

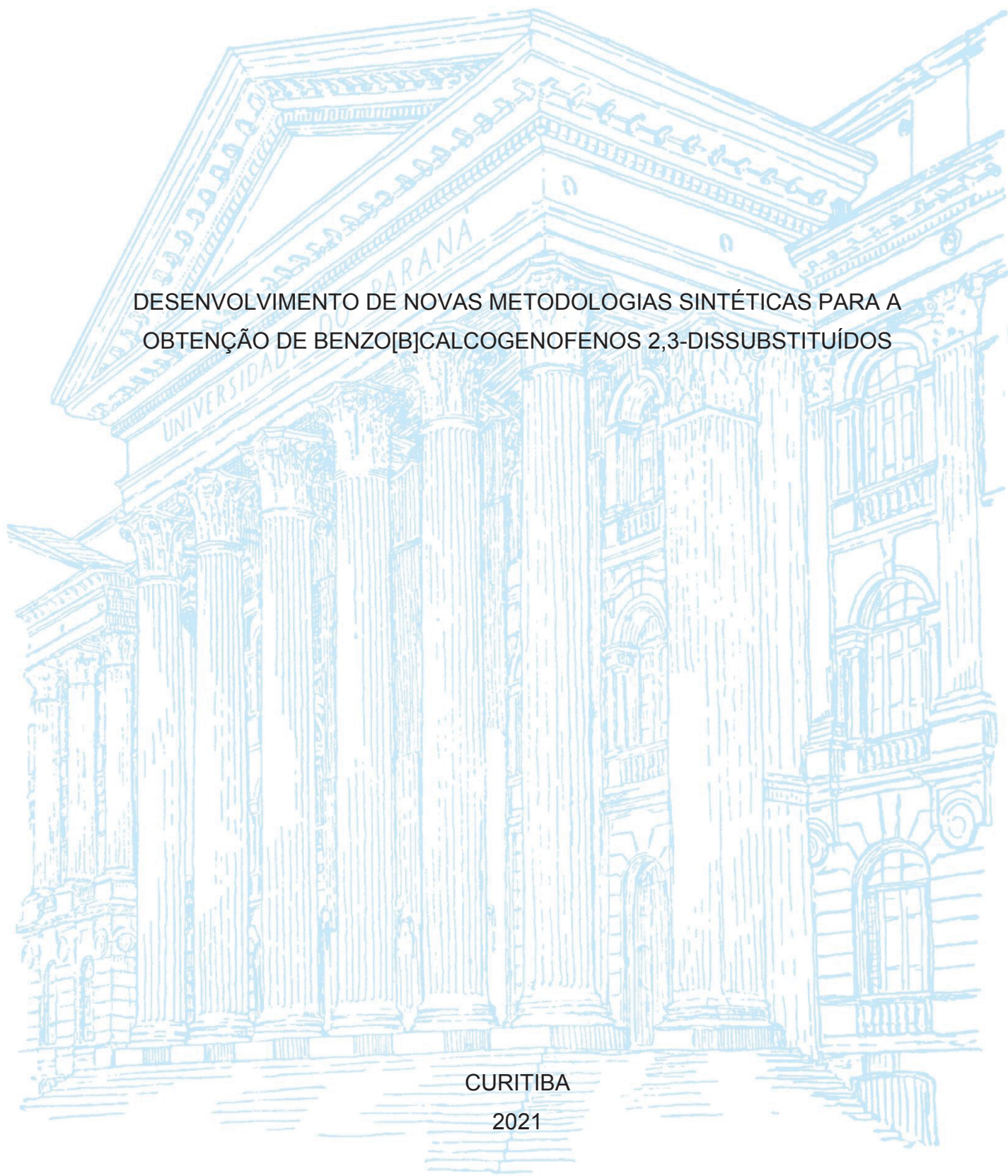
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

EDUARDO QUADROS DA LUZ

DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA A
OBTENÇÃO DE BENZO[B]CALCOGENOFENOS 2,3-DISSUBSTITUÍDOS

CURITIBA

2021



EDUARDO QUADROS DA LUZ

DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA A
OBTENÇÃO DE BENZO[B]CALCOGENOFENOS 2,3-DISSUBSTITUÍDOS

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química, Setor de Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon

CURITIBA

2021

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

L979d

Luz, Eduardo Quadros da

Desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a obtenção de benzo[b]calcogenofenos 2,3-dissubstituídos [recurso eletrônico] / Eduardo Quadros da Luz. – Curitiba, 2021.

Tese - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2021.

Orientador: Daniel da Silveira Rampon

1. Eletroquímica. 2. Eletrólitos. 3. Eletrossíntese. I. Universidade Federal do Paraná. II. Rampon, Daniel da Silveira. III. Título.

CDD: 660.297

Bibliotecário: Elias Barbosa da Silva CRB-9/1894



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA -
40001016026P2

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **EDUARDO QUADROS DA LUZ** intitulada: **Desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a obtenção de benzo[b]calcogenofenos 2,3-dissubstituídos**, sob orientação do Prof. Dr. DANIEL DA SILVEIRA RAMPON, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua Aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Agosto de 2021.

DANIEL DA SILVEIRA RAMPON
Presidente da Banca Examinadora

CAROLINE DA ROS MONTES D'OCA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Paulo Schimidt
Avaliador Externo (UNIVER. FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

MÁRCIO PERES DE ARAUJO
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

RICARDO SAMUEL SCHWAB
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS)

Aos meus Pais João e Terezinha por terem me transmitido valores essenciais para minha vida e formação. Aos meus tios Irma e Luiz Antônio, pessoas fundamentais em minha vida. Obrigado por jamais medirem esforços para me proporcionar uma educação de qualidade.

Aos meus irmãos Gabriela e Giovani.

Este trabalho é dedicado a vocês.

*À Priscila, minha companheira de vida. Obrigado por fazer parte da minha vida, nas horas boas ruins. Essa conquista também é sua.
Te amo.*

Ao prof. Daniel, meus sinceros agradecimentos pela orientação e amizade. Fica aqui expresso meu reconhecimento pelos inúmeros ensinamentos científicos, conselhos, e conversas as quais tem sido fundamentais na minha construção como profissional. Obrigado por ter me aceito em seu laboratório e por ter me permitido que eu me aperfeiçoasse cada vez mais ao me fornecer liberdade na proposição e execução de ideias. Ao prof. Ronilson, pelos ensinamentos, conselhos e chamadas de atenção que me permitiram chegar até aqui e contribuíram muito para com a minha formação. Sem o apoio de vocês isso não seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me permitir chegar a esse momento.

Ao Gabriel Silvério, agradeço pela amizade que começou desde o momento de tua entrada no laboratório, pela dedicação, disposição e qualidade que tu emprega em tudo que se propõe a fazer e principalmente confiança em meu trabalho (só não esquece que “ - *tu acabou de entrar no mestrado e não sabe de nada*”). Também à Joelma, que embora tenhamos trabalhado junto em poucas oportunidades devido a pandemia, demonstrou excelente habilidade experimental dedicação e eficiência. Esse momento não seria possível sem o auxílio de vocês.

Aos profs. Caroline e Marcelo D’Oca pelos valorosos ensinamentos transmitidos e diversas contribuições com o trabalho e para com a minha formação. Muito obrigado.

Ao professor Márcio Vidotti, pela parceria no desenvolvimento da parte eletroquímica da presente tese, obrigado pelos ensinamentos transmitidos e equipamentos fornecidos

Aos professores Claudiney, Leandro Piovan, e Paulo Zarbin pelos ensinamentos transmitidos e diversas contribuições nas correções dos relatórios anuais. Aos dois últimos também agradeço por me aprovarem na entrevista de ingresso no doutorado hehehe.

Ao meu irmão David, que vem sendo meu companheiro de luta e caminhada desde o início da graduação, tu tens um percentual grande não só nessa conquista. Não tenho palavras para descrever a tua importância nessa trajetória cara. Também a Vanessa, por ter tido paciência em aguentar nós dois reclamando hehehehe, e também à Mabel. Ao João e a Grazi, pelo vital apoio quando cheguei a Curitiba. Muito obrigado!!

Ao Diego (R\$ 33), muito obrigado por tudo cara, tua amizade foi um dos pontos altos desse doutoramento, também não tenho palavras para descrever a tua contribuição não só na minha formação acadêmica, mas também pessoal. Como tu diz “só se vive uma vez” hahahahaha. Também a Franciele, não só pelos conhecimentos, discussões e análises, mas pela amizade. Admiro muito vocês!

A Elise ANE pela amizade, coleguismo, conversas discussões frutíferas e infrutíferas, pela colaboração, dedicação e qualidade que tu emprega em tudo que tu faz. Obrigado por tudo guria!

Ao Gabriel Bueno “Pará”, pela amizade discussões e cervejadas pós laboratório, Também aos antigos colegas de Lapoca Pedro Viana e Breid.

Aos atuais colegas e amigos do Lapoca, (Gul, Giuliana, Evaldir, Amanda, Emerson e Camila) pela convivência e ensinamentos diários.

Aos colegas do CEPESQ/Kolbe pela amizade e fofocas (Maria Juliane, Priscila Fernandes), À Priscila Dário pela amizade e conversas diárias/terapia hahah. Obrigado por tudo meninas!!

Aos amigos verdadeiros de longa data que se encontram longe: Thalita, Patrick, Zé, Eric, Cristiano, João Carlos, Leandro, Eduardo e Karina. Não tenho palavras para expressar a importância de vocês em minha vida.

Aos grandes amigos, Adriana, Lindomar e Andressa, vocês foram essenciais para que esse momento pudesse se realizar, deixo aqui minha gratidão e admiração por vocês. Obrigado por tudo, também não tenho palavras para expressar a importância de vocês durante essa caminhada.

Às tias Maria e Iraci pelo auxílio na chegada à Curitiba e por todo apoio nas horas boas e ruins.

Aos inúmeros tios e primos que torcem por mim: João Pedro, Paulo, Marilú (*in memorian*), Zé Carlos, Rícla, Claudino, Wilma, Claudia, Roberto, Cristina, Mário (*in memorian*), Luciane, Eliane, Paula, Guilherme, Rafael, Virgínia e tantos outros que fizeram e continuam fazendo parte da minha história. Esse trabalho também é dedicado a vocês.

Ao Geraldo, nosso habilidoso hialotécnico, que confeccionou grande parte dos reatores e vidrarias utilizadas no desenvolvimento desse trabalho. Muito obrigado, pela amizade sem você e seu exímio trabalho isso também não seria possível.

Aos Secretários do PPGQ, Marcelino e Fernanda.

Ao Laboratório de RMN

Ao CNPq pela bolsa que permitiu a realização desse trabalho.

Aos professores da Universidade Federal de Pelotas pela imensa contribuição em minha formação profissional, durante a graduação e mestrado. Um agradecimento especial aos professores. Diego da Silva Alves, Raquel Guimarães Jacob e Gelson Perin.

*A única maneira de se fazer um bom trabalho, é amando o que você faz.
Se você ainda não encontrou, continue procurando. Não se desespere! Assim
como nas coisas relacionadas ao amor. Você saberá quando tiver encontrado.*

(Steve Jobs, 2005)

RESUMO

A presente tese se refere ao desenvolvimento de uma metodologia *one-pot* para síntese de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos empregando derivados de 1,1-dibromoalquenos substituídos na posição *orto* com grupos calcogenoéteres (O, S, Se) e dicalcogenetos de diorganoíla como reagentes de partida. O protocolo consiste na síntese do calcogenoalquino funcionalizado e em um mesmo frasco reacional, a realização de uma reação de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos. A melhor condição reacional alcançada para obtenção dos produtos desejados, envolve na primeira etapa da reação, a utilização de carbonato de céσιο (Cs_2CO_3) como base (3,0 equiv.), sulfóxido de dimetila (DMSO) como solvente na presença do derivado de 1,1-dibromoalqueno (1,0 equiv.) e do dicalcogeneto de diorganoíla (0,5 equiv.), sob aquecimento de 110 ° C e atmosfera ambiente. Para a etapa subsequente, ficou estabelecida a utilização de 1,5 equivalentes de iodo molecular (I_2) e diclorometano (DCM) sob temperatura ambiente para reação de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos (C_NME). Através desse método, foi possível preparar uma série de derivados de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos com rendimentos que variaram de razoáveis a excelentes. Foram sintetizados inicialmente os 3-iodo-2-(organosulfanil)benzo[*b*]selenofenos com rendimentos entre 48 e 93% (8 exemplos), assim como, 3-iodo-2-(organoselanil)benzo[*b*]selenofenos com rendimentos entre 60 e 82% (8 exemplos). Além disso, foram preparados o 3-iodo-2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno e o correspondente análogo com o átomo de selênio, 3-iodo-2-(fenilselanil)benzo[*b*]tiofenos com rendimentos de 79 e 82% respectivamente. Ainda, a *N*-bromosuccinimida (NBS) foi avaliada como eletrófilo na segunda etapa da reação, frente a todos os calcogenoalquino funcionalizados na posição *orto* com grupos calcogenoéteres, sendo obtidos 6 exemplos de benzo[*b*]calcogenofenos com rendimentos que variaram de 60 a 82%. A fim de determinar o mecanismo da primeira etapa da metodologia, a qual consiste em uma reação inédita para a síntese de calcogenoalquinos a partir de dicalcogenetos de diorganoíla e derivados de 1,1-dibromoalquenos, uma série de experimentos controle foram realizados. Além disso, foi realizado o acompanhamento da reação por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) e ressonância magnética nuclear de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, e com base nos resultados obtidos nesses experimentos um mecanismo foi proposto. Em um segundo momento, empregando o método estabelecido para a preparação de calcogenoalquinos funcionalizados, esses foram empregados no desenvolvimento de protocolos para obtenção de derivados de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos e 2,3-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos empregando condições eletroquímicas de eletrólise direta, até então inéditas na literatura para reações de ciclização nucleofílica

mediada por eletrófilos (C_NME). O objetivo dessa sessão do trabalho consiste na geração de eletrófilos *in situ* por via eletroquímica e aplicação desses em reações de C_NME com os derivados de tioalquinos substituídos na posição *orto* com grupos calcogenoéteres (O, S, Se). Para isso, foram empregados como reagentes, além dos calcogenoalquinos funcionalizados, sais de ânions haleto NaX ($X = Cl$ e Br) para preparação dos 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos ou disseleneto de difenila para a síntese dos 2,3-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos. Para obtenção do 3-bromo-2-sulfenilbenzo[*b*]tiofeno o alquino funcionalizado, 1-(2-feniltioetil)-2-(butiltio)benzeno foi submetido a um sistema eletroquímico com eletrodos de grafite $C(+)|C(-)$ e como eletrólito, e promotor da reação o $NaBr$ sob corrente constante, usando solução de acetonitrila/ H_2O (4:1) como solvente. A melhor condição foi estabelecida usando $NaBr$ (8,0 equiv.), com rendimento de 87% a corrente constante de 40 mA. Para a síntese eletroquímica do 3-fenilselanil-2-sulfenilbenzo[*b*]tiofeno também foi utilizado um sistema eletrolítico composto por eletrodos de grafite $C(+)|C(-)$, o alquino funcionalizado 1-(2-feniltioetil)-2-(butiltio)benzeno como substrato, porém, dessa vez na presença de disseleneto de difenila e de um eletrólito suporte. A condição otimizada que permitiu a obtenção do 3-fenilselanil-2-sulfenilbenzo[*b*]tiofeno em 89% de rendimento isolado envolveu o emprego de $n-Bu_4NBF_4$ (1,0 equiv) como eletrólito suporte sob uma corrente constante de 20 mA durante 3,5 h em MeCN. Os excelentes resultados demonstram o desenvolvimento de duas metodologias distintas por via eletroquímica para a produção *in situ* de eletrófilos que podem promover ciclizações nucleofílicas mediadas por eletrófilos (C_NME).

Palavras-chave: benzo[*b*]calcogenofenos. 1,1-dibromoalquenos. one-pot. eletrossíntese.

ABSTRACT

This thesis refers to the development of a one-pot methodology for the synthesis of 3-halo-2-(organolchalcogenyl)benzo[*b*]chalcogenophenes employing 1,1-dibromoalkenes with a chalcogen ether groups at *ortho* position (O, S, Se) and diorganoyl dichalcogenides as starting materials. This protocol begins with the synthesis of functionalized chalcogenoalkyne and, in the same reaction flask, a nucleophilic cyclization reaction mediated by electrophiles (NCME). The best reaction condition was achieved, in the first step of the reaction, with the use of cesium carbonate (Cs₂CO₃) as a base (3.0 equiv.), dimethyl sulfoxide (DMSO) as a solvent in the presence of the derivative of 1,1-dibromoalkene (1.0 equiv.) and diorganoyl dichalcogenide (0.5 equiv.) under heating at 110 °C and atmospheric air. At the subsequent step, it was established the use of 1.5 equivalents of molecular iodine (I₂) and dichloromethane (DCM) at room temperature for nucleophilic cyclization reaction mediated by electrophiles. By this method it was possible to prepare a series of derivatives of 3-halo-2-(organocalchalcogenyl)benzo[*b*]chalcogenophenes with yields ranging from reasonable to excellent. Initially, 3-iodo-2-(organosulfanyl)benzo[*b*]selenophenes were synthesized with yields between 48-93% (8 examples), as well as 3-iodo-2-(organoselanyl)benzo[*b*]selenophenes with yields between 60 and 82% (8 examples). Furthermore, 3-iodo-2-(phenylsulfanyl)benzo[*b*]thiophene and the analog with the selenium atom 3-iodo-2-(phenylselanyl)benzo[*b*]thiophenes were prepared with yields of 79-82 % respectively. Furthermore, *N*-bromosuccinimide (NBS) was evaluated as an electrophile at the second step of the reaction using the chalcogenoalkyne functionalized at the *ortho* position with chalcogenoether groups, obtaining 6 examples of benzo[*b*]chalcogenophenes with yields ranging between 60 and 82%. In order to determine the mechanism of the first step of the methodology, which consists of an unprecedented reaction for the synthesis of chalcogenoalkynes from diorganoyl dichalcogenides and 1,1-dibromoalkene derivatives, a series of control experiments were carried out. In addition, the reaction was monitored by Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC-MS) and ¹³C Nuclear Magnetic Resonance, and based on the results obtained in these experiments, a mechanism was proposed. In a second moment, by using the established method for the preparation of functionalized chalcogenoalkynes, these were employed in the development of protocols for obtaining 3-halo-2-(organolchalcogenil)benzo[*b*]chalcogenophenes and 2,3-(organochalcogenil) derivatives benzo[*b*]chalcogenophenes using electrochemical conditions of indirect electrolysis, hitherto unpublished in the literature for nucleophilic cyclization reactions mediated by electrophiles. The objective of this work session was the *in situ* generation of electrophiles via electrochemistry and their application in this reaction class. For this purpose, in addition to functionalized chalcogenoalkynes, NaX halogen salts

(X = Cl and Br) were used as reagents for the preparation of 3-halo-2-(organolchalcogenil)benzo[*b*]chalcogenophenes or diphenyl diselenide for the synthesis of 2,3-(organocalcogenyl)benzo[*b*]chalcogenophenes. To obtain 3-bromo-2-sulfenylbenzene[*b*]thiophene, the functionalized alkyne, 1-(2-phenylthioethynyl)-2-(butylthio)benzene, was subjected to an electrochemical system with C(+)|C(-) graphite electrodes using NaBr under constant current as electrolyte and reaction promoter. By using a 4:1 MeCN/H₂O solution as solvent, the best condition in terms of cost-benefit was established using NaBr (8.0 equiv.), affording 87% yield of the expected product at 40 mA constant current. For the electrochemical synthesis of 3-phenylselanyl-2-sulphenylbenzo[*b*]thiophene, an electrolytic system composed of C(+)|C(-) graphite electrodes was also used, the functionalized alkyne 1-(2-phenylthioethynyl)-2-(butylthio)benzene as a substrate, however, by using diphenyl diselenide and a supporting electrolyte. The optimized condition arises the 3-phenylselanyl-2-sulfenylbenzo[*b*]thiophene in 89% isolated yield with the use of *n*-Bu₄NBF₄ (1.0 equiv) as supporting electrolyte under a constant current of 20 mA for 3.5 h in MeCN as solvent. The excellent results demonstrate the development of two distinct electrochemical methodologies for the *in-situ* production of electrophiles that can promote nucleophilic cyclizations promoted by electrophiles NCME.

Key words: benzo[*b*]chalcogenophenes. 1,1-dibromoalkenes. one-pot. electrosynthesis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Otimização das condições reacionais do produto 4a	105
Tabela 2.	Otimização das condições reacionais do produto 5a	114
Tabela 3.	Avaliação do escopo reacional, síntese dos compostos 5a-i	115
Tabela 4.	Avaliação do escopo reacional, síntese dos compostos 8a-i	116
Tabela 5.	Avaliação do NBS como eletrófilo na reação na reação.....	120
Tabela 6.	Otimização das condições reacionais para obtenção de 5m	139
Tabela 7.	Otimização das condições reacionais para obtenção de 11a	148
Tabela 8.	Dados de coleta e refinamento da estrutura molecular Raio X 5b	155
Tabela 9.	Dados de coleta e refinamento da estrutura molecular Raio X 5j	156
Tabela 10.	Dados de coleta e refinamento da estrutura molecular Raio X 5m	157
Tabela 11.	Dados de coleta e refinamento da estrutura molecular Raio X 8a	158
Tabela 12.	Dados de coleta e refinamento da estrutura molecular Raio X 8l	159

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: a) Porfirinas no processo de transporte de O ₂ ; b) Estrutura do DNA estruturas das bases nitrogenadas. Fonte: o autor (2021).	26
Figura 2: Exemplos de fármacos que apresentam anéis heterocíclicos em sua composição.	27
Figura 3: Moléculas importantes com compostos heterocíclicos em sua composição.	28
Figura 4: Exemplos de compostos heterocíclicos de 5 membros e seus derivados	32
Figura 5: Estrutura molecular geral de um benzo[b]calcogenofeno.	32
Figura 6: Benzo[b]calcogenofenos de interesse em química medicinal. ^{60,61}	33
Figura 7: a) Comparação entre as energias dos orbitais HOMO no tetraceno e no composto A; ⁶⁵ b) Calcogenofenos fundidos com alta mobilidade de carga (μ_h). Fonte: o autor (2021).	34
Figura 8: a) Diagrama de orbitais moleculares representando a mudança de simetria do conjunto de orbitais LUMO no alquino após a coordenação com o X ⁺ . b) Interação HOMO-LUMO entre o nucleófilo-complexo X ⁺ /alquino. ⁶⁸	57
Figura 9: Representação de células eletrolíticas: a) Célula eletroquímica; b) Aplicação potencial; c) Difusão da espécie; d) Oxidação/redução indireta. ⁵⁴	78
Figura 10: O processo eletrolítico esquematizado (adaptado). ¹⁸⁴	78
Figura 11: Célula eletroquímica não dividida esquematizada (adaptado). ⁵⁴	79
Figura 12: Célula eletrolítica de compartimentos divididos (adaptado). ⁵⁴	80
Figura 13: Principais solventes empregados em reações (adaptado). ⁵⁴	80
Figura 14: Principais eletrólitos empregados em reações eletrolíticas (adaptado). ⁵⁴	81
Figura 15: Tipos de eletrólise em solução: a) eletrólise direta. b) exemplo de eletrólise indireta (oxidação anódica) e redução catódica de metais de transição (adaptado). ⁵⁴	82
Figura 16: Acompanhamento comparativo da oxidação anódica de ânions I ⁻ para formação de 3-iodo-1-H-indóis, dados teóricos e dados experimentais (adaptado). ¹⁸⁶	83
Figura 17: Voltametria cíclica 1- <i>H</i> -indol e KI em CH ₃ CN com <i>n</i> -Bu ₄ PF ₆ (0,05 mol L ⁻¹) no eletrodo de carbono vítreo; taxa de varredura 0,1 Vs ⁻¹ (adaptado). ¹⁸⁶	84
Figura 18: Voltametria cíclica 1- <i>H</i> -indol (0,1 mol L ⁻¹), <i>n</i> -Bu ₄ NBr (0,1 mol L ⁻¹), H ₄ NBr (0,1 mol L ⁻¹) em CH ₃ CN com LiClO ₄ (0,1 mol L ⁻¹) no eletrodo de carbono vítreo; taxa de scaneamento 0,1 Vs ⁻¹ (adaptado). ¹⁸⁸	86
Figura 19: Voltametria cíclica 1- <i>H</i> -indol (0,1 mol L ⁻¹), PhSe) ₂ (0,1 mol L ⁻¹), em CH ₃ CN com KI (0,1 mol L ⁻¹) eletrodo de carbono vítreo; taxa de varredura 0,1 Vs ⁻¹ (adaptado). ¹⁸⁹	88
Figura 20: Voltametria cíclica lapachol (5,0 mmol L ⁻¹), Disseleneto de difenila (5,0 mmol L ⁻¹) <i>n</i> -Bu ₄ PF ₆ (0,1 M), em CH ₃ CN vs. SCE; taxa de varredura 0,1 Vs ⁻¹ (adaptado). ¹⁹²	93
Figura 21: Espectro de massas de baixa resolução por impacto de elétrons (IE.; 70 eV) obtido para o composto 4a.	102
Figura 22: Espectro de RMN de ¹ H do composto 4a em CDCl ₃ a 400 MHz.	103
Figura 23: Espectro de RMN de ¹³ C{ ¹ H} do composto 4a em CDCl ₃ a 100 MHz.	104
Figura 24: Espectro de massas de baixa resolução (IE, 70 eV) do composto 5a.	108
Figura 25: Espectro de RMN de ¹ H do composto 5a em CDCl ₃ a 400 MHz.	109

Figura 26: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 5a (7,10 -7,80 ppm) em CDCl_3 a 400 MHz.....	109
Figura 27: a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 5a em CDCl_3 a 100 MHz; b) ampliação da região dos carbonos constituintes de anéis aromáticos (87-147 ppm).	110
Figura 28: a) Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação ^1H - ^{13}C (HSQC) em CDCl_3 ; b) Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação ^1H - ^{13}C (HSQC) ampliado ^1H (7,0-8,5 ppm) e ^{13}C (85-150 ppm).....	111
Figura 29: Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação ^1H - ^{13}C (HSQC) ampliação do espectro de ^1H (7,1-8,0 ppm) e ampliação do espectro de ^{13}C (85-150 ppm).....	112
Figura 30: a) Mapa de correlação heteronuclear de ligações múltiplas ^1H - ^{13}C (HMBC). b) ampliação do espectro de ^1H (7,4-8,1 ppm) e ampliação do espectro de ^{13}C (85-100 ppm).	113
Figura 31: ampliação do espectro de ^1H (7,1-8,1 ppm) e ampliação do espectro de ^{13}C (125-145 ppm).	114
Figura 32: Acompanhamento reacional via Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetria de Massas.....	123
Figura 33: RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, DMSO-d_6) Condições padrão para síntese de 4a".	124
Figura 34: RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, DMSO-d_6) Condições padrão para síntese de 4a, a $t = 0$ min, 25°C	124
Figura 35: RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, DMSO-d_6) Condições padrão de síntese de 4a, no tempo de 5 min a 110°C	125
Figura 36: Diagrama ORTEP da estrutura 5b com esquema de numeração dos átomos. Legenda: Φ = ângulos de diedro; θ = ângulos entre ligações e l = comprimento de ligação.	129
Figura 37: Diagrama ORTEP da estrutura 5j com esquema de numeração dos átomos.	130
Figura 38: Diagrama ORTEP da estrutura 5m com esquema de numeração dos átomos. Legenda: Φ = ângulos de diedro; θ = ângulos entre ligações e l = comprimento de ligação.	130
Figura 39: Diagrama ORTEP da estrutura 8a com esquema de numeração dos átomos. Legenda: Φ = ângulos de diedro; θ = ângulos entre ligações e l = comprimento de ligação	132
Figura 40: Diagrama ORTEP da estrutura 8l com esquema de numeração dos átomos. Legenda: Φ = ângulos de diedro; θ = ângulos entre ligações e l = comprimento de ligação	132
Figura 41: Diagrama ORTEP da estrutura 5j com seu respectivo ângulo interplanar α . .	133
Figura 42: Diagrama ORTEP da estrutura 5m com seu respectivo ângulo interplanar α	134
Figura 43: Diagrama ORTEP da estrutura 8a com seu respectivo ângulo interplanar α . .	134
Figura 44: Diagrama ORTEP da estrutura 8l com seu respectivo ângulo interplanar α . .	135
Figura 45: Espectro de massas (I.E.; 70 eV) do composto 5m.....	137
Figura 46: Espectro de RMN de ^1H do composto 5m em CDCl_3 a 400 MHz.	138

Figura 47: a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 5m em CDCl_3 a 100 MHz; b) Ampliação da região dos carbonos constituintes de anéis aromáticos ($\delta = 106\text{-}148$ ppm).	139
Figura 48: a) Solução MeCN/ H_2O contendo NaBr e fenolftaleína após 2 min de aplicação de corrente $i = 40$ mA; b) Solução MeCN/ H_2O contendo NaBr e fenolftaleína após 10 min de aplicação de corrente $I = 40$ mA.	141
Figura 49: Espectro de massas (I.E.; 70 eV) do composto 11a.....	145
Figura 50: Espectro de RMN ^1H do composto 11a em CDCl_3 a 400 MHz.	146
Figura 51: a) Espectro de RMN ^{13}C do composto 11a em CDCl_3 a 100 MHz; b) ampliação da região dos carbonos constituintes de anéis aromáticos (113-148 ppm).	147
Figura 52: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 1a.....	174
Figura 53: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 1a.	174
Figura 54: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 1b.....	175
Figura 55: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 1b.	175
Figura 56: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 1c.	176
Figura 57: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 1c.....	176
Figura 58: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 2a.....	177
Figura 59: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 2a.....	177
Figura 60: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 2b.....	178
Figura 61: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 2b.	178
Figura 62: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 2c.	179
Figura 63: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 2c.....	179
Figura 64: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 4a.....	180
Figura 65: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 4a.....	180
Figura 66: Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ (HSQC) em CDCl_3 4a	181
Figura 67: Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ (HSQC) em CDCl_3 ampliado ^1H (7,10-7,65 ppm) e ^{13}C (121-139 ppm) 4a.	181
Figura 68: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 4j.	182
Figura 69: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 4j.....	182
Figura 70: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 5a.....	183
Figura 71: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 5a.	183
Figura 72: Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ (HSQC) em CDCl_3 5a.	184
Figura 73: Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ (HSQC) em CDCl_3 ampliado ^1H (7,10-7,95 ppm) e ^{13}C (116-141 ppm) 5a.	184
Figura 74: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 5b.....	185
Figura 75: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 5b.	185
Figura 76: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 5c.	186
Figura 77: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 5c.....	186

Figura 78: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 5d.	187
Figura 79: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 5d.	187
Figura 80: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 5e.	188
Figura 81: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 5e.	188
Figura 82: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 5f.	189
Figura 83: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 5f.	189
Figura 84: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 5g.	190
Figura 85: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 5g.	190
Figura 86: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 5h.	191
Figura 87: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 5h.	191
Figura 88: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 5j.	192
Figura 89: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 5j.	192
Figura 90: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 8a.	193
Figura 91: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 8a.	193
Figura 92: Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação ^1H - ^{13}C (HSQC) em CDCl_3 8a	194
Figura 93: Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação ^1H - ^{13}C (HSQC) em CDCl_3 ampliado ^1H (7,10-7,95 ppm) e ^{13}C (119-141 ppm) 8a.	194
Figura 94: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 8b.	195
Figura 95: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 8b.	195
Figura 96: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 8c.	196
Figura 97: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 8c.	196
Figura 98: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 8d.	197
Figura 99: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 8d.	197
Figura 100: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 8e.	198
Figura 101: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 8e.	198
Figura 102: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 8f.	199
Figura 103: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 8f.	199
Figura 104: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 8j.	200
Figura 105: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 8j.	200
Figura 106: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 5l.	201
Figura 107: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 5l.	201
Figura 108: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 5m.	202
Figura 109: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 5m.	202
Figura 110: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 5n.	203
Figura 111: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 5n.	203
Figura 112: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 8l.	204
Figura 113: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 8l.	204

Figura 114: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 8m.	205
Figura 115: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 8m.	205
Figura 116: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 8n.	206
Figura 117: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 8n.	206
Figura 118: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 5m.	207
Figura 119: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 5m.	207
Figura 120: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 11a.	208
Figura 121: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 11a.	208
Figura 122: Diagrama ORTEP da estrutura 5b com esquema de numeração dos átomos. Os elipsoides térmicos foram representados com 50% da densidade de probabilidade eletrônica em cada átomo.	209
Figura 123: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo a, para o composto 5b.	209
Figura 124: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo b, para o composto 5b.	210
Figura 125: Empacotamento de estruturas equivalentes de simetria relacionadas por um centro de inversão I. Para o composto 5b.	210
Figura 126: Diagrama ORTEP da estrutura 8a com esquema de numeração dos átomos. Os elipsoides térmicos foram representados com 50% da densidade de probabilidade eletrônica em cada átomo.	211
Figura 127: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo a, para o composto 8a.	211
Figura 128: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo b, para o composto 8a.	212
Figura 129: Diagrama ORTEP da estrutura 8l com esquema de numeração dos átomos. Os elipsoides térmicos foram representados com 50% da densidade de probabilidade eletrônica em cada átomo.	212
Figura 130: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo b, para o composto 8l.	213
Figura 131: Diagrama ORTEP da estrutura 5j com esquema de numeração dos átomos. Os elipsoides térmicos foram representados com 50% da densidade de probabilidade eletrônica em cada átomo.	213
Figura 132: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo a, para o composto 5j.	214
Figura 133: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo b, para o composto 5j.	214
Figura 134: Diagrama ORTEP da estrutura 5m com esquema de numeração dos átomos. Os elipsoides térmicos foram representados com 50% da densidade de probabilidade eletrônica em cada átomo.	215
Figura 135: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo a, para o composto 5m.	215
Figura 136: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo b, para o composto 5m.	216

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AIBN – Azobisisobutironitrila
BHT– 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol
BminCl – Cloreto de 1-butil-3-metilimidazol
CCD – Cromatografia em Camada Delgada
DMF – *N,N*-Dimetilformamida
DMSO – Sulfóxido de Dimetila
DCM – Diclorometano
DTBP – Peróxido de *terc*-butila
DIPEA – *N,N*-diisopropiletilamina
EMAR – Espectrometria de Massas de Baixa Resolução
HSTIPS – tris-*iso*-propilsilno tiol
ICI – Iodo Cloro
LiHMDS – bis(trimetilsilil)amideto de lítio
NBS – *N*-bromosuccinimida
NIS – *N*-iodosuccinimida
NMP – *N*-metilpirrolidona
TMSS – Tris(trimetilsilil)silano
TEAB – Brometo de tetraetilamônio
TBAB – Brometo de tetrabutilamônio
TBHP – Hidroperóxido de *terc*-butila
TEMPO – *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilperidina
DPPF – difenilfosfinoferroceno
DPrPF – dipropilfosfinoferroceno
MTPy – 4'-(4-metóxifenil)-2,2':6',2'-terpiridina
RMN ¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
RMN ¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
t.a. – Temperatura Ambiente
HMPA – Hexametilfosforamida
XPhos – dicitclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenil
THF – Tetraidrofurano
ddp – Diferença de Potencial
HQ – Hidroquinona
δ = deslocamento químico
ppm = parte por milhão
λ = comprimento de onda

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	26
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	31
2.1. Compostos heterocíclios e heteroaromáticos.....	31
2.2 Benzo[<i>b</i>]calcogenofenos	32
2.3. Síntese de benzo[<i>b</i>]selenofenos	34
2.4 Aplicações de benzo[<i>b</i>]calcogenofenos 2,3-dissubstituídos em reações de acoplamento cruzado, desproteções e rearranjos	63
2.5 Calcogenoalquinos.....	67
2.6 Derivados de 1,1-dibromolquenos.....	73
2.7 Eletrossíntese Orgânica	76
3 OBJETIVOS GERAIS.....	97
3.1 Objetivos Específicos:	97
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	99
4.1 Síntese dos reagentes iniciais.....	99
4.2 Síntese <i>one-pot</i> de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[<i>b</i>]calcogenofenos.....	100
4.3 Síntese eletroquímica de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[<i>b</i>]calcogenofenos ...	136
4.4 Síntese de 2,3-(organocalcogenil)benzo[<i>b</i>]calcogenofenos.....	144
5 CONCLUSÕES	151
6 PARTE EXPERIMENTAL.....	154
6.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	154
6.1.1 Cromatografia em camada delgada (CCD)	154
6.1.2 Cromatografia em coluna (CC)	154
6.1.3 Cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas (CGEM)....	154
6.1.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	155
6.1.5 Solventes e Reagentes.....	155
6.1.6 Difractometria de raio X (dados cristalográficos).....	155
6.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	160
6.2.1 Procedimento para preparação do 2-(butilselanil)benzaldeído (1a) ¹¹⁸	160
6.2.2 Procedimento para a preparação do 2-(butiltio)benzaldeído (1b).....	161

6.2.3. Procedimento para preparação do 2-butoxibenzaldeído (1c)	162
6.2.4. Procedimento geral para preparação dos derivados de 1,1-dibromoalquenos (2a-c):	162
6.2.5. Procedimento geral para preparação <i>one-pot</i> dos 2-calcogenil-3-iodobenzo[<i>b</i>]calcogenofenos (5a-h), (8a-h).....	164
6.2.6. Procedimento geral para preparação <i>one-pot</i> dos 3-bromo-2-fenilcalcogenilbenzo[<i>b</i>]calcogenofenos (5l-n), (8l-n)	170
6.2.7. Procedimento geral para síntese eletroquímica de 3-halo-2-calcogenilbenzo[<i>b</i>]calcogenofenos (5m)	172
6.2.8. Procedimento geral para síntese eletroquímica de 3-halo-2-calcogenilbenzo[<i>b</i>]calcogenofenos (5m)	173
7 ESPECTROS SELECIONADOS	174
8 DIAGRAMAS ORTEP OBTIDOS	209
9 PUBLICAÇÕES RELACIONADAS	217
REFERÊNCIAS	218

1 INTRODUÇÃO

A química dos compostos heterocíclicos é uma das áreas de maior interesse dentro da química orgânica, esse fato, se deve a grande importância industrial e biológica que essa classe apresenta. No contexto biológico muitos dos processos bioquímicos e estruturas químicas que sustentam a vida, dependem da participação direta e indispensável de compostos heterocíclicos.¹ Exemplo disso, é o processo de oxigenação dos tecidos de organismos de respiração aeróbia. Nesse processo, o transporte de oxigênio, promovido pela hemoglobina, é realizado por derivados das porfirinas as quais possuem anéis pirrólicos em sua estrutura (**Figura 1, a**).² Os anéis porfirínicos também estão presentes na clorofila, que tem função essencial no processo da fotossíntese. Também cabe destacar que os compostos heterocíclicos estão também presentes no processo da síntese proteica, mais especificamente na estrutura dos ácidos nucleicos ADN e ARN que compõe o genoma de todos os seres vivos (**Figura 1, b**), além de fazerem parte da estrutura química de inúmeros produtos naturais como vitaminas e alcaloides.³ No contexto industrial, os compostos heterocíclicos possuem as mais diversificadas aplicações como na produção de medicamentos, agroquímicos, corantes, cosméticos e polímeros.⁴

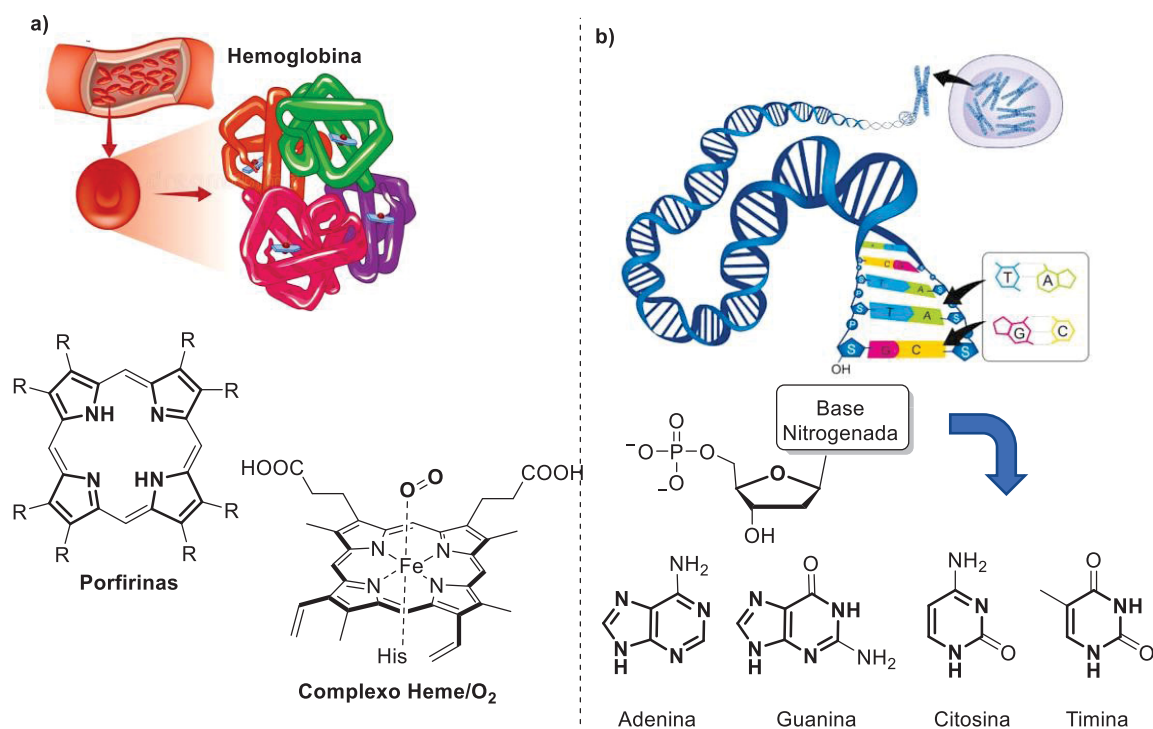


Figura 1: a) Porfirinas no processo de transporte de O₂; b) Estrutura do DNA estruturas das bases nitrogenadas. Fonte: o autor (2021).

Existe também um grande interesse em torno dessa classe de compostos na química medicinal considerando que muitas das moléculas que contém núcleos heterocíclicos em sua composição, apresentam atividades biológicas. Além disso, os compostos heterocíclicos estão presentes na composição de fármacos mundialmente reconhecidos, como por exemplo, a amoxicilina e os demais derivados da penicilina (antibióticos).⁵ Estão presentes também, na composição de agentes antivirais como a Ribavirina⁶ e o Arbidol (Umifenovir) (**Figura 2**).⁷ Nesse sentido, um dado interessante, do ano de 2015,² é que 85% dos fármacos disponíveis na medicina moderna são de origem sintética. Destes, 62% são heterocíclicos, sendo que 91% contém nitrogênio, 24% enxofre e 16,5% oxigênio em seu núcleo.

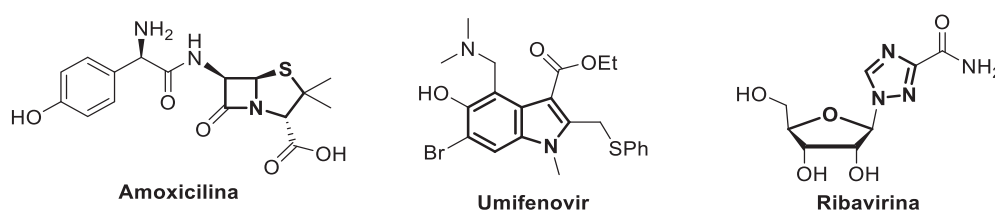


Figura 2: Exemplos de fármacos que apresentam anéis heterocíclicos em sua composição.

Embora sejam encontrados em sua maioria na natureza, a importância dos compostos heterocíclicos de origem sintética cresceu exponencialmente nas últimas décadas devido ao interesse da indústria farmacêutica⁸ e agroquímica no desenvolvimento de novos fármacos e defensivos agrícolas.⁹ Nesse contexto, a síntese de compostos heterocíclicos se tornou alvo do interesse de diversos grupos de pesquisa ao redor do mundo e por consequência disso, foram descritas inúmeras metodologias para síntese dessa classe de compostos.^{10,11} A fim de demonstrar esse crescimento, até a metade da década de 80 do século XX,¹² eram conhecidos cerca de 130 mil compostos heterocíclicos. Porém em uma pesquisa recente publicada na conceituada revista *The Journal of Organic Chemistry* estimou-se o conhecimento de aproximadamente 15 milhões de diferentes compostos heterocíclicos o que os torna essa classe uma das maiores e mais diversificadas classe de compostos orgânicos.^{13,14}

Atualmente existe uma considerável demanda no campo da síntese orgânica, na indústria farmacêutica, bem como na ciência dos materiais, para o aprimoramento da preparação de ligações C–S, C–Se e C–Te.^{15,16} Uma classe de compostos que vem sendo amplamente estudada são os calcogenofenos e seus derivados, que são compostos heteroaromáticos constituídos de um anel de cinco membros, contendo um átomo do grupo 16 da tabela periódica. Os calcogenofenos são frequentemente investigados perante suas atividades farmacológicas, exemplos disso, são compostos como o D-501036, (**Figura 3**,

A) que apresenta atividade antitumoral, causando apoptose celular em neoplasias carcinogênicas de humanos;¹⁷ o composto **(B)**, que se mostrou efetivo em estudos de hepatotoxicidade¹⁸ e além disso, apresentou propriedades como anticonvulsivante¹⁹ e antioxidante.²⁰ Além desses, o derivado do benzo[*b*]selenofeno **(C)** se mostrou um potente agente apoptótico *in vitro* células do tipo HT-1080 (células de fibrosarcoma amplamente utilizadas em pesquisas biomédicas para ensaios de medicamentos anticarcinogênicos).²¹ Outro derivado de selenofenos **(D)**, recentemente demonstrou capacidade de atuar como ligante em receptores de estrogênio, os quais são mecanismos fundamentais em fármacos empregados para o tratamento do câncer de mama.²² Os derivados de benzo[*b*]tiofenos **(E)** e **(F)**, apresentaram atividade anti-inflamatória e anticonvulsivante respectivamente.²³ Por outro lado, os calcogenofenos e seus derivados também são importantes para a construção de materiais orgânicos funcionais avançados, sendo empregados em células fotovoltaicas **(G)**²⁴ e semicondutores **(H)**.²⁵

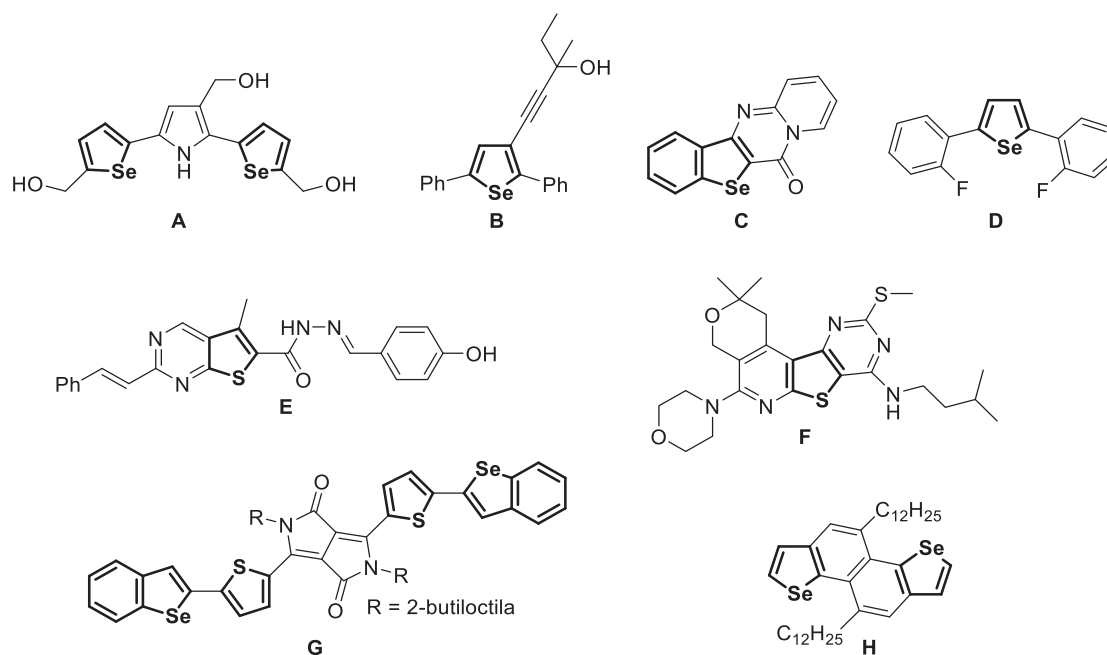


Figura 3: Moléculas importantes com compostos heterocíclicos em sua composição.

Além disso, os derivados de calcogenofenos são importantes no planejamento estrutural de compostos para aplicação como materiais orgânicos funcionais avançados,^{26,27,28} na química medicinal,²⁹ eletroquímica³⁰ e agroquímica,³¹ o que os tornam alvos sintéticos atrativos.^{32,33,34} Em particular, os derivados de benzo[*b*]calcogenofenos têm recebido grande atenção devido às suas propriedades aprimoradas para uso em dispositivos optoeletrônicos,³⁵ como transistores orgânicos de efeito de campo (OFETs),^{36,37,38,39} células fotovoltaicas (OPVs),^{40,41} diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs),^{42,43} *displays* de cristais líquidos (LCDs)⁴⁴ e sensores ópticos.⁴⁵

Uma estratégia sintética que vem sendo amplamente estudada, envolve as reações *one-pot*. Essa estratégia consiste em submeter reagentes a transformações sucessivas em um mesmo frasco reacional, visando melhorar a eficiência do processo químico, reduzindo a formação de resíduos e diminuindo o tempo dispendido em etapas de purificação.^{46, 47, 48} Empregando esse conceito, é possível alcançar uma série de moléculas com alto grau de complexidade estrutural de forma direta e eficiente, como por exemplo: benzo[*b*]tiofenos,⁴⁹ imidazo[2,1-*b*]calcogenazóis,⁵⁰ tiofenos,⁵¹ benzo[*b*]calcogenofenos fundidos⁵² e calcogenofenos.⁵³

Visando métodos de síntese cada vez mais sustentáveis e com menor custo, a eletrossíntese orgânica também tem se mostrado uma importante alternativa sintética.⁵⁴ Essa estratégia contribui para que alguns princípios da química verde sejam alcançados, como por exemplo: a economia atômica, reações de baixo custo e redução do tempo reacional, menor formação de subprodutos e resíduos, assim como o uso de reagentes menos tóxicos e em menor quantidade.⁵⁵ Todas essas vantagens se dão pelo fato que a energia elétrica é utilizada como reagente o que torna as rotas sintéticas mais limpas e eficientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Compostos heterocíclis e heteroaromáticos

Os compostos heterocíclicos são caracterizados por possuírem em suas estruturas um ou mais ciclos condensados ou não, os quais apresentam pelo menos dois elementos diferentes em sua composição. Esses compostos constituem a maior e mais diversificada classe de substâncias existentes na natureza e estão presentes em fármacos mundialmente famosos.⁵⁻⁷

Essa classe de substância apresenta um sistema de nomenclatura consideravelmente complexo, o que é devido principalmente a grande diversidade de características inerentes a suas estruturas. O sistema de nomenclatura mais utilizado na literatura relacionada é o recomendado por Hantzsch-Widman, o qual estabelece uma série de regras de prioridades tais como: tipo de heteroátomo, tamanho do anel, características moleculares (monocíclica com um único tipo de heteroátomo, monocíclicas com dois tipos de heteroátomos, bicíclicas com dois anéis, moléculas policíclicas), entre outras peculiaridades estruturais.⁵⁶

Os sistemas heterocíclicos podem ser divididos em quatro grupos distintos, sendo eles: heterocicloalcanos, heterocicloalquenos, heteroanulenos e heteroaromáticos. Os compostos heteroaromáticos seguem a regra de aromaticidade de Hückel, em que para ser considerada aromática a molécula deve possuir um número ímpar de pares de elétrons π deslocalizados ao longo do anel heterocíclico, bem como atender a outros critérios como possuir planaridade molecular bem como um sistema π ininterrupto. Também conhecidos como heteroarenos esses compostos, constituem a principal subclasse de heterocíclis onde podemos destacar a piridina, o pirrol e seus derivados.

Os heterocíclis heteroaromáticos de cinco membros, contendo átomos de calcogênio pertencem a classe dos calcogenofenos, os quais possuem estruturas análogas à do pirrol. Dentre esses o mais conhecido e estudado é o furano. Também estão presentes nessa classe o tiofeno, selenofeno, telurofeno e seus respectivos benzo derivados, os quais apresentam um anel benzênico fundido ao anel heteroaromático (**Figura 4**).

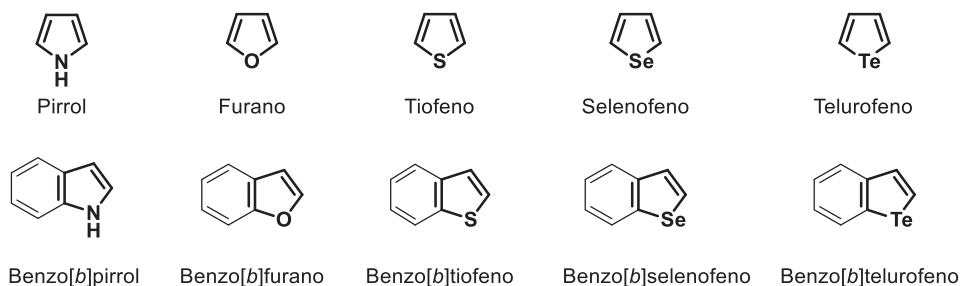


Figura 4: Exemplos de compostos heterocíclicos de 5 membros e seus derivados

2.2 Benzo[b]calcogenofenos

Os benzo[b]calcogenofenos são compostos aromáticos cujo núcleo heterocíclico é composto pela fusão de um anel benzênico com um dos calcogenofenos em sua face b. (**Figura 5**). Esses compostos, são amplamente estudados devido a sua aplicação na ciência dos materiais funcionais avançados,³⁵⁻⁴⁵ sendo utilizados como células solares, diodos orgânicos de efeitos de campo (OFETs)³⁶⁻³⁹ e diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs).⁴²⁻⁴³ Eles também são amplamente investigados no ramo da química medicinal apresentando diversas atividades biológicas.¹¹⁻¹⁵

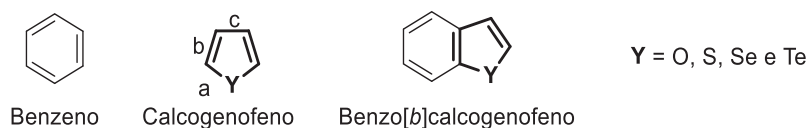


Figura 5: Estrutura molecular geral de um benzo[b]calcogenofeno

Os benzo[b]cogenofenos e seus derivados exibem relevantes propriedades biológicas.^{57,58,59} Nesse contexto, destacam-se: o Raloxifeno[®], um derivado do benzo[b]tiofeno que age como modulador e inibidor de diversas enzimas;⁶⁰ bem como seu análogo contendo selênio, o qual se mostra um potente agente antiproliferativo contra células do câncer de mama (**Figura 6**).⁶¹

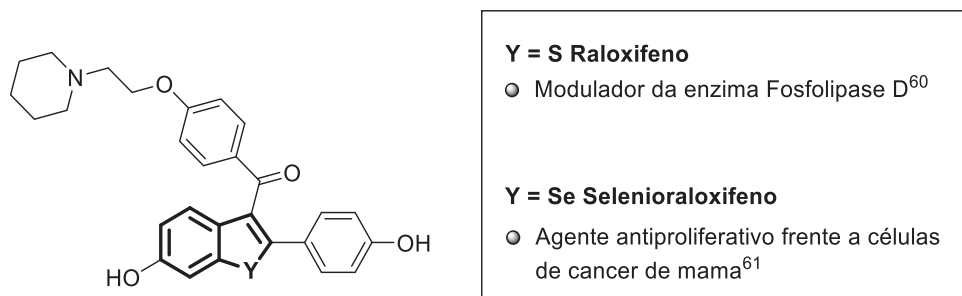


Figura 6: Benzo[*b*]calcogenofenos de interesse em química medicinal.^{60,61}

Como materiais orgânicos funcionais avançados, os benzo[*b*]calcogenofenos têm suas propriedades amplamente estudadas, apresentando resultados desejáveis para aplicação no desenvolvimento de novos dispositivos eletrônicos. Esses compostos, possuem boa estabilidade sob condições atmosféricas e um eficiente empacotamento intermolecular no estado sólido,²⁶ propriedades desejadas para aplicação desses compostos como transistores orgânicos por efeito de campo (OFET's),^{38,62} diodos orgânicos emissores de luz (OLED's) e células solares.⁶³ Essas características conferem aos benzo[*b*]calcogenofenos comportamentos comparáveis aos poliacenos (compostos orgânicos amplamente aplicados nessa área) que exibem mobilidades de carga (μ_h) similares aos valores obtidos para o silício amorfo ($\mu_h = 0,1 - 1,0 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$), porém são instáveis perante o ar atmosférico.⁶⁴

A estabilidade perante o oxigênio atmosférico é uma característica essencial para viabilizar a aplicação de uma molécula em um dispositivo eletrônico orgânico, estando essa propriedade diretamente relacionada com a energia do orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) do inglês, "*Highest Occupied Molecular Orbital*" (E_{HOMO}) em sistemas π conjugados.^{26,65} Nesse sentido, a incorporação de átomos de S e Se em estruturas aromáticas fundidas proporciona um incremento na estabilidade do orbital HOMO,^{26,65} o que podemos observar quando comparamos as respectivas diferenças de energia entre HOMO-LUMO (orbital molecular não ocupado de mais baixa energia) do tetraceno e do composto **A** derivado dos benzo[*b*]selenofenos (**Figura 7, a**). Essa estabilidade adicional, viabiliza a aplicação desses materiais no desenvolvimento de dispositivos eletrônicos orgânicos. Além disso, a presença de heteroátomos como selênio e enxofre nesse tipo de estrutura facilita o transporte de elétrons²⁶ à medida que essa propriedade depende de sobreposições intermoleculares⁶⁶ e a presença de heteroátomos com alta polarizabilidade contribui para um melhor empacotamento intermolecular.

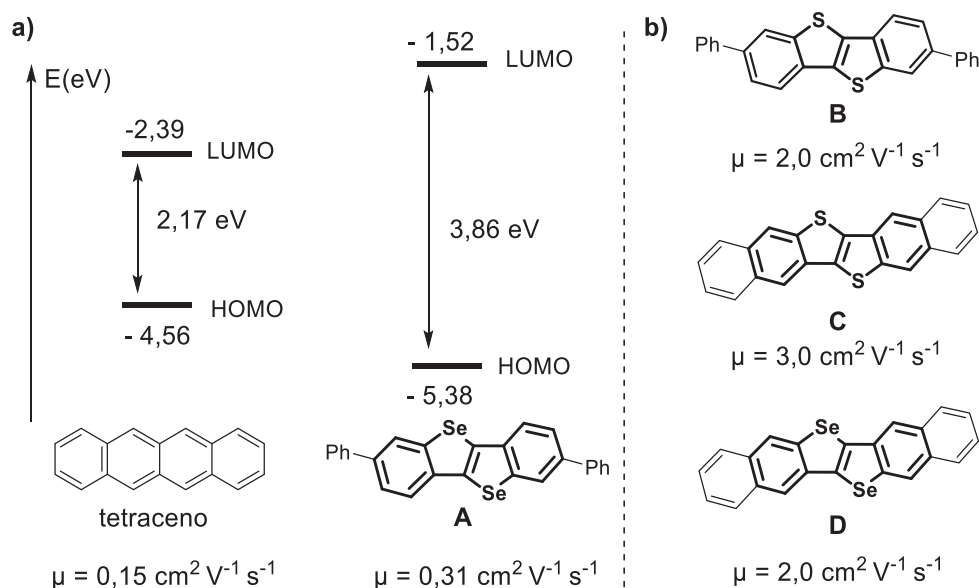


Figura 7: a) Comparação entre as energias dos orbitais HOMO no tetraceno e no composto A;⁶⁵ b) Calcogenofenos fundidos com alta mobilidade de carga (μ_h). Fonte: o autor (2021).

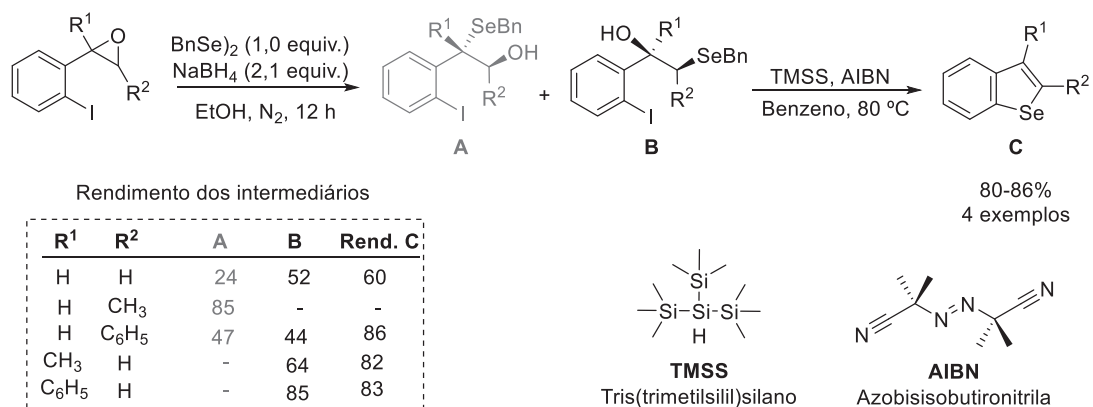
2.3. Síntese de benzo[b]selenofenos

A síntese de benzo[b]selenofenos vêm sendo amplamente explorada nos últimos anos, e as metodologias empregadas para a obtenção desses compostos heterocíclicos são consideravelmente diversificadas. Grande parte desses métodos não utilizam reagentes comerciais, exigindo a preparação dos reagentes de partida. Nesse sentido, são utilizadas diversas ferramentas sintéticas como: reações de acoplamento cruzado, sais de diazônio dentre outras. Nessa sessão, será feita uma revisão dos principais métodos aplicados para a síntese desses compostos.

Do ponto de vista sintético, diversos métodos para a síntese de benzo[b]calcogenofenos (S, Se, Te) com substituintes complexos estão disponíveis na literatura, e estas abordagens envolvem reações de ciclização radicalares, reações de condensação intramoleculares, bem como o emprego de metais de transição ou reagentes de iodo hipervalente. Ainda, outros protocolos envolvem reações de adição nucleofílica em ligações triplas $\text{C}\equiv\text{C}$, reações de halocalcogenilação e ciclizações nucleofílicas promovidas por eletrófilos, que possuem desafios na preparação dos intermediários necessários para a construção da ligação C-heteroátomo.

No contexto da obtenção de benzo[b]calcogenofenos através de reações radicalares. A primeira metodologia envolvendo essa estratégia foi proposta Schiesser⁶⁷ e colaboradores em 1992. Os autores propuseram a síntese de benzo[b]selenofenos via ciclização intramolecular radicalar. Para isso, inicialmente foi realizada a preparação dos

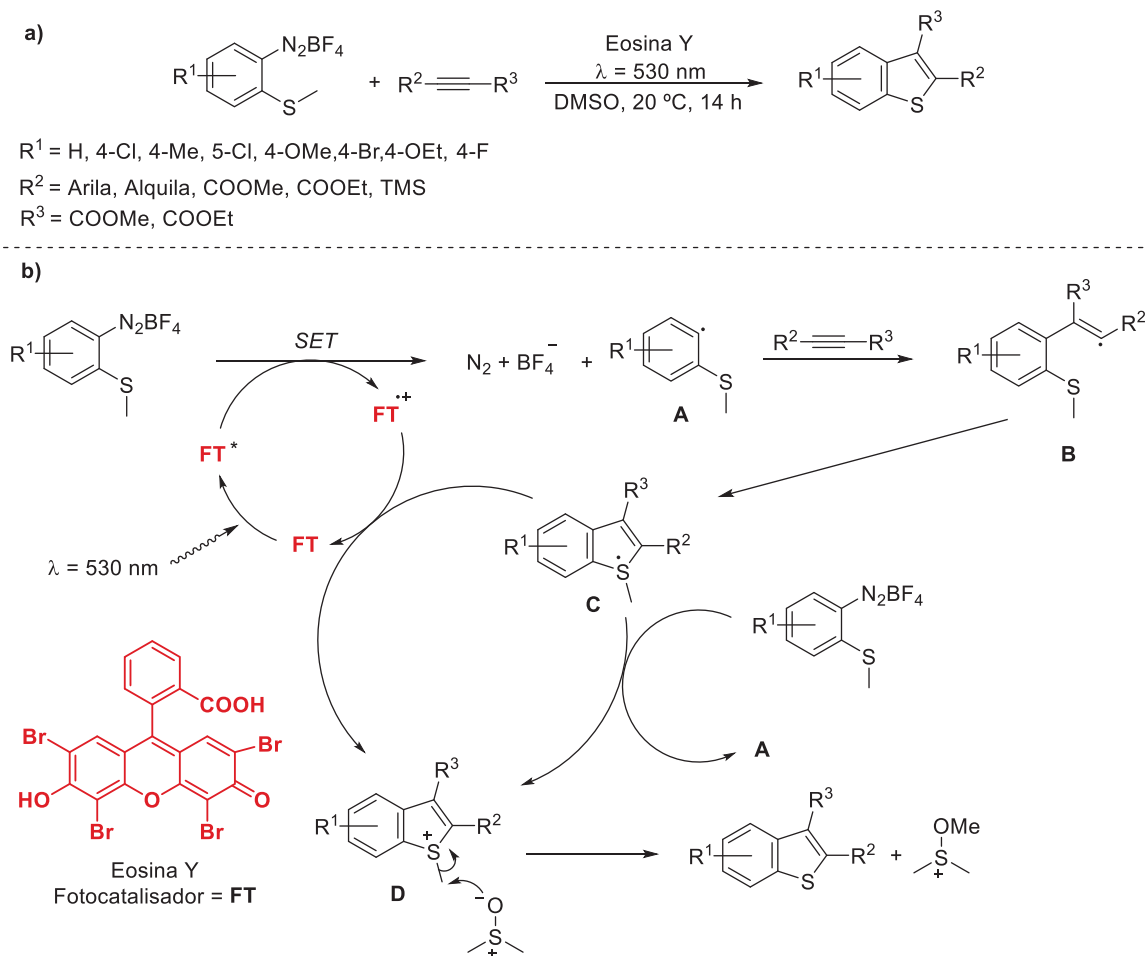
reagentes de partida utilizando a abertura de epóxidos via ânion calcogenolatos gerados *in situ*, sendo obtidos os álcoois **A** e **B**. A regioquímica dessa reação se mostrou dependente dos grupos em R¹ e R², nos casos em que R¹ ≠ H foram obtidos apenas os produtos **B**. De posse de **B**, para a reação de ciclização radicalar, o mesmo, foi submetido ao iniciador radicalar azobisisobutironitrila (AIBN) na presença de tris(trimetilsilil)silano (TMSS) e benzeno como solvente a 80 °C, sendo obtidos os respectivos produtos em bons rendimentos (**Esquema 1**).



Esquema 1: Ciclização intramolecular radicalar de álcoois.

Em 2012, Hari e colaboradores⁶⁸ descreveram a síntese de benzo[*b*]tiofenos empregando o fotocatalisador eozina Y (FT) e luz na região do visível ($\lambda = 530$ nm) partindo de sais de areno diazônio e alquinos internos ou terminais (**Esquema 2, a**). Através dessa metodologia, foi possível a preparação de 27 exemplares de benzo[*b*]tiofenos com rendimentos que variaram entre 30 e 81% para os benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos e entre 40 e 61% para benzo[*b*]tiofenos 2,3-dissubstituídos. Cabe destacar que essa metodologia se mostrou limitada frente a alquinos terminais alifáticos sendo obtido apenas 30% do produto desejado quando o 1-hexino foi avaliado frente as condições otimizadas. Além disso, apenas alquinos internos simétricos funcionalizados com grupos retiradores de elétrons foram avaliados para síntese dos benzo[*b*]tiofenos 2,3-dissubstituídos. O mecanismo proposto (**Esquema 2, b**) envolve inicialmente a formação do radical **A** através de um processo *Single Electron Transfer* (SET) entre o estado excitado do fotocatalisador (FT) e o sal de areno diazônio. Na sequência, ocorre a adição do radical **A** ao alquino, levando a formação do radical vinílico **B**, que então cicliza para formar a espécie **C**. Uma vez presente no meio reacional, a espécie **C** é oxidada ao cátion **D**, que transfere o grupo metila para nucleófilos presentes no meio reacional via S_N2 levando a formação do produto. A espécie **C**, pode ser oxidada pelo radical catiônico do fotocatalisador para completar o ciclo de transferência de elétrons ou também pode ser oxidado ao cátion **D** pelo próprio sal

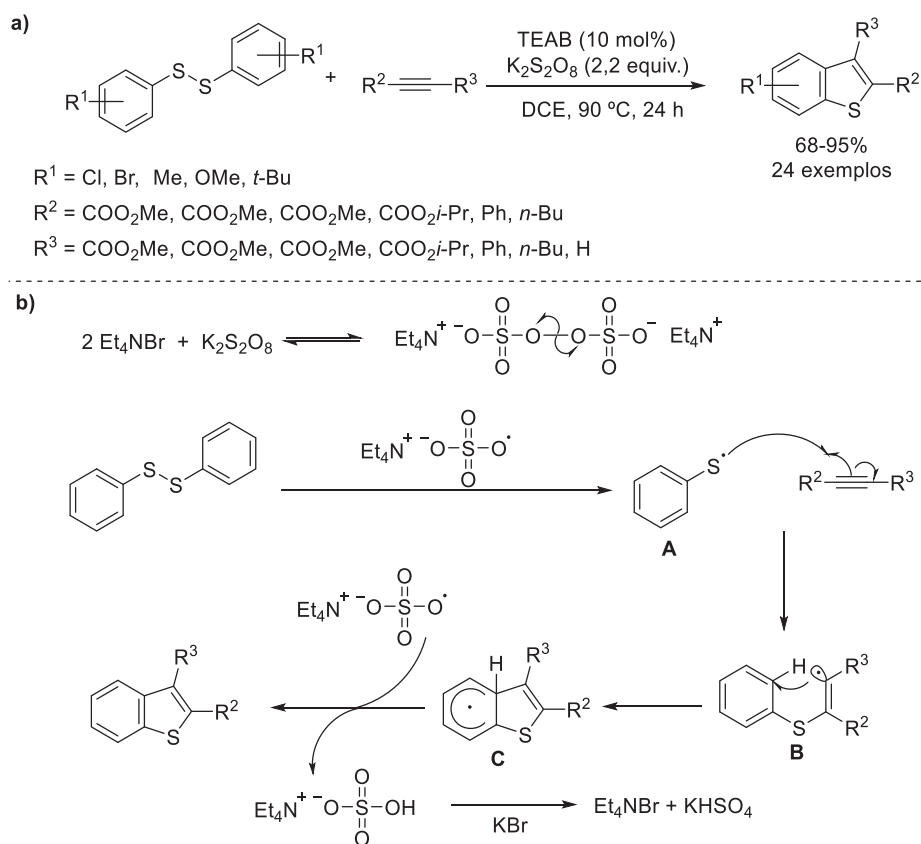
de diazônio em um mecanismo de transferência em cadeia sendo ambos os caminhos possíveis.



Esquema 2: Síntese de benzo[*b*]tiofenos empregando eosina Y.

Também empregando uma metodologia radicalar, em 2014, Yang e colaboradores⁶⁹ descreveram a síntese de benzo[*b*]tiofenos 2,3 dissustituídos a partir de dissulfetos de diarila e alquinos internos deficientes eletronicamente. Para isso, os autores empregaram um sistema composto por brometo de tetraetilamônio (TEAB) como catalisador e persulfato de potássio ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) como oxidante. Através dessa metodologia foi possível a síntese de 24 derivados de benzo[*b*]tiofenos com rendimentos de bons a excelentes. Cabe destacar que essa metodologia não foi eficiente perante alquinos terminais bem como alquinos internos ricos eletronicamente (**Esquema 3, a**). Em termos mecanísticos, foi proposto que inicialmente ocorre a formação do radical sulfato de tetraetilamônio através da reação entre o TEAB e o $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Uma vez no meio reacional, esse radical na presença do dissulfeto de diarila, promove a clivagem homolítica do mesmo gerando o respectivo radical **A**, que na presença do alquino interno leva a formação da espécie **B** o qual é ciclizada via *Singe Electrtron Transfer* (SET) gerando a espécie **C** que

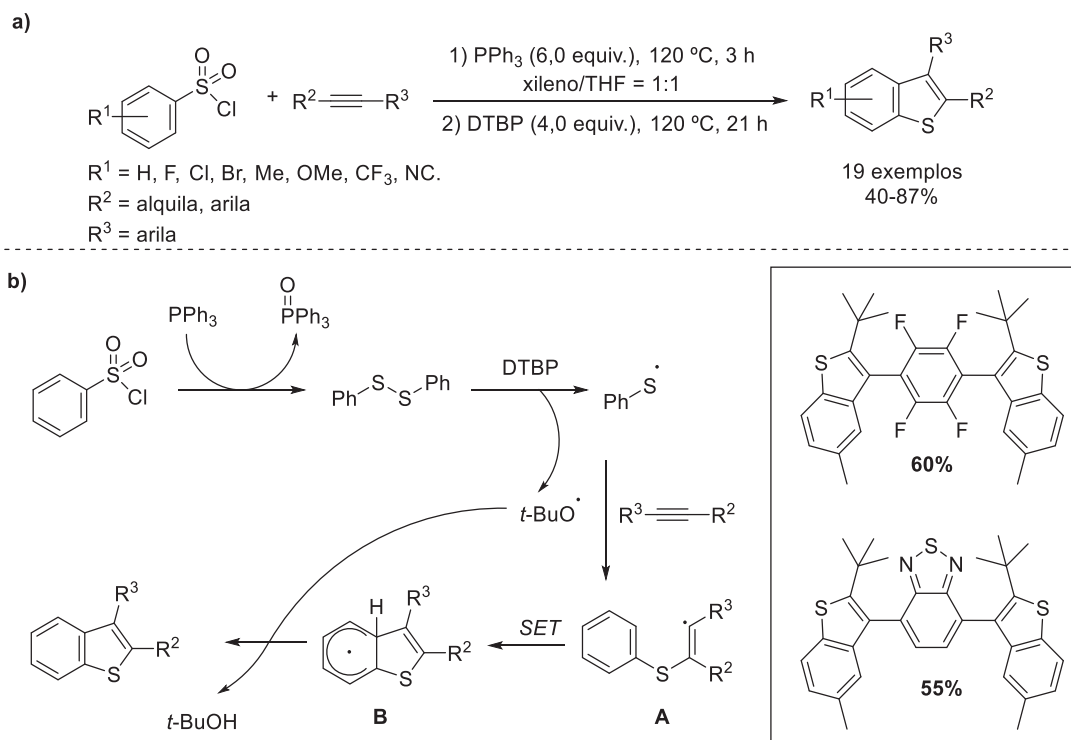
tem seu radical hidrogênio abstraído pelo radical sulfato de tetraetilamônio restaurando a aromaticidade para formar o produto e regenerar o catalisador no meio reacional (**Esquema 3, b**).



Esquema 3: Síntese de benzo[*b*]tiofeno empregando TEAB e $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$.

Empregando cloretos de arenosulfonila e alquinos internos, em 2016, Wan e colaboradores⁷⁰ propuseram uma eficiente e robusta metodologia para a síntese de benzo[*b*]tiofenos 2,3-dissubstituídos (**Esquema 4, a**). Para isso, foi empregado um protocolo *one-pot*, no qual na primeira etapa, o cloreto de areno sulfonila foi reduzido à dissulfeto de diarila na presença de trifetilfosfina (PPh_3). Decorrido o tempo necessário para geração do reagente, foi adicionado o iniciador radicalar peróxido de di-*tert*-butila (DTBP). Através dessa metodologia foi possível a preparação de 21 derivados de benzo[*b*]tiofenos 2,3-dissubstituídos com rendimentos bons a excelentes. Cabe mencionar que essa metodologia se mostrou efetiva perante alquinos internos ricos em elétrons diferentemente do observado no protocolo descrito anteriormente. Além disso, com intuito de demonstrar a aplicabilidade da metodologia, foi realizada a preparação de dois compostos poli heterocíclicos de cadeia π estendida, que são estruturas importantes para a preparação de materiais optoeletrônicos.⁷¹ Em termos mecanísticos (**Esquema 4, b**), na primeira etapa foi sugerida a redução do cloreto de arenosulfonila pela trifetilfosfina. Uma

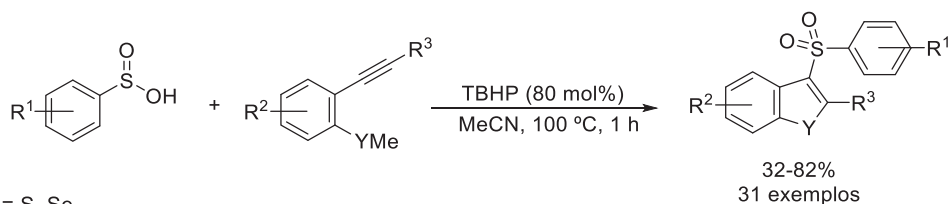
vez ocorrido esse processo, com a adição do DTBP no meio reacional, ocorre a clivagem homolítica do dissulfeto de diarila que na presença do alquino interno, leva a formação do produto desejado após os processos de adição radicalar à ligação tripla (espécie **A**), SET (espécie **B**) e por fim, a abstração do radical hidrogênio promovida pelo radical (*t*-BuO \cdot).



Esquema 4: Síntese de benzo[*b*]tiofeno empregando PPh₃ e DTBP.

Utilizando um método de ciclização radicalar intramolecular Xu, e colaboradores⁷² descreveram a síntese de benzo[*b*]calcogenofenos contendo átomos de enxofre e selênio, empregando como reagentes de partida da 2-alquiniltioanisóis e 2-alquinilselenoanisóis e hidroperóxido de *tert*-butila (TBHP) como iniciador radicalar (**Esquema 5, a**). Através dessa metodologia foi possível a preparação de 25 exemplares de benzo[*b*]tiofenos e 6 derivados de benzo[*b*]selenofenos em bons rendimentos (32-82%). Para a proposição do mecanismo, foram realizados testes na presença de inibidores radiculares como o 2,6-Di-*tert*-butyl-4-metilfenol (BHT) e o (2,2,6,6-tetrametil-piperidi-1-*nil*)oxil (TEMPO), nesses casos não foi observado a formação do produto desejado. Dessa forma, foi proposto que inicialmente ocorre uma reação de oxidação entre o ácido sulfínico e o TBHP levando à formação do radical sulfônico (**Esquema 5, b**). Essa espécie, uma vez presente no meio reacional se adiciona à ligação tripla dos 2-alquinilcalcogenoanisóis levando a formação da espécie **A**, que segue uma ciclização radicalar intramolecular, formando o produto desejado.

a)



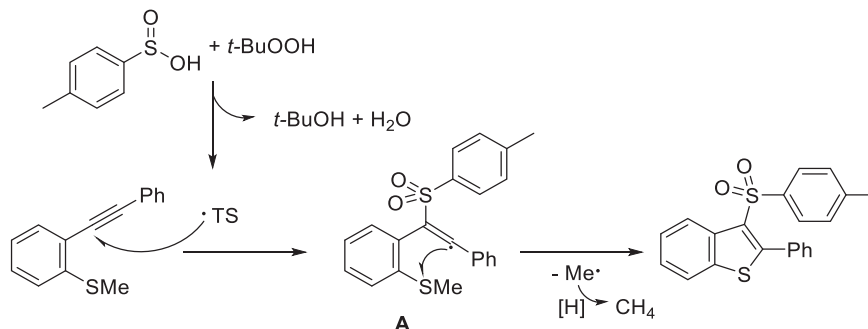
Y = S, Se

R¹ = Me, *t*-Bu, OMe, F, Cl, Br, NO₂, CF₃, ,

R² = Me, OMe, F, Br, CF₃

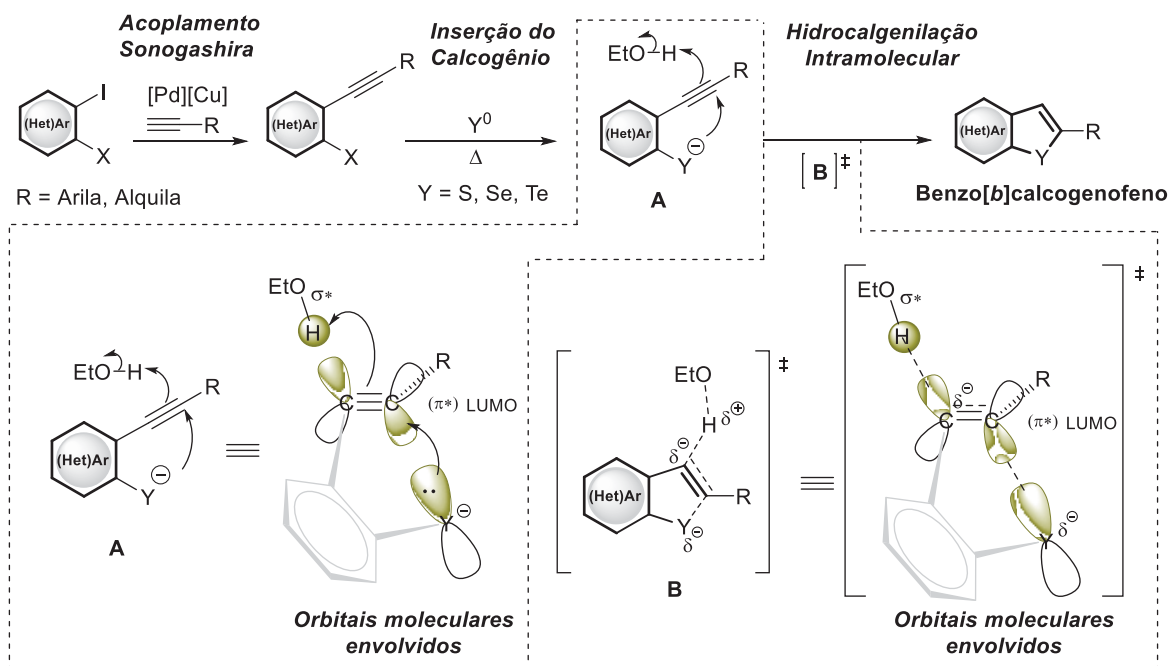
R³ = Ph, 4-OMeC₆H₅, 4-FC₆H₅, 4-ClC₆H₅, 4-BrC₆H₅, 4-NO₂C₆H₅, 4-CNC₆H₅, *n*-Bu, COOMe,

b)



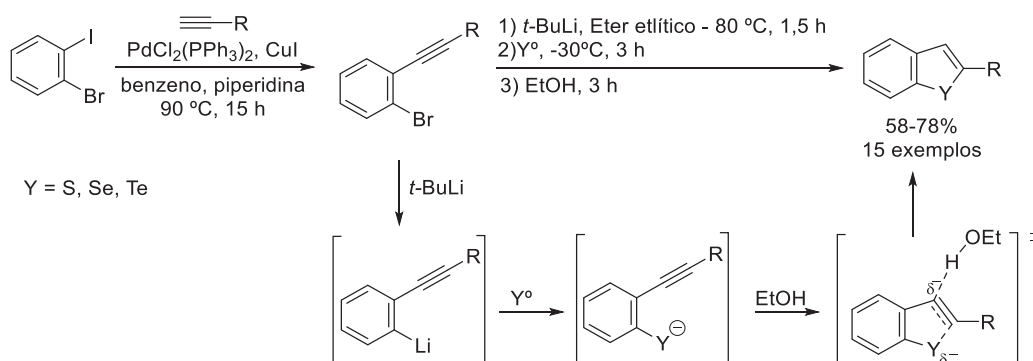
Esquema 5: Síntese de benzo[*b*]calcogenofenos empregando TBHP.

Outra classe de metodologias amplamente utilizada para obtenção de benzo[*b*]calcogenofenos emprega mecanismos de adição nucleofílica intramolecular via hidrocalcogenilação. Geralmente, tais metodologias necessitam de etapas prévias de preparação de reagentes de partida, nas quais são empregadas reações de acoplamento cruzado de Sonogashira. Uma vez obtido o 2-haloetilbenzeno substituído, é realizada a inserção do átomo de calcogênio, a qual pode ser feita via troca halogênio lítio e posterior adição do calcogênio elementar (Y⁰) ou via substituição nucleofílica aromática de haletos por ânions calcogenolatos previamente gerados no meio reacional. A etapa de ciclização **A** se dá através de um ataque nucleofílico do ânion calcogenolato na ligação tripla do alquino, concomitantemente com esse processo, os elétrons π do alquino iniciam a formação de um carbânion vinílico no carbono adjacente, o qual é estabilizado com a captura de um hidrogênio do meio prótico da reação. No estado de transição **B**, temos o desenvolvimento de uma carga parcial negativa no átomo de carbono adjacente ao que sofreu o ataque nucleofílico intramolecular a qual é estabilizada pela átomo de hidrogênio com carga parcial positiva.



Esquema 6: Esquema genérico das reações de hidrocalcogenilação intramolecular.

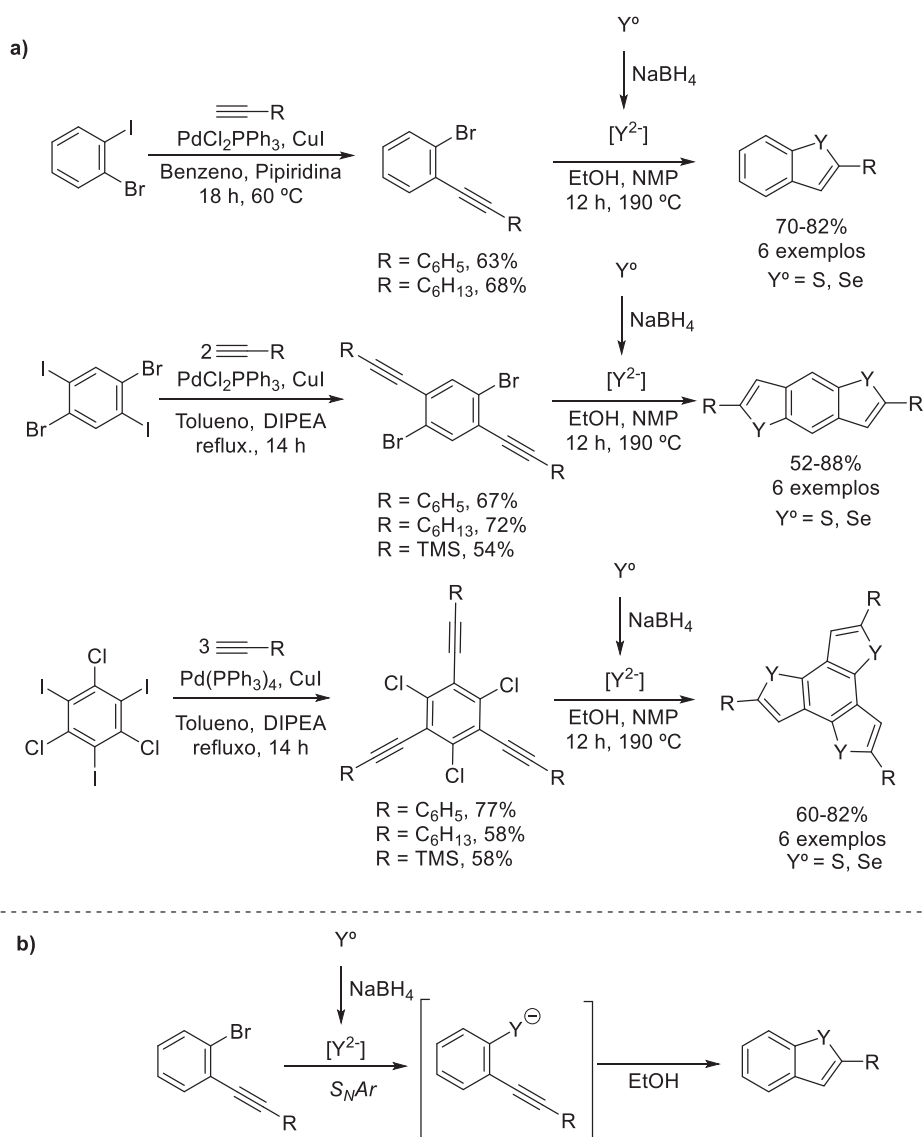
O primeiro exemplo descrito para essa estratégia sintética, foi proposto por Sashida⁷³ e colaboradores em 1998. Nesse trabalho, foi realizado um estudo sistemático para a síntese de benzo[*b*]calcogenofenos partindo de 2-bromoetnilbenzeno substituídos. Para a síntese desses reagentes de partida, foi empregado o acoplamento cruzado de Sonogashira entre diversos alquinos terminais e o 1-iodo-2-bromobenzeno. De posse do 2-bromoetnilbenzeno substituído, primeiramente foi realizada a reação de dehalometalação do átomo de bromo próximo à ligação tripla, seguida da adição de selênio elementar, o qual uma vez presente no intermediário na forma de ânion selenolato, realiza uma adição nucleofílica à tripla levando a formação do produto via hidrocalcogenilação intramolecular. Através dessa metodologia, foi possível a síntese de 15 derivados de benzo[*b*]calcogenofenos substituídos na posição 2 do anel heteroaromático em rendimentos de razoáveis à bons (**Esquema 7**).



Esquema 7: obtenção de benzo[*b*]calcogenofenos via hidrocalcogenilação intramolecular.

Seguindo o mesmo princípio, Kashiki⁵² e colaboradores em 2009 propuseram a síntese de uma série de diferentes benzo[*b*]calcogenofenos conjugados aplicáveis como materiais orgânicos funcionais avançados. Nesse sentido, foram sintetizados diferentes 2-haloetilbenzenos passíveis de ciclização via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira. Para isso, di-, tetra- e hexa- halobenzenos foram utilizados como substratos frente a diferentes alquinos terminais, sendo obtidos bons rendimentos. De posse dos materiais de partida, os derivados de benzo[*b*]selenofenos foram obtidos em rendimentos de razoáveis a excelentes, através da reação entre os respectivos 2-haloetilbenzenos substituídos e o ânion calcogenolato gerado *in situ* obtido por meio da redução do respectivo calcogênio elementar com borohidreto de sódio (**Esquema 8, a**).

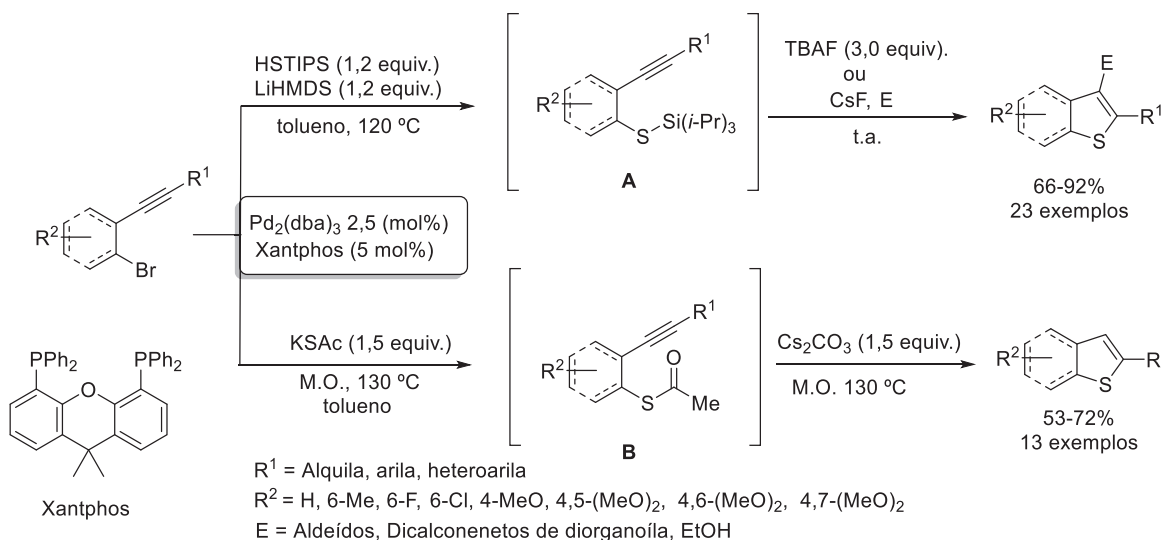
O mecanismo envolve inicialmente uma reação de substituição nucleofílica aromática entre o 2-haloetilbenzenos correspondente e o [Y²⁻] gerando o intermediário o qual por meio de uma hidrocalcogenilação intramolecular, leva a formação do produto desejado. Os autores ressaltam que a metodologia se mostrou eficaz e robusta à medida que puderam ser sintetizados derivados de benzo[*b*]calcogenofenos partindo de diferentes substratos (**Esquema 8, b**).



Esquema 8: obtenção de benzo[*b*]calcogenofenos via hidrocalcogenilação intramolecular.

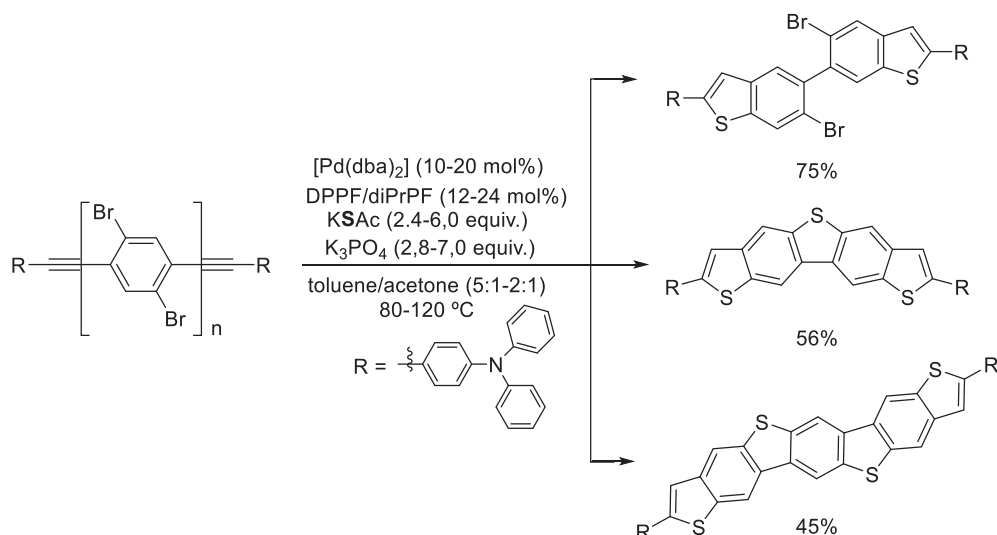
A inserção do átomo de calcogênio, prévia a reação de adição nucleofílica intramolecular pode também ser realizada via catálise de paládio. Nesse sentido, Guilarte e colaboradores⁷⁴ em 2011, descreveram a preparação de benzo[*b*]tiofenos através de um método *one-pot* que permitiu a síntese de um amplo escopo de derivados dessa classe, com rendimentos de bons a excelentes (**Esquema 9**). Para isso, a inserção do átomo de enxofre foi realizada por meio de reações de calcogenilação catalisadas por paládio sendo empregadas duas estratégias uma utilizando como fonte de enxofre o triisopropilsilano tiol (HSTIPS) e na outra, o tioacetato de potássio (KSAc) levando formação respectivamente dos intermediários **A** e **B**. A partir do intermediário **A**, foram preparados benzo[*b*]tiofenos dis- e trissubstituídos. Para a preparação dos benzo[*b*]tiofenos dissustituídos, após a formação do intermediário **A** foram empregados 3 equivalentes de fluoreto de tetrabutylamônio (TBAF) para desproteção do átomo de enxofre. Por outro lado, para

preparação dos benzo[*b*]tiofenos trissubstituídos, o intermediário **A** foi posto na presença de fluoreto de céσιο e de um eletrófilo em THF, sendo utilizados diversos eletrófilos como aldeídos, halogênios e derivados de dicalcogenetos de diorganoíla. Perante o intermediário **B**, a partir do qual foram preparados apenas derivados de benzo[*b*]tiofenos dissustituídos, foi utilizado meio básico de carbonato de céσιο (Cs_2CO_3) para desproteção do átomo de enxofre, sendo que esse processo foi realizado sob irradiação de micro-ondas (M. O.) a $130\text{ }^\circ\text{C}$.



Esquema 9: Síntese *one-pot* benzo[*b*]tiofenos via ciclização nucleofílica.

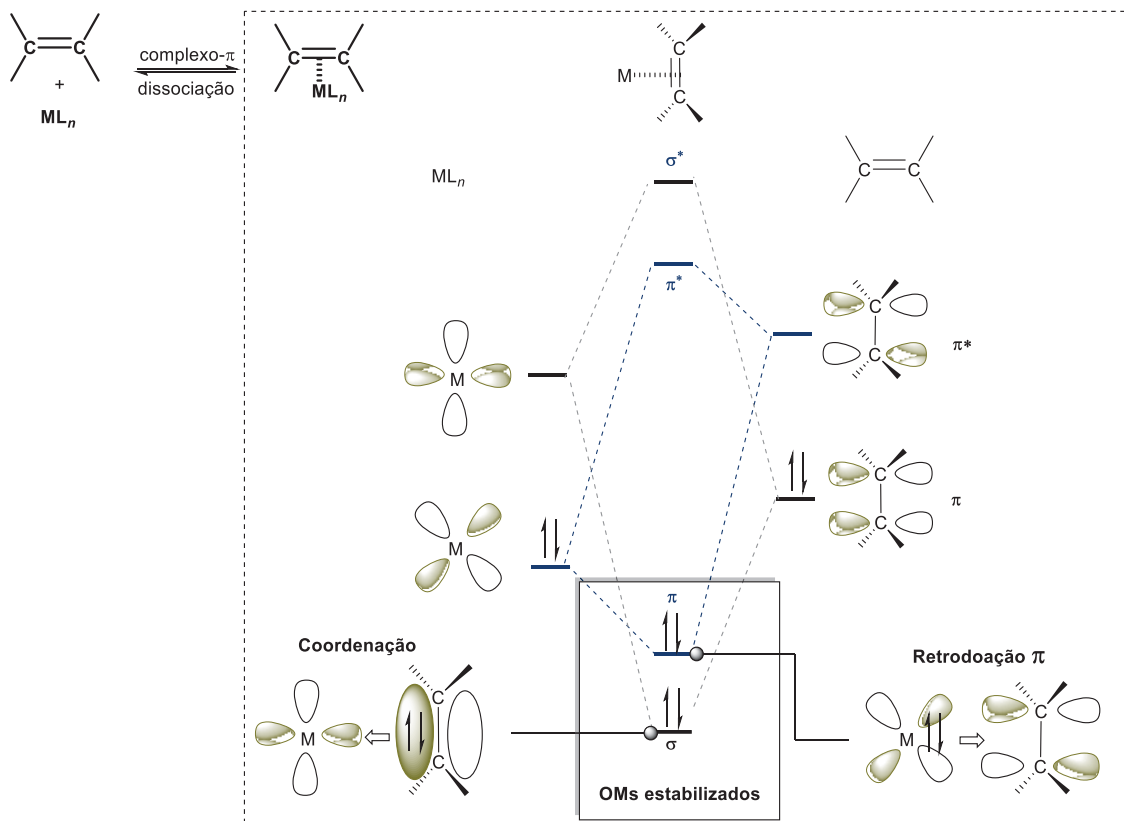
Utilizando uma estratégia semelhante, Oechsle^{75,76} e colaboradores, descreveram a síntese de heterocenos derivados de benzo[*b*]tiofenos. Utilizando tioacetato de potássio (KSAc) como fonte de enxofre para a reação foi possível a preparação de uma série de heterocenos derivados de benzo[*b*]tiofenos em bons rendimentos (**Esquema 10**). Porém dessa vez para inserção da porção SAC na molécula foram utilizados ligantes derivados do ferroceno difenilfosfinoferroceno (DPPF) e o dipropilfosfinoferroceno (DPrPF), na presença de $\text{Pd}_3(\text{dba})_2$ como catalisador. Para a desproteção e formação do ânion tiolato, foi utilizado o fosfato de potássio tribásico (K_3PO_4).



Esquema 10: Síntese *one-pot* de heteroacenos via hidrocalcogenilação.

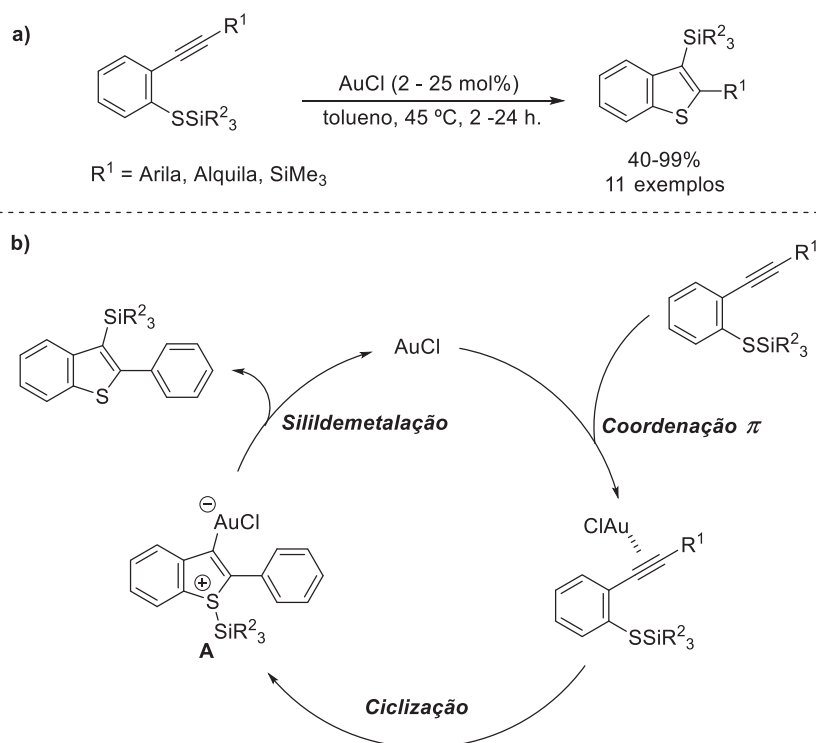
Além dos métodos empregando reações radiculares e ciclizações nucleofílicas/hidrocalcogenilações, outra importante alternativa para obtenção desses compostos são as reações que envolvem o emprego de metais de transição como catalisadores, atuando na etapa de ciclização. Nesse contexto, são amplamente empregados sais de paládio (Pd), cobre (Cu) entre outros como platina (Pt), ouro (Au) e até mesmo sais de ferro (Fe). Em geral quando são empregados como substratos alquenos ou alquinos internos o mecanismo envolvido passa pela formação de um complexo π que favorece o ataque nucleofílico de outra espécie ao sistema π .

A formação do complexo π pode ser explicada empregando o modelo de ligação Dewar-Chatt-Ducansson no qual temos duas interações orbitais estabilizantes M-L. Esse modelo prevê além da coordenação σ , na qual o orbital π ligante do alqueno/alquino interage em fase com os orbitais d do metal, a retrodoação π na qual os orbitais d ligantes do metal interagem com os orbitais π^* do ligante levando a estabilização do complexo π mediante estabilização dos orbitais HOMO e aumento de energia dos orbitais LUMO (**Esquema 11**). Devido a essa estabilização decorrente da coordenação, bem como do fenômeno da retroação, a formação desse tipo de complexo é um intermediário recorrente em reações de ciclização catalisadas por metais de transição.⁴⁹⁻⁵¹



Esquema 11: Representação genérica do modelo Dewar Chatt Duncanson para formação de complexos π .

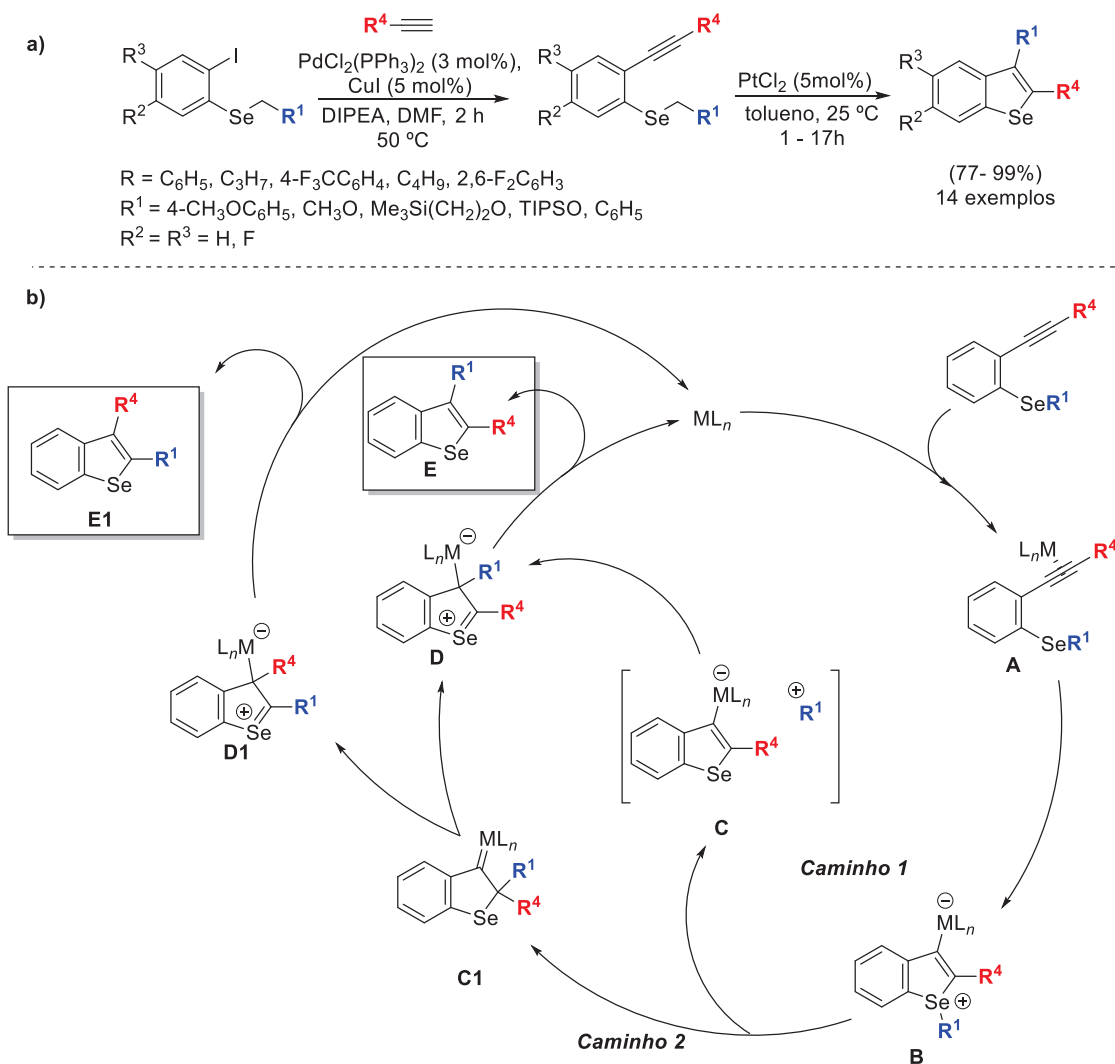
Nesse contexto, empregando sais de Au(I) como catalisadores, Nakamura e colaboradores⁷⁷ descreveram a síntese de benzo[*b*]tiofenos utilizando (*orto*-alquinilfenil)tosilanos como reagentes de partida. Através dessa metodologia foi possível a preparação de 11 derivados de benzo[*b*]tiofenos 2,3-dissubstituídos em rendimentos de bons a excelentes (**Esquema 12, a**). O mecanismo proposto pelos autores inicia com a coordenação do alquino interno ao Au(I). Na sequência, ocorre o ataque nucleofílico intramolecular ao complexo π levando a formação do intermediário **A**. Uma vez presente no meio reacional, no intermediário **A** o átomo de silício ligado ao enxofre sofre uma migração 1,3 e subsequente eliminação do grupo AuCl, processo denominado silindemetalção levando a formação do produto (**Esquema 12, b**).



