

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ**

**ADIL DE SOUZA OLIVEIRA JUNIOR**

**SÍNTESE/FUNCIONALIZAÇÃO VISANDO A OBTENÇÃO DE ORGANOSELENIL-  
CUMARINAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**CAMPO MOURÃO**

**2021**

**ADIL DE SOUZA OLIVEIRA JUNIOR**

**SÍNTESE/FUNCIONALIZAÇÃO VISANDO A OBTENÇÃO DE ORGANOSELENIL-  
CUMARINAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**Synthesis/functionalization towards organoselenylcoumarins: a review of the  
literature**

Trabalho de conclusão de curso de graduação  
apresentada como requisito para obtenção do título de  
Licenciado em Química da Universidade Tecnológica  
Federal do Paraná (UTFPR).

Orientadora: Daniela Aline Barancelli.

Coorientadora: Ana Paula Peron.

**CAMPO MOURÃO**

**2021**



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Esta licença permite remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, para fins não comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es) e que licenciem as novas criações sob termos idênticos. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

**ADIL DE SOUZA OLIVEIRA JUNIOR**

**SÍNTESE/FUNCIONALIZAÇÃO VISANDO A OBTENÇÃO DE ORGANOSELENIL-  
CUMARINAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação  
apresentado como requisito para obtenção do título de  
Licenciado em Química da Universidade Tecnológica  
Federal do Paraná (UTFPR).

Data de aprovação: 30/julho/2021

---

Daniela Aline Barancelli  
Doutora  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

---

Ana Paula Peron  
Doutora  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

---

Estela dos Reis Crespan  
Doutora  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

---

Letícia Ledo Marciniuk  
Doutora  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

**CAMPO MOURÃO**

**2021**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por ter me mantido forte, por ter me sustentado e me ajudado a superar todos os obstáculos que tiveram ao longo do percurso para chegar a esse tão sonhado momento.

A minha mãe, Dona Dê, que foi e sempre será a minha base, a minha melhor amiga, a minha confidente e a pessoa que mais amo no mundo. Esse título também é dela, assim como todas as outras vitórias que eu já tive e vou ter em minha vida.

As minhas irmãs, Ana Regina e Regiana, aos meus sobrinhos, Ana Elisa e Pedro e aos demais familiares que sempre estiveram ao meu lado e me impulsionaram rumo aos meus sonhos.

A minha orientadora, Dra. Daniela Aline Barancelli, que confiou no meu potencial e esteve ao meu lado durante toda essa jornada. A minha coorientadora, Dra. Ana Paula Peron, que aceitou me ajudar nessa pesquisa antes mesmo de me conhecer.

A todas as minhas amigas que sempre acreditaram em mim e que estiveram comigo nos momentos bons e ruins, em especial a Julia Maria, a Geovana Silvestre e a Ana Mecena que fizeram os meus dias na UTFPR serem mais leves e alegres, com toda certeza elas são os presentes que essa instituição me deu. Ao meu amigo Gabriel Araújo, que mesmo à distância esteve tão presente em minha vida. E as minhas amigas de infância, Carla Stéfani e Duda Fiorini, que se mantiveram comigo mesmo após tantos anos.

A banca avaliadora, professora Estela dos Reis Crespan e professora Letícia Ledo Marciniuk, que aceitaram o desafio de me ajudar na melhoria da minha pesquisa.

A todos os professores que participaram da minha formação, não só no âmbito profissional, mas pessoal. Ressalto aqui a professora Natalia Deimling e a professora Ivone Souza que, sem dúvida alguma, me inspiram a lutar e acreditar em uma educação pública, gratuita e de qualidade.

A todos que me ajudaram, direta ou indiretamente, para que esse trabalho pudesse ser desenvolvido.

## RESUMO

As cumarinas são uma classe de compostos heterocíclicos comumente resultantes da reação entre pirona e benzeno. A cumarina foi sintetizada pela primeira vez em 1868 por Perkin, após ser extraída da fava *Tonka* em 1820 por Vogel e Guibourt. Atualmente, mais de 1000 derivados de cumarinas estão registrados no Banco de Dados Estrutural de Cambridge. Esse amplo escopo de estruturas é resultado de diversas pesquisas, que chegaram a protocolos de síntese e funcionalização de novas cumarinas. Entre as metodologias clássicas estão as propostas por Pechmann, Perkin e Knoevenagel. Na atualidade diversas rotas de síntese e funcionalização de cumarinas podem ser localizadas na literatura, no entanto, cumarinas contendo um átomo de selênio na estrutura ainda é algo que não tem sido muito explorado. Dessa forma, o presente trabalho objetivou fazer uma revisão da literatura e descrever as metodologias para a obtenção de selenilcumarinas, devido a importância dos compostos de organoselênio dentro da Química Orgânica. Ao todo encontramos nove artigos, publicados entre os anos de 2014 e 2021, três de síntese de 3-selenilcumarinas, quatro de funcionalização de cumarinas para a obtenção de 3-selenilcumarinas e dois de funcionalização de cumarinas para a síntese de 4-selenilcumarinas. De modo geral, as pesquisas apresentam metodologias consistentes, levando a bons rendimentos, além da maioria se atentar aos protocolos da Química verde. As propriedades biológicas/farmacológicas das selenilcumarinas ainda não estão bem estabelecidas, todavia, já se sabe que as 4-selenilcumarinas apresentam atividade antioxidante e antiproliferativa. Concluímos que, por apresentar um caráter exploratório, a obtenção de selenilcumarinas ainda apresenta muita potencialidade, assim como os estudos que estão em curso em relação as suas bioatividades.

Palavras-chave: síntese de selenilcumarinas; funcionalização de cumarinas; química verde; propriedades biológicas.

## ABSTRACT

Coumarins are a class of heterocyclic compounds commonly resulting from the reaction between pyrone and benzene. Coumarin was first synthesized in 1868 by Perkin, after being extracted from Tonka bean in 1820 by Vogel and Guibourt. Currently, more than 1000 coumarin derivatives are registered in the Cambridge Structural Database. This broad scope of structures is the result of diverse research, which has led to protocols for the synthesis and functionalization of new coumarins. Among the classical methodologies are those proposed by Pechmann, Perkin and Knoevenagel. Nowadays, several routes of synthesis and functionalization of coumarins can be found in the literature, however, coumarins containing a selenium atom in the structure is still something that has not been explored. Thus, the present work aimed to review the literature and describe the methodologies for obtaining selenylcoumarins, due to the importance of organoselenium compounds in organic chemistry. In all we found nine articles, published between the years 2014 and 2021, three of synthesis of 3-selenylcoumarins, four of functionalization of coumarins to obtain 3-selenylcoumarins and two of functionalization of coumarins to synthesize 4-selenylcoumarins. In general, the research shows consistent methodologies, leading to good yields. In addition, most of them follow Green Chemistry protocols. The biological/pharmacological properties of selenylcoumarins are not yet well established, however, it is already known that 4-selenylcoumarins present antioxidant and antiproliferative activity. We conclude that, by presenting an exploratory character, the obtention of selenylcoumarins still presents a lot of potentiality, as well as the studies that are in progress regarding their bioactivities.

Keywords: synthesis of selenylcoumarins; coumarin functionalization; green chemistry; biological properties.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Cumarina e derivados.....	12
Figura 2 - Estruturas moleculares da varfarina e da novobiocina.....	13
Figura 3 - Cumarinas naturais .....	16
Esquema 1 - Esquema geral da reação de Pechmann .....	17
Esquema 2 - Esquema geral da reação de Perkin .....	17
Esquema 3 - Esquema geral da reação de Knoevenagel.....	18
Esquema 4 - Síntese de cumarinas catalisadas por ZnO .....	19
Esquema 5 - Síntese de cumarina utilizando líquido iônico .....	20
Esquema 6 - Síntese de cumarina catalisada por P4VPy-CuI .....	20
Esquema 7 - Síntese de cumarina catalisada por FeF <sub>3</sub> .....	21
Esquema 8 - Síntese de 3-organoselenil-cumarinas através da reação de ciclização eletrofílica de arilpropiolatos .....	29
Esquema 9 - Mecanismo de reação para a ciclização de arilpropiolatos .....	30
Esquema 10 - Síntese de 4-fenil-3-selenil-cumarina via ciclização radicalar oxidativa.....	32
Esquema 11 - Ciclização oxidativa eletroquímica para a obtenção de 4-fenil-3-selenilcumarinas .....	34
Esquema 12 - Mecanismo para a síntese de 4-fenil-3-selenilcumarinas .....	35
Esquema 13 - Funcionalização regiosseletiva e livre de metais de 4-aminocumarina mediada por I <sub>2</sub> /DMSO .....	36
Esquema 14 - Selenação de 4-fenilaminocumarinas por luz visível .....	38
Esquema 15 - Mecanismo para a selenação de 4-aminocumarinas.....	39
Esquema 16 - Formação de 4-hidroxi-3-selenilcumarinas via selenação <i>one pot</i> catalisada por nano níquel reciclável .....	41
Esquema 17 - Funcionalização regiosseletiva de cumarinas .....	43
Esquema 18 - Mecanismo proposto para a funcionalização regiosseletiva de cumarinas .....	44
Esquema 19 - Funcionalização de cumarinas através de uma abordagem de adição/ $\beta$ -eliminação de Michael .....	46
Esquema 20 - Mecanismo para a formação de 4-selenilcumarinas via adição/ $\beta$ -eliminação de Michael .....	47

<b>Esquema 21 - Selenilação de cumarinas na posição 4 via funcionalização C-H, catalisada por cobre .....</b>	<b>48</b>
<b>Esquema 22 - Mecanismo para selenilação de cumarinas na posição 4 via funcionalização C-H catalisada por cobre .....</b>	<b>49</b>
<b>Figura 4 - Compostos organoselênio com atividades antioxidantes.....</b>	<b>51</b>
<b>Figura 5 - 4-organoselenil-cumarinas com propriedades bioativas.....</b>	<b>52</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

C-3	Carbono 3
C-4	Carbono 4
DMF	Dimetilformamida
LI	Líquido iônico
LI-OPPh <sub>2</sub>	Sal de imidazólio funcionalizado-fosfinito
P4VPy	Poli (4-vinilpiridina)
CCD	Cromatografia em camada delgada
VKA	Antagonistas da Vitamina K
DCM	Diclorometano
TBHT	Hidroperóxido de <i>terc</i> -butila
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimida
BHT	Butilhidroxitolueno
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1- piperidiniloxi
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
DMSO	Dimetilsulfóxido
IR	Espectroscopia de Infravermelho
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
NFN	Nano ferrita de níquel
PIFA	[Bis(trifluoroacetoxi)iodo]benzeno
DCFH-DA	Diclorodihidrofluoresceína-2,7-diacetato
GPx4	Glutaciona peroxidase 4
GPx	Glutaciona peroxidase

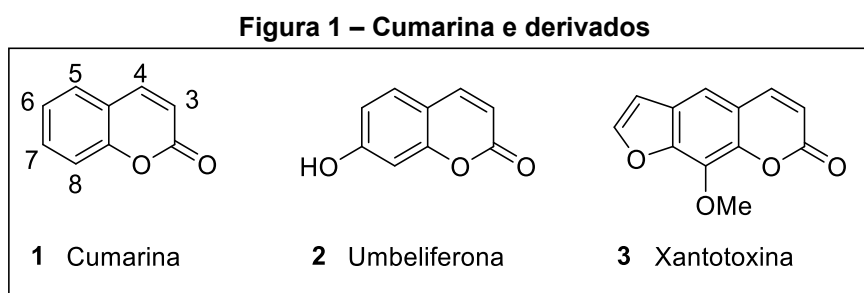
## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>15</b>
2.1	Fontes naturais de cumarinas.....	15
2.2	Métodos clássicos para a síntese de cumarinas.....	16
2.3	Métodos ecologicamente viáveis para a síntese de cumarinas .....	18
2.4	Propriedades biológicas/farmacológicas das cumarinas.....	21
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>24</b>
3.1	Objetivo geral .....	24
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>25</b>
4.1	Metodologia para a revisão da literatura.....	25
4.11	Formulação do problema.....	25
4.12	Elaboração do plano de trabalho.....	25
4.13	Localização das fontes e obtenção dos materiais .....	26
4.14	Leitura dos materiais .....	26
4.15	Tiragem e resumo das informações e dados .....	26
4.16	Construção lógica do trabalho.....	27
4.17	Redação do texto .....	27
<b>5</b>	<b>DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>28</b>
5.1	Síntese de 3-selenilcumarinas .....	28
5.2	Funcionalização de cumarinas para a síntese de 3-organoselenil- cumarinas .....	35
5.3	Funcionalização de cumarinas para a síntese de 4-organoselenil- cumarinas .....	44
5.4	Atividade biológica de compostos organoselênio.....	49
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>53</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>55</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos são considerados uma das classes mais importantes dentro da química orgânica, visto que, apresentam diversas aplicações biológicas. Esses compostos podem ser encontrados na clorofila, na hemoglobina, em vitaminas e plantas de maneira natural, mas também podem ser sintetizados em laboratório. Os compostos heterocíclicos mais comuns são aqueles com a presença de pelo menos um átomo de oxigênio, nitrogênio ou enxofre (AL-MULLA, 2017) (KHAN; ZAIB; IBRAR, 2020).

As cumarinas (Figura 1) são uma família de compostos heterocíclicos resultantes da reação entre pirona e benzeno. São conhecidas pela nomenclatura de 2*H*-cromen-2-ona (**1**), dada pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) (CAO *et al.*, 2019). O núcleo da cumarina pode ser encontrado em diversos compostos, dos quais podemos citar a umbeliferona (**2**) e a xantotoxina (**3**) (VEKARIYA; PATEL, 2014).



Fonte: Vekariya; Patel (2014, p. 2758).

A história da cumarina iniciou-se há mais de 200 anos atrás, quando esse composto heterocíclico contendo o átomo de oxigênio foi isolado pela primeira vez por Vogel e Guibourt, a partir da fava/feijão *Tonka* em 1820. A mesma foi sintetizada quimicamente pela primeira vez por Perkin em 1868, pelo aquecimento do sal de sódio de salicilaldeído com ácido acético, recebendo o nome de reação de Perkin. Ao que se sabe, na atualidade mais de 1000 estruturas contendo o núcleo de cumarina foram depositadas no Banco de Dados Estrutural de Cambridge (CAO *et al.*, 2019).

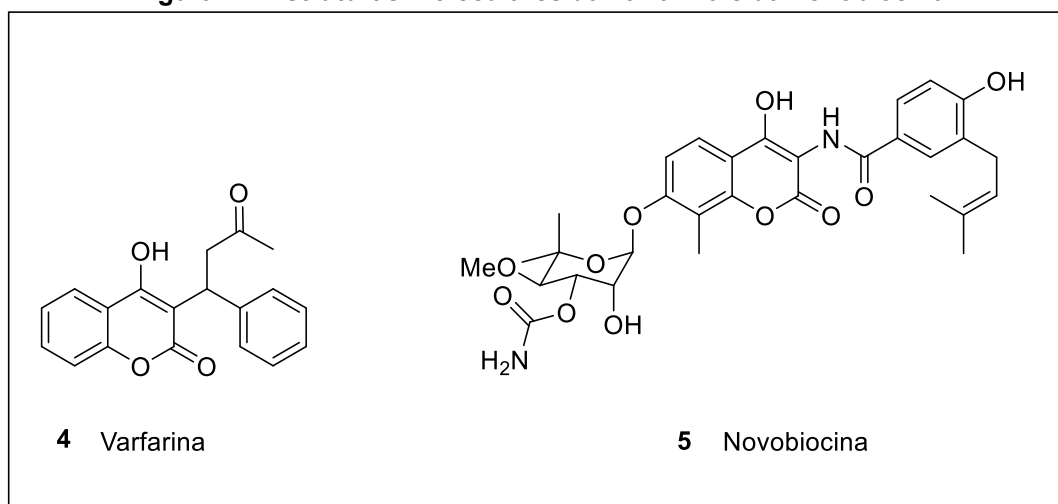
Há registro de cumarinas em mais de 150 espécies de plantas nativas da América Central e norte da América do Sul, em países como o Brasil, Colômbia, Guiana Francesa, Peru e Suriname. Elas podem ser isoladas de todas as partes da planta; raízes, caules, folhas, frutos, flores e sementes. Derivados de cumarinas também foram encontrados em microrganismos como metabólicos de bactérias e de

cultura de fungos, estando presente na soja, na castanha-do-pará e no amendoim. Em animais, foram isoladas nas secreções de glândulas odoríferas de castores e de carneiros (CAVALCANTE, 2017).

Como supracitado, as cumarinas são amplamente distribuídas no reino vegetal, assim, nos últimos séculos o isolamento em fontes naturais, a síntese química e a biossíntese, além das avaliações biológicas, vêm atraindo o interesse de muitos químicos orgânicos e medicinais, sendo ainda um campo em desenvolvimento. Até agora, as cumarinas já têm sido utilizadas como elemento estrutural em vários compostos biologicamente ativos, como anticancerígenos, antiproliferativos, antioxidantes, antifúngicos, anticoagulantes, anti-inflamatórios, antivirais, antibacterianos, antineurodegenerativos e anti-HIV (HU *et al.*, 2018) (CRUZ *et al.*, 2018).

Alguns derivados de cumarinas se tornaram estruturas privilegiadas na formulação de medicamentos. Por exemplo, a varfarina (**4**) (Figura 2), um anticoagulante oral utilizado na prevenção da trombose. Outro exemplo são as aminocumarinas, como o novobiocina (**5**), utilizado como antibiótico no tratamento de infecções de bactérias multirresistentes (CAO *et al.*, 2019).

**Figura 2 – Estruturas moleculares da varfarina e da novobiocina**



Fonte: Cao *et al.* (2019, p. 10404).

Na literatura existem muitos artigos para a síntese de cumarinas, no entanto, cumarinas contendo um átomo de selênio na estrutura ainda é algo que não tem sido muito explorado.

As metodologias existentes para a selenação de cumarinas são raras, principalmente no C-3 (SONG *et al.*, 2020). Compostos organoselênio apresentam grande foco de estudo dentro da química orgânica devido aos seus altos potenciais de oxidação e aumento das atividades biológicas, uma vez que, moléculas que apresentam selênio podem ser melhores nucleófilos, ou seja, antioxidantes (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004) (CAVALCANTE, 2017) (JUN *et al.*, 2019).

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão da literatura, a fim de mensurar nas pesquisas encontradas as rotas de síntese ou de funcionalização de cumarinas para a síntese de organoselenil-cumarinas substituídas com o átomo de selênio nas posições 3 ou 4 do anel cumarínico.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O estudo e a síntese de cumarinas e seus derivados tem chamado a atenção de pesquisadores ao longo do tempo, visto que, diversos produtos naturais apresentam em sua estrutura esse núcleo heterocíclico característico da cumarina. Esse composto apresenta diversas aplicações, sendo utilizado como aditivo em alimentos, agrotóxicos, cosméticos e fármacos, sendo este último, a área de maior interesse de químicos orgânicos e medicinais (BOSE; RUDRADAS; BABU, 2002) (BOUHAOUI *et al.*, 2021). Na literatura são apresentadas várias rotas para a síntese de cumarinas. Dentre os métodos clássicos, os mais utilizados são as reações de Pechmann, Perkin e Knoevenagel. Essas reações induzem a formação de cumarinas com substituições no C-3 e C-4 (VIEIRA, 2010).

Como foi supracitado, a síntese de cumarinas é bastante utilizada no campo farmacêutico, devido as suas aplicabilidades farmacológicas. Todavia, alguns métodos para a sua obtenção acabam utilizando catalisadores tóxicos, demandam um maior tempo de reação e geram subprodutos. Assim, rotas baseadas na Química verde vêm sendo desenvolvidas com o intuito de não afetar o meio ambiente (VEKARIYA; PATEL, 2014).

