

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



Dissertação de Mestrado

Síntese de 2-organosselanilbenzo[*b*]calcogenofenos via ciclização
intramolecular de 1-bromo-1-selenoalquenos

GUILHERME EDUARDO STACH CORREA

Pelotas, 26 de fevereiro de 2018.

Guilherme Eduardo Stach Correa

Síntese de 2-organosselanilbenzo[*b*]calcogenofenos via ciclização
intramolecular de 1-bromo-1-selenoalquenos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para a obtenção do
título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Co-orientador: Dr. Juliano Alex Roehrs

Pelotas, 26 de fevereiro de 2018.

Guilherme Eduardo Stach Correa

Título: Síntese de 2-organosselanilbenzo[b]calcogenofenos via ciclização intramolecular de 1-bromo-1-selenoalquenos

Dissertação Aprovada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 26 de fevereiro de 2017.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gelson Perin - Orientador - UFPel

Prof. Dr. Márcio Santos da Silva - UFABC

Dr. José Sebastião dos Santos Neto - UFPel

“Não fez mais do que a tua obrigação”

- Mãe

*Dedicado à minha mãe Iria por todo o
amor, carinho e apoio, tudo o que tenho e
tudo o que vou conseguir é graças a você,
Te amo.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer especialmente à CAPES, FINEP, CNPq e à FAPERGS pelo auxílio financeiro durante esses anos tornando possível a realização desse trabalho, a Universidade Federal de Pelotas por disponibilizar toda a infraestrutura durante todo o período de realização das atividades de graduação e mestrado, a Djanira e a todo o corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Química da UFPel.

Agradecer à minha mãe, que sempre me apoiou e me incentivou para atingir meus objetivos, muitas vezes na base do “se não fizer vai apanhar”, outras tantas num simples conselho, mas principalmente no exemplo demonstrado no dia a dia, sendo minha mãe e meu pai, tendo que ser dura e amorosa, tendo que falar com delicadeza e “malvadeza” tudo ao mesmo tempo, muito obrigado por tudo mãe e se um dia eu conseguir ser para os meus filhos a metade do exemplo que tu foi pra mim eu vou ser o pai mais feliz do mundo.

As minhas queridas irmãs: Liziane que foi minha segunda mãe, sempre pronta pra me dar um puxão de orelha quando precisava, mas também a primeira a me apoiar nas minhas ideias mais loucas e que deixavam a mãe apavorada; Daniela minha irmã jovem, linda e que assim como eu tem sempre umas ideias boas e que rendem ótimas histórias e risadas toda a vez que nos encontramos; Michele, Michinha, minha irmã de sangue, de cara e de tudo igual, a filha favorita da mãe, que cresceu junto e que vivia brigando comigo quando a mãe não tava em casa. Muito obrigado por tudo, amo muito vocês todas.

As minhas amadas sobrinhas: Sobrinha Vitória que aprendeu a escrever emendado e já pode entrar para o clube do “emendadinho”, Sobrinha Ana Luiza e minha Sobrinha que está mais para irmã Andressinha que passou por todas as fases da vida comigo e que sempre foi uma ótima pessoa para conversar e que sempre pude confiar (embora sempre contava pra vó os meus planos de fugir de casa).

Agradeço especialmente meu cunhado Alexandre que por muitas vezes em minha vida assumiu um papel essencial de pai quando era preciso e até hoje é uma das pessoas que está sempre disposta a me ajudar e me dar qualquer conselho, seja ele qual for, muito obrigado por tudo tio Ale.

Ao professor Perin por toda paciência, ajuda e ensinamentos durante todos esses anos de laboratório, obrigado pelos puxões de orelha, por me colocar na linha quando precisava e que tenho certeza que foi necessário para que eu pudesse chegar até aqui. Aos professores Eder, Diego, Ricardo e em especial a professora Raquel por estar sempre disponível para me auxiliar quando necessário e que foi uma das melhores professoras que eu já tive, muito obrigado.

Ao Juliano Roehrs, por toda ajuda, ensinamentos, conversas, ligações, risadas e que sempre que tudo estava calmo chegava com alguma ideia nova do nada para testar. Muito obrigado.

Ao grupo Cuiudos® de Santa Rosa, esses sim estão comigo desde sempre, meus amigos e meus irmãos, muito obrigado por tudo gurizada, por todas as risadas, por todas as viagens, pelas festas, pelos conselhos, pescarias, futy, pôquer, churras e entre outros, muito obrigado por tudo Marco (Polaco), Eduardo (Alemão), Vítor (98, só faz bosta), André (me gusta), Thomas (vermeio), Gustavo (Gusão), Gustavo (Guti), Kauã, Cristian (Preto), Jundiá (Mandurico) e o Isma.

Aos outros amigos/irmãos que fiz durante a vida, Henrique (Piá) meu vizinho, com quem passei alguns dos melhores anos da minha vida, ao Jeferson (Jefe) que tava sempre junto nos momentos bons e também quando a gente era mandado pra fora da sala, ao Kalebe que infelizmente seguiu outro caminho e mudou de cidade, mas quando está presente sempre rende uma boa história, obrigado por tudo gurizada.

Ao amigo lá do céu, que nos deixou cedo, meu primeiro amigo no colégio Henrique Zimmer da Rosa (Gaitero), não tivemos a oportunidade de nos despedirmos e infelizmente não lembro da última vez que nos vimos, mas lembro de muitos momentos alegres, muitos trabalhos juntos e muitas risadas, muito obrigado por ter feito parte da minha vida.

Aos amigos da Padaria, esses que viraram meus melhores amigos em pelotas, com que vivi alguns dos melhores (e piores também) momentos em que passei nessa cidade maravilhosa. Obrigado pelos futys de sexta, pelas montagens, pelos churrascos, pelos esquentas, pelos tereres com futebol e janela fechada no domingo, seguido de um sanata, pelos kits, festas pela história do delivery que foi uma das melhores que já teve e por todas as lembranças boas que vou levar pra minha vida toda. Valeu Roberto Haas (vou por o sobrenome porque todo mundo se chama Roberto), Marcos (Esquerdinha) Tormen, Gabriel Alves (Gabigol), Mano Walter Breno, Caio (El pitador) César e Luam Menezes (CNH desde 2004).

Aos amigos do grupo LaSOL com quem convivi desde o início da graduação, muito obrigado por toda ajuda, ensinamentos, conversas fora, churrascos de grupo e muitas outras coisas. Obrigado ao pessoal lá de cima: Filipe Pé, Gabriel, Luís, Eduardo, Zé Neto, Thalita, Laura, Manuela, Roberta, Bruna, Renata, Camila, Nathalia, Ítalo e José Edimilson. Ao Eric que se tornou meu primeiro amigo na universidade e desde o primeiro dia de aula segue me incomodando, abraço cara e muito sucesso pra ti, obrigado por tudo.

Aos amigos que conheci no grupo e que seguiram seus respectivos caminhos: Elton, que me instruiu logo quando entrei no laboratório, ao Joséeé que é o cara mais xucro que eu já conheci e ao mesmo tempo o mais querido, o David que é barão do café e nem sei porque tava estudando, ao Eduardo pelos ensinamentos no lab e conversas no posto, ao Pedro por todas as conversas e risadas, ao Marcelo e ao Kelvin por toda a parceria no Cálculo III e nos jogos do Grêmio, ao Fernando Peringer que se tornou um grande amigo e parceiro para todas as horas, ao Samuel que sempre tinha uma piada boa ou um trocadilho bom pra animar as conversas, ao Nelsinho meu amigo de conversar sobre futebol e que finalmente descobriu que o Grêmio é maior que o São Paulo hahaha, a Rafa por toda a ajuda, conversas e parceria de sempre, muito obrigado por tudo pessoal.

Agora ao LaSOL 411, minha família durante anos, só tenho que agradecer por todos os momentos que eu vivi próximo a todos, muito obrigado por todas as conversas e discussões que sempre terminaram com alguma descoberta lógica e totalmente distorcida, pelas enquetes de sexta, pelas risadas de todos os dias e por tornar a minha vida muito mais divertida. Obrigado Angelita por todas as correções, pelos ensinamentos (compartilhar a cola), pelas bandeirinhas de São João e principalmente pelo mate de cada dia. Obrigado Ney pelas viradas de noite no lab, pela parceria de sempre, pelas conversas idiotas, por sempre querer fazer de tudo pra ajudar e por aquele café que só tu sabe passar, valeu por tudo cara. A Liane nunca vou esquecer, me obrigou a passar o aspirador nos cantinhos do lab por anos, muito obrigado pelos ensinamentos, pela ajuda nos trabalhos e tudo mais. Obrigado Helen(a) por todas as risada, pelos deboches, pelas histórias que tu inventava pros outros e que se tornavam muito engraçadas, pela parceria nas aulas e conversas no ônibus. Dani II que virou uma grande amiga, muito obrigado por todos os conselhos, pela ajuda nos estudos, pelas risadas e por sempre se preocupar comigo (por que ta com essa cara Guilérme?). Thiago, primeiro parceiro de lavar vidrinho por uma semana e depois parceiro de pesca, muito obrigado por tudo cara, pelos jogos do Grêmio, pelas risadas, pelas conversas (embora tu sempre teimava por alguma coisa comigo), pelas caronas e por me convidar pra pescar no açude do teu pai qualquer dia desses. Paola, agradeço por toda ajuda que me deu em diversas ocasiões (principalmente pra fazer os aldeídos) e pelas diversas conversas que começavam do nada em um dia que tu tava bem falante, obrigado. Ricardo (T2), não é muito de conversar, mas estava sempre disposto a ajudar quando precisássemos e sempre que podia estava presente nos churrascos ou nas conversas nas colunas, obrigado. Por fim a Dani III e bYanka, muito obrigado por tudo gurias, principalmente pelas risadas e pelas conversas produtivas, pelas gelatinas (Dani III) e por alegrar demais os nossos churrascos (Yanka). Nunca vou esquecer de vocês e levo cada um comigo no coração, muito obrigado por tudo e lembrem que nós somos os melhores.

A Renata, minha namorada, que foi sem dúvida uma das pessoas mais importantes nessa caminhada, que me ajudou desde o início, que correu comigo pra cima e pra baixo para que eu pudesse chegar onde estou e que sempre fez de tudo para me passar a sensação de que no final tudo iria dar certo. Muito obrigado por tudo Rê, por cuidar de mim, se preocupar e querer sempre o meu melhor, nada disso estaria acontecendo se você não estivesse ao meu lado, muito muito obrigado. Te amo ❤️.

RESUMO

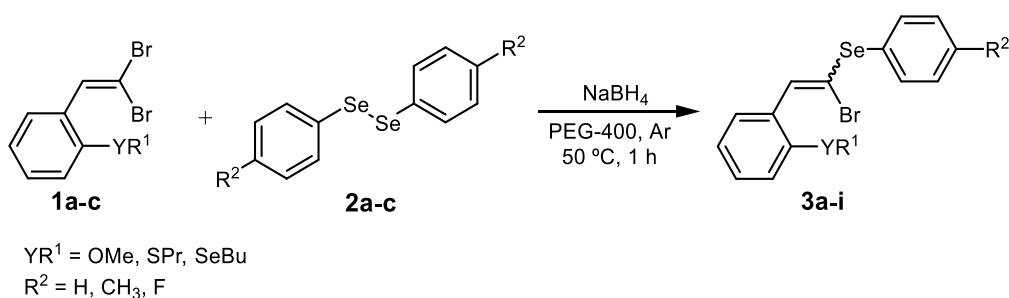
Título: Síntese de 2-organoisselanylbenzo[*b*]calcogenofenos via ciclização intramolecular de 1-bromo-1-selenoalquenos

Autor: Guilherme Eduardo Stach Correa

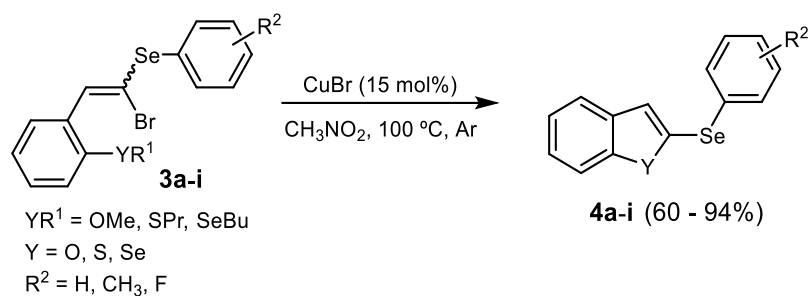
Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Co-orientador: Dr. Juliano Alex Roehrs

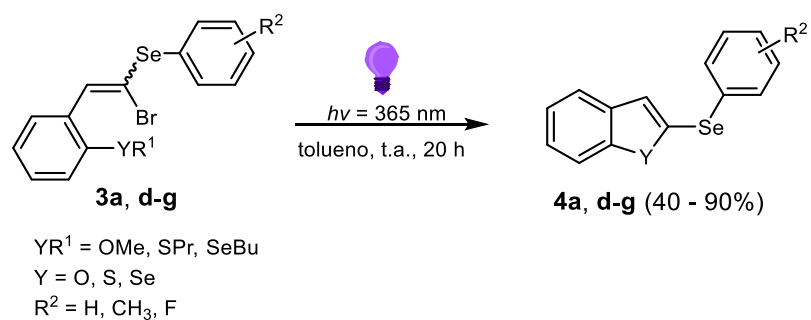
No presente trabalho, foi desenvolvida duas metodologias distintas para a síntese de diversos 2-organoisselanylbenzo[*b*]calcogenofenos **4a-i** a partir de selenetos vinílicos derivados de 1,1-dibromoalquenos **3a-i**. Para a obtenção dos materiais de partida **3a-i**, foram utilizados diferentes 1,1-dibromoalquenos **1a-c**, na presença de disselenetos de diorganoíla **2a-c** e sistema redutor NaBH₄/PEG 400, a partir do qual, após 1 hora de reação foram obtidos os produtos desejados em bons rendimentos (74-88%).



Após realizada a síntese dos materiais de partida, em um primeiro momento, foram sintetizados os compostos **4a-i** através da utilização de catálise de CuBr, na presença de CH₃NO₂ como solvente, atmosfera de argônio e temperatura de 100 °C. Essas reações ocorreram de maneira eficiente e a metodologia pôde ser aplicada frente a diferentes selenetos vinílicos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons substituídos no anel aromático e os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de 60-94%.



Posteriormente, quando esta metodologia já estava bem fundamentada foi desenvolvida uma segunda rota sintética para a obtenção dos mesmos 2-organoilselanilbenzo[*b*]calcogenofenos **4a,d-g** porém agora fazendo uso de fotocatalise mediada por luz ultravioleta na presença de tolueno como solvente reacional. Essa metodologia, por sua vez, pôde ser aplicada novamente a diversos selenetos vinílicos e os produtos foram obtidos com rendimentos satisfatórios na faixa de 40-90%.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
 Dissertação de Mestrado em Química
 Pelotas, 26 de fevereiro de 2017.

ABSTRACT

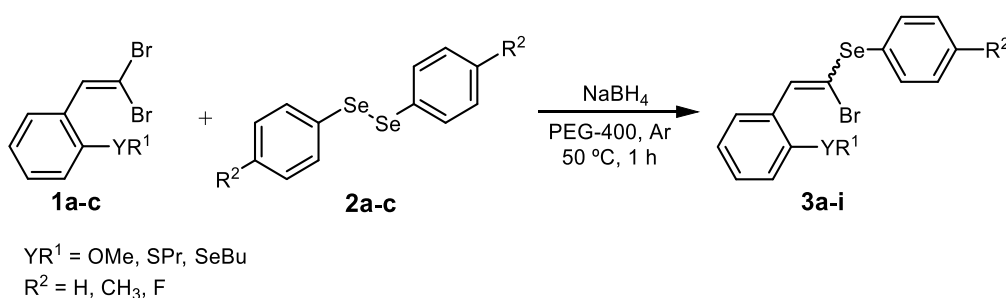
Title: Synthesis of 2-organylselanylbenzo[*b*]chalcogenophenes from intramolecular cyclization of 1-bromo-1-selenoalkenes

Author: Guilherme Eduardo Stach Correa

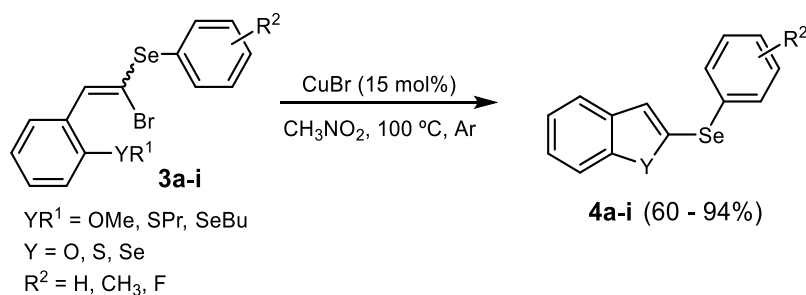
Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

Academic Co-advisor: Dr. Juliano Alex Roehrs

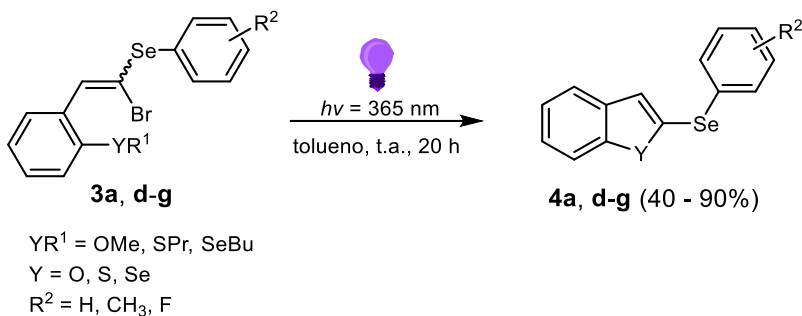
In the present work, two different methodologies were developed for a synthesis of several 2-organylselanylbenzo[*b*]chalcogenophenes **4a-i** from vinyl selenides derived of 1,1-dibromoalkenes **3a-i**. In order to obtain the starting materials **3a-1**, different 1,1-dibromoalkenes **1a-c** were used in the presence of diorganoyl diselenide **2a-c** and NaBH₄/PEG 400 reductant system, where after 1 hour the desired products were obtained in good yields (74-88%)



After the starting materials were obtained, the products **4a-i** were obtained by catalysis using CuBr in the presence of CH₃NO₂ as solvent, argon atmosphere and temperature of 100 °C. Those reactions occurred efficiently and the methodology could be applied to different vinyl selenides containing electron-donating and electron-withdrawing groups substituted in the aromatic ring, where the products were obtained in yields ranged from 60 - 94%



Later, when this methodology was already well-founded, a second synthetic route was developed to obtain the same 2-organylselanylbenzo[*b*]chalcogenophenes **4a, d-g** but now using photocatalysis mediated by ultraviolet light in the presence of toluene as a reaction solvent. This methodology was again applied to various vinyl selenides and the desired products were obtained in satisfactory yields in the range of 40 - 90%.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Dissertação de Mestrado em Química
Pelotas, 26 de fevereiro de 2017.

SUMÁRIO

1. Introdução e Objetivos.....	1
2. Revisão da Literatura	4
2.1. Compostos heterocíclicos.	5
2.1.1. Benzo[<i>b</i>]furanos.....	6
2.1.1.1. Síntese de benzo[<i>b</i>]furanos.	6
2.1.2. Benzo[<i>b</i>]tiofenos.	11
2.1.2.1. Síntese de benzo[<i>b</i>]tiofenos.	11
2.1.3. Benzo[<i>b</i>]selenofenos.	16
2.1.3.1. Síntese de benzo[<i>b</i>]selenofenos.....	17
2.2. Utilização de cobre em síntese orgânica.	21
2.2.1. Síntese de compostos heterocíclicos utilizando catálise de cobre... 22	
2.3. Utilização de 1,1-dibromoalquenos em síntese orgânica.....	24
2.3.1. Síntese de benzo[<i>b</i>]calcogenofenos utilizando 1,1-dibromoalquenos.	25
2.4. Reações radiculares	29
2.4.1. Reações radiculares aplicadas na síntese de benzo[<i>b</i>]calcogenofenos	30
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	34
3.1. Síntese dos materiais de partida 3a-i	35
3.2. Otimização das condições reacionais para a síntese de 2-fenilselanilbenzo[<i>b</i>]selenofeno utilizando cobre.	37
3.3. Otimização das condições reacionais para a síntese de 2-fenilselanilbenzo[<i>b</i>]tiofeno utilizando luz ultravioleta.	40
3.4. Apresentação e discussão dos espectrais.	43
3.5. Estudo da versatilidade do método.	45

3.6. Proposta mecanística.....	48
4. Considerações Finais	51
5. Parte Experimental.....	53
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	54
5.1.2. Cromatografia gasosa (CG).....	54
5.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução.	54
5.1.4. Espectrometria de massas de baixa resolução.....	54
5.1.5. Ponto de fusão.....	55
5.1.6. Solventes e reagentes.	55
5.2. Procedimentos experimentais.	55
5.2.1. Procedimento geral para preparação dos dicalcogenetos de diorganoila 2a-c	55
5.2.2. Procedimento geral para a preparação de 2-butilselanilbenzaldeído.	56
5.2.3. Procedimento geral para a preparação de 2-propilsulfanilbenzaldeído.	56
5.2.4. Procedimento geral para a preparação do 1-(2,2-dibromovinil)-2-organoilcalcogenilbenzeno 1a-c	57
5.2.5. Procedimento geral para a preparação dos 1-bromo-1-organoilselenoalquenos 3a-i	57
5.2.6. Procedimento geral para a preparação dos 2-organoilsalanilbenzo[<i>b</i>]calcogenofenos mediadas por cobre 4a-i	60
5.2.7. Procedimento geral para a preparação dos 2-organoilsalanilbenzo[<i>b</i>]calcogenofenos mediadas por luz ultravioleta 4a,d-g	61
6. Referências Bibliográficas	65
7. Espectros Seleccionados.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Síntese dos materiais de partida 3a-i . ^a	36
Tabela 2: Otimização das condições reacionais do produto 4g utilizando sais de cobre. ^a	40
Tabela 3: Otimização das condições reacionais do produto 4d utilizando luz ultravioleta. ^a	43
Tabela 4: Estudo da versatilidade do método na síntese de 4a-i utilizando sais de cobre. ^a	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de calcogenofenos e seus derivados.	5
Figura 2: Exemplo de benzo[b]furanos com atividade biológica.....	6
Figura 3: Exemplos de benzotiofenos.	11
Figura 4: Exemplos de benzoselenofenos.	17
Figura 6: Cooler para manter temperatura ambiente.	42
Figura 7: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 4h	44
Figura 8: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 4h	45
Figura 9: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3a	74
Figura 10: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3a	74
Figura 11: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3b	75
Figura 12: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3b	75
Figura 13: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3c	76
Figura 14: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3c	76
Figura 15: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3e	77
Figura 16: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3e	77
Figura 17: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3h	78
Figura 18: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3h	78
Figura 19: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 3i	79
Figura 20: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3i	79
Figura 21: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 4a	80
Figura 22: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 4a	80
Figura 23: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 4b	81

Figura 24: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 4b	81
Figura 25: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 4c	82
Figura 26: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 4c	82
Figura 27: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 4d	83
Figura 28: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 4d	83
Figura 29: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 4e	84
Figura 30: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 4e	84
Figura 31: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 4f	85
Figura 32: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 4f	85
Figura 33: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 4h	86
Figura 34: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 4h	86
Figura 35: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 4i	87
Figura 36: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 4i	87

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DCM – Dicloro metano
DIPEA - *N,N*-diisopropiletilamina
DMAP - 4-dimetilaminopiridina
DMEDA – *N,N'*-dimetiletilenodiamina
DMF – *N,N*-dimetilformamida
DMSO - Dimetilsulfóxido
TBAF – Fluoreto de tetrabutilamônio
THF - Tetraidrofurano
TMDA - *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina
TBAB – Brometo de tetrabutilamônio
PEG-400 – Polietilenoglicol 400

Introdução e Objetivos

1. Introdução e Objetivos

Compostos heterocíclicos são amplamente utilizados como produtos farmacêuticos, agroquímicos, materiais de partida para reações de obtenção de compostos com estruturas mais complexas e intermediários orgânicos sintéticos.¹ A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, considerando principalmente o fato de estarem presentes na estrutura de diversos fármacos mundialmente consumidos, os quais apresentam uma diversidade de atividades farmacológicas, tais como: antiviral, antitumoral, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, antiprotozoária, inibidora da β -lactamase e antimicrobiana.²

Mesmo que seja na natureza onde essas substâncias estão presentes em maior quantidade, de maneira geral, a importância dos compostos heterocíclicos de origem sintética cresceu consideravelmente nas últimas décadas. Essa classe vêm sendo alvo de interesse de diversos setores importantes para a economia mundial, como a indústria farmacêutica e agroquímica.³

Nesse contexto, estudos para a síntese, obtenção e caracterização desses compostos vêm atraindo a atenção de diversos grupos de pesquisa ao redor do mundo nos últimos anos.⁴ Nessa linha, dentre as diversas metodologias sintéticas descritas, a estratégia mais aplicada para a obtenção dessas estruturas, de maneira geral, é a utilização de metais de transição⁵

¹ (a) Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, 1988; (b) Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, 1996.

² Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, 2000.

³ Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125.

⁴ (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. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2942.

⁵ (a) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2014**, *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.; Goggiani, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 641.

1. Introdução e Objetivos

como catalisadores de paládio, que é o mais utilizado, seguido de catalisadores de ouro, prata e platina.⁶

Em contrapartida, principalmente do ponto de vista econômico, novas metodologias envolvendo metais de transição de menor custo foram desenvolvidas. Nas quais se destacam os sais de ferro^{5b} e cobre^{5a} como catalisadores de fácil manipulação, altas estabilidade e de baixa toxicidade.

Com base nesses tais fatores, as reações de ciclização catalisadas por cobre tornam-se versáteis ferramentas para a obtenção de diversos heterocíclis como por exemplo: indóis,⁷ benzo[*b*]furanos,⁷ benzo[*b*]tiofenos,⁸ benzo[*b*]selenofenos,⁹ oxazóis,¹⁰ furanos¹¹ e tiofenos¹². Dentre as diversas classes de compostos que podem ser preparadas dessa maneira, heterocíclis contendo átomos de enxofre, selênio e telúrio são atrativas considerando que a incorporação desses calcogênios a molécula orgânica pode conferir a ela possíveis atividades biológicas, tornando esses compostos excelentes candidatos para a realização de testes bioquímicos e farmacológicos.

Além do mais, compostos orgânicos contendo enxofre e selênio tem atraindo considerável atenção em síntese orgânica, devido principalmente ao diversificado número de reações que esses compostos podem ser aplicados,¹³ como por exemplo, na formação de novas ligações carbono-carbono¹⁴ e

⁶ (a) Zeni, G.; Larock, R. C.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285; (b) Zeni, G.; Larock, R. C.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644.

⁷ Nagamochi, M.; Fang, Y. Q.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2955.

⁸ Newman, S. G.; Aureggi, V.; Bryan, C. S.; Lautens, M. *Chem. Commun.* **2009**, 5236.

⁹ Bilheri, F. N.; Pistoia, R. P.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *11*, 4208.

¹⁰ Cheung, C. W.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7526.

¹¹ Irudayanathan, F. M.; Raja, G. C. E.; Lee, S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4418.

¹² Jiang, G.; Zhu, C.; Li, J.; Wu, W.; Jiang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1208.

¹³ (a) *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry* 208: Wirth, T., Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000; (b) Krief, A. Em *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, Chapter 13; (c) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986; (d) Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *22*, 1979; (e) Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2570; (f) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154; (g) Sevrin, M.; Vanende, D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *30*, 2643; (h) Sevrin, M.; Dumont, W.; Havesi, L. D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *30*, 2647; (i) Seebach, D.; Peleties, N. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 511; (j) Seebach, D.; Beck, A. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 806; (k) Reich, H. J.; Shah, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3250.

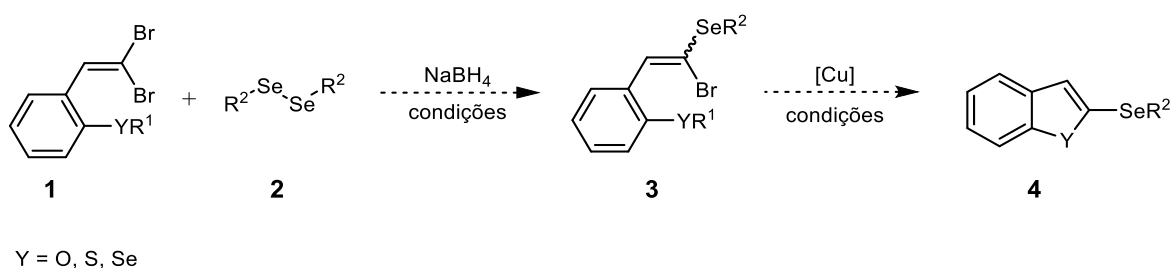
¹⁴ (a) Stein, A. L.; Builheri, F. N.; Zeni, Z. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15522; (b) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662.

1. Introdução e Objetivos

também às diversas propriedades biológicas ou farmacológicas que esses compostos apresentam.¹⁵

Atualmente a busca por otimização de processos e a utilização de meios reacionais alternativos tem sido amplamente explorada nas mais diversas áreas de estudo,¹⁶ nesse contexto os 1,1-dibromoalquenos vêm se mostrando importantes e versáteis intermediários sintéticos para a obtenção de diferentes tipos de moléculas.¹⁷ Nesse sentido, nosso grupo de pesquisa, visando o desenvolvimento de metodologias não convencionais para a síntese de compostos organocalcogênicos,¹⁸ vem descrevendo a aplicação de 1,1-dibromoalquenos e seus derivados para a obtenção de diversos compostos.^{19,20}

Assim, considerando a importância dos heterociclos contendo calcogênios e a alta versatilidade sintética dos 1,1-dibromoalquenos e seus derivados, no presente trabalho planejou-se a aplicação dos derivados dos 1,1-dibromoalquenos funcionalizados com um grupo organocalcogênio na posição 2 do anel benzênico **3a-i**, para a síntese de diversos benzo[*b*]calcogenofenos funcionalizados **4a-i** utilizando sais de cobre como catalisador (Esquema 1).



Esquema 1

¹⁵ (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, 36, 9; (b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125; (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

¹⁶ Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *ChemistrySelect* **2016**, 2, 205.

¹⁷ Chelucci, G. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1344.

¹⁸ (a) Soares, L. K.; Silva, R. B.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Perin, G. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 209; (b) Luz, E. Q.; Lopes, E. F.; Ricordi, V. G.; Santi, C.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Alves, D. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 4289.

¹⁹ Webber, R.; Peglow, T. J.; Nobre, P. C.; Barcellos, A. M.; Roehrs, J. A.; Schumacher, R. F.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4128.

²⁰ Perin, G.; Barcellos, A. M.; Peglow, T. J.; Nobre, P. C.; Cargnelutti, R.; Lenardão, E. J.; Marini, F.; Santi, C. *RSC Adv.* **2016**, 6, 103657.

1. Introdução e Objetivos

2. Revisão da Literatura

2. Revisão da Literatura

2.1. Compostos heterocíclicos

Os compostos heterocíclicos são conhecidos por apresentarem em sua estrutura um ou mais ciclos condensados e que contenham um ou mais átomos diferentes do átomo de carbono, sendo que, geralmente os heteroátomos são o nitrogênio, o oxigênio e o enxofre.²¹ Esses compostos constituem a maior classe de substâncias presentes na natureza e estão presentes em fármacos mundialmente conhecidos como o AZT e a Penicilina[®],³ além de serem amplamente utilizados na indústria agroquímica.²²

Os sistemas heterocíclicos podem ser divididos em quatro grupos: heterocicloalcanos, heterocicloalquenos, heterocicloanulenos e heteroaromáticos. Para ser um composto heteroaromático o mesmo deve apresentar aromaticidade seguindo a regra de Hückel, em que deve possuir $(4n + 2)$ elétrons π deslocalizados ao longo do anel heterocíclico.

Os heterocíclon aromáticos de cinco membros contendo em sua estrutura um átomo de calcogênio pertencem a classe dos calcogenofenos. Neste sentido, o furano é a estrutura mais conhecida dessa classe, seguido do tiofeno, selenofeno, telurofeno e seus respectivos benzo derivados (Figura 1).

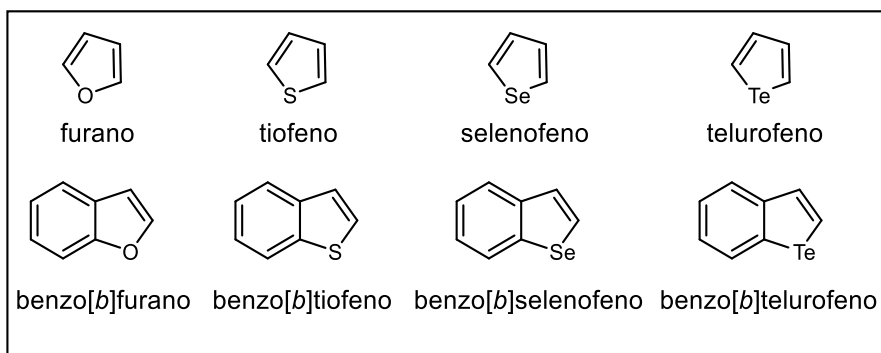


Figura 1: Exemplos de calcogenofenos e seus derivados.

²¹ Eicher, T.; Hauptmann, S. *Em The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH, 2003.

²² Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.

2.1.1. Benzo[b]furanos

Os benzo[b]furanos são compostos heterocíclicos aromáticos que apresentam em sua estrutura um anel benzênico fundido ao anel furano. Esses compostos podem ser facilmente encontrados na natureza, como por exemplo, nas sementes de salsa e figueira bem como podem ser extraídos da planta *Piper regnellii*, estes compostos benzo[b]furanos apresentam ótimos resultados contra o agente *Trypanosoma cruzi*²³(Figura 2).

Devido a sua alta aplicabilidade e por ser considerado um ótimo intermediário sintético,²⁴ diversas metodologias vêm sendo relatadas anualmente na literatura demonstrando diferentes rotas sintéticas empregadas para sua obtenção. Nesta seção, será feita uma breve revisão da literatura, relatando as principais metodologias para a obtenção desses compostos.

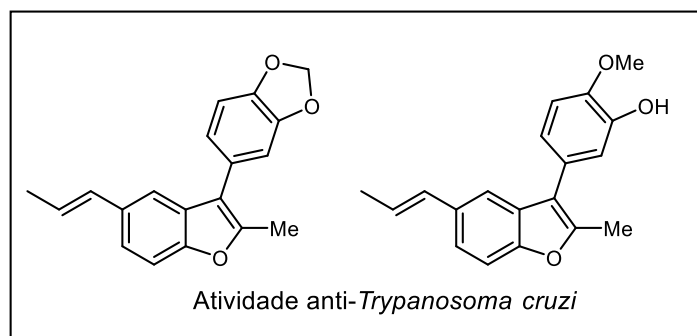


Figura 2: Exemplo de benzo[b]furanos com atividade biológica.

