



Ministério da Educação
Universidade Federal de Pelotas
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química

Tese de Doutorado

***Síntese de calcogenofenos, benzo[b]calcogenofenos e
benzo[b]furanos utilizando Oxone[®]***

Liane Krolow Soares

Pelotas, 28 de junho de 2019.

Liane Krolow Soares

***Síntese de calcogenofenos, benzo[b]calcogenofenos e
benzo[b]furanos utilizando Oxone®***

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para à obtenção do título de Doutora em Ciências.

Orientador

Prof. Dr. Gelson Perin

Co-orientador: José Sebastião dos Santos Neto

Pelotas, 28 de junho de 2019.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada “*Síntese de calcogenofenos, benzo[b]calcogenofenos e benzo[b]furanos utilizando Oxone®*”, de autoria de Liane Krolow Soares.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gelson Perin - Orientador - UFPel

Prof. Dr. Patrick Teixeira Campos - IFSul

Prof. Dr. Eder João Lenardão - UFPel

Dr^a. Angelita Manke Barcellos - UFPel

*“... e depois de tudo compreendi
que aquilo que a árvore tem de florido,
vive do que ela guarda sepultado”.*

Francisco Luis Bernárdez

***Em especial aos meus pais,
Rudinei e Vanilda, e a minha irmã Aline.
Muito obrigada pelo apoio e incentivo!***

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus em primeiro lugar pelo suporte e alento de todas as horas, pela saúde e por confortar meu coração nos bons e maus momentos.

Aos órgãos de fomento CNPq, Fapergs e Finep pelo auxílio financeiro concedido durante toda a minha vida acadêmica e, em especial, à Capes pela bolsa durante o doutorado.

À minha família, especialmente aos meus amados pais, Rudinei e Vanilda, pelo amparo e amor incondicional. Pela compreensão, apoio, incentivo e pelo exemplo de honestidade. Obrigada à minha irmã, Aline, pela companhia desde sempre e que, perto ou longe, foi e sempre será minha maior e melhor parceira.

Ao professor Perin, meus sinceros agradecimentos pela orientação, paciência e a marcante contribuição na minha formação profissional.

Agradeço a todos os colegas, professores e amigos especiais conquistados ao longo desses 8 anos em que fiz parte dessa grande família que é o LASOL. Em especial, a todos os colegas e ex-colegas do LASOL-411, pelo incentivo e ajuda desde o começo dessa vida de IC, mestranda e finalmente doutoranda. E um afetuoso agradecimento aos colegas envolvidos nos dois trabalhos desenvolvidos durante o doutorado, Angelita, Paola e Zé Neto.

Não posso deixar de agradecer ao meu querido grupo de Emaús, o Gálatas 6, por todo o carinho, amizade, compreensão e companheirismo durante esses quase 4 anos.

Por fim, não há como citar aqui todas as pessoas significativas que passaram pela minha vida nesses últimos 4 anos e que em mim deixaram marcas que serão eternas. Resta apenas agradecer a cada um e dizer que certamente estarão comigo na jornada daqui para a frente, me tornando uma pessoa e uma profissional sempre em busca do melhor.

RESUMO

Título: “Síntese calcogenofenos, benzo[*b*]calcogenofenos e benzo[*b*]furanos utilizando Oxone[®]”

Autora: Liane Krolow Soares

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Palavras-Chave: Ciclização eletrofílica; etanol; organocalcogênios; heterociclos; irradiação de ultrassom.

Este trabalho descreve, inicialmente, a aplicação do sistema contendo Oxone[®] e etanol na síntese de novos 2,3-bis(organocalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos e -benzo[*b*]furanos. Esta síntese se dá via reação de ciclização eletrofílica entre dicalcogenetos de diorganoíla e 2-tiopropil-calcogenoalquinos (11 exemplos; rendimentos de 46% a 95%), 2-metoxi-calcogenoalquinos (7 exemplos; rendimentos de 42% a 89%) e 2-selenobutil-selenoalquinos (4 exemplos; rendimentos de 71% a 94%).

Em um segundo momento, o sistema Oxone[®]/dicalcogeneto de diorganoíla/etanol foi empregado na ciclização eletrofílica de (*Z*)-tio- e (*Z*)-selenoeninos sob condições de irradiação de ultrassom para obter tiofenos e selenofenos funcionalizados na posição 3, respectivamente. Utilizando esta estratégia, os produtos (13 exemplos, rendimentos de 40% a 87%) foram obtidos utilizando uma fonte alternativa de energia, a qual caracteriza este como um protocolo verde e ambientalmente benigno. De forma similar, telurofenos também foram sintetizados (5 exemplos, rendimentos de 28% a 65%) utilizando Oxone[®] como agente oxidante e glicerol como solvente. Durante nossas investigações, a clivagem oxidativa e seletiva da ligação telúrio-telúrio mediada por Oxone[®] e seguida da reação de ciclização foi reportada pela primeira vez.

Universidade Federal de Pelotas.

Programa de Pós-Graduação em Química.

Tese de Doutorado.

Pelotas, junho de 2019.

ABSTRACT

Title: “*Synthesis of chalcogenophenes, benzo[b]chalcogenophenes and benzo[b]furans by using Oxone®*”

Author: Liane Krolow Soares

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

Keywords: Eletrophilic ciclization; ethanol; organochalcogens; heterocycles; ultrasound irradiation.

This work describes the application of the system containing Oxone® and ethanol in the synthesis of new 2,3-bis(organochalcogenyl)benzo[b]chalcogenophenes and -benzo[b]furans. The synthesis involves an eletrophilic cyclization reaction between diorganyl dichalcogenides and 2-thiopropyl-chalcogenoalkynes (11 examples; 46% to 95% yield), 2-methoxy-chalcogenoalkynes (7 examples; 42% to 89% yield) and 2-selenobutyl-selenoalkynes (4 examples; 71% to 94% yield).

Subsequently, the Oxone®/diorganoyl dichalcogenide/ethanol system was employed in the eletrophilic cyclization from (*Z*)-thio- and (*Z*)-selenoenynes under ultrasound irradiation conditions to access 3-functionalized thiophenes and selenophenes, respectively. By using this strategy, the products (13 examples, 40% to 87% yield) were obtained by employing an alternative energy source, which characterizes this as a green and eco-friendly protocol. Similary, 3-functionalized tellurophenes were synthesized (5 examples, 28% to 65% yield) by using Oxone® as an oxidizing agent and glycerol as a solvent. During our investigations, we discovered the selective oxidative cleavage of tellurium-tellurium bond by Oxone® following the cyclization reaction.

Universidade Federal de Pelotas.

Programa de Pós-Graduação em Química.

PhD Thesis in Science.

Pelotas, June 2019.

ÍNDICE

RESUMO.....	vii
ABSTRACT	viii
ÍNDICE DE TABELAS	xii
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xiii
1. Introdução e Objetivos	1
2. Revisão Bibliográfica	7
2.1. Oxone®	7
2.2. Reações de ciclização eletrofílica e os compostos heteroaromáticos gerados	14
2.3. Sonoquímica	23
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	32
3.1. Síntese de benzo[<i>b</i>]calcogenofenos e benzo[<i>b</i>]furanos 11-13 utilizando Oxone®	32
3.1.1. Síntese dos calcogenoalquinos 7-9	32
3.1.2. Estudo da melhor condição de reação	36
3.1.3. Estudo da versatilidade do método	39
3.1.4. Estudo do mecanismo.....	47
3.1.5. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	50
3.2. Síntese de calcogenofenos 21-23 utilizando Oxone®.....	32
3.2.1. Preparo dos materiais de partida	52
3.2.2. Otimização das Condições Reacionais	53
3.2.3. Estudo da versatilidade do método	56
3.2.4. Hipótese mecanística	62
3.2.5. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	64
4 - Considerações Finais e Perspectivas	71
5 - Parte Experimental.....	74

5.1. Materiais e métodos	74
5.1.1. Cromatografia a Gás (CG)	74
5.1.2. Espectrometria de Massas (EM)	74
5.1.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	74
5.1.4. Solventes e Reagentes	75
5.1.5. Cromatografia em Camada Delgada (CCD).....	75
5.1.6. Cromatografia em Coluna (CC).....	75
5.1.7. Ultrassom (US).....	75
5.1.8. Ponto de Fusão (P.f.)	76
5.2. Procedimentos Experimentais.....	76
5.2.1. Procedimento para a obtenção do 2-(propiltio)benzaldeído 62a	76
5.2.2. Procedimento para a obtenção do 2-(butilselanil)benzaldeído 62b	76
5.2.3. Procedimento para obtenção do 1-(2,2-dibromovinil)-2-propiltiobenzeno 61a , do 1-(2,2-dibromovinil)-2-metoxibenzeno 61c e do 1-(2,2-dibromovinil)-2-butilselanilbenzeno 61b	77
5.2.4. Procedimento para obtenção dos calcogenoalquinos 7-9	78
5.2.5. Procedimento geral para síntese dos benzo[<i>b</i>]calcogenofenos 12-13 e benzo[<i>b</i>]furanos 11 promovida por Oxone®.....	80
5.2.6. Dados espectrais dos benzo[<i>b</i>]calcogenofenos 12 e 13 e dos benzo[<i>b</i>]furanos 11	81
5.2.7. Procedimento para o acoplamento cruzado de Sonogashira entre 11g e 65 : obtenção do produto 66	86
5.2.8. Procedimento para obtenção do 1,4-difenilbuta-1,3-diino 67	87
5.2.9. Procedimento geral para obtenção dos (<i>Z</i>)-calcogenoeninos 18-20	87
5.2.10. Procedimento geral para síntese dos calcogenofenos 21-23 em ultrassom (US)	88
5.2.10.1. Dados espectrais dos calcogenofenos 21-23	89
6. Espectros Seleccionados.....	95

7. Referências Bibliográficas..... 146

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Otimização reacional para a síntese do 2,3-bis(fenilselanyl)benzo[<i>b</i>]tiofeno 12a	38
Tabela 2. Síntese dos benzo[<i>b</i>]tiofenos 12a-k utilizando Oxone [®]	41
Tabela 3: Síntese dos benzo[<i>b</i>]furanos 11a-g utilizando Oxone [®]	44
Tabela 4 Síntese dos benzo[<i>b</i>]selenofenos 13a-d utilizando Oxone [®]	46
Tabela 5: Otimização das condições da ciclização sob US	55
Tabela 6. Síntese de selenofenos 22	57
Tabela 7. Síntese de tiofenos 21	58
Tabela 8. Síntese de telurofenos 23	60

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CC	Cromatografia em Coluna.
CCD	Cromatografia em Camada Delgada.
CG	Cromatografia a Gás.
CG/EM	Cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas
d	Dupleto.
dd	Duplo dupleto.
ddd	Duplo duplo dupleto.
DMF	Dimetilformamida.
DMSO	Dimetilsulfóxido.
dt	Duplo tripleto.
EM	Espectrometria de massas.
equiv	Equivalentes.
Int. rel.	Intensidade relativa.
J	Constante de acoplamento.
m	Multipleteo.
m/z	Razão massa carga.
M⁺	Íon molecular.
p.f.	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão.
q	Quarteto.
quint	Quinteto
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13.
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio.
s	Simpleto.
s.l.	Simpleto largo.
sext	Sexteto
sept	Septeto
t	Tripleteo.
TBAB	Brometo de tetrabutilamônio
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil
THF	Tetraidrofurano.
TMS	Tetrametilsilano.
δ	Deslocamento químico.

1 - Introdução e Objetivos

1 - Introdução e Objetivos

O uso de peróxido monossulfato de potássio (Oxone®) como um agente oxidante em síntese orgânica tem crescido nos últimos anos. Frente a outros reagentes, o Oxone® destaca-se pelo seu baixo custo, sua estabilidade, facilidade de manuseio, solubilidade em água, bem como sua baixa toxicidade.¹

Neste sentido, enquanto algumas metodologias descrevem a utilização do Oxone® para a geração de espécies eletrofílicas devido ao seu potencial oxidante,² apenas poucas metodologias descrevem sua utilização juntamente com espécies contendo átomos de enxofre e selênio. Entre os relatos estão, por exemplo, reações de oxidação de tióis formando ácidos sulfônicos³ e dissulfetos,⁴ oxidação de dissulfetos a tiosulfonas,⁵ reações de oxi-halogenação de tióis e dissulfetos,⁶ ciclização de ésteres sulfônicos,⁷ síntese de tiosulfonatos,⁸ formação de benzotiazóis⁹ e indóis¹⁰ e, ainda, a oxidação de selenetos às respectivas selenonas (Figura 1).¹¹

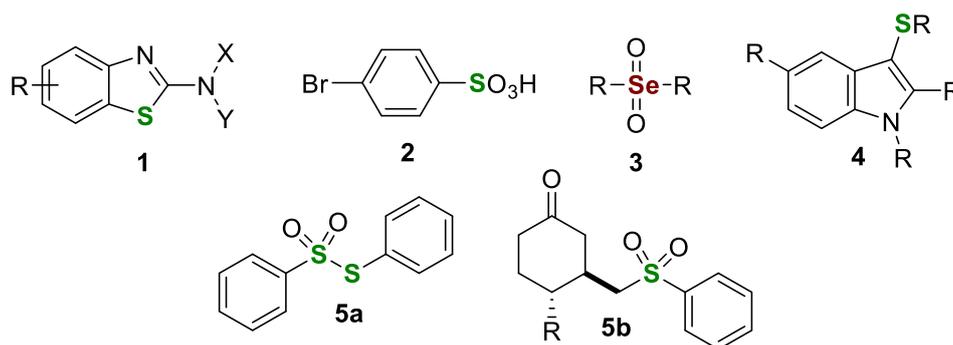


Figura 1. Compostos organocalcogênicos 1-5 sintetizados utilizando Oxone®.

¹ Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I. *Chem Rev.* **2013**, *113*, 3329.

² Lambert, K. M.; Bobbitt, J. M.; Eldirany, S. A.; Kissane, L. E.; Sheridan, R. K.; Stempel, Z. D.; Sternberg, F. H.; Bailey, W. F. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22*, 5156.

³ Parida, K. N.; Chandra, A.; Moorthy, J. N. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 490.

⁴ Zolfigol, M. A.; Niknam, K.; Bagherzadeh, M.; Ghorbani-Choghamarani, A.; Koukabi, N.; Hajjami, M.; Kolvari, E. *J. Chinese Chem. Soc.* **2007**, *54*, 1115.

⁵ Natarajan, P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4131.

⁶ Madabhushi, S.; Jillella, R.; Sriramoju, V.; Singh, R. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3125.

⁷ Colucci, J.; Lee, D.; Wilson, M. C.; Chau, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4705.

⁸ Khiar, N.; Mallouk, S.; Valdivia, V.; Bougrin, K.; Soufiaoui, M.; Fernández, I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1255.

⁹ Sharma, S.; Pathare, R. S.; Maurya, A. K.; Gopal, K.; Roy, T. K.; Sawant, D. M.; Pardasani, R. T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 356.

¹⁰ Wu, G.; Wu, J.; Wu, J.; Wu, L. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1036–1043.

¹¹ a) Krief, A.; Dumont, W.; Denis, J.; Evrard, G.; Norberg, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 569; b) Ceccherelli, P.; Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8412.

É importante ressaltar que há limitações quanto a reações envolvendo o uso de Oxone[®] e compostos contendo átomos de telúrio. Uma inspeção na literatura levou a apenas uma referência relacionada à síntese orgânica, reportada por Perin e col. em 2018.¹² O trabalho descreve a síntese de 18 exemplos de selenetos de diorganoíla e apenas 4 exemplos de teluretos de diorganoíla utilizando o sistema Oxone[®]/etanol em meio livre de metais (Figura 2). Através desta estratégia não foi possível obter o análogo contendo o átomo de enxofre. Estas observações levam à necessidade de mais pesquisas a respeito da reatividade do Oxone[®] frente a compostos orgânicos contendo átomos de telúrio e enxofre.

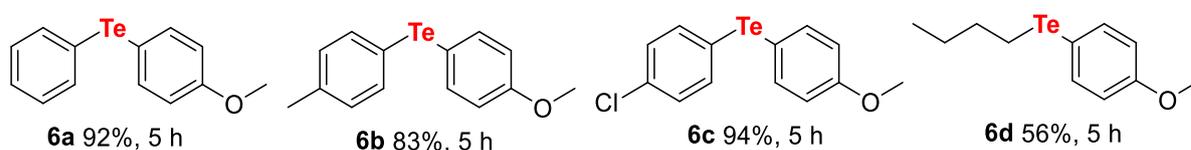


Figura 2. Teluretos de diorganoíla **6** sintetizados utilizando Oxone[®].

Por outro lado, entre os compostos denominados organocalcogênios, aqueles que são parte de núcleos heterocíclicos ou que estão conectados a heterociclos, possuem grande importância devido a sua aplicação no campo da

¹² Perin, G.; Alves, D.; Duarte, L. F. B.; Neto, J. S. S.; Silva, M. S. *Synlett* **2018**, 29, 1479.

eletroquímica,¹³ bioquímica,¹⁴ ciência de materiais¹⁵ e em síntese orgânica.¹⁶ Em especial, os núcleos selenofeno, tiofeno, telurofeno, furano e seus derivados fundidos a anéis benzênicos, desenvolvem um importante papel nos campos da ciência de materiais e medicina.¹⁷ Alguns derivados de furanos fundidos a anéis benzênicos, por exemplo, são utilizados na preparação de materiais semicondutores,¹⁸ transistores,¹⁹ células solares²⁰ e são encontrados em vários

¹³ a) Shahjad, Bhargav, R.; Bhardwaj, D.; Mishra, A. Patra, A. *Macromol. Chem. Phys.* **2017**, *218*, 1700038, b) Wei, Y.; Tao, Y.; Kong, Z.; Liu, L.; Wang, J.; Qiao, W.; Ling, L.; Long, D. *Energy Storage Materials*, **2016**, *5*, 171; c) Wei, J.; Meng, D.; Zhang, L.; Wang, Z. *Chem Asian J.* **2017**, *12*, 1879.

¹⁴ a) Tanini, D.; Lupori, B.; Nostro, P. L.; Capperucci, A. *Phosphorus Sulfur.* **2016**, *192*, 166; b) Peglow, T. J.; Schumacher, R. F.; Cargnelutti, R.; Reis, A. S.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3734; c) Duarte, L. F. B.; Oliveira, R. L.; Rodrigues, K. C.; Voss, G. T.; Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C.; Alves, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6718; d) Padilha, G.; Birmann, P. T.; Domingues, M.; Kaufman, T. S.; Savegnago, L.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 985; e) Fonseca, S. F.; Padilha, N. B.; Thurow, S.; Roehrs, J. A.; Savegnago, L.; Souza, M. N.; Fronza, M. G.; Collares, T.; Buss, J.; Seixas, F. K.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; *Ultrason. Sonochem.* **2017**, *39*, 827; f) Velasquez, D.; Quines, C.; Pistóia, R.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Physiol. Behav.* **2017**, *170*, 100.

¹⁵ a) Amorim, L. M. M.; Traga, M. T.; Carvalho, M. L.; Oliveira, I. R.; Querobino, S. M.; Alberto-Silva, C.; Rocha, J. B. T.; Costa, M. S. *Curr. Pharm. Des.* **2018**, *24*, 3964; b) Fan, L.; Chen, G.; Jiang, L.; Yuan, J.; Zou, Y. *Chem. Phys.* **2017**, *493*, 77; c) Zhang, D.; Wang, M.; Liu, X.; Zhao, J. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 94014; d) Ma, T.; Zhao, Q.; Wang, J.; Pan, Z.; Chen, J. *Angew. Chem. Int.* **2016**, *55*, 6428; e) Cetin, A.; Istanbuloglu, C.; Hacioglu, S. O.; Cevher, S. C.; Toppare, L.; Cirpan, A. *Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2017**, *55*, 3705; f) Pao, Y.-C.; Yang, C.-T.; Lai, Y.-Y.; Huang, W.-C.; Hsu, C.-S.; Cheng, Y.-J. *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 4654; g) Oyama, T.; Yang, Y. S.; Matsuo, K.; Yasuda, T. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3814.

¹⁶ a) Prochnow, T.; Maroneze, A.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2891; b) Aquino, T. B.; Nascimento, J. E. R.; Dias, I. F. C.; Oliveira, D. H.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1080; c) Lima, D. B.; Penteado, F.; Vieira, M. M.; Alves, D.; Perin, G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3830; d) Skhiri, A.; Salem, R. B.; Soul, J.-F.; Doucet, H. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 2895.

¹⁷ a) Mahmoud, A. B. A.; Kirsch, G.; Peagle, E. *Curr. Org. Synth.* **2018**, *14*, 1091; b) Mishra, R.; Sharma, P. K. *Int. J. Eng. Allied Sci.* **2015**, *1*, 42; c) Shah, R.; Verma, P. K. *Chem. Cent. J.* **2018**, *12*, 137; d) Hollinger, J.; Gao, D.; Seferos, D. S. *Isr. J. Chem.* **2014**, *54*, 440; e) Barancelli, D. A.; Acker, C. I.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1529; f) Pander, P.; Motyka, R.; Zassowski, P.; Lapkowski, M.; Swist, A.; Data, P. *J. Phys. Chem. C.* **2017**, *121*, 11027.

¹⁸ a) He, K.; Li, W.; Tian, H.; Zhang, J.; Yan, D.; Geng, Y.; Wang, F. *Org. Electron.* **2018**, *57*, 359; b) Tsai, C.-E.; Yu, R.-H.; Lin, F.-J.; Lai, Y.-Y.; Hsu, J.-Y.; Cheng, S.-W.; Hsu, C.-S.; Cheng, Y.-J. *Chem. Mater.* **2016**, *28*, 5121; c) Sato, R.; Dogishi, M. Higashino, T.; Kadoya, T.; Kawamoto, T.; Mori, T. *J. Phys. Chem. C.* **2017**, *121*, 6561; d) Huang, P.; Du, J.; Biewer, M. C.; Stefan, M. C. *J. Mater. Chem. A* **2015**, *3*, 6244.

¹⁹ Reddy, M. R.; Kimb, H.; Kimb, C.; Seo, S. *Synth. Met.* **2018**, *235*, 153.

²⁰ a) Chen, G.; Liu, S.; Xu, J.; He, R.; He, Z.; Wu, H.-B.; Yang, W.; Zhang, B.; Cao, Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 4778; b) Bourass, M.; Benjelloun, A. T.; Benzakour, M.; Mcharfi, M.; Jhilal, F.; Serein-Spirau, F.; Sotiropoulos, J. M.; Bouachrine, M. *J. Saudi Chem.*

fármacos comercializados mundialmente, como a Amiodarona e a Vilazodona (Figura 3).²¹

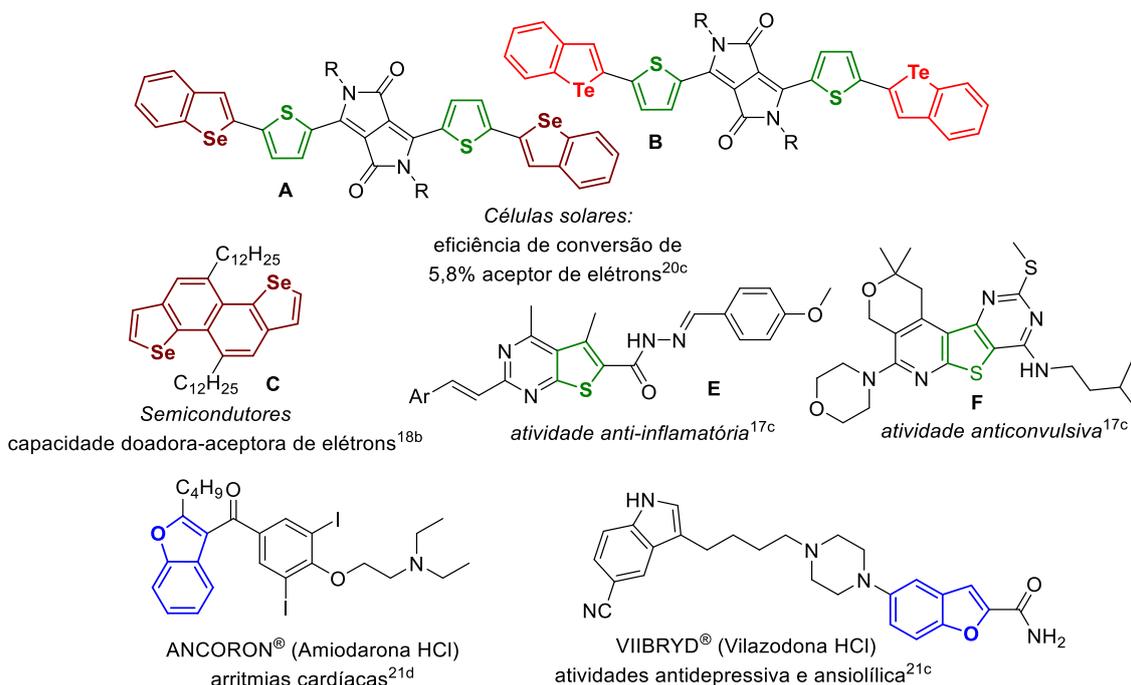


Figura 3. Alguns derivados de, benzo[*b*]calcogenofenos, calcogenofenos e benzo[*b*]furanos (Amiodona e Vilazodona) bioativos.

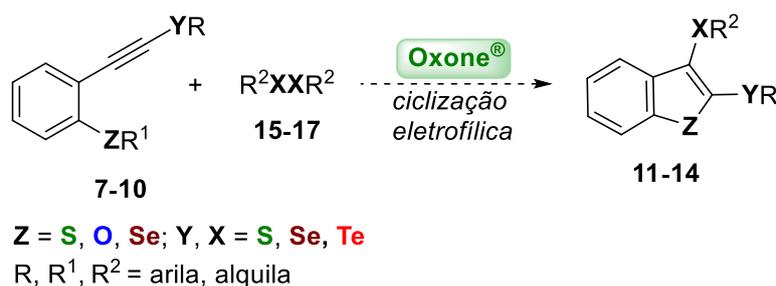
Considerando os estudos sobre os organocalcogênios e o Oxone® como duas promissoras linhas de pesquisa, o nosso grupo vem estudando novas metodologias a fim de preparar diferentes classes de compostos organocalcogênios através de práticas sustentáveis e, posteriormente, estudar suas atividades biológicas. Dentre essas práticas atribuídas à Química Verde, destaca-se o uso, por exemplo, de fontes alternativas de energia como a

Soc. **2017**, *21*, 563; c) Park, U. S.; Kale, T. S.; Nam, C.-Y.; Choib, D.; Grubbs, R. B. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7964; d) He, D.; Qiu, L.; Yuan, J.; Zhang, Z.-G.; Li, Y.; Zou, Y. *Polymer* **2017**, *114*, 348; e) Gao, Y.; Sapparbaev, A.; Zhang, Y.; Yang, R.; Guo, F.; Yang, Y.; Zhao, L. *Dyes Pigm.* **2017**, *146*, 543; f) Chang, W.-H.; Meng, L.; Dou, L.; You, J.; Chen, C.-C.; Yang, Y. M.; Young, E. P.; Li, G.; Yang, Y. *Macromolecules* **2015**, *48*, 562.

²¹ a) Plosker, G. L. *Drugs*, **2009**, *69*, 2477; b) Lee, M.-H. H.; Graham, G. G.; Williams, K. M.; Day, R. O. *Drug Saf.*, **2008**, *31*, 643; c) McCormack, P. L. *Drugs* **2015**, *75*, 1915; d) Rickli, A.; Kopf, S.; Hoener, M. C.; Liechti, M. E. *Br. J. Pharmacol.* **2015**, *172*, 3412; e) Vamos, M.; Hohnloser, S. H. *Trends Cardiovasc. Med.* **2016**, *26*, 597; f) Stern, R. S. *N. Engl. J. Med.* **2007**, *357*, 682; g) Hsiao, C.-N.; Kolasa, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2629; h) Qin, Z.; Kastrati, I.; Chandrasena, R. E. P.; Liu, H.; Yao, P.; Petukhov, P. A.; Bolton, J. L.; Thatcher, G. R. J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2682; i) Liu, H.; Lui, J.; van Breemen, R. B.; Thatcher, G. R. J.; Bolton, J. L. *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, *18*, 162.

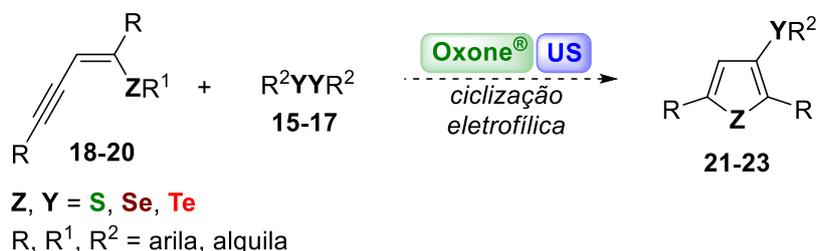
irradiação de micro-ondas e a sonoquímica, com o intuito de acelerar e/ou controlar o resultado de reações químicas e cujos bons resultados vêm sendo reportados em livros e artigos de revisão.²²

Assim, o presente estudo apresenta a ciclização eletrofílica de calcogenoalquinos **7** (Z = S), **8** (Z = O), **9** (Z = Se) e **10** (Z = Te) para preparar 2,3-bis(organilcalcogenil)benzo[*b*]calcogenofenos **11** (Z = S), **12** (Z = O), **13** (Z = Se) e **14** (Z = Te) usando espécies eletrofílicas de selênio geradas *in situ* através da reação entre dicalcogenetos de diorganoíla **15-17** e o Oxone® (Esquema 1).



Esquema 1

Ainda, impulsionados pelos bons resultados alcançados através do sistema dicalcogeneto de diorganoíla/Oxone®, a presente tese de doutorado tem como segundo objetivo a ciclização eletrofílica de (*Z*)-calcogenoeninos **18** (Y = Se), **19** (Z = S) e **20** (Z = Te) na presença de dicalcogenetos de diorganoíla **15-17**, Oxone® e etanol como solvente. A estratégia ocorre em uma única etapa sob irradiação de ultrassom para preparar derivados de calcogenofenos contendo grupos organocalcogênio na posição 3 do heteronúcleo **21** (Y = Se), **22** (Z = S) e **20** (Z = Te) (Esquema 2).



Esquema 2

²² a) Ley, S. V.; Low, C. M. R. *Ultrasound in Synthesis*, Springer-Verlag: Berlin, **1989**; b) Chen, D.; Sharma, S. K.; Mudhoo, A. (Eds.) *Handbook on Applications of Ultrasound. Sonochemistry for Sustainability*, CRC Press, Boca Raton, **2012**.

2 – Revisão Bibliográfica

2 - Revisão Bibliográfica

A seguir será apresentada uma revisão sobre temas pertinentes a esse trabalho. Serão abordados a aplicação do Oxone[®] em reações de síntese orgânica, especialmente sua reatividade frente compostos organocalcogênicos. As reações de ciclização eletrofílica e a aplicação dos heterociclos aromáticos oriundos destas reações, focando em particular nos calcogenofenos e seus derivados e, por fim, o uso da sonoquímica em síntese orgânica.

2.1. Oxone[®]

O composto monopersulfato é um reagente oxidante comercializado como Caroat (Evonik) ou Oxone[®] (DuPont) na forma de um sal triplo estável ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$, Figura 4).¹ Este foi o formato mais seguro encontrado para se trabalhar com o ácido persulfúrico (H_2SO_5), também conhecido com ácido de Caro, e seu sal de potássio (KHSO_5), ambos conhecidos por suas características explosivas,²³ apresentando cerca de 50% do agente oxidante por mol.

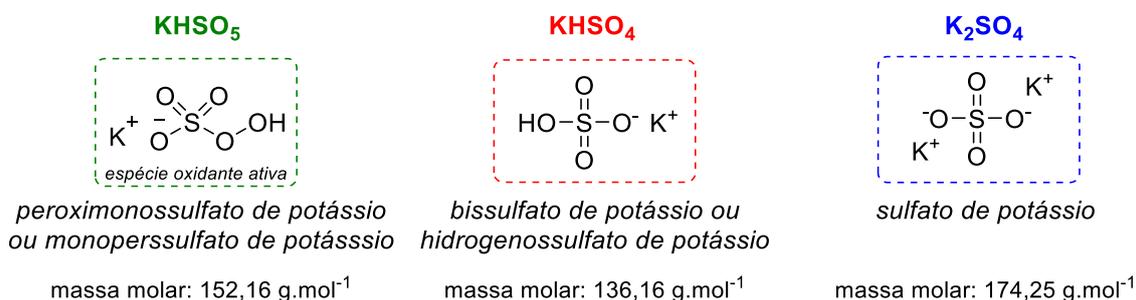


Figura 4. Sais que compõem o Oxone[®].

Mais especificamente, o Oxone[®] é um sólido branco cristalino que apresenta baixa toxicidade, alta estabilidade, boa solubilidade em água, assim como é de fácil e segura manipulação.¹ Considerando questões ambientais e econômicas, bem como a eficiência do uso do Oxone[®] em síntese orgânica, este é descrito na literatura em diferentes transformações químicas. Podem ser

²³ Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Curini, M. *Trends Org. Chem.* **2003**, 10, 21.

citadas reações clássicas de oxidação de grupos funcionais,²⁴ rearranjos,²⁵ reações de acoplamento cruzado,²⁶ epoxidação de olefinas,²⁷ proteção e desproteção de grupos,²⁸ e na preparação de compostos heterocíclicos como foi empregado na síntese de bromolactonas,²⁹ benzimidazóis,³⁰ oxazóis,³¹ 3,4-dihidrocoumarinas,³² pirazóis,³³ triazolopiridinas e pirimidinas³⁴ e benzoxazinonas.^{35,36}

Conforme ilustrado na Figura 1 desta introdução, a versatilidade do Oxone[®] foi bastante explorada na síntese de compostos organo enxofre, especialmente no que diz respeito a sua oxidação a sulfóxidos e sulfonas.³⁷ Por outro lado, a síntese dos análogos contendo átomos de selênio tem sido menos estudada, sendo reportada apenas em 1995 por Ceccherelli e col. (Esquema 3).³⁸ Utilizando uma solução aquosa contendo Oxone[®] e uma solução tampão de

²⁴ a) Parida, K. N.; Moorthy, J. N. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8354; b) Ceccherelli, P.; Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8412; c) Webb, K. S.; Ruszkay, S. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 401; d) Soldatova, N.; Postnikov, P.; Troyan, A. A.; Yoshimura, A.; Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4254; e) Zolfigol, M. A.; Niknam, K.; Bagherzadeh, M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2007**, *54*, 1115.

²⁵ a) Li, Z.; Tong, R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4847; b) Kao, J. P. Y.; Muralidharan, S.; Zavalij, P. Y.; Fletcher, S.; Xue, F.; Rosen, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3111.

²⁶ Ramakrishna, I.; Bhajammanavar, V.; Mallik, S.; Baidya, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 516.

²⁷ a) Bravo, F.; McDonald, F. E.; Neiwert, W. A.; Do, B.; Hardcastle, K. I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2123; b) Tian, H.; She, X.; Xu, J.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1929; c) Solladie-Cavallo, A.; Bouerat, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3531.

²⁸ a) Kolvari, E.; Khazaei, A.; Zolfigol, M. A.; Koukabi, N.; Gilandoust, M.; Bakhit, N. *J. Chem. Sci.* **2011**, *123*, 703; (b) Bose, D. S.; Srinivas, P. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3835.

²⁹ He, Y.; Pu, Y.; Shao, B.; Yan, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 695.

³⁰ Hati, S.; Dutta, P. K.; Dutta, S.; Munshi, P.; Sem, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3090.

³¹ Ishiwata, Y.; Togo, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10720.

³² Gu, Y.; Xue, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 192.

³³ Kashiwa, M.; Kuwata, Y.; Sonoda, M.; Tanimori, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 304.

³⁴ Swamy, T.; Raviteja, P.; Srikanth, G.; Reddy, B. V. S.; Ravinder, V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5596.

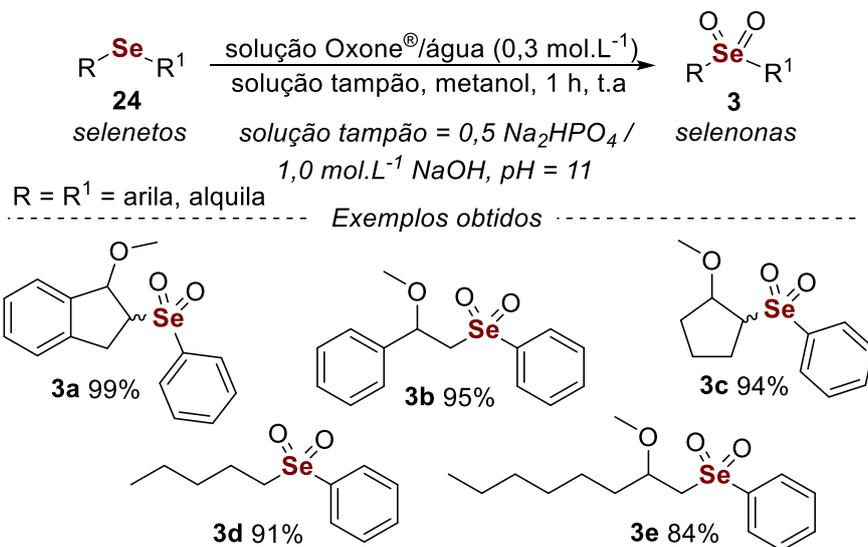
³⁵ Munusamy, S.; Muralidharan, V. P.; Iyer, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 520.

³⁶ Marcotullio, M. C.; Epifano, F.; Curini, M. *ChemInform* **2005**, *36*, 1.

³⁷ a) Kupwade, R. v.; Khot, S. S.; Lad, U. P.; Desai, U. V.; Wadgaonkar, P. P. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 6875; b) Parida, K. N.; Chandra, A.; Moorthy, J. N. *ChemistrySelect*, **2016**, *3*, 490; c) Madabhushi, S.; Jillella, R.; Sriramoju, V.; Singh, R. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3125; d) Zolfigol, M. A.; Niknam, K.; Bagherzadeh, M.; Ghorbani-Choghamarani, A.; Koukabi, N.; Hajjami, M.; Kolvari, E. *J. Chinese Chem. Soc.* **2007**, *54*, 1115; e) Khair, N.; Mallouk, S.; Valdivia, V.; Bougrin, K.; Soufiaoui, M.; Fernández, I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1255; f) Sharma, S.; Pathare, R. S.; Maurya, A. K.; Gopal, K.; Roy, T. K.; Sawant, D. M.; Pardasani, R. T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 356; g) Natarajan, P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4131.

³⁸ Ceccherelli, P.; Curini, M.; Epifano, F.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8412.

pH 11, as 5 selenonas **3** obtidos após 1 hora de reação à temperatura ambiente a partir de selenetosorgânicos **24** estão representados no Esquema 3.



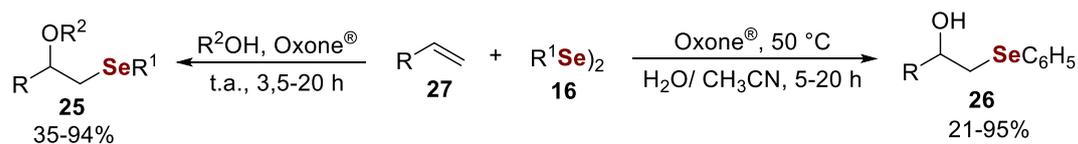
Esquema 3

Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa deu início a estudos sobre a reatividade dos compostos organosselênio frente ao Oxone[®]. Nesses recentes estudos tem sido observado que uma espécie de calcogênio de caráter eletrofílico é formada *in situ* sob condições brandas de reação a partir da reação entre um composto organobocalcogênio e Oxone[®]. Essa estratégia foi usada, por exemplo, na síntese β -metoxi- **25** e β -hidroxisselenetos **26** a partir de estirenos **27** e disselenetos de dioganoila **16** utilizando como solventes metanol, etanol ou ainda uma mistura contendo acetonitrila e água, 2:1 (Esquema 4).³⁹

No mesmo ano o sistema Oxone[®]/H₂O foi utilizado na síntese de 2-organosselaniinaftalenos **28** promovida por ultrassom (US) através da carbociclização de alquinóis **29** (Esquema 5).⁴⁰ Neste trabalho 9 exemplos foram obtidos com rendimentos que variaram de 56%-94%, não excedendo 2,3 horas de reação. E também, na já mencionada síntese de selenetos de diorganoila a partir de ácidos borônicos em meio livre de metal.¹²

³⁹ Perin, G.; Santoni, P.; Barcellos, A. M.; Nobre, P. C.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1224.

⁴⁰ Perin, G.; Araujo, D. R.; Nobre, P. C.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G. Silva, M. S.; Roehrs, J. A. *Peer J.* **2018**, 6, e4706.

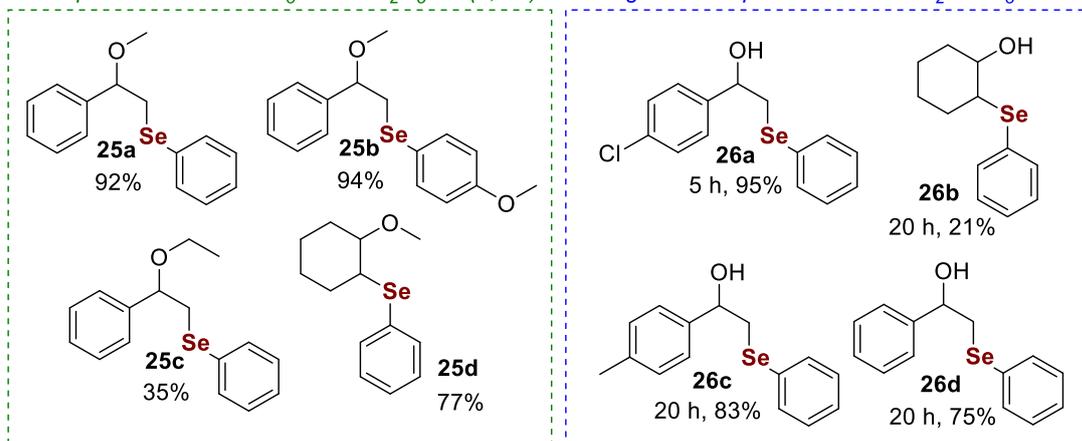


R = alquila, arila; R² = CH₃, C₂H₅

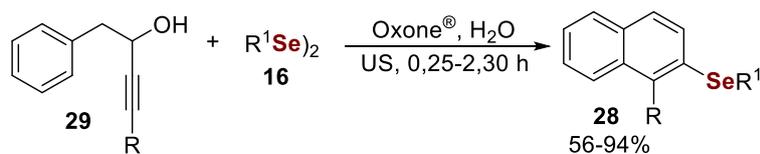
R¹ = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, C₄H₉

Exemplos obtidos em CH₃OH ou C₂H₅OH (3,5 h)

Alguns exemplos obtidos em H₂O/CH₃CN

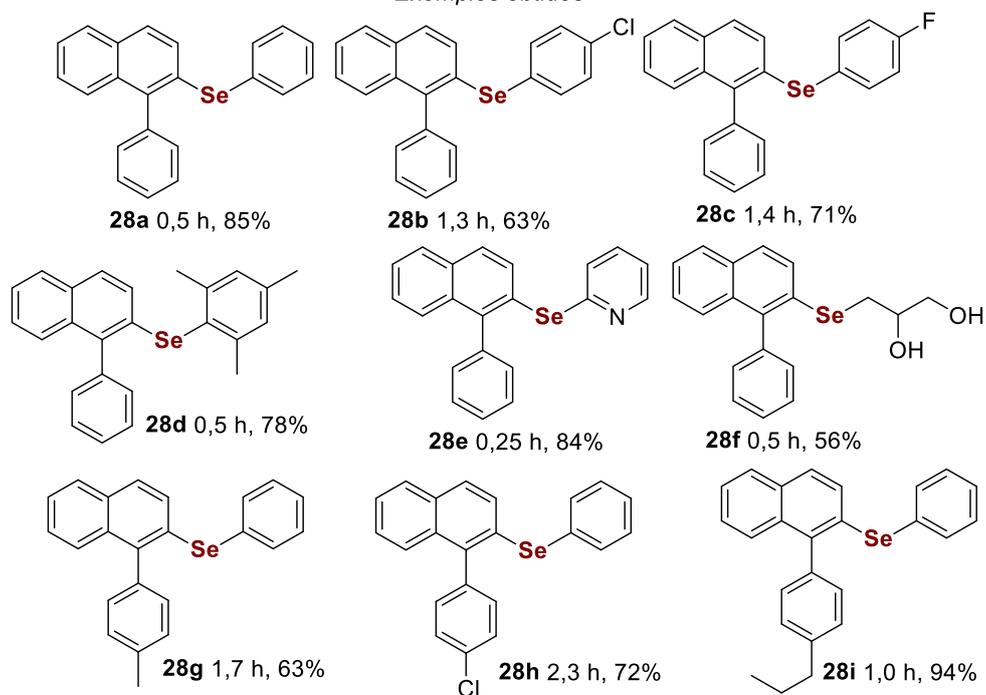


Esquema 4



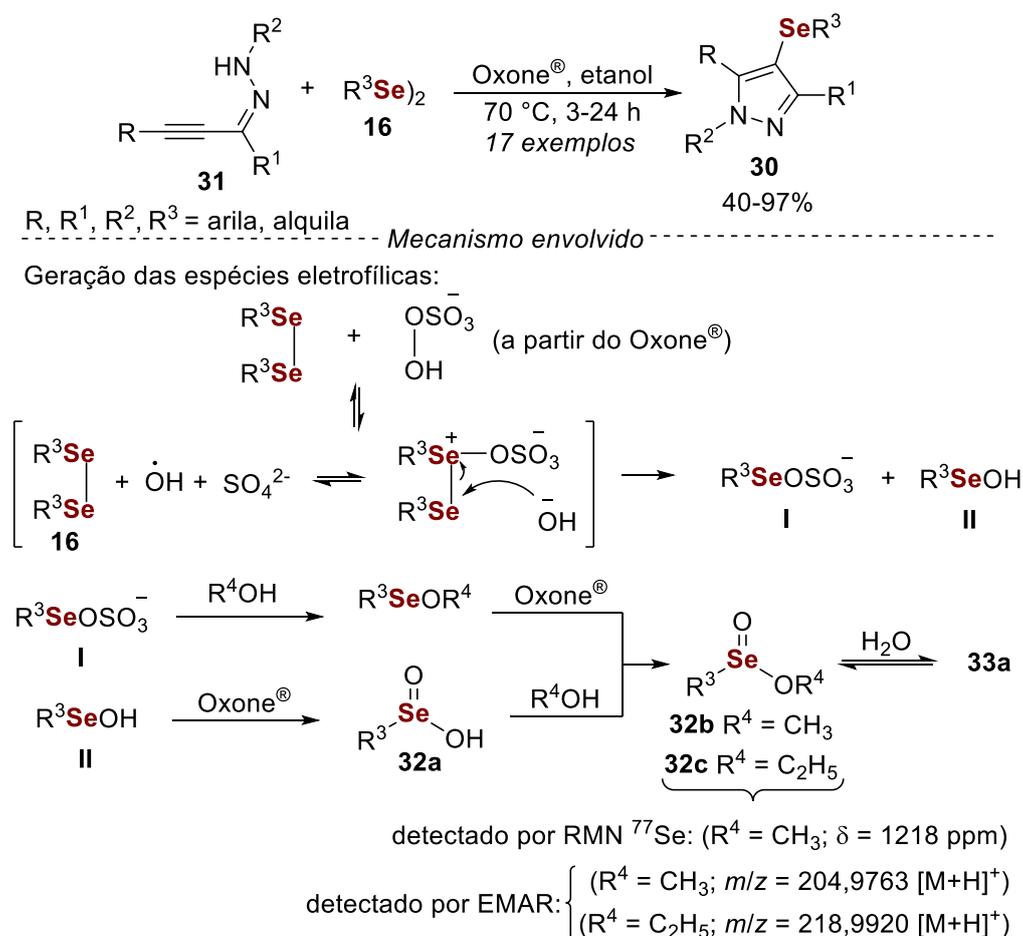
R = arila; R¹ = arila, aqluila

Exemplos obtidos



Esquema 5

Com os bons resultados alcançados nos trabalhos envolvendo organocalcogênicos e Oxone[®], as atenções voltaram-se para a tentativa de entendimento das espécies formadas durante a reação entre este agente oxidante e os disselenetos de diorganoila. Nesse sentido, análises de RMN ⁷⁷Se e espectroscopia de massas de alta resolução (EMAR) foram utilizadas no estudo mecanístico da reação de síntese dos 4-organosselanil-1*H*-pirazóis **30** a partir de reações de selenação/ciclização de α,β -alquinil-hidrazonas **31** em etanol à 70 °C (Esquema 6).⁴¹

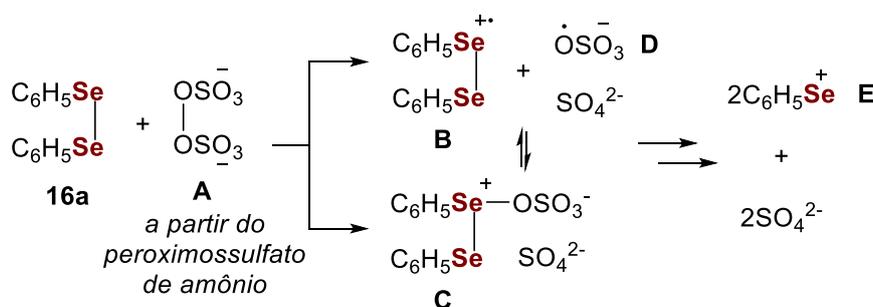


Esquema 6

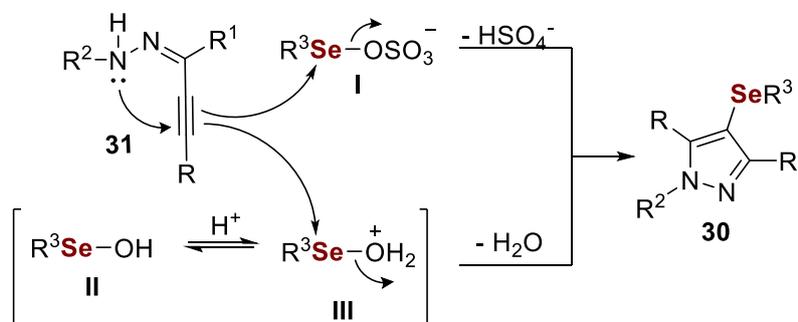
Segundo os autores, inicialmente ocorre a formação das espécies eletrofílicas através da reação entre Oxone[®] e o disseleneto **16**, seguida da clivagem da ligação Se-Se para formar as espécies de **I** e **II**, sendo a primeira

⁴¹ Perin, G.; Nobre, P. C.; Mailahn, D.H.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Santi, C.; Roehrs, J. A. *Synthesis* **2019**, 51, 2293.

um eletrófilo mais forte. Essas espécies são semelhantes às propostas por Tiecco e col., na oxidação de disselenetos com persulfato de amônio (Esquema 7).⁴² Os eletrófilos **I** e **II**, na presença de metanol e Oxone[®] podem ser transformadas no ácido benzenosselenínico **32b** e metil-benzenosseleninato de metila **32c**, os quais foram detectados nos experimentos de RMN e EMAR (Esquema 6).



