

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

EDUARDO G. DE OLIVEIRA SOARES

**UMA NOVA ROTA SINTÉTICA FOTOINDUZIDA PARA
OBTENÇÃO DE SELENOACETILENOS UTILIZANDO O LÍQUIDO
IÔNICO [BMIm]BF₄⁻ COMO SOLVENTE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

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

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
Orientador

Porto Alegre, outubro de 2022.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre (10/2020) e (10/2022), no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do(a) Professor(a) Doutor(a) Paulo Henrique Schneider. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Professor da Banca

Prof. Dr. Professor da Banca

Prof. Dr. Professor da Banca

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Eduardo G. de Oliveira Soares

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer aos meus pais, Giovana e Jaime, por serem minha base, prestando todo apoio necessário e me incentivando sempre a estudar e me tornar uma pessoa melhor todos os dias. À minha irmã Laura, que a cada dia se torna uma incrível mulher (porém, para mim, sempre será aquela menininha tão doce e meiga), que sempre me ajuda, tornando os meus dias mais felizes e especiais. Aos meus três filhos de quatro patas: Lucky, Nolo e Pongo. Amo todos vocês.

Ao meu grande orientador e amigo, Professor Paulo Henrique Schneider, pela excelente orientação e ensinamentos, sempre presente e cuidando de seus alunos como se fossem filhos. Um exemplo de profissional, mas acima de tudo uma pessoa incrível na qual tenho a honra de conviver.

Aos meus amigos especiais de longa data: André, Manuela, Matheus, Vinícius, Rafaela, Henrique, Felipe, Lourenço.

Ao melhor elenco de futebol amador que existe em Porto Alegre, o Sport Clube São Cristóvão. Um time criado por amigos, no qual eu tenho prazer de fazer parte. Um agradecimento especial aos meus amigos Jorge, Abner, Kleber e Ríkar.

Aos meus amigos do futevôlei, em especial ao Murilo e o Praxedes.

Ao professor e mestre Enrico Racca e meu amigo Luca Pierantoni, dos quais tenho a honra de aprender sobre o idioma e cultura italiana: “Incontri persone che ti dimenticano. Dimentichi persone che incontri. Ma a volte incontri persone che non puoi dimenticare. Quelli sono i tuoi amici”

Aos meus amigos e colegas dos tempos de graduação: Lucas, Fernando, Leonardo, Renan, Rafael, Andrey, Jessé, Roger, Pedro.

Aos meus colegas do Laboratório 306 e 308, em especial ao meu grupo de laboratório: Douglas, Marcelo, Nathália, Bianca, Carol, Maurício, Tarssis e Thiago.

Um agradecimento especial aos meus amigos e colegas de profissão: Douglas, Caren e Thiago, que me ajudaram a conduzir o trabalho e por todas as conversas, risadas e troca de ensinamentos durante esse tempo.

Gostaria de agradecer a amizade dentro e fora do laboratório do meu grande amigo Douglas Paixão, por sempre estar presente e me ajudar tanto profissional como pessoal.

Ao órgão de fomento (CAPES) pelo apoio financeiro para o desenvolvimento do projeto, possibilitando a prorrogação mesmo em tempos difíceis vividos durante a pandemia.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	VI
LISTA DE ESQUEMAS	IX
LISTA DE TABELAS	XI
LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	XII
RESUMO.....	XIV
ABSTRACT	XV
1. Introdução e Objetivos	- 1 -
1.1 Introdução	- 1 -
1.2 Objetivos	- 4 -
2. Revisão Bibliográfica	- 5 -
2.1 Compostos organocalcogênicos e sua importância.....	- 5 -
2.2 Compostos calcogenoacetilenos.....	- 21 -
2.2.1 Um panorama geral e suas aplicações.....	- 21 -
2.2.2 Métodos de obtenção de compostos calcogenoacetilenos.....	- 32 -
2.3 Fotocatálise: Princípios, aplicações e a ligação com a química verde .	- 39 -
2.3.1 Fotocatálise: Processos fotoredox e fotoinduzidos	- 43 -
2.3.2 Fotocatálise: O design dos fotoreatores	- 48 -
2.3.3 Fotocatálise no desenvolvimento de organocalcogênicos.....	- 51 -
2.4 Líquidos iônicos	- 58 -
3. Resultados e discussão.....	- 64 -
3.1 Síntese dos materiais de partida	- 64 -
3.2 Síntese de selenoacetilenos	- 65 -
3.3 Otimização das condições reacionais	- 65 -
4. Proposta mecanística para a formação de selenoacetilenos	- 76 -
5. Conclusões.....	- 78 -
6. Procedimentos Experimentais.....	- 77-
6. Referências Bibliográficas.....	- 90 -
7. Anexos	- 113 -

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas da glutaciona, em suas formas reduzida e oxidada, e seus aminoácidos formadores.	- 7 -
Figura 2. Alguns exemplos de selenofenos e tiofenos desenvolvido por Jen e colaboradores.....	- 12 -
Figura 3. Alguns dos compostos organosselênio e telúrio, abordados no review, utilizados como sensores fluorescentes para espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN).	- 13 -
Figura 5. Ebselen, Ebsulfur e seus derivados que apresentaram potencial anti Sars-CoV-2.....	- 16 -
Figura 6. Algumas isobenzofuranonas desenvolvidas por Beder e colaboradores.....	- 19 -
Figura 7. Estruturas genéricas dos calcogenoacetilenos.	- 21 -
Figura 8. Derivados indólicos em substâncias naturais.	- 24 -
Figura 9. Núcleo indol presente em fármacos comerciais.	- 25 -
Figura 10. Aplicações por área dos derivados de benzofurano.....	- 30 -
Figura 11. Gráficos referentes ao número de publicações das últimas quatro décadas e aplicações da fotocatalise na área científica.....	- 40 -
Figura 12. Comparativo entre (a) reação térmica catalisada versus não catalisada via ativação térmica e (b) reação térmica versus reação fotoquímica.	- 42 -
Figura 12. Diagrama de Jablonski.	- 44 -
Figura 13. Corantes orgânicos e complexos metálicos: alguns dos principais fotocatalisadores utilizados em síntese orgânica.	- 46 -
Figura 14. Espectro eletromagnético.....	- 49 -
Figura 15. Comparação entre os perfis de emissão para a (a) luz solar (b) lâmpada CFL e (3) LED's.....	- 50 -
Figura 16. Fotoreator do laboratório 306 do Laboratório de Catálise Molecular (Composto por 3 LED's e, em cada, acoplado um cooler para resfriamento do diodo).	- 51 -
Figura 17. Nova metodologia proposta para síntese de olefinas selenofuncionalizadas.....	- 53 -
Figura 18. Cátions orgânicos geralmente encontrados em líquidos iônicos.-	58 -
Figura 19. Estrutura dos ânions comumente encontrados em líquidos iônicos..	- 59 -
Figura 20. Estruturas dos fármacos antifúngicos comerciais.....	- 60 -

Figura 21. Sais imidazólicos testados como agentes antifúngicos.	- 61 -
Figura 22. Cromatograma obtido pela reação em DMF.	- 71 -
Figura 23. Cromatograma em [BMIm]BF ₄ como solvente.	- 71 -
Figura A1. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 48.	- 113 -
Figura A3. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 50.....	- 114 -
Figura A4. Espectro de RMN ¹³ C de (400 MHz, CDCl ₃) do composto 50. -	115 -
Figura A5. Espectro de RMN ⁷⁷ Se de (76 MHz, CDCl ₃ , (PhSe) ₂ como padrão interno δ = 463,00) do composto 50.....	- 115 -
Figura A6. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 51.....	- 116 -
Figura A7. Espectro de RMN ¹³ C de (400 MHz, CDCl ₃) do composto 51. -	116 -
Figura A8. Espectro de RMN ⁷⁷ Se de (76 MHz, CDCl ₃ , (PhSe) ₂ como padrão interno δ = 463,00) do composto 51.....	- 117 -
Figura A9. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 52.....	- 117 -
Figura A11. Espectro de RMN ⁷⁷ Se de (76 MHz, CDCl ₃ , (PhSe) ₂ como padrão interno δ = 463,00) do composto 52.....	- 118 -
Figura A12. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 53.....	- 119 -
Figura A13. Espectro de RMN ¹³ C de (400 MHz, CDCl ₃) do composto 53.-	119 -
Figura A14. Espectro de RMN ⁷⁷ Se de (76 MHz, CDCl ₃ , (PhSe) ₂ como padrão interno δ = 463,00) do composto 53.....	- 120 -
Figura A15. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 54.....	- 121 -
Figura A16. Espectro de RMN ¹³ C de (400 MHz, CDCl ₃) do composto 54.-	121 -
Figura A17. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 55.....	- 122 -
Figura A18. Espectro de RMN ¹³ C de (400 MHz, CDCl ₃) do composto 55.-	122 -
Figura A19. Espectro de RMN ⁷⁷ Se de (76 MHz, CDCl ₃ , (PhSe) ₂ como padrão interno δ = 463,00) do composto 55.....	- 123 -
Figura A20. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 56.....	- 124 -
Figura A21. Espectro de RMN ¹³ C (400 MHz, CDCl ₃) do composto 56. ...	- 124 -
Figura A22. Espectro de RMN ⁷⁷ Se de (76 MHz, CDCl ₃ , (PhSe) ₂ como padrão interno δ = 463,00) do composto 56.....	- 125 -
Figura A23. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 57.....	- 126 -
Figura A24. Espectro de RMN ¹³ C (400 MHz, CDCl ₃) do composto 57. ...	- 126 -
Figura A25. Espectro de RMN ⁷⁷ Se de (76 MHz, CDCl ₃ , (PhSe) ₂ como padrão interno δ = 463,00) do composto 57.....	- 127 -
Figura A26. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 58.....	- 128 -
Figura A27. Espectro de RMN ¹³ C (400 MHz, CDCl ₃) do composto 58. ...	- 128 -

Figura A28. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 59..... - 129 -

Figura A41. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto $[\text{BMIm}]\text{BF}_4$.. - 137 -

Figura A42. Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do composto $[\text{BMIm}]\text{BF}_4$. - 137 -

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Metodologia para síntese de calcogenoacetilenos investigadas neste trabalho.....	- 4 -
Esquema 2. Mecanismo reacional proposto por Breder e colaboradores. ..	- 20 -
Esquema 4. Mecanismo reacional proposto para a síntese de 2-calcogenosindóis.....	- 26 -
Esquema 5. Alguns exemplos de calcogenoindolizinas sintetizados	- 28 -
Esquema 6. Diferentes calcogenobenzo[b]furanos sintetizados.	- 30 -
Esquema 7. Resumo de algumas aplicações para compostos calcogenoacetilenos.....	- 31 -
Esquema 8. Escopo reacional de calcogenoacetilenos obtidos a partir dessa nova rota sintética desenvolvida.	- 34 -
Esquema 9. Mecanismo reacional proposto para a formação dos compostos selenoacetilenos.....	- 35 -
Esquema 10. Resumo das aplicações do cobre para síntese de calcogenoacetilenos.....	- 35 -
Esquema 11. Reação e mecanismos propostos e estudados para formação de selenoacetilenos. ⁹³	- 37 -
Esquema 12. Utilização da catálise básica para formação de calcogenoacetilenos.....	- 38 -
Esquema 13. Etapas de ativação em um processo catalítico fotoredox.....	- 45 -
Figura 13. Corantes orgânicos e complexos metálicos: alguns dos principais fotocatalisadores utilizados em síntese orgânica.	- 46 -
Esquema 14. Ciclo catálico: duas maneiras que o fotocatalisador pode atuar... -	47 -
Figura 15. Comparação entre os perfis de emissão para a (a) luz solar (b) lâmpada CFL e (3) LED's.....	- 50 -
Figura 16. Fotoreator do laboratório 306 do Laboratório de Catálise Molecular (Composto por 3 LED's e, em cada, acoplado um cooler para resfriamento do diodo).	- 51 -
Esquema 15. Alguns exemplos de selenofuncionalizações abordadas no review.	- 52 -
Esquema 16. Mecanismo reacional proposto para formação de olefinas selenofuncionalizadas.	- 54 -
Esquema 17. Novas metodologias para formação de tioacetilenos.	- 55 -

Esquema 18. Mecanismo de obtenção de tioacetilenos a partir do dissulfeto de diamino e bromoalcino mediados por luz visível.	- 56 -
Esquema 19. Os dois mecanismos propostos para formação de tioacetilenos (a) com o catalisador de níquel e (b) sem o catalisador de níquel.....	- 56 -
Esquema 20. Reação de bromação para síntese de bromoalcinos e todos substratos de partida sintetizados.	- 64 -
Esquema 23. Mecanismo para eliminação de dibrometos.	- 70 -
Esquema 24. Experimentos adicionais para estudos mecanísticos.	- 76 -
Esquema 25. Proposta mecanística para a formação de selenoacetilenos empregando a luz visível e o líquido iônico [BMIm]BF ₄ como solvente.	- 76 -

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Otimização da relação estequiométrica entre 1-etinilbenzeno e disseleneto de fenila para a síntese de 46. - 66 -
- Tabela 2.** Estudo da influência da lâmpada. - 67 -
- Tabela 3.** Escopo de solvente para formação de 46. - 68 -
- Tabela 4.** Estudo de líquidos iônicos e concentração da reação para formação de 46. - 71 -
- Tabela 5.** Escopo reacional para síntese de selenoacetilenos. - 74 -

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

LED	Diodo emissor de luz
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
GPx	Glutathione peroxidase
GST	Glutathione transferase
GSH	Glutathione na forma reduzida
RSH	Grupo sulfidril
GSSG	Dissulfeto de glutathione
CIM	Concentração inibitória mínima
CIS	Cobre-Índio-Selênio
CIGS	Cobre-Índio-Gálio-Selênio
OLED	Diodo orgânico emissor de luz
OPV	Material orgânico fotovoltaico
OFET	Transistor orgânico de efeito de campo
NFSI	<i>N</i> -fluorbenzenosulfonimida
h ν	Energia
HOMO	Orbital molecular ocupado de maior energia
LUMO	Orbital molecular não ocupado de menor energia
SOMO	Orbital molecular ocupado por um só elétron
FC	Fotocatalisador
FC*	Fotocatalisador em estado excitado
CFL	Lâmpada compacta fluorescente
CzIPN	1,2,3,4-tetraquis(carbazol-9-il)-4,-6-dicianobenzeno
eq.	Equivalente
Hz	Hertz

NBS N-Bromosuccinimida

RMN Ressonância Magnética Nuclear

THF Tetrahidrofurano

TMS Tetrametilsilano

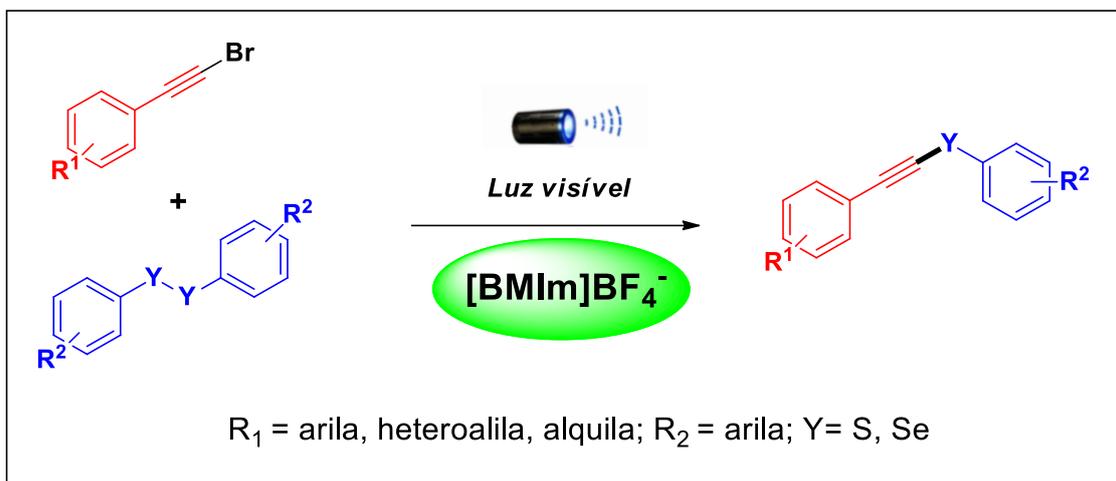
δ Deslocamento químico

RESUMO

A utilização de energia luminosa para o desenvolvimento de novos produtos e novas rotas sintéticas têm se mostrado promissor, visto o crescente interesse e aumento no número de publicações acerca do tema. Neste trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia sintética alternativa para obtenção de calcogenoacetilenos, a partir da reação entre haloalcinos e dicalcogenetos de arila através de um mecanismo radicalar promovido por luz visível, utilizando um líquido iônico, o $[BMIm]BF_4^-$, como solvente reacional.

Dessa forma, com o emprego de um sistema fotoinduzido utilizando a luz visível como fonte de energia renovável, em adição ao uso de um solvente ambientalmente adequado, sob condições brandas e livre de metais e/ou aditivos, os compostos calcogenoacetilenos de interesse foram obtidos através de um novo método que visa preconizar os princípios da química verde.

Palavras-chave: calcogenoacetilenos, luz visível, líquido iônico, síntese, química verde.

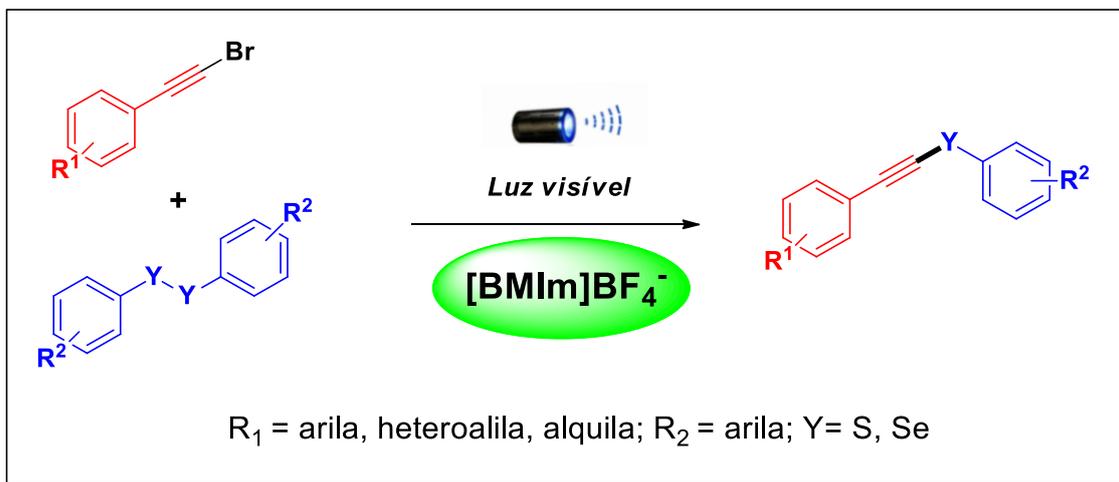


ABSTRACT

The use of light energy source for the development of new products and new synthetic routes is promising, given the growing interest and the increasing number of publications about this subject. In this work, a new alternative synthetic methodology was developed to obtain chalcogenoacetylenes from the reaction between haloalkynes and aryl dichalcogenides through a radical mechanism promoted by visible-light, using the ionic liquid $[\text{BMIm}]\text{BF}_4^-$ as the reaction solvent.

Thus, with the use of photoinduced system, with visible light being a renewable energy source, in addition to the use of an environmentally suitable solvent, under mild conditions and in absence of metals and additives, the chalcogenoacetylenes compounds of interest were obtained in moderate yields through a new method concerned the principles of green chemistry.

Keywords: chalcogenoacetylenes, visible-light, ionic liquid, synthesis, green chemistry.



1. Introdução e Objetivos

1.1 Introdução

Com a necessidade de procura por novas metodologias sintéticas mais verdes, como consequência do forte apelo ambiental das últimas décadas,¹ e na contínua busca pelo desenvolvimento de novos produtos com aplicação biológica, sintética, na área de materiais inteligentes, entre outras, tanto a nível industrial como acadêmico, compostos organocalcogênios surgem como uma alternativa, sendo frequentemente estudados em diferentes esferas da pesquisa.² O interesse por trás dessa classe de compostos está diretamente ligado a versatilidade que podem apresentar em decorrência da reatividade única, além do incremento nas propriedades espectroscópicas e biológicas associadas a esses.³ Nesse contexto, calcogenoacetilenos estão inseridos nessa classe de substâncias, sendo amplamente utilizados em síntese orgânica como intermediários sintéticos para obtenção de moléculas mais complexas.⁴

Ao longo do tempo diferentes condições reacionais foram propostas para o preparo de calcogenoacetilenos. Entre os diversos métodos abordados na literatura, a maioria deles envolve reações entre alcinos terminais e dicalcogenetos de diarila, por meio de acoplamentos utilizando catalisadores

¹ (a) Kurniawan, Y. S.; Priyanga, K. T. A.; Krisbiantoro, P. A.; Imawan, A. C. Green Chemistry Influences in Organic Synthesis: A review. *J. Multidiscip. Appl. Nat. Sci.*, **2020**, *1*, 1. (b) Vaccaro, L. Green Shades in Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, *2020*, 4273.

² Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. Synthesis of Organocalcogen Compounds using Non-Conventional Reaction Media. *ChemistrySelect*, **2016**, *2*, 205.

³ (a) Panda, A.; Mugesh, G.; Singh, H B.; Butcher, R. J. Synthesis, Structure, and Reactivity of Organocalcogen (Se, Te) Compounds Derived from 1-(N,N-Dimethylamino)naphthalene and N,N-Dimethylbenzylamine. *Organometallics*, **1999**, *18*, 1986. (b) Jain, V. K. Internally functionalized multifaceted organocalcogen compounds. *Dalton Trans.*, **2020**, *49*, 8817.

⁴ (a) Sharma, A.; Schwab, R. S.; Braga, A. L.; Barcellos, T.; Paixão, M. W. A convenient synthetic route for alkynylselenides from alkynyl bromides and diaryl diselenides employing copper(I)/imidazole as novel catalyst system. *Tetrahedron*, **2008**, *49*, 5172. (b) Ahammed, S.; Bhadra, S.; Kundu, D.; Sreedhar, B.; Ranu, B. C. An efficient and general procedure for the synthesis of alkynyl chalcogenides (selenides and tellurides) by alumina-supported Cu(II)-catalyzed reaction of alkynyl bromides and diphenyl dichalcogenides. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10542.

metálicos,⁵ catálise básica,⁶ outros aditivos,⁷ ou também agentes oxidantes que possibilitam a formação de espécies eletrofílicas de calcogênios *in situ*.⁸ Entretanto, na maior parte dos procedimentos sintéticos encontrados, a baixa economia atômica aliada ao uso excessivo de aditivos e, frequentemente, condições reacionais não brandas, como altas temperaturas e longos tempos reacionais, além do uso de solventes “não verdes”, acabam por resultar numa elevação do custo da síntese e uma desvantagem do ponto de vista ambiental. Portanto, novas estratégias para obtenção desses compostos se fazem necessárias.

Buscando otimizar as condições das rotas sintéticas existentes, foram recentemente publicados na literatura diferentes trabalhos que envolvem a síntese de tioacetilenos. Em ambos, a estratégia utilizada para obtenção dos compostos se dá a partir da participação de espécies radicalares, considerando a habilidade para formação de radicais em haloalcois e alguns

⁵ (a) Rampon, D. S.; Giovenardi, R.; Silva, T. L.; Rambo, R. S.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. Chalcogenoacetylenes obtained by Indium (III) Catalysis: Dual Catalytic Activation of Diorgano Dichalcogenides and Csp-H Bonds. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 2011, 7066. (b) Mohammadi, E.; Movassagh, B. Cryptand-22 as an efficient ligand for the copper-catalyzed cross-coupling reaction of diorgano dichalcogenides with terminal alkynes leading to the synthesis of alkynyl chalcogenides. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 1613. (c) Xavier, M. C. D. F.; Goldani, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Schneider, P. H.; Alves, D. Silver-catalyzed direct selenylation of terminal alkynes through C H bond functionalization. *J. Molec. Catal.*, **2017**, 427, 73. (d) Mukherjee, N.; Kundu, D.; Ranu, B. C. Copper-Silver Dual Catalyzed Decyanative C–Se Cross-Coupling. *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, 359, 329. (e) Coelho, F. L.; Dresch, L. C.; Stieler, R.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. New arylselanylpyrazole-copper catalysts: Highly efficient catalytic system for C-Se and C-S coupling reactions. *Catal. Comm.*, **2019**, 121, 19.

⁶ (a) Cohen, R. J.; Fox, D. L.; Salvatore, R. N. A Novel and Highly Efficient Synthetic Route to Unsymmetrical Organoselenides Using Cesium Bases. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4265. (b) Sacramento, M.; Menezes, L.; Goldani, B.; Perin, G.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Alves, D. Synthesis of alkynyltellurides mediated by K₃PO₄ and DMSO. *New J. Chem.* **2019**, 43, 11091. (c) Movassagh, B.; Navidi, M. A simple and effective approach to the synthesis of alkynyl selenides from terminal alkynes *Chin. Chem. Lett.*, **2012**, 23, 1035.

⁷ (a) Das, J. P.; Roy, U. K.; Roy, S. Synthesis of Alkynyl and Vinyl Selenides via Selenodecarboxylation of Arylpropionic and Cinnamic Acids. *Organometallics*, **2005**, 24, 6136. (b) (c) Heredia, A. A.; Peñeñory, A. B. Transition-metal-free one-pot synthesis of alkynyl selenides from terminal alkynes under aerobic and sustainable conditions. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, 13, 910.

⁸ Kodama, S.; Saeki, T.; Mihara, K.; Higashimae, S.; Kawaguchi, S.; Sonoda, M.; Nomoto, A.; Ogawa, A. A benzoyl Peroxide/Diphenyl Diselenide Binary System for Functionalization of Alkynes Leading to Alkenyl and Alkynyl Selenides. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 12477.

organocalcogênios (como, por exemplo, é o caso dos dicalcogenetos de diarila) quando expostos à energia luminosa.^{9,10}

Tendo em vista a motivação pela busca por metodologias sintéticas que possam ser inseridas dentro dos princípios da química verde, isto é, métodos que visem a diminuição dos custos e a geração de resíduos e contaminação ambiental, além de aumentar a eficiência e economia atômica dos processos,¹¹ as reações fotoinduzidas surgem como uma poderosa ferramenta, sendo um método alternativo bastante promissor quando se pensa do ponto de vista sintético.¹² Levando-se em consideração os progressos na síntese orgânica, em conjunto aos conhecimentos acerca da importância dos organocalcogênios e suas aplicações, em especial dos calcogenoacetilenos, a utilização de energia luminosa como instrumento na construção desses compostos pode ser considerada um avanço, podendo ser aplicada para síntese de novos produtos e na substituição das metodologias disponíveis.

⁹ Santandrea, J.; Minozzi, C.; Cruché, C.; Collins, S. K. Photochemical Dual-Catalytic Synthesis of Alkynyl Sulfides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12255.

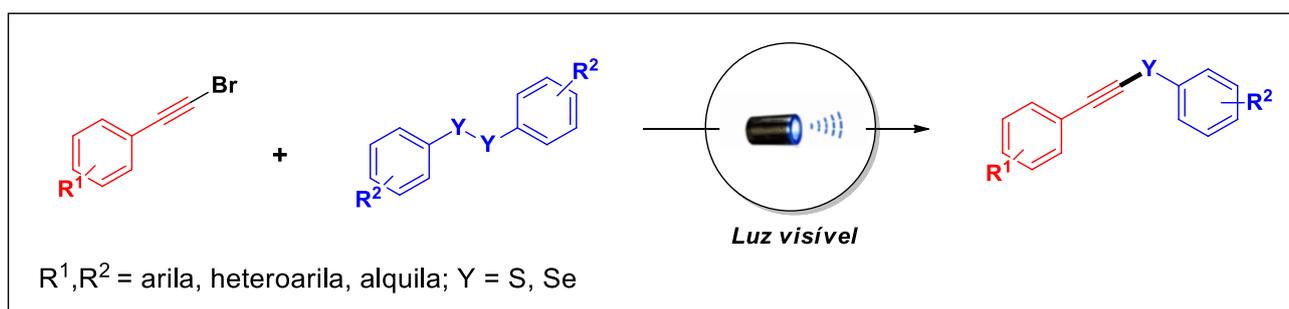
¹⁰ Ye, R.; Ruan, H.; Xu, H.; Li, Z.; Meng, L.; Wang, L. Amino-assisted synthesis of alkynylthioethers via a visible-light-induced C(sp)–SII coupling between bromoalkynes and 2,2'-diaminodiaryldisulfides. *Org. Chem. Front.*, **2021**, *8*, 5345.

¹¹ (a) Anastas, P. T.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 301. (b) Sheldon, R. A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1437.

¹² (a) Wang, C.; Lu, Z. Catalytic enantioselective organic transformations via visible light photocatalysis. *Org. Chem. Front.*, **2015**, *2*, 179. (b) Douglas, J. J.; Sevrin, M. J.; Stephenson, C. R. J.; Visible Light Photocatalysis: Applications and New Disconnections in the Synthesis of Pharmaceutical Agents. *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, *20*, 1134.

1.2 Objetivos

Esta dissertação tem como objetivo principal o desenvolvimento de uma nova metodologia sintética para obtenção de calcogenoacetilenos, a partir de bromoalcinos e dicalcogenetos de diarila, empregando a luz visível como fonte de energia para formação de uma nova ligação carbono-calcogênio. (Esquema 1).



Esquema 1. Metodologia para síntese de calcogenoacetilenos investigadas neste trabalho.

A ampliação do escopo reacional para selenoacetilenos com diferentes grupos arila, heteroarila e alquila e a proposta do possível mecanismo reacional envolvido nesta reação, também são objetivos desse trabalho.

2. Revisão Bibliográfica

2.1 Compostos organocalcogênicos e sua importância

Compostos organocalcogênicos são aqueles que possuem em sua estrutura pelo menos um átomo de S, Se ou Te, podendo estar inseridos tanto em cadeias alifáticas como aromáticas. O estudo dessa classe de moléculas teve um significativo aumento nas últimas décadas, sendo um tema bastante recorrente na comunidade científica. A química dos calcogênicos não se restringe apenas à escala laboratorial, estando presente também no nosso dia a dia sem nem sequer repararmos. Um exemplo acerca desse fato, é a ocorrência natural de alguns desses compostos, principalmente organosulfurados e organosselênio, em alimentos e plantas.¹³

O enxofre, assim como o nitrogênio e potássio, é um dos macronutrientes encontrados naturalmente no solo e na estrutura de alguns aminoácidos que são essenciais para a vida dos organismos,¹⁴ fazendo parte também da respiração celular de alguns microorganismos (bactérias) através de derivados, como por exemplo: sulfetos, dissulfetos e fontes inorgânicas de enxofre.¹⁵ Além disso, compostos organosulfurados estão presente em nossa alimentação cotidiana, principalmente nos vegetais que apresentam uma composição rica em dissulfeto e sulfeto de dialila, como brócolis, cebola e alho¹⁶, alguns compostos voláteis presentes no pão, oriundos da reação de Maillard (escurecimento não enzimático)¹⁷ e na cerveja (tióis), decorrentes do processo de fermentação que

¹³ (a) Achibat, H.; AlOmari, N. A.; Messina, F.; Sancineto, L.; Khouili, M.; Santi, C. Organoselenium Compounds as Phytochemicals from the Natural Kingdom. *Nat. Prod. Commun.*, **2015**, *10*, 1885. (b) Miekus, N.; Marszalek, K.; Podlacha, M.; Iqbal, A.; Puchalski, C.; Swiergiel, A. H. Health Benefits of Plant-Derived Sulfur Compounds, Glucosinolates, and Organosulfur Compounds. *Molecules*, **2020**, *25*, 3804.

¹⁴ Townsend, D. M.; Tew, K. D.; Tapiero, H. Sulfur containing amino acids and human disease. *Biomed. Pharmacother.*, **2004**, *58*, 47.

¹⁵ (a) Cook, A. M.; Laue, H.; Junker, F. Microbial desulfonation. *Microbiol. Rev.*, **1999**, *22*, 399. (b) Zerbs, S.; Korajczyk, P. J.; Noirot, P. H.; Collart, F. R. Transport capabilities of environmental Pseudomonads for sulfur compounds. *Protein Sci.*, **2017**, *26*, 284.

¹⁶ (a) Doleman, J. F.; Grisar, K.; Van Liedekerke, L.; Saha, S.; Roe, M.; Tapp, H. S.; Mithen, R. F. The contribution of alliaceous and cruciferous vegetables to dietary sulphur intake. *Food. Chem.*, **2017**, *234*, 38.

¹⁷ Weerawatanakorn, M.; Wu, J.; Pan, M. Ho, C. Reactivity and stability of selected flavor compounds. *J. Food Drug. Anal.*, **2015**, *23*, 176.

ocorre pelas leveduras.¹⁸ Em algumas frutas como a uva, a presença de diferentes organosulfurados e sua concentração pode acarretar em diferentes aromas em vinhos dos diferentes tipos de uvas.¹⁹ Também no café, por exemplo, o furano-2-ilmetanotiol confere o aroma característico da bebida.²⁰

Diversos estudos reportam benefícios à saúde relacionados a ingestão de alimentos que possuam fontes de enxofre.²¹ Dentre esses, destacam-se os potenciais bactericida,²² anticâncer,²³ e principalmente atividade antioxidante²⁴ associada à essas moléculas. O fato de compostos organosulfurados apresentarem destaque em reações redox está diretamente ligado à questão da natureza do elemento. Isto é, o enxofre apresenta configuração eletrônica $1s^2 - 2s^2 - 2p^6 - 3s^2 - 3p^4$, sendo, portanto, um elemento do terceiro período da tabela periódica, mas que possui seus orbitais d vazios. Desse modo, o enxofre pode atuar como doador ou receptor de elétrons, assim, podendo expandir a sua valência - hipervalência (alcançando maiores estados de oxidação), diferentemente do oxigênio, por exemplo. Como consequência dessa propriedade intrínseca, o enxofre pode se combinar com outros elementos (metais ou ametais) formando novas ligações químicas. À vista disso, é possível entender a importância desse calcogênio e seus derivados, principalmente quando se trata do ponto de vista bioquímico.

A Glutathione é um tripeptídeo (formado por três aminoácidos) constituído pela cisteína, glutamato e glicina, presente nas células dos mamíferos e na maioria dos seres procariontes, em suas formas reduzida (GSH) e oxidada (GSSG), que atua diretamente na desintoxicação (eliminação de toxinas), no sistema imune do organismo (defesa contra radicais livres), no transporte de

¹⁸ Lermusieau, G.; Collin, S. Volatile Sulfur Compounds in Hops and Residual Concentrations in Beer - A review. *J. Am. Soc. Brew. Chem.*, **2003**, 61, 109.

¹⁹ McGorin, R. J. The Significance of Volatile Sulfur Compounds in Food Flavors. An Overview.

²⁰ (a) Sun, Z.; Yang, Ni.; Liu, C.; Linforth, R. S. T.; Zhang, X.; Fisk, I. D. Aroma binding and stability in brewed coffee: A case study of 2-furfurylthiol. *Food. Chem.*, **2019**, 295, 449. (b) Sun, Z.; Cui, H.; Yang, N.; Ayed, C.; Zhang, X.; Fisk, I. D. Enhancement of coffee brew aroma through control of the aroma staling pathway of 2-furfurylthiol. *Food. Chem.*, **2020**, 322, 126754.

²¹ Nimni, M. E.; Han, B.; Cordoba, F. Are we getting enough sulfur in our diet?. *Nutr. Metab.*, **2007**, 4, 24.

²² Bhatwalkar, S. B.; Mondal, R.; Krishna, S. B. N.; Adam, J. K.; Govender, P.; Anupam, R. Antibacterial Properties of Organosulfur Compounds of Garlic. *Front. Microbiol.*, **2021**, 12, 1.

²³ Kurmi, N. M.; Chaudhari, S. R. A Review of Anticancer Effects of Garlic from Organosulfur Compounds. *J. Sci. Res.*, **2021**, 65, 51.

²⁴ Franco, R.; Navarro, G.; Martínez-Pinilla, E. Antioxidants versus food antioxidant additives and food preservatives. *Antioxidants*, **2019**, 8, 542.

aminoácidos, síntese de proteínas, e atuando como cofator enzimático, tais como: glutathione peroxidase (GPx) e glutathione-S-transferase (GST).²⁵ A sigla GSH se refere ao grupo sulfidríla (RSH) presente na molécula, derivado do aminoácido cisteína, e GSSG ao dissulfeto de glutathione (Figura 1).

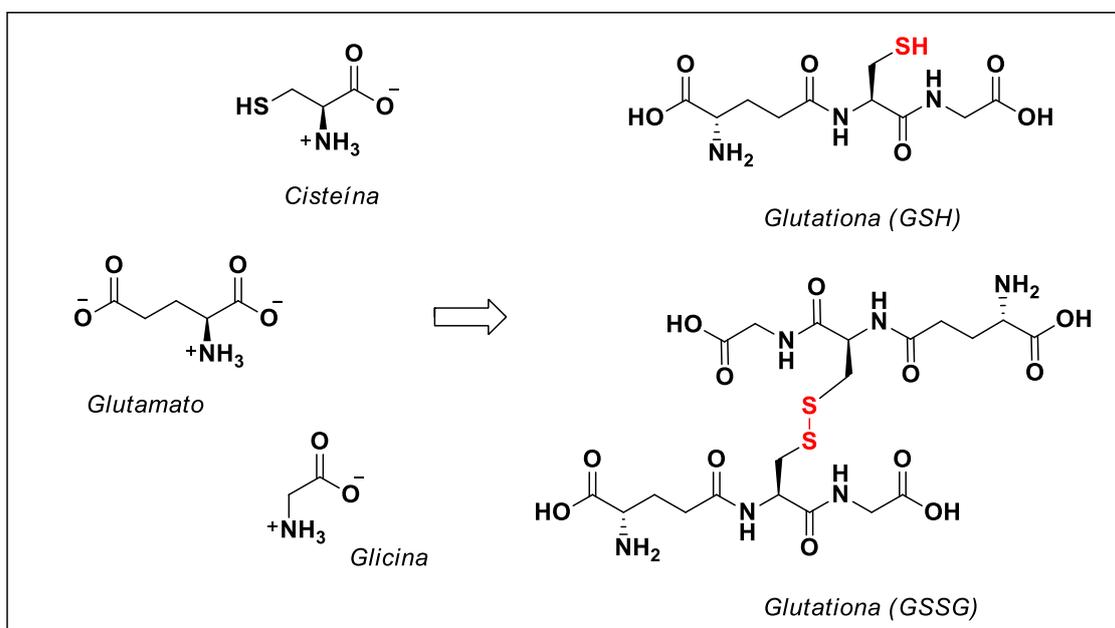


Figura 1. Estruturas da glutathione, em suas formas reduzida e oxidada, e seus aminoácidos formadores.

A ligação S-H presente na estrutura da GSH é bastante polarizada, ou seja, o hidrogênio é facilmente ionizado, tornando o grupo tiol bastante reativo frente a espécies eletrofílicas – uma das formas de eliminação de toxinas.²⁶ A glutathione também pode atuar como ácido ou base de Lewis, doando ou recebendo elétrons. Dessa forma, a partir desse caráter anfótero, pode atuar como um agente redutor, auxiliando no combate aos radicais livres.²⁷ Assim, em um dos ciclos de proteção do organismo (estresse oxidativo), no qual ela está envolvida, existe um equilíbrio entre as duas formas: GSH e GSSG. A oxidação da espécie reduzida a dissulfeto ocorre por meio da enzima glutathione oxidase (GO) e a

²⁵ Meister, A.; Anderson, M. E. Glutathione. *Ann. Rev. Biochem.*, **1983**, *52*, 711.

²⁶ Cole, S. P. C.; Deeley, R. G. Transporte de glutathione and glutathione conjugates by MRP1. *Trend Pharmacol. Sci.*, **2006**, *26*, 438.

²⁷ Huber, P. C.; Almeida, W. P. Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. *Quim. Nova*, **2008**, *31*, 1170.

redução via catálise da enzima glutathione reductase (GR).²⁸ Esse equilíbrio garante a defesa e manutenção do organismo – principalmente atividade oxidante, onde baixos níveis de concentração das espécies podem resultar em sintomas neurológicos progressivos, anemia hemolítica e/ou infecções bacterianas (doenças relacionadas a insuficiência do tripeptídeo, insuficiência enzimática ou baixa conversão das espécies ativas).²⁹ Em contrapartida, elevados níveis de GSH nas células também podem trazer danos à saúde, principalmente para pacientes em tratamento de quimioterapia. Estudos confirmam que a desregulação para altas concentrações de GSH torna algumas células e tecidos menos suscetíveis a terapia.³⁰

De forma análoga ao enxofre, o selênio é essencial para a maioria dos organismos, sendo um micronutriente fundamental para manutenção da vida.³¹ Esse mineral é majoritariamente encontrado na crosta terrestre e nos solos, principalmente nas formas de SeO_4^{2-} (selenato), SeO_3^{2-} (selenito), Se^{2-} (seleneto) e na forma elementar Se.³² Por consequência, também está presente nas plantas e em alguns alimentos que são muitas vezes utilizados em nossa dieta, já tendo sido comprovada uma relação benéfica sobre as propriedades dos compostos de selênio (principalmente organoselênio) aos seres humanos.³³ Dentre esses, proteína animal (carne e frango), o ovo, cereais e pão, lideram a lista de alimentos ricos em selênio.³⁴ Em alguns países da África, América do Norte e Europa, as concentrações desse elemento no solo, uma vez que as condições naturais variam de região para região, são insuficientes fazendo com

²⁸ Chakravarthi, S.; Jessop, C. E.; Bulleid, N. J. The role of glutathione in disulphide bond formation and endoplasmic-reticulum-generated oxidative stress. *Embo J.*, **2006**, 7, 271.

²⁹ (a) Pastori, G. M.; Trippi, V. S. Oxidative Stress Induces High Rate of Glutathione Reductase Synthesis in a Drought-Resistant Maize Strain. *Plant. Cell. Physiol.*, **1992**, 33, 957. (b) Hayes, J. D.; Strange, R. C. Invited commentary potential contribution of the glutathione S-Transferase supergene Family to resistance to oxidative stress. *Free Radic. Res.*, **1995**, 22, 193.

³⁰ Ballatori, N.; Krance, S. M.; Notenboom, S.; Shi, S.; Tieu, K.; Hammond, C. L. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol. Chem.*, **2009**, 390, 191.

³¹ Kieliszek, M.; Blazejak, S. Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A review. *Molecules*, **2016**, 21, 609.

³² Da Silva, R. B. Síntese de novos benzimidazóis e aziridinas contendo calcogênios. Dissertação de Mestrado. 2014. UFRGS

³³ Rayman, M. P. Selenium and human health. *Lancet*, **2012**, 379, 1256.

³⁴ Navarro-Alarcon, M.; Cabrera-Vique, C. Selenium in food and the human body: A review. *Sci. Total Environ.*, **2008**, 400, 115.

que seja adicionado como fertilizante, para prevenir e controlar as deficiências desse micronutriente.³⁵

Em nível bioquímico, compostos organoselenênio são conhecidos por apresentarem ação antioxidante,³⁶ de forma análoga aos organosulfurados. Essas substâncias agem diretamente contra as espécies reativas de oxigênio - radicais livres (superóxidos, peróxido de hidrogênio, hidroxila, oxigênio singlete) que, em grandes concentrações, podem ocasionar distúrbios ao metabolismo levando ao estresse oxidativo, causando danos ao DNA (mutações gênicas), aos lipídeos (peroxidação lipídica) e às proteínas (modificações específica de aminoácidos) e por consequência, desencadeando diversos tipos de doenças.³⁷ A ingestão de selênio induz a síntese de selenoproteínas (proteínas que apresentam resíduo do aminoácido selenocisteína). Dentre essas, destacam-se as (1) glutatona peroxidases (GPx), (2) tioredoxinas redutases (Trx) e as (3) iodotironinas deiodinases (ID), selenoenzimas que servem de proteção contra esses radicais, garantindo o equilíbrio nas células e prevenção de doenças.³⁸

As glutatona peroxidases (GPx), dentre as selenoenzimas, são as enzimas de defesa antioxidante mais importantes e conhecidas nos mamíferos. Existindo cinco GPx principais conhecidas: GPx1, GPx2, GPx3, GPx4 e GPx6. O mecanismo de ação das GPx ocorre a partir da redução de peróxidos orgânicos ou inorgânicos (H₂O₂), ao álcool correspondente ou água, respectivamente, utilizando a GSH (agente redutor), na qual é oxidada a GSSG. A atividade e eficiência das GPx está diretamente ligada ao equilíbrio redox entre as formas reduzida e oxidada da glutatona. As glutatona peroxidases estão amplamente distribuídas pelo organismo, principalmente nos tecidos dos órgãos. A GPx1 é encontrada principalmente no citosol, eritrócitos, nos rins, pulmões e fígado, a

³⁵ (a) Gupta, U. C.; Gupta, S. C. Selenium in Soils and Crops, Its deficiencies in Livestock and Humans: Implications for Management. *Commun. Soil. Sci. Plant. Anal.*, **2000**, *31*, 1791. (b) Hurst, R. Siyame, E. W. P. Young. S. D.; Chilimba, A. D. C.; Joy, E. J. M.; Black, C. R.; Ander, E. L.; Watts, M. J.; Chilima, B.; Gondwe, J.; Kang'ombe, D.; Stein, A. J.; Fairweather-Tait, S. J.; Gibson, R. S.; Kalimira, A. A.; Broadley, M. R.; Soil-type influences human seleniu status and underlies widespread selenium deficiency risks in Malawi. *Sci. Rep.*, **2013**, *3*, 1425.