2.1.1.1. Síntese de benzo[b]furanos

Em 2010, Shang e col.²⁵ descreveram a síntese de benzo[b]furanos **7** através da reação entre salicilaldeídos **5** e cetonas halogenadas **6** na presença de água como solvente, carbonato de sódio (Na₂CO₃) como base e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como organocatalisador. Nesse trabalho os autores relataram que foi possível obter-se os produtos desejados com rendimentos entre 60-88% após 5 horas de reação, a uma temperatura de 80 °C e utilizando apenas 10 mol% de DMAP como catalisador. Cabe ressaltar

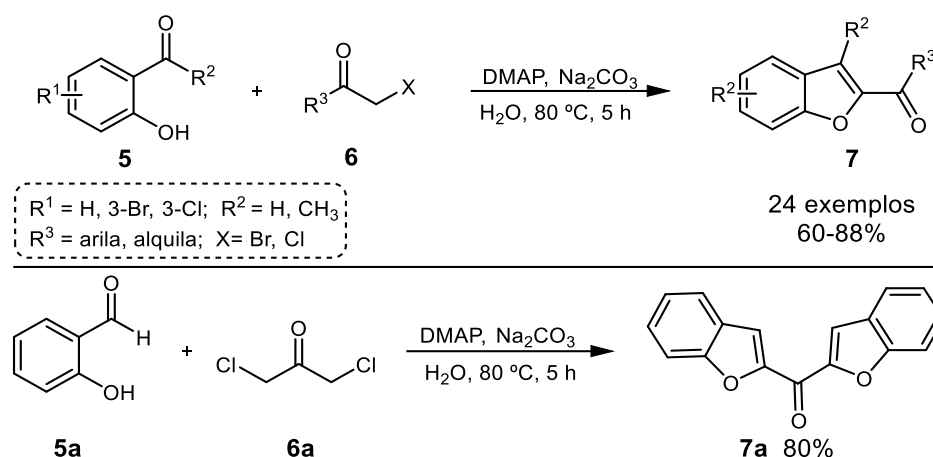
²³ Luize, P. C.; Nakamura, T. U.; Filho, B. P. D.; Cortez, D. A. G.; Nakamura, T. U. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, 29, 2126.

²⁴ (a) Hayate, S.; Otsuka, S.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 15315; (b) Atsushi U.; Masanori, T.; Wylie, W. N. O.; Masayoshi, N.; Takao, I.; Zhaomin, H. *Chem. Asian. J.* **2015**, 10, 1010; (c) Tsuchiya, S.; Saito, H.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5557; (d) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synthesis* **2009**, 23, 4001.

²⁵ Shang, Y.; Wang, C.; He, X.; Ju, K.; Zhang, M.; Yu, S.; Wu, Jiaping. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9629.

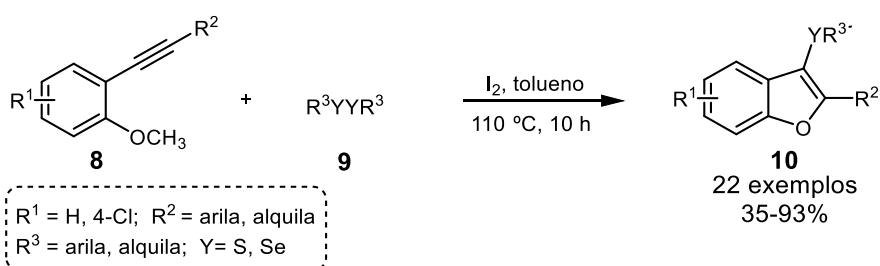
2. Revisão da Literatura

ainda que quando utilizado a 1,3-dicloro acetona **6a**, foi obtido em 80% de rendimento o composto **7a**, que contém em sua estrutura dois anéis de benzofuranos (Esquema 2).



Esquema 2.

No ano seguinte, baseado nos estudos previamente descritos por Yue²⁶ em 2005 e Manarin²⁷ em 2009, Xu e col.²⁸ descreveram a síntese de 3-calcogenilbenzo[*b*]furanos **10** através de ciclização eletrofílica livre de metais. Para esse estudo foram utilizados 2-alquinilanisóis **8**, na presença de dicalcogenetos de diorganoíla **9**, iodo molecular (I_2) e tolueno como solvente (Esquema 3).



Esquema 3

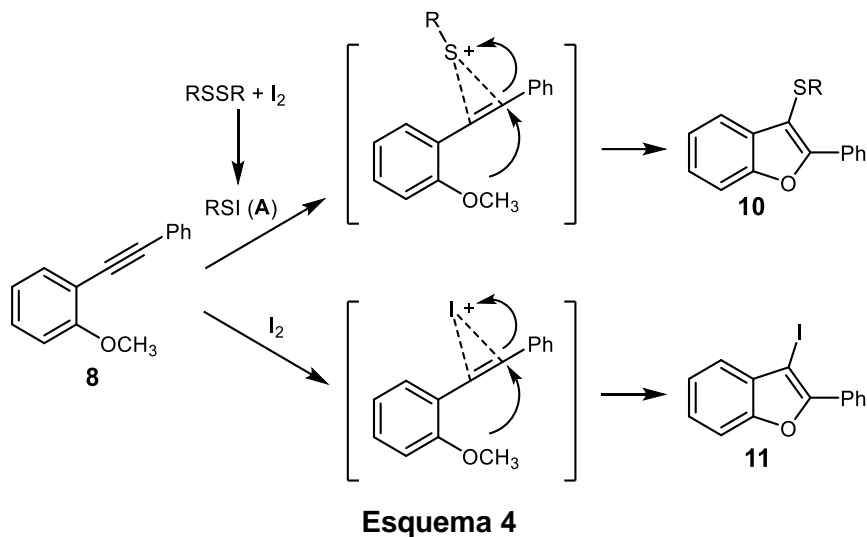
A reação foi mantida por 10 horas a 110 °C levando a formação de 22 produtos com rendimentos de 35-93%, porém os autores relataram a formação de um co-produto e relacionaram esse fato a competição entre a ciclização eletrofílica envolvendo a espécie formada *in situ* **A** e o I_2 utilizado como

²⁶ Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10292.

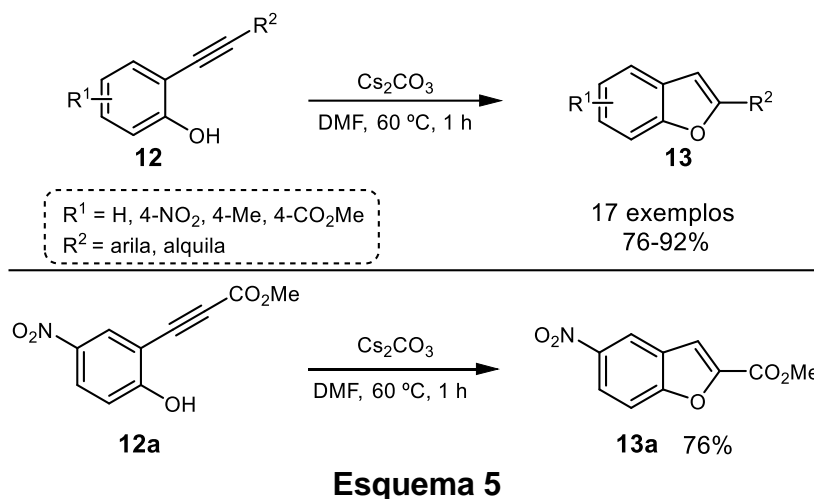
²⁷ Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandao, R. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2153.

²⁸ Xu, M.; Zhang, X.; Zhong, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6800.

reagente inicial (Esquema 4). Embora a reação possa apresentar essa competição entre produtos, os autores descrevem que desenvolveram uma metodologia conveniente e livre de metais para a síntese de 3-calcogenil benzo[*b*]furanos **10**.



Em 2012, Damera e col.²⁹ relataram um método rápido e eficiente para a síntese de benzo[*b*]furanos substituídos **13**, utilizando reagentes de baixo custo e que não são sensíveis ao oxigênio. Nesse trabalho os autores utilizaram 2-alquinilfenóis **12**, carbonato de cério (Cs_2CO_3) como base e *N,N*-dimetilformamida (DMF) como solvente reacional, assim, obtiveram os produtos desejado com 76-92% de rendimento (Esquema 5).

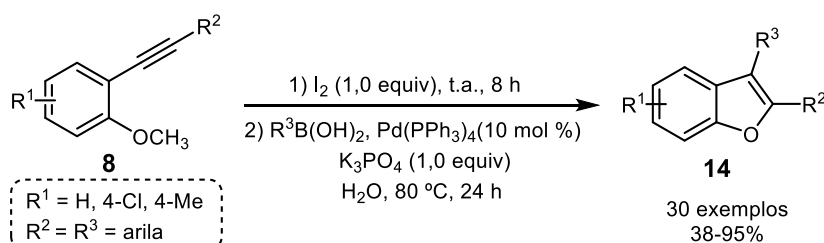


²⁹ Damera, K.; Ke, B.; Wang, K.; Dai, C.; Wang, L.; Wang, B. *RSC Adv.* **2012**, 2, 9403.

2. Revisão da Literatura

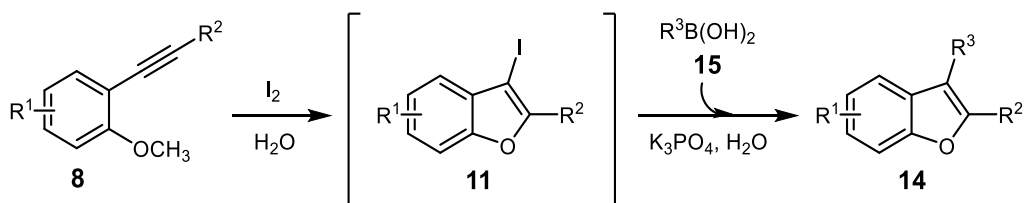
Os autores também destacam que sua metodologia se torna ainda mais interessante pelo fato de poder ser aplicada na síntese de 5-nitrobenzo[*b*]furanos **13a**, no qual descrevem que outras metodologias reportadas na literatura levam a rendimentos menores, mistura de isômeros³⁰ ou se utilizam de metais como paládio e cobre³¹ para realizar somente a síntese desse composto.

Com o objetivo de desenvolver metodologias acessíveis para a síntese de benzo[*b*]furanos dissustituídos, sem a utilização de solventes voláteis e que envolvam o menor número de etapas reacionais possíveis, Han e col.³² em 2014, relataram a síntese *one pot* de 2,3-diarilbenzo[*b*]furanos **14** através da ciclização eletrofílica de 2-alquinilanisóis **8** seguido de acoplamento de Suzuki, utilizando água como solvente (Esquema 6).



Esquema 6

Os autores relatam que a reação ocorreu em dois passos, primeiramente o 2-alquinilanisol **8**, iodo e água foram adicionados ao tubo reacional e mantido a temperatura ambiente por 8 horas. Após esse tempo o composto **8** foi totalmente convertido no intermediário 3-iodo-2-fenilbenzo[*b*]furano **11** e então em um segundo momento foi adicionado o ácido borônico **15**, Pd(PPh₃)₄, K₃PO₄ e água, após 24 horas foram obtidos 30 produtos com rendimentos que variaram de 38 a 95% (Esquema 7).



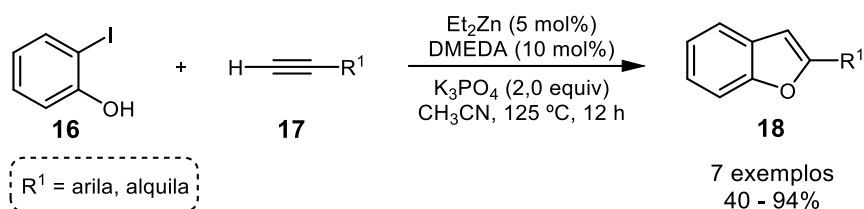
³⁰ Powers, L. J.; Mertes, M. P. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 1102.

³¹ Dai, W. M.; Lai, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9377.

³² Han, J.; Chen, S.; Zhong, Ping.; Zhang, X. *Synthetic Commun.* **2014**, *44*, 3148.

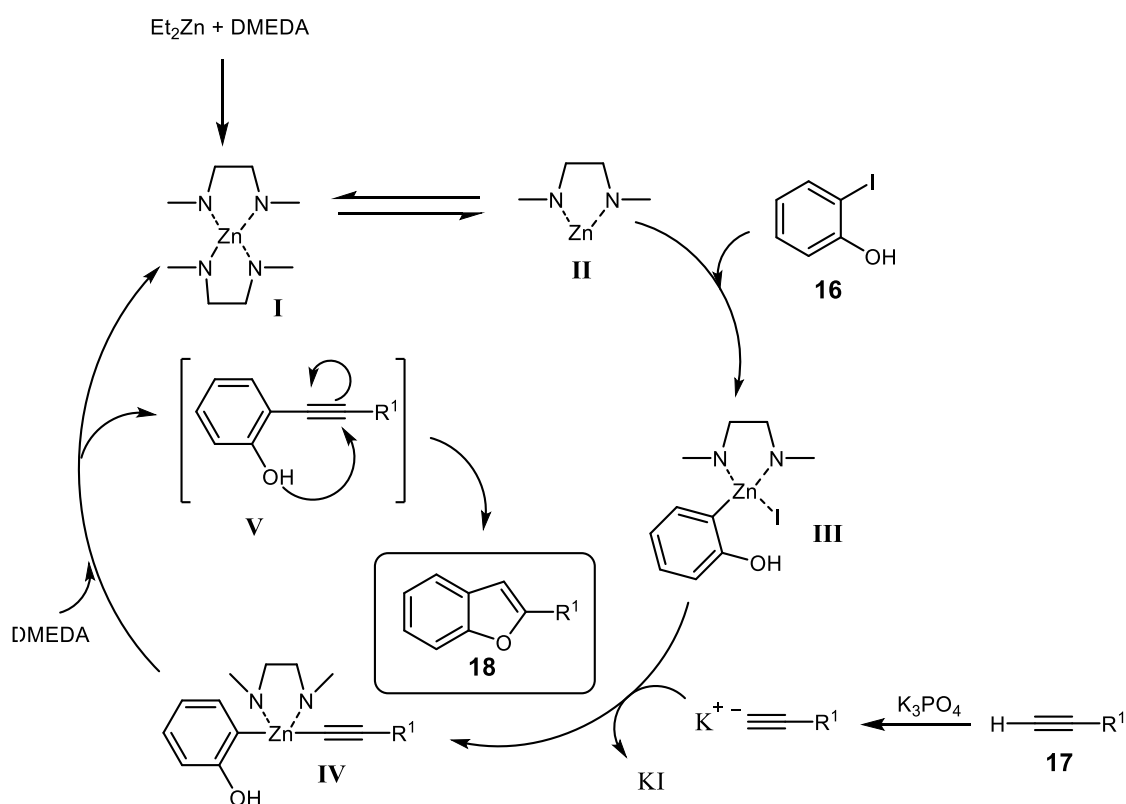
Esquema 7

Uma alternativa as metodologias tradicionais para a síntese de benzo[*b*]furanos obtidos através de reações de Sonogashira, foi proposta por Thankachan e col.,³³ através da utilização de zinco como catalisador em substituição a outros metais como paládio e cobre (Esquema 8).



Esquema 8

Nesse trabalho os autores utilizam a 1,2-dimetiletenodiamina (DMEDA) como quelante para formar o complexo metálico de zinco **I** que será o responsável por realizar o acoplamento de Sonogashira entre o 2-iodofenol **16** e o alquino terminal **17**, que é o principal intermediário para a obtenção dos benzo[*b*]furanos desejados **18** (Esquema 9).



³³ Thankachan, A. P.; Sindhu, K. S.; Ujwaldev, S. M.; Anilkumar, G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 536.

Esquema 9

Através dessa metodologia, os autores destacam ser a primeira e mais eficiente utilizando complexos de Zn-DMEDA, ainda foram obtidos 13 produtos entre benzo[*b*]furanos e indóis com rendimentos que variam de 40 a 94%.

2.1.2. Benzo[*b*]tiofenos

Os benzo[*b*]tiofenos são compostos heterocíclis aromáticos que contém fundido ao anel benzênico um anel tiofeno. Essas estruturas ocorrem normalmente na natureza e podem ser encontrados como principais constituintes do alcatrão de lignite e sua principal aplicação ocorre industrialmente e na pesquisa acadêmica, onde são utilizados na síntese de moléculas mais complexas. Devido ao fato dessas estruturas estarem presentes em fármacos importantes como o raloxifeno e zileuton, diversas metodologias vêm sendo descritas na literatura para a obtenção desses heterocíclis aromáticos (Figura 3).

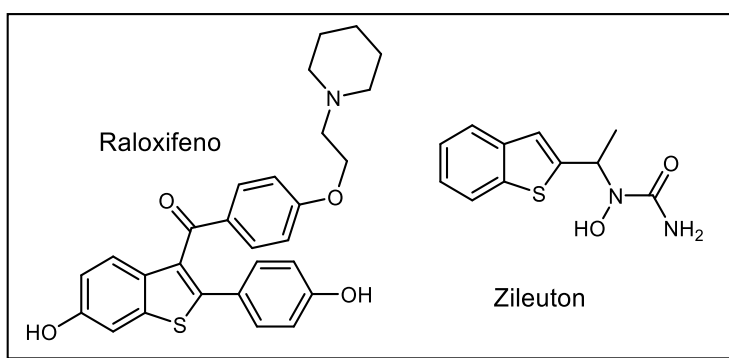


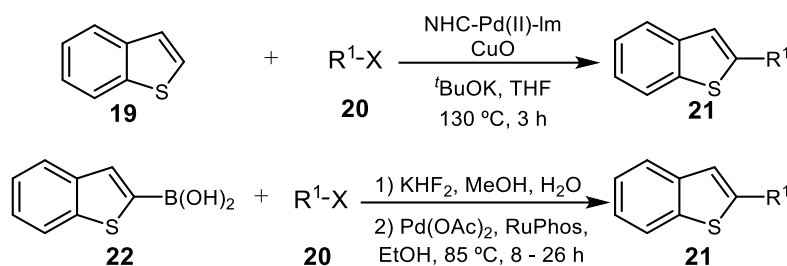
Figura 3: Exemplos de benzotiofenos.

2.1.2.1. Síntese de benzo[*b*]tiofenos

Dentre os diversos relatos para a obtenção de benzo[*b*]tiofenos substituídos, as metodologias mais comuns encontradas na literatura descrevem a reação de funcionalização através do acoplamento entre compostos que já contenham o núcleo heterocíclico³⁴ bem como seu derivado substituído com o grupo B(OH)₂³⁵ e haletos de alquila ou arila (Esquema 10).

³⁴ Yin, S.; Zhou, Q.; He, Q.; Li, S.; Qian, P.; Shao, L. *Tetrahedron* **2017**, 73, 427.

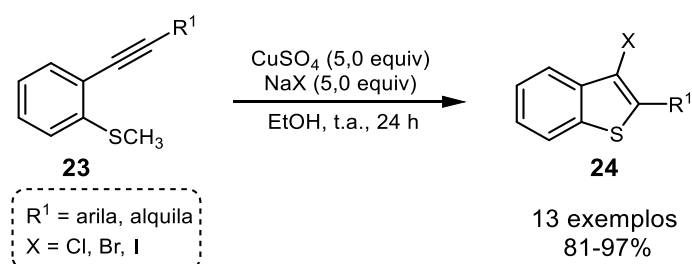
³⁵ Molander, G. A.; Canturk, B.; Kennedy, L. E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 973.



Esquema 10

Nesses trabalhos os autores relatam que as novas ligações carbono-carbono puderam ser obtidas através da utilização de metais como paládio e cobre. Contudo, todas essas metodologias partiam do anel benzo[*b*]tiofeno já existente, tornando interessante os relatos envolvendo metodologias que descrevem a síntese do heterocíclo desejado.

A partir disso, em 2013, Kim e col.³⁶ descreveram a obtenção de benzo[*b*]tiofenos dissustituídos **24** através da ciclização eletrofílica de 2-alquiniltioanisóis **23**, sais inorgânicos (NaCl, NaBr e NaI), sulfato de cobre e etanol como solvente (Esquema 11).



Esquema 11

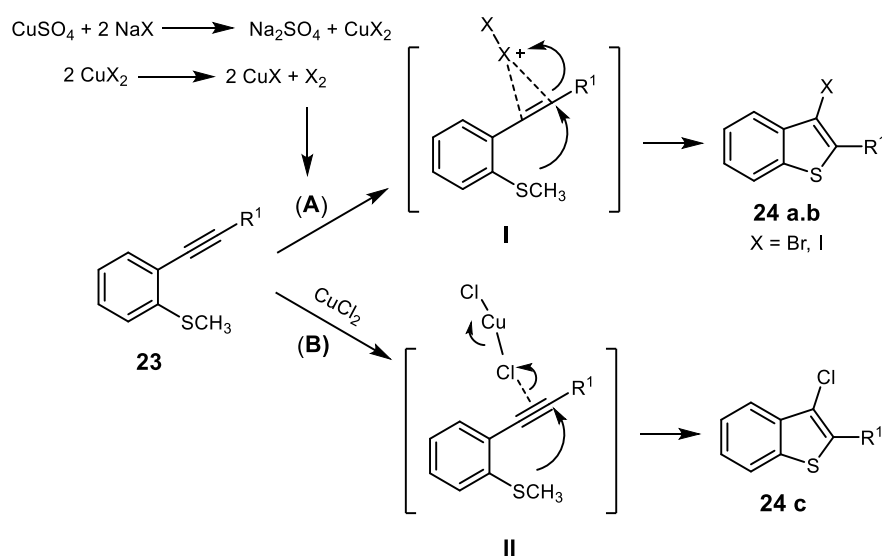
Nesse trabalho puderam ser obtidos 13 produtos com rendimentos que variaram de 81 a 97% e os autores ainda destacam que desenvolveram uma metodologia ambientalmente viável em que até mesmo compostos funcionalizados através de cloro ciclização, puderam ser obtidos em rendimentos elevados.

Para explicar essa rara cloro-ciclização, os autores propõem que o mecanismo para a obtenção desses compostos ocorre de forma diferente dos produtos contendo bromo e iodo, no qual ao utilizar iodeto de sódio ou brometo de sódio na presença de sulfato de cobre ocorre a formação do respectivo

³⁶ Kim, S.; Dahal, N.; Kesharwani, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4373.

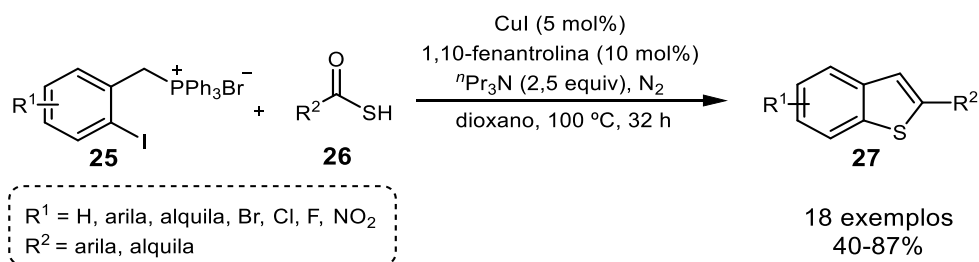
2. Revisão da Literatura

haleto de cobre (II), esse por sua vez leva a formação de haletos de cobre (I) e os respectivos halogênios moleculares. Desta forma, os 2-alkiniltioanisóis **23** na presença dos respectivos halogênios leva a formação do intermediário **I**, que após uma reação de ciclização intramolecular resulta nos respectivos 3-halobenzo[*b*]tiofenos **23a,b** (Esquema 12, rota A). Entretanto, quando utilizado cloreto de sódio na presença de sulfato de cobre, ocorre a formação de cloreto de cobre(II), este por sua vez coordenasse a tripla ligação do 2-alkiniltioanisól **23**, levando a formação do intermediário **II** que após um ataque dos pares de elétrons do átomo de enxofre leva a formação do respectivo 3-clorobenzo[*b*]tiofeno **23c** (Esquema 12, rota B).



Esquema 12

Nesse mesmo ano, Yu e col.³⁷ relataram a síntese de benzo[*b*]tiofenos utilizando brometo de (2-iodobenzil)trifenilfosfônio **25** e ácidos tiocarboxílicos **26** através de catálise de cobre seguida de reação de Witting, ainda destacam ser possivelmente o primeiro trabalho relatando a utilização de ácidos tiocarboxílicos e cobre para a construção de estruturas S-heterocíclicas (Esquema 13).

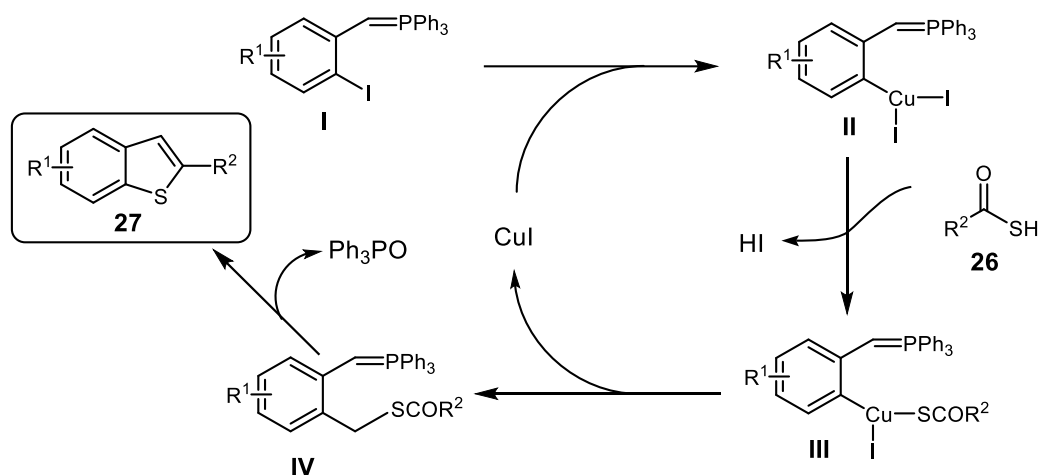


³⁷ Yu, H.; Zhang, M.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8898.

Esquema 13

Para realizar esse trabalho os autores relatam que além dos reagentes já citados é necessário a utilização de tripropilamina (Pr_3N) como base, 1-10-fenantrolina como ligante e atmosfera inerte. Após 32 horas de reação mantida a $100\text{ }^\circ\text{C}$ e utilizando dioxano como solvente, foram obtidos 18 produtos **27** com rendimentos que variam de 40-87%.

Para explicar a formação do produto desejado, os autores propõem que o mecanismo da reação siga primeiramente uma etapa de adição oxidativa do CuI ao composto **I** gerado *in situ* através do uso da base, levando ao intermediário **II**. Nessa etapa ocorre a reação de **II** com o ácido tiocarboxílico **26** gerando o composto **III**, que por sua vez irá sofrer uma eliminação redutiva, regenerando o catalisador de cobre e levando a formação da espécie **IV**, que através de uma reação do tipo Witting resulta na formação do correspondente benzo[*b*]tiofeno (**Esquema 14**).



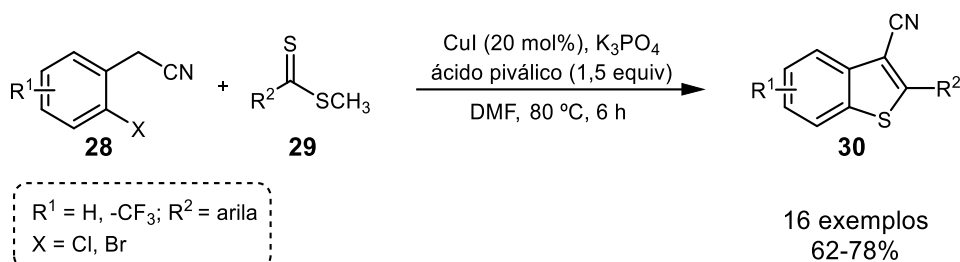
Esquema 14

A partir de estudos previamente descritos por Yadav³⁸ em 2010 e Prasad³⁹ em 2013, Sandhya e col.⁴⁰ utilizando 2-halofenilacetoneitrilas **28** e ditioésteres **29**, descreveram a síntese de benzo[*b*]tiofenos dissustituídos através de ciclização intermolecular promovida por catalisadores de cobre (**Esquema 15**).

³⁸ Yadav, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 338.

³⁹ Prasad, D. J. C.; Sekar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1659.

⁴⁰ Sandhya, N. C.; Nandeesh, K. N.; Rangappa, K. S.; Ananda, S. *RSC Adv.* **2015**, 5, 29939.

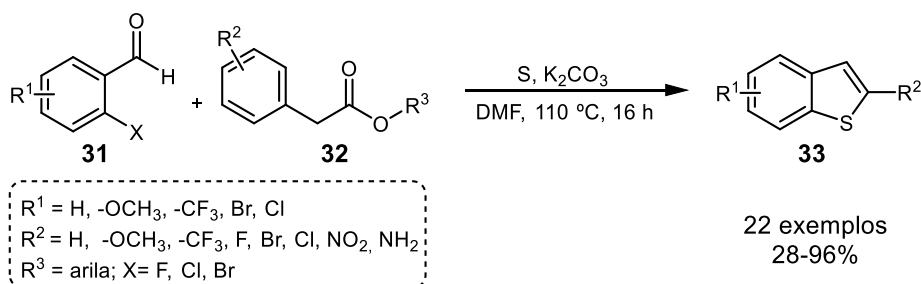


Esquema 15

Através desse método os autores relatam que puderam ser obtidos 16 benzo[*b*]tiofenos funcionalizados **30**, em que a metodologia se mostrou eficiente para diversos grupos funcionais, substratos contendo grupos elétron doadores e elétron retiradores ligados aos anéis aromáticos, além de destacar que essa reação pode ser uma alternativa viável para a síntese de moléculas análogas a droga raloxifeno.

A utilização de uma fonte de enxofre de baixo custo, não volátil e prontamente disponível, como o enxofre elementar é uma alternativa muito interessante para a síntese de S-heterocíclis, no qual diversas metodologias descritas na literatura utilizam esse reagente para realizar a síntese de benzotiazóis.^{41,42}

Contudo a utilização de enxofre elementar não é comum para a síntese de benzo[*b*]tiofenos e em 2016 Jiang e col.⁴³ descreveram uma metodologia livre de metais, utilizando 2-halobenzaldeídos **31**, 2-arylacetatos **32** e enxofre molecular para a síntese de 2-arylbenzo[*b*]tiofenos **33** (Esquema 16).



Esquema 16

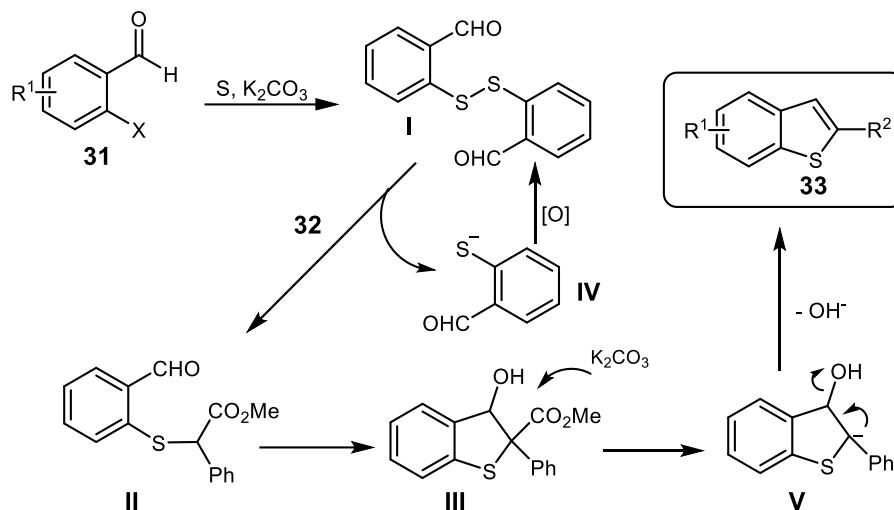
Nesse trabalho os autores relatam a necessidade de um sistema base/aquecimento para promover a síntese do dissulfeto **I**, que sofrerá um

⁴¹ Deng, H.; Li, Z.; Ke, F.; Zhou, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4840.

⁴² Nguyen, T. B.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4218.

⁴³ Jiang, P.; Che, X.; Liao, Y.; Huang, H.; Deng, G. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 41751.

ataque nucleofílico do acetato **30** resultando no intermediário **II**. O composto **II** por sua vez sofre uma reação aldólica intramolecular para formar o composto **III**, que após uma etapa de demetoxicarbonilação seguida de desidratação resultará no benzo[*b*]tiofeno **33** desejado (Esquema 17).



Esquema 17

Através dessa metodologia proposta por Jiang e col., foram obtidos 22 produtos com rendimentos reacionais de 28-96%, utilizando condições brandas, reagentes estáveis e expandida a diferentes grupos funcionais como halogênios e nitrocompostos.

2.1.3. Benzo[*b*]selenofenos

Os benzo[*b*]selenofenos são compostos heterocíclicos aromáticos que contém fundido ao anel benzênico um anel selenofeno (Figura 4). Essas estruturas ao contrário de seus análogos benzo[*b*]furano e benzo[*b*]tiofenos, não ocorrem normalmente na natureza, contudo, devido a sua grande aplicabilidade, principalmente na ciência de materiais,⁴⁴ e por apresentarem diversas atividades biológicas⁴⁵ a síntese desses heterocíclicos vêm sendo

⁴⁴ (a) Takimiya, K.; Kunugi, Y.; Konda, Y.; Ebata, H.; Toyoshima, Y.; Otsubo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3044; (b) Takimiya, K.; Kunugi, Y.; Konda, Y.; Niihara, N.; Otsubo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3044; (c) Zeis, R.; Kloc, C.; Takimiya, K.; Kunugi, Y.; Konda, Y.; Niihara, N.; Otsubo, T. *Jpn. J. Appl. Phys. Part 1* **2005**, *44*, 3712.

⁴⁵ (a) Arsenyan, P.; Paegle, E.; Belyakov, S.; Shestakova, I.; Jaschenko, E.; Domracheva, I.; Popelis, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3434; (b) Arsenyan, P.; Paegle, E.; Domracheva, I.; Gulbe, A.; Kanepe-Lapsa, I.; Shestakova, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 471.

amplamente estudada e as metodologias empregadas para a sua obtenção são consideravelmente diversificadas.

Cabe ressaltar que para os mais diversos métodos aplicados na síntese desses compostos, nenhuma metodologia descrita até então utiliza diretamente reagentes comerciais, tornando necessário a síntese de matérias de partida que serão empregados na obtenção dos benzo[*b*]selenofenos de interesse.

Nessa seção, será realizada uma breve revisão das metodologias mais recentes encontradas na literatura para a síntese desses compostos.