Uma vez formados, ambos os eletrófilos podem reagir com a hidrazona **31** na etapa de ciclização para gerar o produto **30** após a eliminação do íon HSO_4^- (através da reação com **I**) ou de água (através da reação com as espécies protonadas **III**) (Esquema 8).



$R, R^1, R^2, R^3 = \text{arila, alquila}$

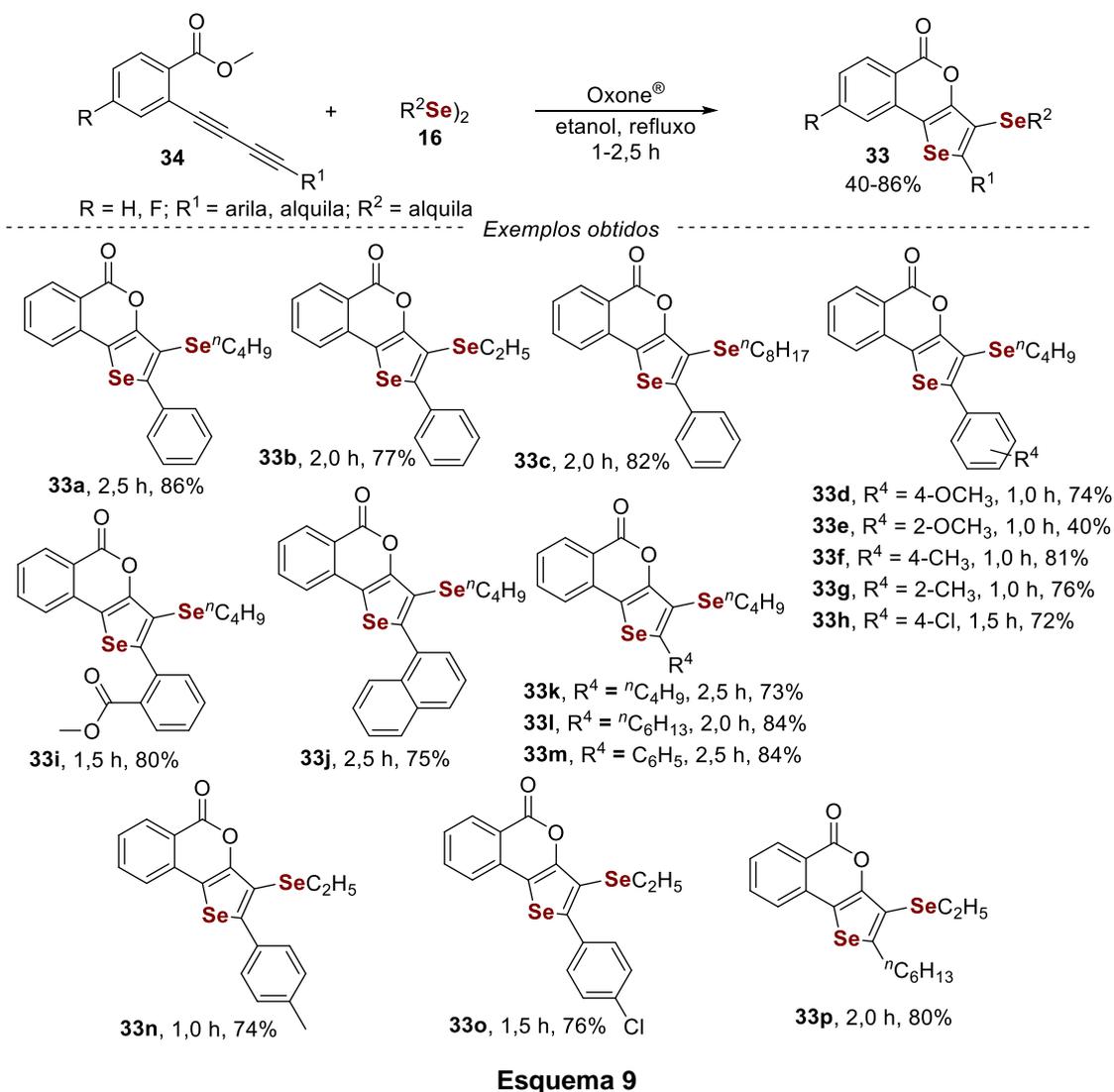
Esquema 8

Recentemente Goulart e col. estudaram a síntese de 5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas **33** a partir de 1,3-diinos **34** promovida por disselenetos orgânicos **16** e Oxone[®].⁴³ Neste trabalho foram descritas 16 novas isocromenonas em rendimentos que variaram de 40%-86% sob condições

⁴² Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Bartoli, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1417.

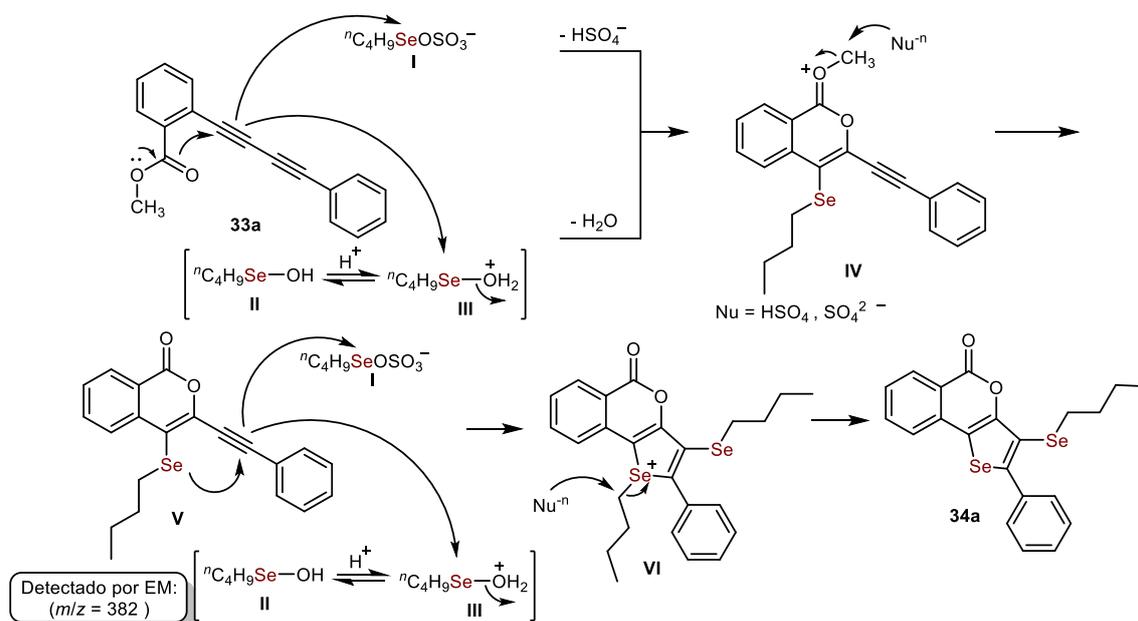
⁴³ Goulart, H. A.; Neto, J. S. S.; Barcellos, A. M.; Barcellos, T.; Silva, M. S.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 3403.

reacionais de etanol e sob temperatura de refluxo por 1,0-2,5 horas (Esquema 9).



Experimentos de EM-CG e RMN ⁷⁷Se levaram ao desenho dos possíveis intermediários envolvidos no mecanismo dessa ciclização intramolecular sequencial. Para os autores, conforme proposto no trabalho anterior, ocorre inicialmente a formação dos eletrófilos I a III pela reação entre o Oxone® e o disselenito 16. Na sequência, a reação de 33a com II e III leva ao intermediário cíclico IV, liberando HSO₄⁻ e H₂O para o meio reacional. O deslocamento do grupo metila a partir deste intermediário IV através de uma espécie nucleofílica (HSO₄⁻ a partir de etapas prévias e SO₄²⁻ a partir de Oxone®), leva ao intermediário V. Após a formação deste intermediário V, ocorre a reação com as espécies II e III para formar o cátion intermediário VI. Então, o deslocamento do

grupo *n*butila a partir do cátion selenônio leva ao produto **34a** esperado (Esquema 10).



Esquema 10

A utilização de sistemas oxidantes é uma abordagem usual para a clivagem oxidativa da ligação calcogênio-calcogênio, em que podem ser citados como exemplos os sistemas $I_2/DMSO$ ⁴⁴ e o $KBr/mCPBA$,⁴⁵ bem como o sal inorgânico persulfato de amônio $[(NH_4)_2S_2O_8]$.⁴⁶ Porém, como mencionado, a principal vantagem do Oxone[®] quando comparado aos reagentes utilizados em geral para a formação de espécies eletrofílicas é, entre outras, seu custo e sua estabilidade favoráveis.

2.2. Reações de ciclização eletrofílica e os compostos heteroaromáticos gerados

Estudos de síntese, obtenção e caracterização de compostos heterocíclicos vêm sendo objeto de estudo de vários grupos de pesquisa ao

⁴⁴ Vieira, A. A.; Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Santi, C.; Júnior, E. N. S.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2120.

⁴⁵ Shi, H.-W.; Yu, C.; Yan, J. *Chinese Chem. Lett.* **2015**, *26*, 1117.

⁴⁶ Prasad, C. D.; Kumar, S.; Sattar, M.; Adhikary, A.; Kumar, S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8036.

últimos anos.⁴⁷ Nessa linha, dentre as diversas metodologias sintéticas descritas, a estratégia mais aplicada para a obtenção desses compostos, de uma maneira geral, é a utilização de metais de transição,⁴⁸ nas quais catalisadores de paládio são os mais empregados, seguidos por catalisadores de ouro, prata e platina.⁴⁹ Entretanto, tanto do ponto de vista econômico como industrial a aplicação desses catalisadores apresentam desvantagens como a sua obtenção e manipulação em grande escala e, principalmente, o elevado custo.

Em contrapartida, novas metodologias envolvendo metais de transição de menor custo foram descritas, nas quais destacam-se os sais de ferro^{47b} e cobre^{46a} como catalisadores de fácil manipulação, alta estabilidade e de baixa toxicidade. Mais recentemente, metodologias livres da utilização de metais de transição vêm sendo descritas, como a ciclização eletrofílica intramolecular.⁵⁰ Essa estratégia utiliza reagentes como iodo (I₂), bromo molecular (Br₂) e *N*-bromosuccinimida (NBS) como eletrófilos que são responsáveis por fornecer um átomo de halogênio ao produto da reação, deixando o mesmo susceptível a uma série de transformações químicas.

As ciclizações eletrofílicas são definidas como os processos que envolvem a adição de uma fonte eletrofílica à ligação de um Csp ou Csp² de um alqueno, alquino, aleno, dieno conjugado e outras ligações múltiplas C-C. Em geral, o curso de uma reação de ciclização ocorre primeiro com a (i) coordenação da fonte eletrofílica à ligação insaturada C-C para gerar o intermediário **II**, que ativa a ligação C-C para o ataque do nucleófilo (Nu); (ii) ataque nucleofílico *anti* do heteroátomo ao intermediário ativado para produzir o sal **III** e, por fim, (iii) a remoção do grupo -R ligado ao heteroátomo, via

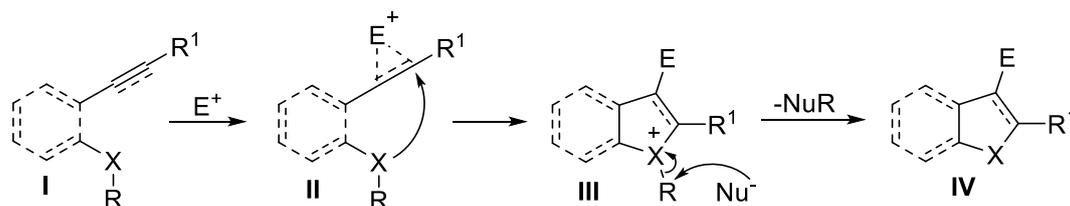
⁴⁷ a) Guo, X. X.; Gu, D.; Wu, Z.; Zhang, W. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1622; b) Gulevich, A. V.; Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084; c) Wu, X.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1; d) Majundar, P.; Pati, A.; Patra, M.; Behera, R. K.; Behera, A. K. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2942; e) Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 151.

⁴⁸ a) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127; b) Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217; c) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075; d) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 641.

⁴⁹ a) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285; b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644.

⁵⁰ a) Godoi, B.; Shumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937; b) Aggarwal, T.; Kumar, S.; Verma, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7639.

deslocamento S_N2 pelo Nu- presente na mistura de reação, gera o produto IV (Esquema 11).^{49a}



Esquema 11

Assim, as reações de ciclização eletrofílica intramolecular se tornam versáteis ferramentas para a obtenção de diversos heterociclos. Dentre as diversas classes que vêm sendo preparadas, aqueles contendo átomos de enxofre, selênio ou telúrio são atrativos no sentido em que a incorporação de tais átomos na molécula orgânica confere à mesma possíveis propriedades biológicas, o que torna esses compostos excelentes candidatos para a realização de testes bioquímicos e farmacológicos.⁵¹

A seguir será dada ênfase às duas classes de compostos que são alvo desta tese, os calcogenofenos e os benzo[*b*]calcogenofenos.

2.2.1. Calcogenofenos

Os compostos denominados calcogenofenos caracterizam-se por ser um anel de cinco membros em que um dos átomos de carbono do ciclo é substituído por um átomo de calcogênio: enxofre, selênio ou telúrio (Figura 5).

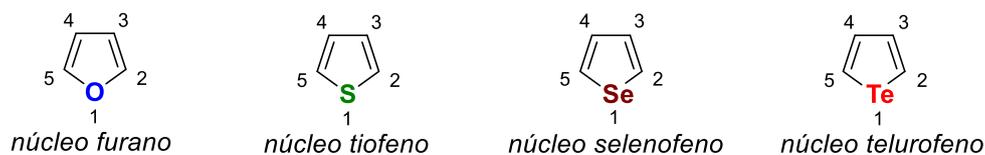


Figura 5. Núcleos calcogenofenos.

Derivados dos tiofenos apresentam importantes aplicações na área biológica como atividade anti-inflamatória, anticâncer e analgésica, estando

⁵¹ a) Zora, M.; Kivrak, A.; Yazici, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6726; b) Gupta, A.; Flynn, B. L. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4012; c) Wang, J.; Zhu, H.; Chen, S.; Xia, Y.; Jin, Y. X. D.; Qiu, Y.; Li, Y. Liang, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10975; d) Danilkina, N. A.; Kulyashova, A. E.; Khlebnikov, A. F.; Bräse, S.; Balova, I. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9018.

presentes nos núcleos de diversos fármacos.⁵² Já os seleno- e telurofenos destacam-se particularmente por suas aplicações no campo dos materiais. Pander e col.⁵³ estudaram o eletrocromismo de alguns desses núcleos e observaram interessantes propriedades eletrocromicas, por exemplo, para o telurofeno **35** indicado na Figura 6. Somado a isso, alguns dos melhores dispositivos óptico-eletrônicos orgânicos usam materiais contendo selenofenos⁵⁴ enquanto outros apresentam potencial para aplicação como transistores orgânicos de efeito de campo e semi-condutores orgânicos.⁵⁵

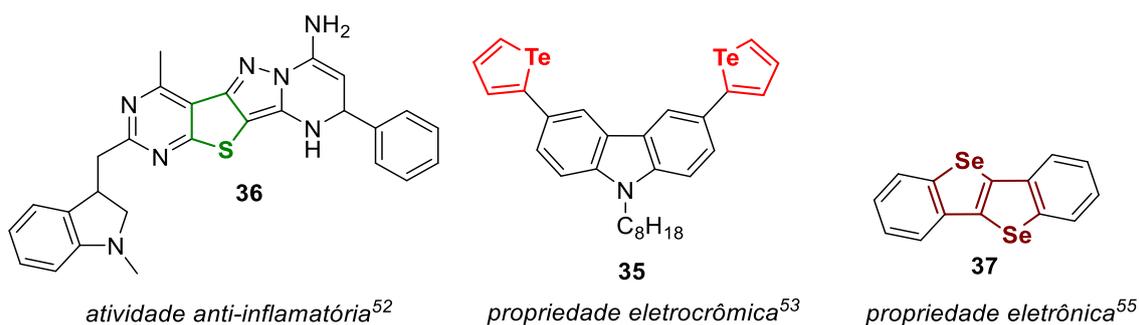


Figura 6. Calcogenofenos **35-37** que apresentam propriedades eletrônica e farmacológica.

A partir das importantes aplicações, estudos que visam desenvolver novas metodologias para síntese de seleno-, teluro- e tiofenos substituídos têm sido explorados. Em geral, esses compostos são preparados através de reações de ciclização de alquinos, dienos e diinos envolvendo espécies de calcogênio inorgânicas⁵⁶ ou pela ciclização intramolecular de compostos

⁵² Mishra, R.; Sharma, P. K. *Int. J. Eng. Allied Sci.* **2015**, *1*, 42.

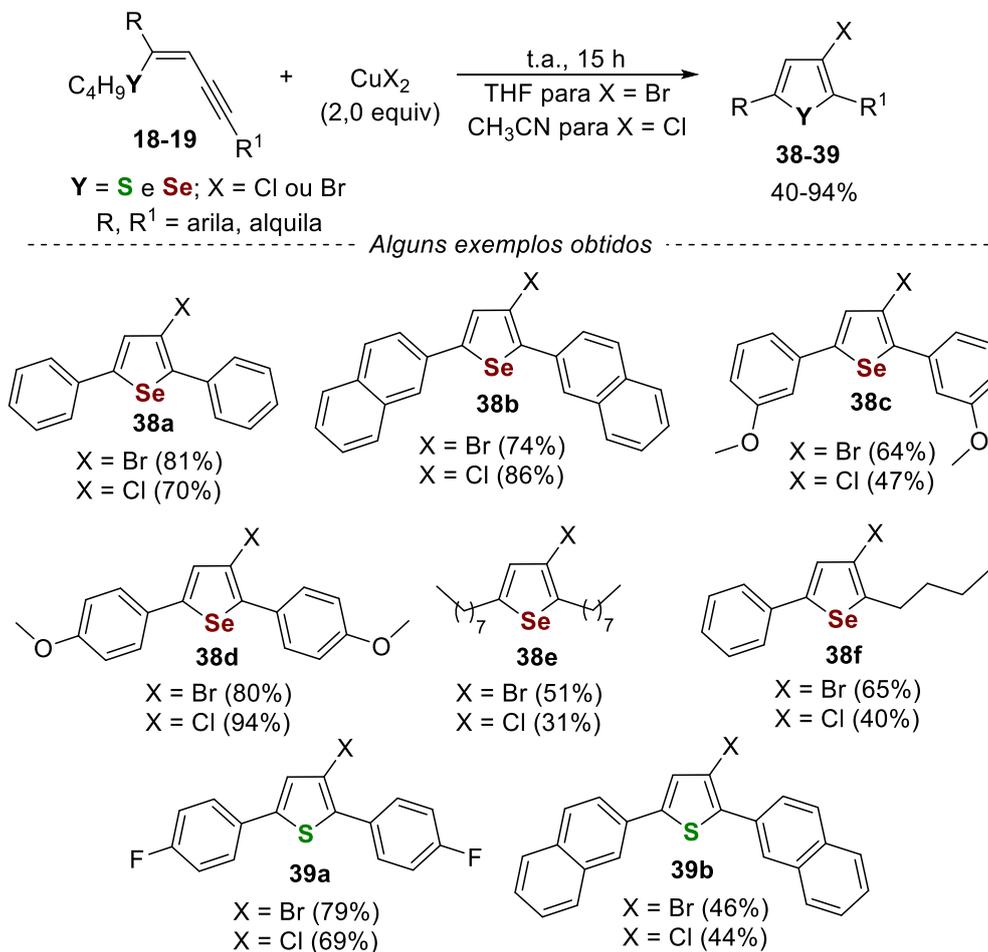
⁵³ Pander, P.; Motyka, R.; Zassowski, P.; Lapkowski, M.; Swist, A.; Data, P. *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*, 11027.

⁵⁴ Hollinger, J.; Gao, D.; Seferos, D. S. *Isr. J. Chem.* **2014**, *54*, 440.

⁵⁵ a) Saito, M.; Osaka, I.; Suzuki, Y.; Takimiya, K.; Okabe, T.; Ikeda, S.; Asano, T. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 14202; b) Abe, M.; Mori, T.; Osaka, I.; Sugimoto, K.; Takimiya, K. *Chem. Mater.* **2015**, *27*, 5049; c) Takimiya, K.; Osaka, I.; Mori, T.; Nakano, M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1493; d) Takimiya, K.; Kunugi, Y.; Konda, Y.; Ebata, H.; Toyoshima, Y.; Otsu, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3044.; e) Takimiya, K.; Kunugi, Y.; Konda, Y.; Niihara, N.; Otsu, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5084; f) Zeis, R.; Kloc, C.; Takimiya, K.; Kunugi, Y.; Konda, Y.; Niihara, N.; Otsu, T. *Jpn. J. Appl. Phys. Part 1* **2005**, *44*, 3712.

⁵⁶ a) Disco, R. P.; Dittmer, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4923; b) Katkevics, M.; Yamaguchi, S.; Toshimitsu, A.; Tamao, K. *Organometallics* **1998**, *17*, 5796; c) Sweat, D. P.; Stephens, C. E.; *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2463; d) Wu, J.; Yoshikai, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 336.

organocalcogênicos,⁵⁷ e também através de rearranjos.⁵⁸ Dentre esses procedimentos, Barancelli e col.⁵⁹ descreveram a ciclização de (*Z*)-calcogenoeninos **18-19** mediada por sais de cobre(II) para obter os 3-halocalcogenofenos **38-39** em rendimentos que variaram de 40-94% após 15 h de reação (Esquema 12).



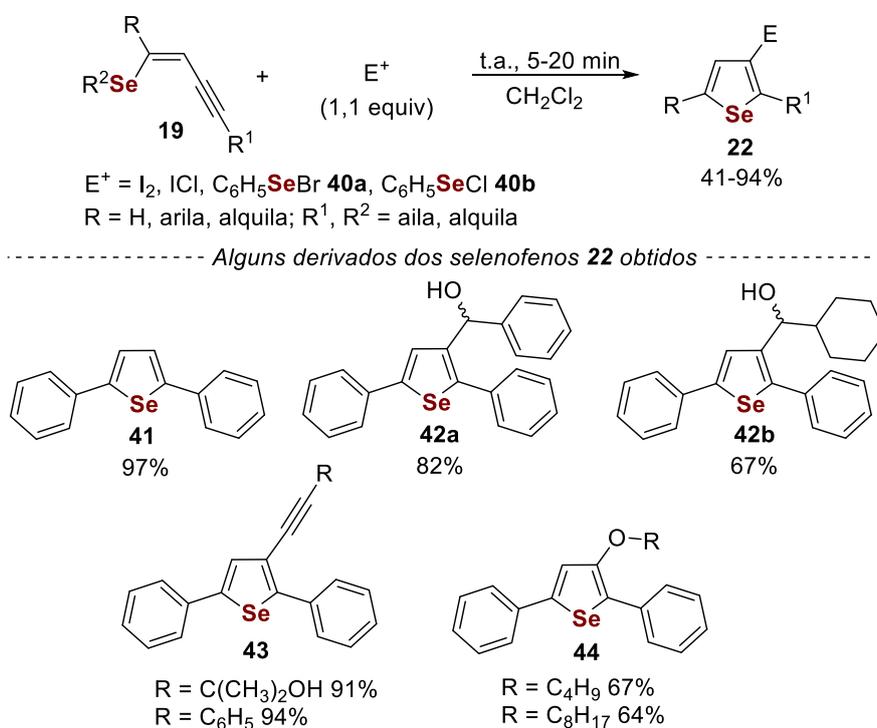
Esquema 12

⁵⁷ a) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Pereira, M. A.; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *61*, 9503; b) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Guerrero, P. G.; Silveir, C. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4199; c) Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A. *Org. Lett.* **2002**, *2*, 351; d) Stein, A. L.; Alves, D.; da Rocha, J. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4983; e) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Veltri, L.; Maltese, V.; Salerno, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9905; f) Mancuso, R.; Maner, A.; Cicco, L.; Perna, F. M.; Capriati, V.; Gabriele, B. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4239; g) Kesharwani, T.; Giraudy, K. A.; Morgan, J. L.; Komman, C.; Olaitan, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 638; h) Nagahora, N.; Yahata, S.; Goto, S.; Shioji, K.; Okuma, K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1969.

⁵⁸ Drevko, B. I.; Suchkova, E. V.; Baranchikova, G. A.; Mandych, V. G. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *55*, 1867.

⁵⁹ Barancelli, D. A.; Schumacher, R. F.; Leite, M. R.; Zeni, G. *European J. Org. Chem.* **2011**, 6713.

Interessados na preparação de calcogenofenos contendo grupos organocalcogênio, Alves e col.⁶⁰ reportaram a ciclização eletrofilica de (*Z*)-selenoeninos **19** com diferentes eletrófilos como I₂, ICl, PhSeBr e PhSeCl **40** usando CH₂Cl₂ como solvente (Esquema 13). Os selenofenos 3-funcionalizados **22** foram obtidos com rendimentos entre 41 e 94% em até 20 minutos de reação à temperatura ambiente. Os produtos obtidos apresentaram boa reatividade quando utilizados como substratos frente a transformações químicas envolvendo ⁿbutilítio, catálise de paládio e ainda elevadas temperaturas. Alguns exemplos representativos **56-59** são descritos no Esquema 13.



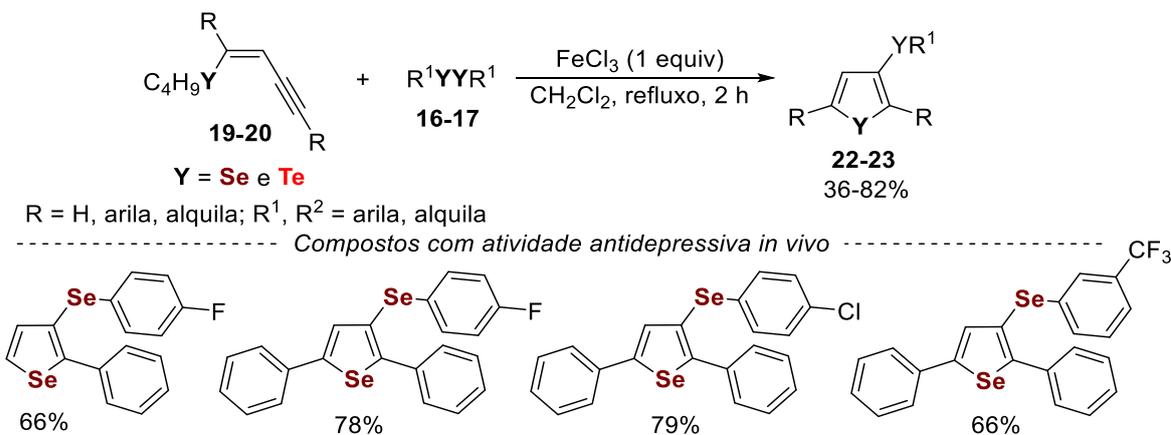
Esquema 13

Alternativamente, em 2012, Gai e col.⁶¹ descreveram a síntese de derivados de seleno- e telurofenos **22-23** entre 36-82% de rendimento através da ciclização de eninos **19-20** usando o sistema FeCl₃/R¹SeSeR¹ (Esquema 14). Dentre os 21 compostos obtidos, alguns demonstraram ação antidepressiva no teste do nado forçado em camundongos (FST), evidenciando que grupo fenila

⁶⁰ Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726.

⁶¹ Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798.

na posição 2 e um grupo organoselênio na posição 3 do núcleo selenofeno, bem como a porção fluorofenila são essenciais para tal atividade.



Esquema 14

2.2.2. Benzo[*b*]calcogenofenos e benzo[*b*]furanos

Os benzo[*b*]calcogenofenos são estruturas cujo núcleo heterocíclico é composto pela fusão de um anel benzênico com um calcogenofeno em sua face *b*. Enquanto os benzo[*b*]furanos e os benzo[*b*]tiofenos são obtidos de fontes naturais, seu análogo contendo selênio apenas é acessado de maneira sintética. Todos esses compostos têm sido amplamente estudados e são moléculas potenciais para serem aplicadas na ciência de materiais (Figura 7).⁶²

Em particular, os benzo[*b*]calcogenofenos são uma classe de compostos químicos de crescente interesse, uma vez que eles podem ser usados em dispositivos ópticos⁶³ e filmes transistores,⁶⁴ por exemplo. Além disso, esses compostos apresentam um potencial de aplicações farmacológicas,⁶⁵ sendo encontrados em fármacos mundialmente comercializados.²¹

⁶² a) He, K.; Li, W.; Tian, H.; Zhang, J.; Yan, D.; Geng, Y.; Wang, F. *Org. Electron.* **2018**, *57*, 359; b) Tsai, C.-E.; Yu, R.-H.; Lin, F.-J.; Lai, Y.-Y.; Hsu, J.-Y.; Cheng, S.-W.; Hsu, C.-S.; Cheng, Y.-J. *Chem. Mater.* **2016**, *28*, 5121; c) Sato, R.; Dogishi, M.; Higashino, T.; Kadoya, T.; Kawamoto, T.; Mori, T. *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*, 6561; d) Huang, P.; Du, J.; Biewer, M. C.; Stefan, M. C. *J. Mater. Chem. A* **2015**, *3*, 6244.

⁶³ a) Tsuji, H.; Nakamura, E. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 396; b) Matsumura, M.; Muranaka, A.; Kurihara, R.; Kanai, M.; Yoshida, K.; Kakusawa, K.; Hashizume, D.; Uchiyama, M.; Yasuike, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8085.

⁶⁴ Reddy, M. R.; Kimb, H.; Kimb, C.; Seo, S. *Synth. Met.* **2018**, *235*, 153.

⁶⁵ a) Chand, K.; Rajeshwari; Hiremathad; Singh, M.; Santos, M. A.; Keri, R. S. *Pharmacological Rep.* **2017**, *69*, 281; b) Nangare, A. K.; Chavan, A. N. *J. Pharm. Res. Int.* **2015**, *4*, 1734; c)

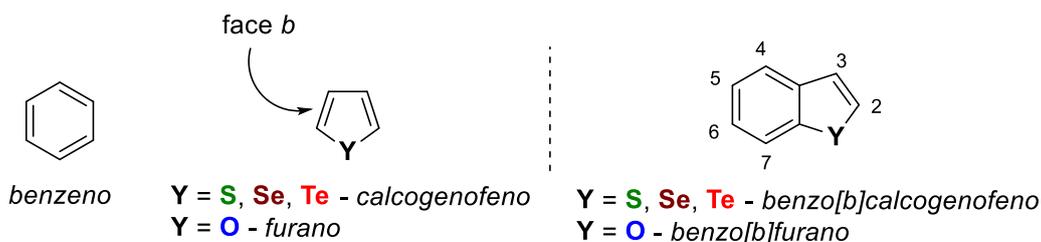


Figura 7. Composição de um benzo[b]calcogenofeno e de um benzo[b]furano.

Em consequência às inúmeras aplicações, há diversas metodologias para síntese de benzo[b]calcogenofenos,⁶⁷ as quais incluem o uso de espécies de iodo hipervalente,⁶⁸ catálise por metais de transição,⁶⁹ ciclização intramolecular radicalar,⁷⁰ adição nucleofílica intramolecular,⁷¹ ciclização electrofílica de calcogenoalquinos usando I₂, ICl, Br₂, NBS, PhSeCl ou PhSeBr⁷² ou a geração de espécies eletrofílicas

Hiremathad, A.; Patil, M. R.; Chethana, K. R.; Chand, K.; Santos, M. A.; Keri, R. S. *RSC Adv.* **2015**, 5, 96809; d) Khanam, H.; Shamsuzzaman. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 483.

⁶⁷ a) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2015**, 117, 261; b) Wu, B.; Yoshikai, N. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 5402; c) Biehl, E. R. *Top Heterocycl. Chem.* **2012**, 29, 347; d) Rhoden, C. R. B.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1301.

⁶⁸ a) Singh, F. V.; Wirth, T. *Synthesis* **2012**, 44, 1171; b) Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1998**, 69, 1.

⁶⁹ a) Chen, J.; Xiang, H.; Yang, L.; Zhou, X. *RSC Adv.* **2017**, 7, 7753; b) Tobisu, M.; Masuya, Y.; Baba, K.; Chatani, N. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 2587; c) Kim, S.; Dahal, N.; Kesharwani, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4373; d) Sandhya, N. C.; Nandeesh, K. N.; Rangappa, K. S.; Ananda, S. *RSC Adv.* **2015**, 5, 29939; e) Wu, B.; Yoshikai, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10496; g) Sato, T.; Nakamura, I.; Terada, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5509.

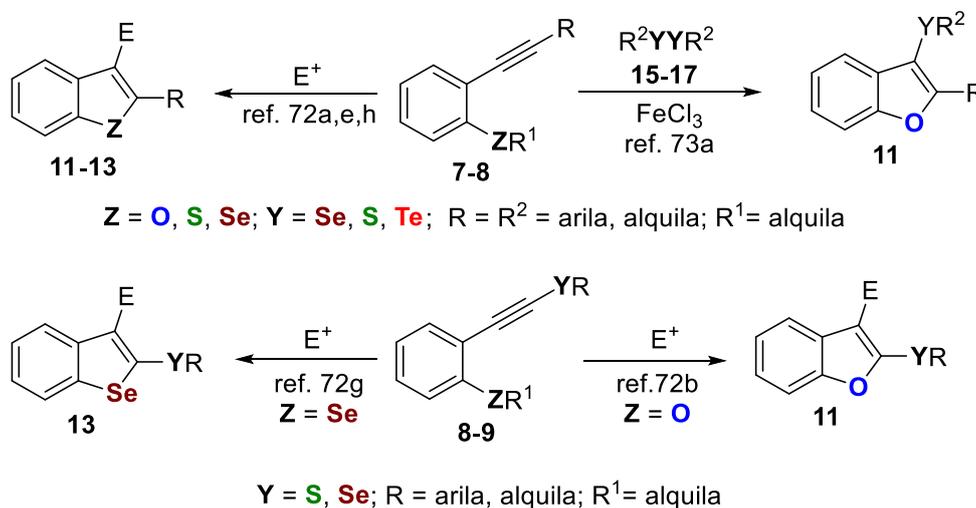
⁷⁰ a) Schiesser, C. H.; Sutej, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5137; b) Tang, Z.; Mayrargue, J.; Alami, m. *Heterocyclic. Chem.* **2011**, 48, 1238; c) Xu, J.; Yu, X.; Yan, J.; Song, Q. *Org. Lett.* **2017**, 19, 6292; d) Wan, D.; Yang, Y.; Liu, X.; Li, M.; Zhao, S.; You, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 55.

⁷¹ a) Sashida, H.; Sadamori, K.; Tsuchiya, T. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 713; b) Kashiki, T.; Shinamura, S.; Kohara, M.; Miyazaki, E.; Takimiya, K.; Ikeda, M.; Kuwabara, H. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2473; c) Takimiya, K.; Konda, Y.; Ebata, H.; Niihara, N.; Otsubo, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10569.

⁷² a) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10292; b) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R. H.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2153; c) Xu, M.; Zhang, X.-H.; Zhong, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6800; d) Aurelio, L.; Volpe, R.; Halim, R.; Scammells, P. J.; Flynn, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1974; e) Yue, D.; Larock, R. C. *Org. Chem.* **2002**, 67, 1905; f) Sanz, R.; Guilarte, V.; Hernando, E.; Sanjuán, A. M. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7443; g) Perin, G.; Roehrs, J. A.; Hellwig, P. S.; Stach, G.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Luz, E. Q. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 4561; h) Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2307; i) Mehta, S.; Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1141.

in situ a partir de dicalcogenetos de diorganoila em presença de FeCl_3 ⁷³ e adição de tetrahaletto de selênio (SeCl_4 ou SeBr_4) a aril- ou diarilalquinos.⁷⁴

Apesar dos recentes avanços nos estudos da síntese dos benzo[*b*]calcogenofenos, muitos dos protocolos encontrados na literatura não são econômicos em termos de átomos e, em alguns casos, as reações necessitam de metais de transição. Há ainda uma importante restrição com respeito ao grupo orgânico contendo o átomo de calcogênio ligado ao anel heterocíclico: o número de metodologias para obter benzo[*b*]calcogenofenos 2,3-difuncionalizados com diferentes grupos organocalcogênio é limitado e poucos autores exploraram a síntese do núcleo 2- ou 3-funcionalizado.^{72a,e,h,73a,75,76}



Esquema 15

No caso da síntese dos benzo[*b*]calcogenofenos 2,3-dicalcogeno-substituídos através de ciclicação eletrofílica, há apenas uma metodologia descrita por Zeni e colaboradores em 2009 para formar benzo[*b*]furanos,^{71b}

⁷³ a) Gai, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701; b) Neto, J. S. S.; Iglesias, B. A.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3572; c) Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Rosário, A. R.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2972.

⁷⁴ a) Paegle, E.; Belyakov, S.; Arsenyan, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3831; b) Paegle, E.; Belyakov, S.; Petrova, M.; Liepinsh, E.; Arsenyan, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4389.

⁷⁵ a) Zhao, X.; Zhang, L.; Lu, X.; Li, T.; Lu, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2918; b) Melzig, L.; Rauhut, C. B.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2009**, 3536; c) Benati, L.; Capella, L.; Montecvecchi, P. C.; Spagnolo, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7941.

⁷⁶ Petrov, M. L.; Abramov, M. A.; Abramova, I. P.; Dehaen, W. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 261.

e a metodologia para acessar benzo[*b*]selenofenos relatada por Perin e col. em 2017 (Esquema 15).⁷¹⁹ Além disso, considerando a importância dos benzo[*b*]calcogenofenos funcionalizados, ainda é necessário desenvolver novos métodos eficientes e diretos para obter essa classe de compostos.

2.3. Sonoquímica

2.3.1. Princípios do ultrassom

A sonoquímica é o ramo da química que utiliza a cavitação provocada por ultrassom (US).⁷⁷ Os ultrassons são constituídos por ondas sonoras com frequências superiores a 20 KHz, não audíveis por ouvidos humanos, mas com muitas aplicações no dia a dia, como em tecnologias para navegação; ecografia para fins de saúde; nas indústrias, onde é usado para limpeza de materiais; solda de plásticos; preparação de emulsão e suspensão; desgaseificação de solventes; em síntese orgânica; entre outros.⁷⁸

Ultrassons de alta frequência desencadeiam o efeito de cavitação em meios de reação nos quais as moléculas estão dispersas. Este efeito consiste na formação de cavidades sem líquido em um líquido e foi observado pela primeira vez em 1880, por Currie enquanto estudava o efeito piezoelétrico, e novamente em 1891, quando Thornyeroftly e Barnaby observaram a vibração provocada na água quando mísseis eram lançados. Desde então o ultrassom tem sido muito usado em indústrias, reações orgânicas e para fins bélicos.⁷⁹

Anos mais tarde, Lord Rayleigh propôs um modelo matemático representando os elevados valores de temperatura (5000 K)⁸⁰ e pressão (10000 atm)⁸¹ que podem ser alcançados durante a cavitação. A explicação é que as ondas ultrassônicas criam flutuação de pressão e ciclos de compressão e rarefação no meio de transmissão. Quando a pressão é negativa (na fase de

⁷⁷ Suslick, K. S.; Didenko, Y.; Fang, M. M.; Hyeon, T.; Kolbeck, K. J.; McNamara, W. B. III; Mdleleni, M. M.; Wong, M. *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. A* **1999**, 357, 335.

⁷⁸ Penteado, F.; Monti, B.; Sancineto, L.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. *J. Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 2368.

⁷⁹ Martines, M. A. U.; Davolos, M. R.; Júnior, M. J.; *Quím. Nova* **2000**, 23, 2.

⁸⁰ Rayleigh, L. *Philos. Mag.* **1917**, 34, 94.

⁸¹ Flint, E. B.; Suslick, K. S. *Science* **1991**, 253, 1397.

rarefação), as forças intramoleculares de van der Waals são muito fracas para manter a coesão e pequenas cavidades e microbolhas são formadas.

Na sequência, o que acontece com as bolhas difere de acordo com o tipo de efeito de cavitação; na cavitação chamada estável, as microbolhas duram mais que o ciclo da onda, enquanto na cavitação dita transitória ou inercial, as bolhas sofrem deformação radial e tangencial antes de colapsar.⁷⁸

Quando se refere a síntese orgânica, a cavitação transitória é considerada a fonte de energia efetiva para produtos químicos das reações. Isto é verdade para ultrassons de alta intensidade, enquanto é impossível excluir um efeito de cavitação estável para baixas intensidades.⁸²

Atualmente, duas teorias têm sido propostas para a ativação observada com sonoquímica: a descarga elétrica⁸³ e a teoria dos pontos quentes,⁸¹ que é a mais amplamente aceita. Com base no postulado dos pontos quentes, ocorre o colapso das bolhas de forma adiabática em um volume muito pequeno, levando a uma temperatura na faixa de 4500-5000 K. Como resultado, a pressão estaria em torno 1700 atm. Com o avanço da sonoluminescência, foi possível determinar a duração de todo esse processo, cerca de 100 ns, e a taxa de resfriamento, 1010 K.s⁻¹.⁸⁴

A altas temperatura e pressão desenvolvidas em pontos específicos durante o fenômeno da cavitação promovido pelo ultrassom provaram ser vantajosas para várias reações químicas, referidas como "sensível à sonicação". Este efeito é conhecido como "sonoquímica verdadeira". O termo sonoquímica "verdadeira" foi formado por Luche em 1990, em sua abordagem pioneira destinado a discriminar a verdadeira e falsa sonoquímica.⁸⁵ Nesse contexto, foi proposto um conjunto de regras práticas para se verificar se uma reação é promovida pelo US ou não: em reações homogêneas, o US favorece o transferência sequencial de elétrons e formação de radicais; em reações líquido-líquido ou sólido-sólido heterogêneas, o US deve afetar as taxas e os rendimentos das reações; e em reações heterogêneas, o US deve favorecer a transferência de elétrons, em vez da via iônica.

⁸² Cravotto, G.; Cintas, P.; *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 180.

⁸³ Degrois, M.; Baldo, P. *Ultrasonics* **1974**, 25.

⁸⁴ Suslick, K. S. *Science* **1990**, 247, 1439.

⁸⁵ Luche, J. L.; Einhorn, C.; Einhorn, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4125.

Quanto aos equipamentos utilizados para fins sintéticos, a sonicação é gerada por instrumentos (banhos ultrassônicos ou sondas ultrassônicas, chamados simplesmente de sonicador) que convertem uma corrente alternada em ondas de ultrassom. Isto é consequência do efeito piezelétrico gerado por alguns materiais que estão presentes no conversor.⁷⁸

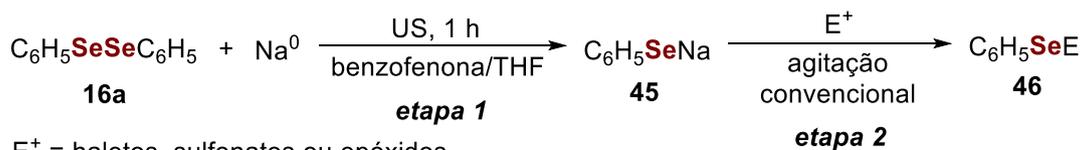
Estes materiais são sujeitos a deformação, que é transmitida através da sonda. A ponta da sonda se expande longitudinalmente e contrai gerando ondas de ultrassom em um líquido médio.⁸⁶ Nos equipamentos que contêm um banho ultrassônico, o transdutor está localizado na parte inferior do tanque e sua oscilação cria ondas no líquido e, portanto, o efeito de cavitação. Geralmente, estes banhos exercem uma intensidade menor comparada com a sonicação direta induzida por sondas.⁷⁸

2.3.2. Ultrassom na síntese de organocalcogênios

Em síntese orgânica as reações envolvendo o uso US inúmeras e variadas, passando por reações multicomponente, envolvendo organometálicos e ainda organocalcogênios.⁷⁸ Ley e col. reportaram em 1986 o primeiro exemplo da síntese de um composto orgânico contendo selênio sob irradiação de US.⁸⁷ Os autores descreveram a geração de espécies nucleofílicas de selênio usando disseleneto de difenila **16a** como fonte de selênio, na presença de sódio metálico, benzofenona como catalizador e THF como solvente. Após 1 hora de sonicação, o respectivo fenilseleneto de sódio **45** foi obtido de forma quantitativa (Esquema 16, etapa 1). Além disso, os autores estudaram a reatividade desta espécie para diferentes eletrófilos, como halogenetos, sulfonatos e epóxidos, obtendo os respectivos selenetos **46**, simplesmente transferindo a solução de PhSeNa **45** para o frasco contendo a espécie eletrofílica (Esquema 16, etapa 2).

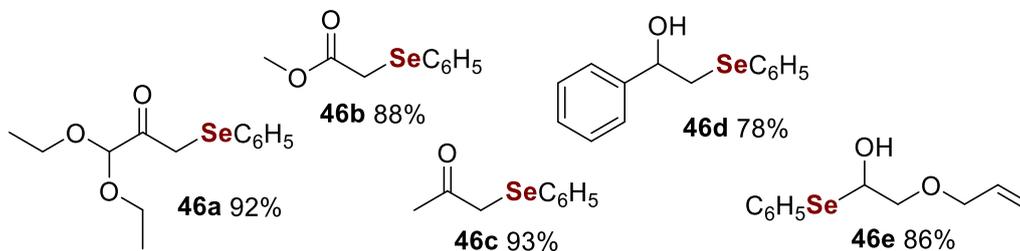
⁸⁶ Jung, J.; Lee, W.; Kang, W.; Shin, E.; Ryu, J.; Choi, H. *J. Micromech. Microeng.* **2017**, *27*, 113001.

⁸⁷ Ley, S. V.; O'Neil, I. A.; Low, C. M. R. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5363.



E⁺ = haletos, sulfonatos ou epóxidos

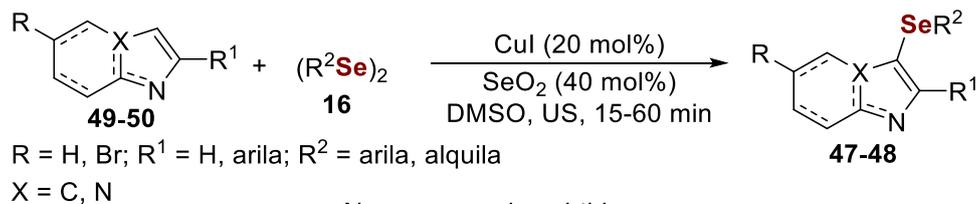
----- Alguns compostos obtidos -----



Esquema 16

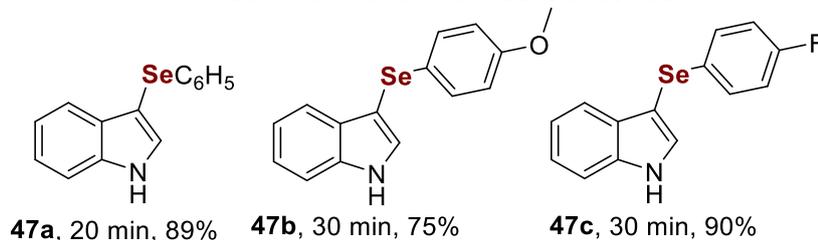
A partir desse estudo pioneiro, várias outros métodos passaram a ser descritos para preparar organocalcogênios. Além da síntese de 2-organoselanil-naftalenos usando Oxone[®] retratada anteriormente (Esquema 5),⁴⁰ outros estudos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa envolveram o preparo de compostos com atividade antioxidante como os derivados de 3-selanil-1*H*-indoís **47** e 3-selanilimidazo[1,2-*a*]piridinas **48** obtidos através da funcionalização de derivados de indóis **49** e imidazopiridinas **50** com grupos organocalcogênios (Esquema 17).⁸⁸

⁸⁸ Vieira, b. M.; Thurow, S.; da Costa, M.; Casaril, A. M.; Domingues, M.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Alves, D.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1635.

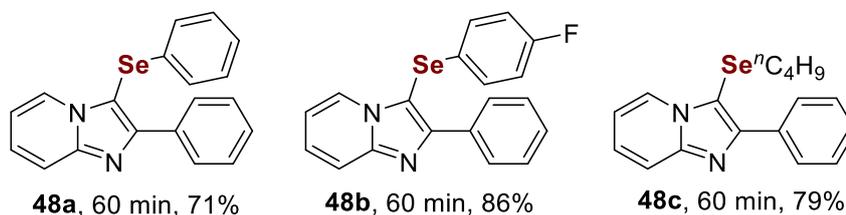


----- Alguns exemplos obtidos -----

derivados do indol com atividade antioxidante



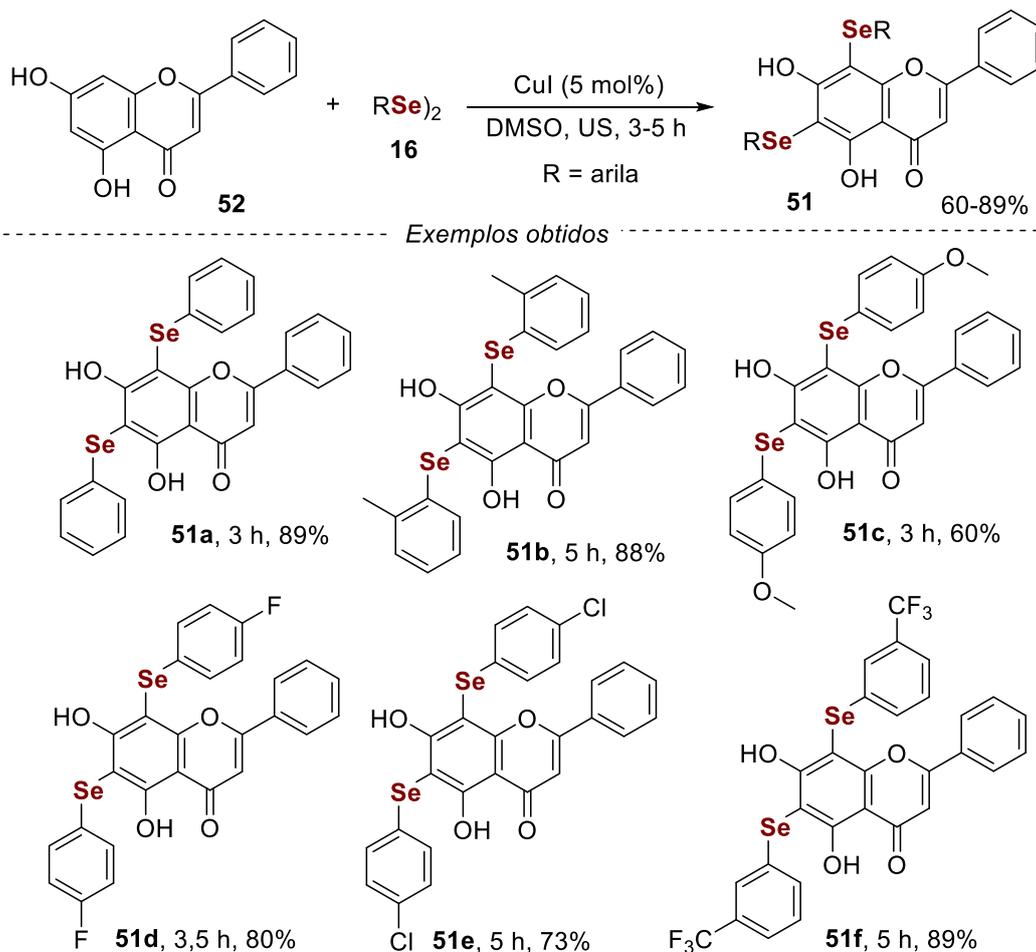
derivados da imidazopiridina com atividade antioxidante



Esquema 17

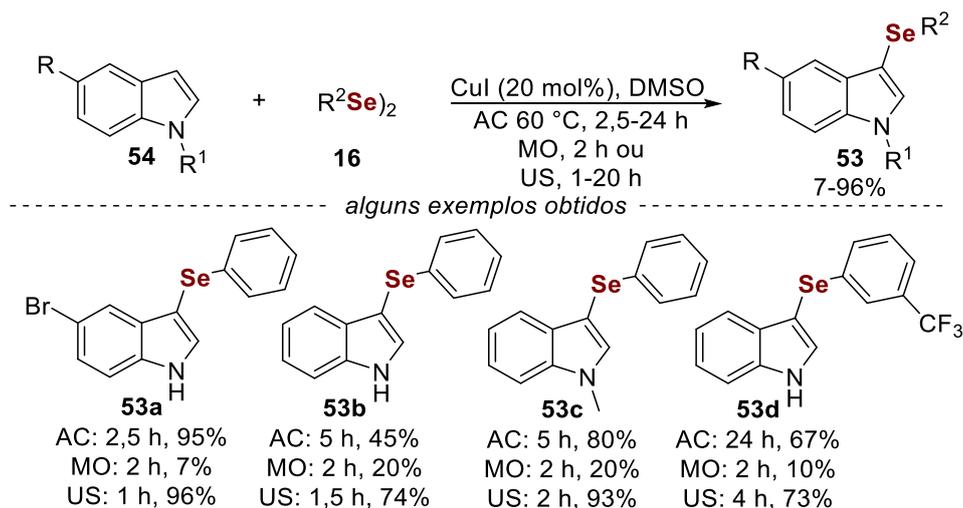
Fonseca e col. prepararam derivados de bis-arilselanil crisininas **51** que também apresentaram atividade antioxidante e anticâncer.⁸⁹ Nesse estudo 6 novos exemplos de derivados de crisininas semi-sintéticas contendo grupos organoselênio foram isolados em 60-89% de rendimento a partir de reações entre a crisina **52** e disselenetos de diarila **16** em tempos reacionais que variaram de 3-5 horas (Esquema 18).

