

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Síntese de Calcogenofenos via Reações de Ciclização de
Diinos com Dicalcogenetos de Diorganoíla Promovida por
 FeCl_3**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

FILIPPE NEIMAER BILHERI

Santa Maria, RS, Brasil

2015

Síntese de Calcogenofenos via Reações de Ciclização de Diinos com Dicalcogenetos de Diorganoíla Promovida por FeCl₃

Filipe Neimaier Bilheri

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química, Área de
Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria
(UFSM – RS), como requisito parcial para obtenção do grau de

Mestre em Química

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Santa Maria, RS – Brasil

2015

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química


A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado


**SÍNTESE DE CALCOGENOFENOS VIA REAÇÕES DE
CICLIZAÇÃO DE DIINOS COM DICALCOGENETOS
DE DIORGANOÍLA PROMOVIDA POR FeCl_3**


elaborada por
Filipe Neimaier Bilheri

como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Química

Comissão Examinadora


Prof. Dr. Gilson Zeni (Orientador)


Prof. Dr. Marcelo de Godoi (FURG)


Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes (UFPE)

Santa Maria, 27 de fevereiro de 2015

*Aos meus pais,
que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la,
que sempre se doaram por inteiro para que eu pudesse realizar os meus sonhos,
por isso, dedico esse trabalho a vocês.*

*Ao Prof. Gilson Zeni (GZ),
meus mais sinceros agradecimentos pela orientação desde a iniciação científica,
pelas oportunidades, amizade e parceria, pela dedicação e exemplo. Fica aqui expresso a
minha enorme gratidão pelos conhecimentos transmitidos ao longo desses anos
como pesquisador e orientador.*

*À Prof^a. Cristina Nogueira, meus agradecimentos
pelos conhecimentos transmitidos, colaboração, apoio,
amizade e conselhos durante todos estes anos.
Obrigado por tudo.*

AGRADECIMENTOS

Aos antigos: *Caroline, Daniela, Flávia, Benhur, Ricardo Schumacher, Adriane, Alisson, Juliano*. Aos atuais: *André, Anderson, José Sebastião, Rafaela, Tamiris, Renan, Kamila, Tales, Thaís, Roberto, colegas, amigos e irmãos de laboratório, deixo aqui, meu muito obrigado pela amizade, paciência, parceria, conversa e apoio em todos os momentos. Conviver ao longo desses anos, foram momentos memoráveis de muito trabalho e também, muitas risadas, brincadeiras e cervejadas. É muito bom trabalhar com vocês!*

Ao colega André Luiz Agnes Stein (Maneco), co-orientador desde as primeiras experiências no laboratório, que teve participação direta no desenvolvimento desse trabalho

Aos demais familiares e amigos que com certeza sempre me apoiaram nessa longa caminhada.

Aos colegas do laboratório da Prof. Cristina, pela amizade, companheirismo, cervejadas, colaborações e convivência diária como “vizinhos de porta”.

Aos amigos do Laboratório do Prof. Braga, Oscar, Luciano e Cláudio, antigos e novos, pela amizade e companheirismo no decorrer dos anos.

Aos docentes do curso de Graduação e Pós-graduação em Química da UFSM pelos ensinamentos.

Aos funcionários Ademir e Valéria pelo auxílio e trabalho eficiente frente à Coordenação do PPGQ.

Aos professores, Luciano Dornelles e Paulo Menezes pelas valiosas sugestões nesse trabalho.

Aos professores Paulo Henrique Menezes e Marcelo Godoi por participarem da banca de avaliação desta dissertação de mestrado.

Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.

RESUMO

Título: Síntese de Calcogenofenos via Reações de Ciclização de Diinos com Dicalcogenetos de Diorganoíla Promovida por FeCl₃

Autor: Filipe Neimaier Bilheri

Orientador: Gilson Zeni

Este trabalho relata a síntese de calcogenofenos através da ciclização de 1,3 diinos **1** com dicalcogenetos de diorganoíla mediados por cloreto férrico. Inicialmente, os selenofenos **2** foram sintetizados através da ciclização de 1,3 diinos **1** com dicalcogenetos de diorganoíla mediados por FeCl₃. Um protocolo semelhante foi aplicado para a síntese de tiofenos **3** utilizando dicalcogenetos de diorganoíla, FeCl₃ e iodo molecular como aditivo. Com a finalidade de avaliar a potencial reatividade dos compostos **2** obtidos, o composto 2,5-difenil-3,4-(selenofenil)-selenofeno foi submetido a uma reação de bromação do anel aromático resultando na formação do selenofeno **4** substituído com bromo, nas posições 3 e 4 do anel heterocíclico, em 65% de rendimento. Adicionalmente, o composto 2,5-difenil-3,4 bis-(metiltio)tiofeno foi selecionado como material de partida para uma reação de oxidação com ácido acético glacial e peróxido de hidrogênio e subsequente reação de ciclização com ácido tríflico levando à formação de um policiclo de enxofre **5** em 83% de rendimento. Posteriormente, selecionou-se o composto 3-bromo-2,5difenil-4(metiltio)-tiofeno **6** como material de partida para uma reação de acoplamento do tipo Sonogashira com o alcino terminal etinil-ciclohexanol **7** para levar ao 2,5-difenil-1((4-metiltio)-tiofen-3il)etinil)-ciclohexanol **8** em 63% de rendimento. O composto **8** obtido foi utilizado como material de partida para uma reação de ciclização com iodo molecular, o que levou a formação do composto 1-4,6-difenil-3-iodo-tieno[3,4-b]tiofen-2-il)-ciclo-hexanol **9** em 40% de rendimento.

Palavras-chave: Ciclização, ferro, dicalcogenetos de diorganoíla, selenofeno, tiofeno

Abstract

Title: Synthesis of Chalcogenophenes via Cyclization of 1,3-Diynes Promoted by Iron(III) Chloride and Dialkyldichalcogenides

Author: Filipe Neimaier Bilheri

Academic Advisor: Gilson Zeni

The present study reported the synthesis of a series of chalcogenophenes through the cyclization of 1,3-diynes **1** mediated by FeCl₃ and dialkyldichalcogenides. First, selenophenes **2** were synthesized through the cyclization of 1,3-diynes **1** mediated by FeCl₃ and dialkyldichalcogenides. A similar protocol was used to prepare thiophenes **3** using dialkyldichalcogenides, FeCl₃ and iodine as additive. In order to evaluate the potential reactivity of compounds **2**, the compound 2,5-diphenyl-3,4-(selenophenyl)-selenophene was submitted to a bromination reaction in the aromatic ring resulting in the formation of selenophene **4** substituted with bromine, in 65% yield, in positions 3 and 4 in the heterocyclic ring. Further, the compound 2,5 diphenyl-3,4 (methylthio)thiophene was selected as the starting material for an oxidation reaction using glacial acetic acid and hydrogen peroxide. Subsequent cyclization reaction using triflic acid led to the formation of a sulfur polycyclic **5** in 83% yield. After this, the compound 3-bromo-4-(methylthio)-2,5-diphenylthiophene **6** was selected as the starting material for the cross coupling reaction with a terminal alkyne, 1-ethynylcyclohexanol, **7** to give compound 3(cyclohexylethynyl)-4-(methylthio)-2,5-diphenylthiophene **8** in 63% yield. Moreover, compound **8** was selected as the starting material for a cyclization reaction using iodine, to give as a product 1-(3-iodo-4,6-diphenylthieno[3,4-*b*]thiophen-2-yl)cyclohexanol, **9** in 40% yield.

Keywords: Cyclization, iron, diorganoyl dichalcogenides, selenophene, thiophene

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Otimização das condições de reação para formação dos selenofenos 2	26
Tabela 2 - Síntese dos selenofenos 2	28
Tabela 3 - Otimização das condições de reação para formação dos tiofenos 3	32
Tabela 4 - Síntese de derivados de tiofenos 3 .	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fármacos contendo unidade heterocíclica	1
Figura 2 –Compostos de Selênio que possuem atividade farmacológica	2
Figura 3 – Calcogenofenos biologicamente ativos e aplicados na ciência de materiais	3
Figura 4 - Calcogenofeno	23
Figura 5 - Espectro de RMN de ^1H do composto 2b em CDCl_3 a 200 MHz	39
Figura 6 . Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2b em CDCl_3 a 50 MHz	40
Figura 7 -Espectro de RMN de ^1H do composto 3i em CDCl_3 a 200 MHz	41
Figura 8 -Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3i em CDCl_3 a 50 MHz	42
Figura 9 - Espectro de RMN ^1H do composto 2a em CDCl_3 a 200 MHz	61
Figura 10 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2a em CDCl_3 a 50 MHz	61
Figura 11 - Espectro de RMN ^1H do composto 2b em CDCl_3 a 200 MHz	62
Figura 12 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2b em CDCl_3 a 50 MHz	62
Figura 13 - Espectro de RMN ^1H do composto 2c em CDCl_3 a 200 MHz	63
Figura 14 . Espectro de RMN ^{13}C do composto 2c em CDCl_3 a 50 MHz	63
Figura 15 - Espectro de RMN ^1H do composto 2d em CDCl_3 a 200 MHz	64
Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2d em CDCl_3 a 50 MHz	64
Figura 17 - Espectro de RMN ^1H do composto 2e em CDCl_3 a 200 MHz	65
Figura 18 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2e em CDCl_3 a 50 MHz	65
Figura 19 - Espectro de RMN ^1H do composto 2f em CDCl_3 a 200 MHz	66
Figura 20 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2f em CDCl_3 a 50 MHz	66
Figura 21 . Espectro de RMN ^1H do composto 2g em CDCl_3 a 200 MHz	67
Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2g em CDCl_3 a 50 MHz	67

Figura 23 Espectro de RMN ^1H do composto 2h em CDCl_3 a 200 MHz	68
Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2h em CDCl_3 a 50 MHz	68
Figura 25 - Espectro de RMN ^1H do composto 2i em CDCl_3 a 200 MHz	69
Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2i em CDCl_3 a 50 MHz	69
Figura 27 - Espectro de RMN ^1H do composto 2j em CDCl_3 a 200 MHz.	70
Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2j em CDCl_3 a 50 MHz	70
Figura 29 - Espectro de RMN ^1H do composto 2k em CDCl_3 a 200 MHz	71
Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2k em CDCl_3 a 50 MHz	71
Figura 31 - Espectro de RMN ^1H do composto 2l em CDCl_3 a 200 MHz	72
Figura 32 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2l em CDCl_3 a 50 MHz	72
Figura 33 - Espectro de RMN ^1H do composto 2m em CDCl_3 a 200 MHz	73
Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2m em CDCl_3 a 50 MHz	73
Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do composto 2n em CDCl_3 a 200 MHz	74
Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 2n em CDCl_3 a 50 MHz	74
Figura 37 . Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3 a 200 MHz	75
Figura 38 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em CDCl_3 a 50 MHz	75
Figura 39 - Espectro de RMN ^1H do composto 3b em CDCl_3 a 200 MHz	76
Figura 40 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b em CDCl_3 a 50 MHz	76
Figura 41 - Espectro de RMN ^1H do composto 3c em CDCl_3 a 200 MHz	77
Figura 42 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c em CDCl_3 a 50 MHz	77
Figura 43 - Espectro de RMN ^1H do composto 3d em CDCl_3 a 200 MHz	78
Figura 44 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d em CDCl_3 a 50 MHz	78
Figura 45 - Espectro de RMN ^1H do composto 3e em CDCl_3 a 200 MHz	79

Figura 46 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3e em CDCl_3 a 50 MHz	79
Figura 47 - Espectro de RMN ^1H do composto 3f em CDCl_3 a 200 MHz	80
Figura 48 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f em CDCl_3 a 50 MHz	80
Figura 49 - Espectro de RMN ^1H do composto 3g em CDCl_3 a 200 MHz	81
Figura 50 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3g em CDCl_3 a 50 MHz	81
Figura 51 - Espectro de RMN ^1H do composto 3h em CDCl_3 a 200 MHz	82
Figura 52 . Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h em CDCl_3 a 50 MHz	82
Figura 53 - Espectro de RMN ^1H do composto 3i em CDCl_3 a 200 MHz	83
Figura 54 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3i em CDCl_3 a 50 MHz	83
Figura 55 - Espectro de RMN ^1H do composto 3j em CDCl_3 a 200 MHz	84
Figura 56 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3j em CDCl_3 a 50 MHz	84
Figura 57 - Espectro de RMN ^1H do composto 3k em CDCl_3 a 200 MHz	85
Figura 58 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3k em CDCl_3 a 50 MHz	85
Figura 59 . Espectro de RMN ^1H do composto 3l em CDCl_3 a 200 MHz	86
Figura 60 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3l em CDCl_3 a 50 MHz	86
Figura 61 - Espectro de RMN ^1H do composto 3m em CDCl_3 a 200 MHz	87
Figura 62 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3m em CDCl_3 a 50 MHz	87
Figura 63 - Espectro de RMN ^1H do composto 6 em CDCl_3 a 200 MHz	88
Figura 64 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 6 em CDCl_3 a 50 MHz	88
Figura 65 . Espectro de RMN ^1H do composto 4 em CDCl_3 a 200 MHz	89
Figura 66 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 4 em CDCl_3 a 50 MHz	89
Figura 67 - Espectro de RMN ^1H do composto 8 em CDCl_3 a 200 MHz	90
Figura 68 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 8 em CDCl_3 a 50 MHz	90
Figura 69 - Espectro de RMN ^1H do composto 9 em CDCl_3 a 200 MHz	91

Figura 70 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 9 em CDCl_3 a 50 MHz	91
Figura 71 - Espectro de RMN ^1H do composto 5 em CDCl_3 a 200 MHz	92
Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5 em CDCl_3 a 50 MHz	92

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ar - Arila

DMF -*N,N*-Dimetilformamida

DMSO – Dimetil sulfóxido

Ph – Fenila

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

t. a. - Temperatura Ambiente

THF - Tetrahidrofurano

TMS – Tetrametilsilano

Hz – Hertz

CHCl₃- Clorofórmio

CDCl₃- Clorofórmio deuterado

DCE- Dicloroetano

CCD- Cromatografia em Camada Delgada

DDQ- 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

J- Constante de acoplamento

ÍNDICE

Introdução e Objetivos	1
Capítulo 1: Revisão da Literatura	7
1.1 Compostos Heterociclos.	7
<i>1.1.1 Síntese de derivados de selenofenos e tiofenos através da ciclização de substratos alquinílicos e alquenílicos.</i>	8
<i>1.1.2 Síntese de derivados de heterociclos através da ciclização intramolecular envolvendo dicalcogenetos de diorganoíla e metais de transição.</i>	16
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	23
<i>2.1 Síntese de calcogenofenos via reação de ciclização de 1,3 diinos com dicalcogenetos de diorganoíla, mediada por FeCl₃.</i>	23
<i>2.1.1 Aplicação dos calcogenofenos em reações de halogenação, acoplamento e ciclização.</i>	36
<i>2.1.2 Determinação estrutural dos compostos 2 e 3</i>	40
Considerações Finais	43
Capítulo 3: Parte Experimental	45
<i>3.1 Materiais e Métodos</i>	45
<i>3.1.1 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear</i>	45
<i>3.1.2 Cromatografia Gasosa</i>	45
<i>3.1.3 Espectrometria de Massas</i>	45
<i>3.1.4 Solventes e Reagentes</i>	45
<i>3.2 Procedimentos Experimentais</i>	46
<i>3.2.1 Procedimento para Preparação de diinos simétricos</i>	46
<i>3.2.2 Procedimento para Preparação de diinos assimétricos</i>	46
<i>3.2.3 Procedimento geral para a ciclização de diinos e</i>	46

disselenetos de diorganoíla promovida por FeCl₃.

3.2.4 *Procedimento geral para a ciclização de diinos e disulfetos de diorganoíla promovida por FeCl₃.* 47

3.2.5 *Procedimento geral para a formação de 3-4-dibromo-2-5-difenilselenofeno.* 47

3.2.6 *Procedimento geral para a formação de 1-((4-(metiltio)-2,5-difeniltiofen-3-il)etnil)ciclohexanol.* 47

3.2.7 *Procedimento geral para a Iodo ciclização de 1-(3-iodo-4,6-difeniltieno[3,4-b]tiofen-2-il)ciclohexanol.* 49

3.2.8 *Procedimento geral para a formação Dibenzo[d,d']tieno[3,2-b';4,5-b']-ditiofeno (DBTDT)..* 49

Capítulo 4: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C 61

Referências 93

1. Introdução e Objetivos

O estudo e desenvolvimento de novas reações químicas possibilitam o avanço em diversas áreas científicas como na Física, na Bioquímica e na Medicina. Nas últimas décadas, reações químicas envolvendo a síntese de compostos heterocíclicos e seus derivados têm sido foco de estudo de grande parte da química orgânica sintética. O grande interesse por essa classe de compostos justifica-se pelas importantes aplicações destes nas áreas medicinais,¹ farmacêuticas e de materiais tecnológicos.² Por exemplo, compostos heterocíclicos são utilizados para o tratamento de doenças cardiovasculares, as quais afetam uma grande parcela da população mundial. Dentre os heterociclos mais utilizados para este fim destacam-se a Atorvastatina **A**,³ utilizada para controlar os índices de colesterol no sangue, o Losartan **B**,⁴ utilizado para o controle da pressão arterial e o Captopril **C**,⁵ um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) que é também utilizado para o controle da pressão arterial (Figura 1).

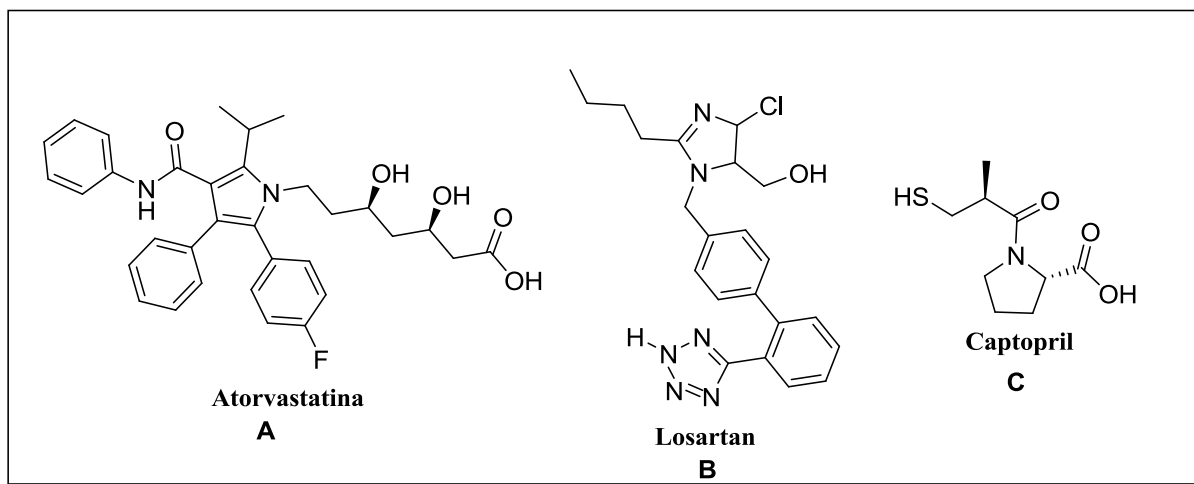


Figura 1 Fármacos contendo unidade heterocíclica

¹ Borthwick, D. A. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3716.

² Hu, Y.; Li, Y. C.; Wang, M. X.; Yang, H. Y.; Zhu, L. H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5610.

³ Sever, P. S.; Poulter, N. R.; Dahlof, B.; Wedel, H. *J. Hipertens.* **2009**, *27*, 954.

⁴ Diéz-Marqués, L. M.; Alvarez-Builla, J.; Rodriguez-Puyol, D.; Vaquero, J. J.; Griera, M.; Sanchez-Alonso, P.; Serrano, I.; Alajarín, R.; Rodríguez-Puyol, M.; García, G. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7220.

⁵ Igreja, B.; Pires, N. M.; Bonifácio, M. J.; Loureiro, A. I.; Fernandes-Lopes, C.; Wright, L. C.; Soares-da-Silva, P. *Hipertens. Res.* **2015**, *38*, 38

De maneira geral, o heteroátomo mais encontrado em estruturas heterocíclicas com atividade farmacológica é o nitrogênio, seguido pelo oxigênio e enxofre.⁶ Além destes, outros átomos tais como fósforo, arsênio, silício, selênio, telúrio, boro e germânio também podem formar ligações covalentes estáveis com o átomo de carbono gerando heterociclos, que em alguns casos, também possuem atividades biológicas.⁷ Dentre estes, os compostos orgânicos de enxofre, selênio e telúrio vêm sendo cada vez mais estudados devido, principalmente, às propriedades físicas, biológicas e farmacológicas destas substâncias.⁸ Dentre os heterociclos de selênio, o Ebselen **D** destaca-se devido à sua atividade antioxidante e anti-inflamatória.⁹ Ainda, o D-501036 **E** exibe atividade antitumoral, atuando diretamente na apoptose de células cancerígenas em humanos.¹⁰ Recentemente, foi relatado um estudo mostrando a atividade do tipo antidepressiva do composto DPS **F**.¹¹

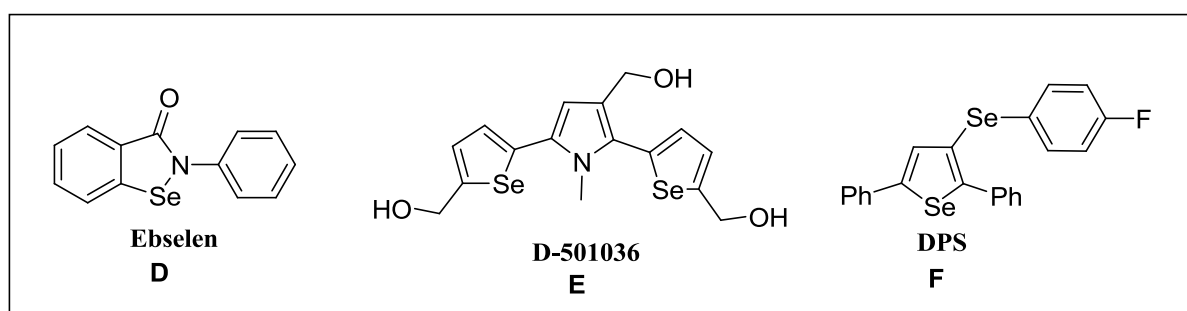


Figura 2 Compostos de selênio que possuem atividade farmacológica

Os heterociclos de enxofre também são de grande interesse por apresentarem atividades farmacológicas tais como anti-inflamatória, anti-bacteriana, anti-fúngica e anti-

⁶ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, 53.

⁷ Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *In Fundamentals of Heterocyclic Chemistry* Wiley/VCH, **2010**, Weinheim

⁸ (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. (d) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055.

⁹ Schewe, T. *Gem Pharmac.* **1995**, *26*, 1153.

¹⁰ (a) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *73*, 610. (b) Juang, S. H.; Lung, C. C.; Hsu, P. C.; Hsu, K. S.; Li, Y. C.; Hong, P. C.; Shiah, H. S.; Kuo, C. C.; Huang, C. W.; Wang, Y. C.; Huang, L.; Chen, T. S.; Chen, S. F.; Fu, K. C.; Hsu, C. L.; Lin, M. J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chan, T. C. K.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 193. (c) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Chang, C. J.; Chang, J. Y. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 9101.

¹¹ Gay, B. M.; Prigol, M.; Stein, A. L.; Nogueira, C. W. *Neuropharmacol.* **2010**, *59*, 172.

viral. Por exemplo, o composto 2-alquinil-tiofeno **G** apresenta atividade do tipo anti-inflamatória.¹² Além disso, essa classe de heterociclo se destaca, principalmente, devido às suas importantes aplicações em materiais eletrônicos.¹³ Estes compostos têm sido estudados como materiais promissores para utilização em células solares e semicondutores.¹⁴ Por exemplo, estruturas policíclicas de enxofre como o BTNT **H** e o BTBS **I**, podem ser utilizadas em OLEDs (*organic light-emitting diode*) e OFETs (*organic field-effect transistors*).¹⁵ Estes dispositivos são constituídos de uma fina camada de emissão eletroluminescente que emite luz em resposta à uma corrente elétrica. Os OLEDs vêm sendo amplamente empregados em telas digitais de televisores, monitores de computador e telefones.

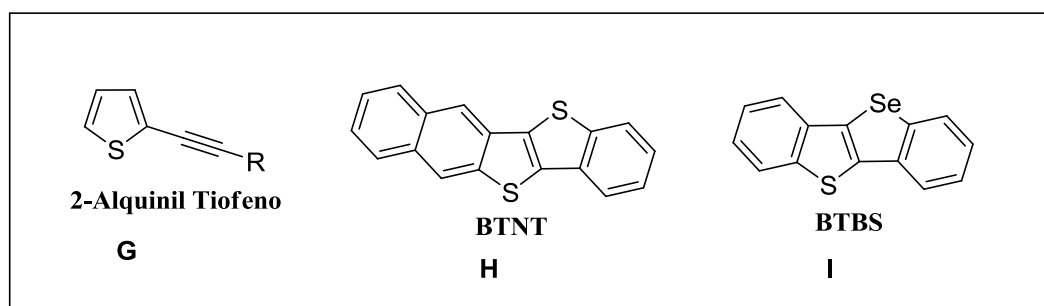


Figura 3 Calcogenofenos biologicamente ativos e aplicados na ciência de materiais

Entre as inúmeras metodologias descritas para obtenção de heterociclos, destacam-se as reações de ciclização eletrofílica intramolecular de substratos que contém uma ligação insaturada (dupla ou tripla) próxima a um heteroátomo.¹⁶ Através desta metodologia, um grande número de heterociclos altamente funcionalizados pode ser obtido sob condições de reação brandas. No contexto das reações de ciclização eletrofílica, mediadas por metais de transição, o paládio é o metal mais explorado.¹⁷ No entanto, este metal apresenta algumas

¹²(a) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7923. (b) Matsuura, H.; Saxena, G.; Farmer, S. W.; Hancock, R. E. W.; Towers, G. H. N. *Planta Med.* **1996**, *62*, 65. (c) Chan, G. F. Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2295. (d) Hudson, J. B.; Graham, E. A.; Miki, N.; Towers, G. H. N.; Hudson, L. L.; Rossi, R.; Carpita, A.; Neri, D. *Chemosphere* **1989**, *19*, 1329.

¹³ Wang, C.; Dong, H.; Hu, W.; Liu, Y.; Zhu, D. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2267.

¹⁴ Mori, T.; Nishimura, T.; Yamamoto, T.; Doi, I.; Miyazaki, E.; Osaka, I.; Takimiya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13913.

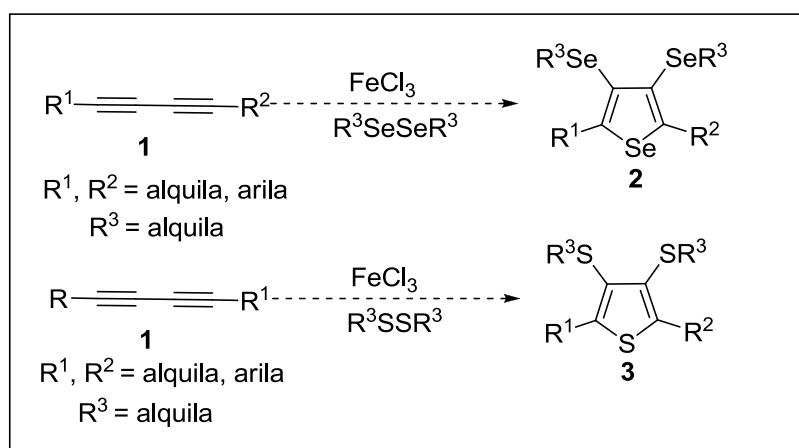
¹⁵ Oechsle, P.; Paradies, J.; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4089

¹⁶ Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.

¹⁷ Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.

desvantagens tais como alto preço, incompatibilidade frente a alguns grupamentos funcionais e baixa regioseletividade.¹⁸ Em vista disso, é requerido o desenvolvimento de metodologias alternativas, de menor custo e que sejam menos agressivas ao meio ambiente. Assim, as metodologias que usam metais de transição tais como ferro¹⁹ e cobre,²⁰ ganham destaque, devido a esses metais serem relativamente baratos, abundantes e menos agressivos ao meio ambiente.

Sendo assim, devido ao grande interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese, reatividade e avaliação farmacológica de organocalcogênicos planejou-se, neste trabalho, o desenvolvimento de uma nova metodologia para obtenção de derivados de selenofenos **2** e tiofenos **3** polissubstituídos via reação de ciclização de diinos **1**, mediadas por ferro e dicalcogenetos de diorganoíla.



Esquema 1

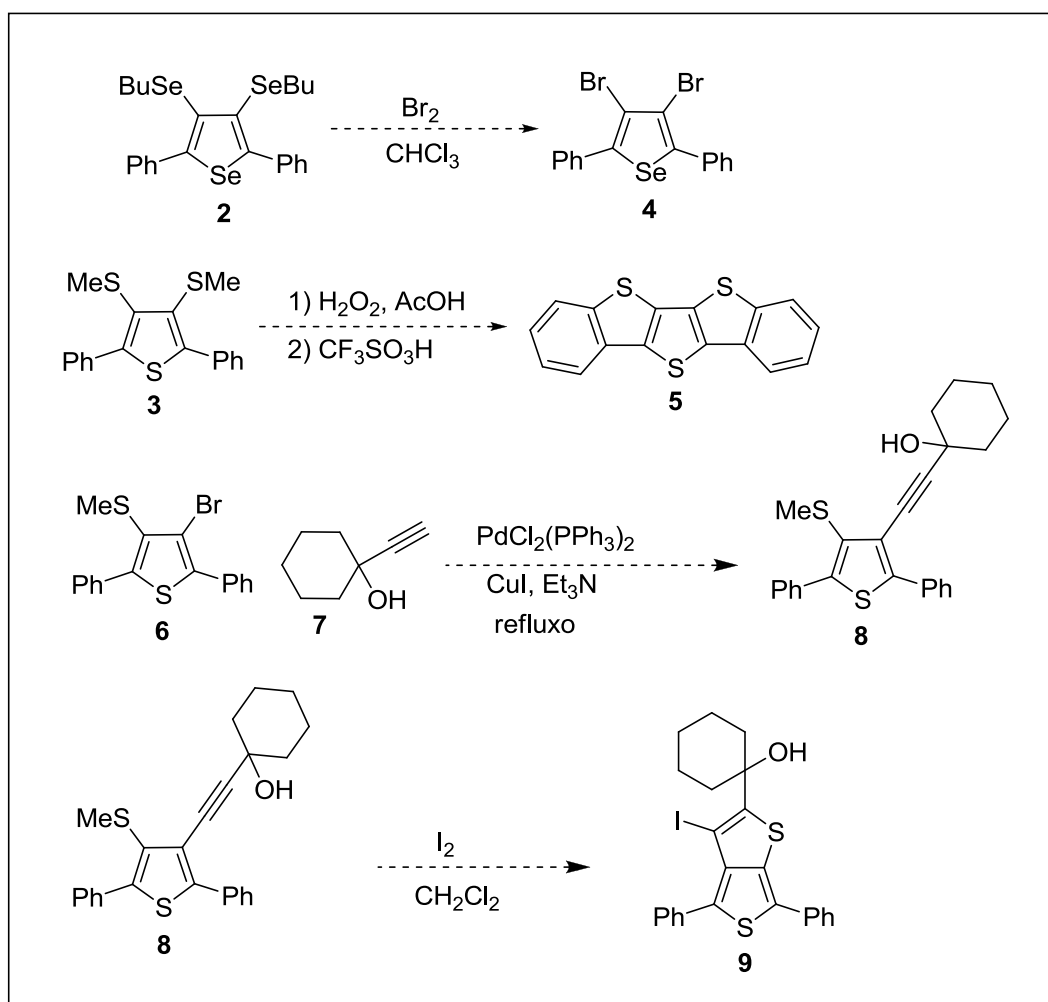
Ainda, visando aumentar a complexidade estrutural das moléculas sintetizadas, planejou-se uma reação de troca selênio bromo nos respectivos selenofenos **2** para obtenção do selenofeno **4** bromado nas posições três e quatro do anel. Ainda, planejou-se uma reação de oxidação e posterior ciclização para os respectivos tiofenos **3** para formação do policiclo de enxofre **5**. Posteriormente, planejou-se uma reação de acoplamento do tipo Sonogashira utilizando o tiofeno **6** como material de partida, o etinil ciclohexanol **7** foi escolhido como alcino terminal com os sais de paládio e cobre formando o 3 alquinil tiofeno **8**. O produto de

¹⁸ Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285.

¹⁹ (a) Fürstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; Seidel, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773. (b) Fürstner, A.; Sherry, B. D. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500. (c) Fürstner, A.; Martin, R. *Chem. Lett.* **2005**, *13034*, 624. (d) Bolm, C.; Legros, J.; Pailh, J. L.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.

²⁰ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Org. Biom. Chem.* **2011**, *9*, 641.

acoplamento **8**, obtido na reação anterior será o precursor para a formação do policiclo de enxofre **9**.



Esquema 2

1.Revisão da Literatura

Considerando os aspectos citados e a importância notável dos compostos heterocíclicos, inúmeras metodologias foram desenvolvidas e continuam sendo estudadas com intuito de aprimorar os métodos já existentes e também desenvolver novos processos para obtenção destes compostos. Tendo-se em vista que o objetivo desse trabalho trata da síntese de calcogenofenos, nesse capítulo serão abordados e discutidos uma série de metodologias envolvendo a síntese desses compostos. A fim de situar melhor o leitor, primeiramente será feita uma revisão dos principais métodos para obtenção de derivados calcogenofenos, em especial selenofenos e tiofenos. Em seguida, uma série de metodologias envolvendo a combinação de metais de transição com dicalcogenetos de diorganoíla para explorar a síntese de heterociclos e que o presente trabalho visa à utilização desses reagentes como responsáveis pelo processo de ciclização, algumas dessas metodologias também serão discutidas nesse capítulo.

1.1 Compostos Heterociclos

Embora a química orgânica sintética não tenha medido esforços para a síntese dos mais diversos heterociclos, é na natureza que estão presentes os mais importantes e complexos constituintes dessa classe. Muitos dos processos biológicos envolvem compostos heterociclos, podendo esses ser encontrados nas coenzimas, vitaminas, porfirinas, DNA, RNA, entre outros. A natureza como a fonte mais rica em heterociclos, também é responsável por nos fornecer antibióticos, sintetizados por microorganismos, ou carboidratos presentes nos alimentos, constituídos de furanoses e piranoses.⁷

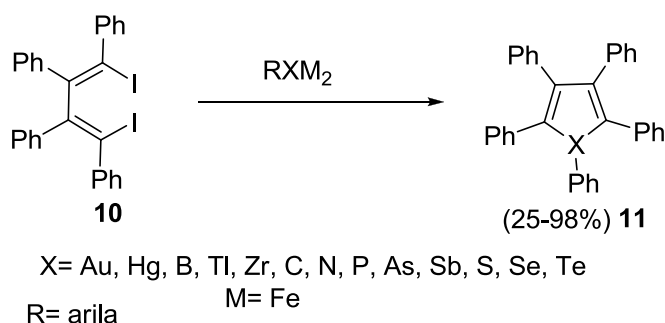
Mesmo que a natureza em sua totalidade seja uma fonte inesgotável de novos compostos heterociclos, a produção sintética de seus análogos vem crescendo exponencialmente, apresentando enormes avanços metodológicos. Com base na importância crescente na área de síntese de compostos heterociclos, um grande número de reações vêm sendo desenvolvidas, e a preparação de novos compostos tem sido objeto de estudos intensos de vários grupos de pesquisa.

A química de heterociclos, onde um ou mais átomos de carbono são substituídos por um heteroátomo é muito ampla. Nesse contexto, de particular importância, são os heterociclos de 5 membros que contém como heteroátomo um átomo de calcogênio, principalmente S e

Se, chamados de calcogenofenos. A associação de efeitos eletrônicos de um heterociclo com a presença desses heteroátomos é de fundamental importância para a química e a biologia. Os calcogenofenos aromáticos de 5 membros ganham destaque nesse sentido e tem sido amplamente estudados devido a particular reatividade oriunda da sua grande densidade eletrônica.²¹

1.1.1 Síntese de derivados de selenofenos e tiofenos através da ciclização de substratos alquinílicos e alquenílicos.

Uma das primeiras metodologias para a síntese de calcogenofenos foi desenvolvida por Caplier e colaboradores. Os autores utilizaram Z-diiodo-1-3-butadienos tetrasubstituídos **10** e um complexo de Ferro para a obtenção do calcogenofenos **11**. Diferentes átomos, como ouro, mercúrio, boro, tálio entre outros, além de calcogênios foram empregados nesta metodologia com rendimentos que variaram de 25-98% (Esquema 3).²²



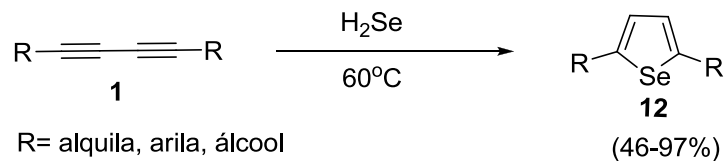
Esquema 3

Uma das metodologias pioneiras para a síntese de selenofenos partindo de 1,3 diinos **1** foi desenvolvida por Taylor e colaboradores. Utilizou-se diinos substituídos, ácido selenídrico a uma temperatura de 60°C formando os selenofenos **12** em 46- 97% de rendimento (Esquema 4).²³

²¹ Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley-VCH, 2011, Vol. 4.

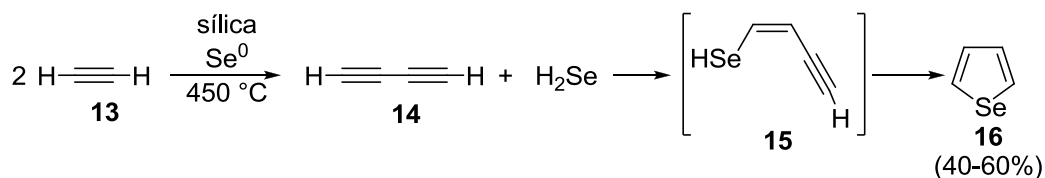
²² Bray, E. H.; Hubel, W.; Caplier, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4406.

²³ Curtis, R. F.; Hasnain, S. N.; Taylor, J. A. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 7, 365.



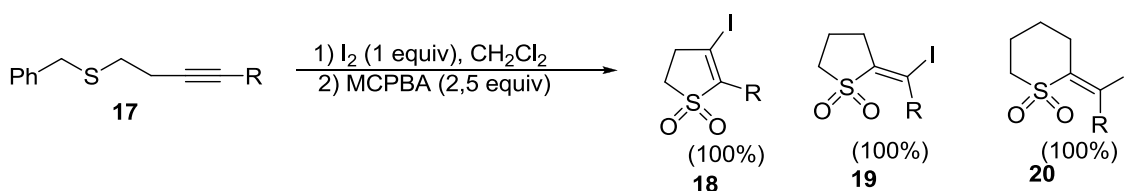
Esquema 4

Outra metodologia de s\u00edntese de selenofenos foi desenvolvida por Gronowits e colaboradores. O selenofeno foi obtido em rendimentos de 40-60%, passando-se um fluxo de acetileno **9** em um tubo de vidro contendo s\u00edlica gel e sel\u00eanio elementar, sendo este sistema aquecido a 450 \u00b0C. Os autores acreditam que devido \u00e0 temperatura elevada ocorreu a forma\u00e7\u00e3o e posterior rea\u00e7\u00e3o entre H₂Se e butadi\u00edno **14**, formando o intermedi\u00e1rio selenoen\u00ednico **15**. Subsequente etapa de cicliza\u00e7\u00e3o intramolecular forneceu como produto uma mol\u00e9cula de selenofeno **16** (Esquema 5).²⁴



Esquema 5

Um exemplo de s\u00edntese de tiofenos e an\u00e1logos foi descrita por Turos e colaboradores no ano de 1995. Nesse trabalho a rea\u00e7\u00e3o de cicliza\u00e7\u00e3o eletrof\u00edlica foi realizada utilizando iodo molecular e seguida de rea\u00e7\u00e3o de oxida\u00e7\u00e3o do \u00e1tomo de enxofre. Conforme o n\u00famero n de carbonos entre a tripla liga\u00e7\u00e3o e o \u00e1tomo de enxofre, a cicliza\u00e7\u00e3o 5-endo-dig ou 5 e 6-exo-dig foi observada. Segundo os autores, os rendimentos foram quantitativos e sem mistura de regiois\u00f4meros (Esquema 6).²⁵



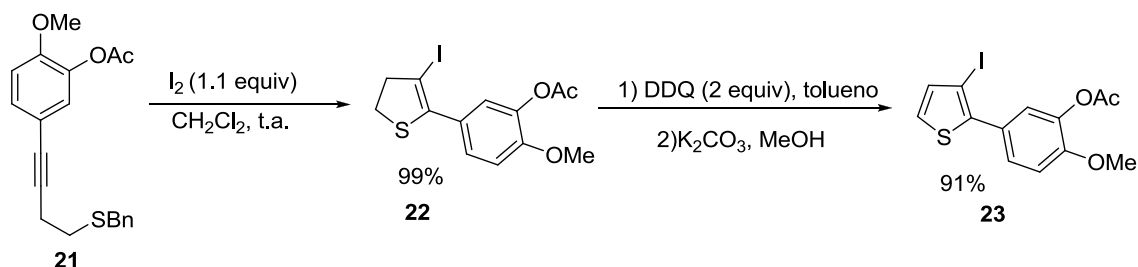
Esquema 6

Outro exemplo de s\u00edntese de tiofenos foi descrito por Flynn e colaboradores. Utilizando-se o benzilsulfeto homoparg\u00edlico **21** em rea\u00e7\u00e3o com a esp\u00e9cie eletrof\u00edlica de iodo molecular em diclorometano, o 4-iodo-2,3-di-hidrotiofeno **22** foi obtido em 99% de

²⁴ Gronowits, S.; Fredj, T.; Moberg-Ogard, A.; Tregre, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1319.

