído **5** e acetato de sódio à 120 °C, originando a 3-acetoamino-cumarina **7** em 45% de rendimento, uma reação do tipo Perkin. Após duas etapas, uma de proteção da amina com o grupo protetor *tert*-butoxicarbonil (BOC) e outra de desproteção, perda deste mesmo grupo, os autores obtiveram a 3-amino-cumarina **1** em 95% de rendimento (Chen *et al.*, 2016).

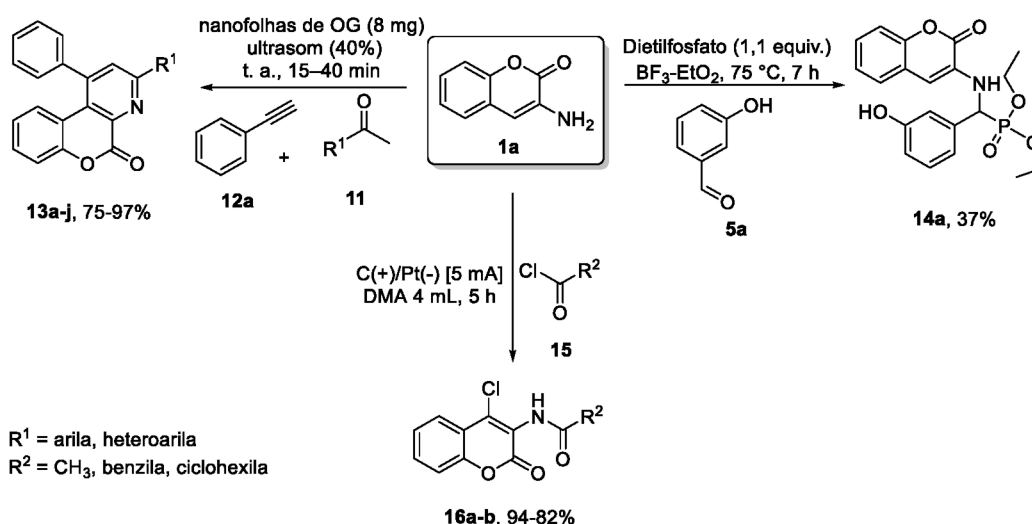
Comparando as metodologias, a rota descrita por Liu permite a obtenção da 3-amino-cumarina **1** em um menor número de etapas sintéticas. Entretanto, os autores não relatam o rendimento global ou da etapa de formação do composto, o que dificulta uma avaliação mais precisa de sua eficiência. Por outro lado, a metodologia desenvolvida por

Chen mostrou-se eficiente para a obtenção da 3-amino-cumarina **1**, fornecendo o produto em excelente rendimento na etapa final. Contudo, essa estratégia requer um maior número de etapas sintéticas para acessar o composto.

Nos últimos anos, é possível encontrar uma gama de trabalhos que abordam a 3-amino-cumarina como precursor de uma variedade de produtos com porções estruturais de cumarinas (Figura 5). Por exemplo, no trabalho de Kausar e colaboradores, de 2025, em que a 3-amino-cumarina **1a**, reage com aldeídos **11** e o fenilacetileno **12a**, na presença de nanofolhas de óxido de grafeno (GO) assistida por ultrassom, para obter pirido[2,3-*c*]cumarinas **13a-j**, ocorrendo uma reação do tipo Povarov (Kausar *et al.*, 2025).

Com uma proposta diferente, Yang e colaboradores, sintetizou o produto α -aminofosfonatos **14a**, a partir de uma reação Kabachnik–Fields, entre o aldeído **5a**, o reagente **1a** e o dietilfosfato na presença de eterato de trifluoreto de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) (Yang *et al.*, 2023). Ainda partindo 3-amino-cumarina **1a**, reagindo-a com cloretos de acetila **15**, pode-se chegar aos produtos amido-cumarinas **16a-b**, pelo trabalho de 2026 de Ponra e colaboradores, na qual ocorre uma reação de halogenação/amidação eletroquímica *one-pot* (Ponra *et al.*, 2026).

Figura 5. Aplicações da 3-amino-cumarina 1.

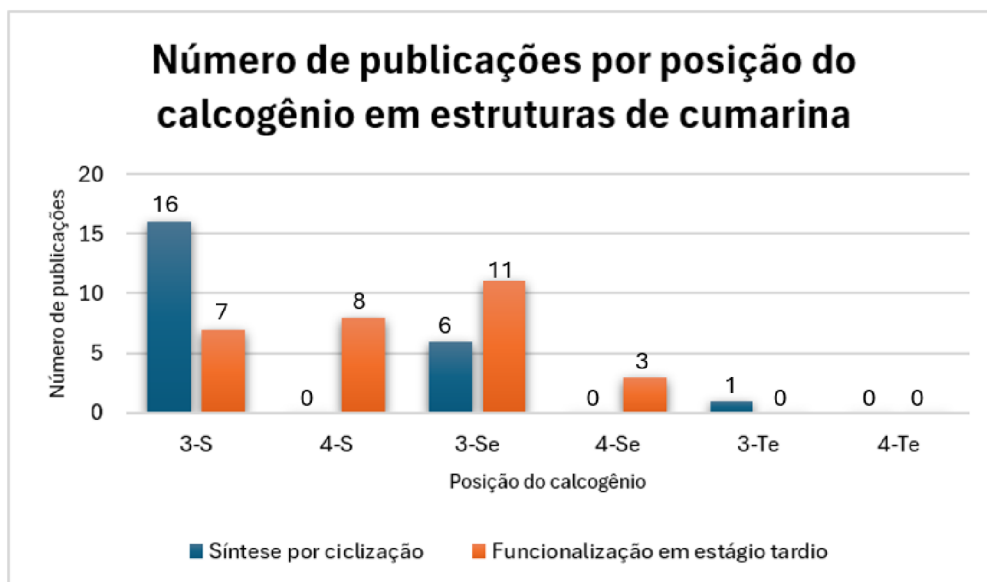


2.2 Síntese de cumarinas 4-(calcogenil)substituídas

A literatura apresente uma ampla variedade de estudos sobre a síntese de cumarinas, incluindo aquelas a respeito da inserção de um átomo de calcogênio nas posições 3 a 8 dessa classe de moléculas. Apesar dos avanços recentes e do desenvolvimento de metodologias sintéticas voltadas à obtenção desses derivados, ainda há espaço significativo para aprimorar a eficiência e a seletividade dessas transformações, nas posições 3 e 4.

Através do levantamento da literatura, que ocorreu por referências cruzadas e pesquisas direcionadas na bases de dados *Sci-finder* e *Google Scholar*, pelas palavras-chaves '*Chalcogen-coumarin, Sulfur-containing coumarins, Selenium-containing coumarins, Tellurium-containing coumarins*', foi possível analisar que nos últimos 20 anos foram publicados mais de 40 artigos relacionados a síntese de cumarinas substituídas na posição C-3 ou C-4 pelos calcogênios S, Se ou Te. Ao qual foram classificados em duas categorias, sendo estas a síntese por ciclização e a funcionalização tardia (Figura 6).

Figura 6. Gráfico do número de publicações por posição do calcogênio em estruturas de cumarina dos anos 2005 a 2025.

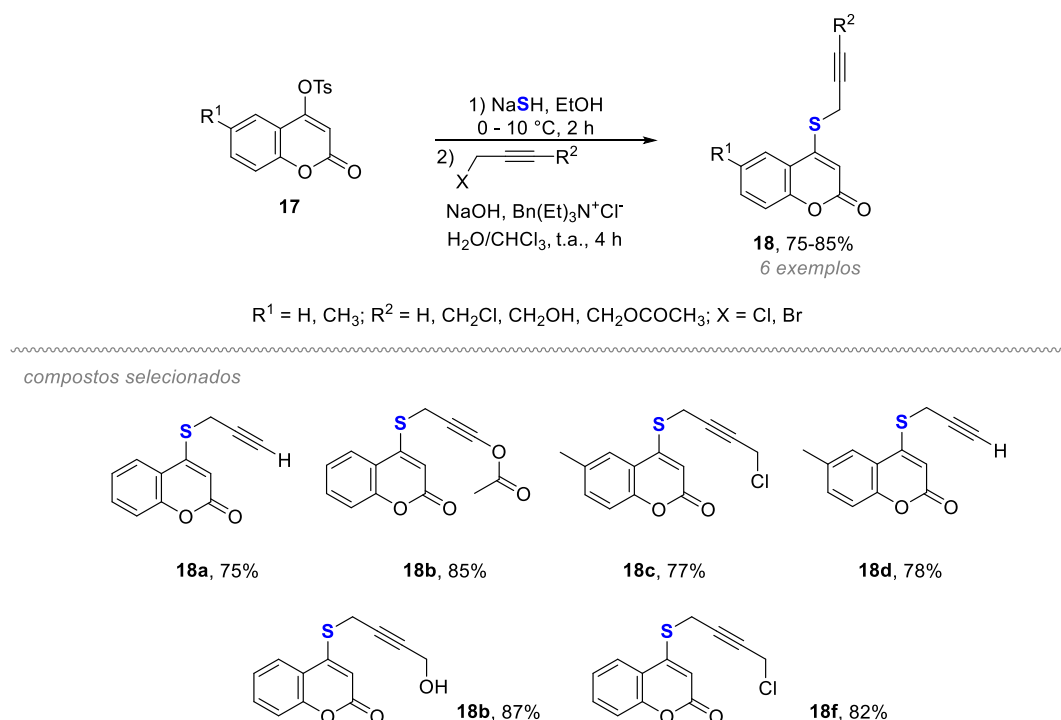


Funcionalização em estágio tardio é uma transformação química desejada em uma molécula complexa para fornecer pelo menos um análogo em quantidade e pureza suficientes para um determinado propósito, sem a necessidade de instalar um grupo funcional que sirva exclusivamente para permitir tal transformação. (Borgel e Ritter, 2020, p.1877, tradução).

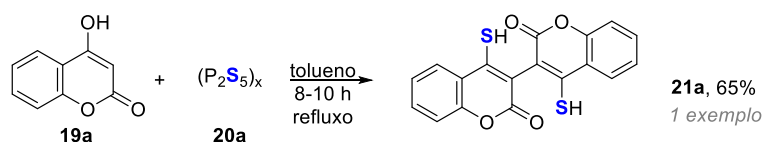
Entretanto, não existem critérios bem definidos para estabelecer se uma reação se enquadra como uma funcionalização em estágio tardio (Börgel; Ritter, 2020). Portanto para essa revisão, consideramos que a funcionalização em estágio tardio abordada será destinada como categoria aos artigos que ocorre a incorporação direta de grupos organocalcogenados em estruturas de cumarina pré-formadas.

Observa-se que a funcionalização tardia é a principal estratégia utilizada para a obtenção desses compostos. Adicionalmente, a maioria dos trabalhos descreve a síntese de 3-calcogenilcumarinas. Esta dissertação, entretanto, foca na síntese de cumarinas 4-calcogenil-substituídas, de modo que, a seguir, partindo do levantamento de dados apresentados anteriormente na Figura 7, são descritas 11 publicações, reportadas para essa estratégia de funcionalização tardia.

Majumdar e Ghosh (2002), reportaram a síntese de sulfenil-cumarinas, Figura 7, por uma reação de rearranjo tio-Claisen. Os autores relatam a reação de substituição nucleofílica entre as 4-tosil cumarinas **17** e o hidrossulfeto de sódio na presença de etanol, gerando as 4-tiolcumarinas que em seguida reagiram com haletos de propargila em um sistema bifásico formado por clorofórmio e solução aquosa de NaOH (1%), na presença de cloreto de benziltriethylamônio (BTEAC) como catalisador de transferência de fase, à temperatura ambiente por 4 h. Os seis exemplos de sulfenil-cumarinas **18** foram obtidos em rendimentos de 75 a 85%.

Figura 7 . Esquema de síntese de 4-sulfenil-cumarinas de Majumdar e Ghosh.

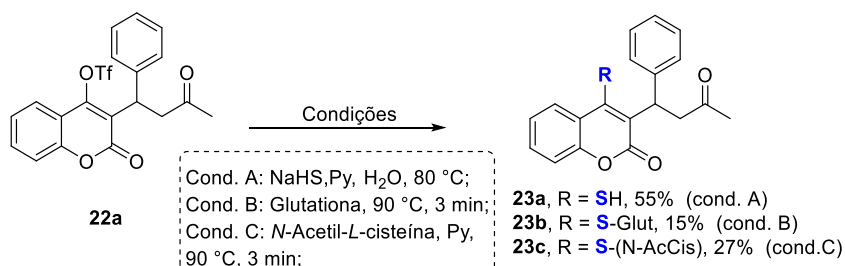
Ibrahim (2006), descreveu uma reação de tioação entre a 4-hidroxycumarina **19a** e o pentassulfeto de fósforo **20a**, utilizando tolueno como solvente, sob condições de refluxo por 8–10 horas. Nessas condições, foi obtida a 3,3'-bis(4-tiohidroxycumarina) **21a**, com 65% de rendimento (Figura 8). Destaca-se que o produto **21a** apresenta uma estrutura dimérica, formada pela união de duas unidades de cumarina contendo grupos tiohidroxila.

Figura 8. Esquema de síntese da 3,3'-bis (4-tiohidroxycumarina) de Ibrahim.

No ano seguinte, Gebauer (2007) abordou uma reação de substituição nucleofílica entre um triflato **22a** derivado da varfarina (fármaco anticoagulante) com 3 diferentes nucleófilos contendo enxofre (hidrossulfeto de sódio, glutatona e *N*-acetil-*L*-cisteína).

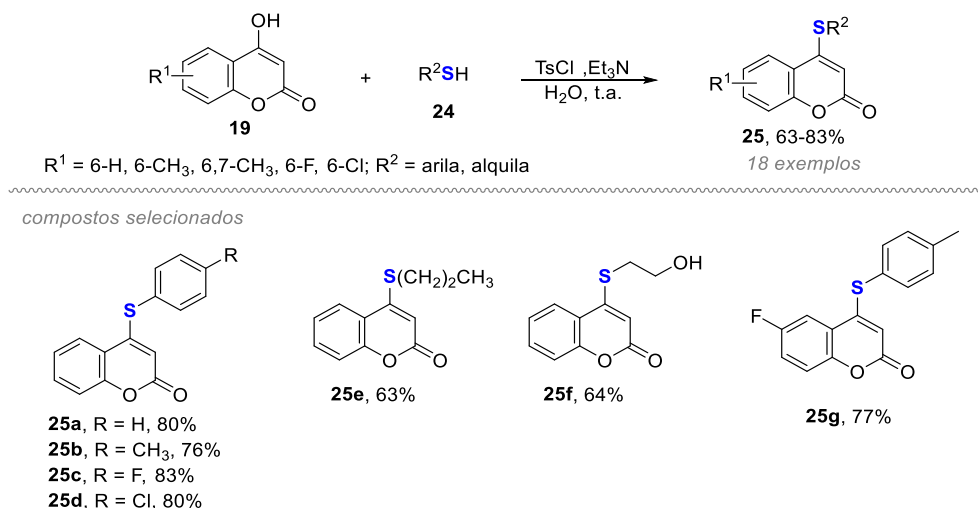
Sob diferentes condições para cada produto, relatou-se os produtos **23a-c** com rendimentos moderados, Figura 9.

Figura 9. Esquema de síntese de cumarinas 4-substituídas por enxofre de Gebauer.



Peng *et al.* (2009), reportaram a síntese de 4-sulfenilcumarinas **25** através 4-hidroxycumarinas **19**, reagindo com tióis **24** na presença de cloreto de 4-toluenossulfonil e trietilamina em água a temperatura ambiente, via substituição nucleofílica, Figura 10. Dezoito derivados de cumarinas substituídas por um grupo organoenxofre na posição 4 **25** foram obtidos, com rendimentos que variaram de 63 a 83%, por reação de sulfonilação.

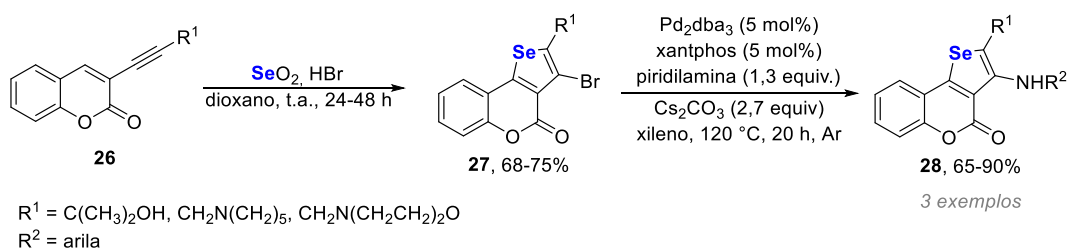
Figura 10. Esquema de síntese das 4-(organiltiol)-cumarinas de Peng *et. al.*



Arsenyan *et al.* (2015), relataram reações de várias etinilcumarinas **26** com óxido de selênio(IV) e ácido bromídrico concentrado realizadas em dioxano (solvente) à temperatura ambiente por 24 a 48 horas. Gerando os produtos **27** com rendimentos de

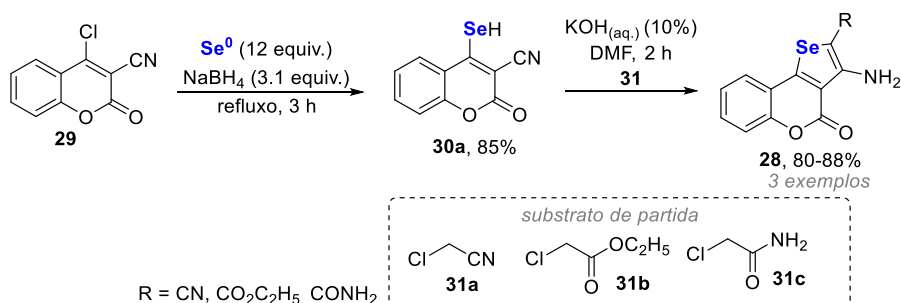
ate 75%. Três destes produtos foram então tratados com $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como fonte de paládio(0) e Xantphos como ligante, na presença de piridialmina, carbonato de cério (Cs_2CO_3) e xileno (solvente), a 120 °C por 20 horas em atmosfera de argônio, para obter os três produtos **28** com rendimentos de 65 a 90%, Figura 11.

Figura 11. Esquema de síntese das 3,4-selenofeno-cumarinas de Arsenyan e colaboradores.



Abdel-Hafez *et al.* (2016), relataram a síntese de derivados de selenocumarinas contendo selenofenos, Figura 12. Para isso, eles reagiram 4-cloro-3-ciano-cumarina **29** com selênio elementar e borohidreto de sódio (NaBH_4) em etanol sob refluxo de 3 horas, formando por substituição nucleofílica, primeiramente o intermediário 3-ciano-4-selenocumarinaselenol **30a**. Este por sua vez, reagiu com diferentes halo-ácidos **31**, na presença de hidróxido de potássio (KOH) aquoso e *N,N*-dimetilformamida (DMF) por 2 horas, sob condições de ciclização de Thorpe–Ziegler, gerando três produtos **28**, derivados de seleno-cumarinas em bons rendimentos.

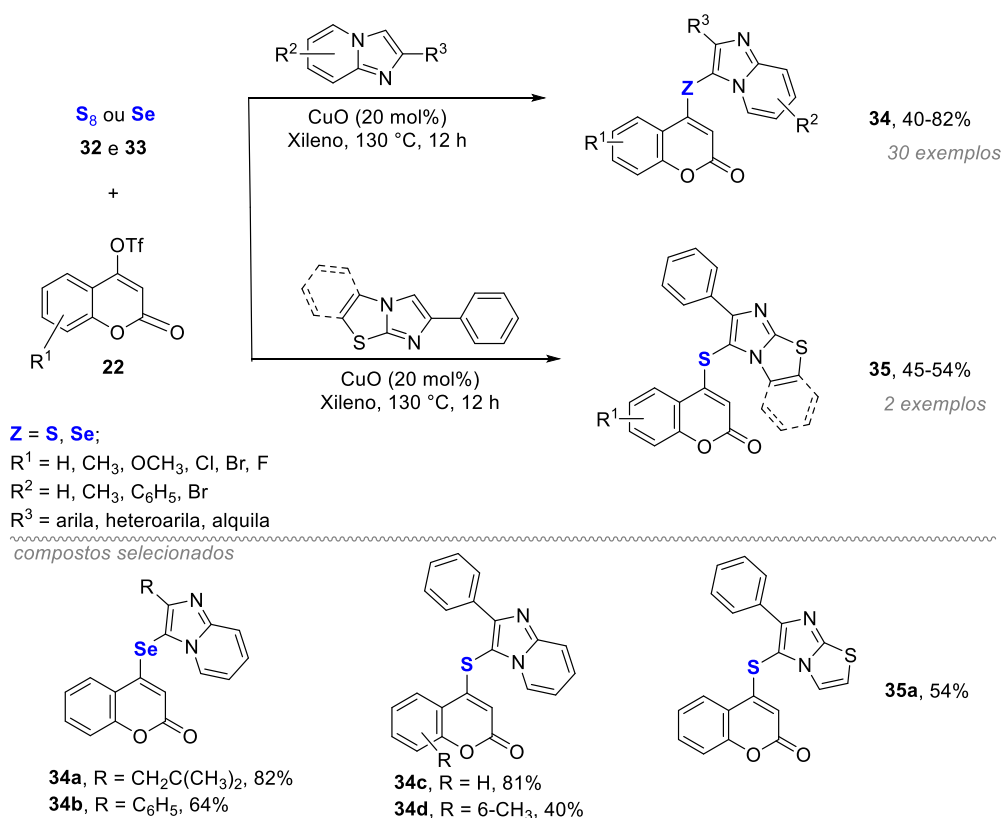
Figura 12. Esquema de síntese de selenil-cumarinas de Abdel-Hafez e colaboradores.



No ano seguinte, Guo *et al.* (2017), relataram reações catalisadas por óxido de cobre(II) (CuO), de pó de enxofre/selênio **32** ou **33** com triflatos de cumarina **22**, em

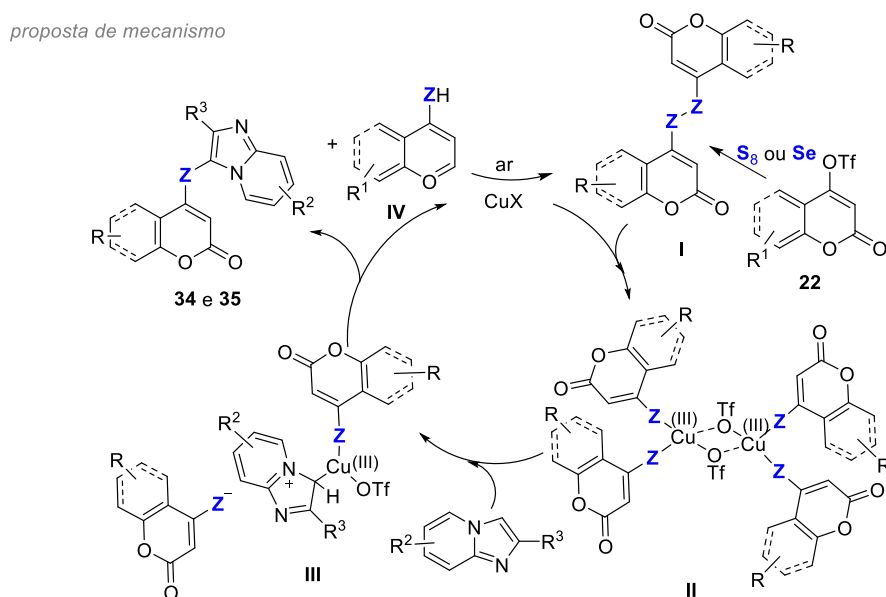
xileno a 130 °C por 12 h, permitindo a obtenção dos produtos de calcogenação de imidazo-heterociclos, via substituição nucleofílica. Trinta e dois derivados de imidazo[1,2-a]piridina **34** e imidazo[2,1-b]tiazol **35** substituídos por cumariniltio-/cumarinilseleno, foram acessados em rendimentos de 40 a 82%, Figura 13.

Figura 13. Esquema de síntese de calcogenação de imidazo-heterociclos de Guo e colaboradores.



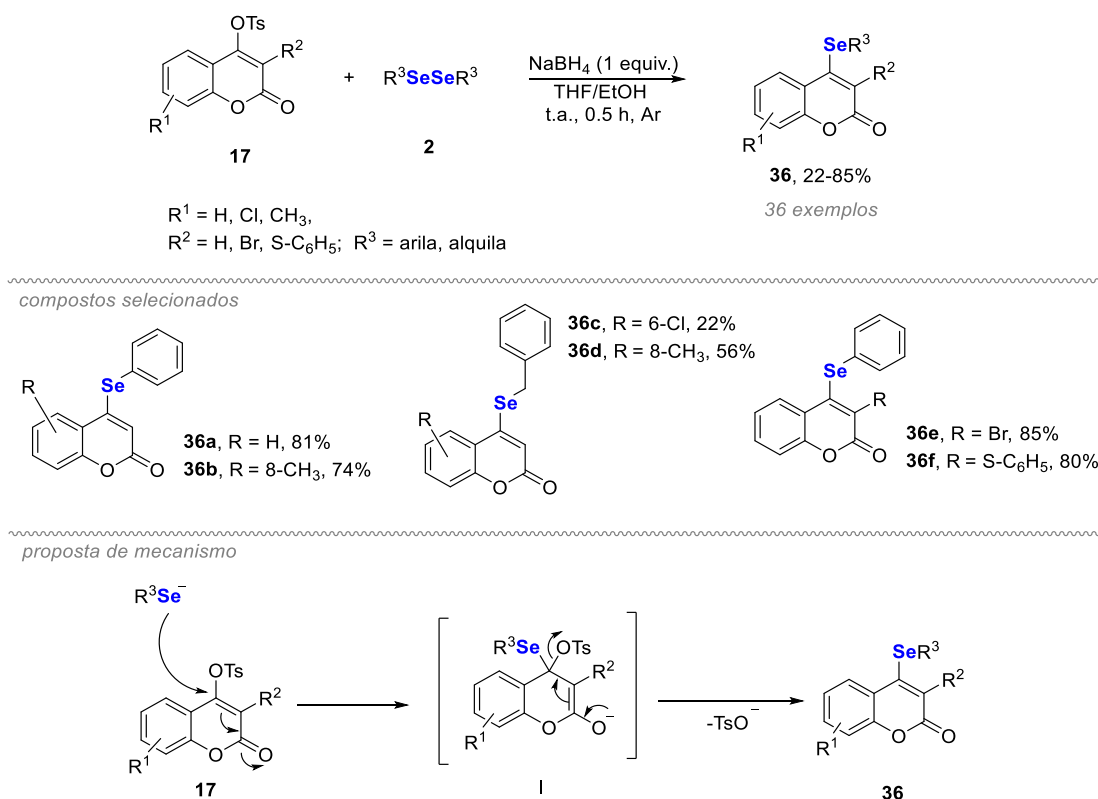
O mecanismo proposto pelos autores, Figura 14, inicia-se com a geração dos dissulfetos ou disselenetos **I**, que reagem com CuX para formar um intermediário de Cu(III) **II**. Na sequência, ocorre o ataque eletrofílico do imidazo-heterociclo, originando um novo intermediário **III**. Por fim, etapas de eliminação e aromatização levam à formação do produto final **34** ou **35**, com regeneração de CuX e do tiol ou selenol **IV** correspondente, que pode ser reoxidado ao dicalcogeneto.

Figura 14. Mecanismo de síntese de calcogenação de imidazo-heterociclos de Guo e colaboradores.



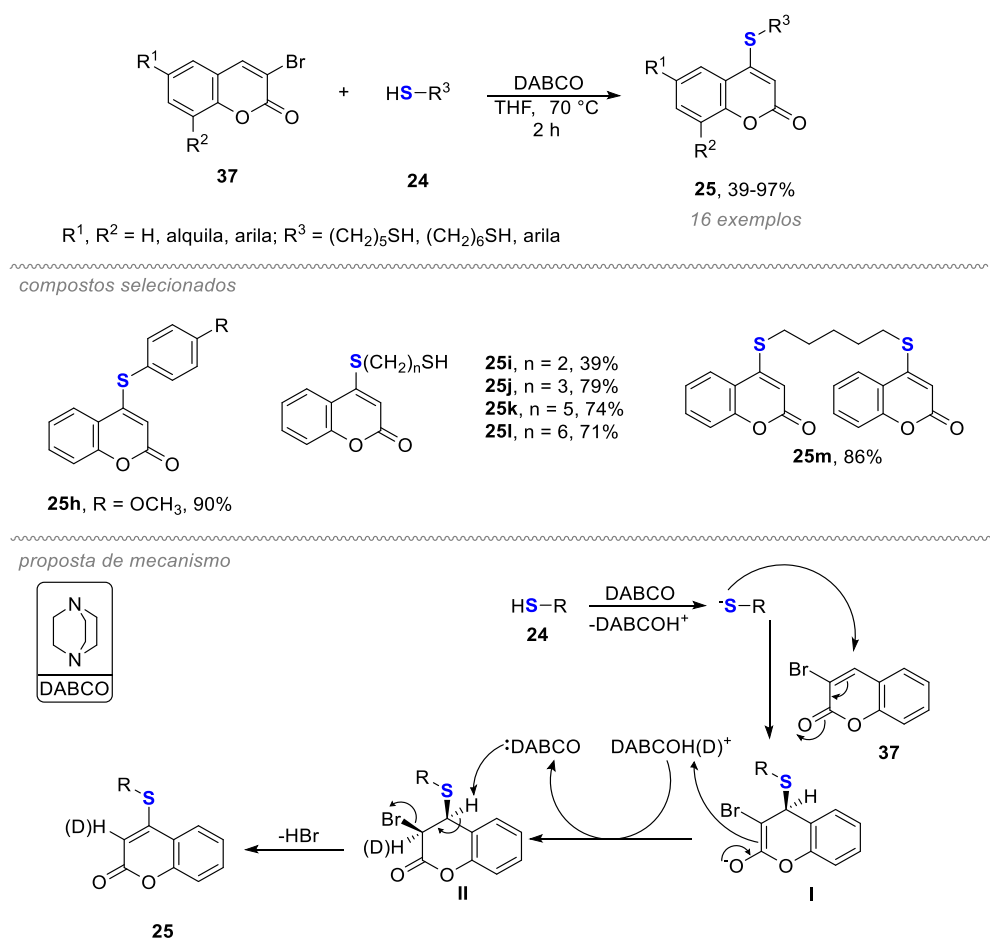
Ainda no mesmo ano, Padilha *et al.* (2017), propuseram um método, via adição de Michael e β -eliminação, para selenação de cumarinas, Figura 15. Os autores reagiram 4-tosiloxicumarinas **17**, com disselenetos de diorganila **2** na presença de NaBH₄ em tetrahydrofurano/etanol, por 30 min em temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. Nessas condições, foram sintetizados 36 exemplos de 4-organosselenilcumarinas **36**, com rendimentos variando de 22% a 85%. Os autores propuseram que o mecanismo se inicia com a geração (*in situ*) de um ânion de selênio altamente nucleofílico (espécie selenolato), que ataca a dupla ligação conjugada da 4-tosiloxicumarina **17**, originando um intermediário aniônico do tipo ceteno-acetal **I** (reação de adição de Michael). Em seguida, esse intermediário sofre reorganização estrutural, regenerando o sistema e promovendo a eliminação do grupo tosilato (β -eliminação), o que resulta na formação do produto selenilado desejado **36**.

