

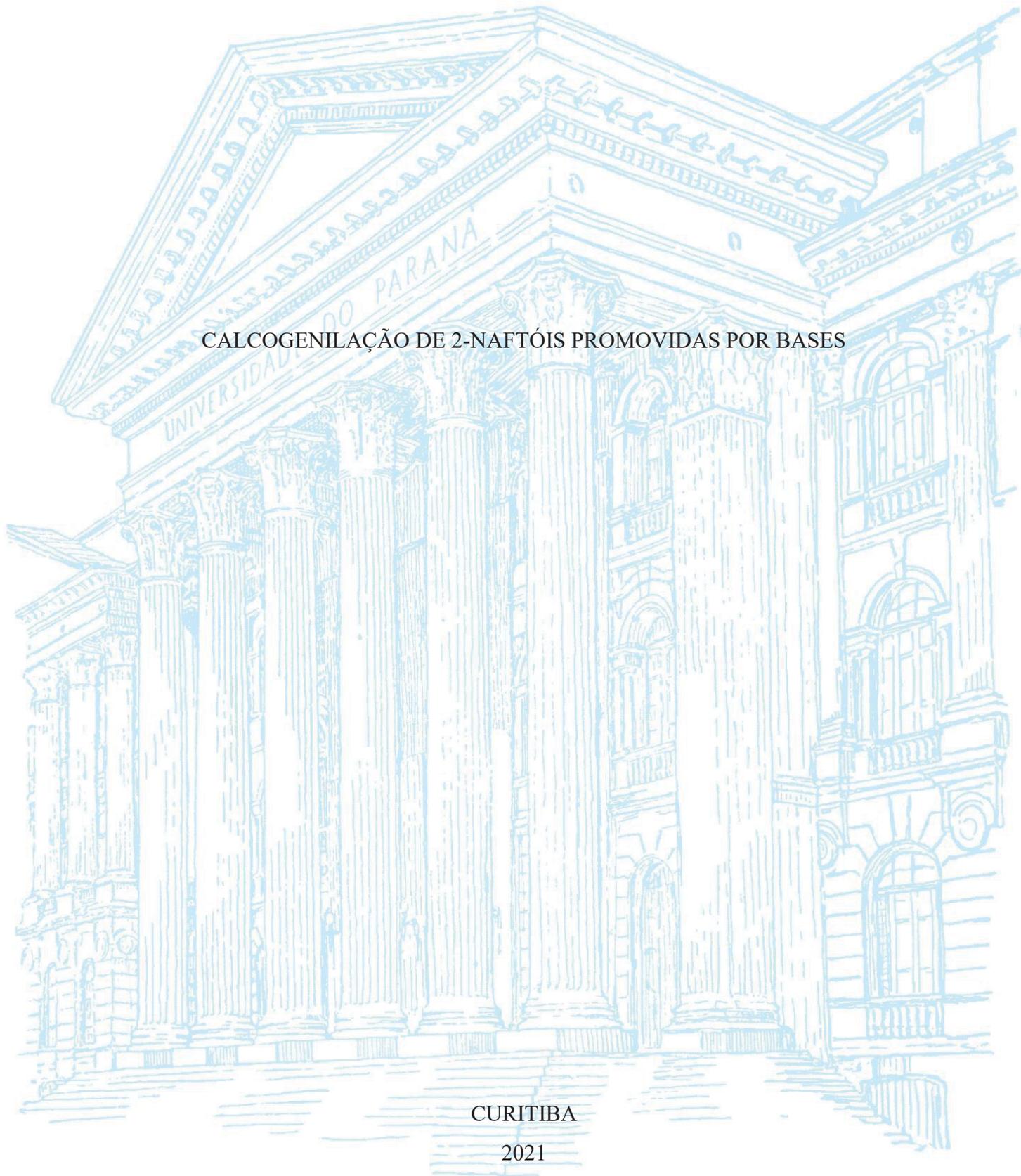
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DAVID BORBA LIMA

CALCOGENILAÇÃO DE 2-NAFTÓIS PROMOVIDAS POR BASES

CURITIBA

2021



DAVID BORBA LIMA

CALCOGENILAÇÃO DE 2-NAFTÓIS PROMOVIDAS POR BASES

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito para a 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

---

L732c

Lima, David Borba

Calcogenilação de 2- naftóis promovidas por bases [recurso eletrônico] / David Borba Lima. – Curitiba, 2021.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-graduação em Química, 2021.

Orientador: Daniel da Silveira Rampon.

1. Calcogenilação. 2. Ressonância magnética nuclear. 3. Análise cromatográfica.  
I. Universidade Federal do Paraná. II. Rampon, Daniel da Silveira. III. Título.

CDD: 540



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

ATA N°246

## ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DOUTORADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM QUÍMICA

No dia vinte e sete de agosto de dois mil e vinte e um às 13:30 horas, na sala virtual, Plataforma Microsoft TEAMS, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de tese do doutorando **DAVID BORBA LIMA**, intitulada: **CALCOGENILAÇÃO DE 2-NAFTÓIS PROMOVIDAS POR BASES**, sob orientação do Prof. Dr. DANIEL DA SILVEIRA RAMPON. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: DANIEL DA SILVEIRA RAMPON (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARCELO DE GODOI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE), CLAUDINEY SOARES CORDEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARCELO GONÇALVES MONTES D'OCA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DIEGO DA SILVA ALVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela **Aprovação**. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de doutor está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, DANIEL DA SILVEIRA RAMPON, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 27 de Agosto de 2021.

DANIEL DA SILVEIRA RAMPON  
Presidente da Banca Examinadora

MARCELO DE GODOI  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE)

CLAUDINEY SOARES CORDEIRO  
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

MARCELO GONÇALVES MONTES D'OCA  
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

DIEGO DA SILVA ALVES  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS)



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 **DAVID BORBA LIMA** intitulada: **CALCOGENILAÇÃO DE 2-NAFTÓIS PROMOVIDAS POR BASES**, 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, 27 de Agosto de 2021.

DANIEL DA SILVEIRA RAMPON  
Presidente da Banca Examinadora

MARCELO DE GODOI  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE)

CLAUDINEY SOARES CORDEIRO  
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

MARCELO GONÇALVES MONTES D'OCA  
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

DIEGO DA SILVA ALVES  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS)

**Aos meus familiares ascendentes e colaterais, amigos próximos, e ao meu núcleo familiar, esposa e filha, Vanessa e Maria Izabel.**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus pela saúde e por todas as oportunidades colocadas no meu caminho. Um agradecimento especial aos meus pais pela minha formação profissional e pessoal, eles foram fundamentais para atravessar o caminho da graduação ao doutorado, bem como, esse caminho difícil que é a vida. Aos meus irmãos por todo suporte durante esses anos. Em especial, agradeço a minha esposa Vanessa, a qual amo tanto, e que é um verdadeiro exemplo de companheirismo me aguentando em todos os momentos, inclusive durante os períodos mais difíceis, com ou sem pandemia, com ou sem dinheiro, até com fome (todo mundo sabe que eu não sou normal com fome haha). E a minha filha que só tem 5 meses, mas que já amo tanto.

Ao falar de Doutorado não podemos esquecer dele, o orientador. Gostaria de agradecer-lo, sei que tivemos muitos choques de ideias, mas o mais importante é que você me proporcionou liberdade pra explorar esse infinito mundo da química. Além disso, me ensinou princípios básicos como profissional, tais como: respeito ao próximo, a dar uma aula do básico ao avançado e a transmitir todo o conhecimento que tem em mãos. Agradeço por me acolher no doutorado aqui em Curitiba.

Agradeço aos meus amigos Pedro Viana e Priscila Fiori que estavam diretamente ligados na produção deste trabalho e também por me aguentar como doutorando e as minhas manias.

Agradeço especialmente ao meu amigo Eduardo Luz no qual nesses 10 anos de amizade me acompanhou desde a graduação, vencendo os obstáculos do mestrado e doutorado, e os desafios da vida. Obrigado por me aguentar em todos os momentos, estarei sempre aqui pro que precisar.

Aos colegas de laboratório Diego, Elise, Breidi, Gabriel Silvério, Gabriel Bueno, Giuliana, Gul, Priscila Dario, e todos outros colegas pelo suporte nessa rotina de laboratório tão estressante, na qual a presença de vocês tornou esses anos mais. E também a todos amigos e colegas que torcem por mim.

Ao Professor David Nicewicz e seus alunos que me receberam na University of North Carolina (UNC), nos EUA, onde realizei meu doutorado sanduíche durante 6 meses que apesar de pouco tempo foi muito importante para minha formação pessoal e profissional.

Aos demais professores Ronilson, Marcelo e Carol pelas conversas e ensinamentos passados durante meu doutorado. Assim como os demais professores do departamento pelos aprendizados. E também aos professores externos que estiveram presente na minha jornada.

A secretária e coordenadores da pós graduação por estarem dispostos em vários momentos.

A banca pelo tempo e considerações que fizeram nesta tese.

Aos órgãos de fomentos pela bolsa de pesquisa ao qual sem ela nenhuma pesquisa é possível.

## RESUMO

Esta tese de doutorado refere-se ao desenvolvimento de uma calcogenilação regioselectiva na posição 1 de 2-naftóis promovida por base, como também a calcogenilação *one-pot* de compostos heterocíclicos usando sais de Ag(I) e ácidos borônicos para formação *in situ* de disselenetos de diarila. Na primeira abordagem, investigou-se a calcogenilação de 2-naftóis em meio básico. Neste contexto, a melhor condição de reação para a selenilação do 2-naftol utilizou carbonato de potássio (30 mol%) em conjunto com sulfóxido de dimetila (DMSO) como solvente, obtendo-se um excelente rendimento (92%) do 1-fenilselanil-2-naftol (**3a**) após apenas 1 h de reação sob temperatura de 100 °C. Os estudos mecanísticos indicaram um caminho iônico, essencialmente uma substituição eletrofílica aromática, com um papel fundamental desempenhado pelo oxigênio atmosférico para a regeneração dos dicalcogenetos de diorganoíla. A partir da definição das condições aprimoradas, o escopo de reação foi avaliado pela análise dos efeitos estereoeletrônicos dos substituintes presentes nos derivados de 2-naftóis, assim como dos substituintes nos dicalcogenetos de diorganoíla (S, Se, Te). Os rendimentos isolados foram menores utilizando-se dissulfetos de diarila, sendo necessário 50 mol% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para obtenção de rendimentos razoáveis. Por outro lado, não foi detectado o produto esperado quando o ditelureto de difenila foi empregado sob estas condições. Por fim, na segunda abordagem foi introduzida a catálise por prata em conjunto com bases para a calcogenilação de 2-naftóis utilizando ácidos arilborônicos, selênio elementar e 2-naftóis em uma metodologia *one-pot* para a síntese do 1-organocalcogenil-2-naftóis (**3**). Na primeira etapa da reação foi utilizado AgNO<sub>3</sub> (5 mol%), Se<sup>0</sup> e ácido fenilborônico (**6a**) sob uma temperatura de 120 °C durante um período de 2 h para a formação do disseleneto de fenila (**2a**). Após este período, a reação foi conduzida de volta a temperatura ambiente, e adicionou-se o 2-naftol **1a** (1 equiv.) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 equiv.) deixando reagir por 24 h. Nestas condições, o produto **3a** pode ser obtido com 80% de rendimento. Após otimização das condições de reação, o escopo da reação foi brevemente avaliado com diversos ácidos borônicos e heterociclos aromáticos ricos em elétrons. Grupos como quinolinas e indóis com N-H livre foram calcogenilados de forma eficiente, enquanto indóis *N*-substituídos somente traços do produto foram formados. Ácidos arilborônicos ricos em elétrons como 3-pirimidil e 2-naftaleno formaram o produto com rendimento razoável. Estudos mecanísticos demonstraram que a primeira etapa segue um caminho radicalar para formação do disseleneto de diarila, enquanto a segunda etapa segue a via aniônica como descrito no primeiro trabalho.

Palavras-chave: Organocalcogênios. 2-naftóis. Calcogenilações. Bases. Ag(I).

## ABSTRACT

The doctoral thesis concerns the development of a regioselective chalcogenylation at position 1 of 2-naphthols promoted by base, as well as the *one-pot* chalcogenylation of heterocyclic compounds using Ag(I) salts and boronic acids for *in situ* formation of diaryl diselenides. In the first approach, the chalcogenylation of 2-naphthols in basic medium was investigated. In this context, the best reaction condition for the selenylation of 2-naphthol used potassium carbonate (30 mol%) together with dimethyl sulfoxide (DMSO) as solvent, obtaining an excellent yield (92%) of 1-phenylselenanyl-2-naphthol (**3a**) after only 1 h of reaction at a temperature of 100 °C. Mechanistic studies have indicated an ionic path, essentially an electrophilic aromatic substitution, with a fundamental role played by atmospheric oxygen for the regeneration of diorganoyl dichalcogenides. From the definition of the improved conditions, the reaction scope was evaluated by analyzing the stereo-electronic effects of the substituents present in the 2-naphthol derivatives, as well as the substituents in the diorganoyl dichalcogenides (S, Se, Te). The isolated yields were lower using diaryl disulfides, requiring 50 mol% of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> to obtain reasonable yields. On the other hand, the expected product was not detected when diphenyl ditelluride was used under these conditions. Finally, in the second approach, silver catalysis was introduced together with bases for the chalcogenylation of 2-naphthols using arylboronic acids, elemental selenium and 2-naphthols in a *one-pot* methodology for the synthesis of 1-organochalcogenyl-2-naphthols (**3**). In the first step of the reaction, AgNO<sub>3</sub> (5 mol%), Se<sup>0</sup> and phenylboronic acid (**6a**) were used at a temperature of 120 °C for a period of 2 h for the formation of phenyl diselenide (**2a**). After this period, the reaction was carried back to room temperature, and 2-naphthol **1a** (1 equiv.) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 equiv.) were added and reacted for 24 h. Under these conditions, the product **3a** can be obtained with 80% yield. After optimization of the reaction conditions, the scope of the reaction was briefly evaluated with several arylboronic acids and electron-rich aromatic heterocycles. Groups such as quinolines and indoles with free N-H were efficiently chalcogenylated, while with *N*-substituted indoles only traces of the product were formed. Electron-rich aryl boronic acids such as 3-pyrimidyl and 2-naphthalene formed the product with reasonable yield. Mechanistic studies have shown that the first step follows a radical path for the formation of diaryl diselenide, while the second step follows the anionic path as described in the first work.

Keywords: Organochalcogens. 2-naphthols. Chalcogenylations. Bases. Ag(I).

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1:</b> Regiosseletividade geral observada na reação de 2-naftóis em SEAr.....	27
<b>Esquema 2:</b> Bromação de 2-naftóis através do sistema clássico (a) Br <sub>2</sub> /AcOH e método não convencional (b) brometo de amônio e oxone.....	29
<b>Esquema 3:</b> Mecanismo da formação de binóis catalisado por sais de Ferro. ....	30
<b>Esquema 4:</b> Síntese enantiosseletiva de (S)-binóis substituídos. ....	31
<b>Esquema 5:</b> Adição de reagentes de organozinco em aldeídos catalisados por óxidos de fosfinas derivados de binóis. ....	32
<b>Esquema 6:</b> Síntese de naftopiranos a partir de 2-naftóis e alenos. ....	32
<b>Esquema 7:</b> Sulfenilação de arenos usando o reagente eletrofílico N-(tioaril) succinimida. ....	33
<b>Esquema 8:</b> Calcogenilação de arenos bicíclicos utilizando o sistema I <sub>2</sub> /DMSO.....	34
<b>Esquema 9:</b> Ciclo catalítico proposto para calcogenilação de arenos bicíclicos utilizando o sistema DMSO/I <sub>2</sub> . ....	34
<b>Esquema 10:</b> Selenilação regiosseletiva C3 de indóis promovida por K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> .....	35
<b>Esquema 11:</b> Ciclo catalítico proposto para selenilação regiosseletiva C3 de indóis promovida por K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> . ....	36
<b>Esquema 12:</b> Calcogenilação regiosseletiva C3 de indóis mediada por terc-butóxido de potássio. ....	36
<b>Esquema 13:</b> Protodeboronação mediada por metais.....	38
<b>Esquema 14:</b> Acoplamentos via transmetalacão com ácidos borônicos. ....	38
<b>Esquema 15:</b> S-arilação de tióis via acoplamento de Chan-Lam. ....	39
<b>Esquema 16:</b> Síntese de selenetos de diorganoíla catalisada por Ag(I). ....	41
<b>Esquema 17:</b> Ciclo catalítico proposto para formação de selenetos de diorganoíla catalisada por Ag(I). ....	41
<b>Esquema 18:</b> Síntese de β-hidroxiselenetos via formação de disselenetos in situ catalisada por Ag(I). ....	42
<b>Esquema 19:</b> Síntese de β-hidroxiselenetos catalisada por prata. ....	43
<b>Esquema 20:</b> Ciclo catalítico proposto para a formação de β-hidroxiselenetos catalisada por Ag(I). ....	44
<b>Esquema 21:</b> Ciclização cascata para a formação de benzofuranos e benzotiofenos. ....	44
<b>Esquema 22:</b> Calcogenilação de 2-naftóis com dicalcogenetos de diorganoíla promovidas por bases simples. ....	45

<b>Esquema 23:</b> Calcogenilações <i>one-pot</i> de 2-naftóis usando ácidos borônicos e Ag(I).....	46
<b>Esquema 24:</b> Selenilação de 2-Naftóis.....	55
<b>Esquema 25:</b> Sulfenilação de 2-naftóis utilizando dissulfetos de diarila. ....	57
<b>Esquema 26:</b> Funcionalização do grupo hidroxila para o produto 1-fenilselanil-2-naftol.	59
<b>Esquema 27:</b> Estudo mecanístico da calcogenilação de 2-naftóis usando TEMPO. ....	59
<b>Esquema 28:</b> Mecanismo da reação entre o 2-naftol e disseleneto de difenila catalisada por K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> . ....	61
<b>Esquema 29:</b> Avaliação de <b>3a</b> frente à temperatura/atmosfera. ....	65
<b>Esquema 30:</b> Síntese one-pot de compostos heterocíclicos. ....	67
<b>Esquema 31:</b> Síntese one-pot de 2-naftóis utilizando diferentes ácidos borônicos.....	68
<b>Esquema 32:</b> Testes controles. ....	69
<b>Esquema 33:</b> Mecanismo da calcogenilação one-pot via catalise de prata. ....	70

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Alguns medicamentos comerciais contendo o núcleo naftalênico ou quinolínico. .....	23
<b>Figura 2:</b> Derivados importantes de 2-naftóis em outras áreas de interesse comercial.....	24
<b>Figura 3:</b> Derivado naftalênico importante na indústria da borracha.....	25
<b>Figura 4:</b> Corantes industrialmente relevantes contendo o núcleo 2-naftol.....	25
<b>Figura 5:</b> Estruturas moleculares do 1-naftol e 2-naftol.....	26
<b>Figura 6:</b> Geometrias otimizadas do (a) 1-naftol e (b) 2-naftol com comprimentos de ligação selecionados (Å). Visão superior do HOMO no (c) 1-naftol e (d) o 2-naftol, mostrando os coeficientes orbitales dos maiores contribuintes desse orbital e as superfícies de van der Waal's em cores. ....	28
<b>Figura 7:</b> Estereoisômeros do 1,1'-bi-2-naftol (binol).....	29
<b>Figura 8:</b> Compostos orgânicos contendo boro.....	37
<b>Figura 9:</b> Representação da Ag(I) agindo como ácido de Lewis $\sigma$ ou $\pi$ .....	40
<b>Figura 10:</b> Espectro de massas de baixa resolução por impacto de elétrons (IE) (70 eV) do 1-fenilselanil-2-naftol ( <b>3a</b> ). ....	48
<b>Figura 11:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-fenilselanil-2-naftol ( <b>3a</b> ). ..	49
<b>Figura 12:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-fenilselanil-2-naftol ( <b>3a</b> )..	50
<b>Figura 13:</b> Composto utilizado como referência na quantificação de <b>3a</b> antraceno. ....	74
<b>Figura 14:</b> Curva para obtenção do fator de resposta entre o produto <b>3a</b> e antraceno. ....	75
<b>Figura 15:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanil)naftalen-2-ol <b>3a</b> .	87
<b>Figura 16:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanil)naftalen-2-ol <b>3a</b> .	87
<b>Figura 17:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(p-toluiselanil)naftalen-2-ol <b>3b</b> . .....	88
<b>Figura 18:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(p-toluiselanil)naftalen-2-ol <b>3b</b> . .....	88
<b>Figura 19:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-metoxifenilselanil)naftalen-2-ol <b>3c</b> . ....	89
<b>Figura 20:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-metoxifenilselanil)naftalen-2-ol <b>3c</b> . ....	89
<b>Figura 21:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(mesitilselanil)naftalen-2-ol <b>3d</b> . .....	90

<b>Figura 22:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(mesitilselanil)naftalen-2-ol <b>3d</b> . .....	90
<b>Figura 23:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(naftalen-1-selanil)naftalen-2-ol <b>3e</b> . .....	91
<b>Figura 24:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(naftalen-1-selanil)naftalen-2-ol <b>3e</b> . .....	91
<b>Figura 25:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-Clorofenilselanil)naftalen-2-ol <b>3f</b> . .....	92
<b>Figura 26:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-Clorofenilselanil)naftalen-2-ol <b>3f</b> . .....	92
<b>Figura 27:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(3-(trifluorometil)fenilselanil)naftalen-2-ol <b>3g</b> . .....	93
<b>Figura 28:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(3-(trifluorometil)fenilselanil)naftalen-2-ol <b>3g</b> . .....	93
<b>Figura 29:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(butilselanil)naftalen-2-ol <b>3h</b> . .....	94
<b>Figura 30:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(butilselanil)naftalen-2-ol <b>3h</b> . .....	94
<b>Figura 31:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 6-bromo-1-(fenilselanil)naftalen-2-ol <b>3i</b> . .....	95
<b>Figura 32:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 6-bromo-1-(fenilselanil)naftalen-2-ol <b>3i</b> . .....	95
<b>Figura 33:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 5-(fenilselanil)quinolin-6-ol <b>3j</b> . .....	96
<b>Figura 34:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 5-(fenilselanil)quinolin-6-ol <b>3j</b> . .....	96
<b>Figura 35:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 2-metoxinaftalen-1-fenilselanil <b>3k</b> . .....	97
<b>Figura 36:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 2-metoxinaftalen-1-fenilselanil <b>3k</b> . .....	97
<b>Figura 37:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanil)naftalen-2-amino <b>3l</b> . .....	98
<b>Figura 38:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanil)naftalen-2-amino <b>3l</b> . .....	98
<b>Figura 39:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 4-(fenilselanil)fenol <b>3m</b> . .....	99
<b>Figura 40:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 4-(fenilselanil)fenol <b>3m</b> . .....	99
<b>Figura 41:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(feniltio)naftalen-2-ol <b>5a</b> . .....	100
<b>Figura 42:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(feniltio)naftalen-2-ol <b>5a</b> . .....	100

<b>Figura 43:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-metilfeniltio)naftalen-2-ol <b>5b</b> .	101
<b>Figura 44:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-metilfeniltio)naftalen-2-ol <b>5b</b> .	101
<b>Figura 45:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-metoxifeniltio)naftalen-2-ol <b>5c</b> .	102
<b>Figura 46:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-metoxifeniltio)naftalen-2-ol <b>5c</b> .	102
<b>Figura 47:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-fluorofeniltio)naftalen-2-ol <b>5d</b> .	103
<b>Figura 48:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-fluorofeniltio)naftalen-2-ol <b>5d</b> .	103
<b>Figura 49:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-Clorofeniltio)naftalen-2-ol <b>5e</b> .	104
<b>Figura 50:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-Clorofeniltio)naftalen-2-ol <b>5e</b> .	104
<b>Figura 51:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(3-(trifluorometil)feniltio)naftalen-2-ol <b>5f</b> .	105
<b>Figura 52:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(3-(trifluorometil)feniltio)naftalen-2-ol <b>5f</b> .	105
<b>Figura 53:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 6-bromo-1-(feniltio)naftalen-2-ol <b>5g</b> .	106
<b>Figura 54:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 6-bromo-1-(feniltio)naftalen-2-ol <b>5g</b> .	106
<b>Figura 55:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 5-(feniltio)quinolin-6-ol <b>5h</b> ....	107
<b>Figura 56:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 5-(feniltio)quinolin-6-ol <b>5h</b> ....	107
<b>Figura 57:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanil)naftalen-2-(4-metilbenzeno)sulfonato <b>3aa</b> .	108
<b>Figura 58:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanil)naftalen-2-(4-metilbenzeno)sulfonato <b>3aa</b> .	108
<b>Figura 59:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanil)naftalen-2-acetate <b>3ab</b> .	109
<b>Figura 60:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanil)naftalen-2-acetate <b>3ab</b> .	109

<b>Figura 61:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(3-piridinilselanil)naftalen-2-ol <b>3o</b> .....	110
<b>Figura 62:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(3-piridinilselanil)naftalen-2-ol <b>3o</b> .....	110
<b>Figura 63:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(naftalen-2-selanil)naftalen-2-ol <b>3n</b> .....	111
<b>Figura 64:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(naftalen-2-selanil)naftalen-2-ol <b>3n</b> .....	111
<b>Figura 65:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3-(fenilselanil)-1H-indol <b>8a</b> ... ..	112
<b>Figura 66:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 3-(fenilselanil)-1H-indol <b>8a</b> ... ..	112

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Otimização das condições de reação. ....	50
<b>Tabela 2.</b> Otimização do solvente da reação. ....	54
<b>Tabela 3.</b> Avaliação do efeito do DMSO em DMF. ....	60
<b>Tabela 4.</b> Otimização para a selenilação <i>one-pot</i> de 2-naftóis usando ácidos borônicos e Ag(I). ....	55
<b>Tabela 5.</b> Otimização para obtenção do disseleneto de difenila ( <b>2a</b> ). ....	64

## LISTA DE SIGLAS

DMSO -	Dimetilsulfóxido ou sulfóxido de dimetila
DMF -	Dimetilformamida
THF -	Tetraidrofurano
DCM -	Diclorometano
DCE -	1.2-dicloroetano
CCD -	Cromatografia em camada delgada
CG-EM -	Cromatógrafo em fase gasosa acoplado ao espectrômetro de massas
RMN -	Ressonância magnética nuclear
TLV -	Teoria da ligação de valência
TOM -	Teoria do orbital molecular
IUPAC -	União internacional da Química Pura e Aplicada ou “ <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> ”
HIV -	Vírus da Imunodeficiência Humana
MRSA/SARM -	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina ou “ <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> ”
PNA -	“ <i>N-phenyl-2-naphthylamine</i> ”

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	21
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	23
2.1	Importância dos derivados de naftalenos.....	23
2.1	Reatividade dos derivados de naftóis .....	26
2.2	Calcogenilações diretas de arenos ricos eletronicamente livres de metais de transição .....	32
2.3	Ácidos borônicos e a sua utilização na química de organocalcogênios .....	37
2.3.1	Ácidos borônicos e suas propriedades.....	37
2.3.2	Calcogenilação utilizando ácidos borônicos.....	39
2.4	Catálise com prata e seu uso na calcogenilação com ácidos borônicos .....	39
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	45
3.1	Objetivos gerais .....	45
3.2	Objetivos específicos .....	45
3.2.1	Investigar a reação de calcogenilações de 2-naftóis promovidas por bases simples.....	45
3.2.2	Investigar às calcogenilações <i>one-pot</i> de 2-naftóis usando ácidos borônicos e sais de Ag(I) .....	45
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	47
4.1	Calcogenilações de 2-naftóis promovidas por bases convencionais .....	47
4.2	Calcogenilação de 2-naftóis via ácidos Borônicos e Selênio elementar catalisada por Ag(I) .....	61
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS</b> .....	71
<b>6</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	73
6.1	Materiais e Métodos .....	73
6.1.1	Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	73
6.1.2	Cromatografia em Coluna (CC).....	73
6.1.3	Cromatografia em fase Gasosa (CG) acoplada com Espectrometria de Massas (EM) .....	73
6.1.4	Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....	75
6.1.5	Temperaturas de Fusão .....	76
6.2	Preparação e caracterização dos produtos .....	76
6.2.1	Preparação dos 1-(arilcalcogeno)-2-naftóis usando K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> .....	76
6.2.2	Procedimento geral para alquilação do 1-(fenilselanil)naftalen-2-ol (3a). .....	77

6.2.3	Procedimento geral para tosilaco do 1-(fenilselanil)naftalen-2-ol (3a). .....	77
6.2.4	Procedimento geral para acetilaco de 1-(fenilselanil)naftalen-2-ol (3a).....	77
6.2.5	Preparaco dos 1-(arilcalcogeno)-2-naftis via reaco <i>one-pot</i> usando ácidos bornicos .....	78
6.2.6	Caracterizaco dos compostos sintetizados .....	78
<b>7</b>	<b>ESPECTROS SELECIONADOS</b> .....	<b>87</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>113</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os compostos contendo o fragmento orgânico naftila, contendo ou não heteroátomos, possuem grande importância comercial devido a sua presença em medicamentos relevantes, tais como propranolol, naproxeno e primaquina. Além disso, moléculas contendo este fragmento orgânico são muito úteis no preparo de corantes e na síntese de outros materiais com alto valor agregado.<sup>1</sup> Deste modo, a busca pela preparação de derivados naftalênicos de modo eficiente vem sendo descrita em diversos relatos na literatura, principalmente na funcionalização destes arenos com organocalcogênios (S, Se, Te).

Concomitantemente, compostos orgânicos contendo átomos de calcogênio (S, Se, Te) em sua estrutura possuem grande relevância na área de síntese orgânica, servindo como intermediários no preparo de moléculas complexas.<sup>2-8</sup> Além disso, organocalcogênios (S, Se) podem ser encontrados em enzimas importantes envolvidas em processos redox no organismo de plantas e mamíferos, e com isso são alvos sintéticos promissores para a construção de compostos com valor farmacêutico.<sup>9-14</sup> Na área de materiais orgânicos funcionais, organocalcogênios (S, Se, Te) possuem aplicações como semicondutores, diodos orgânicos emissores de luz (OLED's), transistores orgânicos por efeito de campo (OFET's), células solares, lasers, corantes, cristais líquidos, e muitos outros.<sup>15-30</sup>

Deste modo, as buscas pelas calcogenilações de arenos, principalmente de derivados naftalênicos, vêm sendo extensamente investigadas, entretanto observam-se poucos relatos sobre a calcogenilação de naftóis. Neste sentido, o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a formação da ligação C-Y (Y= S, Se, Te) são necessárias, principalmente via métodos alternativos mais brandos, que não empregam metais de transição ou condições severas.<sup>31-34</sup> Recentemente, diversas calcogenilações promovidas por bases vêm chamando atenção, sendo atrativas pelo seu baixo custo e alta eficiência, que seguem os princípios da química verde, tais como: prevenção, eficiência atômica, solventes e auxiliares mais seguros, entre outros.<sup>35-37</sup> Entretanto, até o presente momento, o estudo das calcogenilações de naftóis promovidas por bases não foi desenvolvido, o que torna este campo de investigação promissor.

Ainda neste contexto, o desenvolvimento de reações *one-pot* são economicamente e ambientalmente atrativas, uma vez que não são necessários os isolamentos de intermediários de reação. Uma síntese *one-pot* é definida como uma estratégia para melhorar a eficiência de uma reação química, em que um reagente é submetido a sucessivas reações

químicas em apenas um reator. Desta forma, a formação de 1 ou mais intermediários *in situ* dentro de um único tubo de reação, poupa tempo, reagentes e muitas vezes otimiza o rendimento global da reação. Neste contexto, o seu uso é extremamente atrativo do ponto de vista sintético, financeiro e ambiental, proporcionando a construção de compostos orgânicos complexos de forma simples.

Dentro deste cenário, reações catalisadas por Ag(I) vêm ganhando grande importância devido ao seu uso na construção de ligações C-C, C-N, C-O e C-X, como também na preparação de heterociclos.<sup>38-40</sup> Ainda, são encontradas aplicações em transformações enantiosseletivas,<sup>41</sup> e como ácidos de Lewis na calcogenilação de heterociclos aromáticos.<sup>42</sup> Isto demonstra uma grande versatilidade no uso da Ag(I) na síntese de compostos orgânicos, que somada a sua maior abundância comparada aos metais de transição como Pd, Ru, Rh, tornam este metal promissor em síntese orgânica. Aliado a isto, o desenvolvimento de calcogenilações de naftóis usando Ag(I) ainda não foi amplamente investigado, propiciando um campo de estudo relevante, principalmente no que diz respeito às abordagens *one-pot*.

Em paralelo, um reagente que se destaca pela sua grande aplicação em síntese orgânica são os ácidos borônicos, principalmente na construção de ligações C-C, C-N, C-O, C-S catalisadas por Pd ou Cu.<sup>43,44</sup> Recentemente, ácidos borônicos foram relatados como reagentes para a síntese de disselenetos de diorganoíla usando Ag(I) como catalisador, o que abre o caminho para novas rotas *one-pot* para a calcogenilação de naftóis.<sup>45</sup>

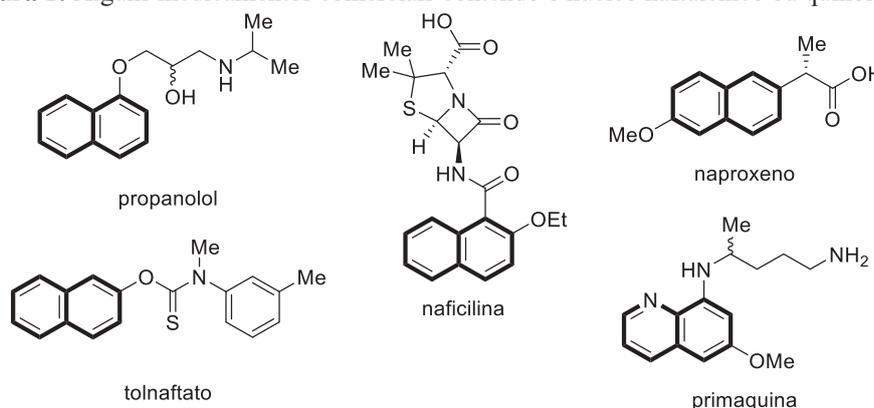
## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Importância dos derivados de naftalenos

Os arenos contendo uma ou mais hidroxilas ligadas diretamente ao anel benzeno são definidos como fenóis,<sup>46</sup> um grupo funcional amplamente presente em moléculas naturais e sintéticas, que exibe diversas características relevantes do ponto de vista industrial e acadêmico.<sup>47</sup> Nesse contexto, os naftóis são derivados fenólicos contendo uma hidroxila ligada diretamente ao anel naftaleno. Quando a hidroxila está ligada na posição 1, a nomenclatura usual trata o composto como  $\alpha$ -naftol (IUPAC, 1-naftol), e quando a hidroxila está na conectada na posição 2, nomina-se  $\beta$ -naftol (IUPAC, 2-naftol).

Arenos bicíclicos, tais como derivados de naftalenos, estão presentes em compostos bioativos, exibindo uma grande variedade de aplicações farmacológicas, que incluem ações anti-hipertensivas,<sup>48,49</sup> anti-inflamatórias,<sup>50-52</sup> antimicrobianas,<sup>53</sup> antimaláricas,<sup>54-56</sup> e anti-HIV.<sup>57</sup> Dentro dessa gama de compostos, os derivados naftalênicos originam diversos medicamentos disponíveis comercialmente, como por exemplo, o propranolol, um dos fármacos anti-hipertensivos mais vendido no mundo (**Figura 1**). Além deste, destaca-se o naproxeno, um anti-inflamatório não esteroide inibidor das ciclo-oxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2). Ademais, o medicamento primaquina é utilizado há mais de 60 anos no tratamento da malária causada pelo *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale*, sendo recomendado para a cura radical de infecções recorrentes (**Figura 1**).<sup>58</sup>

**Figura 1:** Alguns medicamentos comerciais contendo o núcleo naftalênico ou quinolinico.



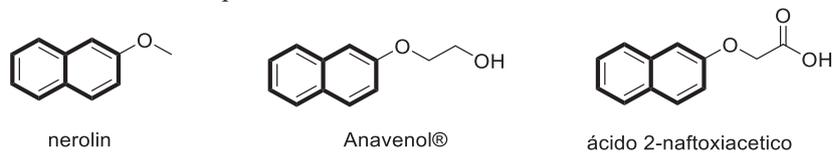
FONTE: O autor (2021).

No cenário dos derivados de naftalenos, os compostos oriundos de 2-naftóis se destacam, e um dos principais medicamentos comercializados contendo este fragmento

orgânico é o antifúngico tolnaftato, usado no tratamento de infecções de pele do gênero *Tinea* (*T. pedis*, *cruris*, *corporis* e *versicolor*). O tolnaftato é um inibidor seletivo, reversível e não competitivo da esqualeno epoxidase, uma enzima envolvida na biossíntese do ergosterol, ligada à membrana da célula fúngica. A inibição leva ao acúmulo de esqualeno e a uma deficiência no ergosterol, um componente essencial das paredes celulares dos fungos, aumentando assim a permeabilidade da membrana, interrompendo a organização celular e causando a morte celular. Além disso, este agente fungicida também pode distorcer as hifas (filamentos) e inibir o crescimento micelial em fungos suscetíveis.<sup>59</sup> Com especial importância também surge a penicilina semissintética nafcilina (**Figura 1**), um antibiótico  $\beta$ -lactâmico pertencente ao grupo das penicilinas, utilizado no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-positivas, em particular de espécies *Staphylococcus* resistentes a outras penicilinas. Entretanto, esta não age contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, geralmente referido pelas siglas SARM ou MRSA (do inglês, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*).<sup>1, 60, 61</sup> O modo de ação da nafcilina está relacionado com a inibição da síntese da parede celular bacteriana.

Compostos orgânicos derivados de 2-naftóis também apresentam grande importância em outras áreas industriais. Alguns dos seus éteres simples são utilizados na formulação de perfumes, ou como intermediários na preparação de fármacos. Como ilustração, ressalta-se o caso do 2-metoxinaftaleno (nerolin), que apresenta um aroma floral doce de flores de laranjeira comercializado com o nome de “*Nerolin yara-yara*” ou “*bromélia*”. Adicionalmente, o Anavenol<sup>®</sup> é um reconhecido sedativo para uso em animais.<sup>1</sup> Com outras propriedades, o ácido 2-naftoxiacético pode ser aplicado na forma de spray para promover o crescimento e a queda antecipada de maçãs, peras, tomates, pêssegos, laranjas, uvas, olivas, entre outros (**Figura 2**).<sup>1, 62</sup>

**Figura 2:** Derivados importantes de 2-naftóis em outras áreas de interesse comercial.

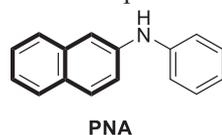


FONTE: Booth (2012).<sup>1</sup>

Na indústria de materiais, derivados de naftalenos substituídos na posição 2, como por exemplo a *N*-fenil-2-naftilamina (PNA), eram utilizados como antioxidantes no processamento da borracha. Os derivados naftalenos atuam impedindo a degradação por aquecimento ou oxidação, gerando uma borracha mais resistente e durável. Esta oxidação,

química ou enzimática, leva, por sucessivas oxidações, a produção da 2-naftilamina e da 1,4-benzoquinona por um fenômeno chamado *N*-desfenilação.<sup>63</sup> Devido a sua oxidação levar a produtos carcinogênicos, alguns países baniram seu uso (**Figura 3**).<sup>1</sup>

**Figura 3:** Derivado naftalênico importante na indústria da borracha.

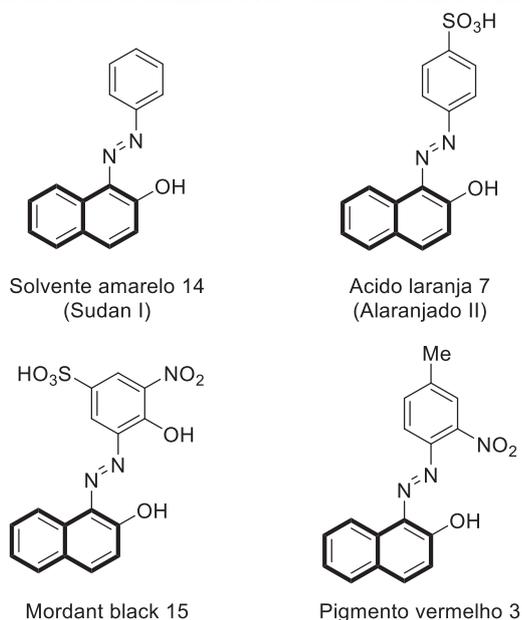


PNA

FONTE: Booth (2012).<sup>1</sup>

Além dessas aplicações, o fragmento 2-naftol é utilizado na indústria de corantes, como é o caso do Sudan I, comumente conhecido como solvente amarelo CI 14 (**Figura 4**), usado como corante em ceras, óleos, derivados de petróleo, solventes e formulações de poliduros. Já o Alaranjado II, conhecido como ácido laranja 7 (comercializado na forma de sal), é empregado para corantes ácidos e também no tingimento de seda, lã, tecido de fibra de poliamida de impressão direta, couro e cor de papel. O “*mordant black 15*” é usado como corante metalizável em tecidos de algodão, por exemplo. E por fim, o pigmento vermelho 3 é utilizado em pigmentos de tintas.<sup>1</sup>

**Figura 4:** Corantes industrialmente relevantes contendo o núcleo 2-naftol.



Solvente amarelo 14  
(Sudan I)

Acido laranja 7  
(Alaranjado II)

Mordant black 15

Pigmento vermelho 3

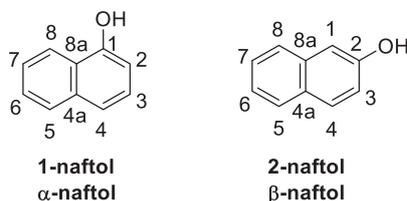
FONTE: Booth (2012).<sup>1</sup>

## 2.1 Reatividade dos derivados de naftóis

Os regioisômeros 1-naftol e 2-naftol possuem propriedades químicas distintas (**Figura 5**) quando se avaliam sua acidez e reatividade em reações de substituição eletrofílica aromática (SEAr). Os naftóis 1 e 2 substituídos são análogos estruturais dos fenóis, entretanto, possuem valores de pKa em meio aquoso de 9,34<sup>64</sup> (16,2 em DMSO) e 9,51<sup>65</sup> (17,1 em DMSO) respectivamente, sendo ligeiramente mais ácidos que o fenol (pKa = 10,0 em H<sub>2</sub>O e 18,0 em DMSO).<sup>66,67</sup> A maior acidez do 1-naftol e 2-naftol pode ser justificada pela teoria de ligação de valência (TLV). Quando se observam as estruturas das bases conjugadas do 1-naftol e o 2-naftol, os respectivos naftolatos podem ser descritos através de 6 formas canônicas com contribuições predominantes, indicando a deslocalização dos elétrons em um maior número de átomos. Contudo, o ânion fenolato pode ser descrito por somente 4 formas canônicas com contribuições predominantes, demonstrando uma deslocalização eletrônica em um menor número de átomos, e, portanto, uma maior energia da base conjugada.

O 1-naftol possui as posições 2 e 4 com relação à hidroxila com maior densidade eletrônica, podendo agir como nucleófilo em uma SEAr, de maneira similar ao fenol. De forma semelhante, o 2-naftol possui as posições 1 e 3 com reatividade destacada em uma SEAr, considerando que a posição 4a (posição *para* com relação à hidroxila) está comprometida na fusão do anel naftaleno. Embora as posições 1 e 3 do 2-naftol sejam ricas eletronicamente, observa-se preferencialmente a funcionalização predominante na posição 1 através de reações via SEAr nesse composto.

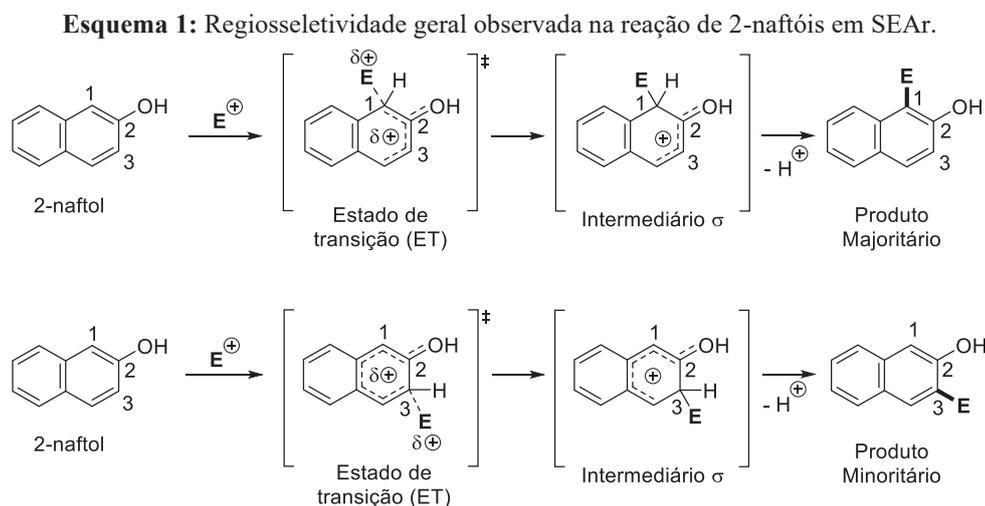
**Figura 5:** Estruturas moleculares do 1-naftol e 2-naftol.



FONTE: Adaptado de Mowery (1982)<sup>68</sup>.

A partir da desprotonação de naftóis utilizando bases adequadas, o respectivo naftolato torna-se mais reativo em reações SEAr com eletrófilos, permitindo a substituição na posição 1 e 3 do 2-naftol e nas posições 2 e 4 do 1-naftol. Além disso, dependendo das condições de reação e do eletrófilo utilizado, o oxigênio da estrutura também pode agir como sítio nucleofílico. Quando se trata do 2-naftol, observa-se uma excelente regioseletividade

em substituições eletrofilicas aromáticas. Considerando o 2-naftol e um eletrófilo genérico, representado por  $E^+$ , são produzidos estados de transição e intermediários de menor energia do que as reações envolvendo o benzeno, em virtude da presença de um sistema aromático deslocalizado contendo um grupo doador de elétrons. Nesse caso, as energias relativas dos estados de transição (ET) e dos intermediários complexos  $\sigma$  determinam a regioselectividade da reação. A reação normalmente ocorre preferencialmente na posição 1 (posição *orto* à hidroxila), sendo um resultado esperado da maior estabilidade do complexo  $\sigma$  e do estado de transição para a sua formação (**Esquema 1**). Usando argumentos da teoria da ligação de valência (TLV), a maior estabilidade do estado de transição e intermediário  $\sigma$  surge da baixa perturbação da aromaticidade do sistema benzenoide lateral, que pode ser diretamente estabilizado pela fração alílica envolvendo o par de elétrons livres do oxigênio. Por outro lado, a estabilização do complexo  $\sigma$  resultante da adição do eletrófilo na posição 3 (também *orto* à hidroxila) resulta em um ET e intermediário com maior influência estabilizante do fragmento benzenoide lateral, assim, reduzindo o caráter aromático desse fragmento no ET e no complexo  $\sigma$ , conseqüentemente aumentando a energia de ativação para a reação (**Esquema 2**).<sup>68</sup> Ressalta-se que estes argumentos estão de acordo com a regra do sexteto  $\pi$  de Clar para sistemas aromáticos policíclicos, contudo aplicados para estados de transição e intermediários de reação.<sup>69</sup>



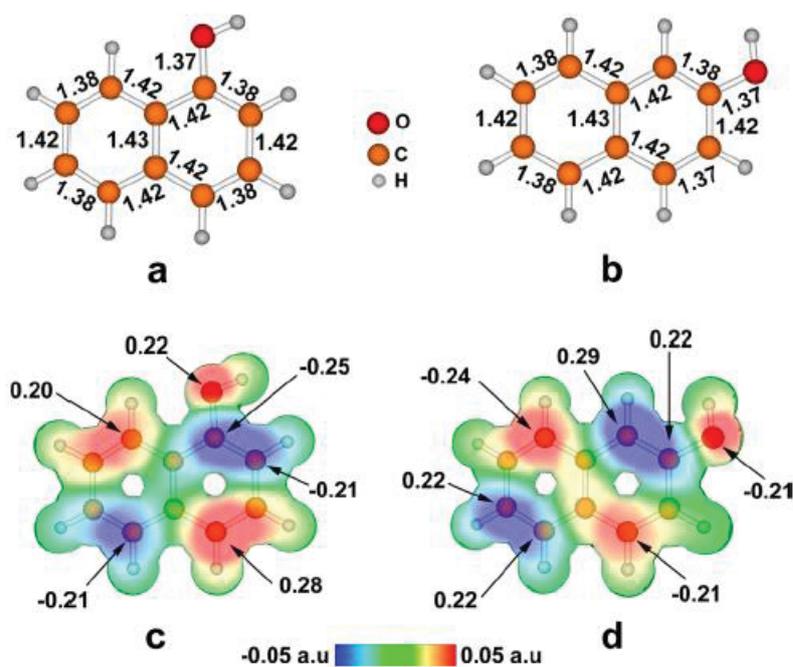
$E = Ac_2O/$  Ácido de Lewis,  $CH_2O/R_2NH$ ,  $DMF/POCl_3$ ,  $N$ -Clorosuccinimida,  $ArN_2Cl$ , etc

FONTE: Mowery (1982).<sup>68</sup>

A reatividade de naftóis também pode ser analisada através da Teoria do Orbital Molecular (TOM), usando a teoria do funcional da densidade (DFT – *Density Functional Theory*, em inglês) com o método B3LYP e a base de dados 6-31+G(d,p) para as geometrias moleculares otimizadas. Aravindakumar e colaboradores calcularam os coeficientes

orbitales do HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*, Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia) no 1-naftol e 2-naftol (**Figura 7**),<sup>70</sup> buscando prever o sítio preferencial de oxidação desses compostos por radicais eletrofílicos. Destaca-se que os valores de coeficientes orbitales no HOMO também são frequentemente utilizados em estudos para previsão da regioseletividade em SEAr.<sup>71</sup> Os dados obtidos indicam que no 1-naftol, os orbitais atômicos 2p dos carbonos C1, C2 e C4 exercem relevante contribuição no HOMO (-0,25 em C1; -0,21 em C2; 0,28 em C4), o que está de acordo com a regioseletividade convencional desse composto com diversos eletrófilos.<sup>72,73</sup> Por outro lado, no 2-naftol, os maiores coeficientes do HOMO estão nos carbonos C1, C2 e C8 (0,29 em C1; 0,22 em C2; -0,24 em C8), o que justifica a alta regioseletividade C1 do 2-naftol em SEAr.

**Figura 6:** Geometrias otimizadas do (a) 1-naftol e (b) 2-naftol com comprimentos de ligação selecionados (Å). Visão superior do HOMO no (c) 1-naftol e (d) o 2-naftol, mostrando os coeficientes orbitales dos maiores contribuintes desse orbital e as superfícies de van der Waal's em cores.

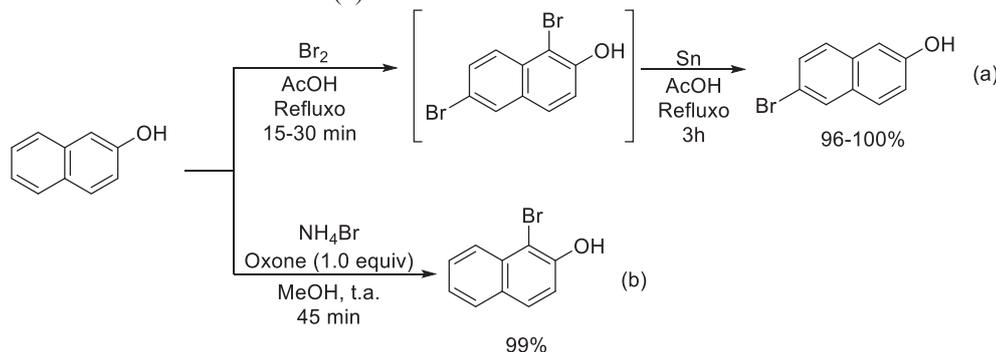


FONTE: Adaptado de Sreekanth (2013).<sup>70</sup>

Uma classe de reações fundamentais na síntese orgânica, as halogenações de compostos aromáticos (via SEAr), foram amplamente desenvolvidas para a funcionalização de naftóis. Este grande interesse surge da possibilidade de empregar os produtos formados em funcionalizações posteriores, como em metalações via troca Li-halogênio ou formações de reagentes de Grignard,<sup>74</sup> como também em diversos acoplamentos cruzados convencionais, tais como o acoplamento de Suzuki,<sup>43,44</sup> Heck,<sup>75-77</sup> Negishi,<sup>78</sup> Sonogashira,<sup>79</sup> entre outros. Nesse contexto, a bromação de 2-naftóis é altamente desejada, a qual pelos métodos clássicos, como a bromação através do sistema Br<sub>2</sub>/AcOH, leva a formação do

produto dibromado 1,6-dibromo-2-naftol, que, em seguida, por uma adição de estanho, segue a dehalogenação da posição C-1, levando ao produto 6-bromo-2-naftol (**Equação (a), Esquema 2**).<sup>80</sup> Metodologias mais recentes podem fornecer uma maior regiosseletividade na reação, como no exemplo de Kumar e colaboradores,<sup>81</sup> os quais desenvolveram a bromação de 2-naftóis utilizando brometo de amônio e oxone<sup>®</sup> ( $\text{KHSO}_5 \cdot 0.5\text{KHSO}_4 \cdot 0.5\text{K}_2\text{SO}_4$ ) como oxidante, sendo preparados diversos 1-halonaftóis com bons rendimentos (**Equação (b), Esquema 2**).

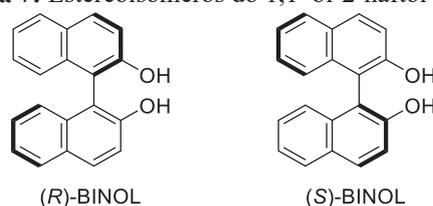
**Esquema 2:** Bromação de 2-naftóis através do sistema clássico (a)  $\text{Br}_2/\text{AcOH}$  e método não convencional (b) brometo de amônio e oxone.