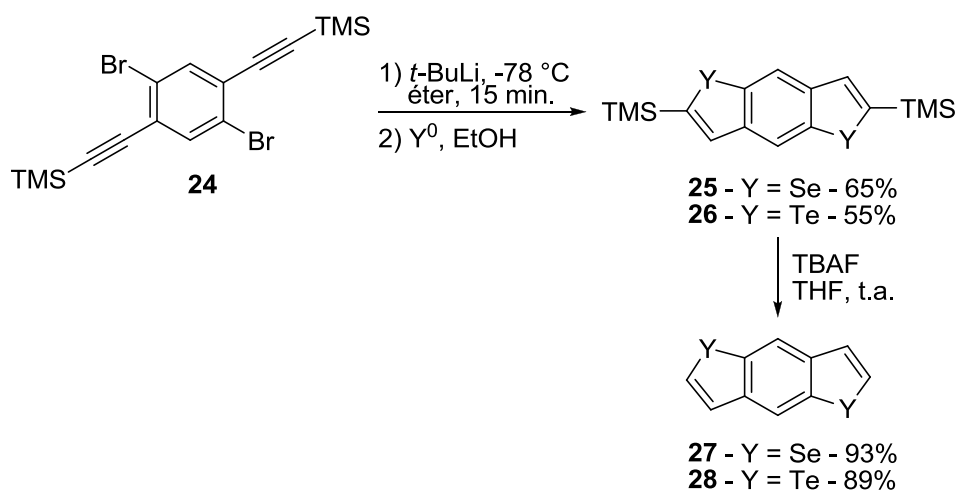
²⁵ Ren, X-F.; Turos, E.; Lake, C. H.; Churchill, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6468.

rendimento. Tendo em mãos o 4-iodo-2,3-di-hidrotiofenos **22**, o autor propôs a desidrogenação mediada por DDQ, o que levou a formação do 3-iodotiofeno aromático **23** em 91% (Esquema 7).²⁶



Esquema 7

Benzo[*b*]dicalcogenofenos foram sintetizados através da metodologia desenvolvida por Takimiya. Nesta metodologia de síntese, o composto dibromado **24** sofreu uma reação de de-halometalação com *t*-BuLi. O intermediário dilitiado formado, reagiu com selênio ou telúrio elementar, com posterior reação de ciclização em etanol, fornecendo como produtos os respectivos benzo[*b*]disselenofenos **25** e benzo[*b*]ditelurofenos **26** em 65 e 55% de rendimento. Uma etapa posterior de desproteção do alquino com TBAF, forneceu os produtos desejados e em excelentes rendimentos. (Esquema 8)²⁷



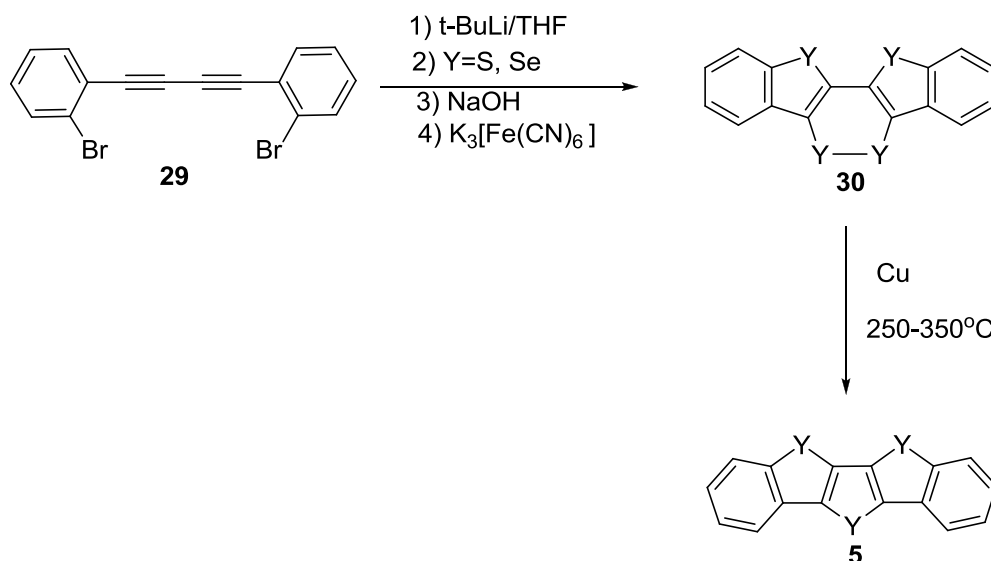
Esquema 8

Yamaguchi e colaboradores relataram a síntese de benzotiofenos e benzoselenofenos através de diinos **29** funcionalizados com bromo na posição *orto* do anel fazendo-se o uso de *t*-BuLi em THF, calcogênio elementar, hidróxido de sódio e ferro cianeto de potássio. Os

²⁶ Flynn, B. L.; Flynn, G. P.; Hamel, E.; Jung, M. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2341.

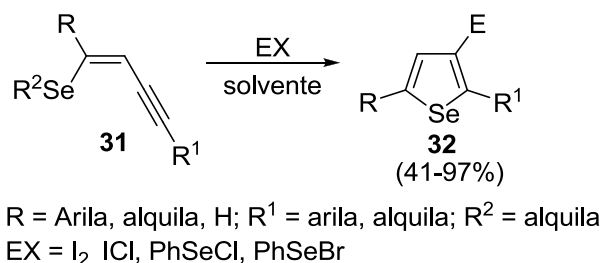
²⁷ Takimiya, K.; Konda, Y.; Ebata, H.; Niihara, N.; Otsubo, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10569.

produtos obtidos foram submetidos a uma condição com Cu a uma temperatura que variou entre 250 a 350°C formando heteroacenos **5** em bons rendimentos (Esquema 9).²⁸



Esquema 9

A preparação de 3-iodoselenofenos **32** via reações de ciclização eletrofílica de (Z)-selenoeninos **31** foi descrita por nosso grupo de pesquisa. A reação de ciclização com diferentes fontes eletrofílicas levou à formação dos correspondentes selenofenos em rendimentos que variaram de 41-97%. A reação tolerou diferentes grupamentos funcionais ligados diretamente ao alcino, tais como arila, alquila e álcoois. Nesse trabalho, um interessante experimento foi realizado. Quando o grupamento fenila estava ligado ao átomo de selênio do substrato, a reação não se procedeu. Isso demonstrou a importância de um Csp³, tal como butila, ligado nessa posição uma vez que esse possibilita a ocorrência de uma reação de substituição nucleofílica (S_N2) que leva a formação do haloalcano e do produto desejado (Esquema 10).²⁹

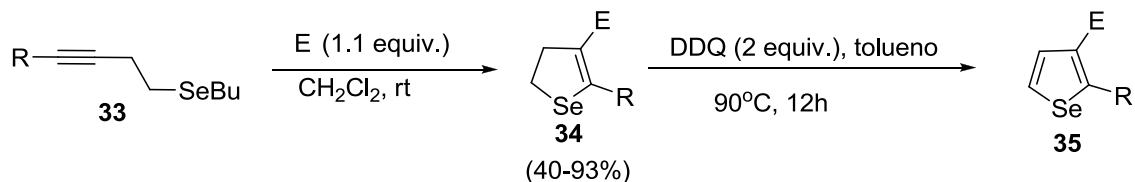


Esquema 10

²⁸ Okamoto, T.; Kudoh, K.; Wakamiya, A.; Yamaguchi, S. *Org.Lett.* **2005**, 7, 5304.

²⁹ Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6726.

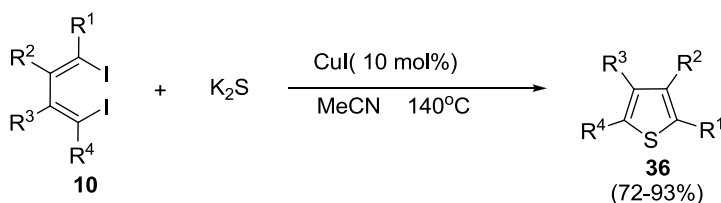
A síntese de 3- haloselenofenos **35** foi realizada através de selenetos homopropargílicos **33** e diferentes eletrófilos. Diidroselenofenos **34** funcionalizados nas posições dois e três foram obtidos com rendimentos que variaram de 40-93%. Os mesmos foram submetidos a reações de oxidação com 2 equivalentes de DDQ por 12h formando os selenofenos aromáticos **35** (Esquema 11).³⁰



E = I₂, ICl, PhSeBr; R = arila, heteroarila, alquila, propargila, álcool, CPh, SMe, SePh, SeBu, Si(Me)₃, P(O)(OEt)₂, I, Br

Esquema 11

Para a síntese de tiofenos tetrasubstituídos **36**, Xi e colaboradores desenvolveram uma metodologia utilizando Z-diiodo-1-3-Butadienos **10**, sulfeto de potássio sob catálise de iodeto de cobre em MeCN a uma temperatura de 140 °C. A metodologia tolerou diferentes grupamentos funcionais ligados nos 1-3 butadienos tais como alquílicos e arílicos (Esquema 12).³¹



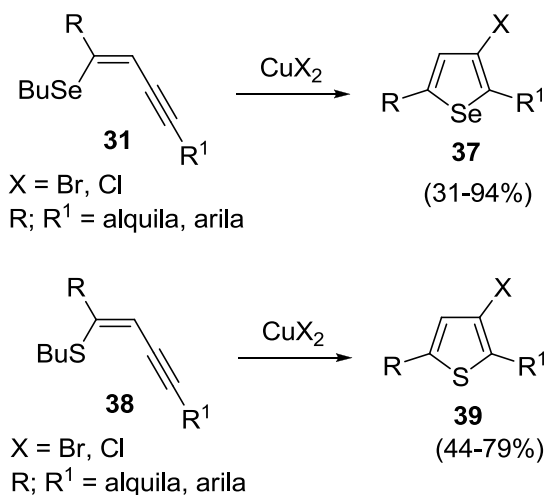
Esquema 12

Nosso grupo de pesquisa realizou a síntese de 3-haloselenofenos **37** pelo uso de haletos de cobre (II).³² Nesse trabalho foram utilizados como materiais de partida os (Z)-calcogenoeninos **31**. Para tanto, duas metodologias foram propostas, dependentes da espécie de cobre utilizada. Os melhores rendimentos para formação de 3-bromoselenofenos foram obtidos utilizando CuBr₂ como eletrófilo, a temperatura ambiente e THF como solvente. Para a síntese de 3-cloroselenofenos uma alteração na condição de reação foi realizada, sendo que, com MeCN como solvente, a temperatura de 50 °C, levou a formação dos produtos em rendimentos de 31 a 94% (Esquema 13).

³⁰ Schumacher, R. F.; Rosário, A. R.; Souza, A. C. G.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1955

³¹ You, W.; Yan, X.; Liao, Q.; Xi, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3933.

³² Barancelli, D. A.; Schumacher, R. F.; Leite, M. R.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6713.



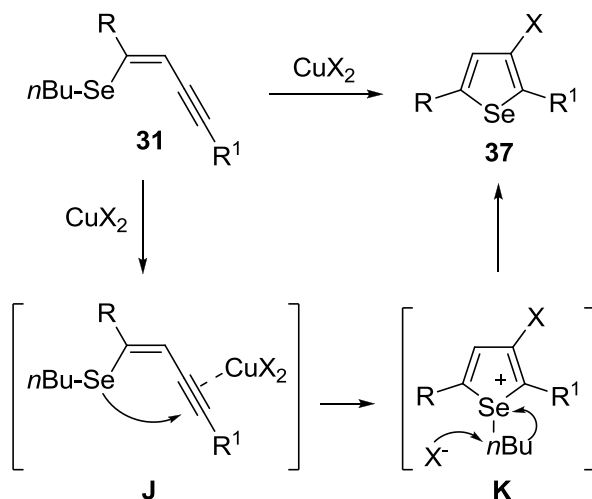
Esquema 13

A proposta de mecanismo para essas reações envolve basicamente as seguintes etapas:

1 – Coordenação do sal de cobre (II) à ligação tripla do alquino formando o intermediário **J**;

2 – Um ataque nucleofílico *anti* do átomo de selênio na tripla ligação do intermediário **J**, fornecendo o intermediário heterocíclico **K**;

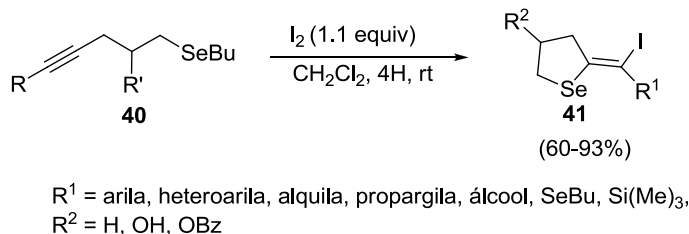
3 – Após, acontece a eliminação redutiva do cobre, gerando o derivado de 3-halocalcogenofeno desejado **36**, Cobre (0) e 1-halobutano (Esquema 14).



Esquema 14

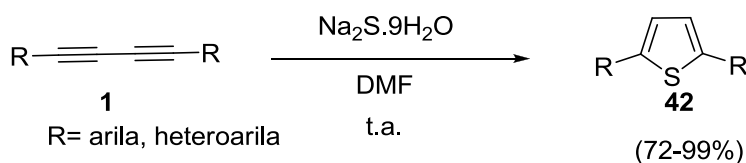
Para a síntese de tetrahidroselenofenos **41** nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma nova metodologia. Neste trabalho, utilizou-se iodo como eletrófilo partindo de 1-butilseleno-4-alquinos **40** em diclorometano a temperatura ambiente. Os produtos formados foram

obtidos a partir de uma ciclização do tipo *5-exo dig* com rendimentos que variaram de 60-93% de rendimento (Esquema 15).³³



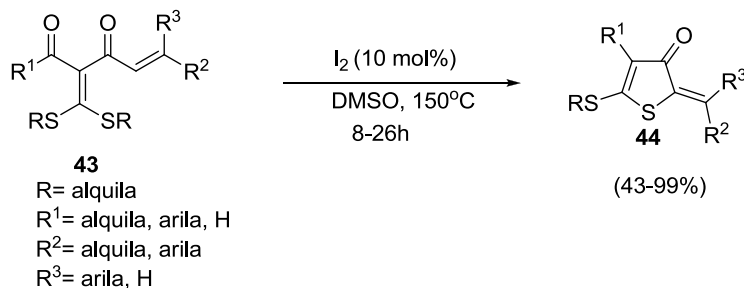
Esquema 15

A síntese de tiofenos dissubstituídos **42** foi relatada em 2012 por Zhao e colaboradores. Os autores utilizaram 1-3-diinos como materiais de partida, sulfeto de sódio ênea hidratado como fonte de calcogênio em DMF a temperatura ambiente obtendo os produtos com uma faixa de rendimentos que variou entre 72- 99% (Esquema 16).³⁴



Esquema 16

Wang e colaboradores relataram a síntese de 2-metilenos-3-tiofenonas **44** através da catálise de iodo molecular em DMSO a uma temperatura de 150°C. Os produtos formados foram de uma ciclização do tipo *5-exo dig* com rendimentos que variaram de 43-99% (Esquema 17).³⁵



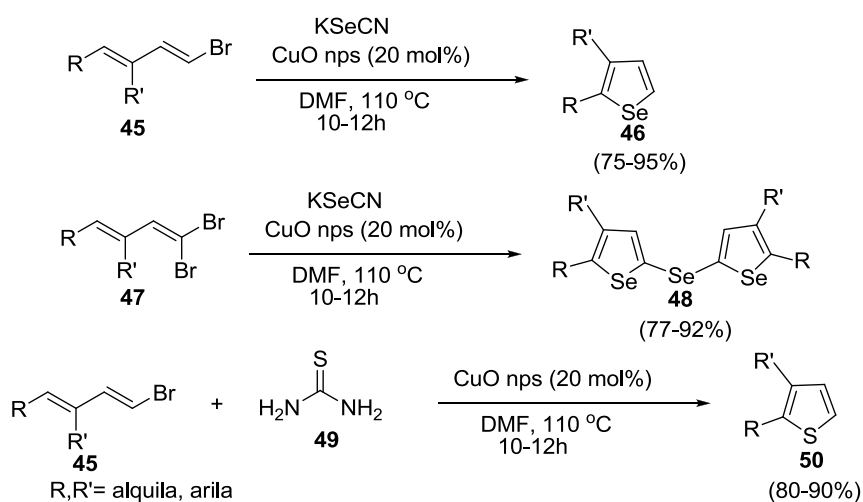
³³ Gay, R. M.; Schumacher, R. F.; Back, D.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6075.

³⁴ Tang, J.; Zhao, X. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 5490.

³⁵ Zheng, G.; Ma, X.; Liu, B.; Dong, Y.; Wang, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 748.

Esquema 17

Recentemente Ranu e colaboradores desenvolveram uma metodologia para a síntese de selenofenos utilizando 1,3-dienil brometos **45** e selenocianeto de potássio sob a catálise de óxido de cobre nanoparticulado em DMF a uma temperatura de 110°C. Outro substrato interessante utilizado neste trabalho foi o 1,3-dienil dibrometo *gem* **47** sob as mesmas condições reacionais obtendo-se policiclos de selênio **48** em bons rendimentos. A metodologia também pode ser estendida para a síntese de tiofenos **50** porém ao invés de utilizar tiocianeto de potássio, o qual se mostrou ineficiente para a reação, como fonte de calcogênio utilizou-se tiouréias **49** para a formação dos heterociclos em bons rendimentos (Esquema 18).³⁶



Esquema 18

³⁶ Maity, P.; Kundu, D.; Roy, R.; Ranu, B. C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4125.

1.1.2 Síntese de derivados de heterociclos através da ciclização intramolecular envolvendo dicalcogenetos de diorganoíla e metais de transição.

Dentre as inúmeras metodologias que são descritas para síntese de heterociclos, o uso de metais de transição, envolvendo uma espécie de dicalcogeneto orgânico, surgiu como uma metodologia alternativa para o processo de ciclização intramolecular de substratos insaturados. Além da formação do anel heterocíclico formado, os produtos são obtidos com uma adicional inserção de uma espécie orgânica de calcogênio, o que permite estudos adicionais para diferentes funcionalizações do anel formado.

Por exemplo, um processo de adição/ciclização, catalisado por paládio, foi relatado em 2009 usando-se dissulfetos de diorganoíla (0,5 equiv) com os substratos 2-(alquinil) benzenaminas **51**. A reação quando realizada em quantidades catalíticas de PdCl₂ (10 mol%), em DMSO sob atmosfera aberta, a 80 °C, resultou na formação dos 3-sulfenilindóis **52** em 26 à 95% de rendimento. Cabe ressaltar que, através dessa metodologia, as duas porções R²S foram transferidas para a molécula heterocíclica final (Esquema 19).³⁷

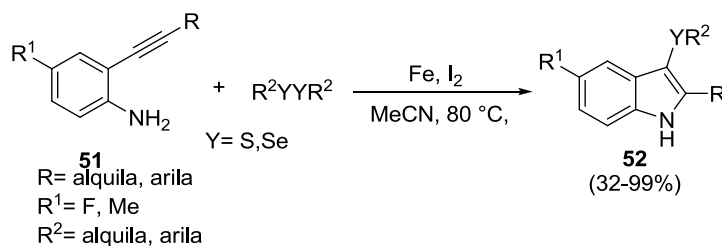


Esquema 19

Em 2011 Zhang e colaboradores relataram uma metodologia utilizando dicalcogenetos de diorganoíla, 2-(alquil)-benzenaminas **51** catalisadas por ferro e mediadas por iodo para a síntese de indóis **52** funcionalizados na posição 3 do anel. A reação foi realizada em quantidades catalíticas de ferro (5 mol%), em MeCN sob atmosfera inerte, a 80°C resultando na formação dos indóis **52** de 32 a 99% de rendimento (Esquema 20).³⁸

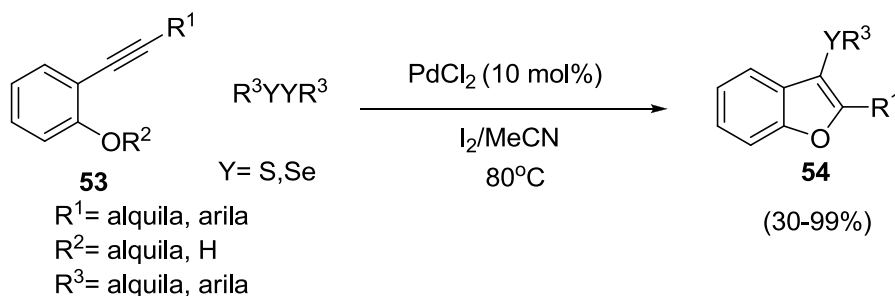
³⁷ Guo, Y.; Tang, R.; Li, J.; Zhong, P.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2615.

³⁸ Du, H.; Tang, R.; Deng, C.; Liu, Y.; Li, J.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2739.



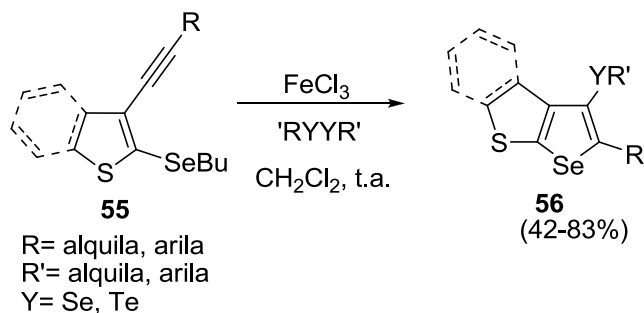
Esquema 20

Outra metodologia semelhante foi relatada por Li e colaboradores partindo de 2-alkinil-anisóis **53**, dicalcogenetos de diorganoíla, iodo molecular através de uma catálise de cloreto de paládio em MeCN a uma temperatura de 80°C. Benzo(*b*) furanos **54** foram obtidos em rendimentos entre 30-99% (Esquema 21).³⁹



Esquema 21

A formação de calcogenofenos fundidos via reação de ciclização eletrofílica também foi desenvolvida por nosso grupo de pesquisa. Reagindo-se 2-alkilcalcogeno-3-alkiniltiofenos **55** com dicalcogenetos de diorganoíla e FeCl₃ em CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, os produtos selenofeno[2,3-*b*]tiofenos **56** foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 22).⁴⁰

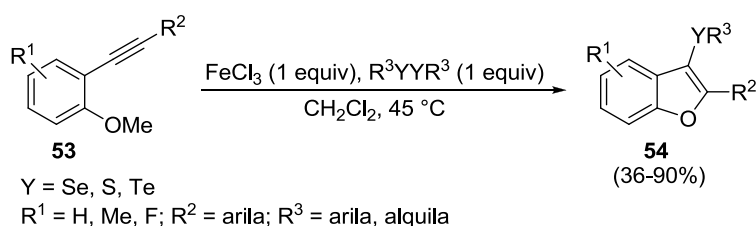


³⁹ Du, H-A.; Zhang, X-G.; Tang, R-Y.; Li, J-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7848.

⁴⁰ Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Rosario, A. R.; Zeni, G. *Org. Biom. Chem.* **2013**, *11*, 2978

Esquema 22

Nosso grupo de pesquisa também desenvolveu algumas metodologias de ciclização para a obtenção de substâncias heterocíclicas contendo em sua estrutura um ou mais átomos de calcogênio. Para tanto, utilizaram-se sistemas de reações contendo dicalcogenetos de diorganoíla e metais de transição, em especial ferro e cobre. Neste sentido, em 2010 foi relatada a síntese de 3-calcogeno benzo[*b*]furanos **54**, a partir de 2-alquinilanisóis **53** na presença de disselenetos, dissulfetos e diteluretos de diorganoíla, via reações de ciclização intramolecular mediadas por FeCl₃, na ausência de qualquer ligante ou aditivo (Esquema 23).



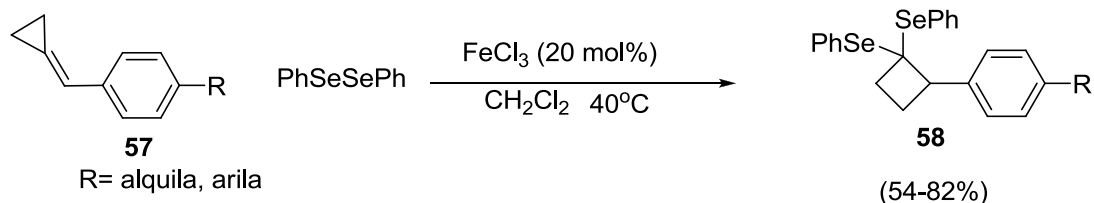
Esquema 23

Através deste método, uma série de benzo[*b*]furanos altamente funcionalizados foram sintetizados em bons rendimentos e os resultados revelaram que a reação sofre influência de efeitos eletrônicos provenientes dos substituintes do anel aromático ligado ao átomo de selênio nos disselenetos de diarila. Por exemplo, disselenetos contendo grupos retiradores de elétrons no anel aromático do disseleneto de diarila, resultaram em rendimentos menores comparados aos outros disselenetos. Observou-se que a reação não foi influenciada pela natureza dos grupos ligados ao anel aromático do anisol, uma vez que tanto grupos ricos como deficientes em elétrons puderam ser empregados, levando aos correspondentes produtos em bons rendimentos.⁴¹

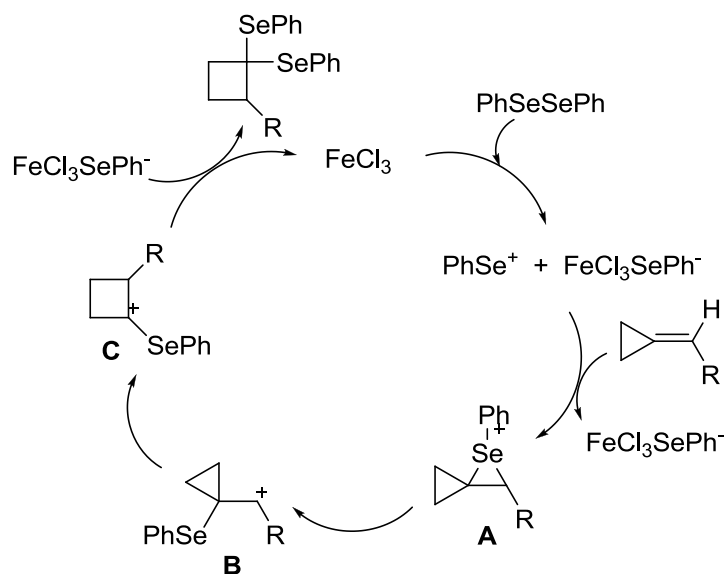
Em 2011 Yu e colaboradores relataram uma metodologia para a síntese de diselenofenil-ciclobutanos **58** através da catálise de FeCl₃, dicalcogeneto de diorganoíla, em diclorometano a uma temperatura de 40°C. Ciclobutanos foram obtidos em rendimentos que variaram de 54- 82% (Esquema 24).⁴²

⁴¹ Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701.

⁴² Guo, R.; Chen, T.; Wu, Y.; Yi, R.; Ren, L.; Yu, L. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 2233.



Esquema 24

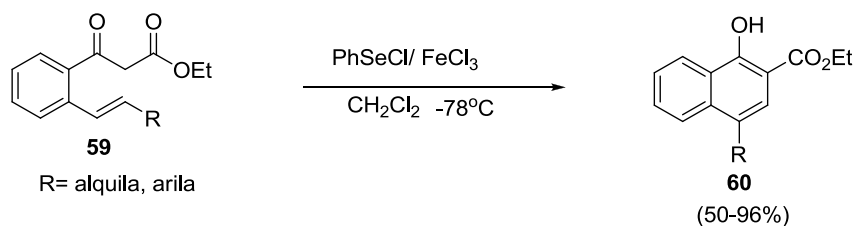


Esquema 25

Os autores acreditam que para a formação do produto ocorra a clivagem da ligação Se-Se pelo sal de ferro gerando duas espécies de PhSe. A espécie eletrofílica se coordenaria com a dupla ligação do alceno gerando um íon selenônio. Após a formação de um carbocátion através da clivagem da ligação C-Se do selenônio formado. Este carbocátion sofreria um ataque de um dos carbonos do ciclo-propano gerando um intermediário. Finalmente, o ataque no carbocátion formado pela espécie nucleofílica de selênio complexada com o sal de ferro formado os ciclobutanos (Esquema 25).

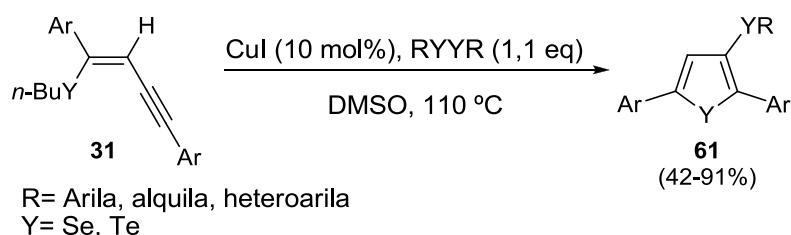
Wirth e colaboradores desenvolveram uma metodologia para a síntese de naftalenos polisubstituídos **60** através de compostos dicarbonílicos **59**, fenil-selênio-cloro mediada por cloreto férrico em CH_2Cl_2 a uma temperatura de -78°C . Os naftalenos foram obtidos em rendimentos que variaram de 50-96% de rendimento (Esquema 26).⁴³

⁴³ Shazad, S. A.; Vivant, C.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1367.



Esquema 26

Em 2008, nosso grupo desenvolveu uma interessante síntese de selenofenos e telurofenos **61**, com adicional inserção da espécie orgânica de calcogênio na posição 3 do anel heterocíclico, partindo-se dos teluroeninos e selenoeninos de configuração Z. A combinação de quantidades catalíticas de CuI com a espécie do dicalcogeneto orgânico em DMSO, a 110 °C, mostrou-se eficiente para formação de uma série de calcogenofenos em rendimentos de 42 a 91 % (Esquema 27). Uma das limitações apresentada por essa metodologia foi a não utilização de grupamento alquila ligados a ligação tripla do substrato enino. Nesses casos a reação não ocorreu e apenas os materiais de partida eram recuperados.⁴⁴



Esquema 27

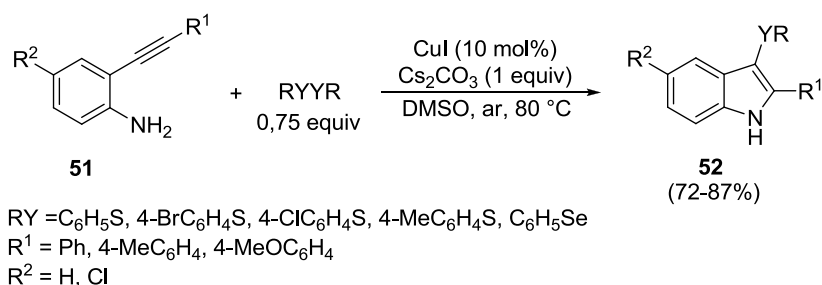
A calcogenoaminação de 2-alkinilanilinas **51**, catalisada por CuI, em presença de dicalcogenetos de diorganoíla, foi descrita por Zhou e colaboradores. Sob condições de reação utilizando Cs₂CO₃ como base em atmosfera aberta, tornou-se possível a síntese de 3-sulfenilindóis e 3-selenilindóis **52**, os quais puderam ser obtidos em altos rendimentos, que variaram de 72 a 87% (Esquema 28).⁴⁵

Os autores acreditam que o processo de calcogenoaminação envolva a formação dos intermediários reativos RYCu(I) e um cátion calcogenônio cíclico de três membros **L**, no qual as regenerações do dicalcogeneto de diorganoíla e da espécie de cobre ocorreriam a partir da reação da espécie RYCu(I) com o ânion iodeto, sob atmosfera aeróbica. Por fim, a base seria a

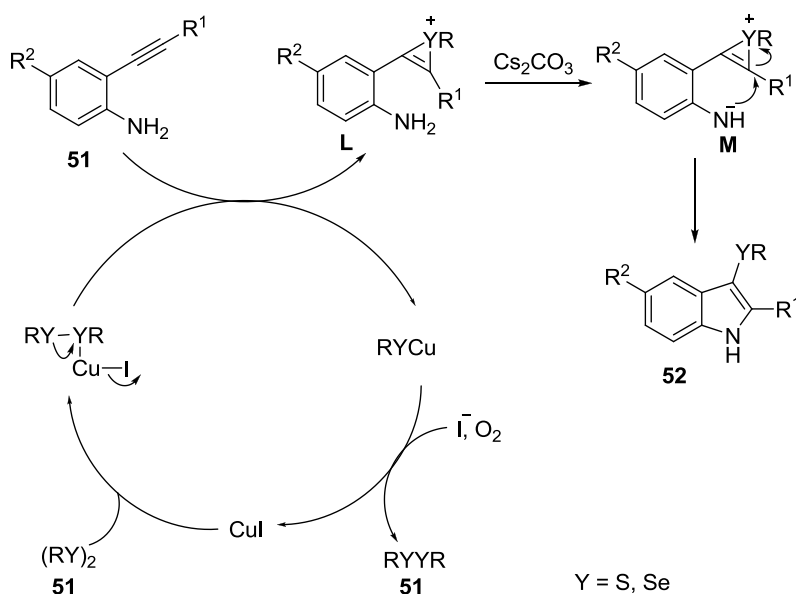
⁴⁴ Stein, A. L.; Alves, D.; da Rocha, J. T.; Nogueira C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4983.

⁴⁵ Li, Z.; Hong, L.; Liu, R.; Shen, J.; Zhou, X.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1343.

responsável pela desprotonação do grupo amino levando à formação dos produtos após o ataque nucleofílico do nitrogênio (Esquema 29).



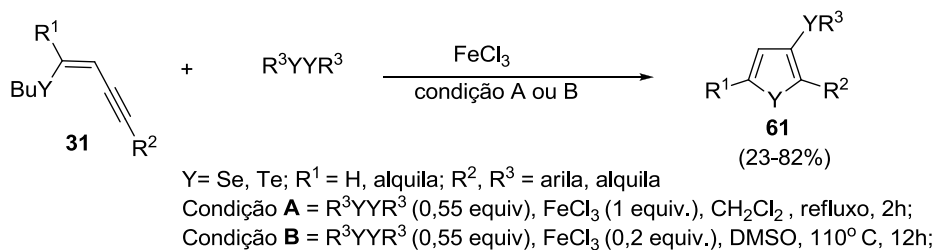
Esquema 28



Esquema 29

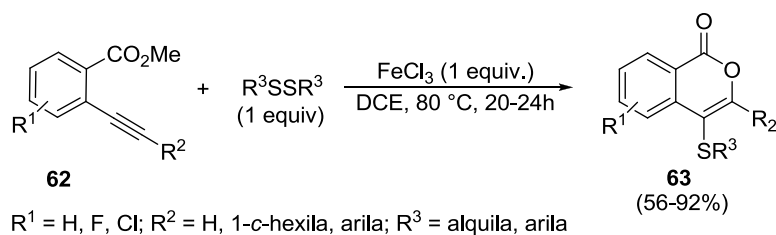
Nosso grupo desenvolveu uma metodologia para a síntese de derivados de 3-organocalcogeno-calcogenofenos **61**, via reações de ciclização de *Z* calcogenoeninos mediadas por FeCl₃/dicalcogeneto de diorganoíla. Através deste método, uma série de calcogenofenos pôde ser sintetizada em bons rendimentos. Além disso, alguns dos derivados de selenofenos obtidos mostraram significativa atividade antidepressiva, em experimentos realizados em camundongos (Esquema 30).⁴⁶

⁴⁶ Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798



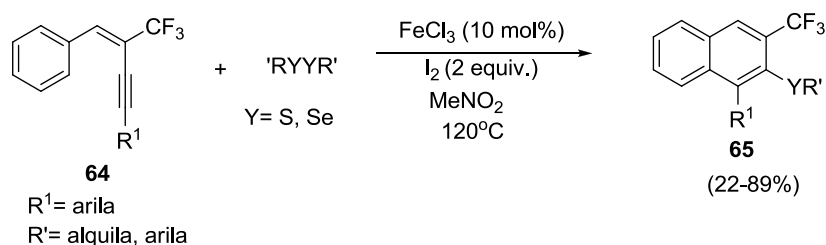
Esquema 30

Derivados de isocumarinas **63** foram preparados a partir da reação mediada por cloreto férrico, entre *o*-alquinil-benzoatos **62** e diferentes dissulfetos de diorganoíla (Esquema 31).⁴⁷ As reações foram conduzidas em presença de FeCl₃ (1 equiv), do dissulfeto apropriado (1 equiv) e utilizando DCE como solvente, à temperatura de 80°C, sob atmosfera inerte de nitrogênio. Após um período de reação de aproximadamente 24 h, uma série de isocumarinas foram obtidas de 56 a 92% de rendimento (Esquema 31).



Esquema 31

Recentemente, Zhang e colaboradores relataram a síntese de naftalenos polisubstituídos **65**, utilizando FeCl₃ como catalisador, iodo molecular e peróxido de benzoíla como aditivos e dicalcogenetos de diorganoíla em MeCN a uma temperatura de 120°C. Os produtos obtidos variaram em uma faixa entre 22-89% de rendimento (Esquema 32).⁴⁸



Esquema 32

⁴⁷ Li, Z.; Hong, J.; Weng, L.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1552.

⁴⁸ Yang, Z-J.; Hu, B-L.; Deng, C-L.; Zhang, X-G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1966.

2. Apresentação e discussão dos resultados

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Primeiramente, será discutida a síntese de derivados de calcogenofenos via reação de ciclização de 1,3-diinos com dicalcogenetos de diorganoíla mediada por FeCl₃. Em seguida, será discutida a utilização dos calcogenofenos obtidos em reações de bromação do anel selenofeno e reações de acoplamento/ciclização e oxidação/ciclização dos tiofenos.

2.1 Síntese de calcogenofenos via reações de ciclização de 1,3-diinos com dicalcogenetos de diorganoíla mediadas por FeCl₃.

Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado à síntese e reatividade de compostos organocalcogênio. O principal foco dos trabalhos desenvolvidos é a obtenção de compostos heterocíclicos de selênio, telúrio e enxofre.

Além da grande importância dos calcogenofenos e seus derivados em síntese orgânica, estes apresentam uma vasta aplicação nos campos da físico-química orgânica e química de materiais. Por exemplo, oligômeros de calcogenofenos e seus derivados são de grande interesse devido às suas importantes atividades ópticas e eletroquímicas.⁴⁹ É o caso dos derivados de tiofenos que nos últimos anos vem demonstrando uma aplicabilidade interessante na área da química de materiais.⁵⁰ Além disso, selenofenos e seus derivados tem demonstrado diversas atividades biológicas e farmacológicas.⁵¹ Neste sentido, alguns selenofenos são conhecidos por apresentarem atividades farmacológicas tais como antibacteriana,⁵² anticonvulsivante, antioxidante⁵³ e hepatoprotetora,⁵⁴ por exemplo.

⁴⁹(a) Benincori, T.; Bonometti, V.; Angelis, F. D.; Falciola, L.; Muccini, M.; Mussini, P.; Pilati, T.; Rampinini, G.; Rizzo, S.; Toffanin, S.; Sannicolò, F. *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 9086. (b) Benincori, T.; Capaccio, M.; Angelis, F. D.; Falciola, L.; Muccini, M.; Mussini, P.; Ponti, A.; Toffanin, S.; Traldi P.; Sannicolò F. *Chem.–Eur. J.* **2008**, *14*, 459. (c) Benaglia, M.; Benincori, T.; Mussini, P.; Pilati, T.; Rizzo S.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7488.

⁵⁰ Wang, C.; Dong, H.; Hu, W.; Liu, Y.; Zhu, D. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2267.

⁵¹ (a) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 1313 (b) Wiles, J. A.; Phadke, A. S.; Bradbury, B. J.; Pucci, M. J.; Thanassi, J. A.; Deshpande, M. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 3418.

⁵² Abdel-Hafez, S. H. *Russ. J. Org. Chem.*, **2005**, *41*, 396.

⁵³ Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Roman, S. S.; Nogueira C. W.; Savegnago L. *Exp. Mol. Pathol.*, **2009**, *87*, 20.

⁵⁴ Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira C. W.; Savegnago, L. *Brain Res. Bull.* **2009**, *79*, 281.

Tratando-se da síntese de calcogenofenos, os calcogenoeninos de configuração *Z* já foram explorados pelo nosso grupo de pesquisa utilizando-se a ciclização eletrofílica,²⁹ a ciclização com dicalcogenetos de diorganoíla, catalisadas por sais de cobre⁴⁴ e com sais de ferro.⁴⁶ Na metodologia utilizando cobre, os produtos de ciclização foram obtidos em bons rendimentos com a adicional inserção de um átomo de calcogênio na posição 3 do anel do calcogenofeno, com a estrutura geral demonstrada na Figura 4. A obtenção de calcogenofenos contendo um grupamento alquílico na posição 2 do anel aromático não foi possível, sendo esta uma limitação apresentada por essa metodologia.

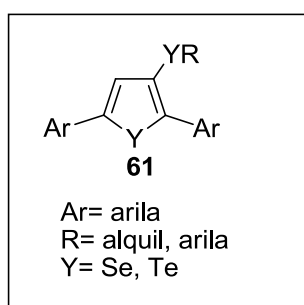
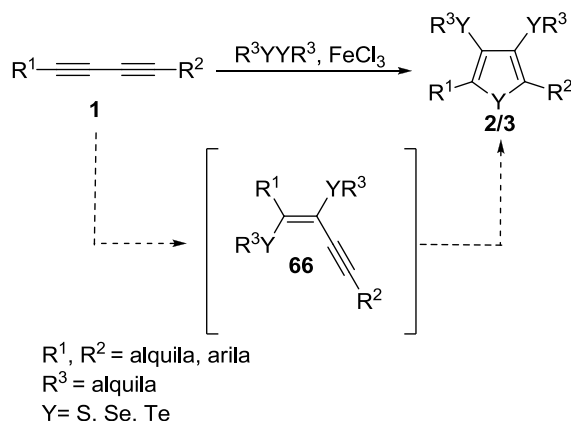


Figura 4 Calcogenofeno

Embora nosso grupo de pesquisa já tenha explorado metodologias através de ciclização eletrofílica de selenetos homopropargílicos^{30, 33} e *Z*-calcogenoeninos^{29, 44, 46} para a obtenção de calcogenofenos, pretende-se desenvolver uma síntese direta de calcogenofenos a partir de 1,3-diinos sem a prévia preparação de *Z*-calcogenoeninos e selenetos homopropargílicos. Dessa maneira, decidiu-se explorar a combinação de FeCl₃ com dicalcogenetos de diorganoíla para promover a síntese em uma única etapa de calcogenofenos partindo-se de 1,3 diinos (Esquema 33).



Esquema 33

Para desenvolver esse protocolo, iniciou-se com o estudo da melhor condição de reação. Assim o 1,4-difenil-buta-1,3-diino **1a** e o disseleneto de dibutila foram escolhidos como substratos padrões para o estudo de otimização das condições reacionais e estes resultados estão mostrados na Tabela 1. Realizou-se a reação em CH₂Cl₂ (3 mL), utilizando 2 equivalentes do sal de ferro, 2 equivalentes de disseleneto de dibutila a temperatura ambiente e deixou-se a mistura reagindo por 15 min. Após esse tempo adicionou-se o diino (0,25 mmol), sendo necessário 10h para o consumo total do material de partida, resultando o selenofeno **2a** em 58% de rendimento (Tabela 1, entrada 1). Executou-se a reação sob condições aeróbicas e aumentou-se a temperatura da reação a 40°C por 4h e o rendimento não apresentou uma considerável melhora (Tabela 1, entrada 2). Realizou-se tentativas para diminuir as quantidades de ferro na reação, foram testadas quantidades catalíticas, sob atmosfera aeróbica ou em presença de DMSO que poderia restaurar a atividade catalítica, (Tabela 1, entrada 12),⁵⁵ entretanto a melhor condição ainda permaneceu sendo sob atmosfera inerte e o uso de quantidades estequiométricas do sal de ferro (Tabela 1, entrada 3). Foram realizados estudos relativos a influência de outros solventes como MeCN, MeNO₂, DCE, CHCl₃ e THF, porém a reação conduzida em diclorometano continuou apresentando o melhor resultado para a formação do selenofeno **2a** (Tabela 1, entradas 4-9). Não houve aumento no rendimento da reação quando utilizou-se quantidades maiores do sal de ferro, como por exemplo 3 equivalentes (Tabela 1, entrada 10). A redução da quantidade do sal de ferro para 1,5 equivalentes resultou na diminuição do rendimento obtido para 48% do mesmo (Tabela 1, entrada 11).

