

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Suélen Frank Heckler

SAL DE BUNTE COMO PRECURSOR PARA A SÍNTESE DE 3-
ORGANOTIO-BENZO[b]FURANOS

Santa Maria, RS
2021

Suélen Frank Heckler

**SAL DE BUNTE COMO PRECURSOR PARA A SÍNTESE DE 3- ORGANOTIO-
BENZO[*b*]FURANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Química
Bacharelado da Universidade Federal de
Santa Maria (UFSM) como requisito parcial
à obtenção do **Grau de Bacharel em
Química.**

Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

Santa Maria, RS
2021

Suélen Frank Heckler

**SAL DE BUNTE COMO PRECURSOR PARA A SÍNTESE DE 3- ORGANOTIO-
BENZO[*b*]FURANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Química Bacharelado da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) como requisito parcial à obtenção do **Grau de Bacharel em Química.**

Aprovado em 28 de fevereiro de 2021:

**Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher (UFSM)
(Presidente/Orientador)**

MSc. Marina Cardoso Dilelio (UFSM)

Santa Maria, RS
2021

DEDICATÓRIA

Àqueles que fizeram parte da minha vida, acadêmica ou não durante a graduação, que me apoiaram de alguma forma e que me ajudaram a permanecer na luta pelos meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Primeiro de tudo, quero dizer que sou muito grata por todos aqueles que fizeram parte da minha vida, acadêmica ou não, que me apoiaram de alguma forma e que me ajudaram a permanecer na luta pelos meus objetivos.

Aos meus amigos, que estão sempre do meu lado, seja pra ajudar ou falar aquelas verdades e dão todo o suporte necessário, são os melhores amigos do mundo.

Às minhas amigas Elba e Carol, por compartilharem grandes e importantes momentos. Pelas risadas, conselhos e desabafos, almoços, churrascos e bebedeiras, etc. Por me apoiarem incondicionalmente e sempre acreditarem em mim, obrigada por tudo. Vocês são incríveis.

Às minhas amigas Jennyfer e Gabriela, por serem exatamente quem são, defeitos e qualidades, e por serem excelentes amigas. Obrigada pelo apoio e principalmente pelos desabafos e conselhos, pelas risadas (seja para rir de alegria ou de desespero), pelas festas e pela parceria de ir no kioski e locadora, mesmo eu tendo que arrastar vocês (quase) toda a vez. É só eu olhar pra vocês que eu já começo a rir. Vou sentir muita saudade dos nossos momentos.

Em especial à Gabriela, que permaneceu ao meu lado nessa última etapa, sofrendo e desabafando junto comigo. Amiga, você é tudo.

À minha “bff” de infância e colega de apartamento Bruna S., por tudo que a gente viveu e compartilhou, desde criança até hoje, no curso de química. Teu apoio e amizade foi e é fundamental. Obrigada por tudo.

Aos amigos que fiz na união, em especial Bruna M. e Murilo, por serem essa fonte incondicional de apoio. Vocês são maravilhosos.

Aos colegas de laboratório e amigos Elba, Carol, Jean e Thiago, que conviveram comigo durante nesses 2 últimos anos, pela enorme ajuda, risadas e ensinamentos durante o tempo que permaneci no laboratório, em especial ao Jean e Thiago nesta última etapa da graduação. Agora eu pergunto, quem vai passar o café?

Ao Prof. Ricardo por sua orientação, pelos conhecimentos, amizade e todo otimismo transmitido.

À Marina, por ter aceito ser minha banca e ser essa mulher maravilhosa que com certeza é uma inspiração para mim e para as pessoas que a cercam.

À coordenação do curso de química, em especial ao Henrique Faccin, melhor secretário (agora ex) de curso, por estar sempre disposto a ajudar os alunos da melhor forma, pelo auxílio e direcionamento.

Por fim, ao meu pai, que sempre apoia e proporciona aquilo que preciso. És um ótimo pai.

À UFSM, CNPq, CAPES, FAPERGS pelo auxílio financeiro.

RESUMO

SAL DE BUNTE COMO PRECURSOR PARA A SÍNTESE DE 3- ORGANOTIO- BENZO[*b*]FURANOS

AUTORA: Suélen Frank Heckler

ORIENTADOR: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

Nesse trabalho foi desenvolvido o estudo de uma nova metodologia para a síntese de compostos derivados de 3-organotio-benzo[*b*]furano, visando a elaboração de um procedimento satisfatório. O método baseia-se na aplicação de uma fonte alternativa de organoenxofre em reações de ciclização intramolecular de *o*-alquinilanisóis a partir de sais de Bunte, catalisadas por sais de cobre. Visando a otimização das condições da reação, uma série de sais de cobre foram investigados, com destaque ao brometo de cobre (II) que mostrou a melhor eficiência. As reações foram realizadas sob condições brandas, com o uso de um catalisador de cobre de baixo custo e sem a presença de tióis, dissulfetos e haletos de sulfenila, que do ponto de vista econômico e operacional é vantajoso. Inicialmente, as reações foram conduzidas utilizando 1-metoxi-2-(feniletinil)-benzeno e sal de Bunte de cadeia benzílica, mostrando-se eficiente. A condição reacional otimizada propiciou o isolamento do composto 3-(benziltio)-2-fenil-benzo[*b*]furano **3** em 40% de rendimento. O composto obtido foi caracterizado estruturalmente por técnicas de GC-MS e RMN de ¹H, ¹³C.

Palavras-chave: Benzo[*b*]furanos. Organossulfurado. Sal de Bunte. Cobre.

ABSTRACT

BUNTE SALTS AS PRECURSOR FOR THE SYNTHESIS OF 3-ORGANOTHIO-BENZO[*b*]FURANS

AUTHOR: Suélen Frank Heckler

ADVISOR: Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher

In this work we developed a methodology for the synthesis of 3-organylthio-benzo[*b*]furan derivatives, aiming to elaborate a satisfactory procedure. This method is based on the application of an alternative source of organosulfur in intramolecular cyclization reactions of *o*-alkynylanisoles from Bunte salts, catalyzed by copper salts. In order to optimize the reaction conditions, a series of copper salts were investigated, with emphasis on copper(II) bromide, which showed the best efficiency. The reactions were carried out under mild conditions, with the use of a low-cost copper catalyst and without the presence of thiols, disulfides and sulfonyl halides, which from an economic and operational point of view is advantageous. Initially, the reactions were conducted using 1-methoxy-2-(phenylethynyl)-benzene and benzyl Bunte salt, showing to be efficient. The optimized reaction condition provided the isolation of the compound 3-(benzylthio)-2-phenyl-benzo[*b*]furan **3** in 40% yield. The obtained compound was structurally characterized by GC-MS and ¹H, ¹³C NMR techniques.

Keywords: Benzo[*b*]furans. Organosulfur. Bunte salts. Copper.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do benzo[b]furano.....	15
Figura 2 - Estrutura do ácido benzofurano-2-carbonílico.	15
Figura 3 - Exemplos de compostos benzofurânicos com atividades biológicas.	16
Figura 4 - Espectro de massas (CG-MS) de 3	31
Figura 5 - Espectro de RMN ¹ H de 3 em CDCl ₃ a 400 MHz.....	31
Figura 6 - Espectro de RMN ¹ H de 6 em CDCl ₃ a 400 MHz.....	32

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Objetivo do trabalho.	17
Esquema 2. Síntese de benzo[b]furanos via arilação one-pot de enolatos.	19
Esquema 3. Síntese de benzo[b]furanos por condensação de Pechmann.	19
Esquema 4. Síntese de benzo[b]furanos 2-substituídos.	20
Esquema 5. Síntese de benzo[b]furanos via reação intramolecular de Heck.	21
Esquema 6. Síntese de benzo[b]furanos via anelação oxidativa de fenóis e alcinos catalisada por Cu.	22
Esquema 7. Síntese de benzo[b]furanos 2,3-dissubstituídos partindo de o-alquinilanisóis.	22
Esquema 8. Síntese benzo[b]furanos 2,3-dissubstituídos partindo de o-alquinilfenil-eteres.	23
Esquema 9. Síntese de 3-calcogeno-benzo[b]furanos partindo de o-alquinilfenol e dissulfetos.	23
Esquema 10. Síntese de benzo[b]furanos partindo de 2-(calcogenoalquil)anisóis.	24
Esquema 11. Síntese de 3-calcogênio-benzo[b]furanos via ciclização de o-alquinilanisóis promovida por ferro(III).	24
Esquema 12. Síntese de 3-calcogeno-benzo[b]furanos via ciclização de o-alquinilanisóis mediada por iodo.	25
Esquema 13. Síntese de 3-selanilbenzo[b]furanos.	25
Esquema 14. Reação de síntese do substrato via acoplamento de Sonogashira.	26
Esquema 15. Preparação do sal de Bunte benzílico.	27
Esquema 16. Reação empregando um sal de Bunte alifático.	29
Esquema 17. Reação do substrato com CuBr ₂	30
Esquema 18. Proposta de mecanismo para formação de 3	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições de reação ^a	28
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
GC-MS	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
CDCl_3	Clorofórmio deuterado
MHz	Megahertz
TMS	Tetrametilsilano
6-APB	6-(2-aminopropil)benzofurano
$\text{S}_{\text{N}}2$	Substituição Nucleofílica Bimolecular
L.A.	Ácido de Lewis
ppm	Partes por milhão
PPh_3	Trifenilfosfina
Rend.	Rendimento
Temp.	Temperatura
Cat.	Catalisador
Reflux.	Refluxo
THF	Tetraidrofurano
DMF	Dimetilformamida
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et_3N	Trietilamina
MeCN	Acetonitrila
DTAC	Dodeciltrimetilamônio
TFA	Ácido trifluoroacético
DTBPB	1,4-Bis(di-tert-butilphosphino)butano

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 SÍNTESE DE BENZO[<i>b</i>]FURANOS SUBSTITUÍDOS.....	18
2.2 SÍNTESE DE BENZO[<i>b</i>]FURANOS A PARTIR DE ALCINOS NÃO-ATIVADOS	21
2.3 SÍNTESE DE 3-CALCOGENOBENZO[<i>b</i>]FURANOS.....	23
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	26
3.1 SÍNTESE DE 1-METOXI-2-(FENILETINIL)-BENZENO	26
3.2 SÍNTESE DO SAL DE BUNTE BENZÍLICO.....	27
3.3 SÍNTESE E OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO PARA A FORMAÇÃO DO 3-(BENZILTIO)-2-FENIL-BENZO[<i>B</i>]FURANO 3	27
3.4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DOS COMPOSTOS 3 E 6	30
3.5 PROPOSTA DE MECANISMO PARA A FORMAÇÃO DE 3-(BENZILTIO)-2- FENIL-BENZO[<i>B</i>]FURANO.....	32
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	34
5. PARTE EXPERIMENTAL	35
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS	35
5.1.1 Reagentes.....	35
5.1.2 Solventes.....	35
5.1.3 Espectrometria de Massas	35
5.1.4 Espectroscopia de RMN ¹ H e ¹³ C.....	36
5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	36
5.2.1 Procedimento para a preparação de 1-metoxi-2-(feniletinil)-benzeno..	36
5.2.2 Procedimento para a preparação de sal de Bunte benzílico	37
5.2.3 Procedimento para a preparação de sal de Bunte butílico	37
5.2.4 Procedimento para a preparação de 3-(benziltio)-2-fenil- benzo[<i>b</i>]furano.....	38
5.2.5 Procedimento para a preparação de 1-(1,2-dibromo-2-feniletinil)-2- metoxi-benzeno	38
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
7. ANEXOS	43

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

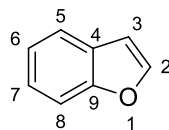
Moléculas heterocíclicas contém, em sua estrutura anelar, elementos diferentes do carbono, sendo mais comuns nitrogênio, oxigênio e enxofre (SOLOMOS, 2018). Dentre os compostos orgânicos conhecidos, estima-se que metade contém ao menos um sistema heterocíclico e grande parcela de derivados heterocíclicos provém de plantas, contendo aplicações em diversos campos da ciência e natureza, em especial no campo das ciências farmacêuticas (STEFANI, 2008).