³⁶ Tapiero, H.; Townsend, D. M.; Tew, K. D. The antioxidante role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharmacother.*, **2003**, *57*, 134.

³⁷ (a) Beck, M. A.; Levander, O. A.; Handy, J. Selenium Deficiency and Viral Infection. *J. Nutr.*, **2003**, *133*, 1463. (b) Loscalzo, J. Keshan Disease, Selenium Deficiency, and the Selenoproteome. *N. Engl. J. Med.*, **2014**, *370*, 1756.

³⁸ Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. New Frontiers in Organoselenium Compounds. Springer. **2018**

GPx2 é abundante no intestino delgado, e a GPx3 no cérebro, no coração e no corpo ciliar dos olhos. A GPx4, uma enzima monomérica, diferente das demais, está diretamente associada com a fertilidade masculina, sendo a principal selenoproteína presente no esperma masculino. E, por último, as GPx-6 que são encontradas no epitélio olfativo e tecido embrionário.³⁸

Além da presença nos alimentos e também no corpo humano, o selênio é um elemento bastante conhecido e empregado na indústria, principalmente em formas inorgânicas, para fabricação de vidros (seleneto de sódio)³⁹ mas sobretudo como aditivo em células solares, devido ao efeito fotovoltaico que pode exibir, isto é, pode se tornar um condutor elétrico quando absorve energia luminosa (luz).⁴⁰ Dessa forma, podendo ser considerado um componente importante para a geração de energia limpa (energia solar). As células fotovoltaicas são dispositivos que permitem a conversão da energia solar em energia elétrica (eletricidade) através desse efeito. Existem diversos tipos de células (classificadas pelo material usado) que possuem, em sua composição, materiais semicondutores, sendo o silício o principal deles. Além disso, compostos ternários, quaternários e quinquenários de selênio têm sido utilizados como materiais base na fabricação de painéis solares, uma vez que podem aumentar a eficiência energética.⁴¹ Diferentemente das células constituídas de Si, que utilizam a junção p-n para aproveitamento da corrente (o Silício é dopado), materiais do tipo CIS (Cobre-Índio-Selênio) e CIGS (Cobre-Índio-Gálio-Selênio) são dispostos em camadas ultrafinas para condução de energia elétrica (nesse caso, se utiliza os diferentes gaps de energia entre os elementos constituintes). Os sistemas alternativos que empregam selênio, CIS e CIGS, oferecem vantagens quando comparados às células de silício, principalmente na fabricação e custos dos painéis fotovoltaicos, assim também como no rendimento que podem produzir.⁴²

³⁹ Cui, S.; Chahal, R.; Boussard-Plédel, C.; Nazabal, V.; Doualan, J. Troles, J.; Lucas, J.; Bureau, B. From Selenium-to Tellurium- Basedoptical Fibers for infrared Spectroscopies. *Molecules*, **2013**, *18*, 5373.

⁴⁰ El Chaar, L.; lamont, L. A.; El Zein, N. Review of photovoltaic Technologies. *Renew. Sustain. Energy. Rev.*, **2011**, *15*, 2165.

⁴¹ Hadar, I.; Song, T.; Ke, W.; Kanatzidis, M. G. Modern Processing and Insights on Selenium Solar Cells: The World's First Photovoltaic Device. *Adv. Energy. Mater.*, **2019**, *9*, 1802766.

⁴² Li, J.; Li, D.; Gao, F.; Han, Y.; Yan, J.; Liu, S. Enabling Solar Hydrogen Production over Selenium: Surface State Passivation and Cocatalyst Decoration. *ACS Sust. Chem. Eng.*, **2021**, *9*, 9923.

Recentemente, alguns compostos calcogenofenos (heterociclos de cinco membros que apresentam em sua estrutura pelo menos um átomo de O, S, Se ou Te) foram sintetizados e testados como possíveis materiais orgânicos fotovoltaicos - OPVs, do inglês “*Organic Photovoltaics*”.⁴³ Essa importante classe de organocalcogênios destaca-se por apresentar um conjunto abrangente de aplicações nas áreas da química, bioquímica e ciência dos materiais. Assim, despertando o interesse acerca da síntese desses compostos, ou seja, na busca por novas metodologias sintéticas e novos produtos, além da sua possível aplicabilidade, sendo, portanto, um grupo de substâncias bastante recorrentes nos campos da pesquisa acadêmica. Moléculas orgânicas que apresentam núcleos aromáticos e heteroaromáticos podem apresentar o fenômeno de transferência de energia, o qual ocorre através da sua excitação a níveis energéticos maiores (estado excitado) a partir do nível fundamental. Dessa maneira, compostos que possuem ligações π conjugadas, como é o caso de tiofenos, selenofenos e telurofenos, podem ser aplicados em dispositivos optoeletrônicos, como (1) os OLEDs (diodos emissores de luz), (2) materiais orgânicos fotovoltaicos (OPVs) e (3) transistores orgânicos de efeito de campo (OFETs).⁴⁴

No trabalho desenvolvido por Jen e colaboradores, diferentes selenofenos e polisselenofenos substituídos foram testados e comparados entre si quanto ao potencial de aplicação para seu emprego como OPVs (Figura 2). Também, no artigo, os autores destacam principalmente o uso de tiofenos em materiais eletrônicos, muito em função das características (interações moleculares para transferências de cargas, estabilidade e menor custo de síntese) relacionadas à essas substâncias. Além disso, traçam um comparativo teórico entre os selenofenos e tiofenos, explanando as limitações em relação ao emprego de furanos substituídos como materiais orgânicos fotovoltaicos, e também aos

⁴³ (a) Lee, Y. N.; Attri, P.; Kim, S. S.; Lee, S. J.; Kim, J. H.; Cho, T. J.; Kim, I. T. Photovoltaic of novel thiophene- and selenophene-based conjugate low bangap. *New J. Chem.*, **2017**, *41*, 6315. (b) Fan, B.; Lin, F.; Wu, X.; Zhu, Z.; Jen, A. K. Y. Selenium-Containing Organic Photovoltaic Materials. *Acc. Chem. Res.*, **2021**, *54*, 3906.

⁴⁴ Paixão, D. B.; Soares, E. G. O.; Salles, H. D.; Silva, C. D. G.; Rampon, D. S.; Schneider, P. H. Rongalite in PEG-400 as a general and reusable system for the synthesis of 2,5-disubstituted chalcogenophenes. *Org. Chem. Front.*, **2022**, *9*, 5225.

avanços e descobertas associadas às estruturas que contenham selênio e telúrio.

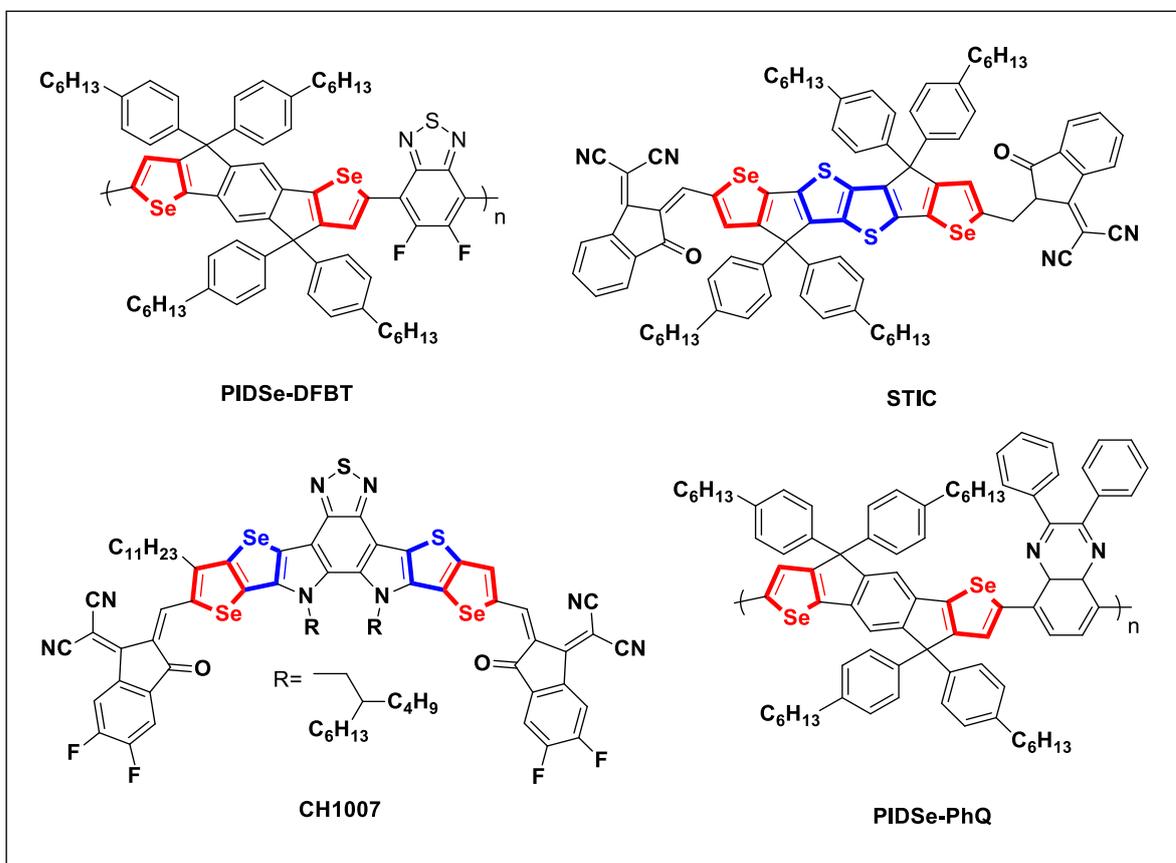


Figura 2. Alguns exemplos de selenofenos e tiofenos desenvolvido por Jen e colaboradores.

Ainda na área de materiais inteligentes, um *minireview* compila uma série de novas aplicações focada em compostos que apresentam em sua estrutura química “calcogênios pesados”, isto é, organosselênio e organotelúrio. O trabalho procura mostrar os diferentes efeitos quanto a substituição do átomo de enxofre pelos outros dois calcogênios, em virtude da conhecida atividade fotofísica e propriedades eletrônicas das quais alguns compostos organoenxofre, principalmente tiofenos e seus derivados, podem exibir.⁴⁵ Relações quantitativas e qualitativas são estabelecidas para as diferentes substâncias, onde os diferentes comprimentos de ligação, tamanho dos átomos, eletronegatividade e

⁴⁵ Hoover, G. C.; Seferos, D. S. Photoactivity and optical applications of organic materials containing selenium and tellurium. *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, 9182.

polarizabilidade referente para cada calcogênio podem influenciar diretamente nas características de cada produto dos quais, abordados no trabalho, são aplicados majoritariamente como sensores fluorescentes para uso medicinal - marcadores biológicos (Figura 3).

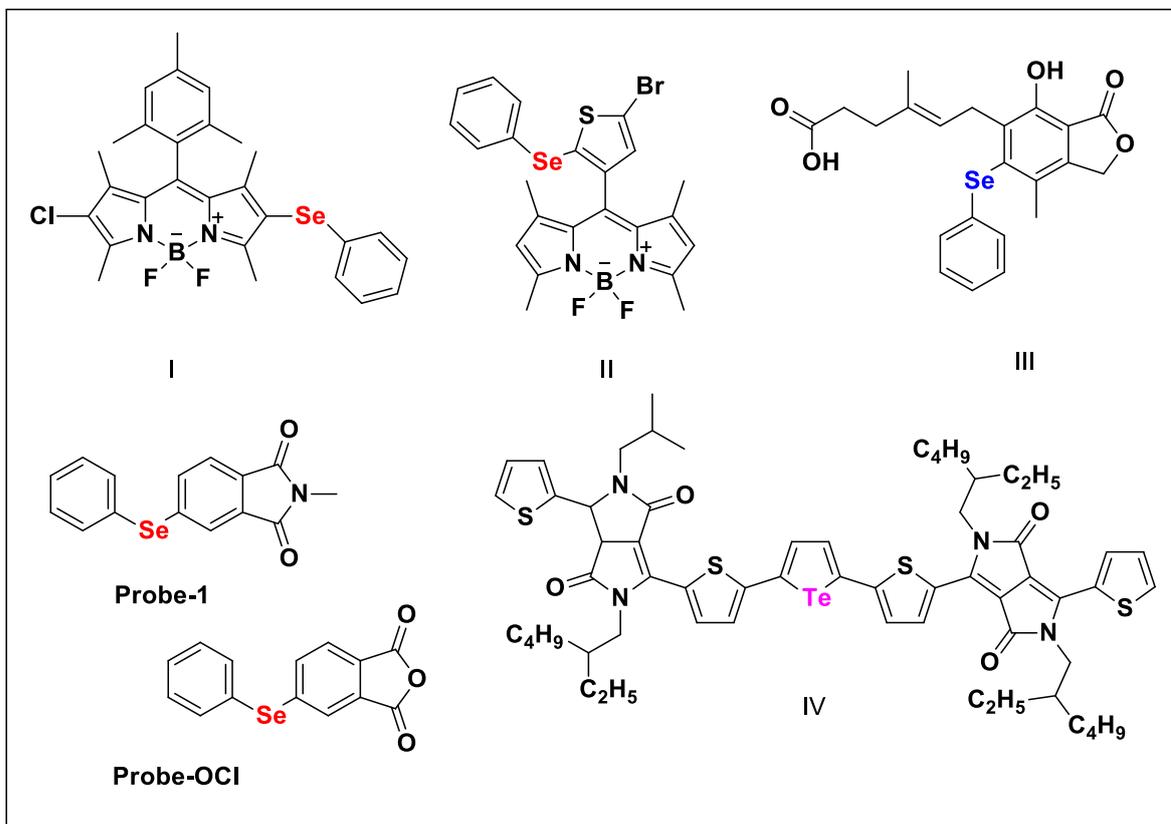


Figura 3. Alguns dos compostos organoselênio e telúrio, abordados no review, utilizados como sensores fluorescentes para espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN).^{45, 46, 47, 48, 49, 50.}

⁴⁶ Mulay, S. V.; Yudhistira, T.; Choi, M.; Kim, Y.; Kim, J.; Jang, Y. J.; Jon, S.; Churchill, D. G. Substituent Effects in BOSIPY in Live Cell Imaging. *Chem. Asian J.*, **2016**, *11*, 3598.

⁴⁷ Kim, Y.; Jun, T.; Mulay, S. V.; Manjare, S. T.; Kwak, J.; Lee, Y.; Churchill, D. G. Novel intramolecular π - π interaction a BODIPY system by oxidation of a single selenium center: geometrical stamping and spectroscopic and spectrometric distinctions. *Dalton Trans.*, **2017**, *46*, 4111.

⁴⁸ Halle, M. B.; Yudhistira, T.; Lee, W. H.; Mulay, S. V.; Churchill, D. G. DielsAlder and Stille Coupling Approach for the Short Protecting-Group-Free Synthesis of Mycophenolic Acid, Its Phenylsulfenyl and Phenylselenenyl Analogues, and Reactive Oxygen Species (ROS) Probing Capacity in Water. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 3557.

⁴⁹ Halle, M. B.; Yudhistira, T.; Lee, K. J.; Choi, J. H.; Kim, Y.; Park, H.; Churchill, D. G. Overriding Phthalate Decomposition When Exploring Mycophenolic Acid Intermediates as Selenium-Based ROS Biological Probes. *ACS Omega*, **2018**, *3*, 13474.

⁵⁰ Kaur, M.; Yang D.; Choi, K.; Cho, M. J.; Choi, D. H. A fluorescence turn-on and colorimetric probe based on a diketopyrrolopyrrole-tellurophene conjugate for eficiente detection of hydrogen peroxide and glutathione. *Dyes and Pigments*, **2014**, *100*, 118.

De acordo com o artigo de revisão, devido à natureza química que os elementos Se e Te podem apresentar, em outras palavras, a habilidade para atingir diferentes estados de oxidação, quando comparados ao enxofre, torna-se uma ferramenta para a detecção de alguns analitos em específico (espécies reativas de oxigênio, ERO, e nitrogênio, ERN). Por consequência, compostos organoselênio e organotelúrio vêm sendo frequentemente investigados como possíveis fluoróforos. A utilização de corantes orgânicos fluorescentes que possuem Se em sua estrutura, como é o caso das substâncias I e II (Figura 3), sintetizados por Churchill e colaboradores, se mostraram promissores como sensores de ácido hipocloroso (HOCl), subproduto formado a partir das espécies reativas de oxigênio, o qual está associado à doenças degenerativas. Dessa maneira, o seleneto 6 foi sintetizado, em outro trabalho também desenvolvido por Churchill e colaboradores, para contornar a questão relacionada a insolubilidade em água dos corantes I e II, uma vez que o material insolúvel formava agregados que emitiam fluorescência, porém sem ocorrência do mecanismo redox pelos radicais $\cdot\text{OCl}$ (hipoclorito), apenas pela natureza intrínseca do material.^{45, 46} Outras substâncias fluoróforas também foram sintetizadas pelos pesquisadores, como, por exemplo, dois selenetos ftálicos, Probe-1 e Probe-OCl (Figura 3). Nesse caso, a partir das modificações nas estruturas dos compostos, os autores concluem que o seleneto Probe-OCl apresentou maior estabilidade em água, sensibilidade e seletividade na detecção de HOCl quando comparado ao Probe-1, além, também, de ser uma substância atóxica, de acordo com os estudos realizados.^{45, 46}

Organocalcogênios têm sido uma classe de compostos bastante explorada também na área da química medicinal, já tendo sido investigado e comprovado

o potencial antimicrobiano,⁵¹ anticâncer,⁵² antioxidante,⁵³ associados a eles. O *Ebselen* (Figura 4) talvez seja o composto mais notório quando se relaciona atividade biológica e organocalcogênios. Essa substância foi sintetizada pela primeira vez em 1924, pelos pesquisadores Lesser e Weiss.⁵⁴ Durante muito tempo, pode-se dizer que desde a sua descoberta por Berzelius, no século XIX, o selênio foi considerado um elemento cuja toxicidade relativa aos animais e seres humanos era um fator de risco. A grande desconfiança e pouco interesse biológico por parte da comunidade científica pertinente ao possível *link* entre a química medicinal e compostos contendo selênio, foi um dos motivos para que grande parte dos compostos organocalcogênios, incluindo o *Ebselen*, até a década de 1980, não tivessem sido explorados como possíveis substâncias biologicamente ativas.³⁸ Com a descoberta de algumas selenoproteínas, como por exemplo, a glutathione peroxidase, o selênio “deixou de ser tóxico” e passou a ser estudado, demonstrando que é um elemento benéfico aos seres humanos. Nesse contexto, os anos 1980 foram um marco importante na história do selênio, sendo que em 1983 houve o primeiro relato como aplicação biológica de um organoselênio com a ação antiviral observada para a selenozafurina, e logo após, em 1984, Sies destacou o potencial antioxidante do *ebselelen*, capaz de

⁵¹ (a) Ferraz, M. C.; Mano, R. A.; Oliveira, D. H.; Maia, D. S.; Silva, W. P.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G. Synthesis, Antimicrobial, and Antioxidant Activities of Chalcogen-Containing Nitrone Derivatives from (R)-citronellal. *Medicines*, **2017**, *4*, 39. (b) Singh, A.; Kaushik, A.; Dhau, J. S.; Kumar, R. Exploring coordination preferences and biological applications pyridil-based organochalcogen (Se, Te) ligands. *Coord. Chem. Rev.*, **2022**, *450*, 214254.

⁵² (a) Doering, M.; Ba, L. A.; Lilienthal, N.; Nicco, C.; Scherer, C.; Abbas, M.; Zada, A. A. P.; Coriat, R.; Burkholz, T.; Wessjohann, L.; Diedrich, M.; Batteux, F. Herling, M.; Jacob, C. Synthesis and Selective Anticancer Activity of Organochalcogen Based Redox Catalysts. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 6954-6963. (b) de Souza, D.; Mariano, D. O. C.; Nedel, F.; Schultze, E.; Campos, V. F.; Seixas, F.; da Silva, R. S.; Munchen, T. S.; Ilha, V.; Dornelles, L.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T.; Collares, T.; Rodrigues, O. E. D. New Organochalcogen Multitarget Drug: Synthesis and Antioxidant and Antitumoral Activities of Chalcogenozidovudine Derivatives. *J. Med. Chem.*, **2015**, *58*, 3329. (c) Yadav, S.; Singh, J. D. Synthesis and preliminar biological evaluation for the anticâncer activity of organochalcogen (S/Se) tethered chrysin based organometallic Ru^{II}(η^6 -p-cymene) complexes. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **2019**, *37*, 1.

⁵³ (a) Giles, G. I.; Fry, F. H.; Tasker, K. M.; Holme, A. L.; Peers, C.; Green, K. N.; Klotz, L.; Sies, H.; Jacob, C. Evaluation of sulfur, selenium and tellurium catalysts with antioxidante potential. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 4317. (b) Talas, Z. S.; Ozdemir, I.; Yilmaz, I.; Gok, Y. Antioxidative effects of novel synthetic organoselenium compound in rat lung and kidney. *Ecotox. Environ. Safe.*, **2009**, *72*, 916. (c) Nobre, P. C.; Vargas, H. A.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H.; Casarill, A. M.; Savegnago, L.; Schumacher, R. F.; Lenardão, E. J.; Ávila, D. S.; Rodrigues, L. B. L.; Perin, G. Synthesis of enantiomerically pure glycerol derivatives containing na organochalcogen unit: In vitro and in vivo antioxidante activity. *Arab. J. Chem.*, **2020**, *13*, 883.

⁵⁴ Lesser, R.; Weiss, R. Über selenhaltige aromatische Verbindungen (VI). *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1924**, *57*, 1077.

simular o efeito da GPx.^{38,55} Esses dois eventos contribuíram para o início do desenvolvimento da química dos compostos de selênio, sendo um importante ponto de virada para os calcogênios, e portanto, possibilitando o crescimento e expansão de diversas classes de substâncias.

Desde então, com base nas propriedades biológicas preliminares observadas pelo *ebsele*n, seu uso na química medicinal tem sido bastante importante nas últimas décadas. Dessa forma, esse organocalcogênio, juntamente com seus análogos e derivados, apresenta uma gama de aplicações dentro da área que intersecta a química e biologia.⁵⁶ Estudos clínicos recentes apontam potenciais antimicrobianos dessas moléculas, como por exemplo, atividade antiviral frente ao coronavírus 2 (Sars-CoV-2), relacionada a *ebsele*n e *eb*sulfur, incluindo seus derivados (Figura 5).

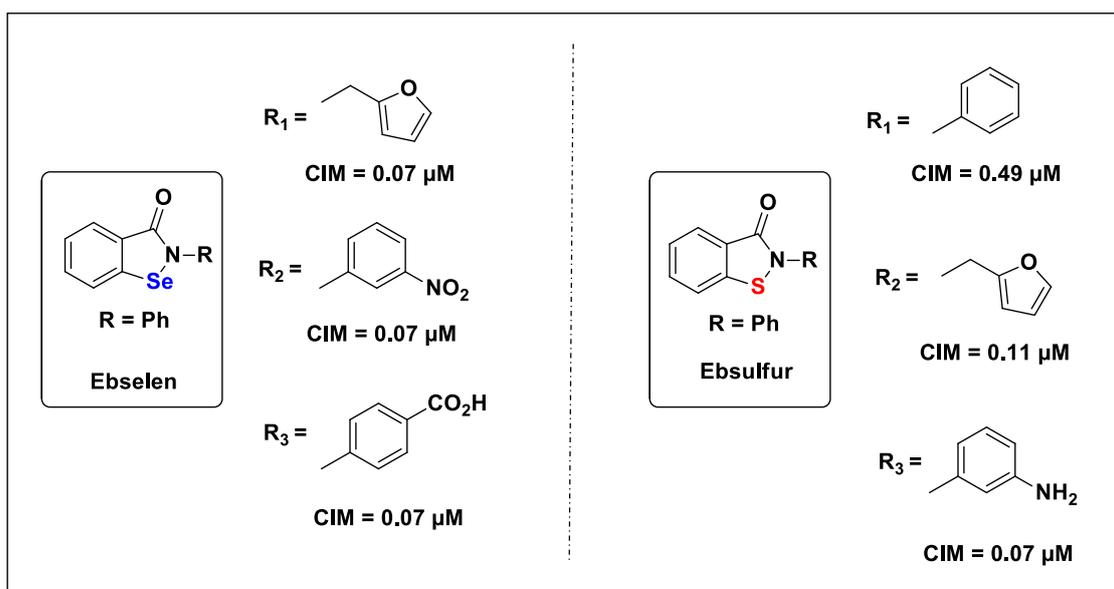


Figura 5. Ebselen, Ebsulfur e seus derivados que apresentaram potencial anti Sars-CoV-2.

Os resultados promissores obtidos pela atividade *in vitro* de algumas moléculas sugere a continuidade nos testes, onde as que apresentaram valores

⁵⁵ Müller, A.; Cadenas, E.; Sies, G. H. A novel biologically seleno-organic compound. Glutathione peroxidase – like activity in vitro and antioxidante capacity of PZ 51 (Ebselen). *Biochem. Pharmacol.*, **1984**, 33, 3235.

⁵⁶ Santi, C.; Scimmi, C.; Sancineto, L. Ebselen and Analogues: Pharmacological properties and Synthetic Strategies for Their Preparation. *Molecules*, **2021**, 26, 4230.

de concentração inibitória mínimos (CIM) satisfatórios, isto é, a menor concentração de um composto para inibir o crescimento visível do microorganismo, ao Sars-CoV-2 já estão na segunda fase das avaliações clínicas. Em adição, as propriedades moleculares dessa classe de compostos favorecem a aplicação para demais aplicações farmacológicas, entre essas: anti-HIV, anti-Influenza, Zika vírus e fungos, além de estudos relacionados às doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer e a esclerose lateral amiotrófica (ELA).⁵⁶

Conforme revisado ao longo desse capítulo, pode se observar que os organocalcogênios apresentam estruturas que proporcionam diferentes propriedades e características para cada molécula e, com isso, compostos versáteis para diferentes aplicações, principalmente na área das ciências dos materiais e farmacológicas. Contudo, essa série de substâncias são igualmente importantes do ponto de vista sintético, uma vez que a capacidade de doar ou receber elétrons, ou seja, atuar como eletrofilos ou nucleófilos, relacionada aos calcogênios (S, Se e Te) possibilitam a síntese de ligantes, auxiliares quirais ou até mesmo o emprego de organocalcogênios como catalisadores,⁵⁷ sendo, portanto, a catálise um importante campo dentro da química os quais estão inseridos. Dicalcogenetos e calcogenetos orgânicos, complexos de metais de transição (paládio, rutênio, irídio, cobre, entre outros) contendo calcogênios, são os principais tipos de organocalcogênios abordados para enxofre, selênio e telúrio nessa área.⁵⁸

De acordo com a literatura, as ligações do tipo carbono-selênio (C-Se) e metais de transição-selênio (M-Se) são de natureza mais fraca que aquelas para enxofre (ligação mais polarizada), tornando os compostos mais lábeis e, por consequência, mais ativos. Dentro desse contexto, na última década, a partir do interesse em relação a esses compostos e o desenvolvimento de novas espécies de selênio, a pesquisa voltada a organoselênio catálise teve seu *boom*,

⁵⁷ (a) Bauzá, A.; Quiñonero, D.; Deyà, P. M.; Frontera, A. Halogen bonding versus chalcogen and pnictogen bonding: a combined Cambridge structural database and theoretical study. *Cryst. Eng. Comm.*, **2013**, *15*, 3137. (b) Oliveira, V.; Cremer, D.; Kraka, E. The Many Facets of Chalcogen Bonding: Described by Vibrational Spectroscopy. *J. Phys. Chem.*, **2017**, *121*, 6845. (c) Scheiner, S. Participation of S and Se in hydrogen and chalcogen bonds. *Cryst. Eng. Comm.*, **2021**, *23*, 6821.

⁵⁸ Arora, A.; Singh, S.; Oswal, P.; Nautiyal, D.; Rao, G. K.; Kumar, S.; Kumar, A. Preformed molecular complexes of metals with organoselenium ligands: Syntheses and applications in catalysis. *Coord. Chem. Rev.*, **2021**, *438*, 213885.

principalmente através de mecanismos que envolvam ativações eletrofílicas dos sistemas.⁵⁹

O disseleneto de fenila, PhSeSePh, é um organocalcogênio estruturalmente simples (apresenta uma ligação Se-Se e cada selênio está ligado a um anel aromático) que, desde que Sharpless, em 1979, o empregou em um sistema catalítico juntamente com a NCS (N-clorosuccinimida), como fonte de cloro, para a cloração de alcenos, têm atraído muito interesse, sendo bastante difundido na catálise e amplamente utilizado nas mais diversas reações. O PhSeSePh pode ser diretamente utilizado ou com auxílio de um oxidante formar espécies mais eletrofílicas de selênio, como, por exemplo, PhSeX (onde X pode ser cloro, bromo, iodo ou OTf - triflato).³⁸ Assim, o disseleneto de fenila, bem como seus derivados, podem ser utilizados em funcionalizações de alceno (para a síntese de epóxidos, lactonas, glicóis, entre outros) alcinos e heterociclos, como também em reações de ciclização e selenofuncionalizações.^{38,59,60}

Como exemplo, em 2015, Breder e colaboradores abordaram uma nova rota sintética para obtenção de diferentes isobenzofuranonas.⁶¹ (Figura 6). O núcleo ftalida, está presente em produtos naturais, aditivos alimentares e também moléculas de interesse medicinal, uma vez que esses heterociclos podem exibir atividade biológica (anticâncer, antimicrobiana, antiinflamatória e também relacionado a diminuição da pressão arterial).⁶²

⁵⁹ Liao, L.; Zhao, X. Modern Organoselenium Catalysis: Opportunities and Challenges. *Synlett*, **2021**, 32, 1262.

⁶⁰ Sonawane, A. D.; Sonawane, R. A.; Ninomiya, M.; Koketsu, M. Synthesis of Seleno-Heterocycles via Electrophilic/Radical Cyclization of Alkyne Containing Heteroatoms. *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, 362, 3485.

⁶¹ Krätzschmar, F.; Kassel, M.; Delony, D.; Breder, A. Selenium-Catalyzed C(sp³)-H Acyloxylation: Application in the Expedient Synthesis of Isobenzofuranones. *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 7030.

⁶² (a) Wang, S.; Wang, K.; Chang, B.; Huang, D.; Hu, Y. Synthesis of 1(3H)isobenzofuranone compounds by tin powder promoted cascade condensation reaction. *Appl. Organomet. Chem.*, **2021**, 35, 1. (b) He, J.; Zhang, J.; Li, X.; Shi, H.; Du, Y. Aryl iodine-catalysed divergent synthesis of isobenzofuranones and isocoumarins via oxidative 1,2-aryl migration/elimination. *Chem. Commun.*, **2022**, 58, 9096.

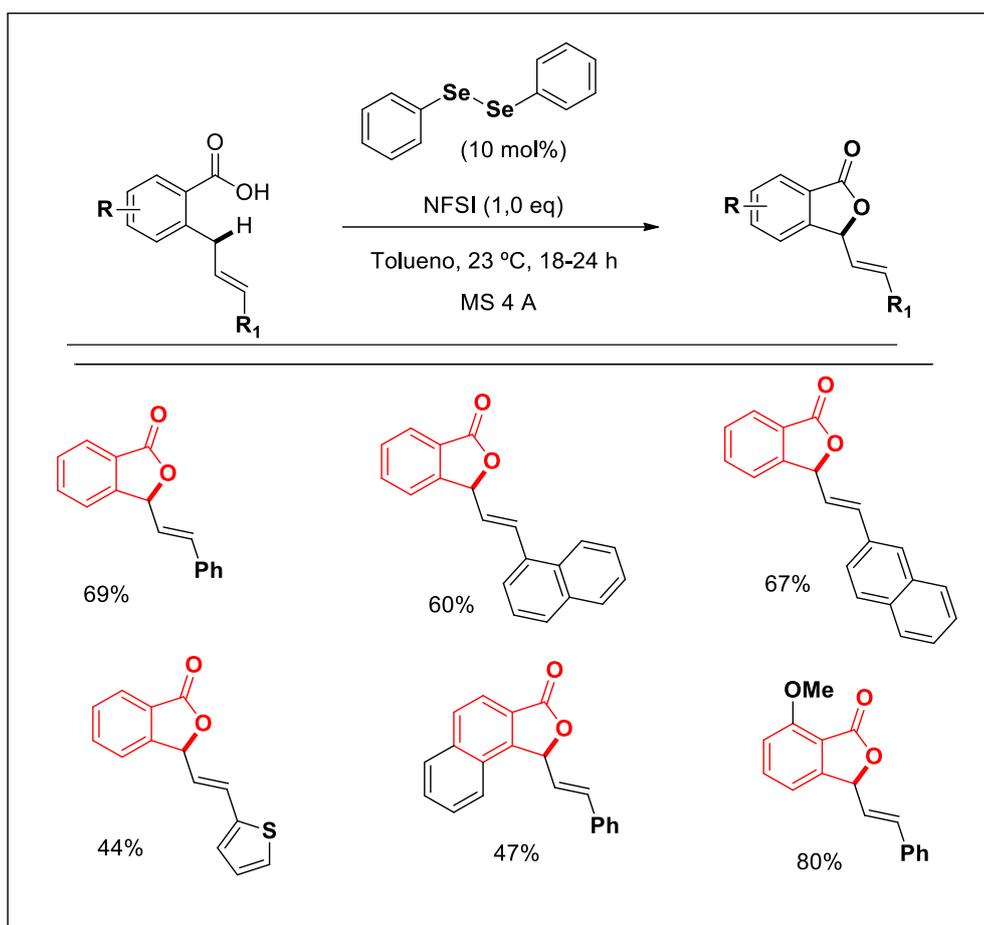
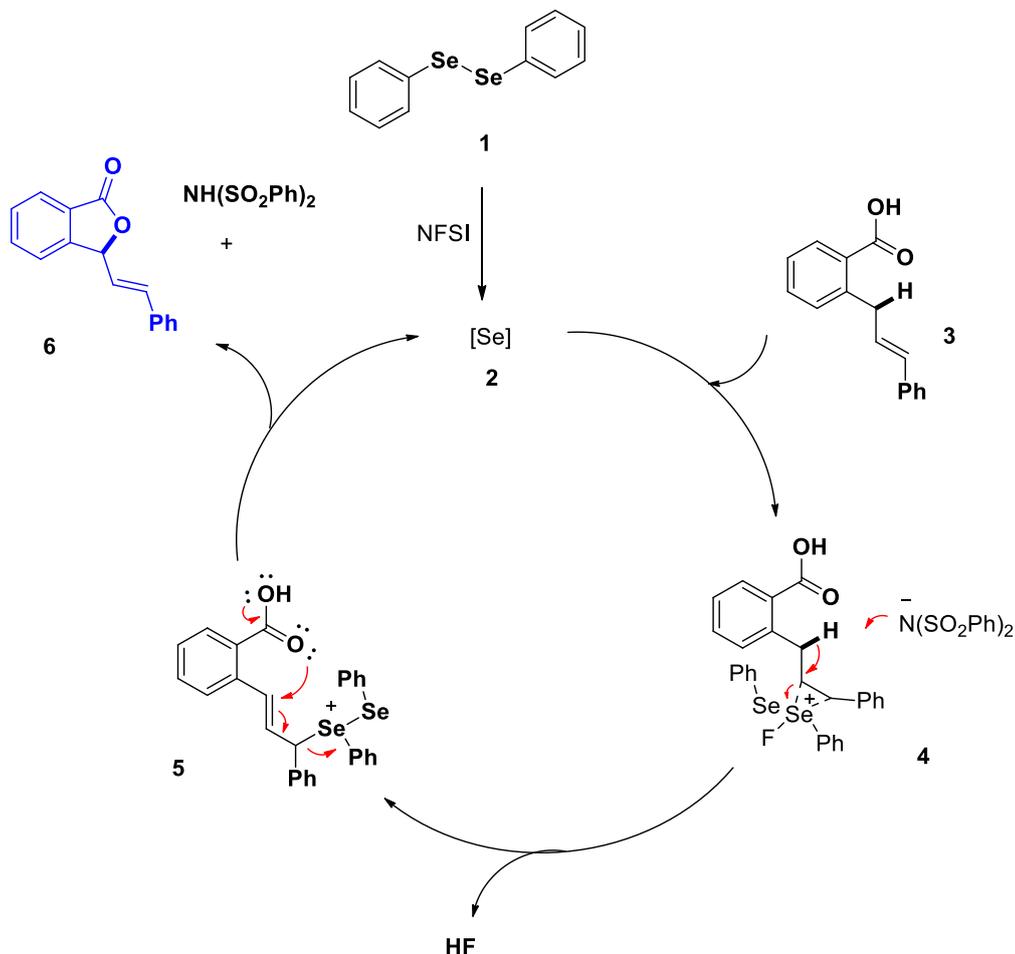


Figura 6. Algumas isobenzofuranonas desenvolvidas por Beder e colaboradores.

De acordo com os autores, o mecanismo reacional (Esquema 2) envolvido na obtenção desses compostos se inicia pela clivagem (quebra) da ligação Se-Se do disseleneto de fenila (**1**) induzida pelo NFSI (*N*-fluorobenzenosulfonimida), um forte agente oxidante, formando espécies oxidadas reativas de selênio (**2**), que reagem com o cinamil (**3**) formando o selenirânio (**4**). Ocorre, então, a abstração do átomo de H do substrato, com a conseqüente abertura do anel de três membros e formação do íon selenônio (**5**), no qual sofre o ataque nucleofílico do par de elétrons da carbonila. Dessa forma, ocorrendo a ciclização intramolecular, formando a isobenzofuranona de interesse (**6**) e regenerando a espécie ativa de selênio (**2**).



Esquema 2. Mecanismo reacional proposto por Breder e colaboradores.

Em suma, compostos organocalcogênicos estão presentes no nosso cotidiano, seja por meio da nossa alimentação, com a ingestão de alimentos ricos em substâncias calcogenadas, ou ainda a partir de mecanismos bioquímicos através de algumas reações de proteção ao nosso organismo, nas quais essas substâncias estão envolvidas. Quando se adentra no âmbito da química tecnológica, isto é, o planejamento de síntese de novas moléculas que possuam propriedades específicas e, que de alguma maneira, possam servir para aplicação na área de materiais ou até mesmo como possíveis fármacos, também é possível entender o porquê essas substâncias se destacam no meio da pesquisa. Além disso, dentro da síntese orgânica, os organocalcogênicos também se mostram compostos versáteis, atuando principalmente na área da catálise, mas também sendo utilizados como blocos construtores (intermediários sintéticos) para obtenção de moléculas mais complexas, como é o caso dos compostos calcogenoacetilenos, classe de moléculas abordada nesta dissertação.

2.2 Compostos calcogenoacetilenos

2.2.1 Um panorama geral e suas aplicações

O termo acetileno é oriundo do alcino (uma classe de hidrocarbonetos) mais simples, constituído de apenas dois carbonos e dois hidrogênios, o etino (C₂H₄) – pela nomenclatura IUPAC. Logo, a terminologia calcogenoacetilenos se refere às moléculas que apresentam em sua estrutura química uma ligação tripla (carbono-carbono) vizinha aos heteroátomos enxofre, selênio ou telúrio, sendo, portanto, denominados por tioacetilenos, selenoacetilenos e teluroacetilenos, respectivamente (Figura 7).

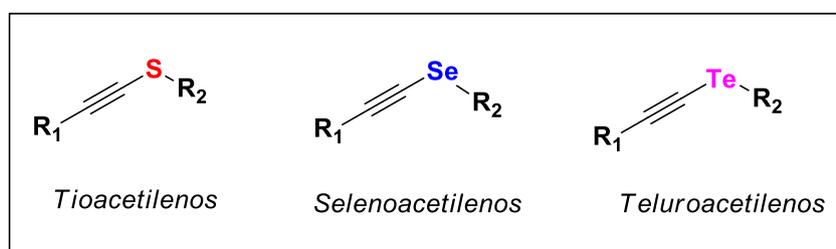


Figura 7. Estruturas genéricas dos calcogenoacetilenos.

Embora pertencente a classe de compostos organocalcogênicos, os calcogenoacetilenos não desempenham diretamente um papel tão importante na área de materiais ou biológica, exceto para alguns seleno- e teluroacetilenos funcionalizados que foram investigada atividade antioxidante e antidepressiva, *in vitro* e *in vivo* relacionada a essas substâncias.⁶³ Com base na literatura, a baixa solubilidade em água relativa a esses compostos é um dos fatores determinantes que os limita para demais aplicações na química medicinal.⁶⁴ Contudo, a principal contribuição dos calcogenoacetilenos para os químicos está destinada

⁶³ (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 6255. (b) Okoronkwo, A.; Godoi, B.; Schumacher, R.; Neto, J.; Luchese, C.; Prigol, M.; Nogueira, C.; Zeni, G. Csp³-tellurium copper cross-coupling: synthesis of alkynyl tellurides a novel class of antidepressive-like compounds. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 909. (c) Quines, C. B.; Rosa, S. G.; Neto, J. S. S.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. Phenylethynyl-Butyltellurium Inhibits the Sulfhydryl Enzyme Na, K ATPase: Na Effect Dependent on the Tellurium Atom. *Biol. Trace Elem. Res.*, **2013**, *155*, 261.

⁶⁴ Mugesh, G.; du Mont, W.; Sies, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 2125.

à síntese orgânica, os quais funcionam, preponderantemente, como “*building blocks*”, com foco na obtenção de compostos organocalcogênicos mais complexos, em razão da notória importância e grande aplicabilidade no âmbito científico.⁶⁵

O ponto-chave para a utilização desses compostos como intermediários químicos dentro da área de síntese está diretamente relacionado às combinações estruturais do grupamento alcino em conjunto com a porção calcogênio nessas moléculas. Dessa maneira, os heteroátomos (S, Se e Te), ricos em elétrons, apresentam o efeito de polarizabilidade (relacionado ao tamanho desses átomos) e doam densidade eletrônica à ligação π da ligação tripla, conseqüentemente, tornando-a mais reativa, sendo, principalmente, suscetíveis às reações de adição eletrofílica.⁶⁶ A partir dos efeitos eletrônicos associados a ligação carbono-calcogênio, $C_{sp} - Y$, em adição a variedade estrutural que se pode obter (conferindo versatilidade à essas moléculas), permite, com sucesso, que calcogenoacetilenos sejam amplamente explorados e aplicados em diversas reações químicas (Figura 8).⁶⁷ Entre essas, como substratos, na obtenção de vinilboranos (através de reações de hidroboração),⁶⁸ em acoplamentos clássicos (Negishi, Suzuki, Kumada, Sonogashira),⁶⁹ heterociclos funcionalizados,⁷⁰ calcogenoésteres,⁷¹ entre outros. Além dessas

⁶⁵ Ye, X.; Wang, J.; Ding, S.; Hosseyni, S.; Wojtas, L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. Investigations on Gold-Catalyzed Thioalkyne Activation Toward Facile Synthesis of Ketene Dithioacetals. *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 10506.

⁶⁶ Heredia, A. A.; Peñeñory, A. B. Transition-metal-free one pot synthesis of alkynyl selenides from terminal alkynes under aerobic and sustainable conditions. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, *13*, 910.

⁶⁷ Santandrea, J.; Godin, E.; Collins, S. K. A synthetic guide to alkynyl sulfides. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 4885.

⁶⁸ (a) Yang, D. Y.; Huang, D. Y.; Stereoselective synthesis of conjugated alkadienes via the palladium-catalyzed coupling reaction of (Z)- or (E)- alkenylboranes with (Z)- or (E)-2-halo-1-(alkylseleno)ethenes. *J. Organomet. Chem.*, **1997**, *543*, 165. (b) Baldassari, L. L.; Santos, K. S.; Ebersol, C. P.; Lüdtke, D. S.; Moro, A. V. *Catal. Sci. Technol.*, **2020**, *10*, 7476.

⁶⁹ Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Zeni, G. Application of organo selenides in the Suzuki, Negishi, Sonogashira and Kumada Cross-Coupling Reactions. *Chem. Comm.*, **2015**, *51*, 15522.