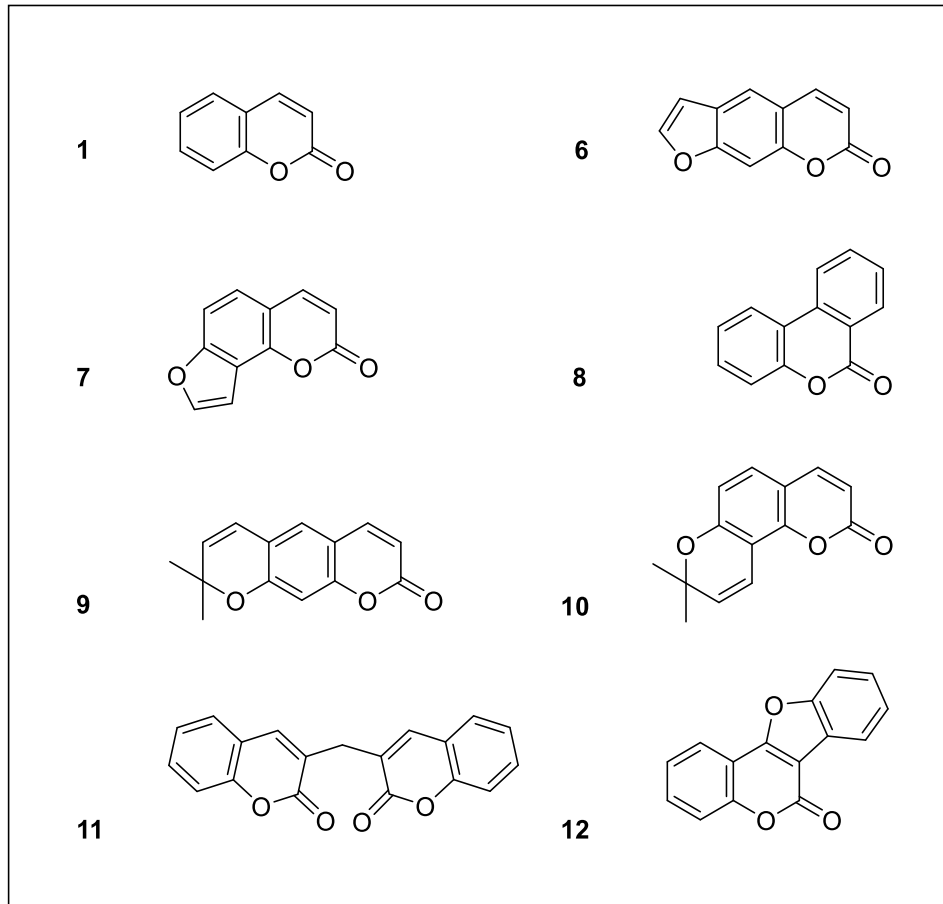
### 2.1 Fontes naturais de cumarinas

Como foi supradito, a cumarina foi isolada pela primeira vez em 1820 por Vogel, a partir da fava *Tonka*. Mas logo depois também foi encontrada em diversas plantas, como o trevo doce, o arbusto, o capim-bisão, o capim baunilha, a canela, o morango, a groselha preta, o damasco e a cereja. Ademais, as cumarinas e seus derivados podem ser localizadas na forma livre ou conjugados com outras moléculas, como glicosídeos. As cumarinas são estocadas dentro das células das plantas como conjugados glicosilados como modo de evitar toxicidade (LONCAR *et al.*, 2020); (ROBE *et al.*, 2021).

As cumarinas originam-se como metabólicos secundários nas plantas, especialmente das famílias *Rutaceae*, *Apiaceae*, *Asteraceae* e *Fabaceae*. Por serem metabólicos secundários, protegem as plantas de infecções, atuando como antioxidantes, inibidores de enzimas e substâncias tóxicas (LONCAR *et al.*, 2020) (GONÇALVES *et al.*, 2020).

Diferentes, e diversas, enzimas estão relacionadas com o processo de biossíntese das cumarinas, levando a diferentes tipos, como cumarinas simples (1), furanocumarinas (tipo linear) (6), furanocumarinas (tipo angular) (7), piranocumarinas (tipo linear) (8), piranocumarinas (tipo angular) (9), biscumarinas (10), benzocumarinas (11) e coumestanos (12) (Figura 3) (LONCAR *et al.*, 2020).

Figura 3 – Cumarinas naturais



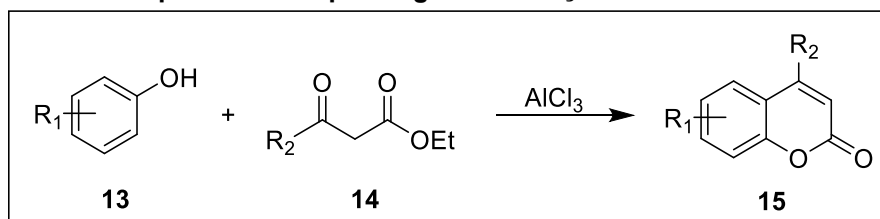
Fonte: Loncar *et al.* (2020, p. 2).

As cumarinas em fontes naturais são caracterizadas por um odor adocicado, descrito pela literatura como um aroma de fava de baunilha com toques acentuados de noz. E é devido ao seu odor, que desde 1882 essa classe de compostos tem sido utilizada nas indústrias de perfumes como fixador e intensificador. Para mais, as cumarinas também são empregadas como substância de fragrâncias de outros produtos cosméticos, como sabonetes e xampus, além do tabaco, para melhorar o sabor e aroma deste produto (LONCAR *et al.*, 2020).

## 2.2 Métodos clássicos para a síntese de cumarinas

A reação de Pechmann (Esquema 1) é amplamente utilizada na síntese de cumarinas, dado que, é um dos métodos mais simples e direto. A reação é feita a partir da condensação de fenóis (**13**) com  $\beta$ -cetoésteres (**14**) e com a utilização de um agente ácido de condensação, podendo ser um ácido de Brønsted ou de Lewis. Produzindo cumarinas substituídas na posição 4 (**15**), com altos rendimentos (BOSE; RUDRADAS; BABU, 2002) (VIANNA, 2011).

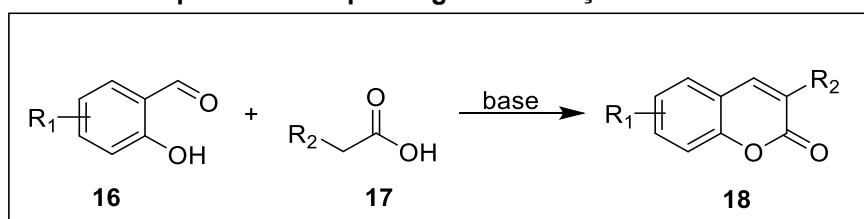
**Esquema 1 – Esquema geral da reação de Pechmann**



Fonte: Autoria própria (2021).

A reação de Perkin (Esquema 2) foi descrita pela primeira vez em 1968. A síntese *one-pot* de cumarina, ocorreu pelo aquecimento do sal de sódio de salicilaldeído em anidrido acético. Ao investigar as limitações da rota de síntese, Perkin propôs a condensação de salicilaldeídos (**16**) com ácidos carboxílicos (**17**), com a utilização de uma base fraca, resultando na formação de cumarinas substituídas no C-3 (**18**) (VIEIRA, 2010).

**Esquema 2 – Esquema geral da reação de Perkin**

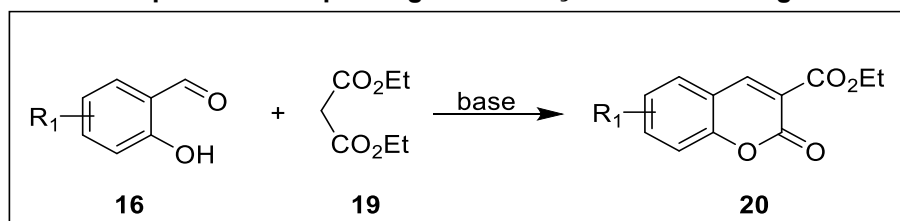


Fonte: Autoria própria (2021).

A condensação de Knoevenagel (Esquema 3) é bastante utilizada para a síntese de esqueletos de cumarina, devido a sua grande utilização na preparação de diferentes compostos medicinais (VEKARIYA; PATEL, 2014). A reação de Knoevenagel consiste na condensação de aldeídos carboxílicos (**16**) com ácido ou ésteres malônicos (**19**), produzindo, então, ácidos ou ésteres de cumarina-3-carboxílicos, passando posteriormente por descarboxilação, chegando na estrutura da cumarina substituída na posição 3 (**20**). A reação pode ser catalisada por bases fracas ou por uma combinação de aminas e ácidos carboxílicos ou de Lewis, sempre em condições homogêneas (BIGI *et al.*, 1999).



Esquema 3 – Esquema geral da reação de Knoevenagel



Fonte: Autoria própria (2021).

Os métodos clássicos para a síntese de cumarinas não são benéficos ao meio ambiente, uma vez que, em alguns procedimentos utilizam-se vários ácidos fortes, com um tempo de reação que pode levar horas ou até dias, mesmo em temperaturas superiores a 150 °C. Uma outra problemática é a formação de subprodutos, como as cromonas, que acabam virando resíduo. Diante dessas circunstâncias, processos ambientalmente viáveis vêm sendo desenvolvidos, seguindo as demandas das legislações ambientais (RONG *et al.*, 2007).

### 2.3 Métodos ecologicamente viáveis para a síntese de cumarinas

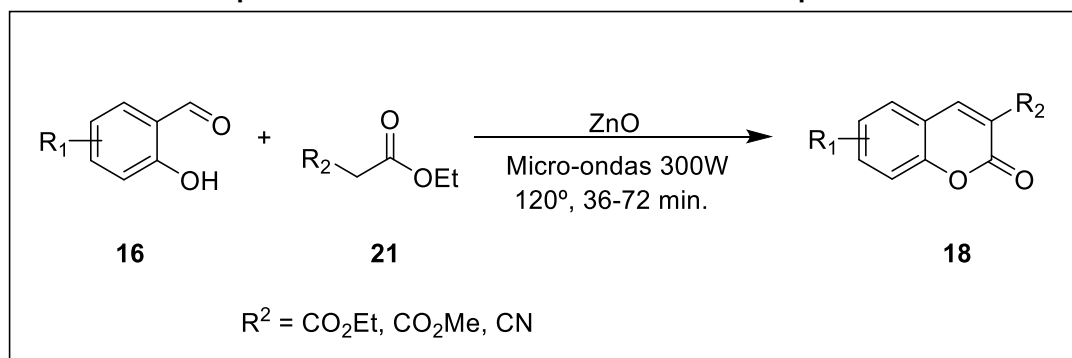
Baseado no conceito de desenvolvimento sustentável, a Química verde surge com o desafio de diminuir progressivamente os danos causados ao meio ambiente. Para tal, a Química deve assumir uma nova conduta, repensando seus processos com o objetivo de gerar menos resíduos e efluentes tóxicos. Ademais, esse aspecto sustentável está ligado diretamente ao viés econômico, uma vez que há uma diminuição de gastos com o armazenamento e tratamento de descartes, além da descontaminação e pagamento de indenizações (PRADO, 2003).

O desenvolvimento de práticas verdes também é uma preocupação dos químicos orgânicos, que estão realizando a síntese com a ausência de solvente, contribuindo assim para a seletividade, configuração e processamento (RONG *et al.*, 2007). Outra prática empregada é a utilização de radiação ultrassonográfica e/ou micro-ondas, pois gera um impacto ambiental menor e vantagens quando comparado aos métodos clássicos, como a diminuição do tempo de reação e altos rendimentos (GUEVARA, 2016).

Kumar *et al.* (2011), desenvolveram uma síntese de derivados de cumarinas substituídas no C-3 (Esquema 4), via condensação de Knoevenagel, utilizando vários o-hidroxibenzaldeídos (**16**) e 1,3-dicarbonílicos (**21**) sob radiação micro-ondas. O catalisador utilizado foi o óxido de zinco (ZnO), um catalisador barato, estável e que

permite ser reutilizado muitas vezes. Os autores repetiram a síntese utilizando dimetilformamida (DMF), acetonitrila, 1,4-dioxano, metanol e etanol como solventes, entretanto, obtiveram baixo rendimento do produto e um longo tempo de reação. Deste modo, puderam afirmar que a condição sem solvente foi a mais conveniente, obtendo as cumarinas substituídas na posição 3 (**18**), com rendimentos que variaram de 62% a 95%.

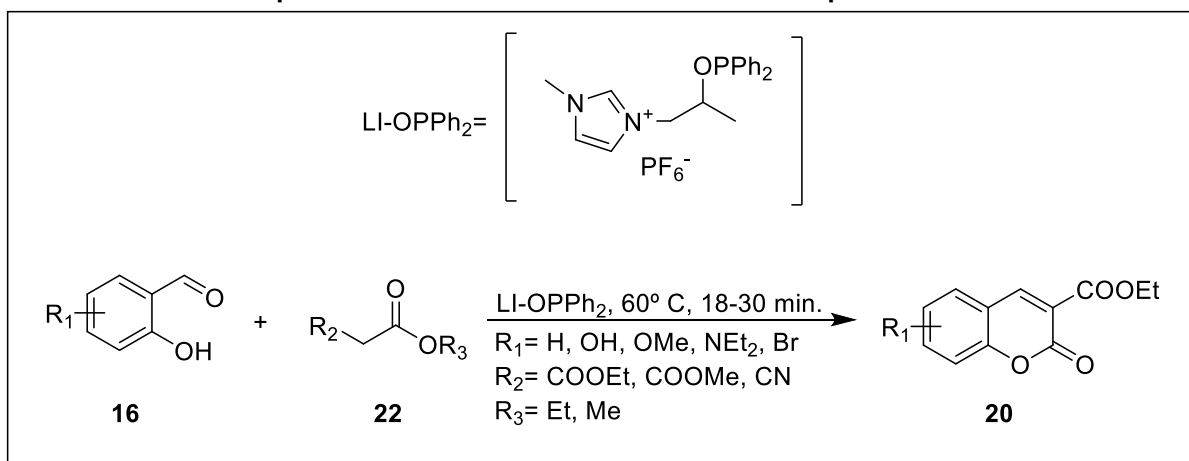
Esquema 4 – Síntese de cumarinas catalisadas por ZnO



Fonte: Autoria própria (2021).

Valizadeh *et al.* (2010), realizaram a síntese de cumarinas também substituídas no terceiro carbono (Esquema 5), utilizando como base a condensação de Knoevenagel. Os reagentes utilizados foram *o*-hidroxibenzaldeídos (**16**) e compostos de metileno ativos (**22**) como, dietilmalonato, etilacetoacetato, metilacetoacetato, etilcianoacetato e metilcianoacetato. Usou-se um líquido iônico (LI), o sal de imidazólio funcionalizado-fosfinito (LI-OPPh<sub>2</sub>), como catalisador e meio de reação em uma temperatura de 60 °C, além de ser versátil, o LI pode ser facilmente recuperado e reutilizado sem perder suas atividades. Para mais, uma solução 10% molar do LI já é suficiente para obter-se bons resultados de cumarinas 3-substituídas (**20**), com rendimentos entre 77% e 87%. Os pesquisadores ainda ressaltaram que quantidades maiores do LI-OPPh<sub>2</sub> não resultaram em uma maior quantidade de produto.

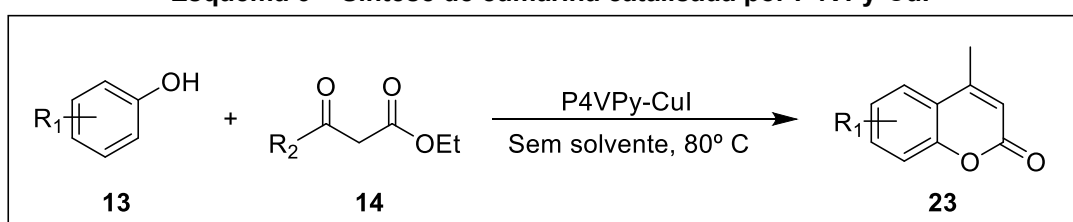
Esquema 5 – Síntese de cumarina utilizando líquido iônico



Fonte: Autoria própria (2021).

Albadi *et al.* (2013), fizeram uma mistura de fenol (**13**) e acetoacetato de etila ou acetoacetato de metila (**14**), utilizando como catalisador o poli (4-vinilpiridina)-CuI (P4VPy-CuI), sem a adição de solvente (Esquema 6). O catalisador foi preparado com poli (4-vinilpiridina) em refluxo com uma solução de iodeto de cobre (CuI) sob atmosfera de nitrogênio (N<sub>2</sub>) em etanol. A mistura foi aquecida em banho de óleo a 80° C, o tempo de reação foi de 10-90 minutos. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD). Com a reação finalizada e resfriada, foi adicionado ao meio reacional acetato de etila, recuperando o catalisador que pode ser reutilizado. A solução foi filtrada e o solvente do filtrado foi evaporado, obtendo cumarinas substituídas na posição 4 (**23**) com rendimentos entre 84% e 92%.

Esquema 6 – Síntese de cumarina catalisada por P4VPy-CuI

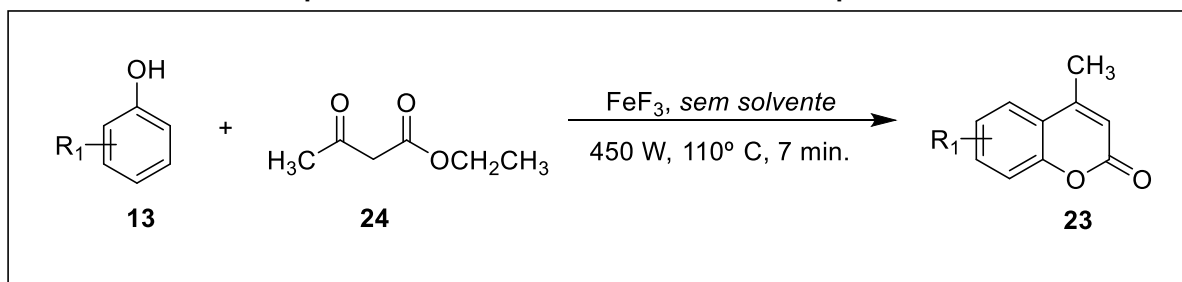


Fonte: Autoria própria (2021).

Vahabi e Hatamjafari (2014), sintetizaram cumarinas utilizando fenóis (**13**), acetoacetato de etila (**24**) e fluoreto de ferro (FeF<sub>3</sub>) como catalisador, sem a utilização de solvente (Esquema 7). O FeF<sub>3</sub> é um catalisador eficaz, aumenta a taxa de reação, pode ser facilmente separado e reutilizado quatro vezes sem perdas significativas de atividade. As reações foram monitoradas por CCD e os produtos caracterizados por ponto de fusão, espectroscopia de infravermelho, de massa e ressonância magnética nuclear. As reações foram expostas a diferentes níveis de radiação micro-ondas, mas

em 450 W os pesquisadores obtiveram o melhor resultado. Os mesmos também constataram que o excesso de catalisador pode influenciar no rendimento da reação, devendo-se usar apenas 0,05 g de fluoreto de ferro ( $\text{FeF}_3$ ). Nessas condições, o rendimento de cumarinas 4-substituídas (**23**) pode ultrapassar 95%.

**Esquema 7 – Síntese de cumarina catalisada por  $\text{FeF}_3$**



Fonte: Autoria própria (2021).