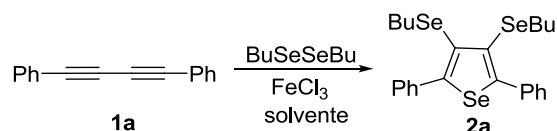
Com base nos experimentos realizados, os mesmos indicaram que, para esta reação atingir o melhor rendimento a estequiometria necessária seria utilizar uma razão molar 1:2 de 1,3-diinos **1a** e disseleneto de dibutila. O uso de dois equivalentes de disseleneto de dibutila proporciona quatro porções reativas de BuSe.

Postulou-se que três porções de BuSe são incorporados no produto final e uma porção atua como nucleófilo numa reação S_N2, para remover o grupamento butila diretamente ligado ao átomo de selênio após a etapa de ciclização. Para confirmar esta hipótese foi realizada a reação com 1,5 equiv. de disseleneto de dibutila (Tabela 1, entrada 13). O fato de o

⁵⁵ Suarez, A. R.; Baruzzi, A. M.; Rossi, L. I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5691.

rendimento ter apresentado um decréscimo pode ser evidenciado que mais do que 1,5 equivalentes de disseleneto de dibutila são necessários para a reação atingir o melhor rendimento. Além disso, pode-se observar a formação de BuSeBu como produto secundário nas reações que apresentaram a formação do produto. Estas duas experiências confirmam que um ânion BuSe atua como um nucleófilo na reação.

Tabela 1. Otimização das condições de reação para a obtenção dos selenofenos^a



#	FeCl ₃ (eq)	solvente	temperatura °C	tempo (h)	rendimento (%)
1	2	DCM	25	10	58
2 ^b	2	DCM	40	4	62
3	2	DCM	40	4	81
4	2	MeCN	25	72	–
5 ^b	2	MeCN	80	36	38
6	2	MeNO ₂	100	4	59
7	2	DCE	80	4	40
8	2	CHCl ₃	60	2	64
9	2	THF	60	12	–
10	3	DCM	40	4	56
11	1,5	DCM	40	16	48
12	0,2	DMSO	110	24	–
13 ^c	2	DCM	40	4	65

Tabela 1 (a) A reação foi realizada com a adição de BuSe)₂ (2 equiv.) a uma solução de FeCl₃ (2 equiv.) em DCM (3 mL) a temperatura ambiente sob atmosfera de argônio. Após 15 min, a essa temperatura, o 1,3-diino **1a** (0,25 mmol) foi adicionado. Após elevou-se a temperatura para 40°C por 4h.

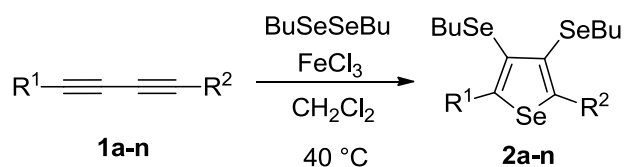
(b) A reação foi conduzida sob atmosfera aeróbica.

(c) A reação foi realizada com 1,5 equiv. de BuSe)₂.

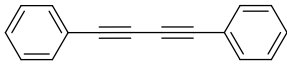
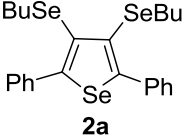
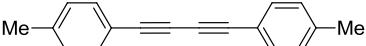
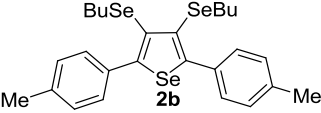
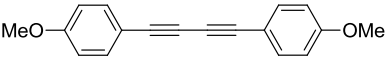
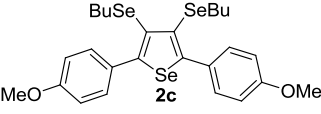
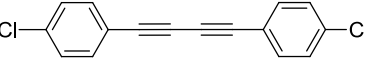
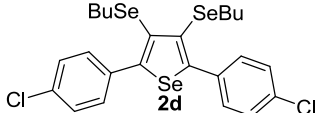
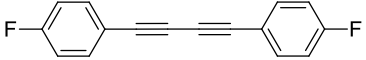
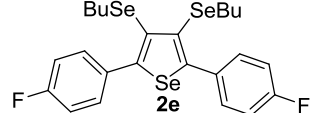
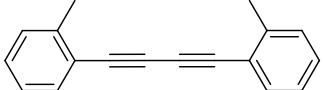
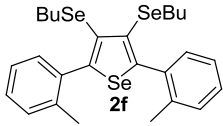
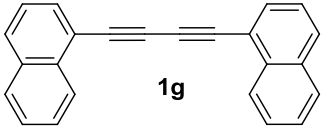
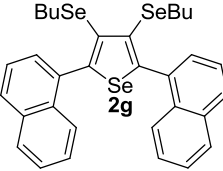
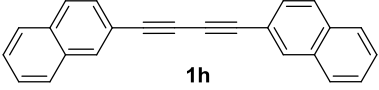
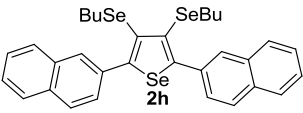
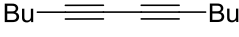
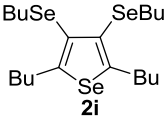
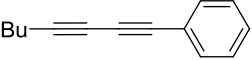
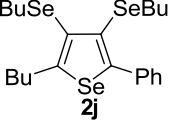
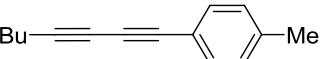
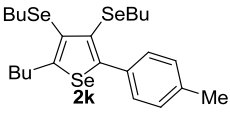
Após a análise dos resultados obtidos no estudo de otimização das condições reacionais, concluiu-se que o selenofeno **2a** foi obtido em melhor rendimento quando o disseleneto de dibutila (2 equivalentes) foi adicionado com o cloreto férrico (2 equivalentes) em diclorometano (3 mL), a temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio, por 15 minutos. Após este tempo reacional foi adicionado a esta solução o 1,3-diino **1a** (0,25 mmol) e deixou-se reagindo a 40°C sob atmosfera de argônio por 4 horas.

Tendo-se definida a melhor condição reacional, investigou-se a compatibilidade da metodologia aplicando estas condições a uma variedade de 1,3-diinos para a preparação de selenofenos substituídos. O progresso da reação foi monitorado por CCD até o consumo completo do material de partida. Observou-se que 4h foi o tempo necessário para a reação ser finalizada. Os resultados apresentados na Tabela 2 mostram que uma série de diinos tanto com substituintes doadores de elétrons, como o *p*-metil e *p*-metoxi, quanto com substituintes retiradores de elétrons, como *p*-cloro e *p*-flúor, puderam ser tolerados nas reações (Tabela 2, entradas 2-5). Quando a reação foi conduzida com substituintes *o*-metil e naftila no anel aromático para a obtenção de selenofenos, houve um decréscimo no rendimento possivelmente pelo motivo de um maior impedimento estérico dos grupamentos próximos a ligação tripla (Tabela 2, entradas 6-8). Além disso, pode ser empregado nessa metodologia 1,3-diinos com substituintes alquílicos os quais levaram à formação dos respectivos selenofenos em rendimentos moderados (Tabela 2, entradas 9-11)

Tabela 2. Reações de ciclização de 1,3-diinos mediadas por FeCl₃ para a síntese de selenofenos^a



#	Diino	Produto	Rendimento(%)
---	-------	---------	---------------

1			81
2			74
3			61
4			68
5			56
6			57
7			58
8			39
9			48
10			59
11			47

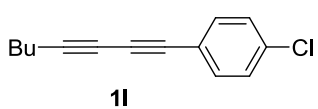
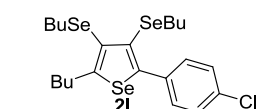
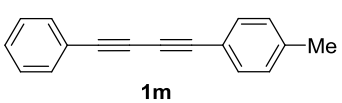
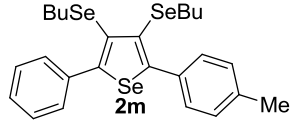
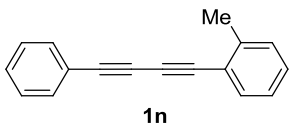
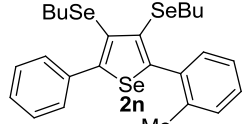
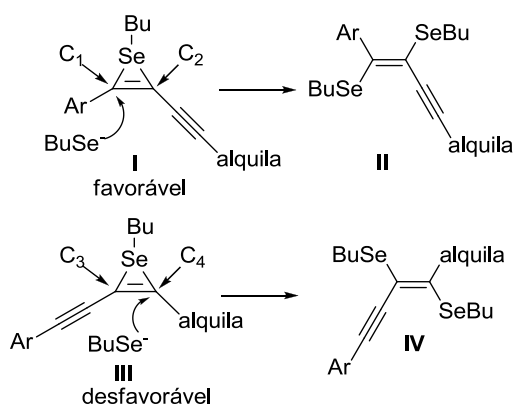
12			53
13			62
14			39

Tabela 2 (a) A reação foi realizada com a adição de BuSe_2 (2 equiv.) a uma solução de FeCl_3 (2 equiv.) em DCM (3mL) a temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio. Após 15 min, o 1,3 dieno **1** (0,25mmol) foi adicionado. Após elevou-se a temperatura para 40°C por 4h.

Posteriormente, examinou-se a reatividade de substratos não simétricos contendo substituintes alquílicos e arílicos ligados diretamente à ligação tripla. Uma possível proposta para a redução poderia ser um ataque *anti* do íon selenolato, ao carbono 1 do íon selenônio **I** gerando o selenoenino **II**. Um segundo caminho seria um ataque *anti* do selenolato ao carbono 4 do íon selenônio **III** gerando o selenoenino **IV**. A influência da ligação π do anel aromático próxima a ligação tripla é muito mais forte do que o encontrado em uma cadeia alquílica. O anel aromático aumenta a densidade eletrônica da ligação carbono-carbono favorecendo a formação do selenoenino **II**. Devido a este efeito o ataque do nucleófilo, é direto ao carbono 1 no íon selenônio **I**, próximo ao anel aromático. Conseqüentemente o grupamento butil selênio ligado ao carbono 1 do selenoenino **II** é o responsável pela formação do selenofeno (Esquema 34).



Esquema 34

A fim de entender detalhadamente o processo de ciclização para formação dos calcogenofenos, um mecanismo plausível da reação foi proposto no esquema 35. Acredita-se que esta reação de ciclização segue as seguintes etapas de reação.

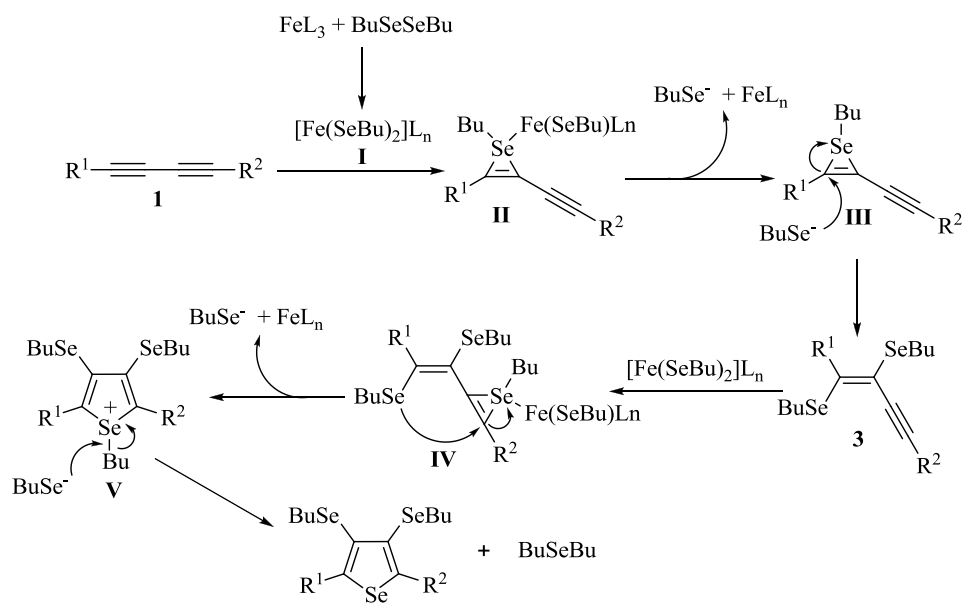
1ª Etapa: a reação prossegue inicialmente através da coordenação do complexo de ferro formado com o alcino para formar o íon selenônio e um ânion selenolato.

2ª Etapa: um ataque nucleofílico *anti* do selenolato a ligação tripla ativada pelo íon selenônio leva ao selenoenino.

3ª Etapa : a ativação do alcino promovido pela espécie seleneto de ferro **I** leva ao intermediário **IV**

4ª Etapa: um ataque nucleofílico *anti* do átomo de selênio no intermediário **IV** ativado pelo íon selenônio produz o sal **V**.

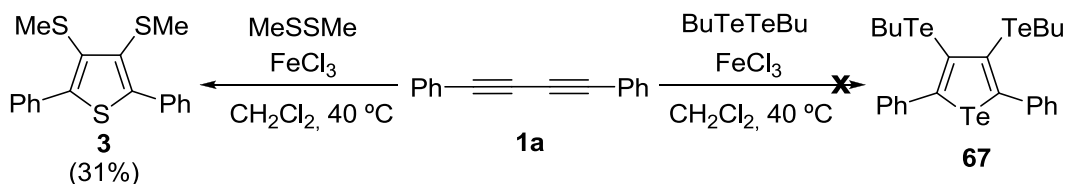
5ª Etapa: a remoção do grupamento alquila ligado diretamente ao átomo de selênio do selenofeno ionizado, pelo ânion butil selenolato, presente no meio reacional, forma o calcogenofeno.



Esquema 35

Em um segundo momento, as nossas atenções focaram-se para a aplicação das condições reacionais otimizadas para promover a ciclização de 1,3 diinos utilizando dissulfeto de dimetila e ditelureto de dibutila visando a preparação de tiofenos e telurofenos respectivamente. Em contraste ao disseleneto de dibutila, a ciclização dos 1,3 diinos mediadas por ferro frente a ditelureto de dibutila não houve a formação do correspondente telurofeno e apenas o material de partida foi recuperado. Ao passo que quando reagiu-se 1,3-diinos com

dissulfeto de dimetila a reação proporcionou o respectivo tiofeno em 31% de rendimento. Influenciados por este resultado optou-se por rever as condições reacionais anteriormente estudadas com o intuito de aprimorar a metodologia para a obtenção dos respectivos tiofenos (Esquema 36).



Esquema 36

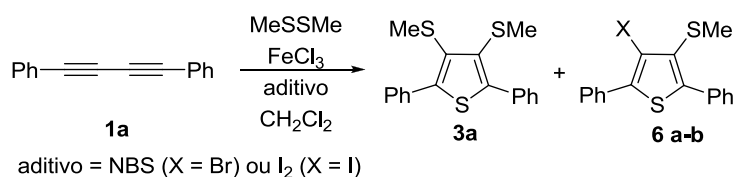
Conforme observado anteriormente, a forte ligação enxofre-enxofre poderia estar dificultando a formação do complexo ferro dissulfeto de diorganoíla.⁵⁶ Neste caso, a adição de uma fonte de halogênio, como aditivo, poderia formar uma espécie mais reativa de enxofre ocasionando um melhor rendimento a reação.⁵⁷ Sendo assim, decidiu-se testar a influência de uma fonte de halogênio à reação. Neste caso, quando a reação de 1,3 difênos foi realizada na presença de NBS (2 equiv.) como aditivo, observou-se a formação de uma mistura do tiofeno **3a** com o 4-bromo-tiofeno **6a** (Tabela 3, entradas 1 e 2). Quando utilizou-se 0,5 equiv de NBS acarretou em um aumento na formação do tiofeno **3a** foi observado obtendo-se 63% de rendimento e apenas traços do tiofeno **6a** (Tabela 3, entradas 3-4). Realizou-se um teste com uma quantidade de 1,25 equivalentes do aditivo a qual resultou na formação do produto **3a** em 73% de rendimento e o subproduto **6a** em 8% de rendimento (Tabela 3, entrada 5). Extrapolou-se a quantidade do aditivo para 4 equivalentes e observou-se apenas a formação do subproduto **6a** em 44% de rendimento (Tabela 3, entrada 6). Na tentativa de diminuir a quantidade do sal de ferro na reação testou-se uma quantidade de 1,5 equivalentes e obteve-se o tiofeno **3a** em 78% de rendimento e 13% de rendimento do tiofeno **6a** (Tabela 3, entrada 7). Entretanto, quando a fonte de halogênio foi trocada de NBS para I₂ (1,25 equiv.) utilizando a quantidade de 1,5 equiv de FeCl₃ houve a formação do tiofeno **3a** em 77% de rendimento sem a presença do 4 iodo-tiofeno **6b** (Tabela 3, entrada 8). Além disso, observou-se que o uso de iodo molecular em quantidades catalíticas também levou à formação do tiofeno **3a** desejado em bom rendimento (Tabela 3, entradas 9 e 10). A reação mostrou-se dependente da natureza

⁵⁶ Yu, L.; Ren, L.; Yi, R.; Wu, Y.; Chen, T.; Guo, R. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 2228.

⁵⁷ Du, H.-A.; Zhang, X.-G.; Tang, R.-Y.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7844.

do solvente, pois solventes como DMSO, MeNO₂, MeCN e DCE quando testados na reação, apresentaram rendimentos inferiores quando comparados com o diclorometano. Após a análise dos resultados mencionados anteriormente, selecionou-se a condição reacional descrita na entrada 10 da tabela 3 como a melhor condição reacional para preparação dos tiofenos.

Tabela 3. Otimização das condições de reação para a obtenção dos tiofenos^a.



#	MeSSMe	Aditivo (eq)	FeCl ₃	Rendimento ^b 3a/6 (%)
1	2	NBS (2)	2	13/31
2 ^c	2	NBS (2)	2	5/30
3	2	NBS (0,5)	2	24/traços
4	4	NBS (0,5)	2	63/traços
5	4	NBS (1,25)	2	73/8
6	4	NBS (4)	2	-/44
7	4	NBS (1,25)	1,5	78/13
8	4	I ₂ (1,25)	1,5	77/-
9	4	I ₂ (0,5)	1,5	76/-
10	4	I ₂ (0,2)	1,5	77/-

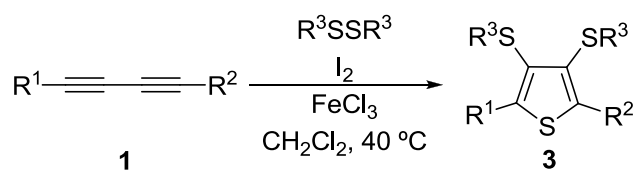
Tabela 3 (a) A reação foi realizada com a adição do aditivo a uma solução de MeS)₂ em DCM (3mL) a temperatura ambiente sob atmosfera de argônio. Após 10 min o FeCl₃ foi adicionado a temperatura ambiente. Após 15 min, a essa temperatura, o 1,3-diíno **1a** (0,25 mmol) foi adicionado. Após elevou-se a temperatura para 40°C por 4h.

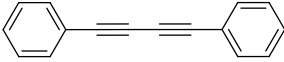
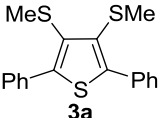
(b) Rendimentos determinados por CG-MS.

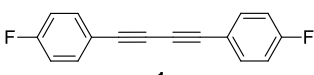
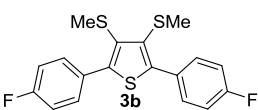
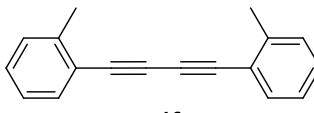
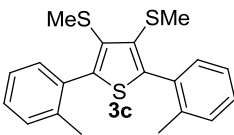
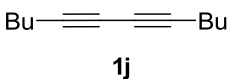
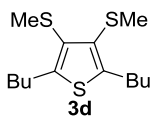
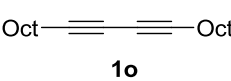
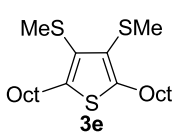
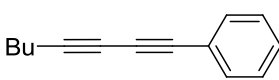
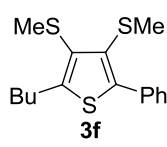
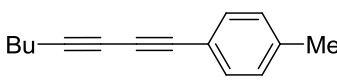
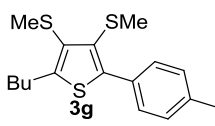
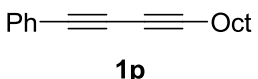
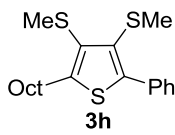
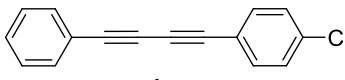
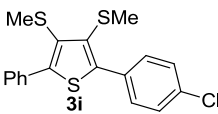
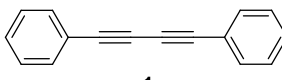
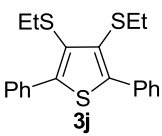
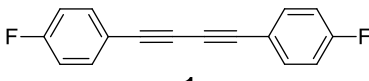
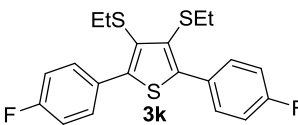
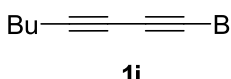
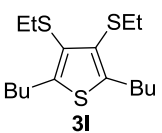
(c) A reação foi realizada a temperatura ambiente.

A condição reacional otimizada representada na entrada 10 da Tabela 3, provou ser eficiente quando aplicadas a diferentes 1,3-diinos. Os resultados obtidos com a variação dos substratos estão demonstrados na Tabela 4. A reação permitiu fazer-se o uso de ambos os grupamentos alquila e arila simétricos para a formação dos tiofenos em bom rendimento. Embora a reação pode ter sido um pouco prejudicada para grupamentos como o *o*-metil (Tabela 4, entrada 3) e os grupamentos alquílicos ligados diretamente a ligação tripla. Nota-se que o aumento da cadeia alquílica ligada a ligação tripla influenciou no comportamento da reação, uma vez que os substituintes Bu (Tabela 4, entrada 4) apresentou rendimento de 58%, já com o substituinte octila (Tabela 4 entrada 5) ocasionou um decréscimo considerável resultando em 47% de rendimento. Realizou-se a ciclização de 1,3-diinos não simétricos para a formação dos tiofenos almejados com rendimentos semelhantes aos já descritos anteriormente. Substituintes doadores e retiradores de elétrons puderam ser empregados na reação indicando que estes grupos não exercem influência prejudicial ao processo de ciclização. Investigou-se também, a influência dos grupamentos ligados ao átomo de enxofre, a reação comportou-se bem para substratos simétricos quanto não simétricos. O mecanismo para a obtenção dos tiofenos ocorreria de maneira análoga aos selenofenos porém com a formação da espécie eletrofílica MeSI, uma espécie mais reativa com base nos resultados obtidos.

Tabela 4. Reações de ciclização de 1,3-diinos mediadas por FeCl₃ para a síntese de tiofenos^a.



#	Diino	Produto	Tempo	Rendimento(%) ^b
1	 1a	 3a	3h	69

2			3h	63
3			4h	51
4			3h	58
5			6h	47
6			3h	65
<hr/>				
7			3h	61
8			3h	58
9			3h	67
10			3h	71
11			4h	52
12			3h	58

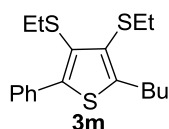
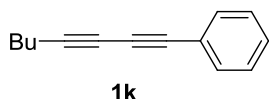


Tabela 4 (a) A reação foi realizada com a adição de I₂ (20 mol%) à uma solução de MeS)₂(4 equiv.) em DCM (3 mL) a temperatura ambiente sob atmosfera de argônio. Após 10 min, o FeCl₃ (0,375 mmol) foi adicionado temperatura ambiente. Após 15 min, a essa temperatura, o 1,3-diino **1a** (0,25 mmol) foi adicionado. Após elevou-se a temperatura para 40°C por 4h.

(b) Rendimento determinado após purificação por coluna cromatográfica.

2.1.1 Aplicação dos calcogenofenos em reações de halogenação, acoplamento e ciclização.

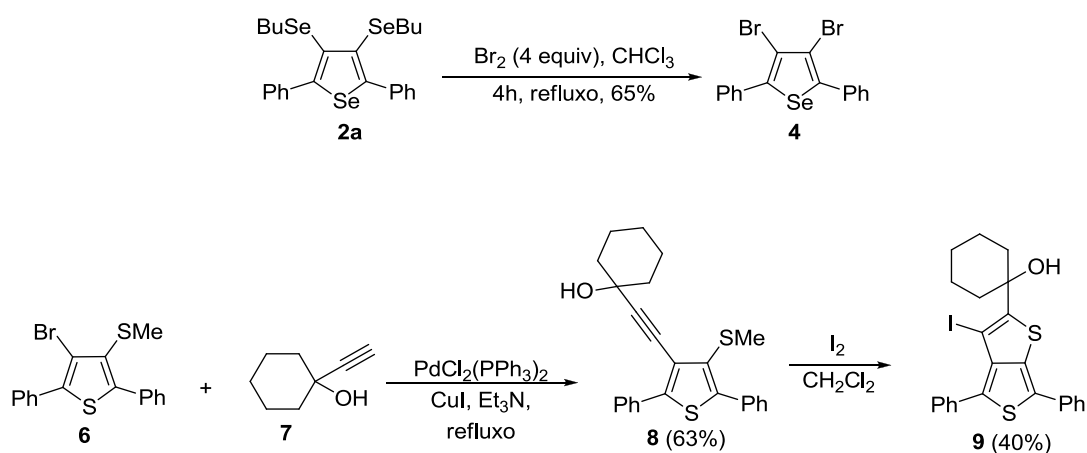
Compostos orgânicos de selênio, que tem uma ligação Csp²-Se, são considerados materiais de partida atrativos para diversas transformações. Reações de funcionalização, através de reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição, de compostos heterocíclicos contendo um átomo de bromo em sua estrutura foram estudados e continuam tendo grande relevância em síntese orgânica.⁵⁸ Além do mais, haloselenofenos já foram explorados em reações de acoplamento cruzado catalisados por metais de transição, obtendo-se selenofenos altamente funcionalizados.⁵⁹ Selenofenos sintetizados por outras metodologias oferecem a possibilidade de introdução de halogênios nos carbonos 3 e 4 do anel do selenofeno via uma reação de troca selênio-halogênio.⁶⁰ Para este propósito, realizou-se a reação do selenofeno **2a** com bromo molecular (4 equiv.) em CHCl₃ (5mL) sob refluxo e após 4 horas obteve-se o 3,4-dibromo selenofeno **4** em 65% de rendimento. O potencial de aplicação destes compostos é inquestionável, tendo em vista que a ligação carbono sp² halogênio possui diversos fins de aplicações dentre elas a utilização de metais de transição como catalisadores para reações de acoplamento cruzado com substratos nucleofílicos permitindo a introdução de vários grupos funcionais no anel do selenofeno.

⁵⁸ Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245.

⁵⁹(a) Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786. (b) Barros, O. S. R.; Favero, A.; Nogueira, C. W.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2179. (c) Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2647. (d) Dang, T. T.; Villinger, A.; Langer, P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2109. (e) Ehlers, P.; Dang, T. T.; Patonay, T.; Villinger, A.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2000.

⁶⁰ Engman, L. Törnroos, K. W. *J. Organometallic Chem.* **1990**, *391*, 165

Tendo em vista a importância da utilidade sintética da ligação carbono sp^2 selênio, planejou-se a preparação de tieno-[3,4-*b*]-tiofenos com o objetivo de testar a aplicação dos tiofenos preparados. Tieno-[3,4-*b*]-tiofenos surgiram como materiais atrativos na aplicação em transistores de película fina como em dispositivos de células solares.⁶¹ Explorou-se uma reação de acoplamento catalisada por paládio utilizando como material de partida o 3-bromo-4-(metiltio)-tiofeno **6a** obtido em nossos testes das condições reacionais. Foi realizada neste substrato uma reação de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira utilizando o álcool propargílico 3-etinil-ciclohexanol proporcionando o 3-alquinil-tiofeno em 63% de rendimento.⁶² Após foi realizada a reação de ciclização do 3-alquinil-tiofeno obtido, utilizando iodo molecular em diclorometano (3 mL) a temperatura ambiente levando ao tieno-[3,4-*b*]-tiofeno em 40% de rendimento.⁶³



Em uma última tentativa para ilustrar o potencial de aplicação dos calcogenofenos sintetizados, aplicou-se o tiofeno **3a** como material de partida para a preparação do dibenzo[*d,d'*]-tieno[3,2-*b*;4,5-*b'*]-ditiofeno (DBTDT) que foi recentemente proposto como transistores de efeito de filme orgânico de alta performance por causa do seu elevado potencial de ionização e fotoestabilidade.⁶⁴ Assim o DBTDT foi sintetizado em 83% de rendimento via uma reação de oxidação do tiofeno **3a** gerando um sulfóxido como

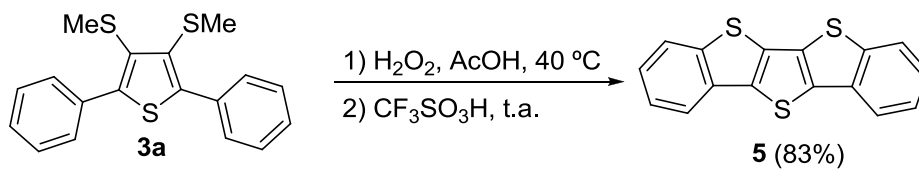
⁶¹ Sonar, P.; Singh, S. P.; Li, Y.; Soh, M. S.; Dodabalapur, A. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 5413.

⁶² Hirano, K.; Inaba, Y.; Takasu, K.; Oishi, S.; Takemoto, Y.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9068.

⁶³ Mehta, S.; Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1141.

⁶⁴ Alessandrini, L.; Braga, D.; Jaafari, A.; Miozzo, L.; Mora, S.; Silvestri, L.; Tavazzi, S.; Yassar, A. *J. Phys. Chem.* **2011**, *115*, 225.

intermediário e após uma ciclização promovida pelo ácido trifílico ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) (Esquema 38).⁶⁵



Esquema 38

⁶⁵ Gao, J.; Li, Y.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1366.

Com relação ao mecanismo para a formação do dibenzo[*d,d'*]-tieno[3,2-*b*;4,5-*b'*]-ditiofeno (DBTDT) acredita-se na seguinte hipótese.

1ª etapa: formação do sulfóxido N.

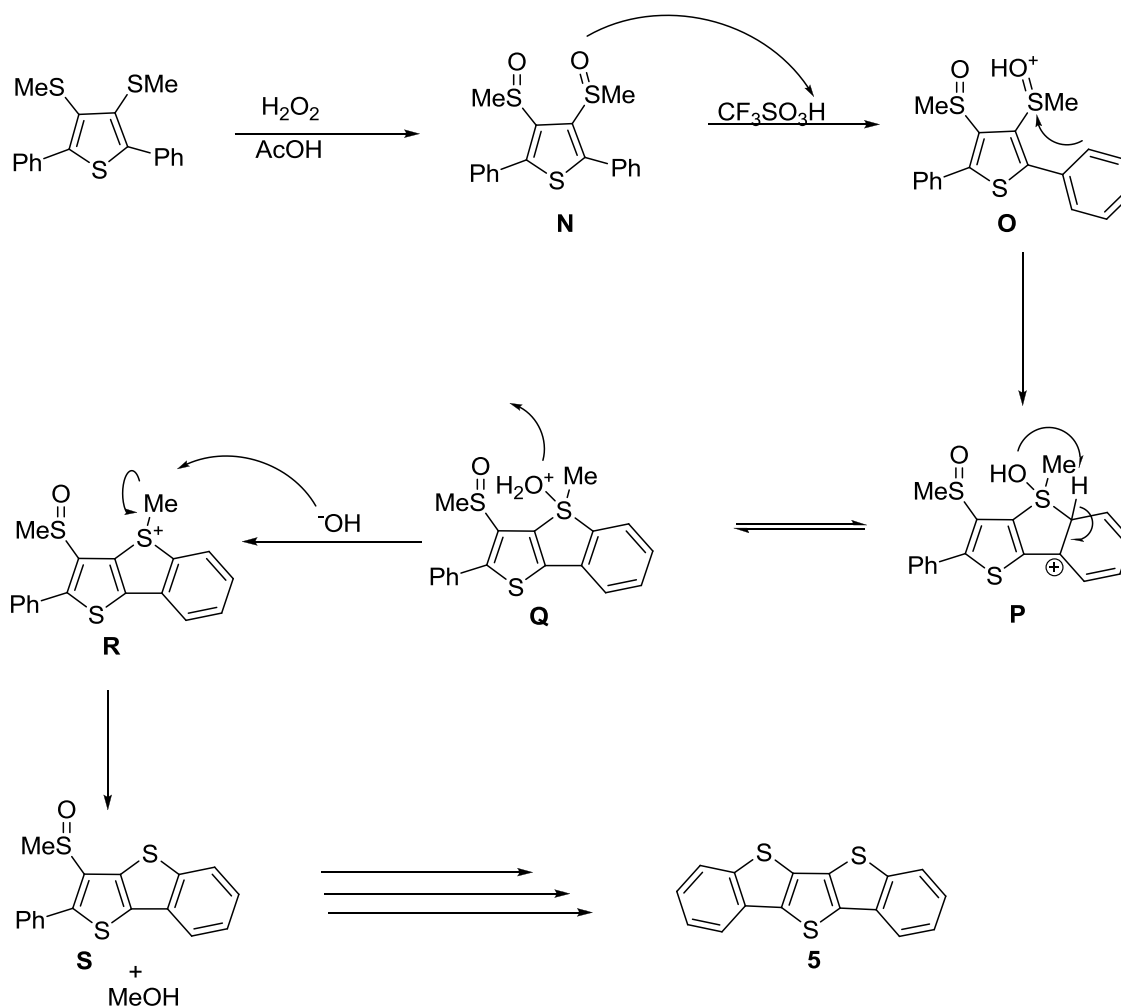
2ª etapa: protonação do sulfóxido pelo ácido trifílico

3ª etapa: ataque do anel aromático ao sulfóxido protonado.

4ª etapa: um equilíbrio entre o carbocátion formado após o ataque e o intermediário Q.

5ª etapa: a base conjugada do ácido retira o próton da água que foi eliminada pelo intermediário Q.

6ª etapa: a remoção do grupamento alquila ligado diretamente ao átomo de enxofre do tiofeno ionizado, pelo ânion hidróxido, presente no meio reacional, formando como produto o policiclo.



Esquema 37

2.1.2 Determinação estrutural dos compostos 2 e 3

Os selenofenos **2** e os tiofenos **3** tiveram suas estruturas determinadas e confirmadas por técnicas de RMN ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas de baixa resolução (EM) e espectrometria de massas de alta resolução (EMAR).

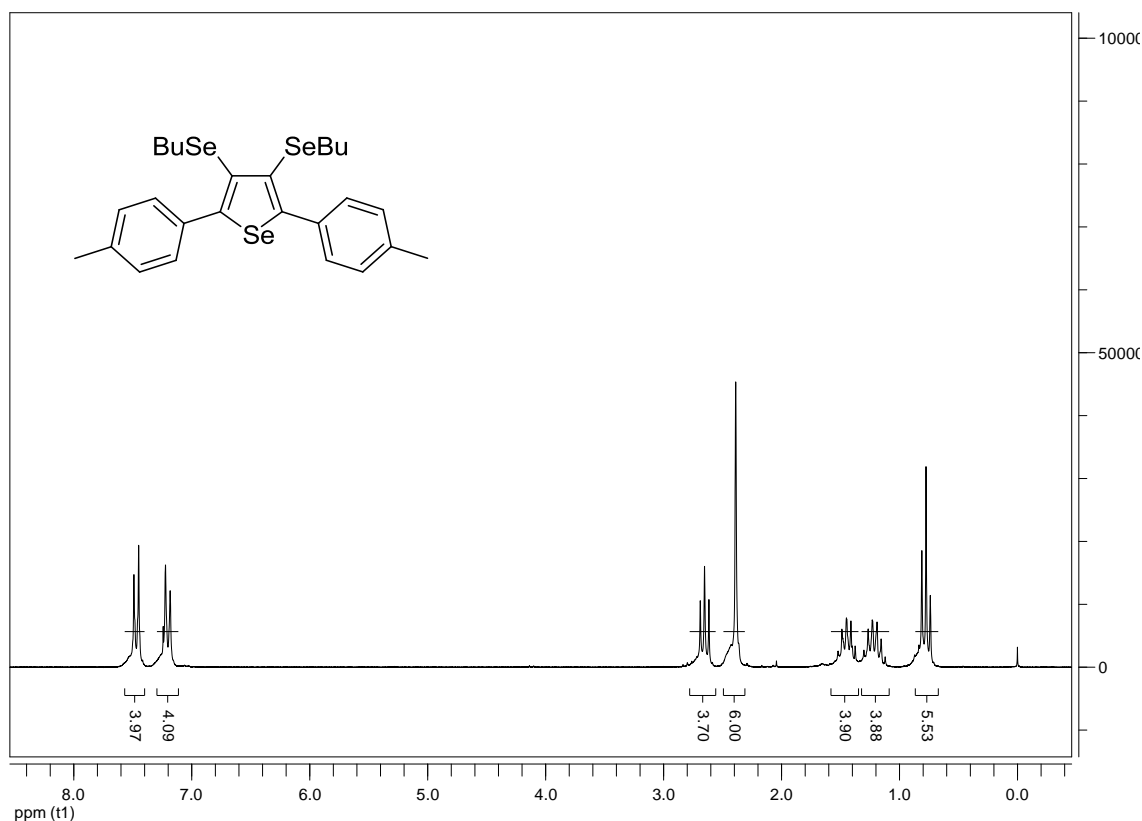


Figura 5. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **2b**.

A figura **5**, por exemplo, ilustra o espectro de RMN de ^1H para o composto **2b**, realizado em uma frequência de 200 MHz e utilizando CDCl_3 como solvente. Podem-se notar os sinais correspondentes aos oito hidrogênios dos anéis aromáticos (4H) em 7,49 ppm disposto em um duplete com $J = 8$ Hz, um duplete em 7,23 ppm com $J = 7,8$ Hz, referente a 4 hidrogênios. Em campo mais alto, especificamente em 2,67 ppm um triplete com $J = 7,6$ Hz 4 hidrogênios ligados ao carbono vizinho ao átomo de selênio das posições 3 e 4 do anel selenofeno. No deslocamento de 2,41 ppm observa-se um singlete com 6 hidrogênios correspondente as metilas do anel aromático substituinte do anel selenofeno. No deslocamento de 1,47 ppm observa-se um quinteto com $J = 7,6$ Hz correspondente aos 4 hidrogênios metilênicos em posição β ao átomo de selênio da cadeia alquílica. No deslocamento de 1,24 ppm observa-se um sexteto com $J = 7,6$ Hz, correspondente aos 4 hidrogênios vizinhos ao CH_3 da cadeia

alquílica. Por fim no deslocamento de 0,8 ppm observa-se um tripleto com $J = 7,2$ Hz, correspondente aos 6 hidrogênios dos CH_3 da cadeia alquílica.

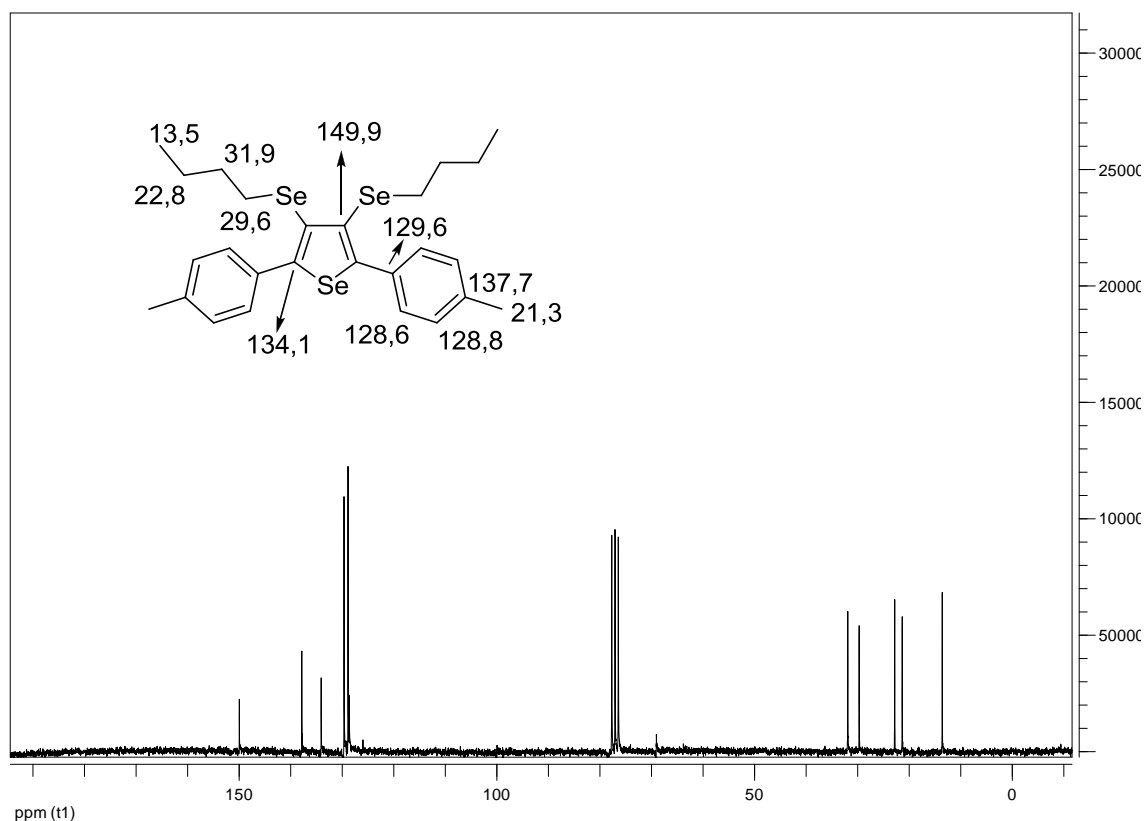


Figura 6 Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **2b**.

Na figura **6** está demonstrado o espectro de RMN de ^{13}C para o composto **2b**. Neste experimento utilizou-se CDCl_3 como solvente empregando-se uma frequência de 50 MHz. Os primeiros sinais observados em campo baixo, na região entre 149,9 e 128,6 ppm correspondem aos carbonos dos anéis aromáticos. Em seguida, em campo mais alto, pode-se observar os carbonos no deslocamento de 21,3 ppm sendo o carbono das metilas ligadas ao anel aromático substituinte do anel selenofeno. Os demais sinais correspondem aos carbonos da cadeia alquílica.