Figura 15. Esquema de síntese de selenil-cumarinas de Padilha e colaboradores.



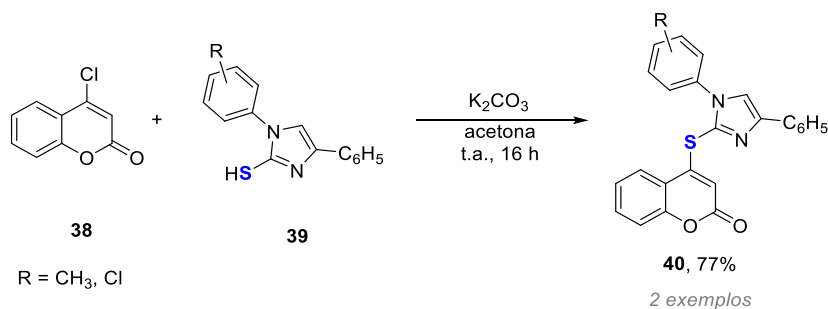
No ano seguinte, Mostardeiro *et al.* (2020), desenvolveram uma metodologia para síntese de 4-sulfanilcumarinas, por meio de um processo one-pot mediado por DABCO altamente seletivo de adição do tipo tio-Michael seguida de eliminação. Os autores reagiram 3-bromocumarinas **37** com tióis aromáticos e alifáticos **24**, na presença do promotor DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), em THF a 70 °C por 2 horas, e obtiveram os 16 exemplos dos produtos **25**, com rendimentos de 39-97%, Figura 16. Os autores propuseram um mecanismo envolvendo uma sequência de adição do tipo Michael mediada por DABCO (base impedida), onde inicia-se com a desprotonação do tiol pelo DABCO, formando um ânion tiolato de elevada nucleofilicidade. Em seguida, essa espécie realiza uma adição conjugada ao sistema α,β -insaturado da 3-bromocumarina, atacando o carbono β e originando um intermediário enolato I. Após a protonação desse intermediário, forma-se uma 3,4-di-hidrocumarina bromada e sulfenilada. Por fim, esse intermediário II sofre uma eliminação anti de brometo de hidrogênio (HBr), restabelecendo a conjugação do núcleo cumarínico e obtendo a 4-sulfenilcumarina **25**.

Figura 16. Esquema de obtenção de sulfanil-cumarinas de Mostardeiro e colaboradores.



Sujatha e Khanapurmath (2021), sintetizaram derivados híbridos de cumarina-imidazol contendo ligação C-S, por meio de reações de substituição nucleofílica de 4-clorocumarinas **38** com 1,4-diaril-2-mercaptoimidazóis **39**. Para isso, os autores utilizaram K_2CO_3 como base em acetona, obtendo os dois produtos **40** com rendimento de 77%, Figura 17.

Figura 17. Esquema de obtenção de sulfanil-cumarinas de Sujatha e Khanapurmath.



2.3 Métodos de inserção de calcogênios

A inserção de calcogênio na cumarina proposta neste trabalho pode ser comparada a uma reação entre dicalcogenetos de diorganila com compostos que apresentam carbonos sp^2 de ligações duplas conjugadas em sistemas aromáticos. Essa analogia fundamenta-se no fato de que a 3-amino-cumarina possui um sistema π conjugado semelhante, capaz de estabilizar intermediários reativos e direcionar a adição seletiva da porção fenilcalcogenila. Assim, espera-se que a 3-aminocumarina apresente comportamento reacional análogo ao dos compostos aromáticos descritos.

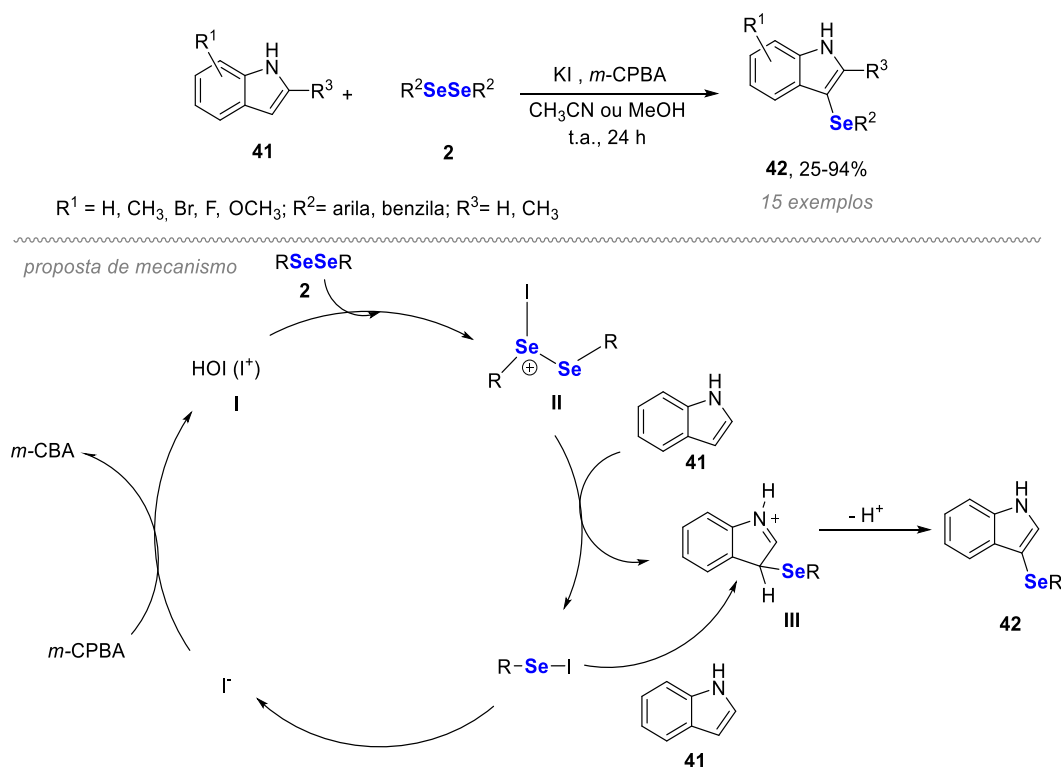
Existem diferentes reagentes capazes de promover a funcionalização com calcogênio, por exemplo, o Oxone[®], que foi aplicado para a funcionalização de pirazóis (Rodrigues *et al.*, 2018), o Selectofluor[®], utilizado para gerar cromonas-calcogenadas (Xia *et al.*, 2023), e o ácido tricloroisocianúrico que promove selenação direta de fenóis e naftóis (Blödorn *et al.*, 2024). Além disso a eletroquímica promove a ativação C-H e a calcogenação, usando íons iodeto (mediador redox) para gerar os compostos pirazóis e indóis funcionalizados (You *et al.*, 2025). Na literatura também são relacionados trabalhos com metais de transição, como é o caso de ródio, sendo usado para a funcionalização de biarilas axialmente quirais (Wang; Yu; Li, 2025). Entre esses, os métodos de calcogeno-funcionalizações de diferentes compostos orgânicos associado ao uso de dicalcogenetos de diorganila e iodo se mostram eficientes, gerando os produtos seletivos e em bons rendimentos.

Neste sentido, Li, Wang e Yan (2017), propuseram o desenvolvimento de uma reação entre indol **41** e disseleneto de diorganila **2**, catalisada por iodeto de potássio (base) na presença de ácido metacloroperbenzóico usando acetonitrila ou metanol como

solvente. Após 24 horas em temperatura ambiente, foram obtidos os 15 produtos **42** em 25-94% de rendimento, Figura 18. No trabalho destaca-se o único produto substituído na posição C-2 do heterocíclico ($R^3 = \text{CH}_3$) com o menor rendimento, demonstrando nos outros testes a alta seletividade da entrada do calcogênio na posição C-3 do heterocíclico.

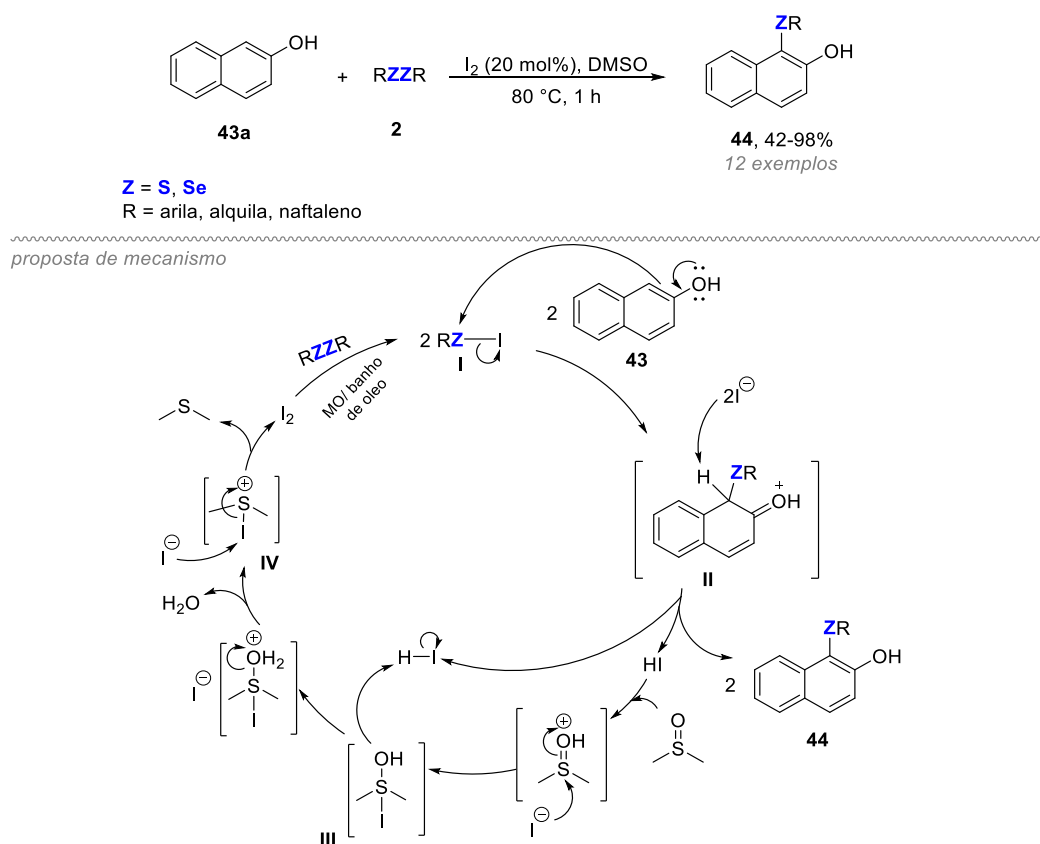
No trabalho os autores propuseram um mecanismo plausível para a selenilação catalítica de indóis, Figura 18. Inicialmente é gerado o ácido hipoiódoso **I**, quando KI sofre oxidação pelo *m*-CPBA. Após, o ácido reage com o disseleneto **2**, promovendo a clivagem da ligação Se–Se, e a formação de uma espécie intermediária de selênio reativa **II**. A espécie de selênio formada reage com o indol através de uma substituição eletrofílica aromática, originando um intermediário instável **III**. Posteriormente, a perda de um próton permite a recuperação da aromaticidade do anel e à formação do 3-selanilindol **42**. Os autores também sugerem que o intermediário ArSeI formado no ciclo catalítico pode participar do processo, atuando como fonte adicional de selênio eletrofílico para a funcionalização de novas moléculas de indol.

Figura 18. Esquema de selenação de indol de Li e colaboradores.



No mesmo ano, Silva *et al.* (2017), relataram a calcogenação regioseletiva de um composto aromático, através de um sistema catalítico não metálico, usando dimetilsulfóxido como agente oxidante e solvente, com participação de iodo molecular na reação. No trabalho, o 2-naftol **43**, foi reagido com dicalcogenetos de diorganila **2** na presença de iodo molecular e dimetilsulfóxido, com aquecimento de 80 °C em banho de óleo por uma hora. Foram obtidos 12 produtos **44** com rendimentos de 42-98%, Figura 19.

Figura 19. Esquema de calcogenação de 2-naftol de Silva e colaboradores.



Os autores propuseram um mecanismo para a calcogenação do 2-naftol, Figura 19. Inicia-se pela reação entre o dicalcogeneto de diorganila **2** e o catalisador I_2 , para formar a espécie calcogenada eletrofílica **I**. Após, atuando como nucleófilo, o 2-naftol **43a**, reage com o átomo de calcogênio da espécie reativa RZI na posição 1 do anel, então originando o intermediário **II**. Com a eliminação de um próton o intermediário **II**, leva a formação do produto desejado **44**, com geração concomitante de HI . Este então

reage com o DMSO, formando a espécie sulfurada protonada **III**. Após eliminação de água, a espécie é convertida no aduto iodo–dimetilsulfeto **IV**. Por fim completando o ciclo catalítico, o catalisador é regenerado simultaneamente a transformação do intermediário **IV** e em dimetilsulfeto.

De modo geral, os métodos apresentados evidenciam que a utilização de dicalcogenetos de diorganila em combinação com espécies de iodo constitui uma estratégia eficiente para a calcogenação de diferentes classes de compostos orgânicos. Independentemente do sistema catalítico empregado, as metodologias proporcionam, bons a excelentes rendimentos e condições reacionais relativamente simples.

2.4 Calcogenação mediada por CuI/DMSO

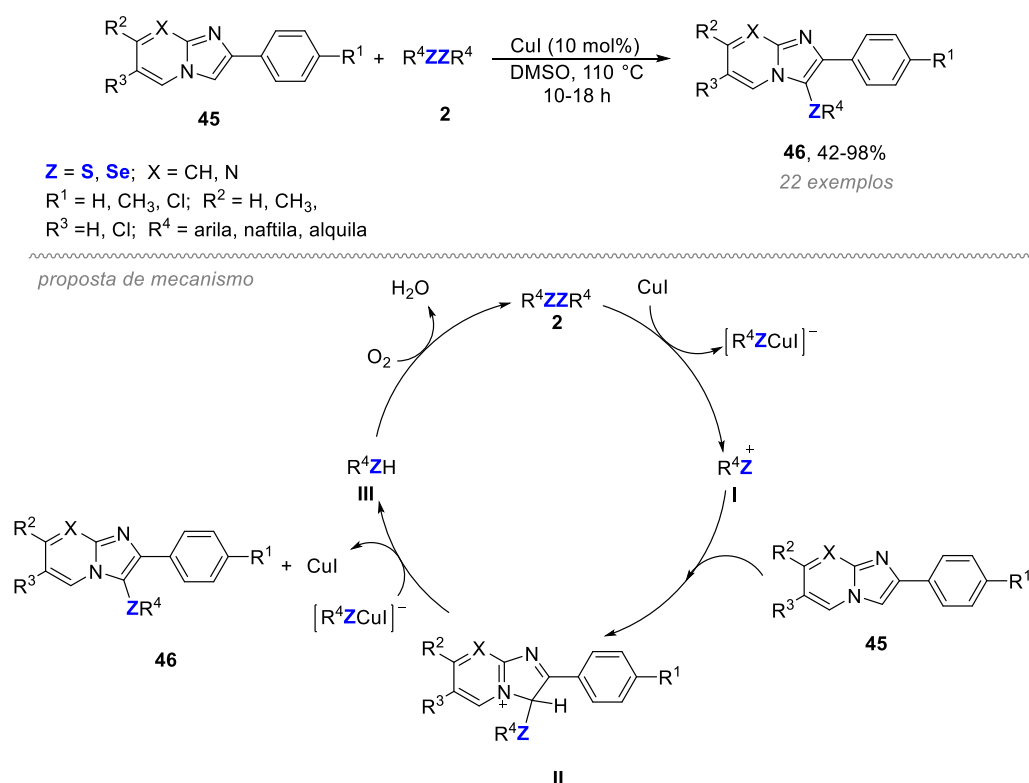
Dentre as metodologias de calcogenação apresentadas, merece destaque a estratégia baseada no sistema CuI/DMSO, que se consolida como uma alternativa eficiente para a formação de ligações C–calcogênio. Nesse método, o iodeto de cobre atua como catalisador, enquanto o dimetilsulfóxido (DMSO) desempenha um papel fundamental no meio reacional, podendo atuar como solvente e participar da regeneração das espécies catalíticas e/ou oxidativas, dependendo do sistema empregado.

Considerando a aplicação desse método neste trabalho, a seguir serão apresentados alguns trabalhos que empregam o sistema catalítico CuI/DMSO na calcogenação de ligações C(*sp*²)–H de diferentes compostos orgânicos, nos quais os dicalcogenetos de diorganila atuam como precursores das espécies calcogenadas, destacando suas principais características e os mecanismos propostos.

Li, Hong e Zhou (2011), relataram a calcogenação direta de diferentes heterociclos aromáticos empregando um sistema catalítico composto por iodo molecular e dimetilsulfóxido. No trabalho, derivados de imidazo[1,2-*a*]piridina e pirrolo[2,3-*b*]piridina **45** foram reagidos com dicalcogenetos de diorganila **2**, na presença de CuI 10 mol% em DMSO, sob aquecimento de 110 °C, levando à obtenção de 22 derivados sulfenilados e selenilados **46** em bons a excelentes rendimentos, Figura 20. A metodologia apresentou elevada regioseletividade, permitindo a funcionalização direta da ligação C–H dos heterociclos.

O mecanismo proposto pelos autores inicia-se pela reação entre CuI e o dicalcogeneto **2**, levando à formação de uma espécie eletrofílica do tipo RY^+ (**I**). Em seguida, essa espécie promove um ataque eletrofílico regioseletivo ao anel do aza-heterociclo, preferencialmente no carbono da posição 3, formando o intermediário imidazolenium **II**. Essa regioseletividade é atribuída aos fatores estéricos e eletrônicos favoráveis ao ataque da espécie RY^+ nessa posição. Posteriormente, o intermediário **II** sofre desprotonação, originando o produto calcogenado **46** e regenerando o catalisador de cobre. Por fim, a oxidação do intermediário **III**, formado durante a reação pelo oxigênio do ar, regenera o dicalcogeneto, completando o ciclo catalítico.

Figura 20. Calcogenação de imidazo[1,2-*a*]piridina e pirrolo[2,3-*b*]piridina por Li e colaboradores.

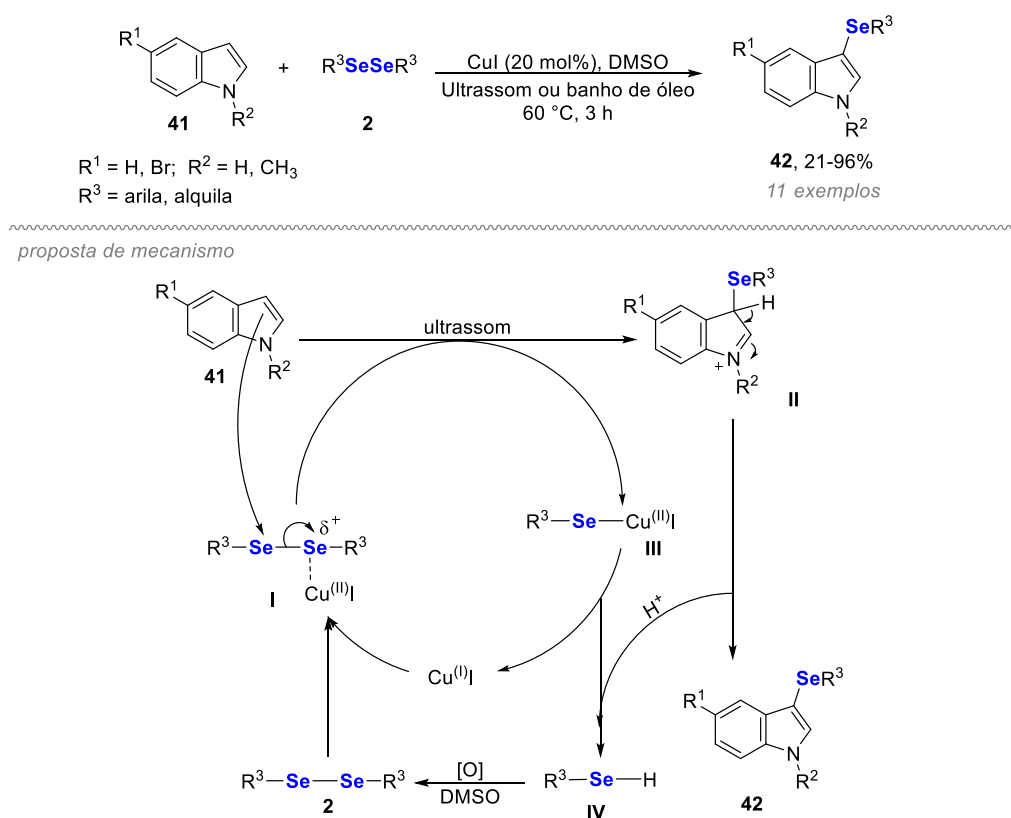


Vieira *et al.* (2015), propuseram um trabalho de calcogenação de indóis mediada por CuI/DMSO, Figura 21. Para isso os autores reagiram indóis **41** com dicalcogenetos de diorganila **2**, na presença de CuI (20 mol%) e DMSO, a irradiação por ultrassom a 60 °C, e obtiveram 11 exemplos dos produtos **42** em rendimentos de 21 a 96%. Todos esses

11 exemplos também foram testados sob aquecimento convencional em banho de óleo, entretanto os rendimentos foram menores.

De acordo com os autores, um mecanismo reacional plausível tem início com a interação entre o CuI e o disseleneto **2**, originando uma espécie intermediária de cobre contendo selênio I. Na etapa seguinte, o indol **41** atua como nucleófilo e ataca esse intermediário I, formando as novas espécies II e III que, por transferência de próton, o intermediário II levam à obtenção do produto selenilado **42**. Do intermediário III, ocorre a liberação de fenilselenol e a regeneração do catalisador de cobre. Por fim, o fenilselenol gerado durante a reação é reoxidado pelo sistema DMSO/ar, regenerando o disseleneto e permitindo a continuidade do ciclo catalítico.

Figura 21. Calcogenação de indóis por Viera e colaboradores.

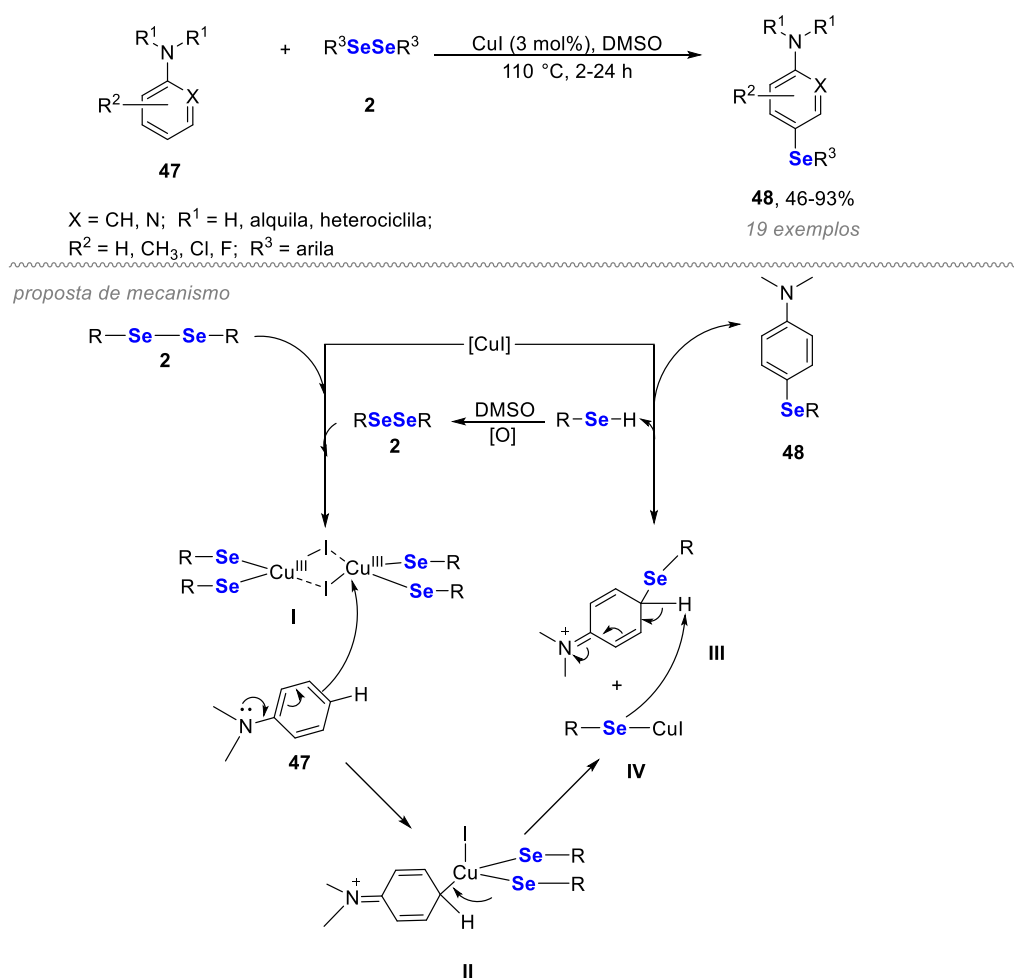


Ricordi *et al.* (2015), publicaram um trabalho de arilselanação direta e regioseletiva via clivagem direta da ligação C–H de anilinas (arilaminas) mediada por CuI/DMSO, Figura 22. Para isso os autores reagiram anilinas substituídas **47** com

disselenetos de diorgânica **2**, na presença de CuI (3 mol%) e DMSO a 110 °C por 2 a 24 horas, e obtiveram 19 exemplos dos produtos em rendimentos de 46 a 93%.

Um mecanismo plausível, de acordo com os autores, inicia-se pela formação do calcogenolato tetracoordenado de Cu(III), intermediário **I**, através da interação entre o CuI e o disseleneto **2**. Subsequentemente, o intermediário **I** é atacado pela anilina **50**, na posição para, gerando o intermediário **II**. Este sofre uma eliminação redutiva, promovendo a formação da ligação C–Se e formando os intermediários **III** e **IV**. Então o intermediário **III** perde um próton, capturado pelo intermediário **IV**, resultando na formação do produto desejado **48** e da espécie arilselenol. Por fim ar e DMSO oxidam o arilselenol regenerando o disseleneto e o CuI.