Os heterocíclicos destacam-se por propriedades biológicas potentes que apresentam e desempenham um papel importante na descoberta de novas moléculas farmacologicamente ativas. Eles representam 60% dos principais medicamentos disponíveis comercialmente. Sistemas heterocíclicos possuem, em geral, a característica de alta solubilidade em meio biológico e facilidade de formação de sal, características as quais são conhecidas por serem importantes para a absorção oral e biodisponibilidade (KHANAM, 2015).

Dentre os compostos heterocíclicos contendo oxigênio, os benzofuranos estão entre os mais importantes. São sistemas bicíclicos em que há um anel de furano conjugado a um anel benzênico (DAWOOD, 2019). Na Figura 1, está representado a estrutura geral de benzo[*b*]furanos. Sua estrutura compõe esqueletos chave em uma variedade de moléculas bioativas sintéticas e naturais. Além disso, têm atraído considerável atenção nos últimos anos devido à sua ampla ocorrência natural, sobretudo por suas numerosas propriedades fisiológicas e quimioterapêuticas (KHANAM, 2015; ALPER-HAYTA *et al.*, 2008).

Os benzofuranos exibem uma ampla gama de atividades biológicas (DAWOOD, 2019) e constituem intermediários chave na obtenção de sistemas policíclicos naturais (AZEVEDO *et al.*, 2006). De modo geral, benzofuranos possuem aplicabilidade como agente antimicrobiano (ALPER-HAYTA *et al.*, 2008; LIANG, *et al.*, 2016), anticâncer (XIE, 2015), analgésico e anti-inflamatório (XIE, 2014), antioxidante (CHAND *et al.*, 2017), antiparasitário (THÉVENIN *et al.*, 2013) e anti-Alzheimer (HIREMATHAD, 2018).

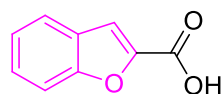
Figura 1 - Estrutura do benzo[*b*]furano.



Fonte: Adaptado de KHANAM, 2015

Perkin, em 1871, relatou a síntese do ácido benzofurano-2-carbonílico (Figura 2), também conhecido por ácido cumarílico, por meio de uma reação de rearranjo de 3-halocumarinas tratadas com base (CHAND *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2017). A partir disso, um grande número de compostos benzofurânicos foram sintetizados e isolados de fontes naturais, e desde então, novas pesquisas têm sido direcionadas a esses compostos.

Figura 2 - Estrutura do ácido benzofurano-2-carbonílico.



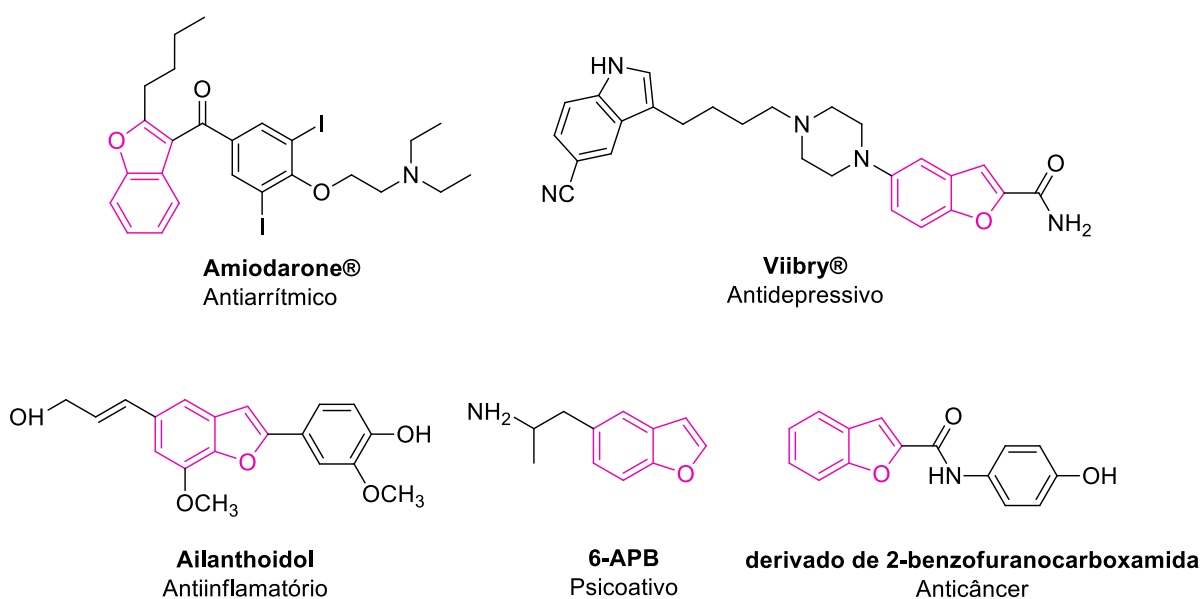
Fonte: Adaptado de CHAND *et al.*, 2017

Vários medicamentos dessa classe de heterocíclicos estão disponíveis comercialmente, variando de compostos com estruturas simples para compostos mais complexos associados a longas cadeias e outros compostos heterocíclicos, como por exemplo triazóis, oxazóis e quinolinas. O *Amiodarone*® (Figura 3) é um exemplo de fármaco antiarrítmico e anti-angina usado no tratamento de taquicardia supraventricular paroxística, batimentos atriais prematuros e contrações ventriculares prematuras (MIAO *et al.*, 2019).

Outro exemplo é o *Viibry*® (ou vilazodone), usado para o tratamento de transtorno depressivo. Ele bloqueia a bomba de recaptção da serotonina, dessensibiliza os receptores da serotonina e, portanto, aumenta a disponibilidade e a atividade do neurotransmissor serotonina e suas neuropatias (SCHWARTZ *et*

al., 2011). Moléculas como o Ailanthoidol, 6-(2-aminopropil)benzofurano (6-APB) e *N*-(4-hidroxifenil)-2-benzofuranocarboxamida, ilustradas na Figura 3, possuem atividades biológicas interessantes como anti-inflamatória (LEE *et al.*, 2012), psicoativa (RICKLI *et al.*, 2015) e anticâncer (MIAO *et al.*, 2019).

Figura 3 - Exemplos de compostos benzofurânicos com atividades biológicas.



Fonte: Adaptado de MIAO *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2012; RICKLI *et al.*, 2015; SCHWARTZ *et al.*, 2011

Na síntese orgânica, derivados benzofurânicos podem ser obtidos por meio de reações fotoquímicas, de ciclocondensação, acoplamento do tipo Sonogashira e reações de Heck (MIAO *et al.*, 2019; SHEA, 2007). Muitas dessas reações ocorrem por acoplamento catalisado por paládio.

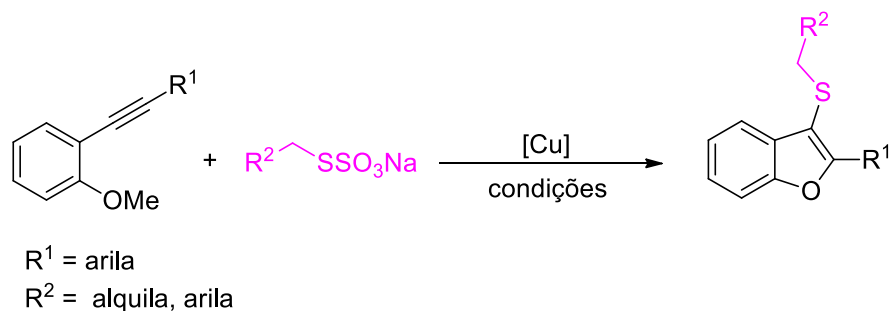
Por outro lado, muito tem se explorado o uso de dissulfetos de diorganoila (RSSR'), mercaptanas (R'SH) e haletos de sulfenila (R'SX) como fonte de enxofre na síntese de compostos organossulfurados (LIU *et al.*, 2017). Esta por sua vez, tornou-se popular no campo da síntese porque as ligações C-S estão amplamente presentes nas drogas, novos materiais e produtos naturais (YAN *et al.*, 2017). Nas últimas décadas, uma fonte de enxofre orgânico alternativa que tem sido

amplamente aplicada são os tiosulfatos orgânicos, conhecidos como sais de Bunte.

Os sais de Bunte ($R'SSO_3Na$) foram descritos pela primeira vez em 1874, pelo químico alemão Hans Bunte, que relatou em seu trabalho a síntese de S-etil tiosulfato de sódio a partir da reação do brometo de etila com tiosulfato de sódio (BUNTE, H., 1874; REEVES *et al.*, 2014). Apresentam-se na forma de sólidos cristalinos, estáveis e inodoros, facilmente obtidos por meio de reações de substituição nucleofílica (S_N2) do tiosulfato de sódio com haletos de alquila (REEVES *et al.*, 2014). Esses sais apresentam grande valor na formação de ligações C–S, tanto por suas características, quanto por serem ambientalmente amigáveis (YAN *et al.*, 2017).

Nesse sentido, o trabalho objetiva estudar a viabilidade sintética na aplicação de sais de Bunte para a síntese de derivados de 3-organotio-benzo[*b*]furano, por intermédio de uma reação de ciclização entre os sais de Bunte e *o*-alquinilanisóis, catalisada por cobre de modo a obter rendimentos satisfatórios.

Esquema 1. Objetivo do trabalho.



2. REVISÃO DE LITERATURA

É incontestável a importância dos compostos benzofurânicos na farmacologia e química medicinal. A gama de propriedades biológicas e as vastas aplicações despertaram o interesse dos químicos orgânicos sintéticos no desenvolvimento de metodologias versáteis para a síntese de derivados de benzo[*b*]furanos (CHAND *et al.*, 2017; GUO *et al.* 2009). De fato, várias estratégias sinteticamente viáveis foram elaboradas para a construção desses compostos. Esta revisão de literatura contempla aspectos gerais das metodologias sintéticas reportadas na literatura, relacionados de modo direto com o estudo deste trabalho. Inicialmente, serão descritas rotas sintéticas que utilizam diferentes grupos funcionais na construção de anéis de benzo[*b*]furanos. Em seguida, serão apresentados trabalhos que demonstram a aplicação de compostos de enxofre para a formação de ligação C-S em derivados de benzo[*b*]furanos.

