

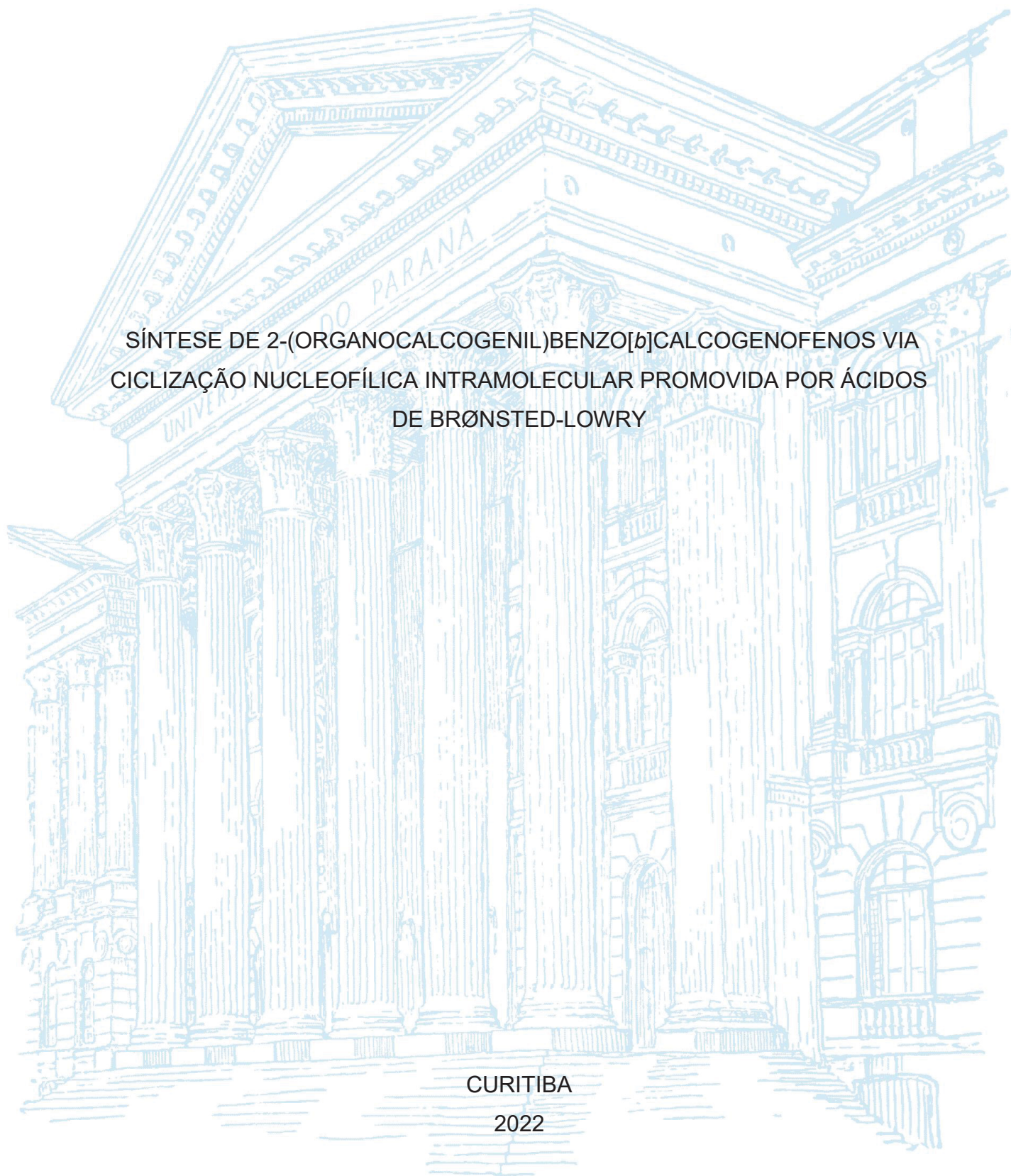
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIEL LUCIO SILVÉRIO

SÍNTESE DE 2-(ORGANOCALCOGENIL)BENZO[*b*]CALCOGENOFENOS VIA
CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA INTRAMOLECULAR PROMOVIDA POR ÁCIDOS
DE BRØNSTED-LOWRY

CURITIBA

2022



GABRIEL LUCIO SILVÉRIO

SÍNTESE DE 2-(ORGANOCALCOGENIL)BENZO[*b*]CALCOGENOFENOS VIA
CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA INTRAMOLECULAR PROMOVIDA POR ÁCIDOS
DE BRØNSTED-LOWRY

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof^o. Dr. Daniel da S. Rampon

CURITIBA

2022

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Silvério, Gabriel Lucio

Síntese de 2-(organocalcogenil)benzo[b]calcogenofenos via ciclização nucleofílica intramolecular promovida por ácidos de brønsted-lowry / Gabriel Lucio Silvério. – Curitiba, 2022.

1 recurso on-line : PDF.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-graduação em Química.

Orientador: Profº. Dr. Daniel da Silveira Rampon

1. Ácidos (de Brønsted-Lowry). 2. Eletrolitos. I. Rampon, Daniel da Silveira. II. Universidade Federal do Paraná. Programa de pós-Graduação em Química. III Título.

Bibliotecária: Roseny Rivelini Morciani CRB-9/1585



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 QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **GABRIEL LUCIO SILVERIO** intitulada: **SÍNTESE DE 2-(ORGANOCALCOGENIL)BENZO[b]CALCOGENOFENOS VIA CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA INTRAMOLECULAR PROMOVIDA POR ÁCIDOS DE BRØNSTED-LOWRY**, 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 mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Junho de 2022.

Assinatura Eletrônica

01/07/2022 12:30:22.0

DANIEL DA SILVEIRA RAMPON

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

06/07/2022 04:27:47.0

FERNANDA ANDRÉIA ROSA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ)

Assinatura Eletrônica

30/06/2022 18:32:50.0

CLAUDINEY SOARES CORDEIRO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

CENTRO POLITÉCNICO - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 81531-990 - Tel: (41) 3361-3006 - E-mail: cpgquim@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 200916

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 200916

Dedico esse trabalho aos meus pais Marlene e Sérgio, aos meus irmãos Matheus e Patrick e a minha esposa Michele. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, pela vida e por sua força e sabedoria que permitiram superara as diferentes adversidades.

Aos meus pais, Marlene e Sérgio, por todo amor e ensinamentos e conselhos que vocês me deram, além de moverem montanhas para que eu sempre pudesse me manter estudando e seguir meus sonhos. Vocês são grandes exemplos de caráter e determinação para mim. Se hoje estou aqui, é graças a vocês.

Aos meus irmãos Matheus e Patrick, por toda a parceria que temos, seja em momentos sérios ou descontraídos, obrigado também por sempre me apoiarem e nunca me deixarem desistir.

À minha esposa Michele, por ser minha companheira durante a graduação, e também durante toda a trajetória do mestrado, sua companhia, amizade, amor, compreensão e apoio em momentos críticos sempre me ajudaram a levar a vida com mais facilidade.

Ao Prof. Dr. Daniel Rampon, sou extremamente grato, por ter me aceito em seu grupo de pesquisa, tanto na época de iniciação científica, assim como no período do mestrado, ainda sou muito grato por sempre estar compartilhando seus conhecimentos, e também pelas conversas, discussões e puxões de orelhas, que permitem desenvolver meu lado crítico. Além disso, sempre ser prestativo quando preciso. Muito obrigado pela parceria nesses últimos 5 anos.

Aos professores membros da banca de defesa Dra. Fernanda Andreia Rosa, Dr. Claudiney Soares Cordeiro e Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca por terem aceitado avaliar esse trabalho.

Ao Edu, agradeço seus muitos ensinamentos desde o momento que entrei no laboratório durante a iniciação científica, até os dias de hoje. Mas agradeço principalmente pela sua amizade, pelas diversas risadas e conversas que tivemos nesses últimos 5 anos, obrigado por tudo mano.

Ao Diego (Pruuh!, *you are the guy*), grande amigo que a pesquisa colocou na minha vida, obrigado por ser essa pessoa maravilhosa, com um grande coração, sempre disposto a ajudar. Admiro muito a sua dedicação e o amor pelo o que faz.

Ao David (posso te dar uma dica?), sempre disposto a ensinar e compartilhar seus conhecimentos, mesmo não trabalhando diretamente contigo, compartilhou diversos conhecimentos comigo, obrigado também pelos momentos de descontração.

À Elise, pela companhia no turno de sábado durante o rodizio devido a pandemia, e por toda conversa que vai desde política até as coisas mais aleatórias existentes. Além de ser parceira de playlits do Roxette.

À Joelma, principalmente por toda ajuda no desenvolvimento desse projeto, sempre se dedicando, além das inúmeras conversas e causos.

À Carla, embora nossa parceria seja recente, auxiliou o desenvolvimento desse projeto, além de compartilhar suas experiências e conhecimentos,

Aos ex-colegas, colegas e amigos de LAPOCA, (Breidi, Gul, Camila, Emerson, Eron, Giuliana e Pedro), pelas conversas, risadas e ensinamentos.

Aos colegas e amigos do CEPESQ/KOLBE (Bruno, Guilherme, Maria Juliane, Priscila Fernandes, Priscila Dario e Rafael) por todas as conversas e sempre estarem disposto a ajudar.

Ao professor Dr. Eduard Westphal por todas avaliações e contribuições durante o Exame de Qualificação

À professora Dra. Caroline D'Oca, pelas avaliações e contribuições durante o Exame de Qualificação e também por todos os ensinamentos, não só nas disciplinas ministradas durante o mestrado, mas durante as conversas no dia-a-dia do laboratório.

Ao curso de Pós-graduação em Química da Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade de desenvolvimento profissional e pessoal.

Ao CNPq pela bolsa de mestrado concedida.

A todos os professores que contribuíram para minha formação acadêmica durante o mestrado.

Aos secretários do PPGQ, Marcelino e Fernanda.

Ao Laboratório Multiusuário de RMN do Departamento de Química, e principalmente a Ana e a Maria pelas análises.

Ao Centro de RMN da UFPR.

A todos os técnicos do departamento de Química, em especial as técnicas Francieli, Grazi e Paula e os técnicos Ângelo, Rogério Milani, Rubens, Thiago por toda ajuda ou ensinamento durante o período do mestrado.

Ao hialotécnico Geraldo, por seu trabalho incrível sempre salvando a nossa pele quando quebramos algo, ou sempre ajudado a melhorar ou criar novas vidrarias.

Quando tudo parecer dar errado em sua
vida, lembre-se que o avião decola
contra o vento, e não a favor dele.
(Henry Ford)

RESUMO

O presente trabalho consiste no desenvolvimento de uma metodologia para a obtenção de 2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos em poucas etapas reacionais, utilizando condições ambientalmente amigáveis e calcogenoalquinos substituídos com calcogenoéteres (S, Se e Te) na posição *orto* através de ciclizações nucleofílicas intramoleculares promovidas por eletrófilos. A melhor condição reacional alcançada para a obtenção de 2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos utiliza o ácido *p*-toluenossulfônico (1,0 equivalente) em etanol (2,0 mL) sob aquecimento de 120 °C durante 24 h, obtendo-se o 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno em 82% de rendimento. Por meio dessa metodologia, foi possível preparar uma série de derivados de 2-(organocalcogenil)benzocalcogenofenos com rendimentos de razoáveis a excelentes. Primeiramente foram sintetizados os 2-(organosulfanil)benzo[*b*]tiofenos com rendimentos entre 63 a 93% (7 exemplos), assim como 2-(organoselanil)benzo[*b*]tiofenos com rendimentos entre 57 a 94% (8 exemplos). Ainda foram preparados o 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]selenofeno e o seu correspondente contendo átomo de selênio no anel exocíclico, 2-(fenilselanil)benzo[*b*]selenofeno, com rendimentos de 97 e 93%, respectivamente, no total foram sintetizados 19 exemplos, sendo 4 inéditos. Buscando investigar aplicação sintética do 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2a**), foram realizadas reações de acoplamento cruzado e calcogenilações, que permitiram a síntese do 2-(fenilsulfanil)-3-(fenilselanil)benzo[*b*]tiofeno em 68% e do 2-(fenilsulfanil)-3-(fenil)benzo[*b*]tiofeno em 52%. Em relação ao desenvolvimento de uma metodologia *one-pot* partindo do 1-(2,2-dibromovinil)-2-(butiltio)benzeno (**3a**), observou-se a formação de dois produtos reacionais, o 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2a**) e 3-bromo-2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2aa**), sendo obtido preferencialmente o segundo em relação ao primeiro. Posteriormente foi otimizado a formação de **2aa**, aplicando na segunda etapa 5,0 equivalentes de ácido *p*-toluenossulfônico, aquecimento de 60 °C durante 24h, dessa maneira se obteve o 3-bromo-2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2aa**) em 92%.

Palavras-chave: Ácidos de Brønsted-Lowry. Benzo[*b*]calcogenofenos. Ciclização nucleofílica promovida por eletrófilos.

ABSTRACT

The present work consists in the development of a synthetic methodology to obtain 2-(organochalcogenyl)benzo[b]chalcogenophenes in few reaction steps using environmentally friendly conditions and chalcogenalkynes substituted with chalcogenethers (S, Se and Te) in the *ortho* position through electrophilic-promoted intramolecular nucleophilic cyclizations. In view of the reactivity of alkynes in 5-endo-dig cyclizations, Brønsted-Lowry acids were used as electrophiles in the cyclization in an unprecedented way. The best reaction condition achieved to obtain 2-(organochalcogenyl)benzo[b]chalcogenophenes uses *p*-toluenesulfonic acid (1.0 equivalent) in ethanol (2.0 mL) under heating at 120 °C for 24 h, obtaining 2-(phenylsulfanyl)benzo[b]thiophene in 82% yield. Through this methodology, it was possible to prepare a series of derivatives of 2-(organochalcogenyl)-benzochalcogenophenes with reasonable to excellent yields. First, 2-(organosulfanyl)benzo[b]thiophenes were synthesized with yields between 63 and 93% (7 examples), as well as 2-(organoselanyl)benzo[b]thiophenes with yields between 57 and 94% (8 examples). 2-(phenylsulfanyl)benzo[b]selenophene and its correspondent containing selenium atom in the exocyclic ring, 2-(phenylselanyl)benzo[b]selenophene, were also prepared with yields of 97 and 93% respectively. Seeking to investigate the synthetic application of 2-(phenylsulfanyl)benzo[b]thiophene (2a), cross-coupling reactions and chalcogenylations were carried out, which allowed the synthesis of 2-(phenylsulfanyl)-3-(phenylselanyl)benzo[b]thiophene in 68% and of 2-(phenylsulfanyl)-3-(phenyl)benzo[b]thiophene in 52%. Regarding the development of a one-pot methodology starting from 1-(2,2-dibromovinyl)-2-(butylthio)benzene (3a), it was observed the formation of two reaction products, 2-(phenylsulfanyl)benzo[b]thiophene (2a) and 3-bromo-2-(phenylsulfanyl)benzo[b]thiophene (2aa), the latter being preferably obtained over the former. Subsequently, the formation of 2aa was optimized, applying 5.0 equivalents of *p*-toluenesulfonic acid in the second step, heating at 60 °C for 24 hours, thus obtaining 3-bromo-2-(phenylsulfanyl)benzo[b]thiophene (2aa) by 92%.

Keywords: Brønsted-Lowry acids; benzo[b]chalcogenophenes; nucleophilic cyclization promoted by electrophiles.

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1: CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA PROMOVIDA POR ELETRÓFILOS..	30
ESQUEMA 2: MECANISMO GERAL DAS REAÇÕES DE CICLIZAÇÕES NUCLEOFÍLICAS PROMOVIDAS POR ELETRÓFILOS PARA ALQUINOS INTERNOS.....	30
ESQUEMA 3: SÍNTESE DE BENZO[<i>b</i>]TIOFENOS EMPREGANDO ALQUINOS INTERNOS.....	32
ESQUEMA 4: SÍNTESE DE BENZO[<i>b</i>]SELENOFENOS EMPREGANDO ALQUINOS INTERNOS.	33
ESQUEMA 5: ROTA SINTÉTICA PROPOSTA PARA OBTENÇÃO DE ALQUINOS INTERNOS CONTENDO GRUPOS CALCOGENOÉTERES NA POSIÇÃO ORTO.	34
ESQUEMA 6: SÍNTESE DE 2,3,7-BENZO[<i>b</i>]CALCOGENOFENOS VIA CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA MEDIADA POR ELETRÓFILOS.	34
ESQUEMA 7: CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA DE CALCOGENOALQUINOS PROMOVIDA POR I ₂	35
ESQUEMA 8: SÍNTESE DE BENZO[<i>b</i>]CALCOGENOFENOS VIA CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA EMPREGANDO ÁCIDO <i>P</i> -TOLUENOSSULFÔNICO COMO ELETRÓFILO.....	35
ESQUEMA 9: ACOPLAMENTO DE ALQUINOS TERMINAIS E TIOSSULFONATOS PARA SÍNTESE DE TIOALQUINOS.	36
ESQUEMA 10: CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA DE TIOALQUINOS PROMOVIDAS POR I ₂	36
ESQUEMA 11: ROTA SINTÉTICA PROPOSTA POR PERIN E COLABORADORES PARA OBTENÇÃO DE TIOALQUINOS.....	37
ESQUEMA 12: CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA PROMOVIDA POR ELETRÓFILOS DE CALCOGENOALQUINOS DESENVOLVIDA POR PERIN.....	38
ESQUEMA 13: METODOLOGIA ONE-POT PARA A SÍNTESE DE 3-HALO-2-ORGANOCALCOGENILBENZO[<i>b</i>]CALCOGENOFENOS DESENVOLVIDO POR LUZ.	38
ESQUEMA 14: SÍNTESE DE 2-(ORGANOSULFANIL)BENZO[<i>b</i>]TIOFENOS USANDO BENZO[<i>b</i>]TIOFENOS E α-HALOCARBONILADOS OU α-HALOCARBOXILADOS.	40

ESQUEMA 15: SÍNTESE DE 2-(ORGANOSULFANIL)BENZO[<i>b</i>]TIOFENOS ATRAVÉS DE BENZO[<i>B</i>]TIOFENOS E DISSULFETO DE DIMETILA	40
ESQUEMA 16: SÍNTESE DE 2-(ORGANOSELANIL)BENZO[<i>b</i>]FURANOS POR MEIO DA ABERTURA DE 2-(1,2,3-SELENADIAZOL-4-IL)-FENÓIS EM MEIO BÁSICO.....	41
ESQUEMA 17: MECANISMO PROPOSTO PARA A ABERTURA DE 2-(1,2,3-SELENADIAZOL-4-IL)-FENÓIS EM MEIO BÁSICO.	41
ESQUEMA 18: SÍNTESE DE 2-(ORGANOSULFANIL)BENZO[<i>b</i>]TIOFENOS ATRAVÉS DA ABERTURA EM MEIO BÁSICO DE 2-(MERCAPTOFENIL)-1,2,3-TIADIAZÓIS.	42
ESQUEMA 19: OBTENÇÃO DE 2-(ORGANOSULFANIL)BENZO[<i>b</i>]FURANOS ATRAVÉS DO ACOPLAMENTO DE BENZOFURANOS E DISSULFETO DE DIFENILA CATALISADO POR PD/AL ₂ O ₃	42
ESQUEMA 20: CALCOGENILAÇÃO DE ÁCIDOS BORÔNICOS EMPREGANDO A CATÁLISE DE SULFATO DE COBRE.	43
ESQUEMA 21: CICLO CATÁLITICO PROPOSTO POR XU E COLABORADORES.....	44
ESQUEMA 22: CALCOGENILAÇÃO DE ÁCIDOS BORÔNICOS EMPREGANDO DICALCOGENETOS DE DIFENILA.....	45
ESQUEMA 23: CICLO CATÁLITICO PROPOSTO POR KUMAR E COLABORADORES PARA A CALCOGENILAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDOS BORÔNICOS.	46
ESQUEMA 24: SÍNTESE DE 2-(FENILSELANIL)BENZO[<i>b</i>]TIOFENO EMPREGANDO ORGANOBISSMUTO E CATALISADA POR SAIS DE COBRE(I)....	46
ESQUEMA 25: SÍNTESE DE 2-(ORGANOCALCOGENIL)BENZO[<i>b</i>]FURANOS EMPREGANDO 1,1-DIBROMOALQUENOS E DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA CATALISADA POR SAIS DE COBRE (I).	47
ESQUEMA 26: CICLO CATALÍTICO PROPOSTO PARA A SÍNTESE DE 2-(ORGANOCALCOGENIL)BENZO[<i>b</i>]FURANOS EMPREGANDO 1,1-DIBROMOALQUENOS E DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA CATALISADA POR SAIS DE COBRE (I).....	48
ESQUEMA 27: SÍNTESE DE 2-(FENILSULFANIL)BENZO[<i>b</i>]FURANOS ATRAVÉS DE 1,1-DIBROMOALQUENOS E TIOFENÓIS.....	49

ESQUEMA 28: MECANISMO PROPOSTO POR GENG E COLABORADORES PARA A OBTENÇÃO BENZO[<i>b</i>]FURANOS.	49
ESQUEMA 29: SÍNTESE DE 2-(ORGANOSELANIL)BENZO[<i>b</i>]CALCOGENOFENOS CATALISADO POR BROMETO DE COBRE (I).	50
ESQUEMA 30: CICLO CATALÍTICO PROPOSTO POR STACH E COLABORADORES PARA A SÍNTESE DE 2-(ORGANOSELANIL)BENZO[<i>b</i>]CALCOGENOFENOS.	51
ESQUEMA 31: SÍNTESE DE TIOALQUINOS ATRAVÉS DE HALETOS DE ALQUILA E TIOLATOS DE SÓDIO.	52
ESQUEMA 32: SÍNTESE DE TIOALQUINOS FUNCIONALIZADOS DESENVOLVIDO POR COMASSETO E COLABORADORES.	52
ESQUEMA 33: SÍNTESE DE CALCOGENOALQUINOS ATRAVÉS DA CLIVAGEM DE 1,3-OXATIOL-2-ONA POR <i>n</i> -BuLi, SEGUIDA DA SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA DE HALETOS DE ALQUILA.	53
ESQUEMA 34: MECANISMO DE ABERTURA DE 1,3-OXATIOL-2-ONA POR <i>n</i> -BuLi.	53
ESQUEMA 35: SÍNTESE DE CALCOGENOALQUINOS ATRAVÉS DA CLIVAGEM DE 1,2,3-TIADIAZÓIS POR REAGENTES DE ORGANOLÍTIO E ORGANOMAGNÉSIO.	54
ESQUEMA 36: SÍNTESE DE CALCOGENOALQUINOS ATRAVÉS DA PREPARAÇÃO IN SITU, DE ACETILETOS DE LÍTIO, E ESPÉCIES ELETROFÍLICAS DE ORGANOCALCOGÊNIOS.	55
ESQUEMA 37: PREPARAÇÃO DE CALCOGENOALQUINOS ATRAVÉS DE BROMOALQUINOS, DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA, MEDIADA POR Cu(I) E HMPA.	55
ESQUEMA 38: PREPARAÇÃO DE CALCOGENOALQUINOS ATRAVÉS DE ALQUINOS TERMINAIS E FENILCALCOGENOÍLA, MEDIADA POR Cu(I).	56
ESQUEMA 39: PREPARAÇÃO DE CALCOGENOALQUINOS CATALISADA POR Cu(I).	56
ESQUEMA 40: PREPARAÇÃO DE CALCOGENOALQUINOS ATRAVÉS DE ALQUINOS TERMINAIS E TIÓIS, CATALISADO POR CuCl, UTILIZANDO MCM-41-2N COMO LIGANTE.	57
ESQUEMA 41: CICLO CATALÍTICO PROPOSTO POR FANG E COLABORADORES PARA A SÍNTESE DE TIOALQUINOS.	58

ESQUEMA 42: PREPARAÇÃO DE TIOALQUINOS ATRAVÉS DE ALQUINOS TERMINAIS E TIOLATOS GERADOS <i>IN SITU</i> , CATALISADO POR CuCl.....	58
ESQUEMA 43: CICLO CATÁLITICO PROPOSTO POR YANG E COLABORADORES PARA A FORMAÇÃO DE TIOALQUINOS, ATRAVÉS DE ALQUINOS TERMINAIS E TIOLATOS GERADOS <i>IN SITU</i> , CATALISADOS POR Cucl.....	59
ESQUEMA 44: SÍNTESE DE CALCOGENOALQUINOS, ATRAVÉS DA CATALISE DE IODETO DE COBRE, UTILIZANDO C22 COMO LIGANTE, PARA O ACOPLAMENTO DE ALQUINOS TERMINAIS E DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA.	60
ESQUEMA 45: SÍNTESE DE CALCOGENOALQUINOS, ATRAVÉS DA CATALISE de CuI, UTILIZANDO O LIGANTE Mtpy.	60
ESQUEMA 46: PREPARAÇÃO DE SELENOALQUINOS, ATRAVÉS DE ALQUINOS TERMINAIS E DISSELENETOS DE DIORGANOÍLA, CATALISADOS POR AgNO ₃	61
ESQUEMA 47: CICLO CATÁLITICO PROPOSTO POR ALVES E COLABORADORES, PARA A SÍNTESE DE CALCOGENOALQUINOS, CATALISADA POR Ag(I).....	62
ESQUEMA 48: PREPARAÇÃO DE CALCOGENOALQUINOS, ATRAVÉS DE ALQUINOS TERMINAIS E DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA CATALISADOS POR InCl ₃	62
ESQUEMA 49: CICLO CATÁLITICO PROPOSTO POR RAMPON E COLABORADORES PARA A SÍNTESE DE CALCOGENOALQUINOS, ATRAVÉS DE ALQUINOS TERMINAIS E DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA NA PRESENÇA DE Cs ₂ CO ₃ E CATALISADOS POR InCl ₃	63
ESQUEMA 50: SÍNTESE DE TIOALQUINOS LIVRE DE METAIS, ATRAVÉS DE 1,1-DIBROMOALQUENOS E TIOFENÓIS NA PRESENÇA DE Cs ₂ CO ₃	64
ESQUEMA 51: CICLO CATÁLITICO PROPOSTO POR NI E COLABORADORES PARA A SÍNTESE DE TIOALQUINOS, ATRAVÉS DE 1,1-DIBROMOALQUENOS.....	64
ESQUEMA 52: INVESTIGAÇÃO DAS MELHORES CONDIÇÕES REACIONAIS PARA PREPARAÇÃO DE 2 VIA CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA PROMOVIDA POR ÁCIDOS DE BRØNSTED-LOWRY.....	66

ESQUEMA 53: INVESTIGAÇÃO DAS MELHORES CONDIÇÕES REACIONAIS PARA SÍNTESE DE ONE-POT 2 VIA CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA PROMOVIDA POR ÁCIDOS DE BRØNSTED-LOWRY.....	67
ESQUEMA 54: SÍNTESE DO 2-(BUTILTIO)BENZALDEÍDO (4a), POR MEIO DE REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA DE 2-CLOROBENZALDEÍDO.	68
ESQUEMA 55: MECANISMO REACIONAL PROPOSTO PARA A REAÇÃO VIA S_NAr	69
ESQUEMA 56: PREPARAÇÃO DO 1-(2,2-DIBROMOVINIL)-2-(BUTILTIO)BENZENO (3a).	69
ESQUEMA 57: MECANISMO DA OLEFINAÇÃO DE RAMIREZ.	70
ESQUEMA 58: PREPARAÇÃO DO 1-(2-FENILTIOETINIL)-2-(BUTILTIO)BENZENO (1a).	70
ESQUEMA 59: MECANISMO PROPOSTO POR LUZ E COLABORADORES PARA SÍNTESE DE 1-(2-FENILTIOETINIL)-2-(BUTILTIO)BENZENO (1a).	73
ESQUEMA 60: MECANISMO GERAL DAS CICLIZAÇÕES NUCLEOFÍLICAS PROMOVIDAS POR ELETRÓFILOS.....	74
ESQUEMA 61: REATIVIDADE DE TIOYNOÍIS EM CONDIÇÕES ÁCIDAS.	74
ESQUEMA 62: a) SÍNTESE DE INDÓIS SUBSTITUIDOS VIA CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA EM MICRO-ONDAS. b) TESTE PRELIMINAR PARA SÍNTESE 2-(FENILSULFANIL)BENZO[<i>b</i>]TIOFENO.	75
ESQUEMA 63: a) PREPARAÇÃO DE INDÓIS VIA CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA PROMOVIDA POR ÁCIDO <i>p</i> -TOLUENOSSULFÔNICO. b) TESTE PRELIMINAR PARA SÍNTESE 2-(FENILSULFANIL)BENZO[<i>b</i>]TIOFENO.	76
ESQUEMA 64: TESTES MECANÍSTICOS EMPREGANDO OS INIBIDORES RADICALARES TEMPO E BHT.....	90
ESQUEMA 65: TESTE MECANÍSTICO PARA IDENTIFICAÇÃO DO NUCLEÓFILO DA SEGUNDA ETAPA REACIOAL.....	91
ESQUEMA 66: TESTES MECANÍSTICOS EMPREGANDO O FENIL(FENILETINIL)SULFANO (1a').	92
ESQUEMA 67: TESTE MECANÍSTICO EMPREGANDO O TIOALQUINO (1e).	93
ESQUEMA 68: MECANISMO REACIONAL PROPOSTO PARA A SÍNTESE DE 2-(FENILSULFANIL)BENZO[<i>b</i>]TIOFENO (2a).	95

ESQUEMA 69: METODOLOGIA ONE-POT DESENVOLVIDA PARA A SÍNTESE DE 2-(FENILSULFANIL)BENZO[<i>b</i>]TIOFENO (2a).....	95
ESQUEMA 70: OXIDAÇÃO DE ÂNIONS BROMETOS A BROMO MOLECULAR EMPREGANDO DMSO E ÁCIDOS DE BRØNTED-LOWRY.....	97

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: CALCOGENOFENOS COM PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS OU OPTOELETRÔNICAS.....	25
FIGURA 2: ESTRUTURA MOLECULAR DE CALCOGENOFENOS E BENZOCALCOGENOFENOS.....	26
FIGURA 3: A) COMPARAÇÃO ENTRE AS ENERGIAS DOS ORBITAIS HOMO DO TETRACENO E DO COMPOSTO A ²⁸ B) CALCOGENOFENOS FUNDIDOS COM ALTA MOBILIDADE DE CARGA (μ).....	27
FIGURA 4: ALGUNS FÁRMACOS CONTENDO O NÚCLEO BENZO[b]CALCOGENOFENO EM SUAS ESTRUTURAS MOLECULARES.....	28
FIGURA 5: A) DIAGRAMA DE ORBITAIS MOLECULARES REPRESENTANDO A MUDANÇA DE SIMETRIA DO CONJUNTO DE ORBITAIS LUMO NO ALQUINO APÓS A COORDENAÇÃO COM O X ⁺ . B) INTERAÇÃO HOMO-LUMO ENTRE O NUCLEÓFILO-COMPLEXO X ⁺ /ALQUINO. ³³	31
Figura 6: ESPECTRO DE RMN DE ¹ H (400 MHz) EM CDCl ₃ DO COMPOSTO 1a ..	71
FIGURA 7: ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C { ¹ H} (100 MHz) EM CDCl ₃ DO COMPOSTO 1b	72
FIGURA 8: ESPECTRO DE MASSAS (IE, 70 EV) DO COMPOSTO 2a	80
FIGURA 9: ESPECTRO DE RMN ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) DO COMPOSTO 2a	81
FIGURA 10: ESPECTRO DE RMN ¹³ C { ¹ H} (150 MHz, CDCl ₃) DO COMPOSTO 2a	82
FIGURA 11: a) mAPA DE CORRELAÇÃO HETERONUCLEAR DE MÚLTIPLAS LIGAÇÕES ¹ H- ¹³ C (HSQC). EM CDCl ₃ ; b) MAPA DE CORRELAÇÃO HETERONUCLEAR DE UMA LIGAÇÃO ¹ H- ¹³ C (HSQC) AMPLIADO ¹ H (7,2-7,9 PPM) E ¹³ C (121-133 PPM).	83
FIGURA 12: MAPA DE CORRELAÇÃO HETERONUCLEAR A MÚLTIPLAS LIGAÇÕES ¹ H- ¹³ C (HMBC).....	84
FIGURA 13: DIAGRAMA ORTEP DA ESTRUTURA 2A COM ESQUEMA DE NUMERAÇÃO DOS ÁTOMOS.....	85
FIGURA 14: FUNCIONALIZAÇÃO DO 2-(FENILSULFANIL)BENZO[b]TIOFENO (2a).....	89
FIGURA 15: CROMATOGRAMA DO TESTE UTILIZANDO 1-BUTANOL COMO SOLVENTE.	91

FIGURA 16: ESPECTRO DE MASSAS (IE, 70 EV) DO BUTOXIBUTANO.	92
FIGURA 17: ESPECTRO DE MASSAS (IE, 70 EV) DO COMPOSTO 2aa	96
FIGURA 18: ESPECTRO DE RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) DA MISTURA REACIONAL 2aa:2a	100
FIGURA 19: ESPECTRO DE RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) DA MISTURA REACIONAL 2aa:2a	101
FIGURA 20: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 4a	143
FIGURA 21: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 4a	143
FIGURA 22: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 4b	144
FIGURA 23: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 4b	144
FIGURA 24: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 4c	145
FIGURA 25: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 4c	145
FIGURA 26: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 3a	146
FIGURA 27: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 3a	146
FIGURA 28: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 3b	147
FIGURA 29: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 3b	147
FIGURA 30: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 3c	148
FIGURA 31: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 3b	148
Figura 32: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1b	149
FIGURA 33: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1b	149

FIGURA 34: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1c	150
FIGURA 35: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1d	150
FIGURA 36: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1d	151
FIGURA 37: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1f	151
FIGURA 38: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1f	152
FIGURA 39: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1g	152
FIGURA 40: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1g	153
FIGURA 41: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1h	153
FIGURA 42: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1h	154
FIGURA 43: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1j	154
FIGURA 44: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1j	155
FIGURA 45: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1k	155
FIGURA 46: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1l	156
FIGURA 47: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1l	156
FIGURA 48: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1m	157
FIGURA 49: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1m	157
FIGURA 50: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1n	158

FIGURA 51: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1n .	158
FIGURA 52: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1o .	159
FIGURA 53: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1o .	159
FIGURA 54: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1p .	160
FIGURA 55: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1p .	160
FIGURA 56: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1ba .	161
FIGURA 57: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1ba .	161
FIGURA 58: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1bb .	162
FIGURA 59: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1bb .	162
FIGURA 60: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1ca .	163
FIGURA 61: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1ca .	163
FIGURA 62: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1cb .	164
FIGURA 63: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 1cb .	164
FIGURA 64: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2b .	165
FIGURA 65: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2b .	165
FIGURA 66: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2c .	166
FIGURA 67: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2d .	166

FIGURA 68: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2d .	167
FIGURA 69: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2h .	167
FIGURA 70: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2h .	168
FIGURA 71: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2i .	168
FIGURA 72: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2i .	169
FIGURA 73: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2k .	169
FIGURA 74: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2k .	170
FIGURA 75: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2l .	170
FIGURA 76: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2l .	171
FIGURA 77: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2m .	171
FIGURA 78: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2m .	172
FIGURA 79: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2n .	172
FIGURA 80: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2n .	173
FIGURA 81: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2o .	173
FIGURA 82: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2o .	174
FIGURA 83: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2ba .	174
FIGURA 84: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2ba .	175

FIGURA 85: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2bb	175
FIGURA 86: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO 2bb	176
FIGURA 87: COMPILADO DE CROMATOGRAFAS REFERENTES AOS TESTES <i>ONE-POT</i> PARA OBTENÇÃO DE 3-BROMO-2-(FENILSULFANIL)BENZO[<i>b</i>]tIOFENO (2aa).	177
Figura 88: CROMATOGRAMA DO TESTE MECANÍSTICO EMPREGANDO O FENIL(FENILETINIL)SULFANO (1a') PARA A FORMAÇÃO DO TIOÉSTER (9)...	177
Figura 89: ESPECTRO DE MASSAS DO TIOÉSTER (9).	178

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DA REAÇÃO PARA OBTENÇÃO DE 2a	77
TABELA 2: AVALIAÇÃO DO ESCOPO REACIONAL, SÍNTESE DOS COMPOSTOS 2a-g	86
TABELA 3: AVALIAÇÃO DO ESCOPO REACIONAL, SÍNTESE DOS COMPOSTOS 2e-i	87
TABELA 4: AVALIAÇÃO DO ESCOPO REACIONAL.	88
TABELA 5: OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DA REAÇÃO PARA OBTENÇÃO DE 2a DE MANEIRA ONE-POT.....	98
TABELA 6: DADOS DE COLETA E REFINAMENTO DA ESTRUTURA MOLECULAR 2a	106

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

BHT	– 2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-metilfenol
CCD	– Cromatografia em camada delgada
CG-EM	– Cromatografia à gás acoplado ao espectrômetro de massas
C _M ME	– Ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos
Da	– Dalton
DCM	– Diclorometano
DMF	– <i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	– Sulfóxido de dimetila
DNA	– Ácido desoxirribonucleico
DPPF	– 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EPR	– Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica
FAD	– Dinucleotídeo de flavina e adenina
HMPA	– Hexametilfosforamida
HMBC	– <i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
HOMO	– <i>Highest occupied molecular orbital</i>
HSQC	– <i>Heteronuclear single quantum coherence</i>
IE	– Impacto de elétrons
<i>J</i>	– Constante de acoplamento
LUMO	– <i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>
MTPy	– 4'-(4-metóxifenil)-2,2':6',2'-terpiridina
NAD	– Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina
NBS	– <i>N</i> -bromosuccinimida
NIS	– <i>N</i> -iodosuccinimida
OFET	– <i>Organic field-effect transistor</i>
OLED	– <i>Organic light-emitting diode</i>
PEG-400	– Polietilenoglicol 400
ppm	– Parte por milhão
PTSA	– Ácido <i>p</i> -Toluenossulfônico
RMN ¹ H	– Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	– Ressonância magnética nuclear de carbono treze
RNA	– Ácido ribonucleico
S _{EAR}	– Substituição eletrofílica aromática

S_N2 – Substituição nucleofílica bimolecular

S_NAr – Substituição nucleofílica aromática

TBAF – Fluoreto de tetra *n*-butilamônio

TEMPO – *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina

THF – Tetraidrofurano

TIPS - Triisopropilsilano

δ – Deslocamento químico

Θ = ângulo entre ligações

Φ = ângulo de diedro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	24
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	26
2.1 BENZO[<i>b</i>]CALCOGENOFENOS.....	26
2.1.1 Síntese de Benzo[<i>b</i>]calcogenofenos via ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos.	29
2.2 2-(ORGANOCALCOGENIL)BENZO[<i>b</i>]CALCOGENOFENOS	39
2.3 CALCOGENOALQUINOS	51
3 OBJETIVOS.....	66
3.1 OBJETIVO GERAL.....	66
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS	66
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	68
4.1 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA.....	68
4.2 OTIMIZAÇÃO DA SÍNTESE DO 2-(FENILSULFANIL)BENZO[<i>b</i>]TIOFENO	73
4.3 DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA ONE-POT	95
5 CONCLUSÕES	102
6 PARTE EXPERIMENTAL	104
6.1 MATERIAIS E MÉTODOS	104
6.1.1 Cromatografia em camada delgada (CCD).....	104
6.1.2 Cromatografia em coluna clássica	104
6.1.3 Cromatografia à gás acoplada com espectrometria de massas (CG-EM).....	104
6.1.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).....	105
6.1.5 Difratometria de raios X (dados cristalográficos)	105
6.1.6 Solventes e Reagentes	107
6.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	107
6.2.1 Preparação do 2-(butiltio)benzaldeído (4a).....	107
6.2.2 Preparação do 2-(butilselanil)benzaldeído (4b)	108
6.2.3 Preparação do 2-butoxibenzaldeído (4c).....	109
6.2.4 Procedimento geral para a preparação dos derivados de 1,1-dibromoalquenos (3a-3c).....	109
6.2.5 Procedimento geral para a preparação dos 1-(2-organoilcalcogeniletinil)-2-(butilcalcogenil)benzeno (1a-1), (1ba-1bb),(1ca-1cb)	111

6.2.6	Procedimento geral para a preparação dos 2-(calcogenil)benzo[<i>b</i>]calcogenofenos (2a-2), (2ba-2bb), (2ca-2cb)	117
6.2.7	Procedimento geral para a preparação <i>one-pot</i> de 3-bromo-2-(fenilsulfanil)benzo[<i>b</i>]tiofeno (2aa).....	122
	REFERÊNCIAS.....	124
	APÊNDICE I– ESPECTROS SELECIONADOS	143

1 INTRODUÇÃO

Os compostos heterociclos consistem em uma abundante classe de moléculas encontradas na natureza,^{1,2,3} além disso, esses compostos desempenham um papel importante em processos bioquímicos atuantes na manutenção da vida de organismos aeróbicos, como por exemplo, na síntese proteica, a qual envolve os ácidos nucleicos DNA e RNA. Ademais, o processo de respiração aeróbica, que ocorre por meio de compostos heterociclos contendo anéis pirrólicos encontrados nas porfirinas constituintes dos grupos prostéticos da hemoglobina e da clorofila.⁴

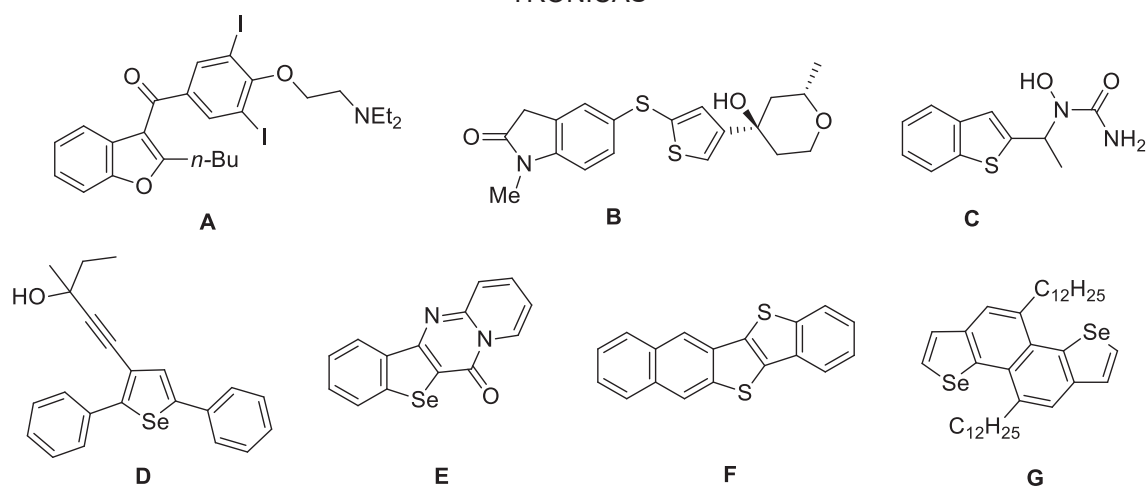
Esses compostos ainda podem ser encontrados em outras estruturas biológicas como, por exemplo, os polissacarídeos glicogênio e amido, responsáveis por fornecer energia para as células de animais e plantas. Nas coenzimas nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e flavina adenina dinucleotídeo (FAD), essenciais para as transformações bioquímicas redox em animais e plantas, entre outras.^{4,5}

Além das importantes estruturas biológicas, os compostos heterociclos oriundos de fontes naturais constituem inúmeros fármacos que foram, ou ainda são, utilizados por nossa sociedade.^{4,5} A título de exemplo, pode-se citar a quinina, que é um composto orgânico com atividade antiparasitária extraída de arbustos do gênero *cinchona*, que foi aplicada no tratamento da malária, e também a penicilina, um antibiótico isolado de fungos do gênero *Penicilium*.⁵ Nesse sentido, a indústria farmacêutica e agroquímica buscou mimetizar tais compostos, fazendo com que houvesse um crescimento abrupto de estruturas similares de origem sintética.⁷⁻⁹ Essa importância ainda despertou o interesse na síntese de compostos heterociclos por vários grupos de pesquisa, resultando no desenvolvimento de numerosas metodologias para suas preparações.¹⁰⁻¹⁴

Sendo que nos últimos anos, o grupo de heterocíclicos dos calcogenofenos e seus derivados têm ganhado grande destaque. Esse grupo de compostos foi assim denominado devido à presença de um átomo do grupo 16 da tabela periódica (O, S, Se, Te) em um heteroareno de cinco membros. Esses heteroarenos têm recebido notoriedade devido a estudos recentes de suas propriedades farmacológicas antivirais,¹⁵ antitumorais,¹⁶ anti-inflamatórias,¹⁷ anti-hipertensivas,¹⁸ entre outras.

Nesse quadro, destaca-se o SKF-64346 (FIGURA 1, **A**), um potencial fármaco contra a doença de Alzheimer, que atua como um eficiente inibidor de agregação β -amiloide,¹⁹ tecido usualmente encontrado em pacientes diagnosticados com a doença. O derivado de tiofeno (**B**) e o benzo[*b*]tiofeno (**C**), os quais foram estudado no tratamento de asma e bronquite por serem inibidores da enzima 5-lipoxigenase, inibem a formação de leucotrienos, que junto com os tromboxanos, são os causadores de inflamações em pacientes com tais doenças, sendo **C** atualmente comercializado (Zyflo™).²⁰⁻²³ Além disso, destaca-se o derivado de selenofeno (**D**), que em estudos preliminares apresentou propriedade hepaprotetora²⁴⁻²⁶ assim como um potencial anticancerígeno (**E**), que em ensaios introdutórios levou a apoptose de células do tipo HT-1080, que são responsáveis pelo câncer do tecido fibroso.²⁷

FIGURA 1: CALCOGENOFENOS COM PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS OU OPTOELETRÔNICAS



FONTE: O autor (2022).

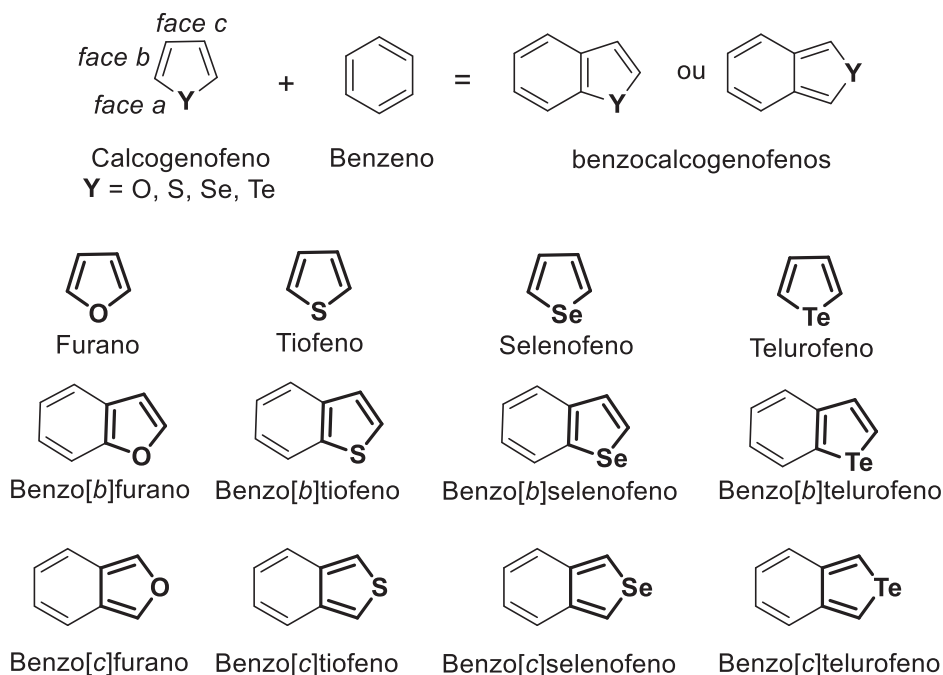
Além disso, os calcogenofenos alcançam grandes relevâncias também devido as suas promissoras aplicações tecnológicas como cristais líquidos, eletrodos, células solares, entre outros, como exemplo, têm-se os compostos **F**²⁸⁻³⁰ e **G**³¹ (FIGURA 1). Essas relevantes características fazem despertar muita atenção para o desenvolvimento de novos e simplificados métodos de síntese e funcionalização destes heterociclos.³²⁻⁴⁰

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 BENZO[*b*]CALCOGENOFENOS

Os benzo[*b*]calcogenofenos são compostos heterociclos aromáticos contendo em sua estrutura a fusão de um anel benzênico com a face *b* de um calcogenofeno (FIGURA 2).⁴¹ Esse grupo de heteroarenos é largamente investigado na área de ciências dos materiais, mais especificamente na eletrônica orgânica, devido as promissoras aplicações tecnológicas como cristais líquidos, eletrodos, células solares, diodos orgânicos de efeitos de campo (OFET's), diodos orgânicos emissores de luz (OLED's), entre outros.⁴²⁻⁵⁰ Eles também se destacam pela participação na arquitetura de compostos biologicamente ativos.^{16-18,27,51-60}

FIGURA 2: ESTRUTURA MOLECULAR DE CALCOTENOFENOS E BENZOCALCOGENOFENOS.

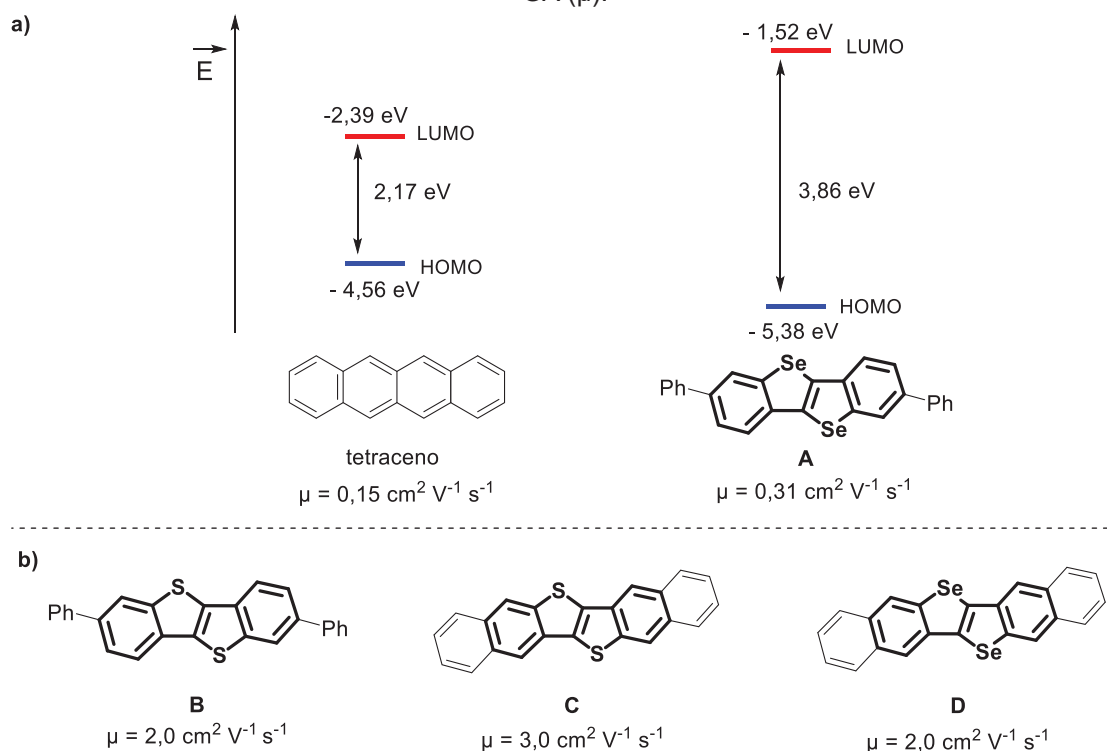


FONTE: O autor (2022).

O interesse nos derivados de benzo[*b*]calcogenofenos como materiais orgânicos funcionais moleculares ou poliméricos⁶¹⁻⁶⁵ se dá devido a boa estabilidade sob condições atmosféricas convencionais e eficiente empacotamento intermolecular no estado sólido,²⁸ propriedades desejadas para aplicações nessa área. Estas características proporcionam aos benzo[*b*]calcogenofenos comportamentos comparáveis aos poliacenos, que exibem mobilidades de carga (μ) pró-

ximas aos valores obtidos para o silício amorfo ($\mu = 0,1 - 1,0 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$), porém, são instáveis perante ao ar atmosférico.²⁸ A estabilidade em condições ambientais é essencial para viabilizar a aplicação de um composto orgânico em um dispositivo eletrônico, estando diretamente relacionada com a energia do orbital HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) (E_{HOMO}) de sistemas π conjugados (FIGURA 3).^{28,45}

FIGURA 3: A) COMPARAÇÃO ENTRE AS ENERGIAS DOS ORBITAIS HOMO DO TETRACENO E DO COMPOSTO A²⁸ B) CALCÓGENOFENOS FUNDIDOS COM ALTA MOBILIDADE DE CARGA (μ).

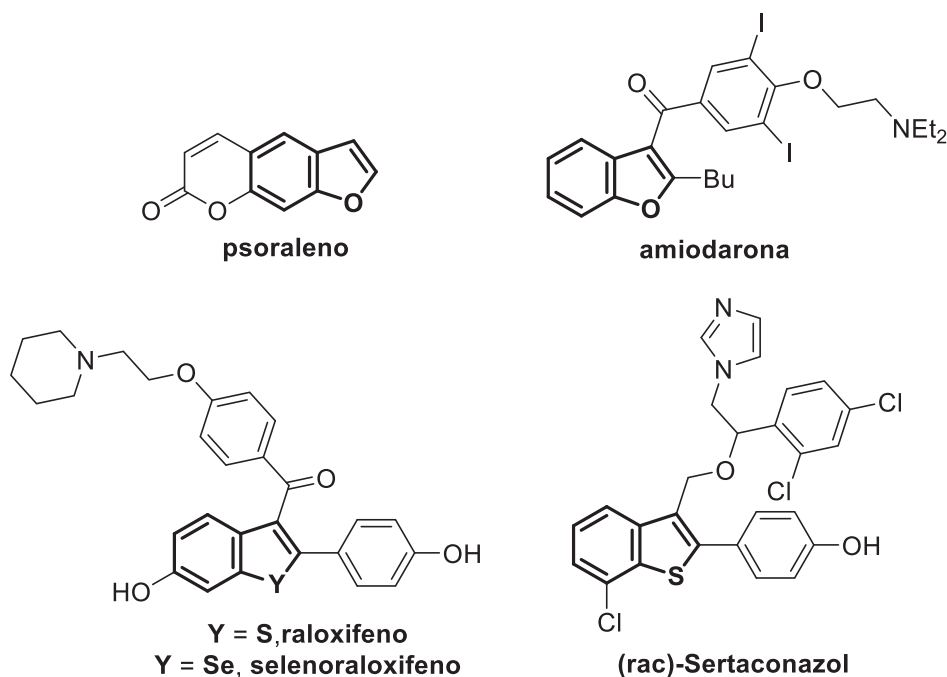


FONTE: Adaptado de referência.^{28,45}

Neste sentido, observou-se que a inclusão de átomos do grupo dos calcogênios como S e Se em estruturas aromáticas fundidas proporcionam um acréscimo na estabilidade molecular oriunda da redução da energia do orbital HOMO,^{28,44} o que pode possibilitar o uso desses materiais em aplicações tecnológicas. Além disso, nos sólidos moleculares, o transporte de elétrons intermolecular é altamente dependente das interações intermoleculares,⁴²⁻⁵⁰ com isso, a presença de heteroátomos mais polarizáveis e volumosos contribui de maneira a favorecer o empacotamento molecular mais eficiente, facilitando a transferência eletrônica.

Com relação as ações farmacológicas, os benzo[*b*]calcogenofenos exibem importantes atividades antivirais,⁵¹⁻⁵³ antimicrobianas,^{54,59} anti-hiperlipidêmicas,^{56,60} antifúngicas,^{55,56} anti-inflamatórias,⁵⁷ anti-hipertensivas,⁵⁸ entre outras. Nesse quadro, alguns benzo[*b*]furanos destacam-se como fármacos já comercializados (FIGURA 4), tal como o psoraleno, empregado no tratamento de linfoma cutâneo de células T.^{66,67} E a amiodarona atua como um bloqueador multicanal usado para o tratamento de arritmias cardíacas.⁶⁸⁻⁷⁰

FIGURA 4: ALGUNS FÁRMACOS CONTENDO O NÚCLEO BENZO[*b*]CALCOGENOFENO EM SUAS ESTRUTURAS MOLECULARES.



FONTE: O autor (2022).

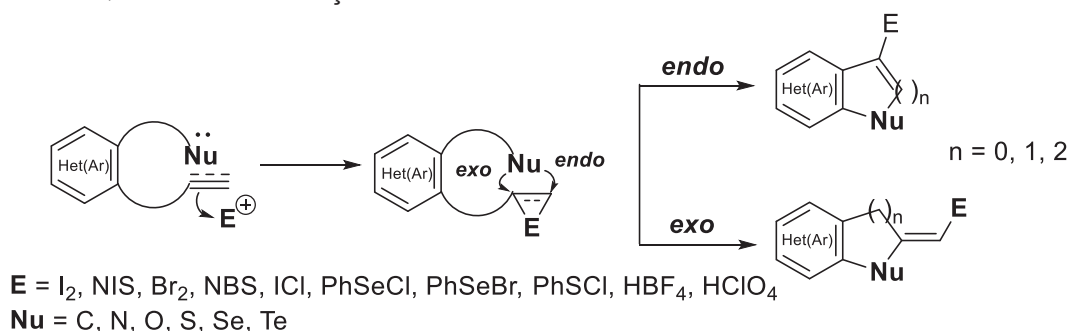
Dentre os fármacos comerciais que contém núcleo benzo[*b*]tiofeno em sua estrutura, tem-se o raloxifeno,⁶⁸⁻⁷⁰ que atua como modulador seletivo de receptores de estrogênio (SERM's), sendo aplicado na prevenção e tratamento de osteoporose em mulheres.⁶⁸⁻⁷⁰ E o sertaconazol, um antifúngico de uso tópico na forma de creme usado para tratar dermatofitoses também possui em sua estrutura um núcleo benzo[*b*]tiofeno.⁷¹ Entre os derivados de benzo[*b*]selenofenos ainda não se encontram fármacos comercializados, mas vale ressaltar o selenoraloxifeno, o qual exibiu atividade antiproliferativa contra células carcinogênicas do câncer de mama do tipo HT-1080.^{16,17, 27}

As importantes propriedades desses heteroarenos geram uma notável demanda no campo de síntese orgânica, na indústria farmacêutica, assim como indústria de materiais eletrônicos, para o desenvolvimento de metodologias simples e rápidas de modo a formar ligações C-S, C-Se, C-Te.⁷³⁻⁸⁴ Nesse sentido, nos últimos anos foram desenvolvidos diversos procedimentos sintéticos para obtenção de benzo[*b*]calcogenofenos cada vez mais funcionalizados, como, por exemplo, adições nucleofílicas intramoleculares,⁸⁵⁻⁸⁷ condensações intramoleculares,⁸⁹⁻⁹³ ciclizações radicalares,⁹⁴⁻⁹⁹ reações catalisadas por metais de transição,¹⁰⁰⁻¹⁰⁶ reações mediadas por espécies de iodo hipervalente¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ e especialmente as reações de ciclizações nucleofílicas promovidas por eletrófilos,¹¹⁰⁻¹²³ a qual constitui uma das mais predominantes abordagens utilizadas.

2.1.1 Síntese de Benzo[*b*]calcogenofenos via ciclização nucleofílica mediada por eletrófilos.

As reações de ciclizações nucleofílicas mediadas por eletrófilos foram muito exploradas nos últimos anos, e permitem através de ciclizações *endo* ou *exo* de alquinos, alenos ou alquenos (ESQUEMA 1), a síntese de diversos heterociclos, como, por exemplo, pirróis, furanos, tiofenos, selenofenos, telurofenos, indóis, benzo[*b*]furanos, benzo[*b*]tiofenos, benzo[*b*]selenofenos e benzo[*b*]telurofenos com substituintes altamente complexos.³⁵ Além disso, a inserção de eletrófilos na estrutura molecular dos heterociclos via ciclizações nucleofílicas promovidas por eletrófilos possibilita uma maior funcionalização desses através de trocas metal-halogênio, acoplamentos cruzados de Sonogashira, Heck, Stille ou Suzuki-Miyaura e funcionalizações C-H, criando ligações C(sp²)-C(sp²), C(sp²)-C(sp) ou C(sp²)-Heteroátomo. Em relação às fontes eletrofílicas, as mais empregadas são de iodo (I₂, ICl, NIS) e bromo (Br₂ e NBS), selênio (PhSeCl e PhSeBr), enxofre (PhSCI) e em menor número ácidos de Brønsted-Lowry ou Lewis.^{110-123,191-193}

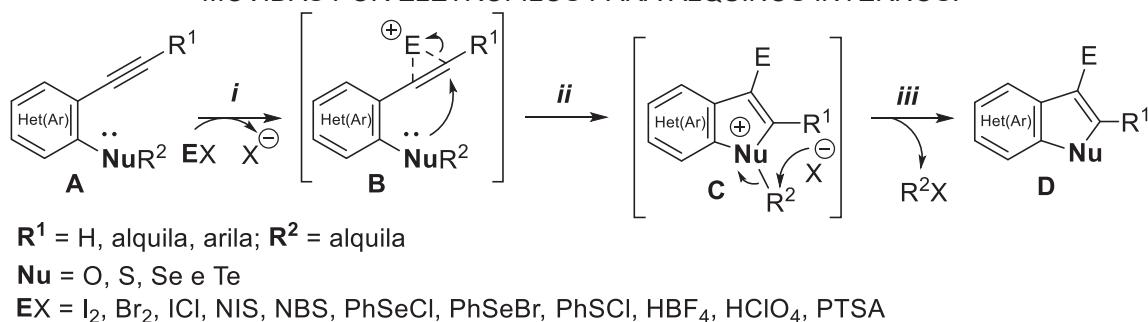
ESQUEMA 1: CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA PROMOVIDA POR ELETRÓFILOS.



FONTE: Adaptado das referências.^{110-123, 191-193}

No que se refere ao mecanismo, segundo a teoria de ligação de valência para as ciclizações do tipo 5-*endo*-dig de alquinos internos, de maneira geral, ela envolve três etapas. Inicialmente, os elétrons π da ligação tripla ($C\equiv C$) efetuam uma reação ácido-base com os orbitais vazios do eletrófilo (ESQUEMA 2, i) formando um intermediário catiônico (B) e um ânion resultante do eletrófilo neutro, vale destacar, que não é observada diferença na reatividade de R^1 para cadeias alifáticas ou aromáticas, e para última a presença de grupos doadores ou retiradores de densidade eletrônica também não afeta a reatividade. Em seguida, ocorre um ataque nucleofílico intramolecular do par de elétrons livres de um heteroátomo próximo (ii) de maneira *anti* ao intermediário catiônico, gerando o heterociclo (C). Por fim, o ânion liberado na etapa i age como nucleófilo, efetuando uma reação de substituição nucleofílica (S_N2), no grupo R^2 ligado ao heteroátomo (iii), levando a formação do produto de interesse.^{37,110-123} Vale acentuar, que o grupo R^2 precisa ter um carbono sp^3 ligado diretamente ao nucleófilo, dessa forma suscetível a uma reação de substituição nucleofílica (S_N2).

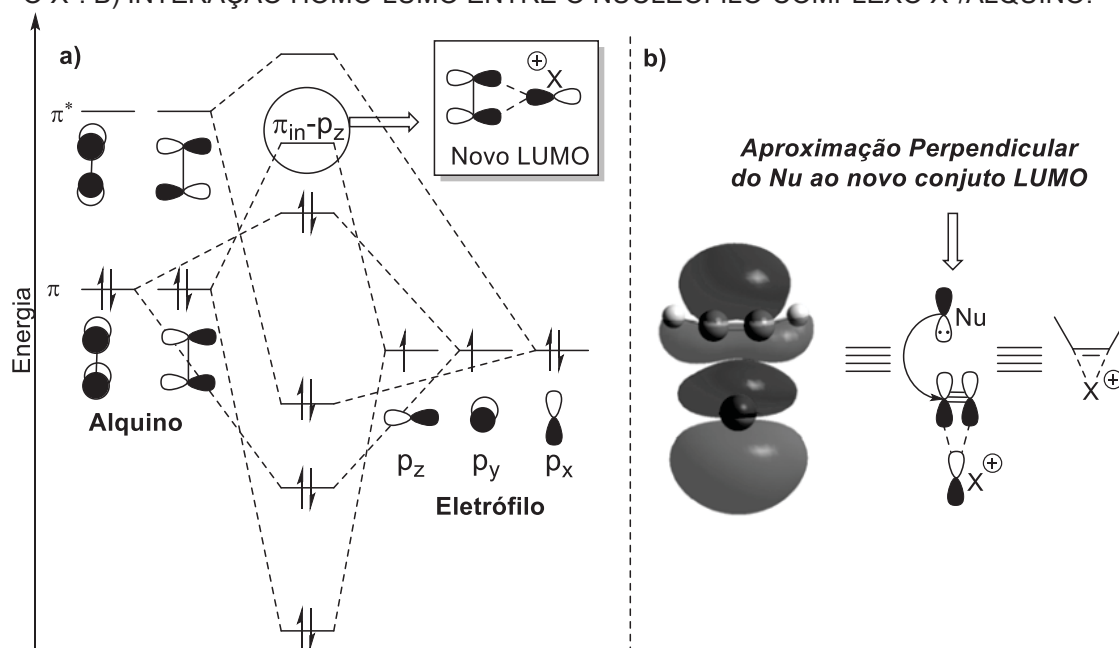
ESQUEMA 2: MECANISMO GERAL DAS REAÇÕES DE CICLIZAÇÕES NUCLEOFÍLICAS PROMOVIDAS POR ELETRÓFILOS PARA ALQUINOS INTERNOS.



Fonte: Adaptado das referências.^{37, 110-123, 191-193}

Do ponto de vista da Teoria do Orbital Molecular (TOM), o mecanismo para este tipo de reação envolve a interação orbitalar dos orbitais π do alquino com os orbitais de simetria adequados do eletrófilo. A interação do orbital π do alquino com um orbital vazio do eletrófilo (por exemplo, o orbital p_z) resulta na formação do intermediário catiônico, fazendo com que um novo orbital LUMO de menor energia se forme e dessa maneira a ligação ($C\equiv C$) seja passível ao ataque nucleofílico intramolecular de um heteroátomo nucleofílico contendo pares de elétrons livres em posição adequada (FIGURA 5). Ainda vale a ressalva, que quando o eletrófilo é um ácido de Lewis e se coordena através de um orbital vazio ao sistema π da ligação ($C\equiv C$) (HOMO), a combinação antiligante forma um novo orbital LUMO, o qual apresenta a mesma simetria do HOMO do alquino, dessa forma, o novo orbital gerado não apresenta restrições de simetria em um ataque nucleofílico para as ciclizações digonais.¹²⁴⁻¹²⁶

FIGURA 5: A) DIAGRAMA DE ORBITAIS MOLECULARES REPRESENTANDO A MUDANÇA DE SIMETRIA DO CONJUNTO DE ORBITAIS LUMO NO ALQUINO APÓS A COORDENAÇÃO COM O X^+ . B) INTERAÇÃO HOMO-LUMO ENTRE O NUCLEÓFILO-COMPLEXO X^+ /ALQUINO.³³

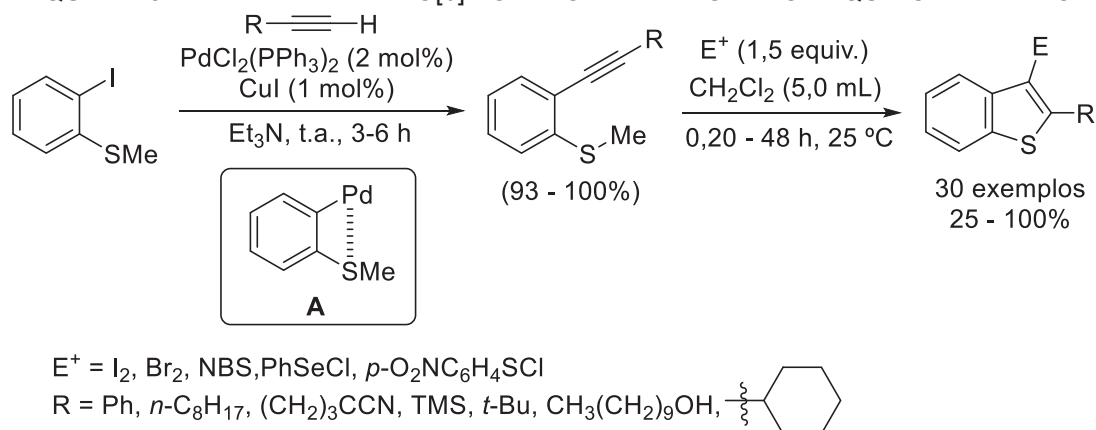


FONTE: Adaptado da referência.^{124-126.}

No contexto de metodologias desenvolvidas utilizando ciclizações nucleofílicas promovidas por eletrófilos, vale ressaltar alguns dos primeiros procedimentos descritos, os quais foram essenciais para o crescimento dessa classe de reações. Como o estudo realizado por Larock e colaboradores em 2002,¹¹⁶ em que os au-

tores propuseram a síntese de 30 exemplares derivados de benzo[*b*]tiofenos utilizando eletrófilos como iodo (I_2), bromo (Br_2 e NBS), enxofre ($p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SCI}$) e selênio (PhSeCl) obtendo rendimentos entre 25 – 100% (ESQUEMA 3). Em relação a preparação dos alquinos internos, os autores empregaram uma série de alquinos terminais substituídos em reação de acoplamento cruzado de Sonogashira com o *o*-iodotioanisol, aplicando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 mol%) como catalizador e CuI (1 mol%) como co-catalisador em trietilamina, obtendo excelentes rendimentos (93 – 100%). Os ótimos rendimentos foram atribuídos ao fato do átomo de enxofre do *o*-iodotioanisol se coordenar ao paládio formando o intermediário **A**. O qual é estável e reduz a tendência de ocorrer reações de homoacoplamento.

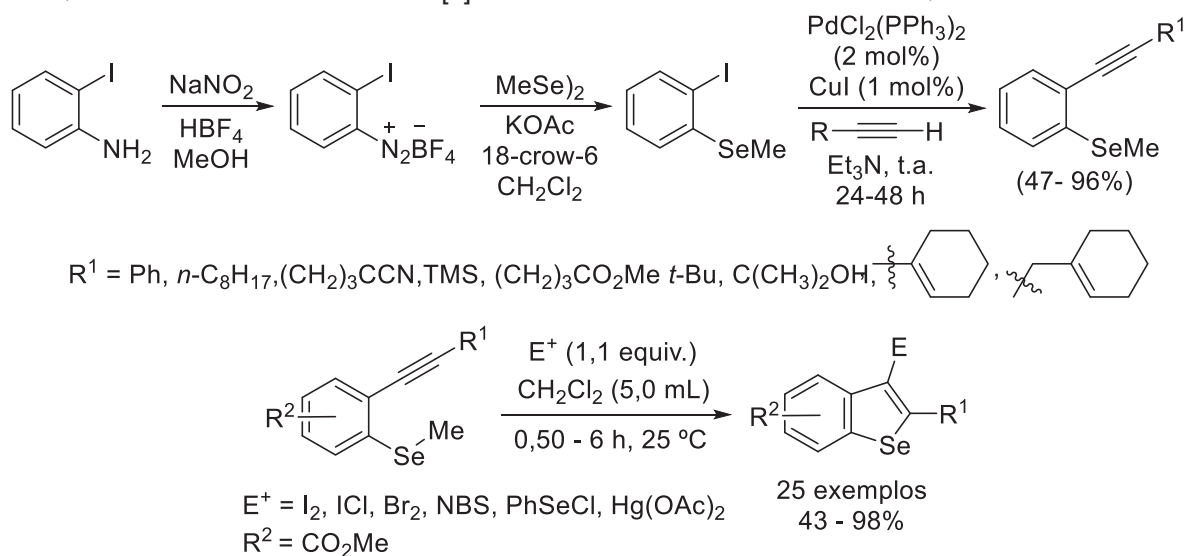
ESQUEMA 3: SÍNTESE DE BENZO[*b*]TIOFENOS EMPREGANDO ALQUINOS INTERNOS.



FONTE: Adaptado de referência.¹¹⁶

Posteriormente, em 2006 Larock e colaboradores¹¹⁷ empregaram as reações de ciclização nucleofílicas mediadas por eletrófilos na preparação de 25 exemplares de derivados de benzo[*b*]selenofenos (ESQUEMA 4) com rendimentos moderados a excelentes (43 – 98%). Inicialmente os autores realizaram a síntese do material de partida *o*-iodoselenoanisol, o qual foi preparado previamente via reação entre o disseleneto de dimetila e o sal de diazônio, proveniente do 2-iodoanilina. Em seguida realizaram uma reação de acoplamento cruzada de Sonogashira frente a alquinos terminais, permitindo o preparo de 12 exemplos com rendimentos satisfatórios (47 – 96%). Contudo, se observou que a reação para o *o*-alquínilselenoanisol foi mais lenta em relação ao *o*-iodotioanisol, devido a forte coordenação entre o selênio e o paládio no intermediário chave de arilpaládio.

ESQUEMA 4: SÍNTESE DE BENZO[*b*]SELENOFENOS EMPREGANDO ALQUINOS INTERNOS.



FONTE: Adaptado de referência.¹¹⁷

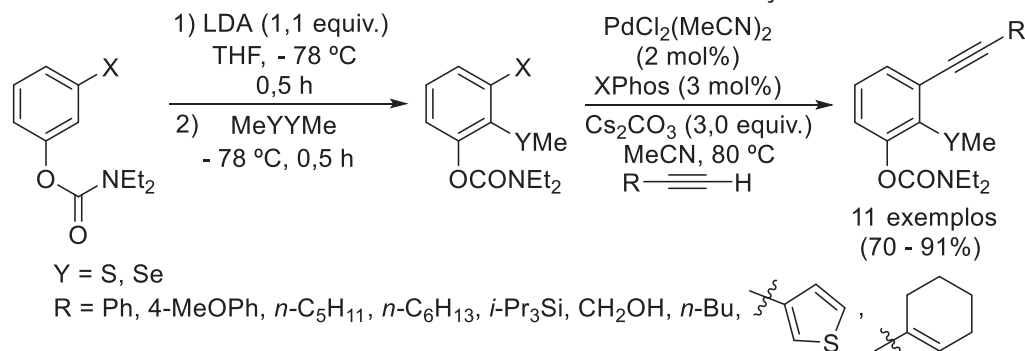
Em posse dos alquinos internos, foram avaliados diferentes eletrófilos, como fontes de iodo (I_2 e ICl), bromo (Br_2 e NBS) e selênio (PhSeCl e PhSeBr). Em relação aos eletrófilos utilizados como fonte de bromo, as reações foram mais lentas em relação ao estudo anterior na preparação de benzo[*b*]tiofenos,¹¹⁶ também foi observada uma inversão na reatividade, já que nesse trabalho o bromo molecular apresentou uma maior reatividade frente ao NBS .

Além disso, foi realizado um estudo mecanístico acompanhando a reação de ciclização do 1-(metilselanil)-2-(feniletinil)benzeno com bromo molecular, por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H . Os resultados obtidos indicam o caminho esperado para esse tipo de reação como descrito no ESQUEMA 2, sendo observado o subproduto bromometano e o intermediário catiônico selenônio, o qual é gerado após o ataque nucleofílico do átomo de selênio ao alquino, o mesmo pode ser isolado na forma de sal, através da reação de ciclização com Br_2 em hexano a $0\text{ }^\circ\text{C}$.

Já no ano de 2010, Sanz e colaboradores¹²⁰ desenvolveram funcionalização regioseletiva de 2,3,7-benzo[*b*]tiofenos e benzo[*b*]selenofenos. Em que inicialmente foi almejada a síntese dos materiais de partida, e partindo do 3-bromofenilcarbamato de dietila se realizou uma orto-litiação com LDA (ESQUEMA 5), e em seguida reação com o dicalcogeneto de dimetila, levando a inserção de tioéter ou selenoéter na molécula. Por fim, foi utilizado uma reação de acoplamen-

to cruzado de Sonogashira para a síntese dos alquinos internos, resultando na formação de 11 exemplos, com excelentes rendimentos (70 – 91%).