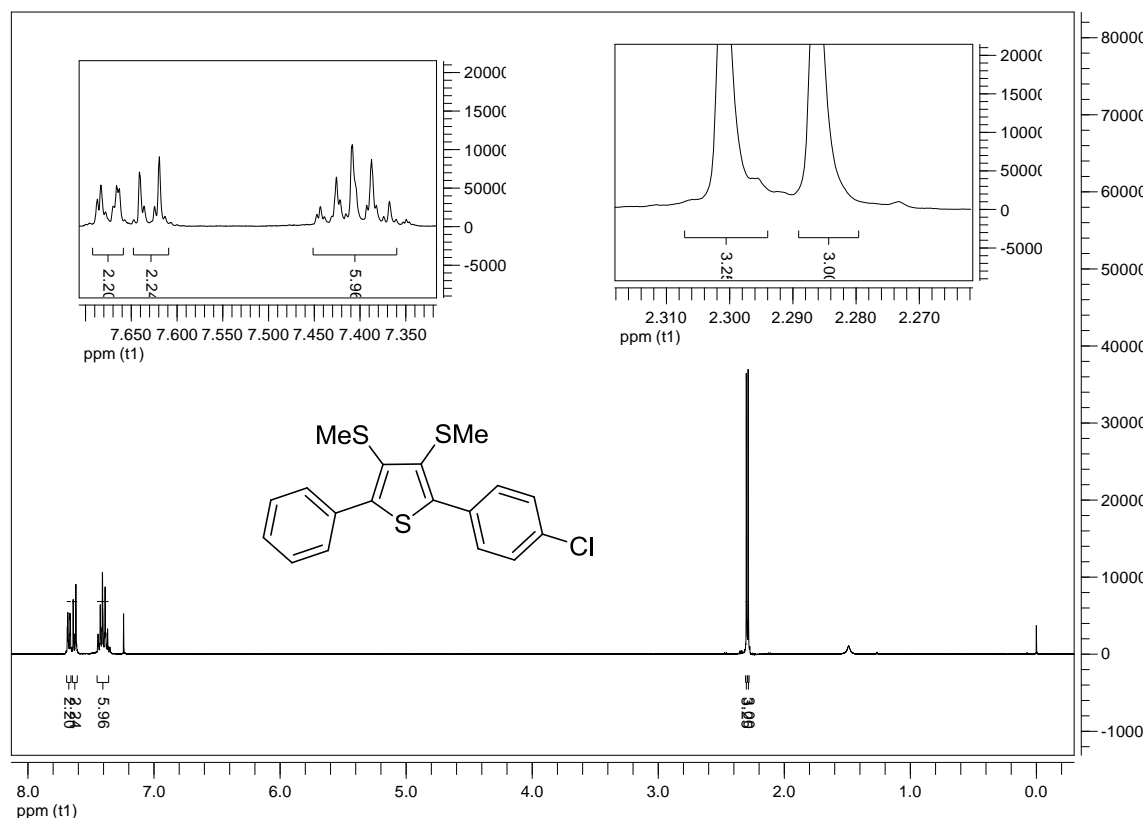


Figura 7 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **3i**.

A figura 7 ilustra o espectro de RMN de ^1H para o composto **3i**, realizado em uma frequência de 200 MHz e utilizando CDCl_3 como solvente. Podem-se notar os sinais correspondentes aos 9 hidrogênios dos anéis aromáticos nas regiões entre 7,69 e 7,37 ppm, dispostos em dois dupletos cada em 7,69 e 7,62 ppm com 2 hidrogênios cada e em 7,37 ppm 5 hidrogênios respectivo ao anel aromático. Em campo mais alto mais especificamente em 2,31 e 2,29 ppm observa-se duas metilas ligadas aos átomos de enxofre das posições 3 e 4 do anel do tiofeno.

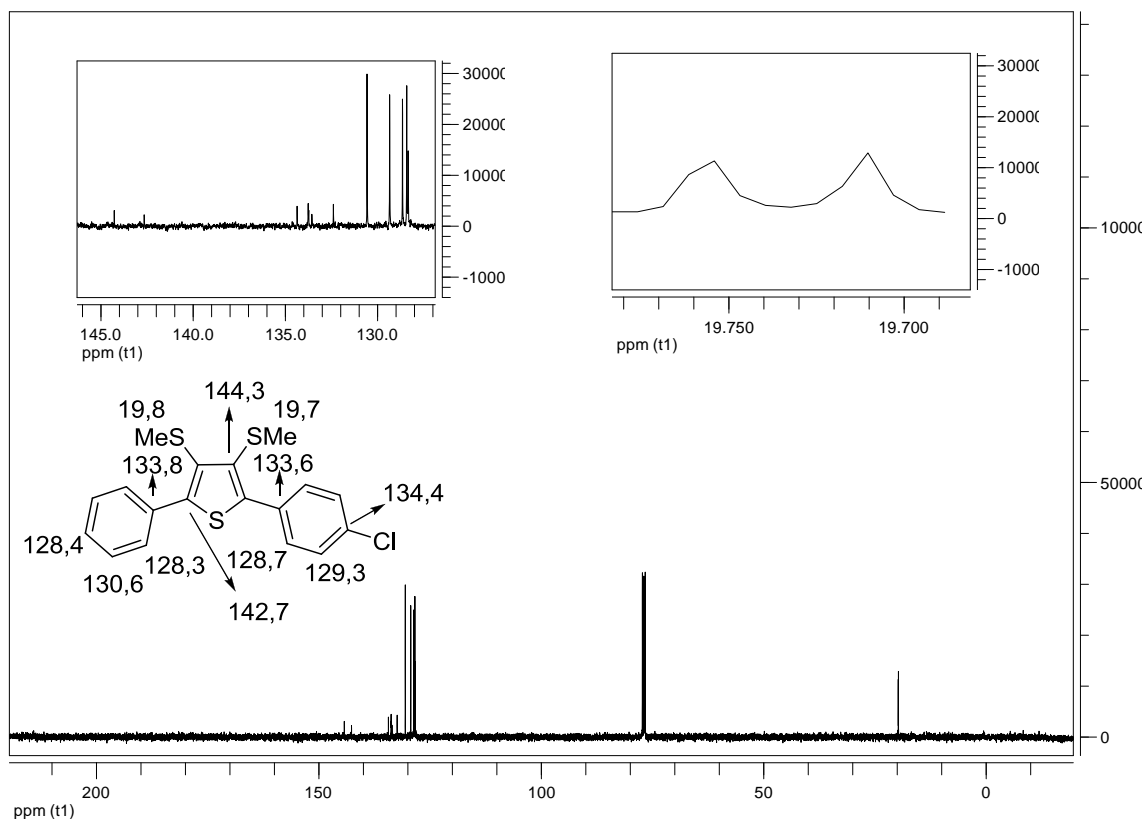


Figura 8 Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **3i**.

Na figura **8** está demonstrado o espectro de RMN de ^{13}C para o composto **3i**. Neste experimento utilizou-se CDCl_3 como solvente empregando-se uma frequência de 50 MHz. Os primeiros sinais observados em campo baixo, na região entre 144,3 e 128,3 ppm, correspondem aos carbonos dos anéis aromáticos. Nas regiões de 19,8 e 19,7 ppm, estão dispostos os sinais correspondentes aos carbonos sp^3 ligados aos átomos de enxofre das posições 3 e 4 do anel do tiofeno.

Considerações Finais

Considerando os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, é possível fazer algumas considerações relacionadas ao estudo realizado.

Desenvolveu-se uma metodologia em um única etapa sem a prévia preparação de materiais de partida para obtenção de derivados de calcogenofenos **2** e **3**, funcionalizados na posições 3 e 4 do anel heteroaromático, via reações de ciclização de 1,3-diinos **1**, pela utilização de um sistema que combina FeCl_3 com dicalcogenetos de diorganoíla para promover este processo. Foram desenvolvidas duas condições de reação semelhantes e eficientes que consistiu no uso ou não de aditivo. As duas metodologias toleraram a utilização de diinos simétricos e assimétricos para o processo de ciclização.

Foram sintetizados 14 novos selenofenos e 14 novos tiofenos, além de reações para a aplicação dos mesmos. Reações de troca selênio-halogênio foram empregadas para os selenofenos **2**, já para os tiofenos **3** foram realizadas uma reação de acoplamento e posteriormente uma ciclização com iodo obtendo um sistema conjugado de tiofenos com possível potencial de bloco construtor. Um dos tiofenos pode ser aplicado a uma reação de oxidação e posterior ciclização para a obtenção de outro sistema conjugado. Cabe ressaltar que através destas metodologias, foi possível a obtenção de dois compostos distintos contendo policiclos conjugados partindo de substratos simples e em poucas etapas. Os resultados obtidos neste estudo foram aceitos para publicação no periódico *Advanced Synthesis and Catalysis*.

MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros que operam nas frequências de 200/400 MHz e 50/100 MHz (Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Maria), respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de próton) em CDCl_3 . Os dados são apresentados colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = sinpleto, d = duplete, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sext = sexteto, dd = duplo duplete, tt = triplo tripleto, dt = duplo tripleto, td = triplo duplete e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

3.1.2 Cromatografia em fase gasosa

Os rendimentos das reações, determinados através de cromatografia em fase gasosa, foram obtidos a partir de um espectrômetro gasoso Shimadzu QP 2010 Plus 70 eV – localizado no Departamento de Química da UFSM.

3.1.3 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos em um espectrômetro utilizando EI a 70 eV (Departamento de Química – Universidade Federal de Santa Maria). Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um LC-MS-IT-TOF (Universidade Federal de Pernambuco – Recife, Brasil) ou em um ESI-FTMS (Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul – Rio Grande do Sul, Brasil).

3.1.4 Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁶⁶ O THF foi refluxado sob sódio metálico utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

⁶⁶ Perin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 4th ed. Pergamon Press, New York, 1980.

Cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada utilizando-se placas de sílica-gel GF₂₅₄ de 0,25 mm de espessura obtidas de fontes comerciais. Utilizou-se como método de revelação cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Purificações por coluna cromatográfica foram realizadas utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh) e acetato de etila e hexano como eluentes.

3.2 Procedimentos experimentais

3.2.1 Procedimento geral para a síntese de diinos simétricos

Em uma balão de duas bocas sob atmosfera aeróbica adicionou-se o acetileno, uma razão de 1:5 (6 mmol), e a piperidina (3 Eq) em diclorometano (25 mL). Após 10 minutos adicionou-se Cu(OAc)₂.H₂O (10 mol%) e deixou-se reagir durante 10 horas a temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH₄Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica como a fase estacionária e hexano como eluente.

3.2.2 Procedimento geral para a síntese de diinos não simétricos

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio adicionou-se o iodo acetileno, pirrolidina e o acetileno terminal (1,5 Eq.) a 0°C. Após 10 minutos o CuI (20 mol%) foi adicionado em pequenas porções. Deixou-se a temperatura atingir a temperatura ambiente e reagiu-se durante 2h. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH₄Cl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica como a fase estacionária e hexano como eluente.

3.2.3 Procedimento geral para a ciclização de diinos e disselenetos de diorganoíla promovida por FeCl₃

Em um tubo de Schlenck, sob atmosfera de argônio contendo 2 equivalentes de FeCl₃ (0,5 mmol) em diclorometano seco (3 mL), foi adicionado 2 equivalentes do disseleneto de dibutila (0,5 mmol). A solução foi colocada sob agitação magnética à temperatura ambiente por 10 min. Após isso, o diino (0,25 mmol) foi adicionado em diclorometano (1 mL) e deixou-se reagir por 4h a 40°C. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução

concentrada de NH_4Cl . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica como a fase estacionária e hexano como eluente.

3.2.4 Procedimento geral para a ciclização de diinos e disulfetos de diorganoíla promovida por FeCl_3 .

Em um tudo de Schlenck, sob atmosfera de argônio contendo o disulfeto de diorganoíla (4 equiv.) apropriado em diclorometano seco (3 mL) foi adicionado o aditivo I_2 (20 mol%) e deixou-se reagir por 10 min. Após esse tempo, foi adicionado o FeCl_3 (0,375mmol) e a solução foi colocada sob agitação magnética à temperatura ambiente por mais 10 min. Após isso, o diino (0,25 mmol) foi adicionado em diclorometano (1 mL) e deixou-se reagir por 3h a 40°C . Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH_4Cl . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica como a fase estacionária e hexano como eluente.

3.2.5 Procedimento geral para a formação de 3-4-dibromo-2-5-difenilselenofeno.

Em um tudo de Schlenck, sob atmosfera de argônio contendo o selenofeno **2a** (0,25 mmol) em clorofórmio seco (3 mL) foi adicionado o bromo molecular (4 equiv.). A solução foi colocada sob agitação magnética à temperatura de refluxo por 2h. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica como a fase estacionária e hexano como eluente.

3.2.6 Procedimento geral para a formação de 1-((4-(metiltio)-2,5-difeniltiofen-3-il)etnil)ciclohexanol.

Em um tudo de Schlenck, sob atmosfera de argônio contendo 3-bromo-4-(metiltio)-2,5-difeniltiofen **6a** (0,25 mmol) em Et_3N seca (1,5 mL) foi adicionado o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20 mol%). Após o alcino terminal 3-etnil-ciclohexanol (1,5 equiv.) foi dissolvido em Et_3N (0,5 mL) e foi adicionado. A solução foi colocada sob agitação magnética à temperatura ambiente por 5 min. Após isso, o CuI (20 mol%) foi adicionado e deixou-se reagir por 24h a 70°C .

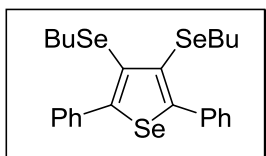
Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de NH_4Cl . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica como a fase estacionária e acetato de etila/hexano como eluentes.

3.2.7 Procedimento geral para a Iodo ciclização de 1-(4,6-difenil-3-iodo-tieno[3,4-b]tiofen-2-il)ciclohexanol

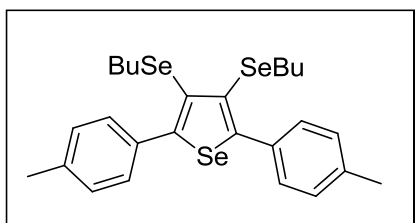
Em um tubo de Schlenck, sob atmosfera de argônio contendo o tiofeno **8** (0,25 mmol) em diclorometano seco (3 mL) foi adicionado o iodo molecular (1,5 equiv.). A solução foi colocada sob agitação magnética à temperatura ambiente por 2 horas. Diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução concentrada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica como a fase estacionária e hexano como eluente.

3.2.8 Procedimento geral para a formação Dibenzo[*d,d'*] tieno[3,2-*b'*;4,5-*b'*]-ditiofeno (DBTDT).

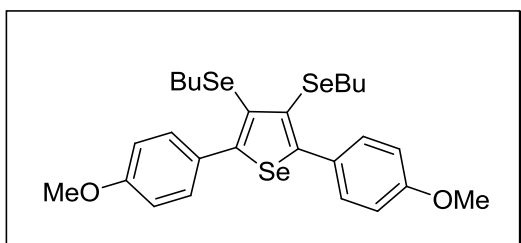
O composto **3a** foi dissolvido em ácido acético glacial. Em seguida, a solução de peróxido de hidrogênio em ácido acético glacial foi adicionada lentamente. A mistura foi colocada sob agitação magnética a temperatura ambiente por 12 horas. O ácido acético foi removido por evaporação sob pressão reduzida e um sólido amarelo foi obtido sem posterior purificação. O ácido trifluorometanossulfônico (3 mL) foi adicionado em um balão contendo o sólido amarelo diluído e diclorometano (5 mL) seco. A solução foi colocada sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas e após isso adicionou-se lentamente uma mistura de água e piridina (100 mL, 9:1). A demetilação foi obtida com refluxo após 30 minutos à 100°C . Após, resfriou-se a temperatura ambiente e foi coletado um precipitado que foi lavado com água e éter de petróleo sem uma etapa de purificação.



3,4-bis(butylselenenil)-2,5-difenilselenofeno (2a). Obtido um óleo amarelo. Rendimento: 0,111 g (81%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,61-7,56 (m, 4H); 7,45-7,33 (m, 6H); 2,63 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,43 (quint, $J = 7,3$ Hz, 4H); 1,19 (sext, $J = 7,3$ Hz, 4H); 0,76 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 149,8; 136,8; 129,7; 128,9; 128,1; 127,9; 31,7; 29,5; 22,6; 13,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 554 [$M + 1$, (23)], 360 (53), 282 (100), 202 (99), 57(16). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Se}_3(\text{M} + \text{H}^+)$: 556,9765, encontrado: 556,9771.

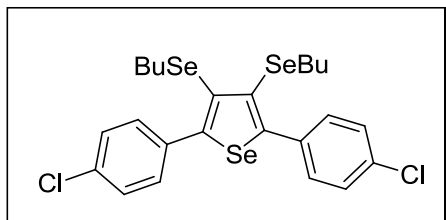


3,4-bis(butylselenenil)-2,5-dip-toluidiselenofeno (2b). Obtido um óleo amarelo. Rendimento: 0,107 g (74%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H); 7,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 4H); 2,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H); 2,41 (s, 6H); 1,47 (quint, $J = 7,6$ Hz, 4H); 1,24 (sext, $J = 7,4$ Hz, 4H); 0,8 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 149,9; 137,7; 134,1; 129,6; 128,8; 128,6; 31,9; 29,6; 22,8; 21,3; 13,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 582 [$M + 1$, (20)], 389 (34), 310 (100), 230 (30), 206 (12). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{Se}_3(\text{M} + \text{H}^+)$: 585,0078, encontrado: 585,0083.

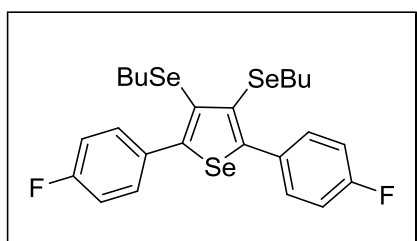


3,4-bis(butylselenenil)-2,5-bis(4-metoxifenil)selenofeno (2c). Obtido um óleo amarelo. Rendimento: 0,093 g (61%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 3,85 (s, 6H); 2,64 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,45 (quint, $J = 7,1$ Hz, 4H); 1,21 (sext, $J = 7,9$ Hz, 4H); 0,78 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 159,4; 149,3;

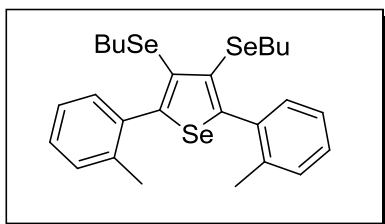
130,9; 129,5; 128,5; 113,5; 55,3 31,7; 29,5; 22,6; 13,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 554 [M + 1, (23)], 360 (53), 282 (100), 202 (99), 57(16). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{26}H_{33}O_2Se_3(M + H^+)$: 556,9765, encontrado: 556,9771.



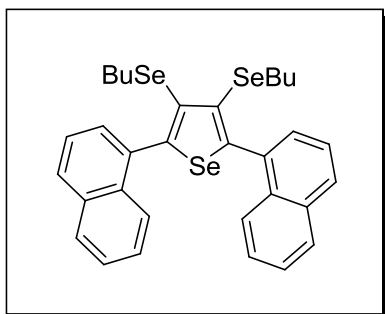
3,4-bis(butylselenenil)-2,5-bis(4-clorofenil)selenofeno (2d). Obtido um sólido marron. Rendimento: 0,108 g (68%); pf 40-42 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H); 7,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H); 2,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,46 (quint, $J = 7,5$ Hz, 4H); 1,24 (sext, $J = 7,4$ Hz, 4H); 0,80 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 148,8; 135,2; 134,1; 131,1; 130,0; 128,4; 31,9; 29,9; 22,9; 13,3. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 624 [M + 1, (15)], 429 (55), 350 (100), 270 (64), 200 (58), 57(50). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{24}H_{27}Cl_2Se_3(M + H^+)$: 624,8985, encontrado: 624,8987.



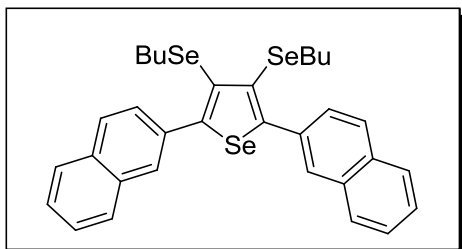
3,4-Bis(butylselenenil)-2,5-bis(4-fluorfenil)selenofeno (2e). Obtido um sólido laranja. Rendimento: 0,082 g (56%); pf 39-41 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,56 (m, 4H); 7,14-7,06 (m, 4H); 2,64 (t, $J=7,3$ Hz, 4H); 1,44 (quint, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,22 (sext, $J = 7,2$ Hz, 4H); 0,78 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 162,7 (d, $J = 248,7$ Hz); 148,9; 132,9 (d, $J = 3,2$ Hz); 131,6 (d, $J = 8,0$ Hz); 129,7; 115,2 (d, $J = 21,7$ Hz) 31,8; 29,7; 22,6; 13,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 589 [M + 1, (74)], 470 (97), 397 (39), 317 (100), 238 (77), 57 (13). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{24}H_{27}F_2Se_3(M + H^+)$: 592,9576, encontrado: 592,9581.



3,4-bis(butylselenenil)-2,5-dio-toluilselenofeno (2f). Obtido um óleo amarelo. Rendimento: 0,082 g (57%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,34-7,16 (m, 8H); 2,58 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H); 2,30 (s, 6H); 1,53 (quint, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,27 (sext, $J = 7,2$ Hz, 4H); 0,79 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 149,2; 137,1; 136,3; 130,7; 130,0; 129,1; 128,4; 125,2; 32,1; 28,8; 22,8; 20,5; 13,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 581 [$\text{M} + 1$, (42)], 389 (29), 310 (100), 228 (33), 115 (23). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{Se}_3(\text{M} + \text{H}^+)$: 585,0078, encontrado: 585,0080.

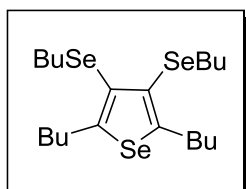


3,4-bis(butylselenenil)-2,5-di(naftalen-1-il)selenofeno (2g). Obtido um sólido marron. Rendimento: 0,094 g (58%); pf 92-94°C. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,9-7,8 (m, 6H); 7,63-7,47 (m, 8H); 2,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,37 (quint, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,09 (sext, $J = 7,2$ Hz, 4H); 0,71 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 147,9; 134,2; 133,4; 132,1; 130,4; 128,5; 128,2; 126,3; 126,2; 126,0; 124,9; 32,0; 29,0; 22,7; 13,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 655 [$\text{M} + 1$, (23)], 459 (32), 381 (81), 207 (100), 77 (16). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{Se}_3(\text{M} + \text{H}^+)$: 657,0078, encontrado: 657,0079.

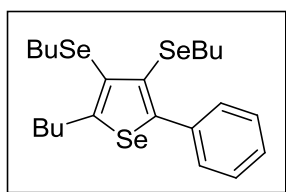


3,4-bis(butylselenenil)-2,5-di(naftalen-2-il)selenofeno (2h). Obtido um sólido marron. Rendimento: 0,063 g (39%); pf 70-72°C. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,04 (s, 2H); 7,8 (m, 8H); 7,52-7,46 (m, 4H); 2,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,45 (quint, $J = 7,76$ Hz, 4H); 1,16 (sex, $J =$

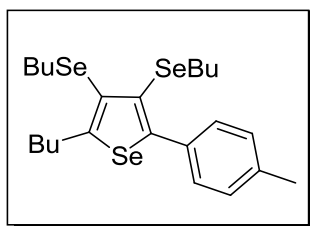
7,63 Hz, 4H); 0,72 (t, $J = 7,22$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 150,1; 134,3; 133,0; 132,7; 129,4; 128,7; 128,1; 127,6; 127,6; 126,3; 31,8; 29,7; 22,6; 13,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 655 [$M + 1$, (9)], 459 (14), 381 (81), 207 (100), 73 (21). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{Se}_3(\text{M} + \text{H}^+)$: 657,0078, encontrado: 657,0081.



2,5-dibutil-3,4-bis(butilselenil)selenofeno (2i) Obtido um óleo amarelo. Rendimento: 0,061 g (48%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H), 2,77 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,69-1,29 (m, 16H); 0,91 (quint, $J = 6,9$ Hz, 12H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 152,8; 127,8; 35,1; 33,7; 32,1; 29,9; 22,9; 22,4; 13,9; 13,6. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 514 [$M + 1$, (100)], 456 (98), 322 (78), 242 (43), 156 (20), 57 (69). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{Se}_3(\text{M} + \text{H}^+)$: 517,0391, encontrado: 517,0394.

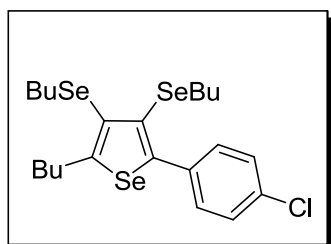


2-butil-3,4-bis(butilselenil)-5-fenilselenofeno (2j). Obtido um óleo amarelo Rendimento: 0,078 g (59%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,57-7,52 (m, 2H); 7,41-7,30 (m, 3H); 3,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,56 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,75-1,30 (m, 12H); 1,15 (sex, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,00-0,87 (m, 6H); 0,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 155,8; 146,7; 137,2; 129,6; 129,0; 127,9; 127,8; 127,5; 35,1; 33,8; 32,2; 31,7; 30,0; 29,3; 22,9; 22,6; 22,4; 13,9; 13,6; 13,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 534 [$M + 1$, (34)], 476 (13), 342 (53), 298 (41), 207 (75), 139 (100), 73 (42). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{Se}_3(\text{M} + \text{H}^+)$: 537,0078, encontrado: 537,0081.

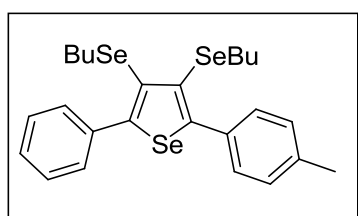


2-butil-3,4-bis(butilselenil)-5-p-tolilselenofeno (2k). Obtido um óleo amarelo. Rendimento: 0,064 g (47%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,43 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,17 (d,

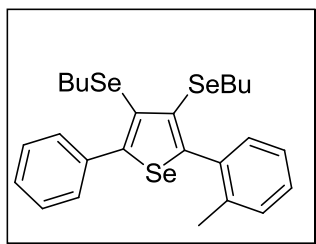
$J = 7,8$ Hz, 2H); 3,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,58 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,76-1,10 (m, 12H); 1,02-0,89 (m, 6H); 0,75 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 155,5; 147,0; 137,5; 134,4; 129,5; 128,9; 128,7; 127,5; 35,0; 33,8; 32,2; 31,8; 30,0; 29,4; 22,9; 22,7; 22,4; 21,2; 13,9; 13,6; 13,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 547 [$M + 1$, (38)], 491 (31), 354 (66), 276 (100), 181 (20). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{Se}_3(\text{M} + \text{H}^+)$: 551,0234, encontrado: 551,0242.



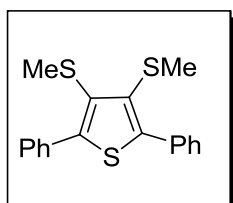
2-butyl-3,4-bis(butylselenenyl)-5-(4-clorofenil)selenofeno (2l). Obtido um óleo amarelo. Rendimento: 0,075 g (53%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 3,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,58 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,75-1,09 (m, 12H); 1,00-0,87 (m, 6H); 0,75 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 156,2; 145,3; 135,7; 133,5; 130,9; 129,3; 128,5; 128,1; 35,0; 33,8; 32,2; 31,7; 30,1; 29,6; 22,9; 22,6; 22,4; 14,0; 13,6; 13,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 568 [$M + 1$, (86)], 510 (41), 375 (91), 296 (100), 173 (66), 57 (88). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{ClSe}_3(\text{M} + \text{H}^+)$: 570,9688, encontrado: 570,9693.



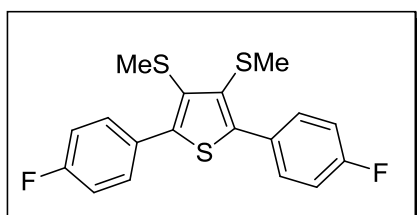
3,4-bis(butylselenenyl)-2-fenil-5-p-toluil-selenofeno (2m). Obtido um óleo amarelo. Rendimento: 0,087 g (62%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,61-7,18 (m, 9H); 2,67-2,63 (m, 4H); 2,39 (s, 3H); 1,52-1,36 (m, 4H); 1,30-1,10 (m, 4H); 0,79-0,76 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 150,2; 149,5; 137,8; 136,9; 133,9; 129,7; 129,5; 128,8; 128,6; 128,1; 127,8; 99,9; 31,8; 29,6; 22,7; 21,2; 13,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 569 [$M + 1$, (33)], 375 (47), 295 (100), 215 (40), 57 (3). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Se}_3(\text{M} + \text{H}^+)$: 570,9921, encontrado: 570,9926.



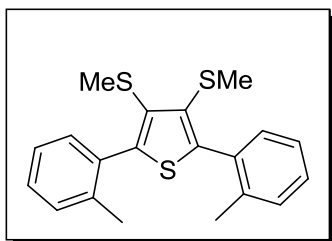
3,4-bis(butylselenenil)-2-fenil-5-*o*-toluilselenofeno (2n). Obtido um óleo amarelo. Rendimento: 0,055 g (39%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,48-7,18 (m, 2H); 7,40-7,24 (m, 7H); 2,67-2,54 (m, 4H); 2,30 (s, 3H); 1,56-1,36 (m, 4H); 1,26-1,12 (m, 4H); 0,83-0,73 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 150,3; 148,6; 137,0; 136,2; 130,6; 130,4; 129,9; 129,7; 128,3; 128,1; 127,3; 125,1; 32,1; 31,7; 29,4; 28,9; 22,7; 22,6; 20,5; 13,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 571 [$\text{M} + 1$, (26)], 375 (37), 296 (100), 215 (85), 57 (7). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Se}_3(\text{M} + \text{H}^+)$: 570,9921, encontrado: 570,9929.



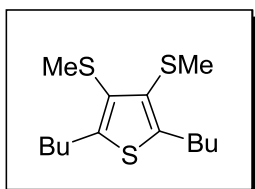
3,4-bis(metilthio)-2,5-difeniltiofeno (3a). Obtido um sólido marron. Rendimento: 0,056 g (69%); pf 83-85 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,76-7,74 (m, 4H); 7,51-7,41 (m, 6H); 2,36 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 144,1; 133,9; 133,1; 129,4; 128,5; 128,3; 19,9. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 328 [$\text{M} + 1$, (100)], 265 (51), 233 (13), 77 (4). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{S}_3(\text{M} + \text{H}^+)$: 328,0417, encontrado: 329,0499.



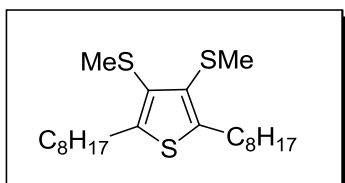
2,5-bis(4-fluorfenil)-3,4-bis(metilthio)tiofeno (3b). Obtido um sólido marron. Rendimento: 0,057 g (63%); pf 106-108 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,66-7,63 (m, 4H); 7,15-7,11 (m, 4H); 2,29 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 162,8 (d, $J = 248,7$ Hz); 142,9; 133,3; 131,1 (d, $J = 8,3$ Hz); 129,7 (d, $J = 3,2$ Hz); 115,5 (d, $J = 21,7$ Hz); 19,8. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 364 [$\text{M} + 1$, (100)], 302 (78), 270 (34), 138 (49), 73 (16). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{S}_3(\text{M} + \text{H}^+)$: 365,0304, encontrado: 365,0307.



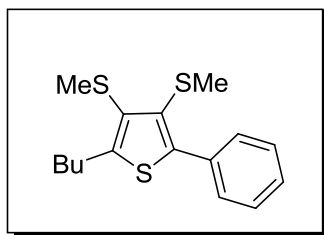
3,4-bis(metiltio)-2,5-dio-toluitiofeno (3c). Obtido um óleo marron. Rendimento: 0,045 g (51%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,35-7,23 (m, 8H); 2,30 (s, 6H); 2,20 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 142,9; 137,8; 133,3; 132,9; 131,1; 130,1; 128,8; 125,4; 29,6. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 356 [$\text{M} + 1$, (25)], 324 (100), 309 (44), 243 (21), 130 (10). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{S}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 357,0805, encontrado: 357,0807.



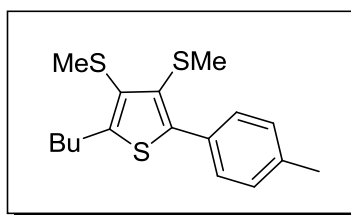
2,5-dibutil-3,4-bis(metiltio)tiofeno (3d). Obtido um óleo amarelo. Rendimento: 0,041 g (58%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2,94 (t, $J = 7,8$ Hz, 4H); 2,32 (s, 6H); 1,61 (quint, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,40 (sex, $J = 7,2$ Hz, 4H); 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 145,8; 131,2; 33,8; 29,2; 22,3; 20,2; 13,8. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 288 [$\text{M} + 1$, (100)], 245 (77), 202 (33), 187 (20). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{S}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 289,1118, encontrado: 289,1122.



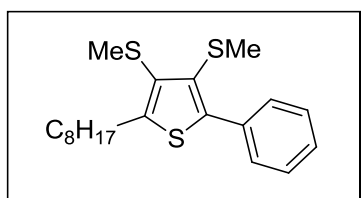
3,4-bis(metiltio)-2,5-dioctiltiofeno (3e). Obtido um óleo marron. Rendimento: 0,047 g (47%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2,93 (t, $J = 7,22$ Hz, 4H); 2,32 (s, 6H); 1,62- 1,59 (m, 4H); 1,25-1,10 (m, 20H); 0,88-0,85 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 145,9; 131,1; 31,8; 31,7; 29,5; 29,3; 29,2; 29,2; 22,6; 20,3; 14,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 400 [$\text{M} + 1$, (100)], 353 (68), 301(96), 255 (30), 187 (18), 55(7). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{S}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 401,2370, encontrado: 401,2377.



2-butil-3,4-bis(metilthio)-5-feniltiofeno (3f) Obtido um óleo amarelo. Rendimento: 0,050 g (65%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,67-7,64 (m, 2H); 7,42-7,31 (m, 3H); 3,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 1,67 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,44 (sex, $J = 7,44$ Hz, 2H); 0,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 148,2; 141,7; 134,2; 132,8; 131,7; 129,2; 128,3; 127,8; 33,7; 29,4; 22,3; 20,2; 19,8; 13,8. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 336 [$\text{M} + 1$, (100)], 307 (75), 264 (32), 231 (14), 77 (3). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{S}_3(\text{M} + \text{H}^+)$: 309,0805, encontrado: 309,0808.

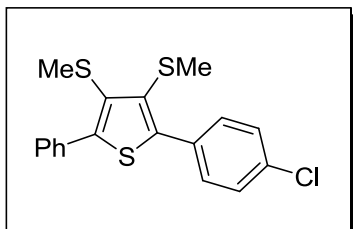


2-butil-3,4-bis(metilthio)-5-p-toluiltiofeno (3g). Obtido um óleo amarelo. Rendimento: 0,049 g (61%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 3,0 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,39-2,36 (m, 6H); 1,67 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,44 (sex, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 147,9; 142,1; 137,8; 132,8; 131,4; 129,1; 128,7; 128,4; 33,7; 29,3; 22,3; 21,2; 20,2; 19,8; 13,8. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 322 [$\text{M} + 1$, (100)], 279 (64), 264 (40), 134 (18), 73 (11). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{S}_3(\text{M} + \text{H}^+)$: 323,0962, encontrado: 323,0966.

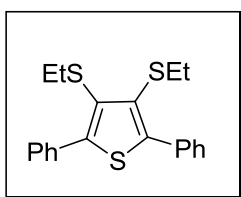


3,4-bis(metilthio)-2-octil-5-feniltiofeno (3h) Obtido um óleo marron. Rendimento: 0,052 g (58%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,65-7,62 (m, 2H); 7,41-7,32 (m, 3H); 3,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 1,68 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,30-1,28 (m, 10H); 0,89-0,86 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 148,2; 141,8; 134,2; 132,7; 131,8; 129,2; 128,3;

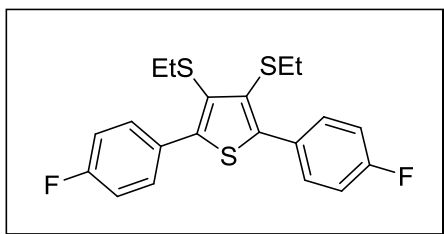
127,9; 31,9; 31,6; 29,7; 29,3; 29,3; 29,2; 22,6; 20,2; 19,8; 14,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 364 [M + 1, (100)], 264 (47), 217 (15), 183 (5), 77 (2). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{20}H_{29}S_3$ (M + H^+): 365,1431, encontrado: 365,1436.



2-(4-clorofenil)-3,4-bis(metiltio)-5-feniltiofeno (3i). Obtido um sólido marron. Rendimento: 0,061 g (67%); pf 65-67 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,69-7,62 (m, 4H); 7,45-7,37 (m, 5H); 2,31 (s, 3H); 2,29 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 144,3; 142,7; 134,4; 133,8; 133,7; 133,6; 132,4 130,6; 129,4; 128,7; 128,4; 128,3; 19,8; 19,7; MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 363 [M + 1, (46)], 361 (100), 299 (45). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{18}H_{16}ClS_3$ (M + H^+): 363,0103, encontrado: 363,0109.

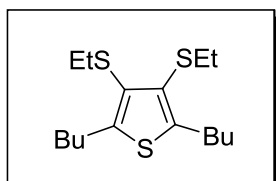


3,4-bis(etiltio)-2,5-difeniltiofeno (3j). Obtido um sólido marron . Rendimento: 0,063 g (71%); pf 42-44 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,70-7,68 (m, 4H); 7,45-7,34 (m, 6H); 2,74 (quart, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): 144,5; 134,0; 131,7; 129,5; 128,3; 128,1; 30,1; 14,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 356 [M + 1, (100)], 328 (56), 294 (21), 266 (78), 120 (47), 77 (20). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{20}H_{21}S_3$ (M + H^+): 357.0805, encontrado: 357.0806.

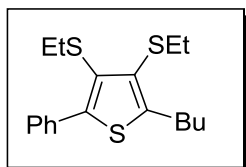


3,4-bis(etiltio)-2,5-bis(4-fluorofenil)tiofeno (3k). Obtido um sólido marron. Rendimento: 0,051 g (52%); pf 50-52 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,7-7,6 (m, 4H); 7,17-7,12 (m, 4H); 2,76 (quart, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 162,8 (d, $J = 248,7$ Hz), 143,5; 132,0; 131,3 (d, $J = 8,0$ Hz); 129,9 (d, $J = 3,2$ Hz); 115,4 (d, $J = 21,7$ Hz); 30,1; 14,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 392 [M + 1, (100)], 364

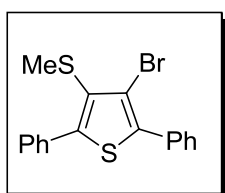
(55), 301 (61), 269 (26), 138 (21). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{20}H_{19}F_2S_3(M + H^+)$: 393,0617, encontrado: 393,0620.



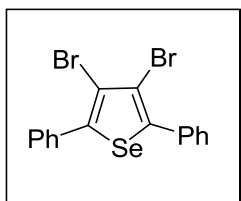
2,5-dibutyl-3,4-bis(etiltio)tiofeno (3l) Obtido um óleo marron. Rendimento: 0,046 g (58%). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 2,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H); 2,79 (qua, $J = 7,3$ Hz, 4H); 1,61 (quint, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,39 (sex, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 146,4; 129,4; 33,7; 30,4; 29,4; 22,4; 14,7; 13,8. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 316 [$M + 1$, (72)], 265 (51), 233 (13), 77 (4). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{16}H_{29}S_3 (M + H^+)$: 317,1431, encontrado: 317,1439.



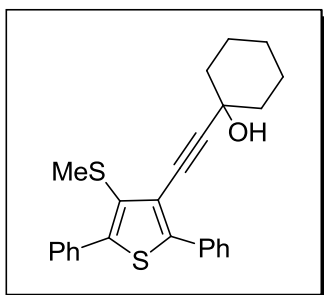
2-butil-3,4-bis(etiltio)-5-feniltiofeno (3m). Obtido um óleo amarelo. Rendimento: 0,042 g (50%). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,56-7,52 (m, 2H); 7,43-7,32 (m, 3H); 3,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,84 (quart, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,68 (quart, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,75-1,34 (m, 4H); 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,05-0,93 (m, 6H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 148,7; 142,2; 134,4; 131,2; 130,2; 129,4; 128,2; 127,7; 33,7; 30,5; 30,1; 29,5; 22,4; 14,8; 14,4; 13,8. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 336 [$M + 1$, (100)], 307 (75), 264 (32), 231 (14), 77 (3). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{18}H_{25}S_3 (M + H^+)$: 337,1118, encontrado: 337,1123.



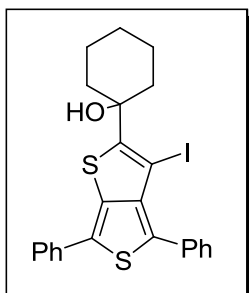
3-bromo-2,5-difenil-4-(metiltio)-tiofeno (6a). Obtido um sólido marron. Rendimento: 0,040 g (44%); pf 74-76 °C. RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,69-7,63 (m, 4H); 7,49-7,38 (m, 6H); 2,30 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 145,2; 137,3; 133,5; 133,1; 130,1; 129,3; 129,2; 128,6; 128,5; 128,4; 128,3; 116,0, 19,4. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa)): 361 [$M + 1$, (59)], 265 (100), 233 (19), 132 (33), 120 (15). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $C_{17}H_{14}BrS_2(M + H^+)$: 360,9720, encontrado: 360,9727.



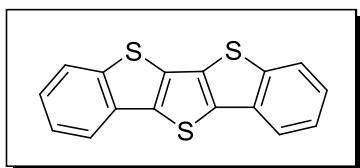
3,4-dibromo-2,5-difenilselenofeno (4). Obtido um sólido marrom. Rendimento: 0,072 g (65%); pf 71-73 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,62-7,59 (m, 4 H); 7,47-7,38 (m, 4H); 7,29-7,26 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 143,1; 134,9; 131,5; 129,2; 128,6; 127,7; 112,5. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 440 [$\text{M} + 1$, (3)], 282 (26), 202 (100), 141 (14), 100 (8). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{Se}(\text{M} + \text{H}^+)$: 440,8393, encontrado: 440,8395.



1-((2,5difenil-4-(metiltio)-tiofen-3-il)etnil)ciclohexanol (8a). Obtido um óleo marrom. Rendimento: 0,064 g (63%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,88-7,85 (m, 2 H); 7,65-7,63 (m, 2H); 7,42-7,33 (m, 6H); 2,36 (s, 3H); 2,10-2,00 (m, 2H); 1,70-1,55 (m, 10H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 144,7; 143,2; 133,4; 133,3, 132,2; 131,2; 129,5; 128,5; 128,4; 128,3 127,8; 122,6; 98,07; 79,6; 69,4; 39,9; 29,7; 25,2; 23,3; 19,1. MS (EI, 70 eV; m/z (intensidade relativa): 405 [$\text{M} + 1$, (36)], 281 (86), 207 (64), 133 (52), 73(25). HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{OS}_2(\text{M} + \text{H}^+)$: 405,1347, encontrado: 405,1352.