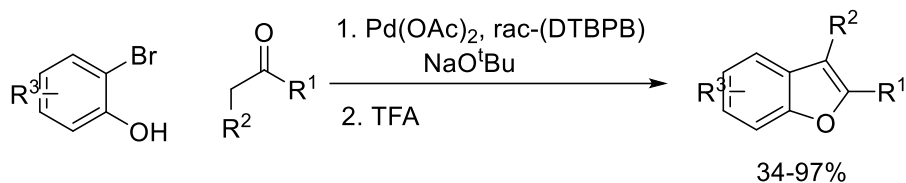
2.1 SÍNTESE DE BENZO[*b*]FURANOS SUBSTITUÍDOS

O alcance sintético e a sua versatilidade são de considerável interesse. Formas gerais de se obter benzo[*b*]furanos podem incluir reações de condensação entre cetonas ou aldeídos e uma série de nucleófilos diferentes (DE LUCA *et al.*, 2007). Além disso, tem sido empregado metodologias bastante eficientes envolvendo reações de ciclização de *o*-alquenil e *o*-alquinil fenóis (ou anisóis) catalisadas por metais de transição (KURAM, *et al.*, 2013). Abordagens recentes têm se concentrado em processos catalisados por metais de transição, em especial o paládio sob condições relativamente brandas, como as reações de Heck e Sonogashira (EIDAMSHAUS, 2008).

Um método de síntese descrito por Eidamshaus e Burch em 2008, utiliza a arilação *one-pot* de enolatos catalisada por paládio (Esquema 2). Esta, demonstra amplo escopo de substratos e fornece benzofuranos diferentemente substituídos em rendimentos de moderados a excelentes, dependendo do substrato utilizado (KHANAM; 2015; EIDAMSHAUS, 2008). Este método, típico para a síntese de heterociclos contendo oxigênio, envolve a condensação catalisada por ácido de

Lewis (L.A.) de fenol ou arenos halogenados com cetonas ou aldeídos (KURAM, *et al.*, 2013).

Esquema 2. Síntese de benzo[*b*]furanos via arilação *one-pot* de enolatos.

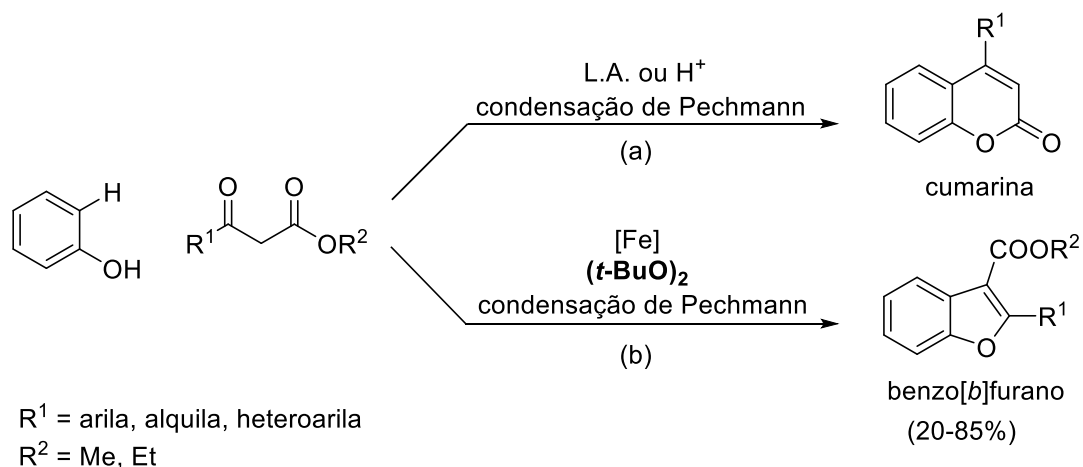


R¹, R² = cetonas alquil-arila, alquil-heteroarilas, dialquilas, e ciclicas
 R³ = F, Cl, Me, OMe, NO₂, NH₂, py, arila

Fonte: Adaptado de EIDAMSHAUS e BURCH, 2008.

A partir da reação entre fenóis simples e β-cetoésteres é possível construir benzo[*b*]furanos polissubstituídos (Esquema 3). O resultado esperado para a reação entre estas duas espécies, pela condensação de Pechmann, é a formação de cumarinas. Porém, em condições oxidativas, usando uma combinação de FeCl₃·6H₂O e peróxido de di-terc-butila, conforme reportado por Guo e colaboradores. (2009), formam-se compostos benzofurânicos com bons rendimentos (20-89%).

Esquema 3. Síntese de benzo[*b*]furanos por condensação de Pechmann.

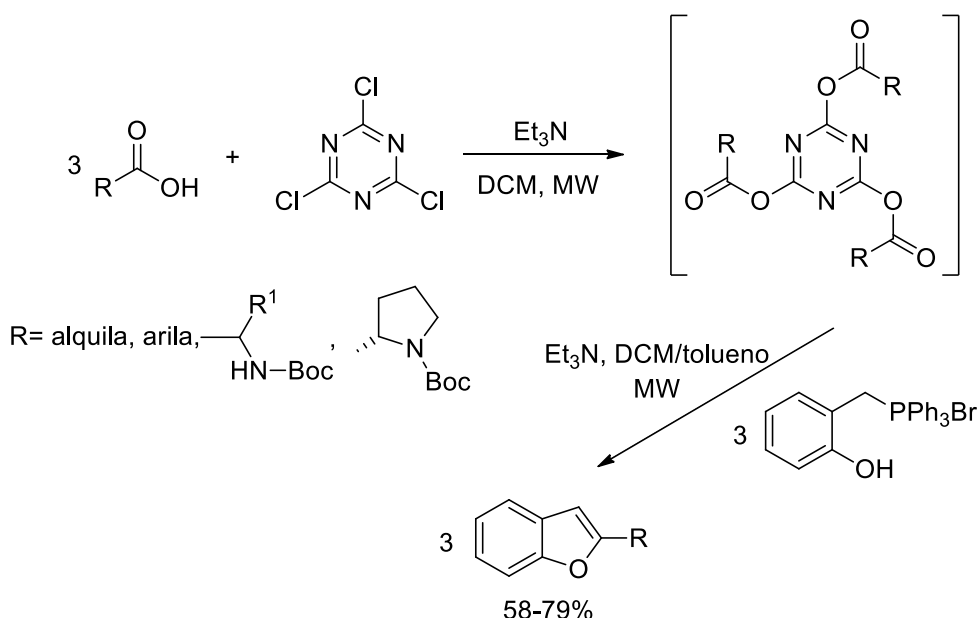


R¹ = arila, alquila, heteroarila
 R² = Me, Et

Fonte: Adaptado de GUO *et al.*, 2009

Uma rota eficaz, auxiliada por irradiação micro-ondas para síntese de benzo[*b*]furanos 2-substituídos opticamente ativos, permitiu a preparação de α -alquil-2-benzofuranometanamidas a partir de α -aminoácidos protegidos com bons rendimentos (Esquema 4), conforme proposto por De Luca e colaboradores (2011). Os benzo[*b*]furanos 2-substituídos enantiomericamente puros podem ser usados como materiais de partida para a produção de compostos biologicamente ativos, considerando o desenvolvimento de drogas enantiomericamente puras (DE LUCA *et al.*, 2011). A preparação desses enantiômeros foi pouco explorada.

Esquema 4. Síntese de benzo[*b*]furanos 2-substituídos.

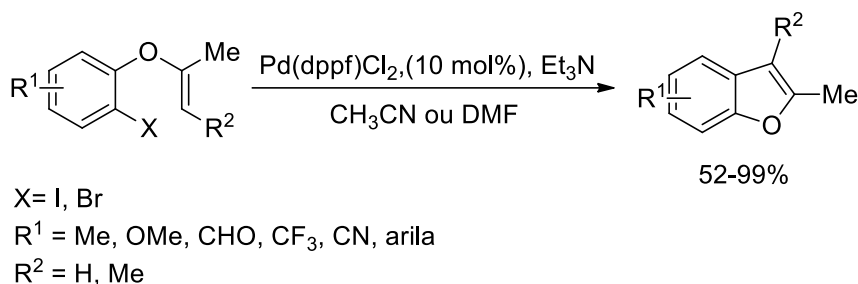


Fonte: Adaptado de DE LUCA *et al.*, 2011

Nos últimos anos, muito tem-se dedicado para preparar derivados deste composto e várias abordagens foram publicadas. Recentemente, uma nova estratégia via reação intramolecular de Heck para a síntese de 2-metilbenzofurano (Esquema 5), dentre as várias outras já desenvolvidas, foi apresentada por Zhou e colaboradores (2019). Vários derivados foram obtidos com bons a excelentes rendimentos (57-96%). A reação de Heck é uma das abordagens mais significativas que provou ser um processo fundamental para a formação de ligações C-C na química orgânica e amplamente utilizada nas indústrias de síntese orgânica,

farmacêutica e de materiais (ZHOU *et al.*, 2008). As reações heretoarílicas intermoleculares de Heck ocorrem prontamente na posição C-2 em furanos e benzofuranos, enquanto as reações intramoleculares de Heck têm sido usadas para funcionalizar as posições C-2 e C-3 (SHEA, 2007).

Esquema 5. Síntese de benzo[*b*]furanos via reação intramolecular de Heck.



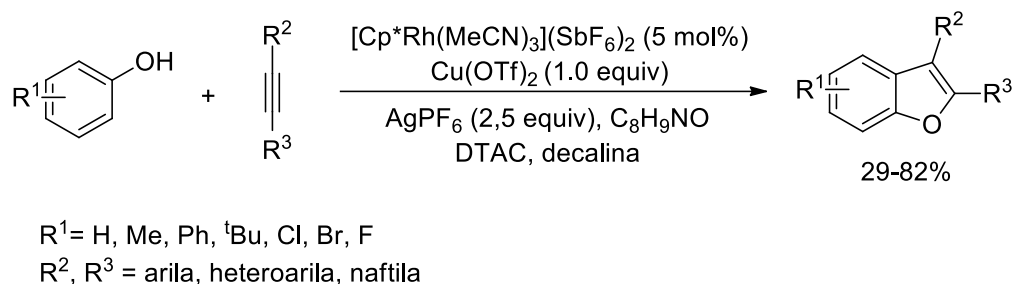
Fonte: Adaptado de ZHOU *et al.*, 2008

2.2 SÍNTESE DE BENZO[*b*]FURANOS A PARTIR DE ALCINOS NÃO-ATIVADOS

Tendo como base as contribuições inovadoras de anelações oxidativas de alcinos, catalisadas por metais com substratos arila e aquila contendo vários grupos funcionais, uma variedade de compostos heterocíclicos foram sintetizadas de maneira eficiente. Muitos desses estudos envolvem o uso de catalisadores de paládio. No entanto, Zhu e colaboradores (2013) relataram o primeiro exemplo de anelação oxidativa de fenóis e alcinos não-ativados para produzir derivados de benzofuranos mediada por cobre, na presença de prata e ródio (Esquema 6). O estudo mecanístico sugere a anelação por meio da carbocupração eletrofílica reversível do fenol, que leva à inserção do alcino e ciclização (ZHU *et al.*, 2013).