FONTE: adaptado de Koelsch (1940) e Kumar (2010).<sup>80, 81</sup>

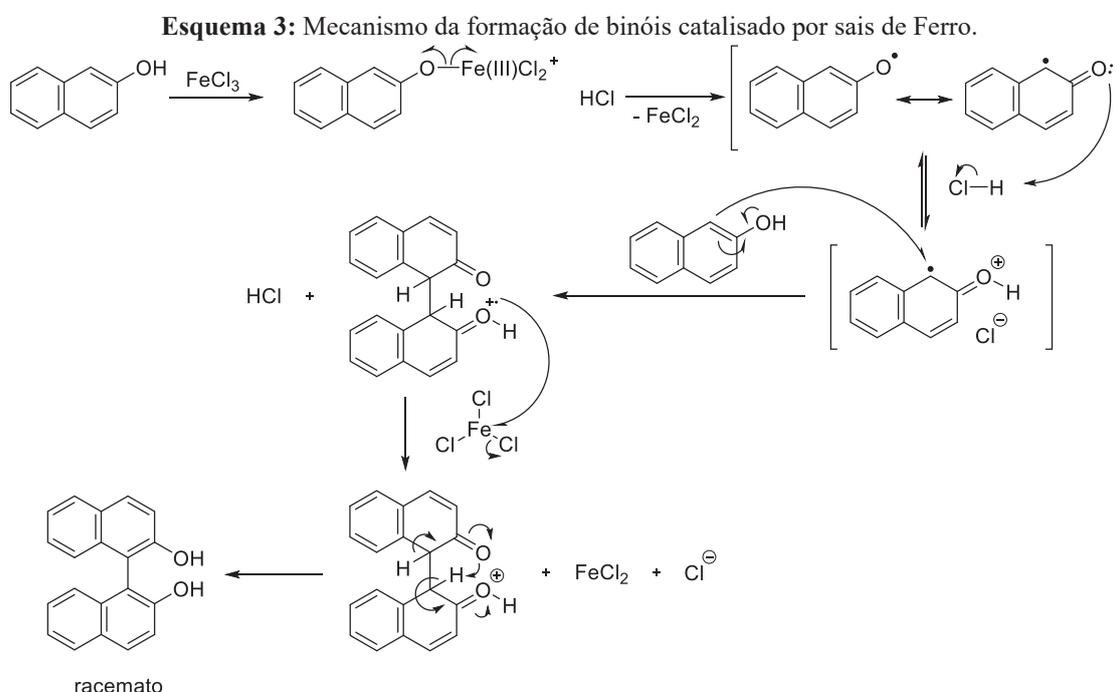
Considerando as diversas possibilidades para funcionalização de naftóis, esses compostos são utilizados como precursores ou intermediários sintéticos na construção de moléculas mais complexas com maior valor agregado, como por exemplo, na preparação de binóis,<sup>82-86</sup> Esses são produtos da dimerização radicalar do 2-naftol, que apresentam-se como os atropoisômeros (*R*)-Binol e o (*S*)-Binol (**Figura 7**).<sup>87</sup> Esses dois atropoisômeros são estáveis em condições de temperatura ambiente, possuindo barreira energética para a interconversão de 37,1 kcal/mol. Binóis são principalmente utilizados como ligantes em catálise assimétrica, como por exemplo na redução de compostos carbonílicos<sup>88-91</sup> e iminas,<sup>92,93</sup> epoxidação de olefinas<sup>94,95</sup> e formação de ligações C-C de forma estereosseletiva.<sup>96,97</sup> Ainda, esses podem ser utilizados em cicloadições de Diels-Alder,<sup>98</sup> reações de Friedel-Crafts,<sup>99</sup> entre outros.

**Figura 7:** Estereoisômeros do 1,1'-bi-2-naftol (binol).



FONTE: Brunel (2005).<sup>87</sup>

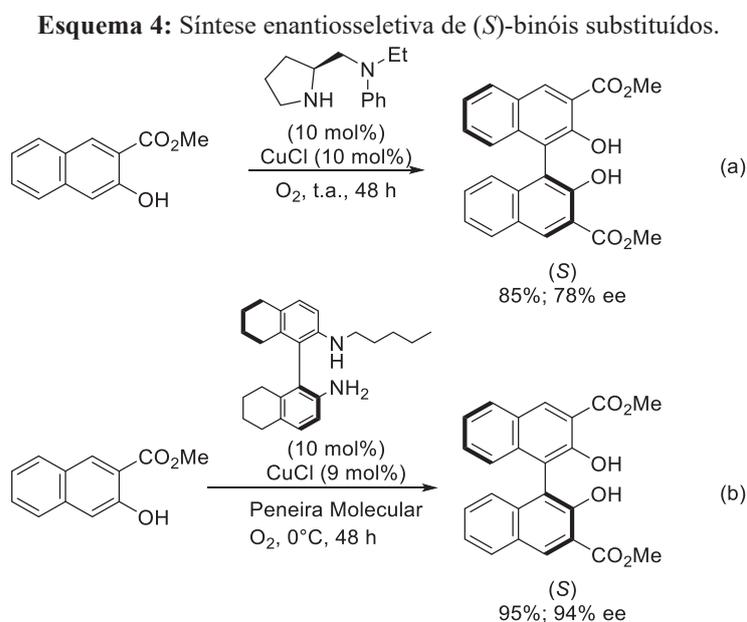
O principal método para síntese racêmica dos binóis envolve o acoplamento oxidativo de naftóis ou fenóis utilizando excesso de Fe(III) em fase sólida ou em solução,<sup>100–107</sup> embora diversas outras condições de reação tenham sido relatadas. Estudos mais recentes têm elucidado o papel do Fe(III) no mecanismo da formação de binóis. A mais aceita, se dá inicialmente pela formação do complexo Fe(III)-naftolato o qual por uma transferência eletrônica ( $1 e^-$ ) do ligante naftolato para o metal gera o Fe(II) ligado ao radical naftolato, sendo este efeito reversível chamado em inglês como “*push effect*”.<sup>105</sup> Posteriormente, a espécie eletrofílica radical naftolato está suscetível a reações com outras espécies radicalares ou espécies de oxigênio, ânions ou nucleófilos  $\pi$ , que neste caso é ligação  $\pi$  (C1-C2) de outro 2-naftol presente no meio, levando à formação da ligação  $\sigma$  C-C. Embora muitos autores descrevem a formação de um dicátion, vale destacar que estudos recentes demonstram que essa espécie só é observada em soluções ácidas.<sup>106</sup> Deste modo, o mais adequado é a geração da uma espécie cátion-radical que reage novamente com Fe(III), desproporcionando e levando aos atropo isômeros binóis (**Esquema 3**). Em sistemas utilizando Fe(III) como catalisador, o Fe(II) pode ser oxidado novamente pelo  $O_2$  do ar ou por peróxidos ROOR.<sup>108–110</sup>



FONTE: adaptado de Shalit (2019).<sup>105</sup>

Apesar da formação de binóis utilizando Fe(III) ser eficiente, essa não é enantiomericamente seletiva, levando a formação de uma mistura racêmica. Devido a seu

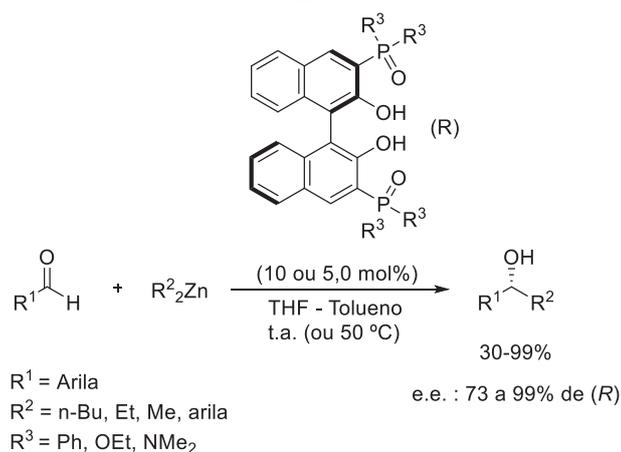
importante uso em catálise assimétrica, novas metodologias para a síntese enantiosseletiva de binóis são requeridas. Uma forma eficiente para síntese enantiosseletiva de binóis pode se dar através do homoacoplamento oxidativo assimétrico catalisado por cobre na presença do ligante diamina derivado da prolina, descrito por Nakajima e colaboradores.<sup>111</sup> Diversas aminas bidentadas foram testadas, entretanto, a diamina apresentada abaixo (**Esquema 4; a**) levou a formação do (*S*)-Binol com maior enantiosseletividade. Os casos de maior enantiosseletividade ocorreram quando grupos COOR estavam ligados na posição C3, e isso foi explicado pelo possível mecanismo no qual há a formação de complexos de cobre com o ligante e os oxigênios do naftol. Mais tarde, Kim e colaboradores, utilizando o ligante octahidrobinaftil-2,2'-diamina, conseguiram alcançar 95% de rendimento com um excesso enantiomérico de 94% (**Esquema 4; b**).<sup>112</sup>



FONTE: Adaptado de Nakajima (1999) e Kim (2004).<sup>111, 112</sup>

A síntese enantiosseletiva de binóis possibilita seu uso como blocos de construção para ligantes aplicáveis na catálise assimétrica, proporcionando o desenvolvimento de diversas reações diastereosseletivas e enantiosseletivas. Nesse contexto, Hatano e colaboradores observaram uma alta enantiosseletividade na adição dos reagentes de organozinco em aldeídos utilizando como ligantes óxidos de fosfina derivados de binóis (**Esquema 5**).<sup>113</sup>

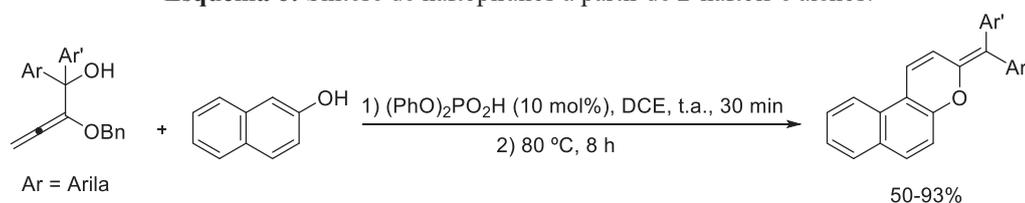
**Esquema 5:** Adição de reagentes de organozinco em aldeídos catalisados por óxidos de fosfinas derivados de binóis.



FONTE: Hatano (2006).<sup>113</sup>

Os 2-naftóis também foram utilizados como blocos para a construção de compostos heterocíclicos, o que destaca a sua versatilidade.<sup>114-120</sup> Um exemplo envolve o trabalho relatado por Zhang e colaboradores para a síntese dos naftopiranos utilizando alenos (**Esquema 6**).<sup>114</sup> O núcleo naftopirano está presente em compostos naturais e possui alto valor agregado, exibindo diversas aplicações na área farmacêutica e biológica.<sup>121-123</sup> Deste modo, Zhang e colaboradores sintetizaram novos naftopiranos ricos eletronicamente através de 2-naftóis e alenos com bons rendimentos em curtos tempos de reação.

**Esquema 6:** Síntese de naftopiranos a partir de 2-naftóis e alenos.



FONTE: Zhang (2019).<sup>114</sup>

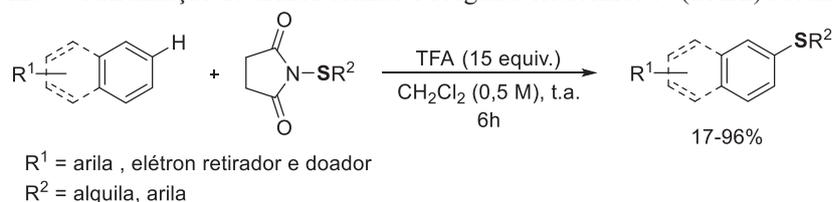
Os 2-naftóis também são utilizados para produção de novos compostos com alto valor agregado contendo átomos de enxofre, selênio ou telúrio através de calcogenilações de naftóis para produção de novos organocalcogênios.

## 2.2 Calcogenilações diretas de arenos ricos eletronicamente livres de metais de transição

As calcogenilações de arenos livres de metais de transição são altamente desejadas uma vez que permitem a redução dos resíduos formados ao fim de uma reação. Além disso,

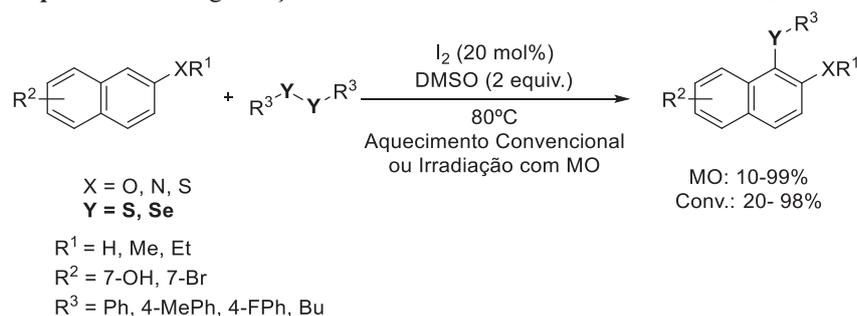
essas reações possuem custo reduzido, visto que muitos dos metais de transição são caros, fazendo dessas reações ambientalmente amigáveis. Neste contexto, Hostier e colaboradores descreveram a sulfenilação regioselectiva de arenos ricos em elétrons utilizando *N*-(ariltio)-succinimidas mediada pelo ácido trifluoracético (TFA).<sup>124</sup> Concomitantemente, essa metodologia também foi aplicada para a sulfenilação de indóis, o qual surpreendentemente levou à produção regioselectiva de 2-(ariltio)-indóis.<sup>125</sup> A metodologia foi robusta e seletiva para arenos ricos em elétrons, inclusive 2-naftóis, entretanto, baixos rendimentos foram observados com arenos deficientes eletronicamente (**Esquema 7**). Embora a metodologia seja livre do emprego de metais e de altas temperaturas, um grande excesso de ácido trifluoracético (15 equiv.) foi necessário, ao mesmo tempo que a preparação prévia dos reagentes eletrofilicos de enxofre, *N*-(tioaril)-succinamidas, foi essencial para a reação.

**Esquema 7:** Sulfenilação de arenos usando o reagente eletrofilico *N*-(tioaril) succinimida.

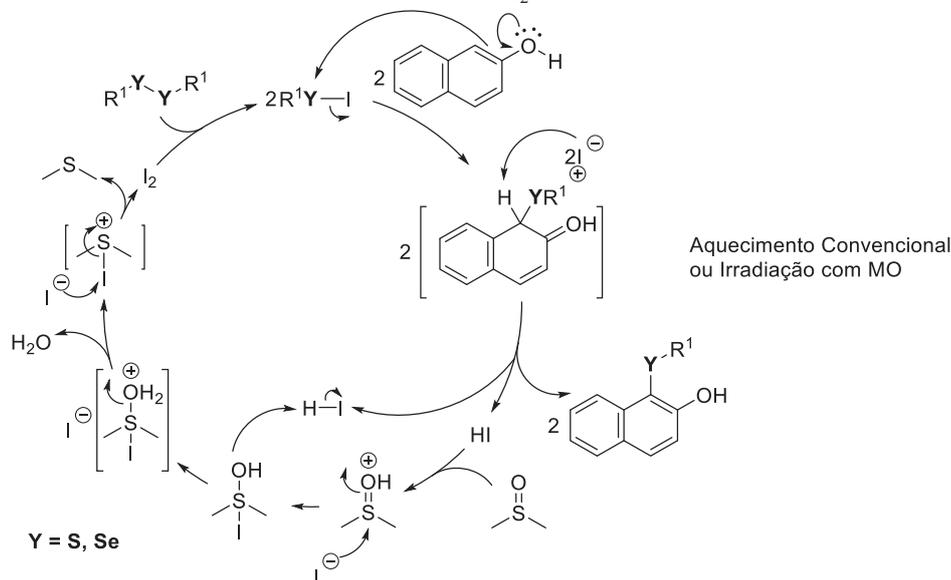


FONTE: Hostier (2015).<sup>124</sup>

Outra metodologia importante para a calcogenilação livre de metais de transição foi descrita por Silva e colaboradores em 2017.<sup>126</sup> Os autores utilizaram 20 mol% de iodo molecular e 2,0 equivalentes de sulfóxido de dimetila (DMSO) para a calcogenilação de arenos bicíclicos ricos eletronicamente utilizando dicalcogenetos de diorganoíla. Adicionalmente, os métodos de aquecimento convencional e irradiação com micro-ondas (MO) foram comparados com o uso destes reagentes, o qual o segundo acelerou a reação. Destaca-se que somente 2,0 equivalentes de DMSO são necessários na metodologia, que se mostrou robusta inclusive para a calcogenilação regioselectiva na posição 1 do 2-naftol (**Esquema 8**).

**Esquema 8:** Calcogenilação de arenos bicíclicos utilizando o sistema I<sub>2</sub>/DMSO.FONTE: Silva (2017).<sup>126</sup>

O ciclo catalítico foi proposto de forma genérica utilizando o 2-naftol. Os autores propuseram a formação *in situ* da espécie eletrofílica RYI (Y = S, Se) com a oxidação do dicalcogeneto de diorganoíla pelo catalisador I<sub>2</sub>. Posteriormente, o átomo de calcogênio sofre um ataque nucleofílico da posição 1 do 2-naftol, formando um intermediário de Wheland (SEAr). Em seguida, o íon iodeto age como base para a regeneração da aromaticidade e liberação de HI. O DMSO presente no meio atua como oxidante dos íons iodeto para regeneração do iodo molecular, liberando água e sulfeto de dimetila (**Esquema 9**).

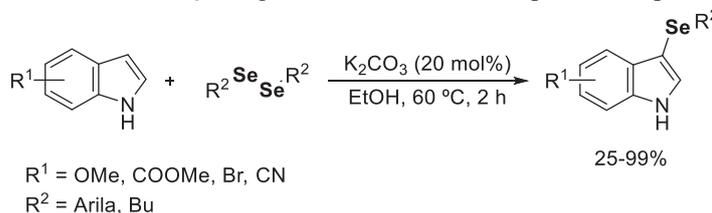
**Esquema 9:** Ciclo catalítico proposto para calcogenilação de arenos bicíclicos utilizando o sistema DMSO/I<sub>2</sub>.FONTE: Silva (2017).<sup>126</sup>

De modo geral, as calcogenilações de arenos ricos eletronicamente podem utilizar uma ampla variedade de reagentes, normalmente sendo empregadas espécies eletrofílicas de organocalcogênios, que majoritariamente seguem mecanismos de substituições eletrofílicas aromáticas com os respectivos arenos.<sup>127</sup> Pode-se destacar inúmeras metodologias utilizando tíóis,<sup>128-132</sup> sulfinatos de sódio,<sup>133,134</sup> sulfonil-hidrazinas,<sup>135,136</sup> dicalcogenetos de

diorganoíla,<sup>137-139</sup> cloretos de sulfonila<sup>140</sup> e *N*-(arilcalcogeno)-succinimidas.<sup>124,125</sup> Além disso, abordagens por via radicalar também foram recentemente descritas para as calcogenilações de arenos ricos eletronicamente.<sup>72,73</sup>

Apesar desses métodos fornecerem diversas possibilidades relevantes para a construção das ligações C-Y (Y = S, Se, Te), essas reações possuem desvantagens que devem ser salientadas, como o uso de solventes tóxicos de alto custo, utilização de metais de transição, necessidade da síntese prévia dos reagentes em várias etapas, entre muitas outras. Neste ponto de vista, as calcogenilações promovidas por bases de arenos ricos eletronicamente estão ganhando destaque, principalmente devido ao baixo custo e toxicidade dos reagentes utilizados. Em 2015, Ferreira e colaboradores descreveram a preparação de 3-arilcalcogeno-indóis promovida por carbonato de potássio (20 mol%) em etanol como solvente (**Esquema 10**).<sup>35</sup> A metodologia demonstrou regioselectividade para a posição 3 dos derivados indólicos, e marcante eficiência somente para disselenetos de diarila. Ainda, os autores observaram que a reação foi dependente da presença da ligação N-H no heteroareno, uma vez que os derivados indólicos *N*-substituídos não forneceram os compostos esperados.

**Esquema 10:** Selenilação regioselectiva C3 de indóis promovida por K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

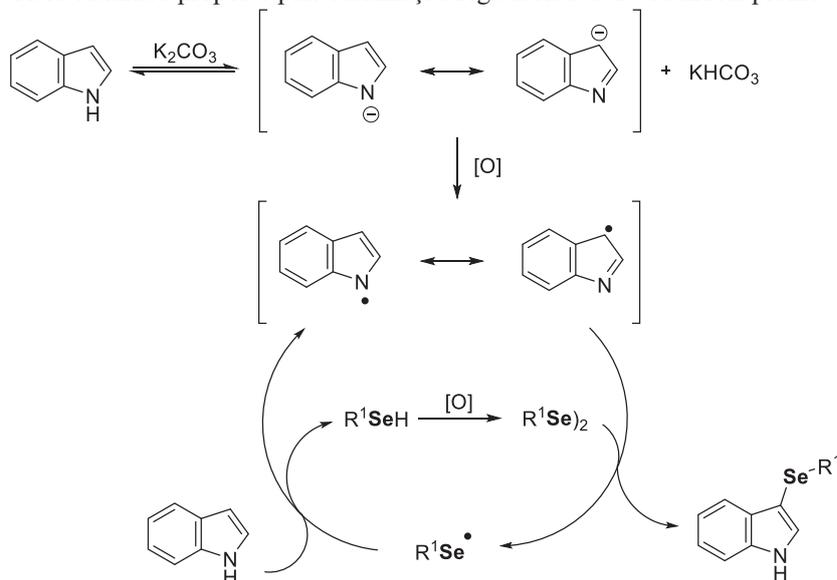


FONTE: Ferreira (2015).<sup>35</sup>

Com o objetivo de investigar o mecanismo da reação, os autores realizaram alguns experimentos controlados. Por exemplo, quando foi utilizado como aditivo o radical estável TEMPO (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina), somente 12% de rendimento do 3-fenilselanil-(1*H*)-indol foi relatado, sugerindo o envolvimento de um caminho radicalar para essa transformação. Considerando uma reação radicalar, foi proposta a utilização de AIBN (2,2'-azobis(2-metilpropionitrila)) como iniciador, no entanto, o produto não foi detectado nessas condições. Ademais, o emprego de etanol previamente degaseado, sob atmosfera inerte, produziu baixo rendimento do produto, demonstrando que o oxigênio molecular possui um papel fundamental nessa reação. Com isso, o ciclo catalítico proposto para transformação envolve inicialmente a desprotonação do derivado indólico (N-H) no equilíbrio. Posteriormente, a partir de uma oxidação com oxigênio molecular, ocorre a

formação de um radical sob o derivado indólico. Os autores sugeriram que esse intermediário radicalar promove a clivagem homolítica da ligação Se-Se no disseleneto de diorganoíla, e o radical formado sobre o selênio RSe pode regenerar o radical indólico inicial mediante a abstração do hidrogênio da ligação N-H (**Esquema 11**).

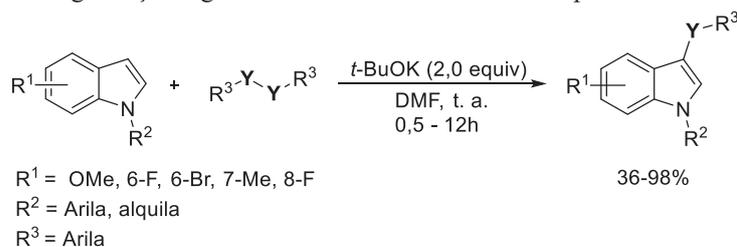
**Esquema 11:** Ciclo catalítico proposto para selenilação regioseletiva C3 de indóis promovida por  $K_2CO_3$ .



FONTE: Ferreira (2015).<sup>35</sup>

Nesta mesma temática, Yu e colaboradores relataram em 2018 a calcogenilação de derivados indólicos regioseletiva C3 mediada por *tert*-butóxido de potássio (**Esquema 12**).<sup>36</sup> A metodologia foi robusta para diversos indóis substituídos, e de forma interessante, derivados *N*-substituídos também produziram os produtos esperados. No entanto, apesar das condições brandas de temperatura, foram necessários 2,0 equivalentes de base para obtenção de bons rendimentos. Os autores não forneceram uma proposta mecanística para a reação, contudo, um caminho radicalar foi excluído, uma vez que o uso de 2,0 equivalentes do aditivo TEMPO não inibiu a formação dos produtos.

**Esquema 12:** Calcogenilação regioseletiva C3 de indóis mediada por *tert*-butóxido de potássio.



FONTE: Yu (2018).<sup>36</sup>

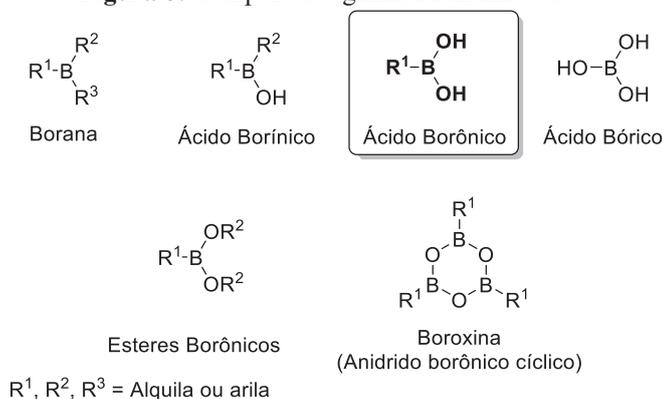
## 2.3 Ácidos borônicos e a sua utilização na química de organocalcogênicos

### 2.3.1 Ácidos borônicos e suas propriedades

Os ácidos borônicos foram preparados e isolados pela primeira vez por Frankland em 1860,<sup>141-143</sup> o qual tratou dietilzinco com trietilborato produzindo a trietilborana, altamente sensível ao ar, que, através da lenta oxidação com o ar ambiente, levou à formação do ácido etilborônico. Ácidos borônicos são compostos orgânicos que possuem um boro trivalente em sua estrutura, exibindo um substituinte ligado a um carbono (C-B) e as outras duas ligações comprometidas aos grupos hidroxila (B-OH). Com somente 6 elétrons em sua camada de valência, eles possuem um orbital p puro livre, com o boro hibridizado  $sp^2$ .<sup>144</sup> Os ácidos borônicos não são encontrados na natureza, apesar de compostos orgânicos contendo boro em sua estrutura serem encontrados em produtos naturais isolados de bactérias.<sup>145,146</sup> Embora os ácidos borônicos tenham origem sintética, eles contêm propriedades desejáveis, como por exemplo, a acidez de Lewis combinada com sua estabilidade e fácil manuseio, fazendo desses uma classe de reagentes atrativa em síntese orgânica. Ainda, em geral, esse é um composto ambientalmente mais amigável, pela sua baixa solubilidade em água e a baixa toxicidade dos produtos de degradação que levam ao ácido bórico.<sup>147,148</sup>

O boro pode apresentar diversas formas quando está presente na estrutura de compostos orgânicos. A mais reativa é a borana, altamente reativa em oxidações, a qual por sucessivas oxidações leva primeiro ao ácido borínico, posteriormente ao ácido borônico, e, por fim, ao ácido bórico (**Figura 8**). Ácidos borônicos podem ser encontrados na forma de anidridos de oligômeros cíclicos de 6 membros, como a boroxina. Ésteres Borônicos também são encontrados.

**Figura 8:** Compostos orgânicos contendo boro.

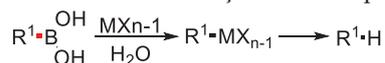


$R^1, R^2, R^3 =$  Alquila ou arila

FONTE: Hall (2011).<sup>144</sup>

Quanto à sua reatividade, vale destacar uma reação interessante de ácidos borônicos: a protodeboronação mediada por metais de transição. Embora a protodeboronação seja um produto lateral da reação de Suzuki, pode-se abordar aqui duas etapas importantes desse tipo de reação, a metalação ou transmetalção (**Esquema 13**)<sup>144</sup> Em 1882, Michaelis e Becker descobriram que o cloreto de mercúrio em meio aquoso podia reagir com ácido fenilborônico para formar espécies organometálicas.<sup>149</sup> Entretanto, não somente esse metal possui esta característica, mas vários outros metais também podem desempenhar esse papel, sendo característica fundamental para aplicações dos ácidos borônicos em catálise. Existe na verdade uma sequência da eficiência na transmetalção para a desprotoboronação que se dá da seguinte forma: Cu(II)>Pb(II)>Ag(I)>Cd(II)>Zn(II)>Co(II)>Mg(II)>Ni(II). Desse modo, a transmetalção dessas espécies é uma etapa chave no desenvolvimento das mais variadas reações utilizando ácidos borônicos.

**Esquema 13:** Protodeboronação mediada por metais.



R<sup>1</sup> = arila, alquila

FONTE: Hall (2011).<sup>144</sup>

A transmetalção empregando condições específicas pode levar a construção de diversos compostos. Foi nesse contexto que surgiu os acoplamentos de Suzuki-Miyaura, Chan-Lam, e recentemente, os acoplamentos carbono-carbono via ativação C-H, para produção de novas ligações C-C, C-S, C-O, entre outras ligações (**Esquema 14**).

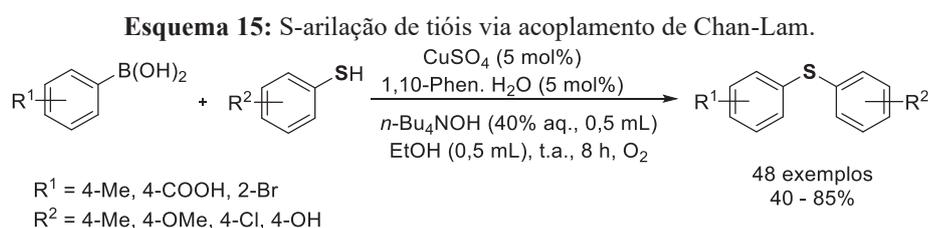
**Esquema 14:** Acoplamentos via transmetalção com ácidos borônicos.



FONTE: O Autor (2021).

### 2.3.2 Calcogenilação utilizando ácidos borônicos

Ácidos borônicos vêm ganhando destaque na química de organocalcogênicos. Um exemplo é o acoplamento de Chan-Lam entre tióis ou dissulfetos de diorganoíla com ácidos borônicos na formação de ligações carbono-calcogênio.<sup>150-159</sup> Um bom exemplo foi o descrito por Xu e colaboradores na S-arilação de tióis com ácidos borônicos empregando cobre sob condições brandas (**Esquema 15**).<sup>160</sup> A reação proporcionou a formação de diversos sulfetos de diarila com bons rendimentos e em curtos períodos de tempo.

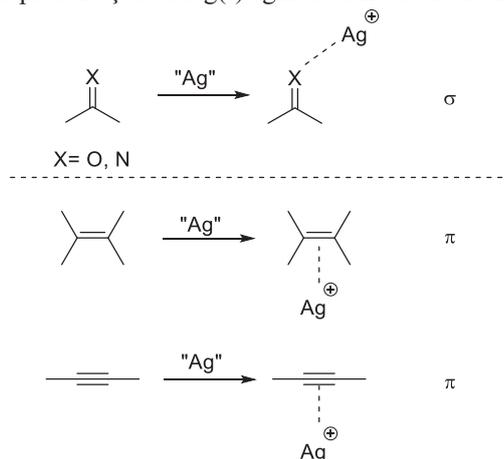


FONTE: Xu (2012).<sup>160</sup>

Dentro das calcogenilações utilizando ácidos borônicos, a catálise com prata também tem se demonstrado uma alternativa eficiente, uma vez que se substitui os tradicionais metais de transição como Pd, Ru, Rh ou Ir, que possuem alto custo e baixa disponibilidade.<sup>161</sup>

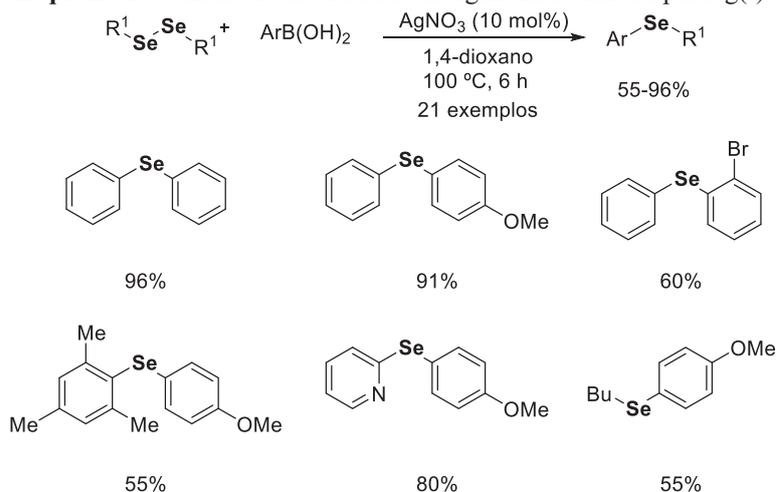
### 2.4 Catálise com prata e seu uso na calcogenilação com ácidos borônicos

A catálise com prata é importante em síntese orgânica devido a economia comparada aos metais de transição, excelente seletividade, estabilidade e ambientalmente benéfica para a natureza.<sup>161</sup> Sais de prata geralmente são utilizados como ácidos de Lewis  $\sigma$  ou  $\pi$ , com preferência de coordenação  $\sigma$  devido à disponibilidade dos orbitais  $f$  vazios e a contração relativística da nuvem eletrônica.<sup>162-164</sup> Ainda, sais de prata podem agir como *co*-catalisadores, oxidantes, oxidantes via SET, bases fracas ou iniciadores radiculares em inúmeras reações.<sup>161</sup> Indo além, devido à configuração eletrônica dos orbitais  $d^{10}$ , os sais de prata são capazes de facilmente aceitar a coordenação de elétrons  $\pi$  de ligações múltiplas, como  $C=C$ ,  $C\equiv C$ ,  $C=X$  e  $C\equiv X$  (sendo  $X$  um heteroatomo) e *n*-doadores como tioéteres, aminas, e fosfinas.<sup>38,165-171</sup> A forma que sais de prata podem se coordenar a ligações  $\sigma$  ou  $\pi$  podem ser observadas abaixo (**Figura 9**).

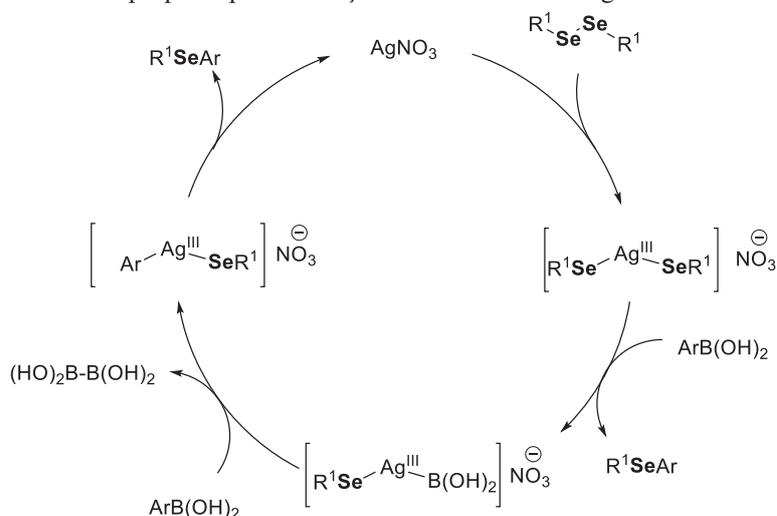
**Figura 9:** Representação da Ag(I) agindo como ácido de Lewis  $\sigma$  ou  $\pi$ .FONTE: Li (2019).<sup>161</sup>

Desse modo, a catálise com prata vem sendo aplicada na formação de ligações C-C, C-N, C-O, C-S e C-Se para construção de diversos heterociclos, na síntese de produtos naturais e de materiais orgânicos funcionais, em transformações enantiosseletivas, em reações multicomponentes e muitas outras.

Tendo em vista as propriedades dos sais de prata, esses são utilizados para construção de ligações C-C utilizando ácidos borônicos como reagentes,<sup>172,173</sup> mas não se limitando a isso, ainda também podem ser aplicados na química de organocalcogênicos na produção de ligações C-S, C-Se e C-Te, embora seus relatos e estudos permaneçam discretos.<sup>45,174–177</sup> Neste contexto, vale destacar o trabalho de Goldani e colaboradores<sup>174</sup> na síntese de selenetos de diarila simétricos e não-simétricos através do acoplamento entre disselenetos de diorganoíla e ácidos borônicos catalisada por sais de prata (**Esquema 16**). Diversos selenetos de diorganoíla foram preparados com rendimentos moderados a excelentes, demonstrando-se robusto na maioria dos casos, exceto quando utilizados o ácido 2-bromofenilborônico (60%) e grupos com impedimento estérico no disseleneto de arila como o mesitil (55%). Adicionalmente, a reação pode ser utilizada com disselenetos heteroaromáticos e alifáticos com ótimos rendimentos.

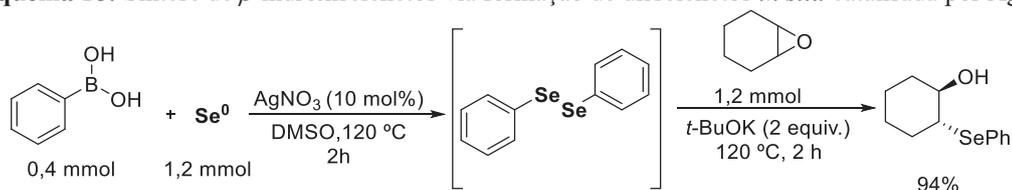
**Esquema 16:** Síntese de selenetos de diorganoíla catalisada por Ag(I).FONTE: Goldani (2016).<sup>174</sup>

O mecanismo da reação descrito pelos autores envolve a adição oxidativa do disseleneto de diorganoíla na Ag(I), formando a espécie de Ag(III), que, após, recebe o ataque do ácido borônico, levando a formação do seleneto de diorganoíla e da espécie  $[RSeAg(III)B(OH)_2]NO_3$ . Posteriormente, essa espécie reage com outro ácido borônico, levando a formação da espécie de  $[RSeAg(III)Ar]NO_3$  e tetrahidroxidiboro. Por fim, através de uma eliminação redutiva, ocorre a formação do produto e regeneração do catalisador de Ag(I) (**Esquema 17**). A formação da espécie  $[RSeAg(III)SeR]^+$  obteve suporte por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^{77}Se$  e espectrometria de massas de alta resolução. Posteriormente, os mesmos autores avaliaram em 2018 um estudo utilizando diteluretos de diorganoíla para a produção de teluretos simétricos e não-simétricos.<sup>175</sup>

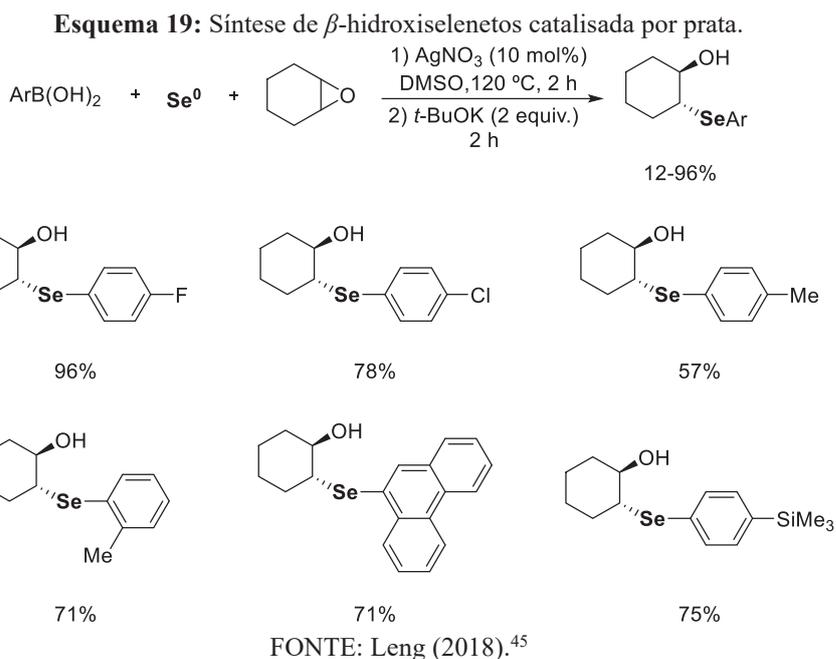
**Esquema 17:** Ciclo catalítico proposto para formação de selenetos de diorganoíla catalisada por Ag(I).FONTE: Goldani (2016).<sup>174</sup>

Sais de prata também foram utilizados para formação de disselenetos de diorganoíla utilizando ácidos borônicos e selênio elementar na presença do solvente DMSO.<sup>45</sup> Leng e colaboradores descreveram a síntese *one-pot* de  $\beta$ -hidroxiselenetos catalisada por Ag(I), a qual a primeira etapa envolve a formação de disselenetos de diorganoíla *in-situ* através da reação do AgNO<sub>3</sub>, ácido borônico e selênio elementar, com rendimento de 96% (**Esquema 18**). Posteriormente, foi adicionado a base *t*-BuOK (2 equiv.) e o respectivo epóxido, que, através de uma reação de abertura do anel, leva a formação do produto *trans*.

**Esquema 18:** Síntese de  $\beta$ -hidroxiselenetos via formação de disselenetos *in situ* catalisada por Ag(I).

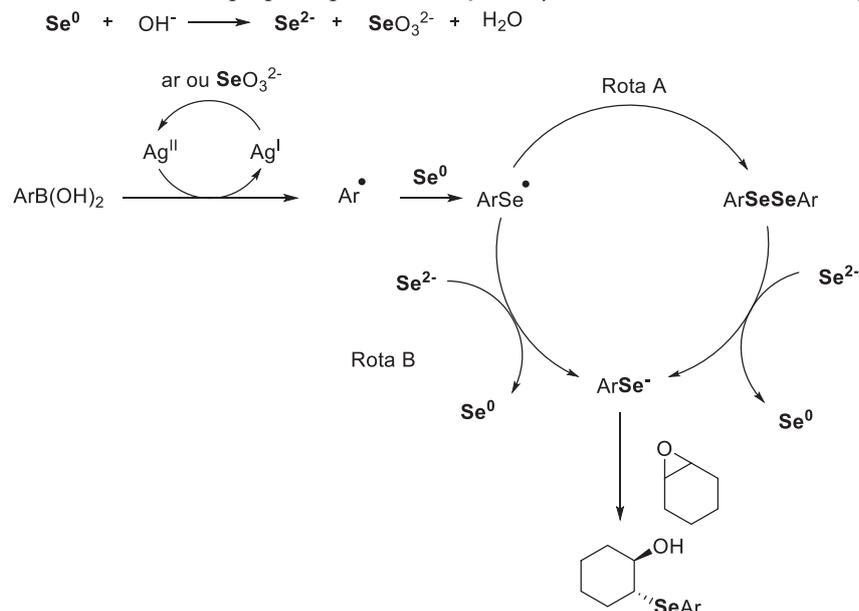
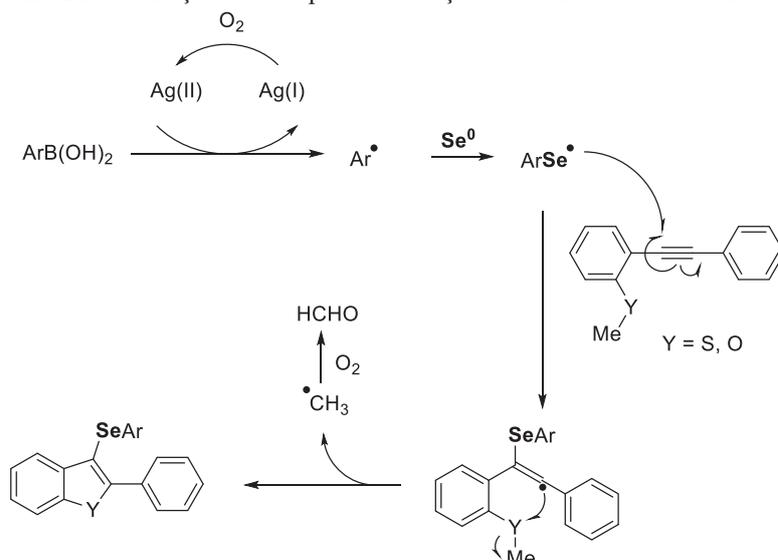


Desta maneira, diversos  $\beta$ -hidroxiselenetos foram sintetizados de forma seletiva (**Esquema 19**). A metodologia demonstrou-se robusta para diversos ácidos borônicos, sendo eficiente para grupos retiradores de elétrons e doadores ligados ao anel aromático do ácido borônico. Ainda, tolerou grupos funções haletos que podem ser utilizados em reações de acoplamento cruzado posteriores. Por fim, a reação foi útil para sintetizar compostos contendo silanos, o que se torna importante, considerando que esses podem ser submetidos à acoplamentos cruzados ou outras transformações envolvendo a química de silanos. Vale destacar que a metodologia também foi utilizada na selenilação de derivados da vitamina E (62%), sesamol (76%) e timol (59%).



Com base em experimentos controlados e relatos da literatura,<sup>178-181</sup> os autores propuseram o ciclo catalítico abaixo (**Esquema 20**). O selênio elementar ( $\text{Se}^0$ ) na presença de base pode gerar as espécies  $\text{Se}^{-2}$  e  $\text{SeO}_3^{-2}$ . A oxidação de  $\text{AgNO}_3$ , pelo ar ou  $\text{SeO}_3^{-2}$ , gera a  $\text{Ag(II)}$ , a qual reage com o ácido borônico para a formação do radical arila. Esse radical reage com o selênio elementar do meio, levando à formação da espécie radicalar  $\text{ArSe}$ , que, por uma reação de combinação, forma o disseleneto de diarila (Rota A). O disseleneto de diarila recebe  $2 e^-$  da espécie  $\text{Se}^{2-}$  formando o ânion selenolato de arila e  $\text{Se}^0$ . Paralelamente, o radical  $\text{ArSe}$  pode sofrer uma redução pelo  $\text{Se}^{2-}$ , formando o ânion selenolato de arila e  $\text{Se}^0$  (Rota B). Por fim, através do ataque nucleofílico do ânion selenolato ao epóxido, é gerado o produto desejado.

De forma similar, An e colaboradores descreveram o preparo *in situ* de disselenetos de arila para síntese de benzofuranos selenilados, através da reação de ciclização em cascata mediada pelo selênio radicalar (**Esquema 21**).<sup>177</sup> No mecanismo proposto por An, o  $\text{O}_2$  da atmosfera no sistema é responsável por oxidar a  $\text{Ag(I)}$  à  $\text{Ag(II)}$ . Esta espécie, por sua vez, oxida o ácido arilborônico formando o radical arila e reduzindo a  $\text{Ag(II)}$  em  $\text{Ag(I)}$ , completando o ciclo catalítico da  $\text{Ag(I)}$ . Após isto, o radical arila é captado pelo  $\text{Se}^0$  no meio, levando a formação do radical  $\text{ArSe}$  que segue uma reação de adição radicalar na ligação tripla carbono-carbono do 2-alquenilanol (ou 2-alqueniltioanol), levando ao intermediário radicalar selenilado. Após uma ciclização radicalar forma-se o benzo[*b*]calcogenofeno desejado e o radical metila. O radical metila, por sua vez, é convertido em formaldeído pelo  $\text{O}_2$  do meio.

**Esquema 20:** Ciclo catalítico proposto para a formação de  $\beta$ -hidroxiselenetos catalisada por Ag(I).FONTE: Leng (2018).<sup>45</sup>**Esquema 21:** Ciclização cascata para a formação de benzofuranos e benzotiofenos.FONTE: AN (2019).<sup>177</sup>

Desse modo, observa-se poucos estudos no que diz respeito a calcogenilações de nafóis promovidas por bases. Bem como, a calcogenilação utilizando métodos *one-pot* através da catálise de prata e ácidos borônicos são incipientes. Perante isso, se faz jus a condução de uma investigação envolvendo tais metodologias.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivos gerais

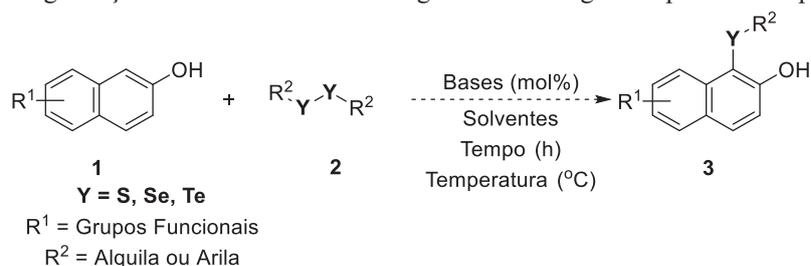
Esta pesquisa buscou o desenvolvimento de novas metodologias para a preparação de 1-organocalcogeno-2-naftóis (**3**) (S, Se, Te) utilizando métodos promovidos por bases simples e/ou reutilizáveis, tendo em vista os princípios da química verde. Além disso, pretendeu-se desenvolver a calcogenilação de naftóis por métodos *one-pot* que evitem a preparação e isolamento prévio dos dicalcogenetos de diorganoíla.

#### 3.2 Objetivos específicos

##### 3.2.1 Investigar a reação de calcogenilações de 2-naftóis promovidas por bases simples

Investigar a selenilação do 2-naftol (**1a**) utilizando disseleneto de difenila (**2a**) na presença de diferentes bases, solventes, temperatura e aditivos (**Esquema 22**). As melhores condições de reação foram avaliadas através da análise das bases, solventes, temperatura e aditivos. Além disso, investigar os efeitos estereoeletrônicos variando os substituintes dos derivados do 2-naftol (**1**) e nos dicalcogenetos de diorganoíla (**2**).

**Esquema 22:** Calcogenilação de 2-naftóis com dicalcogenetos de diorganoíla promovidas por bases simples.



FONTE: O Autor (2021).

##### 3.2.2 Investigar às calcogenilações *one-pot* de 2-naftóis usando ácidos borônicos e sais de Ag(I)

Investigar a eliminação das etapas preliminares de preparação dos dicalcogenetos de diorganoíla (**2**) na construção dos 1-organocalcogeno-2-naftóis (**3**) (S, Se, Te) pelo uso dos ácidos borônicos (**4**), espécies de calcogênio elementar (**5**) e catalisadores de Ag(I).<sup>45</sup> Avaliar o 2-naftol (**1a**) e o ácido fenilborônico (**4a**) (**Esquema 23**), sob várias temperaturas,



## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando os objetivos apresentados anteriormente, os estudos para calcogenilação dos derivados de 2-naftóis foram iniciados pela abordagem promovida por bases simples em meio homogêneo (item dos objetivos 2.3). O trabalho de Ferreira e colaboradores na calcogenilação de indóis utilizando carbonato de potássio inspirou os estudos para calcogenilação regioselectiva C1 de 2-naftóis.<sup>35</sup> Os primeiros estudos empregaram como reagentes o 2-naftol (**1a**) e disseleneto de difenila (**2a**) visando o aprimoramento das condições de reação. A metodologia demonstrou-se robusta para calcogenilação usando diversos dicalcogenetos de diorganoíla, obtendo-se bons rendimentos dos 1-organocalcogeno-2-naftóis **3** e **5** (S, Se). Ainda, uma avaliação mecanística foi conduzida, e o papel do DMSO no meio foi esclarecido. Posteriormente, foi avaliado o uso de ácidos borônicos e sais de prata na metodologia *one-pot* para produção de 1-organocalcogeno-2-naftóis. O uso de espécies Ag(I) demonstrou-se essencial para a formação do disseleneto de diarila na primeira etapa, o qual são formados via radicalar conforme testes realizados. Na segunda etapa K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> demonstrou ser a melhor base para o sistema. Diversos heterociclos foram avaliados assim como ácidos arilborônicos. Desta maneira, os resultados aqui apresentados serão abordados pela ordem de execução, ou seja, primeiro as calcogenilações diretas promovidas por base e, depois, síntese *one pot* de 1-organocalcogeno-2-naftóis.

### 4.1 Calcogenilações de 2-naftóis promovidas por bases convencionais

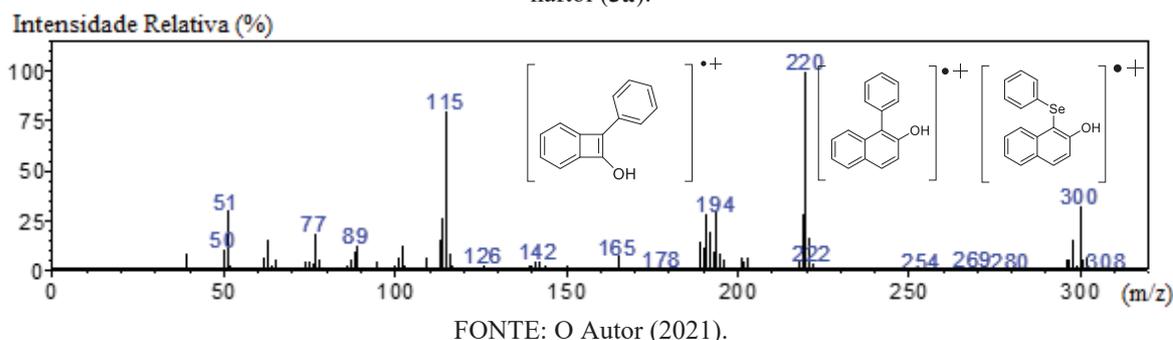
Inicialmente, a fim de investigar a melhor condição de reação para a calcogenilação dos derivados de 2-naftóis, foram utilizados como reagentes o 2-naftol (**1a**) e o disseleneto de difenila (**2a**) (**Tabela 1**). Os primeiros experimentos empregaram temperatura de 100 °C e DMSO como solvente. A escolha deste solvente levou em consideração a reconhecida capacidade do sulfóxido de dimetila para a oxidação de possíveis selenóis ou ânions selenolatos formados *in situ* em diversas reações envolvendo disselenetos de diorganoíla.<sup>182-184</sup> Caso estas espécies intermediárias reduzidas estejam sendo formadas no sistema, poderão ser oxidadas aos respectivos disselenetos de diorganoíla, conseqüentemente entrando novamente no ciclo catalítico.

O primeiro experimento utilizando 50 mol% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (**Linha 1**) foi acompanhado por cromatografia em camada delgada, sendo observado o consumo completo dos reagentes

iniciais após somente 1 h de reação. De forma surpreendente, obteve-se um rendimento superior a 99% do 1-fenilselanyl-2-naftol (**3a**). Cabe ressaltar que os rendimentos dos experimentos desenvolvidos na tabela 1 foram obtidos por cromatografia em fase gasosa acoplada com espectrometria de massas (CG-EM) utilizando antraceno como referência (item 6.1.3).