Esquema 12: a) Síntese de benzo[*b*]selenofenos catalisada por AuCl. b) Mecanismo proposto pelos autores empregando AuCl (I).⁷⁷

Também utilizando metais de transição, Sato e colaboradores⁷⁸ descreveram a síntese de benzo[*b*]selenofenos através da ciclização de alquinos funcionalizados catalisada por cloreto de platina. No trabalho foram sintetizados 14 exemplos em rendimentos de bons a excelentes. Essa síntese apresenta como diferencial a migração do grupo R^1 , para a posição 3 do anel heteroarômico formado (**Esquema 13, a**).

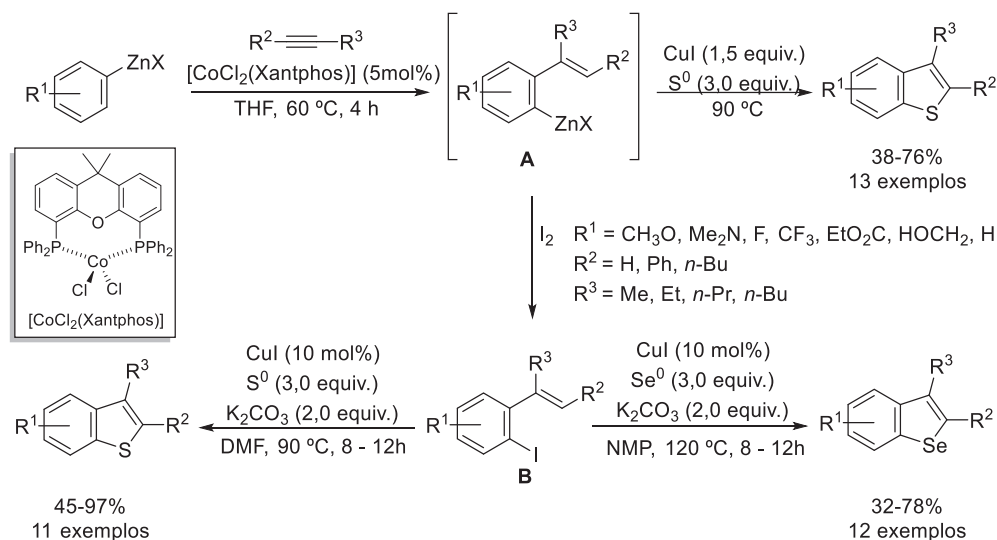
O mecanismo plausível proposto pelos autores, baseado em estudos prévios na literatura (**Esquema 13, b**), envolve inicialmente a formação de um complexo π **A**, que uma vez presente no meio reacional, sofre o ataque nucleofílico do átomo de selênio, levando a formação do intermediário **B**. A partir desse ponto, dois caminhos mecanísticos podem ser seguidos. Pelo caminho 1 temos que o substituinte R^1 realiza uma migração 1,3 para o átomo de carbono ligado ao metal para produzir o intermediário **D** através de um par iônico íntimo, seguida da subsequente eliminação do metal levando à formação do produto **E**. Em alguns casos, foi observado o coproduto com regioquímica distinta **E1** e a formação desse, pode ser explicada seguindo o caminho 2, para o qual foram proposto dois deslocamentos 1,2 sucessivos: no primeiro deles teríamos a formação de um carbeno **C1** e na sequência, outro rearranjo 1,2 para formação do intermediário **D** ou **D1**.



Esquema 13: a) Síntese de benzo[*b*]selenofenos catalisada por PtCl_2 . b) Mecanismo proposto pelos autores empregando metais de transição.⁷⁸

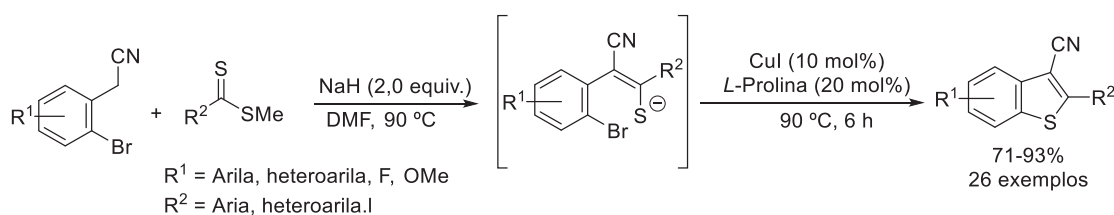
No ano de 2013 Yoshikay⁷⁹ e colaboradores descreveram a síntese de benzo[*b*]calcogenofenos utilizando metais de transição, tanto na preparação dos materiais de partida, quanto para a síntese dos produtos de interesse. O presente trabalho foi dividido em duas etapas: a primeira, consiste na síntese *one-pot* de benzo[*b*]tiofenos a partir de alquinos internos e compostos de organozinco; a segunda, diz respeito à síntese sequencial de benzo[*b*]selenofenos e benzo[*b*]tiofenos através da preparação do intermediário **B**. Para a síntese *one-pot* dos benzo[*b*]tiofenos, foi inicialmente necessária a geração *in situ* do intermediário organozinco **A**, de posse do mesmo foi adicionado o sal de cobre (1,5 equivalentes) e enxofre elementar (3,0 equivalentes) levando a formação do produto benzo[*b*]tiofeno (**Esquema 14**). Alternativamente, foi desenvolvida uma metodologia sequencial para a obtenção dos mesmos produtos, na qual o intermediário organozinco **A** era funcionalizado com iodo molecular para a obtenção do composto **B**, o qual foi isolado em 82% de rendimento. O composto **B** então foi reagido com Cu (10 mol%)

e 3 equivalentes de enxofre elementar, levando a formação do benzo[*b*]tiofeno desejado. Tendo em vista os melhores resultados obtidos na metodologia sequencial, a mesma foi também sistematizada à síntese de benzo[*b*]selenofenos (**Esquema 14**).



Esquema 14: Síntese *one-pot* e sequencial de benzo[*b*]calcogenofenos empregando sais de cobre.⁷⁹

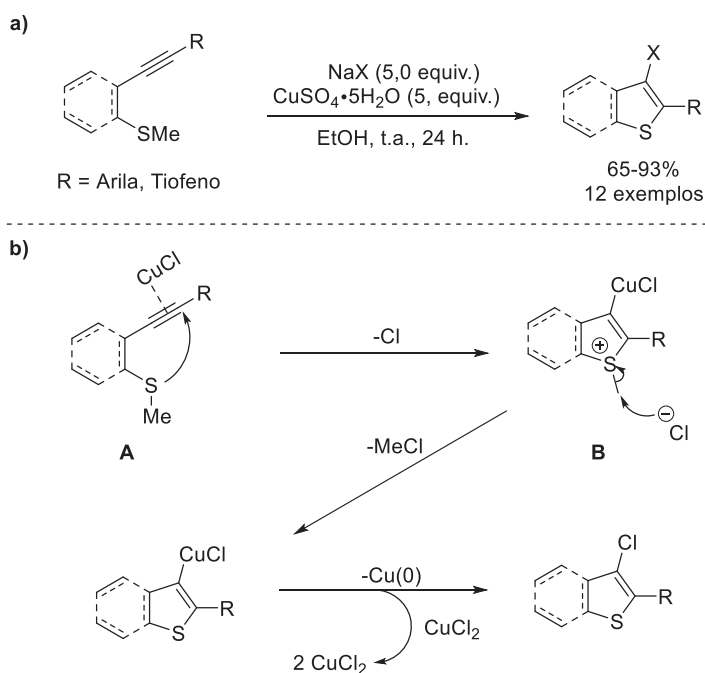
Em 2015, Acharya e colaboradores⁴⁹ descreveram uma eficiente síntese *one-pot* de benzo[*b*]tiofenos. Essa abordagem sequencial, envolve inicialmente uma reação de condensação mediada por base entre derivados da 2-bromoarilacetoneitrilas e ditioesteres seguido de uma tioração intramolecular catalisada por cobre. Através dessa metodologia foi possível a preparação de 26 derivados de benzo[*b*]tiofenos com rendimentos entre 71 a 93% (**Esquema 15**).



Esquema 15: Síntese *one-pot* e sequencial de benzo[*b*]tiofenos empregando sais de cobre.⁴⁹

Anos mais tarde em 2017, Kesharwani e colaboradores⁸⁰ descreveram a preparação de calcogenofenos e benzo[*b*]calcogenofenos funcionalizados com halogênios, sendo essa a primeira metodologia sintética a descrever a funcionalização desses heterocíclcos com o átomo de cloro na posição 3. Para isso, foram empregando sais de cobre II como promotor da reação na presença de NaCl, NaBr e NaI. Através dessa metodologia foi possível a preparação de 12 exemplares de 3-halocalcogenofenos e 3-

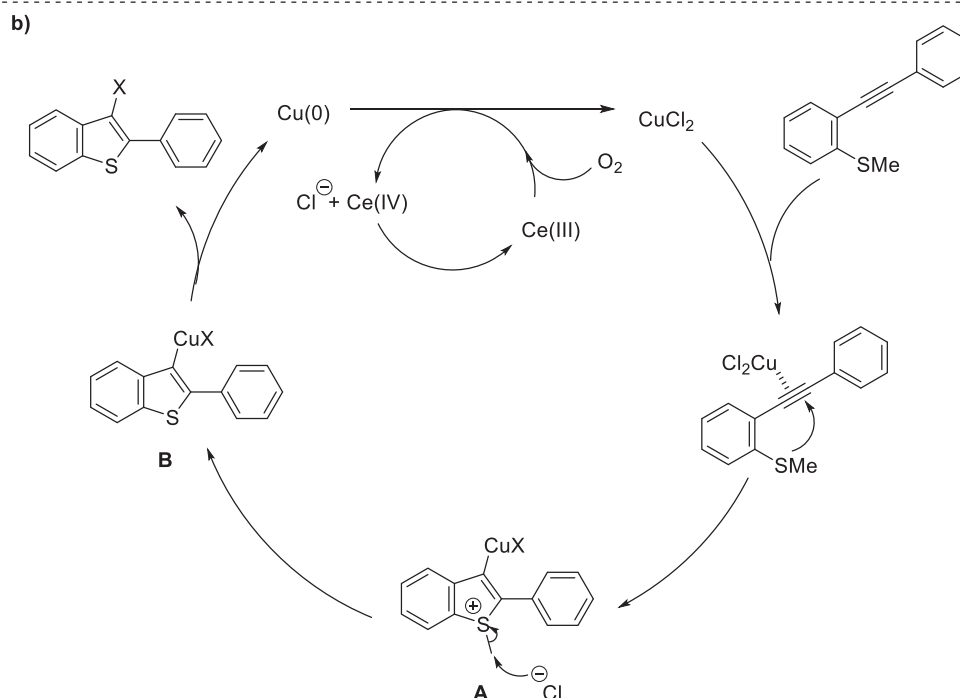
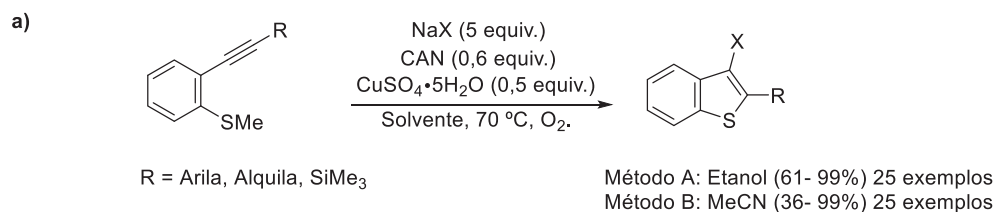
halobenzo[*b*]calcogenofenos com rendimentos entre 65-93% de rendimento (**Esquema 16, a**). O mecanismo da reação de cloração proposto os autores parte do pressuposto que o CuSO_4 em solução de alcoólica, resulta na formação de CuCl_2 que se coordena ao alquino formando a espécie **A**. Uma vez formado esse complexo π ocorre o ataque nucleofílico intramolecular levando a formação de **B** do qual o grupo alquila é removido por meio de uma reação de $\text{S}_{\text{N}}2$. Por fim, ocorre uma eliminação redutiva formando o produto desejado (**Esquema 16, b**).



Esquema 16: a) Síntese de 3-halo benzo[*b*]calcogenofenos empregando metais de transição como agentes promotores. b) Mecanismo proposto para cloração.⁸⁰

Mais recentemente, o mesmo grupo de pesquisa⁸¹ propôs uma metodologia semelhante, para as reações de ciclização, porém dessa vez, empregando menores quantidades de CuSO_4 . O meio reacional empregado utilizou ao invés dos 5 equivalentes de CuSO_4 , apenas 0,5 equiv desse sal sendo necessária a adição de um agente oxidante. Essa metodologia assim como a anterior, ainda descreve o emprego de outros sais de halogênios como fonte de haleto sendo empregados os NaBr e o NaI levando a formação dos respectivos produtos (**Esquema 17, a**). Através dessa metodologia foi possível a preparação de 25 exemplares de benzo[*b*]calcogenofenos 2,3-dissubstituídos. Em termos mecanísticos inicialmente ocorre a coordenação do CuCl_2 , gerado in situ através da reação entre o NaCl e o CuSO_4 , à ligação tripla o que facilita o ataque intramolecular do nucleófilo e leva a formação do intermediário **A**. Esse, uma vez presente no meio reacional, é atacado por ânions cloreto presentes no meio levando a liberação do intermediário **B** como grupo de saída e também, a formação de cloreto de metila, por fim, ocorre uma eliminação

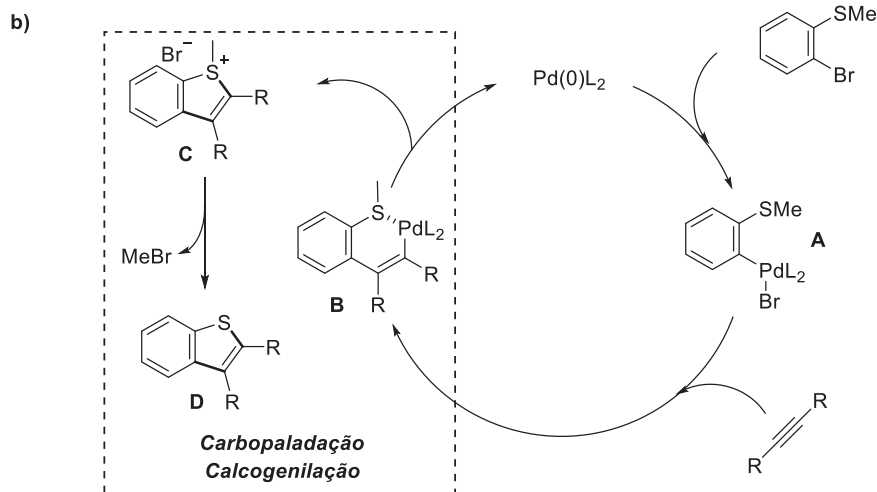
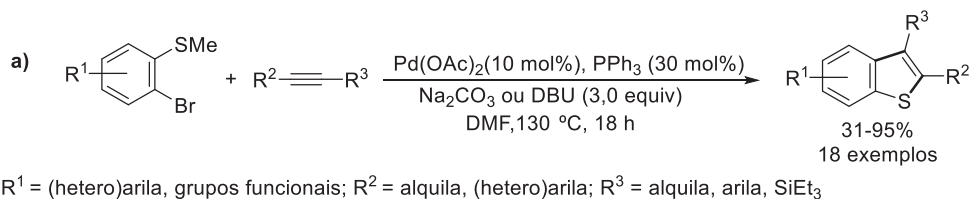
redutiva no intermediário **B** que gera o produto e Cu(0) que é oxidado pelo CAN para Cu(II) e retorna ao ciclo catalítico (**Esquema 17, b**).



Esquema 17: a) Síntese de benzo[*b*]tiofenos 2,3-dissubstituídos empregando metais de transição como agentes promotores. b) Mecanismo proposto para cloração.⁸¹

Empregando uma perspectiva sintética convencional, recentemente Masuya e colaboradores⁸² desenvolveram pela primeira vez uma variação com tioéteres da síntese de indóis de Larock catalisada por paládio.⁸³ A falta de variações sulfuradas da metodologia de Larock para síntese de benzo[*b*]tiofenos está associada ao efeito de envenenamento do paládio com tióis, no entanto, empregando tioéteres esta desvantagem foi superada.⁸⁴ Esta abordagem convergente exibiu uma grande tolerância a grupos funcionais, proporcionando a preparação de diversos derivados utilizando reagentes de fácil obtenção (**Esquema 18, a**). O mecanismo proposto pelos autores primeiramente envolve uma reação clássica de carbopaladação de alcinos com haletos de arila catalisada por Pd(0), na qual é formada a ligação C-C (**B**). Posteriormente, a posição espacial do enxofre direciona uma coordenação intermolecular ao paládio (II) em **B**, ocorrendo na sequência, uma calcogenilação intramolecular para formar o intermediário **C**, que em seguida é

convertido no produto **D** através de uma substituição nucleofílica com o íon brometo presente no meio reacional (**Esquema 18, b**).

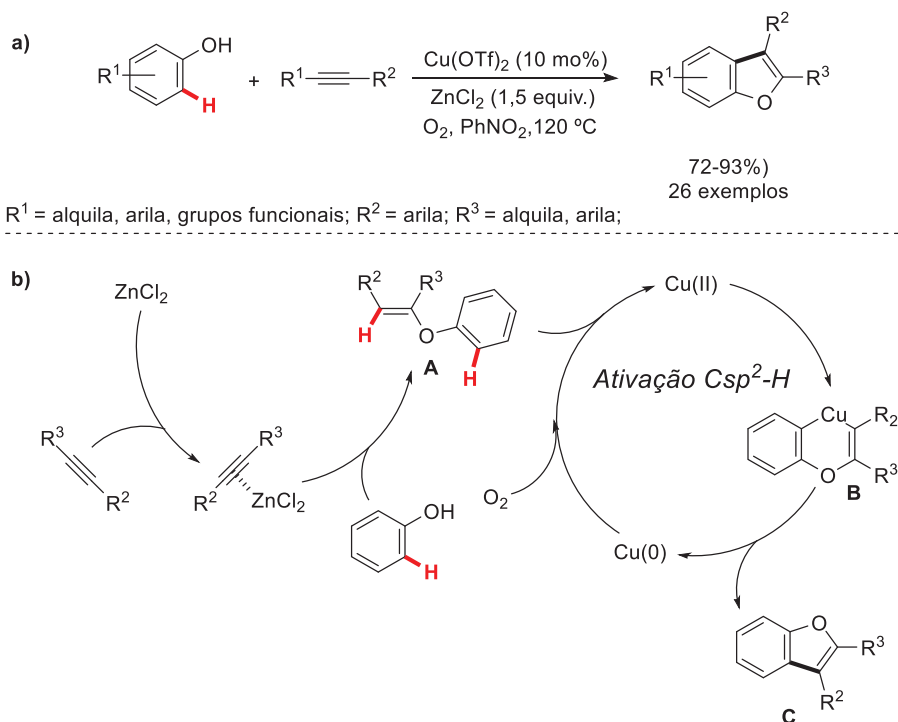


Esquema 18: a) Variação sulfurada da metodologia de Larock para síntese de benzo[*b*]tiofenos. b) Mecanismo da variação sulfurada da metodologia de Larock para síntese de benzo[*b*]tiofenos.⁸²

Por outro lado, reações dominó envolvendo ativação C-H despertam considerável interesse, pois permitem que em um único frasco reacional sejam realizadas diversas etapas para construção de uma molécula complexa.⁸⁵ Aplicando essa estratégia, Zeng e colaboradores⁸⁶ desenvolveram a síntese de benzo[*b*]furanos através de uma reação dominó que envolveu uma adição nucleofílica de fenóis a alquinos internos promovida por ZnCl₂, seguida de uma ciclização oxidativa catalisada Cu(OTf)₂ (**Esquema 19, a**). Essa metodologia permitiu a síntese de uma série de derivados de benzo[*b*]furanos substituídos nas posições 2 e 3 em altos rendimentos.

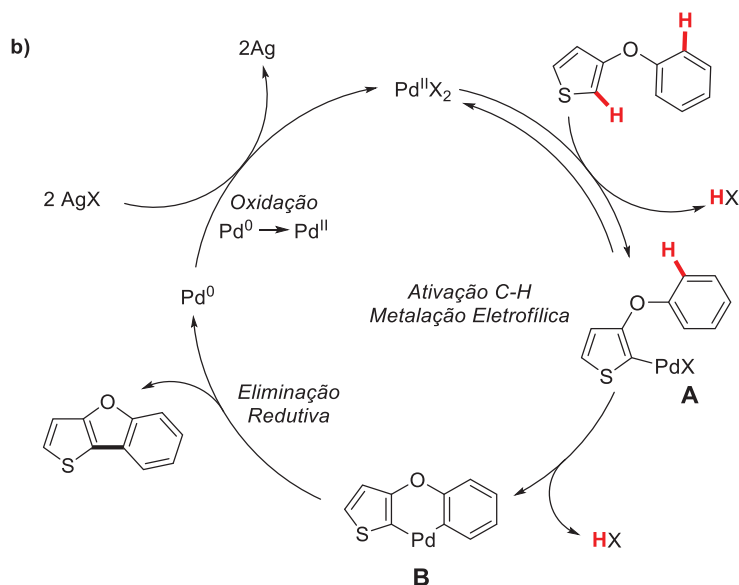
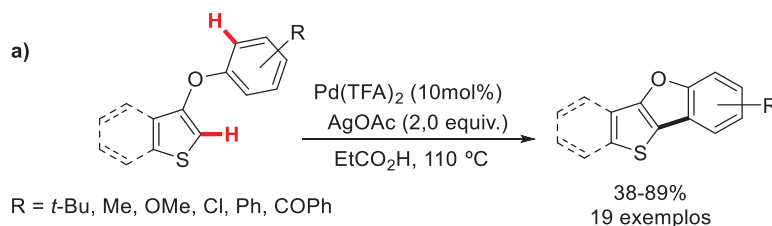
Com base em trabalhos anteriores, os autores propuseram um mecanismo plausível para esta transformação (**Esquema 19, b**). Na primeira etapa, o intermediário **A** é gerado a partir da adição nucleofílica do fenol mediada pela ativação da ligação tripla carbono-carbono com os ácidos de Lewis presentes no meio reacional. Em seguida, esse intermediário na presença de Cu(II) através de uma reação metalação eletrofílica na posição 2 do substituinte fenoxila, direcionada pela coordenação do Cu(II) ao fragmento enol-éter rico em elétrons, forma o metalacido **B**, o qual sofre uma eliminação redutiva

levando a formação do produto esperado **C** e Cu (0), o qual, na presença da atmosfera de O₂ retorna ao ciclo catalítico como Cu(II).



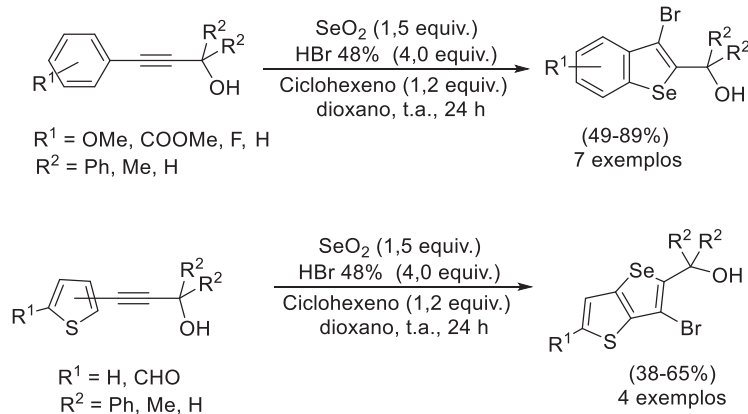
Esquema 19: a) Síntese de benzo[*b*]furanos através do processo dominó. b) Mecanismo proposto para a síntese de benzo[*b*]furanos através de um processo dominó.⁸⁶

Por outro lado, Kaida⁸⁷ e colaboradores descreveram o acoplamento oxidativo intramolecular na posição 2 de tiofenos ou benzo[*b*]tiofenos catalisado por paládio para a construção de benzo[4,5]tieno[3,2-*b*]benzofuranos (**Esquema 20**). O método se mostrou robusto frente a diversos grupos funcionais, obtendo-se rendimentos bons a moderados dos produtos. Os autores propuseram na primeira etapa do ciclo catalítico, uma metalacção eletrofílica reversível regioseletiva na posição 2 do tiofeno ou benzo[*b*]tiofeno empregando o Pd(II), levando a formação do intermediário **A** (**Esquema 21**). Posteriormente, foi sugerido a formação do intermediário metalacíclico **B** através de um processo sequencial de ativação da ligação Csp²-H de modo intramolecular, que em seguida sofre uma eliminação redutiva para formar o produto esperado **C**. A presença de sais de prata foi essencial para este ciclo catalítico, de modo a regenerar o catalisador ativo de Pd(II).⁸⁸



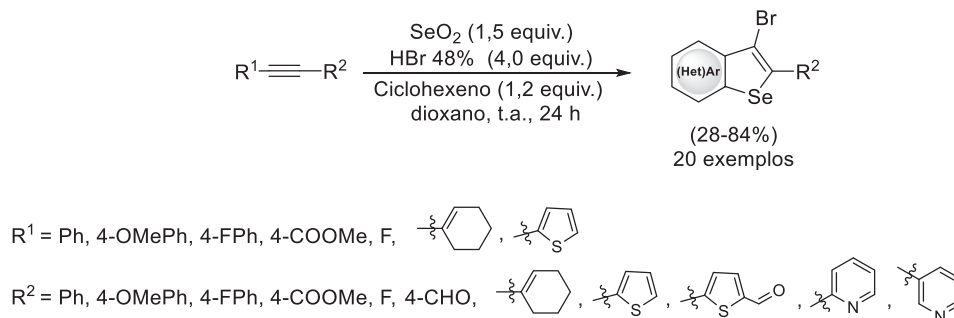
Esquema 21: a) Síntese de benzo[4,5]tieno[3,2-*b*]benzofuranos via acoplamento oxidativo intramolecular catalisados por $\text{Pd}(\text{TFA})_2$. b) Ciclo catalítico para o acoplamento intramolecular oxidativo para obtenção de benzo[4,5]tieno[3,2-*b*]benzofuranos.⁸⁷

No contexto específico da síntese de 3-halobenzo[*b*]selenofenos, temos ainda as reações de selenohalogenação. Essa reação consiste na utilização de um alquino terminal ou interno na presença de uma espécie de Se (IV), gerada *in situ* pela reação entre SeO_2 e HBr. Empregando essa técnica, em 2014, Arsenyan e colaboradores⁸⁹ descreveram uma metodologia simples para a síntese de benzo[*b*]selenofenos a partir de alquinos internos. Através dessa, foram sintetizadas duas classes de heterociclos os benzo[*b*]selenofenos (6 exemplos) e os tiofenos[*b*]selenofenos (4 exemplos), porém esse método se mostrou consideravelmente sensível aos efeitos eletrônicos testados, mostrando-se limitada quando foram avaliados grupos doadores de elétrons em R^1 , casos nos quais não ocorreu a formação do produto (**Esquema 22**).



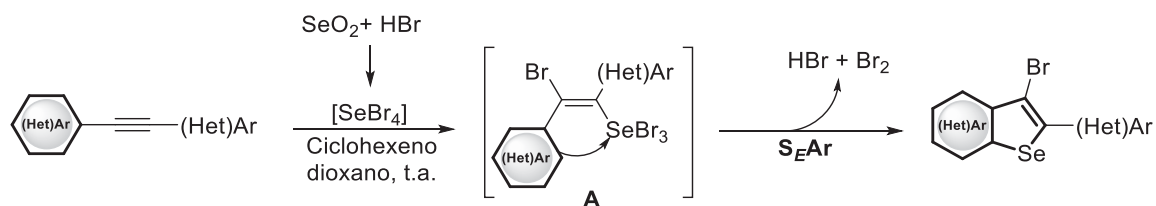
Esquema 22: Síntese de 3-halobenzo[*b*]selenofenos via reações de selenohalogenação.⁸⁹

Incentivado pelos resultados obtidos, o mesmo grupo de pesquisa,⁹⁰ descreveu um trabalho sistemático empregando a mesma metodologia na qual foram feitos estudos mecanísticos e de regioseletividade (**Esquema 23**). Após diversas reações os autores ressaltam que a regioseletividade da transformação foi diretamente afetada pela natureza eletrônica dos grupos ligados aos anéis aromáticos R¹ e R².



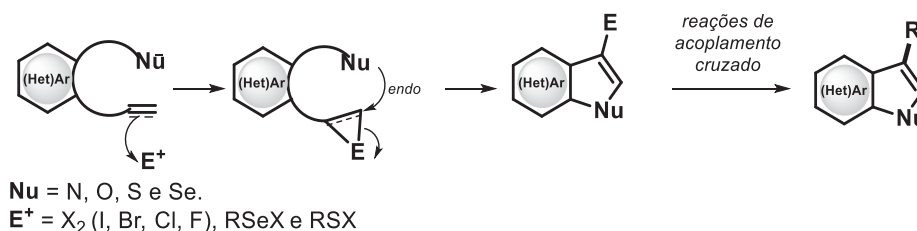
Esquema 23: Síntese de 3-halobenzo[*b*]selenofenos via reações de selenohalogenação.⁹⁰

Em termos mecanísticos, inicialmente foi proposta a geração *in situ* de uma espécie de Se(IV), a qual é atacada pela ligação tripla carbono-carbono, levando a formação do intermediário **A** que através de uma reação de substituição eletrofílica aromática intramolecular a qual produz o benzo[*b*]selenofeno (**Esquema 24**). De forma geral, ficou estabelecido que a ciclização ocorre no lado que apresenta o anel aromático mais rico em elétrons. Além disso, quando estão presentes em ambos os lados grupos doadores de elétrons, a tendência de formação do intermediário **A** aumenta consideravelmente. Porém, com a adição de uma maior quantidade de SeBr₄ foi possível chegar ao produto desejado após longos tempos reacionais. A presente metodologia, também foi empregada em um trabalho mais recente desse grupo de pesquisa, em que são avaliadas as propriedades antioxidantes dos benzo[*b*]selenofenos e seus derivados.⁹¹



Esquema 24: Reações de selenohalogenação.⁸⁹⁻⁹¹

As reações de ciclização nucleofílica mediadas por eletrófilos constituem um dos principais métodos de síntese e obtenção de compostos heterocíclicos e carbocíclicos, apresentando inúmeras aplicações sintéticas.^{92,93} No contexto dos calcogenofenos e benzo[*b*]calcogenofenos, ela tem sido objeto de estudo de diversos grupos de pesquisa ao redor do mundo. Ao passo que em conjunto com a formação do composto heterocíclico, o protocolo de ciclização promovida por eletrófilos permite a incorporação da espécie eletrofílica, trazendo a partir dessa, um centro reativo para a molécula. Através da qual é possível aumentar complexidade estrutural do composto heterocíclico via reações de acoplamentos cruzados catalisadas por metal de transição (**Esquema 25**).



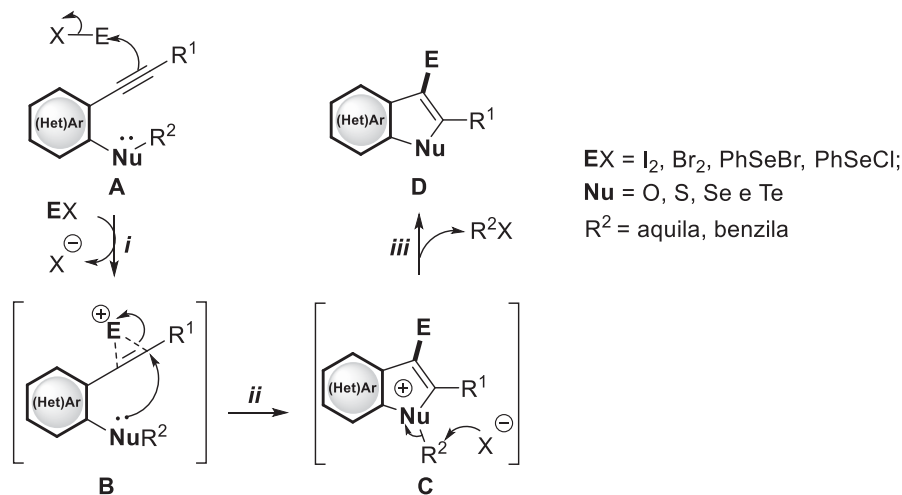
Esquema 25: Ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos (esquema geral).

Para que essa metodologia possa ser empregada é necessária a presença de um nucleófilo (átomos de O, N, S, Se, Te) em proximidade espacial com a ligação tripla no substrato que será ciclizado. São utilizadas diversas fontes eletrofílicas para promover a ciclização, sendo que as mais utilizadas são as de iodo (I_2 , ICl, NIS), bromo (Br_2 , NBS) e selênio (PhSeCl, PhSeBr).

O mecanismo envolvido nas reações de ciclizações nucleofílicas promovidas por eletrófilos em ciclizações do tipo 5-endo-dig de alquinos internos com substituintes na posição *orto* considerando a Teoria da Ligação de Valência (TLV) segue as seguintes etapas:

1. Coordenação do eletrófilo à tripla ligação ($\text{C}\equiv\text{C}$) do alquino interno funcionalizado (**A**), formando o intermediário cationico (**B**) e liberação do ânion remanescente do eletrófilo neutro (*i*);
2. Ataque nucleofílico intramolecular do nucleófilo *anti* ao intermediário cationico, fornecendo o intermediário heterocíclico (**C**);

3. Por fim o ânion remanescente derivado do eletrófilo, através de uma reação de substituição nucleofílica, reage com o grupo *n*-alquila ou benzila ligado ao heteroátomo que realizou a ciclização, levando a formação do produto desejado (**Esquema 26**).^{25,43}



Esquema 26: Mecanismo geral de reações de clização nucleofílica promovida por eletrófilos (esquema geral).

Considerando a Teoria do Orbital Molecular (TOM), o mecanismo envolvido consiste em uma interação orbitalar entre o sistema π do substrato insaturado (alquino interno) com o orbital p_z do eletrófilo presente no meio. Essa interação presente no intermediário catiônico, gera um novo conjunto de orbitais moleculares que apresenta um LUMO de menor energia, com isso, a ligação ($C\equiv C$) torna-se suscetível ao ataque nucleofílico intramolecular do substituinte em posição adequada contendo um par de elétrons livres (**Figura 8, a**). Ainda cabe destacar, que a coordenação do eletrófilo (ácido de Lewis) com o sistema π da ligação ($C\equiv C$) exerce um papel de fundamental importância no mecanismo da reação, pois modifica a simetria dos orbitais de fronteira LUMO do alquino, não oferecendo nenhum prejuízo estereoeletrônico para a ciclização do tipo 5-endo-dig ocorrer (**Figura 8, b**).^{94,95,96,97}

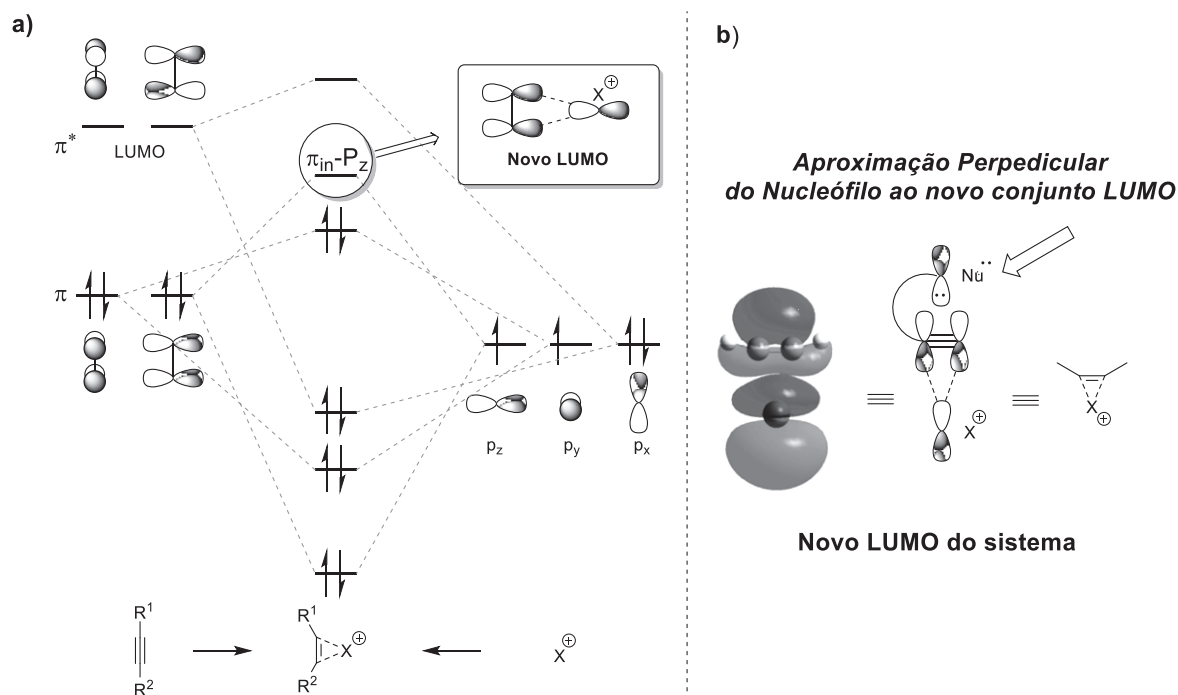
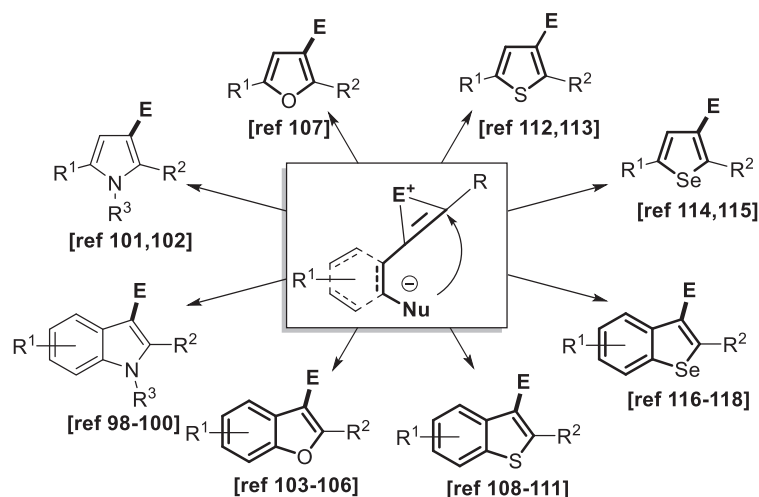


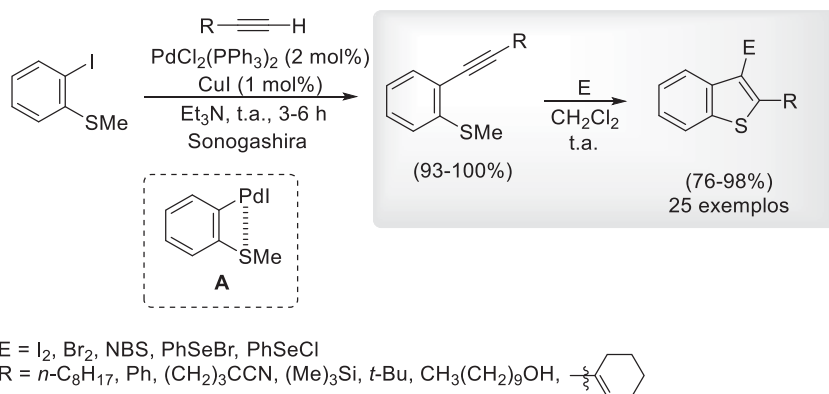
Figura 8: a) Diagrama de orbitais moleculares representando a mudança de simetria do conjunto de orbitais LUMO no alquino após a coordenação com o X^+ . b) Interação HOMO-LUMO entre o nucleófilo-complexo X^+ /alquino.⁶⁸

No contexto da utilização de alquinos contendo um nucleófilo (átomos de O, N, S, Se, Te) em proximidade a ligação tripla e o envolvimento de uma fonte de eletrófilo, onde as mais utilizadas são de iodo (I_2 , ICl, NIS), bromo (Br_2 , NBS) e selênio (PhSeCl, PhSeBr), permite a síntese de inúmeros heterociclos.^{92, 93} Destaca-se por esse protocolo, a formação de núcleos presentes em compostos naturais e fármacos mundialmente utilizados, tais como, indóis,^{98,99,100} pirróis,^{101,102} benzo[b]furanos,^{103,104,105,106} furanos,¹⁰⁷ benzo[b]tiofenos,^{108,109,110,111} tiofenos,^{112,113} entre outros. Além desses, de destaque farmacológico e na produção de novos materiais os benzo[b]selenofenos e selenofenos^{114, 115} também podem facilmente ser preparados utilizando essa abordagem (Esquema 27).



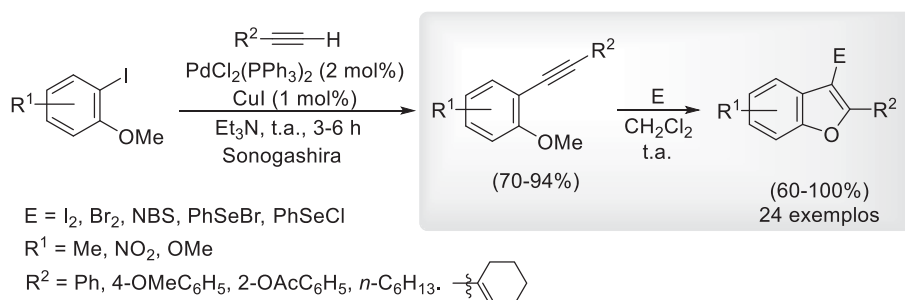
Esquema 27: Versatilidade das reações de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos.⁶⁵

Considerando o escopo da presente tese, serão apresentadas metodologias para a preparação de derivados de benzo[*b*]tiofenos, benzo[*b*]selenofenos e benzo[*b*]furanos. Nesse contexto, o primeiro relato focado na obtenção de benzo[*b*]tiofenos, foi descrito por Larock e colaboradores em 2002.¹⁰⁸ Nesse trabalho, as reações de ciclização nucleofílicas mediadas por eletrófilos foram empregadas na preparação de 31 derivados de benzo[*b*]tiofenos 2,3-dissubstituídos, sendo obtidos rendimentos entre 25-100% (**Esquema 28**). Para a preparação do alquino interno funcionalizado com a porção tio-éter (*o*-alquiniltioanisol), foi utilizado o acoplamento cruzado de Sonogashira entre o *o*-iodotioanisol e alquinos terminais, cabe mencionar que em todos os casos os respectivos *o*-alquiniltioanisóis foram obtidos excelentes rendimentos (93-100%), sendo esse fato atribuído à estabilização do complexo **A** pela coordenação do átomo de enxofre ao paládio (espécie **A**) que estabiliza a mesma e reduz a possibilidade de ocorrência de homoacoplamento (**Esquema 28**).



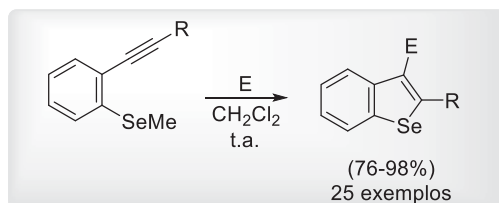
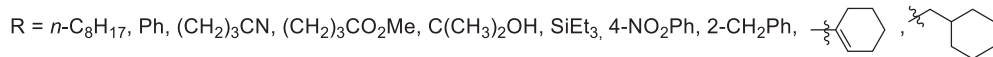
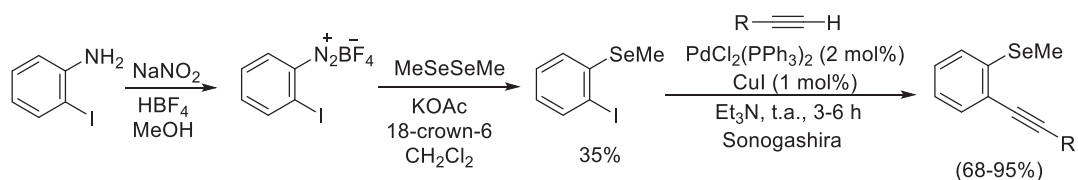
Esquema 28: Síntese de benzo[*b*]tiofenos via ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos.¹⁰⁸

Quanto à síntese de benzo[*b*]furanos proposta pelo mesmo grupo de pesquisa,¹⁰³ assim como na obtenção dos análogos do tiofeno, foi necessária a utilização do acoplamento cruzado de Sonogashira para preparação do reagente de partida. Porém dessa vez, foram utilizados o *o*-iodoanisol e alquinos internos sendo obtidos rendimentos de 70-94%. Através dessa metodologia foi possível a preparação de 24 exemplares de benzo[*b*]furanos com rendimentos de bons a excelentes (**Esquema 29**).¹⁰³



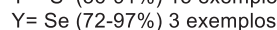
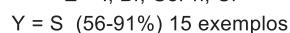
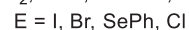
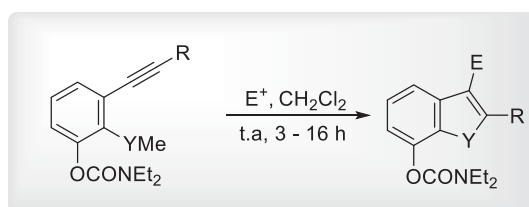
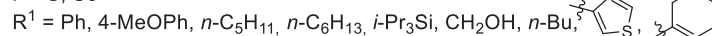
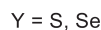
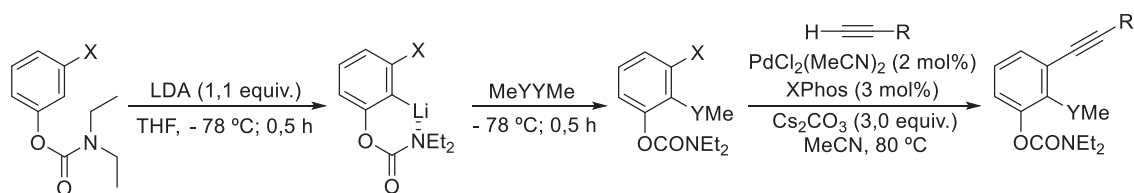
Esquema 29: Síntese de benzo[*b*]furanos via ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos.¹⁰³

Anos mais tarde em 2006, Keshewani¹¹⁶ e colaboradores propuseram a síntese de 3-iodobenzo[*b*]selenofenos através da reação de ciclização de alquinos funcionalizados com o grupo SeMe a posição 2 em relação a tripla ligação. Para a síntese desse material de partida, foram necessárias diversas etapas. Inicialmente foi preparado um sal de diazônio a partir da 2-iodoanilina. De posse do sal de diazônio, o mesmo foi reagido com disseleneto de dimetila, o qual forneceu o *o*-iodoselenoanisol em apenas 35% de rendimento. Finalmente, o *o*-iodoselenoanisol foi submetido ao acoplamento cruzado do tipo Sonogashira perante diversos alquinos terminais levando a formação do *o*-alquínilselenoanisol em rendimentos de 47-96% (**Esquema 30**). De posse dos reagentes de partida passível de ciclização, os mesmos foram aplicados a condições de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos na presença de diferentes fontes de eletrófilos: como I₂, Br₂, NBS, PhSeBr e PhSeCl sendo obtido em todos os casos bons rendimentos na etapa de ciclização sendo obtidos 25 derivados de benzo[*b*]selenofenos 2,3-dissubstituídos.



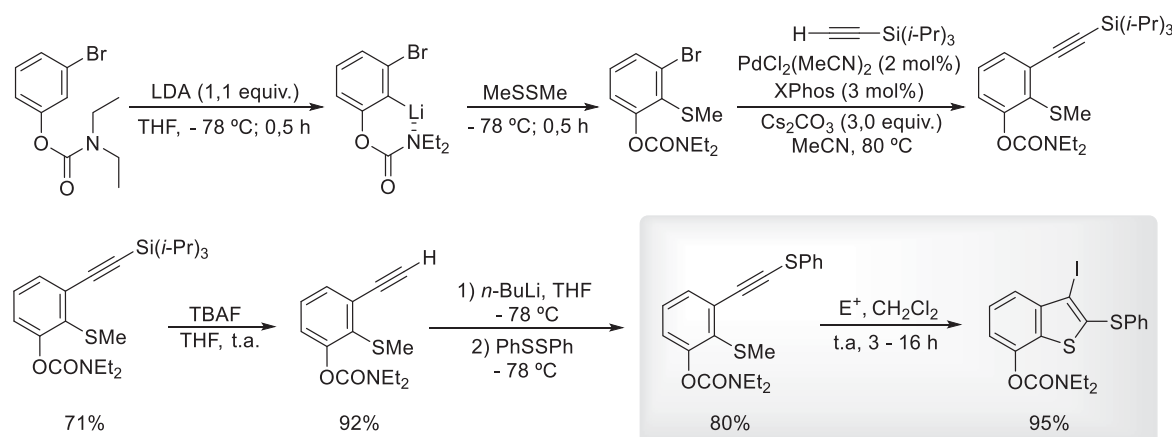
Esquema 30: Síntese de benzo[*b*]furanos via ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos.¹¹⁶

Empregando também as reações de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos, Sanz e colaboradores,¹¹⁷ descreveram a síntese de benzo[*b*]selenofenos polissubstituídos. Para isso, eles utilizaram LDA para realizar a orto-litiação do 3-bromofenilcarbamato de dietila e subsequente reação com dicalcogeneto de dimetila, levando a formação do produto contendo o átomo de calcogênio. Posteriormente, também foi aplicado o acoplamento do tipo Sonogashira para a síntese dos alquinos passíveis de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos derivados do *o*-alquiniltioanisol e do *o*-alquinselenoanisol. Através dessa metodologia foi possível a preparação de 18 exemplares de benzo[*b*]calcogenofenos. Uma Nesse trabalho, também foram sintetizados benzo[*b*]tiofenos em bons rendimentos (**Esquema 31**).



Esquema 31: Síntese de benzo[*b*]tiofenos e benzo[*b*]selenofenos 2,3,6-trisubstituídos via ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos.¹¹⁷

Ainda no mesmo trabalho Sans e colaboradores, descreveram a preparação do 3-iodo-2-tiofenilbenzo[*b*]tiofeno o qual foi obtido em 95% de rendimento na etapa de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos após 4 etapas de preparação dos reagentes de partida. Para isso foi empregada a mesma estratégia anterior, porém, quando obtido *o*-alquiniltioanisol funcionalizado com o grupo S(*i*-Pr)₃, esse foi tratado com fluoreto de tetrabutyl amônio (TBAF), para obtenção do *o*-alquiniltioanisol terminal em 92% de rendimento. Uma vez obtida essa espécie, a mesma foi calcogenilada na presença de *n*-BuLi e dissulfeto de difenila para enfim obter o *o*-tioalquiniltioanisol, passível de ciclização (Esquema 32).

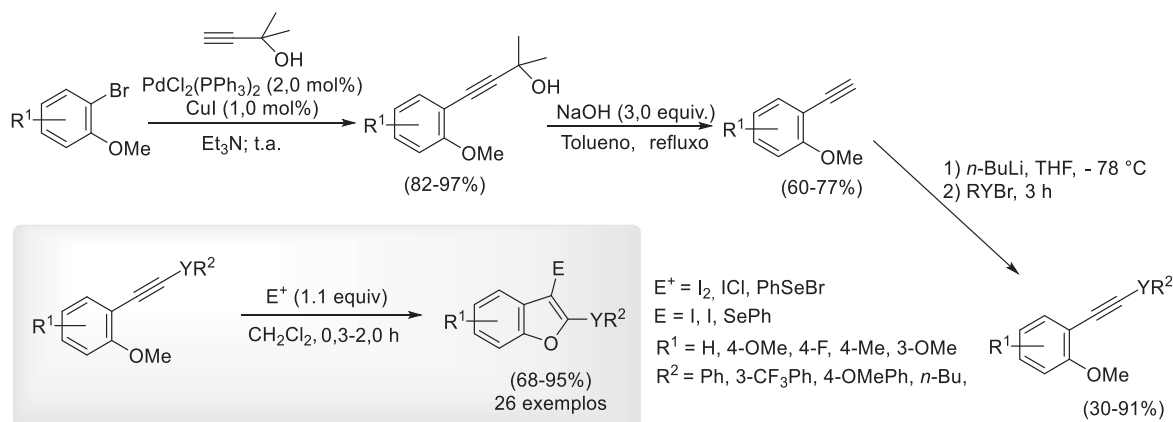


Esquema 32: Síntese de benzo[*b*]tiofenos e benzo[*b*]selenofenos 2,3,6-trisubstituídos via ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos.¹¹⁷

Ainda no contexto de obtenção de derivados de benzo[*b*]calcogenofenos, no ano de 2009 Manarin e colaboradores¹⁰⁵ descreveram uma metodologia para a síntese de derivados de 3-halo-2-organoilcalcogenilbenzo[*b*]furanos (Esquema 33). Assim como no estudo de Sans e colaboradores foram necessárias diversas etapas de preparação para os reagentes de partida. A síntese desses, inicia com a reação de Sonogashira entre derivados de *o*-haloanisóis e alquinos propargílicos, levando aos correspondentes produtos em rendimentos entre (82-97%). De posse desses compostos, os mesmos foram submetidos a reações do tipo retro-Favorski gerando os correspondentes *o*-alquinilanisóis terminais em rendimentos entre (60-77%). Por fim, esses foram calcogenilados com o auxílio de *n*-BuLi e espécies eletrofílicas de S, Se e Te também previamente preparadas, para obtenção dos *o*-calcogenilalquinilanisóis. Ao final desse processo, foram preparados 12 exemplos de *o*-calcogenilalquinilanisóis passíveis de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos em rendimentos entre 30 e 91%.

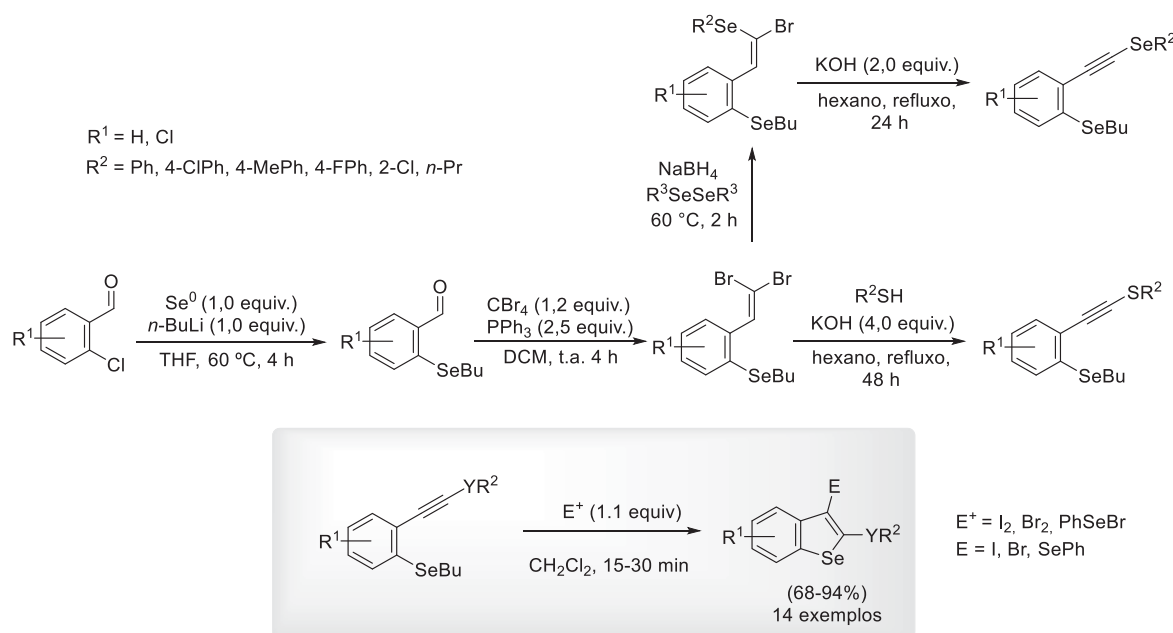
Uma vez obtidos os reagentes de partida, os mesmos foram submetidos a reações de ciclização na presença de eletrófilos como I₂, ICl, PhSeBr e Br₂ e através dessa

metodologia foi possível a síntese de 26 exemplares de 3-halo-2-(organocalcogenil)-benzo[*b*]furanos em rendimentos de razoáveis a excelentes (68-95%).



Esquema 33: Síntese de 3-halo-2-(organocalcogenil)-benzo[*b*]furanos via ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos.¹⁰⁵

Em 2017, Perin e colaboradores¹¹⁸ também descreveram a síntese de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[*b*]selenofenos (**Esquema 34**). Assim como nas demais metodologias, foram necessárias diversas etapas de preparação para os reagentes de partida, porém, o derivado de 1,1-dibromoalqueno foi utilizado como precursor da ligação tripla passível de ciclização. Essa estratégia possibilitou alcançar os derivados de benzo[*b*]calcogenofenos sem a utilização do acoplamento cruzado de Sonogashira. Através dessa metodologia foi possível a preparação de 14 exemplares de 3-halo-2-organocalcogenilbenzo[*b*]selenofenos até então inéditos na literatura em rendimentos de 68-94%.



Esquema 34: Síntese de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[*b*]selenofenos via ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos.¹¹⁸

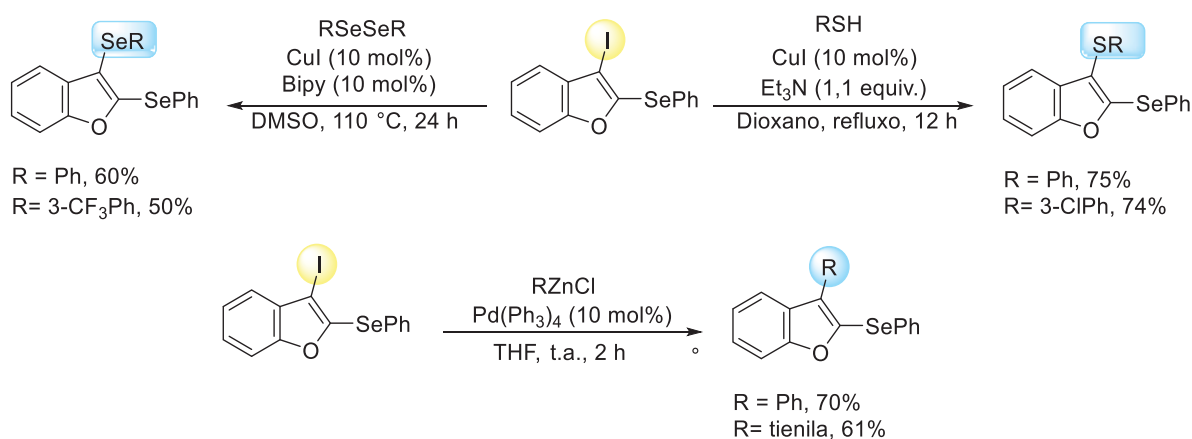
Ainda em termos sintéticos existem várias outras metodologias para a síntese de benzo[*b*]calcogenofenos, incluindo ciclizações nucleofílicas promovidas por adições nucleofílicas intramoleculares^{119,120} e ciclizações radiculares,⁶⁷⁻⁷⁰ condensações intramoleculares,^{121,122,123} reações catalisadas por metais de transição^{124,77-80,125,126} e também ciclizações mediadas por iodo hipervalente.^{127,128,129,130} Apesar desses avanços, os métodos atuais geralmente empregam várias etapas sintéticas distintas, que consomem tempo, custos e produzem resíduos. Isso é especialmente importante quando o grau de substituição do benzo[*b*]calcogenofenos é alto, como no caso dos benzo[*b*]calcogenofenos 2,3-dissubstituídos. Nesse sentido, buscando aprimorar a preparação desses compostos, os calcogenoalquinos são intermediários muito úteis, pois por meio de ciclizações nucleofílicas promovidas por eletrófilos de um átomo de calcogênio espacialmente próximo, vários 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos podem ser preparados e funcionalizados posteriormente por reações de acoplamento para a síntese de moléculas mais complexas.

2.4 Aplicações de benzo[*b*]calcogenofenos 2,3-dissubstituídos em reações de acoplamento cruzado, desproteções e rearranjos

A reatividade dos benzo[*b*]calcogenofenos e seus derivados têm sido amplamente explorada, principalmente em reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki e Sonogashira. Além disso, também foram descritas outras reações como captura dos seus

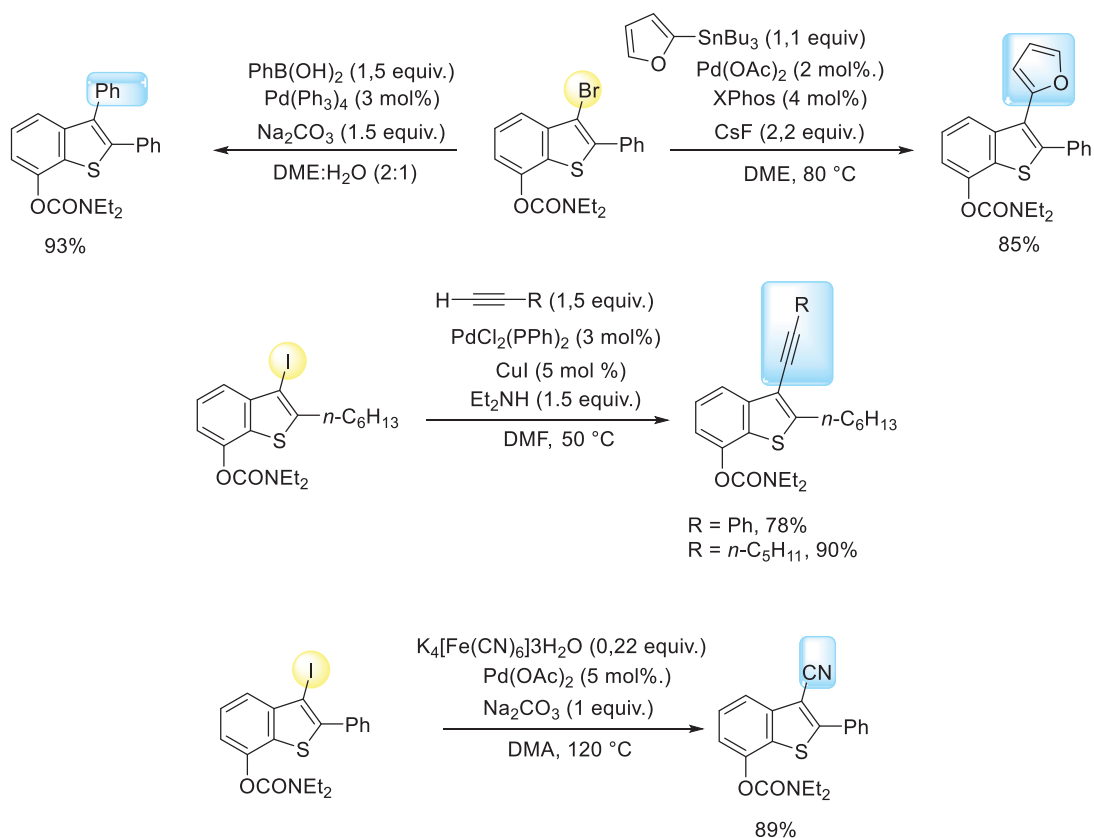
respectivos ânions por aldeídos bem como, reações de acoplamento de Ullmann, dentre outras. Cabe destacar, que muitas dessas reações de aplicações sintéticas só são possíveis pela presença de um átomo de halogênio presente na molécula.^{68,70,76}

No contexto dos benzo[*b*]furanos, foi descrito por Manarin¹⁰⁵ e colaboradores a aplicação dos derivados de 3-halo-2-(organolcalcogenil)benzo[*b*]furanos em reações de acoplamento do tipo Ullmann catalisadas por cobre, e acoplamentos cruzados de Negishi. Diferentes derivados de 3-halo-2-(organolcalcogenil)benzo[*b*]furanos foram empregados nessas reações, sendo obtidos bons rendimentos em todos os casos (**Esquema 35**).



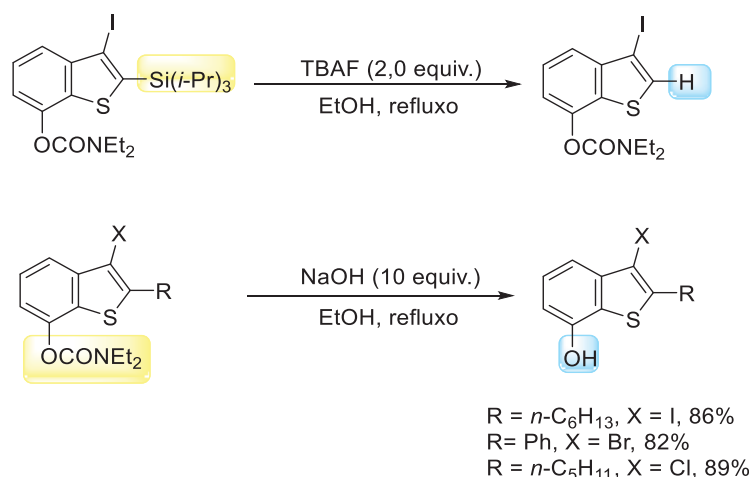
Esquema 35: Aplicação de 3-halo-2-(organolcalcogenil)benzo[*b*]furanos em reações de Ullmann e Negishi.¹⁰⁵

Por outro lado, os derivados de 3-halobenzo[*b*]tiofenos,¹¹⁷ foram avaliados frente a reações de acoplamento cruzado de Suzuki, Sonogashira e Stille, bem como em reações de cianação catalisadas por Pd no trabalho descrito por Sans e colaboradores. Assim como nos casos dos benzo[*b*]furanos, em todas as reações avaliadas foram observados bons rendimentos, com destaque para a reação de Suzuki a qual permitiu alcançar o produto desejado em 93% de rendimento (**Esquema 36**).



Esquema 35: Aplicação de 3-halo-2-organoillbenzo[*b*]tiofenos em reações de acoplamento cruzado.¹¹⁷

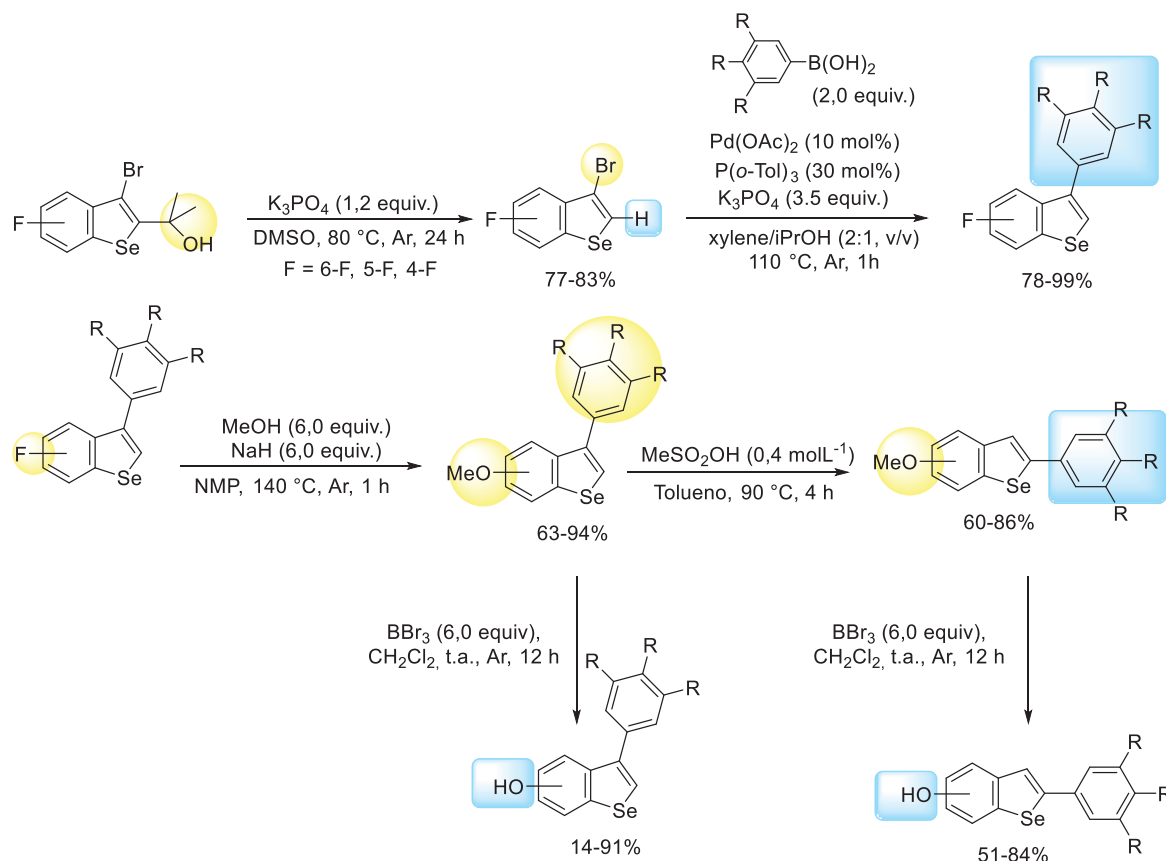
Além disso, os derivados de benzo[*b*]tiofenos também foram avaliados em reações de desproteção na presença de fluoreto de tetrabutyl amônio (TBAF), sendo obtido 93% de rendimento, e ainda em reações de hidrólise em meio fortemente básico. Nessa última condição, foram avaliados três diferentes derivados de benzo[*b*]tiofenos sendo obtidos rendimentos em torno de (82-89%) o que demonstra a estabilidade desses compostos sob condições reacionais drásticas (**Esquema 36**).



Esquema 36: Aplicação de 3-halo-2-organoillbenzo[*b*]tiofenos em reações de desproteção.¹¹⁷

Os benzo[*b*]selenofenos apresentam um panorama de aplicações sintéticas bem semelhante aos descritos para seus análogos de enxofre e oxigênio, sendo também explorados em acoplamentos cruzados de Suzuki e Sonogashira.¹¹⁶ Porém, os benzo[*b*]selenofenos ainda tiveram sua reatividade avaliada frente a outras reações.

Em um trabalho descrito por Arsenyan e colaboradores para avaliação de derivados de benzo[*b*]selenofenos perante a propriedade biológica antioxidante,⁵⁷ esses compostos, foram submetidos a uma série de transformações químicas para alcançar as moléculas de interesse. Nesse sentido, foram empregadas como estratégias sintéticas: a reação de retro-Favorskii na presença de base, o acoplamento cruzado de Suzuki, reações de substituição nucleofílica aromática, isomerização e desproteção. Cabe ressaltar que os derivados de benzo[*b*]selenofenos com diferentes graus de substituição foram submetidos a essas reações, e na maioria dos casos foram obtidos rendimentos de bons a excelentes (**Esquema 37**).



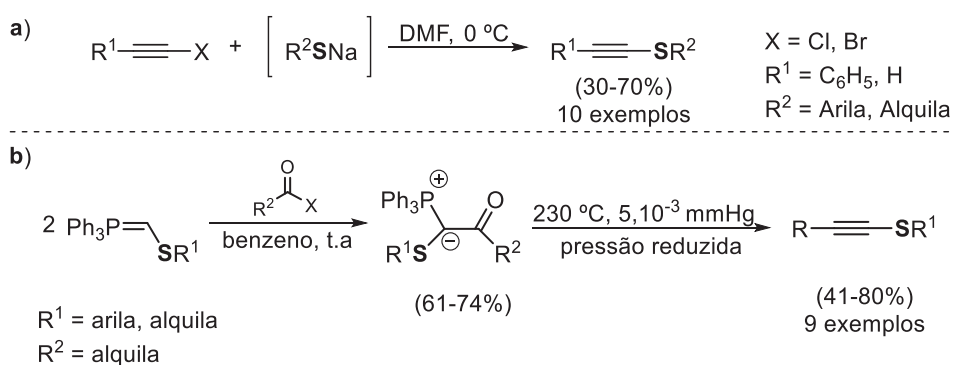
Esquema 37: Aplicação de derivados de 3-halobenzo[*b*]selenofenos em diversas reações.⁵⁷

Considerando as diversas reações que os derivados de benzo[*b*]calcogenofenos podem ser aplicados, é possível inferir que esses núcleos heterocíclicos apresentam uma considerável estabilidade frente a condições reacionais drásticas. Essa característica, permite que os mesmos possam ser submetidos a uma série de reações consecutivas sem risco de decomposição.

2.5 Calcogenoalquinos

Os calcogenoalquinos são importantes intermediários sintéticos aplicados em diversos tipos de reações, como por exemplo, em cicloadições,¹³¹ síntese de compostos heterocíclicos como 2,3-bis(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos,¹³² benzo[*b*]furanos 2,3-dissubstituídos,¹⁰⁵ 1,2,3-triazóis,^{133,134} e olefinas substituídas.^{135,136,137,138} Em termos sintéticos, existem diferentes formas de obtenção de calcogenoalquinos, as quais de uma maneira geral, envolvem o uso de metais de transição.¹⁴⁴⁻¹⁴⁸ A seguir serão revisadas algumas metodologias importantes para a síntese desses compostos.

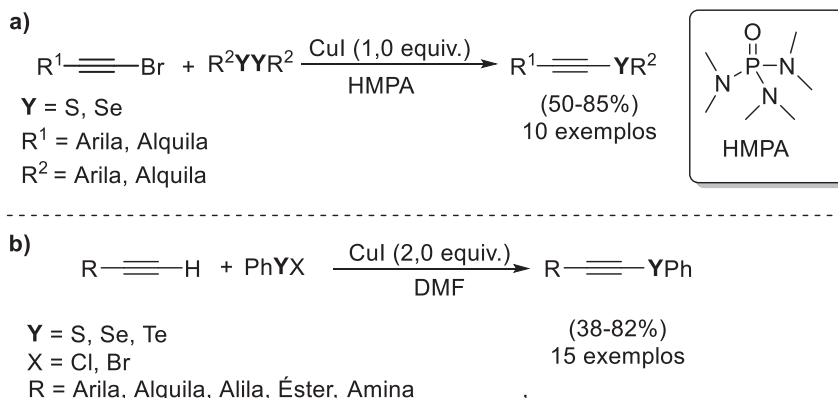
Embora o primeiro relato da obtenção de calcogenoalquinos tenha sido em 1956 por Truce e colaboradores,¹³⁹ o primeiro estudo sistemático para a preparação de tioalquinos só foi realizado na década de 1960 por Ziegler e colaboradores.¹⁴⁰ Os autores realizaram a síntese de 10 exemplares com rendimentos que variaram entre 30 e 70%, empregando 1-haloalquinos e ânions tiolato de sódio gerados in situ (**Esquema 38, a**). Anos mais tarde, já na década de 1980, Comasseto e colaboradores¹⁴¹ empregando a pirólise de α -acil- α -tiometilenotriphenilfosforanas,^{142, 143} propuseram a síntese de 9 exemplares de tioalquinos com rendimentos de razoáveis a excelentes 41-80% (**Esquema 38, b**).



Esquema 38: a) Estudo sistemático de Ziegler empregando ânions tiolatos de sódio;¹⁴⁰ b) Síntese de tioalquinos empregando a pirólise de α -acil- α -tiometilenotriphenilfosforanas¹⁴¹

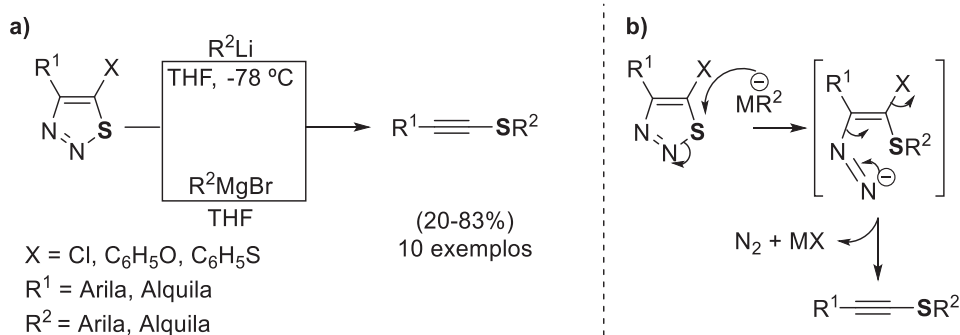
Já na década de 1990, foram relatados os primeiros métodos para síntese de calcogenoalquinos empregando metais de transição. Nesse contexto, Braga e colaboradores¹⁴⁴ propuseram a síntese desses compostos empregando iodeto de cobre em quantidades estequiométricas para promover a reação de acoplamento entre 1-bromoalquinos e dicalcogenetos de diorganoíla na presença de hexametilfosforamida (HMPA). De forma geral os calcogenoalquinos foram obtidos em bons rendimentos, entretanto, quando foram utilizados dissulfetos de diorganoíla, apenas rendimentos moderados foram obtidos. Além disso, essa metodologia envolvia o emprego de derivados de 1-bromoalquinos como reagentes de partida, o que caracteriza uma desvantagem para essa metodologia tendo em vista a instabilidade desse reagente (**Esquema 39, a**). Considerando que a limitação da metodologia descrita anteriormente se dava pela instabilidade e dificuldade da preparação dos derivados 1-bromoalquinos e que quando foram utilizados dissulfetos de diorganoíla os rendimentos foram inferiores aos análogos com selênio. Novamente Braga e colaboradores,¹⁴⁵ no mesmo ano, propuseram um novo método para a síntese de calcogenoalquinos na qual também foi utilizado o cobre como promotor da reação entre alquinos terminais e haletos de fenil calcogenila. Entretanto,

assim como no trabalho anterior, quando foram utilizadas espécies eletrofílicas de enxofre os rendimentos foram baixos em comparação aos análogos com selênio (**Esquema 39, b**).



Esquema 39: a) Síntese de calcogeno alquinos empregando dicalcogenetos de diorganoíla e CuI como promotor;¹⁴⁴ b) Síntese de calcogeno alquinos empregando haletos de fenil calcogenila e CuI como promotor.¹⁴⁵

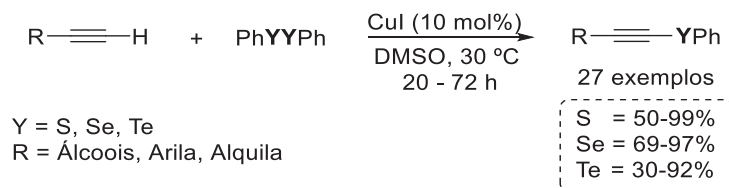
Anos mais tarde, Dehaen e colaboradores¹⁴⁶ propuseram uma metodologia para a síntese de tioalquinos a partir de derivados de 1,2,3-tiadiazóis. Nessa nova metodologia, esse heterociclo foi tratado com compostos organometálicos de organolítio e organomagnésio para a obtenção de 10 exemplares de tioalquinos em rendimentos que variaram entre 20 e 83% (**Esquema 40, a**). O mecanismo proposto pelos autores, envolve o ataque nucleofílico do composto organometálico ao átomo de enxofre do 1,2,3-tiadiazol o que leva à abertura do mesmo e após um rearranjo N₂ é liberado e o tioalquino é formado (**Esquema 40, b**).



Esquema 40: a) Síntese de tioalquinos empregando organometálicos e derivados de 1,2,3-tiadiazóis;¹⁴⁶ b) Mecanismo proposto pelos autores.

Já nos anos 2000 surgiram os primeiros relatos da síntese de calcogenoalquinos empregando metais de transição em quantidades catalíticas. Em 2004, Bieber e colaboradores¹⁴⁷ propuseram a síntese de tio, selênio e teluroalquinos utilizando iodeto de cobre como catalisador na presença de dicalcogenetos de difenila e alquinos terminais (**Esquema 41**). Através dessa metodologia, foi possível a preparação de 27 exemplos de

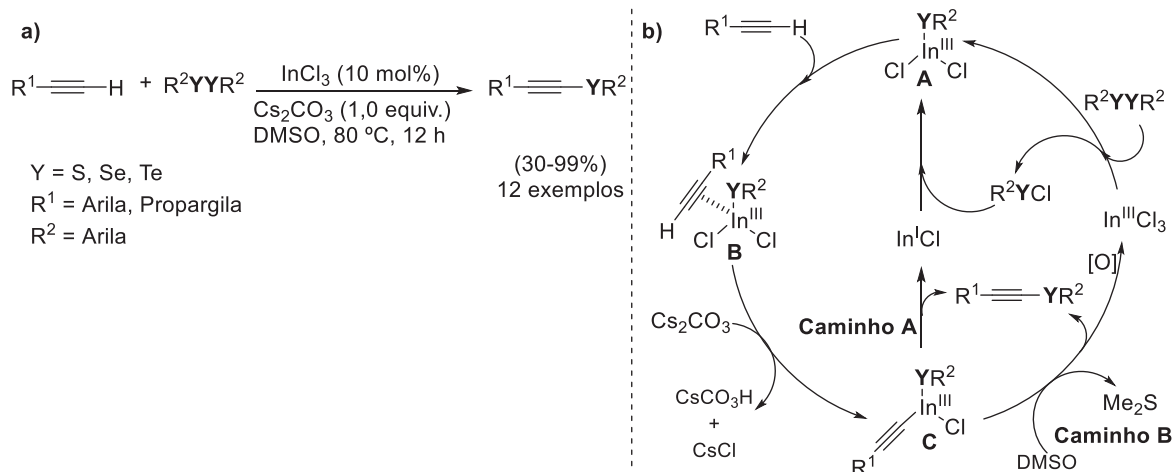
calcogenoalquinos funcionalizados com diversos substituintes derivados de álcoois, grupos arila e alquila.



Esquema 41: Síntese de calcogenoalquinos empregando sais de cobre como catalisador.¹⁴⁷

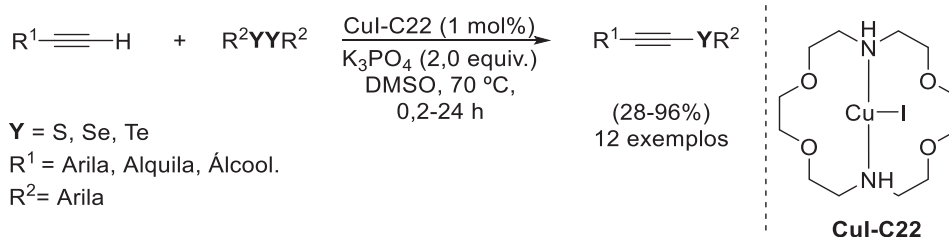
Empregando quantidades catalíticas de sais de In(III), Schneider e colaboradores¹⁴⁸ sintetizaram diversos calcogenoalquinos utilizando trihaletos de índio(III) como catalisadores da reação de acoplamento entre dicalcogenetos de difenila e alquinos na presença de carbonato de céσιο como base (**Esquema 42, a**). Através dessa metodologia, foi possível a obtenção de 12 exemplares de calcogenoalquinos em rendimentos que variaram entre 30 e 99%.

Em termos mecanísticos, os autores propuseram duas possibilidades (**Esquema 42, b**). Inicialmente, o InCl_3 reage com o dicalcogeneto de diarila para formar a espécie (**A**) e R^2YCl através de uma clivagem heterolítica da ligação **Y-Y**. A espécie $\text{R}^2\text{YIn(III)Cl}_2$ se coordena ao alquino terminal formando um complexo π (**B**). Uma vez formada essa espécie, o hidrogênio é abstraído pela base presente no meio formando o intermediário (**C**), que uma vez formado, através de uma eliminação redutiva leva a formação do produto desejado. O InCl gerado no meio, pode reagir com o R^2YCl para regenerar o $\text{R}^2\text{YIn(III)Cl}_2$ através de uma adição oxidativa (caminho **A**). O InCl_3 também pode ser regenerado através da ação oxidante do DMSO (caminho **B**). Um fator que corrobora o caminho **B** é o decréscimo dos rendimentos observados quando foram avaliados outros solventes polares apróticos na etapa de otimização das condições reacionais.



Esquema 42: a) Síntese de calcogenoalquinos utilizando catálise de índio;¹⁴⁸ b) Ciclo catalítico proposto pelos autores.

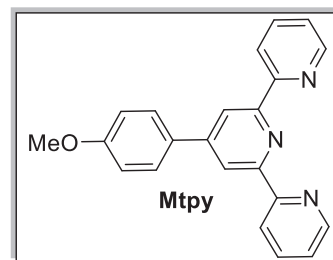
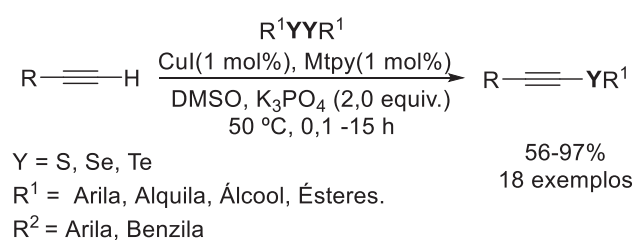
A partir da utilização de metais de transição como catalisadores para a síntese de calcogenoalquinos, começaram a ser descritas metodologias envolvendo ligantes orgânicos, afim de diminuir a carga catalítica utilizada até então para a preparação desses compostos. Nesse sentido, Movassagh¹⁴⁹ e colaboradores descreveram duas metodologias. A primeira empregando como ligante (C22) para o iodeto de cobre (I) na reação de acoplamento cruzado entre alquinos terminais e dicalcogenetos de diarila na presença de dois equivalentes de base e DMSO como solvente (**Esquema 43**). Esse protocolo, se mostrou eficiente para a síntese de selenoalquinos entretanto, quando dissulfetos e diteluretos de arila foram empregados nas mesmas condições reacionais, os rendimentos reduziram consideravelmente



Esquema 43: Síntese de calcogenoalquinos utilizando CuI-C22.¹⁴⁹

No mesmo ano, Movassagh e colaboradores¹⁵⁰ propuseram a utilização do ligante quelante 4'-(4-metoxifenil)-2,2':6',2''-terpiridina (Mtpy) e Cu(I). O emprego desse ligante, de forma geral, se mostrou mais efetivo para a síntese de diversos calcogenoalquinos, sendo possível obter rendimentos semelhantes perante os dicalcogenetos de S, Se e Te o que era até então difícil de ser alcançado tendo em vista as diferentes reatividades que esses átomos apresentam. Além disso, essa metodologia trouxe alguns aprimoramentos em relação à anterior como menores tempos reacionais e temperaturas mais baixas (**Esquema**

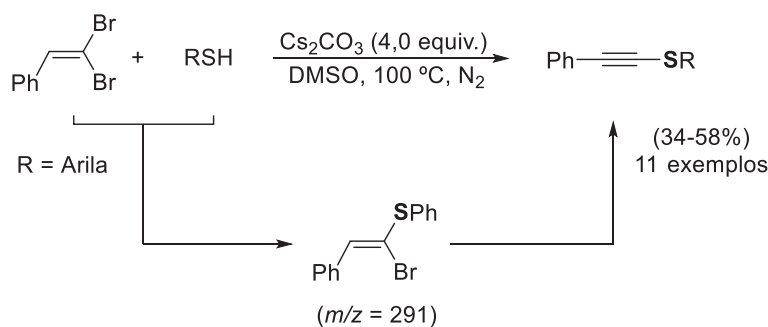
44, a). Os autores também propuseram um ciclo catalítico para reação, segundo eles, inicialmente o intermediário de Cu(I) **A** é rapidamente formado no meio reacional contendo CuI, Mtpy (L_n), o dicalcogeneto e o fostato de potássio. Uma vez formado o intermediário **A**, na presença do alquino terminal, é formado o intermediário **B** o qual sofre uma eliminação redutiva levando a formação do produto desejado e restaurando a espécie de Cu(I) no meio reacional a qual retorna ao ciclo (**Esquema 44, b**).



Esquema 44: a) Síntese de calcogenoalquinos utilizando CuI/Mtpy como sistema catalítico;¹⁵⁰ b) Ciclo catalítico proposto pelos autores.

Outro método descrito para síntese de tioalquinos, foi desenvolvido por Ni e colaboradores (**Esquema 45**).¹⁵¹ No protocolo foi relatado a síntese de tioalquinos a partir do (2,2-dibromovinil)benzeno empregando derivados de tiofenóis como fonte de enxofre e carbonato de céσιο (4,0 equiv.) como base. Através dessa metodologia foi possível a obtenção de 11 exemplares em rendimentos que variaram entre 34 e 58%.

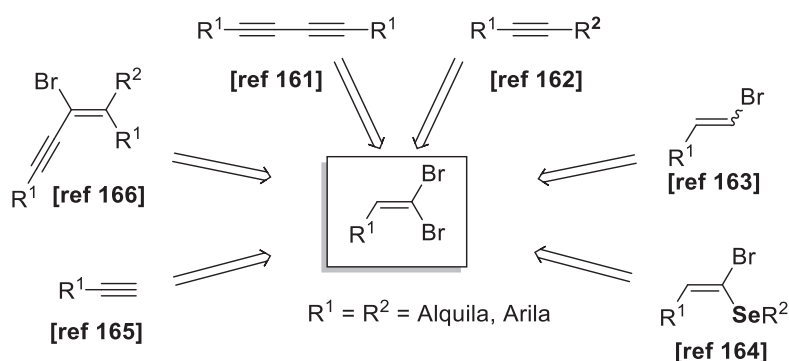
Para propor o mecanismo da reação, os autores realizaram um experimento controle empregando cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM). Nesse experimento, os reagentes de partida (2,2-dibromovinil)benzeno e o tiofenol foram submetidos às melhores condições reacionais para a obtenção dos tioalquinos, durante 4 horas. Decorrido esse tempo, uma alíquota da reação foi analisada e observou-se que além da banda de eluição correspondente ao produto ($m/z = 210$) também verificou-se outra banda de eluição, cujo espectro de massas correspondente apresentou razão massa carga do íon molecular de $m/z = 291$. Com isso os autores propuseram que o mecanismo da reação passa pelo intermediário (Z)-(2-bromo-2-sulfanilvinil)benzeno (**Esquema 45**).



Esquema 45: Síntese de tialquinos mediada por Cs_2CO_3 .¹⁵¹

2.6 Derivados de 1,1-dibromoalquenos

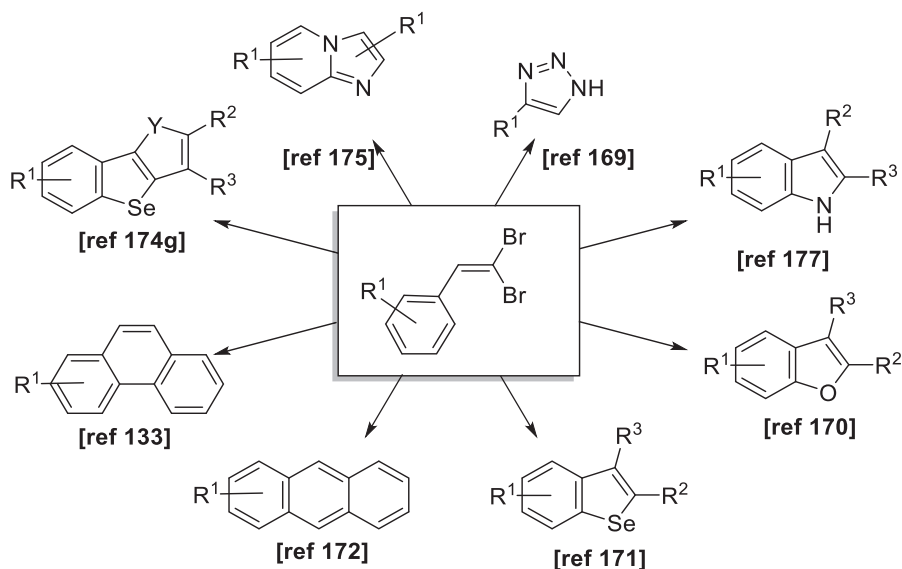
Os derivados de 1,1-dibromoalquenos são estruturas sintéticas extremamente versáteis,¹⁵² através das quais é possível a síntese de diversos compostos que vão desde reações de eliminações na presença de organometálicos, como na reação de Corey-Fuchs¹⁵³ até a síntese dominó de diversos compostos heterocíclicos de estruturas complexas empregando metais de transição.^{154,155,156,157,158,159,160} Dentre os diversos exemplos da versatilidade sintética que esses apresentam, temos o emprego de derivados de 1,1-dibromoalquenos em reações para obtenção de 1,4-butadienos em meio livre de metais de transição (**Esquema 46**),¹⁶¹ bem como reações de acoplamento frente a haletos orgânicos para obtenção de 1,2-difenilacetilenos,¹⁶² síntese estereoseletiva de derivados de β -bromoestirenos de configuração *E*.¹⁶³ Além disso, esses compostos também são empregados em reações de calcogenilação na presença de dicalcogenetos de diorganoíla,¹⁶⁴ síntese de alquinos terminais com sulfeto de sódio¹⁶⁵ assim como na preparação de eninos através da reação de acoplamento Cruzado de Negishi.¹⁶⁶



Esquema 46: Alguns exemplos de aplicações sintéticas dos 1,1-dibromoalquenos.

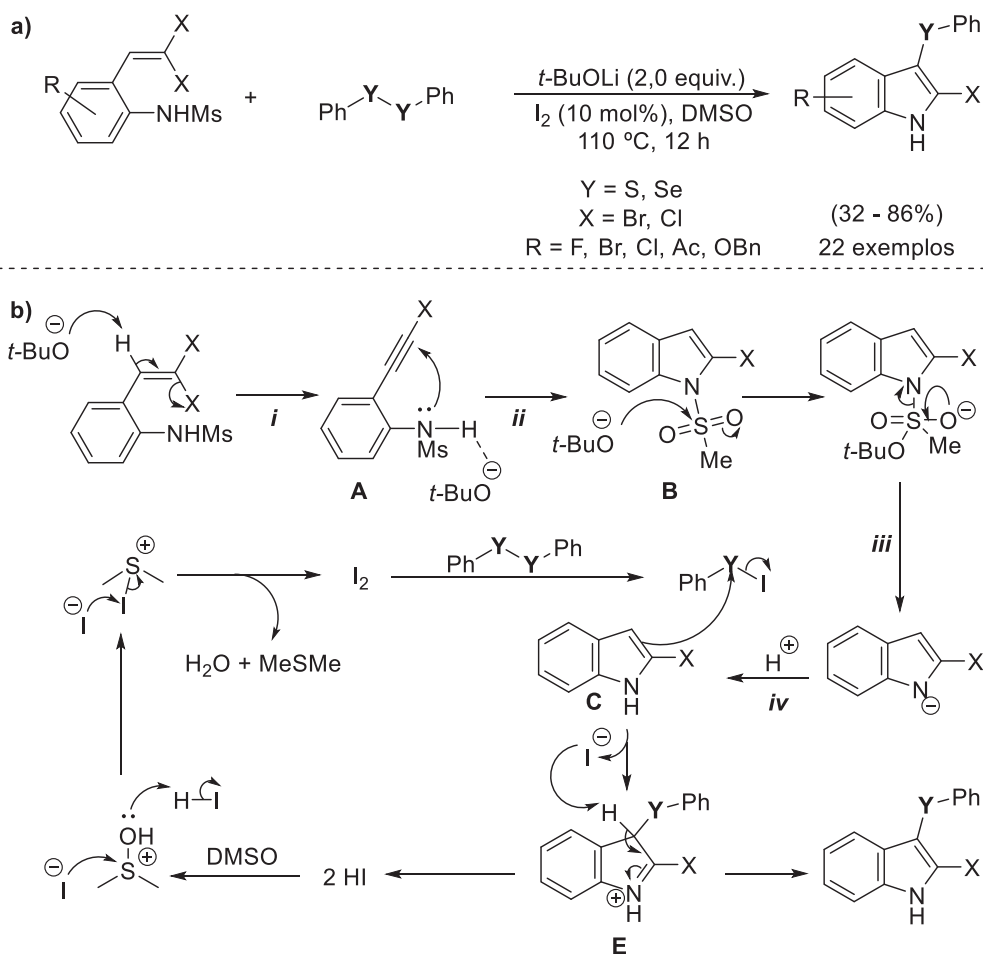
No contexto da obtenção de moléculas complexas, os derivados de 1,1-dibromoalquenos são importantes, intermediários, os quais podem ser aplicados na síntese

de diversas classes de compostos heterocíclicos bem com outros compostos com arquiteturas moleculares sofisticadas.^{167,168} Dentre esses estão: os 1,2,3-triazóis,¹⁶⁹ benzo[*b*]furanos,¹⁷⁰ benzo[*b*]selenofenos,¹⁷¹ indois, polienos,¹⁷² derivados de fenantrenos¹⁷³ assim como, benzo[*b*]calcogenofenos fundidos dentre outros compostos heterocíclicos (**Esquema 47**).^{174,175,176}



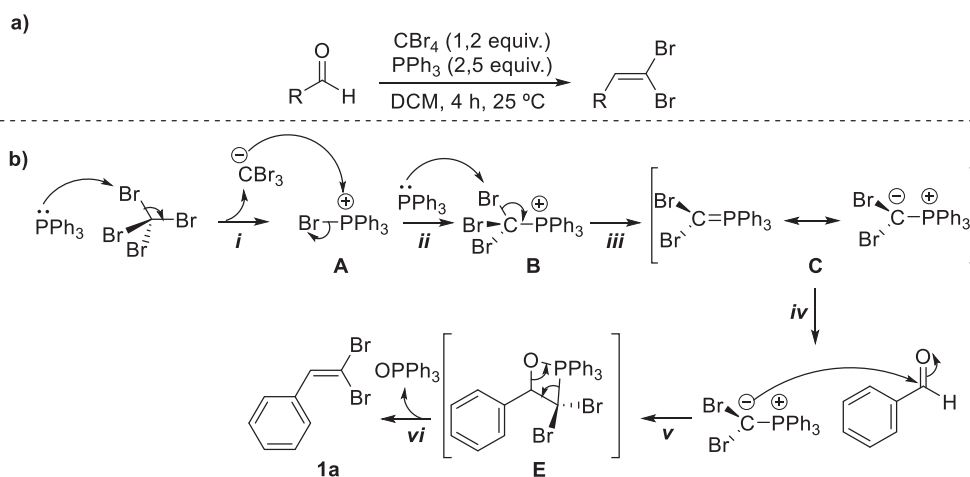
Esquema 47: Alguns exemplos da versatilidade sintética dos 1,1-dibromoalquenos.

Um relevante trabalho para a obtenção de 3-fenilcalcogeni-2-halo-1-*H*-indois a partir de derivados de 1,1-dihaloalquenos e dicalcogenetos de difenila na presença de base foi descrito por Wang e colaboradores (**Esquema 48, a**).¹⁷⁷ O mecanismo apresentado pelos autores (**Esquema 48, b**) envolve inicialmente uma reação de eliminação (*i*), na qual a *t*-BuOLi desprotona o derivado de 1,1-dihaloalqueno levando à formação do 1-haloalquino (**A**). Posteriormente, no intermediário **A** ocorre um ataque nucleofílico intramolecular (*ii*), gerando o derivado de 2-haloindol (**B**). Na presença de base, a espécie (**B**) é desprotegida e protonada (etapas *iii* e *iv*), levando a formação do 2-haloindol (**C**). Em um caminho paralelo, o dicalcogeneto de difenila na presença de I₂ é convertido na espécie eletrofílica de selênio iodeto de fenil selenenila (PhSel), a qual sofre um ataque nucleofílico (*v*) do 2-haloindol **C** formado na etapa anterior. Um intermediário de Wheland é formado (**E**) e desprotonado pelo iodeto levando a formação do produto da reação e HI. Esse último na presença de DMSO, solvente da reação, é oxidado para iodo molecular retornando ao ciclo catalítico.



Esquema 48: a) síntese de 3-fenilcalcogenil-2-halo-1-*H*-indol;¹¹⁵ b) mecanismo proposto pelos autores.

O principal método para obtenção de 1,1-dibromoalquenos é através da reação conhecida como olefinação de Ramirez^{69,178} na qual um aldeído aromático, alifático e até mesmo alílico pode ser utilizado como material de partida em conjunto com o tetrabrometo de carbono (CBr_4) e trifenilfosfina (PPh_3) (**Esquema 49, a**). O mecanismo envolvido na obtenção do derivado do 1,1-dibromoalqueno, inicia com um ataque nucleofílico realizado pelos pares de elétrons da PPh_3 à um dos átomos de bromo do CBr_4 (*i*), levando a formação da espécie CBr_3^- , a qual uma vez formada no meio reacional ataca o átomo de fósforo positivamente carregado da espécie (**A**) formada na etapa anterior, gerando no meio reacional a espécie (**B**) (*ii*). A espécie **B** então sofre um novo ataque nucleofílico realizado por outro equivalente de PPh_3 presente no meio reacional levando formação de um ílideo derivado do tetrabrometo de carbono (**C**). Uma vez formada essa espécie, a mesma ataca o carbono carbonílico benzaldeído, levando a formação da betaína **D** e posteriormente da oxofotana **E** que após a eliminação do óxido de trifenilfosfina, gera o produto 1,1-dibromoalqueno **1** (**Esquema 49, b**).



Esquema 49: a) Metodologia de obtenção dos derivados de 1,1-dibromoalquenos **1** via olefinação de Ramirez; b) Mecanismo de formação de 1,1-dibromoalquenos.

Nesse sentido, considerando a versatilidade sintética que os derivados de 1,1-dibromoalquenos apresentam,⁶⁹⁻⁷⁵ como por exemplo, na obtenção de calcogenoalquinos⁶⁸ e outros compostos heterocíclicos.⁷⁸⁻⁸³ Torna-se racional a investigação de novas metodologias visando empregar esses compostos em processos *one-pot*, para obtenção de compostos heterocíclicos buscando reduzir a geração de resíduos e o tempo gasto em etapas de purificação, afim de suprir a demanda na indústria química e farmacêutica acerca desta classe compostos.

2.7 Eletrossíntese Orgânica

Atualmente, com a crescente demanda por processos químicos mais ambientalmente amigáveis que gerem menos subprodutos e resíduos, tanto a indústria tanto os institutos de pesquisa em química vêm buscando alternativas para alcançar processos que contemplem essas características. Nesse cenário, surgiram diversas alternativas energéticas ao aquecimento convencional, como a utilização de irradiação com micro-ondas e a sono-química bem como o desenvolvimento de reatores alternativos como a própria química em fluxo. Nesse contexto, a eletroquímica surge como uma importante alternativa em reações redox sendo capaz de substituir oxidantes que tenham em sua composição metais pesados, raros e até mesmo tóxicos, também reduzindo drasticamente os resíduos provenientes desses processos.

A eletrossíntese orgânica, ou química eletroorgânica teve seus primeiros passos ainda no século XIX com a conhecida síntese eletrolítica de Kolbe em 1848.¹⁷⁹ Anos mais tarde como o sucesso da síntese da adiponitrila realizado pela Monsanto em 1960,¹⁸⁰ a eletrossíntese orgânica se popularizou e está alcançando sucesso em diversas áreas das

indústrias, de química fina e farmacêutica. Dentre as diversas características atrativas que a eletrossíntese orgânica tem sobre outros métodos redox, podemos citar o custo do elétron como reagente que é atrativo perante outros reagentes redutores e oxidantes convencionais empregados atualmente em síntese orgânica. Além disso, em termos de risco e toxicidade, em uma reação eletroquímica a transformação se processa na ausência de reagentes tóxicos e com um risco inferior em comparação a maioria dos processos químicos industriais que envolvem reações de oxidação e redução.^{181,182}

O método eletroquímico é capaz de gerar uma série de intermediários reativos como íons-radicais, radicais, carbocátions e carbânions, o que possibilita a realização de uma ampla variedade de reações orgânicas de acordo com o interesse de quem as realiza e por conta disso, transformações orgânicas por via eletroquímica vêm sendo empregadas nos mais diversificados tipos de reações. Dentre os diversos tipos de reações, destaca-se as reações de eletrólise em solução. Essas, consistem em um processo eletródico de oxirredução que depende da passagem de uma corrente elétrica em uma solução, e para isso, um meio que conduza essa corrente elétrica i é um requisito para a realização desse tipo de processo. As reações de eletrólise podem ser realizadas de duas maneiras distintas, cuja classificação depende do parâmetro que é controlado, que pode ser a corrente (i) ou o potencial (E), ou seja, é um processo eletrolítico que pode ser realizado sob corrente constante (condição galvanostática) ou sob potencial constante (condição potencioestática).