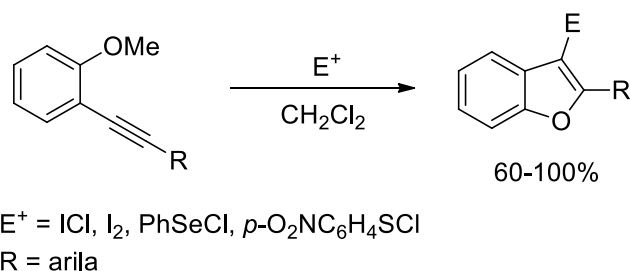
Larock e colaboradores demonstraram, em 2005, uma abordagem para síntese de benzo[*b*]furanos 2,3-dissubstituídos partindo de *o*-alquinilanisóis. (Esquema 7). A reação baseia-se na ciclização eletrofílica de *o*-alquinilanisóis promovida por uma espécie eletrofílica de I, Se ou S. Para isso, uma variedade de eletrófilos como I₂, ICl, *p*-O₂NC₆H₄SCI e PhSeCl foram empregados, tendo como resultado produtos com rendimentos excelentes (LAROCK *et al.*, 2005).

Esquema 6. Síntese de benzo[*b*]furanos via anelação oxidativa de fenóis e alcinos catalisada por Cu.



Fonte: Adaptado de ZHU et al., 2013

Esquema 7. Síntese de benzo[*b*]furanos 2,3-dissubstituídos partindo de *o*-alquinilanisóis.

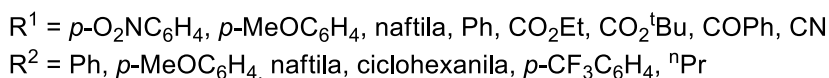
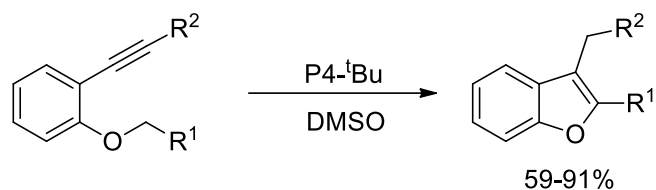


Fonte: Adaptado de LAROCK et al., 2005

Os autores sugerem a ciclização por meio da coordenação do eletrófilo a ligação tripla, seguido pelo ataque anti do oxigênio nucleofílico do grupo metoxi no alcino. O grupo metila da ligação C-O é posteriormente removido por uma espécie nucleofílica presente no meio reacional (LAROCK et al., 2005).

Analogamente, em 2009, Kanazawa e colaboradores. apresentaram um método de obtenção de derivados de benzofuranos 2,3-dissubstituídos através do uso de *o*-alquinilfenil-eteres sob condições de reação moderadas (Esquema 8). Um catalisador metálico não foi necessário, sendo este substituído por uma superbases orgânica, o fosfazeno (P4-^tBu). A ciclização intramolecular ocorre com a formação de ligação C-C (KANAZAWA et al., 2009).

Esquema 8. Síntese benzo[*b*]furanos 2,3-dissubstituídos partindo de *o*-alquinilfenil-eteres.

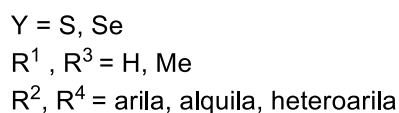
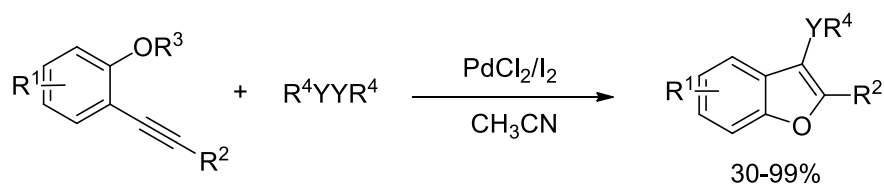


Fonte: Adaptado de KANAZAWA *et al.*, 2009

2.3 SÍNTESE DE 3-CALCOGENOBENZO[*b*]FURANOS.

Similarmente ao trabalho de Larock, Du e colaboradores (2009), reportaram a síntese de derivados de 3-calcogeno-benzo[*b*]furanos via reação do *o*-alquinilfenol (Esquema 9) com dissulfetos ou disselenetos de diorganoíla na presença de iodo promovida por PdCl₂.

Esquema 9. Síntese de 3-calcogeno-benzo[*b*]furanos partindo de *o*-alquinilfenol e dissulfetos.

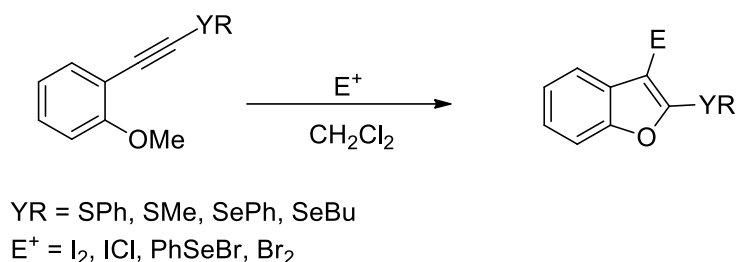


Fonte: Adaptado de DU *et al.*, 2009

Manarin e colaboradores (2009), desenvolveram uma rota sintética para obtenção 2-calcogeno-benzo[*b*]furanos e 2,3-dicalcogenobenzo[*b*]furanos partindo de 2-(calcogenoalquinil)anisóis (Esquema 10). Esse método faz uso de espécies eletrofílicas de iodo, bromo e selênio. Um ano depois, foi reportada a ciclização de

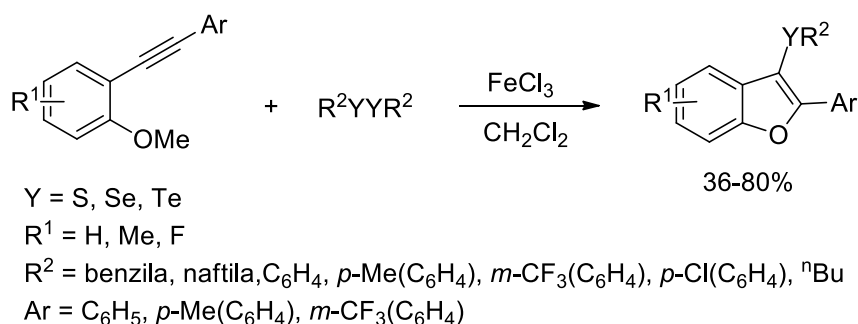
o-alquinilanisóis promovida por ferro(III) com diorganildicalcogenetos para a síntese de 3-calcogeno-benzo[*b*]furanos (GAY et al., 2010) (Esquema 11).

Esquema 10. Síntese de benzo[*b*]furanos partindo de 2-(calcogenoalquil)anisóis.



Fonte: Adaptado de MANARIN *et al.*, 2009

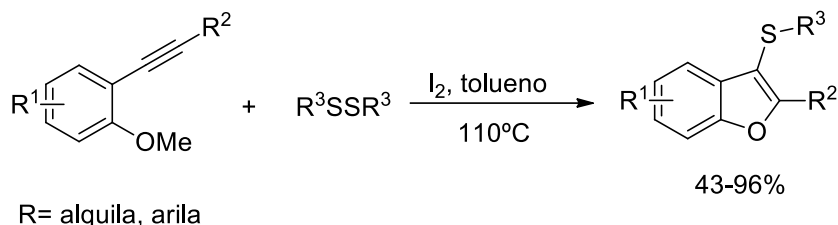
Esquema 11. Síntese de 3-calcogênio-benzo[*b*]furanos via ciclização de *o*-alquinilanisóis promovida por ferro(III).



Fonte: Adaptado de GAY et al., 2010

Xu e colaboradores (2011), desenvolveram um método para sintetizar 3-calcogeno-benzo[*b*]furanos por meio da ciclização eletrofílica de *o*-alquinilanisóis mediada por iodo com dissulfetos ou disselenetos de diorganóila (Esquema 12). Este método dispensa o uso de catalisadores de metal e leva a rendimentos que variam entre 35-96%. Porém, essa mistura de reação resulta em uma competição na ciclização eletrofílica do anisol entre as espécies de I_2 e RSI geradas no meio reacional (XU *et al.*, 2011).

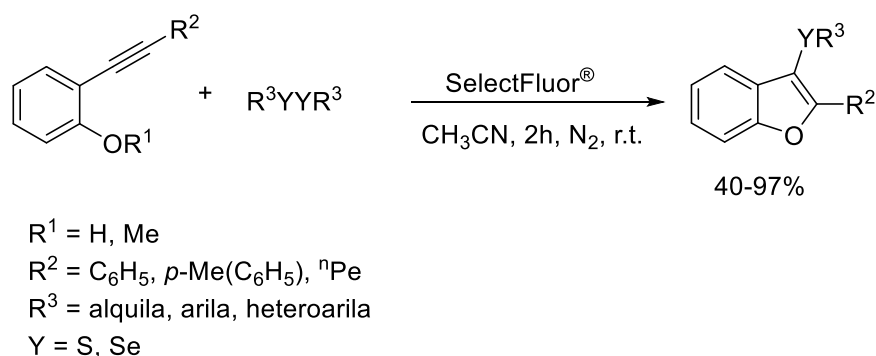
Esquema 12. Síntese de 3-calcogeno-benzo[*b*]furanos via ciclização de *o*-alquinilanisóis mediada por iodo.



Fonte: Adaptado de XU *et al.*, 2011

Recentemente, Xavier e colaboradores (2020), reportaram um novo método para síntese de 3-selaniilbenzo[*b*]furanos usando SelectFluor® com rendimentos que variam de 60-97% (Esquema 13). Abrangendo o uso de dissulfeto de difenila para obtenção de compostos sulfurados por este método, o rendimento obtido foi de 44%.

Esquema 13. Síntese de 3-selaniilbenzo[*b*]furanos.