1-(4,6-difenil-3-iodo-tieno[3,4-b]tiofen-2-il)ciclohexanol (9). Obtido um óleo marron. Rendimento: 0,052 g (40%). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,68-7,26 (m, 10H); 6,11 (s, 1H); 2,41-2,37 (m, 2H); 2,28-2,22 (m, 2H); 1,85-1,57 (m, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ 150,6; 142,8; 133,5; 133,2; 132,8; 132,6; 132,3; 131,9; 131,6; 129,1; 128,4; 127,5; 127,1; 125,7; 67,2; 29,2; 25,5; 22,7; 21,7. MS (EI, 70 eV; *m/z* (intensidade relativa): 517 [M + 1, (15)], 500 (72), 291 (58), 133 (32), 77(32). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C₂₄H₂₂IOS₂(M + H⁺): 517,0157, encontrado: 517,0158.



Dibenzo[*d,d'*]-tieno[3,2-*b'*;4,5-*b'*]-ditiopheno (DBTDT)(5). Obtido um sólido marrom . Rendimento: 0,062 g (83%); pf> 300°C. RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,96-7,85 (m, 2H); 7,47-7,35 (m, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ 145.6, 142.2, 133.5, 126.9, 125.0, 124.8, 124.0, 120.7. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para C₁₆H₉S₃(M + H⁺): 296,9866, encontrado: 296,9871.

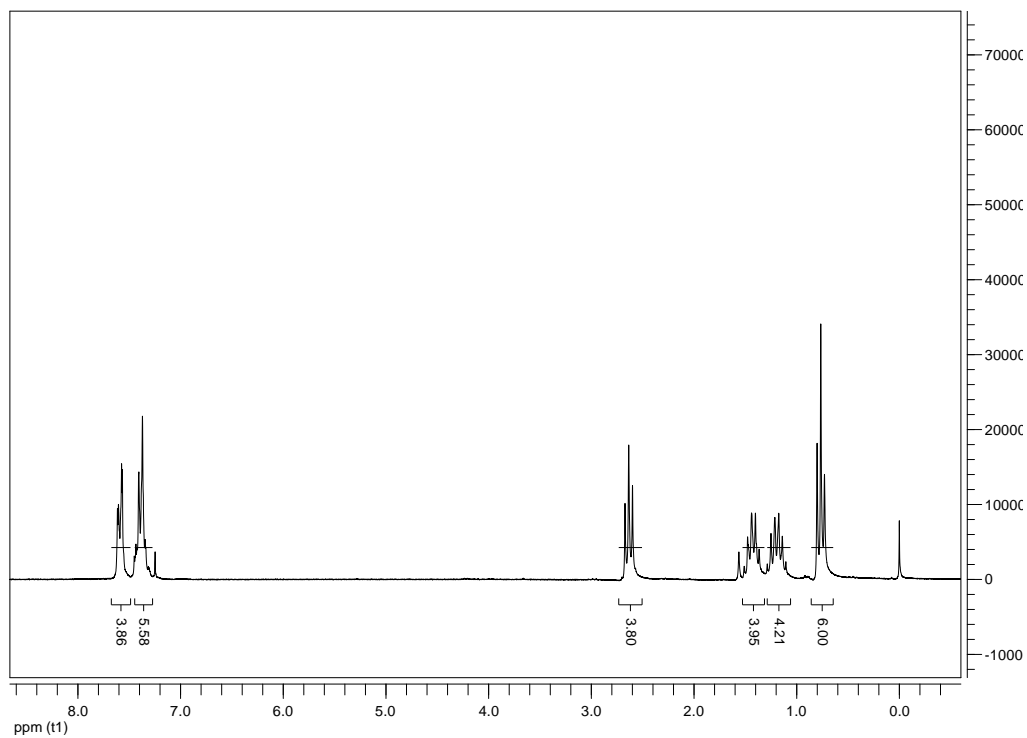
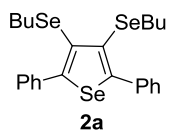


Figura 9. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **2a**

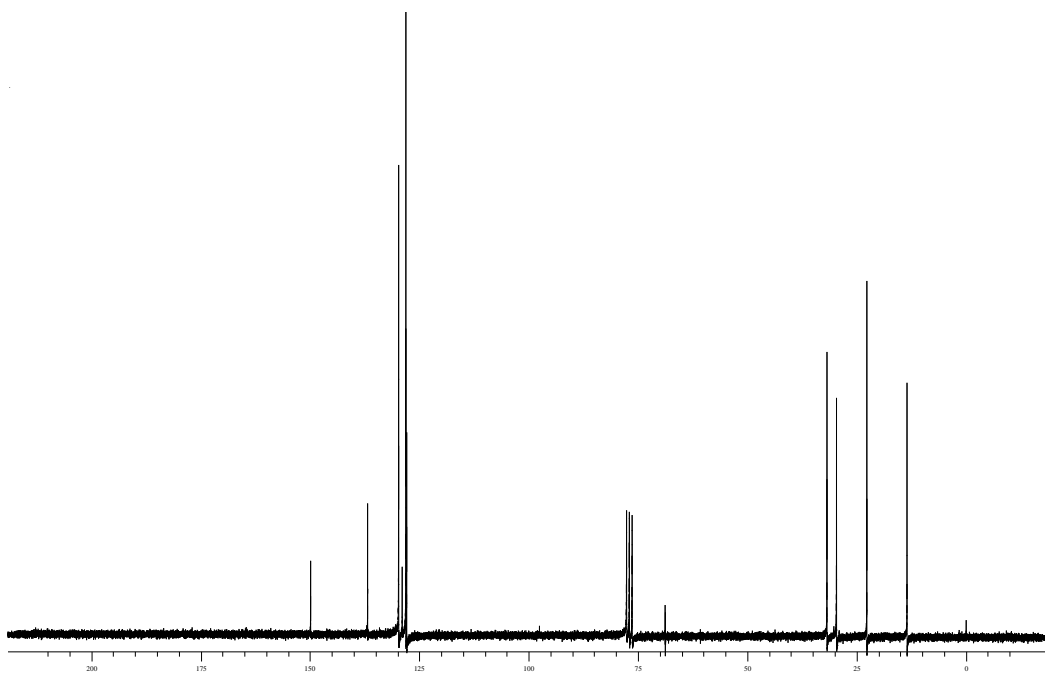


Figura 10. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **2a**

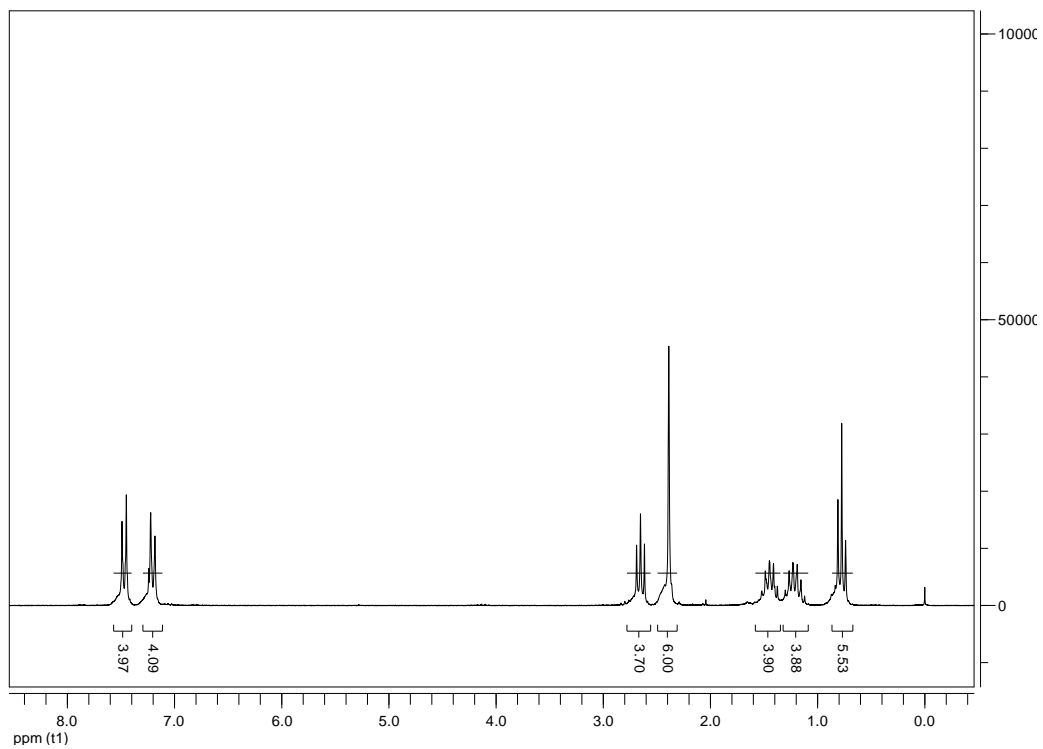
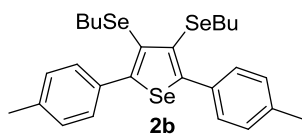


Figura 11. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **2b**

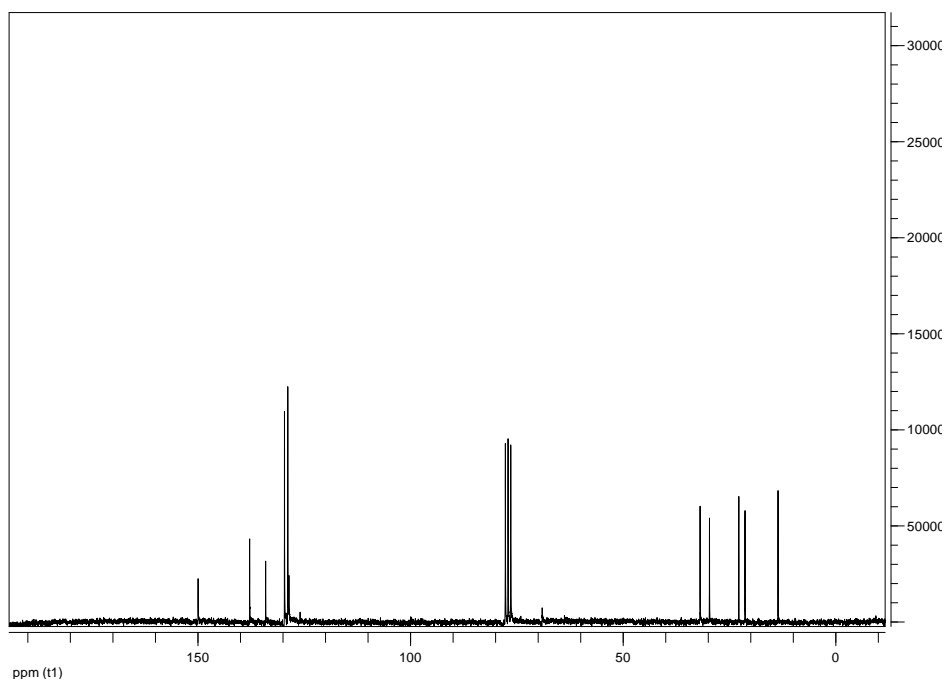


Figura 12. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **2b**

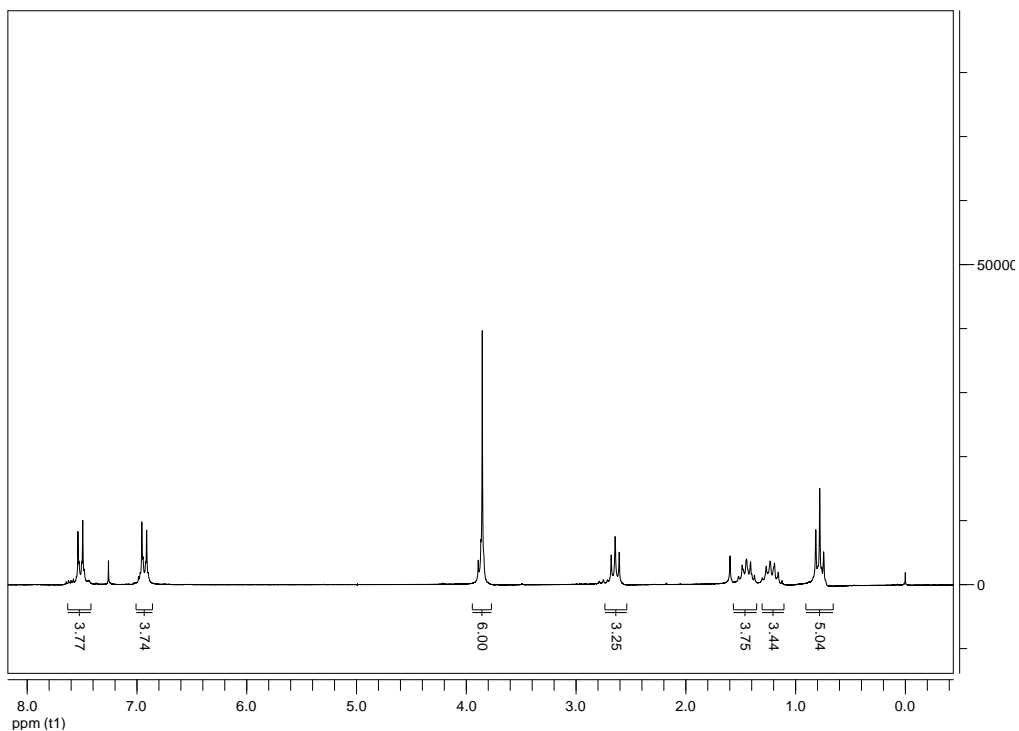
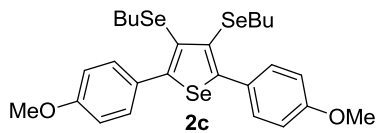


Figura 13. Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹H (50 MHz, CDCl₃) do composto **2c**

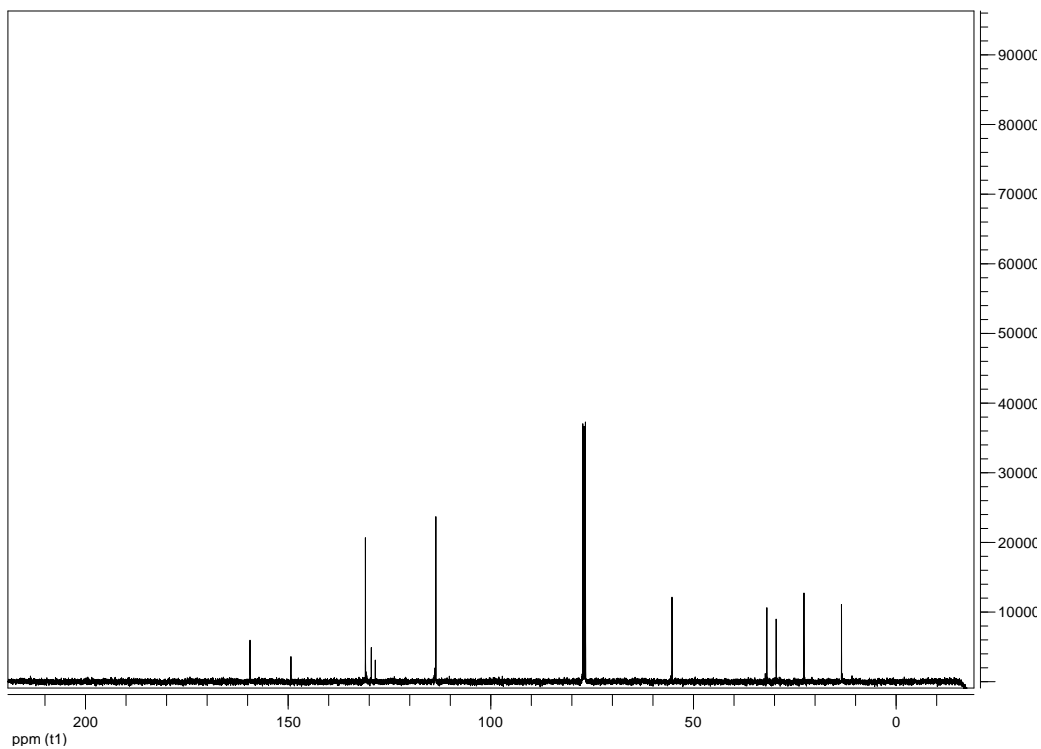


Figura 14. Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **2c**

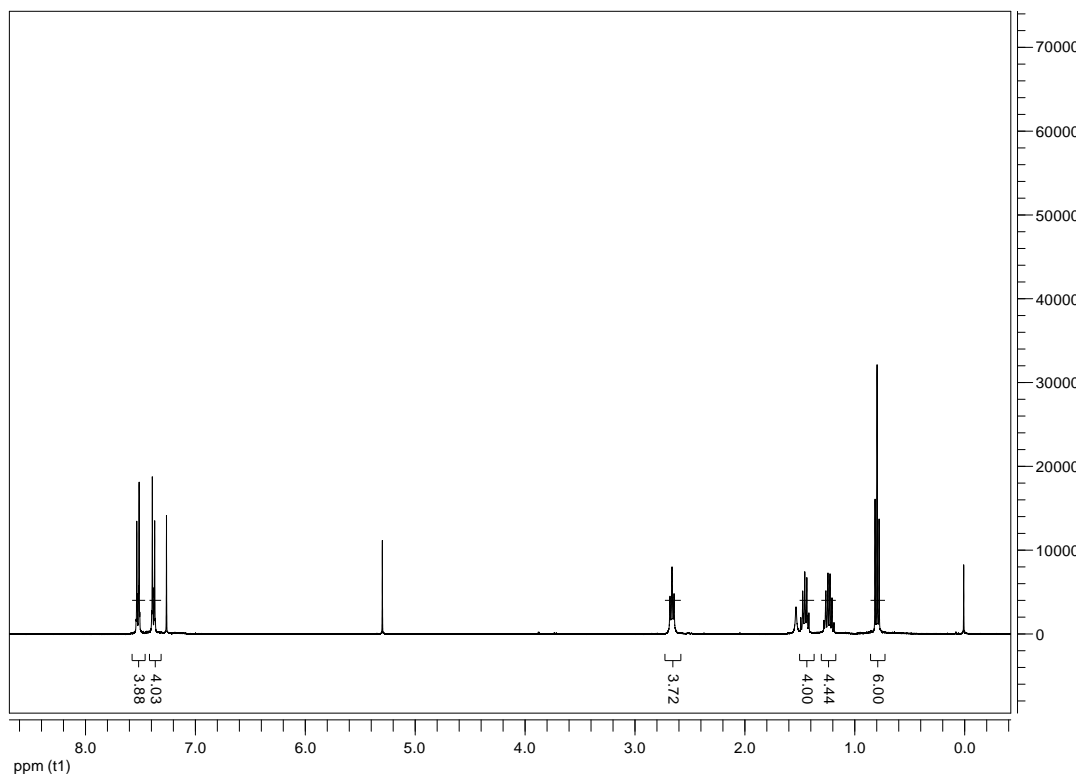
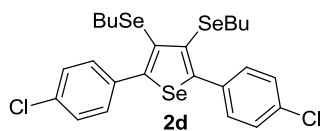


Figura 15. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **2d**

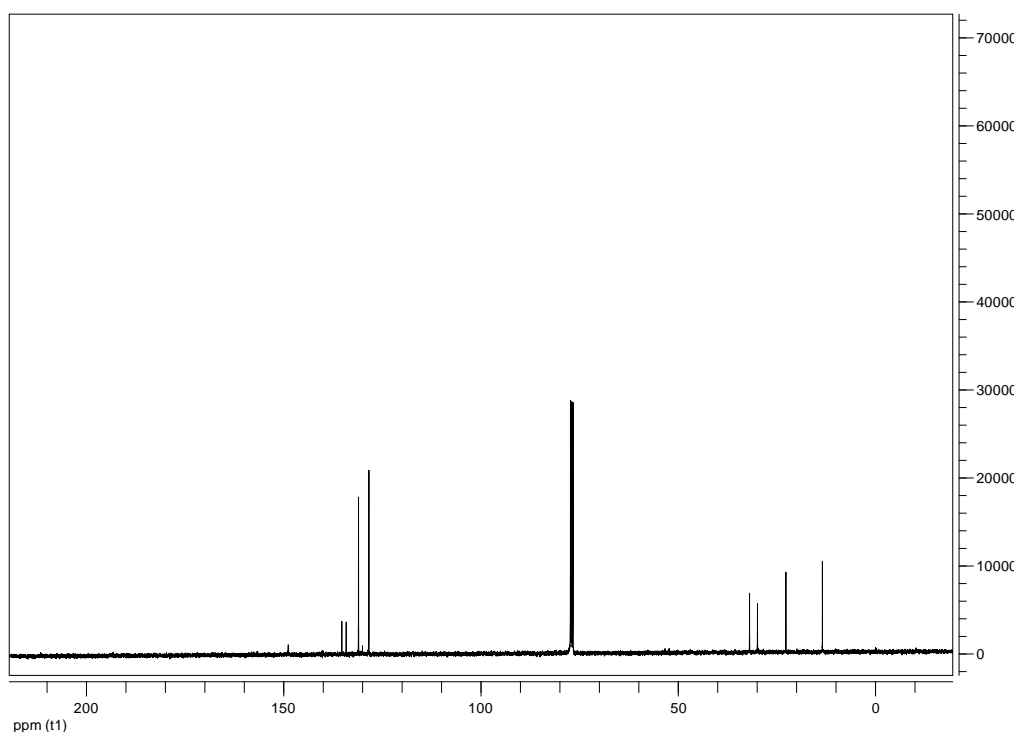


Figura 16. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **2d**

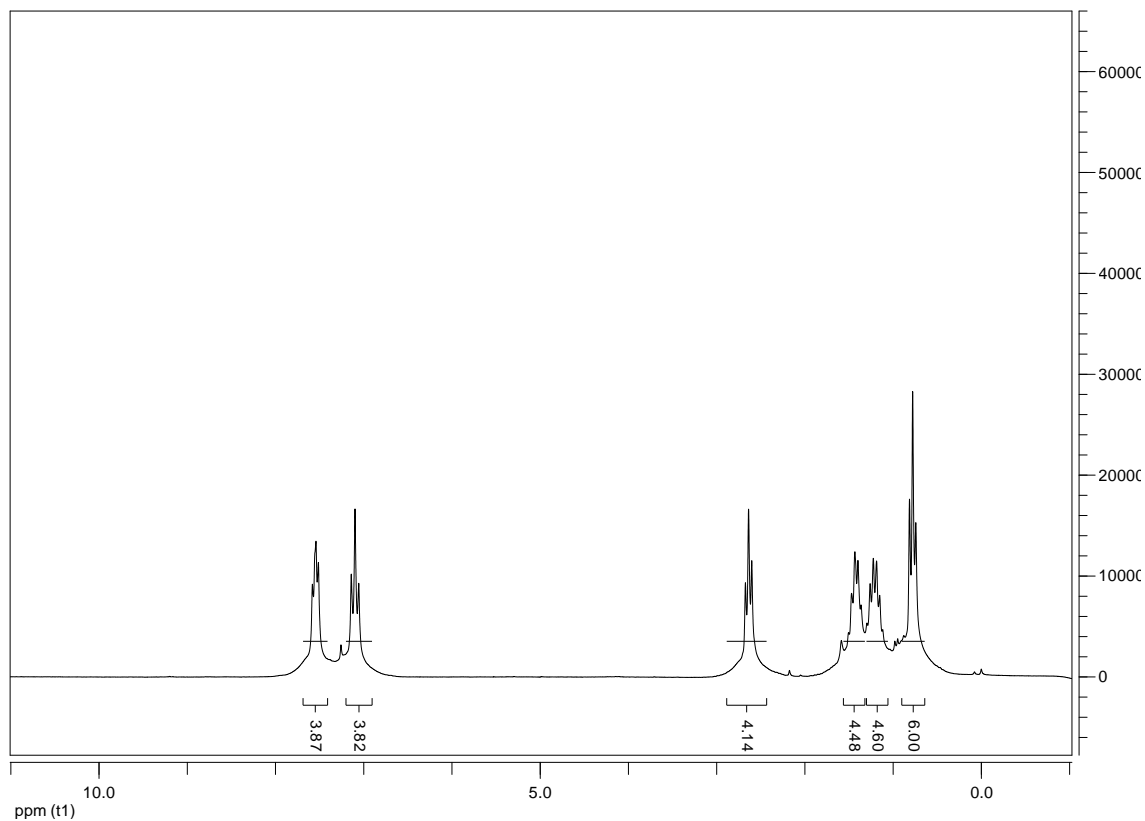
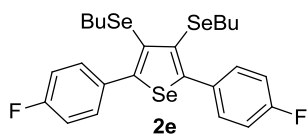


Figura 17. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **2e**

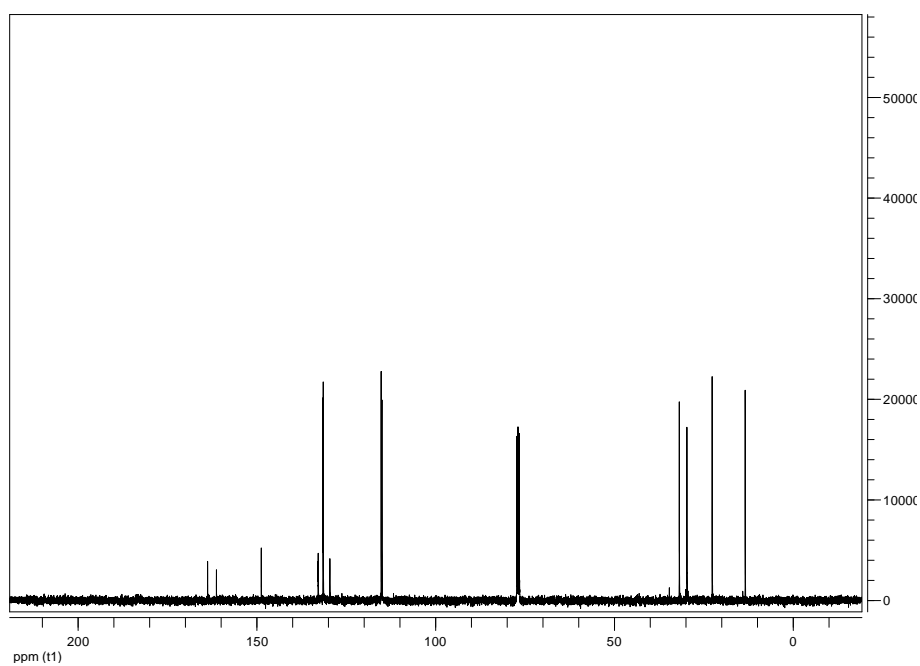


Figura 18. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **2e**

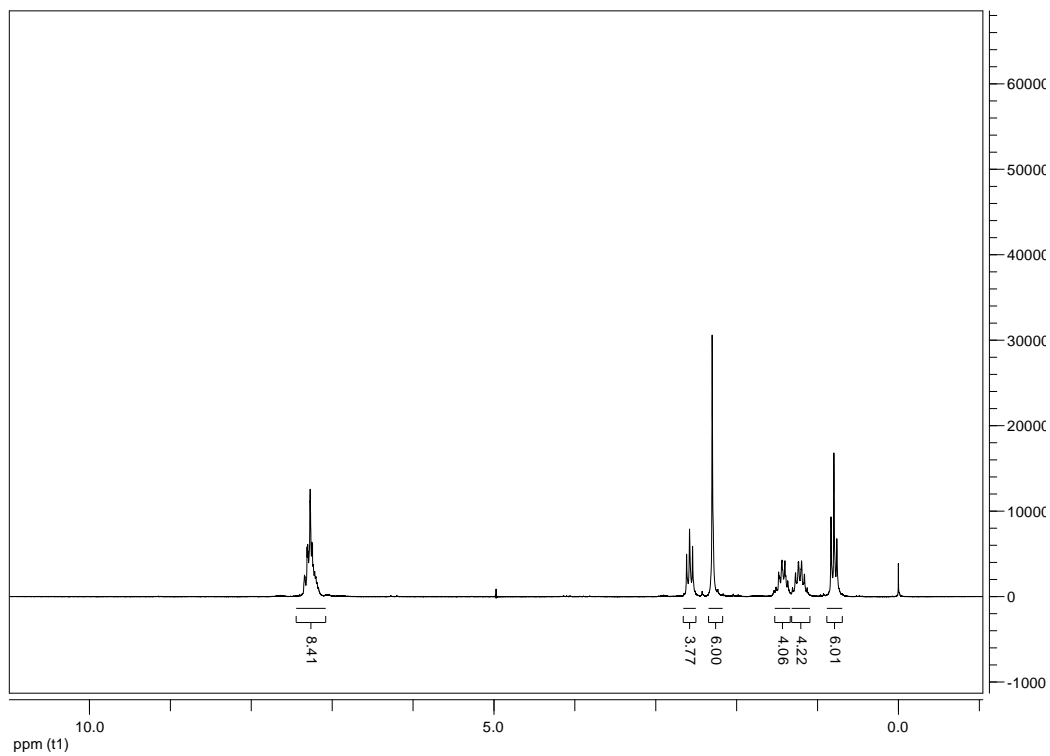
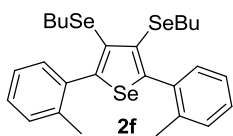


Figura 19. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **2f**

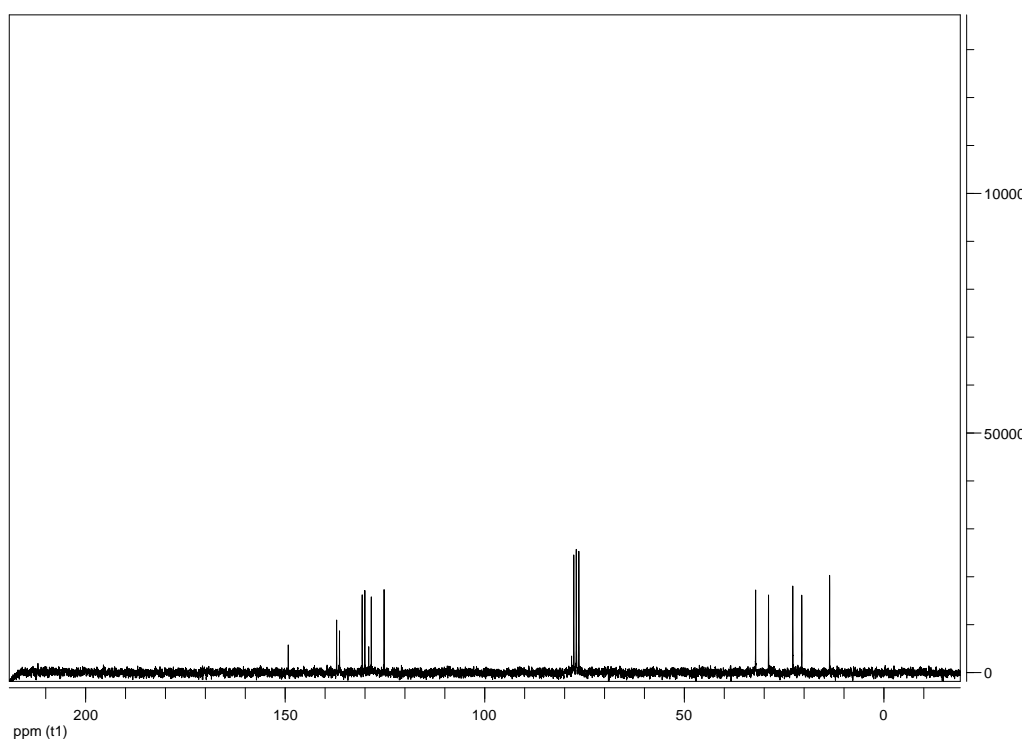


Figura 20. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **2f**

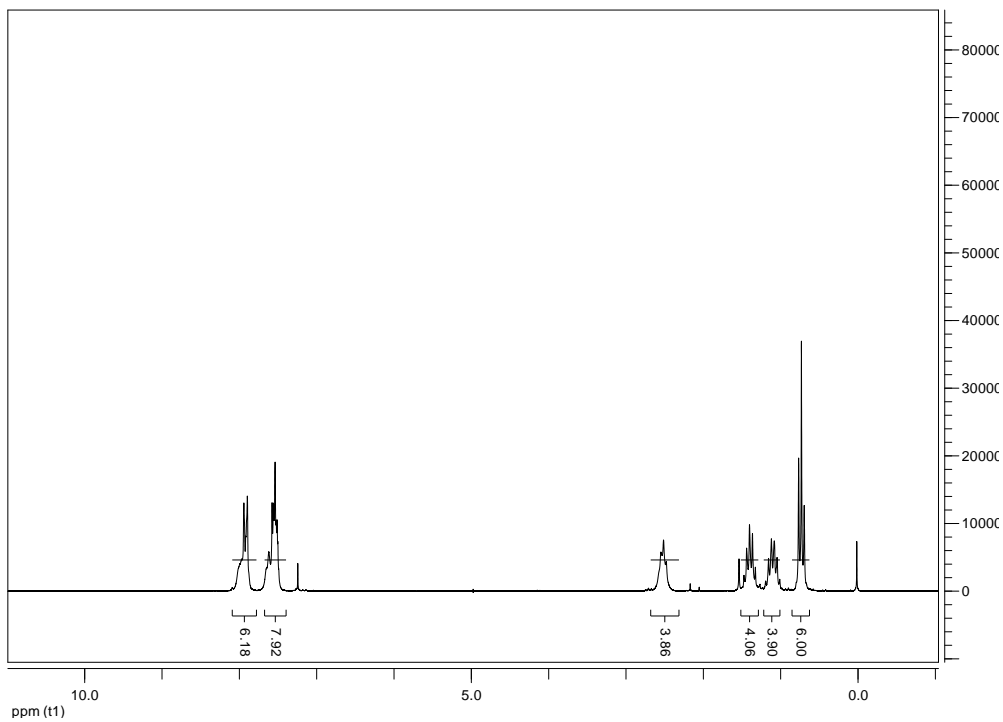
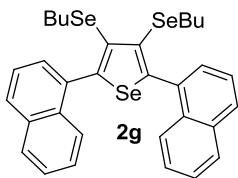


Figura 21. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **2g**

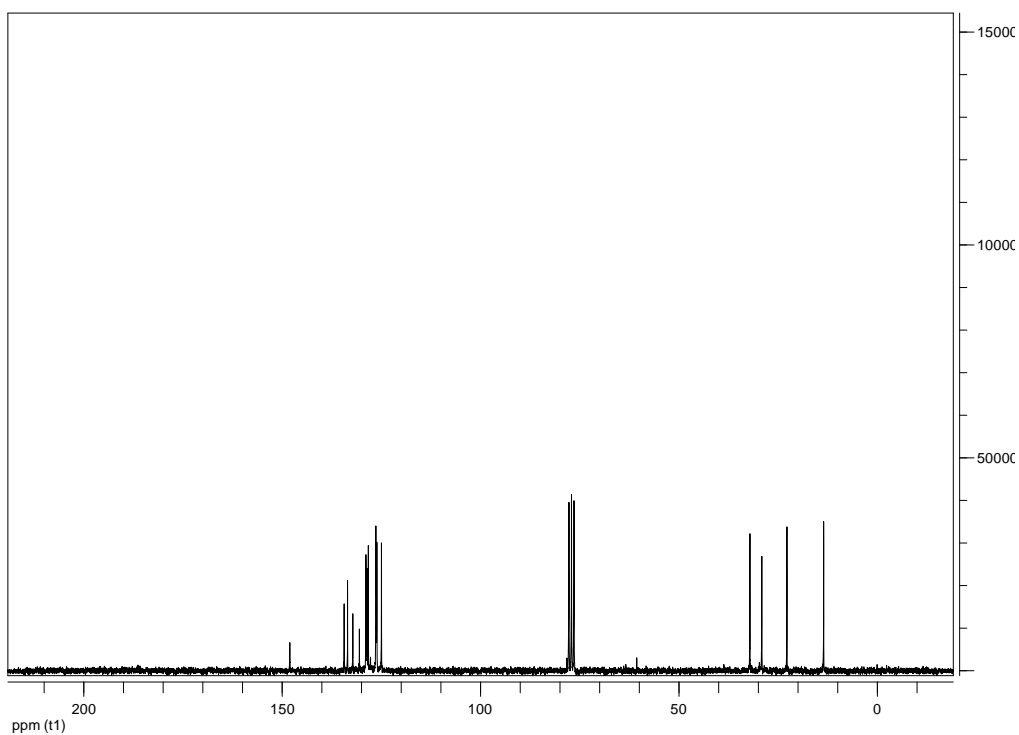


Figura 22. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **2g**

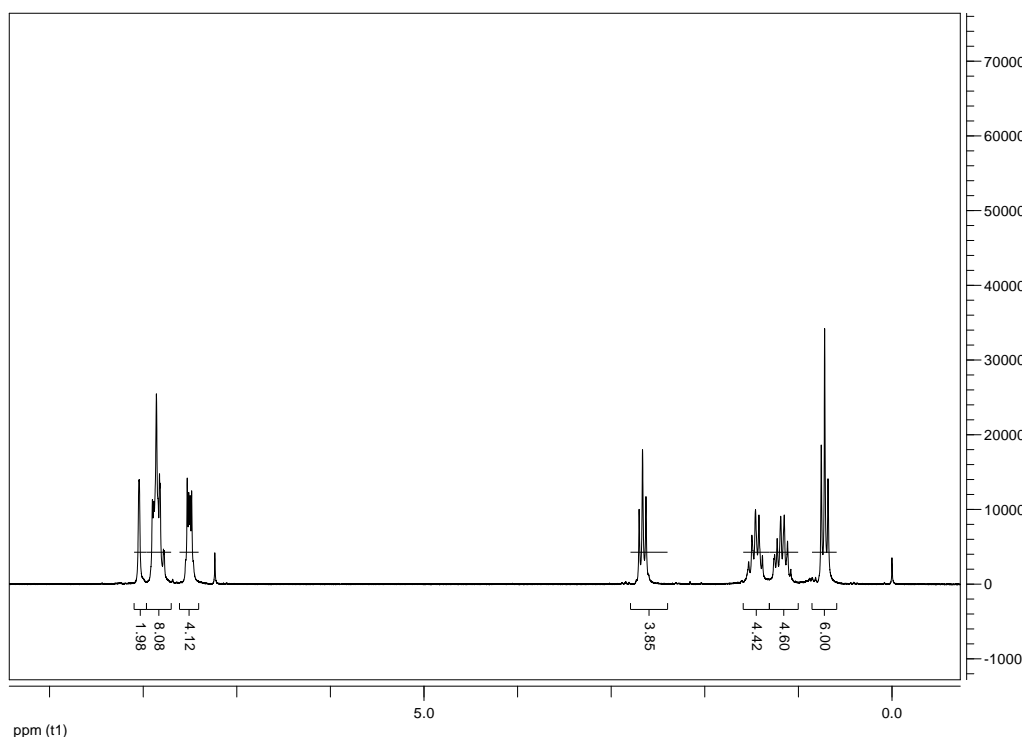
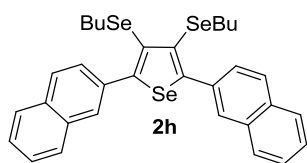


Figura 23. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **2h**

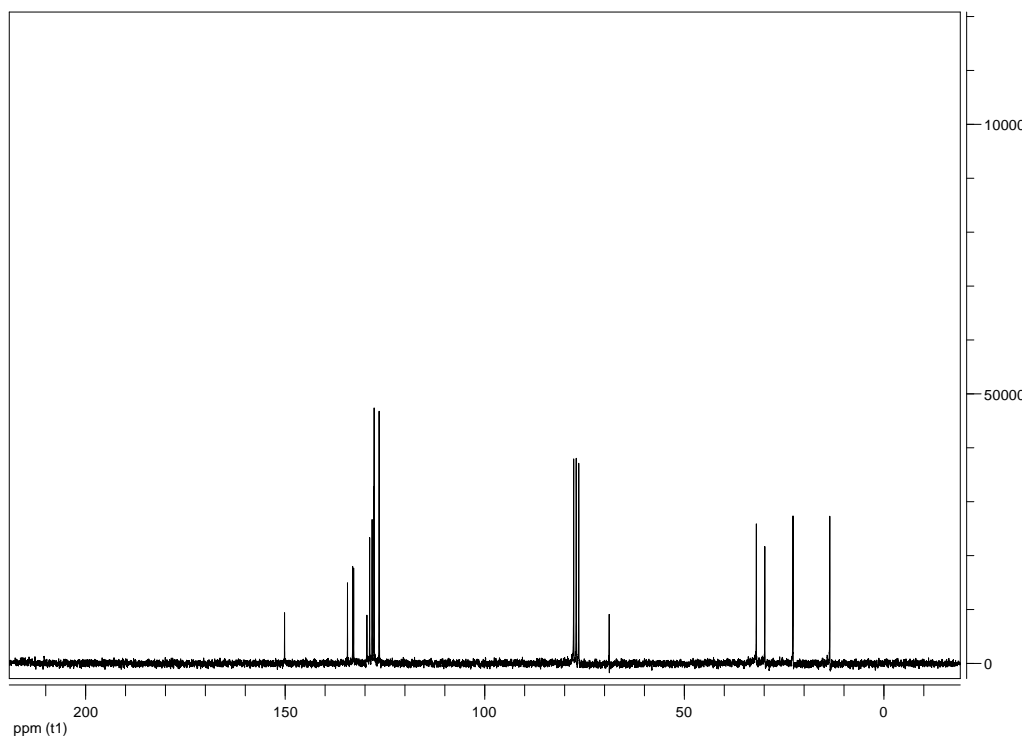


Figura 24. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **2h**

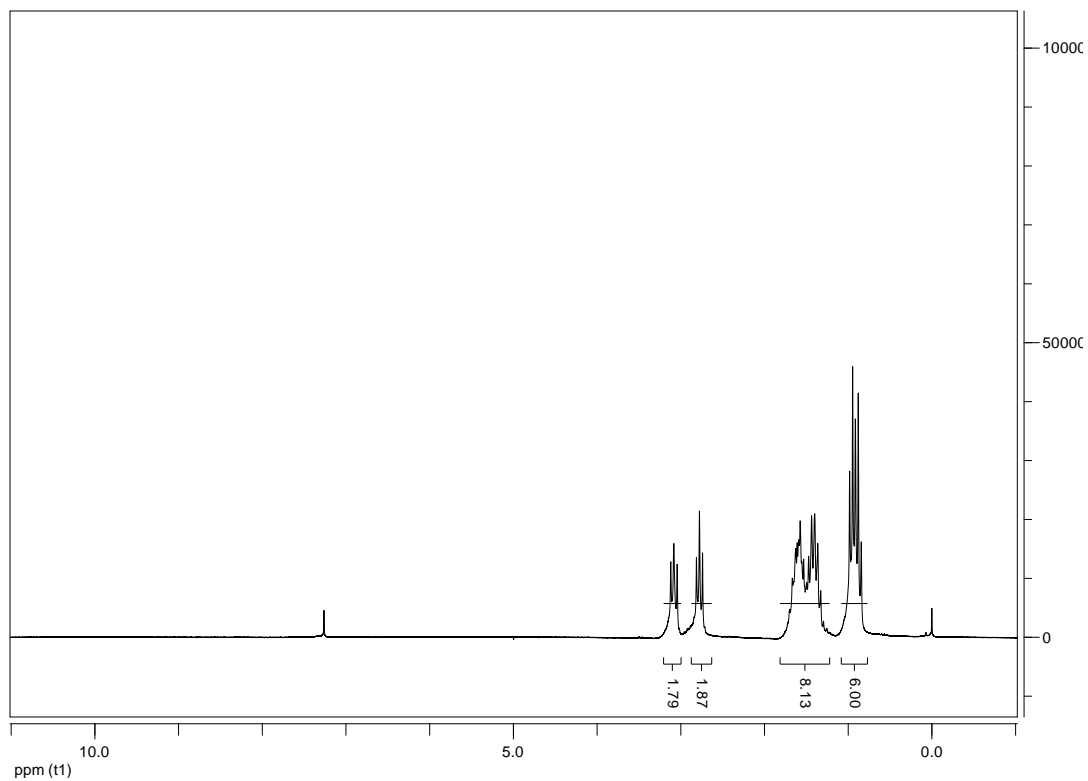
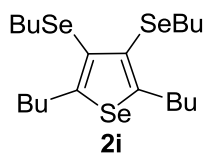