## 2.4 Propriedades biológicas/farmacológicas das cumarinas

Há muito tempo as cumarinas e seus derivados vêm sendo estudados, devido as suas propriedades biológicas e farmacológicas. As aplicações das cumarinas são diversas, podendo atuar como agente anti-inflamatório, antimicrobiano, anticarcinogênico, anti-HIV e anticoagulante (BOUHAOUI *et al.*, 2021). A toxicidade das cumarinas e seus derivados é muito baixa, além de, não apresentarem genotoxicidade e, devido a isso, são base da estrutura de diversos medicamentos (ZHU; JIANG, 2018).

As atividades biológicas apresentadas pelas cumarinas estão diretamente ligadas ao seu alto poder antioxidante. Isso significa que as cumarinas e seus derivados inibem o *stress* oxidativo das células, diminuindo a produção de radicais livres e espécies reativas do oxigênio, que causam danos aos lipídios, proteínas e DNA. As potencialidades das cumarinas têm relação direta com os grupos substituintes ligados ao anel benzênico, e com suas respectivas posições (BUBOLS *et al.*, 2013).

O estudo das cumarinas indicam a sua capacidade anticoagulante oral, que impede a vitamina K de atuar na síntese hepática dos fatores de coagulação, logo, são chamadas de Antagonistas da Vitamina K (VKA). Deste modo, as cumarinas controlam a fluidez sanguínea e removem as impurezas e toxicidades do sangue. A Varfarina (4), um dos derivados de cumarina, é a VKA mais discutida pelos

pesquisadores devido ao seu possível efeito teratogênico (ROHINI; SRIKUMAR, 2014) (REUVERS, 2007, p. 242).

Os tratamentos contra o câncer convencionais, como a quimioterapia e a radioterapia, atacam as células afetadas pela doença. Entretanto, tais procedimentos acarretam diversos danos colaterais. Porém, alguns derivados de cumarinas, além de serem um eficaz recurso terapêutico, podem amenizar os efeitos causados pelas intervenções descritas acima. As cumarinas apresentam indicativos benéficos no tratamento do câncer de próstata, carcinoma de células renais e leucemia. Isso se deve as propriedades anticoagulantes não tóxicas, sensibilidade hormonal e efeitos de modulação imunológica (ROHINI; SRIKUMAR, 2014). Estudos ainda revelam que, medicamentos à base de cumarina podem proteger as glândulas salivares e mucosa em pacientes submetidos a radioterapia na cabeça e pescoço (JAIN; JOSHI, 2012).

Mishra, Pandey e Manvati (2020) realizaram um levantamento mostrando as atividades antivirais de cumarinas e seus derivados, que se tornam bons candidatos a medicamentos devido a capacidade de direcionar várias vias celulares, impedindo o crescimento e a replicação do vírus. A atividade antiviral de cumarinas foi constatada em vírus como a Influenza, HIV, Dengue e Chicungunha.

O tratamento antiviral utilizado para combater o vírus influenza atualmente apresenta algumas limitações, devido a grande quantidade de variantes resistentes aos medicamentos e vacinas. Todavia, alguns compostos cumarínicos vêm demonstrando eficácia na inibição da replicação viral. Alguns estudos de *docking* molecular mostraram que esses compostos, como Eleuterosídeo B1 e híbridos de tiazolil-cumarina, apresentam atividade anti-influenza devido à inibição da neuraminidase da proteína do envelope viral (MISHRA; PANDEY; MANVATI, 2020).

Na atualidade, as abordagens anti-HIV têm como princípio o ataque a várias etapas no ciclo de vida do vírus, indo desde a ligação vírus-célula hospedeira, até a inibição da protease. Vários estudos demonstraram que derivados cumarínicos, 4-hidroxycumarinas, piranocumarinas, furanocumarina, 3-fenilcumarinas, 4-fenilcumarinas, análogo de cumarina híbrido, Toddacoumaquinona, mostraram efeito farmacológico contra a infecção por HIV. Esses compostos apresentam a capacidade de inibir a protease, integrase, transcriptase reversa, replicação do DNA viral, glicosilação, entre outros (MISHRA; PANDEY; MANVATI, 2020).

O potencial da cumarina de suprimir as infecções virais causadas por Dengue e Chicungunha é bastante significativo em testes *in vitro*, porém, ainda se faz

necessário investigar suas potencialidades no modelo *in vivo*. Algumas abordagens de *docking* molecular utilizando derivados sintéticos da cumarina vêm sendo feitas para averiguar se, assim como no caso do HIV, esses compostos conseguem inibir a protease do vírus da Dengue e da Chicungunha. Alguns estudos preliminares já apontaram que derivados de 4-tiazolidinona-cumarina apresentam afinidade de ligação com o complexo de protease viral, o que sugere uma função inibidora (MISHRA; PANDEY; MANVATI, 2020).

Como foi supramencionado, as cumarinas foram e ainda são utilizadas como substâncias aromatizantes, todavia, desde 1954 foram proibidas de serem utilizadas nos Estados Unidos devido a comprovação da toxicidade hepática em ratos e cães alimentados com substratos que continham cumarina. Entretanto, ainda não se há confirmação e dados sobre carcinogenicidade e mutagenicidade em humanos (LONCAR *et al.*, 2020).

Contudo, análises metabólicas e toxicológicas em cumarinas, mostraram que as doses recomendadas variam entre 8 mg/dia para tratamento venoso e 7000 mg/dia para terapia antineoplásica. Visto que, quando em contato com o organismo a cumarina é rapidamente absorvida, sofrendo um metabolismo hepático e uma posterior excreção pela urina (VIANNA, 2011).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

O objetivo do presente trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico em relação a síntese ou funcionalização de cumarinas para a obtenção de organoselenil-cumarinas substituídas com um átomo de selênio em C-3 ou C-4.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Realizar um levantamento dos trabalhos publicados entre os anos de 2014 e 2021 descrevendo a síntese ou funcionalização de cumarinas para a obtenção de organoselenil-cumarinas contendo um átomo de selênio no carbono 3 ou 4 da cumarina.
- Descrever as rotas de síntese relatadas na literatura, além de identificar uma possível conformidade com os protocolos da Química verde.
- Verificar se há descrição das propriedades biológicas das organoselenil-cumarinas apresentadas, assim como, possíveis aplicações farmacológicas desta classe de compostos.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Metodologia para a revisão da literatura

A pesquisa foi realizada de maneira exploratória descritiva, buscando identificar minuciosamente todos os aspectos do nosso objeto de estudo, isto é, a síntese de selenil-cumarinas. Como se trata de uma revisão da literatura, utilizamos como base metodológica os encaminhamentos descritos por Gil (2008), que define a pesquisa bibliográfica como um estudo de artigos e/ou outros materiais científicos já publicados.

Adaptando os caminhos propostos por Gil (2008), dividimos a nossa pesquisa em 7 etapas, sendo elas:

#### 4.1.1 Formulação do problema

A primeira etapa foi delimitar o problema de pesquisa, onde identificamos que ainda não se tem uma gama muito grande de trabalhos publicados em relação a síntese de selenil-cumarinas, todavia, o que já se tem sobre essa classe de compostos é bastante significativo em termos de qualidade de pesquisa. Diante disto, decidimos fazer uma revisão da literatura, reunindo os trabalhos publicados nos últimos 8 anos, destacando as rotas de síntese e as possíveis propriedades biológicas desses compostos orgânicos.

Para a delimitação do problema seguimos os 5 critérios elencados por Gil (2008, p. 72):

- a) Assunto de interesse dos pesquisadores;
- b) Assunto com relevância teórica e prática;
- c) Assunto adequado a qualificação dos pesquisadores;
- d) Material bibliográfico suficiente;
- e) Tempo necessário para realização da pesquisa e outras condições de trabalho.

#### 4.1.2 Elaboração do plano de trabalho

Após termos o problema de pesquisa proposto de forma clara, elaboramos um plano de trabalho, para que os demais passos da pesquisa pudessem ser feitos de maneira organizada e sistêmica. O plano de trabalho nos ajudou a dar



encaminhamento tanto na parte de busca dos periódicos quanto na escrita da nossa pesquisa.

#### 4.13 Localização das fontes e obtenção dos materiais

Para a localização e obtenção dos trabalhos já publicados utilizamos a plataformas SciFinder como fonte principal, além de outras bases de pesquisas e periódicos, como: *ACS Publications*, *Science Direct*, *Wiley*, *European Chemical Societies Publishing*, *Royal Society of Chemistry* e Google Acadêmico.

Ao todo, dentro do intervalo temporal pré-definido, localizamos nove artigos em relação a síntese de organoselenil-cumarinas substituídas com um átomo de selênio em C-3 ou C-4 do anel cumarínico.

#### 4.14 Leitura dos materiais

Com todos os artigos localizados e separados, começou-se a leitura dos mesmos. Primeiro realizamos uma leitura mais exploratória, para vermos se os materiais se encaixavam ao problema de pesquisa, isto é, se relatava a síntese de organoselenil-cumarinas de maneira fundamentada e objetiva. Após isto, fizemos uma releitura mais aprofundada para selecionar as partes mais importantes de cada um dos 12 trabalhos.

Nesta etapa também seguimos os critérios estabelecidos por Gil (2008, p. 75), que nos diz:

- a) Identificar as informações e dados;
- b) Estabelecer relação com o problema de pesquisa;
- c) Analisar a consistência das informações.

#### 4.15 Tiragem e resumo das informações e dados

Após identificarmos as principais informações e dados dos trabalhos, construímos fichas para cada um deles, resumindo essas informações de maneira clara e objetiva, para que elas pudessem ser redigidas em nossa revisão literária. Este processo facilitou a nossa escrita final, pois assim, já tínhamos o *corpus* da nossa pesquisa pré-escrito e definido, sem que precisássemos voltar a todo tempo nos artigos separados.

#### 4.16 Construção lógica do trabalho

Nesta etapa, após realizar o fichamento dos artigos, vimos a necessidade de construir uma lógica para a redação do trabalho, organizando as ideias, para que os objetivos definidos fossem atendidos. Aproveitamos esse momento também para reavaliar o plano de trabalho, garantindo que os prazos pré-estabelecidos fossem cumpridos.

#### 4.17 Redação do texto

A redação do texto foi a última etapa do nosso trabalho, aqui buscamos fazer uma expressão literária de todo raciocínio desenvolvido ao longo do planejamento da pesquisa e das etapas supracitadas. Revisamos constantemente as argumentações feitas para que estivessem de acordo com as normas de trabalho, com as obras utilizadas e com os objetivos definidos.

## 5 DESENVOLVIMENTO

### 5.1 Síntese de 3-selenilcumarinas

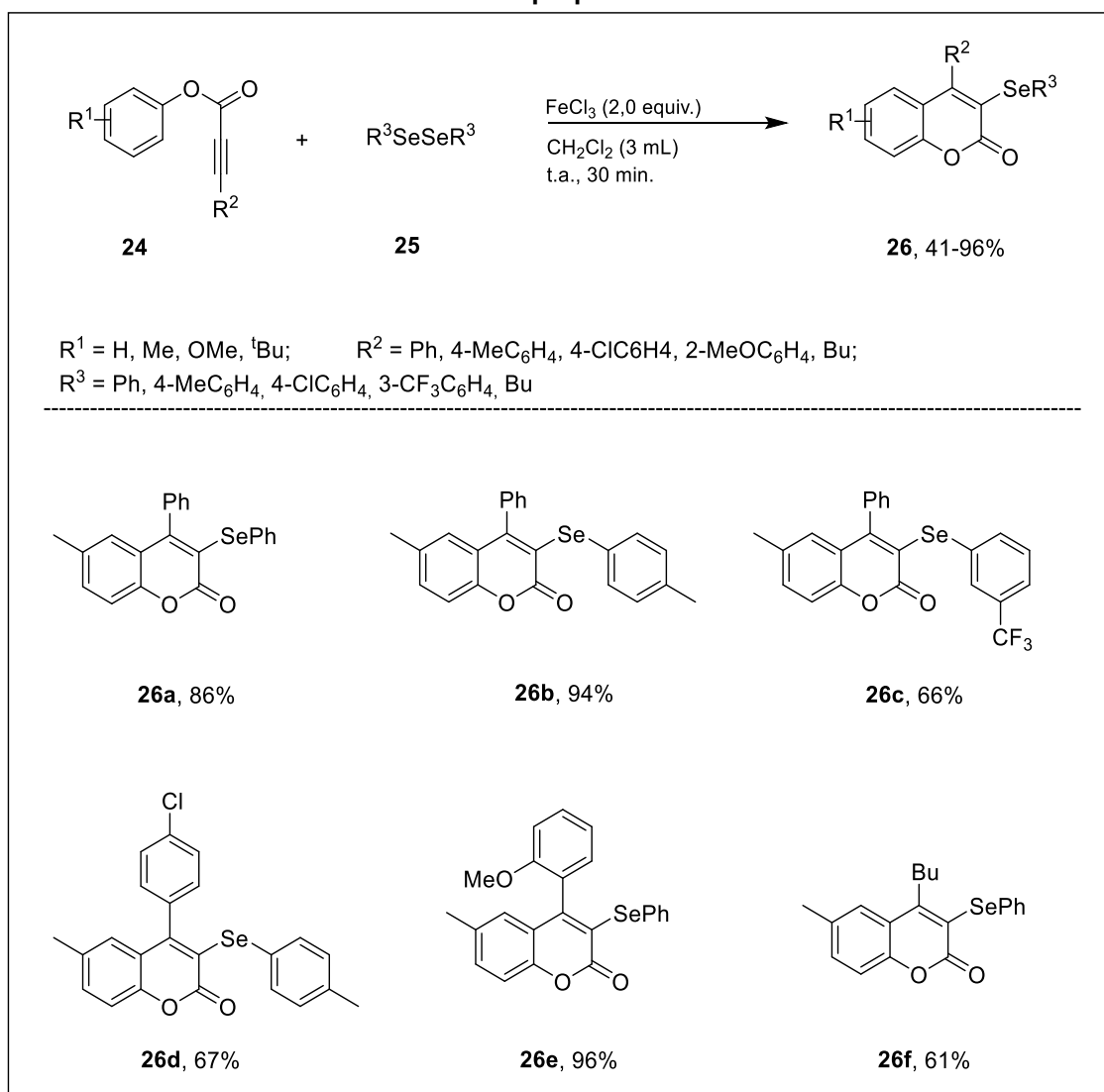
Zeni e colaboradores (2014) desenvolveram um protocolo para a reação de ciclização do tipo 6-*endo*-dig de arilpropiolatos (24) com disselenetos de diorganila (25) mediada por cloreto de ferro (III) (FeCl<sub>3</sub>) para introduzir um grupo organoselênio na estrutura da cumarina (26) (Esquema 8).

Os estudos do grupo de pesquisa iniciaram-se com a otimização das condições de reação para obterem os melhores resultados na ciclização de arilpropiolatos e obter 3-organoselenil-2*H*-cumarinas (26). O primeiro passo foi analisar a influência das bases na reação, utilizando-se carbonato de sódio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (2,0 equivalentes) como base, além de, *p*-tolil-3-fenilpropiolato (0,25 mmol), com disseleneto de difenila (0,5 equivalente), FeCl<sub>3</sub> (1,0 equivalente) e diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (3 mL) como solvente, à temperatura ambiente, o rendimento da 3-selenil-cumarina (26a) foi de 62%. Outras diversas bases foram testadas, todavia, o rendimento satisfatório veio com a ausência de base, isto é, uma das porções do próprio disseleneto de difenila estava atuando como base. Quando a quantidade de disseleneto foi dobrada (1,0 equivalente), o rendimento subiu para 86% (26a) e a reação foi completada em 30 minutos. Entretanto, a presença de produto secundário, provavelmente ocasionado pela decomposição do material de partida, dificultou o processo de purificação. Já quando foi-se utilizado *o*-metoxi-fenilpropiolato como substrato, a ciclização formou apenas as cumarinas desejadas, com rendimentos de 96%. Os pesquisadores destacam que o protocolo desenvolvido utiliza condições suaves e um curto tempo de reação, indo ao encontro das especificações da Química verde.

Após identificar a melhor condição de reação, os pesquisadores avaliaram a generalidade da metodologia. Foram feitas diversas reações com diversos tipos de arilpropiolato (24) e disselenetos de diorganila (25). Primeiramente, analisaram a influência dos grupos funcionais no anel aromático dos disselenetos diarílicos e verificou-se que as reações com grupos neutros, doadores e retiradores de elétrons foram eficientes, embora este último caso tenha proporcionado rendimentos menores (26b e 26c). Para mais, grupos substituintes ligados a posição dos alcinos que apresentam grupos deficientes de elétrons resultaram rendimentos moderados (26d). De maneira contrária, quando foi-se utilizado anéis aromáticos ricos em elétrons,

como o *o*-metoxifenil, ligados ao alcino, os rendimentos aumentaram consideravelmente (**26e**). Também foi avaliada a reatividade do arilpropiolato com uma cadeia alquílica ligada diretamente à ligação tripla carbono-carbono. Comumente, a falta de ligantes  $\pi$  próximos ao alcino dificulta a coordenação com a fonte eletrofílica, todavia, neste caso, sob as condições padrão, a reação não foi sensível à presença da cadeia alquílica dando um bom rendimento (**26f**).

**Esquema 8 – Síntese de 3-organoselenil-cumarinas através da reação de ciclização eletrofílica de arilpropiolatos**



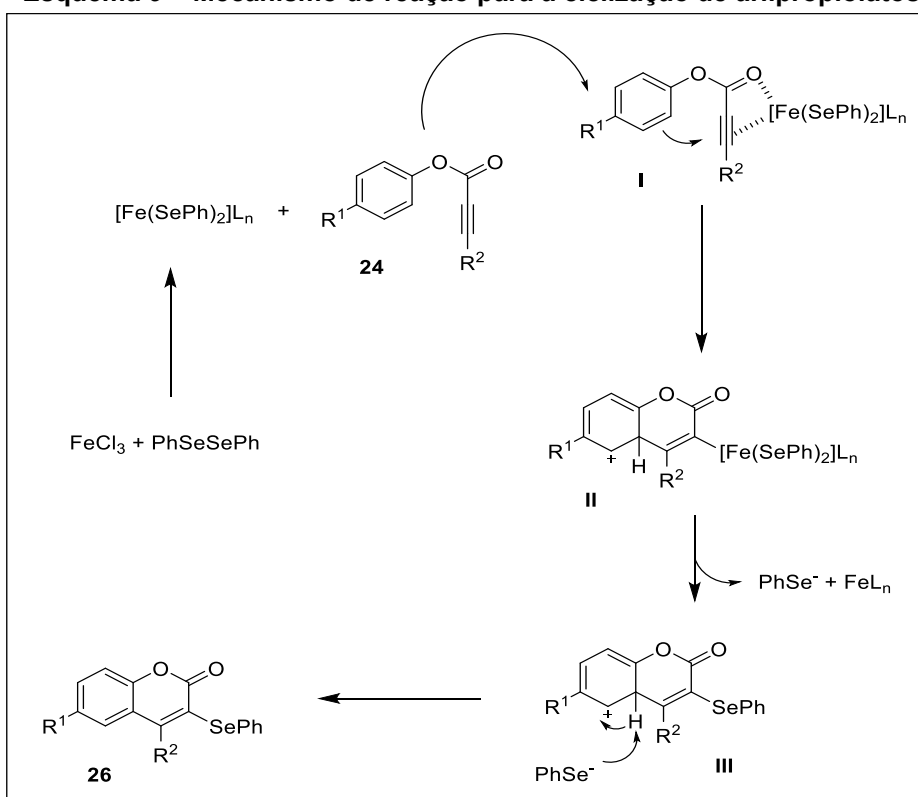
Fonte: Autoria própria (2021).