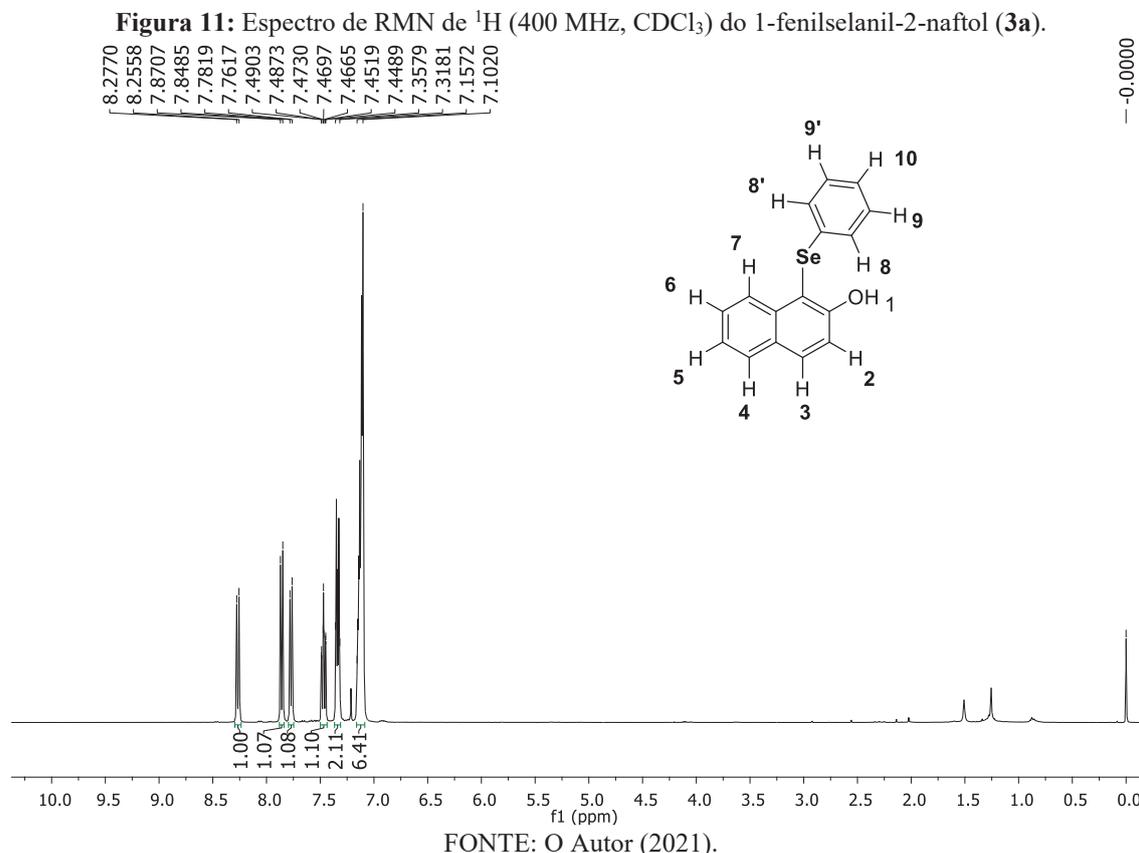
Após o isolamento, o produto **3a** foi caracterizado por espectrometria de massas de baixa resolução (EM) sob impacto de elétrons (IE), bem como por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O espectro de massas de baixa resolução do composto **3a** exibiu o íon molecular com razão massa/carga ( $m/z$ ) = 300 (**Figura 10**), bem como padrões de fragmentação de acordo com dados da literatura.<sup>96,97</sup> Através da análise do espectro de massas do composto **3a**, observou-se o sinal do íon molecular com distribuição isotópica compatível aos isótopos naturais mais abundantes do átomo de selênio,<sup>185</sup> com a razão massa/carga ( $m/z$ ) mais intensa para o isótopo do  $^{80}\text{Se}$  em maior fração (49,8%). Ainda, foi possível observar o pico base com razão massa/carga  $m/z$  = 220, referente a perda de selênio elementar da molécula, assim como fragmentos esperados com  $m/z$  = 194 referente a uma perda de um acetileno do fragmento da molécula do pico base;  $m/z$  = 142 referente ao naftol; e  $m/z$  = 77 da fenila.

**Figura 10:** Espectro de massas de baixa resolução por impacto de elétrons (IE) (70 eV) do 1-fenilselanyl-2-naftol (**3a**).

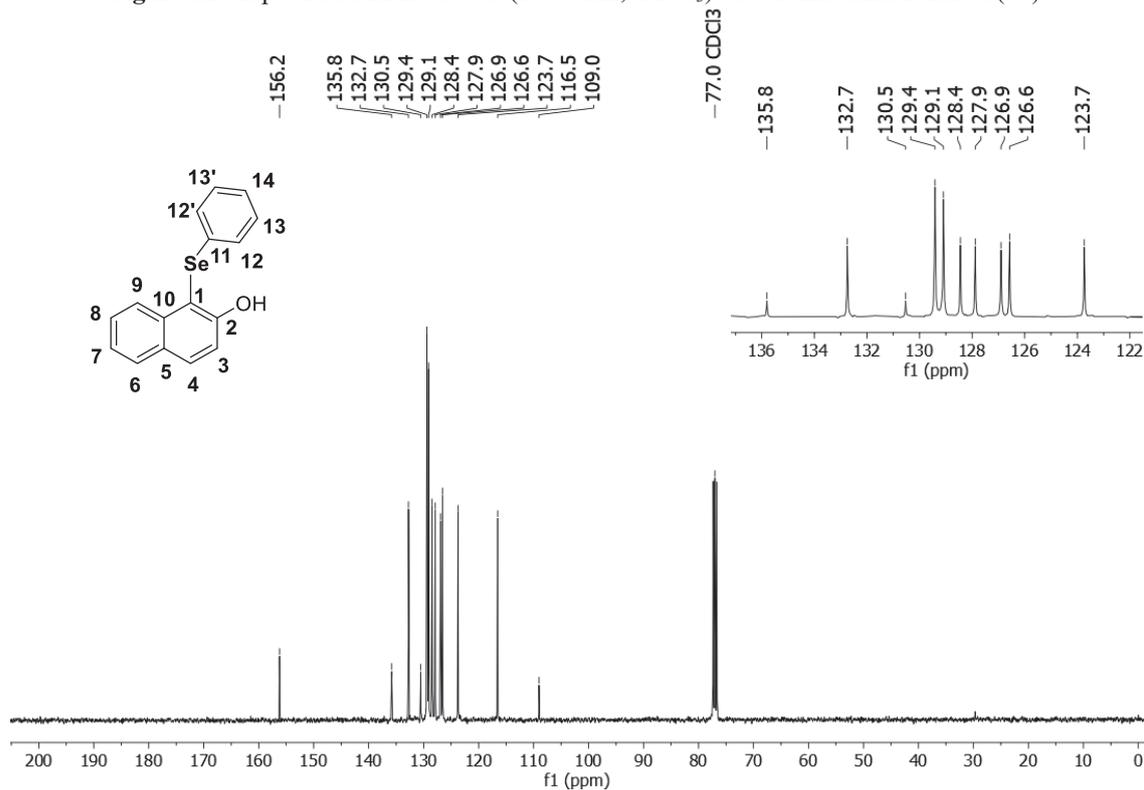


A análise espectroscópica de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  forneceram informações relevantes para caracterização do composto **3a**. Analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **3a** (**Figura 11**), observaram-se 6 sinais com integrais referentes a 12 hidrogênios na região típica dos compostos aromáticos, desses, 11 pertencente aos hidrogênios ligados a anéis aromáticos, e o outro do grupo hidroxila. Observou-se um duplete (d) em 8,27 ppm para 1 H, com constante de acoplamento ( $J$ ) de 8,5 Hz, um duplete em 7,86 ppm (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), outro duplete em 7,77 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H) e um duplo duplo duplete (ddd,  $J$  = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H) e os multipletos em 7,36 - 7,32 (2H) e 7,16 - 7,10 (6H), relativos aos hidrogênios

do grupo fenila ligado ao átomo de Se e o H da hidroxila que ficam sobrepostos. Atribui-se desta forma os 12 hidrogênios da molécula **3a**, apesar de não poder atribuir todos os acoplamentos entre os hidrogênios temos uma análise que confirma o produto formado.



No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** (**Figura 12**), observaram-se 14 sinais referentes aos 16 carbonos presentes na molécula. Ainda, foi possível identificar os 5 sinais referentes aos carbonos quaternários com menor intensidade, no qual o sinal em 156,2 ppm foi característico do carbono quaternário ligado ao átomo de oxigênio. Ainda, foi possível observar o sinal característico dos carbonos 12, 12' e 13, 13' da fenila, que são equivalentes e possuem mesmo deslocamento químico (ppm). Vale destacar que um dos carbonos quaternários ficou sobreposto ao sinal em um destes sinais (12 ou 13). Ainda, foi possível verificar os 7 sinais de mesma intensidade referentes aos carbonos C-H (3, 4, 6, 7, 8, 9 e 14).

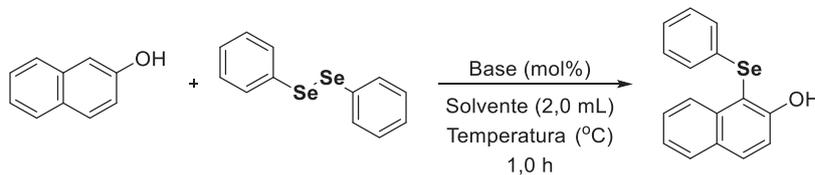
**Figura 12:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-fenilselanil-2-naftol (**3a**).

FONTES: O Autor (2021).

Uma vez caracterizado o composto **3a**, a partir dos resultados promissores na calcogenilação do 2-naftol (**1a**) com disseleneto de difenila (**2a**) promovida por  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , buscaram-se os parâmetros adequados (tempo, temperatura, solvente, base e quantidade de base) para o aprimoramento dos rendimentos desta transformação (**Tabela 1**). Destaca-se que quando não foi utilizada base no sistema, o produto **3a** não foi detectado mesmo após 24 h de reação na temperatura de  $100\text{ }^\circ\text{C}$  (**Linha 22**).

**Tabela 1.** Otimização das condições de reação.<sup>a</sup>

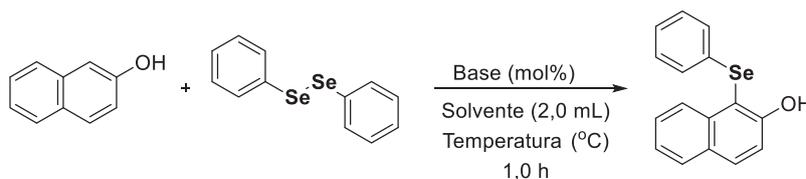
(continua)



Linha	<b>1a</b> PhSe) <sub>2</sub> (equiv)	<b>2a</b> Base (mol%)	Solvente	<b>3a</b> t ( $^\circ\text{C}$ )	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	1,0	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (50)	DMSO	100	>99
2	1,0	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ (50)	DMSO	100	57
3	1,0	$\text{NaHCO}_3$ (50)	DMSO	100	28
4	1,0	$\text{KHCO}_3$ (50)	DMSO	100	33
5	1,0	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (50)	DMSO	100	71

Tabela 1. Otimização das condições de reação.<sup>a</sup>

(conclusão)



Linha	1a PhSe) <sub>2</sub> (equiv)	2a Base (mol%)	Solvente	3a t (°C)	Rend. (%) <sup>b</sup>
6	1,0	NaOH (50)	DMSO	100	74
7	1,0	KOH (50)	DMSO	100	88
8	1,0	<i>t</i> -BuONa (50)	DMSO	100	>99
9	1,0	<i>t</i> -BuOK (50)	DMSO	100	>99
10	1,0	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (50)	DMSO	100	85
11	1,0	NaF (50)	DMSO	100	6
12	1,0	KF (50)	DMSO	100	71
13	1,0	Et <sub>3</sub> N (50)	DMSO	100	16
14	1,0	DABCO (50)	DMSO	100	15
15	0,75	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50)	DMSO	100	>99
16	0,50	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50)	DMSO	100	>99
17	0,50	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (40)	DMSO	100	>99
18	0,50	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (30)	DMSO	100	97(92) <sup>c</sup>
19	0,50	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (20)	DMSO	100	49
20	0,50	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (30)	DMSO	80	33
21 <sup>d</sup>	0,50	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (30)	DMSO	100	11
22 <sup>e</sup>	0,50	-	DMSO	100	0

<sup>a</sup>Condições de reação: base (mol% com relação ao 2-naftol), 2-naftol (**1a**) (0,50 mmol), disseleneto de difenila (**2a**) (equivalentes com relação à **1a**) e DMSO (2,0 mL) por 1 h. <sup>b</sup>Rendimentos obtidos por CG-EM, utilizando o antraceno como referência. <sup>c</sup>Rendimento isolado. <sup>d</sup>Atmosfera de argônio. <sup>e</sup>24 h.

Inúmeras bases inorgânicas e orgânicas foram investigadas sob estas condições de reação (**Linhas 1-14**), contudo, somente carbonato de potássio, *t*-BuOK (**Entrada 9**) e *t*-BuONa (**Linha 8**) forneceram os melhores rendimentos de **3a**. Apesar da reconhecida habilidade do DMSO para solvatação do cátion sódio ou potássio, o que permite o aumento da basicidade dos ânions dissociados no meio,<sup>71</sup> verificou-se que o rendimento de **3a** utilizando Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foi inferior, o que pode ser justificado pela sua baixa solubilidade e constantes de dissolução menores em DMSO (**Linha 2**).<sup>186,187</sup> A taxa de solvatação do K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> é 10 vezes maior quando comparado ao Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em solventes polares apróticos sob temperatura de 100 °C. Esse efeito torna-se relevante considerando o tempo reduzido (1 h)

da reação nesses experimentos. Além disso, quando o bicarbonato de sódio ou de potássio foram utilizados como bases, o rendimento de **3a** foi somente 28 e 33%, respectivamente, o que provavelmente está ligado à menor basicidade dessas bases (**Linhas 3 e 4**).

No entanto, apesar da eficiente solvatação do cátion céσιο em DMSO e a maior solubilidade do  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  nesse solvente,<sup>188</sup> o rendimento de **3a** foi 71% com essa base (**Linha 5**), o que está em contraste com os resultados de Ranu e colaboradores para calcogenilação de naftóis utilizando selenocianatos vinílicos ou disselenetos de arila, que obtiveram excelentes resultados em baixas temperaturas e baixas concentrações de base em atmosfera inerte.<sup>189</sup> Por outro lado, os hidróxidos de potássio e de sódio levaram a uma ligeira diminuição na obtenção de **3a** (**Linhas 6-7**). Ainda, a base  $\text{K}_3\text{PO}_4$  desempenhou uma boa eficiência, produzindo **3a** com 85% (**Linha 10**).

De forma interessante, foi observado o rendimento de 71% do produto **3a** com o uso de 50 mol% de KF (**Linha 12**), o que pode ser oriundo do aumento da basicidade de íons fluoreto em solventes polares apróticos anidros.<sup>190,191</sup> Este resultado foi relevante, considerando a quimiosseletividade que o fluoreto de potássio pode inserir na calcogenilação promovida por base de arenos ricos em elétrons polifuncionalizados. Além disso, tendo em vista a busca por metodologias de síntese orgânica ambientalmente amigáveis,<sup>192</sup> esse resultado possibilita a utilização de bases heterogêneas reutilizáveis para esta reação, como por exemplo KF em alumina ( $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ).<sup>193-195</sup> Ainda, NaF também foi utilizado, obtendo 6% de rendimento do produto esperado, como resultado da sua baixa solubilidade em DMSO (**Linha 11**).<sup>196</sup> Bases orgânicas também foram investigadas. Quando  $\text{Et}_3\text{N}$  e o DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) foram utilizados (**Linha 13-14**), obteve-se rendimentos de 16 e 15% do produto **3a**, respectivamente.

A estequiometria do disseleneto de difenila (**2a**) também foi investigada nesta metodologia. Os experimentos realizados com 0,75 e 0,50 equivalente do reagente **2a** continuaram produzindo excelentes rendimentos do produto **3a** (**Linhas 15 e 16**), indicando que ambos os fragmentos PhSe presentes em **2a** estão sendo agregados no ciclo catalítico da transformação para a formação do produto. Salienta-se o resultado empregando 0,50 equivalente de **2a** (**Linha 16**), que foi ilustrativo deste fenômeno. Caso a clivagem reductiva da ligação Se-Se em **2a** esteja envolvida no mecanismo por meio do ataque nucleofílico da base conjugada do 2-naftol, um ânion selenolato de fenila será formado no meio. Tendo em vista esta proposta preliminar de mecanismo, a agregação de ambos os fragmentos PhSe de **2a** no produto **3a** sugere o envolvimento de uma etapa de oxidação ao fim da reação que regenera o reagente **2a**.

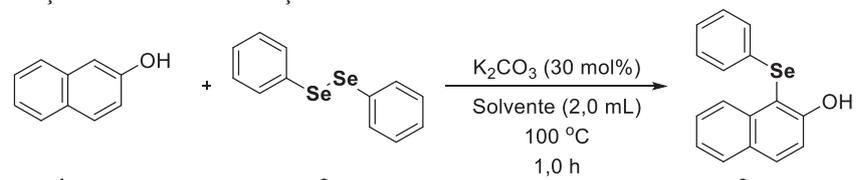
Adicionalmente, utilizando como modelo o  $K_2CO_3$ , observa-se que a redução da quantidade de base no meio produziu menores rendimentos do produto **3a** (**Linhas 17-19**), o que indica uma importante correlação entre a concentração da base conjugada do 2-naftol no meio com o rendimento da reação. Ressalta-se que mediante análise da entrada 18, observou-se que os rendimentos obtidos por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas (utilizando o antraceno como referência) estão de acordo com os resultados isolados por cromatografia em coluna do composto 1-fenilselanil-2-naftol (**3a**) (92%). Quando a quantidade de  $K_2CO_3$  foi reduzida para 20 mol%, uma significativa redução no rendimento para 49% foi detectada (**Linha 19**). Além disso, quando a temperatura da reação foi reduzida para 80 °C, obteve-se redução no rendimento do produto **3a** (**Linha 20**). Por fim, observou-se que o oxigênio molecular (atmosférico) exerce um papel fundamental nesta reação, tendo em vista que o produto **3a** foi obtido um rendimento de 11% quando a reação foi desenvolvida em atmosfera de argônio (**Linha 21**).

Com essas informações consolidadas, o efeito do solvente foi averiguado nesta metodologia (**Tabela 2**). Os excelentes resultados do produto **3a** em DMSO (**Tabela 1, linha 18**) e o rendimento de 33% obtido em DMF (**Tabela 2, linha 1**), sugerem que solventes polares apróticos são favoráveis para a reação, possivelmente devido a maior solvatação e solubilidade do  $K_2CO_3$  no sistema. O resultado obtido com acetonitrila foi distinto (**linha 4**), considerando as constantes dielétricas e momentos de dipolo similares entre o DMSO, DMF e MeCN.<sup>197</sup> Apesar da capacidade da acetonitrila para solvatação de cátions, este solvente possui comportamento protofóbico.<sup>197</sup> Ou seja, devido a menor basicidade de Lewis comparada ao DMSO ou DMF, sua habilidade para aceitar ligações de hidrogênio é muito menor, resultando em valores de pKa 10-12 unidades maiores para praticamente todos os ácidos, se comparado aos valores obtidos em DMSO na literatura. Isto indica que a desprotonação do 2-naftol (**1a**) para a formação da sua base conjugada em MeCN será desfavorecida, resultando em baixos rendimentos de reação. Os resultados obtidos em tolueno e THF (**linhas 2, 3**, respectivamente) são indicativos dessas influências.

Solventes polares próticos foram avaliados nesta reação (**Tabela 2, linha 5**). Apesar da baixa toxicidade do etanol, e sua grande vantagem como solvente ambientalmente amigável em reações orgânicas, o produto **3a** foi obtido com somente 7% de rendimento nestas condições. O solvente polar aprótico PEG-400, embora PEGs (polietilenoglicóis) com baixa massa molecular possam ser caracterizados como próticos,<sup>198,199</sup> também foi testado, obtendo-se 56% do produto **3a** (**Tabela 2, linha 6**). Tendo em vista a sua ampla aplicação

em síntese orgânica, e por ser um solvente ambientalmente amigável, esse resultado instigou o estudo da calcogenilação de 2-naftóis em PEG-400 posteriormente em nosso laboratório.

**Tabela 2.** Otimização do solvente da reação.<sup>a</sup>



Linha	Solvente	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	DMF	31
2	Tolueno	0
3	THF	0
4	MeCN	0
5	EtOH	7
6	PEG-400	56

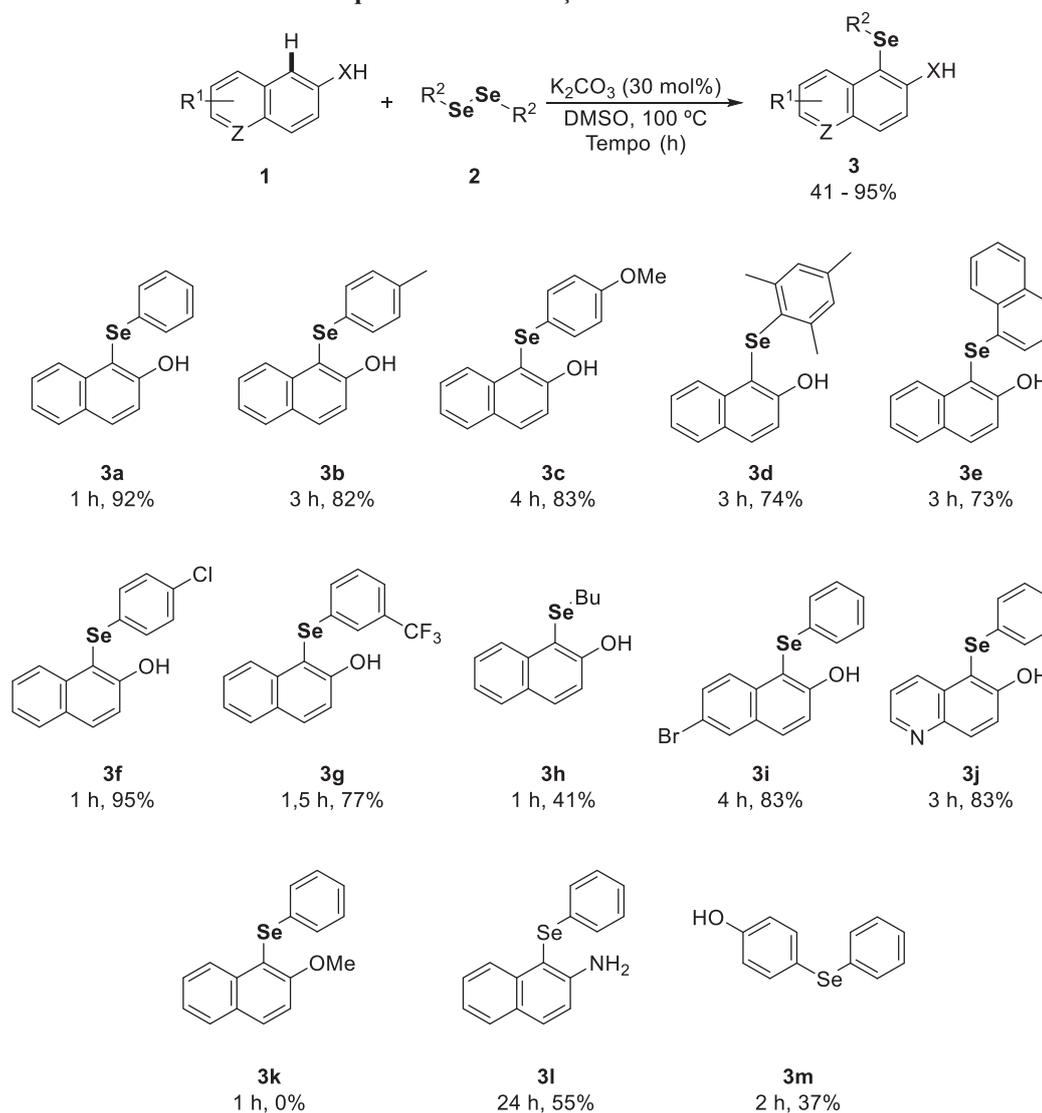
<sup>a</sup>Condições de reação: em um frasco de Schlenk foram adicionados na seguinte ordem  $K_2CO_3$  (30 mol% com relação ao 2-naftol), 2-naftol (**1a**) (0,50 mmol), disseleneto de difenila (**2a**) (0,50 equivalente) e o solvente (2,0 mL), deixando-se sob agitação na temperatura descrita acima por 1 h em tubo selado. <sup>b</sup>Rendimentos obtidos por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas, utilizando o antraceno como referência.

Neste contexto, a partir dos resultados obtidos nas tabelas 1 e 2, conclui-se que as melhores condições de reação para a obtenção do 1-fenilselanil-2-naftol (**3a**) envolvem  $K_2CO_3$  (30 mol%), 0,5 equivalente de **2a**, aquecimento a 100 °C em DMSO por 1 h (**Tabela 1, linha 18**).

Uma vez encontrada a melhor condição de reação, foi examinado o escopo de reação usando diferentes tipos de dicalcogenetos de diorganoóla e derivados de naftóis e fenóis, bem como aminas. Inicialmente, foram avaliados os efeitos dos substituintes no anel aromático dos disselenetos de diarila na reação com 2-naftóis. A reação foi monitorada por CCD até o consumo de um dos materiais de partida. A metodologia demonstrou sensibilidade a grupos eletrônicos ligados ao anel aromático dos disselenetos de diarila. Quando esses contendo grupos retiradores de elétrons foram empregados (**2f**, **2g**), curtos tempos de reação e bons rendimentos foram observados. Entretanto, quando grupos doadores de elétrons (**2b**, **2c**, **2d**) foram usados, os rendimentos foram de moderados a ótimos, sendo necessários maiores tempos de reação (**Esquema 24**). Ainda, disselenetos de diarila contendo grupos naftila (**2e**) demonstraram uma ligeira diminuição do rendimento e um maior tempo de reação, o que pode estar ligado ao maior impedimento estérico gerado pelo hidrogênio periplanar. Considerando que disselenetos de diarila contendo grupos retiradores de elétrons

retiram a densidade eletrônica do anel aromático por deslocalização ou indução deixando o selênio mais eletrofílico e, portanto, mais reativo perante um ataque nucleofílico, e, além disso, ainda temos neste caso uma melhor estabilização dos ânions selenolatos (grupo de saída). O caso antagônico ocorre para disselenetos com grupos doadores de elétrons, ou ricos em elétrons, que doam elétrons para o anel e deixam o átomo de selênio menos eletrofílico, e, conseqüentemente, menos reativo perante um ataque nucleofílico. E o grupo de saída selenolato será menos estável.

**Esquema 24:** Selenilação de 2-Naftóis.



FONTE: O Autor (2021).

O reagente impedido estericamente disseleneto de dimesitila (**2d**) também foi empregado, observando um rendimento moderado de 74%. Este é impedido estericamente, e possui um grupo de saída ruim, acarretando em um rendimento menor.

Ainda, a reação também foi avaliada usando disselenetos de dialquila, como o disseleneto de dibutila (**2h**), a qual forneceu o produto **3h** com 41% de rendimento em somente 1 h de reação. O BuSe é um pior grupo de saída, e por essa razão a reação foi mais lenta o que corrobora com uma possível reação de substituição SN2 sob o átomo de selênio. Esses disselenetos são difíceis de serem sintetizados e possuem grande valor sintético, sendo utilizado como grupo de saída em reações de acoplamentos como Suzuki, Negishi e Sonogashira.<sup>200</sup>

Composto 6-bromo-2-naftol também foi analisado frente à selenilação promovida por base. Quando o composto **1i** foi utilizado nas condições padrão, 83% do produto **3i** foi obtido em 4 h de reação. Esse produto tem grande valor sintético, uma vez que haletos podem seguir reações de acoplamentos cruzados clássicos, e, dessa forma, serem funcionalizados para a construção de moléculas mais complexas.

Núcleo quinolínico (**1j**), o qual possuem grande valor farmacêutico,<sup>58</sup> como a primaquina aqui apresentada (item 2.1), também obtiveram bons rendimentos quando submetidas à metodologia de selenilação em meio básico. O composto **3j** foi sintetizado com 83% após 3 h de reação, sendo, dessa maneira, relevante na selenilação de compostos contendo fragmentos orgânicos 6-hidroxiquinolinas.

A selenilação direta de 2-metoxinaftaleno também foi averiguada. Entretanto, conforme já indicado através dos testes de otimização das condições de reação, a etapa de desprotonação O-H está diretamente ligada com a formação do produto. O composto **3k** não pode ser obtido em 1 h de reação. Esse exemplo foi de grande importância mecanística, considerando que compostos ricos em elétrons sem a presença do hidrogênio ácido da hidroxila não são reativos nesta metodologia.

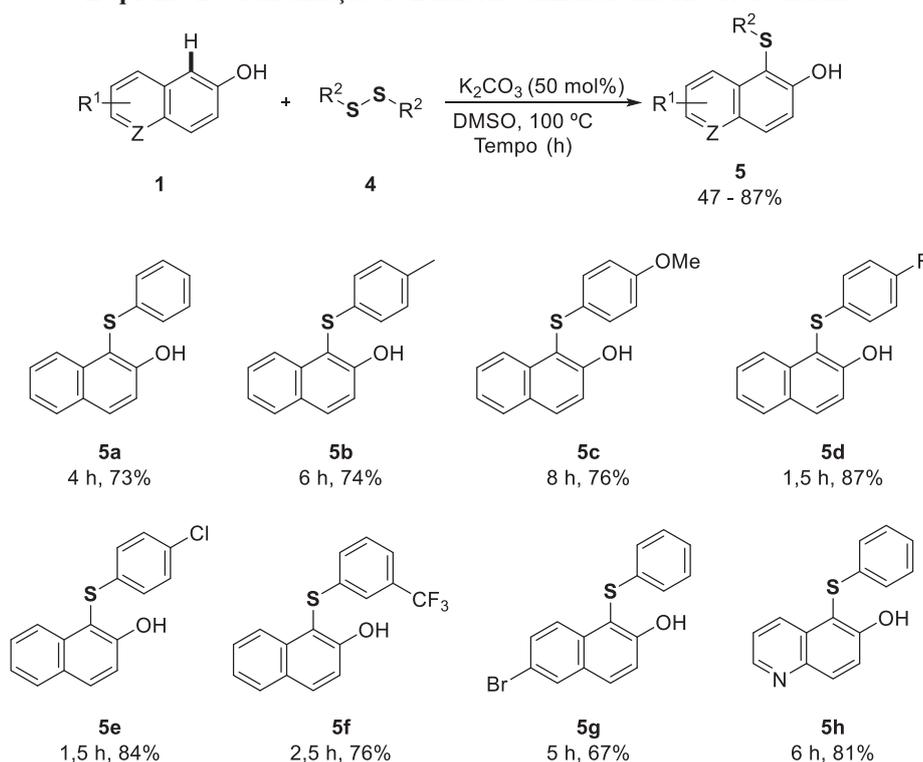
A investigação de outros arenos bicíclicos ricos eletronicamente com estrutura similar do 2-naftol também foi realizada. Quando a reação foi realizada com a 2-naftilamina o produto desejado foi obtido com 55% após 24 h, e sem a presença de base no meio, somente 34% do produto **3l** foi isolado. Deste modo, a base no meio somente acelera a taxa de reação.

O fenol também foi investigado nessa metodologia, entretanto, um rendimento baixo do composto **2h** foi obtido (**Esquema 24**). Foi possível detectar por CG-EM mais 2 regioisômeros, além do produto da reação na posição 4 (majoritário), o *orto*-substituído (tempo de retenção: 10,76 min; m/z: 250) e o *bis*-substituído (tempo de retenção: 26,92 min; m/z: 406).

O escopo da reação também foi avaliado usando dissulfetos de diarila (**Esquema 25**). Entretanto, quando esse foi empregado nas condições otimizadas para o disseleneto de

difenila, foram necessárias 18 h de reação para obter 62% do produto desejado. Desta forma, a quantidade catalítica de base foi ajustada para os análogos contendo enxofre em sua estrutura, sendo aumentada para 50 mol% de  $K_2CO_3$ . Com essa nova condição foi obtido 73% do produto **5a** após 4 h de reação. Em geral, a sulfanilação de 2-naftóis mostrou efeitos eletrônicos semelhantes àquelas observadas durante a selenilação, no entanto, um longo período de tempo e uma quantidade maior de base foram necessários para alcançar rendimentos moderados a bons. Esses resultados sugerem uma etapa mecanística com uma substituição nucleofílica ( $S_N2$ ) na ligação Y-Y (Y = S ou Se) dos dicalcogenetos de diorganoíla pelo o ânion 2-naftolato. Como o orbital  $\sigma^*$  Se-Se tem um valor mais baixo em energia que o  $\sigma^*$  S-S, a reação com disselenetos de diorganoíla ocorre mais rapidamente,<sup>201,202</sup> indicando que essa substituição nucleofílica pode ser etapa de determinante da reação.

**Esquema 25:** Sulfenilação de 2-naftóis utilizando dissulfetos de diarila.



FONTE: O Autor (2021).

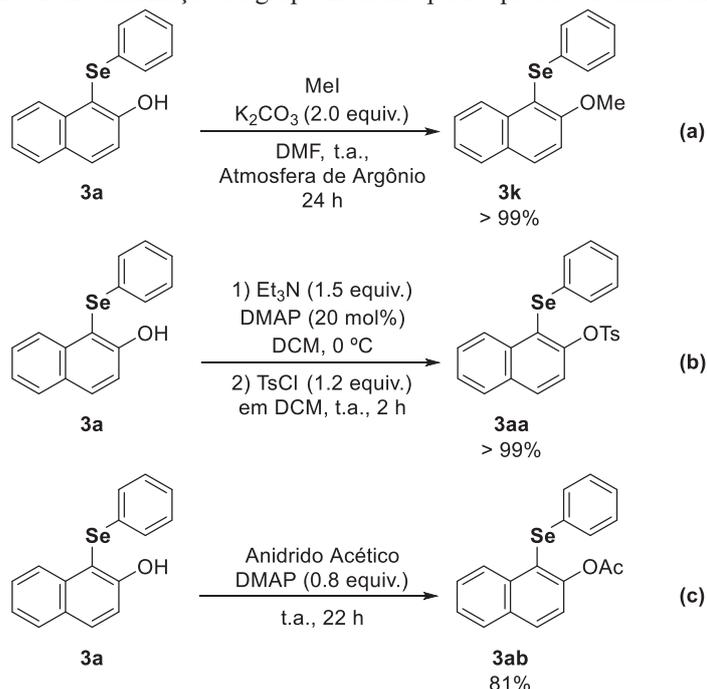
A reação demonstrou ser mais lenta com os análogos de enxofre, e rendimentos de moderados a bons foram obtidos em tempos de reação mais longos (**Esquema 25**). Quando grupos retiradores de elétrons estão presentes no anel aromático do dissulfeto de diarila (**2d**, **2e**, **2f**), bons rendimentos e tempos de reações mais curtos foram observados. No entanto, quando grupos doadores de elétrons estão presentes (**5b**, **5c**), a reação demonstra uma queda

na reatividade e um tempo maior é necessário. Já a reação com ditelureto de difenila não levou a formação do produto, observando uma decomposição dos materiais de partida.

Derivados de 2-naftóis também foram avaliados. Quando foi utilizado o 6-bromo-2-naftol, houve um ligeiro decréscimo na reatividade, obtendo-se 67% de rendimento do produto esperado após 5 h (**5g**, **esquema 25**). A 6-hidroxiquinolina também foi submetida às condições de reação, obtendo-se 81% em 6 h. Ambos obtiveram um decréscimo no rendimento comparado aos disseleneto de fenila.

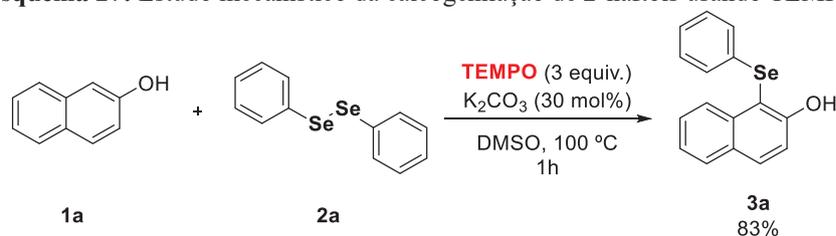
A fim de contornar o problema da dependência do grupo hidroxila na metodologia, foram investigados métodos de funcionalização desse grupo através de alquilação, tosilação e acetilação do produto 1-fenilselanil-2-naftol (**3a**) (**Esquema 26**). Através da metodologia de metilação de 2-naftóis descrita por Alvarez-Bercedo e colaboradores,<sup>203,204</sup> a metilação do 1-fenilselanil-2-naftol (**3a**) foi realizada com iodometano, obtendo-se altos rendimentos do produto **3k**. De forma similar, a tosilação do composto **3a** foi realizada aplicando a metodologia descrita por Wang e colaboradores,<sup>205</sup> a qual foi eficiente para obtenção do produto **3aa** em alto rendimento. Por fim, foi realizada uma modificação da metodologia de Calero e colaboradores,<sup>206</sup> utilizando um excesso de anidrido acético e DMAP (4-dimetilaminopiridina) para formação do produto **3ab** com 81% de rendimento. Desta forma, a funcionalização do produto **3a** contorna limitação da dependência da hidroxila na metodologia.

Com essa metodologia, foi possível sintetizar 23 compostos com rendimentos de 37 a 95% em curtos tempos de reação. Detectou-se que a reação foi sensível a fatores estéricos e eletrônicos, sendo que grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático do dicalcogeneto de diarila demonstraram melhores rendimentos comparados aos doadores de elétrons. Ainda, o disseleneto de dibutila foi empregado com sucesso. Análogos, fenólicos demonstraram que também podem ser empregados na calcogenilação em meio básico, entretanto, possuem um menor rendimento quando comparado aos 2-naftóis.

**Esquema 26:** Funcionalização do grupo hidroxila para o produto 1-fenilselanil-2-naftol.

FONTE: O Autor (2021).

A fim de elucidar o mecanismo desta reação, diversos testes controle foram utilizados, tanto para prever se a reação ocorre por via aniônica ou radicalar, quanto para entender o papel do DMSO e a possível ação do oxigênio do ar atmosférico. O primeiro teste foi realizado na presença do inibidor radicalar TEMPO, considerando que Ferreira e colaboradores demonstraram a selenilação do indol com  $K_2CO_3$  foi por via radicalar.<sup>35</sup> Entretanto, a reação demonstrou ser eficiente na presença de 3 equivalentes de TEMPO, fornecendo 83% de rendimento isolado do produto 1-fenilselanil-2-naftol (**3a**) (**Esquema 27**). Desse modo, os resultados sugerem que nesse caso uma reação via radicalar é improvável, e possivelmente a reação segue um caminho iônico.

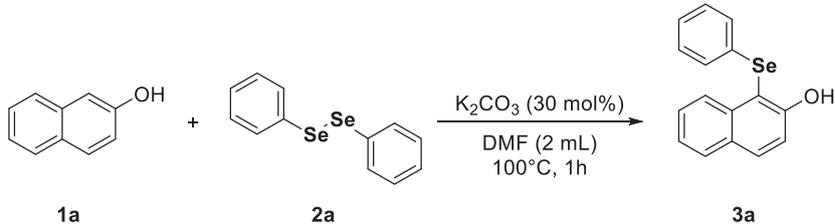
**Esquema 27:** Estudo mecanístico da calcogenilação de 2-naftóis usando TEMPO.

FONTE: O Autor (2021).

Para obter mais informações sobre o mecanismo de reação, uma série de experimentos de controle foram realizados (**Tabela 3**). Uma vez que o teste realizado com o inibidor radicalar TEMPO sugere que um caminho radicalar é improvável, restava entender

melhor o papel DMSO e do oxigênio molecular no meio, sendo esses, essenciais para bons rendimentos da reação. Isso foi avaliado por experimentos individuais, aumentando a quantidade de DMSO em outro solvente polar aprótico (DMF) sob atmosfera de ar atmosférico, argônio ou oxigênio (**Tabela 3, linhas 1-5**). Quando a reação foi realizada em DMF, o rendimento de **3<sup>a</sup>** foi de 31% (**Tabela 3, linha 1**), no entanto, na presença de 1,0 equivalente de DMSO em DMF aumentou-se para 58% (**Tabela 3, linha 2**). Ao aumentar a quantidade de DMSO para 10 equivalentes, o rendimento de **3<sup>a</sup>** subiu para 81% (**Tabela 3, linha 3**). Embora simular condições em um sistema estritamente desoxigenado seja difícil, sob atmosfera de argônio houve uma redução substancial do rendimento para 17% (**Tabela 3, linha 4**). Além disso, quando a reação foi realizada em DMF e sob atmosfera de oxigênio, o rendimento de **3<sup>a</sup>** foi de 77% (**Tabela 3, linha 5**). Em vista desses resultados e também da observação de que ambas as partes de **2<sup>a</sup>** foram incorporadas no produto final (**Tabela 1, linhas 15 e 16**), parece provável que o O<sub>2</sub> está agindo como um oxidante terminal dos organocalcogenolatos formados *in situ* a partir da clivagem nucleofílica da ligação Y-Y (em **2 e 4**) pelo ânion 2-naftolato. Portanto, a influência do DMSO nessa metodologia está relacionada à polaridade do meio (**Tabela 3, linhas 2-5**), uma vez que o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> mostra maior solubilidade no DMSO do que no DMF.<sup>186,187</sup>

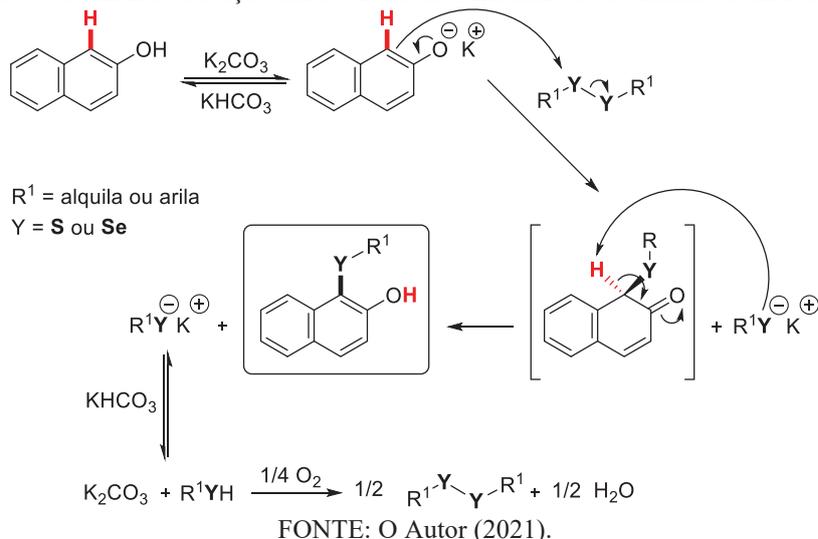
**Tabela 3.** Avaliação do efeito do DMSO em DMF.<sup>a</sup>



Linha	Aditivo (Equiv.)	Atmosfera	Rendimento <sup>b</sup>
1	-	Ar atmosférico	31%
2	DMSO (1)	Ar atmosférico	58%
3	DMSO (10)	Ar atmosférico	81%
4	DMSO (10)	Inerte (Argônio)	17%
5	-	O <sub>2</sub>	77%

<sup>a</sup>Condições de reação: em um frasco de Schlenk foram adicionados na seguinte ordem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mol% com relação ao 2-naftol), 2-naftol (**1a**) (0,50 mmol), disseleneto de difenila (**2a**) (0,50 equivalente), DMF (2,0 mL), e o aditivo deixando-se sob agitação na temperatura descrita acima por 1 h em tubo selado nas condições acima.

<sup>b</sup>Rendimento isolado.

**Esquema 28:** Mecanismo da reação entre o 2-naftol e disseleneto de difenila catalisada por  $K_2CO_3$ .

Com base nas observações acima e relatos da literatura,<sup>207</sup> um mecanismo de reação plausível é proposto (**Esquema 28**). Inicialmente, a abstração de hidrogênio do grupo hidroxila em 2-naftóis pela base gera ânions 2-naftolatos que estão em equilíbrio. Posteriormente, esse intermediário segue uma substituição nucleofílica ( $S_N2$ ) no Y-Y ( $Y = S, Se$ ),<sup>201,202</sup> formando o intermediário Wheland e o ânion organocalcogenolato. Depois disso, a rearomatização ocorre para formar o produto da reação e o ânion organocalcogenolato novamente, que através de uma reação base ácido-base com  $KHCO_3$  regenera a base. Finalmente, o dicalcogeneto de diorganoíla pode ser restaurado pela oxidação do organocalcogenol com  $O_2$ .<sup>208-210</sup>

#### 4.2 Calcogenilação de 2-naftóis via ácidos Borônicos e Selênio elementar catalisada por Ag(I)

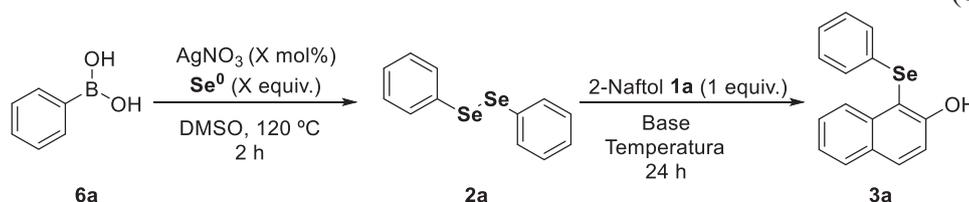
Impulsionado pelo trabalho de Leng e colaboradores,<sup>45</sup> o qual descreveram a síntese “one-pot” de  $\beta$ -hidroxiselenetos catalisada por Ag(I), buscou-se empregar esta preparação *in situ* de disselenetos de diorganoíla para a selenilação de 2-naftóis. Neste contexto, foi realizado um teste em condições de reação similares: ácido fenil borônico (0,5 mmol),  $Se^0$  (3 equiv),  $AgNO_3$  (10 mol%) em DMSO à 120 °C por um período de 2 h, posteriormente utilizou-se o 2-naftol (1 equiv) e  $K_2CO_3$  (1 equiv) na segunda etapa da reação deixando reagir por 2 h. Entretanto, somente traços do produto **3a** foram obtidos, possivelmente devido à instabilidade do produto em alta temperatura a qual foi observada em trabalhos anteriores. Deste modo, foi realizado um segundo teste, adaptando as condições de reação, o qual a segunda etapa foi realizada em temperatura ambiente por 24 h (**Tabela 4, linha 1**).

Felizmente, o produto **3a** foi obtido com 70% de rendimento, o que se levou a investigação adicional das condições de reação.

Inicialmente, avaliou-se a reação na ausência de base na segunda etapa do processo *one-pot*, o que levou a obtenção de 20% de rendimento do produto **3a** (Tabela 4, linha 2). Isso pode estar relacionado com a formação de selenetos de arila via catálise com Ag(I), como relatado por Gogoi e colaboradores para derivados de 2-naftóis, o qual Ag(I) age como ácido de Lewis.<sup>42</sup> Entretanto, devido ao baixo rendimento, preferiu-se seguir com a utilização de base na segunda etapa. Ainda, foi avaliada a utilização de excesso de ácido fenilborônico e selênio elementar para formação do disseleneto de difenila **2a** (1,5 equiv.), afim de deslocar a reação para a formação dos produtos (Tabela 4, linha 3). Entretanto, somente 54% de rendimento de **3a** foi obtido.

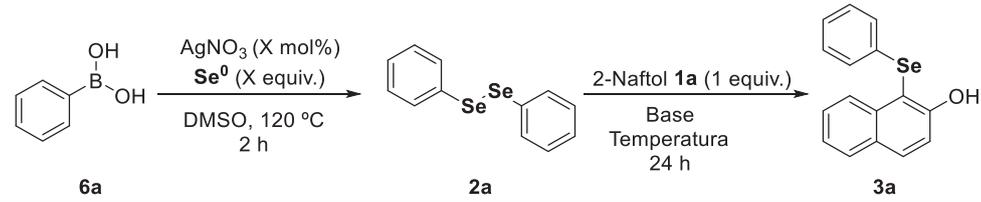
Tabela 4. Otimização para a selenilação *one-pot* de 2-naftóis usando ácidos borônicos e Ag(I).<sup>a</sup>

(continua)



Linha	“Ag” (mol%)	Se <sup>0</sup> (equiv.)	Base (equiv.)	t (h) / T (°C)	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	AgNO <sub>3</sub> (10)	3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/t.a.	70
2	AgNO <sub>3</sub> (10)	3	-	24/t.a.	20
3 <sup>c</sup>	AgNO <sub>3</sub> (10)	3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/t.a.	54
4	AgNO <sub>3</sub> (10)	2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/t.a.	77
5	AgNO <sub>3</sub> (10)	1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/t.a.	66
6	AgNO <sub>3</sub> (10)	1,5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/t.a.	68
7	AgNO <sub>3</sub> (10)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/t.a.	78
8	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/ta	80
9	AgNO <sub>3</sub> (3)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/ta	52
10	AgNO <sub>3</sub> (1)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/ta	40
11	Ag <sub>2</sub> O (2.5)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/ta	5
12	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.5)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/ta	20
13	Ag <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (2.5)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/ta	8
14	AgBF <sub>4</sub> (5)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/ta	10
15	AgCl (5)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/ta	traços

**Tabela 4.** Otimização para a selenilação *one-pot* de 2-naftóis usando ácidos borônicos e Ag(I).<sup>a</sup> (conclusão)



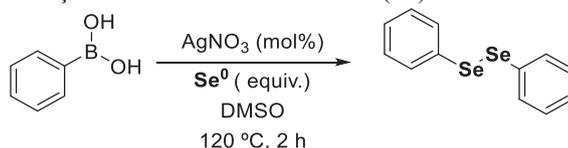
Linha	“Ag” (mol%)	Se <sup>0</sup> (equiv.)	Base (equiv.)	t (h) / T (°C)	Rend. (%) <sup>b</sup>
16	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/ta	68
17	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/ta	30
18	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	<i>t</i> -BuOK (1)	24/ta	68
19	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	DABCO (1)	24/t.a.	15
20	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	KOH (1)	24/t.a.	78
21	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	NaOH (1)	24/t.a.	77
22	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (1)	24/t.a.	28
23	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.5)	24/t.a.	66
24	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	24/t.a.	71
25	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/60	55
26 <sup>c</sup>	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/t.a.	18
27 <sup>f</sup>	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/t.a.	10
28 <sup>g</sup>	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/t.a.	78
29 <sup>h</sup>	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/120	20
30 <sup>d</sup>	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	24/t.a.	54
31	AgNO <sub>3</sub> (5)	1,2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	48/t.a	66

<sup>a</sup>Condições de reação: AgNO<sub>3</sub> (10 mol%), ácido fenilborônico (0,5 mmol), Se<sup>0</sup> (equiv.), DMSO (2 mL), Base (equiv.), 2-Naftol (0,5 mmol). <sup>b</sup>Rendimentos isolados. <sup>c</sup>Utilizado 0,75 mmol de ácido fenilborônico e 2,25 mmol de Se<sup>0</sup>. <sup>d</sup> 1,2 equivalentes de 2-naftol. <sup>e</sup> Argônio/Argônio. <sup>f</sup> Ar/Argônio. <sup>g</sup> Ar/Oxigênio <sup>h</sup> Ar/Argônio.

Desejando investigar separadamente as quantidades estequiométricas de selênio e AgNO<sub>3</sub> necessárias na primeira etapa do processo *one-pot* para formação do disseleneto de difenila (**2a**), foi realizado um estudo separado conforme demonstrado abaixo (**Tabela 5**). Conforme observado, a quantidade mínima de selênio necessária foi de 1,2 equivalentes (**Tabela 5, linha 4**), e, quando a reação foi realizada com quantidades estequiométricas, somente 66% do produto **2a** foi obtido (**Tabela 5, linha 5**). Isso pode estar diretamente ligado com a regeneração das espécies Ag(II) em Ag(I) pelo SeO<sub>3</sub><sup>-2</sup> que é formado no meio, interrompendo o ciclo catalítico, conforme descritos por Leng e colaboradores.<sup>45</sup> A quantidade de íons de Ag(I) também foi avaliada, demonstrando uma grande redução na

produção do produto **2a** quando utilizado 3 mol% de nitrato de prata (**Tabela 5, linha 7**). Dessa maneira, podemos observar que 1,2 equivalentes de selênio elementar e 5 mol% de nitrato de prata são as condições ótimas para produção de **2a** (**Tabela 5, linha 6**).

**Tabela 2.** Otimização para obtenção do disseleneto de difenila (**2a**)<sup>a</sup>



Linha	AgNO <sub>3</sub> (mol%)	Se <sup>0</sup> (equiv)	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	10	3	>99
2	10	2	>99
3	10	1,5	>99
4	10	1,2	>99
5	10	1	66
6	5	1,2	>99
7	3	1,2	60

<sup>a</sup>Condições de reação: AgNO<sub>3</sub> (mol%), ácido fenilborônico (0,5 mmol), Se<sup>0</sup> (equiv.), DMSO (2 mL) à 120 °C por 2 h. <sup>b</sup>Rendimento isolado.

Estas condições também foram avaliadas para formação do composto **3a** fixando 1 equivalente de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base (**Tabela 4, linha 4-10**). Observa-se que as condições ótimas de Ag(I) e Se<sup>0</sup> para formação de **2a** também se repetem para **3a**, sendo elas Ag(I) (5 mol%) e Se<sup>0</sup> (1,2 equiv.) (**Tabela 4, linha 8**).

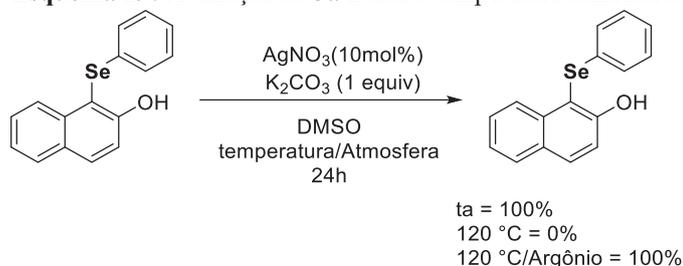
Posteriormente, foram testadas diferentes fontes de Ag(I) (**Linhas 11-15**). Entretanto, estas outras fontes de prata demonstraram uma diminuição na formação do produto **3a**, e o nitrato de prata continuou fornecendo melhores rendimentos. Diferentes bases também foram testadas, observando resultados inferiores ou similares ao K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (**Linhas 16-22**). Quando carbonatos foram utilizados, produziu-se uma ligeira diminuição em **3a** na presença de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e uma queda mais acentuada quando empregado Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. O uso de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, assim como *t*-BuOK, produziu uma solução viscosa esverdeada, o que se faz acreditar que empiricamente uma baixa solubilidade na presença de prata diminuiu o rendimento de **3a** (**Linhas 16 e 18**), entretanto não se encontrou nenhum relato na literatura que suportasse tal ideia. Já o resultado com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> provavelmente está diretamente ligado a baixa solubilidade e constantes de dissolução menores.<sup>186,187</sup> Bases orgânicas como o DABCO também foram utilizadas, não produzindo bons resultados para a selenilação *one-*

pot de 2-naftóis (**Linha 19**). Bases como NaOH e KOH produziram rendimentos do produto **3a** similares ao  $K_2CO_3$  (**Linhas 20-21**). Por fim, o  $K_3PO_4$  também foi avaliado, não obtendo bons resultados (**Linha 22**).

A estequiometria de  $K_2CO_3$  também foi avaliada (**Linhas 23-24**). Contudo, quando houve o aumento da quantidade de  $K_2CO_3$  (2 equiv.) observou-se uma ligeira diminuição no rendimento de **3a**. Ademais, quando quantidades inferiores foram utilizadas (0,5 equiv.), uma diminuição do rendimento do produto **3a** foi observado. Desta forma, observa-se que quantidades estequiométricas de base em relação ao 2-naftol (1:1) produziram a melhor condição de reação (**Tabela 4, linha 8**).