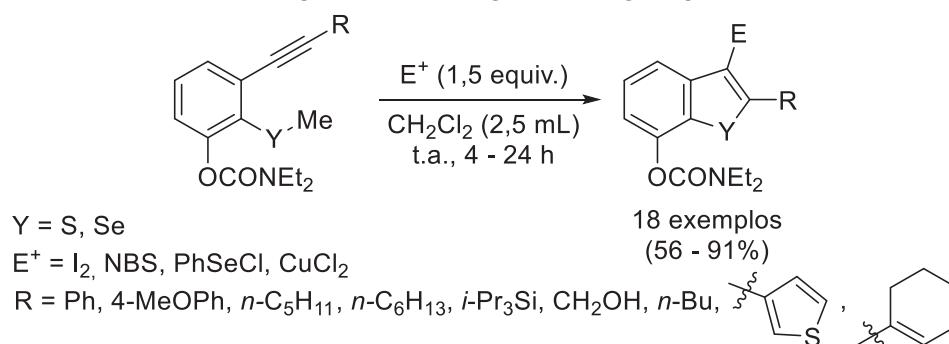
ESQUEMA 5: ROTA SINTÉTICA PROPOSTA PARA OBTENÇÃO DE ALQUINOS INTERNOS CONTENDO GRUPOS CALCÓGENOÉTERES NA POSIÇÃO ORTO.



FONTE: Adaptado de referência.¹²⁰

Em posse dos derivados de *o*-alquiniltioanisol e de *o*-alquinielsenoanisol, foram preparados 18 exemplos de benzo[*b*]calcogenofenos (ESQUEMA 6), utilizando fontes eletrofílicas de iodo, bromo, cloro e selênio, obtendo rendimentos de bons a excelentes (56 – 91%). Vale destacar, que nesse estudo foram encontrados rendimentos similares para os eletrófilos de bromo e iodo, e obteve-se bons rendimentos tanto para alquinos internos contendo grupos alquílicos como aromáticos.

ESQUEMA 6: SÍNTESE DE 2,3,7-BENZO[*B*]CALCOGENOFENOS VIA CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA MEDIADA POR ELETRÓFILOS.

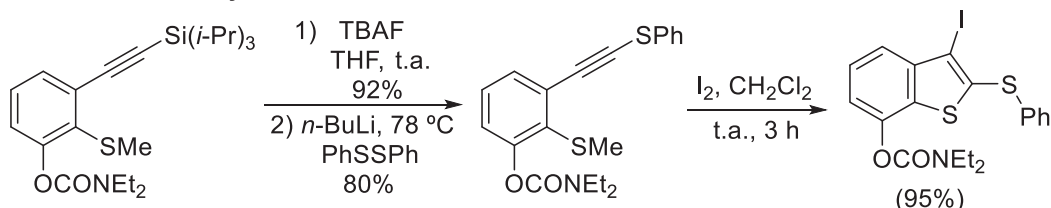


FONTE: Adaptado de referência.¹²⁰

Ainda no mesmo trabalho, foi descrito pela primeira vez a síntese de benzo[*b*]calcogenofenos substituídos na posição 2 com um grupo organocalcogênio. Para isso, foi sintetizado como descrito anteriormente o alquino interno contendo o grupo triisopropilsilano (TIPS), o qual seguiu uma reação com fluoreto de tetra-

butil amônio (TBAF), formando o *o*-alquiniltioanisol terminal em 92% de rendimento. Uma vez obtida essa espécie, a mesma foi calcogenilada na presença de *n*-BuLi e dissulfeto de difenila para enfim o respectivo *o*-sulfanifeniltioanisol com 80% de rendimento. Por fim, o alquino interno foi ciclizado na presença de iodo molecular, obtendo-se 3-iodo-2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno em 95% (ESQUEMA 7).

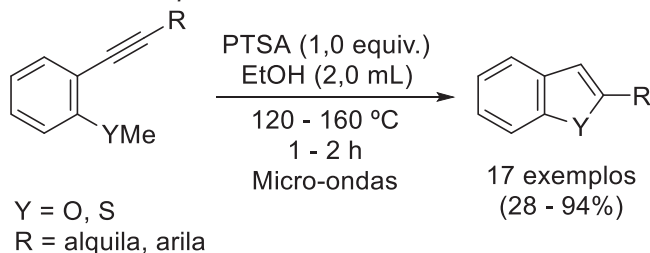
ESQUEMA 7: CICLIZAÇÃO NUCLEÓFÍLICA DE CALCOGENOALQUINOS PROMOVIDA POR I₂.



FONTE: Adaptado de referência.¹²⁰

No mesmo ano de 2010, foi relatado pela primeira vez a ciclização de alquinos internos contendo grupo anisol ou tioanisol na posição *orto*, em que o eletrófilo em questão é um ácido de Brønsted-Lowry. No trabalho em questão, os autores avaliaram a reatividade de diversos alquinos internos assimétricos na presença de ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) em etanol, e assistido por micro-ondas para a síntese de cetonas. A metodologia levou a formação de 36 exemplos de cetonas com rendimentos entre 33-98%. E quando foi estudado alquinos internos *orto* substituídos, observou-se a reação intramolecular de ciclização, promovida pela ativação da ligação tripla, utilizando o PTSA como eletrófilo, levando a formação de 17 exemplos de benzo[*b*]furanos e benzo[*b*]tiofenos com rendimentos de 28-94% (ESQUEMA 8).

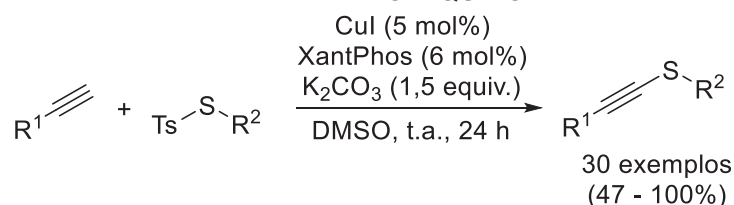
ESQUEMA 8: SÍNTESE DE BENZO[*b*]CALCOGENOFENOS VIA CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA EMPREGANDO ÁCIDO *p*-TOLUENOSSULFÔNICO COMO ELETRÓFILO.



FONTE: Adaptado de referência.¹⁹¹

Ainda no contexto de obtenção de derivados de benzo[*b*]calcogenofenos, Kanemoto e colaboradores,¹²⁸ desenvolveram uma nova metodologia para a síntese de tioalquinos, sem a necessidade de várias etapas e a utilização de acoplamento de Sonogashira. A síntese dos calcogenoalquinos se deu pelo acoplamento de alquinos terminais e fonte inodora de enxofre como tiosulfonatos, catalisada por CuI (5 mol%) e aplicando Xantphos (6 mol%) como ligante, K₂CO₃ como base em DMSO, durante 24 h (ESQUEMA 9). Dessa maneira, chegou-se a um escopo com 30 exemplares de tioalquinos com rendimentos de razoáveis a excelentes (47 – 100%).

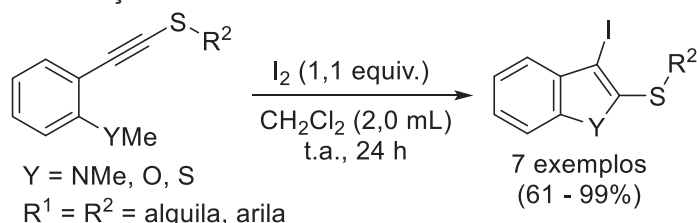
ESQUEMA 9: ACOPLAMENTO DE ALQUINOS TERMINAIS E TIOSSULFONATOS PARA SÍNTESE DE TIOALQUINOS.



FONTE: Adaptado de referência.¹²⁸

Em relação ao escopo, a reação se mostrou eficiente para arilacetilenos contendo tanto grupos doadores como retiradores de elétrons, assim como para heteroarilacetilenos. Em relação a grupos alquilacetilenos, embora sejam toleráveis, há um decréscimo considerável no rendimento para esses. Também foram avaliados distintos tiosulfonatos, incluindo S-alquil e S-(hetero)aril tiosulfonatos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons obtendo-se de maneira geral ótimos rendimentos. Além disso, foram sintetizados anisóis, tioanisóis e *N,N*-dimetilanilinas substituído na posição *orto* com grupos tioalquinos, que foram ciclizados na presença de iodo molecular, e permitiu alcançar 7 variações de heterociclo com rendimentos na faixa de 74 – 99% (ESQUEMA 10).

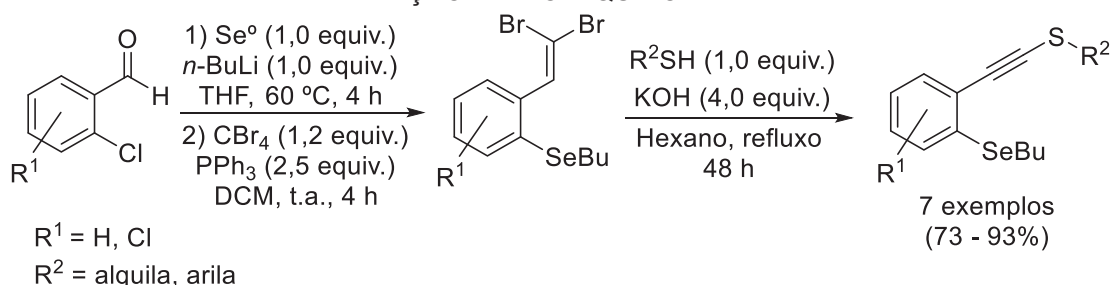
ESQUEMA 10: CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA DE TIOALQUINOS PROMOVIDAS POR I₂.



FONTE: Adaptado de referência.¹²⁸

As ciclizações nucleofílicas promovidas por eletrófilos ainda foram explorados por Perin e colaboradores.³⁷ Os autores também desenvolveram uma nova metodologia para a síntese de tioalquinos contendo um grupo selenoéter na posição orto, partindo de 1,1-dibromoalquenos. Esse na presença da base hidróxido de potássio e tiol em hexano (ESQUEMA 11), permitiu alcançar 7 exemplos de tioalquinos, com rendimentos na faixa de 73 – 93%. Vale ressaltar que o método reportado é livre de metais de transição, entretanto, requer várias etapas reacionais para formação do precursor 1,1-dibromoalqueno.

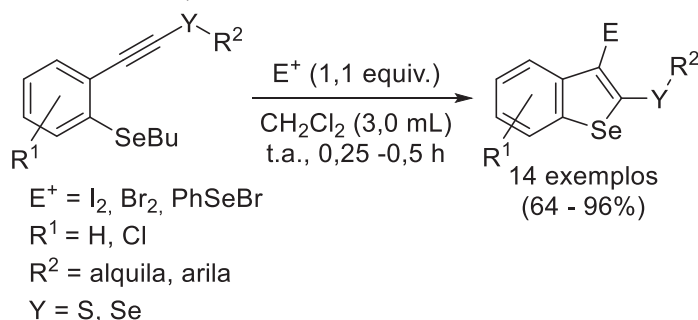
ESQUEMA 11: ROTA SINTÉTICA PROPOSTA POR PERIN E COLABORADORES PARA OBTENÇÃO DE TIOALQUINOS.



FONTE: Adaptado de referência.³⁷

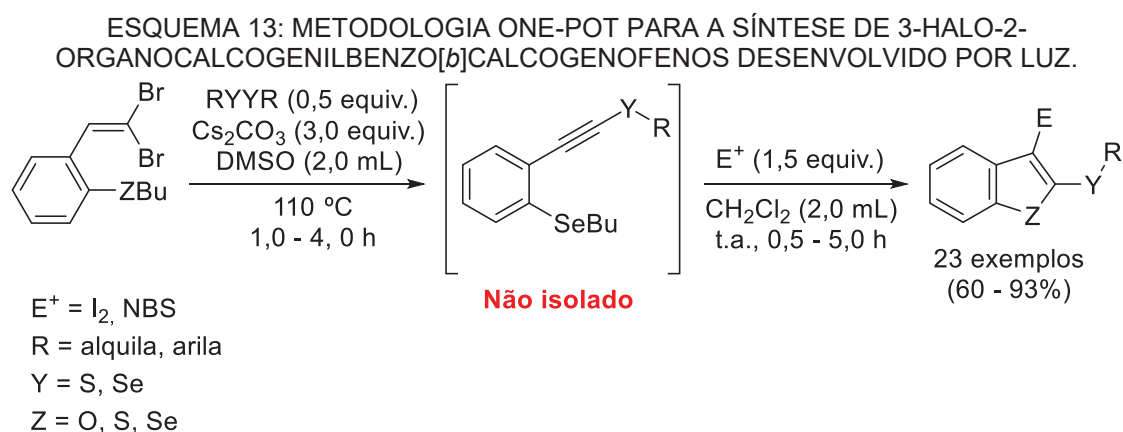
Em posse desses calcogenoalquinos, os autores otimizaram as condições de ciclização, avaliando diferentes solventes, tempo e a quantidade de eletrófilo. Dessa forma, foram empregues diferentes eletrófilos como I_2 , Br_2 e PhSeBr (1,5 equivalentes) em diclorometano a temperatura ambiente, permitindo a síntese de 14 exemplos de benzo[*b*]selenofenos com rendimentos de 64 – 96% (ESQUEMA 12). Sendo que a presença de grupos retiradores de elétrons tanto no anel exocíclico como endocíclico, ocasionou em menores rendimentos.

ESQUEMA 12: CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA PROMOVIDA POR ELETRÓFILOS DE CALCÓGENOALQUINOS DESENVOLVIDA POR PERIN.



FONTE: Adaptado de referência.³⁷

Mais recentemente, no ano de 2021, Luz e colaboradores¹¹⁰ também desenvolveram uma metodologia livre de metais de transição e explorando a reatividade de 1,1-dibromoalquenos para a síntese de derivados de benzo[*b*]calcogenofenos. Por meio da reação de 1-(2,2-dibromovinil)-2-organocalcogênilbenzenos com dicalcogenetos de diorganóila e carbonato de céσιο em DMSO a 110 °C, os autores obtiveram tanto tioalquinos como selenoalquinos contendo os nucleófilos na posição *orto* (O, S, Se). E após a formação do calcogenoalquino, de maneira *one-pot*, a reação foi colocada em condições de ciclização nucleofílica promovida por eletrófilo, adicionando a fonte eletrofílica (I_2 ou NBS), em diclorometano a temperatura ambiente (ESQUEMA 13). A metodologia desenvolvida permitiu a síntese de 23 exemplos de 3-halo-2-organocalcogenilbenzo[*b*]calcogenofenos, com rendimentos entre 60 – 93%.



FONTE: Adaptado de referência.¹¹⁰

No estudo do escopo, não foram observados efeitos eletrônicos para grupos doadores e retiradores presentes tanto nos dissulfetos de arila como nos dis-

selenetos de diarila, apenas verificou-se maiores tempos reacionais para ambos. Em relação a variação do nucleófilo adjacente a tripla ligação, se notou uma maior reatividade átomo de selênio em relação aos átomos de enxofre e oxigênio, assim como uma maior reatividade do segundo em relação ao terceiro. Tal resultado era esperado devido a maior nucleofilicidade do átomo de selênio, que se dá devido sua menor eletronegatividade e maior polarizabilidade.¹¹³

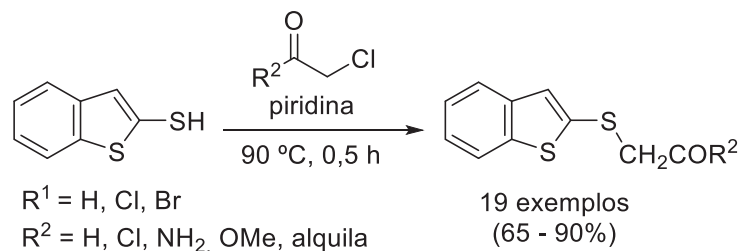
Nos últimos anos foram relatados diversos procedimentos para a ciclização nucleofílica promovida por eletrófilos em alquinos internos e calcogenoalquinos utilizando diferentes eletrófilos, sendo os mais empregadas as fontes que permitem a inserção de átomos de iodo, bromo e selênio. Contudo, são raros os estudos utilizando como eletrófilo ácidos de Brønsted-Lowry como mediadores de reações de ciclização nucleofílicas de calcogenoalquinos contendo heteroátomos vizinhos (posição *orto*) promovidas por eletrófilos. Dessa maneira, torna-se racional a síntese desses compostos utilizando calcogenoalquinos contendo heteroátomos nucleofílicos vizinhos (posição *orto*) e fontes ambientalmente amigáveis de ácidos de Brønsted-Lowry.

2.2 2-(ORGANOCALCOGENIL)BENZO[*b*]CALCOGENOFENOS

O desenvolvimento de metodologias que permitem a introdução de átomos de enxofre e selênio na posição 2 de benzo[*b*]calcogenofenos mostra-se ainda pouca explorada na literatura. Os métodos usualmente exigem o emprego de reações catalisadas por metais de transição,^{133-135,145,147} bases fortes^{131,132,146} ou a utilização de reagentes contendo o núcleo benzo[*b*]calcogenofenos pré-formado.^{129,130}

Os primeiros procedimentos para a síntese de 2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos se deram por meio de reações partindo do núcleo benzo[*b*]calcogenofenos pré-formado. Na década de 1970, foi desenvolvida a primeira síntese para esses compostos por Chapman e colaboradores,¹²⁹ que propuseram uma metodologia envolvendo a substituição nucleofílica usando compostos carbonilados e carboxilados contendo um grupo de saída na posição α e os tiolatos gerados através da reação entre o 2-tiol-benzo[*b*]tiofeno e piridina (ESQUEMA 14). Esta metodologia permitiu a síntese de 19 exemplares de 2-(organosulfanil)benzo[*b*]tiofenos com bons rendimentos (65 – 90%).

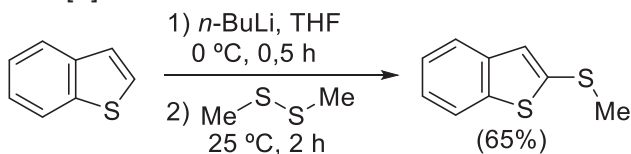
ESQUEMA 14: SÍNTESE DE 2-(ORGANOSULFANIL)BENZO[*b*]TIOFENOS USANDO BENZO[*b*]TIOFENOS E α -HALOCARBONILADOS OU α -HALOCARBOXILADOS.



FONTE: Adaptado de referência.¹²⁹

Ainda na mesma década, Netchtailo e colaboradores¹³⁰ descreveram a síntese de uma série de compostos heterocíclicos derivados de flavonas, xantonas e benzo[*b*]tiofenos. E para a obtenção desses, os autores utilizaram como material precursor o 2-(metiltio)benzo[*b*]tiofeno. Que foi preparado através de desprotonação seletiva na posição 2 do benzo[*b*]tiofeno com *n*-BuLi, em seguida o ânion gerado efetua a clivagem nucleofílica do dissulfeto de dimetila, levando a formação do produto em 65% de rendimento (ESQUEMA 15).

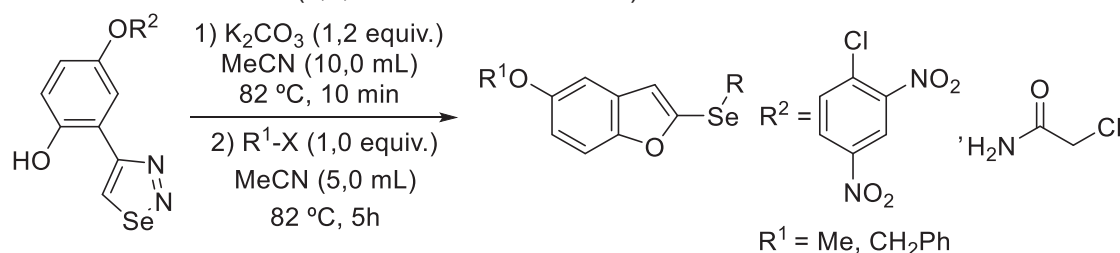
ESQUEMA 15: SÍNTESE DE 2-(ORGANOSULFANIL)BENZO[*b*]TIOFENOS ATRAVÉS DE BENZO[*b*]TIOFENOS E DISSULFETO DE DIMETILA



FONTE: Adaptado de referência.¹³⁰

Mais tarde, no início da década de 2000, Petrov e colaboradores¹³¹ descreveram a síntese de 5-alcóxi-2-(organoselanyl)benzo[*b*]furanos por meio da abertura de 2-(1,2,3-selenodiazol-4-il)-fenóis em meio básico, para a formação *in situ* de selenoalquinos e ânions fenolatos que estão aptos para ciclização, permitindo alcançar 4 exemplares com rendimento de 36 – 59% (ESQUEMA 16).

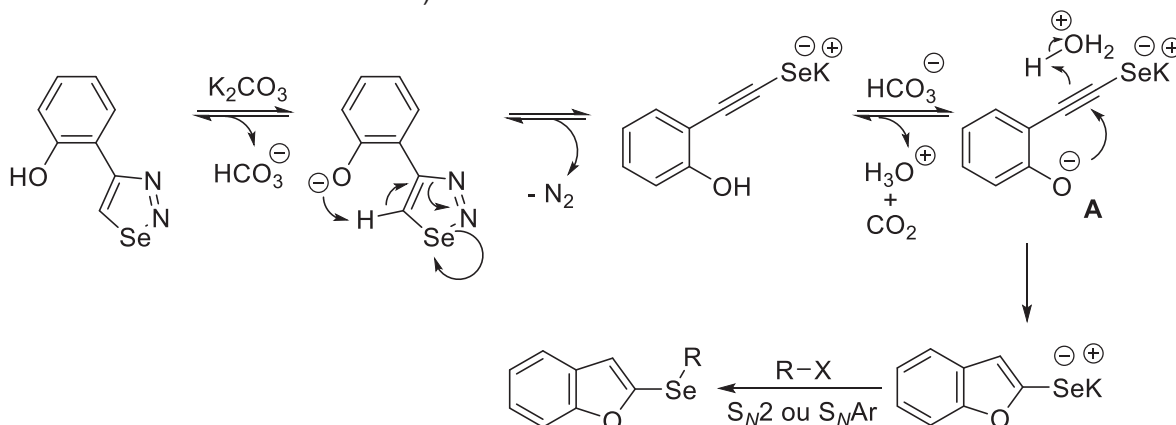
ESQUEMA 16: SÍNTESE DE 2-(ORGANOSELANIL)BENZO[*b*]FURANOS POR MEIO DA ABER-
TURA DE 2-(1,2,3-SELENADIAZOL-4-IL)-FENÓIS EM MEIO BÁSICO.



FONTE: Adaptado de referência.¹³¹

O mecanismo reacional proposto segue inicialmente com a desprotonação do grupo fenólico na presença de base (ESQUEMA 17), o qual posteriormente age como base, abstraindo o átomo de hidrogênio do 1,2,3-selenadiazol-4-il, levando a abertura do anel e eliminação de N_2 , formando o selenoalquino (A), que por sua vez sofre uma ciclização nucleofílica intramolecular, levando a formação do 2-(selenolato)benzo[*b*]furano (B), que posteriormente realiza uma reação de substituição nucleofílica ($\text{S}_{\text{N}}2$ ou $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) em um haleto de alquila ou arila.

ESQUEMA 17: MECANISMO PROPOSTO PARA A ABERTURA DE 2-(1,2,3-SELENADIAZOL-4-
IL)-FENÓIS EM MEIO BÁSICO.

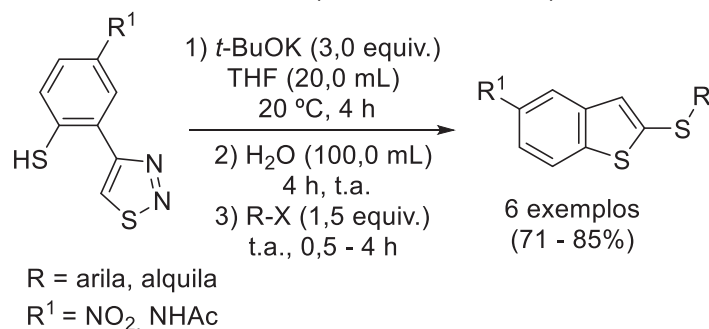


FONTE: Adaptado de referência.¹³¹

Já na década seguinte, Teplyakov e colaboradores¹³² descreveram a síntese de 2-(organotio)benzo[*b*]tiofenos empregando metodologia similar à de Petrov, em que 2-(mercaptofenil)-1,2,3-tiadiazóis são submetidos ao meio básico com *t*-BuOK em THF (ESQUEMA 18), gerando o respectivo ânion tiolato, que após a desprotonação intramolecular com abertura do anel, eliminação de N_2 e a formação dos respectivos tioalquinos, realiza uma reação de ciclização nucleofílica intramolecular, levando a formação do heterocíclico contendo um ânion tiolato na

posição 2, que segue uma reação de substituição nucleofílica (S_N2 ou S_NAr) em haletos de alquila ou arila. Esse procedimento permitiu obter 6 derivados de benzo[*b*]tiofenos com bons rendimentos (71 – 85%).

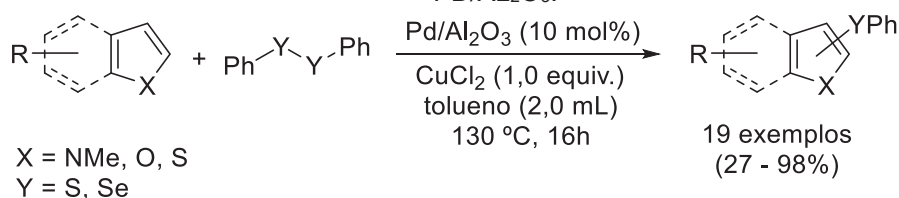
ESQUEMA 18: SÍNTESE DE 2-(ORGANOSULFANIL)BENZO[*b*]TIOFENOS ATRAVÉS DA ABER-TURA EM MEIO BÁSICO DE 2-(MERCAPTOFENIL)-1,2,3-TIADIAZÓIS.



FONTE: Adaptado de referência.¹³²

Na mesma década de 2010, foi reportada a obtenção de benzo[*b*]calcogenofenos substituídos na posição 2 através da catálise heterogênea, desenvolvida por Vásquez-Céspedes e colaboradores,¹³³ em que diversos heteroarenos ricos em elétrons submetidos a condições contendo dicalcogenetos de diorganoíla, CuCl₂ (1,0 equiv.) e catálise heterogênea empregando Pd/Al₂O₃, um catalisador comercialmente disponível e recuperável (ESQUEMA 19). A reação permitiu o alcance de dois 2-(organotio)benzo[*b*]furanos com baixos rendimentos (29 e 30%), ainda foram explorados os benzo[*b*]tiofenos, contudo a reação apresentou uma regioseletividade para a posição 3 desses heterociclos tanto para dissulfetos como disselenetos.

ESQUEMA 19: OBTENÇÃO DE 2-(ORGANOSULFANIL)BENZO[*b*]FURANOS ATRAVÉS DO ACOPLAMENTO DE BENZOFURANOS E DISSULFETO DE DIFENILA CATALISADO POR PD/AL₂O₃.



FONTE: Adaptado de referência.¹³³

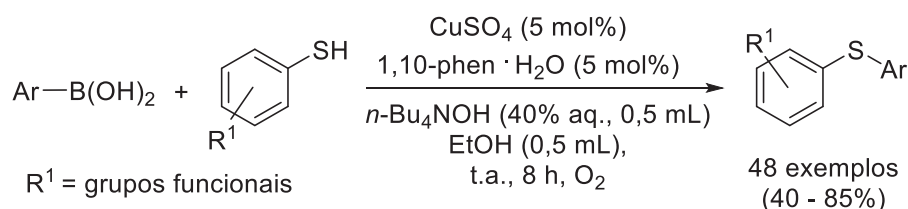
Em relação ao mecanismo reacional, os autores realizaram vários experimentos, e propuseram dois caminhos reacionais possíveis, em uma primeira pro-

posta, o dissulfeto interage com o CuCl_2 , levando a formação de tior, o qual se adiciona na esfera de coordenação de $\text{Pd}(0)$ por meio de uma adição oxidativa, levando a formação de um complexo muito eletrofílico, que realiza uma reação de S_{EAr} no heteroareno rico em elétrons, e após uma eliminação redutiva forma o produto e regenera o $\text{Pd}(0)$. Na segunda proposta, é sugerido que tanto o $\text{Pd}(0)$ como o Cu(II) pode se inserir na ligação C-H do heteroareno, e em seguida realiza uma transmetalção do heteroareno, para o complexo de Pd(II) que contém dois tiois em sua esfera de coordenação. E por fim, esse sofre uma eliminação redutiva gerando o produto de interesse e recuperando as espécies catalíticas ativas.

Outra metodologia desenvolvida explorando a calcogenilação de benzo[*b*]calcogenofenos empregando metais de transição como catalisadores se deu através das reações de acoplamento cruzado. Nesse sentido, reações de Cham-Lam foram muito exploradas, pois permitem a calcogenilação da posição 2 com ácidos borônicos derivados de benzo[*b*]furanos e diferentes fontes de organocalcogênios como tiois,¹³³ dicalcogenetos de diorganóila,^{135,136} tioéteres¹³⁷ e cloretos de sulfonila.¹³⁸ Ou ainda reações de acoplamento empregando haletos de alquila e arila.^{139,140}

Nesse contexto, Xu e colaboradores¹³⁴ em 2012 descreveram o acoplamento de diferentes ácidos borônicos e tiois (ESQUEMA 20), catalisado por CuSO_4 e utilizando como ligante 1,10-fenantrolina, em etanol a temperatura ambiente, permitindo alcançar 48 exemplos com bons rendimentos (40 – 85%). Entre as moléculas relatadas no escopo, os autores sintetizaram o 2-(fenilsulfanil)-benzo[*b*]furano com um rendimento de 77%.

ESQUEMA 20: CALCOPENILAÇÃO DE ÁCIDOS BORÔNICOS EMPREGANDO A CATÁLISE DE SULFATO DE COBRE.

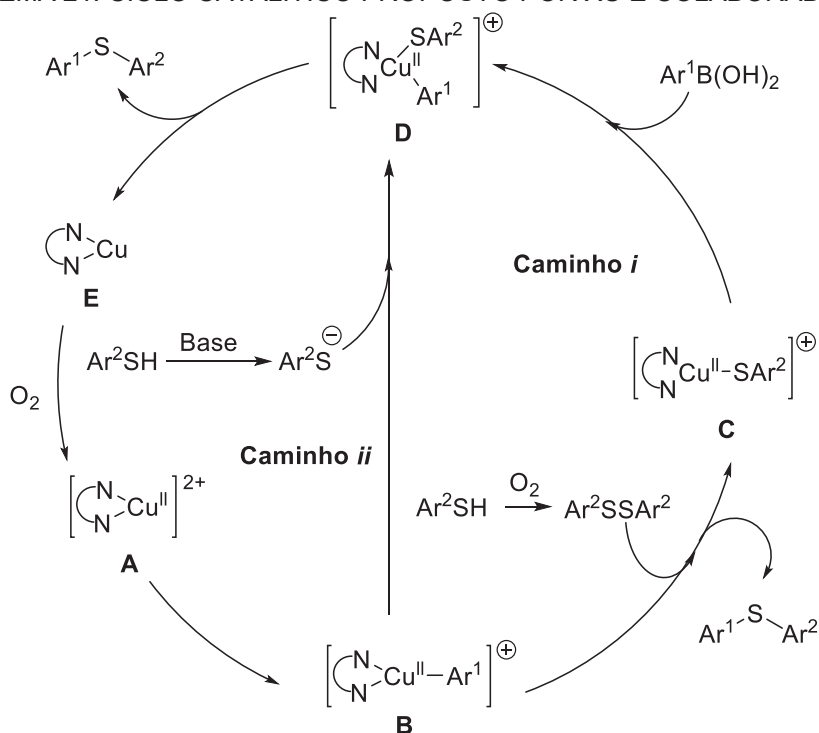


FONTE: Adaptado de referência.¹³⁴

Em relação ao mecanismo, os autores propõem que inicialmente há a coordenação do par de elétrons livres dos átomos de nitrogênio da 1,10-fenantrolina ao Cu(II) , formando o intermediário **A** (ESQUEMA 21). Na sequência, ocorre uma

transmetalização do grupo arila ligado ao boro com o Cu(II), formando **B**. Posteriormente, a reação pode seguir possíveis dois caminhos: no caminho *i*, o tiol é oxidado a dissulfeto na presença de O₂, e esse posteriormente reage com **B**, originando o produto 1,2-diarildissulfano e **C**, que pode sofrer mais uma etapa de transmetalização com o ácido fenilborônico, gerando **D**. Outro caminho sugerido pelos autores (caminho *ii*) envolve a formação do intermediário **D**, através da coordenação do ânion tiolato no intermediário **B**, que segue uma eliminação redutiva, resultando no produto esperado e Cu(0), que é oxidado a Cu(II) por meio da atmosfera de O₂.

ESQUEMA 21: CICLO CATALÍTICO PROPOSTO POR XU E COLABORADORES.

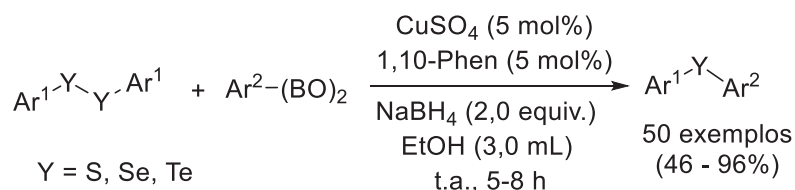


FONTE: Adaptado de referência.¹³⁴

Também empregando reações de acoplamento catalisada por CuSO₄, Kumar e colaboradores¹³⁶ relataram o desenvolvimento de uma metodologia que permite o acoplamento entre dicalcogenetos de diarila e ácidos borônicos (ESQUEMA 22), aplicando etanol como solvente, 1,10-fenantrolina como ligante, e o agente redutor borohidreto de sódio a temperatura ambiente por 5 h. A metodologia permitiu a síntese de 50 exemplos, com rendimentos de 46 – 96%. Entre os exemplos, foi reportado a síntese do 2-(fenilselanil)benzo[*b*]furano e 2-(fenilteluro)benzo[*b*]furano, com 91 e 92% de rendimentos. O método apresenta

similaridades ao descrito por Xu e colaboradores¹³⁴, no entanto, foi necessária a adição de um agente redutor para a formação de calcogenolatos. Com isso, foi possível a inserção de fragmentos contendo calcogênios como selênio e telúrio.

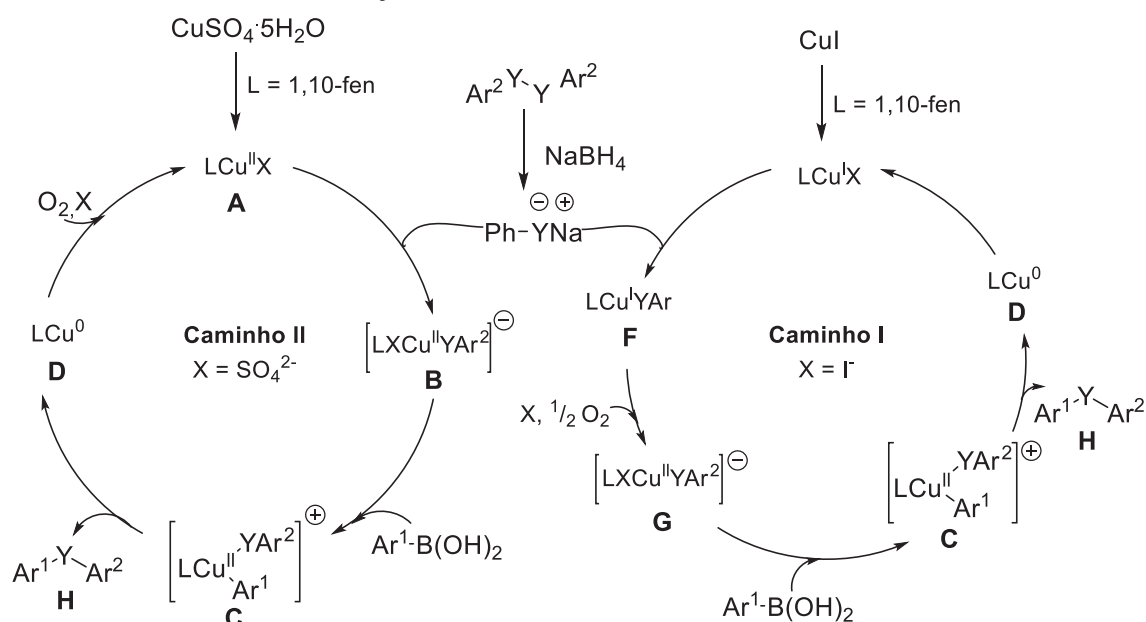
ESQUEMA 22: CALCOGENILAÇÃO DE ÁCIDOS BORÔNICOS EMPREGANDO DICALCOGENETOS DE DIFENILA



FONTE: Adaptado de referência.¹³⁶

No estudo elaborado por Kumar, o mecanismo proposto pode seguir dois caminhos, já que a reação ocorreu e apresentou bons resultados tanto para sais de Cu(I), como sais de Cu (II). Inicialmente, para ambos há a redução do dicalcogeneto de diarila pelo borohidreto de sódio (ESQUEMA 23). Na presença de sais de Cu (II) verificou-se a coordenação do ânion calcogenolato de sódio ao complexo (**A**), formando o intermediário (**B**), que pode reagir com o ácido borônico via transmetalização para produzir a espécie (**C**). Mediante a eliminação redutiva, pode ser gerado o produto de interesse (**H**) e a espécie de Cu (0). O Cu (II) pode ser regenerado através da oxidação por ar atmosférico, e assim, completar o ciclo catalítico. No caminho II para sais de Cu(I), o ânion calcogenolato pode se ligar ao catalisador Cu (I) e formar o intermediário (**F**), que pode sofrer oxidação de Cu (I) para Cu (II) na presença de oxigênio, formando a espécie (**G**). Posteriormente, transmetalização do ácido borônico com o intermediário (**G**) pode originar (**C**). A eliminação redutiva de (**C**) pode levar à formação do produto (**H**) e Cu (0) (**D**). Por fim, Cu (0) é oxidado a Cu (I) na presença de oxigênio.

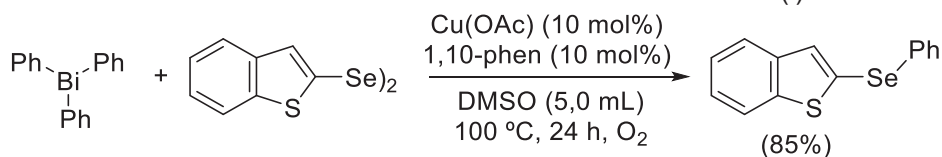
ESQUEMA 23: CICLO CATALÍTICO PROPOSTO POR KUMAR E COLABORADORES PARA A CALCOGENILAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDOS BORÔNICOS.



FONTE: Adaptado de referência.¹³⁶

Reações catalisadas por sais de cobre e utilizando 1,10-fenantrolina como ligante ainda foram estudadas para a formação da ligação C-Se, mediante a reação de dicalcogenetos de diorganoíla e trifenilbismuto em DMSO durante 24 h e em condições aeróbicas (ESQUEMA 24).¹⁴⁰ A reação se mostrou eficiente, pois os três grupos arila ligados ao átomo de bismuto e ambos os grupos organoselênio no disseleneto de diarila foram transferidos para os produtos de acoplamento, permitindo a síntese do 2-(fenilselânil)benzo[*b*]tiofeno em 85%. Contudo, o preparo dos reagentes organobismuto constitui uma desvantagem.

ESQUEMA 24: SÍNTESE DE 2-(FENILSELÂNIL)BENZO[*b*]TIOFENO EMPREGANDO ORGANO-BISMUTO E CATALISADA POR SAIS DE COBRE(I).

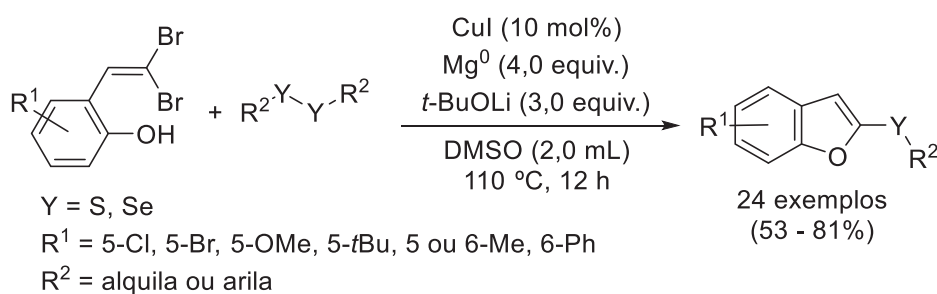


FONTE: Adaptado de referência.¹⁴¹

Outro importante reagente que permite a obtenção de benzo[*b*]calcogenofenos substituídos na posição 2 com grupos organocalcogênicos são os 1,1-dihaloalquenos, valiosos intermediários sintéticos, que devido a sua reatividade se tornam extremamente versáteis em diversas categorias de reações

em síntese orgânica.¹⁴² Nesse sentido, Liu e colaboradores¹⁴³ aplicaram derivados de 2-(*gem*-dibromovinil)fenóis e dicalcogenetos de diorganoíla para a síntese de 2-(organocalcogenil)benzo[*b*]furanos, através da catálise com Cu (I), *t*-BuOLi e magnésio metálico em DMSO a 110 °C (ESQUEMA 25), obtendo 24 exemplares calcogenilados tanto com átomos de enxofre como de selênio na posição 2, com rendimentos entre 53 – 81%.

ESQUEMA 25: SÍNTESE DE 2-(ORGANOCALCOGENIL)BENZO[*b*]FURANOS EMPREGANDO 1,1-DIBROMOALQUENOS E DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA CATALISADA POR SAIS DE COBRE (I).



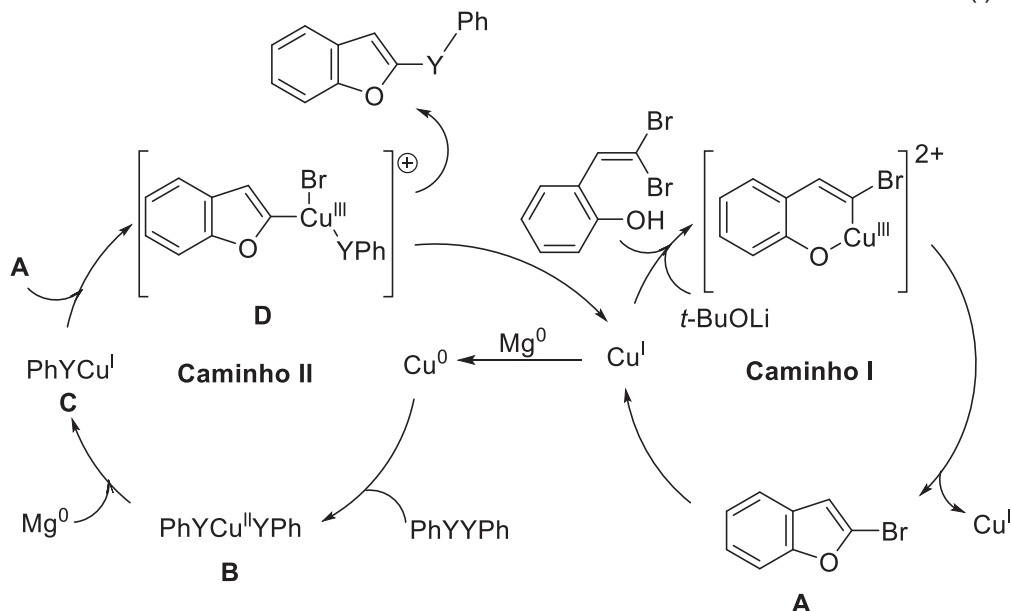
FONTE: Adaptado de referência.¹⁴³

No trabalho em questão, foram avaliados diferentes 2-(2,2-dibromovinil)fenóis, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, assim como grupos substituintes volumosos na posição orto e meta, e não se observou grandes variações no rendimento obtido. O mesmo ocorreu para variações contendo grupos doadores e retiradores de elétrons nos dissulfetos e disselenetos de arila. Os autores também tentaram aplicar diteluretos de difenila, mas para esse não foi observada a formação do produto, a reação para na formação do 2-bromobenzo[*b*]furano.

Os autores propuseram como mecanismo reacional com dois caminhos possíveis (ESQUEMA 26), inicialmente no caminho I, ocorre a reação ácido-base entre o grupo fenol e o *t*-BuOLi, seguido da coordenação do átomo de oxigênio levando a formação de um complexo de cobre (III), que através de uma adição oxidativa forma a espécie (**A**). Simultaneamente no caminho II, o dicalcogeneto de diorganoíla pode sofrer uma adição oxidativa com a espécie de cobre (0), originando através da redução do cobre (I) pelo magnésio metálico, e formar o intermediário (**B**), o qual é reduzido a cobre (I) na presença de Mg (0), formando a espécie (**C**). Em seguida, a estrutura **C** que após reagir com **A** por inserção da liga-

ção C-Br via adição oxidativa forma o intermediário (**D**), que finalmente por eliminação redutiva gera o produto desejado juntamente com iodeto de cobre (I).

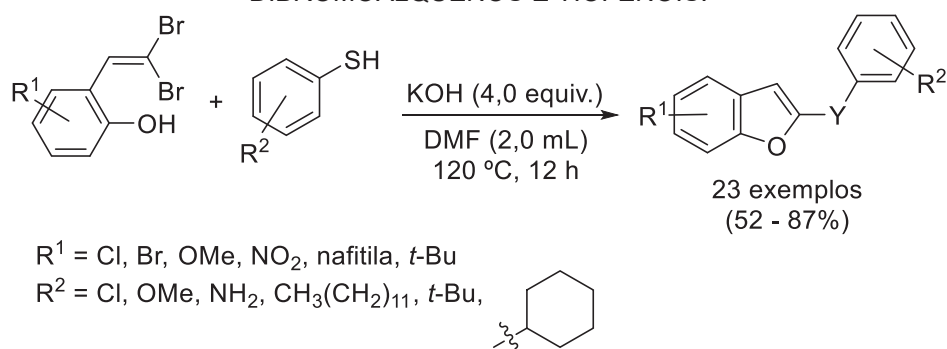
ESQUEMA 26: CICLO CATALÍTICO PROPOSTO PARA A SÍNTESE DE 2-(ORGANOCALCOGENIL)BENZO[*b*]FURANOS EMPREGANDO 1,1-DIBROMOALQUENOS E DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA CATALISADA POR SAIS DE COBRE (I).



FONTE: Adaptado de referência.¹⁴³

Geng e colaboradores,¹⁴⁴ descreveram uma metodologia livre de metais de transição para a calcogenilação de benzo[*b*]furanos, utilizando os 1,1-dibromoalquenos, tióis e hidróxido de potássio em DMF, sob aquecimento de 120 °C durante 12 h, embora não necessite da catálise de metais de transição, a reação utiliza grandes quantidades de base para a obtenção de 2-(organotio)benzo[*b*]furanos (ESQUEMA 27). Tal metodologia possibilitou o alcance de 23 exemplos de benzo[*b*]furanos com bons rendimentos 52 – 87%. No estudo do escopo, os autores avaliaram grupos doadores e retiradores de elétrons, assim como substituintes volumoso, tanto nos tióis, como nos 2-(*gem*-dibromovinil)fenóis, e não foi observada grandes variações nos rendimentos. Além disso, a reação desenvolvida se mostrou tolerável para tióis alifáticos, contudo houve um decréscimo considerável no rendimento da reação para esses (52 – 55%).

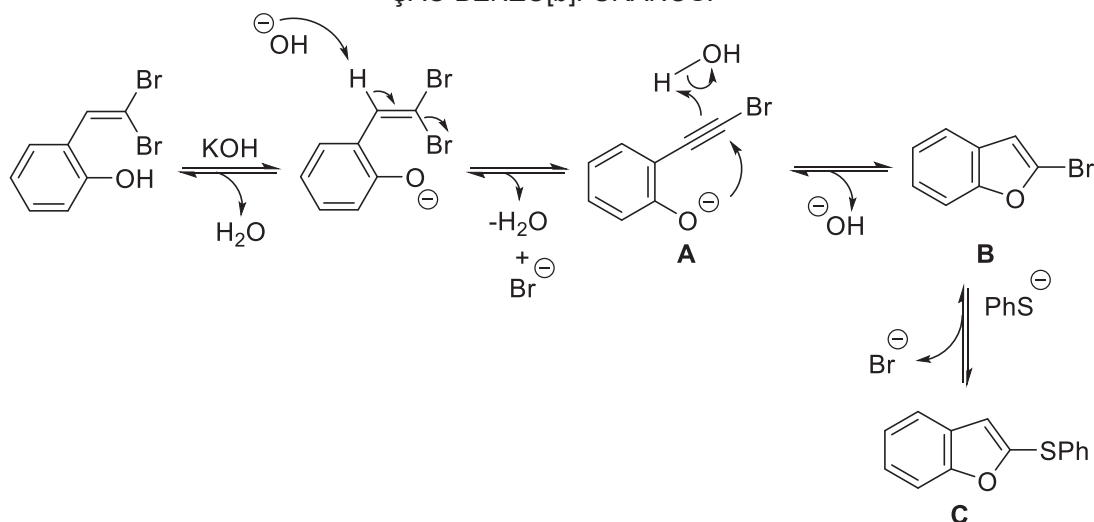
ESQUEMA 27: SÍNTESE DE 2-(FENILSULFANIL)BENZO[*b*]FURANOS ATRAVÉS DE 1,1-DIBROMOALQUENOS E TIOFENÓIS.



FONTE: Adaptado de referência.¹⁴⁴

Em relação ao mecanismo, os autores realizaram alguns experimentos controles para obter mais informações, e com base nesses resultados, foi proposto que inicialmente ocorre abstração do hidrogênio do fenol na presença de hidróxido de potássio, gerando o ânion fenolato (ESQUEMA 28). Em seguida, devido ao meio básico, ocorre abstração do hidrogênio vinílico, eliminando ânion brometo e formando o intermediário bromoalquino (**A**), esse que segue uma ciclização intramolecular, por meio da adição do oxigênio nucleofílico adjacente ao alquino, formando o 2-bromobenzofurano (**B**). A estrutura **B**, reage com o tiol desprotonado devido ao meio básico por meio de uma reação de substituição nucleofílica, gerando o produto **C**.

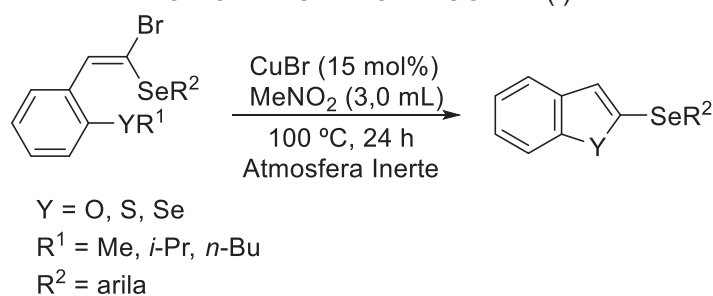
ESQUEMA 28: MECANISMO PROPOSTO POR GENG E COLABORADORES PARA A OBTENÇÃO BENZO[*b*]FURANOS.



FONTE: Adaptado de referência.¹⁴⁴

Mais recentemente, Stach e colaboradores¹⁴⁵ desenvolveram uma metodologia geral que permitiu a síntese de 2-(organoselanil)benzo[*b*]calcogenofenos empregando selenetos vinílicos com configuração *E* contendo calcogênoéteres na posição *orto* (ESQUEMA 29) em um acoplamento de Ullmann intramolecular com fontes de Cu(I) em nitrometano. Apesar desta metodologia avançar na obtenção tanto de benzo[*b*]furanos, benzo[*b*]tiofenos e benzo[*b*]selenofenos, a necessidade de isolamento do selenoéster vinílico constitui uma desvantagem. O trabalho desenvolvido proporcionou a síntese de 9 exemplares com bons rendimentos (63 – 94%), sendo observados efeitos eletrônicos, já que a presença de grupos retiradores de elétrons levou a uma menor reatividade. Em relação aos nucleófilos na posição *orto*, assim como o esperado, o átomo de selênio apresentou maior reatividade em comparação aos átomos de enxofre e oxigênio.

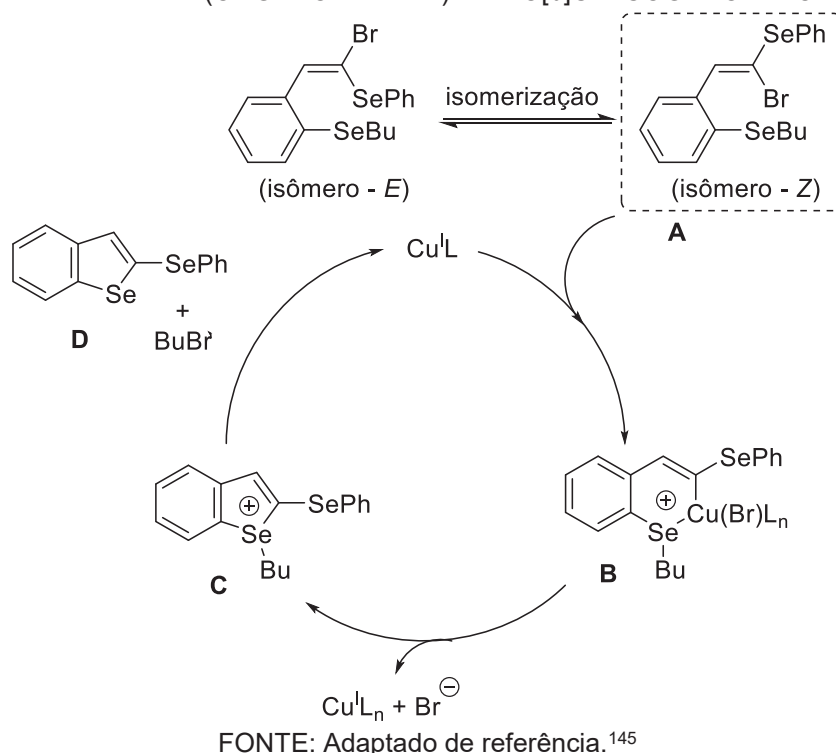
ESQUEMA 29: SÍNTESE DE 2-(ORGANOSELANIL)BENZO[*b*]CALCOGENOFENOS CATALISADO POR BROMETO DE COBRE (I).



FONTE: Adaptado de referência. ^{145]}

O ciclo catalítico sugerido pelos autores (Esquema 30) inicialmente segue uma etapa de isomerização para a conversão do isômero *E* ao isômero *Z* (**A**), o qual segue uma adição oxidativa no Cu (I), levando ao intermediário (**B**) de Cu(III). E em seguida, ocorre uma eliminação redutiva, formando o intermediário catiônico (**C**) e liberando o catalisador de cobre e o ânion brometo. Finalmente, o ânion brometo atua como um nucleófilo atacando **C** no carbono sp³ ligado ao selênio do grupo butila por meio de um mecanismo S_N2, liberando o produto desejado (**D**) como um grupo de saída e bromobutano como um subproduto.

ESQUEMA 30: CICLO CATALÍTICO PROPOSTO POR STACH E COLABORADORES PARA A SÍNTESE DE 2-(ORGANOSELANIL)BENZO[*b*]CALCOGENOFENOS.



Considerando as grandes utilidades na indústria farmacêutica, agroquímica assim como na área de ciência dos materiais dos benzo[*b*]calcogenofenos e de compostos orgânicos contendo S, Se, Te, torna-se racional a necessidade do desenvolvimento de métodos mais eficientes e livres de metais de transição ou do uso de bases fortes e tóxicas em grandes quantidades para a síntese de 2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos.

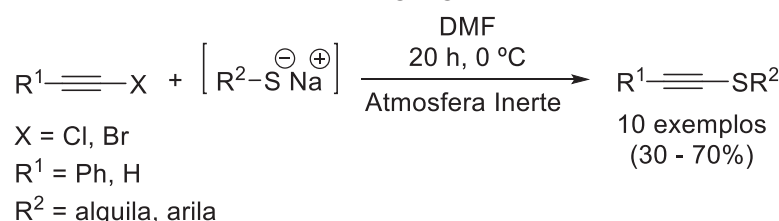
2.3 CALCOGENOALQUINOS

Os calcogenoalquinos são versáteis intermediários aplicados, por exemplo, em ciclizações.^{146,147,148} Além disso, permitem alcançar a síntese de diferentes classes de compostos, como 1,2,3-triazóis, piridinas,¹⁴⁹ pirimidinas,¹⁵⁰ lactonas,¹⁵¹ fenantrenos,¹⁵¹ sulfetos vinílicos,¹⁵⁴ alquenos tri- ou tetrassubstituídos¹⁵³⁻¹⁵⁷ e também heterociclos benzo[*b*]calcogenofenos^{37, 158-162} 2-substituídos e 2,3-dissubstituídos.

O primeiro relato da obtenção de calcogenoalquinos ocorreu em 1956 por Truce e colaboradores,¹⁶³ e somente em 1962 foi reportado um estudo mais deta-

lhado em que Ziegler¹⁶⁴ e colaboradores propuseram uma metodologia sintética através do preparo *in situ* de ânions tiolatos via reação de tióis e hidróxido de sódio, seguido de uma adição do mesmo em haloalquinos, levando a formação de um carbânion vinílico, que segue uma eliminação do haleto, resultando no tioalquino (ESQUEMA 31) para a síntese de tioalquinos. Os autores realizaram a síntese de 10 exemplares, variando o substituinte no ânion tiolato, com rendimentos moderados de 30 – 70%.

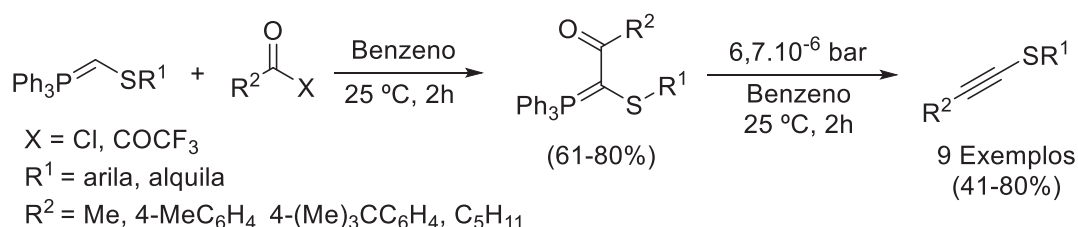
ESQUEMA 31: SÍNTESE DE TIOALQUINOS ATRAVÉS DE HALETOS DE ALQUILA E TIOLATOS DE SÓDIO.



FONTE: Adaptado de referência.¹⁶⁴

Já na década de 1980, Comasseto¹⁶⁵ e colaboradores descreveram a síntese de tioalquinos funcionalizados por meio da pirólise da α -acil- α -tiometileno-trifenilfosforanas. A reação ocorre em duas etapas, inicialmente sendo formado a α -acil- α -tiometileno-trifenilfosforana por meio da substituição nucleofílica acílica no haleto de acila empregando ílideo de fósforo contendo enxofre. Nessa etapa foram obtidos os intermediários com rendimentos moderados entre 61 – 74%. Após, a α -acil- α -tiometileno-trifenilfosforana foi submetida ao aquecimento de 230 °C sob pressão reduzida, obtendo os respectivos tioalquinos com rendimentos de razoáveis a excelentes 41 – 80% (ESQUEMA 32).

ESQUEMA 32: SÍNTESE DE TIOALQUINOS FUNCIONALIZADOS DESENVOLVIDO POR COMASSETO E COLABORADORES.

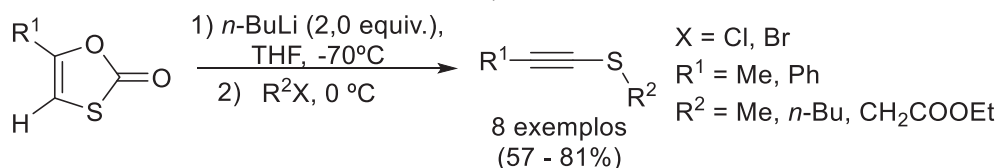


FONTE: Adaptado de referência.¹⁶⁵

Ainda na mesma década, Rajca¹⁶⁶ e colaboradores de maneira inovadora relataram a síntese calcogenoalquinos por meio da reação de eliminação em derivados de 1,3-oxatíol-2-ona contendo grupos ésteres reativos na presença de *n*-

BuLi a -70 °C em THF, que formam alquinotiolatos de lítio *in-situ*, e por fim na presença de haletos de alquila permitem obter oito derivados tioalquinos com rendimentos entre 57 – 81% (ESQUEMA 33). Os autores avaliaram grupos metila e fenila na posição 5 da 1,3-oxatíol-2-ona, sendo observados melhores rendimentos para o substituinte fenila.

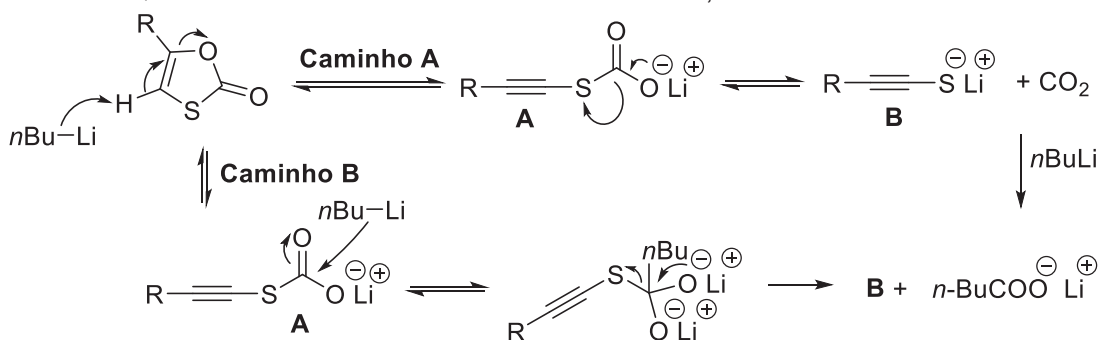
ESQUEMA 33: SÍNTESE DE CALCÓGENOALQUINOS ATRAVÉS DA CLIVAGEM DE 1,3-OXATÍOL-2-ONA POR *n*-BuLi, SEGUIDA DA SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA DE HALETOS DE ALQUILA.



FONTE: Adaptado de referência.¹⁶⁶

Os autores buscaram propor um mecanismo para a formação do ânion tiolato, através do acompanhamento por RMN (Ressonância Magnética Nuclear) e o estudo utilizando *n*-BuLi em diferentes quantidades. Com os resultados obtidos, foi proposto que em uma primeira etapa ocorre uma reação de eliminação, no qual o hidrogênio vinílico é abstraído (ESQUEMA 34), levando a abertura do 1,3-oxatíol-2-ona e formando o composto **A**. Em seguida, os autores propõem duas propostas plausíveis, o **caminho A** foi suportado quando utilizado 1,8 equivalentes de *n*-BuLi, em que **A** por meio de uma reação de descarboxilização, leva a formação do tiolato de lítio (**B**), e CO₂ o qual na presença de excesso de *n*-BuLi, forma o ácido valérico. No **caminho B**, o intermediário **A** segue mais uma adição do reagente de organolítio, posteriormente eliminação tiolato de lítio (**B**) e ácido valérico. Por fim, o tiolato realiza uma reação de substituição nucleofílica (S_N2) em no haleto de alquila, formando o respectivo calcogenoalquino.

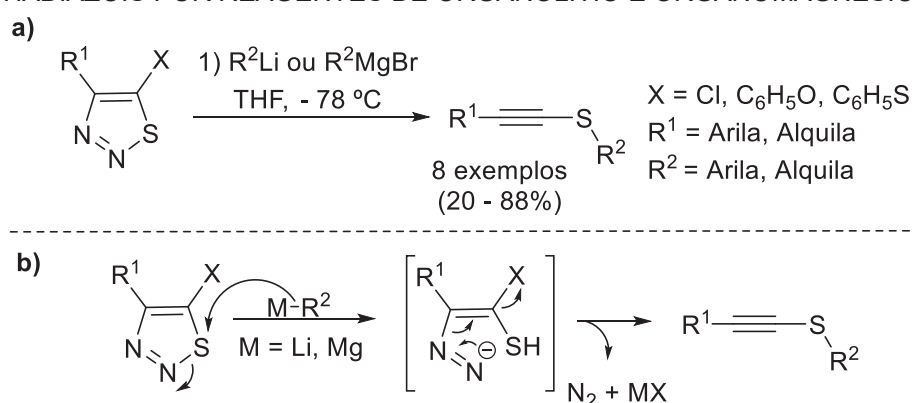
ESQUEMA 34: MECANISMO DE ABERTURA DE 1,3-OXATÍOL-2-ONA POR *n*-BuLi.



FONTE: Adaptado de referência.¹⁶⁶

Reagentes de organolítio também permitem a síntese de calcogenoalquinos, através da clivagem de 1,2,3-tiadiazóis, como na metodologia desenvolvida por Dahaen¹⁶⁷ e colaboradores (ESQUEMA 35, linha a). Nessa metodologia foi descrita a síntese de 8 exemplos, com rendimentos entre 20 – 88%. Sendo explorados grupo fenil e *t*-butil na posição 4 do 1,2,3-tiadiazol, observando melhores resultados para o primeiro. Também foram avaliados reagentes de organomagnésio além dos de organolítio, que resultou em um grande descréscimo no rendimento. Na proposta mecanística, o composto organometálico realiza um ataque nucleofílico sobre o átomo de enxofre do 1,2,3-tiadiazol, levando a abertura do heterociclo, e com um rearranjo é liberado o tioalquino e N₂ (ESQUEMA 35, linha b).

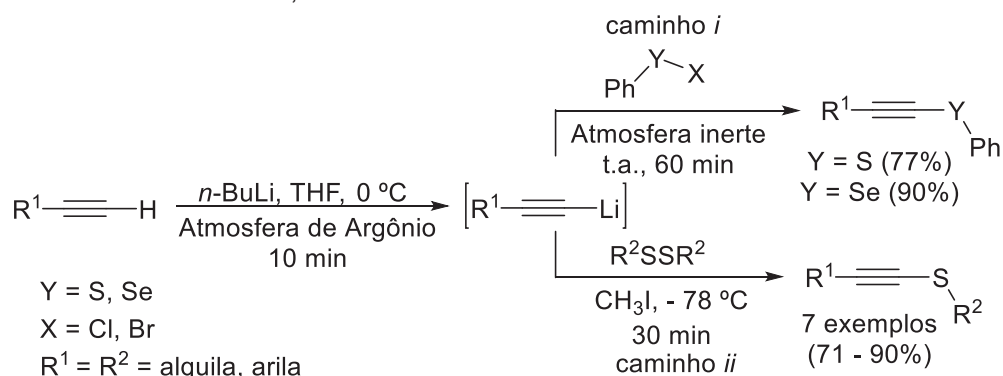
ESQUEMA 35: SÍNTESE DE CALCOGENOALQUINOS ATRAVÉS DA CLIVAGEM DE 1,2,3-TIADIAZÓIS POR REAGENTES DE ORGANOLÍTIO E ORGANOMAGNÉSIO.



FONTE: Adaptado de referência.¹⁶⁷

A reatividade de reagentes organometálicos foi ainda utilizada frente a alquinos terminais para a preparação de acetiletos de lítio *in situ*, que na presença de espécies eletrofílicas de enxofre, selênio, ou ainda dicalcogenetos de diorganoíla em conjunto com aditivos como haletos de alquila, levam a formação de calcogenoalquinos (ESQUEMA 36, caminho *i*).^{165,168,169} Outra possível variação, é utilizar fontes de enxofre e selênio elementar, que após reagirem com o acetileto de lítio, formam os seus respectivos ânions tiolato ou selenolato, que em seguida, através de uma reação de S_N2 com o haleto de alquila (ESQUEMA 36, caminho *ii*), resultam na formação de tioalquinos e selenoalquinos com rendimentos entre 67 – 85%.^{161,171}

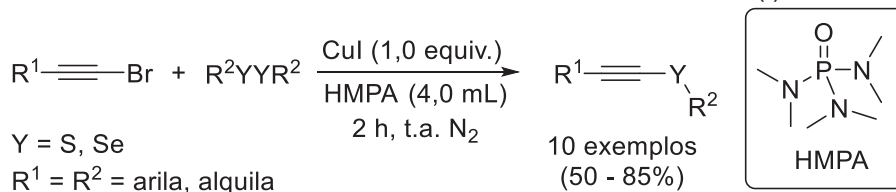
ESQUEMA 36: SÍNTESE DE CALCOGENOALQUINOS ATRAVÉS DA PREPARAÇÃO IN SITU, DE ACETILETOS DE LÍTIO, E ESPÉCIES ELETROFÍLICAS DE ORGANOCALCOGÊNIOS.



FONTE: Adaptado de referência. ^{161,165,168,169,171}

Outra metodologia importante para o alcance de calcogenoalquinos através de alquinos terminais é por meio do emprego de metais de transição. Nesse cenário, Braga¹⁷² e colaboradores na década de 1990 foram pioneiros, adotando iodeto de cobre (I) em quantidades estequiométricas para promover o acoplamento de dicalcogenetos de diorganoíla e bromoalquinos utilizando como solvente hexametilfosforamida (HMPA) (ESQUEMA 37). Resultados foram satisfatórios para os selenoalquinos (85 – 60%), sendo que para bromoalquinos e disselenetos substituídos com grupo fenil apresentou maiores rendimentos em relação a grupos alifáticos. Já para os tioalquinos se observou menores rendimentos (55 – 50%). Vale ressaltar que no trabalho em questão, os autores não realizaram estudo mecanístico e nem propuseram um possível mecanismo.

ESQUEMA 37: PREPARAÇÃO DE CALCOGENOALQUINOS ATRAVÉS DE BROMOALQUINOS, DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA, MEDIADA POR CU(I) E HMPA.

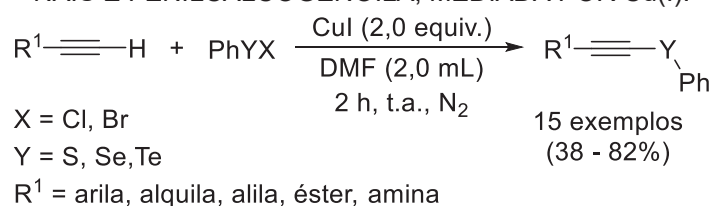


FONTE: Adaptado de referência.¹⁷²

Ainda no mesmo ano, Braga e colaboradores,¹⁷³ visando solucionar os baixos rendimentos para os tioalquinos, bem como a limitação na preparação de 1-bromoalquinos e uso do solvente tóxico HMPA, apresentaram um segundo trabalho, também com o iodeto de cobre (I) em quantidades estequiométricas, entretanto foi utilizando alquinos terminais e haletos de fenil calcogenila em DMF como

solvente (ESQUEMA 38). A metodologia permitiu a síntese de tioalquinos, selenoalquinos e teluroalquinos, sendo obtido 15 exemplos, com rendimentos entre 28 – 82%. Contudo, novamente se observou um menor rendimento para formação de tioalquinos, em relação aos selenoalquinos. No trabalho em questão, os autores não avaliaram uma tendência na reatividade dos diferentes alquinos terminais, bem como não realizaram um estudo ou proposta do mecanismo.¹⁷³

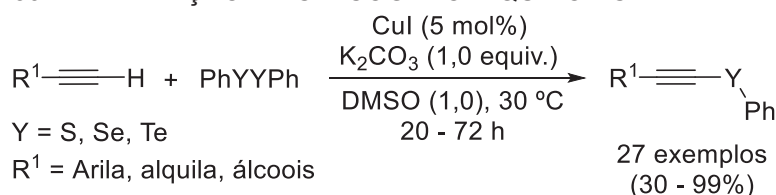
ESQUEMA 38: PREPARAÇÃO DE CALCOGENOALQUINOS ATRAVÉS DE ALQUINOS TERMINAIS E FENILCALCOGENOÍLA, MEDIADA POR Cu(I).



FONTE: Adaptado de referência.¹⁷³

Outro avanço na síntese de calcogenoalquinos empregando CuI se deu por Bieber e colaboradores,¹⁷⁴ que aplicaram na síntese de tioalquinos, selenoalquinos e teluroalquinos, quantidades catalíticas do metal de transição para o acoplamento de alquinos terminais com dicalcogenetos de diorganoíla, na presença da base K₂CO₃ (ESQUEMA 39). Tal metodologia permitiu um amplo escopo, sendo possível alcançar 27 exemplos de calcogenoalquinos com rendimentos entre 30 – 99%, podendo ressaltar os derivados de álcoois propargílicos. Embora os autores não tenham proposto um possível mecanismo, fizeram algumas observações importantes, como o fato da ausência de base e sal de cobre, a reação apresentar um maior tempo reacional. Os autores também avaliaram a reação em DMSO e atmosfera de argônio, e a reação surpreendentemente ocorreu, indicando que além de solvente, o DMSO atua como oxidante.

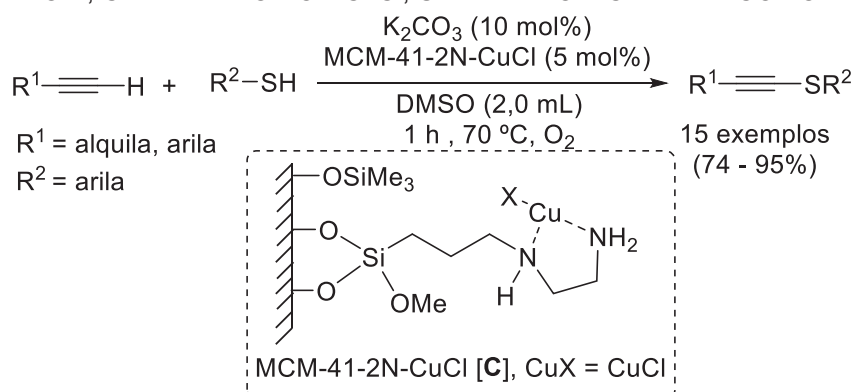
ESQUEMA 39: PREPARAÇÃO DE CALCOGENOALQUINOS CATALISADA POR Cu(I).



FONTE: Adaptado de referência.¹⁷³

Ainda explorando as reações catalisadas por cobre, têm-se os acoplamentos cruzados desidrogenativos, como, por exemplo, o trabalho desenvolvido por Fang e colaboradores,¹⁷⁵ em que o cloreto de cobre (I) contendo um ligante bidentado nitrogenado foi suportado na superfície da sílica mesoporosa com arranjo hexagonal MCM-41. O catalisador heterogêneo se mostrou eficiente e reciclável para a preparação de tioalquinos através de alquinos terminais e tióis na presença de K₂CO₃ e DMSO como solvente em atmosfera de O₂ (ESQUEMA 40). Foi possível obter 15 exemplos, com bons rendimentos na faixa de 74 – 95%. A reação não apresentou efeitos eletrônicos para grupos doadores e retiradores de elétrons presentes no alquino terminal, e também apresentou bons rendimentos para alquinos terminais alifáticos. Já para grupos doadores de elétrons presentes no tiol, a reação exibiu uma menor reatividade.