Para se realizar uma reação de eletrólise, é necessária uma fonte de energia que conecta dois eletrodos imersos em uma solução contendo o eletrólito e o substrato (**Figura 9, A**). A esse sistema, é aplicado um potencial que gera um fluxo de elétrons do eletrodo positivo (ânodo) para o eletrodo negativo (cátodo) que acarreta a formação de uma diferença de potencial ($\Delta\phi$) (**Figura 9, B**). A diferença de potencial gerada provoca a difusão das espécies na solução, fazendo com que as espécies ricas em elétrons, ou carregadas negativamente, se aproximem do ânodo e que as espécies carregadas positivamente se aproximem do cátodo (**Figura 9, C**). Os elétrons não passam através da solução, dessa forma, para o circuito ser fechado, as espécies são oxidadas e reduzidas na superfície dos eletrodos. Como por exemplo, a pirrolidina é oxidada ao cátion-radical pirrolidínio no ânodo, concomitante a isso, ocorre a redução dos prótons no cátodo (**Figura 9, D**).⁵⁴

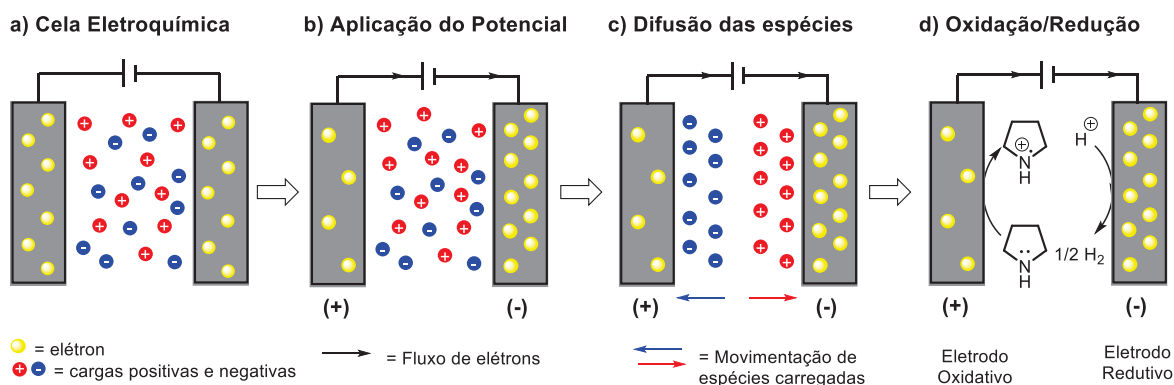


Figura 9: Representação de células eletrolíticas: a) Célula eletroquímica; b) Aplicação potencial; c) Difusão da espécies; d) Oxidação/redução indireta.⁵⁴

Em uma visão mais aprofundada do processo eletrolítico pós aplicação do potencial e geração da ddp (**Figura 10**)¹⁸³, temos a ocorrência da difusão das espécies do seio da solução para regiões próximas ao eletrodo 10 a 15 Å do mesmo (**Processo A**), seguida da união do substrato ao eletrodo por químico ou fisiossorção (**processo B**). Na sequência, ocorre a ativação da espécie do eletrólito e do eletrodo, concomitante ao rearranjo da atmosfera iônica (10^{-8} s) e reorientação dos dipolos dos solventes (10^{-11} s) (**Processo C**). Após isso, ocorre a transferência de elétrons do eletrodo para a espécie eletroativa (10^{-16} s), levando a formação da espécie eletrogerada (**EEG**) (**Processo D**) seguida da reação da **EEG** na superfície ou sua dessorção da superfície do eletrodo seguida de reações com o substrato presente na camada próxima ao eletrodo (**Processo E**). Por fim, ocorre a migração dos produtos estáveis da região eletrolítica para o seio da solução (**Processo F**).¹⁸⁴

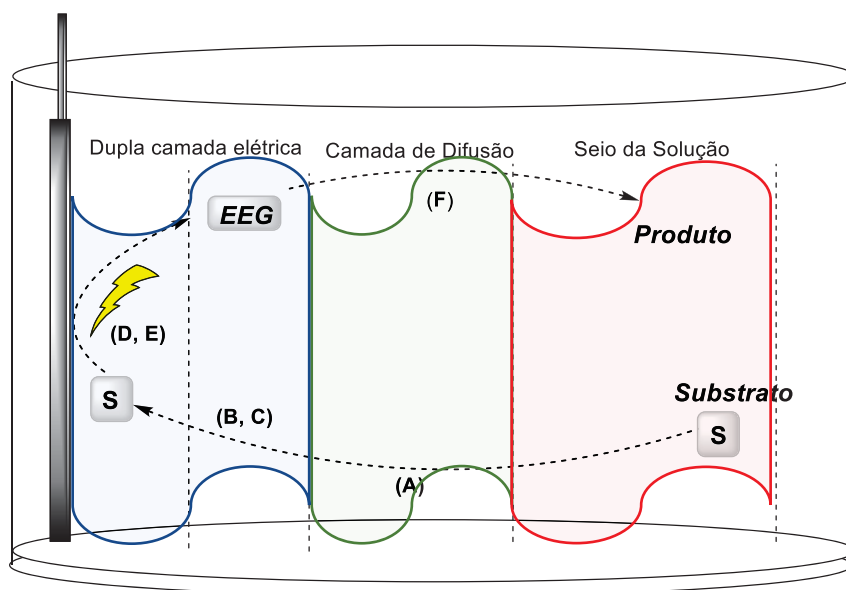


Figura 10: O processo eletrolítico esquematizado (adaptado)..¹⁸⁴

As células eletrolíticas são constituídas basicamente por dois eletrodos, um cátodo e um ânodo em que ocorrem as reações de redução e oxidação respectivamente (**Figura 11**). Em casos específicos, mais precisamente quando é realizada o controle exato do potencial aplicado, é necessário o uso de um terceiro eletrodo, chamado eletrodo de referência, usado apenas quando um potencial fixo é necessário. Além disso, para o circuito também é utilizado um eletrólito que tem como função ser uma fonte de íons positivos e negativos o que favorece a passagem de corrente pela solução entre o cátodo e o ânodo, aumentando a condutividade e diminuindo a resistência.⁵⁴ Os eletrodos podem ser constituídos de materiais diferentes e podem ter tamanhos e formas ligeiramente distintas, os eletrodos mais comuns são eletrodos de grafite, platina, zinco, níquel e RVC (carbono vítreo reticulado) (**Figura 10**).

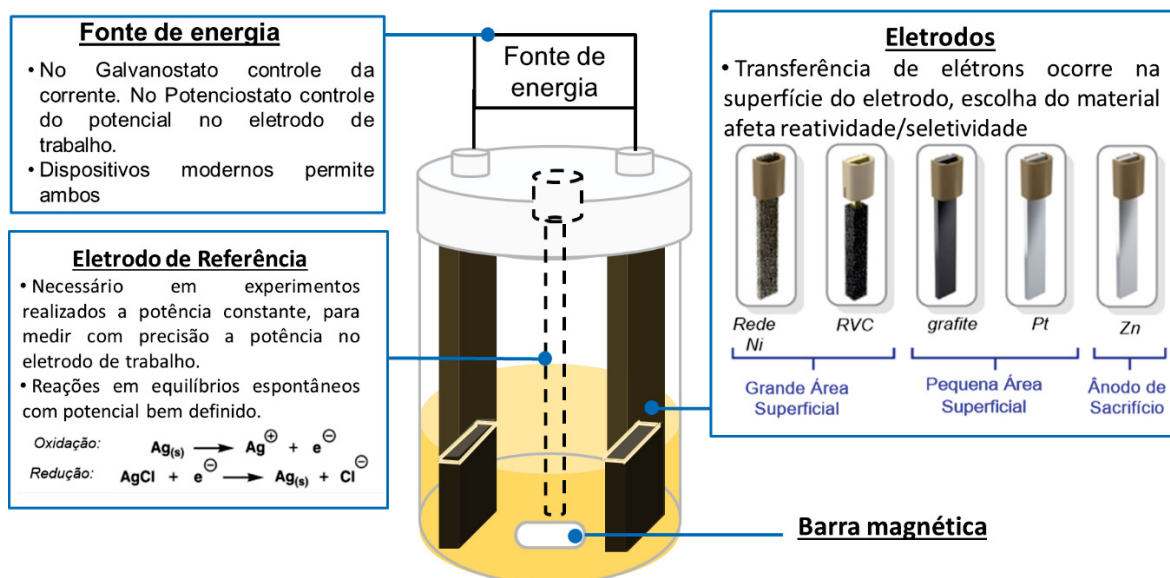


Figura 11: Célula eletroquímica não dividida esquematizada (adaptado).⁵⁴

Também são amplamente utilizadas as chamadas celas eletroquímicas divididas. Esses dispositivos são utilizados quando existe a necessidade de proteger os reagentes ou intermediários envolvidos no processo do contra eletrodo, a fim de se evitar que essa espécie sofra reações indesejadas reagindo com o outro eletrodo. As celas eletroquímicas divididas possuem duas câmaras: a câmara catódica, onde ocorre a reação de redução; e a câmara anódica, onde ocorre o processo de oxidação, sendo as câmaras separadas por uma membrana permeável. Da mesma forma que as cela eletroquímica, os eletrodos são conectados a uma fonte de energia e o processo eletrolítico ocorre da mesma forma (**Figura 12**).⁵⁴

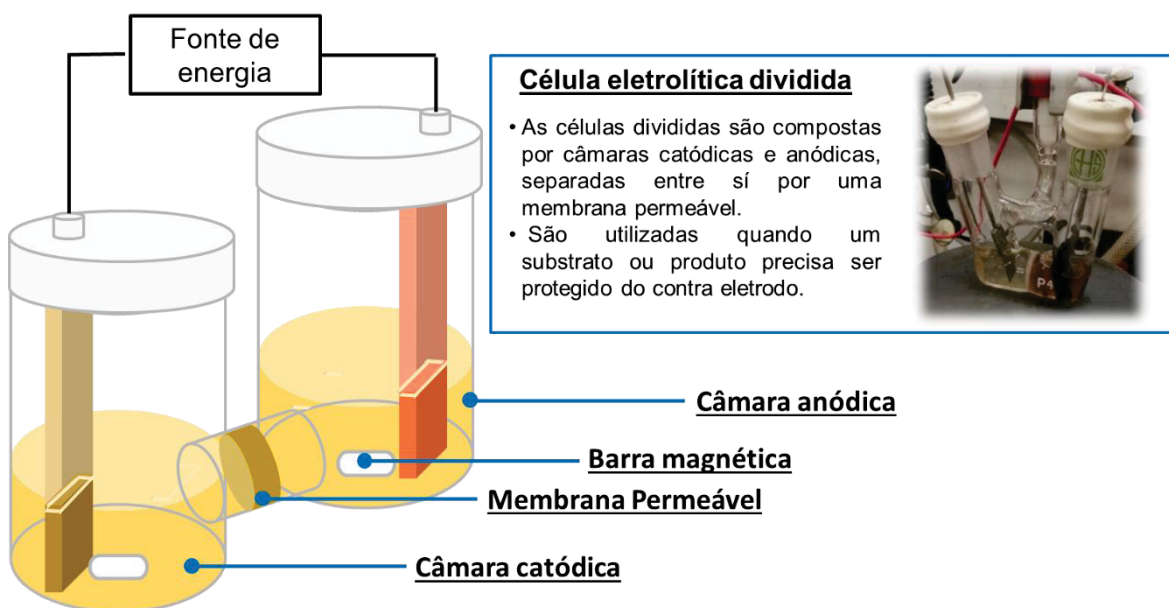


Figura 12: Célula eletrolítica de compartimentos divididos (adaptado)..⁵⁴

Uma reação de eletrólise em solução é um circuito, e assim como em um circuito o aumento da condutividade e diminuição da resistência são fundamentais. No contexto das reações eletrolíticas essas variáveis estão diretamente relacionadas com os solventes e eletrólitos utilizados. Os solventes mais comumente utilizados nesse tipo de reação são os polares apróticos, que necessariamente precisam dissolver os reagentes e eletrólitos ao mesmo tempo, além de serem suficientemente estáveis sob as condições eletroquímicas. Nesse sentido, são amplamente utilizados para essa classe de reação a acetonitrila (ACN), dimetilacetamida (DMA) bem como o carbonato de etila. Além desses, quando oxidações anódicas são utilizadas, são empregados solventes polares próticos como H₂O, MeOH, sendo esses utilizados como substratos de sacrifício sofrendo reduções no cátodo (**Figura 13**).

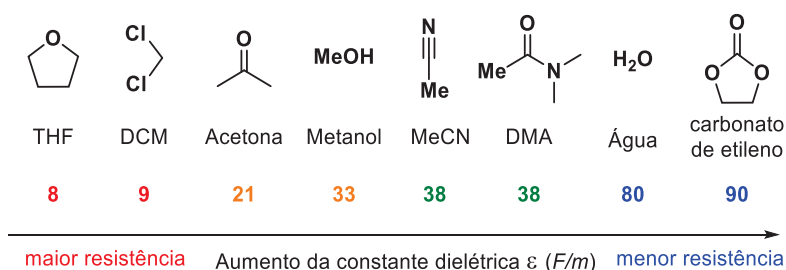


Figura 13: Principais solventes empregados em reações (adaptado).⁵⁴

Além disso, a presença de espécies carregadas no sistema é essencial para manter a neutralidade do meio além de permitir a passagem da corrente elétrica. Essas espécies, chamadas de eletrólitos, para serem empregados em reações eletrolíticas precisam ser

relativamente inertes às condições eletroquímicas bem como serem solúveis no solvente empregado, as vezes podem exercer papéis fundamentais para a ocorrência da reação eletroquímica, como a modificação da superfície do eletrodo de trabalho. Em geral, os eletrólitos aumentam a condutividade do meio provendo uma fonte de carga positivas e negativas as quais facilitam a corrente através do circuito reduzindo a resistência da solução. São geralmente utilizados como eletrólitos os sais de amônio quaternários bem como sais de metais alcalinos (**Figura 14**).¹⁸⁵

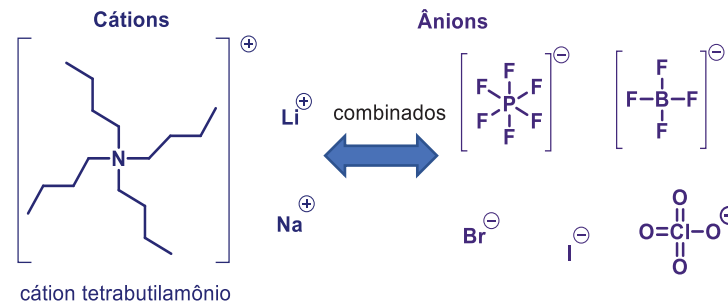


Figura 14: Principais eletrólitos empregados em reações eletrolíticas (adaptado).⁵⁴

Existem dois tipos de reações eletroquímicas: as que ocorrem diretamente na superfície do eletrodo (eletrólise direta) e as que ocorrem através da ação intermediária de alguma substância eletroativa a qual faz o papel do catalisador conhecida como eletrólise indireta ou eletro-catálise. Como exemplo de eletrólise direta, é possível citar a reação de oxidação da pirrolidina ao cátion radical pirrolidíneo com concomitante redução da espécie H^+ para geração do gás H_2 (**Figura 15, a**). Por outro lado, considerado as reações eletroquímicas indiretas, uma substância eletroativa, em contato com a superfície do eletrodo de trabalho é oxidada, migra para o seio da solução e oxida o substrato, levando a formação do produto (**Figura 15, b**). Um processo de redução catódica de um metal $M(I)$ para regenerar o catalisador metálico $M(0)$ em seu estado de oxidação ativo para reações acoplamento é um exemplo dessa classe. Cabe ressaltar que o mediador pode ser o próprio eletrólito ou ainda sais de metais de transição que também podem ser facilmente oxidados ou reduzidos no meio eletroquímico.

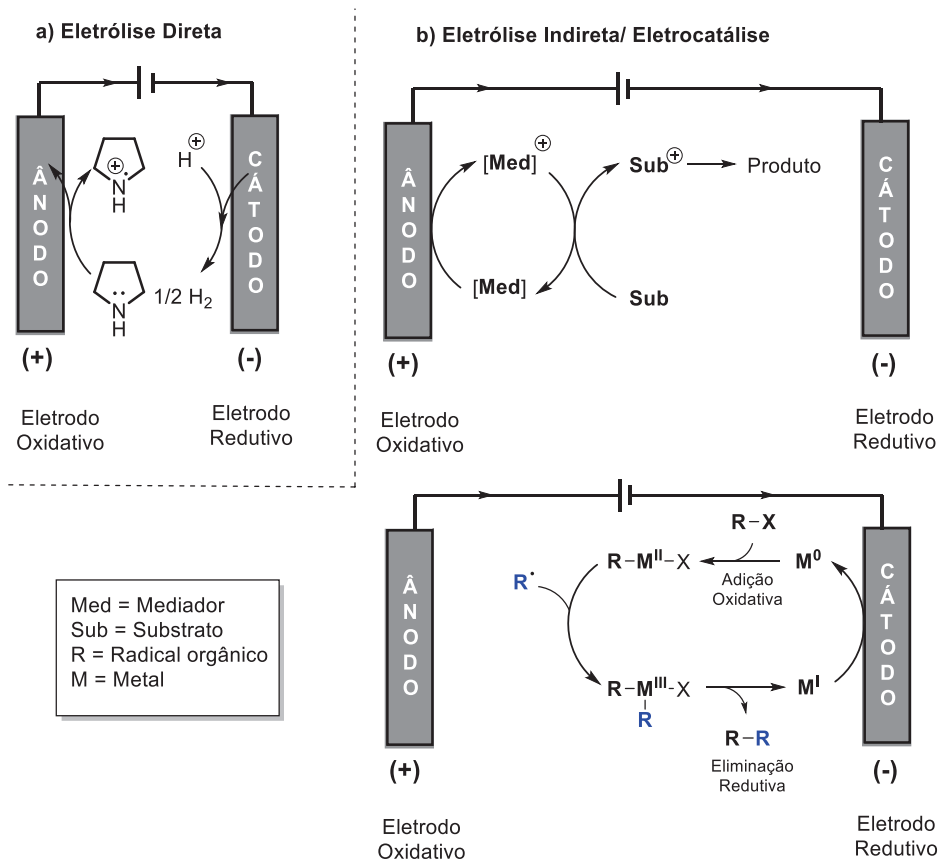
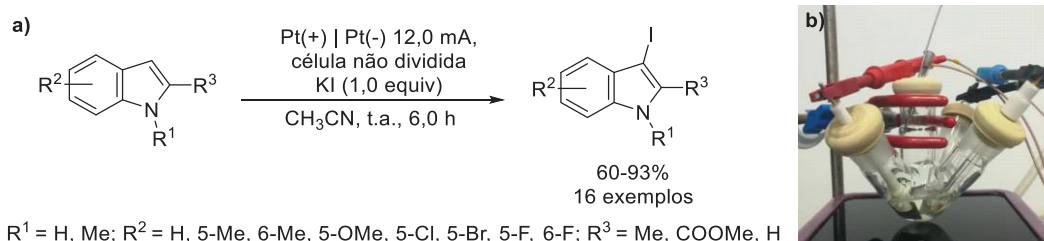


Figura 15: Tipos de eletrólise em solução: a) eletrólise direta. b) exemplo de eletrólise indireta (oxidação anódica) e redução catódica de metais de transição (adaptado).⁵⁴

Como dito anteriormente a eletrossíntese orgânica possui inúmeras aplicações e conseqüentemente, existem muitas metodologias sintéticas descritas envolvendo essa estratégia sintética. Nesse sentido, serão apresentadas apenas algumas metodologias que se encontram no escopo da presente tese, ou seja, serão revisadas metodologias pautadas em reações de halogenação e calcogenilação eletroquímicas.

No contexto de halogenações um dos importantes relatos recentes foi proposto por Sun e colaboradores no ano de 2018.¹⁸⁶ Nesse trabalho, foi descrito um estudo sistemático para a iodação eletroquímica de indóis sendo possível a preparação de 16 exemplares de derivados de 3-iodoindóis em rendimentos que variaram entre 60-93%. Para isso, foi utilizando um sistema eletrolítico composto por eletrodos de platina tanto no ânodo quanto no cátodo e iodeto de potássio (KI) como eletrólito e fonte de ânions iodeto, sendo utilizada a acetonitrila como solvente (**Esquema 50**). Além disso, foram avaliadas outras reações de halogenação eletroquímica como a bromação e cloração sendo obtidos rendimentos de 89 e 30%, respectivamente.



Esquema 50: a) Síntese eletroquímica de 3-iodo-1-*H*-indóis; b) Sistema eletrolítico empregado para a síntese.¹⁸⁶

Nesse trabalho, foi realizado um acompanhamento da formação de 3-iodoindóis por cromatografia gasosa (CG), e os resultados obtidos foram confrontados com dados de hidrólise teóricos os quais podem ser obtidos relacionado a equação da lei de Faraday com a equação da carga total (eq. 1). Esse estudo, evidenciou que na primeira metade da eletrólise foi observado um aumento linear na concentração de 3-iodoindol (linha em azul), sendo observado uma pequena diminuição em relação aos valores ideais calculados para o processo considerando 2 F/mol (pontos em laranja). No final, do processo, com a diminuição da concentração dos reagentes ocorre uma queda mais acentuada na taxa de formação do produto. Esses dados, demonstram a que o processo é eficiente para iodação eletroquímica do indol sendo observado um rendimento Faradaico de 84% (**Figura 16**).

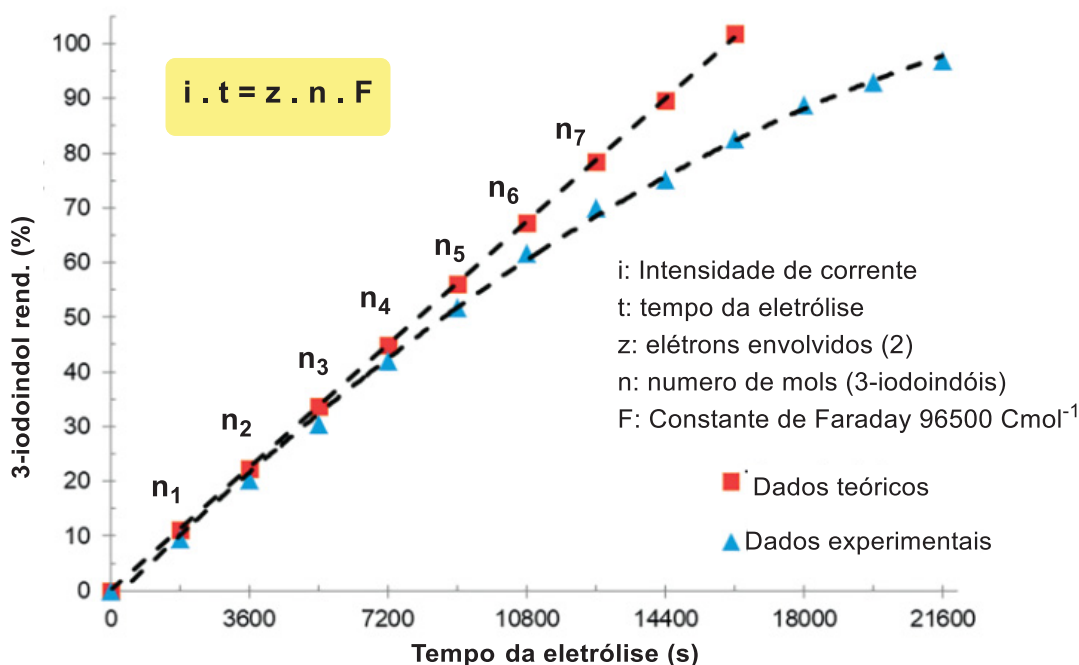


Figura 16: Acompanhamento comparativo da oxidação anódica de ânions I⁻ para formação de 3-iodo-1-*H*-indóis, dados teóricos e dados experimentais (adaptado).¹⁸⁶

Para colher informações a respeito do mecanismo da reação, foi realizado o experimento de voltametria cíclica do indol e do iodeto de potássio (KI). O iodeto de

potássio exibe dois picos de oxidação em 0,07 e 0,46 V utilizando a referência Ag/Ag⁺, os quais podem ser atribuídos aos processos de oxidação do I⁻ para formar o I₃⁻ e I₃⁻ para formar o I₂.¹⁸⁷ Ao mesmo tempo temos a oxidação do 1-*H*-indol ocorrendo em voltagens acima do KI, mostrando que a oxidação do KI ocorre primeiro (**Figura 17**).

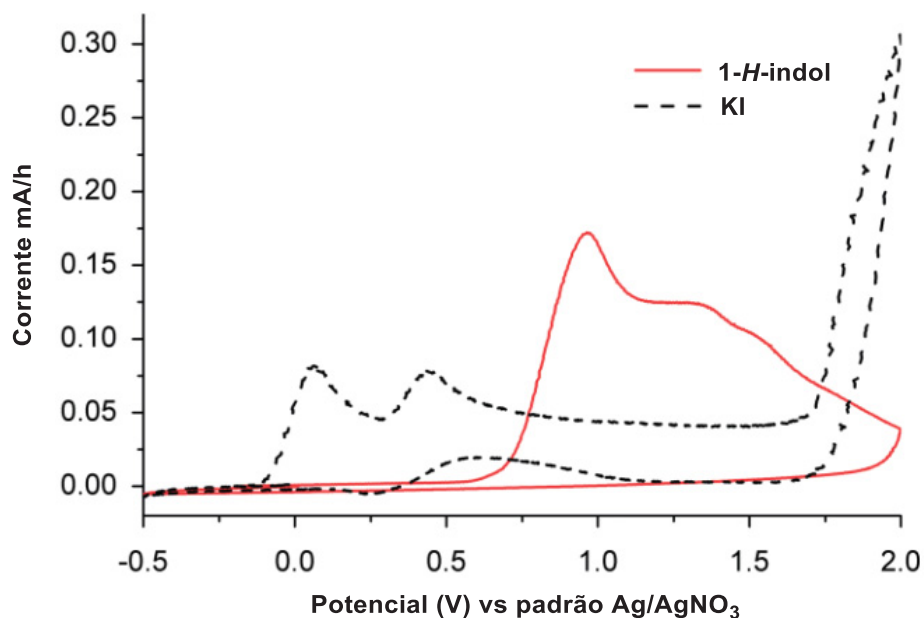
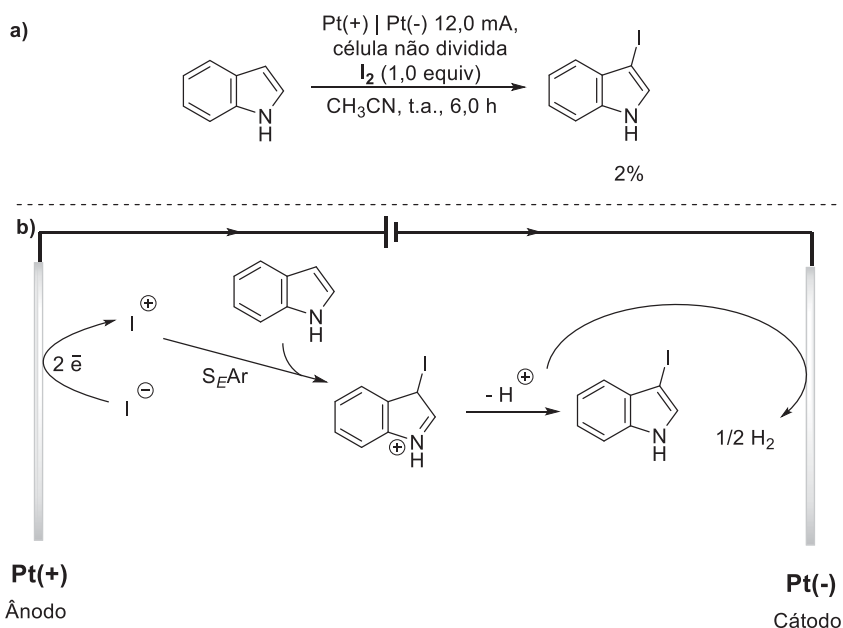


Figura 17: Voltametria cíclica 1-*H*-indol e KI em CH₃CN com *n*-Bu₄PF₆ (0,05 mol L⁻¹) no eletrodo de carbono vítreo; taxa de varredura 0,1 Vs⁻¹ (adaptado).¹⁸⁶

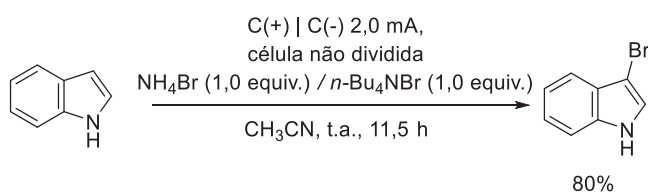
Além da análise voltamétrica cíclica, foi realizado um experimento controle empregando I₂ como fonte de iodo no lugar KI nas mesmas condições eletroquímicas. Nesse teste o produto desejado foi obtido em apenas 2% indicando a supressão da iodação eletroquímica do 1-*H*-indol. O que vai ao encontro a outras trabalhos realizados para halogenação do compostos orgânicos, na qual o I⁺ (cátion iodônio) é descrito como a espécie eletroativa responsável pela iodação eletroquímica (**Esquema 51, a**).

Nesse sentido, em um mecanismo proposto para reação, inicialmente ocorre a oxidação anódica do ânion iodeto, levando a formação do cátion iodônio. Essa espécie, uma vez presente no meio reacional é atacada pelo anel indólico rico em elétrons seguindo o mecanismo de substituição eletrofilica aromática para formação do intermediário Wheland e posterior desprotonação, o que leva ao produto desejado. O cátion H⁺, proveniente da etapa anterior, é reduzido a hidrogênio molécula H₂ no cátodo, fechando dessa forma, o circuito eletroquímico (**Esquema 51, b**).



Esquema 51: a) Teste controle da halogenação eletroquímica de 1-*H*-indol; b) Mecanismo proposto para a reação de halogenação (adaptado).¹⁸⁶

Um estudo semelhante foi realizado Zhang e colaboradores,¹⁸⁸ porém dessa vez, foi avaliada a reação de bromação eletroquímica do 1-*H*-indol. Nesse trabalho foram empregados eletrodos de grafite em uma corrente constante de 2,0 mA bem como, uma mistura de sais quaternários de amônio agindo como fontes de ânions brometo e eletrólito para a reação. Através dessa metodologia foi possível a preparação de 8 derivados de 3-bromo-1-*H*-indóis com boas taxas de conversão observadas por cromatografia gasosa, porém, foi observado pelos autores que esses compostos eram instáveis a condições ambientes de temperatura, o que impossibilitou a caracterização completa dos mesmos (**Esquema 52**).



Esquema 52: Síntese eletroquímica de 3-bromo-1-*H*-indóis

Para obter informações acerca do mecanismo envolvido no processo, os autores realizaram o estudo de voltametria cíclica (VC) do sistema eletrodo utilizado. Nesse estudo, foram analisados todos os reagentes envolvidos no sistema de forma separada junto ao eletrólito suporte $LiClO_4$. A VC realizada em uma solução composta pelo eletrólito suporte e a fonte de ânions brometo $n-Bu_4NBr$ exibiu dois picos de oxidação em 0,96 e 1,22 V utilizando a referência Ag/Ag^+ , os quais podem ser atribuídos aos processos de

oxidação Br^- para o Br^\cdot e Br^\cdot para o Br^+ respectivamente (**Figura 18, linha verde**). Essa análise ainda evidenciou sinal referente à oxidação do 1-*H*-indol observado em 1,39 V frente a mesma referência (**Figura 18, linha vermelha**). Quando foram analisados perante a mesma referência, iguais quantidades de *n*- Bu_4NBr e 1-*H*-indol, os picos oxidativos anteriormente observados foram suprimidos (**Figura 18, linha azul**), o que indica a formação de uma interação de hidrogênio entre o grupo N-H do 1-*H*-indol e o ânion brometo.

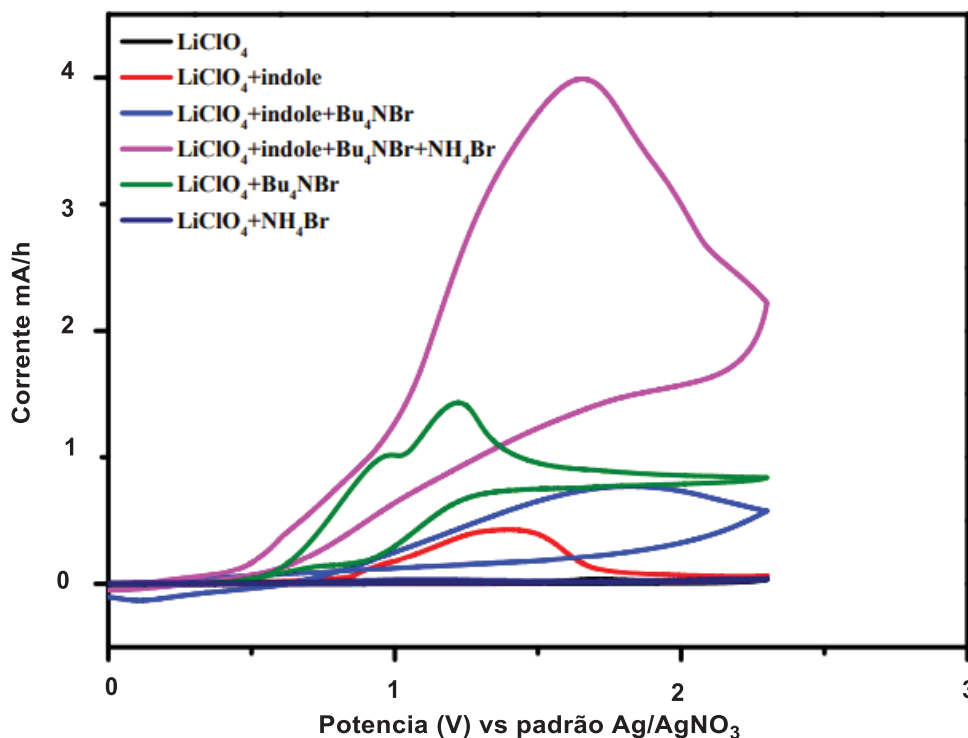
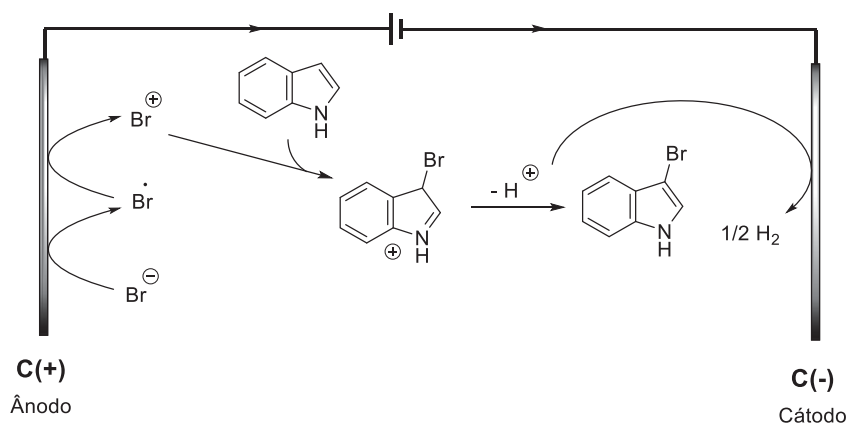


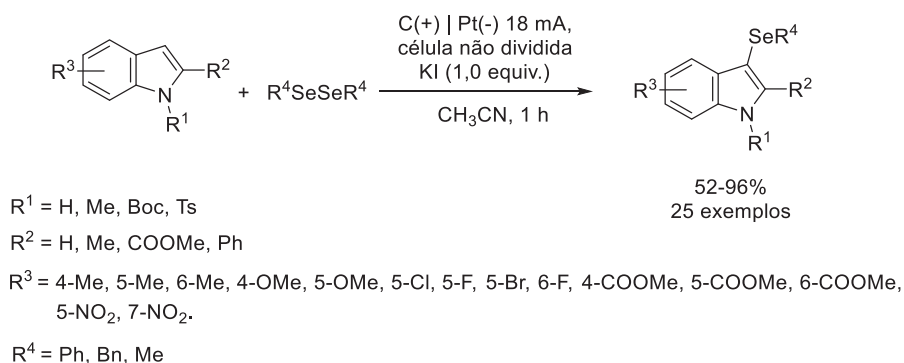
Figura 18: Voltametria cíclica 1-*H*-indol ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$), *n*- Bu_4NBr ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$), H_4NBr ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) em CH_3CN com LiClO_4 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) no eletrodo de carbono vítreo; taxa de scaneamento $0,1 \text{ Vs}^{-1}$ (adaptado).¹⁸⁸

Considerando os dados observados na VC, foi possível inferir que as reações de oxidações anódicas do Br^- para o Br^\cdot e Br^\cdot para o Br^+ ocorrem primeiro com relação a oxidação do 1-*H*-indol. Dessa forma, inicialmente, ocorre a oxidação do ânion brometo até o cátion bromônio que uma vez presente no meio reacional, é atacado pelo anel indólico rico em elétrons. Esse ataque nucleofílico leva à formação do intermediário catiônico de Wheland que posteriormente é desprotonado gerando o produto da reação. Seguindo um mecanismo geral de substituição eletrofílica aromática $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ (**Esquema 53**).



Esquema 52: Mecanismo da bromação eletroquímica de 1-*H*-indóis (adaptado).¹⁸⁸

No ano de 2018, foi descrita umas das primeiras metodologias de reações de calcogenilação eletroquímica de anéis ricos em elétrons. Nesse sentido, Zhang e colaboradores¹⁸⁹ propuseram a síntese de 3-selanil-1-*H*-indóis. Nesse trabalho foi empregado um sistema eletródico composto por um ânodo de grafite e cátodo de platina, sob corrente constante de 18 mA em uma cela não dividida. Como eletrólito, foi utilizado o iodeto de potássio em acetonitrila sendo os substratos o 1-*H*-indol e disselenetos de diorganoíla. Através dessa metodologia foi possível a preparação de 25 exemplos de derivados de 3-selanil-1-*H*-indóis em rendimentos entre 52-96% (**Esquema 53**).



Esquema 53: Síntese eletroquímica de 3-selanil-1-*H*-indóis.

Assim, como nos trabalhos descritos para reações de halogenação desse heterociclo, foi realizada a análise voltamétrica das espécies envolvidas na reação. O voltamograma cíclico das espécies envolvidas na reação evidenciou a oxidação do ânion iodeto em 0,07 e 0,46 V (vs Ag/Ag⁺) e valores maiores para oxidação do 1-*H*-indol e do disseleneto de difenila. Esses dados, demonstram que a oxidação do ânion iodeto ocorre primeiramente frente as demais espécies no meio (**Figura 19**).

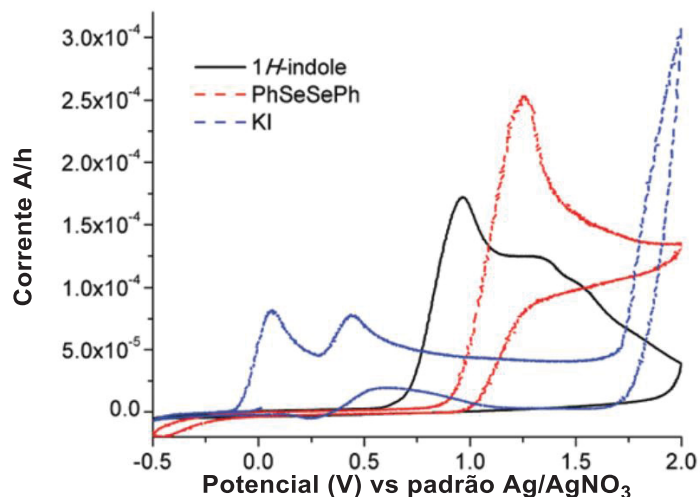
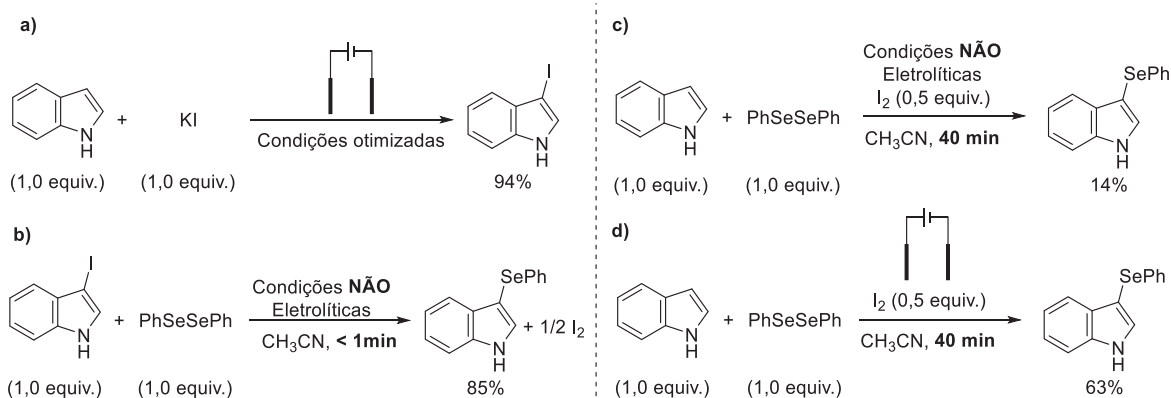


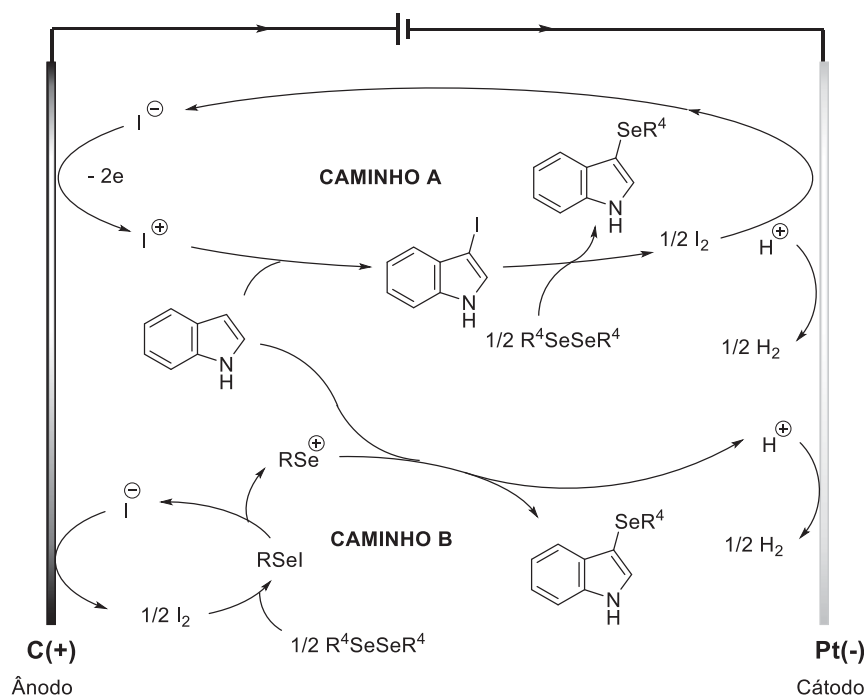
Figura 19: Voltametria cíclica 1-*H*-indol ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$), PhSe_2 ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$), em CH_3CN com KI ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) eletrodo de carbono vítreo; taxa de varredura $0,1 \text{ Vs}^{-1}$ (adaptado).¹⁸⁹

Além disso, para a determinação do mecanismo envolvido na reação, foram realizados diversos experimentos controle (**Esquema 54**). Através desses experimentos foi possível chegar a algumas conclusões: Primeiramente, a reação de iodação do indol ocorre facilmente frente condição eletrolíticas otimizada (**Esquema 54, a**). Também observou-se que o 3-iodo-1-*H*-indol se converte rapidamente no 3-selanyl-1-*H*-indol em condições não eletrolíticas, sendo obtido 95% de rendimento desse composto em menos de 1 min de reação em ecetonitrila (**Esquema 54, b**). Esse resultado levou os autores a acreditar que a reação passa por um intermediário 3-iodo-1-*H*-indol. Porém, o mesmo resultado não é observado quando partiu-se do 1-*H*-indol e disseleneto de difenila na presença de iodo molecular (**Esquema 54, c**). Além disso, o teste em condições eletroquímicas na presença de I_2 promoveu a formação do produto em 63%, o que sugeriu a possibilidade de um ciclo catalítico envolvendo essa espécie no curso da reação (**Esquema 54, d**).



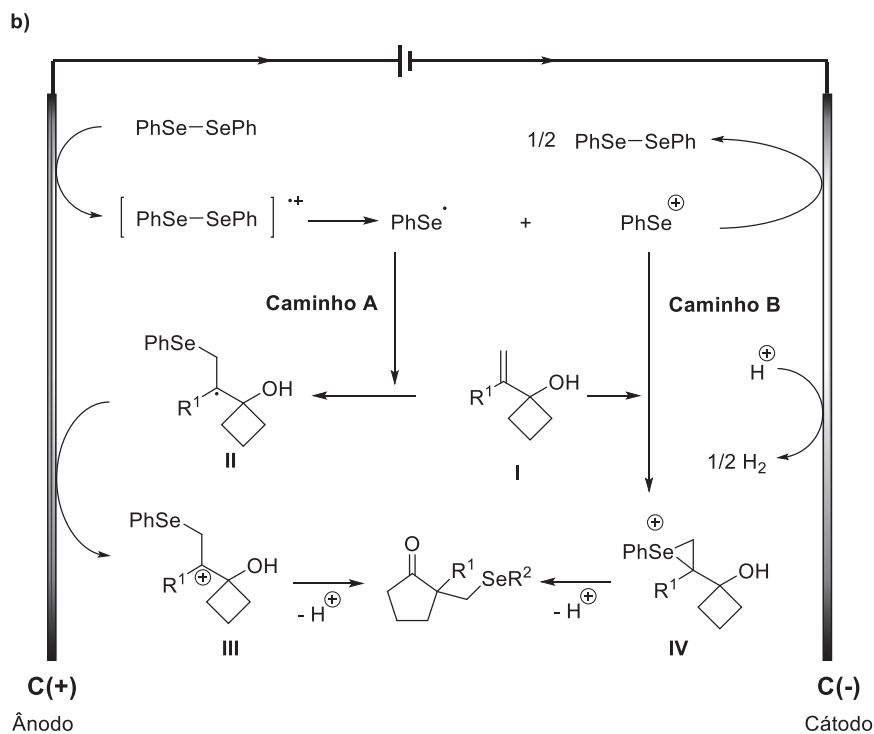
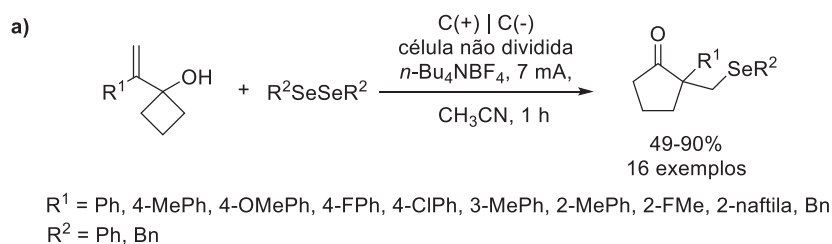
Esquema 54: Experimentos controle para determinação do mecanismo.

Munidos dessas informações, os autores propuseram o mecanismo para a reação (**Esquema 55**) de calcogenilação eletroquímica do 1-*H*-indol o qual pode seguir dois caminhos: No caminho **A**, ocorre inicialmente a oxidação do ânion iodeto para cátion iodônio da superfície do ânodo, espécie que é atacada nucleofilicamente pelo 1-*H*-indol gerando o 3-iodo-1-*H*-indol no meio reacional via S_EAr . Uma vez presente no meio reacional o 3-iodo-1-*H*-indol é capturado pelo disseleneto de diorganoíla, gerando o produto desejado e $1/2 \text{ I}_2$ o qual é reduzido pelo ânodo levando regenerando o ânion iodeto do meio reacional. Também foi observado, no cátodo, a liberação de gás, o que indica a formação de H_2 via redução de cátions H^+ . Por outro lado, o caminho **B** envolve inicialmente a oxidação do ânion iodeto a I_2 através de *Single Electron transfer* (SET), espécie que uma vez presente no meio reacional, oxida o disseleneto levando a formação de RSeI que sofre eletrólise formando PhSe^+ . Essa espécie é então atacada pelo 1-*H*-indol gerando o produto desejado via S_EAr e H^+ que é reduzido no cátodo para fechar o circuito eletroquímico (**Esquema 55**).



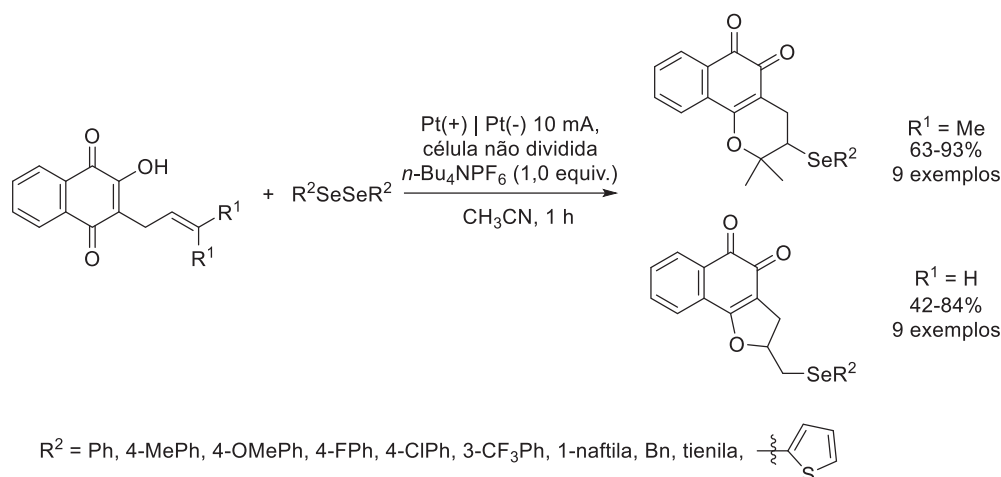
Esquema 55: Mecanismo proposto para calcogenilação eletroquímica de 1-*H*-indóis (adaptado).¹⁸⁹

Kim e colaboradores,¹⁹⁰ descreveram a calcogenilação eletroquímica de derivados dos 1-(1-fenilvinil)ciclobutanol, para isso, foram utilizados no sistema eletrolítico eletrodos de grafite tanto no cátodo quanto no ânodo sob corrente constante de 7 mA e tetrafluoroborato de tetrabutilamônio como eletrólito suporte. Através dessa metodologia, foi possível a preparação de 16 derivados de ciclopentanonas contendo selênio na posição β em rendimentos que variaram entre 49-90% (**Esquema 56, A**). Para determinação do mecanismo da reação foi realizada a voltametria cíclica dos reagentes de partida 1-(1-fenilvinil)ciclobutanol e do disseleneto de difenila sendo observado picos de oxidação em 1,74 V e 1,33 V respectivamente, indicando que inicialmente ocorre a oxidação do disseleneto de difenila. De posse dessa informação e do resultado de outros experimentos controle que indicaram a inibição da reação na presença de inibidores radiculares os autores propuseram que o mecanismo da reação poderia seguir dois caminhos (**Esquema 56, B**). Esse mecanismo, inicia com a oxidação do disseleneto de difenila para formação de um cátion-radical que é decomposto em PhSe^- e PhSe^+ .¹⁹¹ Pelo caminho **A**, o radical PhSe^- reage com o 1-(1-arylvinil)ciclobutanol (**I**), levando a formação da espécie (**II**), que uma vez presente no meio reacional é oxidada pelo ânodo gerando um carbocátion (**III**). Esse, sofre um rearranjo e desprotonação gerando o produto. Alternativamente, pelo caminho **B**, o cátion PhSe^+ , é atacado nucleofilicamente pelo 1-(1-arylvinil)ciclobutanol (**I**) formando o intermediário (**IV**) que pode sofrer uma migração 1,2 de grupo alquila com expansão do anel para formar o produto.



Esquema 56: a) Calcogenilação eletroquímica de derivados dos 1-(1-fenilvinil)ciclobutanol; b) Mecanismo proposto pelos autores (adaptado).¹⁹⁰

No ano de 2020, foi proposto por Kharma e colaboradores,¹⁹² a ciclização nucleofílica de quinonas mediada por eletrófilos de selênio gerados eletroquimicamente. Nesse trabalho, foram utilizados como reagentes de partida derivados do Lapachol (produto natural) e disseleneto de difenila, em um sistema eletroquímico composto por dois eletrodos de platina a corrente constante de 10 mA, sendo utilizado como eletrólito suporte o hexafluorofosfato de tetrabutilamônio (**Esquema 57**). Através dessa metodologia foi possível a selenociclização de 18 derivados do Lapachol em rendimentos entre 42-93%.



Esquema 57: Ciclização nucleofílica de quinonas mediada por eletrófilos de selênio gerados eletroquimicamente (adaptado).¹⁹²

Para determinação do mecanismo, foi realizado o experimento de voltametria cíclica do disseleneto de difenila e do lapachol, utilizando o eletrodo saturado de calomelano (SCE) como referência (**Figura 20**). O voltamograma referente ao disseleneto de difenila evidenciou um pico potencial referente a oxidação em 1,44 V vs. SCE, o qual pode ser atribuído a oxidação do disseleneto de difenila ao seu respectivo cátion radical PhSe_2 para o $[\text{PhSe}_2]^+$, o qual devido sua alta reatividade, provavelmente forma o tetrâmero dicatiônico correspondente.^{193,194} Esse tetrâmero, apresenta uma resposta catódica em 0,02 V vs. SCE o qual pode ser atribuído à redução do PhSe_3^+ de acordo com a literatura.¹⁹⁵ O voltamograma obtido após a adição do Lapachol na solução evidenciou um um pico potencial referente a oxidação em 1,55 V vs. SCE, o qual pode ser atribuído ao produto da reação, ao passo que em um análise independente desse evidenciou o mesmo sinal anódico.

Além disso, um pico potencial referente a uma redução foi observado em 0,33 V vs SCE ou seja, em maiores potenciais em relação ao observado para o disseleneto de difenila. Esses resultados, junto com o evento catódico que só é observado em altas taxas de escaneamento sugerem uma rápida reação entre o lapachol e o tetrâmero dicatiônico de selênio o qual leva a formação de um intermediário catiônico que poder sofrer a reação de ciclização.

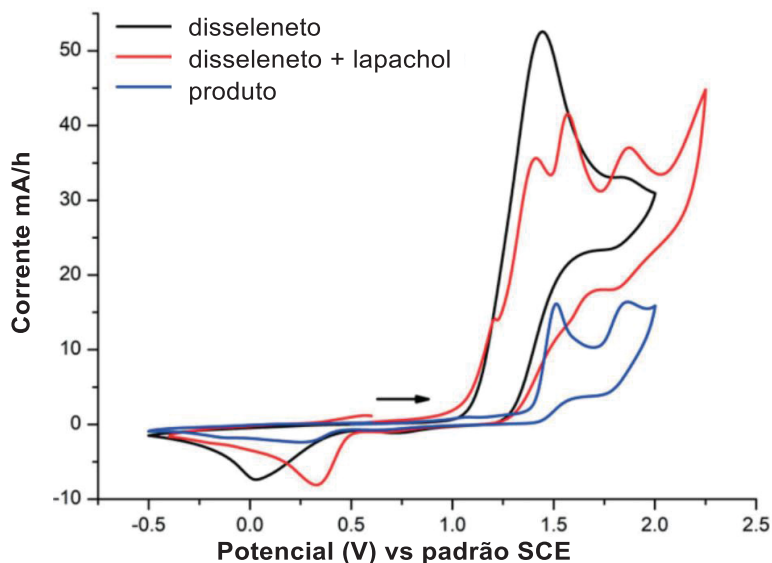
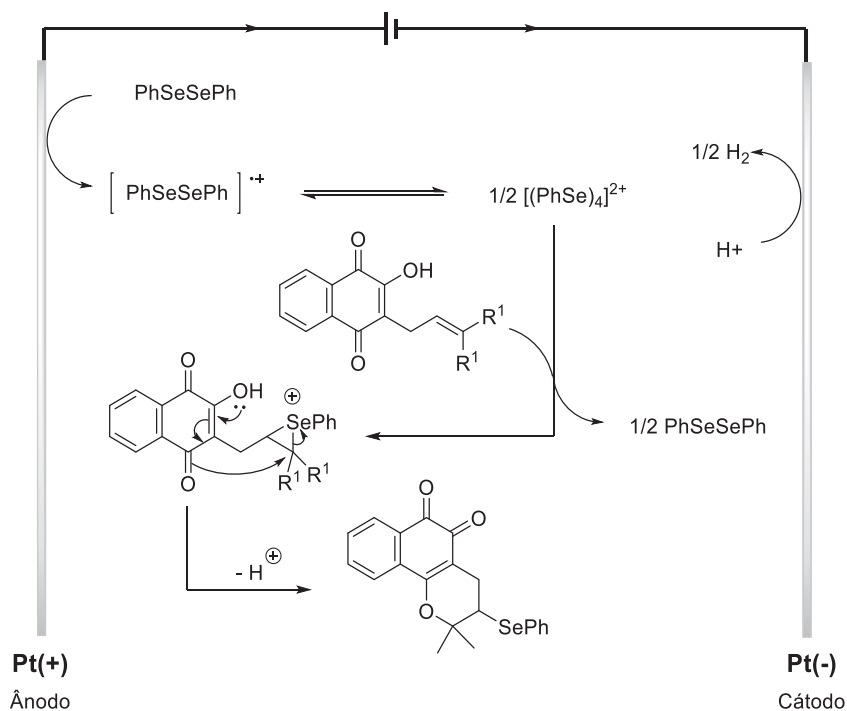


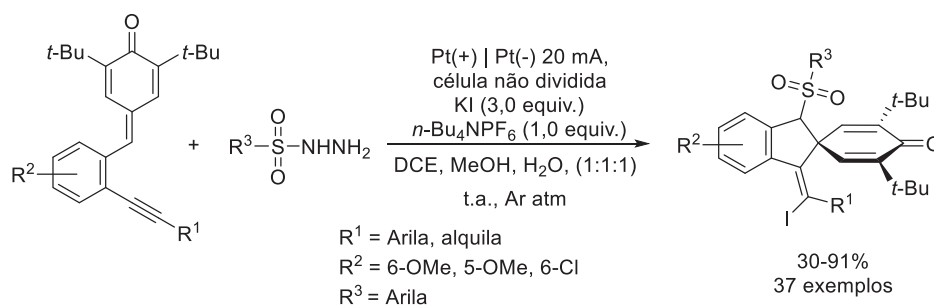
Figura 20: Voltametria cíclica lapachol (5,0 mmol L⁻¹), Disseleneto de difenila (5,0 mmol L⁻¹) *n*-Bu₄PF₆ (0,1 M), em CH₃CN vs. SCE; taxa de varredura 0,1 Vs⁻¹(adaptado).¹⁹²

Com base nessas observações, foi proposto um mecanismo (**Esquema 58**), no qual inicialmente ocorre a oxidação anódica do disseleneto de difenila convertendo esse ao seu respectivo cátion radical, uma vez presente no meio reacional, esse cátion se converte em seu tetrâmero dicatiônico. Essa espécie então, é atacada pela ligação dupla carbono-carbono do lapachol, formando um intermediário catiônico cíclico, o qual é rapidamente ciclizado nucleofílicamente, levando à formação do produto após etapa de desprotonação. O circuito eletroquímico é completo pela reação de redução dos íons H⁺ para H₂ no cátodo.



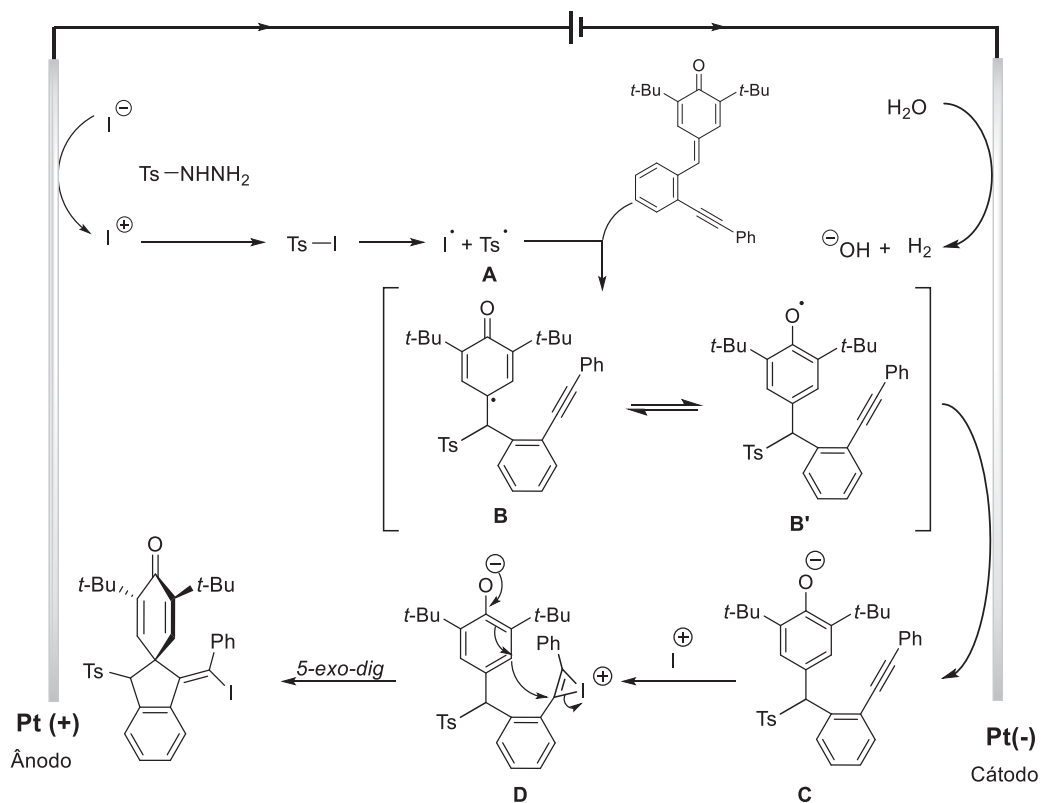
Esquema 58: Mecanismo proposto para calcogenilção eletroquímica do lapachol.¹⁹²

No contexto das reações de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos de alquinos, Zuo e colaboradores,¹⁹⁶ descreveram a síntese espirociclos via iodociclização eletroquímica (**Esquema 59**). Para isso, foi utilizado um sistema eletroquímico composto por dois eletrodos de platina a corrente constante de 20 mA, empregado o hexafluorofosfato de tetrabutíamônio como eletrólito de suporte em mistura de solventes polares próticos e apróticos. Através desse sistema, foram sintetizados 37 exemplares de espirociclos em rendimentos de 30 a 91%.



Esquema 59: Síntese eletroquímica de espirociclos via iodociclização.¹⁹⁶

Foram feitos diversos experimentos controle, bem como o estudo voltamétrico dos reagentes envolvidos o qual demonstrou a rápida oxidação do ânion iodeto ao cátion iodônio em 1,85 V vs. Ag/Ag⁺ a qual ocorre em menores potenciais em comparação às demais espécies. Com base nisso, foi proposto um mecanismo para a reação (**Esquema 60**). Nesse sentido, ocorre inicialmente a oxidação anódica do ânion iodeto para o cátion iodônio através da perda de 2 elétrons. O qual reage com a *p*-toluenosulfonil hidrazida para geração do iodeto arilsulfonila o qual sofre homólise gerando o radical arilsulfonila **A** e o radical iodo.¹⁹⁷ O radical iodo, então é oxidado ao cátion iodônio enquanto a espécie **A** é adicionada a dupla ligação do reagente de partida gerando o radical **B**, que por sua vez sofre um rearranjo aromático zwitterionico se transformando no radical **B'**. Essa espécie, é então reduzida no cátodo para formar o ânion fenolato **C**.¹⁹⁸ Subsequentemente, o cátion iodônio presente no meio reacional é interceptado pela espécie **C** gerando o intermediário cíclico catiônico **D**, o qual é rapidamente convertido no produto da reação através de uma ciclização ipso intramolecular.^{199, 200}



Esquema 60: Mecanismo proposto para a eletroquímica de espirociclos via iodociclização (adaptado).¹⁹⁶

Tendo em vista as metodologias apresentadas nessa sessão, é possível inferir que a eletrossíntese orgânica se tornou uma importante ferramenta sintética para obtenção de eletrófilos eletrogerados *in-situ*, os quais, podem ser empregados em reações perante diversos tipos de nucleófilos, estando inclusive envolvidos em reações de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos. Nesse cenário, essa ferramenta sintética pode ser uma abordagem ambiental e economicamente viáveis para a síntese de derivados de benzo[*b*]calcogenofenos.

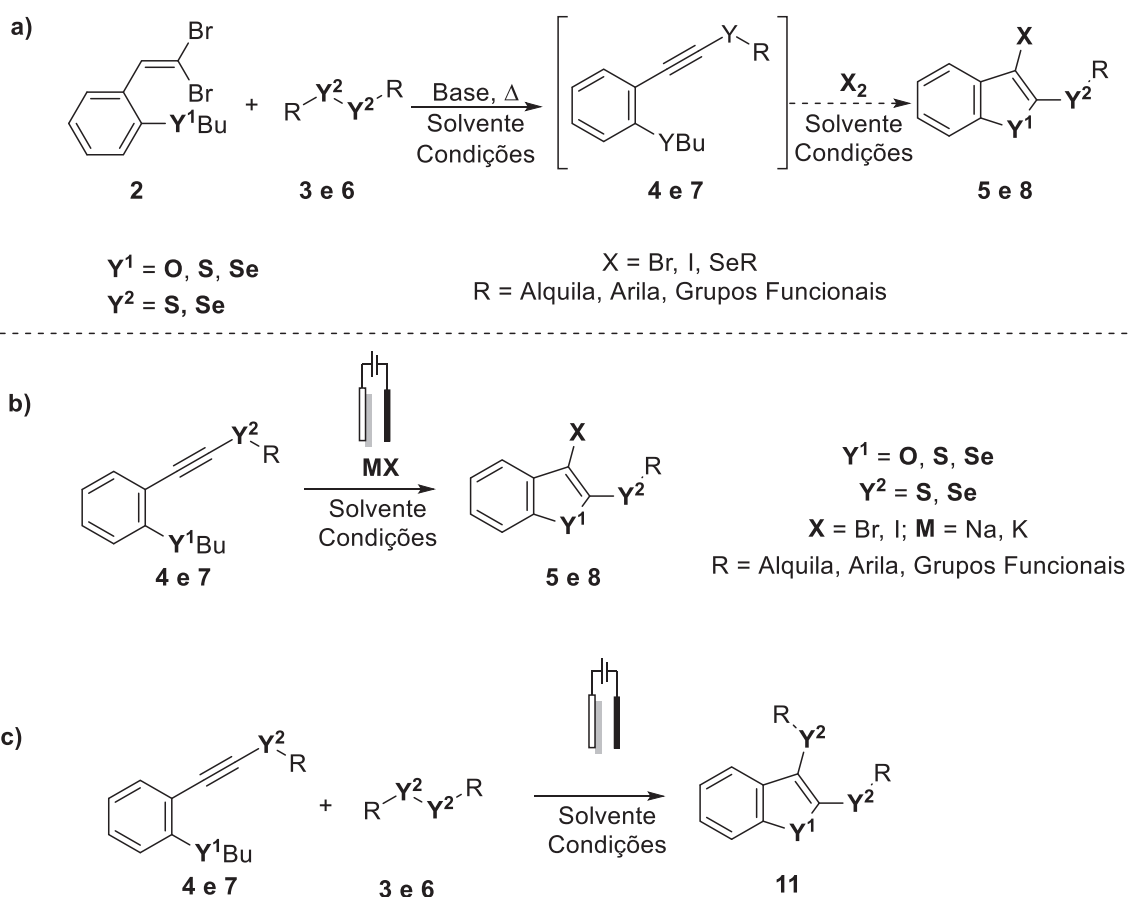
Objetivos

3 OBJETIVOS GERAIS

Esta tese tem como objetivo o desenvolvimento de novas metodologias para obtenção de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos utilizando derivados de 1,1-dibromoalquenos e ciclizações nucleofílicas mediadas por eletrófilos. Além disso, busca-se a preparação desses compostos por via eletroquímica empregando calcogenoalquinos funcionalizados com grupos calcogenoéteres na posição *orto*.

3.1 Objetivos Específicos:

Primeiramente, busca-se desenvolver uma nova metodologia para a síntese *one-pot* de benzo[*b*]calcogenofenos, envolvendo processos de ciclizações nucleofílicas promovidas por eletrófilos (**Esquema 61, a**). Além disso, pretende-se a obtenção dessa classe de compostos por via eletroquímica, empregando calcogenoalquinos funcionalizados com grupos calcogenoéteres na posição *orto* obtidos a partir de derivados de 1,1-dibromoalquenos (**Esquema 61, b e c**).



Esquema 61: a) Proposta sintética para a preparação de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos através de uma metodologia *one-pot* a partir de derivados de 1,1-dibromoalquenos; b) Obtenção eletroquímica de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos através de oxidações anódicas.

Apresentação e discussão dos resultados

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

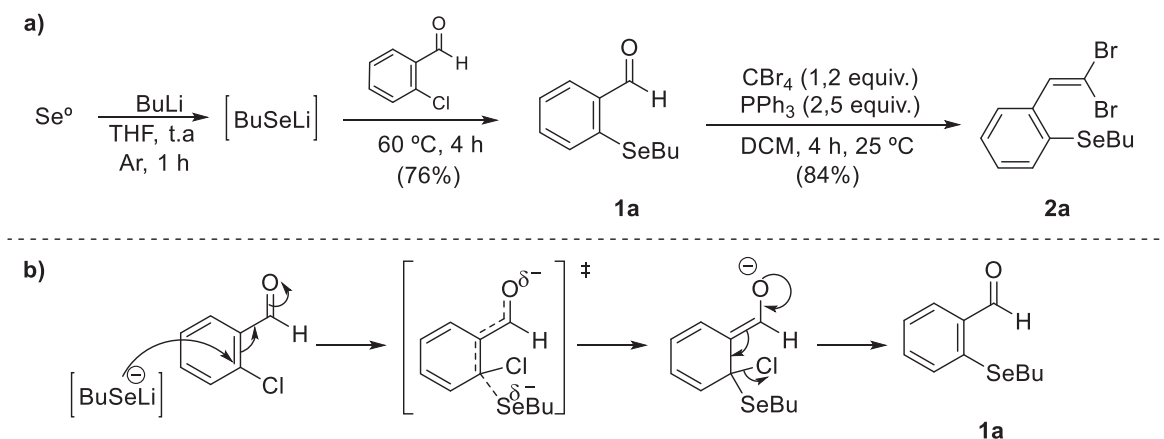
A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização da presente tese. Inicialmente, será discutida a otimização das condições reacionais para obtenção do 1-(2-fenilsulfaniletinil)-2-butilselanilbenzeno (**4a**) através da reação entre o derivados de 1,1-dibromoalqueno funcionalizado com o grupo butilselanil na posição *orto* (**2a**), e dissulfeto de difenila **3a**. Uma vez estabelecida essa condição, serão apresentados e discutidos os resultados relacionados com a obtenção de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[b]calcogenofenos através de um metodologia *one-pot* empregando reações de ciclização nucleofílicas mediadas por eletrófilos.

Em um segundo momento, serão apresentados e discutidos os resultados alcançados na obtenção por via eletroquímica de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[b]calcogenofenos através da geração *in situ* do eletrófilo Br₂, bem como como os resultados relacionados a síntese eletroquímica de 2,3-(organocalcogenil)benzo[b]calcogenofenos.

4.1 Síntese dos reagentes iniciais

A fim de preparar os materiais de partida, empregou-se um método previamente estabelecido na literatura. Nesse sentido, o derivado de 1,1-dibromoalqueno **2a** foi preparado em duas etapas: Na primeira, o 2-butilselanilbenzaldeído (**1a**) foi obtido em 76% de rendimento através de uma reação substituição nucleofílica aromática (**Esquema 62, a**). Na segunda, o produto **1a** obtido na etapa anterior, foi empregado em uma olefinação de Ramirez para obtenção do derivado de 1,1-dibromoalqueno (**2a**) desejado em bons rendimentos.

O mecanismo relacionado a reação de obtenção do produto **1a** (**Esquema 62, b**) envolve inicialmente a geração *in situ* do ânion butil selenolato de lítio, o qual atua como nucleófilo frente ao 2-clorobenzaldeído, atacando o carbono localizado na posição 2. Para a restituição da aromaticidade molecular, o átomo de cloro é expulso e é obtido o produto desejado **1a**. Ambos os materiais de partida foram analisados e caracterizados por Espectrometria de Massas de Baixa Resolução (EM) e Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C.



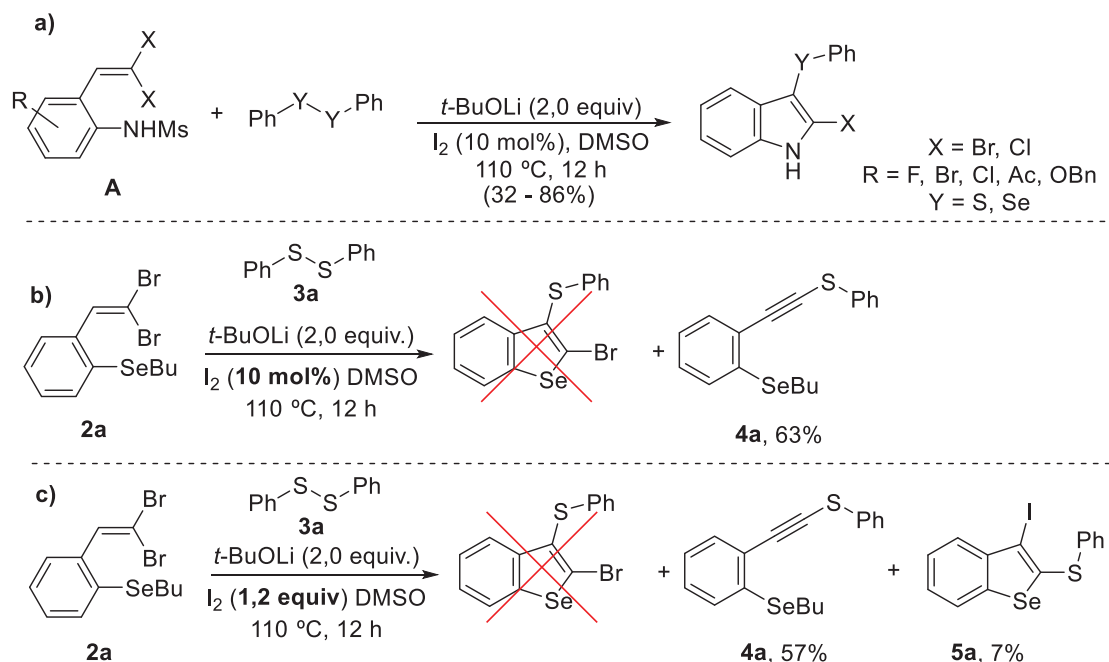
Esquema 62: a) Síntese dos reagentes partida **1a** e **2a**,¹¹⁶ b) Mecanismo de formação de 2-butilselanilbenzaldeído.

4.2 Síntese *one-pot* de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[b]calcogenofenos

Uma vez obtido o material de partida chave, passou-se para os testes preliminares para obtenção de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[b]calcogenofenos de forma *one-pot*. Nesse contexto, Wang e colaboradores relataram a preparação de 2-halo-3-(organocalcogenil)indóis, empregando derivados de 1,1-dibromoalquenos contendo amina na posição *orto* (**A**), dicalcogenetos de diorganoíla (**3**) e iodo molecular em meio básico (**Esquema 63, a**).¹¹⁵ Os autores propuseram um mecanismo envolvendo uma eliminação β para formação do 1-haloalquino, que posteriormente, mediante ao ataque nucleofílico do par de elétrons livres do nitrogênio na ligação $C\equiv C$ e posterior desproteção do nitrogênio, forneceu o indol substituído com um átomo halogênio na posição 2. Esses compostos podem seguir reações de substituição eletrofílica aromática com a combinação dicalcogeneto de diorganoíla/ I_2 , presente no meio, produzindo o produto esperado (**Esquema 48, b, página 48**).

Nesse sentido, foi realizado um teste preliminar empregando as mesmas condições descritas por Wang, utilizando o composto **2a** como reagente, sendo obtido o composto **4a** em 63% de rendimento isolado (**Esquema 63, b**). Buscando a obtenção do benzo[b]calcogenofenos de forma *one-pot* e considerando que esses compostos são menos reativos que indóis em substituições eletrofílicas aromáticas, foi realizado um experimento com 1,2 equivalentes de I_2 nas condições de Wang, empregando **1a** e dissulfeto de difenila (**3a**). Após 12 h de reação, foi observado por cromatografia em camada delgada (CCD) o consumo parcial dos reagentes e a formação de dois produtos. As análises por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM) do bruto reacional sugeriram a formação majoritária do composto **4a** em conjunto com **5a**. De

maneira a identificar os produtos obtidos, o isolamento e caracterização (RMN de ^1H e ^{13}C) foram realizados, observando-se a formação de **4a** e **5a** em rendimentos de 57% e 7% respectivamente (**Esquema 63, c**).



Esquema 63: a) Síntese de Wang de 2-halo-3-organocalcogenil-indóis;⁸⁵ b) e c) Experimentos utilizando a metodologia de Wang e o composto **2a** como reagente.

Essas informações demonstraram, que apesar do baixo rendimento, é possível obter o composto **5a** de forma *one-pot* através da otimização dessa metodologia. Além disso, não se observaram precedentes na literatura da preparação direta de tialquinos (**4a**) utilizando 1,1-dibromoalquenos (**2a**) e dicalcogenetos de diorganoíla (**3, 6**). Então, o composto **4a** foi caracterizado por EM e RMN de ^1H e ^{13}C . O espectro de massas de baixa resolução do produto **4a**, obtido através da técnica de impacto de elétrons evidenciou o íon molecular esperado para a estrutura molecular do composto **4a** (M^+), com razão massa/carga (m/z) = 346, assim como o sinal com m/z = 210 referente ao pico base do espectro (**Figura 21**) o que está de acordo com a literatura para esse composto.¹¹⁸

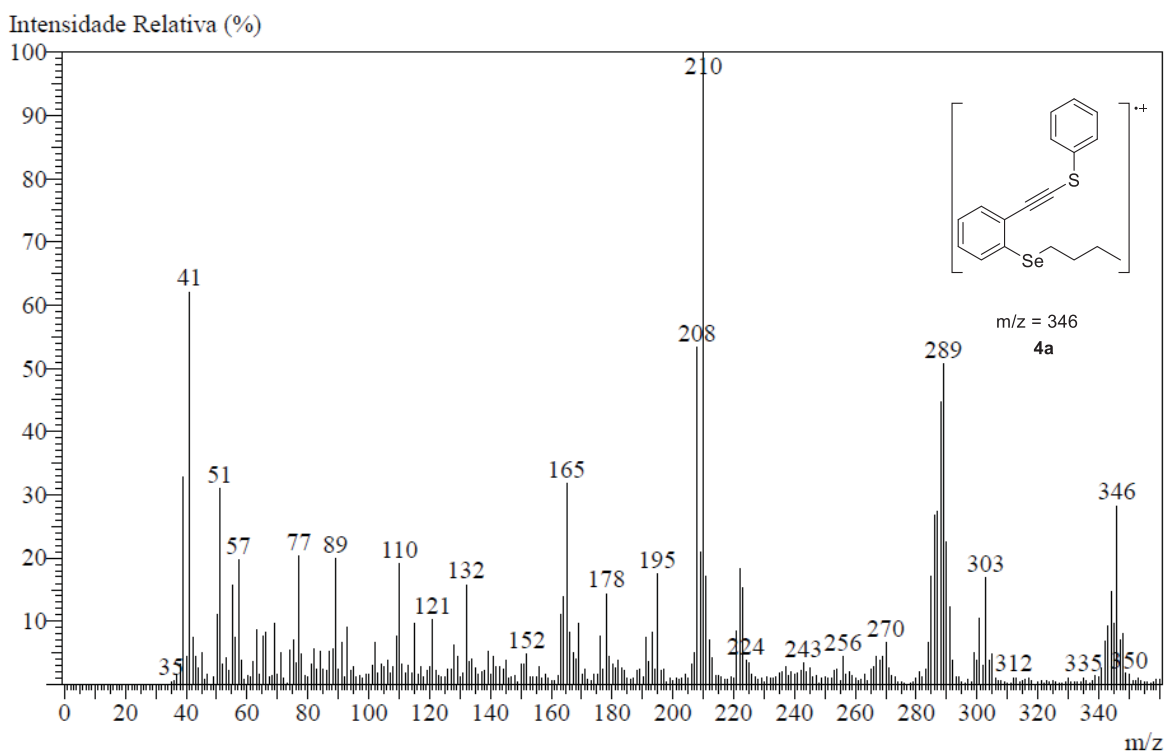


Figura 21: Espectro de massas de baixa resolução por impacto de elétrons (IE.; 70 eV) obtido para o composto **4a**.

A estrutura da molécula **4a** foi também confirmada por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , cujos dados obtidos confirmaram a estrutura proposta. Nesse sentido, os espectros obtidos serão aqui discutidos a título de exemplo. No espectro de RMN de ^1H do composto **4a** (**Figura 22**) pode-se observar no deslocamento químico (δ) de 7,58 um duplete com integral relativa a 2 hidrogênios e constante de acoplamento (J) de 8,0 Hz, referente aos hidrogênios H-10 e H-10' ligados ao anel aromático. Em δ 7,45 e 7,41 foram observados dois dupletos com $J = 8,0$ Hz e integral relativa a 1 hidrogênio cada, referentes aos hidrogênios H-1 e H-4. Em δ 7,34 um tripleto com $J = 8,0$ Hz, com integral relativa a 2 hidrogênios referente aos H-11 e H-11'. Por fim, verificou-se entre δ 7,25 - 7,20 um multiplete com integral relativa a 2 hidrogênios referentes aos hidrogênios H-3 e H-12, e entre δ 7,18 - 7,14 outro multiplete com integral relativa igual a 1 hidrogênio referente ao H-2. Na região característica dos hidrogênios ligados a carbonos alifáticos temos em δ 2,97 o tripleto referente aos hidrogênios H-13 e H-13' ligados ao carbono da cadeia alifática diretamente ligado ao átomo de selênio. Em regiões de frequência mais baixa são encontrados os hidrogênios metilênicos H-14 e H-15, os quais por uma questão de multiplicidade podemos atribuir o quinteto em δ 1,73 ($J = 8,0$ Hz) aos hidrogênios H-14 e H-14' e o sexteto em δ 1,44 ($J = 8,0$ Hz) aos hidrogênios H-15 e H-15'. Por fim, em δ 0,91 o tripleto referente aos hidrogênios H-16.

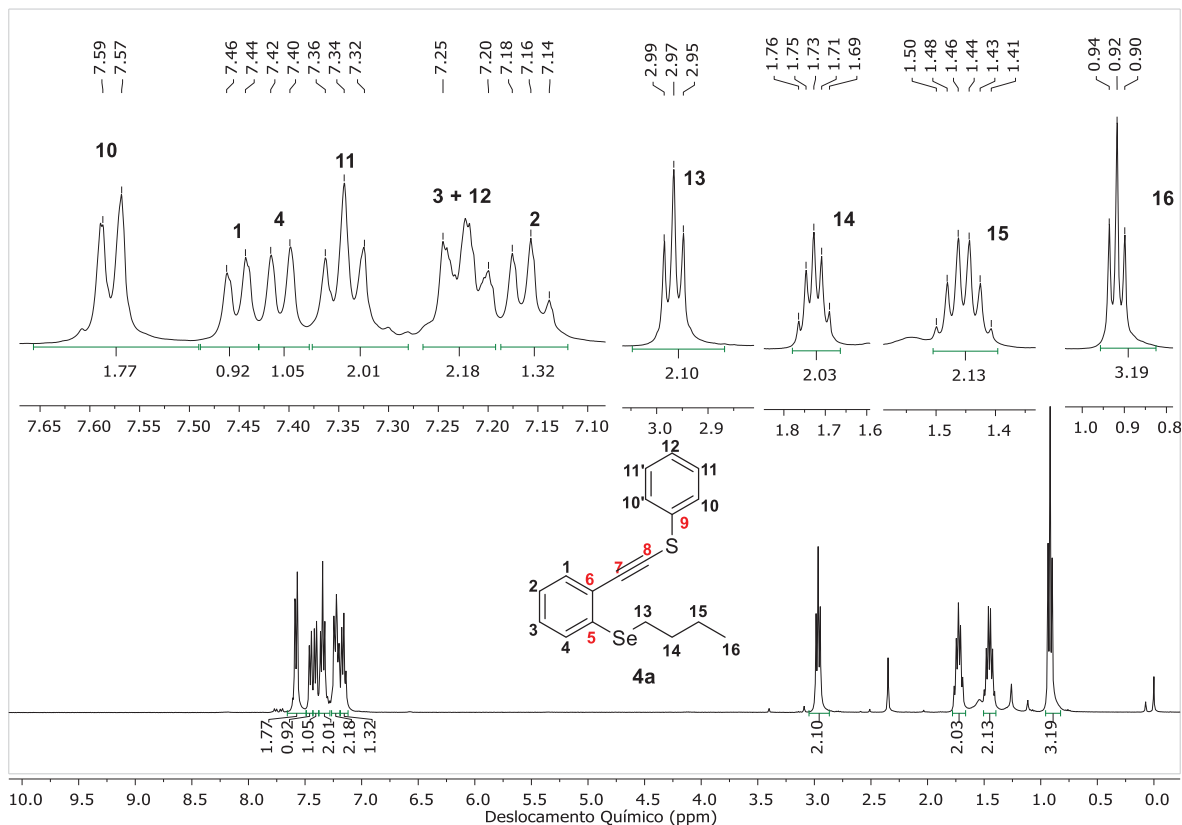


Figura 22: Espectro de RMN de ^1H do composto **4a** em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **4a** (Figura 23) foi possível observar 16 sinais referentes aos 18 carbonos presentes no composto. Dentre esses, 10 sinais estão entre δ 135,24 e 124,81 região características de carbonos constituintes de anéis aromáticos. Os sinais em δ 96,74 e 80,78 são característicos de carbonos com hibridização sp e, por fim, quatro sinais na região de campo alto do espectro referentes aos 4 carbonos da cadeia alifática da molécula **4a**.

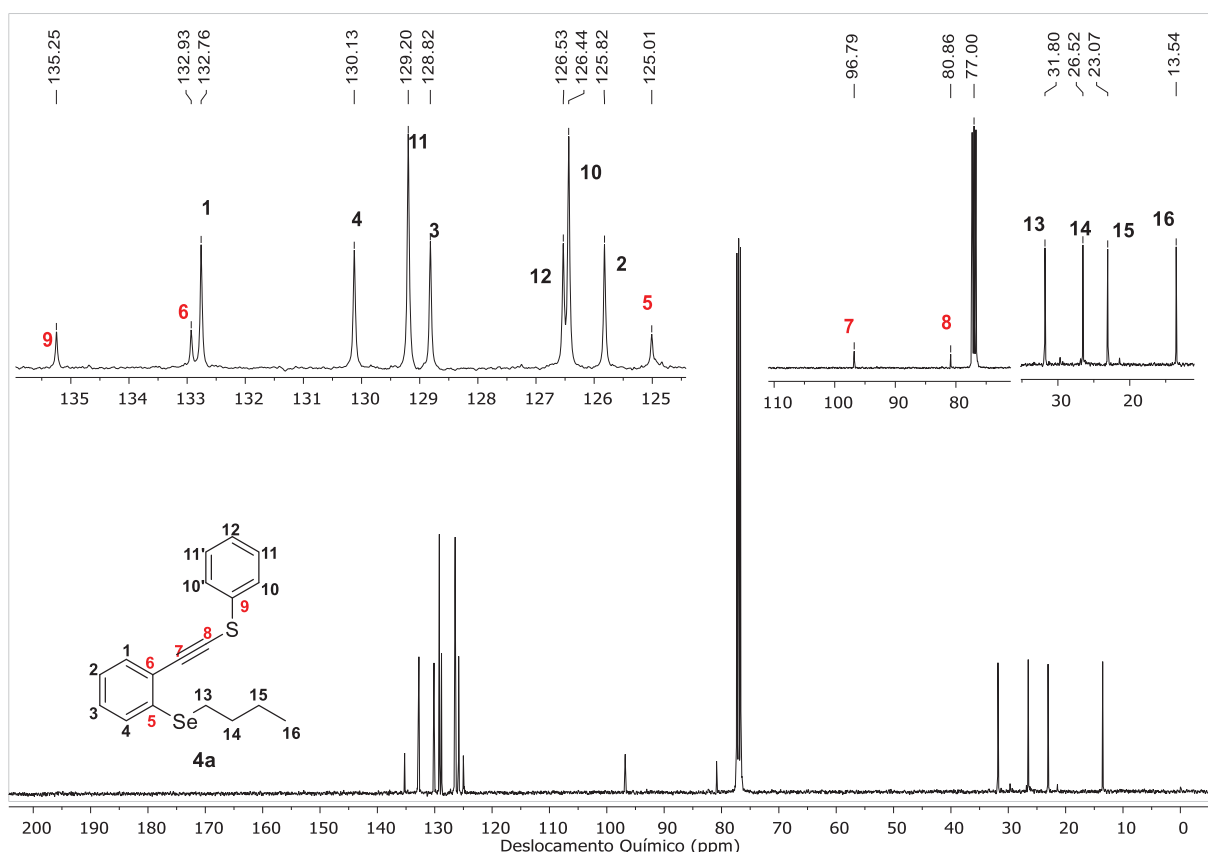
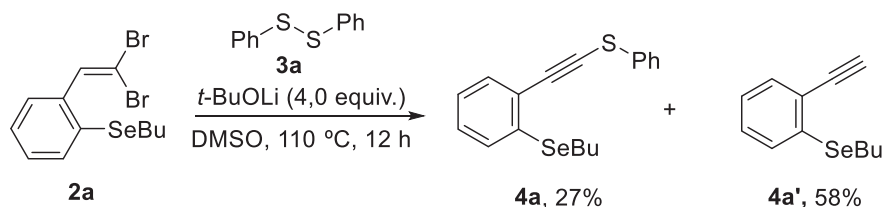


Figura 23: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **4a** em CDCl_3 a 100 MHz.

Uma vez caracterizado o composto **4a**, iniciaram-se os testes para obtenção da melhor condição reacional para a síntese desse composto. Nesse sentido, o trabalho descrito por Ni e colaboradores (**Esquema, página 45**)⁹⁸ foi considerado, tal estudo relata a síntese de tioalquinos a partir de 1,1-dibrometo geminais empregando derivados de tiofenóis como fonte de enxofre e Cs_2CO_3 (4,0 equiv.) como base. Assim, visando verificar o efeito da quantidade de base na reação, realizamos um teste dobrando a quantidade de *t*-BuOLi para 4,0 equivalente (**Esquema 64, Tabela 1, linha 1**) nas mesmas condições de tempo e temperatura dos testes anteriormente realizados.



Esquema 64: Experimentos utilizando a metodologia de Wang empregando 4,0 equivalentes de base,⁹⁸ valores de (%) correspondentes à razão das áreas das respectivas bandas de eluição no cromatograma obtido por CG-EM.

Decorrido o tempo de 12 h, a análise de CG-EM do bruto da reação evidenciou a formação do produto desejado **4a** em 27% de rendimento considerando a razão das áreas

das bandas de eluição assim como 58% do produto **4a'** (correspondente alquino terminal), o qual foi confirmado por espectrometria de massas, sendo nesse caso, o produto desejado **4a**, foi isolado em 19%. De posse desse resultado, a quantidade da base *t*-BuOLi foi reduzida para (3,0 equiv.), e a reação foi avaliada novamente nas mesmas condições de tempo e temperatura (**Tabela 1, linha 2**). Nesse teste, observou-se que o produto desejado **4a** foi preferencialmente obtido, sendo isolado em 83% de rendimento, assim como, a diminuição da formação do subproduto produto **4a'**.

Paralelamente, foram realizados testes comparativos empregando 3,0 equivalentes de outras bases, como por exemplo, *tert*-butóxido de potássio (*t*-BuOK), carbonato de potássio (K₂CO₃) e carbonato de céσιο (Cs₂CO₃) (**Tabela 1, linhas 2-5**). Nesses experimentos, observou-se um ótimo rendimento isolado de **4a** utilizando Cs₂CO₃ (**Tabela 1, linha 8**), que foi escolhida como base modelo para investigações mais aprofundadas, tendo em vista seu menor preço e maior disponibilidade em comparação aos *tert*-butóxidos. Apesar do excelente rendimento, a redução da quantidade de Cs₂CO₃ para 2,0 equivalentes forneceu somente 63% de rendimento isolado do produto **4a** (**Tabela 1, linha 9**), o que sugere uma significativa dependência da reação com a quantidade de base.

A influência da temperatura também foi investigada nessa reação (**Tabela 1, linhas 10-12**). Observou-se que o aumento da temperatura para 120 °C ou 140 °C gerou a redução dos rendimentos isolados de **4a** (**Tabela 1, linhas 10 e 11**), em conjunto com o aumento da razão das áreas do subproduto alquino terminal **4a'** no bruto reacional. Por outro lado, quando a reação foi realizada sob temperatura de 100 °C, o produto desejado **4a** foi obtido em apenas 26% de rendimento isolado (**Tabela 1, linha 12**), não sendo observada a formação do subproduto **4a'**.

Uma vez estabelecida a temperatura adequada de 110 °C para a obtenção do produto **3a**, otimizou-se o tempo reacional (**Tabela 1, linhas 13-15**). Nesse sentido, foi realizado um experimento acompanhando a reação por cromatografia em camada delgada (CCD), e após somente 1 h observou-se o consumo total dos materiais de partida e formação do produto desejado. O produto **4a** foi isolado nesta reação, obtendo-se o rendimento de 93%. Com base nesse resultado, avaliaram-se os tempos de 0,5 h e 0,25 h, sendo obtido 95% de rendimento isolado do produto **4a** quando a reação foi deixada sob agitação durante 0,5 h e temperatura de 110 °C (**Tabela 1, linha 14**).

Por fim, outros solventes foram avaliados (**Tabela 1, linhas 16-19**), sendo testados solventes polares apróticos como *N*-dimetilformamida (DMF) e *N*-metilpirrolidona (NMP) bem como o etanol (solvente polar prótico) e o tolueno. Entretanto, nenhum deles se mostrou eficiente para obtenção do produto desejado **3a** após o tempo reacional de 0,5 h.

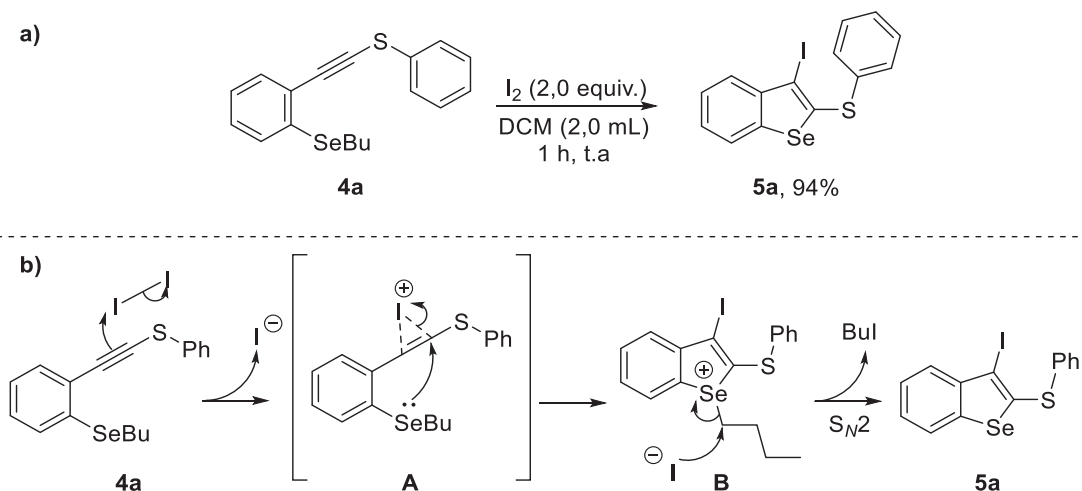
Tabela 1: Otimização das condições reacionais do produto **4a**.

#	Base (equiv.)	Solvente	Temp. (° C)	Temp. (h)	4a (%)	4a' (%)
1	<i>t</i> -BuOLi (4,0)	DMSO	110	12	27 ^b (19) ^c	58 ^b
2	<i>t</i> -BuOLi (3,0)	DMSO	110	12	87 ^b (83) ^c	10 ^b
3	<i>t</i> -BuONa (3,0)	DMSO	110	12	62 ^b (58) ^c	12 ^b
4	<i>t</i> -BuOK (3,0)	DMSO	110	12	53 ^b (45) ^c	20 ^b
5	K ₃ PO ₄ (3,0)	DMSO	110	12	85 ^b (70) ^c	10 ^b
6	Na ₂ CO ₃ (3,0)	DMSO	110	12	25 (15) ^c	-
7	K ₂ CO ₃ (3,0)	DMSO	110	12	68 ^b (63) ^c	-
8	Cs ₂ CO ₃ (3,0)	DMSO	110	12	96 ^b (89) ^c	-
9	Cs ₂ CO ₃ (2,0)	DMSO	110	12	63 ^b (51) ^c	-
10	Cs ₂ CO ₃ (3,0)	DMSO	120	12	73 ^b (65) ^c	24 ^b
11	Cs ₂ CO ₃ (3,0)	DMSO	140	12	54 ^b (42) ^c	32 ^b
12	Cs ₂ CO ₃ (3,0)	DMSO	100	12	32 ^b (26) ^c	-
13	Cs ₂ CO ₃ (3,0)	DMSO	110	1	97 ^b (93) ^c	-
14	Cs₂CO₃ (3,0)	DMSO	110	0,5	97^b (95)^c	-
15	Cs ₂ CO ₃ (3,0)	DMSO	110	0,25	74 ^b (70) ^c	-
16	Cs ₂ CO ₃ (3,0)	DMF	110	0,5	14 ^b	-
17	Cs ₂ CO ₃ (3,0)	NMP	110	0,5	5 ^b	-
18	Cs ₂ CO ₃ (3,0)	Tolueno	110	0,5	-	-
19	Cs ₂ CO ₃ (3,0)	Etanol	110	0,5	-	-

^a Condições reacionais: dissulfeto de difenila **3a** (0,125 mmol), 1-(2,2-dibromovinil)-2-butylselenanilbenzeno (**2a**) (0,25 mmol), DMSO (2,0 mL); ^b Relação direta de áreas no cromatograma de CG-EM; ^c Rendimento isolado de **4a**.

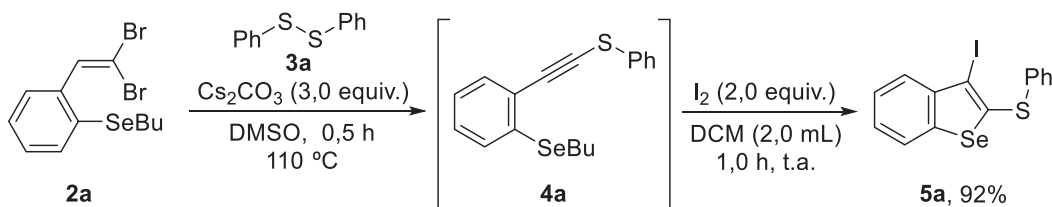
Uma vez estabelecidas as condições reacionais otimizadas para obtenção do produto **4a** em excelente rendimento, submeteu-se o mesmo a uma reação de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos a fim de se obter o composto **5a**. Empregando essa metodologia, o produto desejado foi obtido em 94% de rendimento isolado após 1 h de reação a temperatura ambiente na presença de 2 equivalentes de I₂ (**Esquema 65, a**). Em termos mecanísticos descritos na literatura para esta classe de reações,⁶⁵ propõe-se inicialmente a formação do iodônio cíclico entre os elétrons π ligação C≡C e o iodo molecular, ativando-a para o ataque nucleofílico intramolecular *5-endo-dig* do átomo de selênio na posição *orto*, que leva a formação do intermediário **B**. Por fim, o ânion iodeto

liberado anteriormente, atua como nucleófilo em uma reação de S_N2 no Csp^3 ligado ao átomo de selênio, com isso formando o produto esperado **1a** e iodeto de butila. (**Esquema 65, b**).



Esquema 65: a) Preparação do 2-(fenilsulfanil)-3-iodobenzo[b]selenofeno (**5a**); b) Mecanismo descrito para reações de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos.

Uma vez observado que a metodologia empregada se mostrou eficiente para obtenção do produto **5a** em excelentes rendimentos, prospectou-se a preparação desse composto de forma *one-pot*, buscando evitar etapas de purificação do composto **4a**.⁴⁷ Nesse sentido, em um teste preliminar reagiu-se o 1,1-dibromoalqueno **2a** com dissulfeto de difenila (**3a**) nas condições ótimas para obtenção do produto **4a** (**Esquema 66**). Decorrido o tempo de 0,5 h, arrefeceu-se a reação até a temperatura ambiente e adicionou-se I_2 (2,0 equivalente) em solução de diclorometano (2,0 mL). O acompanhamento da reação foi realizado através de CCD sendo observado o consumo total do composto **4a** após 1 h de reação. O produto desejado **5a** foi isolado em 92% de rendimento. De posse desse resultado, passou-se para o estudo sistemático das condições para obtenção do produto **5a** de forma *one-pot*.



Esquema 66: Teste preliminar de obtenção *one-pot* de **5a** a partir de **2a**.

O produto **5a** foi caracterizado através de análises de espectrometria de massas de baixa resolução e experimentos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio 1H e de ^{13}C , como também pelo mapa de correlação de heteronuclear direta 1H - ^{13}C (Hetero

nuclear “Single Quantum Correlation” – HSQC). O espectro de massas de baixa resolução do produto **5a** (Figura 24) foi obtido através da técnica de impacto de elétrons (EI, 70 eV), observando-se o íon molecular do produto ($m/z = 416$) com intensidade relativa de 90%, com distribuição isotópica compatível aos isótopos naturais mais abundantes do átomo de selênio,²⁰¹ com a razão massa/carga (m/z) mais intensa para o isótopo do ⁸⁰Se em maior fração (49,6%).

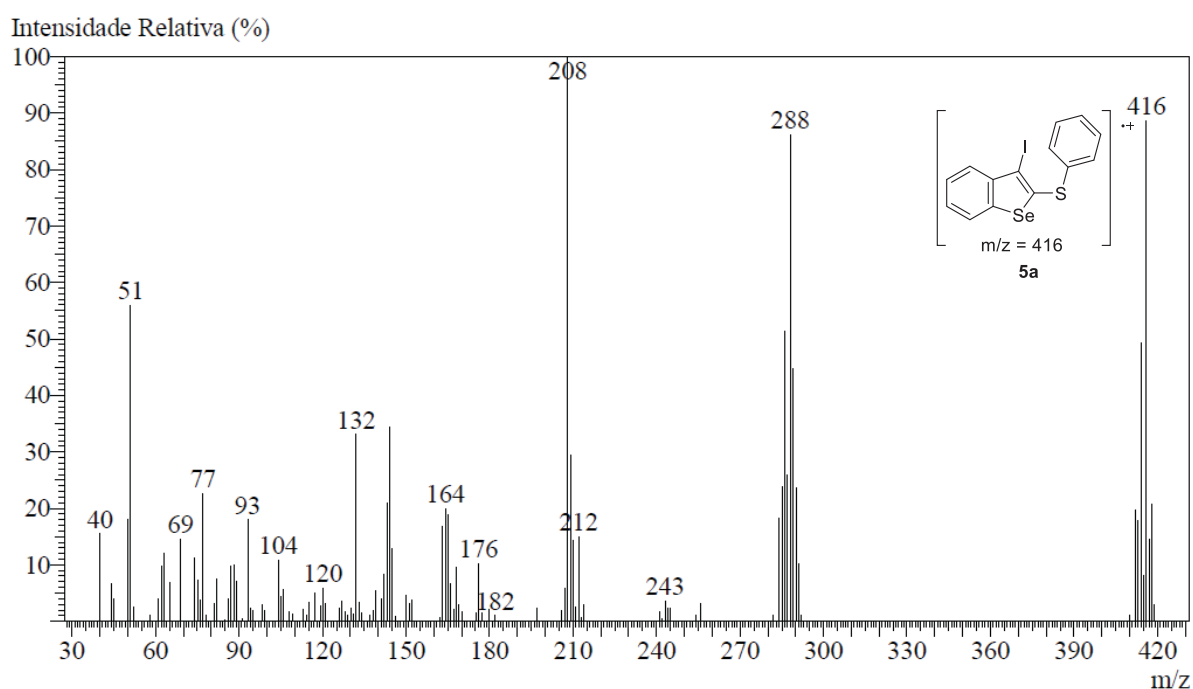


Figura 24: Espectro de massas de baixa resolução (IE, 70 eV) do composto **5a**.

No espectro RMN de ¹H do composto **5a** foram observados sinais na região característica dos hidrogênios ligados a anéis aromáticos e heteroaromáticos entre δ 7,76 e 7,20 (Figura 25). Para a atribuição dos sinais foi considerando o átomo de iodo na posição 3 do anel heteroaromático, o qual está em uma posição espacialmente próxima em relação ao a H-5, fazendo com que o sinal relativo a esse hidrogênio, alcance frequências mais altas.²⁰² É possível observar em δ 7,75 e 7,62 dois duplos dupletos: o primeiro, com $J = 8,0$ e $1,2$ Hz; o segundo com $J = 8,1$ e $1,3$ Hz respectivamente referentes aos hidrogênios H-5 e H-8. Entre δ 7,50-7,48, é observado um multipletto com integral referente a 2 hidrogênios referente aos hidrogênios H-11 e H-11'. Em δ 7,37 é possível observar um duplo dupletto de dupletos $J = 8,1$; $7,2$ e $1,2$ Hz referente ao hidrogênio H-7 o qual está parcialmente sobreposto a um multipletto δ 7,34-7,30 que apresenta integral relativa a 3 hidrogênios e se refere ao grupo de hidrogênios ligados ao anel aromático H-12, H-12' e H-13. Por fim em δ 7,22 outro duplo dupletto de dupletos com $J = 8,0$; $7,2$ e $1,3$ Hz com integral relativa a 1 hidrogênio referente ao hidrogênio H-6. As atribuições foram realizadas considerando a multiplicidade dos sinais observados bem como as respectivas

constantes de acoplamento 3J e 4J nos duplos dupletos e duplos dupletos de dupletos observados (Figura 26).

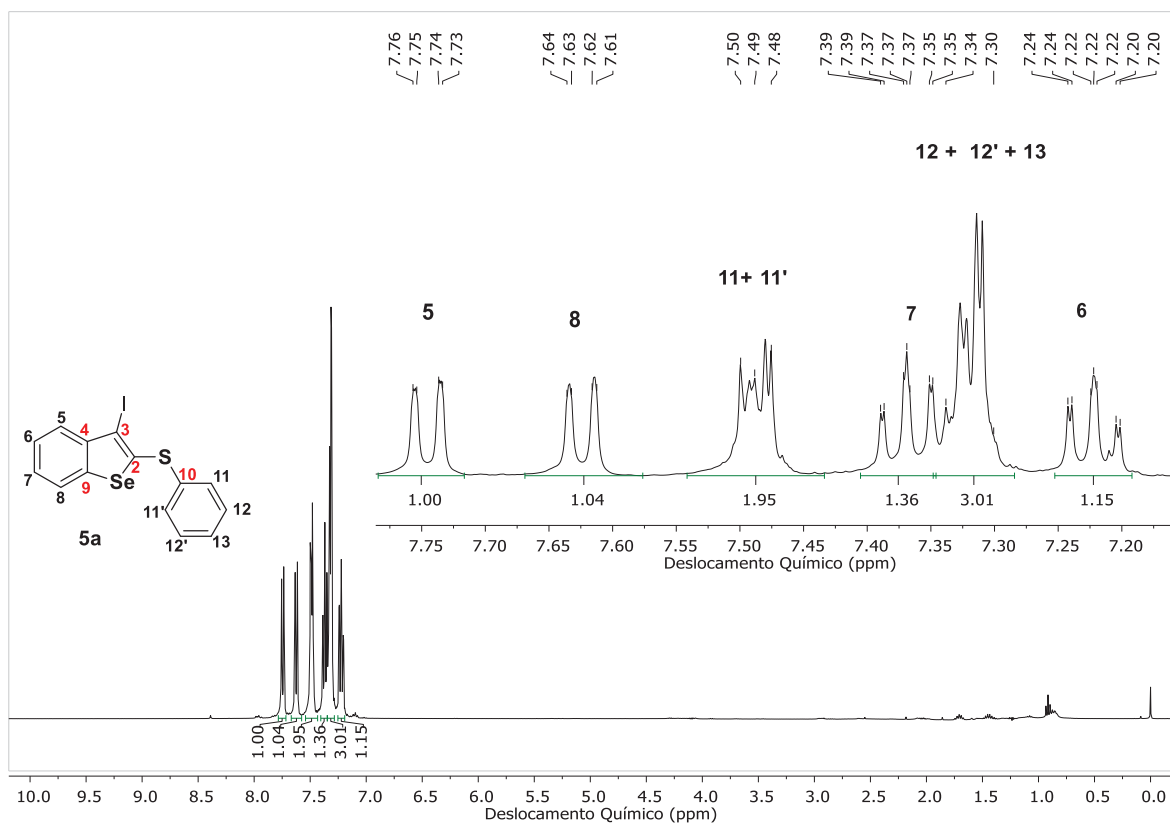


Figura 25: Espectro de RMN de ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz.