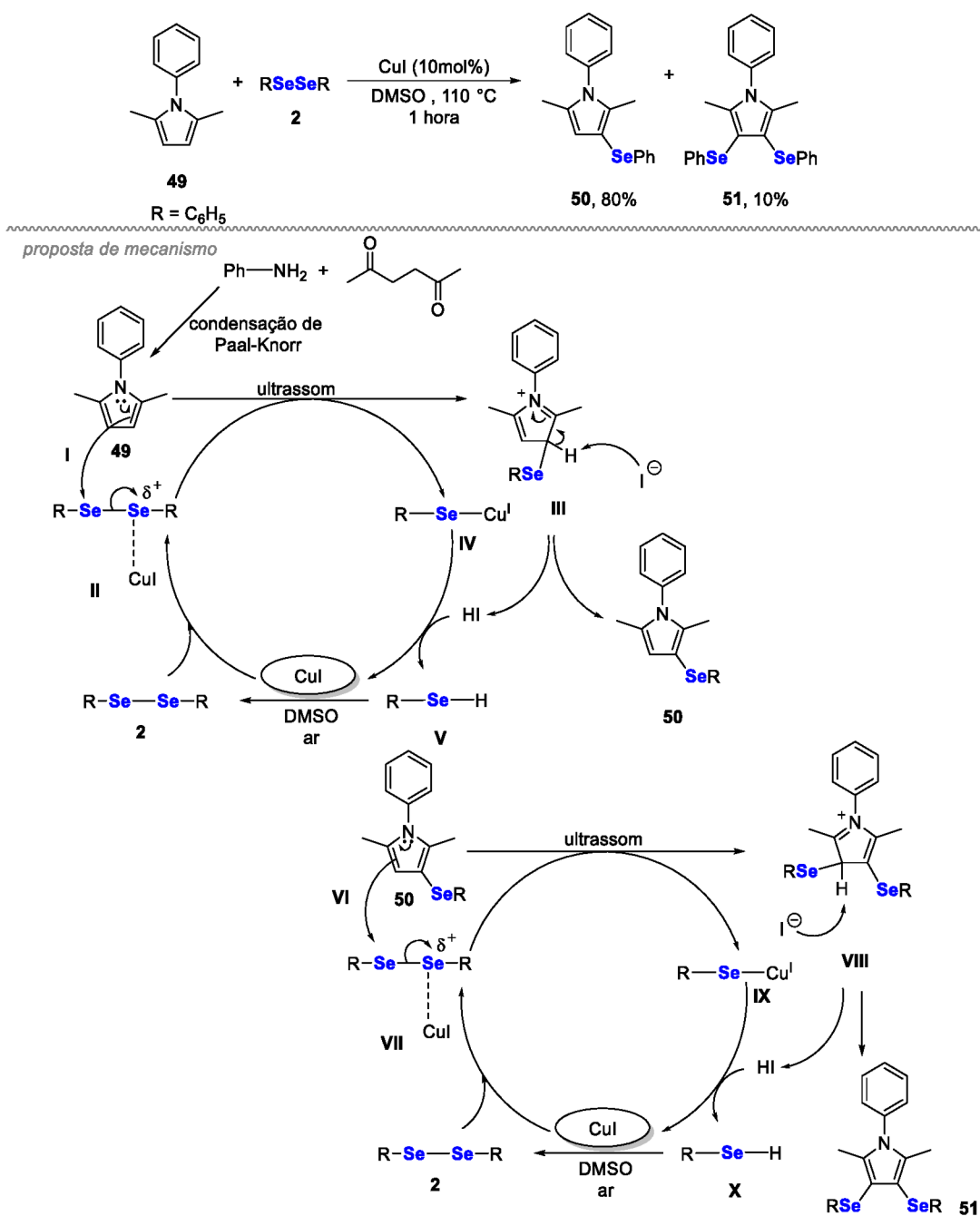
Figura 22. Calcogenação de anilinas por Ricordi e colaboradores.



Outro método de selenilação direta da ligação C–H, foi descrito Peglow *et al.* (2019), em que se utiliza o iodeto de cobre como catalisador para promover a reação de

condensação Paal-Knorr, seguido da reação de selenilação. Os autores relataram uma reação entre o 2,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirrol **49** e o disseleneto de difenila **2**, usando CuI (10 mol%) em dimetilsulfóxido a 110 °C por uma hora. Ao final da reação foi obtido predominantemente o produto monosubstituído **50**, em 80% de rendimento, e 10% de produto dissusbtituído **51**, Figura 20.

Figura 23. Esquema de selenilação de um derivado de pirrol por Peglow e colaboradores.

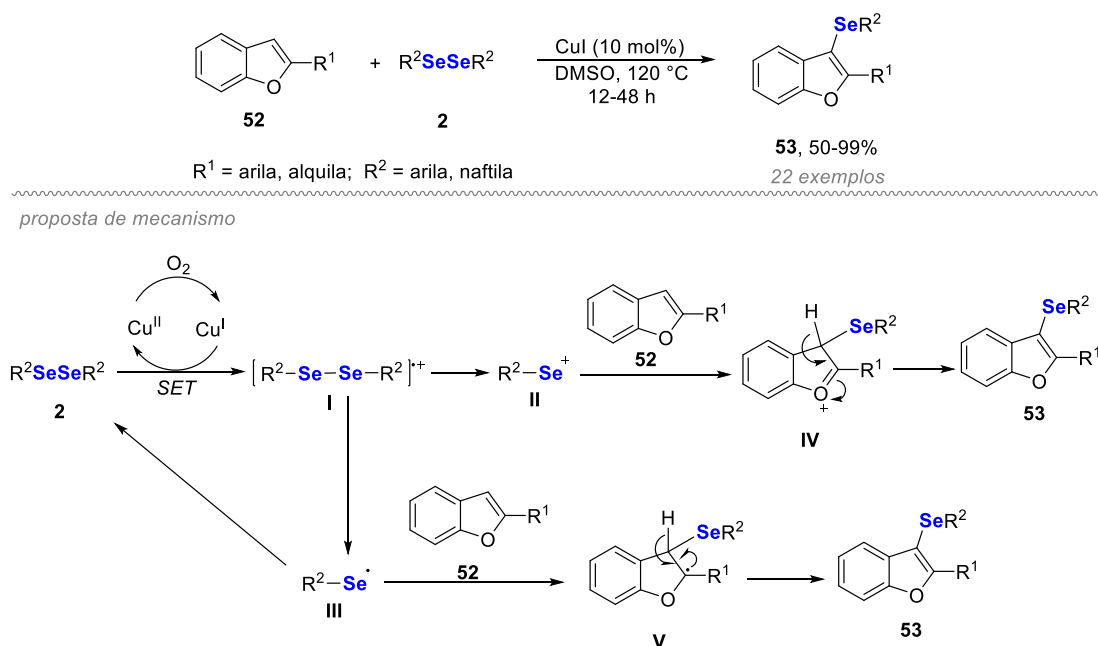


Na figura 23, encontra-se a proposta de mecanismo dos autores. A reação se inicia com a condensação de Paal–Knorr entre a amina e a 2,5-hexanodiona, formando o pirrol **49**. Paralelamente, o CuI reage com o disseleneto de diorganoila **2**, gerando uma espécie intermediária de selênio reativa **II**. Em seguida a dupla ligação do pirrol ataca o intermediário **II** (ataque nucleofílico), pois os pares de elétrons do nitrogênio se desloca para a ligação C-N, assim formando o intermediário **III** e **IV**. Após desprotonação, origina o pirrol mono-organosselenilado **50**, com regeneração do catalisador e reoxidação do organosselenol **V** ao disseleneto **2**. Para a formação do derivado bis-organosselenilado **51**, o mesmo processo é repetido, utilizando como substrato o produto mono-organosselenilado **50**.

Murata *et al.* (2021), relataram a selanação C–H de benzo[*b*]furanos 2-substituídos mediada por CuI/DMSO. Para isso os autores reagiram benzo[*b*]furanos 2-substituídos **52** com disselenetos de diorganila **2**, na presença de CuI (10 mol%) e DMSO a 120 °C por 12 a 48 horas, e obtiveram 22 exemplos dos produtos **53** em rendimentos de 50 a 99%, Figura 24.

O mecanismo proposto pelos autores inicia-se com a oxidação do Cu(I) a Cu(II) pelo oxigênio do ar. Em seguida, ocorre uma transferência monoelétrica (SET) do dicalcogeneto **2** para o Cu(II), levando à formação de um cátion radical de disseleneto **I**, que se fragmenta em um cátion selenila **II** e um radical selenila **III**. Na sequência, o cátion selenila **II** reage com o benzo[*b*]furano por meio de uma substituição eletrofílica, gerando um intermediário **IV** que evolui para o produto selenilado **53**, após desprotonação. Paralelamente, o radical selenila **III** pode seguir uma rota alternativa, reagindo diretamente com o substrato e levar a outro intermediário **V** e subsequente o produto **53**, ou ser reoxidado pelo oxigênio atmosférico para regenerar o dicalcogeneto.

Figura 24. Calcogenação de benzo[*b*]furanos por Murata e colaboradores.



Considerando os estudos apresentados, o sistema catalítico CuI/DMSO é uma metodologia para a calcogenação direta de ligações C(*sp*²)-H em diferentes classes de compostos, proporcionando, na maioria dos casos, bons rendimentos e elevada regioseletividade. Embora os mecanismos propostos apresentem algumas diferenças, todos envolvem a ativação do dicalcogeneto pelo cobre, seguida pela formação de espécies reativas que promovem a funcionalização da ligação C-H. Esses resultados sugerem que o sistema catalítico CuI/DMSO apresenta potencial para aplicação no desenvolvimento de novas metodologias de calcogenação de compostos orgânicos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Nos tópicos a seguir são descritos os materiais e procedimentos experimentais empregados neste trabalho, abrangendo as etapas de síntese dos compostos, bem como os métodos e equipamentos utilizados na purificação e identificação dos materiais de partida, e produtos finais obtidos.

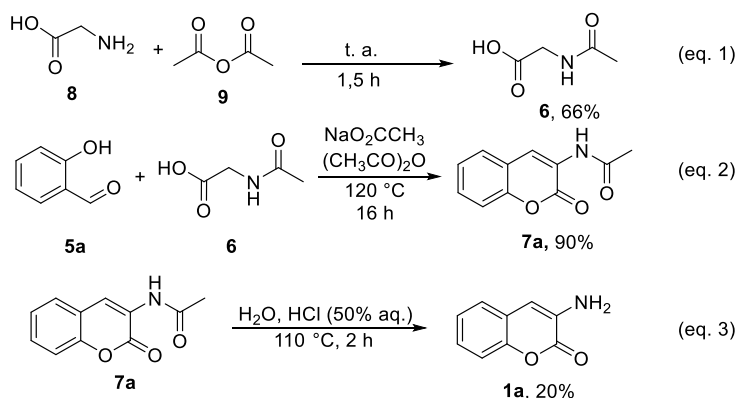
3.1 Solventes e reagentes

O solvente hexano, obtido comercialmente, foi purificado através de destilação simples. Outros solventes como acetato de etila, dimetilsulfóxido, e metanol foram obtidos comercialmente e utilizados sem prévio tratamento. Os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais. Aqueles materiais de partida que não estavam disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição, foram sintetizados no laboratório Pesquisa em Síntese Orgânica Sustentável (PSOS) da FURG, partindo que os reagentes necessários para a síntese deles, foram obtidos comercialmente.

3.2 Procedimento experimental

3.2.1 Procedimento de obtenção da 3-amino-cumarina **1a**

Considerando métodos descritos na literatura (Liu *et al.*, 2015; Chen *et al.*, 2016) e com o objetivo de obter a 3-amino-cumarina **1a**, a sua preparação foi estruturada em três etapas sintéticas principais, Figura 25. Cabe destacar que, embora as etapas tenham sido fundamentadas em protocolos previamente descritos, foram realizadas adaptações nas metodologias originais que teve por finalidade otimizar a rotina experimental e/ou visando simplificar o procedimento experimental.

Figura 25. Esquema de síntese de 3 etapas da 3-amino-cumarina.

Para a primeira etapa, em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi adicionado 3 g de glicina **8** e 15 mL de anidrido acético **9**, mantendo-se a mistura sob agitação magnética por 1,5 hora. Ao término da reação, o produto foi filtrado em funil de Büchner, lavado com água destilada gelada. A *N*-acetilglicina **6** obtida em 66% de rendimento foi utilizada na etapa subsequente da síntese (Figura 25, eq.1).

No balão contendo a *N*-acetilglicina **6**, obtida na etapa anterior, foram adicionados o salicilaldeído **5a** (1 equivalente em relação à *N*-acetilglicina), o acetato de sódio (3 equivalentes) e 1,5 mL de anidrido acético para cada mmol de *N*-acetilglicina. A mistura reacional foi submetida à agitação sob banho de óleo a 120 °C por 16 horas (*overnight*). Após esse período, foi adicionado aproximadamente 100 g de gelo ao balão, promovendo a formação de precipitado, que foi filtrado em funil de Büchner e lavado com água destilada gelada. Os sólidos obtidos foram pesados e correspondeu à 3-acetoaminocumarina **7a** formada em 90% de rendimento, a qual foi utilizada na etapa seguinte da síntese (Figura 25, eq.2).

No balão proveniente da etapa anterior, contendo a 3-acetoaminocumarina **7a**, foram adicionados inicialmente 0,5 mL de água destilada para cada 1 mmol do reagente, seguidos de 1 mL de ácido clorídrico para cada 1 mmol. A mistura foi aquecida em banho de óleo a 110 °C por 2 horas. Em seguida, o sistema foi resfriado à temperatura ambiente, e uma solução de carbonato de sódio foi adicionada lentamente até cessar a liberação de CO_2 , indicando a neutralização completa do ácido. A reação foi então filtrada, e os sólidos lavados com acetato de etila. O filtrado passou por extração líquido-líquido com acetato de etila e solução de cloreto de sódio, e a fase orgânica obtida foi

seca com sulfato de magnésio anidro, seguida de filtração. O solvente foi removido por rotaevaporação, resultando no concentrado da reação. Esse material foi purificado por cromatografia em coluna, empregando sílica gel como fase estacionária e misturas progressivas de hexano e acetato de etila como eluente. Após a evaporação do solvente, a 3-amino-cumarina **1a** foi isolada com 20% de rendimento e empregada como reagente cumarínico na etapa subsequente da síntese (Figura 25, eq.3).

3.2.2 Procedimento de obtenção das *N*-acetil-cumarinas **7b** e **7c**

Para a primeira etapa, em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi adicionado 1 g de glicina **8** e 5 mL de anidrido acético **9**, mantendo-se a mistura sob agitação magnética por 1,5 hora. Ao término da reação, o produto foi filtrado em funil de Büchner, lavado com água destilada gelada. A *N*-acetilglicina **6** obtida em 66% de rendimento foi utilizada na etapa subsequente da síntese.

No balão contendo a *N*-acetilglicina **6**, obtida na etapa anterior, foram adicionados o salicilaldeído **5** (1 equivalente em relação à *N*-acetilglicina), o acetato de sódio (3 equivalentes) e 1,5 mL de anidrido acético para cada mmol de *N*-acetilglicina. A mistura reacional foi submetida à agitação sob banho de óleo a 120 °C por 16 horas (overnight). Após esse período, foi adicionado aproximadamente 100 g de gelo ao balão, promovendo a formação de precipitado, que foi filtrado em funil de Büchner e lavado com água destilada gelada. Os sólidos obtidos sofreram extração líquido-líquido com acetato de etila e solução de cloreto de sódio, e a fase orgânica obtida foi seca com sulfato de magnésio anidro, seguida de filtração. O solvente foi removido por rotaevaporação, resultando no concentrado da reação. Esse material foi purificado por cromatografia em coluna, empregando sílica gel como fase estacionária e misturas progressivas de hexano e acetato de etila como eluente. Após a evaporação do solvente foi isolada, a 3-acetoaminocumarinas **7b** (15% de rendimento) e **7c** (15% de rendimento).

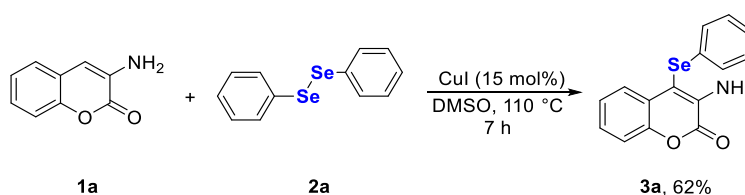
3.2.3 Procedimento da síntese da 3-amino-4-(fenilselanil)-cumarina **3a**

A reação foi realizada em um tubo de ensaio, no qual foi adicionado 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a** (0,0390 g), e 15 mol% de iodeto de cobre (0,0072 g). A esse sistema foi adicionado 1 mL do dimetilsulfóxido, e levado para aquecimento em banho de óleo a 110°C, por 20 minutos. Após, foi adicionado 0,25 mmol da 3-amino-

cumarina **1a** (0,0403 g), e a reação prosseguiu em aquecimento, conforme determinado por cromatografia em camada delgada (CCD), em revelação de luz UV, vapor de I₂ e uma solução ácida contendo vanilina. A reação teve tempo 7 horas, determinado por CCD, Figura 26.

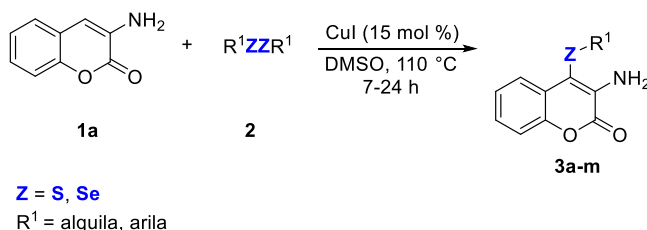
Terminado o tempo de reação, a mistura reacional foi extraída, através de uma extração líquido-líquido com acetato de etila e solução de cloreto de sódio, e a fase orgânica coletada. Em seguida, foi adicionado sulfato de magnésio à fase orgânica e esta filtrada. Do material recolhido foi evaporado o solvente, para concentrar a fase orgânica bruta. O concentrado então foi submetido a uma coluna cromatográfica, na qual a fase estacionária foi sílica gel e a fase móvel foi misturas progressivas de hexano e acetato de etila. Finalmente, a 3-amino-4-(fenilseleno)-cumarina **3a** foi coletada da coluna, o solvente evaporado, e o composto isolado foi obtido em 62% de rendimento.

Figura 26. Esquema de síntese da 3-amino-4-(fenilselanil)-cumarina.



3.2.4 Procedimento da síntese das variações de escopo

As variações de escopo foram realizadas, Figura 27, sendo utilizado a condição otimizada do item 3.2.3, como o mesmo procedimento experimental. Onde correu reações entre 3-amino-cumarina **1a** e dicalcogenetos de diorganilas **2**. Em algumas exceções o tempo de reação foi de 24 horas, conforme determinado por cromatografia em camada delgada (CCD) em revelação de luz UV, vapor de I₂ e uma solução ácida contendo vanilina.

Figura 27. Esquema de variações de escopo.

3.2.5 Procedimentos dos testes para elucidação do mecanismo

O primeiro teste foi realizado em um tubo de ensaio, no qual foi adicionado 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a** (0,0390 g), e 15 mol% de iodeto de cobre (0,0072 g). A esse sistema foi adicionado 0,75 mmol de TEMPO (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) (0,1172 g) e 1 mL do dimetilsulfóxido, a reação foi levada para aquecimento em banho de óleo a 110 °C, por 20 minutos. Após a pré-ativação, foi adicionado 0,25 mmol da 3-amino-cumarina **1a** (0,0403 g), e reação prosseguiu em aquecimento por mais 7 horas, mesmo com o não consumo dos materiais de partida, conforme acompanhado por cromatográfica em camada delgada (CCD) em revelação de luz UV, vapor de I₂ e uma solução ácida contendo vanilina. Após a mistura reacional foi extraída, através de uma extração líquido-líquido com acetato de etila e solução de cloreto de sódio, e a fase orgânica coletada. Em seguida, foi adicionado sulfato de magnésio à fase orgânica e está filtrada. Do material recolhido foi evaporado o solvente, para concentrar a fase orgânica bruta. O concentrado então foi submetido a uma coluna cromatográfica, na qual a fase estacionária foi sílica gel e a fase móvel foi misturas progressivas de hexano e acetato de etila. Por fim, a 3-amino-4-(fenilseleno)-cumarina **3a** foi coletada da coluna, o solvente evaporado, e o composto isolado foi obtido em 6% de rendimento.

O segundo teste foi realizado em um tubo de ensaio, no qual foi adicionado 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a** (0,0390 g), e 15 mol% de iodeto de cobre (0,0072 g). A esse sistema foi adicionado 0,75 mmol de hidroquinona (0,0826 g) e 1 mL do dimetilsulfóxido, a reação foi levada para aquecimento em banho de óleo a 110 °C, por 20 minutos. Após a pré-ativação, foi adicionado 0,25 mmol da 3-amino-cumarina **1a** (0,0403 g), e reação prosseguiu em aquecimento por mais 7 horas, conforme acompanhada por cromatográfica em camada delgada (CCD) em revelação de luz UV, vapor de I₂ e uma solução ácida contendo vanilina. Após a mistura reacional foi extraída,

através de uma extração líquido-líquido com acetato de etila e solução de cloreto de sódio, e a fase orgânica coletada. Em seguida, foi adicionado sulfato de magnésio à fase orgânica e está filtrada. Do material recolhido foi evaporado o solvente, para concentrar a fase orgânica bruta. O concentrado então foi submetido a uma coluna cromatográfica, na qual a fase estacionária foi sílica gel e a fase móvel foi misturas progressivas de hexano e acetato de etila. Por fim, a 3-amino-4-(fenilseleno)-cumarina **3a** foi coletada da coluna, o solvente evaporado, e o composto isolado foi obtido em 42% de rendimento.

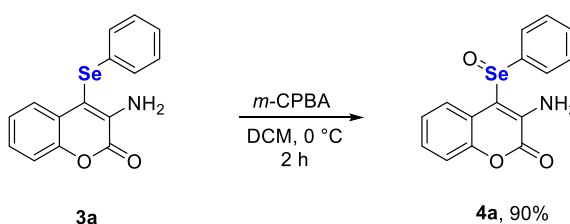
O terceiro teste foi realizado em um tubo de ensaio, no qual foi adicionado 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a** (0,0390 g), e 15 mol% de iodeto de cobre (0,0072 g). A esse sistema foi adicionado 0,75 mmol de butil-hidroxitolueno (BHT, 0,1653 g) e 1 mL do dimetilsulfóxido, a reação foi levada para aquecimento em banho de óleo a 110 °C, por 20 minutos. Após a pré-ativação, foi adicionado 0,25 mmol da 3-amino-cumarina **1a** (0,0403 g), e reação prosseguiu em aquecimento por mais 7 horas, conforme acompanhada por cromatográfica em camada delgada (CCD) em revelação de luz UV, vapor de I₂ e uma solução ácida contendo vanilina. Após a mistura reacional foi extraída, através de uma extração líquido-líquido com acetato de etila e solução de cloreto de sódio, e a fase orgânica coletada. Em seguida, foi adicionado sulfato de magnésio à fase orgânica e está filtrada. Do material recolhido foi evaporado o solvente, para concentrar a fase orgânica bruta.

O quarto teste foi realizado em um tubo de ensaio, no qual foi adicionado 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a** (0,0390 g), e 15 mol% de iodeto de cobre (0,0072 g). A esse sistema foi adicionado 0,75 mmol de butil-hidroxitolueno (BHT, 0,1653 g) e 1 mL do dimetilsulfóxido, a reação foi levada para aquecimento em banho de óleo a 110 °C, por 7 horas, conforme acompanhada por cromatográfica em camada delgada (CCD) em revelação de luz UV, vapor de I₂ e uma solução ácida contendo vanilina. Após a mistura reacional foi extraída, através de uma extração líquido-líquido com acetato de etila e solução de cloreto de sódio, e a fase orgânica coletada. Em seguida, foi adicionado sulfato de magnésio à fase orgânica e está filtrada. Do material recolhido foi evaporado o solvente, para concentrar a fase orgânica bruta.

3.2.6 Procedimento de síntese da oxidação de seleneto

A reação de oxidação de seleneto a selenóxido, baseada nas metodologias relatadas na literatura (Wu *et al.*, 2026), foi realizada em um tubo de ensaio, no qual foi adicionado 0,10 mmol de 3-amino-4-(fenilseleno)-cumarina **3a** (0,0317 g), e 0,20 mmol de ácido meta-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA, 0,0345 g). A esse sistema foi adicionado 1 mL de diclorometano, e levado para banho de gelo a 0 °C, por duas horas, conforme determinada por cromatografia em camada delgada (CCD) em revelação de luz UV, vapor de I₂ e uma solução ácida contendo vanilina, Figura 28. Ao término da reação, a mistura reacional foi submetida à extração líquido-líquido com acetato de etila e solução de cloreto de sódio, sendo a fase orgânica separada. Após secagem com sulfato de magnésio e filtração, o solvente foi evaporado e o resíduo bruto purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando misturas de hexano e acetato de etila como eluente. Ao final, a 3-amino-4-(fenilselenóxido)-2*H*-cromen-2-ona **4a**, foi isolada e obtida com 90% de rendimento.

Figura 28. Esquema de síntese da 3-amino-4-(fenilselenóxido)-cumarina.



Outro procedimento realizado, referente a oxidação de seleneto a selenóxido, iniciou-se pela adição, a um tubo de ensaio, de 0,25 mmol de **1a**, 0,125 mmol de **2a** e 15 mol% de CuI, utilizando 1 mL de DMSO, a 110 °C por 7 h. Após esse período, foram adicionados 20 mL de hexano, para lavagem e este foi removido. Em seguida ao mesmo tubo 2 equivalentes de *m*-CPBA e 1 mL de diclorometano foram adicionados, a mistura foi então mantida sob agitação a 0 °C por 2 h, sendo monitorada por CCD em revelação de luz UV, vapor de I₂ e uma solução ácida contendo vanilina. Entretanto não foi observada a formação do produto **4a**.

3.2.7 Preparo de amostra para caracterização dos produtos

Análises foram realizadas para determinar a pureza e a caracterização estrutural dos produtos obtidos. Para cada produto, uma pequena alíquota da reação bruta, cerca de 2 a 4 mg foi dissolvido em 2 mL de acetato de etila, e levada como amostra aos instrumentos cromatógrafo a gás acoplado ao detector por espectrometria de massas (CG-EM) e espectrômetro de massas de alta resolução (EMAR). Ainda, nova alíquota do produto que foi isolado, aproximadamente 30 mg dissolvido em 0,5 mL de clorofórmio deuterado, foi submetida ao instrumento de ressonância magnética nuclear, ao qual realizaram-se as análises de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{77}Se .

3.3 Equipamentos e métodos

3.3.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As placas utilizadas na cromatografia em camada delgada (CCD) foram adquiridas comercialmente, na seguinte especificação sílica G/UV₂₅₄ (0,20 nm). Como eluente foi empregado soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Para a revelação das placas, foram utilizados luz ultravioleta, vapor de I₂ e uma solução ácida contendo vanilina, com posterior aquecimento.

3.3.2 Cromatografia em Coluna (CC)

Os produtos obtidos, foram purificados por cromatografia em coluna (CC), quando necessário, utilizando sílica gel 60 Å (230-400 mesh) como fase estacionária e como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com as polaridades dos compostos.

3.3.3 Cromatografia a Gás acoplada ao Espectrômetro de Massas (CG-EM)

Os espectros de massa foram obtidos em um instrumento cromatógrafo a gás acoplado ao detector por espectrometria de massas em série Shimadzu GC-MS TQ8050, equipado com amostrador automático AOC 6000, localizado no Centro integrado de análises (CIA – FURG), campus carreiros.

3.3.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C , de ^{77}Se , DEPT135 e os 2D (COSY, HSQC, HMBC e NOESY), foram obtidos em um instrumento de ressonância magnética nuclear específico, o espectrômetro Bruker Ascend, operando em frequências de 400 MHz, localizado no CIA FURG.

3.3.5 Lanterna de Emissão de Radiação UV

Para a revelação das placas de CCD em luz ultravioleta, foi utilizado uma lanterna de emissão de radiação UV (ultravioleta), com duas lâmpadas uma de 254 nm e outra de 365 nm, acoplada em gabinete de observação.

3.3.6 Equipamento de Ponto de Fusão

Para determinação do ponto de fusão das moléculas inéditas, foi utilizado o determinador digital de ponto de fusão Fisatom modelo 431D.

3.4 Ferramentas de software/IA

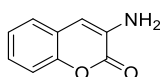
Além de ferramentas de software, como MestReNova e GCMS Analysis Editor, ao longo da escrita deste trabalho, foram utilizadas ferramentas de inteligência artificial generativa de acesso online, incluindo ChatGPT, Gemini e Consensus, exclusivamente como apoio para tradução de textos, consulta de sinônimos e revisão da linguagem formal/acadêmica.

3.5 Dados experimentais

Para todos os produtos sintetizados neste trabalho, bem como para a 3-amino-cumarina (material de partida), foram realizadas análises de cromatografia à gás acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM), e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C), para confirmação da estrutura destes compostos obtidos. Além, para aqueles produtos que possuíam selênio em sua

estrutura, foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear de selênio (RMN de ^{77}Se).

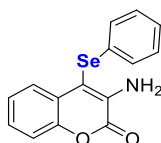
3.4.1 Dados experimentais da 3-amino-cumarina



1a
 $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$

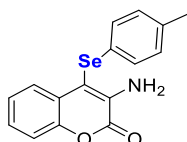
3-amino-2H-cromen-2-ona (1). Sólido amarelo (0,5154 g, 20%). Ponto de fusão 135-139 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7,19-7,10 (m, 4H); 6,63 (s, 1H); 4,21 (s, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm = 159,48; 149,03; 132,02; 126,61; 125,10; 124,63; 121,20; 116,13; 110, 92. EM: m/z (int. rel.): 161,0 (100); 106,0 (19,6); 77,0 (16,5); 51,0 (13,8).

3.4.2 Dados experimentais dos 3-amino-4-(organilselanil)cumarinas 3



3a
 $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Se}$

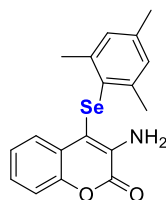
3-amino-4-(fenilselanil)-2H-cromen-2-ona (3a). Sólido laranja (0,0491 g, 62%). Ponto de fusão = 135-136 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,32-7,25 (m, 4H); 7,25- 7,20 (m, 4H); 5,10 (s, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm = 157,17; 147,93; 136,39; 130,11; 129,82; 128,93; 127,27; 126,90; 126,61; 125,17; 122,53; 116,47; 109,62. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ ppm = 232,74. EM: m/z (int. rel.): 317,0 (31,8); 237,1 (100); 209,0 (18,8); 77,0 (10,2).



3b
 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Se}$

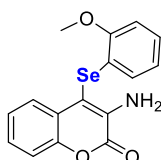
3-amino-4-(p-tolilselanil)-2H-cromen-2-ona (3b). Sólido laranja (0,0215 g, 26%). Ponto de fusão = 145-148 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,22-7,14 (m, 5H); 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 5,01 (s, 2H); 2,22 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157,24; 147,96; 137,48; 136,15; 130,65; 130,60; 126,88; 126,67;

125,14; 125,05; 122,62; 116,47; 110,33; 21,16. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ ppm = 228,20. EM: m/z (int. rel.): 331,0 (57,1); 251,0 (100); 236,0 (22,4); 91 (11,4).