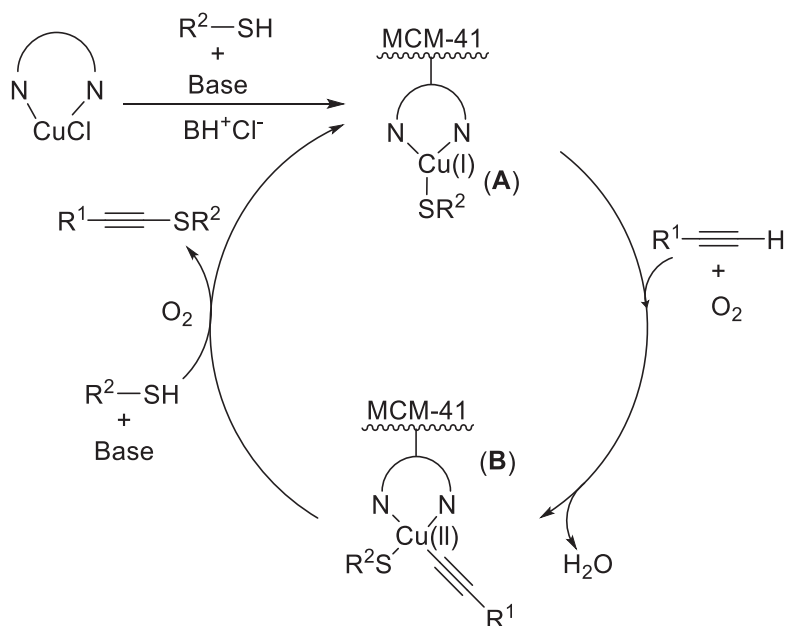
ESQUEMA 40: PREPARAÇÃO DE CALCOGENOALQUINOS ATRAVÉS DE ALQUINOS TERMINAIS E TIÓIS, CATALISADO POR CuCl, UTILIZANDO MCM-41-2N COMO LIGANTE



FONTE: Adaptado de referência.¹⁷⁵

Os autores propõem como mecanismo para essa catálise heterogênea, que inicialmente o tiol se complexa ao MCM-41-2N-CuCl na presença de base (ESQUEMA 41), formando o tiolato de cobre (I) (**A**), posteriormente o alquino terminal se adiciona a esfera de coordenação do Cu (I), e na presença de O₂ o mesmo é oxidado a Cu(II) e formando o intermediário (**B**). A espécie **B** por sua vez, segue uma etapa de eliminação redutiva em excesso de tiol, formando o tioalquino de interesse e regenerando o complexo (**A**). Vale destacar, que o oxigênio molecular desempenha um papel fundamental na facilitação da formação do intermediário de Cu (II) (**B**) via ativação da ligação sp C-H do alcino terminal.

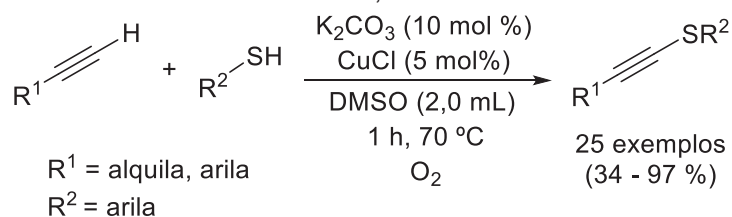
ESQUEMA 41: CICLO CATALÍTICO PROPOSTO POR FANG E COLABORADORES PARA A SÍNTESE DE TIOALQUINOS.



FONTE: Adaptado de referência.¹⁷⁵

Também vale ressaltar o trabalho de Yang e colaboradores,¹⁷⁶ o qual emprega a catálise homogênea de CuCl e K_2CO_3 em quantidades catalíticas e condições aeróbicas para o acoplamento cruzado desidrogenativo de alquinos terminais e tióis em DMSO, durante 1 h, a 70 °C (ESQUEMA 42). Tal metodologia permitiu o alcance de um vasto escopo, com 25 exemplares, sendo obtidos rendimentos na faixa de 34 – 97%. A avaliação de efeitos eletrônicos tanto nos acetilenos como nos tióis, apresentou resultado similar ao do estudo realizado por Fang,¹⁷⁴ em que apenas grupos doadores presente no tiol resultaram em uma menor reatividade. Além disso, alquinos e tióis alifáticos apresentaram bons rendimentos (93-58%), exceto quando o acoplamento ocorre entre um alquino terminal a um tiol em que ambos apresentam uma estrutura alifática (34%)

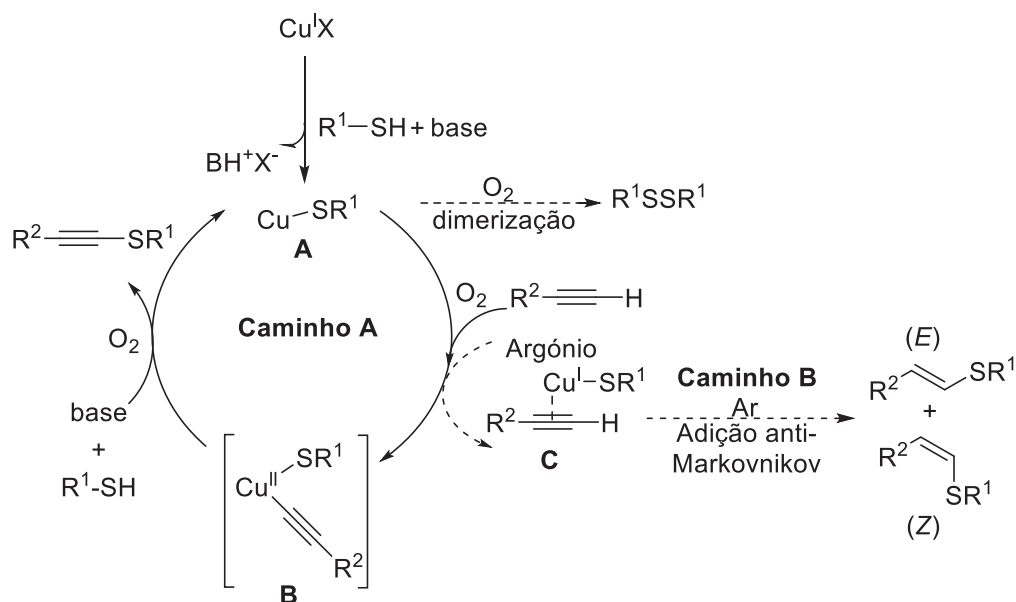
ESQUEMA 42: PREPARAÇÃO DE TIOALQUINOS ATRAVÉS DE ALQUINOS TERMINAIS E TIOLATOS GERADOS *IN SITU*, CATALISADO POR CuCl .



FONTE: Adaptado de referência.¹⁷⁶

Em relação ao mecanismo, os autores realizaram experimentos controles, estudo cinético e acompanhamento por Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR), nestes estudos indicaram a inserção do tiolato na esfera de coordenação de Cu(I), assim como a formação de Cu(II) o qual não foi possível ser isolado. Com base nisso, propuseram que inicialmente uma reação ácido-base entre o tiol e carbonato de potássio (ESQUEMA 43), seguindo a formação do tiolato de cobre (I) (**A**). Em seguida, pode ocorrer a dimerização da espécie **A** sob atmosfera de O₂, formando dissulfeto de diorganoíla. Ou ainda o tiolato de cobre (**A**) na presença do alquino terminal e assistido por O₂ sofre uma adição oxidativa (**caminho A**), levando a formação do intermediário (**B**). Por fim, a espécie **B**, sofre uma eliminação redutiva, formando o tioalquino de interesse, e regenerando o tiolato de cobre (**A**). Quando a reação foi realizada sob atmosfera de argônio (**Caminho B**), todo o processo operou de maneira completamente diferente para obter o produto de adição anti-Markovnikov com uma mistura de isômeros estereosseletivos.

ESQUEMA 43: CICLO CATALÍTICO PROPOSTO POR YANG E COLABORADORES PARA A FORMAÇÃO DE TIOALQUINOS, ATRAVÉS DE ALQUINOS TERMINAIS E TIOLATOS GERADOS *IN SITU*, CATALISADOS POR CuCl.

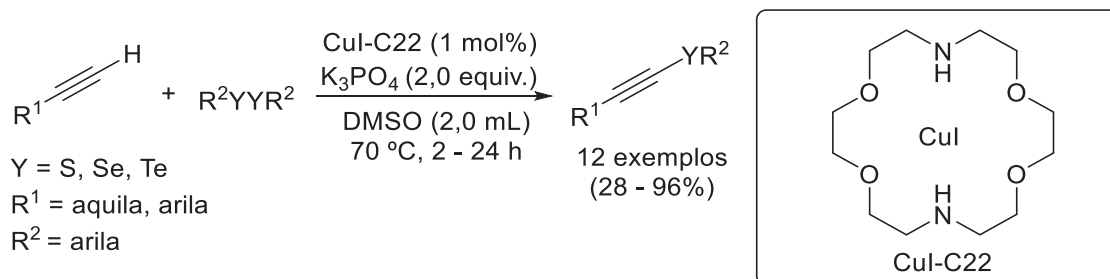


FONTE: Adaptado de referência.¹⁷⁵

Buscando contornar a limitação das sínteses anteriores aplicando catálise de metais de transição, em que era apenas possível a síntese de tioalquinos, já que apenas tióis eram tolerados como fonte de calcogênio, Movassagh descreveu

duas metodologias, na primeira foi empregado o ligante criptante C22 para o iodeto de cobre (I) para o acoplamento cruzado entre dicalcogenetos de diarila e alquinos terminais na presença da base fosfato de potássio e utilizando DMSO como solvente (ESQUEMA 44).¹⁷⁷ Tal metodologia se mostrou eficiente apenas para selenoalquinos, já que para os análogos contendo enxofre e telúrio, observou rendimentos inferiores.

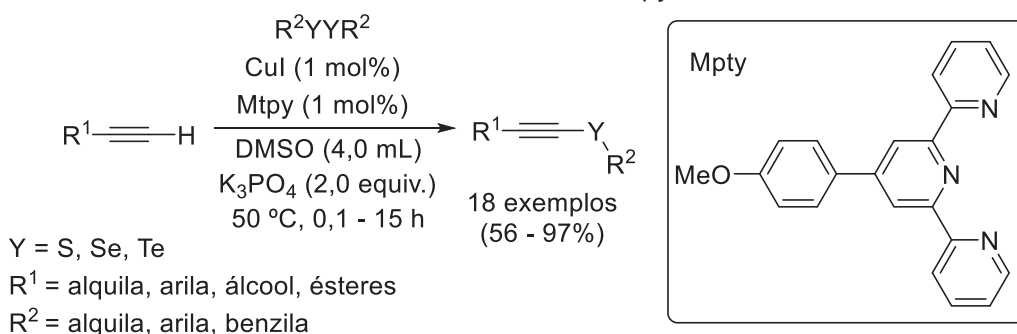
ESQUEMA 44: SÍNTESE DE CALCOGENOALQUINOS, ATRAVÉS DA CATALISE DE IODETO DE COBRE, UTILIZANDO C22 COMO LIGANTE, PARA O ACOPLAMENTO DE ALQUINOS TERMINAIS E DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA.



FONTE: Adaptado de referência.¹⁷⁷

Ainda no mesmo ano, Movassagh e colaboradores,¹⁷⁸ buscando contornar os baixos rendimentos obtidos na metodologia anterior para os tioalquinos e teluroalquinos, foi utilizado o ligante 4'-(4-metoxifenil)-2,2':6',2''-terpiridina (Mtpy) como ligante orgânico quelante para o iodeto de Cu(I). Esta metodologia se mostrou superior à desenvolvida anteriormente em relação aos rendimentos obtidos para os tioalquinos e os teluroalquinos, sendo possível obter rendimentos similares aos com análogos selenoalquinos. Ademais, a metodologia foi aprimorada em relação às condições reacionais, aplicando uma menor temperatura e tempo (ESQUEMA 45).

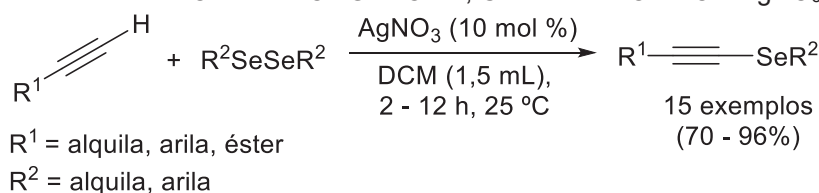
ESQUEMA 45: SÍNTESE DE CALCOGENOALQUINOS, ATRAVÉS DA CATALISE DE CuI, UTILIZANDO O LIGANTE Mtpy.



FONTE: Adaptado de referência.¹⁷⁸

Ainda na linha de metodologias empregando metais de transição em quantidades catalíticas, Alves e colaboradores¹⁷⁹ investigaram sais de prata para a preparação de selenoalquinos, por meio do acoplamento de disselenetos de diorganoíla e alquinos terminais (ESQUEMA 46). Essa metodologia além de fornecer condições reacionais brandas, permitiu a obtenção de um amplo escopo, podendo ser obtido selenoéteres com cadeias alifáticas e aromáticas, além disso, a reação mostrou pouca sensibilidade aos efeitos eletrônicos nos anéis aromáticos dos materiais de partida, alcançando bons rendimentos para grupos doadores ou retiradores de elétrons (70 – 96%). Apesar dos satisfatórios resultados para a síntese dos selenoacetilenos, a reação não foi estudada frente a dissulfetos ou diteluretos de diorganoíla.

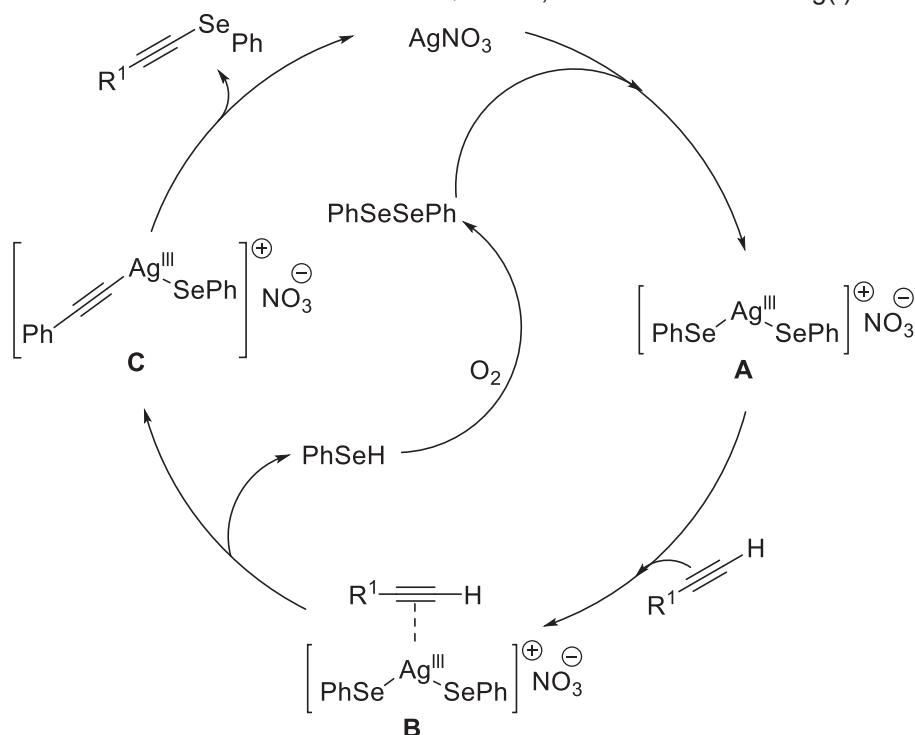
ESQUEMA 46: PREPARAÇÃO DE SELENOALQUINOS, ATRAVÉS DE ALQUINOS TERMINAIS E DISSELENETOS DE DIORGANOÍLA, CATALISADOS POR AgNO₃.



FONTE: Adaptado de referência.¹⁷⁹

Em relação ao mecanismo, com base nos dados reportados na literatura, bem como estudos realizados pelos autores, como acompanhamento por RMN para o núcleo de ⁷⁷Se e espectrometria de massas de alta resolução, foi proposto que inicialmente o AgNO₃ reage com o disseleneto de difenila em uma etapa de adição oxidativa (ESQUEMA 47), formando um intermediário de Ag(III) (**A**). Na sequência, o Ph₂Se₂Ag^{III} (**A**) se coordena ao alcino terminal via formação de um complexo π formando a espécie (**B**), que posteriormente sofre uma eliminação redutiva formando o selenoalquino e regenerando Ag(I). O selenol formando *in situ*, perante a atmosfera de O₂, pode ser oxidado ao respectivo disseleneto.

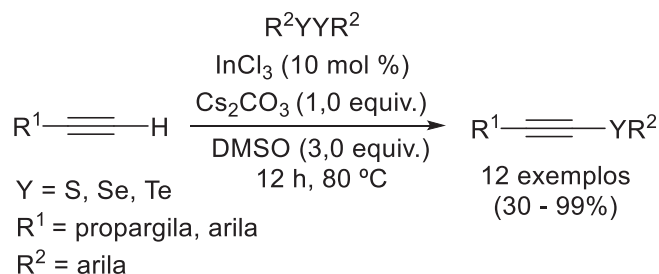
ESQUEMA 47: CICLO CATALÍTICO PROPOSTO POR ALVES E COLABORADORES, PARA A SÍNTESE DE CALCÓGENOALQUINOS, CATALISADA POR Ag(I).



FONTE: Adaptado de referência.¹⁷⁹

Também empregando metais de transição em quantidades catalíticas, Rampon e colaboradores,¹⁸⁰ sintetizaram tioalquinos, selenoalquinos e teluroalquinos, empregando haletos de índio (III) como catalisadores do acoplamento entre dicalcogenetos de diarila e alquinos terminais (ESQUEMA 48). Embora a metodologia tenha buscado otimização na síntese de selenoalquinos, ainda assim foram obtidos bons rendimentos para tioalquinos e teluroalquinos, descrevendo a obtenção de 12 exemplares, com rendimentos entre 30 – 99%.

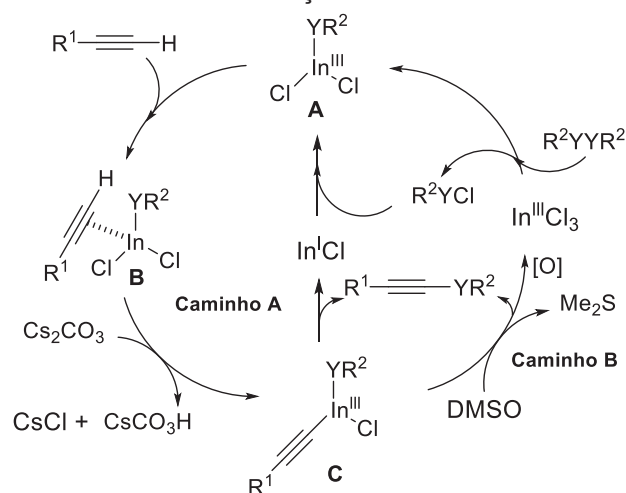
ESQUEMA 48: PREPARAÇÃO DE CALCÓGENOALQUINOS, ATRAVÉS DE ALQUINOS TERMINAIS E DICALCÓGENETOS DE DIORGANOÍLA CATALISADOS POR InCl₃.



FONTE: Adaptado de referência.¹⁸⁰

Os autores propuseram duas possibilidades para o mecanismo da reação (ESQUEMA 49), primeiramente o cloreto de índio (III) reagiria com o dicalcogene-to para formar a espécie **A**, e haleto de fenil calcogenila (R^2YX), por meio de uma clivagem heterolítica da ligação Y-Y. O intermediário **A** se coordena ao alquino terminal, formando um complexo π (**B**). Dado que o alquino se coordena ao metal, a base presente no meio pode abstrair o hidrogênio do C(sp), gerando o interme-diário (**C**), que uma vez formado, mediante a uma eliminação redutiva leva a for-mação do produto desejado. Em seguida o $InCl$ gerado na reação, pode reagir com o haleto de fenil calcogenila (R^2YX) para regenerar a espécie **A**, por uma adição oxidativa (caminho A). O cloreto de índio (III) ainda pode ser recuperado por intermédio da ação oxidativa do DMSO (caminho B), o indicativo desse cami-nho foi suportado pelo decréscimo significativo dos rendimentos quando a reação foi realizada em outros solventes.

ESQUEMA 49: CICLO CATALÍTICO PROPOSTO POR RAMPON E COLABORADORES PARA A SÍNTESE DE CALCÓGENOALQUINOS, ATRAVÉS DE ALQUINOS TERMINAIS E DICALCOGE-NETOS DE DIORGANOÍLA NA PRESENÇA DE Cs_2CO_3 E CATALISADOS POR $InCl_3$

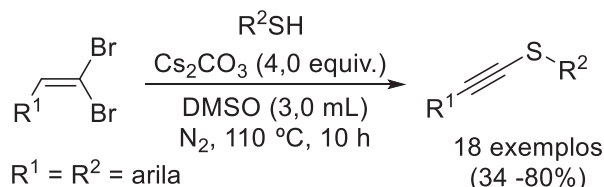


FONTE: Adaptado de referência.¹⁸⁰

Embora a utilização de metais de transição seja a principal abordagem para a síntese de calcogenoalquinos e também a mais estudada, nos últimos anos foram desenvolvidos procedimentos livres de metais de transição, como por exemplo, o uso de derivados de 1,1-dibromoalquenos e tiofenóis, na presença de Cs_2CO_3 como base, em DMSO, a $110\text{ }^{\circ}C$ durante 10 h, relatado por Ni e colaboradores (ESQUEMA 50).¹⁸¹ Esse método permitiu a síntese de 18 exemplos, com rendimentos de 34 – 80%. Em relação ao estudo do escopo, foi observado que

tióis contendo grupos retiradores de elétrons apresentaram uma menor reatividade, já 1,1-dibromoalquenos contendo grupos retiradores de elétrons apresentam melhores rendimentos.

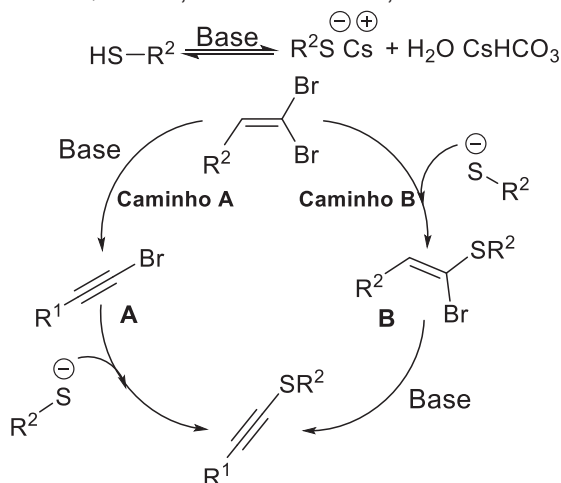
ESQUEMA 50: SÍNTESE DE TIOALQUINOS LIVRE DE METAIS, ATRAVÉS DE 1,1-DIBROMOALQUENOS E TIOFENÓIS NA PRESENÇA DE Cs₂CO₃.



FONTE: Adaptado de referência.¹⁸¹

Buscando mais informações sobre o mecanismo, os autores acompanharam a reação em condição otimizada, durante 4 h por cromatografia a gás acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM), em que nas bandas de eluição observadas pode ser indentificado o tioalquino, e o (1-bromo-2-fenilvinil)fenilsulfano (**B**). Com esses resultados, foi sugerido duas vias possíveis para o mecanismo reacional (ESQUEMA 51), o caminho A, em que ocorre inicialmente a eliminação no 1,1-dibromoalqueno, formando o intermediário 1-bromoalquino (**A**), que na presença do ânion tiolato, formaria o tioalquinos. O caminho B, o ânion tiolato efetua uma substituição nucleofílica vinílica no 1,1-dibromoalqueno (adição-eliminação), formando o sulfeto vinílico como intermediário (**B**). Após a eliminação no meio básico do sistema, o tioalquinos desejado pode ser formado.

ESQUEMA 51: CICLO CATALÍTICO PROPOSTO POR NI E COLABORADORES PARA A SÍNTESE DE TIOALQUINOS, ATRAVÉS DE 1,1-DIBROMOALQUENOS



FONTE: Adaptado de referência.¹⁸¹

É importante destacar, que existem outros inúmeros métodos para a síntese de calcogênios livres de metais de transição ou ainda também aplicando a catálise de metais de transição.¹⁸²⁻¹⁸⁴ E como citado anteriormente, os calcogenoalquinos são valiosos intermediários sintéticos, pois permitem a síntese de várias classes de compostos, inclusive heterocíclon como os benzo[*b*]calcogenofenos, que podem ser obtidos empregando calcogenoalquinos em reações de ciclização nucleofílica promovida por eletrófilos.

3 OBJETIVOS

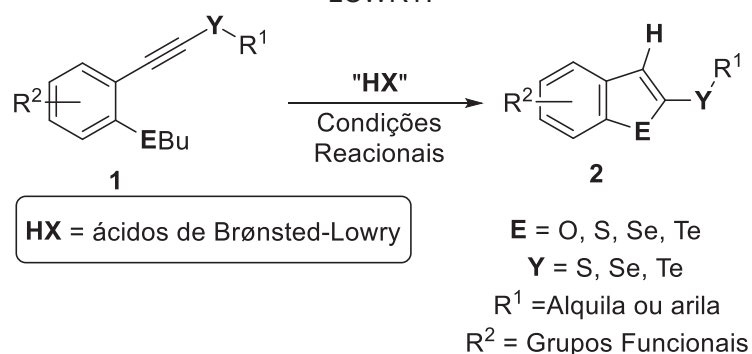
3.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de uma metodologia que permita a síntese ambientalmente amigável de 2-(organocalcogenil)-benzo[*b*]calcogenofenos a partir de calcogenoalquinos substituídos com calcogenoéteres (S, Se ou Te) na posição *orto*. Com esta metodologia em mãos, será avaliado o emprego dos benzo[*b*]calcogenofenos sintetizados em diversas transformações orgânicas.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS

Primeiramente, planeja-se avaliar o calcogenoalquino com estrutura geral **1** em ciclizações nucleofílicas promovidas por eletrófilos (5-*endo*-dig) para formação dos 2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos com estrutura geral **2** (ESQUEMA 52). Nesta situação, serão examinados ácidos de Brønsted-Lowry ambientalmente amigáveis como promotores da reação.

ESQUEMA 52: INVESTIGAÇÃO DAS MELHORES CONDIÇÕES REACIONAIS PARA PREPARAÇÃO DE **2** VIA CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA PROMOVIDA POR ÁCIDOS DE BRØNSTED-LOWRY.

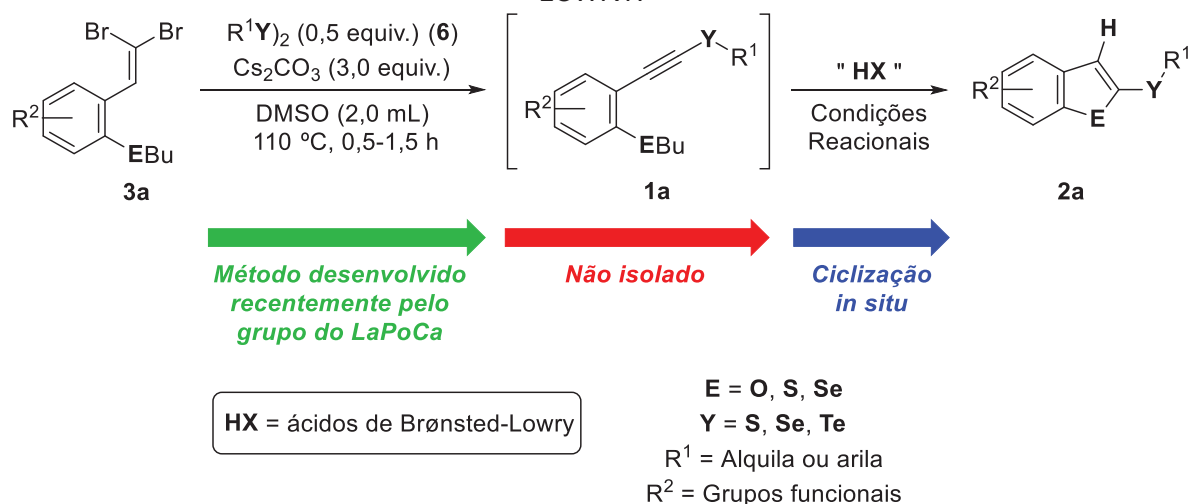


FONTE: O autor (2022).

Buscando reduzir a geração de resíduos e as etapas de purificação dos intermediários, pretende-se investigar a formação dos 2-(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos com estrutura geral **2** usando um processo *one-pot* a partir dos reagentes de partida 1,1-dibromoalquenos (**3**) (ESQUEMA 53). A preparação de calcogenoalquinos (**1**) a partir dos 1,1-

dibromoalquenos (**3**) e dicalcogenetos de diorganoíla (**4**) foi desenvolvida recentemente por nosso grupo de pesquisa utilizando somente carbonato de cézio como base.^{32a} Sendo assim, a preparação simples de **1** será realizada, e a posterior neutralização e acidificação do meio poderá fornecer o produto esperado com estrutura geral **2** através de um método *one-pot*.

ESQUEMA 53: INVESTIGAÇÃO DAS MELHORES CONDIÇÕES REACIONAIS PARA SÍNTESE DE ONE-POT **2** VIA CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA PROMOVIDA POR ÁCIDOS DE BRØNSTED-LOWRY.



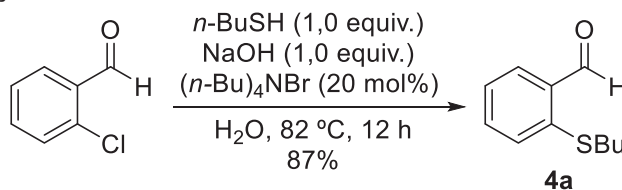
FONTE: O autor (2022).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA

Para a obtenção do 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2a**), inicialmente foi realizada a síntese dos compostos precursores. De maneira a iniciar a rota sintética, foi realizada uma reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) para a obtenção do 2-(butiltio)benzaldeído (**4a**), empregando a reação entre o tiolato de butila (gerado *in situ*, via reação ácido-base entre o butanotiol e hidróxido de sódio) e o 2-clorobenzaldeído (**5**) em meio aquoso, com aquecimento de 82 °C por 6 h. Devido a insolubilidade do aldeído (**5**) e do butanotiol em água, foi utilizado o catalisador de transferência de fase brometo de tetrabutilamônio. A reação forneceu o produto esperado **4a** com rendimento de 87% (ESQUEMA 54).¹⁸⁵

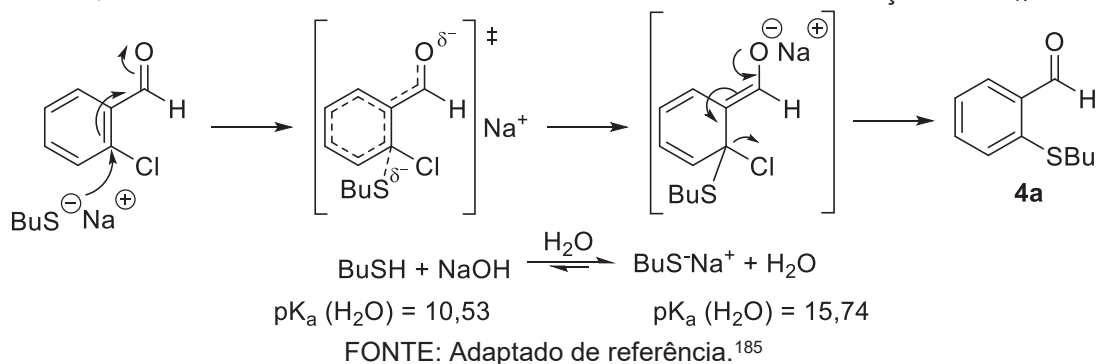
ESQUEMA 54: SÍNTESE DO 2-(BUTILTIO)BENZALDEÍDO (**4a**), POR MEIO DE REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA DE 2-CLOROBENZALDEÍDO.



FONTE: Adaptado de referência.¹⁸⁵

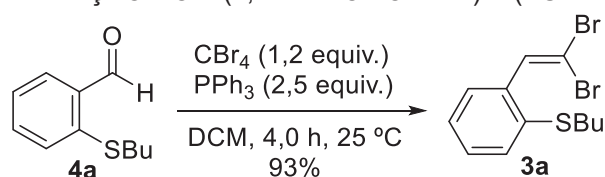
A reação ocorre via um mecanismo S_NAr de adição-eliminação, inicialmente envolvendo o ataque nucleofílico do ânion tiolato de butila ao carbono ligado ao átomo de cloro, com isso a aromaticidade do areno é removida formando um aduto de Meisenheimer. Posteriormente, ocorre a eliminação do átomo de cloro, e consequentemente regeneração da aromaticidade do anel, com a formação do produto de interesse (ESQUEMA 55).¹⁸⁵ O 2-(butiltio)benzaldeído (**4a**) foi caracterizado por espectrometria de massas de baixa resolução (IE, 70 eV, $[\text{M}]^+$, $m/z = 194$), assim como por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C (APÊNDICE, FIGURAS 20 e 21).

ESQUEMA 55: MECANISMO REACIONAL PROPOSTO PARA A REAÇÃO VIA S_NAr .



Após, o 1-(2,2-dibromovinil)-2-(butiltio)benzeno (**3a**) foi preparado por meio de uma olefinação de Ramirez, utilizando tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em diclorometano.^{142,186,187} O produto desejado foi alcançado após 4 h de reação sob temperatura ambiente, com um rendimento de 93% (ESQUEMA 56). O composto **3a** foi caracterizado por espectrometria de massas de baixa resolução (IE, 70 eV, $[\text{M} - \text{Br}]^+$, $m/z = 269$) e espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C (APÊNDICE, FIGURAS 26 e 27).

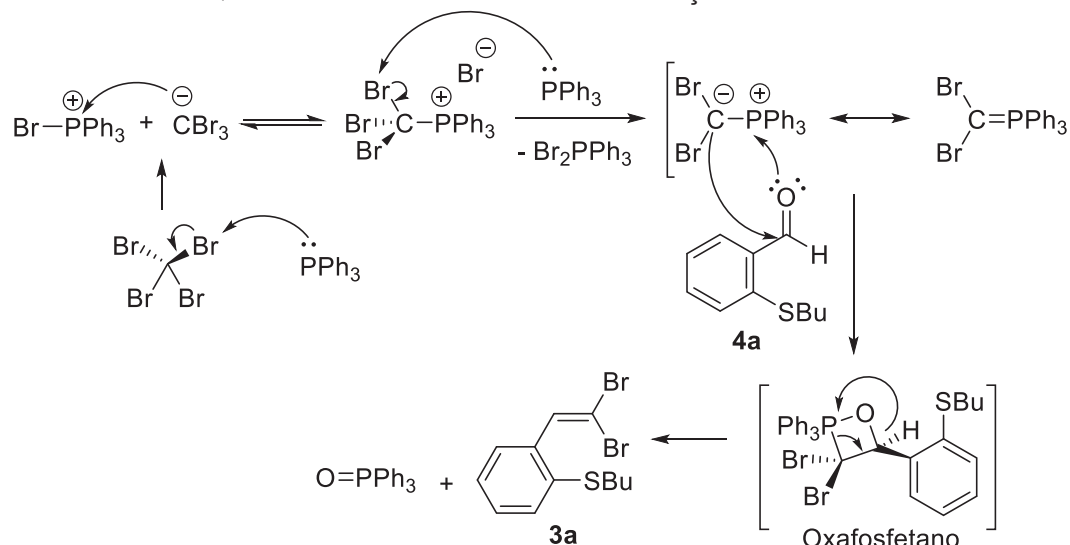
ESQUEMA 56: PREPARAÇÃO DO 1-(2,2-DIBROMOVINIL)-2-(BUTILTIO)BENZENO (**3a**).



FONTE: Adaptado de referência.^{142,186,187}

O mecanismo dessa transformação se dá inicialmente pelo ataque do par de elétrons livres da fosfina ao orbital σ^* de uma das ligações C-Br (ESQUEMA 557) do CBr_4 , levando a formação de um carbânion, o qual na presença de outra molécula de trifenilfosfina pode ser convertido em um ílideo de fósforo nucleofílico. Esse, por sua vez, reage com o grupo carbonila através da interação do orbital HOMO (π) do ílideo de fósforo com orbital LUMO da carbonila ($\pi^*_{\text{C=O}}$) gerando o intermediário oxafosfetano, e posteriormente ocorre a eliminação do óxido de trifenilfosfina e formação do 1,1-dibromoalqueno de maneira análoga a reação de Wittig.^{142,186,187}

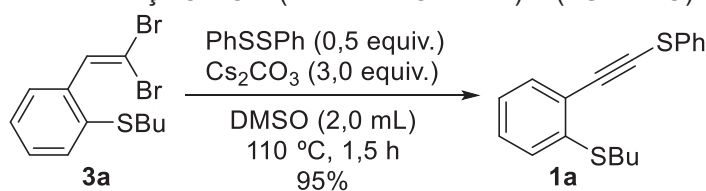
ESQUEMA 57: MECANISMO DA OLEFINAÇÃO DE RAMIREZ.



FONTE: Adaptado de referência.^{142,186,187}

Sucedendo a rota sintética para a obtenção do composto (**1a**), o 1-(2,2-dibromovinil)-2-(butiltio)benzeno (**3a**) foi submetido a uma reação na presença de dissulfeto de difenila (**6a**) (0,5 equiv.), utilizando DMSO como solvente e carbonato de cério (3,0 equiv.) como base, sob o aquecimento de 110 °C, durante 1 h (ESQUEMA 58).¹¹⁰ Essa metodologia permitiu a obtenção do produto desejado (**1a**) em rendimento isolado de 95%, que por sua vez foi caracterizado via espectrometria de massas de baixa resolução (IE, 70 eV, $[\text{M}]^+$, $m/z = 298$) e espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C .

ESQUEMA 58: PREPARAÇÃO DO 1-(2-FENILTIOETINIL)-2-(BUTILTIO)BENZENO (**1a**).

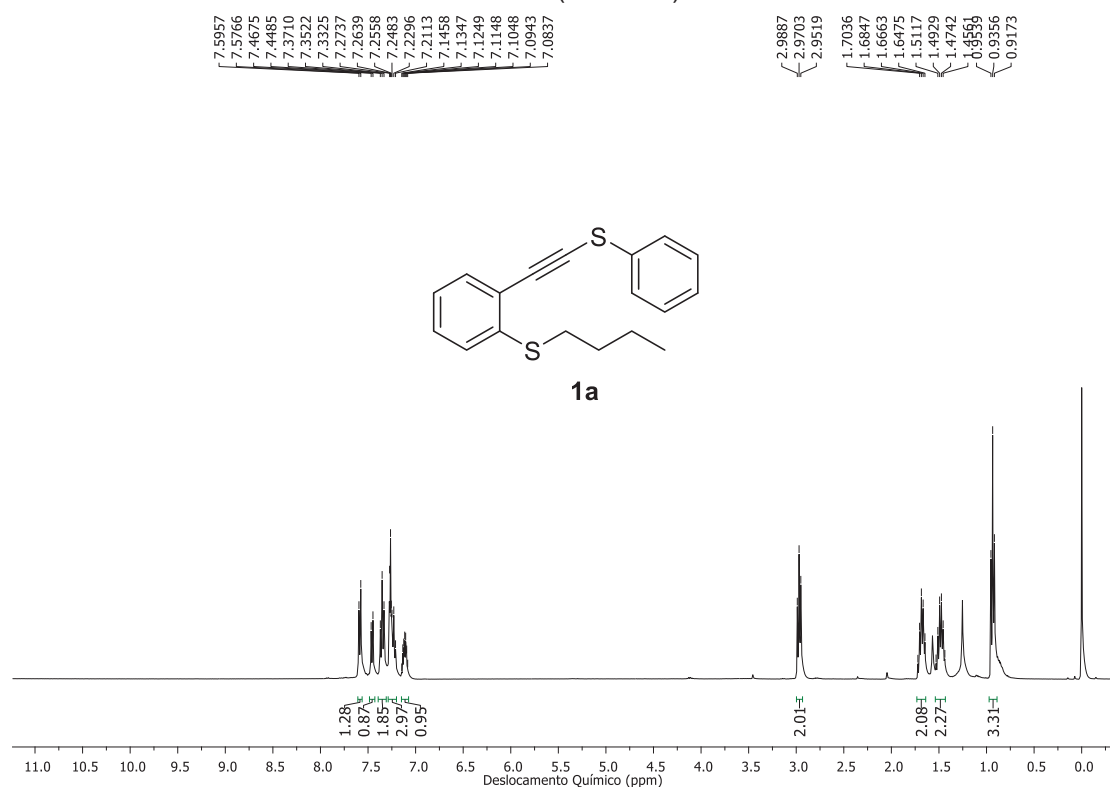


FONTE: Adaptado de referência.¹¹⁰

De forma ilustrativa, os espectros obtidos para a molécula **1a** serão aqui discutidos. No espectro de RMN ^1H do composto **1a** (FIGURA 6) foram observados sinais na região característica dos hidrogênios ligados a anéis aromáticos referentes a 8 hidrogênios, sendo dois dupletos, um em 7,59 ppm e outro em 7,46 ppm, ambos com uma integral relativa a 1 átomo de hidrogênio, e uma constante de acoplamento $J = 7,6$ Hz. No deslocamento químico de 7,35 ppm tem-se um

triplete, com integral relativa a 2 átomos de hidrogênios e uma constante de acoplamento $J = 7,7$ Hz. Em 7,25 ppm, tem-se um duplo triplete com integral relativa a 3 átomos de hidrogênio e $J = 14,8$ e 5,6 Hz, no sinal referente a 7,11 ppm, é observado um triplo triplete, com as constantes de acoplamento $J = 14,8$ e 7,4 Hz. Também foram constatados hidrogênios de cadeia alquílica, um multipletto em 2,97 ppm, com uma integral relativa a 2 átomos de hidrogênio. Um duplo triplete e duplo quarteto também com integrais referentes a 2 átomos de hidrogênio cada, em que o duplo triplete apresentou as constantes de acoplamento $J = 14,9$ e 7,4 Hz e o duplo quarteto $J = 14,4$ e 7,3 Hz. Por fim, um triplete com a constante de acoplamento $J = 7,3$ Hz, e esta relacionado a 3 átomos de hidrogênio.

FIGURA 6: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1a**.

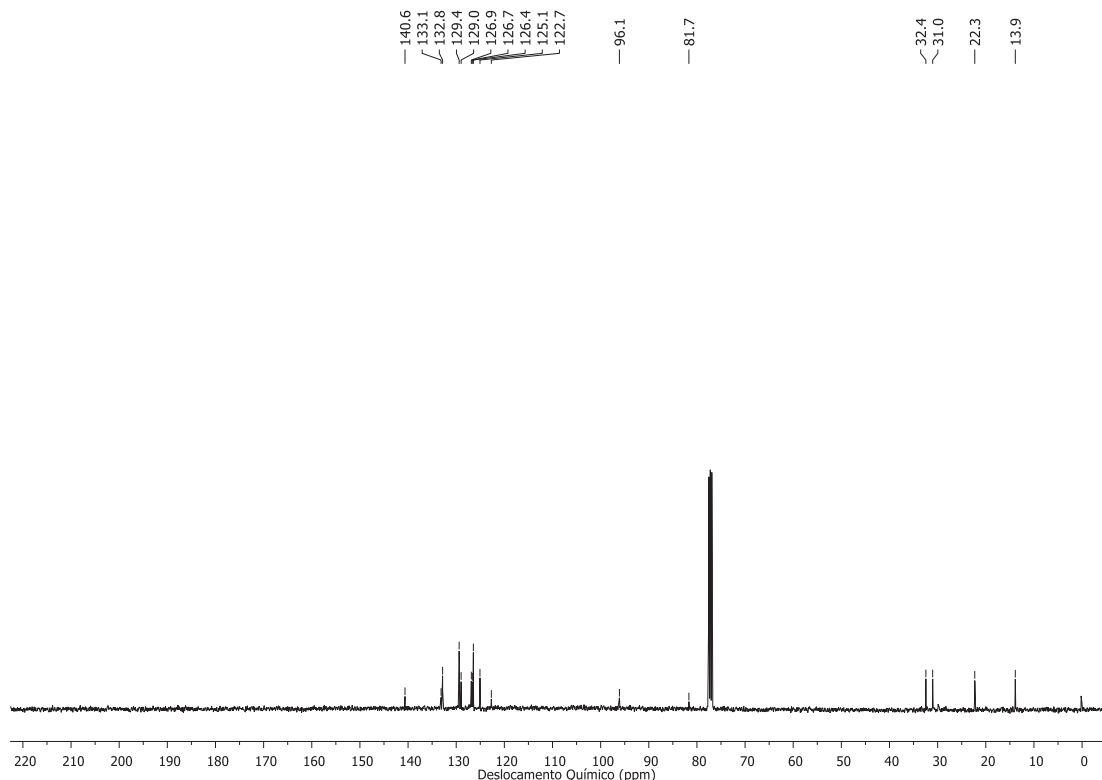


FONTE: O autor (2022).

Já no espectro de RMN ^{13}C do composto **1a** (FIGURA 7), são encontrados 16 sinais referentes a 18 carbonos, como o esperado para a estrutura. Dentre esses, 10 sinais são observados 135,2 e 124,8 ppm região característica de carbonos constituintes de compostos aromáticos e heteroaromáticos. Em uma região de menor frequência, há dois sinais 96,7 e 80,8 ppm inerentes a carbonos contendo hibridização sp referentes aos dois carbonos que realizam a ligação tripla.

Por ultimo, na região de alto campo, há quatro carbonos 31,7 – 13,5 ppm referentes aos carbonos da cadeia alifática da molécula **1a**.

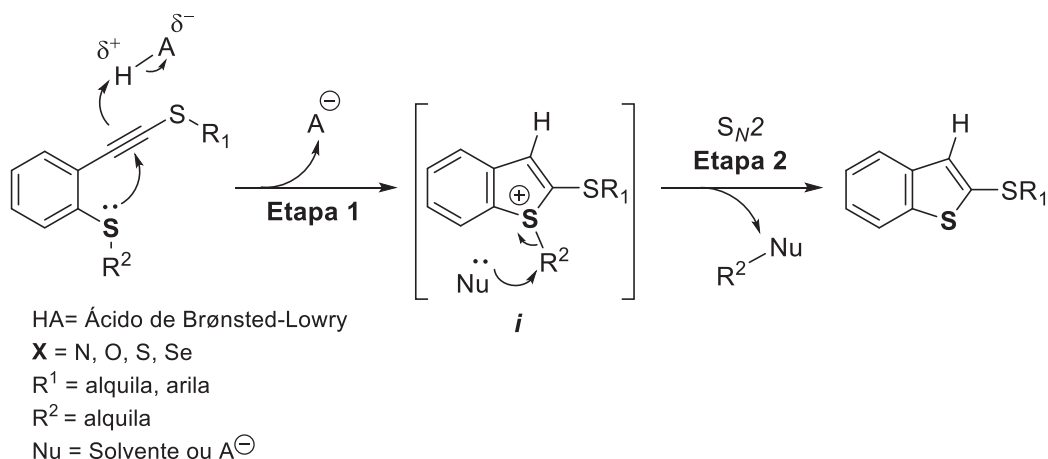
FIGURA 7: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1b**.



FONTE: O autor (2022).

Em relação ao mecanismo, Luz e colaboradores¹¹⁰ (ESQUEMA 59), com base em diversas evidências experimentais e estudos via CG-EM e RMN, sugere que na primeira etapa o ânion carbonato realiza uma eliminação β no 1,1-dibromoalqueno (**3a**), formando o intermediário 1-bromoalquino **A**, e a subsequente reação com outro equivalente de base leva a formação do acetileto de cézio (**B**) no meio. Esse atua como nucleófilo em uma reação de substituição nucleofílica ($\text{S}_{\text{N}}2$) na ligação S-S do dicalcogeneto de diorganoíla (**6a**), formando o produto esperado e o ânion tiolato de fenila (**C**). Após, pode ocorrer a regeneração do dicalcogeneto de diorganoíla (**6a**) através da oxidação da espécie (**C**) com O_2 da atmosfera ambiente ou ainda com o DMSO. Por fim, a redução do ácido hipobromoso pode ocorrer rapidamente no meio básico pelo DMSO para formação do DMSO_2 (dimetil sulfona).

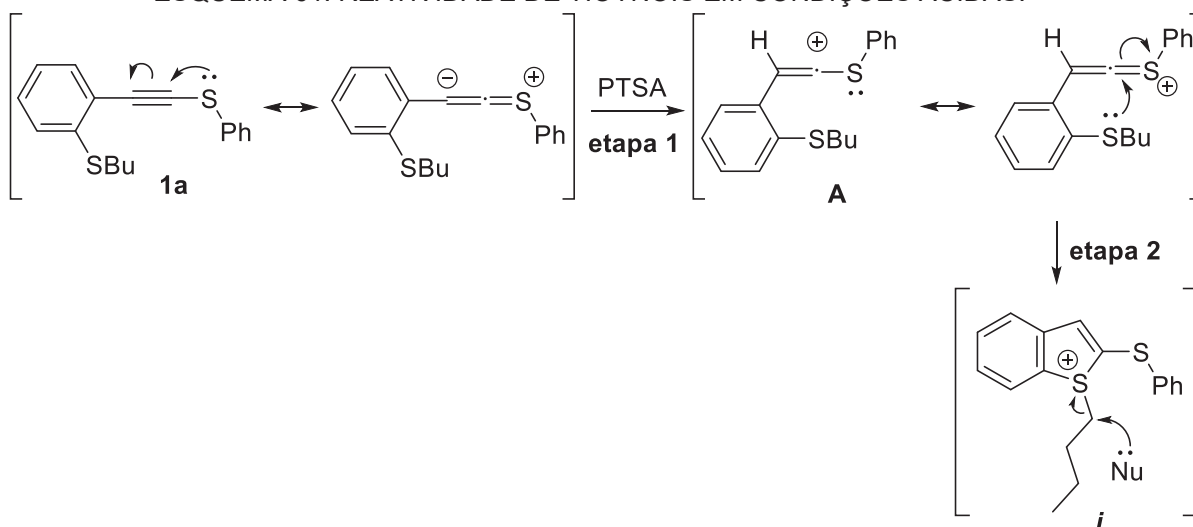
ESQUEMA 60: MECANISMO GERAL DAS CICLIZAÇÕES NUCLEOFÍLICAS PROMOVIDAS POR ELETRÓFILOS.



FONTE: Adaptado de referência.¹⁸⁸⁻¹⁹¹

Contudo, a formação do intermediário **i** empregando calcogenoalquinos em condições ácidas, também é possível pela interconversão do tioynol (**1a**) na sua forma tautomérica de tioceteno (ESQUEMA 61),^{182,183,192-194} o qual pode interagir com um eletrófilo, levando a formação de uma espécie de cátion vinílico (**A**) (**etapa 1**). A estrutura **A** pode ser estabilizada pela deslocalização do par de elétrons não ligante do heteroátomo para o orbital *p* vazio do carbono(sp). Em seguida, o ataque nucleofílico intramolecular do átomo de enxofre, leva a formação do intermediário **i** (**etapa 2**).

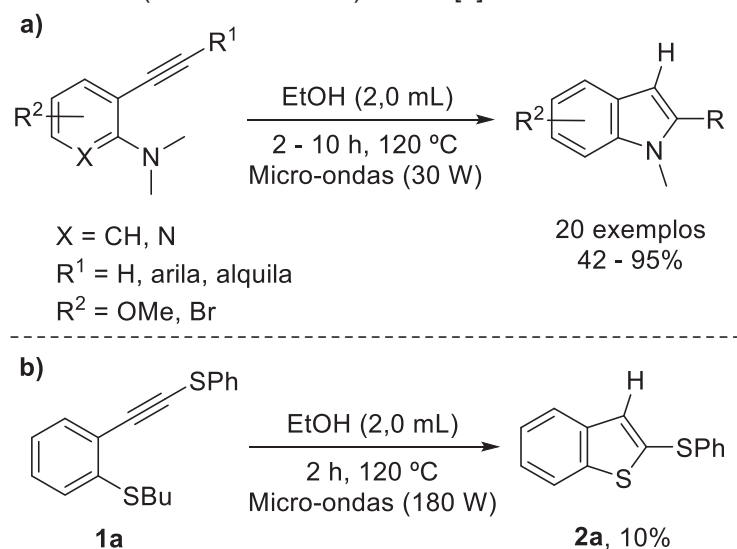
ESQUEMA 61: REATIVIDADE DE TIOYNOIS EM CONDIÇÕES ÁCIDAS.



FONTE: Adaptado de referência.^{182,183,192-194}

Nesse sentido, o trabalho descrito por Zhao e colaboradores mostrou-se relevante para a ciclização de alquinos internos, contendo um nucleófilo especialmente próximo.¹⁹⁵ Os autores avaliam a preparação de indóis através de alquinos internos contendo grupo amina vizinha (posição *orto*), utilizando somente etanol como fonte prótica e aquecimento de 120 °C em micro-ondas (ESQUEMA 62a). Com base na metodologia proposta pelos autores, em um teste preliminar prospectou-se aplicar o composto (**1a**) nessas mesmas condições de reação, a fim de alcançar o composto **2a**. Nesse contexto, foi realizado um experimento utilizando o 1-(2-feniltioetil)-2-(butiltio)benzeno (**1a**), etanol como solvente e fonte prótica, e aquecimento de 120 °C (ESQUEMA 62b) sob irradiação de micro-ondas.

ESQUEMA 62: a) SÍNTESE DE INDÓIS SUBSTITUIDOS VIA CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA EM MICRO-ONDAS. b) TESTE PRELIMINAR PARA SÍNTESE 2-(FENILSULFANIL)BENZO[*b*]TIOFENO.

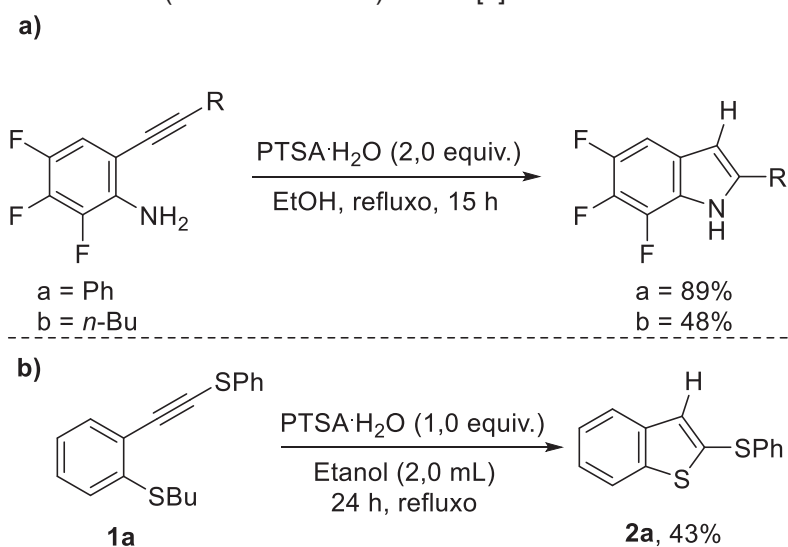


FONTE: Adaptado de referência.¹⁹⁵

Após 2 h de reação foi observado por cromatografia em camada delgada (CCD) o consumo parcial dos materiais de partida e a formação de um novo composto, o qual por análise de cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) evidenciou uma banda de eluição relativa a um composto com uma relação *m/z* de 242, ou seja, relação *m/z* esperada para o produto (**2a**). Entretanto, se observou qualitativamente uma baixa formação desse composto, já que este estava presente em apenas 10% da área total do cromatograma, em relação à área da banda de eluição referente ao do material de partida (90%) (**1a**).

Visto a baixa área relativa da banda de eluição relacionado ao produto na análise por CG-EM do bruto da reação, ponderou-se sobre o uso de outras fontes de ácidos de Brønsted-Lowry mais ácidas. Nesse contexto, o trabalho descrito por Politanskaya e colaboradores¹⁹⁶ usando ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) para a ciclização de diarilalquinos contendo grupo amino vizinho (posição *orto*) em etanol sobre refluxo durante 14 h manifestou-se pertinente (ESQUEMA 63a). Com base na metodologia proposta pelos autores, ao composto **1a** foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (1,0 equiv.) (ESQUEMA 63b), utilizando etanol (2,0 mL) como solvente em refluxo durante 24 h de reação (TABELA 1, linha 1). Neste experimento, foi observado por cromatografia em camada delgada (CCD) o consumo parcial do reagente inicial **1a**, e novamente foi obtido uma estrutura com razão *m/z* de 242 por análise de cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), sendo isolado o produto **2a** com 43% de rendimento e 57% de **1a**.

ESQUEMA 63: a) PREPARAÇÃO DE INDÓIS VIA CICLIZAÇÃO NUCLEOFÍLICA PROMOVIDA POR ÁCIDO *p*-TOLUENOSSULFÔNICO. b) TESTE PRELIMINAR PARA SÍNTESE 2-(FENILSULFANIL)BENZO[*b*]TIOFENO.

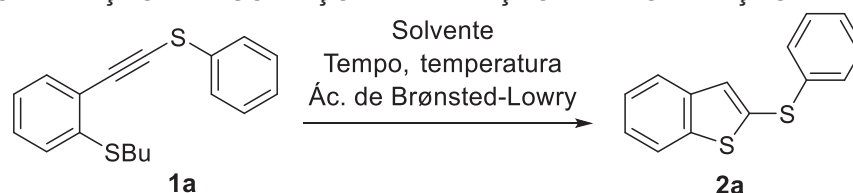


FONTE: Adaptado de referência.¹⁹⁶

Com base nesse resultado, realizou-se outro teste aplicando ácido *p*-toluenossulfônico (1,0 equiv.) em etanol (2,0 mL) a 120 °C por 24 h (TABELA 1, linha 2) em um tubo selado. A análise via CG-EM do bruto da reação evidenciou um considerável incremento na formação do produto desejado **2a**, que foi isolado em 82% de rendimento. Após, foi realizado um experimento comparativo

empregando ácido *p*-toluenossulfônico (1,0 equiv.) em glicerol como solvente (TABELA 1, linha 3), uma vez que esse apresenta propriedades semelhantes a do etanol, contudo uma acidez levemente maior ($pK_a(H_2O)$ glicerol = 14,4) quando comparado ao primeiro ($pK_a(H_2O)$ etanol = 15,9). Entretanto, se observou um menor rendimento do produto **2a**.

TABELA 1: OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DA REAÇÃO PARA OBTENÇÃO DE **2a**.



^a Linha	Ácido (equiv.)	Temp. (°C)	t.(h)	Solvente	2a [%]
1	PTSA (1,0)	80	24	Etanol (2,0)	43
2	PTSA (1,0)	120	24	Etanol (2,0)	82
3	PTSA (1,0)	120	24	Glicerol (2,0)	33
4	AcOH (1,0)	120	24	Etanol (2,0)	35
5	AcOH (1,0)	120	24	Glicerol (2,0)	29
6	-	120	24	Etanol (2,0)	8
7	PTSA (1,0)	120	24	Água (2,0)	19
8	PTSA (1,0)	120	24	PEG-400 (2,0)	27
9	PTSA (1,0)	120	24	Metanol (2,0)	80
10	PTSA (1,0)	120	24	Isopropanol (2,0)	64
11	PTSA (1,0)	120	24	Carbonato de dietila (2,0)	72
12	H ₃ NSO ₃ (1,0)	120	24	Etanol (2,0)	62
13	TFA (1,0)	120	24	Etanol (2,0)	67
14	PhSO ₃ H (1,0)	120	24	Etanol (2,0)	71
15	MeSO ₃ H (1,0)	120	24	Etanol (2,0)	63
16	HBr (1,0)	120	24	Etanol (2,0)	75
17	HCl (1,0)	120	24	Etanol (2,0)	68
18	HNO ₃ (1,0)	120	24	Etanol (2,0)	45
19	H ₃ PO ₄ (1,0)	120	24	Etanol (2,0)	59
20	H ₂ SO ₄ (1,0)	120	24	Etanol (2,0)	65
21 ^b	PTSA (1,0)	120	24	Etanol (2,0)	88
22 ^c	PTSA (1,0)	120	24	Etanol (2,0)	91
23	PTSA (1,0)	100	24	Etanol (2,0)	64
24	PTSA (1,0)	130	24	Etanol (2,0)	85
25	PTSA (1,0)	120	18	Etanol (2,0)	58
26	PTSA (0,5)	120	24	Etanol (2,0)	56
27	PTSA (1,5)	120	24	Etanol (2,0)	82
28	PTSA (2,0)	120	24	Etanol (2,0)	85

FONTE: O autor (2022).

Condições reacionais: 1-(2-feniltioetil)-2-(butiltio)benzeno (**1a**) (0,0745g, 0,25 mmol) em um tubo selado;

^a Rendimento Isolado; ^b Adição de KBr (0,25 mmol); ^c Adição de KI (0,25 mmol);

Na sequência, foi investigada a reação na ausência de ácido *p*-toluenossulfônico, utilizando o etanol como solvente e ácido de Brønsted-Lowry (TABELA 1, linha 6). Foram utilizadas as mesmas condições de tempo e temperatura da linha 3, sendo constatada a formação do produto **2a** em baixo rendimento de 8%. Em seguida, foi fixada como condição experimental a utilização do ácido *p*-toluenossulfônico (1,0 equivalente), temperatura de 120 °C, durante 24 h, e avaliou-se o efeito de diferentes solventes na reação (TABELA 1, linhas 7-11). Empregando água como solvente (TABELA 1, linha 7), observou-se uma baixa formação do produto **2a**, o que pode estar relacionado com a baixa solubilidade do tioalquino **1a** em água. Já para o PEG-400, embora o alquino interno **1a** seja solúvel nesse solvente, a reação resultou em baixo rendimento (27%) de **2a** (TABELA 1, linha 8).

Em solventes como isopropanol e carbonato de dietila (TABELA 1, linhas 9-11) houve um maior rendimento do produto (**2a**) em relação à água e ao PEG-400, mas ainda inferior ao do obtido em etanol ou metanol. Em todos testes observou-se, tanto em cromatografia em camada delgada como cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas, apenas o produto **2a** e o reagente inicial **1a**.

Após o estudo do efeito do solvente, explorou-se aplicação de diferentes ácidos orgânicos e inorgânicos. Os ácidos orgânicos estudados foram ácido sulfâmico, ácido trifluoroacético, ácido metanossulfônico e ácido benzenossulfônico (TABELA 1, linhas 12-15), sendo observados rendimentos inferiores em todos os casos, quando comparado ao PTSA. Também foram empregados ácidos inorgânicos (TABELA 1, linhas 16-20). Para os hidrácidos ácido clorídrico e ácido bromídrico (TABELA 1, linhas 16-17) observaram-se rendimentos maiores em relação aos demais oxiácidos como ácido nítrico, fosfórico e sulfúrico (TABELA 1, linhas 18-20).

Ainda, foi avaliada a adição de sais contendo ânions nucleofílicos, que quando dissociados formam um bom nucleófilo para favorecer a formação do produto via reação S_N2 (etapa III, ESQUEMA 50). Nestes casos, foram empregados 1 equivalente de brometo de potássio ou iodeto de potássio (TABELA 1, linhas 21-22). Em ambos os casos foi observado um leve incremento dos rendimentos que não justificou o uso desses sais em estudos posteriores.

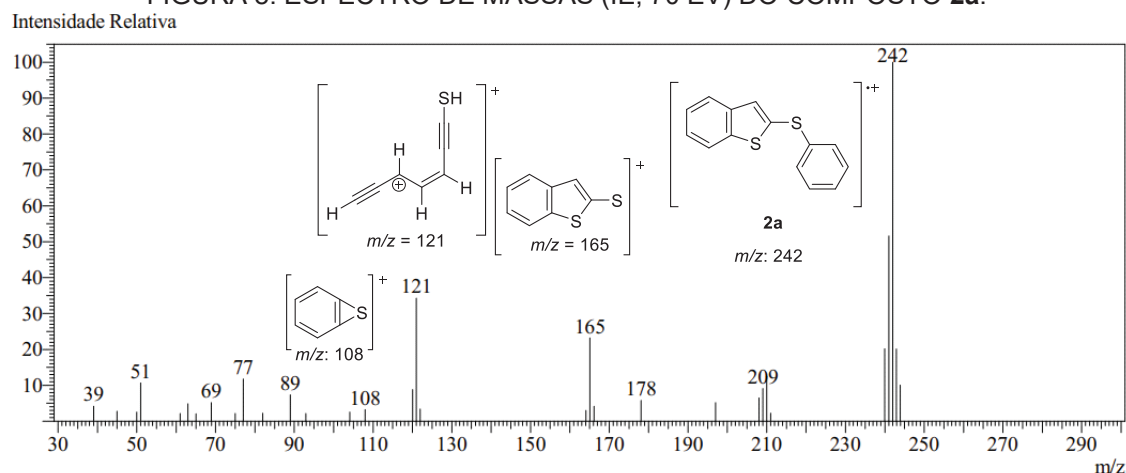
Com o brometo de potássio se alcançou o produto **2a** em 88% de rendimento, e com o iodeto de potássio obteve-se rendimento de 91%.

Uma vez que foi encontrado o ácido e solvente adequados para a reação, buscou-se otimizar variáveis como tempo, temperatura e quantidade de ácido *p*-toluenossulfônico utilizado. Primeiramente, investigou-se a influência da temperatura da reação (TABELA 1, linha 23). A diminuição da temperatura para 100 °C resultou em um menor rendimento, e o mesmo foi observado quando manteve-se a reação por um menor tempo de 18 h (TABELA 1, linha 25). Também foi avaliada uma maior temperatura reacional de 130 °C (TABELA 1, linha 24), a qual apresentou resultado semelhante a temperatura de 120 °C.

Em relação à quantidade de ácido de Brønsted-Lowry aplicado, inicialmente investigou-se sua redução (TABELA 1, linha 26), contudo, houve um decréscimo na formação do produto esperado **2a**. Em seguida, foram avaliadas quantidades maiores de PTSA (TABELA 1, linhas 27 e 28). Usando 1,5 equivalentes de PTSA o rendimento foi similar, e com 2,0 equivalentes obteve-se um suave aumento no rendimento que não justifica o uso de maior quantidade.

O produto obtido (**2a**) foi caracterizado através de análises de espectrometria de massas de baixa resolução e RMN de ^1H e de ^{13}C , como também pelo mapa de correlação heteronuclear direta ^1H - ^{13}C (*Heteronuclear "Single Quantum Correlation"* – HSQC) e mapa de correlação heteronuclear via múltiplas ligações (*Heteronuclear "Multiple Bond Correlation"* – HMBC). O espectro de massas de baixa resolução do produto **2a** (FIGURA 8) foi obtido através da técnica de impacto de elétrons (IE, 70 eV), observando-se o íon molecular do produto ($m/z = 242$) com intensidade relativa de 100%, além disso, verificou-se a existência de relações de m/z para fragmentos esperados para o núcleo de benzo[*b*]tiofeno.

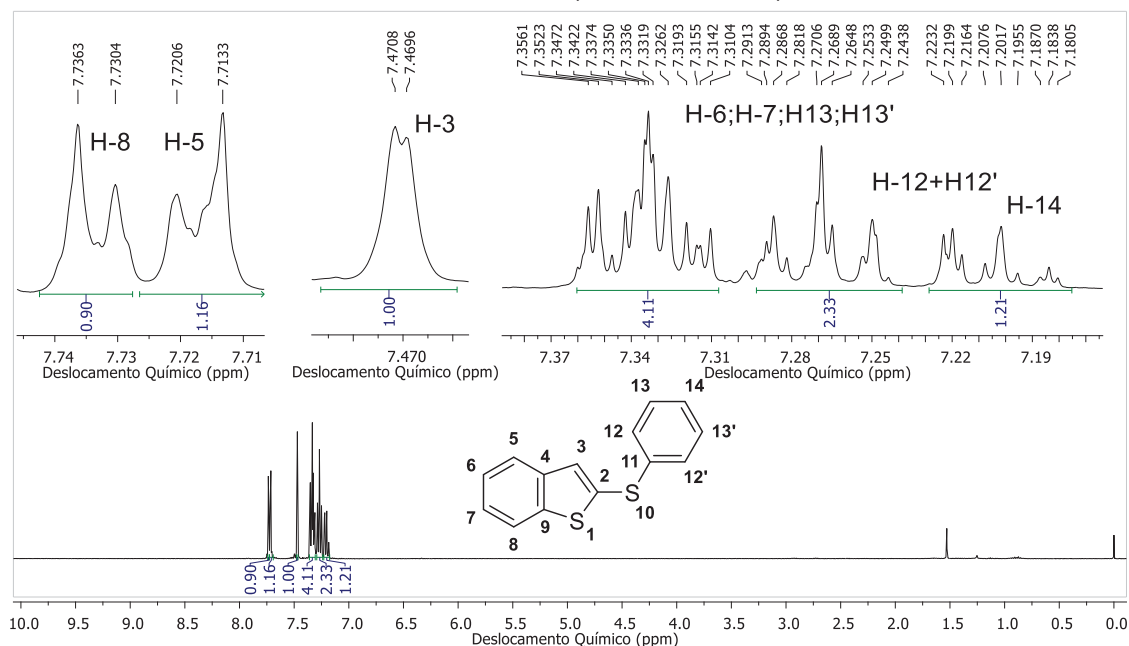
FIGURA 8: ESPECTRO DE MASSAS (IE, 70 EV) DO COMPOSTO **2a**.



FONTE: O autor (2022).

No espectro de RMN de ^1H do composto **2a** (FIGURA 9) foram observados sinais na região característica dos hidrogênios ligados a anéis aromáticos e heteroaromáticos, relacionados com 10 hidrogênios, como esperado para o composto. Em deslocamentos químicos de 7,73 ppm e 7,71 ppm podemos observar dois dupletos com integral relativa a 1 átomo de hidrogênio cada, e com as respectivas constantes de acoplamento $J = 3,5$ Hz e 4,4 Hz, sendo atribuído o primeiro ao H-8 e segundo ao H-5. Em 7,47 ppm observou-se um duplete ($J = 0,7$ Hz), com integral relativa a 1 átomo de hidrogênio, sendo possível atribuí-lo ao H-3. Entre 7,36-7,30 ppm foi possível observar um multiplete, com integral relativa a quatro átomos de hidrogênios, entre 7,28-7,24 ppm relata-se um segundo multiplete com integral relativa a dois átomos de hidrogênios, e em 7,22-7,18 ppm, tem-se outro multiplete, com integral relativa a 1 átomo de hidrogênio, referente ao H-14. O espectro se encontra de acordo com os dados descritos na literatura,¹⁸⁸ e as atribuições realizadas se deram considerando as multiplicidades e integrais observadas, bem como comparação de sinais reportados para o composto e substâncias análogas.^{135,144,145,198}

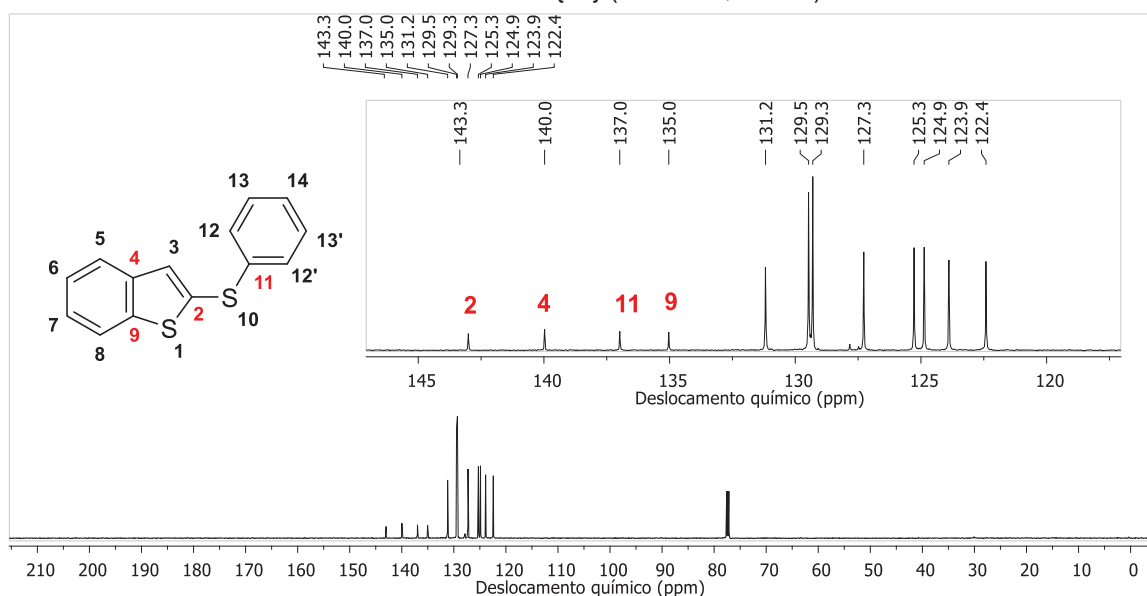
FIGURA 9: ESPECTRO DE RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO **2a**.



FONTE: O autor (2022).

Em uma perspectiva geral do espectro de RMN de ^{13}C do composto **2a** (FIGURA 10), se observou 12 sinais referentes aos 14 carbonos do composto, com todos os sinais observados sendo característicos da região de carbonos constituintes de anéis aromáticos e heteroaromáticos entre 143,4 ppm e 122,4 ppm. Na ampliação do espectro, foi observada a presença de quatro carbonos, possivelmente quaternários com uma menor intensidade, e oito sinais referentes aos carbonos ligados a um átomo de hidrogênio, sendo que dois desses são referentes a dois carbonos cada ($\text{C}12$, $\text{C}12'$ e $\text{C}13$, $\text{C}13'$). A atribuição preliminar do deslocamento químico dos carbonos possivelmente quaternários se deu através da comparação do deslocamento químico dos correspondentes sinais com sinais para o mesmo composto e seus análogos descritos na literatura.^{135,144,145,198} A atribuição específica de cada deslocamento químico de átomos de hidrogênio e carbono foi realizada utilizando mapa de correlação heteronuclear direta ^1H - ^{13}C (*Heteronuclear “Single-Quantum Correlation”*–HSQC (FIGURA 11a) e mapa de correlação heteronuclear de múltiplas ligações ^1H - ^{13}C (*Heteronuclear “Multiple Bond Correlation”* – HMBC).

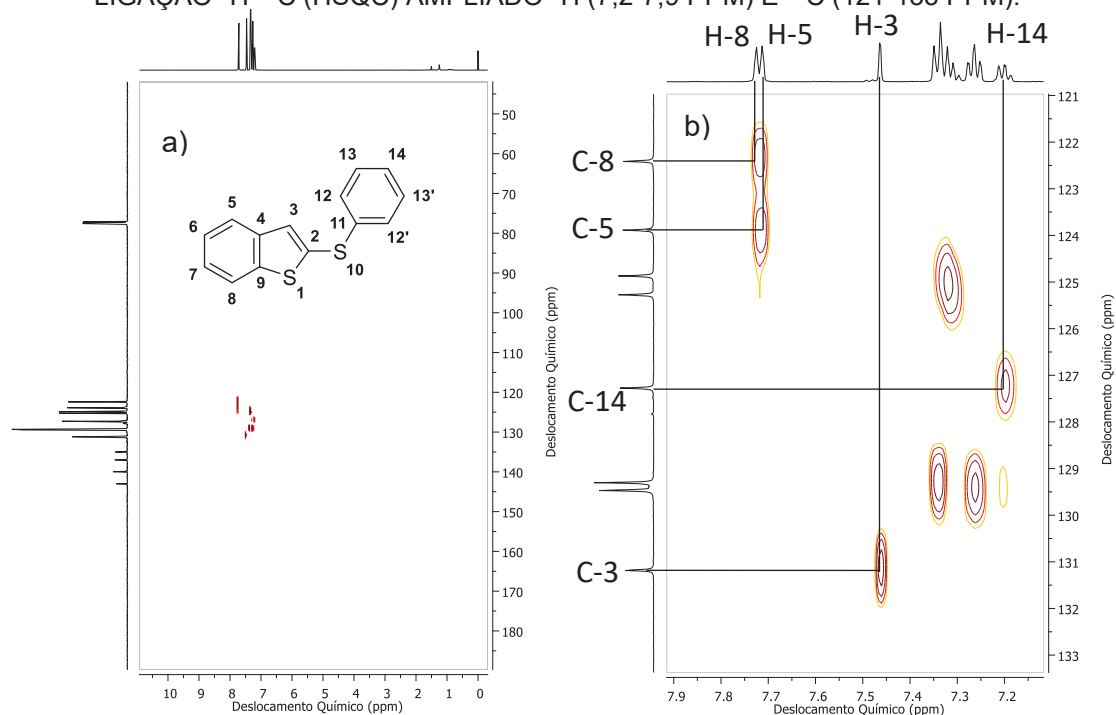
FIGURA 10: ESPECTRO DE RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (150 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO **2a**.