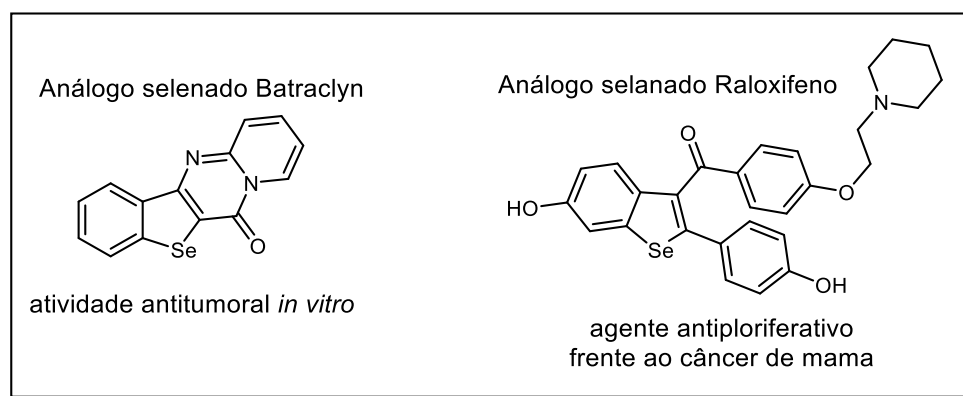
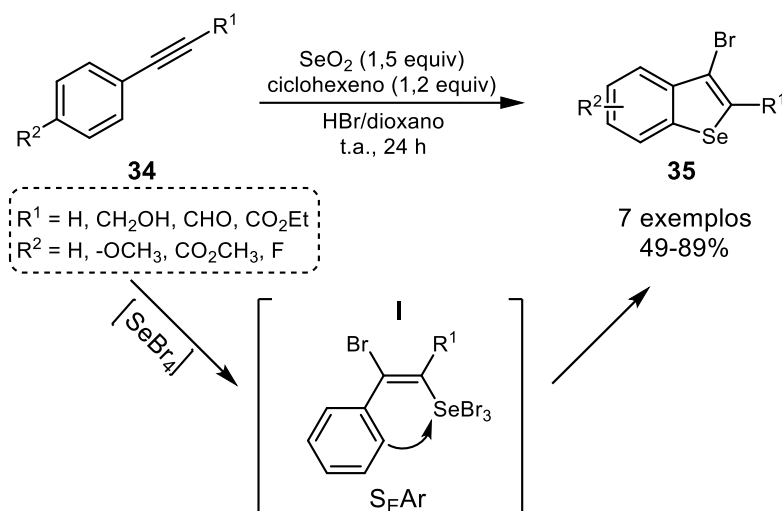


Figura 4: Exemplos de benzoselenofenos.

2.1.3.1. Síntese de benzo[*b*]selenofenos

Em 2014, Peagle e col.⁴⁶ descreveram uma metodologia simples e eficiente para a síntese de benzo[*b*]selenofenos através de alquinos **34**, nesse método foi necessária a geração *in situ* de um tetrahalogeneto de selênio. Nesse trabalho os autores relatam que após o [SeBr₄] ser formado *in situ* sofre um ataque nucleofílico da tripla ligação levando a um intermediário **I**, que por sua vez passa por uma reação de substituição eletrofílica aromática intramolecular, dando origem ao benzo[*b*]selenofeno desejado **35** (Esquema 18).

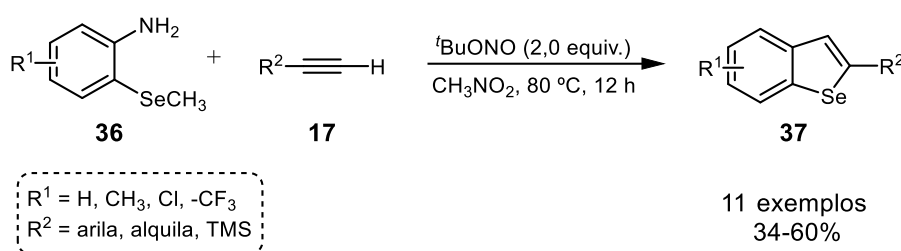
⁴⁶ Peagle, E.; Belyakov, S.; Arsenyan, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3831.



Esquema 18

Através dessa metodologia foram obtidos sete exemplos de benzo[*b*]selenofenos com rendimentos de 49-89%, contudo o método não se mostrou eficiente quando empregados substratos contendo substituintes elétron doadores, não havendo a formação dos produtos desejados.

Em 2016, através de estudos previamente descritos por Leardini (1985),⁴⁷ McDonald (2000)⁴⁸ para a síntese de benzo[*b*]tiofenos e por Staples (2011)⁴⁹ para a síntese de benzo[*b*]selenofenos o qual utilizavam sais de diazônio e quantidades catalíticas de metais de transição, Zang e col.⁵⁰ descreveram a síntese desses compostos através de reação cascata radicalar (Esquema 19).



Esquema 19

⁴⁷ Leardini, R.; Pedulli, G. F.; Tundo, A.; Zanardi, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1390.

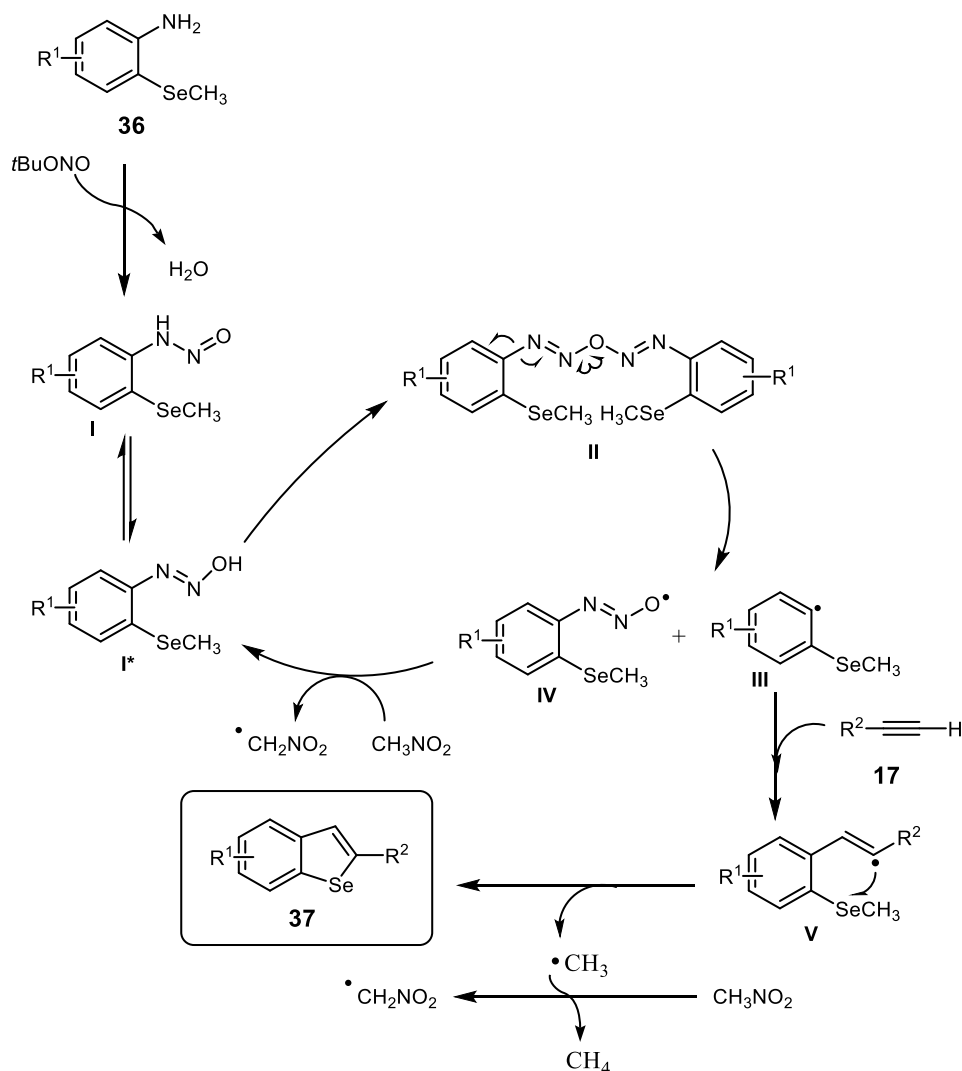
⁴⁸ McDonald, F. E.; Burova, S. A.; Huffman Jr, L. G. *Synthesis* **2000**, 970

⁴⁹ Staples, M. K.; Grange, R. L.; Angus, J. A.; Ziogas, J.; Tan, N. P. H.; Taylor, K. T.; Schiesser, C. H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 473

⁵⁰ Zang, H.; Sun, J.; Dong, X.; Li, P.; Zhang, B. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1746.

Motivado pelas limitações das metodologias descritas previamente, os autores descrevem que a utilização de sais de diazônio, devido a sua baixa estabilidade, diminuem os rendimentos dos produtos obtidos. Portanto para contornar essa limitação, é proposta a síntese de diazoanidridos gerados *in situ*. Primeiramente a reação entre a arilamina **36** com o agente nitrosante $t\text{BuONO}$ leva a formação do intermediário **I**, que após sofrer uma etapa de condensação gera o composto diazonidrido **II**.

Os diazoanidridos facilmente sofrem quebra homolítica da ligação N-O, gerando o radical **III**, responsável pela adição ao alquino **17** dando origem ao intermediário vinílico radicalar **V**, que através de uma reação de substituição homolítica intramolecular dá origem ao produto **37** (Esquema 20).

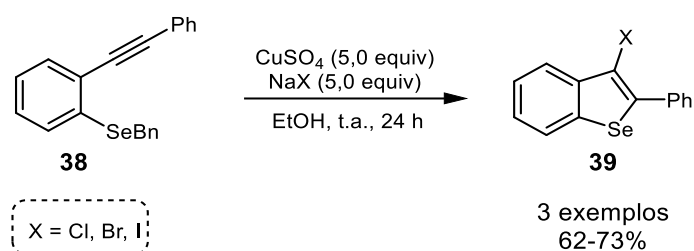


Esquema 20

2. Revisão da Literatura

Os autores relatam que através dessa metodologia livre de metais de transição e de fácil controle e manuseio, foram obtidos 11 benzo[*b*]selenofenos **37** com rendimentos de 34-60% após 12 horas de reação.

Assim como para a síntese de benzo[*b*]furanos e benzo[*b*]tiofenos, benzo[*b*]selenofenos também podem ser obtidos através de halociclizações eletrofílicas. Nesse sentido, Kesharwani e col.⁵¹, descreveram a síntese de benzo[*b*]selenofenos, utilizando halogenetos de sódio, sulfato de cobre e etanol como solvente (Esquema 21).



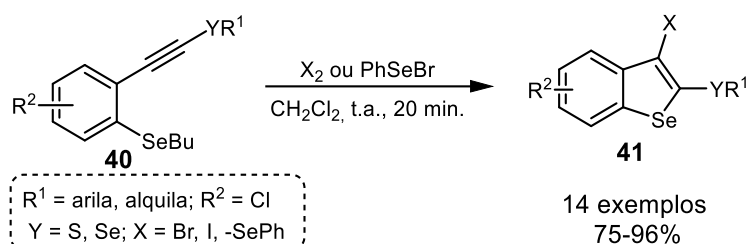
Esquema 21

Aplicando essa metodologia, considerada pelos autores como viável ambientalmente, pelo fato de não utilizarem altas temperaturas ou solventes voláteis, puderam ser obtidos entre tiofenos e selenofenos, três benzo[*b*]selenofenos substituídos com diferentes halogênios **39**, os autores destacam ser a primeira metodologia relatada na síntese de 3-clorobenzo[*b*]selenofenos.

Embora existam diversos métodos na literatura para a obtenção de benzo[*b*]selenofenos substituídos, nenhum relato sobre essas estruturas envolvendo substituintes organocalcogênios havia sido descrita. Recentemente nosso grupo de pesquisa⁵² desenvolveu uma metodologia para a síntese de 2-organocalcogenil-3-iodo-benzo[*b*]selenofenos através de ciclização eletrofílica (Esquema 22).

⁵¹ Kesharwani, T.; Giraudy, K. A.; Morgan, J. L.; Kornman, C.; Olaitan, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 638.

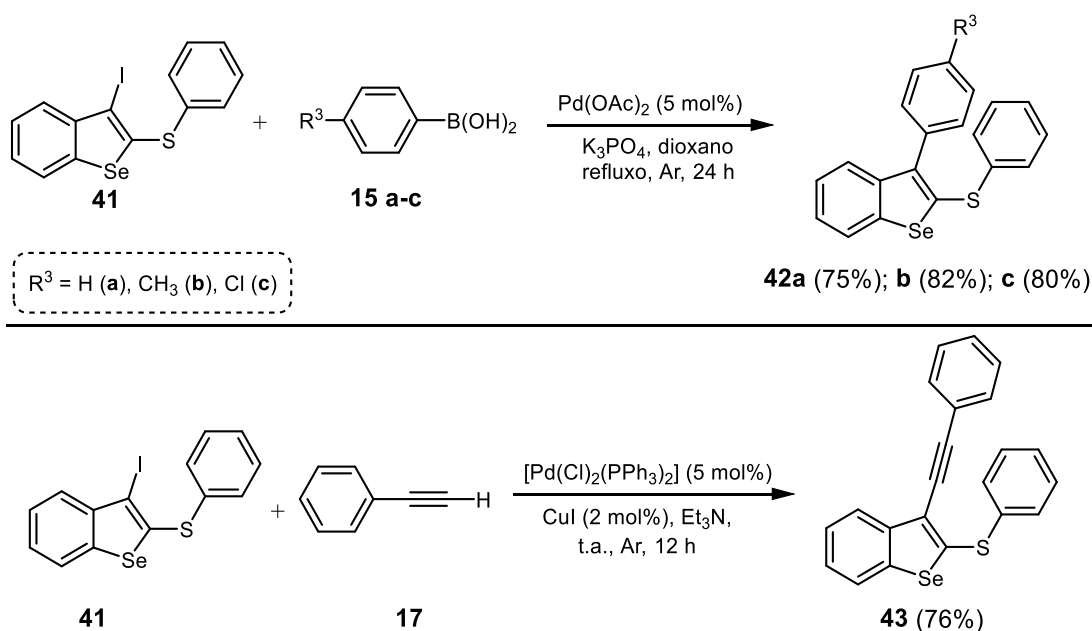
⁵² Perin, G.; Roehrs, J. A.; Hellwig, P. S.; Stach, G.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Luz, E. Q. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 4561.



Esquema 22

Nesse trabalho os alquinos **40** foram submetidos a ciclização eletrofílica envolvendo diversos eletrófilos como iodo, bromo e brometo de fenilselenenila. Assim, 14 benzo[*b*]selenofenos **41** inéditos na literatura puderam ser obtidos em curtos tempos reacionais com rendimentos na faixa de 75-96%.

Cabe ressaltar ainda que os produtos obtidos puderam ser aplicados frente a reações de acoplamento cruzado de Suzuki e Sonogashira, em que quatro novos benzo[*b*]selenofenos **43** foram obtidos com 75-82% de rendimento isolado, indicando que foi desenvolvida uma metodologia viável e alternativa para a síntese de produtos inéditos e intermediários para a síntese de moléculas orgânicas complexas (Esquema 23).



Esquema 23

2.2. Utilização de cobre em síntese orgânica

A ativação das ligações C-H catalisadas por metais de transição são alguns dos procedimentos mais convenientes e eficientes disponíveis para a

síntese de diversas moléculas complexas a partir de materiais de partida simples.

Com o passar dos anos, novas metodologias para ativar essas ligações C-H através de metais de transição vem sendo desenvolvidas e esses métodos proporcionam benefícios significativos na síntese de moléculas importantes como os heterocíclis.⁵³

Os sais de cobre, são comercializados em baixo custo e possuem baixa toxicidade, são amplamente utilizados em diversas transformações orgânicas, pois sua química é extremamente rica pelo fato do cobre poder facilmente acessar vários estados de oxidação (Cu^0 , Cu^I , Cu^{II} e Cu^{III}).⁵⁴ Essa característica confere ao cobre a capacidade de formar intermediários metálicos semelhantes ao do paládio e também a capacidade de se associar a diversos grupos funcionais através de interações de ácido de Lewis e também por coordenação a ligação π .⁵⁴

Tendo em vista as características apresentadas pelo cobre, sua toxicidade, preço e estabilidade, associadas a importância da síntese de heterocíclis, nessa sessão será realizada uma breve revisão das metodologias mais recentes encontradas na literatura para a utilização de sais de cobre na síntese desses compostos.

2.2.1. Síntese de compostos heterocíclicos utilizando catálise de cobre

Assim como já mencionado em diferentes tópicos dessa revisão, os sais de cobre podem ser utilizados na síntese de benzo[*b*]furanos, benzo[*b*]tiofenos (Esquema 14) e benzo[*b*]selenofenos (Esquema 20). Contudo diversas outras classes de heterocíclis importantes também podem ser obtidas através de cobre catálise, como por exemplo: benzimidazóis, benzoxazóis e benzotiazóis.

Em 2016 Chen e col.⁵⁵ relataram a síntese de diversos benzimidazóis **46** substituídos a partir de *N*-alquil-2-iodoanilina **44** e azida de sódio **45** mediada por catálise de cobre. Nesse trabalho os autores relatam que o cobre

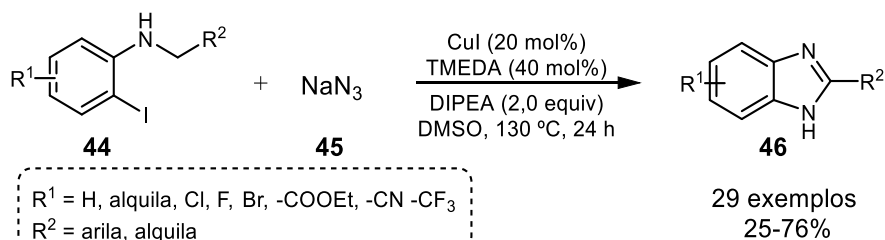
⁵³ (a) Zhao, C.; Crimmin, M. R.; Toste, F. D.; Bergman, R. G. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 517; (b) Ackermann, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 281; (c) Girard, S. A.; Knauber, T.; Li, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 74; (d) Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726.

⁵⁴ Allen, S. E.; Walvoord, R. R.; Padilla-Salinas, R.; Kozlowski, M. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234.

⁵⁵ Chen, Z.; Li, H.; Cao, G.; Xu, J.; Miao, M.; Ren, H. *Synlett* **2016**, 27, A-E.

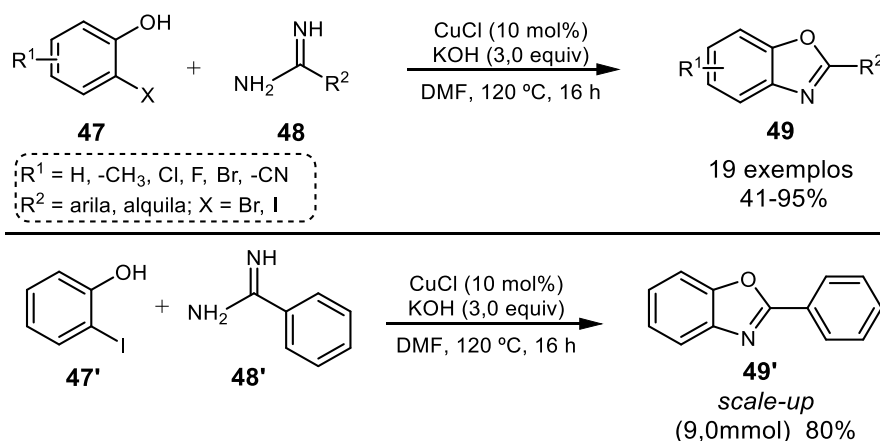
2. Revisão da Literatura

desempenha um papel fundamental na reação, pois a partir dele é desencadeada a substituição nucleofílica aromática (S_NAr) do principal intermediário reacional, além de promover subseqüentes etapas de denitrogenação e cilização para a obtenção do produto desejado (Esquema 24).



Esquema 24

Nesse mesmo ano, Tiwari e col.⁵⁶ descreveram uma rota alternativa, simples e eficiente para a obtenção de diversos benzoxazóis, os autores relatam ser a primeira metodologia para a síntese desses compostos através de catálise de cobre envolvendo 2-halofenóis **47** e amidinas **48** (Esquema 25). Através dessa metodologia foram obtidos 19 benzoxazóis **49** com rendimentos de 41-95%, o método se mostrou eficiente quando aplicado em *scale-up* (1,0 mmol para 9,0 mmol) tornando possível sua aplicação não somente em nível de pesquisa, como também industrial.



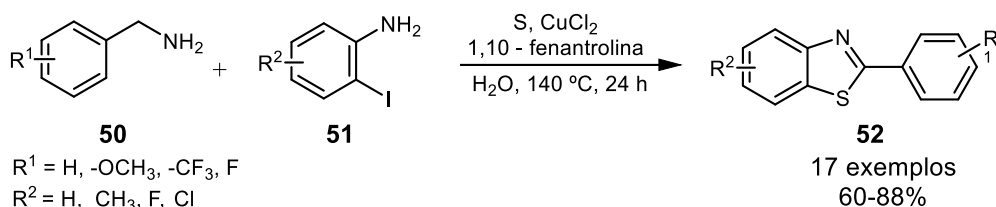
Esquema 25

Recentemente a busca por novas metodologias para a obtenção de benzotiazóis através de condições mais brandas vêm atraindo a atenção de

⁵⁶ Tiwari, A. R.; Bhanage, B. M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7920.

2. Revisão da Literatura

diversos pesquisadores devido ao fato dessas estruturas estarem presentes em produtos naturais, medicamentos e agroquímicos. Ao encontro a isso, Xu e col.⁵⁷ desenvolveram a síntese *one-pot* desses compostos através de reações multicomponentes utilizando benzilaminas **50**, 2-iodoanilinas **51**, enxofre molecular, cloreto de cobre(II) e água como solvente reacional (Esquema 26).



Esquema 26

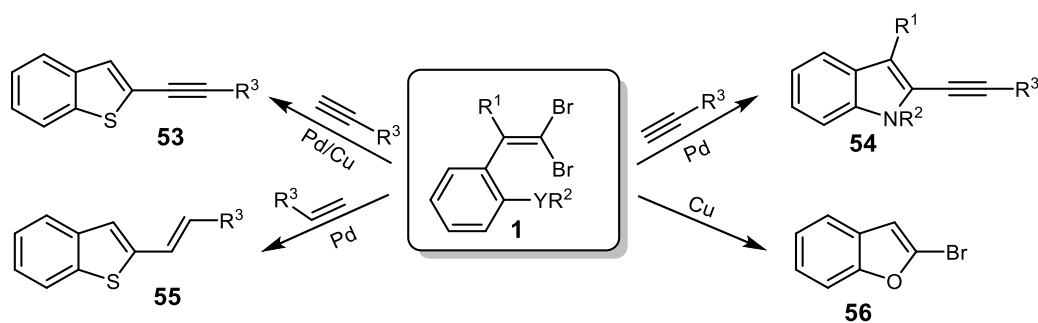
A partir dos resultados obtidos, os autores ressaltam que desenvolveram uma eficiente metodologia para a obtenção de 2-arylbenzotiazóis **52**, em que o método se mostrou tolerante frente a diversos grupos funcionais, podendo ser obtidos 17 produtos com rendimentos entre 60 e 88%.

2.3. Utilização de 1,1-dibromoalquenos em síntese orgânica

Atualmente a busca por otimização de processos e a utilização de meios reacionais alternativos tem sido amplamente explorada pelos mais diversos grupos de pesquisa. Nesse contexto a utilização de 1,1-dibromoalquenos e seus derivados em processos reacionais conhecidos como “tandem”, quando uma reação ocorre seguida de outra, vêm se mostrando eficientes rotas sintéticas para a obtenção de novas ligações carbono-nitrogênio, carbono-oxigênio, carbono-enxofre e carbono-selênio, e consequentemente na síntese de diversos heterocíclis importantes.

Um dos primeiros grupos de pesquisa que estudou a versatilidade de 1,1-dibromoalquenos como blocos construtores aplicados na síntese de diversos heterocíclis, como: indóis⁷ benzo[*b*]furanos⁷ e benzo[*b*]tiofenos⁸ foram relatados por Lautens e col., nas quais as diversas metodologias fizeram uso de metais de transição como paládio e cobre para a obtenção dos compostos desejados (Esquema 27).

⁵⁷ Xu, H.; Luo, C.; Li, Z.; Xiang, H.; Zhou, X. *J. Heterocyclic Chem.* **2016**, 53, 1207.

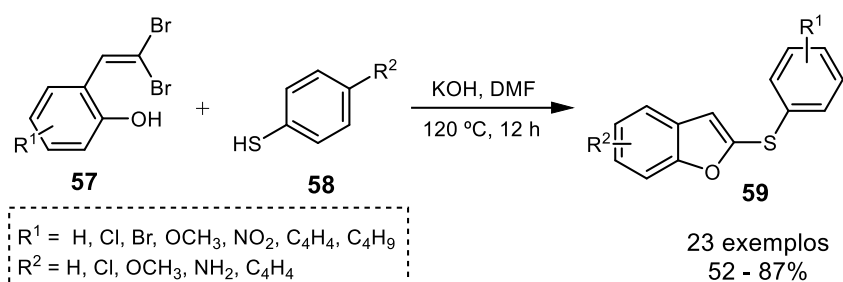


Esquema 27

A partir desses resultados, diversa metodologia vem sendo reportadas anualmente na literatura empregando dibromoalquenos e seus derivados na síntese de diversos heterocíclis. Nessa seção será realizada uma breve revisão sobre as principais metodologias encontradas recentemente na literatura para a síntese de benzo[*b*]calcogenofenos.

2.3.1. Síntese de benzo[*b*]calcogenofenos utilizando 1,1-dibromoalquenos

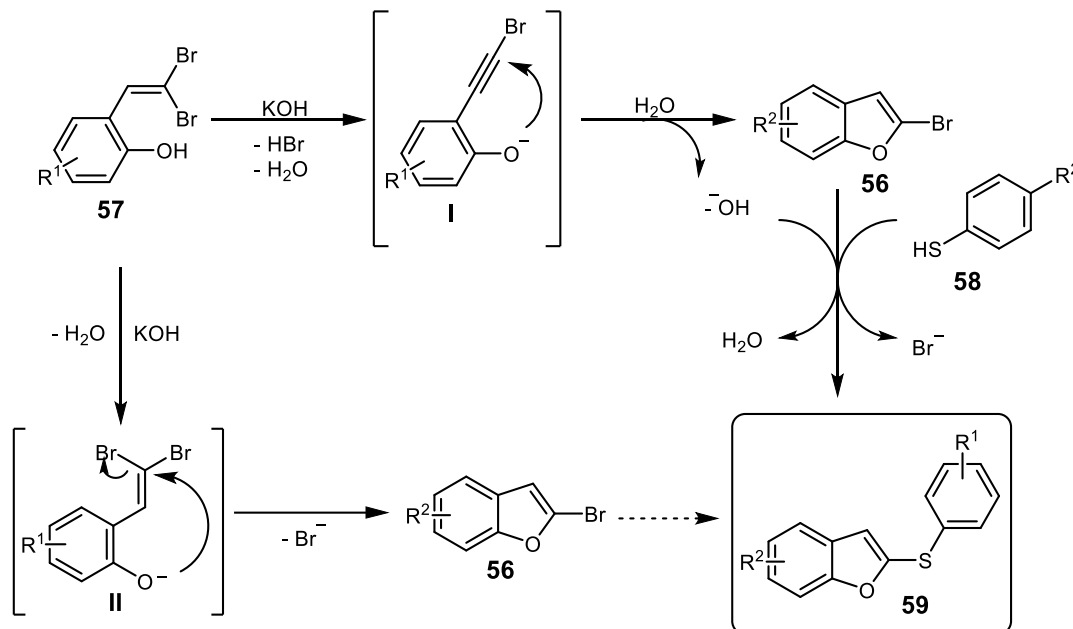
Com o intuito de relacionar a utilização de 1,1-dibromoalquenos e as diversas atividades biológicas que os compostos organocalcogênios podem apresentar, Geng e col.⁵⁸ relataram a síntese *one-pot* de 2-organoilsufanilbenzo[*b*]furanos **59**, utilizando 2-(*gem*-dibromovinil)fenóis **57** e tióis **58**, na presença de KOH como base e DMF como solvente reacional (Esquema 28). Através dessa metodologia, foram obtidos 23 produtos, com rendimentos isolados entre 52 e 87%, após 12 horas de reação e à 120 °C, onde cabe ressaltar a tolerância do método frente a tióis alifáticos e também a substituintes elétron doadores e elétron retiradores ligados tanto no anel benzênico fundido ao furano, quanto ao anel benzênico ligado ao átomo de enxofre.



Esquema 28

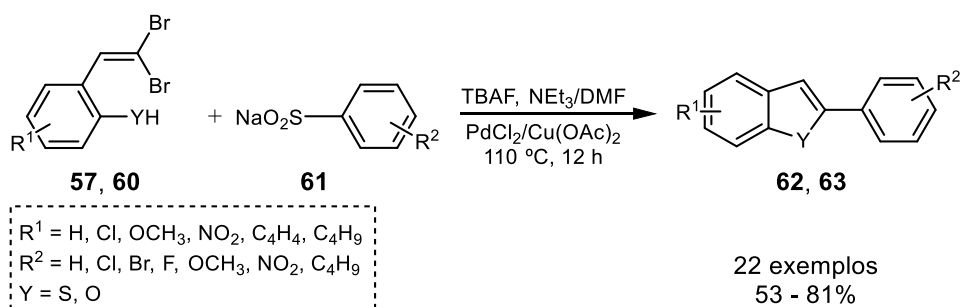
⁵⁸ Geng, H.; Du, J.; Chen, S.; Huang, Q.; Zhang, X.; Wang, L. *Synthesis* **2014**, 46, 2608.

Os autores relatam que os produtos são formados a partir de uma ciclização intramolecular do tipo tandem, seguida de substituição nucleofílica através de dois mecanismos sugeridos (Esquema 29).



Esquema 29

Outra metodologia que merece destaque foi proposta por Chen e col.⁵⁹ que de maneira semelhante aos estudos propostos pelo grupo de Lautens, os autores relataram a síntese de benzo[*b*]furanos e benzo[*b*]tiofenos através de catálise de paládio utilizando 2-(*gem*-dibromovinil)fenóis **57** ou 2-(*gem*-dibromovinil)tiofenóis **60** e arilsulfonatos de sódio **61** na presença de base e DMF como solvente (Esquema 30).

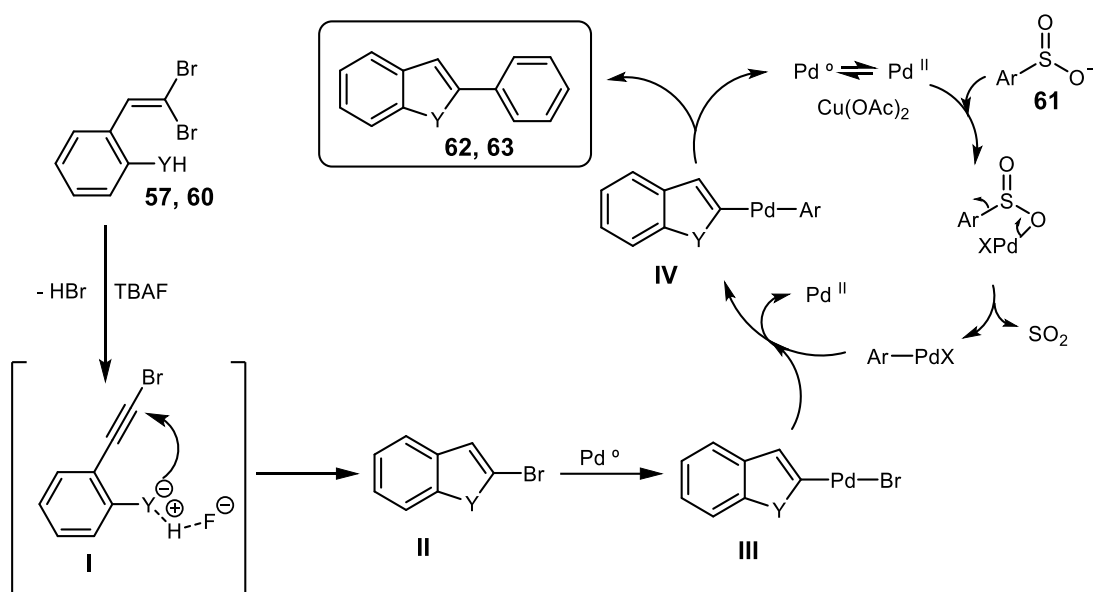


Esquema 30

⁵⁹ Chen, W.; Li, P.; Miao, T.; Meng, L.; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 420.

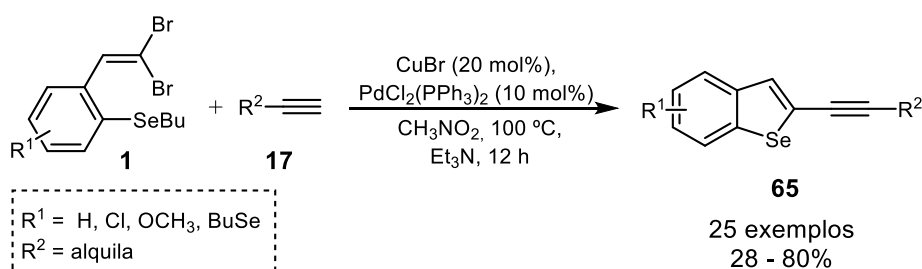
2. Revisão da Literatura

Os autores relatam que essa metodologia ocorre em duas etapas, primeiramente apenas o dibromoalqueno **57** ou **60** reage com o TBAF por um período de 4 horas afim de gerar o intermediário 2-bromobenzo[*b*]calcogenofeno **II** o qual posteriormente irá sofrer uma adição oxidativa gerando o composto organometálico **III**, que por sua vez após uma etapa de transmetalização dará origem aos respectivos produtos **62** ou **63** após 12 horas de reação (Esquema 31). Através dessa metodologia *one-pot* e livre de ligantes foram obtidos entre benzo[*b*]furanos e benzo[*b*]tiofenos, 22 produtos com 53-81% de rendimento isolado.



Esquema 31

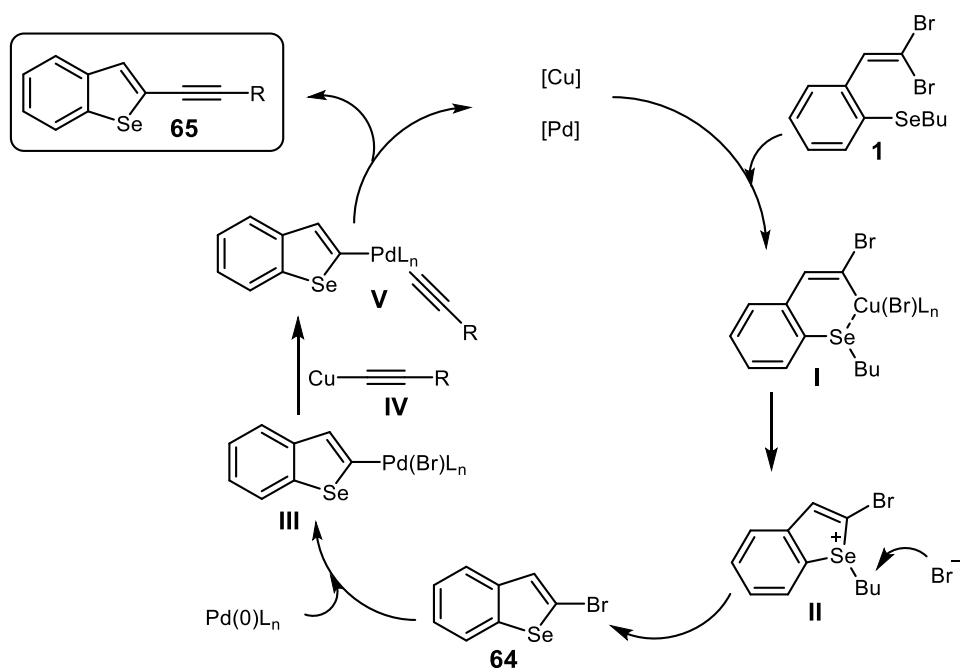
Por fim, Zeni e col.⁹ em 2017 descreveram a síntese de diversos 2-alquinilbenzo[*b*]selenofenos através de reação de ciclização multicomponente catalisada por cobre/paládio. Nesse trabalho os autores utilizaram 1-(2,2-dibromovinil)-2-butilselanilbenzeno **1**, alquinos terminais **17**, na presença de CuBr e PdCl₂(PPh₃)₂ como catalisadores e CH₃NO₂ como solvente reacional (Esquema 32).