Figura 25. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **2i**

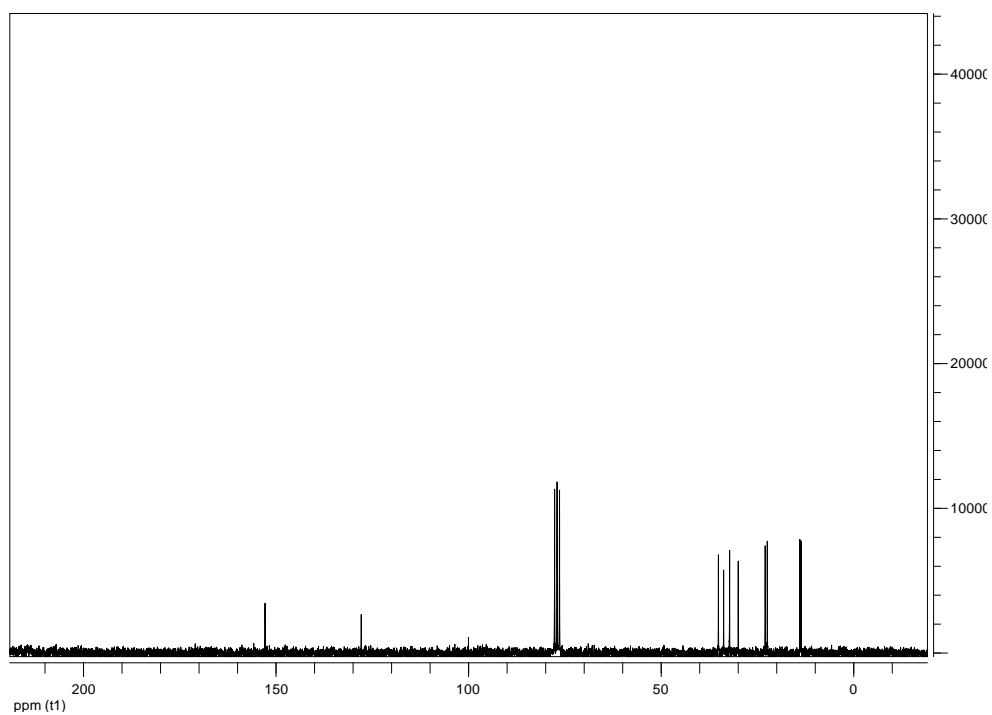


Figura 26. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **2i**

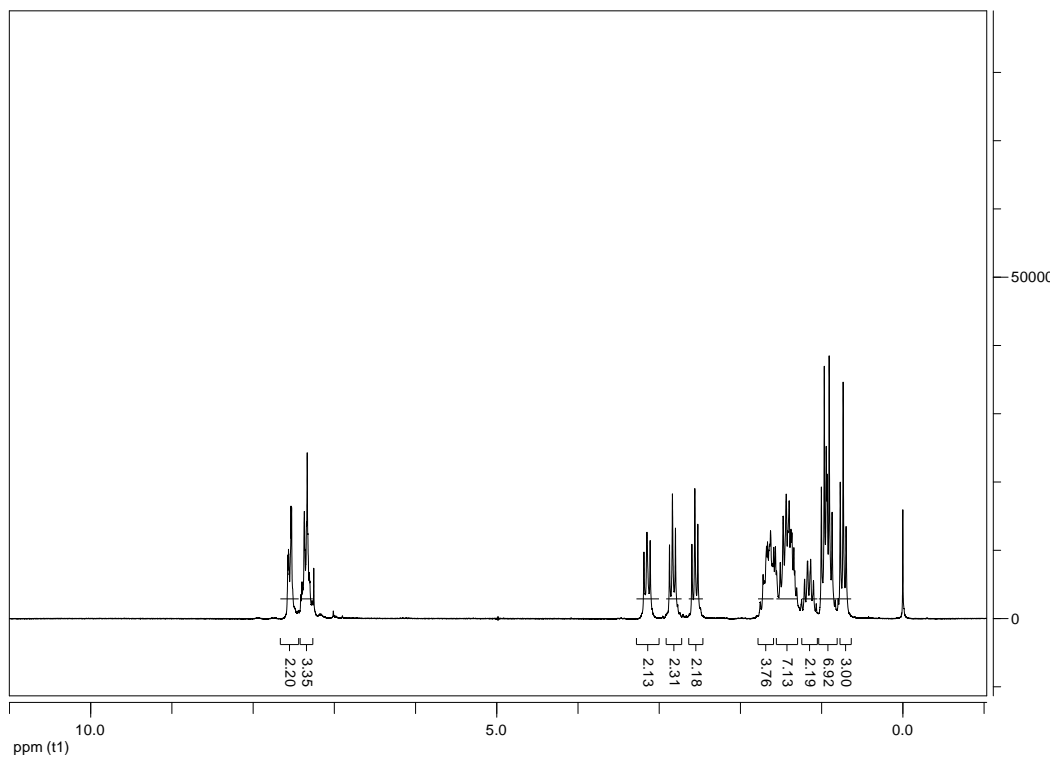
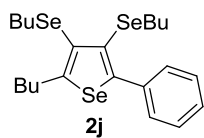


Figura 27. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **2j**

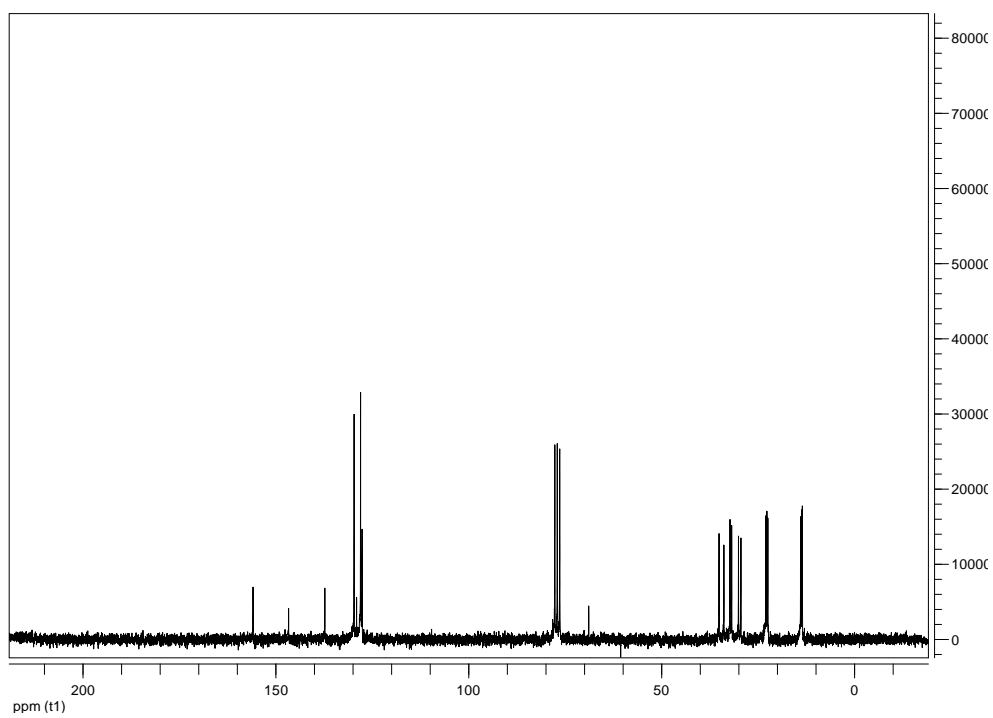


Figura 28. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **2j**

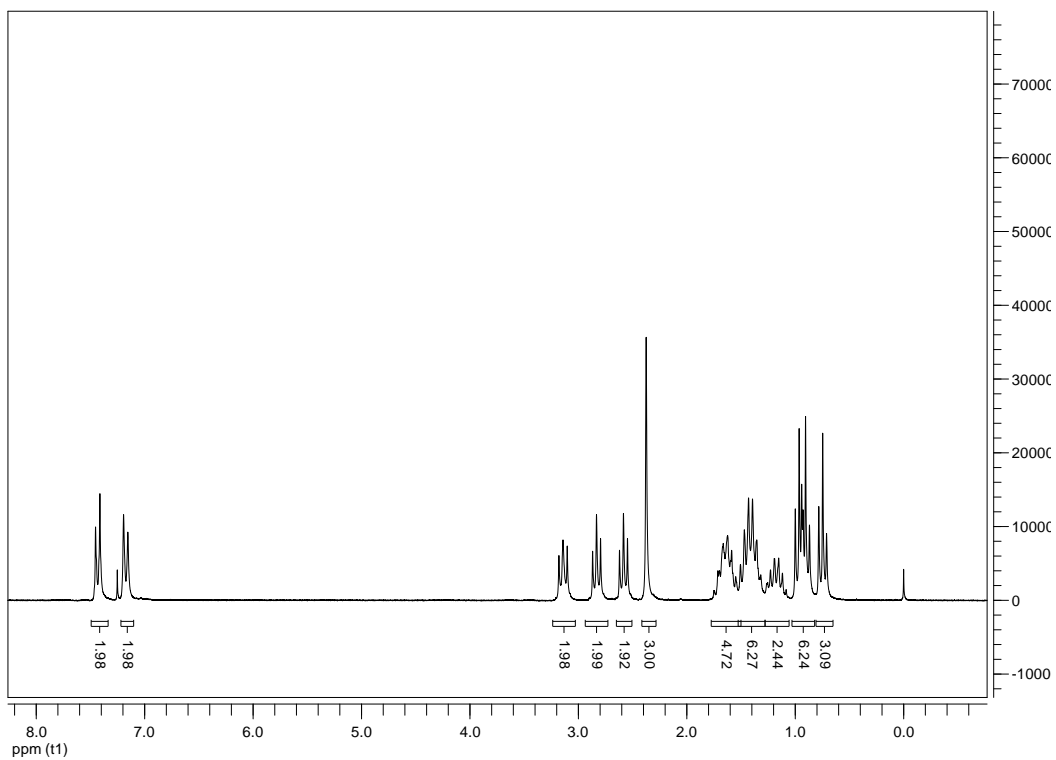
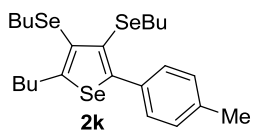


Figura 29. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **2k**

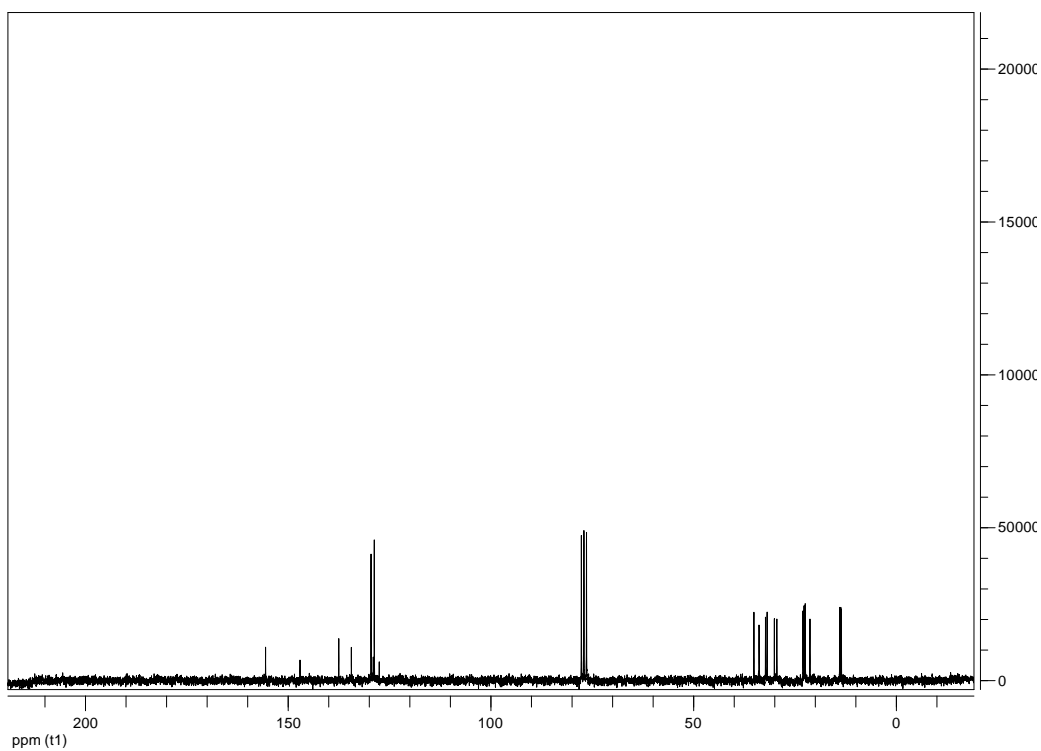


Figura 30. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **2k**

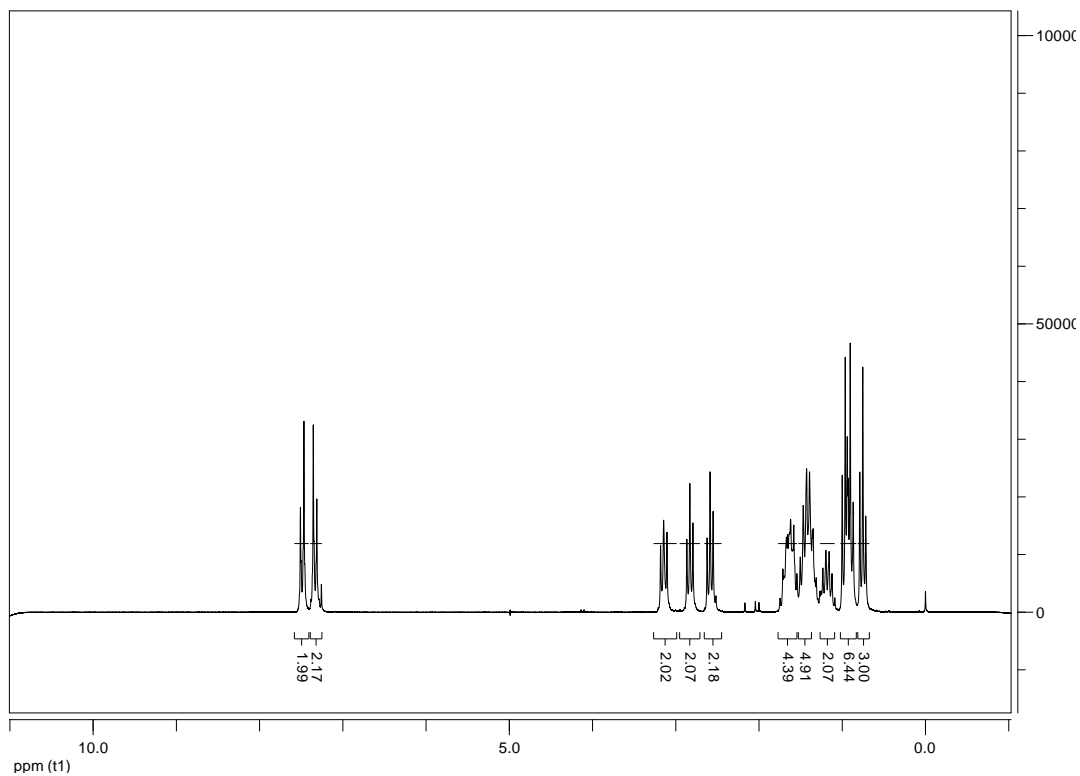
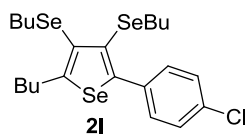


Figura 31. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **21**

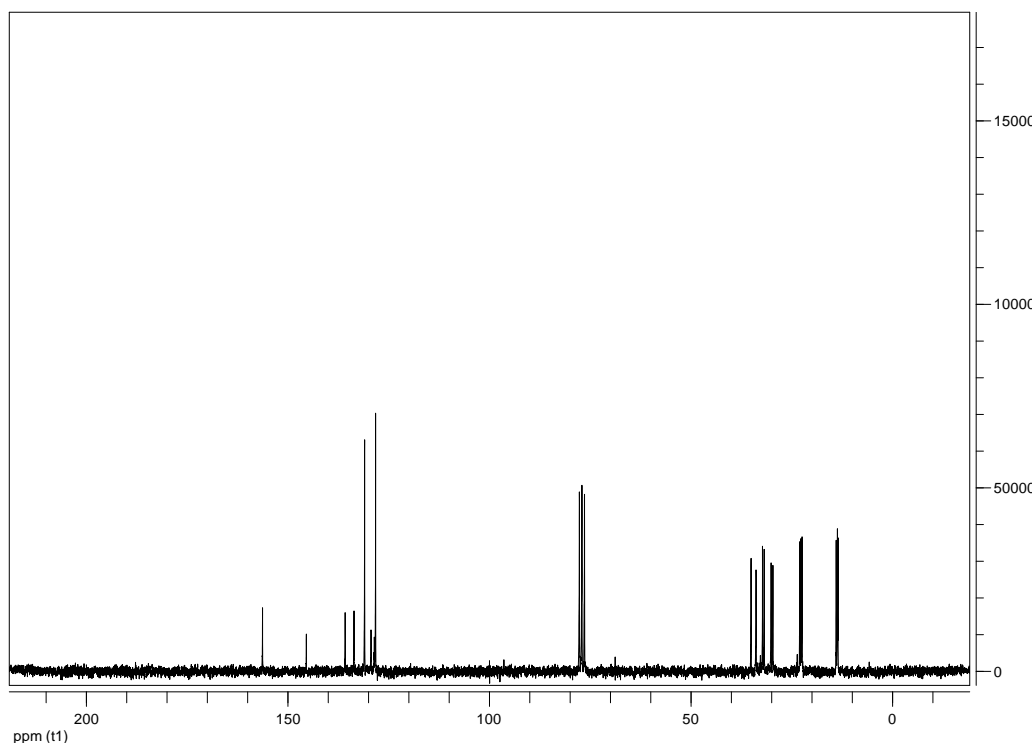


Figura 32. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **21**

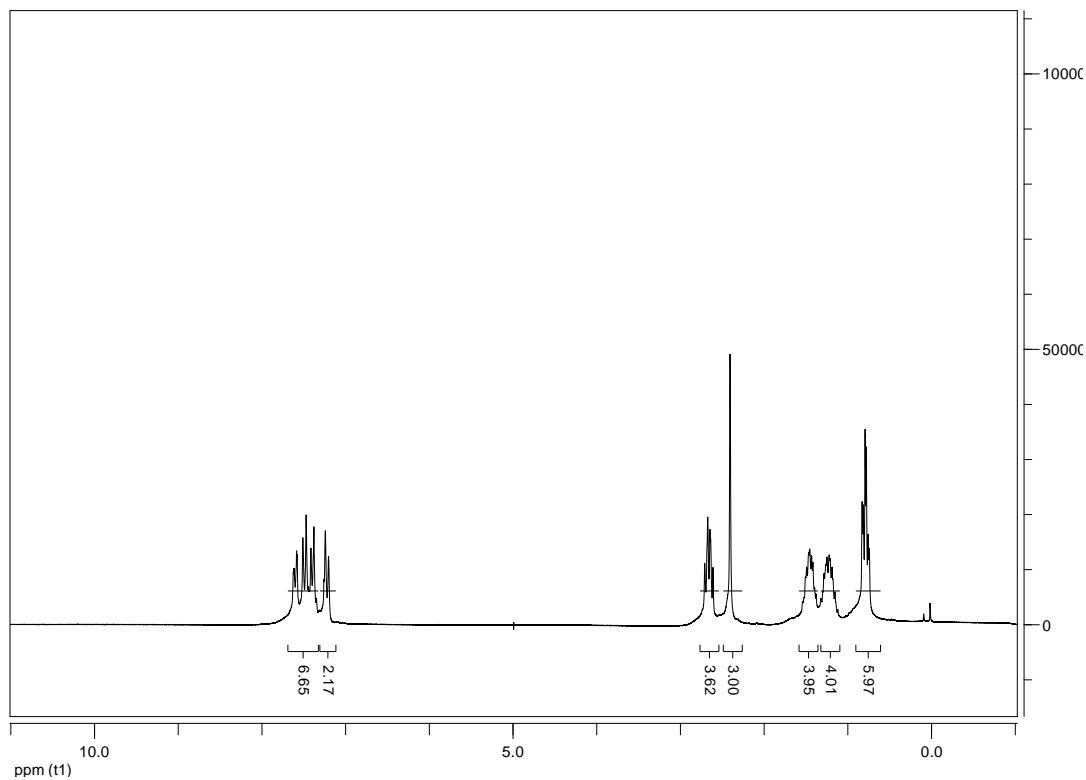
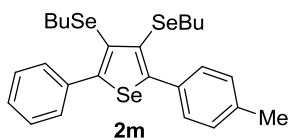


Figura 33. Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **2m**

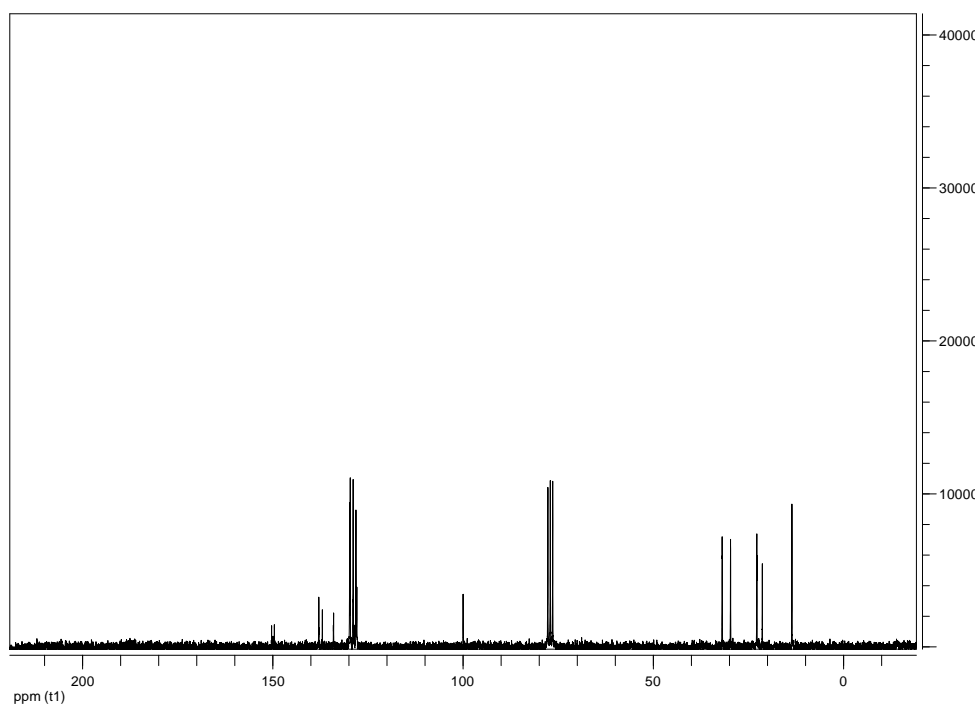


Figura 34. Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **2m**

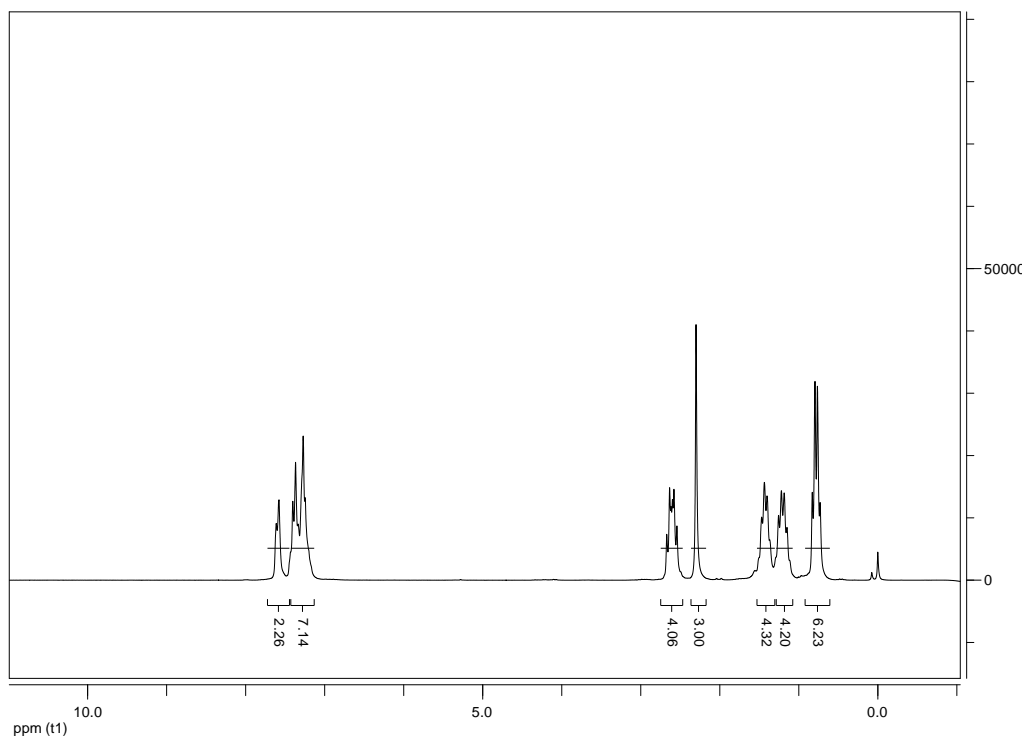
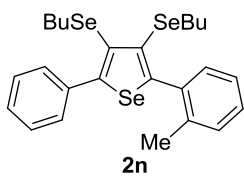


Figura 35. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **2n**

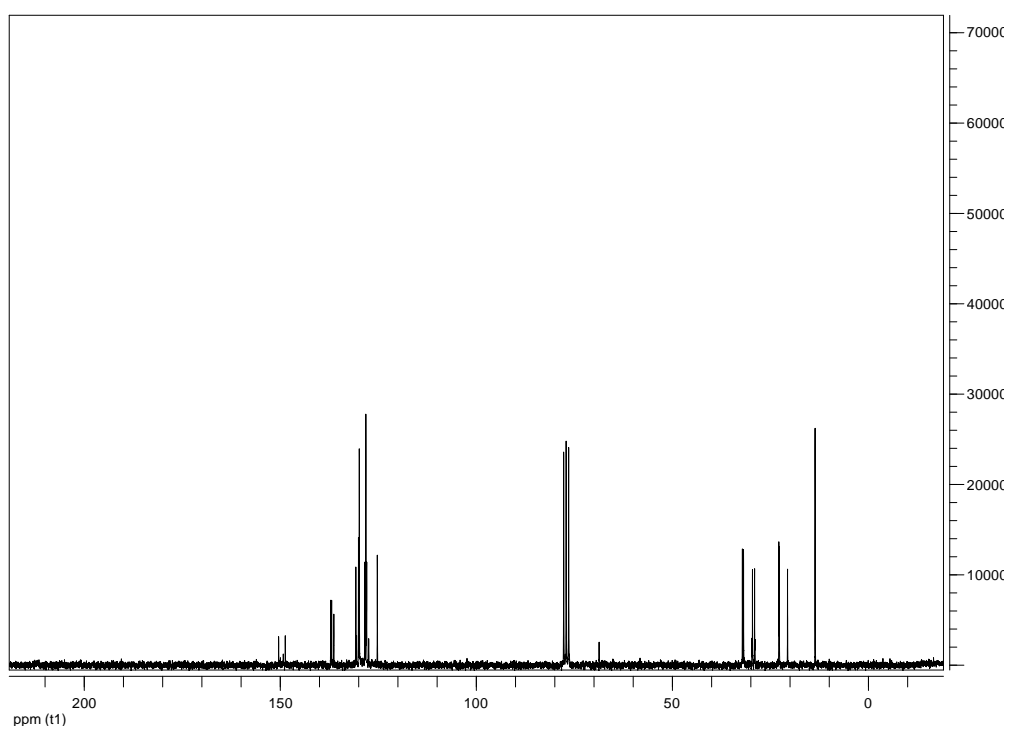


Figura 36. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **2n**

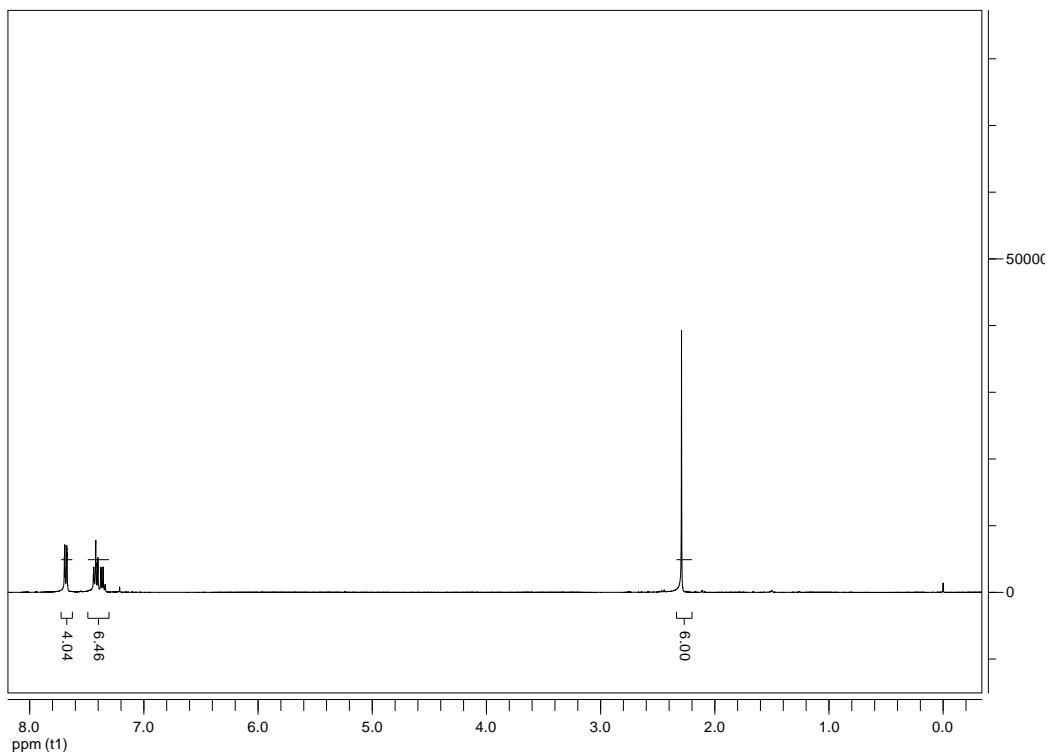
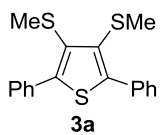


Figura 37. Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **3a**

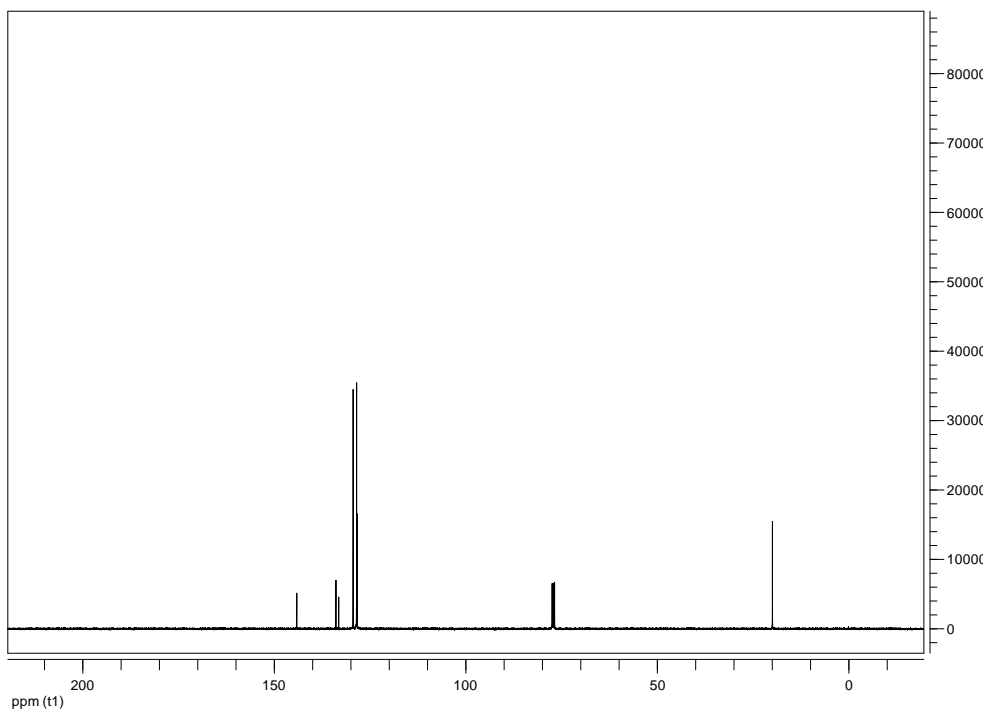


Figura 38. Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **3a**

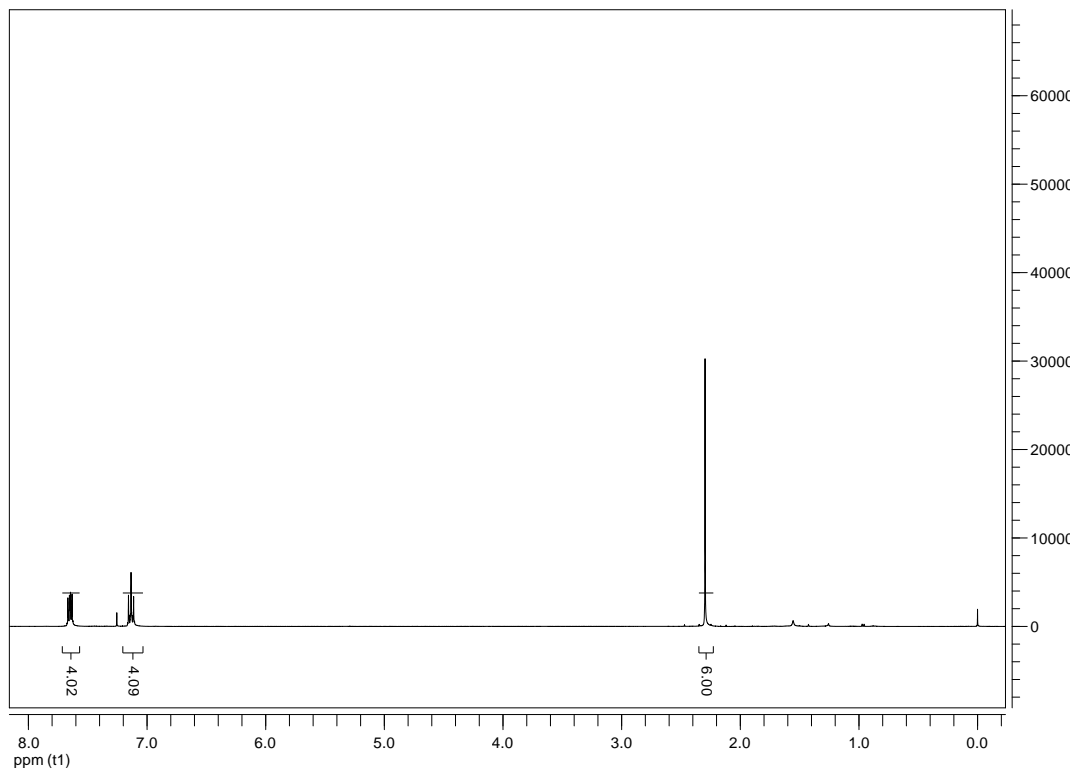
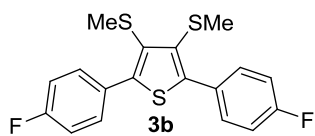


Figura 39. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **3b**

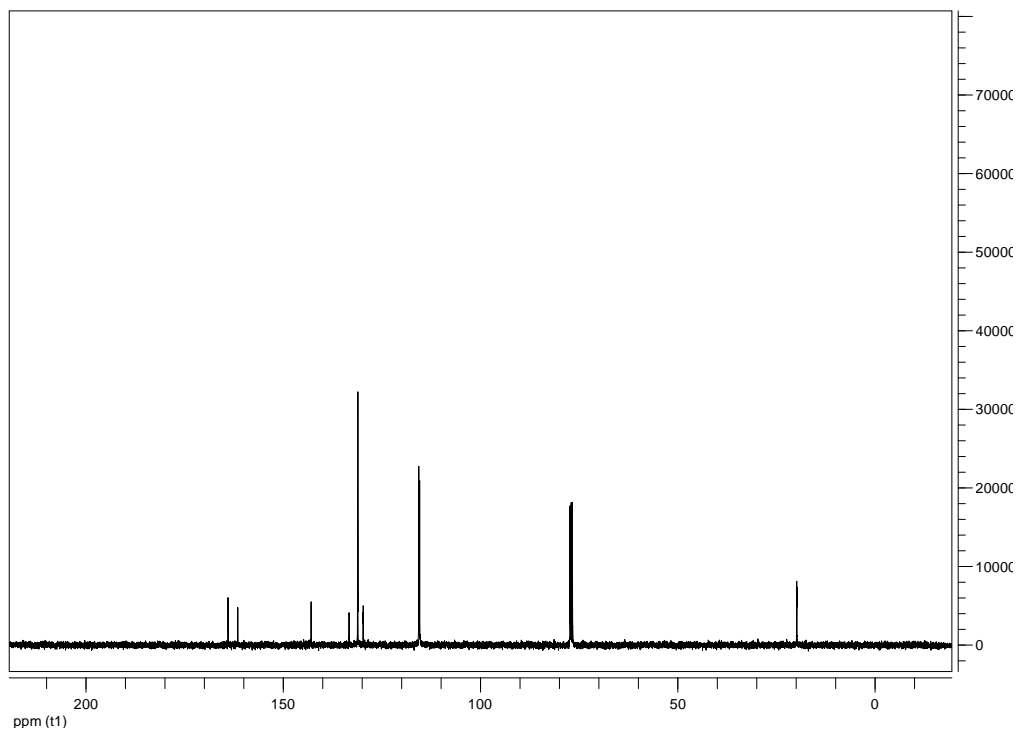


Figura 40. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **3b**

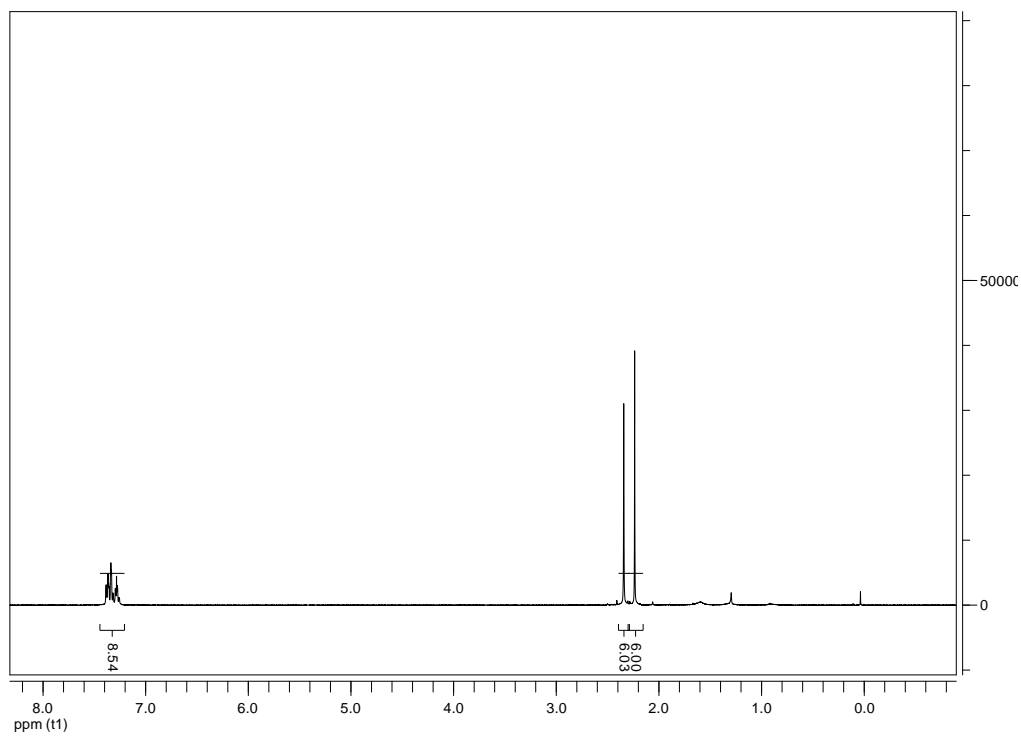
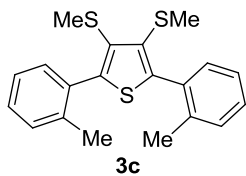