FONTE: O autor (2022).

Na FIGURA 11a foi possível observar via HSQC que as correlações diretas entre ^1H e ^{13}C foram identificadas apenas na região dos sinais característicos de anéis aromáticos. Observou-se a ausência de correlação entre os quatro carbonos na região entre 143-135 ppm, confirmando suas naturezas de carbonos quaternários. Considerando uma ampliação da região entre 133-121 ppm no espectro de ^{13}C (FIGURA 11b), determinou-se as correlações diretas entre H-8 (RMN de ^1H , $\delta = 7,73$ ppm, d) e C-8 (RMN de ^{13}C , $\delta = 122,4$ ppm), H-5 (RMN, ^1H , $\delta = 7,71$ ppm, d) e C5 (RMN de ^{13}C , $\delta = 123,9$ ppm), H-3 (RMN $\delta = 7,47$ ppm, d) e C3 (^{13}C RMN $\delta = 131,2$ ppm).

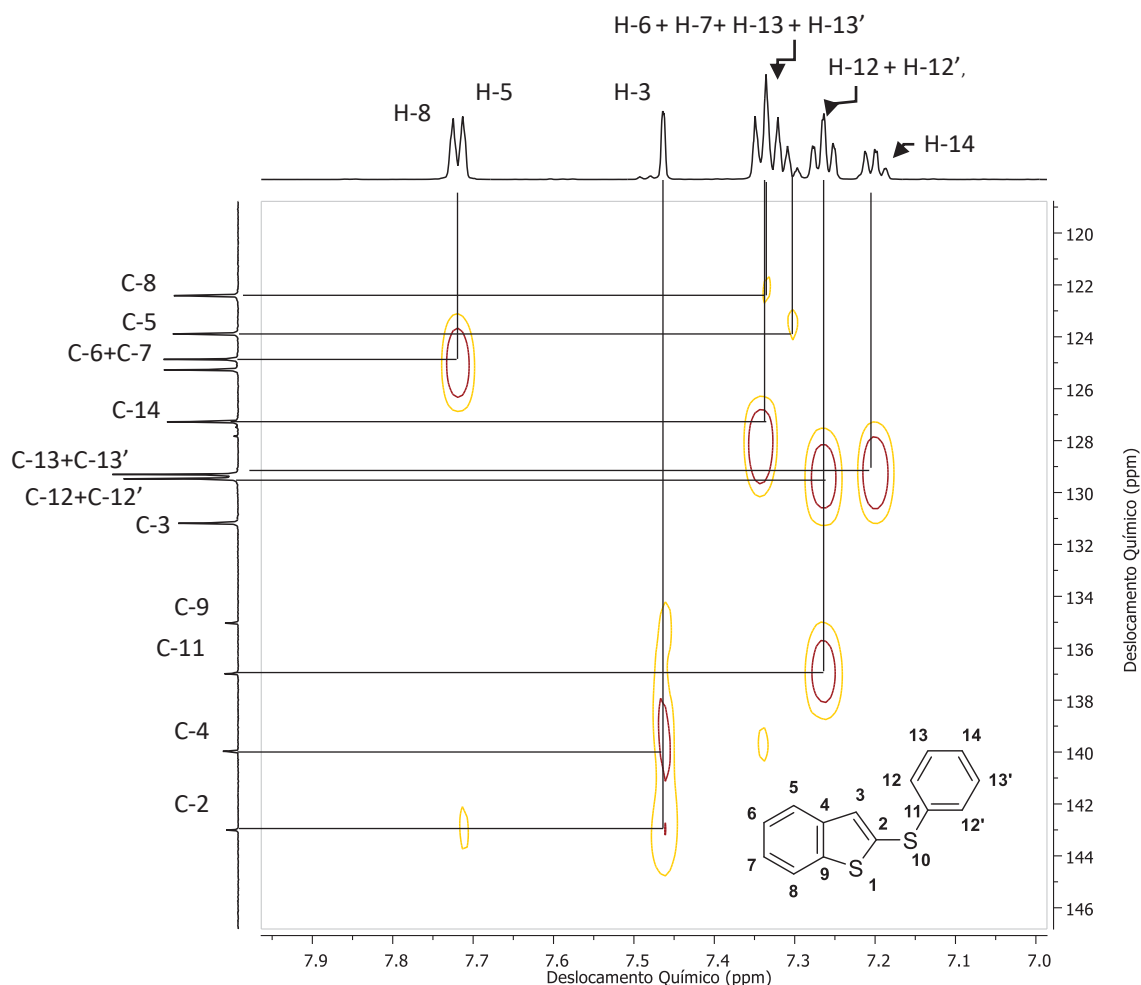
FIGURA 11: a) MAPA DE CORRELAÇÃO HETERONUCLEAR DE MÚLTIPLAS LIGAÇÕES ^1H - ^{13}C (HSQC). EM CDCl_3 ; b) MAPA DE CORRELAÇÃO HETERONUCLEAR DE UMA LIGAÇÃO ^1H - ^{13}C (HSQC) AMPLIADO ^1H (7,2-7,9 PPM) E ^{13}C (121-133 PPM).



FONTE: O autor (2022).

No espectro ampliado do experimento de HMBC (FIGURA 12) se observou importantes correlações de múltiplas ligações ^1H - ^{13}C , por exemplo, a correlação dos dupletos em 7,73 ppm e 7,71 ppm com os sinais no ^{13}C em 124,9 ppm e 125 ppm, podendo concluir que os sinais se referem a C-6 e C-7, mas não podendo atribuí-los com exatidão. Também é possível ver a correlação do duplete em 7,47 ppm referente ao H-3 com os C-2 em 143,3 ppm e C-4 em 140,0 ppm, assim como a correlação do multiplete entre 7,36-7,30 ppm com os sinais no espectro de RMN ^{13}C em 122,4 ppm (C-8), 123,9 ppm (C-5) e 127,3 ppm (C-14), indicando que nesse multiplete com integral relativa a 4 átomos de hidrogênio estão H-6, H-7, H-13 e H-13'. O segundo multiplete entre 7,28-7,24 ppm apresenta uma correção com o sinal em 135,0 ppm (C-11) no espectro de ^{13}C , indicando que esse multiplete com integral relativa a 2 átomos de hidrogênio seja o H-12. Esse ainda se correlaciona com o sinal em 129,3 ppm, desta forma sugerindo-se ser o C-13. Por último, a correlação do multiplete entre 7,22-7,18 ppm e o sinal em 129,3 ppm no espectro de ^{13}C corrobora para atribuição desses sinais aos H-13, H-13', C-13 e C-13'.

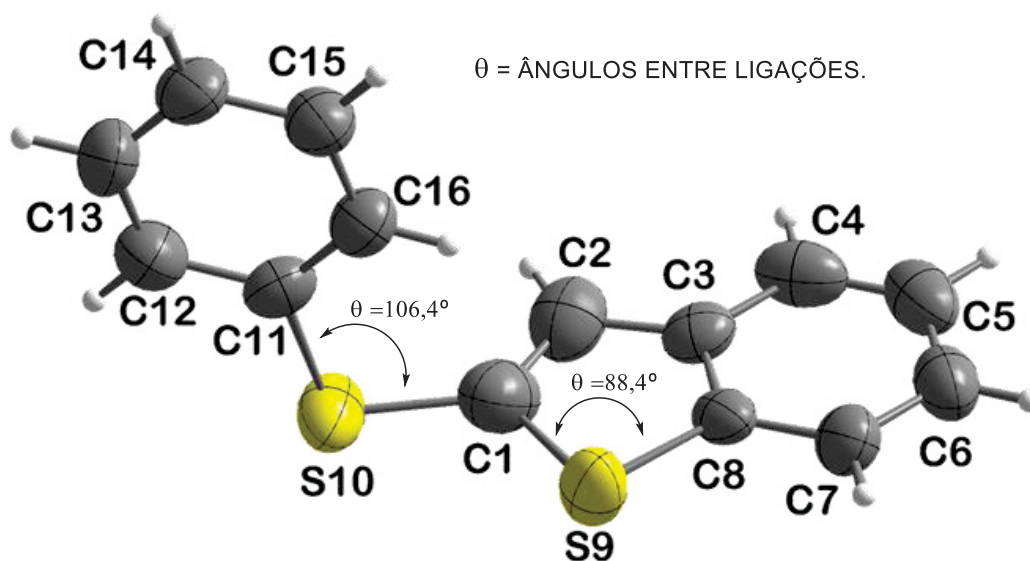
FIGURA 12: MAPA DE CORRELAÇÃO HETERONUCLEAR A MÚLTIPLAS LIGAÇÕES ^1H - ^{13}C (HMBC).



FONTE: O autor (2022).

Visando a confirmação do padrão de substituição do produto final, a estrutura **2a** foi submetida à análise de difração de raio X de monocristal, o que confirmou a obtenção do produto de interesse. A estrutura do composto **2a** cristalizou em um arranjo monoclinico com grupo espacial $P2_1/n$. Com o diagrama ORTEP do composto **2a** (FIGURA13), foi possível observar que a fenila ligada ao átomo de enxofre exocíclica ao heterocíclo, se encontra em ângulo quase perpendicular ao núcleo do heterocíclo, sendo observado ângulos de diédros entre C(2)-C(1)-S(10)-C(11) de $\Phi = 83,7^\circ$; C(12)-C(11)-S(10)-C(1) de $\Phi = 163,5^\circ$ e C(16)-C(11)-S(10)-C(1) de $\Phi = 18,2^\circ$. Considerando os ângulos de ligação C-S-C internos e externos ao heterocíclico, foi observado para **2a** que para a ligação C(1)-S(9)-C(8) um ângulo $\Theta=88,4^\circ$, enquanto o ângulo externo C(11)-S(10)-C(1) $\Theta=106,4^\circ$.

FIGURA 13: DIAGRAMA ORTEP DA ESTRUTURA **2a** COM ESQUEMA DE NUMERAÇÃO DOS ÁTOMOS.

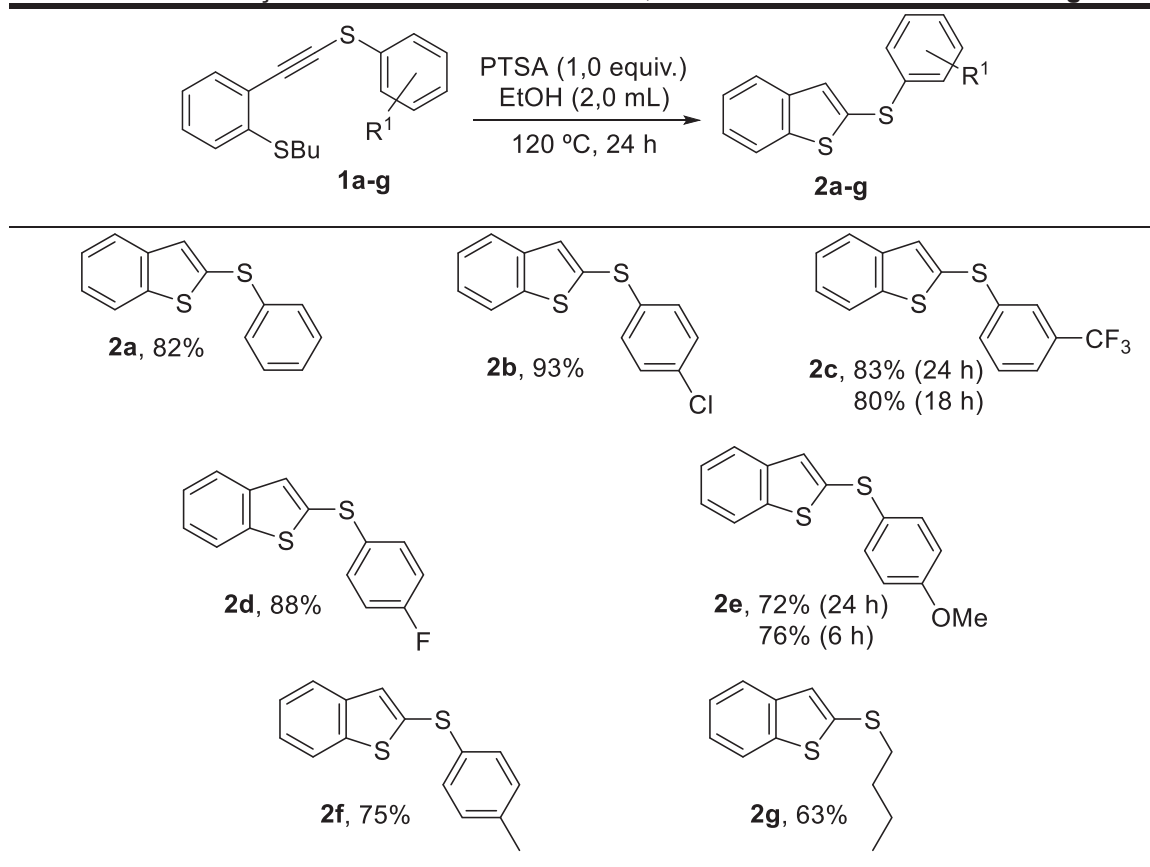


FONTE: O autor (2022).

Uma vez estabelecida a melhor condição da reação para a obtenção do 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2a**) e realizado sua caracterização, foram avaliados outros tioalquinos e selenoalquinos como reagentes (**1a-o**). Em todas as reações foram aplicados 0,25 mmol de PTSA (1,0 equiv.), 2,0 mL de etanol e aquecimento de 120 °C, durante 24 h.

Inicialmente foram avaliados os substituintes no anel aromático ligado ao átomo de enxofre nos tioalquinos (**1a-g**) (TABELA 2). De modo geral, não se observou efeitos eletrônicos para a reação, tanto os grupos retiradores de elétrons (*p*-Cl, *p*-F, *m*-CF₃) como os grupos doadores de elétrons no anel ligado ao átomo de enxofre, apresentaram bons rendimentos. A reação ainda se mostrou tolerável para tioalquinos contendo cadeias alifáticas ligadas ao átomo de enxofre, como por exemplo, obteve-se um rendimento de 63% de **2g**. De modo geral, foram obtidos bons rendimentos de 2-(organosulfanil)benzo[*b*]tiofenos (**2a-g**) tanto para a presença grupos retiradores de elétrons, como para grupo doadores de elétrons.

TABELA 2: AVALIAÇÃO DO ESCOPO REACIONAL, SÍNTESE DOS COMPOSTOS **2a-g**.

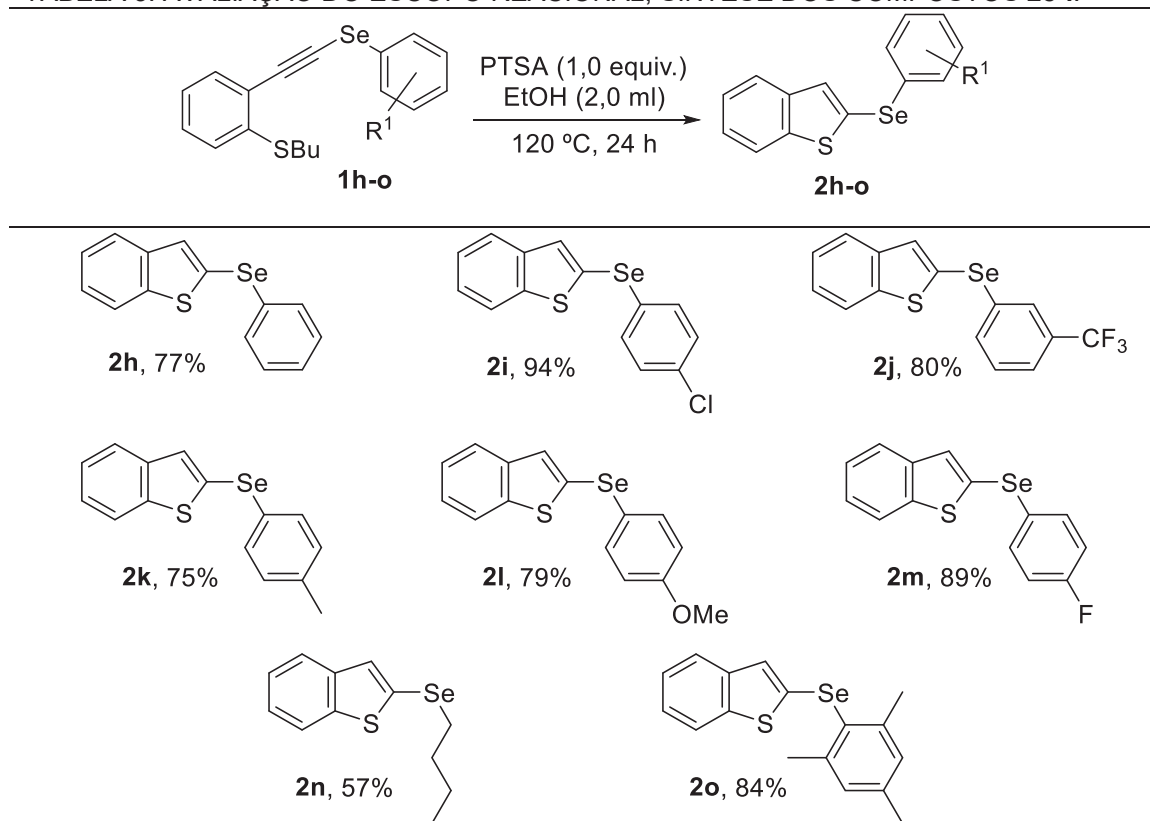


FONTE: O autor (2022).

Condições reacionais: calcogenoalquino (**1a-g**) (1,0 equiv., 0,25 mmol), PTSA (1,0 equiv., 0,25 mmol), EtOH (2,0 mL), 120°C, 24 h.

^[a] Rendimento Isolado.

Também foram avaliados selenoalquinos contendo substituintes no anel aromático ligado ao átomo de selênio (TABELA 3), e novamente não se observou efeitos eletrônicos para a reação, já que grupos retiradores de elétrons como *m*-CF₃, *p*-F e *p*-Cl e grupos doadores de elétrons como *p*-CH₃ e *p*-OMe, apresentaram rendimentos próximos. Novamente observou-se que a reação tolera a ciclização de calcogenoalquinos contendo um grupo alquílico ligado ao átomo de calcogênio, sendo obtido o 2-(butilselanil)benzo[*b*]tiofeno (**2n**) com um rendimento moderado de 57%. Ainda, avaliou-se efeitos estéricos na reação através da ciclização do 1-[2-(2,4,6-trimetilfenilselenaniletinil)]-2-butilselenanilbenzeno (**1o**), sendo observado a formação de **2o** com um bom rendimento de 84%, sugerindo que efeitos estéricos não afetam a reação.

TABELA 3: AVALIAÇÃO DO ESCOPO REACIONAL, SÍNTESE DOS COMPOSTOS **2e-i**.

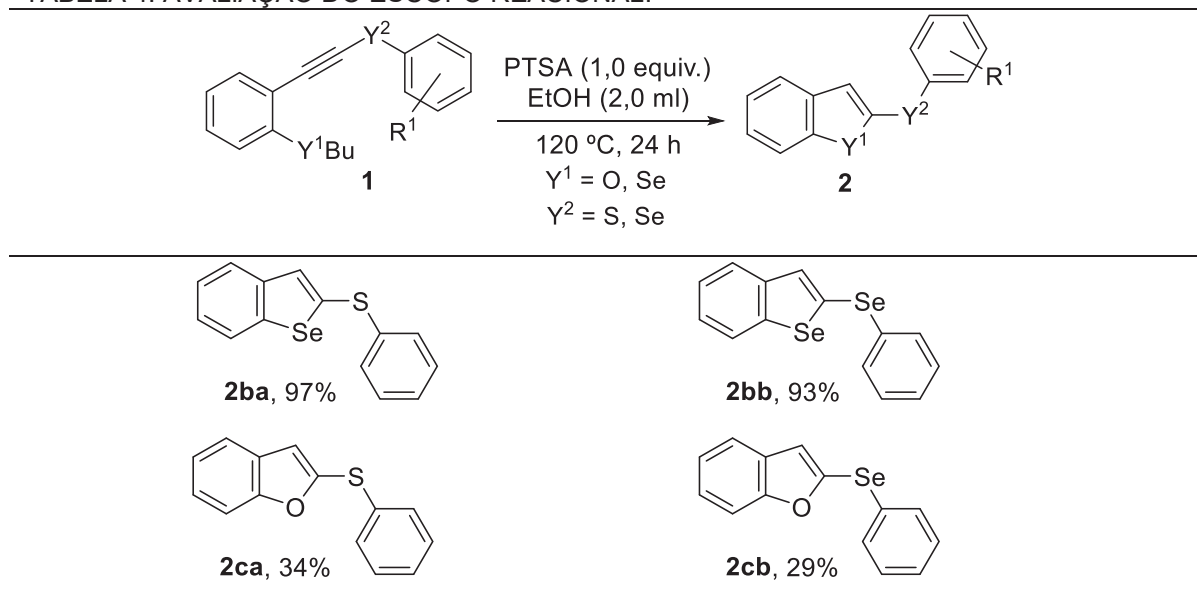
FONTE: O autor (2022).

Condições reacionais: calcogenoalquino (**1h-o**) (1,0 equiv., 0,25 mmol), PTSA (1,0 equiv., 0,25 mmol), EtOH (2,0 mL), 120°C, 24 h.

[a] Rendimento Isolado.

Após, a avaliação da ciclização de tioalquinos e selenoalquinos, foi estudado o comportamento de átomos de oxigênio e selênio como nucleófilos. Para isso, foram realizadas as sínteses de calcogenoalquinos contendo os grupo butoxila e butilselanila na posição 2. Os resultados alcançados (Tabela 4) suportam uma maior reatividade do átomo de selênio em relação aos átomos de enxofre e oxigênio perante as reações de C_NMe ,¹¹³ sendo obtido rendimentos superiores para os seus exemplos **2ba** (97%) e **2bb** (95%), em relação ao exemplos contendo como nucleófilo enxofre (**2a** e **2h**) ou oxigênio (**2ca** (34%), **2cb** (29%)). Vale destacar, que para a ciclização de **1ca** e **1cb**, após às 24 h de reação, verificou-se a ausência do material de partida, e sim produtos de sua decomposição.

TABELA 4: AVALIAÇÃO DO ESCOPO REACIONAL.



FONTE: O autor (2022).

Condições reacionais: calcogenoalquino (1,0 equiv., 0,25 mmol), PTSA (1,0 equiv., 0,25 mmol), EtOH (2,0 mL), 120°C, 24 h.

[a] Rendimento Isolado.

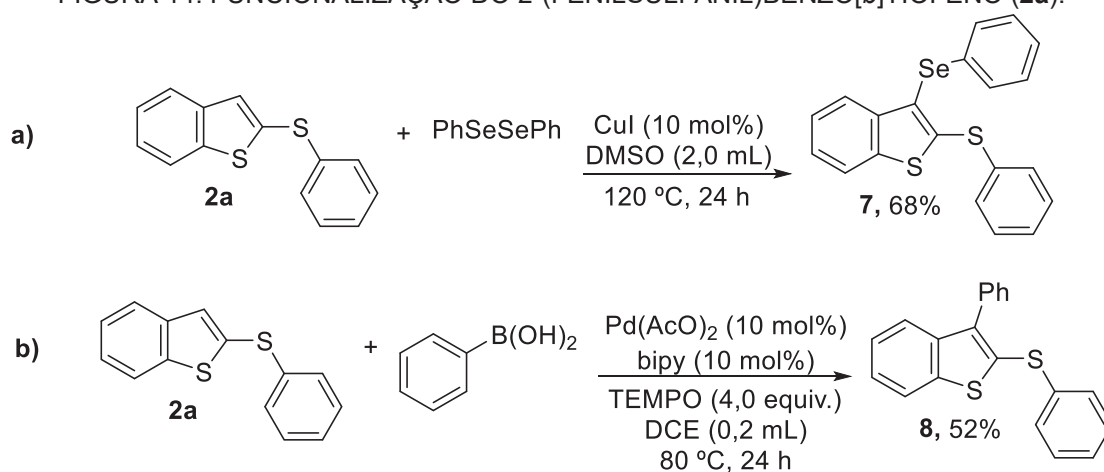
Os resultados atingidos vão ao encontro de estudos anteriores realizados por Larock e colaboradores,¹¹³ em que foi realizada a comparação de nucleófilos distintos em alquinos diarílicos não-simétricos em reações de C_M ME, permitindo a síntese de 35 benzo[*b*]calcogenofenos. Nesse estudo, os autores apontam que os rendimentos para essa classe de ciclização estão relacionados com a nucleofilicidade do heteroátomo na posição *orto*, portanto, fornecendo maiores rendimentos quando $\text{Y}^1 = \text{Se}$ e menores rendimentos quando $\text{Y}^1 = \text{O}$ (ordem de nucleofilicidade $\text{Se} > \text{S} \gg \text{O}$).

Também foi realizado o estudo de aplicabilidade sintética dessa classe de compostos, já que o desenvolvimento de métodos para a funcionalização de benzo[*b*]calcogenofenos atraem grande interesse em diversas áreas, devido as inúmeras propriedades físicas interessantes que esses compostos podem exibir. Nesse contexto, foi explorado a reatividade do hidrogênio na posição 3 do 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2a**) perante a reações de calcogenilação direta e acoplamentos cruzados.

Através da metodologia de calcogenilação da posição 3 de benzo[*b*]furanos 2-substituído descrita por Murata e colaboradores,¹⁹⁸ foi realizada a selenização do 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2a**) empregando disseleneto de difenila em DMSO, a 120 °C durante 24 h sob a catálise de iodeto de cobre (I) (10 mol%),

alcançando um rendimento de 68% de **7** (FIGURA 14, linha a). Também foi realizada a arilação direta do 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2a**), através de um acoplamento oxidativo aplicando tiofenos e tiazóis estudado por Kirchberg e colaboradores.¹⁹⁹ A reação foi realizada empregando o respectivo benzo[*b*]tiofeno e ácido fenilborônico, sob a catálise de acetato de paládio (II), 2,2'-bipiridina como ligante, TEMPO como oxidante e DCE como solvente, a reação foi mantida em aquecimento de 80 °C durante 24h e obteve-se um rendimento de 52% de **8** (FIGURA 14, linha b).

FIGURA 14: FUNCIONALIZAÇÃO DO 2-(FENILSULFANIL)BENZO[*b*]TIOFENO (**2a**).



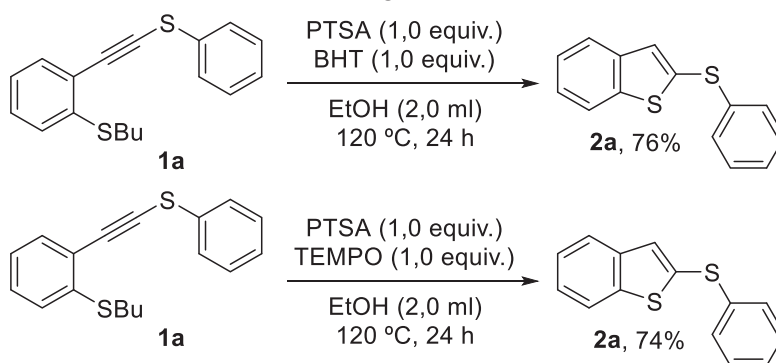
FONTE: O autor (2022).

No que se refere aos estudos do mecanismo da reação de ciclização para preparação dos compostos **2a-2o**, **2ba**, **2bb**, **2ca** e **2cb**, preliminarmente realizaram-se testes para verificar se a reação segue por via radicalar ou iônica. Nesse sentido, foram empregados diferentes inibidores radicalares como TEMPO (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) e BHT (2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol), os quais foram selecionados por terem a capacidade de captar radicais formados na reação, evitando que as espécies radicalares prossiguam seu caminho reacional. Além do mais, em alguns casos são possíveis formar adutos estáveis com espécies radicalares, que muitas vezes podem ser identificados por diversas técnicas espectroscópicas e espectrométricas. Além disso, esses foram selecionados por apresentarem estabilidade e pelo fácil acesso.

Os testes consistiram em adicionar 1,0 equivalente dos respectivos inibidores nas condições otimizadas da reação (Esquema 64). Os testes realizados com BHT e TEMPO conservaram os rendimentos próximos aos obtidos

na ausência dos mesmos. Além disso, o acompanhamento da reação via cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) não indicou a formação de nenhum aduto ou espécies distintas relacionadas com esses inibidores radiculares, e com isso foi possível sugerir que o mecanismo não segue um caminho radicalar.

ESQUEMA 64: TESTES MECANÍSTICOS EMPREGANDO OS INIBIDORES RADICAIS TEMPO E BHT.

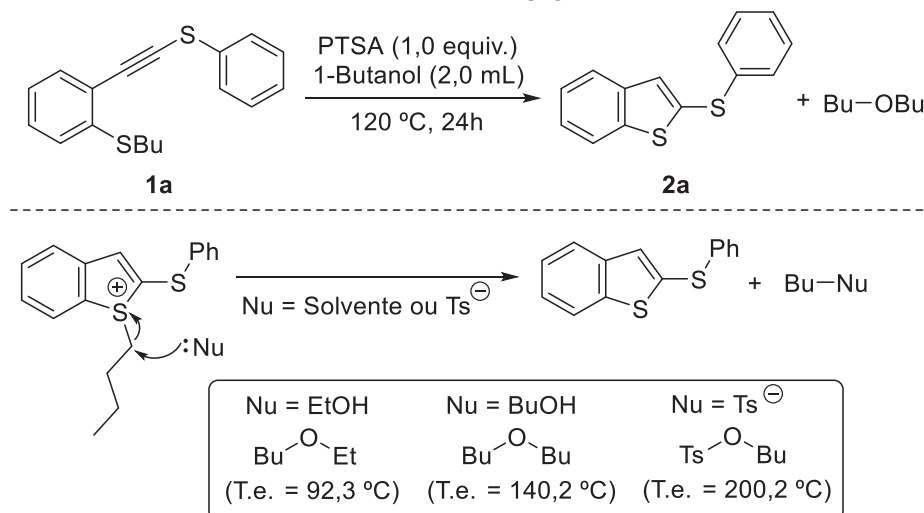


FONTE: O autor (2022).

Buscando mais informações sobre o mecanismo, realizou novamente a reação na condição otimizada retirando alíquotas do bruto reacional a cada uma hora, durante 8 h e analisando cada amostra por cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas. Nesse estudo, tinha-se como objetivo identificar a espécie que atua como nucleófilo na segunda etapa da reação, em que ocorre uma reação do tipo S_N2 no $C(sp^3)$ ligado diretamente ao átomo de enxofre no cátion sulfônio (etapa 2, ESQUEMA 60).

Para essa reação, existem dois possíveis nucleófilos, a base conjugada do PTSA ou etanol utilizado como solvente. Para o segundo, seria esperado a formação do subproduto etoxibutano (ESQUEMA 65). Contudo, no experimento não foi possível observar a formação de nenhum subproduto. Desta maneira, se considerou que devido a sua maior volatilidade do etoxibutano ($T.e. = 92,3\text{ °C}$), esse não foi observado no cromatograma, uma vez o tempo de retenção muito curto para esse composto pelo método empregado não estava permitindo sua observação. Para contornar essa situação, e poder confirmar se o solvente da reação atua como nucleófilo na remoção do grupo butila após a ciclização, foi empregue 1-butanol como solvente. (ESQUEMA 63).

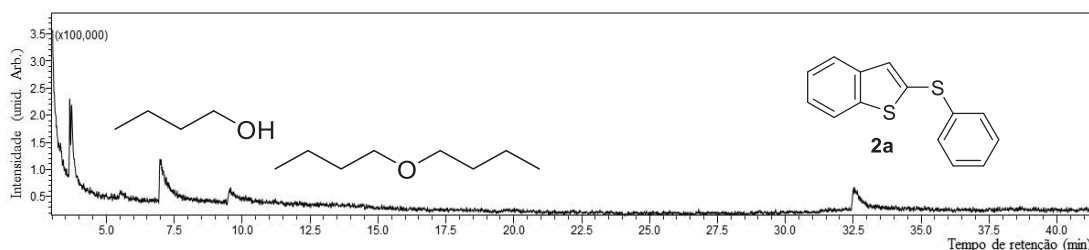
ESQUEMA 65: TESTE MECANÍSTICO PARA IDENTIFICAÇÃO DO NUCLEÓFILO DA SEGUNDA ETAPA REACIOAL.



FONTE: O autor (2022)

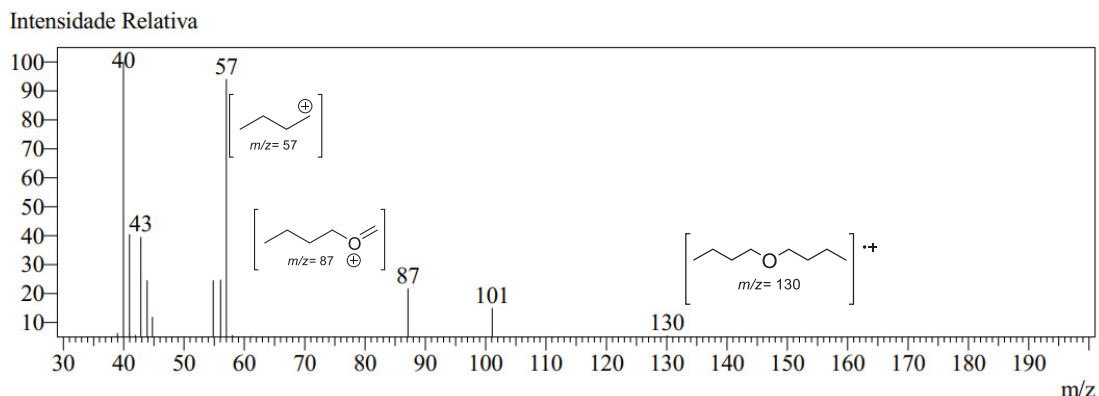
A reação foi repetida na condição otimizada, e dessa forma foi possível observar através da cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas três bandas de eluição (FIGURA 15). A primeira com tempo de retenção de 7,0 min, referente ao 1-butanol utilizado como solvente, e a terceira banda de eluição com tempo de retenção de 32,5 minutos sendo referente ao produto ciclizado (**2a**). Adicionalmente, em 9,5 min observou uma segunda banda de eluição, o qual pelo espectro de massas (FIGURA 16), foi atribuída ao butoxibutano, produto gerado no ataque nucleofílico do átomo de oxigênio no 1-butanol ao Csp³ da butila ligada ao átomo de enxofre. No espectro de massas do butoxibutano observa-se o íon molecular com uma razão m/z = 130, bem como fragmentações característica de éteres, corroborando com a estrutura indicada.

FIGURA 15: CROMATOGRAMA DO TESTE UTILIZANDO 1-BUTANOL COMO SOLVENTE.



FONTE: O autor (2022).

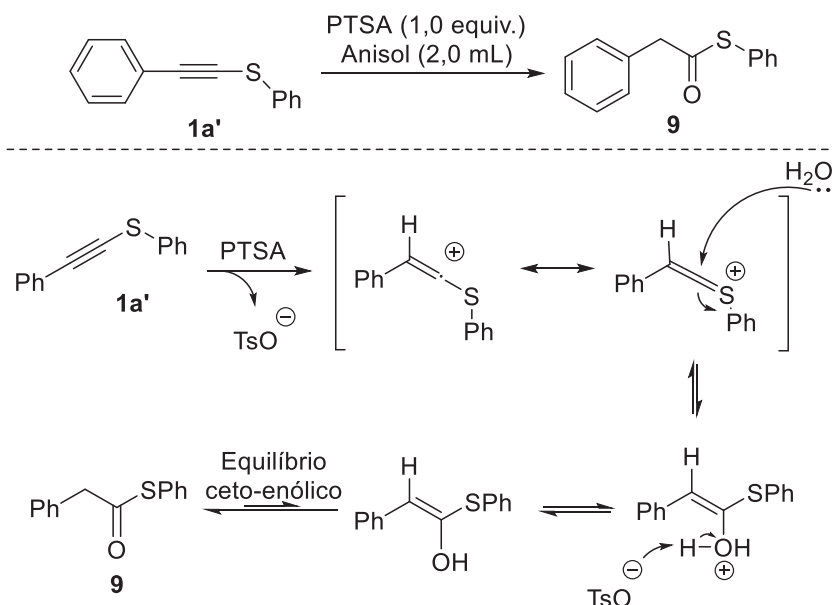
FIGURA 16: ESPECTRO DE MASSAS (IE, 70 EV) DO BUTOXIBUTANO.



FONTE: O autor (2022).

Buscando confirmar se a reação segue via protonação do alquino para a formação de um cátion vinílico, como proposto no ESQUEMA 59, foi realizado um teste empregando o fenil(feniletinil)sulfano (**1a'**) em 1,0 equivalente do PTSA e o anisol como solvente (ESQUEMA 66). Não foi empregado o 1-(2-feniltioetil)-2-(butiltio)benzeno (**1a**), pois o átomo de enxofre na posição orto poderia realizar um ataque nucleofílico intramolecular, e por se tratar de uma reação rápida, não seria possível identificar a formação de uma espécie intermediária. O etanol também foi substituído, devido a alta temperatura e condição ácida do experimento, o álcool poderia levar a hidrólise do produto esperado.

ESQUEMA 66: TESTES MECANÍSTICOS EMPREGANDO O FENIL(FENILETINIL)SULFANO (**1A'**).

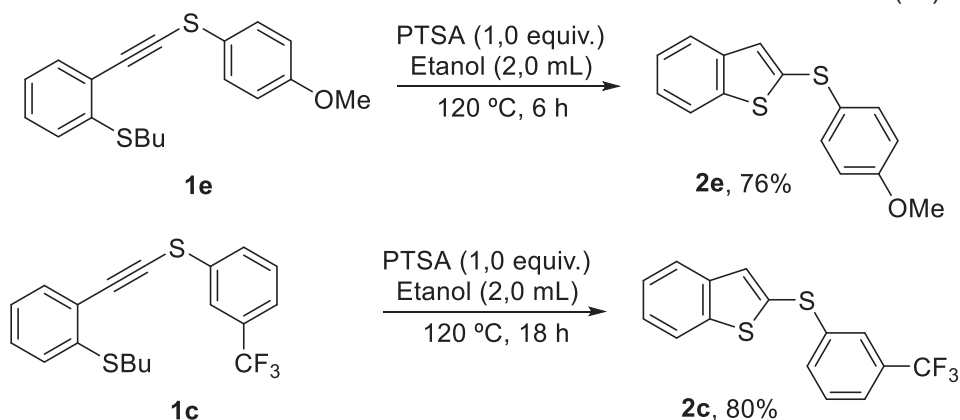


FONTE: O autor (2022).

A reação foi acompanhada por CCD, bem como por CG-EM, retirando uma alíquota a cada 1 h. Durante o experimento foi variado a temperatura reacional de forma crescente, sendo inicialmente aplicado 40 °C por 2 h, em seguida aqueceu para as temperaturas de 80 °C, 100 °C também mantendo por 2 h cada. Entretanto, até a temperatura de 100 °C não houve consumo de **1a'**. Posteriormente a temperatura foi aumentada até 120 °C, e após uma hora de reação se observou na CDD o consumo de **1a'**, e a formação de uma nova mancha, o mesmo foi observado no CG-EM (APÊNDICE, FIGURA 87), em que houve uma diminuição da banda de eluição de **1a'** em 12,5 min e surgimento de uma nova banda de eluição em 10,0 min, a qual pelo espectro de massas pode ser atribuída ao tioéster (**9**), (APÊNDICE, FIGURA 88). A formação do tioéster **9** por meio da reação de calcogenoalquinos em condições ácidas, é descrita na literatura, e apresenta como intermediário reacional um cátion vinílico, formado após protonação da ligação tripla (ESQUEMA 66).

Ainda procurando por mais indícios sobre o mecanismo, foi realizado um teste empregando o tioalquino (**1e**), o qual contém um substituinte metoxila na posição *para* do anel aromático ligado ao átomo de enxofre. O calcogenoalquino (**1e**) foi posto nas condições otimizadas anteriormente, aplicando 1,0 equivalentes de PTSA em 2,0 mL de etanol a 120 °C (ESQUEMA 67). A reação foi acompanhada por CDD e CG-EM, retirando uma alíquota a cada uma hora. Sendo verificado o consumo total de **1e** após 6 h reação e foi obtido 76% de rendimento para **2e**.

ESQUEMA 67: TESTE MECANÍSTICO EMPREGANDO O TIOALQUINO (**1e**).



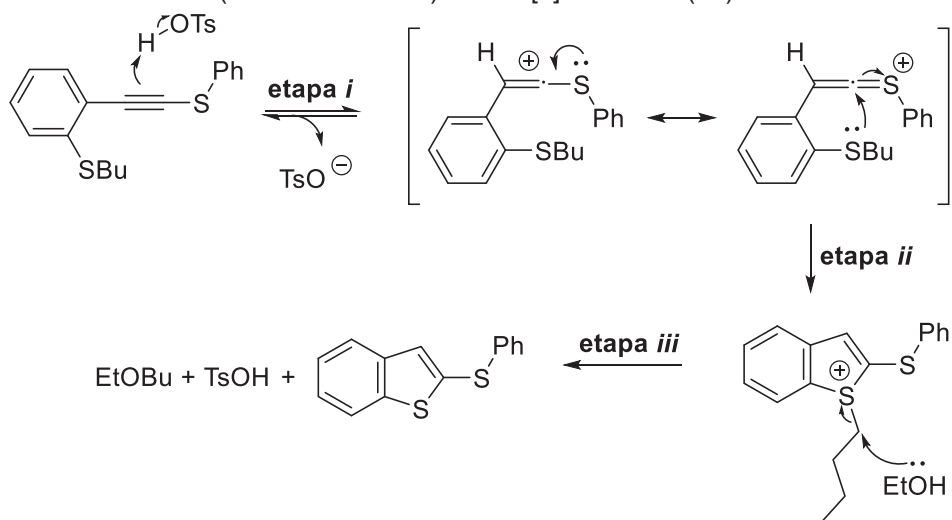
FONTE: O autor (2022).

Embora o rendimento obtido para **2e** seja similar ao encontrado anteriormente para a reação em 24 h (TABELA 2), o consumo de **1e** ocorreu em um menor tempo em relação a **1a**, indicando que quando há um substituinte capaz de doar densidade eletrônica para o átomo de enxofre alfa-C(sp), a reação ocorre com mais facilidade. Esse resultado, também sugere que a reação siga via formação de um carbocátion vinílico, uma vez que uma maior densidade eletrônica no átomo de enxofre resultaria em uma maior estabilidade deste intermediário. E o oposto é esperado para um mecanismo concertado no qual ocorre ativação da ligação tripla pelo eletrófilo, já que uma maior densidade eletrônica no heteroátomo resultaria em uma ligação tripla menos eletrofílica.

Buscando confirmar tal hipótese, foi utilizando um tioalquino contendo um substituinte retirador de elétron, no caso um grupo CF₃ (**1c**), novamente o teste foi realizado nas condições otimizadas da reação, aplicando-se 1,0 equivalente de PTSA, em 2,0 mL de etanol a um aquecimento de 120 °C. No teste em questão, foi observado uma maior tempo reacional, sendo necessário 18 horas para o consumo do tioalquino (**1c**), esse resultado corrobora com a formação de um carbocátion vinílico.

Com base nesses resultados e com os dados reportados na literatura,^{182,183,192-194} é proposto que na primeira etapa o hidrogênio ácido do PTSA se adiciona a ligação tripla do tioalquino (**1a**) (ESQUEMA 68), levando a formação de um intermediário cátion vinílico (**A**), o qual é estabilizado pela presença do heteroátomo na posição alfa-C(sp). Posteriormente, na segunda etapa a espécie eletrofílica (**A**) sofre um ataque nucleofílico intramolecular, pelo átomo de enxofre adjacente, seguindo a formação do intermediário (**B**). O qual posteriormente na presença do solvente, no caso o etanol, sofre um ataque nucleofílico no C(sp³) ligado ao heteroátomo em uma reação de S_N2 (**etapa iii**), formando o etoxíbutano e liberando o 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2a**).

ESQUEMA 68: MECANISMO REACIONAL PROPOSTO PARA A SÍNTESE DE 2-(FENILSULFANIL)BENZO[*b*]TIOFENO (**2a**).

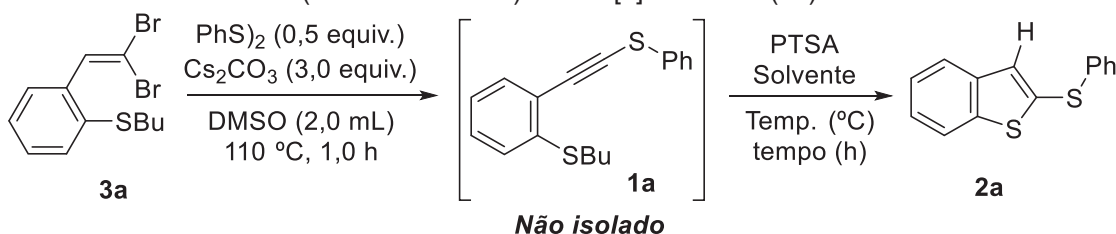


FONTE: O autor (2022).

4.3 DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA ONE-POT

Uma vez estabelecida a melhor condição da reação para a obtenção do 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2a**) e realizado sua caracterização, foi avaliada a melhor condição para a sua obtenção de forma *one-pot* através do 1-(2,2-dibromovinil)-2-(butiltio)benzeno (**3a**) (ESQUEMA 67). Considerando que a primeira etapa para preparação do 1-(2-feniltioetiril)-2-(butiltio)benzeno (**1a**) consistiu da condição proposta por Luz e colaboradores,¹¹⁰ em que o composto **3a** reage com dissulfeto de difenila (0,5 equivalentes) e carbonato de cério (3,0 equivalentes) em DMSO (2,0 mL), sob aquecimento de 110 °C durante 1,5 h, buscou-se conectar essa primeira etapa ao processo de ciclização nucleofílica promovida por ácidos de Brønsted-Lowry desenvolvido nesse trabalho.

ESQUEMA 69: METODOLOGIA ONE-POT DESENVOLVIDA PARA A SÍNTESE DE 2-(FENILSULFANIL)BENZO[*b*]TIOFENO (**2a**).

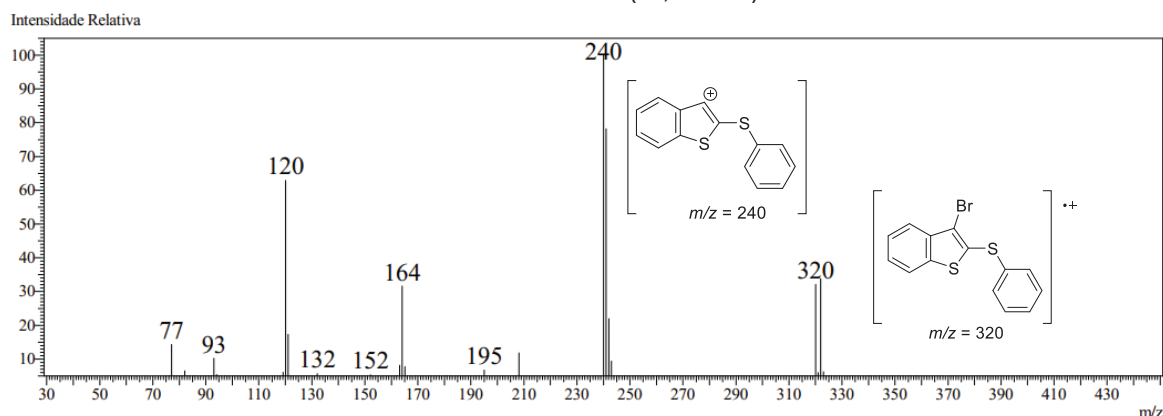


FONTE: O autor (2022).

Em um primeiro teste (TABELA 5, linha 1), foi adicionado etanol (2,0 mL) e 4,0 equivalentes de PTSA, visando neutralizar a condição básica da primeira etapa, e manter 1,0 equivalente de ácido para a ciclização. A reação foi mantida sob aquecimento de 120 °C durante 24 h. Ao acompanhar a reação por cromatografia de camada delgada (CCD), verificou-se além da formação do 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2a**), um subproduto, o qual após análise de cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) evidenciou ser uma banda de eluição relativa a um composto com uma razão *m/z* de 322 (FIGURA 17), que condiz com o 3-bromo-2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2aa**) ou 2-bromo-3-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno.

A estrutura pode ser confirmada, por meio da comparação do tempo de retenção do composto empregando o mesmo método do CG-EM, assim como o padrão de fragmentação, utilizando um padrão de **2a**. No espectro de massas também se atribui a presença do átomo de bromo por meio do seu efeito isotópico, devido a presença do isótopo de ⁸¹Br (IE, 70 eV, [M + 2]⁺, *m/z* = 322).

FIGURA 17: ESPECTRO DE MASSAS (IE, 70 EV) DO COMPOSTO **2aa**.

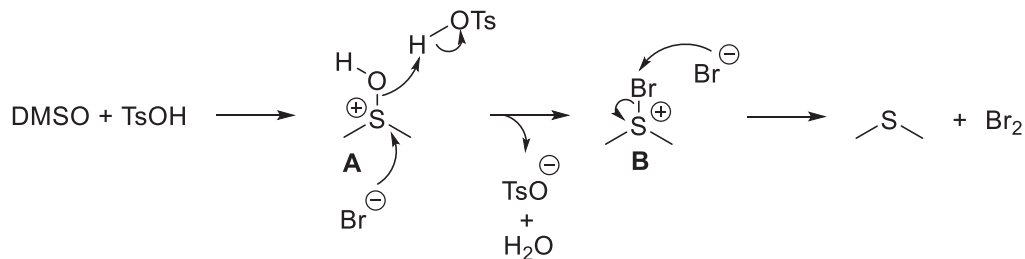


FONTE: O autor (2022).

A formação da estrutura **2aa**, se dá devido aos ânions brometos liberados na primeira etapa, serem oxidados na presença de DMSO em meio ácido na segunda etapa, levando a formação de bromo molecular.²⁰²⁻²⁰⁴ O DMSO é protonado na presença de ácido formando **A** (ESQUEMA 70), em seguida um ânion brometo ataca o DMSO protonado, liberando água e gerando **B**, em seguida outro ânion brometo realiza uma ataque levando a formação de sulfeto de

dimetila e bromo molecular. Este ultimo pode seguir como eletrófilo, levando a ciclozação de **1a**.

ESQUEMA 70: OXIDAÇÃO DE ÂNIONS BROMETOS A BROMO MOLECULAR EMPREGANDO DMSO E ÁCIDOS DE BRØNTED-LOWRY.

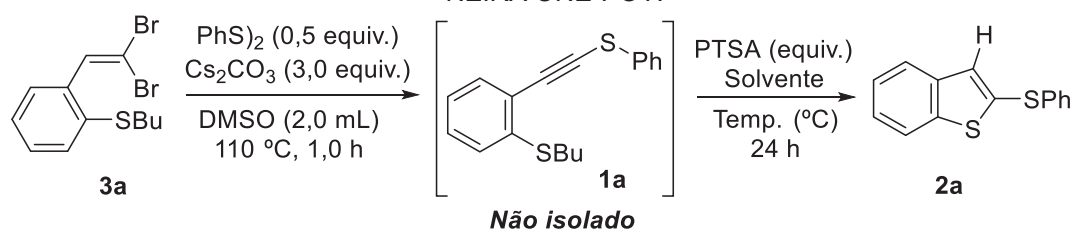


FONTE: O autor (2022).

Não foi possível isolar **2a** de **2aa** por cromatografia em coluna, e dessa maneira, buscou-se comparar a formação de ambos através das áreas totais e individuais das bandas de eluição totais dos cromatogramas dos brutos reacionais (Apêndice, FIGURA 89). Para esse experimento observou-se uma área de 12,0% para **2a** e 87,3% de **2aa**. Na sequência, avaliaram-se as mesmas condições do teste anterior, apenas aplicando uma menor quantidade de PTSA (3,0 equivalentes), buscando aferir se essa quantidade de ácido era capaz de neutralizar a condição básica da primeira etapa e ciclar o calcogenoalquino (**1a**). A condição permitiu obter 8% **2a** na área do cromatograma do bruto reacional (TABELA 5, linha 2). Posteriormente, foi realizado um teste nas mesmas condições do primeiro, contudo, sem a adição de etanol (TABELA 2, linha 3). Novamente ocorreu a formação de **2aa** (74,9%) e **2a** (25,0%), entretanto em menor proporção em relação ao experimento da linha 1.

Em seguida, ainda empregando 4,0 equivalentes de PTSA, estudou-se o efeito da temperatura na formação de **2a** e **2aa**. Na temperatura de 80 °C (TABELA 5, linha 4), observou-se um consumo parcial do calcogenoalquino **1a**, sendo que esse estava presente em uma porcentagem de 29,7% da área total das bandas de eluição no cromatograma, enquanto **2a** 3% e **2aa** 67,3%. Diminuindo a temperatura para 60 °C (TABELA 5, linha 5), ocorreu novamente o consumo parcial da calcogenoalquino **1a**, sendo menor esse consumo em relação ao teste anterior. A área da sua banda de eluição correspondeu a 50,7%, e também houve uma maior formação de **2a** (10,5%) em relação a **2aa** (38,8%) quando comparado ao teste anterior.

TABELA 5: OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DA REAÇÃO PARA OBTENÇÃO DE **2a** DE MANEIRA ONE-POT.



^a Linha	ácido (equiv.)	T (°C)	Etanol (mL)	2a (%)	2aa (%)	1a (%)
1	PTSA (4,0)	120	2,0	12,0	87,3	0,7
2	PTSA (3,0)	120	2,0	11,5	0,7	88,8
3	PTSA (4,0)	120	-	25,0	75,0	-
4	PTSA (4,0)	80	-	3,0	67,3	29,7
5	PTSA (4,0)	60	-	10,5	38,8	59,7
6	PTSA (5,0)	120	2,0	11,9	88,1	-
7	PTSA (5,0)	120	-	11,2	88,8	-
8	PTSA (5,0)	60	-	7,3	92,7	-
9	PTSA (5,0)	40	-	5,0	88,2	6,8
10	PTSA (5,0)	25	-	3,0	24,0	73,0
11	HBr (4,0)	120	2,0	5,5	94,5	-

FONTE: O autor (2022).

^[a] Condições reacionais: 1-(2,2-dibromovinil)-2-butilsulfanililbenzeno (0,25 mmol), dissulfeto de difenil (0,125 mmol), DMSO (2,0 mL), carbonato de cério (0,75 mmol).

^[b] Rendimentos obtidos por CG-EM, considerando a soma das áreas: Área **2a**(%)+ Área **2aa**(%)+ Área **1a**(%)=100%.

Dando continuidade na otimização, buscou-se analisar o efeito do aumento na quantidade de ácido utilizado na reação, sendo aplicado 5,0 equivalentes de PTSA, tanto na presença de etanol (TABELA 5, linha 6) a 120 °C, como na ausência (TABELA 5, linha 7). Para ambos os testes, verificou o consumo total do calcogenoalquino **1a**, e porcentagens das áreas semelhantes para **2a** e **2aa**. No experimento aplicando etanol, observou **2a** em 11,9% e **2aa** em 88,1%, já o teste na ausência de etanol **2a** correspondeu a 11,2% e **2aa** 88,8%. De maneira geral não houve vantagem no uso de etanol na segunda etapa em conjunto com PTSA, já que ambos os testes apresentaram resultados análogos ao da linha 1.

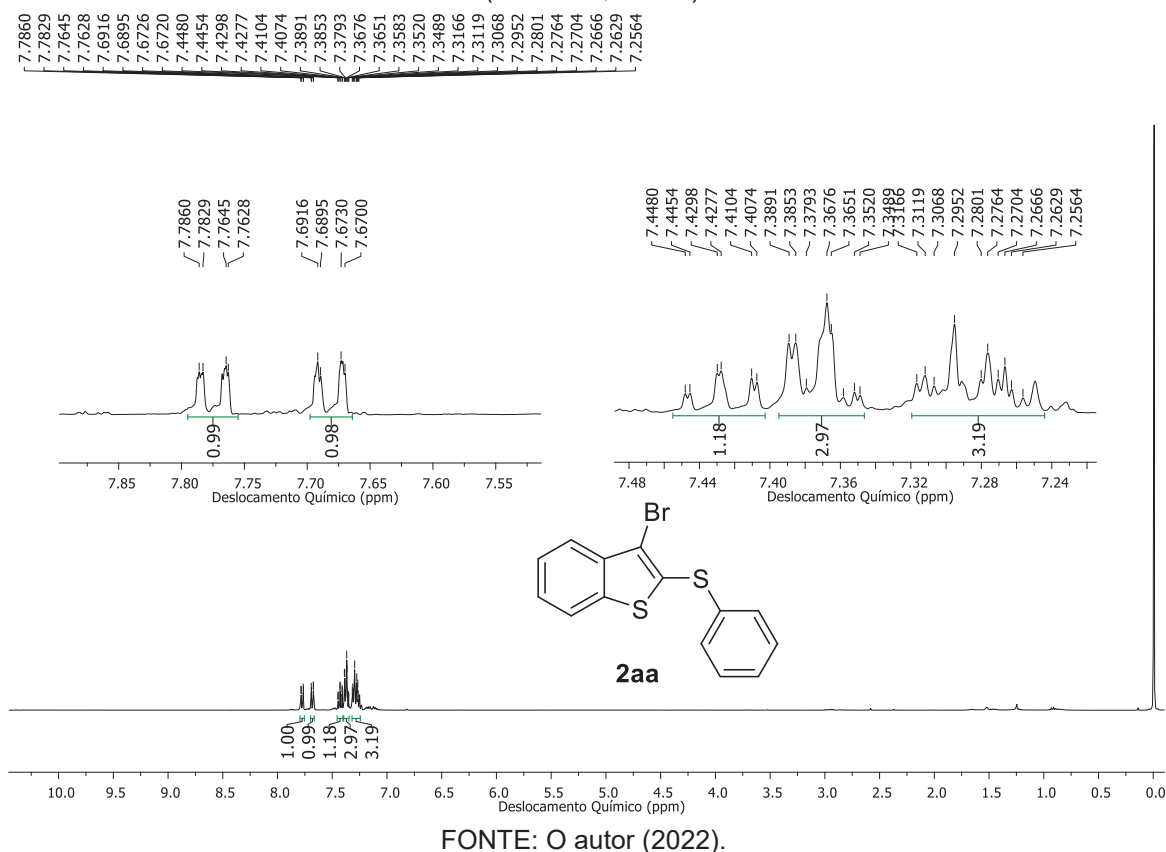
Ainda, foram avaliadas diferentes temperaturas para 5,0 equivalentes de PTSA na ausência de etanol. Para uma temperatura de 60 °C, foi observado um consumo total de **1a**, e a uma área da banda de eluição de **2a** igual a 7,3% e **2aa** igual a 92,7%, indicando que com uma maior quantidade de ácido e sem etanol,

foi possível aplicar uma menor temperatura para obter grande fração de **2aa**. Já para a temperatura de 40 °C (TABELA 5, linha 9), observou-se a formação de **2a** em 5,0% e **2aa** em 88,2%, como também 6,8% do calcogenoalquino **1a** não consumido. Para o teste em 25 °C (TABELA 2, linha 10) , não ocorreu consumo total de **1a**, estando esse presente em 73,0% da área total do cromatograma, enquanto **2a** em 3,0% e **2aa** em 24,0%.

Por fim, visando formar apenas o 3-bromo-2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2aa**), foi realizado um teste empregando o ácido bromídrico, visando aumentar a quantidade de ânions brometo na solução reacional, para favorecer a formação de **2aa**. O teste foi realizado na presença de etanol (2,0 mL), sob aquecimento de 120 °C durante 24h, e resultou em **2aa** em 94,5% e **2a** em 5,5%. Como esse teste consistiu na maior razão de áreas no cromatograma de **2aa:2a**, foi realizada um análise de espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C da mistura reacional.

No espectro de RMN de ¹H da mistura **2aa:2a** (FIGURA 18), foram observados sinais na região característica dos hidrogênios ligados a anéis aromáticos e heteroaromáticos, relacionados com 9 hidrogênios, como esperado para o composto. Em deslocamentos químicos de 7,77 ppm e 7,68 ppm podemos observar dois duplos dupletos com integral relativas a 1 átomo de hidrogênio cada, e com as respectivas constantes de acoplamento *J* = 8,3 e 1,0 Hz e 8,3 e 0,6 Hz. Na faixa de 7,45-7,41 ppm observou-se um multiplete, com integral relativa a um hidrogênio. Entre 7,39-7,35 ppm foi possível observar um multiplete, com integral relativa a 3 átomos de hidrogênios, e na faixa de 7,32-7,26 ppm relata-se um terceiro multiplete com integral relativa a 3 átomos de hidrogênios. O espectro se encontra de acordo com os dados descritos na literatura.¹¹⁰

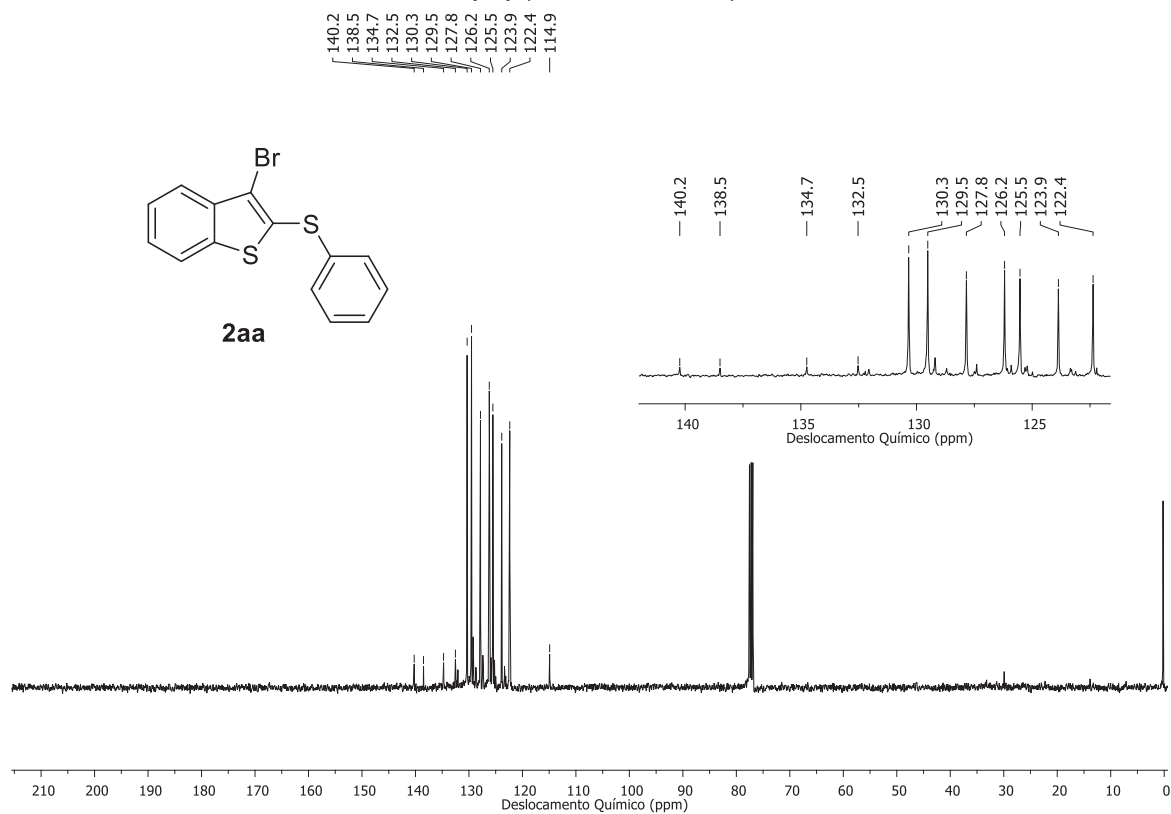
FIGURA 18: ESPECTRO DE RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) DA MISTURA REACIONAL **2aa:2a**.



FONTE: O autor (2022).

Em uma perspectiva geral do espectro de RMN de ^{13}C do composto **2a** (FIGURA 19), se observou 12 sinais referentes aos 14 carbonos do composto, com a maioria dos sinais observados sendo característicos da região de carbonos constituintes de anéis aromáticos e heteroaromáticos entre 140,2 ppm e 122,4 ppm. Na ampliação do espectro, foi observada a presença de quatro carbonos, possivelmente quaternários com uma menor intensidade, e oito sinais referentes aos carbonos ligados a um átomo de hidrogênio, sendo que dois desses são referentes a dois carbono cada. Também é possível um sinal relativo provavelmente a um carbono quaternário em 114,9 ppm, o qual pode ser atribuído ao carbono ligado diretamente ao átomo de bromo. O espectro de RMN de ^{13}C também se encontra de acordo com os dados descritos na literatura.¹¹⁰

FIGURA 19: ESPECTRO DE RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHZ, CDCl_3) DA MISTURA REACIONAL **2aa:2a**.



FONTE: O Autor (2022).

5 CONCLUSÕES

Tendo em vista os objetivos propostos, bem como considerando os resultados alcançados, é possível concluir que a reação foi otimizada para a formação do produto 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno **2a**, por meio da ciclização nucleofílica promovida por eletrófilos do tioalquino (**1a**), em que o eletrófilo em questão é o ácido *p*-toluenossulfônico (1,0 equivalente), aplicando etanol (2,0 mL) como solvente, em aquecimento de 120 °C durante 24 h, dessa maneira obteve-se um rendimento de **2a** em 82% .

Em relação a robustez da metodologia desenvolvida, a variação do escopo reacional permitiu a síntese de 19 exemplos com rendimentos razoáveis a excelentes (29 - 97%), sendo 4 deles inéditos. Sendo sintetizados sete diferentes exemplos de 2-(organosulfanil)benzo[*b*]tiofenos com rendimentos entre 63 a 93%, assim como oito diferentes exemplos de 2-(organoselanil)benzo[*b*]tiofenos com rendimentos entre 57 a 94%. Ainda foram preparados o 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]selenofeno e o seu correspondente contendo átomo de selênio no anel exocíclico, 2-(fenilselanil)benzo[*b*]selenofeno com rendimentos de 97 e 93% respectivamente.

No que diz respeito ao mecanismo da reação, foram realizados experimentos controles. Como a avaliação da reação frente a inibidores radicalares, sendo empregado TEMPO e BHT. Não havendo uma relevante alteração no rendimento da reação e nem sendo observado a formação de adutos estáveis com espécies radicalares, indicando assim, que o mecanismo não segue um caminho radicalar. Outros experimentos indicam que a reação na primeira etapa segue via formação de carbocátion vinílico, o qual posteriormente sofre um ataque nucleofílico do átomo de enxofre adjacente, após a ciclização e formação do heterocíclico, o etanol utilizado como solvente atua como nucleófilo na segunda etapa, formando o etoxibutano e liberando o 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2a**) como grupo de saída.

Já no desenvolvimento de uma metodologia *one-pot*, a presença de ânions brometos gerados na primeira etapa na formação de 1-(2-feniltioetil)-2-(butiltio)benzeno (**1a**), na condição ácida utilizada na segunda etapa reacional para a ciclização leva oxidação desses brometos a bromo molecular. E dessa maneira, ocorreu a formação de uma mistura de 2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno

(**2a**) e 3-bromo-2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2aa**), a qual não foi possível isolar a estrutura **2a** de **2aa**. Sendo observado a maior formação de **2aa** em comparação a **2a** em todas as condições testadas, dessa maneira otimizou a formação de **2aa**, que também é uma estrutura relevante e apresenta grandes utilidades sintéticas. A otimização para a formação de 3-bromo-2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2aa**) se deu empregando na segunda etapa 4,0 equivalentes de ácido bromídrico, aquecimento de 120 °C durante 24 h, no cromatograma do bruto reacional observou a formação de **2aa** em 94,5% e de **2a** em 5,5%, vale ressaltar que a formação de **2aa** se da reaproveitando os ânions brometos gerados na primeira etapa, e sem a necessidade de adicionar fontes tóxicas de bromo como NBS e bromo molecular.

6 PARTE EXPERIMENTAL

Os experimentos realizados nesse trabalho foram efetuados no Laboratório de Polímeros e Catálise (LaPoCa), do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1.1 Cromatografia em camada delgada (CCD)

As placas cromatográficas de alumínio cobertas com sílica-gel empregadas na técnica de cromatografia em camada delgada (CCD) são proveniente da marca Riedel-de Haen, (sílica gel 60 F₂₅₄, 0,20 mm). Sendo empregado mistura de soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções como eluente. Para a visualização dos compostos foi aplicado irradiação ultravioleta (254 nm, 366 nm), I₂ ou solução ácida contendo vanilina.

6.1.2 Cromatografia em coluna clássica

A purificação dos compostos se deu através de cromatografia em coluna, utilizando sílica gel 40-63 µm (230-400 mesh) – Merck e, como fase móvel hexano e solução hexano/acetato de etila em diferentes proporções (v:v).

6.1.3 Cromatografia à gás acoplada com espectrometria de massas (CG-EM)

Os espectros de massa (EM) de baixa resolução foram obtidos em um cromatógrafo à gás acoplado a um espectrômetro de massas Shimadzu GC-2010 Plus com detecção por espectrometria de massas modelo QP2010 SE, e a coluna cromatográfica utilizada é da marca Agilent modelo VF-5MS (30 m x 0,32 mm; 015 µm). Parâmetros de análise: volume utilizado de 1,0 µL com razão de divisão de amostra de 1:100, tendo hélio como gás de arraste na vazão de 83,8 mL.min⁻¹, temperatura do injetor foi ajustada em 250 °C. A rampa de aquecimento utilizada inicia a 150 °C, permanecendo por 5 minutos nessa temperatura, na sequência aquece gradativamente em uma razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ até 250 °C

e finalizando com uma etapa isotérmica pelos 20 minutos finais, totalizando 37,8 minutos de análise. 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 de elétrons a 70 eV. Os fragmentos detectados estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e sua carga (m/z), com sua abundância relativa descrita em porcentagem (%).

6.1.4 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , foram obtidos no Centro de Ressonância Magnética Nuclear da Universidade Federal do Paraná – UFPR através de espectrômetros da Bruker modelo Nuclear Ascend 600 MHz, operando em uma frequência de 600 MHz para ^1H e 150 MHz para ^{13}C e também no Laboratório Multiusuário de RMN do departamento de Química da UFPR através de espectrômetros da Bruker modelo Nuclear Ascend 400 MHz, operando em uma frequência de 400 MHz para ^1H e 150 MHz para ^{13}C . Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H) e CDCl_3 (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade(s = simpleto, sl = simpleto largo, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, quint = quintuplete, sex = sexteto, m = multiplete, dd = duplo duplete, dt = duplo tripleto, td = triplo duplete, tt = triplo tripleto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

6.1.5 Difractometria de raios X (dados cristalográficos)

Os diagramas ORTEP foram obtidos no Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná – UFPR. Os cristais foram medidos em uma malha fixada em um difratômetro Bruker D8 Venture, equipado com um detector CMOS Photon 100, radiação Mo-K α e monocromador de grafite. Os dados de intensidade foram medidos por varreduras ω e ϕ de fatias finas. Nº total de reflexões registradas. Os dados foram processados usando o programa APEX3.²⁰³ A estrutura foi determinada pelas rotinas de métodos duais no programa SHELXT²⁰⁴ e refina-

da pelos métodos de mínimos quadrados de matriz completa, em F2's, em SHELXL. Os átomos não-hidrogênio foram refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. Todos os átomos de hidrogênio foram localizados em mapas de diferença e foram refinados isotropicamente e livremente.²⁰⁵ Os fatores de dispersão para os átomos neutro obtidos através do '*International Tables for X-ray Crystallography*'.²⁰⁶ Os procedimentos mencionados acima foram executados por meio do Software WinGX na Universidade Federal do Paraná.

TABELA 6: DADOS DE COLETA E REFINAMENTO DA ESTRUTURA MOLECULAR **2a**.

(Continua)

Fórmula unitária	C ₁₄ H ₁₀ S ₂
Massa Molar (g.mol ⁻¹)	242,34
Dimensões do cristal	0.478 x 0.214 x 0.114 mm
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21/n
Parâmetros reticulares	a = 8.2203(2) Å α = 90 ° b = 6.0989(1) Å β = 90.998(8) c = 11.892(3) Å γ = 90 °
Volume da cela unitária	596.1(2) Å ³
Densidade	1.350 Mg/m ³
Número de unidade discretas na célula unitária	4
F(000)	252
Coeficiente de absorção	0,413 mm ⁻¹
Temperatura de coleta dos dados	300 K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Faixa da coleta de dados (ângulo θ)	2,5 a 26,5 °
Faixa da coleta de dados (índices h, k, l)	-10≤h≤10, -7≤k≤7, -14≤l≤14
Número de reflexões coletas	56046
Número de reflexões observadas (I > 2σI)	2212
Número de reflexões independentes	22447 / 2457 [R(int) = 0.034]
Goodness-of-fit on F ²	1.053

TABELA 7: DADOS DE COLETA E REFINAMENTO DA ESTRUTURA MOLECULAR **2a**.
(Conclusão)

Parâmetros residuais máximos do mapa de Fourier após refinamento	1.48 e -0.51 e.Å-3
Índice R final* para reflexões com $I > 2\sigma(I)$	$R_1 = 0.086$, $wR_2 = 0.239$
Índice R final* (todos os dados)	$R_1 = 0.094$, $wR_2 = 0.250$

FONTE: O Autor (2022)

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

6.1.6 Solventes e Reagentes

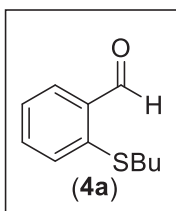
Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.²⁰² O THF (tetraidrofurano) foi refluxado sobre sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona, e destilado imediatamente antes do uso. Os solventes hexano, acetato de etila e diclorometano foram purificados através de destilação simples. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Os materiais de partida não disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição foram sintetizados no Laboratório de Polímeros e Catálise (LaPoCA-UFPR), sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos foram obtidos comercialmente.

6.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

6.2.1 Preparação do 2-(butiltio)benzaldeído (**4a**)

Em um balão de 50 mL, adicionou-se hidróxido de sódio (0,56 g, 14 mmol) em 10 mL de água, e em seguida butanotiol (1,0 mL, 14 mmol). A solução foi mantida sobre agitação magnética a 25 °C, e após 0,5 h foi adicionado o 2-clorobenzaldeído (1,42 g, 10 mmol) e brometo de tetrabutilamônio (0,10 g, 0,3 mmol). A mistura reacional foi mantida sobre agitação magnética na temperatura de 82 °C durante 6 h. Após esse tempo, a solução foi resfriada a temperatura ambiente, diluída em 30 mL de água, e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, e concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase es-

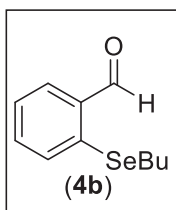
tacionária e hexano e mistura de hexano/acetato em diversas concentrações como eluente.



2-butiltiobenzaldeído (4a): Rendimento: 1,69 g (87%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 10.37 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.67 (dt, J = 15.0, 7.3 Hz, 2H), 1.48 (dq, J = 14.6, 7.3 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 191,4, 142,3, 133,9, 131,9, 128,2, 125,2, 33,0, 30,6, 22,1, 13,6. E.M. (intensidade relativa): m/z 194 (75,0), 151 (66,5), 137 (100,0), 110 (97,8), 104 (50,3), 77 (26,8), 65 (53,6), 45 (44,9), 41 (37,2).

6.2.2 Preparação do 2-(butilselanil)benzalaldeído (4b)

Em um balão de 2 bocas, de 250 mL foi acoplado a um condensador de refluxo e agitação magnética, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio, adicionou-se gota-a-gota durante 15 minutos uma solução de *n*-BuLi em hexano (2,00 M; 10 mL; 20 mmol) a uma suspensão de selênio elementar (20 mmol) e THF (50 mL). A solução reacional foi deixada sob agitação durante 30 min e em seguida, adicionou-se o 2-clorobenzaldeído (2,811 g; 20 mmol). Feito isso, elevou-se a temperatura para 60 °C e a reação foi mantida sob refluxo por 4 h. Após este tempo, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e adicionou-se 50 mL de solução saturada de NH_4Cl . Em seguida a solução reacional foi diluída em acetato de etila (60 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O 2-(butilselanil)benzalaldeído obtido, foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e misturas hexano/acetato de etila (v:v) em diferentes proporções como eluente.