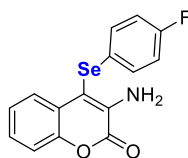
3c
 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Se}$

3-amino-4-(mesitylselanil)-2H-cromen-2-ona (3c). Sólido vermelho (0,0403 g, 45%); Ponto de fusão 158-162 °C. EM: m/z (int. rel.): 359,0 (100); 342,0 (36,2); 239,0 (18,3); 120,0 (43,6).



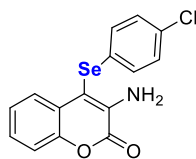
3d
 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Se}$

3-amino-4-((2-metoxifenil)selanil)-2H-cromen-2-ona (3d). Sólido laranja (0,0372 g, 43%). EM: m/z (int. rel.): 347 (51,8); 267,1 (100); 108,0 (22,7); 77,0 (16,0).



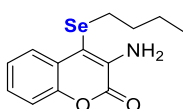
3e
 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}_2\text{Se}$

3-amino-4-((4-fluorofenil)selanil)-2H-cromen-2-ona (3e). Sólido rosa (0,0251 g, 30%); Ponto de fusão 95-97 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,32-7,27 (m, 4H); 7,25-7,20 (m, 1H); 6,92 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 5,14 (s, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm = 162,35 (d, J = 245,9 Hz); 157,07; 147,88; 136,28; 132,34 (d, J = 8,0 Hz); 126,95; 126,40; 125,17; 123,34 (d, J = 21,8 Hz); 122,27; 117,01 (d, J = 2,0 Hz); 116,51; 109,85. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ ppm = 228,40. EM: m/z (int. rel.): 335,0 (26,6); 255,1 (100); 227,1 (18,3); 77,0 (11,4).



3f
C₁₅H₁₀ClNO₂Se

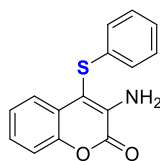
3-amino-4-((4-clorofenil)selanil)-2H-cromen-2-ona (3f). Sólido marrom (0,0526 g, 60%); Ponto de fusão 168-172 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,21-7,11 (m, 7H); 5,06 (s, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ ppm = 157,04; 147,89; 136,50; 133,44; 131,35; 129,93; 127,12; 127,03; 126,38; 125,25; 122,21; 116,56; 109,09. RMN de ⁷⁷Se (76 MHz, CDCl₃) δ ppm = 231,27.



3g
C₁₃H₁₅NO₂Se

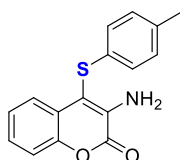
3-amino-4-(butilselanil)-2H-cromen-2-ona (3g). Sólido branco (0,0219 g, 31%); Ponto de fusão 53-55 °C. EM: *m/z* (int. rel.): 297,0 (27,0); 241,0 (17,7); 161,0 (100); 77,0 (8,3).

3.4.3 Dado experimentais dos 3-amino-4-(organiltiol)cumarinas **3**



3h
C₁₅H₁₁NO₂S

3-amino-4-(feniltiol)-2H-cromen-2-one (3h). Sólido amarelo (0,0373 g, 54%). Ponto de fusão = 126-129 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,31-7,16 (m, 8H); 5,14 (s, 2H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ ppm = 157,76; 147,97; 136,64; 133,34; 129,56; 127,32; 126,95; 126,56; 125,12; 124,58; 121,89; 116,46; 109,93. EM: *m/z* (int. rel.): 269,1 (100); 164,0 (12,2); 137,0 (25,6); 77,0 (28,3).

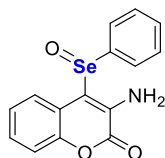


3i
C₁₆H₁₃NO₂S

3-amino-4-(4-toliltiol)-2H-cromen-2-ona (3i). Sólido amarelo (0,0205 g, 29%). Ponto de fusão = 128-132 °C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7,86 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H); 7,36-7,25 (m, 3H); 7,14 ppm (dd, *J* = 21,7, 8,1 Hz, 1H); 5,18 (s, 2H); 2,35 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ ppm = 157,85; 147,99; 136,76; 136,35; 130,36; 129,67; 127,81; 126,92; 125,09; 124,65; 121,99; 116,45; 110,84; 21,09. EM: m/z (int. rel.): 283,1 (100); 268,0 (12,0); 137,0 (10,1); 91,0 (7,3).

3.4.4 Dados experimentais da 3-amino-4-(fenilselenóxido)-cumarina **4a**



4a
 $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Se}$

3-amino-4-(fenilselenóxido)-2H-cromen-2-ona (4a). Sólido amarelo (0,0299 g, 90%); Ponto de fusão 140-143 °C. RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) δ ppm = 868,74.

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos de forma detalhada os resultados obtidos. Primeiramente serão abordados os resultados relacionados à escolha do método para síntese de 3-amino-4-(fenilselanil)-cumarina. Em seguida os testes da otimização reacional para a síntese do mesmo, seguidos dos resultados relacionados ao escopo reacional. Por fim, serão abordados os dados espectrais de um dos compostos obtidos neste trabalho. Além disso estudos sobre a proposta mecanística para esta reação e seus dados espectrais. Por fim será abordado uma aplicação sintética relacionada ao produto 3-amino-4-(organilselanil)-cumarina.

4.1 Escolha da metodologia

A reação entre a 3-amino-cumarina **1a** e o disseleneto de difenila **2a**, visando à obtenção da 3-amino-4-(fenilseleno)-cumarina **3a**, foi investigada por meio da avaliação de diferentes metodologias para a inserção de selênio em carbonos sp^2 . Entre os métodos avaliados, os estudos iniciais concentraram-se em abordagens que utilizavam compostos de iodo, os quais atuavam como agentes oxidantes, catalisadores ou base.

A primeira abordagem investigada empregou iodo molecular (I_2) como agente oxidante em dimetilsulfóxido (DMSO), após 4 horas, por CCD foi possível entender com clareza que havia ambos os materiais de partida e a formação de uma nova mancha. Entretanto, após visualização da CCD, optou-se por parar a reação, para analisar por espectrometria de massas a mesma. Após cromatografia em coluna foi possível obter a formação do produto desejado com rendimento de 18% (Tabela 1, linha 1). Com o objetivo de melhorar o rendimento da reação, foi avaliado um segundo método, no qual iodeto de cobre (CuI) foi utilizado como catalisador, também em DMSO. A reação foi interrompida após 4,5 horas, embora ainda fosse observada a presença ambos os materiais de partida por CCD. Nessas condições, observou-se um aumento significativo de rendimento, atingindo 51% (Tabela 1, linha 2).

Posteriormente, um terceiro método foi investigado, empregando ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) como agente oxidante e iodeto de potássio (KI) como base, em metanol como solvente. Contudo, nessas condições foram detectados apenas traços do produto desejado após 26 horas de reação que foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (Tabela 1, linha 3). Considerando que, após 4 horas de reação, não foi observado consumo da 3-amino-cumarina **1a** nem do disseleneto de difenila **2a**, neste ensaio e nos experimentos subsequentes adotou-se um tempo reacional de 26 ou 24 horas.

Tabela 1 - Condições experimentais avaliadas para a inserção do selênio na 3-aminocumarina **1a**.^a

Reaction scheme: 3-amino-2-coumaronecarboxamide (**1a**) + diphenyl diselenide (**2a**) → 3-amino-3-(diphenylselanylcoumarin-2-ylidene)propan-2-one (**3a**)

Linhas	Agente oxidante/ Catalisador	Base	Solvente	Tempo (horas)	Temp. ^b	Rend. ^c 3a	Referência
1	I ₂ (0,05 mmol)	-	DMSO (0,5 mL)	4	110 °C	18%	Silva <i>et al.</i> (2017)
2	CuI (15 mol%)	-	DMSO (1 mL)	4,5	110 °C	51%	Peglow <i>et al.</i> (2019)
3	<i>m</i> CPBA (0,25 mmol)	KI (0,05 mmol)	MeOH (2 mL)	26	t. a.	traços	Li, Wang e Yan (2017)
4	Oxone (0,10 mmol)	-	CH ₃ CN (2 mL)	24	80 °C	traços	Rodrigues <i>et al.</i> (2018)
5	TCCA (0,09 mmol)	-	EtOH (0,5 mL)	24	60 °C	n.f.	Blödorn <i>et al.</i> (2022)
6	FeCl ₃ (0,5 mmol)	-	CH ₂ Cl ₂ (3 mL)	24	40 °C	n.f.	Goulart <i>et al.</i> (2019)
7	K ₂ S ₂ O ₈ (0,1 mmol)	-	TFA (0,4 mL)	24	60 °C	n.f.	Prasad <i>et al.</i> (2013)

^a Condição de reação: 0,250 mmol da 3-amino-cumarina **1a**, e 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a**; ^b Aquecimentos em banho de óleo; ^c Rendimento determinado por cromatografia em coluna; n.f. = não formou.

Fonte: Autoral.

Diante da limitação apresentada pelo rendimento de 51% obtido utilizando métodos que envolviam iodo, buscou-se a aplicação de métodos alternativos, que não

incluíssem esse elemento, com o objetivo de avaliar a viabilidade das condições reacionais distintas e aumentar o rendimento da reação. O método de inserção de selênio em carbonos insaturados utilizando Oxone como agente oxidante em acetonitrila (CH_3CN) foi avaliado. No entanto, após acompanhamento por cromatografia em camada delgada os resultados obtidos indicaram a formação apenas de traços do produto desejado, impossibilitando a determinação do rendimento da reação (Tabela 1, linha 4).

Os demais métodos avaliados, que utilizaram ácido tricloroisocianúrico (TCCA) em etanol (EtOH), cloreto de ferro(III) (FeCl_3) em diclorometano (CH_2Cl_2) e persulfato de potássio ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) em ácido trifluoracético (TFA), não se mostraram eficientes na geração do produto desejado (Tabela 1, linha 5 a 7). Nestes três últimos casos, não foi observada a formação do composto alvo, os acompanhamentos em CCD resultaram na presença de somente ambos os materiais de partida. Isso indica que essas abordagens não foram adequadas para promover a selenação de amino cumarina.

Dentre os métodos avaliados, aquele que apresentou maior eficiência para a síntese da 3-amino-4-(fenilseleno)-cumarina **3a**, a partir da reação entre 3-amino-cumarina **1** e disseleneto de difenila **2a**, foi o que empregou iodeto de cobre (CuI) como catalisador (15 mol%) em dimetilsulfóxido (DMSO), por 4,5 horas a 110 °C (Tabela 1, linha 2). Essa condição reacional destacou-se por proporcionar um rendimento significativamente superior quando comparada às demais metodologias avaliadas, embora ambos os materiais de partida ainda estivessem presentes no meio reacional.

4.2 Otimização das condições reacionais

Partindo do método mais eficiente para a síntese da 3-amino-4-(fenilseleno)-cumarina **3a**, aquela que emprega iodeto de cobre (CuI) como catalisador em dimetilsulfóxido (DMSO), foram realizados estudos de otimização das condições reacionais. Durante essa etapa, investigou-se o comportamento da reação, avaliado por meio do rendimento do produto, em função de diferentes parâmetros experimentais, tais como tempo de reação, quantidade do reagente promotor, proporção entre os reagentes, natureza do solvente, temperatura de reação e atmosfera empregada.

Inicialmente, uma mistura de disseleneto de difenila **2a** (0,125 mmol) e CuI (15 mol%) em DMSO foi mantida sob agitação e aquecimento a 110 °C por 20 min, visando

à pré-ativação da espécie de selênio. Em seguida, com o balão reacional aberto, foi adicionada a 3-amino-cumarina **1a** (0,250 mmol), permanecendo a mistura sob agitação e aquecimento por mais 4,5 horas, com acompanhamento por CCD (Tabela 2, linha 1). Esse tempo foi escolhido apenas para confirmar a formação do produto por CG-EM, não visando ao consumo completo dos materiais de partida. Posteriormente a mistura reacional foi submetida à extração com acetato de etila e à purificação por cromatografia em coluna, sendo o produto **3a** obtido com rendimento isolado de 51%.

A fim de melhorar o rendimento obtido para o produto **3a**, um novo ensaio foi realizado, aumentando-se o tempo reacional para 7 horas. O acompanhamento da reação por cromatografia em camada delgada (CCD) indicou o consumo completo da 3-amino-cumarina **1a**, permanecendo apenas o produto **3a** e o disseleneto de difenila **2a** no meio reacional. Em razão desse resultado, a reação foi interrompida nesse intervalo de tempo. Após isolamento e purificação, o produto **3a** foi obtido com rendimento de 62% (Tabela 2, linha 2).

Ao comparar os resultados obtidos em 4 e 7 horas de reação, observou-se que o aumento do tempo reacional favoreceu a formação do produto, elevando o rendimento isolado de 51% para 62% (Tabela 2, linhas 1 e 2). O acompanhamento por cromatografia em camada delgada (CCD) indicou o consumo completo da 3-amino-cumarina **1a** após 7 horas, apesar disso, o rendimento isolado não ultrapassou 62%, sugerindo que a conversão completa do substrato não se refletiu integralmente na quantidade de produto isolado, ou possivelmente em decorrência perdas durante o processo de isolamento e purificação. Então testou-se a reação num intervalo de 14 horas, para investigar a conversão completa do substrato, que não se refletiu integralmente na quantidade de produto isolado. Entretanto o rendimento do produto **3a**, foi de apenas 40% (Tabela 2, linha 3).

Durante os isolamentos do produto **3a**, proveniente das reações descritas nas linhas 2 e 3 da Tabela 2, por cromatografia em coluna, foi observada a formação de novas manchas na cromatografia em camada delgada (CCD) das frações coletadas. Essas manchas apresentavam valores de R_f superiores e inferiores ao do produto **3a**, indicando a formação de espécies adicionais ao longo do processo de purificação. Curiosamente, essa alteração não foi observada nas CCDs realizadas imediatamente após o término da reação nem após a etapa de extração, as quais indicavam apenas a

presença do produto **3a** e do disseleneto de difenila **2a** remanescente. Dessa forma, os resultados sugerem que a degradação do produto ocorre predominantemente durante o processo de cromatografia em coluna, e não no meio reacional. Esse comportamento pode explicar, ao menos em parte, o rendimento isolado de apenas 62%, apesar de a CCD da mistura reacional indicar o consumo completo da 3-amino-cumarina **1a** após 7 horas de reação.

Posteriormente, avaliou-se a influência da quantidade catalítica de iodeto de cobre (CuI) na eficiência da reação (Tabela 2, entradas 4 e 5). Observou-se que a redução para 10 mol% resultou em um rendimento inferior do produto desejado **3a**. Em contrapartida, o aumento para 30 mol% não promoveu ganho significativo, apresentando resultados equivalentes àqueles obtidos com 15 mol% de catalisador. Uma vez que o emprego de 30 mol% de CuI não promoveu aumento significativo no rendimento a 110 °C, essa quantidade de catalisador foi mantida para avaliar a influência da temperatura reacional. Assim, a reação foi conduzida a 80 °C, buscando verificar se o aumento da concentração do catalisador compensaria a menor temperatura. No entanto, observou-se uma diminuição no rendimento do produto **3a**, evidenciando que a redução da temperatura prejudica a eficiência da reação (tabela 2, linha 6).

Em continuidade aos estudos de otimização, foram realizados experimentos para avaliar a influência da proporção estequiométrica entre os reagentes **1a** e **2a**, sendo observado que a utilização de 1,6 equivalentes de disseleneto de difenila **2a** resultou em rendimento de 61%, enquanto o emprego de 1,2 equivalente de 3-amino-cumarina **1a** levou à diminuição do rendimento para 60% (Tabela 2, linhas 7 e 8).

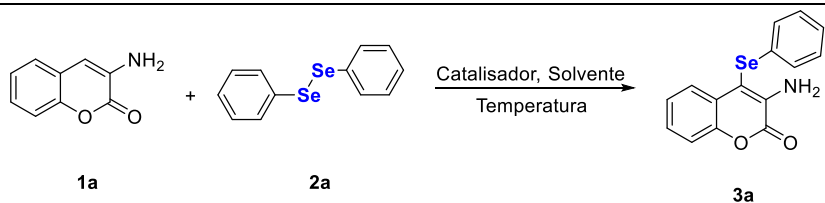
A influência do solvente na reação também foi investigada, sendo avaliados etanol (EtOH), glicerol, dicloroetano (DCE), *N,N*-dimetilformamida (DMF) e acetonitrila (MeCN) (Tabela 2, linhas 9–13). Constatando-se que apenas o DMF conduziu à formação do produto desejado, ainda que com rendimento inicial modesto de 26%, ressalta-se, contudo, que ao manter esse solvente e prolongar o tempo reacional para 24 horas, o rendimento do produto **3a** foi significativamente elevado para 53%. Os demais solventes quando empregados a reação não foram capazes de promover a formação do produto, conforme observado por cromatografia em camada delgada ao final da reação, que indicou apenas a presença de ambos os materiais de partida.

Adicionalmente foi conduzido um experimento adicional de otimização no qual a reação foi realizada sob atmosfera de nitrogênio, condição em que se observou a formação do produto **3a** em apenas 33% de rendimento, indicando que a presença de um meio mais oxidante é essencial para promover maior eficiência reacional, neste teste é válido ressaltar que a placa cromatográfica realizada indicava após o fim da reação a presença ainda da 3-amino-cumarina **3a** e do disseleneto de difenila **1a**. (Tabela 2, linha 15).

Por fim, foi realizado um ensaio sem a etapa de pré-ativação do disseleneto de difenila **2a** com Cul, mantendo-se constantes os demais parâmetros reacionais. Nessa condição, o produto **3a** foi obtido em 58% de rendimento (Tabela 2, linha 15), um valor discretamente inferior ao obtido no teste correspondente com pré-ativação (62%, Tabela 2, linha 2). Esses resultados indicam que a etapa de pré-ativação pode contribuir para um melhor desempenho da reação, embora não seja essencial para a formação do produto desejado.

Assim, a análise dos resultados apresentados na Tabela 2 permitiu estabelecer como melhor condição reacional para a síntese do produto **3a** o emprego de 15 mol% de Cul em DMSO (1 mL), a 110 °C, por 7 horas (Tabela 2, linha 2). Nessas condições, foi obtido o maior rendimento isolado (62%), com consumo completo da 3-amino-cumarina **1a**. A redução da quantidade de catalisador ou da temperatura resultou em menor eficiência da reação, enquanto o aumento da quantidade de Cul não promoveu ganhos significativos de rendimento. Adicionalmente, embora o DMF (dimetilformamida) também possibilite a formação do produto, o DMSO (dimetilsulfóxido) apresentou desempenho superior nas condições avaliadas. Além disso, a ausência da etapa de pré-ativação levou a uma pequena redução no rendimento, indicando que essa etapa contribui para o melhor desempenho do sistema reacional.

Tabela 2 – Otimização reacional para a síntese do 3-amino-4-(fenilseleno)-cumarina **3a**.^a

 1a 2a 3a						
Linhas	Catalisador Cul (mol%)	Tempo (horas)	Temp. (°C)	Equiv. (1a:2a)	Solvente	Rend. ^b
1	15	4,5	110	1:1	DMSO	51%
2	15	7	110	1:1	DMSO	62%
3	15	14	110	1:1	DMSO	40%
4	10	7	110	1:1	DMSO	47%
5	30	7	110	1:1	DMSO	65%
6	30	7	80	1:1	DMSO	54%
7	15	7	110	1:1,6	DMSO	61%
8	15	7	110	1,2:1	DMSO	60%
9	15	24	80	1:1	EtOH	n.f.
10	15	7	110	1:1	Glicerol	n.f.
11	15	7	80	1:1	DCE	n.f.
12	15	7	110	1:1	MeCN	n.f.
13	15	24	80	1:1	DMF	26% (53%) ^c
14^d	15	7	110	1:1	DMSO	33%
15^f	15	7	110	1:1	DMSO	58%

^a Condição de reação: 0,250 mmol de 3-amino-cumarina **1a**, 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a** e 1 mL de solvente (DMSO), aquecimento em banho de óleo; pré-ativação de 20 min. ^b Rendimento determinado por cromatografia em coluna (sílica gel); ^c 24 horas; ^d Atmosfera de N₂; ^f Sem pré-ativação; n.f. = não formou.

Fonte: Autoral.

Em virtude do consumo completo da 3-amino-cumarina **1a**, sem, contudo, ser observada conversão integral ao produto desejado **3a**, foram realizados testes de

degradação com o objetivo de investigar a possível decomposição do produto durante o processo de purificação por cromatografia em coluna. Especificamente, buscou-se avaliar se a degradação estaria relacionada à interação do produto com a sílica empregada como fase estacionária ou aos solventes utilizados como fase móvel durante a purificação. Para isso, foram realizados dois experimentos de controle.

No primeiro experimento, aproximadamente 0,10 mmol do produto **3a**, previamente isolado e caracterizado como puro, foram adicionados a 1,0 g de sílica, em um tubo de ensaio contendo 1 mL de acetato de etila e 1 mL de hexano. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD). Após 30 min de agitação, foi realizada uma análise por CCD. Quando revelada sob luz ultravioleta (UV), observou-se apenas a mancha correspondente ao produto **3a**. Entretanto, após a revelação com solução ácida de vanilina, foi observada uma mancha sobreposta à do produto, apresentando comportamento distinto durante a revelação, o que sugeriu a ocorrência de degradação parcial de **3a**. Após 1 h de agitação, uma nova análise por CCD foi realizada. Nessa etapa, durante todas as formas de revelação empregadas — luz UV, vapores de iodo e solução ácida de vanilina — foram observadas duas novas manchas próximas à correspondente ao produto **3a**, porém apresentando fatores de retenção distintos, indicando a possível degradação do produto na presença da sílica.

No segundo experimento, aproximadamente 0,10 mmol do produto **3a**, previamente isolado e puro, foram adicionados a um tubo de ensaio contendo 1 mL de acetato de etila e 1 mL de hexano, sem a presença de sílica. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Após 30 min de agitação, a análise por CCD, submetida às diferentes formas de revelação empregadas, indicou exclusivamente a presença do produto **3a**. Após 1 h de agitação, uma nova análise foi realizada, não sendo observadas alterações.

Dessa forma, os resultados sugerem que, apesar do consumo completo da 3-amino-cumarina **1a**, a conversão ao produto **3a** não foi quantitativa, possivelmente devido à sua degradação na presença de sílica durante a purificação. Na ausência de sílica, o produto permaneceu estável, indicando que os solventes empregados não foram responsáveis pela degradação observada.

4.3 Estudo da versatilidade do método

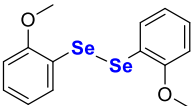
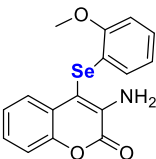
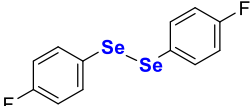
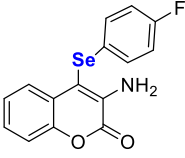
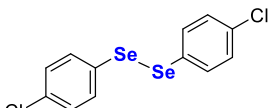
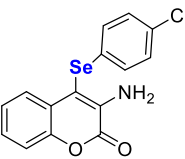
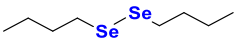
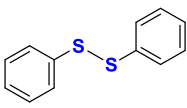
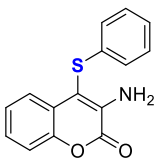
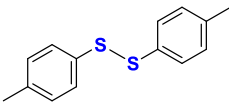
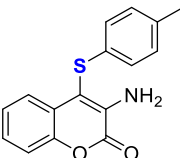
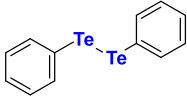
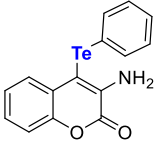
4.3.1 Avaliando dicalcogenetos de diorganila

Para o propósito de estudar a eficiência do método estabelecido, frente a síntese de 3-amino-4-(organilcalcogenil)cumarinas, foram estabelecidos diferentes dicalcogenetos de diorganila **2** para reagirem com a 3-amino-cumarina **1a** sob as mesmas condições pré-estabelecidas. Como demonstrado na Tabela 3, pode-se notar que nem todos os substratos reagiram em suas sínteses sob as 7 horas de reação, necessitando de 24 horas de reação. Entretanto, mesmo assim, o procedimento foi eficiente frente a determinados substratos empregados. De modo geral os produtos **3a-f** foram obtidos com rendimentos moderados.

Tabela 3 – Síntese de 3-amino-4-(organilcalcogenil)cumarinas.^a

Linha	Dicalcogeneto de diorganila 2	Produto 3	Rend. (%) ^b
1	 2a	 3a	62 ^c
2	 2b	 3b	26 ^d
3	 2c	 3c	45 ^c

Continuação da tabela

4	 2d	 3d	43 ^c
5	 2e	 3e	30 ^c
6	 2f	 3f	60 ^c
7	 2g	 3g	31 ^d
8	 2h	 3h	54 ^c
9	 2i	 3i	29 ^c
10	 2j	 3j	n.r. ^d

^a Condição de reação: 0,250 mmol de 3-amino-cumarina **1a**, 0,125 mmol de dicalcogeneto de diorganila **2**, 15 mol% de CuI, 1 mL de solvente (DMSO), aquecimento em banho de óleo a 110 °C por 7-24 horas; pré-ativação de 20 min. ^b Rendimentos dos produtos **3a-i** isolados por coluna cromatográfica. ^c Reação prosseguiu por 7 horas. ^d Reação prosseguiu por 24 horas. n.r. = não reagiu.

Fonte: Autoral.

Inicialmente, a metodologia otimizada foi aplicada à reação entre a 3-amino-cumarina **1a** e diferentes dicalcogenetos de diorganila **2**, visando avaliar o escopo da reação. A reação da 3-amino-cumarina **1a** com o disseleneto de difenila **2a** forneceu o produto **3a** em 62% de rendimento, sob as condições otimizadas (Tabela 3, linha 1). Em seguida, empregando-se o 1,2-di-*p*-tolil-disseleneto **2b**, o produto **3b** foi obtido após 24 horas de reação, em 26% de rendimento (Tabela 3, linha 2). A utilização do 2,4,6-trimetilfenil-disseleneto **2c** levou à formação do produto **3c** em 45% de rendimento, em 7 horas de reação (Tabela 3, linha 3).

Na continuidade da avaliação do escopo da reação, foram empregados disselenetos de diarila contendo diferentes substituintes no anel aromático. A utilização do 1,2-bis(2-metoxifenil)disseleneto **2d** levou à formação do produto **3d** em 43% de rendimento (Tabela 3, linha 4). Em seguida, a reação com o 1,2-bis(4-fluorofenil)disseleneto **2e** forneceu o produto correspondente **3e** em 30% de rendimento (Tabela 3, linha 5). Por sua vez, o emprego do 1,2-bis(4-clorofenil)disseleneto **2f** resultou na formação do produto **3f** em 60% de rendimento (Tabela 3, linha 6).

Quando o disseleneto de dibutila **2g** foi empregado, o produto **3g** foi isolado em 31% de rendimento, sendo necessário prolongar o tempo reacional para 24 horas (Tabela 3, linha 7). Na avaliação dos dissulfetos, a reação com o dissulfeto de difenila **2h** forneceu o produto **3h** em 54% de rendimento, enquanto o emprego do 1,2-di-*p*-tolil-dissulfeto **2i** resultou na formação do produto **3i** em 29% de rendimento, ambos sob as condições descritas (Tabela 3, linhas 8 e 9). Por fim, a utilização do ditelureto de difenila **2j** não levou à formação do produto esperado **3j**, sendo observada apenas os materiais de partida (Tabela 3, linha 10).

Para os produtos **3b** e **3g** o tempo reacional foi estendido, visto que, após 7 horas, a cromatografia em camada delgada (CCD) evidenciou a presença significativa de 3-amino-cumarina **1a** no meio reacional. Assim, a reação foi prolongada até o dia seguinte, a fim de promover seu consumo completo, conforme observado por CCD. Ressalta-se que após o fim das reações dos produtos **3a-3g**, as CCDs realizadas para cada teste, somente com posterior revelação com solução ácida de vanilina não apresentaram 3-amino-cumarina **1a**.

Os resultados obtidos demonstram que tanto a natureza do calcogênio quanto os grupos substituintes ligados ao dicalcogeneto influenciam a eficiência da reação. De

modo geral, os derivados de difenila apresentaram os maiores rendimentos para enxofre e selênio, sendo o disseleneto de difenila **2a** o mais eficiente. Em contrapartida, a introdução de grupos metila nos anéis aromáticos levou à redução dos rendimentos, possivelmente por causa do efeito doador de elétrons desses substituintes, que pode diminuir a reatividade da espécie com calcogênio, do meio reacional.

O derivado bis(2,4,6-trimetilfenil)disseleneto **2c e 2d** apresentaram rendimentos ligeiramente superior ao do derivado *p*-tolila, sugerindo que o resultado decorre da combinação entre efeitos eletrônicos e estéricos (o sistema mesitílico apresenta três grupos metila, sendo dois deles em posições orto, o que aumenta o impedimento estérico).

A metodologia é compatível com disselenetos de diarila contendo grupos metoxi, fluoro e cloro, apresentando tolerância a diferentes características eletrônicas desses substituintes (o grupo metoxi apresenta caráter doador de elétrons por ressonância, enquanto os átomos de flúor e cloro exercem efeito predominantemente retirador por indução). Nesse contexto, o disseleneto **2f**, contendo um átomo de cloro na posição para, proporcionou o produto correspondente, configurando o segundo maior rendimento observado no escopo. Em contrapartida, o derivado fluorado **2e** apresentou desempenho inferior.