A temperatura de reação da segunda etapa também foi investigada (**Linha 25**), uma vez que o trabalho anterior sugere que a calcogenilação de 2-naftóis promovidas por base é termicamente favorecida. Entretanto, quando a reação foi submetida à temperatura de 60 °C por 24 h observou-se uma queda no rendimento de 55% de **3a**. Considerando uma decomposição térmica do produto **3a** sob estas condições, a temperatura e atmosfera do sistema foram examinadas a parte, avaliando a estabilidade do produto **3a** com a variação desses parâmetros (**Linha 30**). Quando o composto **3a** foi submetido a condições de  $AgNO_3$  (10 mol%),  $K_2CO_3$  (1 equiv.), DMSO, por 24 h, em temperatura ambiente e ar atmosférico, observa-se a recuperação total do material de partida. Entretanto, quando a reação foi submetida sob as mesmas condições de reação à uma temperatura de 120°C, todo material de partida se decompõe e nenhuma fração é recuperado ao final de 24 h. Contudo, quando trocamos o ar atmosférico por argônio, observamos uma ausência de decomposição e a recuperação total do composto **3a** foi obtida ao final de 24 h. Isso demonstra que o conjunto de condições de íons  $Ag(I)$  e o oxigênio do ar atmosférico em alta temperatura contribui negativamente para estabilidade do produto **3a**.

**Esquema 29:** Avaliação de **3a** frente à temperatura/atmosfera.



FONTE: O Autor (2021).

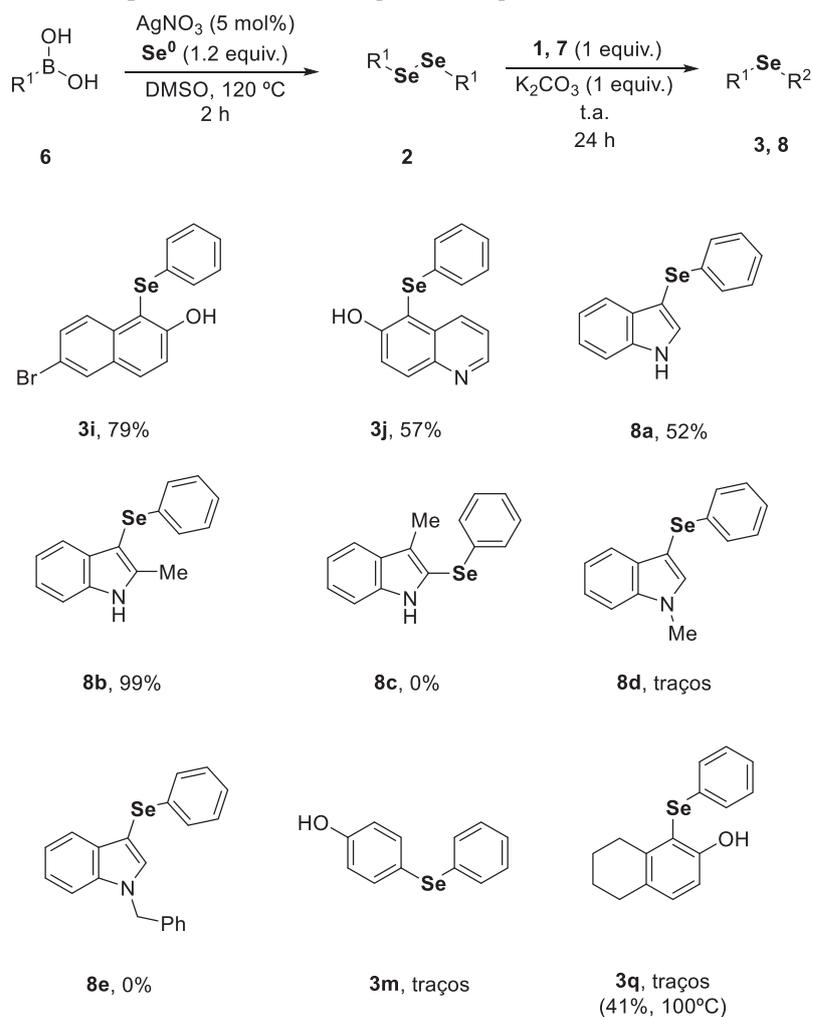
Este conjunto atmosfera/temperatura também foi avaliado na otimização de **3a** (**Tabela 4, linhas 26-29**). Através dos testes realizados, observou-se a dependência do

oxigênio molecular do ar atmosférico na primeira etapa, assim como, o oxigênio molecular também exerce papel fundamental na segunda etapa. Contudo, a utilização de atmosfera de oxigênio da segunda etapa não causou melhora na obtenção de **3a**. Ainda, a utilização de altas temperaturas atreladas ao uso de atmosfera de argônio não foi satisfatória. Esses resultados corroboram com os testes de estabilidade do composto **3a** (**Linha 29**).

Ainda, foi avaliado se um excesso de 2-naftol poderia favorecer a obtenção de **3a** (**Tabela 4, linha 30**). Entretanto, a presença do 2-naftol em excesso no meio não acarretou em um aumento do rendimento da reação. Por fim, um último teste realizado sob a condição ótima por um maior período de tempo (48 h) não foi suficiente para aumentar o rendimento do produto **3a** (**Linha 31**).

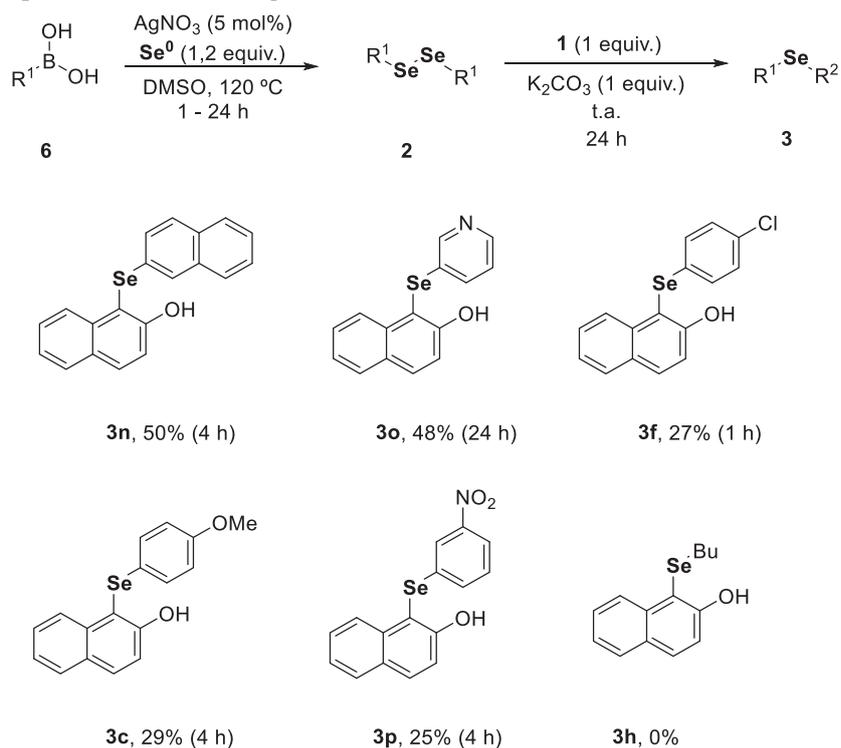
Desta maneira, a melhor condição de reação para a síntese *one-pot* do 1-fenilselanil-2-naftol (**3a**) envolveu o uso de ácido fenilborônico (0,5 mmol), nitrato de prata (5 mol%), Se<sup>0</sup> (1,2 equivalentes), DMSO (2 mL) à 120 °C por um período de 2 h para produção *in situ* do disseleneto de difenila (**2a**), no qual posteriormente é adicionado 2-naftol (0,5 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 equiv.), reagindo por 24 h à temperatura ambiente (**Tabela 4, linha 8**).

Uma vez encontrada a melhor condição de reação, foi examinado o escopo da reação buscando a diversificação para aplicação em novos compostos heterocíclicos aromáticos. Inicialmente, naftóis substituídos foram testados (**Esquema 30**). Quando o 6-bromo-2-naftol foi utilizado o composto **3i** foi obtido com 79% de rendimento, similar ao produto **3a**, indicando uma robustez perante haletos orgânicos substituídos no anel naftalênico. Quando a 6-hidroxiquinolina foi utilizada 57% do composto **3j** foi obtido, entretanto, quando o fenol ou o 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol foram testados, somente traços dos respectivos produtos esperados foram detectados por CG-EM (**Esquema 30, exemplos 3m e 3q**). Entretanto, quando a reação com o 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol foi promovida à 100 °C foi obtido 41% de rendimento do produto **3q**. Outros heterociclos aromáticos ricos em elétrons foram investigados, iniciando a abordagem pelo (*1H*)-indol. Foi observado um rendimento moderado de 52% para o produto **8a** (**Esquema 30, 8a**). Surpreendentemente, quando empregado 2-metilindol, o composto **8b** foi obtido com 99% de rendimento. Ainda, quando 3-metilindol foi utilizado nenhum produto foi detectado. Por fim, quando indóis *N*-substituídos foram testados, não houve a conversão no produto desejado, ou somente traços do produto foi detectado por CG-EM (**8e, 8d**).

**Esquema 30:** Síntese *one-pot* de compostos heterocíclicos.

FONTE: O Autor (2021).

A investigação de outros ácidos borônicos também foi conduzida (**Esquema 31**). Observou-se tanto para ácidos borônicos aromáticos ricos eletronicamente quanto para deficientes eletronicamente uma similaridade nos tempos de reação para o respectivo disseleneto de arila. Ainda, no caso do ácido 3-piridinilborônico, houve a necessidade de 24 h para a formação do respectivo disseleneto de diorganoíla, e no caso do ácido 4-clorofenilborônico, somente 1 h foi suficiente para conversão no respectivo intermediário do processo *one-pot*. Quanto aos produtos calcogenilados, observou-se rendimentos moderados quando utilizado o ácido 2-naftilborônico e 3-piridinilborônico (**3n**, **3o**). Já para os demais ácidos borônicos, nenhum padrão foi observado, obtendo-se baixos rendimentos (**3f**, **3c**, **3p**). Ainda, a avaliação de ácidos borônicos alquílicos foram avaliados, contudo, quando o ácido 1-butilborônico foi empregado, o respectivo intermediário disseleneto de butila não foi formado conforme observado por CCD (**Esquema 31**).

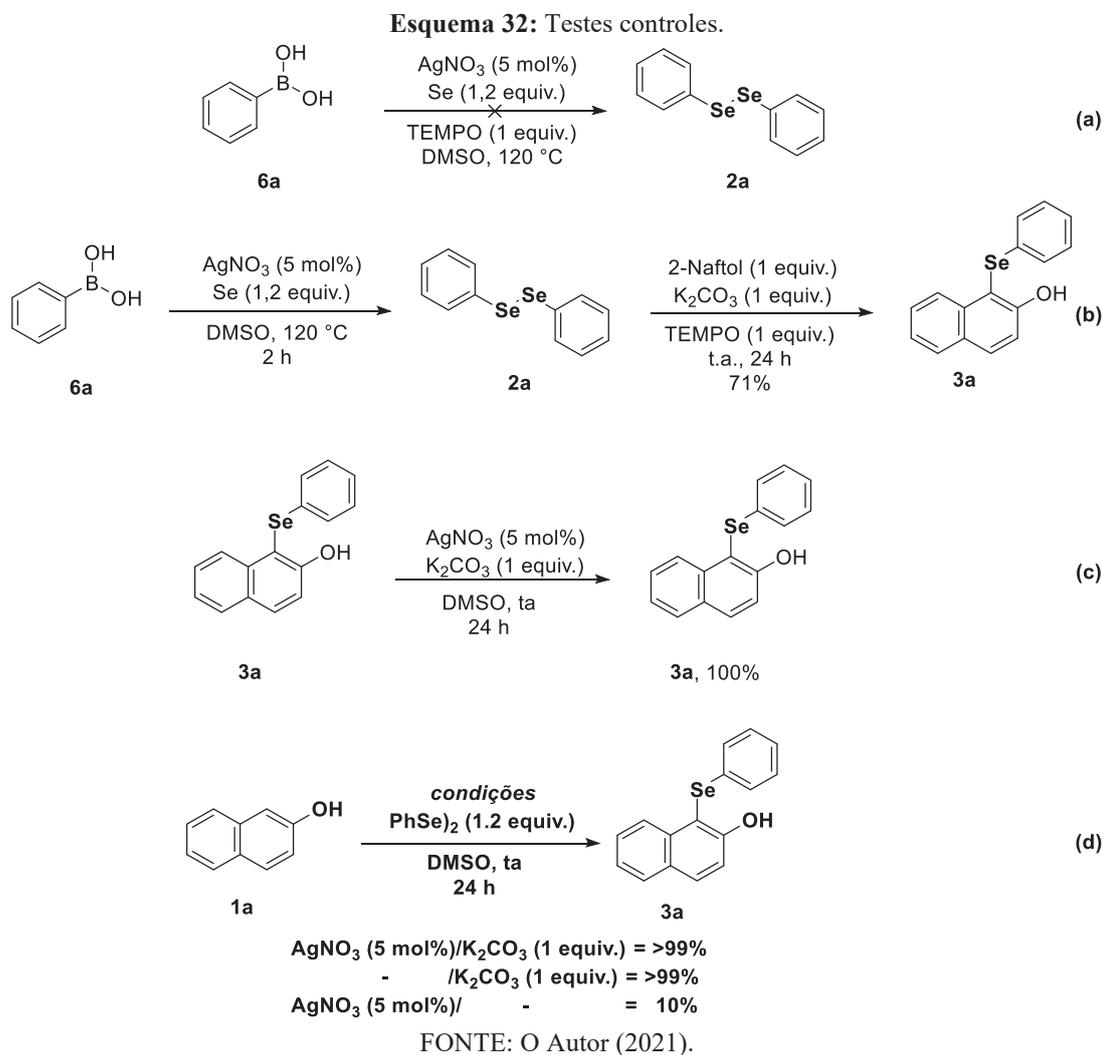
**Esquema 31:** Síntese *one-pot* de 2-naftóis utilizando diferentes ácidos borônicos.

FONTE: O Autor (2021).

A fim de investigar o mecanismo de reação, testes controles foram conduzidos. Leng e colaboradores descreveram a formação de disselenetos de diorganoíla através da reação do  $\text{AgNO}_3$  e do ácido fenilborônico passando por um intermediário radical arila. Dessa forma, a investigação da via radicalar foi realizada na presença do inibidor radicalar TEMPO, o qual inibiu a formação do intermediário **2a** do processo *one-pot* (**Esquema 32, a**). Ainda, o mesmo teste foi realizado na segunda etapa de reação, na qual o produto **3a** foi obtido com 71% de rendimento, indicando um caminho polar para a segunda etapa do processo (**Esquema 32, b**). A estabilidade do produto **3a** também foi avaliada, considerando a presença de resíduos de  $\text{Ag(I)}$  da primeira etapa do processo *one-pot*, uma vez que a prata tem a capacidade de sofrer adições oxidativas, além de o produto ser instável em altas temperaturas, pode gerar reações paralelas interferindo na formação do produto desejado. Deste modo, o produto foi submetido as mesmas condições durante um período de 24 h levando a recuperação de todo material de partida, nos indicando que não há decomposição do produto à medida que este é formado (**Esquema 32, c**).

O uso de sais de prata em calcogenilações em síntese orgânica é relativamente novo, e, desse modo, a compreensão de seu papel catalítico é fundamental. Para isso, 3 testes foram conduzidos, na presença de 2-naftol e disseleneto de difenila (1,2 equivalentes), em condições variadas de  $\text{AgNO}_3$  e  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Quando a reação foi conduzida utilizando as mesmas condições da síntese *one-pot* do produto **3a**, observou-se 99% de rendimento. O

mesmo foi observado na ausência de sais de prata, indicando que o caminho iônico via desprotonação do 2-naftol provavelmente é o favorável.

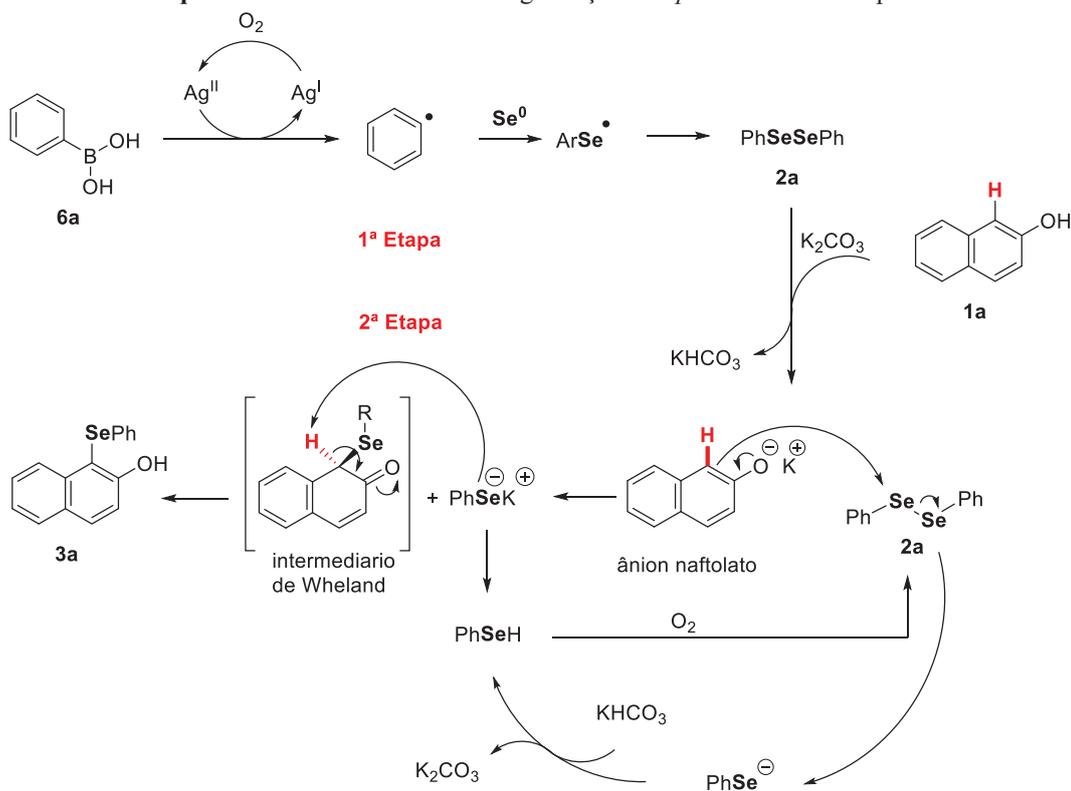


Com base nos testes controles realizados, na proposta mecanística de Leng e colaboradores,<sup>45</sup> e tendo como base os experimentos de otimização, propõe-se o mecanismo abaixo (**Esquema 33**). A oxidação de  $\text{AgNO}_3$ , pelo  $\text{O}_2$  do ar gera a  $\text{Ag(II)}$ , a qual reage via transmetalção com o ácido fenilborônico seguida de uma clivagem hemolítica da ligação  $\text{Csp}^2\text{-Ag(II)}$  para a formação do radical fenila.<sup>45,177</sup> Esse radical reage com o selênio elementar do meio levando à formação da espécie radicalar  $\text{PhSe}$ , a qual por uma reação de combinação forma o disseleneto de difenila (**2a**), completando a primeira etapa do processo *one-pot*. Na segunda etapa, é adicionado 2-naftol e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  no meio, no qual a abstração do hidrogênio do grupo hidroxila em 2-naftóis pela base gera ânions 2-naftolatos que estão em equilíbrio. Esse intermediário segue uma substituição nucleofílica ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) na ligação  $\text{Se-Se}$  do disseleneto de difenila formado *in situ*,<sup>201,202</sup> formando o intermediário Wheland e o ânion

fenilselenolato. Depois disso, a rearomatização ocorre para formar o produto da reação, e o ânion fenilselenolato que através de uma reação ácido-base com o intermediário de Wheland ou com  $\text{KHCO}_3$ , regenera a base e leva a formação do fenilselenol. Finalmente, o disseleneto de difenila pode ser regenerado pela oxidação do fenilselenol com  $\text{O}_2$ .

Utilizando essa metodologia, até o presente momento, foi possível sintetizar 9 compostos com rendimentos razoáveis. A metodologia foi robusta quando grupos OH e NH estiveram presentes nos respectivos compostos heterocíclicos, exceto quando fenóis foram utilizados. Entretanto, nenhum produto foi obtido quando compostos *N*-substituídos foram utilizados, uma vez que, hidrogênios ligados ao nitrogênio do indol é essencial para 2ª etapa mediada por base. A reação também demonstrou sensibilidade aos ácidos borônicos substituídos com grupos retiradores de elétrons ou doadores de elétrons no anel aromático, além de ácidos borônicos alquílicos, como o ácido butilborônico, não levarem a formação do respectivo disseleneto de diorganoíla. Estudos adicionais estão sendo realizados para compreender melhor esta metodologia.

**Esquema 33:** Mecanismo da calcogenilação *one-pot* via catalise de prata.



FONTE: O Autor (2021).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

As calcogenilações de 2-naftóis utilizando dicalcogenetos de diorganoíla promovidas por base demonstraram-se eficientes, ao mesmo tempo amigáveis ao meio ambiente e economicamente atrativas, uma vez que, utilizam-se de reagentes baratos e acessíveis, tais como: carbonato de potássio e DMSO, diferentemente das metodologias clássicas e usuais. No que tange ao método desenvolvido para a síntese de 1-organocalcogenil-2-naftóis (**3**) utilizando bases, 2-naftóis e dicalcogenetos de diorganoíla demonstraram-se robustas perante a diferentes substratos, sendo possível sintetizá-los em curtos tempos de reação com rendimentos de moderados a excelentes. De modo geral, dicalcogenetos de diorganoíla com grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, ou deficiente em elétrons, demonstram rendimentos superiores comparados aos dicalcogenetos empregando grupos doadores de elétrons, ou ricos em elétrons. Ainda, dissulfetos de diarila mostraram-se menos reativos aos análogos de selênio, sendo necessária uma maior quantidade de base para que a reação se promova de maneira eficiente. O reagente 6-bromo-2-naftol e núcleo quinolínico importante, como a 6-Hidroxiquinolina, puderam ser aplicados na calcogenilação promovidas por base de forma eficiente, abrindo caminho para novas aplicações sintéticas e também para produção de compostos com potencial para fármacos. Diversos testes ajudaram a elucidar o mecanismo da reação, o qual demonstrou aspectos importantes como a exclusão de mecanismo via radicalar e a dependência DMSO/O<sub>2</sub> no meio. O trabalho demonstrou que o papel do DMSO está ligado a polaridade do meio, enquanto O<sub>2</sub> está agindo como um oxidante terminal dos organocalcogenolatos formados *in situ*. Vale destacar que o trabalho foi publicado em uma revista científica da área.

Ainda, as calcogenilações de naftóis através de reações *one-pot* até então não tinham sido investigadas. Foi relatado aqui o primeiro uso de metodologia *one-pot* para produção de 1-arilselenonaftóis utilizando ácidos borônicos catalisada por Ag(I). A metodologia foi eficiente para 2-naftóis e outros compostos contendo heterociclos, como as quinolinas e indóis, produzindo compostos com rendimentos de moderados a bons. O mecanismo de reação proposto passa em uma primeira etapa por uma via radicalar, sendo essencial para o processo o uso de AgNO<sub>3</sub>, o qual é fundamental para formação do disselenetos de difenila, não funcionando para formação de seus análogos de dicalcogenetos de diorganoíla (S, Te). Em uma segunda etapa, o processo segue via caminho iônico utilizando bases, como relatado no primeiro artigo relatado nesta tese. Dessa

maneira, produzimos uma via mais rápida na calcogenilação de compostos heterocíclicos, economizando tempo no preparo prévio de disselenetos de diarila, sendo mais eficiente na calcogenilação de diversos compostos. Estudos mecanísticos adicionais ainda serão conduzidos, assim como um estudo mais detalhado sobre efeitos dos substratos no escopo da reação.

De forma geral, foram desenvolvidas diversas metodologias para produção de 1-arilselenonaftóis de forma eficiente e abordando diversos valores sintéticos, tal como: a rápida, fácil e econômica produção utilizando  $K_2CO_3$  e DMSO e a reação *one-pot* utilizando ácidos borônicos e  $AgNO_3$  como metodologia sintética versátil na selenilação de compostos heterocíclicos. Vale destacar que durante o período do doutorado foi realizado doutorado sanduíche na *University of North Carolina* (UNC) nos EUA, sob supervisão do professor David Nicewicz, pelo período de 6 meses. Ainda, foram realizados trabalhos paralelos, resultando na coautoria de 4 artigos científicos já publicados.

A pandemia teve grande impacto na área acadêmica como um todo, com restrições sanitárias que prejudicaram direta e indiretamente esta e muitas outras teses. Essas limitações foram desde trabalho remoto até meu doutorado sanduíche, onde foi necessário antecipar minha volta ao Brasil. Ainda, houve grandes dificuldades a realizar os trabalhos de bancada, uma vez que, o Departamento de Química da UFPR, bem como a Universidade, fechou quando os casos aumentavam, e, quando possível retornar ao laboratório, rotinas de turnos foram instauradas. Ainda, muitos equipamentos como o espectrômetro de ressonância magnética nuclear foram afetados dificultando a aquisição de dados experimentais. Estas restrições e condições difíceis de trabalho se perpetuaram de março de 2020 até a presente data desta tese.

## **6 PARTE EXPERIMENTAL**

### **6.1 Materiais e Métodos**

Os experimentos desta pesquisa foram realizados no Laboratório de Polímeros e Catálise Molecular (LaPoCa), do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Os solventes utilizados nas reações foram purificados e secos de acordo com a literatura.<sup>211</sup> Já os solventes utilizados nos processos de extração foram previamente destilados. Os materiais de partida que não foram sintetizados, obtiveram-se de fontes comerciais (Sigma Aldrich Chemical Co.) e utilizados sem purificação prévia. Nas reações sob atmosfera inerte foi utilizado gás argônio, através de um sistema de seringa e balão, o mesmo foi feito para as de atmosfera de O<sub>2</sub>.

#### **6.1.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)**

As reações e purificações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) com folhas de sílica gel 60 F 254 de espessura de 0,2mm da marca Macherey-Nigel com indicador UV (254 nm), sendo que a revelação foi realizada em uma câmara com luz ultravioleta (254 nm ou 362 nm). Como eluente, foram utilizadas soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Além disso, foram utilizados I<sub>2</sub> ou solução ácida contendo vanilina como agentes para a revelação.

#### **6.1.2 Cromatografia em Coluna (CC)**

A purificação dos compostos foi realizada através de cromatografia em coluna, utilizando sílica gel 40-a 63 µm (230-400 mesh) – Merck, e como eluente foram utilizados hexano e soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Estas purificações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada.

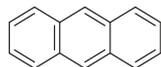
#### **6.1.3 Cromatografia em fase Gasosa (CG) acoplada com Espectrometria de Massas (EM)**

A pureza e caracterização espectrométrica dos materiais de partida, bem como dos produtos obtidos foram avaliadas através de um cromatógrafo Shimadzu GC-2010 Plus com

detecção por espectrometria de massas modelo QP2010 SE, sendo que, nesse caso, a coluna cromatográfica foi da marca Agilent modelo VF-5MS (30 m x 0,32 mm; 015 µm). O volume de injeção foi 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<sup>-1</sup>. A temperatura do injetor foi ajustada em 250 °C e a coluna foi inicialmente aquecida a 50 °C, tendo permanecido por 1 min, seguido de aquecimento a 10 °C min<sup>-1</sup> até 270 °C e finalizando com uma etapa isotérmica pelos 20 min finais. A fonte de íons do detector foi ajustada em 200 °C e a interface cromatógrafo/detector estava a 260 °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 impacto eletrônico a 70 eV.

Para o cálculo de rendimentos do produto 1-fenilselanil-2-naftol (**3a**) foi realizada uma curva de calibração utilizando o composto antraceno (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>) como referência.<sup>212</sup>

**Figura 13:** Composto utilizado como referência na quantificação de **3a** antraceno.



FONTE: O Autor (2021)

Após o término da reação, a obtenção do produto foi confirmada pela cromatografia de camada delgada. Confirmando sua obtenção, foi adicionado ao schlenk de reação 50 mL de acetato de etila e 0,50 mmol (0,0891 g) de antraceno sob agitação até sua total solubilização. Posteriormente, foi adicionado 40 mL de solução saturada de cloreto de amônio. Após isso, foi retirada uma alíquota de 400 µL da fase orgânica, transferida para uma pipeta de Pasteur previamente preparada com celite para filtração, e então transferida a um *vial* com seu volume preenchido com acetato de etila (2,0 mL), após a filtração. A amostra então foi levada ao cromatógrafo em fase gasosa acoplado com espectrômetro de massas para obter o rendimento do produto **3a**.

Utilizou-se o antraceno como referência, uma vez que é um reagente de baixo custo, com tempo de retenção distinto dentro da faixa de análise do método utilizado no cromatógrafo gasoso acoplado com espectrômetro de massas. Neste sentido, primeiramente o fator de resposta (F<sub>R</sub>) entre a referência e o produto 1-fenilselanil-2-naftol (**3a**) deve ser determinado através de uma curva de calibração. O valor do F<sub>R</sub> obtido foi de 1,6854 e com um R<sup>2</sup> = 0,99, e assim foi possível o cálculo dos rendimentos através da equação abaixo.

$$m_p = \frac{F_R \cdot m_r \cdot A_p}{A_r} \quad \text{Rendimento} = \frac{m_p \cdot 100}{m_{esp}}$$

No qual:

$m_p$  = massa do produto (g)

$F_R$  = Fator de resposta do método

$m_r$  = massa do composto de referência - antraceno (g)

$A_p$  = Área do produto

$A_r$  = Área do composto de referência

$m_{esp}$  = massa esperada para reação quantitativa

Uma outra forma de calcular:

O produto 1-fenilselanil-2-naftol (**3a**) tem massa molar de 299,2 g.mol<sup>-1</sup>.

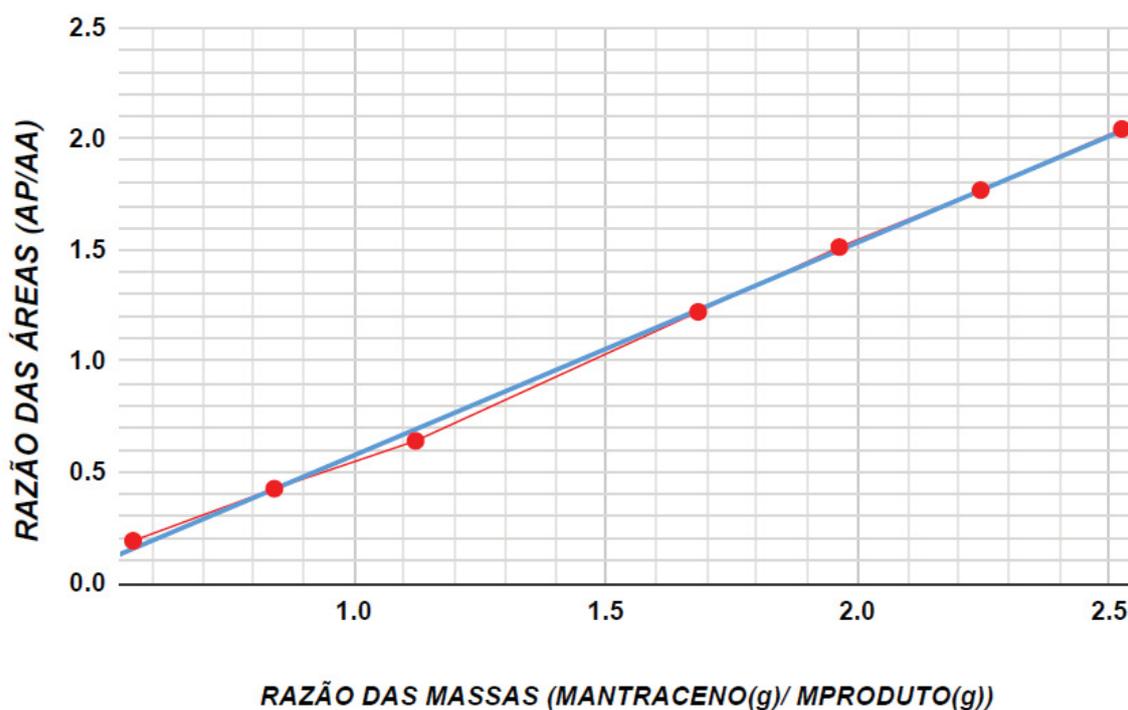
Portanto:

0,1496 g ----- 100%

$m_p$  ----- x

Onde: x é o rendimento do produto obtido e 0,1496 g é a quantidade em gramas de 0,5 mmol do produto **3a**.

Figura 14: Curva para obtenção do fator de resposta entre o produto **3a** e antraceno.



FONTE: O Autor (2021)

#### 6.1.4 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX200, operando na frequência de 200 MHz para o núcleo de <sup>1</sup>H e 50 MHz para <sup>13</sup>C. Os produtos também foram caracterizados através do espectrômetro Bruker Nuclear Ascend 400 MHz, operando na frequência de 400 MHz para o núcleo de <sup>1</sup>H

e 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Os deslocamentos ( $\delta$ ) nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram expressos em relação ao tetrametilsilano ( $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ) e os deslocamentos ( $\delta$ ) nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram expressos em relação ao  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77,2$ ). Dados de RMN de  $^1\text{H}$  foram relatados como se segue: deslocamento químico em ppm ( $\delta$ ), multiplicidade descrita como: simpleto (s), duplete (d), duplo duplete (dd), duplo duplo duplete (ddd), tripleto (t), tripleto de dublete (td), quarteto (q), quinteto (qui), sexteto (sex), multiplete (m) e constante de acoplamento (Hz). Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram relatados como se segue: deslocamento químico em ppm ( $\delta$ ).

### 6.1.5 Temperaturas de Fusão

As temperaturas de fusão (t.f.) foram determinadas por um equipamento Marte, modelo PFD III com uma precisão de 0,1 °C.

## 6.2 Preparação e caracterização dos produtos

### 6.2.1 Preparação dos 1-(arilcalcogeno)-2-naftóis usando $\text{K}_2\text{CO}_3$

Para a preparação dos 1-(arilcalcogeno)-2-naftóis (estrutura geral **3**), primeiramente foram avaliadas as melhores condições de reação. Em um tubo de reação, previamente seco, foram adicionados  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (30 ou 50 mol%), derivados do 2-naftol (0,5 mmol), dicalcogenetos de diorganoíla (0,25 mmol) e DMSO (2,0 mL). Após, o frasco de reação foi aquecido em banho de óleo de silicone (100 °C) sob agitação magnética pelo tempo determinado para cada experimento. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada. Para a finalização da reação, após o resfriamento do frasco de reação na temperatura ambiente, foi adicionada uma solução saturada de NaCl. Posteriormente, este bruto de reação foi extraído com acetato de etila (3 x 30 mL), o qual foi seco a fase orgânica com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob vácuo. Por fim, o produto foi purificado utilizando cromatografia em coluna com sílica gel, usando como eluente misturas (volume:volume) de hexano:acetato de etila e concentrado sob vácuo.

### 6.2.2 Procedimento geral para alquilação do 1-(fenilselanyl)naftalen-2-ol (**3a**).<sup>203</sup>

Um frasco equipado com uma barra magnética e septo foi carregada de nitrogênio. No frasco foi adicionado o 1-(fenilselanyl)naftalen-2-ol (**3a**) (149.5 mg, 0.5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg, 1 mmol) e DMF seco (2 mL) sob temperatura ambiente e atmosfera inerte de argônio. Então, MeI (41 µL, 0.65 mmol) foi adicionado gota a gota por seringa. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 24 h e posteriormente se fez o *quench* da reação com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e extraída com acetato de etila (3x20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas utilizando-se MgSO<sub>4</sub> e concentradas. O bruto foi purificado por coluna cromatográfica usando sílica como fase estacionária e hexano/acetato de etila como eluente.

### 6.2.3 Procedimento geral para tosilação do 1-(fenilselanyl)naftalen-2-ol (**3a**).<sup>205</sup>

A uma solução de 1-(fenilselanyl)naftalen-2-ol (**3a**) (0.5 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) foi adicionado 150% Et<sub>3</sub>N (1.05 mL, 0.75 mmol) e 20 mol % DMAP (0.0122 g, 0,1 mmol). Posteriormente, a solução foi levada a 0 °C sob banho de gelo para adição da solução do TsCl (0.1144 g, 0.6 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) gota a gota por 15 min. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura de reação foi agitada sob t.a. por 2h. A mistura foi adicionada CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (Brine), seca sob MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob pressão reduzida. O bruto da reação foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel empregando hexano/acetato de etila como eluente.

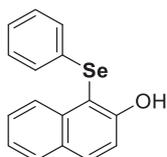
### 6.2.4 Procedimento geral para acetilação de 1-(fenilselanyl)naftalen-2-ol (**3a**).<sup>206</sup>

Anidrido acético (1mL), DMAP (0,4 mmol), foram adicionados ao 1-(fenilselanyl)naftalen-2-ol (**3a**) (0,5 mmol). A mistura foi agitada sob temperatura ambiente por 22 h. A reação foi vertida em sílica em um funil sinterizado e lavado com AcOEt (3x30mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e o bruto foi concentrado por pressão reduzida. O bruto da reação foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel empregando hexano/acetato de etila como eluente.

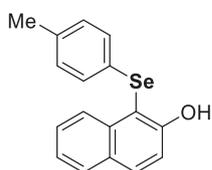
### 6.2.5 Preparação dos 1-(arilcalcogeno)-2-naftóis via reação *one-pot* usando ácidos borônicos

Inicialmente, foi adicionado  $\text{AgNO}_3$  (5 mol%), selênio elementar (0,6 mmol) e ácido arilborônico (0,5 mmol) em DMSO (2 mL) deixando reagir à 120 °C por 2 h. Após esse período a reação foi conduzida a temperatura ambiente, adicionando-se o composto heterocíclico (0,5 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 equiv.) no sistema, reagindo por um período de 24 h sob temperatura ambiente. Ao fim das 24 h, foi realizado o encerramento da reação com cloreto de amônio e extraída com porções de acetato de etila (3 X 30 mL), o qual foi seco a fase orgânica com  $\text{MgSO}_4$  e concentrado sob vácuo. Posteriormente o bruto foi purificado utilizando cromatografia em coluna com sílica gel, usando misturas (volume:volume) de hexano:acetato de etila e concentrado sob vácuo.

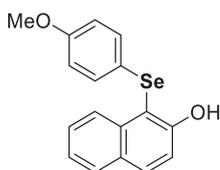
### 6.2.6 Caracterização dos compostos sintetizados



**1-(fenilselanyl)naftalen-2-ol (3a):**<sup>213</sup> 137,5 mg, rendimento: 92%; amarelo pálido; p.f. 77 – 78 °C; purificado com 98:2 hexano/Acetato de Etila. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,86 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 7,77 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,47 (ddd,  $J = 8,3, 7,0, 1,2$  Hz, 1H); 7,36 – 7,32 (m, 2H); 7,16 – 7,10 (m, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156,2; 135,8; 132,8; 130,5; 129,4; 129,1; 128,5; 127,9; 126,9; 126,9; 126,6; 123,7; 116,6; 109,0. EM (Rel. Int.) m/z: 299 (32,2); 298 (16,1); 220 (100,0); 194 (29,9); 115 (80,8); 102 (13,1); 77 (18,9); 51 (30,8).



**1-(*p*-toluilselanyl)naftalen-2-ol (3b):**<sup>126</sup> 127,4 mg, rendimento: 82%; sólido marrom; p.f. 54 – 55 °C; purificado com 97:3 hexano/Acetato de Etila. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,28 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 7,84 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 7,76 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,45 – 7,49 (m, 1H); 7,31 – 7,35 (m, 2H); 7,14 (s, 1H); 7,06 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 6,93 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 2,20 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156,1; 136,6; 135,8; 132,6; 130,2; 129,4; 129,4; 128,4; 127,8; 127,0; 126,7; 123,7; 116,5; 109,5; 20,9. EM (Rel. Int.) m/z: 314 (42,9); 234 (100,0); 219 (14,9); 205 (11,1); 194 (55,8); 115 (70,0); 91 (29,9); 77 (4,7).



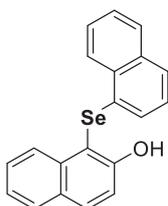
**1-(4-metoxifenilselanil)naftalen-2-ol (3c):**<sup>189</sup> 137,6 mg, rendimento:

83%; sólido amarelo pálido; p.f. 79 – 80 °C; purificado com 95:5 hexano/acetato de etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,83 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,46 – 7,50 (m, 1H); 7,31 – 7,35 (m, 2H); 7,19 (s, 1H); 7,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 3,67 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159,0; 155,9; 135,7; 132,5; 131,4; 129,4; 128,4; 127,8; 126,9; 123,6; 120,5; 116,5; 115,2; 110,3; 55,2. EM (Rel. Int.) *m/z*: 330 (52,7); 250 (74,1); 223 (21,7); 207 (20,6); 194 (71,8); 144 (28,2); 108 (100,0); 78 (29,5).



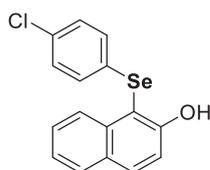
**1-(mesitilselanil)naftalen-2-ol (3d):** 125,2 mg, rendimento: 74%; sólido

amarelo pálido, p.f. 113 – 114 °C; purificado com 98:2 hexano/acetato de etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,73 – 7,70 (m, 2H); 7,43 – 7,39 (m, 1H); 7,30 – 7,26 (m, 1H); 7,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 6,83 (s, 2H); 6,61 (s, 1H); 2,35 (s, 6H); 2,19 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155,2; 141,5; 138,1; 135,3; 131,1; 129,6; 129,5; 128,5; 127,2; 126,8; 126,4; 123,4; 116,7; 110,6; 23,7; 20,8. MS (rel. Int.) *m/z*: 342 (45,9); 222 (27,9); 194 (100,0); 144 (12,4); 119 (42,0); 115 (88,2); 91 (45,7); 77 (34,3). HRMS (ESI, M<sup>+</sup>) *m/z* calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>OSe [M+H]<sup>+</sup> 343.0601, encontrado [M+H]<sup>+</sup> 343.0602.



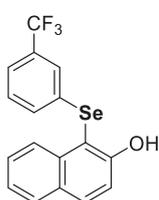
**1-(naftalen-1-selanil)naftalen-2-ol (3e):**<sup>189</sup> 127,6 mg, rendimento: 73%;

sólido amarelo, p.f. 127 – 128 °C; purificado com 97:3 hexano/Acetato de Etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,81 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,64 – 7,60 (m, 2H); 7,55 – 7,51 (m, 1H); 7,43 (td, *J* = 7,65, 1,15 Hz, 1H); 7,39 – 7,33 (m, 2H); 7,07 – 7,03 (m, 2H); 6,79 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,7; 136,0; 134,1; 132,9; 132,4; 129,6; 129,1; 128,8; 128,5; 128,0; 126,9; 126,8; 126,6; 126,3; 126,2; 126,0; 125,2; 123,8; 116,7; 107,8. EM (Rel. Int.) *m/z*: 350 (18,7); 270 (13,3); 194 (20,4); 128 (100,0); 115 (44,7).



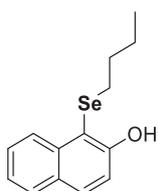
**1-(4-Clorofenilselanil)naftalen-2-ol (3f):**<sup>189</sup> 158,3 mg, rendimento: 95%;

sólido branco; p.f. 102 – 104 °C; purificado com 98:2 hexano/Acetato de Etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,87 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,5 – 7,46 (m, 1H); 7,37 – 7,32 (m, 2H); 7,10 – 7,03 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,2; 135,6; 133,0; 132,8; 130,4; 129,6; 129,5; 128,7; 128,6; 128,1; 126,7; 123,9; 116,6; 108,7. EM (Rel. Int.) *m/z*: 333 (30,7); 254 (90,9); 218 (27,0); 194 (45,4); 142 (5,8); 115 (100,0); 102 (15,9); 89 (17,8).



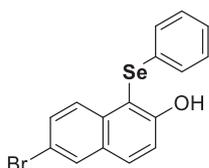
**1-(3-(trifluorometil)fenilselanil)naftalen-2-ol (3g):**<sup>189</sup> 140,9 mg, rendimento:

77%; sólido amarelo pálido, p.f. 71 – 73 °C; purificado com 98:2 hexano/Acetato de Etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,53 – 7,47 (m, 2H); 7,39 – 7,35 (m, 3H); 7,20 – 7,13 (m, 2H); 6,99 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,4; 135,6; 133,3; 132,0; 131,7 (q, *J* = 35,8 Hz); 129,8; 129,5; 128,6; 128,2; 126,5; 125,7 (q, *J* = 3,7 Hz); 124,0; 123,6 (q, *J* = 272,9 Hz); 123,4 (q, *J* = 3,5 Hz); 116,7; 108,0. EM (Rel. Int.) *m/z*: 368 (32,1); 288 (100,0); 267 (12,8); 259 (11,3); 219 (12,9); 194 (21,7); 115 (97,5); 102 (11,3); 89 (14,2).



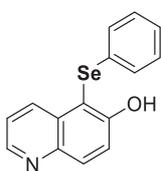
**1-(butilselanil)naftalen-2-ol (3h):**<sup>189</sup> 56,8 mg, rendimento: 41%; óleo

marrom; purificado com 98:2 hexano/Acetato de Etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,76 (dd, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 2H); 7,52 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,2 Hz, 1H); 7,34 (ddd, *J* = 8,0, 6,9, 1,1 Hz, 1H); 7,29 – 7,25 (m, 2H); 2,69 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,57 (qui, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,36 (sex, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155,8; 135,9; 131,6; 129,3; 128,5; 127,4; 126,9; 123,4; 116,0; 109,9; 32,5; 28,9; 22,9; 13,5. EM (Rel. Int.) *m/z*: 280 (18,6); 224 (15,9); 144 (100,0); 115 (68,9); 57 (13,2); 41 (21,2).



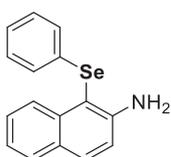
**6-bromo-1-(fenilselanil)naftalen-2-ol (3i):**<sup>192</sup> 156,7 mg, rendimento: 83%;

sólido branco; p. f. 111 – 112 °C; purificado com 98:2 hexano/Acetato de Etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,76 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,52 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, 1H); 7,35 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,15 – 7,10 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,5; 134,4; 131,7; 131,1; 130,4; 130,3; 130,2; 129,5; 129,1; 128,9; 126,8; 117,7; 117,6; 109,3. MS (Rel. Int.) *m/z*: 378 (94,4); 299 (100,0); 272 (63,5); 218 (75,5); 193 (47,9); 140 (23,6); 113 (61,3); 77 (34,1).



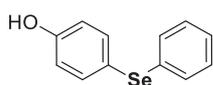
**5-(fenilselanil)quinolin-6-ol (3j):**<sup>133</sup> 124,5 mg, rendimento: 83%; sólido

branco; p.f. 145 – 147 °C; purificado com 95:5 hexano/Acetato de Etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (dd, *J* = 4,2, 1,4 Hz, 1H); 8,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 8,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,58 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,38 (dd, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H); 7,14 (s, 5H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,6; 147,8; 144,7; 135,2; 134,0; 131,2; 130,2; 129,5; 129,1; 126,8; 122,5; 120,2; 108,4. EM (Rel. Int.) *m/z*: 301 (59,6); 221 (100,0); 195 (30,7); 141 (6,9); 116 (22,4); 89 (21,5); 77 (14,6); 51 (16,0).



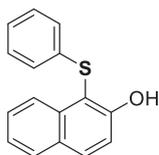
**1-(fenilselanil)naftalen-2-amino (3l):** 81,7 mg, rendimento: 55%; sólido

vermelho marrom, p.f. 76-78 °C; purificado com 98:2 hexano/acetato de etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,41 (td, *J* = 7,62, 1,2 Hz, 1H); 7,26 – 7,21 (m, 1H); 7,16 – 7,06 (m, 5H); 7,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 4,71 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148,1; 136,9; 131,8; 131,7; 129,2; 128,7; 128,3; 128,3; 127,7; 126,6; 125,8; 122,5; 117,4; 105,5.

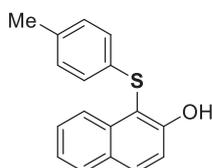


**4-(fenilselanil)fenol (3m).** 42,7 mg, rendimento: 34%; óleo marrom;

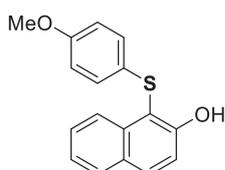
purificado com 97:3 hexano/acetato de etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,33 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 2H); 7,25 – 7,15 (m, 3H); 6,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 5,16 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155,8; 136,7; 133,0; 131,0; 129,2; 126,5; 120,2; 116,6.



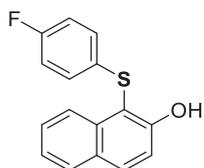
**1-(feniltio)naftalen-2-ol (5a):**<sup>189</sup> 92 mg, rendimento: 73%; sólido branco, mp 58 – 60 °C; purificado com 98:2 hexano/Acetato de Etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,47 (td, *J* = 7,7 Hz, 1,1 Hz, 1H); 7,37 – 7,31 (m, 2H); 7,16 – 7,12 (m, 3H); 7,09 – 7,05 (m, 1H); 7,03 – 7,01 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157,0; 135,5; 135,4; 132,8; 129,5; 129,2; 128,5; 127,9; 126,4; 125,9; 124,7; 123,8; 116,9; 108,1. EM (Rel. Int.) *m/z*: 252 (100,0); 221 (7,7); 144 (64,9); 77 (20,2).



**1-(4-metilfeniltio)naftalen-2-ol (5b):**<sup>189</sup> 98,6 mg, 74%; sólido branco; p.f. 78 – 80 °C; purificado com 98:2 hexano/Acetato de Etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,49 – 7,45 (m, 1H); 7,36 – 7,30 (m, 2H); 7,20 (s, 1H); 6,97 – 6,92 (m, 4H); 2,21 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,9; 135,9; 135,4; 132,6; 131,7; 129,9; 129,5; 128,5; 127,8; 126,7; 124,7; 123,8; 116,8; 108,7; 20,8. EM (Rel. Int.) *m/z*: 266 (100,0); 234 (11,6); 146 (75,0); 115 (10,2); 102 (10,8); 91 (13,2).

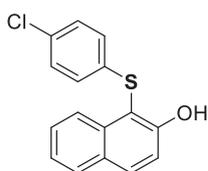


**1-(4-metoxifeniltio)naftalen-2-ol (5c):**<sup>133</sup> 107,2 mg, rendimento: 76%; sólido “*off-white*”; p.f. 49 – 52 °C; purificado com 96:4 hexano/acetato de etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,48 (td, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H); 7,36 – 7,27 (m, 3H); 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,68 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158,5; 156,7; 135,4; 132,5; 129,5; 128,8; 128,5; 127,8; 125,9; 124,7; 123,7; 116,8; 114,9; 109,7; 55,3. EM (Rel. Int.) *m/z*: 282 (37,9); 221 (5,3); 146 (25,4); 108 (100,0); 78 (11,2); 63 (8,2).



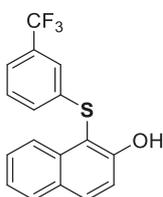
**1-(4-fluorofeniltio)naftalen-2-ol (5d):**<sup>214</sup> 116,5 mg, rendimento: 87%; sólido branco, p.f. 105 – 107 °C; purificado com 98:2 hexano/acetato de etila. RMN <sup>1</sup>H (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,19 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,88 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 7,79 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,51 – 7,47 (m, 1H); 7,38 – 7,31 (m, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,03 – 6,98 (m, 2H); 6,89 – 6,83 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  161,4 (d,  $J = 245,7$  Hz); 156,9; 135,2; 132,9; 130,4 (d,  $J = 2$  Hz); 129,5; 128,6; 128,4 (d,  $J = 7,8$  Hz); 128,0; 124,5; 123,9; 116,9; 116,3 (d,  $J = 22,2$  Hz); 108,5. EM (Rel. Int.) m/z: 270 (86,0); 237 (9,1); 209 (24,5); 146 (100,0); 115 (21,2); 102 (22,3); 77 (6,9).



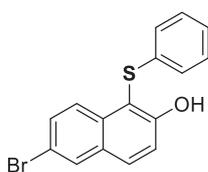
**1-(4-clorofeniltio)naftalen-2-ol (5e):**<sup>214</sup>120,9 mg, rendimento: 84%; sólido

branco; p.f. 110 – 112 °C ; purificado com 98:2 hexano/acetato de etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,15 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,89 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 7,80 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,48 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,38 – 7,31 (m, 2H); 7,15 – 7,06 (m, 3H); 6,93 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  157,0; 135,2; 133,9; 133,1; 131,9; 129,5; 129,3; 128,7; 128,1; 127,6; 124,4; 124,0; 116,9; 107,7. EM (Rel. Int.) m/z: 286 (100,0); 225 (17,4); 218 (26,0); 189 (9,1); 146 (93,2); 115 (18,4); 102 (16,5); 77 (7,6).



**1-(3-(trifluorometil)feniltio)naftalen-2-ol (5f):** 133,3 mg, rendimento: 84%;

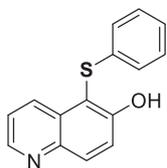
sólido amarelo pálido; p.f. 72 – 73 °C; purificado com 98:2 hexano/acetate de etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,15 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,92 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 7,82 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,50 (td,  $J = 7,7$ , 1,2 Hz, 1H); 7,42 – 7,33 (m, 4H); 7,22 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,01 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  157,2; 137,1; 135,2; 133,4; 131,6 (q,  $J = 32,6$  Hz); 129,6; 129,1; 128,7; 128,2; 124,3; 124,1; 123,9 (q,  $J = 232,3$  Hz); 123,1 (q,  $J = 3,6$  Hz); 122,7 (q,  $J = 3,5$  Hz); 117,0; 106,8. EM (Rel. Int.) m/z: 320 (100,0); 259 (29,2); 147 (56,7); 115 (29,9); 102 (21,9); 89 (8,9); 77 (10,4); 69 (24,4). HRMS (ESI, M<sup>+</sup>) m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 321.0561, encontrado [M+H]<sup>+</sup> 321.0558.



**6-bromo-1-(feniltio)naftalen-2-ol (5g):**<sup>214</sup> 111,2 mg, rendimento: 67%;

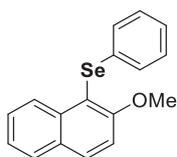
sólido branco; p. f. 98 – 100 °C; purificado com 98:2 hexano/acetate de etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,07 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 7,94 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H); 7,78 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H);

7,53 (dd,  $J = 9,0, 2,0$  Hz, 1H); 7,34 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 7,19 – 7,08 (m, 4H); 7,01 – 6,99 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157,2; 134,9; 134,1; 131,7; 131,1; 130,6; 130,5; 129,3; 126,6; 126,5; 126,1; 118,1; 117,7; 108,6. EM (Rel. Int.)  $m/z$ : 330 (100,0); 251 (72,5); 221 (20,0); 218 (49,3); 193 (6,5); 146 (36,3); 125 (30,4); 116 (38,2); 77 (13,3).