⁸⁹ Fonseca, S. F.; Padilha, N. B.; Thurow, S.; Roehrs, J. A.; Savegnago, L.; de Souza, M. N.; Fronza, M. G.; Collares, T.; Buss, J.; Seixas, F.; K.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Ultrasonics Sonochemistry* **2017**, 39, 827.

**Esquema 18**

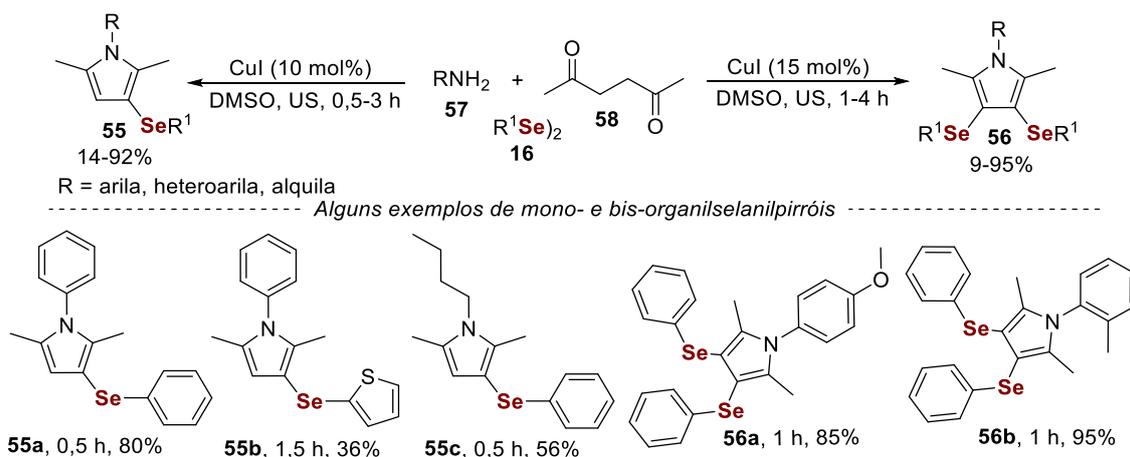
Em 2015, Vieira e col.⁹⁰ realizaram a síntese de 3-selanilindoís **53** usando CuI como catalisador e estudaram de forma comparativa o desempenho da reação frente ao aquecimento convencional (AC), irradiação de micro-ondas (MO) e de ultrassom (US). No estudo, 11 novos derivados de indóis funcionalizados com grupos organocalcogênicos foram isolados a partir da reação entre o indol **54** e diferentes disselenetos em presença de CuI como catalisador e DMSO como solvente. Os produtos foram obtidos em rendimentos de 21-95% em 2,5-24 horas de reação sob AC; 7-30% de rendimento após 2 horas de reação sob irradiação de MO e em 40-96% de rendimento quando a reação foi realizada sob irradiação de US por 1-20 horas (Esquema 19).

⁹⁰ Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Ultrasonics Sonochemistry* **2015**, 192.



Esquema 19

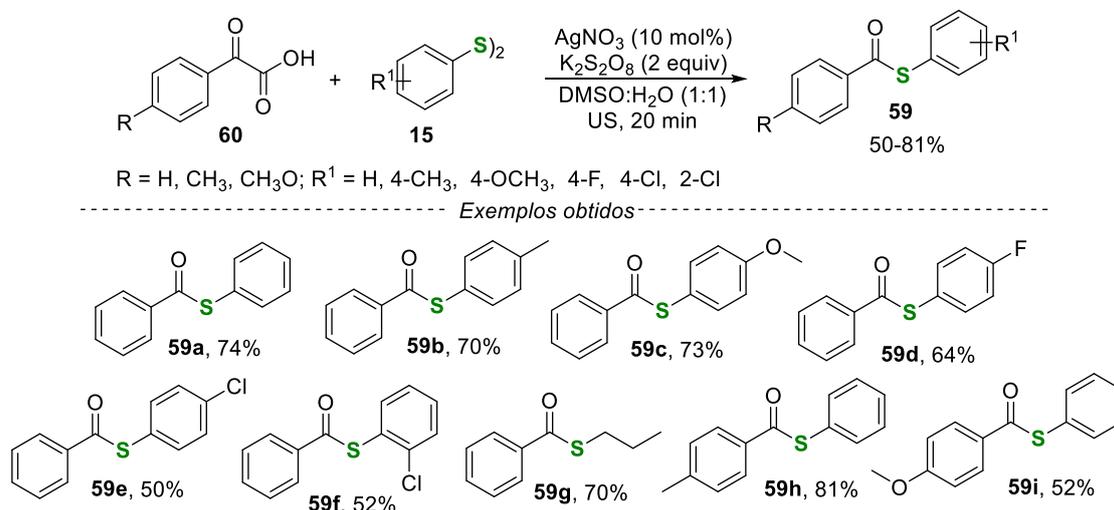
Também utilizando catálise de cobre, Peglow e col. reportaram a síntese *one-pot* de organiselanil pirróis mono- **55** ou bis-substituídos **56** através da direta mono- ou bis-organiselanilação de pirróis *N*-substituídos através de uma reação multicomponente promovida por US, utilizando aminas **57**, disselenetos orgânicos **16** e dicetonas **58** (Esquema 20).⁹¹ No total, 16 exemplos dos derivados minossustituídos **55** foram obtidos (14-92% de rendimento, 30 minutos a horas) e 16 bis-substituídos **56** (9-95% de rendimento, 1 a 4 horas). Aqui é importante destacar que os produtos bissubstituídos foram obtidos apenas ajustando-se a estequiometria da reação para formação destes produtos e com um aumento de CuI em 5 mol%.



Esquema 20

⁹¹ Peglow, T. J.; da Costa, G. P.; Duarte, L. F. B.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Perin, G.; Alves, D. *J. Org. Chem.* **2019**, *9*, 5471.

Ainda, recentemente, a síntese de tioésteres **59** a partir de α -ceto-ácidos **60** e dissulfetos **15** foi descrita na presença de persulfato de potássio como agente oxidante, catálise de prata e a mistura DMSO/H₂O como solvente.⁹² A metodologia levou a formação de 9 compostos com rendimentos de 50-81% em apenas 20 minutos de reação sob irradiação de US (Esquema 21).



Esquema 21

⁹² Abenante, L.; Penteadó, F.; Vieira, M. M.; Perin, G.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Ultrasonics Sonochemistry* **2018**, *49*, 41.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir serão apresentados e discutidos de forma sistemática, os resultados obtidos durante o período de doutorado. O item 3.1 fará referência ao primeiro trabalho desenvolvido em que, inicialmente, serão apresentadas as etapas de reação para chegar ao principal material de partida para a síntese dos benzo[*b*]furanos **11** e dos benzo[*b*]calcogenofenos **12-13**, os calcogenoalquinos **7-9**, os 1,1-dibromoalquenos **61** e os aldeídos **62**. Na sequência, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na otimização e nos estudos da versatilidade do método para a síntese dos benzo[*b*]calcogenofenos e dos benzo[*b*]furanos **11-13**. Além da síntese, também serão abordados neste capítulo alguns dados espectrais que permitiram a comprovação e elucidação das estruturas dos compostos sintetizados, bem como o mecanismo envolvido na transformação apresentada.

Em um segundo momento, o item 3.2 é referente ao segundo trabalho desenvolvido, em que será descrita a obtenção dos calcogenoeninos **18-20** utilizados como matérias de partida para a síntese dos calcogenofenos **21-23**, os estudos da otimização para a síntese dos calcogenofenos, bem como o alcance e limitações do método e discussão de dados espectrais.

3.1. Síntese de benzo[*b*]calcogenofenos e benzo[*b*]furanos **11-13** utilizando oxone[®]

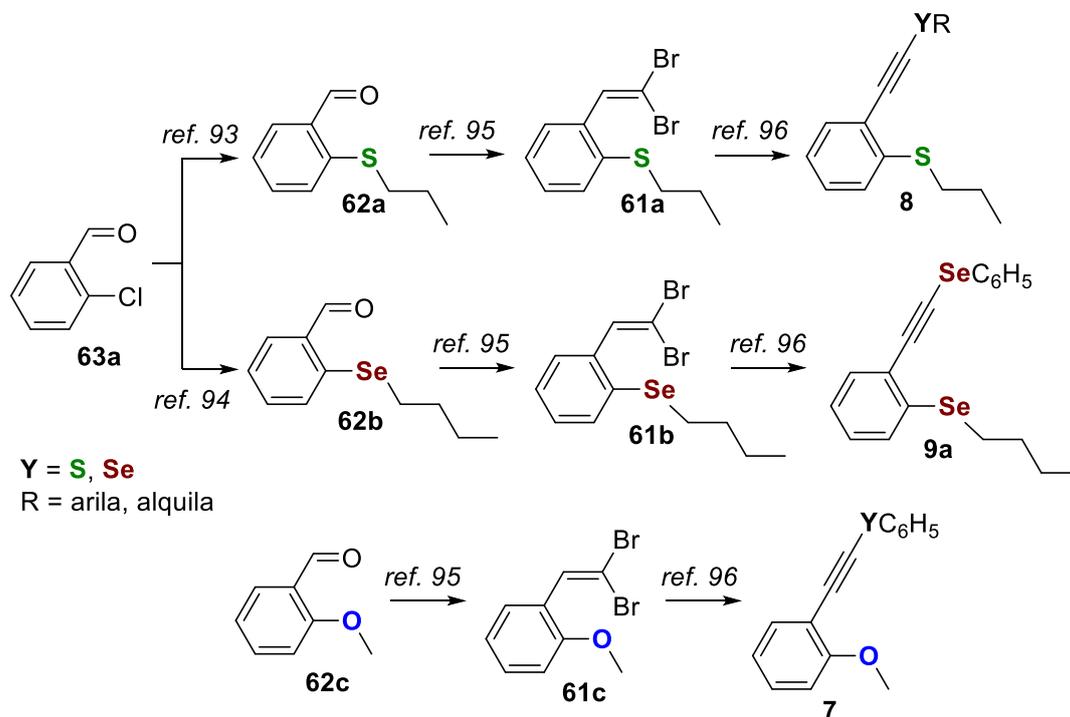
3.1.1. Síntese dos calcogenoalquinos **7-9**

Ao longo deste manuscrito, para fins de simplificação de nomenclatura, os 1-(2-organocalcogeniletinil)-2-propiltiobenzenos **8**, os 1-(2-organocalcogeniletinil)-2-butilselanilbenzenos **9** e os 1-(2-organoilcalcogeniletinil)-2-metoxibenzenos **7** foram denominados genericamente por calcogenoalquinos **7-9**.

Neste tópico serão apresentadas a obtenção de 2-(propiltio)benzaldeído **62a** e do 2-(butilseleno)benzaldeído **62b**; seguida da obtenção do 1-(2,2-dibromovinil)-2-propiltiobenzeno **61a**, do 1-(2,2-dibromovinil)-2-butilselenobenzeno **61b** e do 1-(2,2-dibromovinil)-2-metoxibenzeno **61c**; e, a partir destes, a síntese dos 1-(2-organocalcogeniletinil)-2-propiltiobenzenos **8**, 1-(2-organocalcogeniletinil)-2-butilselenobenzeno **9** e 1-(2-organocalcogeniletinil)-

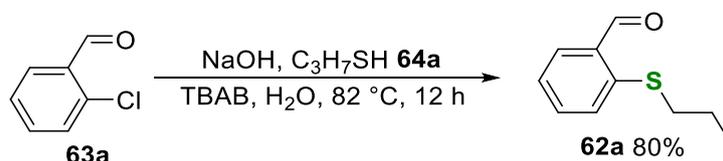
3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

2-metoxibenzenos **7**, respectivamente. A síntese do 2-metoxibenzaldeído **62c** não será apresentada pois o mesmo é obtido de fonte comercial. O Esquema 22 a seguir mostra de forma simplificada a sequência de reações adotada.



Esquema 22

Para a síntese do **8**, a primeira etapa reacional consistiu na preparação do 2-(propiltio)benzaldeído **62a** a partir do 2-clorobenzaldeído **63a**, obtido comercialmente, através de uma reação de substituição nucleofílica aromática via mecanismo de adição-eliminação. A reação foi realizada na presença de propanotiol **64a**, brometo de tetrabutilamônio (TBAB) como um catalisador de transferência de fase e hidróxido de sódio durante 12 h e o produto **62a** obtido em 80% de rendimento (Esquema 23).⁹³

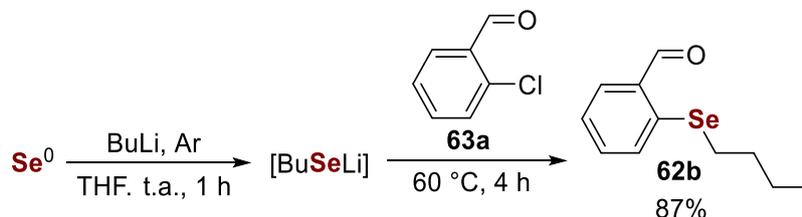


Esquema 23

⁹³ Liu, Z.-Y.; He, X.-B.; Yang, Z.-Y.; Shao, H.-Y.; Li, X.; Guo, H.-F.; Zhang, Y.-Q.; Si, S.-Y.; Li, Z.-R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4167.

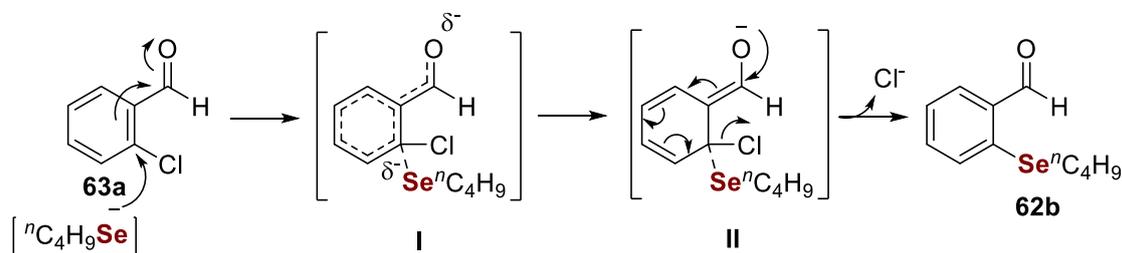
3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Para a preparação do 2-(butilselanil)benzaldeído **62b**, o intermediário [BuSeLi], gerado *in situ* através da reação entre selênio elementar e BuLi, foi reagido com o 2-clorobenzaldeído **63a**. O aldeído correspondente funcionalizado com um grupo butilselanila **62b** foi obtido em 87% de rendimento (Esquema 24).⁹⁴



Esquema 24

O mecanismo dessa reação, envolve inicialmente o ataque nucleofílico do ânion $[\text{BuSeLi}]$ ao carbono ligado ao átomo de cloro. Esse ataque é proporcionado pelo efeito eletrôn-retirador que a carbonila exerce e que torna a posição 2 um centro eletrofílico. Na sequência, ocorre um deslocamento de cargas ocasionando a saída do átomo de cloro e levando a formação do produto **62b** desejado (Esquema 25).



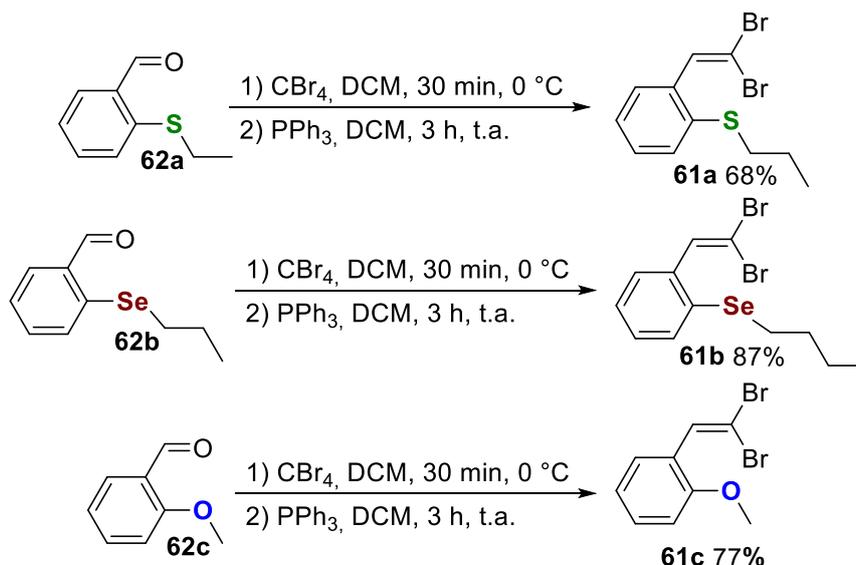
Esquema 25

Com os dois aldeídos 2-substituídos **62a-b** preparados e sendo o 2-metoxibenzaldeído **62c** obtido de fonte comercial, deu-se início à segunda etapa reacional, que ocorre por meio de uma reação de Corey-Fuchs⁹⁵ para levar a formação dos 1,1-dibromoalquenos **61a-c**. Após 3 horas de reação a temperatura ambiente em presença de trifenilfosfina e DCM como solvente, os correspondentes produtos foram isolados em 68-87% de rendimento como demonstrado no Esquema 26.

⁹⁴ Perin, G.; Roehrs, J. A.; Hellwig, P. S.; Stach, G.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Luz, E. Q. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 4561.

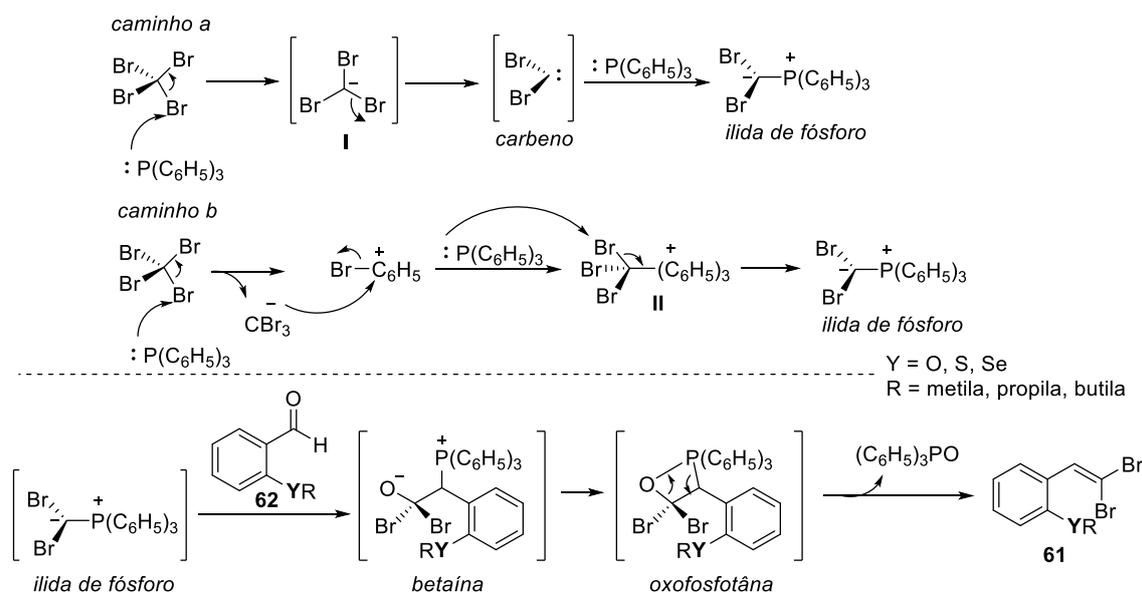
⁹⁵ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 26

O mecanismo envolvido na reação sugere que inicialmente ocorre o ataque da trifenilfosfina ao tetracloreto de bromo e geração de um carbeno $[:\text{CBr}_2]$, o qual reage com a trifenilfosfina formando a ilida de fósforo (*caminho a*). Essa espécie, na presença do aldeído **62**, leva a formação dos 1,1-dibromoalquenos **61**. Além dessa proposta, há uma outra na qual o curso da reação não passa pela formação de um carbeno para a preparação da ilida de fósforo (*caminho b*) (Esquema 27).⁹⁶

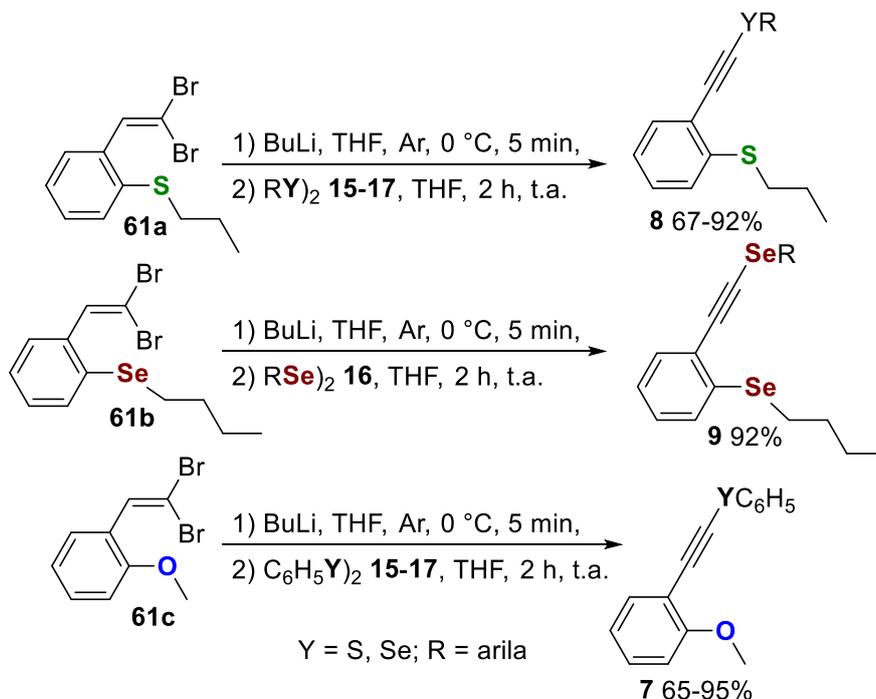


Esquema 27

⁹⁶ Sahu, B.; Muruganatham, R.; Namboothiri, I. N. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2477.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

A terceira e última etapa para preparação dos materiais de partida é a síntese dos calcogenoalquinos **7-9**. A reação se dá pela adição de *n*-butilítio a uma solução do 1,1-dibromoalqueno apropriado (**61a**, **b** ou **c**) apropriado em THF à 0 °C e, subsequente adição do dicalcogeneto de diorganoila desejado **15-17** (Esquema 28).⁹⁷



Esquema 28

As metodologias acima apontadas foram empregadas para a síntese dos materiais de partida necessários neste trabalho por serem de fácil execução, fornecerem elevados rendimentos e seu baixo custo. Os procedimentos experimentais detalhados estão descritos nas seções 5.2.1 a 5.2.4.

3.1.2. Estudo da melhor condição de reação

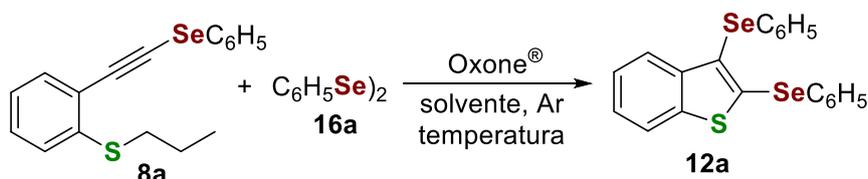
Depois de sintetizar todos os materiais de partida necessários ao primeiro trabalho, nossos estudos iniciaram-se com o objetivo de desenvolver um método mais verde para a síntese dos benzo[*b*]calcogenofenos. Para isso, os estudos de otimização focaram na redução de quantidades de reagentes e no uso de solventes menos tóxicos. Nos testes para a otimização, foram avaliados o comportamento reacional através do rendimento, frente ao tempo, a

⁹⁷ Grimaldi, T. B.; Lutz, G.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10415.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

temperatura, a estequiometria dos reagentes e o melhor solvente para as reações. Os resultados estão descritos na Tabela 1.

De modo a iniciar os estudos, foram escolhidos o calcogenoalquino **8a** e o disseleneto de difenila **16a** para estabelecer uma melhor condição para a síntese do 2,3-bis(fenilselanyl)benzo[*b*]tiofeno **12a** utilizando o Oxone®



Assim, uma mistura do selenoalquino **8a** (0,250 mmol), do disseleneto de difenila **16a** (0,375 mmol) e Oxone® (0,750 mmol) em etanol (4,0 mL) foi agitada à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio e após 24 horas de reação e as etapas de extração e purificação, o produto **12a** foi obtido em 75% de rendimento isolado (Tabela 1, linha 1). Quando a quantidade do disseleneto de difenila **16a** foi reduzida para 0,250 mmol e 0,190 mmol, o 2,3-bis(fenilselanyl)benzo[*b*]tiofeno **12a** foi obtido em 61% e 40% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, linhas 2-3).

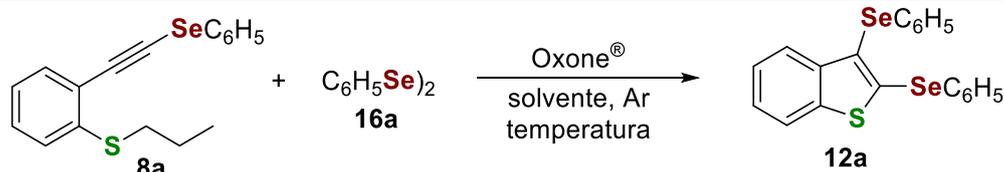
A seguir, os experimentos 2 e 3 foram repetidos, porém a 78 °C (temperatura de refluxo do etanol), ao invés da temperatura ambiente inicialmente utilizada e um aumento no rendimento dos produtos pode ser observado (Tabela 1, linhas 4 e 5). Em ambos os casos, o produto **12a** esperado foi obtido em bons rendimentos e curtos tempos de reação se comparados aos resultados obtidos à temperatura ambiente, 71% de rendimento após 30 minutos (Tabela 1, linha 4) e 66% após 20 horas (Tabela 1, linha 5), determinado por CCD.

É importante considerar que, apesar de apenas metade da porção PhSeSePh **16a** ser incorporada ao produto **12a**, a outra porção PhSe- **16a'** seria necessária para a remoção do grupo propila ligado ao átomo de enxofre no calcogenoalquino **8a**, formando a espécie PhSePr. Esta situação será melhor elucidada mais adiante no tópico referente ao mecanismo desta reação (Seção 3.1.4). Ainda é importante destacar que o uso de um pequeno excesso do

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

disseleneto de difenila **16a** (0,275 mmol) forneceu o produto **12a** em 83% de rendimento após 30 minutos de reação (Tabela 1, linha 6).

Tabela 1: Otimização da reação para a síntese do 2,3-bis(fenilselanil)benzo[*b*]tiofeno **12a**.^a



Linha	Oxone [®] (mmol)	16a (mmol)	Solvente	T (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	0,750	0,375	etanol	25	24	75
2	0,750	0,250	etanol	25	24	61
3	0,750	0,190	etanol	25	24	40
4	0,750	0,250	etanol	78	0,5	71
5	0,750	0,190	etanol	78	20	66
6	0,750	0,275	etanol	78	0,5	83
7	0,500	0,275	etanol	78	0,5	80
8	0,250	0,275	etanol	78	0,5	95
9	0,250	0,250	etanol	78	0,5	81
10	0,250	0,190	etanol	78	0,5	82
11	0,140	0,140	etanol	78	1,5	62
12	0,250	0,275	etanol	25	6,0	traços
13	0,250	0,275	acetonitrila	78	2,5	82
14	0,250	0,275	PEG-400	90	2,0	73
15	0,250	0,275	glicerol	80	2,0	36
16	0,250	0,275	DCM	39	24	traços
17	0,250	0,275	H ₂ O	60	24	NR
18 ^c	0,250	0,275	etanol	78	5,0	75

^a Condições reacionais: 1-(2-fenilselaniletinil)-2-propiltiobenzeno **8a** (0,250 mmol); disseleneto de difenila **16a**; Oxone[®] e solvente (4,0 mL) sob atmosfera de argônio. ^b Rendimentos do produto **12a** isolados por coluna cromatográfica. ^c Sem argônio. NR = não houve reação.

Depois de fixar a quantidade de 0,275 mmol como a quantidade ótima do disseleneto de difenila **16a**, passou-se a avaliar a quantidade de Oxone[®] necessária à reação (Tabela 1, linhas 7-8). Um bom resultado foi obtido quando 0,250 mmol do Oxone[®] foi usado e o produto **12a** foi isolado em 95% de rendimento depois de apenas 30 minutos de reação (Tabela 1, linha 8).

Na sequência, menores quantidades de disseleneto de difenila **16a** (0,250 e 0,190 mmol) foram usadas na presença de 0,250 mmol do Oxone[®], entretanto,

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

houve um decréscimo no rendimento para 81% e 82%, respectivamente (Tabela 1, linhas 9 e 10). Quando a quantidade de ambos, Oxone[®] e disseleneto de difenila **16a**, foi reduzida para 0,140 mmol (Tabela 1, linha 11), o 2,3-bis(fenilselanil)benzo[*b*]tiofeno **12a** foi obtido em apenas 62% de rendimento após 1,5 horas de reação. Quando o experimento 8 foi repetido à temperatura ambiente (25 °C) foi observado que mesmo depois de 6 horas de reação havia apenas traços do produto na mistura reacional, junto aos materiais de partida.

Por fim, a influência do solvente na performance da reação foi estudada. Quando a acetonitrila foi usada, o produto esperado **12a** foi isolado em 82% de rendimento após 2,5 horas de reação sob temperatura de refluxo (Tabela 1, linha 13). Utilizando PEG-400 (a 90 °C), o produto **12a** foi obtido em 73% de rendimento depois de 2 horas (Tabela 1, linha 14). O glicerol não foi um bom solvente para esta reação, levando ao produto **12a** em apenas 36% de rendimento após 2 horas a 80 °C (Tabela 1, linha 15). Apenas traços do produto foram observados quando DCM foi empregado como solvente, enquanto na reação realizada em água não houve consumo dos materiais de partida (Tabela 1, linhas 16 e 17).

Com o intuito de verificar a influência da atmosfera de argônio (Ar) na reação um experimento foi realizado sob atmosfera aberta e, sob tais condições, o produto **12a** foi isolado em apenas 75% de rendimento, mesmo depois de 5 horas de reação, indicando a necessidade de um meio inerte e livre de oxigênio, possivelmente, para a formação da espécie a partir do dicalcogeneto e do Oxone[®]. Assim, foi estabelecido que a melhor condição para a síntese do 2,3-bis(fenilselanil)benzo[*b*]tiofeno **12a** foi aquela em que uma mistura do calcogenoalquino **8a** (0,250 mmol), disseleneto de difenila **16a** (0,275 mmol) e Oxone[®] (0,250 mmol) usando etanol como solvente (4,0 mL) foi reagida por 30 minutos sob temperatura de refluxo e atmosfera inerte de argônio (Tabela 1, linha 8).

3.1.3. Estudo da versatilidade do método

Com o propósito de expandir método desenvolvido à síntese de benzo[*b*]calcogenofenos e benzo[*b*]furanos, estudos com diferentes calcogenoalquinos foram avaliados sob as mesmas condições pré-estabelecidas. Com uma inspeção mais detalhada dos resultados apresentados

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

nas Tabelas 2-4, observa-se que o procedimento é eficiente frente a uma variedade de substratos contendo a unidade arílica. De modo geral, os benzo[*b*]tiofenos **12a-k** (11 exemplos), benzo[*b*]furanos **11a-g** (7 exemplos) e benzo[*b*]selenofenos **13a-d** (4 exemplos) foram obtidos de bons a excelentes rendimentos e em curtos tempos de reação.

Com o propósito de explorar o escopo e as limitações na síntese dos 2,3-bis(organocalcogenil)benzo[*b*]tiofenos **12** foi examinada a reatividade de diferentes 1-(2-ariselenaniletinil)-2-propiltiobenzenos **8a-d** com uma variedade de disselenetos de dioganoila **16a-f** e os resultados estão demonstrados na Tabela 2. Foi observado que a presença de substituintes no anel fenila do disseleneto **16** afetou negativamente a reação. Quando os disselenetos contendo grupos doadores de elétrons, como o **16b** e **16c** foram utilizados, a reação ocorreu mais rapidamente do que com os disselenetos análogos contendo grupos retiradores de elétrons no anel aromático, levando aos respectivos produtos **12b** e **12c** em 78% e 46% de rendimento após 2 e 2,5 horas, respectivamente. O baixo rendimento do produto **12c** pode ser atribuído a sua instabilidade sob as condições da reação, o que levou a decomposição e formação de subprodutos.

A presença de substituintes retiradores de elétrons como o cloro e o flúor diminuiu a reatividade do disseleneto de diarila e **16d** e **16e** requereram maiores tempos de reação para que os produtos desejados **12d** e **12e** fossem obtidos em bons rendimentos, os quais foram isolados em 80% e 79% de rendimento depois de 4 e 7 horas, respectivamente. Por outro lado, o disseleneto alifático **16f** mostrou-se um bom substrato para essa conversão e, após 3,5 horas de reação, o benzo[*b*]tiofeno **12h** foi isolado em 80% de rendimento.

A seguir, foi investigada a reatividade dos calcogenoalquinos **8** contendo diferentes grupos organocalcogênicos conectados à tripla ligação frente ao disseleneto de difenila **16a**. A presença de um grupo retirador de elétrons no anel aromático do selenoalquino **8b** (flúor), influenciou negativamente a reação e um longo tempo de reação (7 horas) foi necessário para a formação do produto **12f** em 83% de rendimento. O selenoalquino contendo um grupo doador de elétrons no anel aromático **8c** (metila) foi um substrato mais reativo, levando ao produto **12g** em 73% de rendimento após 2 horas. Os resultados mostram que a reação

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

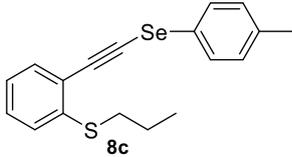
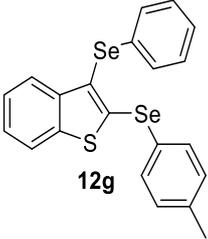
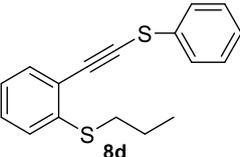
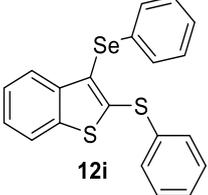
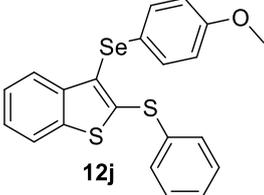
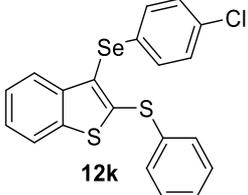
Tabela 2. Síntese dos benzo[*b*]tiofenos **12a-k** utilizando Oxone®.^a

Linha	Alquino 8	R ¹ Se) ₂ 16	Produto 12	Tempo (h)/ Rend. (%) ^b
		$R^1Se)_2$ 16a-f		
1		$C_6H_5Se)_2$ 16a		0,5/ 95
2	8a	$4-CH_3C_6H_4Se)_2$ 16b		2,0/ 78
3	8a	$4-OCH_3C_6H_4Se)_2$ 16c		2,5/ 46
4	8a	$4-ClC_6H_4Se)_2$ 16d		4,0/ 80
5	8a	$4-FC_6H_4Se)_2$ 16e		7,0/ 79
6		16a		7,0/ 83

Continua...

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Continuação da Tabela 2:

7		16a		2,0/ 73
8	8a	$C_4H_9Se)_2$ 16f		3,5/ 80
9		16a		0,5/ 93
10	8d	16c		3,5/ 70
11	8d	16d		2,0/ 65

^a Condições reacionais: calcogenoalquino **8** (0,250 mmol), disseleneto de diorganoíla **16** (0,275 mmol), etanol (4,0 mL), Oxone® (0,250 mmol) sob atmosfera de Ar e à temperatura de refluxo. ^b Rendimentos dos produtos **12a-k** isolados por coluna cromatográfica.

é sensível aos efeitos eletrônicos agindo tanto no disseleneto diarílico **16** quanto no selenoalquino **8**.

Em seguida, a reatividade do tioalquino **8d** na reação com o disseleneto de difenila **16a** foi investigada sob a condição otimizada e o respectivo produto **12i** foi isolado em 93% de rendimento após 30 minutos de reação (Tabela 2, linha 9). O tioalquino **8d** também teve um bom desempenho quando reagido com o disseleneto de bis(4-metoxifenila) **16c** e com o disseleneto de bis(4-clorofenila) **16d**, levando aos produtos **12j** e **12k** em 70% e 65% de rendimento depois de 3,5 e 2 horas, respectivamente (Tabela 2, linhas 10 e 11).

Interessados na reatividade do 1-(2-fenilselaniletinil)-2-metoxibenzeno **7a**, nós estudamos sua performance frente aos disselenetos de diorganoíla **16**.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Nesses experimentos foi observado que os benzo[*b*]furanos **11a-c** foram sintetizados em rendimentos que variaram de moderados a bons em até 4 horas de reação (Tabela 3, linhas 1-3). De forma similar ao observado na síntese dos benzo[*b*]tiofenos **12**, o melhor resultado foi obtido utilizando o PhSeSePh **16a** (85% de rendimento em 30 minutos de reação), com os disselenetos de bis(4-clorofenil) e bis(4-fluorofenil) **16d** e **16e** levando aos respectivos benzo[*b*]furanos **11b** e **11c** em 68% e 71% de rendimento após 4 e 2,5 horas de reação, respectivamente (Tabela 3, linhas 2 e 3).

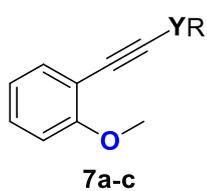
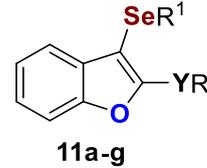
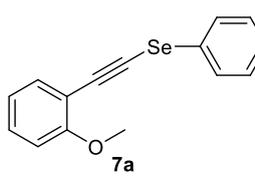
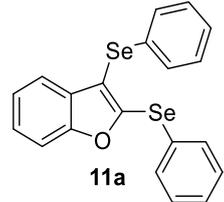
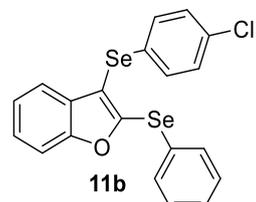
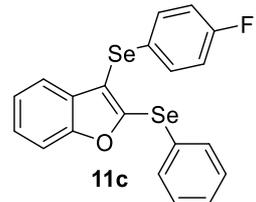
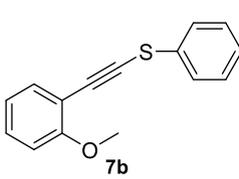
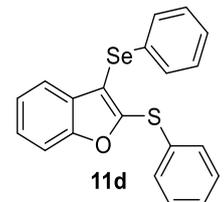
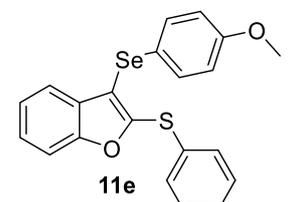
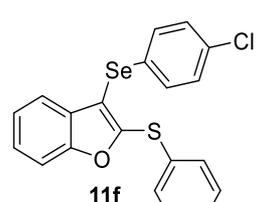
O protocolo foi estendido com êxito ao feniltioalquino **7b**, o qual foi reagido com os disselenetos **16a** e **16d** para formar os respectivos benzo[*b*]furanos **11d** e **11f** em 89 e 84% de rendimento, após 0,5 e 2 horas de reação, respectivamente (Tabela 3, linhas 4 e 6). A presença de um grupo fortemente doador de elétrons, o grupo metoxila do disseleneto **16c**, causou uma redução na reatividade da reação e o benzo[*b*]furano **11e** foi isolado em apenas 42% de rendimento (Tabela 3, linha 5).

A versatilidade do protocolo foi demonstrada na ciclização do butilselenoalquino **7c** na presença do disseleneto **16a**, levando ao correspondente produto **11g** em 70% de rendimento em 2 horas de reação (Tabela 3, linha 7). É importante destacar ainda que os benzo[*b*]furanos **11** foram mais estáveis quando comparados aos tiofenos **12** e selenofenos **13** análogos.

Com base nos resultados obtidos e a fim de estender o escopo da metodologia, nós testamos a reatividade do selenoalquino **7a** frente ao ditelureto de difenila **17a** para obter o correspondente benzo[*b*]furano funcionalizado com a porção organotelanila, **7d** (Esquema 30, Equação I). Entretanto, depois de 1,5 horas foi observado a conversão de 3% do benzo[*b*]furano **11a** enquanto 86% do ditelureto **17** e 4% do **7a** ainda permaneciam sem reagir (Esquema 30, Equação II). Além disso, a análise de CG/EM mostrou que ocorre a formação de disseleneto de difenila em 7% (conversão). Ainda interessados em obter o benzo[*b*]furano funcionalizado com a porção organotelanila, nós examinamos a possibilidade de utilizar o 1-(2-feniltelaniletinil)-2-metoxibenzeno **7d** e o disseleneto de difenila **16a** como substratos nessa ciclização eletrofílica (Esquema 30, Equação I).

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

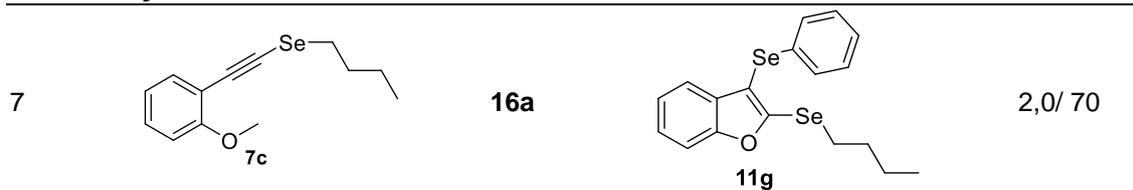
Tabela 3. Síntese dos benzo[*b*]furanos **11a-g** utilizando Oxone®.^a

Linha	Alquino 7	R ¹ Se) ₂ 16	Produto 11	Tempo (h)/ Rend. (%) ^b
	 <p>7a-c</p>	$R^1Se)_2$ 16a-e	 <p>11a-g</p>	
1	 <p>7a</p>	$C_6H_5Se)_2$ 16a	 <p>11a</p>	0,5/ 85
2	7a	$4-ClC_6H_4Se)_2$ 16d	 <p>11b</p>	4,0/ 68
3	7a	$4-FC_6H_4Se)_2$ 16e	 <p>11c</p>	2,5/ 71
4	 <p>7b</p>	16a	 <p>11d</p>	0,5/ 89
5	7b	$4-CH_3OC_6H_4Se)_2$ 16d	 <p>11e</p>	1,5/ 42
6	7b	16d	 <p>11f</p>	2,0/ 84

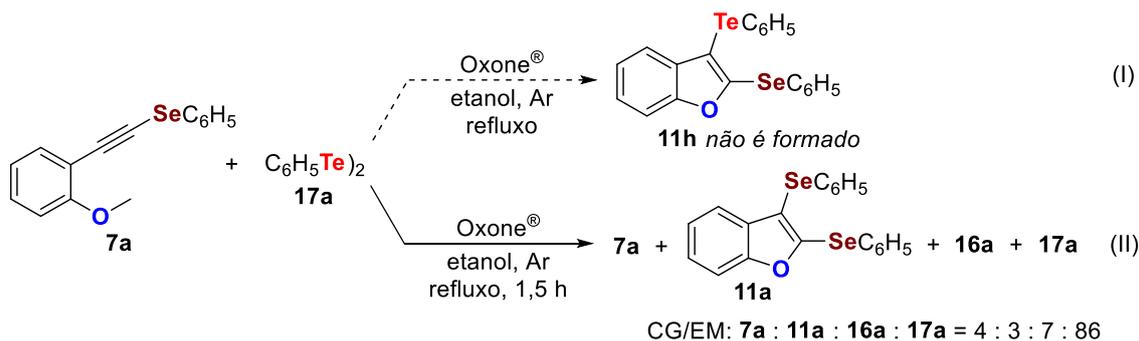
Continua...

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Continuação da Tabela 3:

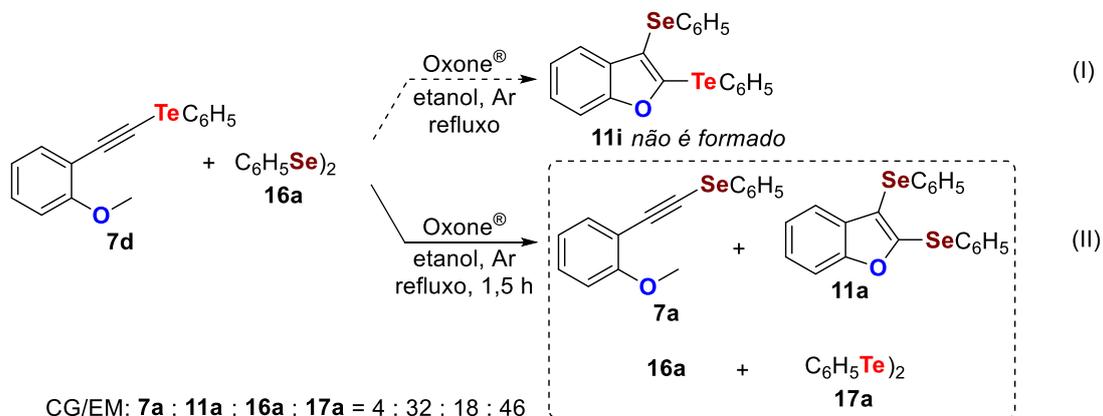


^a Condições reacionais: calcogenoalquino **7** (0,250 mmol), disseleneto de dioganóila **16** (0,275 mmol), etanol (4,0 mL), Oxone[®] (0,250 mmol) sob atmosfera de Ar e temperatura de refluxo. ^b Rendimentos dos produtos **11a-g** isolados por coluna cromatográfica.



Esquema 30

Infelizmente, essa condição também levou ao produto **11a** em 32% de conversão após 1,5 horas de reação, enquanto o disseleneto de difenila **16a** foi detectado em 18% (conversão) (Esquema 31, Equação II). Nesse caso, também foi observado o selenoalquino **7a** (em 4% de conversão) e o ditelureto de difenila **17a** (em 46% de conversão), o que pode ser atribuído a maior estabilidade do produto **11a** quando comparado ao seu análogo contendo o átomo de telúrio.

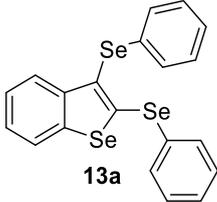
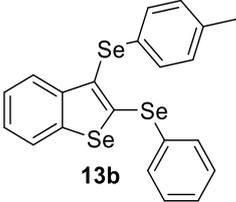
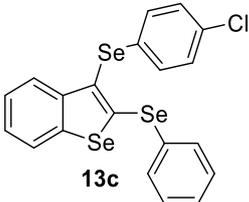
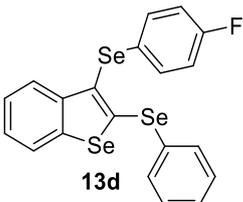


Esquema 31

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Para completar a avaliação deste protocolo bem como sua versatilidade, a reatividade de diferentes disselenetos diarílicos **16** frente aos fenilselenoalquinos, funcionalizados com a porção butilselanil, **9a**, foi estudada a fim de obter os benzo[*b*]selenofenos **13**. Como demonstrado na Tabela 4, a presença de um grupo com característica doadora de elétrons, o grupo metila ligado ao anel aromático do disseleneto, afetou positivamente a reatividade, e **16b** reagiu com **9a** para formar o benzo[*b*]selenofeno **13b** em 94% de rendimento após 2 horas.