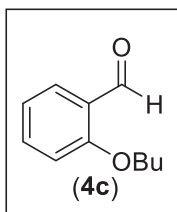


2-(butilselanil)benzalaldeído (4b): Rendimento: 2,105 g (87%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 10,23 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 7,4 Hz, 2H),

1.80 – 1.67 (m, 2H), 1.47 (dq, $J = 14,5, 7,3$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 192,5, 137,7, 135,2, 133,7, 130,4, 125,6, 31,2, 26,0, 23,2, 13,6, 13,6. E.M. (intensidade relativa): m/z 242 (33,5), 207 (2,9), 185 (66,5), 157 (33,0), 104 (53,4), 77(100,0) 57 (25,2).

6.2.3 Preparação do 2-butoxibenzaldeído (**4c**)

Em um balão de 50 mL, foi adicionado 2,16 g de K₂CO₃ (15,6 mmol, 1,2 equiv.) em 17 mL de DMF anidro, na sequência adicionou-se o 2-hidroxibenzaldeído (13 mmol, 1 equiv.) e o 1-bromobutano (15,6 mmol, 1,2 equiv.). A reação foi aquecida à 130 °C sobre atmosfera de argônio por 24 h, a reação foi arrefecida a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila e filtrada. A solução resultante, foi diluída em 170 mL de água e extraída com acetato de etila (3x 75 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de uma solução aquosa de KOH 1 M, separada e seca com MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo e produto foi obtido puro.

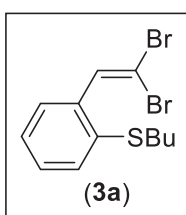


2-butoxibenzaldeído (4c): Rendimento: 2,221 g (96%); óleo translúcido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 10,52 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,52 (ddd, $J = 8,4, 7,4, 1,9$ Hz, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 2H), 4,08 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,87 – 1,79 (m, 3H), 1,59 – 1,48 (m, 3H), 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 156,15, 133,00, 129,87, 129,06, 124,60, 120,0, 111,65, 89,34, 68,20, 31,24, 19,32, 13,87. E.M. (intensidade relativa): m/z 178 (18,0), 135 (4,8), 121 (100,0), 104 (12,8), 77 (14,0), 41 (34,0).

6.2.4 Procedimento geral para a preparação dos derivados de 1,1-dibromoalquenos (**3a-3c**).

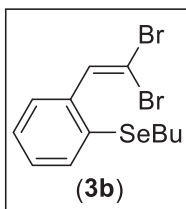
Em um balão de 2 bocas de 100 mL, acoplado a um funil de adição de líquidos e agitação magnética, à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, adicionou-se o 2-(butiltio)benzaldeído (**4a**) (0,710 g; 5 mmol) em CH₂Cl₂ (12,5 mL). Posteriormente foi adicionado o CBr₄ (2,071 g; 6,25 mmol) solubilizado em

CH₂Cl₂ (12,5 mL) na solução inicial. A mistura reacional foi deixada sob agitação durante 0,5 h, e posteriormente resfriou-se o sistema a 0 °C. Após a estabilização da temperatura, adicionou-se gota-a-gota durante 0,5 h uma solução de trifenilfosfina (3,725 g; 12,5 mmol) em CH₂Cl₂ (20 mL). Logo após, a reação foi aquecida lentamente até a temperatura ambiente, e deixada sob agitação por 3 h. Após esse tempo, adicionou-se 100 mL de hexano para a precipitação de um dos subprodutos, que foi separado em seguida por meio de filtração em um funil sinterizado preenchido com sílica-gel, em seguida o produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente.



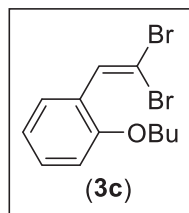
1-(2,2-Dibromovinyl)-2-butiltiobenzeno (3a): 1,85 g (93%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,60 (dt, J = 14,9, 7,3 Hz, 2H), 1,44 (dq, J = 14,5, 7,2 Hz, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 136,4, 136,3, 136,1, 129,5, 129,3, 128,9, 125,9, 92,0, 33,8, 31,2, 22,1, 13,8. E.M. (intensidade relativa): m/z 269 (19,5), 211 (8,5), 134 (64,6), 89 (26,8), 57 (100).



1-(2,2-Dibromovinyl)-2-butylselanilbenzeno (3b): Rendimento: 3,681 g (93%); Óleo amarelo.. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,65 (s, 1H), 7,55 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,28 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,75 – 1,63 (m, 2H), 1,53 – 1,32 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 138,5,

137,8, 133,0, 131,2, 129,7, 129,0, 126,9, 92,2, 32,2, 28,1, 23,1, 13,7. E.M. (intensidade relativa): m/z 317 (19,5), 211 (8,5), 134 (64,6), 89 (26,8), 57 (100).



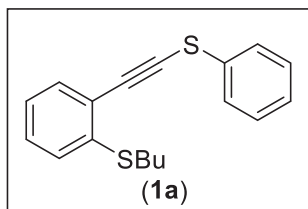
1-butoxi-2-(2,2-Dibromovinil)benzeno (3c): Rendimento: 2,97 g (89%); Óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,70 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,28 (td, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,5, 0,7 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,3, 0,6 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,84 – 1,74 (m, 2H), 1,56 – 1,43 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 156,1, 133,0, 129,8,

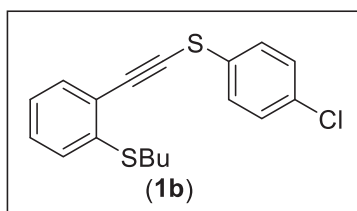
129,0, 124,6, 120,0, 111,6, 89,3, 68,2, 31,2, 19,3, 13,8. E.M. (intensidade relativa): m/z 334 (9,0), 278 (7,0), 118 (100,0), 57 (23,6).

6.2.5 Procedimento geral para a preparação dos 1-(2-organoilcalcogeniletinil)-2-(butilcalcogenil)benzeno (**1a-1**), (**1ba-1bb**), (**1ca-1cb**)

Em um tubo, munido de agitação magnética, adicionou-se o derivado de 1,1-dibromoalqueno (**3**) (0,50 mmol), dicalcogeneto de diorganoíla (**6**) (0,25 mmol), DMSO (4 mL) e por último carbonato de cézio (0,488 g; 1,50 mmol). A reação foi mantida sob agitação a 110 °C, sendo acompanhada por CCD durante uma hora, ou seja, até o consumo completo dos reagentes. Após esse tempo, a solução foi diluída em água (20 mL) e lavada com acetato de etila (3x 30 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e concentrada sob vácuo. O produto **1** obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano ou misturas de hexano/acetato (v:v) em diferentes proporções como eluente.

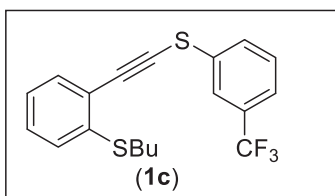


1-(2-feniltioetnil)-2-(butiltio)benzeno (1a): 0,142 g (95%), óleo amarelo. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,25 (dt, J = 14,8, 5,6 Hz, 3H), 7,11 (tt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 3,00 – 2,94 (m, 2H), 1,68 (dt, J = 14,9, 7,4 Hz, 2H), 1,48 (dq, J = 14,4, 7,3 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 140,6, 133,1, 132,8, 129,4, 128,9, 126,8, 126,6, 126,4, 125,0, 122,7, 96,1, 81,6, 32,4, 31,0, 22,2, 13,8. E.M. (intensidade relativa): m/z 298 (34,6), 281 (26,5), 255 (100), 241 (48,0), 207 (95,7), 165 (18,8), 133 (29,9), 77 (32,1), 43 (79,8).



1-(2-feniltioetnil)-2-(butiltio)benzeno (1b): 0,0865 g (52%), óleo amarelo. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,25 (dt, J = 14,8, 5,6 Hz, 3H), 7,11 (tt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 3,00 – 2,94 (m, 2H),

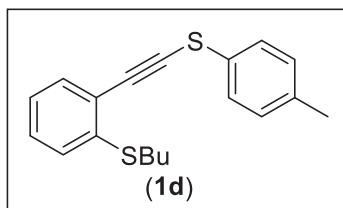
1,68 (dt, $J = 14,9, 7,4$ Hz, 2H), 1,48 (dq, $J = 14,4, 7,3$ Hz, 2H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 140,6, 133,1, 132,8, 129,4, 128,9, 126,8, 126,6, 126,4, 125,0, 122,7, 96,1, 81,6, 32,4, 31,0, 22,2, 13,8. E.M. (intensidade relativa): m/z 332 (34,0), 289 (100,0), 253 (41,4), 240 (98,2), 147 (27,6) 41 (63,8).



1-[2-(3-trifluorometilfeniltioetiril)]-2-(butiltio)benzeno

(1c): Rendimento: 0,143 g (78%), óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 3H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,12

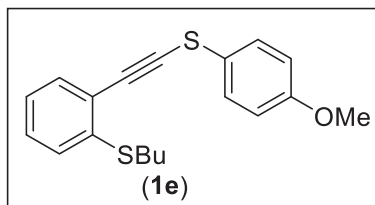
(dq, $J = 7,7, 4,4$ Hz, 1H), 2,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,68 (dt, $J = 15,0, 7,3$ Hz, 2H), 1,48 (td, $J = 14,8, 7,4$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). E.M. (intensidade relativa): m/z 366 (28,4), 323 (100,0), 309 (18,7), 240 (23,7), 189 (10,0), 121 (14,6).



1-[2-(4-metilfeniltioetiril)]-2-(butiltio)benzeno (1d):

Rendimento: 0,g (60%), óleo marrom, RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,45 (dd, $J = 13,7, 7,6$ Hz, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,17 – 7,06 (m, 3H), 3,00 – 2,91 (m, 2H),

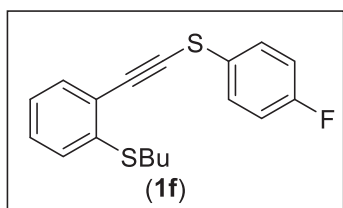
2,33 (s, 3H), 1,67 (dt, $J = 14,9, 7,4$ Hz, 2H), 1,54 – 1,41 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 140,3, 136,5, 133,5, 132,6, 130,0, 128,6, 126,9, 124,9, 122,8, 95,4, 83,1, 32,4, 30,9, 22,1, 21,0, 13,7. E.M. (intensidade relativa): m/z 312 (35,7), 269 (100,0), 255 (34,0), 240 (61,7), 221 (26,9), 147 (26,1), 121 (19,1), 41 (28,4).



1-[2-(4-metóxfeniltioetiril)]-2-(butiltio)benzeno

(1e) Rendimento: 0,118 g (72%), óleo amarelo. E.M. (intensidade relativa): m/z 328 (56,3), 285 (100,0), 271 (45,9), 252 (31,9), 240 (79,2), 227 (51,8), 195

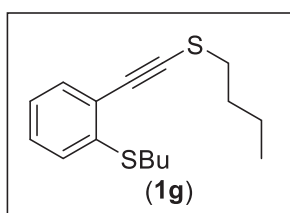
(15,4), 147 (38,0), 121 (38,0).



1-[2-(4-fluorofeniltioetiril)]-2-(butiltio)benzeno (1f)

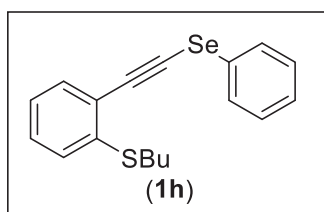
Rendimento: 0,087 g 55%, óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,47 –

7,43 (m, 1H), 7,30 – 7,27 (m, 2H), 7,15 – 7,11 (m, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 2,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,69 (ddd, $J = 12,5, 8,5, 6,3$ Hz, 2H), 1,50 (dq, $J = 14,4, 7,3$ Hz, 2H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,87 (d, $J = 246,6$ Hz), 140,50 (s), 132,59 (s), 128,88 (s), 128,42 (d, $J = 8,0$ Hz), 127,91 (d, $J = 2,7$ Hz), 126,67 (s), 124,90 (s), 116,38 (d, $J = 22,5$ Hz). E.M. (intensidade relativa): m/z 316 (10,5), 273 (33,4), 258 (15,7), 240 (7,9), 183 (8,0), 121 (10,7), 44 (100,0).



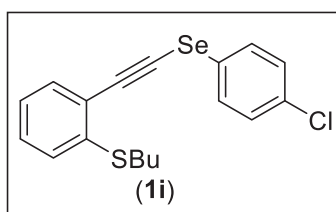
1-(2-butiltioetil)-2-(butiltio)benzeno (SBu,SBu) (1g)

Rendimento: 0,058 g (42%), óleo translúcido. E.M. (intensidade relativa): m/z 278 (18,6), 235 (76,7), 221 (12,4), 179 (59,6), 166 (100,0), 147 (27,3), 121 (63,8).



1-(2-fenilselenaniletinil)-2-butilselenanilbenzeno (1h)

Rendimento: 0,117 g 68 (%), óleo translucido, RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 6,4, 2,8$ Hz, 2H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 2,96 (t, $J = 7,3$ Hz 2H), 1,67 (dt, $J = 15,0, 7,3$ Hz, 2H), 1,46 (dt, $J = 14,5, 7,4$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 140,4, 132,7, 129,5, 129,0, 128,7, 128,2, 127,0, 126,7, 124,8, 122,8, 101,0, 75,4, 32,2, 30,9, 21,9, 13,7. E.M. (intensidade relativa): m/z 346 (19,9), 303, (21,5), 289 (42,8), 223 (43,6), 210 (100,0), 165 (28,5), 147 (39,0), 41 (61,5).

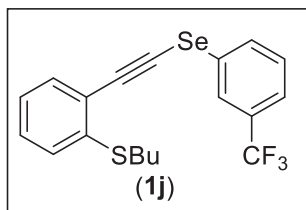


1-[2-(4-clorofenilselenaniletinil)]-2-

butilselenanilbenzeno (1i) Rendimento: 0,125 g (65%),

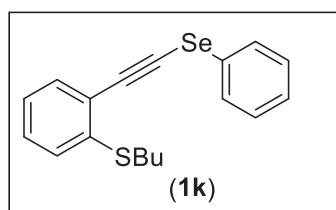
óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,62 – 7,58 (m, 2H), 7,44 – 7,42 (m, 1H), 7,30 – 7,27 (m, 2H), 7,26 (dt, $J = 4,5, 1,3$ Hz, 2H), 7,10 (ddd, $J = 7,7, 5,8, 2,9$ Hz, 1H), 2,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,67 (dt, $J = 15,0, 7,3$ Hz, 2H), 1,47 (dq, $J = 14,5, 7,3$ Hz, 2H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 140,5, 133,2, 132,7, 130,3, 129,6, 128,9, 128,2, 126,6, 124,8, 122,4, 101,4, 74,8,

32,2, 30,8, 22,1, 13,7. E.M. (intensidade relativa): 380 (27,4), 337 (25,9), 288 (64,6), 244 (100,0), 208 (35,4), 165 (18,6), 147 (37,4).



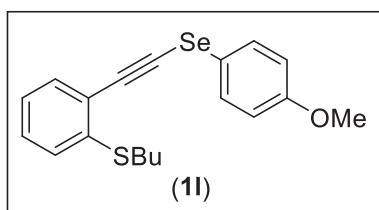
1-[2-(3-trifluorometilfenil)selenaniletinil]-2-

butil-selenanilbenzeno (1j) Rendimento: 0,1777 g (86%), óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,26 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 2,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,68 (dt, $J = 15,0$, 7,4 Hz, 2H), 1,47 (dq, $J = 14,5$, 7,3 Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = E.M. (intensidade relativa): m/z 414 (32,8), 371 (47,2), 291 (24,6), 278 (98,1), 208 (36,7), 147 (82,1), 57 (59,9), 41 (100,0).



1-[2-(4-metilfenil)selenaniletinil]-2-

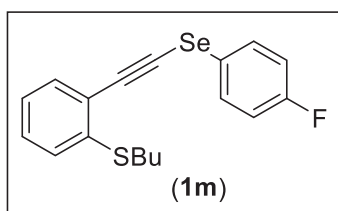
butil-selenanilbenzeno (1k) Rendimento: 0,106 g (59%), óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 3H), 2,96 – 2,92 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,66 (dt, $J = 15,0$, 7,3 Hz, 2H), 1,47 (dq, $J = 14,5$, 7,3 Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 140,4, 137,1, 130,3 129,4, 128,6, 126,8, 125,1, 124,9, 123,0, 100,5, 76,0, 32,3, 30,9, 22,1, 21,0, 13,7. E.M. (intensidade relativa): m/z 360 (6,6), 303 (12,9), 288 (16,0), 224 (45,5), 147 (17,1), 44 (100,0).



1-[2-(4-metóxifenil)selenaniletinil]-2-

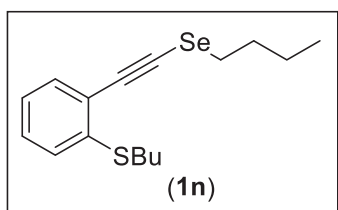
butil-selenanilbenzeno (1l) Rendimento: 0,1689 g (90%), óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,86 – 7,56 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,09 (ddd, $J = 7,7$, 6,4, 2,3 Hz, 1H), 6,92 – 6,86 (m, 1H), 6,84 – 6,66 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,67 (dt, $J = 15,0$, 7,3 Hz, 2H), 1,48 (dq, $J = 14,5$, 7,3 Hz, 2H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 140,3, 136,8, 135,4, 132,6, 131,7, 128,6, 124,8, 115,3, 114,9, 114,8, 99,7, 55,4, 32,3, 30,9, 22,1, 13,7 (inten-

sidade relativa): m/z 376 (6,0), 319 (20,3), 288 (16,5), 240 (40,0), 225 (18,5), 44 (100,0).



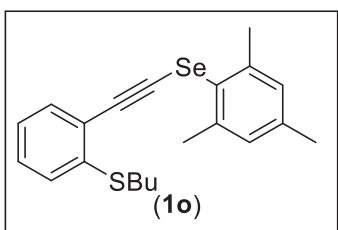
1-[2-(4-fluorofenilselenaniletinil)]-2-

butilselenanilbenzeno (1m) Rendimento: 0,1021 g (56%), óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,68 – 7,62 (m, 2H), 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,27 – 7,24 (m, 2H), 7,10 (ddd, J = 7,7, 5,6, 3,1 Hz, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 2H), 2,97 – 2,92 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,67 (dt, J = 15,0, 7,3 Hz, 2H), 1,47 (dq, J = 14,4, 7,3 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,3 (d, J = 246,6 Hz), 140,5, 133,2, 132,6, 131,30 (d, J = 7,9 Hz), 128,8, 126,6, 124,8, 123,2 (d, J = 3,0 Hz), 116,66 (d, J = 22,0 Hz), 100,7, 75,5, 32,2, 30,8, 22,1, 13,6. E.M. (intensidade relativa): m/z 364 (15,0), 321 (17,6), 307 (32,0), 228 (100,0), 183 (22,8), 147 (37,0), 89 (26,4), 41 (76,2).



1-(2-butilselenaniletinil)-2-butilselenanilbenzeno (1n)

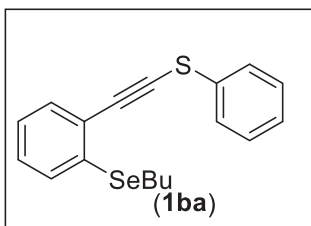
Rendimento: 0,0848 g (52%), óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,36 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 7,06 (ddd, J = 7,7, 5,8, 2,8 Hz, 1H), 2,95 – 2,88 (m, 4H), 1,91 (dt, J = 14,9, 7,4 Hz, 2H), 1,67 (dt, J = 15,0, 7,3 Hz, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 4H), 0,97 – 0,91 (m, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 140,3, 133,6, 132,6, 128,3, 126,6, 124,9, 32,5, 32,3, 31,1, 29,8, 22,8, 22,3, 13,8, 13,7. E.M. (intensidade relativa): m/z 326 (6,7), 283 (11,9), 269 (10,4), 227 (17,6), 214 (34,6), 147 (58,0), 134 (100,0).



1-[2-(2,4,6-trimetilfenilselenaniletinil)]-2-

butilselenanilbenzeno (1o): Rendimento: 0,144 g (63%). Óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,33 – 7,31 (m, 1H), 7,18 – 7,17 (m, 2H), 7,03 (ddd, J = 7,7, 6,0, 2,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 2,84 (J = 7,3 Hz, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,62 – 1,58 (m, 2H), 1,41 (dq, J = 14,4, 7,3 Hz, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 142,3, 140,3, 139,1, 132,6, 128,9, 128,2, 127,0, 125,8, 124,8, 123,4 95,2, 77,8, 32,2,

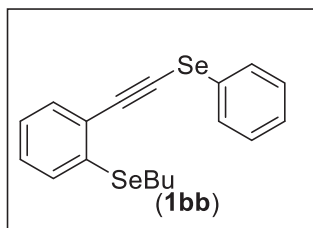
30,9, 24,3, 22,1, 20,9, 13,7 E.M. (intensidade relativa): m/z 388 (16,8), 331 (48,9), 316 (63,5), 265 (11,1), 250 (100,0), 235 (84,2), 221 (40,1), 147 (35,2), 115 (37,2).



1-(2-feniltioetnil)-2-(butilselanil)benzeno (1ba): 0,1640g

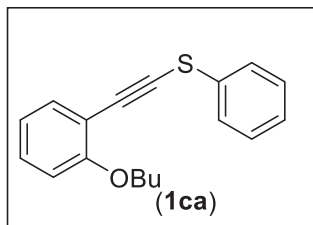
(98%), óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,59 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,17 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 7,3 Hz 2H), 1,79 – 1,70 (m, 2H), 1,47 (dq, J = 14,6, 7,3 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,3

Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 132,8, 131,1, 130,0, 129,2, 128,9, 128,5, 128,1, 126,5, 126,4, 125,8, 96,8, 80,8, 31,8, 26,5, 23,1, 13,6. E.M. (intensidade relativa): m/z 346 (22,6), 303 (18,1), 289 (40,3), 210 (100,0), 165 (34,9), 41 (56,5).



1-(2-fenilselaniletil)-2-(butilselanil)benzeno (1bb):

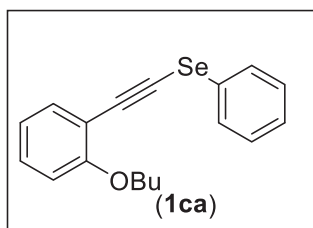
0,168g (88%), óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,59 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,17 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 7,3 Hz 2H), 1,79 – 1,70 (m, 2H), 1,47 (dq, J = 14,6, 7,3 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 136,5, 135,8, 129,9, 129,5, 129,2, 128,8, 127,1, 125,7, 125,1, 101,9, 82,4, 31,8, 26,4, 23,1, 13,6. E.M. (intensidade relativa): m/z 392 (17,8), 337 (38,1), 258 (77,6), 178 (62,12), 41 (100,0).



1-[2-(feniltioetnil)]-(2-butoxi)benzeno (1ca) Rendimen-

to: 0,0634g (45%), óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,23 – 7,19 (m, 1H), 6,89 (ddd, J = 8,3, 5,6, 1,8 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 2H), 1,52 (dq, J = 14,7, 7,4 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 159,7, 134,1, 133,4, 132,8, 129,7, 129,1, 126,2, 125,9, 120,3, 111,8, 95,1, 78,7, 68,4, 31,3, 19,2,

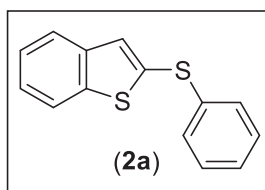
13,9. E.M. (intensidade relativa): m/z 282 (43,1), 239 (100,0), 197 (30,8), 165 (53,2), 121 (23,3), 77 (19,7), 41 (22,3).



1-[2-(fenilselaniletinil)]-(2-butoxi)benzeno (1cb) Rendimento: 0,069 (42%), óleo amarelo. E.M. (intensidade relativa): m/z 330 (7,9), 287 (5,6), 245 (7,0), 207 (20,4), 194 (100,0), 165 (59,2), 131 (10,4), 77 (19,5), 44 (95,2).

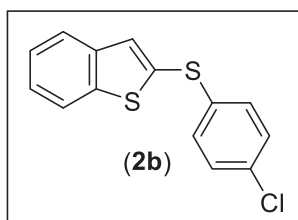
6.2.6 Procedimento geral para a preparação dos 2-(calcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos (**2a-2**), (**2ba-2bb**), (**2ca-2cb**)

Em um tubo reacional selado, adicionou-se **1**-(2-feniltioetinil)-2-(butiltio)benzeno (**1a**) (0,0745 g, 0,25 mmol), etanol (2,0 mL) e ácido p-toluenossulfônico mono hidratado (0,0431 g, 0,25 mmol), a mistura reacional foi mantida sobre agitação magnética e aquecimento a uma temperatura de 120 °C, durante 24 h. Após esse tempo, a solução foi resfriada a temperatura ambiente, diluída em 20 mL de água, e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O produto **2** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.



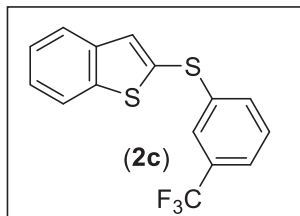
2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (2a): 0,049 g (82%), sólido branco. RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ (ppm) = 7,73 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 4,4 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 0,7 Hz, 1H); 7,36-7,30 (m, 4H); 7,28-7,24 (m, 2H); 7,22-7,18 (m, 1H).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm) = 143,3; 140,0; 137,0; 135,0; 131,2; 129,5; 129,3; 127,3; 125,3; 124,9; 123,9; 122,4. E.M. (intensidade relativa): m/z 242 (100); 209 (16,9); 165 (33,4); 121 (43,8); 77 (18,7).



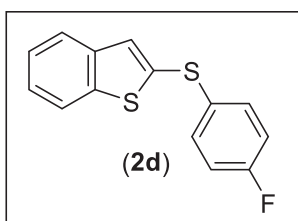
2-(4-clorofenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (2b): Rendimento = 0,064 g (93%), sólido branco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,78 – 7,75 (m, 2H), 7,57 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 3H). ¹³C{¹H} RMN

(CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 143,3, 139,7, 138,8, 132,7, 131,9, 131,5, 129,7, 125,6, 125,0, 124,1, 123,6, 122,4. E.M. (intensidade relativa): m/z 276 (100,0), 240 (44,3), 208 (11,6), 165 (24,8), 121 (44,2).



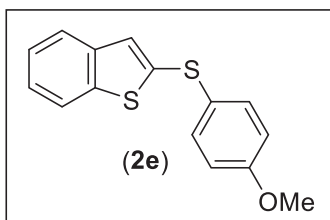
2-(3-trifluorometilfenilsulfanil)benzo[b]tiofeno (2c)

Rendimento = 0,064 g (83%), sólido branco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7.73 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 4H). E.M. (intensidade relativa): m/z 310 (100,0), 278 (12,5), 240 (18,8), 165 (19,5), 121 (38,2).



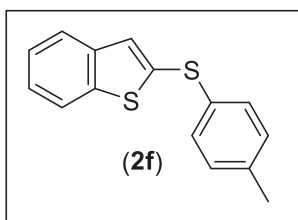
2-(4-fluorolfenilsulfanil)benzo[b]tiofeno (2f)

Rendimento = 0.058 g (89%), sólido branco. E.M. (Intensidade Relativa): 260 (100,0), 228 (19,3), 196 (10,2), 183 (25,3), 165 (8,2), 121 (55,4). HRMS (APCI-MS, positivo) m/z = 261,0209. Calculado C₁₂H₉FS₂ [M]⁺: 261,0207.



2-(4-metoxilfenilsulfanil)benzo[b]tiofeno (2e)

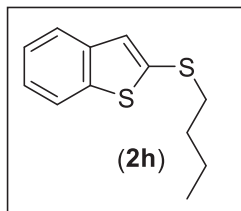
Rendimento = 0.049 g (72%), sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,73 – 7,57 (m, 1H), 7,50 – 7,35 (m, 1H), 7,32 – 7,20 (m, 2H), 6,94 – 6,75 (m, 1H), 3,78 (s, 2H). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 159,9, 142,0, 140,0, 138,4, 133,5, 127,6, 126,2, 124,6, 123,3, 122,1, 115,1, 55,6. E.M. (intensidade relativa): 272 (100,0), 256 (40,6), 240 (19,2), 229 (40,5), 197 (11,6), 165 (11,8), 152 (22,1), 121 (28,2).



2-(4-metilfenilsulfanil)benzo[b]tiofeno (2f)

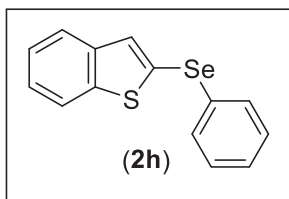
Rendimento = 0,048 g (75%), sólido branco. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,70 (ddd, J = 3,6, 1,9, 0,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 4H), 7,11 (d, J = 0,5 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) =

142,33, 139,71, 137,46, 136,25, 132,56, 130,07, 129,95, 129,38, 124,67, 124,47, 123,35, 121,99, 21,07. E.M. (intensidade relativa): 256 (100,0), 241 (31,5), 223 (14,8), 178 (5,4), 165 (13,0), 121 (25,0).



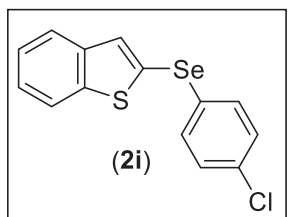
2-(butilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (2g) Rendimento = 0,035 g (63%), óleo incolor. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,72 (dt, J = 15,1, 7,4 Hz, 2H), 1,49 – 1,36 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H),

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 143,2, 140,4, 130,6, 127,3, 124,3, 124,2, 122,9, 121,7, 32,4, 30,8, 22,7, 13,5. E.M. (intensidade relativa): m/z : 270 (20,3), 241 (23,7), 168 (8,9), 134 (100,0), 121 (9,0), 89 (17,2). HRMS (APCI-MS, positivo) m/z = 223,0060. Calculado $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$: 223,0015.



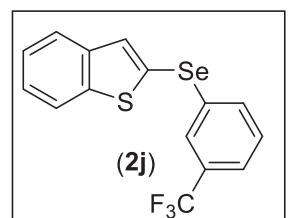
2-(fenilselanil)benzo[*b*]tiofeno (2h) Rendimento = 0,052g (77%), sólido amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,81 – 7,76 (m, 2H), 7,56 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 143,8, 140,2, 136,5, 133,0, 132,2, 131,4, 129,3, 127,4, 124,7, 123,3, 121,8. E.M. (intensidade relativa): m/z 290 (20,1), 210 (100,0), 165 (14,6), 121 (8,6), 89 (17,3).



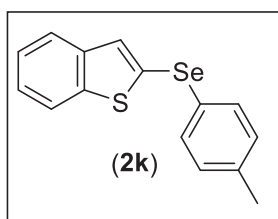
2-(4-clorofenilselanil)benzo[*b*]tiofeno (2i) Rendimento = 0,076 g (93%), sólido amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,78 (dd, J = 5,7, 2,5 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 144,1,

140,1, 134,1, 133,5, 133,3, 129,6, 127,4, 125,1, 124,7, 124,1, 123,6, 122,0. E.M. (intensidade relativa): m/z 324 (20,2), 244 (100,0), 208 (11,9), 165 (16,8), 144 (6,5), 121 (8,9).



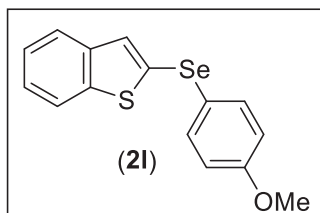
2-(3-trifluorometilfenilselanil)benzo[*b*]tiofeno (2j)

Rendimento = 0,072 g (80%), sólido amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,78 – 7,72 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 6,6, 1,9 Hz, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 8,9, 7,1 Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 144,3, 140,3, 134,3, 133,7, 133,5, 131,8 (q, J = 32,5 Hz), 129,9, 127,6 (q, J = 3,7 Hz), 126,6 (q, J = 270,9 Hz), 125,3, 125,2, 124,9, 124,2 (q, J = 3,7 Hz), 123,9, 122,2. E.M. (intensidade relativa): m/z 358 (22,6), 278 (100,0), 246 (4,5), 169 (16,2), 121 (13,3), 89 (27,5).



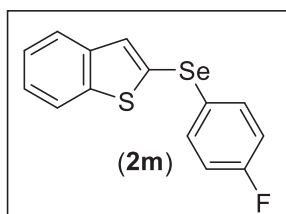
2-(4-metilfeniliselanil)benzo[b]tiofeno (2k) Rendimento = 0,057 g (75%), sólido amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,74 (td, J = 7,1, 1,5 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 6,5, 1,7 Hz, 2H), 7,31 (dtd, J = 14,6, 7,2, 1,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 ,

100 MHz) δ (ppm) = 143,8, 140,5, 138,0, 132,5, 131,4, 130,4, 128,3, 124,7, 124,6, 123,4, 122,9, 122,0, 21,3. E.M. (intensidade relativa): m/z 304 (19,2), 224 (100,0), 169 (4,8), 151 (3,5), 111 (4,0), 89 (11,8).



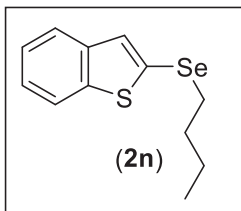
2-(4-metoxifeniliselanil)benzo[b]tiofeno (2l) Rendimento = 0,052 g (66%), sólido amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,70 (dd, J = 8,8, 7,7 Hz, 2H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 3H), 6,87 – 6,79 (m, 2H), 3,78 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ

(ppm) = 159,8, 143,2, 140,3, 136,8, 135,4, 135,0, 132,4, 129,8, 124,3, 123,0, 121,7, 115,0, 55,3. E.M. (intensidade relativa): m/z 320 (15,4), 240 (100,0), 225 (60,2), 197 (26,3), 165 (12,5), 120 (23,3), 44 (81,2).



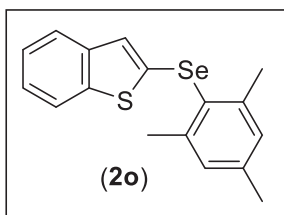
2-(4-fluorofeniliselanil)benzo[b]tiofeno (2m) Rendimento = 0,068 g (89%), sólido amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,59 – 7,49 (m, 3H), 7,39 – 7,29 (m, 2H), 6,99 (t, J = 8,7 Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,57 (d, J = 248,1 Hz),

143,63, 140,14, 134,13 (d, $J = 7,9$ Hz), 131,60, 125,94 (d, $J = 3,3$ Hz), 124,72, 124,51, 123,33, 121,84, 116,54 (d, $J = 21,6$ Hz). E.M. (intensidade relativa): m/z 309 (16,5), 228 (100,0), 196 (9,9), 183 (14,5), 121 (8,8), 89 (24,8).



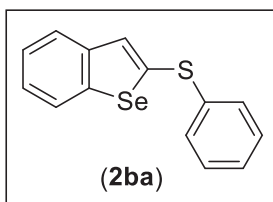
2-(butilselanil)benzo[*b*]tiofeno (2n) Rendimento = 0,039 g (58%), óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 7,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 2,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,72 (dt, $J = 15,1, 7,4$ Hz, 2H), 1,49 – 1,36 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 143,2, 140,4, 130,6, 127,3, 124,3, 124,2, 122,9, 121,7, 32,4, 30,8, 22,7, 13,5. E.M. (intensidade relativa): m/z 270 (20,3), 241 (23,7), 168 (8,9), 134 (100,0), 121 (9,0), 89 (17,2).

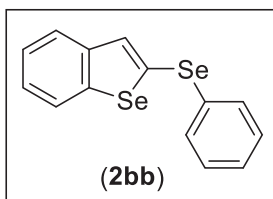


2-(2,4,6-trimetilfenilselenaniletinil)benzo[*b*]tiofeno (2o) Rendimento = 0,069 g (84%), Sólido amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,28 – 7,12 (m, 3H), 6,97 (s, 2H), 2,54 (s, 6H), 2,29 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ

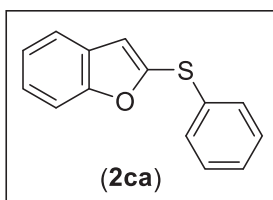
(ppm) = 143,3, 141,9, 140,5, 139,6, 131,1, 129,0, 127,6, 125,6, 124,2, 123,4, 122,2, 121,5, 24,3, 21,0. E.M. (intensidade relativa): m/z 332 (57,2), 252 (31,3), 237 (43,0), 221 (20,2), 198 (100,0), 134 (16,6), 117 (42,9), 91 (63,2).



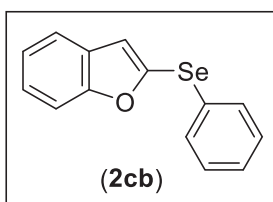
2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]selenofeno (2ba) Rendimento = 0,070 g (97%), sólido branco, RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 3H), 7,29 – 7,23 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 142,1, 138,1, 137,0, 134,6, 133,5, 129,6, 129,2, 127,2, 125,4, 125,2, 125,0, 124,9. E.M. (intensidade relativa) m/z 290 (57,3), 210 (100,0), 178 (14,6), 165 (24,3). HRMS (APCI-MS, positivo) m/z = 290,9759. Calculado $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{SSe}$ $[\text{M}]^+$: 290,9746.



2-(fenilselanil)benzo[*b*]selenofeno (2bb) Rendimento = 0,080 g (95%), sólido amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,53 (ddd, J = 4,9, 2,2, 1,3 Hz, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 145,4, 142,6, 135,3, 132,2, 131,8, 131,5, 130,3, 129,4, 127,6, 125,2, 125,0, 124,8. E.M. (intensidade relativa) m/z 338 (24,2), 258 (100,0), 178 (77,0), 165 (16,2), 152 (11,7), 101 (53,0), 89 (67,6).



2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]furano (2ca): Rendimento = 0.018 g (33%), sólido branco, E.M. (Intensidade relativa) m/z : 290 (57.3), 210 (100.0), 178 (14.6), 165 (24.3).

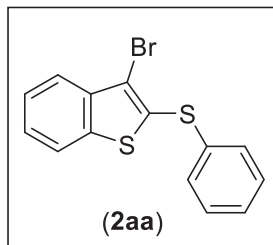


2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]furano (2cb): Rendimento = 0.019 g (29%), sólido amarelo. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,58 – 7,53 (m, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 3H), 7,25 (tqd, J = 14,8, 7,3, 1,2 Hz, 5H), 7,04 (d, J = 0,9 Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 157,5, 143,6, 131,62, 129,9, 129,5, 127,6, 124,8, 123,0, 120,7, 115,9, 111,3. E.M.(Intensidade Relativa) m/z : 274 (29,6), 194 (100,0), 165 (49,6), 139 (4,7).

6.2.7 Procedimento geral para a preparação *one-pot* de 3-bromo-2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (**2aa**)

Em um tubo reacional, adicionou-se 1-(2,2-dibromovinil)-2-(butiltio)benzeno (**3a**) (0,087 g, 0,25 mmol), dissulfeto de difenila (0,027 g, 0,125 mmol), DMSO (2,0 mL) e por último carbonato de cézio (0,1648 g, 0,75 mmol), a mistura reacional foi mantida sobre agitação magnética e aquecimento a uma temperatura de 110 °C, durante 1,5 h. Após esse tempo, a solução foi resfriada a temperatura ambiente, e foi adicionado etanol (2,0 mL) e ácido (1,0 mmol), a mistura reacional foi mantida sobre agitação magnética e aquecimento a uma temperatura de 120 °C, durante

24 h. Na sequência, a solução foi resfriada a temperatura ambiente, diluída em 20 mL de água, e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo.



3-bromo-2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno (2aa)

Rendimento: 0,g (%), óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,77 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,3, 0,6 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 3H), 7,32 – 7,25 (m, 3H). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 140,2, 138,5, 134,7, 132,5, 130,3, 129,5, 127,8, 126,2, 125,5, 123,9, 122,4, 114,9. E.M. (intensidade relativa) m/z 322 (32,7), 240 (100,0), 208 (11,3), 164 (31,3), 120 (61,4).

REFERÊNCIAS

1. LIPKUS, A. H.; WATKINS, S. P.; GENGRAS, K.; MCBRIDE, M.J.; WILL, T. J. Recent Changes in the Scaffold Diversity of Organic Chemistry As Seen in the CAS Registry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 21, p. 13948–13956. 2019.
2. LIPKUS, A. H.; YUAN, Q.; LUCAS, K. A.; FUNK, S. A.; BARTELT, W. F.; SCHENCK, R. J. TRIPPE, A. J. Structural Diversity of Organic Chemistry. A Scaffold Analysis of the CAS Registry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 12, p. 4443–4451. 2008.
3. HERAVI, M. M.; ZADSIRJAN, V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. **Royal Society of Chemistry**, v. 10, p.44247-44311. 2020.
4. NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 7. ed. atual. Porto Alegre: Artmed, 2019.
5. KATRIZKY, A. R.; POZHARHSKII, A. F. **Handbook of Heterocyclic Chemistry**. 2 ed. Pergamon: Oxford 2000.
6. NOGRADY, T.; WEAVER, D. F. **Medicinal Chemistry, A Molecular and Biochemical Approach**; Oxford: Nova York, 2005.
7. LAMBERTH, C.; DINGES, J. **Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Pharmaceuticals**, 3rd ed.; Wiley-VCH: Weinhein, 2012.
8. LAMBERTH, C.; DINGES, J. **Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Agrochemicals**, 3rd ed.; Wiley-VCH: Weinhein, 2012.
9. TAYLOR, R. D.; MACCOSS, M.; LAWSON, A. D. G. Rings on Drugs. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 57, n. 14, p. 5845–5859, 2014.
10. MAJUMDAR, P.; PATI, A.; PATRA, M.; BEHERA, R. K.; BEHERA, A. K. Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings. **Chemical Reviews**. v. 114. n. 5, p. 2942–2977, 2014.
11. EFTEKHARI-SIS, B.; ZIRAK, M. Chemistry of α -Oxoesters: A Powerful Tool for the Synthesis of Heterocycles. **Chemical Reviews**. v 115, n. 1, p. 151–264. 2015
12. DUDNIK, A. S.; GEVORGYAN, V. Transition metal-mediated synthesis of monocyclic aromatic heterocycles. **Chemical Reviews**., v. 113, n. 5, p. 3084–3213. 2013
13. GUO, X.; GU, D.; WU, Z.; ZHANG, W. Copper-Catalyzed C–H Functionalization Reactions: Efficient Synthesis of Heterocycles. **Chemical Reviews**. v. 115, n. 3, p. 1622–1651. 2015.

14. WU, X.; NEUMANN, H.; BELLER, M. Synthesis of Heterocycles via Palladium-Catalyzed Carbonylations. **Chemical Reviews**. v. 113, n. 1, p. 1–35. 2013.
15. KERI, R. S.; CHAND, K.; BUDAGUMPI, S.; BALAPPA SOMAPPA, S.; PATIL, S. A.; NAGARAJA, B. M. An overview of benzo[*b*]thiophene-based medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v.138, p. 1002–1033. 2017.
16. ABDELWAHAB MAHMOUD, A. B.; KIRSCH, G.; PEAGLE, E. Biologically Active Selenophenes and Benzo[*b*]selenophenes. **Current Organic Synthesis**. v. 14, n. 8, p.1091–1101. 2018.
17. ARSENYAN, P.; PAEGLE, E.; DOMRACHEVA, I.; GULBE, A.; KANEPE-LAPSA, I.; SHESTAKOVA, I. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 87, p. 471–483. 2014.
18. PAEGLE, E.; DOMRACHEVA, I.; TUROVSKA, B.; PETROVA, M.; KANEPE-LAPSA, I.; GULBE, A.; LIEPINSH, E.; ARSENYAN, P. Natural-Antioxidant-Inspired Benzo[*b*]selenophenes: Synthesis, Redox Properties, and Antiproliferative Activity. **Chemistry - An Asian Journal**. v. 11, n. 13, p.1929–1938. 2016
19. RIZZO, S.; RIVIÈRE, C.; PIAZZI, L.; BISI, A.; GOBBI, S.; BARTOLINI, M.; ANDRISANO, V.; MORRONI, F.; TAROZZI, A.; MONTI, J. P.; RAMPA. Benzofuran-Based Hybrid Compounds for the Inhibition of Cholinesterase Activity, β Amyloid Aggregation, and A β Neurotoxicity. **Journal Medicinal. Chemistry**. v. 51, n. 10, p. 2883–2886. 2008.
20. FLYNN, B. L.; HAMEL, E.; JUNG, M. K. One-Pot Synthesis of Benzo[*b*]furan and Indole Inhibitors of Tubulin Polymerization. **Journal Medicinal. Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2670–2673. 2002.
21. ALCARAZ, M. L.; ATKINSON, S.; CORNWALL, P.; FOSTER, A. C.; GILL, D. M.; HUMPHRIES, L. A.; KEEGAN, P. S.; KEMP, R.; MERIFIELD, E.; NIXON, R. A.; NOBLE, A. J.; O'BEIRNE, D.; PATEL, Z. M.; PERKINS, J.; ROWAN, P.; SADLER, P.; SINGLETON, J. T.; TORNOS, J.; WATTS, A. J.; WOODLAND, I. Efficient Syntheses of AZD4407 via Thioether Formation by Nucleophilic Attack of Organometallic Species on Sulphur. **Organic Process Research & Development**. v. 9, n. 5, p. 555–569. 2005.
22. LIU, H.; LIU, J.; VAN BREEMEN, R. B.; THATCHER, G. R. J.; BOLTON, J. L. Bioactivation of the Selective Estrogen Receptor Modulator Desmethylated Arzoxifene to Quinoids: 4'-Fluoro Substitution Prevents Quinoid Formation **Chemical Research Toxicology**. v.18, n. 2, p. 162–173. 2005.
23. PASQUINI, S.; MUGNAINI, C.; TINTORI, C.; BOTTA, M.; TREJOS, A.; ARVELA, R. K.; LARHED, M.; WITVROUW, M.; MICHIELS, M.; CHRIST, F.; DEBYSER, Z.; CORELLI, F. Investigations on the 4-Quinolone-3-carboxylic Acid Motif. 1. Synthesis and Structure–Activity Relationship of a Class of Human Im-

munodeficiency Virus type 1 Integrase Inhibitors. **Journal Medicinal Chemistry**. v. 51, n. 16, p. 5125–5129. 2008.

24. WILHELM, E. A.; GAI, B. M.; SOUZA, A. C. G.; BORTOLATTO, C. F.; ROEHRS, J. A.; NOGUEIRA, C. W. Involvement of GABAergic and glutamatergic systems in the anticonvulsant activity of 3-alkynyl selenophene in 21 day-old rats. **Molecular and Cellular Biochemistry**. v. 365, p.175–180, 2012.

25. WILHELM, E. A.; JESSE, C. R.; PRIGOL, M.; ALVES, D.; SCHUMACHER, R. F.; NOGUEIRA, C. W. 3-Alkynyl selenophene protects against carbon-tetrachloride-induced and 2-nitropropane-induced hepatic damage in rats. **Cell Biology and Toxicology**. v.26, n.6, p. 569–577. 2010

26. GAI, B. M.; STAIN, A. L.; ROEHRS, J. A.; BILHERI, F. N.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Synthesis and antidepressant-like activity of selenophenes obtained via iron(III) – PhSeSePh- mediated cyclization of Z-selenoenynes. **Organic Biomolecular Chemistry** 798. v. 10, p. 798–807. 2012.

27. ARSENYAN, P.; PAEGLE, E.; BELYAKOV, S.; SHESTAKOVA, I.; JASCHENKO, E.; DOMRACHEVA, I.; POPELIS, J. Synthesis, structure and cytotoxicity of 3-C, N, S, Se substituted benzo[*b*]selenophene derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 46, n. 8, p. 3434–3443. 2011.

28. TAKIMIYA, K.; OSAKA, I.; MORI, T.; NAKANO, M.; Organic Semiconductors Based on Benzothieno[3,2-*b*][1]benzothiophene Substructure. **Accounts of Chemical Research** .v. 47, n. 5, p. 1493–1502. 2014.

29. ANTHONY, J. E. Functionalized Acenes and Heteroacenes for Organic Electronics. **Chemical Reviews**. v. 106, n. 12, p. 5028–5048. 2006.

30. OKAMOTO, T.; MITSUI, C.; YAMAGISHI, M.; NAKAHARA, K.; SOEDA, J.; HIROSE, Y.; MIWA, K.; SATO, H.; YAMANO, A.; MATSUSHITA, T.; UEMURA, T.; TAKEYA. V-Shaped Organic Semiconductors With Solution Processability, High Mobility, and High Thermal Durability. **Journal Advanced Materials**. v. 25, n. 44, p. 6392–6397. 2013.

31. TSAI, C.-E.; YU, R.-H.; LIN, F.-J.; LAI, Y.-Y.; HSU, J.-Y.; CHENG, S.-W.; HSU, C. -S.; CHENG, Y.-J. Synthesis of a 4,9-Didodecyl Angular-Shaped Naphthodiselenophene Building Block To Achieve High-Mobility Transistors. **Chemistry of Materials**. v. 28, n.14, p. 5121–5130. 2016

32. Hamdy, N. A.; Abdel-Aziz, H. A.; Farag, A. M.; Fakhr, I. M. I. Monatsh.. Synthesis of Some 1,3-Thiazole, 1,3,4-Thiadiazole, Pyrazolo[5,1-*c*]- 1,2,4-triazine, and 1,2,4-Triazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazine Derivatives Based on the Thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole Moiety. **Monatshefte fur Chemie**. v. 138, p. 1001–1010. 2007.

33. ACHARYA, A.; KUMAR, S. V.; SARAIAH, B.; IIA, H. One-Pot Synthesis of Functionalized Benzo[*b*]thiophenes and Their Hetero-Fused Analogues via Intramolecular Copper-Catalyzed S-Arylation of In Situ Generated Enethiolates. **The**

Journal of Organic Chemistry, v. 80, n. 5, p. 2884–2892. 2015.

34. BARANCELLI, D. A.; ACKER, C. I.; MENEZES, P. H.; ZENI, G. Selective base-promoted synthesis of substituted selenophenes by carbocyclization of (*Z*)-benzylselenoenynes. **Organic Biomolecular Chemistry**, v. 9, p.1529–1537. 2011.

35. FANG, Y.-Q.; LIFCHITS, O.; LAUTENS, M. Horner-Wadsworth-Emmons Modification for Ramirez gem- Dibromoolefination of Aldehydes and Ketones Using P(*Oi*-Pr)₃. **Synlett**. v. 2008, n. 3, p. 413–417, 2008.

36. 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

37. PERIN, G.; SOARES, L. K.; HELLWIG, P. S.; et al. Synthesis of 2,3-bisorganochalcogenyl-benzo[*b*]chalcogenophenes promoted by Oxone®. **New Journal of Chemistry**, v. 43, n. 16, p. 6323–6331, 2019.

38. RHODEN, C. R. B.; ZENI, G. New development of synthesis and reactivity of seleno- and tellurophenes. **Organic Biomolecular Chemistry**. v. 9, p. 1301. 2011.

39. ROERHS, J. A.; PISTOIA, R. A.; BACK, D. F.; ZENI, G. Three-Step One-Pot Synthesis of Imidazo[2,1-*b*]chalcogenazoles via Intramolecular Cyclization of *N*-Alkynylimidazoles. **Advanced Synthesis & Catalysis**. v. 354, p. 1791. 2019..

40. TIWARI, P. K.; AIDHEN, I. S. A Weinreb Amide Based Building Block for Convenient Access to β,β -Diarylacroleins: Synthesis of 3-Arylindanones **European Journal Organic Chemistry**. v. 2016, n. 15, p. 2637–2646. 2016.

41. MORIARTY, R. M.; PRAKASH, O. Synthesis of Heterocyclic Compounds Using Organohypervalent Iodine Reagents. em **Advances in Heterocyclic Chemistry**. KATRITZKY, R., Ed.; Elsevier: Amsterdam, v. 69; p 1–89. 1998.

42. MORI, T.; NISHIMURA, T.; YAMAMOTO, T.; DOI, I.; MIYAZAKI, E.; OSAKA, I.; TAKIMIYA, K. Consecutive Thiophene-Annulation Approach to π -Extended Thienoacene-Based Organic Semiconductors with [1]Benzothieno[3,2-*b*][1]benzothiophene (BTBT) Substructure. **Journal of the American Chemical Society**. v. 135, n. 37, p. 13900–13913. 2013.

43. 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.

44. MALIAKAL, A.; RAGHAVACHARI, K.; KATZ, H.; CHANDROSS, E.; SIEGRISTS, T. Photochemical Stability of Pentacene and a Substituted Pentacene in Solution and in Thin Films. **Chemistry of Materials**. v. 16, n. 24, p. 4980–4986. 2004.

45. SHINAMURA, S.; OSAKA, I.; MIYAZAKI, E.; TAKIMIYA, K. Air-Stable and

High-Mobility Organic Semiconductors Based on Heteroarenes for Field-Effect Transistors **Heterocycles**, v. 83, n. 6, p. 1187–1204. 2011

46. PATRA, A.; WIJSBOOM, Y. H.; LEITUS, G.; BENDIKOV, M. Tuning the Band Gap of Low-Band-Gap Polyselenophenes and Polythiophenes: The Effect of the Heteroatom. **Chemistry of Materials**. v. 23, n. 3, p. 896–906. 2011.

47. MINEMAWARI, H.; YAMADA, T.; MATSUI, H.; TSUTSUMI, J.; HAAS, S.; CHIBA, R.; KUMAI, R.; HASEGAWA, T. Inkjet printing of single-crystal films. **Nature**, v. 475, p. 364–367. 2011.

48. MONDAL, R.; ADHIKARI, R. M.; SHAH, B. K.; NECKERS, D. C. Synthesis and Photophysical Properties of Carbazole-Based Blue Light-Emitting Dendrimers. **Journal Organic Chemistry**. v. 72, n. 13, p. 4727–4732, 2007.

49. TAKIMIYA, K.; Y. KUNUGI, Y.; KONDA, Y.; H. EBATA, H.; Y. TOYOSHIMA, Y.; OTSUBO, T. 2,7-Diphenyl[1]benzoselenopheno[3,2-*b*][1]benzoselenophene as a Stable Organic Semiconductor for a High-Performance Field-Effect Transistor. **Journal of the American Chemical Society**. v. 128, n. 9, p. 3044–3050. 2006.

50. TAKIMIYA, K.; OSAKA, I.; MORI, T.; NAKANO, M.; Organic Semiconductors Based on Benzothieno[3,2-*b*][1]benzothiophene Substructure. **Accounts of Chemical Research**. v. 47, n. 5, p. 1493–1502. 2014.

51. SPANIOL, M.; BRACHER, R.; HA, H. R.; FOLLATH, F.; KRALHENBÜHL, S. Toxicity of amiodarone and amiodarone analogues on isolated rat liver mitochondria. **Journal Hepatology**. v. 35, n. 5, p. 628–636. 2005.

52. RODGERS, D. W.; GAMBLIN, S. J.; HARRIS, B. A.; RAY, S.; CULP, J. S.; HELLMIG, B.; WOOLF, D. J.; DEBOUCK, C.; HARRISON, S. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, , 92, 1222. 1995.

53. GALAL, S. A.; ABD EL-ALL, A. S.; HEGAB, K. H.; MAGD-EL-DIN, A. A.; YOUSSEF, N. S.; EL-DIWANI, H. I. Novel antiviral benzofuran-transition metal complexes. **European Journal Medicinal Chemistry**. v. 45, n. 7, p. 3035–3046. 2010

54. KOCA, M.; SERVI, S.; KIRILMIS, C.; AHMEDZADE, M.; KAZAZ, C.; ÖZBEK, B.; ÖTÜK, G. Synthesis and antimicrobial activity of some novel derivatives of benzofuran: part 1. Synthesis and antimicrobial activity of (benzofuran-2-yl)(3-phenyl-3-methylcyclobutyl) ketoxime derivatives. **European Journal Medicinal Chemistry**. v. 40, n. 12, p. 1351–1358. 2005.

55. AL-QIRIM, T.; SHATTAT, G.; SWEIDAN, K.; EL-HUNEIDI, W.; ABU SHEIKHA G.; REEMA ABU, K.; HIKMAT, S. *In Vivo* Antihyperlipidemic Activity of a New Series of *N*-(Benzoylphenyl) and *N*-(Acetylphenyl)-1-benzofuran-2-carboxamides in Rats. **Archiv der Pharmazie**. v. 345, n. 5, p. 401–406. 2012.

56. RYU, C.; SONG, A.; LEE, J. Y.; HONG, J., YOON J. H.; KIM, A. Synthesis and antifungal activity of benzofuran-5-ols. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**. v. 20, n.22, p. 6777–6780. 2010.
57. BRANDVANG, M.; BAKKEN, V.; GUNDERSEN, L. L. Synthesis, structure, and antimycobacterial activity of 6-[1(3*H*)-isobenzofuranylidene-methyl]purines and analogs. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**. v. 17, n. 18, p. 6512–6516. 2009.
58. DAWOOD, K. M.; ABDEL-GAWAD, H.; RAGEB, E. A.; ELLITHEY, M.; MOHAMED, H. A. Synthesis, anticonvulsant, and anti-inflammatory evaluation of some new benzotriazole and benzofuran-based heterocycles. **Bioorganic Medicinal Chemistry**. v. 14, n. 11, p.3672–3680. 2006.
59. JAGTAP, V.A.; AGASIMUNDIN, Y.S. In-vitro Anti-inflammatory Activity Of 2-Amino-3-(Substituted Benzyldinecarbohydrazide)-4,5,6,7-Tetrahydrobenzo thiophenes **Journal of Pharmacy Research**. v. 4, n. 2, p. 378–379. 2011.
60. MÁNIKOV, D. E. A. Resveratrol-Inspired Benzo[*b*]selenophenes Act as Anti-Oxidants in Yeast. **Molecules**., v. 23, n. 2, p. 507–520. 2018
61. SCHNEIDER, G.; WÖRHLE, D.; SPILLER, W.; STARK J.; SCHULZ-EKLOFF G. Photooxidation of 2-mercaptoethanol by various water-soluble phthalocyanines in aqueous alkaline solution under irradiation with visible light. **Photochemistry and Photobiology**., v. 60, n. 4, p. 333–342. 1994.
62. DUAN, C.; FALLON, K. G.; COLBERTS, M.; LIU, F.; MESKERS, C. J.; WIENK, M. M.; JANSSEN, R. A. J. Thiophene Rings Improve the Device Performance of Conjugated Polymers in Polymer Solar Cells with Thick Active Layers. **Advanced Energy Materials**. v. 7, p. 1700519. 2017.
63. DUHOVIC, S.; DINCA, M. Synthesis and Electrical Properties of Covalent Organic Frameworks with Heavy Chalcogens. **Chemistry of Materials**. v. 27, n. 16, p. 5487–5490. **2015**
64. HAID, S.; MISHRA, A.; UHRICH, C.; PFEIFFER, M.; BAUERLE, P. Dicyanovinylene-Substituted Selenophene–Thiophene Co-oligomers for Small-Molecule Organic Solar Cells. **Chemistry of Materials**. v. 23, n. 20, p. 4435–4444. 2011.
65. OKAMOTO, T.; MITSUI, C.; YU, C. P.; YAMAGISHI, M.; ISHII, H.; TAKEYA, J. Bent-Shaped *p*-Type Small-Molecule Organic Semiconductors: A Molecular Design Strategy for Next-Generation Practical Applications. *Journal of the American Chemical Society*. v. 142, n. 20, p. 9083–9096. 2020.
66. POLIGONE, B.; HEALD, P. Innovative Therapy of Cutaneous T-Cell Lymphoma: Beyond Psoralen and Ultraviolet Light and Nitrogen Mustard. **Dermatologic Clinics**. v. 28, n. 3, p. 501–510. 2010.

67. SANTANA, L.; URIARTE, E.; ROLEIRA, F.; MILHAZES N.; BORGES, F. Furocoumarins in medicinal chemistry. Synthesis, natural occurrence and biological activity. **Current Medicinal Chemistry**. v. 11, n. 24, p. 3239–3261. 2004.
68. BOGAZZI, F.; TOMISTI, L.; BARTALENA, L.; AGHINI-LOMBARDI F.; MARTINO, E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. **Journal. Endocrinological Investigation**, v. 35, p. 340–348. 2012.
69. JONES, C.D.; JEVNIKAR, M.G.; PIKE, A.J.; PETERS, M.K.; BLACK, L.J.; THOMPSON, A.R.; FALCONE, J.F.; CLEMENS, J.A. Antiestrogens. 2. Structure-activity studies in a series of 3-aryl-2-arylbenzo[b]thiophene derivatives leading to [6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thien-3-yl]-[4-[2-(1-piperidinyloxy)] phenyl] methanone hydrochloride (LY 156758), a remarkably effective estrogen antagonist with only minimal intrinsic estrogenicity **Journal Medicinal Chemistry**. v. 27, p. 1057. 1984.
70. JORDAN, V.C. Antiestrogens and Selective Estrogen Receptor Modulators as Multifunctional Medicines. 1. Receptor Interactions. **Journal Medicinal Chemistry**. v. 46, n. 6, p. 883–908. 2003.
71. MIAO, Y-H.; HU, Y-H.; YANG, J.; LIU, T.; SUN, J.; WANG, X-J. Natural source, bioactivity and synthesis of benzofuran derivatives. **Royal Society of Chemistry**, v. 9, p. 27510-27540.
72. WEITZMAN I.; SUMMERBELL R. C. The dermatophytes. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 8, p. 240. 1995.
73. SEGAWA, Y.; MAEKAWA, T.; ITAMI, K. Synthesis of Extended π -Systems through C–H Activation. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 54, n. 1, p. 66–81. 2015.
74. GENSCH, T.; HOPKINSON, M. N.; GLORIUS, F.; WENCEL-DELDORF, J. Mild metal-catalyzed C–H activation: examples and concepts. **Chemical Society Reviews**, v. 45, p. 2900–2936. 2016.
75. NICOLAOU, K. C. *PROC.* Organic synthesis: the art and science of replicating the molecules of living nature and creating others like them in the laboratory. **The Royal Society**. v. 470, n. 2163, p. 20130690. 2013.
76. SCHIPPER, D. J.; FAGNOU, K. Direct Arylation as a Synthetic Tool for the Synthesis of Thiophene-Based Organic Electronic Materials. **Chemistry of Materials**. v. 23, n. 6, p. 1594–1600. 2011.
77. BOUDREAULT, P.-L. T.; NAJARI, A.; LECLERC, M. Processable Low-Bandgap Polymers for Photovoltaic Applications. **Chemistry of Materials**., v. 23, n. 3, p. 456–469. 2011.
78. FACCHETTI, A. π -Conjugated Polymers for Organic Electronics and Photovoltaic Cell Applications. **Chemistry of Materials**. v. 23, n. 3, p. 733–758. 2011.

79. LIU, H.; JIANG, X. Transfer of Sulfur: From Simple to Diverse. **Chemistry - Asian Journal**. v. 8, n. 11, p. 2546–2563. 2013.
80. Wirth, T. **Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions**. Wiley-VCH: Weinheim, 2011.
81. NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. **Chemical Reviews**. v. 104, n. 12, p. 6255–6286. 2004
82. REICH, H. J.; HONDAL, R. J. Why Nature Chose Selenium. **ACS Chemical Biology**. v. 11, n. 4, p. 821–841. 2016.
83. MARTINS, I. L.; CHARNEIRA, C.; GANDIN, V.; FERREIRA DA SILVA, J. L.; JUSTINO, G. C.; TELO, J. P.; VIEIRA, A. J. S. C.; MARZANO, C.; ANTUNES, A. M. M. Selenium-Containing Chrysin and Quercetin Derivatives: Attractive Scaffolds for Cancer Therapy. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 58, n. 10, p. 4250–4265. 2015.
84. RAMPON, D. S.; LUZ, E. Q.; LIMA, D. B.; et al. Transition metal catalysed direct selenylation of arenes and heteroarenes. **Dalton Transactions**, v. 48, n. 27, p. 9851–9905, 2019.
85. KASHIKI, T. *et. al.* One-pot Synthesis of Benzo[*b*]thiophenes and Benzo[*b*]selenophenes from o-Halo-Substituted Ethynylbenzenes: Convenient Approach to Mono-, Bis-, and Tris-Chalcogenophene-Annulated Benzenes. **Organic Letters**. v.11, p. 2473. 2009.
86. GUILARTE, V.; FERNANDEZ-RODRÍGUEZ, M. A.; GARCÍA-GARGÍA, P.; HERNANDO, E.; SANS, R. A Practical, One-Pot Synthesis of Highly Substituted Thiophenes and Benzo[*b*]thiophenes from Bromoenynes and o-Alkynylbromobenzenes. **Organic Letters**. v. 13, n. 19, p. 5100. 2011.
87. LI, Y.; CHENG, L.; LIU, X.; LI, B.; SUN, N. Copper-promoted hydration and annulation of 2-fluorophenylacetylene derivatives: from alkynes to benzo[*b*]furans and benzo[*b*]thiophenes. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 10, p. 2886–2891, 2014.
88. OECHLSE, P.; HOU, P.; FLORKE, U.; PARADIES, J. Concise Synthesis of Dithiophene Derivatives by a Palladium- Catalyzed Multiple C–S Cross Coupling/Cyclization Sequence. **Advanced Synthesis & Catalysis**. v. 358, n. 23. p. 3770. 2016.
89. AZARIFAR, D.; MALEKI, B. A Simple, Microwave-Assisted, and Solvent-Free Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles by Acetic Acid-Promoted Condensation of Aldehydes with 2-Aminothiophenol in Air. **Phosphorus, Sulfur Silicon and the Related Elements**, v.184, n. 8, p. 2097–2102. 2008.
90. MACHARA, A.; KOZMÍK, V.; POJAROVÁ, M.; DVOŘÁKOVÁ, H.;

SVOBODA, J. Preparation and rearrangement study of novel thiophenium-and selenophenium-ylides. **Collection Czechoslovak Chemical Communications**. v. 74, n. 5, p. 785–798. 2009.

91. JEANMAIRE, T.; HERVAUD, Y.; BOUTEVIN, B. Synthesis of Dialkyl-Hydroxymethylphosphonates in Heterogeneous Conditions. **Phosphorus, Sulfur Silicon and the Related Elements**. v.177, n. 5, p.1137–1145. 2002.

92. WU, C.; CHEN, W.; JIANG, D.; JIANG, X.; SHEN, J. An Improved Synthesis of 4-(1-Piperaziny)benzo[*b*]thiophene Dihydrochloride. **Organic Process Research Development**. v. 19, n. 4, p. 555–558. 2015.

93. BONAGIRI, S.; ACHARYA, A.; PASHA, M. A.; HIRIYAKKANAVAR, I. A metal-free, one-pot route to substituted benzo[*b*]thiophenes and their hetero-fused analogs via iodine mediated intramolecular arylthiolation of in situ generated β -(het)aryl- β -cyanoenethiolates. **Tetrahedron Letters**. v. 58, n. 59, p. 4577–4582. 2017.

94. WAN, D.; YANG, Y.; LIU, X.; LI, M.; ZHAO, S.; YOU, J. Radical Cyclization of Arenesulfonyl Chlorides and Alkynes: A Rapid Access to π -Conjugated Benzothiophenes. **European Journal Organic Chemistry**. v. 2016, n. 1, p. 55–59. 2016.

95. YANG, D.; YAN, K.; WEI, W.; TIAN, L.; LI, Q.; YOU, J., WANG, H. Metal-free *n*-Et₄NBr-catalyzed radical cyclization of disulfides and alkynes leading to benzothiophenes under mild conditions. **RSC Advances**., v. 4, p. 48547–48553. 2014.

96. STAPLES, M. K.; GRANGE, R. L.; ANGUS, J. A.; ZIOGAS, J.; TAN, N. P. H.; TAYLOR, M. K.; SCHIESSER, C. H. Tandem free-radical addition/substitution chemistry and its application to the preparation of novel AT₁ receptor antagonists. **Organic and Biomolecular Chemistry**. v. 9, p. 473–479. 2011.

97. SCHIESSER, C. H.; SUTEJ, K. Homolytic substitution at selenium: A convenient synthesis of benzoselenophenes. **Tetrahedron Letters**. v. 33, n. 35, p. 5137. 1992.

98. AUMANN, K. M.; SCAMMELLS, P. J.; WHITE, J. M.; SCHIESSER, C. H. On the stability of 2-aminoselenophene-3-carboxylates: potential dual-acting selenium-containing allosteric enhancers of A₁adenosine receptor binding **Organic and Biomolecular Chemistry**. v. 5, p. 1276–1281. 2007.

99. Xia, X. F.; Zhang, G. W.; Zhu, S. L. Visible-light-induced synthesis of benzothiophenes and benzoselenophenes *via* the annulation of thiophenols or 1,2-diphenyldisilane with alkynes. **Tetrahedron**. v. 73, n. 19, p. 2727–2730. 2017.

100. Walter, C., Fallows, N., Kershawani, T. Copper-Catalyzed Electrophilic Chlorocyclization Reaction Using Sodium Chloride as the Source of Electrophilic Chlorine. **ACS Omega**. v. 4, n. 4, p. 6538–6545. 2019.

- 101.** NEWMAN, S. G.; AUREGGI, V.; BRYAN, C. S.; LAUTENS, M. **Chemical Communication**. p. 5236. 2009.
- 102.** TERAOKA, Y.; SATOH, T.; MIURA, M.; NOMURA, M. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Benzyl Ketones and α,β -Unsaturated Carbonyl and Phenolic Compounds with *o*-Dibromobenzenes to Produce Cyclic Products. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**. v. 72, n. 10, p. 2345–2350. 1999.
- 103.** MASUYA, Y.; TOBISU, M.; CHATANI, N. Palladium-Catalyzed Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzothiophenes via the Annulation of Aryl Sulfides with Alkynes, **Organic Letters**, v. 18, n. 17, p. 4312–4315, 2016.
- 104.** SUN, P.; JIANG, M.; WEI, W.; MIN, Y.; ZHANG, W.; LI, W.; YANG, D.; WANG, H. Copper-Catalyzed Selenylation of Imidazo[1,2-*a*]pyridines with Selenium Powder via a Radical Pathway. **Journal of Organic Chemistry**. v. 82, n. 6, p. 2906–2913. 2017.
- 105.** LUO, D.; WU, G.; YANG, H.; LIU, M.; GAO, W.; HUANG, X.; CHEN, J.; WU, H. 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.
- 106.** KAIDA, H.; SATOH, T.; HIRANO, K.; MIURA, M. Synthesis of Thieno[3,2-*b*]benzofurans by Palladium-catalyzed Intramolecular C-H/C-H Coupling. **Chemistry Letters**. v. 44, n. 8, p. 1125, 2015.
- 107.** GATES, B. D.; DALIDOWICZ, P.; TEBBEN, A.; WANG, S.; SWENTON, J. S. Mechanistic aspects and synthetic applications of the electrochemical and iodobenzene bistrifluoroacetate oxidative 1,3-cycloadditions of phenols and electron-rich styrene derivatives. **Journal of Organic Chemistry**. v. 57, n. 7, p. 2135–2143, 1992.
- 108.** KITAMURA, T.; ZHENG, L.; TANIGUCHI, H.; SAKURAI, M.; TANAKA, R. Novel cyclization to benzofurans in the reaction of alkynyl(*p*-phenylene)bisiodonium ditriflates with phenoxide anion. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 25, p. 4055, 1993.
- 109.** SINGH, F.; WIRTH, T. Hypervalent Iodine Mediated Oxidative Cyclization of *o*-Hydroxystilbenes into Benzo- and Naphthofurans. **Synthesis**, v. 44, n. 08, p. 1171–1177, 2012.
- 110.** LUZ, E. Q.; SILVÉRIO, G. L.; SECKLER, D.; et al. One-Pot Synthesis of 3-Halo-2-organochalcogenylbenzo[*b*]chalcogenophenes from 1-(2,2-Dibromovinyl)-2-organochalcogenylbenzenes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 363, n. 10, p. 2610–2618, 2021.
- 111.** ROEHRS, J. A.; PISTOIA, R. P.; BACK, D. F.; ZENI, G. Diorganyl Dichalcogenides Promoted Nucleophilic Closure of 1,4-Diyn-3-ols: Synthesis of 2-Benzoyl Chalcogenophenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 24, p. 12470, 2015.

- 112.** STEIN, A. L.; BILHERI, F. N.; ROSÁRIO, A. R.; ZENI, G. FeCl₃–diorganyl dichalcogenides promoted cyclization of 2-organochalcogen-3-alkynylthiophenes: synthesis of chalcogenophene[2,3-*b*]thiophenes. **Organic and biomolecular chemistry**, v. 11, p. 2972–2978, 2013.
- 113.** MEHTA, S.; WALDO, J. P.; LAROCK, R. C. Competition Studies in Alkyne Electrophilic Cyclization Reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v.74, n. 3, p. 1141, 2009.
- 114.** ALVES, D.; LUCHESE, C.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. Electrophilic Cyclization of (*Z*)-Selenoenynes: Synthesis and Reactivity of 3-Iodoselenophenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 18, p. 6726, 2007.
- 115.** FLYNN, B. L.; FLYNN, G. P.; HAMEL, E.; JUNG, M. K. The synthesis and tubulin binding activity of thiophene-based analogues of combretastatin A-4. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 11, n. 17, p. 2341, 2001.
- 116.** YUE, D.; LAROCK, R. C. Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[*b*]thiophenes via Palladium-Catalyzed Coupling and Electrophilic Cyclization of Terminal Acetylenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 6, p. 1905, 2002.
- 117.** KESHARWANI, T.; WORLIKAR, S. A.; LAROCK, R. C. Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[*b*]selenophenes via Electrophilic Cyclization. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 6, p. 2307, 2006.
- 118.** LAROCK, R. C.; YUE, D. Synthesis of benzo[*b*]thiophenes by electrophilic cyclization. **Tetrahedron Letter**, v. 42, n. 35, p. 6011, 2001.
- 119.** PERIN, G.; ROEHRS, J. A.; HELLWIG, P. S.; STACH, G.; BARCELLOS, T.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; LUZ, E. Q. Synthesis of 2-Organylchalcogenyl–benzo[*b*]selenophenes:1-(2,2-Dibromovinyl)-2-butylselenanylbenzenes as Precursors to Access Alkynes Susceptible to Cyclization. **ChemistrySelect**, v. 2, n. 16, p. 4561, 2017.
- 120.** SANZ, R.; GUILARTE, V.; HERNANDO, E.; SANJUÁN, A. M. Synthesis of Regioselectively Functionalized Benzo[*b*]thiophenes by Combined *ortho*-Lithiation–Halocyclization Strategies. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 21, p.7443, 2010.
- 121.** KANEMOTO, K.; YOSHIDA, S.; HOSOYA, T. Synthesis of Alkynyl Sulfides by Copper-Catalyzed Thiolation of Terminal Alkynes Using Thiosulfonates. **Organic Letter**, v. 21, n. 9, p. 3172, 2019.
- 122.** CASOLA, K. K.; GOMES, M. R.; BACK, D. F.; ZENI, G. Electrophilic Cyclization Involving Carbon–Selenium/Carbon–Halide Bond Formation: Synthesis of 3-Substituted Selenophenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 12, p. 6706, 2018.

123. LAROCK, R. C. **Synthesis of Heterocycles and Carbocycles by Electrophilic Cyclization of Alkynes. In Acetylene Chemistry, Biology and Material Science.** 1^a ed.; Wiley-VCH: New York, 2005.

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

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

126. GILMORE, K.; MOHAMED, R. K.; ALABUGIN, I. V. The Baldwin rules: revised and extended. **WIREs computational Molecular Science**, v. 6, n. 5, p. 487, 2016.

127. ALABUGIN, I. V.; GILMORE, K.; MANOHARAN, M. Rules for Anionic and Radical Ring Closure of Alkynes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 32, p. 12608–12623. 2011.