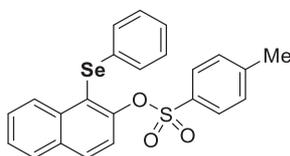
**5-(feniltio)quinolin-6-ol (5h):** 102,2 mg, rendimento: 81%; sólido branco; p.

f. 153 – 155 °C; purificado com 95:5 hexano/acetato de etila. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,76 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H); 8,52 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 8,17 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H); 7,65 – 7,55 (m, 2H); 7,37 (dd,  $J = 8,4, 4,2$  Hz, 1H); 7,18 – 7,08 (m, 3H); 6,99 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157,4; 147,8; 144,7; 135,0; 134,0; 133,1; 130,9; 129,3; 126,4; 126,1; 122,4; 120,6; 107,9. EM (Rel. Int.)  $m/z$ : 253 (100,0); 224 (17,8); 192 (9,1); 147 (54,5); 104 (10,1); 89 (7,6); 77 (9,5); 51 (10,9). HRMS (ESI,  $\text{M}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  254.0640, encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  254.0640.



**(2-metoxinaftalen)-1-(fenil)selanil (3k):**<sup>189</sup> 156 mg, rendimento: > 99%;

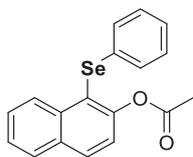
sólido branco, p.f. 94 – 96 °C; purificado com 98:2 hexano/acetate de etila. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,93 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 7,78 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,48 – 7,44 (m, 1H); 7,37 – 7,32 (m, 2H); 7,19 – 7,16 (m, 2H); 7,11 – 7,05 (m, 3H); 3,92 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,7; 136,4; 133,2; 131,9; 129,7; 129,3; 128,9; 128,2; 127,8; 127,6; 125,6; 124,0; 113,5; 113,1; 57,0. EM (Rel. Int.)  $m/z$ : 314 (33,8); 234 (100,0); 219 (21,3); 191 (30,0); 189 (11,5); 126 (5,3); 115 (22,3); 77 (6,6).



**1-(fenilselanil)naftalen-2-(4-metilbenzene)sulfonate (3aa):** 226

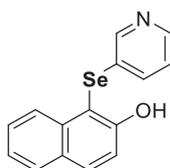
mg; rendimento: > 99%; sólido branco; p.f.: 127 – 129 °C; purificado com 97:3 hexano/acetato de etila. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,36 – 8,34 (m, 1H); 7,90 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 7,84 – 7,77 (m, 3H); 7,56 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H); 7,49 – 7,43 (m, 2H); 7,21 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,06 – 6,99 (m, 5H); 2,38 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149,7; 145,3; 135,4; 133,0; 132,6; 132,3; 131,6; 129,9; 129,6; 129,3; 129,0; 128,8; 128,4; 127,8; 126,5; 126,1; 121,7; 121,3; 21,7. EM (Rel. Int.)  $m/z$ : 454 (47,1); 299 (69,1); 281 (10,1); 271 (38,7);

219 (78,2); 191 (100,0); 142 (23,1); 114 (48,3); 91 (28,5); 77 (7,9). HRMS (ESI,  $M^+$ )  $m/z$  calculado para  $C_{23}H_{18}O_3SSe$   $[M+Na]^+$  477.0040, encontrado  $[M+Na]^+$  477.0040.



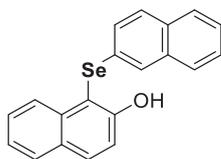
**1-(fenilselanil)naftalen-2-acetato (3ab):** 137 mg; rendimento: 81%; sólido

branco; p.f.: 85 – 87°C; purificado com 95:5 hexano/acetato de etila. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 – 8,45 (m, 1H); 7,93 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 7,84 (dd,  $J = 7,0, 2,3$  Hz, 1H); 7,52 – 7,45 (m, 2H); 7,31 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 7,24 – 7,19 (m, 2H); 7,12 – 7,09 (m, 3H); 2,27 (s, 3H). RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169,5; 151,3; 135,6; 132,4; 132,2; 131,5; 130,1; 129,1; 128,7; 128,6; 128,4; 127,6; 126,3; 126,0; 121,6; 120,5; 22,85 ( $CH_3$ ), 19,4 ( $CH_3$ ). EM (Rel. Int.)  $m/z$ : 342 (14,8); 300 (29,1); 220 (100,0); 194 (15,3); 115 (24,8); 77 (5,6); 43 (25,3). HRMS (ESI,  $M^+$ )  $m/z$  calculado para  $C_{18}H_{14}O_2Se$   $[M+Na]^+$  365.0057, encontrado  $[M+Na]^+$  365.0058.



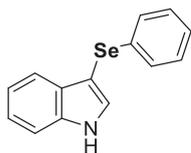
**1-(3-piridinilselanil)naftalen-2-ol (3o):** 73 mg; rendimento: 48%; sólido

amarelo escuro; p.f.: 145-147 °C; purificado com 70:30 hexano/acetato de etila. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,49 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,36 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 1H), 8,24 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,50 (ddd,  $J = 8,4, 6,9, 1,4$  Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 3H), 7,02 (ddd,  $J = 8,0, 4,8, 0,9$  Hz, 1H). RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  156,4; 149,8; 147,7; 136,8; 135,6; 133,2; 129,5; 128,6; 128,2; 126,5; 124,4; 124,0; 116,7; 107,8.



**1-(naftalen-2-selanil)naftalen-2-ol (3n):** 88 mg; rendimento: 50%;

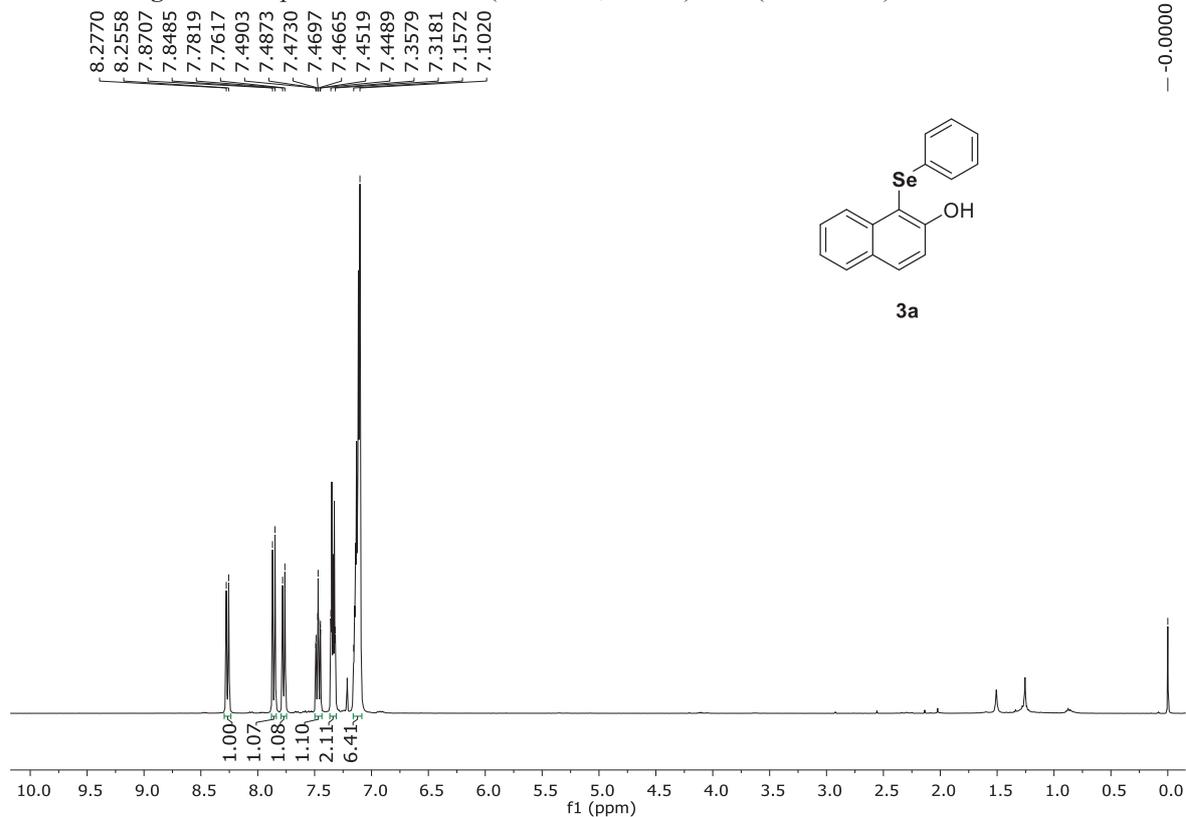
sólido amarelo; p.f. 98-100 °C; purificado com 97:3 hexano/acetato de etila. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,31 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,70 – 7,68 (m, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 3H), 7,46 (ddd,  $J = 8,4, 6,8, 1,4$  Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 4H), 7,2 (dd,  $J = 8,6, 1,8$  Hz, 2H), 7,14 (s, 1H). RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  156,3, 135,9, 134,0, 132,8, 132,1, 129,5, 128,9, 128,5, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7, 127,1, 126,9, 126,9, 126,5, 125,9, 123,8, 116,6, 109,1.



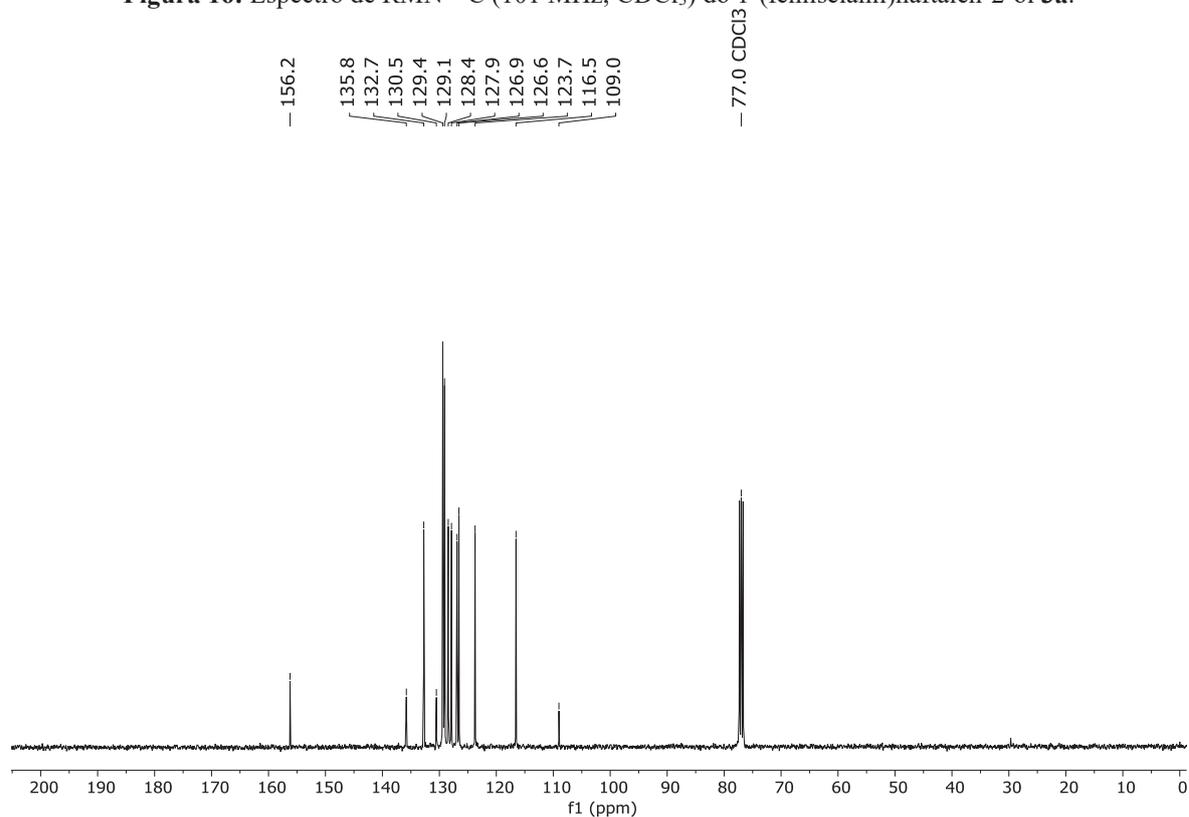
**3-(fenilselanil)-1H-indol (8a)** : 71 mg; rendimento: 52%; sólido marrom; p.f. 123-125 °C; purificado com 97:3 hexano/acetato de etila. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 6.8, 6.2, 2.3 Hz, 3H), 7.18 – 7.07 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.5, 133.8, 131.1, 130.0, 128.9, 128.8, 125.6, 122.9, 120.9, 120.4, 111.3, 98.4.

## 7 ESPECTROS SELECCIONADOS

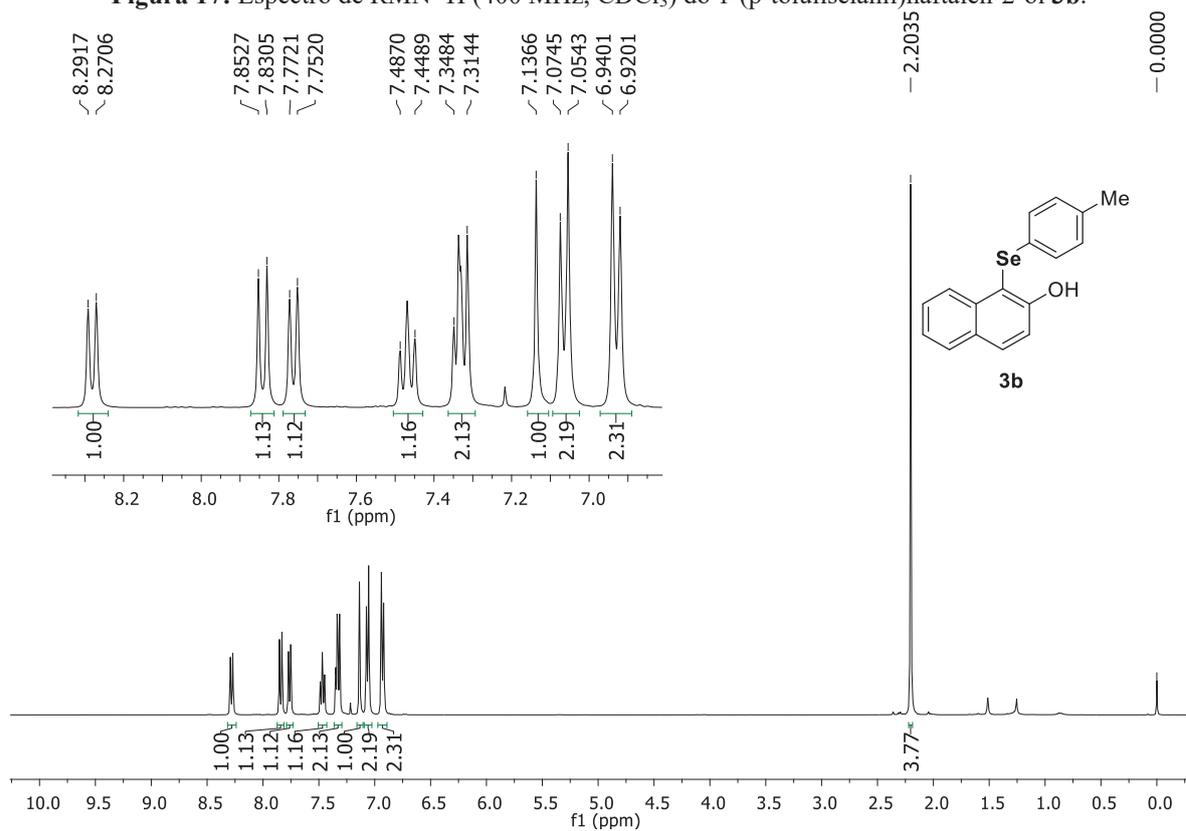
**Figura 15:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanyl)naftalen-2-ol **3a**.



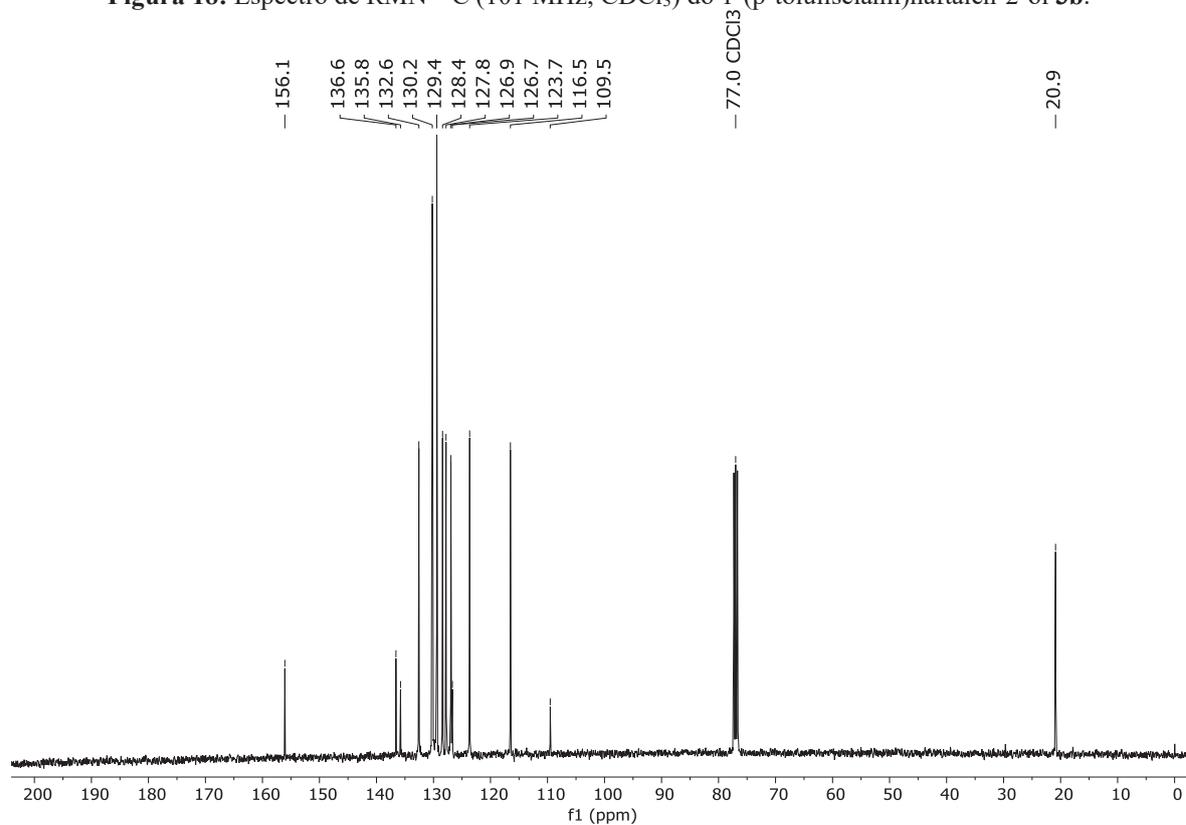
**Figura 16:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanyl)naftalen-2-ol **3a**.

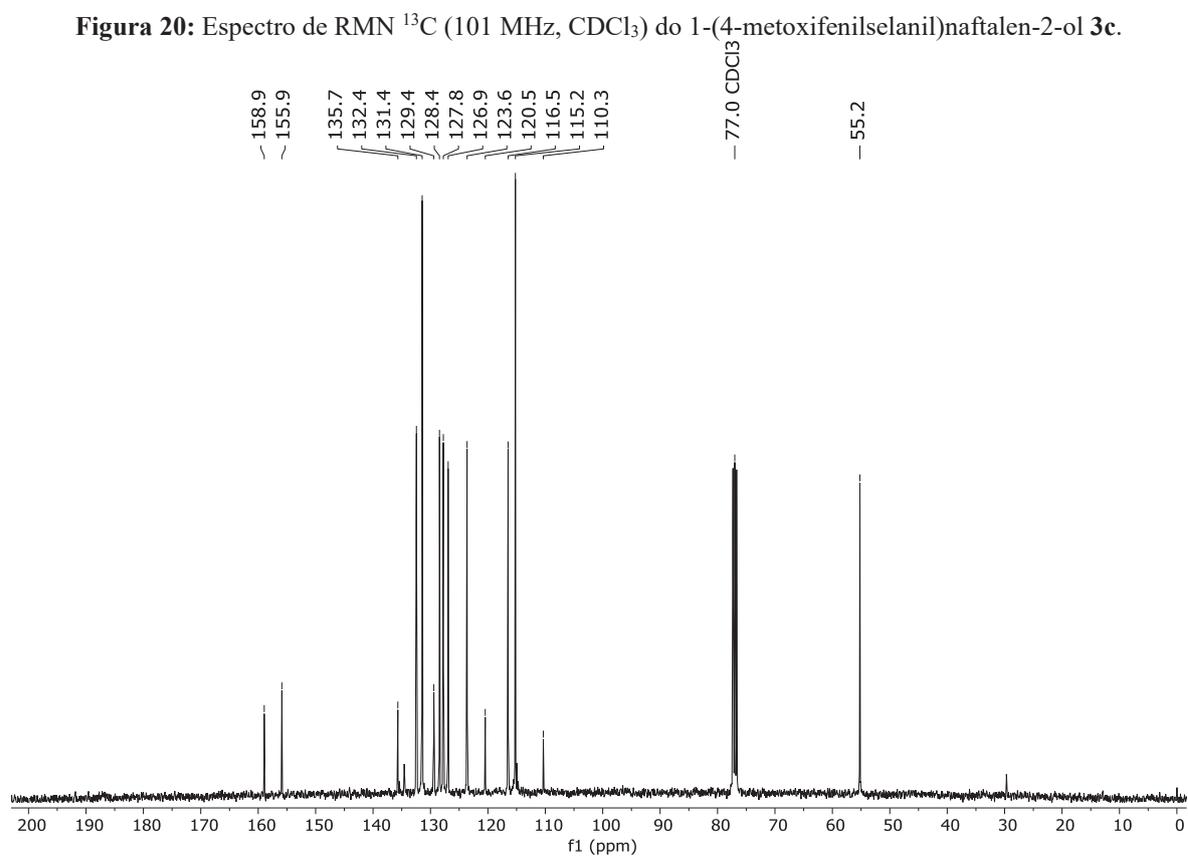
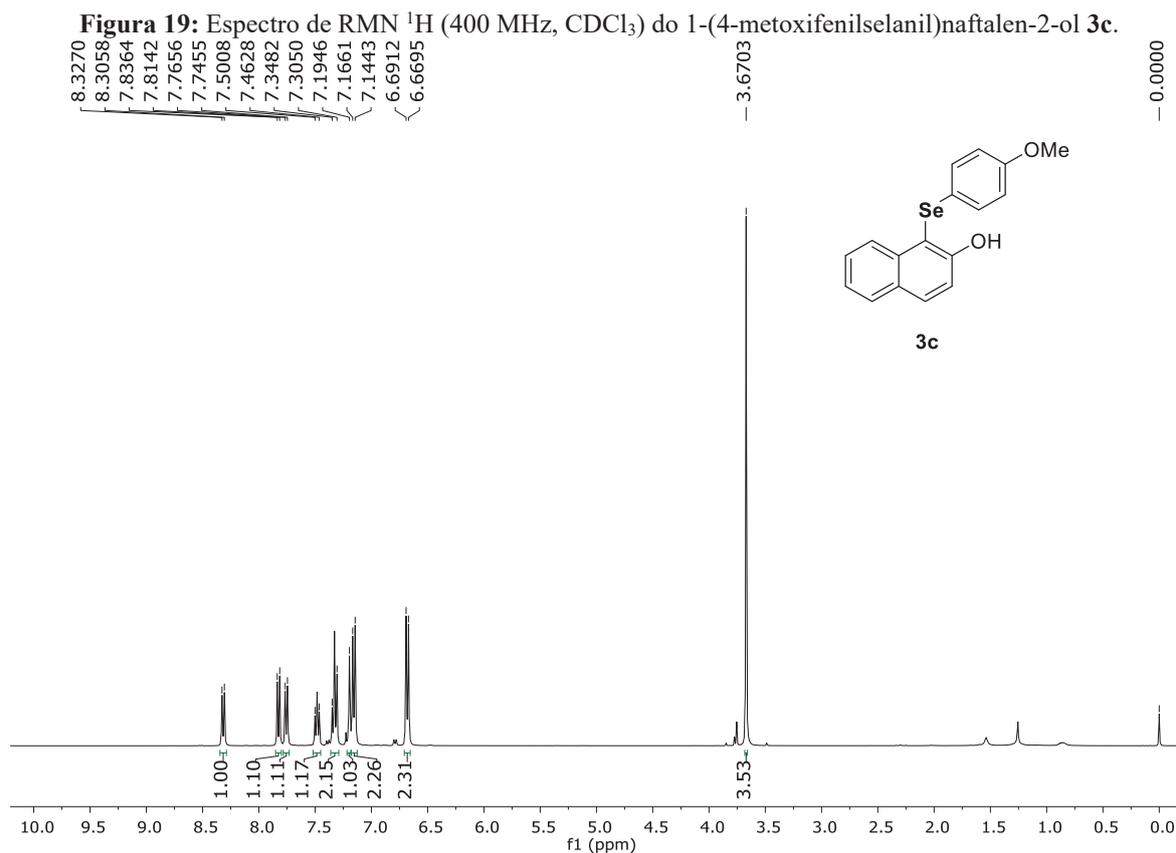


**Figura 17:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(p-toluilselanil)naftalen-2-ol **3b**.

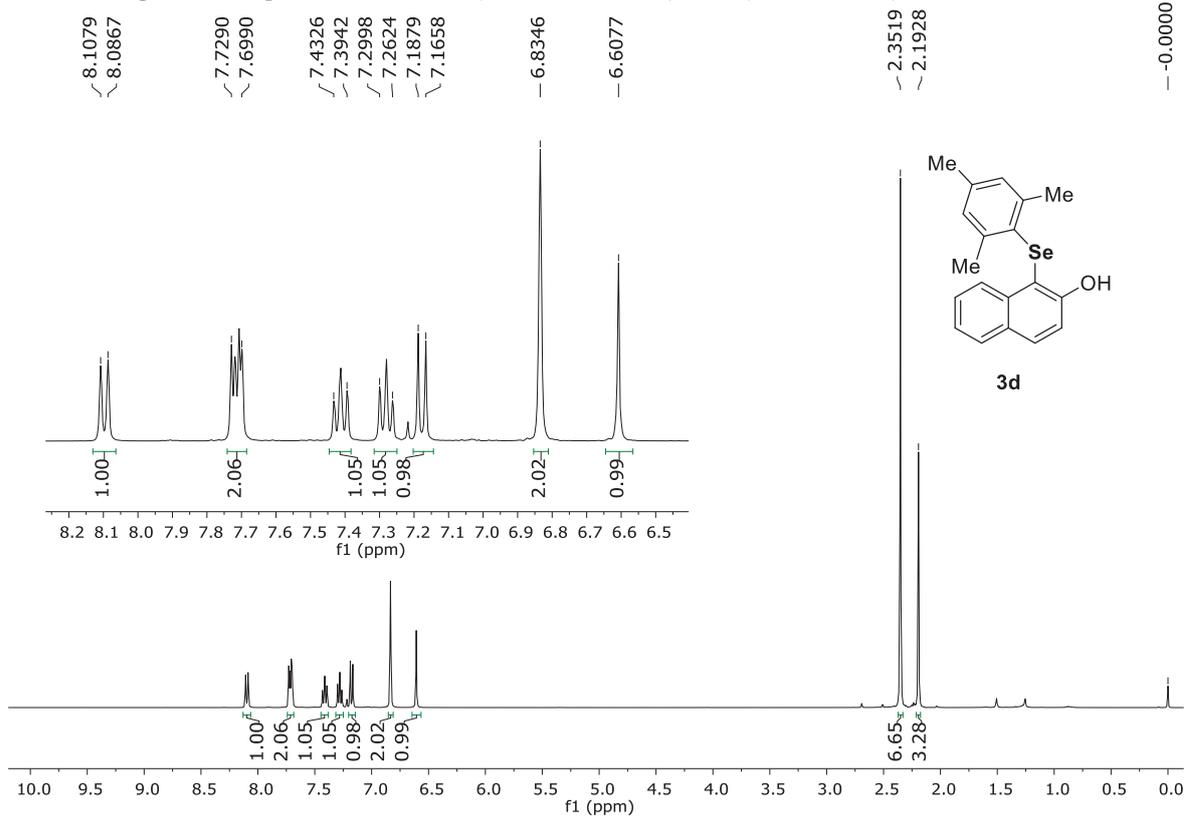


**Figura 18:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(p-toluilselanil)naftalen-2-ol **3b**.

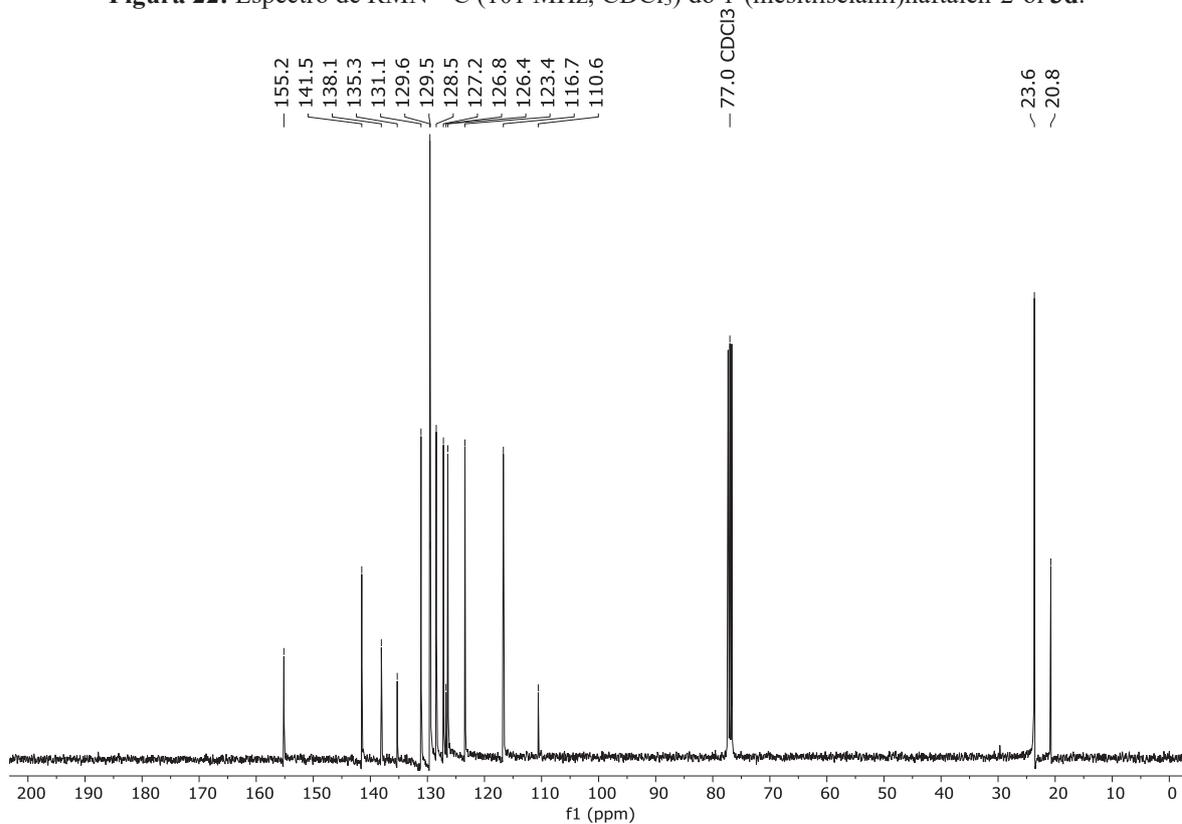




**Figura 21:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(mesitilselani)naftalen-2-ol **3d**.



**Figura 22:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(mesitilselani)naftalen-2-ol **3d**.



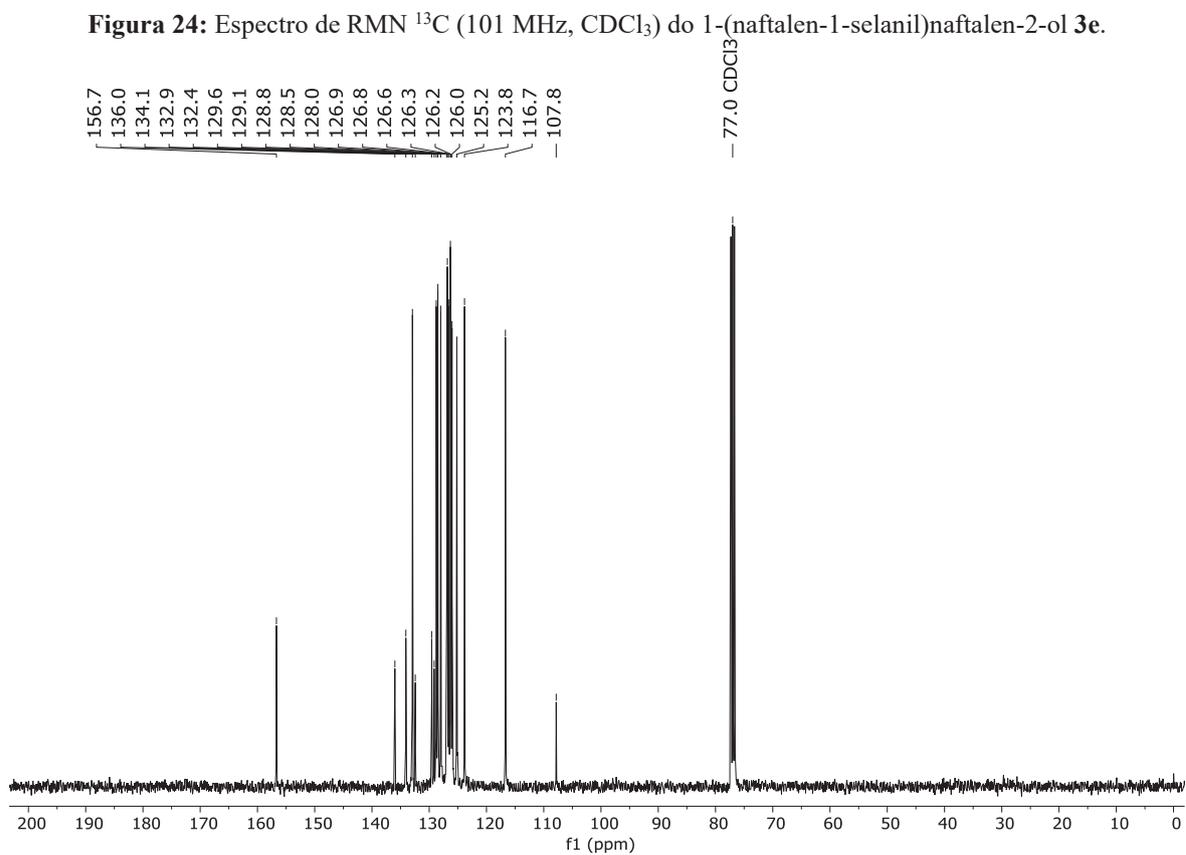
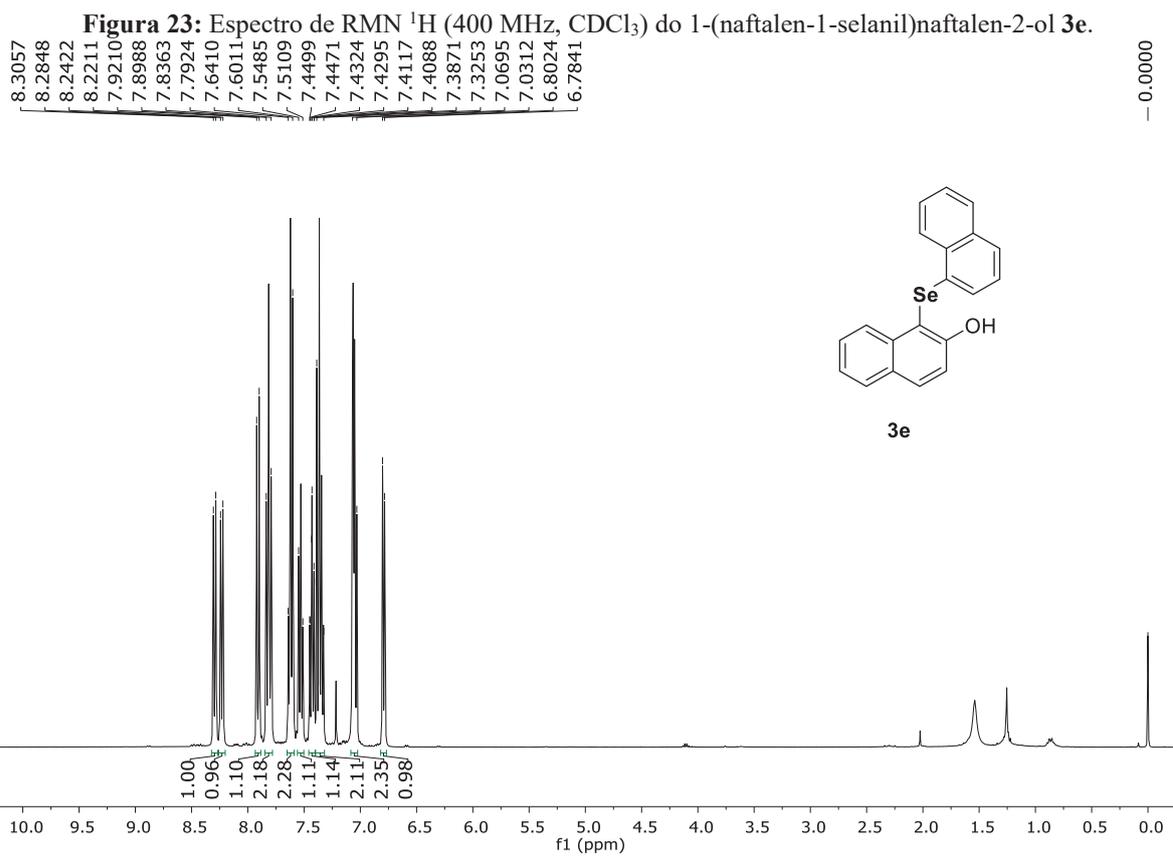


Figura 25: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-Clorofenilselânil)naftalen-2-ol **3f**.

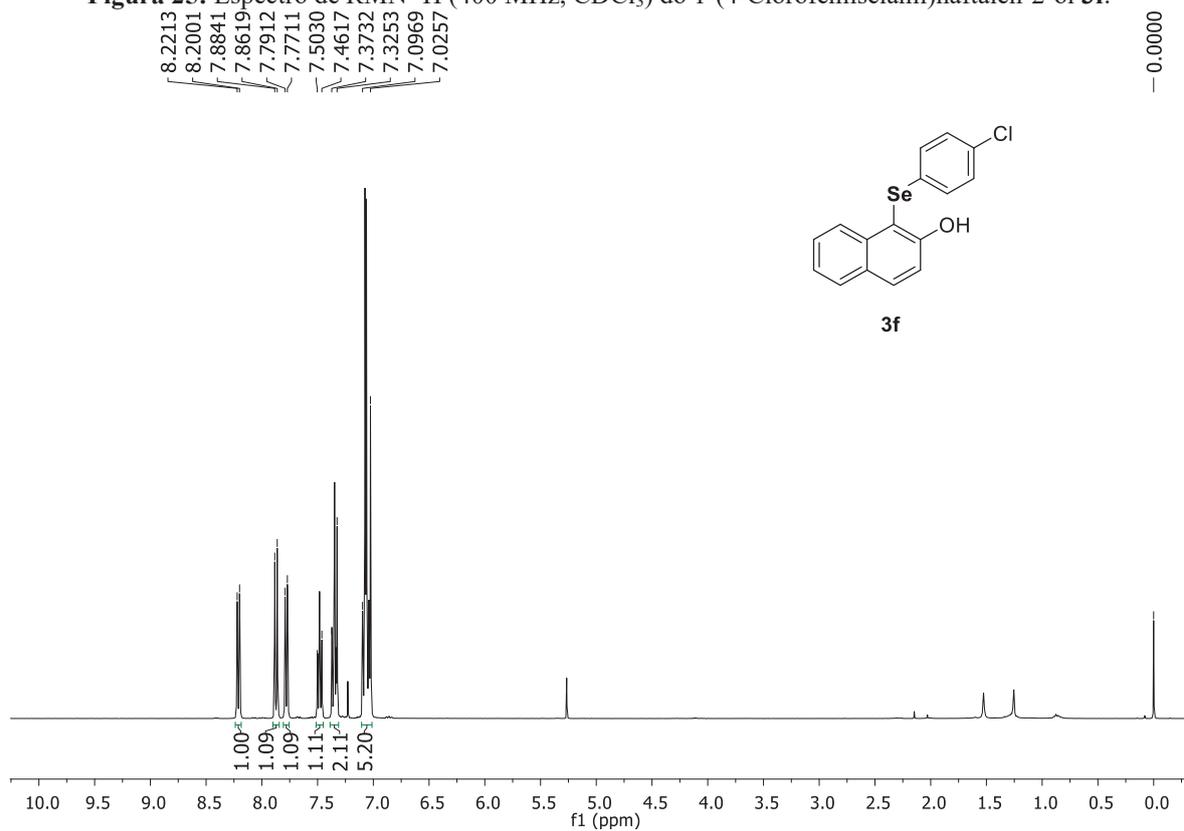
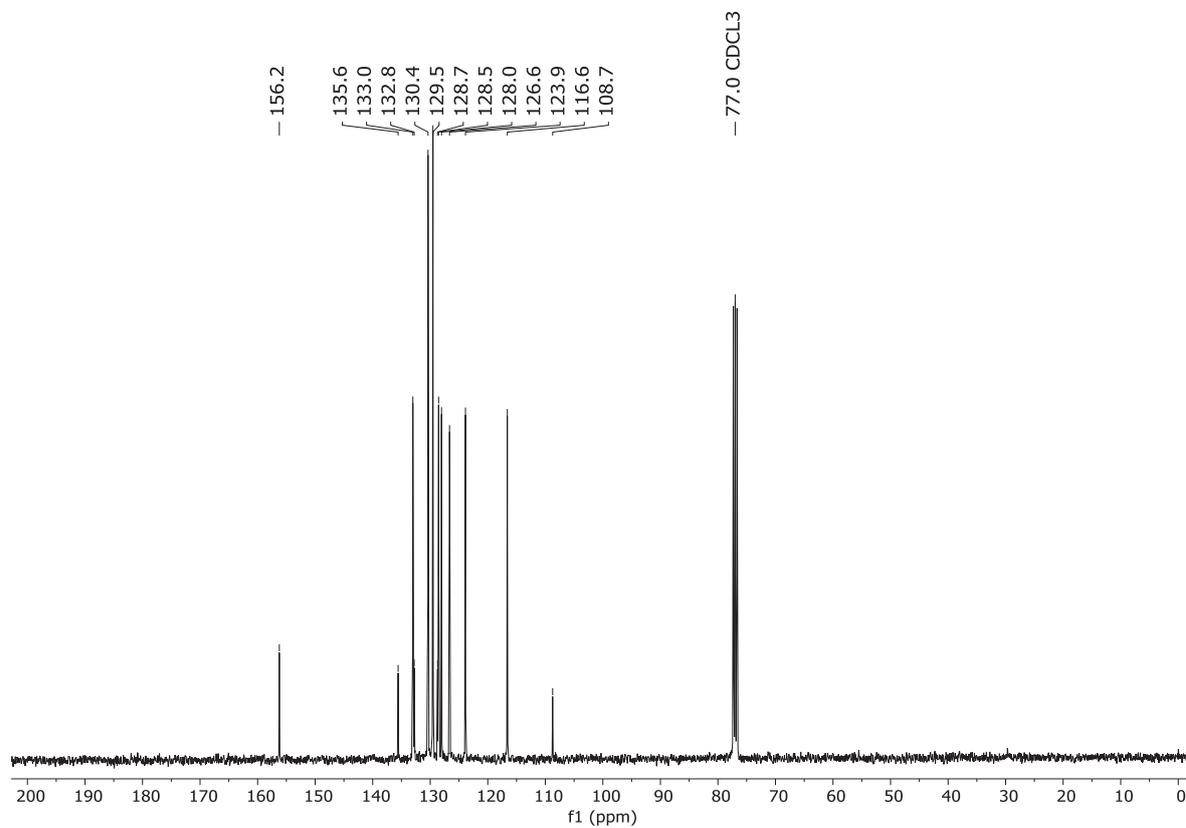
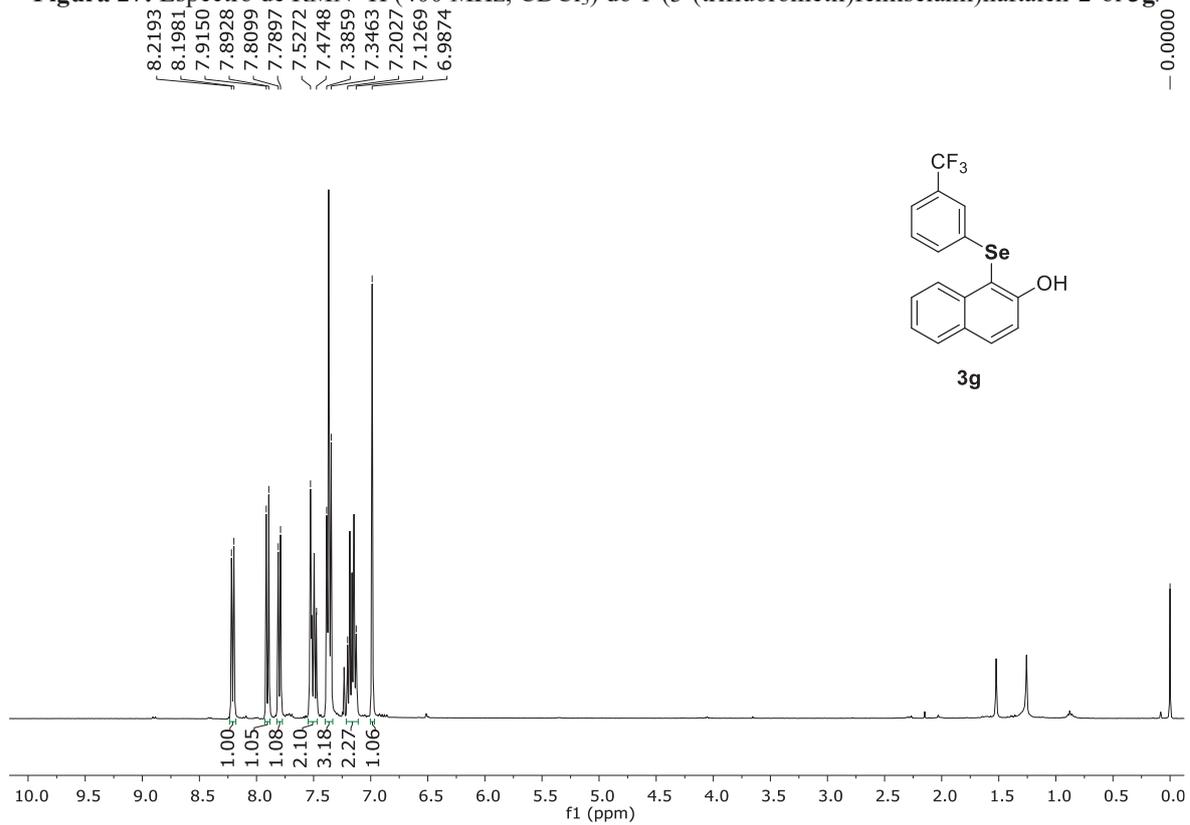


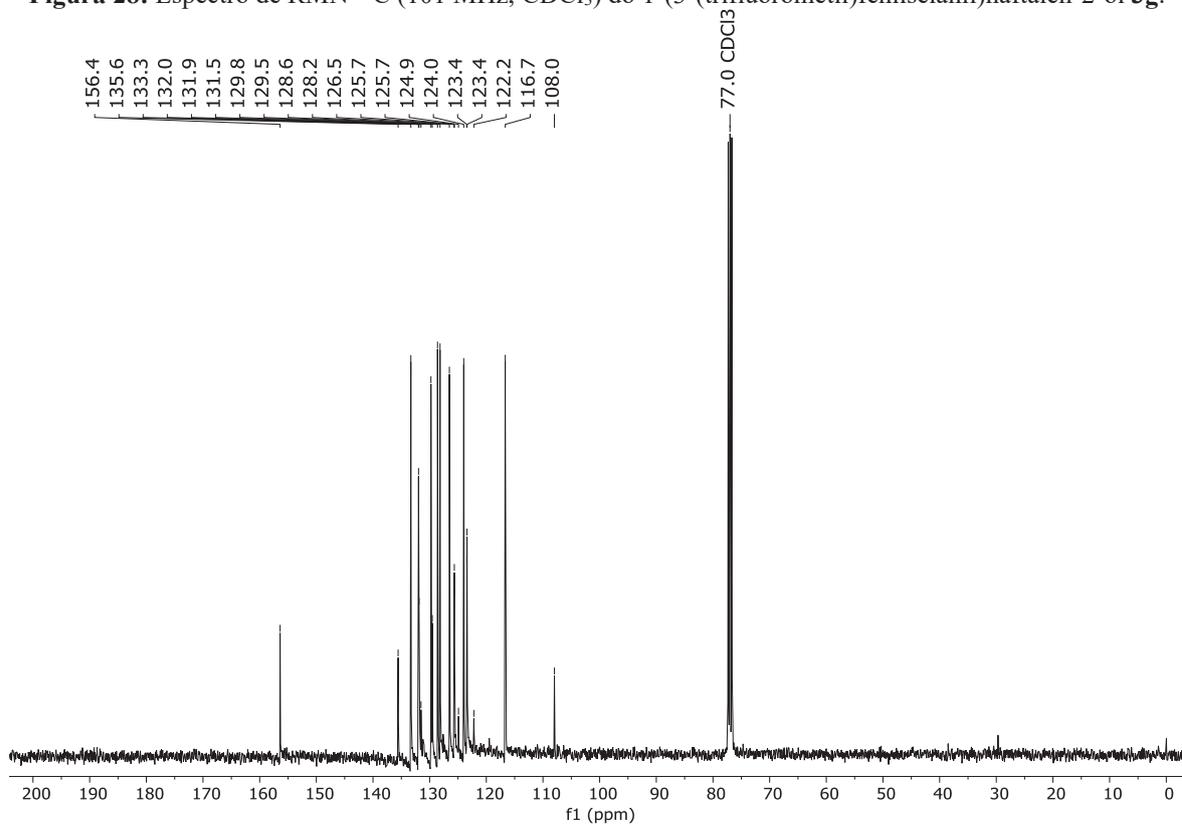
Figura 26: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-Clorofenilselânil)naftalen-2-ol **3f**.



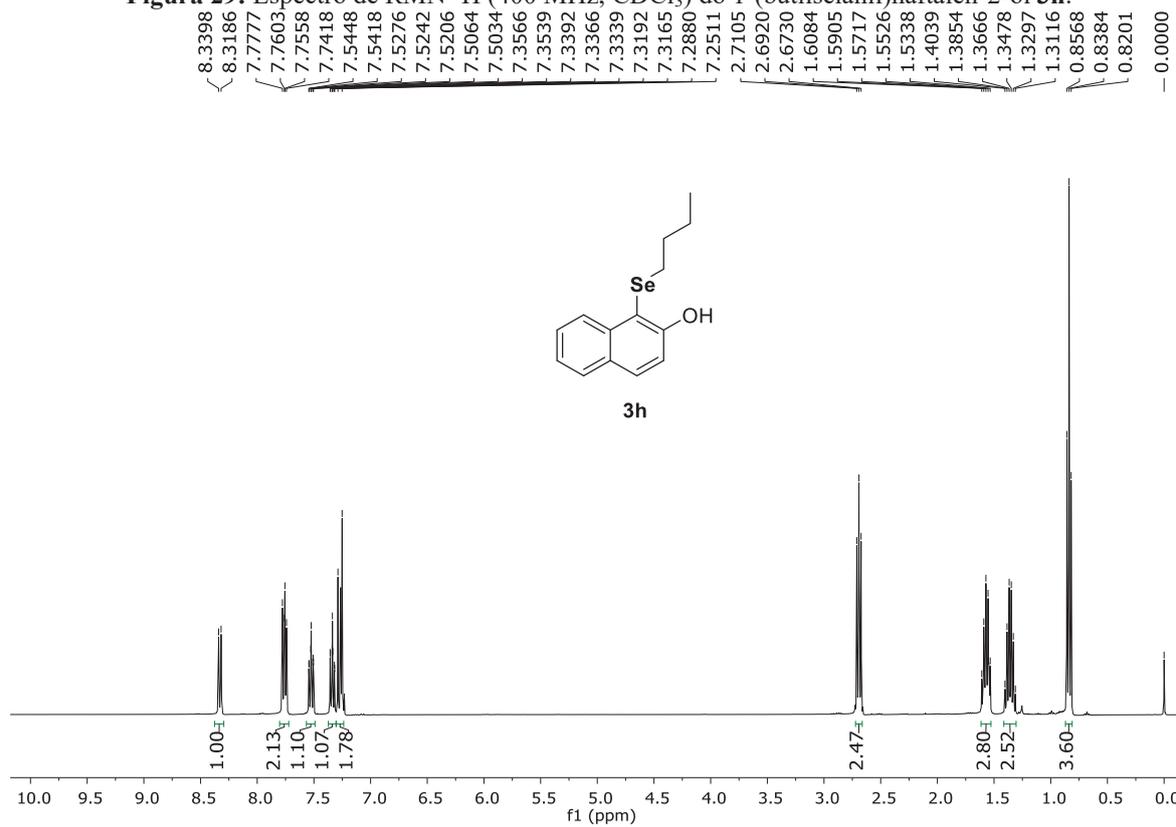
**Figura 27:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(3-(trifluorometil)fenil)selanil)naftalen-2-ol **3g**.



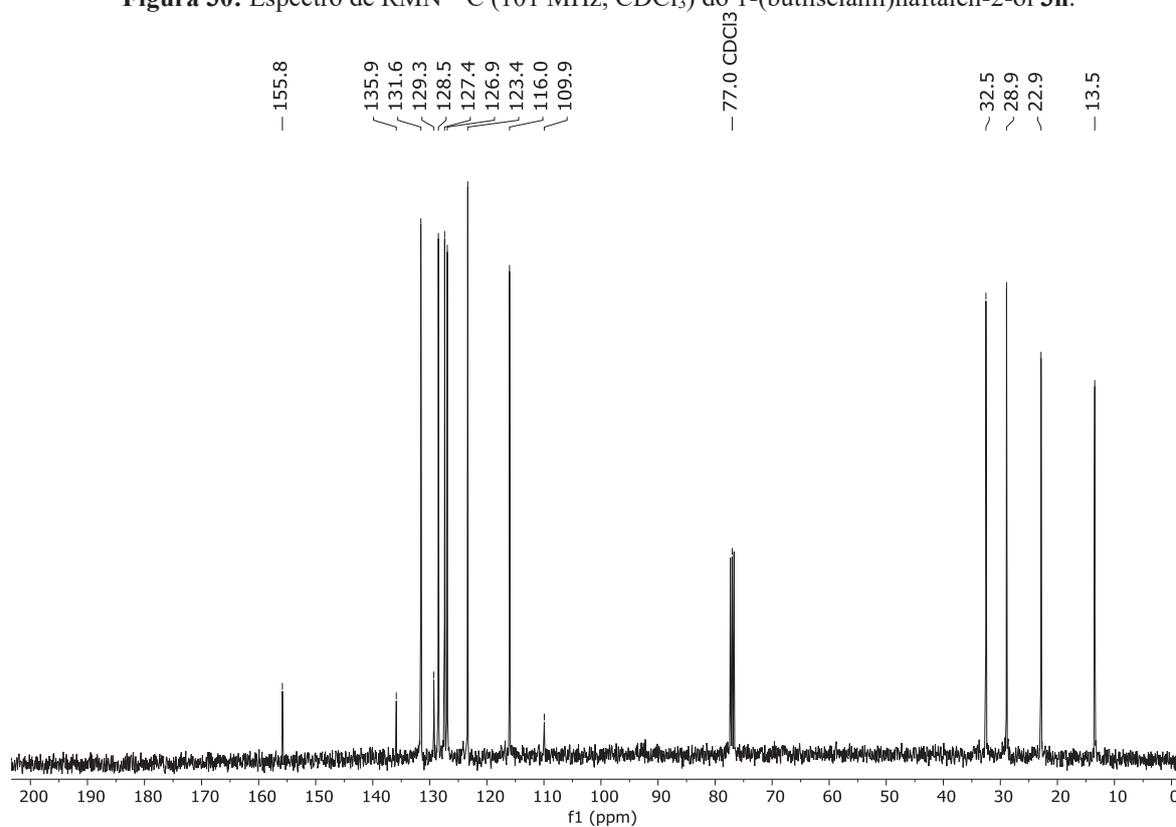
**Figura 28:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(3-(trifluorometil)fenil)selanil)naftalen-2-ol **3g**.