Algumas investigações adicionais foram feitas para propor o mecanismo da reação (Esquema 9). Primeiro foi empregado um ácido de Brønsted, no caso o ácido clorídrico (HCl) gasoso, no lugar do cloreto de ferro (III), para ver se o mesmo promovia a ciclização, assim como é relatado na literatura. Entretanto, nenhum produto correspondente foi observado. Em seguida foi testado uma reação padrão

onde o disseleneto de difenila foi adicionado após 1 hora. Nenhum produto de ciclização foi observado neste caso também. Para avaliar se o produto era formado via ciclização eletrofílica, foi feita uma reação promovida por cloreto de fenilselenila (PhSeCl), sem a adição de cloreto de ferro (III), mas, assim como nos demais casos acima, nenhum produto foi observado e o material de partida foi recuperado.

Com isso, foi possível determinar que há uma reação cooperativa entre o disseleneto de difenila e o cloreto de ferro (III) é a espécie ativa nas ciclizações. Assim, pode-se definir que o complexo de selenolato de ferro é obtido pela reação do  $\text{FeCl}_3$  com disseleneto de difenila, formando o complexo  $[\text{Fe}(\text{SePh}_2)]\text{L}_n$ , seguida pela ativação da ligação tripla carbono-carbono do substrato (**24**), formando o intermediário I. Com a ataque da nuvem de elétrons do anel aromático do intermediário I na espécie eletrofílica ativada I é gerado o intermediário II, que sofre uma eliminação redutiva, originando o carbocátion estabilizado III, que posteriormente passa por uma remoção de um hidrogênio, reestabelecendo o sistema aromático e dando origem ao produto final (**26**).

**Esquema 9 – Mecanismo de reação para a ciclização de arilpropiolatos**



Fonte: Autoria própria (2021).

Liu *et al.* (2019) desenvolveram um método eficiente para a síntese de 3-organoselenil-cumarinas através da reação de ciclização radicalar oxidativa de éteres

aril propargílicos (**27**), com a formação de ligações C-Se, C-C e C=O em uma única etapa de reação, sob condição livre do uso de metais (Esquema 10).

Os pesquisadores iniciaram as reações utilizando como padrão (3-fenoxiprop-1-in-1-il)benzeno, disseleneto de difenila, hidroperóxido de *terc*-butila (TBHP, 4,0 equivalentes) como agente oxidante, acetonitrila (CH<sub>3</sub>CN) como solvente, temperatura de 80 °C durante 48 horas de reação, gerando o produto desejado (**28a**) com rendimento de 85%. Vários testes foram feitos com diferentes solventes, oxidantes, mudança de temperatura, até chegarem nas condições ideais, com TBHP (4,0 equivalentes), *N*-Iodosuccinimida (NIS) (5 mol%), em CH<sub>3</sub>CN a 80 °C sob atmosfera de nitrogênio (N<sub>2</sub>), obtendo-se o produto 4-fenil-3-selenil-cumarinas (**28**) com até 92% de rendimento. É importante destacar que outros compostos iodados, como iodeto de sódio (NaI) e iodeto de potássio (KI), inibiram significativamente a reação, apenas o NIS e o iodo foram eficazes. Para mais, a estrutura de **28b** foi confirmada por cristalografia de raios-X.

Após padronizar a reação, foram feitos experimentos para avaliar a generalidade do protocolo. Inicialmente, um número de éteres aril propargílicos derivados de fenóis arílicos foram utilizados. As cumarinas esperadas foram obtidas com bons rendimentos quando a posição *orto* do fenol arílico (**28a**) estava substituída com os grupos metila e metoxila. Grupos doadores (Me, <sup>t</sup>Bu, OMe, Ph) e retiradores (F, Cl, Br) de elétrons na posição *para* do fenol arílico também se mostraram compatíveis com a metodologia (**28b e 28c**). A adição de substratos derivados de fenol arílico dissubstituídos e 1-naftol também proporcionaram bons resultados (**28d**).

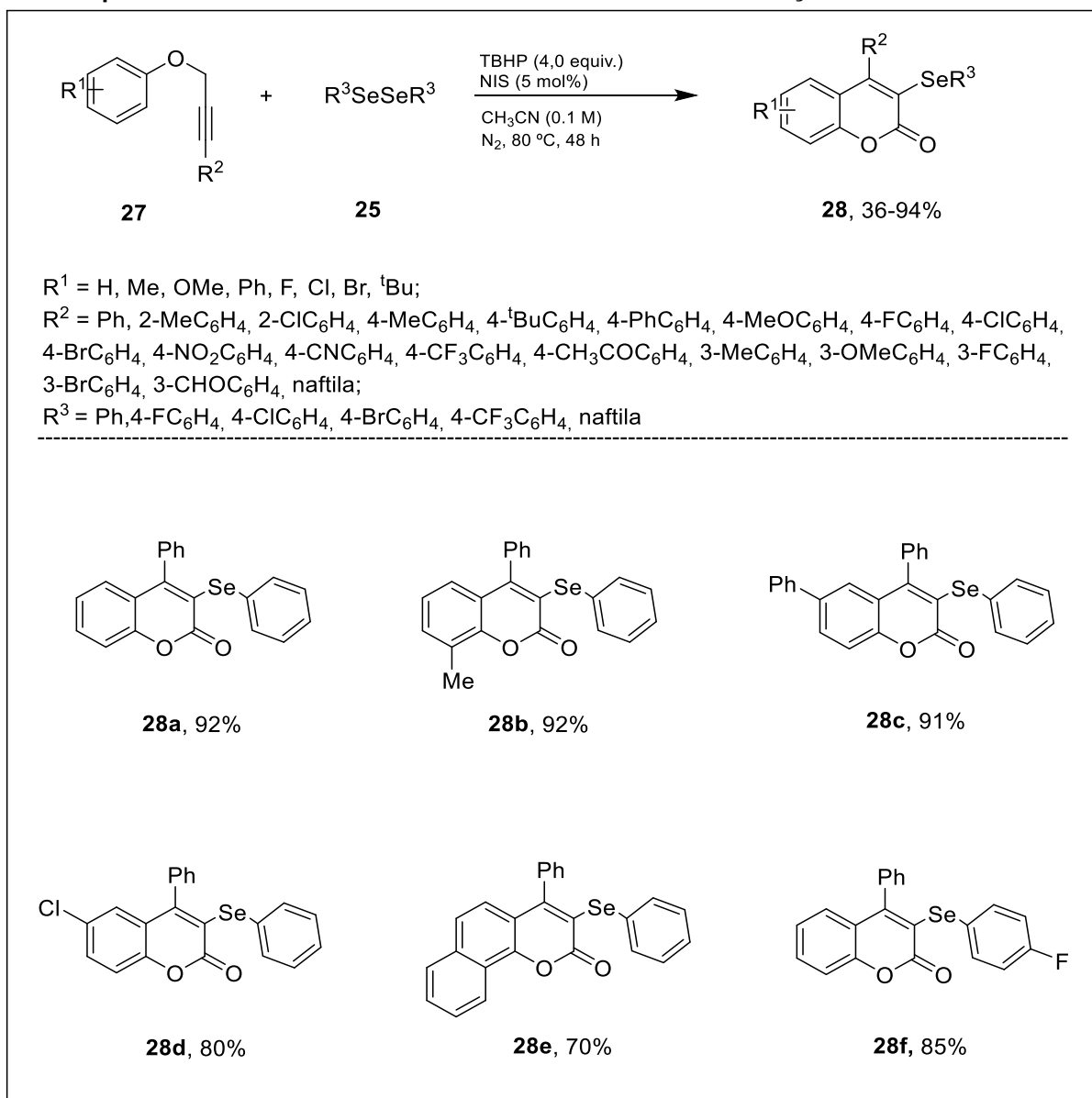
Além do mais, as influências dos substituintes nos grupos arila ligados ao alcino foram avaliadas. O impedimento estérico não afetou a eficiência da reação. Substratos *orto*-substituídos reagiram sem problemas fornecendo as cumarinas desejadas em bons rendimentos. Disselenetos modificados também foram eficientes na reação, fornecendo produtos com rendimentos moderados e bons (**27e**). A transformação também pode ser aumentada em escala de grama, resultando em um rendimento de 68% de 4-fenil-3-selenil-cumarinas.

Também foram realizados alguns experimentos de controle para propor o mecanismo da reação. Foi-se adicionado a reação padrão um inibidor radicalar, testou-se o BHT (butilhidroxitolueno), o TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) e 1,1-difeniletileno. Nos três experimentos a reação foi inibida significativamente, não

obtendo-se os produtos esperados. Isso indica que a ciclização oxidativa ocorreu por um mecanismo radicalar.

Ademais, o grupo de Liu espera que, devido a excelente compatibilidade do grupo funcional e o diverso escopo de substrato, as 3-selenil-cumarinas sintetizadas apresentem um alto potencial para serem transformadas em produtos farmacêuticos.

**Esquema 10 – Síntese de 4-fenil-3-selenil-cumarinas via ciclização radicalar oxidativa**



Fonte: Autoria própria (2021).

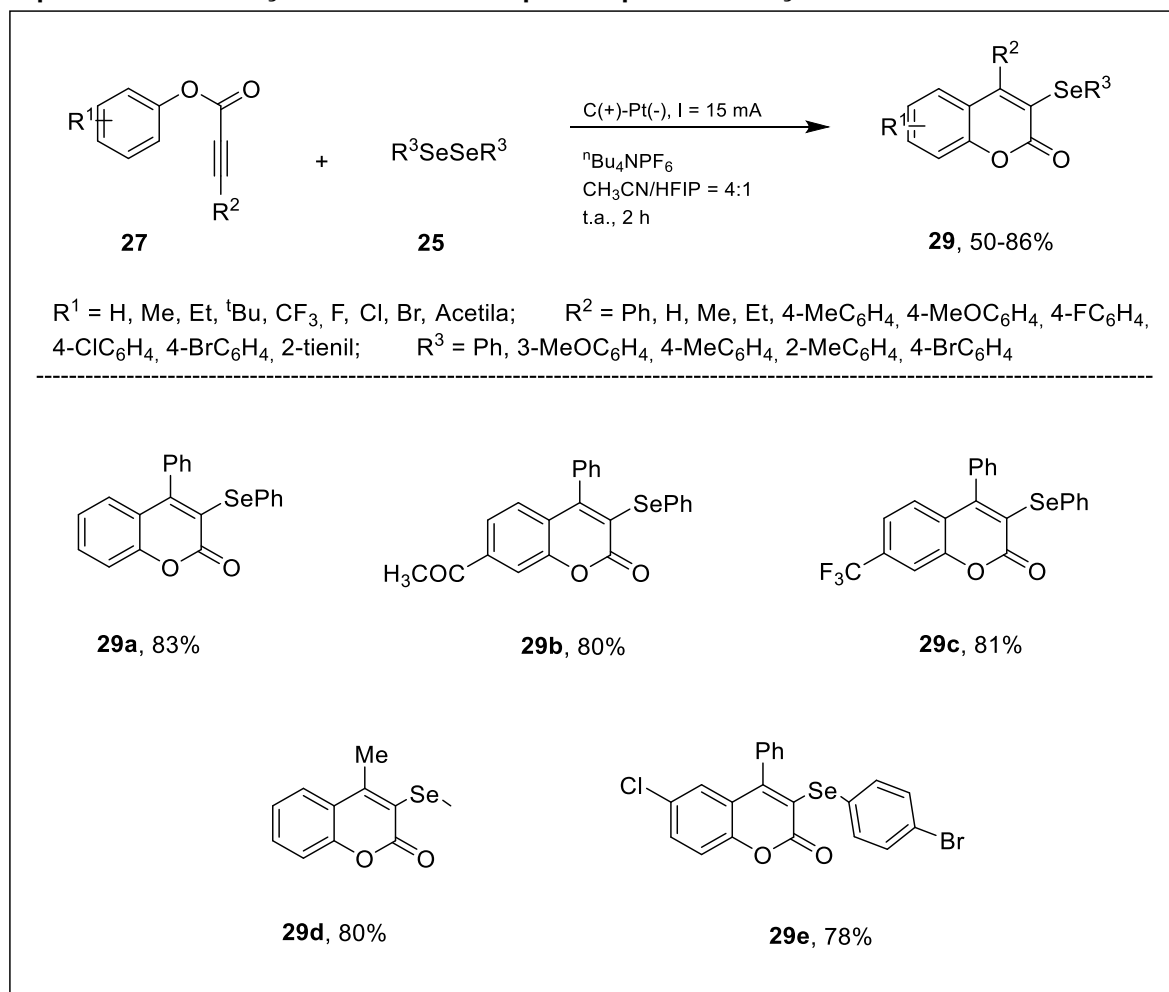
Guo e co-pesquisadores (2019), inspirados na eletrossíntese, propuseram uma selenação direta de alcinos ativados através de ciclização oxidativa eletroquímica (Esquema 11).

Os estudos iniciaram-se com a ciclização do fenil 3-fenilpropiolato com o disseleneto de difenila, usando um ânodo de grafite e um cátodo de platina, para

sintetizar o composto 4-fenil-3-selenil-cumarinas (**29a**). Inicialmente, diversos tipos de solventes foram testados com o tetrafluoroborato de tetrabutilamônio ( $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ) como eletrólito, sob corrente constante de 15 mA, e os resultados indicaram que o co-solvente de acetonitrila e 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) ( $\text{CH}_3\text{CN} / \text{HFIP}$ ) era o mais indicado, visto que o HFIP apresenta uma baixa nucleofilicidade e natureza prótica, o que aumenta a estabilidade dos radicais intermediários. Outros eletrólitos também foram utilizados e, o hexafluoroborato de tetrabutilamônio ( $n\text{Bu}_4\text{NBF}_6$ ), foi o mais eficiente, com um rendimento de 83%. Com os testes feitos, foi estabelecido a condição ideal de reação para a obtenção de 4-fenil-selenilcumarinas (**29**), isto é, arilpropiolato (**27**) (0,5 mmol), disseleneto de diorganila (**25**) (0,5 mmol),  $n\text{Bu}_4\text{PF}_6$  (1 mmol),  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{HFIP}$  (10 mL, 4:1), em temperatura ambiente por 2 horas.

Com a reação otimizada, outros testes foram feitos. Primeiramente, foi uma variedade de alquinoatos derivados de fenóis *para*-substituídos em  $\text{R}^1$  com grupos doadores (Me, Et,  $t\text{Bu}$ ) e retiradores ( $\text{CF}_3$ , F, Cl, Br, Acetila) de elétrons e, em ambos os casos, o protocolo se mostrou eficaz, apresentando bons rendimentos (**29b** e **29c**). A estrutura **29c** foi confirmada através da técnica de raios-X de cristal único. Entretanto, a reação de propiolato de fenila com disseleneto de difenila não gerou produto, o que mostra que a ligação tripla é essencial para reação acontecer. É válido destacar que a reação obteve sucesso com uma grande gama de disselenetos, incluindo alifáticos e de arila, resultando bons rendimentos (**29d** e **29e**). Também foi feito uma reação de aumento de escala de 5 mmol para verificar a aplicação prática da ciclização oxidativa eletroquímica e os resultados indicaram um rendimento de 58%, demonstrando um alto potencial deste protocolo eletroquímico verde para uma possível futura aplicação industrial.



**Esquema 11 – Ciclização oxidativa eletroquímica para a obtenção de 4-fenil-3-selenilcumarinas**


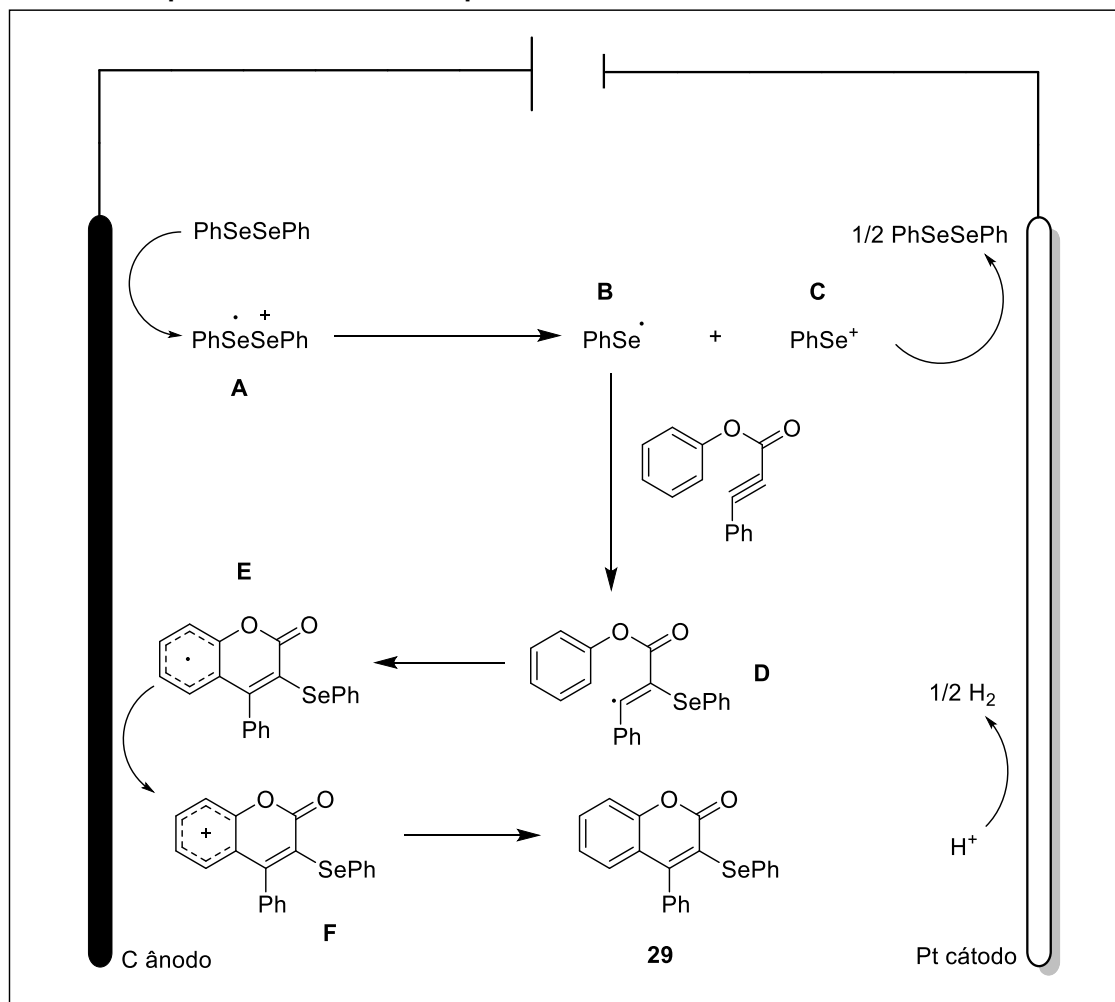
Fonte: Autoria própria (2021).

Para maiores informações acerca do mecanismo de reação (Esquema 12), foram feitos alguns experimentos de controle. Iniciou-se pela reação dos substratos nas condições padrão, mas sem a corrente de energia, não obtendo-se produto. Em seguida, foi verificado que a reação foi completamente inibida quando empregou-se o TEMPO, um sequestrador de radical, o que indica o caminho radical tomado pela metodologia. Os testes também mostraram que o disseleneto de difenila é oxidado no ânodo.

Assim, um possível mecanismo para a ciclização oxidativa eletroquímica foi proposto, onde o radical catiônico intermediário **A** é formado pela oxidação do disseleneto de difenila no ânodo, passando por uma divisão entre radical **B** fenilselênio e cátion **C** fenil selênio. Com a adição de B à ligação tripla C-C, o radical vinil **D** é gerado, posteriormente sofrendo uma ciclização intramolecular para dar **E**, que por sua vez, sofre oxidação anódica formando **F**. Com a desprotonação do

intermediário **F** e com a regeneração do sistema aromático, o produto cumarínico 3-selenado (**29**) é obtido.