Tabela 4. Síntese dos benzo[*b*]selenofenos **13a-d** utilizando Oxone[®].^a

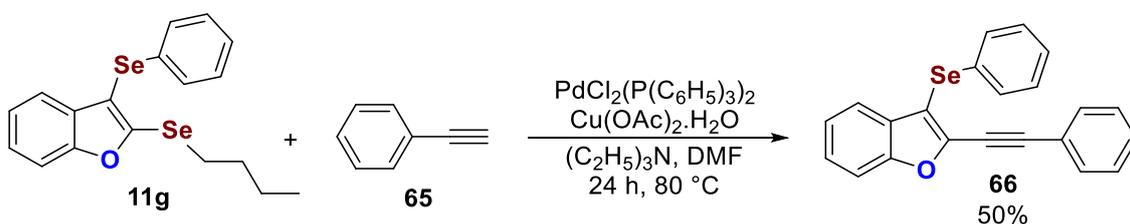
Linha	R ¹ Se) ₂ 16	Produto 13	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	$C_6H_5Se)_2$ 16a	 13a	3,0	73
2	$4-CH_3C_6H_4Se)_2$ 16b	 13b	2,0	94
3	$4-ClC_6H_4Se)_2$ 16d	 13c	3,0	75
4	$4-FC_6H_4Se)_2$ 16e	 13d	3,0	71

^a Condições reacionais: calcogenoalquino **9a** (0,250 mmol), disseleneto de diorganoila **16** (0,275 mmol), etanol (4,0 mL), Oxone[®] (0,250 mmol) sob atmosfera de Ar e temperatura de refluxo. ^b Rendimentos dos produtos **13a-d** isolados por coluna cromatográfica.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

O disseleneto não substituído **16a** e os disselenetos contendo grupos retiradores de elétrons **16d** (cloro) e **16e** (flor) forneceram os respectivos produtos **13a**, **13c** e **13d** em 73%, 75% e 71% de rendimento, respectivamente, em 3 horas de reação.

Com o intuito de mostrar o potencial dos benzo[*b*]calcogenofenos como precursores de moléculas mais complexas, o 2-(butilselanil)-3-(fenilselanil)benzo[*b*]furano **11g** foi submetido à reação de acoplamento cruzado de Sonogashira com o fenilacetileno **65**.⁹⁸ O produto de acoplamento, 2-(feniletinil)-3-(fenilselanil)benzo[*b*]furano **66** foi obtido em 50% de rendimento após 24 horas de reação (Esquema 32).



Esquema 32

3.1.4. Estudo do mecanismo

Com o objetivo de coletar evidências para o entendimento do caminho da reação, alguns experimentos foram realizados envolvendo a reação entre o tioalquino **8a** e o disseleneto de difenila **16a** (Esquema 33). Inicialmente, a reação foi conduzida na presença dos inibidores radiculares o *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO) e benzeno-1,4-diol (hidroquinona) sob as condições já estabelecidas para a síntese do produto **12a** e o mesmo foi isolado em 73 e 58% de rendimento, respectivamente (Esquema 33, Equação I). Essas observações sugerem que o caminho da reação, pelo menos em parte, envolve radicais livres como intermediários.

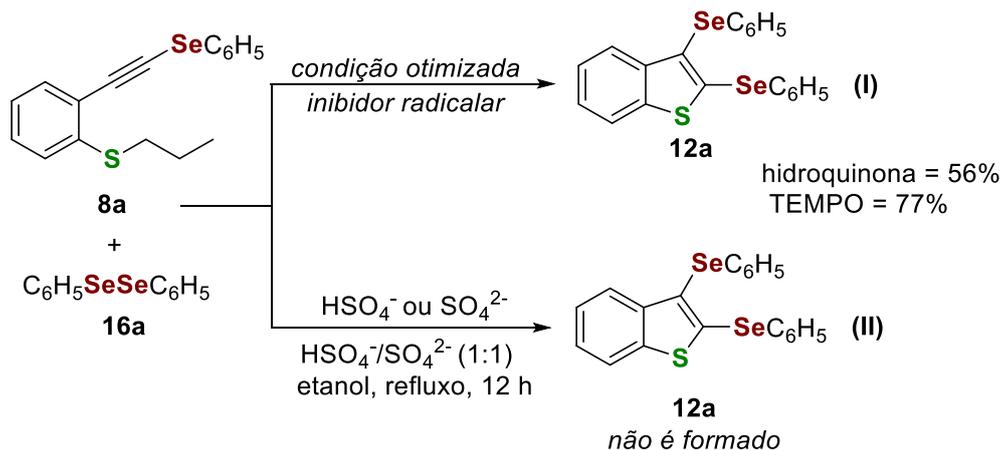
Seguindo os estudos, para verificar o papel de cada um dos sais, que compõem o Oxone[®], na formação das espécies eletrofílicas de selênio uma sequência de cinco reações foram realizadas. A reação de **8a** e **16a** foi performada usando KHSO₄, NaHSO₄, K₂SO₄ e Na₂SO₄ e uma mistura 1:1 de KHSO₄ e K₂SO₄ (2 equiv) no lugar do Oxone[®] (Esquema 33, Equação II). Em todas as reações, o produto **12a** não foi detectado, indicando que o

⁹⁸ Stain, A. L.; Bilheri, F. N.; Zeni, G. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15522.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

peroximossulfato de potássio (KHSO_5) provavelmente é a espécie oxidante ativa para essa transformação, sendo responsável pela clivagem da ligação Se-Se presente no disseleneto.

Assim, com base nos experimentos realizados e em trabalhos previamente reportados⁹⁹ e nas reações envolvendo a oxidação de disselenetos pelo ânion persulfato,¹⁰⁰ a seguir é proposto um mecanismo para formação de **12a** a partir de **8a** e **16a** (Esquema 34-36).



Primeiramente, a reação do peroximossulfato de potássio (KHSO_5) com o disseleneto **16a** gera duas espécies eletrofílicas de selênio, **A** e **B**. Devido ao fato de a reação ocorrer na presença de inibidores radicalares, ainda que parcialmente (Esquema 33, Equação I), dois mecanismos estão envolvidos na formação das espécies **A** e **B**: uma por via iônica e outra por via radicalar (Esquema 34).

⁹⁹ Perin, G.; Nobre, P. C.; Mailahn, D. H.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Santi, C.; Roehrs, J. A. *Synthesis*, **2019**, *51*, 2293.

¹⁰⁰ a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bagnoli, L.; Santi, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 637; b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D.; Balducci, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 429.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

3.1.5. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono-13 (RMN ^{13}C) e processados no *software* MestreNova versão 12.0.1, bem como análise de massas (EM) processadas no *software* GCMSsolution. Os dados dos compostos que não são inéditos foram comparados aos da literatura e houve concordância entre eles.

Para discussão dos espectros foram escolhidos o RMN ^1H e ^{13}C do produto **12b** (Figuras 8 e 9). Uma pequena quantidade do composto **12b** puro foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido a ressonância magnética nuclear de hidrogênio na frequência de 400 MHz. No espectro de RMN ^1H gerado para o composto **12b** (Figura 8), à excessão do sinal em 2,24 ppm referente aos 3 hidrogênios do grupo metila, como esperado são observados apenas sinais na região característica dos hidrogênios ligados a anéis aromáticos e heteroaromáticos. Podemos observar na região de 7,77 ppm um duplete de $J = 7,8$ Hz referente a 1 dos H's-1; na região entre 7,64-7,65 ppm, um multiplete referente a 3 H's, sendo eles, o outro H-1 e os H's-2.

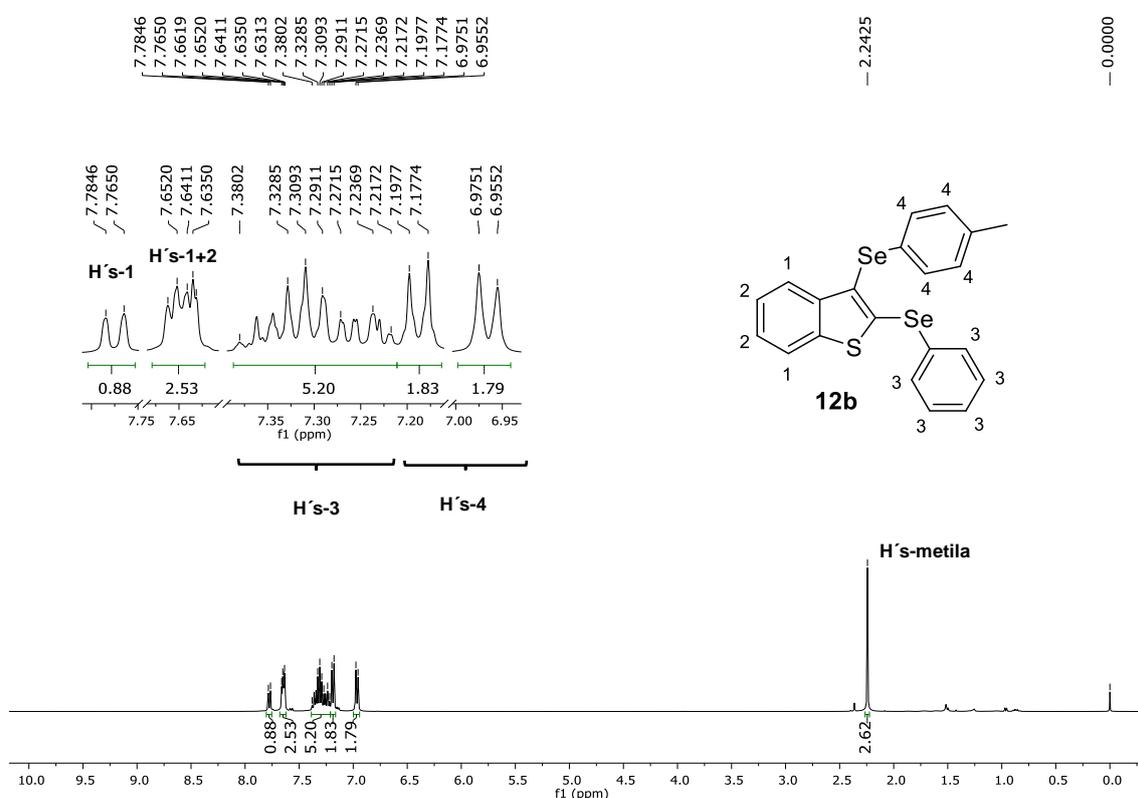


Figura 8. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12b**.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Na região compreendida entre 7,22-7,38 ppm, há um multipletto referente aos 5 H's-3. Em 7,19 e 6,97 ppm há dois dupletos de $J = 8,0$ Hz relativos, cada um, a dois H's-4. A soma das integrais relativas de todos os H's observados no espectro é igual a 16, dado que confere com o número de H's da molécula (Figura 8).

No que se refere ao espectro de RMN de ^{13}C do composto **12b** (Figura 9) é possível observar 17 sinais referentes aos 21 carbonos presentes na molécula. Como esperado, a maioria dos sinais foi observada na região característica dos carbonos constituintes de anéis aromáticos entre 121,6 e 141,7 ppm, com a exceção do sinal em 21,0 ppm relativo ao carbono do grupo metila.

Com auxílio da ampliação da região dos carbonos de anéis aromáticos, é possível observar a presença de 7 carbonos quaternários (em 122,7; 127,7; 129,2; 136,4; 140,0; 141,5 e 141,7 ppm); 5 sinais referentes aos carbonos não simétricos presentes na moléculas (em 121,6; 123,9; 124,3; 124,9 e 128,8 ppm) e, por fim, 4 sinais referentes aos 8 carbonos simétricos (em 129,5; 130,0; 130,3 e 134,8 ppm) (Figura 9).

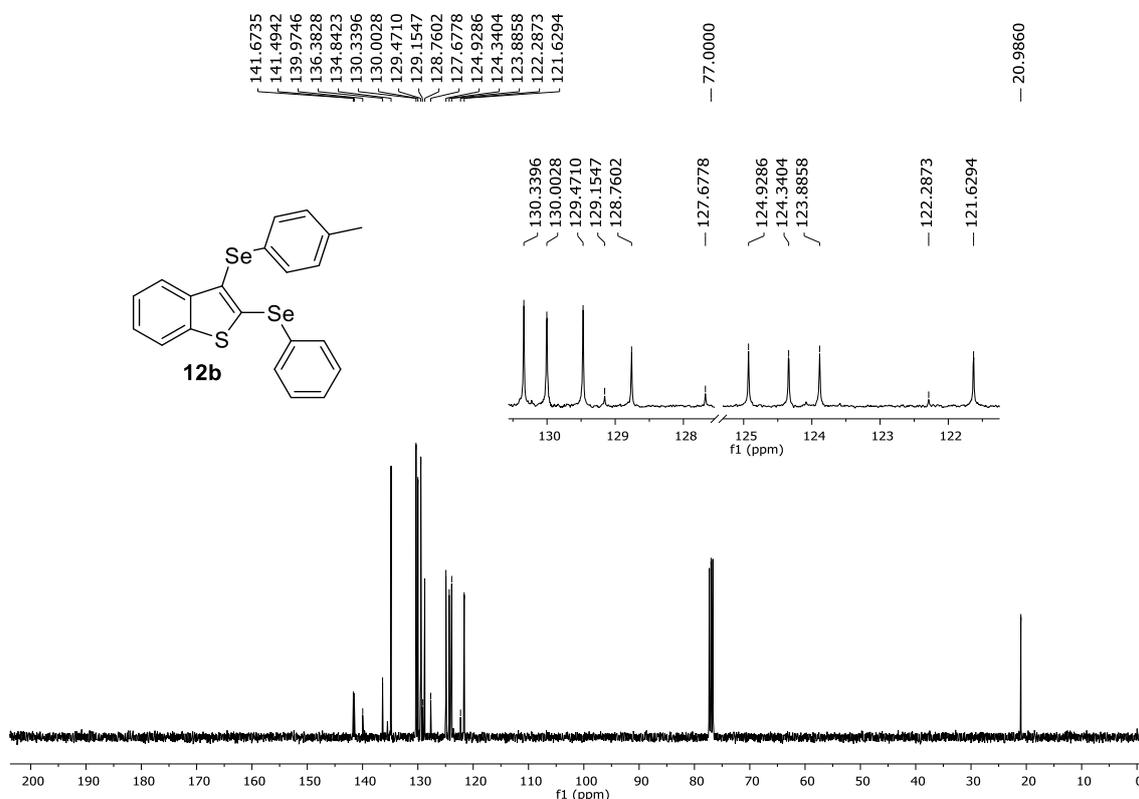


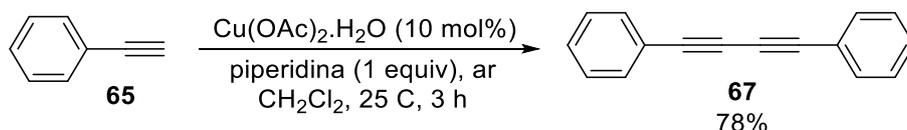
Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12b**.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

3.2. Síntese de calcogenofenos 21-23 utilizando Oxone®

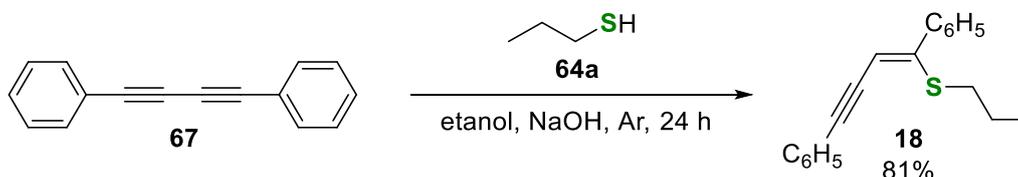
3.2.1. Preparo dos materiais de partida

Antes de iniciar os estudos para a síntese dos calcogenofenos **21-23** utilizando Oxone®, foi preciso preparar os materiais de partida necessários a estas reações, o 1,4-difenilbuta-1,3-diino **67** e os (*Z*)-calcogenoeninos **18-20**. Para obter o 1,4-difenilbuta-1,3-diino **67** foi realizada uma reação de homoacoplamento usando acetato de cobre(II) monohidratado como catalisador e 1 equivalente de piperidina à temperatura ambiente e sob condições aeróbicas (Esquema 37).¹⁰¹



Esquema 37

A seguir, o (*Z*)-tioenoino **18** foi preparado pela adição do íon tiolato, previamente preparado pela adição de hidróxido de sódio ao propanotiol **64a**, a uma solução do 1,4-difenilbuta-1,3-diino **67** em etanol (Esquema 38).¹⁰²



Esquema 38

O preparo dos (*Z*)-calcogenoeninos **19-20** envolveu estratégias semelhantes: o preparo do intermediário [BuSeLi] (Esquema 39, Equação I)¹⁰³ ou [BuTeLi] (Esquema 39, Equação II),¹⁰⁴ gerado *in situ* através da reação entre o calcogênio elementar e BuLi, para posterior reação com o 1,4-difenilbuta-1,3-diino **67**. Como mostra o Esquema 30, através desta estratégia o (*Z*)-seleno- e o (*Z*)-teluroenoino foram obtidos em 72 e 67% de rendimento, respectivamente.

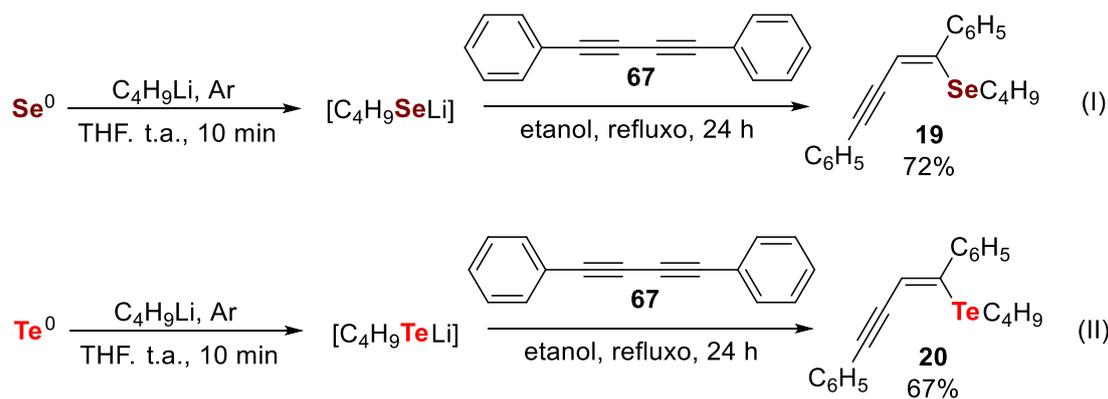
¹⁰¹ Balaraman, K.; Kesavan, V. *Synthesis* **2010**, 3461.

¹⁰² Santana, A. S.; Carvalho, D. B.; Casemiro, N. S.; Hurtado, G. R.; Viana, L. H.; Kassab, N. M.; Barbosa, S. L.; Marques, F. A.; Guerrero Jr., P. G.; Baroni, S. C. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5733.

¹⁰³ Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A.; *Org. Lett.* **2004**, 6, 1135.

¹⁰⁴ Zeni, G.; Formiga, H. B., Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1311.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

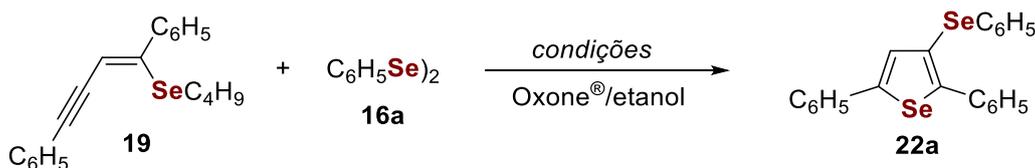


Esquema 39

As metodologias acima empregadas para a síntese dos materiais de partida necessários neste trabalho foram adotadas por serem seletivas, de fácil execução e fornecerem bons rendimentos. Os procedimentos experimentais detalhados estão descritos nas seções 5.2.8 e 5.2.9.

3.2.2. Otimização das Condições Reacionais

Visando os excelentes resultados obtidos na síntese dos benzo[*b*]calcogenofenos e benzo[*b*]furanos¹⁰⁵ apresentada na Seção 3.1 desta tese de doutorado, bem como o nosso interesse na reatividade do Oxone[®] frente às reações de ciclização, nós exploramos o sistema Oxone[®]/etanol/RSeSeR desta vez para a obtenção de calcogenofenos (Esquema 40).



Esquema 40

Assim, inicialmente para a determinação da melhor condição para obtenção do produto desejado, o (*Z*)-butil(1,4-difenilbut-1-en-3-in-1-il)selano **19** (0,250 mmol) foi reagido com 0,125 mmol do disseleneto de difenila **16a** e 0,125 mmol de Oxone[®] usando etanol como solvente (2,0 mL) sob condições convencionais de reação. Quando esta reação foi realizada à temperatura ambiente não foi observado o consumo dos materiais de partida mesmo após 24

¹⁰⁵ Gelson, P.; Soares, L.; Hellwig, P. S.; Silva, M. S.; Neto, J. S. S.; Roehrs, J. A.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 6323.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

horas de reação. Em paralelo, quando a reação foi novamente realizada à temperatura de refluxo do etanol, foi observado através de cromatografia em camada delgada o consumo dos materiais de partida **16a** e **19** após 6,5 horas de reação. A reação foi cessada, diluída em solução aquosa de cloreto de sódio, extraída com acetato de etila, e após etapas de evaporação do solvente e purificação por cromatografia em coluna, o selenofeno **22a** foi isolado em 81% de rendimento. Esse procedimento experimental foi adotado nas demais reações.

Então, encorajados pelos resultados positivos descritos por nosso grupo de pesquisa^{40,87-91} e interessados em reduzir o tempo da reação, a mesma foi realizada utilizando sonda ultrassônica por 30 minutos (60% de amplitude) e o produto desejado **22a** foi obtido em 61% de rendimento (Tabela 5, linha 1). Com a redução de 6,5 horas para 30 minutos de reação, nós passamos a explorar o método sob irradiação de ultrassom no sentido de obter melhores rendimentos.

Assim, o tempo da reação foi aumentado de 30 para 60 minutos (divididos em 2x 30 minutos) sob condições de irradiação de ultrassom (US), o que levou ao isolamento do selenofeno **22a** em 78% de rendimento (Tabela 5, linha 2). É importante pontuar que durante desenvolvimento da reação a temperatura, atingida logo nos primeiros minutos de sonicação, foi monitorada com um termômetro digital de infra-vermelho e os valores correspondentes das temperaturas observadas estão descritos ao longo da Tabela 5.

Direcionamos nosso estudo à influência do solvente nesta ciclização (Tabela 5, linhas 3-13). Entre os solventes apróticos testados (Tabela 5, linhas 3-9), em diclorometano (linha 3) e hexano (linha 4) não ocorreu reação. Quando dimetilformamida (Tabela 5, linha 5) e dimetilsulfóxido (Tabela 5, linha 6) foram empregados, o selenofeno **22a** foi isolado em baixos rendimentos, mesmo atingindo as altas temperaturas de 88 e 100 °C, respectivamente. Os solventes acetonitrila, acetato de etila e acetona levaram ao produto **22a** em 62%, 66% e 56% de rendimento, respectivamente (Tabela 5, linhas 7-9).

Para os solventes próticos examinados (Tabela 5, linhas 10-13), enquanto a água forneceu um baixo rendimento, 7% do produto esperado, PEG-400, glicerol e a mistura água/etanol levou aos rendimentos moderados de 35%, 55% e 40%, respectivamente. É importante destacar que quando PEG-400 e glicerol foram usados como solventes nessas reações, as temperaturas atingiram 160 e

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

100 °C, respectivamente. Comparando-se os rendimentos obtidos das linhas 2-13 da Tabela 5 para o produto de interesse no tempo fixo de 60 minutos, etanol foi definido como o melhor solvente para essa reação em US.

Table 5. Otimização das condições da ciclização sob US.^a

Linha	Solvente	Amplitude (%)	Temp. ^b (°C)	Tempo ^c (min)	Rend. ^d (%)
1	etanol	60	68	30	61
2	etanol	60	68	60	78
3	DCM	60	25	60	NR
4	hexano	60	50	60	NR
5	DMF	60	88	60	6
6	DMSO	60	100	60	28
7	acetonitrila	60	50	60	62
8	acetate de etila	60	57	60	66
9	acetona	60	38	60	56
10	H ₂ O	60	80	60	7
11	PEG-400	60	160	60	35
12	glicerol	60	100	60	55
13	H ₂ O/etanol	60	40	60	40
14	etanol	80	68	60	79
15 ^e	etanol	60	68	60	55
16 ^f	etanol	60	68	60	78
17	etanol	60	68	90	NR
18	etanol	60	68	90	87
19 ^g	etanol	-	50	90	41

^a Condições de reação: A mistura de **19** (0,250 mmol), **16a** (0,125 mmol), Oxone[®] (0,250 mmol) e o solvente (2,0 mL) em um tubo de ensaio foi sonicada à temperatura ambiente pelo tempo indicado na Tabela 5. ^b A temperatura da reação sob US foi monitorada por meio de um termômetro digital de infra-vermelho (Incoterm). ^c O tempo total das reações foi sempre dividido em períodos de 30 min. ^d Os rendimentos são dados para os produtos isolados através de coluna cromatográfica de sílica-gel. ^e Foi utilizado 17% em massa a menos de Oxone[®]. ^f Foi utilizado um excesso de 17% de Oxone[®]. ^g A mistura foi sonicada em um banho de US por um tempo total de 90 min divididos em 3x 30 min. NR = não houve reação.

Entretanto, prosseguimos na tentativa de obter melhores rendimentos e, depois de escolher o solvente mais apropriado para essa reação, a amplitude do US foi avaliada. Foi observado que usando 80% de amplitude não houve variação significativa no rendimento do produto **22a** quando comparado à linha 2 da Tabela 5 (linha 2 *versus* 14) e, sendo assim, a amplitude de 60% foi mantida.

Nós avaliamos também a influência da quantidade de Oxone[®] na reação e foi verificado que quando a reação foi realizada utilizando-se 17% em massa a menos de Oxone[®], um baixo rendimento de 55% foi obtido (Tabela 5, linha 15). O uso de um excesso de 17% levou a um rendimento de 78%, o mesmo

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

encontrado na linha 2 (Tabela 5, linha 2 *versus* 16). É importante pontuar que na ausência de Oxone[®] a reação não ocorre (Tabela 5, linha 17). Para nossa satisfação, o rendimento isolado do produto **22a** aumentou para 87% quando o tempo da reação passou de 60 para 90 min (linha 18).

Finalmente, com interesse no desempenho da reação utilizando um banho de US ao invés da sonda até então empregada, uma reação foi sonicada nas condições da linha 2 (Tabela 5). Entretanto, após 90 minutos apenas 41% do selenofeno **22a** pode ser isolado (Tabela 5, linha 19). Desta forma, a melhor condição para a síntese do selenofeno **22a** foi estabelecida como sendo a linha 17 da Tabela 5: a sonicação de uma mistura contendo 0,250 mmol do (*Z*)-butil(1,4-difenilbut-1-en-3-in-1-il)selane **19**, 0,125 mmol do disseleneto de difenila **16a** e 0,250 mmol de Oxone[®] em etanol como solvente (2,0 mL).

3.2.3. Estudo da versatilidade do método

O protocolo foi então estendido a outros eninos contendo átomos de Se, S ou Te, a fim de avaliar as generalidades e limitações na síntese dos calcogenofenos **21-23** (Tabelas 6-8). Primeiramente, foi avaliado o efeito doador e retirador de elétrons dos grupos ligados ao anel aromático dos disselenetos **16**, através da reação com o (*Z*)-butil(1,4-difenilbut-1-en-3-in-1-il)selano **19a** (Tabela 6).

Foi observado que grupos fortemente doadores de elétrons têm um efeito positivo na reação, levando ao bom rendimento para o produto **22c** (Tabela 6, linha 3). Por outro lado, quando disselenetos contendo grupos retiradores de elétrons foram reagidos com os (*Z*)-eninos **19**, houve um significativo decréscimo no rendimento quando comparado ao disseleneto de difenila **16a**, e os respectivos selenofenos **22d** e **22e** foram isolados em apenas 40% e 45% de rendimento (Table 6, linhas 4 e 5).

A metodologia foi compatível com o disseleneto alifático **16f**, formando o produto desejado **22f** em 60% de rendimento. É importante pontuar que neste caso da reação ocorreu em apenas 1 hora (Tabela 6, linha 6). A seguir a reatividade do (*Z*)-butil(1,4-difenilbut-1-en-3-in-1-il)selano **19** frente a outros dicalcogenetos foi avaliada. Entretanto, quando o dissulfeto de difenila **15a** foi utilizado, a reação não ocorreu (**22g**) (Tabela 6, linha 7). Em contraste, quando o ditelureto de difenila **17a** foi empregado, o correspondente selenofeno

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

funcionalizado com um grupo organiltelanila **22h** foi isolado em um bom rendimento (50%) (Tabela 6, linha 8).

Tabela 6. Síntese de selenofenos **22**.^{a,b}

Linha	Dicalcogeneto 15-17	Y	R	Produto 22	Rend. (%)
1	16a	Se	C ₆ H ₅	22a	87
2	16b	Se	4-CH ₃ C ₆ H ₅	22b	54
3	16c	Se	4-CH ₃ OC ₆ H ₅	22c	77
4	16d	Se	4-ClC ₆ H ₅	22d	40
5	16e	Se	4-FC ₆ H ₅	22e	45
6 ^c	16f	Se	C ₄ H ₉	22f	60
7	15a	S	C ₆ H ₅	22g	não é formado
8	17a	Te	C ₆ H ₅	22h	50

^a Condições das reações: as reações foram realizadas sob irradiação de US à 60% de amplitude por 90 min divididos em 3x 30 min: (*Z*)-enino **19a** (0,250 mmol), dicalcogeneto de diorganoila **15-17** (0,125 mmol), Oxone® (0,250 mmol, 0,077 g) e etanol (2,0 mL) para síntese dos selenofenos **22**. ^b Os rendimentos foram determinados através de purificação por coluna cromatográfica de sílica-gel. ^c As reações foram sonicadas por 60 min divididos em 2x 30 min.

Na sequência, a atenção foi focada na síntese dos tiofenos **21** a partir da reação entre o (*Z*)-(1,4-difenilbut-1-en-3-in-1-il)(propil)sulfona **18a** e diferentes dicalcogenetos **15-17** sob as condições otimizadas do sistema Oxone®/etanol (Tabela 7).

Quando os disselenetos diarílicos contendo grupos neutros ou doadores de elétrons **16a-c** foram empregados, bons rendimentos foram observados para os produtos de ciclização **21a-c** (72-85%) em 1,5 horas de sonicação (Tabela 7, linhas 1-3). Entretanto, na presença de substituintes com caráter retirador de elétrons ligados ao anel aromático dos disselenetos, não houve a formação dos tiofenos **21d** e **22e**, como mostra a Tabela 6 (linhas 4 e 5). Nesses dois experimentos os materiais de partida permaneceram sem reagir ao final do tempo de 1,5 horas. Esses resultados estão alinhados aos obtidos na síntese dos selenofenos, em que grupos retiradores de elétrons ligados aos disselenetos diarílicos produziram baixos rendimentos (compostos **22d** e **22e**, Tabela 6, linhas

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

4 e 5). Por outro lado, o disseleneto de dibutila **16f** foi um bom substrato para esta reação, formando o produto **21f** em 69% de rendimento (Tabela 7, linha 6).

Tabela 7. Síntese de tiofenos **21**.^{a,b}

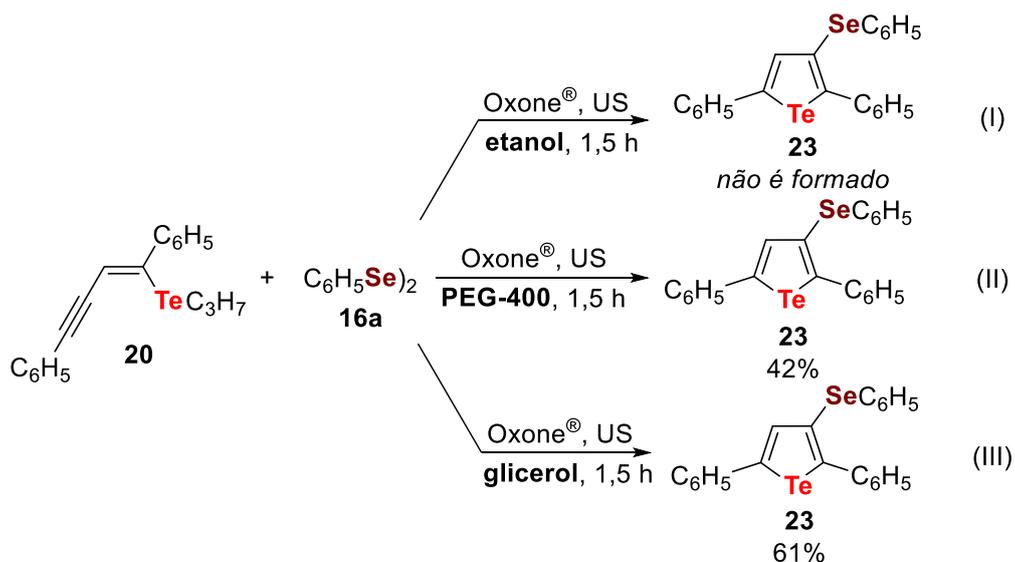
Linha	Dicalcogeneto 15-17	Y	R	Produto 21	Rend. (%)
1	16a	Se	C ₆ H ₅	21a	78
2	16b	Se	4-CH ₃ C ₆ H ₅	21b	72
3	16c	Se	4-CH ₃ OC ₆ H ₅	21c	85
4	16d	Se	4-ClC ₆ H ₅	21d	não é formado
5	16e	Se	4-FC ₆ H ₅	21e	não é formado
6	16f	Se	C ₄ H ₉	21f	69
7	15a	S	C ₆ H ₅	21g	não é formado
8	17a	Te	C ₆ H ₅	21h	57

^a Condições das reações: as reações foram realizadas sob irradiação de US à 60% de amplitude por 90 min divididos em 3x 30 min: (*Z*)-enino **18a** (0,250 mmol), dicalcogeneto de diorganoila **15-17** (0,125 mmol), Oxone® (0,250 mmol, 0,077 g) e etanol (2,0 mL) para síntese dos tiofenos **21**. ^b Os rendimentos foram determinados através de purificação por coluna cromatográfica de sílica-gel.

Ainda, foi examinada a influência de outros dicalcogenetos nesta ciclização. De forma similar ao que foi observado na síntese dos selenofenos **22**, aqui o dissulfeto de difenila **15a** também não foi reativo sob essas condições e o produto **21g** não foi detectado (Tabela 7, linha 7). Já o ditelureto de difenila **17a** levou ao tiofeno funcionalizado com um grupo feniltelanila **21h** em 57% de rendimento isolado (Tabela 7, linha 8).

Finalmente, a reatividade do (*Z*)-butil(1,4-difenilbut-1-en-3-in-1-il)telano **20** foi estudada para o prepararo dos telurofenos **23** (Esquema 41, Equação I). Porém, quando o (*Z*)-enino **20** e diferentes disselenetos de diarila **16** (grupos neutro, 4-CH₃, 4-CH₃O, 4-F e 4-Cl ligados ao anel aromático) foram submetidos à condição de ciclização pré-estabelecida na presença de Oxone® e etanol como solvente, não ocorreu reação mesmo após 1,5 horas de sonicação. Em todos os casos os materiais de partida puderam ser recuperados ao final deste tempo.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 41

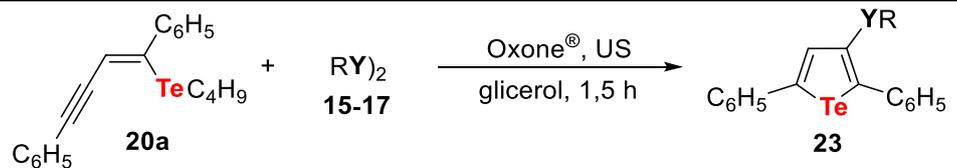
Na tentativa de explicar estes resultados, conjecturou-se que, neste caso, a diminuição na reatividade do sistema estaria associada à baixa temperatura atingida. Para superar essa dificuldade, o solvente etanol foi substituído por outros capazes de alcançar temperaturas mais elevadas sob as condições de irradiação de US.

Assim, realizou-se uma reação entre o (Z)-enino **20** e o disseleneto **16a** sob as condições dos experimentos #11 e #12 da Tabela 5, utilizando PEG-400 e glicerol como solventes, respectivamente. Quando PEG-400 foi usado, o produto desejado **23a** foi obtido em 42% de rendimento após 1,5 horas (Esquema 41, Equação II). Na sequência, glicerol foi usado e o produto ciclizado **23a** pode ser isolado em 61% de rendimento após 1,5 horas de sonicação (Esquema 41, Equação III). Com esses resultados em mãos, os estudos tiveram continuidade utilizando glicerol como solvente no lugar do etanol.

Uma vez que uma nova condição foi estabelecida para a síntese do telurofeno **23a**, o escopo e as limitações do método passaram a ser explorados reagindo-se o (Z)-butil(1,4-difenilbut-1-en-3-in-1-il)telano **20a** com uma variedade de dicalcogenetos de dioganoila **15-17** e os resultados são apresentados na Tabela 8. Os disselenetos **16a**, **b** e **16e** levaram aos produtos desejados **23a-c** em 41 e 65% de rendimento (Tabela 8, linhas 1-3). O disseleneto alifático **16f** também forneceu o telurofeno **23d** em 37% de rendimento (Tabela 8, linha 4).

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 8. Síntese de telurofenos **23**.^{a,b}



Linha	Dicalcogeneto 15-17	Y	R	Produto 23	Rend. (%)
1	16a	Se	C ₆ H ₅	23a	61
2	16b	Se	4-CH ₃ C ₆ H ₅	23b	41
3	16e	Se	4-FC ₆ H ₅	23c	65
4	16f	Se	C ₄ H ₉	23d	37
5	15a	S	C ₆ H ₅	23e	não é formado
6	17a	Te	C ₆ H ₅	23f	28

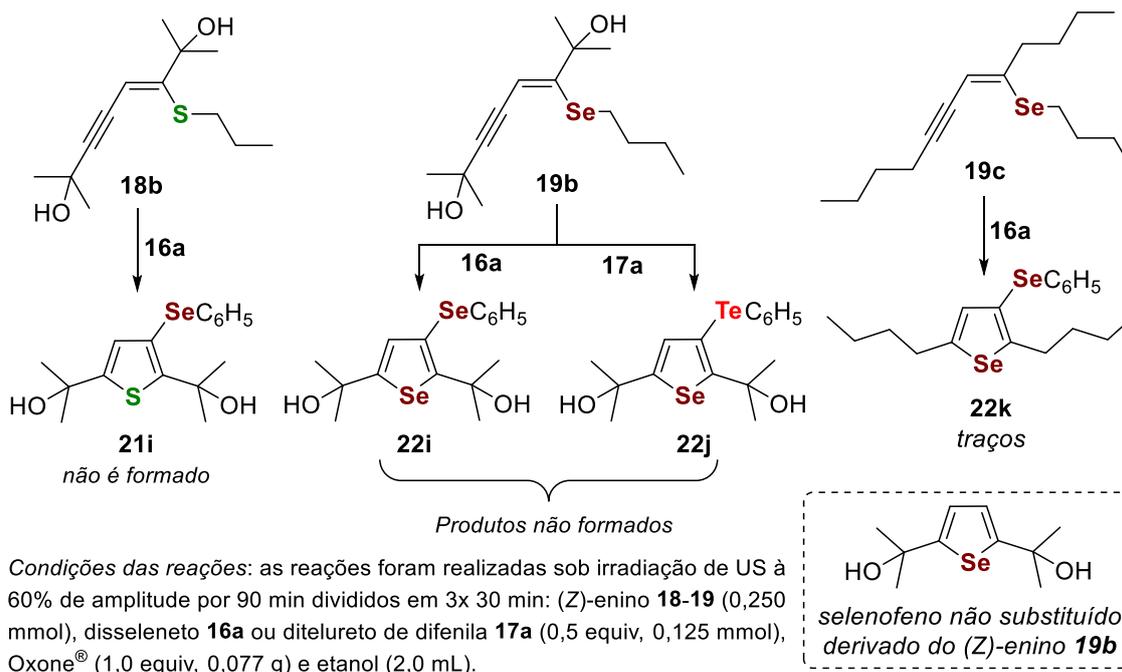
^a Condições das reações: as reações foram realizadas sob irradiação de US à 60% de amplitude por 90 min divididos em 3x 30 min: (*Z*)-enino **20a** (0,250 mmol), dicalcogeneto de diorganoila **15-17** (0,125 mmol), Oxone® (0,250 mmol, 0,077 g) e etanol (2,0 mL) para síntese dos telurofenos **23**. ^b Os rendimentos foram determinados através de purificação por coluna cromatográfica de sílica-gel.

Para completar nossos estudos a respeito do escopo da reação, o dissulfeto de difenila **15a** foi reagido com o (*Z*)-enino **18a** e o produto **23e** esperado não foi observado, sendo apenas os materiais de partida visíveis por CCD. Porém, quando o (*Z*)-enino **20a** foi reagido com o ditelureto de difenila **17a**, o telurofeno correspondente **23f** foi isolado em 28% de rendimento.

Em vista do bom desempenho das reações tendo o glicerol como solvente, as reações para formação dos tioeninos **21d**, **21e** e **21g** foram novamente realizadas, desta vez, substituindo-se o solvente etanol pelo glicerol. Mesmo assim, em todos os casos não foi detectada a formação dos produtos desejados, permanecendo os materiais de partida sem reagir mesmo após 90 minutos de sonicação. Com a mesma pretensão, a reação para formação do selenoenino **22g** foi também repetida em glicerol, porém, apenas traços do produto esperado puderam ser observados por CCD.

Na expectativa de sistematizar a metodologia a outros (*Z*)-calcogenoeninos os compostos representados no Esquema 35 foram sintetizados. Entretanto, estes não se mostraram bons substratos para ciclização utilizando o sistema Oxone®/etanol. Assim, os produtos esperados **22i-k** e **21i** não foram observados (Esquema 42), o que pode estar associado aos efeitos estéricos provocados pelos grupos metila e hidroxila.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

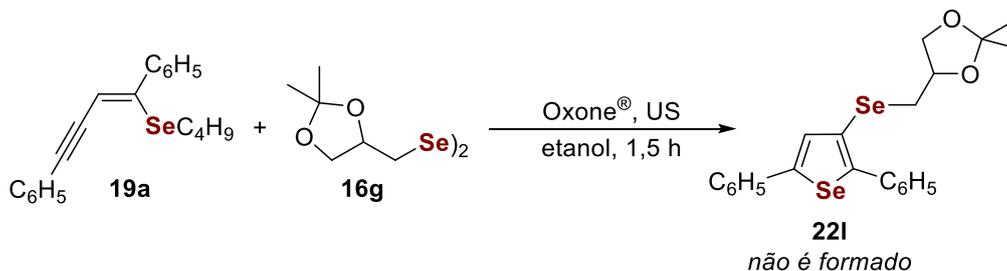


Esquema 42

No caso do produto **21i**, mesmo após decorridos os 90 minutos de reação, apenas os materiais de partida estavam presentes no meio reacional, o que foi verificado através de cromatografia em camada delgada. A tentativa de obtenção dos produtos **22i** e **22j** levou ao consumo de parte dos materiais de partida, porém, o produto observado nos dois casos foi o selenofeno derivado do (Z)-calcogenoenino **19b** não substituído, o que foi observado através de análise de CG/EM do bruto da reação. E a reação entre o enino **19c** e o disseleneto **16a** levou a formação de apenas traços do produto **22k**, o qual não pode ser quantificado devido a formação de uma série de outros subprodutos, além do incompleto consumo dos materiais de partida após decorridos os 90 minutos da reação.

E, para finalizar a sistematização desta metodologia bem como o estudo de seu alcance e limitações, verificou-se o desempenho da reação entre o (Z)-selenoenino **19a** e o disseleneto **16g**. O produto **22i** entretanto não pode ser obtido, uma vez que após 1,5 horas sob condições de irradiação de US, apenas os materiais de partida **19a** e **16g** permaneciam no meio reacional (Esquema 43). Fato verificado por meio de cromatografia em camada delgada.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 43

3.2.4. Hipótese mecanística

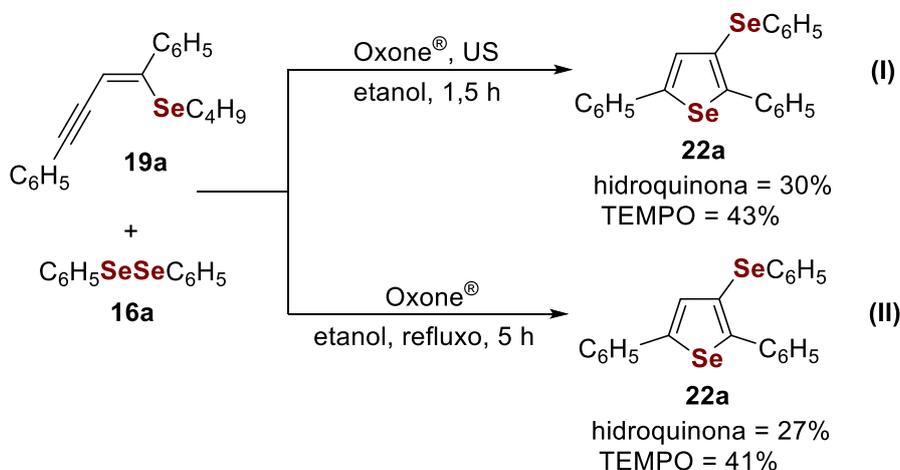
O estudo das reações de ciclização eletrofílica de (*Z*)-calcogenoeninos para formação de calcogenofenos foi extensamente estudado na literatura sob diferentes condições de reação.⁵⁸⁻⁶⁰ Em paralelo, os recentes trabalhos desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa têm buscado explicar o caminho envolvido nas reações realizadas em presença do Oxone[®].⁴¹ Desta forma, é proposta aqui uma hipótese mecanística que vai ao encontro desses relatos, visando demonstrar a formação dos calcogenofenos **21-23** e à qual se somam alguns experimentos realizados no sentido que confirmar a proposta.

Inicialmente, assim como descrito na Seção 3.1.4 desta tese, a primeira etapa consiste na formação das espécies eletrofílicas a partir do dicalgoneto de diorganoila **15-17** e do Oxone[®] em etanol, e que pode se dar por um caminho aniônico ou radicalar. Para verificar esta hipótese duas reações foram realizadas entre o (*Z*)-selenoenino **19a** e o disseleneto de difenila **16a** na condição estabelecida como ótima na Tabela 5 (linha 18): uma em presença de hidroquinona e outra na presença de TEMPO como inibidores radicalares (Esquema 44, Equação I). Após 1,5 horas de reação sob irradiação de US o produto **22a** foi obtido em 30 e 43% de rendimento, respectivamente, o que mostra que a reação não ocorre apenas por um caminho radicalar, mas que pode ocorrer também via iônica.

Para verificar a influência da irradiação de US sobre o mecanismo desta ciclização, estes dois experimentos foram repetidos sob condições convencionais de aquecimento (etanol à temperatura de refluxo por 5 horas) e o produto **22a** foi isolado em 27% e 41% de rendimento quando as reações foram realizadas na presença de hidroquinona e TEMPO, respectivamente (Esquema

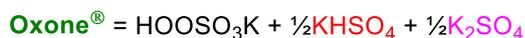
3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

44, Equação II). Estes resultados mostram que o US não exerce qualquer influência singular sobre a reação.

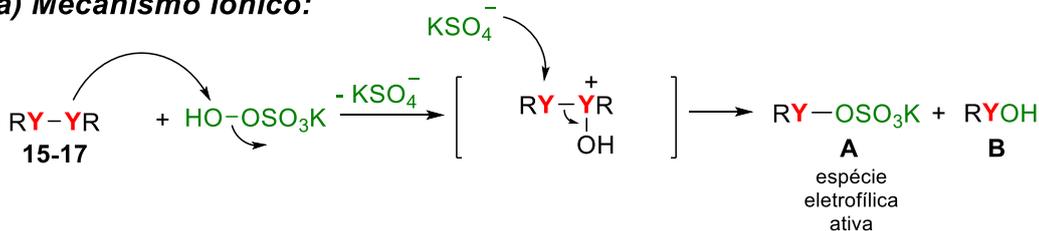


Ainda, somam-se à proposta de formação das espécies eletrofílicas a partir do dicalcogeneto de diorganoila e do Oxone® em etanol, os resultados obtidos utilizando grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático dos disselenetos arílicos (4-Cl **16d** e 4-F **16e**). Conforme ilustrado nas Tabelas 6 e 7, os produtos **22d** e **22e** foram isolados em apenas 40% e 45% de rendimento, enquanto os produtos **21d** e **21e** não foram detectados. Com esses resultados em mãos, traçou-se uma possibilidade para a primeira etapa do mecanismo da reação (Esquema 45)

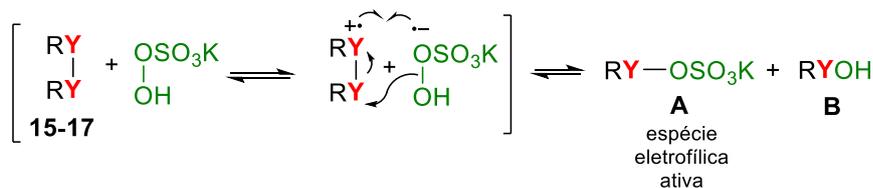
Formação dos eletrófilos:



a) Mecanismo iônico:



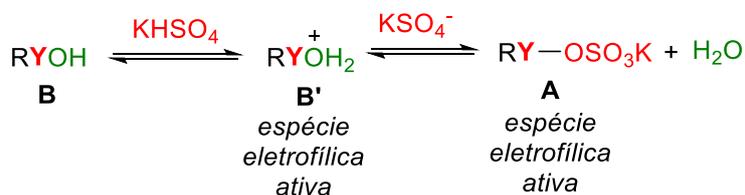
b) Mecanismo radicalar:



Esquema 45

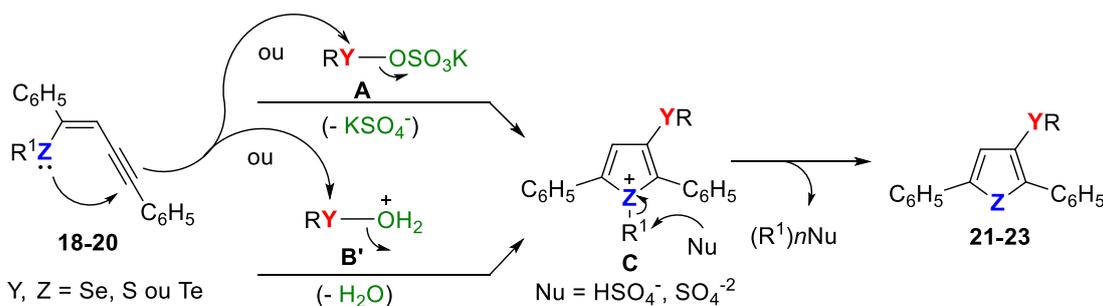
3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Na etapa seguinte o intermediário **B** é ativado em meio ácido para formar o eletrófilo forte **B'** (Esquema 46).



Esquema 46

Por fim, o enino **18-20** reage como espécie **A** ou **B'**, previamente formadas, para formar o calcogenofeno como intermediário catiônico **C**. O deslocamento do grupo -R (propila ou butila) a partir do cátion calcogenônio gera os produtos esperados **21-23** (Esquema 47).



Esquema 47

3.2.5. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os calcogenofenos sintetizados foram caracterizados por técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e carbono-13 (RMN ¹³C) e processados no *software* MestreNova versão 12.0.1, bem como análise de massas (EM) processadas no *software* GCMSsolution. Para discussão dos espectros foram escolhidos o RMN ¹H e ¹³C do produto **22a** (Figuras 10 a 11).