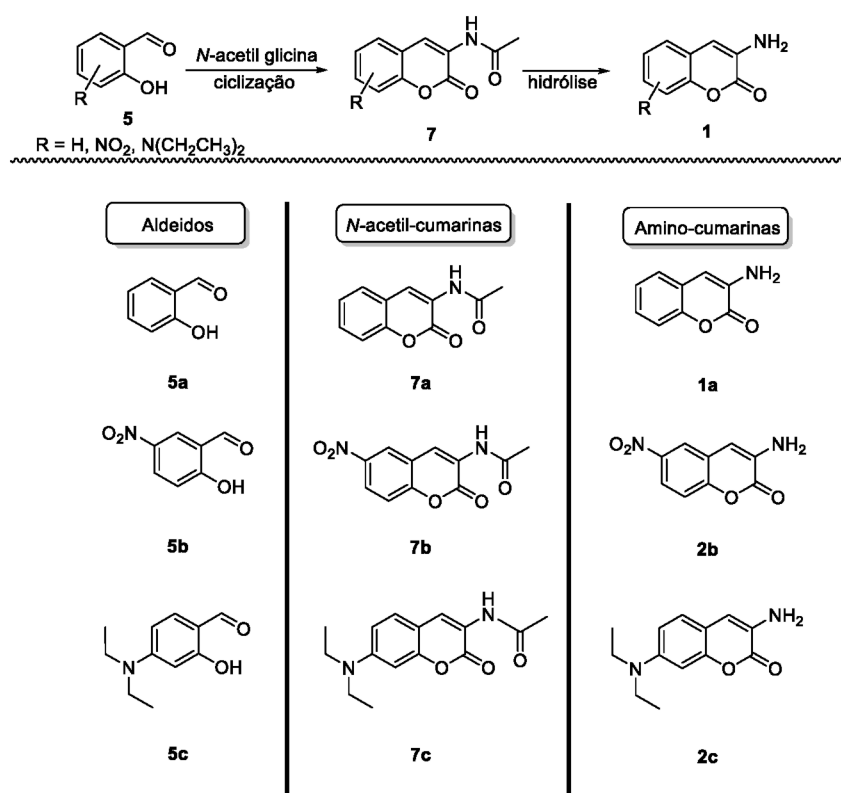
O disseleneto de dibutila **2e** também forneceu rendimento inferior ao disseleneto de difenila, indicando que a natureza do grupo orgânico ligado ao selênio exerce influência sobre a transformação. Por fim, a utilização do ditelureto de difenila **2h** não resultou na formação do produto desejado, indicando que esse dicalcogeneto apresenta comportamento distinto dos análogos de enxofre e selênio nas condições estudadas. Esse resultado pode estar associado às diferenças de reatividade e às propriedades estruturais do telúrio em comparação aos demais calcogênios, embora esses elementos pertençam à mesma família da Tabela Periódica.

4.3.2 Avaliando 3-amino-cumarinas substituídas e 3-*N*-acetil-cumarinas

O método de obtenção da 3-amino-cumarina **1a**, descrito no item 3.2.1 deste trabalho, foi aplicado à síntese das 3-amino-cumarinas **1b e 1c**, utilizando os aldeídos **5b e 5c**, respectivamente (Figura 29). Entretanto, as 3-amino-cumarinas **1b e 1c** não foram obtidas. A análise por espectrometria de massas indicou que a etapa final de

hidrólise ácida não foi efetiva, sendo identificadas apenas as respectivas 3-*N*-acetil-cumarinas **7b** e **7c**. Diante disso, a etapa de hidrólise ácida foi repetida, empregando-se o dobro do tempo de reação. Contudo, mesmo após essa modificação, as análises por espectrometria de massas indicaram novamente a formação apenas das 3-*N*-acetil-cumarinas **7b** e **7c**, não sendo observada a conversão aos produtos desejados **1b** e **1c**.

Figura 29. Estruturas de diferentes escopos relacionados a cumarina.



Com base nos resultados obtidos, passou-se à avaliação da reatividade das 3-*N*-acetil-cumarinas frente às condições reacionais otimizadas, empregando o disseleneto de difenila **2a**. Conforme apresentado na Tabela 4, nenhum dos substratos avaliados levou à formação dos produtos esperados **3k**, **3l** e **3m**. Ao final de 24 horas de reação, a análise por cromatografia em camada delgada (CCD) indicou, em todos os casos (Tabela 4, linhas 1–3), apenas a presença dos materiais de partida, não sendo observados indícios da formação de novos compostos. Diante desses resultados, os estudos envolvendo as 3-*N*-acetil-cumarinas foram interrompidos, uma vez que as condições reacionais empregadas não promoveram a transformação desejada.

Tabela 4 – Síntese de 3-Nacetil-4-(fenilselanil)cumarinas.^a

Linha	3-Nacetil-cumarinas 7	Produto 3	Rend. (%) ^b
1	 7a	 3k	n.f.
2	 7b	 3l	n.f.
3	 7c	 3m	n.f.

^a Condição de reação: 0,250 mmol de 3-Nacetil-cumarina **7**, 0,125 mmol de disseleneto de difenila **2a**, 15 mol% de CuI, 1 mL de solvente (DMSO), aquecimento em banho de óleo a 110°C por 24 horas; pré-ativação de 20 min. ^b Rendimentos dos produtos; n.f. = não formou.

A ausência de reatividade pode estar relacionada à presença do grupo *N*-acetila, uma vez que o par de elétrons do nitrogênio encontra-se parcialmente comprometido pela conjugação com a carbonila da amida. Essa deslocalização eletrônica reduz a disponibilidade do par de elétrons do nitrogênio, podendo desfavorecer a ativação da posição de interesse para o ataque da espécie eletrofílica de selênio. Dessa forma, a proteção do grupo amino como *N*-acetil pode diminuir a reatividade do substrato frente às condições empregadas, impedindo a formação dos produtos selenados esperados.

4.4 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos obtidos foram caracterizados por técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, com os dados tratados no software MestReNova, além de análises de espectrometria de massas (EM), processadas utilizando o software GCMSsolution.

Para apresentação e discussão foram escolhidos os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , ^{77}Se , DEPT-135, COSY (*Correlation Spectroscopy*), HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) e HSQC (*Heteronuclear Single-Quantum Correlation*) e o CG-EM do produto **3a**.

Na Figura 30, se observa o cromatograma resultante da análise da reação bruta de obtenção da 3-amino-4-(fenilseleno)-cumarina, antes da purificação, no equipamento cromatógrafo a gás acoplado com espectrometria de massas. No cromatograma, tem-se a presença de dois principais picos, um referente ao material de partida disseleneto de difenila **2a** no tempo de aproximadamente 12,7 min. E outro pico no tempo 15,5 min, referente ao produto **3a**. Deste pico, tem-se o espectro de massa da Figura 31, onde o íon molecular apresenta a mesma razão massa/carga da massa molecular do produto **3a**, ou seja, 317. Além disso, pode-se associar o pico base de razão m/z 237 ao de uma molécula com mesma razão m/z 237, um provável fragmento do produto **3a**, sem o átomo de selênio.

Figura 30. Cromatograma da análise da reação para o produto **3a**.

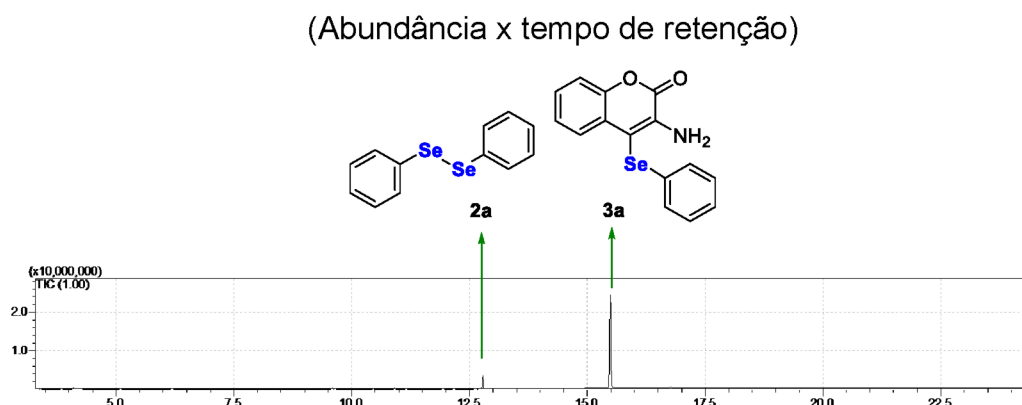
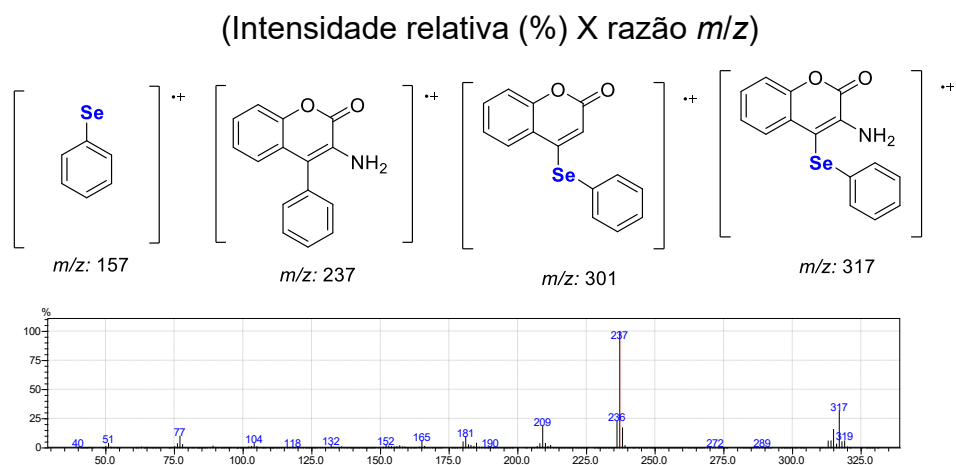
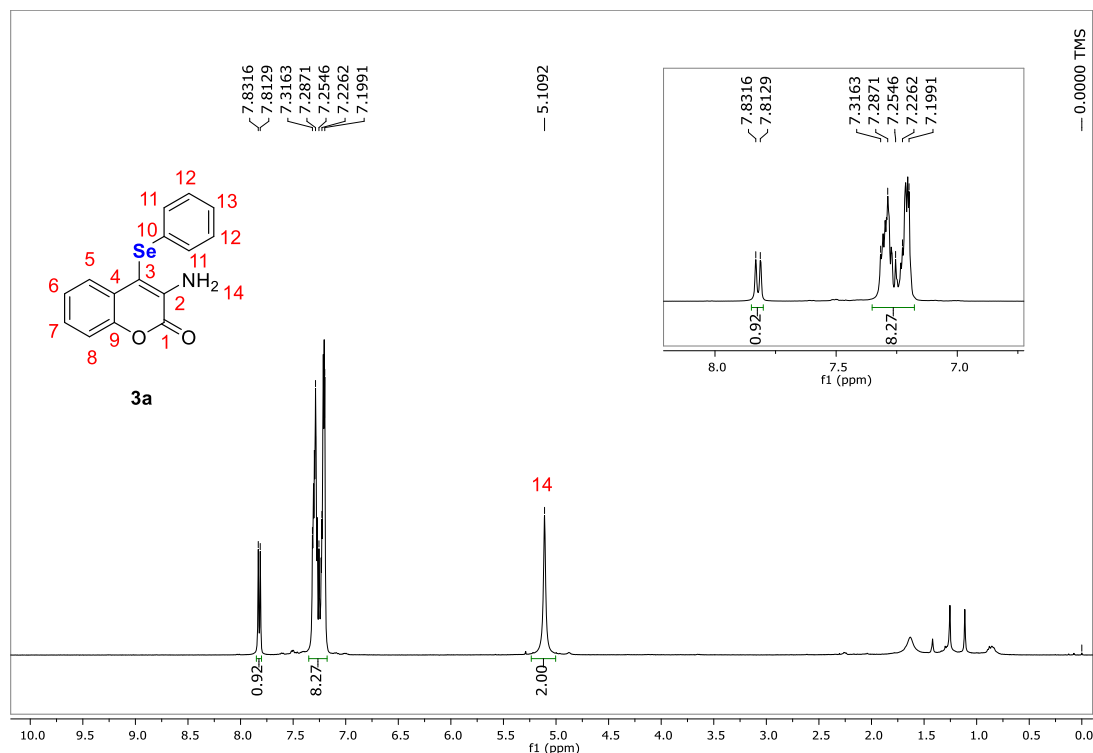


Figura 31. Espectro de massas do produto referente ao pico em 15,5 min.



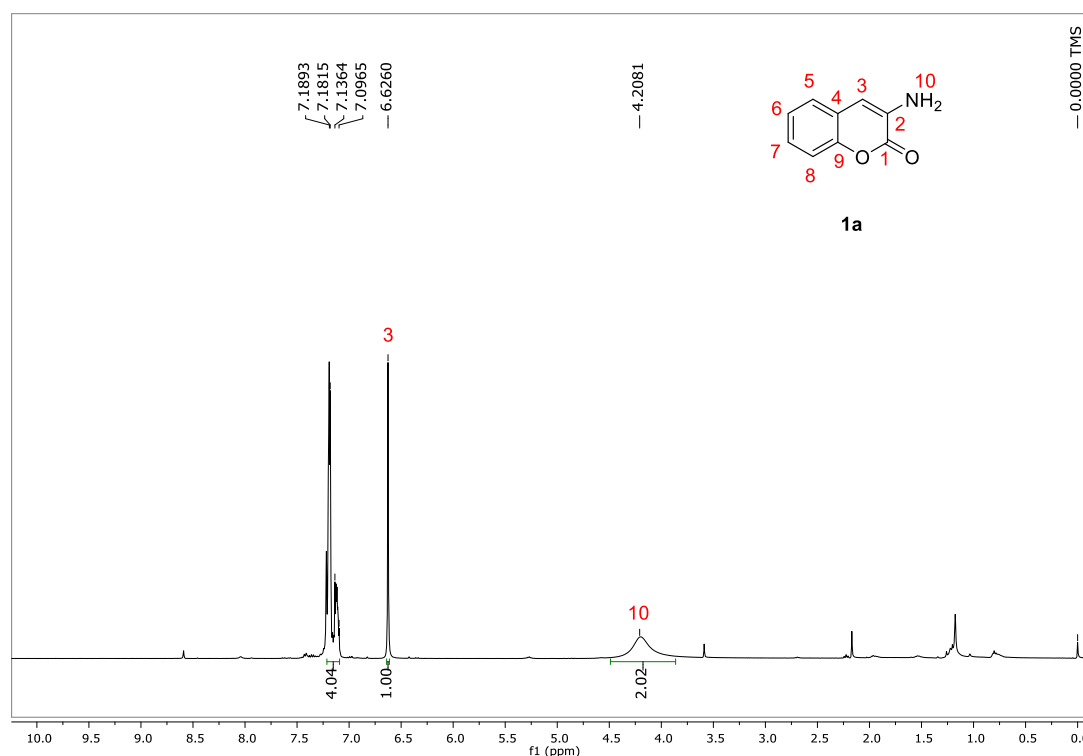
O composto **3a** foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e, submetido a ressonância magnética nuclear de hidrogênio na frequência de 400 MHz. Do espectro gerado, Figura 32, pode-se observar, ao analisar a região de campo baixo um duplete com deslocamento químico de 7,82 ppm, constante de acoplamento $J = 8$ Hz e integral relativa igual a 1 H, referente ao hidrogênio H-5. Em 7,32-7,25 ppm, se observa um multiplete com integral relativa a 4 H, referente aos hidrogênios da porção aromática, H-7, H-8, H-11. E outro multiplete, com integral relativa a 4 aparece em 7,25-7,20 ppm, referente aos hidrogênios, H-6, H-12, H-13. Por fim em 5,1 ppm observa-se um singlete com integral relativa a 2 H, sendo referente aos hidrogênios H-14, parte amino da molécula.

Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.



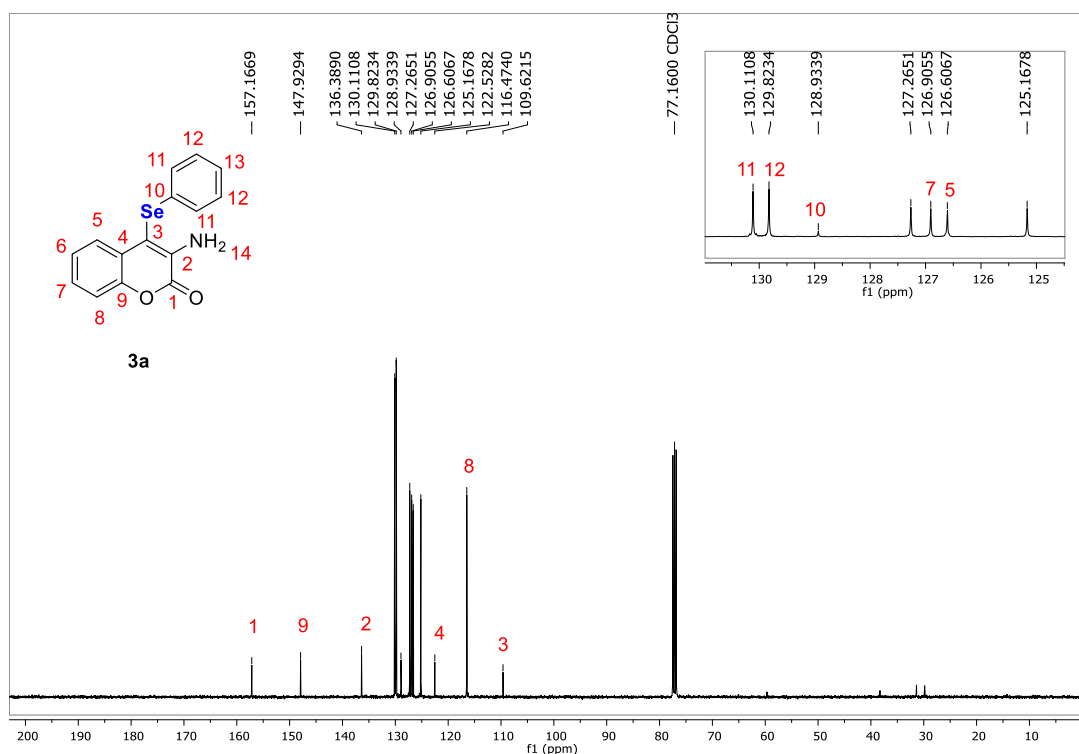
Além disso, o espectro apresentado na Figura 32 permitiu determinar a posição de ligação da porção fenilselênio ao núcleo cumarínico. A comparação entre os espectros do reagente de partida e do produto obtido forneceu evidências para essa atribuição estrutural. No espectro da Figura 33, referente à 3-amino-cumarina **1a**, observa-se um sinal em 6,6 ppm atribuído ao hidrogênio H-3 do anel cumarínico. Entretanto, no espectro do composto alvo, esse sinal não é mais observado, indicando que ocorreu substituição nessa posição. Dessa forma, os dados corroboram a inserção do grupo fenilselênio na posição 4 da 3-amino-cumarina **1a**.

Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **1a**.



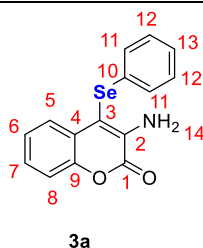
No espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a**, a uma frequência de 100 MHz, observam-se 13 sinais referentes aos 15 carbonos da estrutura, Figura 34. O primeiro sinal observado é na região de 157,2 ppm, que corresponde ao carbono da carbonila na cumarina, C-1. Logo após, são observados os sinais em 147,9 e 136,4 ppm, referente aos carbonos C-9 e C-2, respectivamente. Em 130,1 e 129,8 ppm, se encontram os sinais de maior intensidade, referente aos carbonos quimicamente equivalentes no anel aromático, sendo estes os C-11 e C-12, respectivamente. Ainda em 128,9 ppm é observado o sinal do carbono C-10. Já em 127,3 ppm, o sinal observado pode ser de um dos carbonos C-6 ou C-13. Em 126,9 e 126,6 ppm se observa os sinais de carbono C-7 e C-5, respectivamente. O sinal 125,2 ppm, pode ser referente a um dos carbonos C-6 ou C-13. Por fim os sinais em 122,5; 116,5 e 109,6 ppm, pertencem respectivamente aos carbonos, C-4, C-8, C-3.

Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.



Em relação as atribuições dos sinais dos átomos de C e H citados anteriormente e resumidos na Tabela 5 a seguir, foram utilizados além do DEPT (Aumento sem Distorção por Transferência de Polarização), RMN em 2 dimensões, sendo estes o HSQC, HMBC e o COSY. O HSQC (Coerência Quântica Única Heteronuclear, do inglês, *Heteronuclear Single Quantum Coherence*), é uma técnica bidimensional de RMN que correlaciona hidrogênios (^1H) e carbonos (^{13}C) diretamente ligados. Já o HMBC (Correlação Heteronuclear de Múltiplas Ligações, do inglês, *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) estabelece correlações entre hidrogênios e carbonos separados por duas ou três ligações químicas. Enquanto o COSY (Espectroscopia de Correlação, do inglês, *Correlation Spectroscopy*) correlaciona hidrogênios acoplados entre si, permitindo identificar prótons vizinhos na molécula (Pavia *et al.*, 2016).

Tabela 5 – Atribuições e correlações dos sinais dos átomos de C e H para a molécula 3-amino-4-(fenilselanyl)-cumarina **3a**.



Posição	H ^a	C	HMBC ^b
1	-	157,2 ppm	-
2	-	136,4 ppm	-
3	-	109,6 ppm	-
4	-	122,5 ppm	-
5	7,82 ppm (d, <i>J</i> = 8Hz)	126,6 ppm	C3, C7, C9
6	7,25 – 7,20 ppm (m)	127,3 ou 125,2 ppm	C8, C4
7	7,32 – 7,25 ppm (m)	126,9 ppm	C9, C5
8	7,25 – 7,20 ppm (m)	116,5 ppm	C4, C6
9	-	147,9 ppm	-
10	-	128,9 ppm	-
11	7,32 – 7,25 ppm (m)	130,1 ppm	C13
12	7,25 – 7,20 ppm (m)	129,8 ppm	C10
13	7,25 – 7,20 ppm (m)	127,3 ou 125,2 ppm	C11
14	5,1 ppm (s)	-	C1, C3

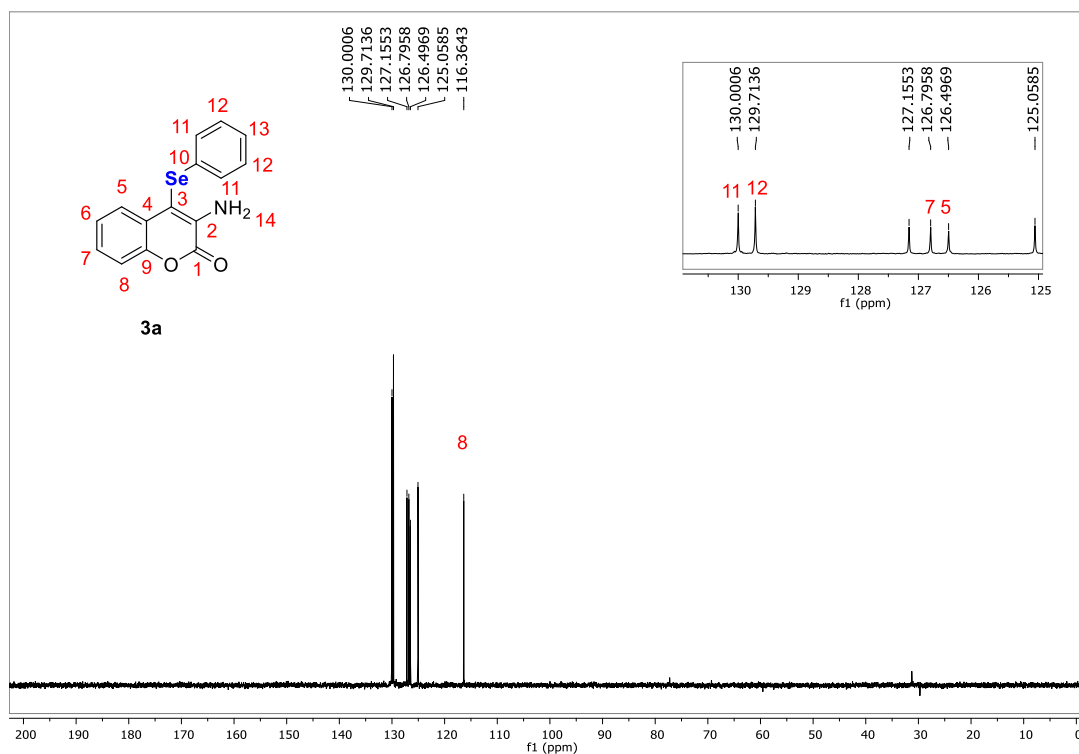
^a Deslocamentos químicos δ em ppm (multiplicidade, constante de acoplamento); ^b Carbonos acoplados com os correspondentes átomos de H.

Fonte: Autoral.

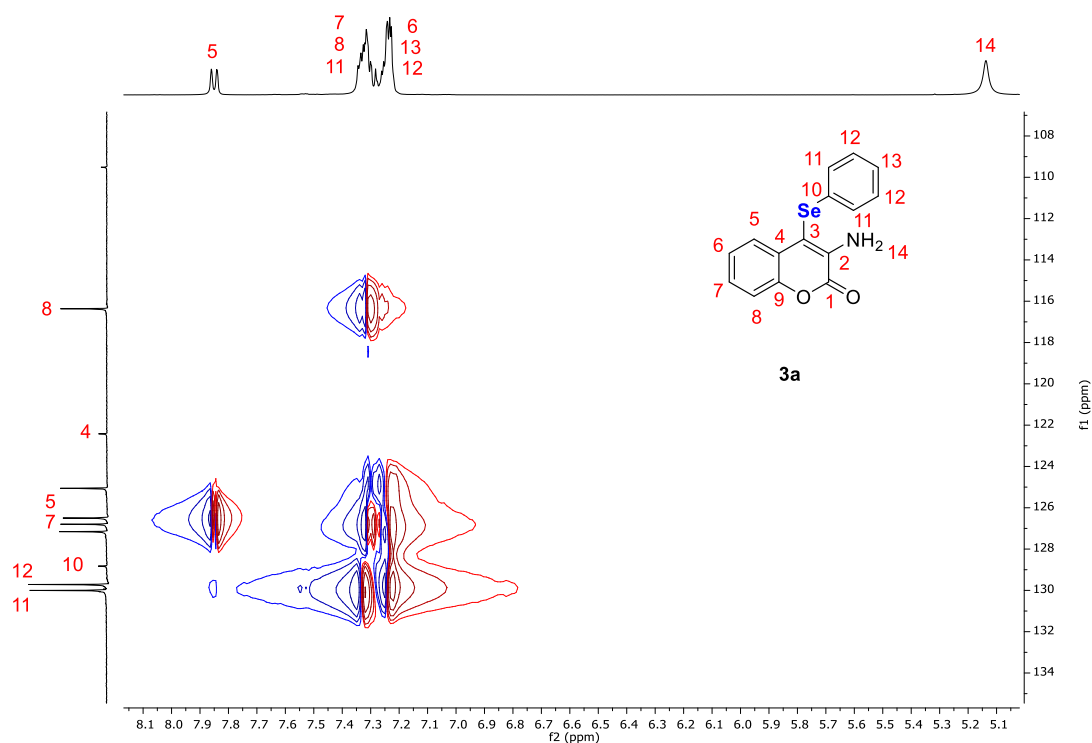
Foi analisado o espectro de DEPT-135 do composto **3a**, Figura 35. É possível observar 7 sinais positivos, referente aos 9 carbonos terciários apresentados no composto. Com isso, foi possível identificar a existência de 6 carbonos quaternários, por comparação ao experimento de RMN ¹³C. Tendo conhecimento que além de o grupo

CH₂ apresentar sinal invertido no espectro, os carbonos quaternários não apresentam sinais no experimento de DEPT-135.

Figura 35. Espectro de RMN DEPT-135 (100 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.