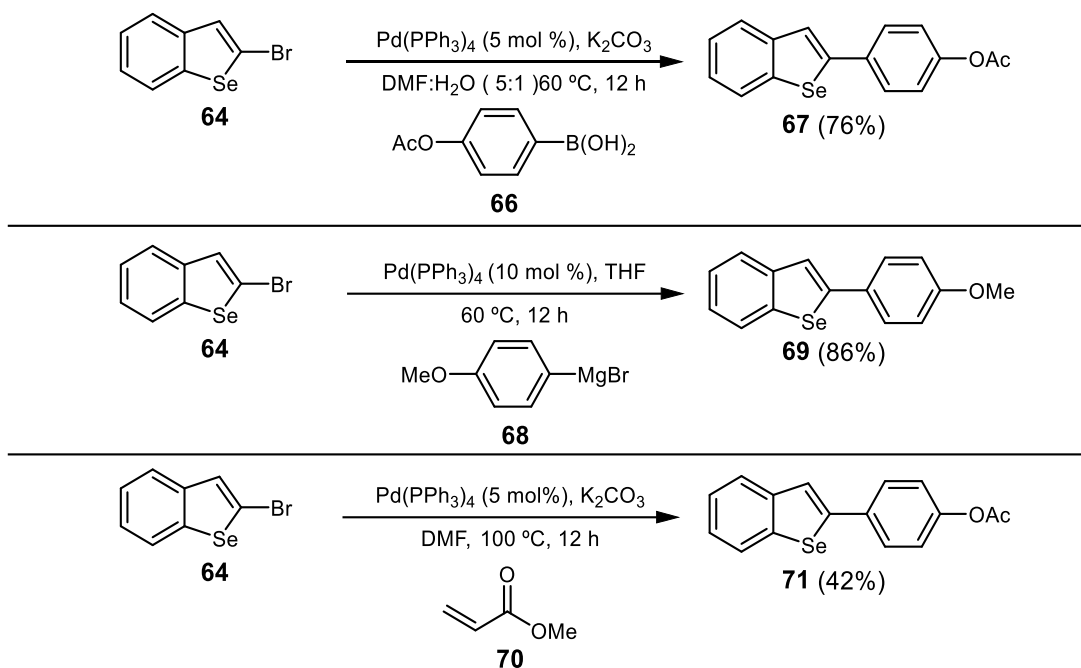
Esquema 32

2. Revisão da Literatura

Assim como nas metodologias anteriormente descritas, os autores relatam que primeiramente ocorre a formação do intermediário 2-bromobenzo[*b*]selenofeno **64**, obtido através da reação de ciclização intramolecular catalisada por cobre. Em um segundo momento, o intermediário **64** realiza uma reação do tipo Sonogashira, na qual o átomo de paládio se insere entre a ligação C-Br e reage com espécie **IV** gerando o intermediário **V**. O composto **V**, gerado *in situ*, por sua vez sofre uma eliminação redutiva do átomo de paládio formando os 2-alkinilbenzo[*b*]selenofenos **65** de interesse após 12 horas de reação com rendimentos entre 28–80% (Esquema 33). Cabe ressaltar ainda que o intermediário 2-bromobenzo[*b*]selenofeno **64** pôde ser isolado e aplicado frente a acoplamentos cruzados de Suzuki, Kumada e Heck obtendo assim os respectivos produtos **67**, **69** e **71** (Esquema 34).



Esquema 33



Esquema 34

2.4. Reações radicalares

Radicais são espécies geradas resultantes de cisão homolítica e que reagem rapidamente, esses compostos podem ser gerados através de fotólise, onde a luz torne-se indispensável para a geração dos radicais; através de termólise, no qual a temperatura torna-se essencial para a geração das espécies desejadas, e também através de reação redox nas quais são utilizados metais para facilitar a transferência de elétrons entre os reagentes utilizados.⁶⁰

As reações radicalares são amplamente utilizadas em diversas áreas, como por exemplo na obtenção industrial do cloreto de metila⁶¹ e na síntese de marcaptanos⁶², além de poderem ser aplicadas em processos de tratamento de águas e resíduos através da formação de espécies radicalares capazes de oxidar facilmente a matéria orgânica presente no corpo hídrico.⁶³

Devido sua alta reatividade e pelas diversificadas formas existentes para a geração de espécies radicalares *in situ*, a utilização dessas metodologias se

⁶⁰ Sykes, P. Tradução, Baptista, M. J. O.; Lobo, M.; Mantas, M.; *Guia de mecanismos de reações orgânicas*, 6ª ed. Longman Scientific & Technical: Londres, 1991.

⁶¹ Kirk-Othmer, *Encyclopedia of chemical technology*. 4ª ed., vol. 5, Nova Iorque, 1999.

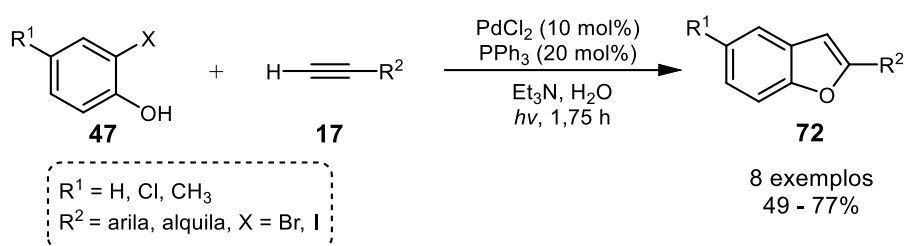
⁶² Schwab, A. W.; Gast, L. E. *J. Am. Oil. Chem. Soc.* **1970**, *47*, 371.

⁶³ Legrini, O.; Oliveros, E.; Braun, A. M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 671.

torna interessante para a síntese de moléculas que possam apresentar atividades biológicas. Nessa sessão será realizada uma breve revisão da literatura empregando reações radiculares para a síntese de benzo[*b*]calcogenofenos.

2.4.1. Reações radiculares aplicadas na síntese de benzo[*b*]calcogenofenos

Em 2012 Ghosh e col.⁶⁴ descreveram a síntese de benzo[*b*]furanos através de reação radicalar mediada por luz visível utilizando 2-halofenóis **47** e alquinos terminais **17** na presença de cloreto de paládio (II), trifenilfosfina, trietilamina e água destilada como solvente reacional (Esquema 35).

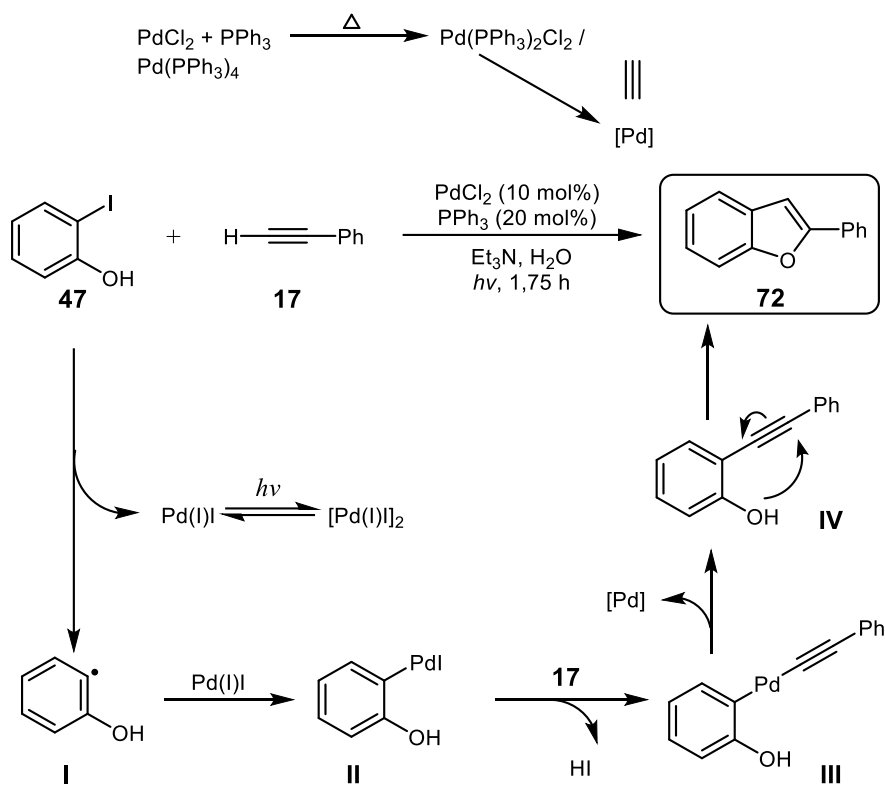


Esquema 35

Mecanicamente os autores destacam que primeiramente ocorre a reação entre o PdCl_2 e a PPh_3 para formar o $\text{Pd(PPh}_3\text{)Cl}_2$ / $\text{Pd(PPh}_3\text{)}_4$, que serão responsáveis por reagir sob irradiação de luz visível com o 2-halofenol correspondente e gerar o radical **I**. Posteriormente o radical **I** reage com a espécie de PdI formada *in situ* na etapa anterior, dando origem ao composto **II** que após realizar uma reação de acoplamento com o alquino **17** leva a formação do intermediário **III**. O composto **III** realiza uma eliminação redutiva da espécie de paládio levando a formação do 2-alquinil fenol **IV** que realiza facilmente uma reação de ciclização intramolecular dando origem produto **72** (Esquema 36).

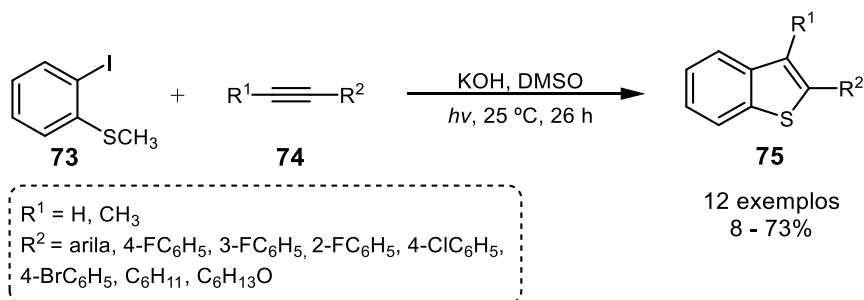
Cabe ressaltar ainda que através de dessa metodologia foram obtidos 8 benzo[*b*]furanos com 49 – 77% de rendimento isolado, em curtos tempos reacionais e utilizando condições ambientalmente favoráveis, como o uso de água como solvente reacional e a utilização de luz visível como fonte de energia para realizar a reação.

⁶⁴ Ghosh, S.; Das, J.; Saikh, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5883.



Esquema 36

De maneira semelhante aos benzo[*b*]furanos, os benzo[*b*]tiofenos também podem ser obtidos através de reação radicalar promovida por luz visível, devido a isso em 2016 Gao e col.⁶⁵ relataram uma metodologia livre de metais para a obtenção de diversos 2-benzo[*b*]tiofenos substituídos, utilizando 2-iodotioanisóis **73** e alquinos **74**, na presença de KOH como base, DMSO como solvente e irradiação de luz visível constante (Esquema 37).



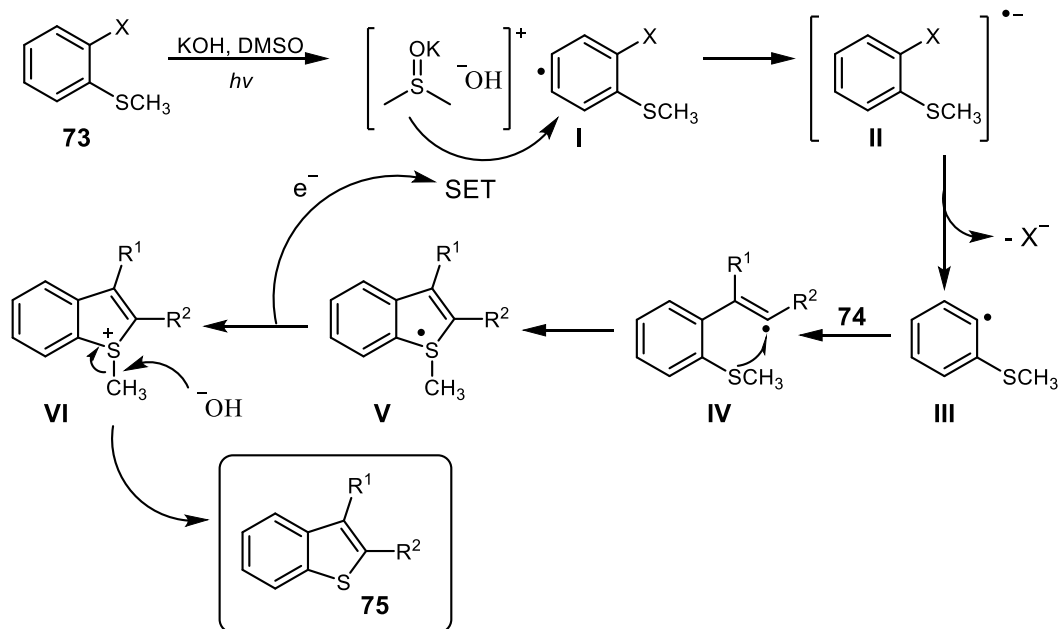
Esquema 37

Nesse trabalho os autores relataram que para a obtenção do produto desejado primeiramente era necessário a formação do complexo alaranjado I

⁶⁵ Gao, L.; Chang, B.; Qiu, W.; Wang, L.; Fu, X.; Yuan, R. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1202.

obtido a partir da interação entre o sistema KOH/DMSO e o 2-halotioanisól **73** seguido do processo de *single electron transfer* (SET) mediado pela radiação visível, dando origem ao respectivo aril radical **II**. Após formado, o intermediário **II** é capaz de se desassociar liberando o ânion halogênio correspondente e gerando a nova espécie radicalar **III** que ao reagir com o alquino **74** leva a formação do composto radicalar **IV**. Ao sofrer uma reação de substituição homolítica intramolecular, o intermediário **IV** é transformado no composto cíclico **V**, que após perder um elétron regenerando o ciclo de SET, é convertido no intermediário catiônico **VI** que facilmente sofre reação de substituição nucleofílica bimolecular levando a formação do produto desejado **75** (Equema 38).

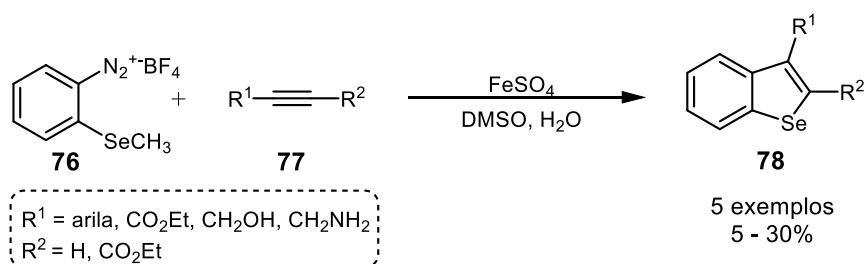
Cabe ressaltar que a partir dessa metodologia livre de metais de transição como paládio e cobre, foram obtidos 12 benzo[*b*]tiofenos substituídos com rendimentos isolados que variam de 8 – 73%, onde substratos alquinos internos foram testados, porém levaram a formação do produto desejado em quantidades insatisfatórias, sendo essa uma limitação para o método desenvolvido.



Esquema 38

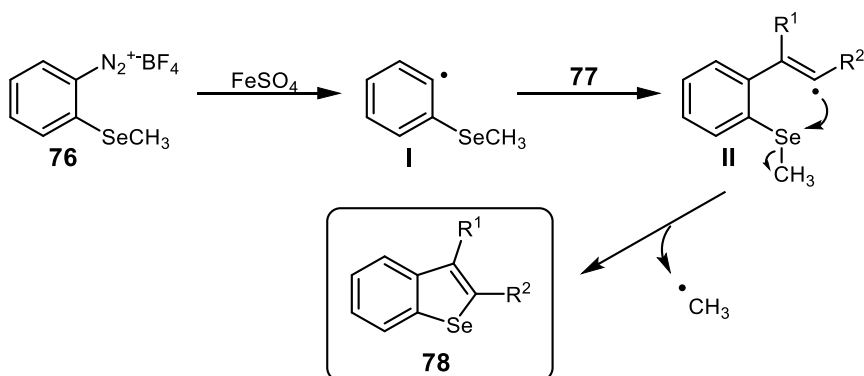
De maneira contrária ao ocorrido com seus análogos benzo[*b*]furanos e benzo[*b*]tiofenos, não existem muitas metodologias descritas na literatura para sobre síntese de benzo[*b*]selenofenos através de reações radiculares, tornando-se interessante o desenvolvimento de metodologias para a síntese

dessas estruturas através desse tipo de reação. Devido a isso e com o intuito de utilizar benzo[*b*]selenofenos como blocos construtores para a síntese de análogos do fármaco eprosartan, Staples e col.⁴⁹ relataram a síntese desses compostos utilizando derivados selenados de sais de diazônio **76**, alquinos **77**, FeSO₄ como catalisador, DMSO e água como solvente reacional (Esquema 39).



Esquema 39

Os autores destacam que para a obtenção dos compostos de interesse primeiramente era necessária a formação do intermediário radicalar **I** catalisada pela espécie de ferro, seguido da reação do composto **I** com o alquino **77**, dando origem ao intermediário radicalar vinílico **II** que é capaz de sofrer reação de substituição homolítica intramolecular formando o produto desejado **78** (Esquema 40). Através dessa metodologia os autores relatam que foram obtidos 5 benzo[*b*]selenofenos com rendimentos entre 5 – 30%, no qual foram utilizados de maneira eficiente na síntese dos análogos do fármaco desejado.



Esquema 40

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3. Apresentação e discussão dos resultados

Para iniciarmos os estudos envolvendo a obtenção dos benzo[*b*]calcogenofenos de interesse, primeiramente foi necessário a síntese dos respectivos materiais de partida **3a-i**, que serão discutidos na seção a seguir.

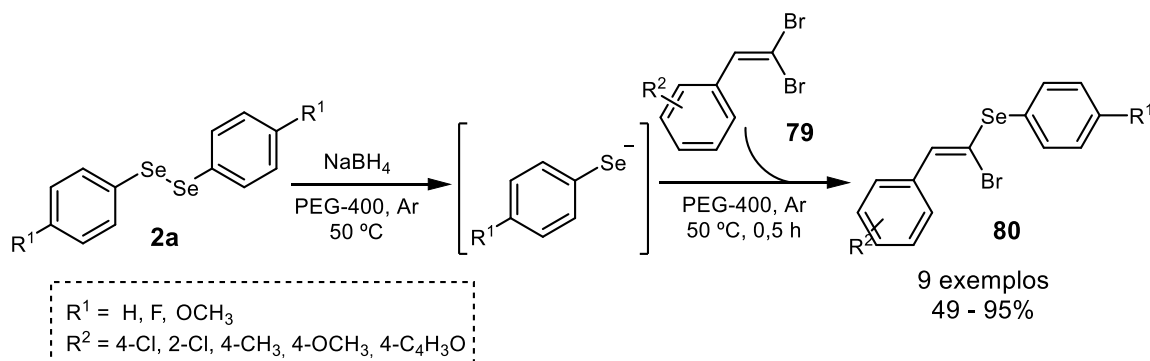
Em um segundo momento serão apresentados e discutidos os resultados obtidos no desenvolvimento desse trabalho, serão relatados os resultados obtidos durante os testes de otimização e variação do escopo para a síntese dos 2-organosselanilbenzo[*b*]selenofenos **4g-i** utilizando espécies de cobre como catalisador. Posteriormente, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante os testes de otimização e variação do escopo para a obtenção dos compostos 2-organosselanilbenzo[*b*]tiofenos **4d-f** utilizando luz ultravioleta como fonte energética para promover a reação.

Por fim, serão apresentados os dados espectrais dos compostos **4g** e **4d** e os estudos envolvendo a variação do escopo reacional, bem como suas respectivas propostas mecanísticas.

3.1. Síntese dos materiais de partida 3a-i

Tendo em vista a necessidade da síntese dos materiais de partida para a obtenção dos benzo[*b*]calcogenofenos **4a-i**, fizemos uso de uma metodologia desenvolvida por nosso grupo de pesquisa para a síntese dos selenetos vinílicos de interesse.¹⁹

Nesse trabalho o disseleneto de diorganoíla **2a** é inicialmente reduzido com hidreto de boro e sódio (NaBH₄) e posteriormente adicionado o 1,1-dibromoalqueno **79** para a formação do produto **80**. (Esquema 41).

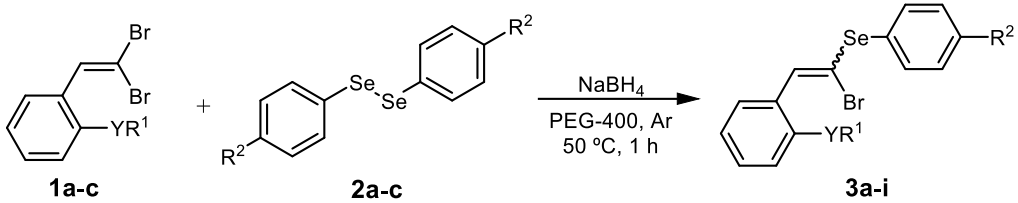
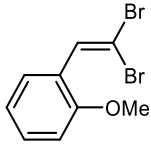
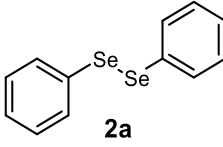
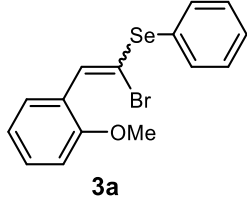
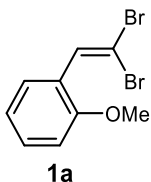
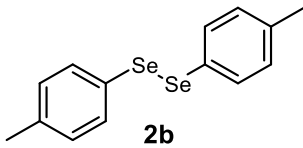
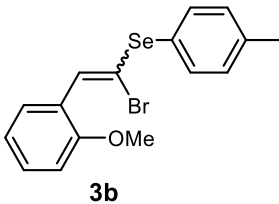
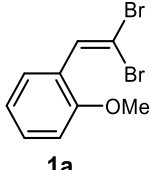
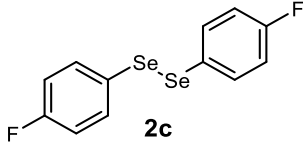
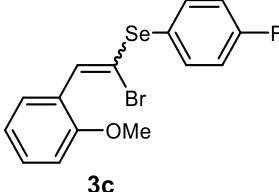
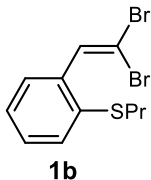
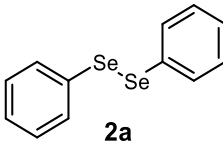
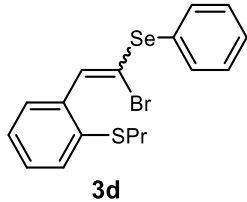


3. Apresentação e discussão dos resultados.

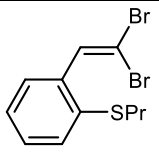
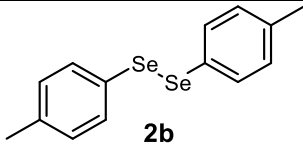
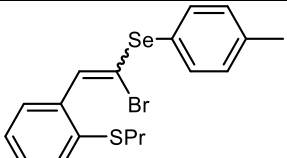
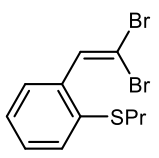
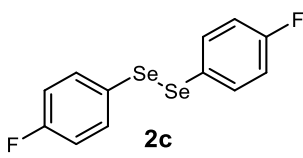
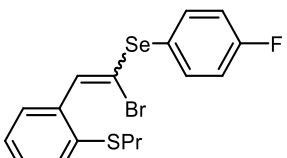
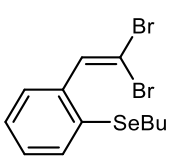
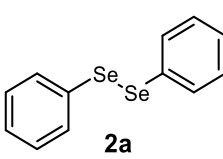
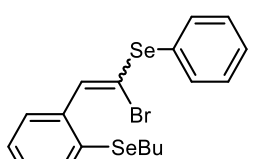
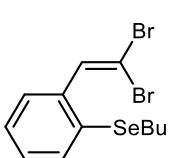
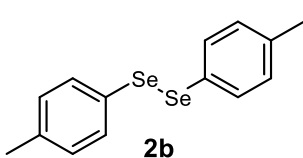
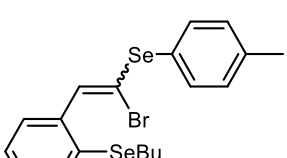
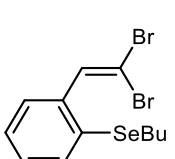
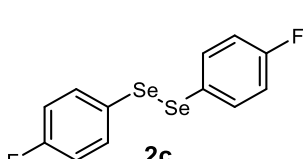
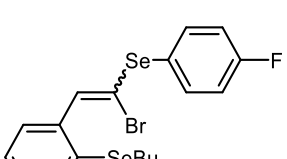
Esquema 41

Nesse sentido o 1,1-dibromoalqueno **1c** foi aplicado na metodologia já descrita e após 1 hora de reação todos os materiais de partida haviam se convertido no produto **3g**, sendo obtido em 88% de rendimento isolado (Tabela 1, linha 7). Com esse resultado, o método foi estendido frente a diferentes disselenetos de diorganoíla **2b,c** e 1,1-dibromoalquenos **1a,b**, como descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Síntese dos materiais de partida **3a-i**.^a

				
Linha	Substrato 1	Substrato 2	Produto 3	Rend.(%) ^b
1	 1a	 2a	 3a	78
2	 1a	 2b	 3b	76
3	 1a	 2c	 3c	84
4	 1b	 2a	 3d	85

3. Apresentação e discussão dos resultados.

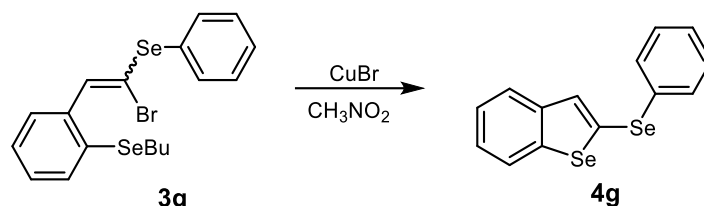
5	 1b	 2b	 3e	76
6	 1b	 2c	 3f	78
7	 1c	 2a	 3g	88
8	 1c	 2b	 3h	74
9	 1c	 2c	 3i	80

^a Em todas as reações foi utilizado 0,5 mmol de **1a-c**, 0,25 mmol de **2a-c**, 0,75 mmol de NaBH₄, e 3,0 mL de PEG-400. ^b Rendimento isolado.

3.2. Otimização das condições reacionais para a síntese de 2-fenilselanilbenzo[*b*]selenofeno utilizando cobre

De posse dos materiais de partida, foi iniciado os estudos para a obtenção do 2-fenilselanilbenzo[*b*]selenofeno **4g**, primeiramente, foi realizado um teste envolvendo o composto vinílico **3g**, na presença de CuBr e nitrometano como solvente (Esquema 42).

3. Apresentação e discussão dos resultados.



Esquema 42

Inicialmente foi utilizado 0,15 mmol do composto vinílico **3g**, CuBr na concentração de 30 mol% como catalisador, 3,0 mL de nitrometano como solvente, atmosfera inerte de argônio e a temperatura de 100 °C. Após um período de 24 horas o produto foi extraído do meio reacional e o composto de interesse após purificado foi obtido em um rendimento de 95% (Tabela 2, linha 1).

O método se mostrou favorável para a obtenção do selenofeno desejado e após o composto ter sido devidamente identificado, foram realizados novos testes afim de se estabelecer qual a melhor espécie de cobre a ser utilizada nessa reação. Ainda, testes adicionais com o intuito de diminuir a quantidade de catalisador utilizada, identificar o melhor solvente reacional e a temperatura necessária para a obtenção do produto foram realizados (Tabela 2).

Para determinar qual o solvente mais indicado nessa reação, com o objetivo de aumentar ainda mais o rendimento do produto de interesse, foram realizados testes envolvendo diversos solventes, como: dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), acetonitrila e polietileno glicol (PEG-400) (Tabela 2, linhas 2-5). Contudo nenhum dos resultados obtidos se mostrou mais eficiente que o nitrometano, indicando então, que esse é o solvente ideal para a síntese do produto **4g**.

Após fixado o melhor solvente reacional, foram realizados estudos com o intuito de determinar a espécie de cobre que melhor desempenharia a função de catalisador na reação. Foram testadas espécies de cobre(I) como CuI e o já citado CuBr, e também espécies de cobre(II) como acetato de cobre(II) e o CuBr₂ (Tabela 2, linhas 6-8).

Os resultados obtidos demostram que a utilização de CuI e Cu(OAc)₂ levam a uma diminuição no rendimento do composto **4g** quando comparado a utilização de CuBr (Tabela 2, linhas 6,7 vs 1). Quando utilizado CuBr₂ o respectivo benzo[*b*]selenofeno **4g** foi obtido com 95% de rendimento isolado,

3. Apresentação e discussão dos resultados.

sendo este o mesmo rendimento obtido quando utilizado CuBr (Tabela 2, linha 8 vs 1). Entretanto, por motivos de disponibilidade e custo, optamos pela utilização do sal de cobre (I).

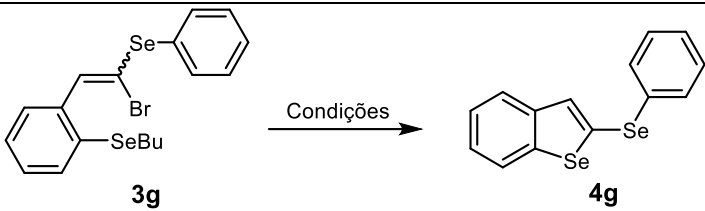
Após definida a melhor espécie de cobre a ser utilizada nessa reação, visando diminuir gastos, foram realizados testes para se determinar qual seria a quantidade de cobre ideal a ser utilizada sem a perda de funcionalidade e rendimento. Para isso as quantidades de cobre testadas foram diminuídas em um primeiro momento para 20 mol%, seguida de 15, 10, 5 e 1 mol% (Tabela 2, linhas 9-13). Quando comparamos o resultado obtido utilizando 30 mol% e 15 mol% de catalisador percebemos que foi possível diminuir em 50% a quantidade de cobre a ser utilizada sem perda significativa do rendimento do produto isolado, (Tabela 2, linha 1 vs linha 10), Entretanto, utilizando quantidade inferiores a 15 mol% observamos uma diminuição significativa no rendimento para obtenção do produto de interesse (Tabela 2, linhas 11-13), sendo assim, determinamos que a utilização de 15 mol% de catalisador de cobre seria a ideal para a formação do produto **4g**.

Por fim, ainda com o objetivo de determinar qual a temperatura mínima necessária para ocorrer a reação de maneira eficaz, repetiu-se o teste de melhor condição até então, mantendo-se a reação sob temperatura ambiente por um período de 24 horas. Neste caso, não foi observado o consumo de material de partida ou formação do produto (Tabela 2, linha 14). Posteriormente, realizou-se um teste à temperatura de 75 °C durante 24 horas, no qual resultou na formação do produto desejado em apenas 35% de rendimento isolado (Tabela 2, linha 15). Ainda realizou-se um teste no qual manteve a reação por 40 h entretanto, não houve melhora significativa no rendimento do produto **4g** (Tabela 2, linha 16).

Sendo assim, estabelecemos como melhor condição reacional a utilização de 0,15 mmol do seleneto vinílico **3g**, 15 mol% de CuBr e nitrometano como solvente sob atmosfera inerte de argônio, à 100 °C durante 24 horas.

3. Apresentação e discussão dos resultados.

Tabela 2: Otimização das condições reacionais do produto **4g** utilizando sais de cobre.^a

					
Linha	Solvente	CuX	CuX (%mol)	Temp. (°C)	Rend. (%) ^b
1	CH ₃ NO ₂	CuBr	30	100	95
2	DMSO	CuBr	30	180	--
3	DMF	CuBr	30	150	50
4	CH ₃ CN	CuBr	30	80	10
5	PEG-400	CuBr	30	90	7
6	CH ₃ NO ₂	CuI	30	100	76
7	CH ₃ NO ₂	Cu(OAc) ₂	30	100	44
8	CH ₃ NO ₂	CuBr ₂	30	100	95
9	CH ₃ NO ₂	CuBr	20	100	92
10	CH ₃ NO ₂	CuBr	15	100	90
11	CH ₃ NO ₂	CuBr	10	100	85
12	CH ₃ NO ₂	CuBr	05	100	56
13	CH ₃ NO ₂	CuBr	01	100	30
14	CH ₃ NO ₂	CuBr	15	t.a.	--
15	CH ₃ NO ₂	CuBr	15	75	35
16 ^c	CH ₃ NO ₂	CuBr	15	100	92

^a Condição reacional: 0,15 mmol de **3g**, CuX na concentração indicada, 3,0 mL de solvente, atmosfera inerte de argônio, temperatura indicada por 24 horas. ^b Rendimentos obtidos por CG utilizando padrão interno. ^c Reação mantida por 40 horas.

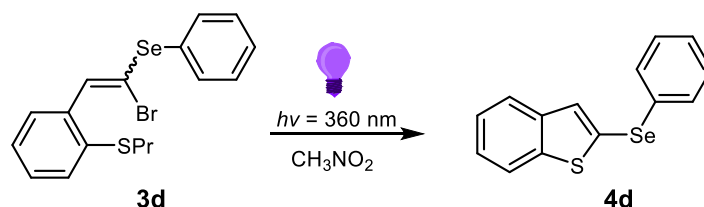
3.3. Otimização das condições reacionais para a síntese de 2-fenilselanilbenzo[*b*]tiofeno utilizando luz ultravioleta

Durante o processo de otimização na síntese de 2-fenilselanilbenzo[*b*]selenofeno utilizando cobre, em algum momento nossa reação ficou exposta próxima a uma fonte de radiação ultravioleta e mudou sua coloração de amarelo claro para laranja, indicando que alguma reação teria ocorrido.

3. Apresentação e discussão dos resultados.

Ao analisar a reação, aparentemente a radiação ultravioleta teria catalisado a mesma e uma pequena quantidade de produto foi observada por cromatografia de camada delgada (CCD). A partir desse resultado inesperado, resolvemos realizar um teste utilizando lâmpadas ultravioletas para confirmar se realmente a luz era capaz de catalisar a reação e realizar a ciclização do material de partida.

Para um primeiro teste, foi utilizado a melhor condição reacional obtida na otimização anterior, porém ao invés de utilizar o composto vinílico **3g** que levaria a formação do selenofeno, por motivos de praticidade, utilizamos o material de partida **3d** com o objetivo de obter como produto final um composto benzo[*b*]tiofeno. Primeiramente foi realizado um teste sem a utilização de cobre, para comprovar que não era o catalisador juntamente com a luz ultravioleta que realizava a ciclização do material de partida (Esquema 43).