Fonte: Adaptado de XAVIER *et al.*, 2020

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

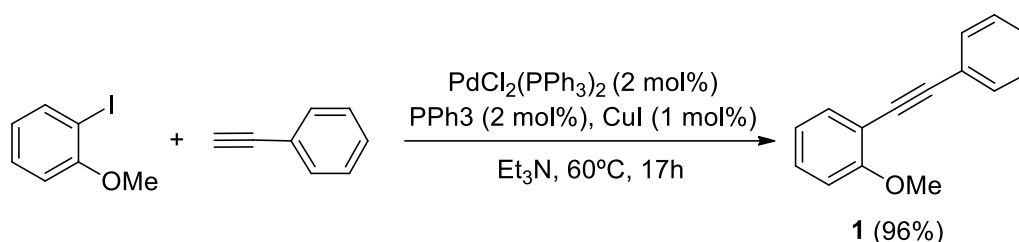
Levando em conta a importância dos derivados benzofurânicos, devido a sua vasta aplicabilidade e valências no campo das ciências farmacêuticas e medicinais e também no âmbito de outras ciências e, considerando os métodos já existentes, é imprescindível o desenvolvimento de metodologias novas e alternativas de síntese de derivados de benzo[*b*]furanos funcionalizados com organo enxofre.

Nesta perspectiva, iniciou-se o trabalho de síntese de 3-organotio-benzo[*b*]furanos partindo de *o*-alquinilânios, adotando o sal de Bunte como precursor para formação de ligação C-S. Como ponto de partida inicial do trabalho, foi necessário preparar os materiais de partida a partir de métodos descritos na literatura.

3.1 SÍNTESE DE 1-METOXI-2-(FENILETINIL)-BENZENO

Os compostos *o*-alquinilânios são obtidos a partir de 2-halo-anisóis e um alcino terminal que reagem entre si por reação de acoplamento de Sonogashira promovida por catálise de paládio. O substrato padrão deste trabalho, **1**, é preparado usando o *o*-iodoanisol (2 mmol), fenilacetileno (1,2 equiv), PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%), PPh₃ (2 mol%) e CuI (1 mol%) em Et₃N (20 mL), conforme está demonstrado no Esquema 14. O produto é obtido na forma de um óleo amarelo (ABDERREZAC *et al.*, 2017).

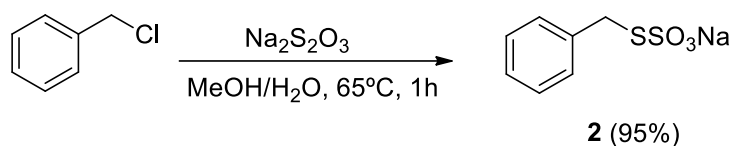
Esquema 14. Reação de síntese do substrato via acoplamento de Sonogashira.



3.2 SÍNTESE DO SAL DE BUNTE BENZÍLICO

Os sais de Bunte são convenientemente preparados por reação do tiosulfato de sódio com haletos de alquila (REEVES *et al.*, 2014). O sal de Bunte benzílico é preparado reagindo o cloreto de benzila com o tiosulfato de sódio (Esquema 15) em uma mistura de água e metanol (1:3).

Esquema 15. Preparação do sal de Bunte benzílico.



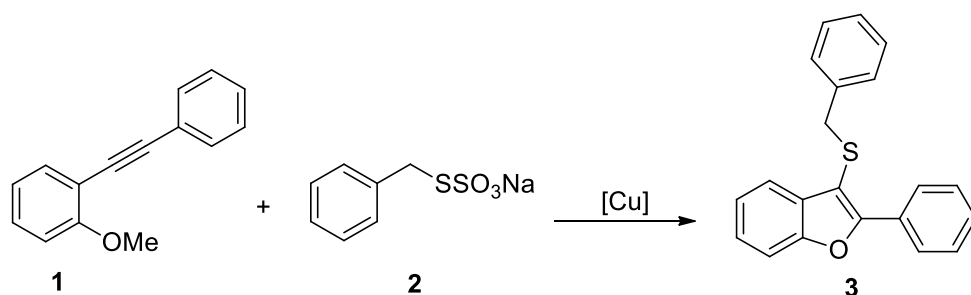
3.3 SÍNTESE E OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO PARA A FORMAÇÃO DO 3-(BENZILTIO)-2-FENIL-BENZO[B]FURANO **3**

Buscou-se sintetizar o composto orgânico 3-(benziltio)-2-fenil-benzo[*b*]furano **3**, submetendo o 1-metoxi-2-(2-feniletinil)-benzeno a condições de ciclização para formação da molécula de interesse, usando o sal de Bunte benzílico e variando-se parâmetros como catalisador, solvente, temperatura e atmosfera. Assim, a reação foi otimizada avaliando a influência desses parâmetros.

O primeiro teste foi realizado usando, inicialmente, 0,25 mmol do substrato **1**, 2 equiv. do sal de Bunte **2** na presença de 20 mol% de CuBr₂ sob atmosfera de N₂, à temperatura de 100 °C em DMSO tratado como solvente. O tempo reacional foi de 24 h. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). A partir desta condição, o composto **3** foi sintetizado com 40% de rendimento. O produto desejado foi obtido com pouco ou sem formação de subprodutos, caracterizado por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-MS) após a extração.

Encorajados por este resultado, resolveu-se estudar a eficiência da reação frente a diferentes sais de cobre, quantidade, influência do solvente e influência da atmosfera, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Otimização das condições de reação^a.



	Cat.	Solvente	Temp. (°C)	Rend. (%)
1	CuBr ₂	DMSO	100	40
2 ^b	CuBr ₂	DMSO	100	37
3 ^c	CuBr ₂	DMSO	100	32
4	Cu(OAc) ₂	DMSO	100	traços ^d
5	CuBr(I)	DMSO	100	26
6	CuCl ₂	DMSO	100	traços
7	CuI	DMSO	100	traços
8	AgNO ₃	DMSO	100	35
9	CuBr ₂	MeCN	refl	- ^d
10	CuBr ₂	CH ₂ Cl ₂	refl	-
11	CuBr ₂	THF	refl	38
12	CuBr ₂	DMSO:H ₂ O	100	-
13	CuBr ₂	MeOH	refl	-

^aCondições de reação: **1** (0,25 mmol), **2** (2 equiv), [Cat] (20mol%), <1mL de solvente sob atmosfera de N₂ por 24h. ^bCuBr₂ (50 mol%). ^catmosfera aberta. ^dBnSSBn foi obtido como produto.

O estudo preliminar das condições de reação teve como base a quantidade de catalisador necessária para o curso da reação. Seguindo este raciocínio, foram usadas quantidades de 20 mol% e 50 mol% (entrada 2, Tabela 1), sendo o resultado de melhor desempenho a quantidade relativa à entrada 1.

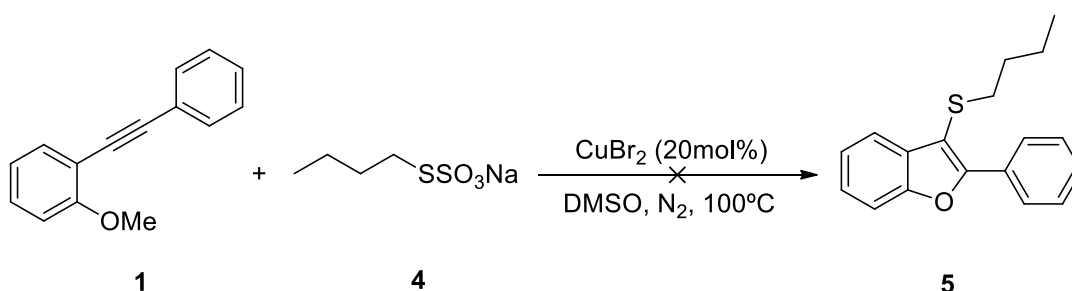
A fim de estudar a influência da atmosfera, a reação foi colocada em atmosfera aberta, tendo como resultado um rendimento próximo, porém menor à condição sob N₂ (entrada 3, Tabela 1). Decidiu-se a partir disso, explorar o desempenho de diferentes sais de cobre. Dentre os sais usados, apenas CuBr(I) mostrou rendimento significativo na formação do produto esperado (entradas 4-7,

Tabela 1). No meio reacional pode-se observar apenas traços de formação do produto, com pouca ou significativa formação de dissulfeto de dibenzila nas demais entradas. De fato, os sais de Bunte apesar de inodoros e estáveis, podem ser facilmente convertidos em dissulfetos (YAN *et al.*, 2017). Ainda, investigou-se o comportamento de um catalisador diferente dos sais cobre na reação. Nesse caso, foi usado AgNO_3 (entrada 8, Tabela 1). O nitrato de prata apresentou rendimento similar ao CuBr_2 com ausência de formação de dissulfeto, porém o uso de prata não mostrou melhora significativa no rendimento em relação ao cobre.

Na sequência, estudou-se a influência do solvente no avanço da reação (entradas 9-13, Tabela 1). Os solventes DMSO e THF se mostraram bons para a obtenção do produto 3, enquanto que em solventes como CH_2Cl_2 , DMSO/ H_2O e MeOH não ocorreu reação. Com o solvente acetonitrila (entrada 9, Tabela 1) houve apenas formação de dissulfeto de dibenzila.

Com a melhor condição de reação estabelecida até o momento, sendo ela, o uso de CuBr_2 (20 mol%) em atmosfera inerte a 100°C em DMSO como solvente, procurou-se investigar adicionalmente, o emprego do sal de Bunte alifático 4. Assim, reagiu-se o substrato 1 (0,25 mmol) com o sal de Bunte 4 para formar o produto 5 (Esquema 16).

Esquema 16. Reação empregando um sal de Bunte alifático.



Como resultado, não houve a formação do produto desejado uma vez que o sal de Bunte butílico não teve participação na reação. Como consequência, houve a inserção de duas espécies de bromo ao alcino, havendo formação do produto dibromado 6 (Esquema 17). O produto 6 foi purificado por cromatografia em coluna

com 49% de rendimento e caracterizado por CG-MS (com pico base de 368 m/z) e RMN ^1H (Figura 6) e ^{13}C .

Esquema 17. Reação do substrato com CuBr_2 .



3.4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DOS COMPOSTOS **3** E **6**

Durante a realização do trabalho foi observado por métodos de caracterização CCD e CG-MS, a instabilidade do produto **3**, através da decomposição e formação de dissulfeto de dibenzila com o passar do tempo. A hipótese é de que o processo de decomposição inicia logo após a extração e por conseguinte interfere no rendimento. Logo, não foi possível obter espectros de ressonância magnética límpidos do composto **3**.

O espectro de massas do composto **3** apresenta o íon molecular como pico base 316 m/z , referente à formação do produto (Figura 4). A caracterização foi feita logo após a extração. O espectro de RMN ^1H do composto **3** mostra a presença de impureza. Alguns sinais característicos no espectro indicam a presença de dissulfeto de dibenzila, podendo ser identificada a partir do singlete referente aos hidrogênios do grupo metilênico em 3,51 ppm. Por conseguinte, os hidrogênios aromáticos encontram-se no intervalo de 7,15-7,30 ppm (ARAI *et al.*, 2019). O produto apresenta um singlete em 3,95 ppm como pode ser observado no espectro. Tendo como referência esses dados, é possível identificar os picos de hidrogênios aromáticos pertencentes ao produto. Diminuindo a quantidade de H-aromáticos do dissulfeto de dibenzila ao número total de H-aromáticos do espectro, tem-se o valor aproximado de H-aromáticos do produto **3**. Os espectros de RMN foram registrados em CDCl_3 utilizando TMS como referência interna.