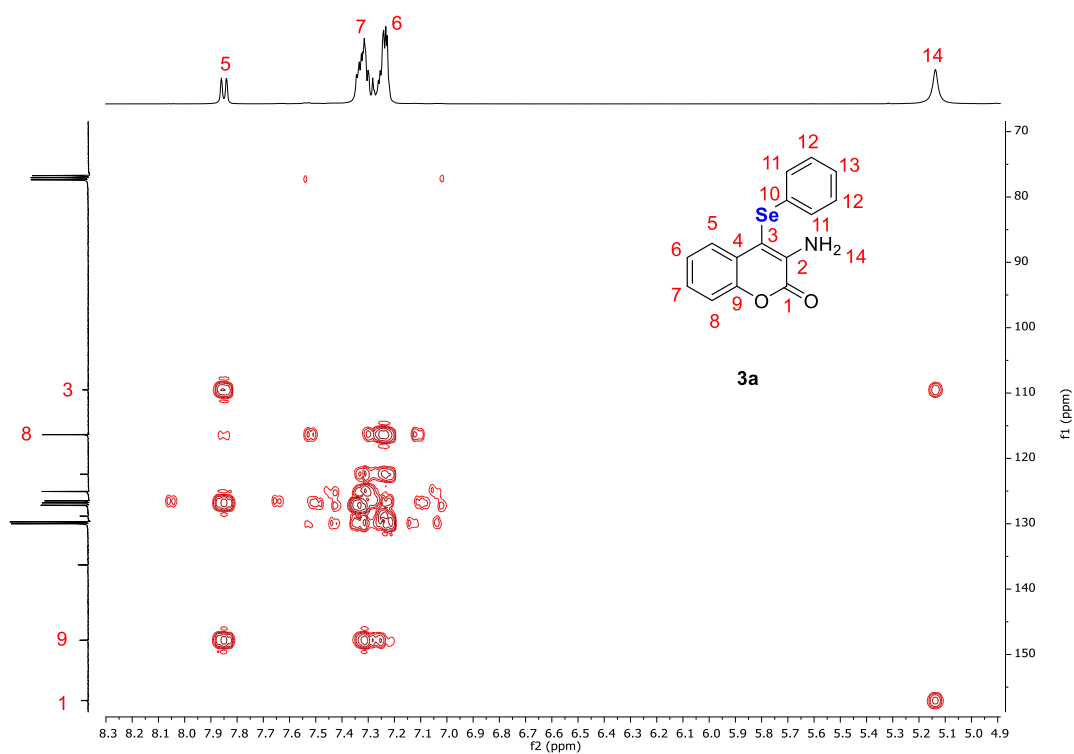
O experimento HSQC para o produto **3a**, gerou o espectro apresentado na Figura 36. O H-14, não apresenta nenhuma correlação com nenhum carbono, confirmando que o sinal em 5,1 ppm é referente aos hidrogênios ligados diretamente ao nitrogênio. Já o H-5 correlacionada ao C-5 e H-8, localizado no multipeto a esquerda, se correlaciona ao C-8, como pode-se observar no espectro.

Figura 36. RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.

Já o experimento HMBC, apresentado na Figura 37. Pode-se observar que o C-3, apresenta duas correlações, a três ligações de distância, uma com o H-5 e a outra com o H-14. Ainda o H-5, se correlaciona com o C-7 e o C-9, que estão a três ligações de distância. E o C-2 não tem correlação nenhuma no espectro, portanto o único sinal de quaternário possível é o do carbono ligado ao nitrogênio, pois este não tem hidrogênio a três ligações. O experimento, ainda possibilitou determinar que o H-7 está no multipeto a esquerda do espectro, pois o mesmo se relaciona com C-9 a três ligações de distância. Enquanto o H-13 está no multipeto a direita do espectro, pois se correlaciona a três ligações de distância com o C-11.

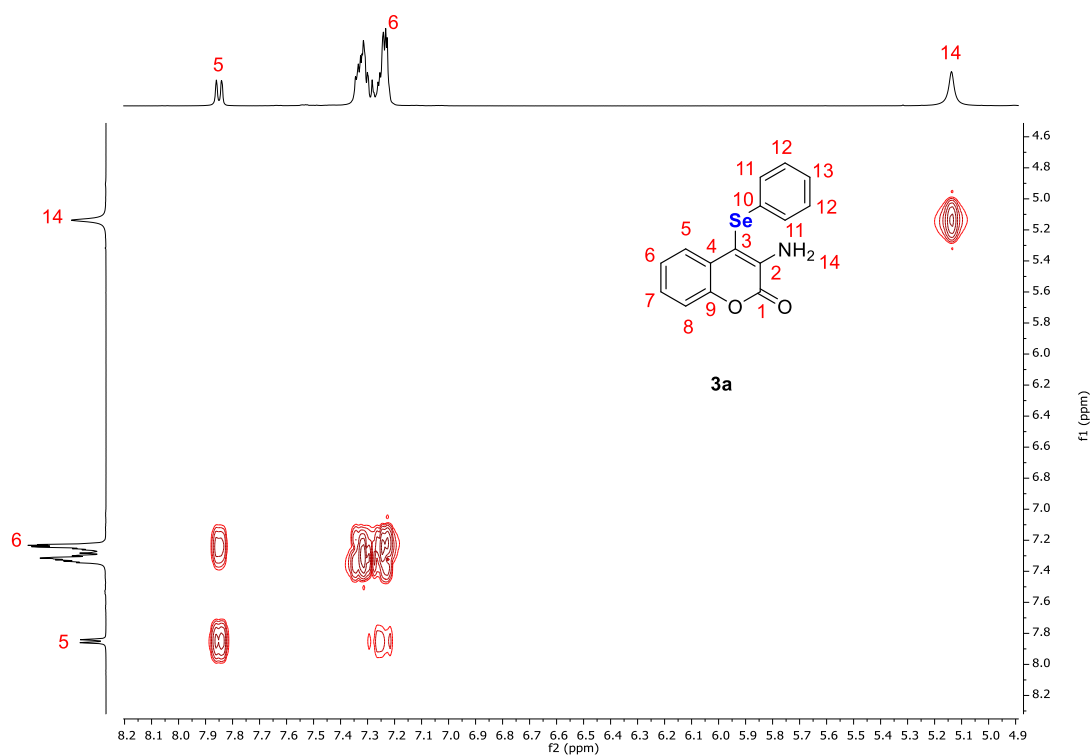
Sabendo do sinal de C-11, pode-se então determinar que o outro sinal terciário de maior intensidade é referente aos C-12. Referente aos múltiplos pode-se determinar que o H-6 está no multipeto a direita pois ele se correlaciona a três ligações com o C-8. Ainda a três ligações de distância, os C-5, C-4 e C-10, se correlacionam aos H-7, H-8 e H-12, respectivamente. Por fim determinou-se o C-1, pois ele só se correlaciona ao H-14, a três ligações de distância.

Figura 37. RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.



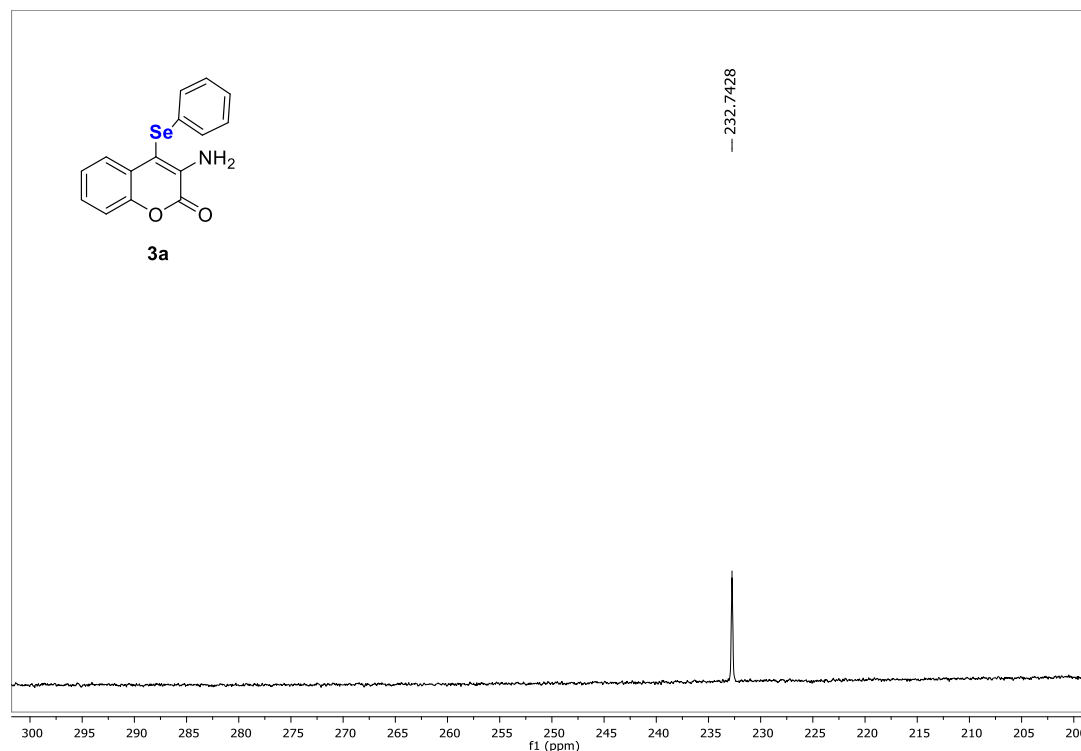
O produto **3a** foi submetido ao experimento COSY, apresentado na Figura 38. É possível visualizar no espectro que o H-5, se correlaciona ao H-6, que está no multipeto a direita. Portanto de fato o H-8, está no multipeto a esquerda do espectro.

Figura 38. RMN-2D COSY (400 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.



Por fim a Figura 39 mostra o espectro de RMN de ^{77}Se , a uma frequência de 76 MHz, onde é observado 1 sinal referente a um átomo de selênio, em 232,7 ppm do composto **3a**.

Figura 39. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.



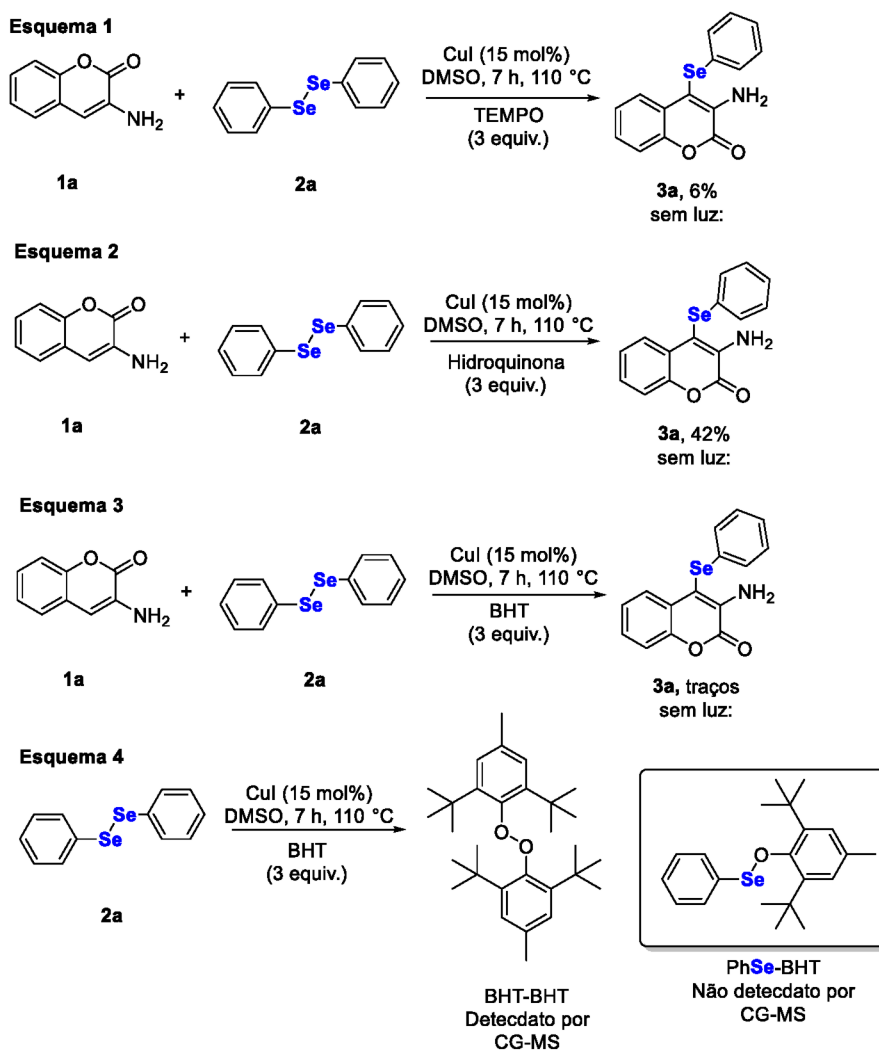
4.5 Proposta mecanística

Em relação à formação do produto **3a**, visando uma melhor compreensão do processo, foi proposto um mecanismo geral envolvendo funcionalização, fundamentado em testes experimentais, conforme os ensaios reacionais apresentados na Figura 40. Tais ensaios abordaram o uso de inibidores radicalares na condição otimizada proposta para obter o produto **3a**.

A partir da melhor condição obtida para sintetizar o produto **3a** adicionalmente com 3 equivalentes de inibidores radicalares, tanto na presença do inibidor TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxila) quanto de hidroquinona, o composto **3a** foi obtido em rendimentos de 6% e 42%, respectivamente (Esquemas 1 e 2, Figura 40). Além disso, o BHT (butil-hidroxitolueno), outro conhecido inibidor radicalar, também foi avaliado nas condições reacionais, sendo observados apenas traços do produto desejado (Esquema 3, Figura 35). Devido à diferença nos resultados obtidos frente aos três inibidores radicalares empregados, um quarto experimento foi realizado, no qual apenas o disseleneto de difenila **2a** foi submetido ao sistema CuI/DMSO na presença de

BHT. O resultado levou à formação do aduto BHT–BHT, confirmado por espectrometria de massas, indicando a ausência de espécies radiculares de fenilselânica. Entretanto, os resultados obtidos não permitem estabelecer de forma conclusiva se o mecanismo reacional ocorre por via radicalar ou iônica.

Figura 40. Testes reacionais de estudo de mecanismo para o produto **3a**.



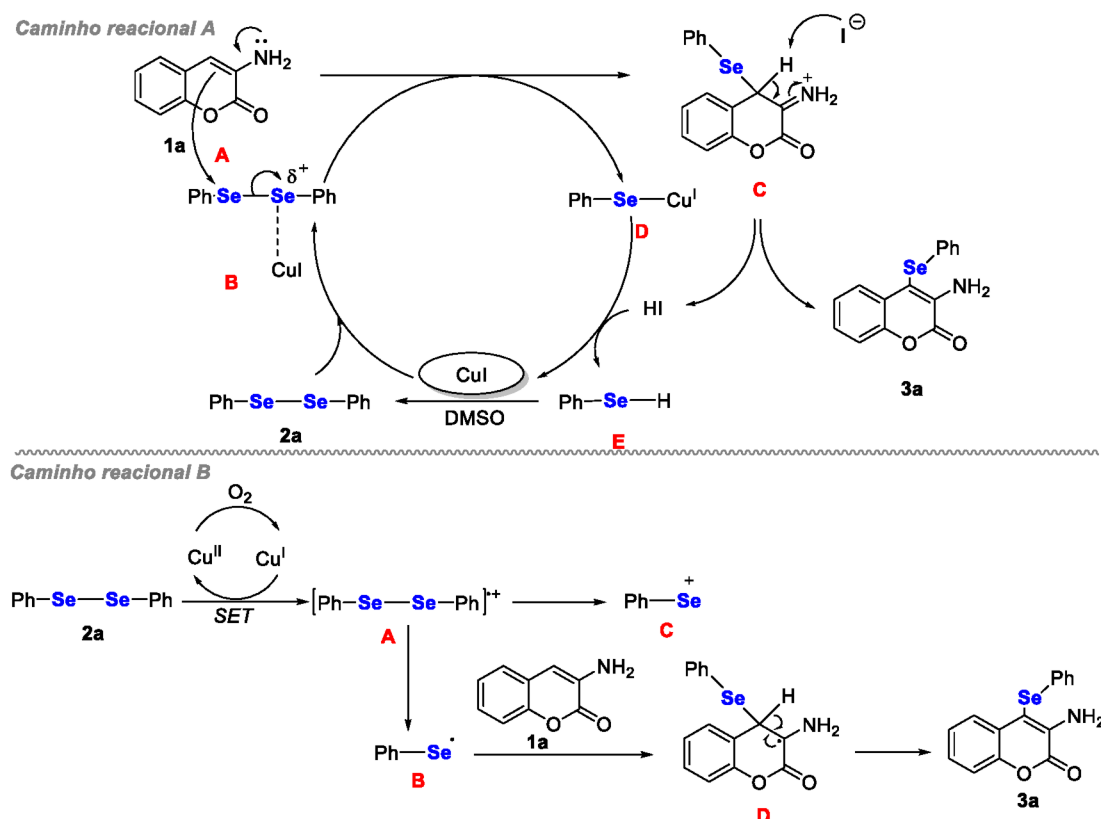
Em contrapartida aos resultados obtidos, os estudos teóricos analisados acerca da calcogenação mediada por CuI/DMSO indicam mecanismos que ocorrem predominantemente por via iônica. Ainda assim existe o trabalho Murata *et al*, (2021), que propõe alternativamente a ocorrência de um mecanismo radicalar. A metodologia de selenação empregada foi baseada, mas alterada, a partir do protocolo aplicado por

Peglow *et al.* (2019), no qual o mecanismo proposto ocorre via ataque nucleofílico do heterociclo.

Assim é sugerido dois caminhos reacionais, ambos representados na Figura 41. No caminho reacional A, primeiramente é formado o intermediário **B**, através da interação do iodeto de cobre com o disseleneto de difenila **2a**. Em seguida a dupla ligação da parte pirona da cumarina ataca o intermediário **B** (ataque nucleofílico), e o par de elétrons do nitrogênio se desloca para a ligação C-N, formando o intermediário **C** e **D**. Subsequentemente, o intermediário **C** perde um próton, através do ataque do iodo, o par de elétrons volta a formar a dupla ligação entre os carbonos C-3 e C-4, desfazendo a ligação C=N. Assim liberando HI e formando o produto **3a**. O CuI é liberado para o ciclo catalítico, gera-se o selenol **E**, que é oxidado para formar o disseleneto de difenila **2a**.

Alternativamente, o segundo caminho reacional (B), começa com a oxidação do Cu(I) a Cu(II) pelo oxigênio presente no ar. Na sequência, ocorre uma transferência monoelétrica do disseleneto de diorganoila para o Cu(II), originando um cátion radical **A** que sofre clivagem da ligação Se–Se, produzindo uma espécie radicalar de selênio **B** e uma espécie eletrofílica **C**. Esse radical adiciona-se ao núcleo pirano, formando um intermediário radicalar **D** que, após etapas subsequentes, é convertido no produto selenilado desejado.

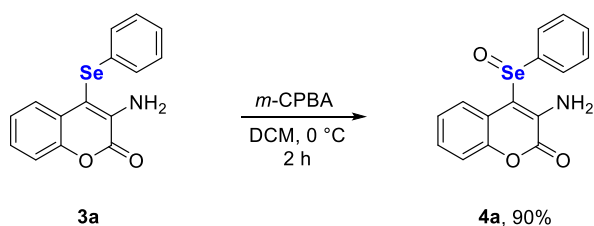
Figura 41. Proposta de mecanismo para a 3-amino-4-(fenilselanil)-cumarina **3a**.



4.6 Aplicação sintética

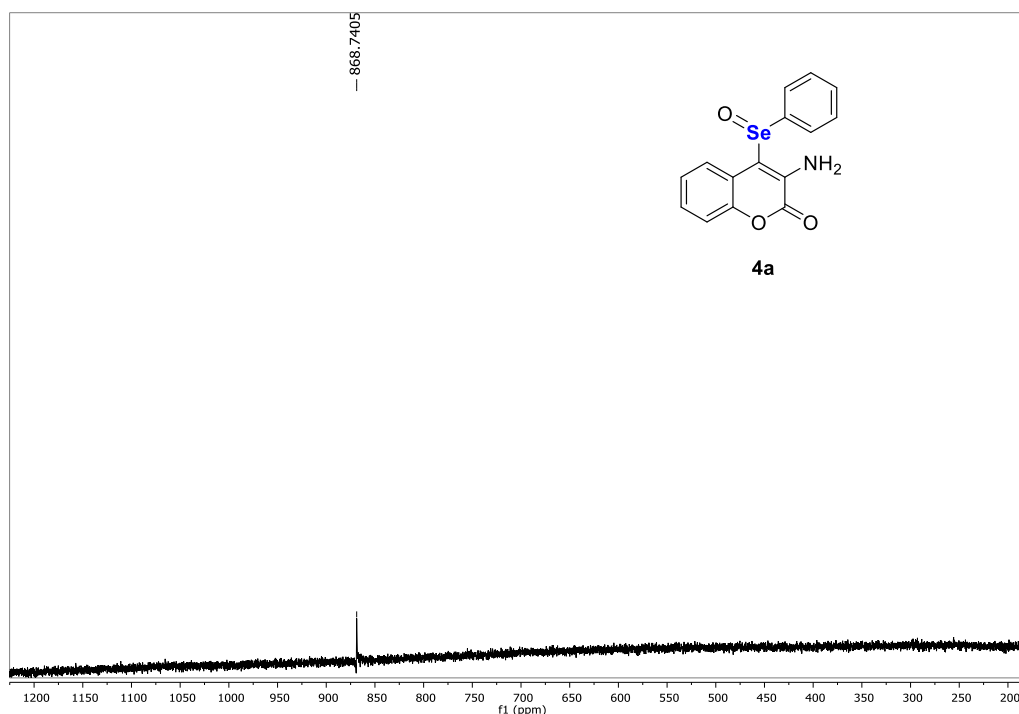
Com o objetivo de avaliar a aplicabilidade sintética do composto obtido, a parte SePh o produto **3a** foi submetido à oxidação com *m*-CPBA, levando à formação do respectivo selenóxido, utilizando condições já estabelecidas na literatura (Wu *et al.*, 2026). Assim foram reagidos 0,10 mmol do composto **3a** e 0,20 mmol de ácido *meta*-cloroperoxibenzóico, em DCM, sob banho de gelo a 0 °C por 2 h. A transformação ocorreu de maneira eficiente e seletiva levando ao produto **52a** em 90% de rendimento, Figura 42.

Figura 42. Esquema reacional da aplicação sintética de oxidação de selênio.



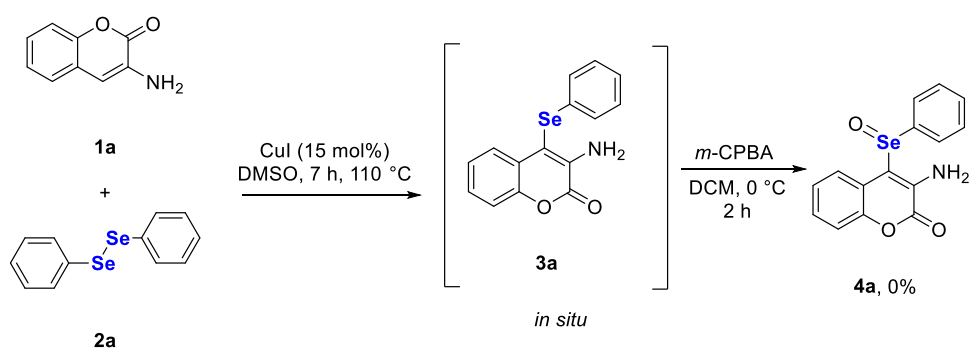
A formação do selenóxido foi confirmada por técnicas espectroscópicas, principalmente devido às alterações observadas nos deslocamentos químicos nos espectros de RMN. Destacando-se o espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3), onde o sinal do deslocamento químico δ para o átomo de selênio do produto **3a** foi de 232,7 ppm, enquanto para o produto **4a** foi de 868,7 ppm, Figura 43. Essa transformação demonstra que o organosseleneto sintetizado pode atuar como um intermediário versátil para posteriores modificações estruturais, ampliando seu potencial de aplicação em síntese orgânica.

Figura 43. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.



Na tentativa de obter o produto **4a** por meio da formação *in situ* do intermediário **3a**, sem a necessidade de seu isolamento, foram inicialmente submetidos à reação 0,25 mmol de **1a**, 0,125 mmol de **2a** e 15 mol% de Cul, utilizando 1 mL de DMSO, a 110 °C por 7 h. Após esse período, foram adicionados 2 equivalentes de *m*-CPBA e 1 mL de diclorometano. A mistura foi então mantida sob agitação a 0 °C por 2 h, sendo monitorada por CCD (Figura 44). Entretanto, a transformação não ocorreu de forma eficiente, uma vez que foi observada apenas a presença do produto **3a**, sem evidências de sua conversão ao selenóxido correspondente **4a**. Dessa forma, não foi possível realizar a oxidação *in situ* de **3a** nas condições empregadas.

Figura 44. Esquema reacional para obtenção do selenóxido a partir da geração *in situ* do **3a**.



5. CONCLUSÕES

A síntese de 3-amino-4-(organilcalcogenil)-cumarinas ocorreu na presença do sistema escolhido de CuI/DMSO. A etapa de otimização permitiu estabelecer como melhores condições reacionais o emprego de 15 mol% de CuI, DMSO como solvente, temperatura de 110 °C e tempo reacional de 7 horas, condições que forneceram a 3-amino-4-(fenilselanil)cumarina em 62% de rendimento isolado.

A avaliação do escopo da metodologia demonstrou que a reação é aplicável a diferentes dicalcogenetos de diorganila, possibilitando a obtenção de derivados organosselenados e organossulfurados em rendimentos moderados onde foi possível acessar 9 produtos inéditos com rendimentos de 26 a 62%. Os resultados evidenciaram que a natureza do calcogênio e dos grupos orgânicos ligados aos dicalcogenetos influencia diretamente a eficiência da transformação, sendo os derivados de difenila os mais reativos nas condições estudadas, por possuírem melhores rendimentos.

Na tentativa de ampliar a aplicabilidade da metodologia, foram avaliadas 3-amino-cumarinas substituídas. Entretanto, não foi possível obtê-las pelo método sintético empregado, devido à ineficiência da etapa de hidrólise do grupo acetila. Dessa forma, as 3-*N*-acetil-cumarinas obtidas foram submetidas às condições reacionais otimizadas, porém não apresentaram reatividade frente ao disseleneto de difenila, não sendo observada a formação dos produtos esperados.

Os estudos de mecanismo realizados por meio da utilização de inibidores radiculares demonstraram que a reação é sensível à presença dos mesmos, embora os resultados obtidos não permitam estabelecer, a via do mecanismo reacional. Assim diante desses testes e em precedentes da literatura, foi proposta uma rota mecanística envolvendo uma via iônica, além de uma alternativa radicalar.

Visando ampliar o potencial de aplicação, o composto 3-amino-4-(fenilselanil)-cumarina devidamente purificado foi empregado como precursor em nova transformação sintética, a oxidação do selênio no produto. Por meio da oxidação seletiva do átomo de selênio ao correspondente selenóxido, obtido em excelente rendimento (90%), evidencia-se o potencial do composto como intermediário sintético para futuras transformações.

Simultaneamente às pesquisas apresentadas neste documento, outros trabalhos científicos envolvendo compostos heterocíclicos também foram realizados, como participação na elaboração do artigo de revisão "*A Decade of Progress: Review of the Synthesis of Dibenzo[b,f]oxepines*", publicado na revista The Chemical Record em 2025, do artigo de síntese "*Synthesis of selenylated dibenzo[b,f]oxepines from electrophilic cyclization reaction*", publicado na revista ACS Omega em 2026.

E cabe destacar autoria do artigo de revisão "*Sulfur- and Selenium-Decorated Coumarins: Synthetic Strategies Involving Cyclization and Late-Stage Functionalization*" atualmente submetido para publicação em periódico científico (The Chemical Record).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdel-Hafez, S. H.; Elkhateeb, A.; Gobouril, A. A.; EL Azab, I. H.; Kirsch, G. An efficient route for synthesis and reactions of seleno[2,3-*c*]coumarin. *Heterocycles* **2016**, 92, 6, 1–9. DOI: 10.3987/COM-16-13445.

Arsenyan, P.; Vasiljeva, J.; Shestakova, I.; Domracheva, I.; Jaschenko, E.; Romanchikova, N.; Leonchiks, A.; Rudevica, Z.; Belyakov, S. Selenopheno[3,2-*c*]- and [2,3-*c*]coumarins: Synthesis, cytotoxicity, angiogenesis inhibition, and antioxidant properties. *Comptes Rendus Chimie* **2015**, 18, 399–409. DOI: 10.1016/j.crci.2014.09.007.

Blödorn, G. B.; Duarte, L. F. B.; Roehrs, J. A.; Silva, M. S.; Neto, J. S. S.; Alves, D. Trichloroisocyanuric Acid (TCCA): A Suitable Reagent for the Synthesis of Selanylbenzo[*b*]chalcogenophenes. *European Journal of Organic Chemistry* **2022**, e202200775. DOI: 10.1002/ejoc.202200775.

Blödorn, G. B.; Oliveira, I. C.; Roehrs, J. A.; Silva, M. S.; Alves, D. Metal-free regioselective selenylation of β -naphthol derivatives promoted by trichloroisocyanuric acid. *Chemistry Select* **2024**, 9, e202400062. DOI: 10.1002/slct.202400062.

Borges, F.; Roleira, F.; Milhazes, N.; Santana, L.; Uriarte, E. Simple Coumarins and Analogues in Medicinal Chemistry: Occurrence, Synthesis and Biological Activity. *Current Medicinal Chemistry* **2005**, 12(8), 887–916. DOI: 10.2174/0929867053507315.

Börgel, J.; Ritter, T. Late-Stage Functionalization. *Chem* **2020**, 6(8), 1877–1887. DOI: 10.1016/j.chempr.2020.07.007.

Chen, Z.; Hu, L.; Peng, F. Efficient Synthesis of Functionalized Pyrido[2,3-*c*]coumarin Derivatives by a One-Pot Three-Component Reaction. *Synlett* **2016**, 27(12), 1888–1892. DOI: 10.1055/s-0035-1561610.

Chen, Z.; Zeng, P.; Zhang, S.; Sun, J. Recent Advances in Organic Synthesis of 3-Amino- or 4-Aminocoumarins. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2022**, *19*(4), 451–479. DOI: 10.2174/1570193X18666211001124004.

Citarella, A.; Vittorio, S.; Dank, C.; Ielo, L. Syntheses, reactivity, and biological applications of coumarins. *Frontiers in Chemistry* **2024**, *12*, 1362992. DOI: 10.3389/fchem.2024.1362992.

Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, **2012**. ISBN 978-0-19-927029-3.

Dwivedi, S.; Bajpai, S.; Tewari, S.; Kamboj, M. Synthesis and characterization of Organochalcogens (S, Te, Se). *Journal of Applied Science and Education (JASE)* **2025**, *05*, 01, 1–15. DOI: 10.54060/a2zjournals.jase.80.