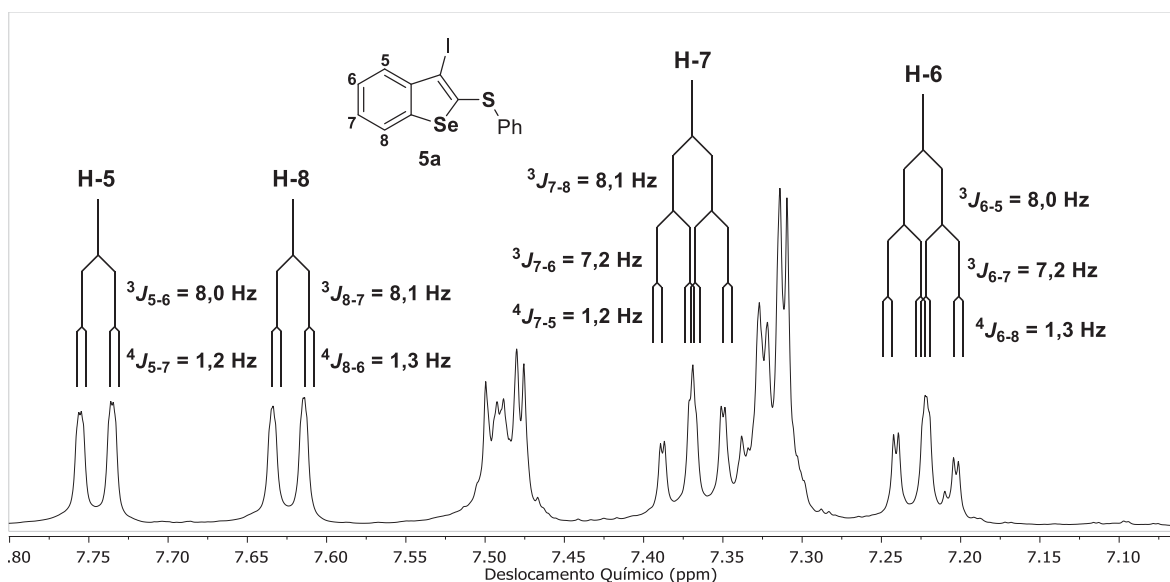


Figura 26: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **5a** (7,10 -7,80 ppm) em CDCl_3 a 400 MHz.

Em uma perspectiva geral do espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **5a** (Figura 27, a), foi possível observar 12 sinais referentes aos 14 carbonos presentes na molécula.

Como era esperado, a maioria dos sinais foram identificados na região característica dos carbonos constituintes de anéis aromáticos entre δ 143,4-124,9, com exceção do sinal em δ 89,2, o qual pode ser atribuído ao carbono quaternário ligado diretamente ao átomo de iodo C-3. Na ampliação, foi possível observar a presença de 5 sinais, possivelmente relacionados a carbonos quaternários com menor intensidade, 5 sinais referentes aos carbonos ligados a um átomo de hidrogênio presentes na molécula e por fim dois sinais referentes a 2 carbonos cada (**Figura 27, b**).

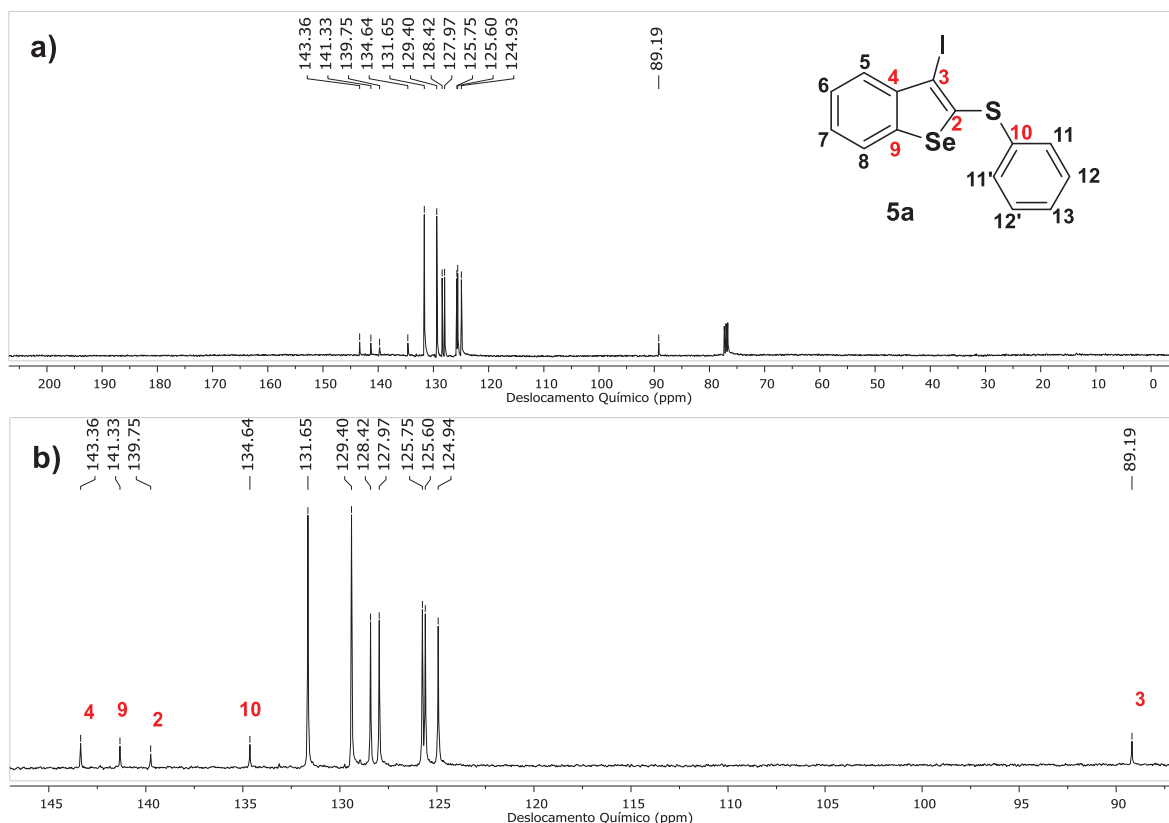


Figura 27: a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz; b) ampliação da região dos carbonos constituintes de anéis aromáticos (87-147 ppm).

Com o objetivo de atribuir os sinais respectivos a cada átomo de carbono na estrutura molecular **5a**, o mapa de correlação HSQC foi obtido (**Figura 28**). Na figura **28a** foi possível observar que as correlações entre hidrogênios e carbonos foram identificadas apenas na região dos sinais característicos de anéis aromáticos. Realizando uma ampliação dessa região (**Figura 28, b**), observou-se a ausência de correlação entre os 4 carbonos na região entre δ 130-150 ppm, assim como no sinal em δ 89,2 confirmando suas naturezas de carbonos quaternários.

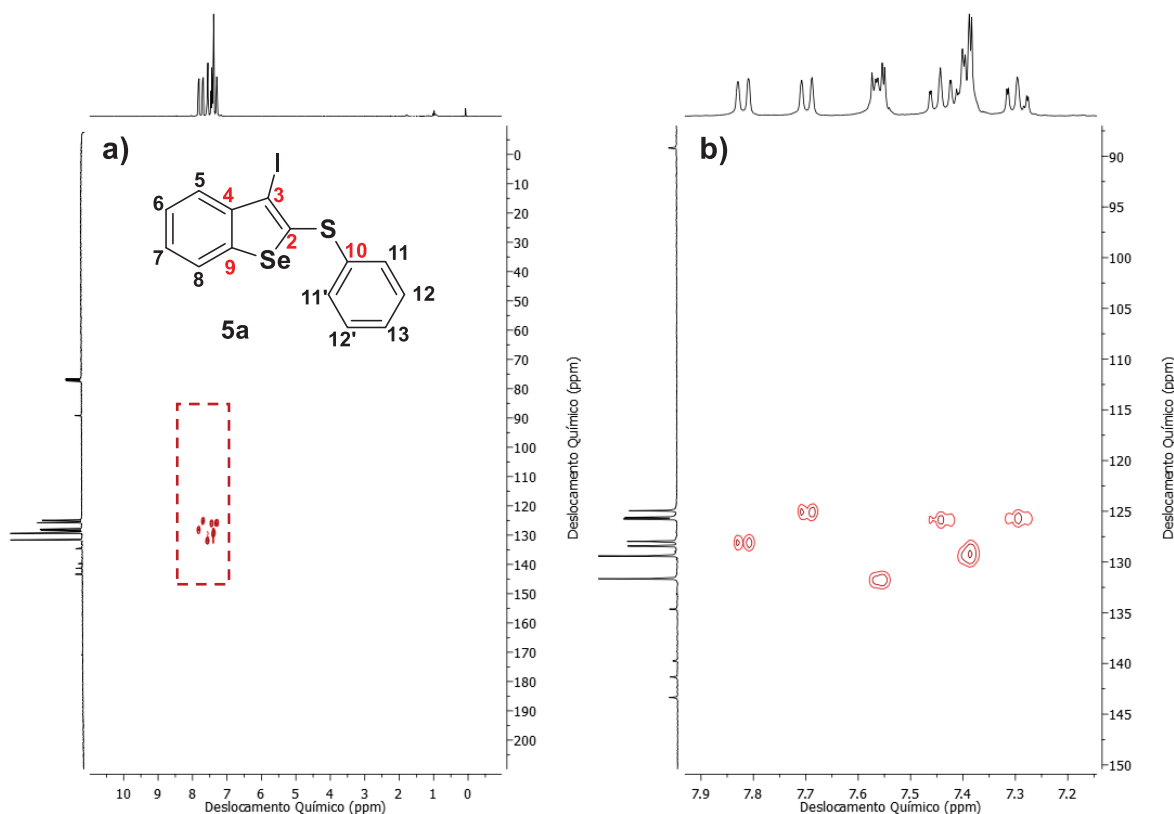


Figura 28: a) Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação ^1H - ^{13}C (HSQC) em CDCl_3 ; b) Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação ^1H - ^{13}C (HSQC) ampliado ^1H (7,0-8,5 ppm) e ^{13}C (85-150 ppm).

Considerando uma ampliação da região entre $\delta = 121$ - 136 ppm no espectro de ^{13}C (**Figura 29**), estabeleceu-se inicialmente as correlações diretas entre C-5 (RMN de ^{13}C δ 127,9 ppm) e H-5 (RMN de ^1H δ 7,75, dd); C-8 (RMN de ^{13}C δ 124,9) e H-8 (RMN de ^1H δ 7,62 ppm, dd). Também apresentaram correlação direta, os carbonos C-11 (RMN de ^{13}C δ 131,7) com os hidrogênios H-11 presentes no multipletto entre δ 7,50-7,48 com integral relativa à 2 hidrogênios. Ainda foi possível observar a correlação entre C-7 (RMN de ^{13}C δ 125, 8) e H-7 (RMN de ^1H δ 7,39, ddd); C-6 (RMN de ^{13}C δ = 125,6) e H-6 (RMN de ^1H δ 7,22, ddd), assim como, a correlação entre os carbonos e C-13 e C-12 respectivamente (RMN de ^{13}C δ 128,4 e δ 129,4) com o multipletto presente na região dos hidrogênios ligados diretamente a anéis aromáticos entre δ 7,34-7,30 com integral relativa referente a 3 hidrogênios.

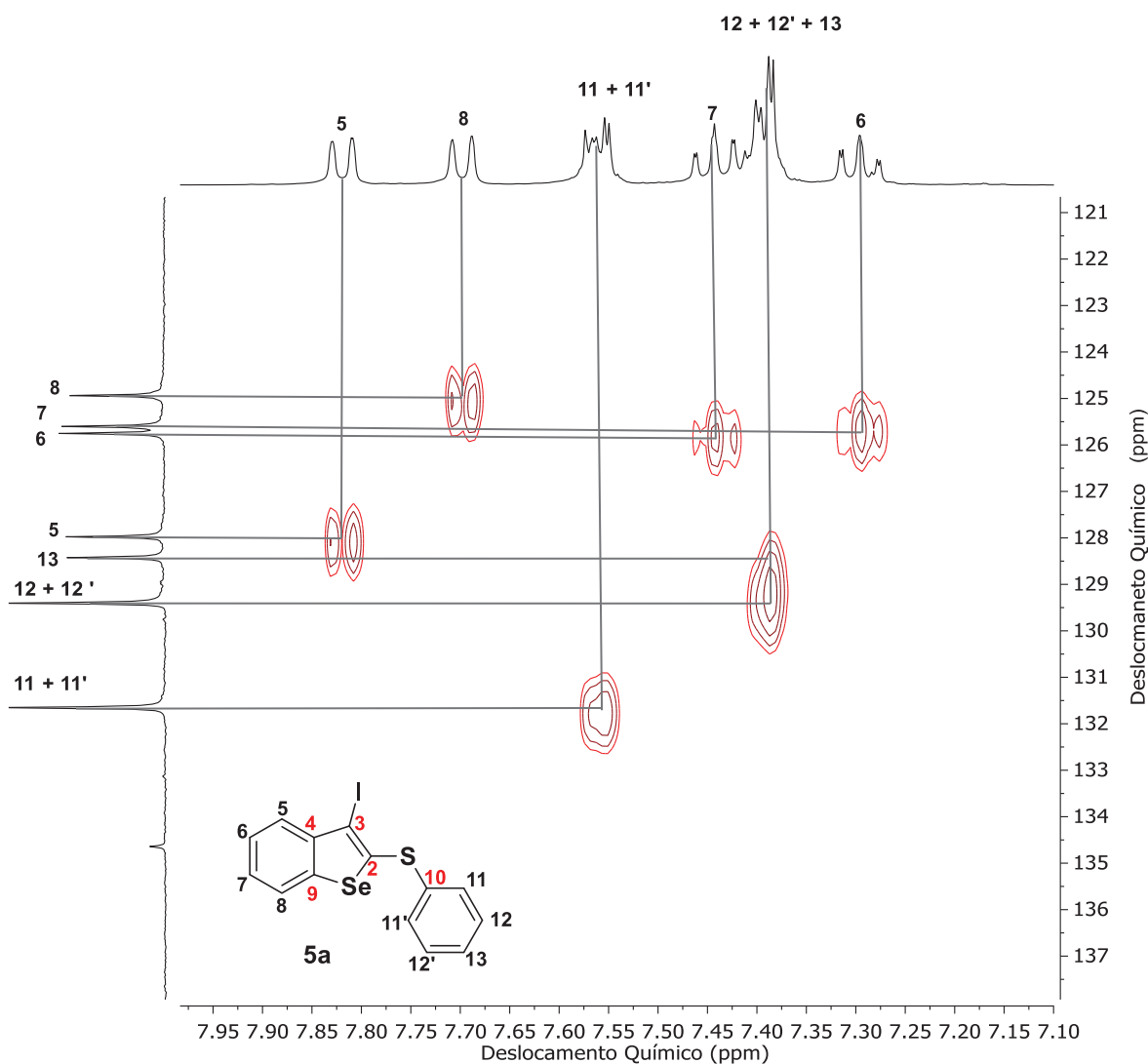


Figura 29: Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação ^1H - ^{13}C (HSQC) ampliação do espectro de ^1H (7,1-8,0 ppm) e ampliação do espectro de ^{13}C (85-150 ppm).

Com o objetivo de atribuir os sinais quaternários presente na estrutura molecular do composto **5a**, o Mapa de correlação heteronuclear de múltiplas ligações ^1H - ^{13}C (HMBC) foi obtido (**Figura 30**). Como é possível observar na figura **30a** todas as correlações são observadas na região de sinais característicos de anéis aromáticos e heteroaromáticos. Realizando uma ampliação dessa região, (**Figura 30, b**) observa-se a correlação entre o carbono quaternário C-3 e o H-5, confirmando a atribuição feita anteriormente. Além disso, com ampliação dessa região do espectro foi possível observar a correlação entre o carbono quaternários C-4 com os hidrogênios H-5 e H-6, assim como, a correlação entre C-9 com os hidrogênios H-7 e H-8 (**Figura 31**).

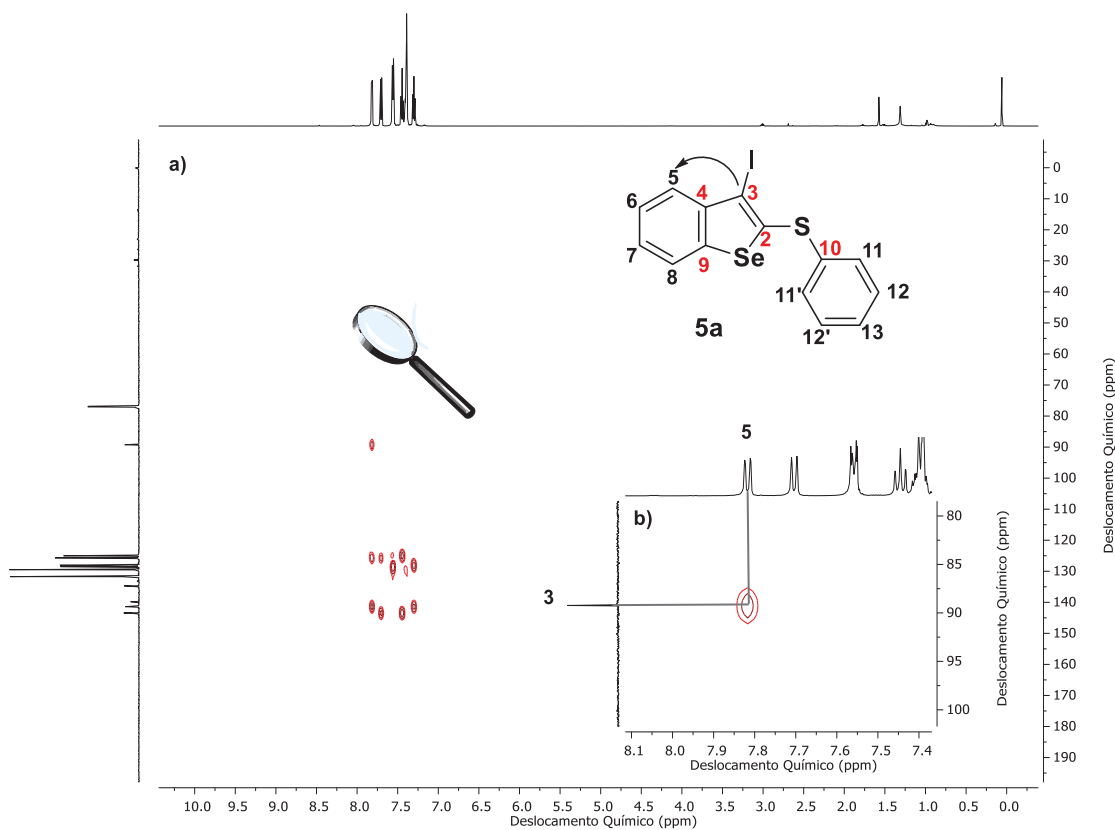


Figura 30: a) Mapa de correlação heteronuclear de ligações múltiplas ^1H - ^{13}C (HMBC). b) ampliação do espectro de ^1H (7,4-8,1 ppm) e ampliação do espectro de ^{13}C (85-100 ppm).

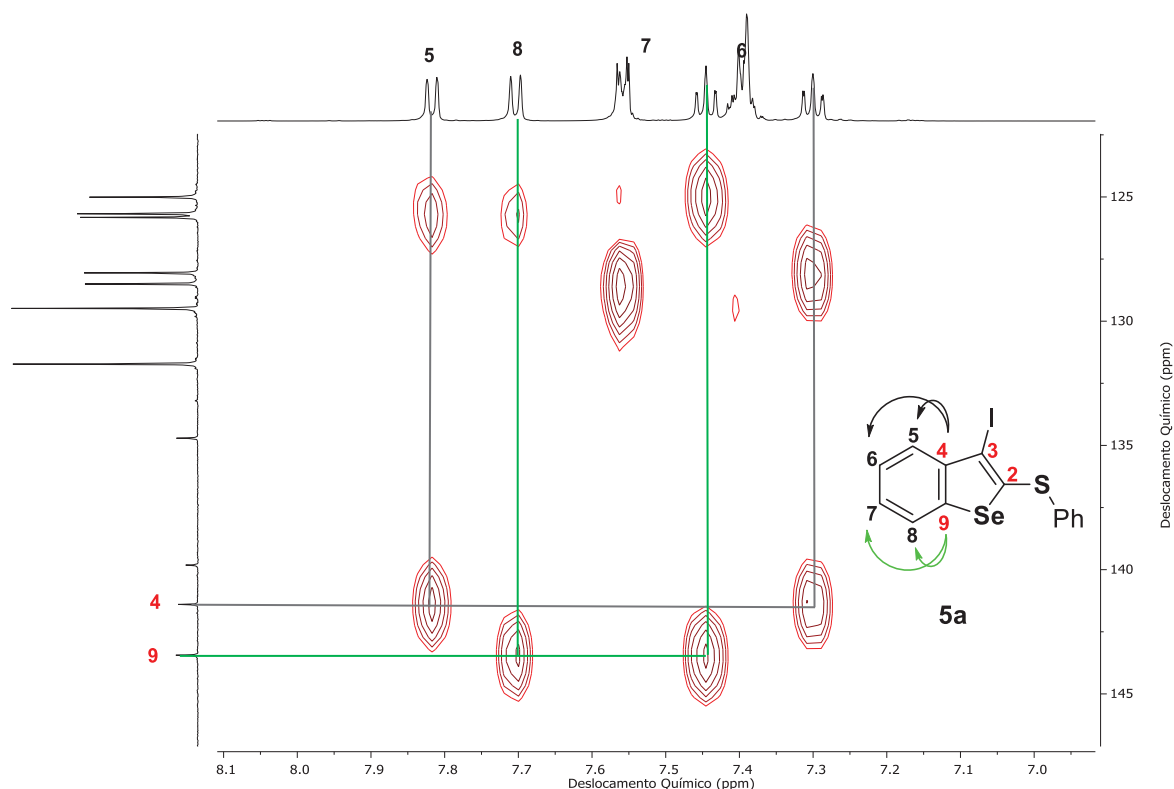
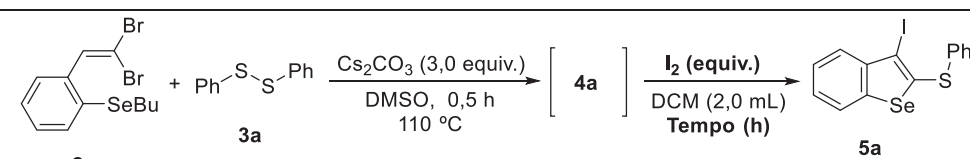


Figura 31: ampliação do espectro de ^1H (7,1-8,1 ppm) e ampliação do espectro de ^{13}C (125-145 ppm).

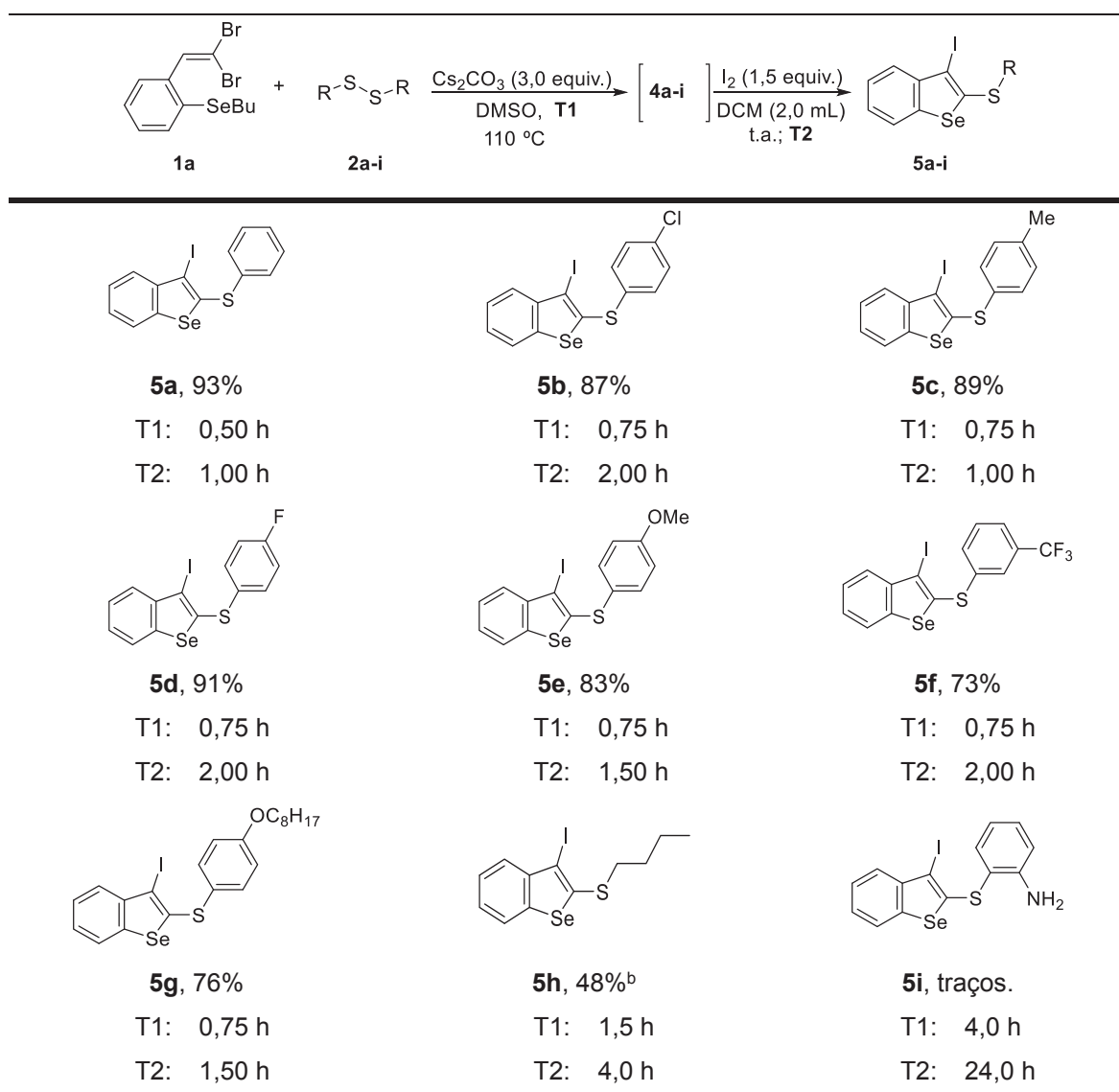
Uma vez caracterizado o composto **5a**, foram realizados testes focados na otimização das condições reacionais para a etapa de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos (**Tabela 2**). Nesse contexto, considerando o experimento preliminar realizado para a síntese de **5a** de forma *one-pot* (**Tabela 2, linha 1**), inicialmente reduziu-se a quantidade de I_2 para 1,5 equivalentes mantendo o tempo reacional de 1 h. Decorrido esse tempo, o produto desejado foi obtido em um rendimento isolado de 93% (**Tabela 2, linha 2**), assim foram realizados outros testes diminuindo ainda mais a quantidade de I_2 na reação (**Tabela 2, linhas 3 e 4**), sendo observado um decréscimo no rendimento proporcional a diminuição da concentração de I_2 . Uma vez fixada a quantidade de 1,5 equivalentes de I_2 como condição adequada, avaliou-se a influência do tempo nessa etapa de reação. Contudo, observou-se decréscimo no rendimento quando foram testados menores tempos reacionais (**Tabela 2, linhas 5 e 6**).

Tabela 2: Otimização das condições reacionais do produto **5a**.


#	I ₂ (equiv)	Tempo (h)	5a (%)
1	2,0	1,0	92
2	1,5	1,0	93
3	1,3	1,0	70
4	1,2	1,0	58
5	1,5	0,5	32
6	1,5	0,25	22

^a Condições reacionais: dissulfeto de difenila (**3a**) (0,125 mmol), 1-(2,2-dibromovinil)-2-butilselaniilbenzeno **2a** (0,25 mmol), Cs₂CO₃ (0,75 mmol), I₂ (equiv.); DCM (2,0 mL)^b

Estabelecida a melhor condição reacional para a obtenção do 2-(fenilsulfanil)-3-iodobenzo[b]selenofeno (**5a**), foram avaliados outros dissulfetos de diorganoíla (**3a-i**) como reagentes. Todas as reações tiveram seus respectivos tempos determinados pelo consumo dos materiais de partida por acompanhamento via CCD. O tempo necessário para formação dos intermediários (**4a-i**) foi expresso por **T1** e o tempo necessário para o consumo desse intermediário e formação dos produtos derivados **5a-i** foi expresso por **T2**. De forma geral, os tempos observados em T1 foram menores em comparação aos observados em T2 (**Tabela 3**). Inicialmente, foram avaliados os efeitos dos substituintes no anel aromático dos dissulfetos de diarila **4a-i**. Analisando a tabela 3, foi possível observar que a reação não se mostrou sensível aos efeitos eletrônicos, sendo possível apenas observar um leve incremento em **T1** quando foram avaliados dissulfetos de diarila contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons. Entretanto, quando foi utilizado o dissulfeto de dibutila (**3h**), foram observados incrementos nos dois tempos **T1** e **T2**, e o produto desejado **5h** foi isolado em 48%. Considerando o tempo da reação de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos *in situ*, foi possível observar que em geral foram necessários tempos maiores que 1 h para consumo do intermediário **4a-i** (**T2**), com a exceção dos compostos **5a** e **5c**, os quais foram obtidos apenas após uma hora de reação. Quando o dissulfeto de substituído com o grupo 2-NH₂ foi avaliado frente as condições ótimas de reação, foi possível observar por CCD a formação do intermediário correspondente **4i** após 4 horas de reação o I₂ foi adicionado, porém foi observada a formação de apenas traços do produto **5i** juntamente com uma série de outros subprodutos não identificados. De forma geral, foram obtidos rendimentos entre razoáveis a excelentes considerando o grau de substituição da molécula alvo.

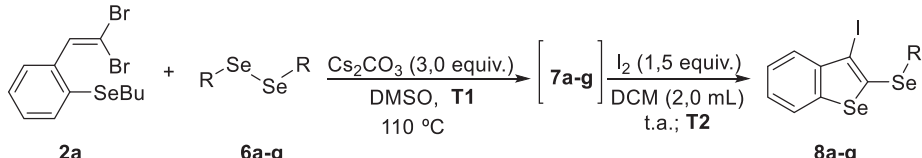
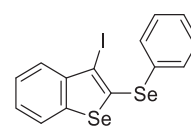
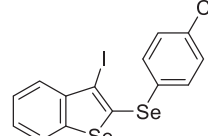
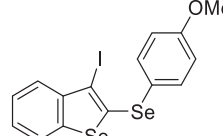
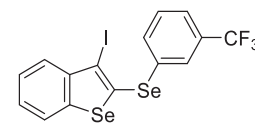
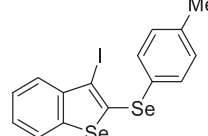
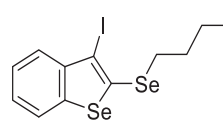
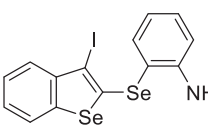
Tabela 3: Avaliação do escopo reacional, síntese dos compostos **5a-i**.

^a Condições reacionais: dissulfeto de diorganoíla **3a-i** (0,5 equiv.; 0,125 mmol), 1-(2,2-dibromovinil)-2-butilselanylbenzeno (**2a**) (1,0 equiv.; 0,25 mmol), Cs₂CO₃ (3,0 equiv.; 0,75 mmol) DMSO (2,0 mL), I₂ (1,5 equiv.; 0,37 mmol); DCM (2,0 mL).^b 1,0 equiv. de **3h**.

Um efeito semelhante foi observado quando dissulfetos de diorganoíla foram substituídos por disselenetos de diorganoíla **6a-f** para obtenção dos correspondentes produtos **8a-f** (**Tabela 4**). De forma geral, os rendimentos obtidos para os correspondentes 3-iodo-2-organoílselanylbenzo[b]calcogenofenos (**8a-f**) foram discretamente inferiores os obtidos quando foram empregados dissulfetos de diorganoíla (**3a-i**), porém, os tempos reacionais observados, foram semelhantes. O tempo necessário para o consumo dos intermediários **7**, foi menor para disselenetos de diarila quando comparado ao disseleneto de dibutila **6f**, o qual assim como quando foram empregados dissulfetos de dialquila, demandou um maior tempo em **T1** e **T2** levando a formação do produto desejado em 60% de rendimento. De forma geral, novamente não foi possível verificar uma influência

considerável dos efeitos eletrônicos na reação. Também, foi observado um comportamento semelhante quando o disseleneto de 2-aminofenila (**8g**) foi submetido às condições ótimas de reação, fornecendo o produto desejado em quantidade traços, juntamente com uma série de outros subprodutos não identificados.

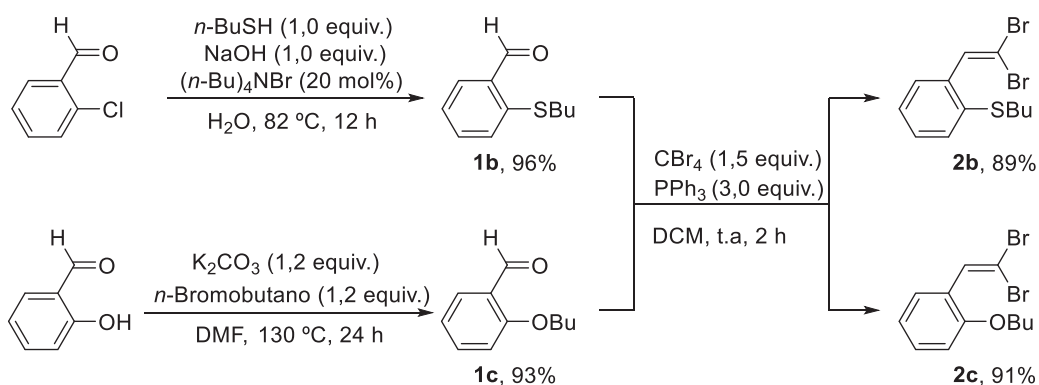
Tabela 4: Avaliação do escopo reacional, síntese dos compostos **8a-i**

		
 8a , 78% T1: 0,50 h T2: 1,00 h	 8b , 82% T1: 0,75 h T2: 2,00 h	 8c , 79% T1: 0,75 h T2: 1,50 h
 8d , 75% T1: 1,00 h T2: 2,00 h	 8e , 75% T1: 0,50 h T2: 1,00 h	 8f , 60% T1: 1,00 h T2: 4,00 h
 8g , traços T1: 4,00 h T2: 24,50 h		

Em todas as reações: disseleneto de diorganofila **6a-g** (0,125 mmol), 1-(2,2-dibromovinil)-2-butilselanilbenzeno **2a** (1,0 equiv.; 0,25 mmol), Cs₂CO₃ (3,0 equiv.; 0,75 mmol) DMSO (2,0 mL), I₂ (1,5 equiv.; 0,37 mmol); DCM (2,0 mL).

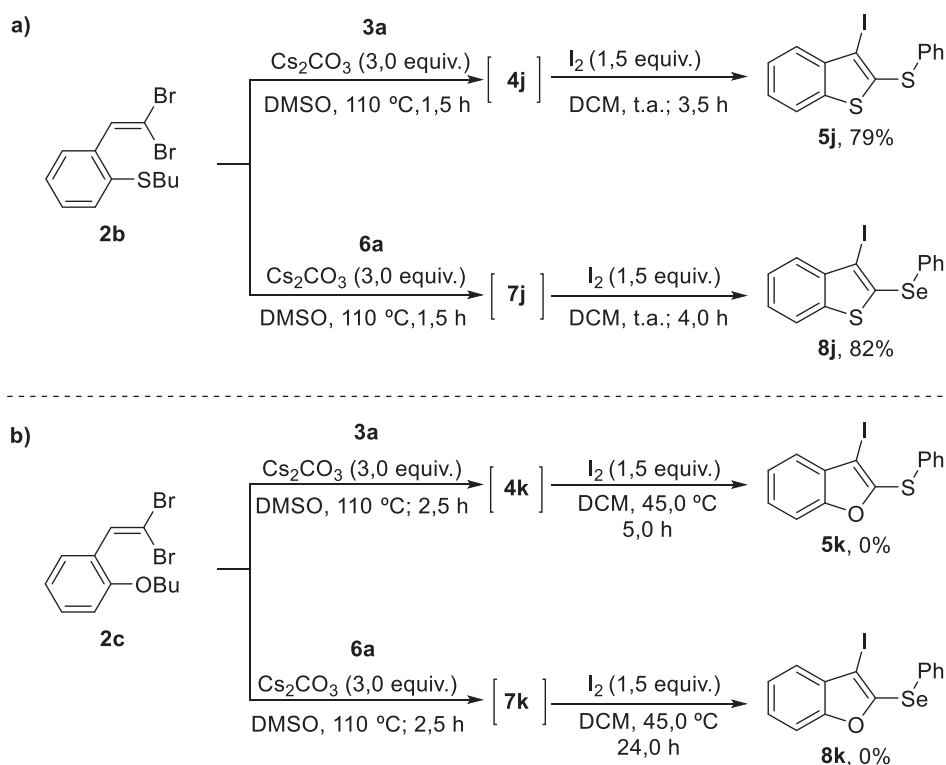
Além disso, no intuito de avaliar as limitações dessa metodologia *one-pot* foram preparados outros derivados de 1,1-dibromoalquenos, funcionalizados com grupos derivados de enxofre (**2b**) e oxigênio (**2c**). Nesse sentido, primeiramente foram preparados os respectivos aldeídos (**1b**) e (**1c**) empregando métodos descritos na literatura. Para síntese de **1b** foi utilizado o *n*-butanotiolato gerado *in situ* na presença de NaOH como base, o qual na presença de 2-clorobenzaldeído, através de uma reação de substituição

nucleofílica aromática forneceu o produto desejado em excelentes rendimentos.²⁰³ Para a síntese de **1c** foi empregado o aldeído salicílico o qual agiu como nucleófilo em uma reação de S_N2 na presença de *n*-bromobutano também fornecendo o produto desejado em excelentes rendimentos.²⁰⁴ Sintetizados os aldeídos correspondentes, ambos foram facilmente convertidos nos 1,1-dibromoalquenos correspondentes em bons rendimentos (**Esquema 67**).



Esquema 67: Síntese dos reagentes de partida **1b** e **1c**.

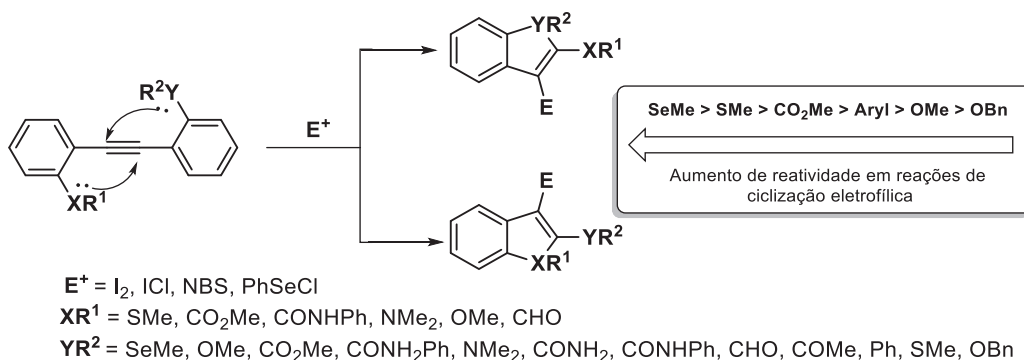
Uma vez sintetizados esses materiais de partida, ambos foram submetidos a reações na presença do dissulfeto de difenila (**3a**) e disselenetos de difenila (**6a**) nas mesmas condições reacionais otimizadas para obtenção do produto **5a** e **8a**, ou seja, Cs_2CO_3 (3,0 equivalentes) em DMSO a $110\text{ }^\circ\text{C}$ na primeira etapa da reação e I_2 (1,5 equiv.) em DCM na segunda (**Esquema 68**).



Esquema 68: Avaliação do efeito do substituinte na posição orto no 1,1-dibromoalqueno.

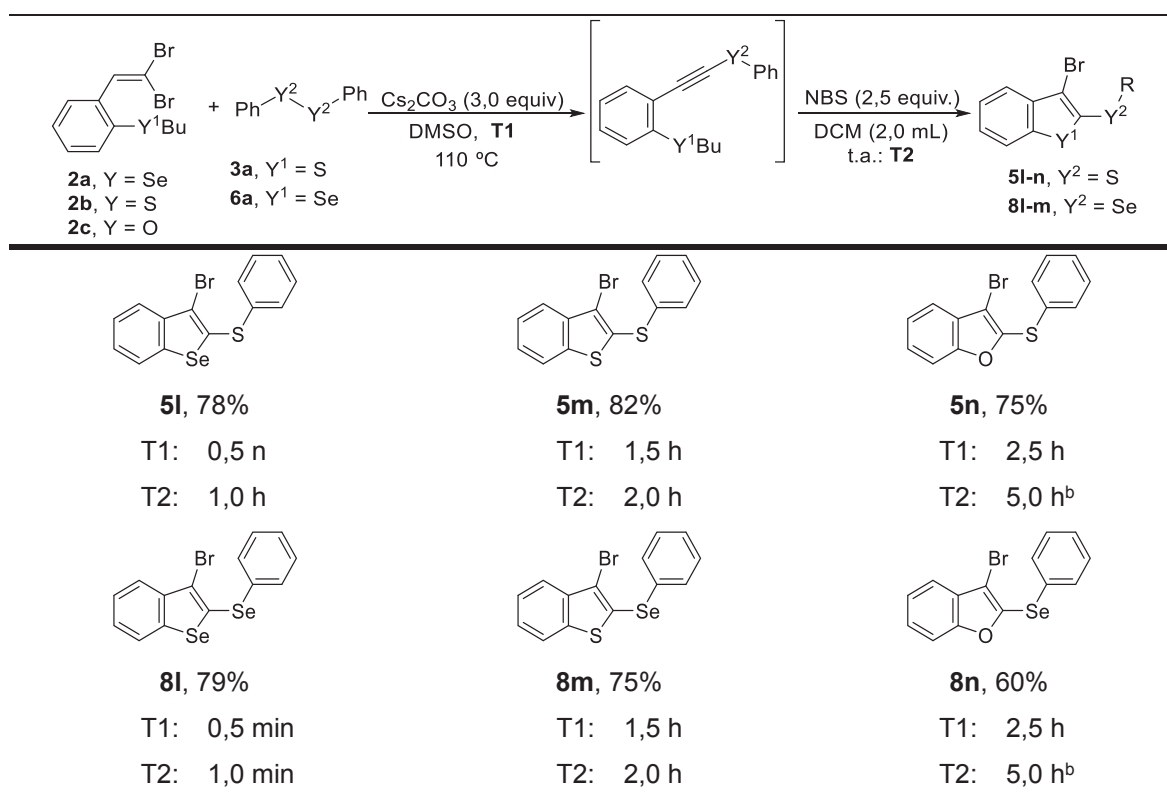
Analisando o **esquema 68**, pode-se observar um aumento no tempo de consumo dos materiais de partida, tal efeito pode ser observado quando comparamos os tempos necessários para consumo dos materiais de partida (analisados por CCD) para tanto para obtenção dos compostos **4j** e **4k**. Os derivados de benz[b]tiofenos **5j** e **8j**, foram obtidos em bons rendimentos após 3,5 e 4,0 h para dissulfeto e disselenetos respectivamente (**Esquema 68, a**). Por outro lado, quando foi avaliado o derivado de 1,1-dibromoalqueno **2c**, os produtos de ciclização correspondentes não foram observados, sendo apenas observada apenas a formação dos correspondentes intermediários **4k** e **7k** (**Esquema 68, b**).

O efeito da diminuição da nucleoflicidade do átomo perante reações de C_MME , já foi descrito na literatura relacionada com essa classe de reações.²⁰⁵ Um importante estudo relacionado à essa classe de reações, realizou uma comparação entre diferentes nucleófilos presentes na mesma molécula, ambos com as mesmas condições para realizarem ataques nucleofílicos na tripla ligação quando colocados frente a condições de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos. Foram realizadas diversas comparações e obtidos 35 diferentes heterocícos heteroaromáticos em bons rendimentos. Nesse estudo, estabeleceu-se uma série de reatividade dos nucleófilos para essa classe de reações ($\text{Se} > \text{S} > \text{O}$), o que vai ao encontro dos resultados até então obtidos (**Esquema 69**).



Esquema 69: Comparação de reatividade de nucleófilos em reações de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos.²⁰⁵

Também avaliou-se a *N*-bromosuccinimida (NBS) como eletrófilo na reação, visando a preparação dos produtos com átomo de bromo na posição 3 do anel heteroaromático.⁶⁷ Nesse sentido, os 1,1-dibromoalquenos (**2a-c**) foram submetidos as mesmas condições reacionais previamente estabelecidas com dissulfeto de difenila (**2a**) e disseleneto de difenila (**8a**), nas condições reacionais previamente estabelecidas para a primeira etapa da reação (**Tabela 5**). Entretanto, como descrito na literatura para reações de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos foi empregado 2,5 equivalentes de NBS como eletrófilos.⁶⁷ Analisando a tabela 6, foi possível observar que o NBS forneceu os produtos desejados em rendimentos suavemente inferiores aos obtidos quando o iodo molecular foi empregado como eletrófilo, sendo obtidos rendimentos que variaram entre 72-89% mesmo com a utilização de 2,5 equivalentes de NBS.^{67c}

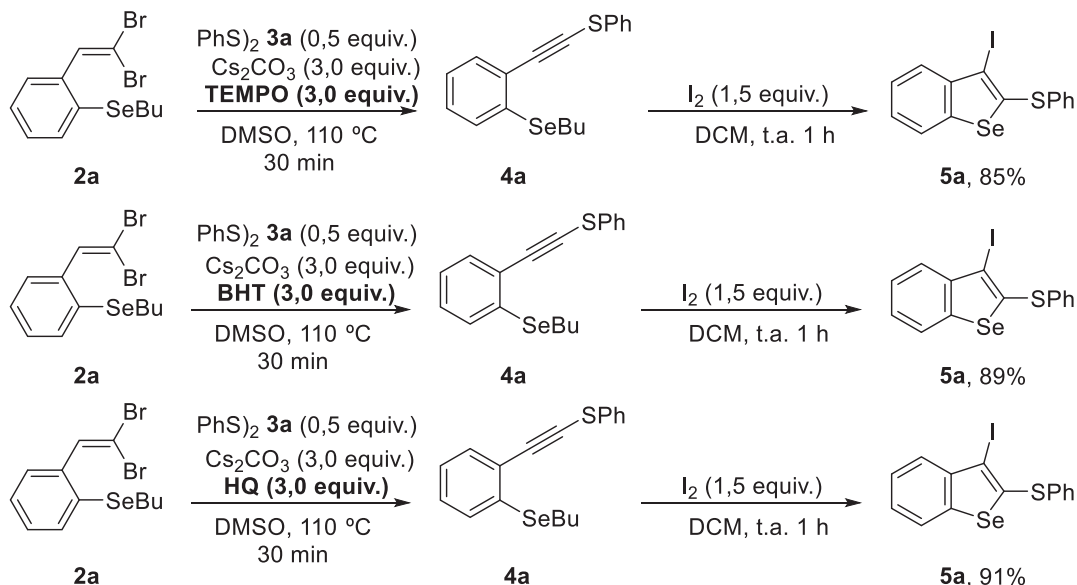
Tabela 5: Avaliação do NBS como eletrófilo na reação na reação.

^a Condições reacionais: dicalcogeneto de difenila **3a** e **6a** (0,15 mmol), 1-(2,2-dibromovinil)-2-butylcalcogenilbenzeno **2a-c** (0,25 mmol;), Cs₂CO₃ (0,75 mmol; 0,275 g) DMSO (2,0 mL), NBS (0,625 mmol); DCM (2,0 mL).^b reação realizada a 45 ° C.

No que diz respeito ao estudo do mecanismo da reação, inicialmente realizaram-se testes para verificar se a primeira etapa da reação seguia por via radicalar ou iônica. Nesse sentido, foram empregados diferentes inibidores radicalares como TEMPO (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina), BHT (2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol), (HQ) hidroquinona os quais foram escolhidos por apresentarem boa estabilidade, serem de fácil acesso, reagirem rapidamente com intermediários radicalares, e apresentarem a capacidade formar adutos que muitas vezes podem ser identificados por diversas técnicas espectroscópicas e espectrométricas.²⁶

Os testes consistiram em adicionar 3,0 equivalentes dos inibidores nas condições otimizadas da primeira etapa da reação. Nesse sentido, decorridos os 0,5 h necessários para consumo dos materiais de partida na primeira etapa, foram adicionados os reagentes para a reação de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos (**Esquema 70**). Os ensaios realizados com TEMPO, BHT e hidroquinona mantiveram rendimentos próximos aos obtidos na ausência desses inibidores. Além disso, não foi observado por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM) a formação de adutos com os

inibidores radiculares, sugerindo que a primeira etapa da reação segue um caminho aniônico.



Esquema 70: Testes mecanístico usando TEMPO, BHT e Hidroquinona (HQ) como inibidores radiculares.

Outro teste consistiu no acompanhamento por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetria de Massas (CG-EM) da reação em sua condição otimizada para formação do produto **4a**, buscando analisar por essa técnica, a formação de possíveis intermediários durante o curso da reação (**Figura 32**). O teste consistiu na retirada de alíquotas da reação a cada cinco minutos, até que se concluísse a primeira etapa da reação para formação de **4a** (trinta minutos). Os cromatogramas obtidos foram compilados na **Figura 32**, para uma melhor visualização do consumo dos materiais de partida (**2a** e **3a**) e formação do produto e dos subprodutos. Inicialmente, no tempo zero, foi retirada uma alíquota, e nela observou-se a presença de duas bandas de eluição, referentes aos materiais de partida **2a** e **3a**. Em seguida, após cinco minutos de reação constatou-se a formação da espécie **4a**'' (1-bromoalquino), na alíquota com dez minutos de reação, verificou-se o início da formação do produto **4a** e o aumento da concentração da espécie 1-(1-bromoalquino)l-2-butylcalcofenilbenzene **4a**''', o mesmo observou-se aos quinze minutos de reação. Já aos vinte minutos, nota-se a ausência da banda de eluição do **2a**, indicando que o material de partida 1-(2,2-dibromovinil)-2-butylcalcofenilbenzene já havia sido convertido em totalmente ao 1-bromoalquino alquino **4a**''', o qual por sua vez foi convertido quase totalmente nos últimos dez minutos de reação no produto **4a**.

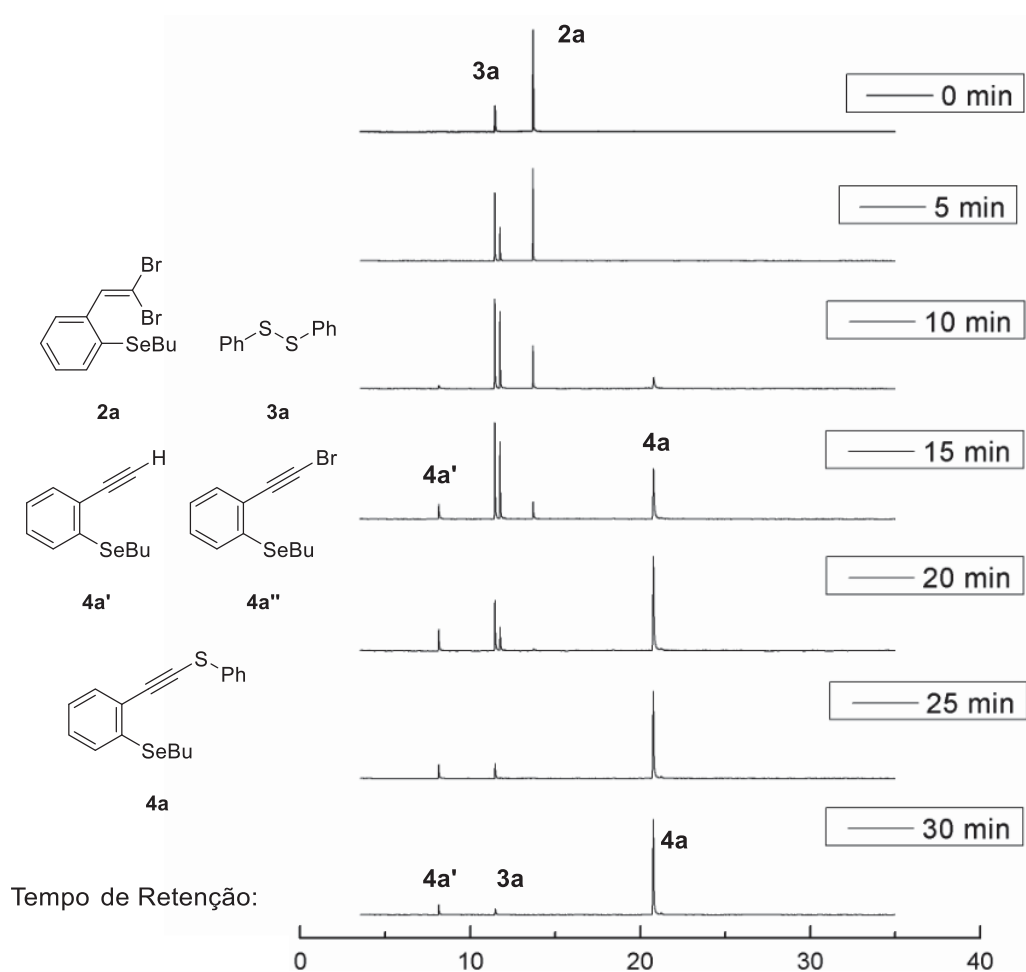


Figura 32: Acompanhamento reacional via Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetria de Massas.

Além disso, a fim de complementar os resultados obtidos por CG-EM, foi realizado um acompanhamento da reação via RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. Para isso, foi realizado um teste nas condições específicas para preparação do intermediário **4a''** ou seja, foi empregado o derivado de 1,1-dibromoalqueno **2a**, na presença de 1,5 equivalente de Cs_2CO_3 em DMSO- d_6 como solvente. A reação foi deixada sob agitação por 1 hora a $110\text{ }^\circ\text{C}$ e então uma alíquota foi retirada e analisada por RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (**Figura 33**). Como esperado, foram observados dois sinais na região característica de carbono com hibridização *sp*, correspondentes aos carbonos 1 e 2 do composto **4a''**, demonstrando dessa forma, a formação desse composto.

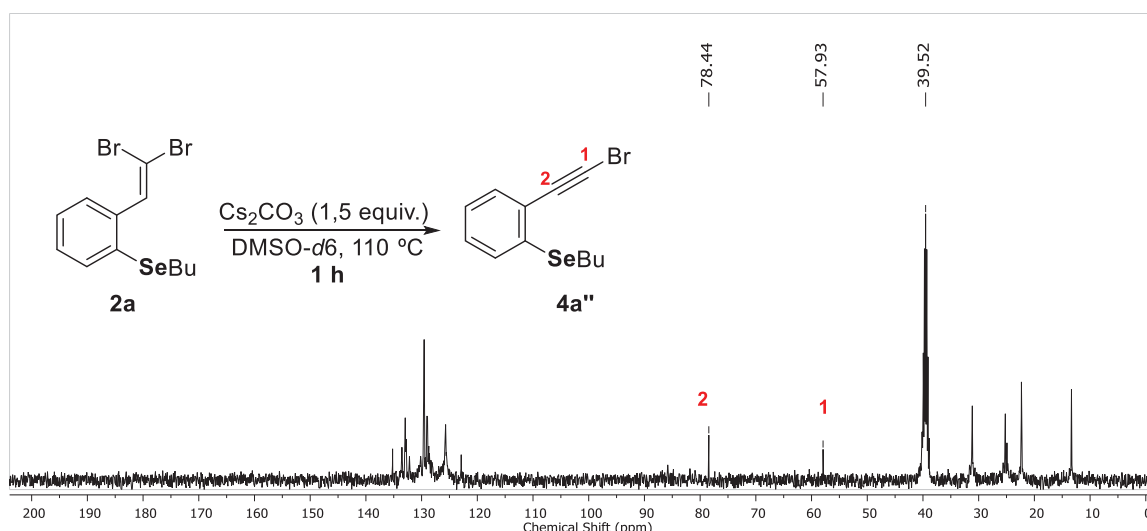


Figura 33: RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, DMSO- d_6) Condições padrão para síntese de **4a''**.

De posse desse resultado, realizamos a análise de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da solução reacional contendo todos os reagentes necessários para preparação da molécula **4a**, antes de submetermos essa mistura reacional a aquecimento de 110 °C (**Figura 34**). Analisando o espectro obtido, foi possível observar a presença de um sinal na região característica de carbono de hibridização sp^2 vinílicos, o qual se encontra em uma região de campo ainda mais alto e menores frequências por estar ligado a dois átomos de bromo.²⁰⁶ Além disso, foi possível observar os demais sinais de carbonos constituintes dos anéis aromáticos de **2a** e **3a**.

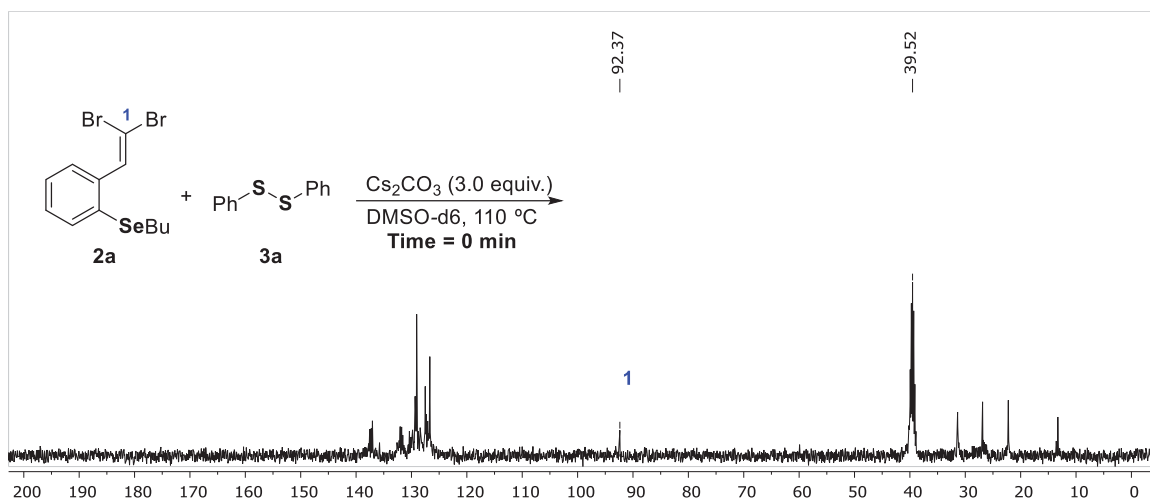


Figura 34: RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, DMSO- d_6) Condições padrão para síntese de **4a**, a $t = 0$ min, 25 °C.

Essa mesma solução reacional, foi submetida a aquecimento de 110 °C durante 5 min, uma vez decorrido esse tempo, foi retirada outra alíquota essa foi analisada por $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (**Figura 35**). Analisando o espectro obtido, foi possível observar além do sinal em 92,43 ppm referente ao carbono vinílico ligado a dois átomos de bromo do derivado de dois

sinais referentes aos carbonos sp do composto **4a''** (**Figura 35**). Esses dados vão ao encontro do que foi observado via CGEM, provando que esse intermediário realmente está envolvido no curso da reação após o período de 5 min sob aquecimento de 110 °C.

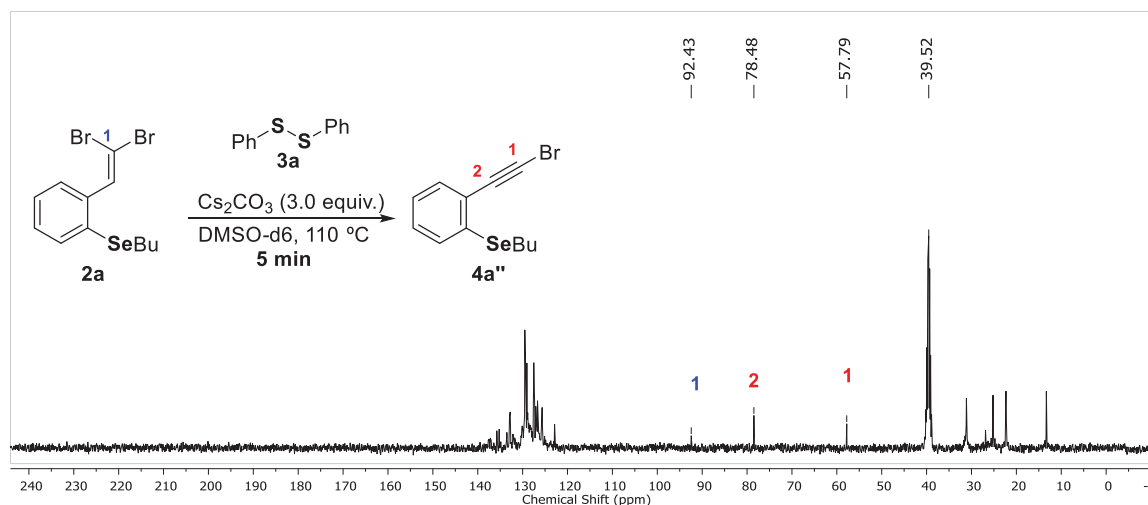
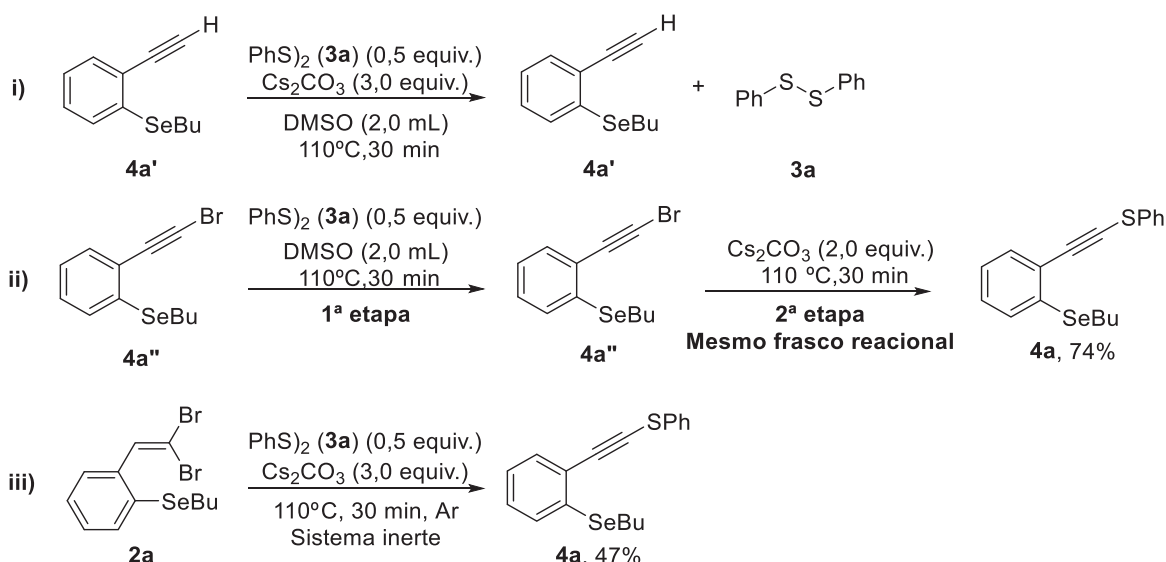


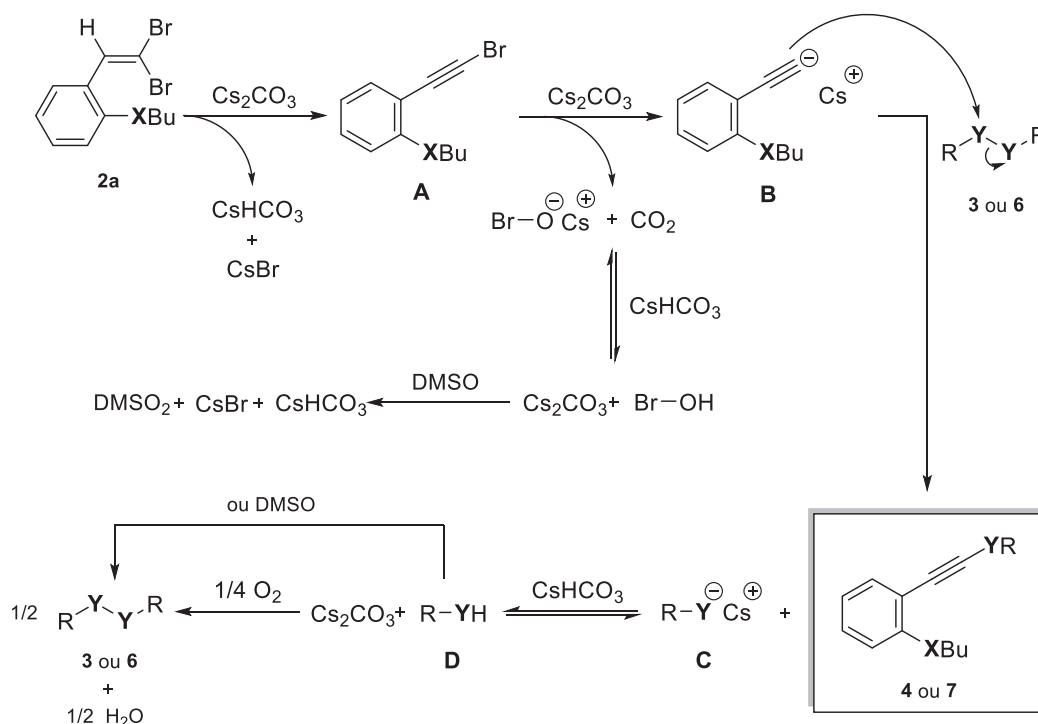
Figura 35: RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, DMSO- d_6) Condições padrão de síntese de **4a**, no tempo de 5 min a 110 °C.

Tendo em vista os resultados obtidos via CG-EM e RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, e a confirmação da formação das espécies **4a'** e **4a''**, foram realizados testes de controle (**Esquema 71**), para avaliar o papel desses como intermediários da reação. No primeiro teste, a espécie **4a'** foi colocada na condição reacional otimizada, contudo observou-se por cromatografia de camada delgada (CCD) ao final da reação apenas os materiais de partida, o que indica que o composto **4a'** não é um intermediário envolvido no mecanismo da reação (**Reação i, esquema 71**). Em um segundo experimento ao intermediário **4a''** foi adicionado dissulfeto de difenila (**3a**) e 2,0 mL de DMSO durante 0,5 h a 110 °C, ao final do tempo reacional, verificou-se por CCD e CGEM, apenas **4a''** e dissulfeto de difenila (**3a**). Tendo em vista este resultado, foi realizada uma segunda etapa no mesmo frasco reacional, em que se adicionou 2,0 equivalentes de carbonato de céσιο, e seguiu-se a reação por 0,5 h, notou-se por CDD que houve a formação de **3a**, esse foi isolado, com rendimento de 74% (**Reação ii, esquema 71**), demonstrando assim a necessidade da base para a formação do tiolalquino (**4a**). A reação, também foi avaliada sob atmosfera de argônio nas condições reacionais otimizadas (**Reação iii, esquema 71**), porém, decorrido o tempo reacional de 0,5 h os reagentes de partida não haviam sido totalmente consumidos e o produto desejado **4a** foi isolado em apenas 47% de rendimento.



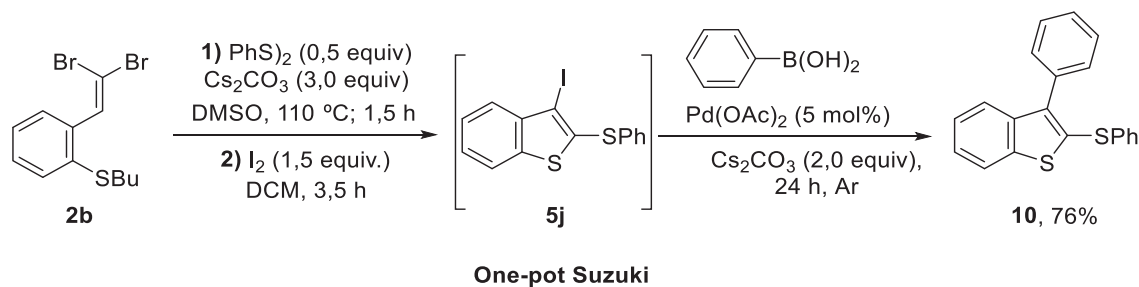
Esquema 71: Testes de controle para determinação do mecanismo

Considerando que os resultados experimentais sugeriram o envolvimento do intermediário chave 1-bromoalquino (**4a''**) nesta transformação (**Esquema 71, i e ii**), como também a observação de que caminhos radiculares possivelmente não estão envolvidos (**Esquema 70**), foi proposto um mecanismo para a primeira etapa da deste processo *one-pot* (**Esquema 72**). Inicialmente, o ânion carbonato realiza uma eliminação β no 1,1-dibromoalqueno (**2**), levando a formação do intermediário 1-bromoalquino **A**.²⁰⁷ Assim como demonstrado para outras bases,^{208,209,} o ânion carbonato pode efetuar o *umpolung* do intermediário 1-bromoalquino (**A**), formando o respectivo acetileno de céσιο (**B**) no sistema,⁹⁴ que por sua vez atua como nucleófilo em uma substituição sob o átomo de **Y** no dicalcogeneto de diorganoíla, formando o produto esperado (**3** ou **7**) e o ânion organocalcogenolato (**C**).²¹⁰ Possivelmente através de uma sequência de reações, a espécie a espécie derivada do carbonato é decomposta, formando CO_2 , sulfonato de dimetila (DMSO_2), CsBr e CsHCO_3 .²¹¹ Por fim, o dicalcogeneto de diorganoíla (**3** ou **6**) pode ser regenerado a partir da oxidação do organocalcogenol (**D**) formado no equilíbrio com O_2 .²¹² Destaca-se que esta etapa foi suportada pela agregação dos dois fragmentos RY^2 -oriundos do dicalcogeneto de diorganoíla no produto **4** ou **7**, como também pela redução do rendimento do produto esperado quando a reação foi desenvolvida em atmosfera de argônio (**Esquema 71, iii**, 47% de **4a**).



Esquema 72: Mecanismo proposto para primeira etapa do processo *one-pot*.

Por fim, para demonstrar a aplicabilidade sintética desse protocolo sintético, foi testada a robustez do mesmo perante o acoplamento de Suzuki. Porém, ao invés de iniciar diretamente do haleto de arila ou heteroarila como geralmente essa reação é realizada. Foi avaliada a possibilidade de realizar essa reação de forma *one-pot*, porém, partindo desde o derivado de 1,1-dibromoalqueno **2a**. Nesse sentido, seguiu-se a rota sintética anteriormente proposta para a síntese do produto 3-iodo-2-(fenilsulfenil)benzo[b]tiofeno (**5j**) partindo do composto **2a**, nas condições ótimas de para preparação do respectivo tioalquino e 3-iodobenzo[b]tiofeno **5j**. Porém, uma vez decorrido o tempo para preparação do composto **5j**, com a presença do mesmo confirmada por CCD, foram adicionados os reagentes necessários para realizar o acoplamento cruzado de Suzuki. Ou seja, foi adicionado o ácido fenilborônico (2 equiv.), o acetato de paládio (5 mol%) e mais 2 equivalentes de carbonato de céσιο para alcançarmos o produto desejado (**Esquema 73**). Satisfatoriamente, após 24 h de reação a temperatura ambiente, observou-se o consumo total do reagente **5j**, bem como a formação do produto **10** o qual foi isolado em 76% de rendimento. Esse resultado, demonstra a alta aplicabilidade dos derivados 1,1-dibromoalquenos em processos *one-pot* ao passo que foi possível a preparação do produto do acoplamento cruzado de Suzuki em bons rendimentos considerando 3 etapas sintéticas realizadas no mesmo frasco reacional.



Esquema 73: Emprego do composto **2b** em reação one-pot acoplamento cruzado de Suzuki.

Através dessa metodologia *one-pot*, foi possível a obtenção de uma série de derivados de 3-halo-2-(organoilcalcogenil)benzo[b]calcogenofenos em rendimentos que variaram de bons a excelentes. Além disso, foi possível propor um mecanismo para a primeira etapa da reação (formação do calcogenoalquino **4**, **7**), utilizando experimentos controle na presença de inibidores radiculares, bem como acompanhamentos realizados por CG-EM e experimentos de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$. Tais experimentos, levaram ao entendimento que o mecanismo dessa etapa reação, passa pela formação de um intermediário 1-bromoalquino **4a''**. Por fim, a aplicabilidade sintética e robustez da metodologia foi avaliada perante uma metodologia *one-pot* composta de 3 etapas reacionais, sendo a última dessas etapas, o acoplamento do tipo Suzuki.

Visando a confirmação do padrão de substituição dos produtos finais, as estruturas **5b**, **5j**, **5m**, **8a** e **8l** foram submetidas à análise de difração de raio X de monocristal, o que confirmou a obtenção dos produtos de interesse. A estrutura do composto **5b** cristalizou em um arranjo monoclinico com o grupo espacial $P2_1/n$. Por outro lado, os compostos **5j**, **5m**, **8a** e **8l** também cristalizaram em um arranjo monoclinico, porém com o grupo espacial $P2_1/c$. A alta qualidade dos dados obtidos permitiu observar a localização de todos os átomos que constituem a molécula, permitindo confirmar a estrutura da mesma, assim como, discutir acerca das respectivas conformações observadas para os compostos **5b**, **5j**, **5m**, **8a** e **8l** no estado sólido (**Figuras 36-40**).

Com o diagrama ORTEP do composto **5b** (**Figura 36**), foi possível observar que o grupo fenila substituído com o átomo de cloro na posição 4, se encontra em um ângulo quase perpendicular ao núcleo heteroaromático, sendo observado ângulos de diédro entre C(8)-C(7)-S(1)-C(6) de $\Phi = 81,6^\circ$; C(7)-S(1)-C(6)-C(1) de $\Phi = 168,8^\circ$ e C(7)-S(1)-C(6)-C(5) de $\Phi = 11,3^\circ$. Considerando os ângulos de ligação C-Y-C internos e externos ao heterociclo para o compostos **5b** foi observado para a ligação C(14)-Se(1)-C(7) um ângulo de $\theta = 86,87^\circ$, enquanto para o ângulo externo C(6)-S(1)-C(7) foi observado $\theta = 102,88^\circ$. Ainda, foi possível observar o comprimento da ligação C(8)-I(1) $l = 2,085 \text{ \AA}$ (**Figura 36**).

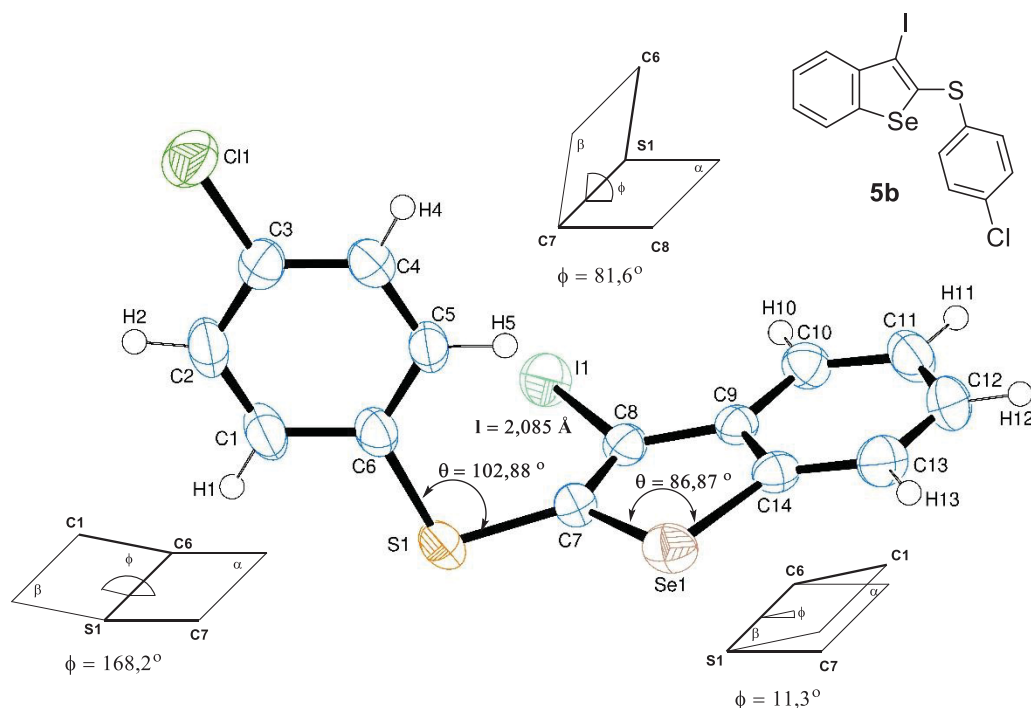


Figura 36: Diagrama ORTEP da estrutura **5b** com esquema de numeração dos átomos. Legenda: Φ = ângulos de diedro; θ = ângulos entre ligações e l = comprimento de ligação.

Considerando os ângulos de ligação C-Y-C endocíclicos e exocíclicos ao heterociclo para os compostos **5j** e **5m**, ambos derivados dos benzo[b]tiofenos substituídos na posição 2 com o átomo de enxofre, podemos observar ângulos semelhantes C-Y-C tanto endocíclicos quanto exocíclicos ao núcleo heterocíclico (**Figuras 37** e **38**). Observou-se um ângulo C(8)-S(9)-C(1) ligeiramente maior para o composto substituído com o átomo de iodo na posição 3 ($\theta = 91,54^\circ$) enquanto, para correspondente estrutura substituída com o átomo de bromo, observou-se ($\theta = 91,51^\circ$) para o mesmo ângulo. Para os ângulos externos C(1)-S(10)-C(11), observou-se um comportamento contrário, sendo relatado um ângulo maior para o composto substituído com o átomo de bromo **5m** ($\theta = 103,35^\circ$) e para **5j** ($\theta = 103,12^\circ$).

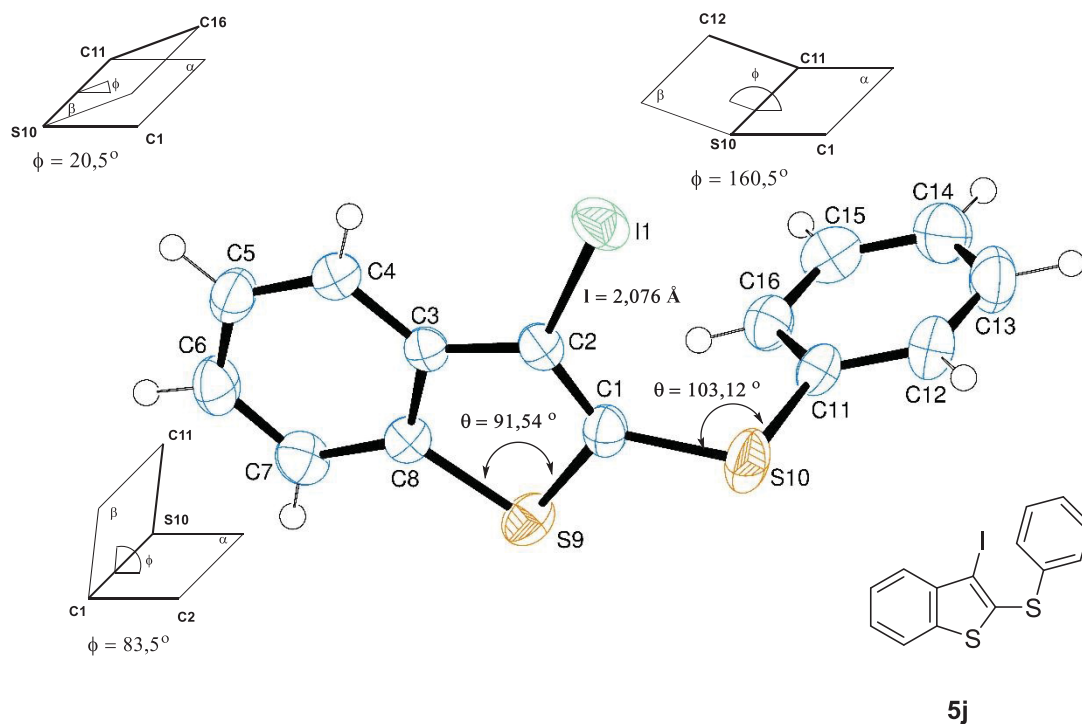


Figura 37: Diagrama ORTEP da estrutura **5j** com esquema de numeração dos átomos.

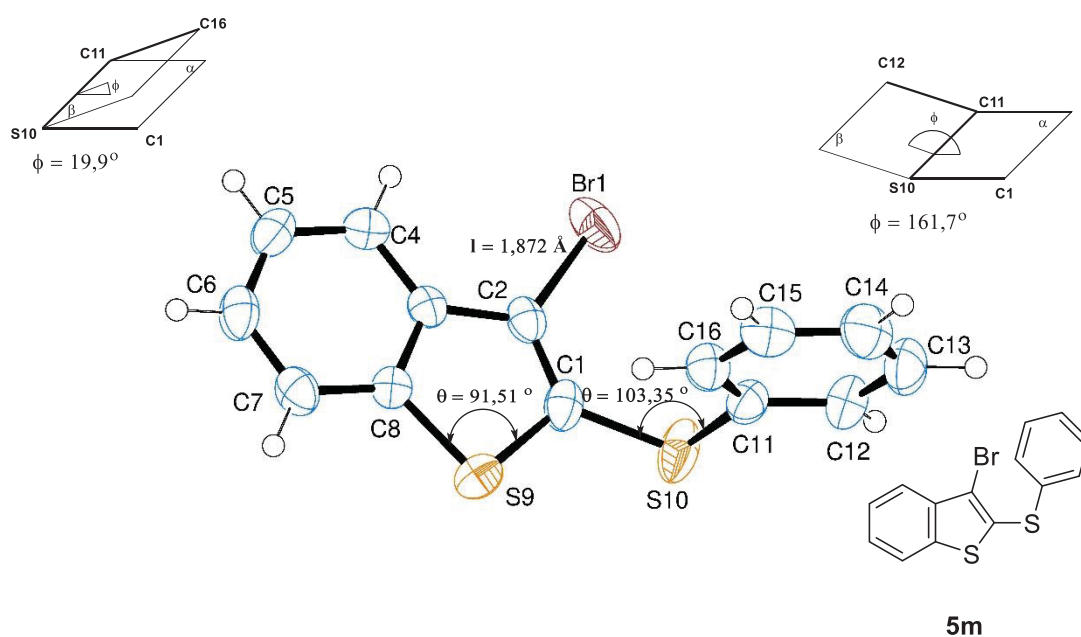


Figura 38: Diagrama ORTEP da estrutura **5m** com esquema de numeração dos átomos.
 Legenda: Φ = ângulos de diedro; θ = ângulos entre ligações e I = comprimento de ligação.

Os ângulos de diedro observados para os compostos **5j** e **5m** também foram muito semelhantes. Considerando o diedro formado por C(2)-C(1)-S(10)-C(11) em ambas as moléculas foram observadas $\Phi = 83,5^\circ$ para **5j** e $\Phi = 84,8^\circ$ para **5m**. Isso demonstra que no composto **5b** o grupo fenila também está orientada em um ângulo próximo à perpendicularidade em relação ao núcleo heteroaromático. Também foram observados ângulos de diedro semelhantes, considerando os diedros formados pelos átomos C(1)-S(10)-C(11)-C(12) e C(1)-S(10)-C(11)-C(16) em ambas as moléculas **5j** e **5m** (Figuras **21** e **32**). Essa pequena distorção nos ângulos θ e Φ pode ser explicada pela grande semelhança estrutural que esses compostos apresentam. Os comprimentos de ligações C-X foram de $l = 2,076 \text{ \AA}$ (Csp^2-I) para **5j** e $l = 1,872 \text{ \AA}$ (Csp^2-Br) para **5m**, o que está de acordo com os raios covalentes relatados para as respectivas ligações químicas.

O diagrama ORTEP do composto **8a** (Figura **39**), apresentou o maior ângulo de diedro Φ entres os compostos caracterizados por difração de raio X de monocristal. O diedro formado pelos átomos C(2)-C(1)-Se(10)-C(11) apresentou $\Phi = 177,6^\circ$. Esses dados podem ser racionalizados considerando a teoria de repulsão dos pares de elétrons, nesse caso, o maior volume dos elétrons (n) do átomo selênio faz com que o ângulo C(1)-Se(10)-C(11) diminua fazendo com que a interação estérica entre os grupos C(1) e C(11) fiquem mais intensas. Como consequência disso, a fenila fica perpendicular ao anel heteroaromático, afim diminuir as interações estéricas.²¹³ Além disso, o átomo de selênio por ser mais volumoso e polarizável, também por repulsão eletrônica, provoca alterações consideráveis nos diedros formados pelos átomos C(1)-Se(10)-C(11)-C(16) $\Phi = 80,7^\circ$ e C(1)-Se(10)-C(11)-C(12) $\Phi = 102,6^\circ$ sendo observados valores maiores em comparação às demais moléculas substituídas com o átomo de enxofre (Figura **33**). Ainda cabe destacar que o composto **8a** também possui a ligação C-I mais longa, sendo observado $l = 2,093 \text{ \AA}$ contra $l = 2,085 \text{ \AA}$ do outro derivado de benzo[b]selenofeno **5b**.

O diagrama ORTEP do composto **8l** (Figura **40**), apresentou o mesmo ângulo de torção Φ que o composto **8a**. O diedro formado pelos átomos C(2)-C(1)-Se(10)-C(11) apresentou o mesmo valor de $\Phi = 177,6^\circ$. Sendo esses dados, racionalizados da mesma forma que na molécula anterior Dessa forma a posição da fenila em relação ao núcleo heterocíclico é distorcida, afim diminuir as interações estéricas entre a fenila e o átomo Br(1). Ainda cabe destacar que o composto **8l** também possui a ligação C-Br mais longa, sendo observado $l = 1,895 \text{ \AA}$ contra $l = 1,872 \text{ \AA}$ do outro derivado de benzo[b]tiofeno **5m**.

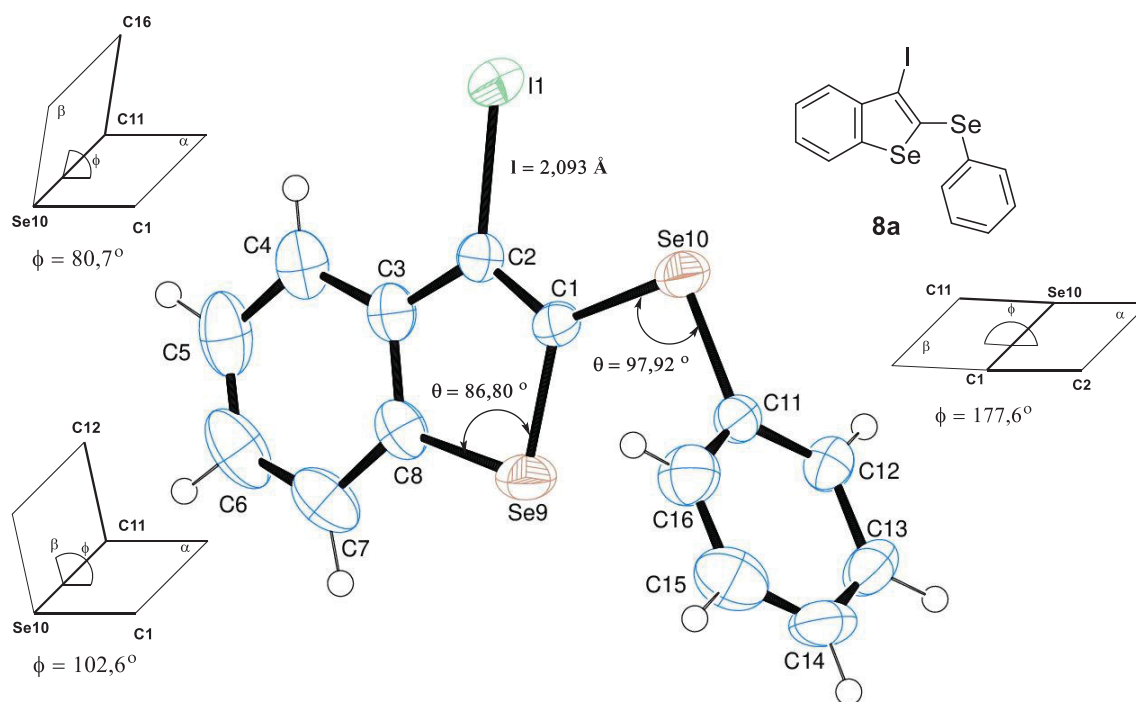


Figura 39: Diagrama ORTEP da estrutura **8a** com esquema de numeração dos átomos. Legenda: Φ = ângulos de diedro; θ = ângulos entre ligações e l = comprimento de ligação

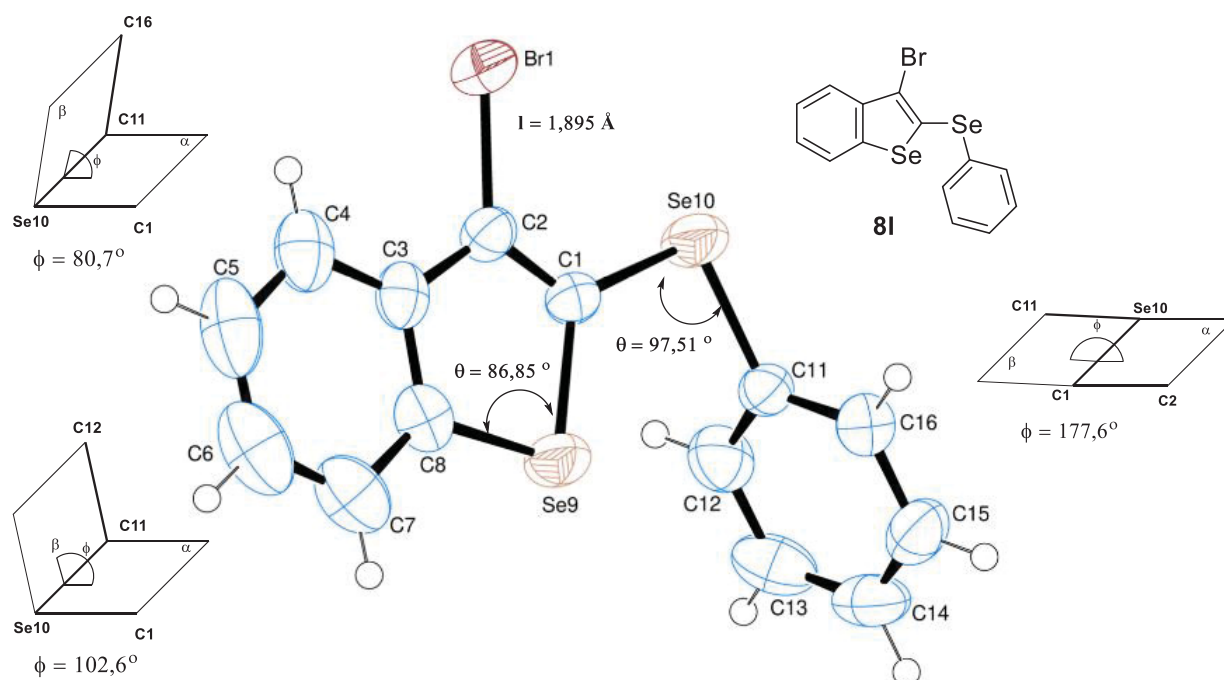


Figura 40: Diagrama ORTEP da estrutura **8l** com esquema de numeração dos átomos. Legenda: Φ = ângulos de diedro; θ = ângulos entre ligações e l = comprimento de ligação

Comparando os ângulos θ endocíclicos observados para os derivados de benzo[b]selenofenos, estruturas **5b**, **8a** e **8l** (Figuras 36, 39 e 40), foram observados ângulos endocíclicos C-Se-C semelhantes ($\theta = 86,87^\circ$), ($\theta = 86,90^\circ$) e ($\theta = 86,85^\circ$) respectivamente para **5b**, **8a** e **8l**, porém esses, foram menores em comparação aos ângulos endocíclicos observados para os benzo[b]tiofenos C-S-C correspondentes **5j** e **5m** (Figuras 37 e 38) sendo esses respectivamente de ($\theta = 51,54^\circ$) e ($\theta = 91,51^\circ$). Considerando os ângulos exocíclicos ao núcleo heteroarômático. Para o composto **5b**, substituído com o átomo de enxofre na posição 2, foi observado um ângulo C-S-C de ($\theta = 102,88^\circ$), semelhante aos dados obtidos para **5j** ($\theta = 103,12^\circ$) e **5m** ($\theta = 103,35^\circ$). Por outro lado, para os compostos **8a** e **8l**, substituído com o átomo de selênio na posição 2 do anel heteroarômático, foi observada uma diminuição considerável do ângulo correspondente sendo observado C-Se-C de ($\theta = 97,92^\circ$) para **8a** e ($\theta = 97,51^\circ$) para **8l**.

Através da análise de difratometria de raio X monocristal, também foi possível a observação do ângulo interplanar (α) entre os planos contendo a porção fenilcalcogenil e a porção benzo[b]calcogenofeno dos compostos **5j**, **5m**, **8a** e **8l** (Figuras 41-44). Para os derivados de benzo[b]tiofenos, compostos **5j** e **5m** (Figuras 41-42), foram observados valores de α de $87,9^\circ$ e $88,9^\circ$ respectivamente. Já para os derivados de benzo[b]selenofenos **8a** e **8l** foram observados menores valores para α , sendo esses de $79,7^\circ$ e $80,4^\circ$ respectivamente (Figuras 43 e 44).

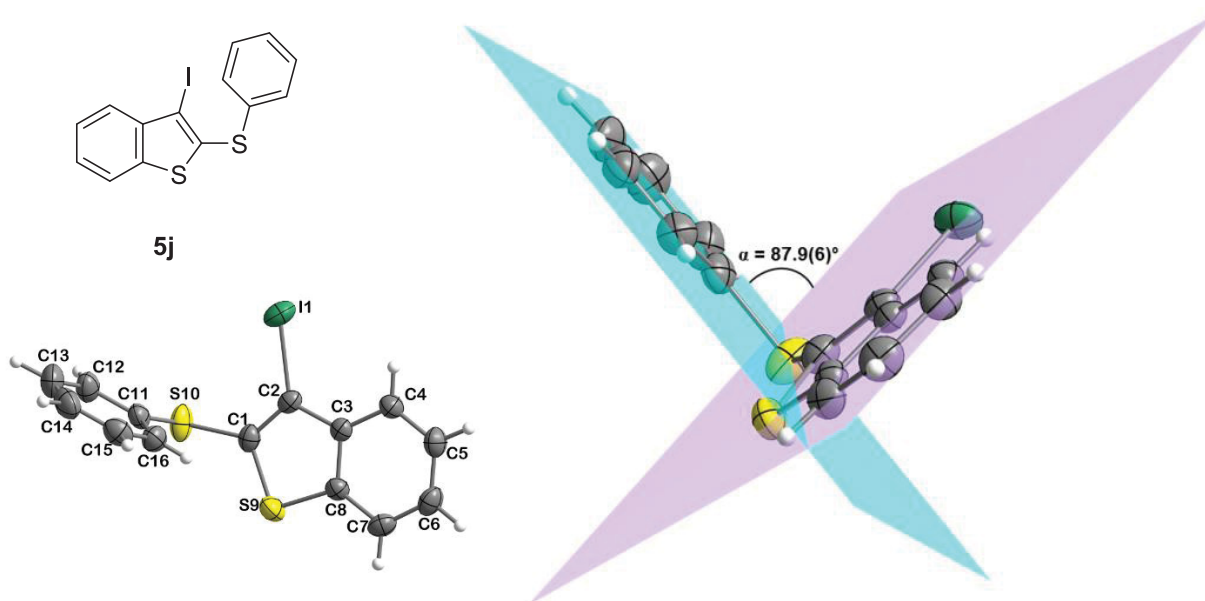


Figura 41: Diagrama ORTEP da estrutura **5j** com seu respectivo ângulo interplanar α .

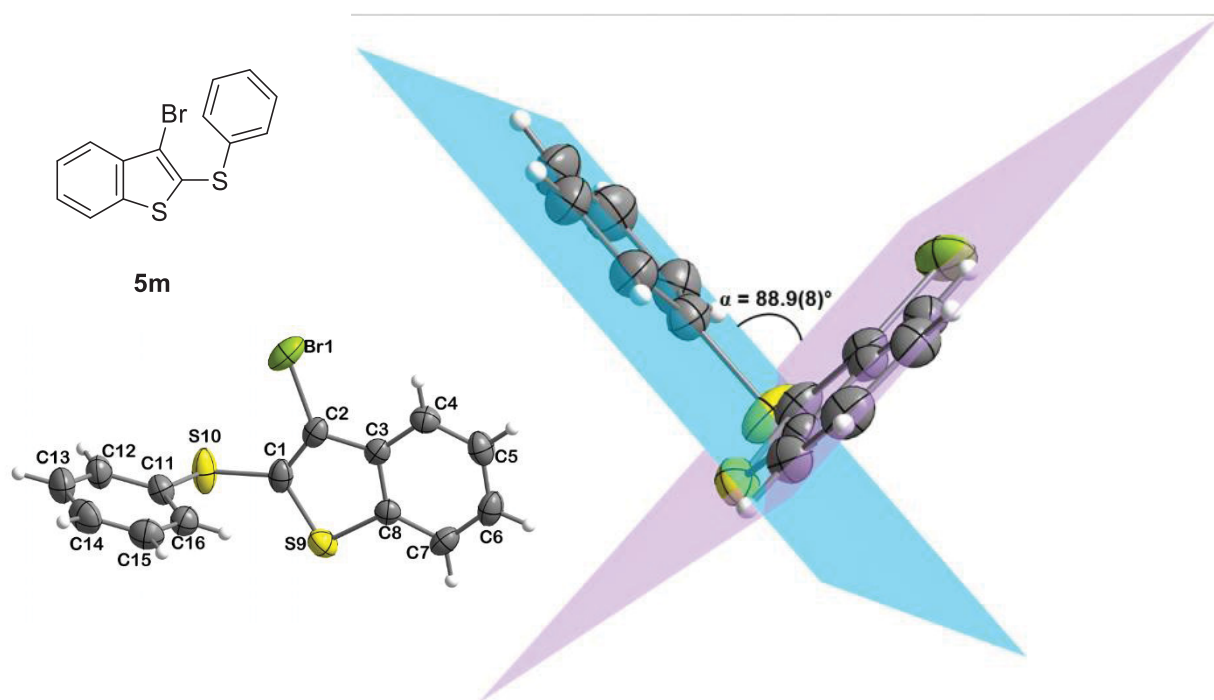


Figura 42: Diagrama ORTEP da estrutura **5m** com seu respectivo ângulo interplanar α .

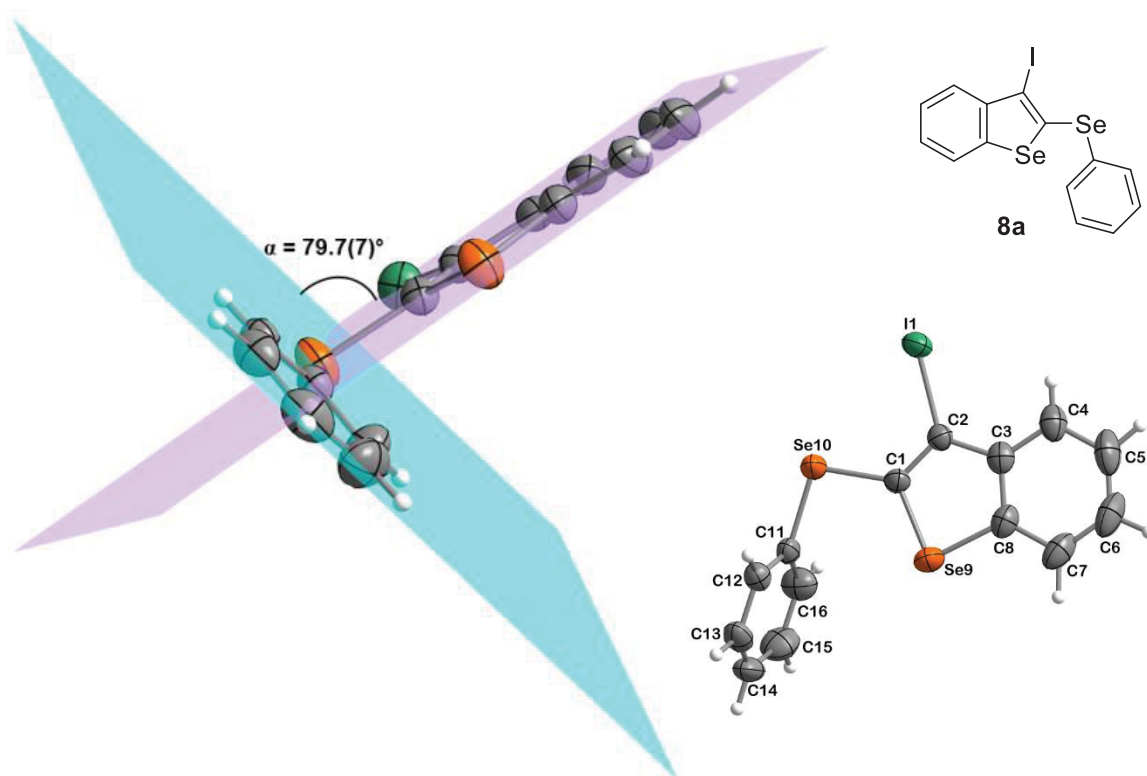


Figura 43: Diagrama ORTEP da estrutura **8a** com seu respectivo ângulo interplanar α .

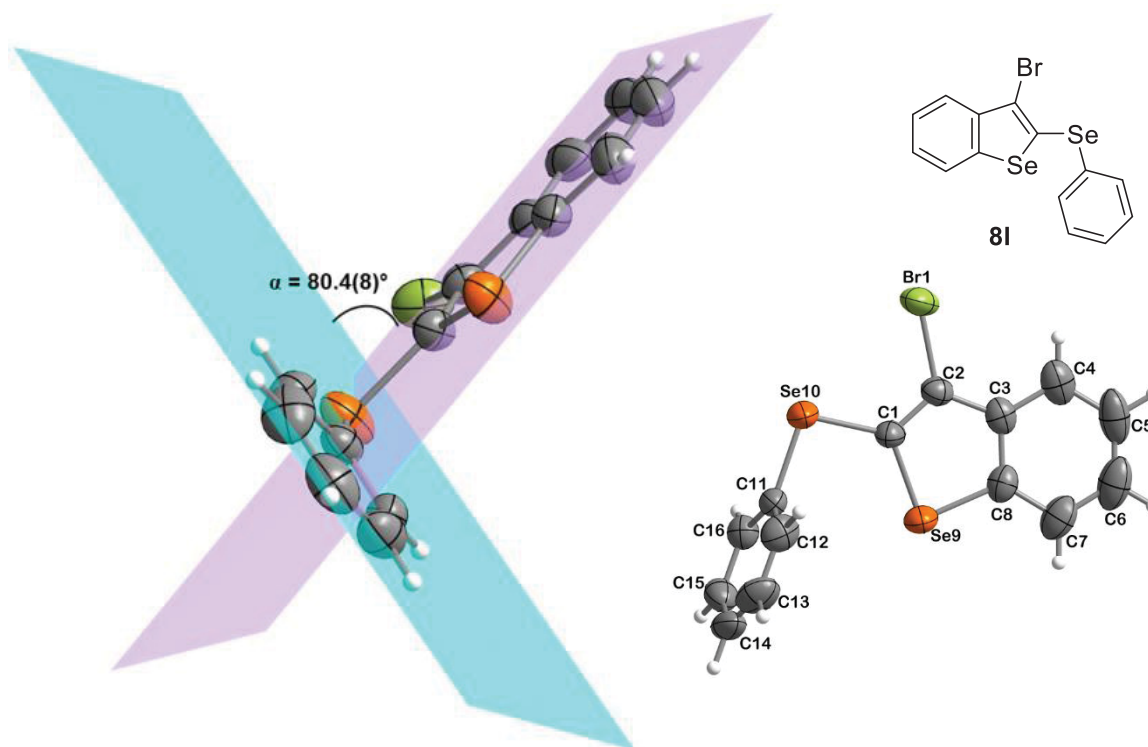
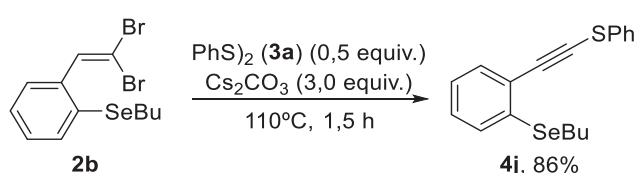


Figura 44: Diagrama ORTEP da estrutura **8I** com seu respectivo ângulo interplanar α .

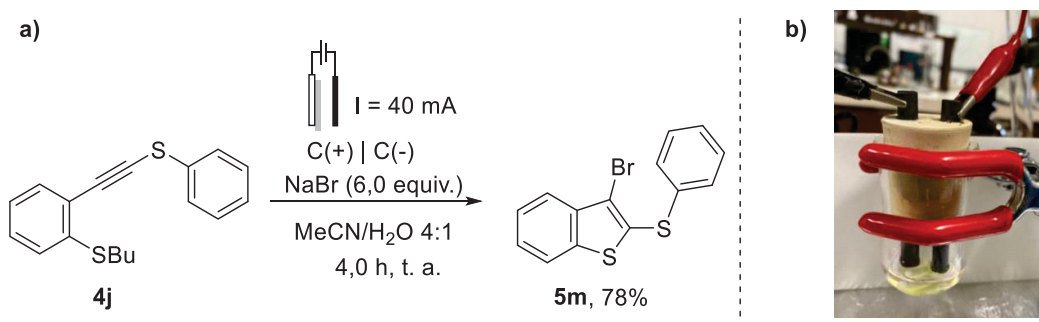
4.3 Síntese eletroquímica de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[b]calcogenofenos

Uma vez estabelecida uma condição para preparação de tioalquinos e selenoalquinos (**4**) que foram empregados de forma *one-pot* em estudos anteriores, a mesma metodologia foi utilizada especificamente para a preparação do reagente de partida 1-(2-feniltioetil)-2-(butiltio)benzeno (**4j**). Para isso, foi utilizada a condição padrão de reação para a síntese dos calcogenoalquinos a qual envolve 3,0 equivalente de Cs_2CO_3 em DMSO como solvente (**Esquema 74**). Através dessa metodologia o 1-(2-feniltioetil)-2-(butiltio)benzeno **4j** foi obtido em 86% de rendimento sendo caracterizado por CGEM e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C .



Esquema 74: Condição para preparação de **4j**.

Uma vez obtido e devidamente caracterizado o 1-(2-feniltioetil)-2-(butiltio)benzeno (**4j**), os testes preliminares para obtenção do 3-bromo-2-(fenilsulfenil)benzo[b]tiofeno (**5m**) foram iniciados. Nesse sentido, o composto **4j**, foi submetido a um sistema eletroquímico com eletrodos de grafite (C(+)-C(-)) sob corrente (I) constante de 40 mA, empregando uma solução de 4:1 acetonitrila/ H_2O como solvente e NaBr como eletrólito e fontes de íons brometo (**Esquema 75**). Nesse experimento, o 3-bromo-2-(fenilsulfenil)benzo[b]tiofeno (**5m**) foi obtido com o rendimento isolado de 78% após 4 h de reação.