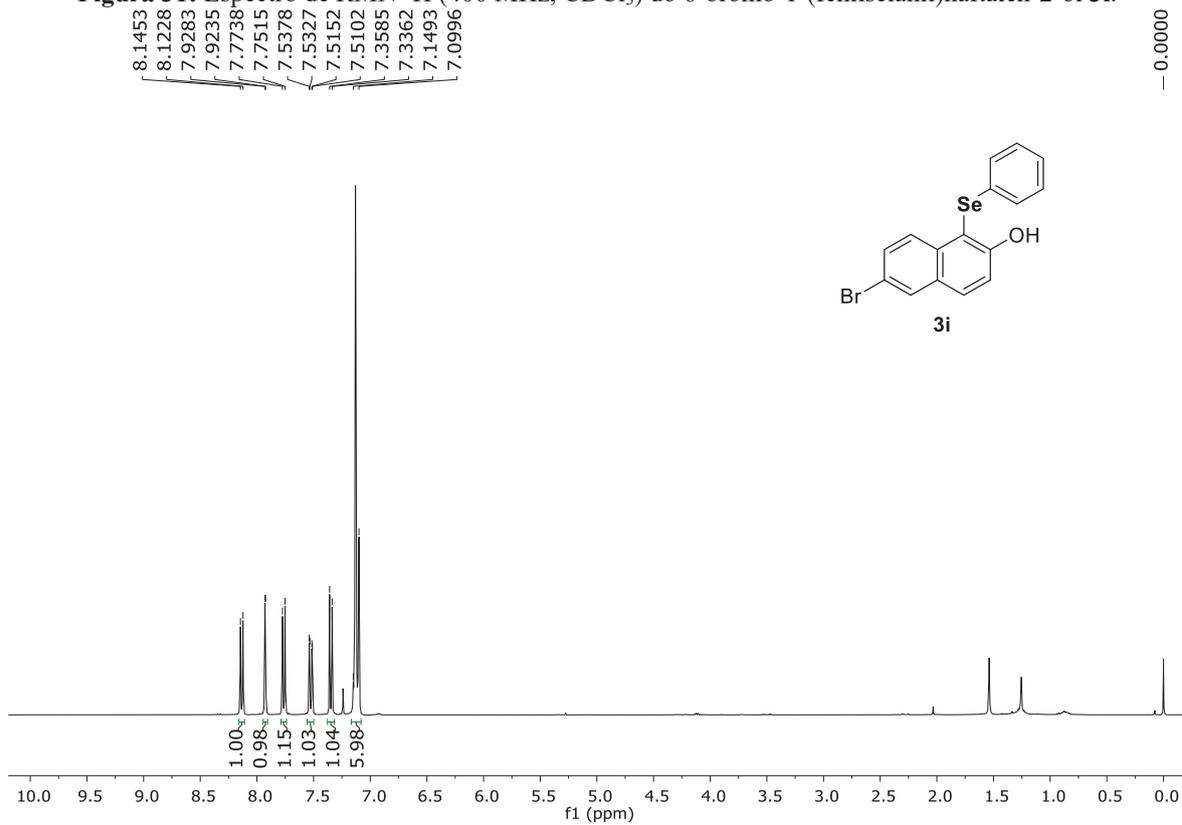
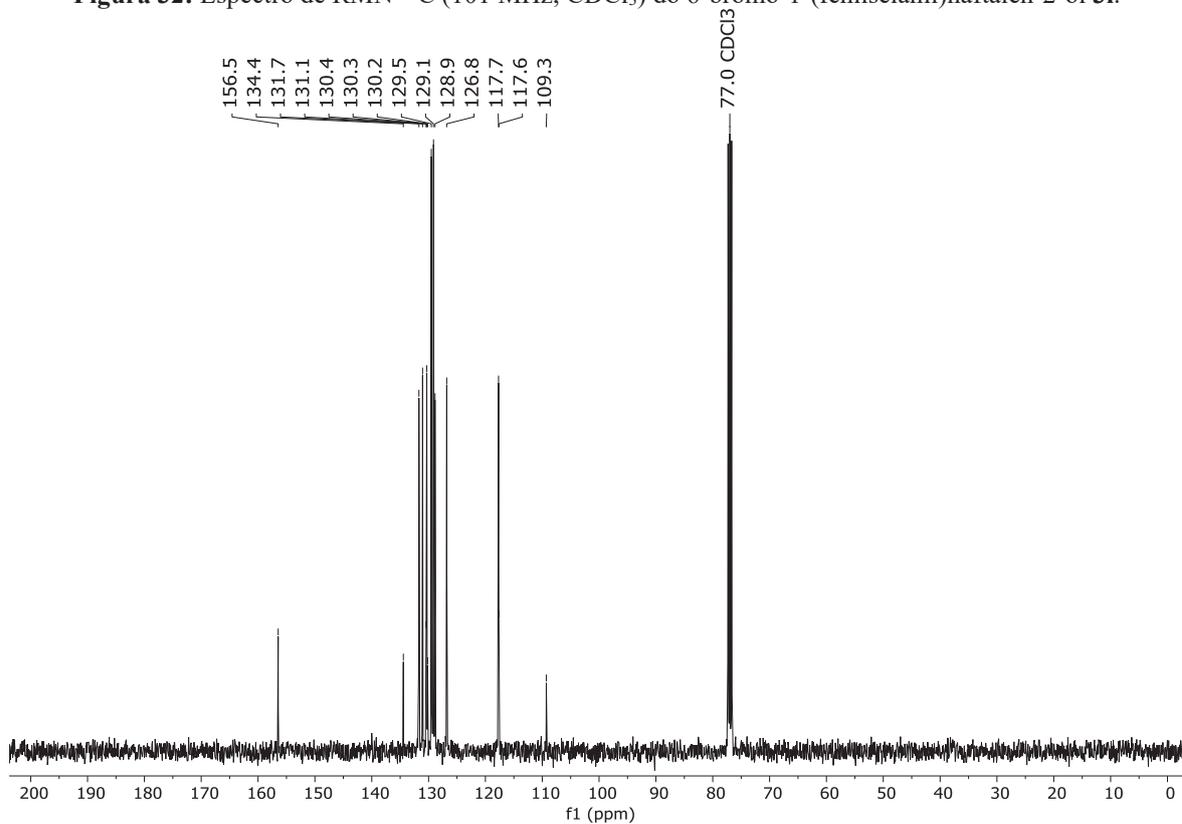


**Figura 29:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(butilselanil)naftalen-2-ol **3h**.

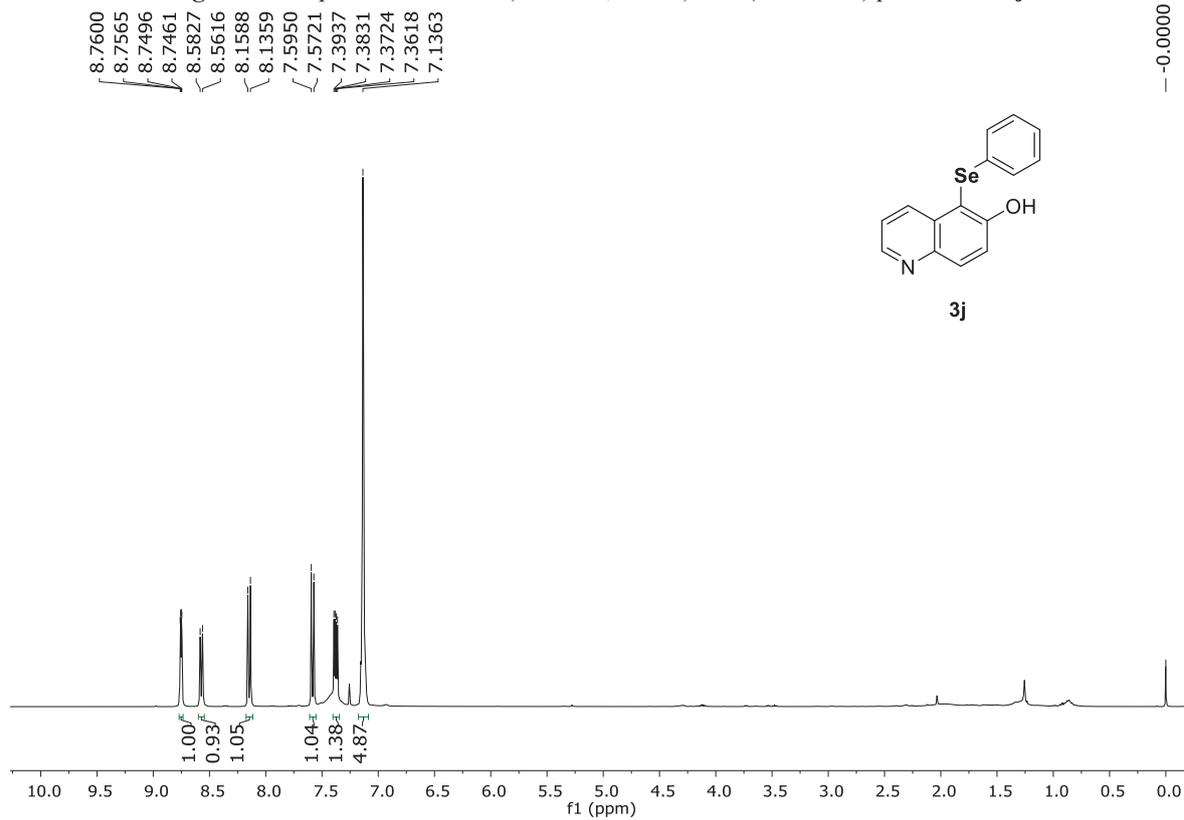


**Figura 30:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(butilselanil)naftalen-2-ol **3h**.

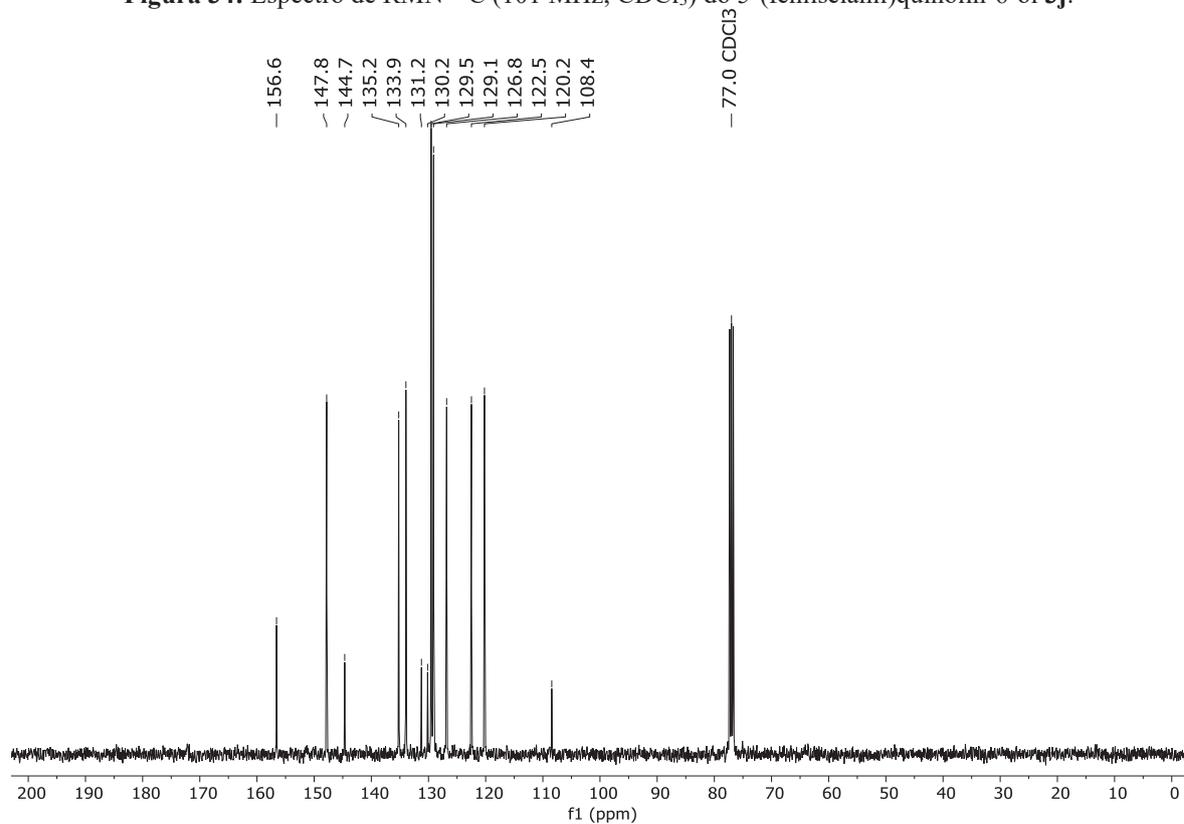


**Figura 31:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 6-bromo-1-(fenilselânil)naftalen-2-ol **3i**.**Figura 32:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 6-bromo-1-(fenilselânil)naftalen-2-ol **3i**.

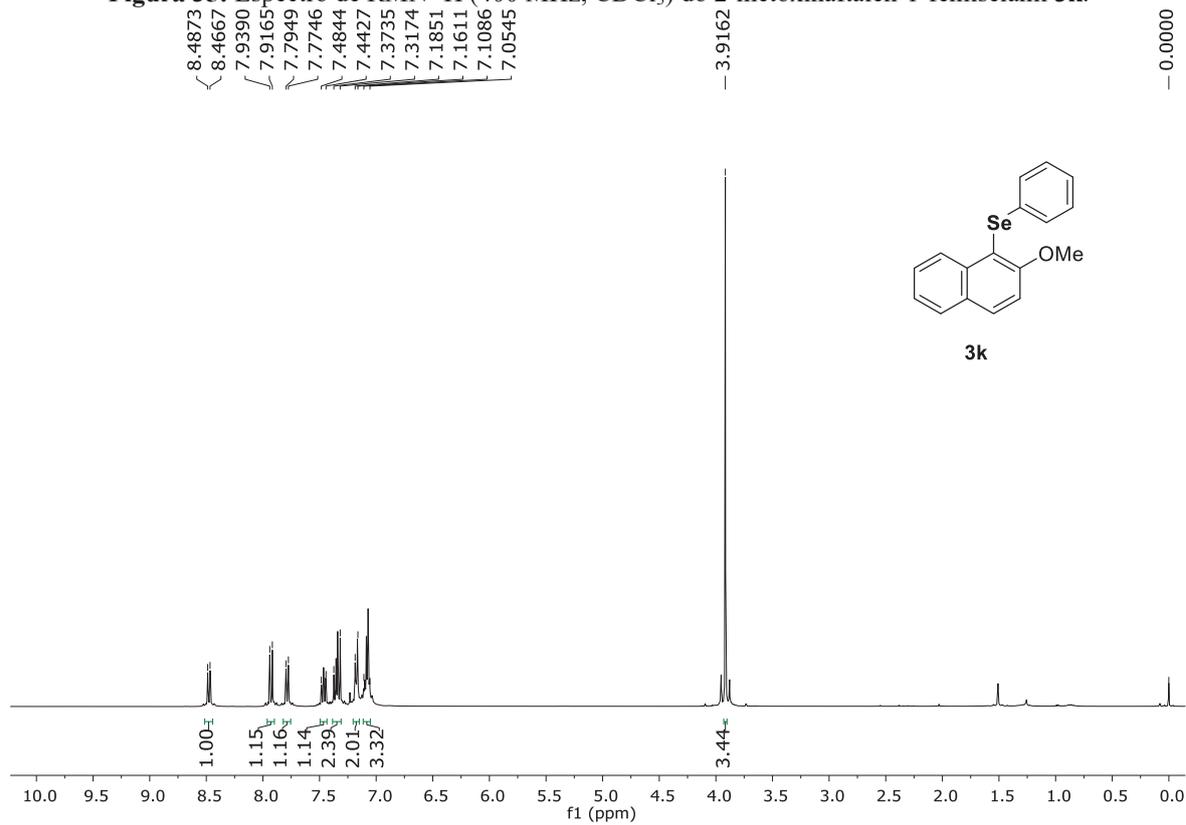
**Figura 33:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-(fenilselanil)quinolin-6-ol **3j**.



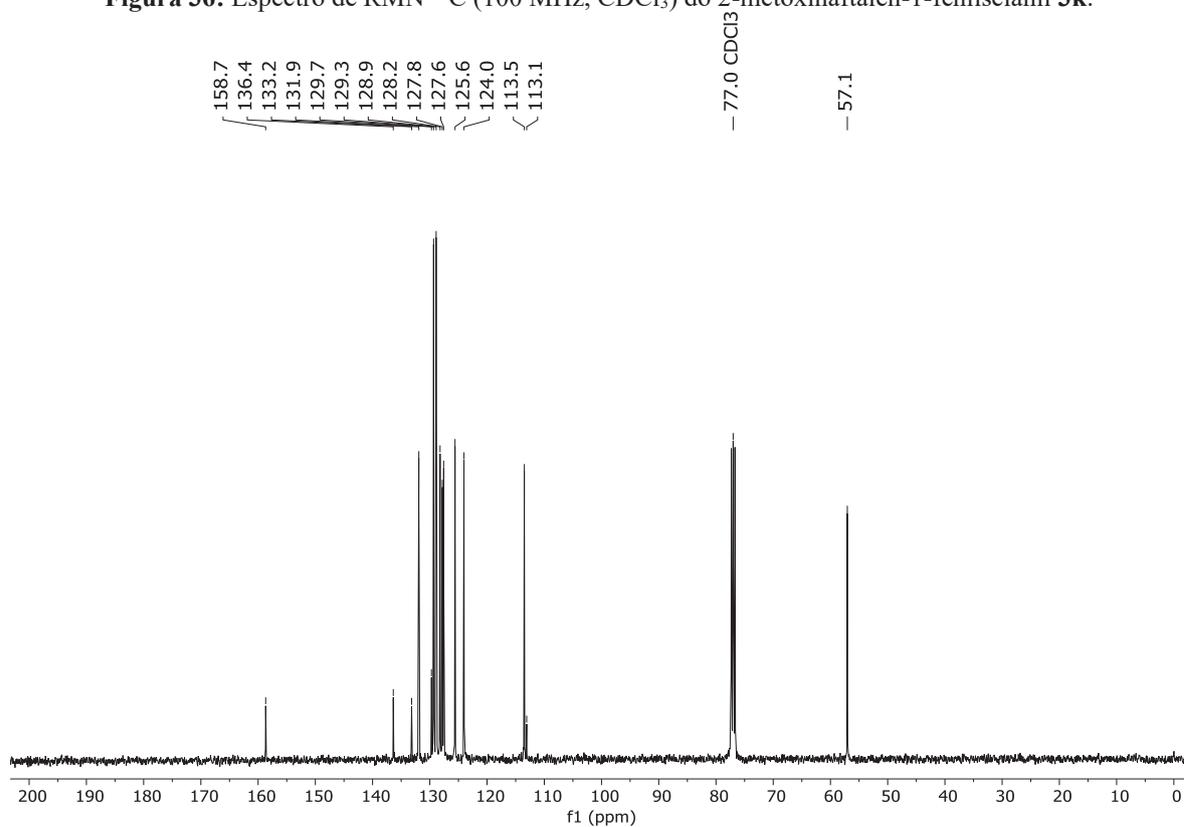
**Figura 34:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-(fenilselanil)quinolin-6-ol **3j**.



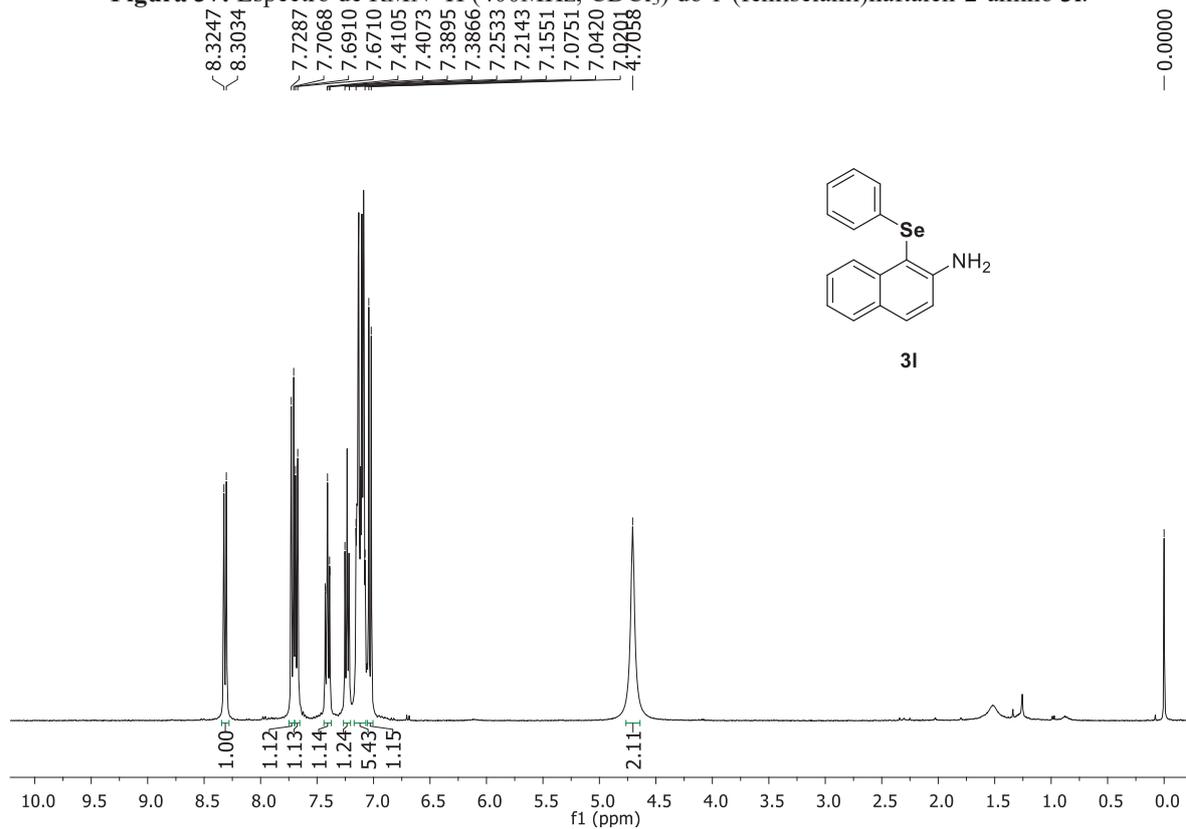
**Figura 35:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-metoxinaftalen-1-fenilselanil **3k**.



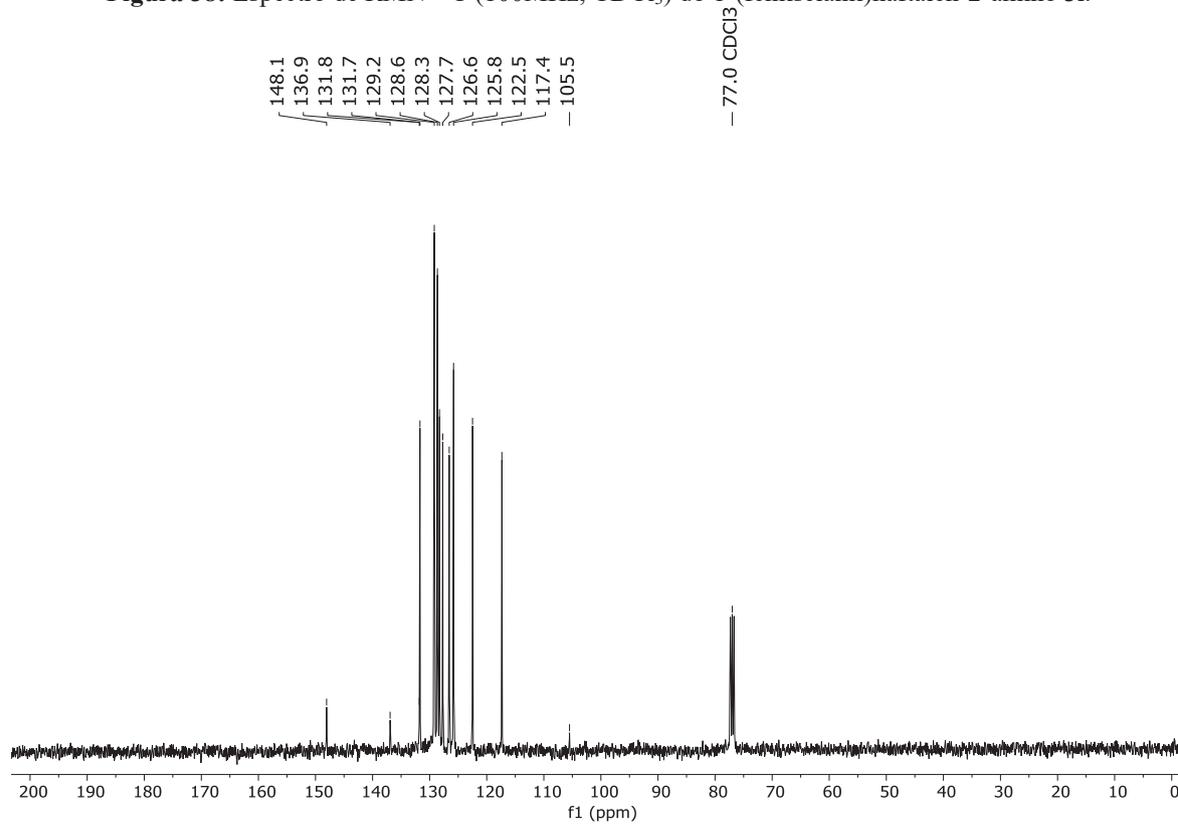
**Figura 36:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-metoxinaftalen-1-fenilselanil **3k**.



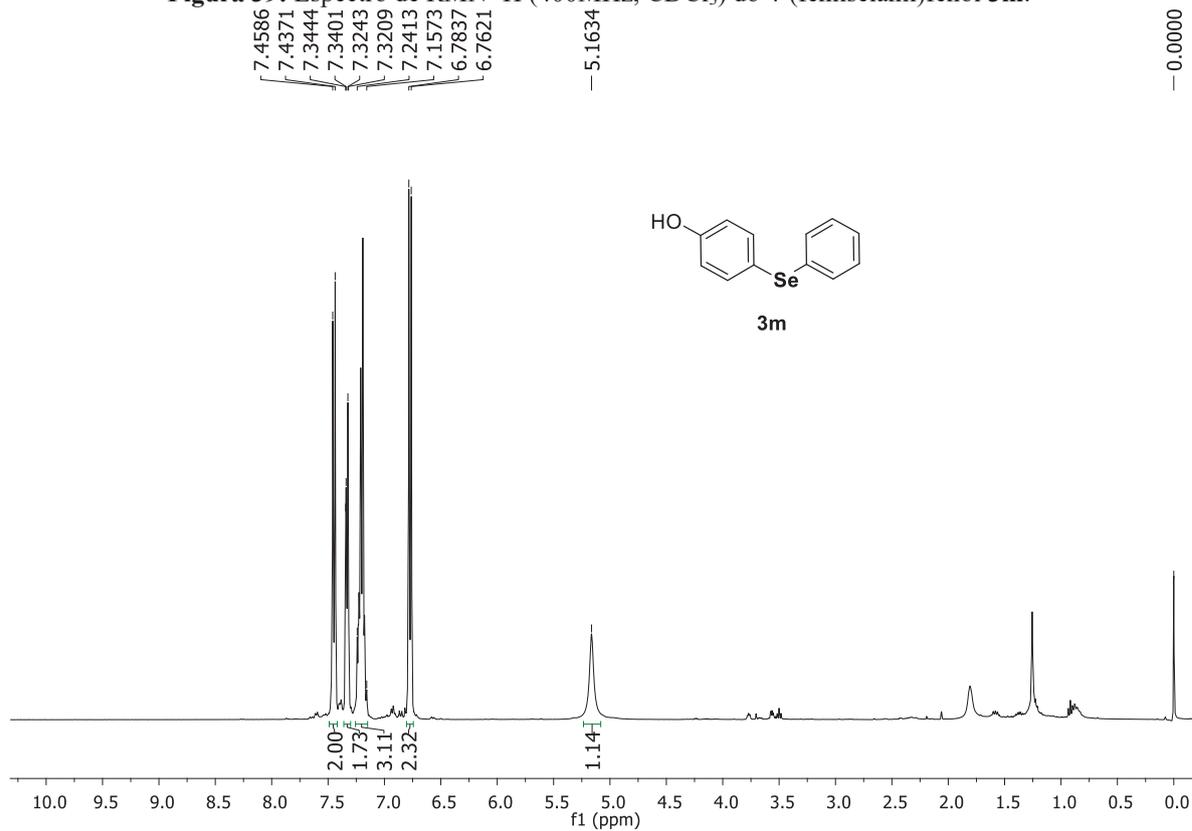
**Figura 37:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanyl)naftalen-2-amino **31**.



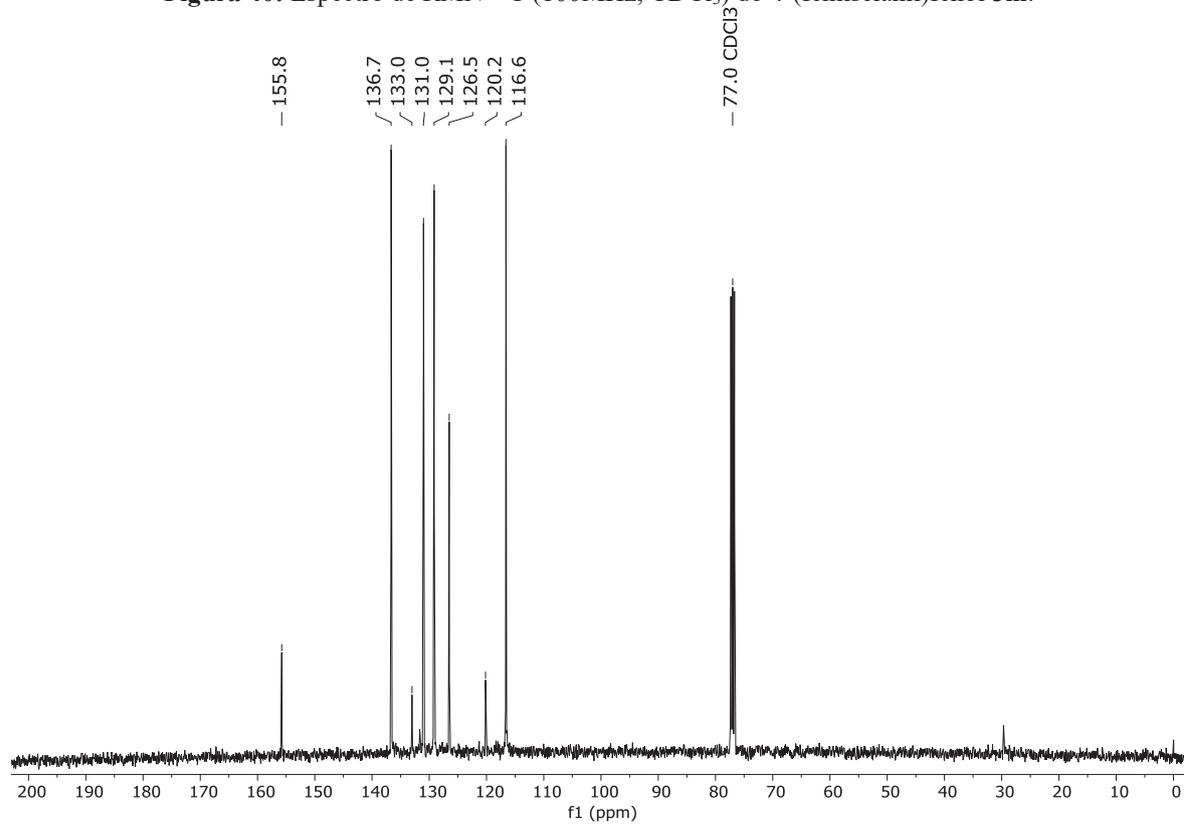
**Figura 38:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanyl)naftalen-2-amino **31**.

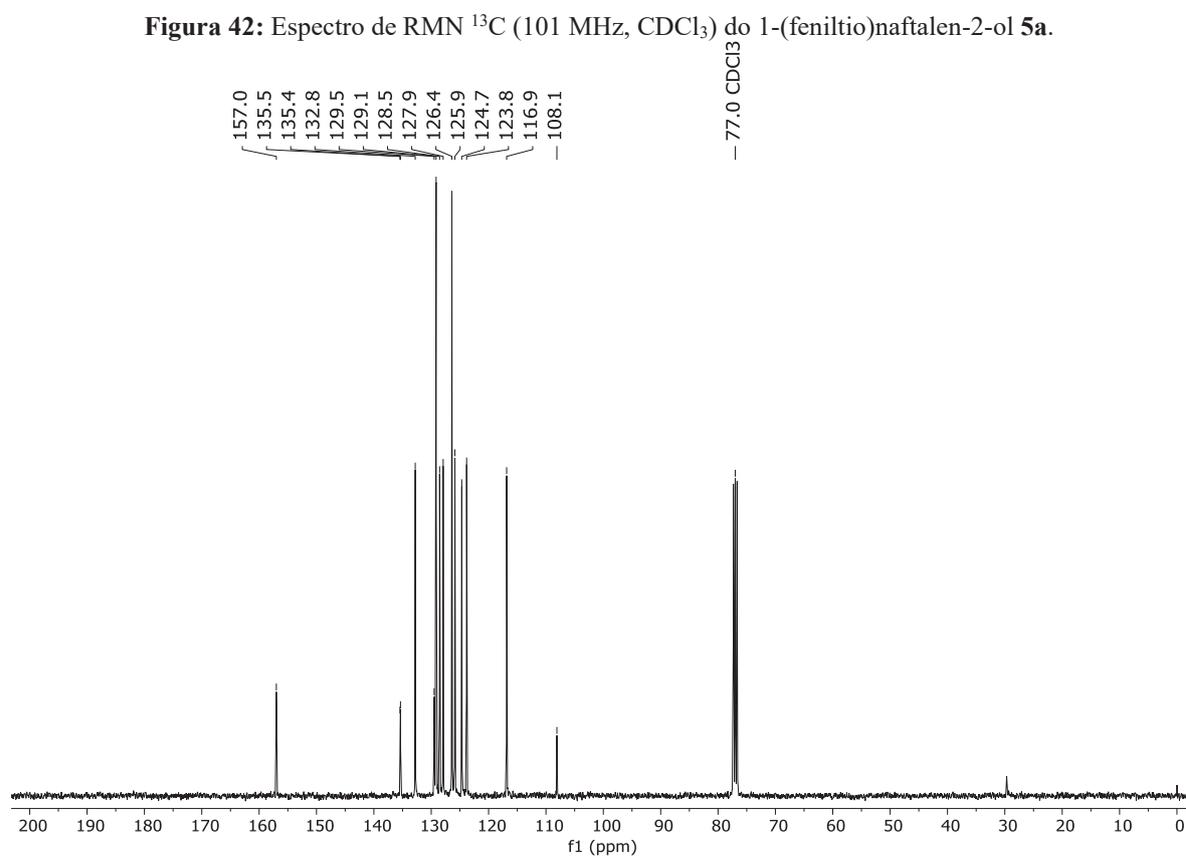
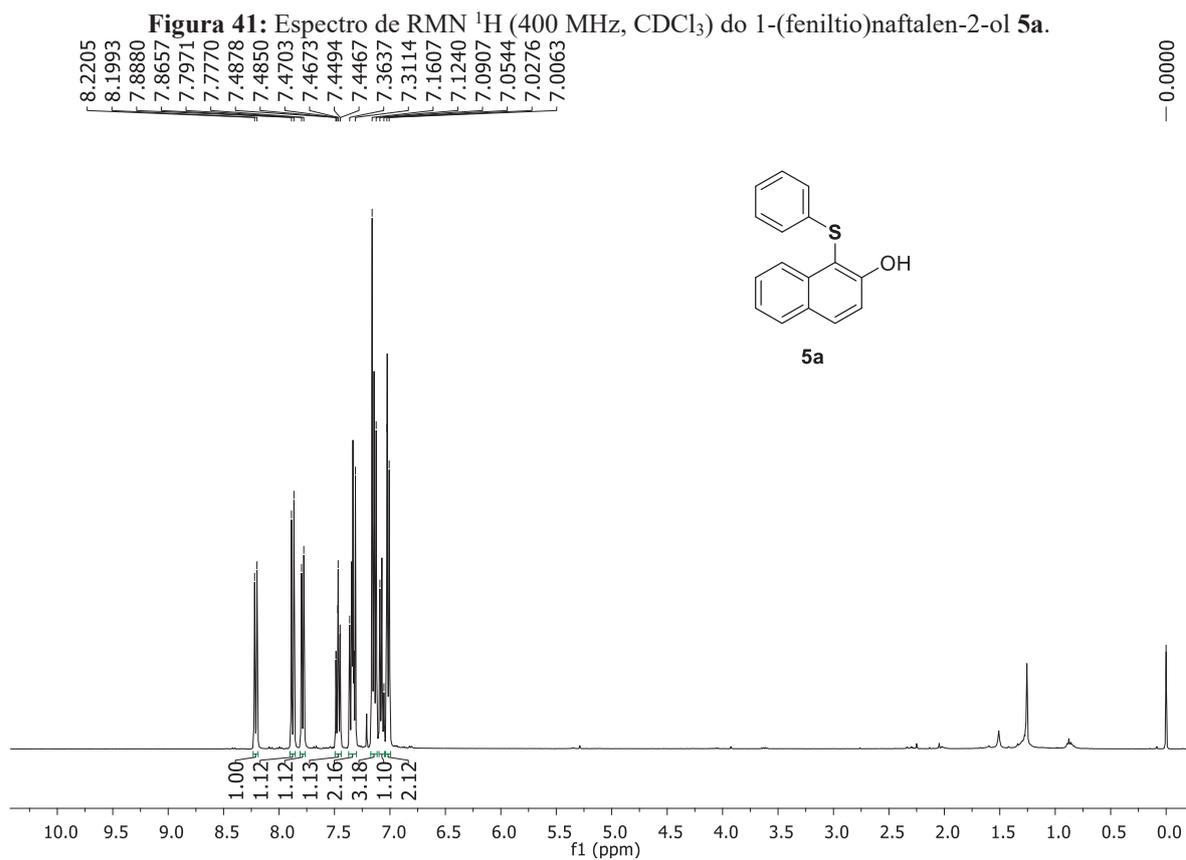


**Figura 39:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-(fenilselani)fenol **3m**.

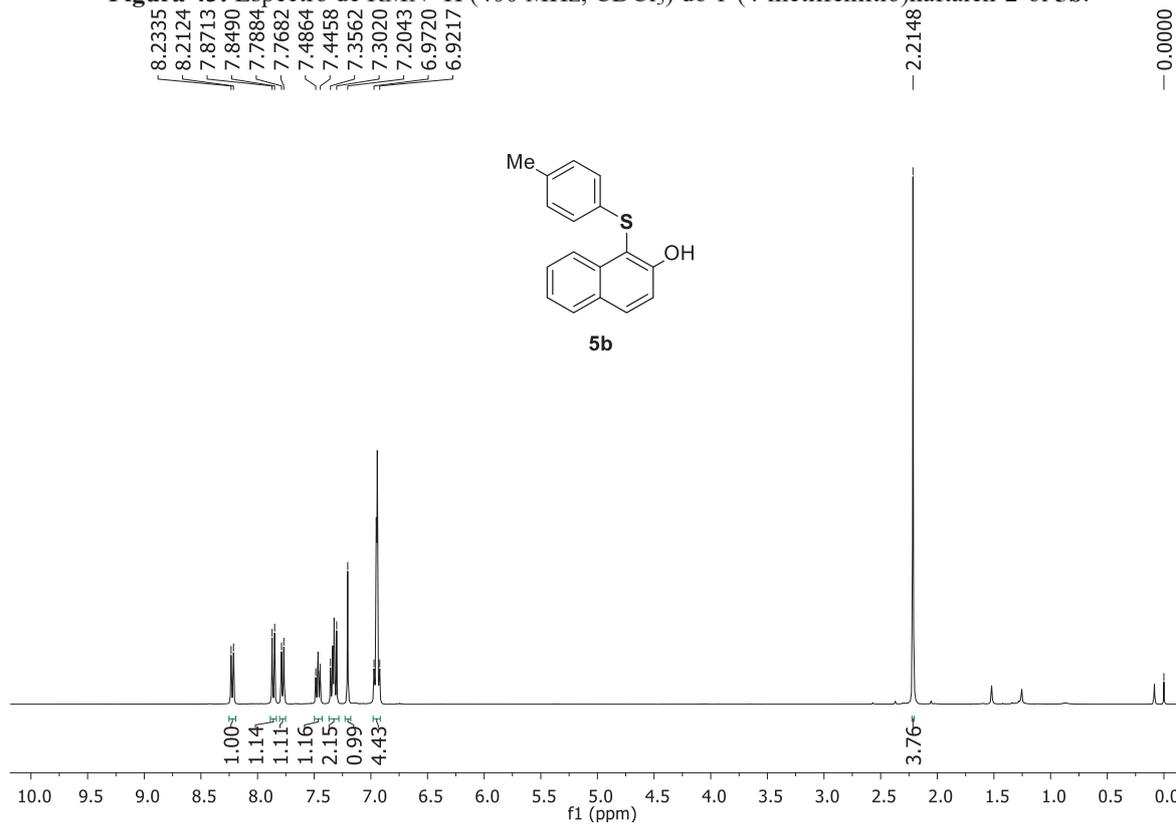


**Figura 40:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-(fenilselani)fenol **3m**.

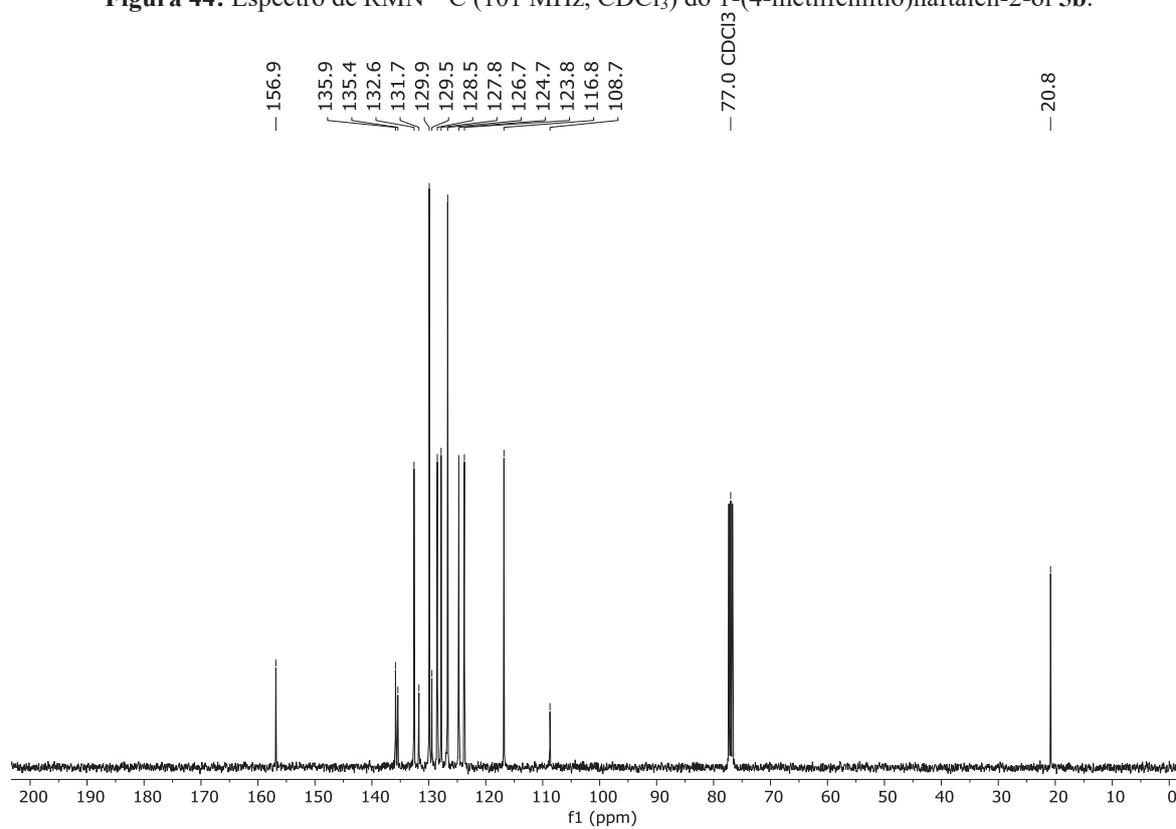


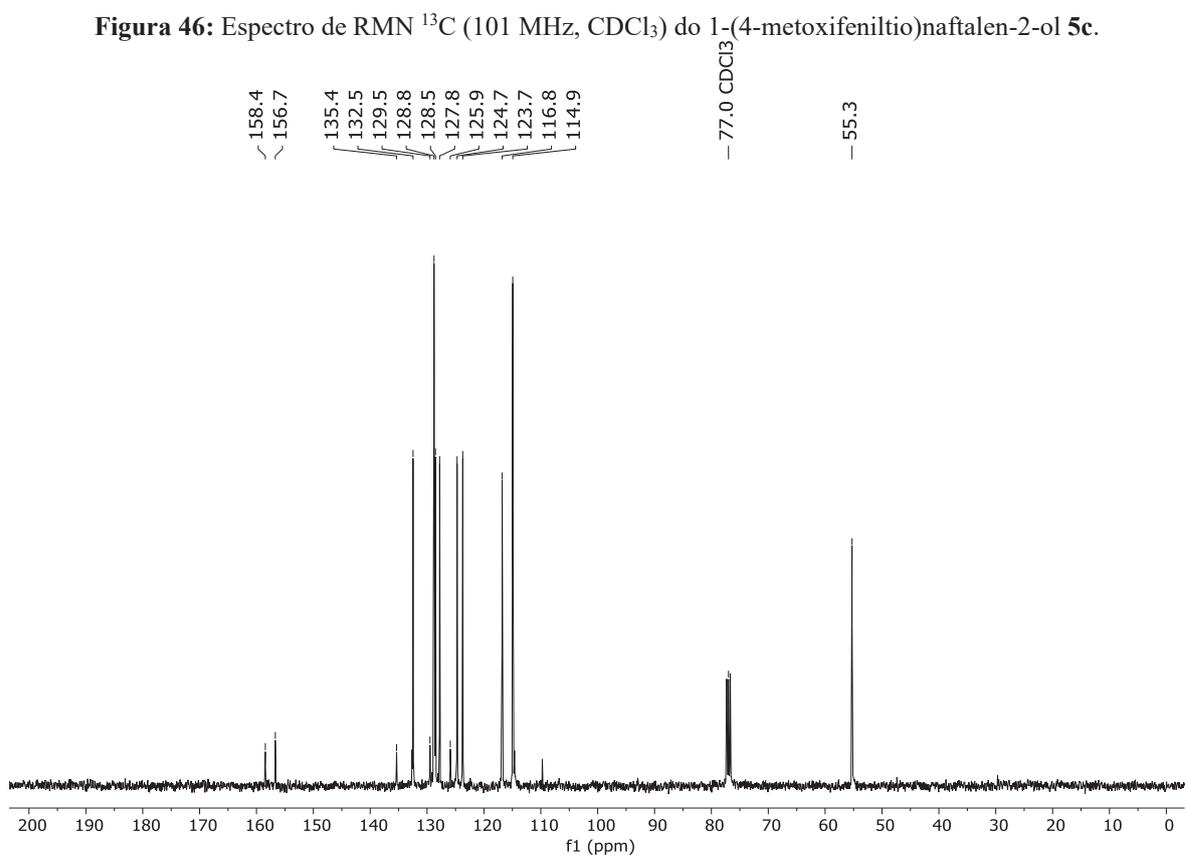
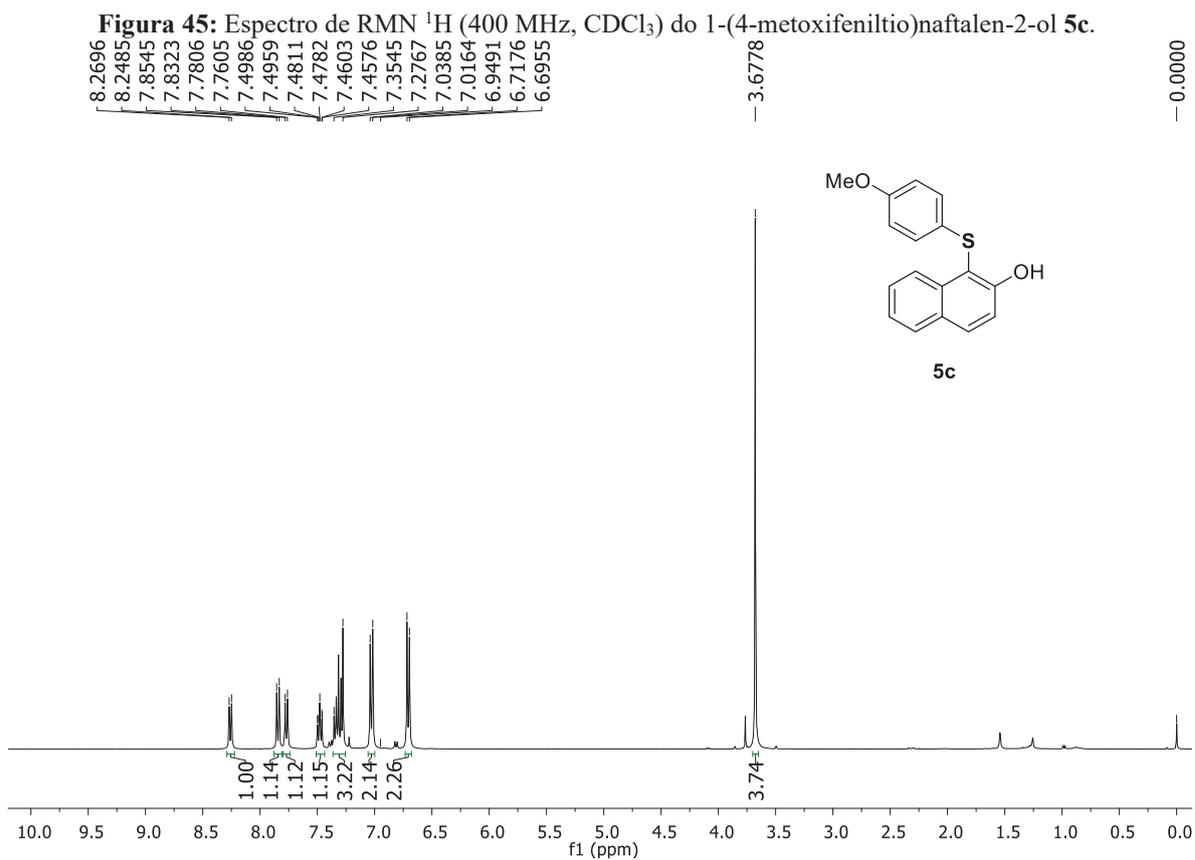


**Figura 43:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-metilfeniltio)naftalen-2-ol **5b**.

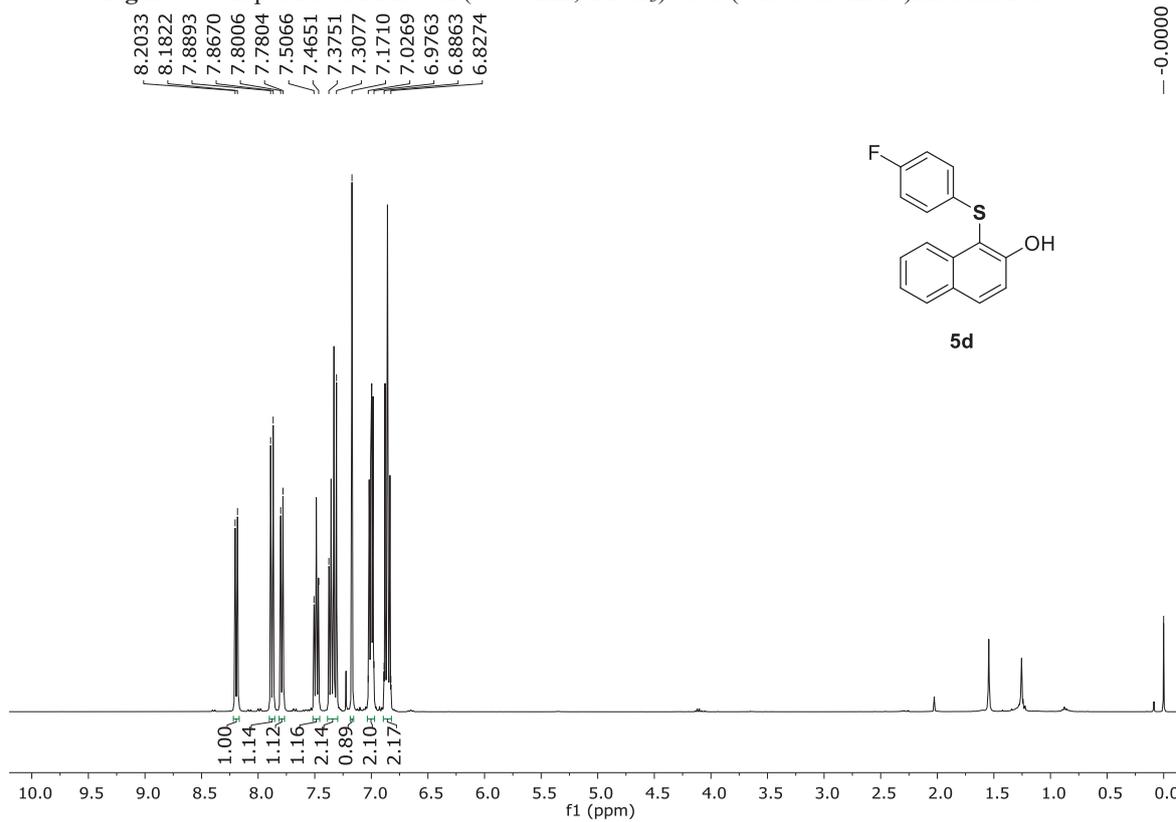


**Figura 44:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-metilfeniltio)naftalen-2-ol **5b**.

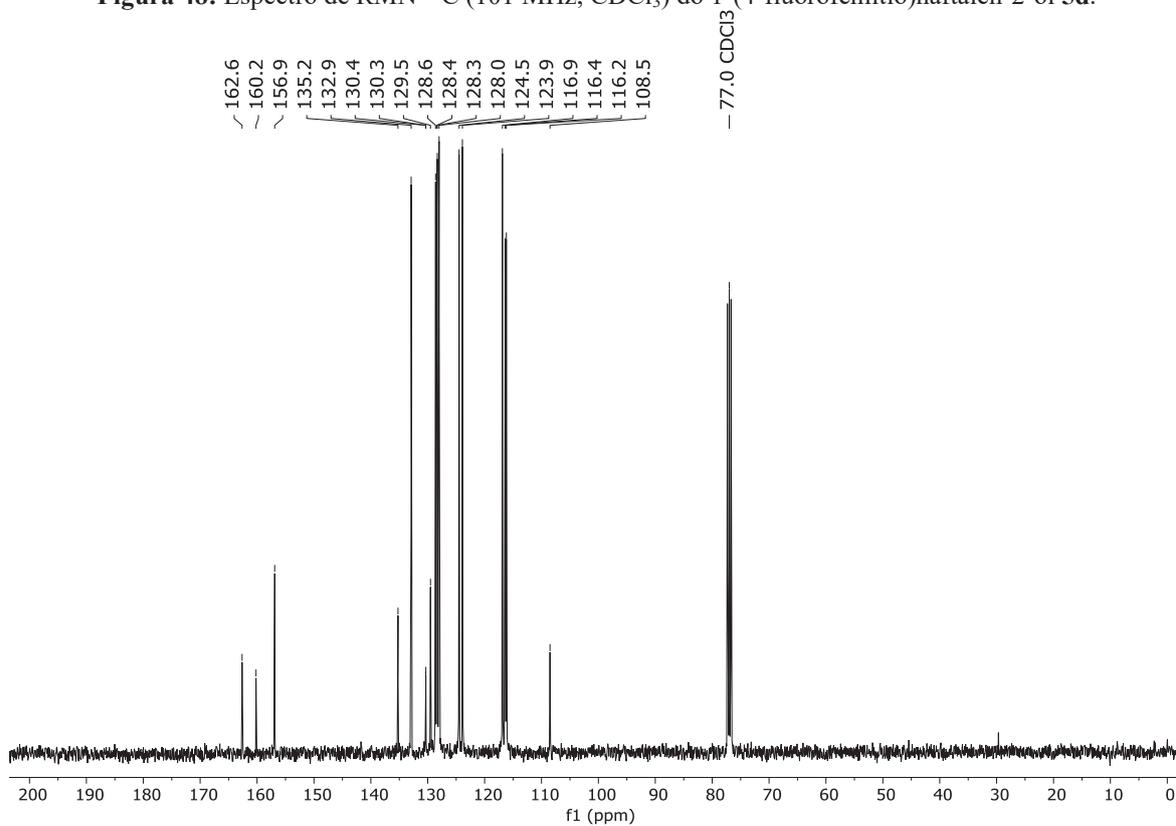




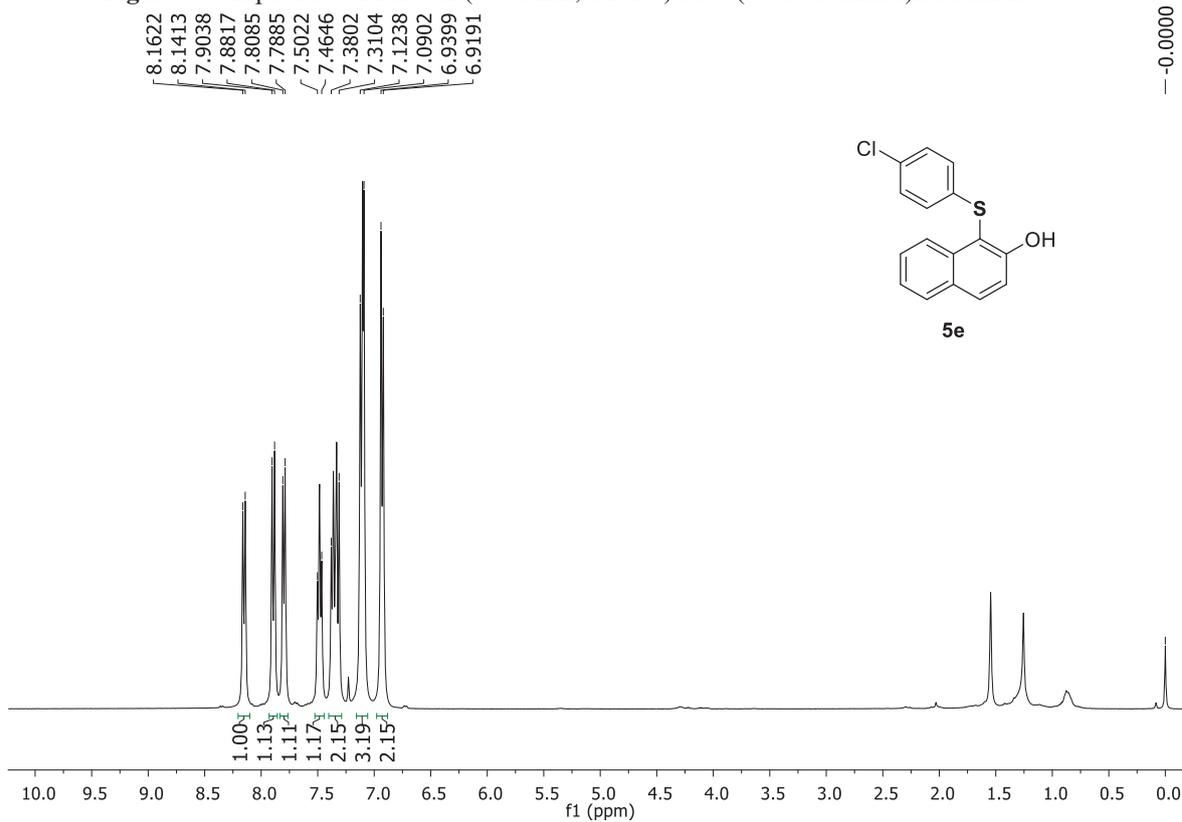
**Figura 47:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-fluorofeniltio)naftalen-2-ol **5d**.