⁷⁰ (a) Soares, L. K.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Perin, G. Synthesis of (Z)-N-alkenyl-b-arylselanyl imidazoles via additive-free nucleophilic addition of imidazole to arylselanylalkynes. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 992. (b) Coelho, F. L.; Gil, E. S.; Gonçalves, P. F. B.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. Intramolecular Hydroamination of Selenoalkynes to 2-Selenylindoles in the Absence of Catalyst. *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 8157. (c) Vieira, M. M.; Dalberto, B. T.; Coelho, F. L.; Schneider, P. H. Ultrasound-promoted regioselective synthesis of chalcogeno-indolizines by a stepwise 1,3-dipolar cycloaddition. *Ultrason Sonochem.*, **2020**, *68*, 105228.

⁷¹ (a) Braga, A. L.; Martins, T. L. C.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. Synthesis of chalcogenol esters from chalcogenoacetylenes. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3297. (b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Terlizzi, R. Synthesis of Substituted Se-Phenyl

importantes transformações, nas quais esses compostos são aplicados como intermediários, do mesmo modo, são utilizados como dienófilos em reações Diels-Alder.⁷²

Como é sabido, grande parte dos fármacos sintetizados e comercialmente aprovados exibem estruturas heterocíclicas em sua composição.⁷³ As interações (lipofilicidade, polaridade e capacidade de formar ligações de hidrogênio) com agentes biológicos, além das propriedades farmacocinéticas que podem apresentar, as colocam como compostos profusamente visados na química medicinal e na farmacologia.⁷⁴ Portanto, a procura por novas drogas e metodologias sintéticas tornam-se alvo de estudos em setores de pesquisa e desenvolvimento das indústrias farmacêuticas. Nesse contexto, de maneira geral, anéis de cinco e seis membros, contendo os heteroátomos de enxofre (S-heterociclos), oxigênio (O-heterociclos) e, sobretudo, de nitrogênio (N-heterociclos), são os núcleos mais frequentemente encontrados em moléculas bioativas.⁷⁵ Entre eles, os N-heterociclos se destacam por estarem amplamente distribuídos em diversas moléculas naturais como as vitaminas, hormônios, aminoácidos e ácidos nucleicos (DNA e RNA).⁷⁶

O Indol ou benzopirrol é um núcleo heteroaromático que contém um anel de cinco membros de nitrogênio (pirrol) e um benzeno, fundidos em sua estrutura, sendo um composto planar que apresenta uma nuvem ininterrupta de dez elétrons π . Os derivados do indol estão presentes em diversas substâncias naturais, como hormônios em plantas, aminoácidos essenciais, mas também em cosméticos, pigmentos, entre outros (Figura 8). Além disso, a partir das características básicas que o pirrol confere a molécula, em conjunto com a capacidade de formar ligações de hidrogênio (N-H), e por ser um núcleo que apresenta densidade eletrônica (o que permite a interação com bases

Selenocarboxylates from Terminal Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2004, 3447. (c) Baldassari, L. L.; Lüdtke, D. S. Synthetic Approaches to Selenoesters. *Chem. Eur. J.*, **2021**, 27, 8656.

⁷² Narangoda, C. J.; Lex, T. R.; Moore, M. A.; McMillen, C. D.; Kitaygorodoski, A.; Jackson, J. E.; Whitehead, D. J. Accessing the rare diazacyclobutene motif. *Org. Lett.*, **2018**, 20, 8009.

⁷³ (a) Pathania, S.; Narang, R. K.; Rawal, R. K. Role of sulphur-heterocycles in medicinal chemistry: An update. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 180, 486. (b) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC Adv.*, **2020**, 10, 44247.

⁷⁴ Jampilek, J. Heterocycles in Medicinal Chemistry. *Molecules*, **2019**, 24, 3839.

⁷⁵ Kaur, N. Synthesis of Five-Membered N,N,N- and N,N,N,N-Heterocyclic Compounds: Applications of Microwaves. *Synth. Commun.*, **2015**, 45, 1711.

⁷⁶ Feng, J.; Geng, W.; Jiang, H.; Wu, B. Recent advances in biocatalysis of nitrogen-containing heterocycles. *Biotechnol Adv.*, **2022**, 54, 107813.

nitrogenadas e proteínas) faz com que essa classe de substâncias seja alvo de estudos como possíveis fármacos, já tendo sido comprovada diversas propriedades terapêuticas relacionadas a esses compostos.⁷⁷

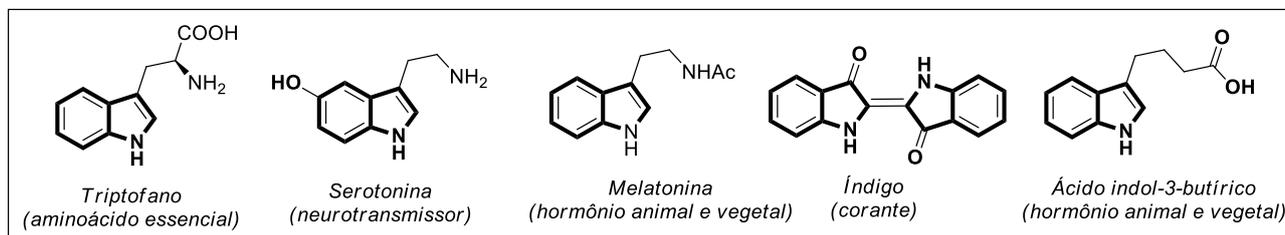


Figura 8. Derivados indólicos em substâncias naturais.

Inclusive, o núcleo indólico, está presente em alguns medicamentos comercialmente vendidos (Figura 9).⁷⁸ Das metodologias sintéticas que abrangem a síntese de indóis, a utilização de alcinos que contenham nitrogênio em sua estrutura, como materiais de partida, têm se mostrado interessante do ponto de vista sintético, uma vez que possibilita a combinação entre algumas propriedades relacionadas a esses compostos, tais como: a variedade estrutural e eletrônica, estabilidade, além da natureza química desses alcinos, em outras palavras, a habilidade em reagir tanto com espécies eletrófilicas como nucleófilicas.⁷⁹

⁷⁷ Hamid, H. A.; Ramli, A. N.; Yusoff, M. M. Indole Alkaloids from Plants as Potential Leads for Antidepressant Drugs: A Mini Review. *Front. Pharmacol.*, **2017**, *8*, 1.

⁷⁸ (a) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles. *Chem. Rev.*, 2006, *106*, 2875. (b) Zhang, M.; Chen, Q.; Yang, G. A review on recent developments of indole-containing antiviral agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *89*, 421.

⁷⁹ Neto, J. S.; Zeni, G. Recent advances in the synthesis of indoles from alkynes and nitrogen sources. *Org. Chem. Front.*, **2020**, *7*, 155.

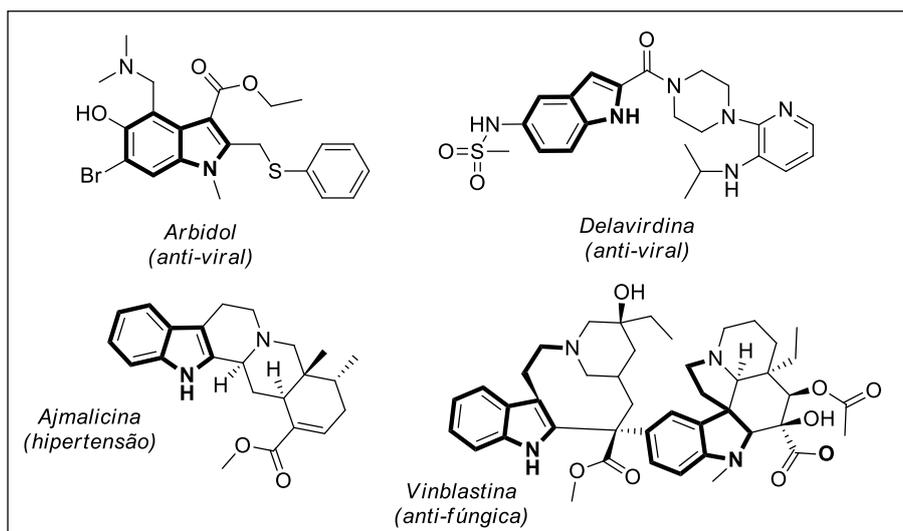
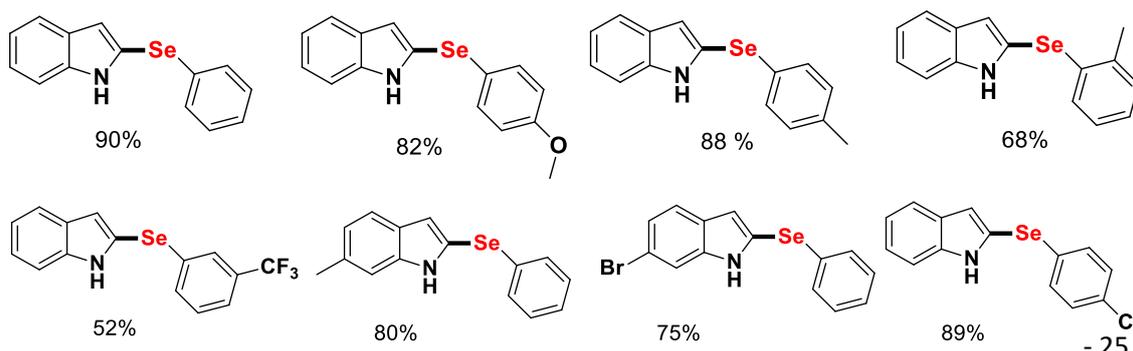
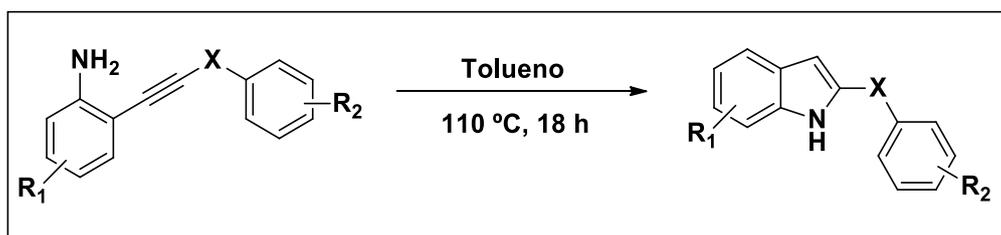
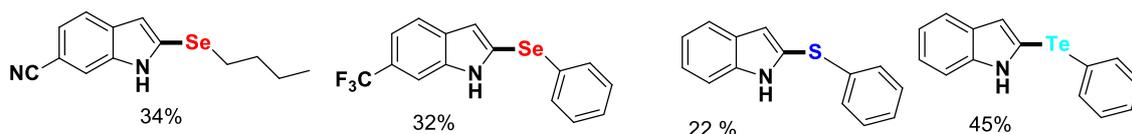


Figura 9. Núcleo indol presente em fármacos comerciais.

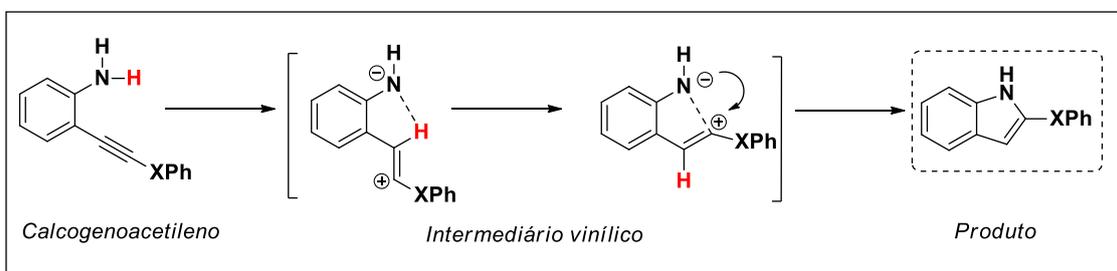
Nesse contexto, um trabalho recentemente publicado, pelo nosso grupo de pesquisa envolve a síntese de 2-selenoindóis a partir da aminação de selenoacetilenos.^{70b} Segundo os autores, os indóis selenofuncionalizados de interesse foram obtidos em rendimentos moderados, variando de 34-90%, a partir de uma nova rota sintética, tolerante a diversos grupos funcionais e livre de metais e aditivos (Esquema 3). Além da ampliação do escopo reacional, essa nova metodologia também foi eficiente para formação do indol funcionalizado com enxofre e telúrio, destacando-se como o primeiro procedimento para a formação do 2-teluroindol.





Esquema 3. Estruturas selecionadas dos 2-calcogenoindóis obtido via ciclização térmica de calcogenoacetilenos.^{70b}

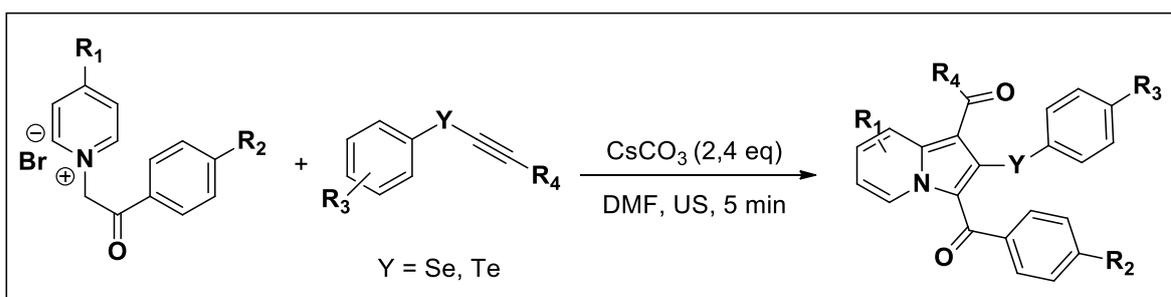
Os rendimentos variáveis para cada um dos diferentes calcogênios podem ser explicados através do mecanismo (Esquema 4) proposto pelos autores para a reação, no qual, inicialmente, ocorre uma prototropia no substrato de partida - calcogenoacetileno, onde um dos hidrogênios do grupo amino é transferido para o carbono de maior densidade eletrônica da tripla ligação (estudos computacionais referentes ao mecanismo, densidade eletrônica, comprimentos de ligação e cálculos teóricos, foram realizados e detalhados no artigo). Dessa forma, ocorre a formação de um cátion vinílico intermediário (estabilizado pelo átomo de calcogênio), seguido do ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio e consequente formação do produto. A interação orbitalar entre o par de elétrons do calcogênio e os orbitais $\sigma^* C \equiv C$ e $\pi^* C \equiv C$, evidencia o porquê a reação ocorre preferencialmente e com maiores rendimentos para os selenoacetilenos que tioacetilenos. O enxofre, segundo os estudos teóricos, doa maior densidade eletrônica para a ligação tripla, sendo a ligação $Se-C \equiv C$ mais fraca que $S-C \equiv C$. Portanto, a primeira etapa do mecanismo (transferência do átomo de hidrogênio) ocorre mais facilmente para selenoacetilenos, sendo a formação do intermediário vinílico mais favorável nesse caso.



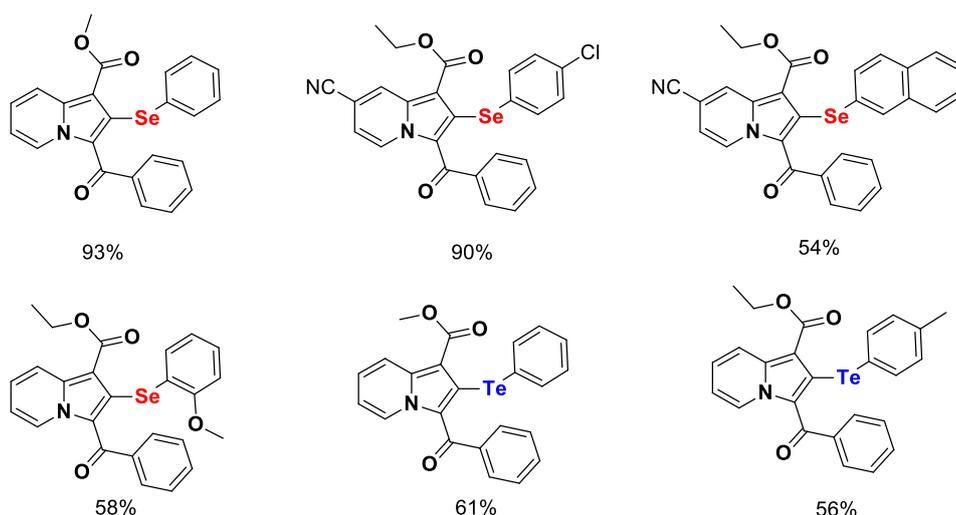
Esquema 4. Mecanismo reacional proposto para a síntese de 2-calcogenosindóis.^{70b}

Ainda direcionado à obtenção de *N*-heterociclos funcionalizados, uma outra metodologia para a síntese de indolizinas, novamente utilizando calcogenoacetilenos como substratos, foi reportada na literatura, por nosso grupo de pesquisa.^{70c} Esse outro núcleo, onde o nitrogênio está em uma posição de fusão do pirrol com o anel benzênico, juntamente com o seu isômero, o indol, são consideradas “estruturas privilegiadas”, pelo fato de que seus derivados são amplamente explorados como compostos de cunho tecnológico.⁸⁰ O grande desafio que compete aos químicos quanto a pesquisa e desenvolvimento para a síntese de novos heterociclos, se dá a partir do planejamento das estratégias sintéticas, viabilidade dos custos, além do cuidado com relação aos impactos ambientais que essas metodologias podem gerar.

Nessa circunstância, um novo método para obtenção de calcogenoindolizinas foi desenvolvido. Essa rota sintética inovadora aplica o ultrassom como fonte a energia para a reação, isto é, utiliza a energia de vibração das moléculas para a ciclização de seleno- e teluroacetilenos. Assim, a partir de uma rota sintética limpa, livre de catalisadores metálicos, em condições reacionais brandas (ausência de temperatura e tempo de reação curto), foram sintetizadas, de maneira eficiente, diferentes selenoindolizinas e teluroindolizinas (Esquema 5).



⁸⁰ (a) Naim, M. J.; Alam, O.; Alam, M. J.; Bano, F.; Alam, P.; Shrivastava, N. Recent Review on indole: A privileged structure scaffold. *Int. J. Pharm. Sci.*, **2016**, *7*, 51. (b) Arvin-Berod, M.; Deroches-Castan, A.; Bonte, S.; Brugière, S.; Couté, Y.; Guyon, L.; Feige, J.; Bausanne, I.; Demeunynck, M. Indolizine-Based Scaffolds as Efficient and Versatile Tools: Application to the Synthesis of Biotin-Tagged Antiangiogenic Drugs. *ACS Omega*, **2017**, *2*, 9221.



Esquema 5. Alguns exemplos de calcogenoindolizinas sintetizados.^{70c}

Além do ponto chave do trabalho, ou seja, o emprego do ultrassom na obtenção das calcogenoindolizinas, de forma a tornar a reação mais limpa e eficiente (seletividade e bons rendimentos no escopo reacional), outros procedimentos também foram realizados a fim de se comparar os diferentes métodos. Entre esses, realizou-se a síntese a partir da alternativa *one pot-two steps*, demonstrando a eficiência da utilização de ultrassom. Ainda, foi realizada via térmica e, do mesmo modo que para com o ultrassom, mantiveram a reprodutibilidade dos bons rendimentos na formação dos produtos.

Pode-se dizer que compostos heterociclos são considerados talvez um dos mais importantes dentro da síntese orgânica por todo o arranjo de aplicações que podem estar inseridos. À vista disso, o núcleo benzofurano (um O-heterociclo análogo ao indol, a diferença consiste no heteroátomo constituinte, dessa vez tem-se um átomo de oxigênio ao invés de um nitrogênio) pode ser encontrado em fontes naturais, estando também, bastante difundido no meio científico (Figura 10).⁸¹ Sua principal aplicação é área da farmacologia, já tendo sido reportados estudos clínicos referentes a atividade anti-HIV,⁸² anticâncer,⁸³

⁸¹ Miao, Y.; Hu, Y.; Yang, J.; Liu, T.; Sun, J.; Wang, X. Natural source, bioactivity and synthesis of benzofuran derivatives. *RSC Adv.*, **2019**, 9, 27510.

⁸² Rida, S. M.; El Hawash, S. A.; Fahmy, H. T. Y.; Hazza, A. A.; El Meligy, M. M. M. Synthesis and in vitro evaluation of some novel benzofuran derivatives as potential anti-HIV-1, anticancer, and antimicrobial agents. *Arch. Pharm. Res.*, **2006**, 29, 826.

⁸³ (a) Nevagi, R. J.; Dighe, S. N.; Dighe, S. N. Biological and medicinal significance of benzofuran. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 97, 561. (b) Xu, K.; Liu, Y.; Wang, R.; Cai, P.; Fang, Y. Design,

anti-Alzheimer,⁸⁴ antimicrobiana⁸⁵ e anti-inflamatória⁸⁶ desses compostos. Para obtenção de benzofuranos e derivados já foram utilizadas reações catalisadas por metais,⁸⁷ fotoquímicas⁸⁸ e heterociclizações a partir de fontes eletrofílicas.⁸⁹ Nesse sentido, novamente os calcogenoacetilenos aparecem como possíveis substratos na síntese dessa classe de substâncias.

Synthesis, and Anticancer Activities of Benzofuran–Isatin Hybrids Tethered by Pentylene and Hexylene. *J. Heterocyclic Chem.*, **2019**, *56*, 2052.

⁸⁴ Montanari, S.; Mahmoud, A. K.; Pruccoli, L.; Rabbito, A.; Naldi, M.; Petralla, S.; Moraleda, I.; Bartolini, M.; Monti, B.; Iriepa, I.; Belluti, F.; Gobbi, S.; Di Marzo, V.; Bisi, A.; Tarozzi, A.; Ligresti, A.; Rampa, A. Discovery of novel benzofuran-based compounds with neuroprotective and immunomodulatory properties for Alzheimer's disease treatment. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, *178*, 243.

⁸⁵ (a) Hiremathad, A.; Patil, M. R.; Chethana, K. R.; Chand, K.; Santos, M. A.; Kei, R. S. Benzofuran: na emerging scaffold for antimicrobial agentes. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 96809. (b) Kenchappa, R.; Bodke, Y. D.; Telkar, S.; Sindhe, M. A. Antifungal and anthelmintic activity of novel benzofuran derivatives containing thiazolo benzimidazole nucleus: an in vitro evaluation. *J. Chem. Biol.*, **2017**, *10*, 11. (c) Xu, H.; Hou, Z.; Liang, Z.; Guo, M.; Su, X.; Guo, C. Design, Synthesis and Antifungal Activity of Benzofuran and Its Analogues. *Chin. J. Chem.*, **2019**, *37*, 1245.

⁸⁶ Napiórkowska, M.; Ciésłak, M.; Kaźmierczak-Barańska, J.; Królewska-Golińska, K.; Nawrot, B. Synthesis of New Derivatives of Benzofuran as Potential Anticancer Agents. *Molecules.*, **2019**, *24*, 1529.

⁸⁷ (a) Kuram, M. R.; Bhanuchandra, M.; Sahoo, A. Direct Access to Benzo[b]furans through Palladium-Catalyzed Oxidative Annulation of Phenols and Unactivated Internal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 4607. (b) K. Abu-Hasem, A. A.; Hussein, H. A. R.; Aly, A. S.; Gouda, M. A. Synthesis of benzofuran derivatives via diferente methods. *Synth. Commun.*, **2014**, *44*, 2285.

⁸⁸ Ghosh, S.; Das, J. A novel photochemical Wittig reaction for the synthesis of 2-aryl/alkylbenzofurans. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 1112. (b) Lichitsky, B. V.; Karibov, T. T.; Melekhina, V. G.; Komogortsev, A. N.; Fakhrutdinov, A. N.; Minyaev, M. E.; Krayushkin, M. M. General approach to substituted naphtho[1,2-b]benzofurans via photochemical 6π-electrocyclization of benzofuranyl containing cinnamionitriles. *Tetrahedron*, **2021**, *90*, 2021.

⁸⁹ Mehta, S. Benzofuran synthesis through iodocyclization reactions: recent advances. *MOJ Biorg. Org. Chem.*, **2017**, *1*, 262.

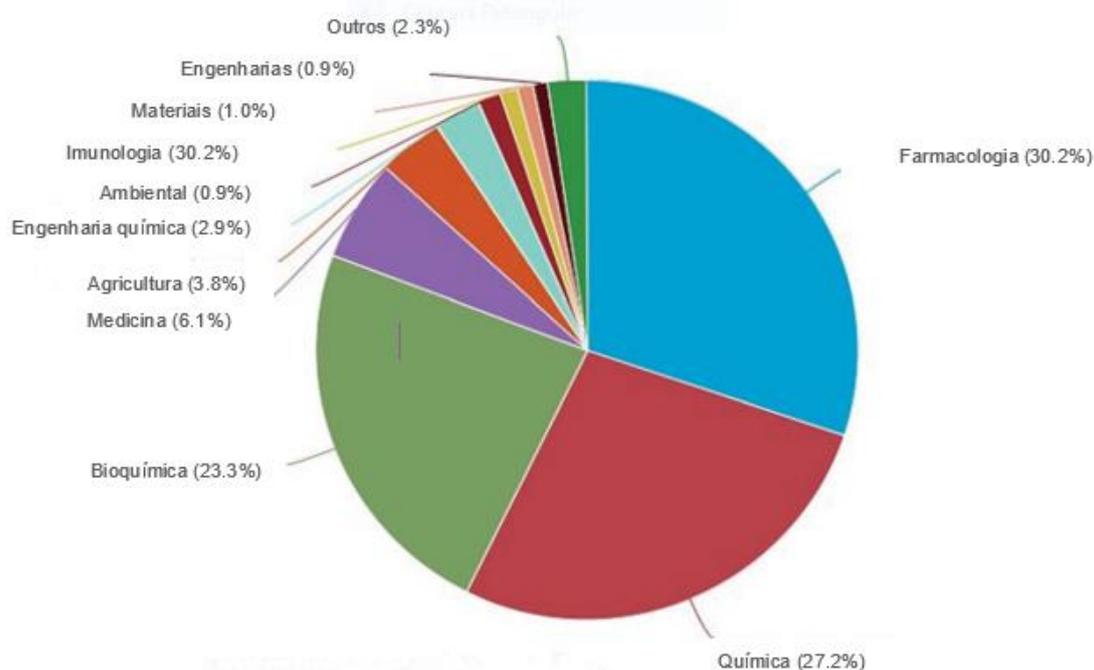
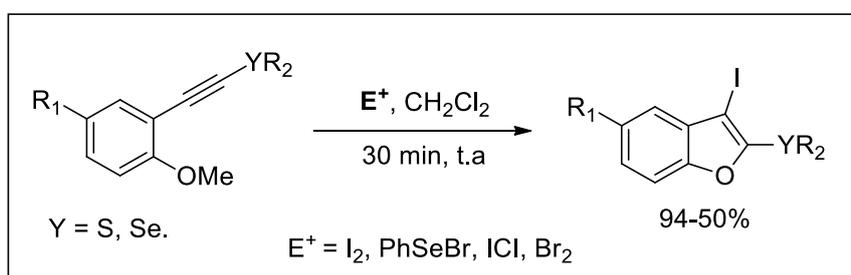


Figura 10. Aplicações por área dos derivados de benzofurano.⁸¹

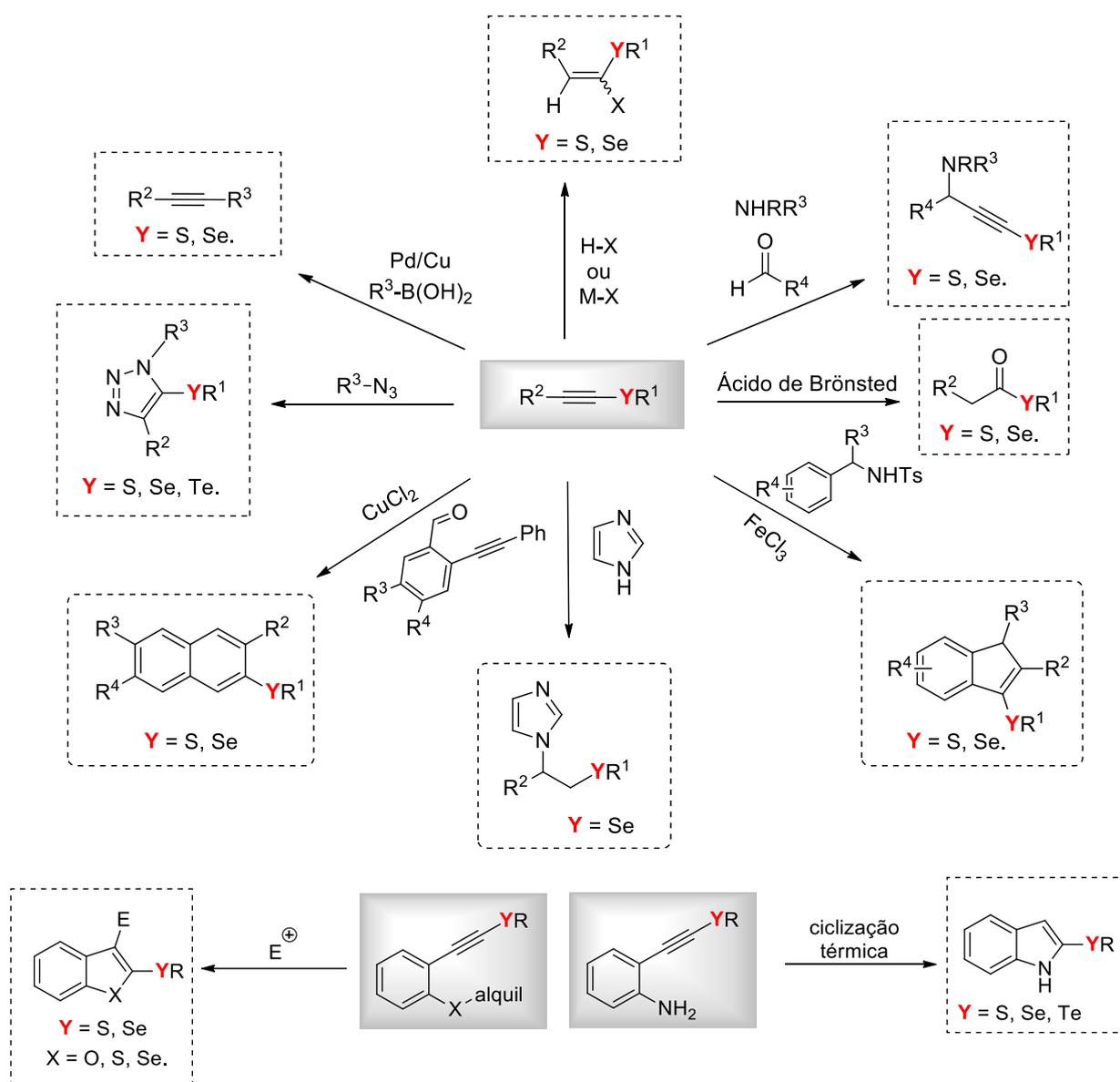
Dentro desse contexto, uma nova rota sintética baseada no mecanismo de heterociclização de seleno- e tioacetilenos, utilizando diferentes fontes eletrofílicas (I_2 , PhSeBr, Br_2 , ICl) para a obtenção de calcogenobenzo[*b*]furanos foi desenvolvida (Esquema 6). Segundo os autores, através de uma condição reacional bastante branda (tempo reacional curto e ausência de altas temperaturas), os derivados de benzo[*b*]furanos funcionalizados foram sintetizados em bons rendimentos (50-94%).



Esquema 6. Diferentes calcogenobenzo[*b*]furanos sintetizados.

Então, mais uma vez os compostos calcogenoacetilenos mostraram-se eficientes como intermediários na construção de núcleos e estruturas mais

complexas. Além disso, provam-se como substratos bastante versáteis em síntese, uma vez que podem reagir com uma gama de espécies, e em conjunto à sua estabilidade permitem o seu emprego nas mais variadas condições, resultando na obtenção de diversas estruturas (Esquema 7). Desse modo, a necessidade de busca por novas metodologias para síntese desses compostos se faz necessária. No decorrer dos anos várias foram as propostas e estratégias reportadas para formação de calcogenoacetenos.



Esquema 7. Resumo de algumas aplicações para compostos calcogenoacetenos.

2.2.2 Métodos de obtenção de compostos calcogenoacetilenos

Como revisado no capítulo anterior acerca da importância de calcogenoacetilenos em síntese orgânica como moléculas precursoras, “*building blocks*” de substratos mais complexos, a próxima discussão será embasada nos métodos de obtenção desenvolvidos para esses intermediários. De maneira geral, com base no que foi reportado na literatura, as metodologias para a formação desses compostos normalmente ocorrem via catálise metálica.⁹⁰ Nesses casos, normalmente se utilizam alcinos terminais juntamente com dicalcogenetos de diarila como espécies de calcogênios, que servem como fontes de enxofre, selênio ou telúrio, para a formação dos tioacetilenos, selenoacetilenos e teluroacetilenos, respectivamente. Entretanto, já foram descritos métodos que envolvem a utilização de outras fontes de calcogênio, como por exemplo, o uso de selênio elementar para a síntese de selenoacetilenos e tióis para tioacetilenos.⁹¹ Além desses, métodos que envolvem a formação *in situ* de espécies eletrofílicas de selênio a partir de agentes oxidantes (peróxidos) também foram relatados.⁹²

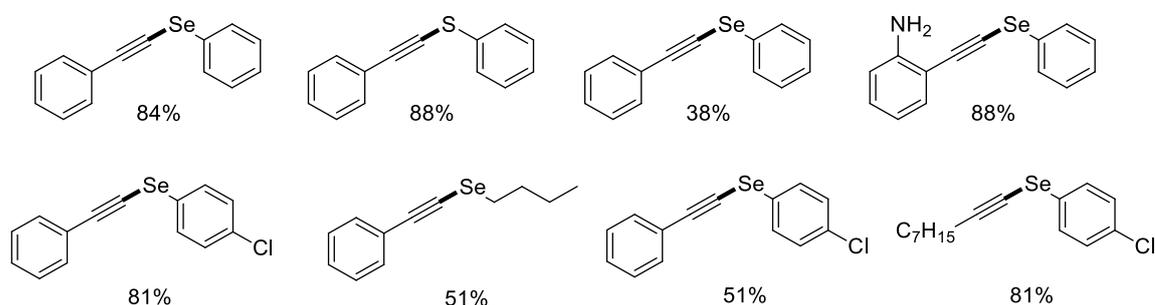
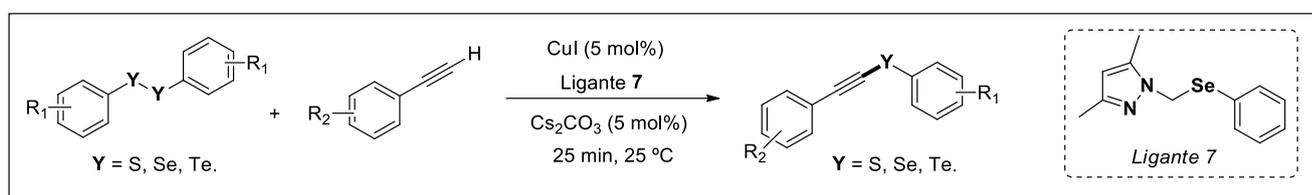
Dentro do contexto de catálise metálica, diferentes catalisadores já foram testados para a obtenção de calcogenoacetilenos. Entre eles, reações que

⁹⁰ Heredia, A. A.; Peñeñory, A. B. Transition-metal-free one-pot synthesis of alkynyl selenides from terminal alkynes under aerobic and sustainable conditions. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, *13*, 910.

⁹¹ (a) Yang, Y.; Dong, W.; Guo, Y.; Rioux, R. Cu(I)-catalyzed aerobic cross-dehydrogenative coupling of terminal alkynes with thiols for the construction of alkynyl sulfides. *Green Chem.*, **2013**, *15*, 3170. (b) Fang, Z.; He, W.; Cai, M.; Lin, Y.; Zhao, H. A heterogeneous copper(I)-catalyzed aerobic oxidative cross-dehydrogenative coupling of terminal alkynes with thiols leading to alkynyl sulfides. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 6463.

⁹² (a) Das, J. P.; Roy, U. K.; Roy, S. Synthesis of Alkynyl and Vinyl Selenides via Selenodecarboxylation of Arylpropionic and Cinnamic Acids. *Organometallic*, **2005**, *24*, 6136. (b) Kodama, S.; Saeki, T.; Mihara, K.; Higashimae, S.; Kawaguchi, S.; Sonoda, M.; Nomoto, A.; Ogawa, A. A Benzoyl Peroxide/Diphenyl Diselenide Binary System for Functionalization of Alkynes Leading to Alkenyl and Alkynyl Selenides. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 12477.

empregam os metais prata,⁹³ índio,⁹⁴ ferro,⁹⁵ mas principalmente cobre,⁹⁶ já foram descritas. Nesse sentido, no ano de 2019 um trabalho bastante interessante a respeito da síntese de calcogenoacetilenos foi desenvolvido.^{96d} Nessa pesquisa os autores puderam sintetizar os três tipos de calcogenoacetilenos (tio-, seleno- e teluroacetileno), com foco para selenoacetilenos, a partir de uma nova metodologia através da reação entre alcinos terminais e dicalcogenetos de arila, em um sistema que emprega iodeto de cobre (CuI) e um ligante derivado do pirazol funcionalizado com selênio (Esquema 8). Os calcogenoacetilenos foram obtidos em excelentes rendimentos, em uma condição que tolera diversos grupos funcionais, entre eles, grupos alquílicos e substratos que apresentam impedimento estérico.

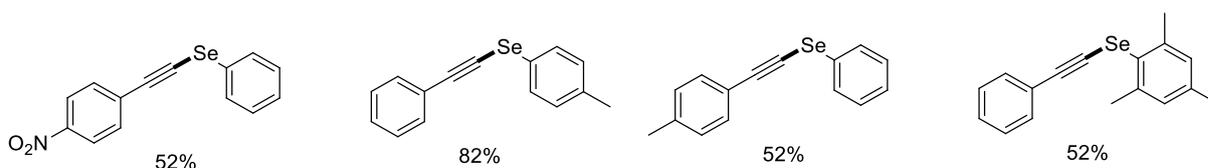


⁹³ Xavier, M. C. D. F.; Goldani, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Schneider, P. H.; Alves, D. Silver-catalyzed direct selenylation of terminal alkynes through C-H bond functionalization. *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2017**, *427*, 73.

⁹⁴ Rampon, D. S.; Giovenardi, R.; Silva, T. L.; Rambo, R. S.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. Chalcogenoacetylenes Obtained by Indium(III) Catalysis: Dual Catalytic Activation of Diorganodichalcogenides and Csp-H Bonds. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *2011*, 7066.

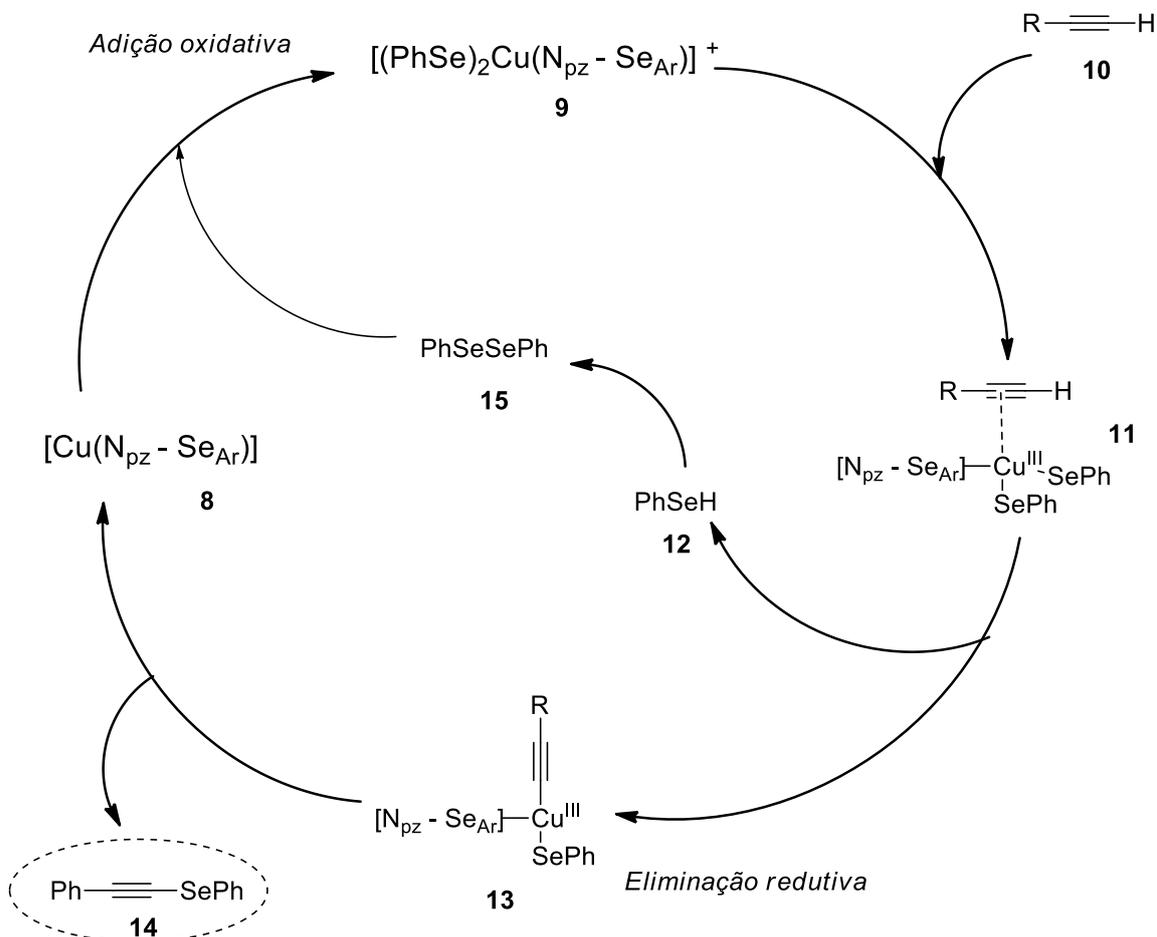
⁹⁵ Godoi, M.; Liz, D. G.; Ricardo, E. W.; Rocha, M. S. T.; Azeredo, J. B.; Braga, A. L. Magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles: an efficient and recoverable catalyst for the synthesis of alkynyl chalcogenides (selenides and tellurides) from terminal acetylenes and diorganyl dichalcogenides. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 3349.

⁹⁶ (a) Godoi, M.; Ricardo, E. W.; Frizon, T. E.; Rocha, M. S. T.; Singh, D.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. An efficient synthesis of alkynyl selenides and tellurides from terminal acetylenes and diorganyl diselenides or ditellurides catalyzed by recyclable copper oxide nanopowder. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10426. (b) Ahammed, S.; Bhadra, S.; Kundu, D.; Sreedhar, B.; Ranu, B. An efficient and general procedure for the synthesis of alkynyl chalcogenides (selenides and tellurides) by alumina-supported Cu(II)-catalyzed reaction of alkynyl bromides and diphenyl dichalcogenides. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10542. (c) Mukherjee, N.; Kundu, D.; Ranu, B. C. Copper-Silver Dual Catalyzed Decyanative C-Se Cross. *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, *359*, 329. Coupling. (d) Coelho, F. L.; Dresch, L. C.; Stieler, R.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. New arylselenanylpyrazole-copper catalysts: Highly efficient catalytic system for C-Se and C-S coupling reactions. *Catal. Comm.*, **2019**, *121*, 19.