Esquema 75: a) Teste preliminar para obtenção de **5m** por via eletroquímica. b) sistema eletroquímico utilizado.

O produto **5m** foi caracterizado através de análises de espectrometria de massas de baixa resolução e experimentos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C . O espectro de massas de baixa resolução do produto **5m** (**Figura 45**) foi obtido através da técnica de impacto de elétrons (ESI, 70 eV), observando-se o íon molecular do produto

($m/z = 320$) com intensidade relativa de 45%, com distribuição isotópica compatível aos isótopos naturais mais abundantes do átomo de bromo.

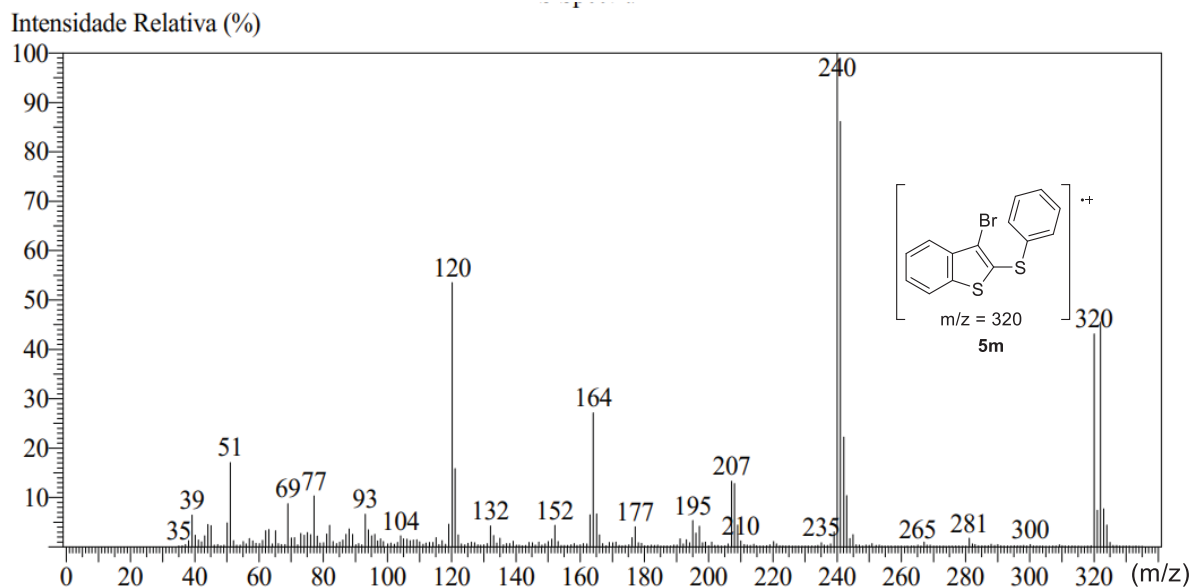


Figura 45: Espectro de massas (I.E.; 70 eV) do composto **5m**.

No espectro de RMN de hidrogênio do composto **5m** foram observados sinais na região característica dos hidrogênios ligados a anéis aromáticos e heteroaromáticos entre δ 7.80 e 7.25 (**Figura 46**). Para a atribuição dos sinais foi considerando o átomo de bromo na posição 3 do anel heteroaromático, o qual está em uma posição espacialmente próxima em relação ao a H-5, fazendo com que o sinal relativo a esse hidrogênio, alcance frequências mais altas, é possível observar em δ 7,78 e 7,69 dois duplos dupletos: o primeiro, com $J = 8,0$ e $1,4$ Hz; o segundo com $J = 8,0$ e $1,9$ Hz respectivamente referentes aos hidrogênios H-5 e H-8. Em δ 7,44 é possível observar um duplo duplete de dupletos $J = 8,0$; $7,2$ e $1,4$ Hz referente ao hidrogênio H-6. Entre δ 7,40-7,36, é observado um multiplete com integral referente a 3 hidrogênios referente aos hidrogênios H-11 e H-13. Por fim, entre δ 7.33-7.25 é observado um multiplete com integral relativa a 3 átomos de hidrogênio referentes à H-7 e aos hidrogênios H-12 e H-12' ligados ao anel aromático. As atribuições foram realizadas considerando a multiplicidade dos sinais observados bem como as respectivas constantes de acoplamento 3J e 4J nos duplos dupletos e duplos dupletos de dupletos observados (**Figura 46**).

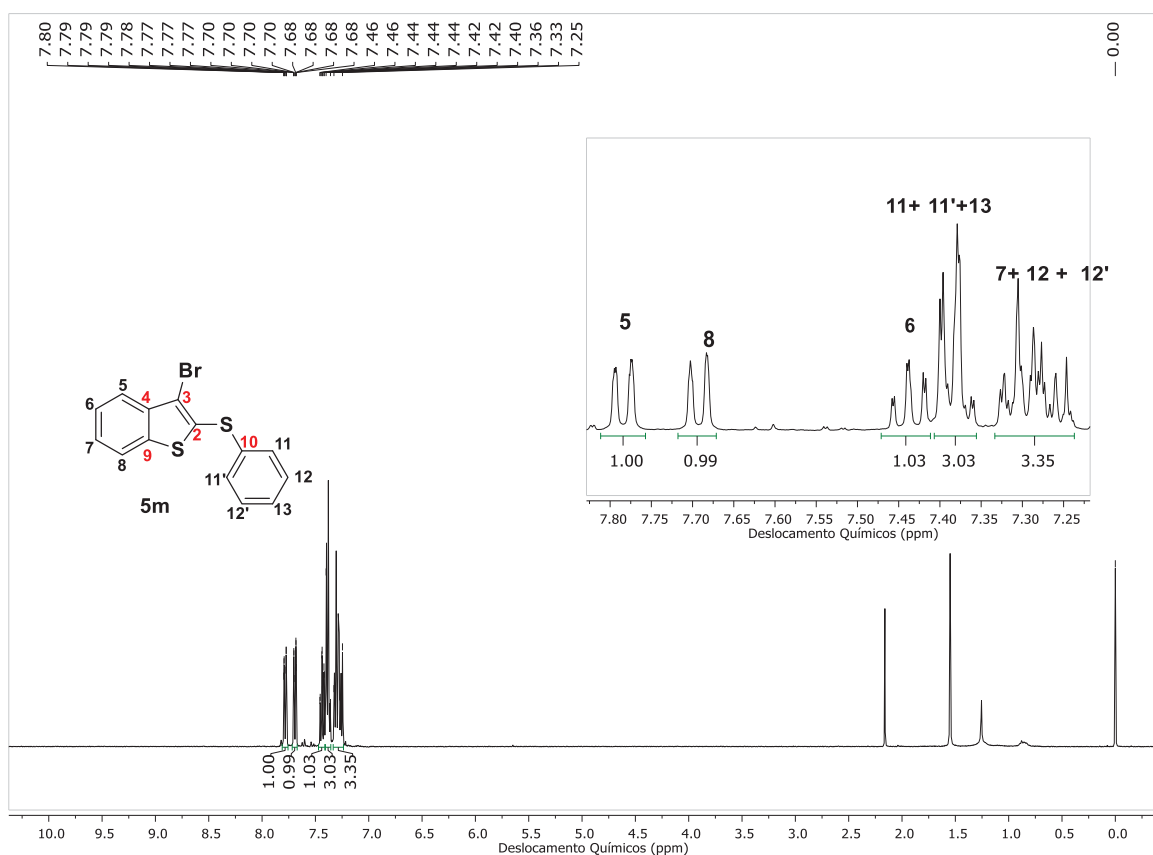


Figura 46: Espectro de RMN de ^1H do composto **5m** em CDCl_3 a 400 MHz.

Em uma perspectiva geral do espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ do composto **5m** (**Figura 47, a**), foi possível observar 12 sinais referentes aos 14 carbonos presentes no composto. Como era esperado, a maioria dos sinais foram identificados na região característica dos carbonos constituintes de anéis aromáticos entre δ 140,4 e 122,1 com exceção do sinal em δ 114,7o qual pode ser atribuído ao carbono quaternário ligado diretamente ao átomo de bromo C-3 em δ 114,7. Na ampliação da faixa entre δ 106 e 148, foi possível observar a presença de 5 sinais, possivelmente referentes a carbonos quaternários com menor intensidade, 5 sinais referentes aos C-H presentes na molécula e por fim dois sinais referentes a 2 carbonos cada (**Figura 45, b**).

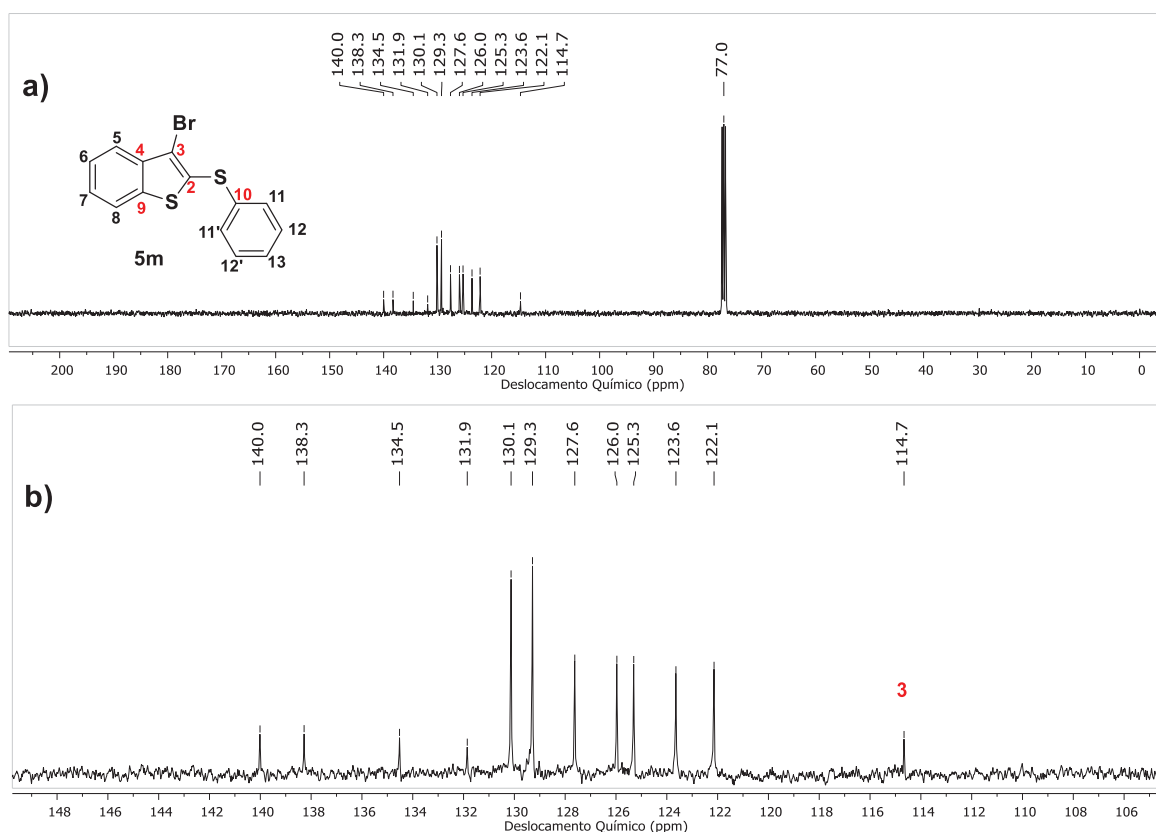


Figura 47: a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **5m** em CDCl_3 a 100 MHz; b) Ampliação da região dos carbonos constituintes de anéis aromáticos ($\delta = 106\text{-}148$ ppm).

Uma vez confirmada a estrutura do composto **5m**, buscou-se para otimização das condições reacionais para obtenção desse heterociclo, e os resultados obtidos nessa etapa estão mostrados na **Tabela 6**. Todos os testes foram realizados no tempo de 4,0 h, usando como solvente $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1, NaBr como eletrólito e reagente em diferentes concentrações. Mantendo a corrente (I) constante em 20 mA, os rendimentos se mantiveram entre 73-79 % (**Tabela 6, linhas 2, 3 e 4**). Por outro lado, variando a quantidade de eletrólito e reagente (NaBr) o melhor rendimento para o composto **5m** foi 79% utilizando 10,0 equivalentes. Entretanto, quando se mantém a corrente constante em 40 mA, foi observado que os rendimentos obtidos foram maiores atingindo 78 e 89 % (**Tabela 6, linhas 1 e 5**). Além disso, a quantidade de eletrólito utilizada na reação também interferiu nos rendimentos, visto que os melhores resultados foram obtidos com 10,0 equivalentes de NaBr . Nesse sentido, embora o maior rendimento para a obtenção do produto **5m** tenha sido alcançado empregando 10,0 equiv. do eletrólito NaBr , a melhor condição para obtenção de **5m** em termos de custo benefício até então foi a descrita na linha 6, tendo em vista a menor quantidade de NaBr utilizada, obtendo-se rendimento de 89 % (**Tabela 6, linha 5**). Além disso, visando alcançar um rendimento maior, foi avaliada a condição da linha 5 sob aquecimento de 40 °C % (**Tabela 6, linha 7**), porém observou-se um declínio no rendimento do produto desejado. Por fim, foram testados diferentes

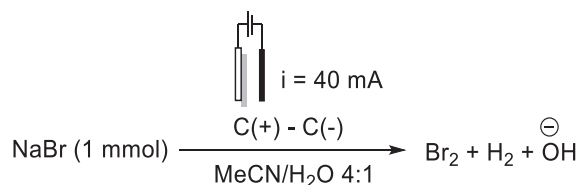
eletrólitos perante a condição da linha 6, porém nenhuma das fontes alternativas de ânions brometo foi mais efetiva para a reação que o NaBr (**Tabela 6, linhas 9 e 10**).

Tabela 6: Otimização das condições reacionais para obtenção de **5m**.

#	Eletrólito (equiv.)	i (mA)	Tempo (h)	Rend (%)
1	NaBr (6.0)	40	4,0	78
2	NaBr (6.0)	20	4,0	76
3	NaBr (8.0)	20	4,0	73
4	NaBr (10.0)	20	4,0	79
5	NaBr (10.0)	40	4,0	89
6	KBr (10.0)	40	4,0	82
7	NaBr (8.0)	40	4,0	87
8 ^b	NaBr (10.0)	40	4,0	68
9	NaBr (10.0)	40	2,0	46
10	<i>n</i> -Bu ₄ Br (10.0)	40	4,0	73

^aEm todas as reações: **4j** (0,25 mmol; 1,0 equiv.), eletrólito (equiv.), MeCN 4,0 mL, H₂O 1 mL. ^b Aquecimento de 40 °C.

A fim, de buscar evidências para proposição do mecanismo envolvido nesse processo de oxidação anódica, primeiramente, realizou-se um experimento qualitativo com o intuito de avaliar como se dava o processo no cátodo. Foi realizado um experimento na condição padrão de reação, empregando apenas o eletrólito suporte/promotor NaBr, a mistura de solventes MeCN/H₂O 4:1 e fenolftaleína (**Esquema 76**). Esse teste, buscou identificar de forma visual a ocorrência do processo catódico de hidrólise da água para formação de H₂ e ânions hidróxido que é necessário para fechar o circuito do sistema.



Esquema 76: Teste para determinação da reação catódica.

Nesse teste, observou-se que após 2 min da aplicação da diferença potencial e consequente estabelecimento de uma corrente constante de 40 mA, ocorreram três fenômenos: Na superfície do ânodo (eletrodo oxidativo), observou-se a formação de uma camada amarelada; por outro lado, na superfície do cátodo (eletrodo oxidativo), observou-se o desenvolvimento de bolhas bem como a formação de uma camada violeta recobrimo a superfície submersa do eletrodo (**Figura 48, a**). Esses fenômenos continuaram, e após 10 min de aplicação de potencial, observou-se que a fase orgânica da solução MeCN/H₂O se tornou totalmente amarela enquanto a fase aquosa se tornou rosa (**Figura 48, b**).

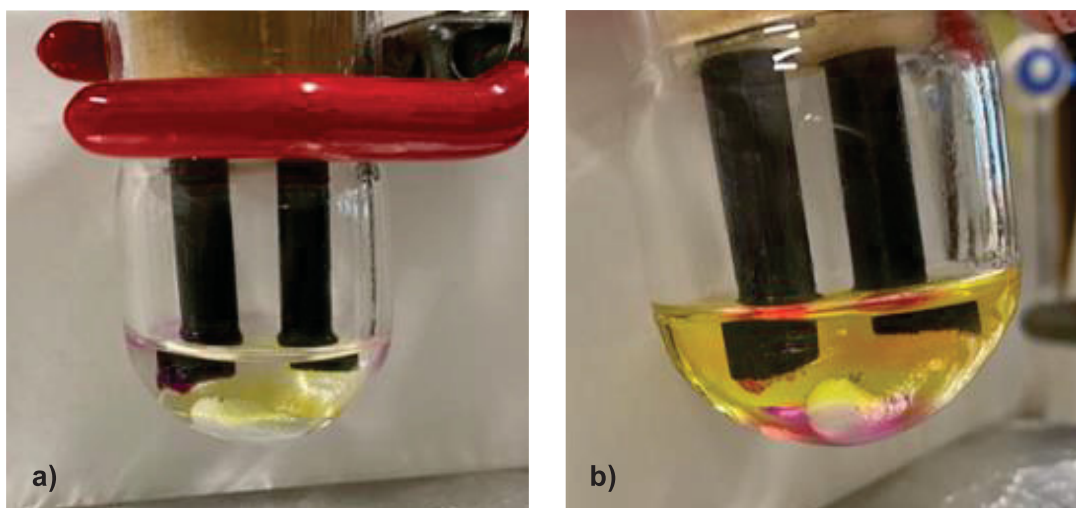
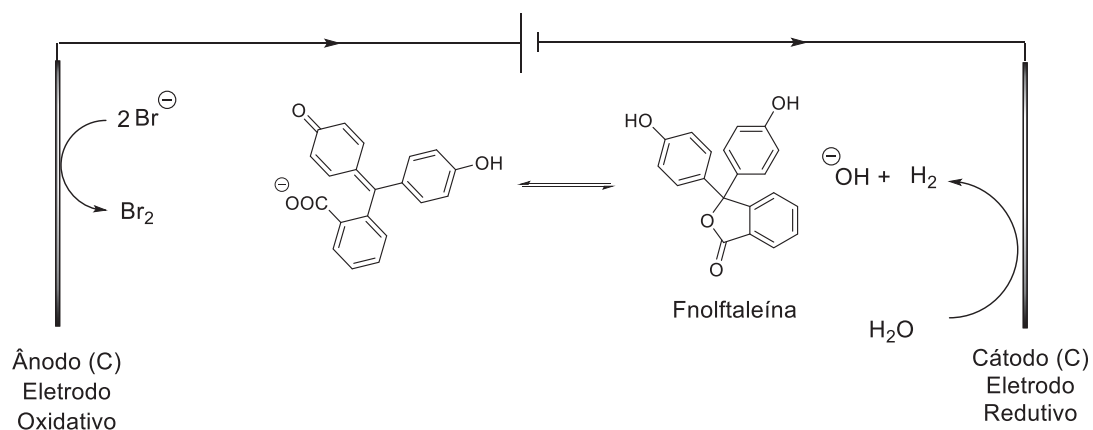


Figura 48: a) Solução MeCN/H₂O contendo NaBr e fenolftaleína após 2 min de aplicação de corrente $i = 40 \text{ mA}$; b) Solução MeCN/H₂O contendo NaBr e fenolftaleína após 10 min de aplicação de corrente $I = 40 \text{ mA}$.

Essas observações podem ser atribuídas aos seguintes processo eletroquímicos: no ânodo temos a formação de espécies de Br₂ provenientes do processo de oxidação do Br⁻ para o ½ Br₂ o qual torna a solução amarelada; por outro lado, no processo catódico, temos a evolução de bolhas de H₂ bem como a formação de ânions hidróxido (coloração rosa em contato com a fenolftaleína). Dessa forma, ficou estabelecido que o processo que ocorre no cátodo do sistema eletroquímico em questão é a redução da água, na qual a água em contato com a superfície do cátodo, recebe elétrons formando H₂ e OH⁻ (**Esquema 76**).

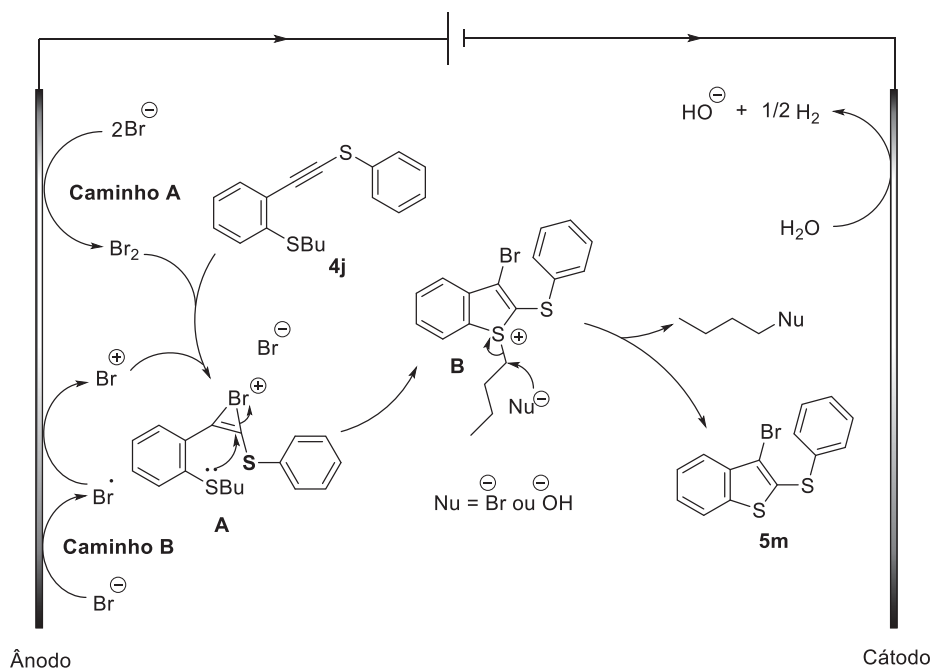


Esquema 76: Processos redox envolvidos no sistema eletroquímico utilizado.

Tendo em vista essas observações e levando em consideração outros trabalhos descritos na literatura para processos de oxidação anódica envolvendo sais de halogênios, realizamos a proposição de um mecanismo para a reação. Nesse sentido, inicialmente no ânodo, o ânion brometo proveniente do brometo do sódio é oxidado à Br_2 . Ou ainda, alternativamente, pode ocorrer a oxidação gradual desse ânion brometo para radical e cátion bromônio.^{123,124} Uma vez no meio reacional, essas espécies são capturadas pelo substrato **4j** e, a partir daí segue um mecanismo de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos, o qual segundo a Teoria da TLV, como discutido anteriormente, segue as seguintes etapas (**Esquema 77**):

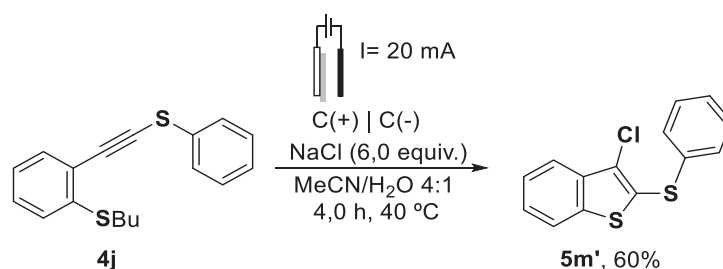
- i. Coordenação do eletrófilo à tripla ligação ($\text{C}\equiv\text{C}$) do alquino interno funcionalizado (**4j**), formando o intermediário catiônico cíclico bromônio (**A**) e liberação do ânion brometo remanescente do eletrófilo neutro;
- ii. Ataque nucleofílico intramolecular do nucleófilo *anti* ao intermediário catiônico, fornecendo o intermediário heterocíclico (**B**);

Por fim o ânion brometo remanescente derivado do eletrófilo, ou ainda, um ânion hidróxido presente no meio reacional, através de uma reação de substituição nucleofílica, reage com o carbono do grupo *n*-butila ligado ao heteroátomo que realizou a ciclização, levando a formação do produto desejado **5m** (**Esquema 77, b**).⁵⁵



Esquema 77: Mecanismo proposto para obtenção de **5m** por via eletroquímica.

Buscando a reação de cloração eletroquímica do substrato **4j** em um teste preliminar para obtenção do 3-cloro-2-(organocalcogenil)benzo[b]calcogenofenos (**5m'**) foi realizado. Nesse sentido, o composto **4j**, foi submetido a um sistema eletroquímico com eletrodos de grafite C(+)|C(-) sob corrente constante de 20 mA, empregando uma solução de 4:1 acetonitrila/H₂O como solvente e NaCl como eletrólito (**Esquema 78**).²¹⁴ Nesse experimento, o 3-cloro-2-(fenilsulfenil)benzo[b]tiofeno (**5m'**) foi obtido com o rendimento isolado de 60% após 4 h de reação, sendo a estrutura do produto confirmada por CG-EM de baixa resolução.



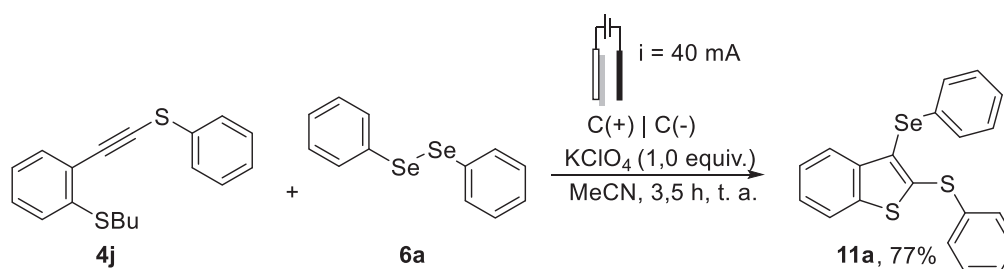
Esquema 78: Teste preliminar de cloração eletroquímica.

Ainda serão realizados outros testes buscando alcançar um maior rendimento de **5m** e **5m'**, como por exemplo, serão avaliadas diferentes proporções dos solventes empregados bem como outros tempos reacionais. Uma vez estabelecida a condição otimizada, será iniciado o estudo de escopo reacional, onde serão avaliados perante a condição ótima diferentes derivados dos calcogenoalquinos com estrutura gerais **4** e **7**. Além disso, será avaliado o efeito de outros sais derivados de halogênios afim também de

se obter produtos iodados. Cabe destacar que devido o advento da pandemia de Covid 19, o desenvolvimento desse trabalho acima descrito foi diretamente afetado, tendo em vista as paralisações dos trabalhos na universidade.

4.4 Síntese de 2,3-(organocalcogenil)benzo[b]calcogenofenos

Tendo em vista os bons resultados obtidos perante processos de reações e halogenação eletroquímica do composto **4j**, vislumbrou-se a possibilidades de realizar a reação de calcogenilação do composto **4j** também via eletroquímica. Para isso, assim como na obtenção dos derivados halogenados **5m**, para preparação dos 2,3-(organocalcogenil)benzo[b]calcogenofenos (**11**) será empregado como substrato padrão o 1-(2-feniltioetil)-2-(butiltio)benzeno (**4j**). Com base na literatura relacionada a reações de selenilação eletroquímica foi realizado um teste preliminar considerando as condições racionais descritas por Kim colaboradores.¹²⁷ Nesse sentido, o composto **4j** foi submetido a um sistema eletroquímico com eletrodos de grafite C(+) | C(-) sob corrente constante de 40 mA, empregando acetonitrila como solvente e KClO₄ como eletrólito (**Esquema 79**). O consumo de **4j** foi acompanhado por CCD, sendo observado o consumo total do mesmo após 3,5 h de reação a temperatura ambiente. Nesse experimento, 3-fenilselanyl-2-sulfenilbenzo[b]tiofeno (**11a**) foi obtido com o rendimento isolado de 77%.



Esquema 79: Teste preliminar para obtenção de **11a**.

De posse desse resultado o produto **11a** foi caracterizado através de análises de espectrometria de massas de baixa resolução e experimentos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e de ¹³C{¹H}. O espectro de massas de baixa resolução do produto **11a** (**Figura 49**) foi obtido através da técnica de impacto de elétrons (ESI, 70 eV), observando-se o íon molecular do produto ($m/z = 398$) com intensidade relativa de 29%, e com distribuição isotópica compatível aos isótopos naturais mais abundantes do átomo de selênio,²⁰¹ com a razão massa/carga (m/z) mais intensa para o isótopo do ⁸⁰Se em maior fração (49,6%).

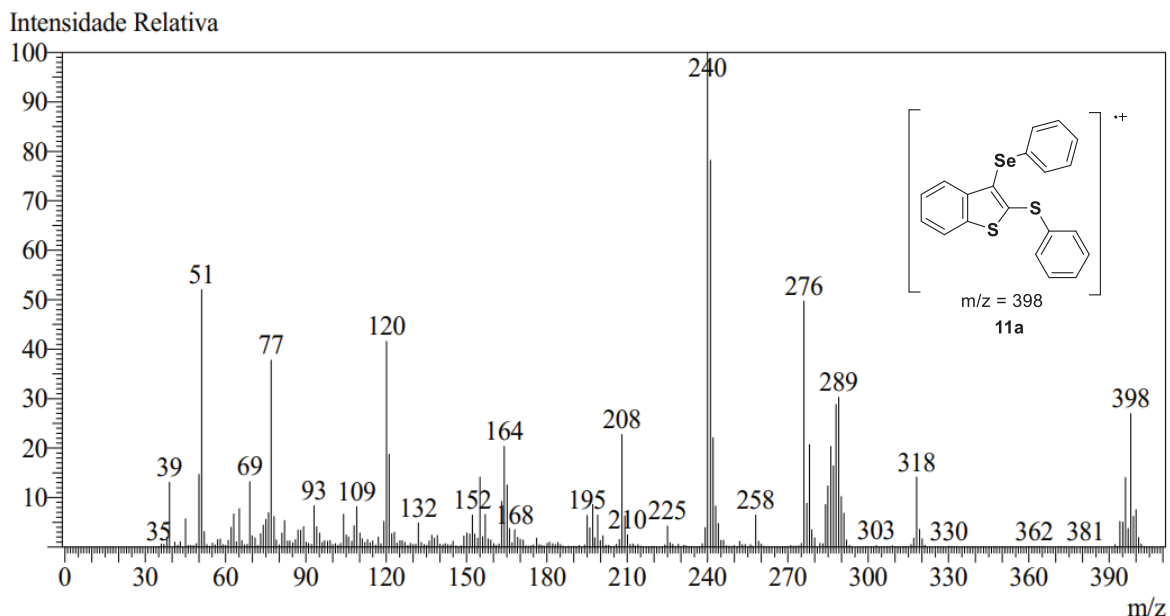


Figura 49: Espectro de massas (I.E.; 70 eV) do composto **11a**.

No espectro de ^1H RMN do composto **11a** foram observados sinais na região característica dos hidrogênios ligados a anéis aromáticos e heteroaromáticos entre $\delta = 7.80$ e 7.12 ppm (**Figura 48**). Para a atribuição dos sinais foi considerada a presença do grupo PhSe na posição 3 do anel heteroaromático, o qual está em uma posição espacialmente próxima em relação ao a H-5, fazendo com que o sinal relativo a esse hidrogênio, alcance frequências mais altas. É possível observar entre $\delta = 7,80$ - $7,77$ ppm e $\delta = 7,67$ - $7,65$ ppm dois multipletos referentes respectivamente aos hidrogênios H-5 e H-8. Na região entre $\delta = 7,46$ e $7,12$ ppm é possível observar outros 3 multipletos, com integral relativa total de 12 hidrogênios, o que está de acordo com a quantidade de hidrogênios presente na molécula em questão.

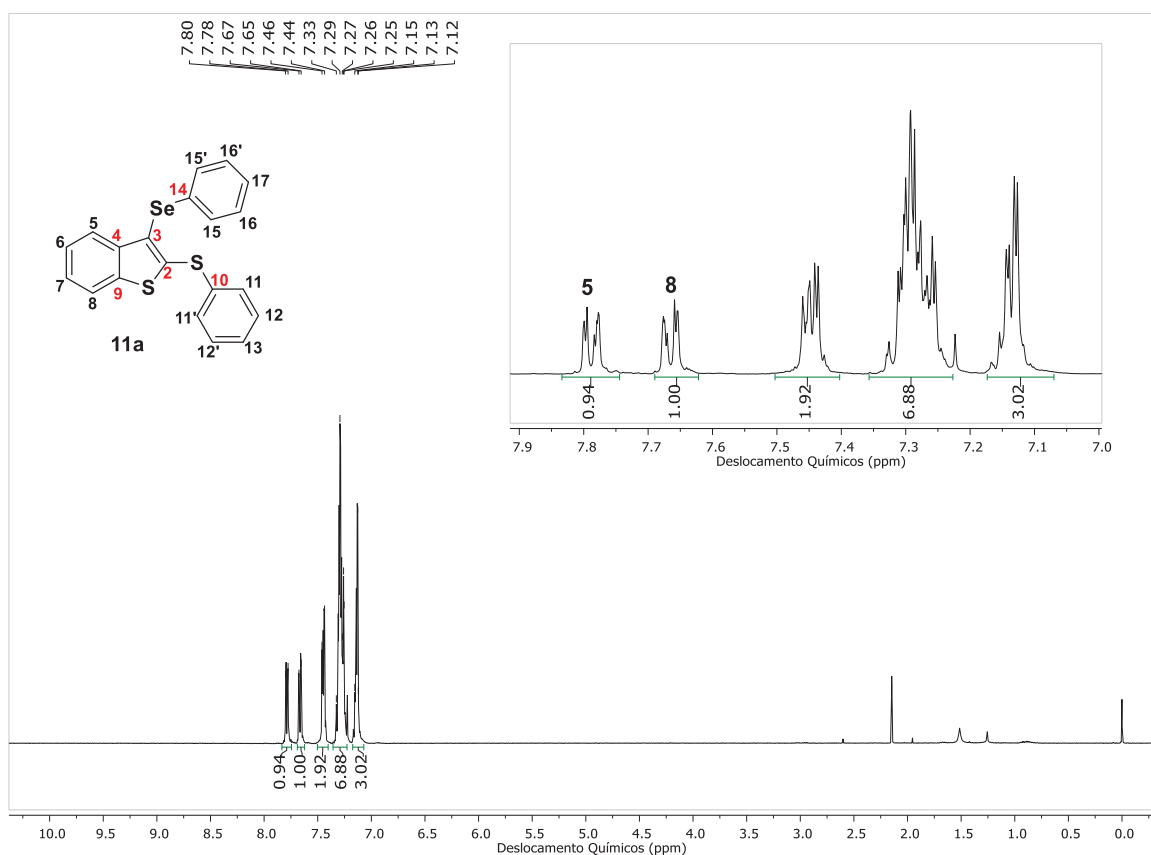


Figura 50: Espectro de RMN ^1H do composto **11a** em CDCl_3 a 400 MHz.

Considerando o espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **11a** (**Figura 49, a**), em uma perspectiva geral, foi possível observar 12 sinais referentes aos 14 carbonos presentes na molécula. Como era esperado, a maioria dos sinais foram identificados na região característica dos carbonos constituintes de anéis aromáticos entre $\delta = 144,4$ e $121,8$ ppm. O sinal em $\delta = 122,1$ ppm, pode ser atribuído ao carbono quaternário ligado diretamente ao átomo de selênio C-3 em $\delta = 122,1$ ppm. Na ampliação, foi possível observar a presença de 6 carbonos, possivelmente quaternários com menor intensidade, 4 sinais referentes aos C-H presentes na molécula e por fim quatro sinais referentes a 2 carbonos cada (**Figura 49, b**).

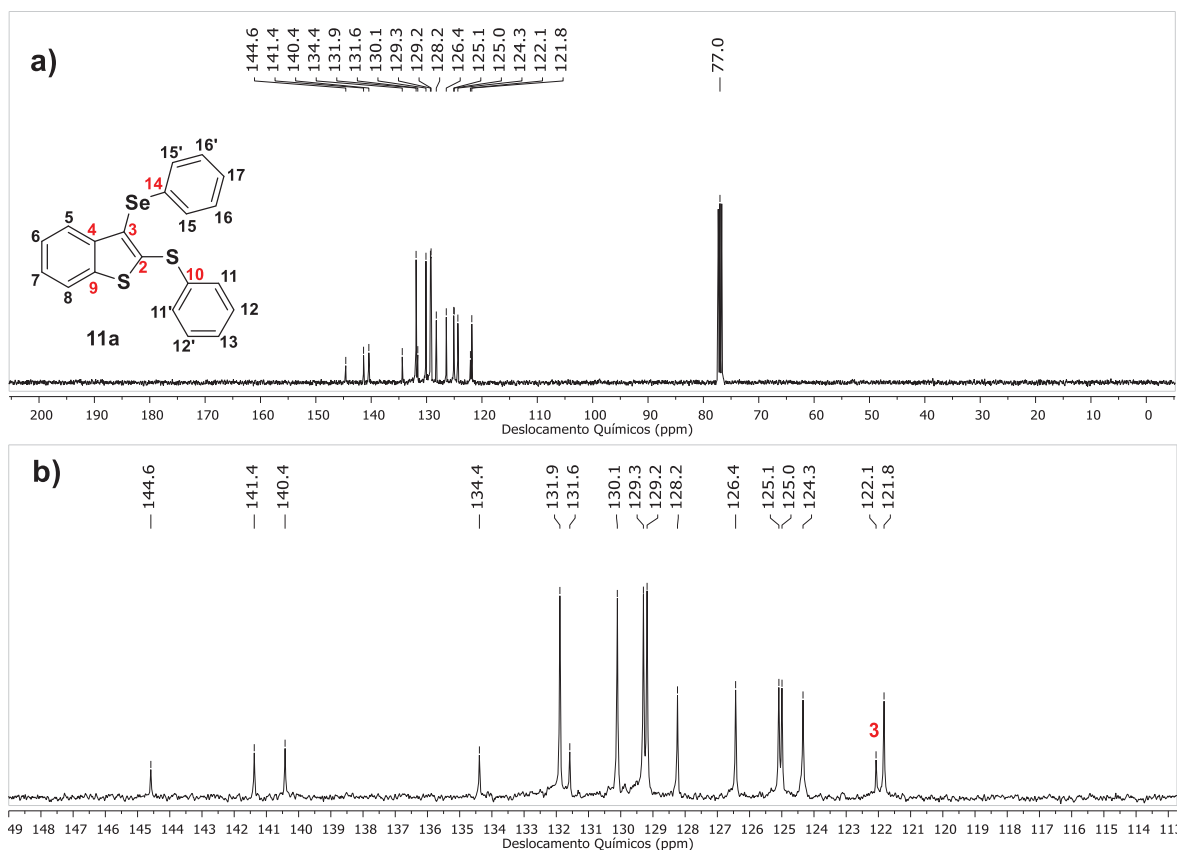
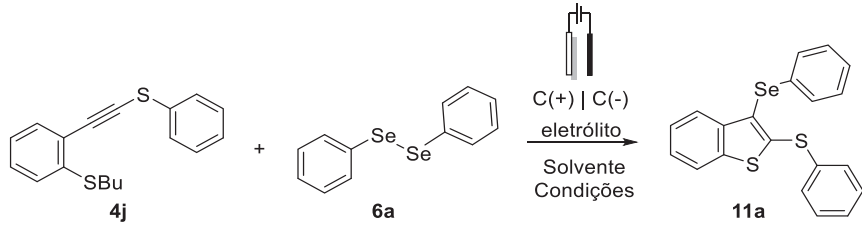


Figura 51: a) Espectro de RMN ^{13}C do composto **11a** em CDCl_3 a 100 MHz; b) ampliação da região dos carbonos constituintes de anéis aromáticos (113-148 ppm).

Uma vez confirmada a estrutura do composto **11a**, passamos para otimização das condições reacionais para obtenção do mesmo, os resultados obtidos nessa etapa estão mostrados na **Tabela 7**. Considerando o resultado do teste preliminar, no qual o composto **11a** foi obtido em 77% de rendimento isolado (**Tabela 7, linha 1**), foi avaliado o efeito da diminuição da corrente constante aplicada para 20 mA nas mesmas condições do teste anterior, porém o rendimento do produto desejado foi menor (**Tabela 7, linha 2**). Entretanto, quando o LiClO_4 foi empregado como eletrólito suporte a 20 mA, o produto desejado foi obtido em 84% de rendimento (**Tabela 7, linha 3**). De posse desse resultado, avaliou-se outros eletrólitos como o hexafluorofosfato de tetrabutil amônio (Bu_4NPF_6). A reação foi realizada sob corrente constante de 20 mA e o produto desejado foi obtido em 95% de rendimento isolado após 3,5 horas de reação (**Tabela 7, linha 4**). Com base nesse resultado foi posta à prova o efeito da quantidade de disseleneto de difenila **6a** na reação (**Tabela 7, linhas 5 e 6**). Sendo observado um rendimento de 89% quando foi utilizado 1,00 equivalente **6a**.

Tendo em vista o elevado custo do eletrólito em questão, passou-se a avaliar a viabilidade de eletrólitos mais baratos. Nesse sentido, foram testados eletrólitos como KI, LiCl, NaCl e KCl (**Tabela 7, linhas de 7 a 12**). No caso da utilização de ânions iodeto na reação, foi observada a presença do produto iodado na posição 3 do anel heteroaromático, junto ao produto desejado **11a**. Esse fato ocorre pela fácil oxidação do ânion I⁻ para I₂ na superfície anódica do sistema eletroquímico. Uma vez presente no meio reacional frente ao substrato o iodo molecular é capaz de ser facilmente atacado pelo substrato **1a**, levando a formação do produto iodado. Dessa forma, foram testados outros sais derivados de cloretos, porém mesmo não sendo observada a formação de co-produtos, tais eletrólitos não foram efetivos para a reação.

Ainda buscando substituir o Bu₄NPF₆ como eletrólito suporte, foram avaliados, o líquido iônico BminCl (cloreto de 1-butil-3-metilimidazólio) e o tetrafluoroborato de tetrabutilamonio (Bu₄NBF₄), sendo obtidos respectivamente 62 e 89% de rendimento. (**Tabela 7, linhas 13 e 14**). Por fim, foi observado que o efeito da diminuição do tempo reacional na condição ótima de reação foi prejudicial ao rendimento (**Tabela 7, linha 15**).

Tabela 7: Otimização das condições reacionais para obtenção de **11a**.


#	6a (equiv.)	Eletrólito (equiv.)	Solvente	i (mA)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	2,0	KClO ₄	MeCN	40	3,5	77
2	2,0	KClO ₄	MeCN	20	3,5	68
3	2,0	LiClO ₄	MeCN	20	3,5	84
4	2,0	Bu ₄ NPF ₆	MeCN	20	3,5	95
5	1,0	Bu ₄ NPF ₆	MeCN	20	3,5	89
6	0,5	Bu ₄ NPF ₆	MeCN	20	3,5	40
7	1,0	KI	MeCN	20	3,5	12 ^b
8	1,0	KI	MeCN/H ₂ O	20	3,5	32 ^b
9	1,0	LiCl	MeCN	20	3,5	36
10	1,0	LiCl	MeCN/H ₂ O	20	3,5	58
11	1,0	NaCl	MeCN/H ₂ O	20	3,5	62
12	1,0	KCl	MeCN/H ₂ O	20	3,5	64
13	1,0	BminCl	MeCN	20	3,5	62
14	1,0	Bu ₄ NBF ₄	MeCN	20	3,5	89
15	1,0	Bu ₄ NPF ₆	MeCN	20	1,75	56

^aEm todas as reações: **4j** (0,25 mmol; 1,0 equiv.), **6a** (equiv.), eletrólito (1.0 equiv.), MeCN 4 mL, H₂O 1 mL. ^b Formação do produto iodado.

CONCLUSÕES

5 CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos até o presente momento, diversas conclusões e perspectivas podem ser elaboradas. No contexto da preparação dos 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos via processo *one-pot* (**5**; **8**), foi desenvolvida uma metodologia inédita para síntese desses compostos em altos rendimentos 48-93%, com curtos tempos reacionais, e com um menor número de etapas de purificação. A melhor condição reacional alcançada para obtenção dos produtos desejados, envolve na primeira etapa da reação, a utilização de carbonato de céσιο (Cs_2CO_3) como base (3,0 equiv.), sulfóxido de dimetila (DMSO) como solvente na presença do derivado de 1,1-dibromoalqueno (1,0 equiv.) e do dicalcogeneto de diorganoíla (0,5 equiv.), sob aquecimento de 110 ° C e atmosfera ambiente. Para a etapa subsequente, ficou estabelecida a utilização de 1,5 equivalentes de iodo molecular (I_2) e diclorometano (DCM) sob temperatura ambiente para reação de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos (C_MMe). Através desse método, foi possível preparar uma série de derivados de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos com rendimentos que variaram de razoáveis a excelentes. Foram sintetizados inicialmente os 3-iodo-2-(organosulfanil)benzo[*b*]selenofenos com rendimentos entre 48 e 93% (8 exemplos), assim como, 3-iodo-2-(organoselanyl)benzo[*b*]selenofenos com rendimentos entre 60 e 82% (8 exemplos). Além disso, foram preparados o 3-iodo-2-(fenilsulfanyl)benzo[*b*]tiofeno e o correspondente análogo com o átomo de selênio, 3-iodo-2-(fenilselanyl)benzo[*b*]tiofenos com rendimentos de 79 e 82% respectivamente. Ainda, a *N*-bromosuccinimida (NBS) foi avaliada como eletrófilo na segunda etapa da reação, perante todos os calcogenoalquinos funcionalizados na posição orto com grupos calcogenoéteres, sendo obtidos 6 exemplos de benzo[*b*]calcogenofenos com rendimentos que variaram de 60 a 82%. A fim de determinar o mecanismo da primeira etapa da metodologia, a qual consiste em uma reação inédita para a síntese de calcogenoalquinos a partir de dicalcogenetos de diorganoíla e derivados de 1,1-dibromoalquenos, uma série de experimentos controle foram realizados. Além disso, foi realizado o acompanhamento da reação por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) e ressonância magnética nuclear de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, e com base nos resultados obtidos nesses experimentos um mecanismo foi proposto. Cabe destacar que os resultados relacionados ao desenvolvimento desse trabalho se encontram publicados no *periódico Advanced Synthesis and Catalysis*.²¹⁵

A região química do produto foi confirmada por difratometria de raio-X monocristal, através dos diagramas ORTEP obtidos foi possível observar também a influência que a presença dos átomos de selênio e enxofre exercem sobre os ângulos endo- e exocíclicos das moléculas. Sendo observadas maiores distorções nos ângulos C-Y-C quando o átomo

de selênio estava presente. Destaca-se que esses dados serão submetidos para publicação em uma revista da área de cristalografia.

Além disso, empregando o método estabelecido para a preparação de calcogenoalquinos funcionalizados, esses foram empregados no desenvolvimento de protocolos para obtenção de derivados de 3-halo-2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos e 2,3-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos empregando utilizando condições eletroquímicas de eletrólise direta, até então inéditas na literatura para reações de ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos (C_NME). O objetivo dessa sessão do trabalho consistiu na geração de eletrólitos *in situ* por via eletroquímica e aplicação desses em reações de C_NME com os derivados de tioalquinos substituídos na posição *orto* com grupos calcogenoéteres (O, S, Se). A melhor condição para a halogenação foi estabelecida usando NaBr (8,0 equiv.), com rendimento de 87% a corrente constante de 40 mA.

Para a síntese eletroquímica do 3-fenilselanil-2-sulfenilbenzo[*b*]tiofeno também foi utilizado um sistema eletrolítico composto por eletrodos de grafite C(+)|C(-), o alquino funcionalizado 1-(2-feniltioetnil)-2-(butiltio)benzeno (**4j**) como substrato, porém, dessa vez na presença de disseleneto de difenila e de um eletrólito suporte. A condição otimizada que permitiu a obtenção do 3-fenilselanil-2-sulfenilbenzo[*b*]tiofeno (**11a**) em 89% de rendimento isolado envolveu o emprego de *n*-Bu₄NBF₄ (1,0 equiv) como eletrólito suporte sob uma corrente constante de 20 mA durante 3,5 h em MeCN. Os excelentes resultados demonstram o desenvolvimento de duas metodologias distintas por via eletroquímica para a produção *in situ* de eletrófilos capazes promover ciclizações nucleofílicas mediadas por eletrófilos (C_NME) em bons rendimentos.

Além disso, durante o período de realização do doutorado foram e estão sendo desenvolvidos projetos em colaboração com colegas do LAPOCA (Laboratório de Polímeros e Catálise), que resultaram e resultarão em relevantes resultados.^{216,217,218, 219}

PARTE EXPERIMENTAL

6 PARTE EXPERIMENTAL

Os experimentos do presente projeto foram realizados do Laboratório de Polímeros e Catálise Molecular (LAPOCA), do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1.1 Cromatografia em camada delgada (CCD)

As placas cromatográficas utilizadas na técnica de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas comercialmente; sílica gel 60 F 254 (0,20 mm) da marca Riedel-de Haen. Como eluente, foram utilizadas soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Foram utilizados luz ultravioleta, I_2 e solução ácida contendo vanilina como agentes para a revelação.

6.1.2 Cromatografia em coluna (CC)

A purificação dos compostos foi realizada através de coluna cromatográfica, utilizando sílica gel 40-a 63 μm (230-400 mesh) – Merck e, como eluente foi utilizado hexano e soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

6.1.3 Cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas (CGEM)

Os espectros de massa (EM) de baixa resolução foram medidos em um cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massas Shimadzu GC-2010 Plus com detecção por espectrometria de massas modelo QP2010 SE, e a coluna cromatográfica utilizada é da marca Agilent modelo VF-5MS (30 m x 0,32 mm; 015 μm). Parâmetros de análise: volume utilizado de 1,0 μL com razão de divisão de amostra de 1:100, tendo hélio como gás de arraste na vazão de 83,8 mL min^{-1} , temperatura do injetor foi ajustada em 250 $^{\circ}\text{C}$. A rampa de aquecimento utilizada inicia a 150 $^{\circ}\text{C}$, permanecendo por 5 min nessa temperatura, na sequência aquece gradativamente em uma razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até 250 $^{\circ}\text{C}$ e finalizando com uma etapa isotérmica pelos 20 min finais, totalizando 37,8 min de análise. A fonte de íons do detector foi ajustada em 200 $^{\circ}\text{C}$ e a interface cromatógrafo/detector estava a 260 $^{\circ}\text{C}$. O monitoramento dos íons iniciou com razão m/z mínima e máxima de 35 e 500 Daltons (Da) e a ionização foi realizada por impactoeletrônico a 70 eV. Os fragmentos detectados estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

6.1.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C , foram obtidos no Centro de ressonância magnética nuclear da Universidade Federal do Paraná – UFPR através de espectrômetros da Bruker modelo Nuclear Ascend 400 MHz, operando em uma frequência de 400 MHz para hidrogênio e 100 MHz para carbono e DPX200 operando a uma frequência de 200 MHz para o núcleo de hidrogênio e 50 MHz para carbono. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H) e CDCl_3 (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, sl = simpleto largo, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, quint = quintuplete, sex = sexteto, m = multiplete, dd = duplo duplete, dt = duplo tripleto, td = triplo duplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

6.1.5 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.²²⁰ O THF foi refluxado sobre sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Os solventes hexano, acetato de etila e diclorometano foram purificados através de destilação simples. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Os materiais de partida não disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição utilizados foram sintetizados no Laboratório de Catálise Molecular (LAPOCA-UFPR), sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos, foram obtidos comercialmente. A concentração do butil lítio foi determinada através de titulação do mesmo com isopropanol, utilizando-se 1,10-fenantrolina como indicador.¹⁰¹ O selênio elementar utilizado (~200 mesh – ALDRICH) foram secos em estufa a 80 °C durante 12 horas.

6.1.6 Difractometria de raio X (dados cristalográficos)

Os diagramas ORTEP foram obtidos no Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná – UFPR. Os cristais foram medidos em uma malha fixada em um difratômetro Bruker D8 Venture, equipado com um detector CMOS Photon 100, radiação Mo-K α e monocromador de grafite. Os dados de intensidade foram medidos por varreduras ω e ϕ de fatias finas. N^o total de reflexões registradas. Os dados foram processados usando o programa APEX3.²²¹ A estrutura foi determinada pelas rotinas de métodos duais no programa SHELXT²²² e refinada pelos métodos de mínimos quadrados de matriz completa, em F2's, em SHELXL.¹⁵² Os átomos não-hidrogênio foram refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. Todos os átomos de hidrogênio foram localizados em mapas de

diferença e foram refinados isotropicamente e livremente.²²³ Os fatores de dispersão para os átomos neutro obtidos através do '*International Tables for X-ray Crystallography*'.²²⁴ Os procedimentos mencionados acima foram executados por meio do Software WinGX na Universidade Federal do Paraná.

Tabela 8: Dados de coleta e refinamento da estrutura molecular **5b**.

Fórmula unitária	C ₁₄ H ₈ ClISse
Massa Molar (g mol ⁻¹)	449,57
Dimensões do cristal	0,240x 0,129 x 0,125 mm
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
Parâmetros reticulares	a = 8,8378(6) Å α = 90 ° b = 10,0466(6) Å β = 105,195° c = 16,5237(11) Å γ = 90 °
Volume da cela unitária	1415,84(9) Å ³
Densidade	2,109 Mg/m ³
Número de unidades discretas na cela unitária, Z	4
F(000)	848
Coeficiente de absorção	5,146 mm ⁻¹
Temperatura de coleta dos dados	294(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Faixa da coleta de dados (ângulo θ)	3,0 to 27.5 °
Faixa da coleta de dados (índices h, k, l)	-11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -21 ≤ l ≤ 21
Número de reflexões coletadas	56046
Número de reflexões observadas (I > 2σI)	2795
Número de reflexões independentes	78479/3247 [R(int) = 0,045]
Goodness-of-fit on F ²	1,074
Parâmetros residuais máximos do mapa de Fourier após refinamento	0,45 e -0,86 e.Å ⁻³
Índice R final* para reflexões com I > 2σ(I)	R ₁ = 0,024, wR ₂ = 0,053
Índice R final* (todos os dados)	R ₁ = 0,033, wR ₂ = 0,052

*Cálculos de acordo com a definição do programa SHELXS-2013

Tabela 9: Dados de coleta e refinamento da estrutura molecular **5j**.

Fórmula unitária	$C_{14}H_9IS_2$
Massa Molar (g mol ⁻¹)	368,23
Dimensões do cristal	0,156 x 0,127 x 0,048 mm
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
Parâmetros reticulares	$a = 8,4872(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 9,9629(4) \text{ \AA}$ $\beta = 97,052^\circ$ $c = 15,6485(7) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume da cela unitária	$1313,18(9) \text{ \AA}^3$
Densidade	$1,863 \text{ Mg/m}^3$
Número de unidades discretas na cela unitária, Z	4
F(000)	712
Coeficiente de absorção	$2,729 \text{ mm}^{-1}$
Temperatura de coleta dos dados	294(2) K
Comprimento de onda	$0,71073 \text{ \AA}$
Faixa da coleta de dados (ângulo θ)	2,6 to $27,5^\circ$
Faixa da coleta de dados (índices h, k, l)	$-11 \leq h \leq 11, -12 \leq k \leq 12, -20 \leq l \leq 20$
Número de reflexões coletadas	56046
Número de reflexões observadas ($I > 2\sigma(I)$)	2585
Número de reflexões independentes	3001 [R(int) = 0,045]
Goodness-of-fit on F^2	1,081
Parâmetros residuais máximos do mapa de Fourier após refinamento	0,45 e -0,86 e. \AA^{-3}
Índice R final* para reflexões com $I > 2\sigma(I)$	$R_1 = 0,022, wR_2 = 0,048$
Índice R final* (todos os dados)	$R_1 = 0,030, wR_2 = 0,051$

*Cálculos de acordo com a definição do programa SHELXS-2013

Tabela 10: Dados de coleta e refinamento da estrutura molecular **5m**.

Fórmula unitária	$C_{14}H_9BrS_2$
Massa Molar (g mol ⁻¹)	321,24
Dimensões do cristal	0,275 x 0,212 x 0,140 mm
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
Parâmetros reticulares	$a = 8,2471(8) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 9,9562(8) \text{ \AA}$ $\beta = 98,967^\circ$ $c = 15,7601(14) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume da cela unitária	$1278,2(2) \text{ \AA}^3$
Densidade	$1,669 \text{ Mg/m}^3$
Número de unidades discretas na cela unitária, Z	4
F(000)	640
Coeficiente de absorção	$3,514 \text{ mm}^{-1}$
Temperatura de coleta dos dados	296(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Faixa da coleta de dados (ângulo θ)	3,231 to 28.0 °
Faixa da coleta de dados (índices h, k, l)	$-10 \leq h \leq 10, -13 \leq k \leq 13, -20 \leq l \leq 20$
Número de reflexões coletadas	55020
Número de reflexões observadas ($I > 2\sigma(I)$)	2559
Número de reflexões independentes	3078 [R(int) = 0.041]
Goodness-of-fit on F^2	1,037
Parâmetros residuais máximos do mapa de Fourier após refinamento	0,41 e -0,76 eÅ ⁻³
Índice R final* para reflexões com $I > 2\sigma(I)$	$R_1 = 0,029, wR_2 = 0,068$
Índice R final* (todos os dados)	$R_1 = 0,040, wR_2 = 0,073$

*Cálculos de acordo com a definição do programa SHELXS-2013

Tabela 11: Dados de coleta e refinamento da estrutura molecular **8a**.

Fórmula unitária	C ₁₄ H ₉ lSe ₂
Massa Molar (g mol ⁻¹)	462,03
Dimensões do cristal	0,275 x 0,212 x 0,140 mm
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Parâmetros reticulares	a = 12,9606(6) Å α = 90 ° b = 13,5999(7) Å β = 95.585° c = 8,0448(4) Å γ = 90 °
Volume da cela unitária	1278,2(2) Å ³
Densidade	2,175 Mg/m ³
Número de unidades discretas na cela unitária, Z	4
F(000)	856
Coeficiente de absorção	7,402 mm ⁻¹
Temperatura de coleta dos dados	296(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Faixa da coleta de dados (ângulo θ)	3,231 to 28.0 °
Faixa da coleta de dados (índices h, k, l)	-17 ≤ h ≤ 17, -17 ≤ k ≤ 17, -10 ≤ l ≤ 10
Número de reflexões coletadas	55020
Número de reflexões observadas (I > 2σI)	2559
Número de reflexões independentes	54241 / 3391 [R(int) = 0.054]
Goodness-of-fit on F ²	1.041
Parâmetros residuais máximos do mapa de Fourier após refinamento	0,41 e -0,76 eÅ ⁻³
Índice R final* para reflexões com I > 2σ(I)	R ₁ = 0,037, wR ₂ = 0,076
Índice R final* (todos os dados)	R ₁ = 0,053, wR ₂ = 0,082

*Cálculos de acordo com a definição do programa SHELXS-2013

Tabela 12: Dados de coleta e refinamento da estrutura molecular **8I**.

Fórmula unitária	C ₁₄ H ₉ lSe ₂
Massa Molar (g mol ⁻¹)	415,04
Dimensões do cristal	0,174 x 0,171 x 0,116 mm
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Parâmetros reticulares	a = 12,3864(11) Å α = 90 ° b = 13,6816(11) Å β = 96.398° c = 8,0882(6) Å γ = 90 °
Volume da cela unitária	1363,82(19) Å ³
Densidade	2,021 Mg/m ³
Número de unidades discretas na cela unitária, Z	4
F(000)	784
Coeficiente de absorção	8,326 mm ⁻¹
Temperatura de coleta dos dados	296(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Faixa da coleta de dados (ângulo θ)	3,0 to 27.0 °
Faixa da coleta de dados (índices h, k, l)	-15 ≤ h ≤ 15, -17 ≤ k ≤ 17, -10 ≤ l ≤ 10
Número de reflexões coletadas	55020
Número de reflexões observadas (I > 2σ(I))	2208
Número de reflexões independentes	43875 / 2976 [R(int) = 0.060]
Goodness-of-fit on F ²	1,031
Parâmetros residuais máximos do mapa de Fourier após refinamento	0,41 e -0,76 eÅ ⁻³
Índice R final* para reflexões com I > 2σ(I)	R ₁ = 0,034, wR ₂ = 0,063
Índice R final* (todos os dados)	R ₁ = 0,057, wR ₂ = 0,069

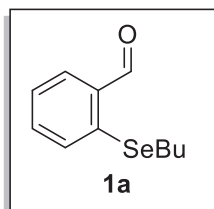
*Cálculos de acordo com a definição do programa SHELXS-2013

6.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.2.1 Procedimento para preparação do 2-(butilselanil)benzaldeído (1a)¹¹⁸

Em um balão de 2 bocas, de 250 mL munido de condensador de refluxo e agitação magnética, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio, adicionou-se gota-a-gota durante 15 minutos uma solução de *n*-buli em hexano (2,47 M; 8

mL; 20 mmol) a uma suspensão de selênio elementar (20 mmol) e THF (50 mL). A solução reacional foi deixada sob agitação durante 30 min e em seguida, adicionou-se o 2-clorobenzaldeído (2,811 g; 20 mmol). Feito isso, elevou-se a temperatura para 60 °C e a reação foi mantida sob refluxo por 4 horas. Após este tempo, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e adicionou-se 50 mL de solução saturada de NH₄Cl. Em seguida a solução reacional foi diluída em acetato de etila (60 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O 2-(butilselânio)benzaldeído obtido, foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.¹¹⁸

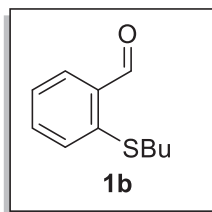


2-(butilselânio)benzaldeído (1a):¹¹⁸ Rendimento: 2,105 g (87%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 10,22 (s, 1H); 7,79 (dd, $J = 7,6$ e 1,7 Hz, 1H); 7,52 (dd, $J = 7,9$ e 1,3 Hz, 1H); 7,44 (td, $J = 7,6$ e 1,7 Hz, 1H); 7,32 (td, $J = 7,4$ e 1,2 Hz, 1H); 2,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,72

(quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,47 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 192,4; 137,6; 134,9; 133,8; 133,5; 130,0; 125,4; 31,0; 25,7; 23,0; 13,4. EM (Int. el.) m/z : 242 (36,4); 185 (59,4); 157 (30,1); 77 (67,6), 40 (100).

6.2.2 Procedimento para a preparação do 2-(butiltio)benzaldeído (1b)

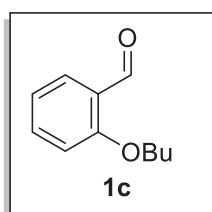
A uma suspensão de NaOH (0,56 g), 14 mmol) e H₂O (10 mL) adicionou-se o n-butanotiol (1,47 mL, 14 mmol). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 0,5 h, decorrido esse tempo, adicionou-se o 2-clorobenzaldeído (1,40 g, 10 mmol) bem como o brometo de tetrabutilamonio (0,10 g). A reação foi deixada sob rigorosa agitação à temperatura para 82 °C por 6 h. Decorrido esse tempo a mesma foi arrefecida à temperatura ambiente, adicionou-se 30 mL de água destilada e extraiu-se com acetato de etila (3x 30 mL). A combinação das fases orgânicas foi seca com sulfato de magnésio MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.



2-(butiltio)benzaldeído (1b):²²⁵ Rendimento: 2,105 g (87%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 10,37 (s, 1H); 7,81 (dd, $J = 7,7$ e 1,7 Hz, 1H); 7,52-7,48 (m, 1H); 7,41 (dd, $J = 8,1$ e 1,1 Hz, 1H); 7,41 (td, $J = 7,4$ e 1,1 Hz, 1H); 2,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,68 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,47 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 191,3; 142,1; 133,7; 131,7; 131,7; 128,0; 125,0; 31,8; 30,4; 21,0; 13,5. EM (Int. rel.) m/z : 194 (68,4); 137 (43,2); 108 (25,3); 77 (80,5), 43 (100). EMAR: massa calculada para C₁₁H₁₄OS [M+H]⁺: 243,0283, encontrado: 243,0284.

6.2.3. Procedimento para preparação do 2-butoxibenzaldeído (1c)

Em um tubo de Schlenk seco contendo uma suspensão de 2,16 g de K₂CO₃ (15,6 mmol, 1,2 equiv.) em 17 mL de DMF anidro, adicionou-se o 2-hidroxibenzaldeído (13 mmol, 1 equiv.) e o 1-bromobutano (15,6 mmol, 1,2 equiv.). A reação foi aquecida à 130 °C sobre atmosfera de argônio por 24 h, a reação foi arrefecida a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila e filtrada. A solução resultante, foi diluída em 170 mL de água e extraída com acetato de etila (3x 75 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de uma solução aquosa de KOH 1 M, separada e seca com MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo e produto foi obtido puro.²²⁶

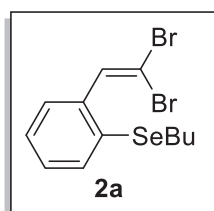


2-butoxibenzaldeído (1c): Rendimento: 2,221 g (96%); óleo translúcido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 10,51 (s, 1H); 7,82 (dd, $J = 7,7$ e 1,8 Hz, 1H); 7,51 (ddd, $J = 8,4$, 7,7 e 1,8 Hz, 1H); 7,44-6,96 (m, 2 H); 4,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,86-1,79 (m, 2 H); 1,52 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 189,7; 161,5; 135,8; 128,1; 124,9; 120,4; 112,5; 68,2; 31,0; 19,2; 13,7. EM (Int. rel.) m/z : 178 (35,5); 122 (34,3); 57 (100), 41 (45,7).²²⁶

6.2.4. Procedimento geral para preparação dos derivados de 1,1-dibromoalquenos (2a-c):

Em um balão de 2 bocas, de 250 mL munido de funil de adição de líquido e agitação magnética, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o CBr₄ (4,145 g; 12,5 mmol) solubilizado em diclorometano (DCM) (25 mL) a uma solução contendo o

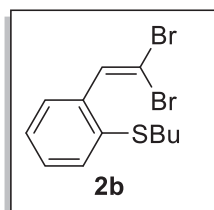
aldeído apropriado (**a-c**) **1** (10 mmol) e DCM (25 mL). A mistura reacional foi deixada sob agitação durante 30 min, então resfriou-se o sistema à 0 °C. Após a estabilização da temperatura, adicionou-se gota-a-gota durante 30 min uma solução de trifetilfosfina (6,552 g; 25 mmol) e DCM (50 mL) com o auxílio do funil de adição de líquido. Feito isso, a reação foi arrefecida lentamente até a temperatura ambiente e deixada sob agitação por 3 horas. Após esse tempo, adicionou-se 100 mL de hexano para a precipitação do subproduto gerado no meio e o produto foi filtrado em coluna cromatográfica utilizando hexano como eluente.⁷⁸



1-(2,2-Dibromovinil)-2-butilselanilbenzeno (2a): ¹¹⁸Rendimento:

3,681 g (93%); Óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,62 (s, 1H); 7,52 (ddd, J = 7,4; 5,4 e 1,9 Hz, 2H); 7,25 (pd, J = 7,4 and 1,9 Hz, 2H); 2,87 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,65 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,42 (sext,

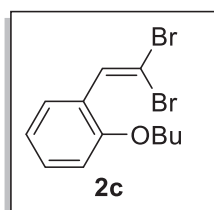
J = 7,4 Hz, 2H); 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 138,3; 137,6; 132,8; 131,0; 129,5; 128,8; 126,8; 92,0; 32,0; 27,9; 22,9; 13,5. EM (Int. rel.) m/z : 317 (-⁷⁹Br, 14,1); 261 (12,7); 181 (31,4); 57 (100).



1-(2,2-Dibromovinil)-2-butiltiobenzeno (2b): Rendimento: 3.360 g

(96%); Óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,61 (s, 1H); 7,51 (dd, J = 7,6 e 1,9 Hz, 1 H); 7,34 (dd, J = 7,8 e 1,4 Hz, 1 H); 7,27 (td, J = 7,6 e 1,6 Hz, 1H); 7,19 (td, J = 7,6 e 1,6 Hz, 1H); 2,86 (t, J = 7,4

Hz, 2H); 1,60 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,44 (sext, J = 7,4 Hz, 2H); 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 136,2; 136,1; 135,9; 129,3; 129,1; 128,7; 125,7; 91,8; 33,6; 31,0; 29,9; 13,6. MS (rel. Int.) m/z : 350 (-⁷⁹Br, 14,1); 271 (15,2); 212 (15,3); 180 (36,4); 57 (100). EMAR: Massa calculada para C₁₂H₁₄Br₂S [M+H]⁺: 351,1120, encontrado: 351,1118.



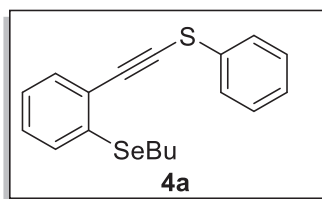
1-butoxi-2-(2,2-dibromovinil)benzeno (2c): Rendimento: 2.97 g

(89%); Óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,70 (dd, J = 7,7 e 1,7 Hz, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,28 (ddd, J = 8,4; 7,7 e 1,3 Hz, 1H); 6,92 (td, J = 7,7 e 1,7 Hz, 1H); 6,85 (dd, J = 8,4 e 1,3 Hz, 1H); 3,97 (t, J

= 7,4 Hz, 2H); 1,82-1,75 (m, 2H); 1,50 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 156,1; 133,0; 129,9; 129,0; 124,6; 120,0; 111,6; 89,3; 68,2; 31,2; 19,3; 13,8. EM (Int. rel.) m/z : 334 (18,1); 277 (12,6); 118 (100), 57 (17,3). EMAR: Massa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 354,9309, encontrado: 394,9309.

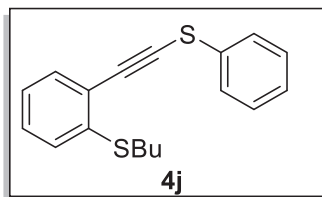
6.2.5. Procedimento geral para preparação *one-pot* dos 2-calcogenil-3-iodobenzo[*b*]calcogenofenos (5a-h), (8a-h)

Em um tubo, munido de agitação magnética, adicionou-se o dibrometo geminal apropriado **2a-c** (0,25 mmol), o dicalcogenetos de diorganoila **3a-i** ou **6a-h** (0,125 mmol), o DMSO (2 mL) e por último o carbonato de céσιο (0,75 mmol). A reação foi submetida a agitação na temperatura de 110 °C durante o tempo necessário para consumo dos materiais de partida. Decorrido esse tempo, a reação foi arrefecida à temperatura ambiente e foram adicionados gradativamente 1,5 equivalentes de I_2 dissolvido em 2 mL de DCM. Manteve-se a reação sob agitação a temperatura ambiente durante o tempo necessário para o consumo dos intermediários correspondentes **4a-i** e **7a-i**. Após esse tempo, a solução reacional foi diluída em água (20 mL), o excesso de I_2 foi removido lavando-se a reação com solução saturada de tiosulfato de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) (10 mL), na sequência, extraída com acetato de etila (3x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO_4) e concentrada utilizando o evaporador rotativo sob pressão reduzida. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.

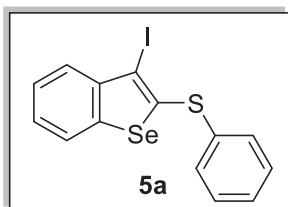


1-(2-fenilsulfaniletinil)-2-butilselanyl benzeno (4a):¹¹⁸

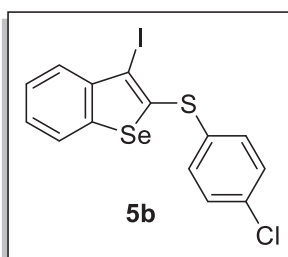
Rendimento: 0,096 g (93%); Óleo Amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,45 (dd, $J = 7,6$ e 1,7 Hz, 1H); 7,41 (dd, $J = 7,7$ e 1,3 Hz, 1H); 7,36-7,32 (m, 2H); 7,25-7,20 (m, 2H); 7,18-7,14 (m, 1H); 2,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,73 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,45 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 135,2; 132,9; 132,8; 130,1; 129,2; 128,8; 126,8; 126,4; 125,8; 125,0; 96,8; 80,9; 31,8; 26,5; 23,1; 13,5. EM (Int. rel.) m/z : 346 (30.1), 289 (50.3), 210 (100), 57 (20.3), 41 (64.7).



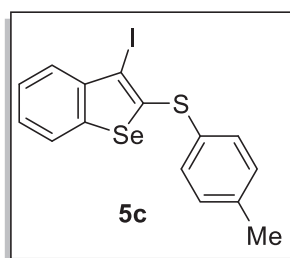
1-(2-feniltioetil)-2-(butiltio)benzeno (4j): 0,142 g (95%), óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,27-7,21 (m, 3H); 7,13-7,08 (m, 1H); 2,97 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 1,68 (quint, J = 7,3 Hz, 2H); 1,48 (sext, J = 7,3 Hz, 2H); 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 140,6; 133,1; 132,8; 129,4; 128,0; 126,9; 126,7; 126,4; 125,0; 122,7; 96,1; 32,4; 31,0; 22,3; 13,9. E.M. (m/z (intensidade relativa)): 298 (34,6), 281 (26,5), 255 (100), 241 (48,0), 207 (95,7), 165 (18,8), 133 (29,9), 77 (32,1), 43 (79,8).



2-(fenilsulfanil)-3-iodo-benzo[b]selenofeno (5a): ¹¹⁸
 Rendimento: 0,096 g (93%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,75 (dd, J = 8,2 e 1,4 Hz, 1H); 7,62 (dd, J = 8,4 e 1,3 Hz, 1H); 7,50-7,48 (m, 2 H); 7,37 (ddd, J = 8,2; 7,2 e 1,3 Hz, 1H); 7,34-7,31 (m, 3H); 7,22 (ddd, J = 8,4; 7,2 e 1,4 Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 143,4; 141,3; 139,8; 134,6; 131,7; 129,4; 128,4; 128,0; 125,7; 125,6; 124,9; 89,2. EM (Int. rel.) m/z : 416 (88,7), 288 (86,1), 208 (100), 77 (25,6).

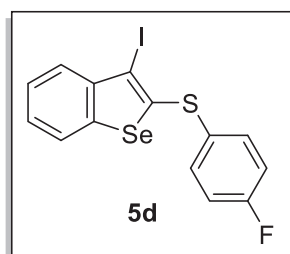


2-(4-Clorofenilsulfanil)-3-iodobenzo[b]selenofeno (5b): ¹¹⁸
 Rendimento: 0,109 g (87%); sólido amarelo, p.f. 78-81 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,77 (dd, J = 8,1 e 1,5 Hz, 1H); 7,67 (dd, J = 8,0 e 1,3 Hz, 1H); 7,42-7,36 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 3H). RMN ^{13}C CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 143,3; 141,7; 138,3; 134,5; 133,4; 129,6; 128,4; 126,0; 125,9; 125,1; 91,0. MS (rel. Int.) m/z 450 (57,6); 288 (100), 208 (52,8); 77 (3,6).
 Dados cristalográficos: ($\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClISe}$), M = 449,57, Monoclínico, grupo espacial $\text{P2}_1/\text{n}$ (no.14), a = 8,8378(6) Å, b = 10,0466(6) Å; c = 16,5237(11) Å; β = 105,195(2) °; V = 1415,84(16) Å³; Z = 4, D_c = 2,109 Mg m^{-3} ; $F(000)$ = 848, T = 300(2) K, $\mu(\text{Mo-K}\alpha)$ = 5,146 mm^{-1} ; $\lambda(\text{Mo K}\alpha)$ = 0,71073 Å.



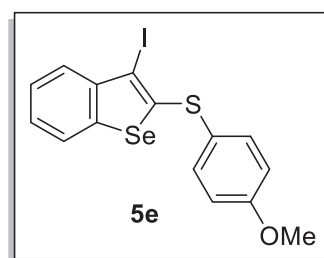
3-Iodo-2-(4-Metilfenilsulfanil)benzo[b]selenofeno (5c):¹¹⁸

Rendimento: 0,106 g (89%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,72 (dd, J = 8,3 e 1,3 Hz, 1H); 7,61 (dd, J = 7,9 e 1,5 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,37 (ddd, J = 8,3; 7,3 e 1,3 Hz, 1H); 7,21 (ddd, J = 8,2; 7,3 e 1,5 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 2,36 (s, 3 H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 143,5; 141,7; 140,6; 139,3; 132,8; 130,7; 130,3; 127,5; 125,7; 125,2; 124,8; 86,2; 21,3. EM (Int. rel.) m/z: 430 (100), 302 (13,0); 288 (88,4); 77 (9,0).



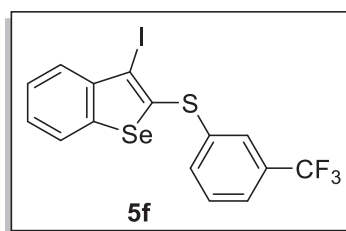
2-(4-Fluorofenilsulfanil)-3-iodobenzo[b]selenofeno (5d):¹¹⁸

Rendimento: 0,110 g (91%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,55-7,51 (m, 2H); 7,41-7,37 (m, 1H); 7,26-7,22 (m, 1H); 7,08-7,04 (m, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 163,2 (d, J = 249,7 Hz); 143,4; 141,0; 140,4; 134,6 (d, J = 8,5 Hz); 129,6 (d, J = 3,2 Hz); 127,9; 125,9; 125,6; 124,9; 116,7 (d, J = 22,0 Hz); 87,8. EM (Int. rel.) m/z: 434 (99,8); 305 (100); 226 (92,8).



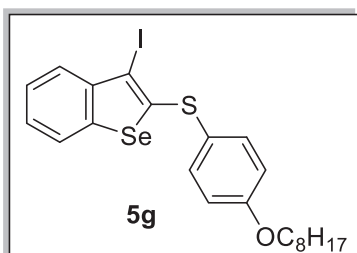
3-iodo-2-(4-Metóxfenilsulfanil)benzo[b]selenofeno (5e):

Rendimento: 0,103 g (83%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,69 (dd, J = 8,1 e 1,8 Hz, 1H); 7,60 (dd, J = 7,9 and 1,0 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 8,9, 2H); 7,36 (td, J = 7,9 and 1,1 Hz, 1H); 7,18 (td, J = 8,1 and 1,8 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 3,82 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 160,9; 143,8; 140,0; 135,8; 127,0; 125,7; 124,9; 124,7; 124,4; 115,1; 83,0; 55,4. EM (Int. rel.) m/z: 446 (100), 288 (55,7); 152 (25,7); 44 (57,7).



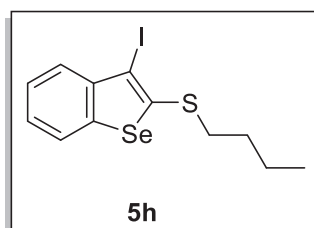
2-(3-trifluorometilfenilsulfanil)-3-iodobenzo[b]selenofeno

(5f): Rendimento: 0,098 g (73%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,69 (dd, J = 8,1 e 1,2 Hz, 1H); 7,72-7,70 (m, 2H); 7,57-7,49 (m, 2H); 7,45-7,40 (m, 2H); 7,33-7,29 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 143,2; 142,4; 138,8; 136,2; 133,7; 131,8 (q, J = 32,6 Hz); 129,8; 128,9; 126,8 (q, J = 3,6 Hz); 126,4; 126,0; 125,3; 124,4 (q, J = 3,5 Hz); 123,6 (q, J = 272,6 Hz); 93,8. EM (Int. Rel.) m/z : 483 (100), 288 (73,3); 208 (32,2).



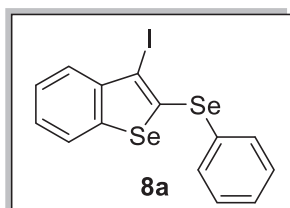
3-iodo-2-(4-(octyloxi)fenilsulfanil)benzo[b]selenofeno

(3g): Rendimento: 0,103 g (76%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,68 (dd, J = 8,2 e 1,2 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,39-7,34 (m, 1H); 7,21-7,16 (m, 1H); 3,97 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,83-1,76 (m, 2H); 1,39-1,25 (m, 10H); 0,91-0,87 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 160,5; 144,1; 143,8; 139,8; 135,9; 126,9; 125,7; 124,8; 124,7; 123,9; 115,7; 82,4; 68,2; 31,8; 29,3; 29,2; 29,1; 26,0; 22,6; 14,1. EM (Int. Rel.) m/z : 544 (100), 432 (33,1); 305 (42,9); 288 (16,2); 226 (15,7); 43 (81,8).



3-iodo-2-(butilsulfanil)benzo[b]selenofeno (5h): Rendimento:

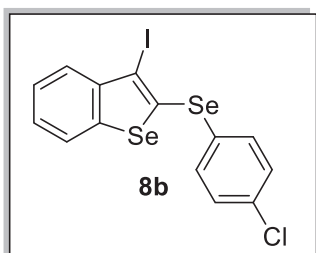
0,047 g (48%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,73 (dddd, J = 8,9; 7,9; 1,2 e 0,7 Hz, 2H); 7,39 (ddd, J = 8,2; 7,3 e 1,3 Hz, 1H); 7,25 (ddd, J = 7,9; 7,2 e 1,3 Hz, 1H); 3,04 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,72 (p, J = 7,4 Hz, 2H); 1,47 (sext, J = 7,4 Hz, 2H); 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 143,2; 140,6; 140,2; 127,7; 125,8; 125,2; 124,9; 87,9; 37,5; 31,4; 21,9; 13,6. EM (Int. rel.) m/z : 396 (100), 340 (60,2); 213 (92,3).



3-iodo-2-(fenilselanil)benzo[b]selenofeno (8a):¹¹⁸ Rendimento:

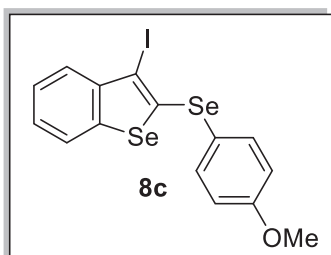
0,090 g (78%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,73-7,64 (m, 4H); 7,41-7,33 (m, 4H); 7,23-7,20 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 143,9; 142,2; 134,9; 134,7; 129,8;

129,7; 129,1; 127,6; 125,7; 125,1; 88,9. EM (Int. rel.) m/z : 464 (48,2); 334 (47,0); 256 (51,4); 77 (53,2); 51 (100). *Dados cristalográficos*: ($C_{14}H_9ISe_2$), $M = 462.03$, Monoclínico, grupo espacial $P2_1/c$ -(no.14), $a = 12,9606(6) \text{ \AA}$, $b = 13,5999(6) \text{ \AA}$; $c = 8,0448(4) \text{ \AA}$; $\beta = 8.0448(2)^\circ$; $V = 1411.27(12) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$, $D_c = 2,175 \text{ Mg m}^{-3}$; $F(000) = 856$, $T = 292(2) \text{ K}$, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 7,402 \text{ mm}^{-1}$; $\lambda(\text{Mo K}\alpha) = 0,71073 \text{ \AA}$.



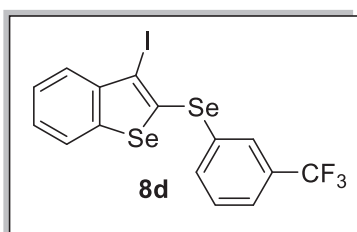
2-((4-clorofenil)selanil)-3-iodobenzo[b]selenofeno (8b):

Rendimento: 0,102 g (82%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,71 (dd, $J = 8,1$ e $1,3$ Hz, 1H); 7,66 (dd, $J = 7,8$ e $1,0$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,39-7,35 (m, 1 H); 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,25-7,20 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 143,7; 142,4; 135,6; 135,4; 133,6; 129,4; 128,1; 127,9; 125,8; 125,4; 124,8; 90,3. MS (rel. Int.) m/z : 498 (75,3); 336 (100), 256 (49,2); 176 (25,4); 77 (53,2).



3-iodo-2-((4-metoxifenil)selanil)benzo[b]selenofeno (8c):

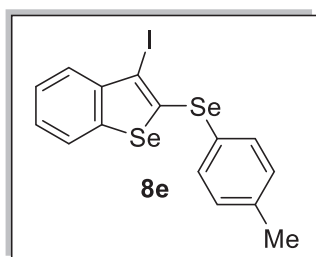
Rendimento: 0,097 g (79%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,69 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,65 (dd, $J = 8,1$ e $1,3$ Hz, 1H); 7,62 (dd, $J = 7,9$ e $1,1$ Hz, 1H); 7,35 (ddd, $J = 8,2$; $7,2$ e $1,1$ Hz, 1H); 7,17 (ddd, $J = 8,0$; $7,2$ e $1,3$ Hz, 1H); 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 3,84 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 160,9; 144,1; 141,3; 137,8; 126,7; 125,6; 124,6; 124,5; 119,4; 115,4; 84,8; 55,5. EM (Int. Rel.) m/z : 492 (69,3); 334 (100), 256 (75,3); 176 (50,3); 77 (28,3).



3-iodo-2-((3-(trifluorometil)fenil)selanil)benzo[b]selenofeno (8d):¹¹⁸

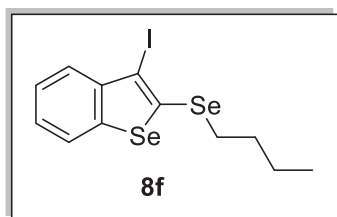
Rendimento: 0,087 g (75%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,91 (s, 1H); 7,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,71 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,47-7,36 (m, 2H); 7,30-7,24 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 143.6, 142.9, 136.8, 136.2, 132.7, 130.3 (q, $J = 32.6$ Hz); 129.9,

128.6, 126.8 (q, $J = 3.6$ Hz); 126.4, 126.0, 125.3, 124.4 (q, $J = 3.5$ Hz); 123.6 (q, $J = 272.6$ Hz); 93.8 .



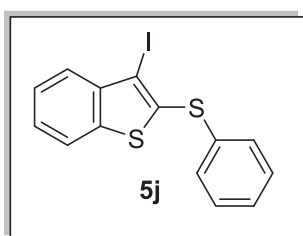
3-iodo-2-(4-tolylselenanyl)benzo[b]selenofeno (8e):¹¹⁸

Rendimento: 0,087 g (75%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,65 (dd, $J = 8,1$ e $1,2$ Hz, 1 H); 7,62-7,55 (m, 3H); 7,33 (td, $J = 8,1$ e $1,2$ Hz, 1 H); 7,20-7,08 (m, 3H); 2.35 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 143,9; 141,6; 139,6, 136,3; 135,4; 130,5; 127,1; 125,8; 125,5; 124,7; 124,6; 86,8; 21.3. EM (Int. Rel.) m/z : 478 (100), 350 (40,3); 335 (67,2); 207 (65,2); 44 (52,2).



2-(butylselenanyl)-3-iodobenzo[b]selenofeno (8f):¹¹⁸

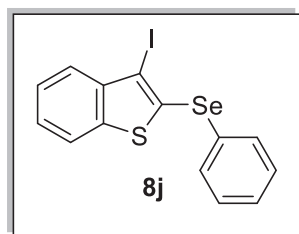
Rendimento: 0,066 g (60%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,77-7,74 (m, 2 H); 7,39 (ddd, $J = 8,2$; 7,2 e $1,1$ Hz, 1H); 7,28-7,23 (m, 1 H); 3,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1.80 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,48 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 143,6; 142,2; 132,2; 127,9; 125,7; 125,1; 124,8; 90,9; 32,5; 31,0; 22,9; 13,5.



3-iodo-2-(fenilsulfanyl)benzo[b]tiofeno (5j): Rendimento: 0,073

g (79%); sólido amarelo, p.f. 52-54° C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H); 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H); 7,44-7,40 (m, 2H); 7,34-7,21 (m, 5H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 141,5; 141,2; 136,5; 134,7; 130,3; 129,3; 127,7; 126,2; 126,0; 125,5; 122,1; 90,34. MS (rel. Int.) m/z : 368 (94,3); 240 (100), 120 (50,3); 77 (10,5). *Dados cristalográficos:* (C₁₄H₉IS₂), M = 368.12, Monoclínico, grupo espacial P2₁/c-(no.14), a = 8.4872(3) Å, b =

9.9629(4) Å, $c = 15.6485(7)$ Å, $\beta = 97.0520(10)^\circ$, $V = 1313.18(9)$ Å³. $Z = 4$, $D_c = 1.863$ Mg m⁻³, $F(000) = 712$, $T = 294(2)$ K, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 2.729$ mm⁻¹, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073$ Å.



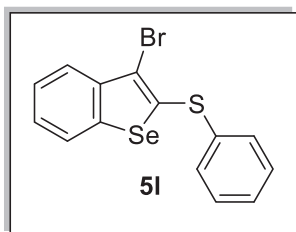
2-(fenilselanyil)-3-iodobenzo[b]tiofeno (8j): Rendimento:

0,085 g (82%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,68-7,65 (m, 2 H); 7,59-7,55 (m, 2H); 7,42-7,38 (m, 1H); 7,34-7,30 (m, 4H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 142,0; 141,8;

133,3; 131,8; 129,7; 129,5; 128,4; 125,8; 125,4; 125,4; 121,8, 90,0.

6.2.6. Procedimento geral para preparação *one-pot* dos 3-bromo-2-fenilcalcogenilbenzo[b]calcogenofenos (5l-n), (8l-n)

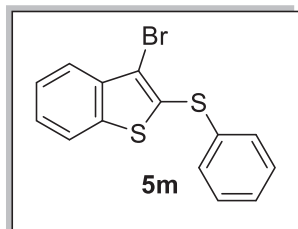
Em um tubo, munido de agitação magnética, adicionou-se o dibrometo geminal apropriado **2a-c** (0,25 mmol), o dicalcogenetos de diorganoila **3a-i** ou **6a-i** (0,125 mmol), o DMSO (2 mL) e por último o carbonato de céσιο (0,75mmol). A reação foi submetida a agitação na temperatura de 110 °C durante o tempo necessário para consumo dos materiais de partida. Decorrido o tempo necessário para o consumo dos reagentes de partida, a reação foi arrefecida à temperatura ambiente e foram adicionados gradativamente 2,5 equivalentes de *N*-bromosuccinimida (NBS) dissolvidos em 2 mL de DCM. Manteve-se a reação sob agitação a temperatura ambiente durante o tempo necessário para o consumo dos materiais de partida. Após esse tempo, a solução reacional foi diluída em água (20 mL), na sequência, extraída com acetato de etila (3x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada utilizando o evaporador rotativo sob pressão reduzida. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionaria e hexano como eluente.



3-bromo-2-(fenilsulfanil)benzo[b]selenofeno (5l):¹¹⁸

Rendimento: 0,072 g (78%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,82 (dd, $J = 8,1$ e $1,0$ Hz, 1H); 7,82 (dd, $J = 8,0$ e $1,1$ Hz, 1H); 7,54–7,50 (m, 2H); 7,44 (ddd, $J = 8,1$; 7,2 e $1,0$ Hz, 1H); 7,39–7,28 (m, 4H). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 140,3; 140,2; 134,6;

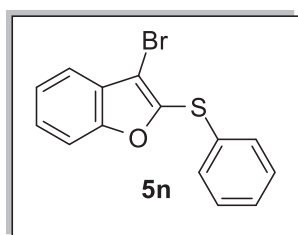
132,0; 131,5; 129,4; 128,4; 125,7; 125,6; 125,5; 125,1; 113,1. MS (Int. Rel.) m/z : 367 (78,3); 288 (92,5); 207 (100), 77 (25,8).



3-bromo-2-(fenilsulfanil)benzo[b]tiofeno (5m): Rendimento:

0,066 g (82%); sólido branco, p.f. 64–67 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,77–7,75 (m, 1 H); 7,70–7,68 (m, 1H); 7,58–7,55 (m, 2H); 7,44–7,40 (m, 1H); 7,36–7,30 (m, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN

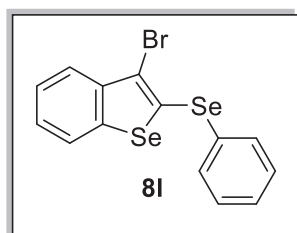
(CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 141,1; 138,5; 135,9; 133,1; 129,5; 128,3; 126,4; 125,4; 125,2; 123,3; 121,9; 114,4. MS (Int. Rel.) m/z : 321 (84,0); 241 (100), 210 (63,4); 77 (54,8). EMAR: Massa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrS}_2$ $[\text{M}]^+$: 321.9302, encontrado: 321.9310. *Dados cristalográficos:* ($\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Br}_2\text{S}_2$), $M = 321.06$, Monoclínico, grupo espacial $\text{P}2_1/\text{n}$ -(no.14), $a = 8,2471(8)$ Å, $b = 9,9562(8)$ Å; $c = 15,7601(14)$ Å; $\beta = 98,967(3)$ °; $V = 1278,3(2)$ Å³; $Z = 4$, $D_c = 1,669$ Mg m⁻³; $F(000) = 640$, $T = 296(2)$ K, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 3,514$ mm⁻¹; $\lambda(\text{Mo K}\alpha) = 0,71073$ Å.



3-bromo-2-(fenilsulfanil)benzo[b]furano (5n):²²⁷ Rendimento:

0,057 g (75%); óleo amarelo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,51 (ddd, $J = 8,1$; 1,5 e 0,9 Hz, 1H); 7,44–7,41 (m, 1 H); 7,39–7,19 (m, 7H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 155,4;

146,2; 133,1; 129,5; 129,3; 128,2; 127,4; 126,5; 123,6; 120,2; 111,7; 107,1. MS (Int. Rel.) m/z : 352 (15,0); 242 (71,0); 163 (100), 156 (8,6); 77 (42,5).

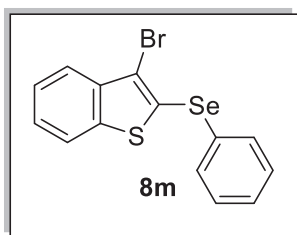


3-bromo-2-(feniselanil)benzo[b]selenofeno (8l):¹¹⁸

Rendimento: 0,081 g (79%); cristal amarelo 57–60 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,76 (dd, $J = 8,1$ e 1,0 Hz, 1H); 7,69–7,66 (m, 3H); 7,41–7,32 (m, 4H); 7,24 (ddd, $J = 8,2$; 7,3 e

1,3 Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 141,1; 140,6; 134,4; 129,6; 129,5;

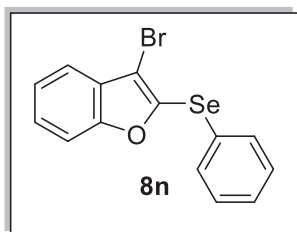
129,4; 129,0; 125,4; 125,1; 125,0; 124,9; 112,9. MS (Int. Rel.) m/z : 416 (96,8); 336 (100); 256 (42,4); 77 (62,0). *Dados cristalográficos*: ($C_{14}H_9Br_2Se_2$), $M = 415.06$, Monoclínico, grupo espacial $P2_1/n$ -(no.14), $a = 12,3864(11) \text{ \AA}$, $b = 13,6816(11) \text{ \AA}$; $c = 8,0982(6) \text{ \AA}$; $\beta = 96,398(3)^\circ$; $V = 1363,82(19) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$, $D_c = 2,021 \text{ Mg m}^{-3}$; $F(000) = 848$, $T = 297(2) \text{ K}$, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 8,326 \text{ mm}^{-1}$; $\lambda(\text{Mo K}\alpha) = 0,71073 \text{ \AA}$.



3-bromo-2-(fenilselanil)benzo[b]tiofeno (8m): Rendimento:

0,069 g (75%); óleo amarelo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,79 (ddd, $J = 8,1$; 7,8 e 0,9 Hz, 1H); 7,70 (ddd, $J = 8,0$, 7,8 e 1,1 Hz, 1H); 7,70 (ddd, $J = 8,1$; 7,8 and 1,1 Hz, 1H); 7,41–7,37

(m, 2 H); 7,33–7,24 (m, 4 H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 140,0; 138,2; 134,5; 130,1; 129,3; 127,6; 127,2; 126,0; 125,3; 123,6; 122,1; 114,7. EMAR: Massa calculada para $C_{14}H_{10}SSe$ $[M]^+$: 367,8765 encontrado: 367,8782.



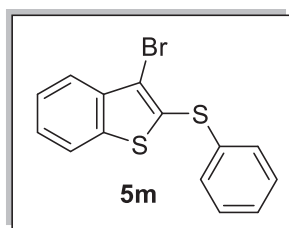
3-bromo-2-(fenilselanil)benzo[b]furano (8n):²²⁸ Rendimento:

0,053 g (60%); óleo amarelo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,52–7,47 (m, 3H); 7,46–7,43 (m, 1H); 7,36–7,28 (m, 2H); 7,27–7,24 (m, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 156,3;

143,2; 132,1; 129,5; 128,9; 128,1; 127,8; 126,1; 123,6; 120,0; 111,6; 108,2. MS (Int. Rel.) m/z : 352 (15,0), 242 (71,0), 163 (100), 156 (8,0), 77 (42).

6.2.7. Procedimento geral para síntese eletroquímica de 3-halo-2-calcogenilbenzo[b]calcogenofenos (5m)

Em um reator eletroquímico, munido de agitação magnética, adicionou-se o 1-1-(2-feniltioetil)-2-(butiltio)benzeno (**4j**) (0,074 g; 0,25 mmol), MeCN (4 mL), H_2O (1 mL) e por último, o brometo de sódio (0,204 g; 2,0 mmol). A reação foi submetida a corrente constante de 20 mA durante 4,0 horas. Decorrido esse tempo, a solução reacional foi diluída em água (20 mL) e lavada com acetato de etila (3x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O produto **5m** obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.



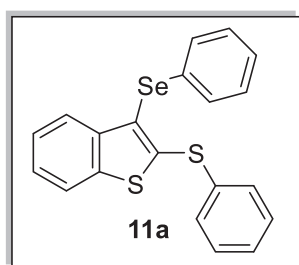
3-bromo-2-(sulfenil)benzo[*b*]calcogenofenos (5m): 0,069 g

(87%), sólido branco. p.f. 64-67 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,78 (dd, J = 8,0 e 1,4 Hz, 1H); 7,69 (dd, J = 8,0 e 1,2 Hz, 1H); 7,44 (ddd, J = 8,0; 7,2 e 1,4 Hz, 1H) 7,40-7,36 (m, 3H); 7,33-

7,25 (m, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 140,0; 138,3; 134,5; 131,9; 130,1; 129,3; 127,6; 126,0; 125,3; 123,6; 122,1; 114,7. EM m/z (Int. Rel.): 320 (49,3); 240 (100), 207 (19,3); 241 (48,0); 208 (95,7); 165 (18,8), 133 (29,9), 77 (32,1), 43 (79,8).

6.2.8. Procedimento geral para síntese eletroquímica de 3-halo-2-calcogenilbenzo[*b*]calcogenofenos (5m)

Em um reator eletroquímico, munido de agitação magnética, adicionou-se o 1-1-(2-feniltioetil)-2-(butiltio)benzeno (**4j**) (0,074 g; 0,25 mmol), disselento de difenila (**6a**) (0,078 g; 0,25 mmol), MeCN (5 mL) e por último, hexafluorofosfato de tetrabutil amônio (Bu_4NPF_6) (0,096 g; 0,25 mmol). A reação foi submetida a corrente constante de 20 mA durante 3,5 horas. Decorrido esse tempo, a solução reacional foi diluída em água (20 mL) e lavada com acetato de etila (3x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O produto **11a** obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.



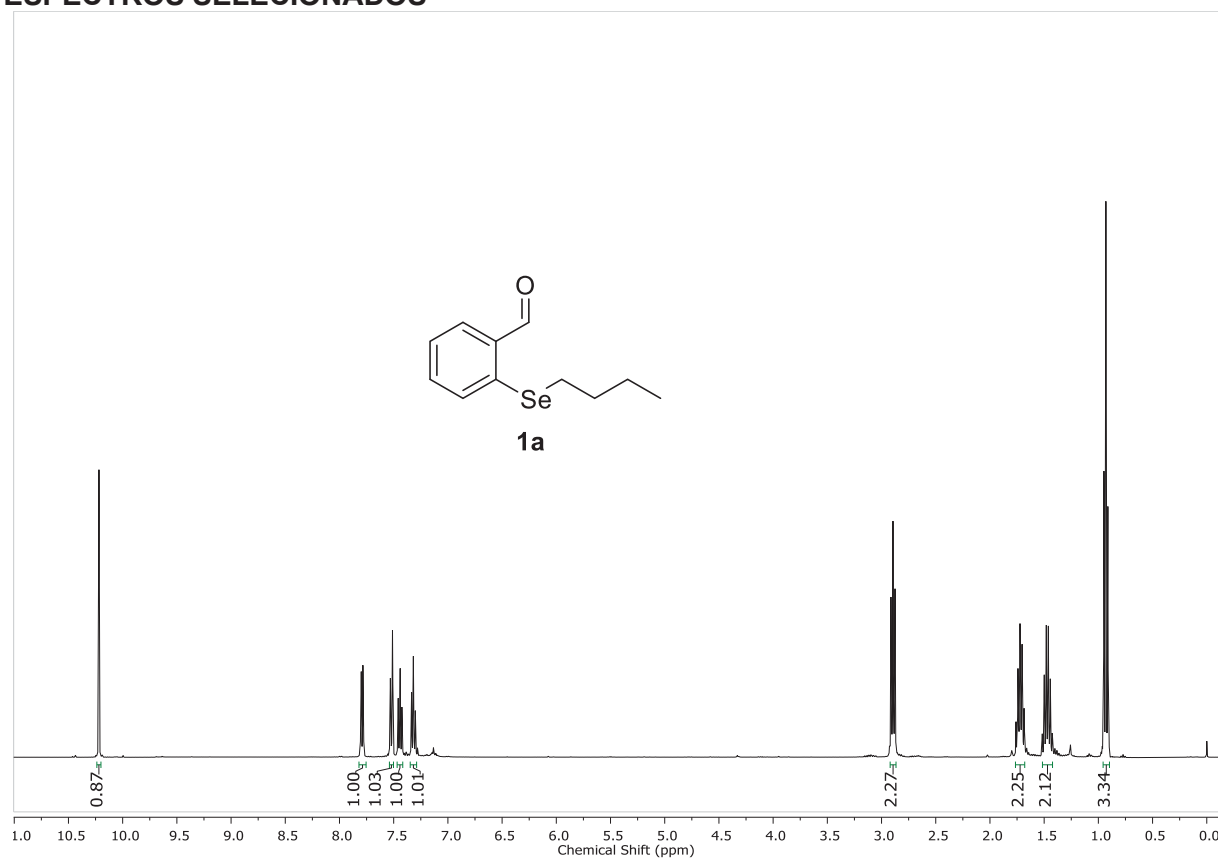
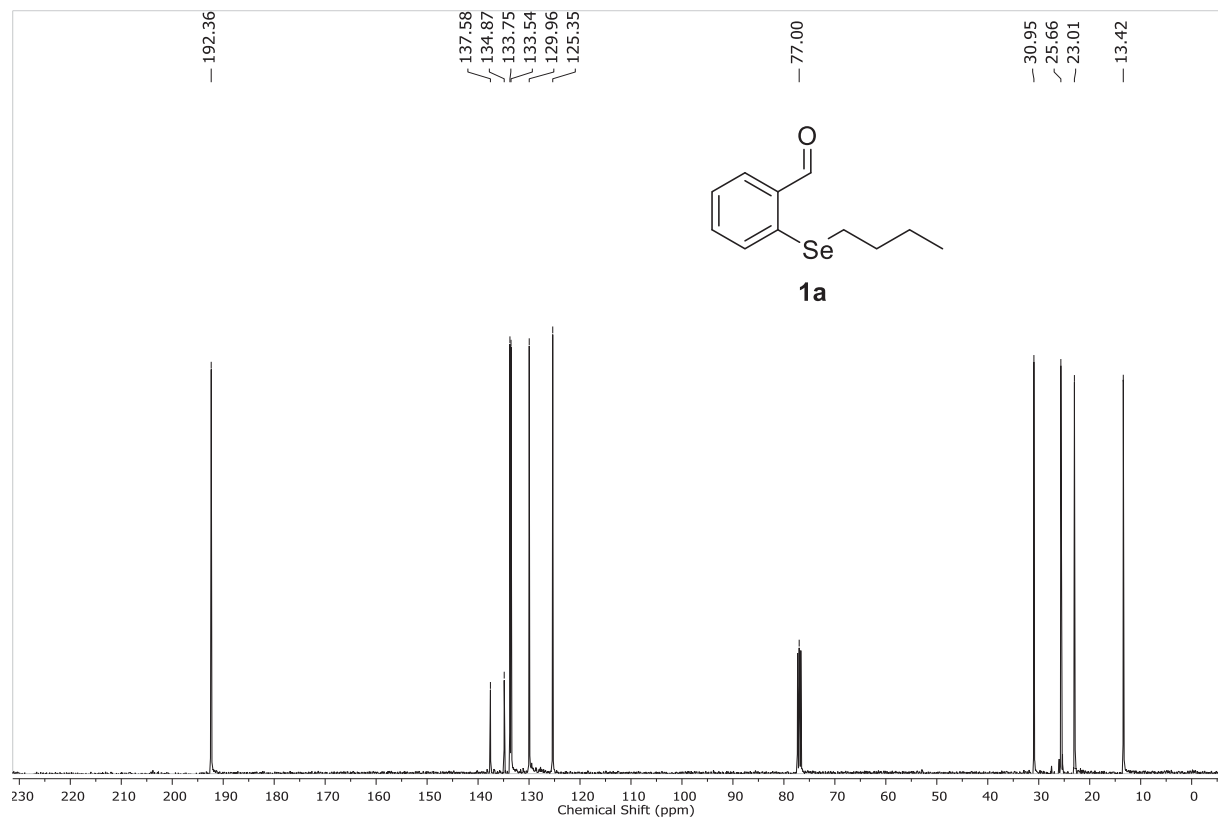
2-(fenilsulfanil)-3-(fenilselaniil)benzo[*b*]calcogenofeno (11a):

0,094 g (95%), óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,80-7,77 (m, 1H); 7,67-7,65 (m, 1H); 7,46-7,43 (m, 2H); 7,32-7,25 (m, 7H); 7,15-7,12 (m, 3H). RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz)

δ (ppm) = 144,6; 141,4; 140,4; 134,4; 131,9; 131,6; 130,1; 129,3;

128,2; 126,4; 125,1; 125,0; 124,3; 122,1; 121,8. EM m/z (Int. Rel.): 398 (28,3); 318 (15,8); 289 (33,0); 240 (100), 208 (25,8); 77 (39,8); 51 (54,2).

7 ESPECTROS SELECCIONADOS

Figura 52: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **1a**.Figura 53: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **1a**.