128. KITAMURA, T.; TAKACHI, T.; MIYAJI, M.; KAWASATO, H.; TANIGUCHI, H. Intramolecular cyclization to 1-phenyl-1-benzothiophenium salts by electrophilic addition of *o*-(phenylsulfanyl)phenylalkynes. **Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 1**, v. 1, p. 1907–1911. 1994.

129. KANEMOTO, K.; YOSHIDA, S.; HOSOYA, T. Synthesis of Alkynyl Sulfides by Copper-Catalyzed Thiolation of Terminal Alkynes Using Thiosulfonates. **Organic Letters**, v. 21, n. 9, p. 3172–3177. 2019.

130. CHAPMAN, B. N. B.; HUGHES, C. G.; SCROWSTON, M. Thieno[2,3-*b*][1]benzothiophene Part 1. Preparation. **Journal Chemical Society**, p. 2432–2435. 1970.

131. NETCHITAILO, P.; DECROIX, B.; MOREL, J.; PASTOUR, P. Synthèse de flavones et de xanones dans la série du benzo[4,5]thiophène. **Journal Heterocyclic Chemie**, v. 15, p. 337–341. 1978.

132. PETROV, M. L.; ABRAMOV, M. A.; ABRAMOVA, I. P.; DEHAEN, W. Synthesis and reactivity of 5- and 6-hydroxy-benzo[*b*]furan-2-selenolates. **Russian Journal Organic Chemistry**, v. 39, n. 2, p. 261–268. 2003.

133. TEPLYAKOV, F. S.; VASILEVA, T. G.; PETROV, M. L.; ANDROSOV, D. A. A New Synthesis of Benzo[*b*]thiophene-2-thiolates and Their Derivatives via Base-Promoted Transformation of 4-(2-Mercaptophenyl)-1,2,3-thiadiazoles **Organic Letters**, v. 15, n. 15, 4038–4041. 2013.

134. VÁSQUEZ-CÉSPEDÉS, S.; FERRY, A.; CANDISH, L.; GLORIUS, F. Heterogeneously Catalyzed Direct C-H Thiolation of Heteroarenes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, p. 5772–5776. 2015.

- 135.** 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, 2878–2884. 2012.
- 136.** ZHENG, B.; GONG, Y.; XU, H. J. Copper-catalyzed CeSe coupling of diphenyl diselenide with arylboronic acids at room temperature. **Tetrahedron**, v. 69, p. 5342–5347. 2013
- 137.** KUMAR, A.; KUMAR, S. A convenient and efficient copper-catalyzed synthesis of unsymmetrical and symmetrical diaryl chalcogenides from arylboronic acids in ethanol at room temperature. **Tetrahedron**, v. 70, p. 1763–1772. 2014.
- 138.** KANEMOTO, K., SUGIMURA, Y., SHIMIZU, S., YOSHIDA, S., HOSOYA, T. Rhodium-catalyzed odorless synthesis of diaryl sulfides from borylarenes and S-aryl thiosulfonates. **Chemical Communication**. v. 53, p. 10640–10643. 2017.
- 139.** HUANG, K., YANG, M., LAI, X-J., HU, X., QIU, G., LIU, J-B. CuI-catalyzed direct synthesis of diaryl thioethers from aryl boronic acids and arylsulfonyl chlorides. **Applied Organometallics Chemistry**, v. 34, n. 2, p. 5385. 2020.
- 140.** QIAO, Z., WEI, J., JIANG, X. Direct Cross-Coupling Access to Diverse Aromatic Sulfide: Palladium-Catalyzed Double C–S Bond Construction Using Na₂S₂O₃ as a Sulfurating Reagent. **Organic Letters**, v. 16, n.4, p. 1212–1215. 2014.
- 141.** TAN, B. Y-H., TEO, Y-C. Mild ligand-free Cu⁰-catalyzed chemoselective S-arylation of 2-mercaptoimidazole at low catalyst loading. **Tetrahedron**. v, 72, n. 42, p. 6646–6653. 2016
- 142.** MATSUMURA, M.; SHIBATA, K.; OZEKI, S.; YAMADA, M.; MURATA, Y.; KAKUSAWA, N.; YASUIKE, S. Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Selenides: Copper-Catalyzed Se-Arylation of Diaryl Diselenides with Triarylbismuthanes. **Synthesis**, v. 48, n. 5, p. 730–736, 2016.
- 143.** CHELUCCI, G.; AGRARIA, D. Synthesis and Metal-Catalyzed Reactions of *gem*-Dihalovinyl Systems. **Chemical reviews**, v. 112, n. 3, p. 1344, 2012.
- 144.** LIU, J.; CHEN, W.; WANG, L. Synthesis of 2-selenyl(sulfonyl)benzofurans via Cu-catalyzed tandem reactions of 2-(*gem*-dibromovinyl)phenols with diorganyl diselenides(disulfides). **RSC Advances**, v. 3, p. 4723, 2013.
- 145.** GENG, H.; DU, J.; HUANG, Q.; ZHANG, X.; WANG, L. Tandem Thioetherification Reactions of 2-(2,2-Dibromovinyl)phenol Derivatives with Thiophenols and Thiols. **Synthesis**, v. 46, n. 19, p. 2608, 2014.
- 146.** STACH, G.; PEGLOW, T. J.; ROEHRS, J. A.; PENTEADO, F.; BARCELLOS, T.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J.; PERIN, G. Synthesis of 2-

(Arylselanyl)benzo[*b*]chalcogenophenes via Intramolecular Cyclization of Vinyl Selenides. **Synthesis**, v. 51, n. 2, p. 578, 2019.

147. LIU, E.; TOPCZEWSKI, J. J. Enantioselective Nickel-Catalyzed Alkyne–Azide Cycloaddition by Dynamic Kinetic Resolution. **Journal of the American Chemical Society**, v. 143, n. 14, p. 5308, 2021.

148. SONG, W.; ZHENG, N.; LI, M.; DONG, K.; LI, J.; ULLAH, K.; ZHENG, Y. Regiodivergent Rhodium(I)-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition (RhAAC) To Access Either Fully Substituted Sulfonyl-1,2,3-triazoles under Mild Conditions. **Organic Letters**, v. 20, n. 21, p. 6705, 2018.

149. XIE, L.; SHAABAN, S.; CHEN, X.; MAULIDE, N. Metal-Free Synthesis of Highly Substituted Pyridines by Formal [2+2+2] Cycloaddition under Mild Conditions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 55, n. 41, p. 12864, 2016.

150. MAULIDE, N.; XIE, L.; NIYOMCHON, S.; MOTA, A. J.; GONZA, L. Metal-free intermolecular formal cycloadditions enable an orthogonal access to nitrogen heterocycles. **Nature Communications**, v. 7, n. 10914, 2016.

151. CUI, F. H.; CHEN, J.; MO, Z. Y.; SU, S. X.; CHEN, Y. Y.; MA, X. L.; TANG, H. T.; WANG, H. S.; PAN, Y. M.; XU, Y. L. Copper-Catalyzed Decarboxylative/Click Cascade Reaction: Regioselective Assembly of 5-Selenotriazole Anticancer Agents. **Organic Letters**, n. 20, v. 4, p. 925, 2018.

152. GRIMALDI, T. B.; LUTZ, G.; BACK, D. F.; ZENI, G. (Biphenyl-2-alkyne) derivatives as common precursors for the synthesis of 9-iodo-10-organochalcogen-phenanthrenes and 9-organochalcogen-phenanthrenes. **Organic & Biomolecular Chemistry**, n. 14, p. 10415, 2016.

153. BELLO, D.; HAGAN, D. O. J. Lewis acid-promoted hydrofluorination of alkynyl sulfides to generate α -fluorovinyl thioethers. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 11, p. 1902, 2015.

154. BALDASSARI, L. L.; SANTOS, K. S.; EBERSOL, C. P. Ligand-free, catalytic and regioselective hydroboration of selenoalkynes. **Catalysis Science & Technology**, v. 10, n. 22, p. 7476, 2020.

155. ZHU, G.; KONG, W.; FENG, H.; QIAN, Z. J. Synthesis of (Z)-1-Thio- and (Z)-2-Thio-1-alkenyl Boronates via Copper-Catalyzed Regiodivergent Hydroboration of Thioacetylenes: An Experimental and Theoretical Study. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 4, p. 1786, 2014.

156. YANG, Z.; CHEN, X.; KONG, W.; XIA, S.; ZHENG, R.; LUO, F.; ZHU, G. An operationally simple approach to (*E*)- α -halo vinyl sulfides and their applications for accessing stereodefined trisubstituted alkenes. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 13, p. 2175, 2013.

157. YE, X.; WANG, J.; DING, S.; HOSSEYNI, S.; WOJTAS, L. Investigations on

Gold-Catalyzed Thioalkyne Activation Toward Facile Synthesis of Ketene Dithioacetals. **Chemistry A European Journal**, v. 23, n. 44, p. 10506, 2017.

158. UNSINN, A.; DUNST, C.; KNOCHEL, P. Stereoselective synthesis of tetrasubstituted alkenes via a sequential carbocupration and a new sulfur–lithium Exchange. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, n. 8, p. 2202, 2012.

159. MANARIN, F.; ROEHRS, A.; GAY, M.; BRANDÃO, R.; MENEZES, H.; NOGUEIRA, W.; ZENI, G. Electrophilic Cyclization of 2-Chalcogenealkynylanisoles: Versatile Access to 2-Chalcogen-benzo[*b*]furans. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 5, p. 2153, 2009.

160. MATSUZAWA, T., HOSOYA, T., YOSHIDA, S. One-step synthesis of benzo[*b*]thiophenes by aryne reaction with alkynyl sulfides. **Chemical Science**, v. 11, n. 35, p. 9691, 2020.

161. GAY, R. M.; MANARIN, F.; BRANDÃO, R.; ZENI, G. Palladium catalyzed Suzuki cross-coupling of 3-iodo-2-(methylthio)-benzo[*b*]furan derivatives: synthesis of 3-aryl-2-(methylthio)benzo[*b*]furans. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 9, p. 1635, 2010.

162. AURELIO, L.; VOLPE, R.; HALIM, R.; SCAMMELLS, P. J.; FLYNN, B. L. Synthesis of Thieno-Fused Heterocycles through Reiterative Iodocyclization. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 356, n. 9, p. 1974, 2014.

163. GONG, X., WANG, M., YE, S., WU, J. **Synthesis of 3-(Methylsulfonyl)benzo[*b*]thiophenes from Methyl(2-alkynylphenyl)sulfanes and Sodium Metabisulfite via a Radical Relay Strategy.** *Organic Letter*, v. 21, n. 4, p. 1156, 2019.

164. TRUCE, E.; HILL, E.; BOUDAKIAN, M. M.; HILL, H. E.; BOUDAKIAN, M. M. Acetylenic Sulfur Compounds. I. Preparation and Characterization of p-Tolymercaptoacetylene and 1-Phenyl-2-phenylmercaptoacetylene. **Journal of the American Chemical Society**, v. 78, n. 12, p. 2760, 1956.

165. ZIEGLER, G. R.; WELCH, C. A.; ORZECHE, C. E.; KIKKAWA, S.; MILLER, S. I. Nucleophilic Substitution at an Acetylenic Carbon: Acetylenic Thioethers from Haloalkynes and Sodium Thiolates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, n. 11, p. 1648, 1963.

166. COMASSETO, J. V.; BRAGA, L. A.; PETRAGNANI, N. Pyrolysis of α -acyl, α -thio phosphoranes - thioacetylenes. **Tetrahedron Letter**, v. 25, n. 11, p. 1111, 1984.

167. RAJCA, A.; GROBELNY, D.; WITEK, S. Cleavage of 1,3-oxathiol-2-one rings with n-butyllithium a new route to alkyl thiolates. **Monatshefte fur Chemie**, v. 116, n. 11, p. 1363, 1985.

168. DEHAEN, W.; SMET, M.; VOETS, M. Synthesis of alkynyl sulfides resulting from a novel ring cleavage of 5-chloro-1,2,3-thiadiazoles in the presence of

organometallic reagents. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions** 1, v. 1, p. 1473, 1999.

169. SAITO, S.; HAMANO, S.; INABA, M.; MORIWAKE, T. Selective One-Pot Synthesis of Allenyl Phenyl Selenide and 1-(Phenylseleno)Propyne. Role of Sodium Benzeneselenolate as a Base in Dmf. **Synthetic Communication**, v. 14, n. 12, p. 1105, 1984.

170. PETRAGNANI, N.; RODRIGUES, R.; COMASSETO, J. V. The reaction of selenenyl halides with wittig reagents. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 114, n. 3, p. 281, 1976.

171. KABAYANE, S. T.; MAGEE, D. I. An efficient and general synthesis of alkynyl sulfoxides. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 70, n. 11, p. 2758, 1992.

172. LANG, H., KELLER, H., IMHOF, W., MARTIN, S. Synthese und Koordinationsverhalten von Selenoalkynilen R-Se-C $\equiv$ C-R'. **Chemische Berichte**, v. 123, n. 3, p. 417, 1990.

173. BRAGA, A. L.; RECKZIEGEP, A.; MENEZE, P. H.; STEFANI, H. Alkynyl sulfides and selenides from alkynyl bromides and diorganoyl chalcogenides promoted by copper(I) iodide. **Tetrahedron Letter**, v. 34, n. 3, p. 393, 1993.

174. BRAGA, A. L.; SILVEIRA, C. C.; RECKZIEGEL, A.; MENEZES, P. H. Convenient preparation of alkynyl selenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes and prenylchalcogenyl halides in the presence of copper(I) iodide. **Tetrahedron Letter**, v. 34, n. 50, p. 8041, 1993.

175. BIEBER, L. W.; SILVA, M. F.; MENEZES, P. H. Short and efficient preparation of alkynyl selenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes. **Tetrahedron Letter**, v. 45, n. 13, p. 2735, 2004.

176. FANG, Z., HE, W., CAI, W., LIN, Y., ZHAO, H. A heterogeneous copper(I)-catalyzed aerobic oxidative cross-dehydrogenative coupling of terminal alkynes with thiols leading to alkynyl sulfides. **Tetrahedron Letter**, v. 56, n. 46, p. 6463, 2015.

177. YANG, Y.; DONG, W.; RIOUX, R. M. Cu(i)-catalyzed aerobic cross-dehydrogenative coupling of terminal alkynes with thiols for the construction of alkynyl sulfides. **Green Chemistry**, v. 15, n. 11, p. 3170, 2013.

178. MOHAMMADI, E.; MOVASSAGH, B. Cryptand-22 as an efficient ligand for the copper-catalyzed cross-coupling reaction of diorgano dichalcogenides with terminal alkynes leading to the synthesis of alkynyl chalcogenides. **Tetrahedron Letter**, v. 55, n. 9, p. 1613, 2014.

179. MOVASSAGH, B.; YOUSEFI, A.; MOMENI, B. Z.; HEYDARI, S. A General and Highly Efficient Protocol for the Synthesis of Chalcogenoacetylenes by Copper(I)-Terpyridine Catalyst. **Synlett**, v. 25, n. 10, p. 1385, 2014.

- 180.** XAVIER, M. C. D. F., GOLDANI, B., SHUMACHER, R. F., PERIN, G., SCHNEIDER, P. H., ALVES, D. Silver-catalyzed direct selenylation of terminal alkynes through C-H bond functionalization. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 427, p. 73, 2017.
- 181.** RAMPON, D. S., GIOVENARDI, R., SILVA, T. L., RAMBO, R. S., MERLO, A. A., SCHNEIDER, P. H. Chalcogenoacetylenes Obtained by Indium(III) Catalysis: Dual Catalytic Activation of Diorgano Dichalcogenides and C_{sp}-H Bonds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2011, n. 35, p. 7066, 2011.
- 182.** NI, Z., WANG, S., MAO, H., PAN, Y. A concise synthetic strategy to alkynyl sulfides via transition-metal-free catalyzed C-S coupling of 1,1-dibromo-1-alkenes with thiophenols. **Tetrahedron Letter**, v. 53, n. 30, p. 3907, 2012.
- 183.** SANTANDREA, J.; GODIN, E.; COLLINS, S. K. A Synthetic Guide to Alkynyl Sulfides. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 18, p.4885-4893. 2020.
- 184.** SHINDO, M. Synthetic uses of ynolates. **Tetrahedron**, v.63, n. 1, p.10-36. 2007.
- 185.** LENARDÃO, E. J.; et. al. **Organoselenium Chemistry**. Synthesis of organoselenium compounds using nonconventional reaction media. 1^a ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2012. p. 193-427.
- 186.** LIU, Z.; YING-HE, X.; YANG, Z.; SHAO, H. Y.; LI, X.; GUO, H. F.; ZHANG, Y. Synthesis and evaluation of 1-(benzo[*b*]thiophen-2-yl)ethanone analogues as novel anti-osteoporosis agents acting on BMP-2 promotor. **Bioorganic & Medical Chemistry Letter**, v. 19, n. 15, p. 4167, 2009.
- 187.** COREY, E. J.; FUCHS, P. L. A synthetic method for formyl ethynyl conversion (RCHO, RCCH or RCCR'). **Tetrahedron Letter**, v. 13, n. 36, p. 3769, 1972.
- 188.** DESAI, N. B.; MCKELVIE, N.; RAMIREZ, F. A New Synthesis of 1,1-Dibromoolefins *via* Phosphine-Dibromomethylenes. the Reaction of Triphenylphosphine with Carbon Tetrabromide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 84, n. 9, p. 1745, 1962.
- 189.** WANG, H.; LI, Y.; JIANG, L.; ZHANG, R.; JIN, K.; ZHAO, D.; DUAN, C. R. Ready synthesis of free *N-H* 2-arylindoles *via* the copper-catalyzed amination of 2-bromo-arylacetylenes with aqueous ammonia and sequential intramolecular cyclization. **Organic Biomolecular Chemistry**, v. 9, n. 13, p. 4983, 2011.
- 190.** HUDSON, R.; BIZIER, N. P.; ESDALE, K. N.; KATZ, J. L. Synthesis of indoles, benzofurans, and related heterocycles *via* an acetylene-activated S_NAr/intramolecular cyclization cascade sequence in water or DMSO. **Organic Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 8, p. 2273, 2015.

191. DILLON, C. C.; KEOPHIMPHONE, B.; SANCHEZ, M.; KAUR, P.; MUCHALSKI, H. Synthesis of 2-substituted benzo[*b*]thiophenes via gold(I)–NHC-catalyzed cyclization of 2-alkynyl thioanisoles. **Organic Biomolecular Chemistry**, v. 16, p. 9279-9284. 2018.

192. MIKAMI, S.; TANAKA, H.; KISHI, H.; YOSHIDA, S.; TOYOYO, K. Silica gel-assisted preparation of 2,4,7-trihalobenzo[*b*]thiophenes and 4,7 dihalobenzo[*b*]thiophenes. **PHOSPHORUS, SULFUR, AND SILICON AND THE RELATED ELEMENTS**. v.194, n. 7, p. 768-770. 2019.

193. JACUBERT, M.; PROVOT, O.; PEYRAT J-F.; HAMZE, A.; BRION, J-D.; ALAMI, M. *p*-Toluenesulfonic acid-promoted selective functionalization of unsymmetrical arylalkynes: a regioselective access to various arylketones and heterocycles. **Tetrahedron**, v. 66, 3775-3887. 2010.

194. GRAY, V. J.; WILDEN, J. D. The chemistry of ynol and thioynol ethers. **Organic Biomolecular Chemistry**, v. 14, p. 9695-9711. 2016.

195. BRAGA, A. L.; RODRIGUES, O. E.; AVILA, E.; SILVEIRA, C. C. Synthesis of Thioesters from Thioacetylenes. **Tetrahedron**, v. 39, 3395-3396. 1998.

196. ZHAO, G.; ROUDAUT, C.; GANDON, V.; ALAMI, M.; PROVOT, O. Synthesis of 2-substituted indoles through cyclization and demethylation of 2-alkynyldimethylanilines by ethanol. **Green Chemistry**, v. 21, n. 15, p. 4204, 2019.

197. POLITANSKAYA, L.; PETYUK, M.; TRETYAKOV, E. Transformation of fluorinated 2-alkynylanilines by various catalytic systems. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 228, 109394, 2019.

198. MARCHESE, A. D.; MIRABI, B.; LARIN, E. M.; LAUTENS, M. A Simplified Protocol for the Stereospecific Nickel-Catalyzed C–S Vinylation Using NiX₂ Salts and Alkyl Phosphites. **Synthesis**, v. 52, n. 2, p. 311, 2020.

199. MURATA, Y., OTAKE, N., SANO, M., MATSUMURA, M., YASUIKE, S. Copper-catalyzed C–H Selenation of 2-Substituted Benzo[*b*]furans with Diaryl Diselenides: Synthesis of 2-Substituted 3-Selanylbenzo[*b*]furan Derivatives. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 10, n. 11, p. 2975, 2021.

200. KIRCHBERG, S., TANI, S., UEDA, K., YAMAGUCHI, J., STUDER, A., ITAMI, K. Oxidative Biaryl Coupling of Thiophenes and Thiazoles with Arylboronic Acids through Palladium Catalysis: Otherwise Difficult C4-Selective CH Arylation Enabled by Boronic Acids. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, p. 2387, 2011.

201. MAO, S., SHI, X., SOULÉ, J. F., DOUCET, H. Exploring Green Solvents Associated to Pd/C as Heterogeneous Catalyst for Direct Arylation of Heteroaromatics with Aryl Bromides. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 360, n. 17, p. 3306, 2018.

202. SONG, S., SUN, X., LI, X., YUAN, Y., NING, J. Efficient and Practical Oxidative Bromination and Iodination of Arenes and Heteroarenes with DMSO and Hydrogen Halide: A Mild Protocol for Late-Stage Functionalization. **Organic Letters**, v. 17, p. 2886, 2015.

203. CHOUDHURY, L., PARVIN, T., KHAN, A. T. Recent advances in the application of bromodimethylsulfonium bromide (BDMS) in organic synthesis. **Tetrahedron**. v. 65, p. 9513, 2009.

204. WILBUR, D. S., ANDERSON, K. W., Bromine Chloride from N-Chlorosuccinimide Oxidation of Bromide Ion. Electrophilic Addition Reactions in Protic and Aprotic Solvents. **Journal of Organic Chemistry**. v. 87, p. 358. 1982.

205. ARMARENGO, W. L. F.; CHAI, L. L. C. **Purification of Laboratory Chemicals**. 5^a Ed. Elsevier: Boston, 2003.

206. Program APEX3, Bruker AXS Inc., Madison, WI (**2015**).

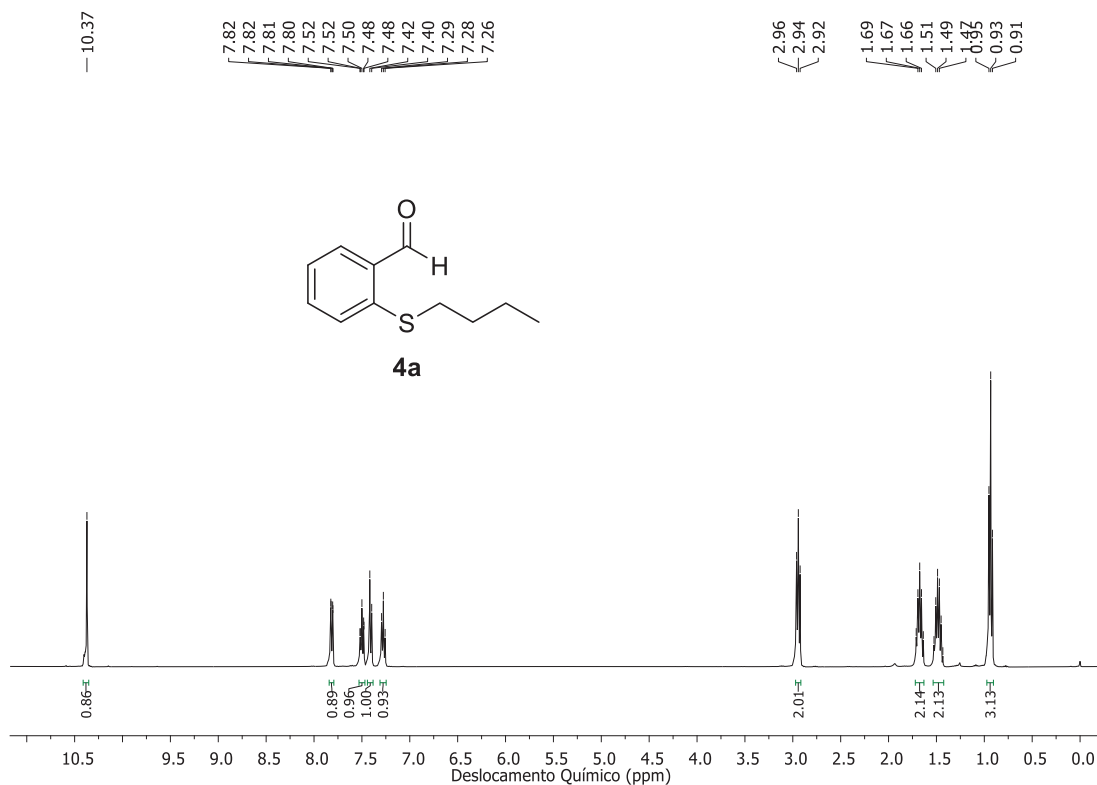
207. Sheldrick, G. M. SHELX – Programs for crystal structure determination (SHELXS- 2013) and refinement (SHELXL-2014).

208. SHELDRIK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography**, v. 64, n. 1, p. 112–122, 2008.

209. FARRUGIA, L. J. WinGX and ORTEP for Windows : an update. **Journal of Applied Crystallography**, v. 45, n. 4, p. 849–854, 2012.

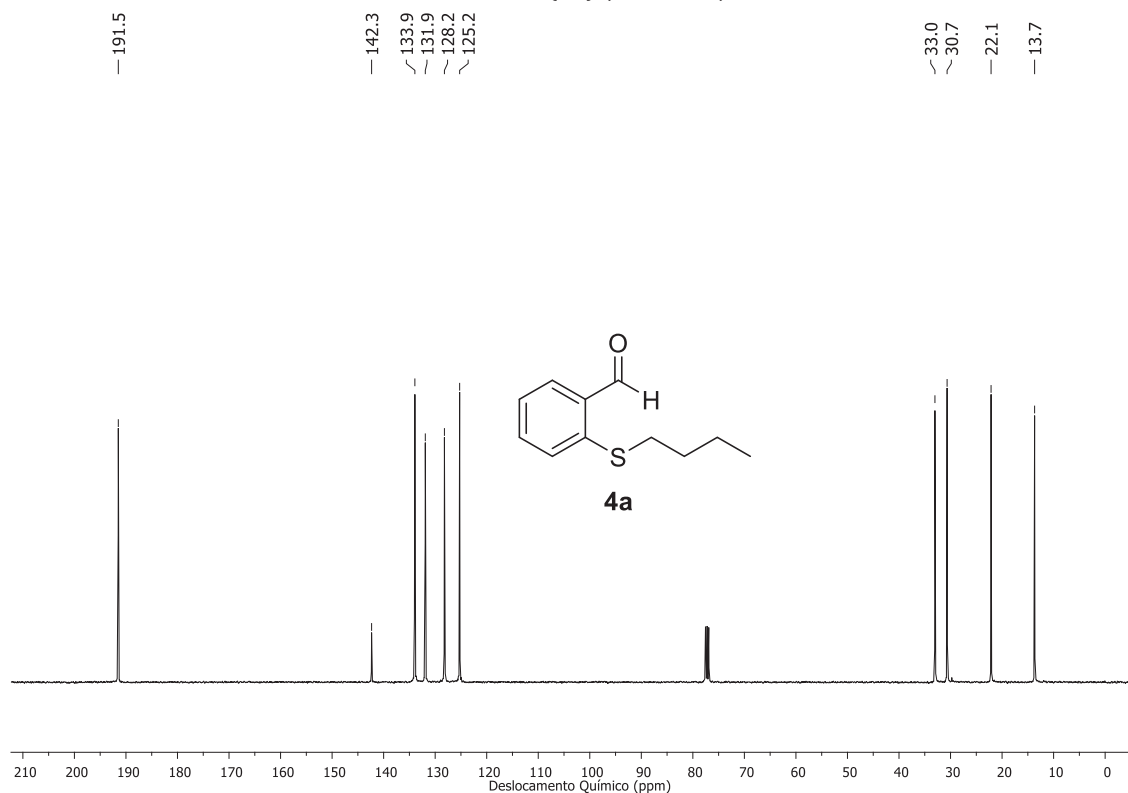
APÊNDICE I– ESPECTROS SELECIONADOS

FIGURA 20: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **4a**.



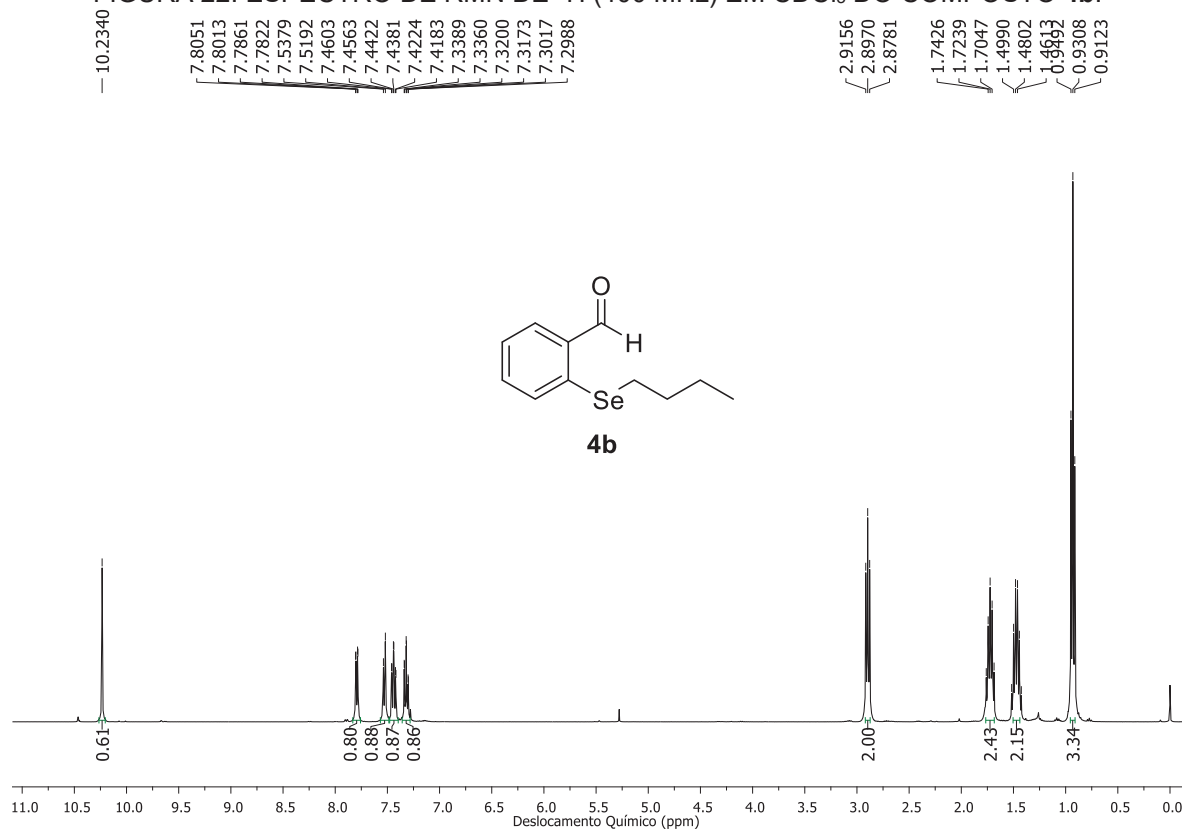
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 21: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **4a**.



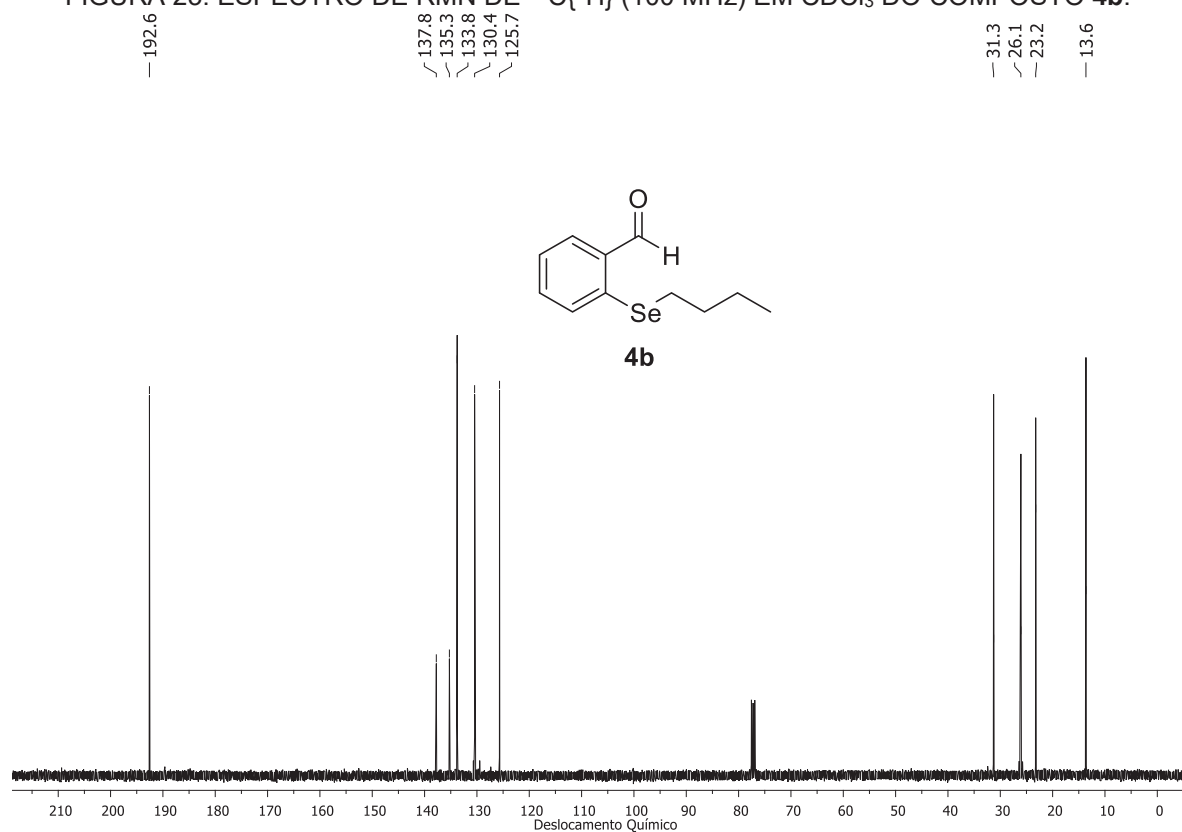
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 22: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **4b**.



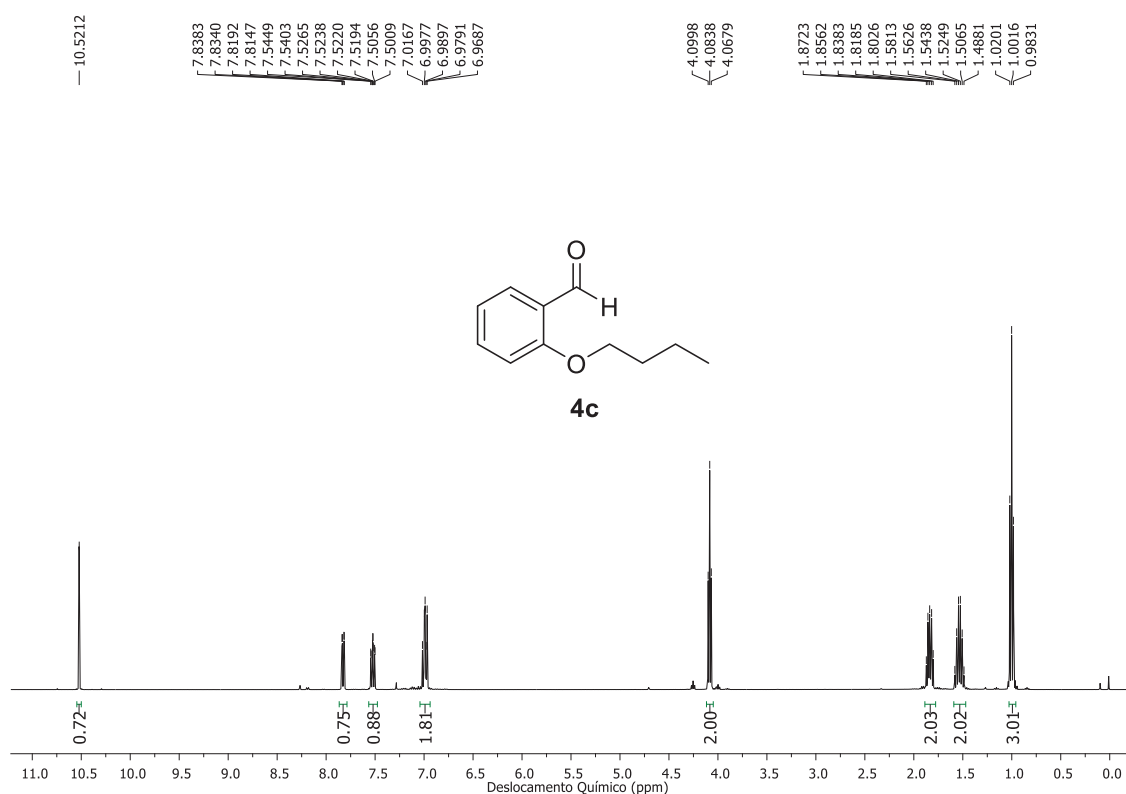
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 23: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **4b**.



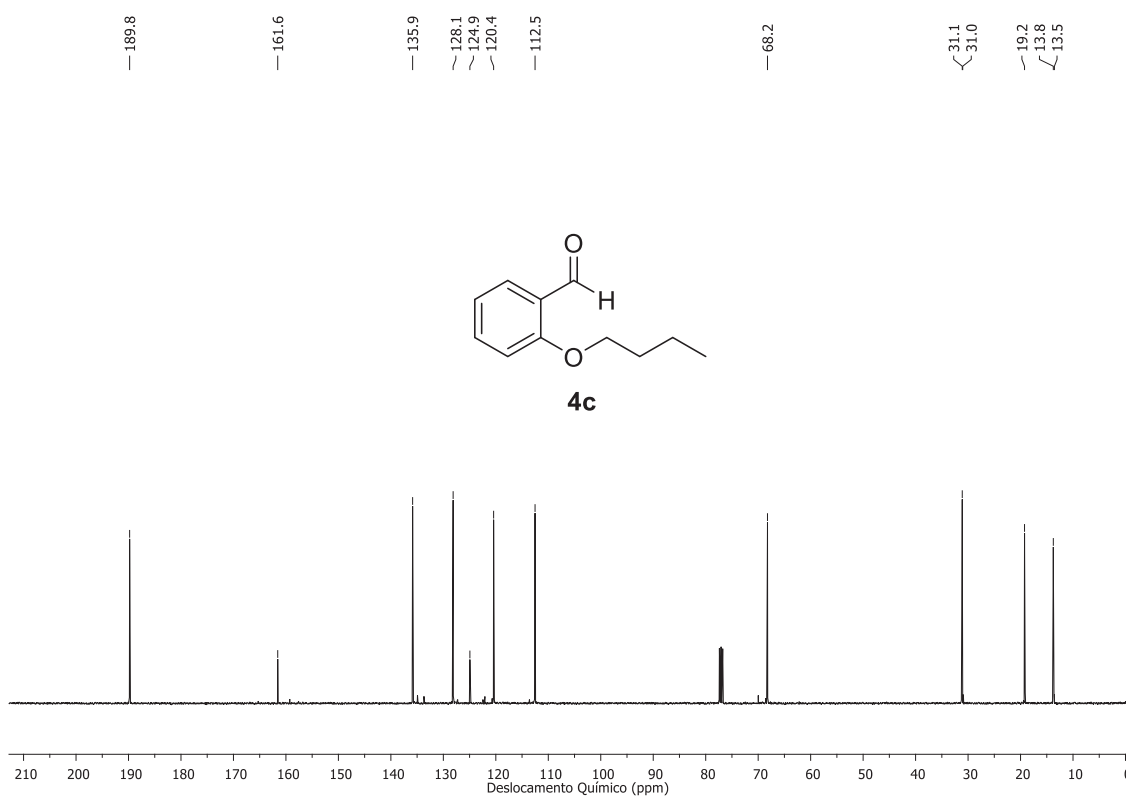
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 24: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **4c**.



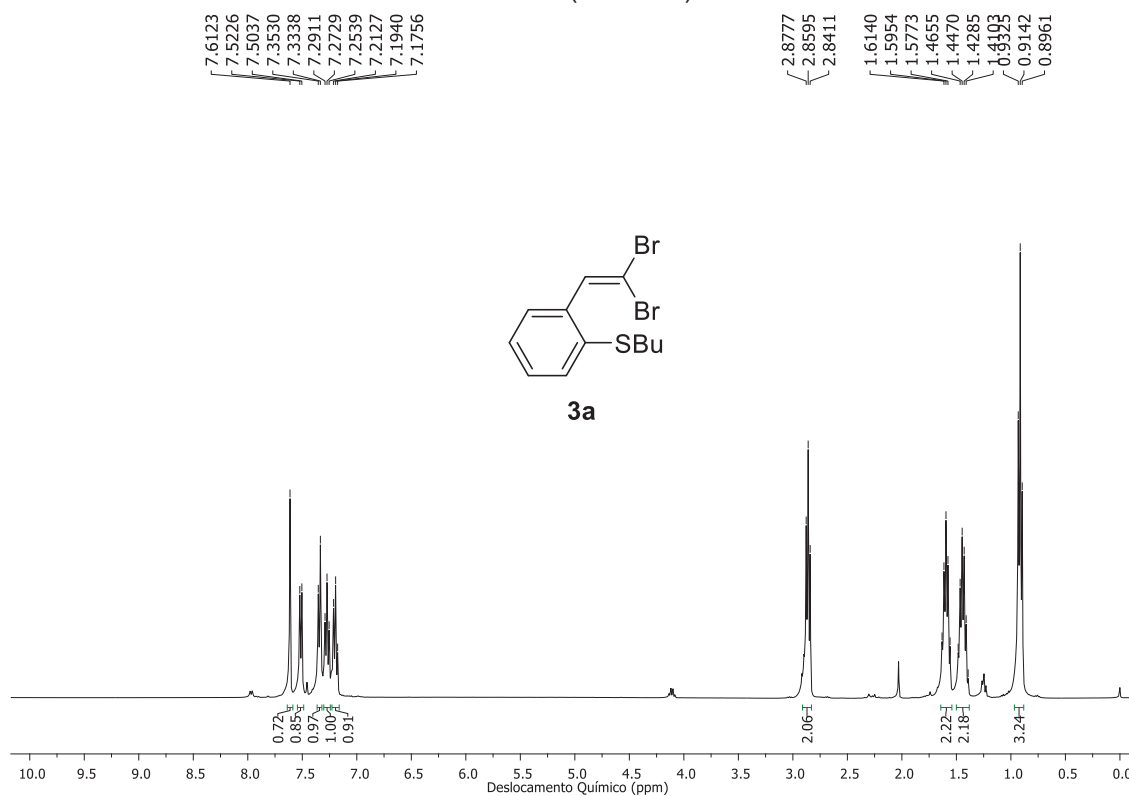
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 25: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **4c**.



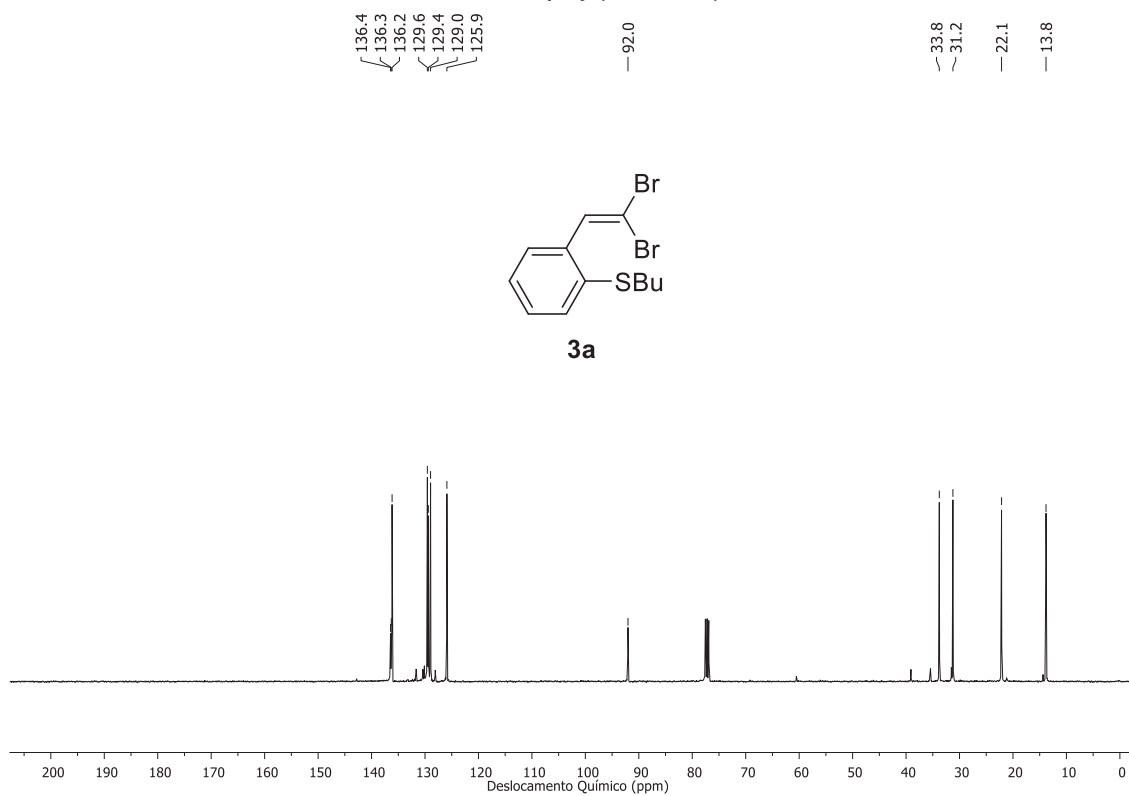
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 26: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **3a**.



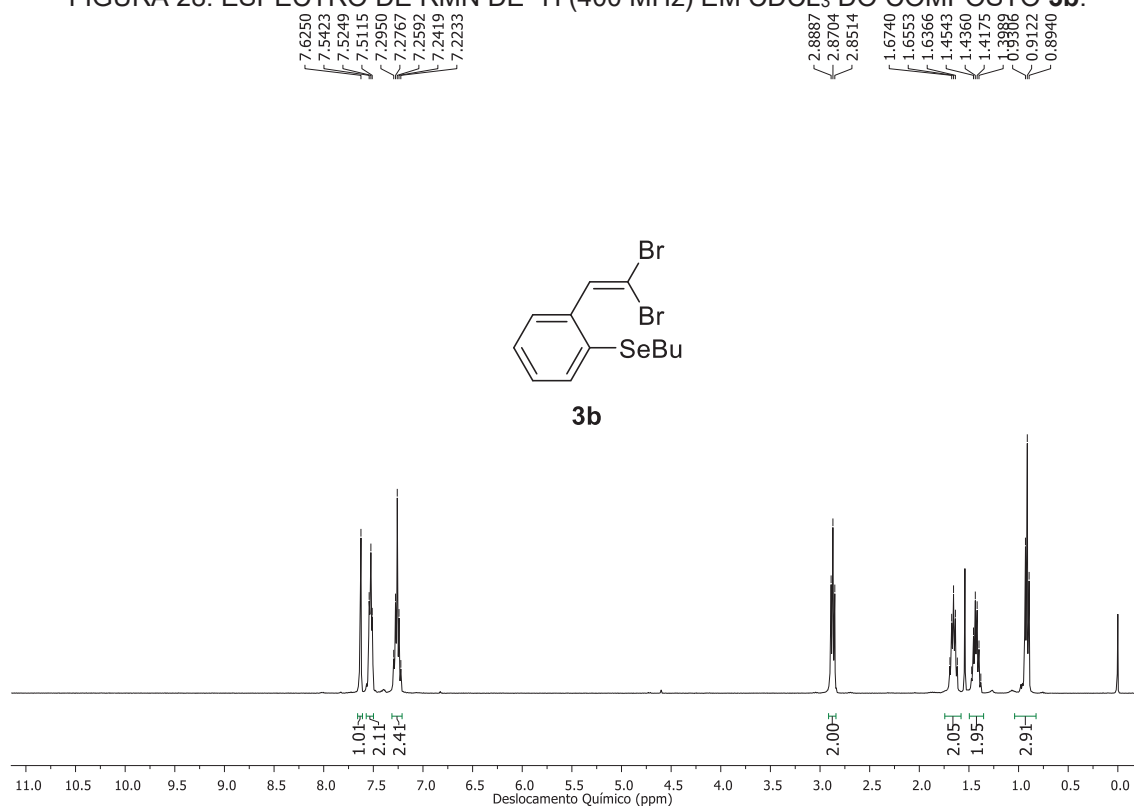
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 27: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **3a**.



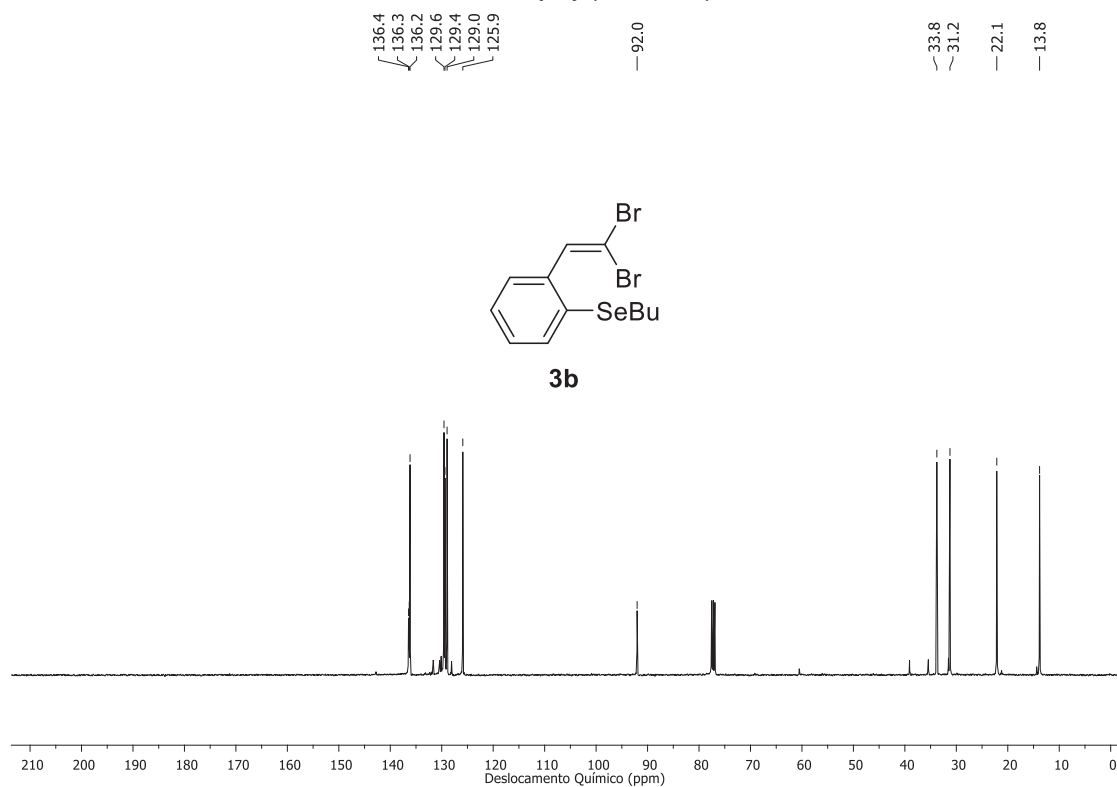
FONTE: O AUTOR (2022).

FIGURA 28: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **3b**.



FONTE: O autor (2022).

FIGURA 29: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **3b**.



FONTE: O autor (2022).

FIGURA 30: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **3c**.

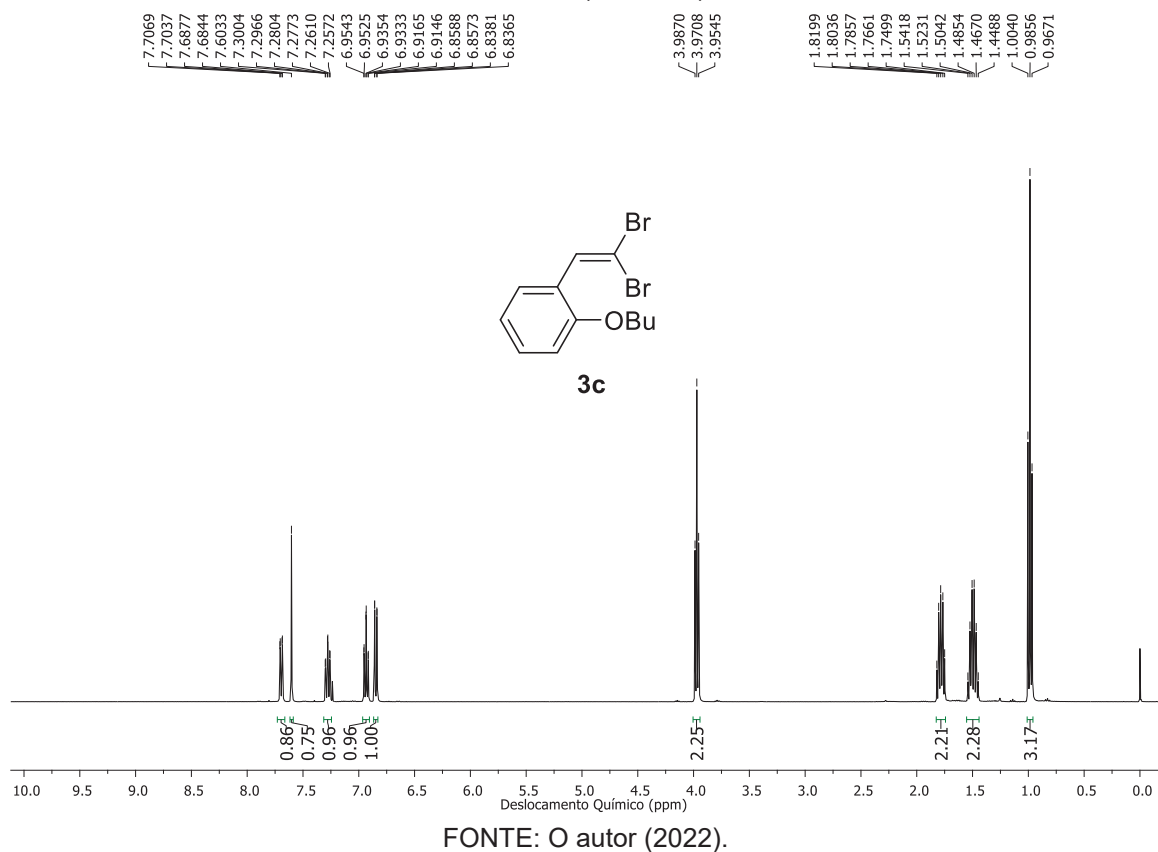


FIGURA 31: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **3b**.

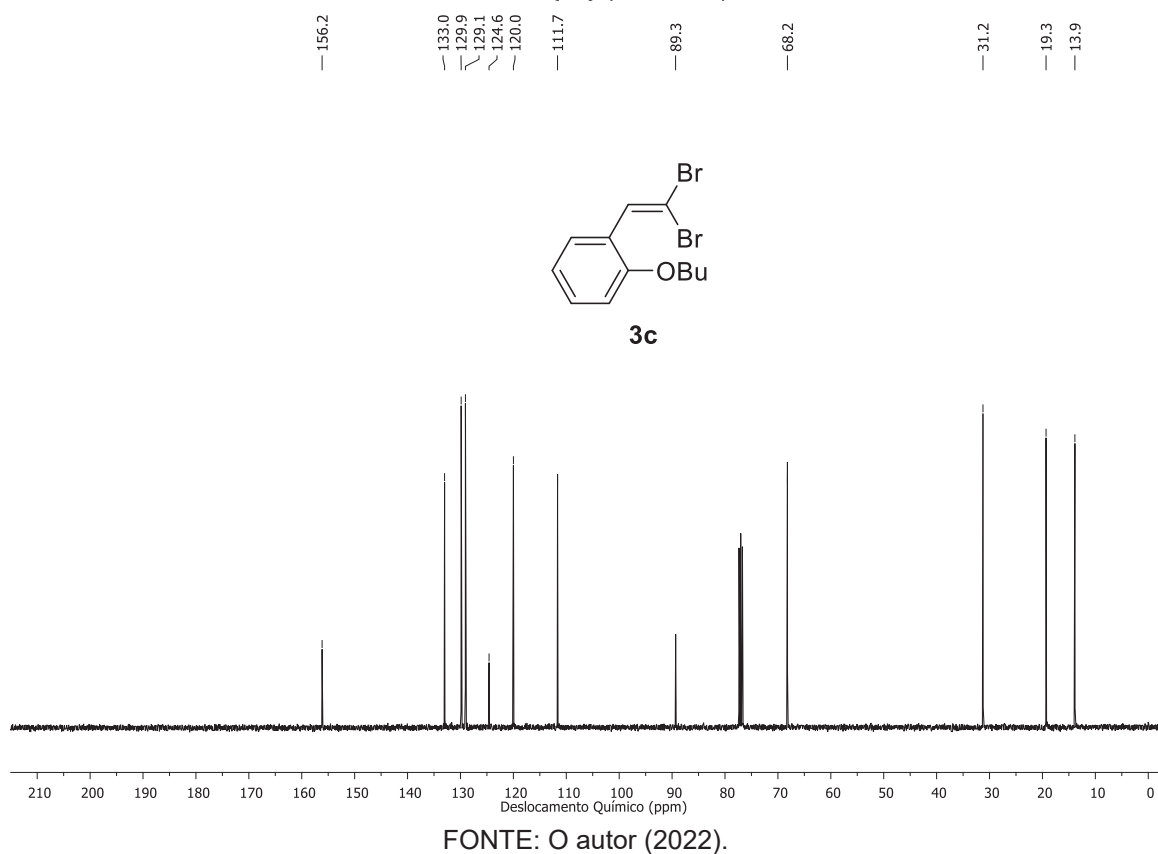
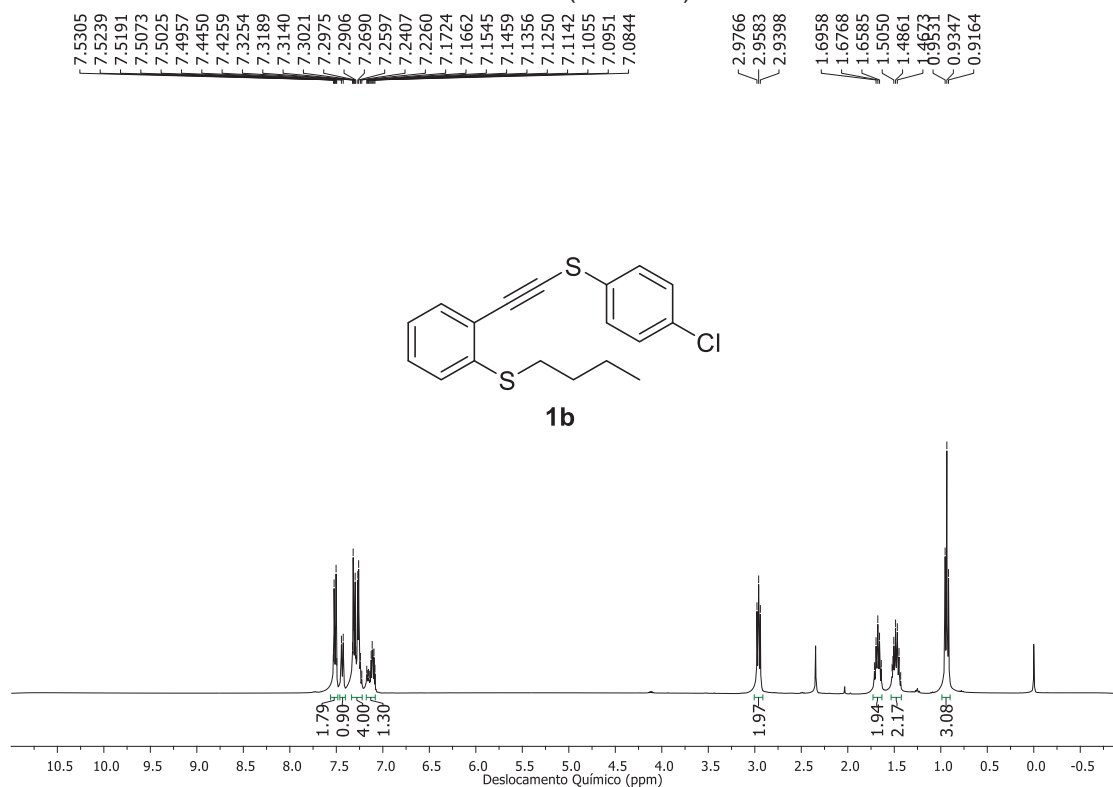
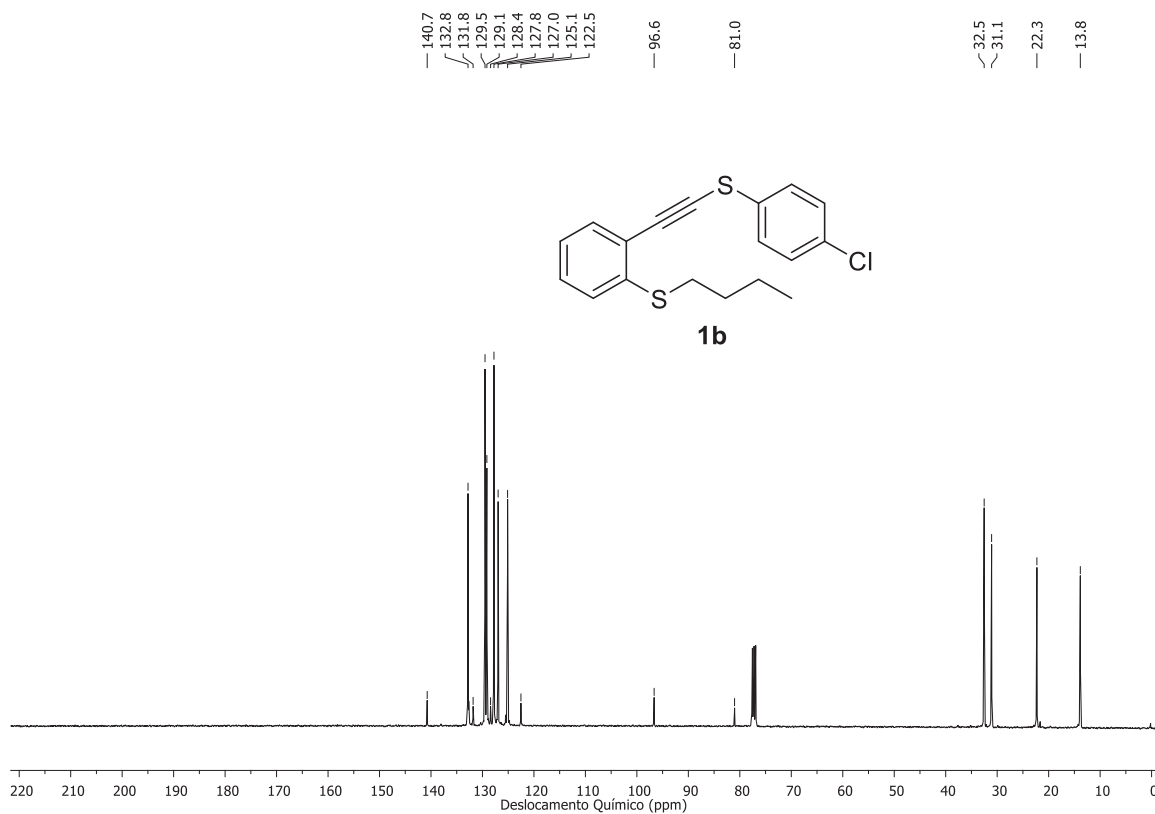


FIGURA 32: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1b**



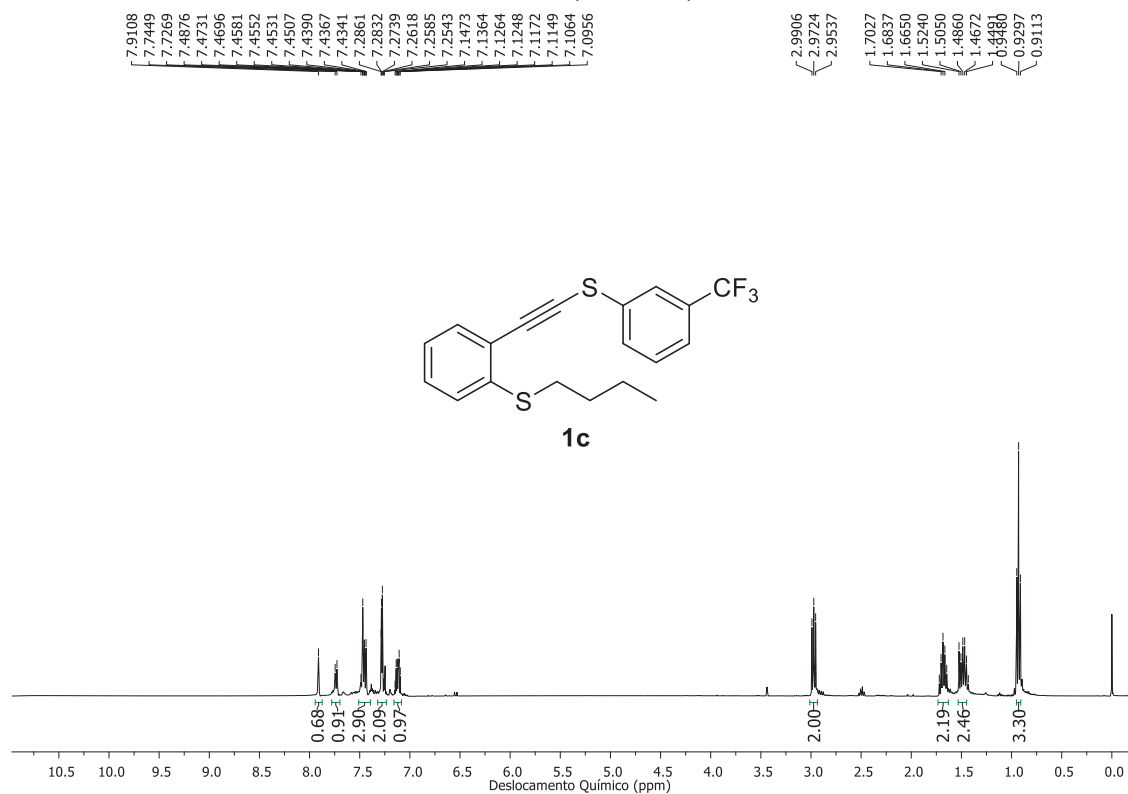
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 33: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1b**.



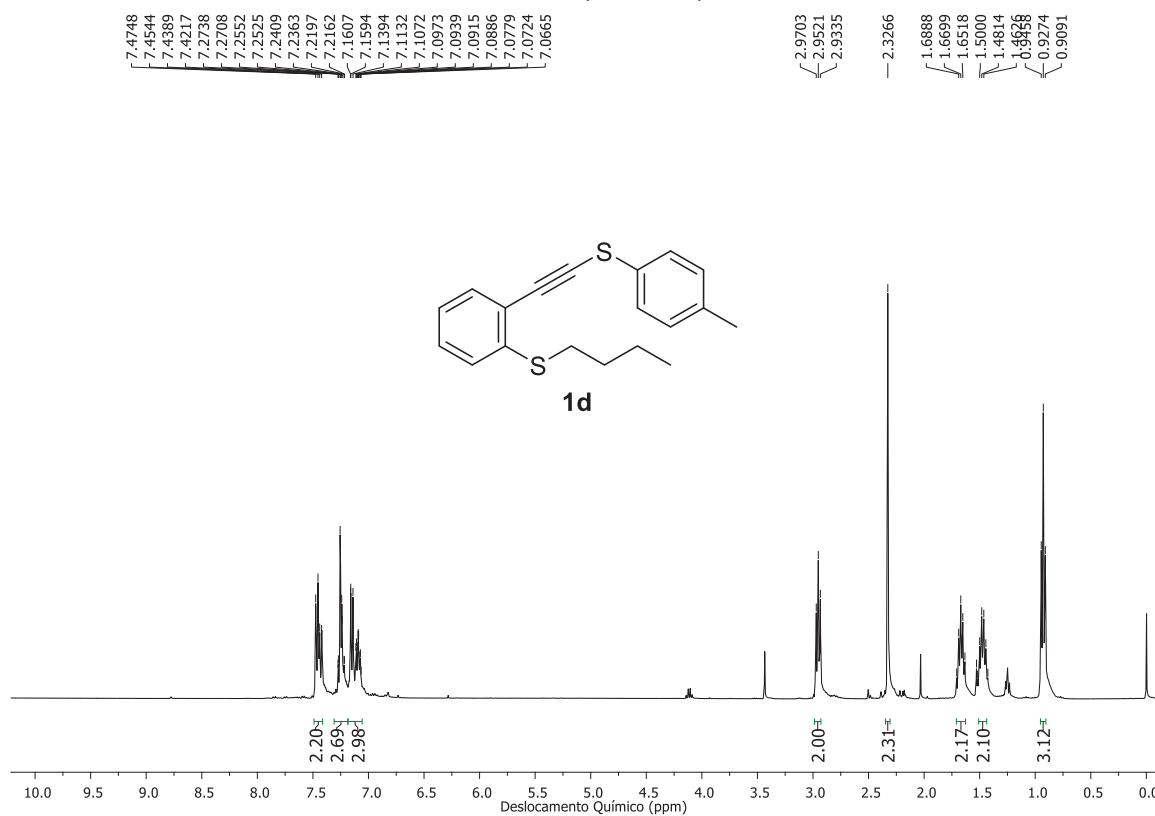
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 34: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1c**.



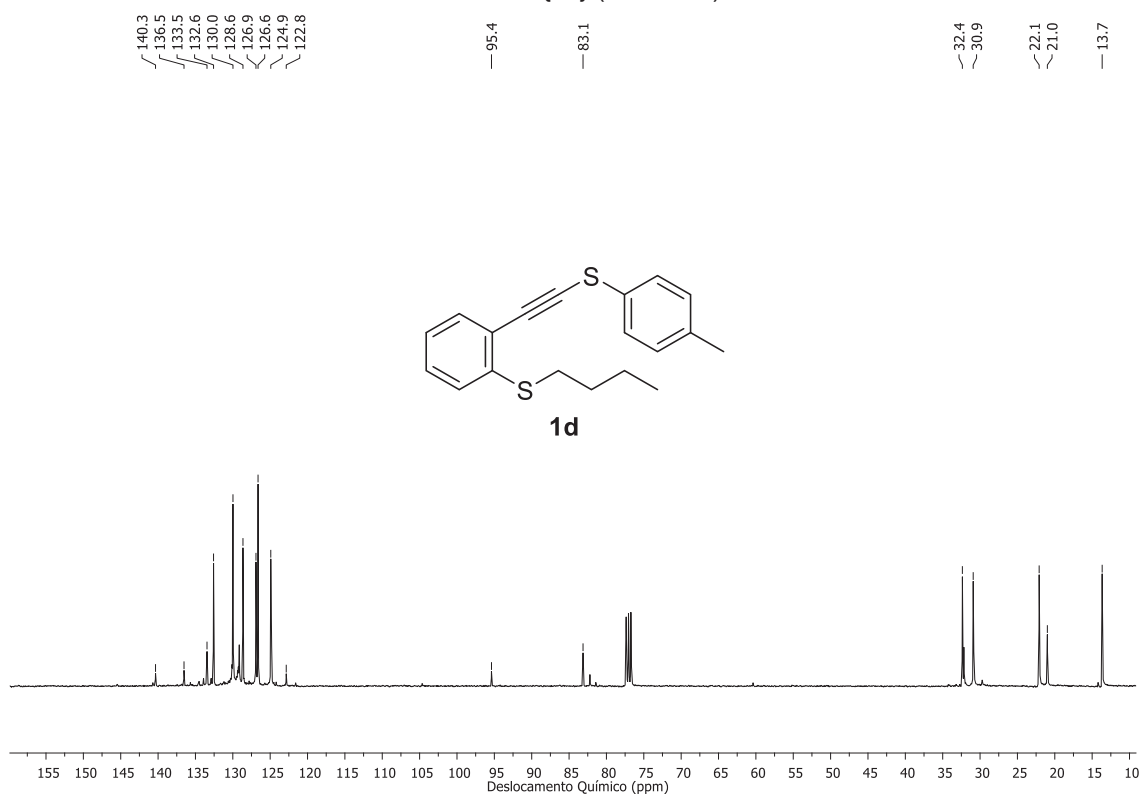
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 35: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1d**.



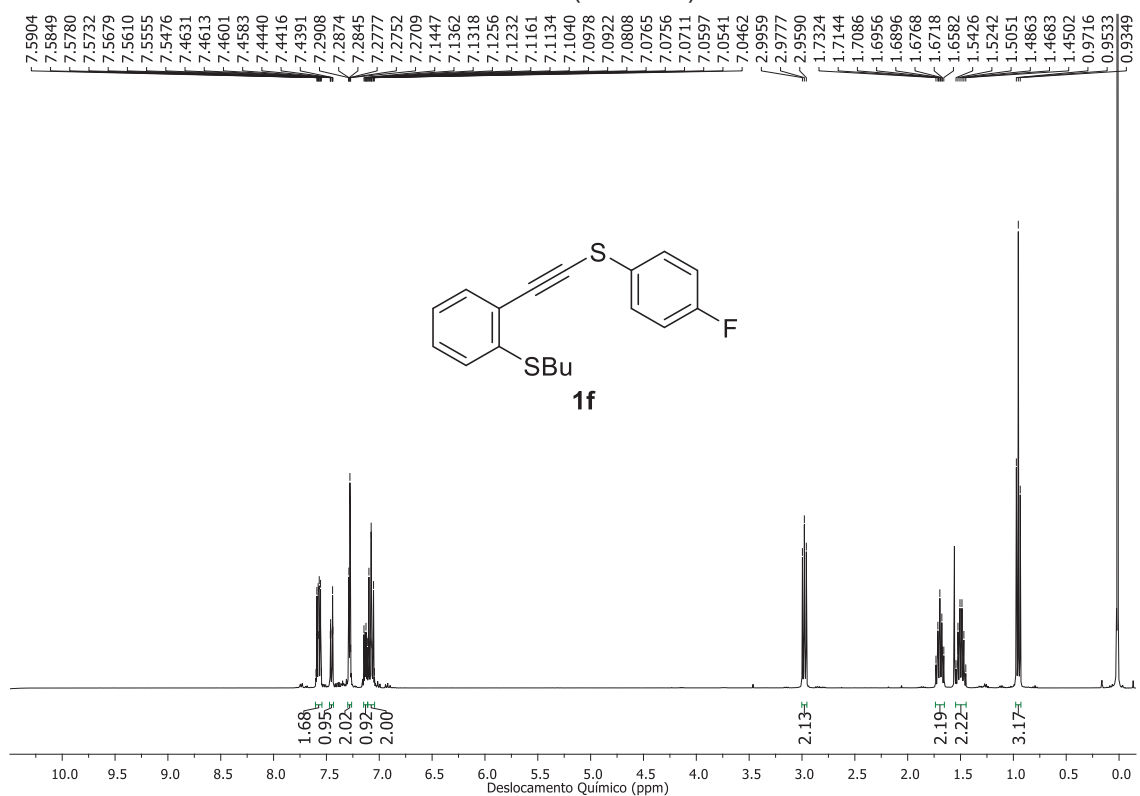
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 36: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1d**.



FONTE: O autor (2022).