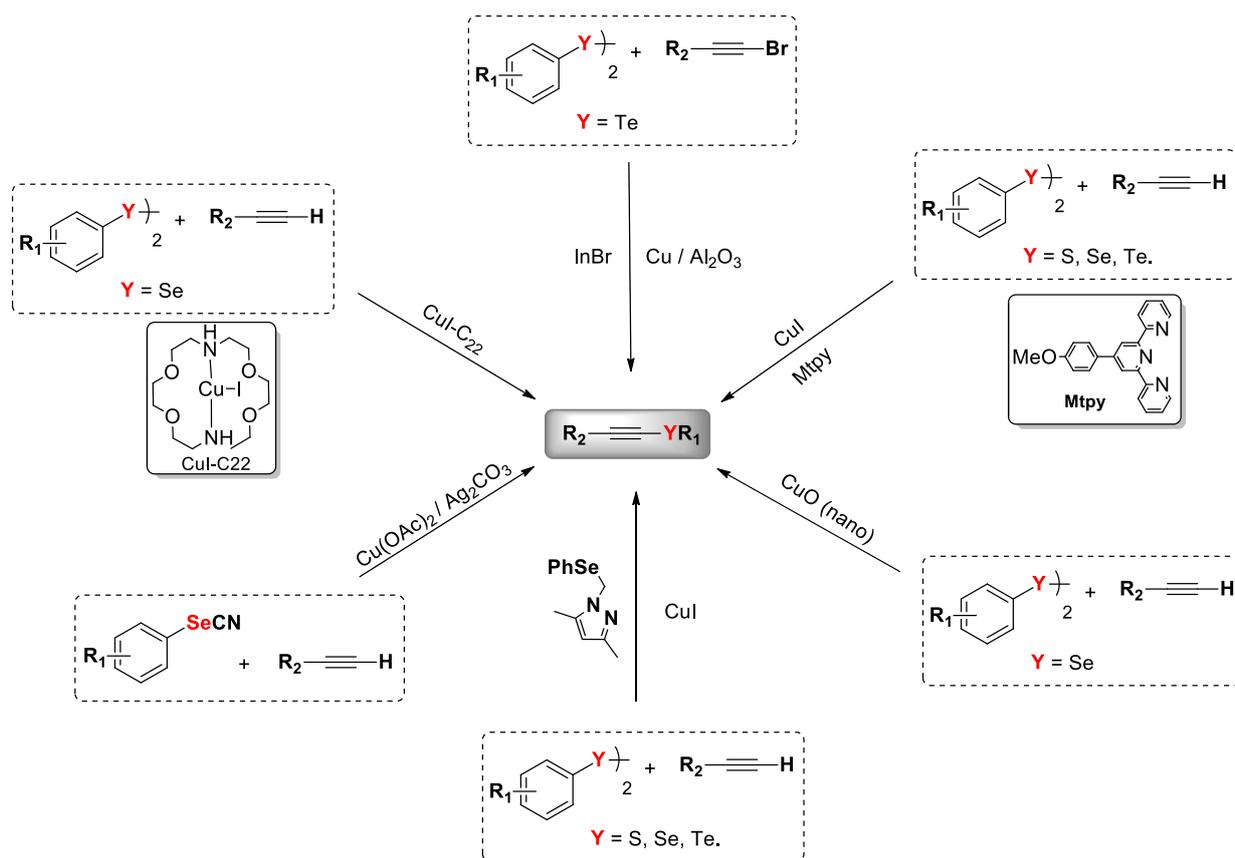
Esquema 8. Escopo reacional de calcogenoacetilenos obtidos a partir dessa nova rota sintética desenvolvida.

No mecanismo proposto (Esquema 9), inicialmente ocorre a formação do complexo selenopirazol-cobre **8** que os autores denominam $[\text{Cu}(\text{N}_{\text{pz}} - \text{Se}_{\text{Ar}})]$, seguida da etapa de adição oxidativa do disseleneto de fenila ao cobre, formando o complexo $[(\text{PhSe})_2\text{Cu}(\text{N}_{\text{pz}} - \text{Se}_{\text{Ar}})(\text{THF})]^+$ **9**. O alcino terminal **10** se coordena ao **9** formando o intermediário **11**, que sofre abstração do selenol (**12**), levando ao intermediário **13**. Assim, por último ocorre a eliminação redutiva do complexo **13**, sendo a força motriz para a formação do selenoacetileno **14**, com posterior regeneração do catalisador (**8**).



Esquema 9. Mecanismo reacional proposto para a formação dos compostos selenoacetilenos.

Outras rotas sintéticas que envolvem a utilização de espécies de cobre, como, por exemplo, novos ligantes, nanopartículas de cobre (CuO nanoparticulado) e catalisadores suportados, também já foram relatadas para a síntese de calcogenoacetilenos (Esquema 10). Além disso, nota-se que a maioria dos procedimentos descritos se dão a partir das reações entre dicalcogenetos de diarila e alcinos terminais. Contudo, haloalcinos^{90b} e substratos eletrofílicos de calcogênio também já foram utilizados.^{90c} Dessa maneira, observa-se a grande funcionalidade desse metal, e suas espécies, na obtenção desses importantes intermediários sintéticos.



Esquema 10. Resumo das aplicações do cobre para síntese de calcogenoacetilenos.

A prata (Ag) é outro metal que se destaca em reações que envolvem alcinos, uma vez que seus sais (AgNO_3 , AgI, AgF, AgCl, Ag_2CO_3 , AgOAc, AgBF_4 , etc) apresentam grande afinidade com ligações triplas (alquino-filicidade), em consequência da sua configuração eletrônica, $[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^1$, que permite que os orbitais d^{10} interajam com o sistema π da tripla, ativando a ligação $\text{C}_{\text{sp}}-\text{C}_{\text{sp}}$ em alcinos.⁹⁷ Entre essas, formação de ligações carbono-carbono ($\text{C}_{\text{sp}}-\text{C}_{\text{sp}}$, $\text{C}_{\text{sp}^3}-\text{C}_{\text{sp}}$),⁹⁸ carbono-heteroátomos (O, N, S, halogênios)⁹⁹ e reações de ciclização,¹⁰⁰ são alguns dos exemplos dos quais os sais de pratas estão inseridos em conjunto aos alcinos. Por essa razão, os sais de prata (I) são amplamente explorados em síntese orgânica como ácidos de Lewis.¹⁰¹

Baseado no prévio conhecimento teórico e experimental a respeito da reatividade entre a prata e alcinos, foi proposta uma metodologia para síntese de selenoacetilenos a partir de alcinos terminais e disselenetos de fenila (Esquema 11).⁹³ Foram testados alguns sais de prata (AgNO_3 , AgOTf, Ag_2CO_3), e foi verificado que utilizando 10 mol% de AgNO_3 se obtinha maior seletividade e rendimento durante a otimização reacional. Dessa forma, variando tanto a porção do alcino quanto o disseleneto, foi possível obter excelentes rendimentos (96-70%) para os quinze selenoacetilenos sintetizados. Para a formação do selenoacetileno, inicialmente ocorre a etapa de adição oxidativa do disseleneto **16** ao nitrato de prata **17**, levando a formação do complexo intermediário **18**

⁹⁷ (a) Fang, G.; Bi, X. Silver-Catalysed Reactions of Alkynes: Recent Advances. *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 8124. (b) Sivaguru, P.; Cao, S.; Babu, K. R.; Bi, X. Silver-Catalyzed Activation of Terminal Alkynes for Synthesizing Nitrogen-Containing Molecules. *Acc. Chem. Res.*, **2020**, *53*, 62.

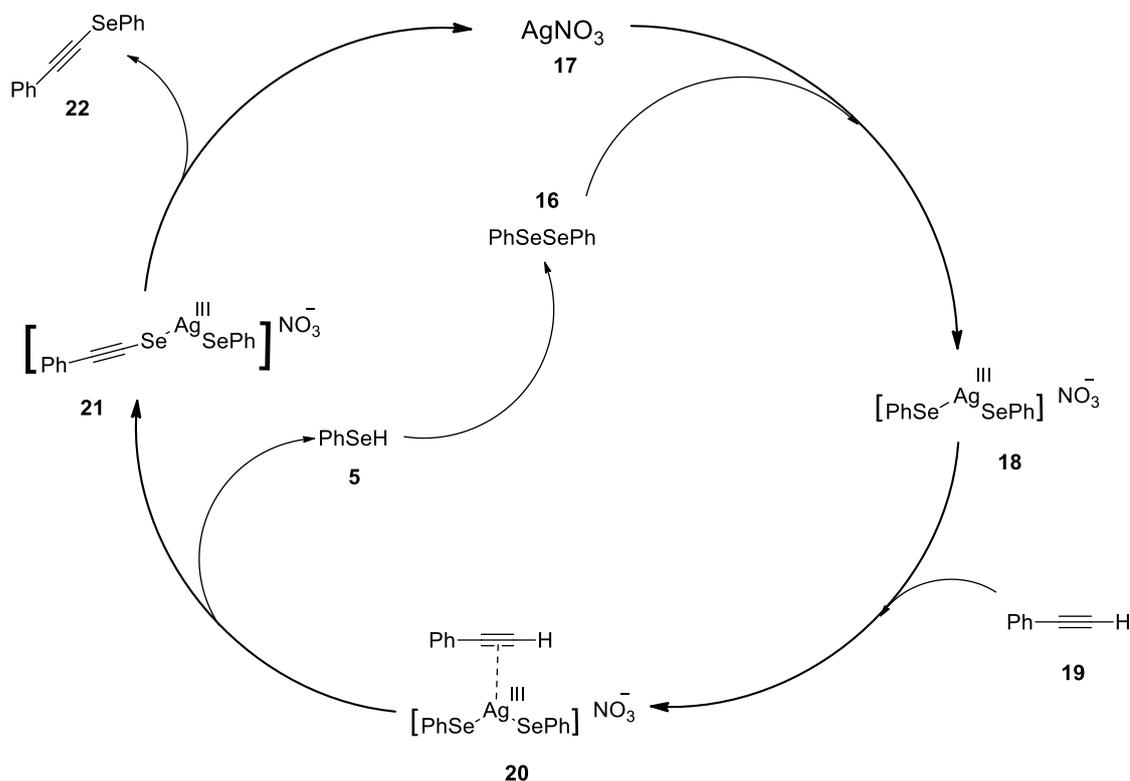
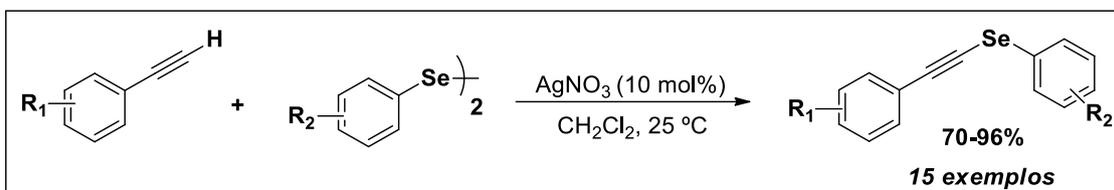
⁹⁸ (a) Kikuchi, S.; Sekine, K.; Ishida, T.; Yamada, T. C-C bond formation with carbon dioxide promoted by a silver catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 6989. (b) Dong, X.; Gao, Z.; Yang, K.; Zhang, W.; Xu, L. Nanosilver As A New Generation of Silver Catalysts in Organic Transformations for Efficient Synthesis of Fine Chemicals. *Catal. Sci. Technol.*, **2015**, *5*, 2554

⁹⁹ (a) Das, R.; Chakraborty, D. Silver catalyzed C-C and C-S coupling of aryl halides and thiols with boronic acids. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 7023. (b) Bhosale, M. A.; Bhanage, B. M. Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization and their Application as a Sustainable Catalyst for Organic Transformations. *Curr. Org. Chem.*, **2015**, *19*, 1. (c) Capdevila, L.; Andris, E.; Bris, A.; Tarrés, M.; Roldán-Gómez, S.; Roithová, J.; Ribas, X. Silver(I)-Catalyzed C-X, C-C, C-N, and C-O Cross-Couplings Using Aminoquinoline Directing Group via Elusive Aryl-Ag(III) Species. *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 11, 10430.

¹⁰⁰(a) Cao, H.; Wang, X.; Jiang, H.; Zhu, Q.; Zhang, M.; Liu, H. Development, Scope and Mechanisms of Multicomponent Reactions of Asymmetric Electron-Deficient Alkynes with Amines and Formaldehyde. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 11623. (b) He, C.; Guo, S.; Ke, J.; Hao, J.; Xu, H.; Chen, H.; Lei, A. Silver-Mediated Oxidative C-H/C-H Functionalization: A Strategy To Construct Polysubstituted Furans. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 5766. (c) Sekine, K.; Yamada, T. Silver-catalyzed carboxylation. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 4524.

¹⁰¹ Yanagisawa, A. Lewis Acids in Organic Synthesis, Chapter 13, Ag(I), Au(I) Lewis Acids. Wiley-VCH, 2000.

[Ag(PhSe)₂]⁻NO₃⁻. Esse complexo anteriormente formado, se coordena ao alcino terminal **19** levando ao intermediário **20**, o qual libera selenol (quando oxidado leva ao disseleneto de fenila, regenerando o ciclo catalítico), sendo a força motriz para formação de **21**, que sofre eliminação redutiva, de forma a obter o selenoacetileno **22** de interesse.

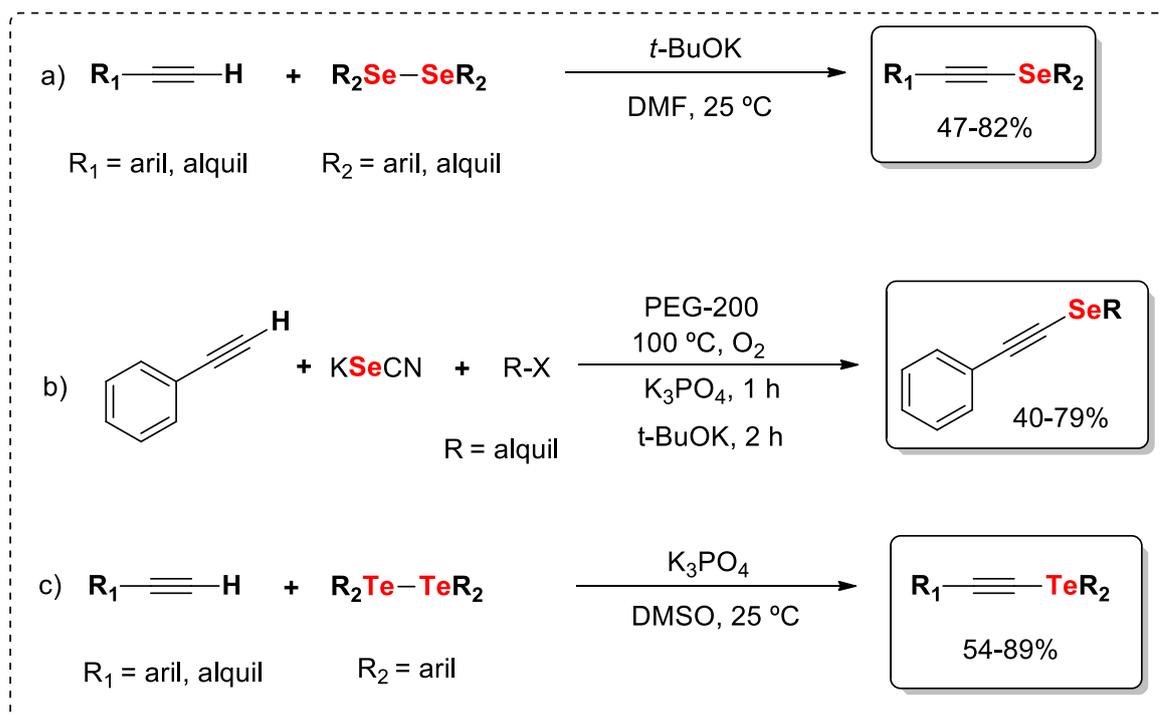


Esquema 11. Reação e mecanismos propostos e estudados para formação de selenoacetilenos.⁹³

Em adição, a catálise básica também pode ser utilizada para formação de calcogenoacetilenos.^{90,102} Nesses casos, o uso de meios fortemente básicos, isto

¹⁰² (a) Movassagh, B.; Navidi, M. A simple and effective approach to the synthesis of alkynyl selenides from terminal alkynes. *Chin. Chem. Lett.*, **2012**, 23, 1035. (b) do Sacramento, M.;

é, a utilização de bases fortes para promover as reações, tais como: K_3PO_4 e t -BuOK (fosfato de potássio e *terc*-butóxido de potássio, respectivamente), para síntese de selenoacetenos e teluroacetenos, principalmente, foram empregados (Esquema 12). O menor custo, acessibilidade aos reagentes, *work out* mais simples, são vantagens associadas a catálise básica quando comparada a metálica para a formação de calcogenoacetenos.



Esquema 12. Utilização da catálise básica para formação de calcogenoacetenos.^{90,99}

De maneira geral, as rotas sintéticas relatadas para compostos calcogenoacetenos se baseiam em mecanismos iônicos, através da catálise metálica e básica, envolvendo dicalcogenetos de arila e alcinos terminais. Contudo, recentemente, duas novas metodologias para a obtenção de tioacetenos foram desenvolvidas. Nesses novos procedimentos, a formação dos produtos se dá via mecanismos radicalares, os quais foram promovidos pela luz visível. Baseado na necessidade de metodologias mais verdes, da habilidade de organocalcogênios formarem radicais quando expostos a energia luminosa e

Menezes, L.; Goldani, B.; Perin, G.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Alves D. Synthesis of alkynyltellurides mediated by K_3PO_4 and DMSO. *New. J. Chem.*, **2019**, *43*, 11091.

da importância de calcogenoacetilenos, a discussão do próximo capítulo será acerca da utilização de energia luminosa como uma ferramenta sintética no desenvolvimento de compostos organocalcogênicos.

2.3 Fotocatálise: Princípios, aplicações e a ligação com a química verde

A energia proveniente do sol (luz) é sem dúvida a principal fonte para toda e qualquer vida no planeta terra. Isso porque a fotossíntese, o principal processo de respiração celular que ocorre em organismos autotróficos (plantas e outros clorofilados), depende diretamente da energia solar (proveniente da luz e do calor do sol). Assim, todas as plantas convertem os fótons absorvidos em energia química na forma de ATP (trifosfato de adenosina) e para armazenamento de glicose nas células. Assim como as plantas, o homem também utiliza a energia proveniente do sol, através de duas maneiras: indiretamente por dentro da cadeia alimentar, serem considerados organismos heterotróficos, isto é, que não conseguem produzir seu próprio alimento e, com isso, se portam como consumidores, alimentando-se de seres autotróficos. De forma direta, os seres humanos aproveitam essa fonte renovável de energia como método alternativo para geração limpa de eletricidade e calor, a partir do armazenamento com o emprego da tecnologia fotovoltaica utilizando os painéis solares em suas residências.¹⁰³ Além disso, no meio científico a utilização de energia luminosa já se mostrou uma poderosa ferramenta em transformações químicas, tendo, nas últimas décadas, um crescimento exponencial dado o emprego em diversas áreas (Figura 11B), o grande interesse e número de publicações acerca deste tema (Figura 11A).¹⁰⁴ Segundo David MacMillan, um dos grandes pesquisadores da área, e atual vencedor do prêmio Nobel de química: *“It is a relatively young and emerging field in organic synthesis that has recently delivered a variety of powerful bond-forming processes”* (“É um campo relativamente novo e que está

¹⁰³ Rapf, R. J.; Vaida, V. Sunlight as an energetic driver in the synthesis of molecules necessary for life. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2016**, *18*, 20067.

¹⁰⁴ Thomson, C. G.; Lee, A.; Vilela, F. Heterogeneous photocatalysis in flow chemical reactor. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2020**, *16*, 1495.

emergindo dentro da síntese orgânica, do qual, recentemente foi possível obter uma poderosa variedade nos processos de formação de ligações químicas”).¹⁰⁵

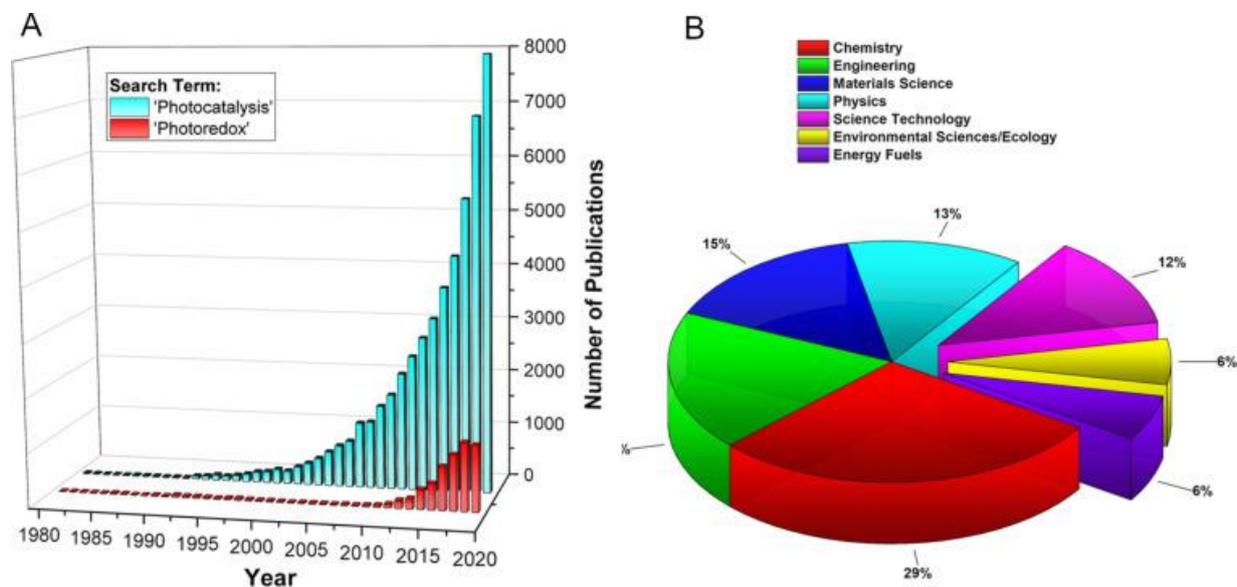


Figura 11. Gráficos referentes ao número de publicações das últimas quatro décadas e aplicações da fotocatalise na área científica.

Portanto, a utilização de luz visível como fonte de energia tem sido amplamente explorada, principalmente em síntese orgânica, devido à conscientização para com o ambiente (por rotas que minimizem os impactos, isto é, geração de resíduos, com isso, metodologias mais verdes do ponto de vista ambiental), uma vez que se trata de uma fonte renovável (luz) bastante versátil para formação de uma variedade de compostos.¹⁰⁶ Nesse sentido, com relação à substituição aos métodos usuais, preconizando o meio ambiente, e dispondo-se dessa fonte alternativa de energia, é possível *linkar* o emprego da fotocatalise à química verde. Os princípios estabelecidos pela “*Green Chemistry*” visam abordar e tratar as questões ambientais relacionadas à química, tanto a nível

¹⁰⁵ McNally, A.; Prier, C. K.; MacMilann, D. W. C. Discovery of an α -Amino C–H Arylation Reaction Using the Strategy of Accelerated Serendipity. *Science*, **2011**, 334, 1114.

¹⁰⁶ Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angew.Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 10034.

acadêmico como industrial, de maneira a evitar ou diminuir os danos ao meio ambiente, desse modo, otimizando os processos do ponto de vista ecológico.¹⁰⁷

Essa tecnologia aliada à síntese se baseia em alguns pressupostos, dentre eles: a não utilização de combustíveis fósseis como fontes de energia para os processos. Além dessa ideia, alguns outros princípios previstos pela química verde são de extrema importância quando se busca implementar novas metodologias que estejam inseridas dentro desse conceito. Como relação aos doze princípios estabelecidos que regem essa área, a prevenção de resíduos (evitar a formação de subprodutos), economia atômica (eficiência no processo), busca por substâncias menos nocivas (como, por exemplo, a substituição aos solventes usuais pelos solventes verdes), evitação à derivatização química, em conjunto ao custo e condições brandas de reação, são regras que influenciam diretamente o planejamento de qualquer estratégia sintética.¹⁰⁶

Dessa forma, fica evidente o importante papel que a aplicação da luz visível em reações químicas apresenta, tanto do ponto de vista ambiental por ser uma fonte de energia renovável e limpa, como do ponto de vista sintético, já que processos induzidos por energia luminosa lidam com moléculas eletronicamente excitadas, ou seja, espécies reativas das quais não seriam possíveis de se obter por meios convencionais, sendo deste modo, uma ferramenta versátil para construção de inúmeras ligações químicas.¹⁰⁸ Nesse sentido, é possível traçar um comparativo, de forma qualitativa, a respeito de tal fato sobre sistemas que utilizam a irradiação de luz como forma de ativação, com aqueles que se dão por vias térmicas, por exemplo. Assim, a partir da ilustração na figura 12, que compara caminhos reacionais genéricos para reações térmicas catalisadas e na ausência de catalisador (Figura 12a) *versus* uma reação fotocatalisada (Figura 12b).

Em um sistema térmico não catalisado, sabe-se que a energia de ativação para que a reação ocorra é maior quando comparadas com aquelas que utilizam catalisadores, o que pode representar rotas sintéticas de maior custo ou também menos verdes, uma vez que a maioria dos catalisadores utilizados são a base

¹⁰⁷ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. "Green chemistry": os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Quim. Nova*, **2003**, 26, 123.

¹⁰⁸ Buzzetti, L.; Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. Mechanistic Studies in photocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 3730.

de metais (Figura 12a). Além disso, quando se compara sistemas térmicos e fotoquímicos, pode se observar uma diferença de energia entre os dois processos, no qual é necessário maior fornecimento de energia ($h\nu$) aos substratos de partida ativados via irradiação luminosa, os quais atingem diferentes intermediários e, por isso, diferente trajetória de reação.¹⁰⁹ Nesse sentido, alguns substratos podem não ser fotoativos, ou seja, não basta apenas a presença de luz para que sejam ativados e assim a reação ocorra, sendo necessário também a utilização de algum fotocatalisador.¹⁰⁸

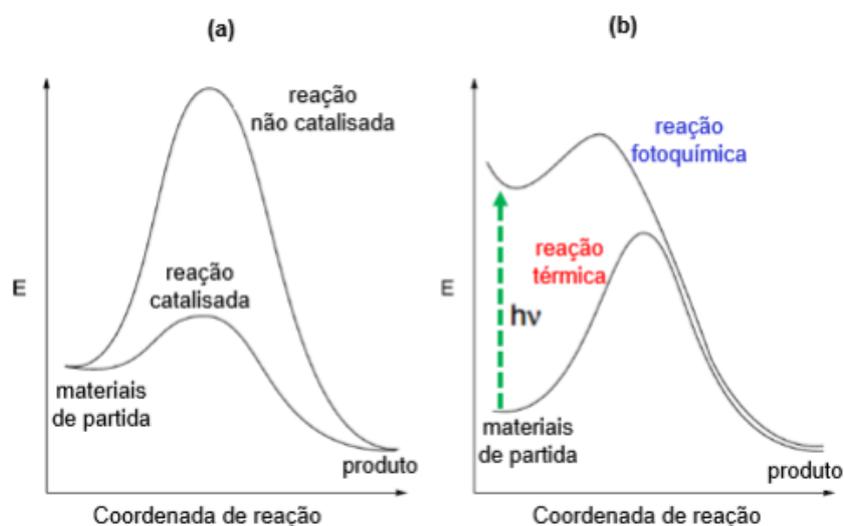


Figura 12. Comparativo entre (a) reação térmica catalisada versus não catalisada via ativação térmica e (b) reação térmica versus reação fotoquímica.¹⁰⁸

Nas reações promovidas por luz visível, as moléculas podem interagir através de duas maneiras: (a) a partir da catálise fotoredox, para a qual é necessário o emprego de fotocatalisadores que promovam os materiais de partida a estados eletrônicos excitados de energia e (b) via fotoindução, onde não é necessária a utilização de nenhum aditivo, apenas a irradiação luminosa ao(s) substrato(s) é suficiente para gerar as espécies ativas.

¹⁰⁹ Dalberto, B. T. Síntese de α -selenocetonas promovida por fotoindução. Dissertação de mestrado, UFRGS, 2019.

2.3.1 Fotocatálise: Processos fotoredox e fotoinduzidos

Em termos moleculares, o princípio da fotoquímica consiste na capacidade da energia luminosa promover a transferência de elétrons de uma molécula no estado fundamental para um estado excitado. Assim, as propriedades fotofísicas de um estado eletronicamente excitado são as que geram a reatividade fotoquímica, bem como seus preceitos.¹¹⁰ Existem duas leis básicas que regem a fotoquímica: (1ª) *Lei de Grotthus-Draper* estabelece que a luz deve ser absorvida por uma substância para produzir uma reação fotoquímica e a (2ª) *Lei de Stark-Einstein* que informa que, para cada fóton de luz absorvido, somente uma molécula é ativada em uma reação fotoquímica.¹¹¹ Dentro desses conceitos, existem três importantes estados eletrônicos que devem ser considerados: (1) o estado fundamental, S_0 , e os estados excitados singlete (2), S_1 , e (3) triplete T_1 .

De acordo com o diagrama de Jablonski (Figura 13), quando uma molécula em S_0 absorve um fóton de luz, leva a excitação de um elétron para um orbital molecular de maior energia S_1 , baseado nas regras de seleção de spin. No entanto, como tudo na natureza tende ao mínimo de energia, ocorre a relaxação do sistema (transição para estados de menor energia) por (1) decaimento radiativo – onde ocorre a emissão de luz, pelos fenômenos de fluorescência ($S_1 \rightarrow S_0$) e fosforescência ($T_1 \rightarrow S_0$) ou (2) não radiativos, através do relaxamento vibracional, cruzamento intersistema e conversão interna – onde ocorre a dissipação de energia da forma de calor.¹⁰⁹

¹¹⁰ Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 10075.

¹¹¹ Kagan, J. Organic Photochemistry: Principles and Applications. Academic Press. **2012**

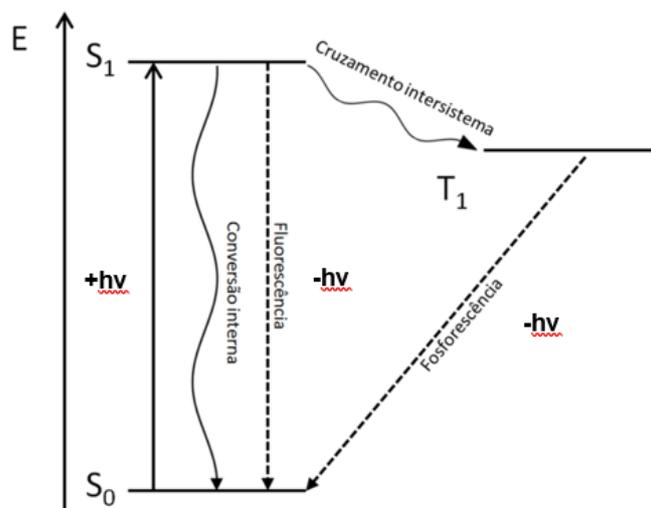


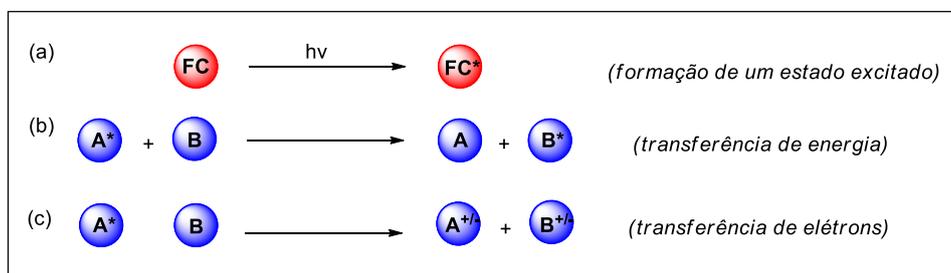
Figura 12. Diagrama de Jablonski.

O estado T_1 pode ser acessado através de um caminho alternativo chamado de “transição proibida” (cruzamento intersistema) $S_1 \rightarrow S_0$. Dessa forma, quando o orbital de mais baixa energia (*LUMO*, do inglês *lowest unoccupied molecular orbital*) do fotocatalisador está semipreenchido, em seu estado excitado é significativamente mais oxidante do que em seu estado fundamental, o que possibilita atuar como um agente oxidante. Simultaneamente, o estado tripleto excitado (T_1) tem em seu *HOMO* um elétron não emparelhado e, dessa forma, também pode atuar como um forte redutor.^{109,112} Esta característica é única para esses agentes fotossensibilizantes, ou seja, a habilidade em doar ou receber um elétron conforme as condições reacionais (fonte de energia luminosa, comprimento de onda da luz, presença de outros substratos no meio reacional, etc).

Portanto, com conhecimento a respeito da catálise fotoredox e sobre a habilidade de fotocatalisadores na transferência de elétrons para moléculas orgânicas até então inativas fotoquimicamente, faz com que se abra um leque de combinação entre diversas moléculas, consistindo em um procedimento promissor do ponto de vista sintético, uma vez que resulta em novas

¹¹² Arias-Rotondo, D.; McCusker, J. K. The photophysics of photoredox catalysis: a roadmap for catalyst design. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 5803. Donabauer, K.; König, B. Strategies for the Photocatalytic Generation of Carbanion Equivalents for Reductant-Free C–C Bond Formations. *Acc. Chem. Res.*, **2021**, *54*, 242.

metodologias, aumento na seletividade das reações e também na obtenção de novos produtos.^{109,110} Em geral, esses agentes fotossensíveis são moléculas que apresentam estruturas rígidas, estabilidade em solução e fácil design em sua estrutura, sendo, principalmente utilizados corantes orgânicos e complexos metálicos (Figura 13).¹¹³ O mecanismo para ativação dos substratos pode envolver três etapas (Esquema 13): (1^a) a formação de espécies ativas através da absorção de energia luminosa pelo fotocatalisador (FC), seguido (2^a) de rearranjos eletrônicos na moléculas, permitindo interações bimoleculares associadas a transferência de energia ou (3^a) transferência de elétrons.¹⁰⁸



Esquema 13. Etapas de ativação em um processo catalítico fotoredox.

¹¹³ (a) König, B. Photocatalysis in Organic Synthesis – Past, Present, and Future. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 2017, 1979. (b) Pugal, L. V. B. L.; Pissinati, E. F.; Quaglio, K. S.; Paixão, M. W. Recentes aplicações do organofotocatalisador 1,2,3,5-Tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno em transformações químicas. *Quim. Nova*, **2021**, 44, 301.

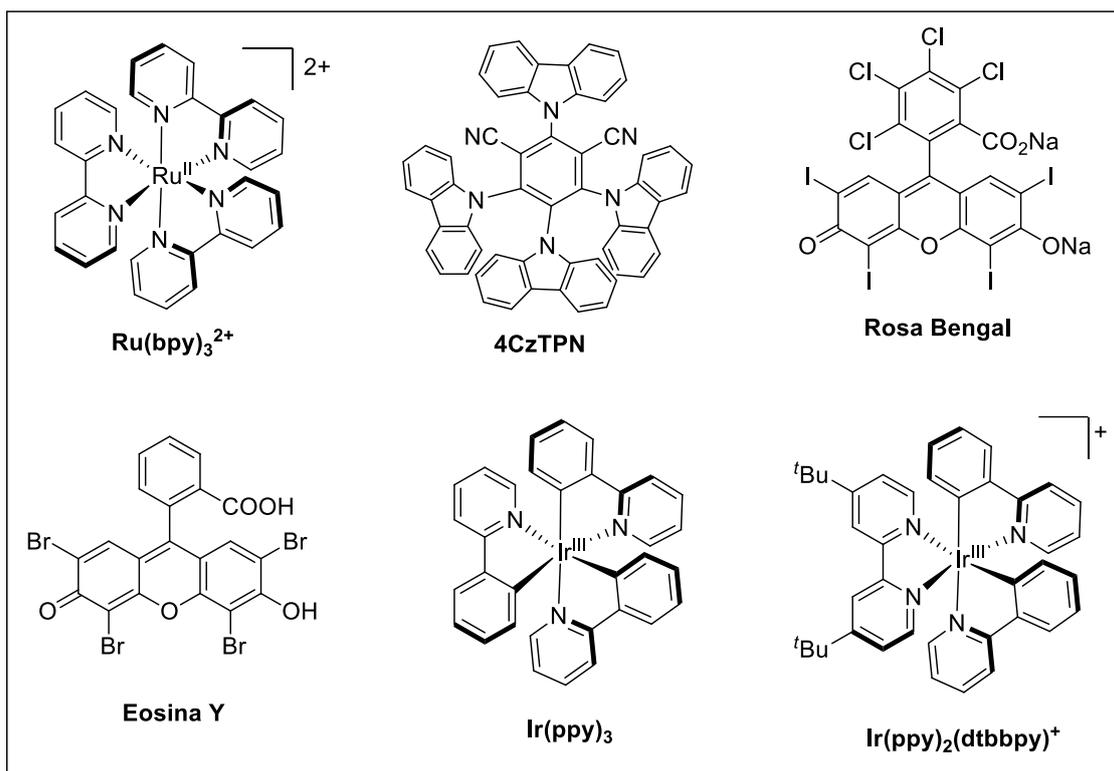
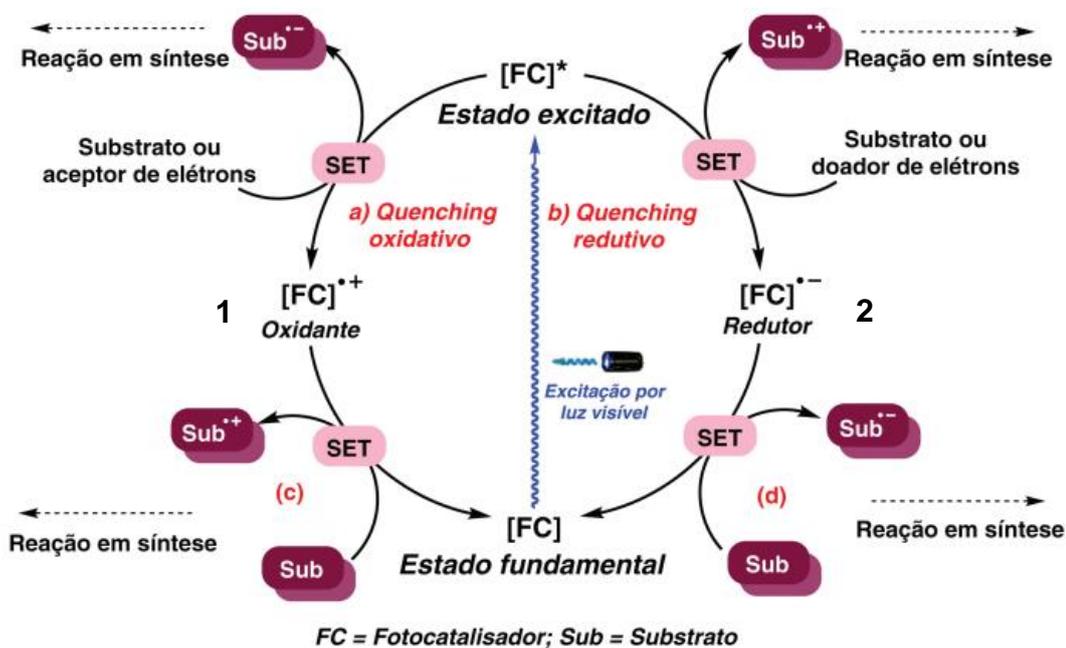


Figura 13. Corantes orgânicos e complexos metálicos: alguns dos principais fotocatalisadores utilizados em síntese orgânica.

Assim, de acordo com o diagrama de Jablonski e ilustrado pelo esquema 14, o fotocatalisador (FC), ao absorver energia na forma de luz (cada fotocatalisador exibe uma faixa do comprimento de onda específico) é promovido a um estado eletronicamente excitado (FC^{*}). Diferentemente do estado fundamental (FC), a espécie ativa gerada FC^{*} pode atuar de duas maneiras diferentes para realizar a troca de elétrons ou também chamado de *quenching*: (a) doando um elétron a uma molécula do substrato (*quenching oxidativo*) o qual é oxidado gerando o cátion radical **1** (FC)⁺ ou (b) recebendo um elétron do substrato (*quenching redutivo*) gerando o ânion radical (FC)⁻.¹⁰⁵



Esquema 14. Ciclo catalítico: duas maneiras que o fotocatalisador pode atuar.^{113b}

Quanto ao critério de espontaneidade relacionado às transferências eletrônicas, a termodinâmica associada ao processo de SET (single electron transfer, do inglês, transferência de um elétron) pode ser avaliada a partir do valor da energia livre de Gibbs de transferência de um elétron, de acordo com a equação abaixo.

$$\begin{aligned} \Delta G_{\text{ET}} &= -\mathcal{F}(\Delta E) = -\mathcal{F}(E_{\text{red}} - E_{\text{ox}}) \\ &= -\mathcal{F}(E_{1/2}(\text{A}/\text{A}^{\bullet-}) - E_{1/2}(\text{D}^{\bullet+}/\text{D})) \end{aligned}$$

Onde F é a constante de Faraday (95.506 C/mol), E_{red} e E_{ox} são os potenciais de redução e oxidação, respectivamente, para os estados fundamentais das espécies envolvidas. Sendo A e D , as semi-reações onde os processos de redução e oxidação ocorrem.¹¹⁴

Diferentemente da catálise fotoredox, nos sistemas fotoinduzidos não é necessária a utilização de fotocatalisadores para ativação do(s) substrato(s), sendo a presença da fonte luminosa a energia necessária para formação das espécies radicalares e, conseqüentemente, a formação dos intermediários para

¹¹⁴ Wang, C.; Dixneuf, P. H.; Soulé, J. Photoredox Catalysis for building C-O Bonds from C(sp²)-H Bonds. *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 7532.

que ocorram as transformações. Nesse sentido, a fotoindução demonstra ser um método alternativo, uma vez que são processos conduzidos na ausência dos corantes e complexos metálicos e, dessa forma, podendo estar inserida dentro dos postulados da química verde, principalmente em relação aos custos relacionados às metodologias.

2.3.2 Fotocatálise: O design dos fotoreatores

A reprodutibilidade é um dos pilares importantes dentro da ciência e está em concordância aos avanços na pesquisa. Esse termo, cientificamente falando, impõe que os resultados obtidos a partir dos estudos e experimentos devem ser possíveis de reproduzir, ou seja, os métodos devem ser passíveis de serem alcançados novamente em conformidade ao que foi estabelecido, sendo, portanto, uma pesquisa considerada de alto grau de confiança. Dentro da fotocatálise não é diferente e alguns parâmetros dentro do design do fotoreator, tais como: intensidade e fonte luminosa, temperatura de reação, devem ser considerados porque podem alterar significativamente os processos e dados.¹⁰⁸

A escolha da fonte luminosa é de extrema importância dentro dos procedimentos da fotocatálise, tornando-se o primeiro e mais importante parâmetro a ser avaliado. O conceito de luz sempre foi debatido ao longo da existência da vida humana, desde a época da Grécia antiga até o século XIX com os grandes nomes da física moderna. Em 1924, Louis Victor Pierre Raymond due de Broglie, com base no que já tinha sido pré-estabelecido pelos cientistas da época (modelo atômico, radiotatividade, e os argumentos clássicos a respeito da teoria da luz), propôs o comportamento dualístico para esse fenômeno em sua tese de doutorado. Esse trabalho desenvolvido procurou explicar o que era de fato a luz, onde o cientista sugeriu que a mesma apresentava comportamento corpuscular e de matéria, partícula-onda, o chamado *caráter dual*. O estudo foi bastante criticado na época, porém em 1929 ele recebeu o prêmio Nobel em vista de sua notória descoberta e contribuição a ciência.¹¹⁵ Dentro desse contexto, até os dias de hoje a teoria de De Broglie sobre as propriedades da luz como onda eletromagnética (duas naturezas

¹¹⁵ Benvenuti, E. V. Química Inorgânica – Átomos, Moléculas, Líquidos e Sólidos. UFRGS. 2003

diferentes que oscilam perpendicularmente entre si – campo elétrico e campo magnético) são aceitas. Assim, de forma resumida, a luz ou luz visível é uma parte do espectro eletromagnético (Figura 14) que é perceptível ao olho humano, que abrange uma faixa espectral em cerca de 400 a 700 nm.

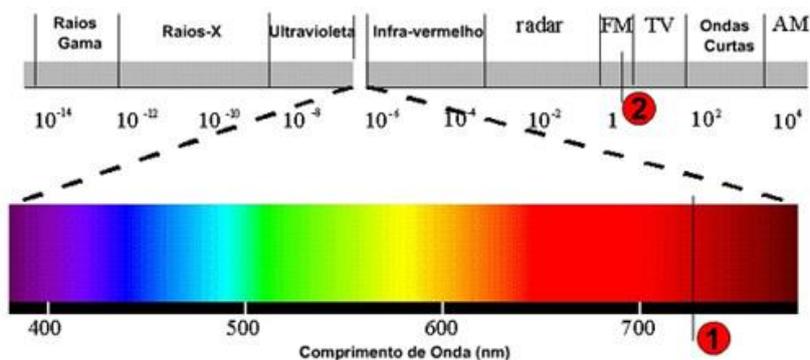


Figura 14. Espectro eletromagnético.