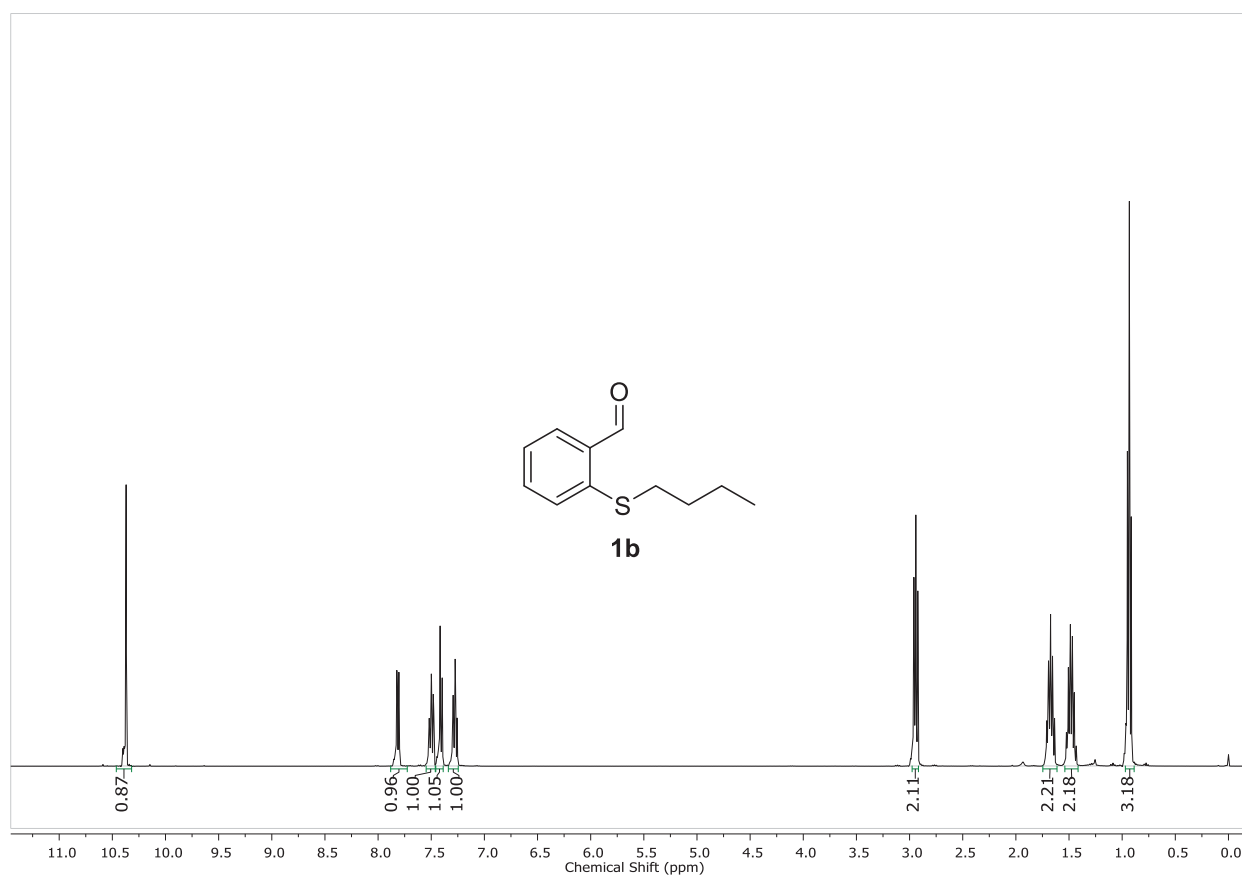


Figura 54: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **1b**.

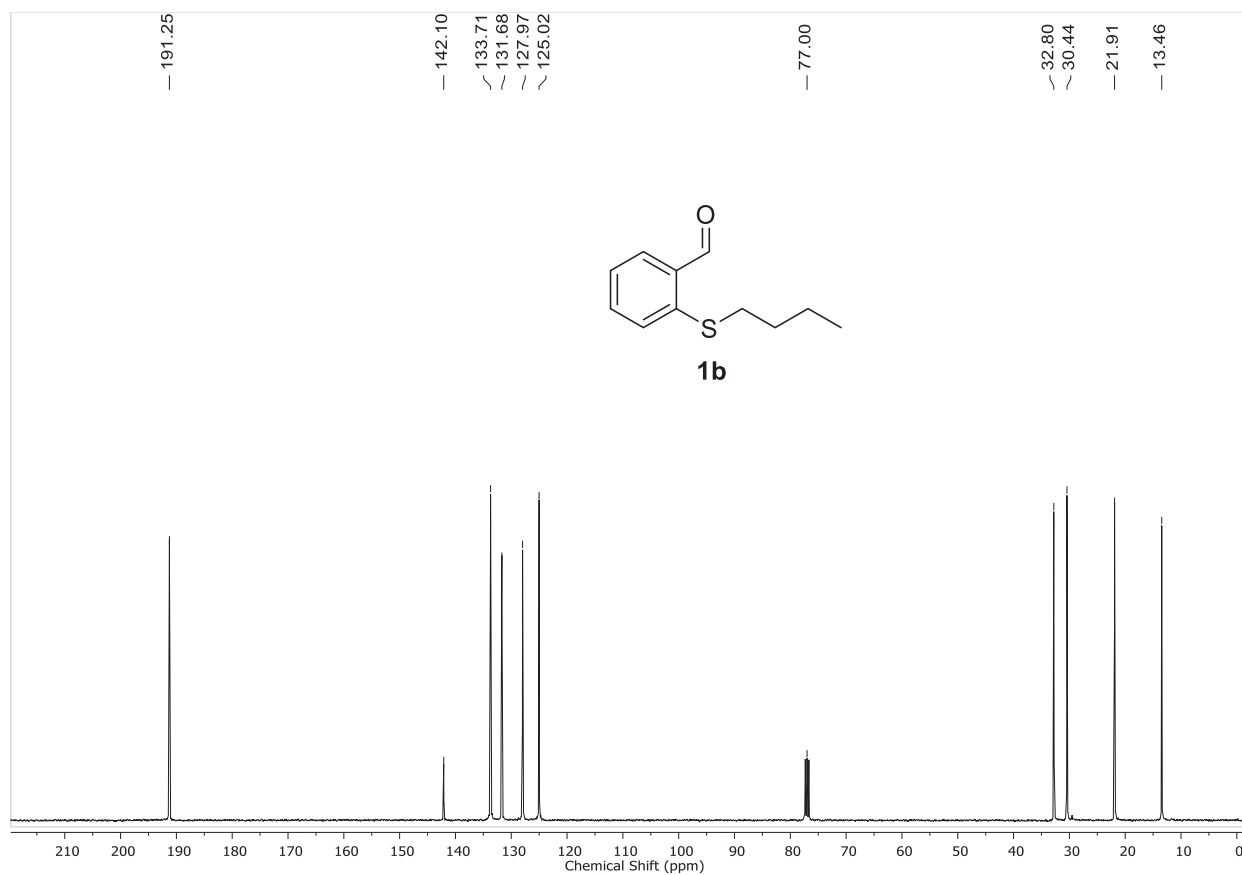


Figura 55: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **1b**.

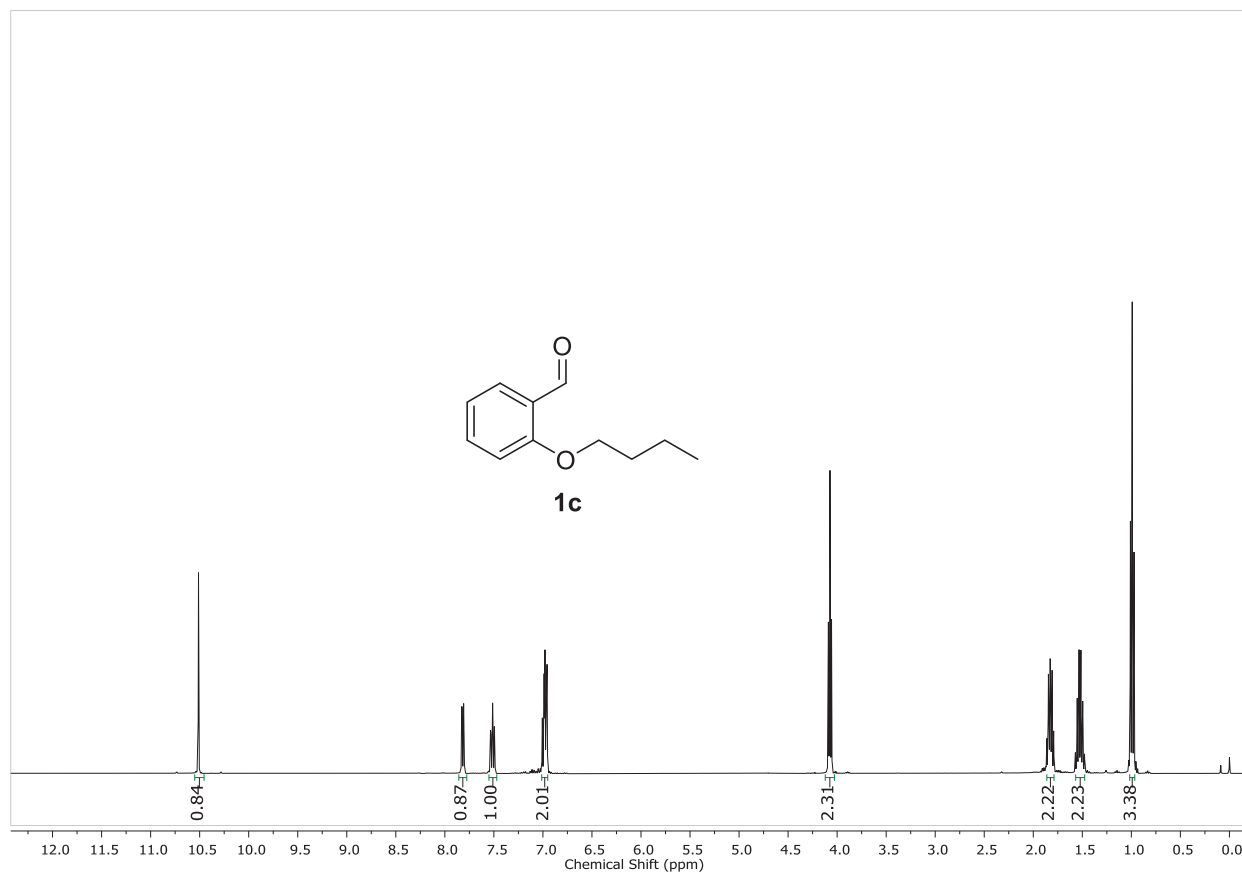


Figura 56: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **1c**.

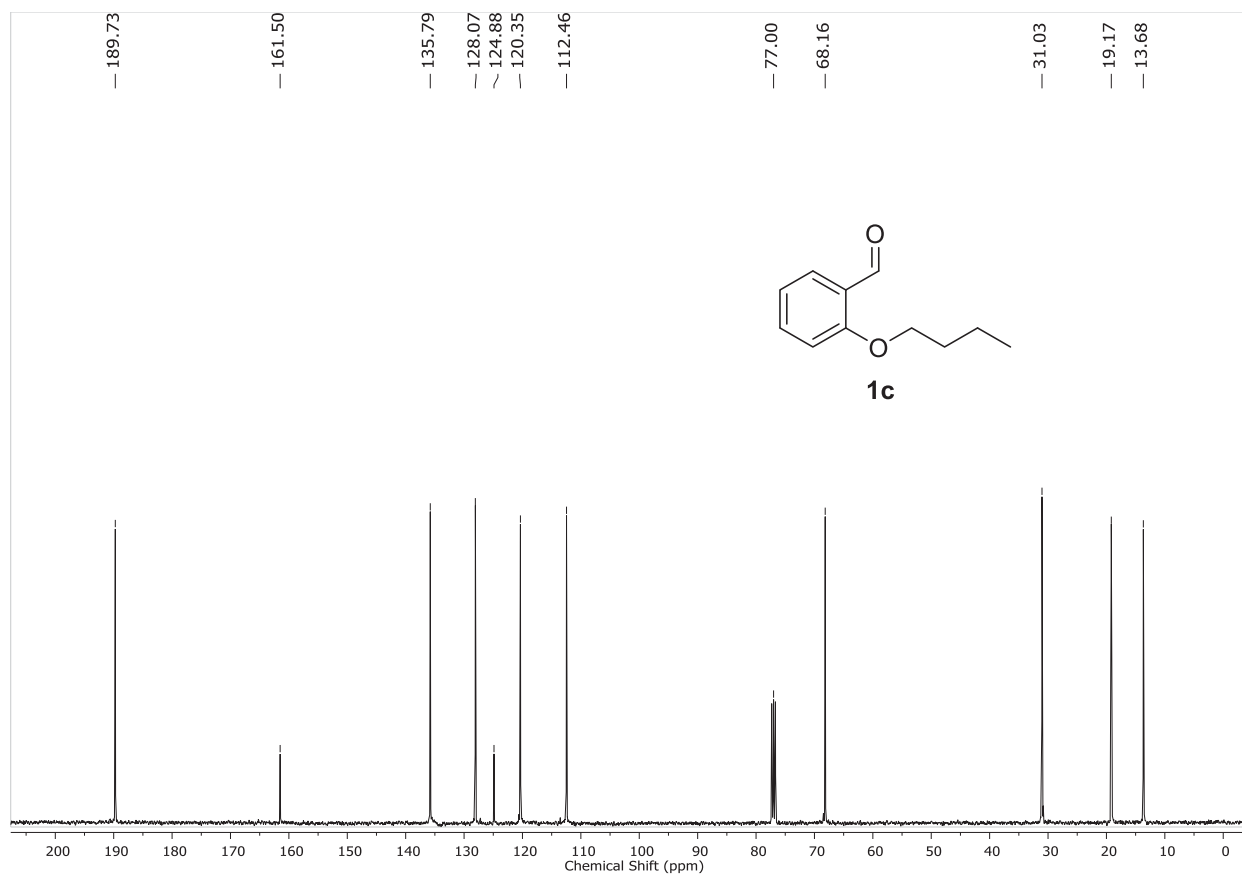


Figura 57: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **1c**.

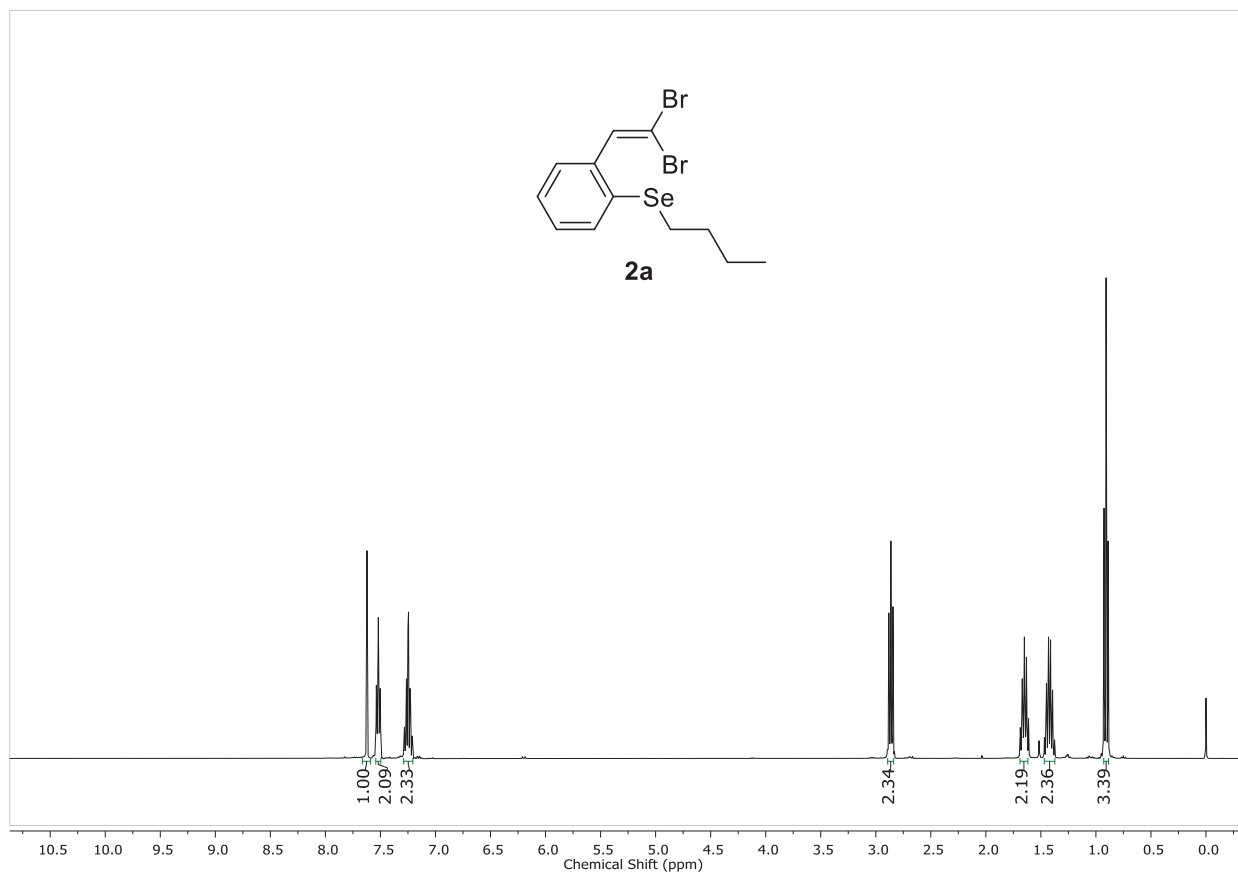


Figura 58: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **2a**.

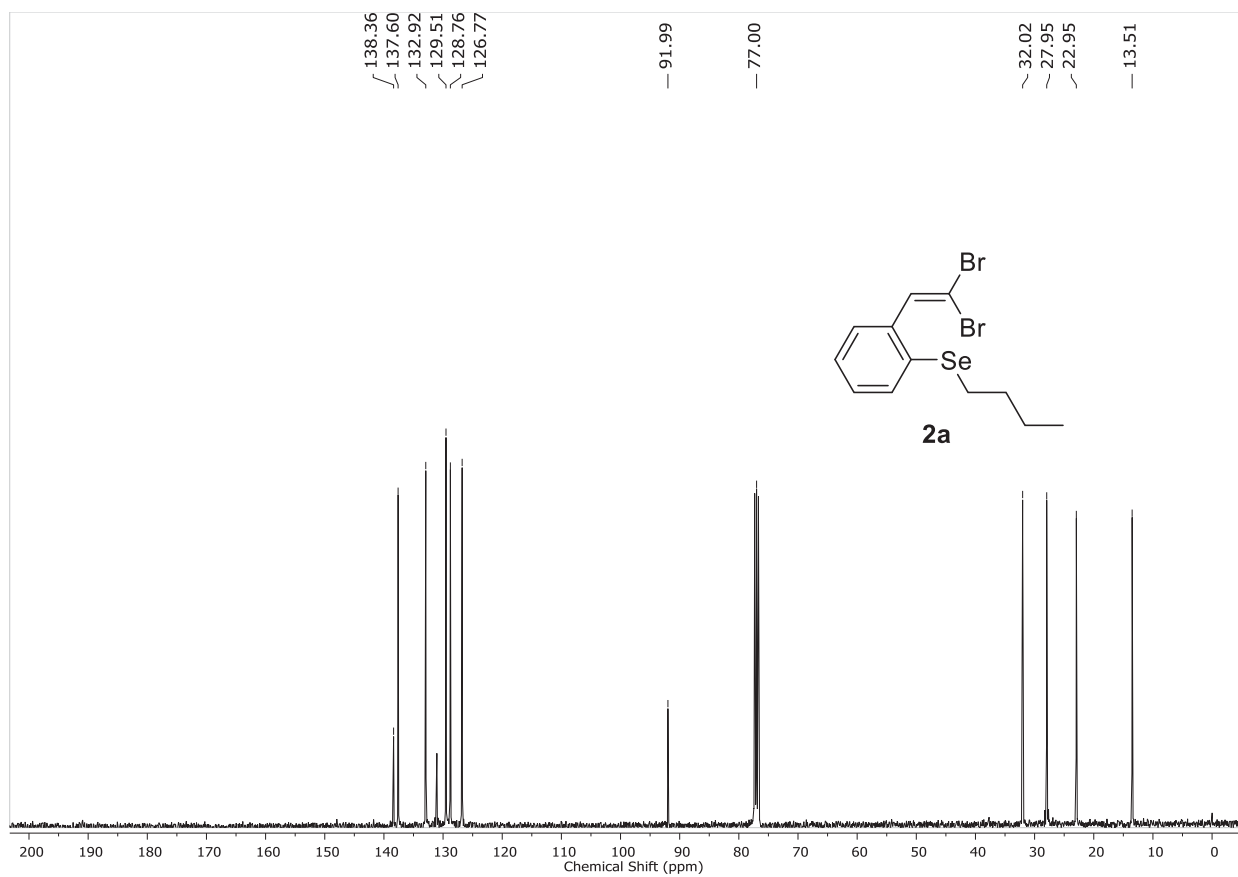


Figura 59: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **2a**.

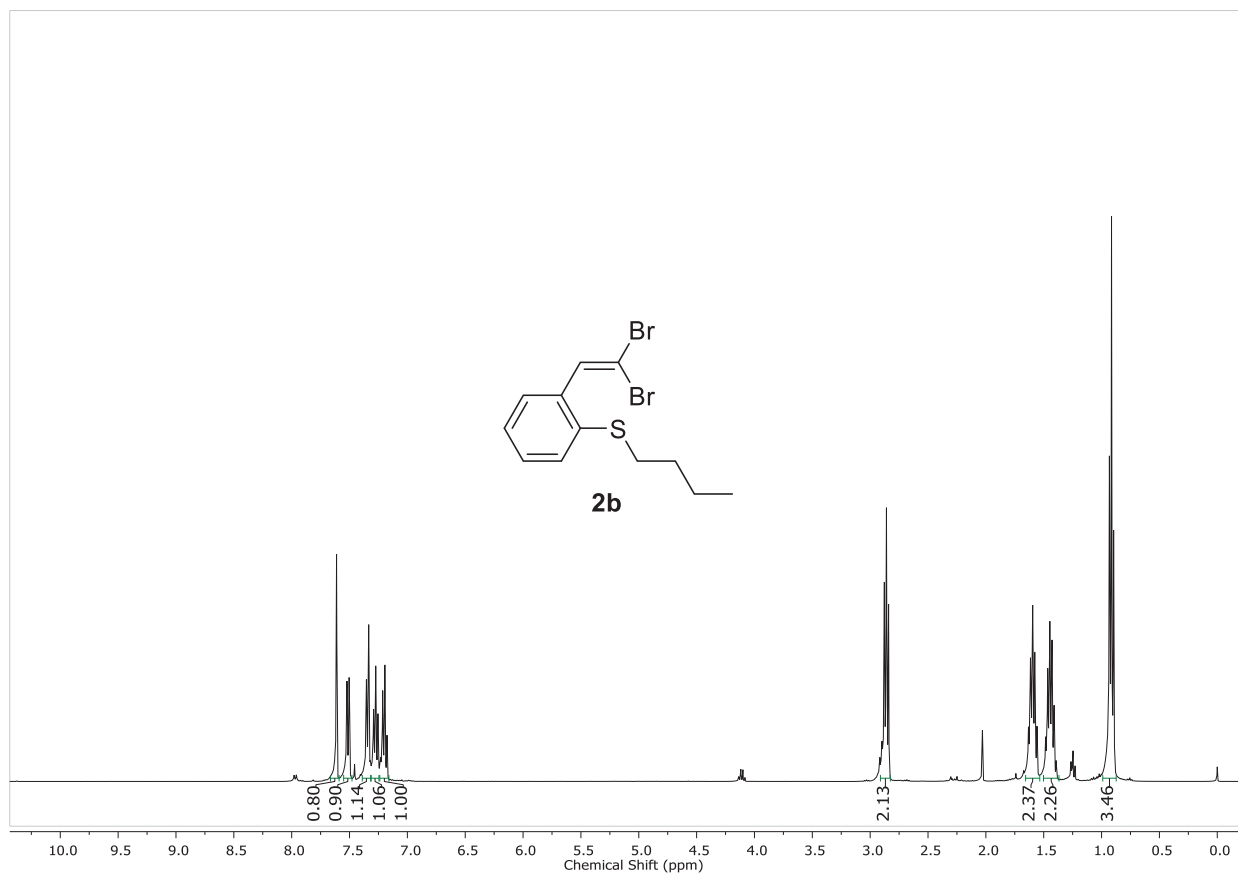


Figura 60: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **2b**.

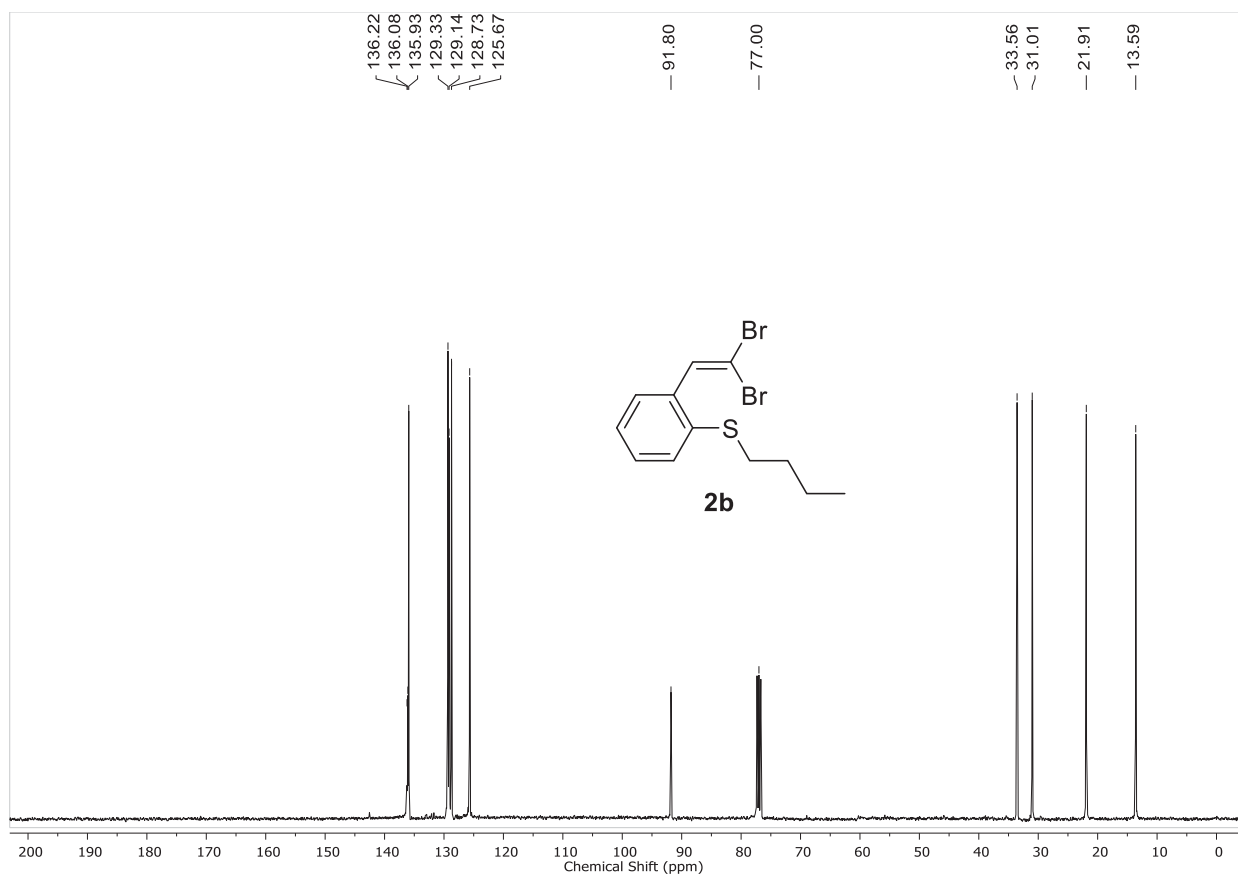


Figura 61: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **2b**.

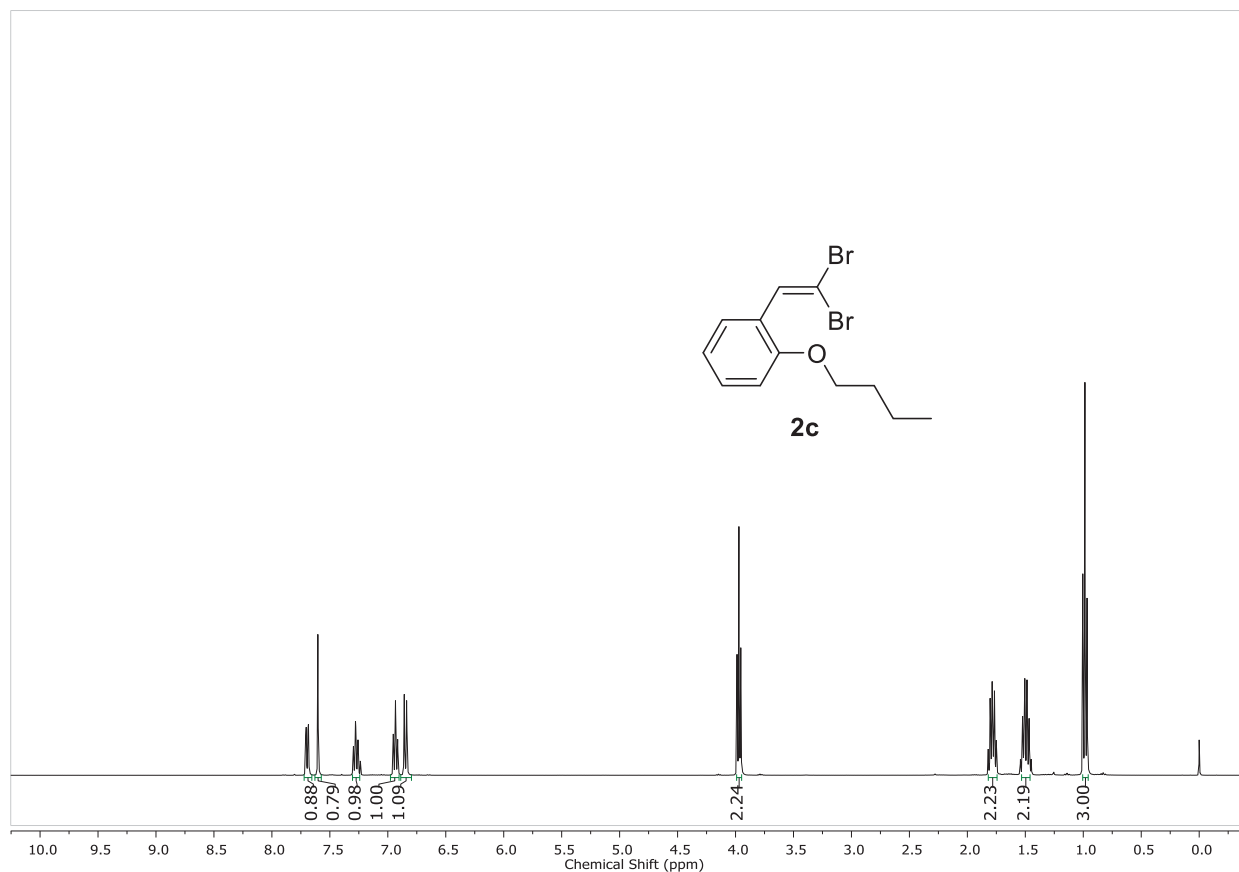


Figura 62: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **2c**.

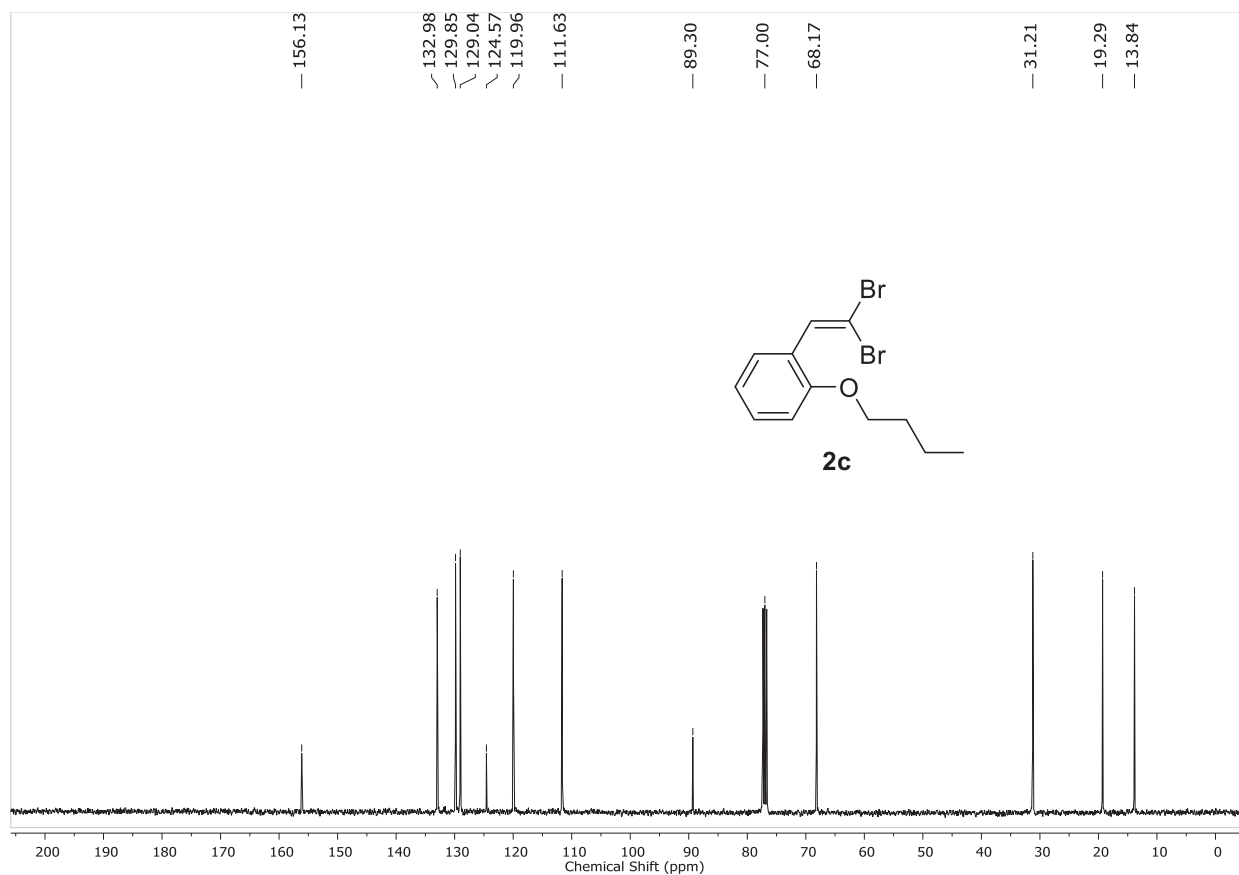


Figura 63: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **2c**.

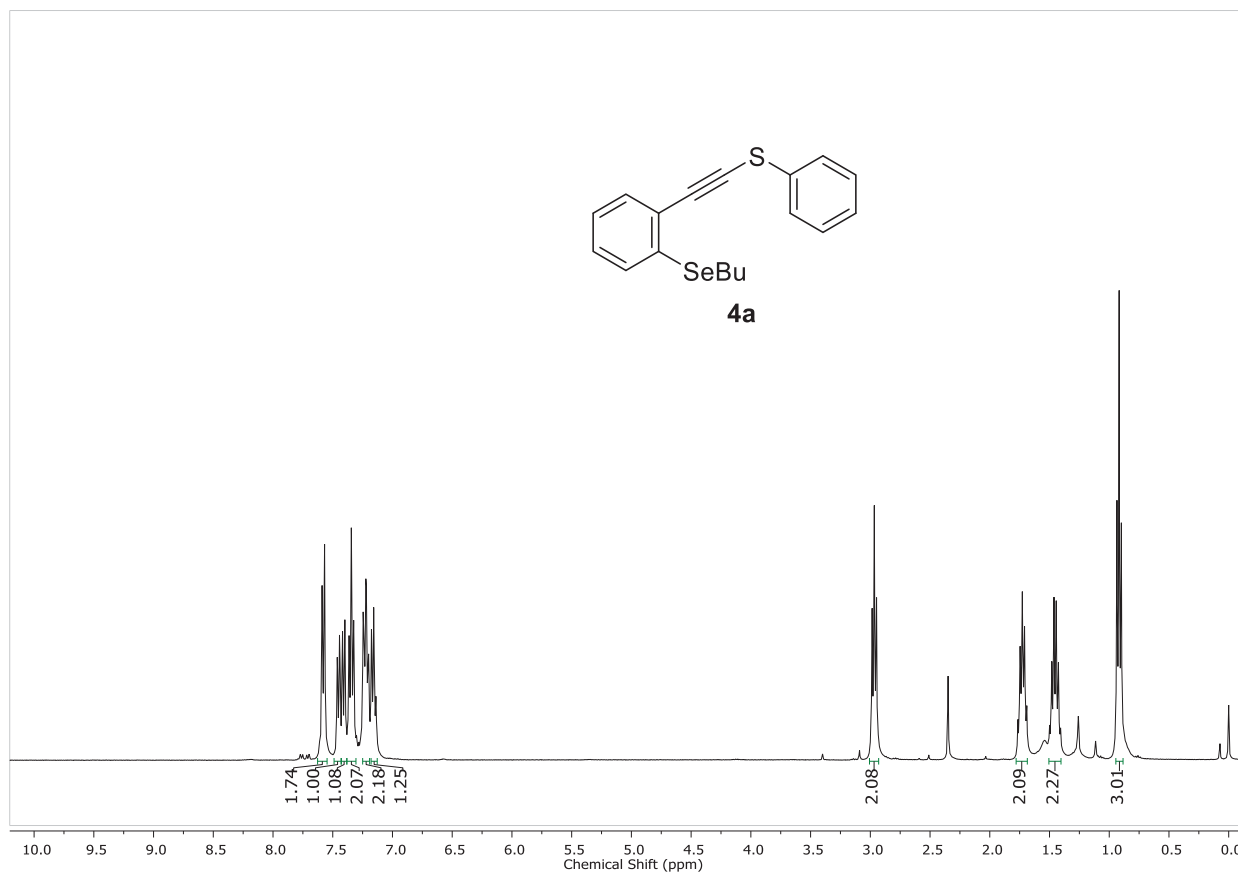


Figura 64: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) em CDCl₃ do composto **4a**.

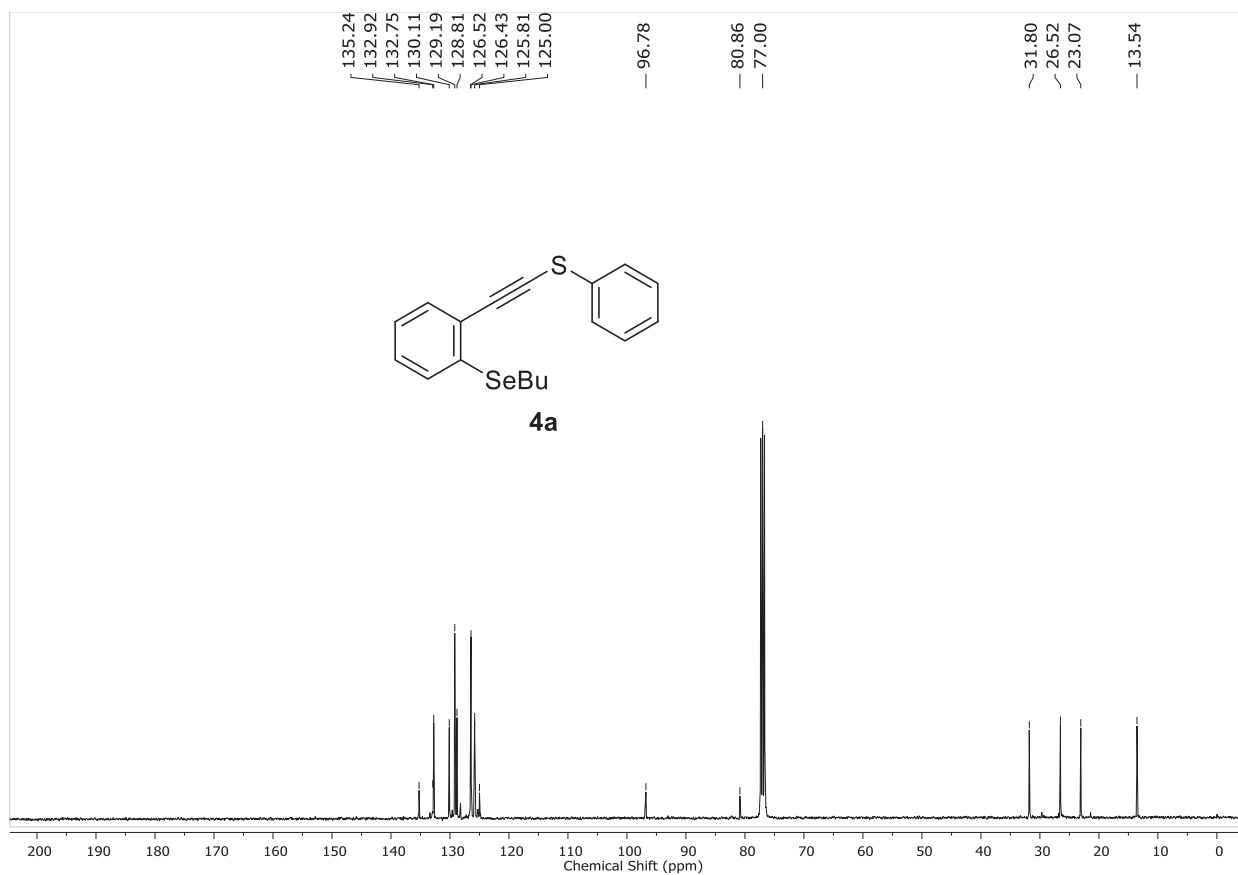


Figura 65: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz) em CDCl₃ do composto **4a**.

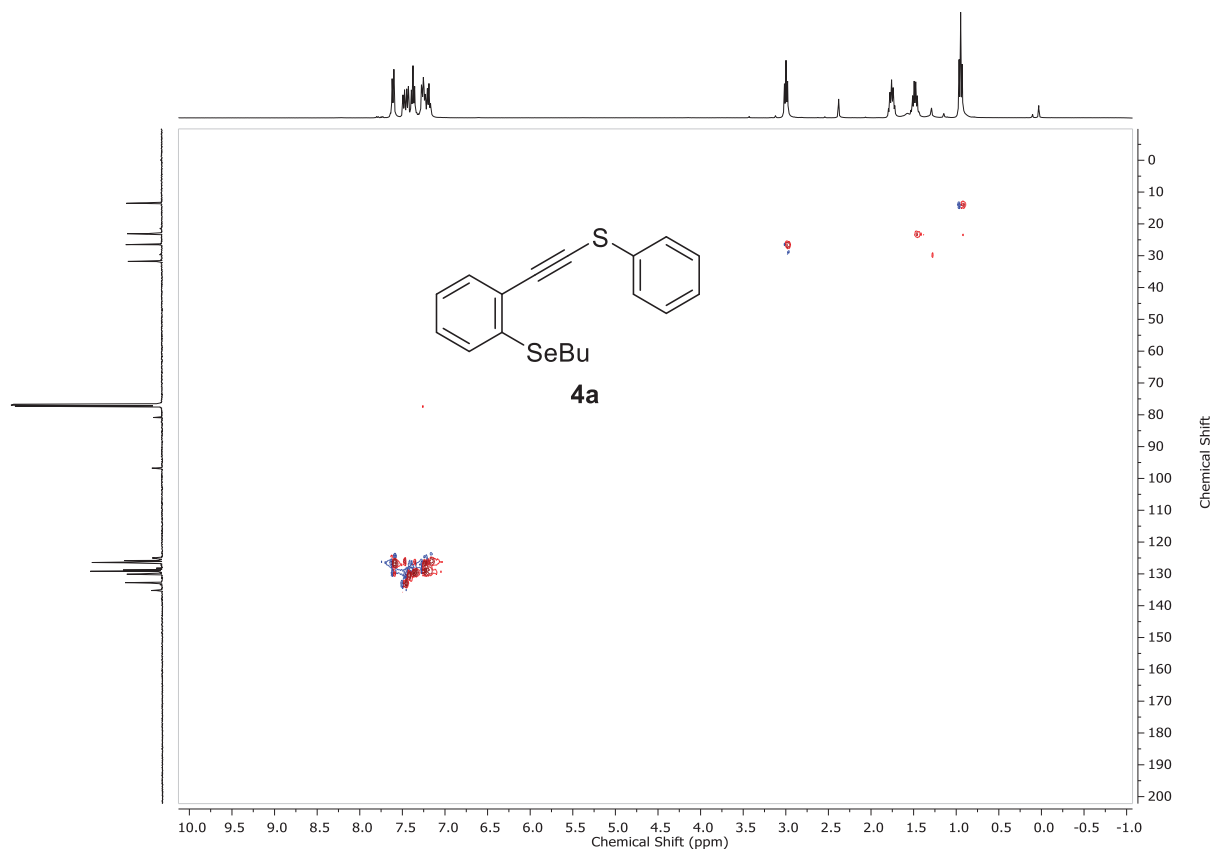


Figura 66: Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação ^1H - ^{13}C (HSQC) em CDCl_3 **4a**

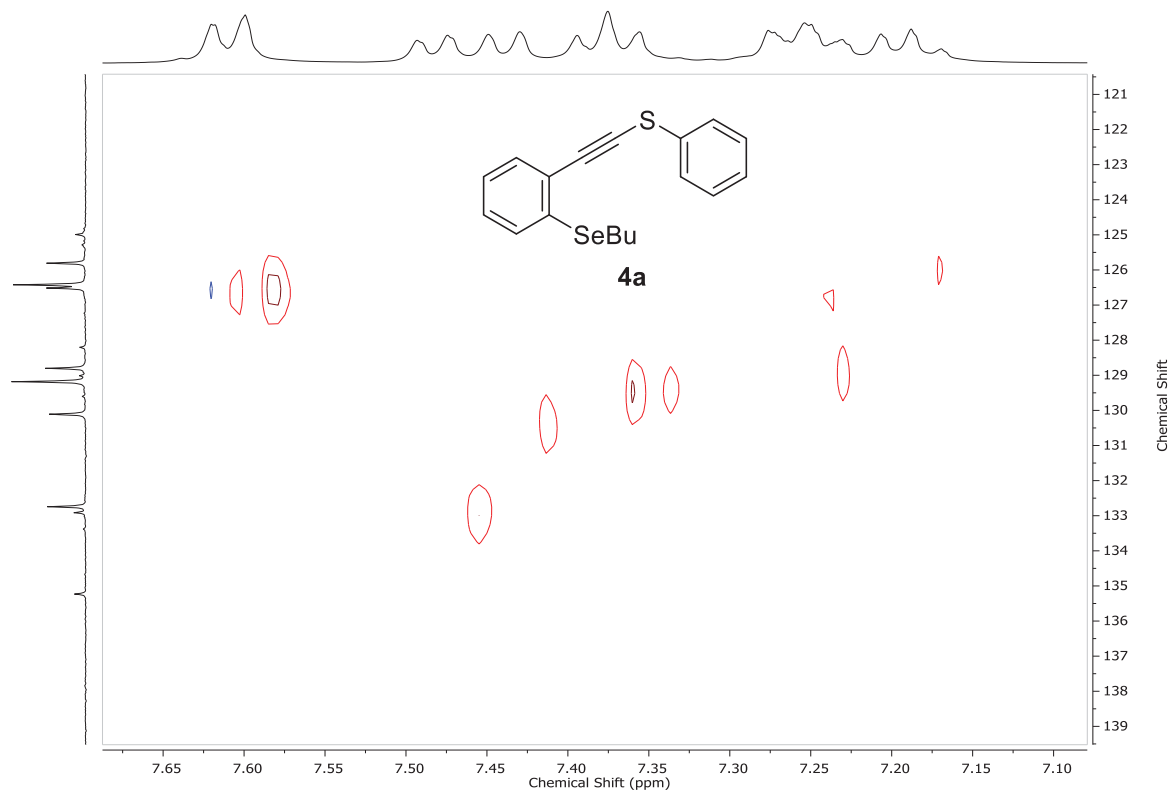
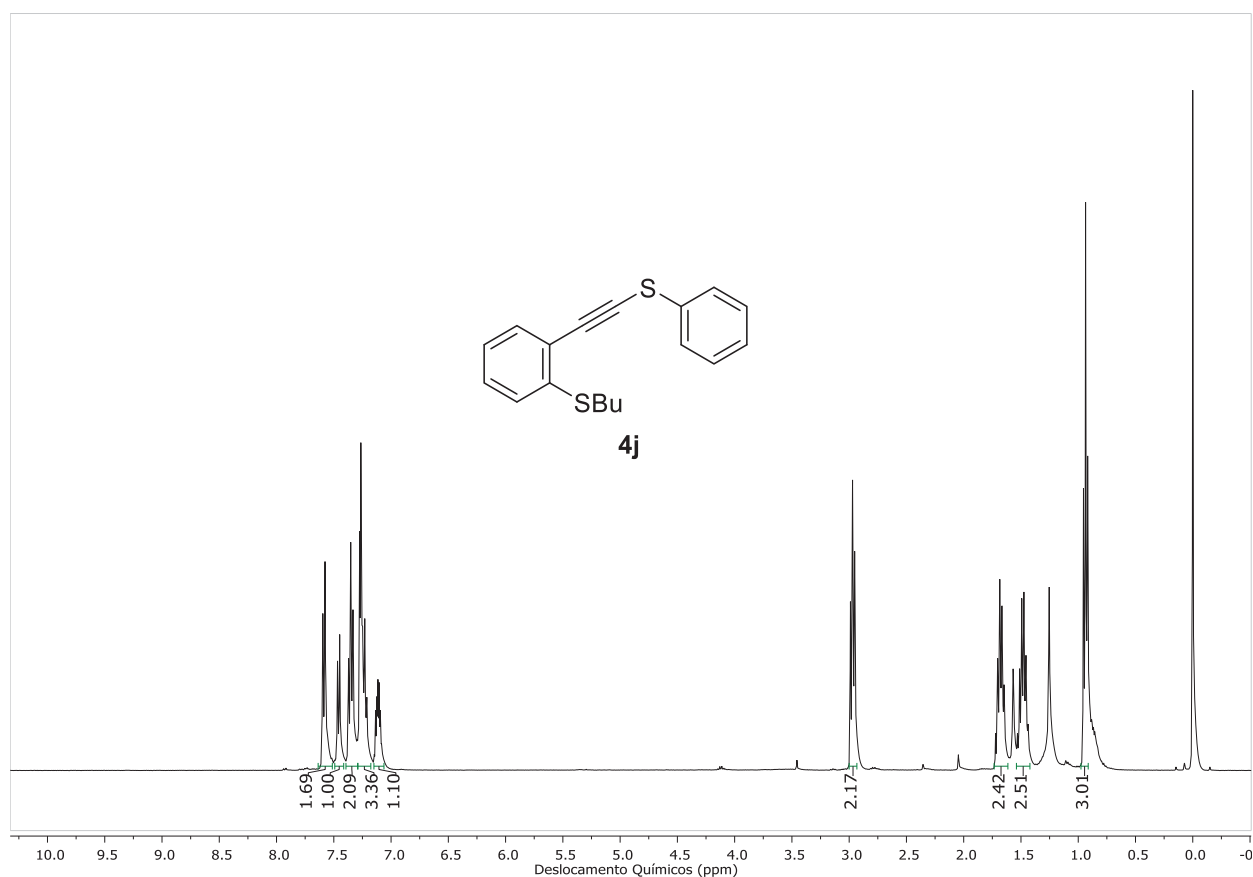
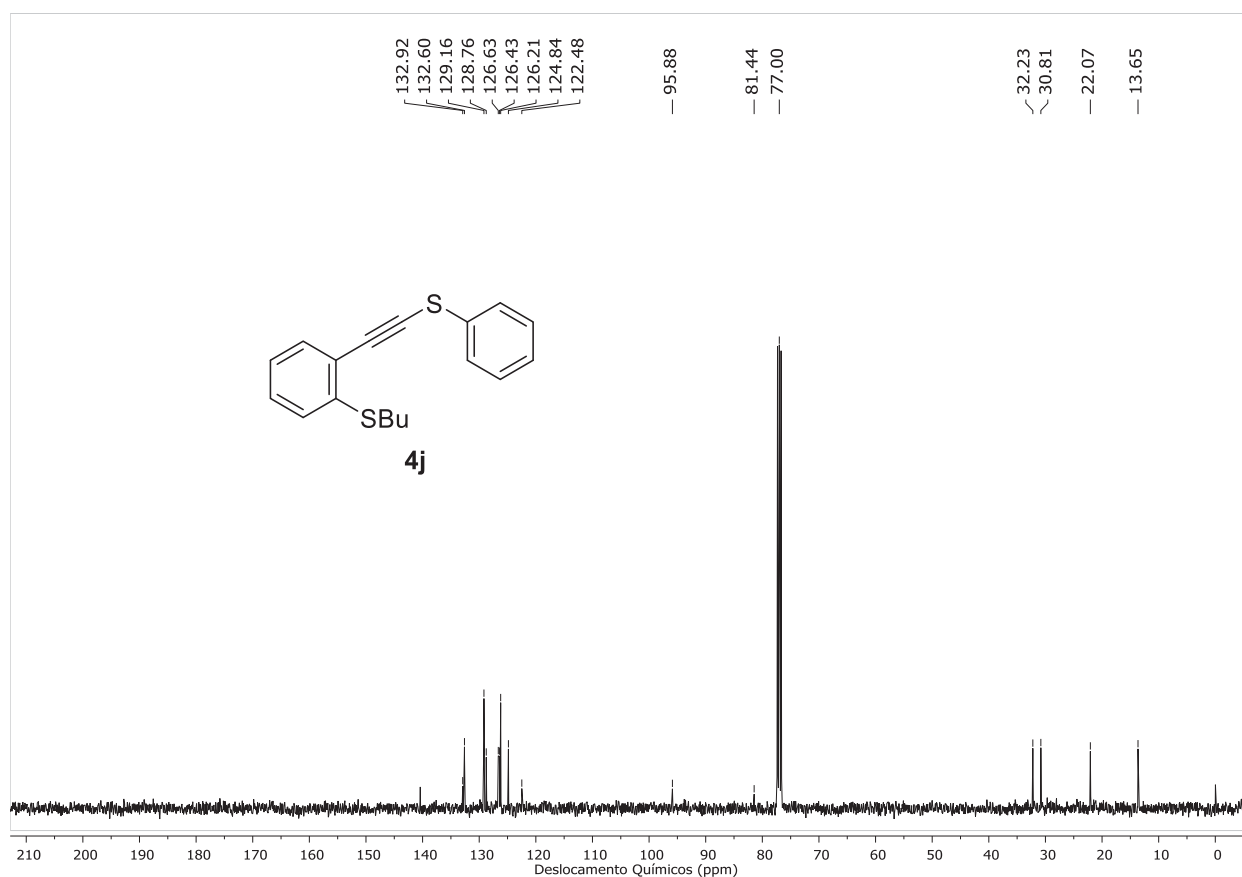


Figura 67: Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação ^1H - ^{13}C (HSQC) em CDCl_3 ampliado ^1H (7,10-7,65 ppm) e ^{13}C (121-139 ppm) **4a**.

Figura 68: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **4j**.Figura 69: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **4j**.

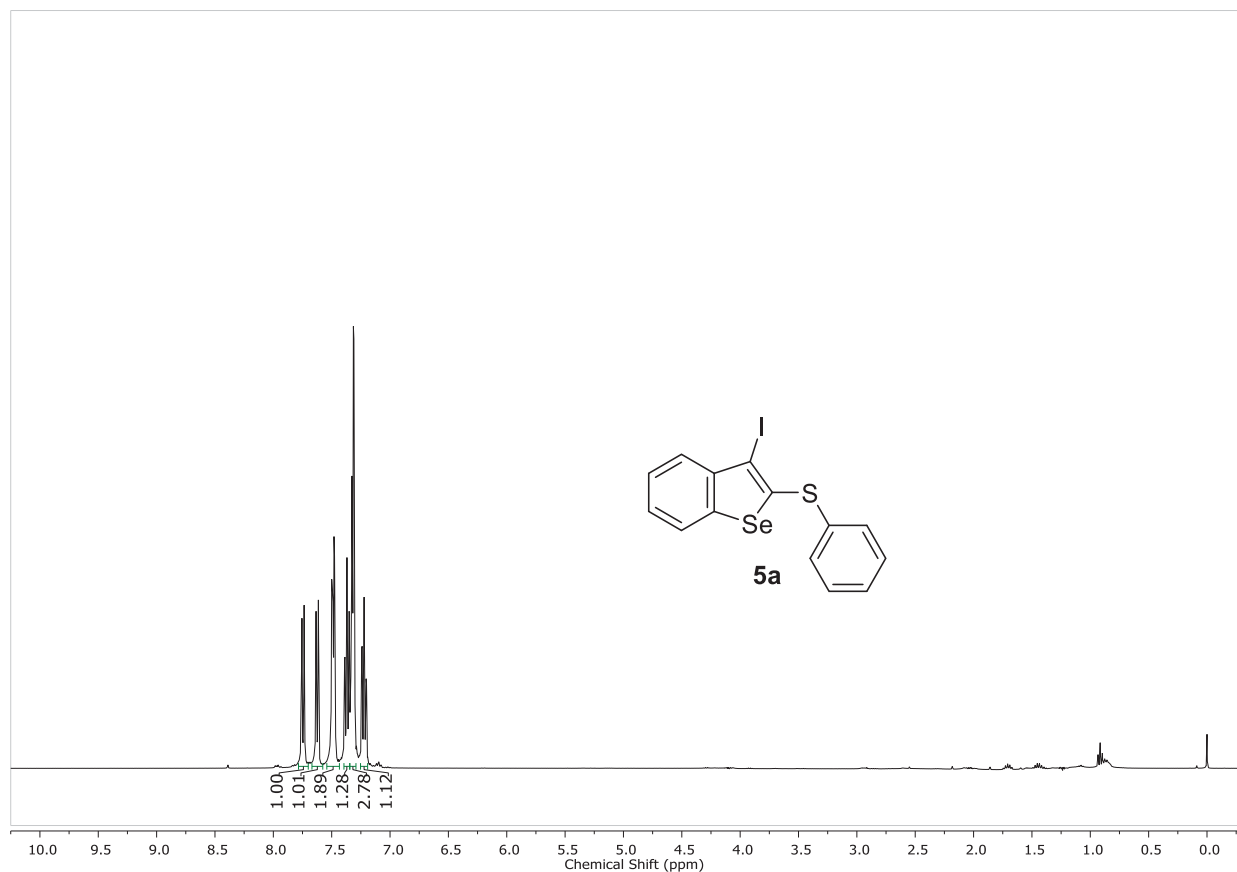


Figura 70: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **5a**.

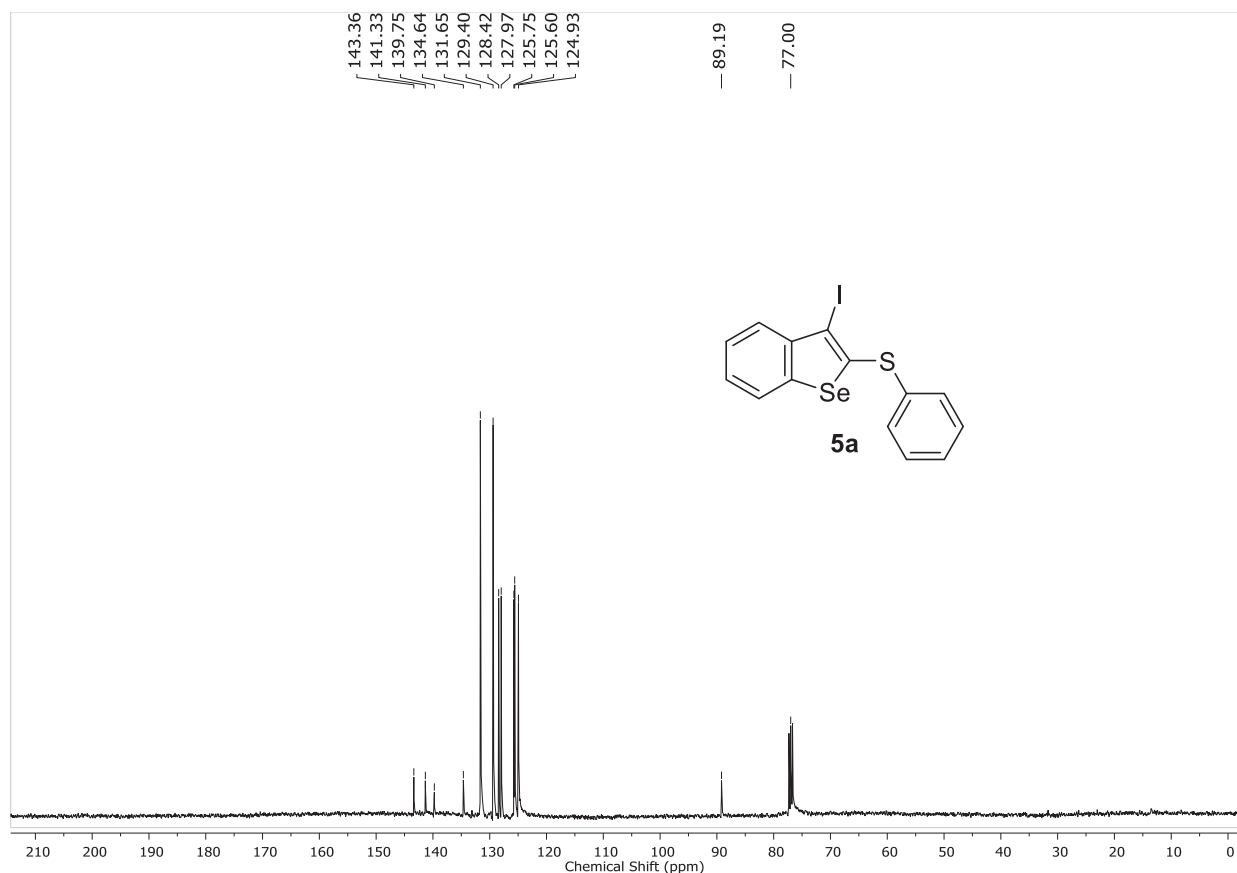


Figura 71: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **5a**.

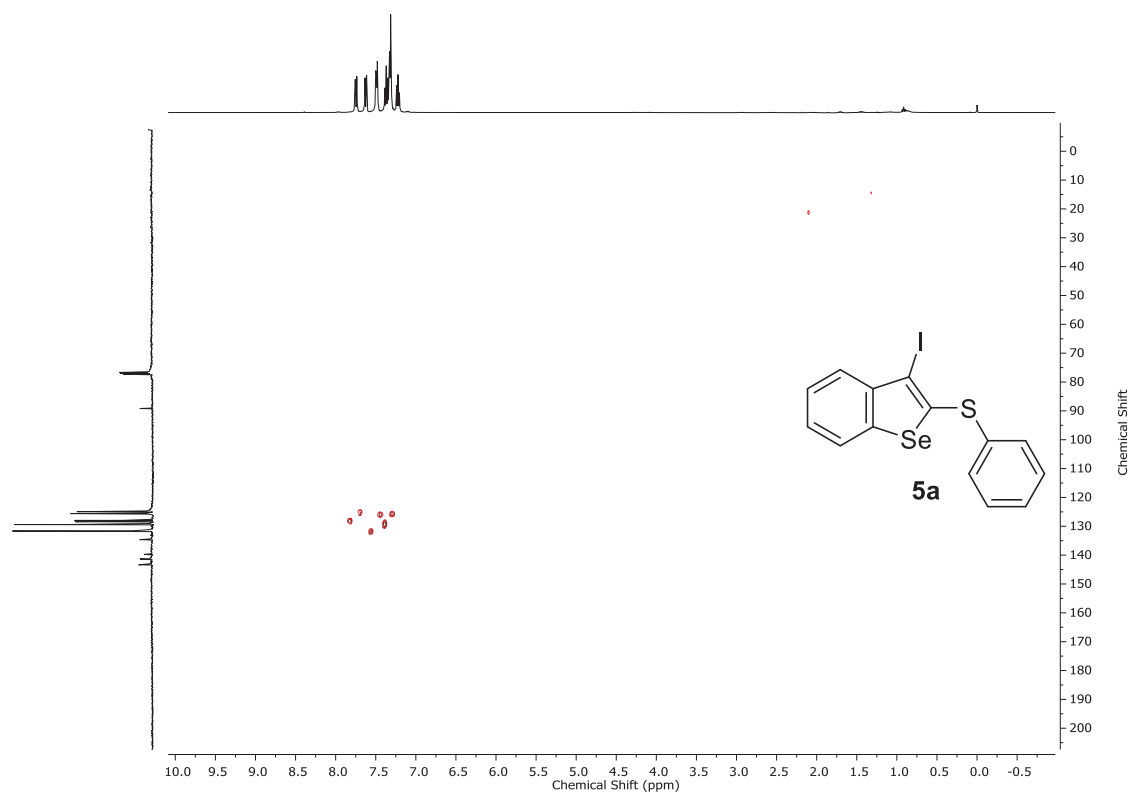


Figura 72: Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação ^1H - ^{13}C (HSQC) em CDCl_3 **5a**.

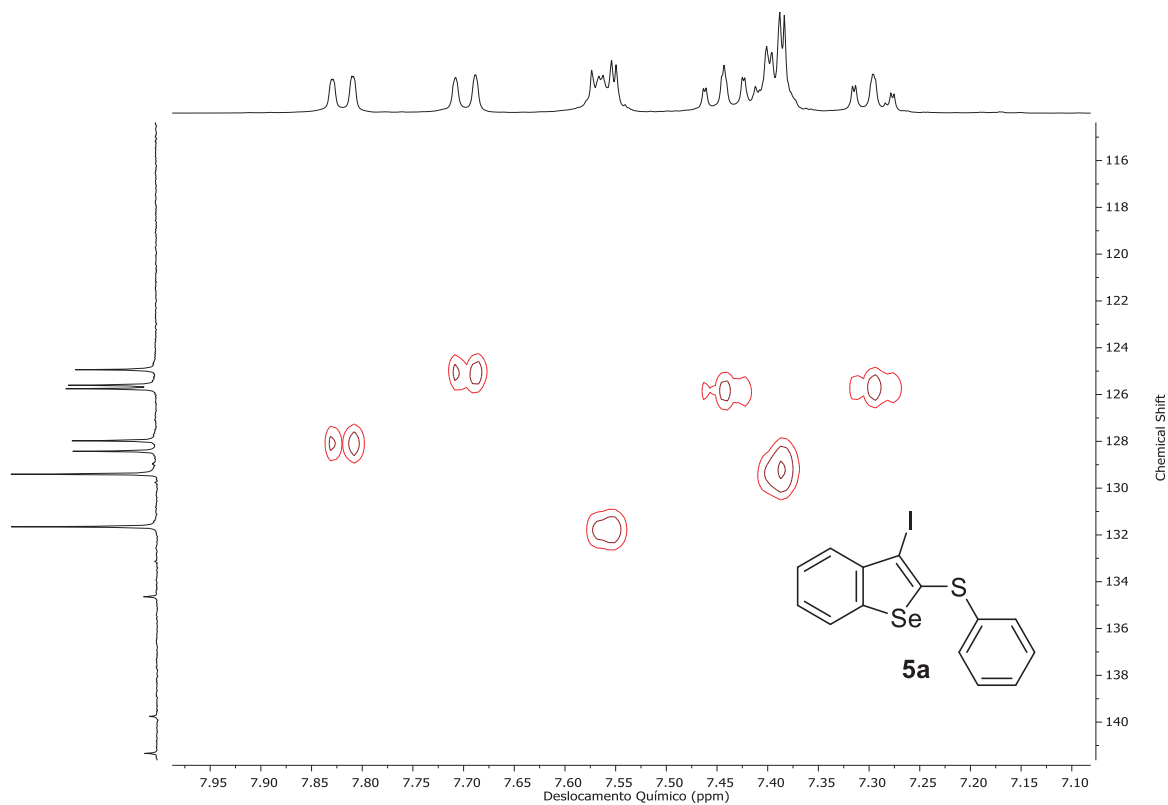


Figura 73: Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação ^1H - ^{13}C (HSQC) em CDCl_3 ampliado ^1H (7,10-7,95 ppm) e ^{13}C (116-141 ppm) **5a**.

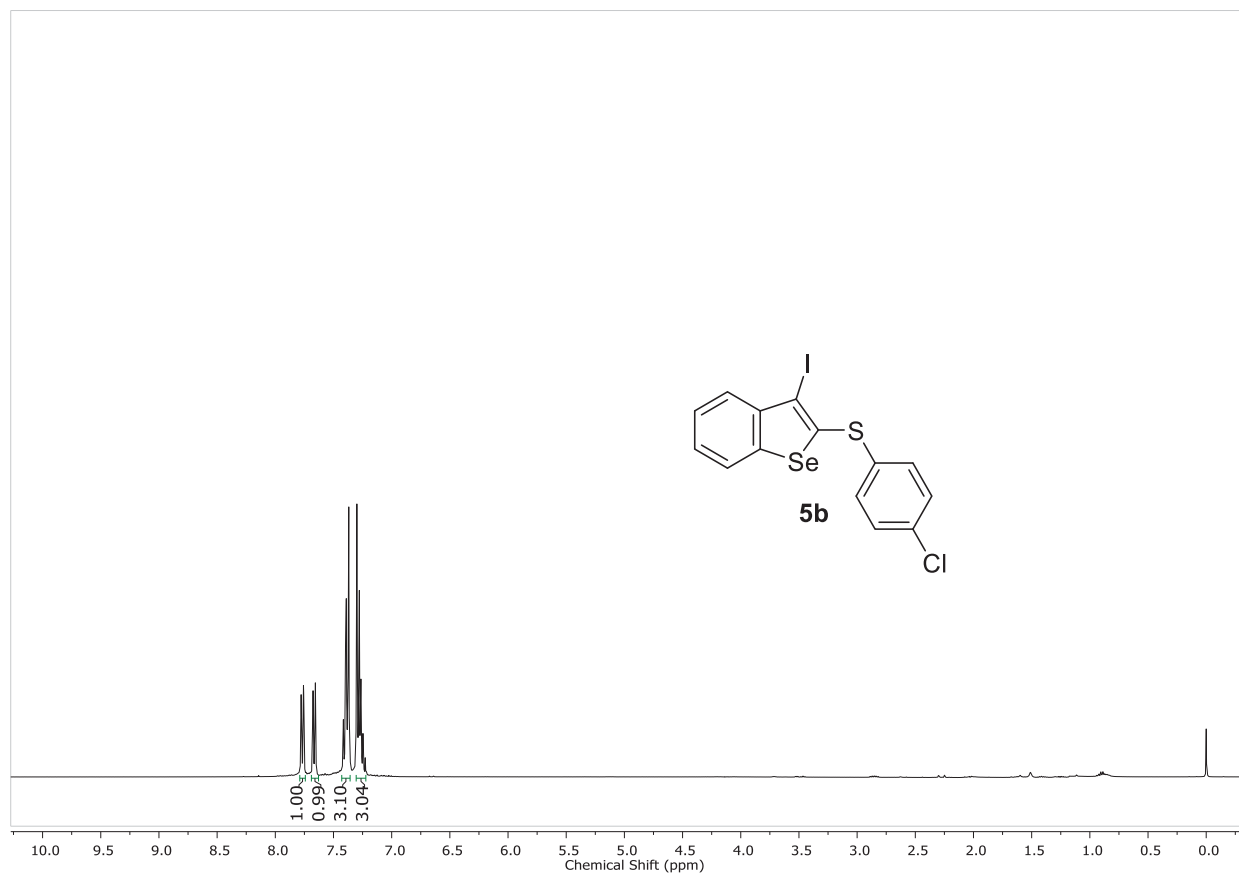


Figura 74: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **5b**.

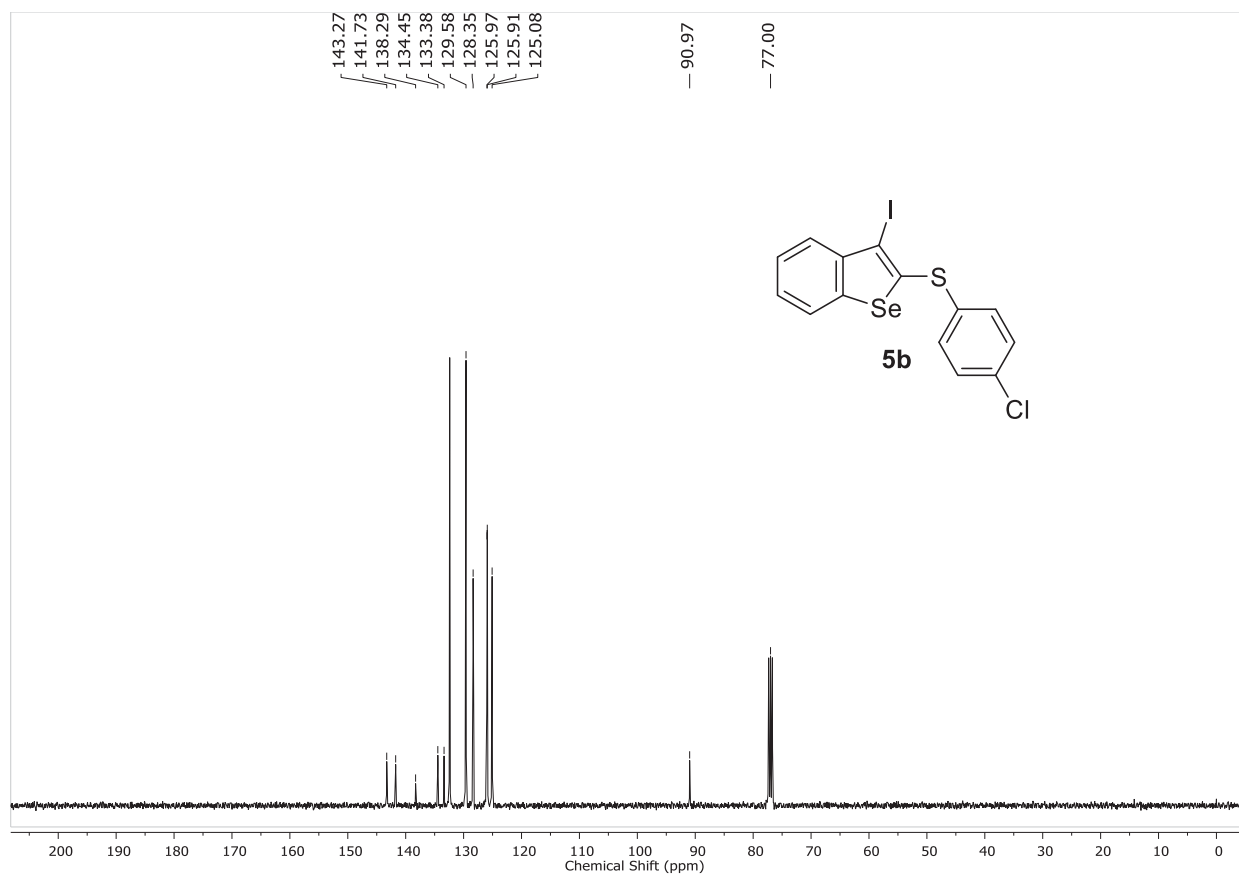


Figura 75: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **5b**.

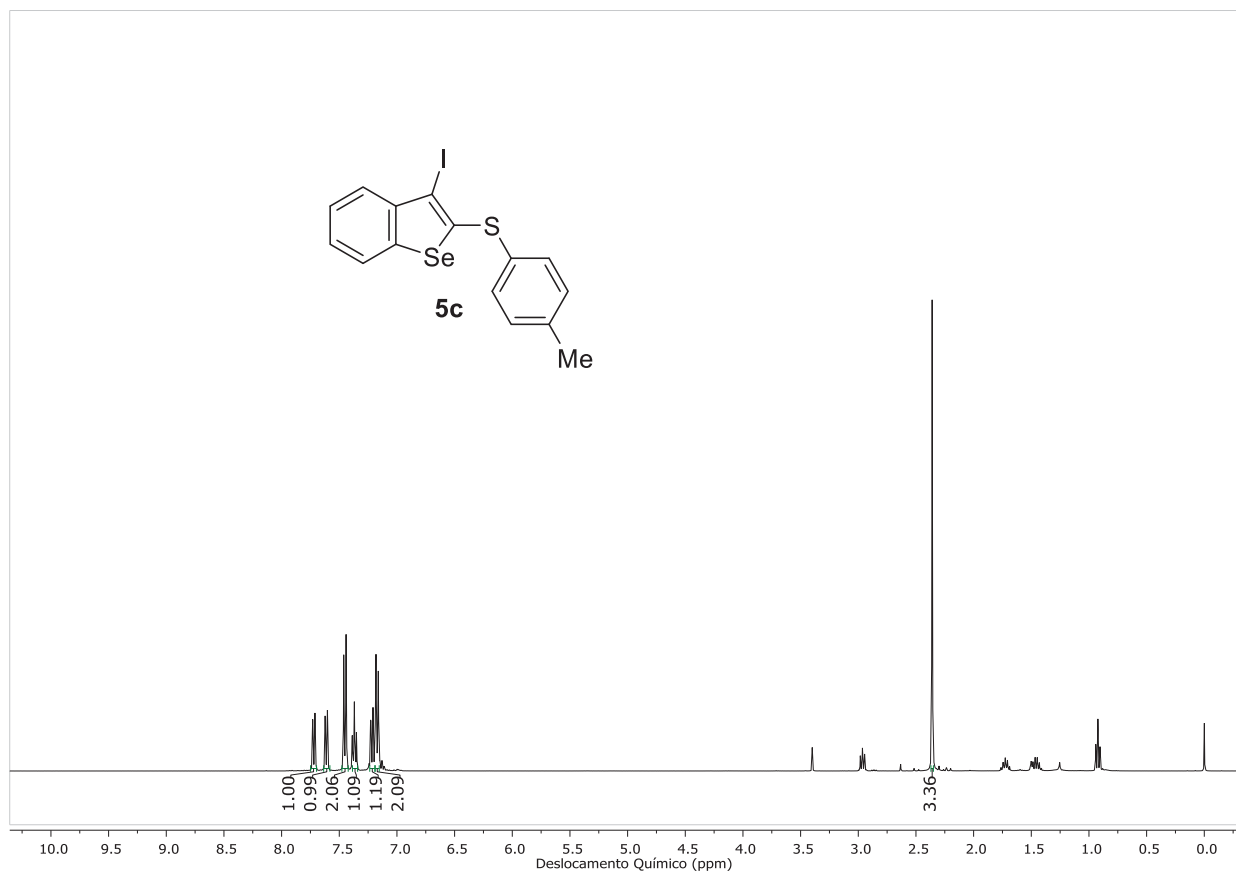


Figura 76: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **5c**.

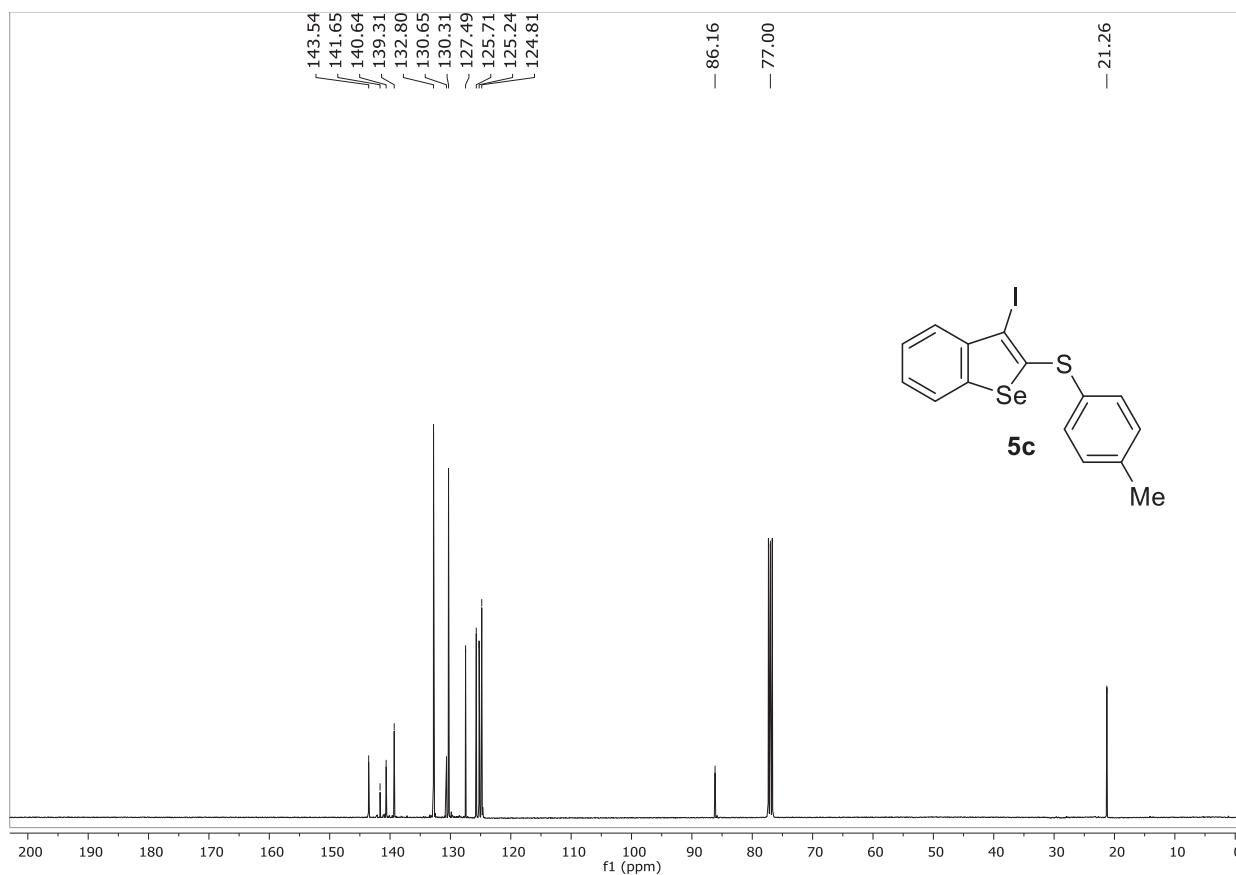


Figura 77: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **5c**.

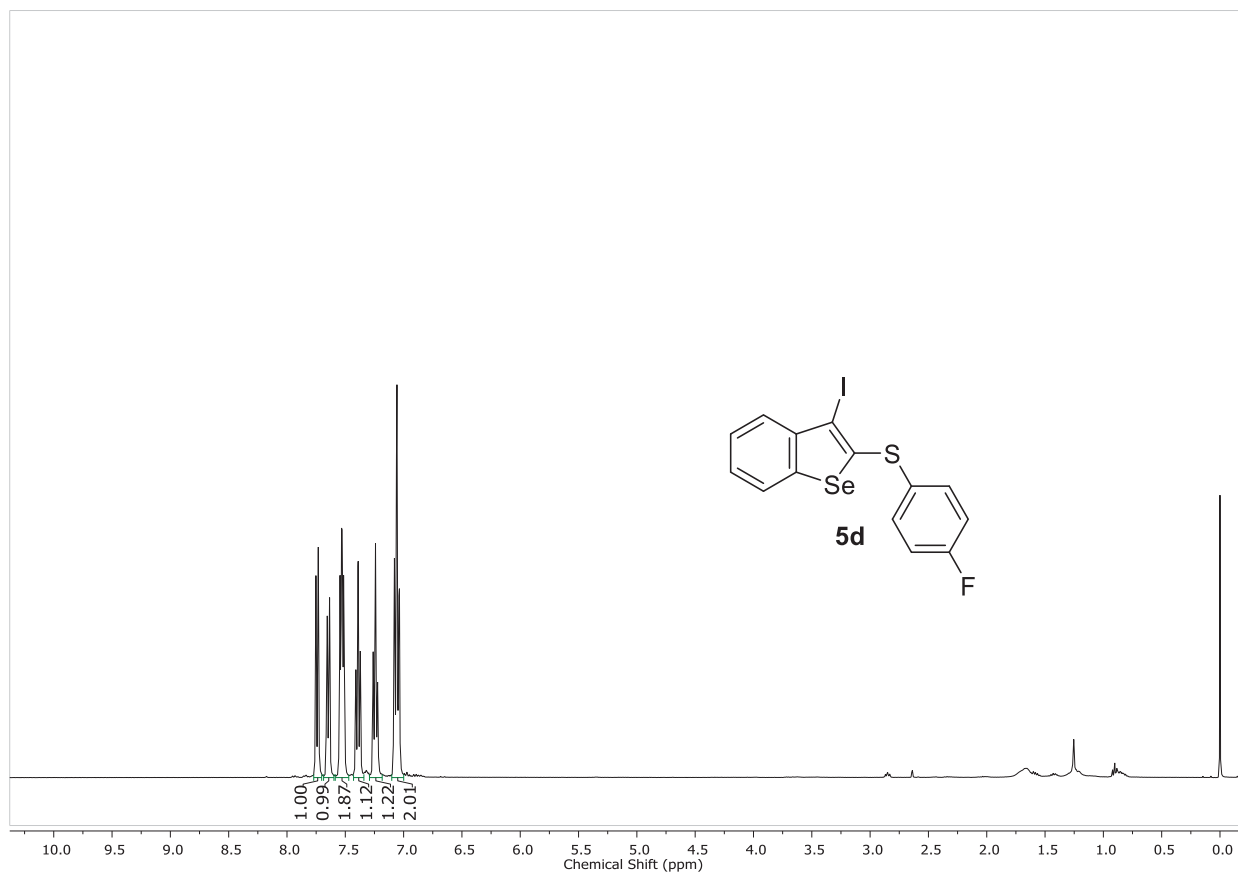


Figura 78: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **5d**.

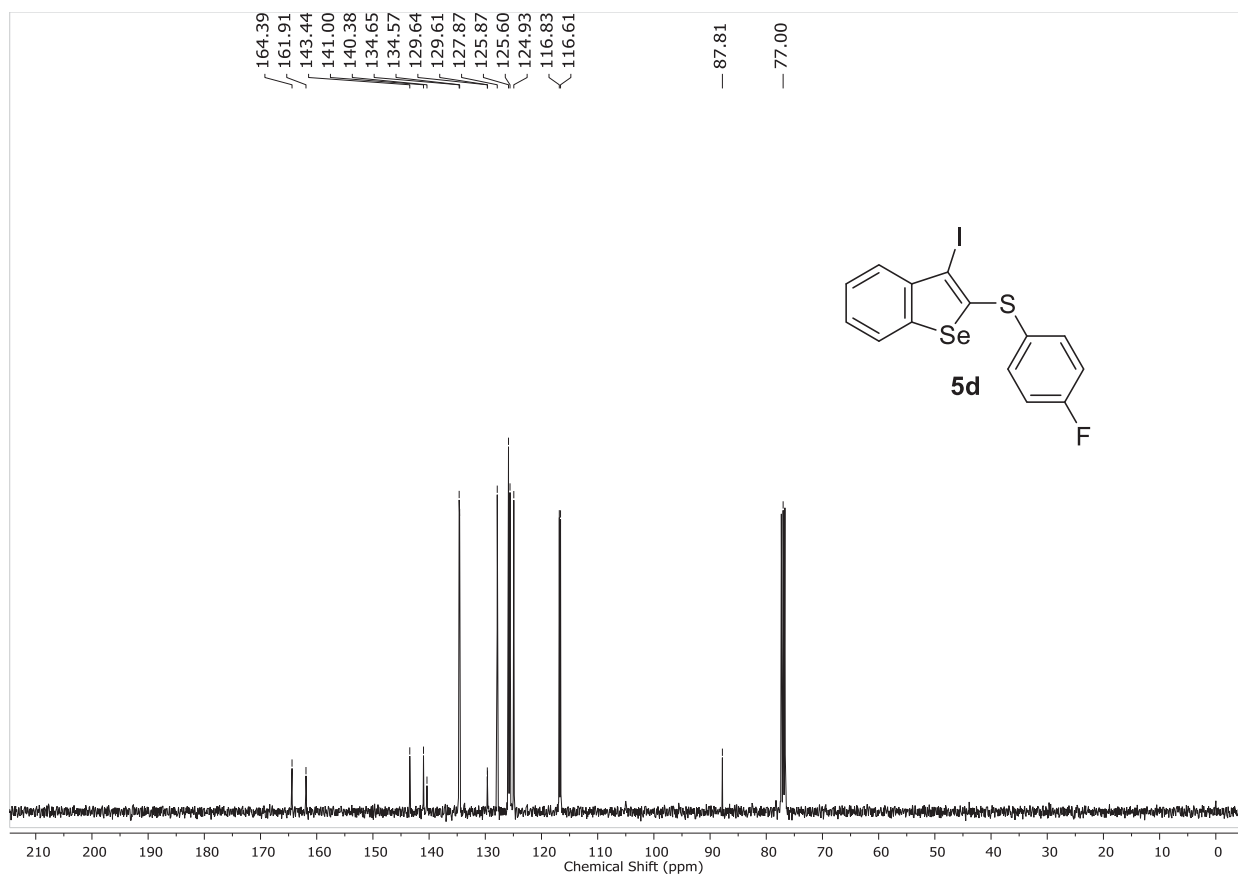
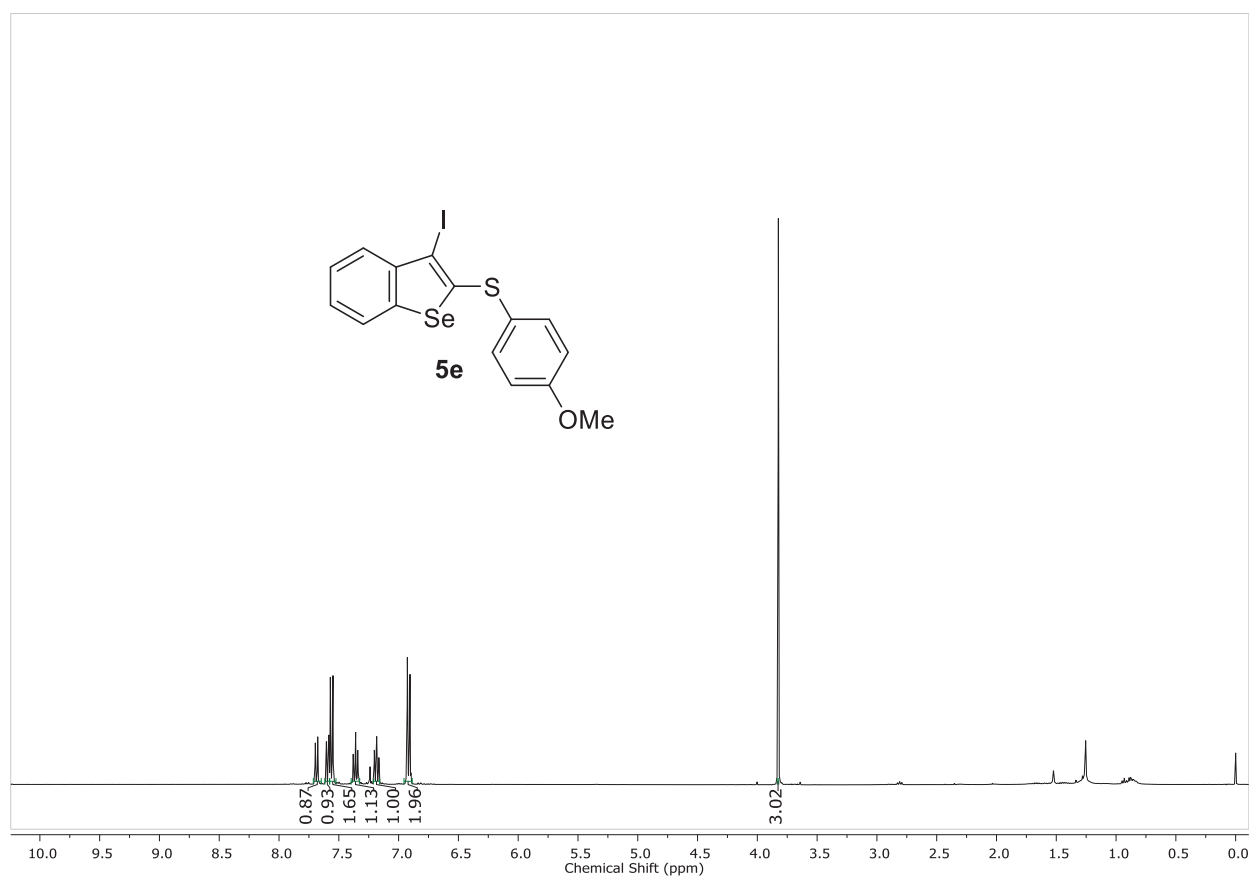
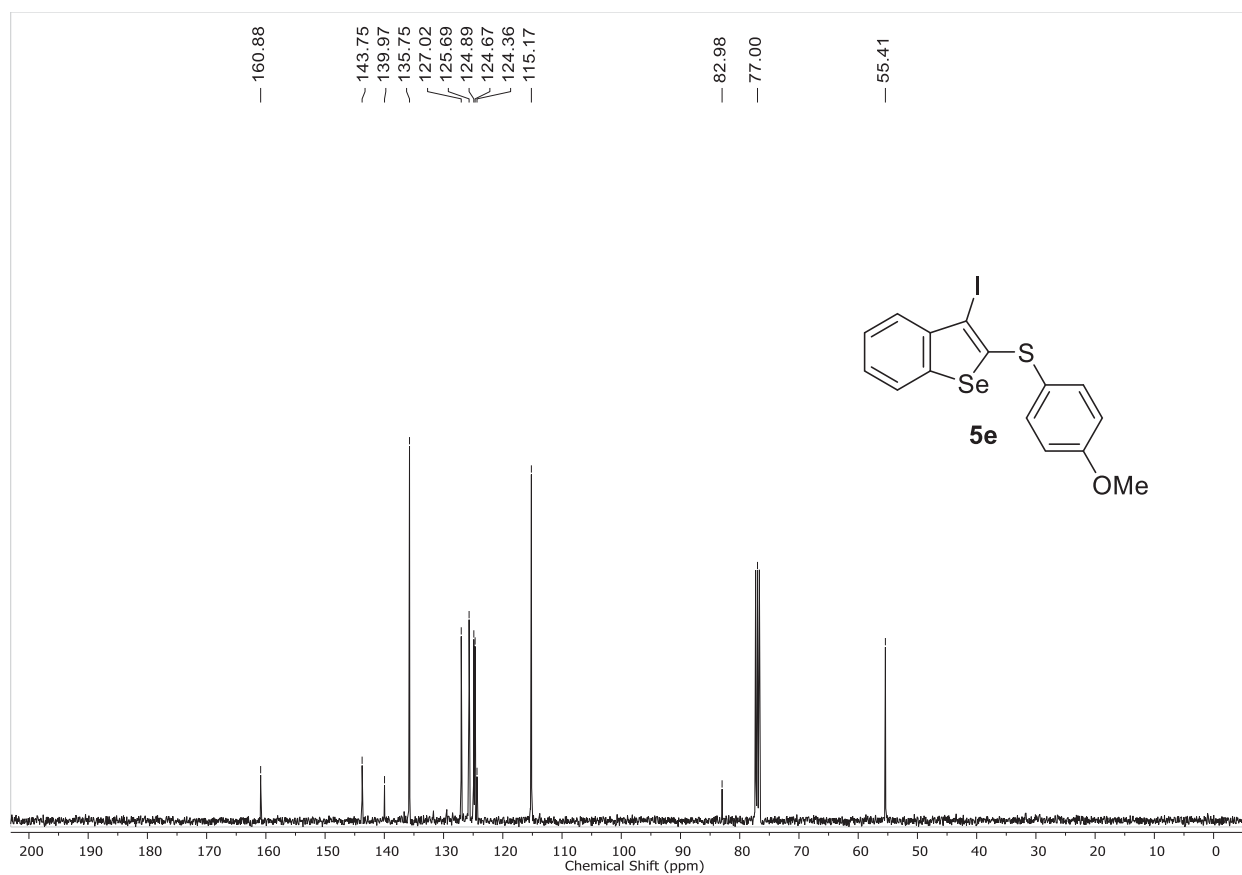


Figura 79: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **5d**.

Figura 80: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **5e**.Figura 81: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **5e**.

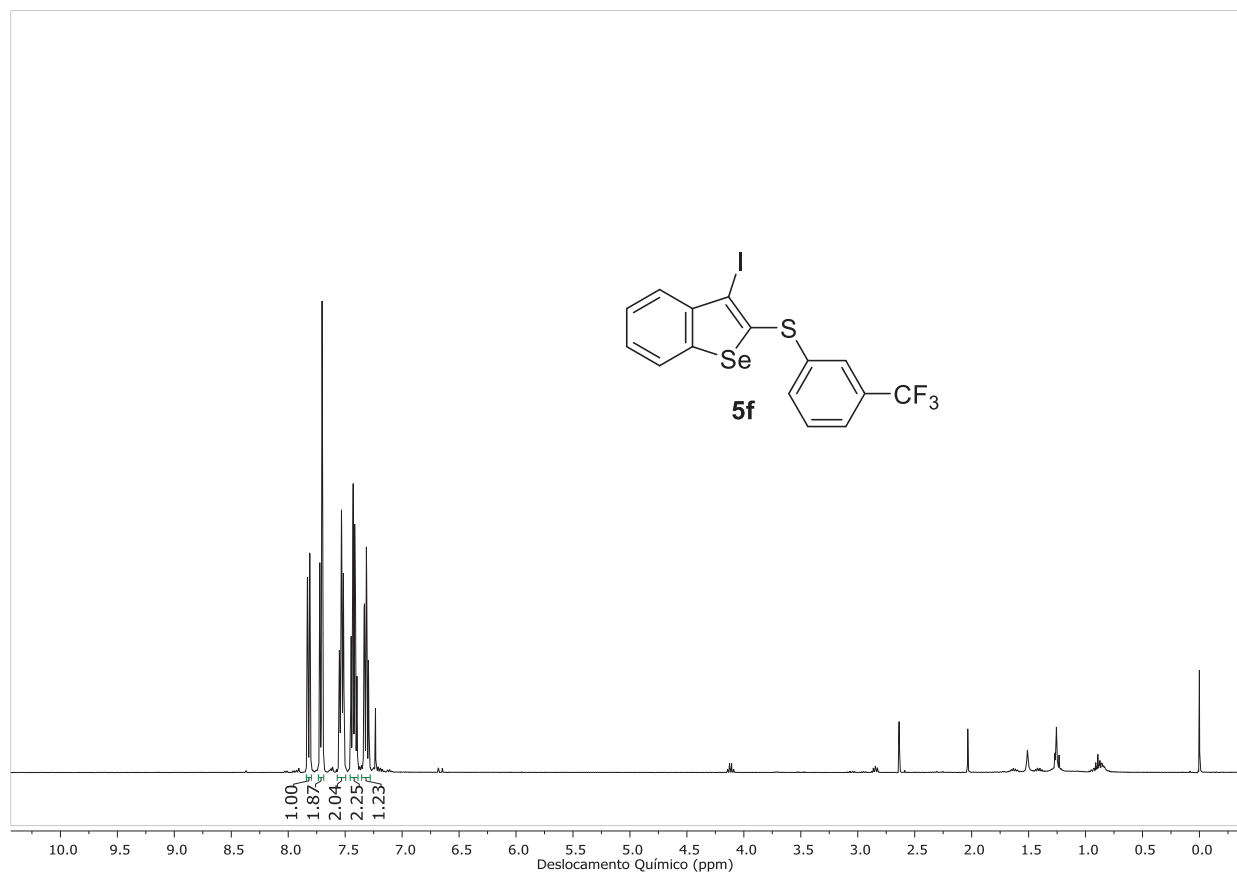


Figura 82: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **5f**.

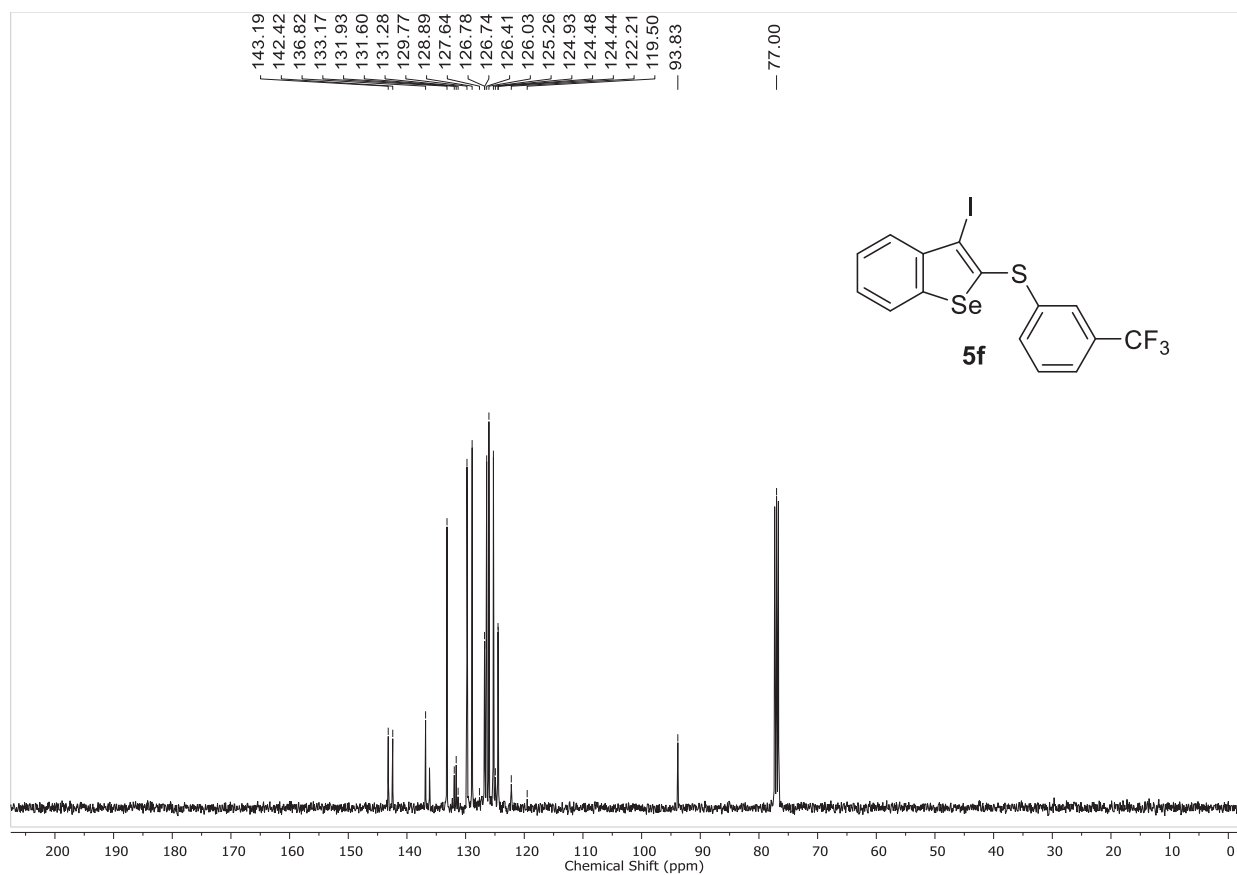


Figura 83: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **5f**.

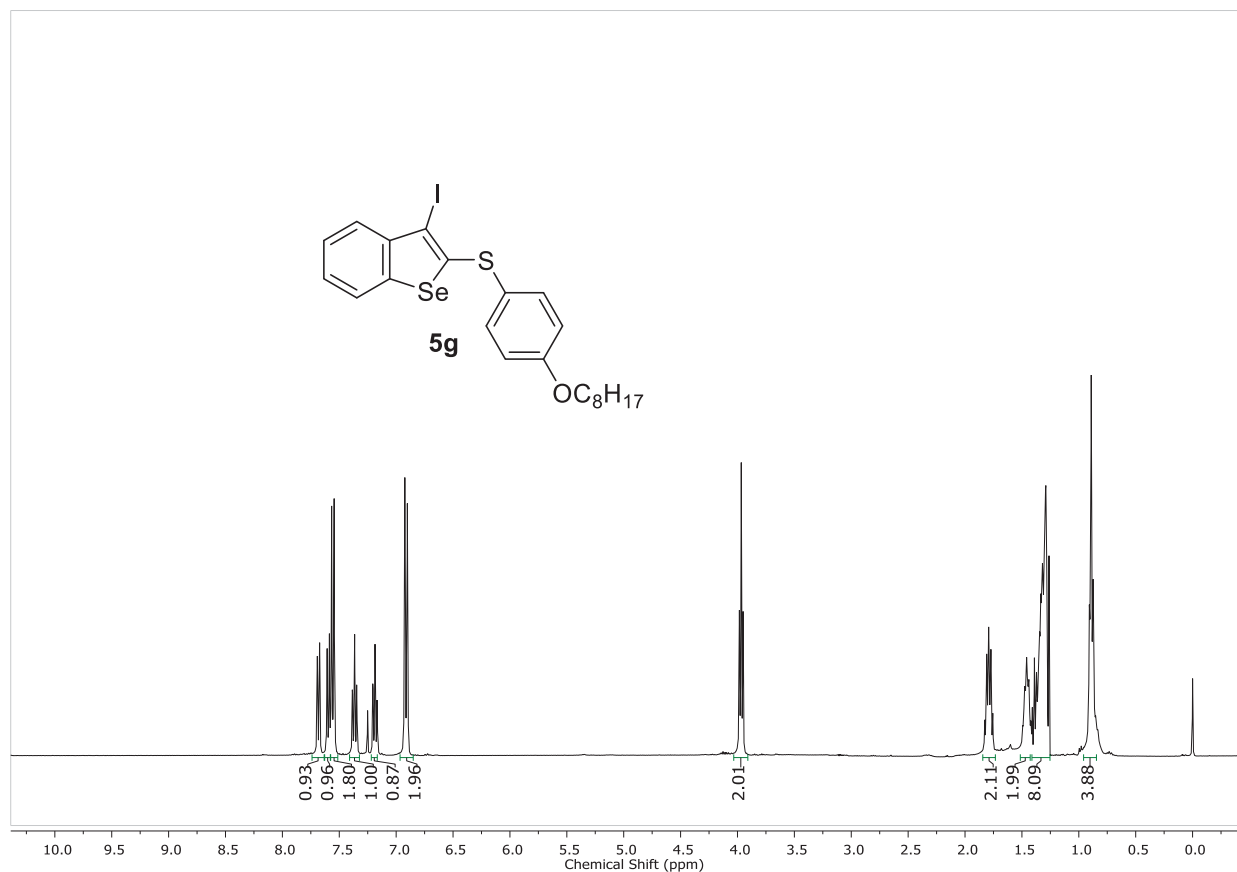


Figura 84: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **5g**.