Esquema 43

A reação foi mantida por um período de 24 horas para realizar um comparativo com a reação catalisada por cobre, e utilizando apenas luz ($h\nu = 360\text{ nm}$) foi observada a formação do produto. Contudo ao analisar a reação por CCD, foi observado a formação de subprodutos derivados de reações paralelas, indicando que provavelmente o tempo de exposição da reação à luz ultravioleta além de formar o produto, o mesmo estava se decompondo.

Após o resultado obtido foi necessário a realização de estudos com o objetivo de se determinar o tempo necessário para a formação do produto, e também o tempo máximo em que a reação poderia ficar exposta a luz ultravioleta sem decompor o tiofeno formado. Utilizando 0,1 mmol de **3d**, em 3,0 mL de nitrometano, a reação foi mantida sobre agitação magnética, exposição constante à luz ultravioleta e acompanhada por CCD de hora em hora. Após um período de 20 horas foi observado que o material de partida não estava mais sendo consumido e conforme o tempo passava, começaram a ser

3. Apresentação e discussão dos resultados.

observadas novas manchas na CCD, indicando que 20 horas era o tempo máximo em que a reação poderia ficar exposta a luz ultravioleta.

Esse teste foi determinante para definirmos o tempo reacional, porém, a luz ultravioleta estava aquecendo o tubo de ensaio e com isso foi necessário adaptarmos nosso reator para que a temperatura ambiente fosse mantida. Para contornar esse problema, foi acoplado junto ao sistema reacional um *cooler* de resfriamento, para que a reação pudesse ocorrer sem alteração na temperatura (Figura 6). Desta forma, realizou-se um teste utilizando 0,1 mmol do seleneto vinílico **3d** em 3,0 mL de nitrometano e exposição a irradiação ultravioleta à temperatura ambiente durante um período de 20 h, e assim o respectivo benzo[*b*]tiofeno **4d** foi obtido com 60% de rendimento isolado (Tabela 3, linha 1)

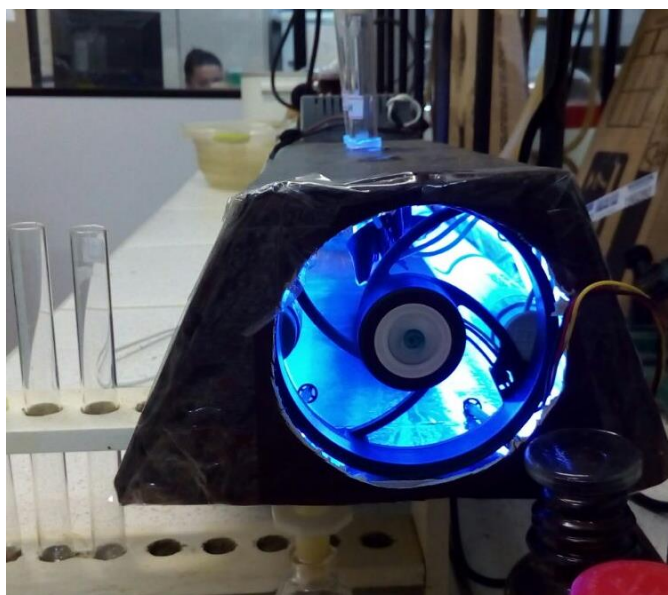


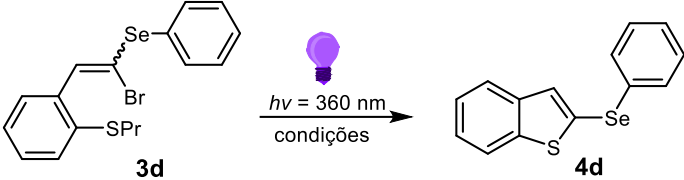
Figura 5: Cooler para manter temperatura ambiente.

Com o intuito de melhorar o rendimento observado para a formação do composto **4d**, verificamos a influência de diferentes solventes no meio reacional. Ao utilizar cicloexano, *n*-hexano, tetraidrofurano (THF), diclorometano (DCM) e metanol como solvente, não foi observado melhoras na obtenção do produto **4d** (Tabela 3, linhas 2-6). Quando utilizado acetonitrila e tolueno como solvente, foi possível obter o benzo[*b*]tiofeno desejado com 77 e 85% de rendimento isolado, respectivamente (Tabela 3, linhas 7 e 8). Sendo assim, estabelecemos a utilização de 0,1 mmol do seleneto vinílico **3d** em 3,0 mL de tolueno e exposição à radiação ultravioleta durante um período de 20 horas

3. Apresentação e discussão dos resultados.

como melhor condição reacional para a obtenção do respectivo benzo[*b*]tiofeno **4d**.

Tabela 3: Otimização das condições reacionais do produto **4d** utilizando luz ultravioleta.^a

			
#	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%)
1	CH ₃ NO ₂	20	60
2	C ₆ H ₁₂	20	55
3	ⁿ C ₆ H ₁₃	20	60
4	THF	20	64
5	DCM	20	55
6	MeOH	20	58
7	CH ₃ CN	20	77
8	Tolueno	20	85

^a Condição reacional: 0,15 mmol de **3d**, irradiação UV constante, 3,0 mL de solvente, atmosfera aberta, temperatura ambiente pelo tempo indicado. ^b Rendimento isolado. ^c $h\nu = 360$ nm.

3.4. Apresentação e discussão dos espectrais

Após isolado, o composto **4h** foi caracterizado pelas técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e carbono treze (RMN ¹³C). No espectro de RMN ¹H do composto **4h** é possível observar em 7,67 ppm um duplete com $J = 7,9$ Hz e integral relativa ao hidrogênio **1** ligados ao anel benzênico fundido ao selenofeno, em 7,60 ppm observa-se um duplete com $J = 7,9$ Hz e integral relativa ao hidrogênio **2** ligado ao anel benzênico fundido ao anel selenofeno. Em 7,55 ppm é observado um simpleto referente ao hidrogênio **3** ligado ao anel selenofeno, entre 7,40 – 7,36 ppm observa-se um multiplete com integral referente a 2 hidrogênios **4** ligados ao anel aromático próximo ao átomo de selênio. Em 7,24 – 7,19 ppm é observado um multiplete referente ao hidrogênio **5** ligado ao anel benzênico ligado ao selenofeno, e entre 7,15 – 7,10 ppm referente ao hidrogênio **6** ligado ao anel benzênico ligado ao anel selenofeno. Em 7,01 ppm observa-se um duplete com $J = 7,9$ Hz referente a 2 hidrogênios **4** ligados ao anel aromático próximo

3. Apresentação e discussão dos resultados.

ao átomo de selênio e em 2,23 ppm é observado um simpleto referente aos 3 hidrogênios **7** ligados ao carbono metilênico (Figura 7). No espectro de RMN de ^{13}C do composto **4h** é possível observar 13 sinais referentes aos 15 carbonos presentes em sua estrutura (Figura 8).

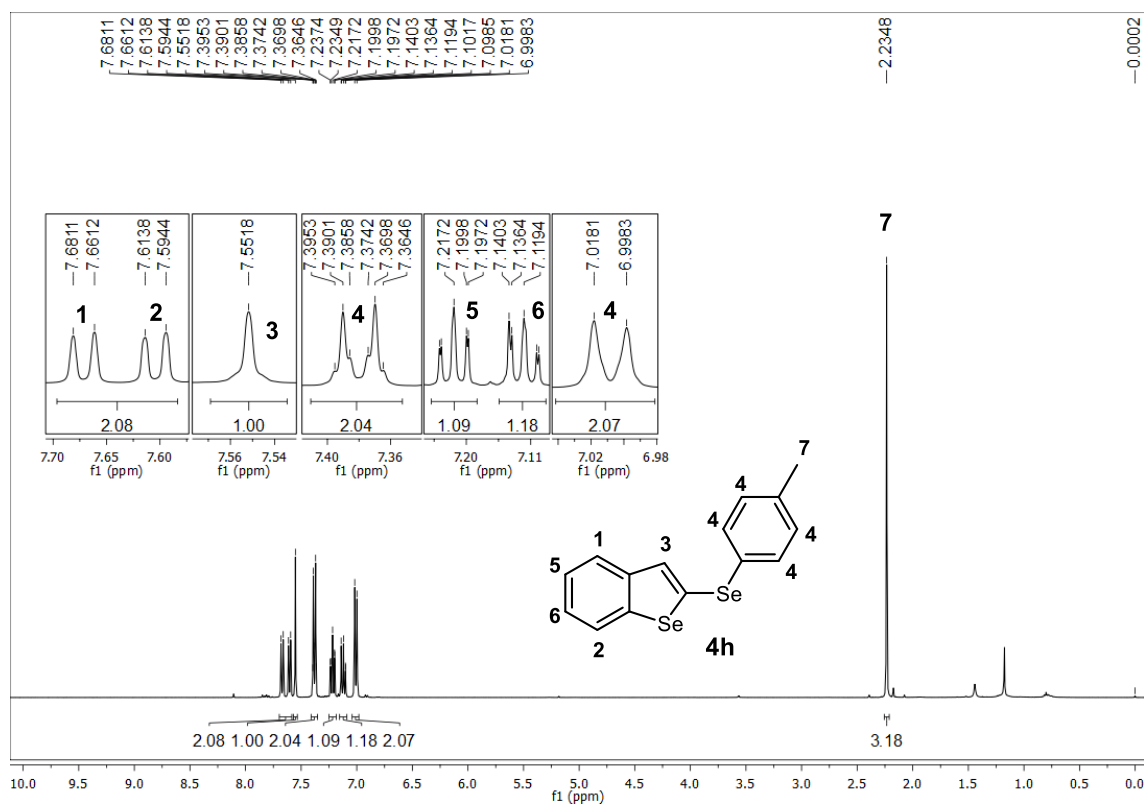


Figura 6: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **4h**.

3. Apresentação e discussão dos resultados.

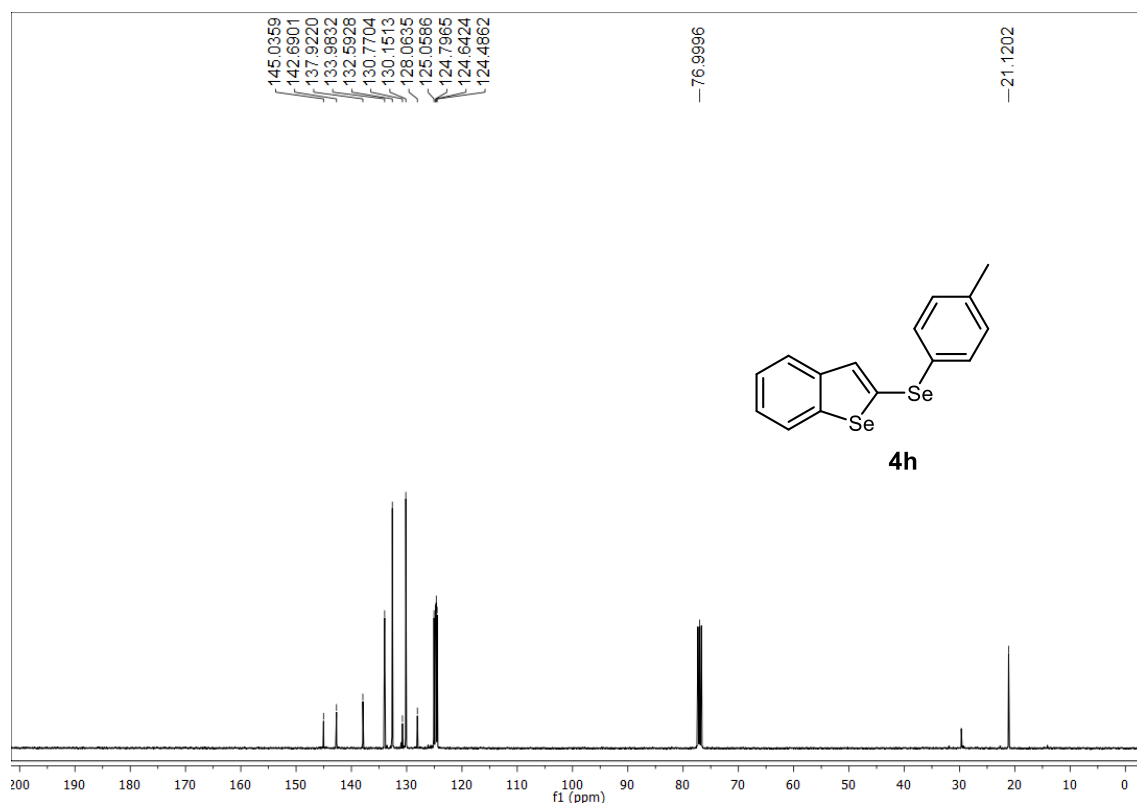


Figura 7: RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto **4h**.

3.5. Estudo da versatilidade do método

Com o objetivo de avaliar a versatilidade do método desenvolvido, a metodologia para a síntese de benzo[*b*]calcogenofenos catalisada por cobre foi submetida a diversos substratos. Foi analisado a influência de substituintes elétron doadores e elétron retiradores ligados ao anel aromático. Ainda foram avaliadas se haviam limitações na metodologia utilizada para a síntese de benzo[*b*]selenofenos quando aplicada para a obtenção de benzo[*b*]tiofenos e benzo[*b*]furanos.

De uma maneira geral, a metodologia se mostrou eficiente na obtenção de 2-organosselanilbenzo[*b*]calcogenofenos **4a-i**, obtendo-se os respectivos produtos em bons rendimentos, além disso, a metodologia mostrou-se significativamente influenciada por efeitos eletrônicos, sendo obtido melhores resultados ao utilizar selenetos vinílicos contendo substituintes elétron doadores ligados ao anel aromático (Tabela 4).

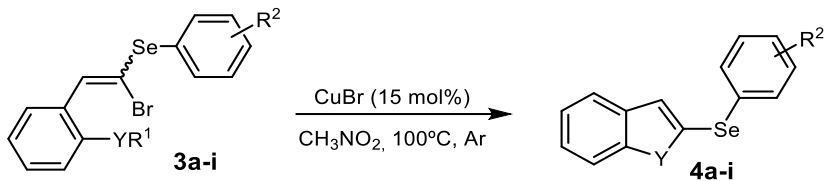
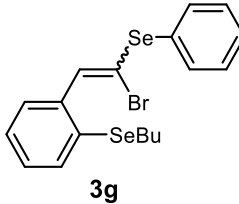
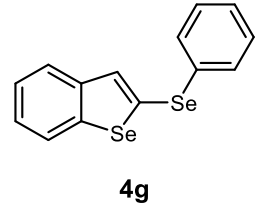
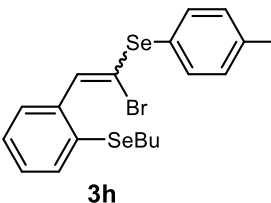
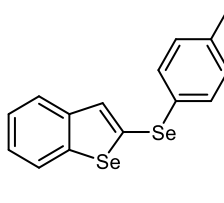
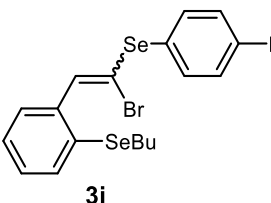
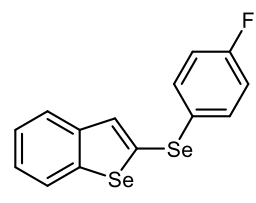
Inicialmente foi avaliada a influência de substituintes ligados ao anel aromático do seleneto vinílicos **3h-i** para a obtenção de benzo[*b*]selenofenos

3. Apresentação e discussão dos resultados.

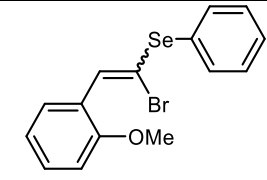
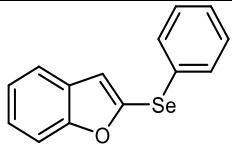
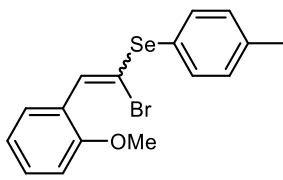
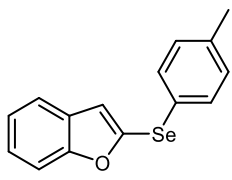
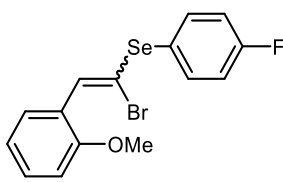
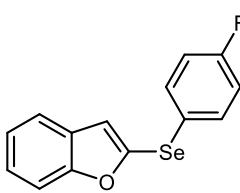
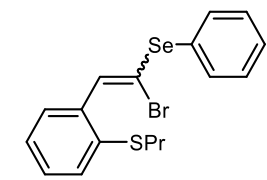
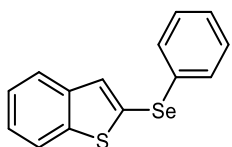
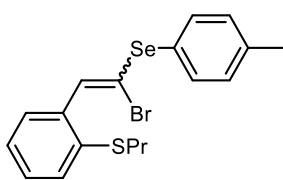
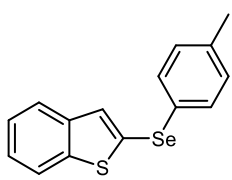
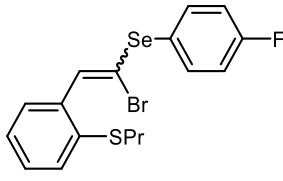
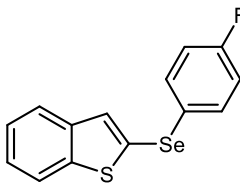
4h,i. Ao utilizarmos o seleneto vinílico **3h**, contendo um substituinte elétron doador e o seleneto vinílico **3i**, contendo um substituinte elétron retirador, observou-se uma significativa influência de tais grupos, no qual os produtos foram obtidos em 94% e 64% de rendimento após 16 h e 38 h respectivamente (Tabela 4, linhas 2-3). Resultados similares foram obtidos na síntese de benzo[*b*]furanos **4a-c**, no qual o seleneto vinílico **4b** mostrou-se mais eficiente na formação do respectivo produto, além de um menor tempo reacional, quando comparado ao seleneto vinílico **4c** (Tabela 4, linhas 5 e 6).

Ainda a metodologia foi estendida para a síntese de benzo[*b*]tiofenos substituídos **4d-f**, sendo que ao utilizar o seleneto vinílico **4e** o respectivo produto foi obtido em 84% de rendimento isolado após 16 h, e quando foi utilizado o seleneto vinílico **4f** o produto desejado foi obtido em 72% de rendimento após 38 h (Tabela 4, linhas 8-9).

Tabela 4: Estudo da versatilidade do método na síntese de **4a-i** utilizando sais de cobre.^a

				
#	Substrato 3	Tempo (h)	Produto 4	Rend. (%) ^b
1	 3g	24	 4g	90
2	 3h	16	 4h	94
3	 3i	38	 4i	60

3. Apresentação e discussão dos resultados.

4		24		80
5		16		85
6		36		63
7		24		81
8		16		84
9		38		72

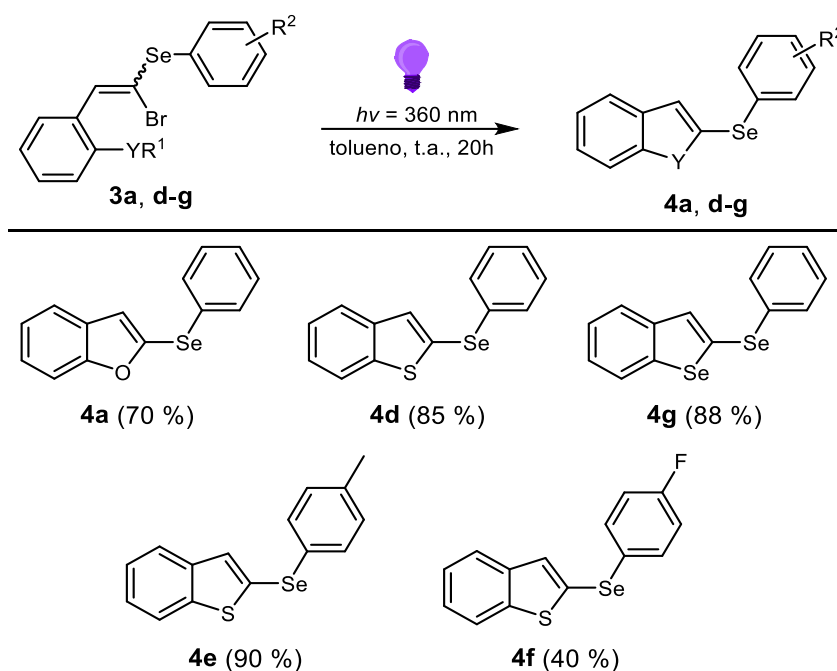
^a Condição reacional: 0,15 mmol de **3a-i** e 3,0 mL de solvente pelo tempo indicado. ^b Rendimento isolado.

Realizamos ainda a variação do escopo reacional para a síntese de 2-organosselenilbenzo[*b*]calcogenofenos **4a,d-g** utilizando irradiação ultravioleta. Analisando de uma forma geral os resultados obtidos, nossa metodologia

3. Apresentação e discussão dos resultados.

mostrou-se eficiente na obtenção dos produtos desejados, sendo os mesmos obtidos em bons rendimentos (Esquema 44). Ao utilizar o seleneto vinílico **3a** foi possível obter o respectivo benzo[*b*]furano **4a** com 70% de rendimento isolado, e de forma semelhante, quando utilizado o seleneto vinílico **3g** o respectivo benzo[*b*]selenofeno **4g** foi isolado em 88% após 20 h.

Além disso foi investigada a influência de substituintes ligados ao anel aromático para a síntese de benzo[*b*]tiofenos, assim, quando utilizou-se o seleneto vinílico **3e**, contendo um substituinte elétron doador ligado ao anel aromático, o respectivo produto **4e** foi obtido com 90 % de rendimento, superior quando comparado ao utilizar o seleneto vinílico **3f**, contendo um substituinte elétron retirador ligado ao anel aromático, que foi obtido em apenas 40% de rendimento isolado (Esquema 44).



Esquema 44

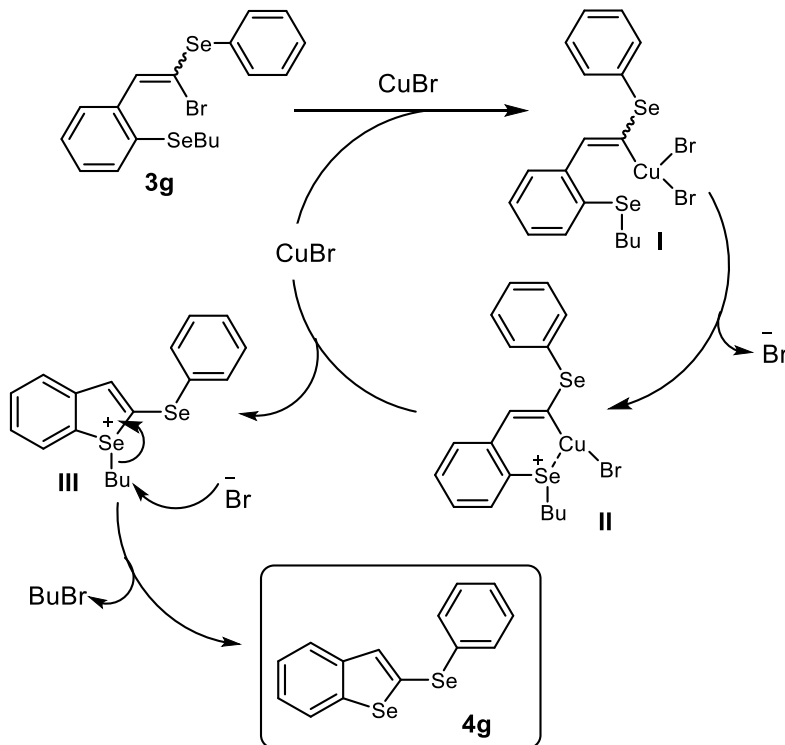
3.6. Proposta mecanística

Com base em diversas reações utilizando catálise de cobre descritas na literatura^{9,54} foi proposto um mecanismo para a síntese de benzo[*b*]calcogenofenos **4a-i** através de catálise de cobre. Primeiramente, ocorre uma adição oxidativa do átomo de cobre ao composto seleneto vinílico **3g** gerando o intermediário **I**. Posteriormente, após eliminação de íon brometo

3. Apresentação e discussão dos resultados.

e uma interação dos pares de elétrons não ligante do átomo de calcogênio com o átomo de cobre, o composto **I** é convertido no intermediário **II**, que após eliminação redutiva, leva a formação do composto catiônico **III** e a regeneração do catalisador de cobre ao ciclo catalítico. Por fim, o íon brometo realiza um ataque nucleofílico ao grupo alquila ligado ao átomo de calcogênio carregado positivamente, e através de uma reação do tipo S_N2 leva a formação de bromobutano e o correspondente 2-organosselanilbenzo[*b*]calcogenofeno **4g** (Esquema 45).

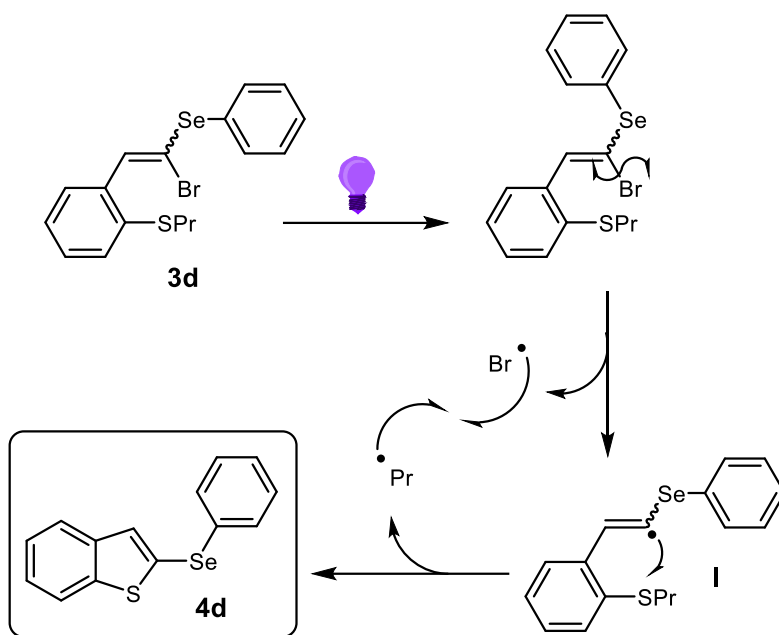
De forma semelhante, com base em relatos descritos previamente na literatura^{50,58,66} foi proposto um mecanismo para a síntese de benzo[*b*]calcogenofenos utilizando irradiação ultravioleta. Inicialmente, a irradiação ultravioleta realiza a cisão homolítica da ligação Csp^2 -Br do seleneto vinílico **3d** gerando o radical **I** e bromo radicalar, posteriormente, ocorre uma reação de ciclização intramolecular radicalar da espécie **I** seguida da substituição cisão homolítica da ligação calcogênio-alquila, levando a formação de bromobutano e o respectivo 2-organosselanilbenzo[*b*]calcogenofeno **4d** (Esquema 46).



Esquema 45

⁶⁶ Zhang, Y.; An, Y.; Sun, J.; Ding, A.; Wang, Y.; Rios, R.; Guo, H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6499.

3. Apresentação e discussão dos resultados.



Esquema 46

4. Considerações Finais

4. Considerações Finais

Considerando os resultados obtidos até então e traçando um paralelo com os objetivos propostos inicialmente, os quais visavam a síntese de benzo[*b*]calcogenofenos utilizando catalisadores de cobre, é possível afirmar que as metas definidas foram alcançadas com êxito. Através desta proposta sintética foram obtidos doze compostos diferentes, entre benzo[*b*]furanos, benzo[*b*]tiofenos e benzo[*b*]selenofenos, com rendimentos de bons a excelentes, sendo alguns deles, em especiais os benzo[*b*]selenofenos, compostos inéditos na literatura.

Além dos resultados obtidos visando atingir o objetivo principal, cabe ressaltar que foi desenvolvida uma metodologia alternativa para a síntese dos mesmos heterocíclis, contudo utilizando radiação ultravioleta. Esse método torna-se ainda mais interessante quando comparado com a metodologia utilizando catalise metálica, pois utiliza apenas o material de partida **3a-i**, solvente e luz ultravioleta, além do fato dos produtos serem obtidos com bons rendimentos, em menores tempos reacionais e sem a necessidade de aquecimento ou atmosfera inerte.

5. Parte Experimental

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos através de um espectrômetro Bruker Nuclear Ascend 400 MHz (Centro integrado de análises - CIA – Fundação Universidade do Rio Grande – FURG) operando em uma frequências de 400 MHz para hidrogênio e 100 MHz para carbono. 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 = duplete de duplete, ddd = duplo duplo duplete, t = tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, sext = sexteto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2. Cromatografia gasosa (CG)

Para o acompanhamento das reações foram utilizadas análises através de um cromatografo a gás GCMS-QP2010 Plus Shimadzu, equipado com um detector de ionização por chama.

5.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução

Os espectros de massa de alta resolução EMAR foram realizados no Centro de ciências exatas e da tecnologia – CCET – Universidade de Caxias do Sul – Caxias do Sul – RS no aparelho Kratos-MS50TC-70 Ev. Os valores calculados foram baseados no isótopo de ^{80}Se .

5.1.4. Espectrometria de massas de baixa resolução

Os espectros de massa (EM) de baixa resolução foram medidos em um cromatógrafo acoplado a um espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP2010 (Central Analítica – Centro de Ciências Química, Farmacêuticas e de Alimentos – Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas – RS). Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

5.1.5. Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em um aparelho Marte, modelo PDF III com precisão de 0,1 °C.

5.1.6. Solventes e reagentes

Os solventes hexano, acetato de etila e diclorometano foram purificados através de destilação fracionada. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Os materiais de partida não disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição utilizados foram sintetizados no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel, sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos, foram obtidos comercialmente. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e hexano como eluente. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais (Sílica G/UV254 0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação a luz ultravioleta, vapor de iodo e solução ácida de vanilina.

5.2 Procedimentos experimentais

5.2.1. Procedimento geral para preparação dos dicalcogenetos de diorganoíla 2a-c

Em um balão de 100 mL de duas bocas munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, conectou-se um condensador de refluxo, adicionou-se magnésio metálico (0,75 g; 31 mmol), cristais de iodo e THF (5,0 mL). Em seguida, com a ajuda de um funil de adição de líquidos, foram adicionados aproximadamente 20% de uma solução de brometo de arila (30 mmol) em THF (25,0 mL). Após alguns minutos de agitação (ou seja, após o desaparecimento da coloração do iodo, indicando o início da reação), foi adicionado gota a gota o restante da solução de brometo de arila, e mantido sob agitação até que praticamente todo o magnésio fosse consumido. Em seguida, substituiu-se rapidamente o funil de adição de líquidos por um de adição de sólidos, através do qual foi adicionado selênio elementar (2,45 g; 31 mmol) em pequenas porções por um período de 30 minutos. Deixou-se reagir por 12 h e após adicionou-se, cuidadosamente, uma solução saturada de

cloreto de amônio. Deixou-se o sistema aberto durante algumas horas para que ocorresse a oxidação. O produto foi extraído com acetato de etila (3x 100,0 mL), seco com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto, quando sólido, foi obtido puro após recristalização em hexano.

5.2.2. Procedimento geral para a preparação de 2-butilselanilbenzaldeído

Em um balão de duas bocas, de 250 mL munido de condensador de refluxo e agitação magnética, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio, adicionou-se gota a gota durante 15 minutos uma solução de *n*-butil lítio em hexano (2,5 M; 8,0 mL; 20 mmol) a uma suspensão de selênio elementar (20 mmol) e THF (50,0 mL). A solução reacional foi deixada sob agitação magnética durante 30 minutos e em seguida, adicionou-se o 2-clorobenzaldeído (2,811 g; 20 mmol). Após, elevou-se a temperatura para 60 °C e a reação foi mantida sob refluxo por 3 horas. Após esse tempo, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e adicionou-se 50 mL de solução saturada de NH₄Cl. Em seguida a solução reacional foi diluída em acetato de etila (60,0 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3x 30,0 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O 2-butilselenilbenzaldeído obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.

5.2.3. Procedimento geral para a preparação de 2-propilsulfanilbenzaldeído

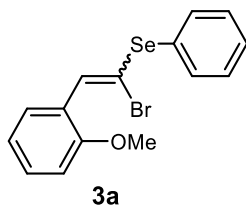
Em um balão de 100 mL munido de agitação magnética adicionou-se uma mistura de NaOH (0,56 g; 14 mmol) e propanotiol (1,27 mL; 14 mmol) solubilizado em 10 mL de água destilada e deixou-se a reação sob temperatura ambiente por 30 minutos. Após esse tempo foi adicionado 2-clorobenzaldeído (1,40 g; 10 mmol) e TBAB (0,10 g; 0,3 mmol) e a temperatura foi elevada para 82 °C. Após 20 h a reação foi extraída utilizando água (3x 25,0 mL) e acetato de etila (100,0 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo, e o produto foi isolado através de coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.

5.2.4. Procedimento geral para a preparação do 1-(2,2-dibromovinil)-2-organoilcalcogenilbenzeno **1a-c**

Em um balão de duas bocas, de 250 mL munido de funil de adição de líquidos e agitação magnética, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o CBr_4 (4,145 g; 12,5 mmol) solubilizado em CH_2Cl_2 (25,0 mL) a uma solução do 2-organoilcalcogenilbenzaldeído apropriado (10 mmol). A solução reacional foi deixada sob agitação durante 30 minutos, então resfriou-se o sistema à 0 °C. Após a estabilização da temperatura, adicionou-se gota a gota, durante 30 minutos, uma solução de trifenilfosfina (6,552 g; 25 mmol) e CH_2Cl_2 (50,0 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 100,0 mL de hexano para a precipitação do subproduto gerado no meio e o produto **1a-c** foi filtrado em coluna cromatográfica utilizando hexano como eluente.

5.2.5. Procedimento geral para a preparação dos 1-bromo-1-organoilselenoalquenos **3a-i**

Em um balão de duas bocas, de 50 mL munido de agitação magnética e atmosfera inerte de argônio adicionou-se o dicalcogeneto de diorganoíla **2a-c** apropriado (0,25 mmol) solubilizado em PEG-400 (1,0 mL), em seguida foi adicionado NaBH_4 (0,029 g; 0,75 mmol) e a temperatura foi elevada a 50 °C. Após a clivagem da ligação Se-Se (indicada pela coloração transparente da reação) foi adicionado o calcogeneto vinílico **1a-c** (0,5 mmol) e a reação mantida por 1 hora. Após esse tempo a reação foi recebida em água (3x 10,0 mL) e extraída com acetato de etila (30,0 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo, e os produtos **3a-i** foram isolados através de coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.