Embora a ideia de se utilizar a luz proveniente dos raios solares seja eficiente para a vida na terra e também já tendo sido reportada para algumas reações (de forma a ser um processo totalmente verde),¹¹⁶ alguns critérios como a irradiação uniforme, dependência das estações climáticas e o tempo limitado em um dia, são limitantes, características que acabam sendo difíceis de reproduzir.¹⁰⁸ Assim, lâmpadas artificiais, como as lâmpadas CFL (Compact Fluorescent Lamp, do inglês lâmpadas fluorescentes compactas) e os LEDs (Light emitting diode, do inglês diodos emissores de luz) podem ser acopladas como fontes luminosa nos fotoreatores, de forma a melhorar a questão da reprodutibilidade nos procedimentos fotoquímicos.¹⁰⁸

Nesse sentido, quando se planeja a síntese de determinado composto via fotocatalise, devemos traçar um comparativo entre as possíveis fontes de energia para utilizar nas reações, levando em consideração não somente as características naturais, como também os aspectos econômicos para cada uma delas. Como já foi mencionado, a luz proveniente do sol apresenta algumas

¹¹⁶ (a) Ishida, N.; Shimamoto, Y.; Murakami, M. Solar-Driven Incorporation of Carbon Dioxide into α -Amino Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 11750. (b) Okada, M.; Fukuyama, T.; Yamada, K.; Ryu, I.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. Sunlight photocatalyzed regioselective β -alkylation and acylation of cyclopentanones. *Chem. Sci.*, 2014, *5*, 2893. (c) Tröster, A.; Alonso, R.; Bauer, A.; Bach, T., Enantioselective Intermolecular [2 + 2] Photocycloaddition Reactions of 2(1H)-Quinolones Induced by Visible Light Irradiation. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 7808.

limitações quanto ao seu uso, em conjunto a baixa seletividade aos processos, isto é, não é possível selecionar uma faixa de comprimento de onda em que se deseja trabalhar,¹⁰⁸ como pode ser visto pelo espectro contínuo que apresenta (Figura 15a). As “luzes artificiais”, CFL e LED, possuem diferenças entre si, não somente no princípio da iluminação (lâmpadas CFL utilizam a ionização de vapores e os LED's se dão via junção p-n), mas também na durabilidade, custo e na questão ambiental.¹¹⁷ As lâmpadas fluorescentes utilizam o vapor de mercúrio para geração de luz visível, sendo que a maior parte de energia desse processo é liberada na forma de calor, com menor brilho (Figura 15b), o que ocasiona menor tempo de vida à lâmpada além de aumentar o consumo de energia elétrica. Por outro lado, os LED's nos permitem “escolher” a faixa espectral desejada (boa seletividade), proporcionando também outros tipos de cores (Figura 15c).¹¹⁷ Ainda, diferentemente do que se obtém para lâmpadas CFL, a maior parte de energia gerada pelo diodo é na forma de luz, tendo maior brilho e eficiência (35.000 – 50.000 h/uso) em comparação as fluorescentes. Do ponto de vista ambiental, os LED's também são vantajosos, uma vez que por serem constituídos de um chip semiconductor simples, podem ser mais facilmente descartados.¹¹⁷

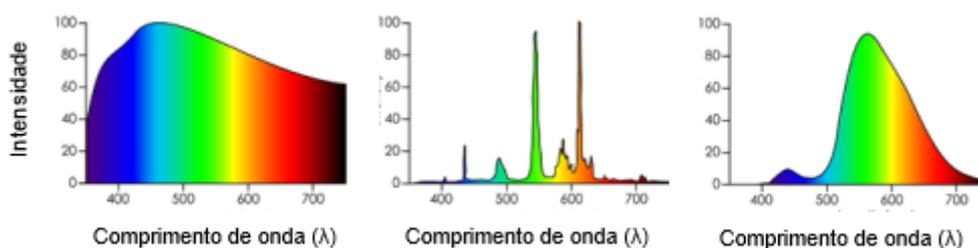


Figura 15. Comparação entre os perfis de emissão para a (a) luz solar (b) lâmpada CFL e (c) LED's.

Outro parâmetro fundamental para as reações fotocatalisadas é a temperatura do fotoreator. Isso porque, embora os LED's não aqueçam tanto

¹¹⁷ Khademalrasool, M.; Farbod, M.; Talebzadeh, M. D. The improvement of photocatalytic processes: Design of a photoreactor using high-power LEDs. *J. Sci-Adv. Mat. Dev.*, **2016**, *1*, 382.

quanto as outras lâmpadas, ainda existe a energia dissipada na forma de calor gerada pelos chips. Dessa forma, é interessante a utilização de um sistema de arrefecimento, como ilustrado pela figura 16 (onde os *coolers* estão mostrados pelas setas brancas), para que as reações não tenham contribuição da temperatura, somente da irradiação luminosa para formação das espécies reativas.

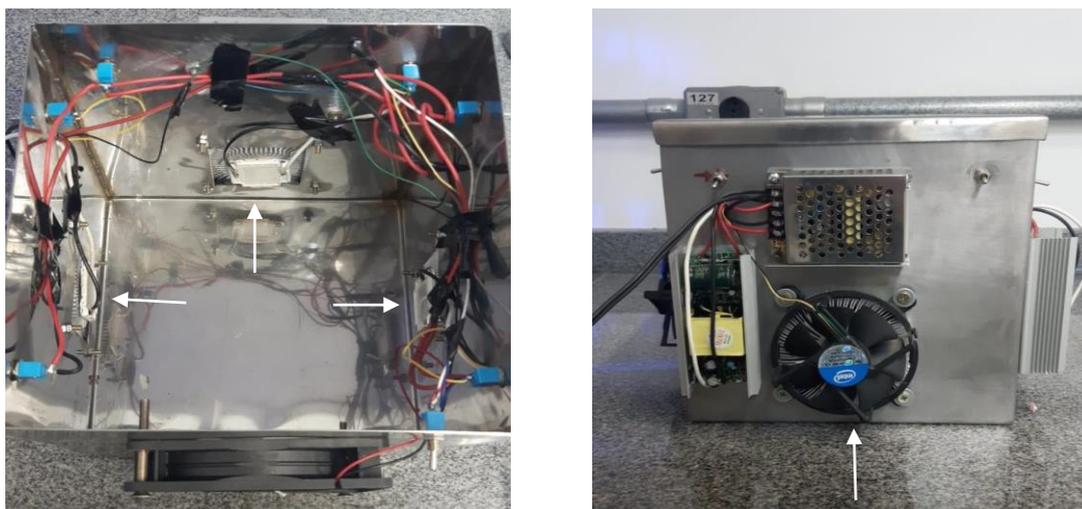


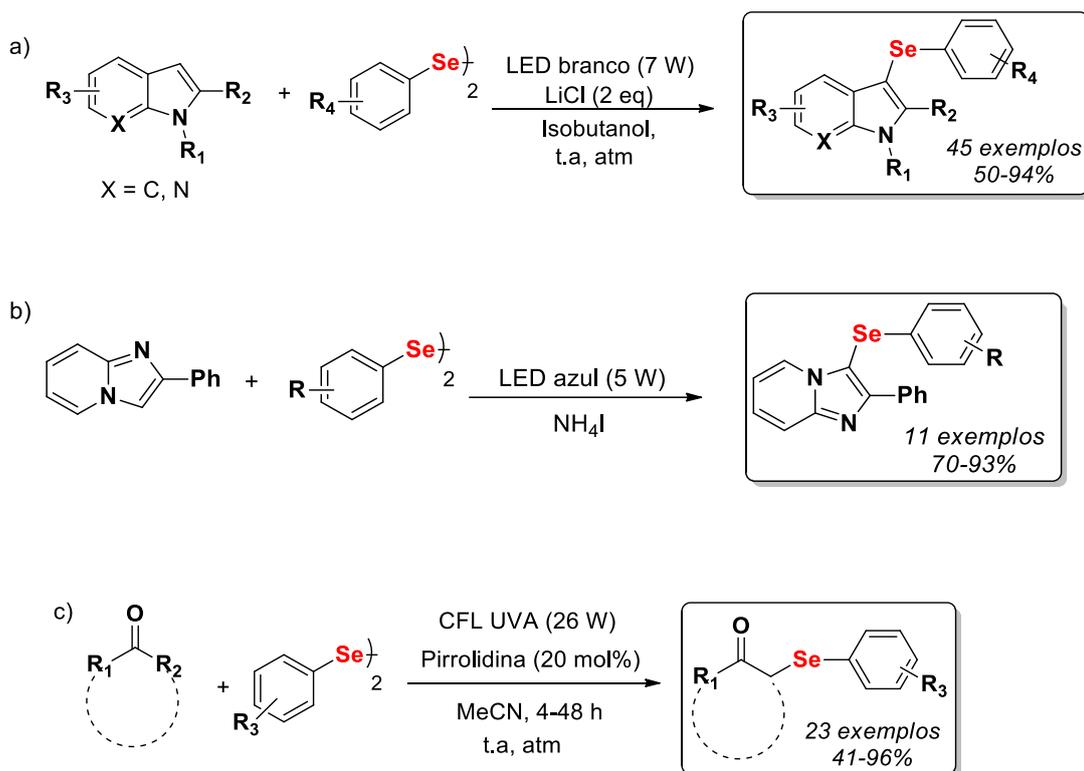
Figura 16. Fotoreator do laboratório 306 do Laboratório de Catálise Molecular (Composto por 3 LED's e, em cada, acoplado um *cooler* para resfriamento do diodo).

2.3.3 Fotocatálise no desenvolvimento de organocalcogênios

Com base nos conhecimentos em nível molecular da fotocatálise, dos seus processos, em adição às características e propriedades no que tange aos fotoreatores, a discussão seguinte se dará em torno da utilização de luz visível para obtenção de compostos organocalcogênios. Moléculas orgânicas que apresentam selênio em sua estrutura são amplamente empregadas em catálise, ciência dos materiais e química medicinal (vide tópico 2.1). Assim, com o conhecimento a respeito da fotoreatividade de alguns compostos organoselênio

quando expostos à luz visível,¹¹⁸ e das infinitas possibilidades que a fotocatalise permite à síntese orgânica, emerge o interesse por trás dessa combinação.

Nesse contexto, recentemente foi publicado um artigo de revisão sobre novos protocolos para formação de ligações C-Se a partir da selenofuncionalização de substratos orgânicos mediadas pela irradiação de luz.¹¹⁹ Funcionalização de arenos, heteroarenos, alcinos, formação de ligações C_{sp}²-Se e reações de ciclização, foram as principais transformações compiladas nesse trabalho. Alguns exemplos discutidos nesse artigo podem ser ilustrados pelo esquema 15.



Esquema 15. Alguns exemplos de selenofuncionalizações abordadas no artigo de revisão.

Destaque para a funcionalização do indol, núcleo bastante conhecido e aplicado, principalmente em química medicinal, o qual já existem trabalhos

¹¹⁸ Ye, Z.; Xia, P.; Liu, F.; Zhuo, Y.; Song, D.; Xiao, J.; Huang, P.; Xiang, H.; Chen, X.; Yang, H. Visible-Light-Induced, Catalyst-Free Radical Cross-Coupling Cyclization of N-Allylbromodifluoroacetamides with Disulfides or Diselenides. *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 5670.

¹¹⁹ Rafique, J.; Rampon, D. S.; Azeredo, J. B.; Coelho, F. L.; Schneider, P. H.; Braga, A. L. Light-Mediated Seleno-Functionalization of Organic Molecules: Recent Advances. *Chem. Rec.*, **2021**, *21*, 27.

referentes a ação antimicrobiana de selenoindóis na posição 3 (Esquema 15a).¹²⁰ Assim como para o indol, também foi relatada a selenofuncionalização do núcleo imidazopiridina (Esquema 15b), que também é reconhecido e aplicado em farmacologia devido suas propriedades bioativas. Inclusive alguns fármacos comerciais apresentam em sua estrutura esse núcleo, como é o caso do Zolpidem (tratamento da insônia) e do Alpidem (ansiolítico).¹²¹ Da mesma forma que para calcogenoacetilenos as α -selenocetonas são interessantes do ponto de vista sintético, sendo amplamente exploradas como blocos construtores de moléculas mais complexas. De modo que, a rota sintética apresentada, é um método pioneiro envolvendo a luz para a formação dessas moléculas (Esquema 15c).

Ainda no artigo de revisão, foi reportada uma nova metodologia sintética para olefinas funcionalizadas. A inserção do selênio é realizada utilizando o processo de fotoindução a partir de disselenetos de arila e alcinos terminais (Figura 17),¹²² utilizando uma lâmpada CFL com potência de 27W sob condições brandas de reação. Os autores destacam que a obtenção desses compostos normalmente se dá a partir de métodos que envolvem fortes agentes redutores, sistemas com temperaturas mais elevadas, além da utilização de catalisadores metálicos.

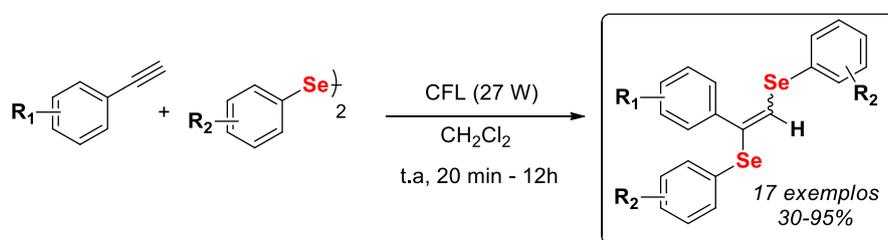


Figura 17. Nova metodologia proposta para síntese de olefinas selenofuncionalizadas.¹²²

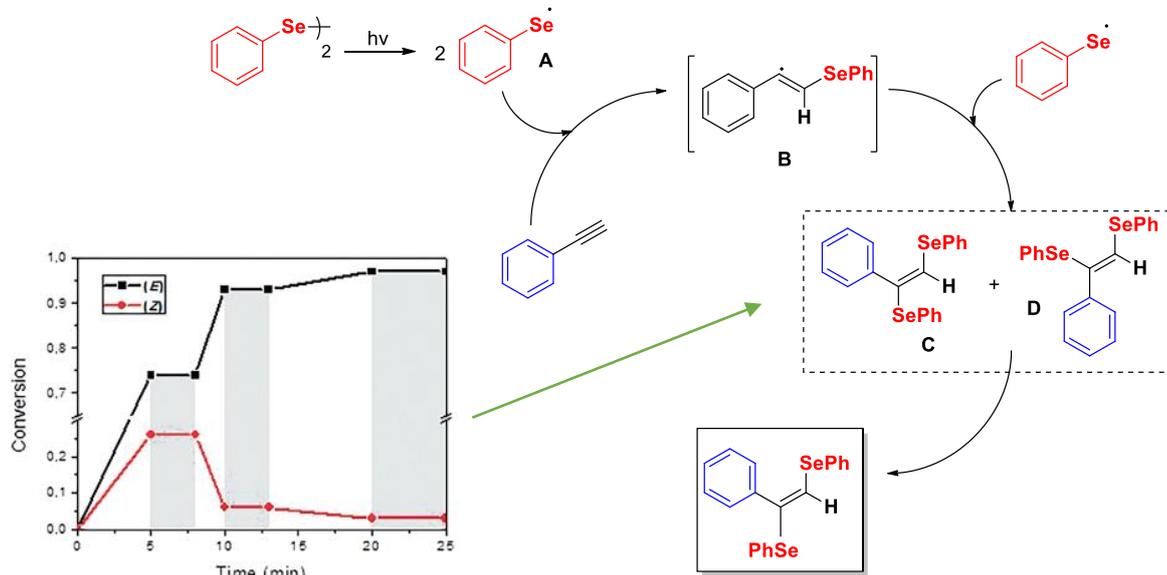
Então, a partir da otimização da reação, foi estudada a abrangência do método, rendimentos e seletividade, variando tanto os disselenetos quanto os

¹²⁰ Kundu, D. Synthetic strategies for aryl/heterocyclic selenides and tellurides under transition-metal-catalyst free conditions. *RSC Adv.*, **2021**, *11*, 6682.

¹²¹ Langtry, H. D.; Benfield, P. Zolpidem. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, **1990**, *40*, 291.

¹²² Weber, A. C. H.; Coelho, F. L.; Affeldt, R. F.; Schneider, P. H. Visible-Light Promoted Stereoselective ArylselanylFunctionalization of Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, *2018*, 6738.

alcinos, de formar a estudar a influência dos substituintes nas posições orto, meta e para. Além disso, também foi proposto o mecanismo reacional (Esquema 16).

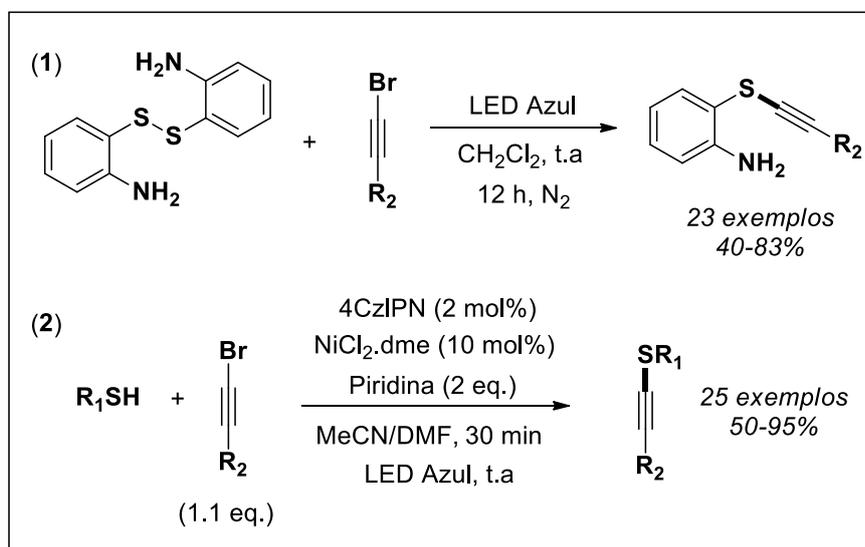


Esquema 16. Mecanismo reacional proposto para formação de olefinas selenofuncionalizadas.

O mecanismo se inicia pela formação dos radicais selanil **A**, seguido da adição ao fenilacetileno (gerando o intermediário **B**). Posteriormente ocorre a etapa de anulação dos radicais (selanil e vinílico) formando os alcenos (*E*) e (*Z*), **C** e **D**, respectivamente. Por fim, ocorre a última etapa do mecanismo reacional, a fotoisomerização (destacada no esquema 16 pelo gráfico de conversão x tempo), na qual tem como produto majoritário o alceno (*E*). Assim, essa nova rota sintética corrobora para demonstrar a eficiência dos processos fotoinduzidos quando comparados aos métodos usuais, uma vez que, como já mencionados, apresentam condições menos brandas para obtenção dessa classe de produtos.

Passando agora para métodos de obtenção de compostos calcogenoacetilenos (substrato central da presente dissertação) via irradiação luminosa, dois novos métodos foram descritos (Esquema 17): onde, nas duas metodologias, são utilizados haloalcinos como substrato de partida (uma vez que

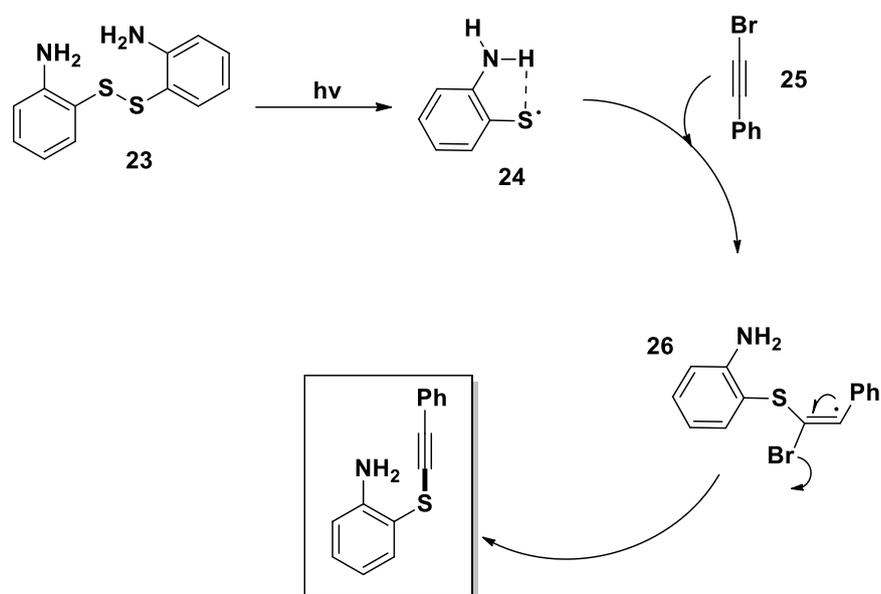
o bromoalcino forma facilmente espécies radicalares quando exposto a luz),¹²³ reagindo com (1) dissulfeto de diamino a partir de um sistema fotoinduzido,¹⁰ e (2) a partir da catálise *dual* fotoredox (4CzIPN e NiCl₂.dme) empregando tióis.⁹



Esquema 17. Novas metodologias para formação de tioacetilenos.^{9,10}

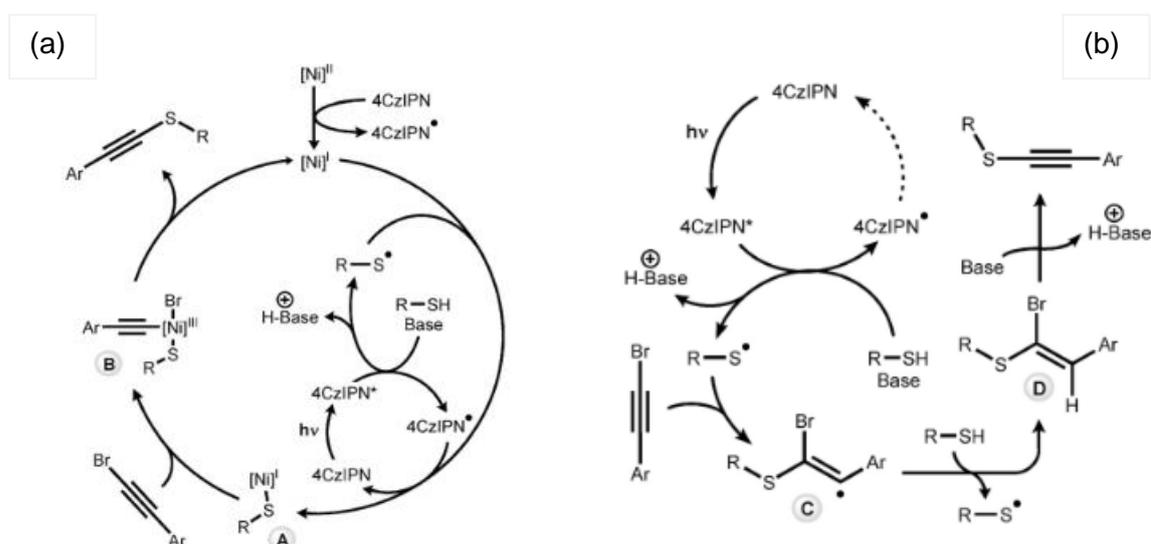
A rota sintética via dissulfeto de diamino fornece os produtos em excelentes rendimentos, num método que permite a inserção de variados tipos de substituintes, além de ser uma rota simples, livre de metais e aditivos. O mecanismo sugerido pelos mostra o papel fundamental do grupo amino para reação, uma vez que para substratos ausentes desse grupo, como o dissulfeto de fenila, a reação não ocorreu. Assim, a partir dos experimentos conduzidos propôs-se o mecanismo pelo qual ocorre a formação dos tioacetilenos (Esquema 18). Dessa forma, ocorre inicialmente a formação do intermediário **24** através da cisão homolítica induzida pela excitação à luz visível. Conforme visualizado nesse intermediário, a ligação de hidrogênio (N-H) proveniente do grupo amino, auxilia na inserção ao bromoalcino **25**, gerando o intermediário vinílico **26**, no qual a partir da eliminação do bromo leva a formação do tioacetileno.

¹²³ Adak, T.; Hoffmann, M.; Witzel, S.; Rudolph, M.; Drew, A.; Hashmi, A. S. K. Visible Light-Enabled sp³-C-H Functionalization with Chloro- and Bromoalkynes: Chemoselective Route to Vinylchlorides or Alkynes. *Chem. Eur. J.*, **2020**, 26, 15573.



Esquema 18. Mecanismo de obtenção de tioacetilenos a partir do dissulfeto de diamino e bromoalcino mediados por luz visível.

Para a metodologia que envolve a formação de ligações $C_{sp}-S$ a partir de processos fotoredox também foram obtidos bons rendimentos (50-95%). Nesse trabalho os autores relatam que dois mecanismos podem estar envolvidos para a formação de tioacetilenos, onde um deles (a) ocorre na presença do catalisador de níquel e o (b) segundo mecanismo proposto na ausência desse aditivo (Esquema 19).



Esquema 19. Os dois mecanismos propostos para formação de tioacetilenos (a) com o catalisador de níquel e (b) sem o catalisador de níquel.

Considerando o mecanismo que utiliza o catalisador de Níquel, se inicia pela formação do radical tíla que se coordena a espécie de Ni(I), levando ao intermediário **A**. Em seguida, ocorre a etapa de adição oxidativa, como mostrado em **B**, com a consequente eliminação redutiva e a formação da nova ligação C-S. Os autores ressaltam a eficiência das reações para os bromoalcinos com substituintes aromáticos, visto que para aquelas que foram empregues sistemas alifáticos os rendimentos foram baixos. De forma análoga ao mecanismo do Esquema 19a, o caminho que não utiliza o níquel (Esquema 19b) também ocorre a formação do radical tíla quando o tiol é exposto a luz visível, levando a inserção no bromoalcino, gerando o radical vinílico **C**. O radical tíla transfere um átomo de hidrogênio (HAT do inglês, hydrogen atom transfer) ao intermediário **C** formando o brometo vinílico **D**. No final do ciclo catalítico, com o auxílio da piridina ocorre uma etapa final de eliminação do bromo e formação do tioacetileno.

A utilização de luz visível para a formação de compostos organocalcogênios é um dos temas em evidencia dentro da síntese orgânica. Justo porque a fotocatalise exhibe versatilidade, demonstrando ser uma poderosa ferramenta no âmbito sintético. Além de se tratar de uma fonte renovável para geração de energia e, na maioria das vezes, as condições reacionais serem brandas, faz com que os procedimentos que envolvam a irradiação de luz estejam dentro dos princípios da química verde. Na busca por reações que sejam “sustentáveis” outro tema bastante recorrente na química diz respeito à utilização de líquidos iônicos como solventes e catalisadores. Sendo, portanto, o próximo tema a ser discutido nesta dissertação.

2.4 Líquidos iônicos

Líquidos iônicos (LI's), por definição, são sais que apresentam temperatura de fusão igual ou inferior a 100 °C, estruturalmente constituídos pelas combinações entre cátions orgânicos, geralmente os cátions imidazólio, piridínio, pirrolidínio e amônio (Figura 18), e ânions orgânicos ou inorgânicos (Figura 19).¹²⁴ Na literatura, também podem ser encontrados alguns sinônimos para essa classe de substâncias, como, por exemplo: sais fundidos a temperatura ambiente, fluidos iônicos e sais orgânicos líquidos.¹²⁵ Em função da fácil modelagem em suas estruturas carregadas, isto é, as diferentes combinações possíveis que se pode alcançar das porções catiônicas e aniônicas, em conjunto a uma série de propriedades físico-químicas interessantes e exclusivas a esses compostos (baixa inflamabilidade e pressão de vapor, alta estabilidade térmica),¹²⁶ que são dependentes diretamente da natureza e do tamanho dos cátions e ânions, fez com que, ao longo do tempo, os líquidos iônicos fossem amplamente explorados e utilizados tanto a nível acadêmico como industrial.¹²⁷

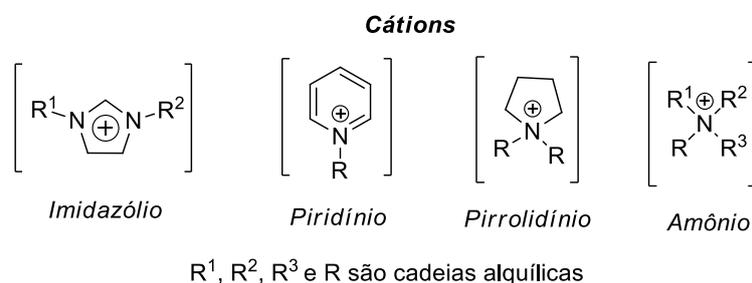


Figura 18. Cátions orgânicos geralmente encontrados em líquidos iônicos.

¹²⁴ (a) Hagiwara, R.; Ito, Y. Room temperature ionic liquids of alkylimidazolium cations and fluoroanions. *J. Fluor. Chem.*, **2000**, *105*, 221. (b) Qu, J.; Truhan, J. J.; Dai, S.; Luo, H.; Blau, P. J. Ionic liquids with ammonium cations as lubricants or additives. *Tribol. Lett.*, **2006**, *22*, 207. (c) Canoglia, J. N.; Pádua, A. A. H. Molecular Force Field for Ionic Liquids III: Imidazolium, Pyridinium, and Phosphonium Cations; Chloride, Bromide, and Dicyanamide Anions. *J. Phys. Chem. B.*, **2006**, *110*, 19586. (d) Yau, H. M.; Chan, S. J.; George, S. R. D.; Hook, J. M.; Croft, A. K.; Harper, J. B. Ionic Liquids: Just Molten Salts After All? *Molecules*, 2009, *14*, 2521.

¹²⁵ Wilkes, J. S. A short history of ionic liquids—from molten salts to neoteric solvents. *Green Chem.*, **2002**, *4*, 73

¹²⁶ (a) Rocha, M. A. A.; Neves, C. M. S. S.; Freire, M. G.; Russina, O.; Triolo, A.; Coutinho, J. A. P. Santo, L. M. N. B. F.; Alkylimidazolium Based Ionic Liquids: Impact of Cation Symmetry on Their Nanoscale Structural Organization. *J. Phys. Chem. B.*, **2013**, *117*, 10889. (b) Gomes, J. M.; Silva, S. S.; Reis, R. L. Biocompatible ionic liquids: fundamental behaviours and applications. *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, *48*, 4317.

¹²⁷ Welton, T.; Ionic Liquids: a brief history. *Biophys. Rev.*, **2018**, *10*, 691.

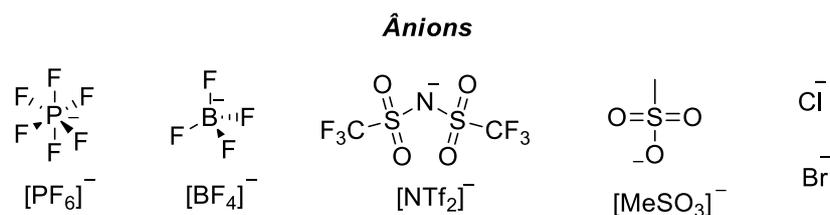


Figura 19. Estrutura dos ânions comumente encontrados em líquidos iônicos.

Na indústria, os LI's concentram-se principalmente em processos que envolvam separações e obtenção de olefinas (dimerização, polimerização e oligomerização de alcenos), como Ziegler-Natta e Dimersol.¹²⁸ No âmbito acadêmico, esses compostos estão bastante difundidos e apresentam uma série de aplicações em diferentes áreas da química.¹²⁹ Como por exemplo, na química analítica, os líquidos iônicos atuam em métodos de extração e separação de compostos (extração líquido-líquido, microextração, eletroanalítica, SPME)¹³⁰. Além de procedimentos analíticos, os LI's são amplamente empregados em química medicinal e farmacologia, já tendo sido comprovado inúmeros potenciais biológicos associado a eles (*drug-delivery*, anticâncer, desenvolvimento de fármacos, etc)¹³¹. Dentre esses, sais imidazólicos (uma classe de LI's constituídos por um cátion orgânico derivado do imidazol em conjunto com um ânion orgânico ou inorgânico) se apresentam como substâncias de destaque quando os conceitos de líquidos iônicos e propriedades biológicas se intersectam.¹³²

¹²⁸ Holbrey, J. D.; Seddon, K. R. Ionic Liquids. *CLPL*, **1999**, 1, 223.

¹²⁹ (a) Khupse, N. D.; Kumar, A. Ionic liquids: New materials with wide applications. *Indian J. Chem.*, **2010**, 49, 635. Dupont, J. From Molten Salts to Ionic Liquids: A "Nano" Journey. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 1223. (c) Singh, S. K.; Savoy, A. W. Ionic liquids synthesis and applications: An overview. *J. Mol. Liq.*, **2020**, 297, 112038.

¹³⁰ Huddleston, J. G.; Willauer, H. D.; Swatoski, R. P.; Visser, A. E.; Rogers, R. D. Room temperature ionic liquids as novel media for 'clean' liquid-liquid extraction. *Chem. Commun.*, **1998**, 16, 1765 (a) Liu, J.; Jönsson, J. A.; Jiang, G. Application of ionic liquids in analytical chemistry. *Trends Analyt. Chem.*, **2005**, 24, 20. (b) Ho, T. D.; Canestraro, A. J.; Anderson, J. L.; Ionic liquids in solid-phase microextraction: A review. *Anal. Chim. Acta.*, **2011**, 695, 18.

¹³¹ (a) Ghandi, K. A Review of Ionic Liquids, Their Limits and Applications. *Green Sust. Chem.*, **2014**, 4, 44. (b) Egorova, K. S.; Gordeev, E. G.; Ananikov, V. P. Biological Activity of Ionic Liquids and Their Application in Pharmaceutics and medicine. *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 7132.

¹³² Dupont, J. On the Solid, Liquid and Solution Structural Organization of Imidazolium Ionic Liquids. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2004**, 15, 341.

O grande motivo por trás do sucesso no emprego de sais imidazólicos em aplicações farmacológicas, em especial atividade antifúngica, está vinculado as estruturas dessas substâncias. Tal fato se evidencia, por exemplo, uma vez que grande parte dos agentes antifúngicos comerciais (bifonazol, miconazol, isoconazol, oxiconazol) são derivados do núcleo imidazol, *N*-heterociclo de cinco membros (Figura 20).

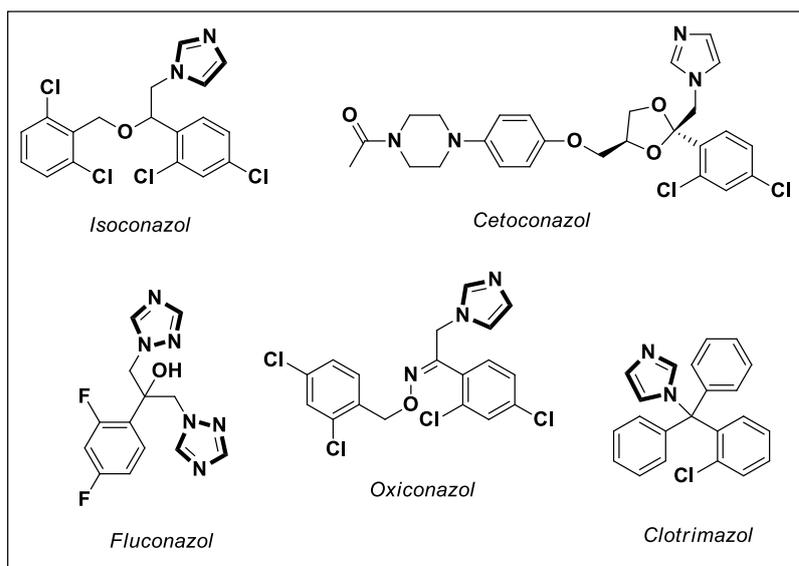


Figura 20. Estruturas dos fármacos antifúngicos comerciais.

Nesse sentido, vários relatos a respeito da atividade antimicrobiana que esses compostos podem apresentar foram descritos na literatura.¹³³ Não somente sais imidazólicos (SI's) monocatiônicos, isto é, que são formados apenas por um núcleo imidazólico, mas também para aqueles que apresentam

¹³³ (a) Iwai, N.; Nakayama, K.; Kitazume, T. Antibacterial activities of imidazolium, pyrrolidinium and piperidinium salts. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 1728. (b) Coleman, D.; Spulak, M.; García, M. T.; Gathergood, N. Antimicrobial toxicity studies of ionic liquids leading to a 'hit' MRSA selective antibacterial imidazolium salt. *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1350. (c) Schrekker, H. S.; Donato, R. K.; Fuentesfria, A. M.; Bergamo, V.; Oliveira, L. F.; Machado, M. M. Imidazolium salts as antifungal agents: activity against emerging yeast pathogens, without human leukocyte toxicity. *Med. Chem. Commun.*, **2013**, *4*, 1457. (d) Bergamo, V. Z.; Donato, R. K.; Dalla Lana, D. F.; Donato, K. J. Z.; Ortega, G. G.; Schrekker, H. S.; Fuentesfria, A. M. Imidazolium salts as antifungal agents: strong antibiofilm activity against multidrug-resistant *Candida tropicalis* isolates. *Lett. Appl. Microbiol.*, **2015**, *60*, 66. (e) Dalla Lana, D. F.; Donato, R. K.; Bundchen, C.; Guez, C. M.; Bergamo, V. Z.; de Oliveira, L. F. S.; Machado, M. M.; Schrekker, H. S.; Fuentesfria, A. M. Imidazolium salts with antifungal potential against multidrug-resistant dermatophytes. *J. App. Micro.*, **2015**, *119*, 377.

dois ou três cátions, (SI's dicatiônicos e tricatiônicos, respectivamente) da mesma maneira, foi observada ação antimicrobiana à essas moléculas.¹³⁴ Com o surgimento de linhagens de fungos resistentes aos medicamentos comerciais, o desenvolvimento de novas substâncias com potencial antifúngico faz-se necessário. Assim, um estudo *in vitro* comparou a atividade de alguns SI's monocatiônicos com dois fármacos usualmente utilizados: fluconazol e cetoconazol.^{10c} Foram utilizados três diferentes tipos de cátions, todos derivados do imidazol, diferenciados apenas pelas cadeias laterais, além de cinco contra-íons diferentes (NTf_2^- , Cl^- , BF_4^- , PF_6^- , MeSO_3^-), a fim de se avaliar o potencial antifúngico desses sais imidazólicos (Figura 21), todos os compostos foram testados frente as espécies *Trichosporon asahii*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* e *Candida glabrata* e avaliados quanto a concentração de inibição dos agentes patogênicos.

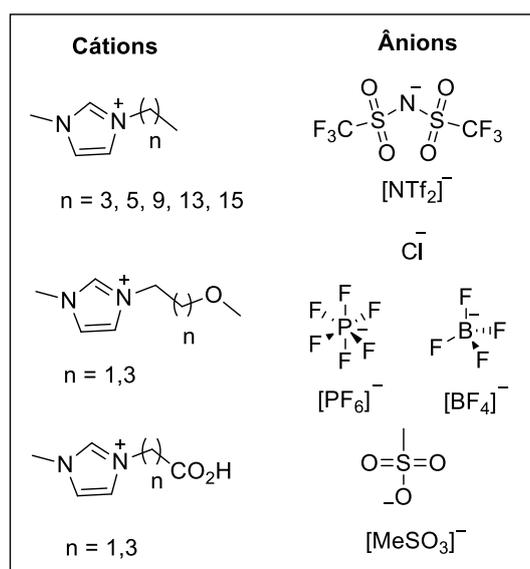


Figura 21. Sais imidazólicos testados como agentes antifúngicos.

¹³⁴ (a) Pernak, J.; Skrzypczak, A.; Lota, G.; Frackowiak, E. Synthesis and Properties of Trigemina ITricationic Ionic Liquids. *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 3106 (b) Gindri, I. M.; Siddiqui, D. A.; Bhardawaj, P.; Rodriguez, L. C.; Palmer, K. L.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Rodrigues, D. C. Dicationic imidazolium-based ionic liquids: a new strategy for non-toxic and antimicrobial materials. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 62594. (c) Voloshina, A. D.; Gumerova, S. K.; Sapunova, A. S.; Kulik, N. V.; Mirgorodskaya, A. B.; Kotenko, A. A.; Prokopyeva, T. M.; Mikhailov, V. A.; Zakharova, L. Y.; Sinyashin, O. G. The structure – Activity correlation in the family of dicationic imidazolium surfactants: Antimicrobial properties and cytotoxic effect. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.*, **2020**, *1864*, 129728.

Os estudos relativos à atividade *in vitro* dos compostos sugerem que os menores valores de concentração inibitória mínima (CIM) foram obtidos para os compostos que apresentavam maiores cadeias laterais. Dentro desse contexto, fica clara a dependência direta entre o tamanho da cadeia carbônica e o potencial antifúngico. Em geral, o composto [C₁₆MImCl] – sal imidazólico que apresenta dezesseis carbonos em sua cadeia lateral, sendo constituído pelo ânion cloreto, demonstrou ser a principal molécula dentro desse estudo, apresentando os melhores resultados. Para as espécies de fungos, o sal [C₁₆MImCl] mostrou poder de inibição de 50% do crescimento do microorganismo, isto é, CIM₅₀ = 0.9 µg.ml⁻¹. Resultado esse, que se torna promissor, uma vez que as espécies foram resistentes aos dois medicamentos.

Assim, com base na literatura acerca das diferentes aplicações em química medicinal por parte de líquidos iônicos, e a partir dos resultados favoráveis quanto suas possíveis aplicações como droga, fica evidente o importante papel que podem desempenhar em diferentes campos da bioquímica. Além das aplicações microbiológicas, esses sais também podem ser empregados em síntese orgânica,¹³⁵ catálise,¹³⁶ captura de CO₂,¹³⁷ e em ciências dos materiais.¹³⁸ Além disso, e talvez o assunto mais notório

¹³⁵ (a) Sawant, A. D.; Raut, D. G.; Darvatkar, N. B.; Salunkhe, M. M. P. Recent developments of task-specific ionic liquids in organic synthesis. *Green Chem. Lett. Rev.*, **2011**, *4*, 41. (b) Quereshi, Z. S.; Deshmuk, K. M.; Bhanage, B. M. Applications of ionic liquids in organic synthesis and catalysis. *Clean. Techn. Environ. Policy*, **2014**, *16*, 1487. (c) Itoh, T. Ionic Liquids as Tool to Improve Enzymatic Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 10567. (d) Abarca, G.; Gonçalves, W. D. G.; Albuquerque, B. L.; Dupont, J.; Precht, M. H. G.; Scholten J. D. Bimetallic RuPd nanoparticles in ionic liquids: selective catalysts for the hydrogenation of aromatic compounds. *New J. Chem.*, **2022**, *45*, 98.

¹³⁶ (a) Steinrück, H.; Wasserscheid, P. Ionic Liquids in Catalysis. *Catal. Lett.*, **2015**, *145*, 380. (b) McNeice, P.; Marr, P. C.; Marr, A. C. Basic ionic liquids for catalysis: the road to greater stability. *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 726.

¹³⁷ Brennecke, J. F.; Gurkan, B. E. Molecular Design of High Capacity, Low Viscosity, Chemically Tunable Ionic Liquids for CO₂ Capture. *J. Phys. Chem. Lett.*, **2010**, *1*, 3459. (b) Ramdin, M.; de Loos, T. W.; Vlugt, T. J. H. State-of-the-Art of CO₂ Capture with Ionic Liquids. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2012**, *51*, 8149. (c) Aghaie, M.; Rezaei, N.; Zendejboudi, S. A systematic review on CO₂ capture with ionic liquids: Current status and future prospects. *Renew. Sust. Energ. Rev.*, **2018**, *96*, 502. (d) Shukla, S. K.; Khokarale, S. G.; Bui, T. Q.; Mikkola, J. T. Ionic Liquids: Potential Materials for Carbon Dioxide Capture and Utilization. *Front. Mater.*, **2019**, *6*, 42. (e) Albo, J.; Qadir, M. I.; Samperi, M.; Fernandes, J. A.; Pedro, I. Dupont, J. Use of an optofluidic microreactor and Cu nanoparticles synthesized in ionic liquid and embedded in TiO₂ for an efficient photoreduction of CO₂ to metanol. *Chem. Eng. J.*, **2021**, *404*, 126643.