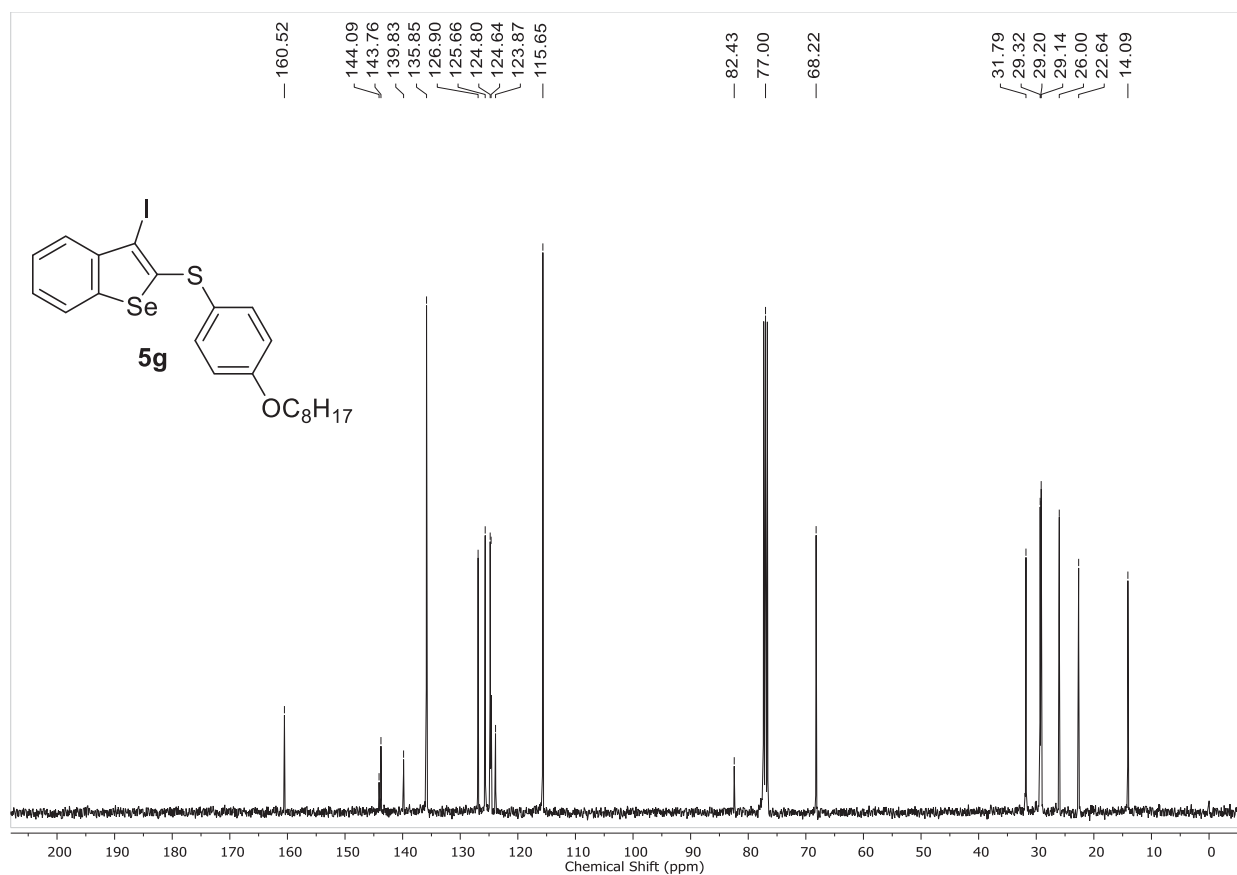


Figura 85: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **5g**.

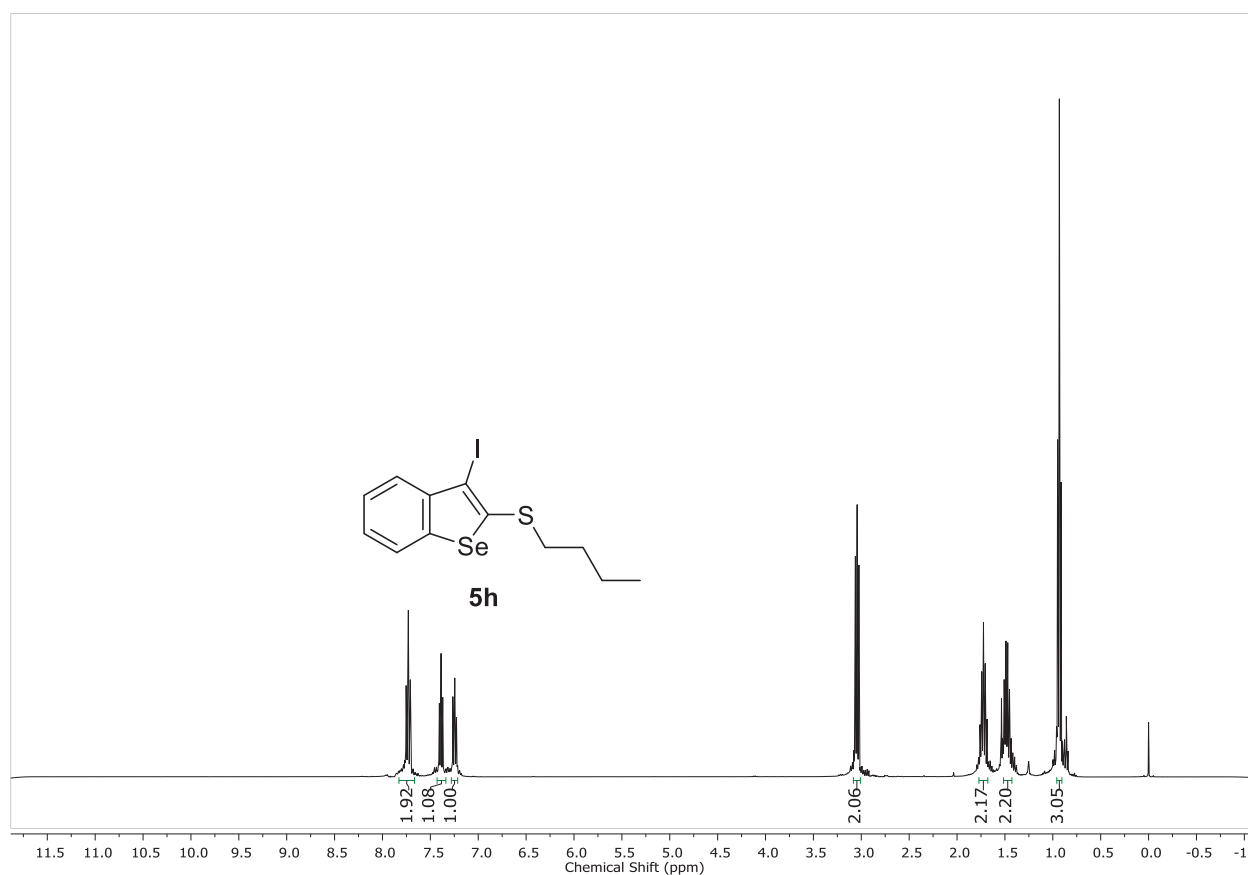


Figura 86: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **5h**.

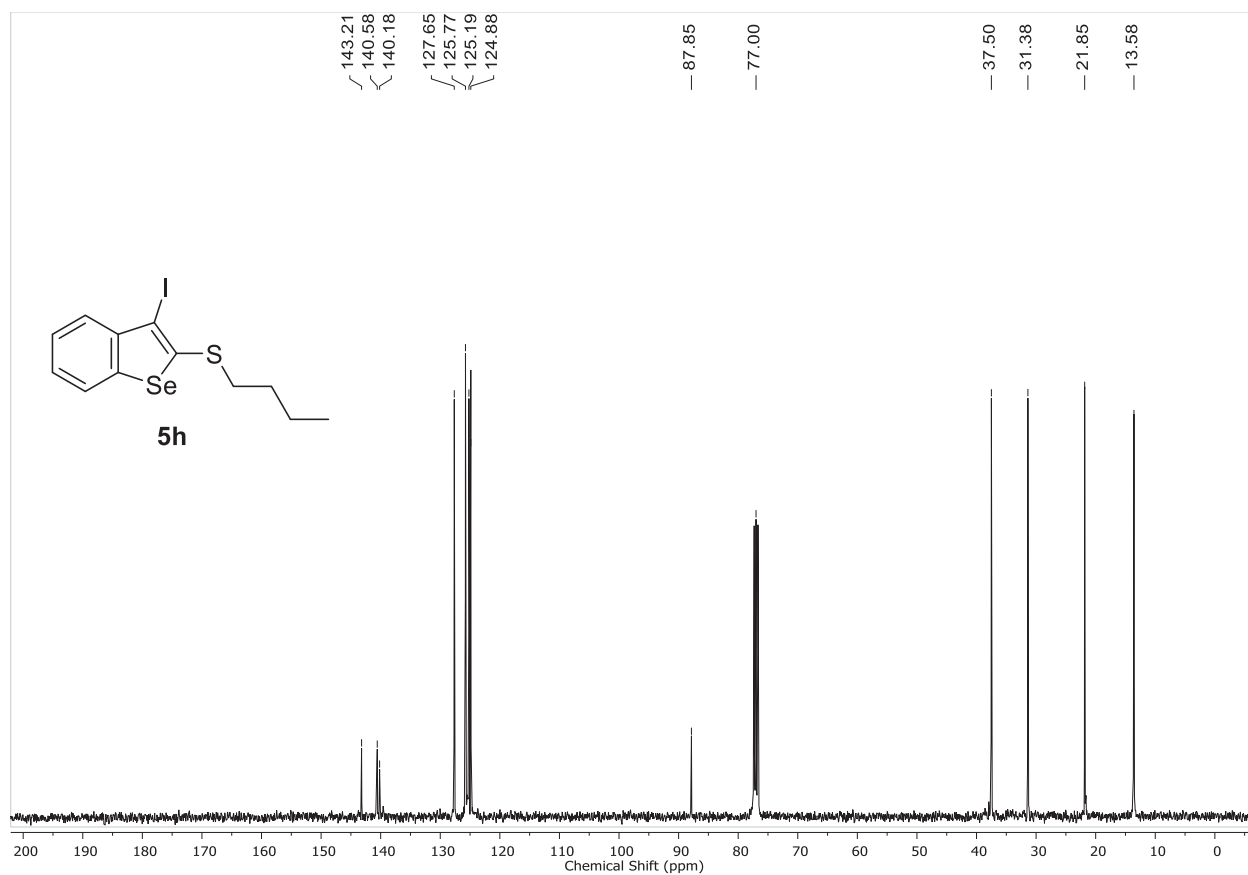


Figura 87: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **5h**.

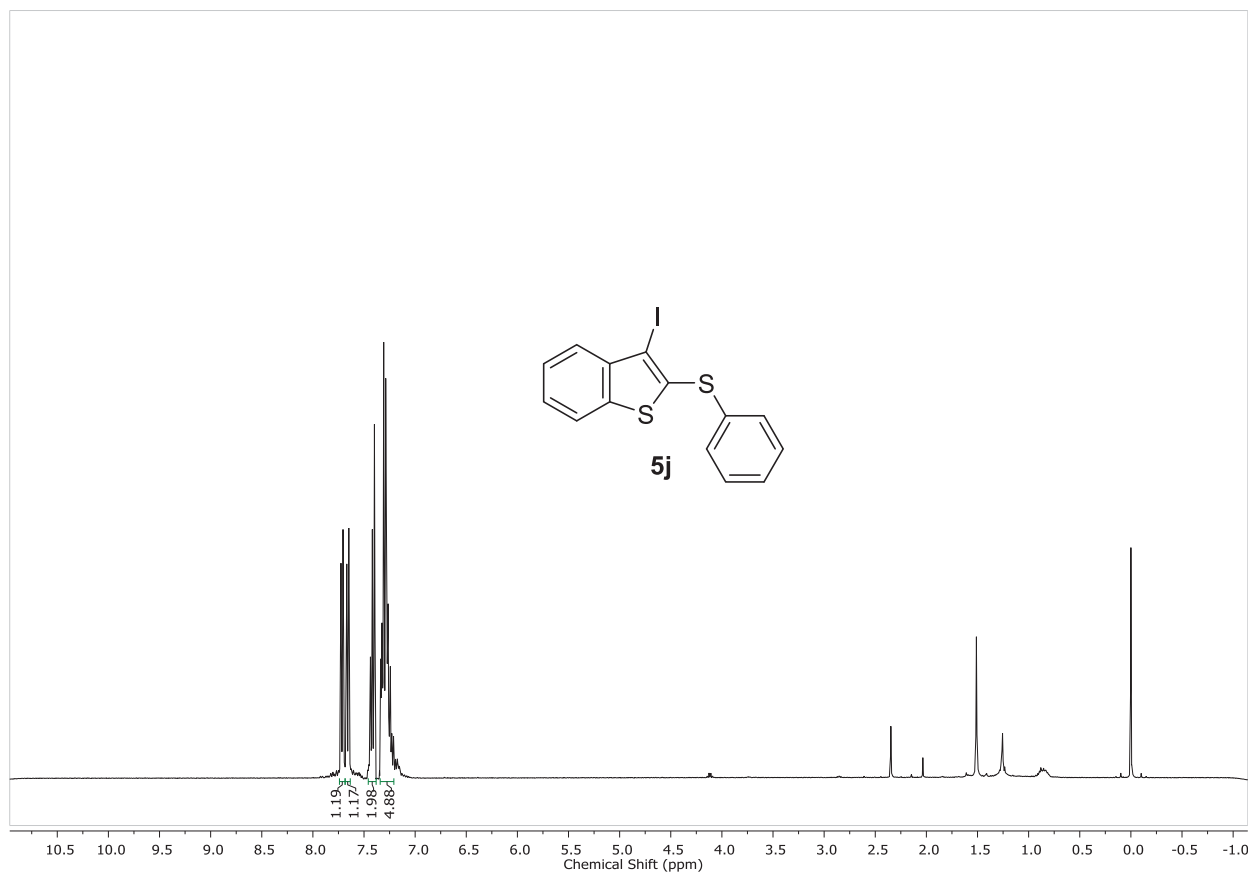


Figura 88: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **5j**.

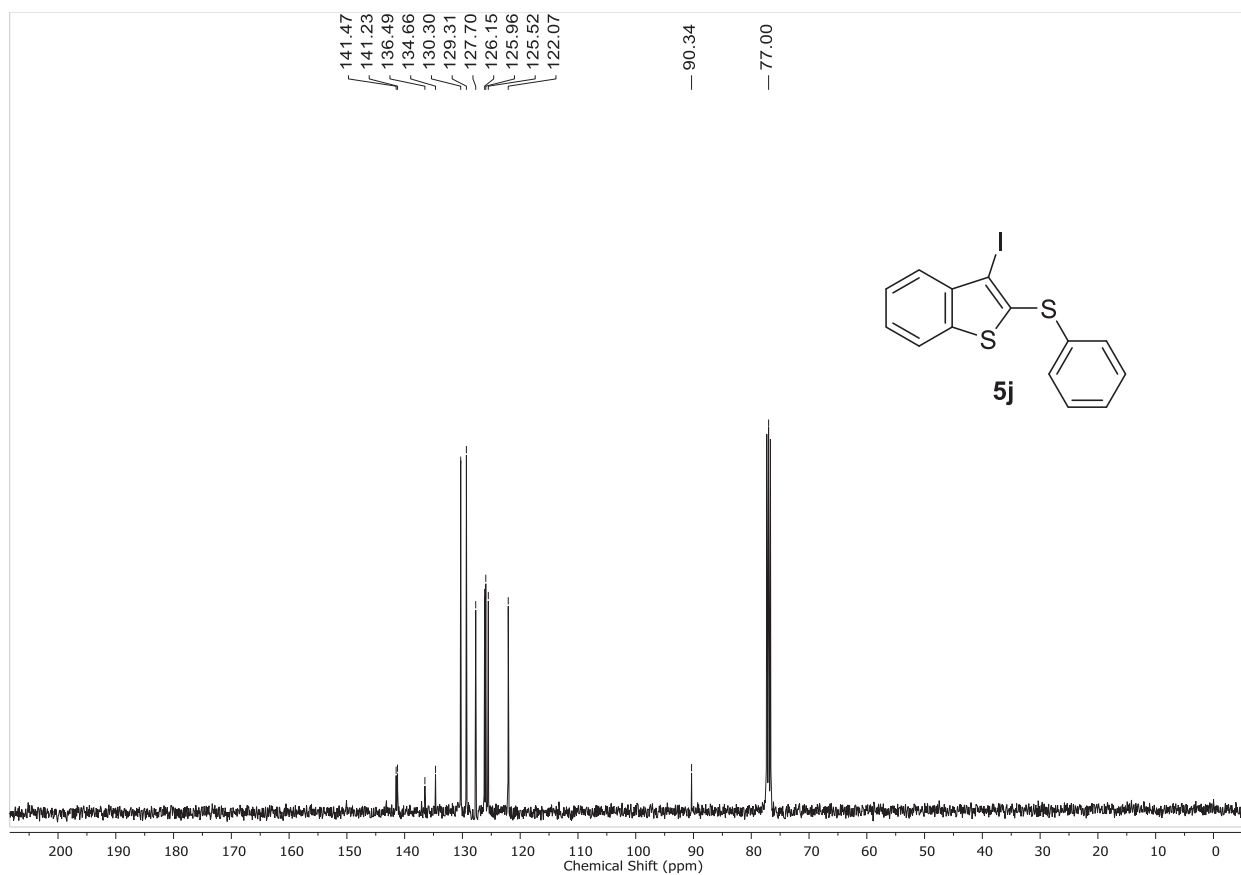


Figura 89: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **5j**.

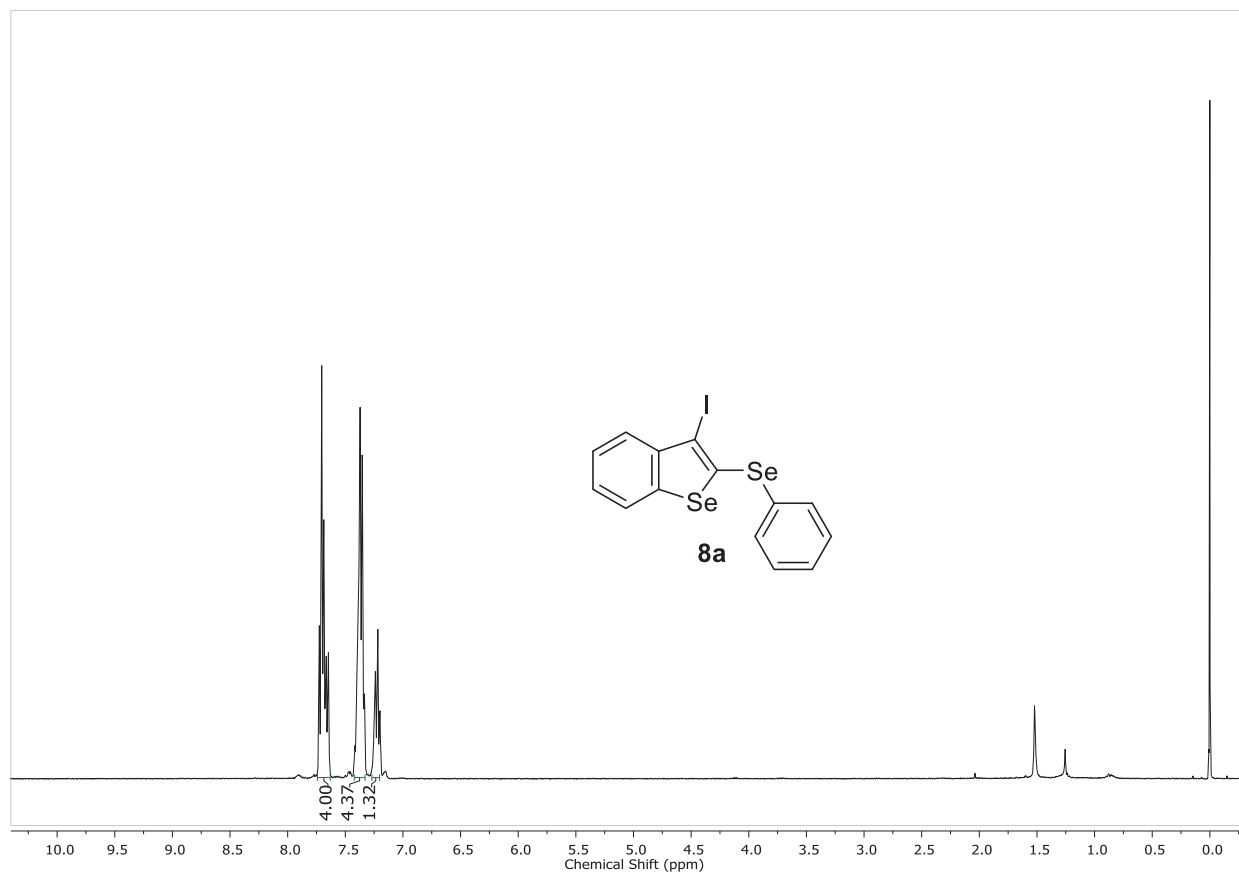


Figura 90: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **8a**.

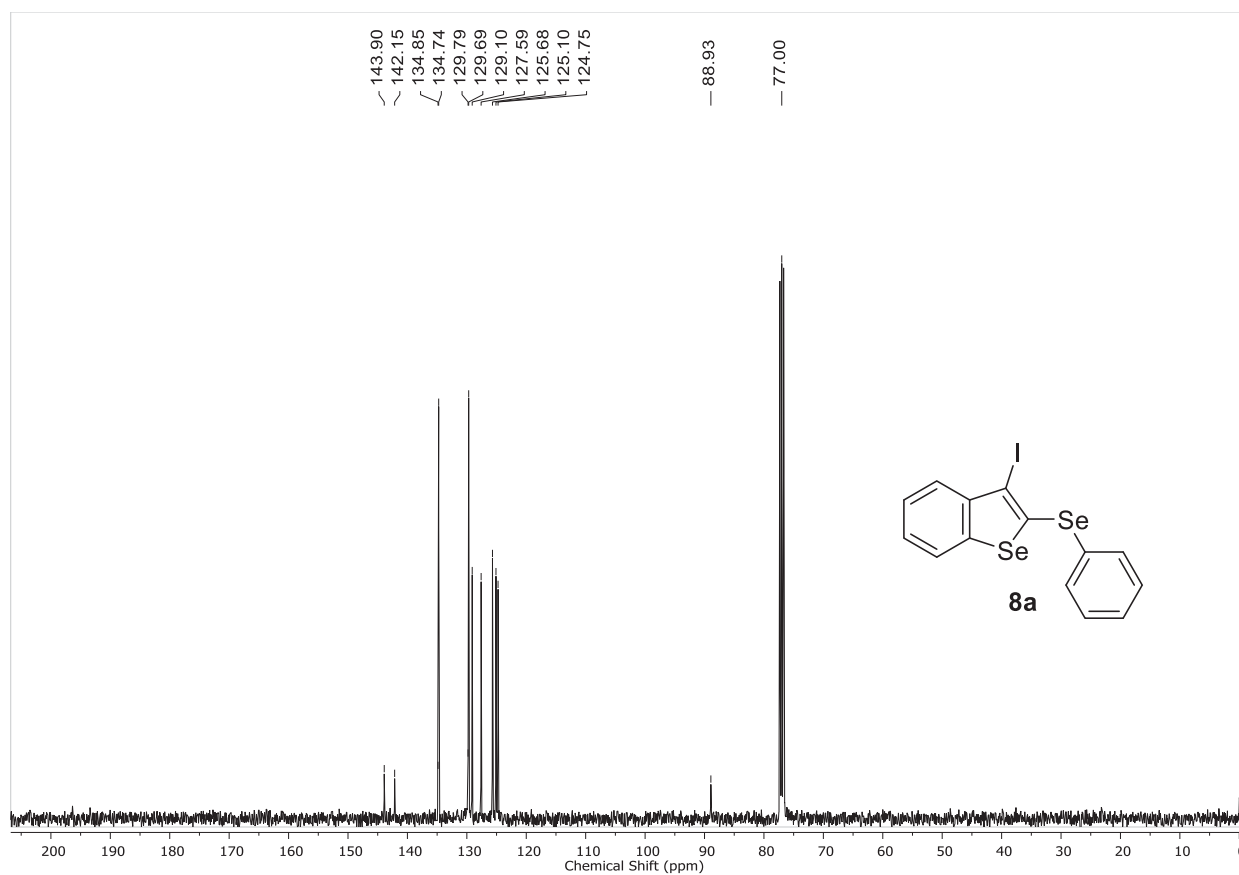


Figura 91: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **8a**.

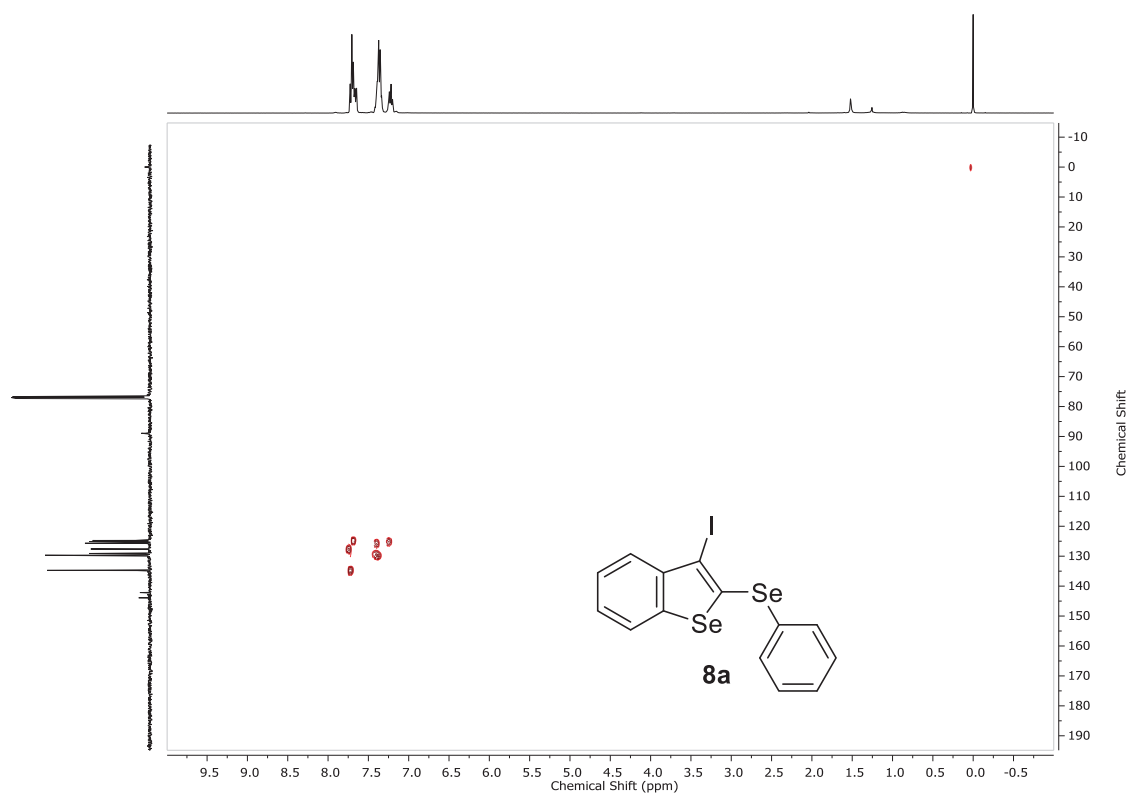


Figura 92: Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação ^1H - ^{13}C (HSQC) em CDCl_3 **8a**

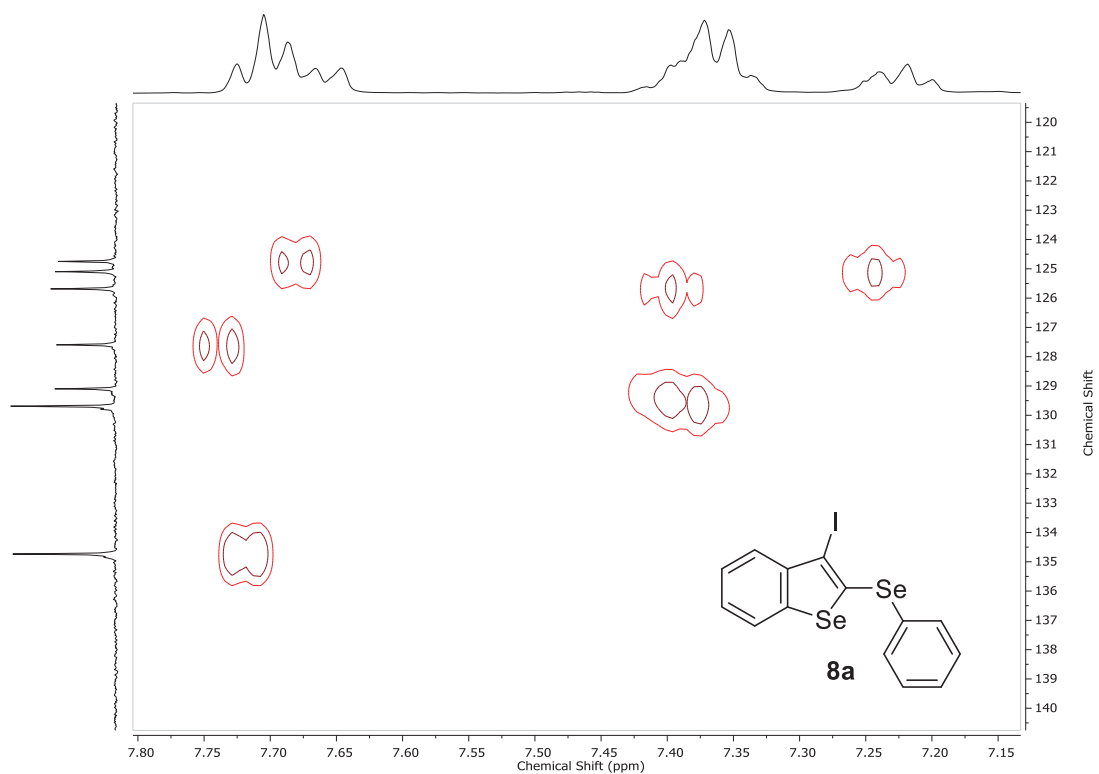
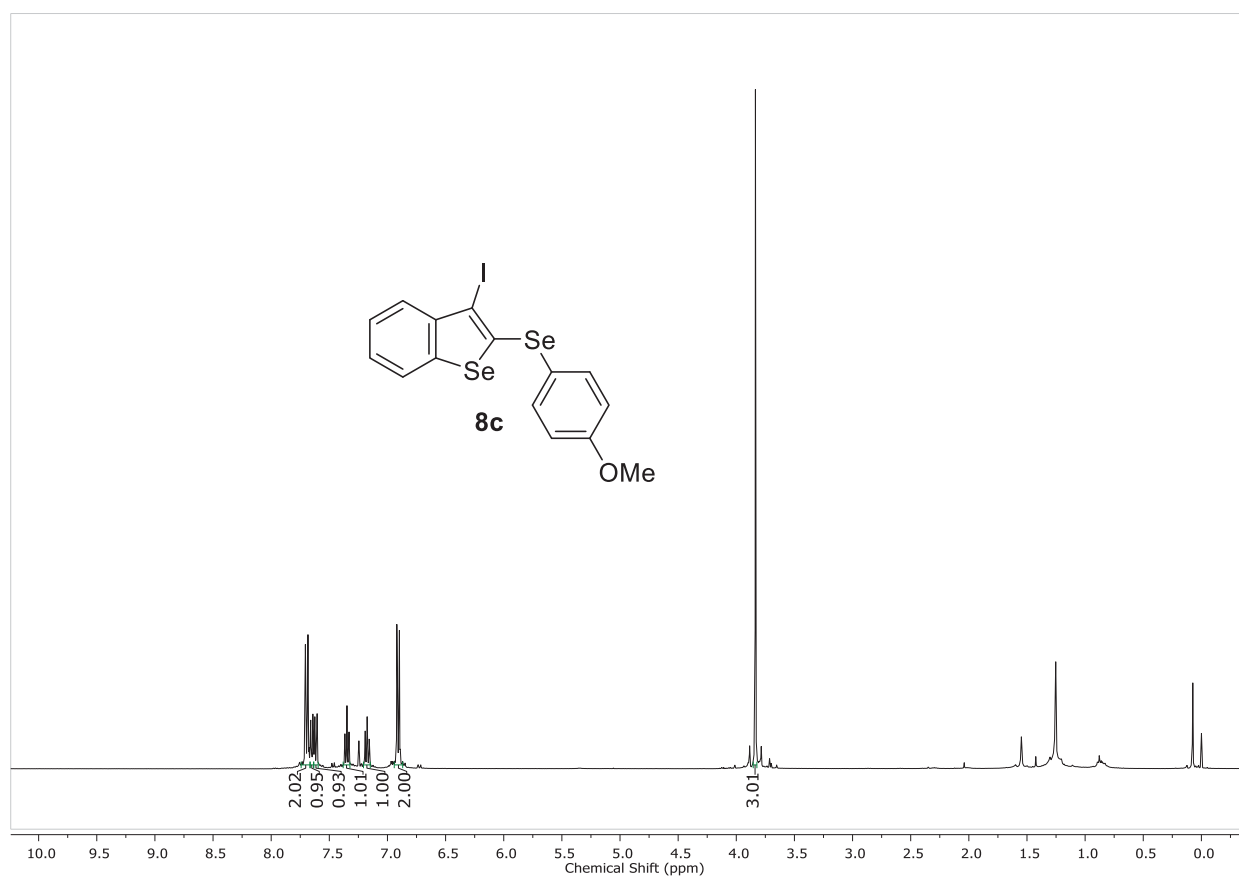
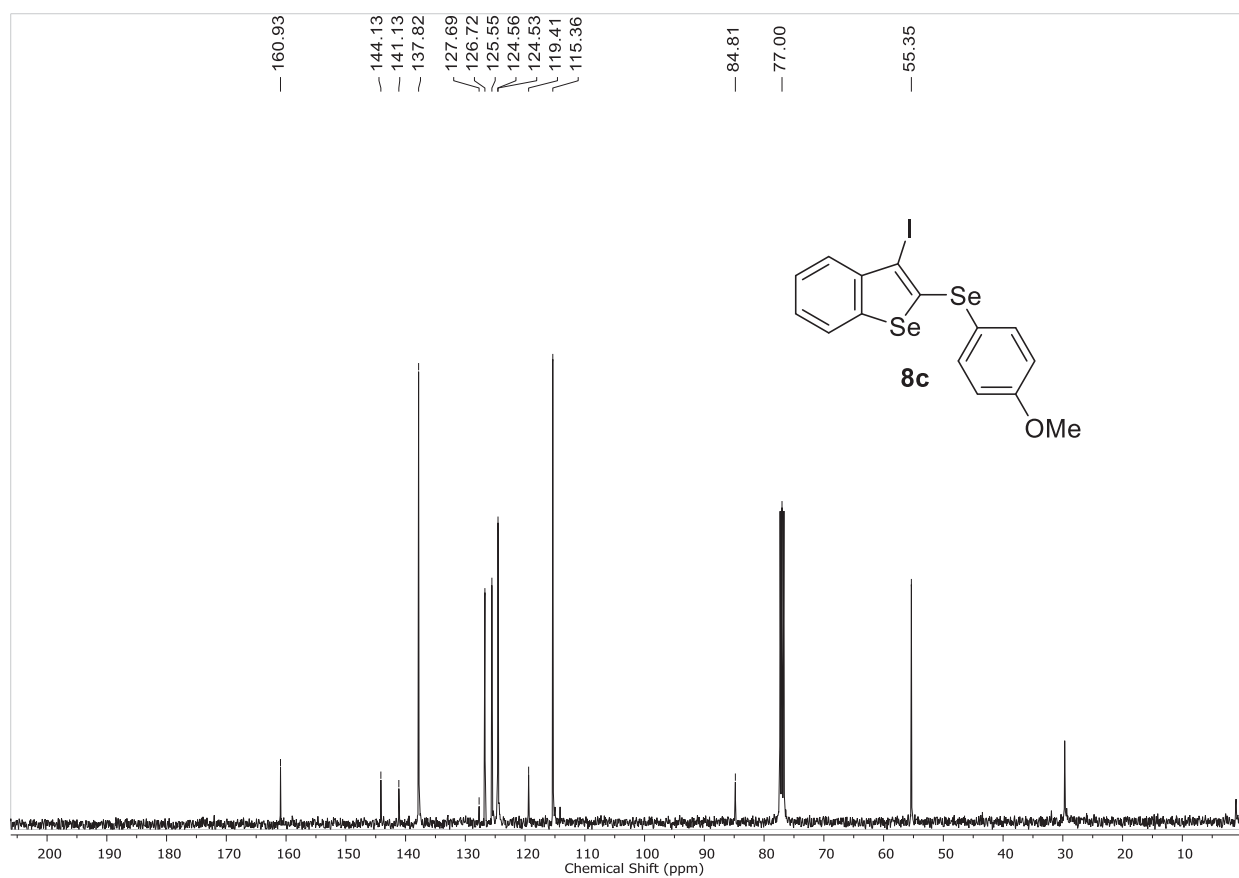


Figura 93: Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação ^1H - ^{13}C (HSQC) em CDCl_3 ampliado ^1H (7,10-7,95 ppm) e ^{13}C (119-141 ppm) **8a**.

Figura 96: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **8c**.Figura 97: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **8c**.

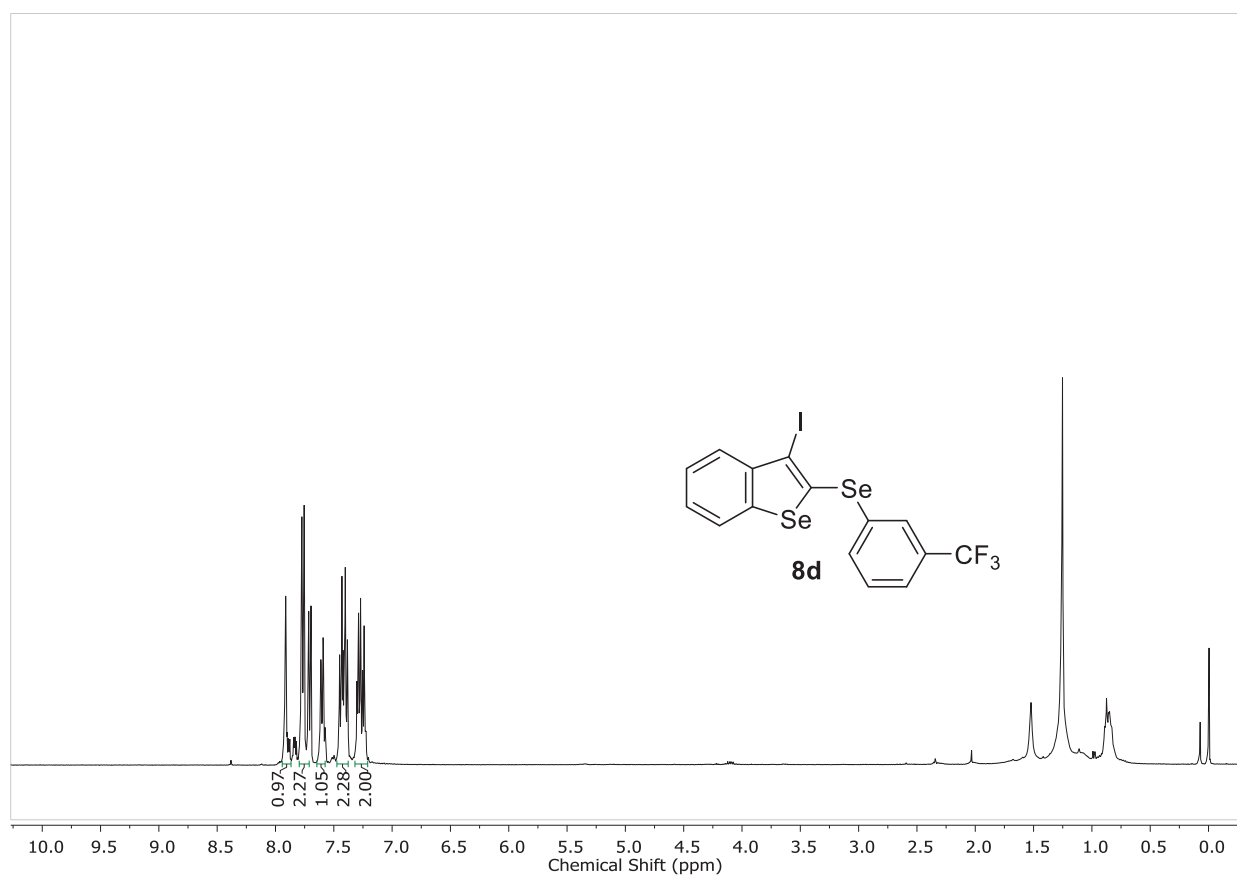


Figura 98: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **8d**.

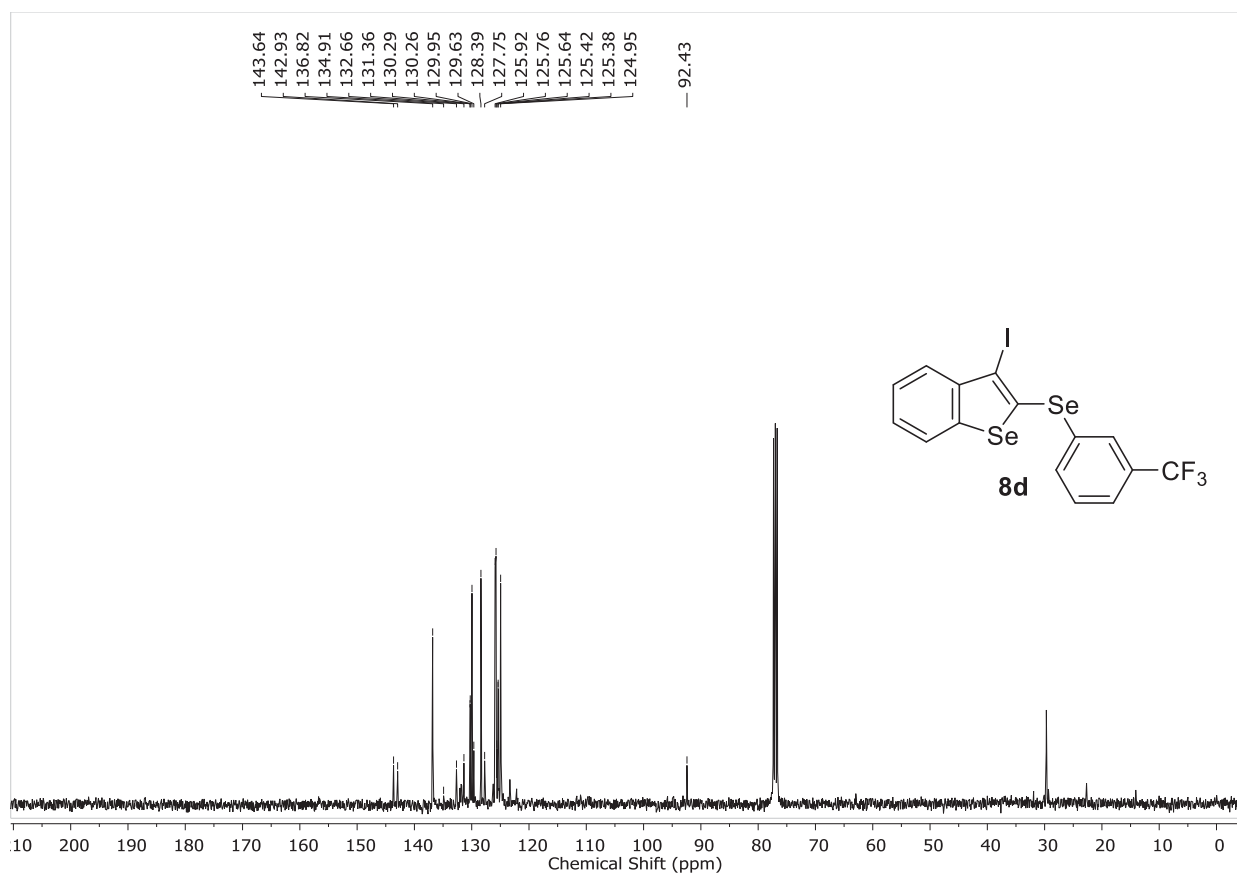
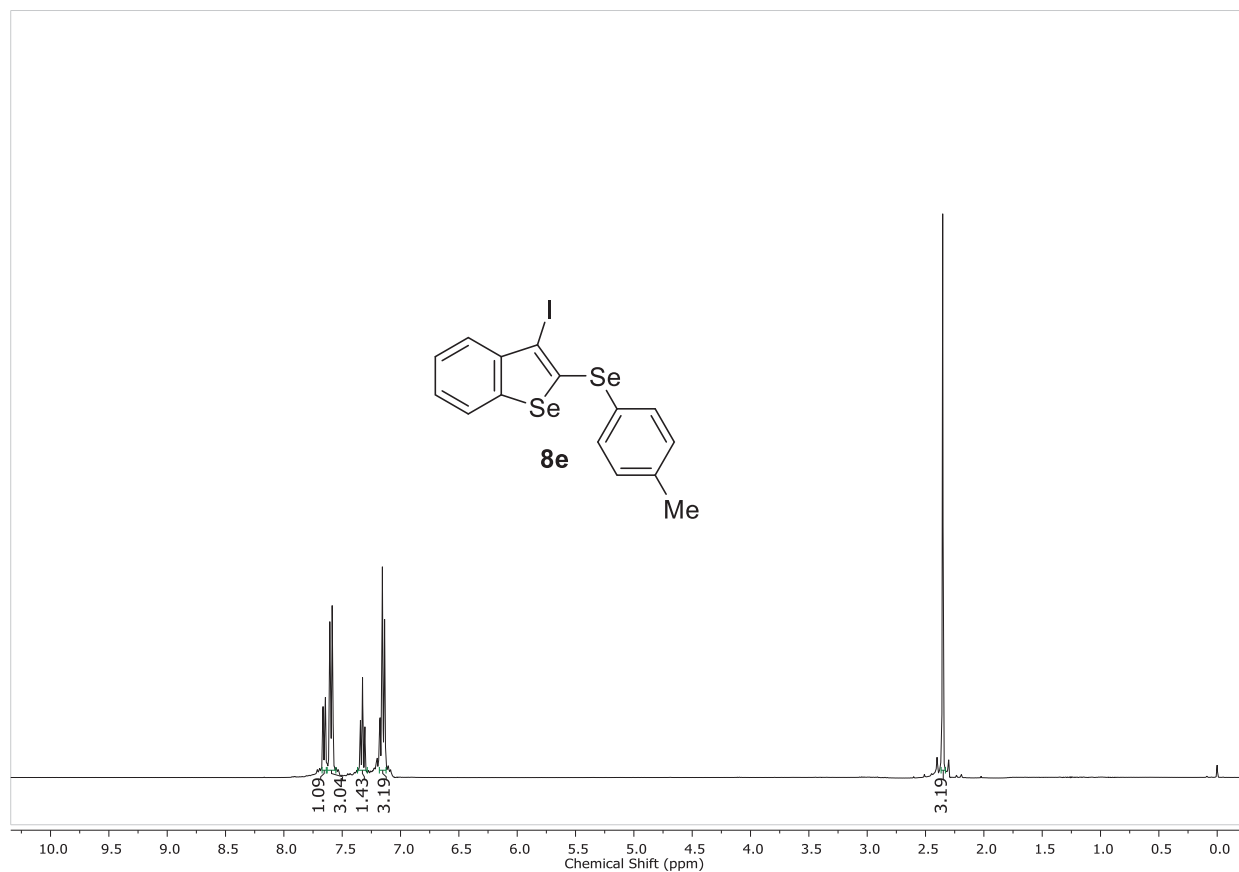
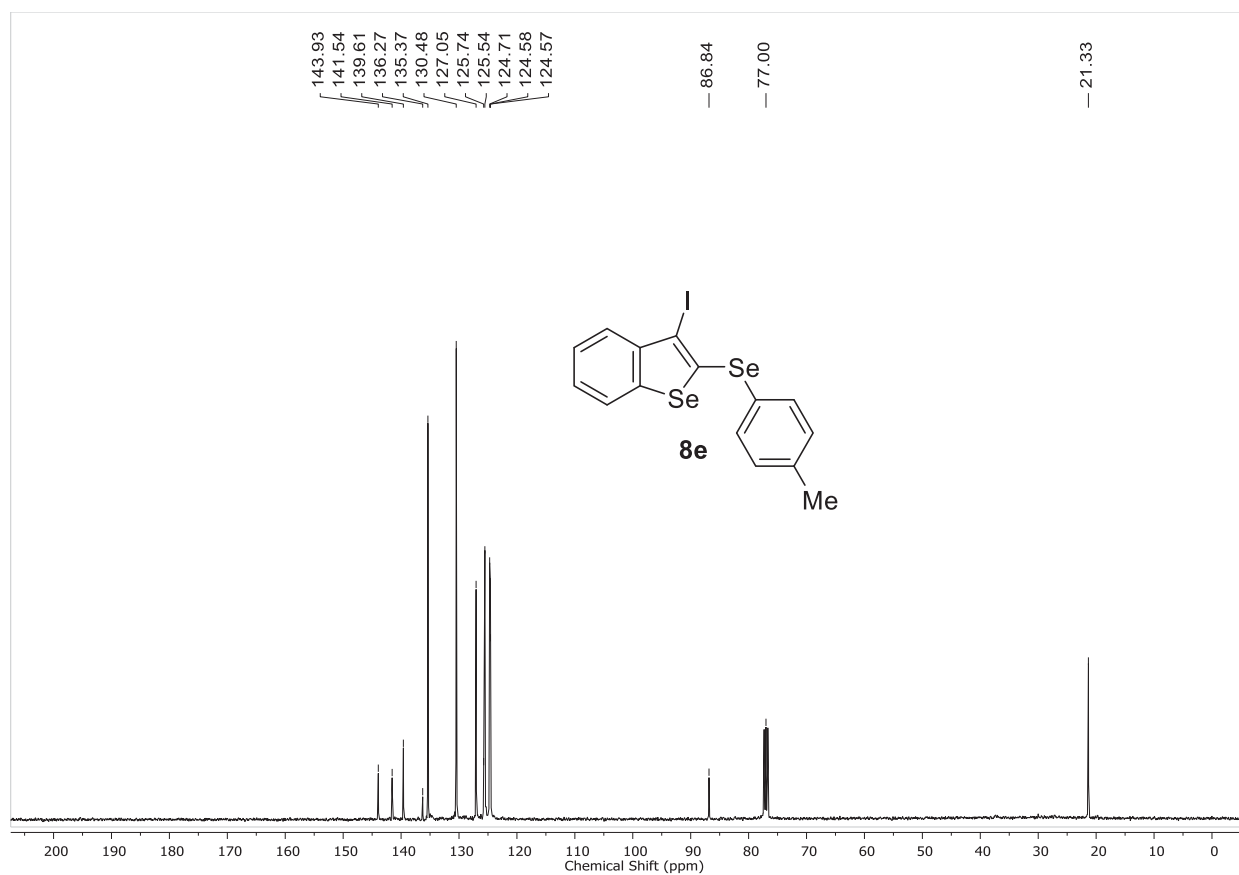
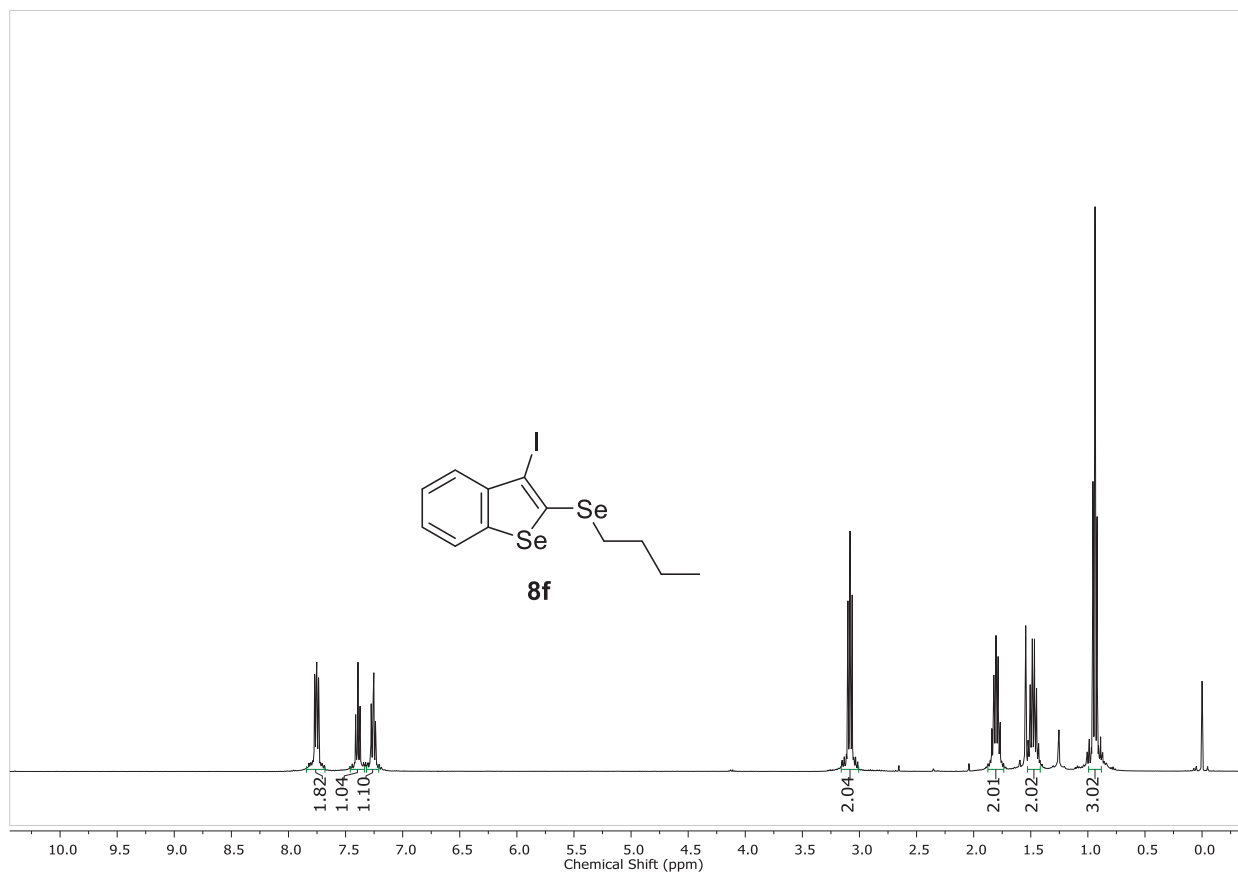
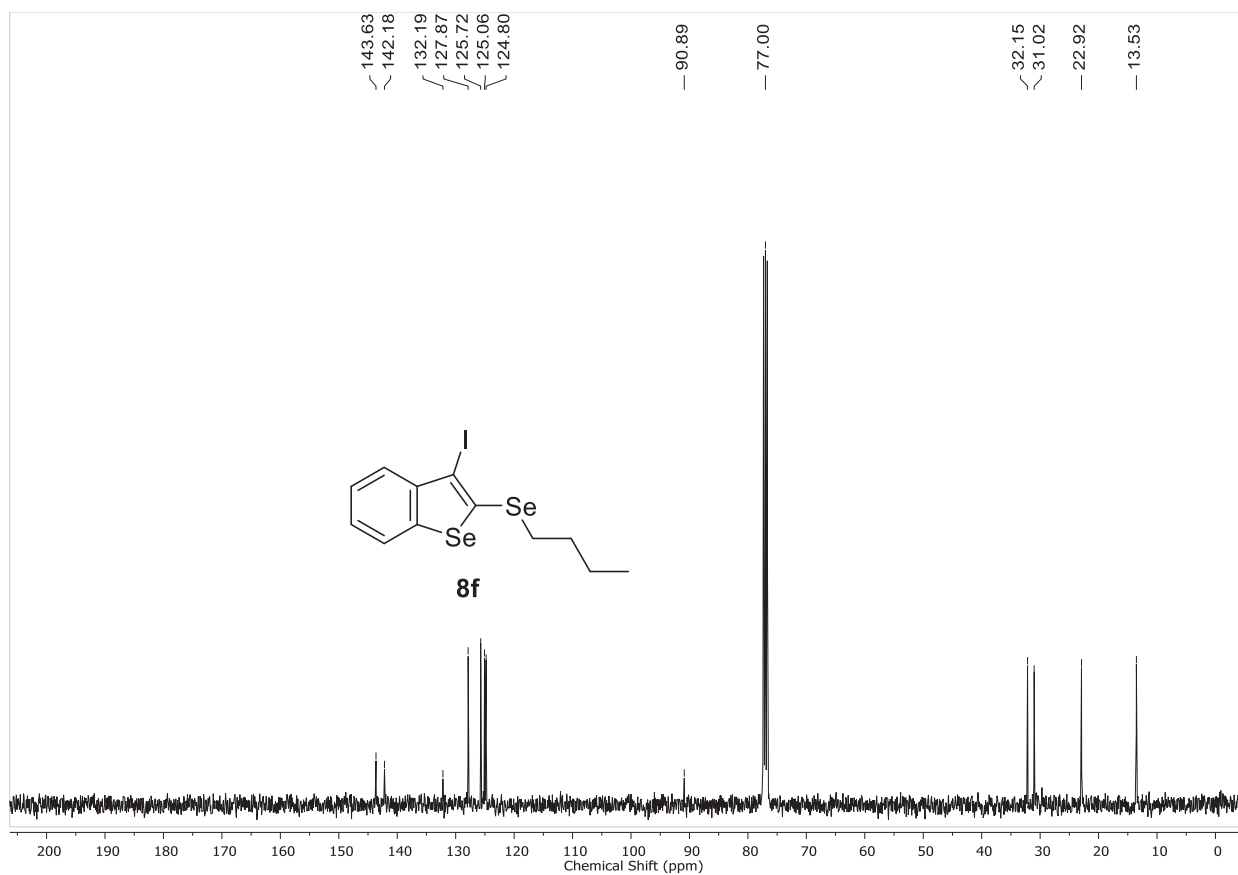


Figura 99: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **8d**.

Figura 100: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **8e**.Figura 101: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **8e**.

Figura 102: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **8f**.Figura 103: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **8f**.

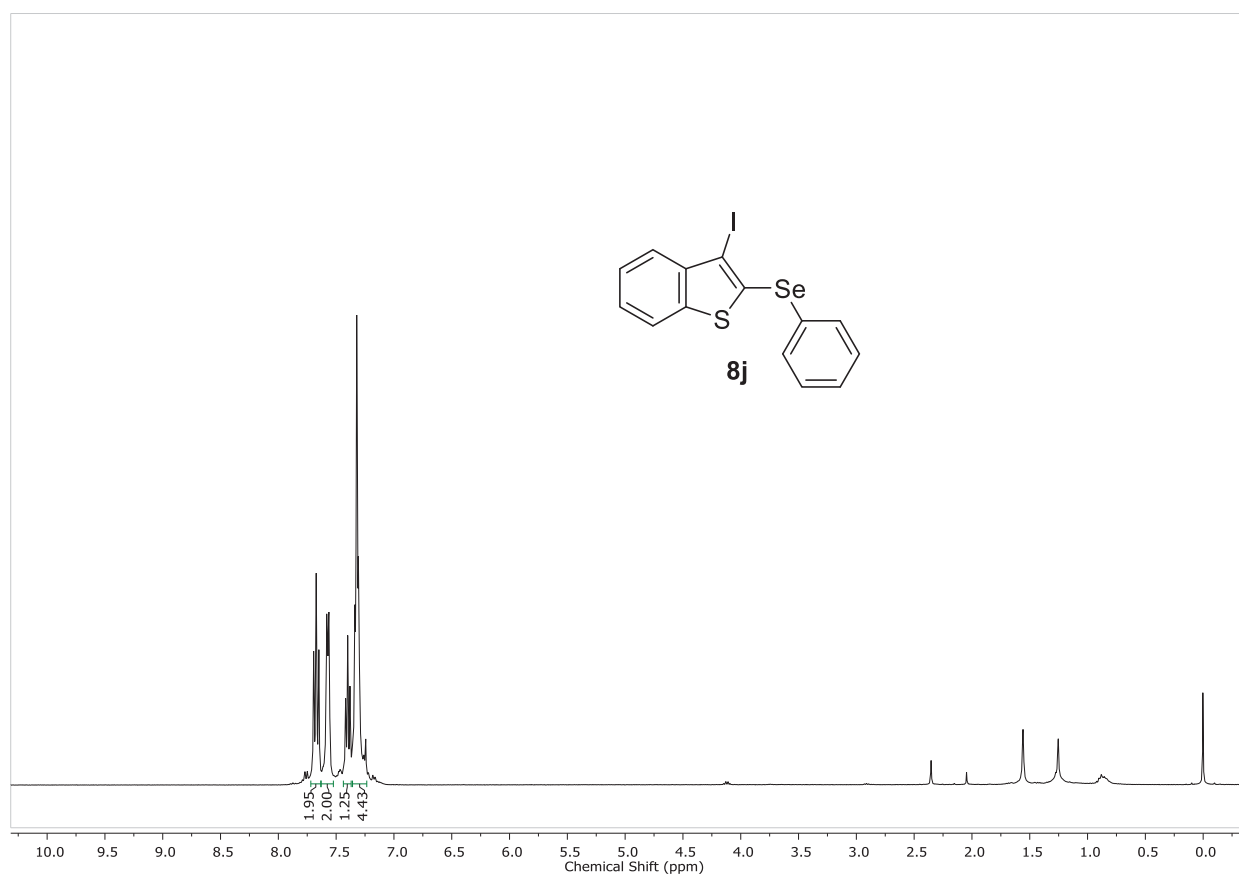


Figura 104: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **8j**.

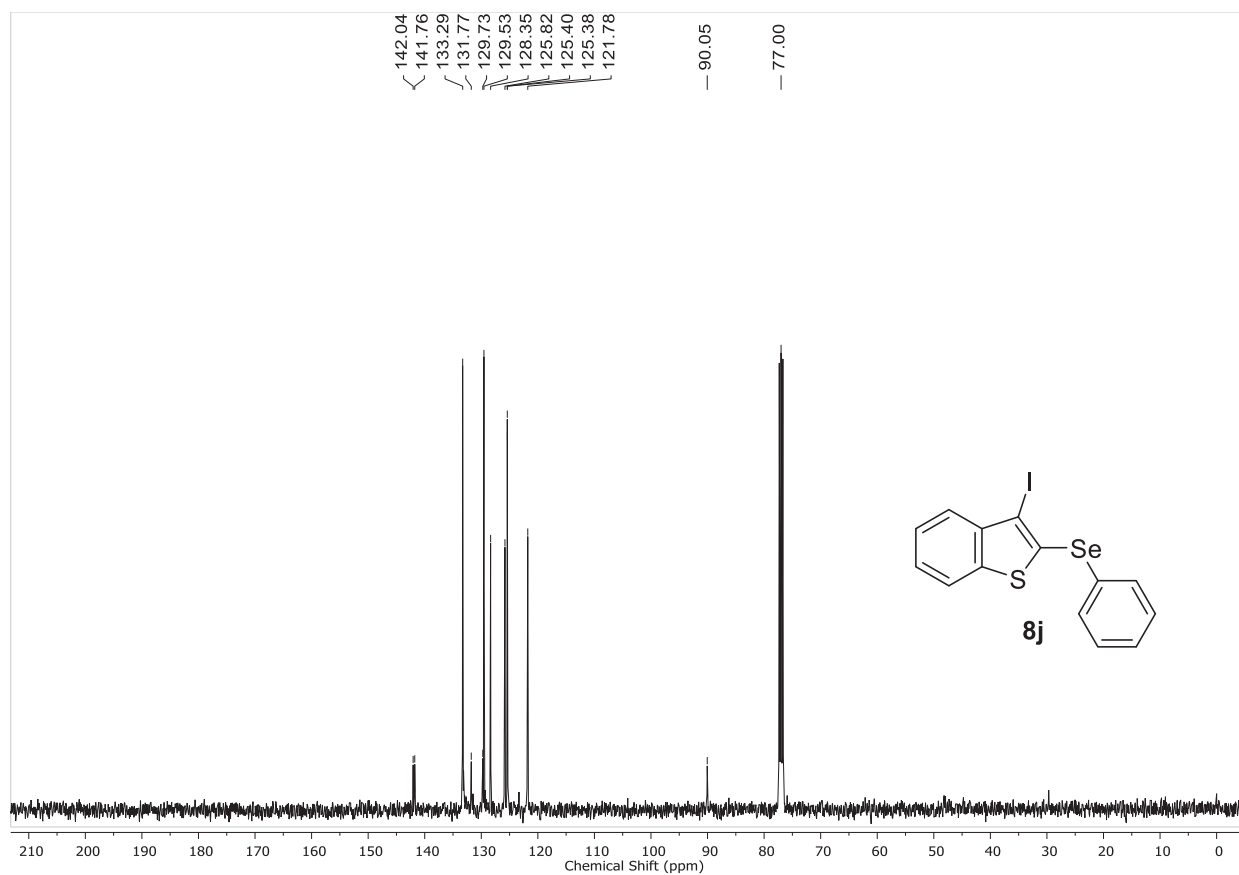


Figura 105: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **8j**.

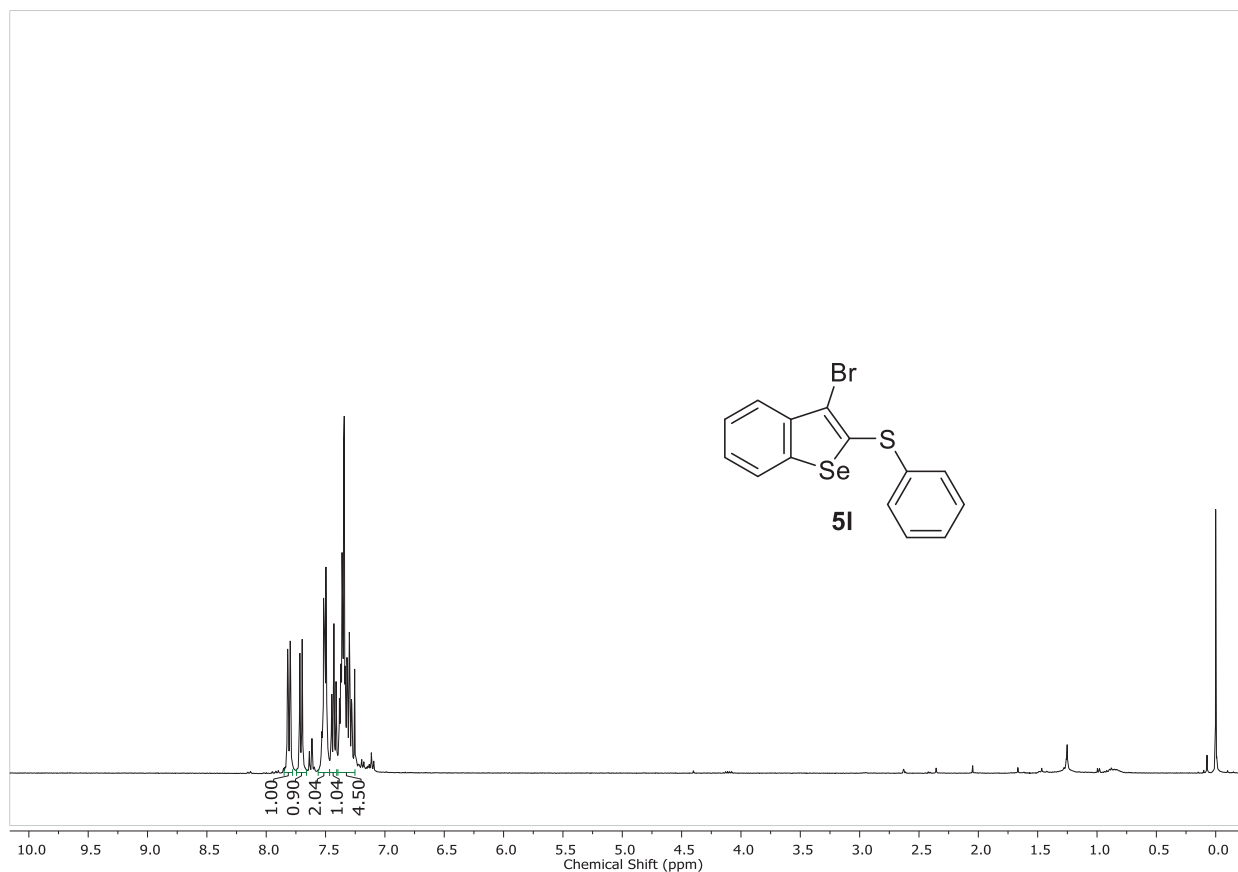


Figura 106: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **5I**.

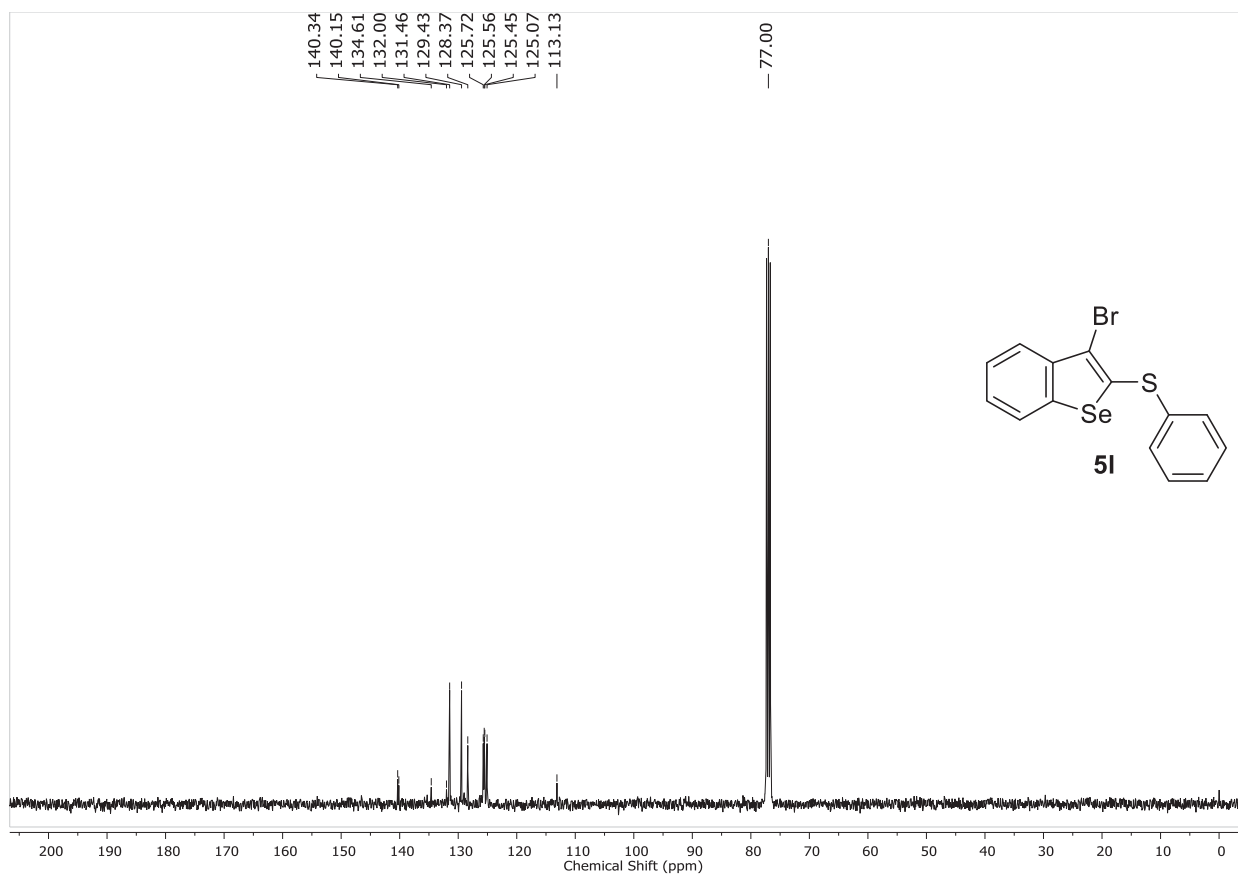


Figura 107: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **5I**.

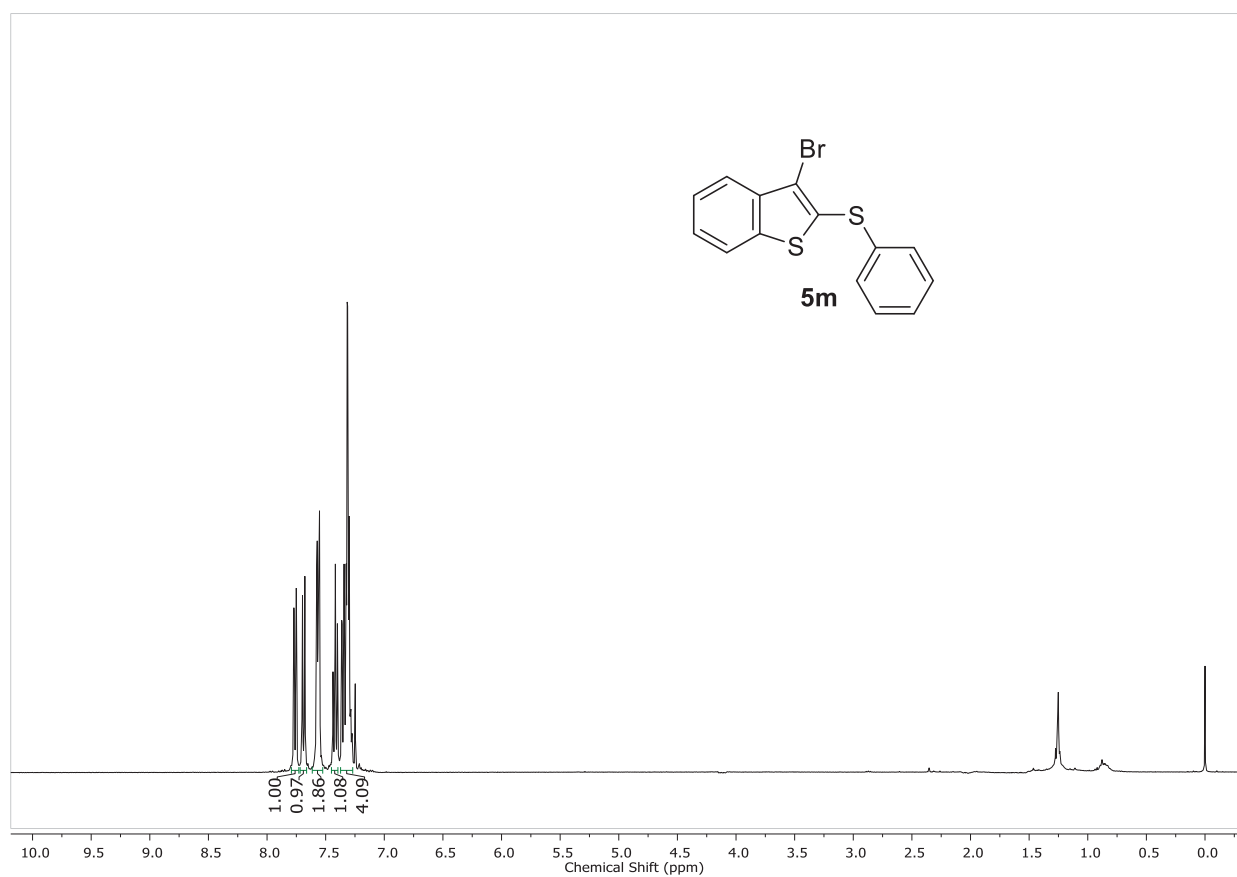


Figura 108: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **5m**.

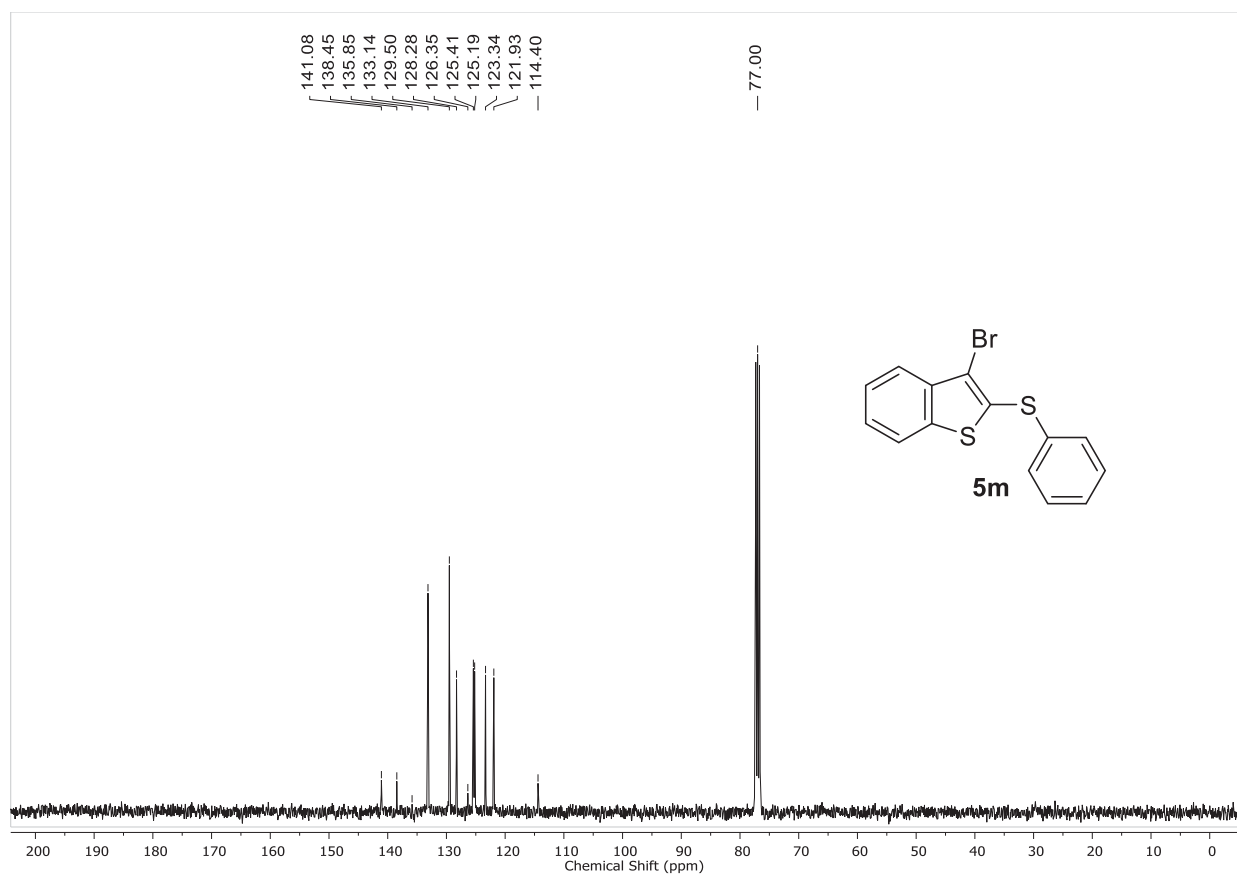


Figura 109: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **5m**.

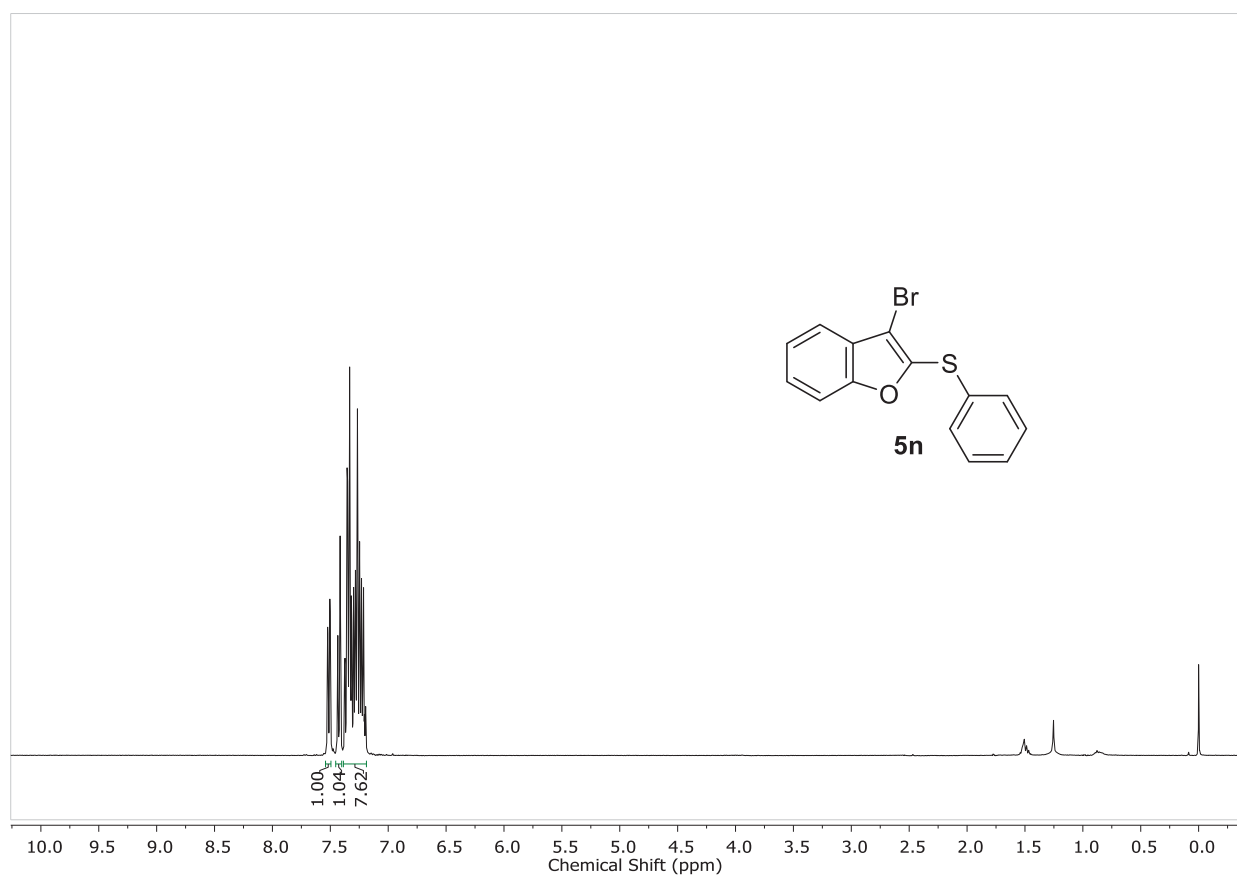


Figura 110: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **5n**.

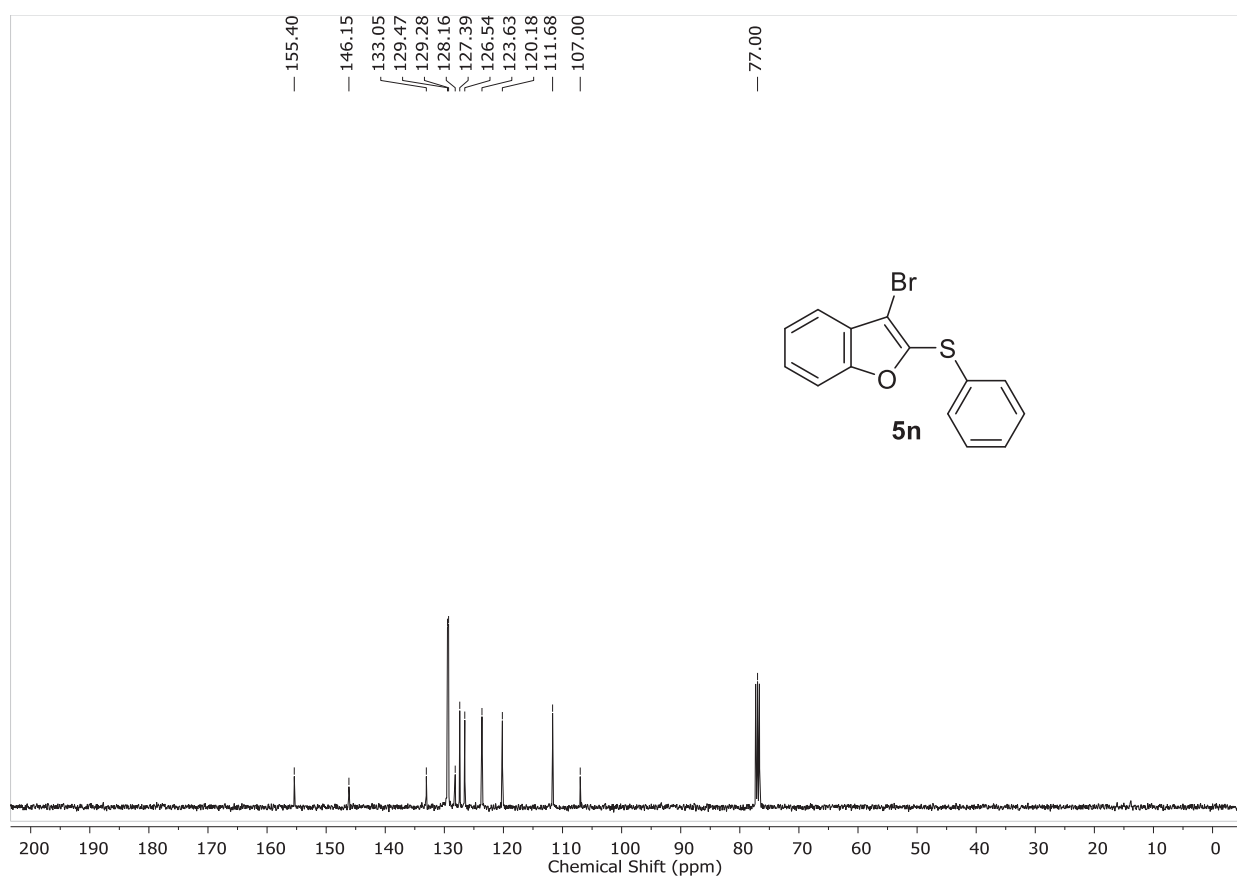


Figura 111: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **5n**.

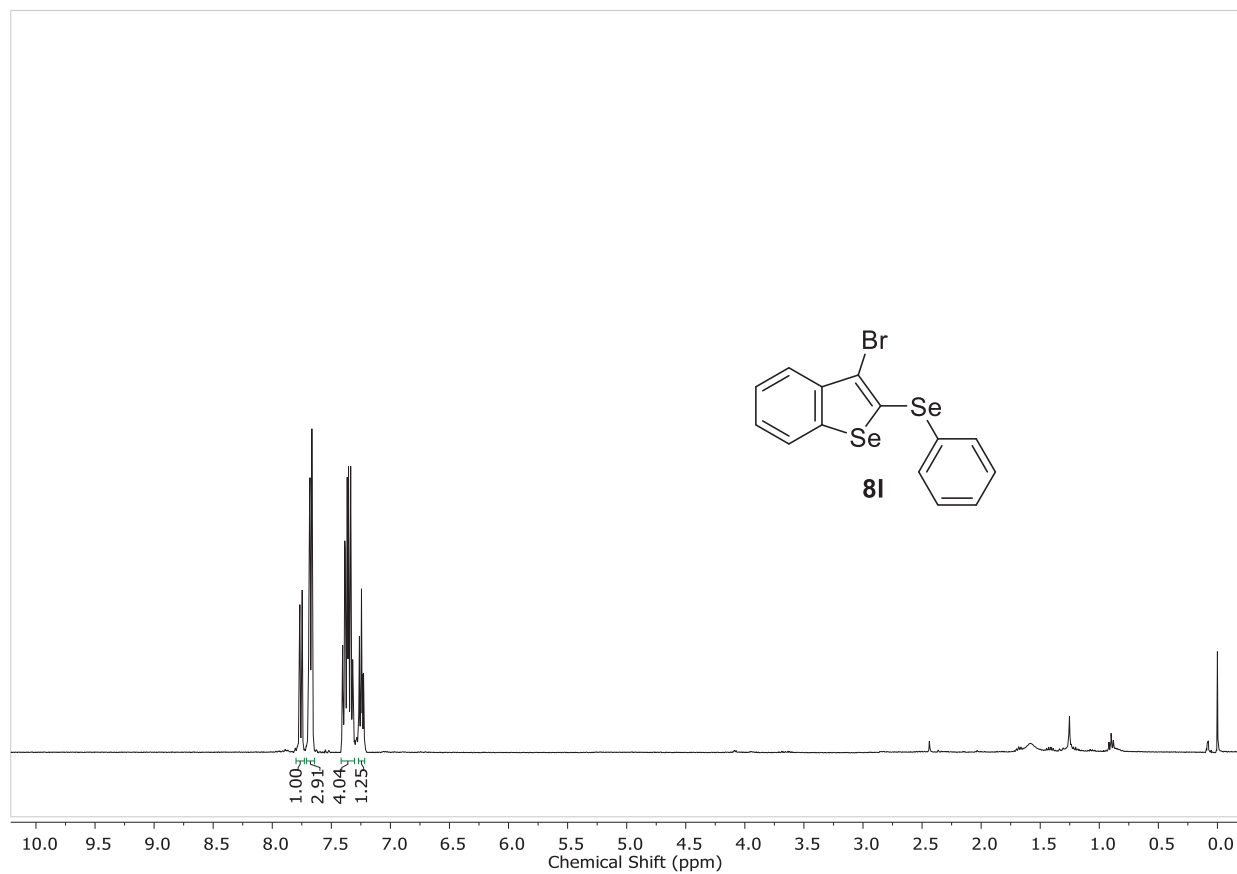


Figura 112: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **8I**.

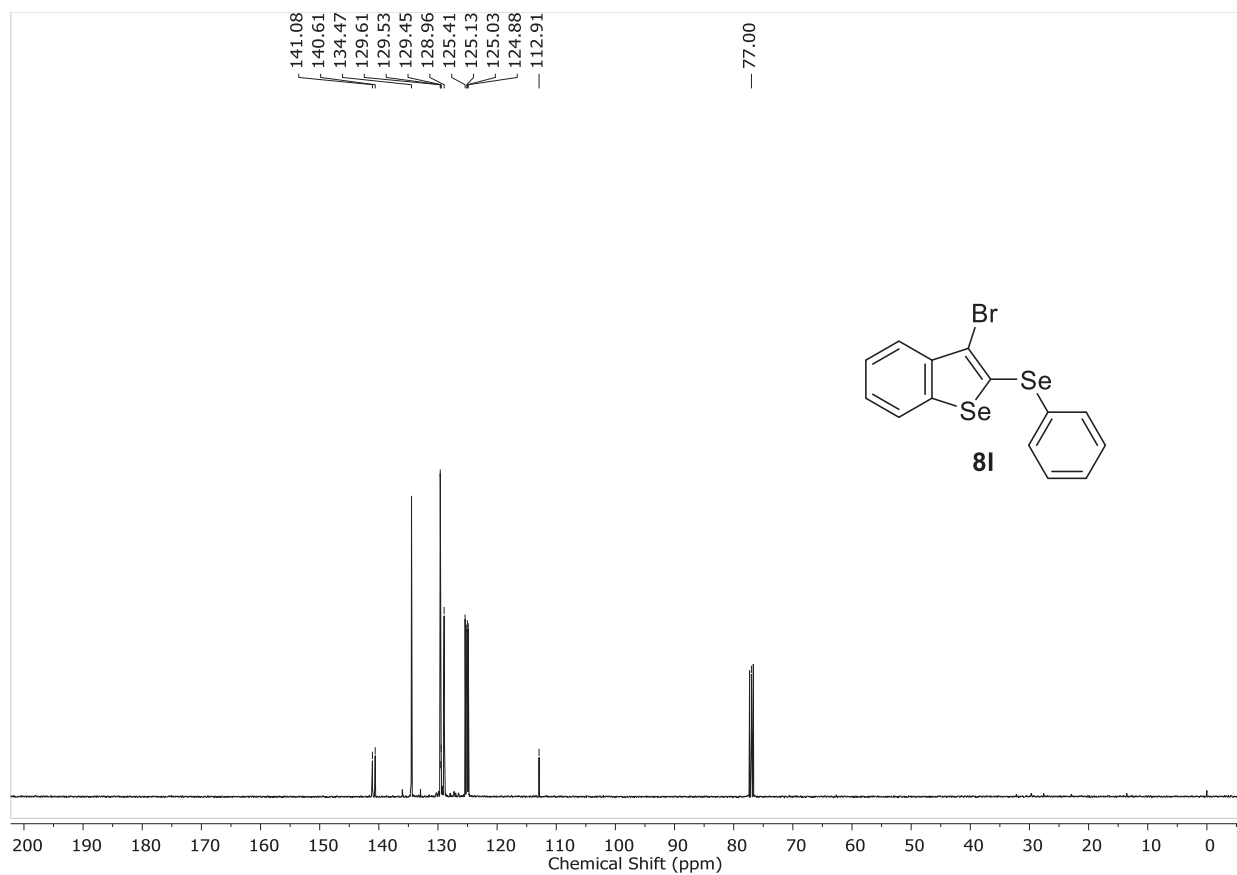


Figura 113: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **8I**.

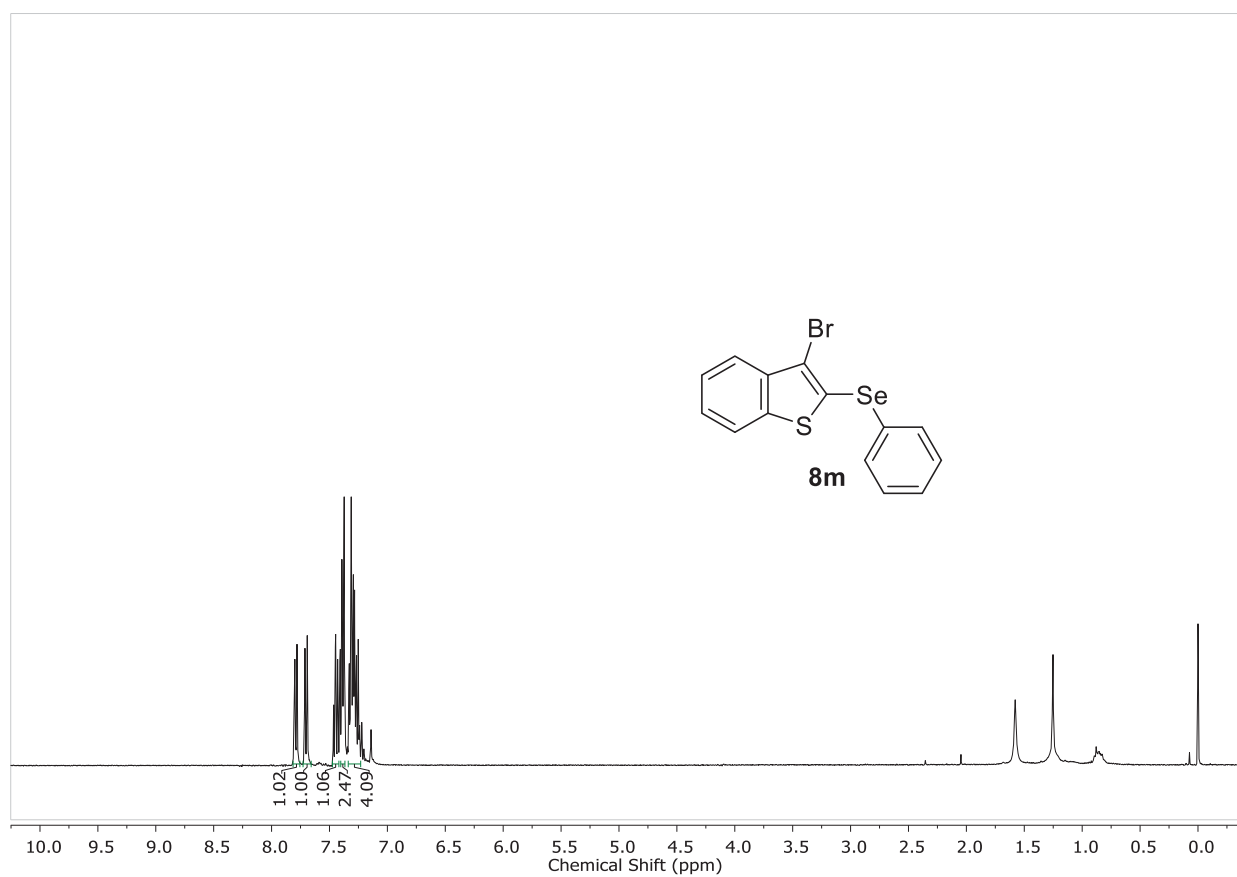


Figura 114: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **8m**.

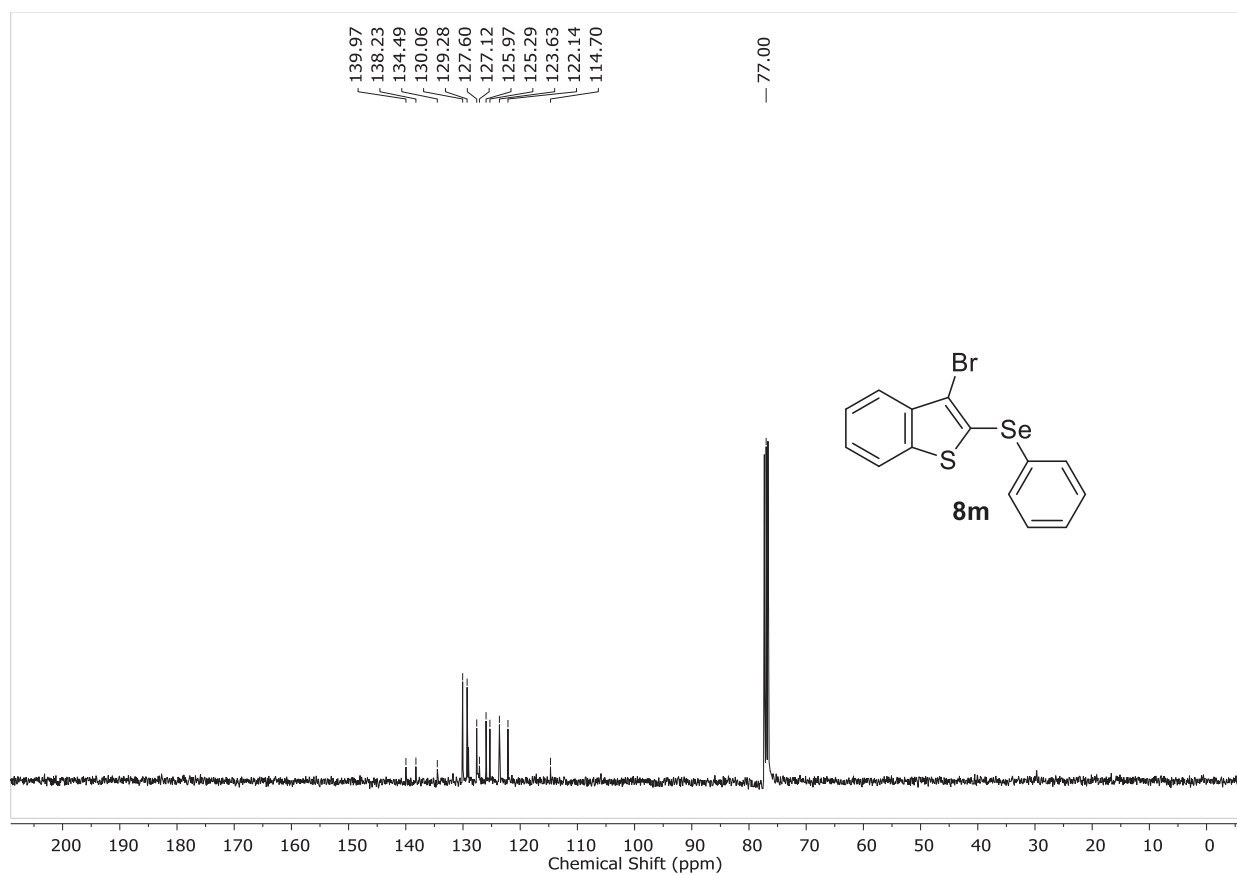


Figura 115: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **8m**.

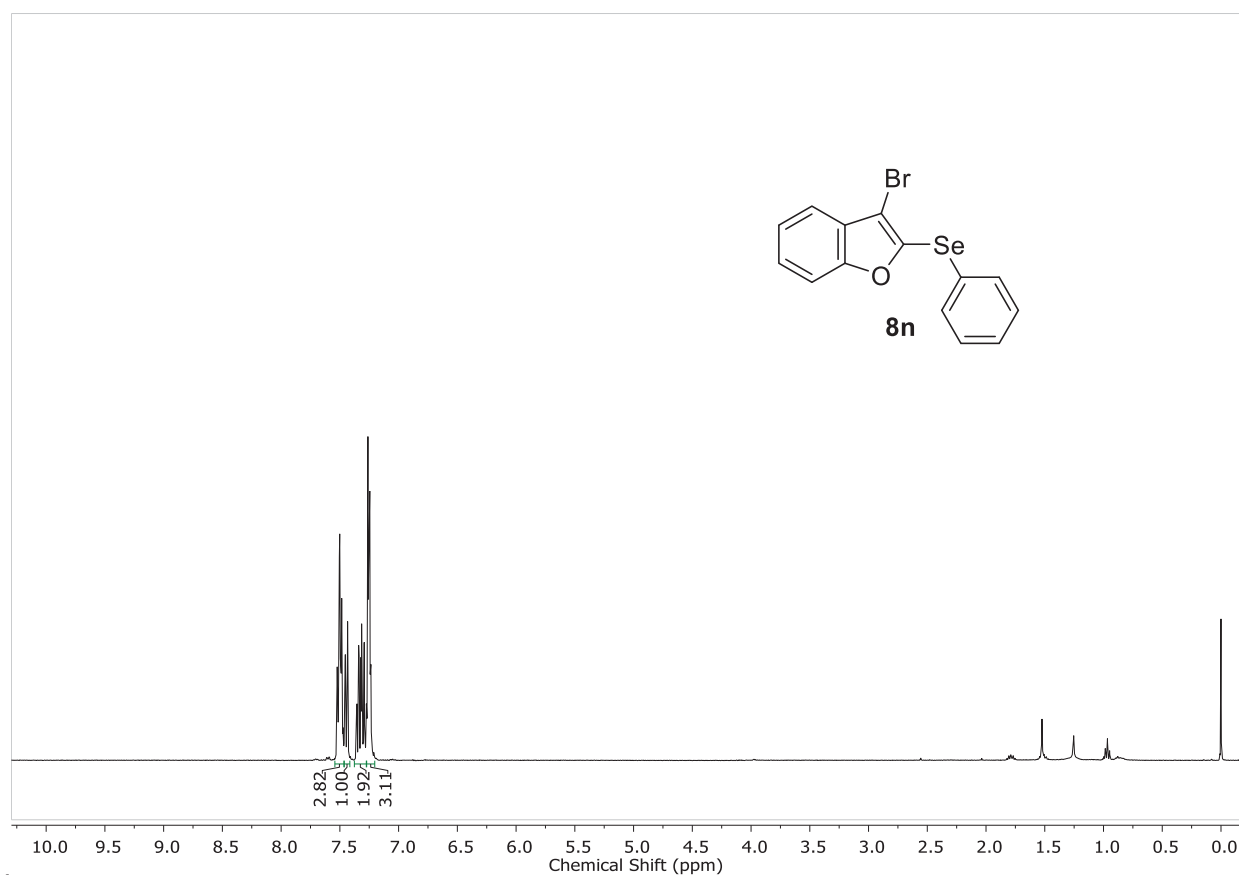


Figura 116: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **8n**.

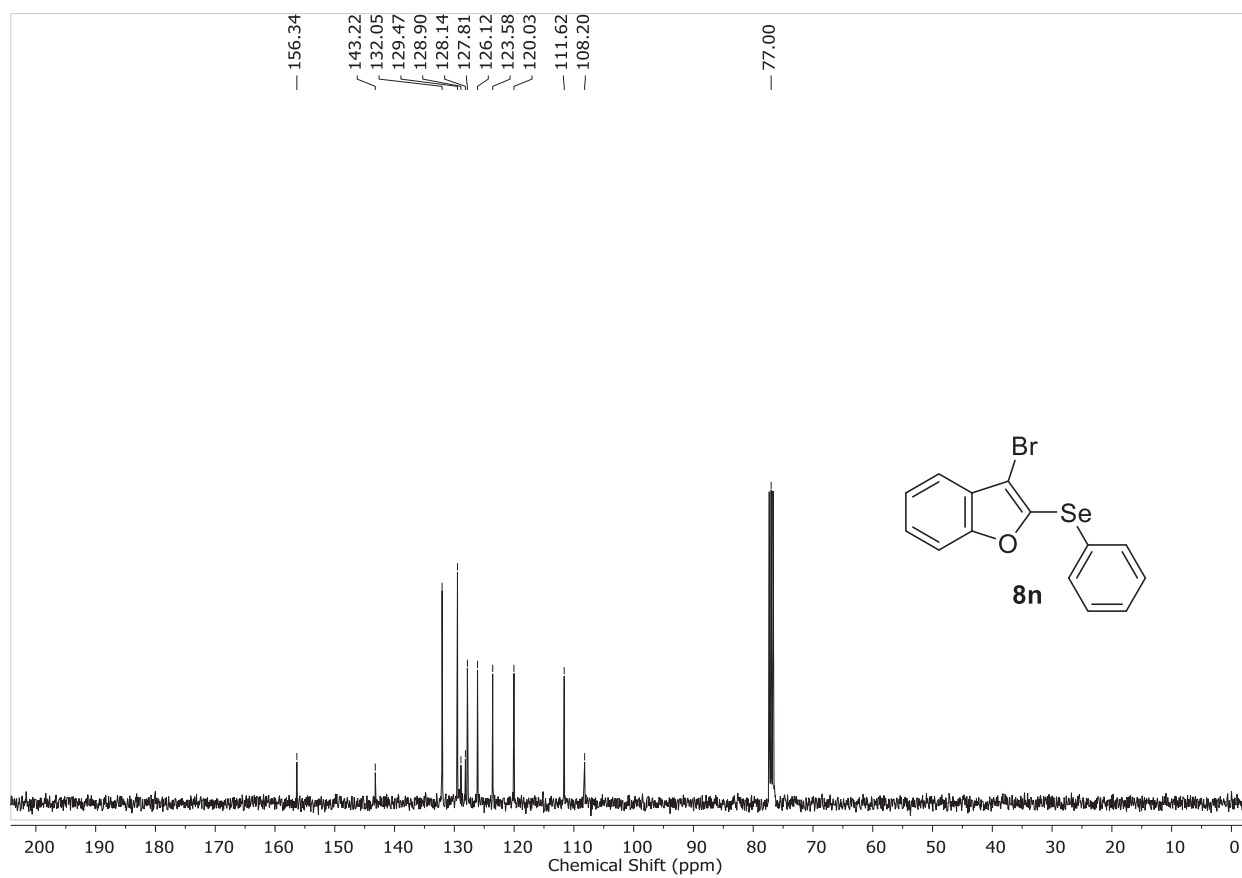


Figura 117: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **8n**.