Uma alíquota do composto **22a** foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl₃) e submetido a ressonância magnética nuclear de hidrogênio na frequência de 400 MHz. Considerando o espectro de RMN de ¹H para o composto **22a**, como um representante da série de compostos, tem-se que os hidrogênios existentes neste composto estão todos ligados a anéis aromáticos e, por isso, são observados apenas sinais na região entre 7,17 e 7,56 ppm.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

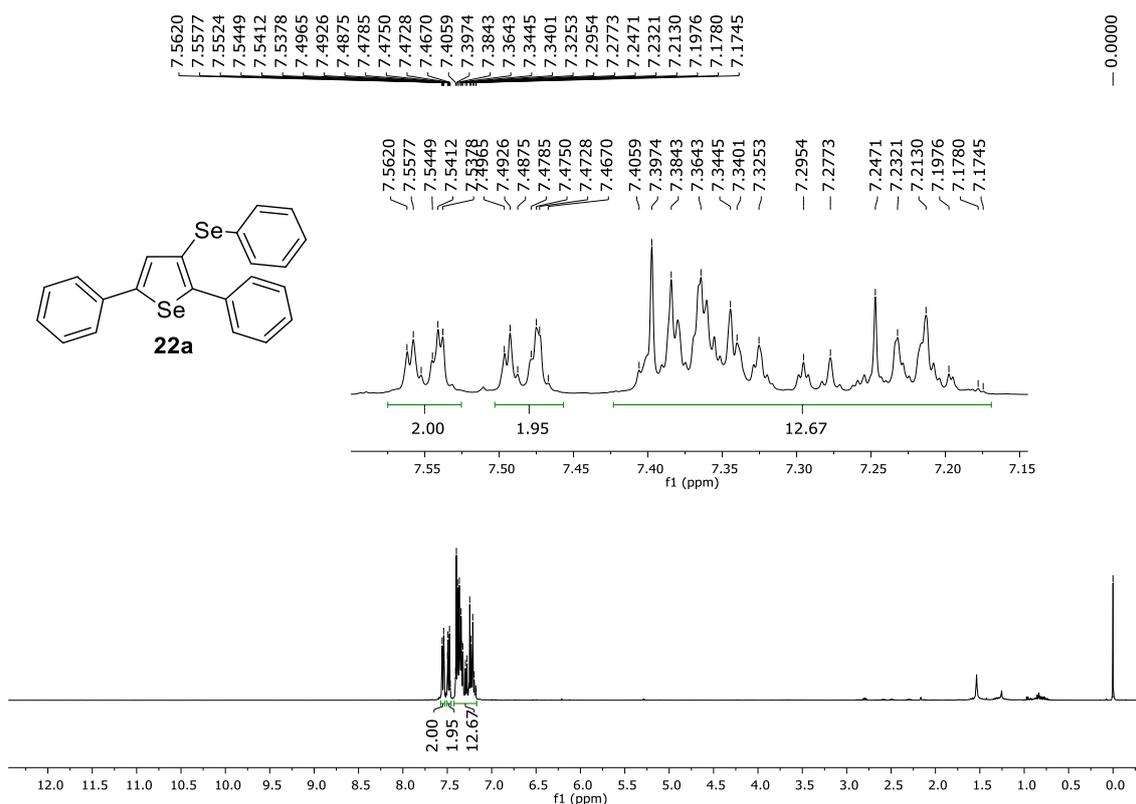


Figura 10. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **22a**.

Para uma melhor visualização foi ampliada a região correspondente a tais sinais. Podem ser vistos nas regiões compreendidas entre 7,54 a 7,56 ppm e de 7,47 a 7,50 ppm dois multipletos relativos a 2 H's cada; e entre 7,17 e 7,41 ppm um multipletos referente aos 12 H's restantes da estrutura (Figura 10). Esses valores correspondem aos citados por Alves⁵⁹ e Gai.⁶⁰

A ressonância magnética nuclear de carbono na frequência de 100 MHz mostrou 16 sinais referentes aos 22 C's presentes na molécula **22a**. Os sinais são relativos a 6 carbonos quaternários, em 122,2; 132,6; 135,5; 135,9; 149,3 e 149,4 ppm; 4 carbonos não-simétricos, em 126,7; 127,9; 128,1 e 132,4 ppm, e os últimos 6 sinais correspondem a carbonos com simetria, em 126,1; 128,3; 128,9; 129,2; 129,3 e 131,0 ppm. O recorte ampliado na Figura 11 mostra todos 16 sinais encontrados e são concordantes com os reportados na literatura.^{59,60}

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

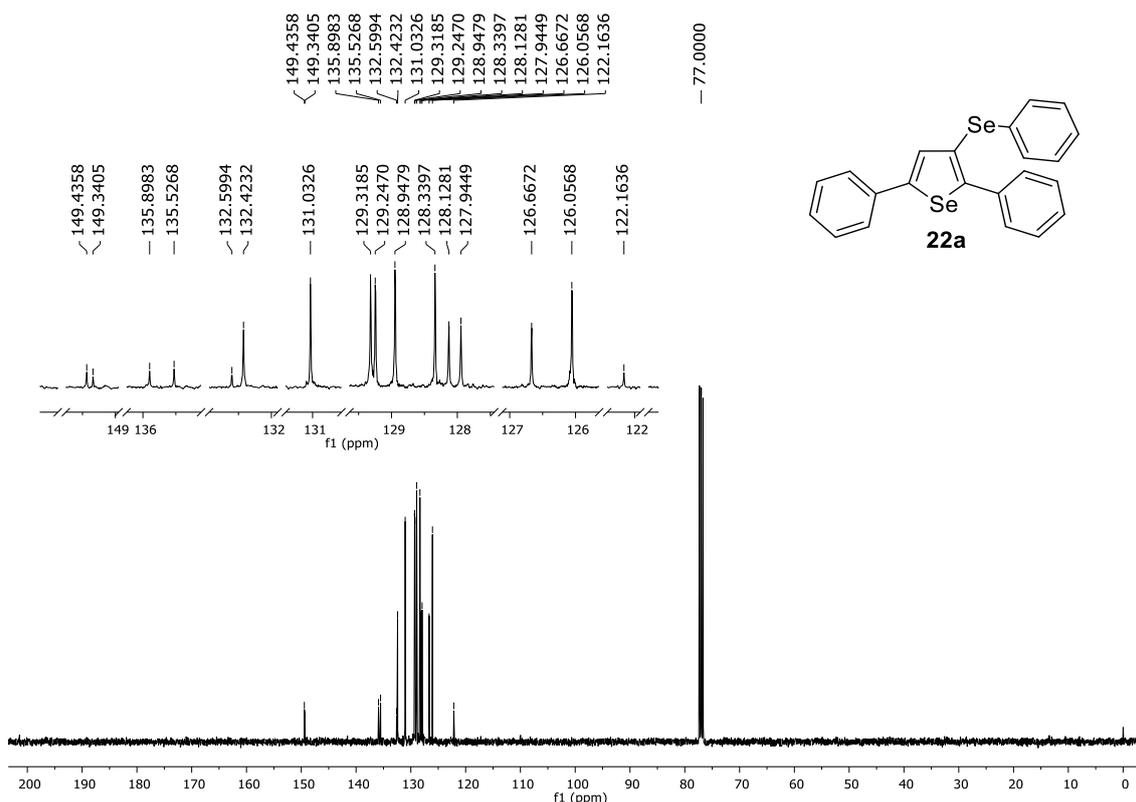


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **22a**.

Para exemplificar o comportamento padrão do deslocamento químico dos sinais referentes aos hidrogênios vinílicos presentes nesta série, foram selecionados os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H dos compostos **21f**, **22f** e **23d**. A Figura 12 mostra os três espectros na íntegra, sendo que seus respectivos dados de RMN ^1H , assim como para os demais produtos desta série, podem ser encontrados na Seção 5.2.8.

A Figura 13 mostra uma expansão da região compreendida entre 7,00 e 8,00 ppm, em que pode ser observado um deslocamento do sinal correspondente ao hidrogênio vinílico no sentido do campo mais alto para o campo mais baixo dos espectros, à medida que se analisa as Figuras 13a, b e c, respectivamente.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

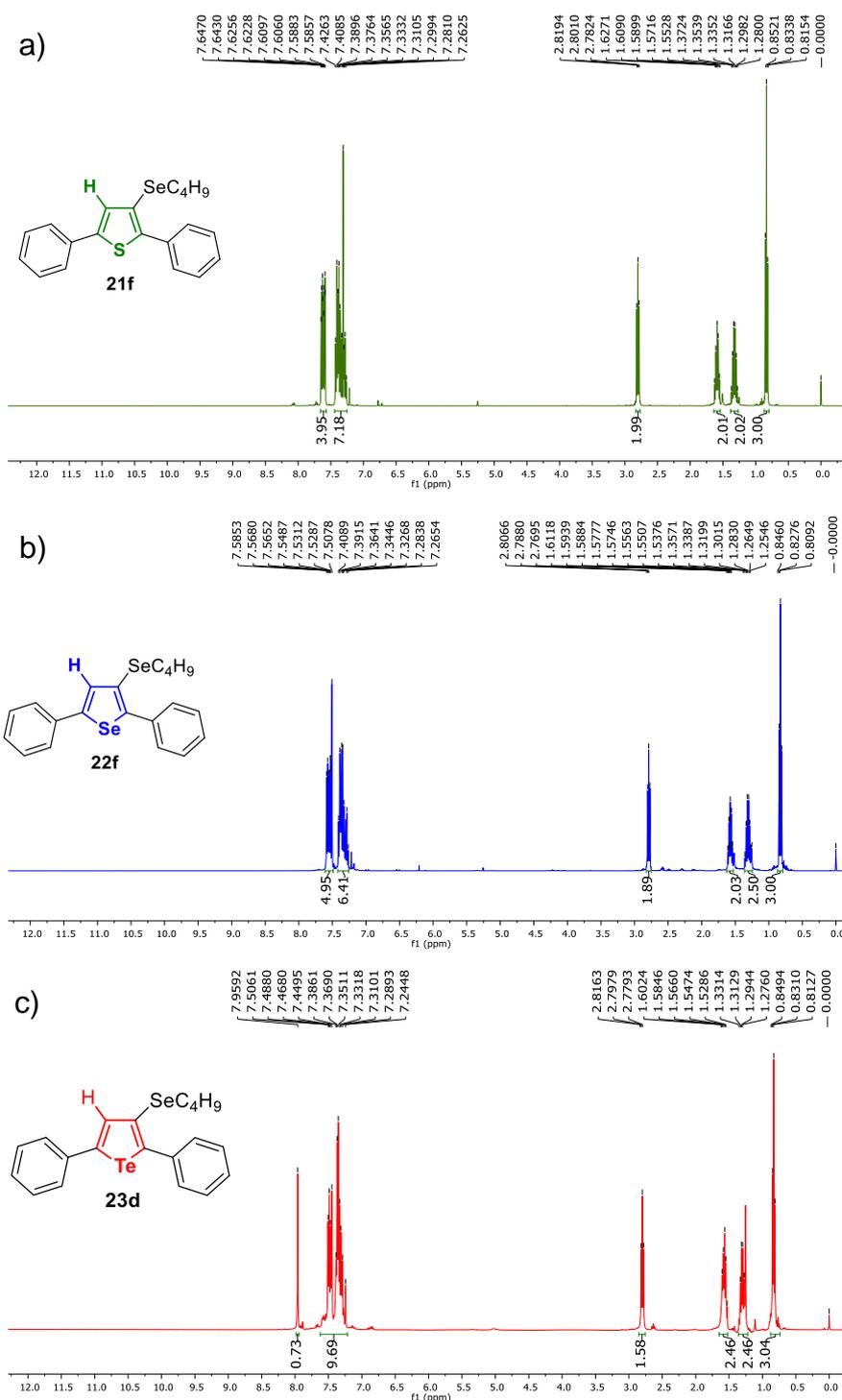


Figura 12. Espectros de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) dos composto **21f**, **22f** e **23d**.

Assim, tem-se na Figura 13a um sinal em 7,31 ppm para o H vinílico do composto **21f**, contendo o núcleo tiofeno; na Figura 13b um sinal em 7,51 ppm para o H vinílico do composto **22f**, contendo o núcleo selenofeno e, para o composto contendo o núcleo telurofeno **23d**, o sinal referente ao H vinílico aparece em 7,96 ppm, uma região significativamente mais desblindada quando

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

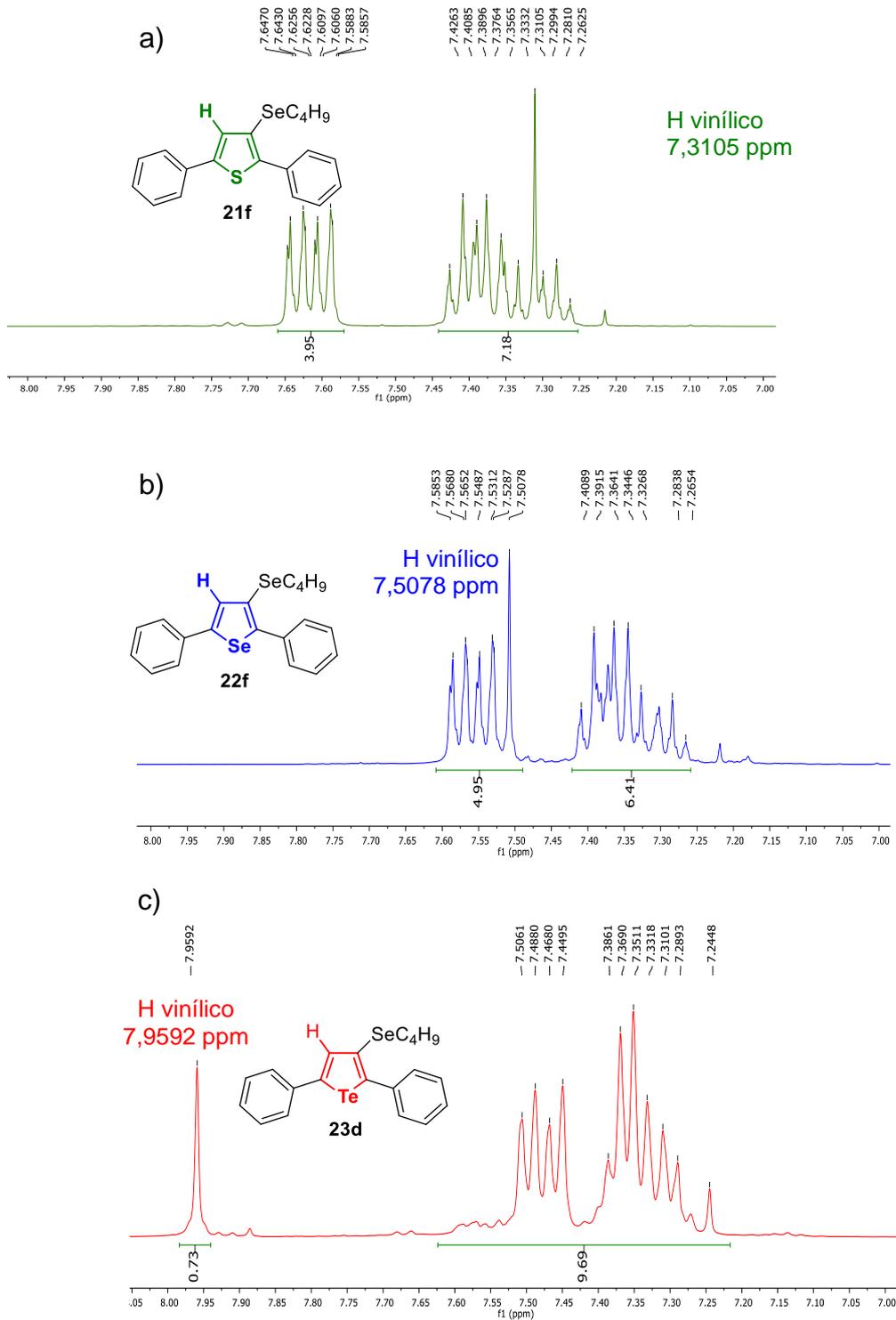


Figura 13. Ampliação dos espectros de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) dos compostos a) **21f**; b) **22f** e c) **23d**.

comparada às observações feitas para os compostos **21f** e **22f**.

De forma análoga, a Figura 14 mostra uma expansão da região compreendida entre 129 e 150 ppm dos espectros de RMN de ^{13}C referentes aos mesmos compostos e que podem ser encontrados na íntegra nas Figuras 92,

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

102 e 112, junto aos demais espectros selecionados deste manuscrito (Seção 6.2). Novamente, fica evidente o efeito do deslocamento do sinal correspondente ao carbono-1 (C1) no sentido do campo mais alto para o campo mais baixo dos espectros, à medida que se analisa as Figuras 14a, b e c, respectivamente.

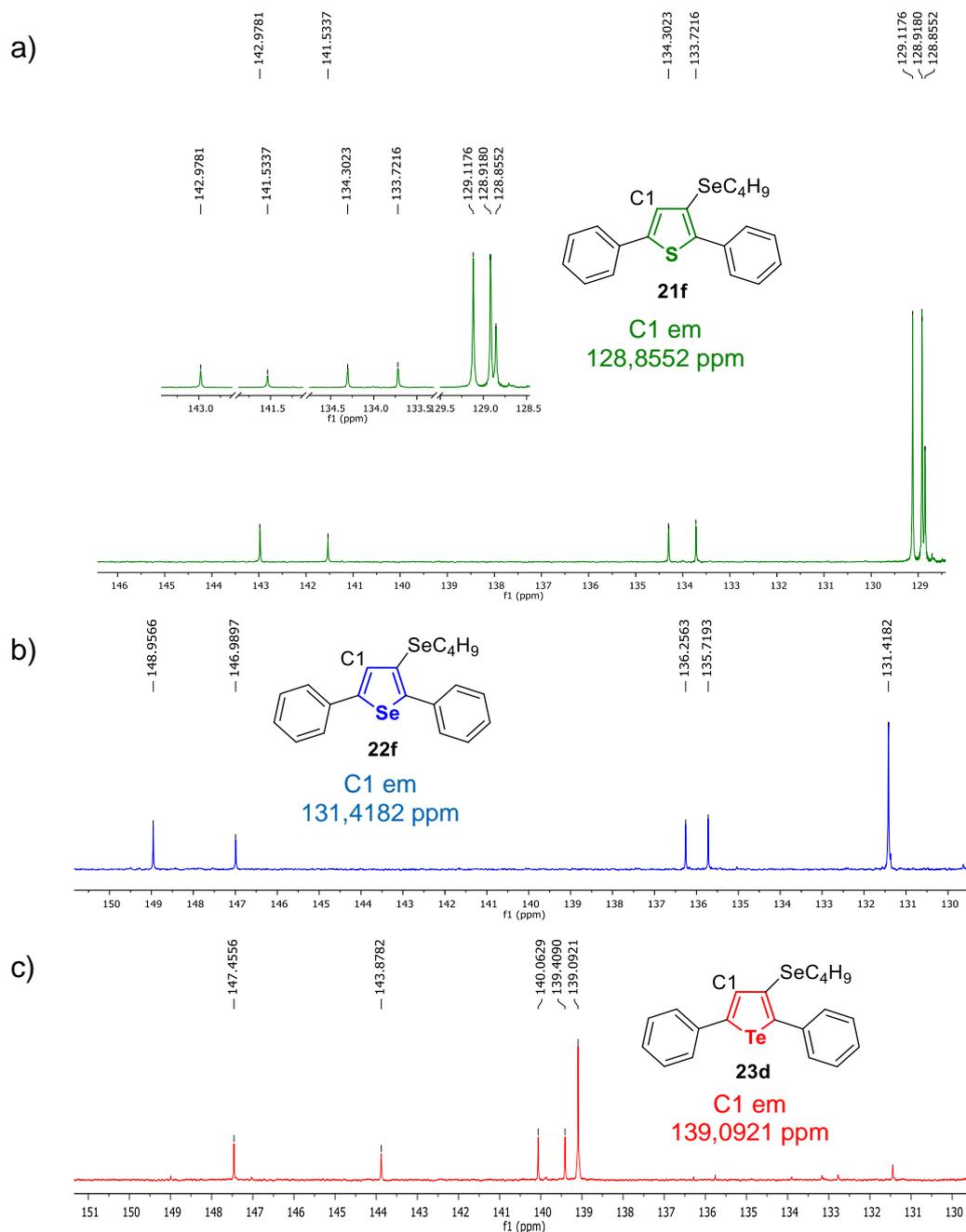


Figura 14. Ampliação dos espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) dos compostos a) **21f**; b) **22f** e c) **23d**.

4 - Considerações Finais

4 - Considerações Finais e Perspectivas

Com base no que foi proposto inicialmente, foi desenvolvida uma metodologia alternativa para a preparação de 2,3-bis-organocalcogenil-benzo[*b*]calcogenofenos e -benzo[*b*]furanos utilizando Oxone[®] como oxidante e etanol como solvente via reação de ciclização eletrofílica entre dicalcogenetos de diorganoíla e calcogenoalquinos. Estas reações ocorreram eficientemente à temperatura de refluxo do etanol e sob atmosfera de argônio em tempos de até 7 horas. Foram obtidos 11 exemplos de benzo[*b*]tiofenos com rendimentos de 46% a 95%; 7 exemplos de benzo[*b*]furanos com rendimentos de 42% a 89% e 4 exemplos de benzo[*b*]selenofenos com rendimentos de 71% a 94%.

Além disso, foi descrita uma aplicação sintética para esses produtos através do acoplamento de Sonogashira e, por fim, o mecanismo foi estudado. Este trabalho foi publicado no periódico internacional: *New J. Chem.* **2019** (DOI: 10.1039/C9NJ00526A).

Devido à importância de estudos sobre a reatividade do sistema Oxone[®]/dicalcogeneto/etanol, foi desenvolvido um método de ciclização eletrofílica a partir de (*Z*)-tio- e selenoeninos sob condições de irradiação de ultrassom para obter tiofenos e selenofenos funcionalizados na posição 3, respectivamente.

Foram obtidos 13 exemplos de seleno e tiofenos em rendimentos de 40% a 87% e, de forma similar, porém empregando o glicerol como solvente, 5 exemplos de telurofenos com rendimentos de 28% a 65% em até 90 minutos de reação. A síntese dos calcogenofenos se deu em uma única etapa, sem a necessidade de preparo das espécies eletrofílicas de calcogênio a partir do Oxone[®], e possibilitou aliar a química dos compostos organocalcogênios e o uso da irradiação de US como uma fonte alternativa de energia a este promissor agente oxidante.

Dando continuidade a este trabalho, poderemos estender os estudos a outros organocalcogênios a partir das novas metodologias desenvolvidas, bem como avaliar suas aplicabilidades e atividades biológicas dos compostos gerados.

Em paralelo aos estudos realizados e descritos neste documento, outros projetos foram desenvolvidos. Entre eles estão os resultados para a síntese

verde de selenoéteres derivados do glicerol, no qual alguns compostos apresentaram atividade antinociceptiva, publicados em uma revista científica da área, *Applied Biochemistry and Biotechnology* **2018**, 1, 1 (DOI: 10.1007/s12010-018-2887-z). A síntese de seleno- e teluroalquinos derivados do glicerol foi publicada no periódico *Molecules* **2017**, 22, 391 (DOI: 10.3390/molecules22030391). A preparação de (*Z*)-calcogenoeninos e (*Z,Z*)-1,4-bis-calcogenobuta-1,3-dienos usando PEG-400 como solvente verde foi descrita na forma de artigo científico e publicado no *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2016**, 27, 2046 (DOI: 10.5935/0103-5053.20160094). Também, foi publicado na *ChemistrySelect* **2016** 1, 2009, o estudo da síntese de calcogenetos alquínílicos e vinílicos solúveis em água (DOI: 10.1002/slct.201600338).

Ainda, durante o período do doutorado uma mini-revisão sobre a síntese de diferentes classes de compostos que contêm átomos de calcogênio utilizando o sistema $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ foi publicada na revista *Current Green Chemistry*, **2016**, 3, 4 (DOI: 10.2174/2213346103666160127002811); e um artigo de revisão completo sobre a obtenção de compostos organocalcogênios através de meios de reação não convencionais (*ChemistrySelect*, **2016**, 1, 205, DOI: 10.1002/slct.201500031).

5 - Parte Experimental

5 - Parte Experimental

A seguir serão apresentadas a descrição dos equipamentos e metodologias utilizadas para a caracterização e síntese dos compostos obtidos neste trabalho, assim como alguns métodos empregados para a purificação dos materiais de partida e produtos obtidos.

5.1. Materiais e métodos

5.1.1. Cromatografia a Gás (CG)

O aparelho de cromatografia em fase gasosa GC-MS-QP2010 Plus Shimadzu, equipado com detector de ionização de chamas, foi utilizado para a determinação de pureza de alguns materiais de partida, bem como de alguns produtos obtidos.

5.1.2. Espectrometria de Massas (EM)

Os dados de massas de baixa resolução foram obtidos em um cromatógrafo a gás acoplado ao detector de massas Shimadzu GC-MS-QP2010 Plus (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas-UFPel - Pelotas - RS). Seus fragmentos estão descritos pela razão entre unidade de massa atômica e a sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram obtidos a partir de um aparelho de espectrometria Bruker Micro TOF-QII (10416).

5.1.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Bruker ARX que opera na frequência de 400 MHz para RMN ^1H e na frequência de 100 MHz para RMN ^{13}C no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (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, d = duplete, dd = duplo duplete, dt = duplo tripleto, ddt = duplo duplete de tripleto, t = tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, sext = sexteto = sept = septeto, m = multiplete), o

número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.4. Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas já descritas, antes de serem utilizados.¹⁰⁶ O etanol tratado indicado como desoxigenado foi sonificado em banho de US por 5 minutos sem a tampa do frasco e à temperatura ambiente.

5.1.5. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, com a seguinte especificação: sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Como eluente, utilizou-se soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Como método de revelação foram utilizados vapores de iodo, luz ultravioleta e a solução alcoólica ácida de vanilina.

5.1.6. Cromatografia em Coluna (CC)

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) como fase estacionária e como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

5.1.7. Ultrassom (US)

As reações sob irradiação de US foram realizadas em um equipamento da marca Cole-Parmer munido de sonda (probe) ultrassônica modelo CPX 130. A potência máxima do equipamento é de 130 W e as reações foram conduzidas sob amplitude ultrassônica de 60% e frequência de 20 kHz. A temperatura dos experimentos foi monitorada com auxílio de um termômetro de infravermelho da marca Incoterm e modelo Infraterm Brazil.

¹⁰⁶ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: New York, 1980.

5.1.8. Ponto de Fusão (P.f.)

Os intervalos de ponto de fusão dos compostos sólidos foram mensurados em um equipamento eletrônico para medição de pontos de fusão da marca Marte PFD III com uma precisão de 0,1 °C.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Procedimento para a obtenção do 2-(propiltio)benzaldeído 62a⁹³

Em um sistema com um balão de 250 mL sob agitação magnética são adicionados o NaOH (14 mmol), água (10 mL) e o propanotiol (14 mmol) e a reação permanece a temperatura ambiente por 30 min. Após, foi adicionado o 2-clorobenzaldeído (10 mmol) e o TBAB, a temperatura da reação foi elevada para 82 °C e a mesma permaneceu por 12 h. Após este tempo, a mistura reacional é recebida em água (10 mL). O produto é extraído com acetato de etila (3x 15 mL), as fases orgânicas são combinadas e é adicionado MgSO₄ para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. O resíduo orgânico então é purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica gel eluída com hexano.

2-(Propiltio)benzaldeído 62a: Rendimento: 1,440 g (80%); óleo incolor. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 11,04 (s, 1H); 8,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 8,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 8,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,93 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 3,57 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,37 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,70 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 191,4; 142,1; 134,0; 133,8; 131,7; 128,2; 125,5; 35,3; 21,9; 13,5. EM *m/z* (Int. rel.) = 180 (M⁺; 100,0), 151 (68,10), 137 (87,2), 110 (71,5), 45 (34,4).

5.2.2. Procedimento para a obtenção do 2-(butilselanyl)benzaldeído 62b⁹⁴

Em um balão de 2 bocas, de 250 mL munido de condensador de refluxo e agitação magnética, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio, adicionou-se gota-a-gota durante 15 minutos uma solução de ⁿbutilítio (ⁿBuLi) em hexano (2,47 M; 8 mL; 20 mmol) a uma suspensão de selênio elementar (20 mmol) e THF (50 mL). A solução reacional foi deixada sob agitação durante 30 min e em seguida, adicionou-se o 2-clorobenzaldeído (2,811 g; 20 mmol). Feito isso, elevou-se a temperatura para 60 °C e a reação foi mantida sob refluxo por

3 horas. Após este tempo, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e adicionou-se 50 mL de solução saturada de cloreto de amônio (NH₄Cl). Em seguida a solução reacional foi diluída em acetato de etila (60 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O 2-butilselanilbenzaldeído obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.

2-Butilselanilbenzaldeído 62b: Rendimento: 2,105 g (87%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 10,23 (s, 1H); 7,79 (dd, J = 7,4 e 1,7 Hz, 1H); 7,53 (dd, J = 7,4 e 1,2 Hz, 1H); 7,44 (td, J = 7,4 e 1,7 Hz, 1H); 7,32 (td, J = 7,4 e 1,2 Hz, 1H); 2,90 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,72 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,47 (sex, J = 7,4 Hz, 2H); 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 192,34; 137,53; 135,03; 133,54 (2C); 130,21; 125,45; 31,04; 25,84; 23,01; 13,40. EM: m/z (Int. rel.) 242 (36,4); 185 (59,4); 157 (30,1); 77(67,6); 40 (100,0).

5.2.3. Procedimento para obtenção do 1-(2,2-dibromovinil)-2-propiltiobenzeno 61a, do 1-(2,2-dibromovinil)-2-metoxibenzeno 61c e do 1-(2,2-dibromovinil)-2-butilselanilbenzeno 61b⁹⁵

Em um balão de 2 bocas, de 250 mL munido de funil de adição de líquido e agitação magnética, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o CBr₄ (4,145 g; 12,5 mmol) solubilizado em CH₂Cl₂ (25 mL) a uma solução de 2-(propiltio)benzaldeído **62a** (1,80 g; 10 mmol, para formação do produto **61a**), de 2-metoxibenzaldeído **62c** (1,36 g; 10 mmol, para formação do produto **61c**) ou de 2-(butilselanil)benzaldeído **62b** (1,80 g; 10 mmol, para formação do produto **61b**) e CH₂Cl₂ (25 mL). A mistura reacional foi deixada sob agitação durante 30 min, então resfriou-se o sistema à 0 °C. Após a estabilização da temperatura, adicionou-se gota-a-gota durante 30 min uma solução de trifenilfosfina (6,552 g; 25 mmol) e CH₂Cl₂ (50 mL) com o auxílio do funil de adição de líquidos. Feito isso, a reação foi arrefecida lentamente até a temperatura ambiente e deixada sob agitação por 3 horas. Após esse tempo, adicionou-se 100 mL de hexano para a precipitação do subproduto gerado no meio e o produto foi filtrado em coluna cromatográfica utilizando hexano como eluente.

1-(2,2-Dibromovinil)-2-propilsulfonilbenzeno 61a: Rendimento: 2,285 g (68%); óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7,55 (s, 1H); 7,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,21 (td, $J = 7,6$ e 1,3 Hz, 1H); 7,13 (td, $J = 7,5$ e 1,1 Hz, 1H); 2,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,57 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 136,4; 136,02; 136,00; 129,4; 129,3; 128,8; 125,8; 91,8; 35,9; 22,4; 13,5. EM m/z (Int. rel.) = 336 ($\text{M}^+ + 2$; 0,4), 257 (27,7), 215 (21,1), 176 (18,2), 134 (97,1), 43 (100,0).

1-(2,2-Dibromovinil)-2-butilselenanilbenzeno 61b: Rendimento: 3,444 g (87%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,63 (s, 1H); 7,54-7,51 (m, 2H); 7,30-7,22 (m, 2H); 2,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,66 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,42 (sex, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 138,3; 137,6; 132,8; 131,0; 129,5; 128,8; 126,8; 92,0; 32,0; 27,9; 23,0; 13,5. EM: m/z (Int. rel.) 317 (-Br, 14,1); 261 (12,7); 181 (31,4); 57 (100,0).

1-(2,2-Dibromovinil)-2-metoxibenzeno 61c: Rendimento: 2,248 g (77%); óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7,61 (dd, $J = 7,7$ e 1,4 Hz, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,21-7,26 (m, 1H); 6,88 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 6,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 3,75 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 156,5; 132,9; 129,9; 129,1; 124,3; 120,1; 110,5; 89,7; 55,5. EM m/z (Int. rel.) = 292 (M^+ ; 59,1), 211 (54,8), 132 (100,0), 104 (42,6), 89 (89,8).

5.2.4. Procedimento para obtenção dos calcogenoalquinos 7-9⁹⁶

Um balão reacional de 250 mL e duas bocas, sob atmosfera de argônio e munido de agitação magnética, são adicionados o 1,1-dibromoalqueno **61a-c** (5,0 mmol) e THF (10 mL). Em seguida, o sistema é resfriado a 0 °C utilizando-se banho de gelo e BuLi (solução de BuLi em hexano, 2,35 mol.L⁻¹, 10,0 mmol, 4,26 mL) é adicionado gota-a-gota. Após 5 min o dicalcogeneto de diorganoíla **15-17** (5,0 mmol) solubilizado em 8 ml de THF é adicionado gota-a-gota; o banho de gelo é removido e a reação é mantida a temperatura ambiente por 2 h. Através da cromatografia em camada delgada (CCD) pode ser observado o total consumo do material de partida **61a-c**. Após o tempo estabelecido, a reação é recebida em uma solução de cloreto de amônio saturada o produto é extraído

com acetato de etila, a fase orgânica é lavada com água destilada e é adicionado MgSO_4 para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. O resíduo orgânico então é purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica gel eluída com hexano e acetato de etila. Todo o dicálgeneo utilizado em excesso na reação e não consumido é recuperado no processo de purificação, podendo ser reutilizado em futuras reações mediante recristalização.

1-(2-Fenilselaniletinil)-2-propilsulfanilbenzeno 8a: Rendimento: 1,079 g (67%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7,64-7,69 (m, 2H); 7,43-7,45 (m, 1H); 7,29-7,33 (m, 2H); 7,21-7,27 (m, 3H); 7,07-7,12 (m, 1H); 2,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,71 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 140,3; 132,6; 129,4; 129,0; 128,9; 128,7; 126,9; 126,7; 124,8; 122,8; 101,0; 75,4; 34,5; 22,2; 13,6. EM m/z (*Int. rel.*) = 322 (M^+ ; 43,8), 289 (74,6), 223 (48,9), 200 (100,0), 77 (20,5).

1-(2-Fenilsulfeniletinil)-2-propilsulfanilbenzeno 8d: Rendimento: 0,065 g (92%); óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7,51 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,37 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,27 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,12-7,20 (m, 3H); 7,01-7,05 (m, 1H); 2,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,64 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 140,3; 132,9; 132,6; 129,1; 128,7; 126,8; 126,4; 126,2; 124,9; 122,6; 95,9, 81,4, 34,6; 22,2; 13,5. EM m/z (*Int. rel.*) = 284 (M^+ ; 46,1), 255 (100,0), 240 (46,4), 222 (33,1), 77 (8,4).

1-(2-Fenilselaniletinil)-2-metoxilbenzeno 7a: Rendimento: 0,936 g (65%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7,61-7,64 (m, 1H); 7,43-7,46 (m, 1H); 7,22-7,33 (m, 5H); 6,87-6,93 (m, 2H); 3,89 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 165,9; 133,4; 129,9; 129,5; 129,4; 128,6; 126,8; 120,4; 112,4; 110,6; 100,6; 73,5; 55,8. EM m/z (*Int. rel.*) = 288 (M^+ ; 69,1), 245 (71,6), 207 (72,9), 165 (100,0), 77 (45,4).

1-(2-Fenilsulfeniletinil)-2-metoxibenzeno 7b: Rendimento: 0,057 g (95%); óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7,45 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,37 (dd, $J = 7,6$ e 1,6 Hz, 1H); 7,19-7,28 (m, 3H); 7,10-7,16 (m, 1H); 6,78-6,86 (m, 2H); 3,81

(s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 160,2; 133,3; 133,2; 129,9; 129,1; 126,2; 125,9; 120,4; 112,2; 110,6; 94,6; 79,0; 55,7. EM m/z (Int. rel.) = 240 (M^+ ; 100,0), 196 (63,9), 131 (37,1), 121 (12,5), 77 (18,3).

1-(2-Fenilselenanil)-2-butilselenanilbenzeno 9a: Rendimento: 0,725 g (92%); óleo laranja. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,68-7,65 (m, 1H); 7,54-7,52 (m, 1H); 7,43 (dd, $J = 7,7$ e 1,5 Hz, 1H); 7,39 (dd, $J = 7,7$ e 1,1 Hz, 1H); 7,34-7,24 (m, 3H); 7,21 (td, $J = 7,7$ e 1,5 Hz, 1H); 7,15 (td, $J = 7,7$ e 1,1 Hz, 1H); 2,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,70 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,44 (sex, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 135,3; 132,9; 132,8; 129,8; 129,5; 129,0; 128,8; 127,5; 127,0; 125,7; 101,8; 74,8; 31,7; 26,3; 23,1; 13,6. EM: m/z (Int. rel.) 393 (16,8); 236 (1,3); 180 (10,9); 157 (5,1); 77 (42,8); 57 (42,7); 41 (100,0).

5.2.5. Procedimento geral para síntese dos benzo[*b*]calcogenofenos 12-13 e benzo[*b*]furanos 11 promovida por Oxone[®]

Em um balão reacional de 25 mL, duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, munido de agitação magnética e condensador de refluxo, é adicionado o dicalcogeneto de dioganoíla **11-17** (0,14 mmol) e o solvente (3 mL). Em seguida, o Oxone[®] ($\text{KHSO}_5 \cdot 1/2\text{KHSO}_4 \cdot 1/2\text{K}_2\text{SO}_4$, $\text{MM} = 307 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 0,14 mmol, 0,043 g) é adicionado ao meio reacional, a reação permanece sob agitação a temperatura ambiente por cerca de 10 min e, então, o calcogenoalquino **7-10** (0,25 mmol) solubilizado em 1 mL do mesmo solvente é adicionado gota-a-gota a reação. A temperatura da reação é elevada até proporcionar o refluxo do solvente e a mesma permanece pelo tempo necessário para o consumo do material de partida **7-10**, o que pode ser visualizado mediante cromatografia em camada delgada (CCD). Após o tempo reacional estabelecido, a reação é recebida em uma solução saturada de cloreto de amônio e o produto é extraído com acetato de etila (2x 20 mL). As fases orgânicas são combinadas e é adicionado MgSO_4 para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. O resíduo orgânico então é purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica gel eluída com hexano e acetato de etila.

Procedimento geral para as reações utilizando inibidor radicalar: Para essas reações, hidroquinona ou TEMPO foi adicionado antes da adição do Oxone[®]. As reações permaneceram sob agitação e temperatura de refluxo por 1,5 horas, sendo o tempo definido por CCD.

5.2.6. Dados espectrais dos benzo[*b*]calcogenofenos 12 e 13 e dos benzo[*b*]furanos 11

2,3-bis(Fenilselanil)benzo[*b*]tiofeno 12a: Rendimento: 0,106 g (95%); sólido amarelo; p.f. 70-72 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,77-7,75 (m, 1H); 7,68-7,64 (m, 3H); 7,39-7,23 (m, 7H); 7,18-7,14 (m, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 141,6; 141,5; 140,5; 134,9; 131,6; 129,8; 129,5; 129,2; 129,0; 128,8; 126,4; 125,0; 124,4; 123,9; 121,7; 121,7. EM (Int. rel.) *m/z*: 446 (M⁺, 5,1); 288 (14,1); 207 (14,1); 165 (3,3); 44 (100,0). EMAR: Massa calculada para C₂₀H₁₄SSe₂ [M]⁺: 445,9147; encontrada: 445,9146.

2-(Fenilselanil)-3-(4-tolilselanil)benzo[*b*]tiofeno 12b: Rendimento: 0,090 g (78%); sólido branco, p.f. 114-115 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,66-7,63 (m, 3H); 7,38-7,22 (m, 5H); 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,24 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 141,7; 141,5; 140,0; 136,4; 134,8; 130,3; 130,0; 129,5; 129,2; 128,8; 127,7; 124,9; 124,3; 123,9; 122,3; 121,6; 21,0. EM (Int. rel.) *m/z*: 460 (M⁺, 51,7); 303 (59,6); 288 (100,0); 208 (46,0); 77 (8,2). EMAR: Massa calculada para C₂₁H₁₆SSe₂ [M]⁺: 459,9303; encontrada: 459,9286.

3-[(4-Metoxifenil)selanil]-2-(fenilselanil)benzo[*b*]tiofeno 12c: Rendimento: 0,055 g (46%), sólido marrom; p.f. 82-83 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,81 (ddd, *J* = 8,0, 1,4 e 0,8 Hz, 1H); 7,64-7,62 (m, 3H); 7,35-7,22 (m, 7H); 6,73-6,69 (m, 2H); 3,72 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 159,0; 141,73; 141,70; 139,1; 134,7; 132,9; 129,5 (2 sinais sobrepostos); 128,7; 124,9; 124,4; 124,0; 123,5; 121,7; 121,5; 115,0; 55,2. EM (Int. rel.) *m/z*: 476 (M⁺, 54,4); 319 (100,0); 317 (53,1); 286 (41,1); 208 (39,2). EMAR: Massa calculada para C₂₁H₁₆OSSe₂ [M]⁺: 475,9252; encontrada: 475,9238.

3-[(4-Clorofenil)selanil]-2-(fenilselanil)benzo[*b*]tiofeno 12d: Rendimento: 0,096 g (80%); sólido amarelo, p.f. 101-102 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ

(ppm) = 7,73 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,69 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,66-7,63 (m, 2H); 7,38-7,25 (m, 5H); 7,17-7,10 (m, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 141,5; 141,4; 140,9; 134,9; 132,5; 131,1; 129,8; 129,5; 129,3; 128,9; 128,8; 125,1; 124,5; 123,6; 121,7; 121,3. EM (Int. rel.) m/z : 480 (M^+ , 39,3); 322 (17,7); 288 (100,0); 208 (41,9); 44 (15,0). EMAR: Massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClSSe}_2$ [M] $^+$: 479,8757; encontrada: 479,8745.

3-[(4-Fluorofenil)selanil]-2-fenilselanil)benzo[*b*]tiofene 12e: Rendimento: 0,092 g (79%); sólido amarelo, p.f. 67-68 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,76 (ddd, $J = 7,8$, 1,3 e 0,7 Hz, 1H); 7,66 (ddd, $J = 7,8$, 1,3 e 0,7 Hz, 1H,); 7,64-7,62 (m, 2H); 7,36-7,22 (m, 7H); 6,87-6,83 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,9; (d, $J = 246,3$ Hz); 141,6; 141,5; 140,3; 134,8; 132,3 (d, $J = 7,9$ Hz); 129,5; 129,0; 128,8; 125,9 (d, $J = 3,1$ Hz); 125,0; 124,5; 123,7; 122,3; 121,7; 116,3 (d, $J = 21,6$ Hz). EM (Int. rel.) m/z : 464 (M^+ , 78,5); 307 (100,0); 288 (79,3); 208 (52,4); 77 (12,8). EMAR: Massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{FSSe}_2$ [M] $^+$: 463,9052; encontrada: 463,9053.

2-[(4-Fluorofenil)selanil]-3-(fenilselanil)benzo[*b*]tiofeno 12f: Rendimento: 0,096 g (83%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,78-7,75 (m, 1H); 7,69-7,62 (m, 3H); 7,36-7,23 (m, 5H); 7,16-7,14 (m, 3H); 7,04-6,98 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 163,4 (d, $J = 248,4$ Hz); 141,7; 141,4; 137,5 (d, $J = 8,2$ Hz); 134,9; 131,6; 129,9; 129,5; 129,2; 126,4; 125,1; 124,5; 123,8; 123,5 (d, $J = 3,5$ Hz); 121,7; 116,8 (dd, $J = 21,8$ e 5,8 Hz). EM (Int. rel.) m/z : 464 (M^+ , 85,7); 307 (73,4); 289 (100,0); 208 (51,7); 77 (11,2). EMAR: Massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{FSSe}_2$ [M] $^+$: 463,9052; encontrada: 463,9053.

3-(Fenilselanil)-2-(4-tolilselanil)benzo[*b*]tiofeno 12g: Rendimento: 0,084 g (73%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,74 (ddd, $J = 8,0$, 1,3, 0,7 Hz, 1H); 7,68-7,64 (m, 1H); 7,60-7,57 (m, 2H); 7,29-7,21 (m, 5H); 7,18-7,14 (m, 4H); 2,37 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 141,8; 141,3; 139,3; 135,5; 131,7; 130,4; 129,8; 129,6; 129,2; 126,3; 125,1; 124,9; 124,2; 123,6; 121,6; 120,6; 21,3. EM (Int. rel.) m/z : 460 (M^+ , 46,0); 303 (42,8); 288 (100,0); 208 (55,0); 77 (10,3). EMAR: Massa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{SSe}_2$ [M] $^+$: 459,9303; encontrada: 459,9302.

3-(Butilselanil)-2-(fenilselanil)benzo[*b*]tiofeno 12h: Rendimento: 0,085 g (80%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,88 (ddd, $J = 8,0$,

1,4 e 0,7 Hz, 1H); 7,67-7,64 (m, 3H); 7,39-7,24 (m, 5H); 2,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,60 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,4 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 142,2; 141,5; 138,3; 134,6; 134,5; 129,5; 128,6; 124,7; 124,2; 123,8; 122,7; 121,7; 32,6; 28,8; 22,8; 13,5. EM (Int. rel.) m/z : 426 (M^+ , 64,2); 288 (100,0); 210 (74,3); 208 (42,5); 77 (9,4). EMAR: Massa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{SSe}_2$ [M] $^+$: 425,9460; encontrada: 425,9463.

3-(Fenilselanil)-2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno 12i: Rendimento: 0,092 g (93%); sólido amarelo, p.f. 56-57 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,81-7,77 (m, 1H); 7,70-7,66 (m, 1H); 7,47-7,44 (m, 2H); 7,32-7,25 (m, 7H); 7,16-7,13 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 144,6; 141,3; 140,4; 134,3; 131,9; 131,6; 130,0; 129,3; 129,2; 128,3; 126,4; 125,1; 125,0; 124,3; 121,9; 121,8. EM (Int. rel.) m/z : 398 (M^+ , 59,0); 289 (78,9); 240 (100,0); 208 (37,2); 183 (14,4); 77 (32,9). EMAR: Massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{S}_2\text{Se}$ [M] $^+$: 397,9702; encontrada: 397,9703.

3-[(4-Metoxifenil)selanil]-2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno 12j: Rendimento: 0,075 g (70%); sólido amarelo, p.f. 70-72 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,85-7,83 (m, 1H); 7,66-7,64 (m, 1H); 7,43-7,40 (m, 2H); 7,34-7,31 (m, 3H); 7,28-7,25 (m, 4H); 6,72-6,68 (m, 2H); 3,70 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 159,0; 143,0; 141,4; 140,5; 134,7; 133,2; 131,4; 129,2; 128,0; 125,0; 124,9; 124,4; 124,0; 121,8; 121,2; 114,9; 55,2. EM (Int. rel.) m/z : 428 (M^+ , 91,5); 348 (52,0); 319 (100,0); 288 (49,5); 240 (76,4). EMAR: Massa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{OS}_2\text{Se}$ [M] $^+$: 427,9808; encontrada: 427,9803.

3-[(4-Clorofenil)selanil]-2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]tiofeno 12k: Rendimento: 0,070 g (65%); sólido amarelo; p.f. 87-88 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,78-7,75 (m, 1H); 7,69-7,67 (m, 1H); 7,45-7,43 (m, 2H); 7,35-7,28 (m, 5H); 7,20-7,09 (m, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 145,0; 141,2; 140,4; 134,2; 132,6; 132,0; 131,5; 129,8; 129,4; 129,3; 128,4; 125,2; 125,1; 124,1; 121,9; 121,6. EM (Int. rel.) m/z : 432 (M^+ , 62,7); 323 (21,7); 286 (41,2); 240 (100,0); 207 (38,2); 164 (20,3); 44 (13,3). EMAR: Massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClS}_2\text{Se}$ [M] $^+$: 431,9312; encontrada: 431,9303.

2,3-bis(Fenilselanil)benzo[*b*]furano 11a:^{72b} Rendimento: 0,091 g (85%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,52-7,49 (m, 2H); 7,45 (dt, $J = 8,2$ e $0,9$ Hz, 1H); 7,41 (ddd, $J = 7,8$, $1,4$ e $0,7$ Hz, 1H); 7,31-7,27 (m, 3H); 7,26-

7,19 (m, 4H); 7,17-7,12 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 157,2; 150,7; 132,8; 130,6; 130,4; 130,3; 129,4; 129,2; 128,9; 127,8; 126,6; 125,3; 123,5; 120,9; 113,6; 111,4. EM (Int. rel.) m/z : 427 (M^+ , 5,0); 273 (57,9); 245 (82,5); 165 (100,0); 77 (23,1).

3-[(4-Clorofenil)selanil]-2-(fenilselanil)benzo[*b*]furano 11b: Rendimento: 0,079 g (68%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,51-7,39 (m, 4H); 7,32-7,09 (m, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 157,2; 134,2; 132,9; 131,7; 130,4; 129,5; 129,4; 129,3; 129,2; 128,0; 126,7; 125,5; 123,6; 121,0; 120,8; 111,5. EM (Int. rel.) m/z : 464 (M^+ , 47,8); 272 (100,0); 245 (62,5); 165 (75,7); 77 (13,7). EMAR: Massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClOSe}_2$ [M] $^+$: 463,8985; encontrada: 463,8979.

3-[(4-Fluorofenil)selanil]-2-(fenilselanil)benzo[*b*]furano 11c: Rendimento: 0,079 g (71%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,54-7,40 (m, 4H); 7,33-7,13 (m, 7H); 6,97-6,91 (m, 1H); 6,87-6,82 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,2 (d, J = 246,6 Hz); 157,2; 150,5; 135,6; 133,0 (d, J = 7,4 Hz); 132,7; 130,4; 129,4; 127,9; 126,7; 125,4; 124,9 (d, J = 3,3 Hz); 123,5; 120,8; 116,4 (d, J = 22,1 Hz); 111,5. EM (Int. rel.) m/z : 448 (M^+ , 57,7); 273 (56,0); 263 (73,7); 245 (80,5); 165 (100,0). EMAR: Massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{FOSe}_2$ [M] $^+$: 447,9281; encontrada: 447,9283.

3-(Fenilselanil)-2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]furano 11d:^{72b} Rendimento: 0,085 g (89%); sólido amarelo, p.f. 43-44 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,44 (dt, J = 8,3 e 0,8 Hz, 1H); 7,40 (ddd, J = 7,8, 1,4 e 0,7 Hz, 1H); 7,35-7,30 (m, 4H); 7,24-7,13 (m, 8H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 156,2; 152,7; 133,2; 130,7; 130,3; 130,1; 129,2 (2 sinais sobrepostos); 129,18; 127,4; 126,8; 125,8; 123,5; 121,2; 112,7; 111,4. EM (Int. rel.) m/z : 382 (M^+ , 100,0); 273 (47,4); 245 (78,4); 225 (68,8); 165 (78,6).