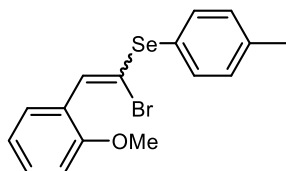
1-(2-Bromo-2-fenilselanil)vinil-2-metóxilbenzeno

3a:

Rendimento: 0,143 g (78%); óleo amarelo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,57–7,49 (m, 2H); 7,47–7,41 (m, 1H); 7,35–

5. Parte Experimental

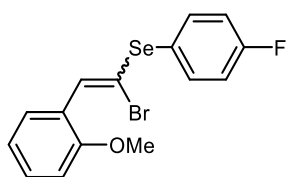
7,27 (m, 4H); 7,00–6,91 (m, 1H); 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz 1H); 3,85 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 156,6; 137,7; 133,4; 130,6; 129,8; 129,7; 129,1; 128,0; 125,7; 120,1; 110,5; 109,3; 55,4. EM: m/z (int. rel.) 368 (34,3); 366 (15,0); 289 (22,6); 194 (100,0); 165 (46,0); 131,2 (67,6); 89 (48,6). EMAR: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrOSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,9385, encontrado: 368,9395.



3b

1-[2-Bromo-(4-metilfenilselanil)vinil]-2-metóxilbenzeno **3b**:

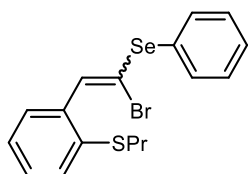
Rendimento: 0,145 g (76%); óleo amarelo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,68 (s, 1H); 7,46–7,39 (m, 3H); 7,34–7,27 (m, 1H); 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz 2H); 6,98–6,91 (m, 1H); 6,90–6,83 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 2,33 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 156,6; 138,3; 136,7; 133,9; 129,9; 129,8; 129,7; 126,8; 125,7; 120,0; 110,4; 81,1; 55,4; 21,2. EM: m/z (int. rel.) 382 (100,0); 380 (44,7); 303 (78,6); 288 (63,5); 208 (99,52); 131 (99,4); 91 (76,3). EMAR: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrOSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382,9542, encontrado: 382,9540



3c

1-[2-Bromo-(4-fluorofenilselanil)vinil]-2-metóxilbenzeno **3c**:

Rendimento: 0,162 g (84%); óleo amarelo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,67 (s, 1H); 7,52–7,46 (m, 2H); 7,41–7,35 (m, 2H); 7,33–7,27 (m, 1H); 7,02–6,69 (m, 3H) 6,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 3,82 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,9 (d, $J = 248,6$ Hz); 158,5; 136,9; 136,2 (d, $J = 8,1$ Hz); 129,8; 129,8; 125,5; 125,1 (d, $J = 3,6$ Hz); 120,0; 116,2 (d, $J = 21,9$ Hz); 110,4; 109,8; 55,3. EM: m/z (int. rel.) 382 (10,4); 307 (46,7); 292 (45,5); 183 (32,1); 131 (100,0); 109 (16,3); 89 (48,1).



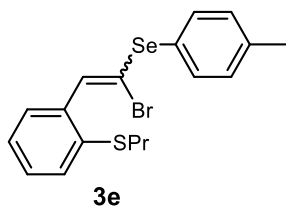
3d

1-(2-Bromo-2-fenilselanil)vinil-2-propilsulfanilbenzeno **3d**:

Rendimento: 0,175 g (85%); óleo amarelo claro EM: m/z (int. rel.) 333 (18,2);

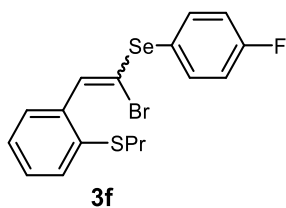
5. Parte Experimental

257 (29,9); 210 (36,4); 176 (32,6); 134 (100,0); 89 (17,8); 43 (54,8). EMAR: calculado para $C_{17}H_{17}BrSSe$: $[M+H]^+$ 414,9455, encontrado: 414,9452.



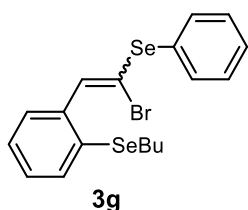
1-[2-Bromo-(4-metilfenilselanil)vinil]-2-propilsulfanilbenzeno

3e: Rendimento: 0,161 g (76%); óleo amarelo claro. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,70 (s, 1H); 7,49–7,38 (m, 3H); 2,88 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,67 (sext, J = 7,3 Hz, 2H); 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 139,1; 138,5; 137,2; 136,1; 134,2; 129,9; 129,7; 128,7; 128,6; 126,4; 125,4; 111,9; 35,6; 22,4; 21,2; 13,5. EM: m/z (int. rel.) 347 (23,0); 304 (16,0); 255 (41,3); 224 (84,4); 213 (49,7); 134 (100,0); 43 (80,2). EMAR: calculado para $C_{18}H_{19}BrSSe$: $[M+H]^+$ 426,9625, encontrado: 426,9632.



1-[2-Bromo-(4-fluorofenilselanil)vinil]-2-

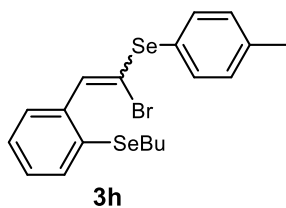
propilsulfanilbenzeno **3f**: Rendimento: 0,167 g (78%); óleo amarelo claro. EM: m/z (int. rel.) 351 (15,0); 255 (30,4); 228 (31,9); 213 (29,6); 134 (100,0); 43 (67,3). EMAR: calculado para $C_{17}H_{16}BrFSSe$: $[M+H]^+$ 432,9361, encontrado: 432,9373.



1-(2-Bromo-2-fenilselanil)vinil-2-butilselanilbenzeno

3g:

Rendimento: 0,208 g (88%); óleo amarelo claro. EM: m/z (int. rel.) 395 (16,3); 393 (15,1); 317 (28,3); 258 (29,5); 182 (54,5); 57 (100,0). EMAR: calculado para $C_{18}H_{19}BrSe_2$: $[M+H]^+$ 476,9061, encontrado: 476,9058.

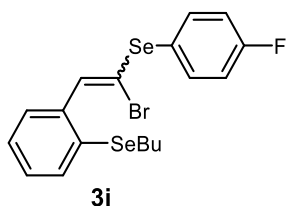


1-[2-Bromo-(4-metilfenilselanil)vinil]-2-butilselanilbenzeno

3h: Rendimento: 0,180 g (74%); óleo amarelo claro. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz)

5. Parte Experimental

δ (ppm) = 7,68 (s, 1H); 7,53–7,34 (m, 4H); 7,27–7,19 (m, 2H); 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,89 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,68 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,43 (sext, J = 7,4 Hz, 2H); 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 140,3; 139,0; 138,5; 134,3; 132,8; 131,9; 131,2; 129,9; 129,7; 128,6; 126,3; 112,1; 31,9; 27,5; 23,0; 21,2; 13,55. EM: m/z (int. rel.) 409 (16,4); 350 (11,3); 272 (37,1); 182 (44,0); 91 (35,6); 57 (100,0). EMAR: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrSe}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490,9218, encontrado: 490,9222.



1-[2-Bromo-(4-fluorofenilselanil)vinil]-2-butilselanilbenzeno

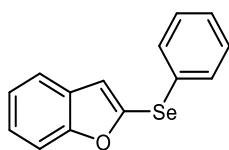
3i: Rendimento: 0,196 g (80%); óleo amarelo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,66 (s, 1H); 7,53–7,45 (m, 3H); 7,36–7,30 (m, 1H); 7,28–7,20 (m, 2H); 7,04–6,95 (m, 2H); 2,90 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,69 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,44 (sext, J = 7,4 Hz, 2H); 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 163,0 (d, J = 248,8 Hz); 140,4; 138,8; 136,5 (d, J = 8,1 Hz); 131,7; 131,3; 129,6; 128,7; 128,2; 124,6 (d, J = 3,1 Hz); 116,3 (d, J = 21,9 Hz); 111,8; 31,9; 27,4; 23,0; 13,5. EMAR: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrFSe}_2$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494,8967, encontrado: 494,8971.

5.2.6. Procedimento geral para a preparação dos 2-organoilsalanilbenzo[b]calcogenofenos mediadas por cobre 4a-i

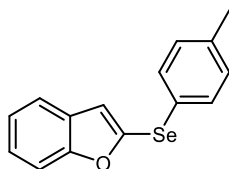
Em um tubo de Schelenk, munido de agitação magnética e atmosfera inerte de argônio, adicionou-se o calcogeneto vinílico apropriado **3a-i** (0,15 mmol) solubilizado em 3,0 mL de CH_3NO_2 . Em seguida foi adicionado à esta solução CuBr (0,0064 g; 0,045 mmol) e a temperatura foi elevada a 100 °C. Após 24 h a reação foi recebida em água (3x 10,0 mL) e extraída com acetato de etila (30,0 mL), a parte orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo, e os produtos **4a-i** foram isolados através de coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.

5.2.7. Procedimento geral para a preparação dos 2-organoilsalanilbenzo[*b*]calcogenofenos mediadas por luz ultravioleta 4a,d-g

Em um tubo de ensaio, munido de agitação magnética, mantido à uma altura de 8 cm e sob constante irradiação ultravioleta ($h\nu = 360$ nm), adicionou-se o calcogeneto vinílico apropriado **3a,d-g** (0,15 mmol) solubilizado em 3,0 mL de tolueno e a reação foi mantida a temperatura ambiente por 20 h. Após esse tempo o tolueno foi removido através de bomba de alto vácuo e os produtos foram isolados através de coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente.

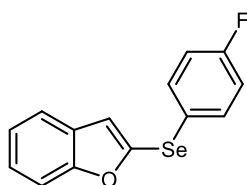
**4a**

2-Fenilselanilbenzo[*b*]furano **4a**: Rendimento: 0,033 g (80%); sólido amarelo claro⁶⁷. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,56–7,52 (m, 1H); 7,49–7,44 (m, 3H); 7,30–7,19 (m, 5H); 7,02 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 157,5; 143,6; 131,6; 129,8; 129,4; 128,5; 127,5; 124,8; 122,9; 120,7; 115,8; 111,3. EM: m/z (int. rel.) 274 (24,7); 195 (16,7); 194 (100,0); 165 (24,1); 89 (8,8); 77 (7,8).

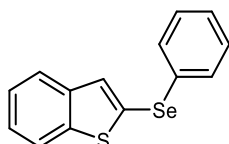
**4b**

2-(4-Metilfenilselanil)benzo[*b*]furano **4b**: Rendimento: 0,037 g (85%); óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,56 (ddd, $J = 7,5$; 1,6 e 0,7 Hz, 1H); 7,51–7,44 (m, 3H); 7,32–7,22 (m, 2H); 7,14–7,10 (m, 2H); 7,01 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H); 2,29 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 157,4; 144,3; 137,8; 132,3; 130,2; 128,6; 125,7; 124,6; 122,9; 120,5; 115,0; 111,2; 21,1. EM: m/z (int. rel.) 288 (21,0); 286 (11,1); 208 (100,0); 165 (8,6); 91 (7,0); 89 (10,0).

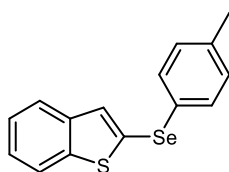
⁶⁷ Zheng, B.; Gong, Y.; Xu, H. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 5342.

**4c**

2-(4-Fluorofenilselanil)benzo[*b*]furano **4c**: Rendimento: 0,026 g (60%); óleo avermelhado. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,60–7,47 (m, 4H); 7,35–7,22 (m, 2H); 7,05–6,97 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,4 (d, J = 247,9 Hz), 157,4, 143,8, 134,3 (d, J = 8,0 Hz), 128,5, 124,8, 123,9 (d, J = 3,6 Hz) 123,0, 120,7, 116,6 (d, J = 22,0 Hz), 115,3, 111,2. EM: m/z (int. rel.) 292 (20,2); 290 (10,3); 213 (15,1); 212 (100,0); 183 (24,3); 89 (8,7).

**4d**

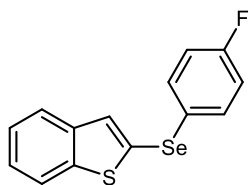
2-Fenilselanilbenzo[*b*]tiofeno **4d**: Rendimento: 0,035 g (80%); sólido amarelo claro; p.f. 57,0-58,1 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,66–7,62 (m, 2H); 7,43 (d, J = 0,7 Hz, 1H); 7,39–7,37 (m, 2H); 7,25–7,17 (m, 2H); 7,16–7,11 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 143,8, 140,2, 132,1, 131,7, 131,4, 129,3, 127,3, 126,8, 124,6, 124,4, 123,3, 121,8. EM: m/z (int. rel.) 290 (28,0); 288 (15,3); 210 (100,0); 178 (6,9); 165 (11,2); 77 (6,6). EMAR: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{SSe}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288,9700, encontrado: 288,9747.

**4e**

2-(4-Metilfenilselanil)benzo[*b*]tiofeno **4e**: Rendimento: 0,038 g (84%); sólido amarelo claro; p.f. 85,0-86,0 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,62 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,23 – 7,15 (m, 2H); 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,21 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 143,5; 140,2; 137,7; 132,2; 131,1; 130,1; 128,0; 127,6; 124,4; 124,3; 123,1; 121,7; 21,1. EM: m/z (int. rel.) 304 (25,4); 302 (13,0); 224 (100,0); 208

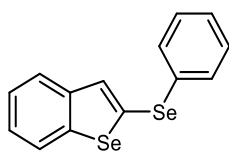
5. Parte Experimental

(4,2); 91 (3,64). EMAR: calculado para $C_{15}H_{12}SSe$: $[M+H]^+$ 304,9851, encontrado: 304,9898.



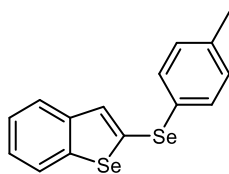
4f

2-(4-Fluorofenilselanil)benzo[*b*]tiofeno **4f**: Rendimento: 0,030 g (65%); sólido amarelo claro. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,77–7,68 (m, 2H); 7,53–7,44 (m, 3H); 7,37–7,25 (m, 2H); 7,00–6,91 (m, 2H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 162,5 (d, J = 247,9 Hz), 143,6, 140,1, 134,1 (d, J = 8,0 Hz), 131,5, 127,4, 125,9 (d, J = 3,4 Hz), 124,7, 124,5, 123,3, 121,8, 116,5 (d, J = 21,5 Hz). EM: m/z (int. rel.) 308 (24,75); 306 (12,8); 228 (100,0); 196 (8,95); 183 (11,5); 95 (1,9). EMAR: calculado para $C_{14}H_8FSSe$: $[M+H]^+$ 307,9568, encontrado: 307,9579.



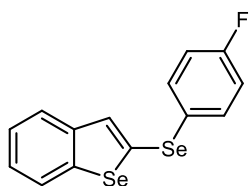
4g

2-Fenilselanilbenzo[*b*]selenofeno **4g**: Rendimento: 0,046 g (90%); sólido amarelo claro; p.f. 73,0-74,1 °C. EM: m/z (int. rel.) 338 (39,4); 336 (37,5); 258 (100,0); 178 (50,1); 89 (20,8); 77 (12,1). EMAR: calculado para $C_{14}H_{11}Se_2$: $[M+H]^+$ 338,9188, encontrado: 338,9183.



4h

2-(4-Metilfenilselanil)benzo[*b*]selenofeno **4h**: Rendimento: 0,051 g (97%); sólido amarelo claro. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,40–7,36 (m, 2H); 7,24–7,19 (m, 1H); 7,15–7,10 (m, 1H); 7,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 2,23 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 145,0; 142,7; 137,9; 134,0; 132,6; 130,8; 130,1; 128,1; 125,0; 124,8; 124,6; 124,5; 21,1. EM: m/z (int. rel.) 354 (11,7); 352 (37,0); 272 (100,0); 181 (2,21); 91 (11,9).

**4i**2-(4-Fluorofenilselanil)benzo[*b*]selenofeno **4i**: Rendimento:

0,032 g (60%); sólido amarelo claro; p.f. 75,5-76,5 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,50–7,39 (m, 2H); 7,19 (dt, J = 37,1 e 7,5 Hz, 2H); 6,90 (t, J = 8,7 Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,6 (d, J = 248,0 Hz), 145.2, 142.5, 134.6, 134.5 (d, J = 7,6 Hz), 130.1, 126,4 (d, J = 3,6 Hz) 125.1, 125.0, 124.8, 124.8, 116.6 (d, J = 21,9 Hz) EM: m/z (int. rel.) 356 (37,8); 354 (34,6); 276 (100,0); 196 (56,6); 95 (3,3). EMAR: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FSe}_2$: $[\text{M}]^+$ 355,9016, encontrado: 355,9031.

6. Referências Bibliográficas

6. Referências Bibliográficas

1. (a) Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, 1988; (b) Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, 1996.
2. Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, 2000.
3. Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125.
4. (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. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2942.
5. (a) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2014**, *104*, 2127; (b) Bolm, C.; Legros, J.; Le Pailh, 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.
6. (a) Zeni, G.; Larock, R. C.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285; (b) Zeni, G.; Larock, R. C.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644.
7. Nagamochi, M.; Fang, Y. Q.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2955.
8. Newman, S. G.; Aureggi, V.; Bryan, C. S.; Lautens, M. *Chem. Commun.* **2009**, 5236.
9. Bilheri, F. N.; Pistoia, R. P.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *11*, 4208.
10. Cheung, C. W.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7526.
11. Irudayanathan, F. M.; Raja, G. C. E.; Lee, S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4418.

6. Referências Bibliográficas

12. Jiang, G.; Zhu, C.; Li, J.; Wu, W.; Jiang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1208.
13. (a) *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry* 208: Wirth, T., Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000; (b) Krief, A. Em *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, Chapter 13; (c) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986; (d) Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *22*, 1979; (e) Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2570; (f) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154; (g) Sevrin, M.; Vanende, D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *30*, 2643; (h) Sevrin, M.; Dumont, W.; Havesi, L. D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *30*, 2647; (i) Seebach, D.; Peleties, N. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 51; (j) Seebach, D.; Beck, A. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 806; (k) Reich, H. J.; Shah, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3250.
14. (a) Stein, A. L.; Builheri, F. N.; Zeni, Z. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15522; (b) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662.
15. (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, *36*, 9; (b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125; (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
16. Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *ChemistrySelect* **2016**, *2*, 205.
17. Chelucci, G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344.
18. (a) Soares, L. K.; Silva, R. B.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Perin, G. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 209; (b) Luz, E. Q.; Lopes, E. F.; Ricordi, V. G.; Santi, C.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Alves, D. *ChemistrySelect*, **2016**, *1*, 4289.

6. Referências Bibliográficas

19. Webber, R.; Peglow, T. J.; Nobre, P. C.; Barcellos, A. M.; Roehrs, J. A.; Schumacher, R. F.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4128.
20. Perin, G.; Barcellos, A. M.; Peglow, T. J.; Nobre, P. C.; Cargnelutti, R.; Lenardão, E. J.; Marini, F.; Santi, C. *RSC Adv.* **2016**, 6, 103657.
21. Eicher, T.; Hauptmann, S. *Em The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH, 2003.
22. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.
23. Luize, P. C.; Nakamura, T. U.; Filho, B. P. D.; Cortez, D. A. G.; Nakamura, T. U. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, 29, 2126.
24. (a) Hayate, S.; Otsuka, S.; Nogi, K.; Yorimitsu, J. *Am. Chem. Soc.*, 2016, 138, 15315; (b) Atsushi U.; Masanori, T.; Wylie, W. N. O.; Masayoshi, N.; Takao, I.; Zhaomin, H. *Chem. Asian. J.* **2015**, 10, 1010; (c) Tsuchiya, S.; Saito, H.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5557; (d) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synthesis* **2009**, 23, 4001.
25. Shang, Y.; Wang, C.; He, X.; Ju, K.; Zhang, M.; Yu, S.; Wu, Jiaping. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9629.
26. Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10292.
27. Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandao, R. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2153.
28. Xu, M.; Zhang, X.; Zhong, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6800.
29. Damera, K.; Ke, B.; Wang, K.; Dai, C.; Wang, L.; Wang, B. *RSC Adv.* **2012**, 2, 9403.

6. Referências Bibliográficas

30. Powers, L. J.; Mertes, M. P. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 1102.
31. Dai, W. M.; Lai, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9377.
32. Han, J.; Chen, S.; Zhong, Ping.; Zhang, X. *Synthetic Commun.* **2014**, *44*, 3148.
33. Thankachan, A. P.; Sindhu, K. S.; Ujwaldev, S. M.; Anilkumar, G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 536.
34. Yin, S.; Zhou, Q.; He, Q.; Li, S.; Qian, P.; Shao, L. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 427.
35. Molander, G. A.; Canturk, B.; Kennedy, L. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 973.
36. Kim, S.; Dahal, N.; Kesharwani, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4373.
37. Yu, H.; Zhang, M.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8898.
38. Yadav, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 338.
39. Prasad, D. J. C.; Sekar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1659.
40. Sandhya, N. C.; Nandeesh, K. N.; Rangappa, K. S.; Ananda, S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 29939.
41. Deng, H.; Li, Z.; Ke, F.; Zhou, X. *Chem.–Eur. J.* **2012**, *18*, 4840.
42. Nguyen, T. B.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4218.
43. Jiang, P.; Che, X.; Liao, Y.; Huang, H.; Deng, G. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 41751.

6. Referências Bibliográficas

44. (a) Takimiya, K.; Kunugi, Y.; Konda, Y.; Ebata, H.; Toyoshima, Y.; Otsu, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3044; (b) Takimiya, K.; Kunugi, Y.; Konda, Y.; Niihara, N.; Otsu, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3044; (c) Zeis, R.; Kloc, C.; Takimiya, K.; Kunugi, Y.; Konda, Y.; Niihara, N.; Otsu, T. *Jpn. J. Appl. Phys. Part 1* **2005**, *44*, 3712
45. (a) Arsenyan, P.; Paegle, E.; Belyakov, S.; Shestakova, I.; Jaschenko, E.; Domracheva, I.; Popelis, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3434; (b) Arsenyan, P.; Paegle, E.; Domracheva, I.; Gulbe, A.; Kanepe-Lapsa, I.; Shestakova, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 471.
46. Paegle, E.; Belyakov, S.; Arsenyan, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3831.
47. Leardini, R.; Pedulli, G. F.; Tundo, A.; Zanardi, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1390.
48. McDonald, F. E.; Burova, S. A.; Huffman Jr, L. G. *Synthesis* **2000**, 970.
49. Staples, M. K.; Grange, R. L.; Angus, J. A.; Ziogas, J.; Tan, N. P. H.; Taylor, K. T.; Schiesser, C. H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 473.
50. Zang, H.; Sun, J.; Dong, X.; Li, P.; Zhang, B. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1746.
51. Kesharwani, T.; Giraudy, K. A.; Morgan, J. L.; Kornman, C.; Olaitan, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 638.
52. 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.
53. (a) Zhao, C.; Crimmin, M. R.; Toste, F. D.; Bergman, R. G. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 517; (b) Ackermann, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 281; (c) Girard, S. A.; Knauber, T.; Li, C. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 74; (d) Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726.

6. Referências Bibliográficas

54. Allen, S. E.; Walvoord, R. R.; Padilla-Salinas, R.; Kozlowski, M. C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 6234.
55. Chen, Z.; Li, H.; Cao, G.; Xu, J.; Miao, M.; Ren, H. *Synlett*, **2016**, 27, A-E.
56. Tiwari, A. R.; Bhanage, B. M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 7920.
57. Xu, H.; Luo, C.; Li, Z.; Xiang, H.; Zhou, X. *J. Heterocyclic Chem.* **2016**, 53, 1207.
58. Geng, H.; Du, J.; Chen, S.; Huang, Q.; Zhang, X.; Wang, L. *Synthesis* **2014**, 46, 2608.
59. Chen, W.; Li, P.; Miao, T.; Meng, L.; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 420.
60. Sykes, P. Tradução, Baptista, M. J. O.; Lobo, M.; Mantas, M.; *Guia de mecanismos de reações orgânicas*, 6^a ed. Longman Scientific & Technical: Londres, 1991.
61. Kirk-Othmer, *Encyclopedia of chemical technology*. 4^a ed., vol. 5, Nova Iorque, 1999.
62. Schwab, A. W.; Gast, L. E. *J. Am. Oil. Chem. Soc.* **1970**, 47, 371.
63. Legrini, O.; Oliveros, E.; Braun, A. M. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 671.
64. Ghosh, S.; Das, J.; Saikh, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5883.
65. Gao, L.; Chang, B.; Qiu, W.; Wang, L.; Fu, X.; Yuan, R. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1202.

6. Referências Bibliográficas

66. Zhang, Y.; An, Y.; Sun, J.; Ding, A.; Wang, Y.; Rios, R.; Guo, H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6499.

7. Espectros Seleccionados

7. Espectros Seleccionados

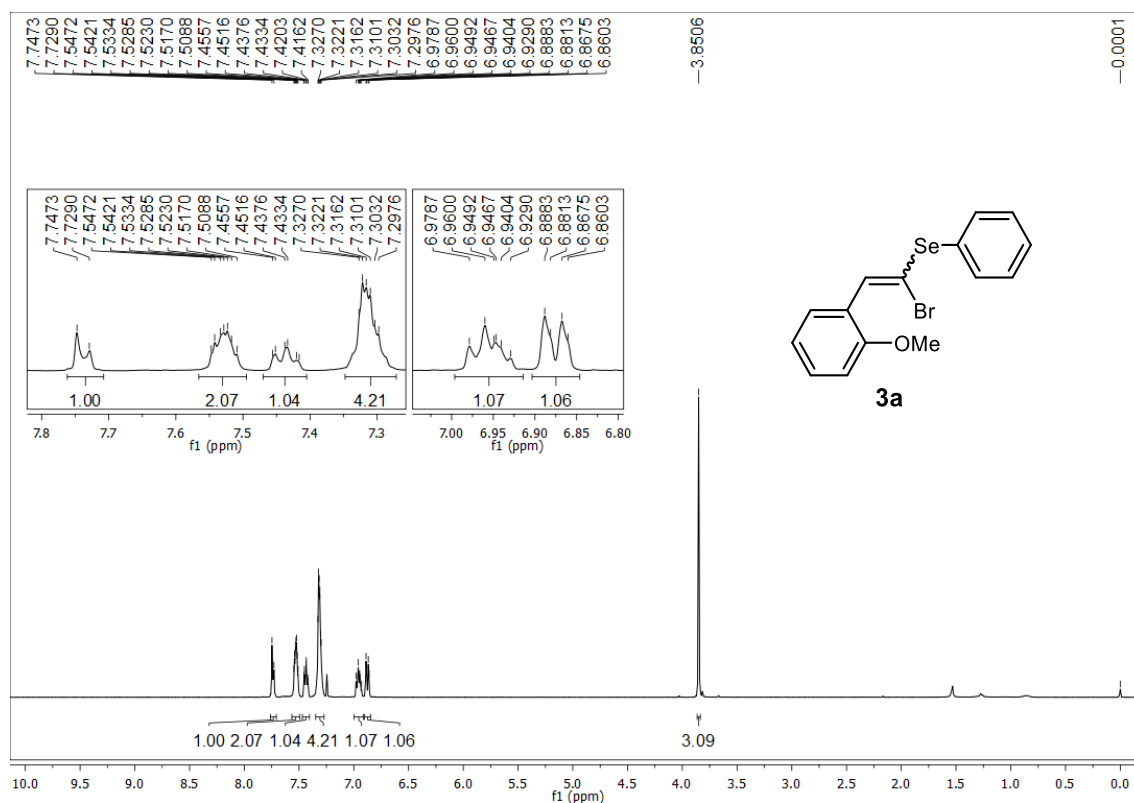


Figura 8: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3a**

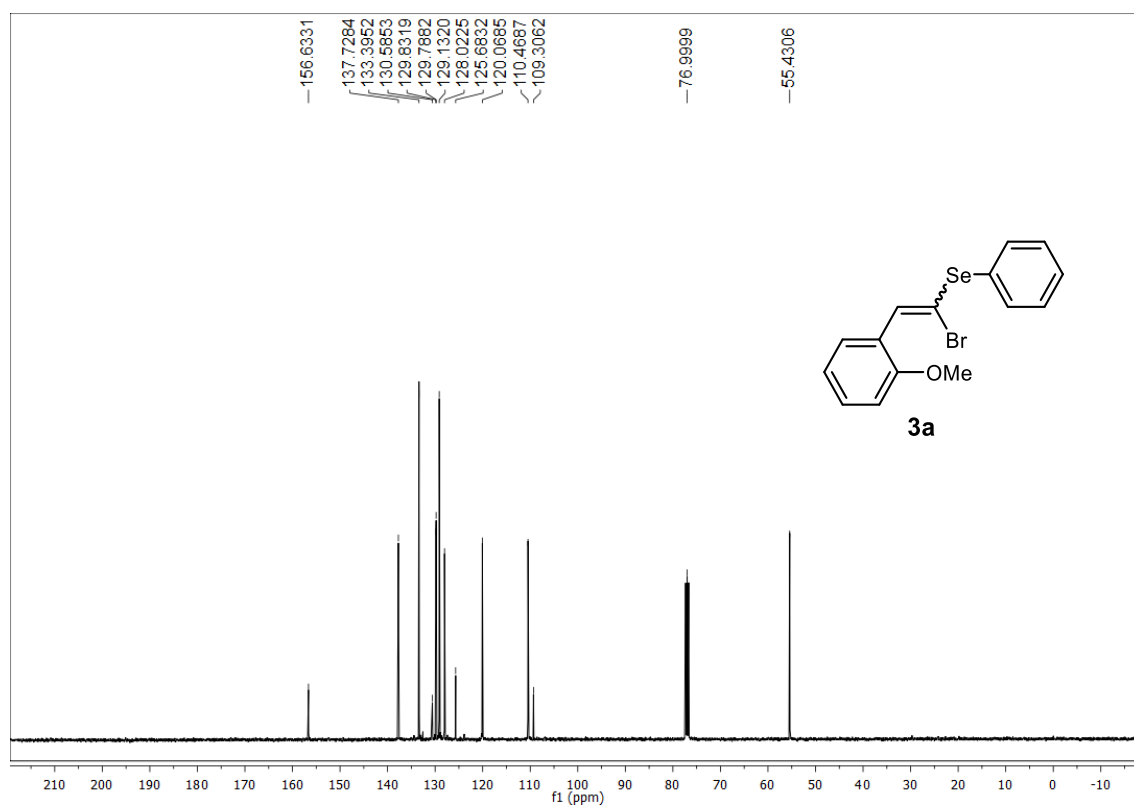


Figura 9: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3a**

7. Espectros Seleccionados

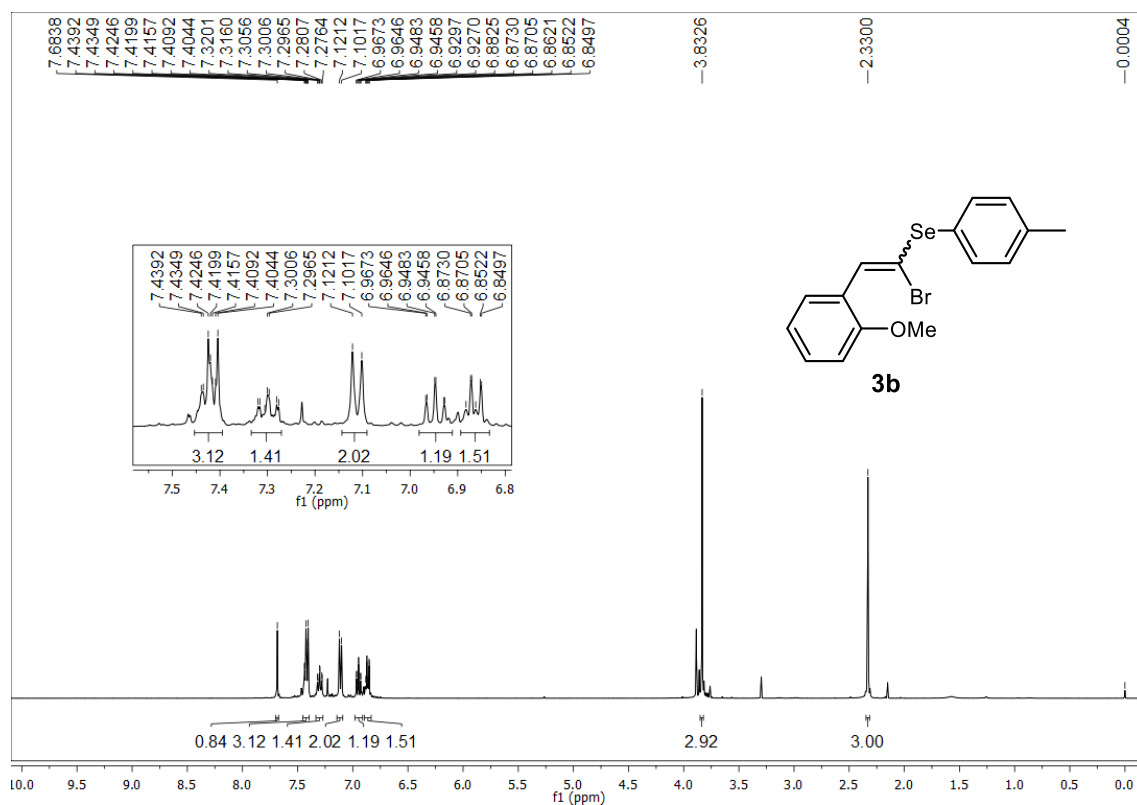


Figura 10: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3b**

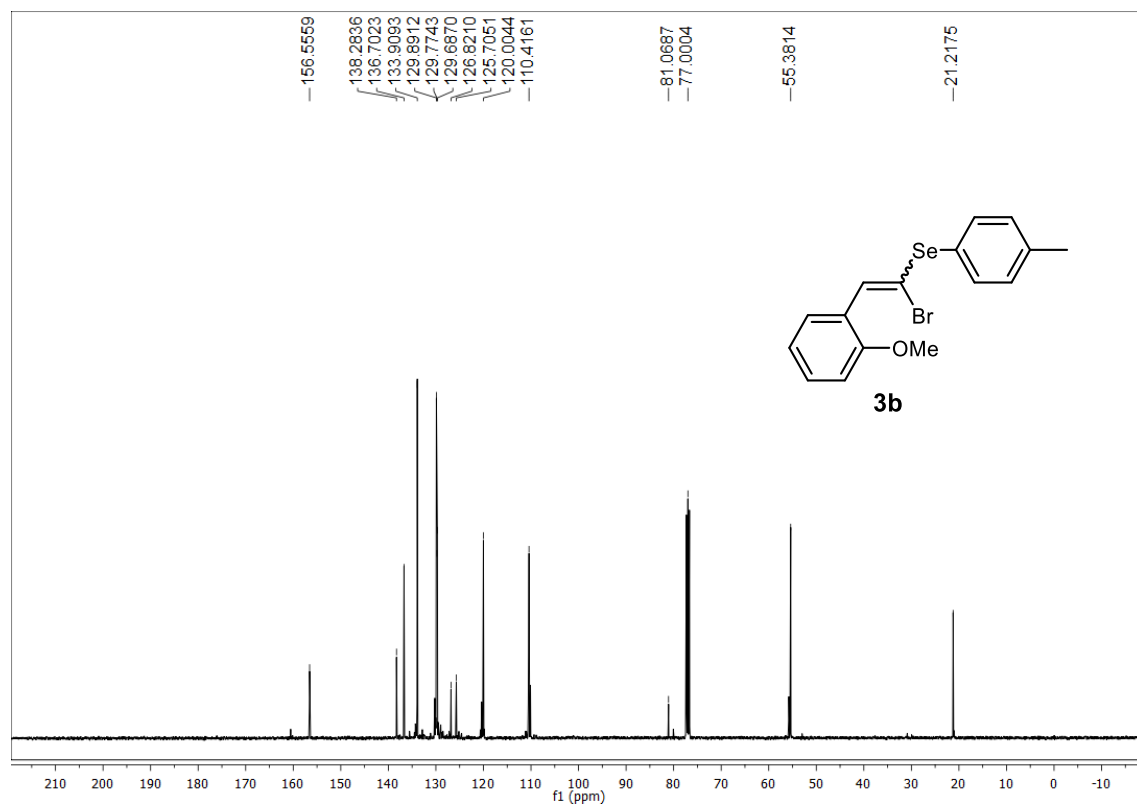


Figura 11: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3b**.