Fang, J.-D.; Yan, X.-B.; Zhou, L.; Wang, Y.-Z.; Liu, X.-Y. Synthesis of 3-Organoselenenyl-2H-coumarins from Propargylic Aryl Ethers via Oxidative Radical Cyclization. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2019**, *361*, 1985–1990. DOI: 10.1002/adsc.201801565.

Flores-Morales, V.; Villasana-Ruíz, A. P.; Garza-Veloz, I.; González-Delgado, S.; Martínez-Fierro, M. L. Therapeutic Effects of Coumarins with Different Substitution Patterns. *Molecules* **2023**, *28*(5), 2413. DOI: 10.3390/molecules28052413.

Gebauer, M. Synthesis and Structure–Activity Relationships of Novel Warfarin Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, *15*, 2414–2420. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.01.014.

Gehrtz, P. H.; Geiger, V.; Schmidt, T.; Sršan, L.; Fleischer, I. Cross-Coupling of Chloro(Hetero)Arenes with Thiolates Employing a Ni(0)-Precatalyst. *Organic Letters* **2019**, *21*(1), 50–55. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03476.

Goulart, T. A. C.; Kazmirski, J. A. G.; Back, D. f.; Zeni, G. Cyclization of Thiopropargyl Benzimidazoles by Combining Iron(III) Chloride and Diorganyl Diselenides. *The Journal of Organic Chemistry* **2019**, *84*, 14113–14126. DOI: 10.1021/acs.joc.9b02276.

Guo, T.; Wei, X.-N.; Wang, H.-Y.; Zhu, Y.-L.; Zhao, Y.-H.; Ma, Y.-C. Copper-Catalyzed Chalcogenation of Imidazoheterocycles with Sulfur/Selenium Powder and Coumarinyl Triflates. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2017**, *15*, 9455–9464. DOI: 10.1039/c7ob02278f.

Hamama, W. S.; Ibrahim, M. E.; Metwalli, A. E.; Zoorob, H. H. Recent Synthetic Aspects on the Chemistry of Aminocoumarins. *Research on Chemical Intermediates* **2017**, *43*(11), 5943–5983. DOI: 10.1007/s11164-017-2973-9.

Harborne, J. B. The Natural Coumarins: Occurrence, Chemistry and Biochemistry. *Plant, Cell & Environment* **1982**, *5*(6), 435–436. DOI: 10.1111/j.1365-3040.1982.tb01163.x.

Ibrahim, N. M. The Behavior of Certain Coumarins and Furocoumarins Toward Sulfur Reagents. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2006**, *181*(8), 1773–1784. DOI: 10.1080/10426500500536523.

Kausar, N.; Afzal, M.; Alarifi, A.; Masum, A. A. Ultrasound-Assisted Green Synthesis of Diversely Functionalized Pyrido[2,3-*c*]coumarins Catalyzed by Graphene Oxide Nanosheets under Solvent-Free Ambient Conditions. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2025**, *61*(4), 706–720. DOI: 10.1134/S1070428024604084.

Lake, B. G. Coumarin Metabolism, Toxicity and Carcinogenicity: Relevance for Human Risk Assessment. *Food and Chemical Toxicology* **1999**, *37*(4), 423–453. DOI: 10.1016/S0278-6915(99)00010-1.

Li, H.; Wang, X.; Yan, J. Selective Synthesis of 3-Selanylindoles from Indoles and Diselenides Using KI/m-CPBA System. *Applied Organometallic Chemistry* **2017**, *31*(12), e3864. DOI: 10.1002/aoc.3864.

Li, Z.; Hong, J.; Zhou, X. An Efficient and Clean CuI-Catalyzed Chalcogenylation of Aromatic Azaheterocycles with Dichalcogenides. *Tetrahedron* **2011**, *67*(20), 3690–3697. DOI: 10.1016/j.tet.2011.03.067.

Liu, Z.; Wang, Y.; Sun, J.; Yang, Y.; Liu, Q.; Liu, Z.; Song, Z. Design and Synthesis of 3-Triazolo-Coumarins and Their Applications in Scavenging Radicals and Protecting DNA. *Chemical Research in Chinese Universities* **2015**, *31*(4), 526–533. DOI: 10.1007/s40242-015-5191-2.

Majumdar, K. C.; Ghosh, S. K. Studies of Bioactive Heterocycles: Facile Thio-Claisen Rearrangement of Propargylthio[1]Benzopyran-2-Ones. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*(11), 2115–2117. DOI: 10.1016/S0040-4039(02)00195-8.

Mostardeiro, V. B.; Dilelio, M. C.; Kaufman, T. S.; Silveira, C. C. Efficient Synthesis of 4-Sulfanylcoumarins from 3-Bromo-Coumarins via a Highly Selective DABCO-Mediated One-Pot Thia-Michael Addition/Elimination Process. *RSC Advances* **2020**, *10*(1), 482–491. DOI: 10.1039/C9RA09545D.

Murata, Y.; Otake, N.; Sano, M.; Matsumura, M.; Yasuike, S. Copper-catalyzed C-H selenations of 2-substituted benzo[b]furans with diaryl diselenides: Synthesis of 2-substituted 3-selanylbenzo[b]furan derivatives. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2021**, *10*(11), 2990–2994. DOI: 10.1002/ajoc.202100527.

Padilha, G.; Birmann, P. T.; Domingues, M.; Kaufman, T. S.; Savegnago, L.; Silveira, C. C. Convenient Michael addition/ β -elimination approach to the synthesis of 4-benzyl- and 4-aryl-selenyl coumarins using diselenides as selenium sources. *Tetrahedron Letters* **2017**, *58*, 985–990. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.01.084.

Pandya, M. K.; Chhasatia, M. R.; Vala, N. D.; Parekh, T. H. Synthesis of Furano[2,3-c]/Pyrrolo[2,3-c]coumarins and Synthesis of 1(*H*)-[1]Benzopyrano[3,4-*b*][1]Benzopyrano[3',4'-d]Furan-7(*H*)-ones /1(*H*)-[1]Benzopyrano[3,4-*b*][1]Benzopyrano[3',4'-d]Pyrrole-7(*H*)-ones. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* **2019**, 9(4), 32–42. DOI: 10.22270/jddt.v9i4.3243.

Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, James R. *Introdução à espectroscopia*. 2. ed. São Paulo: Cengage Learning, **2016**. 733 p. ISBN 9788522123384.

Peglow, T. J.; Costa, G. P. da; Duarte, L. F. B.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Perin, G.; Alves, D. Ultrasound-Promoted One-Pot Synthesis of Mono- or Bis-Substituted Organylselanyl Pyrroles. *The Journal of Organic Chemistry* **2019**, 84(9), 5471–5482. DOI: 10.1021/acs.joc.9b00283.

Peng, Y.-Y.; Wen, Y.; Mao, X.; Qiu, G. Direct Sulfanylation of 4-Hydroxycoumarins with Thiols in Water. *Tetrahedron Letters* **2009**, 50(20), 2405–2406. DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.03.004.

Ponra, S.; Sitdikov, R.; Calis, A.; Verho, O. One-Pot Amidation C–H Halogenation by an Efficient Electrochemical Cascade. *Angewandte Chemie International Edition* **2026**, 65(19). DOI: 10.1002/anie.202502821.

Prasad, C. D.; Balkrishna, S. J.; Kumar, A.; Bhakuni, B. S.; Shrimali, K.; Biswas, S.; Kumar, S. Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Disulfides and Diselenides with Aryl Boronic Acids Using Potassium Persulfate as Oxidant. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, 78(4), 1434–1443. DOI: 10.1021/jo302480j.

Ricordi, V. G.; Thurow, S.; Penteado, F.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. Copper-Catalyzed Direct Arylselenation of Anilines by C–H Bond Cleavage. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2015**, 357(5), 933–940. DOI: 10.1002/adsc.201400804.

Rodrigues, I.; Barcellos, A. M.; Belladonna, A. L.; Roehrs, J. A.; Cargnelutti, R.; Alves, D.; Perin, G.; Schumacher, R. F. Oxone®-mediated direct arylselenenylation of imidazo[2,1-b]thiazoles, imidazo[1,2-a]pyridines and 1H-pyrazoles. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4242–4246. DOI: 10.1016/j.tet.2018.06.046.

Sahay, S. S.; Rahaman, S.; Das, R.; Dey, S. Iodine-Assisted Regioselective C3-H Chalcogenation of 4-Phenyl Aminocoumarin: Access to Unusual Dual Selenylation of N-Substituted Derivatives. *European Journal of Organic Chemistry* **2025**, *28*, e202401163. DOI: 10.1002/ejoc.202401163.

Silva, L. T.; Azeredo, J. B.; Saba, S.; Rafique, J.; Bortoluzzi, A. J.; Braga, A. L. Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Bicyclic Arenes Using I₂/DMSO as Non-Metallic Catalytic System. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017*(32), 4740–4748. DOI: 10.1002/ejoc.201700778.

Sujatha, K.; Khanapurmath, N. Solvatochromic Studies on 4-(1,4 Diphenyl-1H Imidazole-2-ylthio)-2H-Chromen-2-one. *Rasayan Journal of Chemistry* **2021**, *14*(4), 2263–2272. DOI: 10.31788/RJC.2021.1446171.

Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. Sonochemistry: An Efficient Alternative to the Synthesis of 3-Selanylindoles Using CuI as Catalyst. *Ultrasonics Sonochemistry* **2015**, *27*, 192–199. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2015.05.012.

Wang, Y.; Yu, S.; Li, X. Axially Chiral Biaryls via Rhodium-Catalyzed Atroposelective C–H Sulfenylation and Selenylation. *Organic Chemistry Frontiers* **2025**, *12*, 816–823. DOI: 10.1039/D4QO01905A.

Wu, X.-D.; Wu, M.-Y.; Wang, L.; Hu, R.-X.; Hou, Z.-W. Electrochemical Synthesis of 7-Membered Cyclic Ethers via Selenocyclization of Propargylic Benzyl Ethers. *The Journal of Organic Chemistry* **2026**, *91*(17), 6103–6115. DOI: 10.1021/acs.joc.6c00465.

Xia, J.-H.; Chen, Q.; Yuan, J.-W.; Shi, W.-S.; Yang, L.-R.; Xiao, Y.-M. Selectfluor-mediated tandem cyclization of enaminones with diselenides toward the synthesis of 3-selenylated chromones. *RSC Advances* **2023**, *13*, 26948–26959. DOI: 10.1039/D3RA05246J.

Yang, X.-C.; Li, Y.-X.; Wang, Y.-F.; Zhang, Y.-M.; Zhang, Y.-J.; Wang, X.-M.; Zhang, H.-B. Design, synthesis and biological evaluation of novel aminocoumarin phosphonate derivatives as potential antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2023**, *245*, 114891. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114891.

You, X.; Gao, X.; Wang, Y.; Jiao, K. Recent advances in electrochemical C–H chalcogenation (O/S/Se) of heteroaromatics. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2025**, *23*, 9537–9553. DOI: 10.1039/D5OB01450F.

7. APÊNDICE

7.1 Espectros selecionados de RMN

Figura 45. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **1a**.

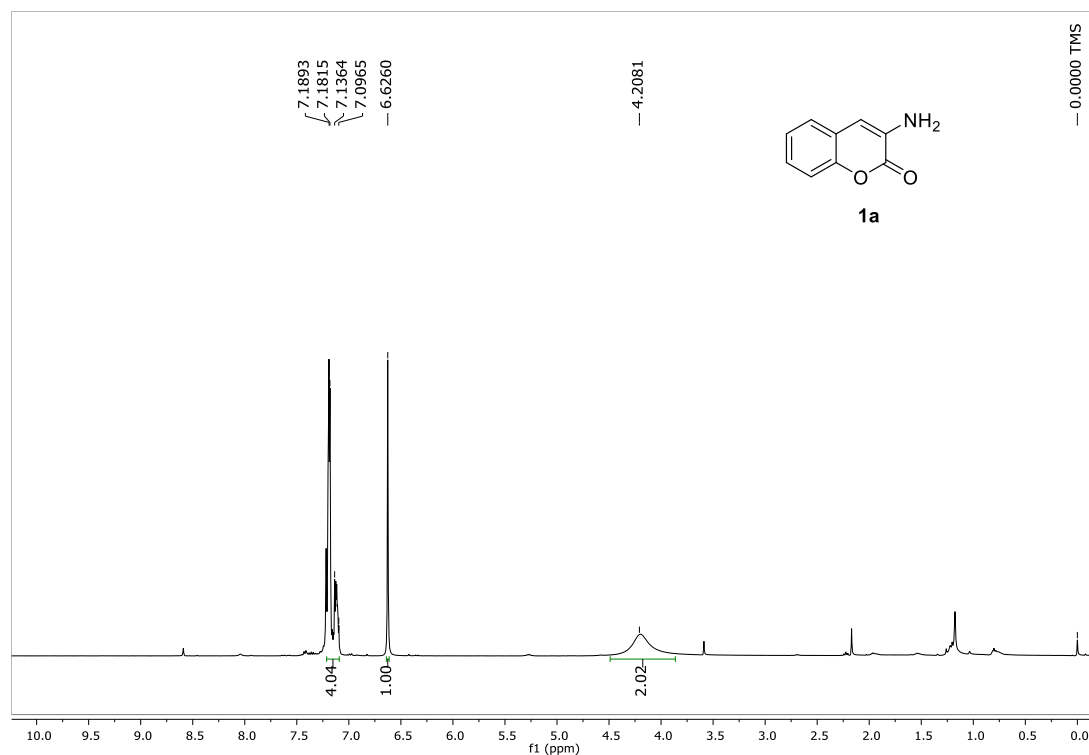


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **1a**.

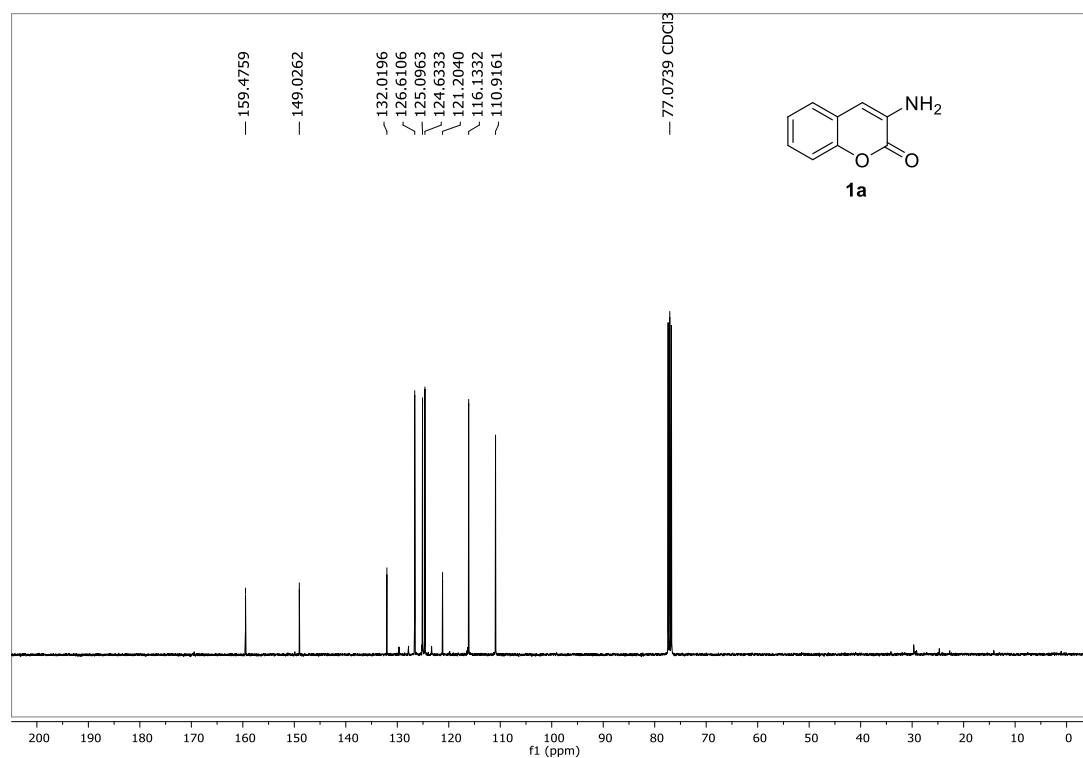


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

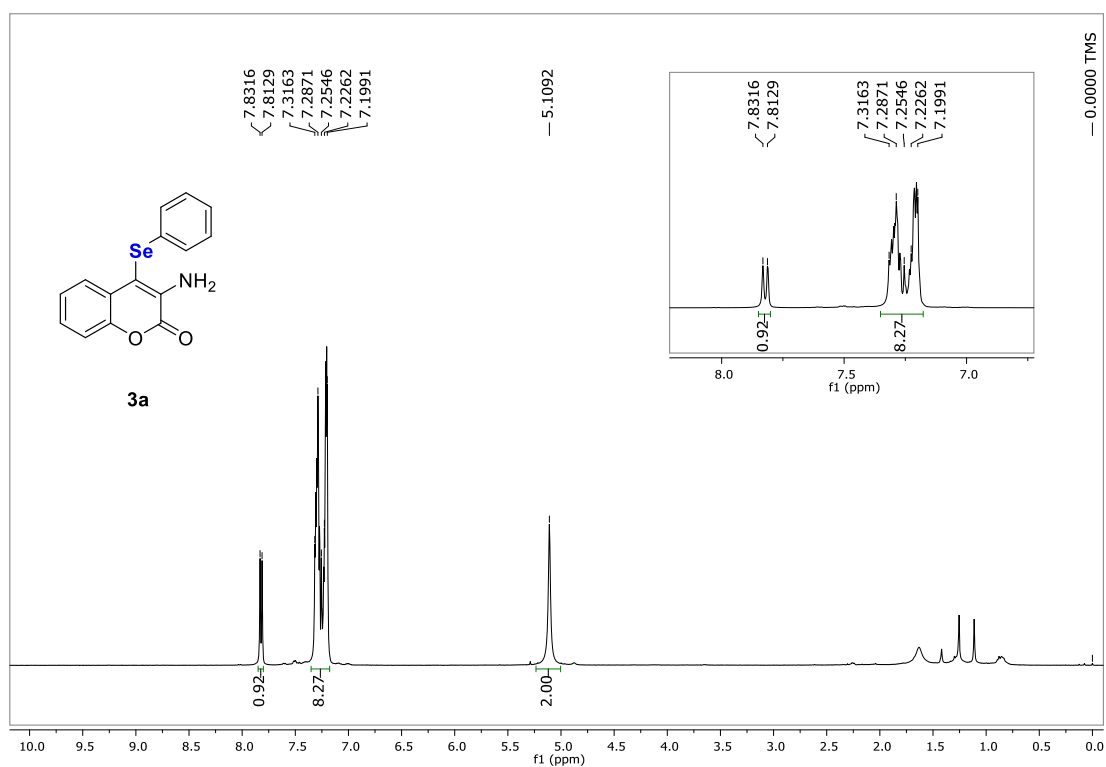


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

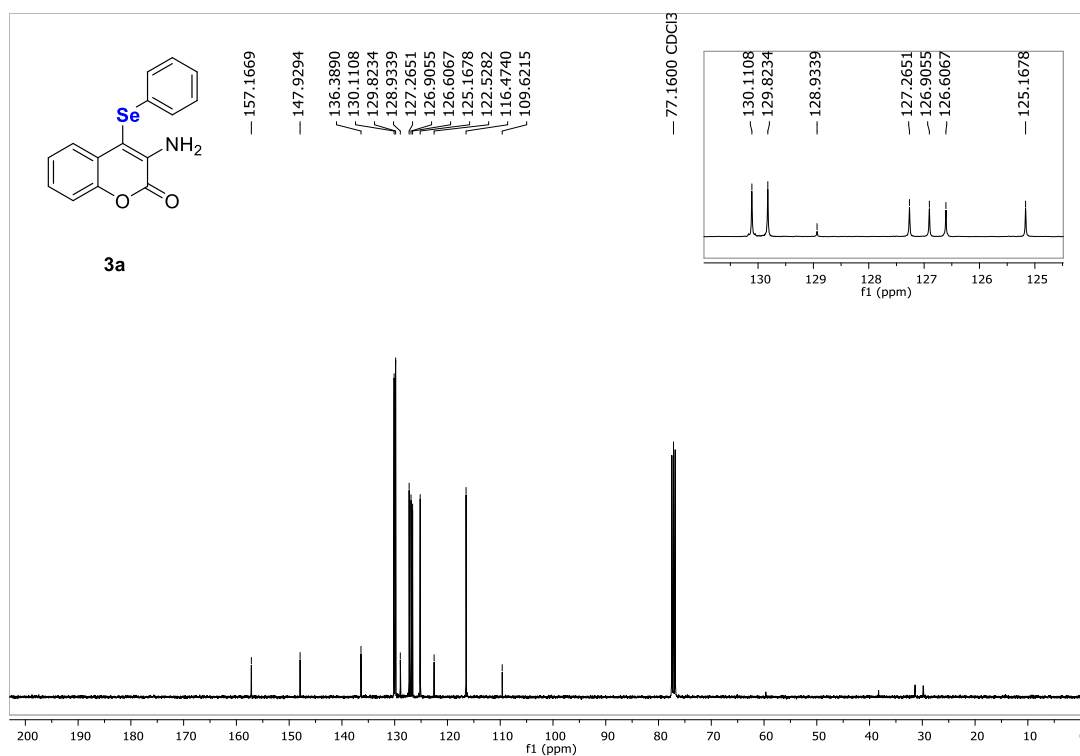


Figura 49. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

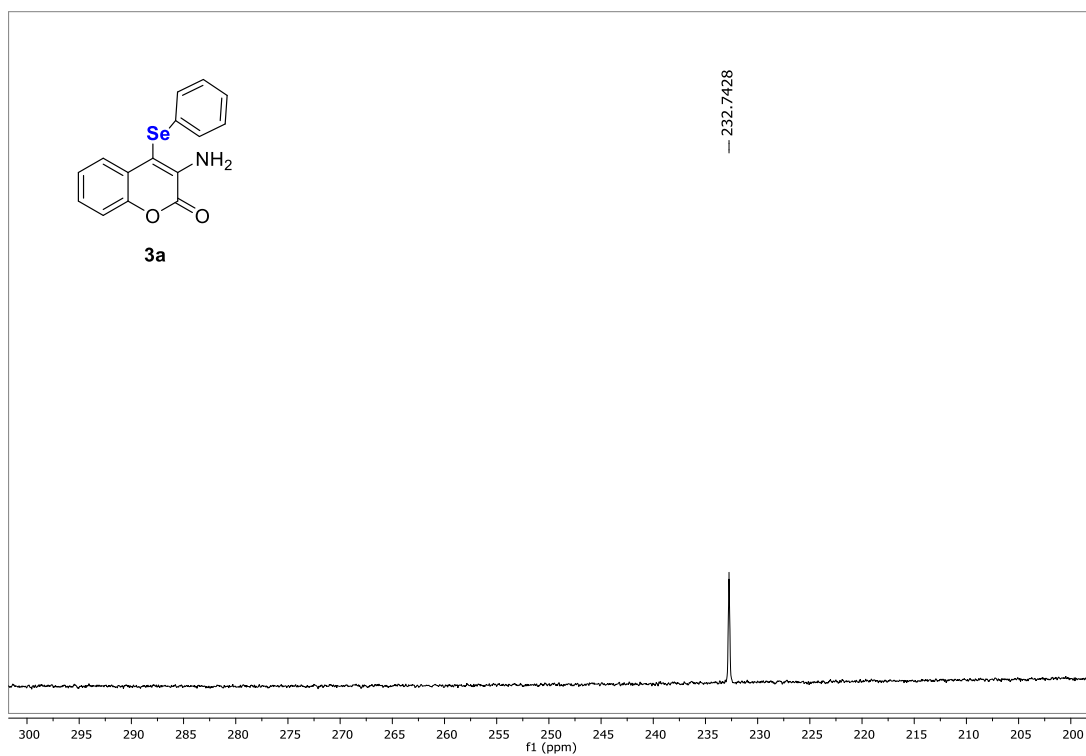


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.

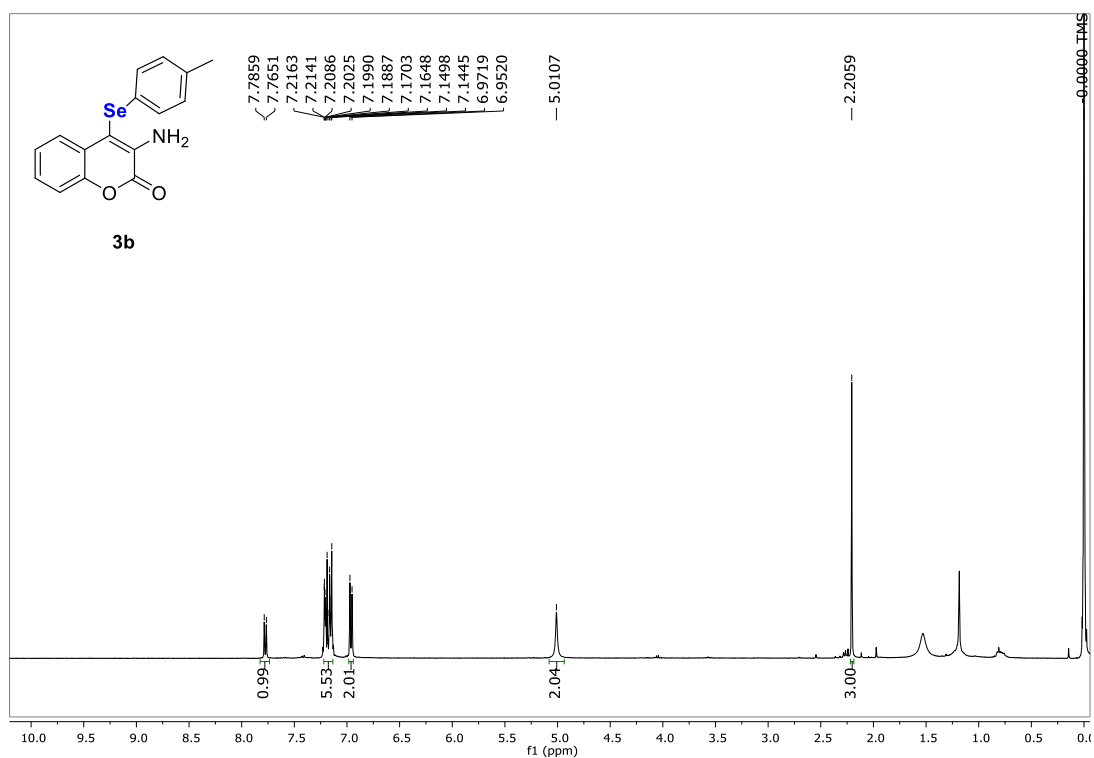


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.

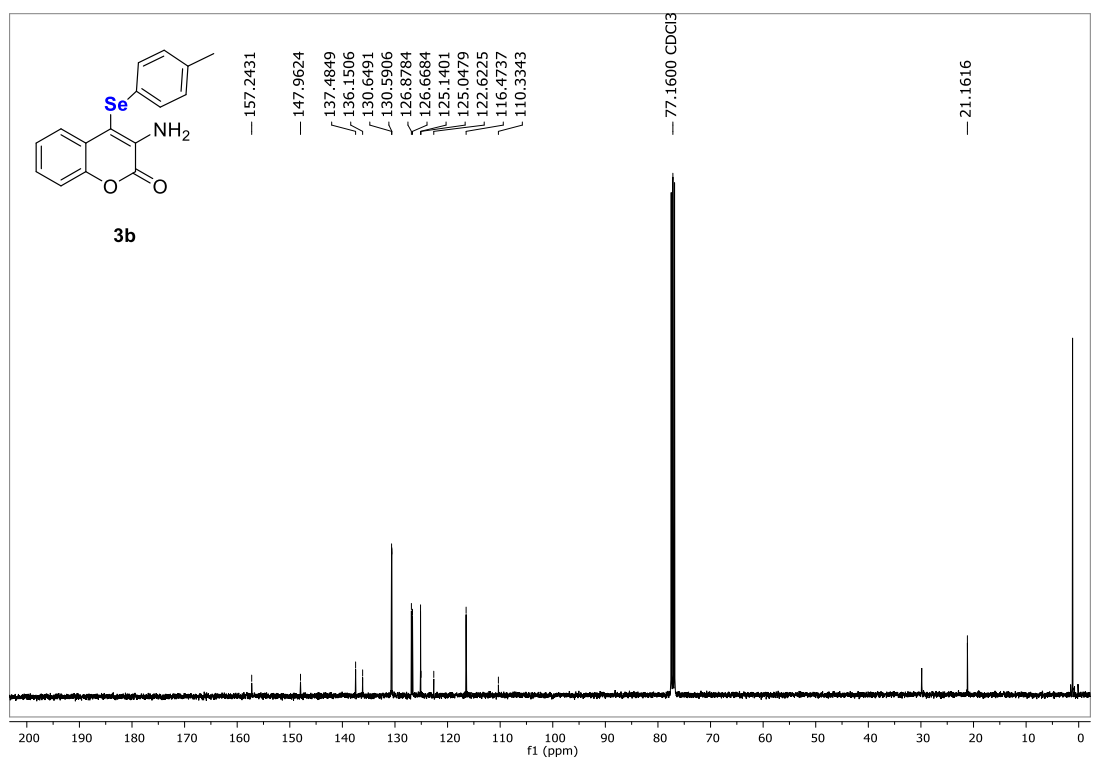


Figura 52. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.