3-[(4-Clorofenil)selanil]-2-(fenilsulfanil)benzo[*b*]furano 11e: Rendimento: 0,087 g (84%); sólido amarelo, p.f. 67-68 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,80-7,78 (m, 1H); 7,68-7,66 (m, 1H); 7,46-7,44 (m, 2H); 7,35-7,24 (m, 6H); 7,17-7,12 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 156,3; 153,2; 133,1; 133,0; 132,1; 130,3; 130,2; 129,30; 129,26; 128,7; 127,6; 125,9; 123,7; 121,0; 112,2; 111,6. EM (Int. rel.) m/z : 416 (M^+ , 100,0); 272 (81,4); 225 (60,2); 197

(72,1); 165 (41,0). EMAR: Massa calculada para $C_{20}H_{13}ClOSe$ $[M]^+$: 415,9541; encontrada: 415,9543.

3-[(4-Metoxifenil)selanil]-2-fenilsulfanil)benzo[b]furano 11f: Rendimento: 0,043 g (42%); sólido branco, p.f. 86-87 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,48-7,15 (m, 11H); 6,78-6,65 (m, 2H); 3,73 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 159,3; 156,2; 151,5; 134,1; 133,7; 130,4; 129,7; 129,2; 127,2; 125,7; 123,4; 121,2; 119,9; 114,9; 114,4; 111,4; 55,2. EM (Int. rel.) m/z : 412 (M^+ , 82,9); 303 (100,0); 275 (66,0); 225 (23,7); 165 (33,0). EMAR: Massa calculada para $C_{21}H_{16}O_2SSe$ $[M]^+$: 412,0036; encontrada: 412,0039.

2-(Butilselanil)-3-(fenilselanil)benzo[b]furano 11g:^{72b} Rendimento: 0,072 g (70%); óleo amarelo. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,24-7,07 (m, 7H); 3,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,65 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,34 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 157,0; 152,0; 132,1; 131,1; 129,9; 129,1; 126,4; 124,4; 123,4; 120,8; 120,2; 110,9; 32,8; 27,8; 22,7; 13,5. EM (Int. rel.) m/z : 410 (M^+ , 65,2); 273 (78,1); 242 (14,2); 194 (100,0); 164 (15,4).

2,3-bis(Fenilselanil)benzo[b]selenofeno 13a:^{72g} Rendimento: 0,090 g (73%); sólido amarelo, p.f. 95-98 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,76-7,72 (m, 2H); 7,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,40-7,24 (m, 6H); 7,17-7,12 (m, 4H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 143,9; 142,0; 136,0; 131,57; 131,56; 129,64; 129,61; 129,5; 129,4; 129,2; 126,3; 125,6; 125,2; 124,6; 124,2; 121,5. EM (Int. rel.) m/z : 494 (M^+ , 50,3); 334 (100,0); 207 (37,7); 77 (20,6); 44 (16,1).

2-(Fenilselanil)-3-(4-tolilselanil)benzo[b]selenofeno 13b: Rendimento: 0,119 g (94%); sólido amarelo, p.f. 95-98 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,81-7,75 (m, 2H); 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,46-7,42 (m, 1H); 7,39-7,35 (m, 2H); 7,30-7,15 (m, 5H); 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 2,26 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 145,5; 144,0; 142,0; 136,3; 136,0; 130,5; 130,0; 129,6; 129,5; 127,6; 125,5; 125,2; 124,6; 124,2; 121,8; 110,0; 21,0. EM (Int. rel.) m/z : 508 (M^+ , 69,8); 351 (64,9); 336 (100,0); 256 (64,2); 77 (12,6). EMAR: Massa calculada para $C_{21}H_{16}Se_3$ $[M]^+$: 507,8748; encontrada: 507,8750.

3-[(4-Clorofenil)selanil]-2-(fenilselanil)benzo[b]selenofeno 13c: Rendimento: 0,099 g (75%); sólido amarelo, p.f. 101-102 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ

(ppm) = 7,77-7,74 (m, 3H); 7,69 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,47-7,36 (m, 3H); 7,31-7,13 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 146,5; 143,7; 142,0; 136,1; 132,4; 130,9; 129,7; 129,6; 129,4; 129,24; 129,17; 125,31; 125,29; 124,7; 124,4; 120,9. EM (Int. rel.) m/z : 526 (M^+ , 14,1); 336 (39,9); 256 (27,3); 207 (100,0); 96 (15,6). EMAR: Massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClSe}_3$ [M] $^+$: 525,8208; encontrada: 525,8209.

3-[(4-Fluorofenil)selanil]-2-(fenilselanilbenzo[*b*]selenofeno **13d:**

Rendimento: 0,091 g (71%); sólido amarelo, p.f. 81-82 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,80-7,74 (m, 3H); 7,68 (ddd, $J = 7,9$, 1,0 e 0,6 Hz, 1H); 7,46-7,42 (m, 1H); 7,39-7,35 (m, 2H); 7,31-7,28 (m, 3H); 7,20-7,15 (m, 1H); 6,91-6,86 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,9 (d, $J = 246,0$ Hz); 145,8; 143,8; 142,1; 136,0; 132,0 (d, $J = 7,7$ Hz); 129,7; 129,5; 129,4; 129,2; 125,4; 125,2 (d, $J = 3,5$ Hz); 124,73; 124,66; 124,3; 116,4 (d, $J = 21,9$ Hz). EM (Int. rel.) m/z : 510 (M^+ , 100,0); 355 (78,3); 337 (60,1); 256 (62,3); 180 (24,1). EMAR: Massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{FSe}_3$ [M] $^+$: 509,8507; encontrada: 509,8512.

5.2.7. Procedimento para o acoplamento cruzado de Sonogashira entre **11g e **65**: obtenção do produto **66**⁹⁸**

A um tubo de Schlenk contendo uma mistura do 2-(butilselanil)-3-(fenilselanil)benzo[*b*]furano **11g** (0,102 g, 0,25 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mol%), fenilacetileno **65** (4 equiv) e trietilemina (4,0 equiv) em DMF (3,0 mL), foi adicionado $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 mol%). O sistema foi aquecido (utilizando banho de óleo) por 24 h à 80 °C sob agitação e então resfriado à temperatura ambiente. O “bruto” da mistura reacional foi diluído em acetato de etila (20 mL) e então lavado com com uma solução saturada de NH_4Cl (3 x 15 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente.

2-(Feniletinil)-3-(fenilselanil)benzo[*b*]furano **66**:^{73b} Rendimento: 0,047 g (50%); óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,56-7,54 (m, 2H); 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,45-7,43 (m, 3H); 7,38-7,35 (m, 4H); 7,26-7,19 (m, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 154,7; 142,4; 131,8; 130,9; 130,3; 129,7; 129,3; 129,2; 128,4; 126,8; 126,2; 123,7; 121,6; 121,1; 111,4; 110,6; 98,4; 79,1. EM (Int. rel.) m/z : 374 (M^+ , 24,8); 294 (100,0); 293 (28,0); 163 (10,0); 77 (5,3).

5.2.8. Procedimento para obtenção do 1,4-difenilbuta-1,3-diino **67**¹⁰¹

Uma mistura do fenilacetileno **65** (10 mmol), piperidina (10 mmol) e Cu(OAc)₂·H₂O (10 mol%) em diclorometano (20 mL) foi agitada sob atmosfera aberta à 25 °C por 3 horas. Decorrido esse tempo, a solução formada foi extraída com acetato de etila (100 mL) e lavada com solução saturada de cloreto de amônio e então com água (3 X 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida, resultando em um produto sólido que recristalizado com hexano.

5.2.9. Procedimento geral para obtenção dos (Z)-calcogenoeninos 18-20

5.2.9.1. (Z)-tioenoenino 18:¹⁰² A uma solução do 1,4-difenilbuta-1,3-diino **67** (5,0 mmol) em etanol (35 ml) à 0 °C, foi adicionado gota-a-gota uma solução de propano-1-tiol (7,0 mmol) e NaOH (7,0 mmol) em etanol 95% (35 mL) sob atmosfera de argônio e a mistura reacional foi agitada à 78 °C, temperatura de refluxo do etanol, por 4 h. Após esse tempo, a reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (3 x 20 mL) e lavada com solução saturada de NH₄Cl (3 x 30 mL) e solução de NaCl (3 x 30 mL). Após, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna usando hexano como eluente.

(Z)-1,4-difenil-2-(propiltio)but-1-en-3-ino 18a: Óleo incolor. Rendimento: 1.140 g (82%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7,50-7,52 (m, 4H); 7,31-7,37 (m, 6H); 6,04 (s, 1H); 2,60 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,51 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 149,8; 138,4; 131,4; 128,6; 128,4; 128,3; 128,1, 127,9; 123,6; 109,7; 97,1; 87,7; 34,7; 23,2; 13,1. EM *m/z* (Int. rel.): 278 (100,0); 249 (73,9); 202 (35,8); 121 (66,7), 77 (9,7).

5.2.9.2. (Z)-selenoenino 19:¹⁰³ A uma suspensão de selênio elementar (0,790 g; 10 mmol) em THF seco (50 mL) sob atmosfera de argônio e agitação magnética foi adicionado o *n*-butilítio (4,0 mL de uma solução 2,5 M em hexano; 10 mmol). Uma solução amarela foi formada. A essa solução foi adicionado o 1,4-difenilbuta-1,3-diino **67** (10 mmol) em etanol desoxigenado (50 mL). A mistura foi então aquecida até a temperatura de refluxo do etanol e agitada por

24 h. Após esse tempo, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e tratada com NH₄Cl solução (30 mL) e acetato de etila (100 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando hexano como eluente.

(Z)-butil(1,4-difenilbut-1-en-3-in-1-il)selano 19a: Óleo amarelo. Rendimento: 2.652 g (78%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7,47-7,53 (m, 4H); 7,32-7,38 (m, 6H); 6,21 (s, 1H); 2,58 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,53 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,27 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 147,9; 140,1; 131,4; 128,4; 128,4; 128,3; 128,21, 128,16; 123,6; 111,2; 96,8; 88,4; 32,5; 26,6; 22,7; 13,4. EM *m/z* (Int. rel.): 340 (63,2); 284 (25,5); 202 (100,0); 77 (6,7), 41 (9,2).

5.2.9.3. (Z)-teluroenino 20:¹⁰³ Uma solução de ⁿbutilítio (3,3 mL, 5 mmol de uma solução 1,5 M em hexano) foi adicionado gota-a-gota a uma suspensão sob agitação de telúrio elementar (0,635 g, 5 mmol) em THF (25 mL) à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio. Uma solução “clara” é formada após 5 min de agitação. Então, 1,4-difenilbuta-1,3-diino **67** (1,212 g, 6 mmol) em etanol desoxigenado (30 mL) foi adicionado e a solução foi refluxada por 4 h, sendo acompanhada por CCD. Após esse tempo, a mistura foi diluída em acetato de etila (20 mL) e lavada com solução de NaCl (2 x 40 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ anidro e o solvente evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna e usando hexano como elente.

(Z)-butil(1,4-difenilbut-1-en-3-in-1-il)telano 20: Óleo âmbar. Rendimento: 1.307 g (67%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7,26-7,53 (m, 10H); 6,3 (s, 1H); 2,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,57 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,19 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 142,0; 137,1; 131,3 128,29; 128,25; 128,24; 128,22; 128,0; 127,9; 123,3; 116,1; 90,3; 33,8; 24,9; 13,2; 8,8. EM *m/z* (Int. rel.): 390 (32,9); 332 (6,8); 203 (100,0); 202 (99,0); 77 (6,2).

5.2.10. Procedimento geral para síntese dos calcogenofenos 21-23 em ultrassom (US)

Em um tubo de ensaio apropriado para uso junto a sonda ultrassônica foi adicionado o (Z)-calcogenoenino **18-20** (0,250 mmol), dicalcogeneto de

diorganoila **15-17** (0,125 mmol), Oxone[®] (0,250 mmol, 0,077 g) e etanol como solvente (para acessar seleno- e tiofenos **22** e **21**) ou glicerol (para acessar os telurofenos **23**) (2,0 mL). A mistura foi submetida a irradiação ultrassônica (20 kHz, 60% de amplitude sônica) usando uma sonda ultrassônica, por 90 min (dividido em três vezes de 30 min). Após isso, uma solução saturada de NaCl (20 mL) foi adicionada e uma mistura “bruta” foi extraído com acetato de etila (2 x 20 mL), seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna usando hexano ou uma mistura hexano/acetato de etila como eluente.

Procedimento geral para as reações utilizando inibidor radicalar: Para essas reações, hidroquinona ou TEMPO foi adicionado no início do processo, juntamente com os demais reagentes. As reações permaneceram sob agitação e temperatura de refluxo por 5 horas ou por 90 minutos sob irradiação de US, sendo o tempo definido por CCD.

5.2.10.1. Dados espectrais dos calcogenofenos 21-23

2,5-Difenil-3-(fenilselanil)-selenofeno 22a:^{57d,60,61} Óleo amarelo. Rendimento: 0,096 g (87%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7,54-7,56 (m, 2H); 7,47-7,50 (m, 2H); 7,17-7,41 (m, 12H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 122,2; 126,1, 126,7; 127,9; 128,1; 128,3; 128,9; 129,2; 129,3; 131,0; 132,4; 132,6; 135,5; 135,9; 149,3; 149,4. EM *m/z* (Int. rel.): 440 (40,4); 360 (42,0); 279 (21,6); 202 (100,0); 77 (10,3).

2,5-Difenil-3-(4-metilfenilselanil)-selenofeno 22b:^{57d,61} Óleo amarelo. Rendimento: 0,061 g (54%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7,54-7,57 (m, 2H); 7,45-7,48 (m, 2H); 7,24-7,40 (m, 9H); 7,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 149,2; 148,0; 136,9; 136,0; 135,6; 132,1; 131,8; 130,1; 129,3; 128,9; 128,3; 128,0; 127,9; 126,1 (2 sinais sobrepostos); 123,0; 21,1. EM *m/z* (Int. rel.): 454 (51,2); 374 (62,5); 282 (15,3); 202 (100,0); 77 (6,3).

2,5-Difenil-3-(4-metoxifenilselanil)-selenofeno 22c: Sólido branco, p.f. 68-71 °C. Rendimento: 0,090 g (77%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7,47-7,49

(m, 2H); 7,16-7,37 (m, 11H); 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 3,70 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 159,3; 149,1; 146,1; 136,0; 135,6; 134,7; 131,3; 129,2; 128,9; 128,4; 128,0; 127,8; 126,0; 124,2; 121,5; 115,0; 55,3. EM m/z (Int. rel.): 470 (58,7); 390 (87,6); 282 (16,0); 202 (100,0); 77 (9,3).

2,5-Difenil-3-(4-clorofenilselanil)-selenofeno 22d:^{57d,61} Óleo amarelo. Rendimento: 0,047 g (40%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,48-7,53 (m, 4H); 7,25-7,41 (m, 9H); 7,19 (dt, $J = 8,6$ e 2,4 Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 149,9; 149,8; 135,7; 135,4; 132,8; 132,22; 132,16; 130,9; 129,4; 129,3; 129,0; 128,4; 128,3; 128,1; 126,1; 121,7. EM m/z (Int. rel.): 474 (50,2); 394 (51,3); 282 (19,2); 202 (100,0); 77 (6,3).

2,5-Difenil-3-(4-fluorofenilselanil)-selenofeno 22e:^{57d,61} Óleo amarelo. Rendimento: 0,052 g (45%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H); 7,46 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,24-7,41 (m, 9H); 6,94 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 162,2 (d, $J = 246,7$ Hz); 149,6; 148,5; 135,8; 135,5; 133,7 (d, $J = 7,9$ Hz); 131,8; 129,3; 129,0; 128,4; 128,2; 128,0; 126,6; 126,0 (2 sinais sobrepostos); 122,7; 116,4 (d, $J = 21,6$ Hz). EM m/z (Int. rel.): 458 (50,9); 378 (55,3); 297 (15,9); 202 (100,0); 77 (6,7).

2,5-Difenil-3-(butilselanil)-selenofeno 22f: Óleo amarelo. Rendimento: 0,063 g (60%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,51-7,59 (m, 5H); 7,27-7,41 (m, 6H); 2,79 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,57 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,31 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 149,0; 147,0; 136,3; 135,7; 131,4 (2 sinais sobrepostos); 129,4; 128,9; 128,2; 127,8; 126,0; 122,6; 32,2; 28,6; 22,7; 13,5. EM m/z (Int. rel.): 420 (58,8); 364 (16,6); 284 (100,0); 202 (95,6); 77 (8,8).

2,5-Difenil-3-(feniltelanil)-selenofeno 22h:^{57d,61} Óleo âmbar. Rendimento: 0,061 g (50%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,64-7,66 (m, 2H); 7,17-7,48 (m, 14H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 151,2; 150,9; 137,54; 137,52; 135,6; 135,4; 129,4; 129,2; 128,9; 128,4; 128,2; 127,81; 127,76; 126,2; 115,4; 107,6. EM m/z (Int. rel.): 490 (23,8); 488 (30,7); 360 (31,7); 279 (12,8); 202 (100,0).

2,5-Difenil-3-(fenilselanil)tiofeno 21a: Óleo amarelo. Rendimento: 0,076 g (78%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm), 7,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,55 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,21-7,41 (m, 12H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 143,8; 143,4; 133,9; 133,5; 132,4; 131,1; 130,1; 129,3; 129,1; 128,9; 128,4; 128,2; 127,9; 126,8; 125,6; 120,9. EM *m/z* (Int. rel.): 392 (69,3); 312 (100,0); 234 (29,8); 202 (24,8); 77 (11,6).

2,5-Difenil-3-(*p*-tolilselanil)tiofeno 21b: Óleo amarelo. Rendimento: 0,073 g (72%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7,60 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,52 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,20-7,41 (m, 8H); 7,14 (s, 1H); 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,29 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 143,2; 142,5; 137,0; 134,0; 133,6; 131,9; 130,1; 129,7; 129,1; 128,9; 128,4; 128,1; 128,0; 127,8; 125,6; 121,8; 21,0. EM *m/z* (Int. rel.): 406 (56,8); 326 (100,0); 234 (19,3); 202 (17,7); 77 (6,2).

3-((4-Metoxifenil)selanil)-2,5-difeniltiofeno 21c: Sólido amarelo claro, p.f. 79-82 °C. Rendimento: 0,090 g (85%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7,59-7,61 (m, 2H); 7,48-7,50 (m, 2H); 7,21-7,42 (m, 8H); 7,04 (s, 1H); 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,75 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 159,4; 143,1; 140,8; 134,8; 134,1; 133,6; 129,0; 128,9; 128,8; 128,4; 127,9; 127,7; 125,6; 123,2; 121,2; 115,0; 55,2. EM *m/z* (Int. rel.): 422 (44,1); 342 (100,0); 234 (12,5); 202 (10,6); 77 (6,4).

3-(Butilselanil)-2,5-difeniltiofeno 21f: Óleo amarelo. Rendimento: 0,064 g (69%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7,59-7,65 (m, 4H); 7,26-7,43 (m, 7H); 2,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,59 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,33 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,83 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 143,0; 141,5; 134,3; 133,7; 129,1; 128,92; 128,86; 128,3; 127,8; 127,7; 125,6; 121,5; 32,1; 28,5; 22,8; 13,5. EM *m/z* (Int. rel.): 372 (26,0); 316 (6,9); 236 (100,0); 202 (12,9); 77 (8,3).

2,5-Difenil-3-(feniltelanil)tiofeno 21h: Óleo laranja. Rendimento: 0,063 g (57%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7,64 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H); 7,50-7,53 (m, 4H); 7,17-7,41 (m, 10H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 146,0; 144,9; 137,4; 135,3; 133,6; 133,2; 129,5; 129,1; 128,9; 128,4; 128,2; 127,8; 127,7; 125,7;

115,2; 105,6. EM m/z (Int. rel.): 442 (52,2); 440 (48,4); 312 (100,0); 234 (48,8); 202 (36,6).

2,5-Difenil-3-(fenilselanil)-telurofeno 23a:^{57d,61} Óleo amarelo. Rendimento: 0,075 g (61%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,82 (s, 1H); 7,17-7,48 (m, 15H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 147,9; 146,2; 143,5; 139,8; 139,7; 139,1; 132,9; 129,21; 129,19; 129,0; 128,3; 127,9; 127,8; 127,9; 126,8; 126,7. EM m/z (Int. rel.): 490 (22,2); 488 (28,9); 360 (15,4); 279 (10,9), 202 (100,0).

2,5-Difenil-3-(4-metilfenilselanil)-telurofeno 23b: Sólido amarelo, p.f. 29-31 °C. Rendimento: 0,052 g (41%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,77 (s, 1H); 7,05-7,49 (m, 14H); 2,31 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 147,6; 144,7; 139,8; 139,5; 139,2; 136,9; 132,1; 130,0; 129,6; 129,2; 128,9; 128,7; 128,3; 127,9; 127,7; 126,8; 21,1. EM m/z (Int. rel.): 504 (17,9); 502 (23,3); 374 (16,3); 202 (100,0); 77 (7,8).

2,5-Difenil-3-(4-fluorofenilselanil)-telurofeno 23c:^{57d,61} Óleo amarelo. Rendimento: 0,083 g (65%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,75 (s, 1H); 7,23-7,45 (m, 12H); 6,93 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 162,2 (d, $J = 246,7$ Hz); 148,0; 145,2; 139,6; 139,1; 134,0 (d, $J = 7,8$ Hz); 131,7; 129,2; 129,0; 128,32; 128,25; 128,0; 127,8; 126,7 (d, $J = 2,0$ Hz); 126,0; 116,3 (d, $J = 21,6$ Hz). EM m/z (Int. rel.): 508 (18,8); 506 (24,3); 378 (11,9); 202 (100,0); 77 (6,4).

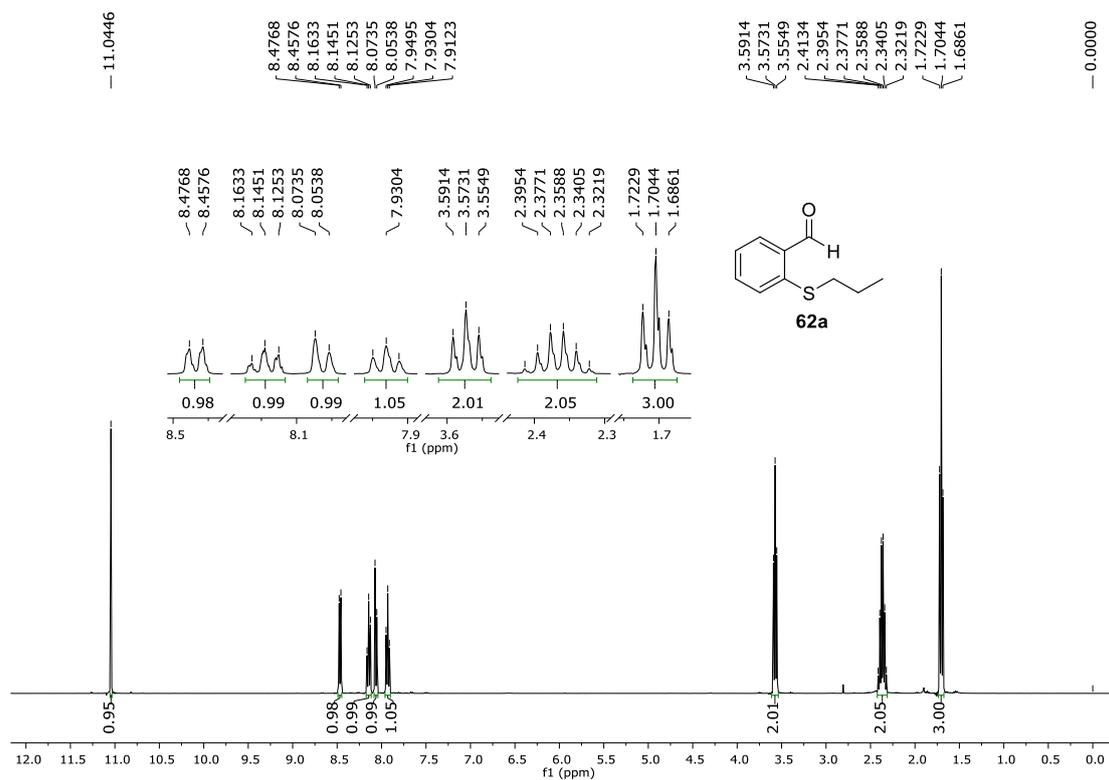
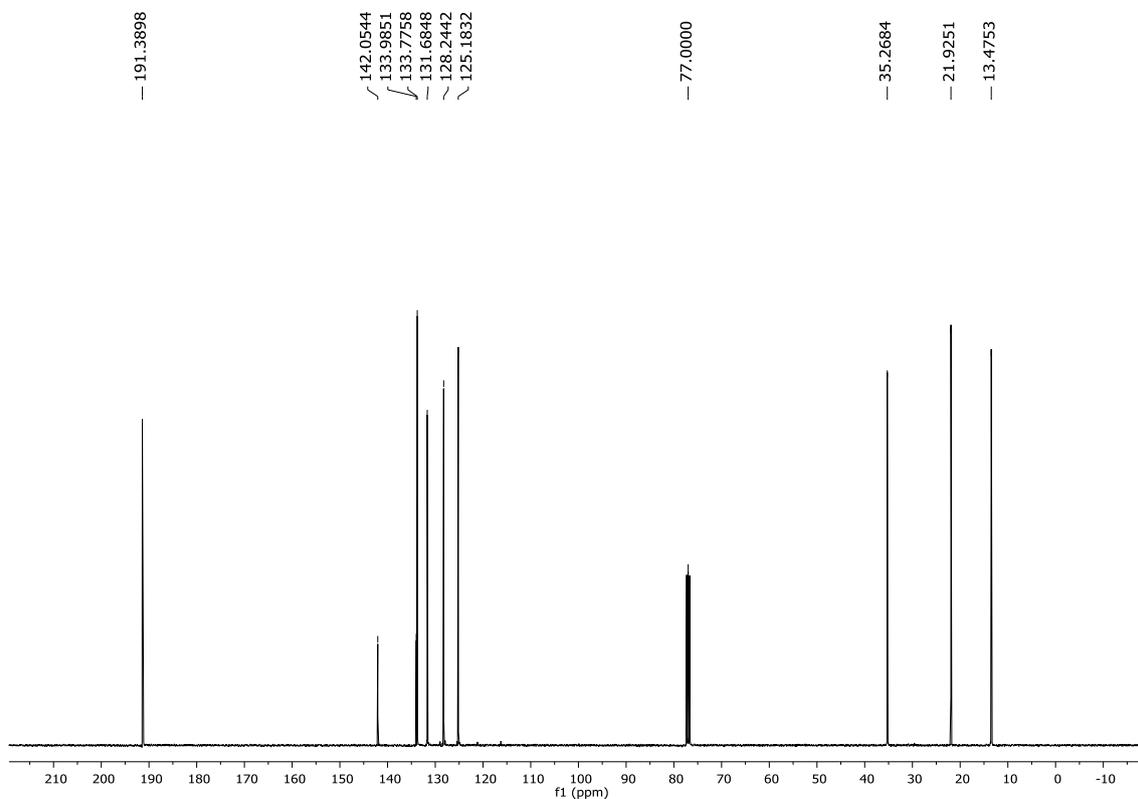
2,5-Difenil-3-(butilselanil)-telurofeno 23d:^{57d} Óleo amarelo. Rendimento: 0,041 g (37%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,96 (s, 1H); 7,24-7,51 (m, 10H); 2,80 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,57 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,57 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,57 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 147,5; 143,9; 140,1; 139,4; 139,1; 129,3; 129,0; 128,2; 127,8; 127,5; 126,8; 126,1; 32,2; 28,7; 22,8; 13,5. EM m/z (Int. rel.): 470 (17,9); 468 (23,4); 412 (7,7); 284 (23,2); 202 (100,0).

2,5-Difenil-3-(feniltelanil)-telurofeno 23e:^{57d} Óleo âmbar. Rendimento: 0,038 g (28%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,66-7,70 (m, 3H); 7,17-7,41 (m,

13H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 150,3; 146,9; 142,8; 141,8; 139,3; 138,0; 129,4; 128,9; 128,8; 128,4; 127,84; 127,82; 127,7; 126,9; 115,8; 115,6.
EM m/z (Int. rel.): 540 (7,5); 538 (14,5); 332 (2,6); 202 (100,0); 77 (16,5).

6 - Espectros Seleccionados

6.1. Síntese de benzo[b]calcogenofenos e benzo[b]furanos

Figura 15. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **62a**.Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **62a**.

6 - Espectros Seleccionados

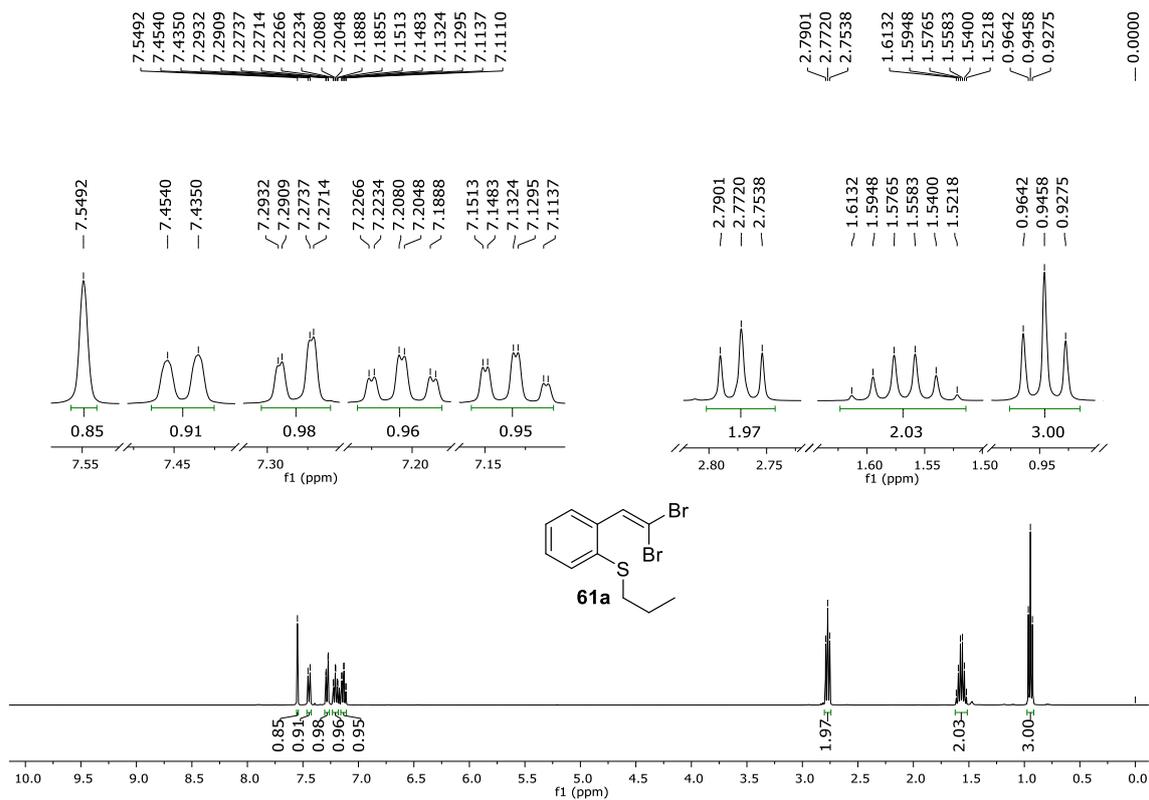


Figura 17. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **61a**.

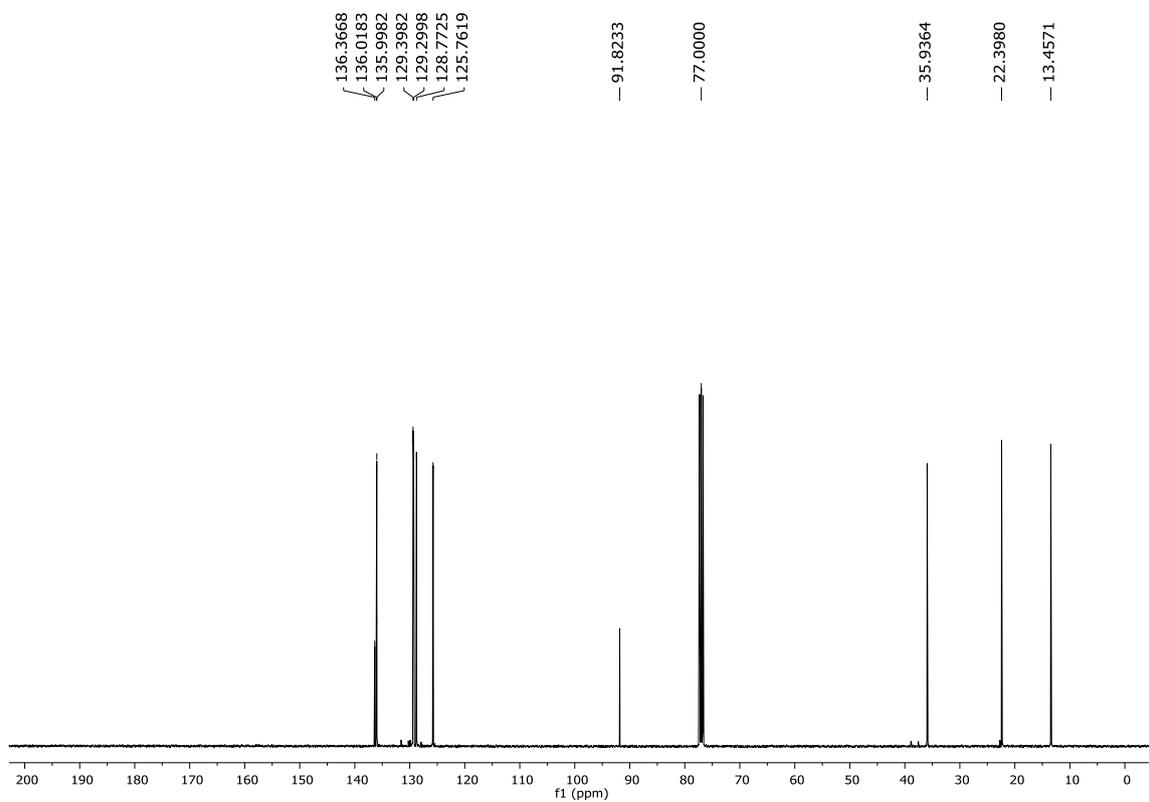


Figura 18. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **61a**.

6 - Espectros Seleccionados

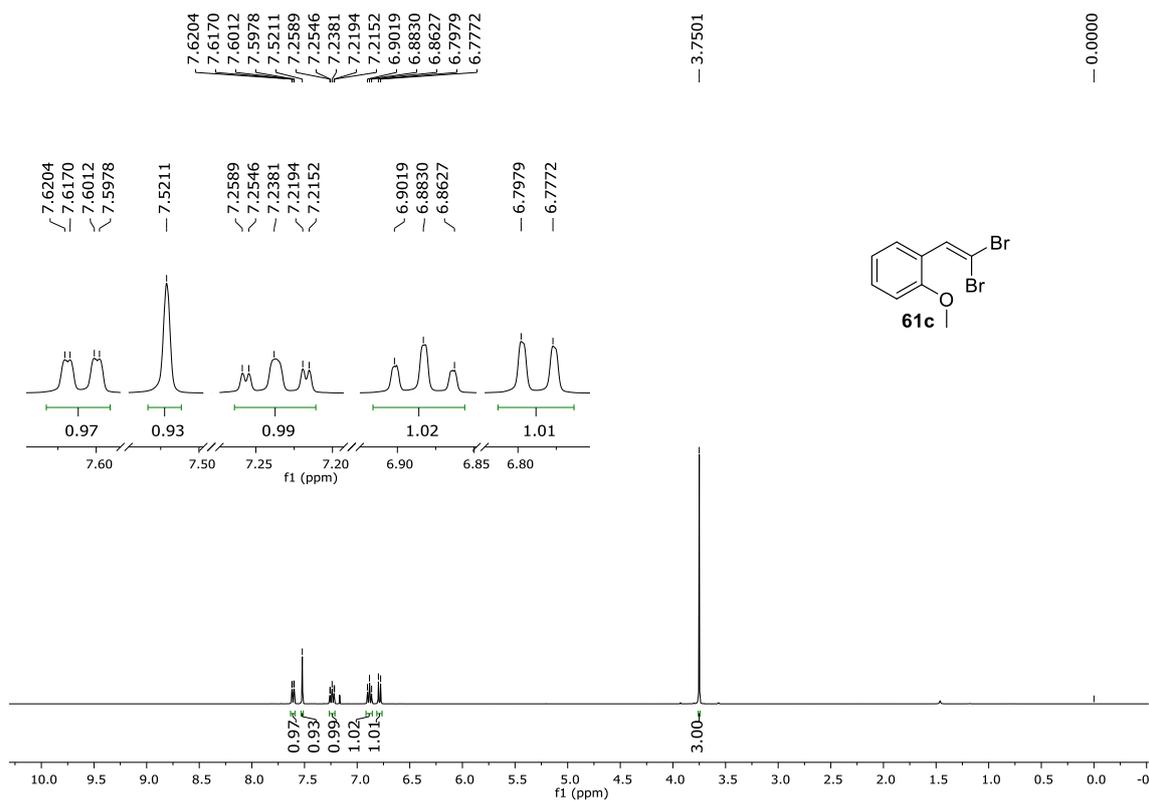


Figura 19. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **61c**.

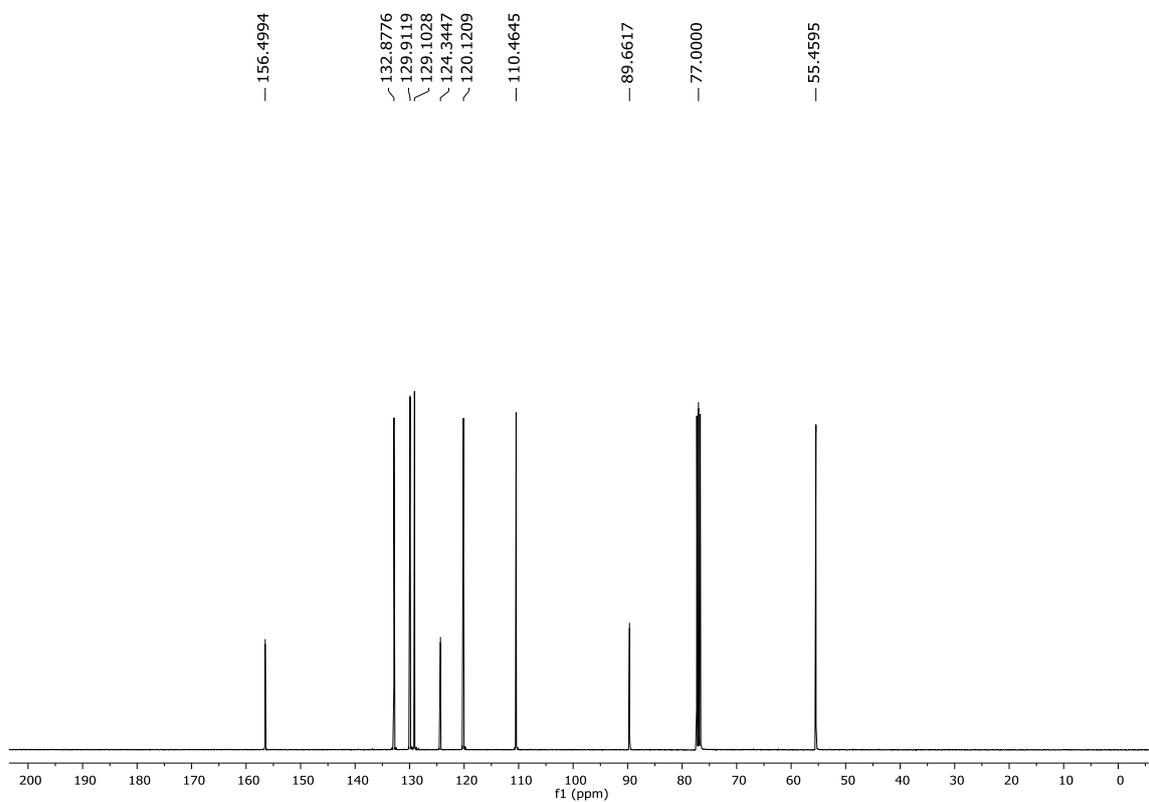


Figura 20. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **61c**.

6 - Espectros Seleccionados

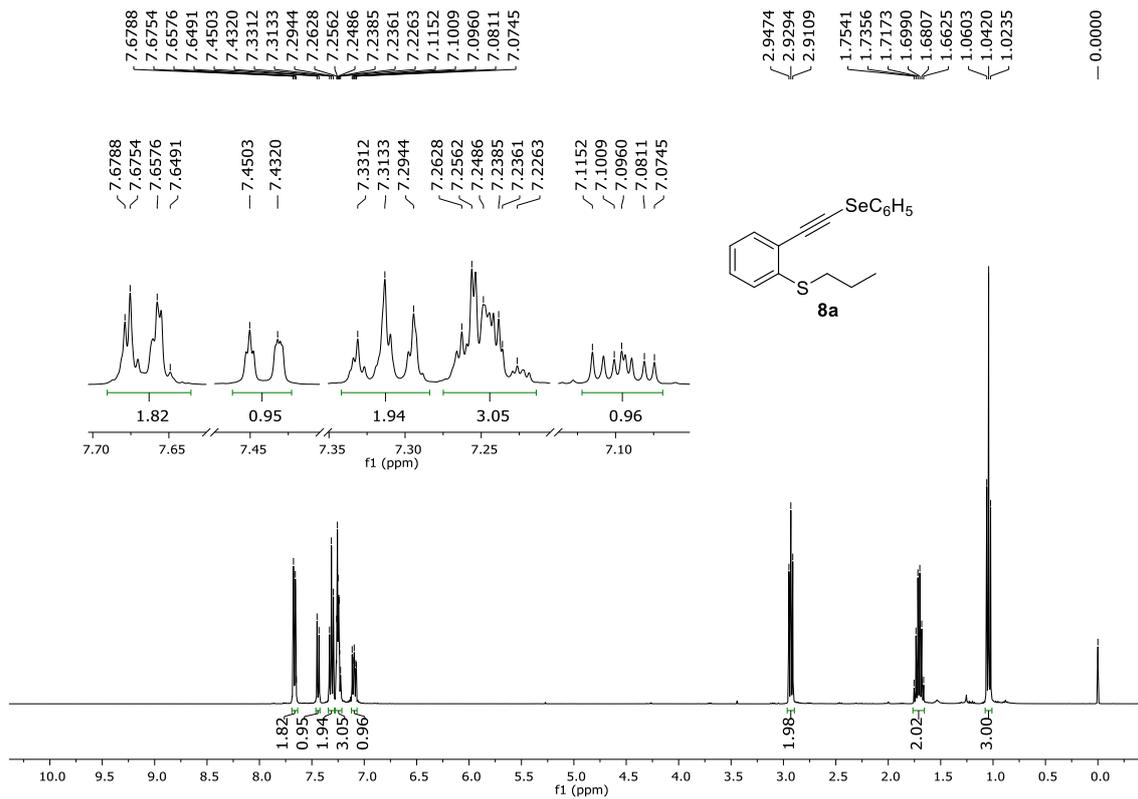


Figura 21. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8a**.

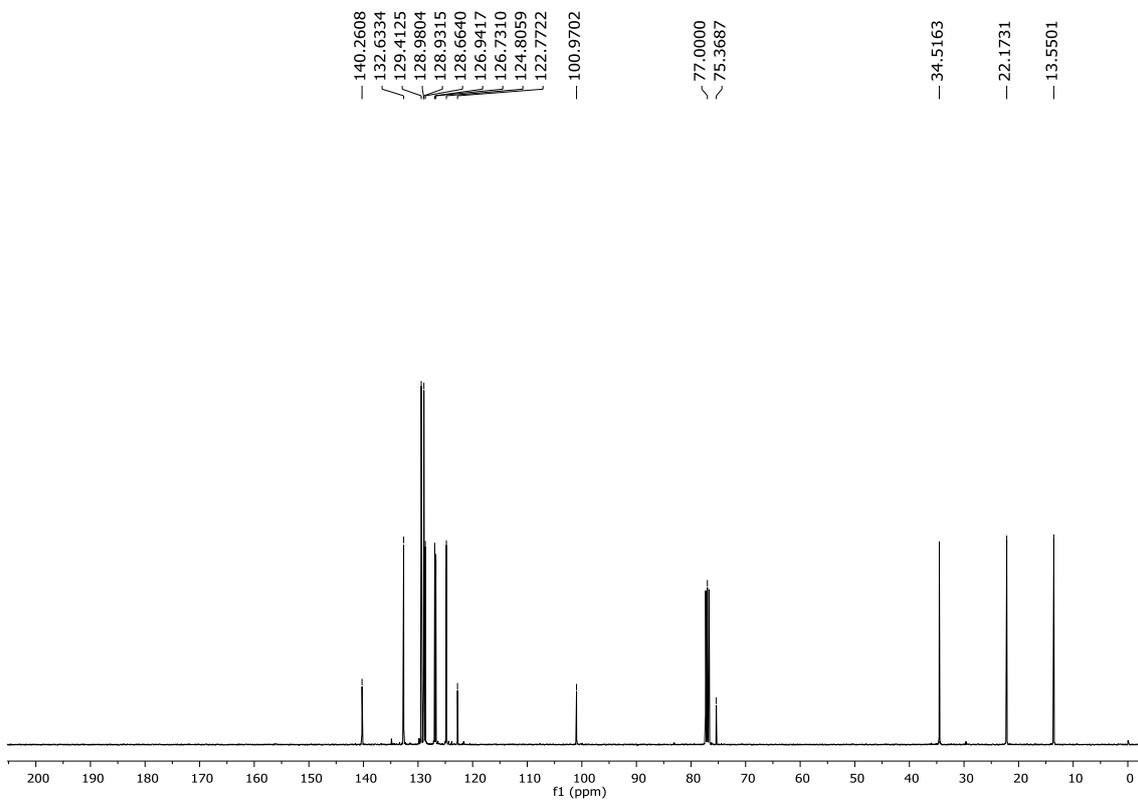


Figura 22. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8a**.

6 - Espectros Seleccionados

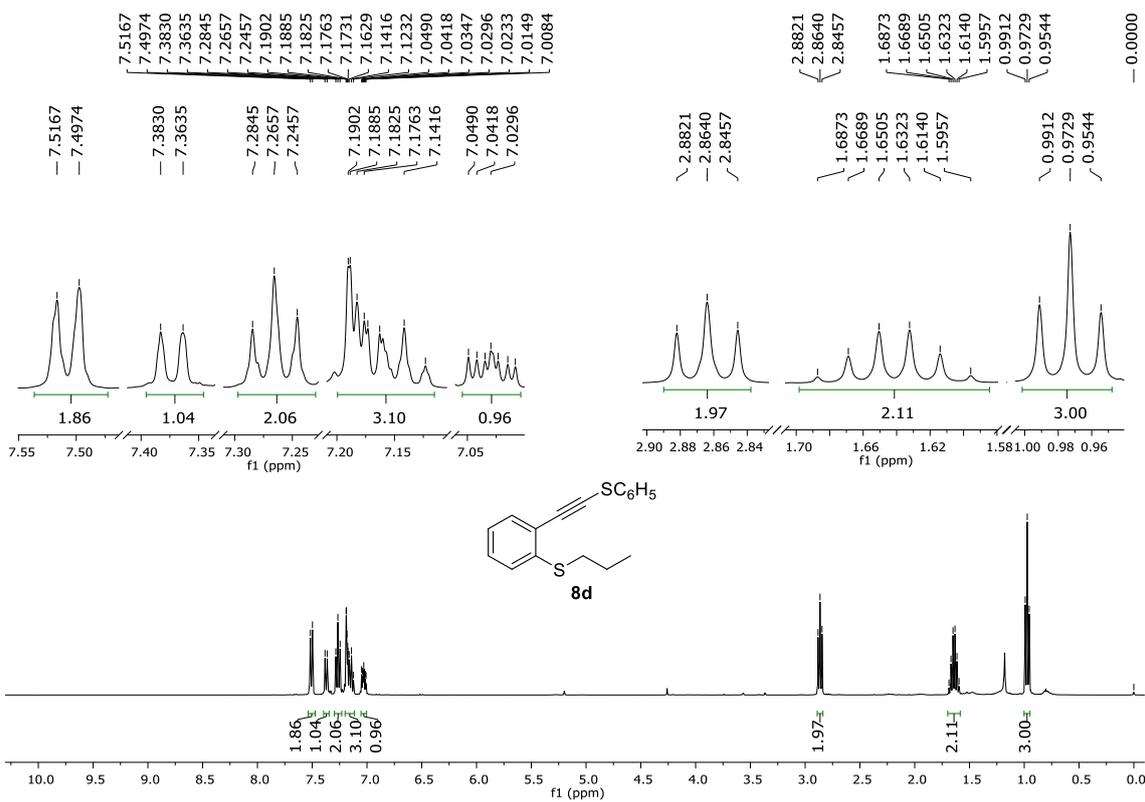


Figura 23. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8d**.

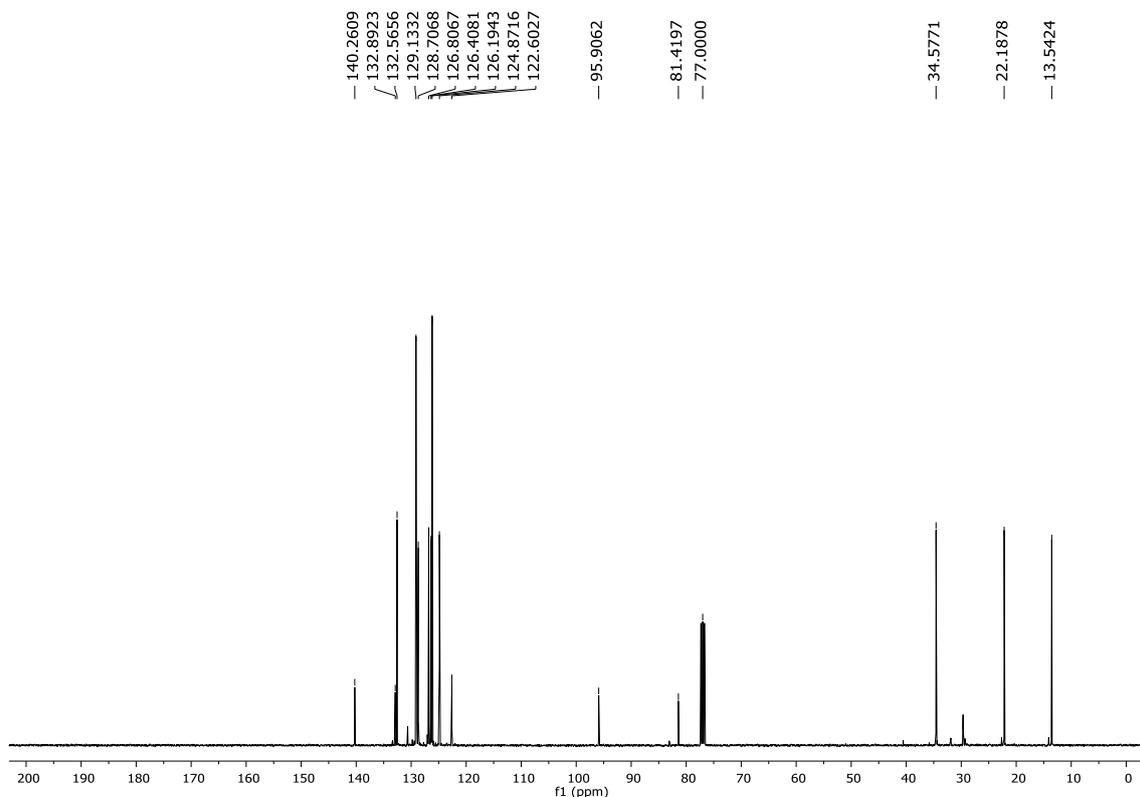


Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8d**.