7. Espectros Seleccionados

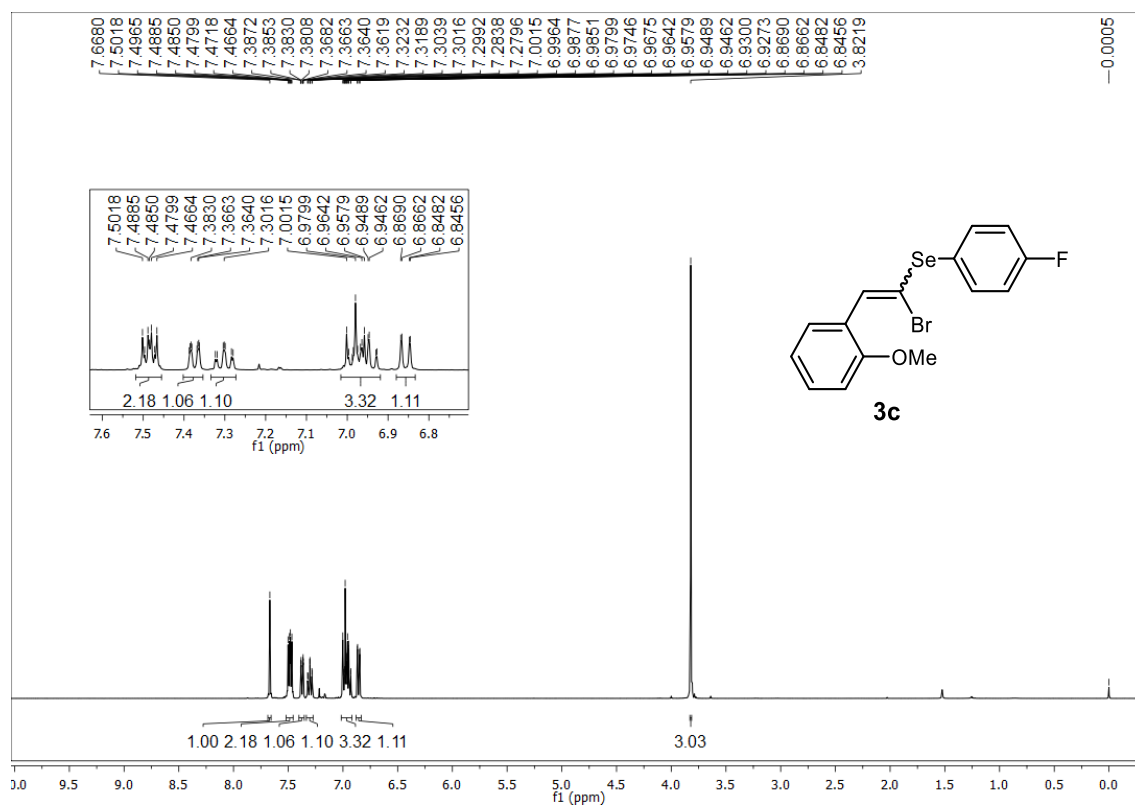


Figura 12: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3c**

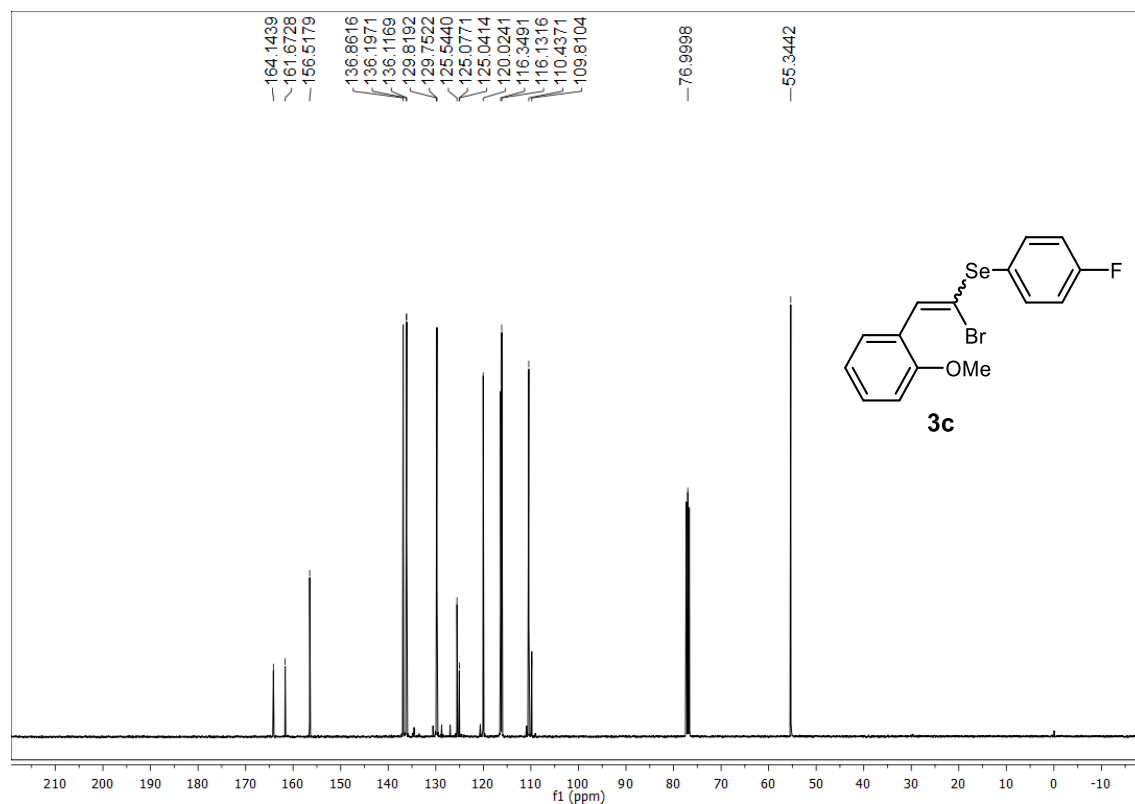


Figura 13: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3c**

7. Espectros Seleccionados

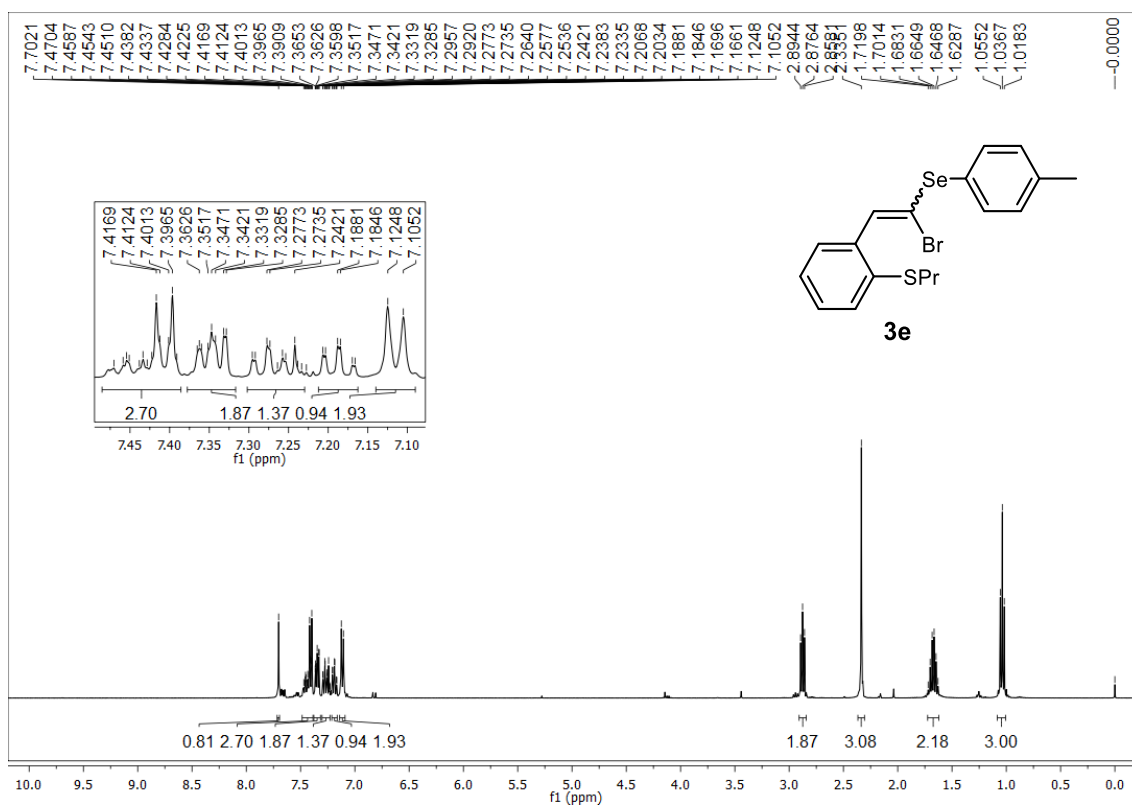


Figura 14: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3e**

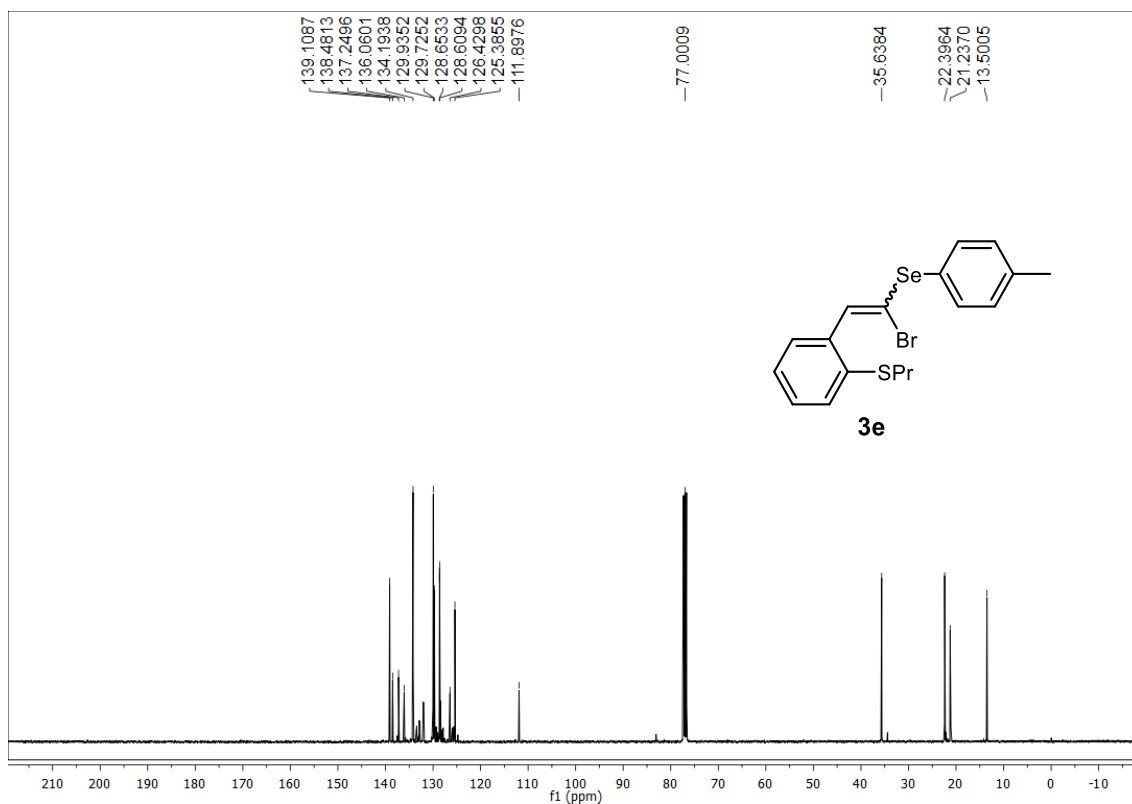


Figura 15: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3e**

7. Espectros Seleccionados

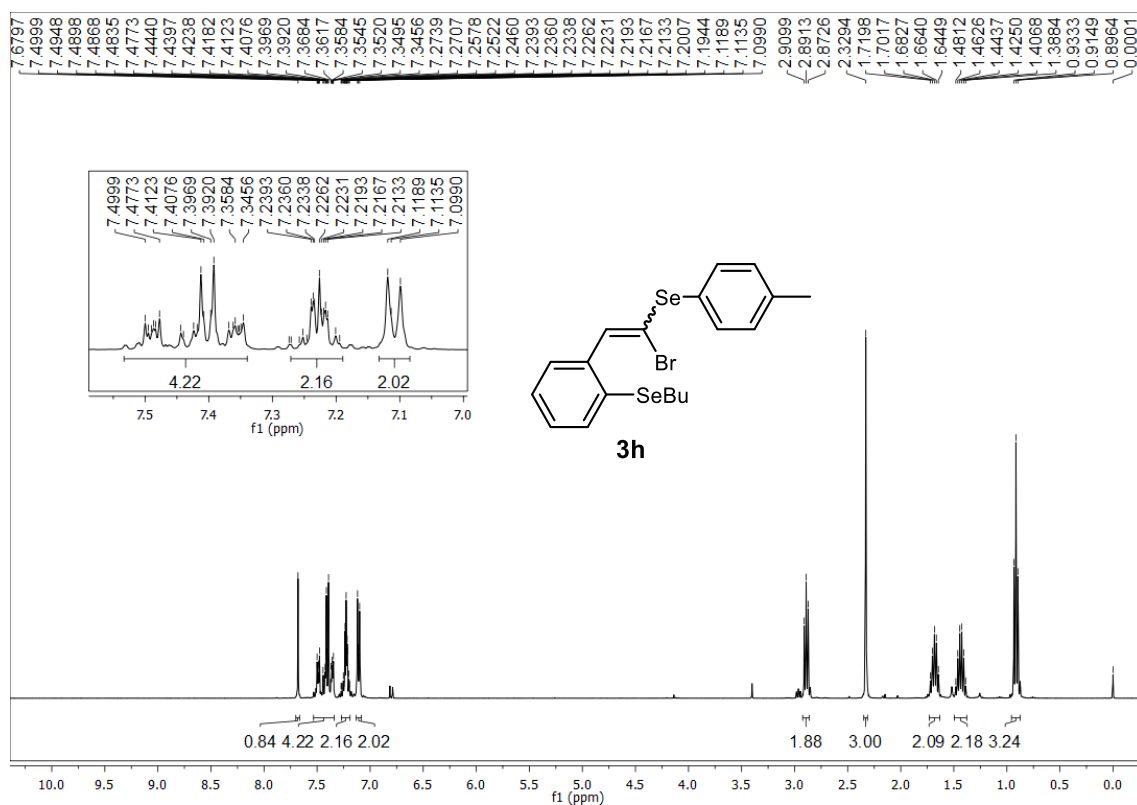


Figura 16: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3h**

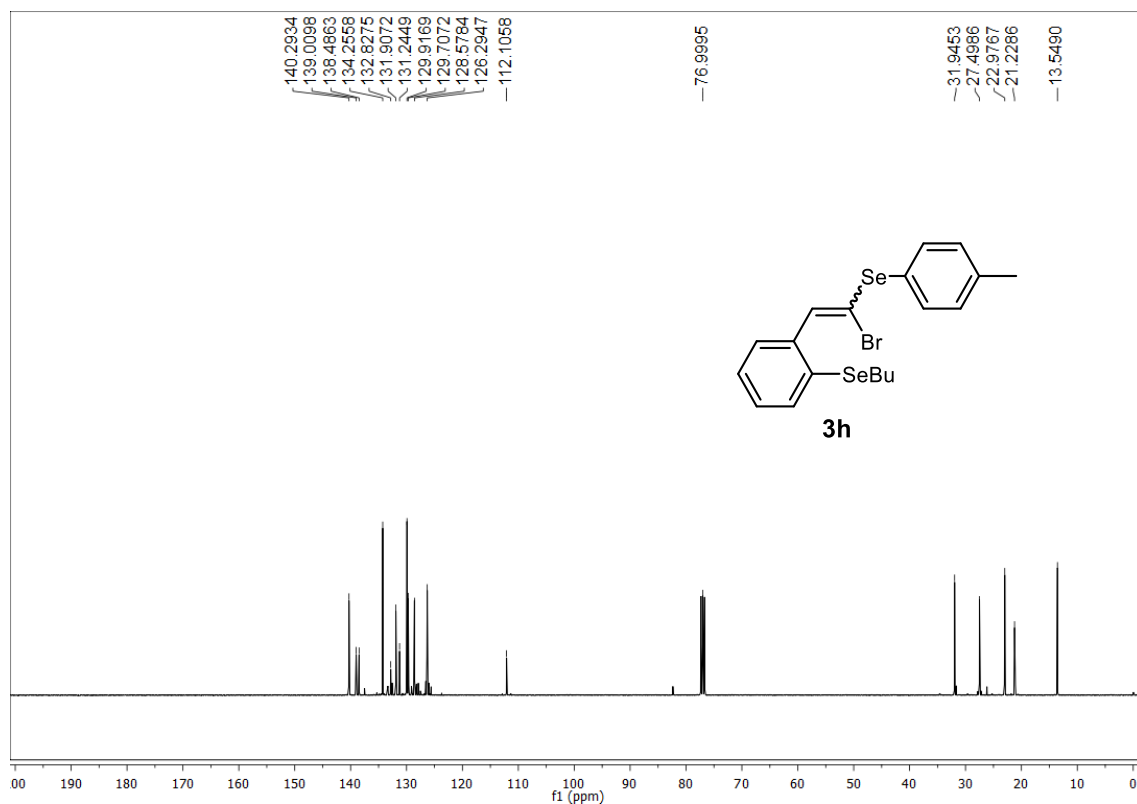


Figura 17: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3h**

7. Espectros Seleccionados

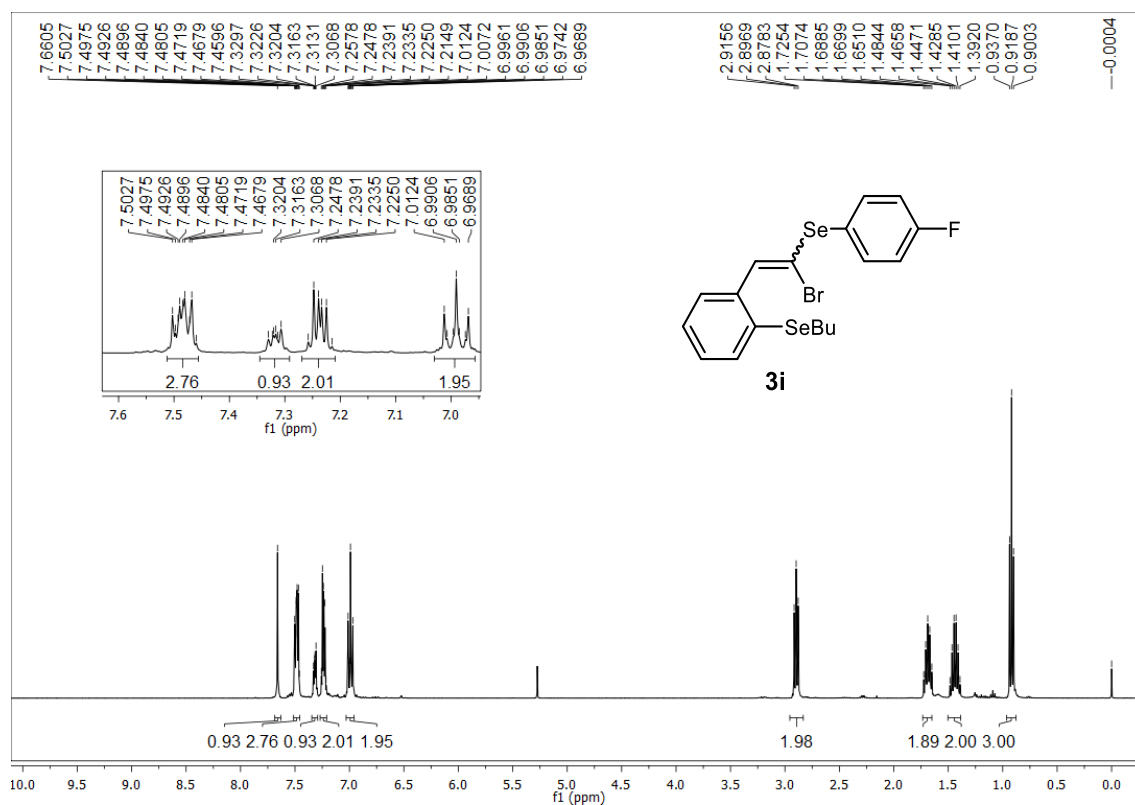


Figura 18: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3i**

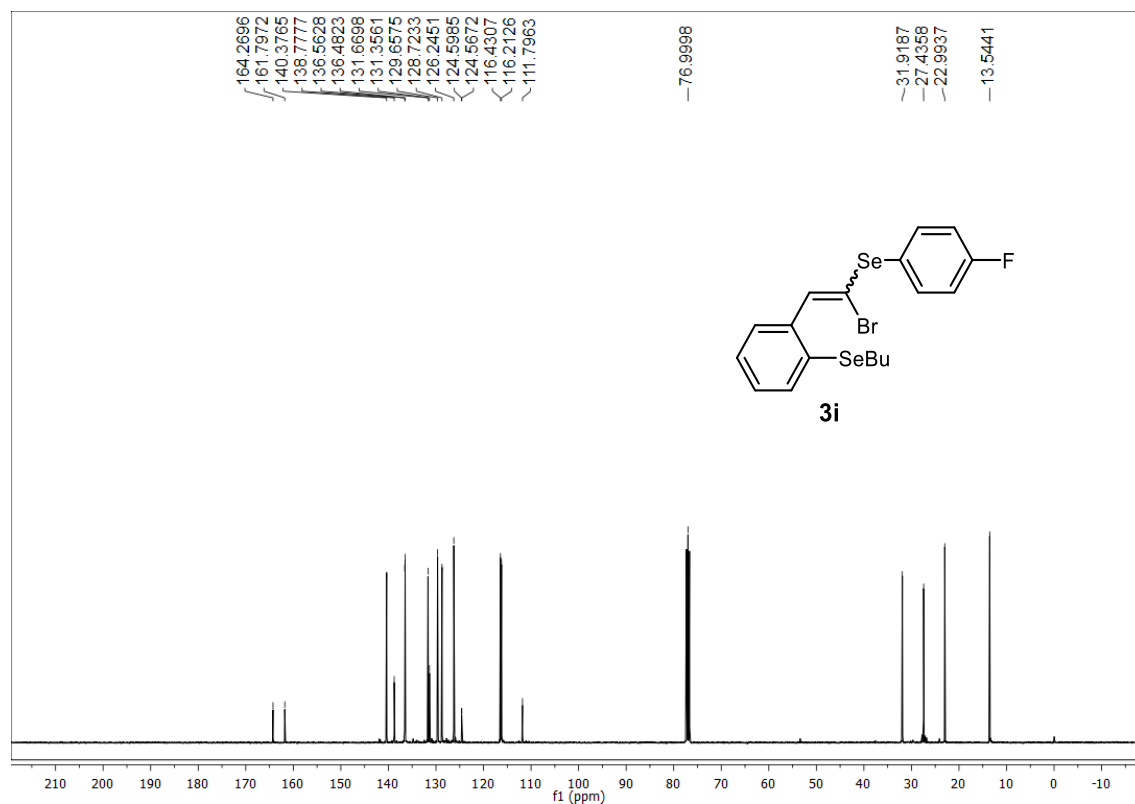


Figura 19: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **3i**

7. Espectros Seleccionados

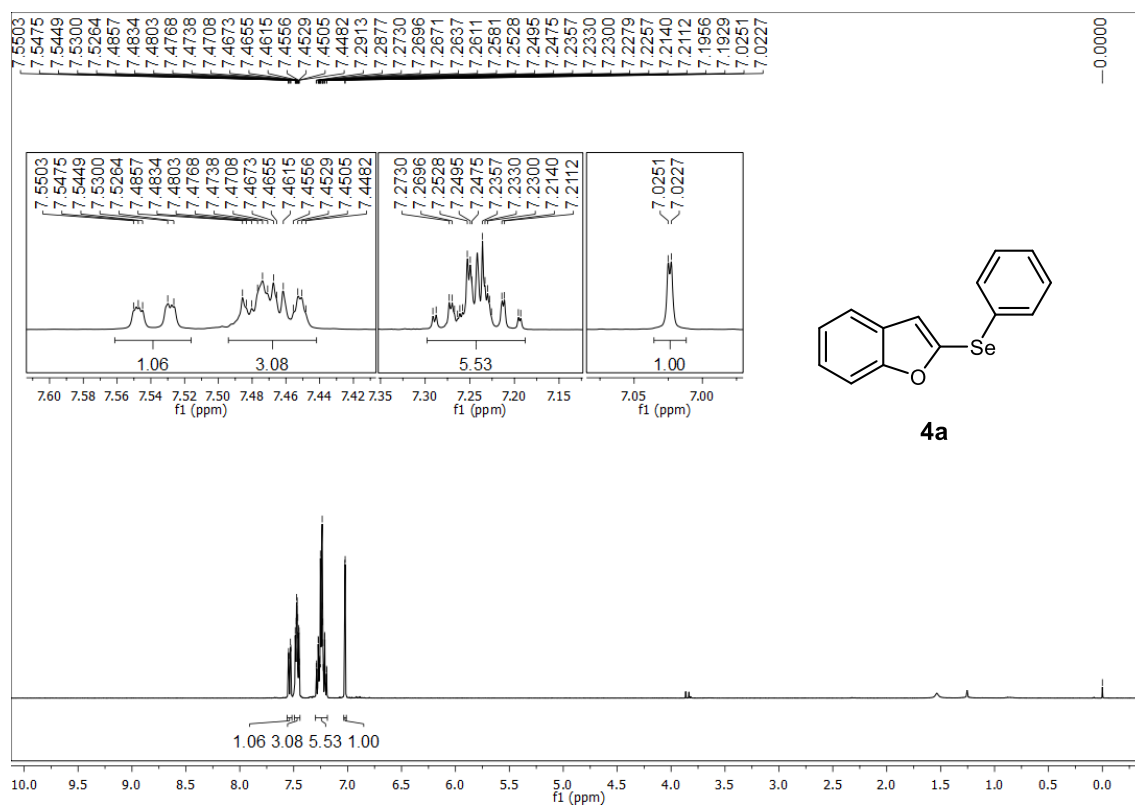


Figura 20: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4a.

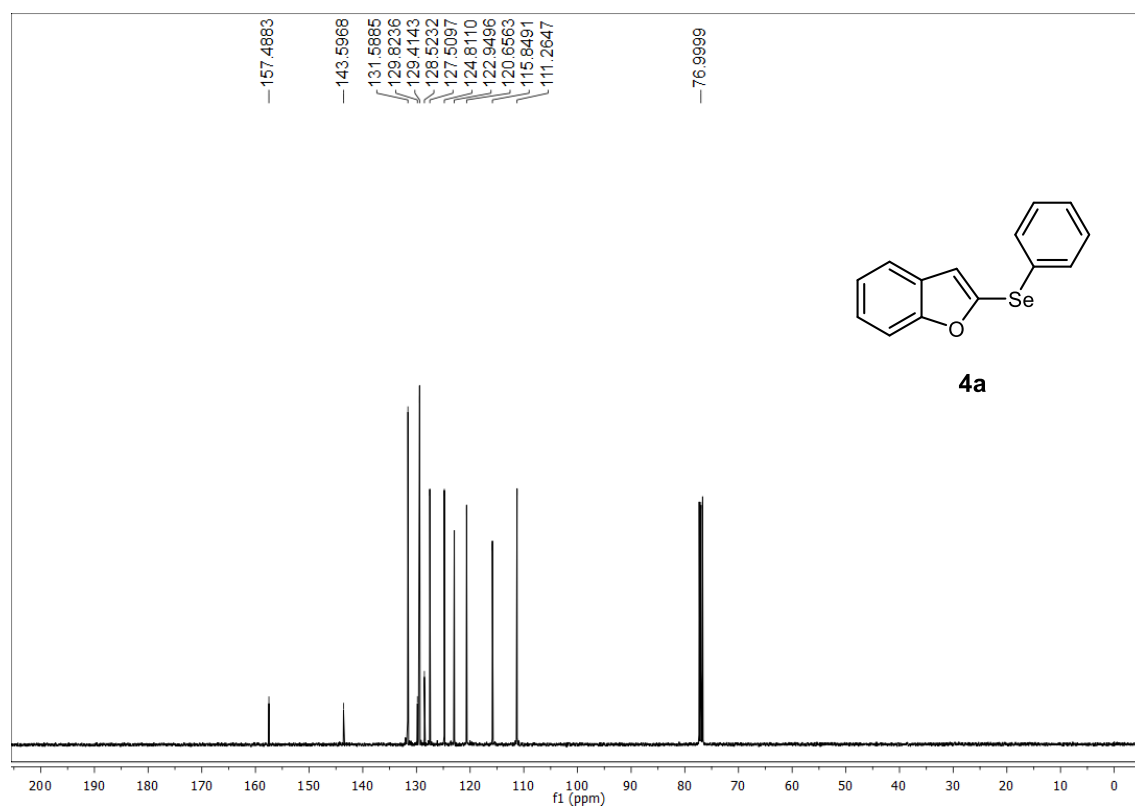


Figura 21: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 4a.

7. Espectros Seleccionados

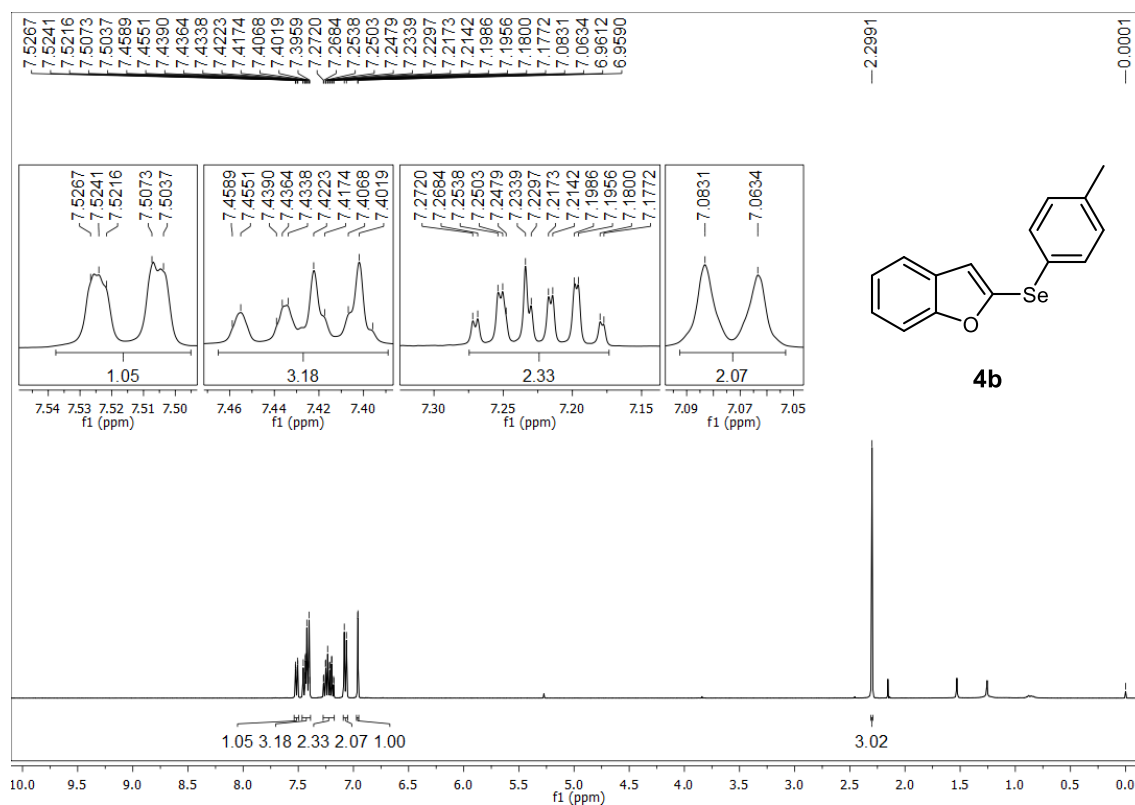


Figura 22: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4b**.

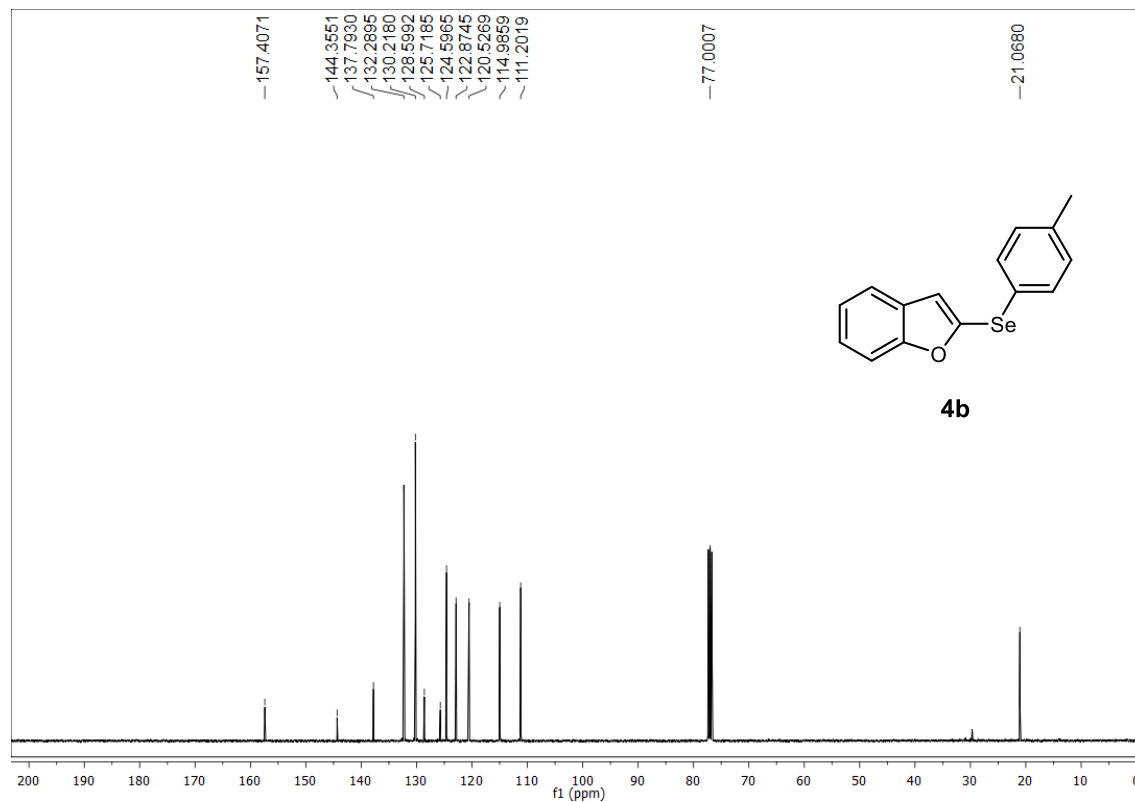


Figura 23: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **4b**.