Figura 4 - Espectro de massas (CG-MS) de **3**.

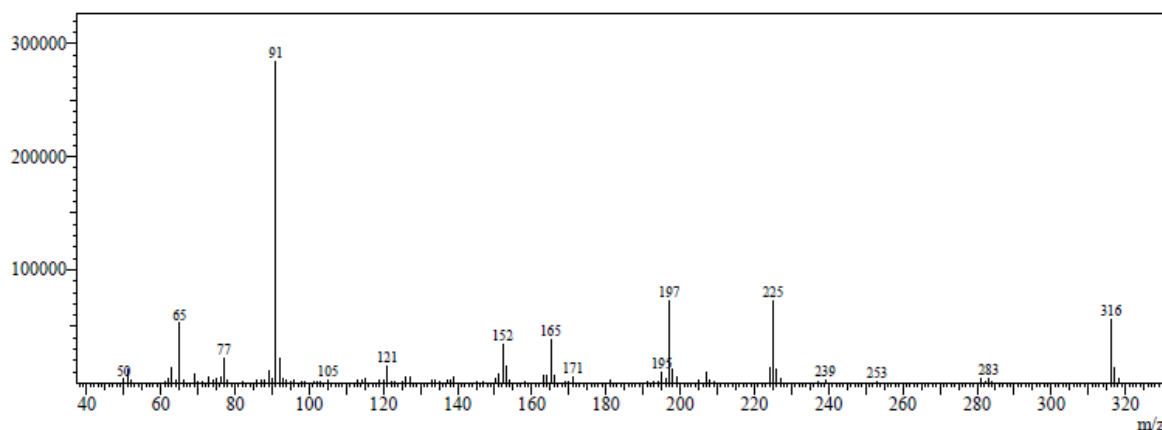
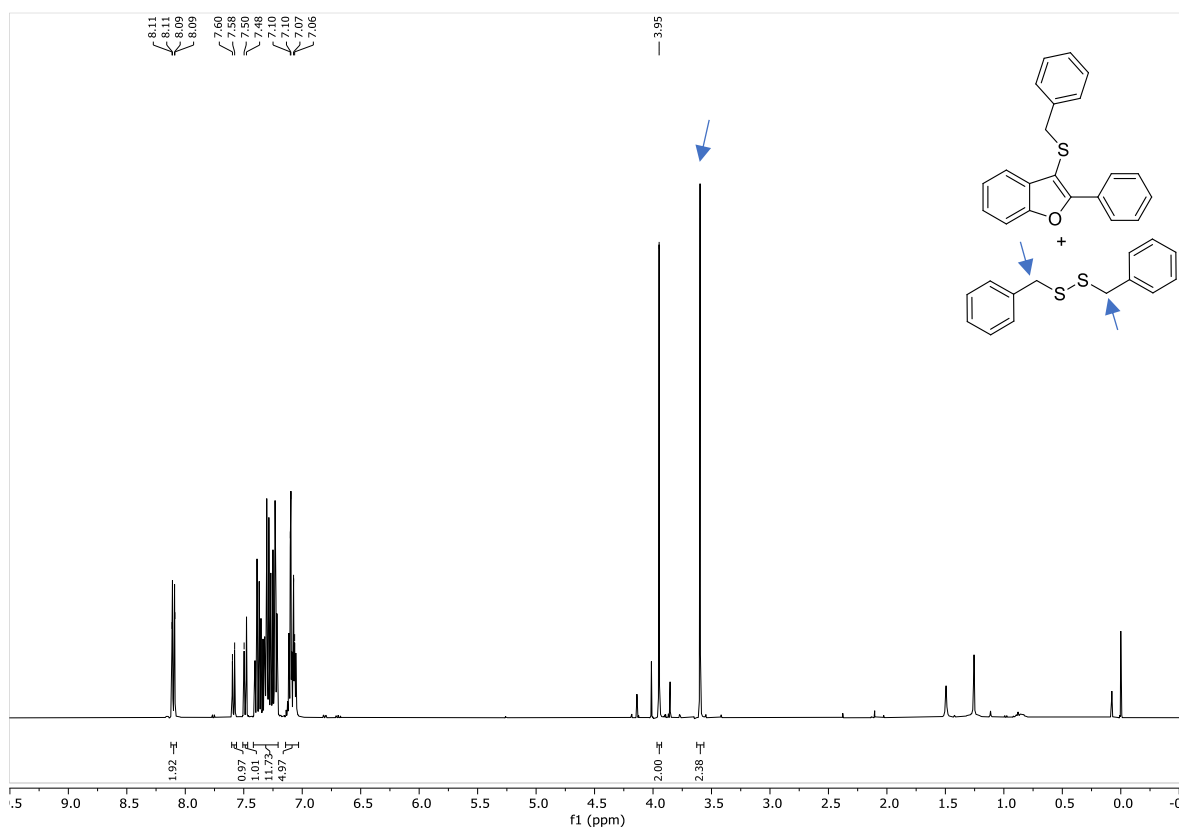
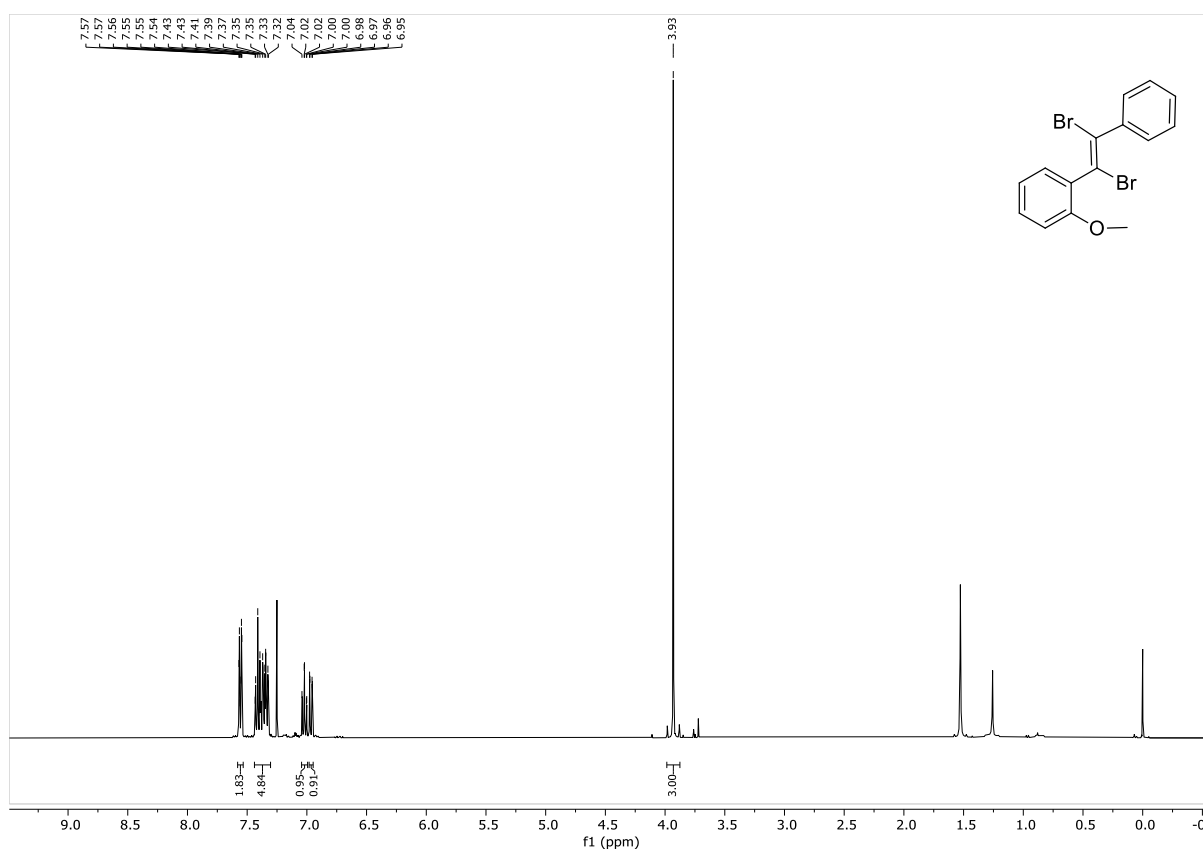


Figura 5 - Espectro de RMN ^1H de **3** em CDCl_3 a 400 MHz.



Por fim, através da análise de RMN ^1H foi possível caracterizar o composto **6**. O composto apresentou o sinal correspondente aos hidrogênios de $-\text{CH}_3$ são observados em 3,93 ppm e 9 hidrogênios ligados à anel aromático em 6,95-7,57 ppm (Figura 6), desta forma, confirmou-se que os dois bromos foram adicionados à tripla ligação.

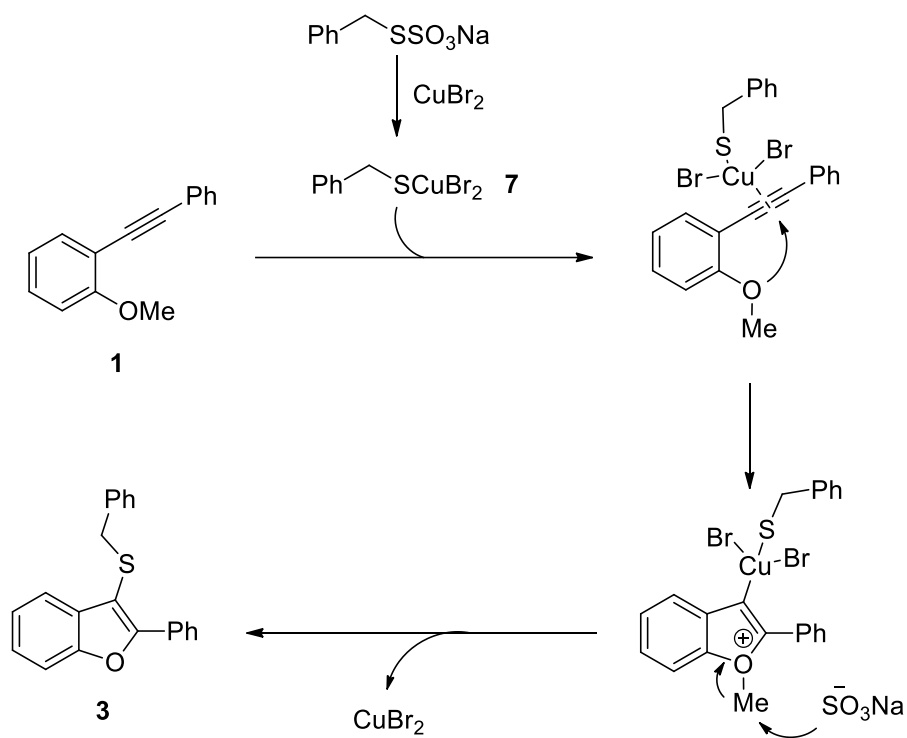
Figura 6 - Espectro de RMN ^1H de **6** em CDCl_3 a 400 MHz.