6 - Espectros Seleccionados

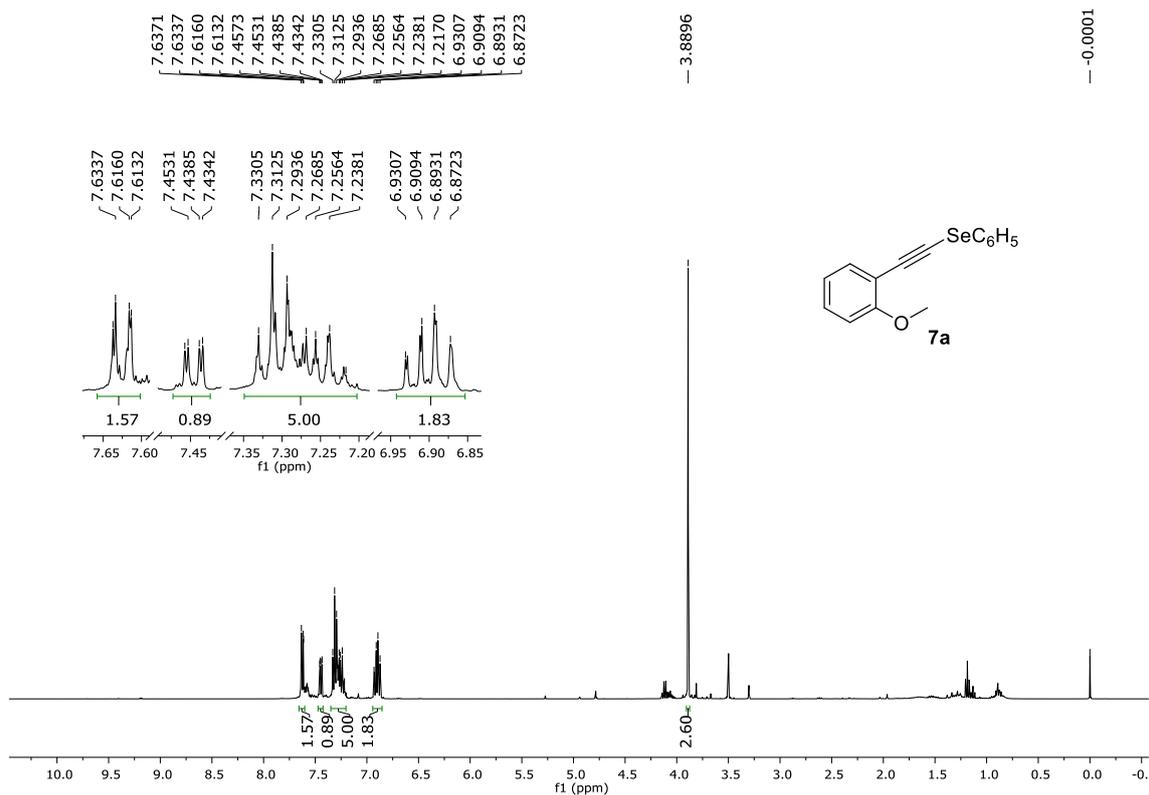


Figura 25: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7a**.

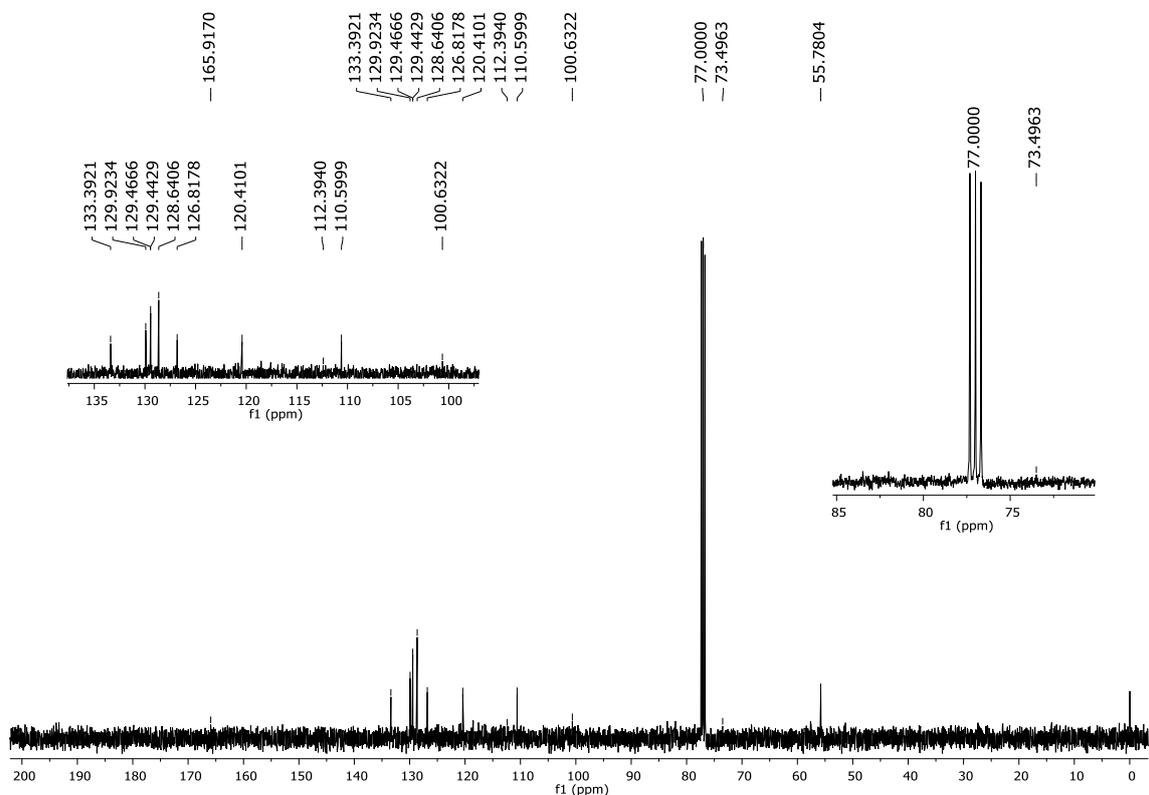


Figura 26: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7a**.

6 - Espectros Seleccionados

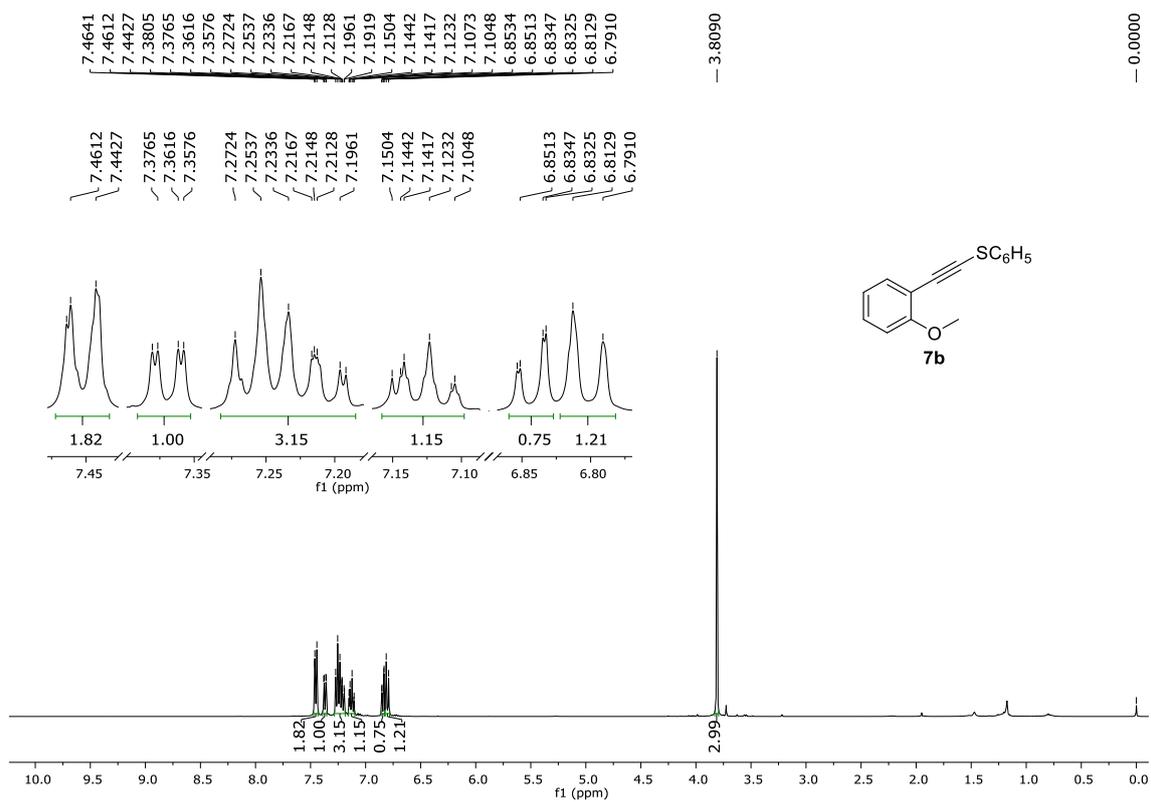


Figura 27. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7b**.

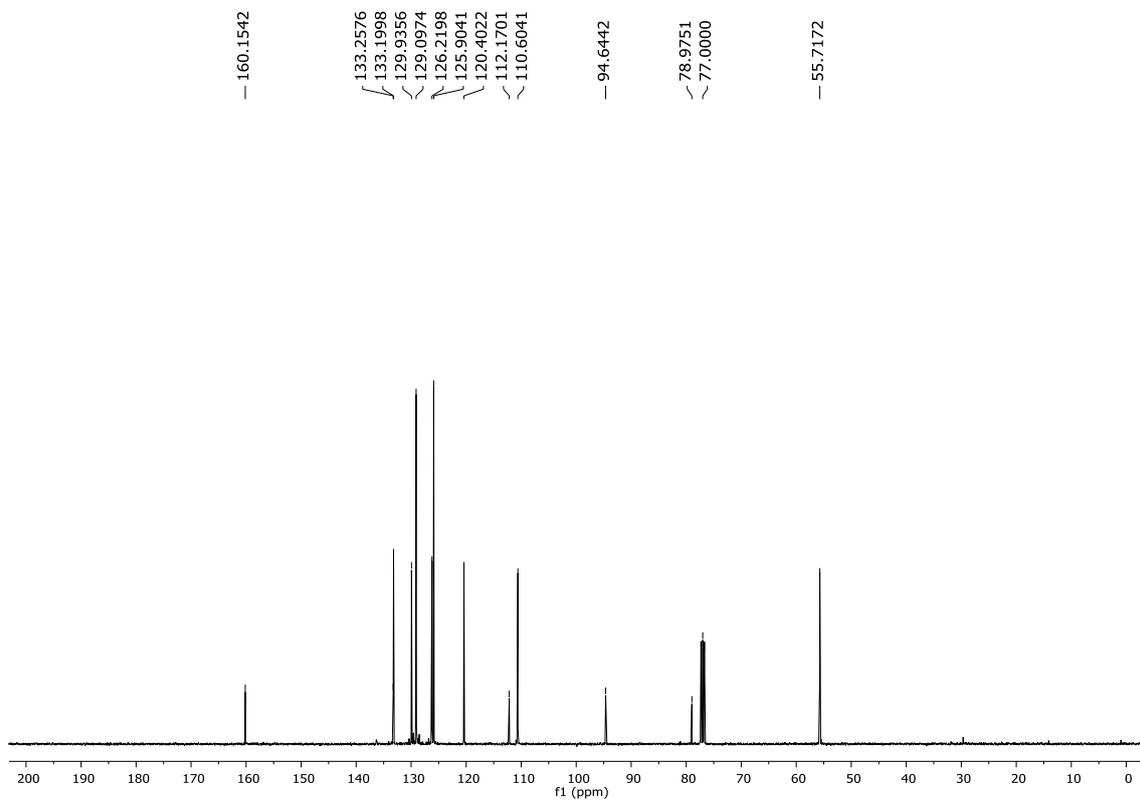


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7b**.

6 - Espectros Seleccionados

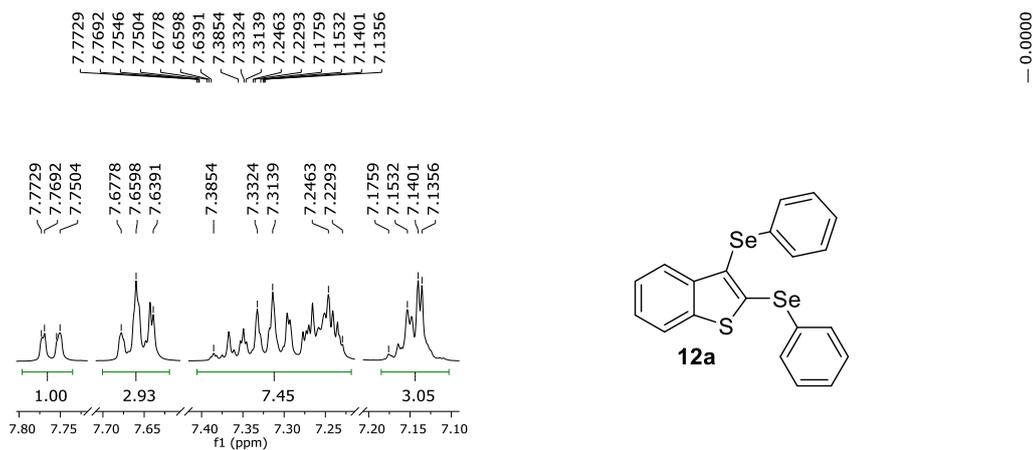


Figura 29: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 12a.

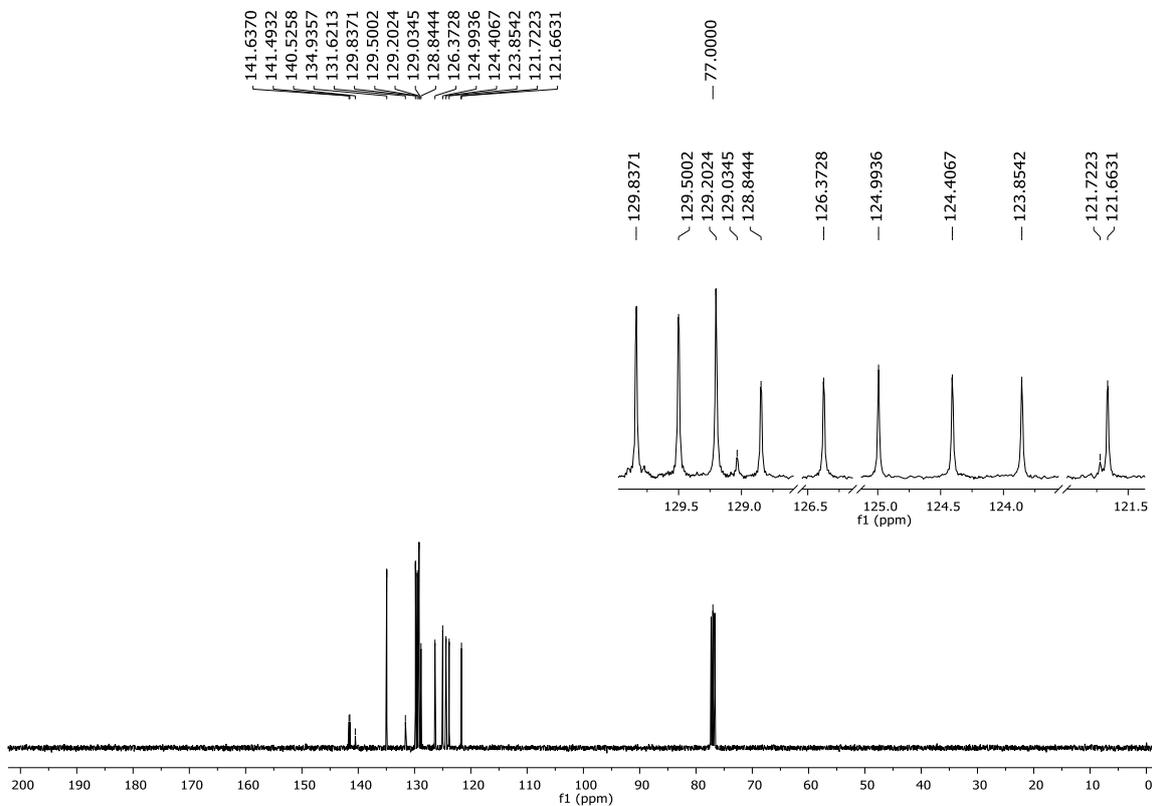


Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 12a.

6 - Espectros Seleccionados

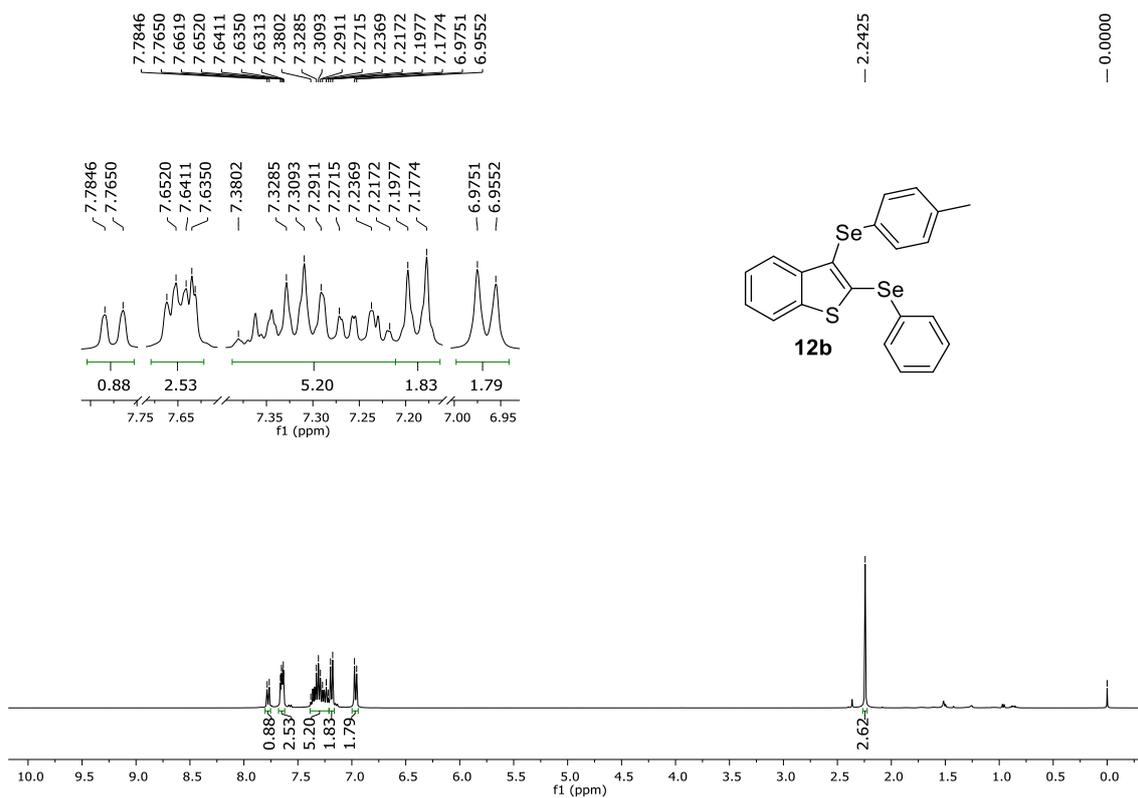


Figura 31: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 12b.

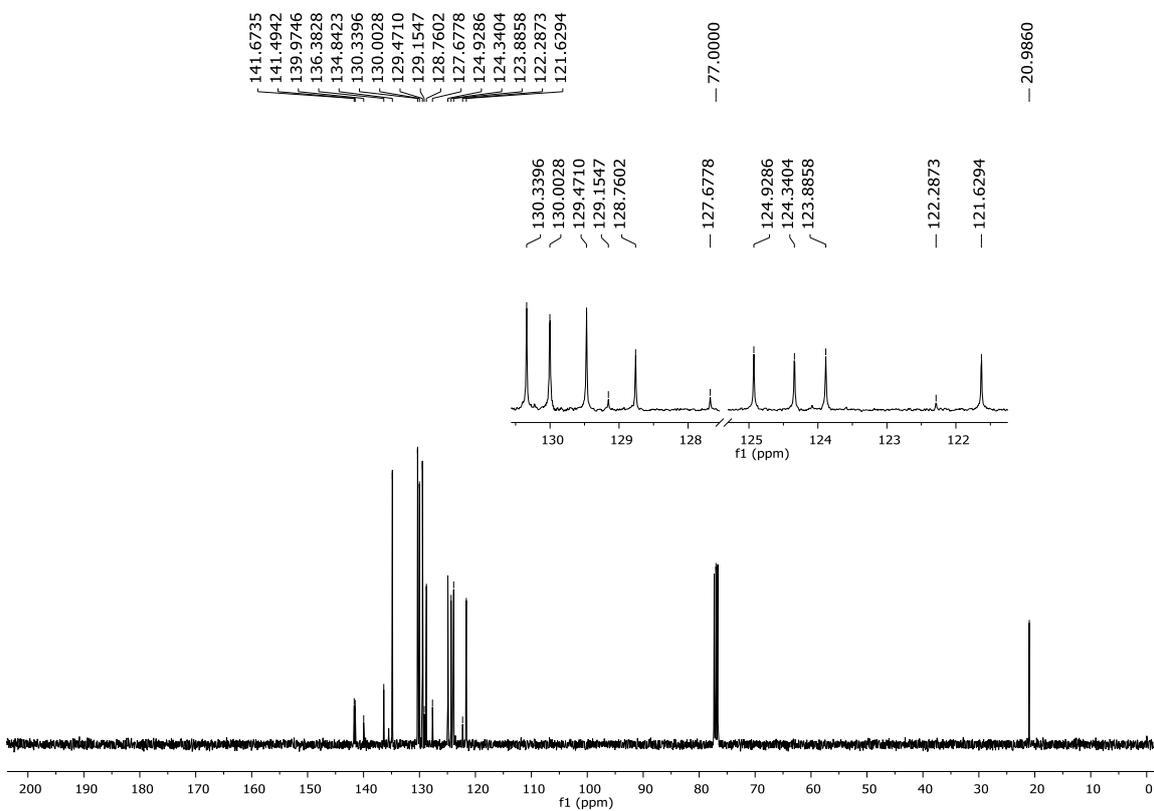


Figura 32: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 12b.

6 - Espectros Seleccionados

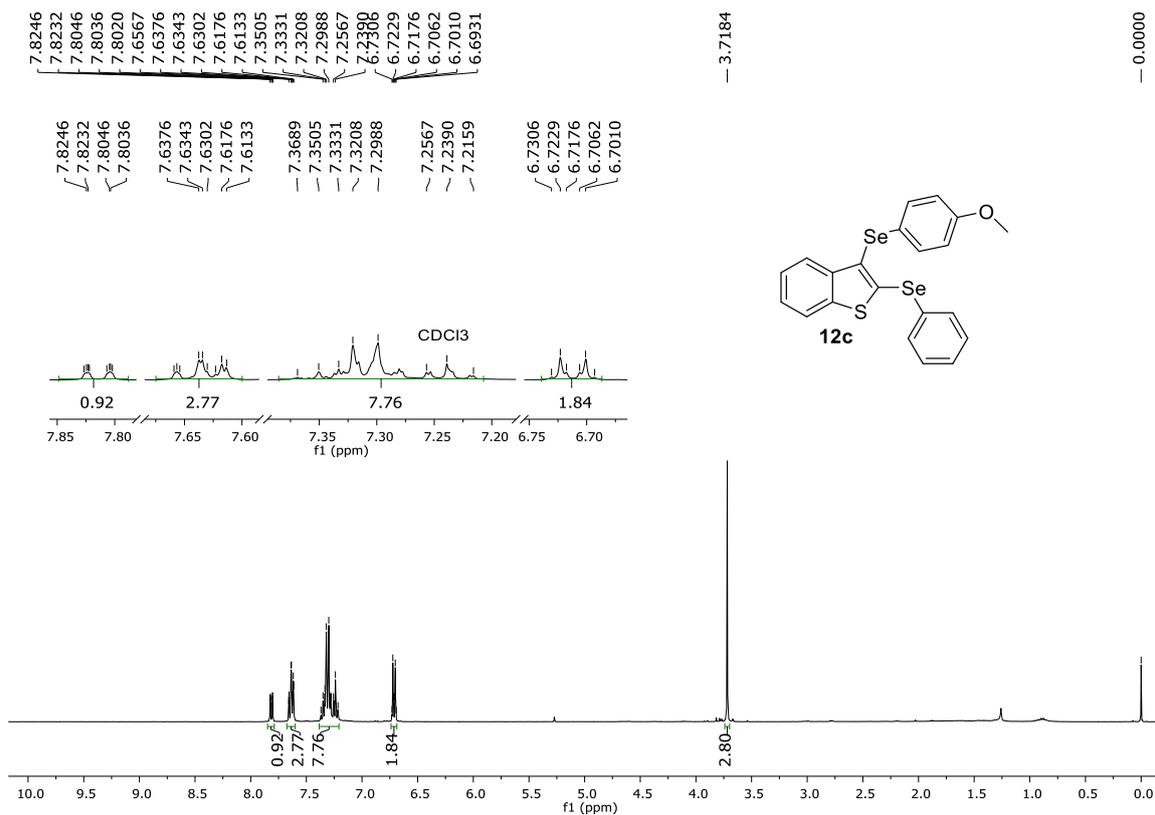


Figura 33: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 12c.

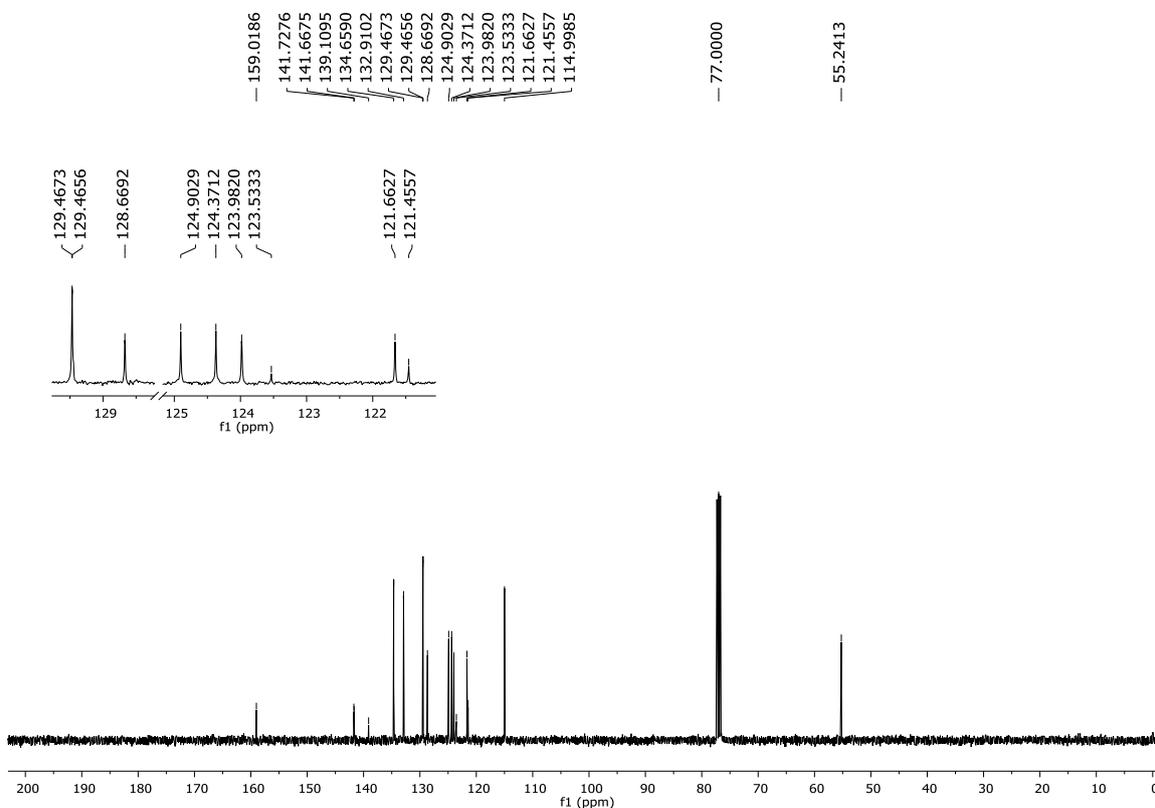


Figura 34: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 12c.

6 - Espectros Seleccionados

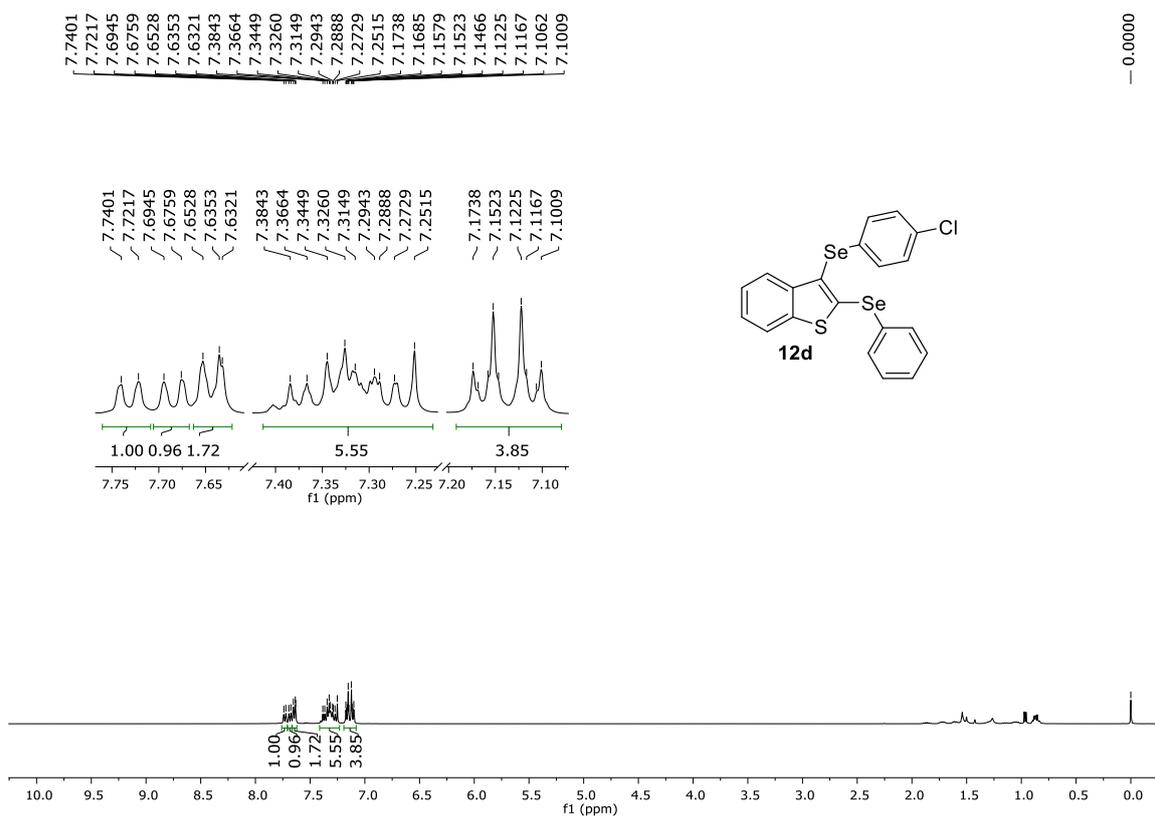


Figura 35: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 12d.

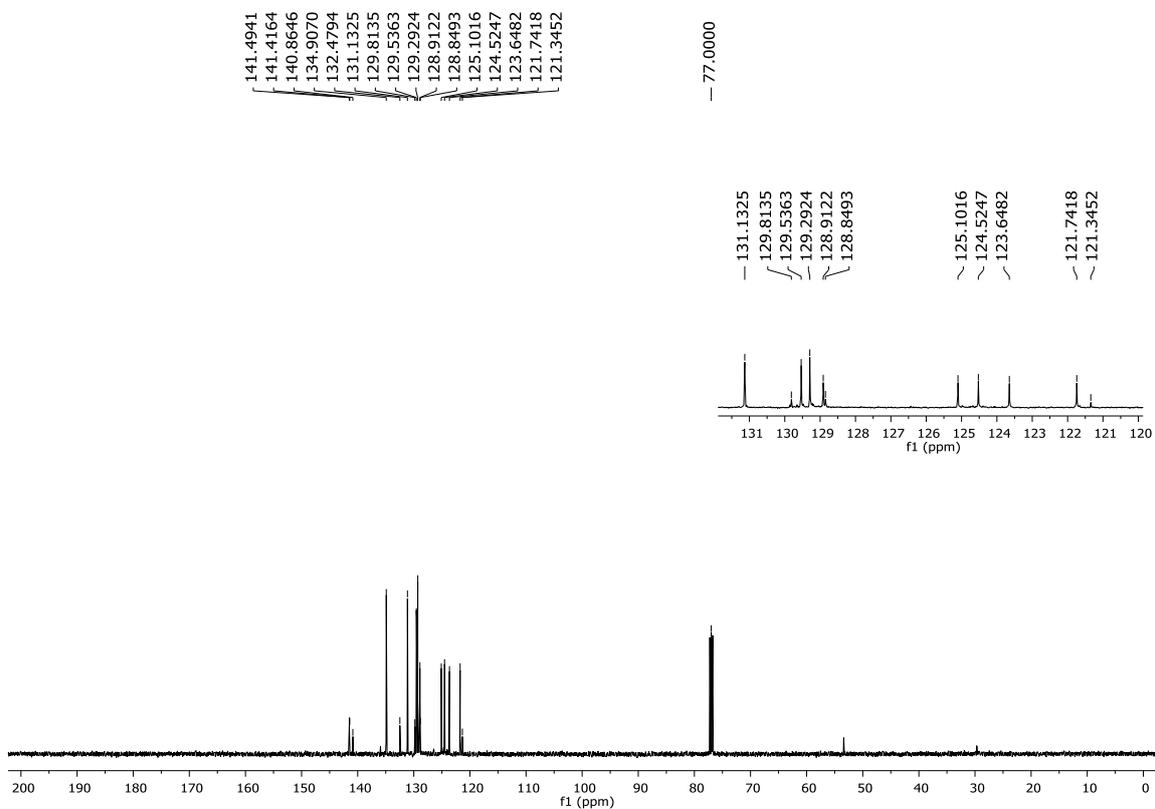


Figura 36: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 12d.

6 - Espectros Seleccionados

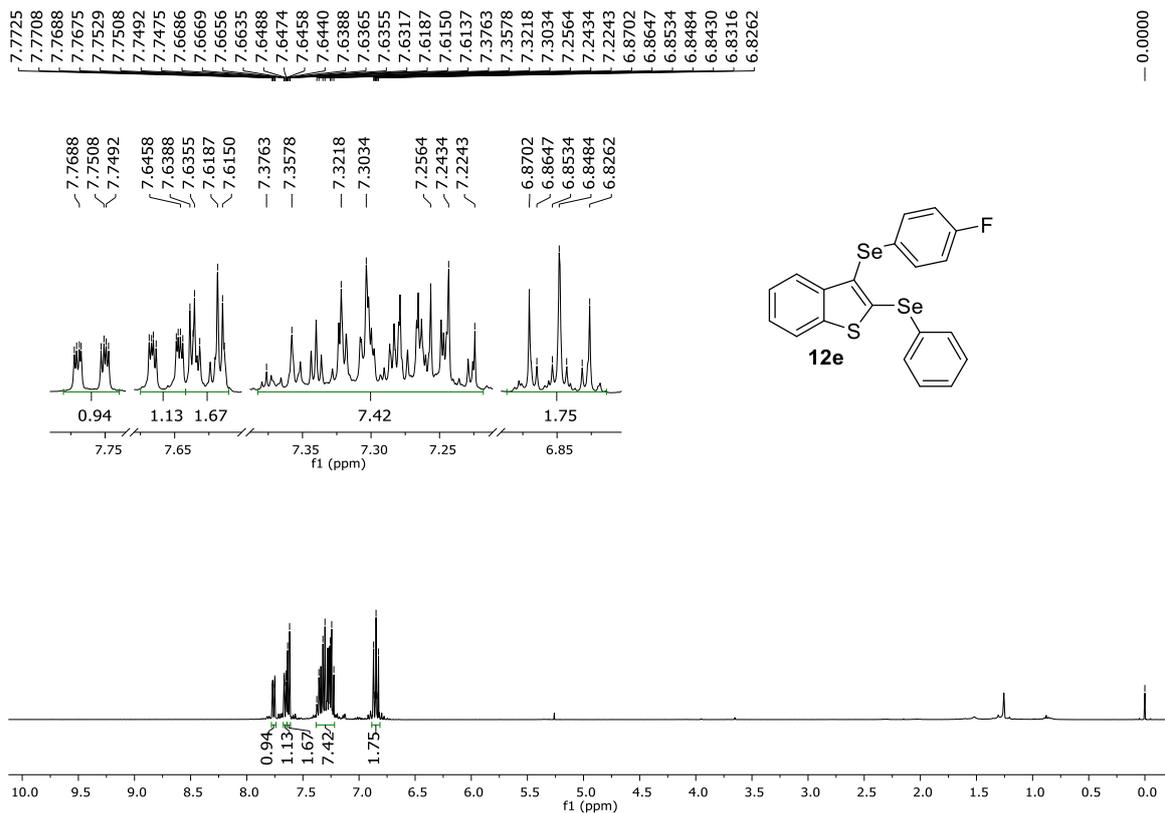


Figura 37: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **12e**.

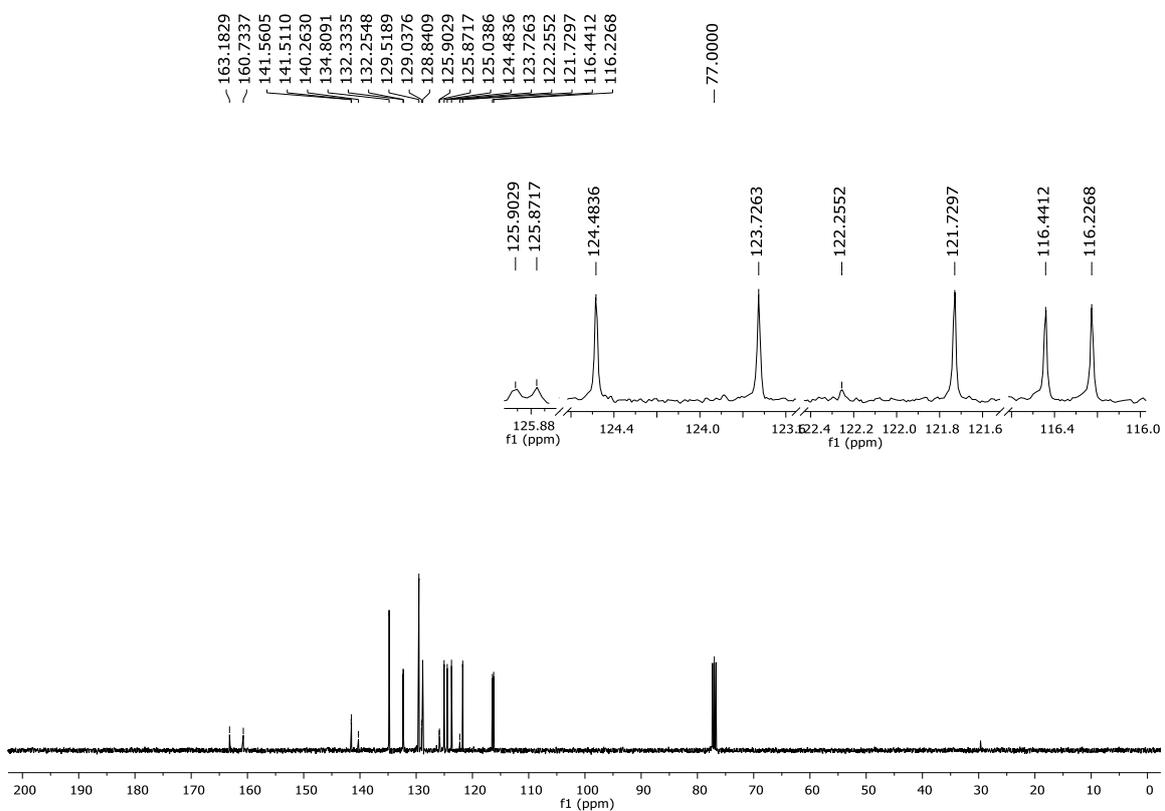


Figura 38: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **12e**.

6 - Espectros Seleccionados

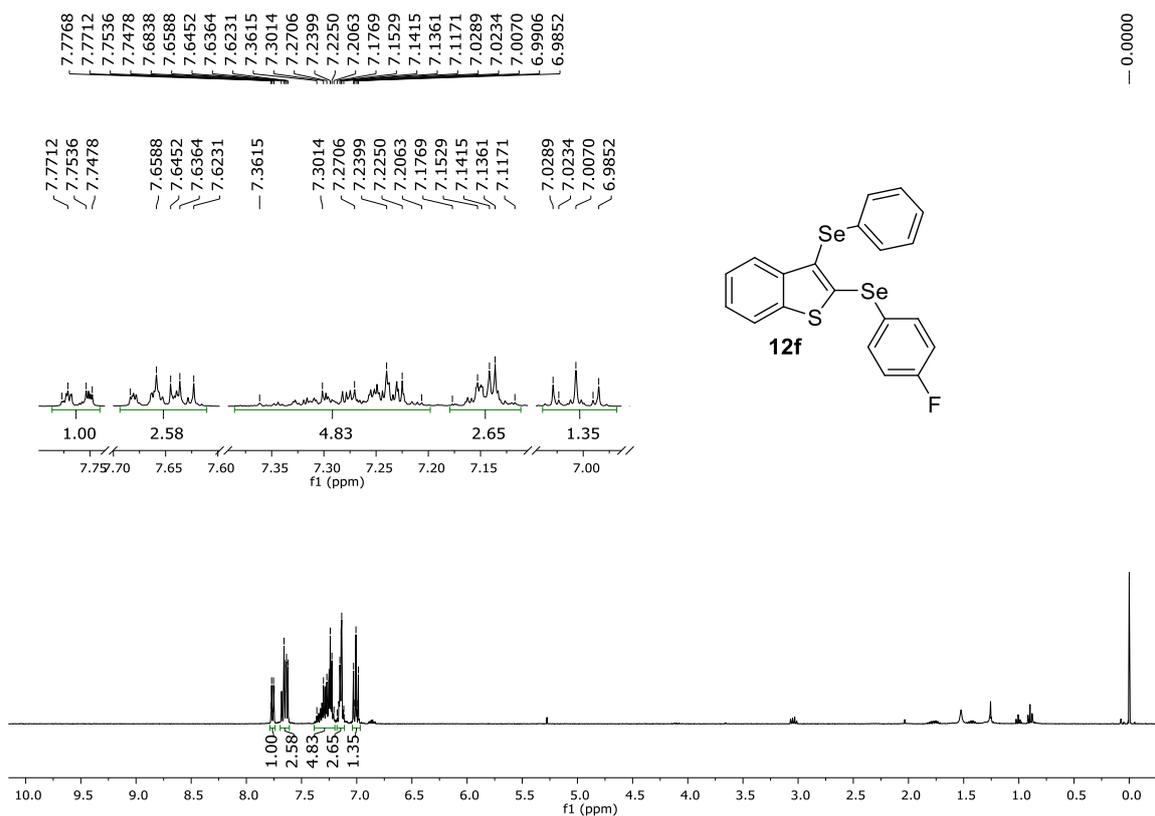


Figura 39: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **12f**.

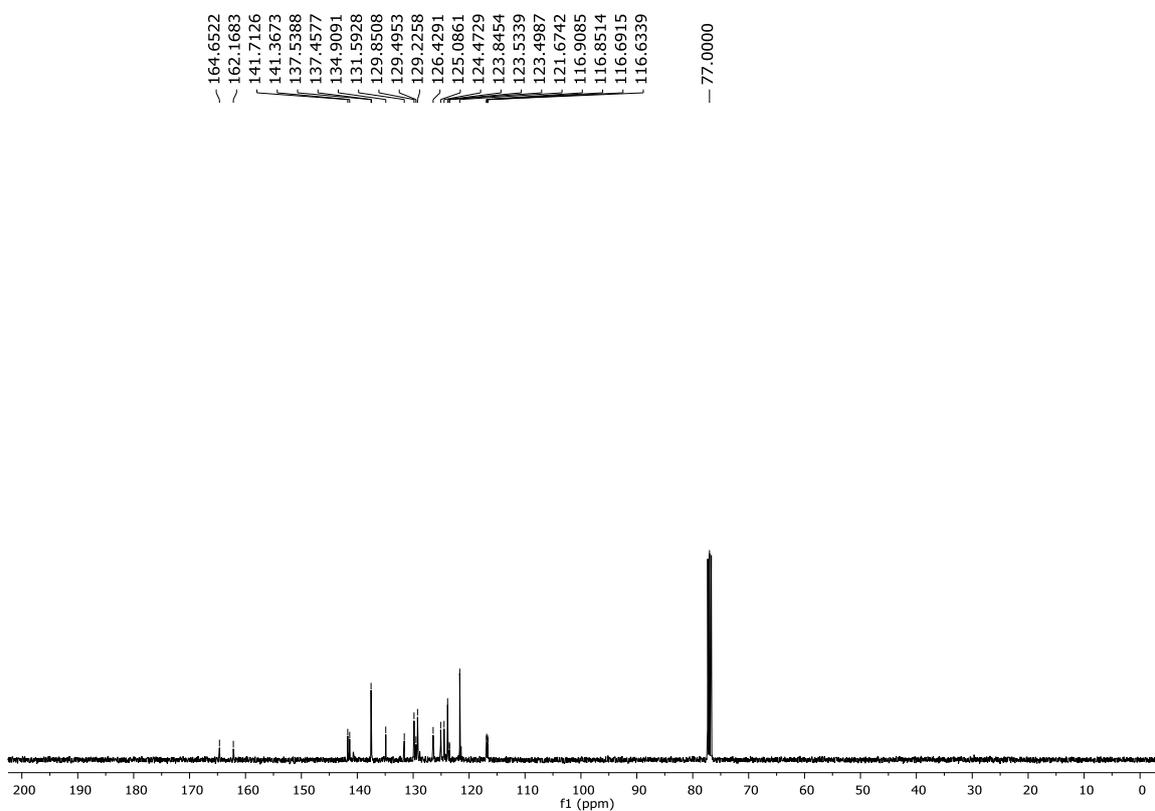


Figura 40: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **12f**.

6 - Espectros Seleccionados

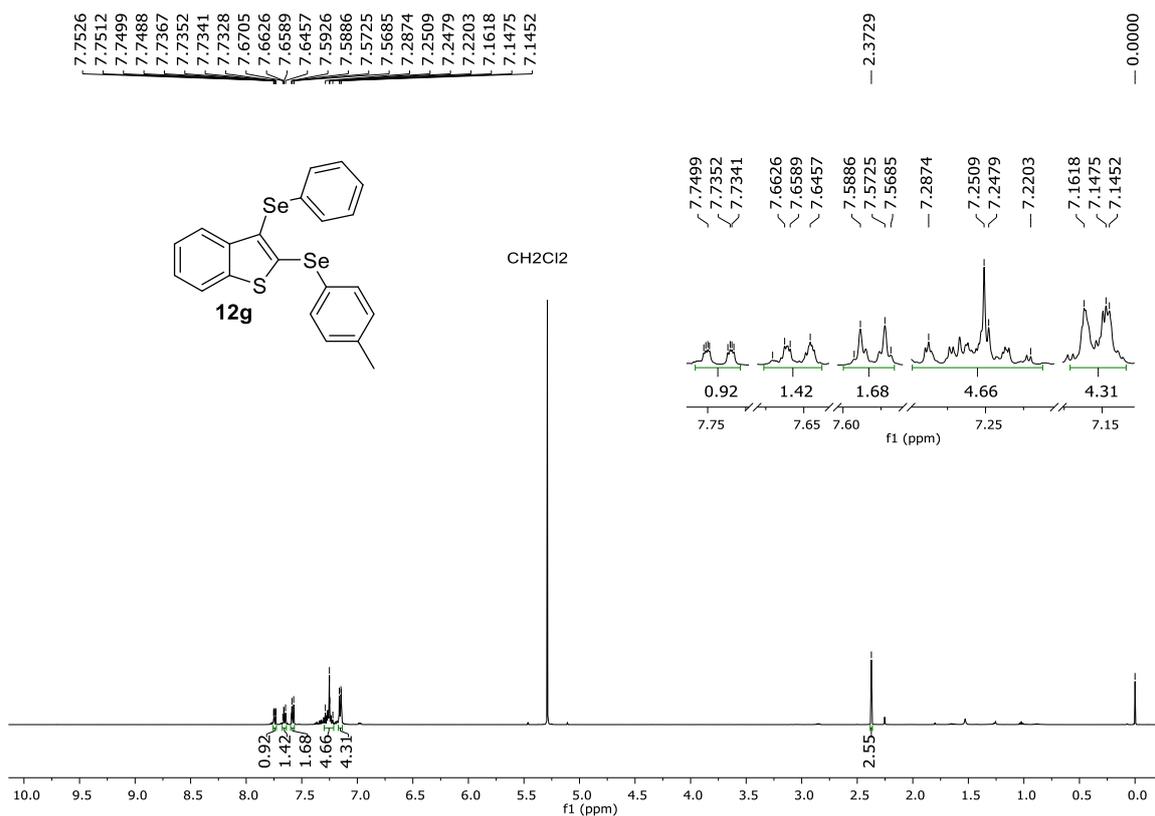


Figura 41: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **12g**.