¹³⁸ (a) Souza, V. S.; Corrêa, J. R.; Carvalho, P. H. P. R.; Zanotto, G. M.; Matiello, G. I.; Ebeling, G.; Gonçalves, P. F. B.; Guido, B. C.; Gatto, C. C.; Dupont, J.; Neto, B. A. D. Appending Ionic Liquids to Fluorescent Benzothiadiazole Derivatives: Light Up and Selective Lysosome Staining. *Sens. Actuator A Phys.*, **2020**, *44*, 13249. (b) Ghafoor, B.; Schrekker, H. S.; Morais, J.; Amico,

correlacionado à essas substâncias dentro da pesquisa diz respeito ao seu emprego como solventes alternativos. Por serem substâncias consideradas mais verdes, possuem alto poder de dissolução devido a sua viscosidade (sendo bastante aplicados para biopolímeros), excelentes propriedades físico-químicas (alta estabilidade térmica e fácil manuseio), além do reciclo e reutilização nas transformações em conjunto a ampla gama de combinações entre cátions e ânions (acesso a diferentes compostos e propriedades, “podendo” escolher as condições de trabalho) colocam esses compostos como possíveis substituintes aos solventes comumente utilizados (VOCs, do inglês, compostos orgânicos voláteis).¹³⁹ Na indústria os líquidos iônicos também são utilizados como solventes por apresentarem vantagens do ponto de vista econômico, aumento na seletividade dos processos de separação e redução nos resíduos gerados. Essas substâncias também são chamadas de *solventes neotéricos* (materiais que fornecem flexibilidade nas suas propriedades o que permite seu emprego nos mais variados processos).¹⁴⁰

A comunidade científica está sempre na busca por alternativas que visem minimizar os danos ao meio ambiente sem perder a eficiência nos processos. Uma das principais formas de seguir essa ideia é substituindo os solventes utilizados nas mais diversas reações químicas. Nesse sentido, os líquidos iônicos aparecem como possíveis soluções para esse tema. Entre eles, as substâncias 1-butil-3-metil-imidazol hexafluorofosfato ([BMIm]PF₆) e tetrafluorborato ([BMIm]BF₄) já foram utilizadas e descritas com sucesso como solventes alternativos.¹⁴¹

S. C. Surface modification of carbon fiber with imidazolium ionic liquids. *Compos. Interfaces*, **2022**, *29*, 1.

¹³⁹ (a) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. Room Temperature Molten Salts: Neoteric “Green” Solvents for Chemical Reactions and Processes. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2000**, *11*, 337. (b) Nevagi, R.J.; Dighe, S. N.; Chaskar, P. K.; Srinivasan, K. V.; Jain, K. S. Use of Ionic Liquids as Neoteric Solvents in the Synthesis of Fused Heterocycles. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2014**, *347*, 540

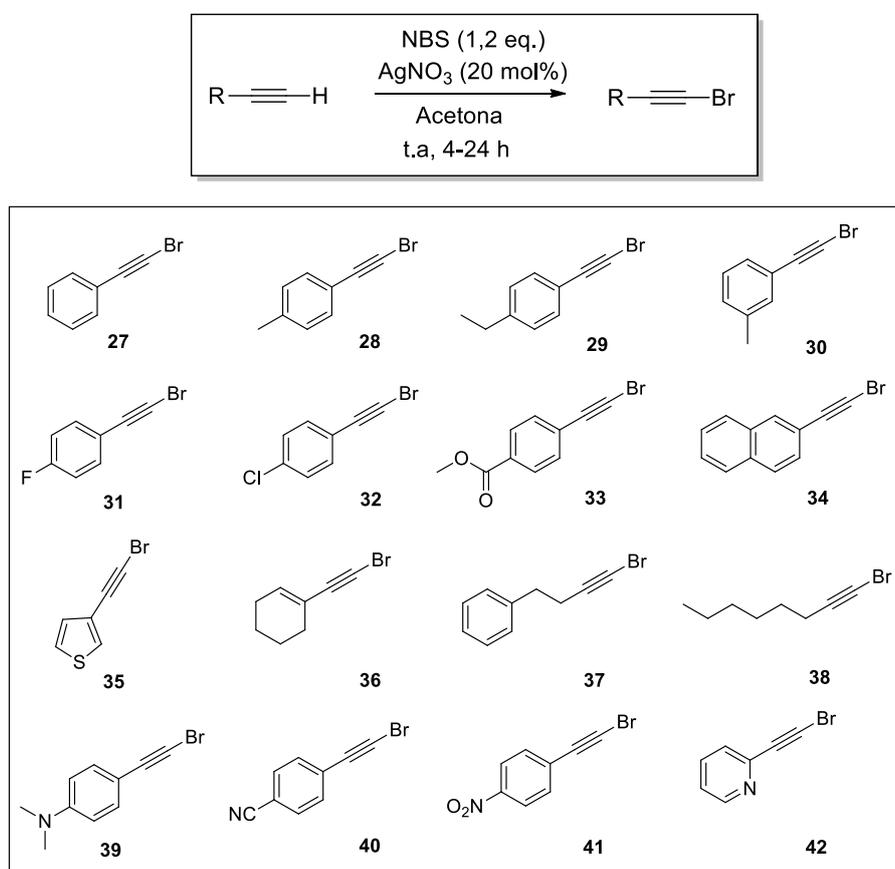
¹⁴⁰ Gessop, J. P.; Stanley, R. R.; Brown, R. A.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; Ngo, T. T.; Pollet, P. Neoteric solvents for asymmetric hydrogenation: supercritical fluids, ionic liquids, and expanded ionic liquids. *Green Chem.*, **2003**, *5*, 123

¹⁴¹ Kubisa, P. Application of ionic liquids as solventes for polymerization processes. *Prog. Polym. Sci.*, **2004**, *29*, 3.

3. Resultados e discussão

3.1 Síntese dos materiais de partida

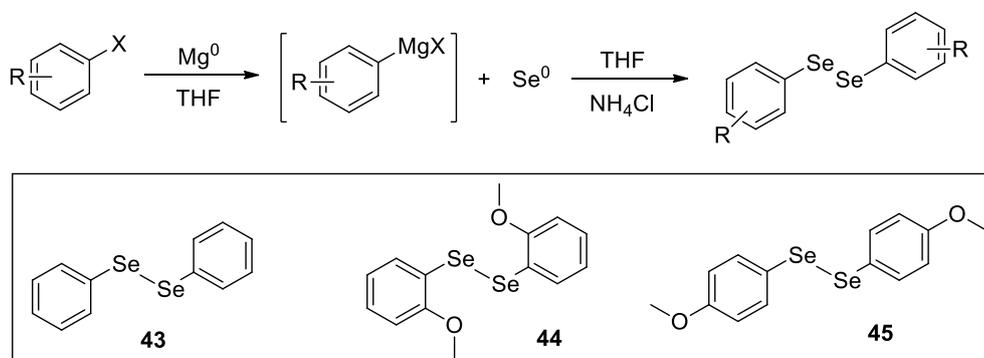
Os substratos de partida haloalquinos contendo grupos aromáticos, heteroaromáticos e alquílicos foram sintetizados através da reação de bromação de alcinos terminais na presença do sistema NBS/AgNO₃, procedimento largamente utilizado por produzir excelentes rendimentos (70-96%) para os compostos de interesse.¹⁴² O esquema 20 traz as condições reacionais e todos os bromoalcinos sintetizados.



Esquema 20. Reação de bromação para síntese de bromoalcinos e todos substratos de partida sintetizados.

¹⁴² Zatochnaya, O. V.; Gevorgyan, V. Synthesis of Fluoro- and Perfluoroalkyl Arenes via Palladium-Catalyzed [4 + 2] Benzannulation Reaction. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2562.

Para a síntese de disselenetos de diarila, os procedimentos envolvem o uso de reagentes de Grignard e selênio elementar. Após a acidificação do meio, é gerado o selenol correspondente. Esses intermediários são instáveis e devem ser oxidados aos respectivos disselenetos (Esquema 21).



Esquema 21. Síntese de disselenetos de diarila via reagente de Grignard.

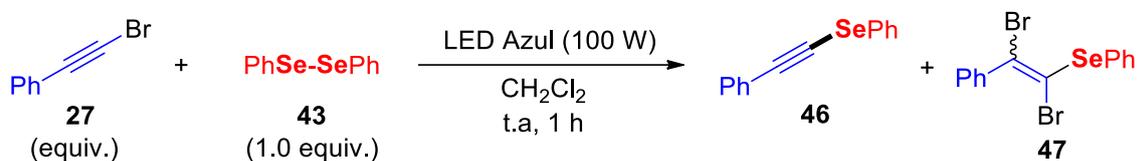
3.2 Síntese de selenoacetilenos

De posse dos materiais de partida disselenetos de diarila e bromoalcinos, serão apresentados a seguir os resultados obtidos na aplicação de luz visível para a síntese dos selenoacetilenos, a partir substratos sintetizados, empregando o líquido iônico [BMIm]BF₄ como solvente da reação.

3.3 Otimização das condições reacionais

A fim de investigar a melhor condição reacional para promover a síntese de selenoacetilenos, o composto 1-bromoetilbenzeno **27** e o disseleneto de fenila **43** (PhSeSePh) foram escolhidos como substratos modelo para os testes preliminares de otimização. Vale ressaltar que todo o estudo de otimização foi monitorado pela técnica de cromatografia gasosa com espectrômetro de massas acoplado (CG-MS). Inicialmente, foi avaliada a relação estequiométrica entre os materiais de partida (Tabela 1). Para isso, manteve-se todos os outros parâmetros inalterados (fonte e potência do fotoreator, quantidade de solvente, tempo reacional), sob atmosfera de argônio e utilizando 1 mL de diclorometano como solvente.

Tabela 1. Otimização da relação estequiométrica entre 1-bromoetnilbenzeno e disseleneto de fenila para a síntese de **46**.



Entrada ^a	27 (equiv.)	Conversão de 43 (%) ^b	Razão 46:47 ^c
1	2,0	11	100:0
2	3,0	68	69:31
3	4,0	72	59:41
4	6,0	76	57:43

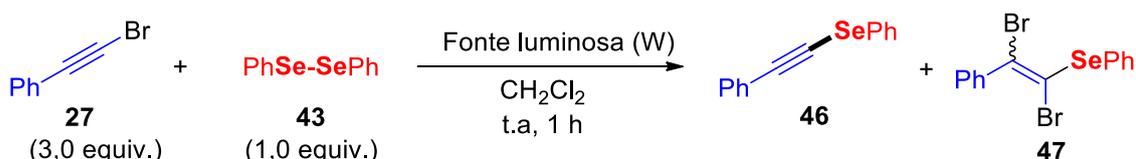
Condições reacionais: **27** (equiv.), **43** (0,1 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL), sob atmosfera de argônio.^{b,c}
 Determinado pela técnica de CG-MS.

A partir dos dados obtidos, observou-se que em determinadas condições reacionais, houve a formação de um produto vinílico **47**. Quando utilizamos uma relação estequiométrica de 2:1 de alcino em relação ao disseleneto, obtivemos somente 11% de rendimento, porém com seletividade exclusiva para o produto desejado, o selenoacetileno. A melhor relação estequiométrica, para uma boa conversão do bromoalcino e a melhor seletividade de **46** em relação ao produto vinílico **47**, se deu através da reação entre 3,0 equivalentes de **27** e 1,0 equivalente de **43** sob irradiação de LED azul, na potência de 100 W, em diclorometano (DCM) levando a 68% de conversão de **43** após 1h, no produto desejado (**46**), juntamente com o subproduto vinílico **47** (m/z = 418) em uma proporção de 69:31, respectivamente (Tabela 1, entrada 2). Quando se aumentou a quantidade de 1-bromoetnilbenzeno para 4,0 e 6,0 equivalentes, obteve-se maior conversão de **43** (Tabela 1, entradas 3 e 4). Contudo, a reação se mostrou menos seletiva para a formação do selenoacetileno.

Com base na relação estequiométrica estabelecida, foi avaliada a influência da fonte luminosa, variando a potência e também os comprimentos de onda (Tabela 2), visando melhorar a conversão do disseleneto de fenila e visando principalmente um aumento na seletividade da reação. Através da

melhor estequiometria (Tabela 1, entrada 2) prosseguiu-se o estudo utilizando metade da potência (50 W) a fim de obter a formação do produto em um sistema de menor energia (Tabela 2, entrada 2). Dessa maneira, houve um decréscimo muito significativo na conversão de **43**, onde apenas 8% do material de partida foi convertido no produto **46**. Também, foi ampliada a faixa de comprimento de onda utilizando o LED Branco na mesma potência, e novamente não obtivemos melhores resultados, quando comparados com a utilização do LED Azul (Tabela 2, entrada 3). Além desse teste, foi utilizado um sistema acoplado com uma lâmpada ultravioleta (Tabela 2, entrada 4), partindo do pressuposto que para a reação acontecer seria necessário maior fornecimento de energia. Porém, em ambos os testes as conversões foram baixas, sendo que utilizando fonte ultravioleta não foi possível observar a formação do selenoacetileno via CG-MS.

Tabela 2. Estudo da influência da lâmpada.



Entrada ^a	Fonte/Potência	Conversão de 43 (%) ^b	Razão 46:47 ^c
1	Azul/100 W	68	69:31
2	Azul/50 W	8	100:0
3	Branco/100 W	16	56:44
4	UV/50 W	0	-

Condições reacionais: **27** (0,3mmol), **43** (0,1 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL), sob atmosfera de argônio.^{b,c} Determinado pela técnica de CG-MS.

De acordo com as melhores condições obtidas até então, isto é, a relação estequiométrica e a fonte de energia luminosa, o próximo passo foi definir qual solvente proveria a melhor conversão de disseleneto em selenoacetileno (Tabela 3).

Tabela 3. Escopo de solvente para formação de **46**.

Entrada ^a	Solvente	Tempo (h)	Conversão de 43 (%) ^b	Razão 46:47 ^c
1	DMF	1	47	89:11
2	THF	1	94	62:38
3	DMF	4	72	93:07
4	DMF	24	72	97:03
5	DMSO	24	78	69:31

Condições reacionais: **27** (0,3mmol), **43** (0,1 mmol), Solvente (1 mL), sob atmosfera de argônio.^{b,c} Determinado pela técnica de CG-MS.

Outros solventes apróticos como THF, DMF e DMSO também foram testados. Na entrada 1, utilizando DMF, foi possível observar uma taxa moderada de conversão de **43**, em conjunto a um aumento bastante significativo na seletividade do produto **46** em comparação ao obtido quando diclorometano foi empregado como solvente da reação (Tabela 1, entrada 2). Diferentemente, utilizando THF (Tabela 3, entrada 2) foi possível obter a maior taxa de conversão do disseleneto, em 94%. Contudo, pela análise de CG-MS, para a seletividade da reação foi observado um decréscimo bastante significativo de 89:11 (obtido em DMF) para 62:38 na razão de produto e subproduto, respectivamente. Com base nos critérios de seletividade obtidos para os solventes até esse momento, a partir dos bons resultados obtidos através do uso de DMF, foi realizado outro teste onde aumentou-se o tempo reacional de 1 para 4 h (Tabela 3, entrada 3). Dessa maneira, é possível notar que o tempo influencia diretamente na reação, destacando a maior seletividade observada (97:03) quando foi utilizado DMF pelo tempo de 24 h.

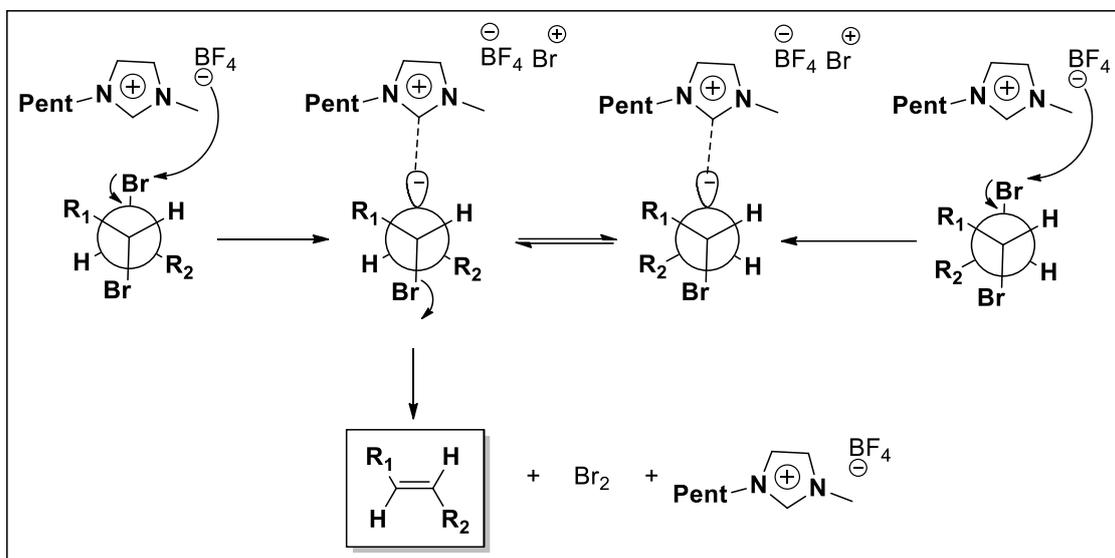
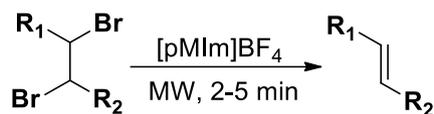
De forma análoga ao DMF, também foi observada uma boa taxa de conversão (78%) do disseleneto em DMSO (Tabela 3, entrada 5). Contudo, a seletividade da reação diminuiu drasticamente para a razão 69:31 de **46** e **47**, respectivamente. Através do escopo de solventes e em vista da melhor

performance e seletividade quando se utiliza DMF, estudos relativos à concentração da reação (quantidade de DMF) também foram realizados. Em todos os testes (0,5 mL, 1,5 mL e 2mL) a conversão de **43** foi inferior a 72%, além de menores seletividades observadas.

Embora a reação apresentasse boa taxa de conversão do disseleneto (72%) e alta seletividade para formação do selenoacetileno (97:03) em DMF (Tabela 3, entrada 4), a mistura reacional envolvendo o disseleneto de fenila, o produto **46** e subproduto **47** era inseparável por cromatografia, tornando o *work out* da reação uma etapa limitante no processo de obtenção do selenoacetileno. Nesse contexto, foram investigadas maneiras de contornar essas limitações envolvendo a etapa de purificação do produto de interesse. A primeira delas foi na substituição do disseleneto de fenila **43** pelo disseleneto 1,2-bis(4-metoxifenil) **45**, a fim de facilitar a purificação do produto a partir de mudanças na polaridade do produto final. Entretanto, a ocorrência do subproduto vinílico ainda tornava a mistura reacional inseparável. O segundo movimento em busca de solucionar esse obstáculo, foi à busca na literatura por procedimentos que pudessem converter o subproduto vinílico indesejado no produto **46**.

Assim, foi encontrado na literatura um trabalho desenvolvido no ano de 2005 que trata sobre a desalogenação de dibrometos vicinais em alcanos e alcenos, utilizando [pMIm]BF₄ como catalisador, sob irradiação de micro-ondas (Esquema 23).¹⁴³ Os autores realizaram alguns testes a fim de se determinar o mecanismo pelo qual ocorria as reações de desalogenação. Entre eles, a reação na ausência do líquido iônico [pMIm]BF₄ e a utilização de outro líquido iônico [pMIm]Br. Em ambos os testes a reação não funcionou, mostrando o importante papel que o [pMIm]BF₄ desempenha como catalisador da reação. Desse modo, os autores sugerem que, a partir de um mecanismo iônico, inicialmente ocorre a formação do ânion pela abstração do bromo pelo ânion BF₄, que em seguida sofre rotações em sua estrutura, levando ao produto termodinamicamente mais estável, o produto final *trans*.

¹⁴³ Ranu, B. C.; Jana, R. Catalysis by Ionic Liquid. A Green Protocol for the Stereoselective Debromination of vicinal-Dibromides by [pMIm]BF₄ under Microwave Irradiation. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8621.



Esquema 23. Mecanismo para eliminação de dibrometos.

Com base nesse estudo, foram realizados experimentos visando a eliminação do subproduto **47** através da utilização do líquido iônico [BMIm]BF₄ como solvente da reação (Tabela 4, entradas 1-4). Dentro desse contexto, esse estudo corrobora diretamente com o que foi analisado e observado via análise de CG-MS. Portanto, quando se utilizava o solvente DMF era possível identificar no cromatograma (Figura 22) um fragmento que apresentava razão $m/z = 418$, referente a esse subproduto vinílico **47**. Contudo, substituindo o DMF e utilizando o 1-butil-3-metil-imidazólio tetrafluorborato [BMIm]BF₄ como solvente, pela análise do cromatograma (Figura 23) não foi mais possível observar esse sinal referente ao subproduto **47**. Logo, o [BMIm]BF₄ também demonstrou ser imprescindível para a síntese de selenoacetilenos, apresentando dados de conversão de 98% do disseleneto de fenila, além da seletividade total para o selenoacetileno (Tabela 4, entrada 1). Testes adicionais acerca da concentração da reação (quantidade de líquido iônico) foram realizados (Tabela 4, entradas 2 e 3). De forma análoga ao obtido pelo DMF, o aumento ou diminuição nas quantidades de solvente diminuiram as taxas de conversão de **43**. Outro líquido

iônico também foi testado - o líquido iônico [BMIm]PF₆, que forneceu 98% de conversão do disseleneto de fenila, porém, diferentemente do observado para seu análogo constituído do ânion BF₄⁻, sua seletividade foi muito baixa (43:57) aumentando a formação do subproduto **47** (Tabela 4, entrada 2).

Tabela 4. Estudo de líquidos iônicos e concentração da reação para formação de **46**.

Entrada ^a	LI	Volume (mL)	Conversão de 43 (%) ^b	Razão 46:47 ^c
1	[BMIm]BF ₄	1,0	98	100:0
2	[BMIm]PF ₆	1,0	98	43:57
3	[BMIm]BF ₄	0,5	82	81:19
4	[BMIm]BF ₄	1,5	60	70:30

^aCondições reacionais: **27** (0,3mmol), **43** (0,1 mmol), sob atmosfera de argônio, 24 h de reação. ^{b,c} Determinado pela técnica de CG-MS.

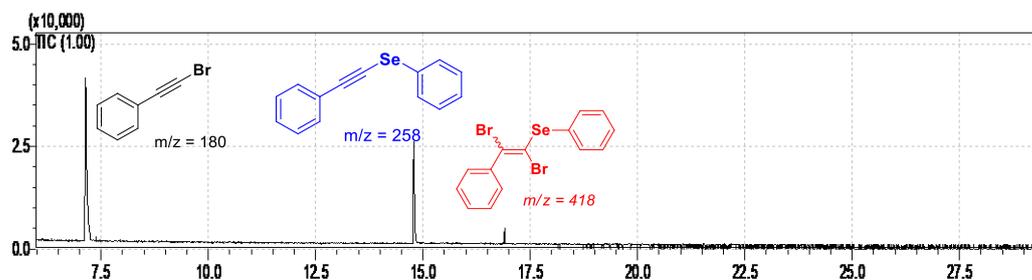


Figura 22. Cromatograma obtido pela reação em DMF.

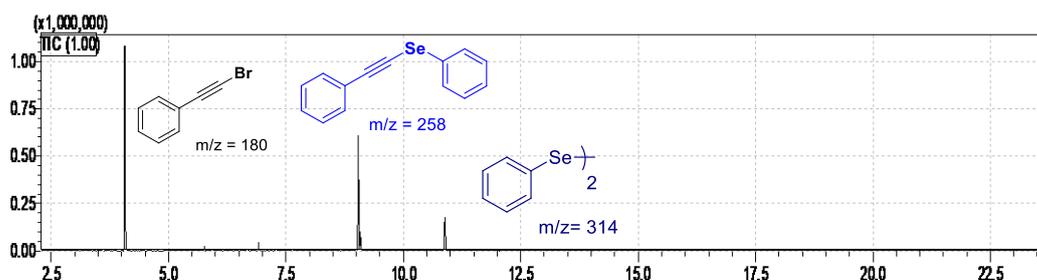


Figura 23. Cromatograma em [BMIm]BF₄ como solvente.

A seguir, serão apresentadas evidências espectroscópicas a respeito da formação do selenoacetileno **48** de interesse. Nas figuras 24 e 25 são apresentados os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C referentes a caracterização da molécula. Na figura 24, são observados os sinais referentes aos 8 hidrogênios presentes no anel aromático, como esperados para o composto **48**. Além disso, é observado em campo baixo do espectro a presença de um singlete característico, em 3,79 ppm, referente aos 3 Hs da metila. Na figura 24, é possível observar os 11 sinais referentes aos 15 carbonos da estrutura do selenoacetileno **48**. Destes sinais, destacam-se os 4 referentes aos carbonos quimicamente equivalentes dos dois anéis aromáticos que compreendem a região entre 115 e 132 ppm. Além desses, vale ressaltar os sinais em 101,5 e 70,4 ppm, relacionados aos carbonos com hibridização *sp*. Dessa forma, o sinal observado para $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Se}$ está em 70,4 ppm, o qual apresenta maior blindagem em comparação ao $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Se}$ (101,5 ppm) em decorrência ao efeito do átomo pesado exercido pelo selênio. Por fim, pode-se verificar o sinal do carbono da metoxila ($\text{O}-\text{CH}_3$) em 55,42 ppm.

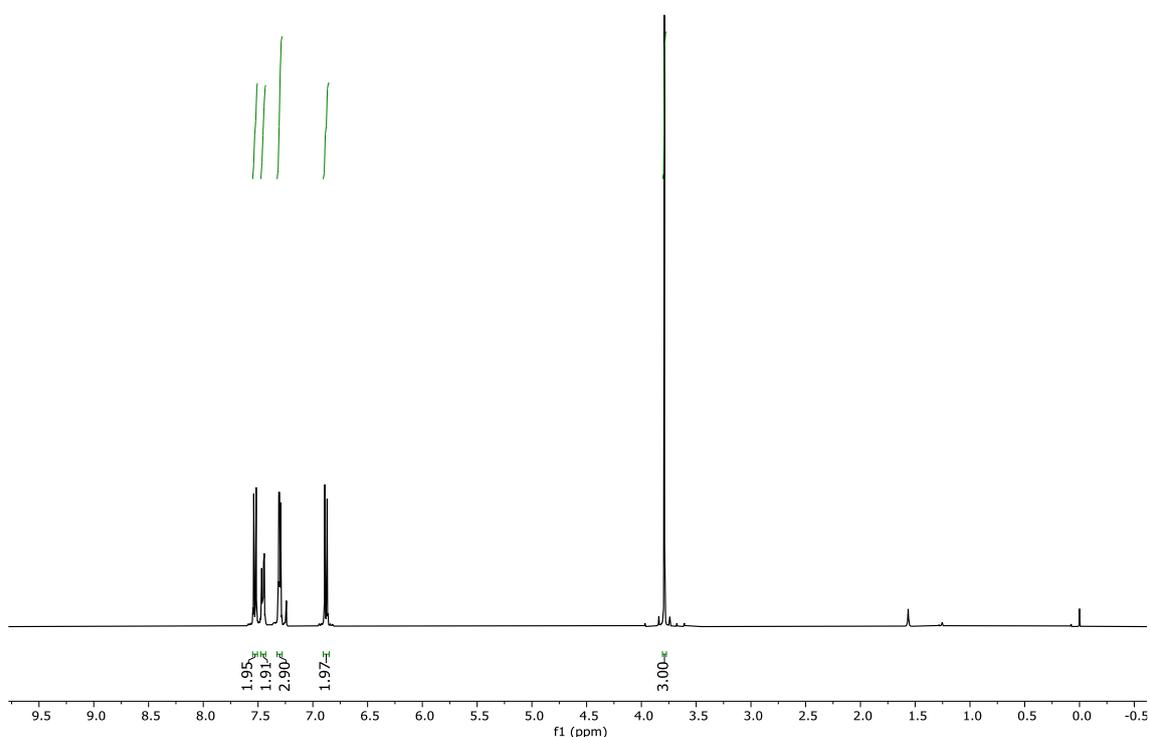


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H para o selenoacetileno **48**.

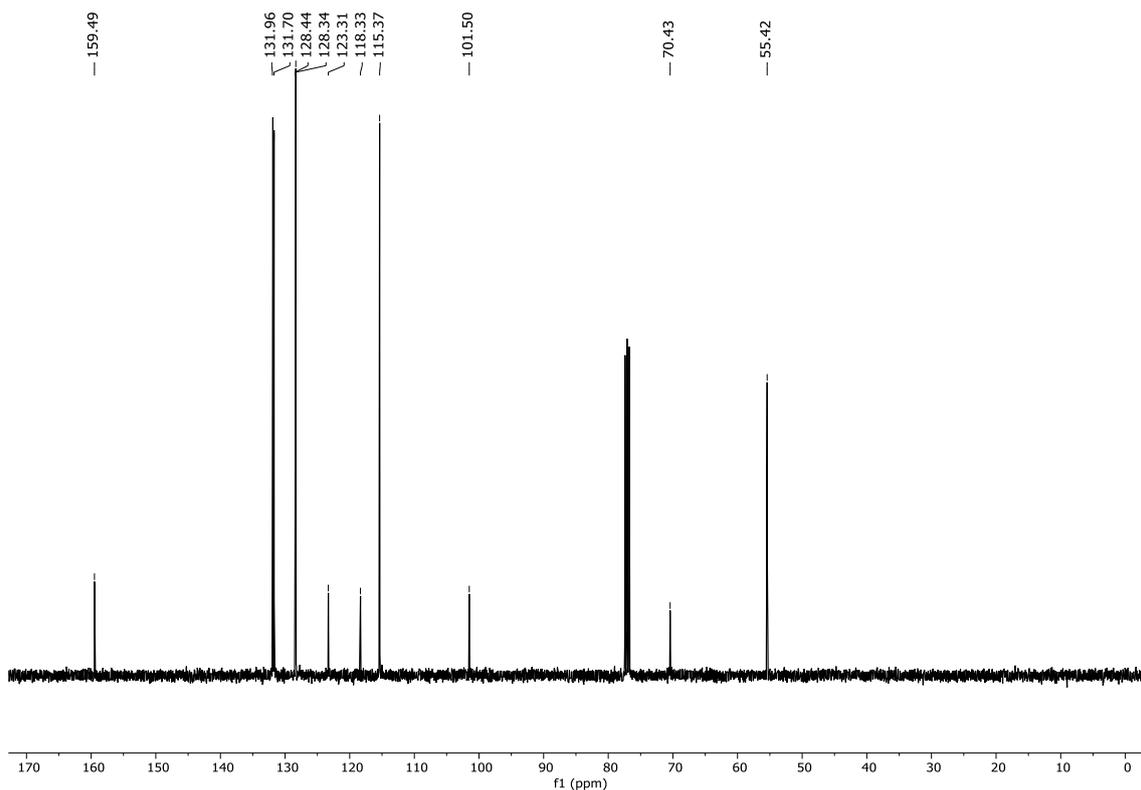
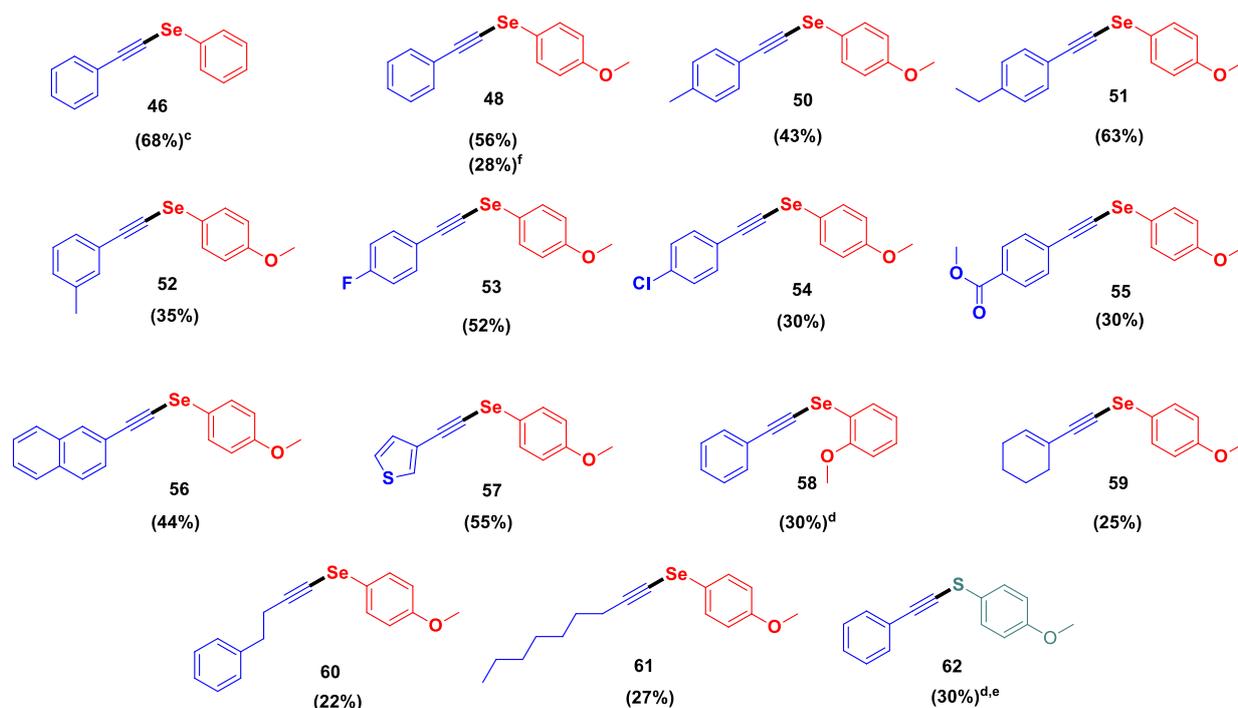
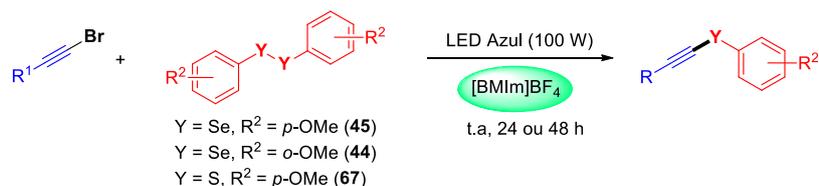


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C para o selenoacetileno **48**.

De posse de todos os parâmetros de reação (relação estequiométrica, fonte e potência luminosa, tempo reacional) otimizados, da questão da polaridade do produto final, além do *insight* adquirido com o emprego do líquido iônico nas condições reacionais, a penúltima etapa do trabalho consistiu em avaliar o escopo para esse processo fotoinduzido (Tabela 5), desse modo, variando os substituintes no bromoalcino e disseleneto, a fim de estudar os efeitos estéricos e eletrônicos dessas moléculas, de forma a criar uma biblioteca de compostos.

Tabela 5. Escopo reacional para síntese de selenoacetilenos.^{a,b}



Não houve formação para os seguintes produtos:



^aCondições reacionais: **1** (0,3 mmol), **2** (0,1 mmol), [BMIm]BF₄ (1,0 g), LED Azul (100 W) sob atmosfera de argônio.^b Rendimentos isolados.^c Determinado por CG-MS ^d Tempo de reação de 48h ^eLED Azul (200 W) ^f Reação em larga escala (**2b**, 2,7 mmol) (**1a**, 8,1 mmol) em 27,0 g de [BMIm]BF₄.

Inicialmente, os substratos derivados do bromoetnilbenzeno (**27**) e arilbromoalcino com grupos doadores ou retiradores de elétrons no anel benzênico, formaram os produtos através das reações com o disseleneto 1,2-bis(4-metoxifenil) (**45**), resultando nos respectivos selenoacetilenos **48-55**, em rendimentos moderados. A reação também foi tolerante para substituintes contendo derivados de naftaleno ou grupos heteroaromáticos em rendimentos comparáveis (Tabela 4, **56** e **57**). Utilizando o disseleneto 1,2-bis(2-metoxifenil)

(**44**), impedido estericamente, também foi possível de se obter o produto de interesse (Tabela 5, **58**). Além disso, para substratos vinílicos ou alquílicos a reação também funcionou, embora em rendimentos moderados e maiores tempos de reação (48 h), o que provavelmente pode estar relacionado a menor estabilização do radical intermediário por parte desses materiais de partida (Tabela 5, **59-61**). Vale ressaltar também que foi possível obter um tioacetileno através desta nova rota sintética fotoinduzida (Tabela 5, **62**). Para esse calcogenoacetileno, houve a necessidade do uso de um LED azul com o dobro de potência (200 W) para que pudesse ocorrer a reação, o que é um resultado esperado, uma vez que consideradas as energias relativas das ligação S-S em comparação às ligação Se-Se.¹⁴⁴ Por fim, é importante mencionar que a reação foi limitante para haloalcinos contendo grupos fortemente doadores ou receptores de elétrons, como amino, nitro, ciano e piridil (Tabela 5, **63-66**).

Com a ideia de se propor um mecanismo de reação para essa nova metodologia, alguns experimentos adicionais foram realizados sob as condições de reação otimizadas para a síntese de **46** (Esquema 24). Entre eles, a reação com adição do inibidor radical (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxil (TEMPO) inibiu quase completamente a reação, indicando, como já imaginado, um mecanismo predominante radicalar (Esquema 24a). Além disso, através de uma reação realizada na ausência de luz visível (no escuro) não foi possível observar a formação de **46**, o que confirma a necessidade da irradiação de energia luminosa para que a reação ocorra (Esquema 24b).

¹⁴⁴ Kaur, D.; Sharma, P.; Bharatam, P. V. A comparative study on the nature and strength of O–O, S–S, and Se–Se bond. *J.Mol. Struct.*, **2007**, *810*, 31

(a) Experimento com inibidor radicalar:^a



(b) Reação na ausência de luz visível:^b

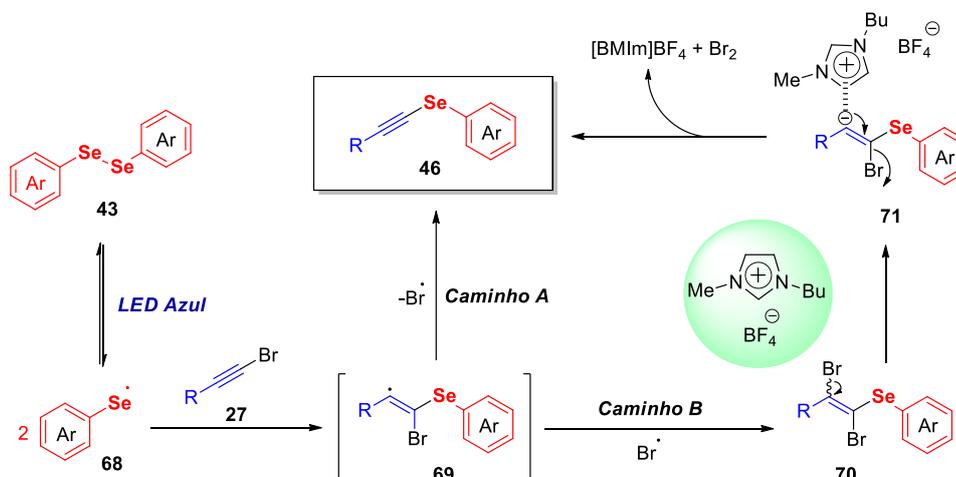


^a Condições reacionais: **1a** (0,3 mmol), **2a** (0,1 mmol), TEMPO (4,0 equiv), [BMIm]BF₄ (1,0 g), LED Azul (100 W) sob atmosfera de argônio em 24 h. ^b **1a** (0,3 mmol), **2a** (0,1 mmol), [BMIm]BF₄ (1,0 g) sob atmosfera de argônio em (tubo de reação revestido com papel alumínio) em 24 h.

Esquema 24. Experimentos adicionais para estudos mecanísticos.

4. Proposta mecanística para a formação de selenoacetilenos

Com base na revisão bibliográfica apresentada sobre os mecanismos de formação de radicais em compostos organocalcogênicos e haloalcinos, além do explicitado do papel do líquido iônico [BMIm]BF₄ em relação a dibrometos vinílicos, o Esquema 25 traz a proposta mecanística para as reações desenvolvidas neste trabalho.



Esquema 25. Proposta mecanística para a formação de selenoacetilenos empregando a luz visível e o líquido iônico [BMIm]BF₄ como solvente.

Tendo em vista os resultados da otimização, síntese dos derivados dos selenoacetilenos, os experimentos adicionais, e conhecendo a natureza química dos substratos de partida quando expostos a luz, um mecanismo plausível para formação de calcogenoacetilenos foi proposto (Esquema 25). Inicialmente ocorre a clivagem homolítica da ligação Se-Se, no disseleneto de fenila, pela exposição à energia luminosa, formando os radicais selanil **68**. Em seguida, ocorre uma adição desse radical ao bromoalcino **27** formando o intermediário radical vinílico **69**. Neste ponto, o produto **46** desejado pode ser obtido diretamente pela eliminação do radical bromo do intermediário **69** (Esquema 25, Caminho A). Por outro lado, este radical vinílico pode sofrer uma adição secundária do radical bromo para gerar o respectivo dibrometo vinílico **70** (Esquema 25, Caminho B). De acordo com a literatura,¹⁴³ uma reação de dehalogenação pode ocorrer a partir desse subproduto na presença de [BMIm]BF₄, levando a espécie de carbânion vinílico **71**, que é capaz de formar o produto com a regeneração do líquido iônico.

5. Conclusões

Foi desenvolvida uma metodologia de baixo custo, ambientalmente adequada e de fácil reprodução para a síntese fotoinduzida de selenoacetenos. A reação se mostrou tolerante a uma variedade de substratos, tendo proporcionado a obtenção de onze compostos inéditos. Destaca-se ainda a relação às condições brandas dessa nova rota sintética, na qual é livre de metais de transição, fotossensibilizadores, aditivos ou grupos direcionadores, sendo uma das únicas metodologias fotocatalisadas para a formação da ligação C_{sp}-Se, na formação de selenoacetenos. Além disso, também se espera que este estudo possa contribuir fornecendo dados e informações relevantes quanto ao emprego de líquidos iônicos como catalisadores/solventes, em conjunto à fotocatalise como ferramenta para métodos mais verdes na obtenção de compostos organocalcogênios.

6. Parte experimental

6.1 Materiais e métodos

Os solventes de grau analítico e reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem nenhum procedimento de purificação. Os bromoalcinos **27** - **42**, os disselenetos de diarila **43** - **45**, e os líquidos iônicos [BMIm]BF₄ e [BMIm]PF₆ foram preparados conforme a literatura e suas sínteses serão descritas neste capítulo. As reações foram acompanhadas por análise cromatográfica em camada delgada (CCD) Merck com 0,2 mm de sílica gel 60 F₂₅₄ com indicador UV, e a revelação foi realizada em câmara com luz ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina. As cromatografias em coluna foram realizadas com sílica flash (200 – 400 mesh) sob média pressão, usando como eluentes hexano e acetato de etila, cujas proporções estão descritas nos respectivos procedimentos experimentais. As placas preparativas foram preparadas utilizando sílica gel GF₂₅₄. Os pontos de fusão (P.F.) foram determinados em um aparelho Stuart Scientific SMP3.

As análises de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H, ¹³C e ⁷⁷Se foram realizadas em espectrômetro Varian VNMRS 400 ou Bruker Avance 400, operando em frequências de 400 ou 100 MHz, tendo como solvente clorofórmio deuterado (CDCl₃) e água deuterada (D₂O). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), $\delta = 0,00$ ppm utilizado como padrão interno para os espectros de ¹H, o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado (CDCl₃) para RMN ¹³C ($\delta = 77,0$ ppm) para espectros de ¹³C, e o disseleneto de fenila para RMN ⁷⁷Se ($\delta = 463,0$ ppm) colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, ddd = duplo duplo duplete, t = tripleto, td = tripleto de duplete, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

Os cromatogramas foram obtidos a partir do aparelho de cromatografia em fase gasosa Shimadzu GC-MS-QP2010, equipado com detector de ionização de chamas. As análises de espectrometria de massas de alta resolução foram realizadas utilizando um espectrômetro Waters Synapt (HDMS Micro-QTOF) operando em modo ESI (Electrospray Ionization).

6.2 Síntese e caracterização dos compostos

6.2.1 Procedimento geral para a síntese dos bromoalcinos **27-42**.

Em um balão de 50 mL, adicionou-se acetona (10 mL), alcino terminal (3 mmol), AgNO₃ (0,15 mmol; 0,025 g) e NBS (3,6 mmol; 0,64 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 4 h. Em seguida, filtrou-se essa mistura. Evaporou-se o filtrado e o produto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica, utilizando hexano como eluente. Os bromoalcinos foram usados diretamente na reação por serem compostos instáveis. Rendimentos de 70-96%.

6.2.2 Procedimento geral para a síntese dos disselenetos **43-45**.

Em um balão tritubular de 250 mL, equipado com condensador de refluxo e funil de adição, sob agitação magnética, adicionou-se magnésio metálico (54 mmol) e alguns cristais de iodo. O sistema foi então flambado sob atmosfera de Argônio e adicionou-se THF anidro (50 mL). Em seguida adicionou-se aproximadamente 17 % de uma solução de bromobenzeno (50 mmol). Nesse momento, a mistura reacional passa de uma coloração amarelada transparente, caracterizando o ponto de viragem e o início da formação do reagente de Grignard. Após a troca de cor, foi adicionado gota a gota, o restante da solução do haleto em THF. A reação foi agitada à temperatura ambiente até que todo magnésio fosse consumido. Após, o selênio elementar é adicionado (50 mmol) em pequenas porções. A reação foi levada ao refluxo por aproximadamente 1 hora. Depois disso, o balão foi resfriado e adicionado NH₄Cl para neutralização do meio reacional. Deixou-se a mistura sob agitação à atmosfera aberta (*overnight*). A solução resultante foi extraída com acetato de etila, fase orgânica seca com sulfato de magnésio, filtrado e o solvente evaporado no rotaevaporador. Por fim, foi realizada uma recristalização em hexano.