3.5 PROPOSTA DE MECANISMO PARA A FORMAÇÃO DE 3-(BENZILTIO)-2-FENIL-BENZO[B]FURANO

Um possível mecanismo de formação de 3-benziltio-2-fenilbenzo[*b*]furano para a reação catalisada por cobre(II), sugerido a partir de estudos mecanísticos reportados na literatura (LIU *et al.* 2016; GAY *et al.*, 2009) está ilustrado no Esquema 18. Primeiro, o brometo de cobre(II) reage com o sal de Bunte para formar o complexo **7**. A espécie **7** coordena com a porção alcino de **1** e a ligação tripla C-C ativada é atacada pelo oxigênio do grupo metóxi ocorrendo uma ciclização intramolecular. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico da porção $-\text{SO}_3\text{Na}$ na metila ligada ao átomo de oxigênio. A porção aniônica de cobre é eliminada como CuBr_2 , havendo a formação do produto organossulfurado **3**.

Esquema 18. Proposta de mecanismo para formação de **3**.



4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Com base no objetivo apresentado, foi possível realizar a síntese de 3-(benziltio)-2-fenil-benzo[*b*]furano **3**, com a aplicação de sal de Bunte benzílico **2**. Desta forma é possível afirmar que o sal de Bunte apresenta potencial sintético para a formação de compostos 3-organotio-benzo[*b*]furanos, partindo de *o*-alquinilanisóis. Realizou-se testes com uma variedade de sais de cobre, sendo que apenas o cobre(II) mostrou eficiência.

Esta nova metodologia mostra-se promissora, uma vez que fora alcançado resultados moderados e dispensado o uso de tióis, haletos de sulfenila e dissulfetos de diorganila. Adicionalmente, faz-se o uso de catálise de cobre partindo de sais prontamente disponíveis e de baixo custo, o que certamente é vantajoso.

O trabalho apresentando continuará sendo explorado para que melhores resultados sejam obtidos, tanto em relação à otimização das condições de reação quanto aos derivados de sais de Bunte. Estudos relacionados ao uso de bases no meio reacional serão realizados, visto que pode ser mecanisticamente viável. Em continuidade ao estudo do método, derivados de sais de Bunte e *o*-alquinilanisóis diferentemente funcionalizados serão aplicados ao método otimizado.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção são apresentados os reagentes e solventes utilizados para este trabalho, com qualidade técnica ou P.A. e/ou foram tratados e purificados segundo metodologias usuais de laboratório.

5.1.1 Reagentes

o-iodoanisol, fenilacetileno, cloreto de benzila, brometo de butila, tiosulfato de sódio pentaidratado, sal de Bunte benzílico, solução saturada de NaCl, solução saturada de NH₄Cl, sulfato de magnésio, trifenilfosina, iodeto de cobre, brometo de cobre(II), brometo de cobre(I), cloreto de cobre(II), acetato de cobre(II), nitrato de prata, PdCl₂(PPh₃)₂.

5.1.2 Solventes

Trietilamina tratado, Dimetilssulfóxido tratado, Água destilada, Metanol tratado, Metanol P.A., Acetonitrila tratado, Diclorometano tratado, Tetraidrofurano tratado, Hexano destilado, Acetato de Etila destilado, Clorofórmio deuterado.

5.1.3 Espectrometria de Massas

Os espectros de massa de baixa resolução foram obtidos em cromatógrafo a gás acoplado e espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP2010P (Departamento de Química – UFSM). Os fragmentos são descritos em relação entre unidade de massa atômica e sua carga (*m/z*), com sua abundância relativa expressa em porcentagem.

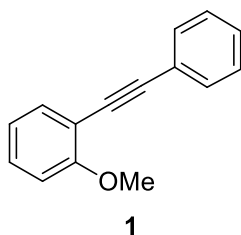
5.1.4 Espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro BRUKER DPX-400 no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (Lab. RMN- Departamento de Química – UFSM), anexo ao prédio 18. As amostras foram analisadas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 Procedimento para a preparação de 1-metoxi-2-(feniletinil)-benzeno

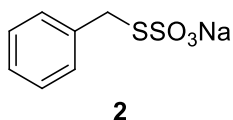
Em um balão de duas bocas com barra magnética e previamente flambado, é misturado o 2-iodo-anisol (2 mmol; 0,47 g; 1 equiv.), fenilacetileno (2,4 mmol; 0,25 g; 1,2 equiv.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 mol%; 0,028 g) e PPh_3 (2 mol%; 0,01 g) em 20 mL de Et_3N tratada, sob atmosfera de N_2 . Deixa-se a mistura reacional em agitação por 5 min. Adiciona-se o CuI (1 mol%; 0,038 g) e a mistura de reação é aquecida a 60 $^\circ\text{C}$. Após 17 h, é resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado é lavado com 50 mL de acetato de etila. A fase orgânica é lavada com 20 mL de solução saturada de NH_4Cl e 20 mL de salmoura. Após a extração, a fase orgânica é seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada no rotaevaporador. O produto é purificado por coluna em sílica gel com eluente 100% hexano. O produto obtido é um óleo amarelo. Rendimento: 96%.



CG-MS: m/z $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$: 208; encontrado: 208

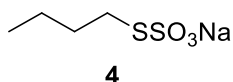
5.2.2 Procedimento para a preparação de sal de Bunte benzílico

Em um balão adiciona-se o tiosulfato de sódio pentaidratado (12 mmol; 2,97 g; 1,2 equiv.), água destilada (2,5 mL) e metanol (7,5 mL). Depois, adiciona-se o cloreto de benzila (10 mmol; 1,15 mL; 1 equiv.) e mantém-se em agitação magnética a 65 °C por 10 h. Após o tempo de reação, a mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente e evaporada no rotaevaporador. Em seguida, o sólido resultante é tratado com MeOH (100 mL) aquecido (com a dissolução da maioria dos sólidos) e filtrado para remover o excesso de tiosulfato de sódio e cloreto de sódio. O filtrado é concentrado até a obtenção de um sólido branco. Rendimento: 95%.



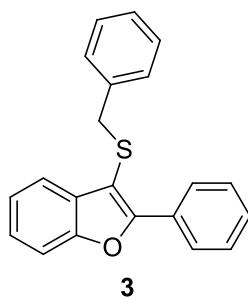
5.2.3 Procedimento para a preparação de sal de Bunte butílico

Em um balão coloca-se o tiosulfato de sódio pentahidratado (12 mmol; 2,97 g; 1,2 equiv.), água destilada (2,5 mL) e metanol (7,5 mL). Depois, adiciona-se o brometo de butila (10 mmol; 1,1 mL; 1 equiv.) e mantém-se em agitação magnética a 65 °C por 10 h. Após o tempo de reação, a mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente e evaporada no rotaevaporador. Em seguida, o sólido resultante é tratado com MeOH (100 mL) aquecido (com a dissolução da maioria dos sólidos) e filtrado para remover o excesso de tiosulfato de sódio e cloreto de sódio. O filtrado é concentrado até a obtenção de um sólido branco. Rendimento: 99%.



5.2.4 Procedimento para a preparação de 3-(benziltio)-2-fenilbenzo[b]furano.

Em um balão de duas bocas com barra magnética e previamente flambado foi adicionado o 1-metoxi-2-(feniletinil)-benzeno (0,25 mmol; 0,052 g), o sal de Bunte benzílico (2 equiv. 0,5 mmol; 0,113 g), CuBr₂ (20 mol%; 0,011 g) , 1 mL de DMSO e aquecido a 100 °C por 24 h, sob atmosfera de N₂. Após 24 h, a reação é resfriada a temperatura ambiente, extraída com água (30 mL) e acetato de etila (3x de 20 mL) e evaporada no rotaevaporador. O produto é purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel com eluente 100% hexano. Apresenta-se como um óleo levemente amarelado. Rendimento: 40%.

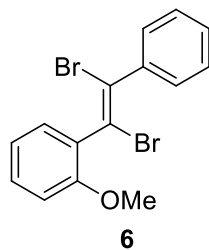


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.11-8.09(m, 2H), 7.60-7.58 (d, 1H), 7.50-7.48 (d, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 7.10-7.06 (m, 5H), 3.95 (s, 2H).

CG-MS: m/z [M]⁺ calculado para C₂₁H₁₆OS: 316; encontrado: 316.

5.2.5 Procedimento para a preparação de 1-(1,2-dibromo-2-feniletinil)-2-metoxi-benzeno

Em um balão de duas bocas com barra magnética e previamente flambado foi adicionado o 1-metoxi-2-(feniletinil)-benzeno (0,25 mmol; 0,052 g), o sal de Bunte butílico (2 equiv. 0,5 mmol; 0,096 g), CuBr₂ (20 mol%; 0,011 g) , 1 mL de DMSO e aquecido a 100 °C por 24 h, sob atmosfera de N₂. Após 24 h, a reação é resfriada a temperatura ambiente, extraída com água (30 mL) e acetato de etila (3x de 20 mL) e evaporada no rotaevaporador. O produto é purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel com eluente 100% hexano. Apresenta-se como um sólido branco. Rendimento: 49%



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.57-7.54 (m, 2H), 7.43-7.32 (m, 5H), 7.04-6.95 (m, 2H), 3.93 (s, 2H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 156.0, 140.4, 130.5, 130.1, 129.9, 129.3, 128.8, 128.2, 120.7, 119.8, 114.8, 112.4, 77.3, 77.0, 76.7, 55.9, 29.7.

CG-MS: m/z [M]⁺ calculado para C₁₅H₁₂OBr₂: 368; encontrado: 368.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDERREZAC, M. *et al.* Ene-yne Cross-Metathesis for the Preparation of 2,3-Diaryl-1,3-dienes. **Catalysts**, v. 7, n. 12, 365, Nov. 2017.

ALPER-HAYTA, S. *et al.* Synthesis, antimicrobial activity, pharmacophore analysis of some new 2-(substitutedphenyl/benzyl)-5-[(2-benzofuryl)carboxamido]benzoxazoles. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 43, n. 11, 2568–2578, Dec. 2008.

ARAI, K. *et al.* Cyclic telluride reagents with remarkable glutathione peroxidase-like activity for purification-free synthesis of highly pure organodisulfides. **Catal. Sci. Technol.**, n. 9, 3647-3655, May. 2019.

AZEVEDO, M. S. *et al.* Uma nova síntese de alfa-bromo-acetofenonas e sua aplicação na obtenção de 2-benzoil-benzofuranas. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 29, n. 6, p. 1259-1265, Dec. 2006.

BUNTE, H. Zur Constitution der unterschwefligen Säure. **Chem. Ber.**, v. 7, n. 1, 646–648, Jan. 1874.