Esquema 12 – Mecanismo para a síntese de 4-fenil-3-selenilcumarinas



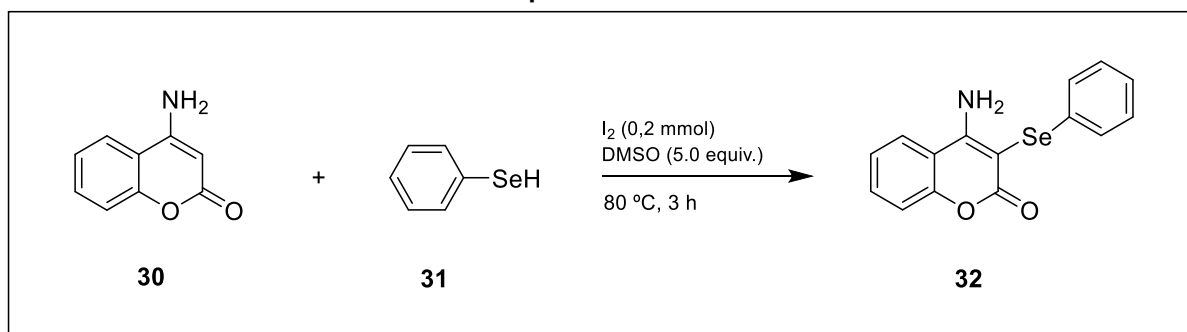
Fonte: Autoria própria (2021).

## 5.2 Funcionalização de cumarinas para a síntese de 3-organoselenil-cumarinas

A produção de uma única cumarina contendo um átomo de selênio na posição 3 do anel da cumarina C-3 foi descrita em 2017 por Choudhury e colaboradores. Neste trabalho, os autores utilizaram a 4-amino-cumarina (1,0 mmol) (**30**), benzenoselenol (1,0 mmol) (**31**),  $\text{I}_2$  (0,2 mmol) e dimetilsulfóxido (DMSO) (5,0 equivalentes), a reação ficou sob temperatura de  $80\text{ }^\circ\text{C}$  por 3 horas e o produto a 4-amino-3-selenilcumarina (**32**) foi obtida em um rendimento de 98% (Esquema 13). O composto foi caracterizado por Espectroscopia de Infravermelho (IR), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e Espectrometria de Massa. É destacado que em condições oxidantes o benzenoselenol forma disseleneto, mas que nessa transformação esse problema não

ocorreu, apresentando um alto rendimento da cumarina como foi supradito. Falando do mecanismo, acredita-se que o ArSel formado no meio reacional como fonte eletrofílica e reage com o C-nucleofílico da cumarina fornecendo o produto desejado.

**Esquema 13 – Funcionalização regioseletiva e livre de metais de 4-aminocumarina mediada por I<sub>2</sub>/DMSO**



Fonte: Autoria própria (2021).

Yang *et al.* (2018) relataram uma estratégia eficiente, e amparada na Química verde, para a formação de cumarinas substituídas com selenofenil em C-3 via selenação regioseletiva de cumarinas promovida por luz visível (Esquema 14).

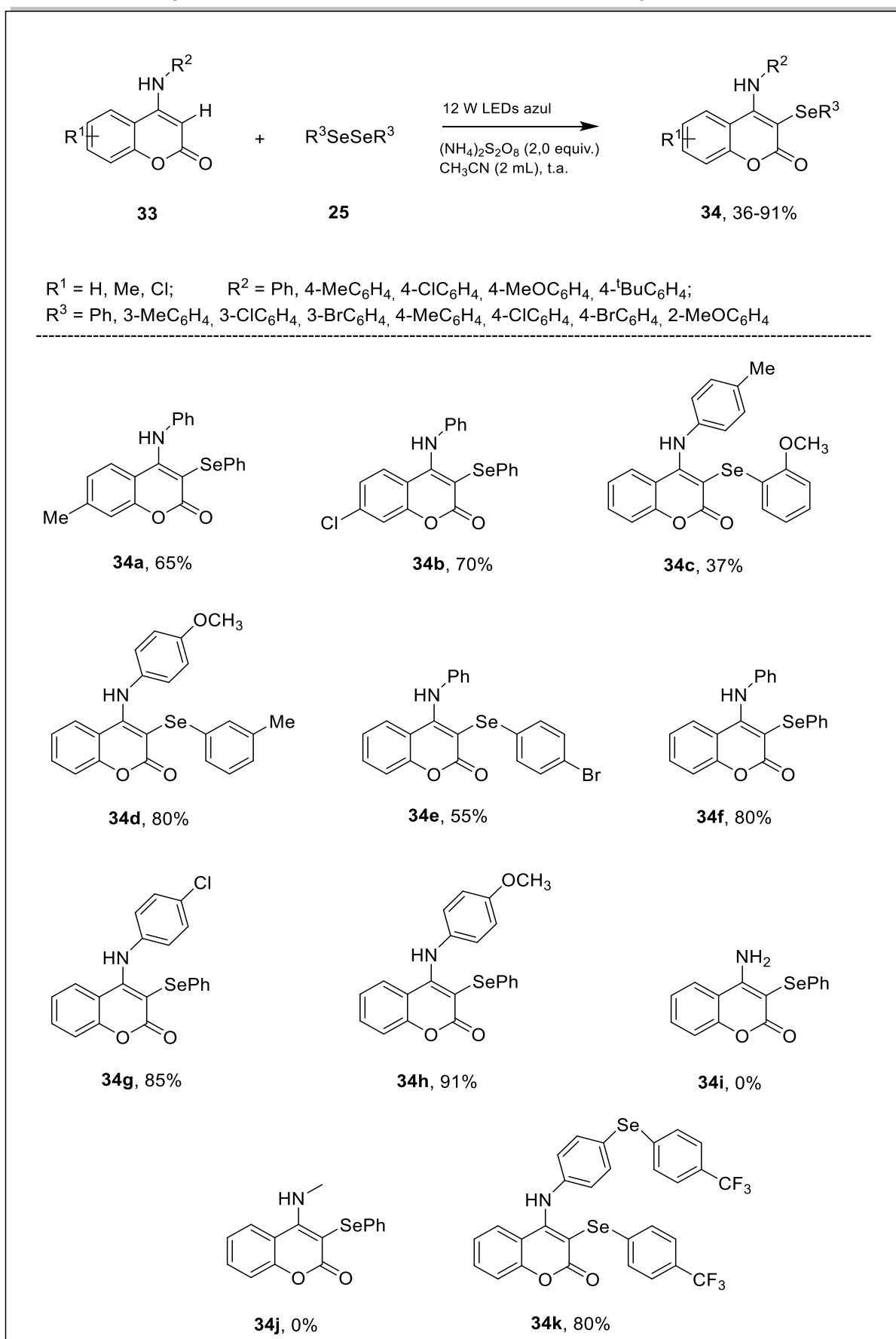
A pesquisa iniciou-se com a avaliação da influência do catalisador fotoredox. Dentre os catalisadores estudados a Rosa Bengala foi a que apresentou um melhor desempenho, com um rendimento de 42%. Já quando a reação foi feita sem catalisador fotoredox, o rendimento aumentou para 80%. Esse resultado levou os pesquisadores a avaliar outros parâmetros, como oxidantes, solventes e temperatura. Após esse processo de otimização, chegou-se as condições padrão, isto é, além de derivados de 4-fenilamino-cumarinas (0,2 mmol) (**33**) e de disseleneto de diorganila (**25**) (0,15 mmol), 2,0 equivalentes de persulfato de Amônio ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) como oxidante, 2 mL de CH<sub>3</sub>CN como solvente, sob irradiação de luz visível com 12 W LEDs azuis por 24 horas em temperatura ambiente. Nessas condições, o rendimento das 4-fenilamino-3-selenil-cumarinas (**34**) foi de até 91%.

Após estabelecer as condições ideais, foram feitos testes para validar a generalidade da transformação. Uma variedade de derivados de cumarinas substituídas em 4-amino com grupos doadores e retiradores de elétrons foram utilizados, em ambos os casos as reações ocorreram bem. Os substituintes em R<sup>1</sup> também foram avaliados, o grupo doador de elétrons (-Me) gerou um rendimento de 65% (**34a**) e o grupo retirador de elétrons (-Cl) apresentou 70% de rendimento (**34b**). Foi averiguado que o impedimento estérico nos disselenetos afeta a eficiência da

reação, por exemplo, o uso do 1,2-bis-(2-metoxifenil)-diselano proporcionou apenas 37% de rendimento (**34c**).

Um escopo de disselenetos de diorganila também foi testado, e apresentaram moderados e bons rendimentos (**34d** e **34e**). Os efeitos dos grupos substituintes ligados ao N do anel cumarínico também foi avaliado. Grupos neutros, doadores e retiradores de elétrons foram eficazes (**34f**, **34g** e **34h**), apresentando excelentes rendimentos. De maneira contrária, quando foi-se utilizado a 4-amino-2*H*-cromen-2-ona e a 4-(metilamino)-2*H*-cromen-2-ona como substrato nenhum produto foi identificado (**34i** e **34j**), o que mostra a importância do grupo fenil ligado a N para o sucesso do protocolo. Esse método também proporcionou a selenação dupla (**34k**) quando o N da 4-(fenilamino)-2*H*-cromen-2-onas estava protegido pelo grupo metila, apresentando bons rendimentos de até 80%.

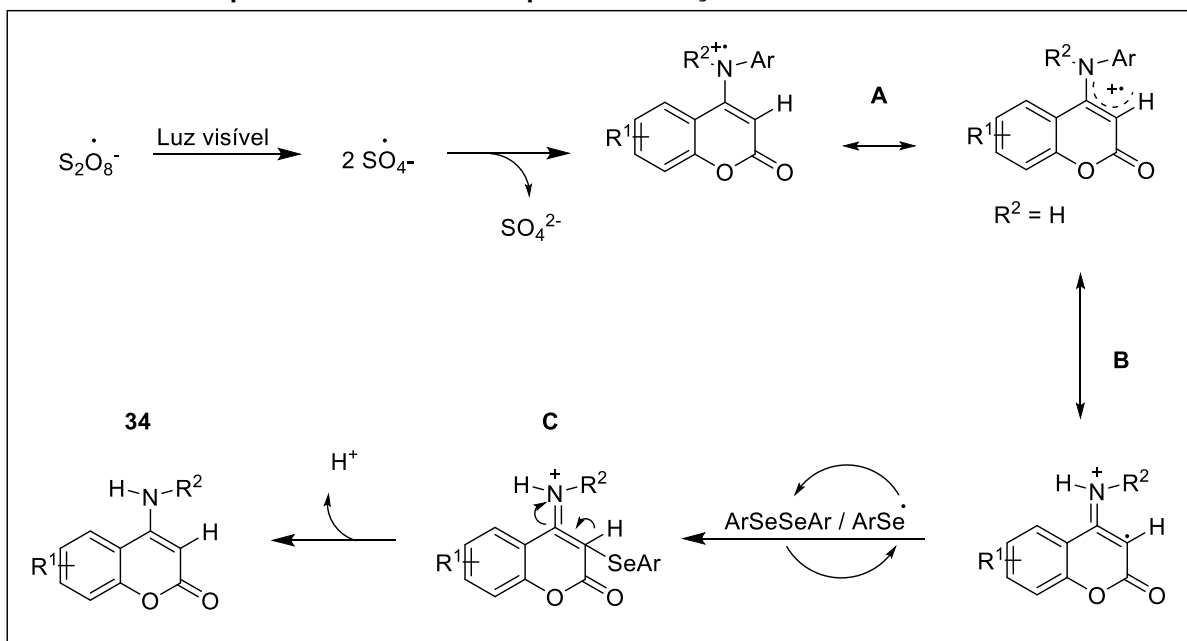
**Esquema 14 – Selenação de 4-fenilaminocumarinas por luz visível**



Fonte: Autoria própria (2021).

Para compreender o mecanismo foram feitos testes adicionais. Um experimento com TEMPO foi realizado e houve a inibição da reação, com a formação de apenas 15% de rendimento. O que indica um possível mecanismo via formação de radical. O teste com 1,1-difeniletileno também reforçou essa ideia. Entretanto, mesmo com os experimentos, não foi proposto de maneira clara a rota de mecanismo da reação. Com isso, o seguinte mecanismo (Esquema 15) foi proposto, onde primeiramente, o ânion radical ativo  $\text{SO}_4^{\cdot-}$  é formado a partir do  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  sob irradiação de luz visível. Seguindo a reação com o substrato, tem a formação do intermediário catiônico radical **A**. O intermediário **B** reage com o disseleneto gerando o intermediário **C**, que posteriormente sofre uma desprotonação resultando no produto desejado (**34**).

Esquema 15 – Mecanismo para a selenação de 4-aminocumarinas



Fonte: Autoria própria (2021).

Das e colaboradores (2019) estabeleceram um protocolo para a selenação *one pot* de 4-hidroxycumarina, empregando selênio elementar, nano níquel reciclável e iodeto de arila em meio básico (Esquema 16). Após a preparação de nano ferrita de níquel (NFN)  $\text{NiF}_2\text{O}_4$ , foi-se iniciado o modelo de reação.

Inicialmente, foi feito o processo de sulfenilação de 4-hidroxycumarina (1,0 mmol), utilizando enxofre elementar (1,2 mmol), iodobenzeno (1,2 mmol) e NFN ( $\text{NiF}_2\text{O}_4$ ) (20 mol%), na presença de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,0 mmol) em DMSO (2 mL) e aquecimento a 120 °C por 6 horas de reação, obtendo-se 62% de rendimento do

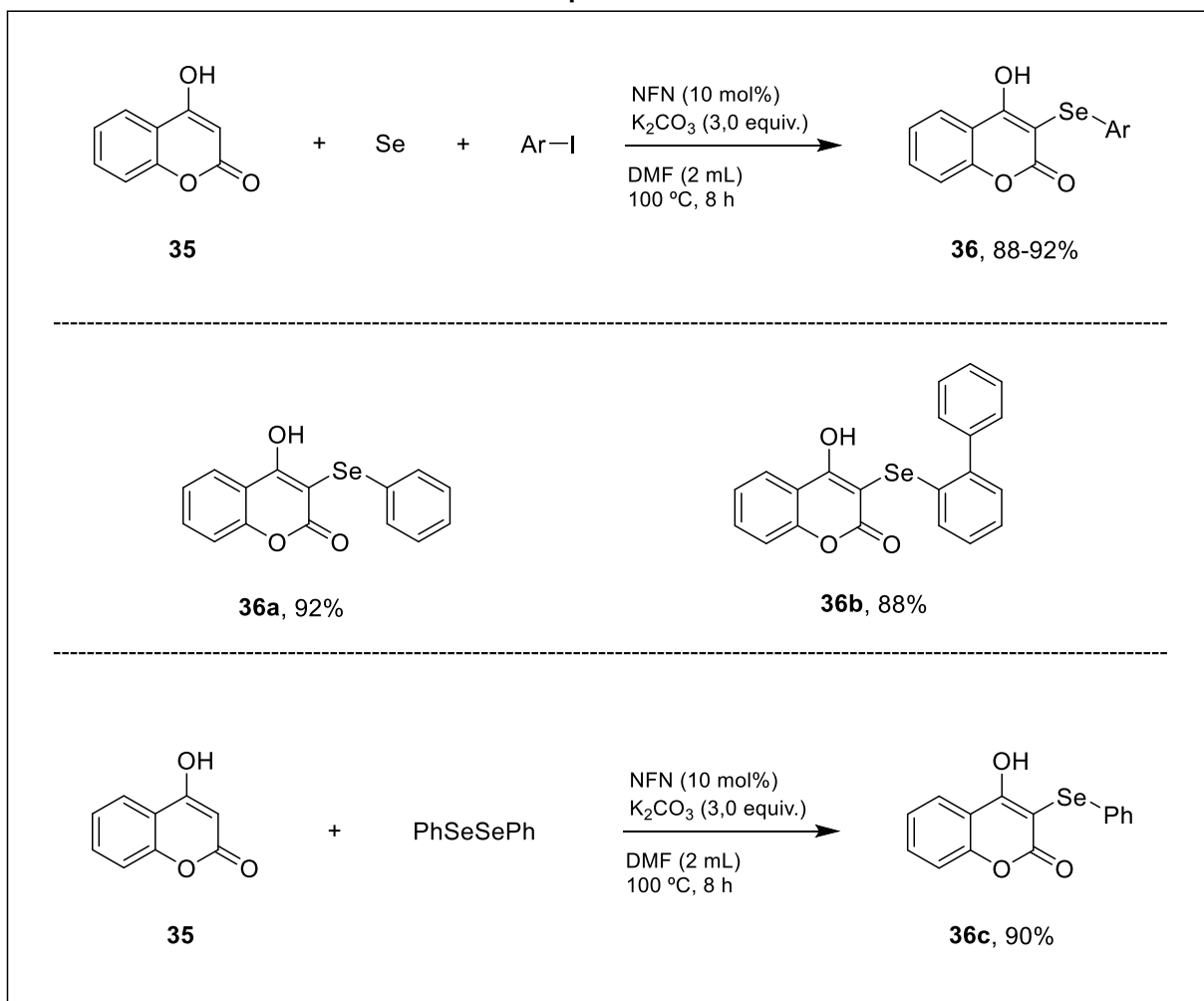
produto desejado. Com esse resultado, os pesquisadores começaram o processo de padronização da reação para obter o máximo de rendimento possível. Após reduzir a quantidade de catalisador para 10 mol%, trocar o solvente para DMF, mudar a base para  $K_2CO_3$  e aumentar a quantidade para 3,0 mmol, chegaram-se a maior porcentagem de rendimento de 4-hidroxi-3-sulfonilcumarina, isto é, 96%.

Com o modelo de reação padronizado, estenderam esta metodologia para a selenação do carbono 3 da 4-hidroxycumarina. Seguindo o protocolo, além de 4-hidroxycumarina (1,0 mmol) (**35**), também foi empregado selênio elementar (1,2 mmol), iodobenzeno (1,2 mmol), NFN ( $NiF_2O_2$ ) (10 mol%), carbonato de potássio ( $K_2CO_3$ ) (3,0 mmol), DMF (2 mL), em uma temperatura de 100 °C por 8 horas de reação em atmosfera aberta, obtendo-se 4-hidroxi-3-selenilcumarinas (**36**) com excelentes rendimentos (**36a** e **36b**). Os compostos foram caracterizados através da espectrometria de massa, IR e RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$ .

Alguns testes utilizando disseleneto de difenila (1,0 mmol) também foram feitos sob condições da reação padrão e, o produto desejado apresentou um excelente rendimento após 8 horas de reação (**36c**). Além disto, a reação padrão foi replicada em uma atmosfera de argônio, para avaliar a influência do oxigênio no processo de calcogenação. Foi identificado que na presença do argônio o rendimento diminui significativamente, o que sugere que o mecanismo passando pela formação *in situ* de disseleneto de difenila pela oxidação do Se na presença do oxigênio.

Os pesquisadores ainda destacam a aplicabilidade desta metodologia, visto que, a mesma oferece o uso de um material de partida barato, condições aeróbicas e um sistema catalítico facilmente reciclável, onde o NFN ( $NiF_2O_4$ ) foi utilizado por 5 vezes sem perder a eficiência, levando a excelentes rendimentos em cada ciclo com uma pequena variação, além de uma taxa de recuperação acima de 90%.