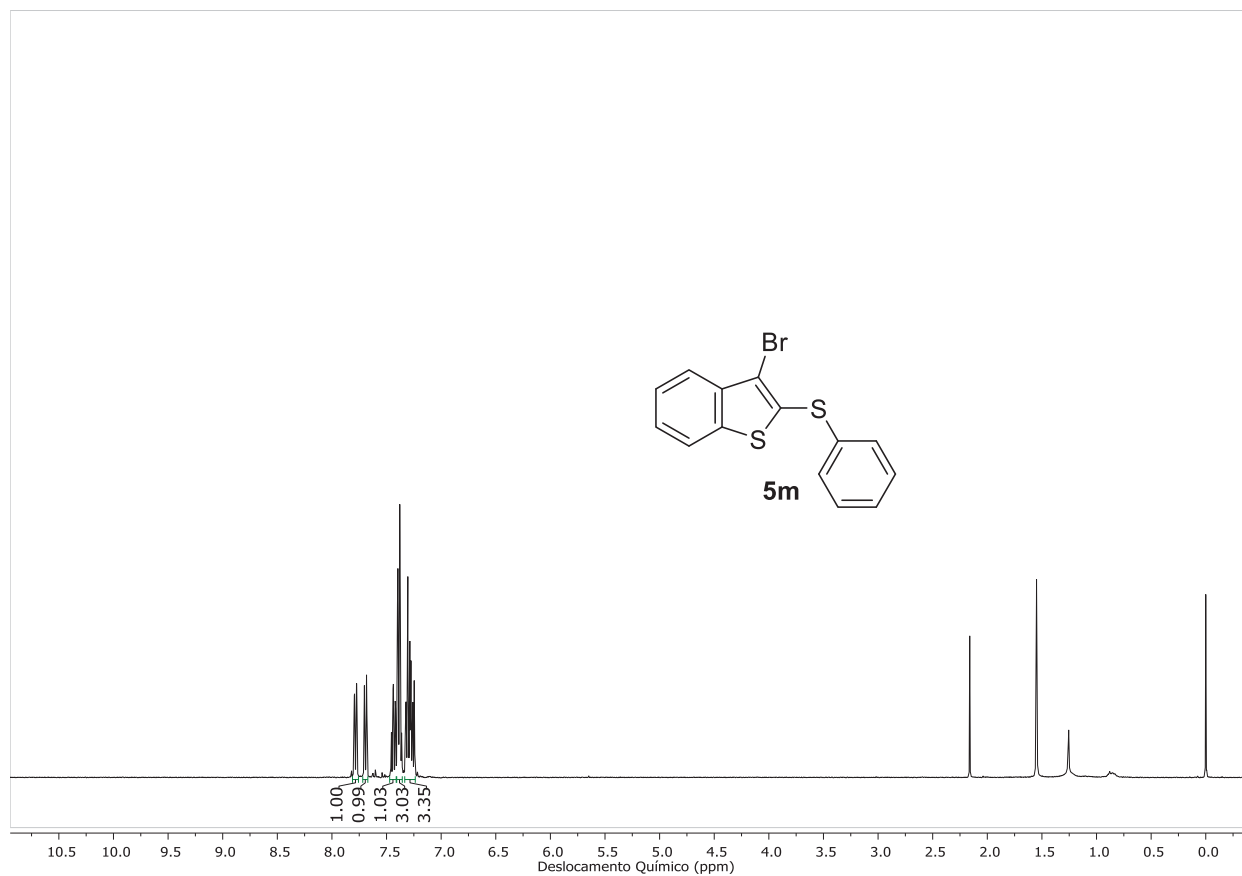


Figura 118: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **5m**.

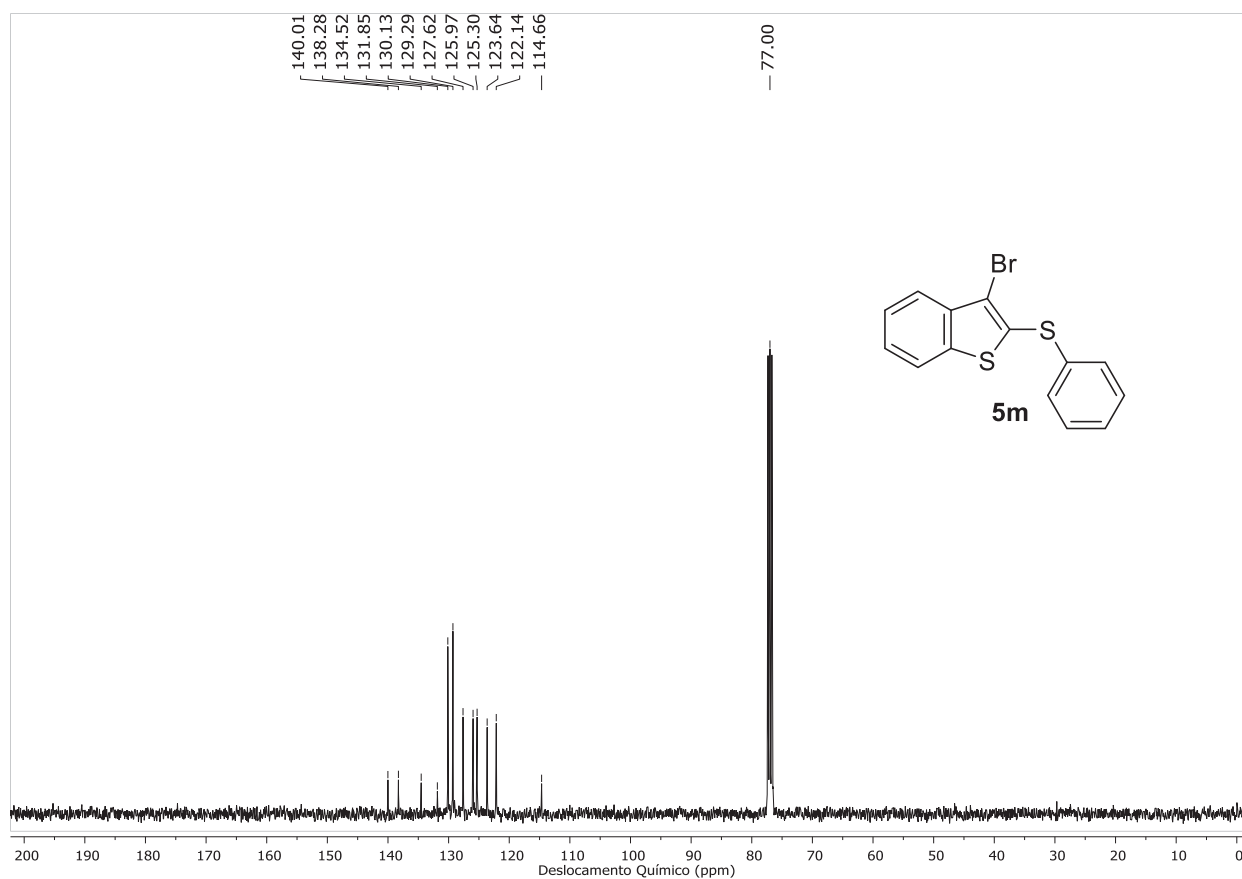


Figura 119: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto **5m**.

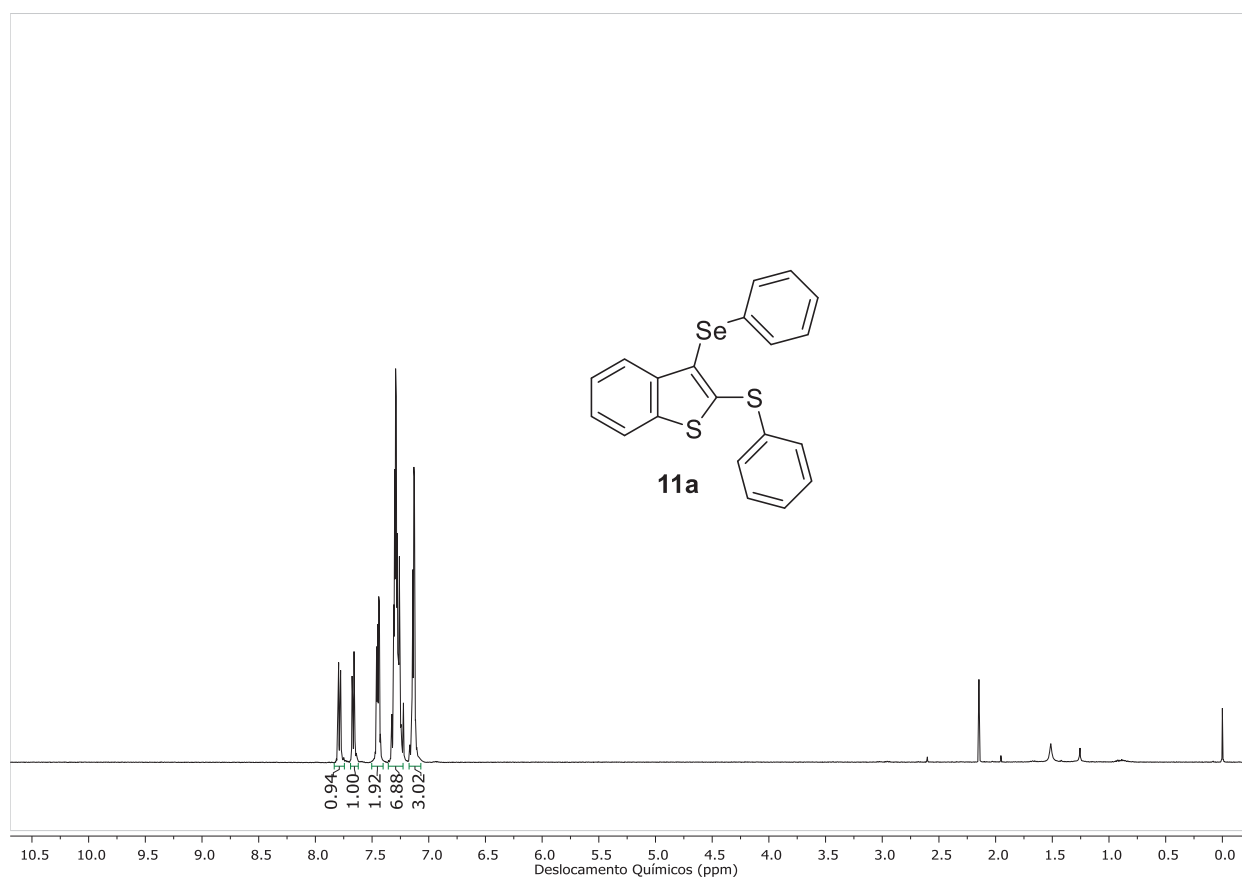


Figura 120: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 11a.

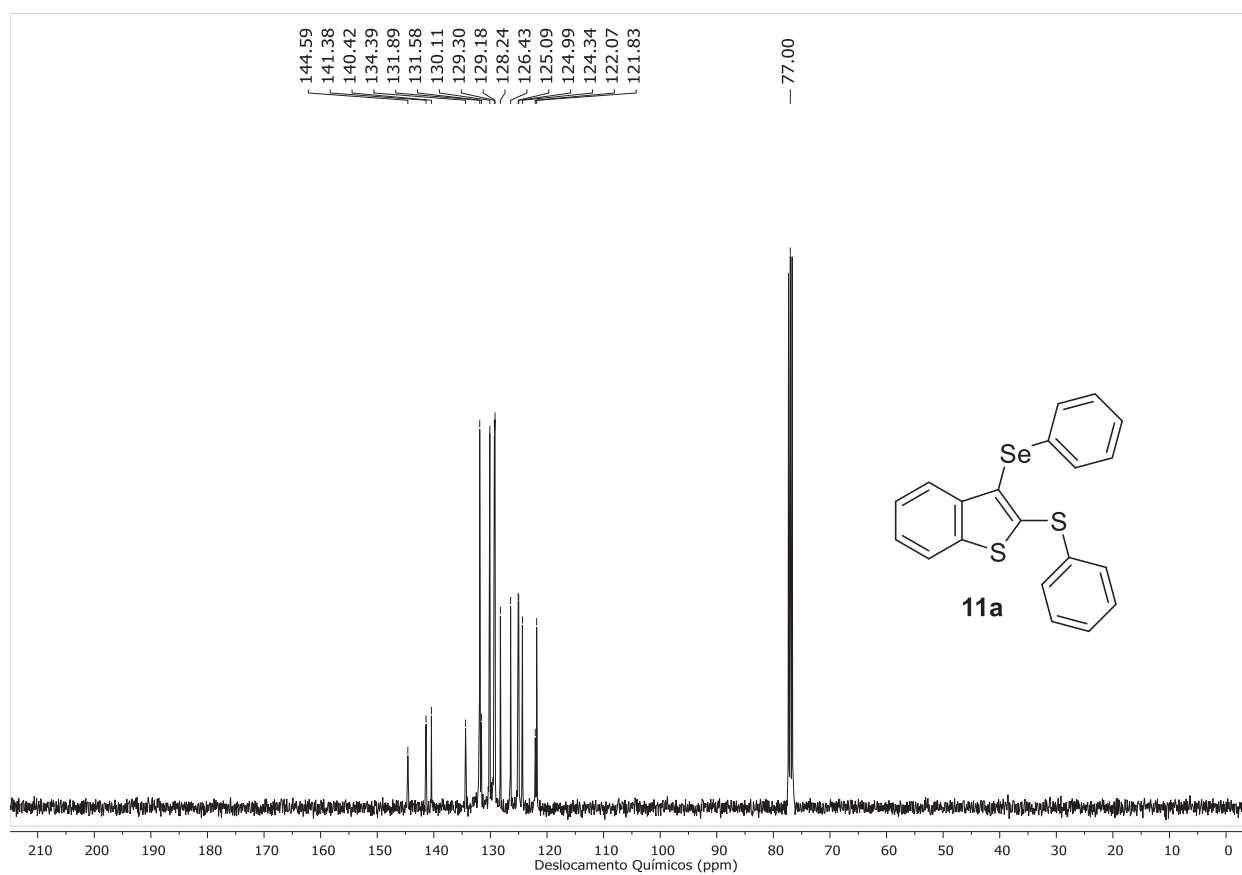


Figura 121: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) em CDCl_3 do composto 11a.

8 DIAGRAMAS ORTEP OBTIDOS

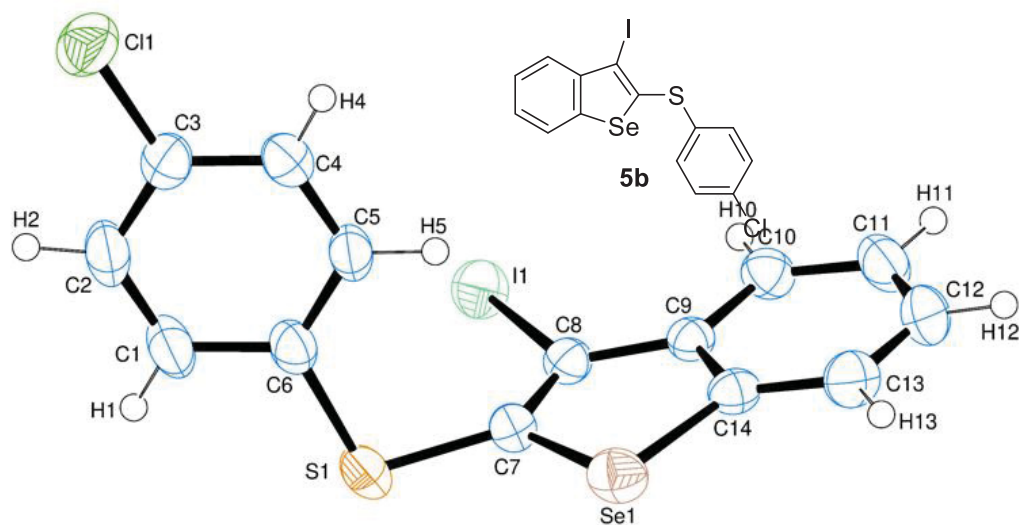


Figura 122: Diagrama ORTEP da estrutura 5b com esquema de numeração dos átomos. Os elipsoides térmicos foram representados com 50% da densidade de probabilidade eletrônica em cada átomo.

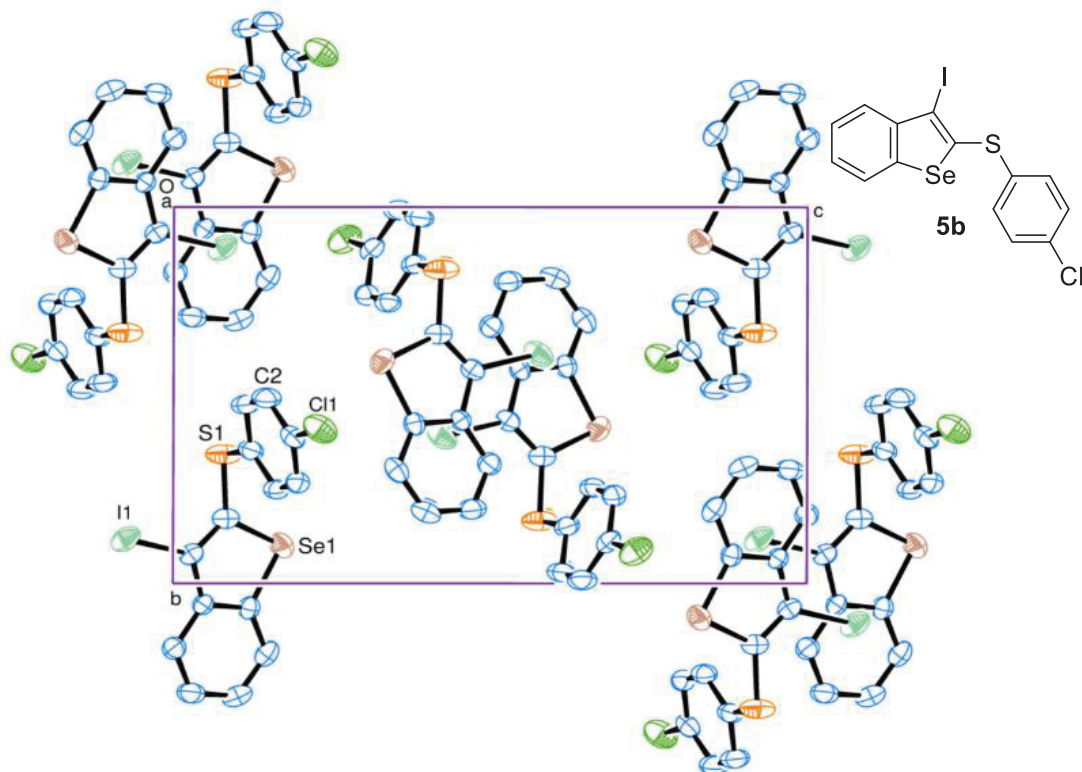


Figura 123: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo a, para o composto 5b.

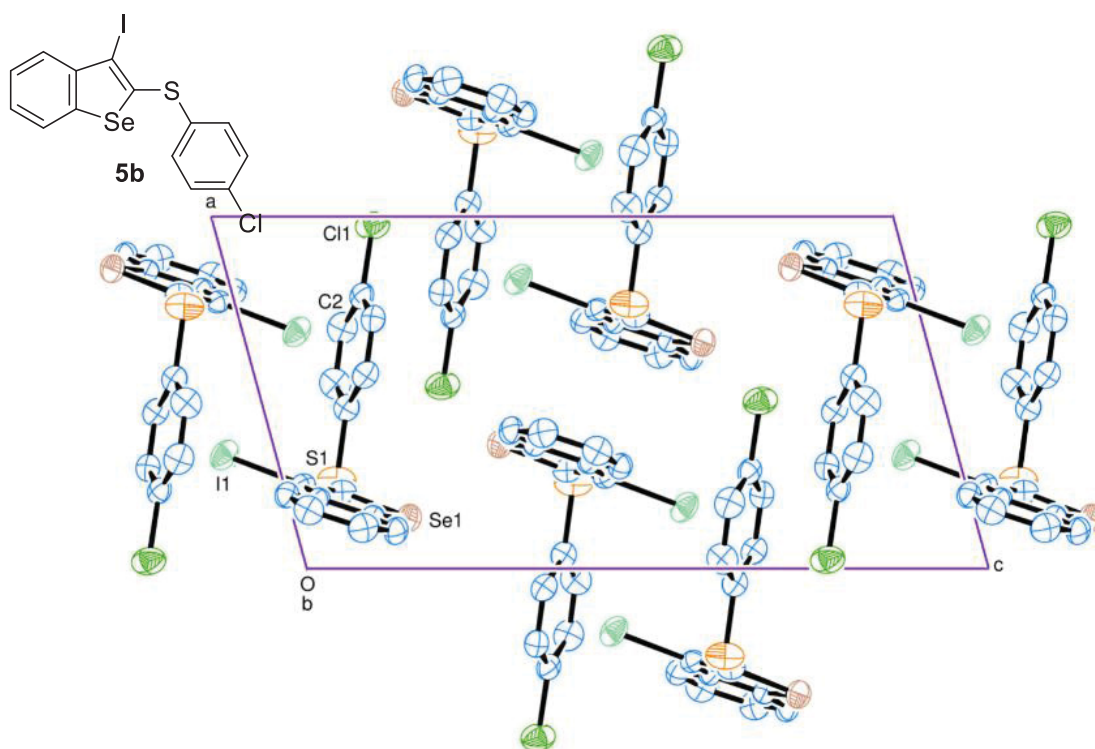


Figura 124: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo b, para o composto **5b**.

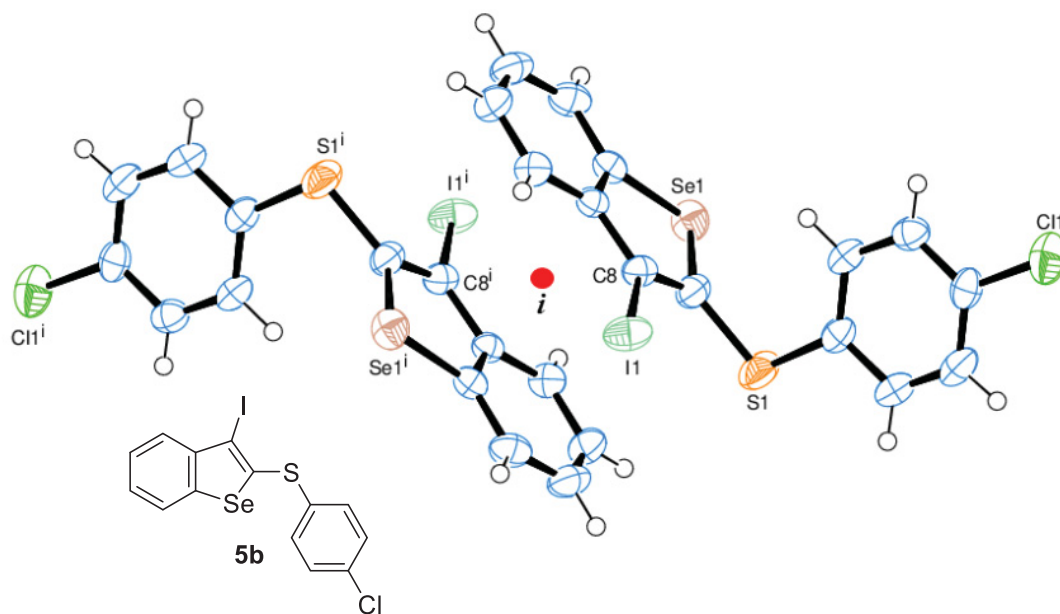


Figura 125: Empacotamento de estruturas equivalentes de simetria relacionadas por um centro de inversão i . Para o composto **5b**

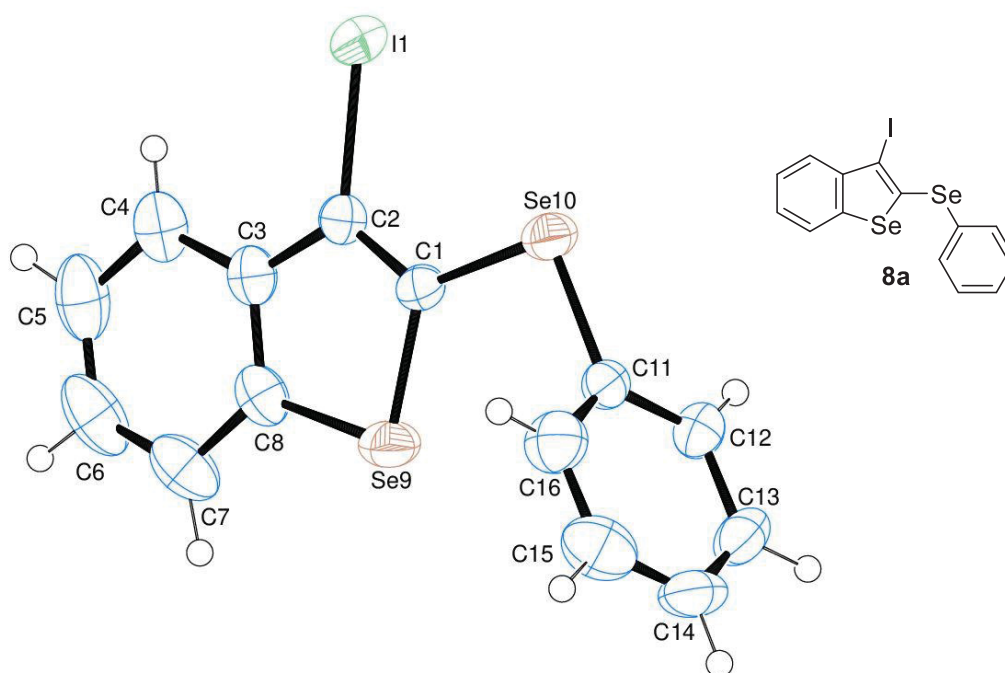


Figura 126: Diagrama ORTEP da estrutura 8a com esquema de numeração dos átomos. Os elipsoides térmicos foram representados com 50% da densidade de probabilidade eletrônica em cada átomo.

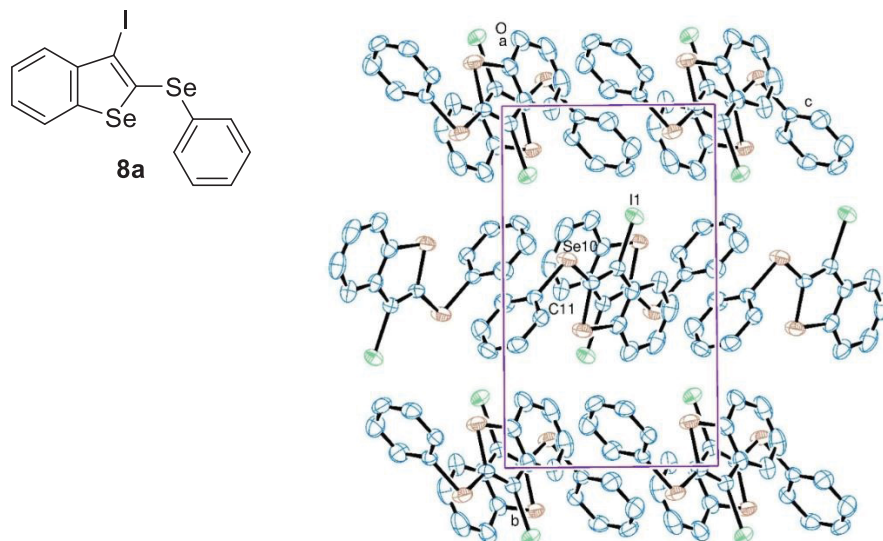


Figura 127: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo a, para o composto 8a.

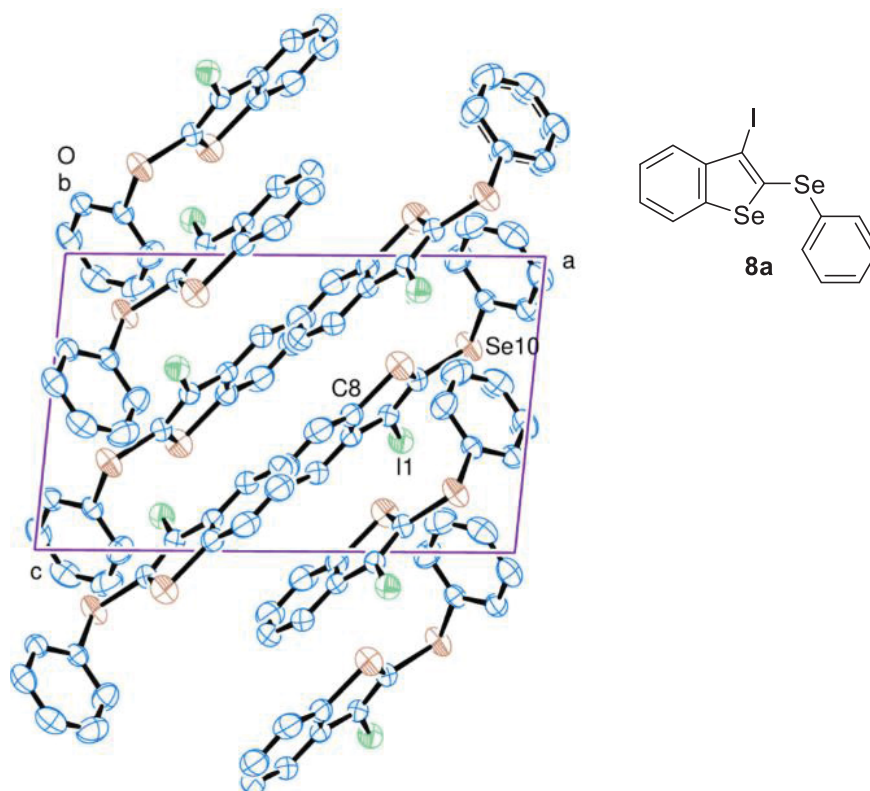


Figura 128: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo b, para o composto **8a**.

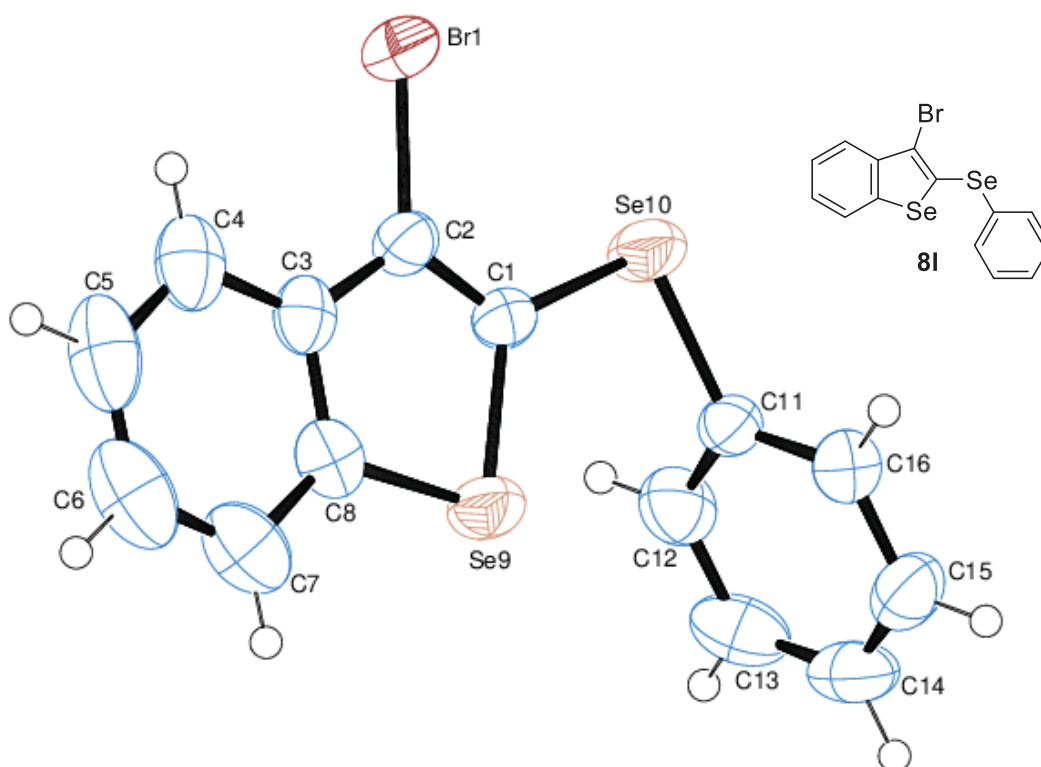


Figura 129: Diagrama ORTEP da estrutura **8I** com esquema de numeração dos átomos. Os elipsoides térmicos foram representados com 50% da densidade de probabilidade eletrônica em cada átomo.

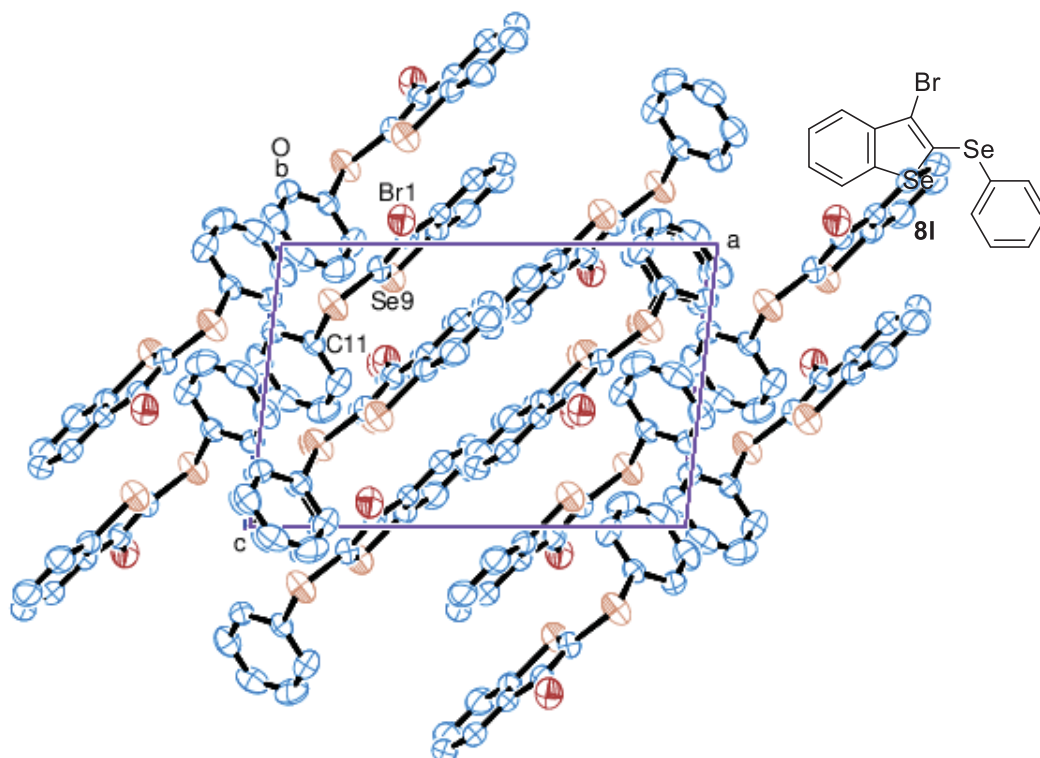


Figura 130: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo b, para o composto **8I**.

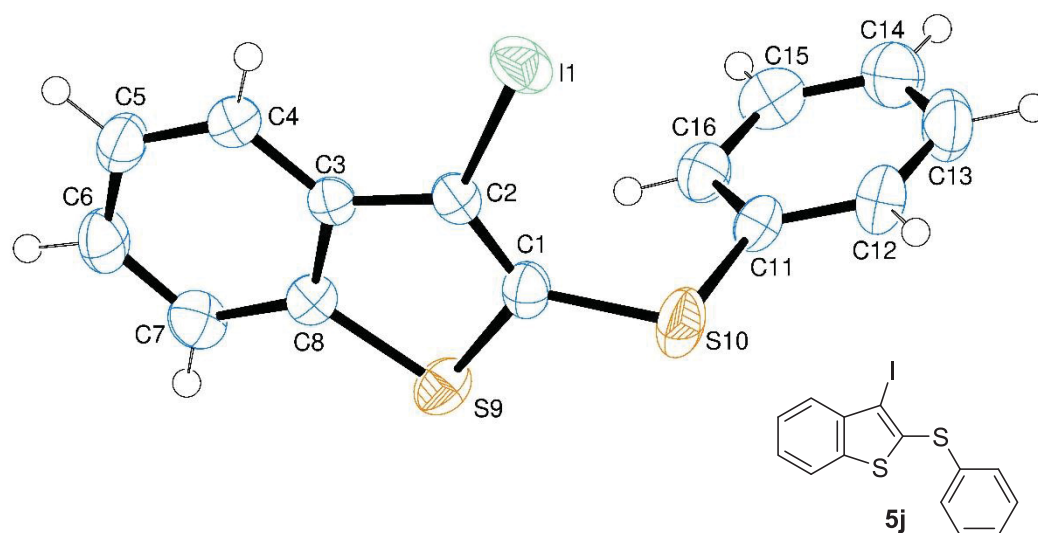


Figura 131: Diagrama ORTEP da estrutura **5j** com esquema de numeração dos átomos. Os elipsoides térmicos foram representados com 50% da densidade de probabilidade eletrônica em cada átomo.

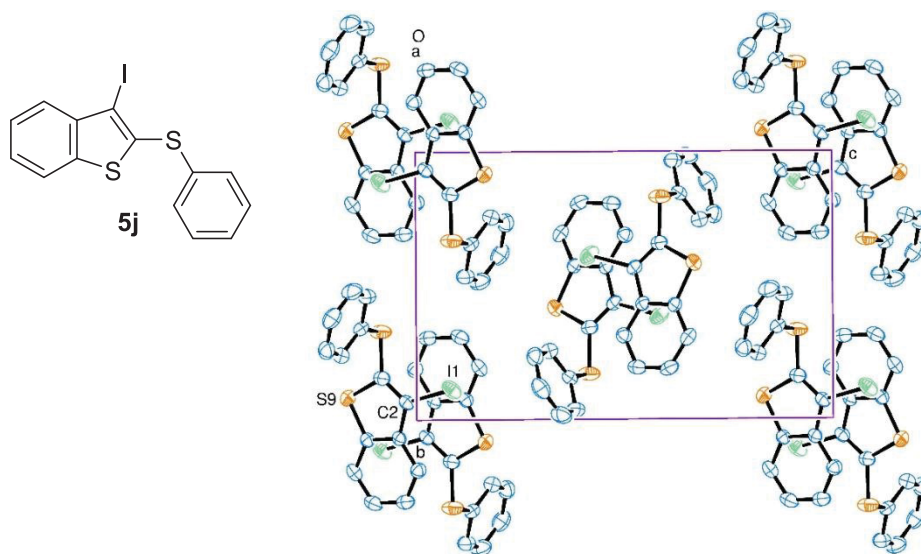


Figura 132: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo *a*, para o composto **5j**

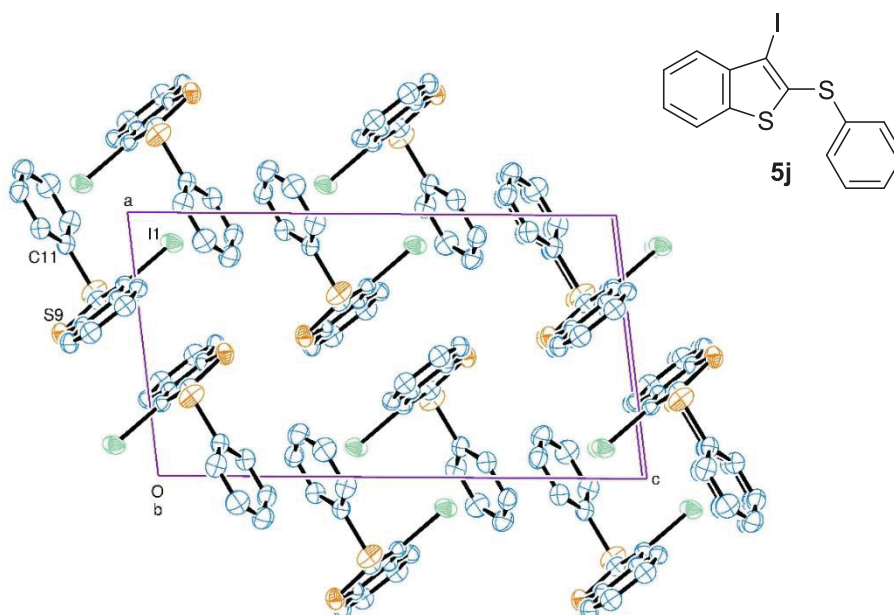


Figura 133: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo *b*, para o composto **5j**.

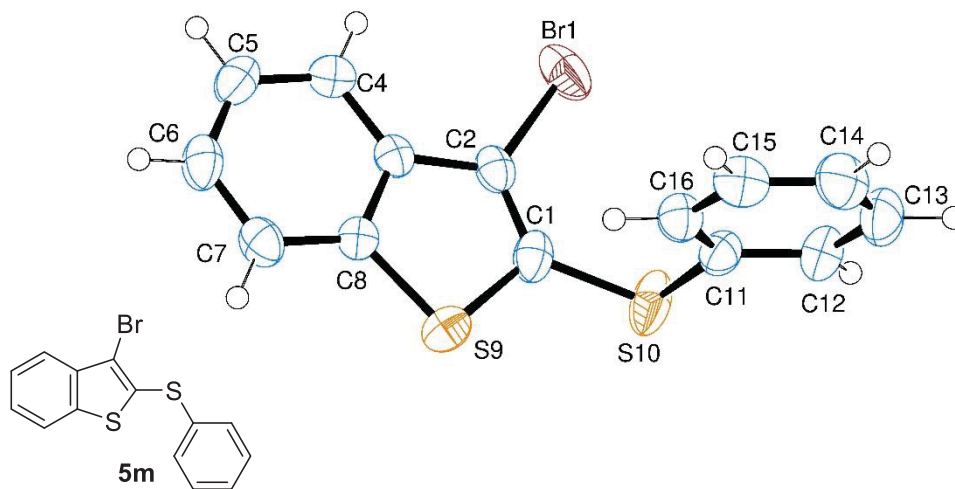


Figura 134: Diagrama ORTEP da estrutura **5m** com esquema de numeração dos átomos. Os elipsoides térmicos foram representados com 50% da densidade de probabilidade eletrônica em cada átomo.

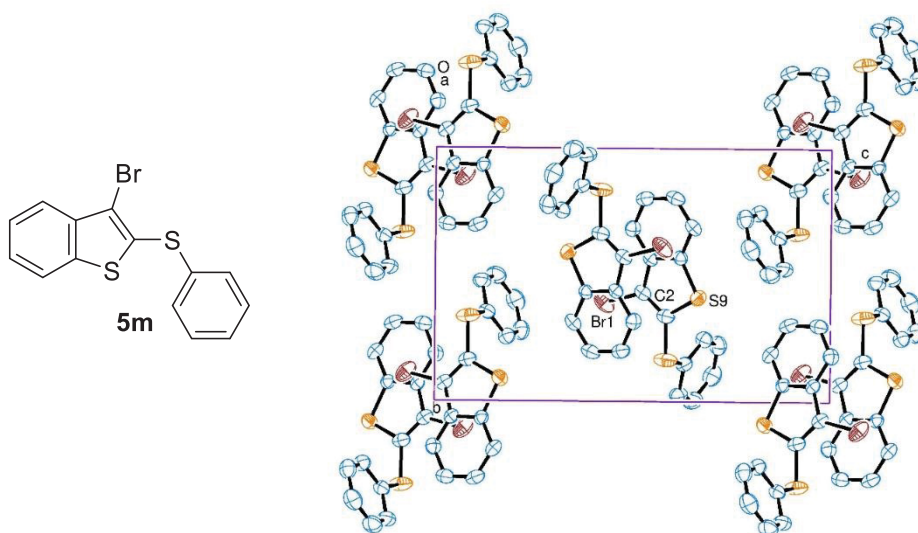


Figura 135: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo a, para o composto **5m**

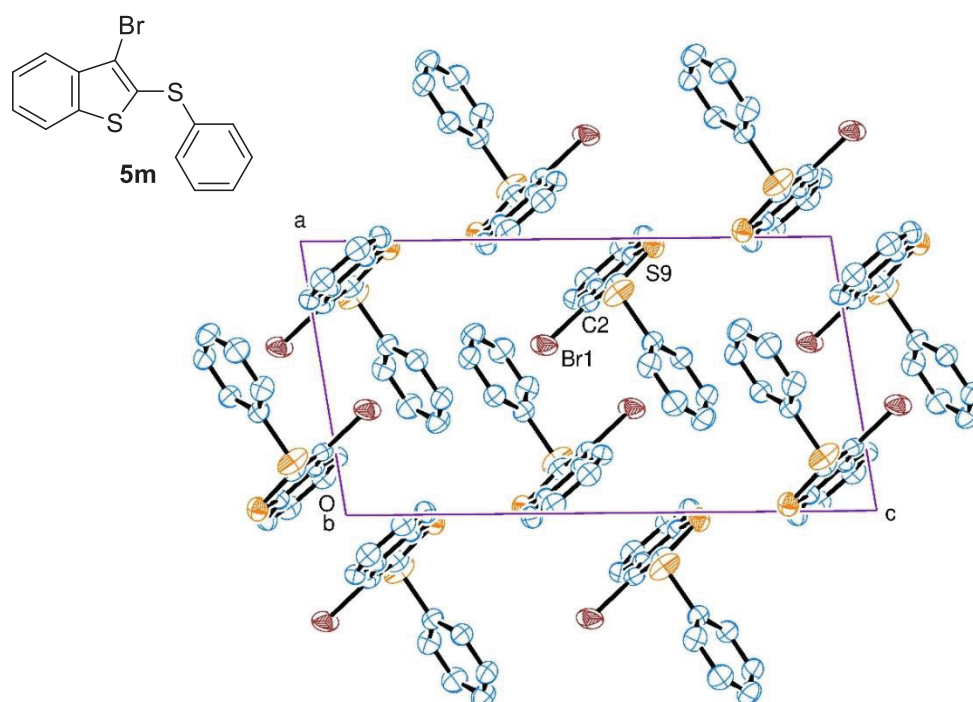
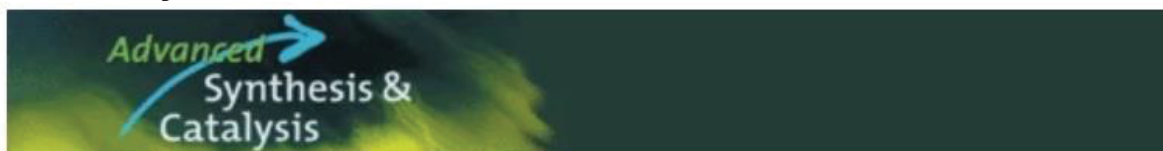


Figura 136: Empacotamento intermolecular no estado sólido visualização do eixo b, para o composto **5m**

9 PUBLICAÇÕES RELACIONADAS



Full Paper

One-Pot Synthesis of 3-Halo-2-organochalcogenylbenzo[*b*]chalcogenophenes from 1-(2,2-Dibromovinyl)-2-organochalcogenylbenzenes

Eduardo Q. Luz, Gabriel L. Silvério, Diego Seckler, David B. Lima, Francielli S. Santana, Ronilson V. Barbosa, Caroline R. Montes D'Oca, Daniel S. Rampon ✉

First published: 16 March 2021 | <https://doi.org/10.1002/adsc.202001586>

URL: <https://doi.org/10.1002/adsc.202001586>

REFERÊNCIAS

1. NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 7. ed. atual. Porto Alegre: Artmed, 2019.
2. BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos**. 3 ed., Artmed: Porto Alegre, 2015.
3. JOULE, J. A.; MILLS, K. **Heterocyclic Chemistry**. 5 ed. John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, United Kingdom, 2010.
4. KATRIZKY, A. R.; POZHARSHKII, A. F. **Handbook of Heterocyclic Chemistry**. 2 ed. Pergamon: Oxford 2000.
5. MILLER, E. L. The penicillins: a review and update. **Journal of Midwifery Womens Health** v. 47, n. 6, p. 426. 2002.
6. HUNG, I. F-N. *et. al.* Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. **The Lancet**, v. 395, n. 10238, p. 1695. 2020.
7. VANKADARI, N. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v. 56, n. 2, p.105998, 2020.
8. TAYLOR, R. D.; MACCOSS, M.; LAWSON, A. D. G. Rings on Drugs. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 57, n. 14, p. 5845, 2014.
9. LAMBERTH, C.; DINGES, J. **Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Agrochemicals**, 1 ed. Wiley/VCH: Weinheim, 2012.
10. GUO, X. X.; GU, D.; WU, Z.; ZHANG, W. Copper-catalyzed C-H functionalization reactions: efficient synthesis of heterocycles. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 3, p. 1622. 2015.
11. WU, X.; NEUMANN, H.; BELLER, Synthesis of Heterocycles via Palladium-Catalyzed Carbonylations M. **Chemical Reviews**, v. 113, n. 1, p. 1. 2013.
12. SHULZ, H.; GEROGY, U.; Ring Systems Handbook in **Chemical Abstracts** 1 ed. Springer/Verlag: Berlin Heidelberg, 1984, p.118-123.
13. LIPKUS, A. H.; WATKINS, S. P.; GENGRAS, K.; MCBRIDE, M.J.; WILL. T. J. Recent Changes in the Scaffold Diversity of Organic Chemistry As Seen in the CAS Registry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 21, p. 13948. 2019.
14. LIPKUS, A. H.; YUAN, Q.; LUCAS, K. A.; FUNK, S. A.; BARTELT, W. F.; SCHENCK, R. J. TRIPPE, A. J. Structural Diversity of Organic Chemistry. A Scaffold Analysis of the CAS Registry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 12, p. 4443. 2008.
15. SEGAWA, Y.; MAEKAWA, T.; ITAMI, K. Synthesis of extended π -systems through C-H activation. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 1, p. 66, 2015.

16. GENSCHE, T.; HOPKINSON, M. N.; GLORIUS, F.; WENCEL-DELORD, J. Mild metal-catalyzed C–H activation: examples and concepts, **Chemical Society Reviews**. v. 45, p. 2900. 2016.
17. JUANG, S. H. *et al.* D-501036, a novel selenophene-based triheterocycle derivative, exhibits potent in vitro and in vivo antitumoral activity which involves DNA damage and ataxia telangiectasia–mutated nuclear protein kinase activation. **Molecular Cancer Therapeutics**. v. 6, n. 1, p. 193. 2007.
18. WILHELM, E. A.; JESSE, C. R.; PRIGOL, M.; ALVES, D.; SCHUMACHER, R. F.; NOGUEIRA, C. W. 3-Alkynyl selenophene protects against carbon-tetrachloride-induced and 2-nitropropane-induced hepatic damage in rats. **Cell Biology and Toxicology**. v. 26, n.6, p. 569. 2010.
19. WILHELM, E. A.; GAI, B. M.; SOUZA, A. C. G.; BORTOLATTO, C. F.; ROEHRS, J. A.; NOGUEIRA, C. W. Involvement of GABAergic and glutamatergic systems in the anticonvulsant activity of 3-alkynyl selenophene in 21 day-old rats. **Molecular and Cellular Biochemistry**. v. 365, p.175, 2012.
20. WILHELM, E. A.; JESSE, C. R.; BORTOLATTO, C. F.; NOGUEIRA, C. W.; SAVEGNAGO, L. Anticonvulsant and antioxidant effects of 3-alkynyl selenophene in 21-day-old rats on pilocarpine model of seizures. **Brain Research Bulletin**. v. 79, n. 5, p. 281. 2009.
21. ARSENYAN, P.; PEALGE, E.; BELYAJKOV, S.; SHESTAKOVA, I.; JASCHENKO, E.; DOMRACHEVA, I.; POPELIS, J. Synthesis, structure and cytotoxicity of 3-C, N, S, Se substituted benzo[b]selenophene derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 46, n. 8, p. 3434. 2011.
22. ZHANG, S.; WANG, Z.; HU, Z.; LI, C.; TANG, C.; CARLSON, K. E.; LUO, J.; DONG, C.; KATZENELLENBOGEN, J. A.; HUANG, J.; ZHOU, H.-B. Selenophenes: Introducing a New Element into the Core of Non-Steroidal Estrogen Receptor Ligands. **ChemMedChem**. v. 12, n. 3, p. 235. 2017.
23. SHAH, R.; VERMA, P. K. Therapeutic importance of synthetic thiophene. **Chemistry Central Journal**. v. 12, p. 137. 2018.
24. PARK, U. S.; KALE, T. S.; NAM, C.-Y.; CHOIB, D.; GRUBBS, R. B. **Chemical Communication**. v. 50, p. 7964. 2014.
25. TSAI, C.-E.; YU, R.-H.; LIN, F.-J.; LAI, Y.-Y.; HSU, J.-Y.; CHENG, S.-W.; HSU, C.-S.; CHENG, Y.-J. Synthesis of a 4,9-Didodecyl Angular-Shaped Naphthodiselenophene Building Block To Achieve High-Mobility Transistors. **Chemistry of Materials**. v. 28, n. 14, 5121, 2016.
26. TAKIMIYA, K.; OSAKA, I.; MORI, T.; NAKANO, M.; Organic Semiconductors Based on Benzothieno[3,2-*b*][1]benzothiophene Substructure. **Accounts of Chemical Research**. v. 47, n. 5, p. 1493. 2014.
27. NAKANO, M.; NAKANO, K.; TAKIMIYA, K.; TAJIMA, K. Two isomeric perylenothiophene diimides: physicochemical properties and applications in organic semiconducting devices **Journal of Materials Chemistry C**, v. 7, p. 2267. 2019.
28. SHAHJAD, B. R.; BHARDWAJ, D.; MISHRA, A.; PATRA, A. Synthesis and Characterization of Benzodithiophene–Chalcogenophene Based Copolymers: A

Comparative Study of Optoelectronic Properties and Photovoltaic Applications. **Macromolecular Chemistry and Physics**. v. 218, n. 14, p.1700038. 2017.

29. KERI, R. S.; CHAND, K.; BUFAGUMPI, S.; SAMAPPA, S. B.; PATIL, S. A.; NAGAHRA, B. H. An overview of benzo[b]thiophene-based medicinal chemistry **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 138, p.1002. 2017.

30. WEI, J.; MENG, D.; ZHANG, L.; WANG, Z. Lateral Extension of a Benzodithiophene System: Construction of Heteroacenes Containing Various Chalcogen. **Chemistry – An Asian Journal**. v. 12, n. 15 p.1879. 2017.

31. ZANI, F.; VICINI, P.; INCERTI, M. Synthesis and antimicrobial properties of 2-(benzylidene-amino)-benzo[d]isothiazol-3-ones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 2, p. 135. 2004.

32. WU, B.; YOSHIKAI, N. Recent developments in synthetic methods for benzo[b]heteroles **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, p. 5402. 2016.

33. SKHIRI, A.; SALEM, R. B.; SOULÉ, J-F.; DOUCET, H. Access to (Hetero)arylated Selenophenes via Palladium-catalysed Stille, Negishi or Suzuki Couplings or C–H Bond Functionalization Reaction **ChemCatChem**, v. 9, p. 2895. 2017.

34. LEONEL, G.; BACK, D. F.; ZENI, G. Synthesis of 3-Substituted Chalcogenophene-Fused Indoles from 2-Alkynylindoles. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 362, p. 585. 2019

35. ZHENG, B.; HUO, L. Recent advances of dithienobenzodithiophene-based organic semiconductors for organic electronics. **Science China Chemistry**. v. 64, n. 3, p. 358, 2021.

36. LEE, S. M.; LEE, H. R.; DUTTA, G. LEE, J.; OH, J. H.; YANG, G. Furan-flanked diketopyrrolopyrrole-based chalcogenophene copolymers with siloxane hybrid side chains for organic field-effect transistors. **Polymer Chemistry**. v. 10, p. 2854. 2019.

37. TAKIMIYA, K.; Y. KUNUGI, Y.; KONDA, Y.; H. EBATA, H.; Y. TOYOSHIMA, Y.; OTSUBO, T. 2,7-Diphenyl[1]benzoselenopheno[3,2-b][1]benzoselenophene as a Stable Organic Semiconductor for a High-Performance Field-Effect Transistor. **Journal of the American Chemical Society**. v. 128, n. 9, p. 3044. 2006.

38. TAKIMIYA, K.; Y. KUNUGI, Y. KONDA, Y.; NIIHARA, N.; OTSUBO, T. 2,6-Diphenylbenzo[1,2-b:4,5-b']dichalcogenophenes: A New Class of High-Performance Semiconductors for Organic Field-Effect Transistors. **Journal of the American Chemical Society**. v. 126, n. 16, p. 5084. 2004.

39. EBATA, H.; TAKAFUMI, I.; MIYAZAKI, E.; TAKIMIYA, K.; IKEDA, M.; KUWABARA, H.; YUI, T. Highly Soluble [1]Benzothieno[3,2-b]benzothiophene (BTBT) Derivatives for High-Performance, Solution-Processed Organic Field-Effect Transistors. **Journal of the American Chemical Society**. v. 129, n. 51, p. 2224. 2007.

40. Ashraf, R. S. *et. al.* Chalcogenophene Comonomer Comparison in Small Band Gap Diketopyrrolopyrrole-Based Conjugated Polymers for High-Performing Field-Effect Transistors and Organic Solar Cells. **Journal of the American Chemical Society**. v. 137, n. 3, p. 1314. 2015.

-
41. AN, Y.; OH, J.; CHEN, S.; LEE, B.; LEE, S. M.; HAN, D.; YANG, C. Effects of incorporating different chalcogenophene comonomers into random acceptor terpolymers on the morphology and performance of all-polymer solar cells. **Polymer Chemistry**, v. 9, p. 593. 2018.
42. ZAMPETTI, A.; MINOTTO, A.; SQUEO, B. M.; GREGORIOU, V. G.; ALLARD, S.; SCHERF, U.; CHOCHOS, C. L.; CACIALLI, F. Highly Efficient Solid-State Near-infrared Organic Light-Emitting Diodes incorporating A-D-A Dyes based on α,β -unsubstituted "BODIPY" Moieties. **Scientific Reports**. v. 7, p.1611. 2017.
43. ARSENYAN, P *et. al.* Synthesis and Performance in OLEDs of Selenium-Containing Phosphorescent Emitters with Red Emission Color Deeper Than the Corresponding NTSC Standard. **Inorganic Chemistry**. v. 58, n. 15, p, 1074. 2019.
44. MEI, J.; DIAO, Y.; APPLETON, A. L.; FANG, L.; BAO, Z. Integrated Materials Design of Organic Semiconductors for Field-Effect Transistors. **Journal of the American Chemical Society**. v. 135, n. 18, p. 6724. 2013.
45. BUJAK, P.; KULSZEWICZ-BAJER I.; ZAGORKA, M.; MAUREL, V.; WIELGUS, I.; PRON, A. **Chemical Society Reviews**. v. 42, p. 8895. 2013.
46. HAYASHI, Y. Pot economy and one-pot synthesis. **Chemical Science**. v. 7, p. 866. 2016.
47. ISHIKAWA, H.; SUZUKI, T.; HAYASHI, Y. High-Yielding Synthesis of the Anti-Influenza Neuramidase Inhibitor (-)-Oseltamivir by Three "One-Pot" Operations. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 48, n. 7, p. 1304. 2009.
48. WU, G.; YIN, W.; SHEN, H. C.; HUANG, Y. One-pot synthesis of useful heterocycles in medicinal chemistry using a cascade strategy. **Green Chemistry**. v. 14, p. 580. 2012.
49. ACHARYA, A.; KUMAR, S. V.; SARAIHA, B.; IIA, H. One-Pot Synthesis of Functionalized Benzo[*b*]thiophenes and Their Hetero-Fused Analogues via Intramolecular Copper-Catalyzed S-Arylation of In Situ Generated Enethiolates. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 5, p. 2884. 2015.
50. ROERHS, J. A.; PISTOIA, R. A.; BACK, D. F.; ZENI, G. Three-Step One-Pot Synthesis of Imidazo[2,1-*b*]chalcogenazoles via Intramolecular Cyclization of *N*-Alkynylimidazoles. **Advanced Synthesis & Catalysis**. v. 354, p. 1791. 2019.
51. SAHU, S. N. *et. al.* One pot synthesis of tetrasubstituted thiophenes: [3 + 2] annulation strategy. **RSC Advances**, v. 5, p. 36979. 2015.
52. KASHIKI, T. *et. al.* One-pot Synthesis of Benzo[*b*]thiophenes and Benzo[*b*]selenophenes from *o*-Halo-Substituted Ethynylbenzenes: Convenient Approach to Mono-, Bis-, and Tris-Chalcogenophene-Annulated Benzenes. **Organic Letters**. v. 11, p. 2473. 2009.
53. THOMAE, D.; PERSPICACE, E.; HENRYON, D.; Xu, Z.; SCHNEIDER, S.; HESSE, S.; KIRSCH, G.; SECK, P. One-pot synthesis of new tetrasubstituted thiophenes and selenophenes. **Tetrahedron**. v. 65, n. 50, p. 10453. 2009.

54. Kingston, C.; Palkowitz, M. D.; Takahira, Y.; Vantourout, J. C.; Peters, B. K.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. A Survival Guide for the "Electro-curious". **Accounts of Chemical Research**. v. 53, n. 1, p. 72. 2020.
55. ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. **Green Chemistry: Theory and Practice**, 1. Ed. Oxford University Press: New York, 1998.
56. EICHER, T.; HAUPTMANN, S. **The Chemistry of Heterocycles**, 7. Ed.; Wiley-VCH Verlag, 2003.
57. PAEGLE, E.; DOMRACHEVA, I.; TUROVSKA, B.; PETROVA, M.; KANEPE-LAPSA, I.; GULPE, A.; LIEPNISH, E.; ARSENYAN, P. Natural-Antioxidant-Inspired Benzo[b]selenophenes: Synthesis, Redox Properties, and Antiproliferative Activity. **Chemistry – An Asian Journal**, v. 11, n. 13, p. 1929. 2016.
58. ARSENYAN, P.; PAEGLE, E.; BELYAKOV, S.; SHESTAKOVA, I.; JASCHENKO, E.; DOMRACHEVA, I.; POPELIS, J. Synthesis, structure and cytotoxicity of 3-C, N, S, Se substituted benzo[b]selenophene derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 46, n. 8, p. 3434. 2011.
59. GAI, B. M.; STAIN, A. L.; ROEHRS, J. A.; BILHERI, F. N.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Synthesis and antidepressant-like activity of selenophenes obtained via iron(III)-PhSeSePh-mediated cyclization of Z-selenoenynes. **Organic Biomolecular Chemistry** 798. v. 10, p. 798, 2012.
60. SCOTT, S. A.; SPENCER, C. T.; O'REILLY, M. C.; BROWN, A. K.; LAVIERI, R. R.; CHO, C.; JJUNG, D.; LAROCK, R. C.; BROWN, H. A.; LINDSLEY, C. W. Discovery of Desketoraloxifene Analogues as Inhibitors of Mammalian, *Pseudomonas aeruginosa*, and NAPE Phospholipase D Enzymes. **ACS Chemical Biology**. v. 10, n. 2, p. 421. 2015.
61. ARSENYAN, P.; PAEGLE, E.; DOMRACHEVA, I.; GULPE, A.; KANEPE-LAPSA, I.; SHESTAKOVA, I. Selenium analogues of raloxifene as promising antiproliferative agents in treatment of breast cancer. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 87, n. 24, p. 471, 2014.
62. ABE, M.; MORI, T.; OSAKA, I.; SUGIMOTO, K.; Takimiya, K. Thermally, Operationally, and Environmentally Stable Organic Thin-Film Transistors Based on Bis[1]benzothieno[2,3-d:2',3'-d']naphtho[2,3-b:6,7-b']dithiophene Derivatives: Effective Synthesis, Electronic Structures, and Structure–Property Relationship. **Chemistry of Materials**. v. 27, n. 14, 5049, 2015.
63. SAITO, M.; OSAKA, I.; SUZUKI, Y.; TAKIMIYA, K.; OKABE, T.; IKEDA, S.; ASANO, T. Highly Efficient and Stable Solar Cells Based on Thiazolothiazole and Naphthobisthiadiazole Copolymers. **Scientific Reports**. v. 5, p.14202. 2015.
64. MALIAKAL, A.; RAGHAVACHARI, K.; KATZ, H.; CHANDROSS, E.; SIEGRISTS, T. Photochemical Stability of Pentacene and a Substituted Pentacene in Solution and in Thin Films. **Chemistry of Materials**. v. 16, n. 24, p. 4980, 2004.
65. SHINAMURA, S.; OSAKA, I.; MIYAZAKI, E.; TAKIMIYA, K. Air-Stable and High-Mobility Organic Semiconductors Based on Heteroarenes for Field-Effect Transistors **Heterocycles**, v. 83, n. 6, p. 1187. 2011.

66. BRÉDAS, J.-L.; BELJONNE, D.; COROPCEANU, V.; CORNIL, J. Charge-Transfer and Energy-Transfer Processes in π -Conjugated Oligomers and Polymers: A Molecular Picture **Chemical Reviews**, v.104, n. 11 p. 4971. 2004.
67. SCHIESSER, C. H.; SUTEJ, K. Homolytic substitution at selenium: A convenient synthesis of benzoselenophenes. **Tetrahedron Letters**. v. 33, n. 35, p. 5137. 1992.
68. HARI, D. P.; HERING, T.; KÖNIG, B. Visible Light Photocatalytic Synthesis of Benzothiophenes. **Organic Letters**. v. 14, n. 20, p. 5334. 2012.
69. YANG, D.; YAN, K.; WEI, W.; TIAN, L.; LI, Q.; YOU, J.; WANG, H. Metal-free *n*-Et₄NBr-catalyzed radical cyclization of disulfides and alkynes leading to benzothiophenes under mild conditions. **RSC Advances**. v. 4, p. 48547. 2014.
70. WAN, D.; YANG, Y.; LIU, X.; LI, M.; ZHAO, S.; YOU, J. Radical Cyclization of Arenesulfonyl Chlorides and Alkynes: A Rapid Access to π -Conjugated Benzothiophenes. **European Journal of Organic Chemistry**. v. 2016, n. 1, p. 55. 2016.
71. NETO, B. A. D.; CARVALHO, P. H. P. R.; CORREA, P. H. P. R. Benzothiadiazole Derivatives as Fluorescence Imaging Probes: Beyond Classical Scaffold, **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 6, p. 1560, 2015.
72. XU, J.; YU, X.; YAN, J.; SONG, Q. Synthesis of 3-(Arylsulfonyl)benzothiophenes and Benzoselenophenes via TBHP-Initiated Radical Cyclization of 2-Alkynylthioanisoles or -selenoanisoles with Sulfinic Acids. **Organic Letters**. v. 19, n. 23, p. 6292. 2017.
73. SASHIDA, H.; SADAMORI, K.; TSUCHIYA, T. A Convenient One-Pot Preparation of Benzo[*b*]tellurophenes,-selenophenes, and -thiophenes from *o*-Bromoethynylbenzenes **Synthetic Communication**, v. 28, n. 4, p. 713. 1998.
74. GUILARTE, V.; FERNANDEZ-RODRÍGUEZ, M. A.; GARCÍA-GARGÍA, P.; HERNANDO, E.; SANS, R. A Practical, One-Pot Synthesis of Highly Substituted Thiophenes and Benzo[*b*]thiophenes from Bromoenynes and *o*-Alkynylbromobenzenes. **Organic Letters**. v. 13, n. 19, p. 5100. 2011.
75. OECHLSE, P.; HOU, P.; FLORKE, U.; PARADIES, J. Concise Synthesis of Dithiophene Derivatives by a Palladium- Catalyzed Multiple C–S Cross Coupling/Cyclization Sequence. **Advanced Synthesis & Catalysis**. v. 358, n. 23. p. 3770. 2016.
76. OECHLSE, P.; FLORKE, U.; EGOLD, H.; PARADIES, J. Heteroacene Synthesis through C–S Cross-Coupling/5-endo-dig Cyclization **Chemistry – A European Journal**, v. 22, n. 13, p. 18559. 2016.
77. Nakamura, I.; Sato, T.; Terada, M.; Yamamoto, Y. Gold-Catalyzed Cyclization of (ortho-Alkynylphenylthio)silanes: Intramolecular Capture of the Vinyl–Au Intermediate by the Silicon Electrophile, **Organic Letters**, v. 9, n. 20, p. 4081, 2007.
78. SATO, T.; NAKAMURA, I.; TERADA, M. Platinum-Catalyzed Multisubstituted Benzo[*b*]selenophene Synthesis. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2009, n. 32, p. 5509, 2009.
79. YOSHIKAY, N.; WU, B. Versatile Synthesis of Benzothiophenes and Benzoselenophenes by Rapid Assembly of Arylzinc Reagents, Alkynes, and Elemental Chalcogens. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 52, n. 40, p. 10496. 2013.

80. KESHARWANI, T.; GIRAUDY, K. A.; MORGAN, J. L.; KORNMAN, C.; OLAITAN, A. D. Green synthesis of halogenated thiophenes, selenophenes and benzo[*b*]selenophenes using sodium halides as a source of electrophilic halogens, **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 7, p. 638, 2017.
81. WALTER, C.; FALLOWS, N.; KESHARWANI, T. Copper-Catalyzed Electrophilic Chlorocyclization Reaction Using Sodium Chloride as the Source of Electrophilic Chlorine, **ACS Omega**, v. 4, n. 4, p. 6538, 2019.
82. MASUYA, Y.; TOBISA, M.; CHATANI, N. Palladium-Catalyzed Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzothiophenes via the Annulation of Aryl Sulfides with Alkynes, **Organic Letters**, v. 18, n. 17, p. 4312, 2016.
83. LAROCK, R. C.; KGUN E. Y. Synthesis of indoles via palladium-catalyzed heteroannulation of internal alkynes, **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 17, p. 6689, 1991.
84. BELETSKAYA, I. P.; ANANIKOV, V. P. Transition-Metal-Catalyzed C–S, C–Se, and C–Te Bond Formation via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions, **Chemical Reviews**, v. 111, n. 3, p. 1596, 2011.
85. TIETZE, L. F. **Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis**. Wiley-VCH, Göttingen, 2013.
86. ZENG, W.; JIANG, H.; HUANG, L.; SUN, Y.; CHE, Z.; LI, X. Facile synthesis of benzofurans via copper-catalyzed aerobic oxidative cyclization of phenols and alkynes, **Chemical Communications**, v. 49, p. 6611, 2013.
87. KAIDA, H.; SATOH, T.; HIRANO, K.; MIURA, M. Synthesis of Thieno[3,2-*b*]benzofurans by Palladium-catalyzed Intramolecular C–H/C–H Coupling, **Chemistry Letters**, v. 44, n. 8, p. 1125, 2015.
88. LOTZ, M. D.; CAMASSO, N. M.; CANTY, A. J. SANFORD, M. S. Role of Silver Salts in Palladium-Catalyzed Arene and Heteroarene C–H Functionalization Reactions, **Organometallics**, v. 36, n. 1, p. 165, 2017.
89. PAEGLE, E.; BELYAKOV, S.; ARSENYAN, P. An Approach to the Selenobromination of Aryl(thienyl)alkynes: Access to 3-Bromobenzo[*b*]selenophenes and Selenophenothiophenes, **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2014, n. 18, p. 3831, 2014.
90. PAEGLE, E.; BELYAKOV, S.; PETROVA, S.; LIEPINSH, L.; ARSENYAN, P. Cyclization of Diaryl(hetaryl)alkynes under Selenobromination Conditions: Regioselectivity and Mechanistic Studies, **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 20, p. 4381, 2015.
91. PAEGLE, E.; DOMRACHEVA, I.; TUROVSKA, B.; PETROVA, M.; KABEPE-LAPSA, I.; GULPE, A.; LIEPINSH, E.; ARSENYAN, P. Natural-Antioxidant-Inspired Benzo[*b*]selenophenes: Synthesis, Redox Properties, and Antiproliferative Activity, **Chemistry – An Asian Journal**, v. 11, n. 13 p.1929, 2016.

92. GODOI, B.; SCHUMACHER, R. F.; ZENI, G. Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 4, p. 2937, 2011.

GUPTA, A.; FLYNN, B. L. Linear and Angular Heteroacenes from Double-Electrophilic Cyclization (DEC) and DEC-Reductive Elimination of Diynes. **Organic Letters**, v. 19, n. 8, p. 1939, 2017.

CASOLA, K. K.; GOMES, M. R.; BACK, D. F.; ZENI, G. Electrophilic Cyclization Involving Carbon–Selenium/Carbon–Halide Bond Formation: Synthesis of 3-Substituted Selenophenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 12, p. 6706, 2018.

LAROCK, R. C. Synthesis of Heterocycles and Carbocycles by Electrophilic Cyclization of Alkynes. In **Acetylene Chemistry, Biology and Material Science**, Wiley-VCH: New York, p. 51-59, 2005.

93. AGGARWAL, T.; KUMAR, S.; VERMA, A. K. Iodine-mediated synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 32, p. 7639, 2016.

GUPTA, A.; FLYNN, B. L. Linear and Angular Heteroacenes from Double-Electrophilic Cyclization (DEC) and DEC-Reductive Elimination of Diynes. **Organic Letters**, v. 19, n. 8, p. 1939, 2017.

(h) RODRIGUEZ, F.; FAÑANÁS, F. J.; Electrophilic Cyclizations. em **Handbook of Cyclization Reactions**, MA. S., Ed.; Wiley-VHC: Weinheim, p. 951-990, 2009.

MEHTA, S.; LAROCK, R. C. Iodine/Palladium Approaches to the Synthesis of Polyheterocyclic Compounds. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 5, p. 1652, 2010.

(k) YUE, D.; YAO, T.; LAROCK, R. C. Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[*b*]furans by the Palladium-Catalyzed Coupling of *o*-Iodoanisoles and Terminal Alkynes, Followed by Electrophilic Cyclization. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 25, p. 10292, 2005.

94. ALABUGIN, I. V.; GILMORE, K. Finding the right path: Baldwin “Rules for Ring Closure” and stereoelectronic control of cyclizations. **Chemical Communications**, v. 49, n. 96, p. 11246, 2013.

95. GILMORE, K.; MOHAMED, R. K.; ALABUGIN, I. V. The Baldwin rules: revised and extended: Baldwin: Revised, Extended. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 6, n. 5, p. 487, 2016.

96. ALABUGIN, I. V.; GILMORE, K.; MANOHARAN, M. Rules for Anionic and Radical Ring Closure of Alkynes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 32, p. 12608, 2011.

97. GILMORE, K.; ALABUGIN, I. V. Cyclizations of Alkynes: Revisiting Baldwin’s Rules for Ring Closure. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 11, p. 6513–6556, 2011.

98. BARLUENGA, J.; TRINCADO, M.; RUBIO, E.; GONZÁLEZ, J. M. IPy2BF4-Promoted Intramolecular Addition of Masked and Unmasked Anilines to Alkynes: Direct Assembly of 3-Iodoindole Cores. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 42, n. 21, p. 2406, 2003.

99. YUE, D.; LAROCK, R. C. Synthesis of 3-Iodoindoles by Electrophilic Cyclization of *N,N*-Dialkyl-2-(1-alkynyl)anilines. **Organic Letters**, v. 6, n. 6, p. 1037, 2004.
100. YUE, D.; YAO, T.; LAROCK, R. C. Synthesis of 3-Iodoindoles by the Pd/Cu-Catalyzed Coupling of *N,N*-Dialkyl-2-iodoanilines and Terminal Acetylenes, Followed by Electrophilic Cyclization. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 1, p. 62, 2006.
101. KNIGHT, D. W.; REDFERN, A. L.; GILMORE, J. An approach to 2,3-dihydropyrroles and β -iodopyrroles based on 5-endo-dig cyclisations. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 5, p. 622, 2002.
102. YOSHIDA, M.; AL-AMIN, M.; SHISHIDO, K. Synthesis of substituted 3-iodopyrroles by electrophilic cyclization of propargylic aziridines. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 46, p. 6268, 2009.
103. YUE, D.; YAO, T.; LAROCK, R. C. Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[*b*]furans by the Palladium-Catalyzed Coupling of *o*-Iodoanisoles and Terminal Alkynes, Followed by Electrophilic Cyclization. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 25, p. 10292, 2005.
104. ARCADI, A.; CACCHI, S.; FABRIZI, G.; MARINELLI, F.; MORO, L. A New Approach to 2,3-Disubstituted Benzo[*b*]furans from *o*-Alkynylphenols via 5-endo-dig-iodocyclisation/Palladium-Catalysed Reactions. **Synlett**, v. 1999, n. 9, p. 1432, 1999.
105. MANARIN, F.; ROEHRS, J. A.; GAY, R. M.; et al. Electrophilic Cyclization of 2-Chalcogenealkynylanisoles: Versatile Access to 2-Chalcogen-benzo[*b*]furans. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 5, p. 2153, 2009.
106. GAY, R. M.; MANARIN, F.; SCHNEIDER, C. C.; et al. FeCl₃-Diorganyl Dichalcogenides Promoted Cyclization of 2-Alkynylanisoles to 3-Chalcogen Benzo[*b*]furans. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 16, p. 5701, 2010.
107. SNIADY, A.; WHEELER, K. A.; DEMBINSKI, R. 5-Endo-Dig Electrophilic Cyclization of 1,4-Disubstituted But-3-yn-1-ones: Regiocontrolled Synthesis of 2,5-Disubstituted 3-Bromo- and 3-Iodofurans. **Organic Letters**, v. 7, n. 9, p. 1769, 2005.
108. YUE, D.; LAROCK, R. C. Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[*b*]thiophenes via Palladium-Catalyzed Coupling and Electrophilic Cyclization of Terminal Acetylenes, **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 6, p. 1905, 2002.
109. BUI, C. T.; FLYNN, B. L. Solid-Phase Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[*b*]thiophenes and Benzo[*b*]selenophenes. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 8, n. 2, p. 163, 2006.
110. FLYNN, B. L.; VERDIER-PINARD, P.; HAMEL, E. A Novel Palladium-Mediated Coupling Approach to 2,3-Disubstituted Benzo[*b*]thiophenes and Its Application to the Synthesis of Tubulin Binding Agents. **Organic Letters**, v. 3, n. 5, p. 651, 2001.
111. HESSIAN, K. O.; FLYNN, B. L. Iodine-Induced Reaction Cascades for the Rapid Construction of Variously Substituted Benzothiophenes. **Organic Letters**, v. 5, n. 23, p. 4377, 2003.
112. FLYNN, B. L.; FLYNN, G. P.; HAMEL, E.; JUNG, M. K. The synthesis and tubulin binding activity of thiophene-based analogues of combretastatin A-4. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 11, n. 17, p. 2341, 2001.

113. ROEHRS, J. A.; PISTOIA, R. P.; BACK, D. F.; ZENI, G. Diorganyl Dichalcogenides-Promoted Nucleophilic Closure of 1,4-Diyn-3-ols: Synthesis of 2-Benzoyl Chalcogenophenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 24, p. 12470, 2015.
114. PISTOIA, R. P.; ROEHRS, J. A.; BACK, D. F.; ZENI, G. Iodine-mediated regioselective 5-endo-dig electrophilic cyclization reaction of selenoenynes: synthesis of selenophene derivatives, **Organic Chemistry Frontiers**, v. 4, n. 2, p. 277, 2017.
115. ALVES, D.; LUCHESE, C.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Electrophilic Cyclization of (Z)-Selenoenynes: Synthesis and Reactivity of 3-Iodoselenophenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 18, p. 6726, 2007.
116. KESHARWANI, T.; WORLIKAR, A. S.; LAROK, R. C. Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[b]selenophenes via Electrophilic Cyclization **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 6, p. 2307, 2006.
117. SANZ, R.; GUILARTE, V.; HERNANDO, E.; SANJUÁN, A. M. Synthesis of Regioselectively Functionalized Benzo[b]thiophenes by Combined ortho - Lithiation-Halocyclization Strategies. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 21, p. 7443, 2010.
118. PERIN, G.; ROEHRS, J. A.; HELLWIG, P. S.; et al. Synthesis of 2-Organylchalcogenylbenzo[b]selenophenes: 1-(2,2-Dibromovinyl)-2-butylselenanylbenzenes as Precursors to Access Alkynes Susceptible to Cyclization. **ChemistrySelect**, v. 2, n. 16, p. 4561, 2017.
119. LI, Y.; CHENG, L.; LIU, X.; LI, B.; SUN, N. Copper-promoted hydration and annulation of 2-fluorophenylacetylene derivatives: from alkynes to benzo[b]furans and benzo[b]thiophenes. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 10, p. 2886–2891, 2014.
120. TAKIMIYA, K.; KONDA, Y.; EBATA, H.; NIIHARA, N.; OTSUBO, T. Facile Synthesis, Structure, and Properties of Benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]dichalcogenophenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 25, p. 10569, 2005.
121. CHANDRAMOULI, G. V. P.; PRASANNA, B.; KUMAR, P. N.; REDDY, P. V. A Facile Synthesis of 7,8-DI Aryl Coumarino and Flavano Benzo-Thiophenes. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 177, n. 2, p. 511–522, 2002.
122. BONAGIRI, S.; ACHARYA, A.; PASHA, M. A.; HIRIYAKKANAVAR, I. A metal-free, one-pot route to substituted benzo[b]thiophenes and their hetero-fused analogs via iodine mediated intramolecular arylthiolation of in situ generated β -(het)aryl- β -cyanoenethiolates. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 49, p. 4577, 2017.
123. WU, C.; CHEN, W.; JIANG, D.; JIANG, X.; SHEN, J. An Improved Synthesis of 4-(1-Piperazinyl)benzo[b]thiophene Dihydrochloride. **Organic Process Research & Development**, v. 19, n. 4, p. 555, 2015.
124. BRYAN, C. S.; BRAUNGER, J. A.; LAUTENS, M. Efficient Synthesis of Benzothiophenes by an Unusual Palladium-Catalyzed Vinylic C-S Coupling. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 38, p. 7064, 2009.
125. NAKAMURA, M.; ILIES, L.; OTSUBO, S.; NAKAMURA, E. 3-Zincobenzofuran and 3-Zincindole: Versatile Tools for the Construction of Conjugated Structures Containing Multiple Benzoheterole Units. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 6, p. 944, 2006.

126. YAMAUCHI, T.; SHIBAHARA, F.; MURAI, T. Pd/phenanthroline-catalyzed aryative cyclization of o-(1-alkynyl)thioanisoles: synthesis of 3-arylated benzo[*b*]thiophenes. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 27–28, p. 2945, 2016.
127. SINGH, F.; WIRTH, T. Hypervalent Iodine Mediated Oxidative Cyclization of o-Hydroxystilbenes into Benzo-and Naphthofurans. **Synthesis**, v. 44, n. 08, p. 1171–1177, 2012.
128. KITAMURA, T.; ZHENG, L.; TANIGUCHI, H.; SAKURAI, M.; TANAKA, R. Novel cyclization to benzofurans in the reaction of alkynyl(*p*-phenylene)bisiodonium ditriflates with phenoxide anion. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 25, p. 4055, 1993.
129. MORIARTY, R. M.; PRAKASH, O. Synthesis of Heterocyclic Compounds Using Organohypervalent Iodine Reagents. em **Advances in Heterocyclic Chemistry**, KATRITZKY, R., Ed.; Elsevier: Amsterdam, v. 69; p 1-89. 1998.
130. GATES, B. D.; DALIDOWICZ, P.; TEBBEN, A.; WANG, S.; SWENTON, J. S. Mechanistic aspects and synthetic applications of the electrochemical and iodobenzene bistrifluoroacetate oxidative 1,3-cycloadditions of phenols and electron-rich styrene derivatives. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 57, n. 7, p. 2135–2143, 1992.
131. KETTLES, T. J.; COCKBURN, N.; TAM, W. Ruthenium-Catalyzed Homo Diels–Alder [2 + 2 + 2] Cycloadditions of Alkynyl Phosphonates with Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 16, p. 6951–6957, 2011
132. PERIN, G.; SOARES, L. K.; HELLWIG, P. S.; et al. Synthesis of 2,3-bis-organochalcogenyl-benzo[*b*]chalcogenophenes promoted by Oxone®. **New Journal of Chemistry**, v. 43, n. 16, p. 6323–6331, 2019.
133. SONG, W.; ZHENG, N.; LI, M.; et al. Rhodium(I)-Catalyzed Regioselective Azide-internal Alkynyl Trifluoromethyl Sulfide Cycloaddition and Azide-internal Thioalkyne Cycloaddition under Mild Conditions. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 361, n. 3, p. 469, 2019.
134. CUI, F.; CHEN, J.; MO, Z.; et al. Copper-Catalyzed Decarboxylative/Click Cascade Reaction: Regioselective Assembly of 5-Selenotriazole Anticancer Agents. **Organic Letters**, v. 20, n. 4, p. 925–929, 2018.
135. PERIN, G.; BORGES, E. L.; ALVES, D. Highly stereoselective method to prepare bis-phenylchalcogen alkenes via addition of chalcogenolate to phenylseleno alkynes. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 16, p. 2066–2069, 2012.
136. CHEN, J.; SU, S.; HU, D.; et al. Copper-Catalyzed Bis- or Trifunctionalization of Alkynyl Carboxylic Acids: An Efficient Route to Bis- and Tris-selenide Alkenes. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 7, n. 5, p. 892–896, 2018.
137. YANG, L.; TIAN, Z.-Y.; ZHANG, C.-P. Transition-Metal-Free Selective Synthesis of (*Z*)-1,2-Diarylthio-1-arylalkenes, (2-Arylethene-1,1,2-triyl)tris(arylsulfane)s and Alkynyl Sulfides from Thiocyanates and Terminal Arylalkynes. **ChemistrySelect**, v. 4, n. 1, p. 311–315, 2019.
138. SOARES, L. K.; LARA, R. G.; JACOB, R. G.; et al. Synthesis of (*Z*)-N-alkenyl-β-arylselanyl imidazoles via additive-free nucleophilic addition of imidazole to arylselanylalkynes. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 5, p. 992–995, 2014.

139. TRUCE, W. E.; HILL, H. E.; BOUDAKIAN, M. M. Acetylenic Sulfur Compounds. I. Preparation and Characterization of *p*-Tolymercaptoacetylene and 1-Phenyl-2-phenylmercaptoacetylene. **Journal of the American Chemical Society**, v. 78, n. 12, p. 2760, 1956.
140. ZIEGLER, G. R.; WELCH, C. A.; ORZECH, C. E.; KIKKAWA, S.; MILLER, S. I. Nucleophilic Substitution at an Acetylenic Carbon: Acetylenic Thioethers from Haloalkynes and Sodium Thiolates. *Journal of the American Chemical Society*, v. 85, n. 11, p. 1648, 1963.
141. BRAGA, A. L.; COMASSETO, J. V.; PETRAGNANI, N. Pyrolysis of α -acyl, α -thio phosphoranes \rightarrow thioacetylenes. *Tetrahedron Letters*, v. 25, n. 11, p. 1111, 1984.
142. MÄRKL, G. Synthese von α,β -Acetylen-carbonsäuren durch innermolekulare Wittig-Reaktion. **Chemische Berichte**, v. 94, n. 11, p. 3005, 1961.
143. PETRAGNANI, N.; SCHILL, G. Synthese einiger ungesättigter Fettsäuren durch Wittig-Reaktion. **Chemische Berichte**, v. 97, n. 12, p. 3293–3297, 1964.
144. BRAGA, A. L.; RECKZIEGEL, A.; MENEZES, P. H.; STEFANI, H. A. Alkynyl sulfides and selenides from alkynyl bromides and diorganoyl chalcogenides promoted by copper(I) iodide. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 3, p. 393, 1993.
145. BRAGA, A. L.; SILVIERA, C. C.; RECKZIEGEL, A.; MENEZES, P. H. Convenient preparation of alkynyl selenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes and prenylchalcogenyl halides in the presence of copper(I) iodide. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 50, p. 8041, 1993.
146. VOETS, M.; SMET, M.; DEHAEN, W. Synthesis of alkynyl sulfides resulting from a novel ring cleavage of 5-chloro-1,2,3-thiadiazoles in the presence of organometallic reagents. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 11, p. 1473, 1999.
147. BIEBER, L. W.; DA SILVA, M. F.; MENEZES, P. H. Short and efficient preparation of alkynyl selenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 13, p. 2735, 2004.
148. RAMPON, D. S.; GIOVENARDI, R.; SILVA, T. L.; et al. Chalcogenoacetylenes Obtained by Indium(III) Catalysis: Dual Catalytic Activation of Diorgano Dichalcogenides and Csp-H Bonds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2011, n. 35, p. 7066, 2011.
149. MOHAMMADI, E.; MOVASSAGH, B. Cryptand-22 as an efficient ligand for the copper-catalyzed cross-coupling reaction of diorgano dichalcogenides with terminal alkynes leading to the synthesis of alkynyl chalcogenides. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 9, p. 1613, 2014.
150. MOVASSAGH, B.; YOUSEFI, A.; MOMENI, B.; HEYDARI, S. A General and Highly Efficient Protocol for the Synthesis of Chalcogeno-acetylenes by Copper(I)-Terpyridine Catalyst. **Synlett**, v. 25, n. 10, p. 1385, 2014.
151. NI, Z.; WANG, S.; MAO, H.; PAN, Y. A concise synthetic strategy to alkynyl sulfides via transition-metal-free catalyzed C–S coupling of 1,1-dibromo-1-alkenes with thiophenols. *Tetrahedron Letters*, v. 53, n. 30, p. 3907–3910, 2012.

152. CHELUCCI, G. Synthesis and Metal-Catalyzed Reactions of gem -Dihalovinyl Systems. *Chemical Reviews*, v. 112, n. 3, p. 1344–1462, 2012.
153. COREY, E. J.; FUCHS, P. L. A synthetic method for formyl→ethynyl conversion (RCHO→RCCH or RCCR'). *Tetrahedron Letters*, v. 13, n. 36, p. 3769–3772, 1972.
154. FANG, Y.-Q.; LAUTENS, M. Pd-Catalyzed Tandem C–N/C–C Coupling of gem-Dihalovinyl Systems: A Modular Synthesis of 2-Substituted Indoles. *Organic Letters*, v. 7, n. 16, p. 3549–3552, 2005.
155. FANG, Y.-Q.; LAUTENS, M. A Highly Selective Tandem Cross-Coupling of gem -Dihaloolefins for a Modular, Efficient Synthesis of Highly Functionalized Indoles. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 73, n. 2, p. 538–549, 2008.
156. FAYOL, A.; FANG, Y.-Q.; LAUTENS, M. Synthesis of 2-Vinyl Indoles and Derivatives via a Pd-Catalyzed Tandem Coupling Reaction. *Organic Letters*, v. 8, n. 19, p. 4203–4206, 2006.
157. NAGAMUCHI, M.; FANG, Y.-Q.; LAUTENS, M. A General and Practical Method of Alkynyl Indole and Benzofuran Synthesis via Tandem Cu- and Pd-Catalyzed Cross-Couplings. *Organic Letters*, v. 9, n. 15, p. 2955–2958, 2007.
158. BRYAN, C. S.; BRAUNGER, J. A.; LAUTENS, M. Efficient Synthesis of Benzothiophenes by an Unusual Palladium-Catalyzed Vinylic C–S Coupling. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 38, p. 7064, 2009.
159. BILHERI, F. N.; PISTOIA, R. P.; BACK, D. F.; ZENI, G. Copper/Palladium-Catalyzed Cyclization/Cross-Coupling Cascade Reaction of 2- gem -Dibromovinyl Aryl Selenides: Synthesis of 2-Substituted Benzo[b]selenophenes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 359, n. 23, p. 4208–4216, 2017.
160. NETO, J. S. S.; IGLESIAS, B. A.; BACK, D. F.; ZENI, G. Iron-Promoted Tandem Cyclization of 1,3-Diynyl Chalcogen Derivatives with Diorganyl Dichalcogenides for the Synthesis of Benzo[b]furan-Fused Selenophenes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 358, n. 22, p. 3572–3585, 2016.
161. MAHENDAR, L.; RAMULU, B. V.; SATYANARAYANA, G. [Cu]-catalyzed direct coupling of dibromoalkenes: Synthesis of symmetrical 1,3-diynes and triazoles. **Synthetic Communications**, v. 47, n. 12, p. 1151, 2017.
162. JI, Y.; ZHONG, N.; KANG, Z.; YAN, G.; ZHAO, M. Synthesis of Internal Alkynes through an Effective Tandem -Elimination–Hydrodebromination–Cross-Coupling of gem-Dibromoalkenes with Halobenzenes. **Synlett**, v. 29, n. 02, p. 209, 2018.
163. PERIN, G.; BARCELLOS, A. M.; PEGLOW, T. J.; et al. Tellurium-promoted stereoselective hydrodebromination of 1,1-dibromoalkenes: synthesis of (*E*)-bromoalkenes. **RSC Advances**, v. 6, n. 105, p. 103657, 2016.
164. WEBBER, R.; PEGLOW, T. J.; NOBRE, P. C.; et al. 1,1-Dibromoalkenes as versatile reagents to a transition metal-free and stereoselective synthesis of (*E*)-1-bromo-1-selenoalkenes and ketene selenoacetals. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 37, p. 4128, 2016.
165. SINGH, R. M.; NANDINI, D.; BHARADWAJ, K. C.; GUPTA, T.; SINGH, R. P. Na₂S-mediated synthesis of terminal alkynes from gem -dibromoalkenes. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 15, n. 47, p. 9979, 2017.

166. NEGISHI, E.; SHI, J.; ZENG, X. Palladium-catalyzed trans-selective alkynylation–alkylation tandem process for the synthesis of (*E*)-3-alkyl-1-trialkylsilyl-3-alken-1-yne. **Tetrahedron**, v. 61, n. 41, p. 9886, 2005.
167. XU, Z.-F.; SHAN, L.; ZHANG, W.; CEN, M.; LI, C.-Y. Synthesis of α -aminoketones from *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles via *N*-sulfinyl imines generated by intramolecular oxygen transfer. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 6, n. 9, p. 1391, 2019.
168. ZHANG, C.; SHI, Y.-L.; ZHANG, L.-Y.; et al. NaOH-promoted reaction of 1,1-dihaloalkenes and 1 *H*-azoles: synthesis of dihetaryl substituted alkenes. **New Journal of Chemistry**, v. 42, n. 21, p. 17732–17739, 2018.
169. WANG, X.; KUANG, C.; YANG, Q. Copper-Catalyzed Synthesis of 4-Aryl-1*H*-1,2,3-triazoles from 1,1-Dibromoalkenes and Sodium Azide. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2012, n. 2, p. 424, 2012.
170. RAO, M. L. N.; DASGUPTA, P. A concise route to functionalized benzofurans directly from *gem*-dibromoalkenes and phenols. **RSC Advances**, v. 5, n. 80, p. 65462, 2015.
171. STACH, G.; PEGLOW, T.; ROEHRS, J.; et al. Synthesis of 2-(Arylselanyl)benzo[*b*]chalcogenophenes via Intramolecular Cyclization of Vinyl Selenides. **Synthesis**, v. 51, n. 2, p. 578–586, 2019.
172. PARAJA, M.; BARROSO, R.; CABAL, M. P.; VALDÉS, C. Synthesis of Highly Substituted Polyenes by Palladium-Catalyzed Cross-Couplings of Sterically Encumbered Alkenyl Bromides and *N*-Tosylhydrazones. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 359, n. 6, p. 1058, 2017.
173. SINGH, V.; VERMA, R. S.; KHATANA, A. K.; TIWARI, B. Construction of Phenanthrenes and Chrysenes from β -Bromovinylarenes via Aryne Diels–Alder Reaction/Aromatization. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 84, n. 21, p. 14161–14167, 2019.
174. WU, Z.; PAN, Y.; ZHOU, X. Synthesis of 3-Arylimidazo[1,2-*a*]pyridines by a Catalyst-Free Cascade Process. **Synthesis**, v. 2011, n. 14, p. 2255, 2011.
175. AN, X.; HE, Y.; ZHANG, X.; GUO, S.; WANG, Y. Synthesis of heteroaryl ketones via tandem reaction of 1,1-dibromoethenes. **Tetrahedron**, v. 67, n. 34, p. 6369, 2011.
176. LI, Y.; CHENG, L.; SHAO, Y.; et al. Practical Synthesis of Polysubstituted Haloimidazoles from 1,1-Dibromoalkenes and Amidines: Synthesis of Polysubstituted Haloimidazoles. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 20, p. 4325, 2015.
177. LIU, J.; LI, P.; CHEN, W.; WANG, L. An efficient synthesis of 2-bromo(chloro)-3-selenyl(sulfonyl)indoles via tandem reactions of 2-(*gem*-dibromo(chloro)vinyl)anilines with diselenides(disulfides). **Chemical Communications**, v. 48, n. 80, p. 10052, 2012.
178. FANG, Y.-Q.; LIFCHITS, O.; LAUTENS, M. Horner-Wadsworth-Emmons Modification for Ramirez *gem*-Dibromoolefination of Aldehydes and Ketones Using $P(O\ i\text{-}Pr)_3$. *Synlett*, v. 2008, n. 3, p. 413, 2008.

179. KOLBE, H. Beobachtungen über die oxydirende Wirkung des Sauerstoffs, wenn derselbe mit Hilfe einer elektrischen Säule entwickelt wird. **Journal für Praktische Chemie**, v. 41, n. 1, p. 137, 1847.
180. DNALY, D. E. Experience in the scale-up of the Monsanto adipnitrile procees, em, **Technique of electroorganic synthesis. 3: Scale-up and engineering aspects**. New York, NY: Wiley, 1982.
181. PLETCHER, D.; GREEN, R. A.; BROWN, R. C. D. Flow Electrolysis Cells for the Synthetic Organic Chemistry Laboratory. **Chemical Reviews**, v. 118, n. 9, p. 4573, 2018.
182. NOËL, T.; CAO, Y.; LAUDADIO, G. The Fundamentals Behind the Use of Flow Reactors in Electrochemistry. **Accounts of Chemical Research**, v. 52, n. 10, p. 2858, 2019.
183. FRY, A. J. et al. **Topics in Orgânic Eletrochemsitry**, Plenum Press, New York, 257, 1986.
184. AMATORE, A. **Organic Electrochemistry**, 2 E. d., LUND, H.; BAIZER, M. M.; Eds.; Marcel Dekker, New York. Cap. 2; 1991.
185. SHONO, T., *Oxidation by Electrochemical Methods*. Em **Comprehensive Organic Synthesis**; TROST, B. M., FLEMING, I., Eds.; Pergamon: Oxford,; p 789–813. 1991.
186. SUN, L.; ZHANG, X.; LI, Z.; et al. A Versatile C-H Halogenation Strategy for Indole Derivatives under Electrochemical Catalyst- and Oxidant-Free Conditions: A Versatile C-H Halogenation Strategy for Indole Derivatives under Electrochemical Catalyst- and Oxidant-Free Conditions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2018, n. 35, p. 4949–4952, 2018.
187. GONG, F.; XU, X.; LI, Z.; ZHOU, G.; WANG, Z.-S. NiSe₂ as an efficient electrocatalyst for a Pt-free counter electrode of dye-sensitized solar cells. **Chemical Communications**, v. 49, n. 14, p. 1437, 2013.
188. ZHANG, P.; CHEN, J.; GAO, W.; et al. Electrochemical Umpolung of Bromide: Transition-Metal-Free Bromination of Indole C–H Bond. **Molecules**, v. 24, n. 4, p. 696, 2019.
189. ZHANG, X.; WANG, C.; JIANG, H.; SUN, L. Convenient synthesis of selenyl-indoles via iodide ion-catalyzed electrochemical C–H selenation. **Chemical Communications**, v. 54, n. 63, p. 8781–8784, 2018.
190. KIM, Y. J.; KIM, D. Y. Electrochemical Radical Selenylation/1,2-Carbon Migration and Dowd–Beckwith-Type Ring-Expansion Sequences of Alkenylcyclobutanols. **Organic Letters**, v. 21, n. 4, p. 1021, 2019.
191. KUNAI, A.; HARADA, J.; IZUMI, J.; TACHIHARA, H.; SASAKI, K. Anodic oxidation of diphenyldiselenide in acetonitrile. **Electrochimica Acta**, v. 28, n. 10, p. 1361, 1983.
192. KHARMA, A.; JACOB, C.; BOZZI, Í. A. O.; et al. Electrochemical Selenation/Cyclization of Quinones: A Rapid, Green and Efficient Access to Functionalized Trypanocidal and Antitumor Compounds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 29, p. 4474 2020.

193. LUDVÍK, J.; NYGÅRD, B. Electrochemistry and metal complex formation of organic diselenides. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 423, n. 1, p. 1–11, 1997.
194. MUELLER, B.; POLESCHNER, H.; SEPPELT, K. Dialkyl dichalcogen cations. **Dalton Transactions**, n. 33, p. 4424, 2008.
195. WILKEN, M.; ORTGIES, S.; BREDER, A.; SIEWERT, I. Mechanistic Studies on the Anodic Functionalization of Alkenes Catalyzed by Diselenides. **ACS Catalysis**, v. 8, n. 11, p. 10901, 2018.
196. ZUO, H.-D.; HAO, W.-J.; ZHU, C.-F.; et al. Electrochemical Annulation–Iodosulfonylation of 1,5-Enyne-containing para -Quinone Methides (p-QMs) to Access (*E*)-Spiroindenes. **Organic Letters**, v. 22, n. 11, p. 4471–4477, 2020.
197. WEN, J.; SHI, W.; ZHANG, F.; et al. Electrooxidative Tandem Cyclization of Activated Alkynes with Sulfinic Acids To Access Sulfonated Indenones. **Organic Letters**, v. 19, n. 12, p. 3131–3134, 2017.
198. WEBSTER, R. D. New Insights into the Oxidative Electrochemistry of Vitamin E. **Accounts of Chemical Research**, v. 40, n. 4, p. 251–257, 2007.
199. ZHANG, X.; LAROCK, R. C. Synthesis of Spiro[4.5]trienones by Intramolecular ipso -Halocyclization of 4-(*p*-Methoxyaryl)-1-alkynes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 35, p. 12230–12231, 2005.
200. UNSWORTH, W. P.; CUTHBERTSON, J. D.; TAYLOR, R. J. K. Total Synthesis of Spirobacillene A. **Organic Letters**, v. 15, n. 13, p. 3306–3309, 2013.
201. GREENWOOD, N. N.; EARNSHAW, A. **Chemistry of Elements**, 2 ed., Butterworth-Heinemann: Butterworth-Heinemann, 1997.
202. YADAV, J.; REDDY, B.; REDDY, Y.; PRANEETH, K. Iron(III) Chloride: A Versatile Catalyst for the Practical Synthesis of 3-Sulfenylindoles. **Synthesis**, v. 2009, n. 09, p. 1520–1524, 2009.
203. TU, S.; XIE, Y.-Q.; GUI, S.-Z.; et al. Synthesis and fungicidal activities of novel benzothiophene-substituted oxime ether strobilurins. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 9, p. 2173–2176, 2014.
204. MAGNANO, G.; MARINOTTO, D.; CIPOLLA, M. P.; et al. Influence of alkoxy chain envelopes on the interfacial photoinduced processes in tetraarylporphyrin-sensitized solar cells. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 18, n. 14, p. 9577–9585, 2016.
205. MEHTA, S.; WALDO, J. P.; LAROCK, R. C. Competition Studies in Alkyne Electrophilic Cyclization Reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 3, p. 1141, 2009.
206. NETO, A. C.; DUCATI, L. C.; RITTNER, R.; et al. Heavy Halogen Atom Effect on ¹³C NMR Chemical Shifts in Monohalo Derivatives of Cyclohexane and Pyran. Experimental and Theoretical Study. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 5, n. 9, p. 2222–2228, 2009.
207. RATOVELOMANANA, V.; ROLLIN, Y.; GÉBÉHENNE, C.; GOSMINI, C.; PÉRICHON, J. DBU/DMSO promoted dehydrobromination of 1,1-dibromoolefins. A general synthesis of

1-bromoaromatic alkynes under mild conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 27, p. 4777–4780, 1994.

208. KRISHNA MOODAPELLY, S.; SHARMA, G. V. M.; RAMANA DODDI, V. Controlled Reactivity of 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) in the Selective Synthesis of 1-(Bromoethynyl)arenes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 359, n. 9, p. 1535–1540, 2017.

209. THUMMALA, Y.; KARANUKAR, G. V.; DODDI, V. R. DBU-Mediated Synthesis of Aryl Acetylenes or 1-Bromoethynylarenes from Aldehydes, **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 359, n. 3, p. 611, 2019.

210. DO SACRAMENTO, M.; MENEZES, L.; GOLDANI, B.; et al. Synthesis of alkynyltellurides mediated by K_3PO_4 and DMSO. **New Journal of Chemistry**, v. 43, n. 28, p. 11091–11098, 2019.

211. MÜLLER, E.; VON GUNTEN, U.; BOUCHET, S.; DROZ, B.; WINKEL, L. H. E. Hypobromous Acid as an Unaccounted Sink for Marine Dimethyl Sulfide? *Environmental Science & Technology*, v. 53, n. 22, p. 13146–13157, 2019.

212. XAN, J.; WILSON, E. A.; ROBERTS, L. D.; HORTON, N. H. The Absorption of Oxygen by Mercaptans in Alkaline Solution 1. *Journal of the American Chemical Society*, v. 63, n. 4, p. 1139–1141, 1941.

213. MUKHERJEE, A. J.; ZADE, S. S.; SINGH, H. B.; SUNOJ, R. B. Organoselenium Chemistry: Role of Intramolecular Interactions. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 7, p. 4357–4416, 2010.

214. YUAN, Y.; YAO, A.; ZHENG, Y.; et al. Electrochemical Oxidative Clean Halogenation Using HX/NaX with Hydrogen Evolution. **iScience**, v. 12, p. 293–303, 2019.

215. LUZ, E. Q.; SILVÉRIO, G. L.; SECKLER, D.; et al. One-Pot Synthesis of 3-Halo-2-organochalcogenylbenzo[*b*]chalcogenophenes from 1-(2,2-Dibromovinyl)-2-organochalcogenylbenzenes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 363, n. 10, p. 2610–2618, 2021.

216. RAMPON, D. S.; LUZ, E. Q.; LIMA, D. B.; et al. Transition metal catalysed direct selanylation of arenes and heteroarenes. **Dalton Transactions**, v. 48, n. 27, p. 9851–9905, 2019.

217. LIMA, D. B.; SANTOS, P. H. V.; FIORI, P.; et al. Base-Promoted Direct Chalcogenylation of 2-Naphthols. **ChemistrySelect**, v. 4, n. 46, p. 13558–13563, 2019.

218. LUZ, E. Q.; SECKLER, D.; ARAÚJO, J. S.; et al. Fe(III)-Catalyzed direct C3 chalcogenylation of indole: The effect of iodide ions. **Tetrahedron**, v. 75, n. 9, p. 1258–1266, 2019.

219. SECKLER, D.; DA LUZ, E. Q. DA; SILVÉRIO, G. L.; et al. Chalcogenylation of Naphthalene Derivatives Catalyzed by Iron(III) Chloride and Potassium Iodide. **Synlett**, v. 32, n. 09, p. 940–946, 2021.

220. ARMARENGO, W. L. F.; CHAI, L. L. C. **Purification of Laboratory Chemicals**, 5. E d. Elsevier: Boston, 2003.

-
221. Program APEX3, Bruker AXS Inc., Madison, WI (2015).
222. Sheldrick, G. M. SHELX – Programs for crystal structure determination (SHELXS-2013) and refinement (SHELXL-2014).
223. SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A** Foundations of Crystallography, v. 64, n. 1, p. 112–122, 2008. *Acta Cryst.* (2008) **A64**, 112-122 and (2015) **C71**, 3-8.
224. FARRUGIA, L. J. WinGX and ORTEP for Windows : an update. **Journal of Applied Crystallography**, v. 45, n. 4, p. 849–854, 2012.
- 225 TU, S.; XIE, Y.-Q.; GUI, S.-Z.; et al. Synthesis and fungicidal activities of novel benzothiophene-substituted oxime ether strobilurins. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 9, p. 2173–2176, 2014.
226. MAGNANO, G.; MARINOTTO, D.; CIPOLLA, M. P.; et al. Influence of alkoxy chain envelopes on the interfacial photoinduced processes in tetraarylporphyrin-sensitized solar cells. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 18, n. 14, p. 9577–9585, 2016.
227. ZHEN, Q.; HUANG, D.; SHAO, Y.; CHENG, T.; CHEN, J. Direct halosulfenylation of benzo[*b*]furans: a metal-free synthesis of 3-halo-2-thiobenzo[*b*]furans. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 47, p. 9204–9210, 2018.
228. MANARIN, F.; ROEHRS, J. A.; GAY, R. M.; et al. Electrophilic Cyclization of 2-Chalcogenealkynylanisoles: Versatile Access to 2-Chalcogen-benzo[*b*]furans. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 5, p. 2153, 2009.