6.2.3 Procedimento geral para a síntese dos líquidos iônicos **[BMIm]BF₄** e **[BMIm]PF₆**.

Para a síntese dos líquidos iônicos, inicialmente foi sintetizado o [BMIm]MeSO₃ e realizada a troca iônica utilizando NaBF₄ e KPF₆ para a obtenção de [BMIm]BF₄ e [BMIm]PF₆, respectivamente, de acordo com um protocolo reportado na literatura.¹⁴⁵ O [BMIm]MeSO₃ foi sintetizado a partir de duas etapas: na primeira, foi obtido o alquilante através da adição gota a gota do cloreto de mesila (300 mmol) à uma solução de n-butanol (300 mmol) e trietilamina (300 mmol), em diclorometano (200 mL). Após adição, a reação foi mantida a temperatura ambiente pelo tempo de 2 h. Decorrido tempo reacional, realizou-se a extração com água destilada (150 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂CO₃ e o solvente evaporado no rotaevaporador. Rendimento: 92%; líquido incolor. Na segunda etapa para obtenção do [BMIm]MeSO₃, foi realizada pela mistura do alquilante com o 1-metilimidazol (1:1). Para purificação, realizou-se lavagens em acetona a frio para a obtenção do [BMIm]MeSO₃, seguida da filtração a vácuo. Rendimento: 90%; sólido branco.

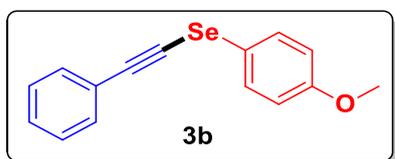
A troca iônica para obtenção do [BMIm]BF₄ foi realizada a partir da agitação em água destilada (30 mL) entre [BMIm]MeSO₃ e NaBF₄ (1:1,10) por 30 min a temperatura ambiente. Decorrido o tempo, foi adicionado outra porção de NaBF₄ (5 mmol) e 15 mL de água destilada. A fase orgânica foi separada, seca com Na₂CO₃, e realizada uma filtração utilizando Celite. Rendimento: 93%; líquido incolor.

A troca iônica para obtenção do [BMIm]PF₆ foi realizada a partir da agitação em água destilada (30 mL) entre [BMIm]MeSO₃ e KPF₆ (1:1,05) por 30 min a temperatura ambiente. Decorrido o tempo, foi adicionado outra porção de KPF₆ (5 mmol) e 15 mL de água destilada. A fase orgânica foi separada, seca com Na₂CO₃, e realizada uma filtração utilizando Celite. Rendimento: 95%; líquido incolor.

¹⁴⁵ Cassol, C. C.; Ebeling, G.; Ferrera, B.; Dupont, J. A Simple and Practical Method for the Preparation and Purity Determination of Halide-Free Imidazolium Ionic Liquids. *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 243.

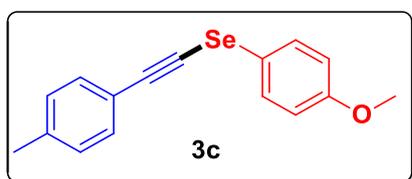
6.2.4 Procedimento geral para a síntese dos selenoacetilenos **48, 50-62**.

Em um tubo de vidro, devidamente seco e flambado, [BMIm]BF₄ (1.0 g) foi adicionado e desoxigenado pelo tempo de 20 min. Decorrido esse tempo, bromoalcino **27-42** (0,3 mmol), e disseleneto de fenila **43-45** (0,1 mmol) foram adicionados. Sob atmosfera de argônio, a reação foi levada ao fotoreator utilizando LED Azul de 100 W em temperatura ambiente por 24 h ou 48 h dependendo do selenoacetileno (Tabela 5). Decorrido o tempo reacional, foram realizadas lavagens com solução de hexano e acetato de etila (85:15). O produto foi purificado através da cromatografia em placa preparativa, utilizando hexano e acetato de etila como eluente.



(4-metoxifenil)(feniletinil)selano(48).¹⁴⁶

Conforme o procedimento geral (6.2.4) o produto **48** foi purificado a partir da cromatografia em placa preparativa utilizando hexano e acetato de etila (97:3) como eluente. Rendimento: 56%. Óleo amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J*= 8,9 Hz, 2H); 7,47 – 7,44 (m, 2H); 7,32 – 7,29 (m, 3H), 6,88 (d, *J*= 8,9 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz) δ (ppm): 159,5; 131,9; 131,7; 128,4; 128,3; 123,1; 118,3; 115,4; 101,5; 70,4; 55,4.

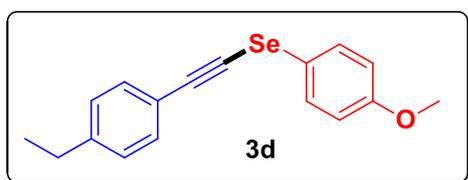


(4-metoxifenil)(p-toliletinil)selano (50).

Conforme o procedimento geral (6.2.4) o produto **50** foi purificado a partir da

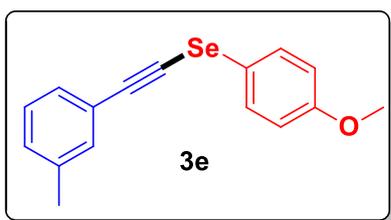
¹⁴⁶ Movassagh, B.; Yousefi, A.; Momeni, B. Z.; Heydari, S. A General and Highly Efficient Protocol for the Synthesis of Chalcogeno-acetylenes by Copper(I)-Terpyridine Catalyist. *Synlett*, **2014**, 25, 1385.

cromatografia em placa preparativa utilizando hexano e acetato de etila (97:3) como eluente. Rendimento: 43%. Óleo amarelo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,52 (d, $J=8,9$ Hz, 2H); 7,36 (d, $J=7,9$ Hz, 2H); 7,11 (d, $J=7,9$ Hz, 2H); 6,88 (d, $J=8,9$ Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,34 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 159,3; 138,6; 131,66; 131,65; 129,0; 120,2; 118,5; 115,3; 101,6; 69,2; 55,3; 21,5. $^{77}\text{Se RMN}$ (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463,00$ ppm) δ : 260,83. **HRMS**: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{OSe}$ [M^+]: 302,0210; obtido: 302,0201.



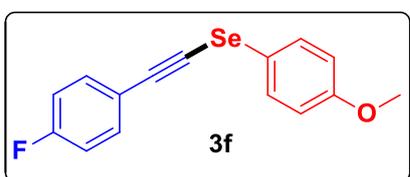
((4-etinilfenil)etynil)(4-metoxifenil)selano

(51). Conforme o procedimento geral (6.2.4) o produto **51** foi purificado a partir da cromatografia em placa preparativa utilizando hexano e acetato de etila (97:3) como eluente. Rendimento: 63%. Óleo amarelo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,52 (d, $J=8,9$ Hz, 2H); 7,38 (d, $J=8,2$ Hz, 2H); 7,14 (d, $J=8,2$ Hz, 2H); 6,87 (d, $J=8,9$ Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,64 (q, $J=7,6$ Hz, 2H); 1,22 (t, $J=7,6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 159,3; 144,9; 131,8; 131,6; 127,8; 120,4; 118,5; 115,3; 101,7; 69,2; 55,3; 28,8; 15,3; $^{77}\text{Se RMN}$ (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463,00$ ppm) δ : 260,90. **HRMS** calculado para [M^+] $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{OSe}$: 316,0361; obtido: 316,0351.



(4-metoxifenil)(m-toliletinil)selano (52).

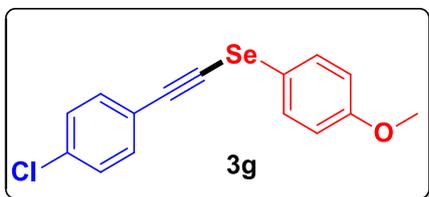
Conforme o procedimento geral (6.2.4) o produto **52** foi purificado a partir da cromatografia em placa preparativa utilizando hexano e acetato de etila (97:3) como eluente. Rendimento: 35%. Óleo amarelo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,53 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 7,31 – 7,24 (m, 2H); 7,23 – 7,17 (m, 1H); 7,15 – 7,10 (m, 1H), 6,88 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 3,80 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 159,4; 138,0; 132,2; 131,7; 129,30; 128,7; 128,2; 123,0; 118,4; 115,3; 101,7; 69,8; 55,4; 21,2. $^{77}\text{Se RMN}$ (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463,00$ ppm) δ : 261,33. **HRMS**: calculado para $[\text{M}^+]$ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{OSe}$: 302,0210; obtido: 302,0200.



((4-fluorfenil)etinil)(fenil)selano (53). Conforme

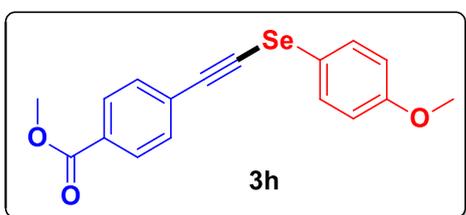
o procedimento geral (6.2.4) o produto **53** foi purificado a partir da cromatografia em placa preparativa utilizando hexano e acetato de etila (97:3) como eluente. Rendimento: 52%. Óleo amarelo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7,52 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 7,46 – 7,42 (m, 2H); 7,02 – 6,98 (m, 2H); 6,88 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 3,80 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 162,5 (d, $^1J_{\text{C-F}} 250,0$ Hz); 159,5, 133,7 (d, $^3J_{\text{C-F}} 8,4$ Hz); 132,0; 119,4 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3,5$ Hz); 118,1; 115,6 (d, $^2J_{\text{C-F}} 22,1$ Hz); 115,3; 100,2; 70,1; 55,3. $^{77}\text{Se RMN}$ (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta =$

463,00 ppm) δ : 261,44. **HRMS**: calculado para $[M^+]$ $C_{15}H_{11}FOSe$: 305.9959; obtido: 305.9951.



((4-clorfenil)etnil)(fenil)selano (54).¹⁴⁷

Conforme o procedimento geral (6.2.4) o produto **54** foi purificado a partir da cromatografia em placa preparativa utilizando hexano e acetato de etila (97:3) como eluente. Rendimento: 30%. Sólido amarelo. **¹H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,53 (d, $J=8,9$ Hz, 2H); 7,37 (d, $J=8,7$ Hz, 2H); 7,28 (d, $J=8,7$ Hz, 2H); 6,89 (d, $J=8,9$ Hz, 2H); 3,81 (s, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159,6; 134,3; 132,8; 132,1; 128,6; 121,7; 117,9; 115,4; 100,1; 71,8; 55,4.

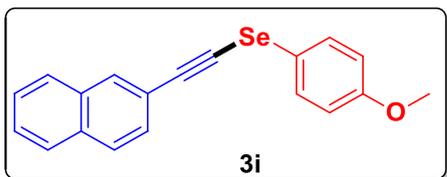


4-(((4-metoxifenil)selanyl)etnil)benzoato

(55). Conforme o procedimento geral (6.2.4) o produto **55** foi purificado a partir da cromatografia em placa preparativa utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 30%. Sólido branco. P.F: 72-74°C. **¹H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,98 (d, $J=8,4$ Hz, 2H); 7,54 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J=8,4$ Hz, 2H); 6,90 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,81 (s, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166,5; 159,7; 132,3; 131,1; 129,4; 129,3; 127,9; 117,7; 115,4; 100,7;

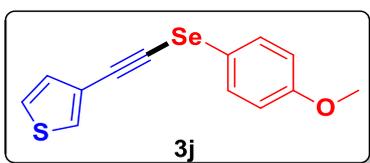
¹⁴⁷ Chuan, S.; Pei, Y.; Xingting, L.; Zaiwen, T.; Wanxuan, Z. Synthesis of Alkynyl Selenides by Gold Tribromide Catalyzed Reaction of Terminal Alkynes with Diaryl Diselenides. *Chin. J. Appl. Chem.*, **2017**, *34*, 1134.

74,8; 55,4; 52,2; ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463,00$ ppm) δ : 266,27. **HRMS**: calculado $[\text{M}^+]$ para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Se}$: 346,0108. obtido: 346,0101.



(4-metoxifenil)(naftalen-2-iletinil)selano

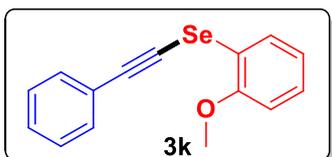
(56). Conforme o procedimento geral (6.2.4) o produto **56** foi purificado a partir da cromatografia em placa preparativa utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 44%. Óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,31 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 7,85 – 7,79 (m, 2H); 7,68 (d, $J=7,2$ Hz, 1H); 7,59 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 7,57 – 7,48 (m, 2H); 7,44 – 7,39 (m, 1H); 6,90 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 3,79 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 159,5; 133,4; 133,1; 131,9; 130,6; 128,8; 128,2; 126,8; 126,4; 126,2; 125,1; 120,9; 118,5; 115,3; 99,6; 75,2; 55,3. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463,00$ ppm) δ : 264,64. **HRMS**: calculado para $[\text{M} + \text{H}^+]$: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{OSe}$: 339,0283; obtido: 339,0271.



3-(((4-metoxifenil)selanil)etinil)tiofeno(57).

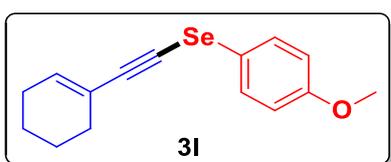
Conforme o procedimento geral (6.2.4) o produto **57** foi purificado a partir da cromatografia em placa preparativa utilizando hexano e acetato de etila (97:3) como eluente. Rendimento: 55%. Óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,52 (d, $J=8,9$ Hz, 2H); 7,48 (dd, $J=3,0$; 1,2 Hz, 1H); 7,25 (dd, $J=5,0$; 3,0 Hz, 1H); 7,13 (dd, $J=5,0$; 1,2 Hz, 1H); 6,87 (d, $J=8,9$ Hz, 2H); 3,79 (s, 3H). ^{13}C RMN (100

MHz, CDCl₃) δ: 159,4; 131,9; 130,0; 129,6; 125,2; 122,3; 118,2; 115,3; 96,2; 69,8; 55,3. ⁷⁷Se RMN (76 MHz, CDCl₃, (PhSe)₂ como padrão interno δ = 463,00 ppm) δ: 261,56. HRMS:[M⁺] calculado para [M⁺] C₁₃H₁₀OSSe: 293,9613; obtido: 293,9606.



(2-methoxyphenyl)(phenylethynyl)selane (58).¹⁴⁸

Conforme o procedimento geral (6.2.4) o produto **58** foi purificado a partir da cromatografia em placa preparativa utilizando hexano e acetato de etila (97:3) como eluente. Rendimento: 30%. Óleo amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,74 (dd, *J*= 7,6; 1,6 Hz, 1H); 7,57 – 7,51 (m, 2H); 7,38 – 7,32 (m, 3H); 7,27 – 7,21 (m, 1H); 7,01 (td, *J*= 7,6; 1,2 Hz, 1H); 6,87 – 6,81 (m, 1H); 3,89 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 155,7; 131,7; 128,5; 128,4; 128,3; 127,7; 123,3; 122,2; 118,5; 110,2; 104,2; 68,7; 55,9.

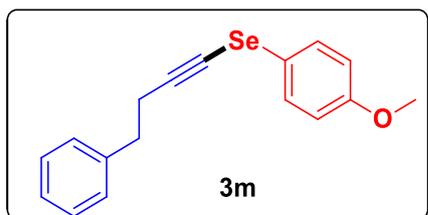


(ciclohex-1-en-1-iletinil)(4-metoxifenil)selano

(**59**). Conforme o procedimento geral (6.2.4) o produto **59** foi purificado a partir da cromatografia em placa preparativa utilizando hexano e acetato de etila (97:3) como eluente. Rendimento: 25%. Óleo amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,46 (d, *J*= 8,9 Hz, 2H); 6,87 (d, *J*= 8,9 Hz, 2H); 6,18 – 6,12 (m, 1H); 3,80 (s, 3H);

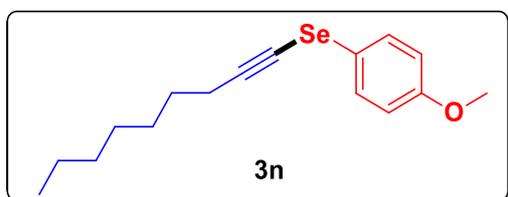
¹⁴⁸ Mohan, B.; Park, J. C.; Park, K. H. Mechanochemical Synthesis of Active Magnetite Nanoparticles Supported on Charcoal for Facile Synthesis of Alkynyl Selenides via C-H activation. *Chem. Cat. Chem.*, **2016**, 8, 2345.

2,23 – 2,05 (m, 4H); 1,71 – 1,52 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 159,2; 135,7; 131,3; 120,9; 118,8; 115,2; 103,7; 66,5; 55,3; 29,1; 25,6; 22,2; 21,4. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463,00$ ppm) δ : 258,56. HRMS: calculado para $[\text{M}^+]$ $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{OSe}$: 292,0361; obtido: 292,0352.



(4-metoxifenil)(4-fenilbut-1-in-1-il)selano (**60**).

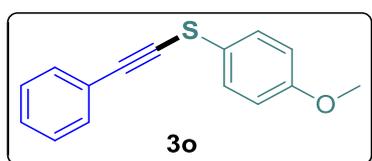
Conforme o procedimento geral (6.2.4) o produto **60** foi purificado a partir da cromatografia em placa preparativa utilizando éter de petróleo como eluente. Rendimento: 22%. Óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,32 – 7,28 (m, 2H); 7,25 – 7,19 (m, 3H); 6,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 159,2; 140,4; 131,4; 128,5; 128,4; 126,3; 118,5; 115,1; 102,1; 59,6; 55,4; 35,0; 22,6. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463,00$ ppm) δ : 256,91. HRMS: $[\text{M}^+]$ calculado para $[\text{M}^+]$ $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{OSe}$: 316,0361; obtido: 316,0352.



(4-metoxifenil)(oct-1-in-1-il)selano (**61**).

Conforme o procedimento geral (6.2.4) o produto **61** foi purificado a partir da cromatografia em placa preparativa utilizando hexano e acetato de etila (97:3) como eluente. Rendimento: 27%. Óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ :

7,46 (d, $J=8,9$ Hz, 2H); 6,86 (d, $J=8,9$ Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,40 (t, $J=7,1$ Hz, 2H); 1,63 – 1,51 (m, 2H); 1,46 – 1,36 (m, 2H); 1,35 – 1,21 (m, 4H); 0,89 (t, $J=7,1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 159,2; 131,3; 118,8; 115,2; 103,2; 58,4; 55,4; 31,3; 28,7; 28,6; 22,6; 20,5; 14,1. ^{77}Se RMN (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463.00$ ppm) δ : 256,09. HRMS: calculado para $[\text{M}^+]$ $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{OSe}$: 296,0674; obtido: 296,0668.



(4-metoxifenil)(feniletinil)sulfano (62).¹⁴⁹

Conforme o procedimento geral (6.2.4) o produto **62** foi purificado a partir da cromatografia em placa preparativa utilizando hexano e acetato de etila (97:3) como eluente. Rendimento: 30%. Óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,52 – 7,46 (m, 2H); 7,43 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 7,36 – 7,31 (m, 3H); 6,91 (d, $J=8,8$ Hz, 2H); 3,81 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 159,0; 131,6; 128,9; 128,4; 128,3; 123,0 (2C); 115,0; 96,2; 77,2; 55,4.

¹⁴⁹ Feng, Q.; Huang, H.; Sun, J. Ru-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition of Nitrile Oxides and Electron-Rich Alkynes with Reversed Regioselectivity. *Org. Lett.*, **2021**, 23, 2431.

6. Referências Bibliográficas

1. (a) Kurniawan, Y. S.; Priyanga, K. T. A.; Krisbiantoro, P. A.; Imawan, A. C. Green Chemistry Influences in Organic Synthesis: A review. *J. Multidiscip. Appl. Nat. Sci.*, **2020**, *1*, 1. (b) Vaccaro, L. Green Shades in Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, *2020*, 4273.
2. Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. Synthesis of Organochalcogen Compounds using Non-Conventional Reaction Media. *ChemistrySelect*, **2016**, *2*, 205.
3. (a) Panda, A.; Mugesh, G.; Singh, H B.; Butcher, R. J. Synthesis, Structure, and Reactivity of Organochalcogen (Se, Te) Compounds Derived from 1-(N,N-Dimethylamino)naphthalene and N,N-Dimethylbenzylamine. *Organometallics*, **1999**, *18*, 1986. (b) Jain, V. K. Internally functionalized multifaceted organochalcogen compounds. *Dalton Trans.*, **2020**, *49*, 8817.
4. (a) Sharma, A.; Schwab, R. S.; Braga, A. L.; Barcellos, T.; Paixão, M. W. *Tetrahedron*, *2008*, **49**, 512. (b) Ahammed, S.; Bhadra, S.; Kundu, D.; Sreedhar, B.; Ranu, B. C. An efficient and general procedure for the synthesis of alkynyl chalcogenides (selenides and tellurides) by alumina-supported Cu(II)-catalyzed reaction of alkynyl bromides and diphenyl dichalcogenides. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10542.
5. (a) Rampon, D. S.; Giovenardi, R.; Silva, T. L.; Rambo, R. S.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. Chalcogenoacetylenes obtained by Indium (III) Catalysis: Dual Catalytic Activation of Diorgano Dichalcogenides and Csp-H Bonds. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *2011*, 7066. (b) Mohammadi, E.; Movassagh, B. Cryptand-22 as an efficient ligand for the copper-catalyzed cross-coupling reaction of diorgano dichalcogenides with terminal alkynes leading to the synthesis of alkynyl chalcogenides. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 1613. (c) Xavier, M. C. D. F.; Goldani, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Schneider, P. H.; Alves, D. Silver-catalyzed direct selenylation of terminal alkynes through C H bond functionalization. *J. Molec. Catal.*, **2017**, *427*, 73. (c) Mukherjee, N.; Kundu, D.;

Ranu, B. C. Copper-Silver Dual Catalyzed Decyanative C–Se Cross-Coupling. *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, *359*, 329. (d) Coelho, F. L.; Dresch, L. C.; Stieler, R.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. New arylselenylpyrazole-copper catalysts: Highly efficient catalytic system for C-Se and C-S coupling reactions. *Catal. Comm.*, **2019**, *121*, 19.

6. (a) Cohen, R. J.; Fox, D. L.; Salvatore, R. N. A Novel and Highly Efficient Synthetic Route to Unsymmetrical Organoselenides Using Cesium Bases. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4265. (b) Sacramento, M.; Menezes, L.; Goldani, B.; Perin, G.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Alves, D. Synthesis of alkynyltellurides mediated by K₃PO₄ and DMSO. *New J. Chem*, **2019**, *43*, 11091. (c) Movassagh, B.; Navidi, M. A simple and effective approach to the synthesis of alkynyl selenides from terminal alkynes *Chin. Chem. Lett.*, **2012**, *23*, 1035.

7. (a) Das, J. P.; Roy, U. K.; Roy, S. Synthesis of Alkynyl and Vinyl Selenides via Selenodecarboxylation of Arylpropionic and Cinnamic Acids *Organometallics*, **2005**, *24*, 6136. (b) (c) Heredia, A. A.; Peñeñory, A. B. Transition-metal-free one-pot synthesis of alkynyl selenides from terminal alkynes under aerobic and sustainable conditions. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, *13*, 910.

8. Kodama, S.; Saeki, T.; Mihara, K.; Higashimae, S.; Kawaguchi, S.; Sonoda, M.; Nomoto, A.; Ogawa, A. A benzoyl Peroxide/Diphenyl Diselenide Binary System for Functionalization of Alkynes Leading to Alkenyl and Alkynyl Selenides. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12477.

9. Santandrea, J.; Minozzi, C.; Cruché, C.; Collins, S. K. Photochemical Dual-Catalytic Synthesis of Alkynyl Sulfides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12255.

10. Ye, R.; Ruan, H.; Xu, H.; Li, Z.; Meng, L.; Wang, L. Amino-assisted synthesis of alkynylthioethers via a visible-light-induced C(sp)–SII coupling between bromoalkynes and 2,2'-diaminodiarlyldisulfides. *Org. Chem. Front.*, **2021**, *8*, 5345.

11. (a) Anastasas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 301. (b) Sheldon, R. A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1437.
12. (a) Wang, C.; Lu, Z. Catalytic enantioselective organic transformations *via* visible light photocatalysis. *Org. Chem. Front.*, **2015**, *2*, 179. (b) Douglas, J. J.; Sevrin, M. J.; Stephenson, C. R. J.; Visible Light Photocatalysis: Applications and New Disconnections in the Synthesis of Pharmaceutical Agents. *Org. Process Res. Dev.*, 2016, *20*, 1134.
13. (a) Achibat, H.; AlOmari, N. A.; Messina, F.; Sancineto, L.; Khouili, M.; Santi, C. Organoselenium Compounds as Phytochemicals from the Natural Kingdom. *Nat. Prod. Commun.*, **2015**, *10*, 1885. (b) Miekus, N.; Marszalek, K.; Podlacha, M.; Iqbal, A.; Puchalski, C.; Swiergiel, A. H. Health Benefits of Plant-Derived Sulfur Compounds, Glucosinolates, and Organosulfur Compounds. *Molecules*, **2020**, *25*, 3804.
14. Townsend, D. M.; Tew, K. D.; Tapiero, H. Sulfur containing amino acids and human disease. *Biomed. Pharmacother.*, **2004**, *58*, 47.
15. (a) (a) Cook, A. M.; Laue, H.; Junker, F. Microbial desulfonation. *Microbiol. Rev.*, **1999**, *22*, 399. (b) Zerbs, S.; Korajczyk, P. J.; Noiro, P. H.; Collart, F. R. Transport capabilities of environmental Pseudomonads for sulfur compounds. *Protein Sci.*, **2017**, *26*, 284.
16. (a) Doleman, J. F.; Grisar, K.; Van Liedekerke, L.; Saha, S.; Roe, M.; Tapp, H. S.; Mithen, R. F. The contribution of alliaceous and cruciferous vegetables to dietary sulphur intake. *Food. Chem.*, **2017**, *234*, 38.
17. Weerawatanakorn, M.; Wu, J.; Pan, M. Ho, C. Reactivity and stability of selected flavor compounds. *J. Food Drug. Anal.*, **2015**, *23*, 176.
18. Lermusieau, G.; Collin, S. Volatile Sulfur Compounds in Hops and Residual Concentrations in Beer - A review. *J. Am. Soc. Brew. Chem.*, **2003**, *61*, 109.

19. McGorin, R. J. The Significance of Volatile Sulfur Compounds in Food Flavors. An Overview.
20. (a) Sun, Z.; Yang, Ni.; Liu, C.; Linforth, R. S. T.; Zhang, X.; Fisk, I. D. Aroma binding and stability in brewed coffee: A case study of 2-furfurylthiol. *Food Chem.*, **2019**, 295, 449. (b) Sun, Z.; Cui, H.; Yang, N.; Ayed, C.; Zhang, X.; Fisk, I. D. Enhancement of coffee brew aroma through control of the aroma staling pathway of 2-furfurylthiol. *Food Chem.*, **2020**, 322, 126754.
21. Nimni, M. E.; Han, B.; Cordoba, F. Are we getting enough sulfur in our diet?. *Nutr. Metab.*, **2007**, 4, 24.
22. Bhatwalkar, S. B.; Mondal, R.; Krishna, S. B. N.; Adam, J. K.; Govender, P.; Anupam, R. Antibacterial Properties of Organosulfur Compounds of Garlic. *Front. Microbiol.*, **2021**, 12, 1.
23. Kurmi, N. M.; Chaudhari, S. R. A Review of Anticancer Effects of Garlic from Organosulfur Compounds. *J. Sci. Res.*, **2021**, 65, 51.
24. Franco, R.; Navarro, G.; Martínez-Pinilla, E. Antioxidants versus food antioxidant additives and food preservatives. *Antioxidants*, **2019**, 8, 542.
25. Meister, A.; Anderson, M. E. Glutathione. *Ann. Rev. Biochem.*, **1983**, 52, 711.
26. Cole, S. P. C.; Deeley, R. G. Transport of glutathione and glutathione conjugates by MRP1. *Trend Pharmacol. Sci.*, 2006, 26, 438.
27. Huber, P. C.; Almeida, W. P. Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. *Quim. Nova*, 2008, 31, 1170.
28. Chakravarthi, S.; Jessop, C. E.; Bulleid, N. J. The role of glutathione in disulphide bond formation and endoplasmic-reticulum-generated oxidative stress. *Embo J.*, **2006**, 7, 271.

29. (a) Pastori, G. M.; Trippi, V. S. Oxidative Stress Induces High Rate of Glutathione Reductase Synthesis in a Drought-Resistant Maize Strain. *Plant. Cell. Physiol.*, **1992**, 33, 957. (b) Hayes, J. D.; Strange, R. C. Invited commentary potential contribution of the glutathione S-Transferase supergene Family to resistance to oxidative stress
30. Ballatori, N.; Krance, S. M.; Notenboom, S.; Shi, S.; Tieu, K.; Hammond, C. L. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol. Chem.*, **2009**, 390, 191.
31. Kieliszek, M.; Blazejak, S. Current Knowledge on the Importanc of Selenium in Food for Living Organisms: A review. *Molecules*, **2016**, 21, 609.
32. Da Silva, R. B. Síntese de novos benzimidazóis e aziridinas contendo calcogênios. Dissertação de mestrado. 2014. UFRGS
33. Rayman, M. P. Selenium and human health. *Lancet*, **2012**, 379, 1256.
34. Navarro-Alarcon, M.; Cabrera-Vique, C. Selenium in food and the human body: A review. *Sci. Total Environ.*, **2008**, 400, 115.
35. (a) Gupta, U. C.; Gupta, S. C. Selenium in Soils and Crops, Its deficiencies in Livestock and Humans: Implications for Management. *Commun. Soil. Sci. Plant. Anal.*, **2000**, 31, 1791. (b) Hurst, R. Siyame, E. W. P. Young. S. D.; Chilimba, A. D. C.; Joy, E. J. M.; Black, C. R.; Ander, E. L.; Watts, M. J.; Chilima, B.; Gondwe, J.; Kang'ombe, D.; Stein, A. J.; Fairweather-Tait, S. J.; Gibson, R. S.; Kalimbira, A. A.; Broadley, M. R.; Soil-type influences human seleniu status and underlies widespread selenium deficiency risks in Malawi. *Sci. Rep.*, **2013**, 3, 1425.
36. Tapiero, H.; Townsend, D. M.; Tew, K. D. The antioxidante role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharmacother.*, **2003**, 57, 134.

37. (a) Beck, M. A.; Levander, O. A.; Handy, J. Selenium Deficiency and Viral Infection. *J. Nutr.*, **2003**, *133*, 1463. (b) Loscalzo, J. Keshan Disease, Selenium Deficiency, and the Selenoproteome. *N. Engl. J. Med.*, **2014**, *370*, 1756.
38. Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. *New Frontiers in Organoselenium Compounds*. Springer
39. Cui, S.; Chahal, R.; Boussard-Plédel, C.; Nazabal, V.; Doualan, J. Troles, J.; Lucas, J.; Bureau, B. From Selenium-to Tellurium- Basedoptical Fibers for infrared Spectroscopies. *Molecules*, **2013**, *18*, 5373.
40. El Chaar, L.; lamont, L. A.; El Zein, N. Review of photovoltaic Technologies. *Renew. Sustain. Energy. Rev.*, **2011**, *15*, 2165.
41. Hadar, I.; Song, T.; Ke, W.; Kanatzidis, M. G. Modern Processing and Insights on Selenium Solar Cells: The World's First Photovoltaic Device. *Adv. Energy. Mater.*, **2019**, *9*, 1802766.
42. Li, J.; Li, D.; Gao, F.; Han, Y.; Yan, J.; Liu, S. Enabling Solar Hydrogen Production over Selenium: Surface State Passivation and Cocatalyst Decoration. *ACS Sust. Chem. Eng.*, **2021**, *9*, 9923.
43. (a) Lee, Y. N.; Attri, P.; Kim, S. S.; Lee, S. J.; Kim, J. H.; Cho, T. J.; Kim, I. T. Photovoltaic of novel thiophene- and selenophene-based conjugate low bangap. *New J. Chem.*, **2017**, *41*, 6315. (b) Fan, B.; Lin, F.; Wu, X.; Zhu, Z.; Jen, A. K. Y. Selenium-Containing Organic Photovoltaic Materials. *ACC. Chem. Res.*, **2021**, *54*, 3906.
44. Paixão, D. B.; Soares, E. G. O.; Salles, H. D.; Silva, C. D. G.; Rampon, D. S.; Schneider, P. H. Rongalite in PEG-400 as a general and reusable system for the synthesis of 2,5-disubstituted chalcogenophenes. *Org. Chem. Front.*, **2022**, Ni, Ni.
45. Hoover, G. C.; Seferos, D. S. Photoactivity and optical applications of organic materials containing selenium and tellurium. *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, 9182.

46. Mulay, S. V.; Yudhistira, T.; Choi, M.; Kim, Y.; Kim, J.; Jang, Y. J.; Jon, S.; Churchill, D. G. Substituent Effects in BOSIPY in Live Cell Imaging. *Chem. Asian. J.*, **2016**, *11*, 3598.
47. Kim, Y.; Jun, T.; Mulay, S. V.; Manjare, S. T.; Kwak, J.; Lee, Y.; Churchill, D. G. Novel intramolecular π - π interaction a BODIPY system by oxidation of a single selenium center: geometrical stamping and spectroscopic and spectrometric distinctions. *Dalton Trans.*, **201**, *46*, 4111.
48. Halle, M. B.; Yudhistira, T.; Lee, W. H.; Mulay, S. V.; Churchill, D. G. DielsAlder and Stille Coupling Approach for the Short Protecting-Group-Free Synthesis of Mycophenolic Acid, Its Phenylsulfenyl and Phenylselenenyl Analogues, and Reactive Oxygen Species (ROS) Probing Capacity in Water. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 3557.
49. Halle, M. B.; Yudhistira, T.; Lee, K. J.; Choi, J. H.; Kim, Y.; Park, H.; Churchill, D. G. Overriding Phthalate Decomposition When Exploring Mycophenolic Acid Intermediates as Selenium-Based ROS Biological Probes. *ACS Omega*, **2018**, *3*, 13474.
50. Kaur, M.; Yang D.; Choi, K.; Cho, M. J.; Choi, D. H. A fluorescence turn-on and colorimetric probe based on a diketopyrrolopyrrole-tellurophene conjugate for eficiente detection of hydrogen peroxide and glutathione. *Dyes and Pigments*, **2014**, *100*, 118.
51. (a) Ferraz, M. C.; Mano, R. A.; Oliveira, D. H.; Maia, D. S.; Silva, W. P.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G. Synthesis, Antimicrobial, and Antioxidant Activities of Chalcogen-Containing Nitron Derivatives from (R)-citronellal. *Medicines*, **2017**, *4*, 39. (b) Singh, A.; Kaushik, A.; Dhau, J. S.; Kumar, R. Exploring coordination preferences and biological applications pyridil-based organochalcogen (Se, Te) ligands. *Coord. Chem. Rev.*, **2022**, *450*, 214254.
52. (a) Doering, M.; Ba, L. A.; Lilienthal, N.; Nicco, C.; Scherer, C.; Abbas, M.; Zada, A. A. P.; Coriat, R.; Burkholz, T.; Wessjohann, L.; Diedrich, M.; Batteux, F.

Herling, M.; Jacob, C. Synthesis and Selective Anticancer Activity of Organochalcogen Based Redox Catalysts. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 6954-6963. (b) de Souza, D.; Mariano, D. O. C.; Nedel, F.; Schultze, E.; Campos, V. F.; Seixas, F.; da Silva, R. S.; Munchen, T. S.; Ilha, V.; Dornelles, L.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T.; Collares, T.; Rodrigues, O. E. D. New Organochalcogen Multitarget Drug: Synthesis and Antioxidant and Antitumoral Activities of Chalcogenozidovudine Derivatives. *J. Med. Chem.*, **2015**, *58*, 3329. (c) Yadav, S.; Singh, J. D. Synthesis and preliminar biological evaluation for the anticancer activity of organochalcogen (S/Se) tethered chrysin based organometallic Ru^{II}(η^6 -p-cymene) complexes. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **2019**, *37*, 1.

53. (a) Giles, G. I.; Fry, F. H.; Tasker, K. M.; Holme, A. L.; Peers, C.; Green, K. N.; Klotz, L.; Sies, H.; Jacob, C. Evaluation of sulfur, selenium and tellurium catalysts with antioxidant potential. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 4317. (b) Talas, Z. S.; Ozdemir, I.; Yilmaz, I.; Gok, Y. Antioxidative effects of novel synthetic organoselenium compound in rat lung and kidney. *Ecotox. Environ. Safe.*, **2009**, *72*, 916. (c) Nobre, P. C.; Vargas, H. A.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H.; Casaril, A. M.; Savegnago, L.; Schumacher, R. F.; Lenardão, E. J.; Ávila, D. S.; Rodrigues, L. B. L.; Perin, G. Synthesis of enantiomerically pure glycerol derivatives containing an organochalcogen unit: In vitro and in vivo antioxidant activity. *Arab. J. Chem.*, **2020**, *13*, 883.

54. Lesser, R.; Weiss, R. Über selenhaltige aromatische Verbindungen (VI). *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1924**, *57*, 1077.

55. Müller, A.; Cadenas, E.; Sies, G. H. A novel biologically seleno-organic compound. Glutathione peroxidase – like activity in vitro and antioxidant capacity of PZ 51 (Ebselen). *Biochem. Pharmacol.*, **1984**, *33*, 3235.

56. Santi, C.; Scimmi, C.; Sancineto, L. Ebselen and Analogues: Pharmacological properties and Synthetic Strategies for Their Preparation. *Molecules*, **2021**, *26*, 4230.

57. (a) Bauzá, A.; Quiñonero, D.; Deyà, P. M.; Frontera, A. Halogen bonding versus chalcogen and pnictogen bonding: a combined Cambridge structural database and theoretical study. *Cryst. Eng. Comm.*, **2013**, *15*, 3137. (b) Oliveira, V.; Cremer, D.; Kraka, E. The Many Facets of Chalcogen Bonding: Described by Vibrational Spectroscopy. *J. Phys. Chem.*, **2017**, *121*, 6845. (c) Scheiner, S. Participation of S and Se in hydrogen and chalcogen bonds. *Cryst. Eng. Comm.*, **2021**, *23*, 6821.

58. Arora, A.; Singh, S.; Oswal, P.; Nautiyal, D.; Rao, G. K.; Kumar, S.; Kumar, A. Preformed molecular complexes of metals with organoselenium ligands: Syntheses and applications in catalysis. *Coord. Chem. Rev.*, **2021**, *438*, 213885.

59. Liao, L.; Zhao, X. Modern Organoselenium Catalysis: Opportunities and Challenges. *Synlett*, **2021**, *32*, 1262.

60. Sonawane, A. D.; Sonawane, R. A.; Ninomiya, M.; Koketsu, M. Synthesis of Seleno-Heterocycles via Electrophilic/Radical Cyclization of Alkyne Containing Heteroatoms. *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, *362*, 3485.

61. Krätzschmar, F.; Kassel, M.; Delony, D.; Breder, A. Selenium-Catalyzed C(sp³)-H Acyloxylation: Application in the Expedient Synthesis of Isobenzofuranones. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 7030.

62. (a) Wang, S.; Wang, K.; Chang, B.; Huang, D.; Hu, Y. Synthesis of 1(3H)isobenzofuranone compounds by tin powder promoted cascade condensation reaction. *Appl. Organomet. Chem.*, **2021**, *35*, 1. (b) He, J.; Zhang, J.; Li, X.; Shi, H.; Du, Y. Aryl iodine-catalysed divergent synthesis of isobenzofuranones and isocoumarins via oxidative 1,2-aryl migration/elimination. *Chem. Commun.*, **2022**, *58*, 9096.

63. (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 6255. (b) Okoronkwo, A.; Godoi, B.; Schumacher, R.; Neto, J.; Luchese, C.; Prigol, M.; Nogueira, C.; Zeni, G. Csp³-tellurium copper cross-coupling: synthesis

of alkynyl tellurides a novel class of antidepressive-like compounds. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 909. (c) Quines, C. B.; Rosa, S. G.; Neto, J. S. S.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. Phenylethynyl-Butyltellurium Inhibits the Sulfhydryl Enzyme Na, K ATPase: Na Effect Dependent on the Tellurium Atom. *Biol. Trace. Elem. Res.*, **2013**, *155*, 261.

64. Mugesh, G.; du Mont, W.; Sies, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. *Chem. Rev.*, **2011**, *101*, 2125.

65. Ye, X.; Wang, J.; Ding, S.; Hosseyni, S.; Wojtas, L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. Investigations on Gold-Catalyzed Thioalkyne Activation Toward Facile Synthesis of Ketene Dithioacetals. *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 10506.

66. Heredia, A. A.; Peñeñory, A. B. Transition-metal-free one pot synthesis of alkynyl selenides from terminal alkynes under aerobic and sustainable conditions. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, *13*, 910.

67. Santandrea, J.; Godin, E.; Collins, S. K. A synthetic guide to alkynyl sulfides. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 4885.

68. (a) Yang, D. Y.; Huang, D. Y.; Stereoselective synthesis of conjugated alkenes via the palladium-catalyzed coupling reaction of (Z)- or (E)-alkenylboranes with (Z)- or (E)-2-halo-1-(alkylseleno)ethenes. *J. Organomet. Chem.*, **1997**, *543*, 165. (b) Baldassari, L. L.; Santos, K. S.; Ebersol, C. P.; Lüdtke, D. S.; Moro, A. V. *Catal. Sci. Technol.*, **2020**, *10*, 7476.

69. Stein, A. L.; Bilheri, F. N.; Zeni, G. Application of organo selenides in the Suzuki, Negishi, Sonogashira and Kumada Cross-Coupling Reactions. *Chem. Comm.*, **2015**, *51*, 15522.

70. (a) Soares, L. K.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Perin, G. Synthesis of (Z)-N-alkenyl-N-arylselenyl imidazoles via additive-free nucleophilic addition of imidazole to arylselenylalkynes. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 992. (b) Coelho, F. L.; Gil, E. S.; Gonçalves, P. F. B.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. Intramolecular Hydroamination of Selenoalkynes to 2-Selenylindoles in the

Absence of Catalyst. *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 8157. (c) Vieira, M. M.; Dalberto, B. T.; Coelho, F. L.; Schneider, P. H. Ultrasound-promoted regioselective synthesis of chalcogeno-indolizines by a stepwise 1,3-dipolar cycloaddition. *Ultrason Sonochem.*, **2020**, *68*, 105228.

71. (a) Braga, A. L.; Martins, T. L. C.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. Synthesis of chalcogenol esters from chalcogenoacetylenes. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3297. (b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Terlizzi, R. Synthesis of Substituted Se-Phenyl Selenocarboxylates from Terminal Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *2004*, 3447. (c) Baldassari, L. L.; Lüdtkke, D. S. Synthetic Approaches to Selenoesters. *Chem. Eur. J.*, **2021**, *27*, 8656.

72. Narangoda, C. J.; Lex, T. R.; Moore, M. A.; McMillen, C. D.; Kitaygorodoski, A.; Jackson, J. E.; Whitehead, D. J. Accessing the rare diazacyclobutene motif. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 8009.

73. (a) Pathania, S.; Narang, R. K.; Rawal, R. K. Role of sulphur-heterocycles in medicinal chemistry: An update. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, *180*, 486. (b) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC Adv.*, **2020**, *10*, 44247.

74. Jampilek, J. Heterocycles in Medicinal Chemistry. *Molecules*, **2019**, *24*, 3839.

75. Kaur, N. Synthesis of Five-Membered N,N,N- and N,N,N,N-Heterocyclic Compounds: Applications of Microwaves. *Synth. Commun.*, **2015**, *45*, 1711.

76. Feng, J.; Geng, W.; Jiang, H.; Wu, B. Recent advances in biocatalysis of nitrogen-containing heterocycles. *Biotechnol Adv.*, **2022**, *54*, 107813.

77. Hamid, H. A.; Ramli, A. N.; Yusoff, M. M. Indole Alkaloids from Plants as Potential Leads for Antidepressant Drugs: A Mini Review. *Front. Pharmacol.*, **2017**, *8*, 1.

78. (a) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles. *Chem. Rev.*, 2006, 106, 2875. (b) Zhang, M.; Chen, Q.; Yang, G. A review on recent developments of indole-containing antiviral agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 89, 421.

79. Neto, J. S.; Zeni, G. Recent advances in the synthesis of indoles from alkynes and nitrogen sources. *Org. Chem. Front.*, **2020**, 7, 155.

80. (a) Naim, M. J.; Alam, O.; Alam, M. J.; Bano, F.; Alam, P.; Shrivastava, N. Recent Review on indole: A privileged structure scaffold. *Int. J. Pharm. Sci.*, **2016**, 7, 51. (b) Arvin-Berod, M.; Deroches-Castan, A.; Bonte, S.; Brugière, S.; Couté, Y.; Guyon, L.; Feige, J.; Baussanne, I.; Demeunynck, M. Indolizine-Based Scaffolds as Efficient and Versatile Tools: Application to the Synthesis of Biotin-Tagged Antiangiogenic Drugs. *ACS Omega*, **2017**, 2, 9221.