**Esquema 16 – Formação de 4-hidroxi-3-selenilcumarinas via selenação *one pot* catalisada por nano níquel reciclável**



Fonte: Autoria própria (2021).

Mecanismos para a selenação de cumarinas na posição 3 e 4 do anel são extremamente raros, poucos protocolos são encontrados na literatura. Porém, a selenação regioseletiva direta no esqueleto cumarínico em C-3 nunca tinha sido reportada, até 2020, quando Song e colaboradores propuseram a calcogenilação regioseletiva de cumarinas, livre de metais, em temperatura ambiente e ambientalmente amigável (SONG *et al.*, 2020).

Song e co-pesquisadores (2020) apresentaram uma nova metodologia para a selenação regioseletiva de cumarinas na posição 3 do anel (Esquema 17). Após testarem diferentes solventes, oxidantes, quantidades de oxidantes e quantidades de disseleneto de difenila, obtiveram a condição ideal de reação, utilizando a cumarina comercial (**1**) (0,2 mmol), disseleneto de difenila (**25**) (1,2 equivalentes), [bis(trifluoroacetoxi)iodo]benzeno (PIFA) (1,0 equivalente), diclorometano (DCM) como solvente (2 mL), temperatura ambiente por 1 hora de reação. Através dessa

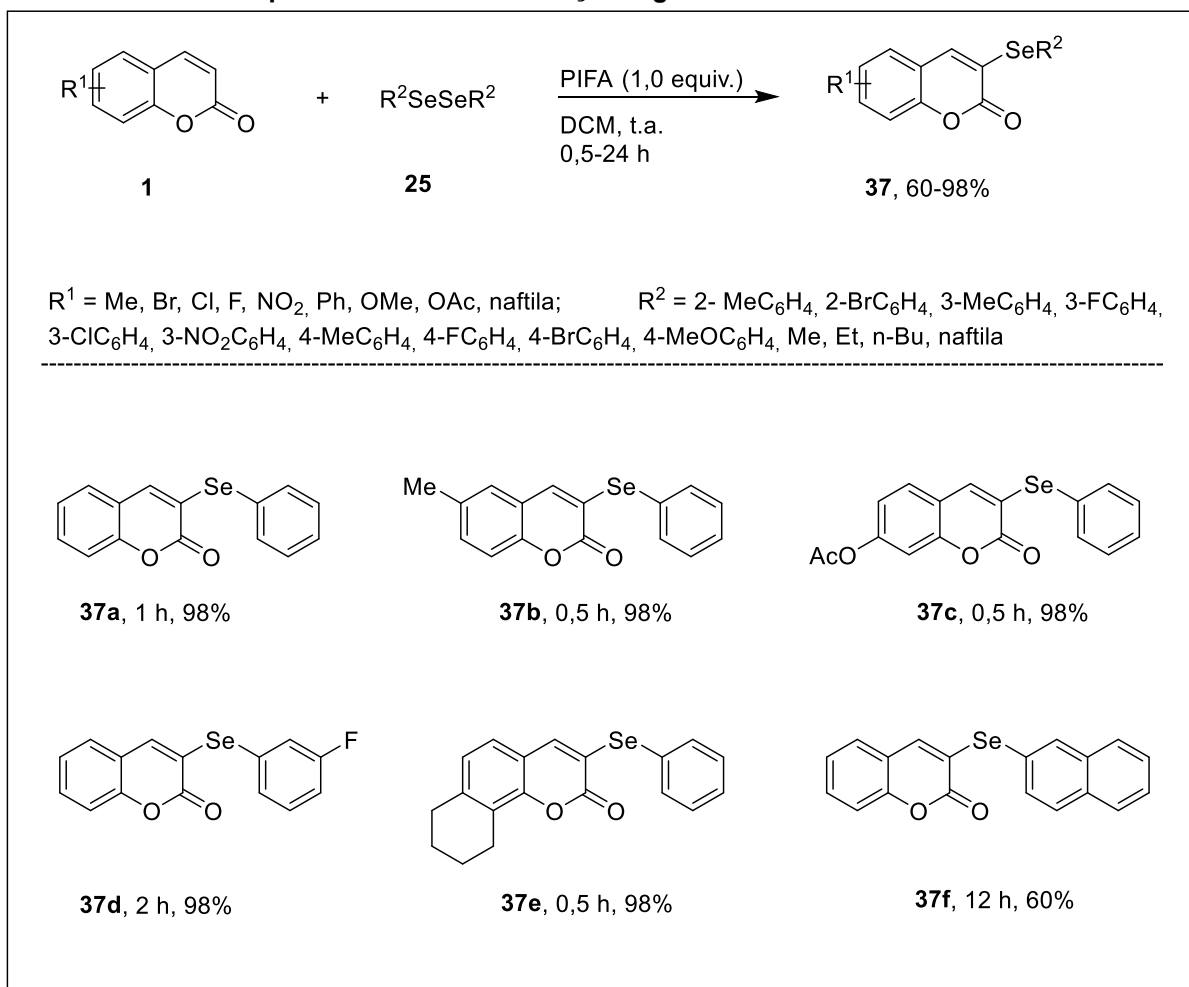


metodologia, obtiveram como produto a 3-selenil-cumarina **37a** com rendimento de 98%. Quando a escala de reação foi testada para uma quantidade de 10 mmol da cumarina, o rendimento de **37a** baixou para 93% e o tempo de reação foi de 2 horas. A estrutura de **37a** foi confirmada através da técnica de raios-X de cristal único.

Tendo identificado os melhores parâmetros para a reação, iniciaram-se os testes para avaliar a generalidade dessa transformação. A princípio, os derivados de cumarina com diferentes grupos doadores e retiradores de elétrons em diferentes posições foram testados com diferentes disselenetos de difenila, nas condições padrão supra descritas, as reações ocorreram muito bem, tendo rendimentos bons e excelentes (**37b** e **37c**). É válido destacar que derivados cumarínicos com halogênios ou grupos éster foram bem tolerados e os rendimentos dos respectivos produtos foram muito bons, assim como, a presença do grupo nitro (retirador de elétrons) na cumarina. Para mais, as reações com 2*H*-benzo[*h*]cromen-2-ona ou 7,8,9,10-tetra-hidro-2*H*-benzo[*h*]cromen-2-ona (**37e**) foram eficazes, e os produtos foram obtidos com rendimentos de 91% e 98%, respectivamente. Também foram testados, com a cumarina, disselenetos de alquila e um disseleneto heterocíclico, obtendo produtos com rendimentos satisfatórios (**37d** e **37f**). Além disso, a regioselectividade da reação foi ainda mais atestada quando utilizou-se 3-metil-cumarina como substrato, pois neste caso não houve reação.

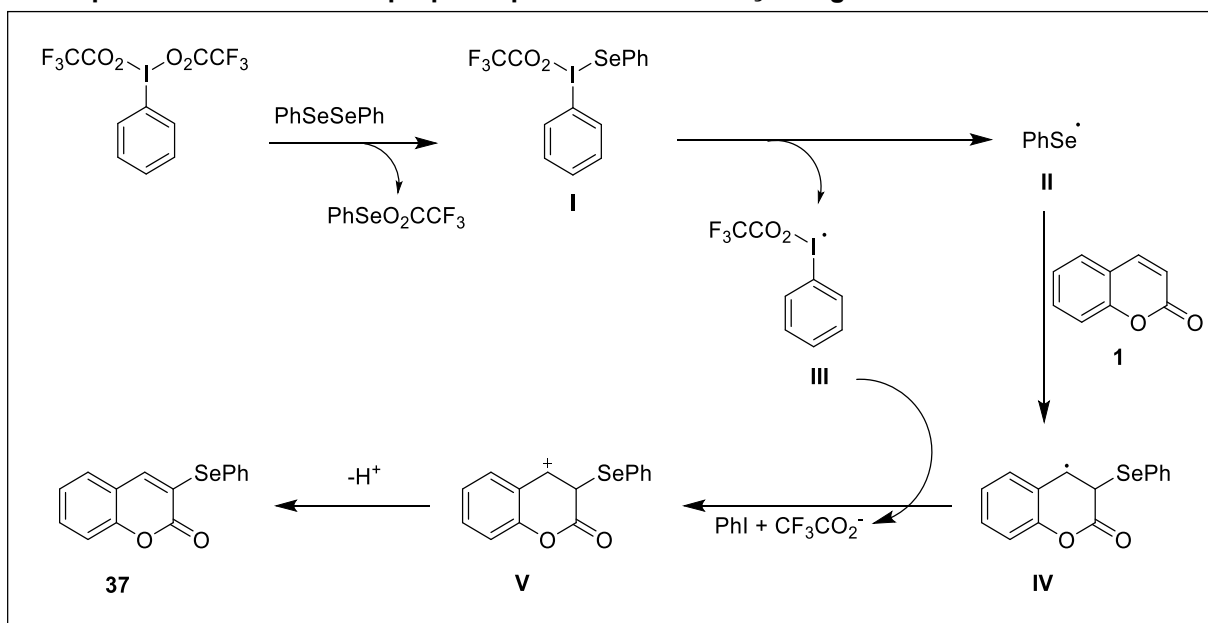
Vale ressaltar que o grupo de Song já iniciou as pesquisas para identificar as possíveis propriedades farmacológicas dos compostos sintetizados.

**Esquema 17 – Funcionalização regioseletiva de cumarinas**



Fonte: Aatoria própria (2021).

Para obter informações sobre o mecanismo de reação, foram feitos alguns experimentos de controle, de captura de radicais de cumarina e disseleneto de difenila. Inicialmente, foram feitas três avaliações, empregando 2 equivalentes de TEMPO, BHT e 1,1-difeniletileno, respectivamente. Em nenhum dos experimentos foi detectado produto, indicando que a selenação ocorre possivelmente por um mecanismo radicalar. Com base nisso, um mecanismo foi proposto (Esquema 18), onde primeiramente há a reação de PIFA com disseleneto de difenila, gerando o intermediário **I**, que posteriormente sofre uma clivagem homolítica térmica, produzindo os radicais **II** e **III**. Em sequência, há o ataque eletrofílico do radical **II** a cumarina (**1**), resultando no intermediário **IV**. A oxidação de **IV** por **III** origina o intermediário iônico **V**, que sofre uma desprotonação fornecendo o produto desejado (**37**).

**Esquema 18 – Mecanismo proposto para a funcionalização regioseletiva de cumarinas**

Fonte: Autoria própria (2021).

### 5.3 Funcionalização de cumarinas para a síntese de 4-organoselenil-cumarinas

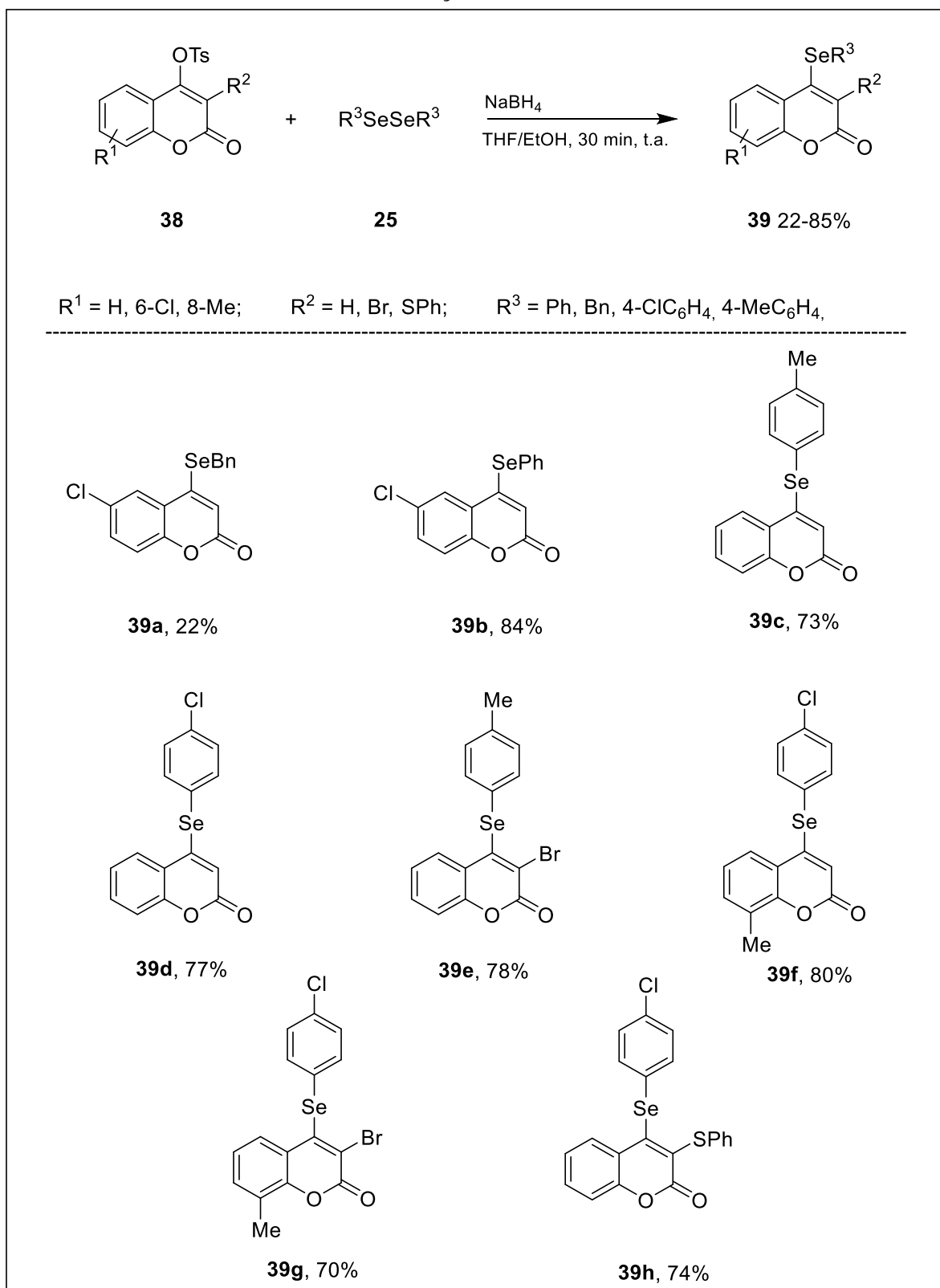
Silveira *et al.* (2017) elaboraram um método para gerar 4-selenilcumarinas através de uma abordagem de adição/ $\beta$ -eliminação de Michael (Esquema 19).

Primeiramente, os pesquisadores realizaram a síntese da 6-cloro-4-hidroxycumarina e da 4-hidroxi-8metilcumarina, seguindo protocolos já disponíveis na literatura. Após isso, as cumarinas sintetizadas, juntamente com a 4-hidroxycumarina comercial, foram funcionalizadas na posição 3 do anel para introdução de grupos potencialmente lábeis (Br e PhS). Em seguida, os compostos foram submetidos a uma reação de tosilatação em C-4, com cloreto de 4-toluenossulfonila (TsCl) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , resultando em 4-tosilato-cumarinas (38). Posteriormente, os compostos 4-tosilato-cumarinas sofreram uma reação de adição-eliminação na presença de organoselenolatos produzindo as 4-organoselenil-cumarinas (39) com rendimento de até 85%. Os ânions selenolatos ( $\text{R}^3\text{Se}^-$ ) foram gerados *in situ* pela reação dos correspondentes disselenetos com  $\text{NaBH}_4$ , em THF/EtOH (tetraidrofurano/etanol).

Nos testes para a generalização da metodologia foi observado que as reações realizadas com benzilselenolato (39a) tiveram um desempenho inferior quando comparado com arilselenolato menos nucleofílicos (39b). Disselenetos de diorganila (25) com substituinte doador de elétrons (-Me) (39c) e retirador de elétrons (-Cl) (39d) também foram eficazes, obtendo-se bons rendimentos.

O mais interessante do trabalho desenvolvido pelo grupo do Silveira, além da síntese, foram as análises da atividade antioxidante dos compostos sintetizados. Os pesquisadores determinaram as espécies reativas em camundongos utilizando diclorodihidrofluoresceína-2,7-diacetato (DCFH-DA), um reagente não fluorescente que se difunde facilmente pelas membranas celulares, sendo quebrado pelas esterases em DCF. Na presença de espécies reativas, principalmente  $H_2O_2$ , o DCF é oxidado à sua forma fluorescente, que pode ser medida por espectrofluorimetria. A partir dessas avaliações, os autores determinaram que os compostos **39e**, **39f**, **39g** e **39h** apresentaram um excelente potencial na redução de formação de espécies reativas no córtex e no hipocampo. Para mais, **39e** foi a cumarina que apresentou os melhores resultados antioxidantes, inclusive diminuindo significativamente os níveis de peroxidação lipídica.

**Esquema 19 – Funcionalização de cumarinas através de uma abordagem de adição/ $\beta$ -eliminação de Michael**

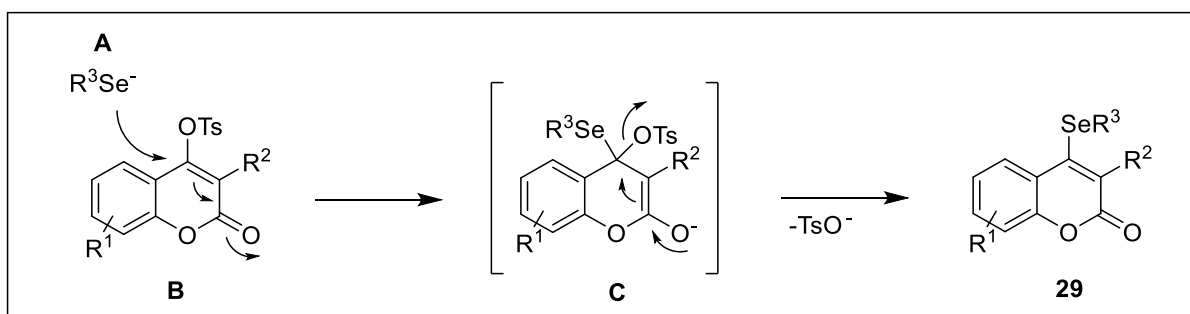


Fonte: Autoria própria (2021).

Embora o mecanismo de reação ainda não seja tão claro, acredita-se que a transformação ocorra através de um processo sequencial de adição/ $\beta$ -eliminação de

Michael (Esquema 20). Assim sendo, o ânion selenolato (**A**), gerado *in situ*, altamente nucleofílico ataca o sistema de dupla ligação do heterociclo da cumarina (**B**), formando o ânion intermediário (**C**) do tipo acetal ceteno, que em seguida libera o ânion tosilato, restaurando o núcleo cumarínico e obtendo o produto desejado (**39**).