FIGURA 37: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1f**.



FONTE: O autor (2022).

FIGURA 38: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1f**.

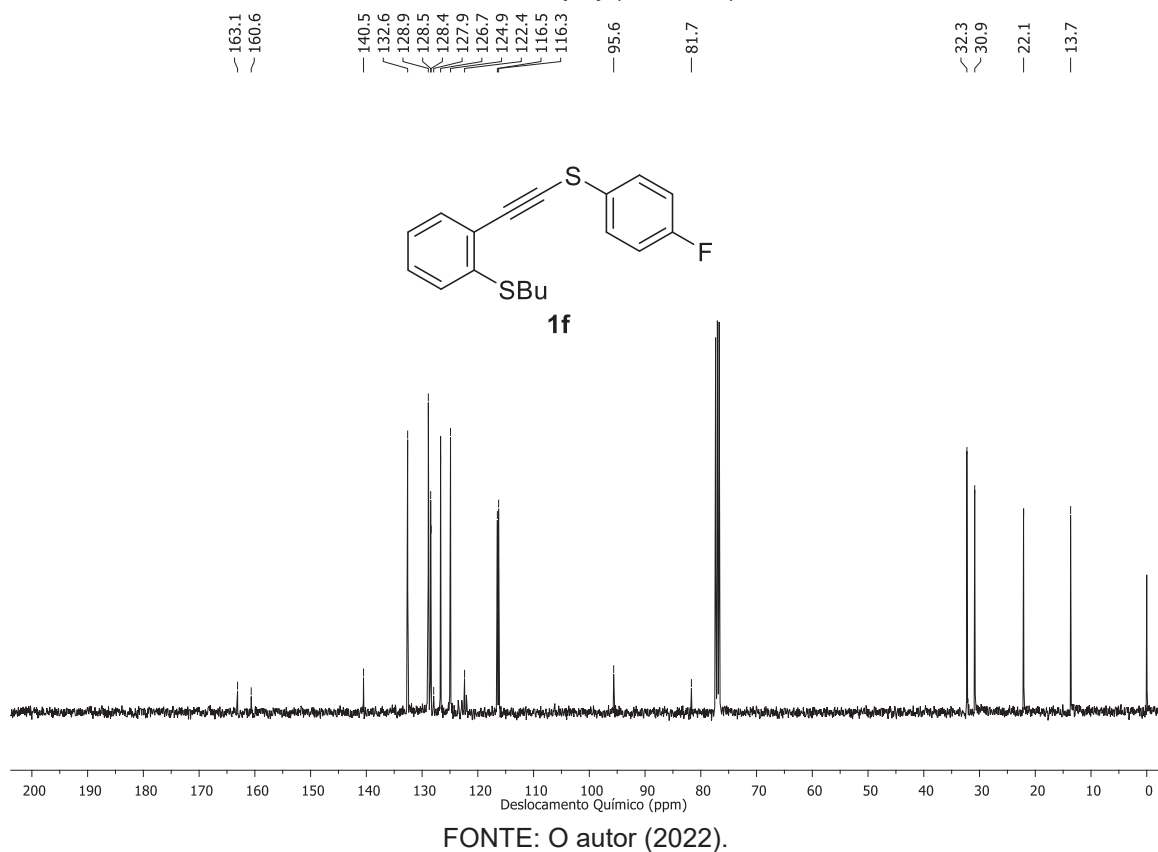


FIGURA 39: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1g**.

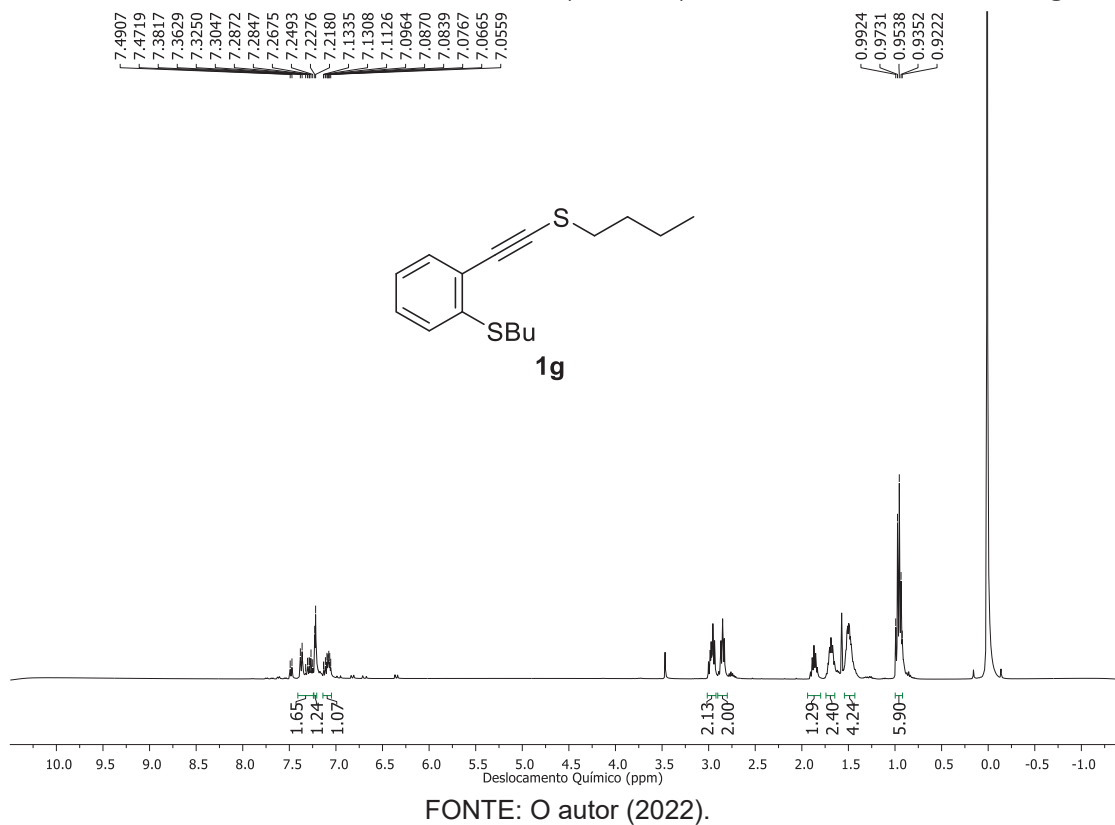


FIGURA 40: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1g**.

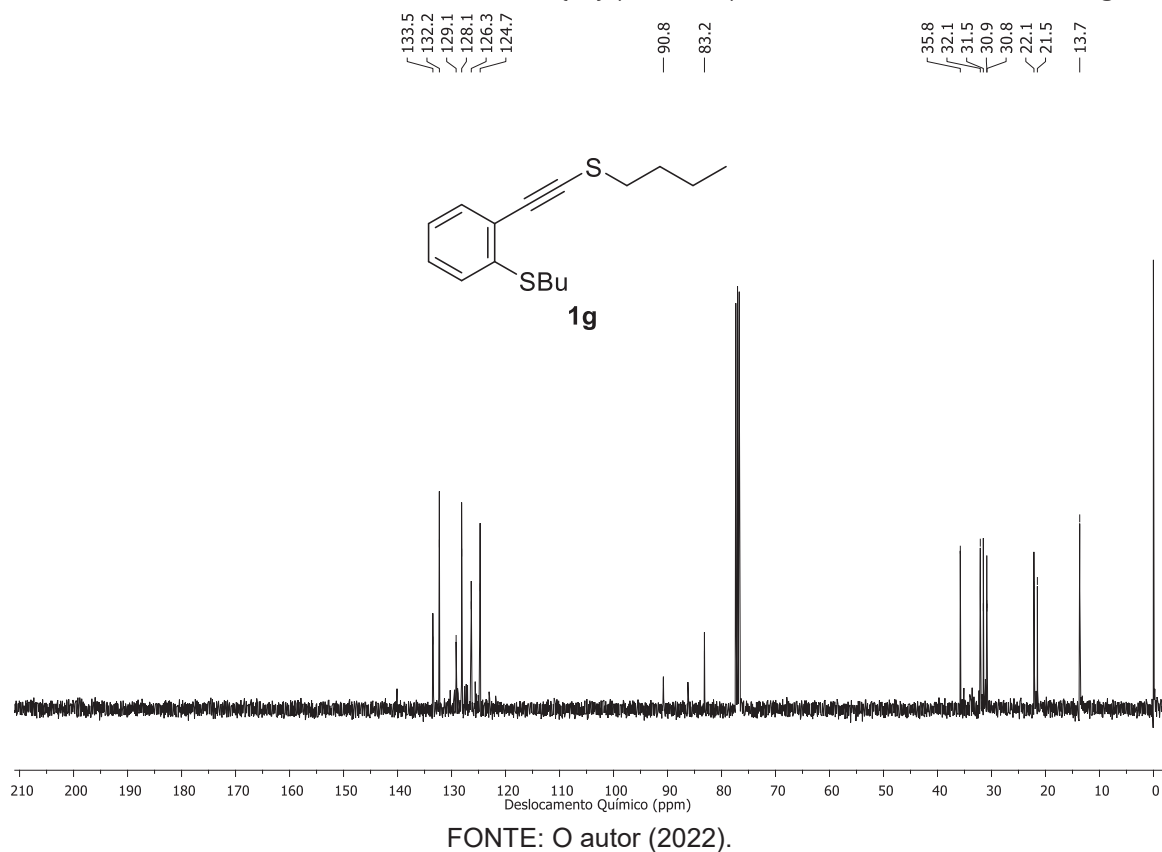


FIGURA 41: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1h**.

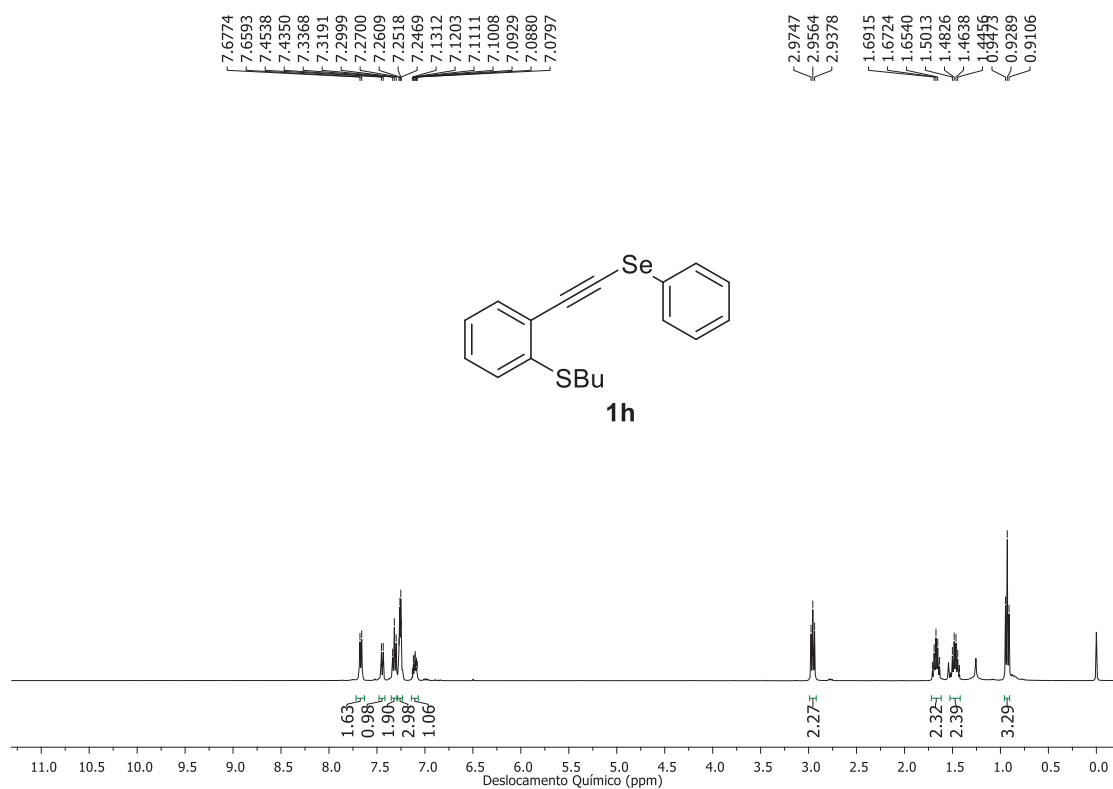
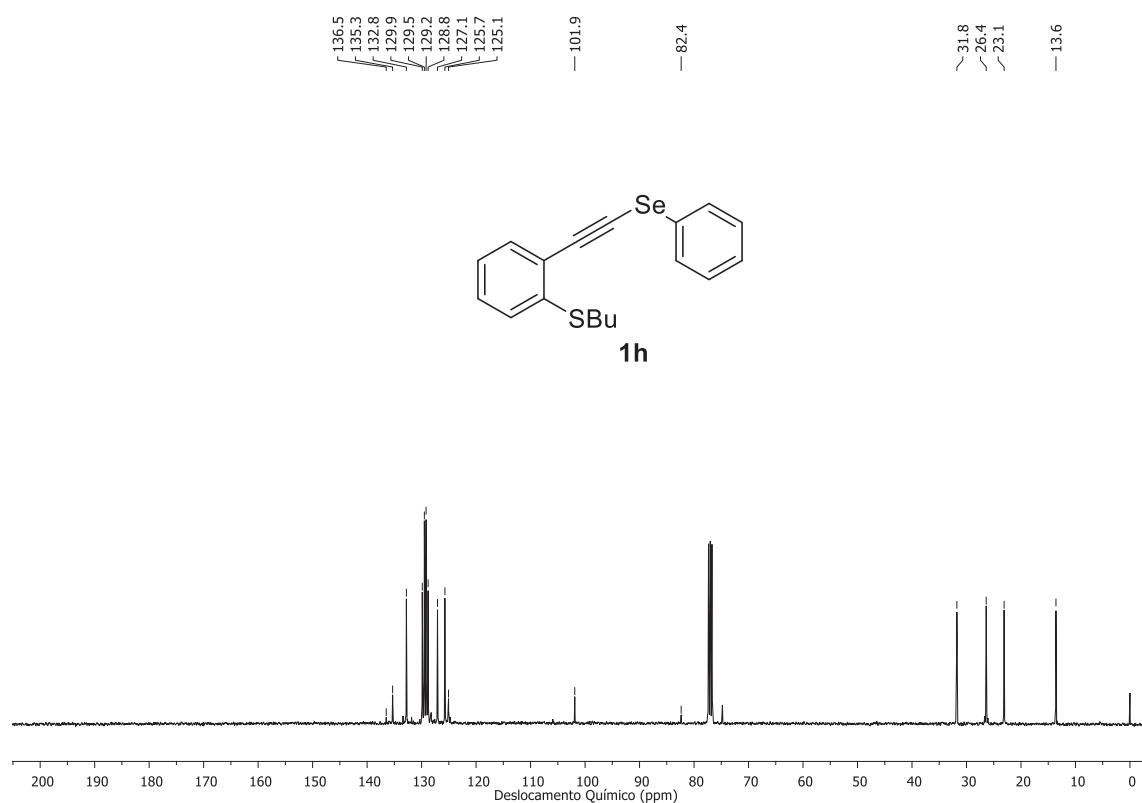
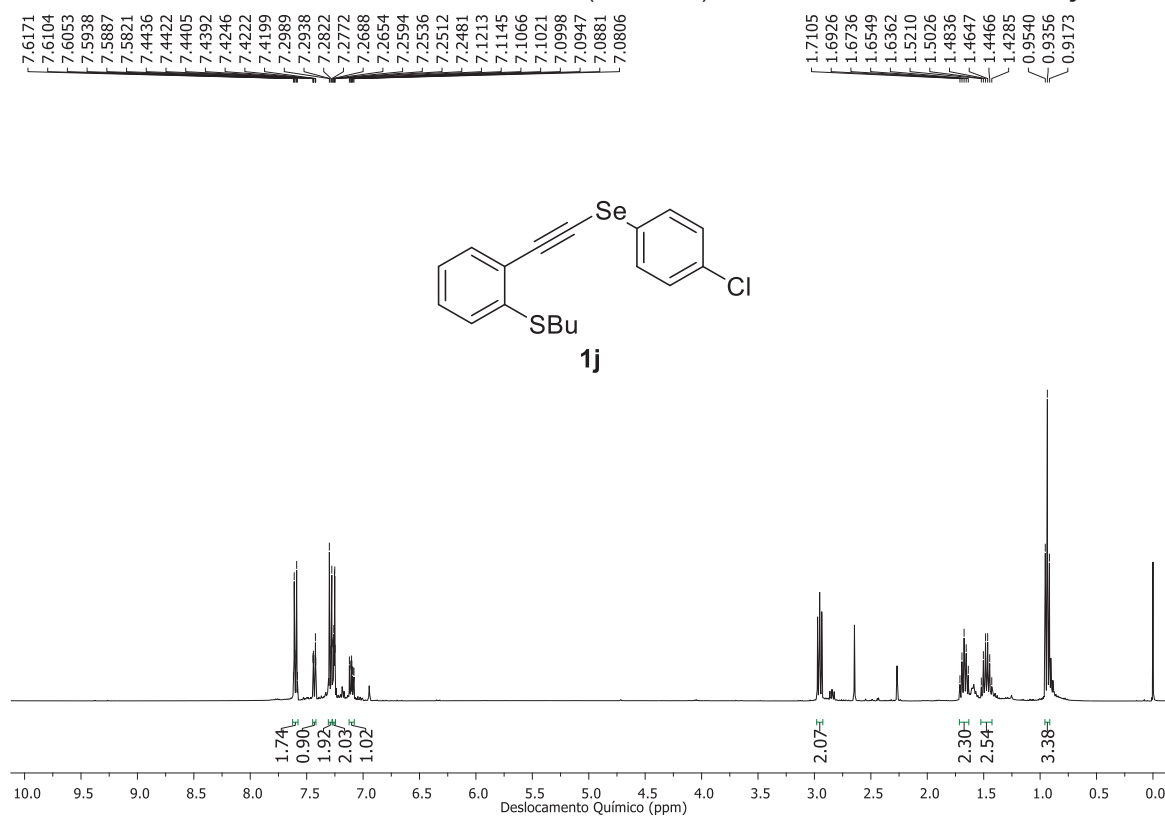


FIGURA 42: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1h**.



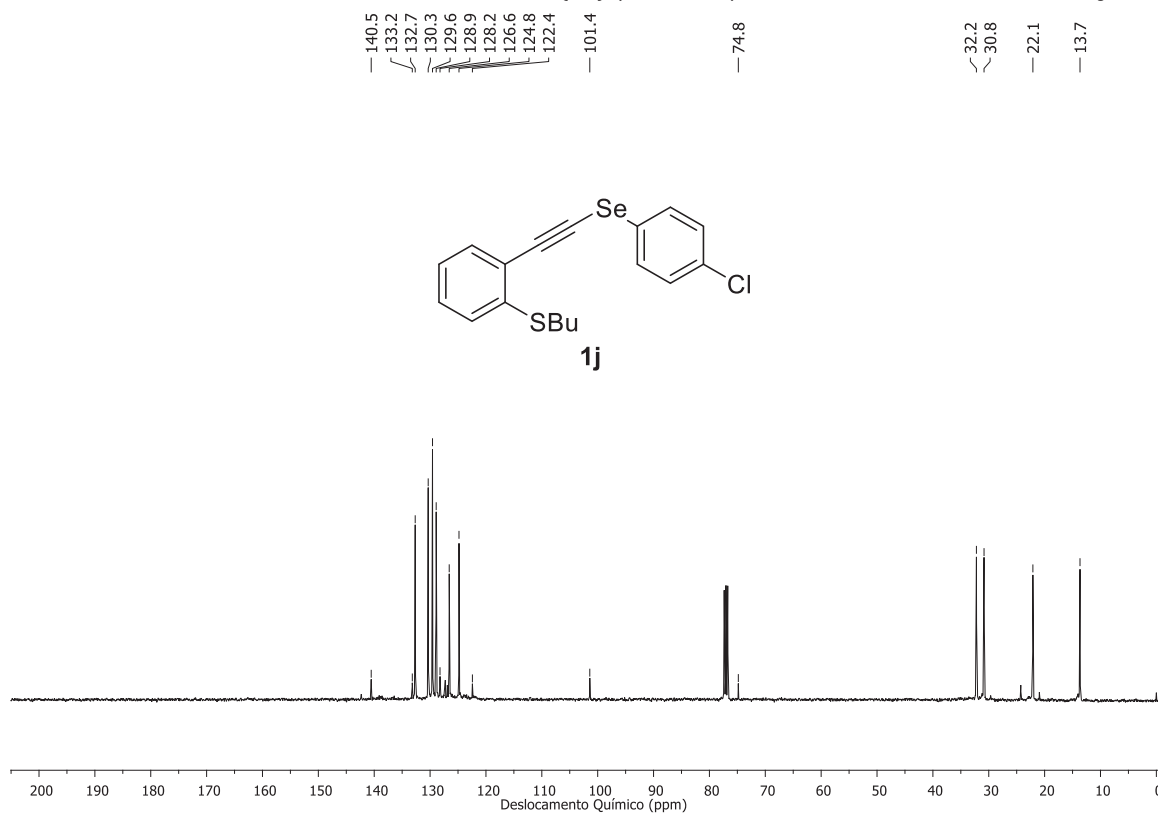
FONTE: O autor (2022)

FIGURA 43: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1j**.



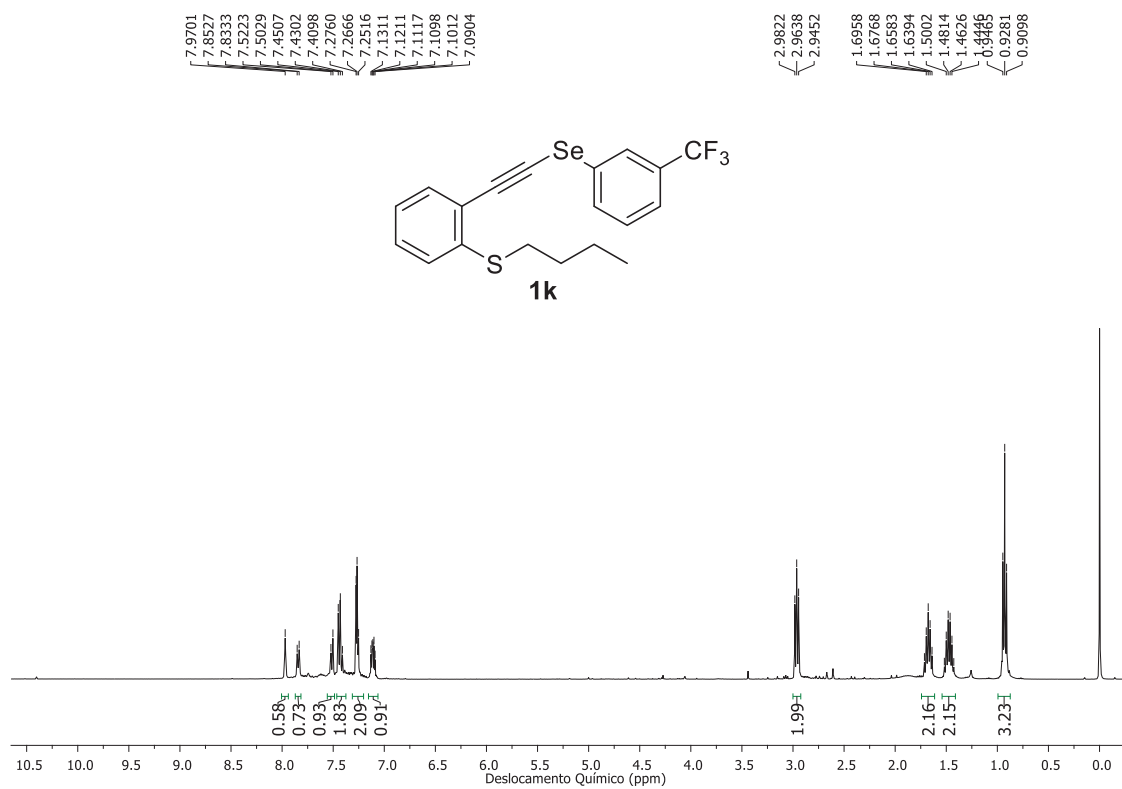
FONTE: O autor (2022)

FIGURA 44: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1j**.



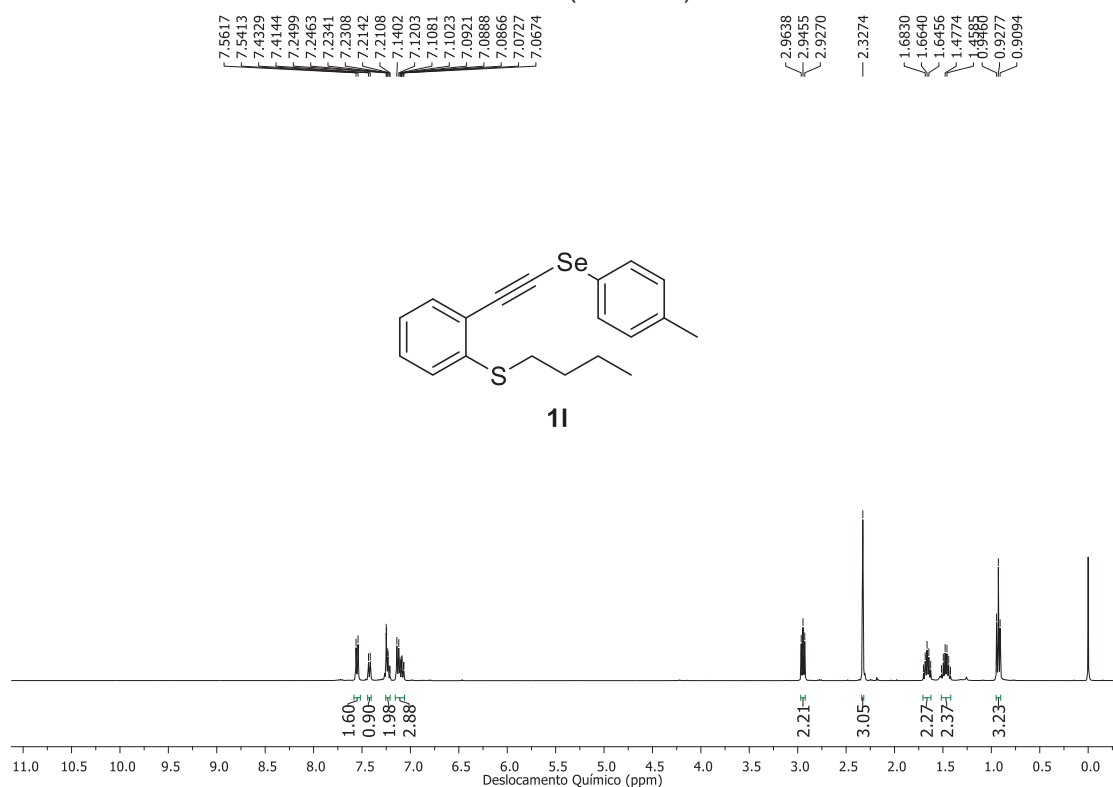
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 45: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1k**.



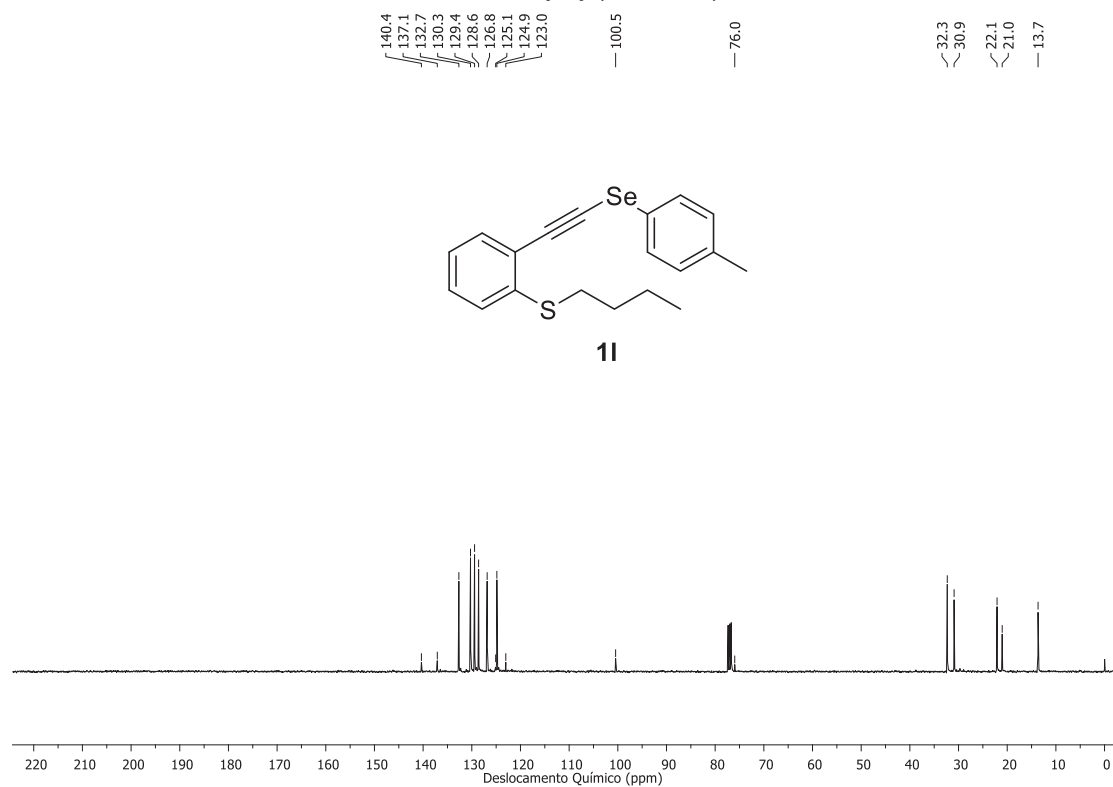
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 46: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **11**.



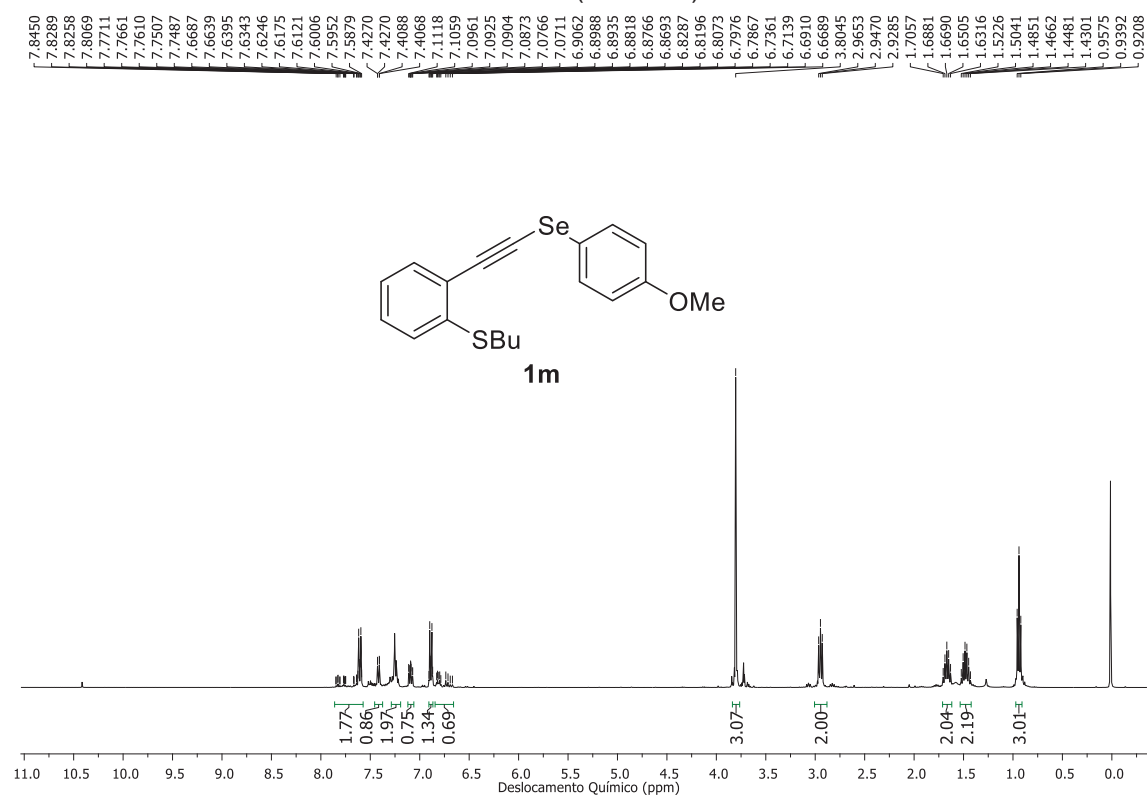
FONTE: O Autor (2022).

FIGURA 47: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **11**.



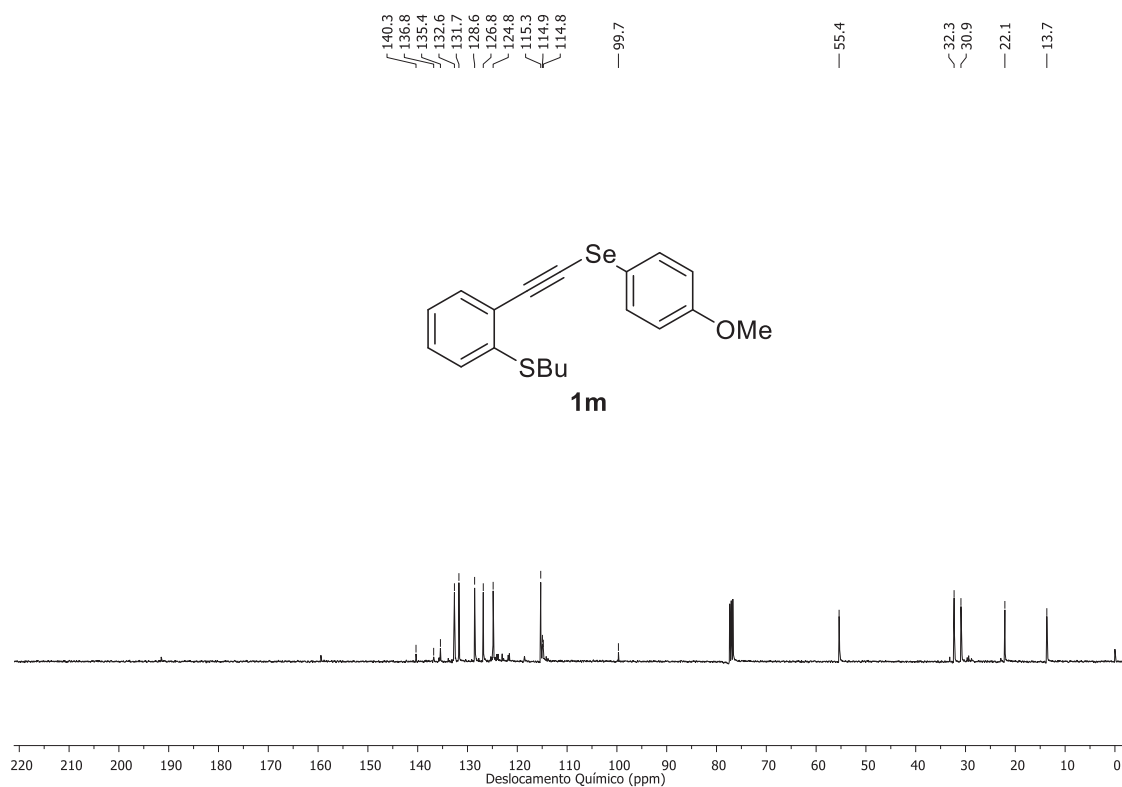
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 48: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1m**.



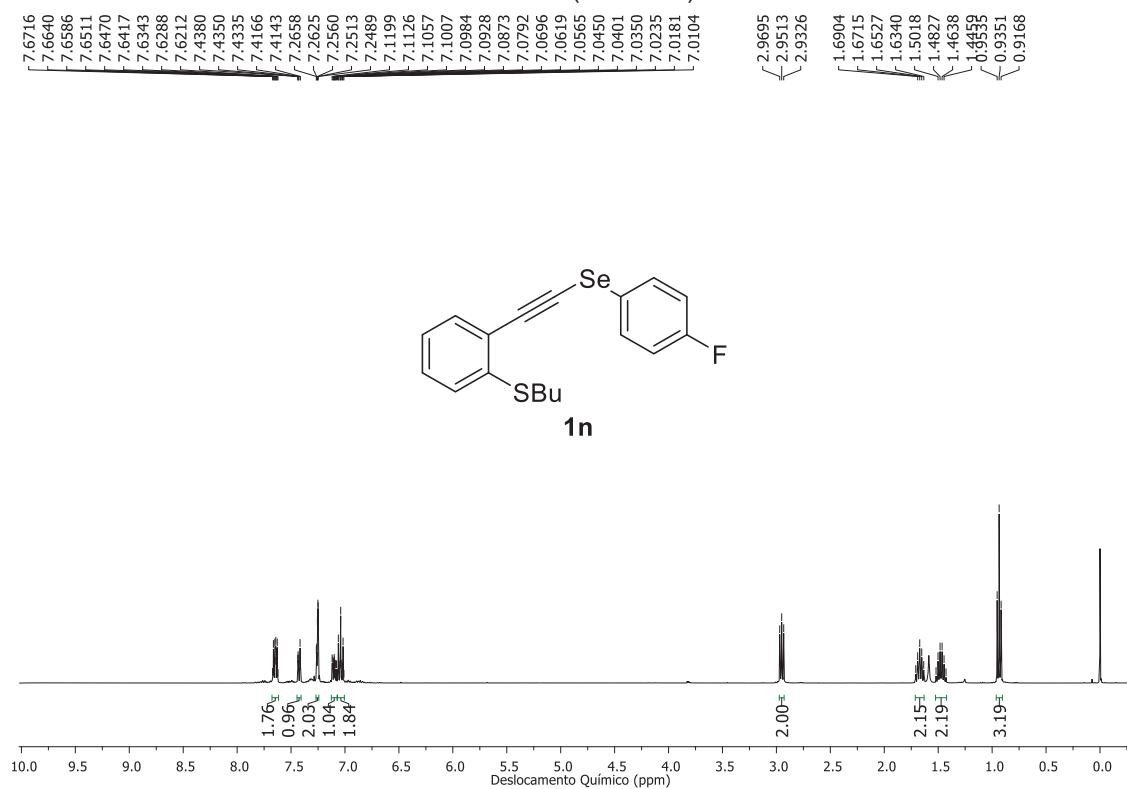
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 49: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1m**.



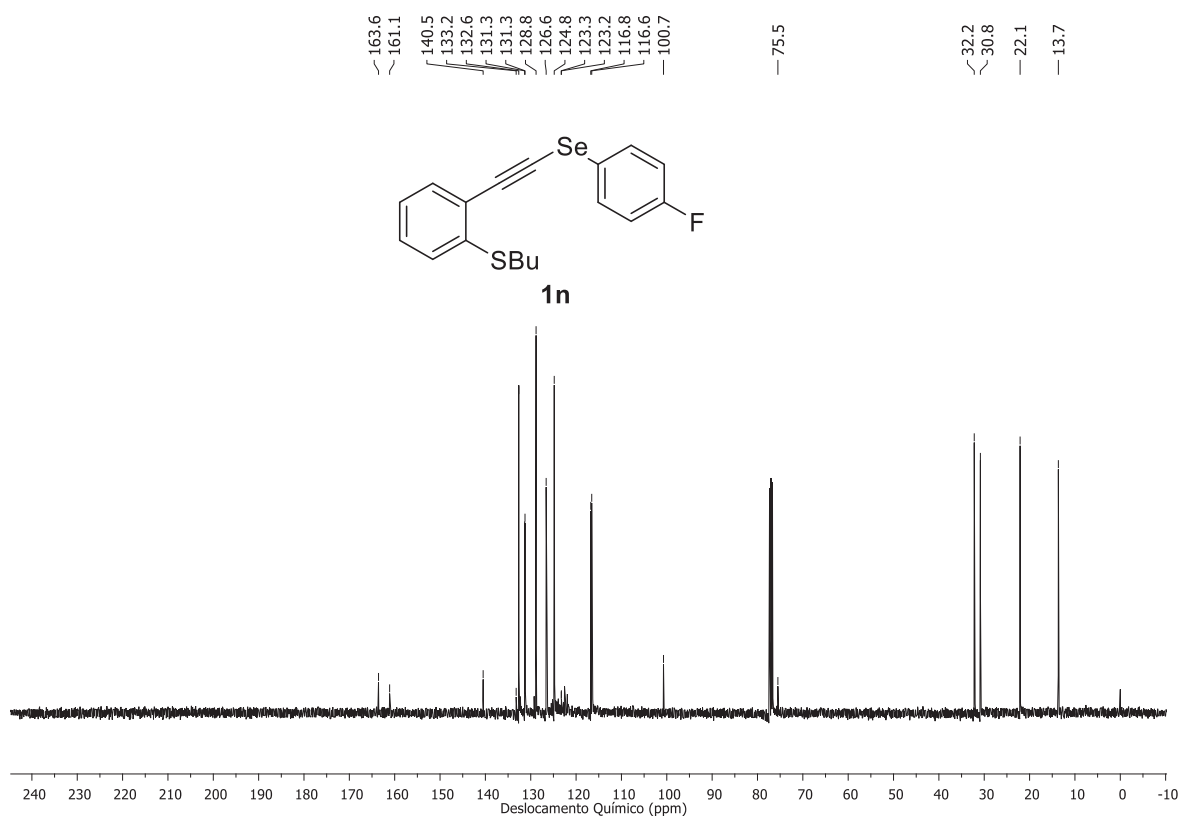
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 50: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1n**.



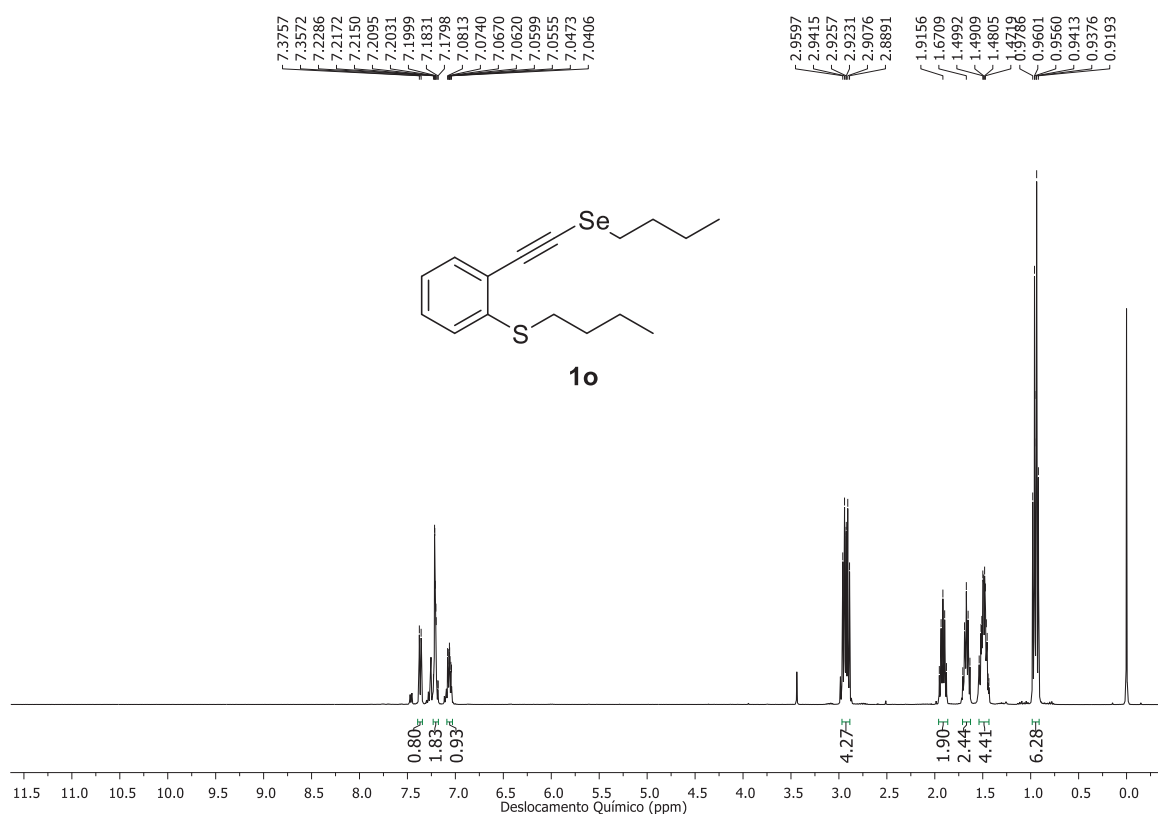
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 51: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1n**.



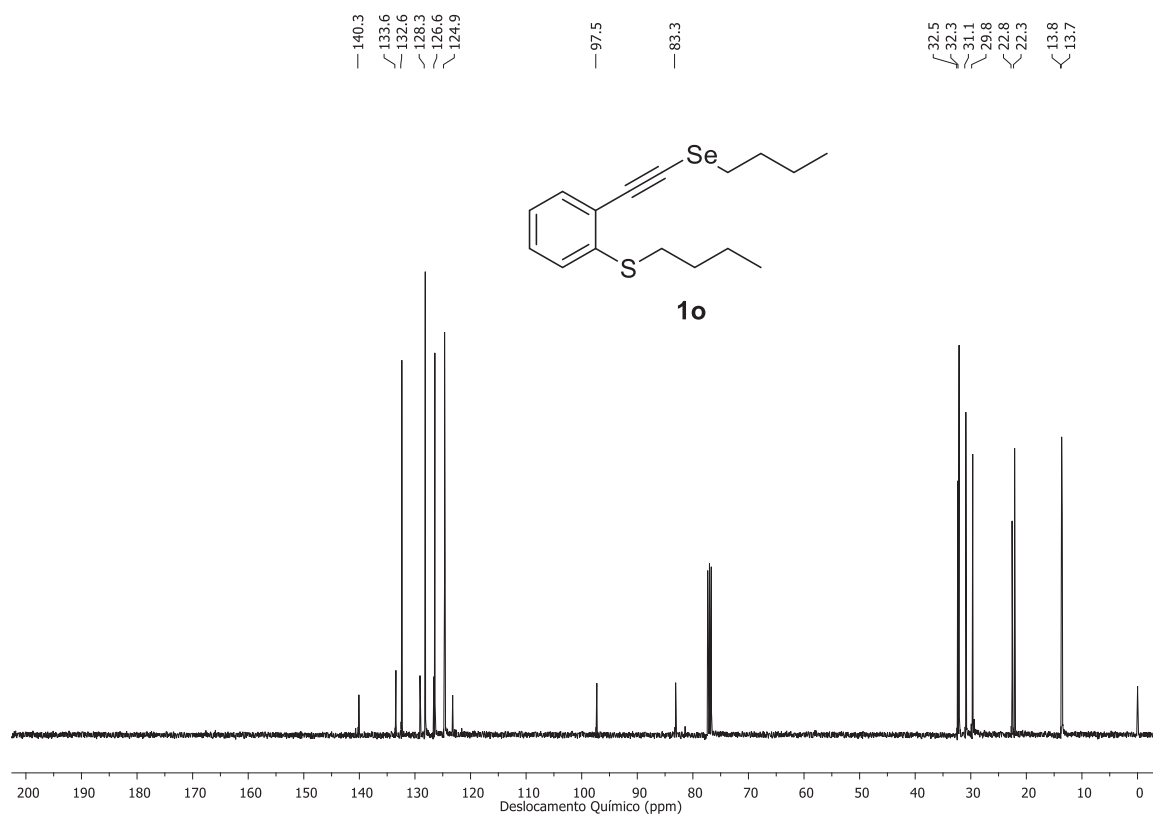
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 52: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1o**.



FONTE: O autor (2022).

FIGURA 53: ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1o**.



FONTE: O autor (2022).

FIGURA 54: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1p**.

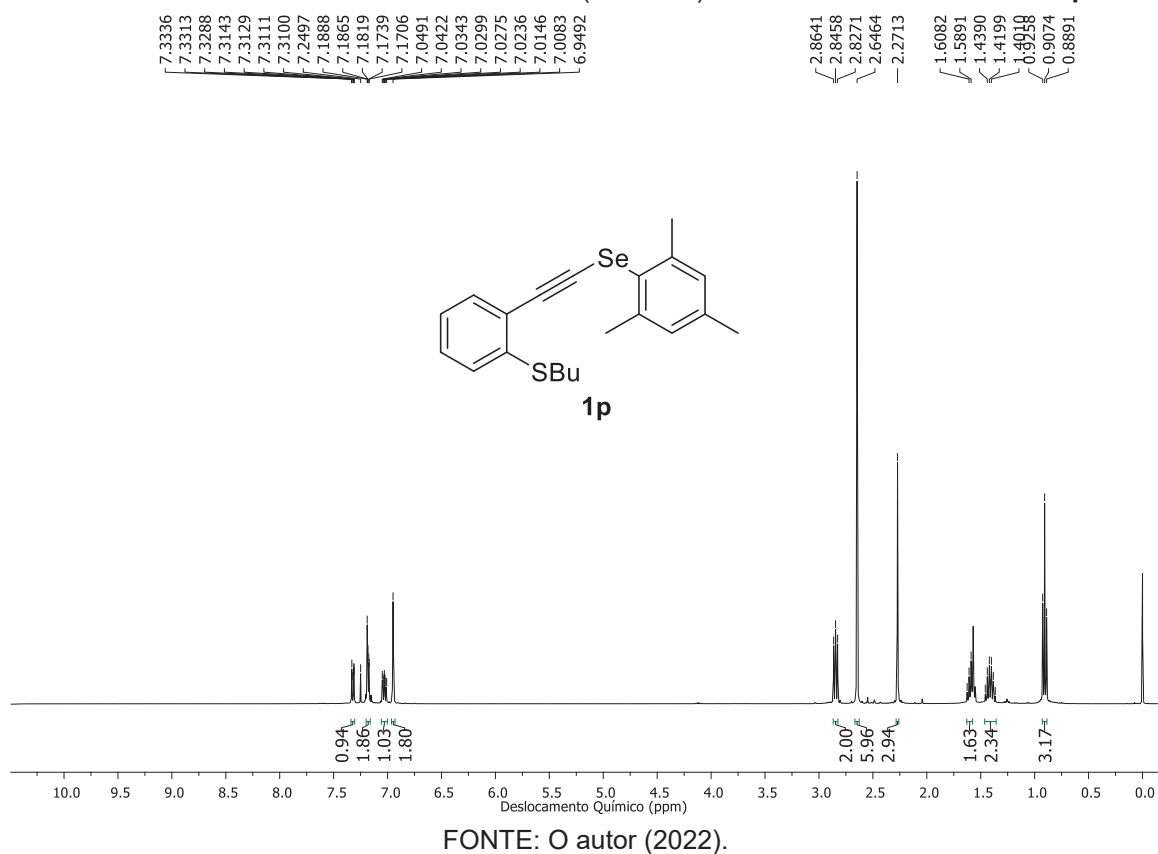


FIGURA 55: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1p**.

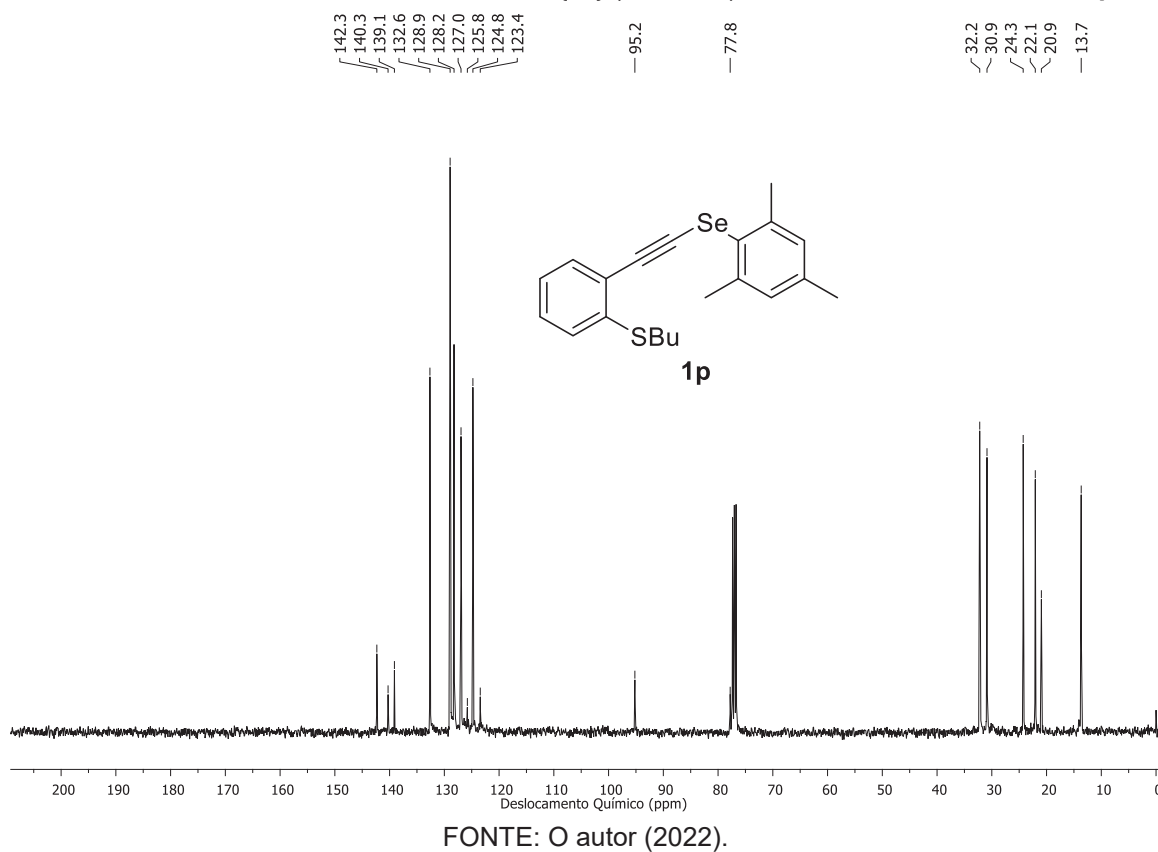
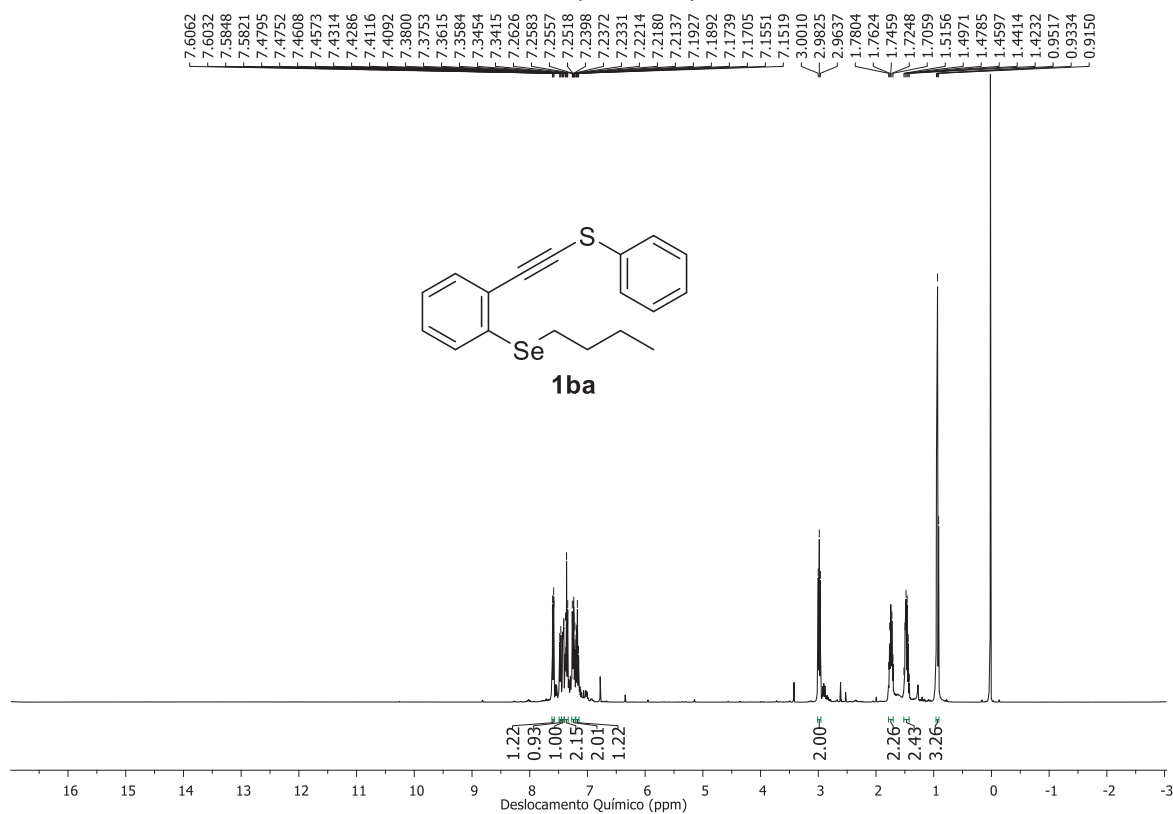
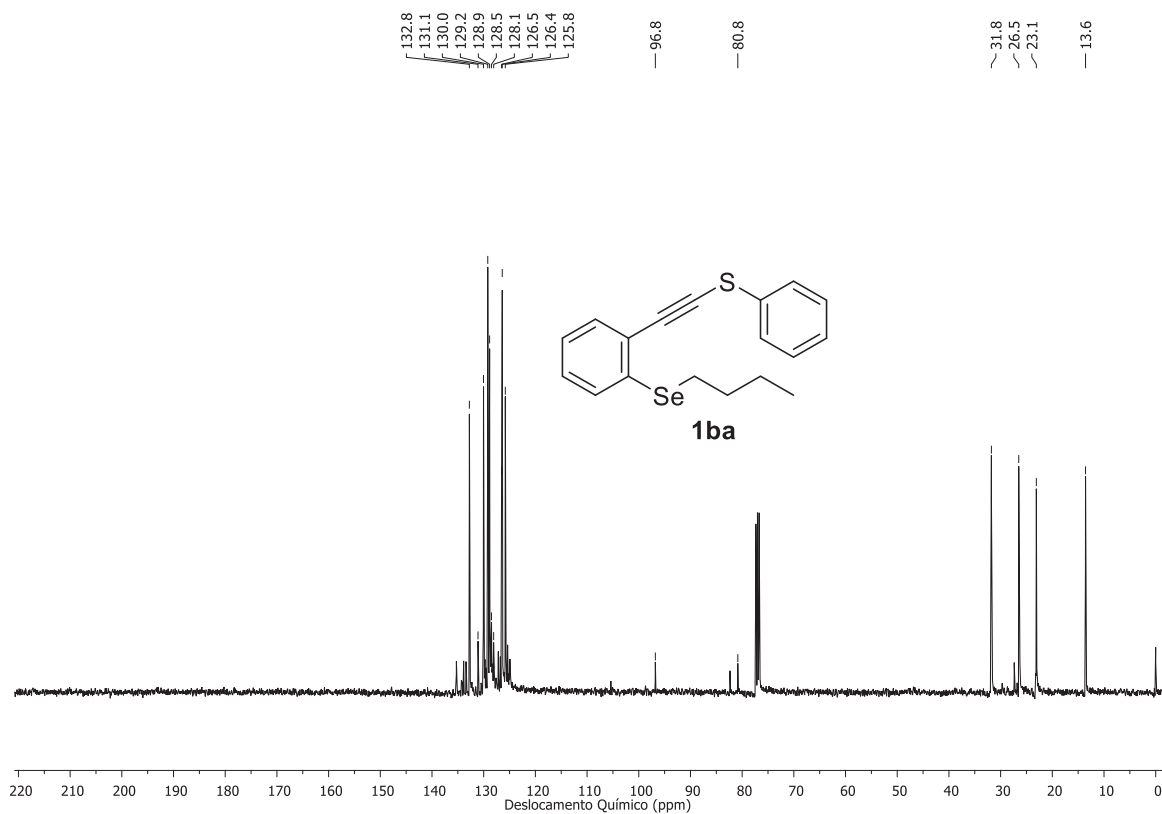


FIGURA 56: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1ba**.



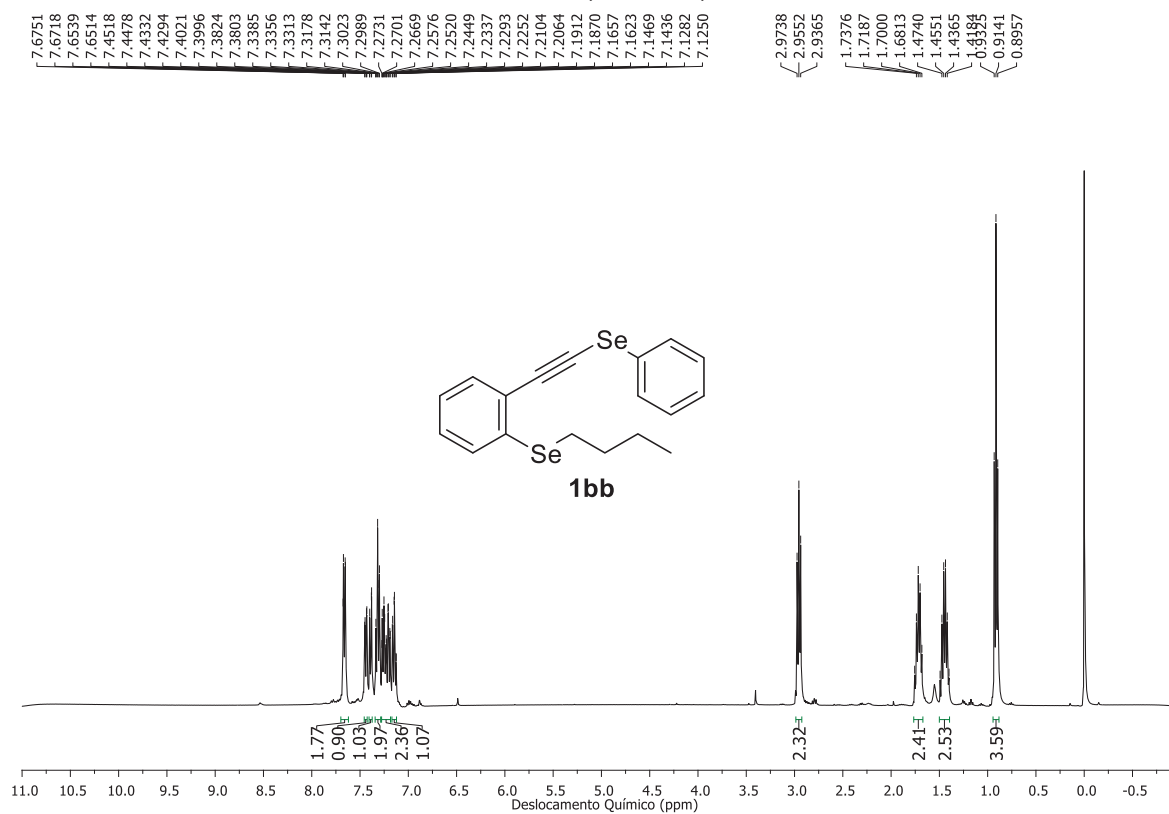
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 57: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1ba**.



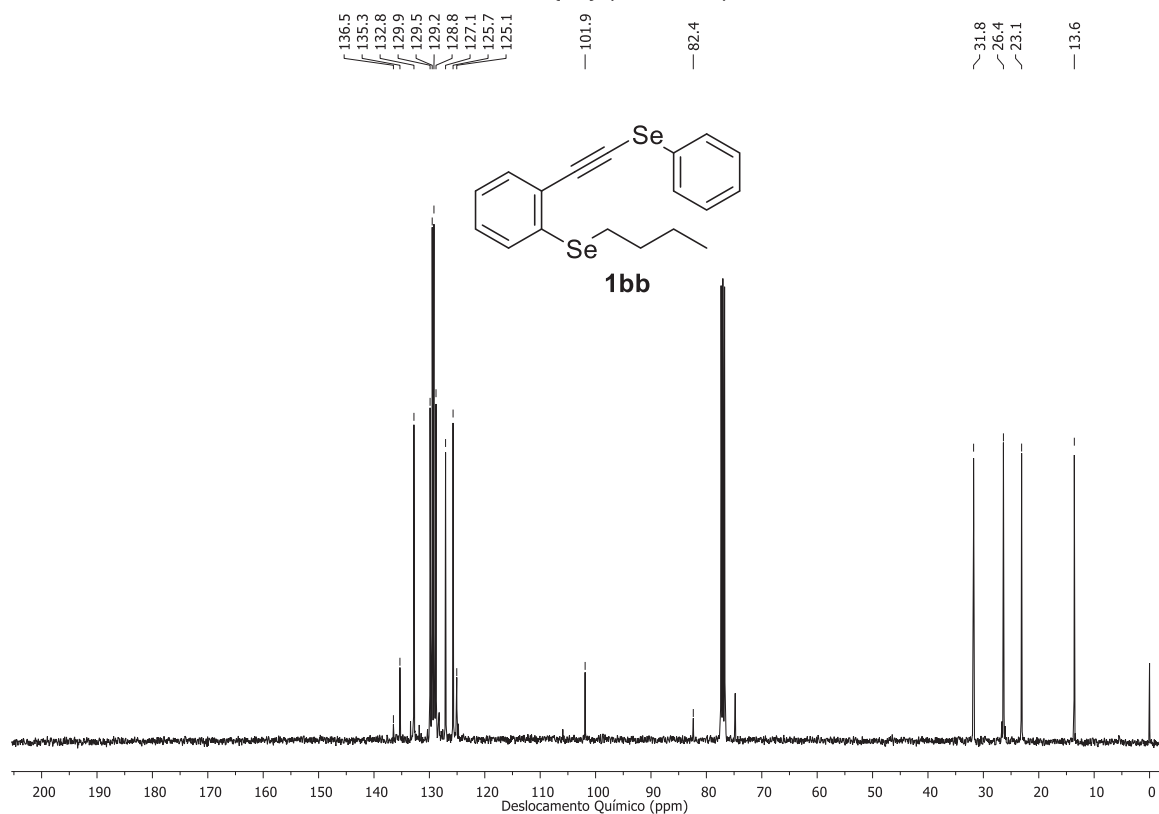
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 58: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1bb**.



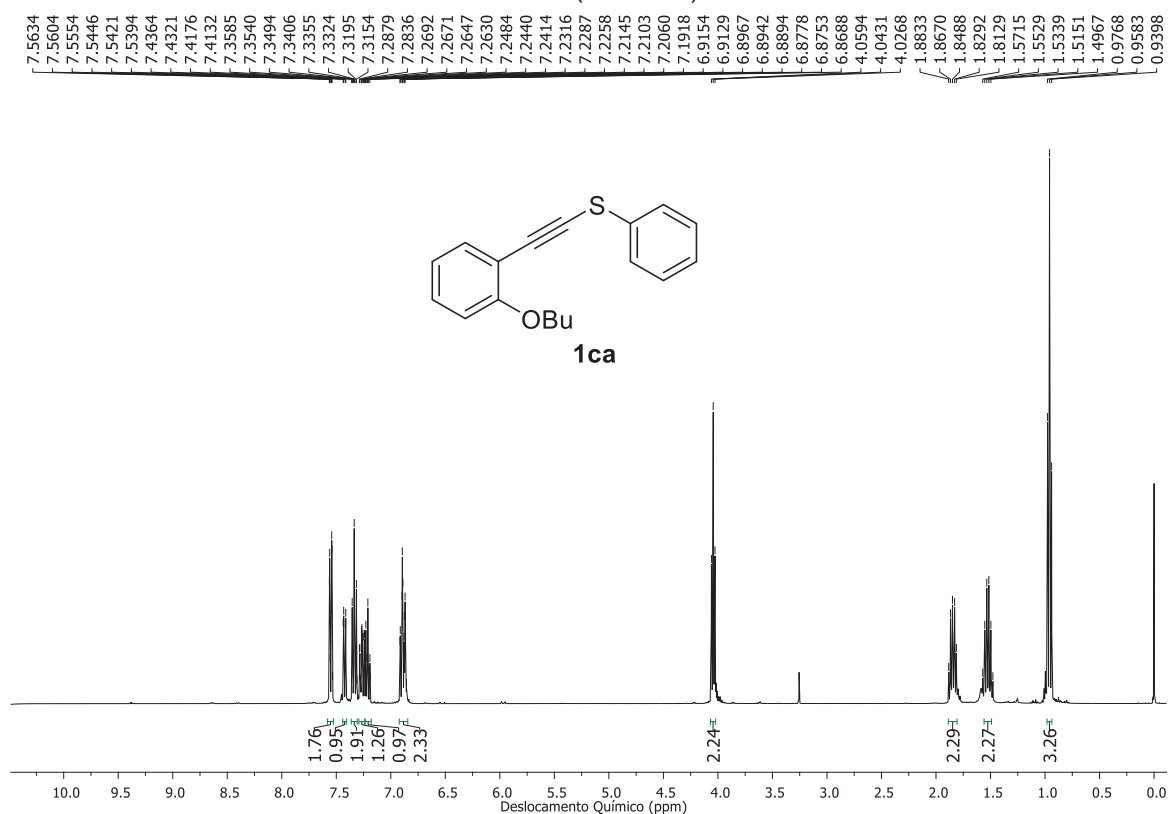
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 59: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1bb**.



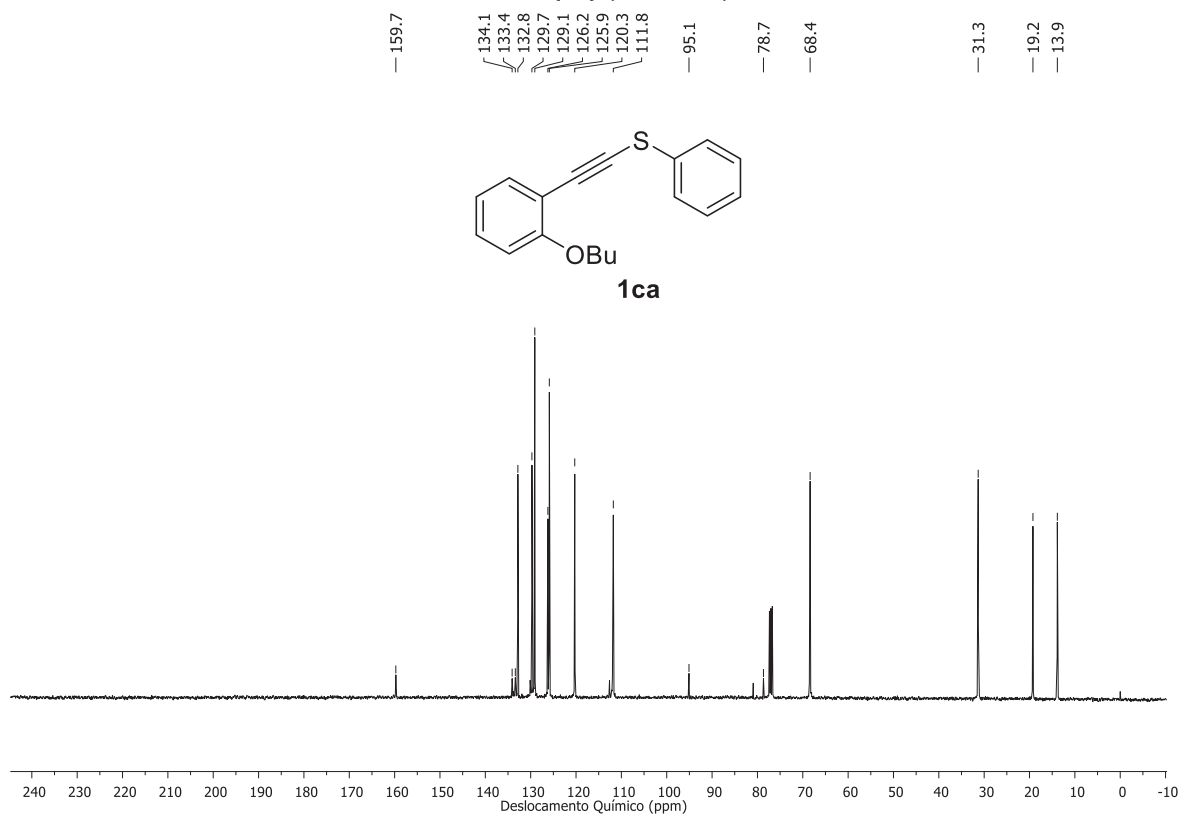
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 60: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1ca**.



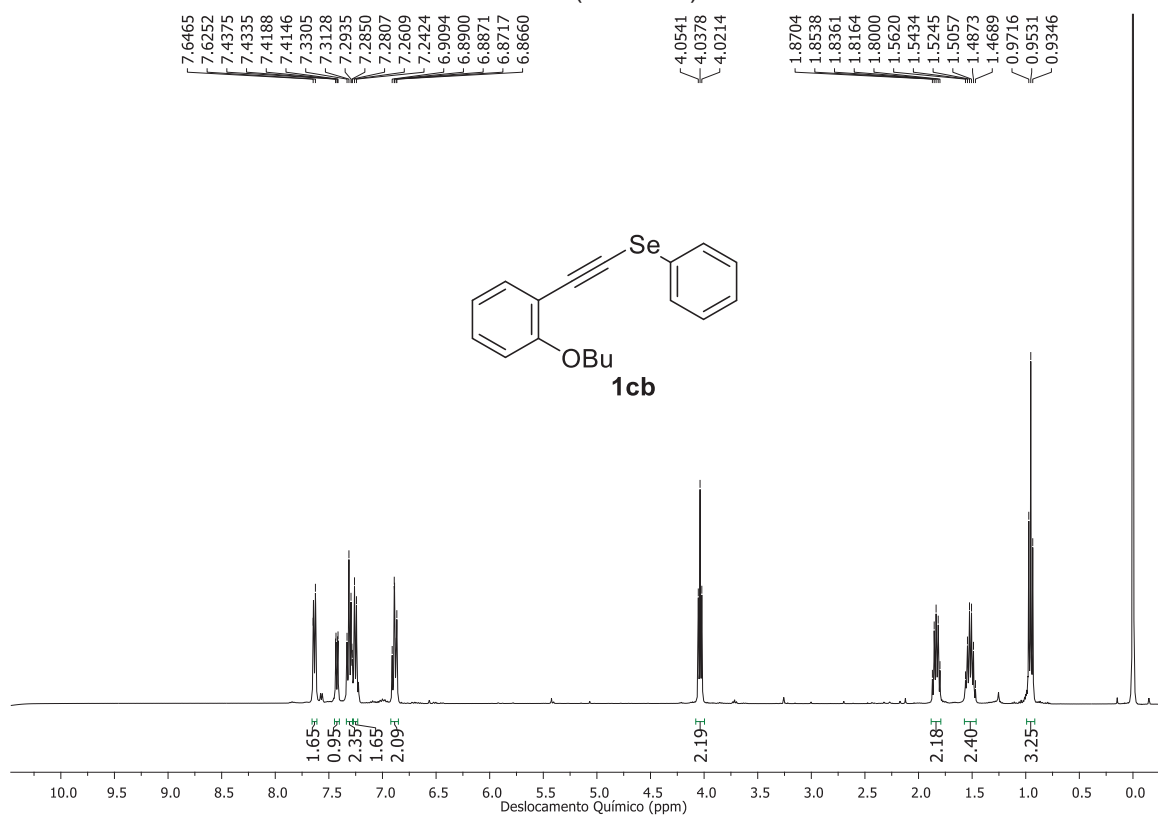
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 61: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1ca**.