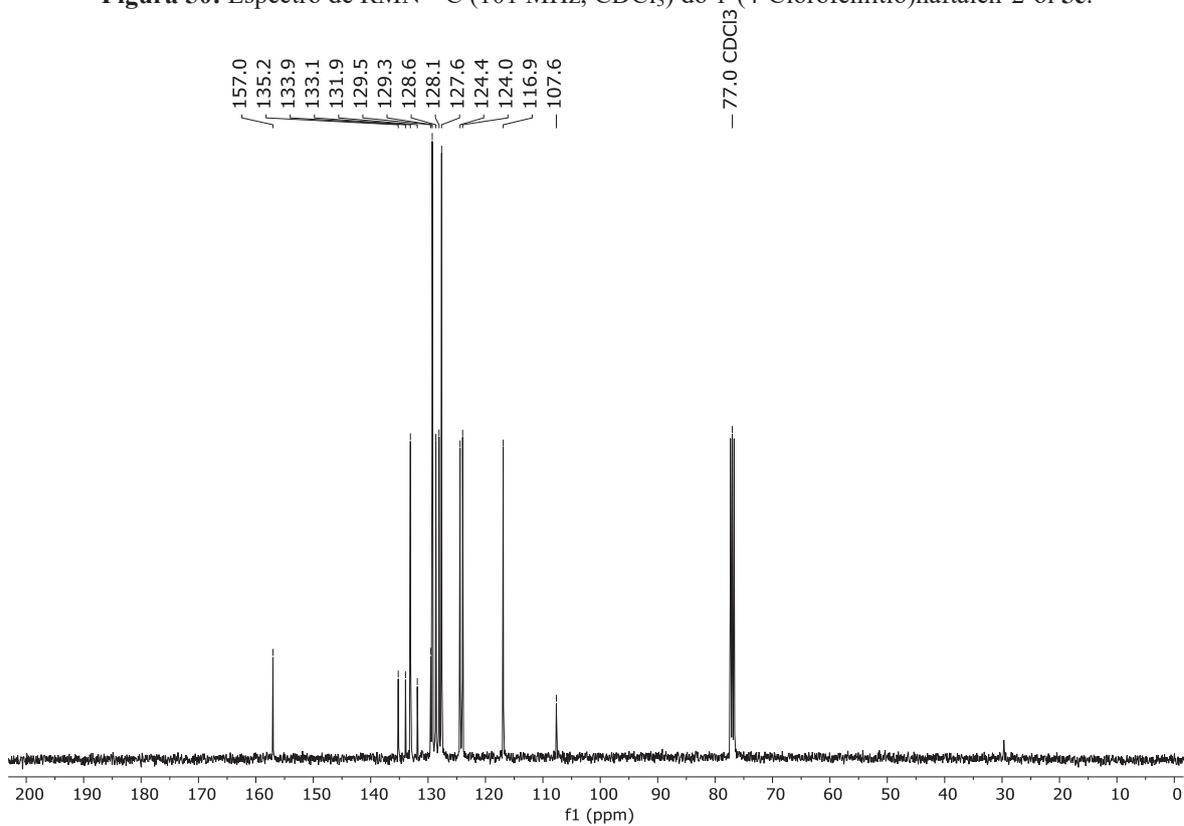
**Figura 48:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-fluorofeniltio)naftalen-2-ol **5d**.



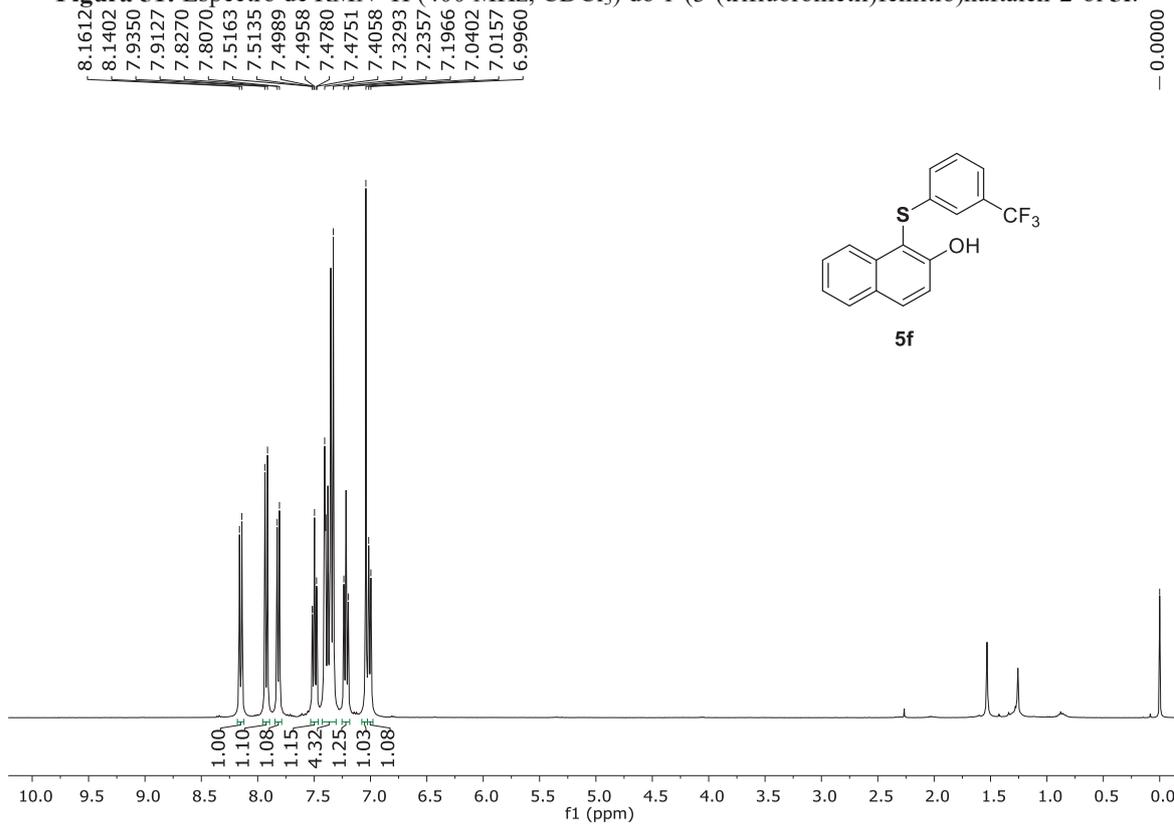
**Figura 49:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-Clorofeniltio)naftalen-2-ol **5e**.



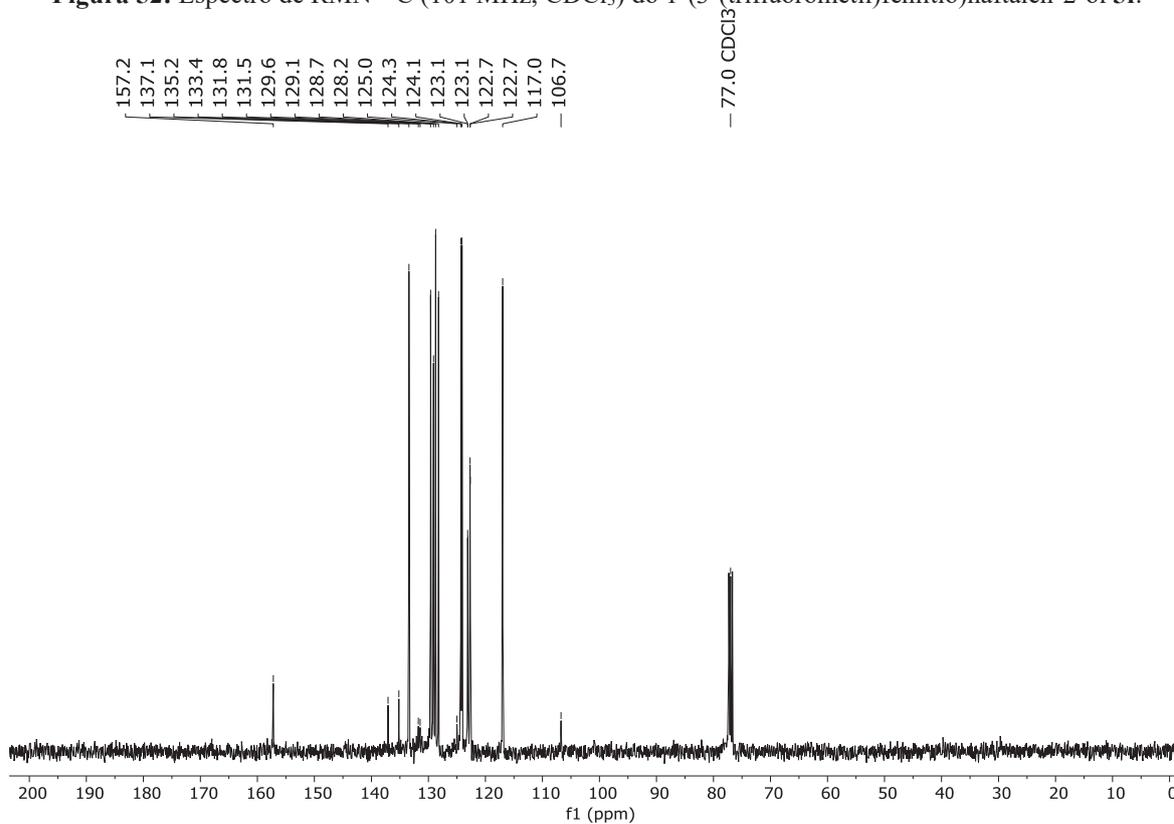
**Figura 50:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(4-Clorofeniltio)naftalen-2-ol **5e**.



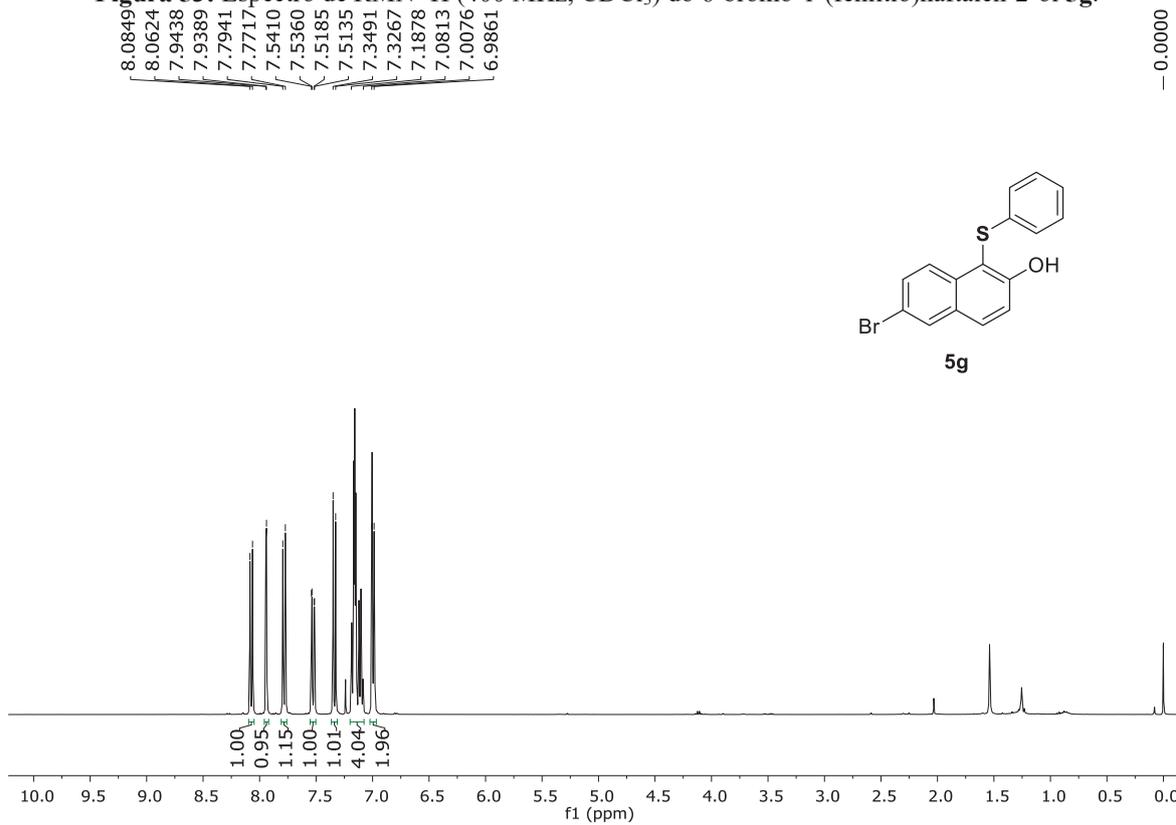
**Figura 51:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(3-(trifluorometil)feniltio)naftalen-2-ol **5f**.



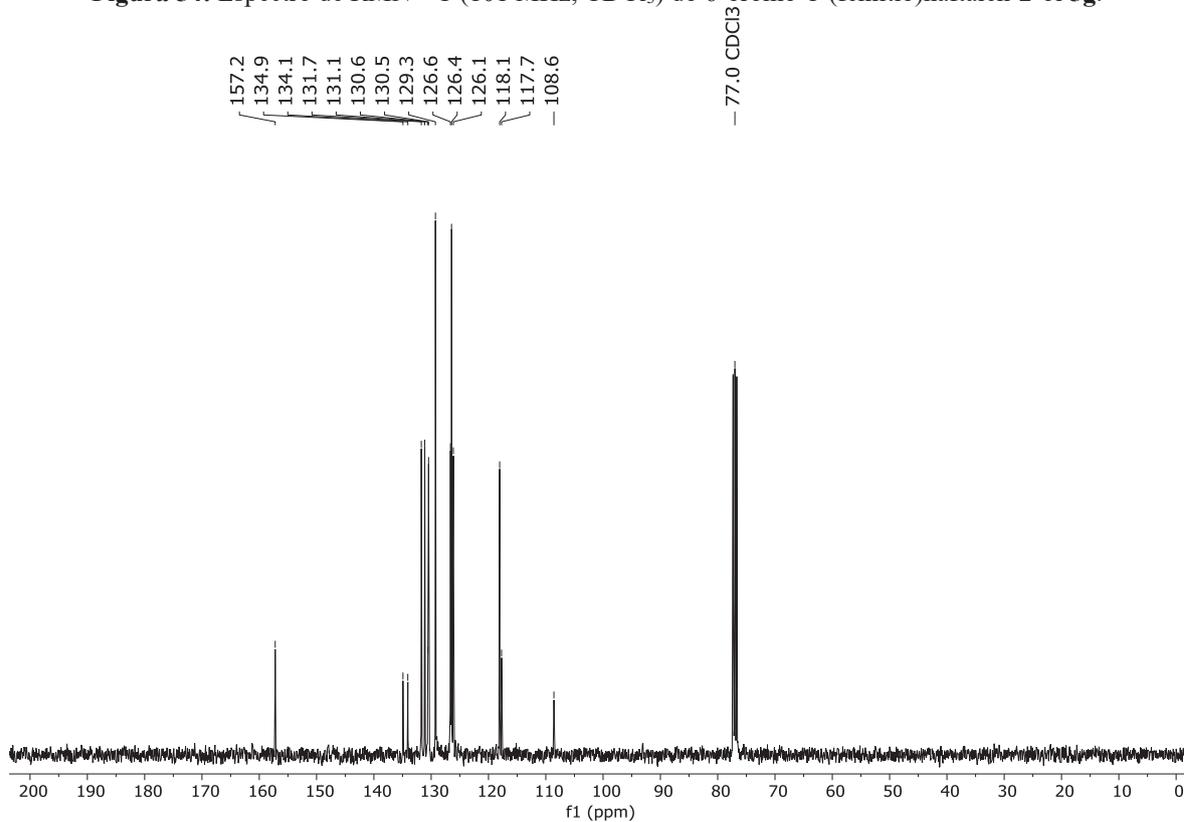
**Figura 52:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(3-(trifluorometil)feniltio)naftalen-2-ol **5f**.



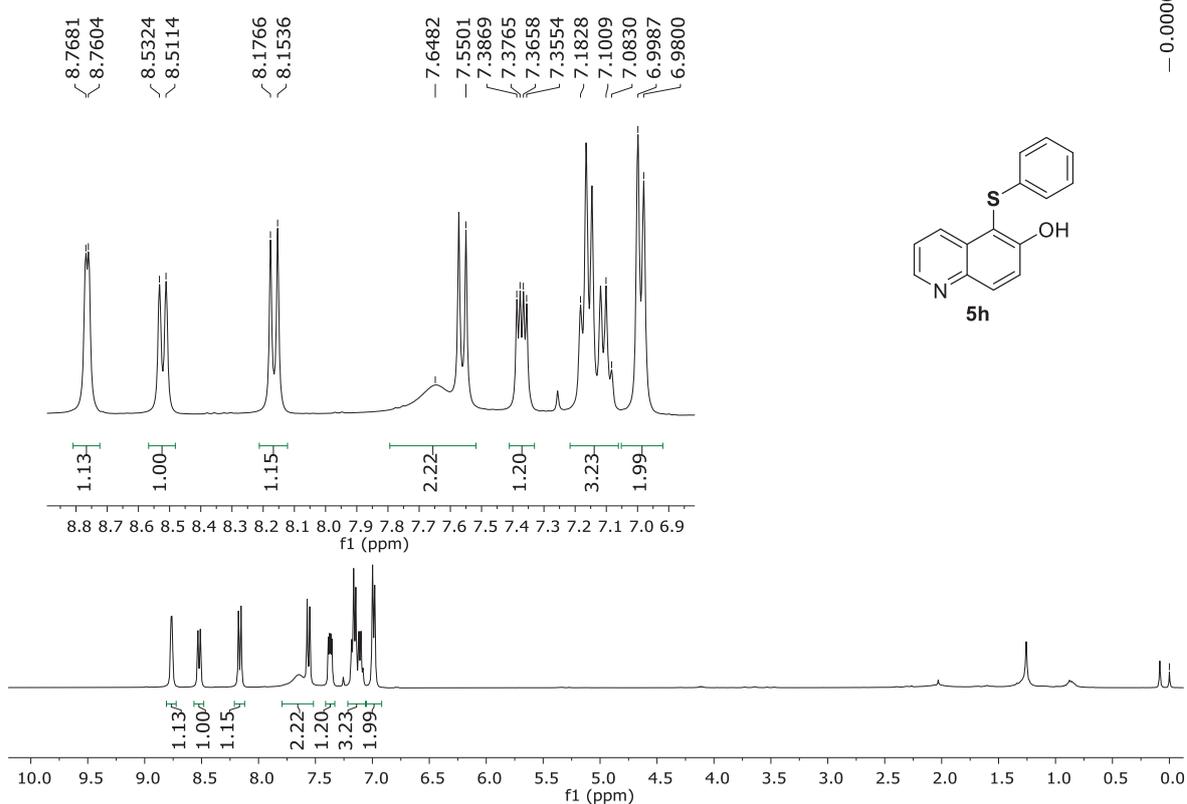
**Figura 53:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 6-bromo-1-(feniltio)naftalen-2-ol **5g**.



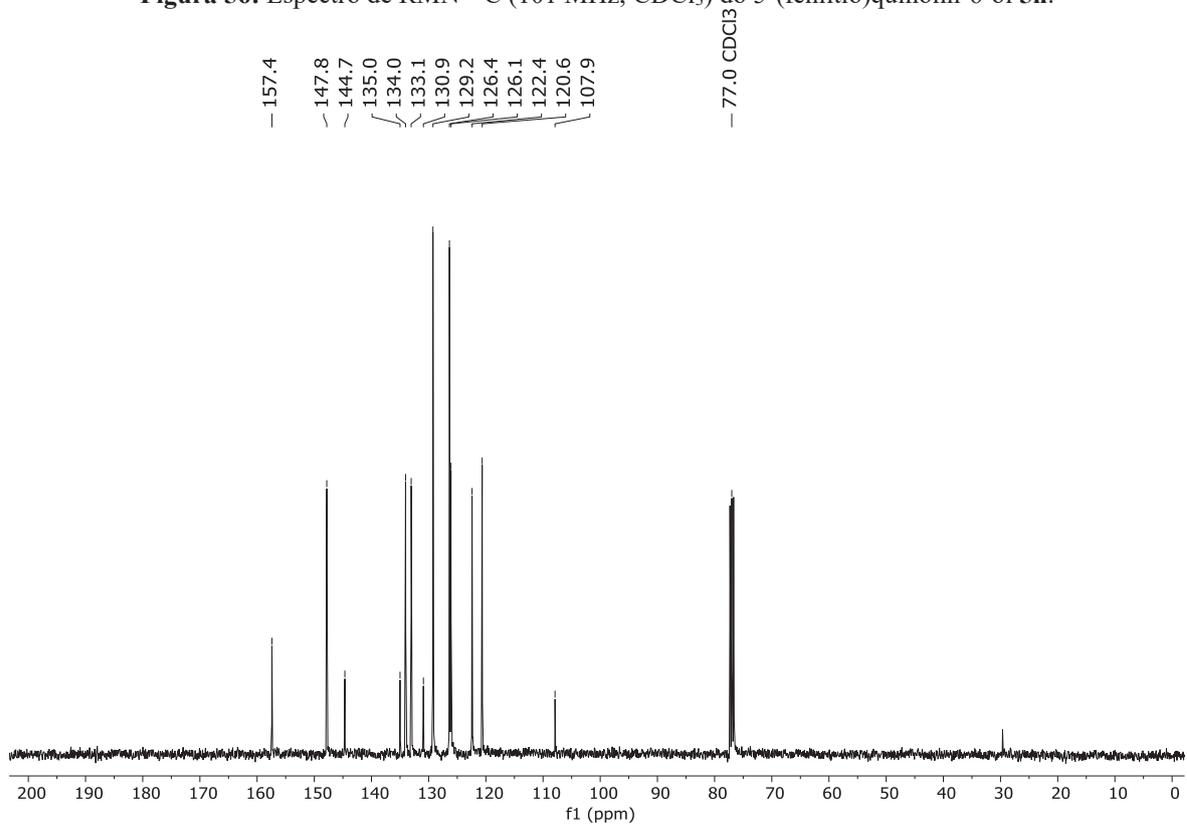
**Figura 54:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 6-bromo-1-(feniltio)naftalen-2-ol **5g**.



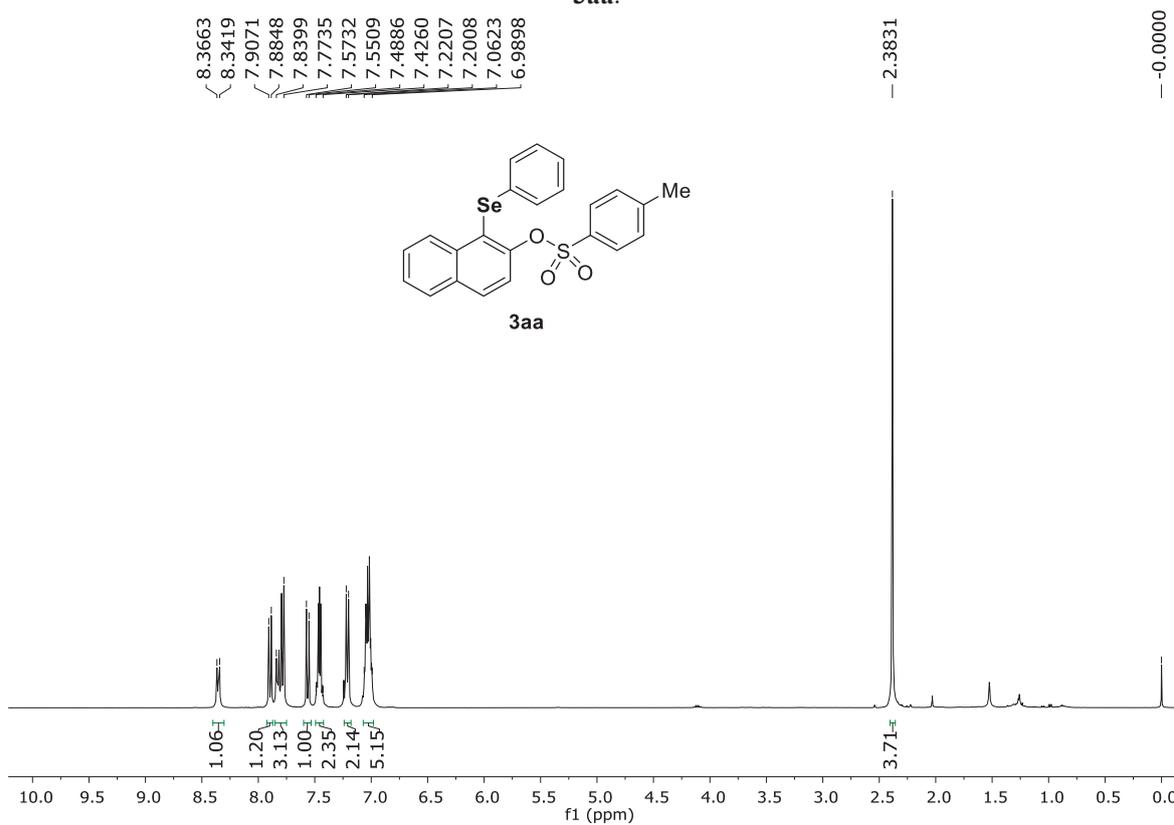
**Figura 55:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-(feniltio)quinolin-6-ol **5h**.



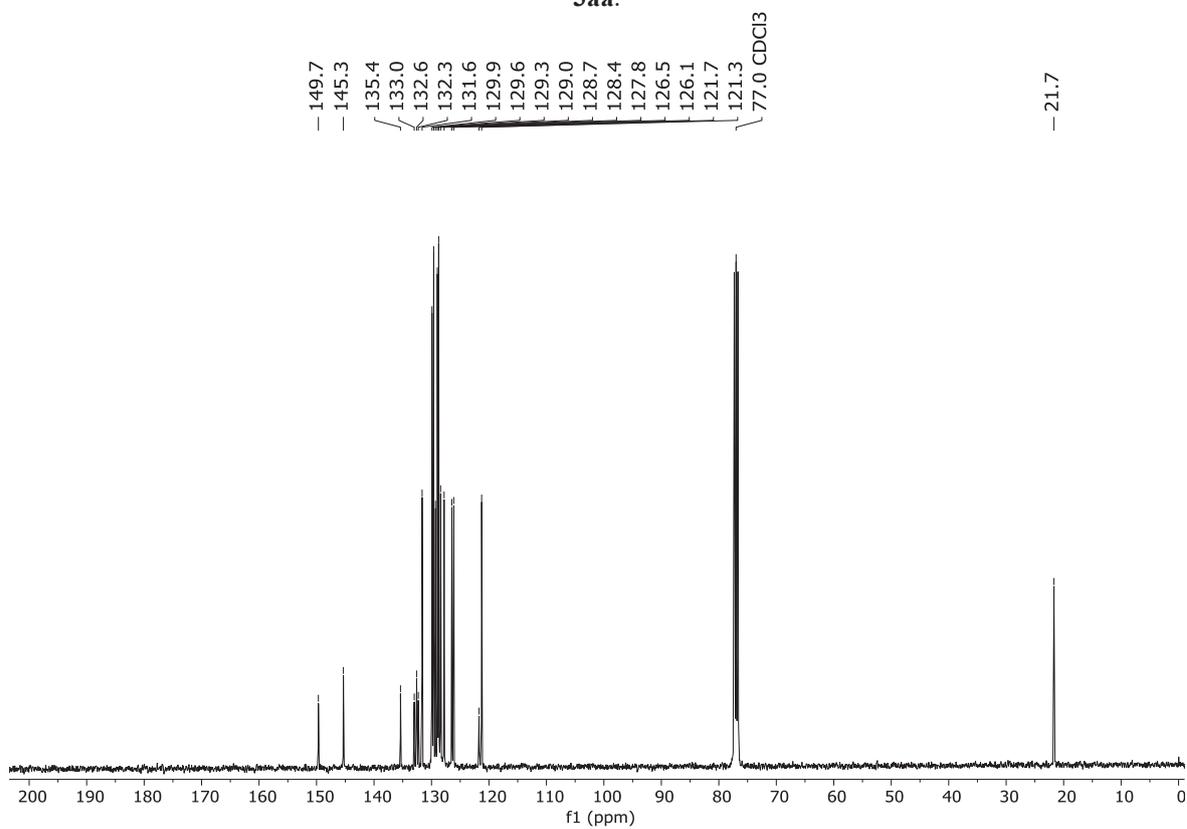
**Figura 56:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-(feniltio)quinolin-6-ol **5h**.



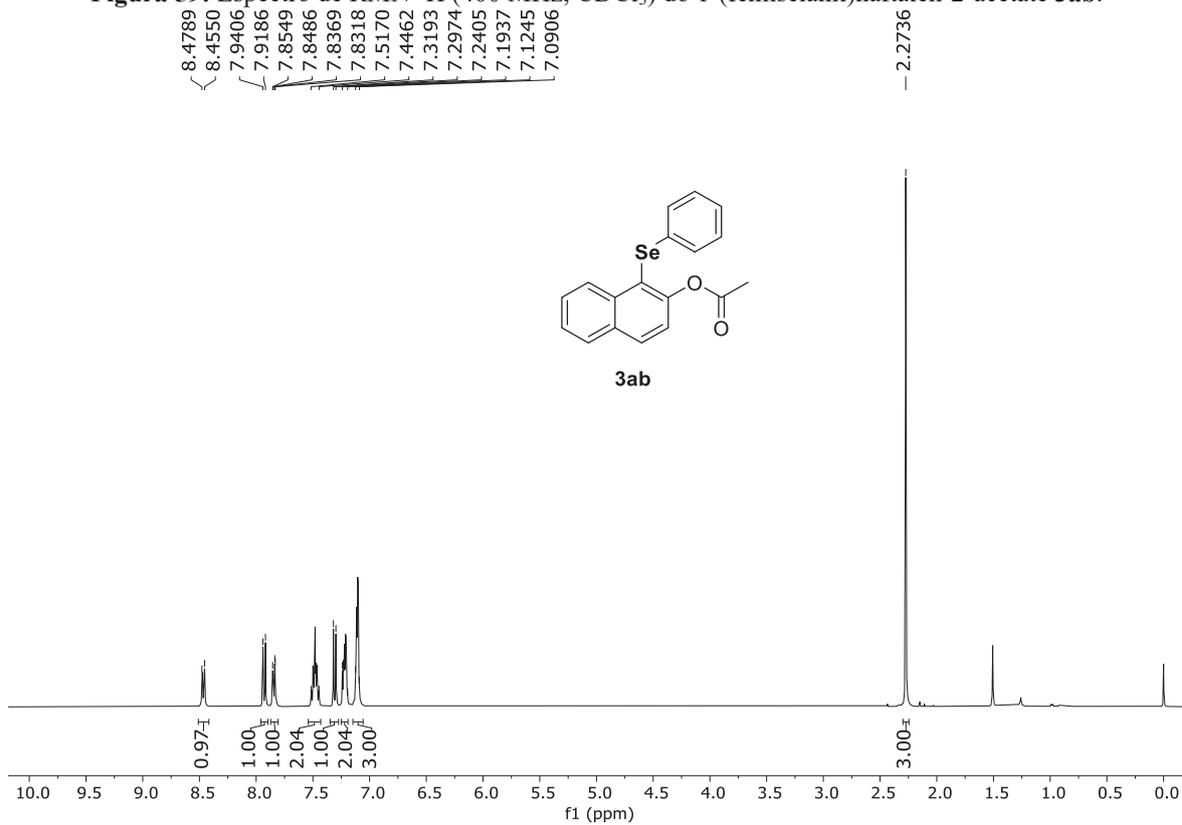
**Figura 57:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanil)naftalen-2-(4-metilbenzeno)sulfonato **3aa**.



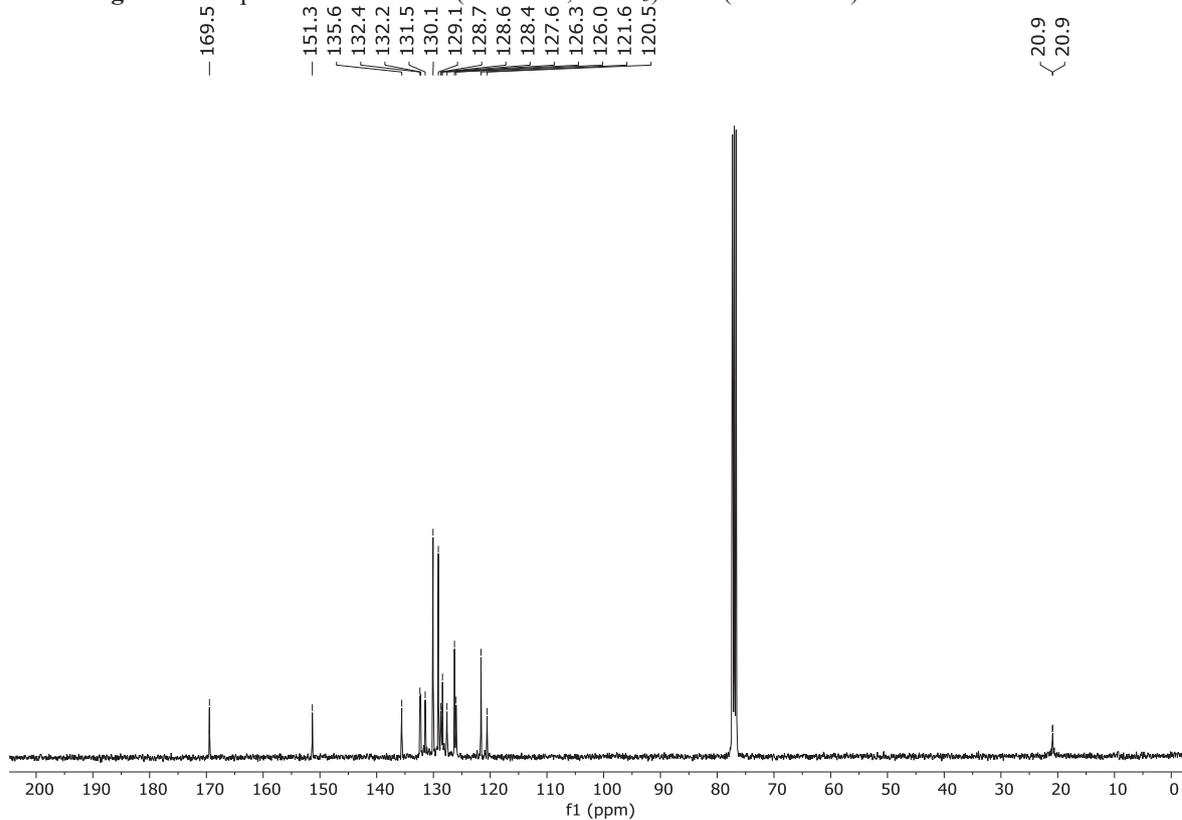
**Figura 58:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanil)naftalen-2-(4-metilbenzeno)sulfonato **3aa**.



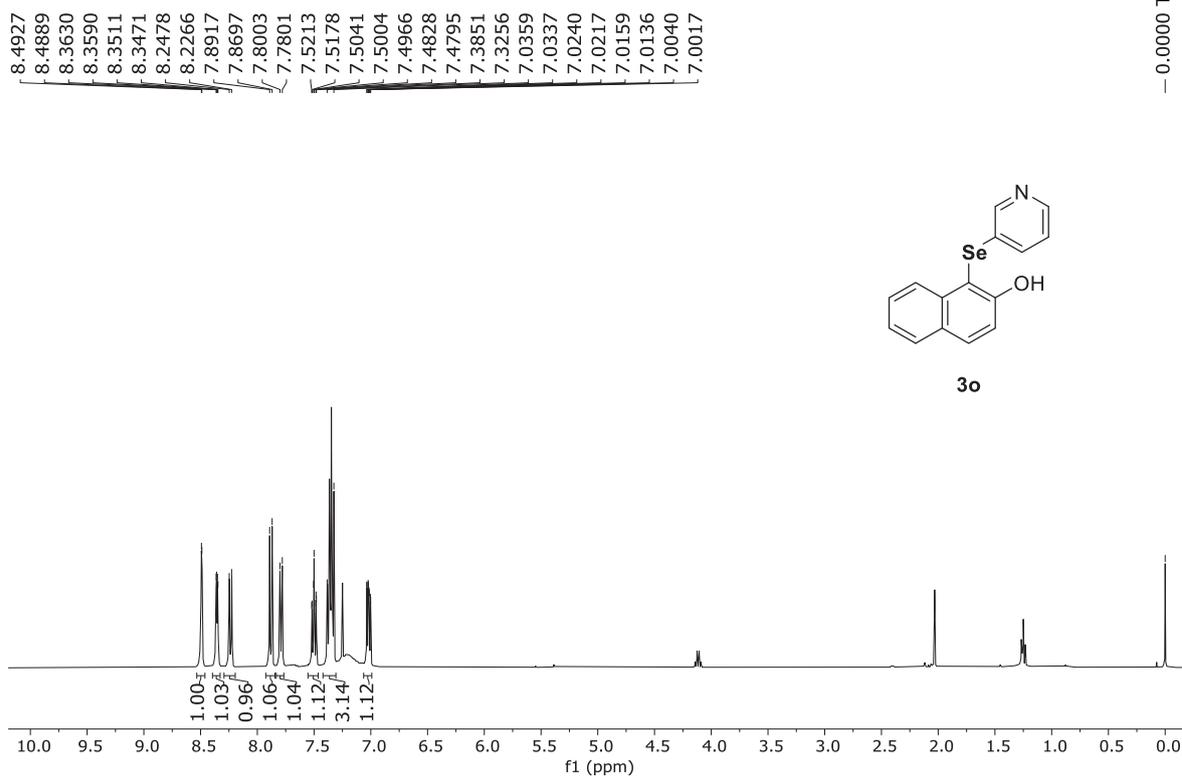
**Figura 59:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanyl)naftalen-2-acetate **3ab**.



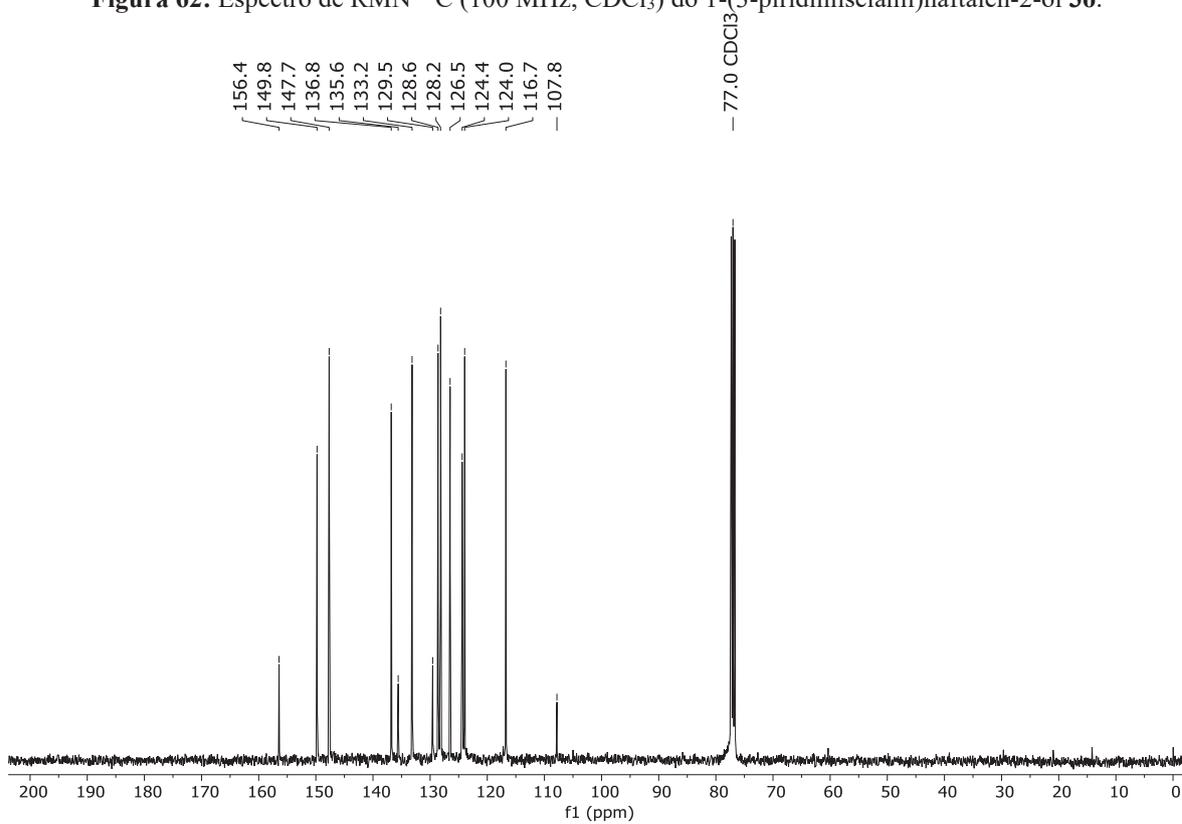
**Figura 60:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(fenilselanyl)naftalen-2-acetate **3ab**.



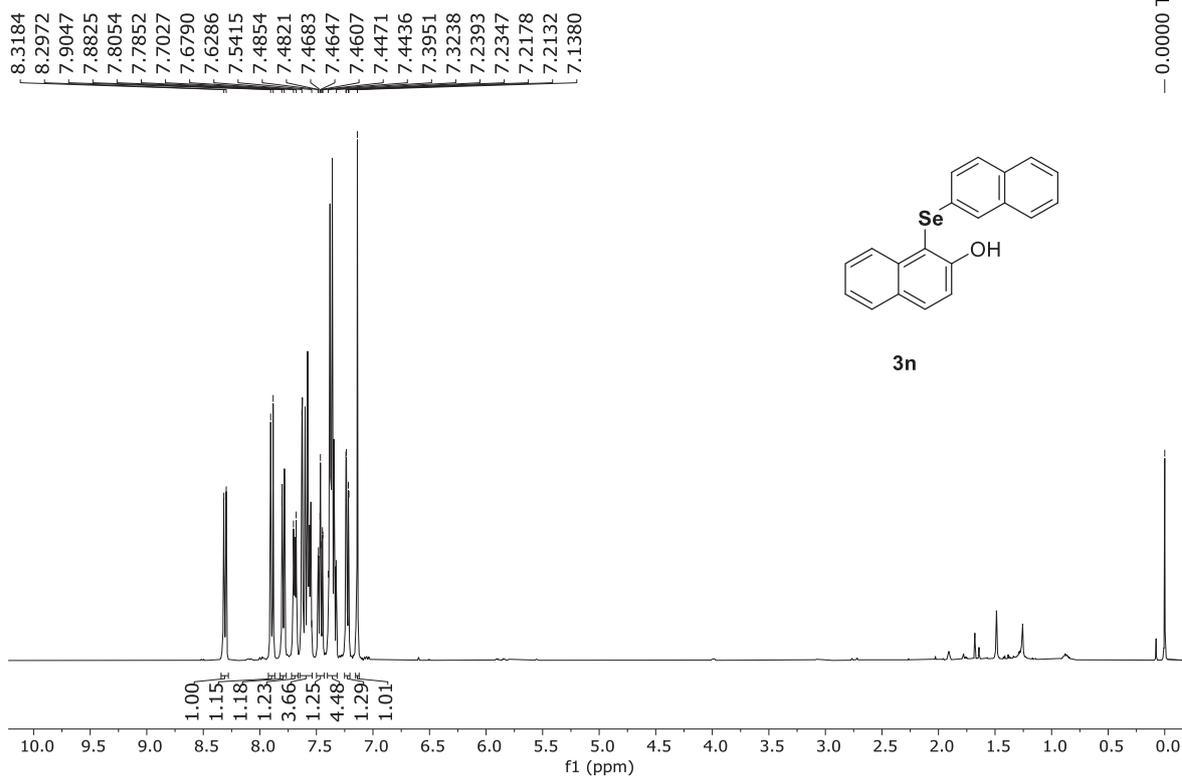
**Figura 61:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(3-piridinilselanil)naftalen-2-ol **3o**.



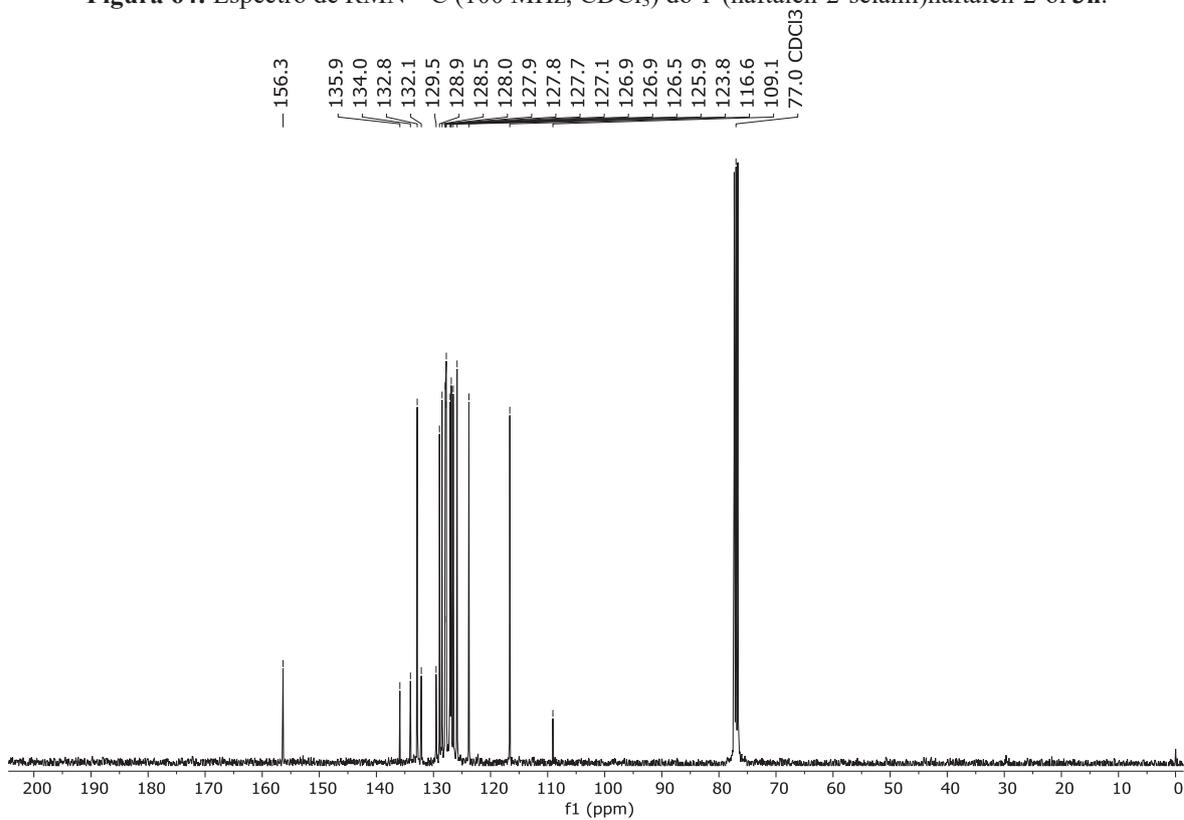
**Figura 62:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(3-piridinilselanil)naftalen-2-ol **3o**.