**Esquema 20 – Mecanismo para a formação de 4-selenilcumarinas via adição/β-eliminação de Michael**

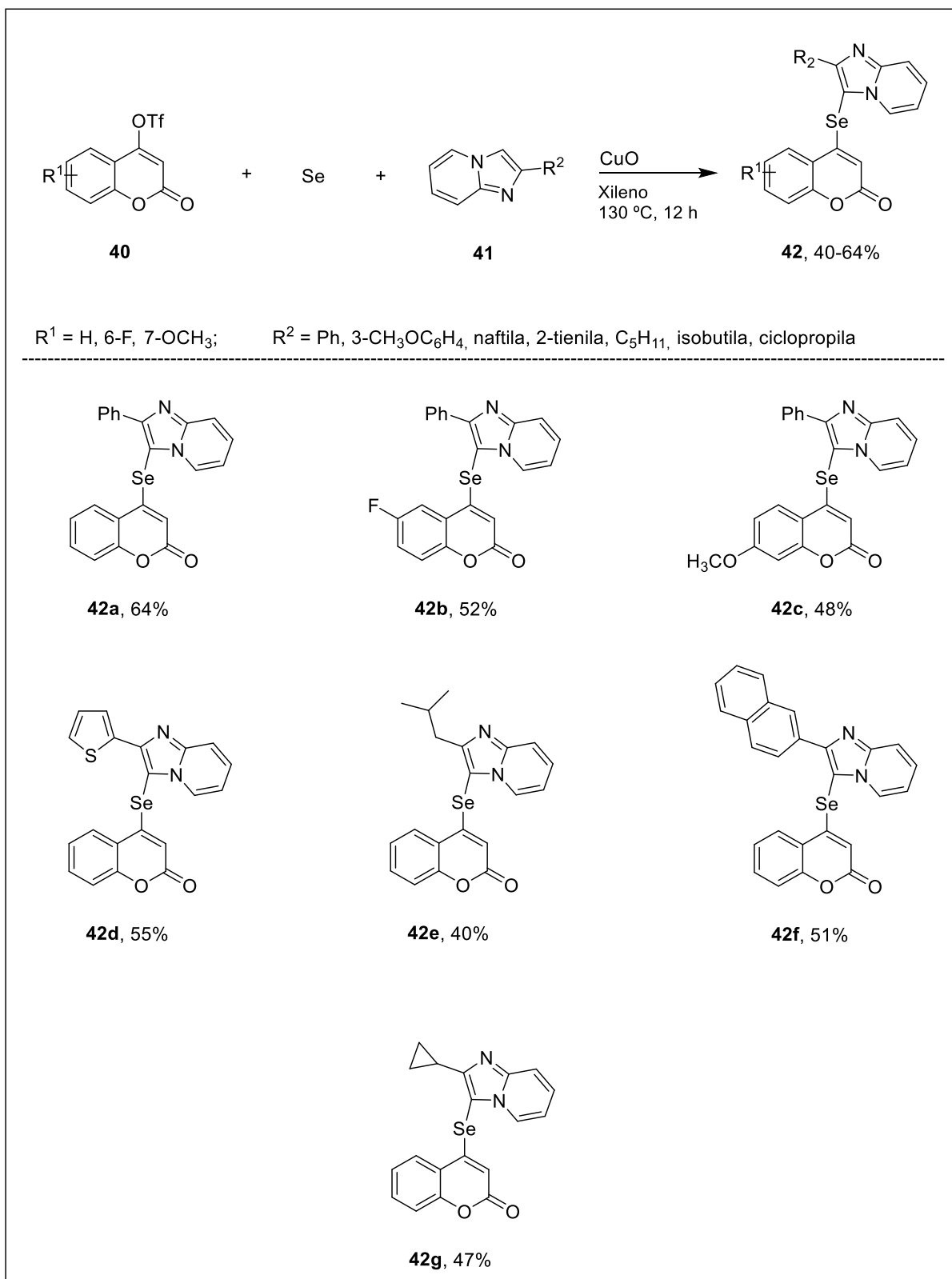


Fonte: Autoria própria (2021).

Guo e colaboradores (2017) apresentaram uma abordagem simples para a formação de selenocumarinas substituídas na posição 4 via funcionalização C-H de 4-triflatocumarinas (**40**) em reação com diferentes imidazo[1,2-*a*]piridinas (**41**) sob catálise de cobre (Esquema 21). Os autores realizaram a selenação utilizando 4-cumarinil triflato (0,375 mmol) (**40**), diferentes 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (0,25 mmol) (**41**), pó de selênio (2,0 mmol), CuO (20 mol%) e xileno (1 mL) como solvente. Os produtos 4-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)selenil)-cumarinas (**42**) foram obtidos em rendimentos que variaram entre 40% a 64%. Para explorar a generalidade do método foram feitos alguns testes. Com isso, foi possível determinar que as propriedades eletrônicas dos substituintes no anel cumarínico demonstraram um efeito desprezível nos rendimentos (**42a**, **42b** e **42c**), assim como, as diferentes imidazopiridinas utilizadas (**42d**, **42e** e **42f**). Diferentes grupos substituintes presentes em R<sup>2</sup> tais como: arila, naftila, alquila e heteroarila, foram compatíveis com esta metodologia e os rendimentos também foram semelhantes (**42g**).

O grupo de Guo também avaliou a atividade antiproliferativa dos compostos sintetizados, a avaliação foi *in vitro* contra um painel de quatro linhas de células tumorais derivadas de humanos. Os resultados mostraram que **42d** apresentou uma inibição potente contra o crescimento das linhas de células tumorais humanas em comparação com o controle positivo, fluorouracil, que é utilizado no tratamento clínico do câncer. Os cientistas acreditam na potencialidade do composto para o desenvolvimento de novos fármacos antiproliferativos.

**Esquema 21 – Selenilação de cumarinas na posição 4 via funcionalização C-H, catalisada por cobre**

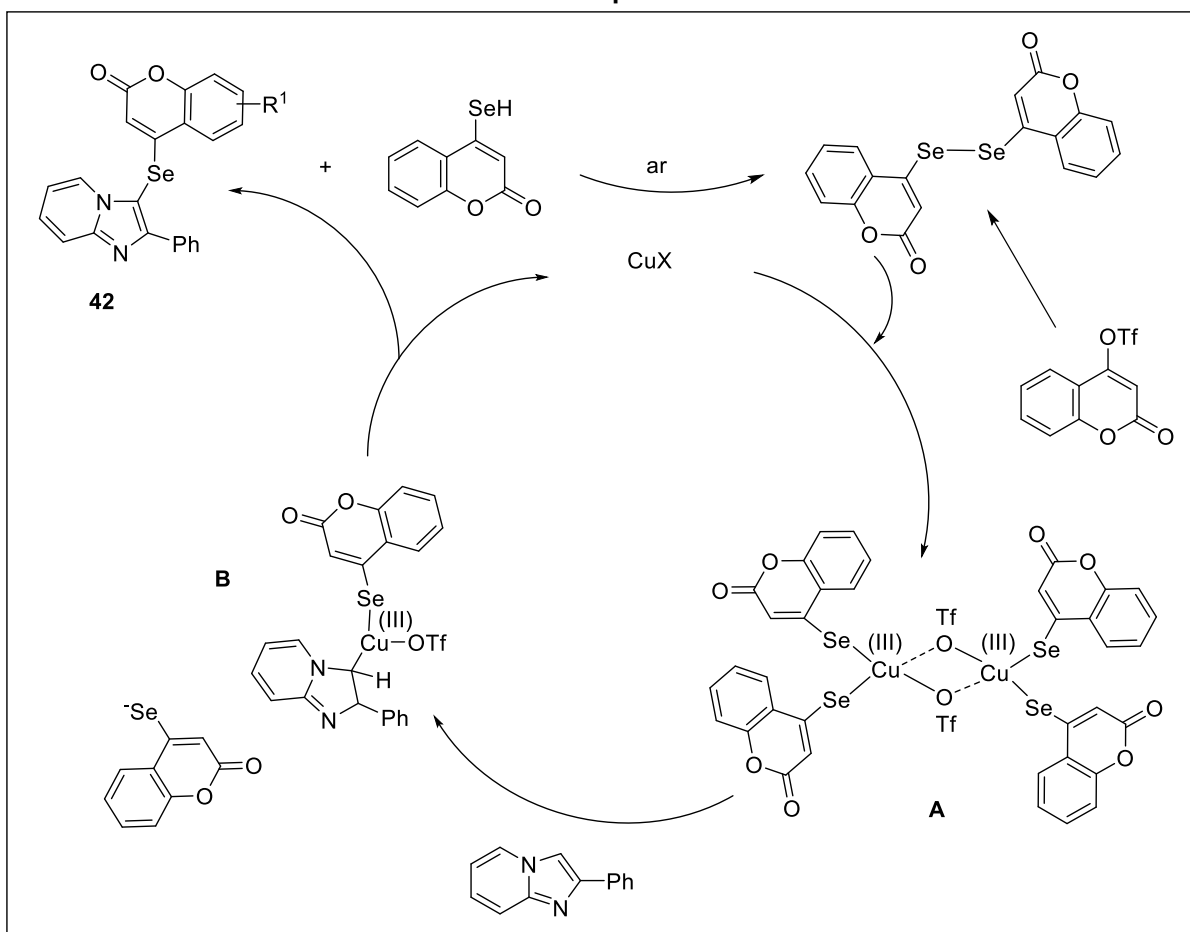


Fonte: Autoria própria (2021).

Para compreender melhor o mecanismo de reação, foi feito teste com um captador de radicais (BHT, 2,0 equivalentes) e o rendimento foi de 72%, o que mostra

que os radicais intermediários não estão envolvidos no processo de calcogenação. Com base nisso, um possível mecanismo foi proposto (Esquema 22). Inicialmente, há a reação entre triflatos de 4-cumarinil com selênio, gerando disselenídeos, que posteriormente reagem com CuX para fornecer um composto tetra coordenado de cobre (III) (**A**). Com o ataque da imidazopiridina há o surgimento do intermediário **B**, que após sofrer uma eliminação, recompõe a aromaticidade e fornece o produto desejado (**42**).

**Esquema 22 – Mecanismo para selenilação de cumarinas na posição 4 via funcionalização C-H catalisada por cobre**



Fonte: Autoria própria (2021).

#### 5.4 Atividade biológica de compostos organoselênio

Desde a sua descoberta, há mais de 200 anos atrás, o selênio tem despertado o interesse dos pesquisadores. Já logo após o seu isolamento, em meados de 1817 por Jacobs Berzelius, o selênio já foi utilizado em sínteses orgânicas e avaliado como potencial agente tóxico ou benéfico (NOGUEIRA; BARBOSA; ROCHA, 2021).



A primeira utilização farmacológica do selênio foi no início do século XX para o tratamento de câncer, apresentando resultados preliminares benéficos. Todavia, também é possível encontrar na literatura o efeito letal de uma única injeção de selenito em um paciente em tratamento de um carcinoma inoperável no mesmo período de tempo. Pela sua dualidade, aos poucos o uso do selênio para o tratamento de doenças foi diminuindo (NOGUEIRA; BARBOSA; ROCHA, 2021).

Mas com o passar do tempo e com o avanço das pesquisas, a importância do selênio começou a ser melhor definida. Em 1985 a glutathione peroxidase 4 (GPx4) foi caracterizada como uma enzima de selênio, que está atrelada a degradação de hidroperóxidos de fosfolipídios em biomembranas de células de mamíferos, protegendo as membranas celulares da peroxidação lipídica. Inclusive, o grupo selenol (-SeH) da GPx4 interage diretamente com os peróxidos lipídicos nas biomembranas (NOGUEIRA; BARBOSA; ROCHA, 2021).

Nos dias de hoje, já é de conhecimento que a ingestão adequada de selênio é extremamente importante para a função imunológica e para diminuir o risco de doenças cardiovasculares. Ademais, nos níveis ideais de selênio no sangue pode ser um grande fator contra infecções por vírus, inclusive contra o SARS-CoV-2, como foi relatado por Heller (2020) (NOGUEIRA; BARBOSA; ROCHA, 2021).

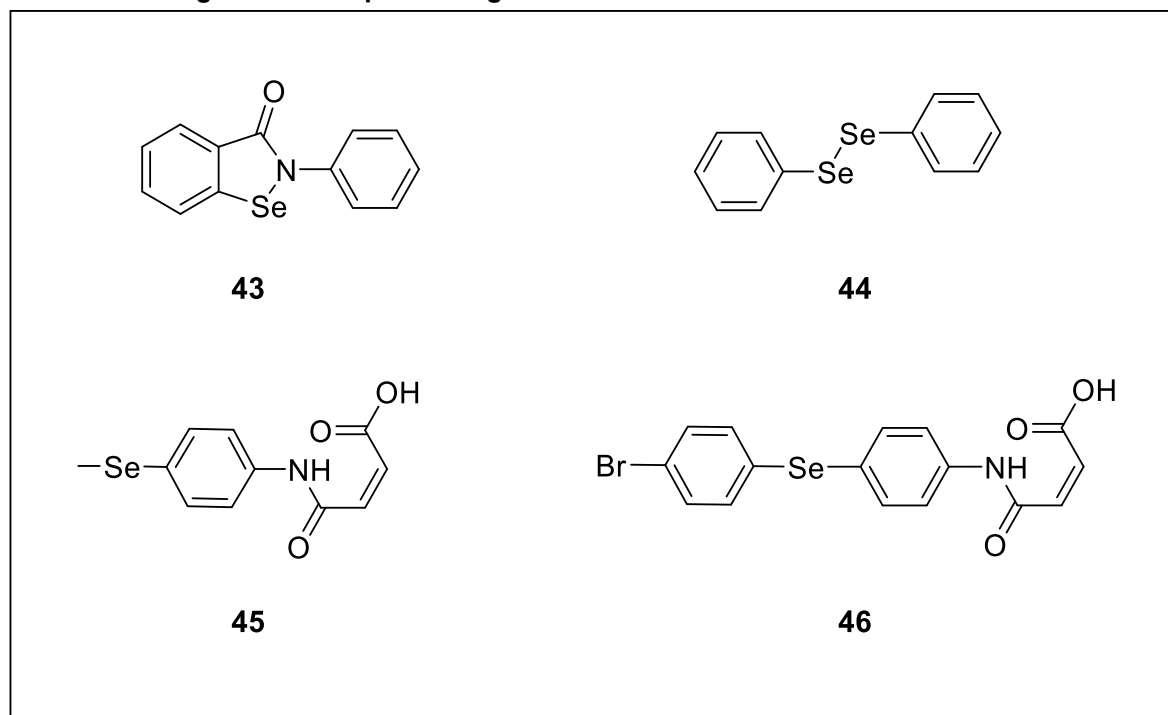
Os compostos orgânicos contendo selênio são conhecidos pelos seus altos potenciais antioxidantes, devido à sua nucleofilicidade e a facilidade de oxidação do centro de Se. Também é relatado na literatura que os compostos organoselênio tem uma maior velocidade de reação quando comparado com seus análogos de enxofre. Como por exemplo, os selenóis (RSeH) reagem 10-80 vezes mais rápido com ácido hipotiociano (HOSCN) e 250-830 vezes mais rápido com ácido peroxinítrico (ONOOH), do que os tióis análogos (RSH) (CARROLL *et al.*, 2020).

Os compostos organoselênio são tidos como uma das principais classes de moléculas na síntese orgânica. Não somente pela propriedade antioxidante supracitada, mas também por suas demais atividades biológicas/farmacológicas descritas, como: anticonvulsivante, antidepressivo, anticâncer, antitumoral, anti-inflamatório e antiviral. Além de tudo, a introdução do átomo de selênio em compostos que já apresentam uma bioatividade, pode aumentar significativamente as propriedades biológicas dos mesmos (SUN *et al.*, 2020).

Em relação as atividades biológicas dos organoselênio (Figura 4), podemos citar dois clássicos, o primeiro é o fármaco ebselen (**43**) que possui propriedades

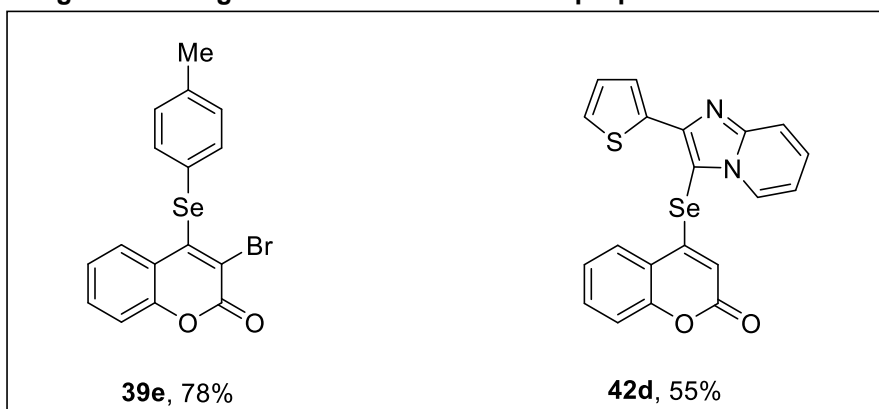
neuro-protetoras e o disseleneto de difenila (**44**), que esteve presente em diversas sínteses relatadas ao longo do presente trabalho, e apresenta propriedades antioxidantes, bem como, cito-protetoras. Mais recentemente, temos o relato dos ácidos maleanílicos *N*-substituídos à base de selênio (**45** e **46**), que são dispostos na literatura como compostos com alto potencial antioxidante, comparados com a vitamina C, e atividade semelhante a glutatona peroxidase (GPx) (SHAABAN *et al.*, 2021).

**Figura 4 – Compostos organoselênio com atividades antioxidantes**



Fonte: Shaaban *et al.* (2021, p. 3).

É válido mencionar novamente a 4-organoselenil-cumarina apresentada por Silveira e colaboradores (2017) (**39e**) que reduz a formação de espécies reativas no córtex e no hipocampo, além de reduzir significativamente os níveis de peroxidação lipídica. Ademais, a 4-organoselenil-cumarina descrita por Guo e co-pesquisadores (2017) (**42d**), que já foi mencionado anteriormente, demonstra grande potencialidade antiproliferativa contra células cancerígenas. Ambos compostos continuam sendo estudados e avaliados, mas os pesquisadores possuem otimismo em relação a futuras aplicações farmacológicas.

**Figura 5 – 4-organoselenil-cumarinas com propriedades bioativas**

Fonte: Silveira *et al.* (2017, p. 987); Guo *et al.* (2017, p. 9457).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como foi relatado ao longo da presente pesquisa, a cumarina foi isolada pela primeira vez há mais de 200 anos e, desde então, mais de 1000 derivados de cumarina foram relatados na literatura. Embora haja um escopo muito grande dessa classe de compostos, pudemos verificar com a realização dessa revisão que as selenilcumarinas ainda apresentam um caráter exploratório, com apenas três metodologias de sínteses apresentadas e sete funcionalizações no anel cumarínico. Embora ainda não se tenha muitos trabalhos publicados acerca da produção de selenilcumarinas, podemos concluir que os protocolos dispostos na literatura apresentam metodologias consistentes, levando a rendimentos bons e excelente em sua maioria.

É válido salientar o alinhamento das rotas de síntese e funcionalização aos protocolos da Química verde. Vários pesquisadores se preocuparam em utilizar solventes menos tóxicos, catalisadores reutilizáveis e temperaturas mais brandas. É importante destacar o trabalho desenvolvido por Zeni e colaboradores (2014), que foram pioneiros na síntese de selenilcumarinas, e utilizaram uma metodologia com um bom custo-benefício, em temperatura ambiente e com uma reação rápida. Ademais, o protocolo desenvolvido por Guo e co-pesquisadores (2019) utiliza-se da eletroquímica para promover a ciclização oxidativa, dispensando a utilização de um oxidante. Além disso, o trabalho apresentado pelo grupo de Yang (2018) relata a utilização de luz visível e temperatura ambiente para a obtenção de 3-selenilcumarinas.

Os três trabalhos aqui supramencionados são bons exemplos de metodologias ecologicamente menos agressivas, indo ao encontro dos princípios e filosofia da Química verde, que defende métodos sintéticos que utilizem substâncias menos tóxicas, uma menor quantidade de reagentes (ex: sem solvente, sem oxidante, sem agente de separação, etc.), temperatura e pressão ambiente, entre outros (SILVA; LACERDA; JONES JUNIOR, 2005).

As propriedades biológicas/farmacológicas de 3-selenilcumarinas ainda não foram apresentadas, mas o grupo de Song (2020) já iniciou algumas pesquisas. Entretanto, as 4-selenilcumarinas possuem descrições em relação a suas bioatividades. Como foi supracitado, Guo (2017), Silveira (2017) e seus respectivos colaboradores demonstraram que essa classe de compostos tem propriedades

antioxidantes e antiproliferativas. Espera-se que no decorrer dos próximos anos novos relatos em relação aos atributos farmacológicos das selenilcumarinas sejam expostos. Assim como, novas metodologias de obtenção, visto que esses compostos demonstram diversas potencialidades.