Figura 41. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **3c**

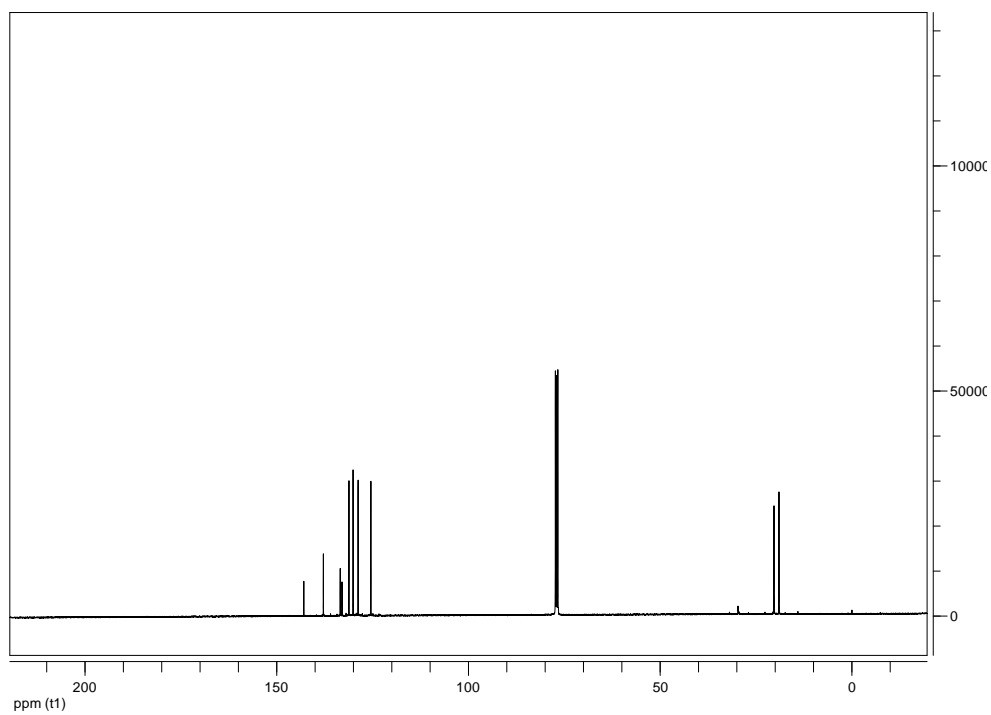


Figura 42. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **3c**

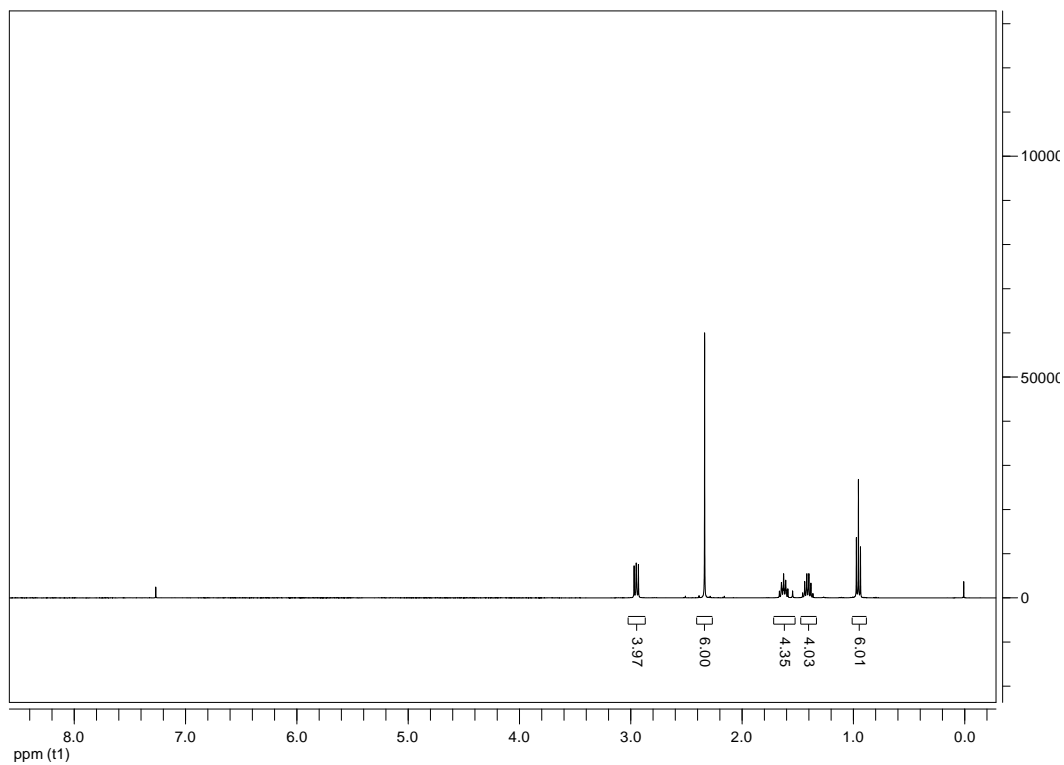
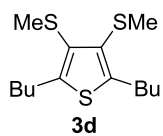


Figura 43. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (50 MHz, CDCl_3) do composto **3d**

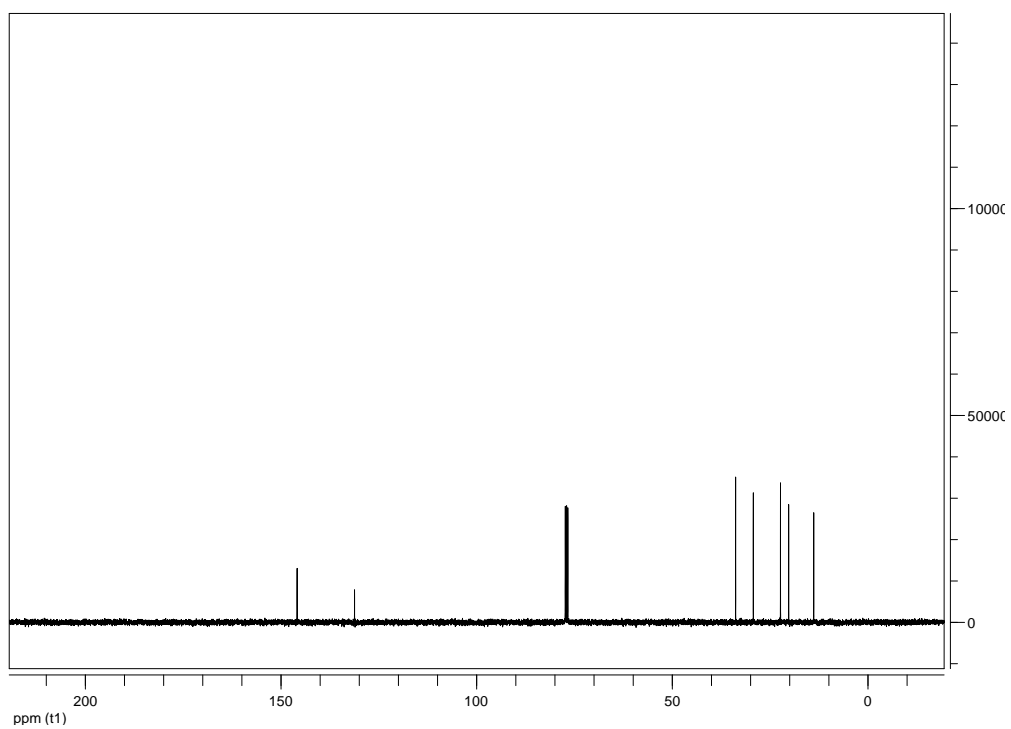


Figura 44. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **3d**

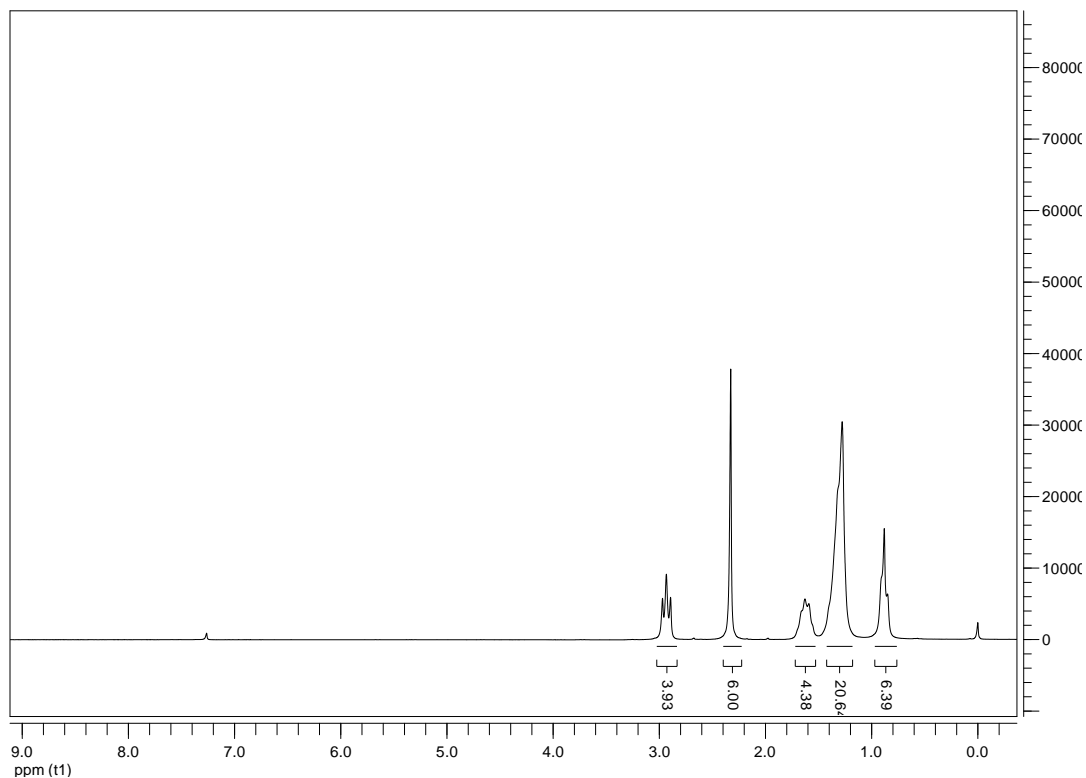
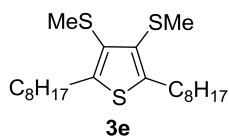


Figura 45. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **3e**

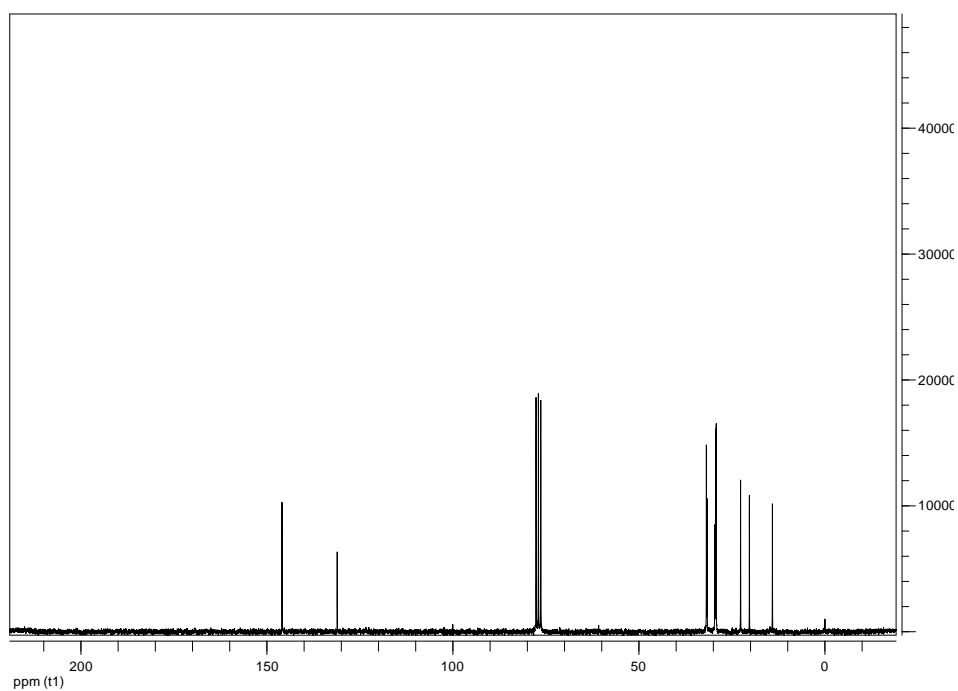


Figura 46. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **3e**

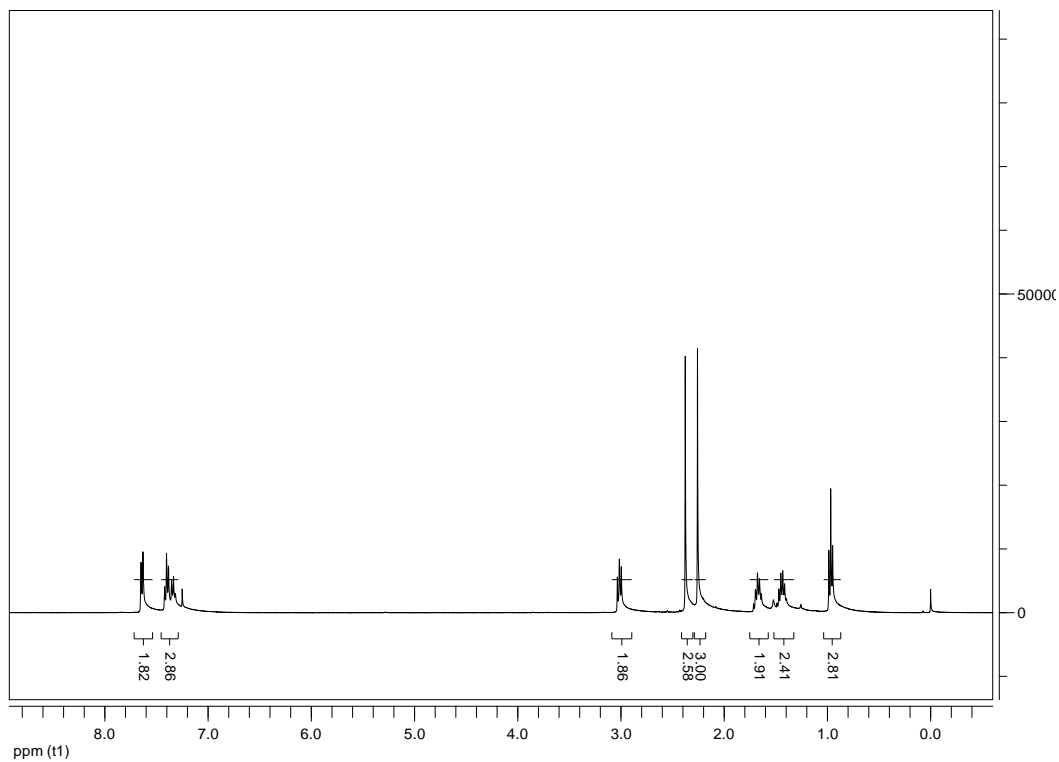
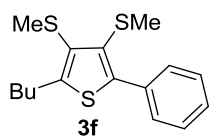


Figura 47. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **3f**

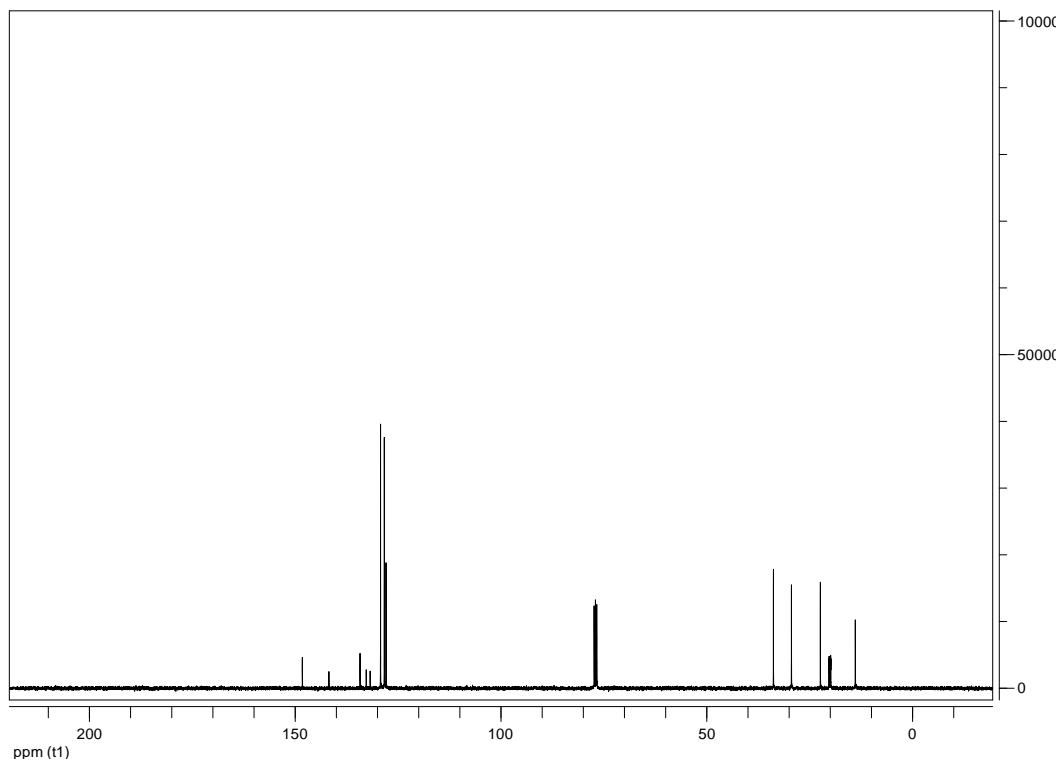


Figura 48. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **3f**

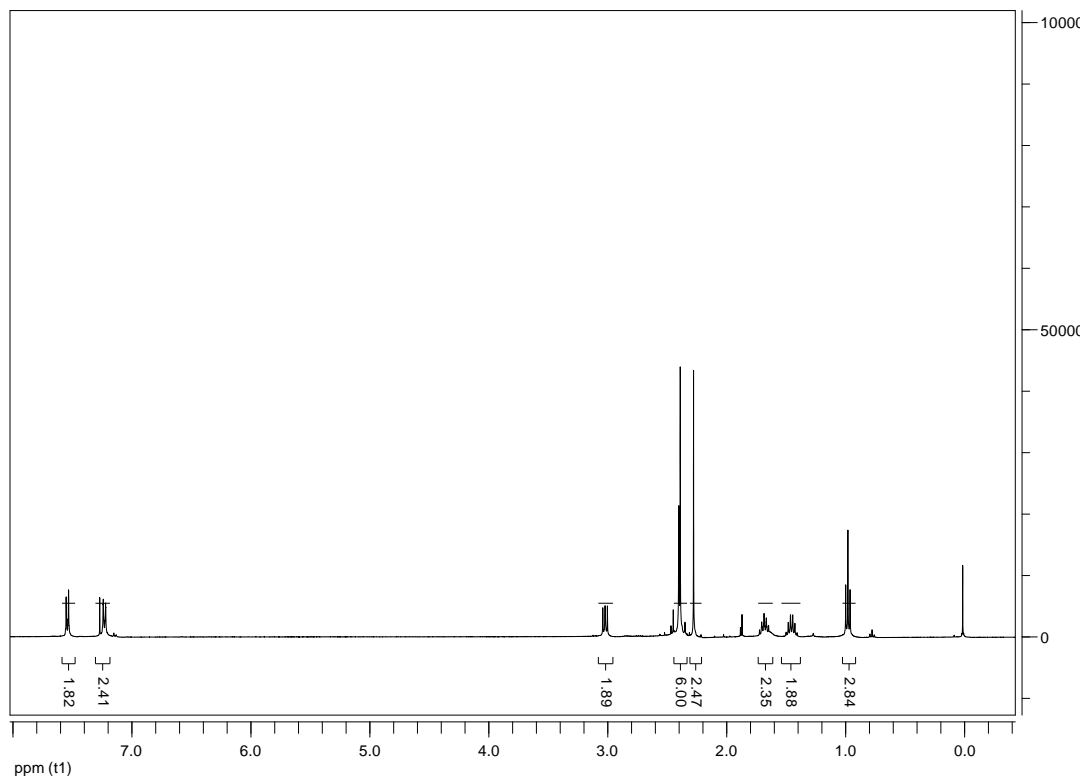
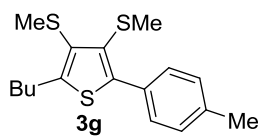


Figura 49. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **3g**

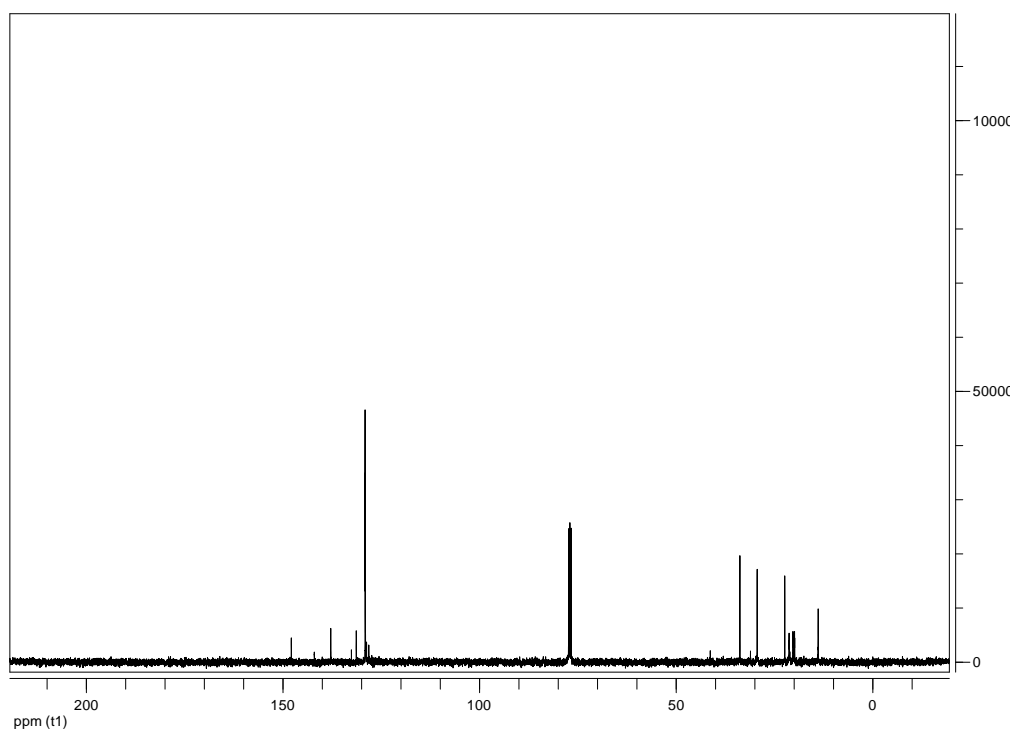


Figura 50. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **3g**

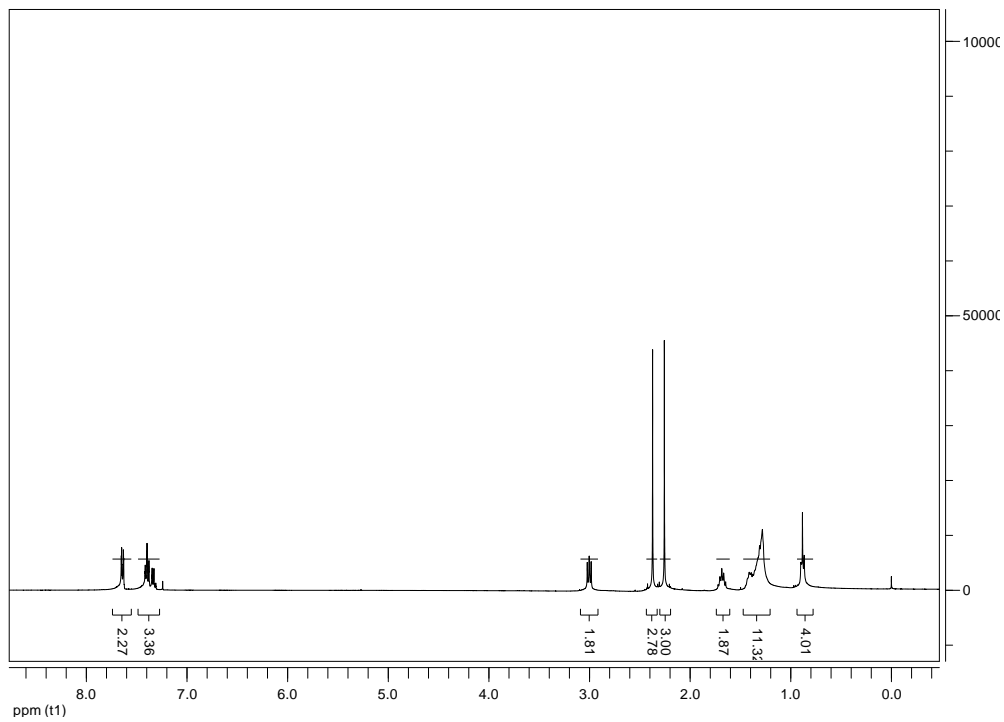
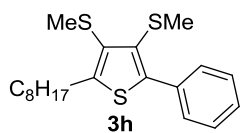


Figura 51. Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **3h**

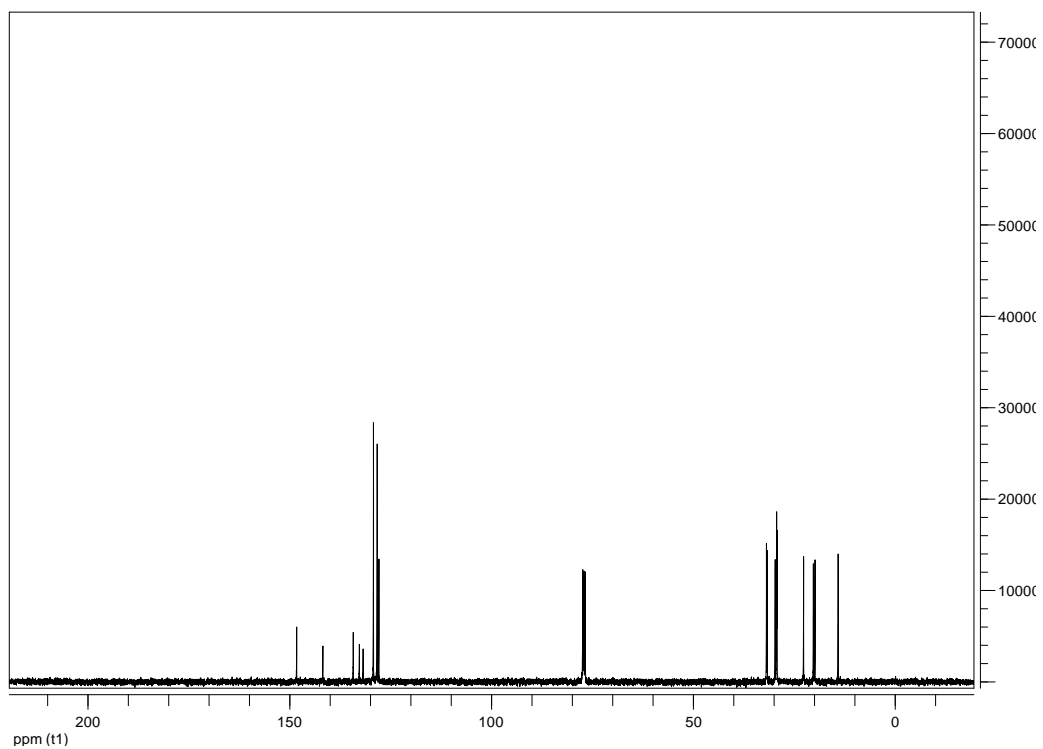


Figura 52. Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **3h**

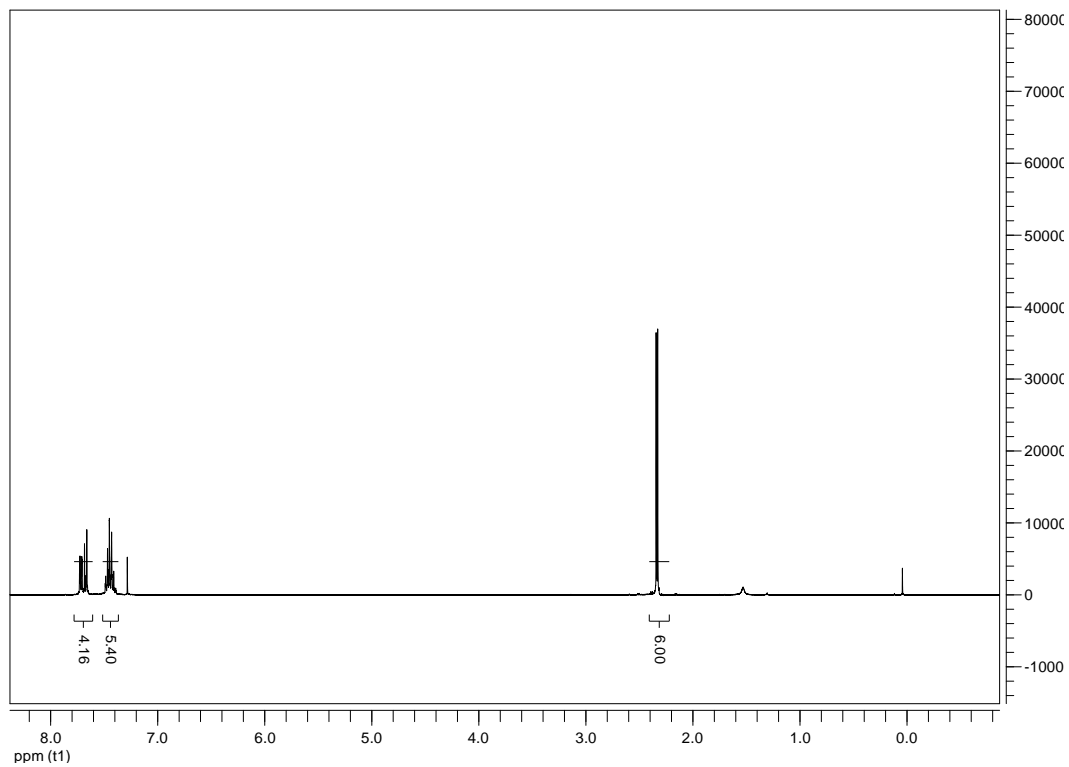
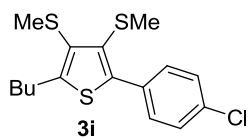


Figura 53. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **3i**

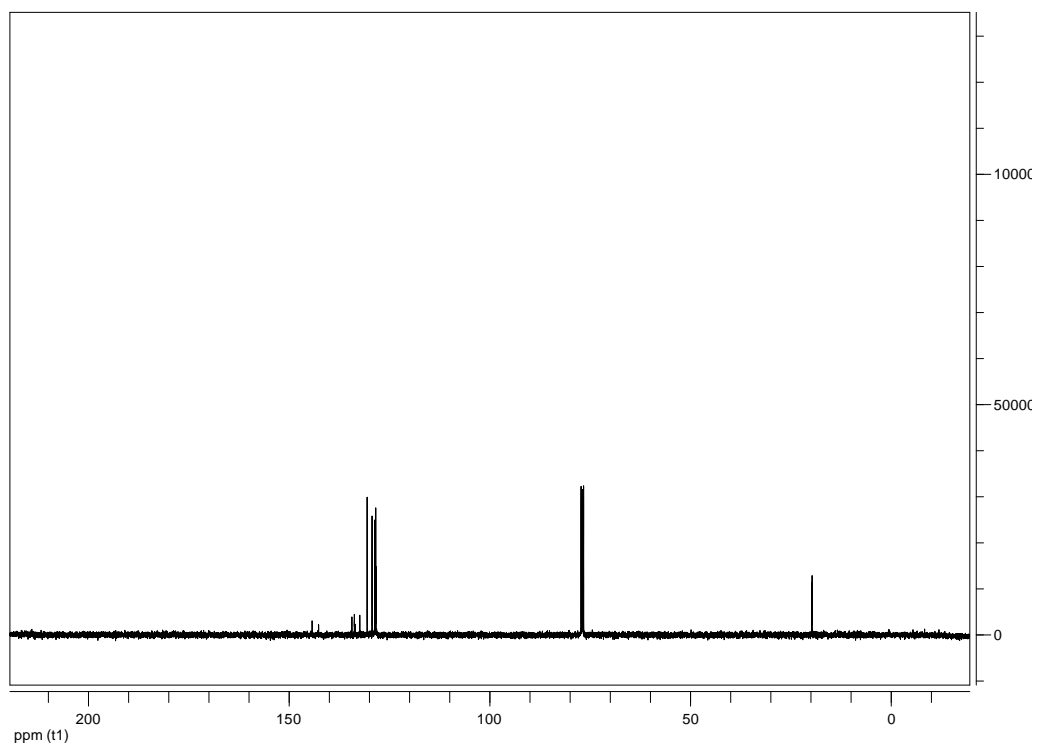


Figura 54. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **3i**

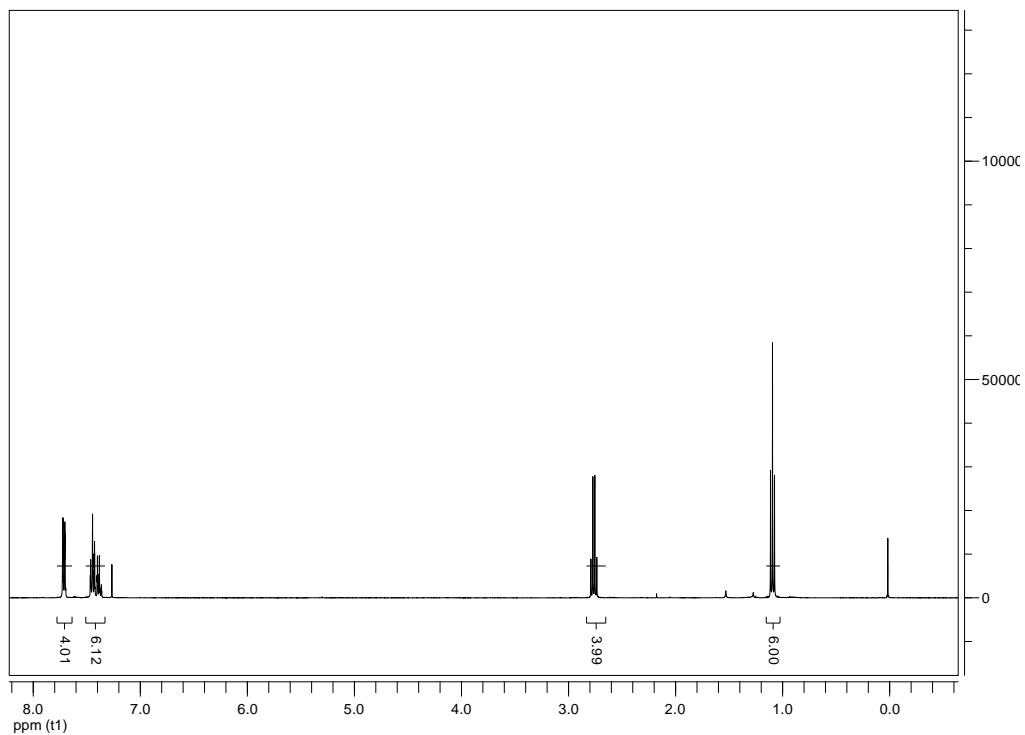
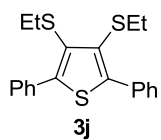


Figura 55. Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **3j**

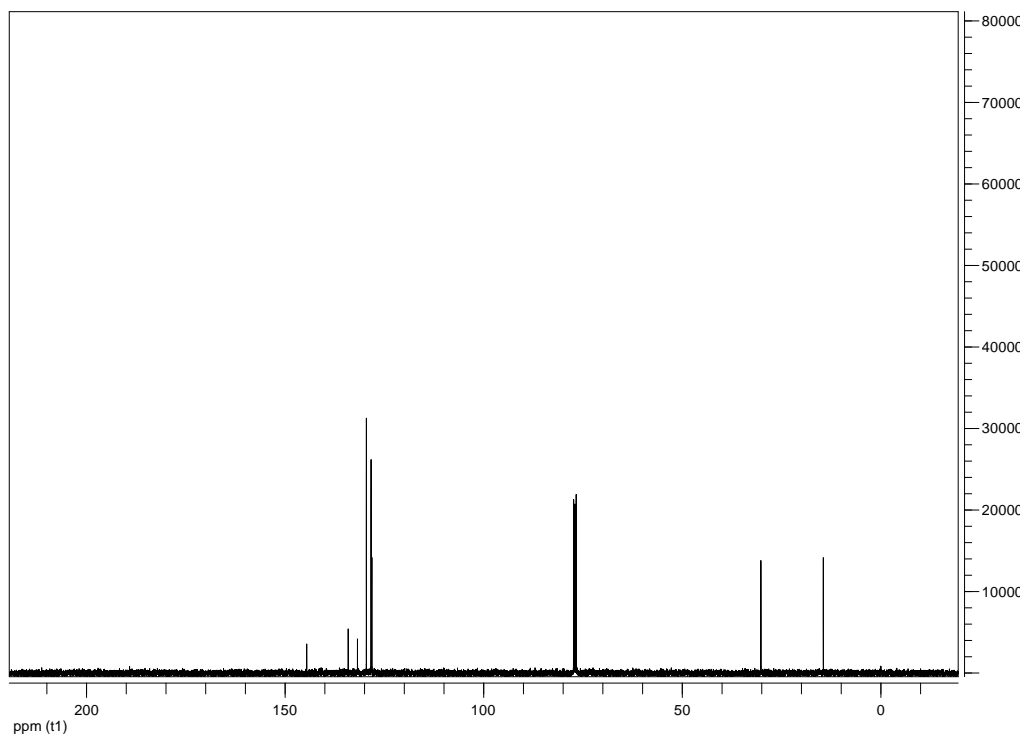


Figura 56. Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **3j**

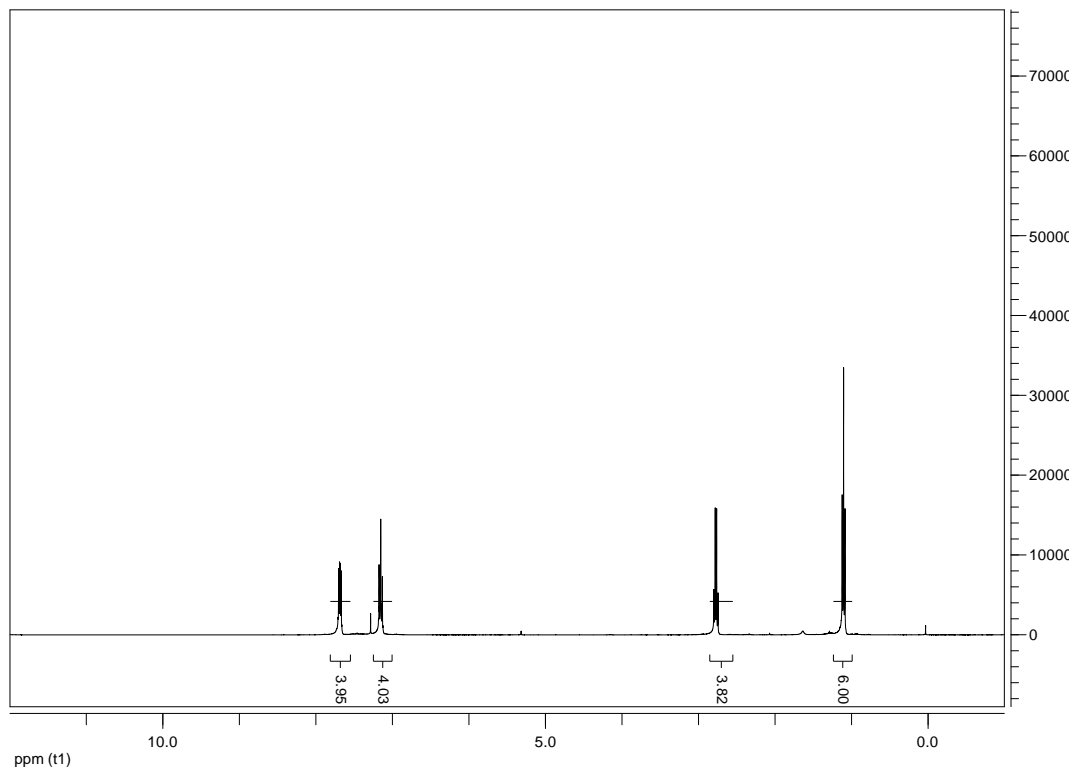
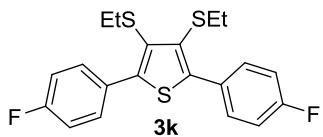


Figura 57. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **3k**

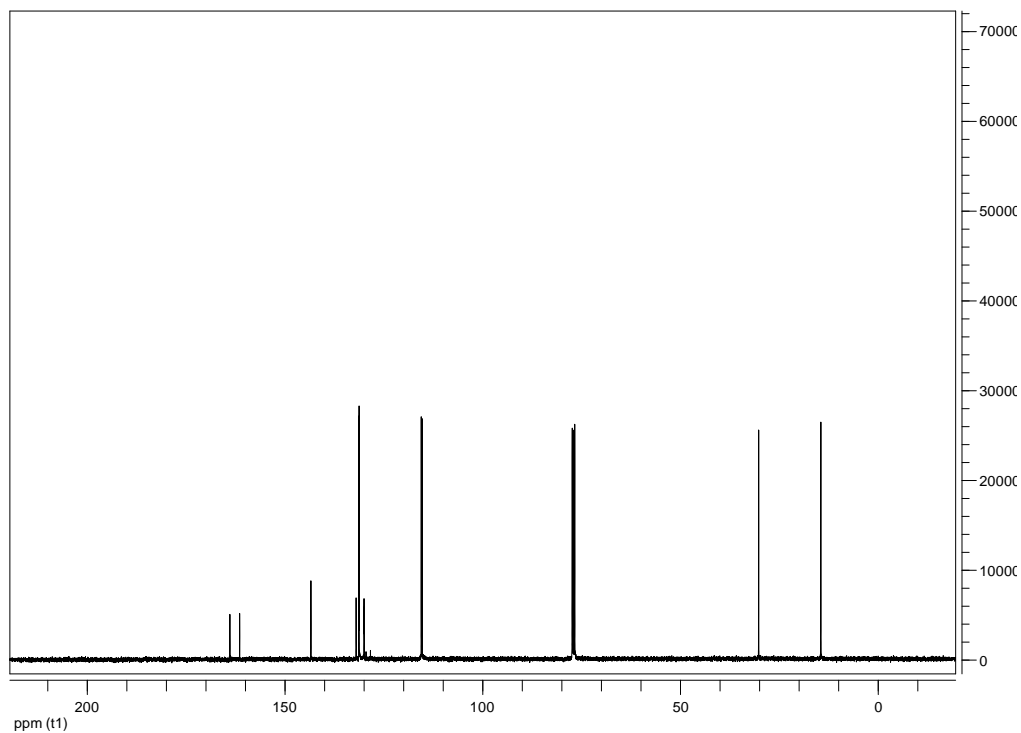


Figura 58. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **3k**

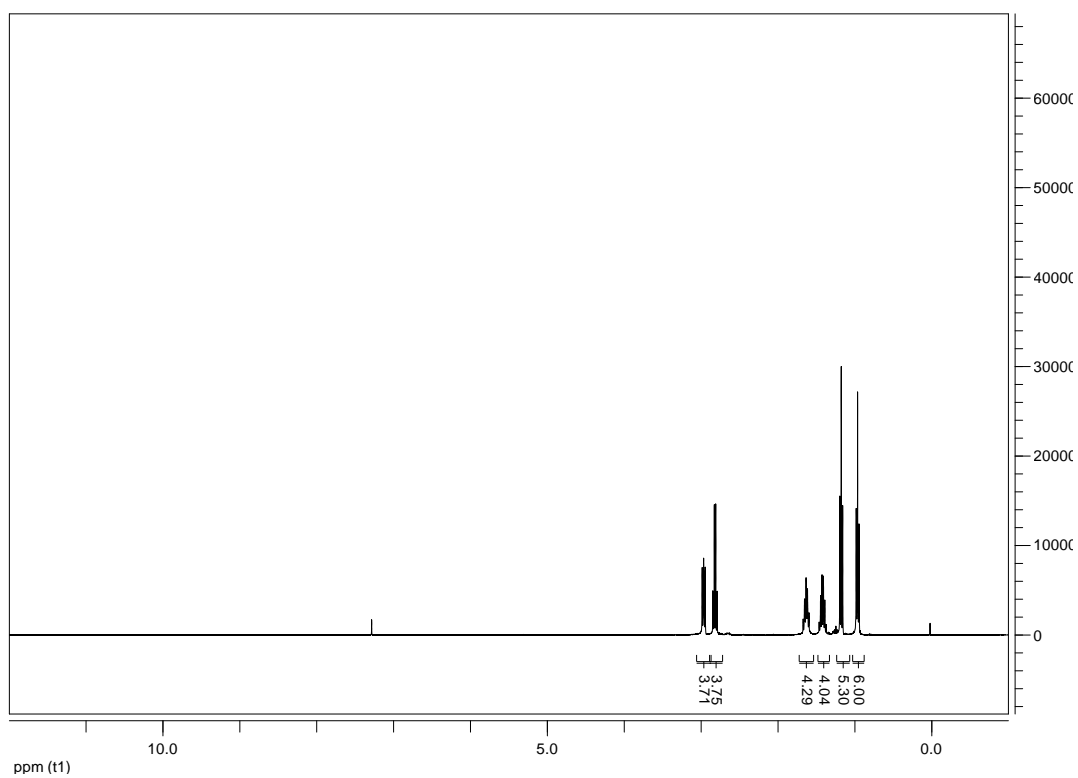
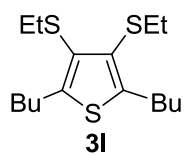