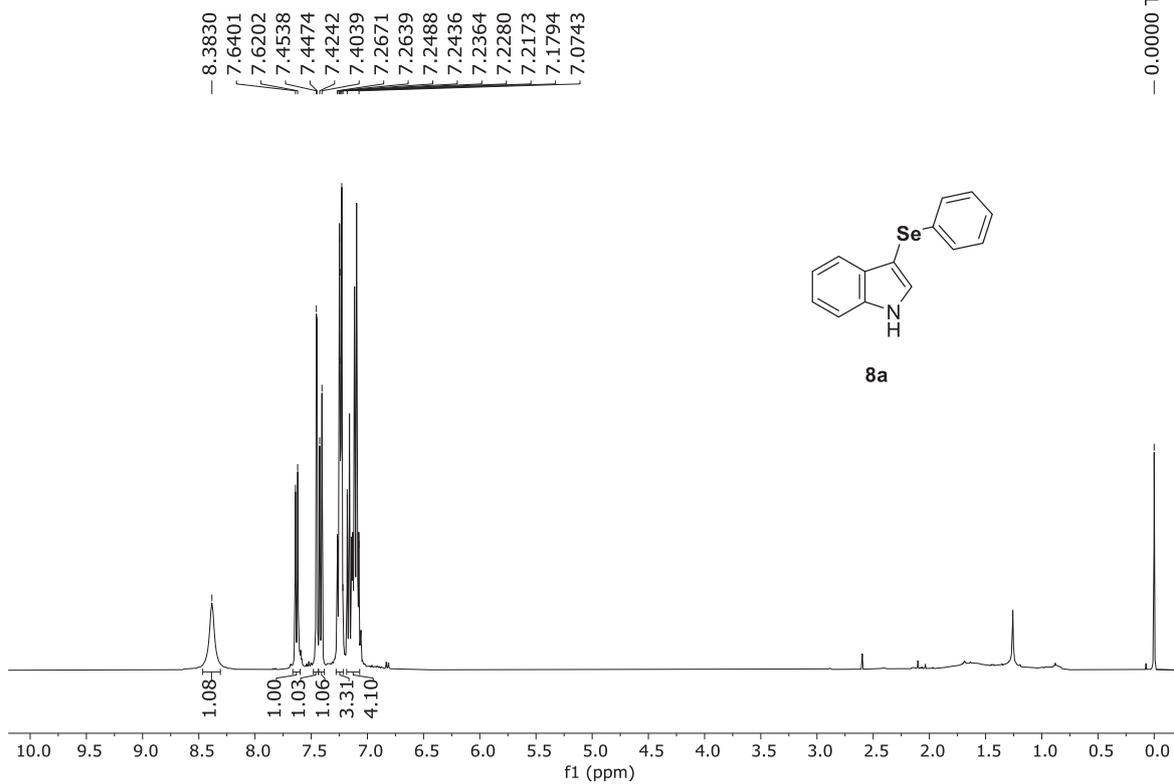
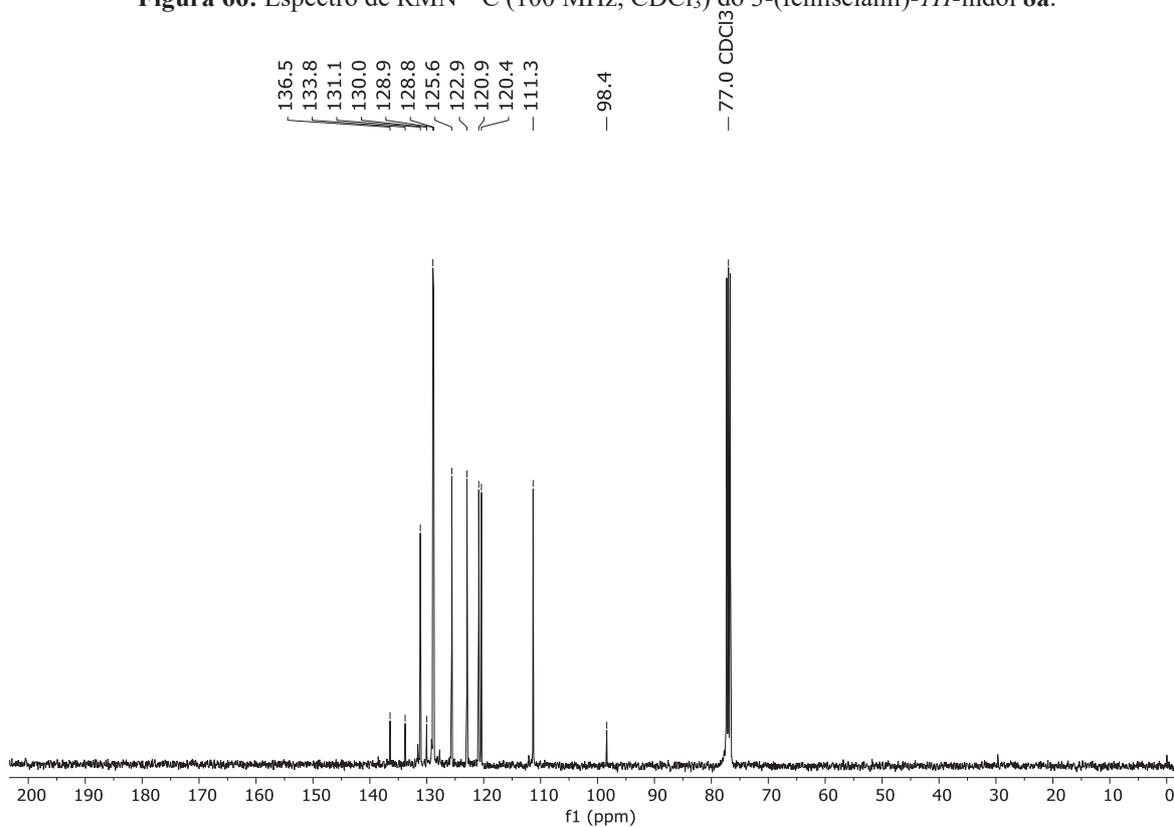


**Figura 63:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(naftalen-2-selanyl)naftalen-2-ol **3n**.



**Figura 64:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-(naftalen-2-selanyl)naftalen-2-ol **3n**.



**Figura 65:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3-(fenilselanyl)-*1H*-indol **8a**.**Figura 66:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3-(fenilselanyl)-*1H*-indol **8a**.

## REFERÊNCIAS

- 1- BOOTH, G. Naphthalene Derivatives. Em **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. p.671–723, 2012. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- 2- WIRTH, T. **Organoselenium Chemistry**. 2<sup>o</sup> ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012.
- 3- DEVILLANOVA, F. A. **Handbook of Chalcogen Chemistry : new perspectives in sulfur, selenium and tellurium**. Chambridge: The Royal Society of Chemistry, 2007.
- 4- PETRAGNANI, N.; STEFANI, H. A. **Tellurium in Organic Synthesis**. Oxford: Elsevier, 2007.
- 5- LENARDÃO, E. J.; SANCINETO, L.; SANTI, C. **New frontiers in organoselenium compounds**. Cham: Spring, 2018.
- 6- PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; PANATIERI, R. B. Synthesis of vinyl selenides. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 3, p. 1177–1301, 2009.
- 7- MUGESH, G.; DU MONT, W. W.; SIES, H. Chemistry of biologically important synthetic organoselenium compounds. **Chemical Reviews**, v. 101, n. 7, p. 2125–2179, 2001.
- 8- GODOI, B.; SCHUMACHER, R. F.; ZENI, G. Synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes containing heteroatom. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 4, p. 2937–2980, 2011.
- 9- NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255–6285, 2004.
- 10- DE SOUZA, D.; MARIANO, D. O. C.; NEDEL, F.; et al. New organochalcogen multitarget drug: Synthesis and antioxidant and antitumoral activities of chalcogenozidovudine derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 8, p. 3329–3339, 2015.
- 11- BARBOSA, N. V.; NOGUEIRA, C. W.; NOGARA, P. A.; et al. Organoselenium compounds as mimics of selenoproteins and thiol modifier agents. **Metallomics**, v. 9, n. 12, p. 1703–1734, 2017. Royal Society of Chemistry.
- 12- DOERING, M.; BA, L. A.; LILIENTHAL, N.; et al. Synthesis and selective anticancer activity of organochalcogen based redox catalysts. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 19, p. 6954–6963, 2010.
- 13- NAKAZAWA, T.; XU, J.; NISHIKAWA, T.; et al. Lissoclibadins 4-7, polysulfur aromatic alkaloids from the Indonesian ascidian *Lissoclinum* cf. *badium*. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 3, p. 439–442, 2007.
- 14- GINGRAS, M.; CHABRE, Y. M.; ROY, M.; ROY, R. How do multivalent glycodendrimers benefit from sulfur chemistry? **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 11, p.

4823–4841, 2013.

15- CROUCH, D. J.; SKABARA, P. J.; LOHR, J. E.; et al. Thiophene and selenophene copolymers incorporating fluorinated phenylene units in the main chain: Synthesis, characterization, and application in organic field-effect transistors. **Chemistry of Materials**, v. 17, n. 26, p. 6567–6578, 2005.

16- KIM, B.; YEOM, H. R.; YUN, M. H.; KIM, J. Y.; YANG, C. to Lower of the Bandgap for Efficient Polymer Solar Cells. **Macromolecules**, v. 45, p. 8658–8664, 2012.

17- LIN, L. Y.; LU, C. W.; HUANG, W. C.; et al. New A-A-D-A-A-type electron donors for small molecule organic solar cells. **Organic Letters**, v. 13, n. 18, p. 4962–4965, 2011.

18 - YANG, Y. S.; YASUDA, T.; KAKIZOE, H.; et al. High performance organic field-effect transistors based on single-crystal microribbons and microsheets of solution-processed dithieno[3,2-b:2',3'-d]thiophene derivatives. **Chemical Communications**, v. 49, n. 58, p. 6483–6485, 2013.

19- KIM, C.; CHEN, M. C.; CHIANG, Y. J.; et al. Functionalized dithieno[2,3-b:3',2'-d]thiophenes (DTTs) for organic thin-film transistors. **Organic Electronics**, v. 11, n. 5, p. 801–813, 2010. Elsevier B.V.

20- YAMADA, K.; OKAMOTO, T.; KUDOH, K.; et al. Single-crystal field-effect transistors of benzoannulated fused oligothiophenes and oligoselenophenes. **Applied Physics Letters**, v. 90, n. 7, p. 10–13, 2007.

21- SHIMIZU, Y.; OIKAWA, K.; NAKAYAMA, K. I.; GUILLON, D. Mesophase semiconductors in field effect transistors. **Journal of Materials Chemistry**, v. 17, n. 40, p. 4223–4229, 2007.

22- HOEBEN, F. J. M.; JONKHEIJM, P.; MEIJER, E. W.; SCHENNING, A. P. H. J. About supramolecular assemblies of  $\pi$ -conjugated systems. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 4, p. 1491–1546, 2005.

23- HAID, S.; MISHRA, A.; UHRICH, C.; PFEI, M.; PETER, B. Dicyanovinylene-Substituted Selenophene  $\Lambda$  Thiophene Co-oligomers for Small-Molecule Organic Solar Cells. **Chemistry of Materials**, v. 23, p. 4435–4444, 2011.

24- OKAMOTO, T.; KUDOH, K.; WAKAMIYA, A.; YAMAGUCHI, S. General synthesis of thiophene and selenophene-based heteroacenes. **Organic Letters**, v. 7, n. 23, p. 5301–5304, 2005.

25- HOLLINGER, J.; JAHNKE, A. A.; COOMBS, N.; SEFEROS, D. S. Controlling phase separation and optical properties in conjugated polymers through selenophene-thiophene copolymerization. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 25, p. 8546–8547, 2010.

26 - KRONEMEIJER, A. J.; GILI, E.; SHAHID, M.; et al. A selenophene-based low-bandgap donor-acceptor polymer leading to fast ambipolar logic. **Advanced Materials**, v. 24, n. 12, p. 1558–1565, 2012.

- 27- 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. 6724–6746, 2013.
- 28- KAUR, M.; YANG, D. S.; SHIN, J.; et al. A novel tellurophene-containing conjugated polymer with a dithiophenyl diketopyrrolopyrrole unit for use in organic thin film transistors. **Chemical Communications**, v. 49, n. 48, p. 5495–5497, 2013.
- 29- MCCORMICK, T. M.; JAHNKE, A. A.; LOUGH, A. J.; SEFEROS, D. S. Tellurophenes with delocalized  $\pi$ -systems and their extended valence adducts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 7, p. 3542–3548, 2012.
- 30- ALVES, M. R. DE A.; CALADO, H. D. R.; MATENCIO, T.; DONNICI, C. L. Oligômeros e polímeros derivados do tiofeno: síntese e aplicações. **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2165–2175, 2010.
- 31- KONDO, T.; MITSUDO, T. Metal-Catalyzed Carbon – Sulfur Bond Formation. **Chemical Reviews**, v. 100, p. 3205–3220, 2000.
- 32- LUO, D.; WU, G.; YANG, H.; et al. Copper-Catalyzed Three-Component Reaction for Regioselective Aryl- and Heteroarylselenation of Indoles using Selenium Powder. **Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 11, p. 4485–4493, 2016.
- 33- CHEN, C. K.; CHEN, Y. W.; LIN, C. H.; LIN, H. P.; LEE, C. F. Synthesis of CuO on mesoporous silica and its applications for coupling reactions of thiols with aryl iodides. **Chemical Communications**, v. 46, n. 2, p. 282–284, 2010.
- 34- FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, M. A.; SHEN, Q.; HARTWIG, J. F. A general and long-lived catalyst for the palladium-catalyzed coupling of aryl halides with thiols. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 7, p. 2180–2181, 2006.
- 35- FERREIRA, N. L.; AZEREDO, J. B.; FIORENTIN, B. L.; BRAGA, A. L. Synthesis of 3-Selenylindoles under Ecofriendly Conditions. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 5070–5074, 2015.
- 36- YU, Y.; ZHOU, Y.; SONG, Z.; LIANG, G. An efficient t-BuOK promoted C3-chalcogenylation of indoles with dichalcogenides. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, p. 4958–4962, 2018. Royal Society of Chemistry.
- 37- RAJESHA, G.; MAHADEVAN, K. M.; SATYANARAYAN, N. D.; NAIK, S. B. Synthesis, Antibacterial, and Analgesic Activity of Novel 4-Hydroxy-3- (phenylthio)-2H-chromen-2-ones and 4-Hydroxy-3-[imidazol/tetrazolo-2-yl]thio]-2H-chromen-2-ones. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 186, n. May 2012, p. 1733–1743, 2011.
- 38- FANG, G.; BI, X. Silver-catalysed reactions of alkynes: recent advances. **Chemical Society Reviews**, v. 44, p. 8124–8173, 2015. Royal Society of Chemistry.
- 39- CLARKE, A. K.; HO, H. E.; ROSSI-ASHTON, J. A.; TAYLOR, R. J. K.; UNSWORTH, W. P. Indole Synthesis Using Silver Catalysis. **Chemistry An Asian Journal**, v. 14, p. 1900–1911, 2019.

- 40- HE, C.; HAO, J.; XU, H.; et al. Heteroaromatic imidazo[1,2-a]pyridines synthesis from C–H/N–H oxidative cross-coupling/cyclization. **Chemical Communications**, v. 48, n. 90, p. 11073–11075, 2012.
- 41- PELLISSIER, H. Enantioselective Silver-Catalyzed Transformations. **Chemical Reviews**, v. 116, p. 14968–14917, 2016.
- 42- GOGOI, P.; GOGOI, S. R.; KALITA, M.; BARMAN, P. Silver Ion Mediated In Situ Synthesis of Mixed Diaryl Sulfides from Diaryl Disulfides. **Synlett**, v. 24, p. 873–877, 2013.
- 43- MIYAURA, N.; YAMADA, K.; SUZUKI, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. **Tetrahedron Letters**, v. 20, n. 36, p. 3437–3440, 1979.
- 44- MIYAURA, N.; SUZUKI, A. Stereoselective Synthesis of Arylated (E) -Alkenes by the Reaction of Alk-1 -enylboranes with Aryl Halides in the Presence of Palladium Catalyst. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, , n. 866, p. 866–867, 1979.
- 45- LENG, T.; WU, G.; ZHOU, Y.-B.; et al. Silver-Catalyzed One-Pot Three-Component Selective Synthesis of  $\beta$ -Hydroxy Selenides. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 360, n. 22, p. 4336–4340, 2018.
- 46- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2<sup>o</sup> ed. Oxford: Oxford University Press, 2012.
- 47- TYMAN, J. H. P. **Synthetic and Natural Phenols**. New York: Elsevier, 1996.
- 48- RE, P. DA; PRIMOFIORE, G. P.; BERTELLI, A.  $\beta$ -Adrenergic Blocking Agents of the Chromone and Xanthone Groups. II. Propranolol Type Derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 8, p. 868–869, 1972.
- 49- SHETTY, H. U.; NELSON, W. L. Chemical and Stereochemical Aspects of Propranolol Metabolism. Diastereomeric 1-(1-Hydroxy-2-propylamino)-3-(1-naphthoxy)-2-propanols Produced by Rat Liver Microsomal  $\omega$ -Hydroxylation. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 29, n. 10, p. 2004–2008, 1986.
- 50- HELLBERG, M. R.; NAMIL, A.; DELGADO, P.; et al. Novel esters and amides of nonsteroidal antiinflammatory carboxylic acids as antioxidants and antiproliferative agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 2, p. 267–276, 1999.
- 51- RAUTIO, J.; NEVALAINEN, T.; TAIPALE, H.; et al. Synthesis and in vitro evaluation of novel morpholinyl- and methylpiperazinylacyloxyalkyl prodrugs of 2-(6-methoxy,2-naphthyl)propionic acid (naproxen) for topical drug delivery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 8, p. 1489–1494, 2000.
- 52- SARIGOL, D.; UZGOREN-BARAN, A.; TEL, B. C.; et al. Novel thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles derived from naproxen with analgesic/anti-inflammatory properties: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 10, p. 2518–2528, 2015.
- 53- SHAH, N. K.; SHAH, N. M.; PATEL, M. P.; PATEL, R. G. Synthesis of 2-amino-4H-

chromene derivatives under microwave irradiation and their antimicrobial activity. **Journal of Chemical Sciences**, v. 125, n. 3, p. 525–530, 2013.

54- HALLOCK, Y. F.; MANFREDI, K. P.; BLUNT, J. W.; et al. Korupensamines A–D, Novel Antimalarial Alkaloids from *Ancistrocladus korupensis*. **Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 21, p. 6349–6355, 1994.

55- ARAÚJO, M. J.; BOM, J.; CAPELA, R.; et al. Imidazolidin-4-one derivatives of primaquine as novel transmission-blocking antimalarials. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 3, p. 888–892, 2005.

56- SALAS, P. F.; HERRMANN, C.; ORVIG, C. Metalloantimalarials. **Chemical Reviews**, v. 113, n. 5, p. 3450–3492, 2013.

57- BOYD, M. R.; HALLOCK, Y. F.; CARDELLINA, J. H.; et al. Anti-HIV Michellamines from *Ancistrocladus korupensis*. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 12, p. 1740–1745, 1994.

58- FERNANDO, D.; RODRIGO, C.; RAJAPAKSE, S. Primaquine in vivax malaria: an update and review on management issues. **Malaria Journal**, v. 10, n. 1, p. 351, 2011.

59- BARRETT-BEE, K. J.; LANE, A. C.; TURNER, R. W. The mode of antifungal action of tolnaftate. **Medical Mycology**, v. 24, n. 2, p. 155–160, 1986.

60- BLUMENTHAL, K. G.; PARKER, R. A.; SHENOY, E. S.; WALENSKY, R. P. Improving Clinical Outcomes in Patients With Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Reported Penicillin Allergy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 5, p. 741–749, 2015.

61- FINCH, R. G.; GREENWOOD, D.; NORRBY, S. R.; WHITLEY, R. J. **Antibiotic and Chemotherapy**. 9<sup>o</sup> ed. Elsevier, 2010.

62- MURILLO PULGARÍN, J. A.; GARCÍA BERMEJO, L. F.; SÁNCHEZ-FERRER ROBLES, I.; BECEDAS RODRÍGUEZ, S. Simultaneous Determination of Plant Growth Regulators 1-Naphthylacetic Acid and 2-Naphthoxyacetic Acid in Fruit and Vegetable Samples by Room Temperature Phosphorescence. **Phytochemical Analysis**, v. 23, n. 3, p. 214–221, 2012.

63- WEISS, T.; BRÜNING, T.; BOLT, H. M. Dephenylation of the Rubber Chemical N - Phenyl-2-Naphthylamine to Carcinogenic 2-Naphthylamine: A Classical Problem Revisited. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 37, n. 7, p. 553–566, 2007.

64- SERJEANT, E. P.; DEMPSEY, B. **Ionisation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution (IUPAC chemical data series)**. New York: New York: Pergamon Press, 1979.

65- BHATTACHARYYA, D.; HAMRIN, C. E.; NORTHEY, R. P. Oxidation of Hazardous Organics in a Two-Phase Fluorocarbon-Water System. **Hazardous Waste and Hazardous Materials**, v. 3, n. 4, p. 405–427, 1986. New York: New York: Pergamon Press.

66- LIDE, D. R. **CRC Handbook of Chemistry and Physics**. 83<sup>o</sup> ed. Boca Raton: CRC Press, 2003.

- 67- BORDWELL, F. G. Equilibrium Acidities in Dimethyl Sulfoxide Solution. **Accounts of Chemical Research**, v. 21, n. 12, p. 456–463, 1988.
- 68- MOWERY, D. F. Nitration of Naphthol. **Journal of Chemical Education**, v. 59, n. 8, p. 689–690, 1982.
- 69- CHATTARAJ, P. K. **Chemical Reactivity Theory**. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis, 2009.
- 70- SREEKANTH, R.; PRASANTHKUMAR, K. P.; SUNIL PAUL, M. M.; ARAVIND, U. K.; ARAVINDAKUMAR, C. T. Oxidation reactions of 1- and 2-naphthols: An experimental and theoretical study. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 117, n. 44, p. 11261–11270, 2013.
- 71- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms**. 5<sup>o</sup> ed. New York: Springer, 2007.
- 72- GARCIA-ROSAS, J.; PETROZZI, S. Influence of Mixing on the Azo-Coupling of 1-Naphthol and Diazotized Aniline. **CHIMIA International Journal for Chemistry**, v. 44, n. 11, p. 366–368, 1990.
- 73- BOURNE, J. R.; HILBER, C.; TOVSTIGA, G. Kinetics of the Azo Coupling Reactions Between 1-Naphthol And Diazotised Sulphanilic Acid. **Chemical Engineering Communications**, v. 37, n. 1–6, p. 293–314, 1985.
- 74- CLAYDEN, J. **Organolithiums: Selectivity for Synthesis**. Amsterdam: Pergamon, 2002.
- 75- HECK, R. F. Arylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII Metal Derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 90, n. 20, p. 5518–5526, 1968.
- 76- HECK, K. F.; NOLLEY, J. P. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 37, n. 14, p. 2320–2322, 1972.
- 77- DIECK, A.; HECK, R. F. Organophosphinepalladium Complexes as Catalysts for Vinylic Hydrogen Substitution Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 96, n. 4, p. 1133–1136, 1974.
- 78- KING, A. O.; OKUKADO, N.; NEGISHI, E. Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, , n. 19, p. 683, 1977.
- 79- SONOGASHIRA, K.; TOHDA, Y.; HAGIHARA, N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 16, n. 50, p. 4467–4470, 1975.
- 80- KOELSCH, C. F. 6-Bromo-2-Naphthol. **Organic Syntheses**, v. 20, n. September, p. 18, 1940.

- 81- KUMAR, M. A.; ROHITHA, C. N.; KULKARNI, S. J.; NARENDER, N. Bromination of aromatic compounds using ammonium bromide and oxone®. **Synthesis**, , n. 10, p. 1629–1632, 2010.
- 82- KOZLOWSKI, M. C.; MORGAN, B. J.; LINTON, E. C. Total synthesis of chiral biaryl natural products by asymmetric biaryl coupling. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 11, p. 3193–3207, 2009.
- 83- WANG, H. Recent Advances in Asymmetric Oxidative Coupling of 2-Naphthol and its Derivatives. **Chirality**, v. 22, n. March 2010, p. 827–837, 2010.
- 84- KOCOVSKY, P.; VYSKOCIL, S.; SMRCINA, M. Non-Symmetrically Substituted 1,1'-Binaphthyls in Enantioselective Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 103, p. 3213–3245, 2003.
- 85- CHEN, Y.; YEKTA, S.; YUDIN, A. K. Modified BINOL ligands in asymmetric catalysis. **Chemical Reviews**, v. 103, n. 8, p. 3155–3211, 2003.
- 86- BERTHOD, M.; MIGNANI, G.; WOODWARD, G.; LEMAIRE, M. Modified BINAP: The how and the why. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 5, p. 1801–1836, 2005.
- 87- BRUNEL, J. M. BINOL: A versatile chiral reagent. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 3, p. 857–897, 2005.
- 88- NOYORI, R.; TOMINO, I.; TANIMOTO, Y.; NISHIZAWA, M. Asymmetric synthesis via axially dissymmetric molecules. 6. Rational designing of efficient chiral reducing agents. Highly enantioselective reduction of aromatic ketones by binaphthol-modified lithium aluminum hydride reagents. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, n. 22, p. 6709–6716, 1984.
- 89- NÖTH, H.; SCHLEGEL, A.; SUTER, M. A study of Noyori's reagent. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 621, n. 1–2, p. 231–241, 2001.
- 90- NISHIZAWA, M.; YAMADA, M.; NOYORI, R. Highly enantioselective reduction of alkynyl ketones by a binaphthol-modified aluminum hydride reagent. Asymmetric synthesis of some insect pheromones. **Tetrahedron Letters**, v. 22, n. 3, p. 247–250, 1981.
- 91- ZHOU, Y.; WANG, R.; XU, Z.; et al. Highly Enantioselective Phenylacetylene Additions to Ketones Catalyzed by (S)-BINOL–Ti Complex. **Organic Letters**, v. 6, n. 23, p. 4147–4149, 2004.
- 92- NISHIKORI, H.; YOSHIHARA, R.; HOSOMI, A. Optically Active Lithium-Alkoxide Catalyzed Asymmetric Reduction of Imines with Trimethoxyhydrosilane. **Synlett**, v. 4, n. 4, p. 0561–0563, 2003.
- 93- KAWATE, T.; NAKAGAWA, M.; KAKIKAWA, T.; HINO, T. Asymmetric reduction of imines with chiral dialkoxyboranes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 3, n. 2, p. 227–230, 1992.
- 94- DAIKAI, K.; KAMAURA, M.; INANAGA, J. Remarkable ligand effect on the enantioselectivity of the chiral lanthanum complex-catalyzed asymmetric epoxidation of enones. **Tetrahedron Letters**, v. 39, n. 40, p. 7321–7322, 1998.

- 95- CHEN, R.-F.; QIAN, C.-T.; DE VRIES, J. G.; SUN, P.-P.; WANG, L.-M. Asymmetric catalytic epoxidation of enones by chiral binaphthol-derived lanthanum catalyst. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 19, n. 12, p. 1225–1231, 2001.
- 96- SAKANE, S.; FUJIWARA, J.; MARUOKA, K.; YAMAMOTO, H. Chiral leaving group. Biogenetic-type asymmetric synthesis of limonene and bisabolenes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, n. 19, p. 6154–6155, 1983.
- 97- SAKANE, S.; FUJIWARA, J.; MARUOKA, K.; YAMAMOTO, H. Chiral leaving group: asymmetric synthesis of limonene and bisabolene. **Tetrahedron**, v. 42, n. 8, p. 2193–2201, 1986.
- 98- HASHIMOTO, S.; KOMESHIMA, N.; KOGA, K. Asymmetric Diels–Alder reaction catalysed by chiral alkoxyaluminium dichloride. **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, , n. 10, p. 437–438, 1979.
- 99- ISHII, A.; KOJIMA, J.; MIKAMI, K. Asymmetric Catalytic Friedel–Crafts Reaction of Silyl Enol Ethers with Fluoral: A Possible Mechanism of the Mukaiyama–Aldol Reactions. **Organic Letters**, v. 1, n. 12, p. 2013–2016, 1999.
- 100- TODA, F.; TANAKA, K.; IWATA, S. Oxidative coupling reactions of phenols with iron(III) chloride in the solid state. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 54, n. 13, p. 3007–3009, 1989.
- 101- PUMMERER, R.; PRELL, E.; RIECHE, A. Darstellung von Binaphthylendioxyd. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, v. 59, n. 8, p. 2159–2161, 1926.
- 102- VILLEMIN, D.; SAUVAGET, F. Dry Synthesis Under Microwave Irradiation: A rapid and efficient coupling of naphthols. **Synlett**, v. 1994, n. 06, p. 435–436, 1994.
- 103- RASMUSSEN, M. O.; AXELSSON, O.; TANNER, D. A Practical Procedure for the Solid-Phase Synthesis of Racemic 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl. **Synthetic Communications**, v. 27, n. 23, p. 4027–4030, 1997.
- 104- SARHAN, A. A. O.; BOLM, C. Iron(iii) chloride in oxidative C–C coupling reactions. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 9, p. 2730–2744, 2009.
- 105- SHALIT, H.; DYADYUK, A.; PAPPO, D. Selective Oxidative Phenol Coupling by Iron Catalysis. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 4, p. 1677–1686, 2019.
- 106- GENAEV, A. M.; SHCHEGOLEVA, L. N.; SALNIKOV, G. E.; et al. Acid-Catalyzed Versus Thermally Induced C1–C1' Bond Cleavage in 1,1'-Bi-2-naphthol: An Experimental and Theoretical Study. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 11, p. 7238–7243, 2019.
- 107- GRZYBOWSKI, M.; SKONIECZNY, K.; BUTENSCHÖN, H.; GRYKO, D. T. Comparison of Oxidative Aromatic Coupling and the Scholl Reaction. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 38, p. 9900–9930, 2013.
- 108- DING, K.; WANG, Y.; ZHANG, L.; WU, Y.; MATSUURA, T. A novel two-phase

oxidative coupling of 2-naphthols suspended in aqueous Fe<sup>3+</sup> solutions. **Tetrahedron**, v. 52, n. 3, p. 1005–1010, 1996.

109- KNOCHEL, P.; MOLANDER, G. A. **Comprehensive Organic Synthesis**. 2<sup>o</sup> ed. New York: Elsevier, 2014.

110- YANG, X.-H.; SONG, R.-J.; XIE, Y.-X.; LI, J.-H. Iron Catalyzed Oxidative Coupling, Addition, and Functionalization. **ChemCatChem**, v. 8, n. 15, p. 2429–2445, 2016.

111- NAKAJIMA, M.; MIYOSHI, I.; KANAYAMA, K.; et al. Enantioselective Synthesis of Binaphthol Derivatives by Oxidative Coupling of Naphthol Derivatives Catalyzed by Chiral Diamine-Copper Complexes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 7, p. 2264–2271, 1999.

112- KIM, K. H.; LEE, D.-W.; LEE, Y.-S.; KO, D.-H.; HA, D.-C. Enantioselective oxidative coupling of methyl 3-hydroxy-2-naphthoate using mono-N-alkylated octahydrobinaphthyl-2,2'-diamine ligand. **Tetrahedron**, v. 60, n. 41, p. 9037–9042, 2004.

113- HATANO, M.; MIYAMOTO, T.; ISHIHARA, K. 3,3'-Diphosphoryl-1,1'-bi-2-naphthol—Zn(II) Complexes as Conjugate Acid—Base Catalysts for Enantioselective Dialkylzinc Addition to Aldehydes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 52, p. 6474–6484, 2006.

114- ZHANG, J.; ZHU, L.; SHEN, K.; et al. Brønsted acid-catalyzed aromatic annulation of alkoxyallenes with naphthols: a reaction sequence to larger  $\pi$ -conjugated naphthopyrans with aggregation-induced emission characters. **Chemical Science**, v. 10, n. 4, p. 1070–1074, 2019.

115- HASSAN, F.; KAWAMOTO, M.; SALIKOLIMI, K.; et al. One-pot heterocyclic ring closure of 1,1'-bi-2-naphthol to 7 H -dibenzo[ c , g ]carbazole. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 2, p. 99–102, 2018.

116- GAO, Q.; WU, X.; LIU, S.; WU, A. I<sup>2</sup>-Promoted Selective Oxidative Cross-Coupling/Annulation of 2-Naphthols with Methyl Ketones: A Strategy To Build Naphtho[2,1- b ]furan-1(2 H)-ones with a Quaternary Center. **Organic Letters**, v. 16, n. 6, p. 1732–1735, 2014.

117- EL-WAHAB, A. H. F. A.; MOHAMED, H. M.; EL-AGRODY, A. M.; BEDAIR, A. H. The chemical reactivity of naphthols and their derivatives toward  $\alpha$ -cyanocinnamionitriles and ethyl  $\alpha$ -cyanocinnamates: A review of synthesis, reactions and applications of naphthopyrano. **European Journal of Chemistry**, v. 4, n. 4, p. 467–483, 2013.

118- KATARIA, M.; PRAMANIK, S.; KUMAR, M.; BHALLA, V. One-pot multicomponent synthesis of tetrahydropyridines promoted by luminescent ZnO nanoparticles supported by the aggregates of 6,6-dicyanopentafulvene. **Chemical Communications**, v. 51, n. 8, p. 1483–1486, 2015.

119- SHATERIAN, H. R.; YARAHMADI, H.; GHASHANG, M. One-pot synthesis of amidoalkyl naphthols using NaHSO<sub>4</sub>.SiO<sub>2</sub> as an efficient and recyclable heterogeneous catalyst. **Turkish Journal of Chemistry**, v. 33, n. 4, p. 449–457, 2009.

120- DAS, B.; REDDY, C. R.; KASHANNA, J.; MAMIDYALA, S. K.; KUMAR, C. G. Multicomponent one-pot synthesis of 2-naphthol derivatives and evaluation of their anticancer activity. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 10, p. 3321–3325, 2012.

121- CANNON, J. R.; JOSHI, K. R.; MCDONALD, I. A.; et al. Structures of nine quinones isolated from two species. **Tetrahedron Letters**, v. 16, n. 32, p. 2795–2798, 1975.

122- DECOSTERD, L. A.; PARSONS, I. C.; GUSTAFSON, K. R.; et al. HIV inhibitory natural products. 11. Structure, absolute stereochemistry, and synthesis of conocurvone, a potent, novel HIV-inhibitory naphthoquinone trimer from a *Conospermum* sp. **Journal of American Chemical Society**, v. 115, n. 15, p. 6673–6679, 1993.

123- BUKURU, J. F.; VAN, T. N.; VAN PUYVELDE, L.; et al. A Benzochromene from the Roots of *Pentas b ussei*. **Journal of Natural Products**, v. 65, n. 5, p. 783–785, 2002.

124- HOSTIER, T.; FERREY, V.; RICCI, G.; GOMEZ PARDO, D.; COSSY, J. Synthesis of Aryl Sulfides: Metal-Free C-H Sulfenylation of Electron-Rich Arenes. **Organic Letters**, v. 17, n. 15, p. 3898–3901, 2015.

125- HOSTIER, T.; FERREY, V.; RICCI, G.; PARDO, D. G.; COSSY, J. TFA-promoted direct C–H sulfenylation at the C2 position of non-protected indoles. **Chemical Communications**, v. 51, n. 73, p. 13898–13901, 2015.

126- SILVA, L. T.; AZEREDO, J. B.; SABA, S.; et al. Solvent- and Metal-Free Chalcogenation of Bicyclic Arenes Using I<sub>2</sub>/DMSO as Non-Metallic Catalytic System. **European Journal of Organic Chemistry**, , n. 32, p. 4740–4748, 2017.

127- DONG, D.-Q.; HAO, S.-H.; YANG, D.-S.; LI, L.-X.; WANG, Z.-L. Sulfenylation of C-H Bonds for C-S Bond Formation under Metal-Free Conditions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 45, p. 6576–6592, 2017.

128- MAEDA, Y.; KOYABU, M.; NISHIMURA, T.; UEMURA, S. Vanadium-Catalyzed Sulfenylation of Indoles and 2-Naphthols with Thiols under Molecular Oxygen. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 22, p. 7688–7693, 2004.

129- PARUMALA, S. K. R.; PEDDINTI, R. K. Iodine catalyzed cross-dehydrogenative C–S coupling by C(sp<sup>2</sup>)–H bond activation: direct access to aryl sulfides from aryl thiols. **Green Chemistry**, v. 17, n. 7, p. 4068–4072, 2015.

130- SAIMA, S.; EQUBAL, D.; LAVEKAR, A. G.; SINHA, A. K. Cooperative catalysis by bovine serum albumin–iodine towards cascade oxidative coupling-C(sp<sup>2</sup>)–H sulfenylation of indoles/hydroxyaryls with thiophenols on water. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 25, p. 6111–6118, 2016.

131- XIAO, F.; TIAN, J.; XING, Q.; et al. Piperidine Promoted Direct Sulfenylation of 2-Naphthol with Aryl Thiols under Aqueous Conditions. **ChemistrySelect**, v. 2, n. 1, p. 428–431, 2017.

132- SONG, S.; ZHANG, Y.; YEERLAN, A.; et al. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Catalyzed Aerobic Oxidative Cross-Dehydrogenative Coupling of Thiols with Phosphonates and Arenes. **Angewandte Chemie**, v. 129, n. 9, p. 2527–2531, 2017.

- 133- WANG, D.; ZHANG, R.; LIN, S.; YAN, Z.; GUO, S. Iodine-mediated thiolation of phenol/phenylamine derivatives and sodium arylsulfonates in neat water. **RSC Advances**, v. 5, n. 130, p. 108030–108033, 2015.
- 134- XIAO, F.; CHEN, S.; TIAN, J.; et al. Chemoselective cross-coupling reaction of sodium sulfonates with phenols under aqueous conditions. **Green Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 1538–1546, 2016.
- 135- KANG, X.; YAN, R.; YU, G.; et al. Iodine-Mediated Thiolation of Substituted Naphthols/Naphthylamines and Arylsulfonyl Hydrazides via C(sp<sup>2</sup>)-H Bond Functionalization. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 21, p. 10605–10610, 2014.
- 136- LI, X.; XU, Y.; WU, W.; et al. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative N-S Bond Functionalization for C-S Bond Formation: Regio- and Stereoselective Synthesis of Sulfones and Thioethers. **Chemistry - A European Journal**, v. 20, n. 26, p. 7911–7915, 2014.
- 137- BLANCO, G. A.; BAUMGARTNER, M. T. Sulfenylation of nitroalkanes and hydroxyaryls. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 52, p. 7061–7063, 2011.
- 138- PRASAD, C. D.; BALKRISHNA, S. J.; KUMAR, A.; et al. Transition-Metal-Free Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Chalcogenides from Arenes and Diaryl Dichalcogenides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 4, p. 1434–1443, 2013.
- 139- GE, W.; WEI, Y. Iodine-catalyzed oxidative system for 3-sulfenylation of indoles with disulfides using DMSO as oxidant under ambient conditions in dimethyl carbonate. **Green Chemistry**, v. 14, n. 7, p. 2066–2070, 2012.
- 140- WANG, D.; GUO, S.; ZHANG, R.; LIN, S.; YAN, Z. TBAI-HBr system mediated generation of various thioethers with benzenesulfonyl chlorides in PEG 400. **RSC Advances**, v. 6, n. 59, p. 54377–54381, 2016.
- 141- FRANKLAND, E.; DUPPA, B. F. Vorläufige Notiz über Boräthyl. **Annalen der Chemie und Pharmacie**, v. 115, n. 3, p. 319–322, 1860.
- 142- FRANKLAND, E. I. On boric ethide. **Proceedings of the Royal Society of London**, v. 10, p. 568–570, 1860.
- 143- FRANKLAND, E. XLVI.—On a new series of organic compounds containing boron. **J. Chem. Soc.**, v. 15, p. 363–381, 1862.
- 144- HALL, D. G. **Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials**. 2<sup>o</sup> ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, 2011.
- 145- KOHNO, J.; KAWAHATA, T.; OTAKE, T.; et al. Boromycin, an Anti-HIV Antibiotic. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 60, n. 6, p. 1036–1037, 1996.
- 146- TRIPPIER, P. C.; MCGUIGAN, C. Boronic acids in medicinal chemistry: anticancer, antibacterial and antiviral applications. **MedChemComm**, v. 1, n. 3, p. 183–198, 2010.
- 147- BENDERDOUR, M.; BUI-VAN, T.; DICKO, A.; BELLEVILLE, F. In Vivo and In Vitro Effects of Boron and Boronated Compounds. **Journal of Trace Elements in Medicine**

**and Biology**, v. 12, n. 1, p. 2–7, 1998.

148- SOLOWAY, A. H.; WHITMAN, B.; MESSER, J. R. Penetration of Brain and Brain Tumor by Aromatic Compounds as a Function of Molecular Substituents. III. **Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry**, v. 5, n. 1, p. 191–196, 1962.

149- MICHAELIS, A.; BECKER, P. Ueber Monophenylbor- chlorid und einige Derivate desselben. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v. 15, p. 180–185, 1882.

150- JAMMI, S.; SAKTHIVEL, S.; ROUT, L.; et al. CuO Nanoparticles Catalyzed C–N, C–O, and C–S Cross-Coupling Reactions: Scope and Mechanism. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 5, p. 1971–1976, 2009.

151- KANTAM, M.; NEELIMA, B.; SREEDHAR, B.; CHAKRAVARTI, R. Copper-Catalyzed Sulfonylation of Arylboronic Acids in Ionic Liquids. **Synlett**, v. 2008, n. 12, p. 1918–1918, 2008.

152- PROKOPCOVÁ, H.; KAPPE, C. O. Palladium(0)-Catalyzed, Copper(I)-Mediated Coupling of Boronic Acids with Cyclic Thioamides. Selective Carbon–Carbon Bond Formation for the Functionalization of Heterocycles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 12, p. 4440–4448, 2007.

153- LENGAR, A.; KAPPE, C. O. Tunable Carbon–Carbon and Carbon–Sulfur Cross-Coupling of Boronic Acids with 3,4-Dihydropyrimidine-2-thiones. **Organic Letters**, v. 6, n. 5, p. 771–774, 2004.

154- KAR, A.; SAYYED, I. A.; LO, W. F.; et al. A General Copper-Catalyzed Sulfonylation of Arylboronic Acids. **Organic Letters**, v. 9, n. 17, p. 3405–3408, 2007.

155- BEAULIEU, C.; GUAY, D.; WANG, Z.; EVANS, D. A. A mild and efficient new synthesis of aryl sulfones from boronic acids and sulfinic acid salts. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 16, p. 3233–3236, 2004.

156- HUANG, F.; BATEY, R. A. Cross-coupling of organoboronic acids and sulfinate salts using catalytic copper(II) acetate and 1,10-phenanthroline: synthesis of aryl and alkenylsulfones. **Tetrahedron**, v. 63, n. 32, p. 7667–7672, 2007.

157- HERRADURA, P. S.; PENDOLA, K. A.; GUY, R. K. Copper-Mediated Cross-Coupling of Aryl Boronic Acids and Alkyl Thiols. **Organic Letters**, v. 2, n. 14, p. 2019–2022, 2000.

158- SAVARIN, C.; SROGL, J.; LIEBESKIND, L. S. A Mild, Nonbasic Synthesis of Thioethers. The Copper-Catalyzed Coupling of Boronic Acids with N -Thio(alkyl, aryl, heteroaryl)imides. **Organic Letters**, v. 4, n. 24, p. 4309–4312, 2002.

159- TANIGUCHI, N. Convenient synthesis of unsymmetrical organochalcogenides using organoboronic acids with dichalcogenides via cleavage of the S–S, Se–Se, or Te–Te bond by a copper catalyst. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 4, p. 1241–1245, 2007.

160- XU, H.-J.; ZHAO, Y.-Q.; FENG, T.; FENG, Y.-S. Chan–Lam-Type S-Arylation of Thiols with Boronic Acids at Room Temperature. **The Journal of Organic Chemistry**, v.

77, n. 6, p. 2878–2884, 2012.

161- LI, C.; BI, X. **Silver Catalysis in Organic Synthesis**. Weinheim: Wiley, 2019.

162- MUÑOZ, M. P. Silver and platinum-catalysed addition of O–H and N–H bonds to allenes. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 9, p. 3164, 2014.

163- NAODOVIC, M.; YAMAMOTO, H. Asymmetric Silver-Catalyzed Reactions. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 8, p. 3132–3148, 2008.

164- YAMAMOTO, Y. From  $\sigma$ - to  $\pi$ -Electrophilic Lewis Acids. Application to Selective Organic Transformations. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 13, p. 5210–5210, 2008.

165- MARSHALL, J. A.; PINNEY, K. G. Stereoselective synthesis of 2,5-dihydrofurans by sequential SN2' cleavage of alkynylloxiranes and silver(I)-catalyzed cyclization of the allenylcarbinol products. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 25, p. 7180–7184, 1993.

166- FÜRSTNER, A.; KATTNIG, E.; LEPAGE, O. Total Syntheses of Amphidinolide X and Y. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 28, p. 9194–9204, 2006.

167- LEPAGE, O.; KATTNIG, E.; FÜRSTNER, A. Total synthesis of amphidinolide X. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 49, p. 15970–15971, 2004.

168- ÁLVAREZ-CORRAL, M.; MUÑOZ-DORADO, M.; RODRÍGUEZ-GARCÍA, I. Silver-Mediated Synthesis of Heterocycles. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 8, p. 3174–3198, 2008.

169- 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.

170- LÉTINOIS-HALBES, U.; PALE, P.; BERGER, S. Ag NMR as a Tool for Mechanistic Studies of Ag-Catalyzed Reactions: Evidence for in Situ Formation of Alkyn-1-yl Silver from Alkynes and Silver Salts. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 23, p. 9185–9190, 2005.

171- PATIL, N. T.; YAMAMOTO, Y. Coinage Metal-Assisted Synthesis of Heterocycles. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 8, p. 3395–3442, 2008.

172- FUJIWARA, Y.; DOMINGO, V.; SEIPLE, I. B.; et al. Practical C–H Functionalization of Quinones with Boronic Acids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 10, p. 3292–3295, 2011.

173- SEIPLE, I. B.; SU, S.; RODRIGUEZ, R. A.; et al. Direct C–H Arylation of Electron-Deficient Heterocycles with Arylboronic Acids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 38, p. 13194–13196, 2010.

174- GOLDANI, B.; RICORDI, V. G.; SEUS, N.; et al. Silver-Catalyzed Synthesis of Diaryl Selenides by Reaction of Diaryl Diselenides with Aryl Boronic Acids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 22, p. 11472–11476, 2016.

- 175- GOLDANI, B.; DO SACRAMENTO, M.; LENARDÃO, E. J.; et al. Synthesis of symmetrical and unsymmetrical tellurides via silver catalysis. **New Journal of Chemistry**, v. 42, n. 19, p. 15603–15609, 2018.
- 176- ZHU, D.; SHAO, X.; HONG, X.; LU, L.; SHEN, Q. PhSO<sub>2</sub>SCF<sub>2</sub>H: A Shelf-Stable, Easily Scalable Reagent for Radical Difluoromethylthiolation. **Angewandte Chemie**, v. 128, n. 51, p. 16039–16043, 2016.
- 177- AN, C.; LI, C.-Y.; HUANG, X.-B.; et al. Selenium Radical Mediated Cascade Cyclization: Concise Synthesis of Selenated Benzofurans (Benzothiophenes). **Organic Letters**, v. 21, n. 17, p. 6710–6714, 2019.
- 178- ROSSI, R. A.; PENENORY, A. B. Direct (one pot) synthesis of organoselenium and organotellurium compounds from the metals. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 46, n. 22, p. 4580–4582, 1981.
- 179- SINGH, D.; DEOBALD, A. M.; CAMARGO, L. R. S.; et al. An Efficient One-Pot Synthesis of Symmetrical Diselenides or Ditellurides from Halides with CuO Nanopowder/Se 0 or Te 0 /Base. **Organic Letters**, v. 12, n. 15, p. 3288–3291, 2010.
- 180- ZHANG, J.-R.; LIAO, Y.-Y.; DENG, J.-C.; et al. Oxidative dual C–H thiolation of imidazopyridines with ethers or alkanes using elemental sulphur. **Chemical Communications**, v. 53, n. 55, p. 7784–7787, 2017.
- 181- PATEL, N. R.; FLOWERS, R. A. Uncovering the Mechanism of the Ag(I)/Persulfate-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Arylboronic Acids and Heteroarenes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 12, p. 4672–4675, 2013.
- 182- AZEREDO, J. B.; GODOI, M.; MARTINS, G. M.; SILVEIRA, C. C.; BRAGA, A. L. A Solvent- and Metal-Free Synthesis of 3-Chalcogenyl-indoles Employing DMSO/I<sub>2</sub> as an Eco-friendly Catalytic Oxidation System. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 9, p. 4125–4130, 2014.
- 183- YIANNIOS, C. N.; KARABINOS, J. V. Oxidation of Thiols by Dimethyl Sulfoxide. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 28, n. 11, p. 3246–3248, 1963.
- 184- NI, Y.; ZUO, H.; LI, Y.; WU, Y.; ZHONG, F. Copper-Catalyzed Regioselective Intramolecular Electrophilic Sulfenoamination via Lewis Acid Activation of Disulfides under Aerobic Conditions. **Organic Letters**, v. 20, n. 14, p. 4350–4353, 2018.
- 185- GREENWOOD, N. N.; EARNSHAW, A. **Chemistry of the Elements**. 2<sup>o</sup> ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997.
- 186- CELLA, J. A.; BACON, S. W. Preparation of dialkyl carbonates via the phase-transfer-catalyzed alkylation of alkali metal carbonate and bicarbonate salts. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 49, n. 6, p. 1122–1125, 1984.
- 187- FORRYAN, C. L.; COMPTON, R. G.; KLYMENKO, O. V.; et al. Comparative solubilisation of potassium carbonate, sodium bicarbonate and sodium carbonate in hot dimethylformamide: application of cylindrical particle surface-controlled dissolution theory. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 8, n. 5, p. 633–641, 2006.

- 188- OSTROWICKI, A.; KOEPP, E.; VOGTLE, F. The “Cesium Effect”: Syntheses of Medio- and Macrocyclic Compounds. **Macrocycles. Topics in Current Chemistry** **161**. p.284, 1992. Berlin: Springer.
- 189- GHOSH, T.; MUKHERJEE, N.; RANU, B. C. Transition Metal- and Oxidant-Free Base-Mediated Selenation of Bicyclic Arenes at Room Temperature. **ACS Omega**, v. 3, n. 12, p. 17540–17546, 2018.
- 190- HAMEED, A.; ALHARTHY, R. D.; IQBAL, J.; LANGER, P. The role of naked fluoride ion as base or catalyst in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 72, n. 22, p. 2763–2812, 2016.
- 191- CLARK, J. H. Fluoride ion as a base in organic synthesis. **Chemical Reviews**, v. 80, n. 5, p. 429–452, 1980.
- 192- ZHANG, W.; BERKELEY, W. C. **Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry**. 2<sup>o</sup> ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2018.
- 193- GERSHONOV, E.; COLUMBUS, I.; ZAFRANI, Y. Facile Hydrolysis-Based Chemical Destruction of the Warfare Agents VX, GB, and HD by Alumina-Supported Fluoride Reagents. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 1, p. 329–338, 2009.
- 194- ZAFRANI, Y.; GOLDVASER, M.; DAGAN, S.; et al. Degradation of Sulfur Mustard on KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Supports: Insights into the Products and the Reactions Mechanisms. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 21, p. 8464–8467, 2009.
- 195- ZARE, A.; HASANINEJAD, A.; BEYZAVI, M. H.; et al. KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> as a Highly Efficient, Green, Heterogeneous, and Reusable Catalytic System for the Solvent-Free Synthesis of Carboacyclic Nucleosides via Michael Addition Reaction. **Synthetic Communications**, v. 39, n. 1, p. 139–157, 2008.
- 196- HEFTER, G. T. Solvation of fluoride ions 4. Gibbs energies of transfer from water to aqueous dimethylsulphoxide, propanone and 2-methylpropan-2-ol mixtures. **Journal of Molecular Liquids**, v. 73–74, p. 267–276, 1997.
- 197- KÜTT, A.; SELBERG, S.; KALJURAND, I.; et al. pK<sub>a</sub> values in organic chemistry – Making maximum use of the available data. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 42, p. 3738–3748, 2018.
- 198- LOZANO, P. Enzymes in neoteric solvents: From one-phase to multiphase systems. **Green Chemistry**, v. 12, n. 4, p. 555–569, 2010.
- 199- CHENCURRENT ADDRESS: KEY LAB. OF RA, J.; SPEAR, S. K.; HUDDLESTON, J. G.; ROGERS, R. D. Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media. **Green Chemistry**, v. 7, n. 2, p. 64, 2005.
- 200- STEIN, A. L.; BILHERI, F. N.; ZENI, G. Application of organoselenides in the Suzuki, Negishi, Sonogashira and Kumada cross-coupling reactions. **Chemical Communications**, v. 51, n. 85, p. 15522–15525, 2015.
- 201- BORTOLI, M.; WOLTERS, L. P.; ORIAN, L.; BICKELHAUPT, F. M. Addition–

Elimination or Nucleophilic Substitution? Understanding the Energy Profiles for the Reaction of Chalcogenolates with Dichalcogenides. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 12, n. 6, p. 2752–2761, 2016.

202- HEVERLY-COULSON, G. S.; BOYD, R. J.; MÓ, O.; YÁÑEZ, M. Revealing Unexpected Mechanisms for Nucleophilic Attack on S-S and Se-Se Bridges. **Chemistry - A European Journal**, v. 19, n. 11, p. 3629–3638, 2013.

203- ÁLVAREZ-BERCEDO, P.; MARTIN, R. Ni-Catalyzed Reduction of Inert C–O Bonds: A New Strategy for Using Aryl Ethers as Easily Removable Directing Groups. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 49, p. 17352–17353, 2010.

204- KRUSE, L. I.; DEBROSSE, C. W.; KRUSE, C. H. Study of aromatic functional group conformations in solution by nuclear Overhauser enhancement and relaxation techniques: detection of  $\pi$ -electron density and correlation with chemical reactivity. **Journal of the American Chemical Society**, v. 107, n. 19, p. 5435–5442, 1985.

205- WANG, J.; ZHAO, J.; GONG, H. Nickel-catalyzed methylation of aryl halides/tosylates with methyl tosylate. **Chemical Communications**, v. 53, n. 73, p. 10180–10183, 2017.

206- ÁLVAREZ-CALERO, J. M.; JORGE, Z. D.; MASSANET, G. M.  $\text{TiCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ -Mediated Condensation of Acetate and Formate Esters: Direct Access to  $\beta$ -Alkoxy- and  $\beta$ -Aryloxyacrylates. **Organic Letters**, v. 18, n. 24, p. 6344–6347, 2016.

207- SAROHA, M.; BARTWAL, G.; KHURANA, J. M. Transition metal free  $\text{K}_2\text{CO}_3$  mediated thioarylation, selenoarylation and arylation of 2-aminomaleimides at ambient temperature. **Tetrahedron**, v. 75, n. 36, p. 130486, 2019.

208- HIRANO, M.; MONOBE, H.; YAKABE, S.; MORIMOTO, T. Hydrotalcite Clay-catalysed Air Oxidation of Thiols. **Journal of Chemical Research**, , n. 6, p. 374–375, 1999.

209- 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.

210- CULLIS, C. F.; HOPTON, J. D.; SWAN, C. J.; TRIMM, D. L. Oxidation of thiols in gas-liquid systems. II. Reaction in the presence of added metal catalysts. **Journal of Applied Chemistry**, v. 18, n. 11, p. 335–339, 2007.

211- ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. D. **Purification of Laboratory Chemicals**. 4<sup>o</sup> ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996.

212- DETTMER-WILDE, K.; ENGEWALD, W.; ADAHCHOUR, M.; et al. **Practical Gas Chromatography**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014.

213- KUMARASWAMY, G.; RAMESH, V.; GANGADHAR, M.; VIJAYKUMAR, S. Catalyst and Sensitizer-Free Visible-Light-Induced  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  Chalcogenation of Arenes/Heteroarenes with Dichalcogenides. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 7, n. 8, p. 1689–1697, 2018.

214- ROSTAMI, ABED; KHAKYZADEH, V.; ZOLFIGOL, M. A.; ROSTAMI, AMIN. Co(II)-catalyzed regioselective clean and smooth synthesis of 2-(aryl/alkyl-thio)phenols via sp<sup>2</sup> C H bond activation. **Molecular Catalysis**, v. 452, n. April, p. 260–263, 2018.