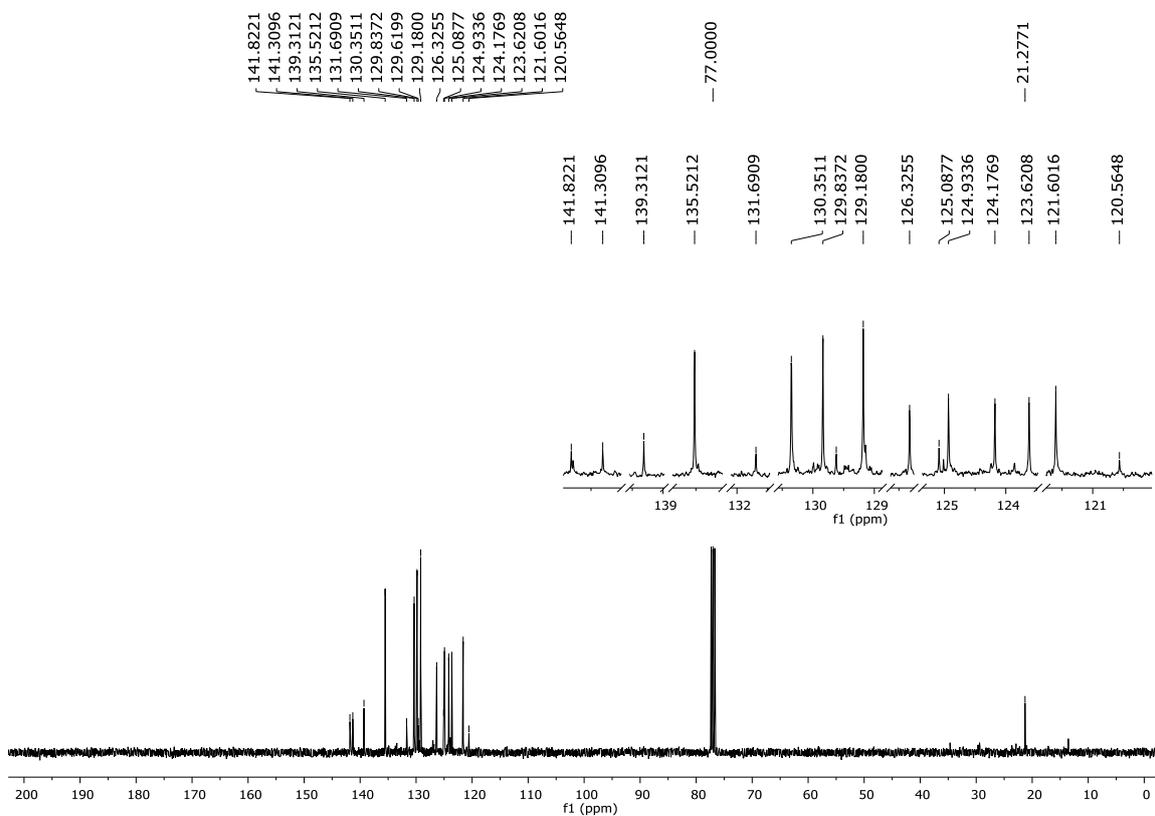


Figura 42: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **12g**.

6 - Espectros Seleccionados

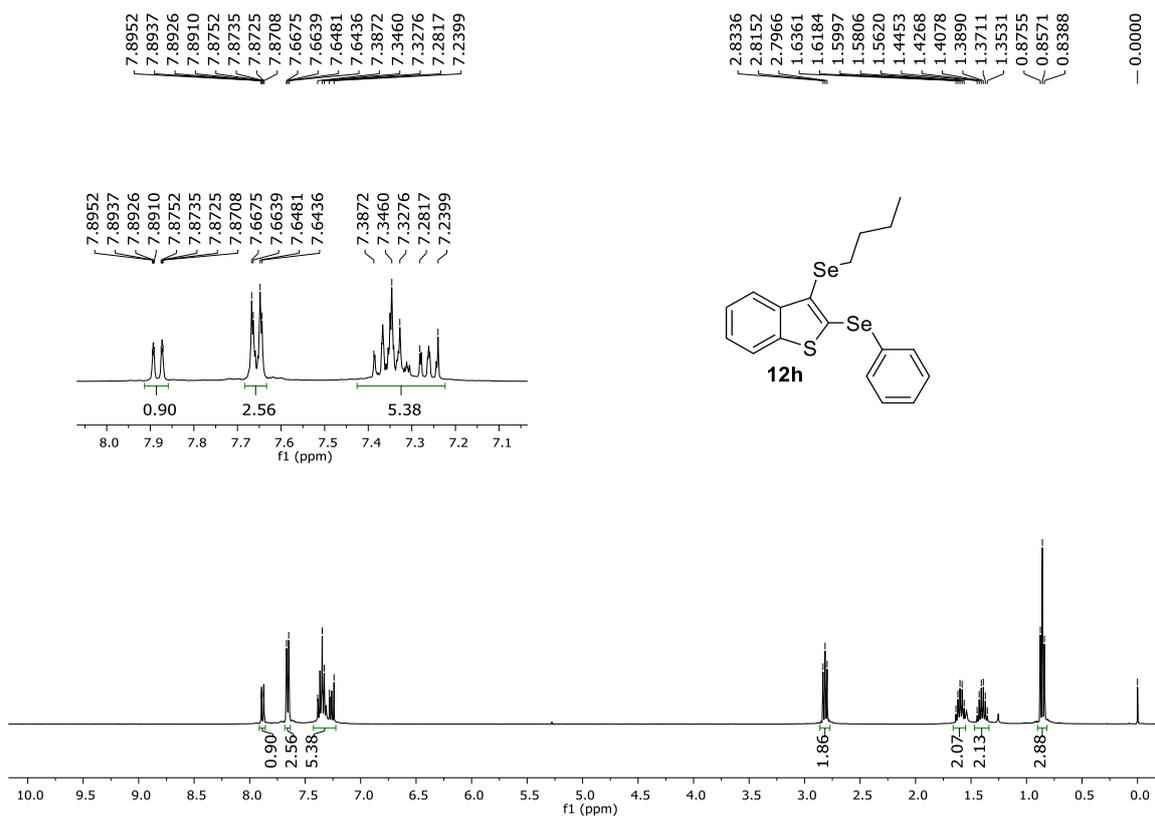


Figura 43: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **12h**.

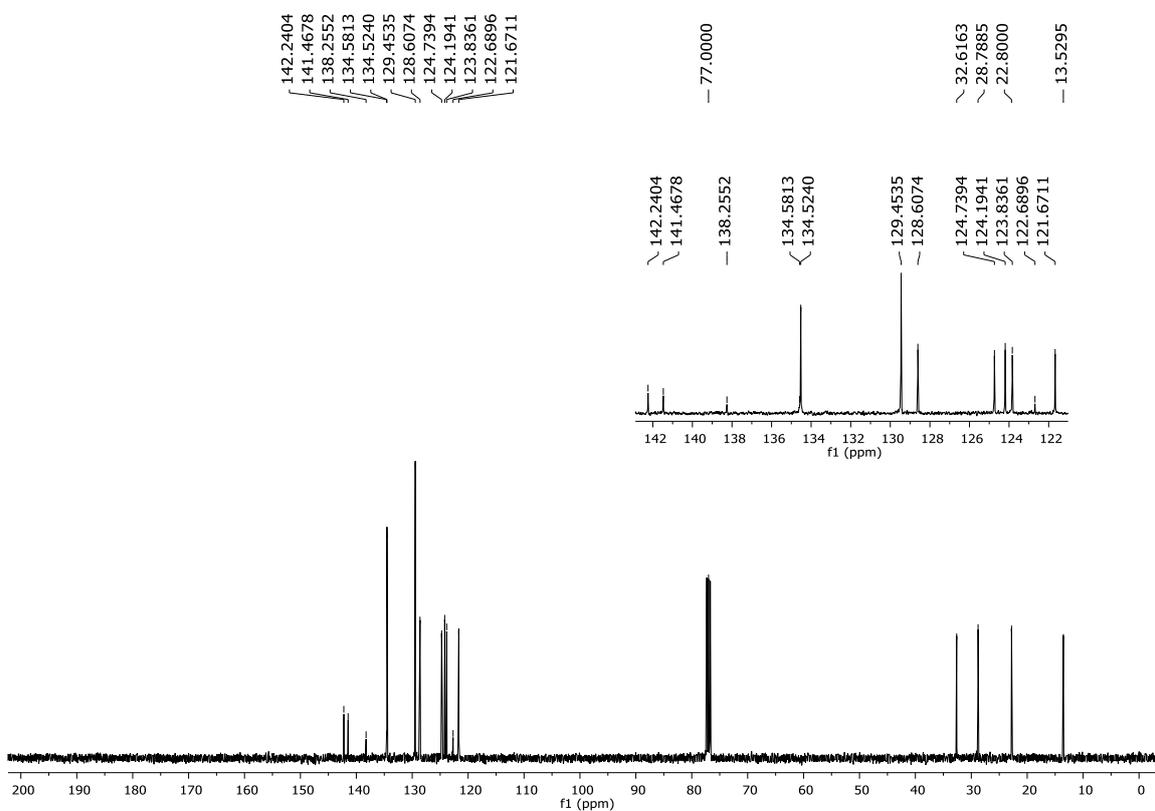


Figura 44: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **12h**.

6 - Espectros Seleccionados

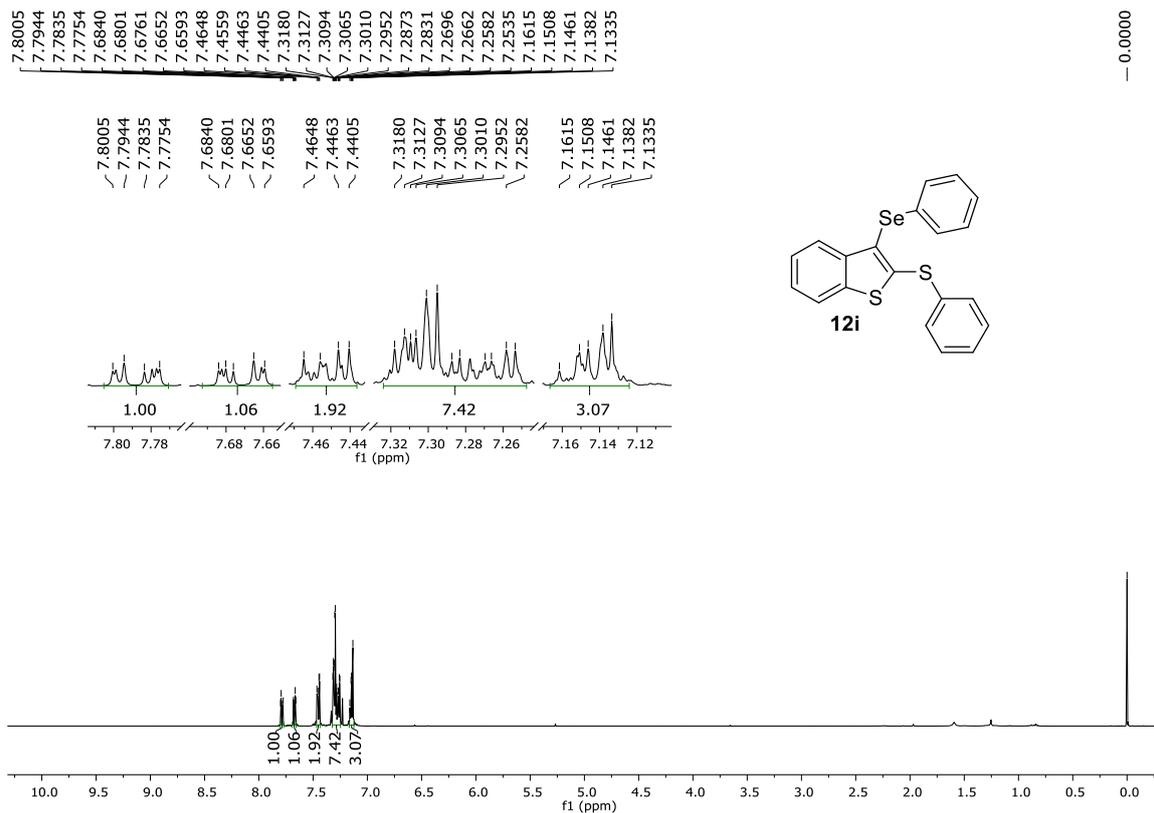


Figura 45: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **12i**.

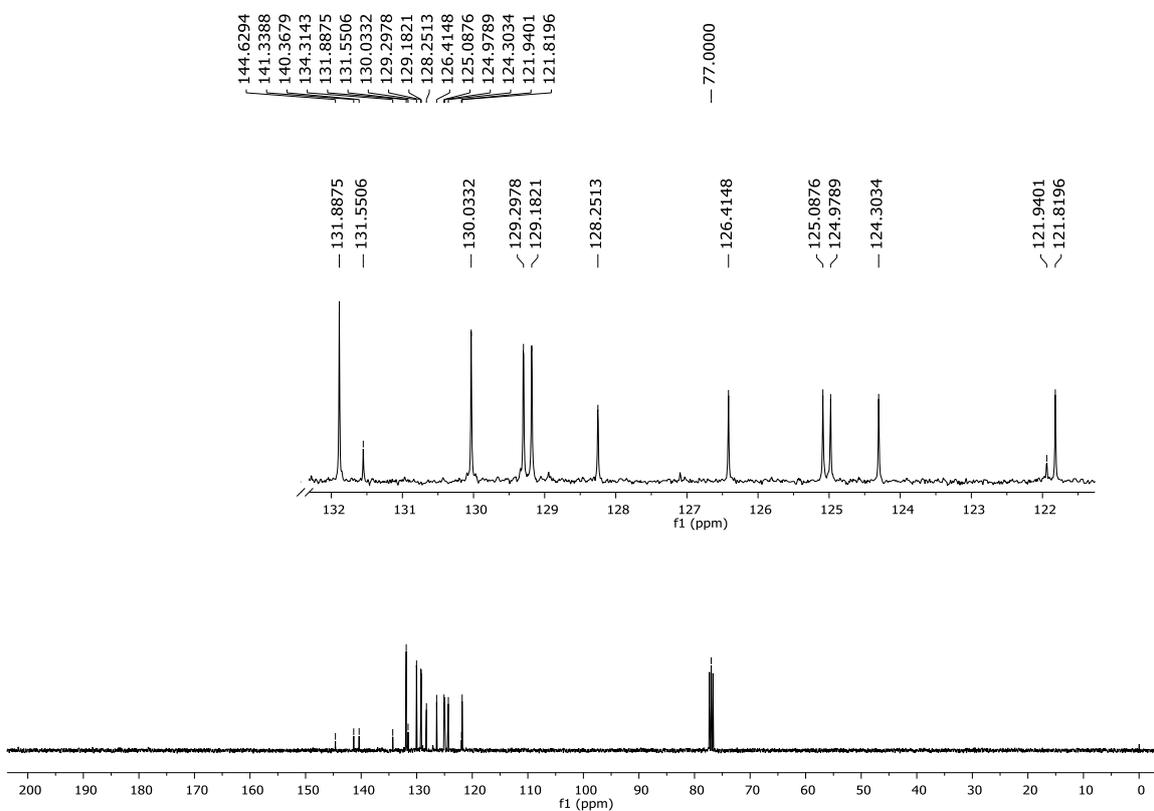


Figura 46: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **12i**.

6 - Espectros Seleccionados

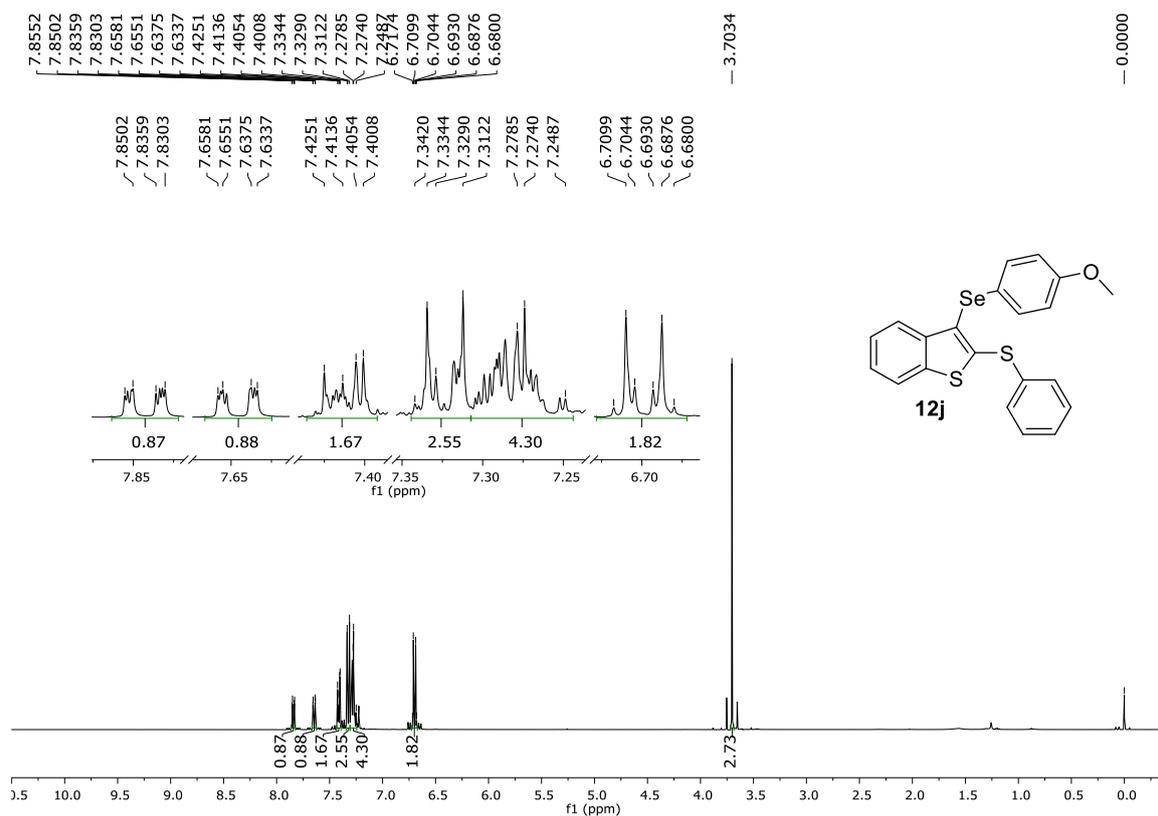


Figura 47: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **12j**.

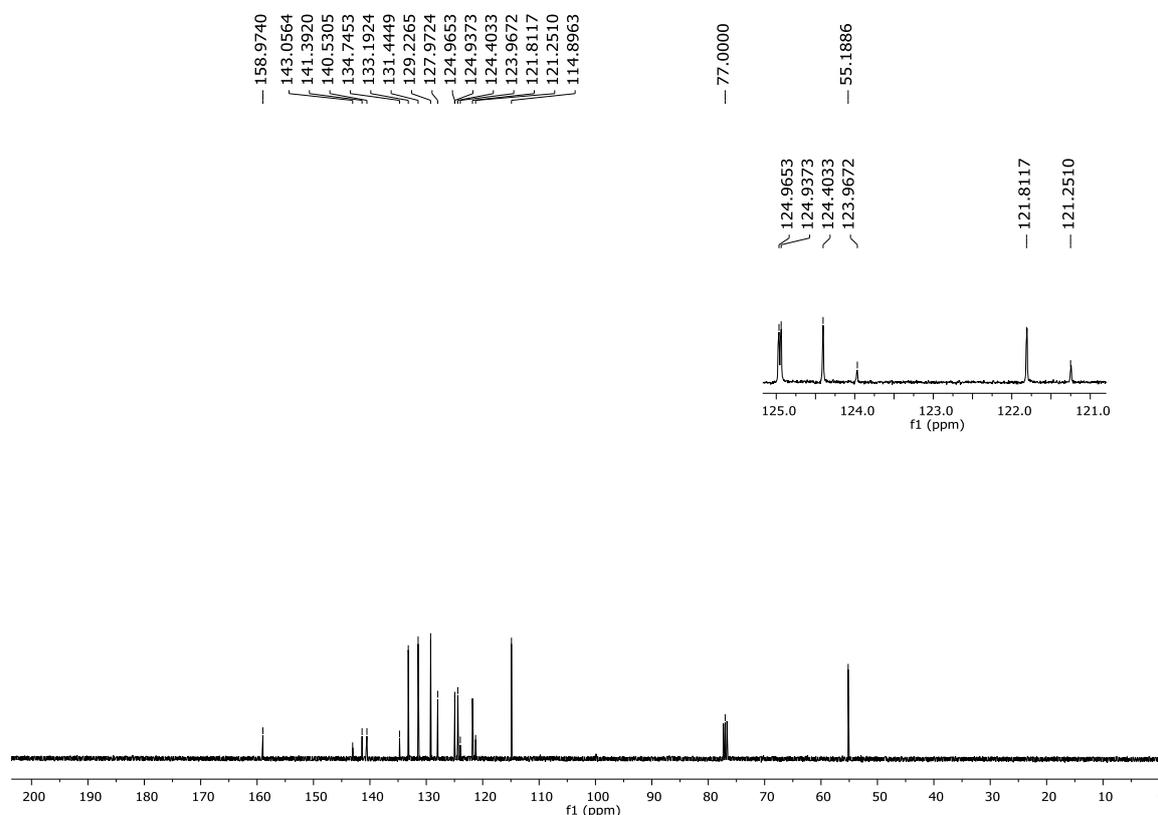


Figura 48: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **12j**.

6 - Espectros Seleccionados

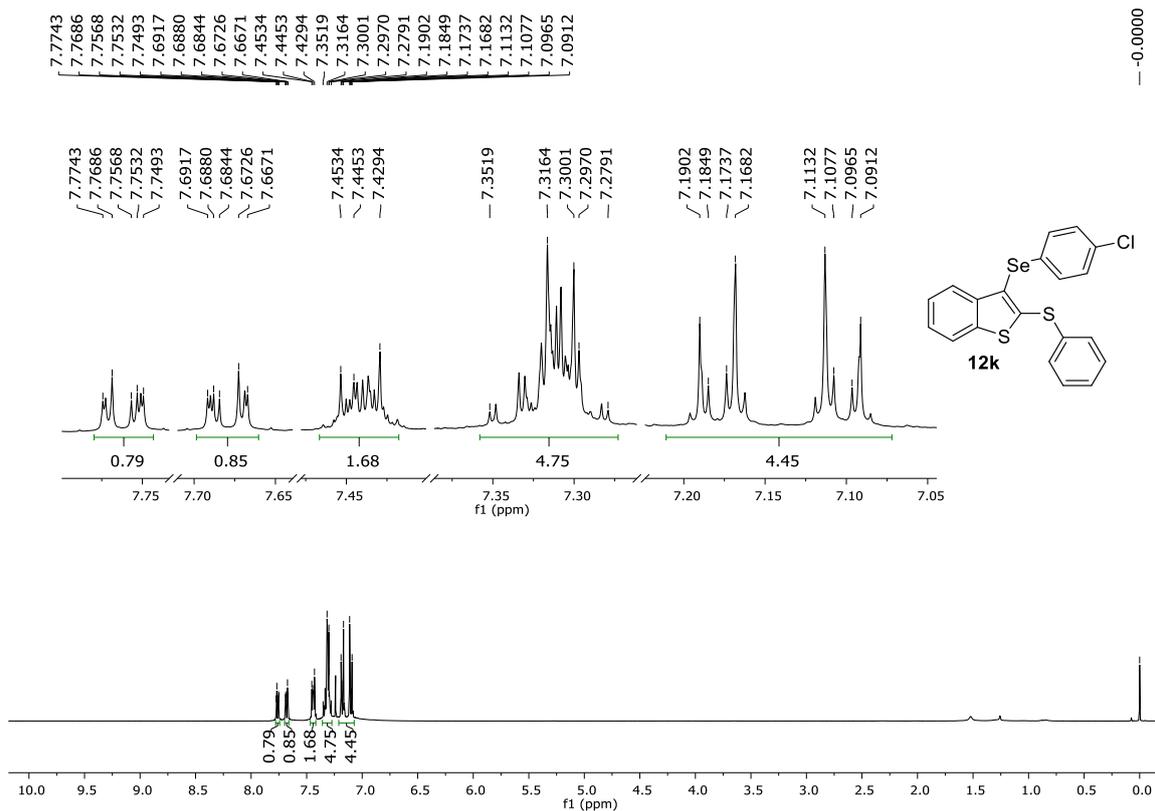


Figura 49: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **12k**.

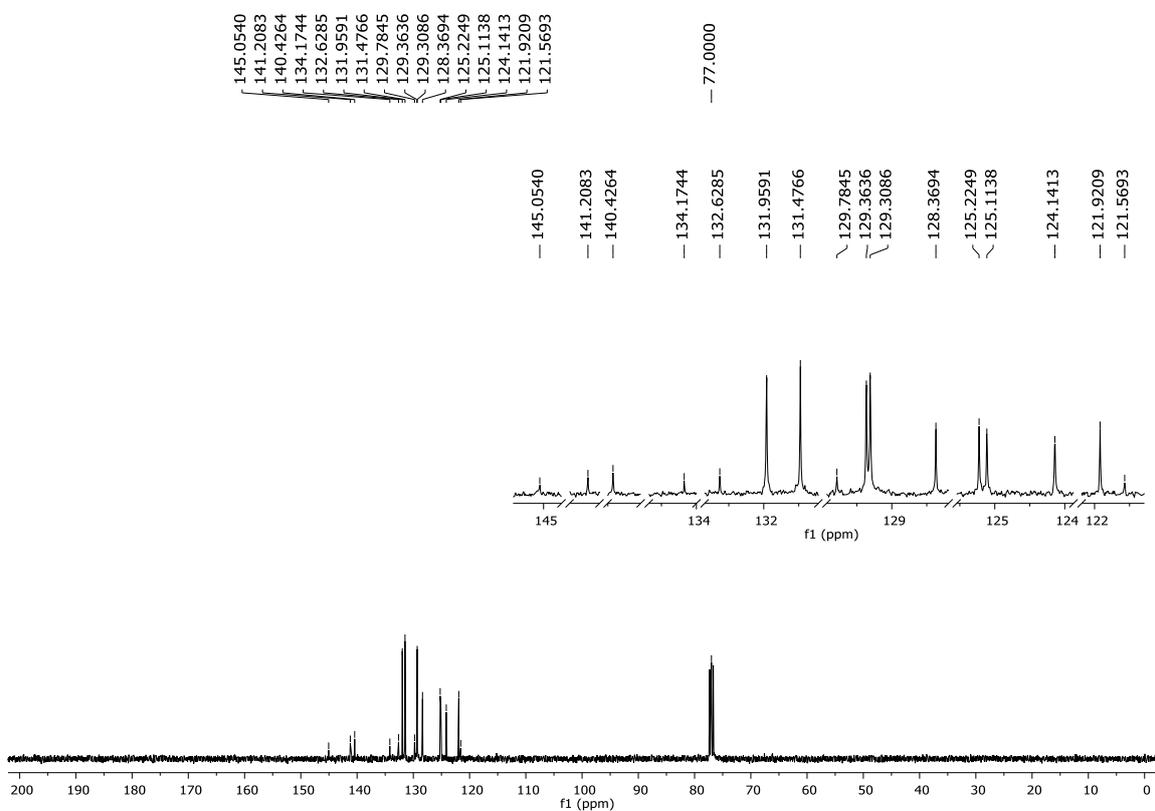


Figura 50: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **12k**.

6 - Espectros Seleccionados

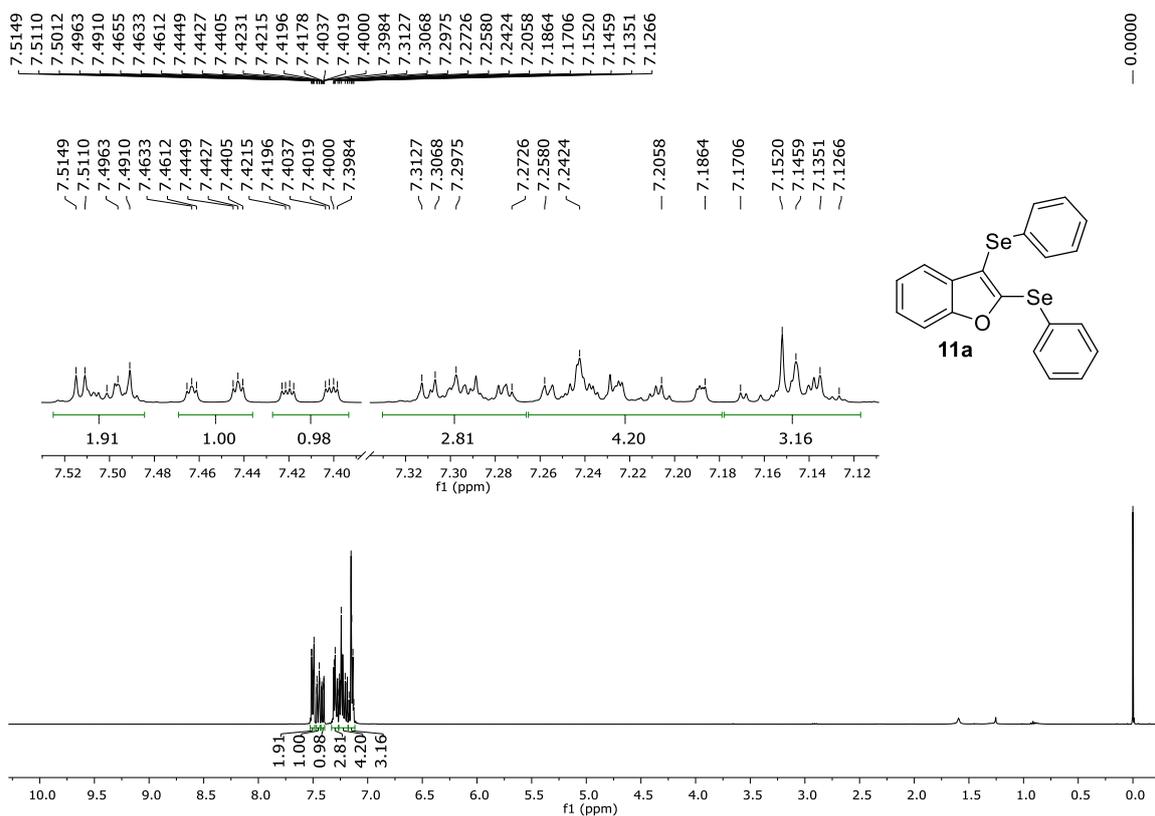


Figura 51: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 11a.

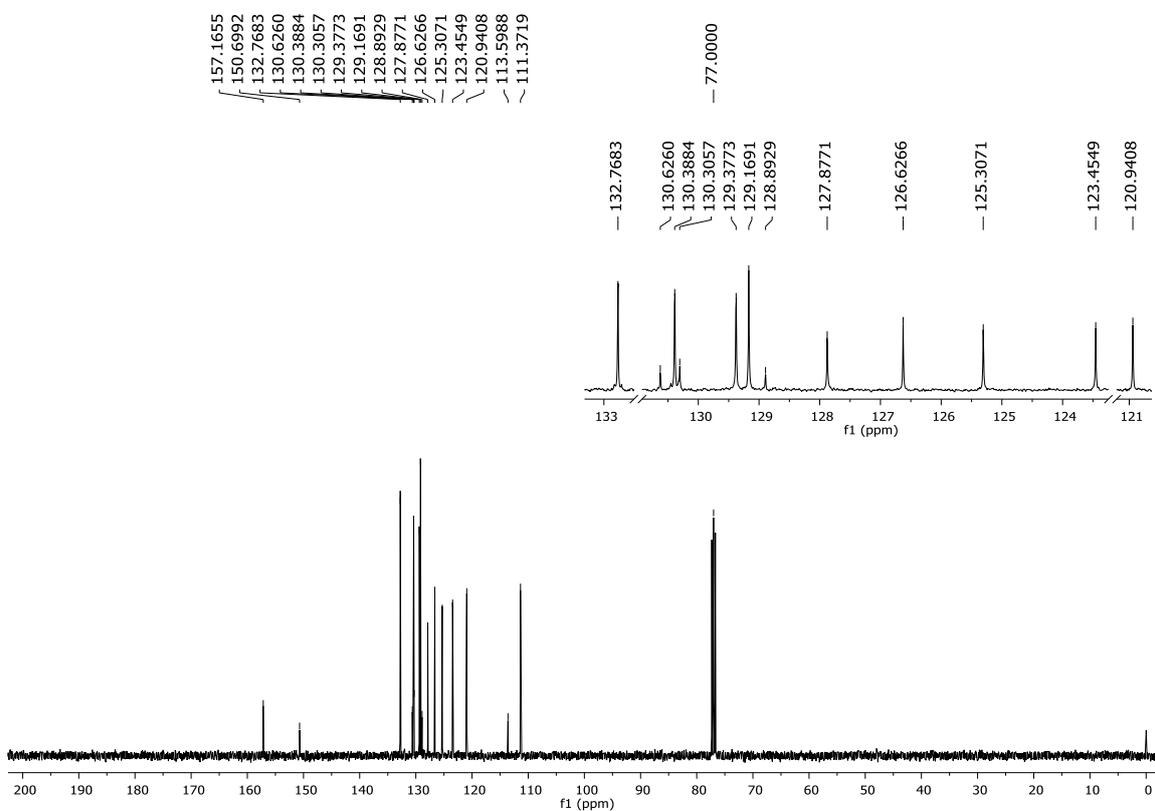


Figura 52: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 11a.

6 - Espectros Seleccionados

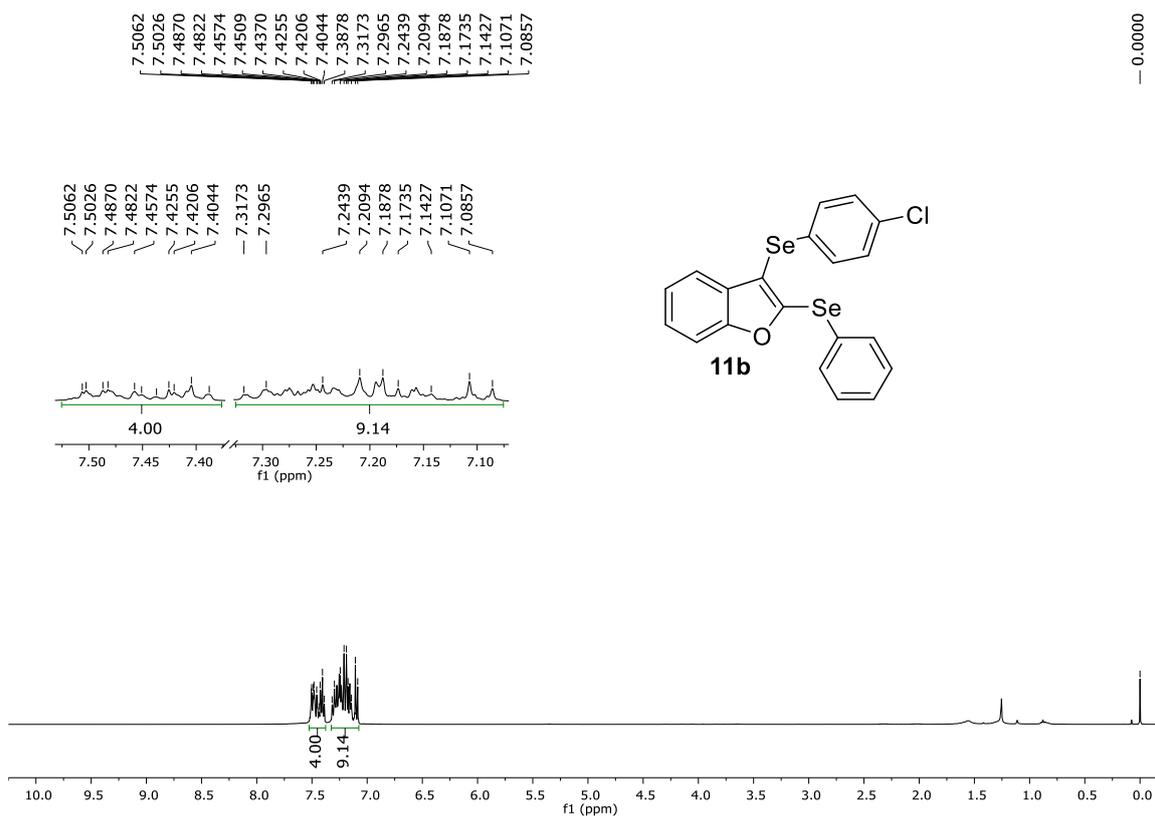


Figura 53: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **11b**.

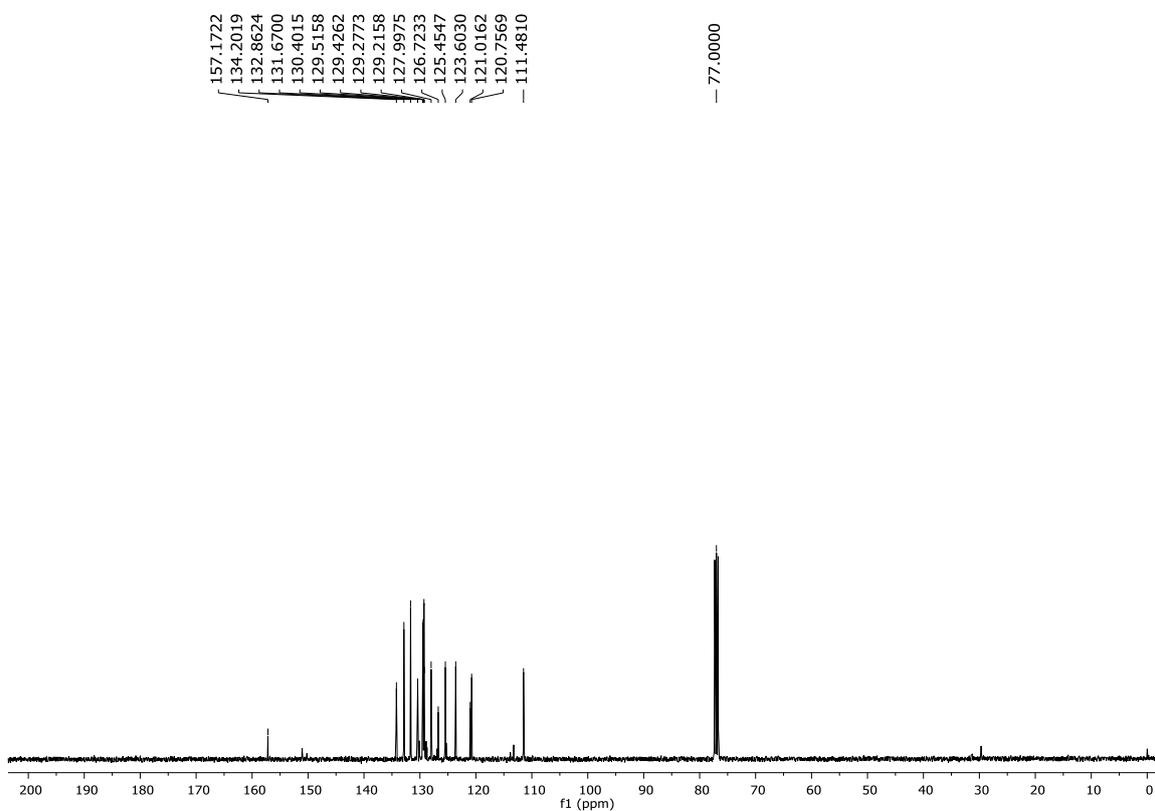


Figura 54: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **11b**.

6 - Espectros Seleccionados

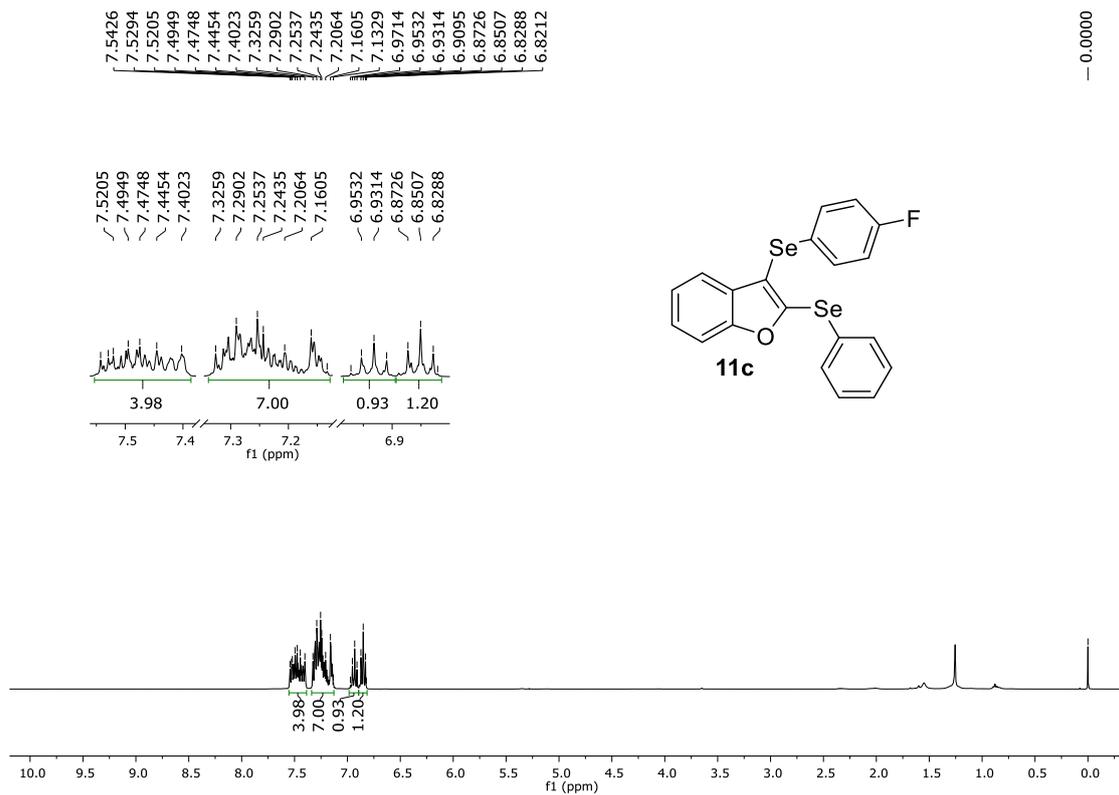


Figura 55: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **11c**.

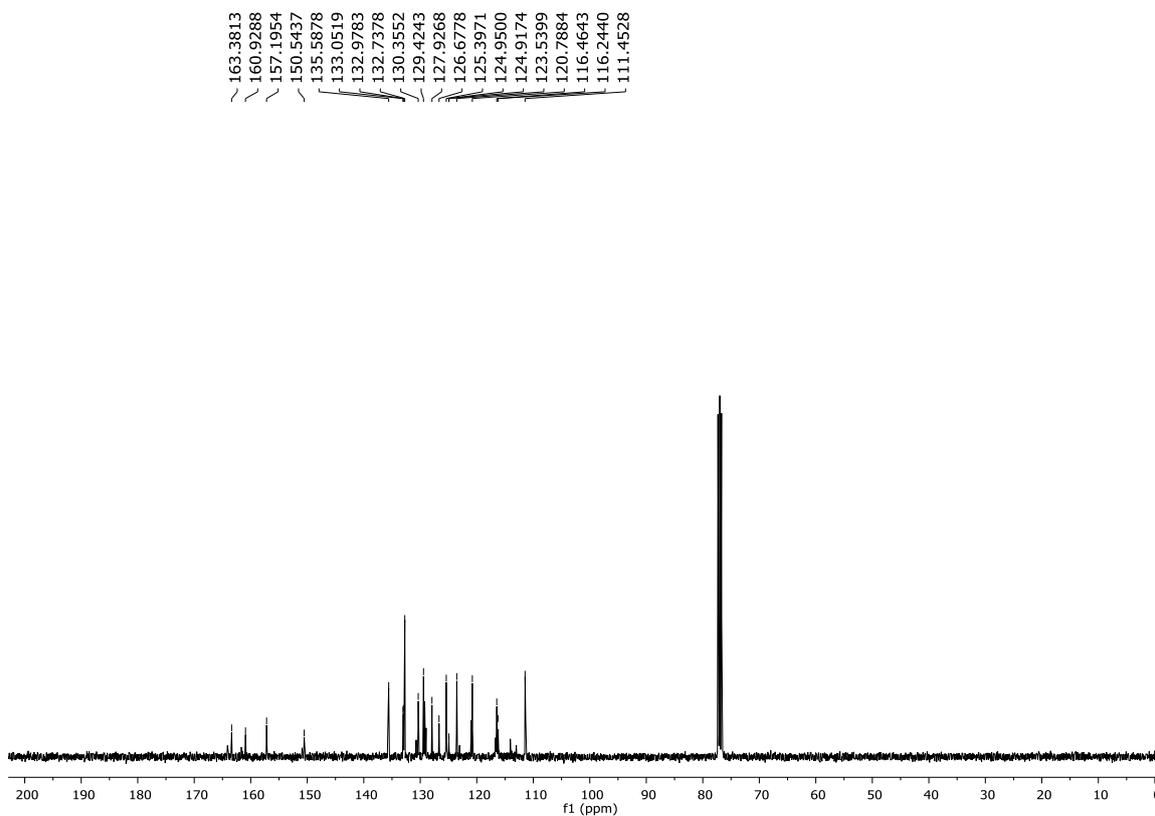


Figura 56: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **11c**.

6 - Espectros Seleccionados

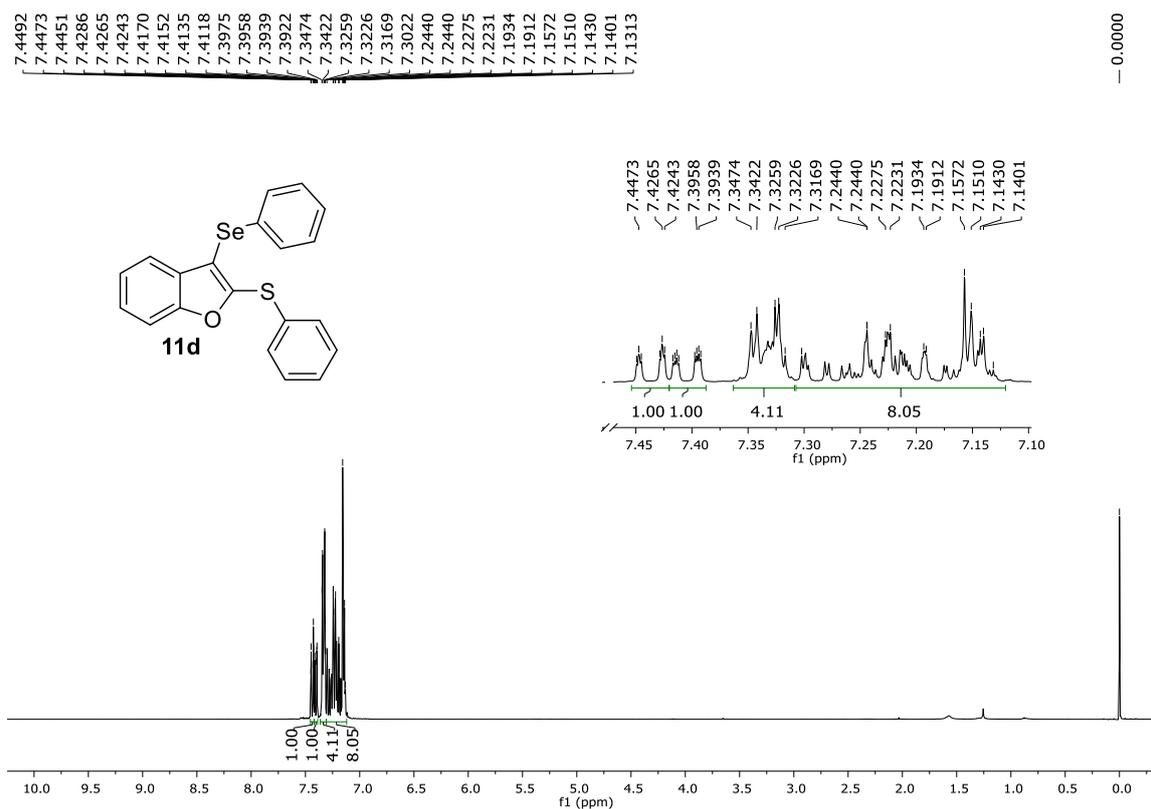


Figura 57: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 11d.

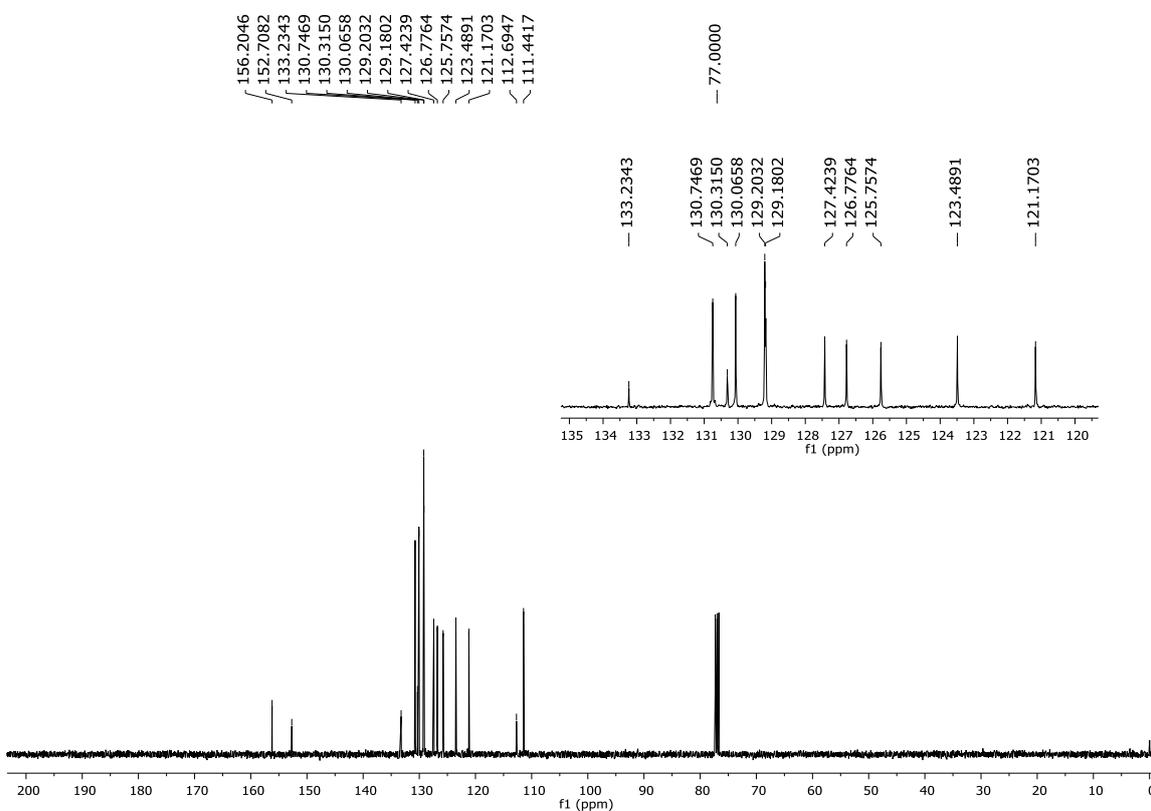


Figura 58: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 11d.