CHAND, K. *et al.* A review on antioxidant potential of bioactive heterocycle benzofuran: Natural and synthetic derivatives. **Pharmacol. Rep.**, v. 69, n. 2, 281-295, Apr. 2017

DAWOOD, K. M. An update on benzofuran inhibitors: a patent review. **Expert Opin. Ther. Pat.**, v. 29, 841–870, Nov. 2019

DE LUCA, L.; GIACOMELLI, G.; NIEDDU, G. A Facile Approach to the Synthesis of Chiral 2-Substituted Benzofurans. **J. Org. Chem.**, 72, 10, 3955–3957, Apr. 2007.

DU, H.-A. *et al.* PdCl₂-Promoted Electrophilic Annulation of 2-Alkynylphenol Derivatives with Disulfides or Diselenides in the Presence of Iodine. **J. Org. Chem.**, v. 74, n. 20. 7844–7848, Sep. 2009.

EIDAMSHAUS, C., BURCH, J. D. One-Pot Synthesis of Benzofurans via Palladium-Catalyzed Enolate Arylation with o-Bromophenols. **Org. Lett.**, v. 10, n. 19, 4211-4214, Aug. 2008.

GAY, R. M. *et al.* FeCl₃-Diorganyl Dichalcogenides Promoted Cyclization of 2-Alkynylanisoles to 3-Chalcogen Benzo[b]furans. **J. Org. Chem.**, v. 75, n. 16, 5701–5706, Aug. 2010.

GUO, X. *et al.* Iron-Catalyzed Tandem Oxidative Coupling and Annulation: An Efficient Approach to Construct Polysubstituted Benzofurans. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 131, n. 47, 17387–17393, Nov. 2009.

HIREMATHAD, A.; CHAND, K.; KERI, R. S. Development of coumarin–benzofuran hybrids as versatile multitargeted compounds for the treatment of Alzheimer's Disease. **Chem. Biol. Drug Des.**, v. 92, n. 2, 1497-1503. Aug. 2018.

KANAZAWA, C.; GOTO, K.; TERADA, M. Phosphazene base-catalyzed intramolecular cyclization for efficient synthesis of benzofurans via carbon–carbon bond formation. **Chem. Comm.**, n. 35, 5248, Aug. 2009.

KHANAM, H.; SHAMSUZZAMAN. Bioactive Benzofuran derivatives: A review. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 97, n. 11, 483–504, Jan. 2015

KURAM, M. R.; BHANUCHANDRA, M.; SAHOO, A. K. Direct Access to Benzo[b]furans through Palladium-Catalyzed Oxidative Annulation of Phenols and Unactivated Internal Alkynes. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 52, 4607–4612, Mar. 2013.

LAROCK, R. C.; YAO, T.; YU, D. J. Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzo[b]furans by the Palladium-Catalyzed Coupling of o-Iodoanisoles and Terminal Alkynes, Followed by Electrophilic Cyclization. **J. Org. Chem.**, v. 70, n. 25, 10292-10296, Nov. 2005.

LEE, N. L. *et al.* Ailanthoidol Derivatives and their Anti-inflammatory Effects. **Korean Chem. Soc.**, v. 33, n. 6, Jun. 2012

LIANG, Z. *et al.* Design, Synthesis and Antifungal Activity of Novel Benzofuran-Triazole Hybrids. **Molecules**, v. 21, n. 6, 732, Jun. 2016

LIU, B.-B. *et al.* Aqueous Reaction of Alcohols, Organohalides, and Odorless Sodium Thiosulfate under Transition-Metal-Free Conditions: Synthesis of Unsymmetrical Aryl Sulfides via Dual C–S Bond Formation. **J. Org. Chem.**, v. 82, n.19, 10174–10180, Sep. 2017.

LIU, W. *et al.* CuBr₂-promoted cyclization and bromination of arene–alkynes: C–Br bond formation via reductive elimination of Cu(iii) species. **Org. Chem. Front.**, v. 3, n. 7, 852–855, May. 2016.

MANARIN, F. *et al.* Electrophilic Cyclization of 2-Chalcogenealkynylanisoles: Versatile Access to 2-Chalcogen-benzo[b]furans. **J. Org. Chem.**, v. 74, n. 5, 2153–2162, Feb. 2009.

MIAO, Y. *et al.* Natural source, bioactivity and synthesis of benzofuran derivatives **RSC Adv.**, v. 9, 27510, Sep. 2019.

PERKIN, W. H. On some new derivatives of coumarin, **J. Chem. Soc.**, v. 24, 37-55, 1871.

QIAO, Z.; JIANG, X. Recent developments in sulfur–carbon bond formation reaction involving thiosulfates. **Org. Biomol. Chem.**, v. 15, n. 9, 1942–1946, Jan. 2017

REEVES, J. T. *et al.* The Reaction of Grignard Reagents with Bunte Salts: A Thiol-Free Synthesis of Sulfides. **Org. Lett.**, v. 16, n. 4, 1196–1199, Jun. 2014.

RICKLI, A. *et al.* Pharmacological profile of novel psychoactive benzofurans. **Br. J. Pharmacol.**, v. 172, n. 13, 3412-3425, Jul. 2015.

SCHWARTZ, T.L.; SIDDIQUI, U.A.; STAHL, S.M. Vilazodone: a brief pharmacological and clinical review of the novel serotonin partial agonist and reuptake inhibitor. **Ther. Adv. Psychopharmacol.**, v. 1, n. 3, 81-87, Jun. 2011.

SHEA, K. M. Chapter 6 Furans and benzo[*b*]furans. **Tetrahedron Organic Chemistry Series**, 303–343, 2017.

SOLOMONS, T. G. Química Orgânica. **Grupo GEN**, v. 1, 6 ed., p. 660. Rio de Janeiro, 1996.

STEFANI, H. A. Ciências Farmacêuticas - Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos. **Grupo GEN**, p. 57, Rio de Janeiro, 2008.

THÉVENIN, M. *et al.* Synthesis of polysubstituted benzofuran derivatives as novel inhibitors of parasitic growth. **Bioorg Med. Chem.**, v. 21, n. 17, 4885–4892. Sep. 2013.

XAVIER, M. C. D. F. *et al.* Synthesis of 3-selanylbenzo[*b*]furans promoted by SelectFluor®. **RSC Adv.**, v. 10, n. 24, 13975–13983, Apr, 2020.

XIE, F. *et al.* In vitro and in vivo characterization of a benzofuran derivative, a potential anticancer agent, as a novel aurora B kinase inhibitor. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 89, 310-319, Jan. 2015.

XIE, Y. S. *et al.* Microwave-assisted parallel synthesis of benzofuran-2-carboxamide derivatives bearing anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agents. **Tetrahedron Lett.**, v. 55, n. 17, 2796–2800, Apr. 2014.

XU, M. *et al.* Metal-free synthesis of 3-chalcogen benzo[*b*]furans via an iodine-mediated electrophilic cyclisation of 2-alkynylanisoles. **Tetrahedron Lett.**, v. 52, n. 50, 6800–6804, 2011.

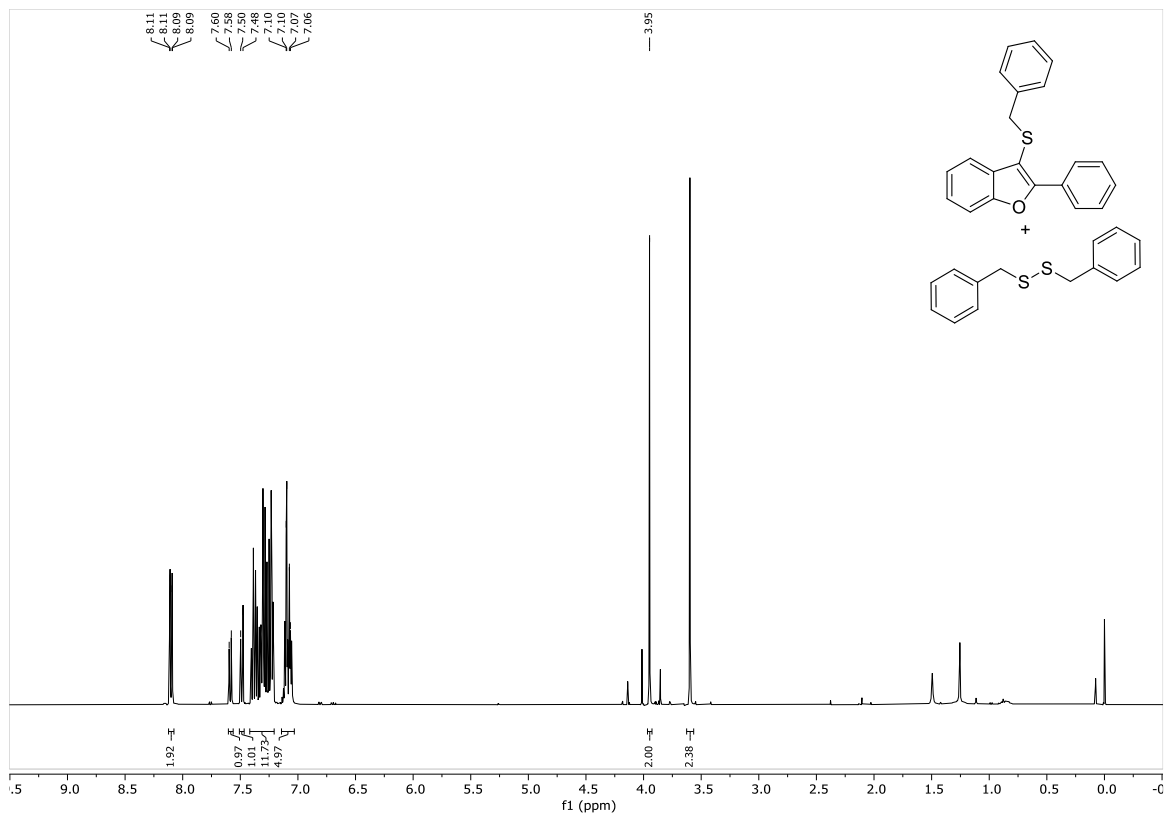
YAN, Z. *et al.* Sodium Iodide Mediated Oxysulfenylation of Olefins with Thiosulfates: A Strategy for Constructing Sulfenylated 2,3-Dihydrobenzofurans and β -Acetoxy Sulfides. **Synlett**, v. 29, n. 3, 336–339, Oct. 2017.

ZHOU, L. *et al.* Pd-catalyzed intramolecular Heck reaction for the synthesis of 2-methylbenzofurans. **Tetrahedron Lett.**, v. 60, n. 30, 2005-2008, Jul. 2019.

ZHU, R. *et al.* Benzofuran synthesis via copper-mediated oxidative annulation of phenols and unactivated internal alkynes. **Chem. Sci.**, v. 4, n. 9, 3706, Jun. 2013

7. ANEXOS

Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3**, em CDCl_3 .



Espectro de RMN ^1H (400 MHz) e RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6**, em CDCl_3 .