7. Espectros Seleccionados

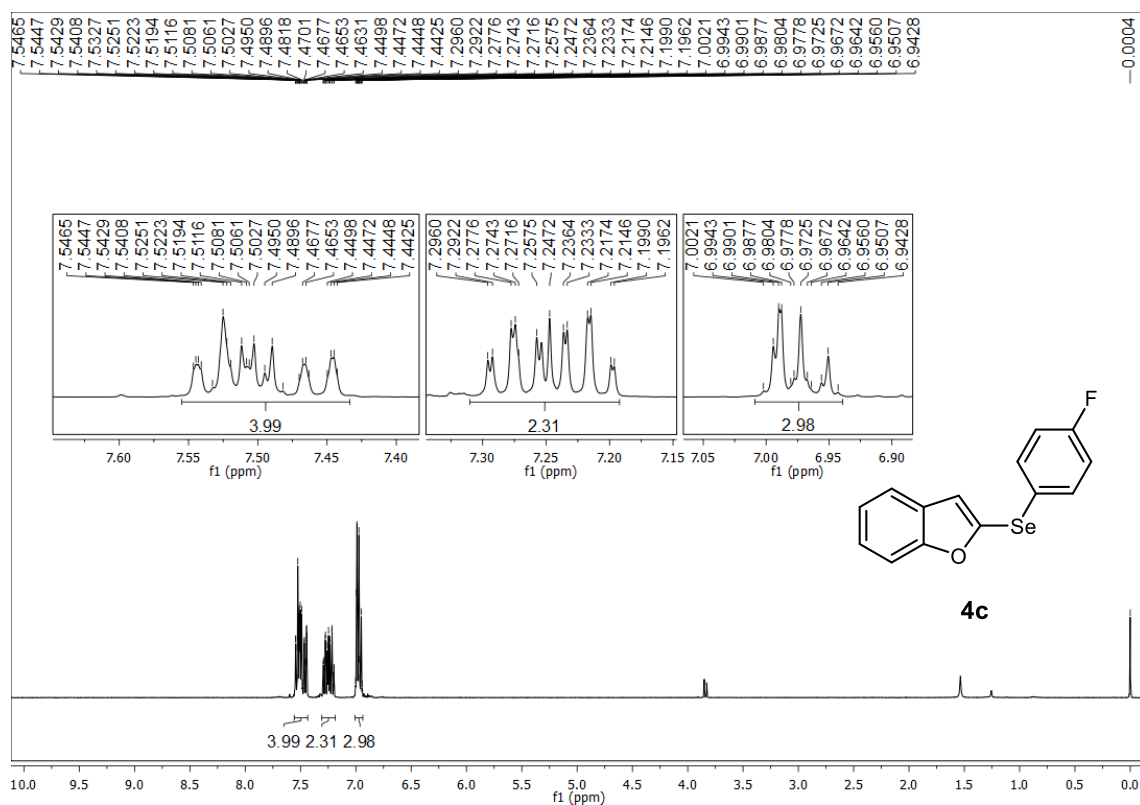


Figura 24: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4c.

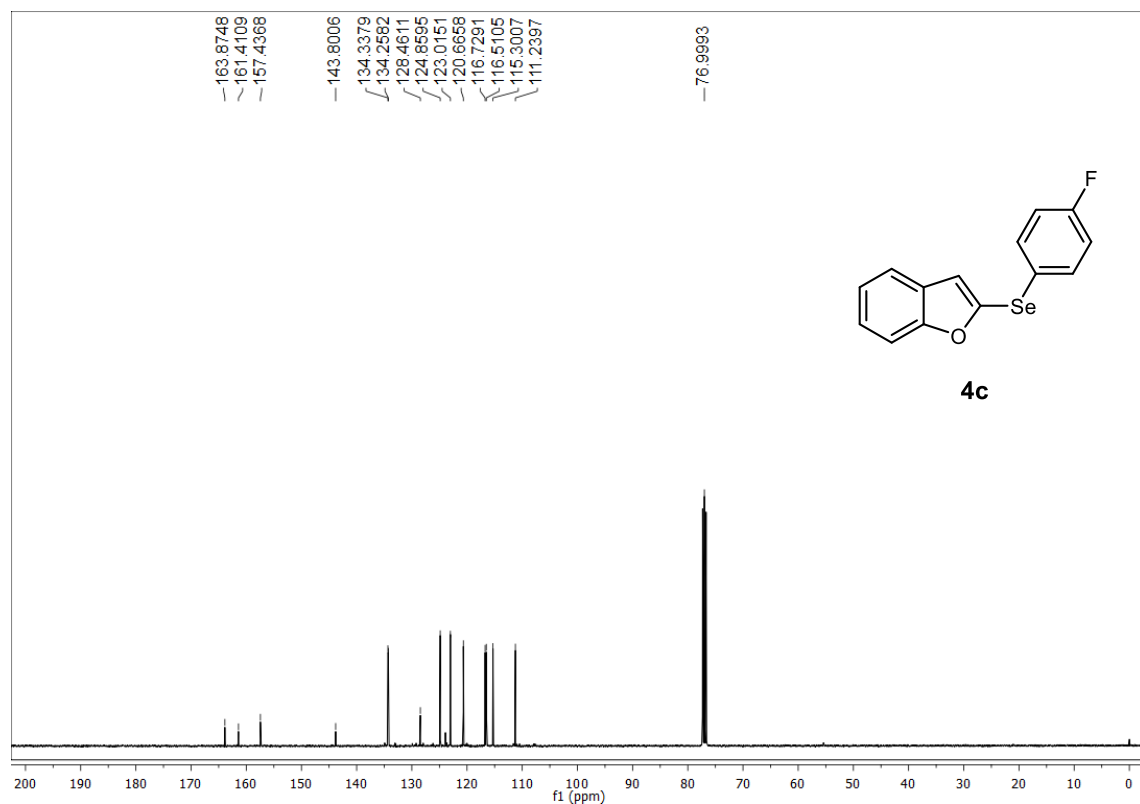


Figura 25: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 4c.

7. Espectros Seleccionados

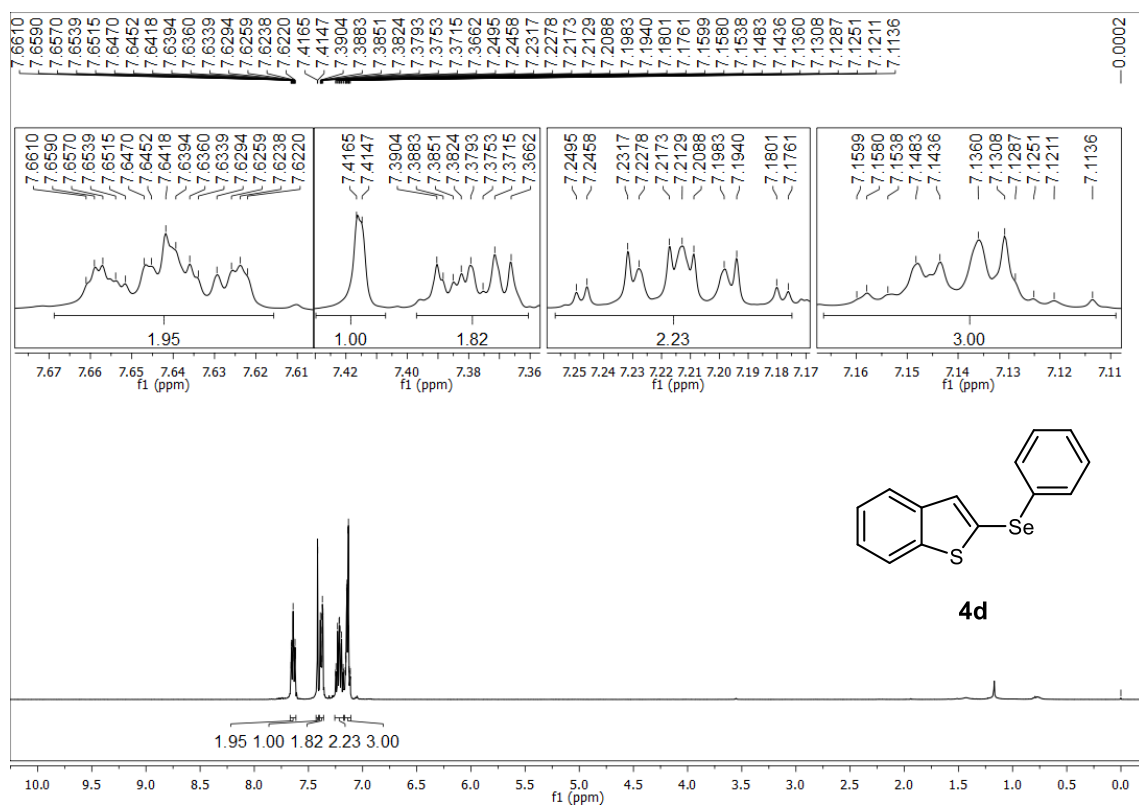


Figura 26: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4d**.

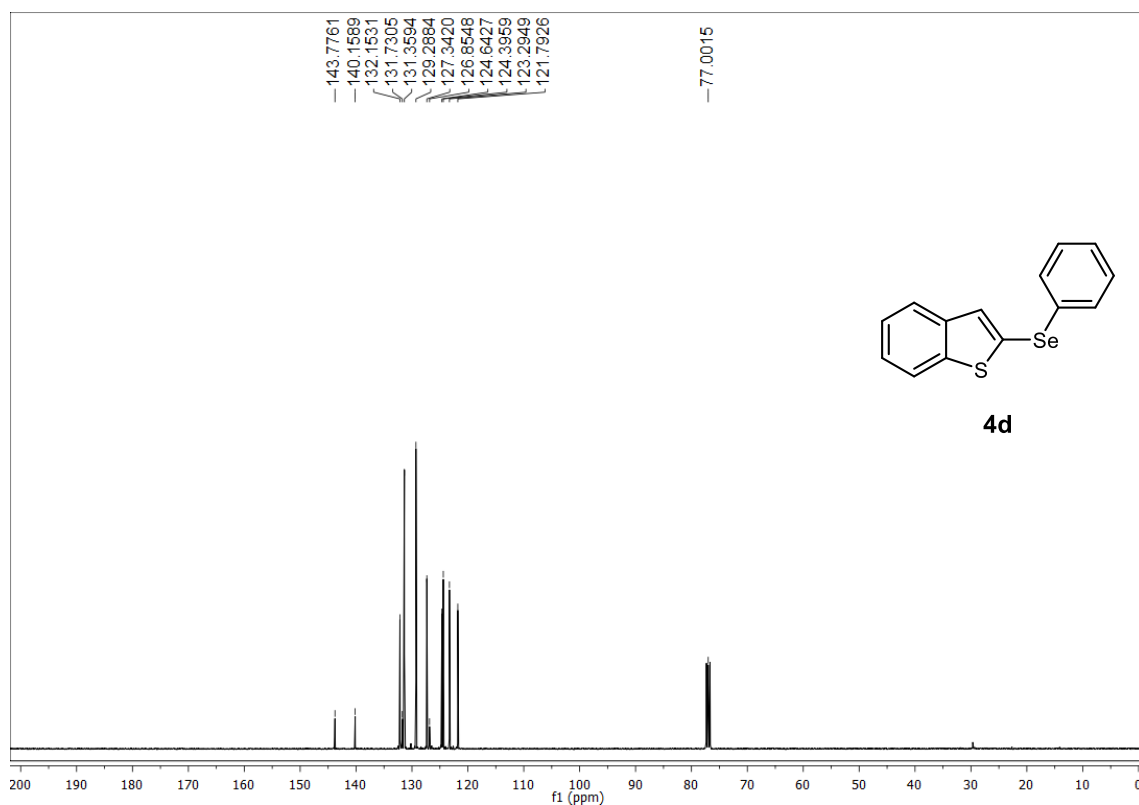


Figura 27: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **4d**.

7. Espectros Seleccionados

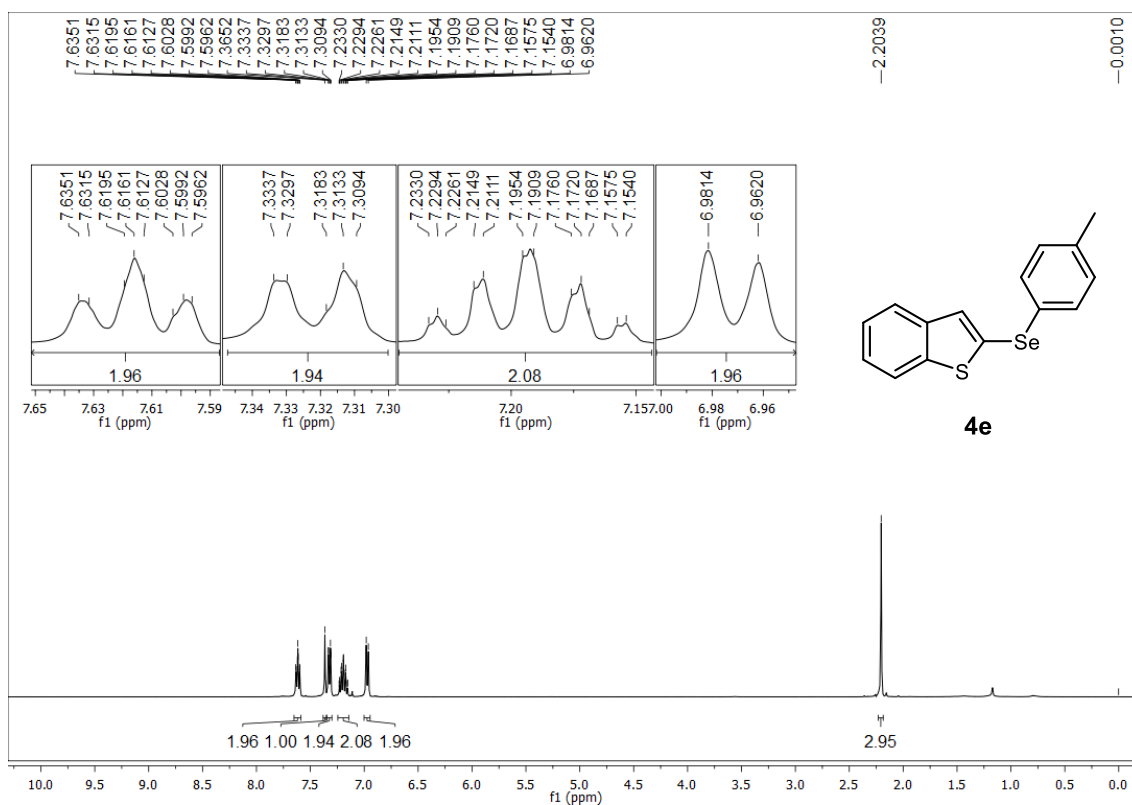


Figura 28: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4e

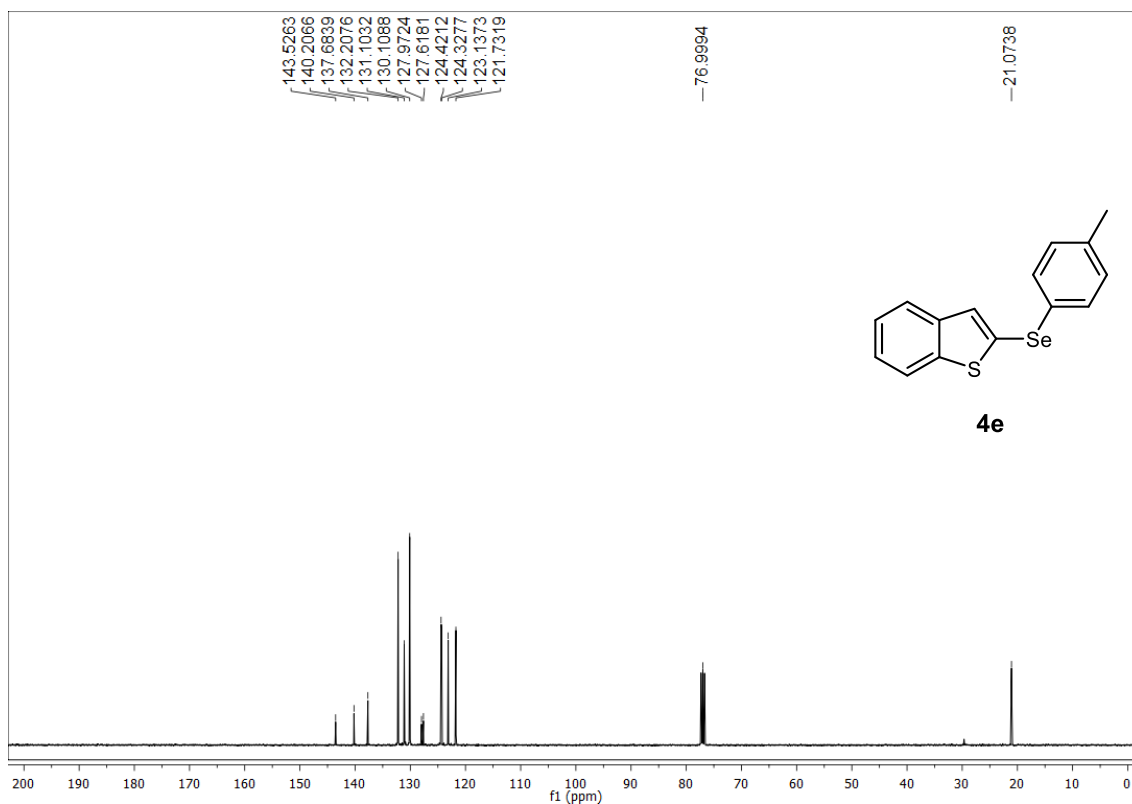


Figura 29: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 4e.

7. Espectros Seleccionados

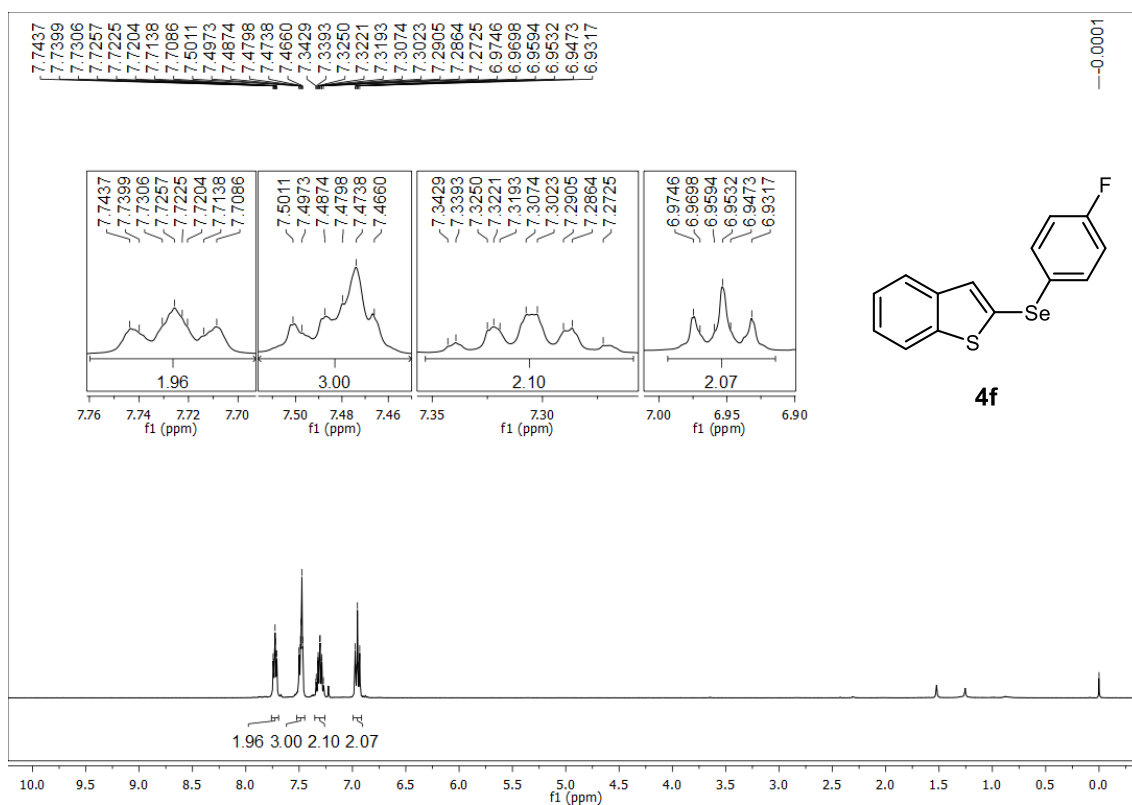


Figura 30: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4f**.

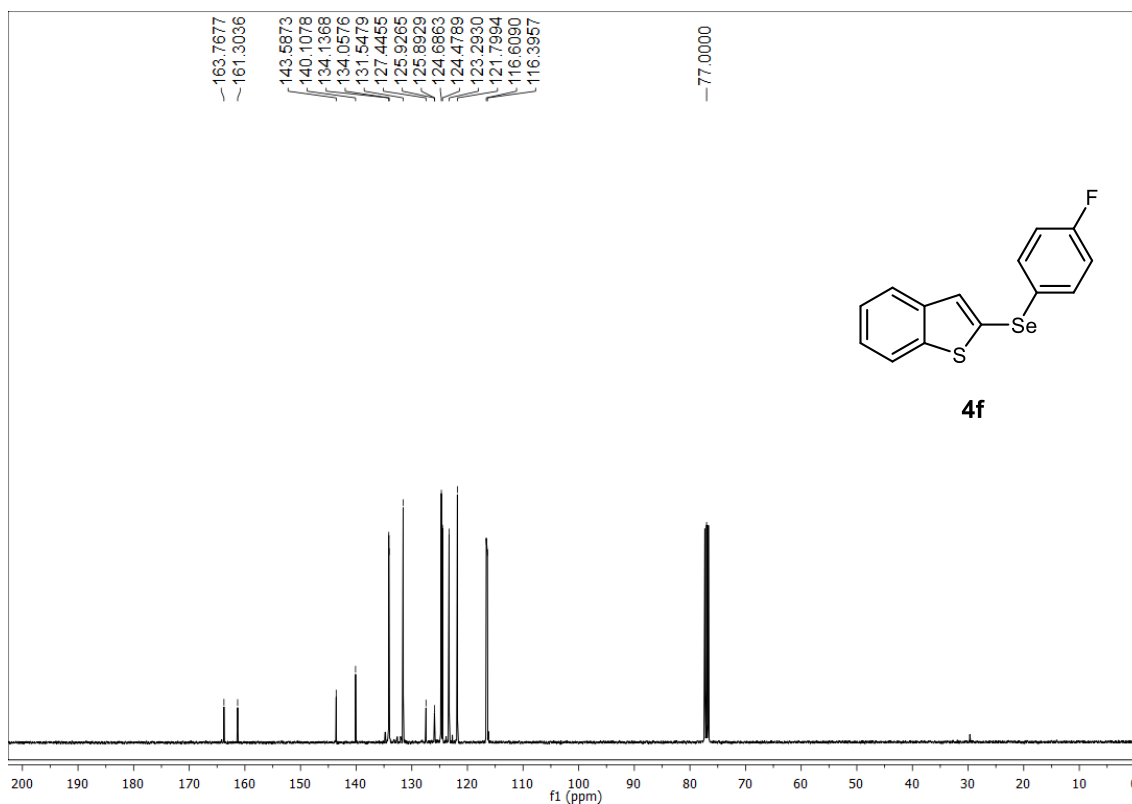


Figura 31: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **4f**.

7. Espectros Seleccionados

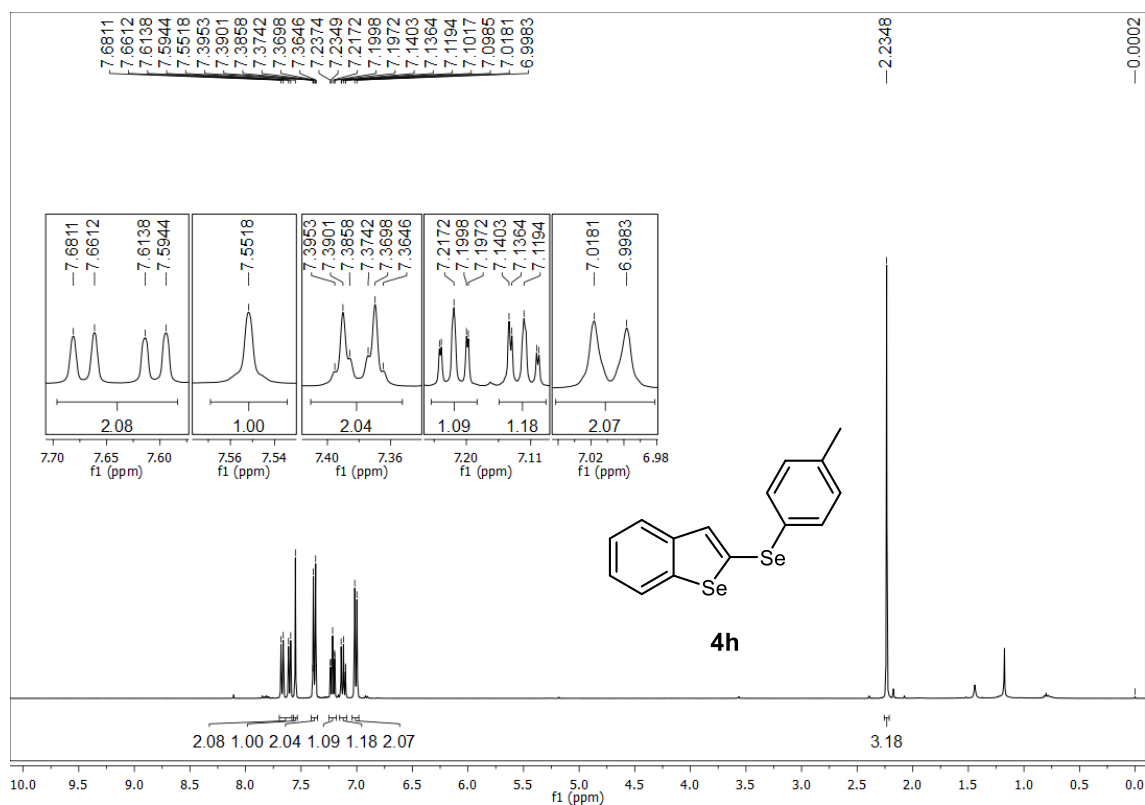


Figura 32: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4h**.

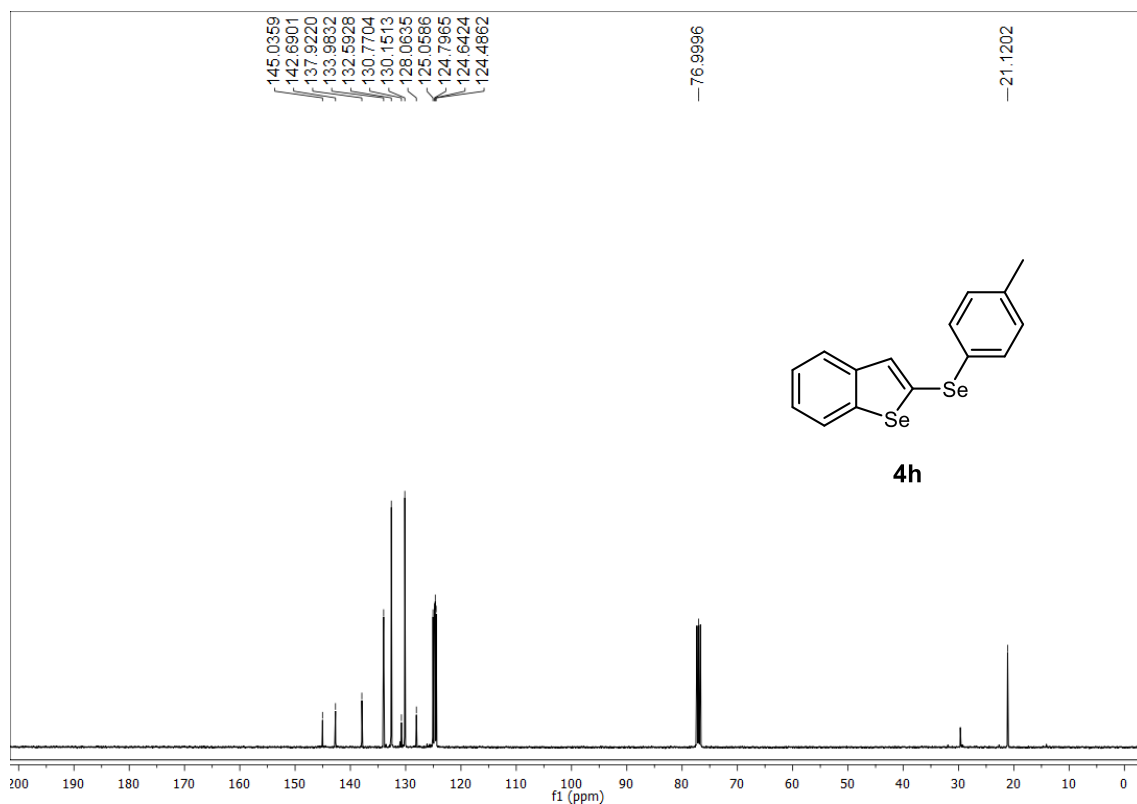


Figura 33: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **4h**.

7. Espectros Seleccionados

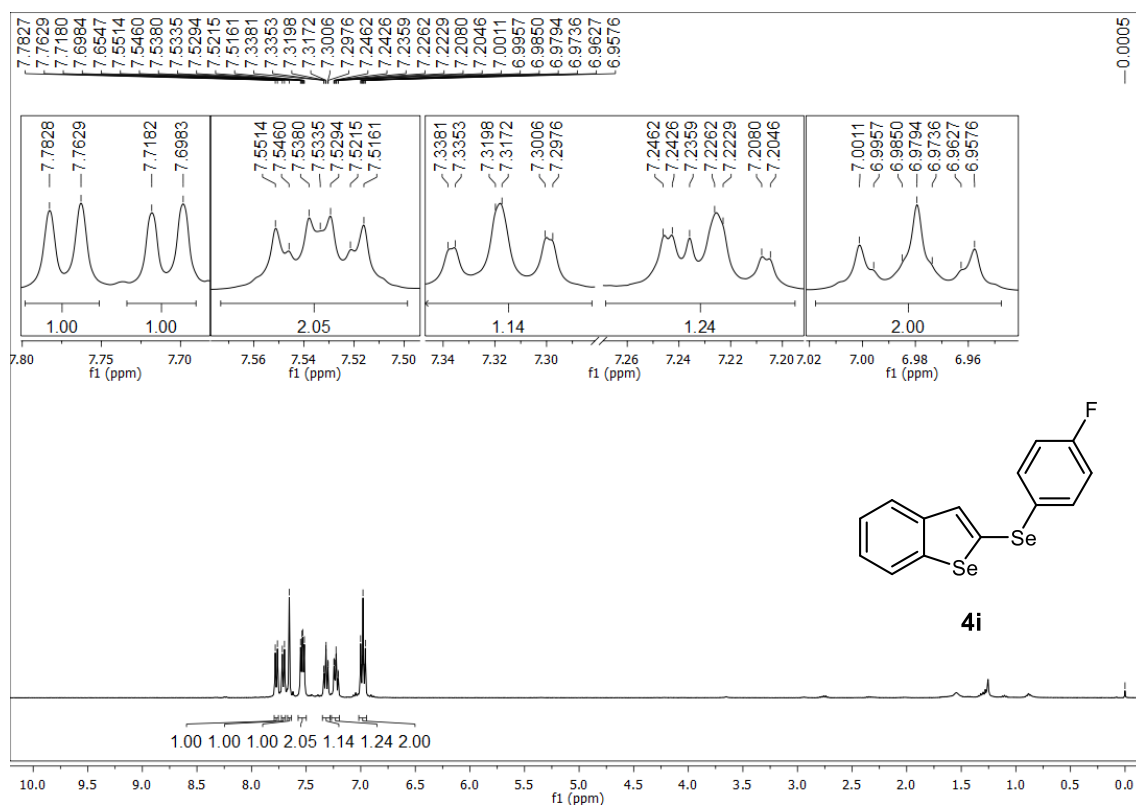


Figura 34: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4i**.

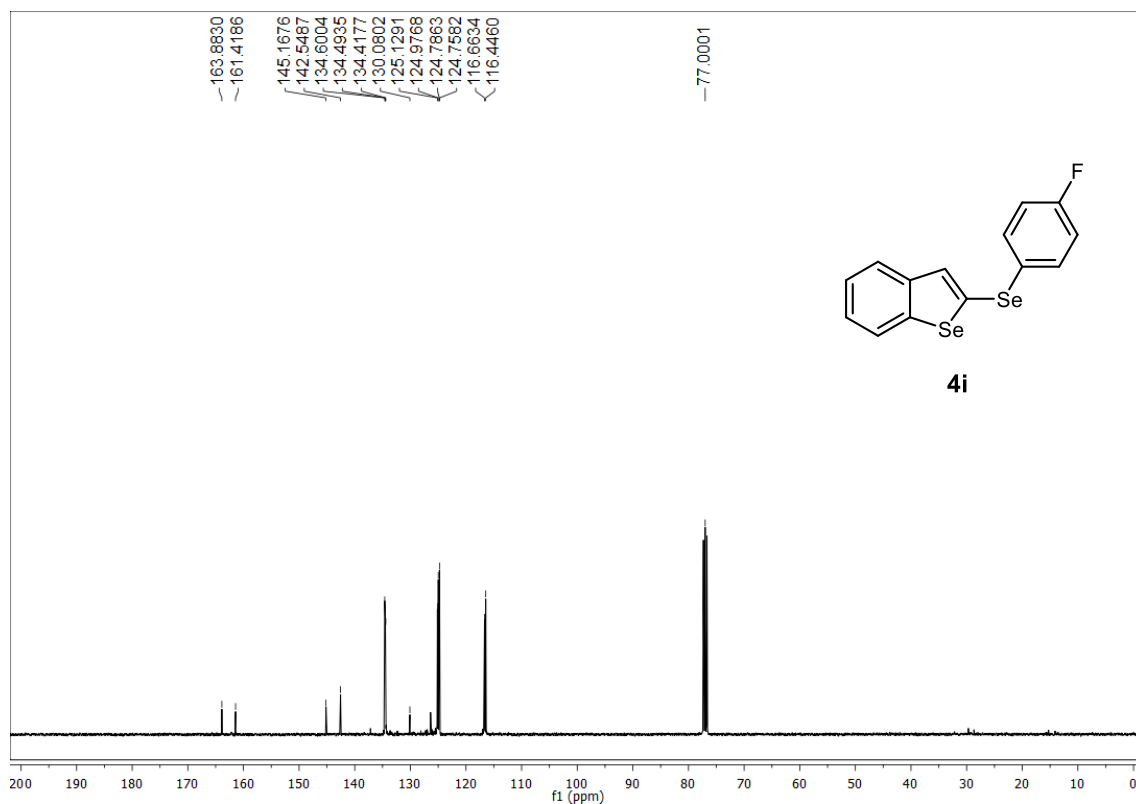


Figura 35: RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **4i**.