## REFERÊNCIAS

- ALBADI, J. *et al.* A green, efficient and recyclable poly (4-vinylpyridine)-supported copper iodide catalyst for the synthesis of coumarin derivatives under solvent-free conditions. **Comptes Rendus Chimie**, v. 16, n. 5, p. 407-411, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crci.2012.10.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1631074812002433>. Acesso em: 05 jun. 2021.
- AL-MULLA, A. A review: biological importance of heterocyclic compounds. **Der Pharma Chemica**, v. 9, n. 13, p. 141-1472, 2017. Disponível em: <https://www.derpharmachemica.com/pharma-chemica/a-review-biological-importance-of-heterocyclic-compounds.pdf>. Acesso em: 28 maio 2021.
- BIGI, F. *et al.* Montmorillonite KSF as an inorganic, water stable, and reusable catalyst for the Knoevenagel synthesis of coumarin-3-carboxylic acids. **The Journal of organic chemistry**, v. 64, n. 3, p. 1033-1035, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo981794r>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo981794r>. Acesso em: 29 maio 2021.
- BOSE, D. S.; RUDRADAS, A. P.; BABU, M. H. The indium (III) chloride-catalyzed von Pechmann reaction: a simple and effective procedure for the synthesis of 4-substituted coumarins. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 50, p. 9195-9197, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02266-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02266-9). Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403902022669?casa\\_token=jRzzCkPzNCwAAAAA:w3J7XwUsia2TKGH3GyZXXW-qZAq4Cote-9aJ1XfMdb0dJ2w6tWTqXQAFQYqiPg-shSGMHXoJmA](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403902022669?casa_token=jRzzCkPzNCwAAAAA:w3J7XwUsia2TKGH3GyZXXW-qZAq4Cote-9aJ1XfMdb0dJ2w6tWTqXQAFQYqiPg-shSGMHXoJmA). Acesso em: 28 maio 2021.
- BOUHAOUI, A. *et al.* Synthesis and Biological Properties of Coumarin Derivatives. A Review. **ChemistrySelect**, v. 6, n. 24, pág. 5848-5870, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.202101346>. Disponível em: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/slct.202101346>. Acesso em: 01 jul. 2021.
- BUBOLS, G. B. *et al.* The antioxidant activity of coumarins and flavonoids. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 13, n. 3, p. 318-334, 2013. DOI: <https://doi.org/10.2174/138955713804999775>. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/mrmc/2013/00000013/00000003/art00002>. Acesso em: 10 maio 2021.
- CAO, D. *et al.* Coumarin-based small-molecule fluorescent chemosensors. **Chemical reviews**, v. 119, n. 18, p. 10403-10519, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00145>. Disponível em: [https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.chemrev.9b00145?casa\\_token=lpzSMnopb5YAAAAA:0R6qYX13VVJcJn7SD3xhcUGcMBdV49JNO-QmFdIBnOWIO5B40TtOdLoaXE7tzQjhUqdoAQxTAXtRz3A](https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.chemrev.9b00145?casa_token=lpzSMnopb5YAAAAA:0R6qYX13VVJcJn7SD3xhcUGcMBdV49JNO-QmFdIBnOWIO5B40TtOdLoaXE7tzQjhUqdoAQxTAXtRz3A). Acesso em: 29 maio 2021.
- CARROLL, L. *et al.* Interaction kinetics of selenium-containing compounds with oxidants. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 155, p. 58-68, 2020. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.05.007>. Disponível em:  
[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584920306122?casa\\_token=gP2SBSwcWIYAAAAA:sqGxT1UskbgOEcTP85liweB8FLBMXv0zTXdcc16nypyNlfin6qD1AvsEu8axb4KWuUK6MVHV5w](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584920306122?casa_token=gP2SBSwcWIYAAAAA:sqGxT1UskbgOEcTP85liweB8FLBMXv0zTXdcc16nypyNlfin6qD1AvsEu8axb4KWuUK6MVHV5w). Acesso em: 30 maio 2021.

CAVALCANTE, V. F. **Síntese de seleno-e teluro-cumarinas para estudos de emissão e supressão de fluorescência e aplicações analíticas e/ou biológicas**. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. Disponível em:  
<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46136/tde-27112017-163750/en.php>. Acesso em: 15 maio 2021.

CHOUDHURY, L. H. *et al.* Synthesis of Thio and Selenoethers of Cyclic  $\beta$ -Hydroxy Carbonyls and Amino Uracils: A Metal-Free Regioselective  $I_2$ /DMSO Mediated Reaction. **ChemistrySelect**, v. 2, n. 29, pág. 9420-9424, 2017. DOI:  
<https://doi.org/10.1002/slct.201702066>. Disponível em: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/slct.201702066>. Acesso em: 06 jul. 2021.

DAS, D.; MUKHERJEE, P.; DAS, A. R. Magnetically Recyclable Nano Nickel Ferrite Catalyzed One-pot Chalcogenation of Bioactive Heterocycles Under Aerobic Condition. **ChemistrySelect**, v. 4, n. 6, p. 1971-1978, 2019. DOI:  
<https://doi.org/10.1002/slct.201804039>. Disponível em: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/slct.201804039>. Acesso em: 10 jul. 2021.

FANG, J. *et al.* Synthesis of 3-Organoselenyl-2H-Coumarins from Propargylic Aryl Ethers via Oxidative Radical Cyclization. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 361, n. 9, p. 1985-1990, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/adsc.201801565>. Disponível em: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adsc.201801565?casa\\_token=dj-JX5\\_\\_oKcAAAAA%3A-0s4CwtGcShmdCj-PzFgVtITCEsESyPa6IEqc-CXHEAXdLO2eGKuHd6ztLguWlqR576ISOFRii60vA](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adsc.201801565?casa_token=dj-JX5__oKcAAAAA%3A-0s4CwtGcShmdCj-PzFgVtITCEsESyPa6IEqc-CXHEAXdLO2eGKuHd6ztLguWlqR576ISOFRii60vA). Acesso em: 11 jul. 2021.

GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6. ed. Editora Atlas SA, 2008.

GONÇALVES, G. A. *et al.* Natural and synthetic coumarins as antileishmanial agents: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, p. 112514, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112514>. Disponível em:  
[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523420304864?casa\\_token=MT9UORMqMpIAAAAA:-vubF7t08Ey1vMqlomv73IW0LjCwtnWNbZrpsGx1FDspN4OQCdVyiO9U\\_NU9alb5FfiTFayFlw](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523420304864?casa_token=MT9UORMqMpIAAAAA:-vubF7t08Ey1vMqlomv73IW0LjCwtnWNbZrpsGx1FDspN4OQCdVyiO9U_NU9alb5FfiTFayFlw). Acesso em: 15 jul. 2021.

GUEVARA, L. A. P. Una aproximación de la síntesis de cumarinas por el método de pechmann bajo los principios de la Química Verde. **Investigación Joven**, v. 3, n. 1, 2016. Disponível em: <https://revistas.unlp.edu.ar/InvJov/article/view/2765>. Acesso em: 10 maio 2021.

GUO, K. *et al.* Electrochemical oxidative cyclization of activated alkynes with diselenides or disulfides: access to functionalized coumarins or quinolinones. **Green**

**Chemistry**, v. 21, n. 17, p. 4706-4711, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1039/C9GC02131K>. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/GC/C9GC02131K>. Acesso em: 05 jul. 2021.

GUO, T. *et al.* Copper-catalyzed chalcogenation of imidazoheterocycles with sulfur/selenium powder and coumarinyl triflates. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 15, n. 44, p. 9455-9464, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1039/C7OB02278F>. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/OB/C7OB02278F>. Acesso em: 07 jul. 2021.

JAIN, P. K.; JOSHI, H. Coumarin: chemical and pharmacological profile. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 2, n. 6, p. 236-240, 2012. DOI: <https://doi.org/10.7324/JAPS.2012.2643>. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/285651974\\_Coumarin\\_Chemical\\_and\\_pharmacological\\_profile](https://www.researchgate.net/publication/285651974_Coumarin_Chemical_and_pharmacological_profile). Acesso em: 15 jun. 2021.

KHAN, I.; ZAIB, S.; IBRAR, A. New frontiers in the transition-metal-free synthesis of heterocycles from alkynoates: an overview and current status. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 7, n. 22, p. 3734-3791, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0QO00698J>. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/QO/D0QO00698J>. Acesso em: 25 jun. 2021.

KUMAR, B. V. *et al.* ZnO nanoparticle as catalyst for efficient green one-pot synthesis of coumarins through Knoevenagel condensation. **Journal of Chemical Sciences**, v. 123, n. 5, p. 615-621, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12039-011-0133-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12039-011-0133-0#article-info>. Acesso em 11 maio 2021.

LIU, X. *et al.* Metal- and photocatalyst-free visible-light-promoted regioselective selenylation of coumarin derivatives via oxidation-induced C–H functionalization. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 5, n. 20, p. 2974-2979, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1039/C8QO00899J>. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/QO/C8QO00899J>. Acesso em: 25 jun. 2021.

LONCAR, M. *et al.* Coumarins in food and methods of their determination. **Foods**, v. 9, n. 5, p. 645, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1039/C8QO00899J>. Acesso em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/QO/C8QO00899J>. Acesso em: 17 jun. 2021.

MISHRA, S.; PANDEY, A.; MANVATI, S. Coumarin: An emerging antiviral agent. **Heliyon**, v. 6, n. 1, p. 1-7, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03217>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844020300621>. Acesso em: 18 jul. 2021.



NOGUEIRA, C. W.; Z, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255-6286, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr0406559>. Disponível em: [https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/cr0406559?casa\\_token=SOm3CHnjBkoAAAAA:iOIAz0A1CqKE-aGraScTgbl-sdXU36MUQZlSrV3gxvs8GpFu\\_\\_jZl4ckYg0Kd2U9ZCYWCXO4bV-w9rg](https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/cr0406559?casa_token=SOm3CHnjBkoAAAAA:iOIAz0A1CqKE-aGraScTgbl-sdXU36MUQZlSrV3gxvs8GpFu__jZl4ckYg0Kd2U9ZCYWCXO4bV-w9rg). Acesso em: 28 maio 2021.

NOGUEIRA, C. W.; BARBOSA, N. V.; ROCHA, J. B. T. Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. **Archives of Toxicology**, v. 95, p. 1179-1226, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03003-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-021-03003-5>. Acesso em: 08 jul. 2021.

ROHINI, K.; SRIKUMAR, P. S. Therapeutic role of coumarins and coumarin-related compounds. **J Thermodyn Catal**, v. 5, n. 2, p. 1-3, 2014. DOI: <https://doi.org/10.4172/2157-7544.1000130>. Disponível em: <https://www.longdom.org/open-access/therapeutic-role-of-coumarins-and-coumarinrelated-compounds-2157-7544-5-130.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2021.

RONG, L. *et al.* Efficient Green Procedure for the Synthesis of Coumarin Derivatives by a One-Pot, Three-Component Reaction under Solvent-Free Conditions. **Synthetic communications**, v. 37, n. 2, p. 183-189, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1080/00397910601031553>. Disponível em: [https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00397910601031553?casa\\_token=tMNzVC5MJ-0AAAAA%3AzKi4D07Cd3RjFVPyp-gGTdVZhIR460bCbI-0K6wlti0eoM5toQ6PdJDMvWoziKILB34pSTiDT0NIL4w](https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00397910601031553?casa_token=tMNzVC5MJ-0AAAAA%3AzKi4D07Cd3RjFVPyp-gGTdVZhIR460bCbI-0K6wlti0eoM5toQ6PdJDMvWoziKILB34pSTiDT0NIL4w). Acesso em: 19 jun. 2021.

PRADO, A. G. S. Química Verde, os desafios da química do novo milênio. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 738-744, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000500018>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/Lr7DQT8pwNDfDPYJ53DwH6J/?lang=pt>. Acesso em: 27 maio 2021.

REUVERS, M. 2.7 Anticoagulant and fibrinolytic drugs. *In*: SCHAEFER, C.; PETER, P. W. J.; MILLER, R. K. **Drugs During Pregnancy and Lactation: Handbook of Prescription Drugs and Comparative Risk Assessment**. 3<sup>a</sup> ed. Academic Press, 2007.

ROBE, K. *et al.* The Coumarins: Secondary Metabolites Playing a Primary Role in Plant Nutrition and Health. **Trends in Plant Science**, v. 26, n. 3, p. 248-259, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.10.008>. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1360138520303320?casa\\_token=HyM1GKAPRm0AAAAA:NxfBOQx\\_Sa25ZzOp1pZCpl2eVjWbFgGx9vgWCzwFziK8S8vZRPkI4wl-BYpl23CCNSFaJ8CmjA](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1360138520303320?casa_token=HyM1GKAPRm0AAAAA:NxfBOQx_Sa25ZzOp1pZCpl2eVjWbFgGx9vgWCzwFziK8S8vZRPkI4wl-BYpl23CCNSFaJ8CmjA). Acesso em: 7 jul. 2021.

SHAABAN, S. *et al.* Cytoprotective organoselenium compounds for oligodendrocytes. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 14, n. 4, p. 103051, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103051>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535221000666>. Acesso em: 8 jul. 2021.

SILVA, F. M. da; LACERDA, P. S. B. de; JONES JUNIOR, J. Desenvolvimento sustentável e química verde. **Química Nova**, v. 28, p. 103-110, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000100019>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/gS7t9QZV77mjSt4qLwwYCLf/?lang=pt>. Acesso em: 15 jul. 2021.

SILVEIRA, C. C. *et al.* Convenient Michael addition/ $\beta$ -elimination approach to the synthesis of 4-benzyl-and 4-aryl-selenyl coumarins using diselenides as selenium sources. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 10, p. 985-990, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.01.084>. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403917301284?casa\\_token=g4a9r3PCjx0AAAAA:\\_Yu4OCsviLq\\_rETwGDYG-ct4xCrpxfJ7d4S5H8ciz2nhb4eD1v0erojAe\\_3bvZ7EIXOB1p\\_mAw](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403917301284?casa_token=g4a9r3PCjx0AAAAA:_Yu4OCsviLq_rETwGDYG-ct4xCrpxfJ7d4S5H8ciz2nhb4eD1v0erojAe_3bvZ7EIXOB1p_mAw). Acesso em: 05 jul. 2021.

SONG, Z. *et al.* Metal-free regioselective C–H chalcogenylation of coumarins/(hetero) arenes at ambient temperature. **Chemical Communications**, v. 56, n. 12, p. 1847-1850, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1039/C9CC09001K>. Disponível em: [https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2020/cc/c9cc09001k?casa\\_token=M0p2Y3zFAKMAAAAA:fXXWdENwRIOKAdD1xaG9VkJFFaaIS3XqoHUIGDm0SqNpk\\_UwzmT8NXDObweP6UY-c67w6CSAPLvi0qA](https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2020/cc/c9cc09001k?casa_token=M0p2Y3zFAKMAAAAA:fXXWdENwRIOKAdD1xaG9VkJFFaaIS3XqoHUIGDm0SqNpk_UwzmT8NXDObweP6UY-c67w6CSAPLvi0qA). Acesso em: 29 jun. 2021.

SUN, K. *et al.* Recent advances in tandem selenocyclization and tellurocyclization with alkenes and alkynes. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 7, n. 19, p. 3100-3119, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0QO00849D>. Disponível em: [https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2020/qo/d0qo00849d?casa\\_token=bl\\_4h263uGkAAAAA:otwK7He3f4fa4bPggay46bddK\\_yWJQLoeRAKtaEmrw-pz5mSpVLZZ-EyMyOHZaZnSgoTBm6adUdsla](https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2020/qo/d0qo00849d?casa_token=bl_4h263uGkAAAAA:otwK7He3f4fa4bPggay46bddK_yWJQLoeRAKtaEmrw-pz5mSpVLZZ-EyMyOHZaZnSgoTBm6adUdsla). Acesso em: 03 jul. 2021.

VAHABI, V.; HATAMJAFARI, F. Microwave assisted convenient one-pot synthesis of coumarin derivatives via Pechmann condensation catalyzed by FeF<sub>3</sub> under solvent-free conditions and antimicrobial activities of the products. **Molecules**, v. 19, n. 9, p. 13093-13103, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules190913093>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/19/9/13093>. Acesso em 29 jun. 2021.

VALIZADEH, H.; GHOLIPOUR, H. Imidazolium-based phosphinite ionic liquid (IL-OPPh<sub>2</sub>) as reusable catalyst and solvent for the Knoevenagel condensation reaction. **Synthetic Communications**, v. 40, n. 10, p. 1477-1485, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1080/00397910903097310>. Disponível em: [https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00397910903097310?casa\\_token=zobeDhGvC\\_oAAAAA%3AG4Pndm2VMSrKsm3fCqCEpz3Woc-Hj\\_93a1aH1UgyHKxWXs203RB6-wVvUL6A8Ps6D1y7WpgXh4VL1ks](https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00397910903097310?casa_token=zobeDhGvC_oAAAAA%3AG4Pndm2VMSrKsm3fCqCEpz3Woc-Hj_93a1aH1UgyHKxWXs203RB6-wVvUL6A8Ps6D1y7WpgXh4VL1ks). Acesso em: 18 maio 2021.

VEKARIYA, R. H.; PATEL, H. D. Recent advances in the synthesis of coumarin derivatives via Knoevenagel condensation: A review. **Synthetic Communications**, v. 44, n. 19, p. 2756-2788, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1080/00397911.2014.926374>.

Disponível em:

[https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00397911.2014.926374?casa\\_token=KEuDeLzSBrkAAAAA%3AbhU\\_8Huw3QZhkB1EZUTsu4Yg2yCkGT2eXYjM6BXt\\_JXsAUaTRxI5JffXtN0bzJZbN8lif8ptdD8emhw](https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00397911.2014.926374?casa_token=KEuDeLzSBrkAAAAA%3AbhU_8Huw3QZhkB1EZUTsu4Yg2yCkGT2eXYjM6BXt_JXsAUaTRxI5JffXtN0bzJZbN8lif8ptdD8emhw). Acesso em: 19 maio 2021.

VIANNA, D. da R. **Avaliação in vitro da atividade antifúngica e citotóxica de cumarinas naturais e sintéticas**. 2011. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/61008>. Acesso em: 20 jun. 2021.

VIEIRA, L. C. C. **Síntese de uma coleção de cumarinas, possíveis inibidores da enzima acetilcolinesterase**. 2010. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/6478>. Acesso em: 20 jun. 2021.

ZENI, G. *et al.* Iron (III) Chloride and Diorganyl Diselenides-Mediated 6-endo-dig Cyclization of Arylpropiolates and Arylpropiolamides Leading to 3-Organoselenyl-2 H-coumarins and 3-Organoselenyl-quinolinones. **The Journal of organic chemistry**, v. 79, n. 21, p. 10526-10536, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo502199q>. Disponível em: [https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo502199q?casa\\_token=2eEpwXMhRIsAAAAA:wWoCbwlkjBQJc84p4b1PnPh7ROJp5E-94QN2Buh\\_Q3hsbxHMsDyM7ZVdNCkO-NRbHTqUEUIDZs5O2Dk](https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo502199q?casa_token=2eEpwXMhRIsAAAAA:wWoCbwlkjBQJc84p4b1PnPh7ROJp5E-94QN2Buh_Q3hsbxHMsDyM7ZVdNCkO-NRbHTqUEUIDZs5O2Dk). Acesso em: 06 jul. 2021.