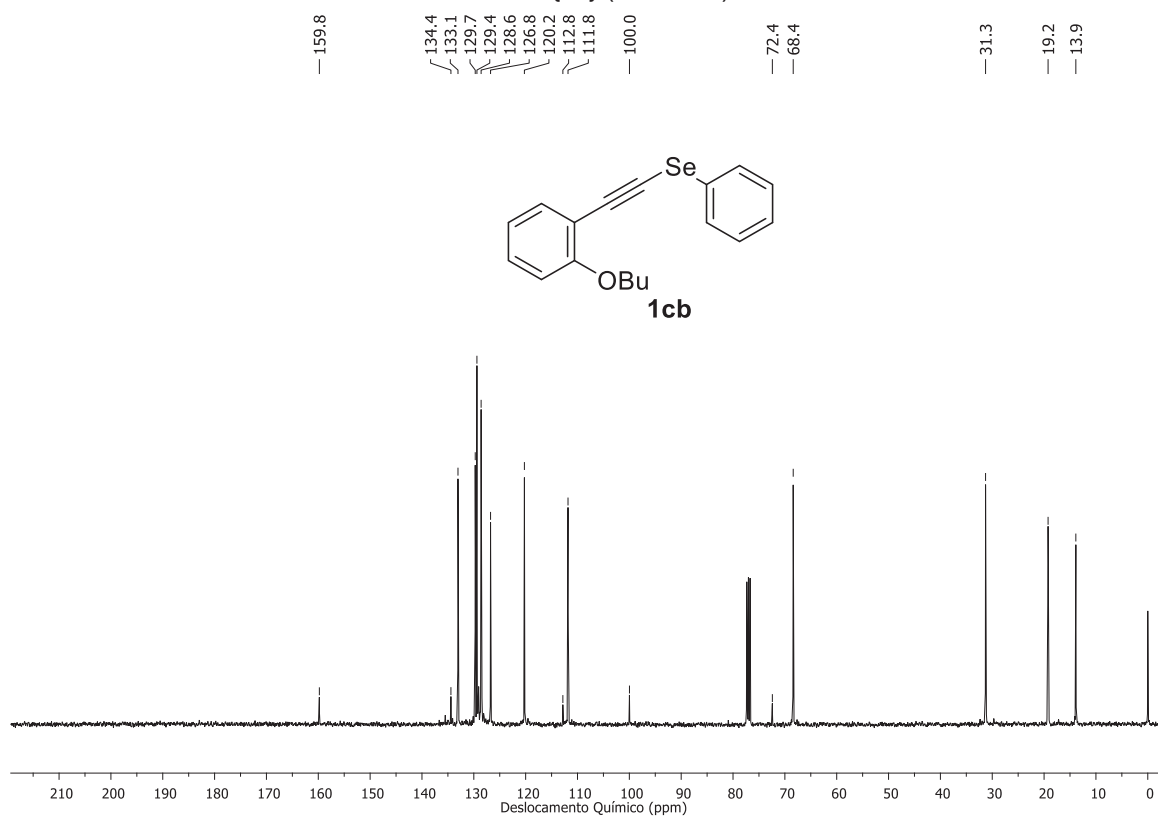
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 62: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1cb**.



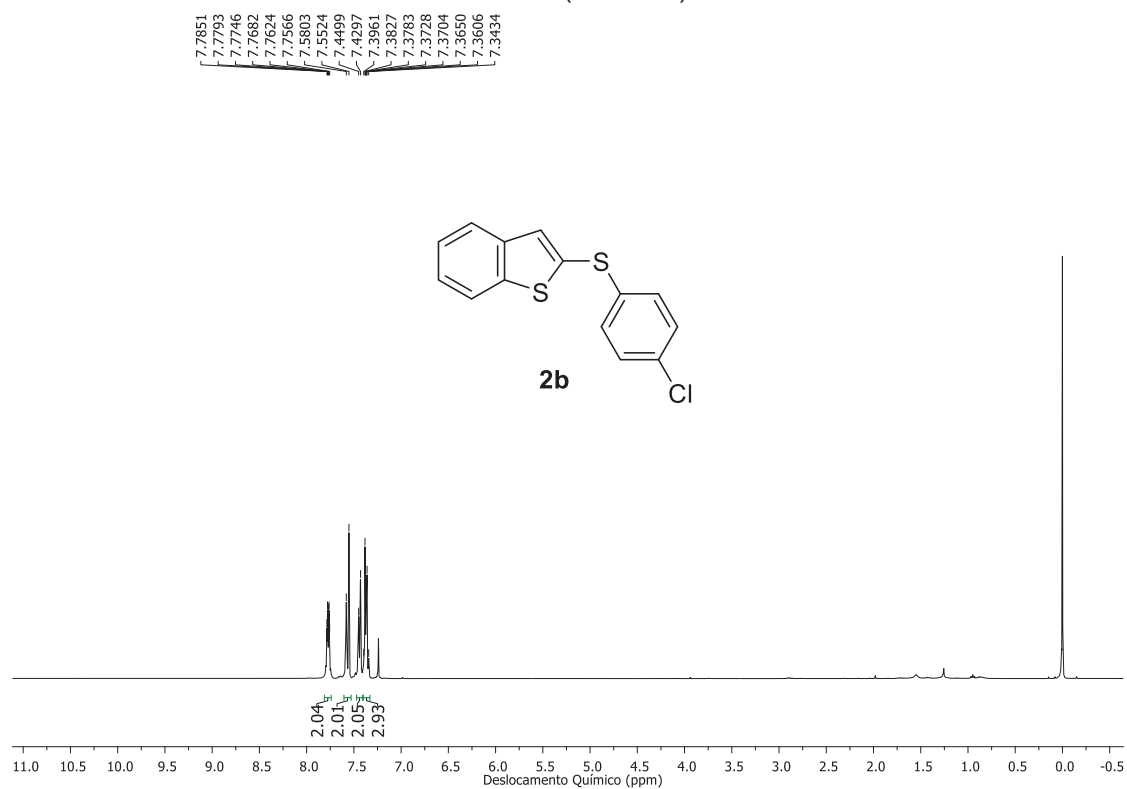
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 63: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **1cb**.



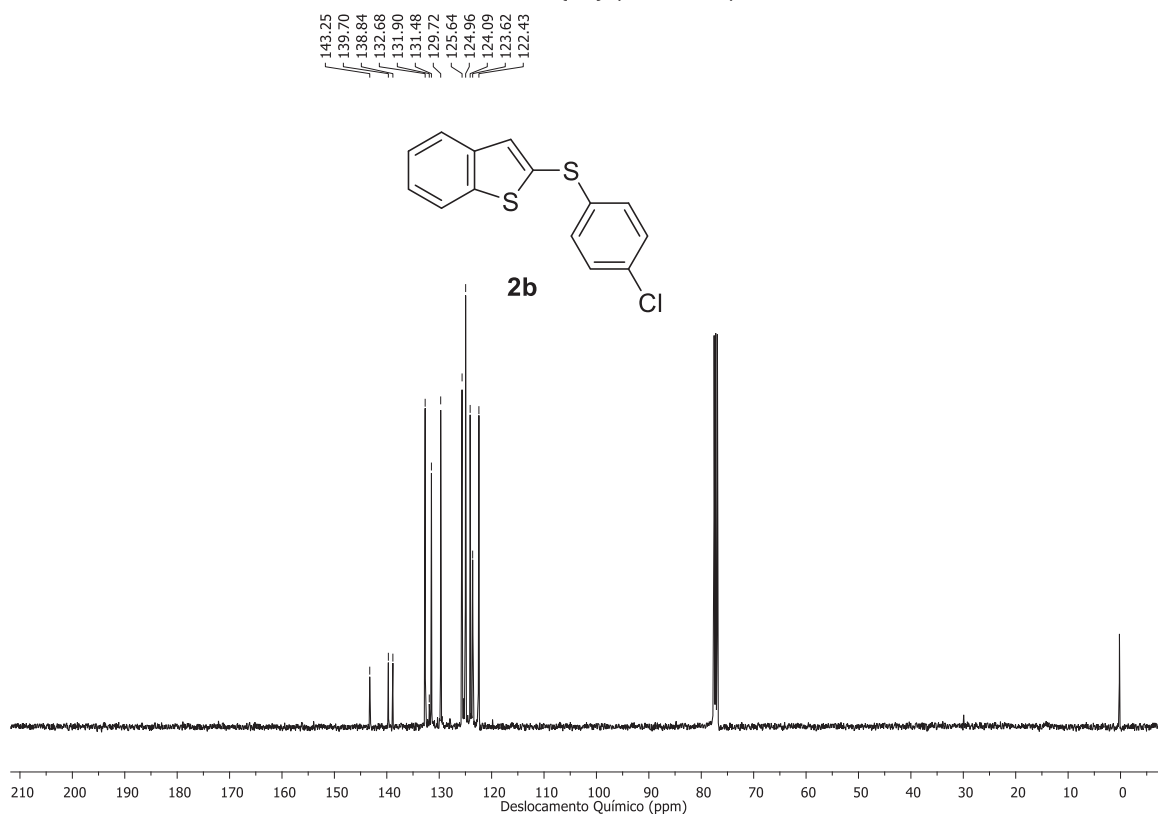
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 64: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2b**.



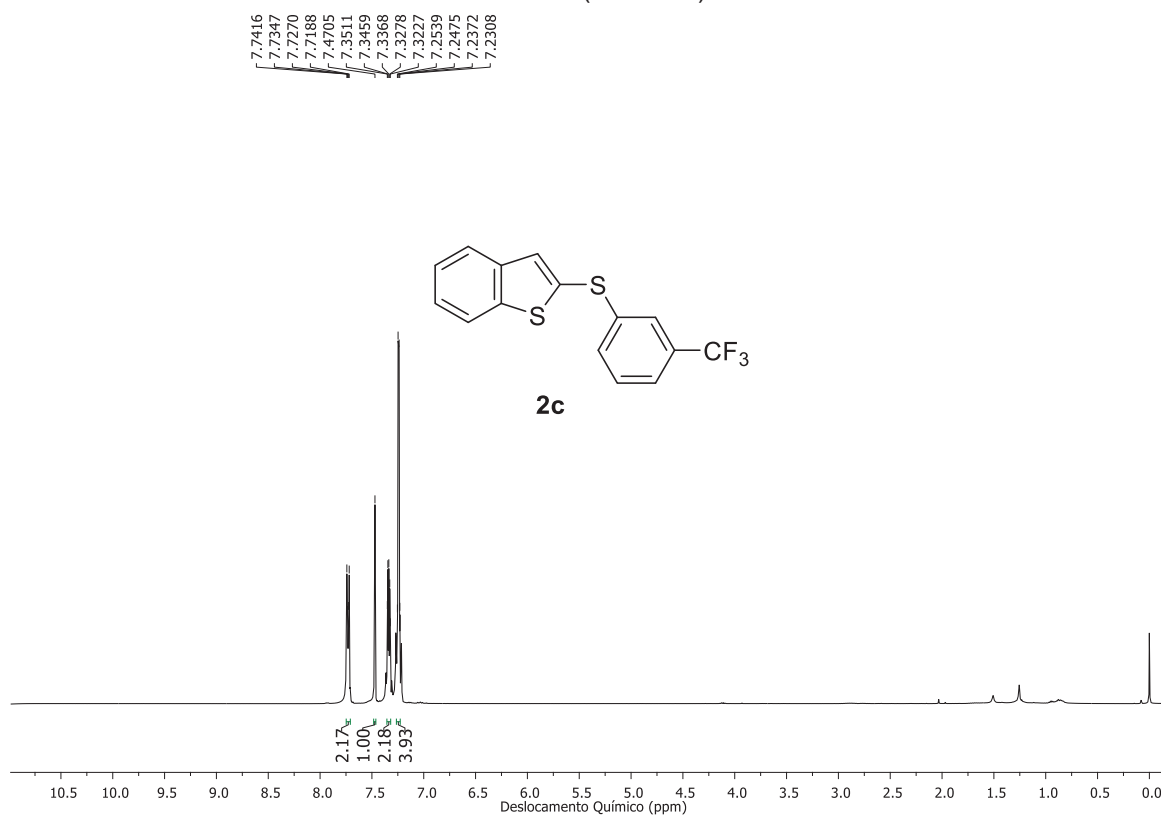
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 65: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2b**.



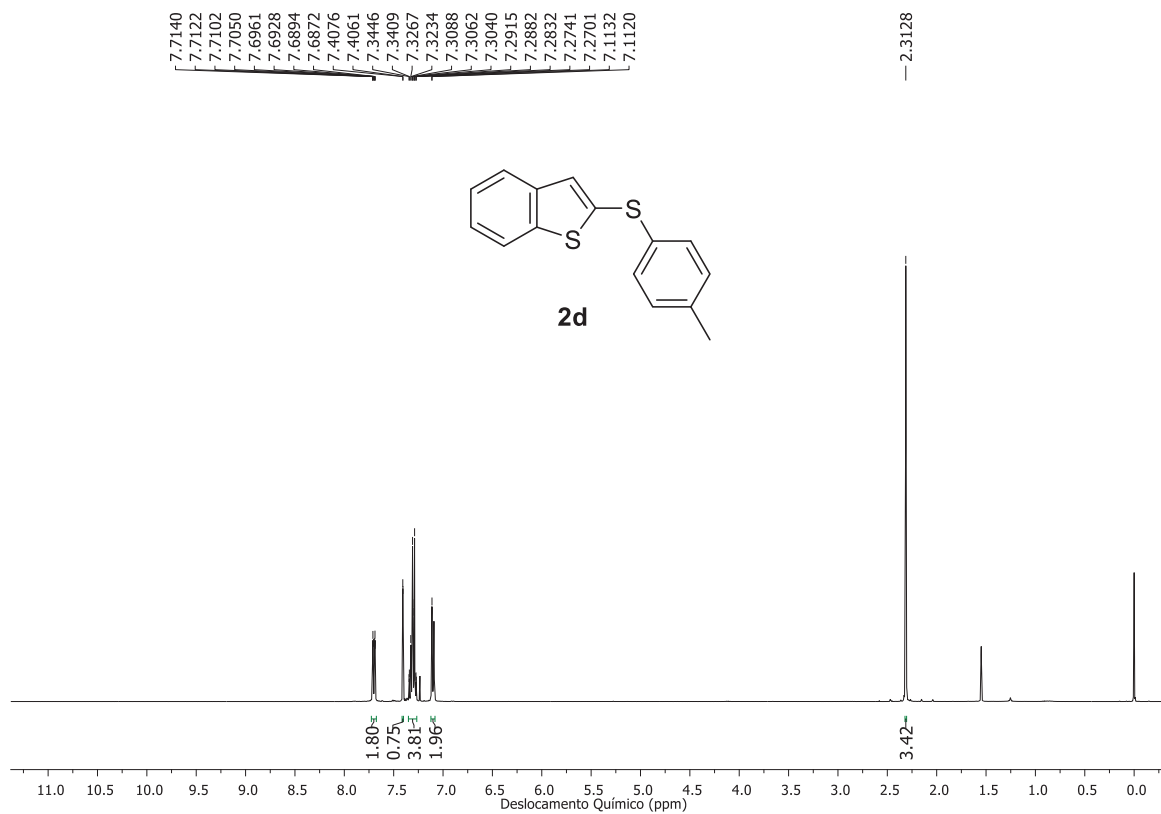
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 66: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2c**.

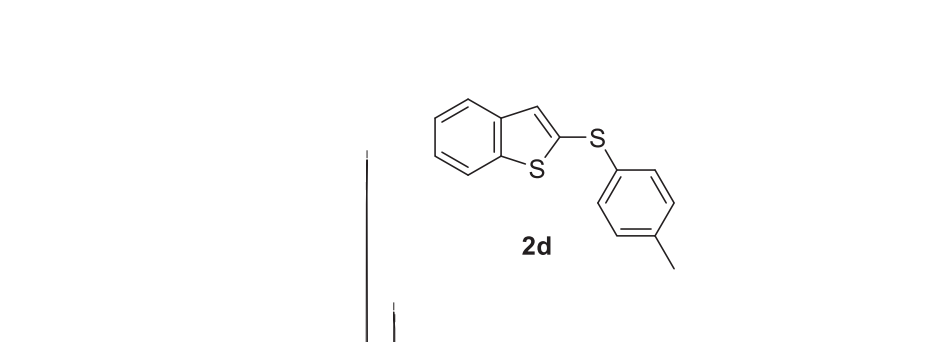


FONTE: O autor (2022).

FIGURA 67: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2d**.



FONTE: O autor (2022).



142.3
 139.7
 137.5
 136.3
 132.6
 130.1
 129.9
 129.4
 124.7
 124.5
 123.3
 122.0
 21.1

2d

Deslocamento Químico (ppm)

FONTE: O autor (2022).

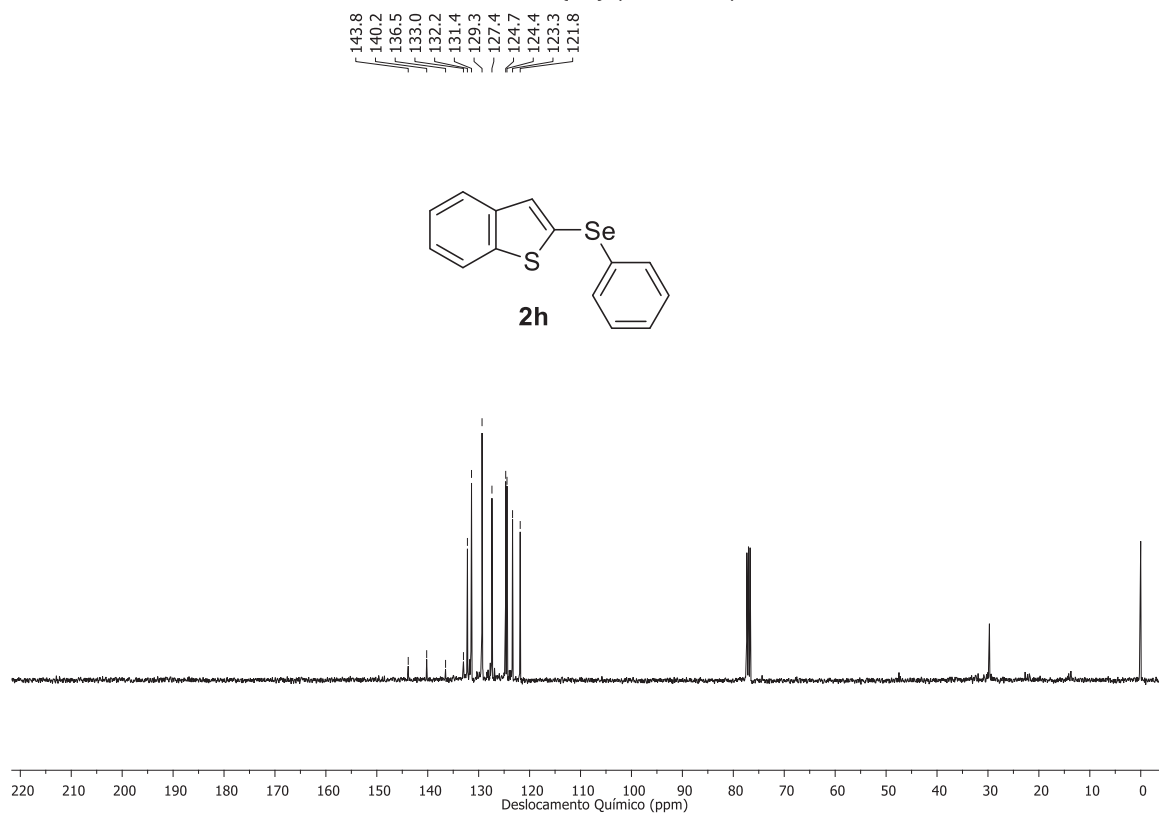
Chemical structure of 2h: c1ccc(cc1)Sc2cc3ccccc3s2

¹H NMR spectrum (CDCl₃):

Chemical Shift (ppm)	Integration
7.8012	2.00
7.7994	0.91
7.7905	2.01
7.7853	2.38
7.7832	3.35
7.7818	
7.7783	
7.7736	
7.7696	
7.7676	
7.7588	
7.7575	
7.75161	
7.75144	
7.75083	
7.75052	
7.74973	
7.74921	
7.73899	
7.73862	
7.73721	
7.73687	
7.73590	
7.73541	
7.73493	
7.73408	
7.73396	
7.73358	
7.73220	
7.73180	
7.72970	
7.72929	
7.72868	
7.72824	
7.72747	
7.2697	

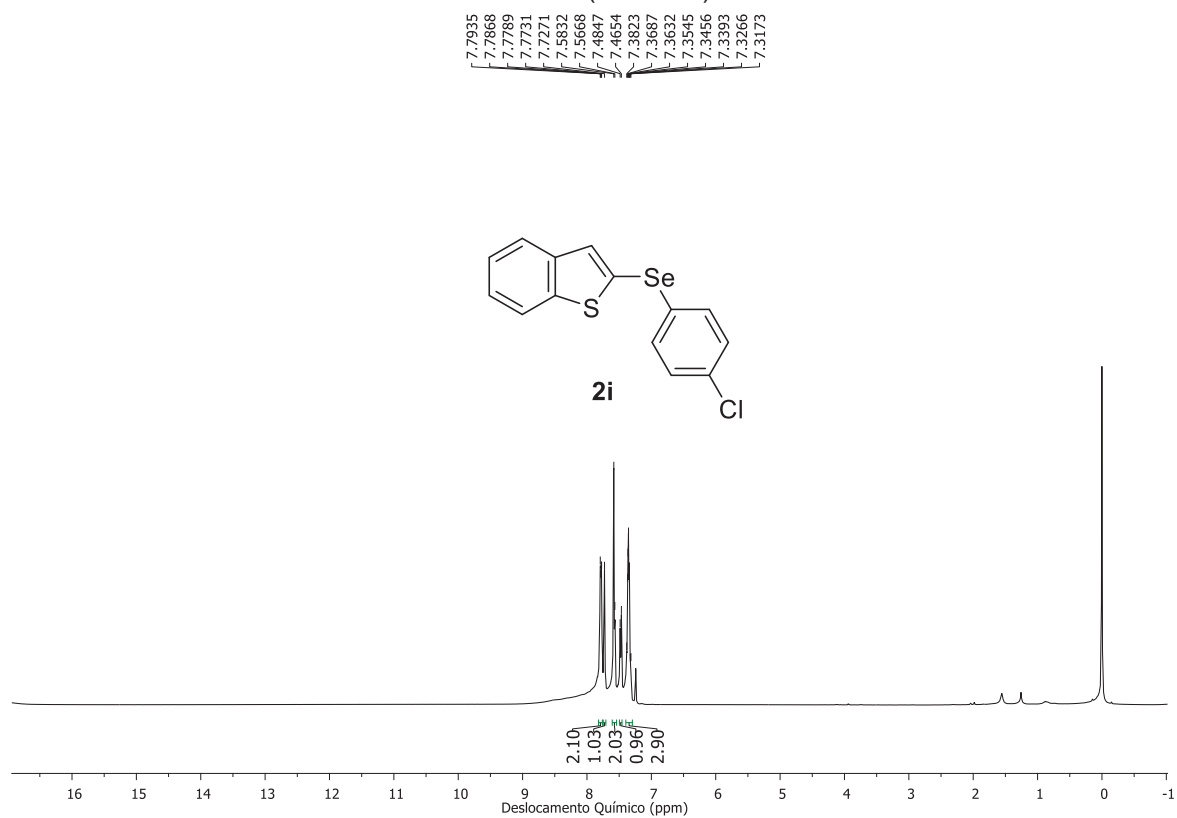
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 70: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2h**.



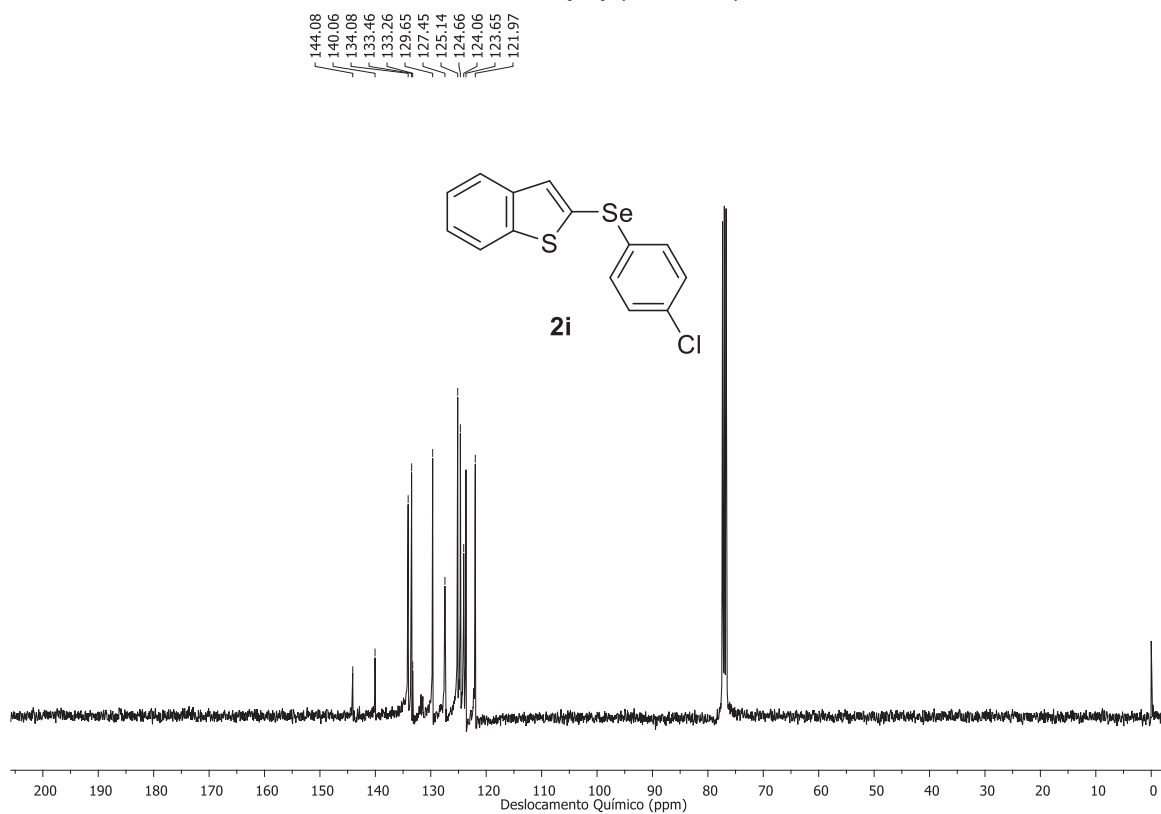
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 71: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2i**.



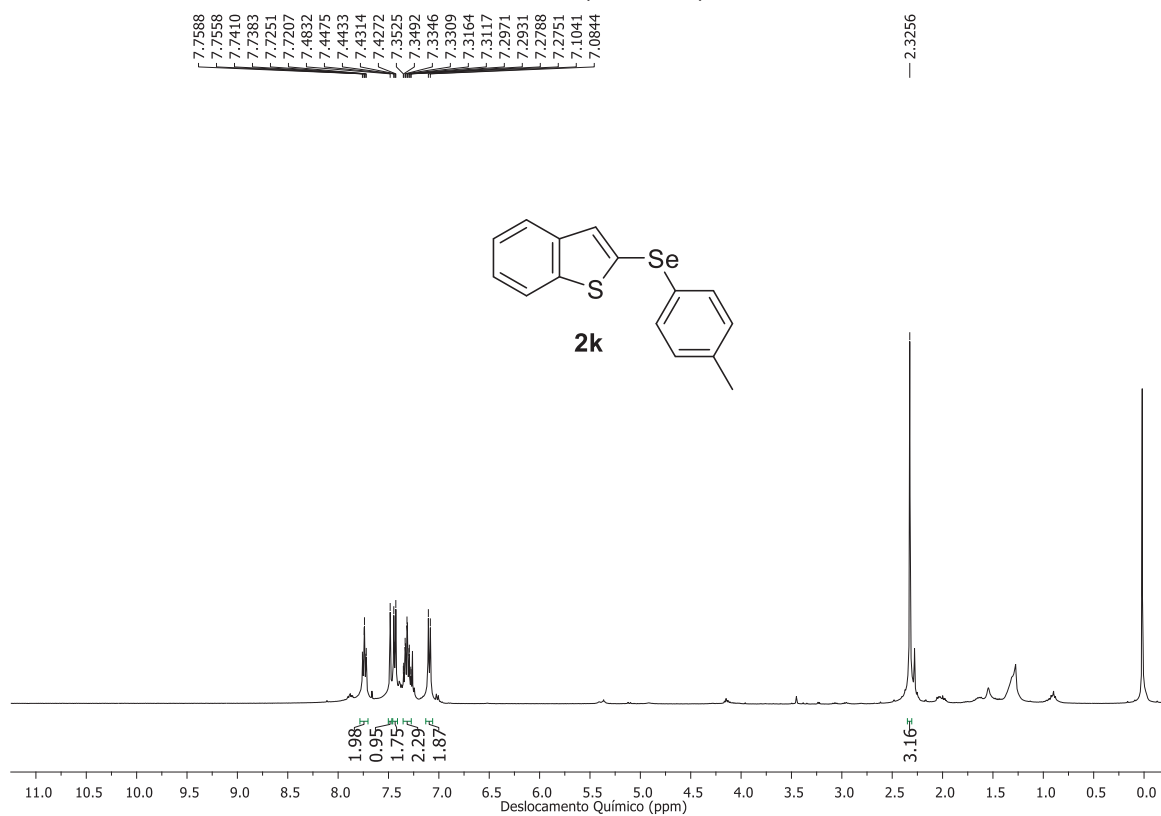
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 72: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2i**.



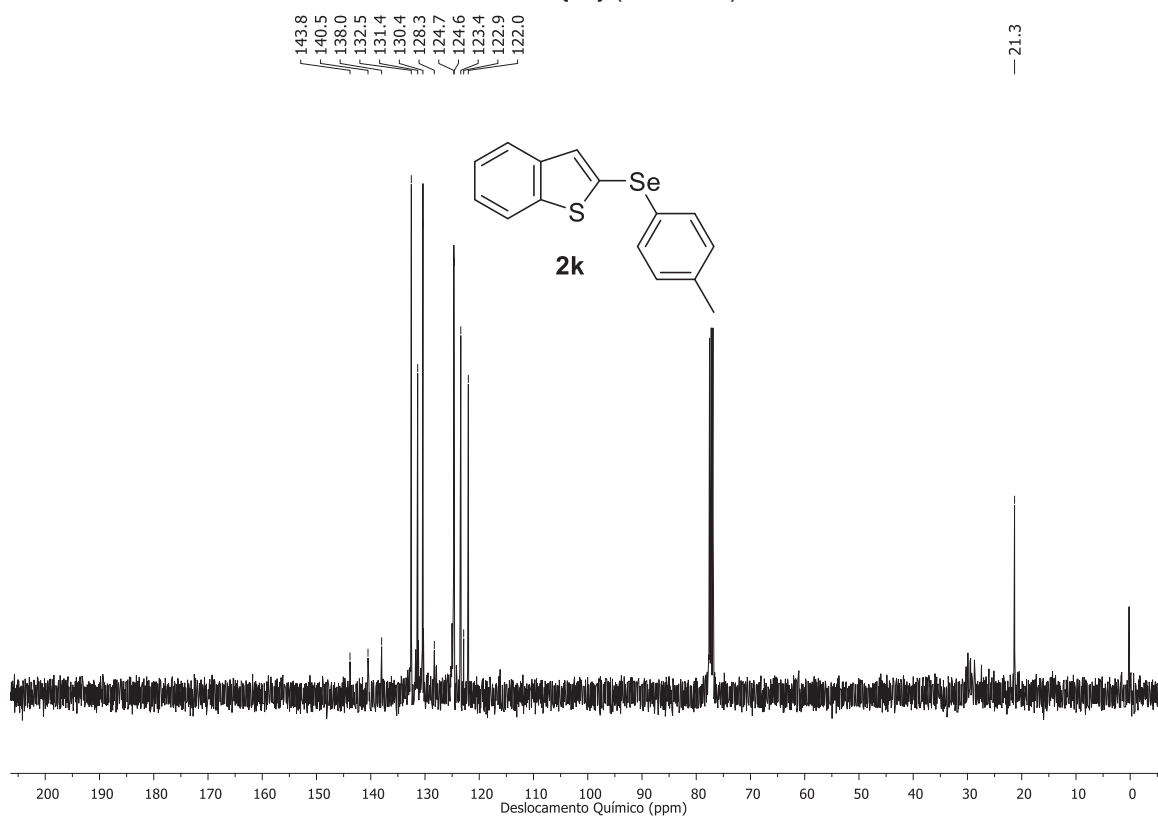
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 73: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2k**.



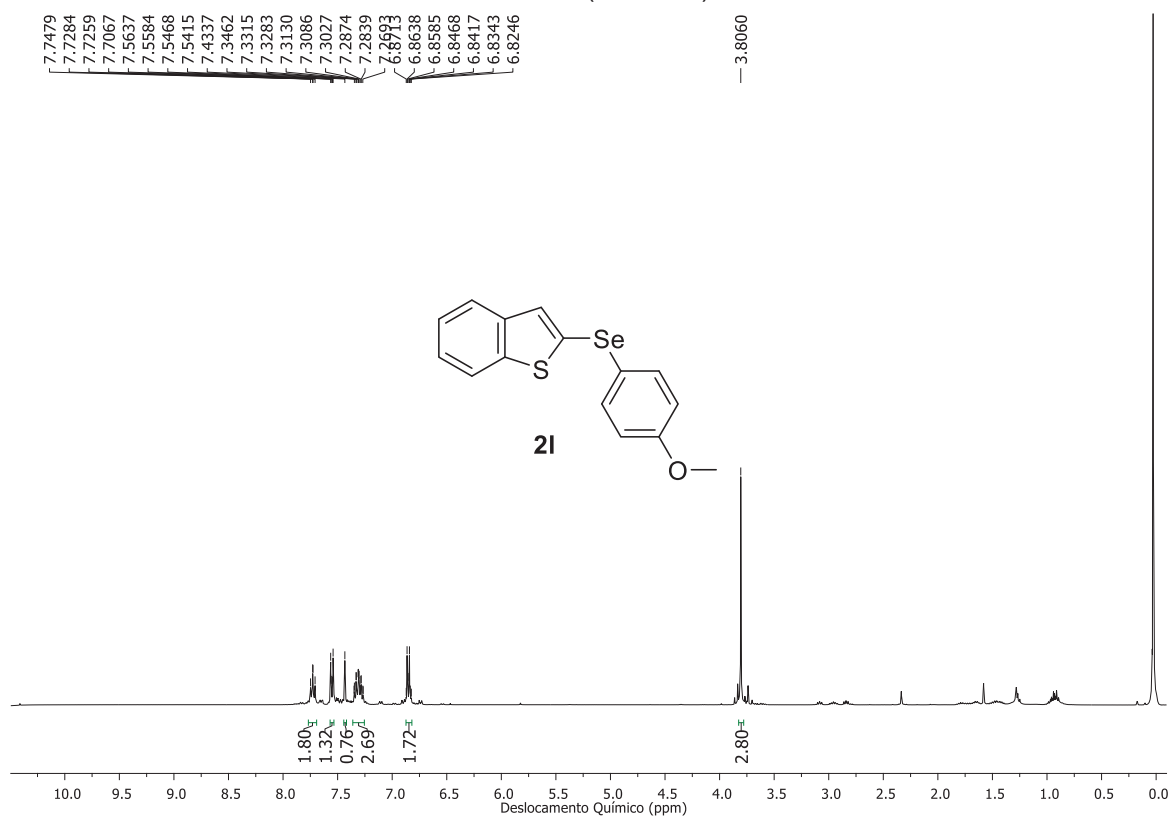
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 74: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2k**.



FONTE: O autor (2022).

FIGURA 75: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2l**.



FONTE: O autor (2022).

FIGURA 76: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2l**.

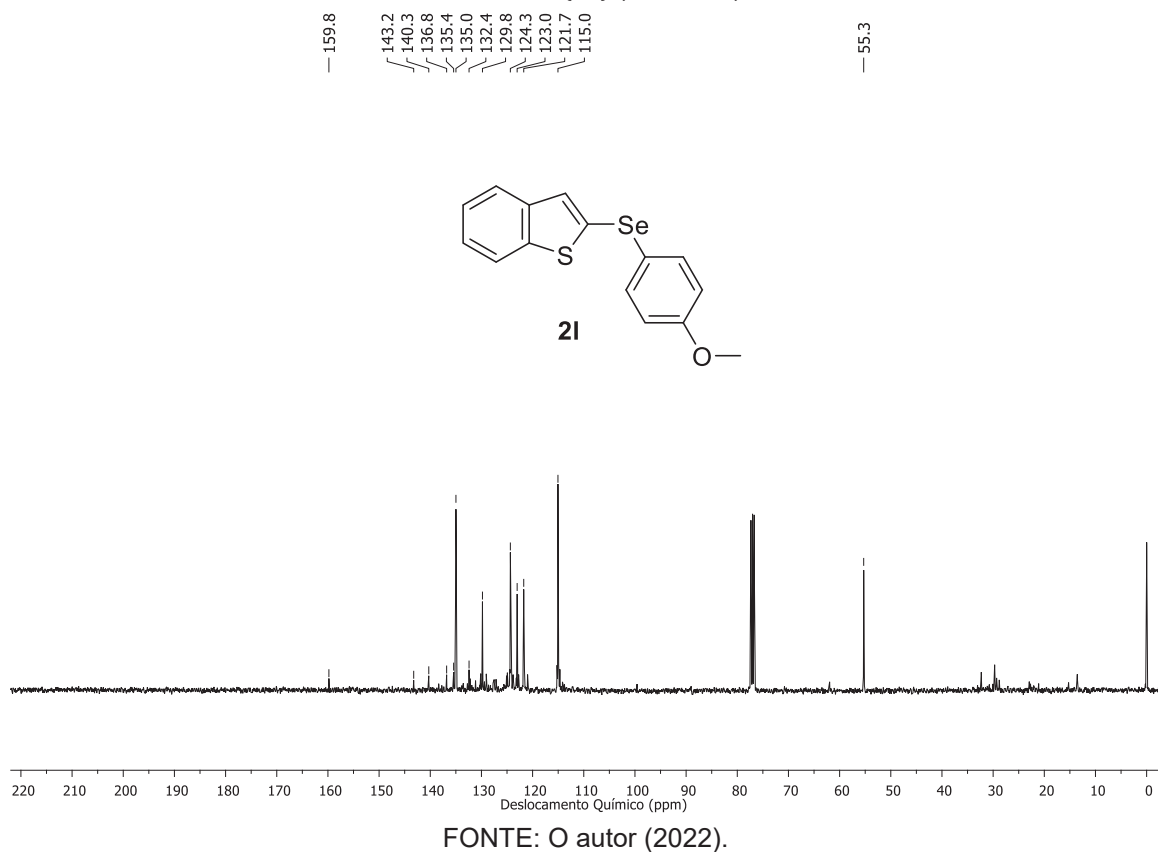


FIGURA 77: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2m**.

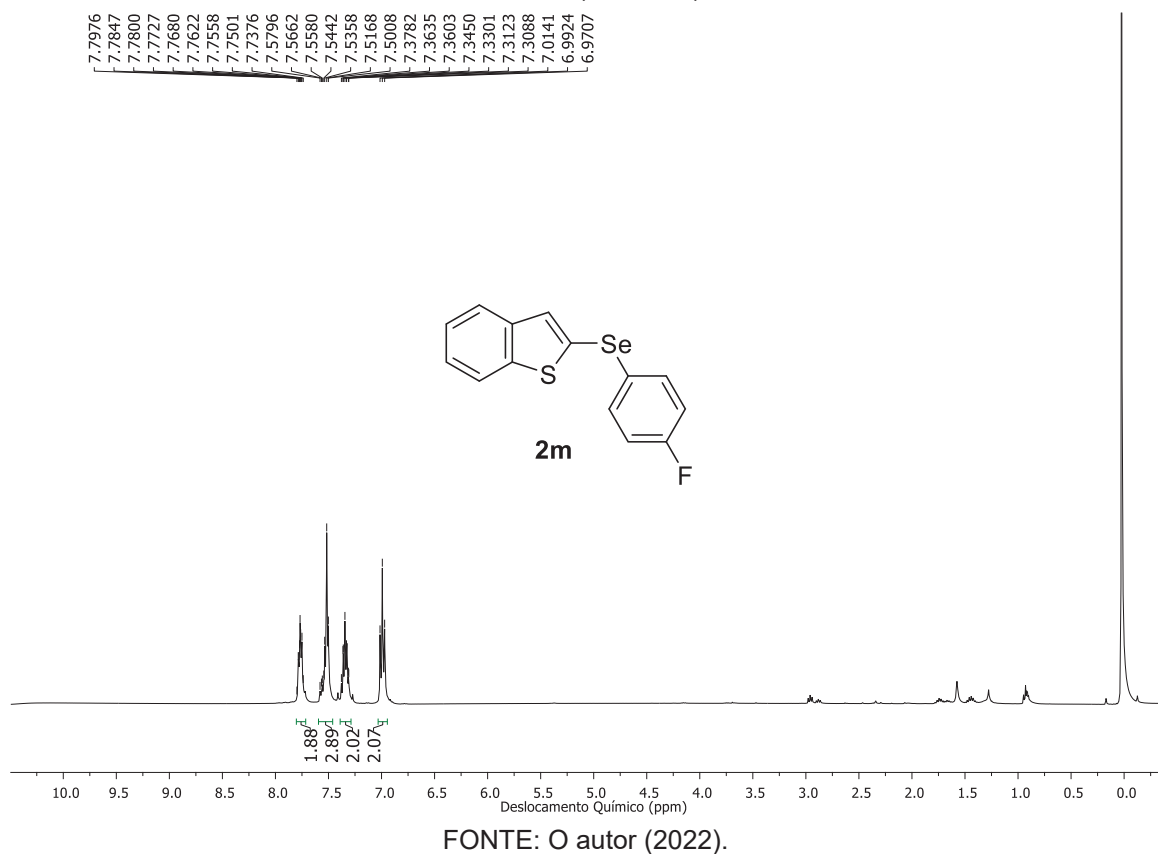


FIGURA 78: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2m**.

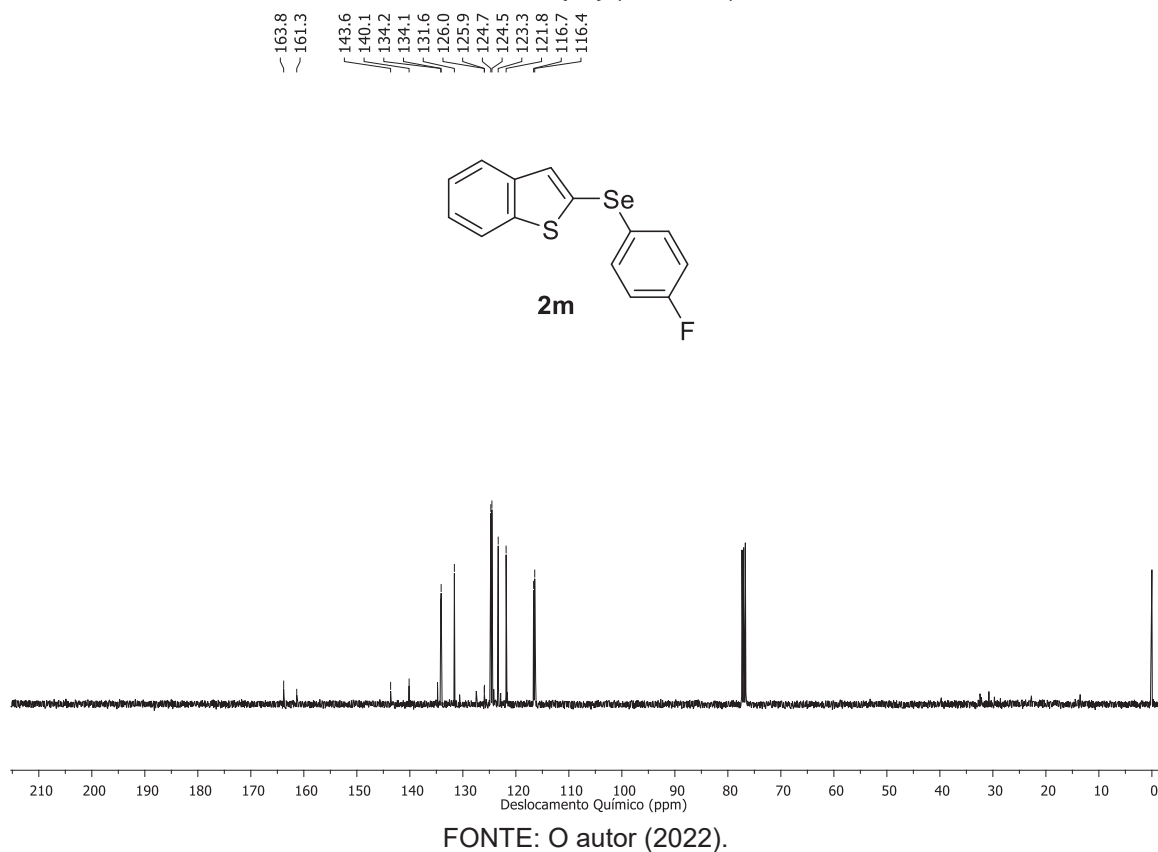


FIGURA 79: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2n**.

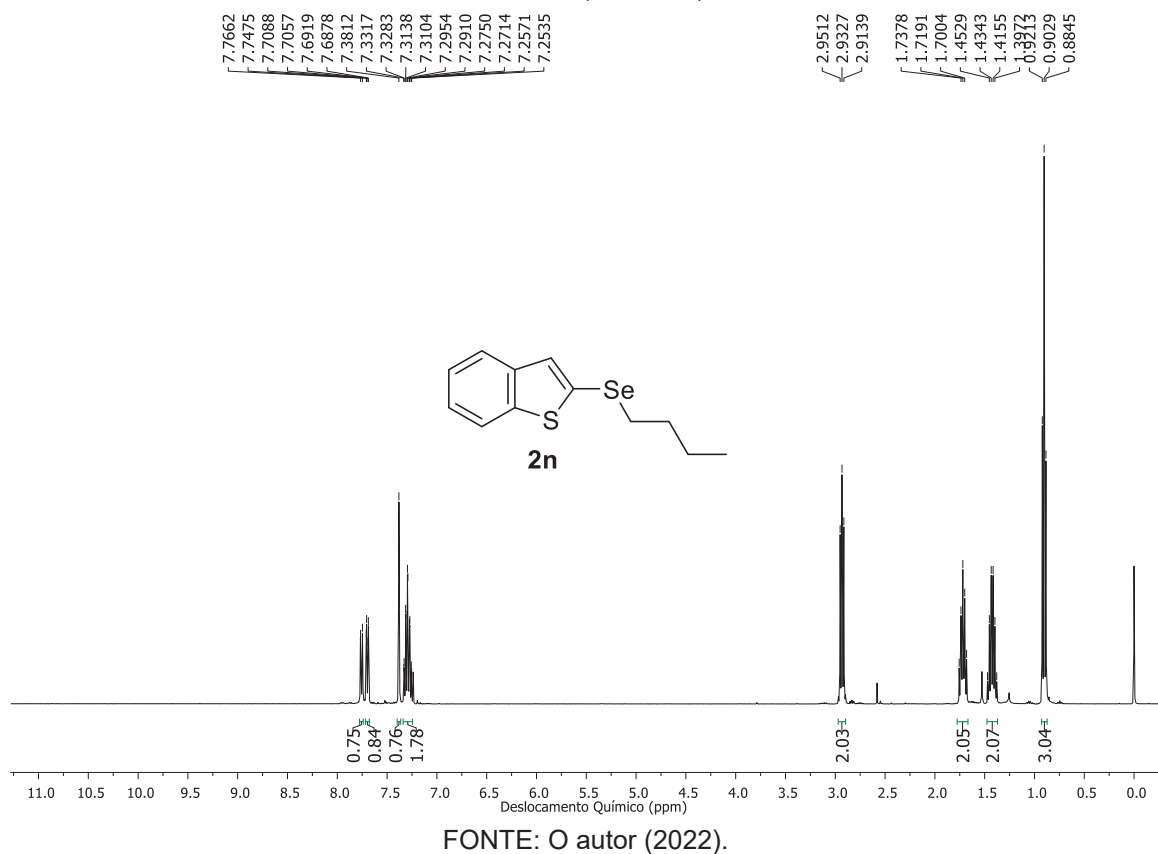
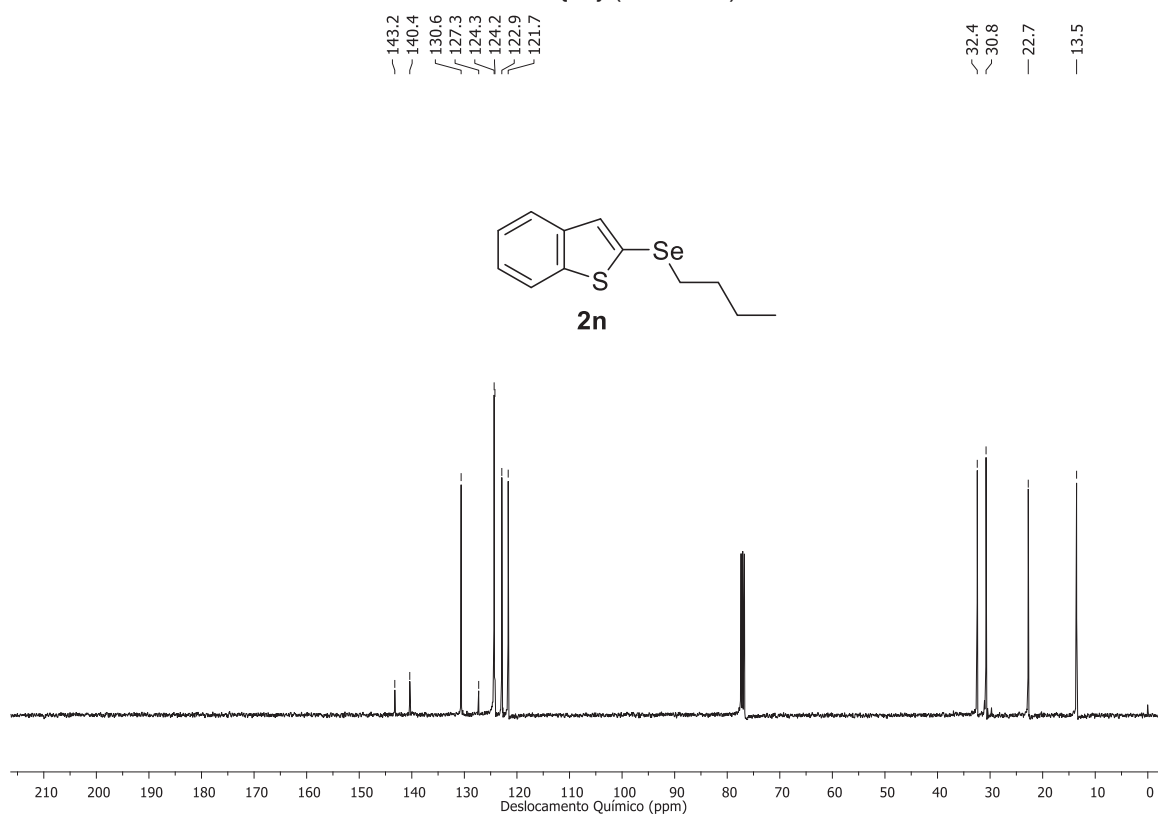
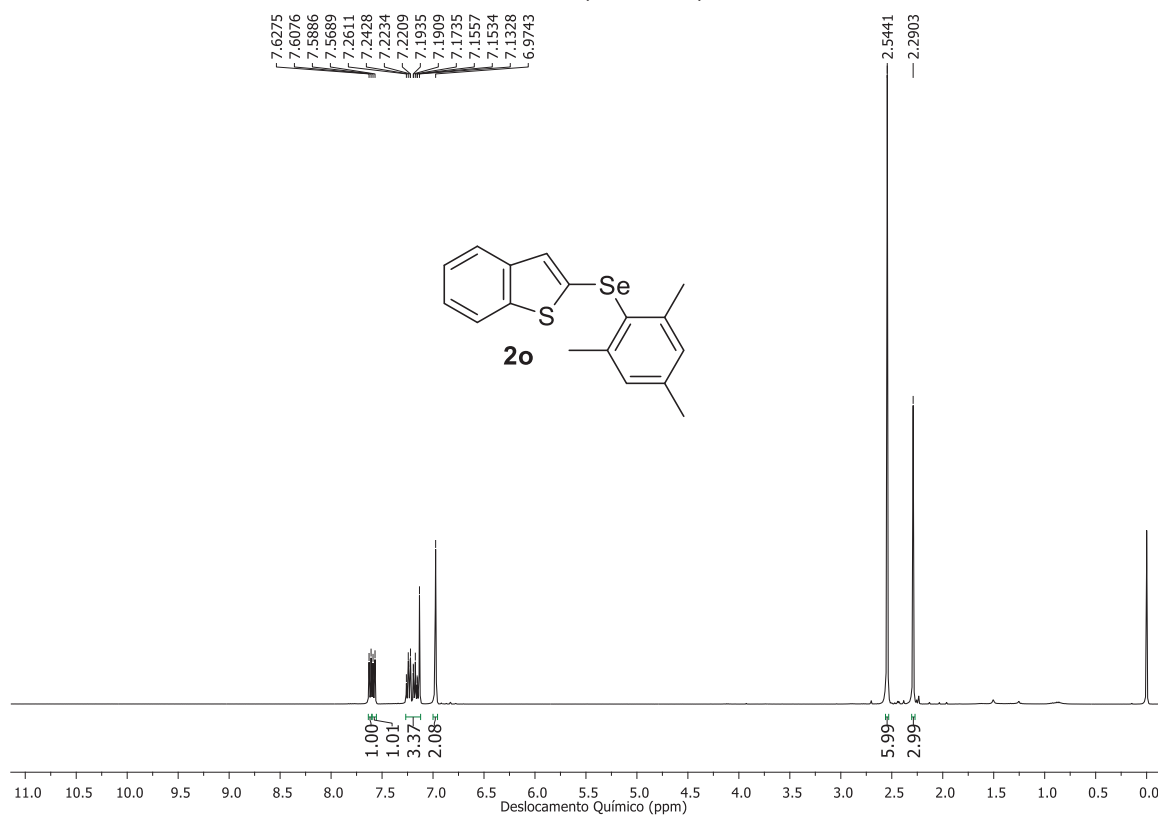


FIGURA 80: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2n**.



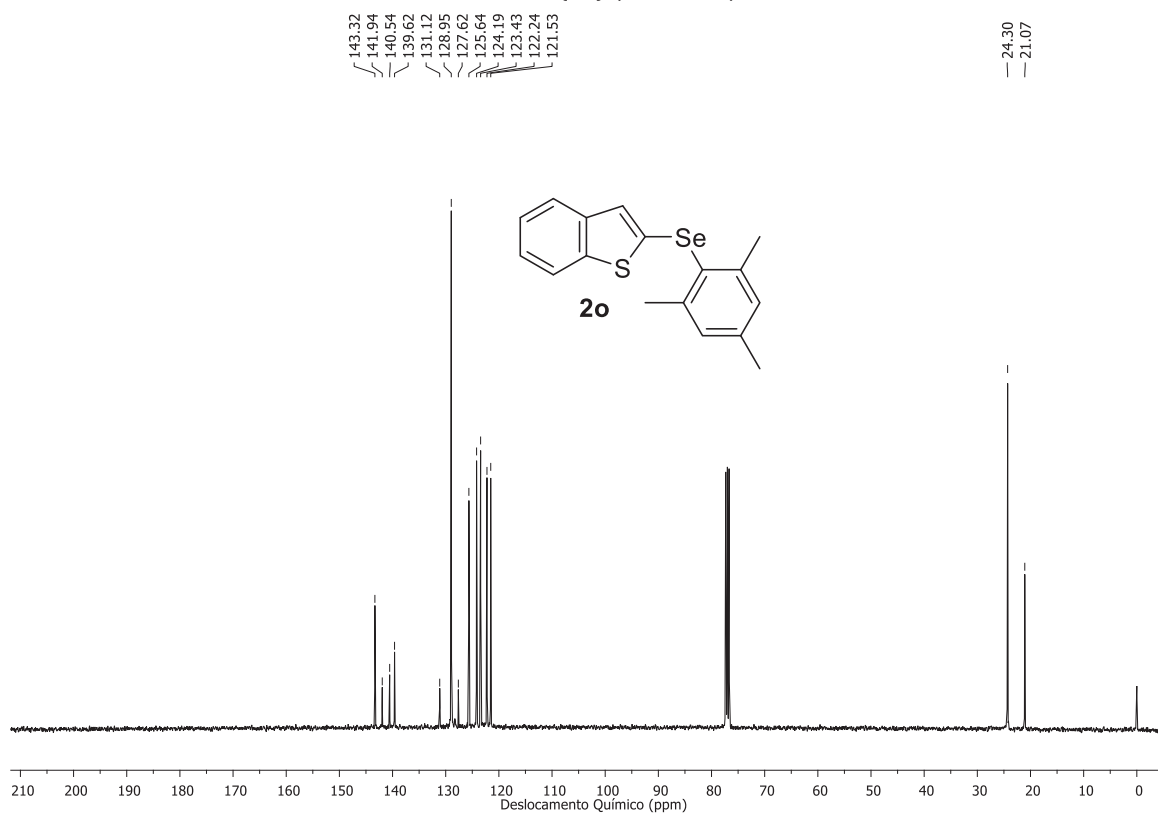
FONTE: O Autor (2022).

FIGURA 81: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2o**.



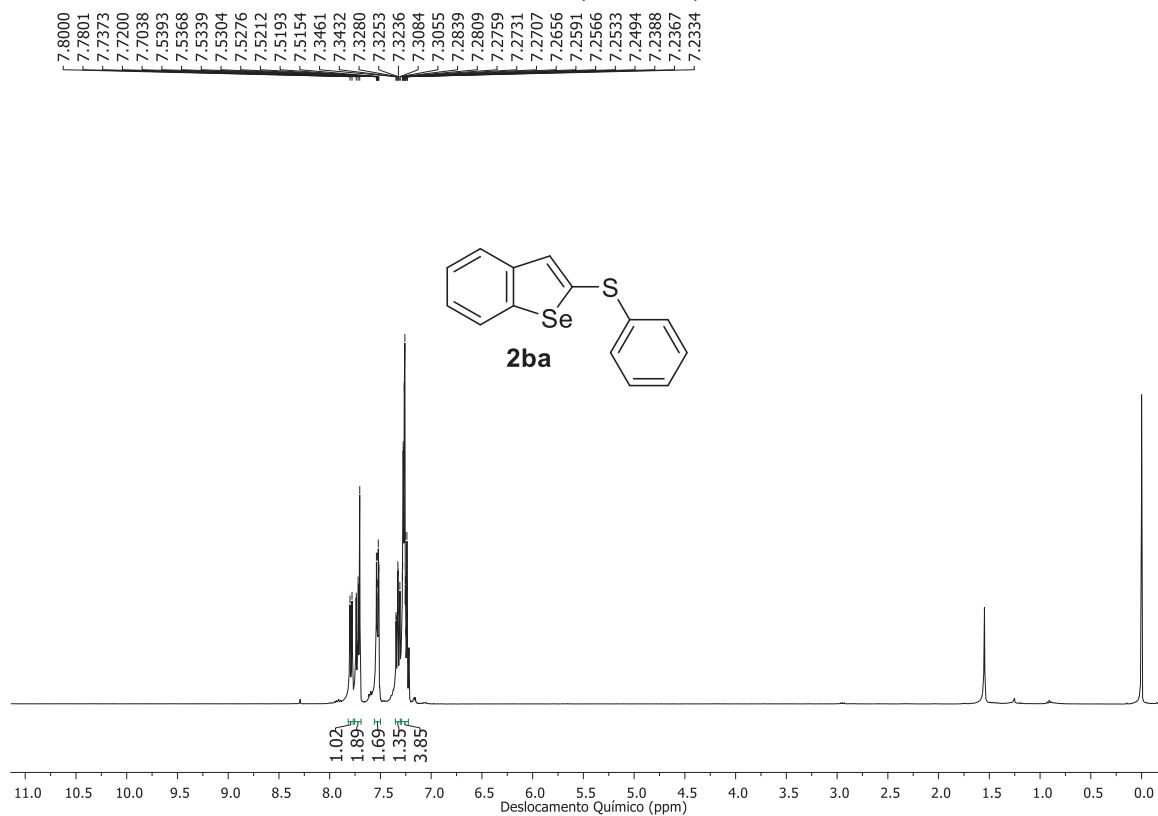
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 82: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2o**.



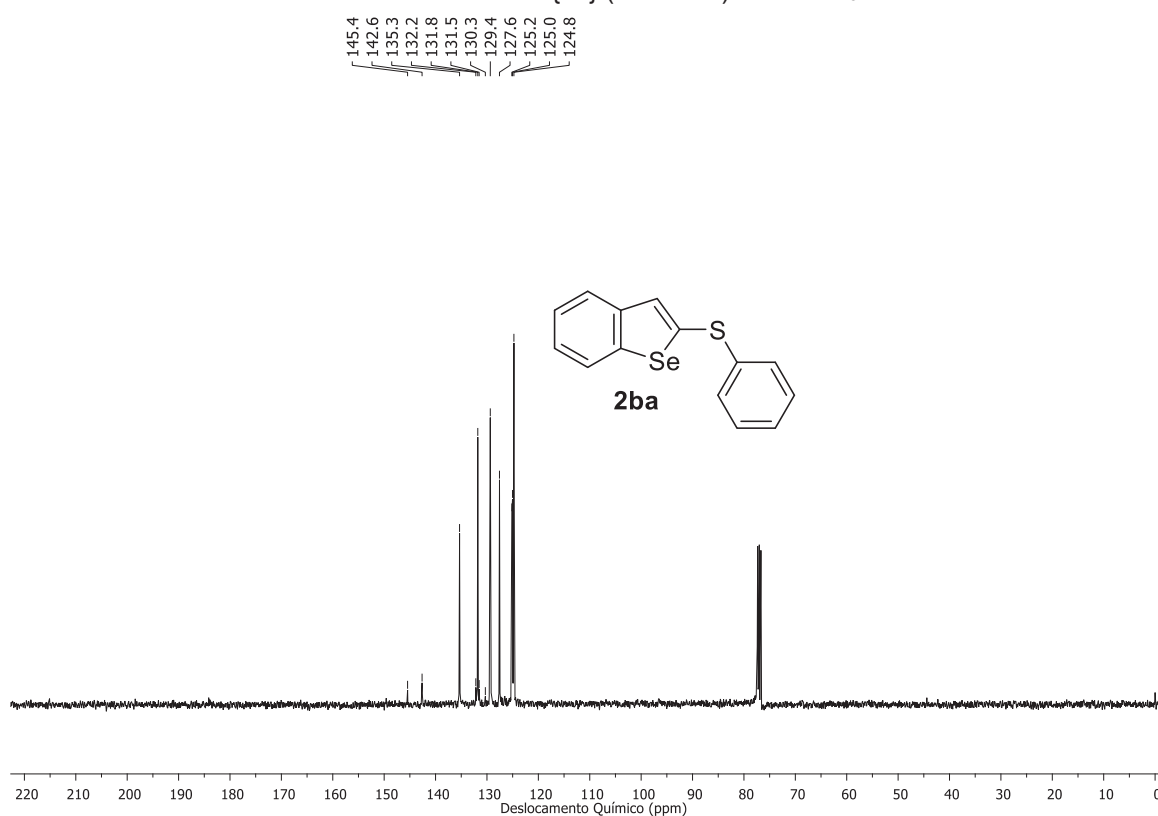
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 83: ESPECTRO DE RMN DE ^1H (400 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2ba**.



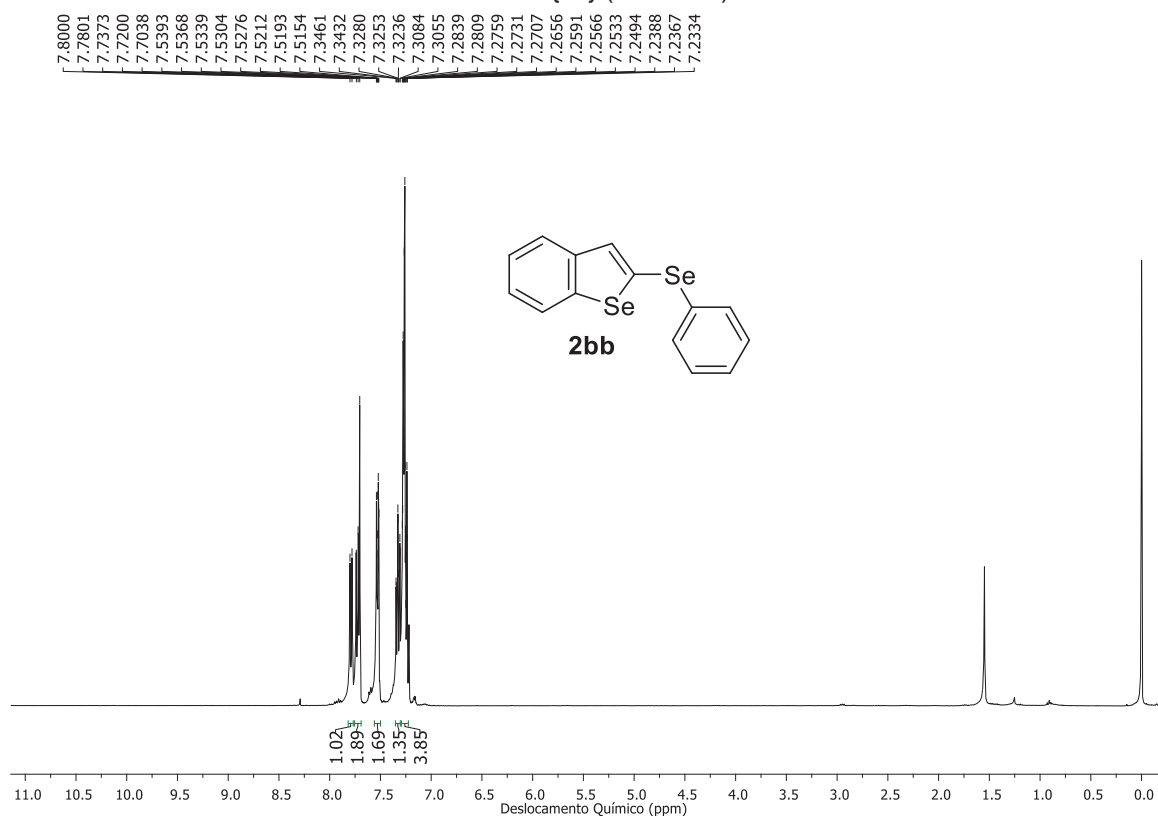
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 84: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2ba**.



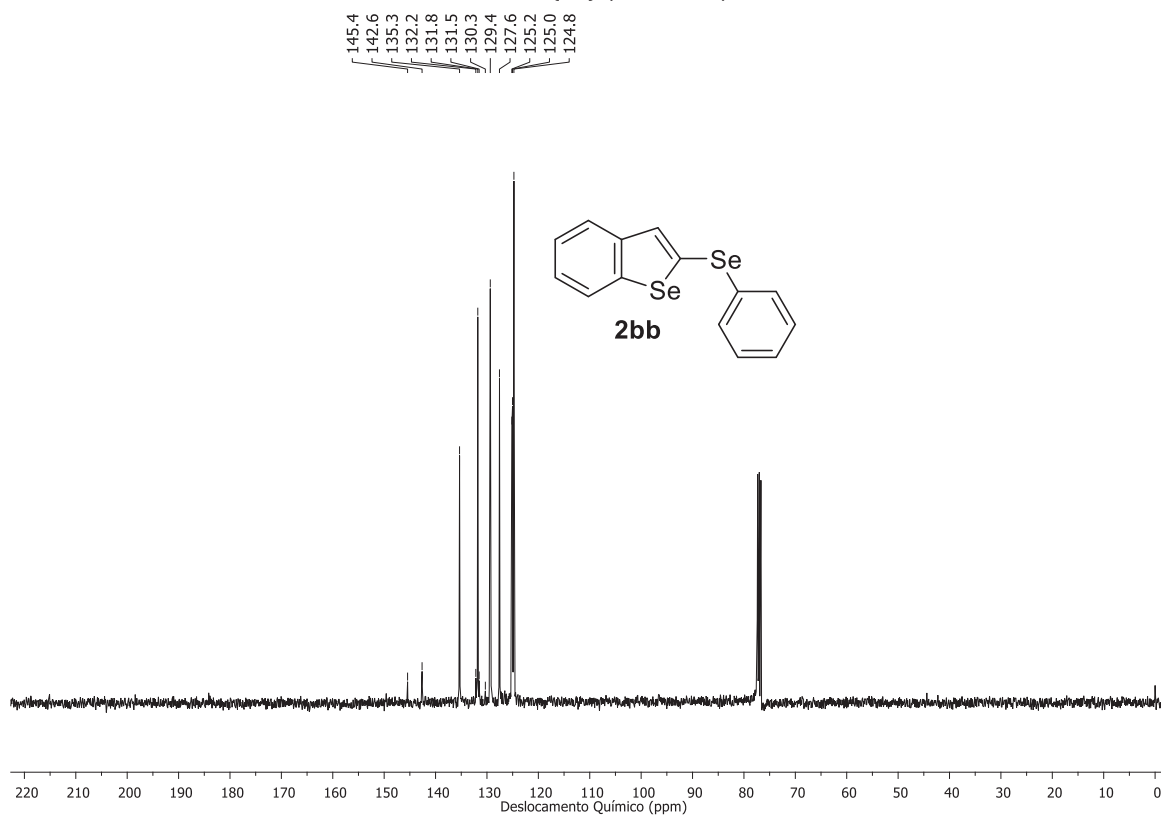
FONTE: O autor (2022).

FIGURA 85: ESPECTRO DE RMN DE ^1H $\{^{13}\text{C}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2bb**.



FONTE: O autor (2022).

FIGURA 86: ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz) EM CDCl_3 DO COMPOSTO **2bb**.



FONTE: O autor (2022).

FIGURA 87: COMPILADO DE CROMATOGRAFAS REFERENTES AOS TESTES *ONE-POT* PARA OBTENÇÃO DE 3-BROMO-2-(FENILSULFANIL)BENZO[*b*]TIOFENO (**2aa**).

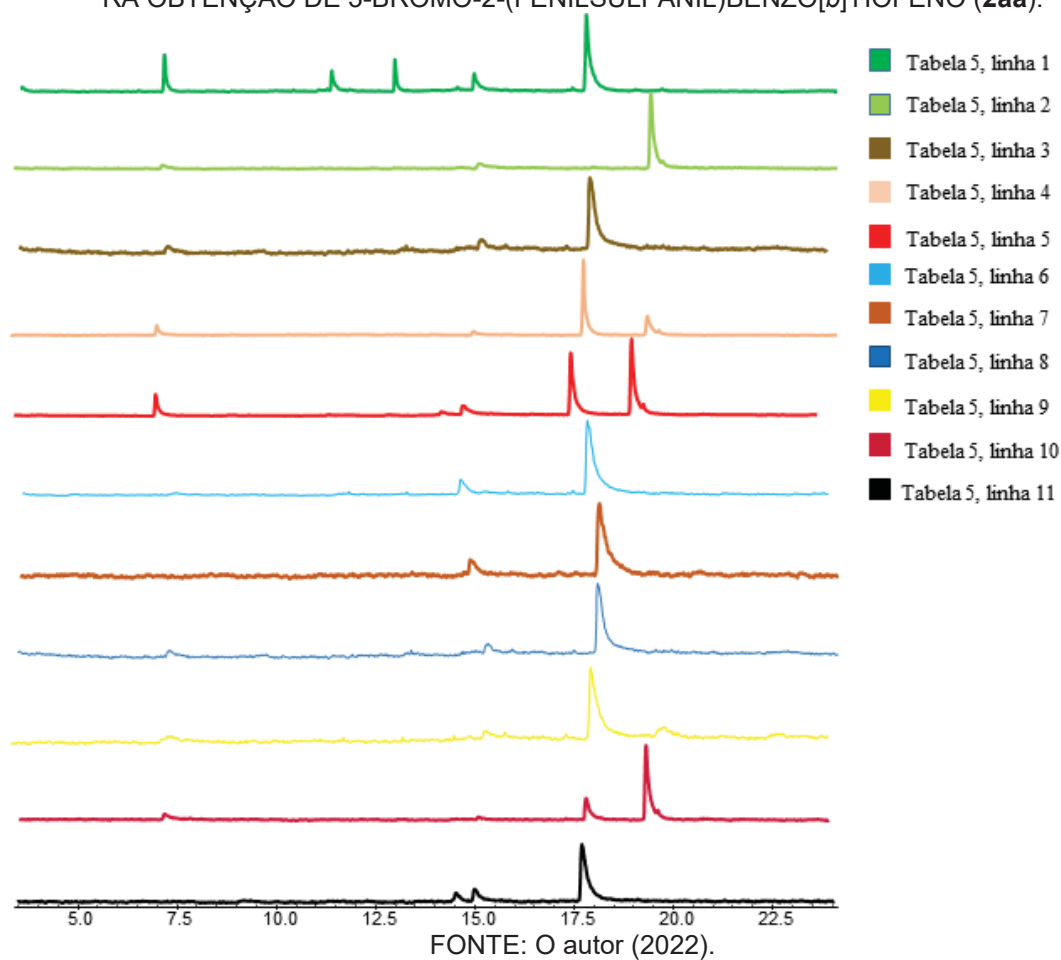


FIGURA 88: CROMATOGRAMA DO TESTE MECANÍSTICO EMPREGANDO O FENIL(FENILETINIL)SULFANO (**1a'**) PARA A FORMAÇÃO DO TIOÉSTER (**9**).

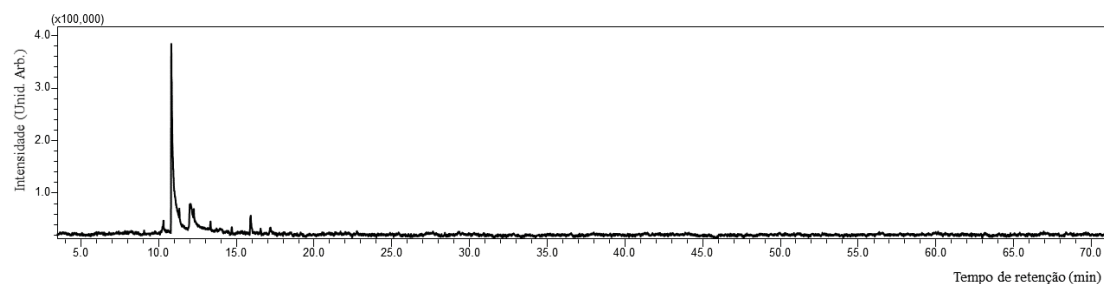
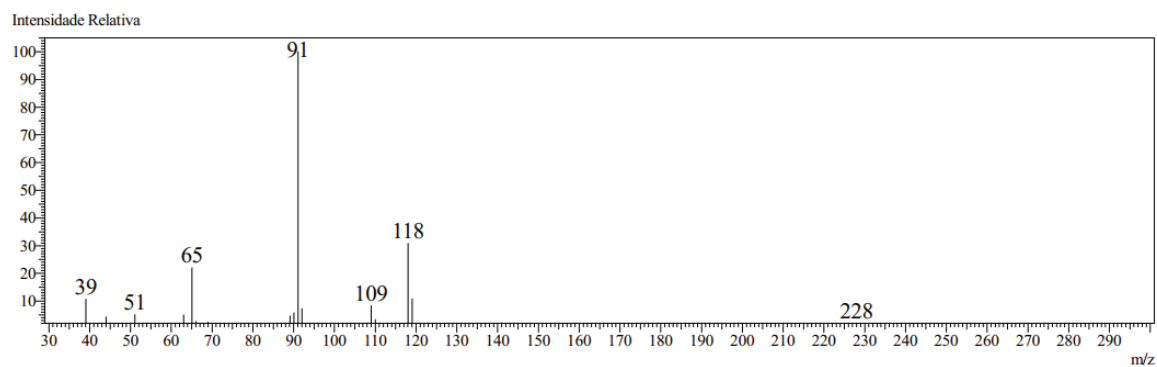


FIGURA 89: ESPECTRO DE MASSAS DO TIOÉSTER (9).



FONTE: O autor (2022).