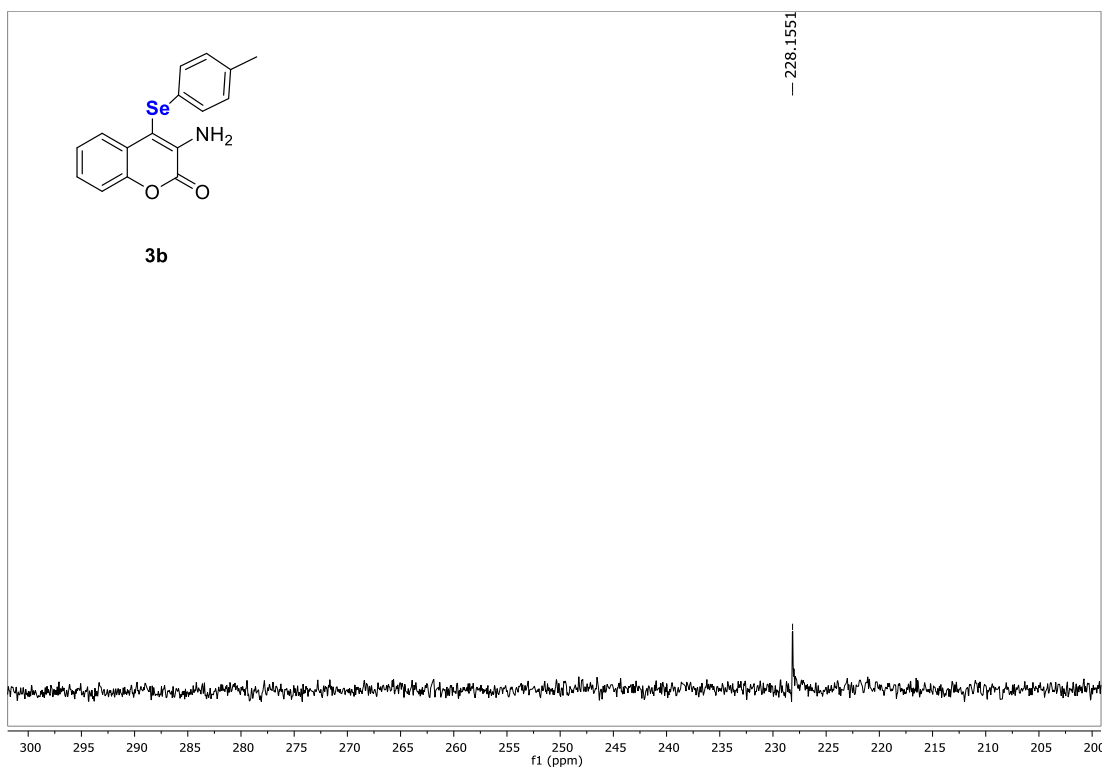


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

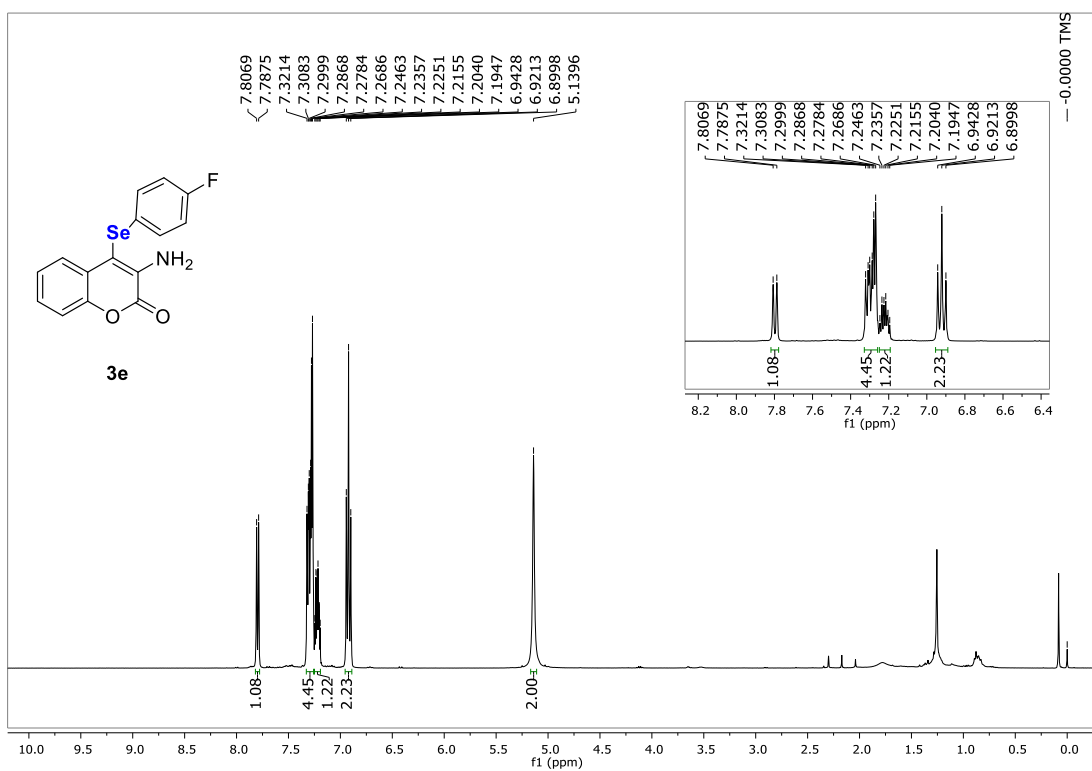


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

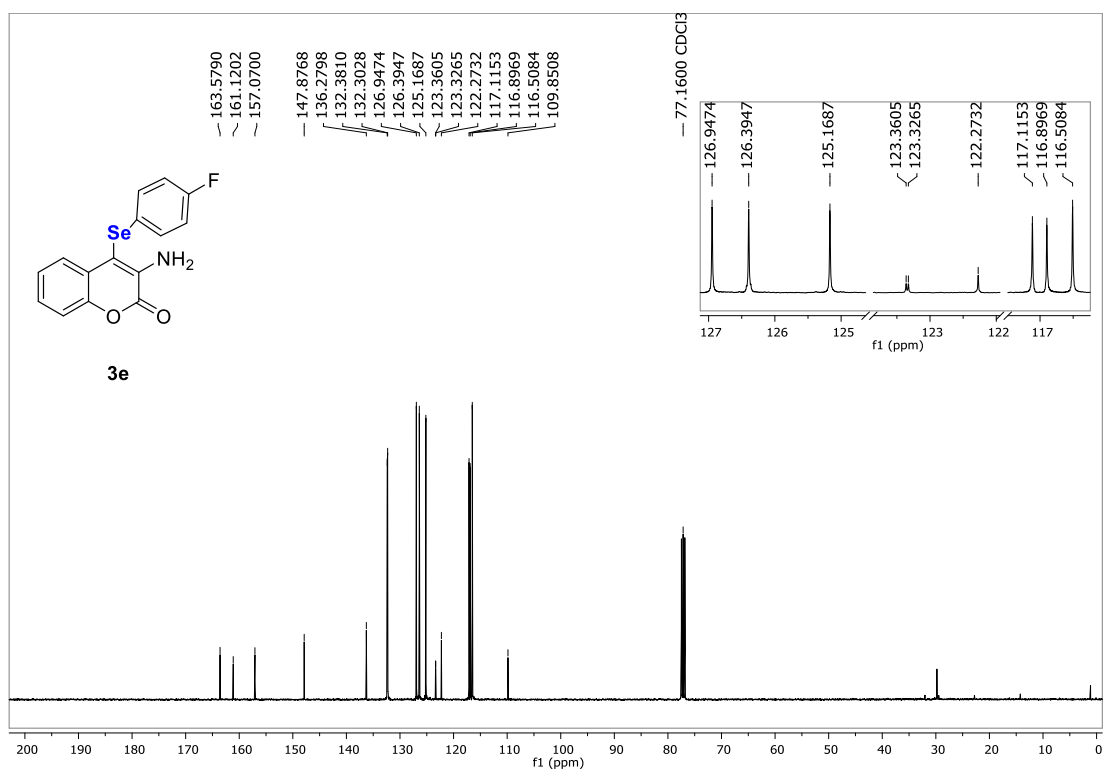


Figura 55. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

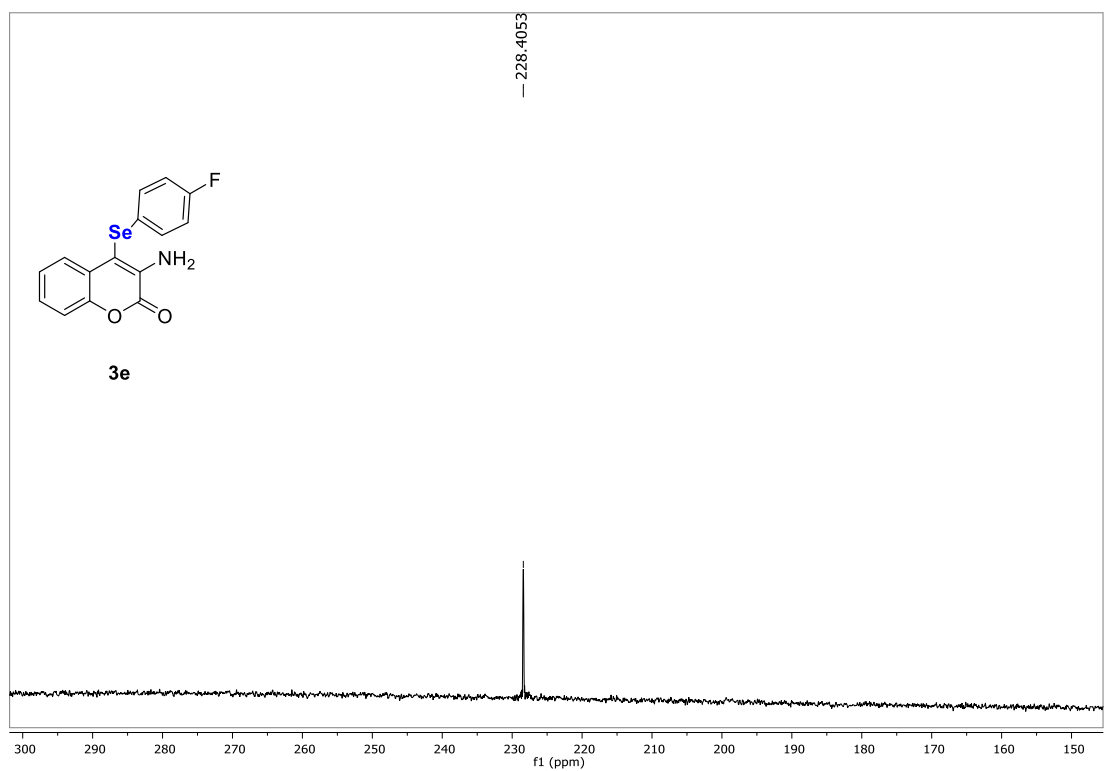


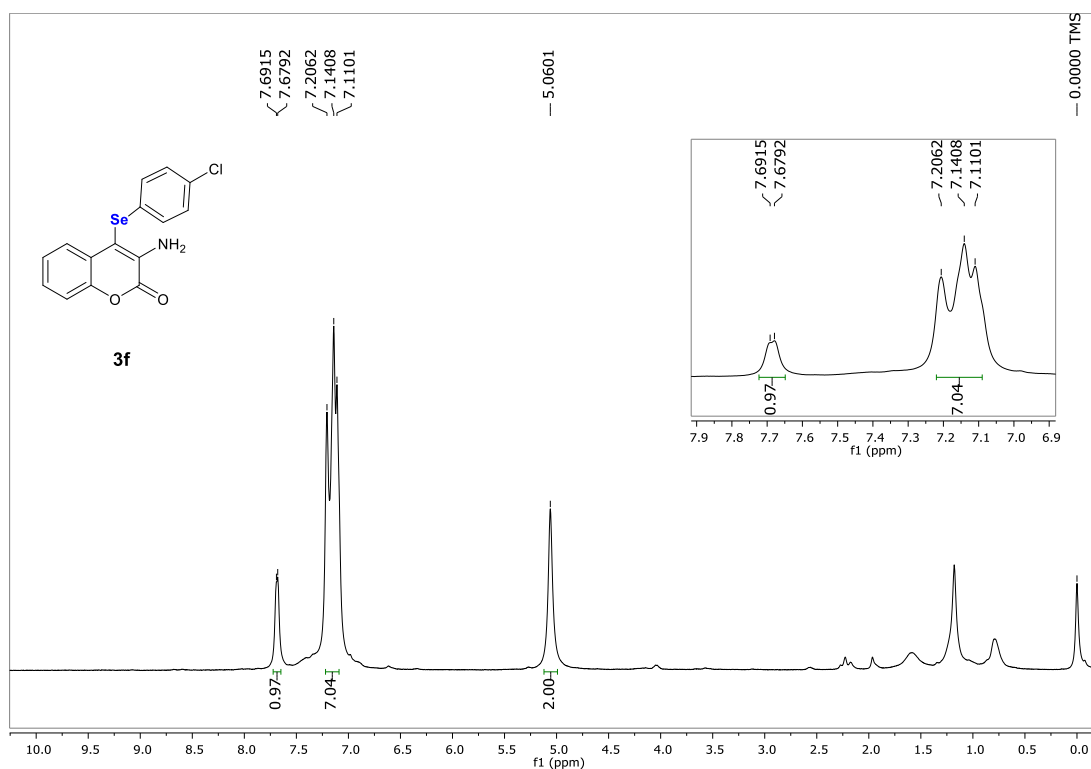
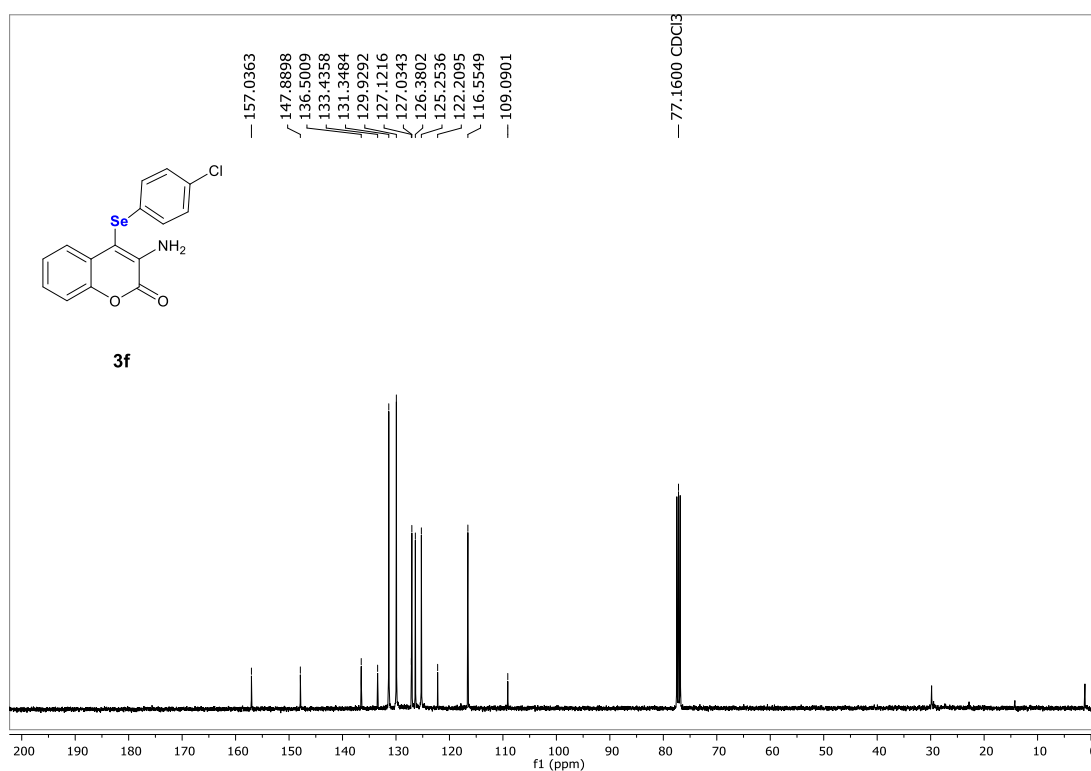
Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3f**.**Figura 57.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3f**.

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

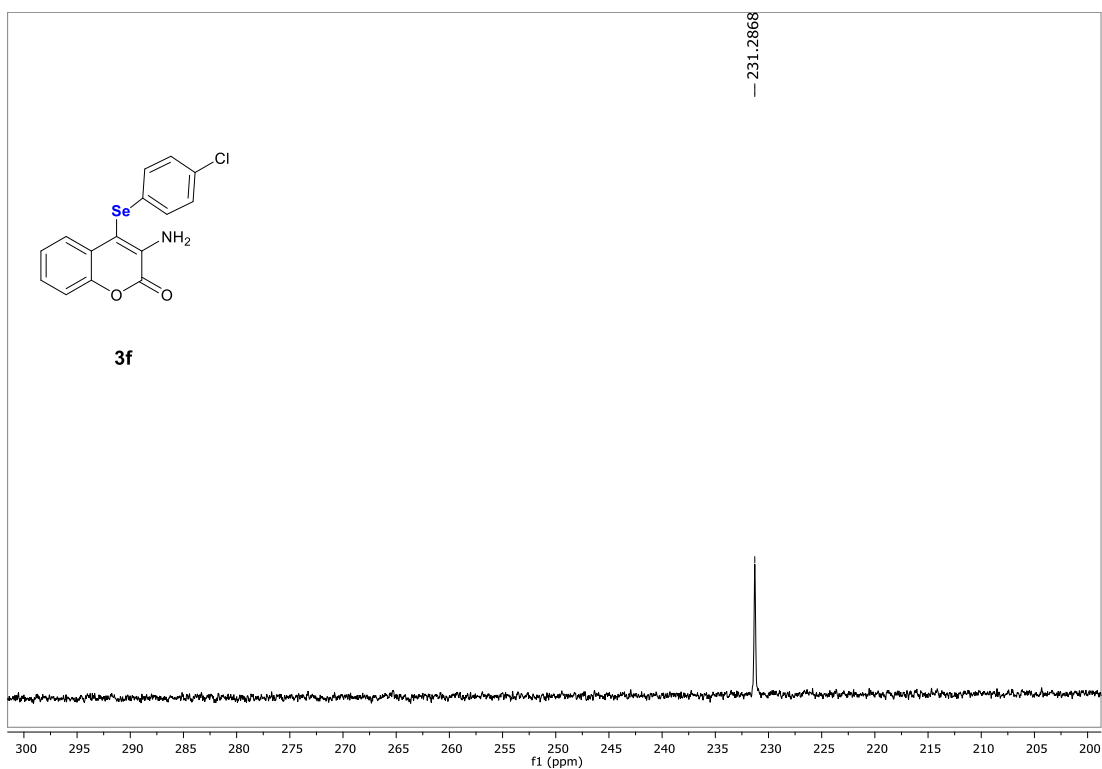


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3h**.

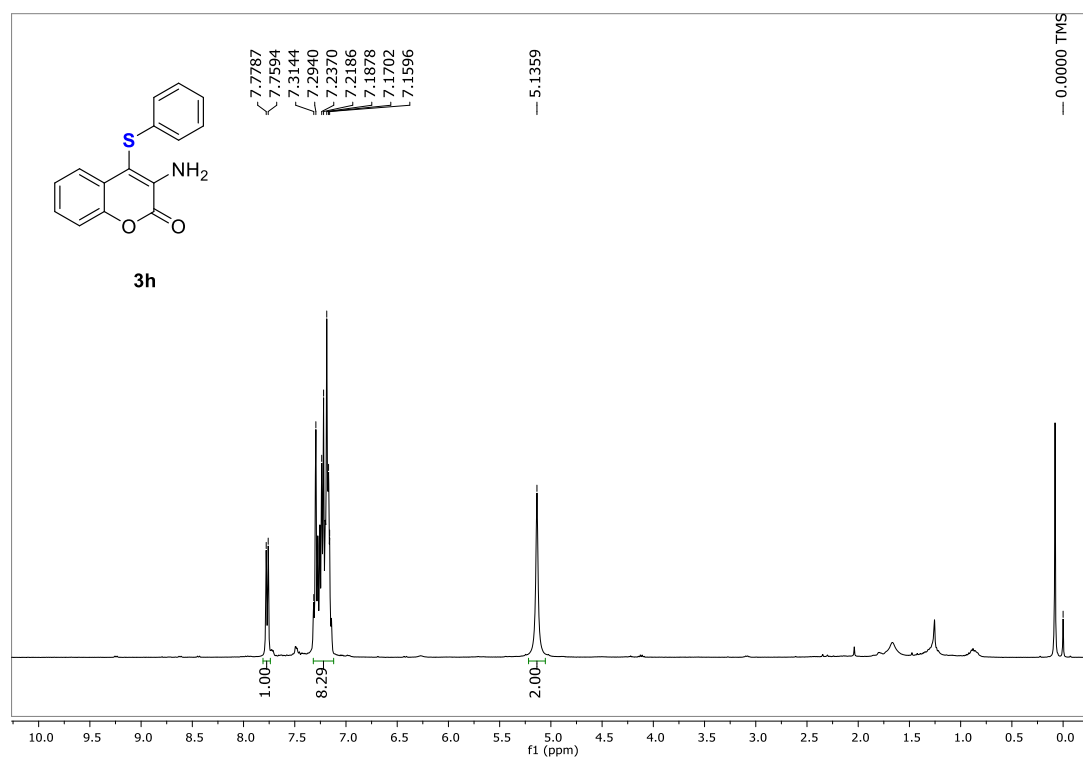


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3h**.

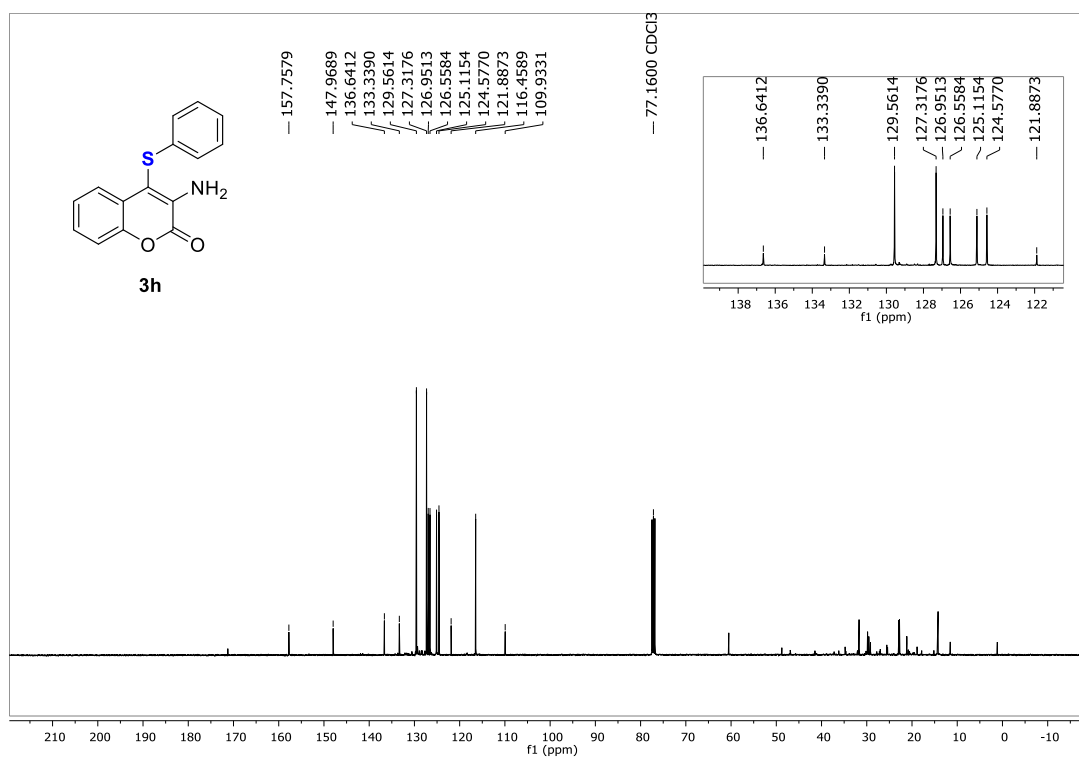


Figura 61. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3i**.

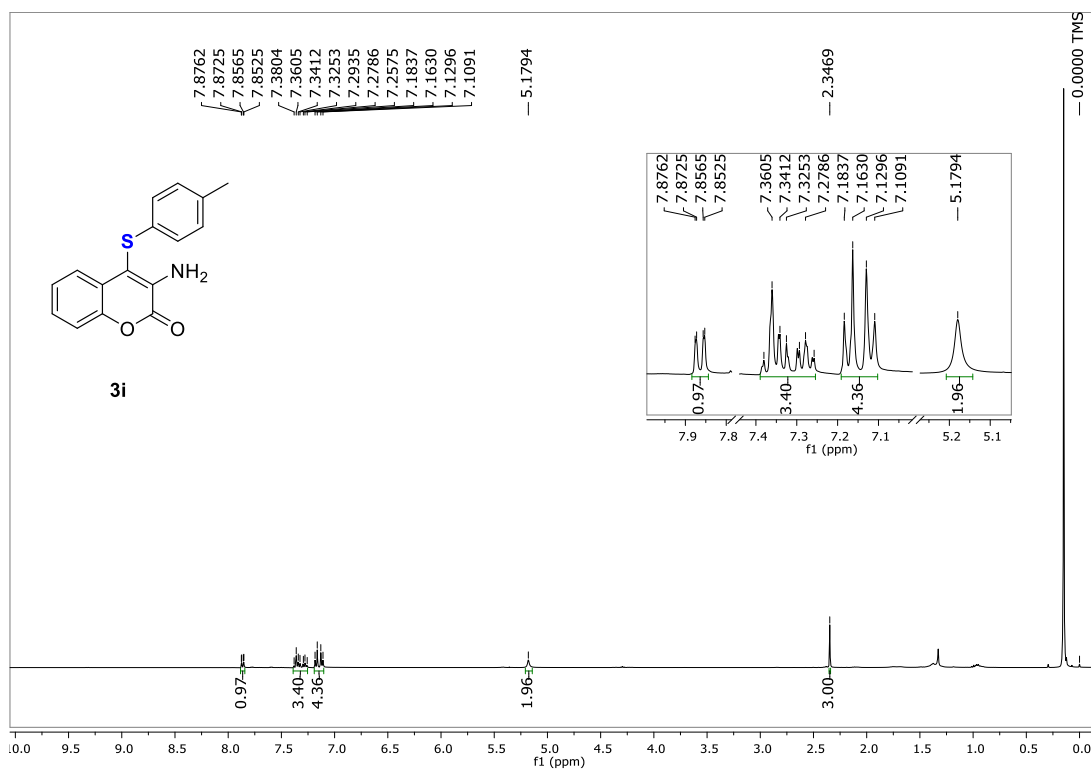


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3i**.

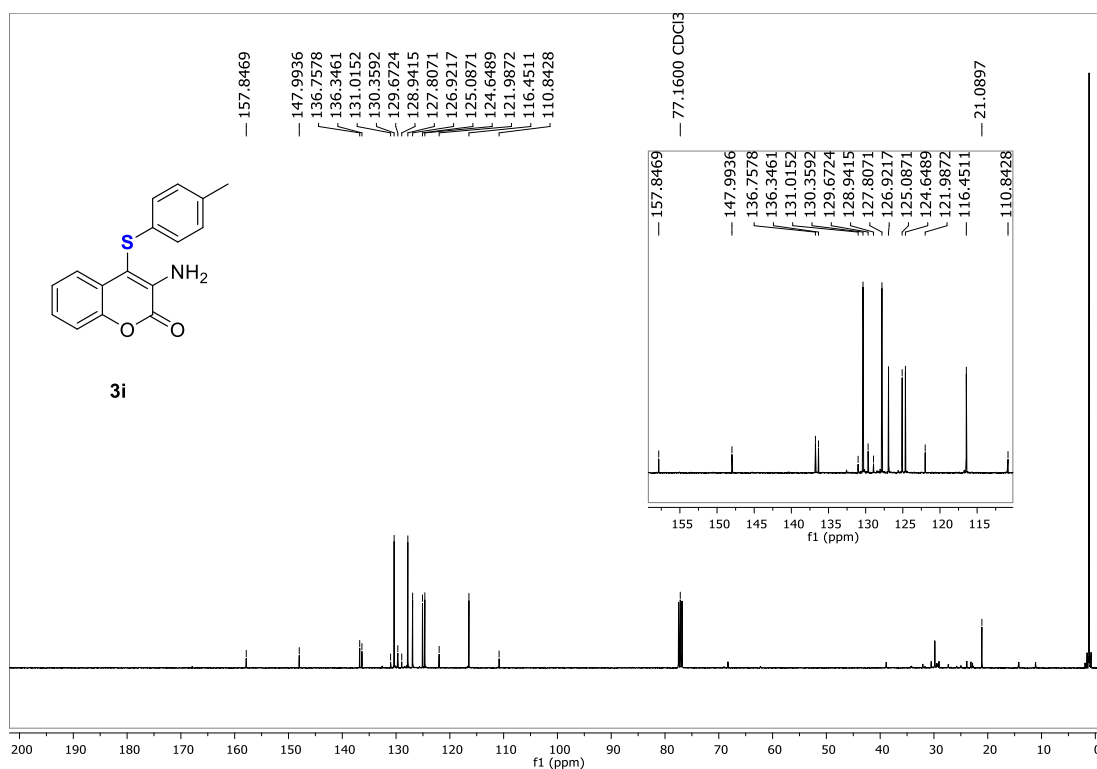


Figura 63. Espectro de RMN de ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do composto **4a**.