Figura 59. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **3I**

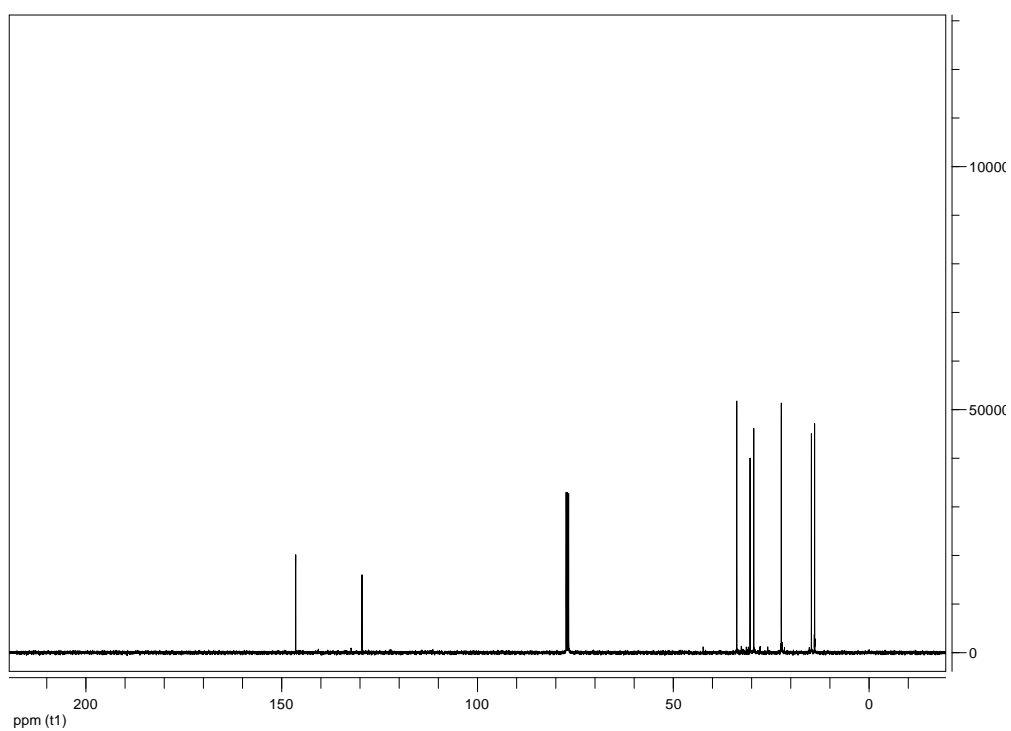


Figura 60. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **3I**

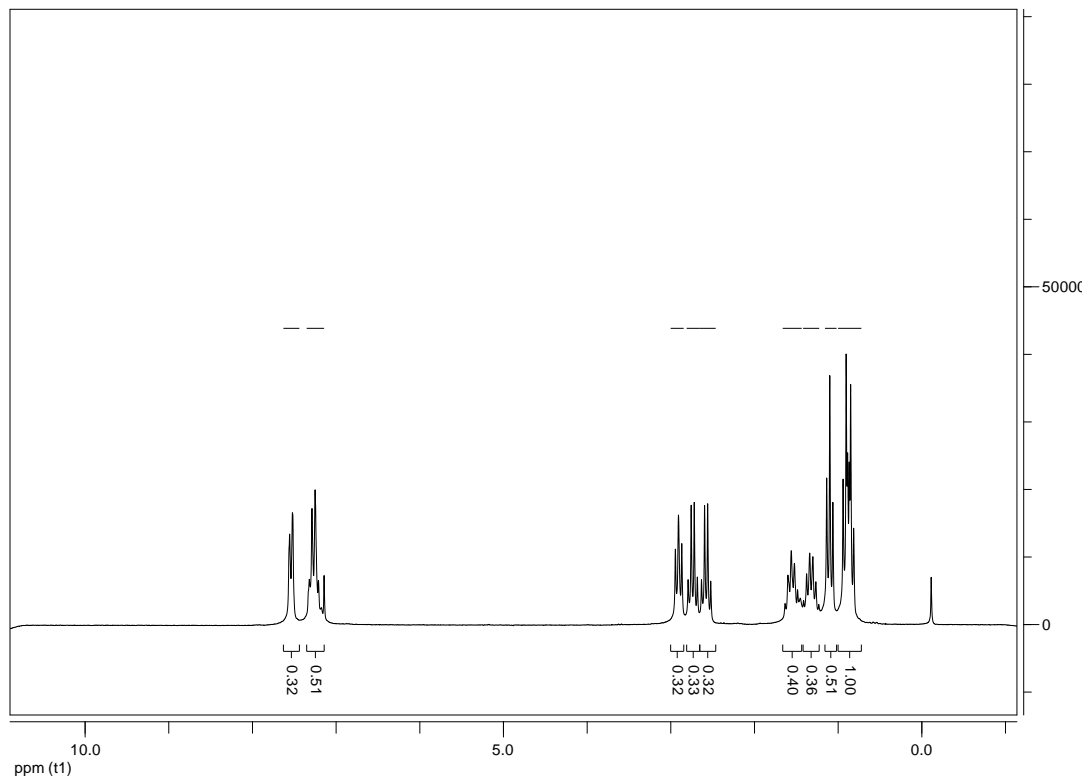
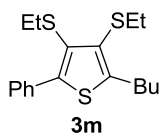


Figura 61. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **3m**

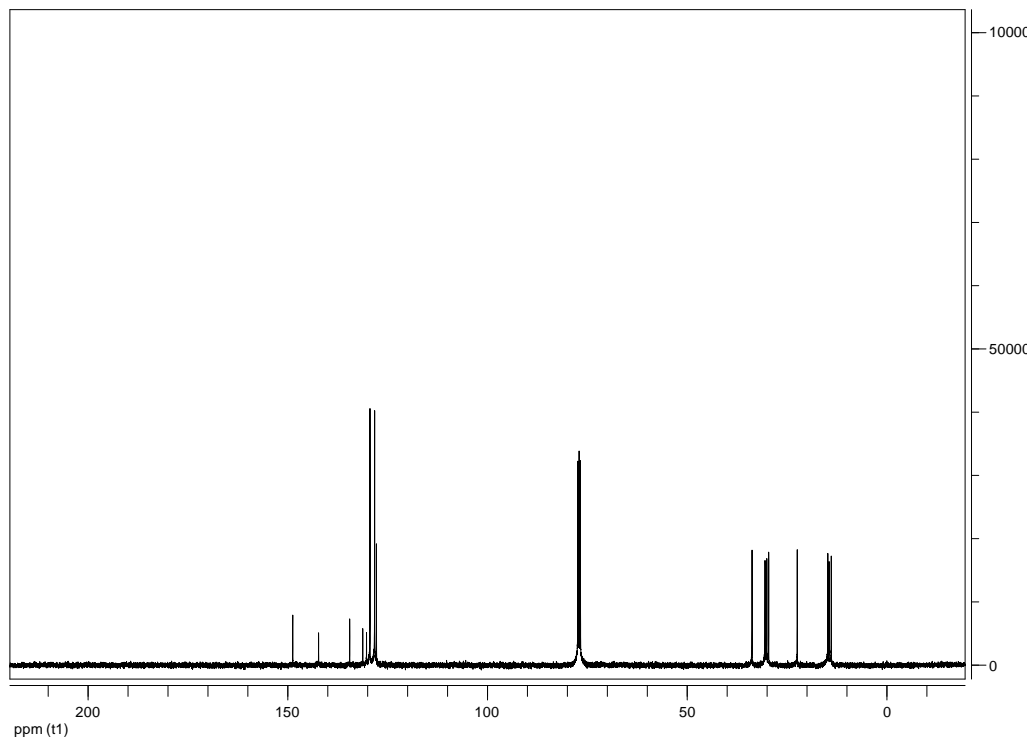


Figura 62. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **3m**

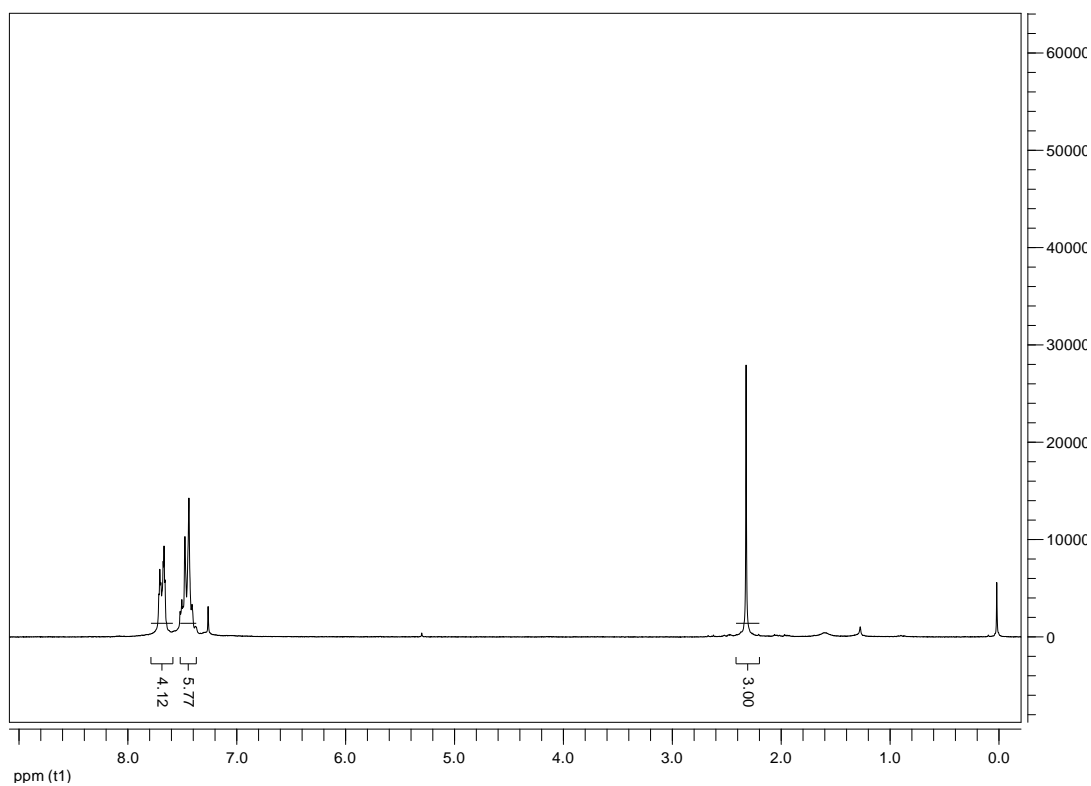
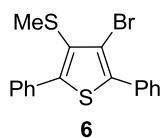


Figura 63. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **6**

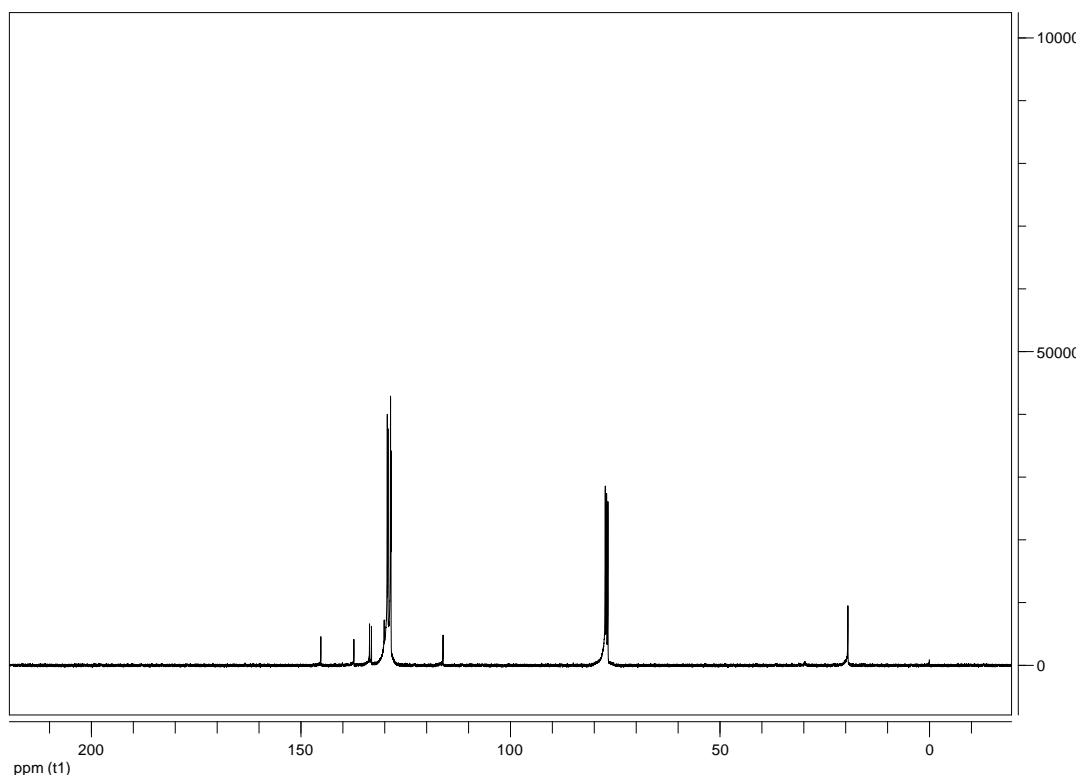


Figura 64. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **6**

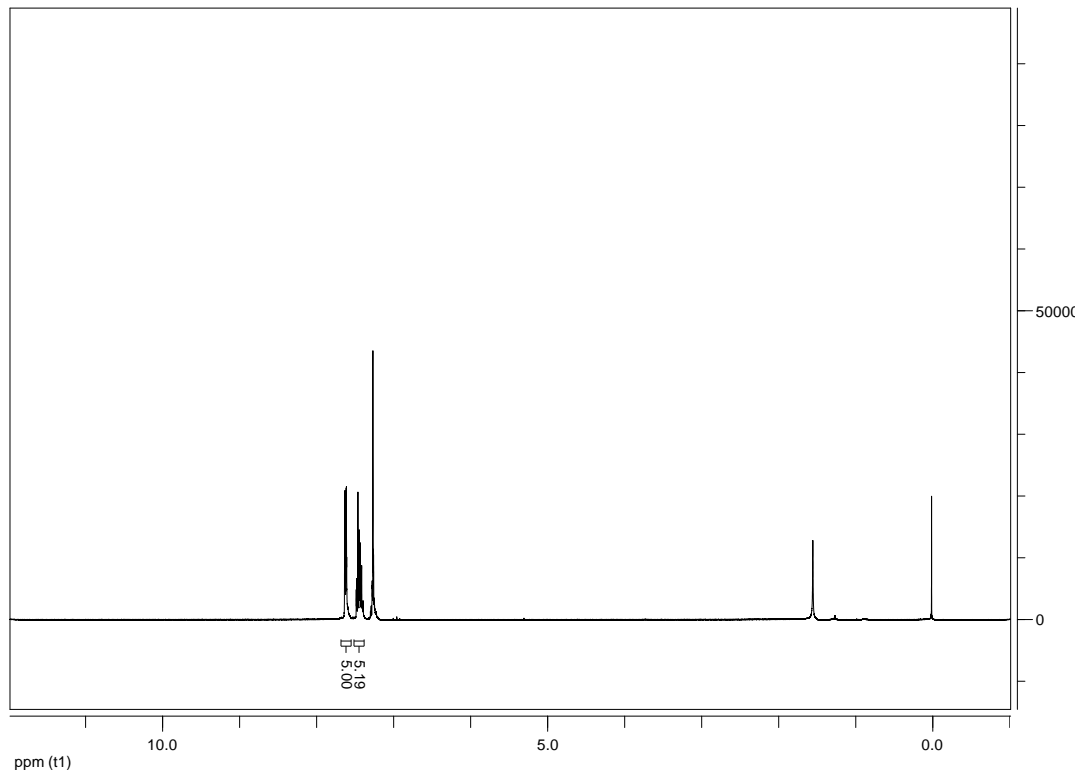
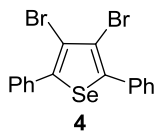


Figura 65. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **4**

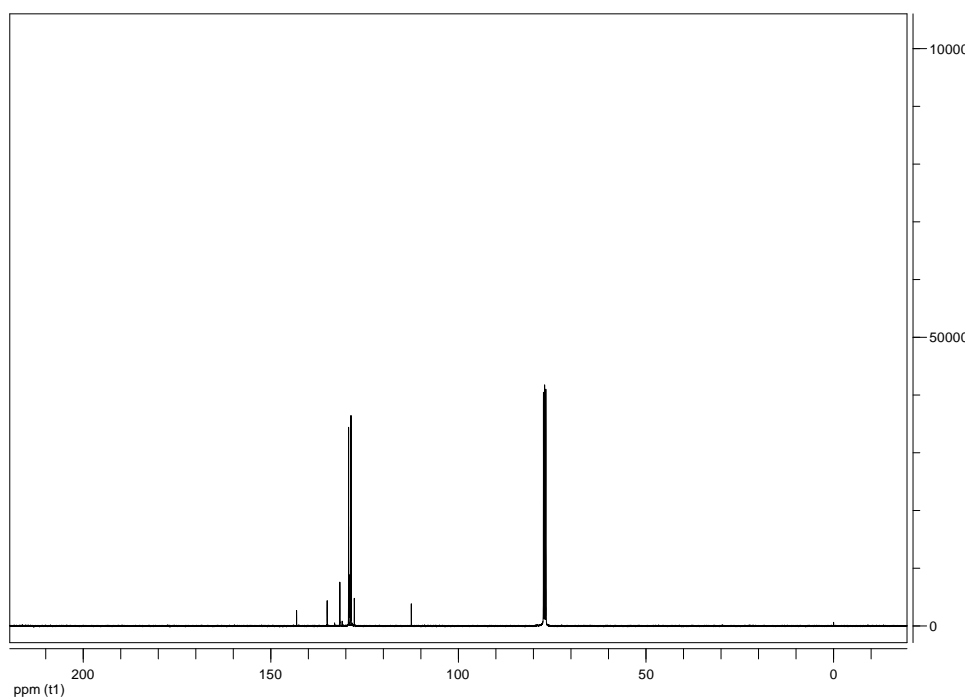


Figura 66. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **4**

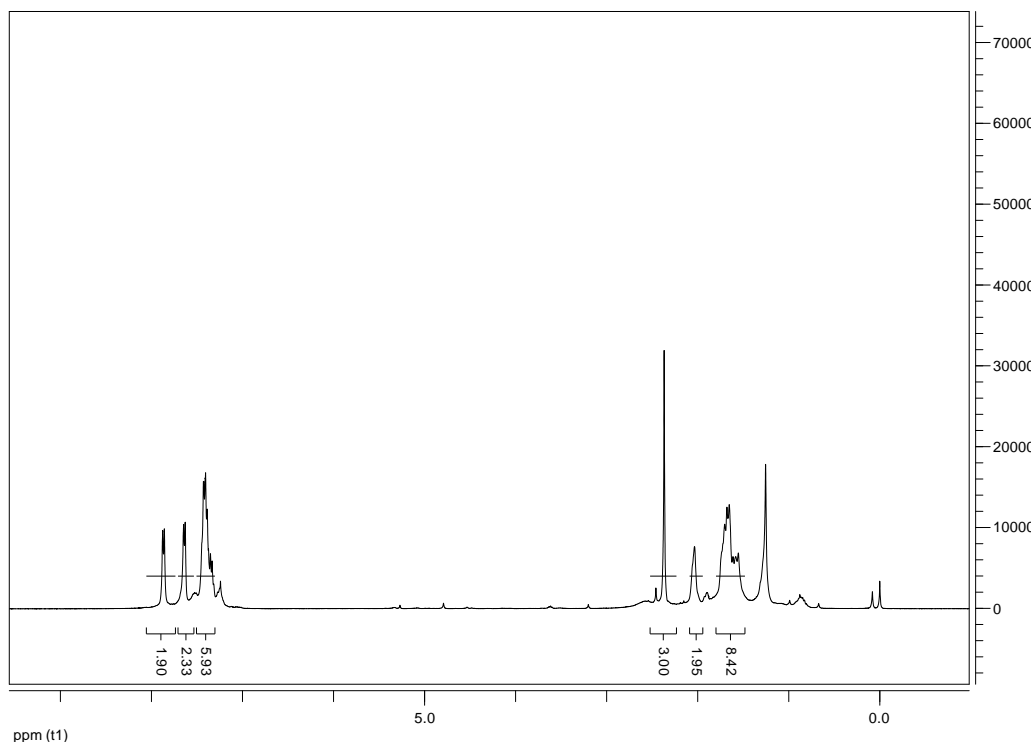
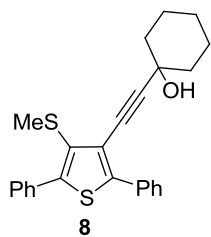


Figura 67. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **8**

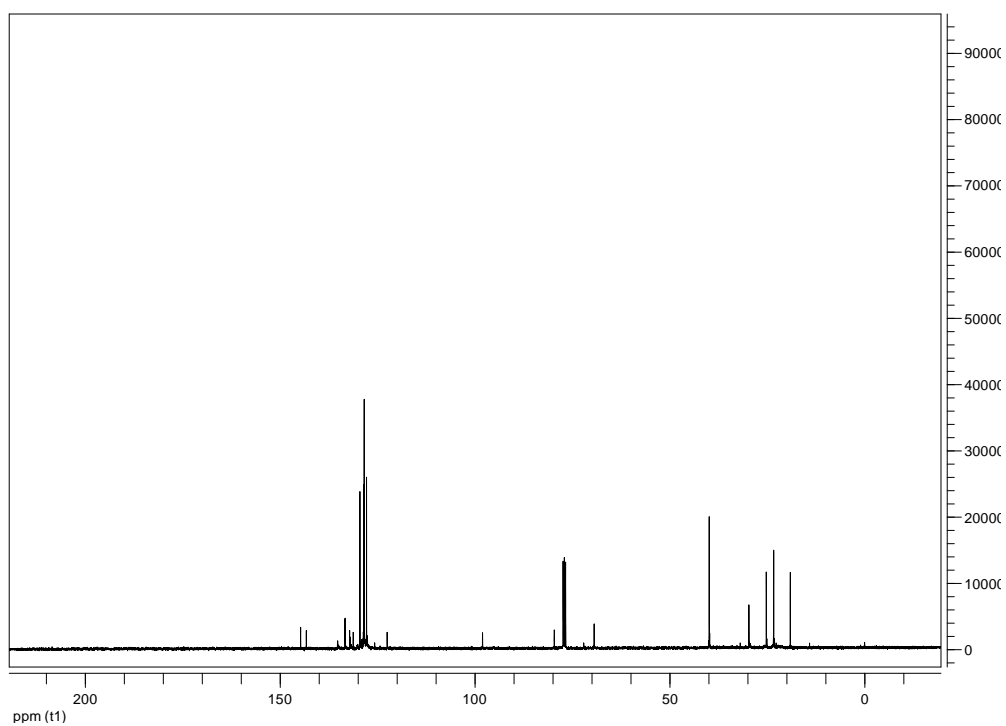


Figura 68. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **8**

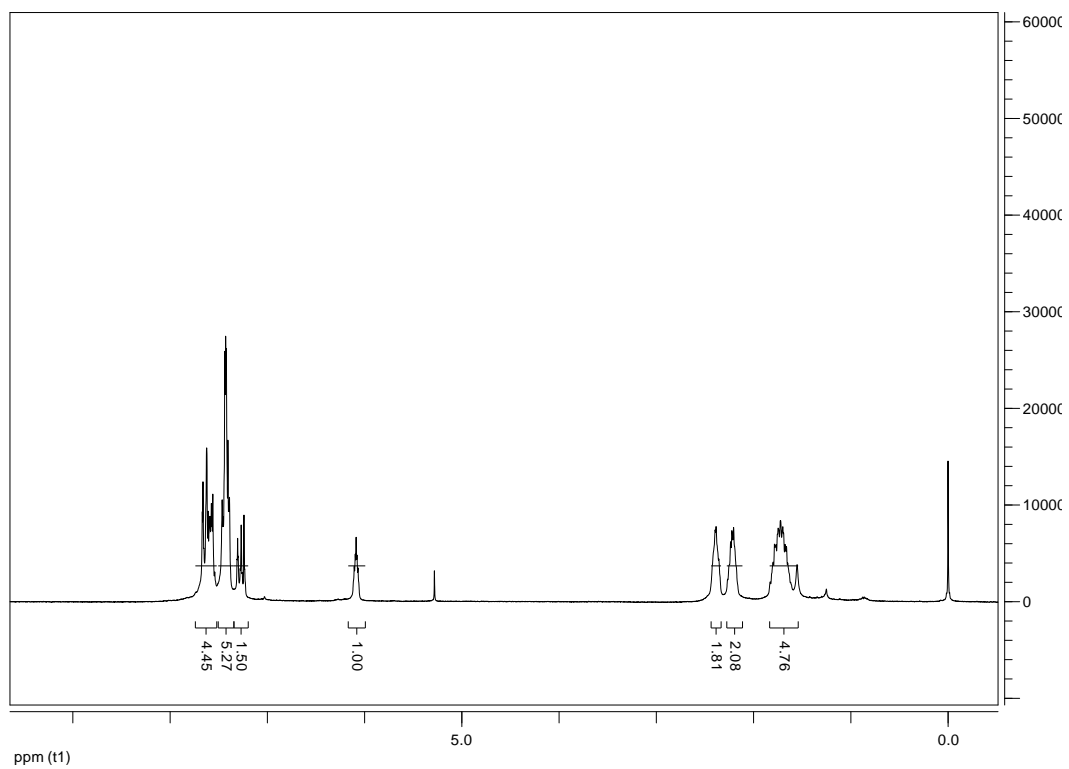
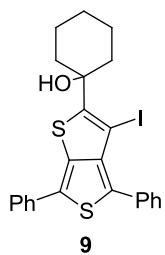


Figura 69. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **9**

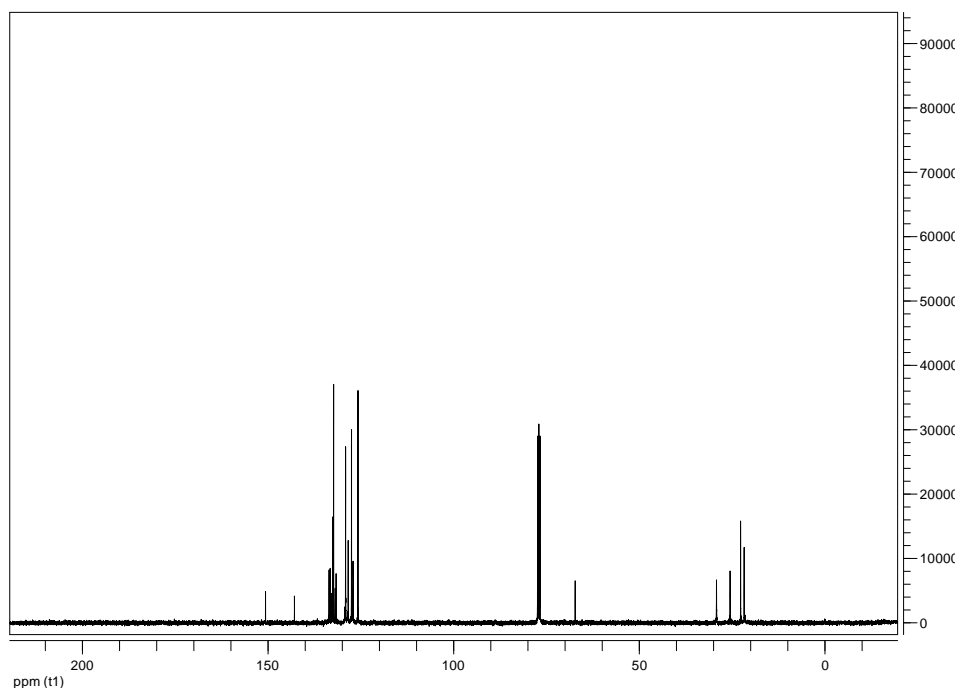


Figura 70. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **9**

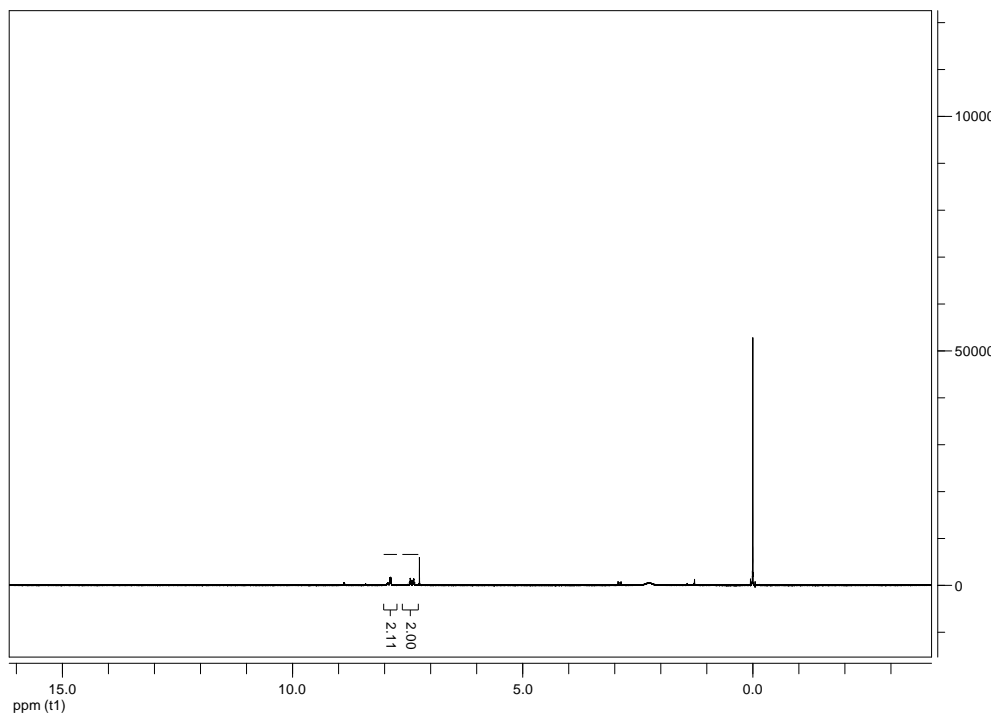
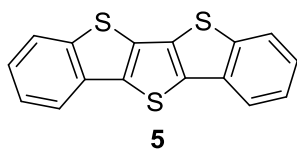


Figura 71. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **5**

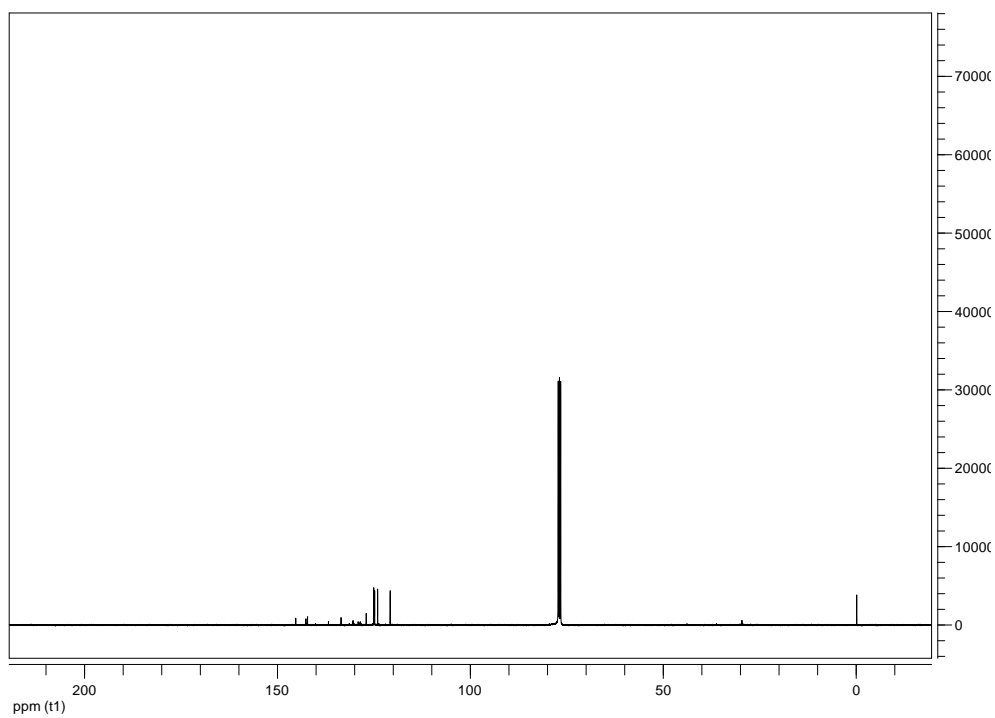


Figura 72. Espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **5**

Referências

- ¹ Borthwick, D. A. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3716.
- ² Hu, Y.; Li, Y. C.; Wang, M. X.; Yang, H. Y.; Zhu, L. H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5610.
- ³ Sever, P. S.; Poulter, N. R.; Dahlof, B.; Wedel, H. *J. Hipertens.* **2009**, *27*, 954.⁴ Diéz-Marqués, L. M.;
- ⁴ Alvarez-Builla, J.; Rodriguez-Puyol, D.; Vaquero, J. J.; Griera, M.; Sanchez-Alonso, P.; Serrano, I.; Alajarín, R.; Rodríguez-Puyol, M.; García, G. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7220.
- ⁵ Igreja, B.; Pires, N. M.; Bonifácio, M. J.; Loureiro, A. I.; Fernandes-Lopes, C.; Wright, L. C.; Soares-da-Silva, P. *Hipertens. Res.* **2015**, *38*, 38
- ⁶ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.
- ⁷ Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *In Fundamentals of Heterocyclic Chemistry* Wiley/VCH, 2010, Weinheim
- ⁸ (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, *36*, 9.(b) Muges, 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. (d) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055.
- ⁹ Schewe, T. *Gem Pharmac.* **1995**, *26*, 1153.
- ¹⁰ (a) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *73*, 610. (b) Juang, S. H.; Lung, C. C.; Hsu, P. C.; Hsu, K. S.; Li, Y. C.; Hong, P. C.; Shiah, H. S.; Kuo, C. C.; Huang, C. W.; Wang, Y. C.; Huang, L.; Chen, T. S.; Chen, S. F.; Fu, K. C.; Hsu, C. L.; Lin, M. J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chan, T. C. K.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 193. (c) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Chang, C. J.; Chang, J. Y. *Clin. Cancer Res.*, **2005**, *11*, 9101.
- ¹¹ Gay, B. M.; Prigol, M.; Stein, A. L.; Nogueira, C. W. *Neuropharmacology*, **2010**, *59*, 172.
- ¹² (a) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7923. (b) Matsuura, H.; Saxena, G.; Farmer, S. W.; Hancock, R. E. W.; Towers, G. H. N. *Planta Med.* **1996**, *62*, 65. (c) Chan, G. F. Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2295. (d) Hudson, J. B.; Graham, E. A.; Miki, N.; Towers, G. H. N.; Hudson, L. L.; Rossi, R.; Carpita, A.; Neri, D. *Chemosphere* **1989**, *19*, 1329
- ¹³ Wang, C.; Dong, H.; Hu, W.; Liu, Y.; Zhu, D. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2267.
- ¹⁴ Mori, T.; Nishimura, T.; Yamamoto, T.; Doi, I.; Miyazaki, E.; Osaka, I.; Takimiya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13913.
- ¹⁵ Oechsle, P.; Paradies, J.; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4089
- ¹⁶ Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.
- ¹⁷ Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.
- ¹⁸ Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285.
- ¹⁹ (a) Fürstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; Seidel, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773. (b) Fürstner, A.; Sherry, B. D. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500. (c) Fürstner, A.; Martin, R. *Chem. Lett.* **2005**, *13034*, 624. (d) Bolm, C.; Legros, J.; Pailh, J. L.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.
- ²⁰ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Org. Biom. Chem.* **2011**, *9*, 641
- ²¹ Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley-VCH, 2011, Vol. 4.
- ²² Bray, E. H.; Hubel, W.; Caplier, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4413.

- ²³ Curtis, R. F.; Hasnain, S. N.; Taylor, J. A. *Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1968**, 7, 365.
- ²⁴ Gronowits, S.; Fredj, T.; Moberg-Ogard, A.; Tregge, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 1319.
- ²⁵ Ren, X.-F.; Turos, E.; Lake, C.H.; Churchill, M.R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6468.
- ²⁶ Flynn, B. L.; Flynn, G.P.; Hamel, E.; Jung, M.K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2341.
- ²⁷ Takimiya, K.; Konda, Y.; Ebata, H.; Niihara, N.; Otsubo, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10569.
- ²⁸ Okamoto, T.; Kudoh, K.; Wakamiya, A.; Yamaguchi, S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5304.
- ²⁹ Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6726.
- ³⁰ Schumacher, R. F.; Rosário, A. R.; Souza, A. C. G.; Menezes, P.H.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1955.
- ³¹ You, W.; Yan, X.; Liao, Q.; Xi, C. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3933.
- ³² Schumacher, R. F.; Rosário, A. R.; Souza, A. C. G.; Menezes, P.H.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1955.
- ³³ You, W.; Yan, X.; Liao, Q.; Xi, C. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3933.
- ³⁴ Tang, J.; Zhao, X. *RSC Adv.* **2012**, 2, 5490.
- ³⁵ Zheng, G.; Ma, X.; Liu, B.; Dong, Y.; Wang, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 748.
- ³⁶ Maity, P.; Kundu, D.; Roy, R.; Ranu, B. C. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4125.
- ³⁷ Guo, Y.; Tang, R.; Li, J.; Zhong, P.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2615.
- ³⁸ Du, H.-A.; Tang, R.-Y.; Deng, C.; Liu, Y.; Li, J.-H.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2739.
- ³⁹ Du, H.-A.; Zhang, X.-G.; Tang, R.-Y.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7848.
- ⁴⁰ Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Rosario, A. R.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2978.
- ⁴¹ Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5701.
- ⁴² Guo, R.; Chen, T.; Wu, Y.; Yi, R.; Ren, L.; Yu, L. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 2233.
- ⁴³ Shazad, S. A.; Vivant, C.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1367.
- ⁴⁴ Stein, A. L.; Alves, D.; da Rocha, J. T.; Nogueira C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 4983.
- ⁴⁵ Li, Z.; Hong, L.; Liu, R.; Shen, J.; Zhou, X.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1343.
- ⁴⁶ Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 798.
- ⁴⁷ Li, Z.; Hong, J.; Weng, L.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1552.
- ⁴⁸ Yang, Z.-J.; Hu, B.-L.; Deng, C.-L.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1966.
- ⁴⁹ (a) Benincori, T.; Bonometti, V.; Angelis, F. D.; Falcicola, L.; Muccini, M.; Mussini, P.; Pilati, T.; Rampinini, G.; Rizzo, S.; Toffanin, S.; Sannicolò, F. *Chem.–Eur. J.* **2010**, 16, 9086. (b) Benincori, T.; Capaccio, M.; Angelis, F. D.; Falcicola, L.; Muccini, M.; Mussini, P.; Ponti, A.; Toffanin, S.; Traldi P.; Sannicolò F. *Chem.–Eur. J.* **2008**, 14, 459. (c) Benaglia, M.; Benincori, T.; Mussini, P.; Pilati, T.; Rizzo S.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7488.
- ⁵⁰ Wang, C.; Dong, H.; Hu, W.; Liu, Y.; Zhu, D. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2267.
- ⁵¹ (a) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, 85, 1313 (b) Wiles, J. A.; Phadke, A. S.; Bradbury, B. J.; Pucci, M. J.; Thanassi, J. A.; Deshpande, M. *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 3418.
- ⁵² Abdel-Hafez, S. H.; *Russ. J. Org. Chem.*, **2005**, 41, 396.
- ⁵³ Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Roman, S. S.; Nogueira C. W.; Savegnago L. *Exp. Mol. Pathol.*, **2009**, 87, 20.
- ⁵⁴ Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira C. W.; Savegnago, L. *Brain Res. Bull.* **2009**, 79, 281.

- ⁵⁵ Suarez, A. R.; Baruzzi, A. M.; Rossi, L. I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5691.
- ⁵⁶ Yu, L.; Ren, L.; Yi, R.; Wu, Y.; Chen, T.; Guo, R. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 2228.
- ⁵⁷ Du, H.-A.; Zhang, X.-G.; Tang, R.-Y.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7844.
- ⁵⁸ Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245.
- ⁵⁹ (a) Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786. (b) Barros, O. S. R.; Favero, A.; Nogueira, C. W.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2179. (c) Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2647. (d) Dang, T. T.; Villinger, A.; Langer, P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2109. (e) Ehlers, P.; Dang, T. T.; Patonay, T.; Villinger, A.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2000.
- ⁶⁰ Engman, L. Törnroos, K. W. *J. Organometallic Chem.* **1990**, *391*, 165
- ⁶¹ Sonar, P.; Singh, S. P.; Li, Y.; Soh, M. S.; Dodabalapur, A. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 5413.
- ⁶² Hirano, K.; Inaba, Y.; Takasu, K.; Oishi, S.; Takemoto, Y.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9068.
- ⁶³ Mehta, S.; Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1141.
- ⁶⁴ Alessandrini, L.; Braga, D.; Jaafari, A.; Miozzo, L.; Mora, S.; Silvestri, L.; Tavazzi, S.; Yassar, A. *J. Phys. Chem.* **2011**, *115*, 225.
- ⁶⁵ Gao, J.; Li, Y.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1366.
- ⁶⁶ Perin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 4th ed. Pergamon Press, New York, 1980.