81. Miao, Y.; Hu, Y.; Yang, J.; Liu, T.; Sun, J.; Wang, X. Natural source, bioactivity and synthesis of benzofuran derivatives. *RSC Adv.*, **2019**, 9, 27510.

82. Rida, S. M.; El Hawash, S. A.; Fahmy, H. T. Y.; Hazza, A. A.; El Meligy, M. M. M. Synthesis and in vitro evaluation of some novel benzofuran derivatives as potential anti-HIV-1, anticancer, and antimicrobial agents. *Arch. Pharm. Res.*, **2006**, 29, 826.

83. (a) Nevagi, R. J.; Dighe, S. N.; Dighe, S. N. Biological and medicinal significance of benzofuran. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 97, 561. (b) Xu, K.; Liu, Y.; Wang, R.; Cai, P.; Fang, Y. Design, Synthesis, and Anticancer Activities of Benzofuran–Isatin Hybrids Tethered by Pentylene and Hexylene. *J. Heterocyclic Chem.*, **2019**, 56, 2052.

84. Montanari, S.; Mahmoud, A. K.; Pruccoli, L.; Rabbito, A.; Naldi, M.; Petralla, S.; Moraleda, I.; Bartolini, M.; Monti, B.; Iriepa, I.; Belluti, F.; Gobbi, S.; Di Marzo, V.; Bisi, A.; Tarozzi, A.; Ligresti, A.; Rampa, A. Discovery of novel benzofuran-based compounds with neuroprotective and immunomodulatory properties for Alzheimer's disease treatment. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 178, 243.

85. (a) Hiremathad, A.; Patil, M. R.; Chethana, K. R.; Chand, K.; Santos, M. A.; Kei, R. S. Benzofuran: na emerging scaffold for antimicrobial agentes. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 96809. (b) Kenchappa, R.; Bodke, Y. D.; Telkar, S.; Sindhe, M. A. Antifungal and anthelmintic activity of novel benzofuran derivatives containing thiazolo benzimidazole nucleus: an in vitro evaluation. *J. Chem. Biol.*, **2017**, *10*, 11. (c) Xu, H.; Hou, Z.; Liang, Z.; Guo, M.; Su, X.; Guo, C. Design, Synthesis and Antifungal Activity of Benzofuran and Its Analogues. *Chin. J. Chem.*, **2019**, *37*, 1245.

86. Napiórkowska, M.; Ciéslak, M.; Kaźmierczak-Barańska, J.; Królewska-Golińska, K.; Nawrot, B. Synthesis of New Derivatives of Benzofuran as Potential Anticancer Agents. *Molecules.*, **2019**, *24*, 1529.

87. (a) Kuram, M. R.; Bhanuchandra, M.; Sahoo, A. Direct Access to Benzo[b]furans through Palladium-Catalyzed Oxidative Annulation of Phenols and Unactivated Internal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 4607. (b) K. Abu-Hasem, A. A.; Hussein, H. A. R.; Aly, A. S.; Gouda, M A. Synthesis of benzofuran derivatives via diferente methods. *Synth. Commun.*, **2014**, *44*, 2285.

88. Ghosh, S.; Das, J. A novel photochemical Wittig reaction for the synthesis of 2-aryl/alkylbenzofurans. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 1112. (b) Lichitsky, B. V.; Karibov, T. T.; Melekhina, V. G.; Komogortsev, A. N.; Fakhrutdinov, A. N.; Minyaev, M. E.; Krayushkin, M. M. General approach to substituted naphtho[1,2-b]benzofurans via photochemical 6π -electrocyclization of benzofuranyl containing cinnamionitriles. *Tetrahedron*, **2021**, *90*, 2021.

89. Mehta, S. Benzofuran synthesis through iodocyclization reactions: recent advances. *MOJ Biorg. Org. Chem.*, **2017**, *1*, 262.

90. Heredia, A. A.; Peñeñory, A. B. Transition-metal-free one-pot synthesis of alkynyl selenides from terminal alkynes under aerobic and sustainable conditions. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, *13*, 910.

91. (a) Yang, Y.; Dong, W.; Guo, Y.; Rioux, R. Cu(i)-catalyzed aerobic cross-dehydrogenative coupling of terminal alkynes with thiols for the construction of alkynyl sulfides. *Green Chem.*, **2013**, *15*, 3170. (b) Fang, Z.; He, W.; Cai, M.; Lin, Y.; Zhao, H. A heterogeneous copper(I)-catalyzed aerobic oxidative cross-dehydrogenative coupling of terminal alkynes with thiols leading to alkynyl sulfides. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 6463.
92. (a) Das, J. P.; Roy, U. K.; Roy, S. Synthesis of Alkynyl and Vinyl Selenides via Selenodecarboxylation of Arylpropionic and Cinnamic Acids. *Organometallic*, **2005**, *24*, 6136. (b) Kodama, S.; Saeki, T.; Mihara, K.; Higashimae, S.; Kawaguchi, S.; Sonoda, M.; Nomoto, A.; Ogawa, A. A Benzoyl Peroxide/Diphenyl Diselenide Binary System for Functionalization of Alkynes Leading to Alkenyl and Alkynyl Selenides. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 12477.
93. Xavier, M. C. D. F.; Goldani, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Schneider, P. H.; Alves, D. Silver-catalyzed direct selenylation of terminal alkynes through C-H bond functionalization. *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2017**, *427*, 73.
94. Rampon, D. S.; Giovenardi, R.; Silva, T. L.; Rambo, R. S.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H. Chalcogenoacetylenes Obtained by Indium(III) Catalysis: Dual Catalytic Activation of Diorgano Dichalcogenides and Csp-H Bonds. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *2011*, 7066.
95. Godoi, M.; Liz, D. G.; Ricardo, E. W.; Rocha, M. S. T.; Azeredo, J. B.; Braga, A. L. Magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles: an efficient and recoverable catalyst for the synthesis of alkynyl chalcogenides (selenides and tellurides) from terminal acetylenes and diorganyl dichalcogenides. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 3349.
96. (a) Godoi, M.; Ricardo, E. W.; Frizon, T. E.; Rocha, M. S. T.; Singh, D.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. An efficient synthesis of alkynyl selenides and tellurides from terminal acetylenes and diorganyl diselenides or ditellurides catalyzed by recyclable copper oxide nanopowder. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10426. (b) Ahammed, S.; Bhadra, S.; Kundu, D.; Sreedhar, B.; Ranu, B. An efficient and general procedure for the synthesis of alkynyl chalcogenides

(selenides and tellurides) by alumina-supported Cu(II)-catalyzed reaction of alkynyl bromides and diphenyl dichalcogenides. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 10542. (c) Mukherjee, N.; Kundu, D.; Ranu, B. C. Copper-Silver Dual Catalyzed Decyanative C-Se Cross. *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, 359, 329. Coupling. (d) Coelho, F. L.; Dresch, L. C.; Stieler, R.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. New arylselanylpyrazole-copper catalysts: Highly efficient catalytic system for C-Se and C-S coupling reactions. *Catal. Comm.*, **2019**, 121, 19.

97. (a) Fang, G.; Bi, X. Silver-Catalysed Reactions of Alkynes: Recent Advances. *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 8124. (b) Sivaguru, P.; Cao, S.; Babu, K. R.; Bi, X. Silver-Catalyzed Activation of Terminal Alkynes for Synthesizing Nitrogen-Containing Molecules. *Acc. Chem. Res.*, **2020**, 53, 62.

98. Yanagisawa, A. Lewis Acids in Organic Synthesis, Chapter 13, Ag(I), Au(I) Lewis Acids. Wiley-VCH, 2000.

99. Kikuchi, S.; Sekine, K.; Ishida, T.; Yamada, T. C-C bond formation with carbon dioxide promoted by a silver catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 6989. Dong, X.; Gao, Z.; Yang, K.; Zhang, W.; Xu, L. Nanosilver As A New Generation of Silver Catalysts in Organic Transformations for Efficient Synthesis of Fine Chemicals. *Catal. Sci. Technol.*, **2015**, 5, 2554.

100. (a) Das, R.; Chakraborty, D. Silver catalyzed C-C and C-S coupling of aryl halides and thiols with boronic acids. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 7023. (b) Bhosale, M. A.; Bhanage, B. M. Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization and their Application as a Sustainable Catalyst for Organic Transformations. *Curr. Org. Chem.*, **2015**, 19, 1. (c) Capdevila, L.; Andris, E.; Bris, A.; Tarrés, M.; Roldán-Gómez, S.; Roithová, J.; Ribas, X. Silver(I)-Catalyzed C-X, C-C, C-N, and C-O Cross-Couplings Using Aminoquinoline Directing Group via Elusive Aryl-Ag(III) Species. *ACS Catal.*, **2018**, 8, 11, 10430.

101. (a) Cao, H.; Wang, X.; Jiang, H.; Zhu, Q.; Zhang, M.; Liu, H. Development, Scope and Mechanisms of Multicomponent Reactions of Asymmetric Electron-Deficient Alkynes with Amines and Formaldehyde. *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14,

11623. (b) He, C.; Guo, S.; Ke, J.; Hao, J.; Xu, H.; Chen, H.; Lei, A. Silver-Mediated Oxidative C–H/C–H Functionalization: A Strategy To Construct Polysubstituted Furans. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 5766. (c) Sekine, K.; Yamada, T. Silver-catalyzed carboxylation. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 4524.

102. (a) Movassagh, B.; Navidi, M. A simple and effective approach to the synthesis of alkynyl selenides from terminal alkynes. *Chin. Chem. Lett.*, **2012**, *23*, 1035. (b) do Sacramento, M.; Menezes, L.; Goldani, B.; Perin, G.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Alves D. Synthesis of alkynyltellurides mediated by K₃PO₄ and DMSO. *New. J. Chem.*, **2019**, *43*, 11091.

103. Rapf, R. J.; Vaida, V. Sunlight as an energetic driver in the synthesis of molecules necessary for life. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2016**, *18*, 20067.

104. Thomson, C. G.; Lee, A.; Vilela, F. Heterogeneous photocatalysis in flow chemical reactor. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2020**, *16*, 1495.

105. McNally, A.; Prier, C. K.; MacMillan, D. W. C. Discovery of an α -Amino C–H Arylation Reaction Using the Strategy of Accelerated Serendipity. *Science*, **2011**, *334*, 1114.

106. Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 10034.

107. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. "Green chemistry": os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Quim. Nova*, **2003**, *26*, 123.

108. Buzzetti, L.; Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. Mechanistic Studies in photocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 3730.

109. Dalberto, B. T. Síntese de α -selenocetonas promovida por fotoindução. Dissertação de mestrado, UFRGS, 2019.

110. Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 10075.

111. Kagan, J. Organic Photochemistry: Principles and Applications. *J. Chem. Educ.*, **1994**, *71*, A54.

112. Arias-Rotondo, D.; McCusker, J. K. The photophysics of photoredox catalysis: a roadmap for catalyst design. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 5803.
Donabauer, K.; König, B. Strategies for the Photocatalytic Generation of Carbanion Equivalents for Reductant-Free C–C Bond Formations. *Acc. Chem. Res.*, **2021**, *54*, 242.

113. (a) König, B. Photocatalysis in Organic Synthesis – Past, Present, and Future. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *2017*, 1979. (b) Pugnali, L. V. B. L.; Pissinati, E. F.; Quaglio, K. S.; Paixão, M. W. Recentes aplicações do organofotocatalisador 1,2,3,5-Tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno em transformações químicas. *Quim. Nova*, **2021**, *44*, 301.

114. Wang, C.; Dixneuf, P. H.; Soulé, J. Photoredox Catalysis for building C-O Bonds from C(sp²)-H Bonds. *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 16, 7532.

115. Benvenutti, E. V. Química Inorgânica – Átomos, Moléculas, Líquidos e Sólidos. Editora UFRGS, **2006**.

116. (a) Ishida, N.; Shimamoto, Y.; Murakami, M. Solar-Driven Incorporation of Carbon Dioxide into α -Amino Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 11750.
(b) Okada, M.; Fukuyama, T.; Yamada, K.; Ryu, I.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. Sunlight photocatalyzed regioselective β -alkylation and acylation of cyclopentanones. *Chem. Sci.*, *2014*, *5*, 2893. (c) Tröster, A.; Alonso, R.; Bauer, A.; Bach, T., Enantioselective Intermolecular [2 + 2] Photocycloaddition Reactions of 2(1H)-Quinolones Induced by Visible Light Irradiation. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 7808.

117. Khademalrasool, M.; Farbod, M.; Talebzadeh, M. D. The improvement of photocatalytic processes: Design of a photoreactor using high-power LEDs. *J. Sci-Adv. Mat. Dev.*, **2016**, *1*, 382.
118. Ye, Z.; Xia, P.; Liu, F.; Zhuo, Y.; Song, D.; Xiao, J.; Huang, P.; Xiang, H.; Chen, X.; Yang, H. Visible-Light-Induced, Catalyst-Free Radical Cross-Coupling Cyclization of N-Allylbromodifluoroacetamides with Disulfides or Diselenides. *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 5670.
119. Rafique, J.; Rampon, D. S.; Azeredo, J. B.; Coelho, F. L.; Schneider, P. H.; Braga, A. L. Light-Mediated Seleno-Functionalization of Organic Molecules: Recent Advances. *Chem. Rec.*, **2021**, *21*, 27.
120. Kundu, D. Synthetic strategies for aryl/heterocyclic selenides and tellurides under transition-metal-catalyst free conditions. *RSC Adv.*, **2021**, *11*, 6682.
121. Langtry, H. D.; Benfield, P. Zolpidem. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, **1990**, *40*, 291.
122. Weber, A. C. H.; Coelho, F. L.; Affeldt, R. F.; Schneider, P. H. Visible-Light Promoted Stereoselective Aryl/Alkyl Functionalization of Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, *2018*, 6738.
123. Adak, T.; Hoffmann, M.; Witzel, S.; Rudolph, M.; Dreuw, A.; Hashmi, A. S. K. Visible Light-Enabled sp³-C-H Functionalization with Chloro- and Bromoalkynes: Chemoselective Route to Vinylchlorides or Alkynes. *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, 15573.
124. (a) Hagiwara, R.; Ito, Y. Room temperature ionic liquids of alkylimidazolium cations and fluoroanions. *J. Fluor. Chem.*, **2000**, *105*, 221. (b) Qu, J.; Truhan, J. J.; Dai, S.; Luo, H.; Blau, P. J. Ionic liquids with ammonium cations as lubricants or additives. *Tribol. Lett.*, **2006**, *22*, 207. (c) Canoglia, J. N.; Pádua, A. A. H. Molecular Force Field for Ionic Liquids III: Imidazolium, Pyridinium, and Phosphonium Cations; Chloride, Bromide, and Dicyanamide Anions. *J. Phys. Chem. B.*, **2006**, *110*, 19586. (d) Yau, H. M.; Chan, S. J.; George, S. R. D.; Hook,

J. M.; Croft, A. K.; Harper, J. B. Ionic Liquids: Just Molten Salts After All? *Molecules*, **2009**, *14*, 2521.

125. Wilkes, J. S. A short history of ionic liquids—from molten salts to neoteric solvents. *Green Chem.*, **2002**, *4*, 73.

126. (a) Rocha, M. A. A.; Neves, C. M. S. S.; Freire, M. G.; Russina, O.; Triolo, A.; Coutinho, J. A. P. Santo, L. M. N. B. F.; Alkylimidazolium Based Ionic Liquids: Impact of Cation Symmetry on Their Nanoscale Structural Organization. *J. Phys. Chem. B.*, **2013**, *117*, 10889. (b) Gomes, J. M.; Silva, S. S.; Reis, R. L. Biocompatible ionic liquids: fundamental behaviours and applications. *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, *48*, 4317.

127. Welton, T.; Ionic Liquids: a brief history. *Biophys. Rev.*, **2018**, *10*, 691.

128. Holbrey, J. D.; Seddon, K. R. Ionic Liquids. *CLPL*, **1999**, *1*, 223.

129. (a) Khupse, N. D.; Kumar, A. Ionic liquids: New materials with wide applications. *Indian J. Chem.*, **2010**, *49*, 635. Dupont, J. From Molten Salts to Ionic Liquids: A “Nano” Journey. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1223. (c) Singh, S. K.; Savoy, A. W. Ionic liquids synthesis and applications: An overview. *J. Mol. Liq.*, **2020**, *297*, 112038.

130. Huddleston, J. G.; Willauer, H. D.; Swatloski, R. P.; Visser, A. E.; Rogers, R. D. Room temperature ionic liquids as novel media for ‘clean’ liquid–liquid extraction. *Chem. Commun.*, **1998**, *16*, 1765 (a) Liu, J.; Jönsson, J. A.; Jiang, G. Application of ionic liquids in analytical chemistry. *Trends Analyt. Chem.*, **2005**, *24*, 20. (b) Ho, T. D.; Canestraro, A. J.; Anderson, J. L.; Ionic liquids in solid-phase microextraction: A review. *Anal. Chim. Acta.*, **2011**, *695*, 18.

131. (a) Ghandi, K. A Review of Ionic Liquids, Their Limits and Applications. *Green Sust. Chem.*, **2014**, *4*, 44. (b) Egorova, K. S.; Gordeev, E. G.; Ananikov, V. P. Biological Activity of Ionic Liquids and Their Application in Pharmaceuticals and medicine. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 7132.

131. Dupont, J. On the Solid, Liquid and Solution Structural Organization of Imidazolium Ionic Liquids. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2004**, *15*, 341.

132. (a) Iwai, N.; Nakayama, K.; Kitazume, T. Antibacterial activities of imidazolium, pyrrolidinium and piperidinium salts. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 1728. (b) Coleman, D.; Spulak, M.; García, M. T.; Gathergood, N. Antimicrobial toxicity studies of ionic liquids leading to a 'hit' MRSA selective antibacterial imidazolium salt. *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1350. (c) Schrekker, H. S.; Donato, R. K.; Fuentefria, A. M.; Bergamo, V.; Oliveira, L. F.; Machado, M. M. Imidazolium salts as antifungal agents: activity against emerging yeast pathogens, without human leukocyte toxicity. *Med. Chem. Commun.*, **2013**, *4*, 1457. (d) Bergamo, V. Z.; Donato, R. K.; Dalla Lana, D. F.; Donato, K. J. Z.; Ortega, G. G.; Schrekker, H. S.; Fuentefria, A. M. Imidazolium salts as antifungal agents: strong antibiofilm activity against multidrug-resistant *Candida tropicalis* isolates. *Lett. Appl. Microbiol.*, **2015**, *60*, 66. (e) Dalla Lana, D. F.; Donato, R. K.; Bundchen, C.; Guez, C. M.; Bergamo, V. Z.; de Oliveira, L. F. S.; Machado, M. M.; Schrekker, H. S.; Fuentefria, A. M. Imidazolium salts with antifungal potential against multidrug-resistant dermatophytes. *J. App. Micro.*, **2015**, 119, 377.

133. (a) Pernak, J.; Skrzypczak, A.; Lota, G.; Frackowiak, E. Synthesis and Properties of Trigemina I Tricationic Ionic Liquids. *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 3106 (b) Gindri, I. M.; Siddiqui, D. A.; Bhardawaj, P.; Rodriguez, L. C.; Palmer, K. L.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Rodrigues, D. C. Dicationic imidazolium-based ionic liquids: a new strategy for non-toxic and antimicrobial materials. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 62594. (c) Voloshina, A. D.; Gumerova, S. K.; Sapunova, A. S.; Kulik, N. V.; Mirgorodskaya, A. B.; Kotenko, A. A.; Prokopyeva, T. M.; Mikhailov, V. A.; Zakharova, L. Y.; Sinyashin, O. G. The structure – Activity correlation in the family of dicationic imidazolium surfactants: Antimicrobial properties and cytotoxic effect. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.*, **2020**, *1864*, 129728.

134. (a) Sawant, A. D.; Raut, D. G.; Darvatkar, N. B.; Salunkhe, M. M. P. Recent developments of task-specific ionic liquids in organic synthesis. *Green Chem. Lett. Rev.*, **2011**, *4*, 41. (b) Quereshi, Z. S.; Deshmuk, K. M.; Bhanage, B. M.

Applications of ionic liquids in organic synthesis and catalysis. *Clean. Techn. Environ. Policy*, **2014**, *16*, 1487. (c) Itoh, T. Ionic Liquids as Tool to Improve Enzymatic Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 10567. (d) Abarca, G.; Gonçalves, W. D. G.; Albuquerque, B. L.; Dupont, J.; Precht, M. H. G.; Scholten J. D. Bimetallic RuPd nanoparticles in ionic liquids: selective catalysts for the hydrogenation of aromatic compounds. *New J. Chem.*, **2022**, *45*, 98.

135. (a) Steinrück, H.; Wasserscheid, P. Ionic Liquids in Catalysis. *Catal. Lett.*, **2015**, *145*, 380. (b) McNeice, P.; Marr, P. C.; Marr, A. C. Basic ionic liquids for catalysis: the road to greater stability *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 726.

136. Brennecke, J. F.; Gurkan, B. E. Molecular Design of High Capacity, Low Viscosity, Chemically Tunable Ionic Liquids for CO₂ Capture. *J. Phys. Chem. Lett.*, **2010**, *1*, 3459. (b) Ramdin, M.; de Loos, T. W.; Vlucht, T. J. H. State-of-the-Art of CO₂ Capture with Ionic Liquids. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2012**, *51*, 8149. (c) Aghaie, M.; Rezaei, N.; Zندهboudi, S. A systematic review on CO₂ capture with ionic liquids: Current status and future prospects. *Renew. Sust. Energ. Rev.*, **2018**, *96*, 502. (d) Shukla, S. K.; Khokarale, S. G.; Bui, T. Q.; Mikkola, J. T. Ionic Liquids: Potential Materials for Carbon Dioxide Capture and Utilization. *Front. Mater.*, **2019**, *6*, 42. (e) Albo, J.; Qadir, M. I.; Samperi, M.; Fernandes, J. A.; Pedro, I. Dupont, J. Use of an optofluidic microreactor and Cu nanoparticles synthesized in ionic liquid and embedded in TiO₂ for an efficient photoreduction of CO₂ to metanol. *Chem. Eng. J.*, **2021**, *404*, 126643.

137. (a) Souza, V. S.; Corrêa, J. R.; Carvalho, P. H. P. R.; Zanotto, G. M.; Matiello, G. I.; Ebeling, G.; Gonçalves, P. F. B.; Guido, B. C.; Gatto, C. C.; Dupont, J.; Neto, B. A. D. Appending Ionic Liquids to Fluorescent Benzothiadiazole Derivatives: Light Up and Selective Lysosome Staining. *Sens. Actuator A Phys.*, **2020**, *44*, 13249. (b) Ghafoor, B.; Schrekker, H. S.; Morais, J.; Amico, S. C. Surface modification of carbon fiber with imidazolium ionic liquids. *Compos. Interfaces*, **2022**, *29*, 915, 1.

138. (a) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. Room Temperature Molten Salts: Neoteric "Green" Solvents for Chemical Reactions and Processes. *J. Braz.*

Chem. Soc., **2000**, *11*, 337. (b) Nevagi, R.J.; Dighe, S. N.; Chaskar, P. K.; Srinivasan, K. V.; Jain, K. S. Use of Ionic Liquids as Neoteric Solvents in the Synthesis of Fused Heterocycles. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2014**, *347*, 540.

139. Gessop, J. P.; Stanley, R. R.; Brown, R. A.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; Ngo, T. T.; Pollet, P. Neoteric solvents for asymmetric hydrogenation: supercritical fluids, ionic liquids, and expanded ionic liquids. *Green Chem.*, **2003**, *5*, 123

140. Kubisa, P. Application of ionic liquids as solvents for polymerization processes. *Prog. Polym. Sci.*, **2004**, *29*, 3.

141. Movassagh, B.; Yousefi, A.; Momeni, B. Z.; Heydari, S. A General and Highly Efficient Protocol for the Synthesis of Chalcogeno-acetylenes by Copper(I)-Terpyridine Catalyst. *Synlett*, **2014**, *25*, 1385.

142. Chuan, S.; Pei, Y.; Xingting, L.; Zaiwen, T.; Wanxuan, Z. Synthesis of Alkynyl Selenides by Gold Tribromide Catalyzed Reaction of Terminal Alkynes with Diaryl Diselenides. *Chin. J. Appl. Chem.*, **2017**, *34*, 1134.

143. Ranu, B. C.; Jana, R. Catalysis by Ionic Liquid. A Green Protocol for the Stereoselective Debromination of vicinal-Dibromides by [pmlm]BF₄ under Microwave Irradiation. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8621.

144. Kaur, D.; Sharma, P.; Bharatam, P. V. A comparative study on the nature and strength of O–O, S–S, and Se–Se bond. *J. Mol. Struct.*, **2007**, *810*, 31

145. Mohan, B.; Park, J. C.; Park, K. H. Mechanochemical Synthesis of Active Magnetite Nanoparticles Supported on Charcoal for Facile Synthesis of Alkynyl

146. Feng, Q.; Huang, H.; Sun, J. Ru-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition of Nitrile Oxides and Electron-Rich Alkynes with Reversed Regioselectivity. *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 2431.

147. Cassol, C. C.; Ebeling, G.; Ferrera, B.; Dupont, J. A Simple and Practical Method for the Preparation and Purity Determination of Halide-Free Imidazolium Ionic Liquids. *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 243.

7. Anexos

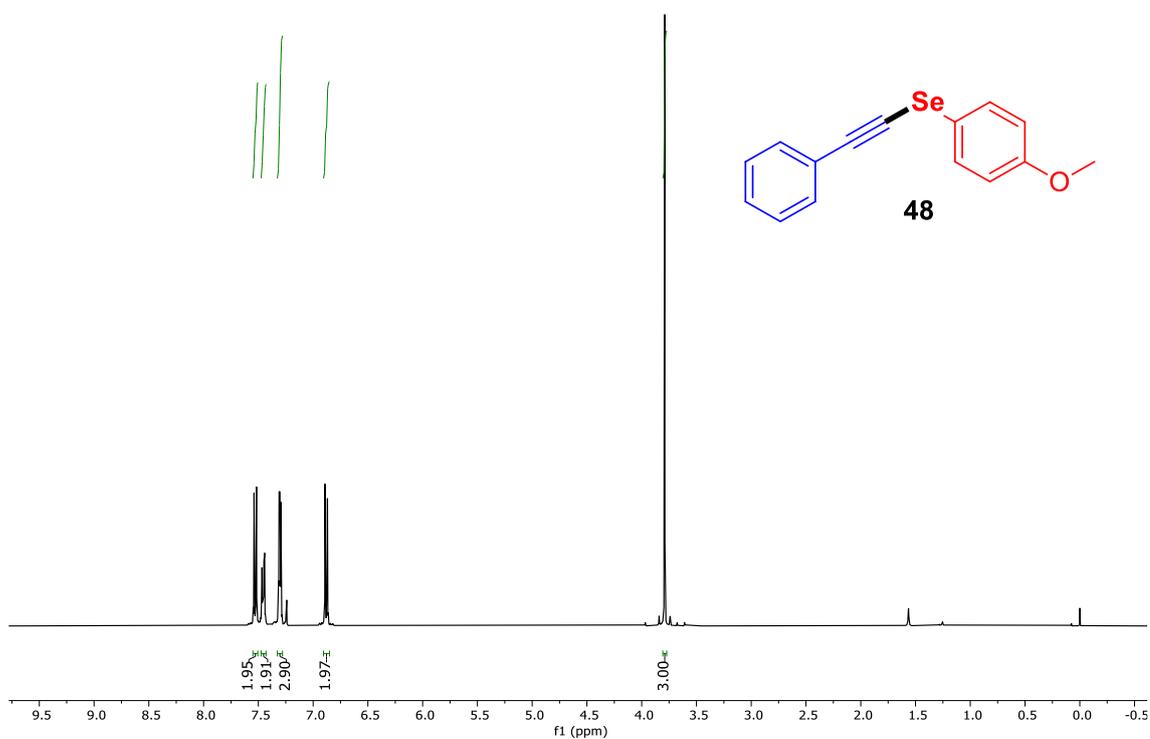


Figura A1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 48.

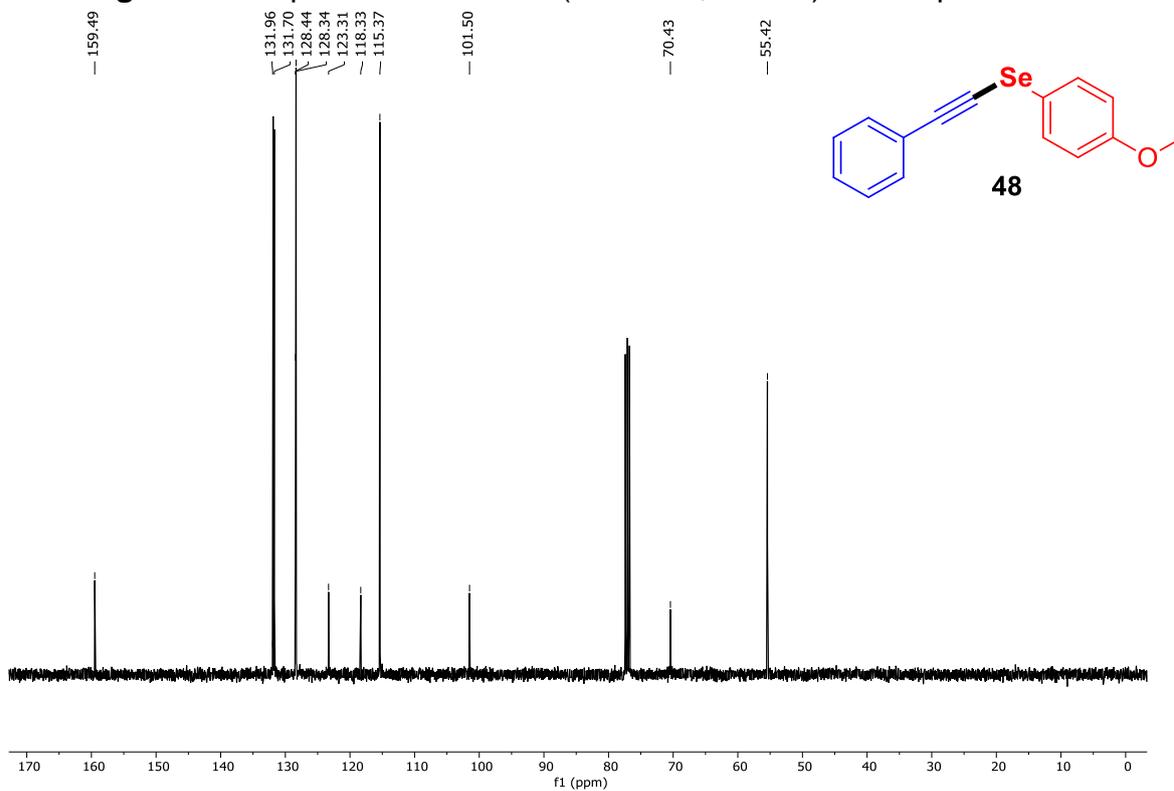


Figura A2. Espectro de RMN ^{13}C de (100 MHz, CDCl_3) do composto 48.

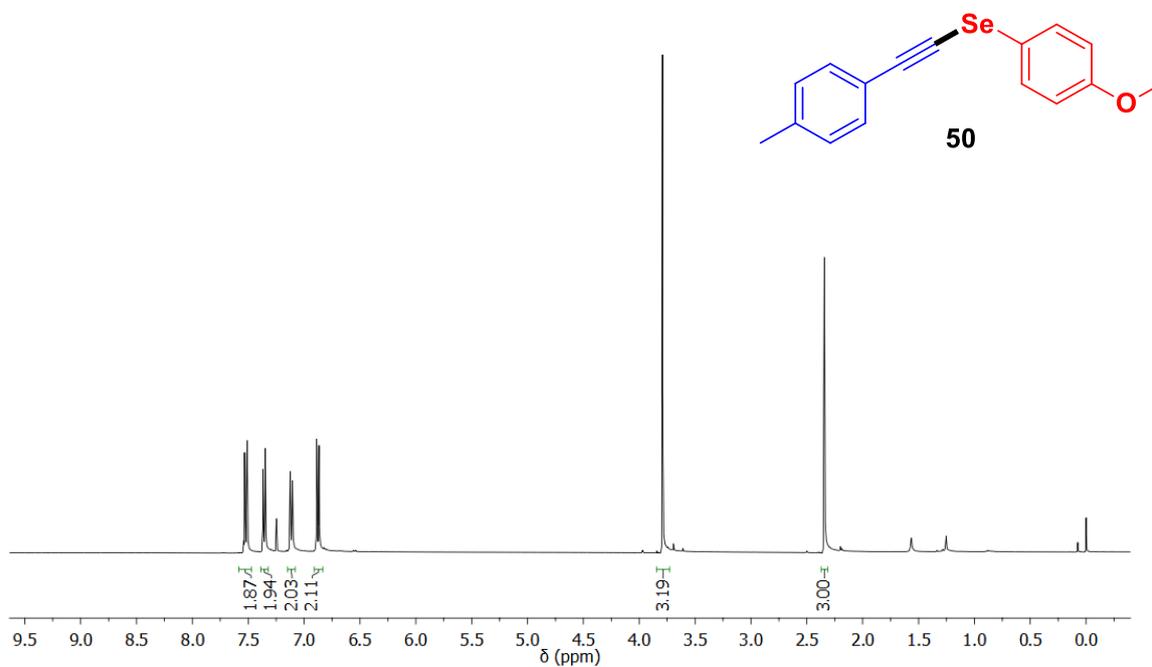


Figura A3. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 50.

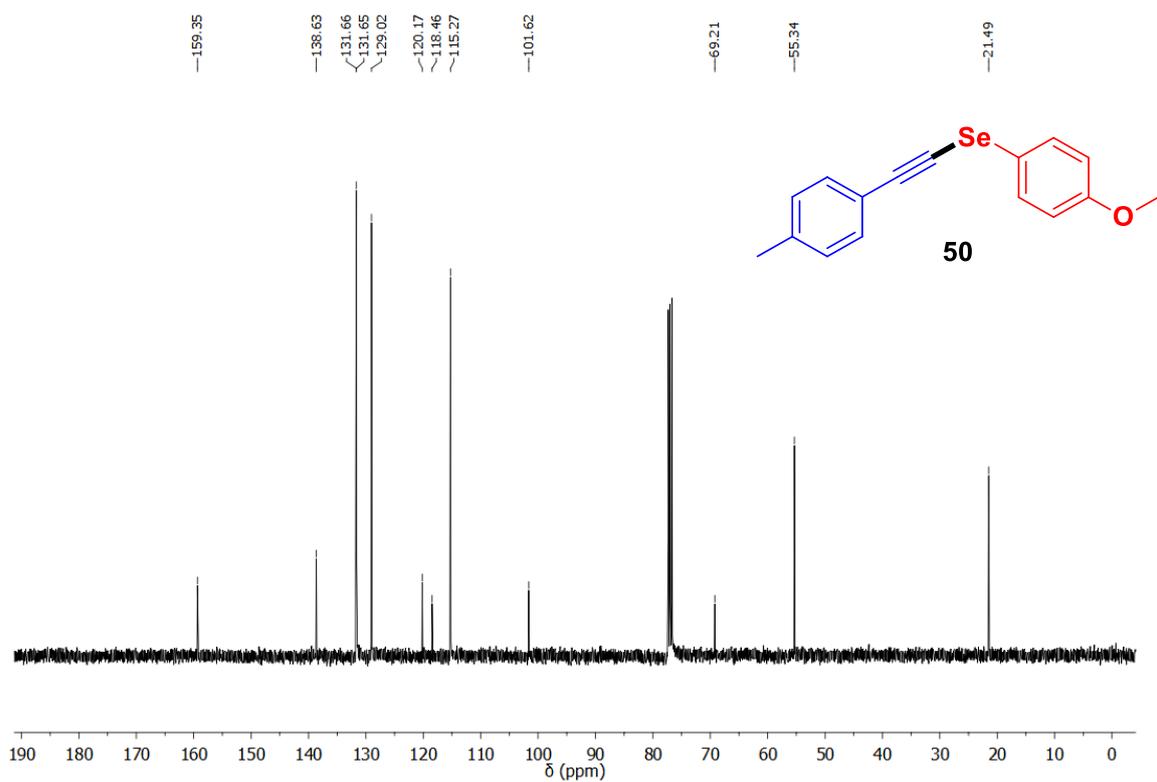


Figura A4. Espectro de RMN ^{13}C de (100 MHz, CDCl_3) do composto **50**.

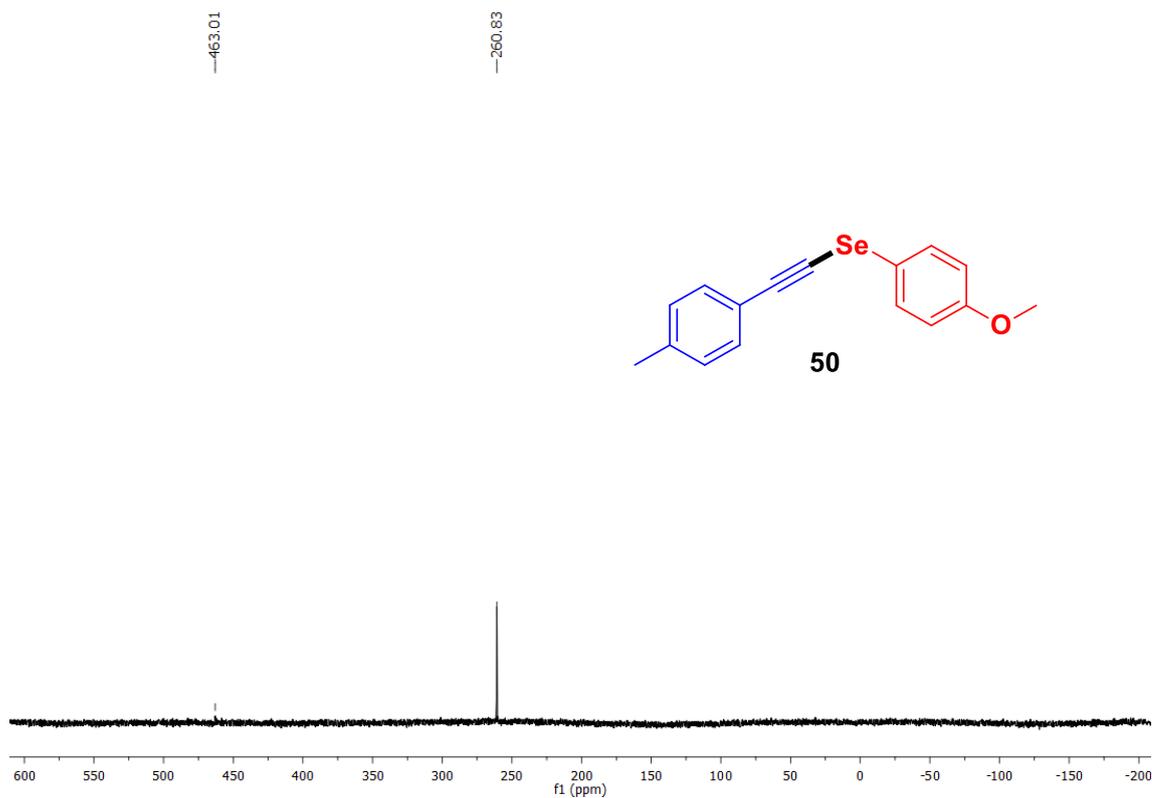


Figura A5. Espectro de RMN ^{77}Se de (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463,00$) do composto **50**.

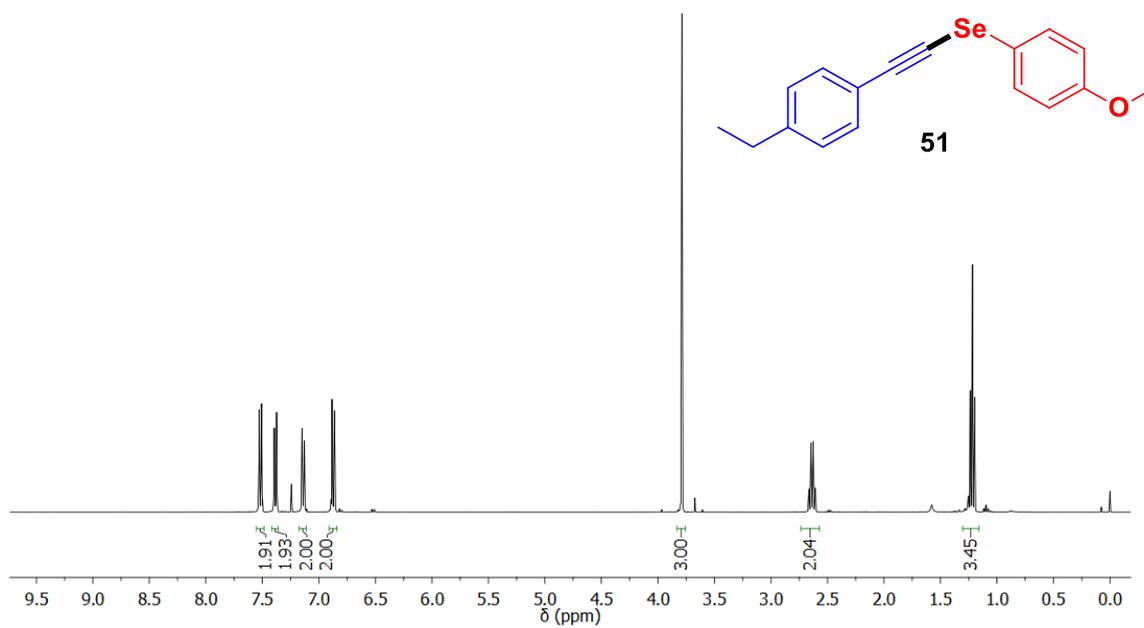


Figura A6. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **51**.

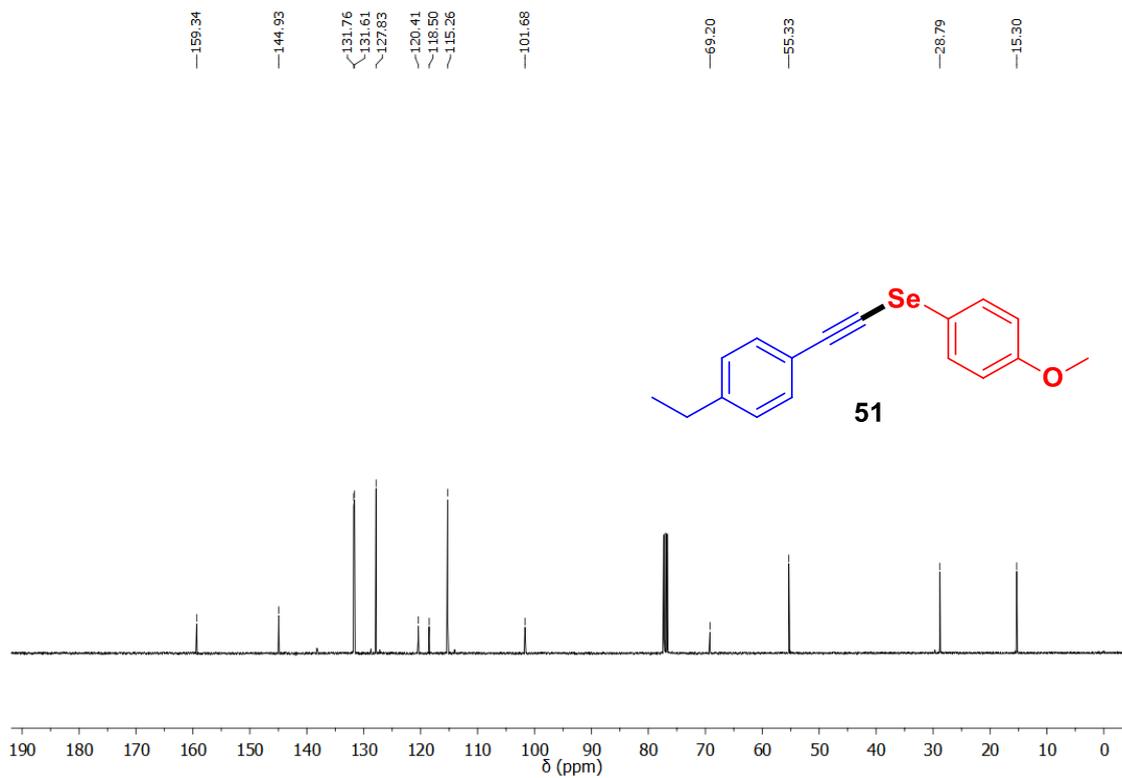


Figura A7. Espectro de RMN ^{13}C de (100 MHz, CDCl_3) do composto **51**.

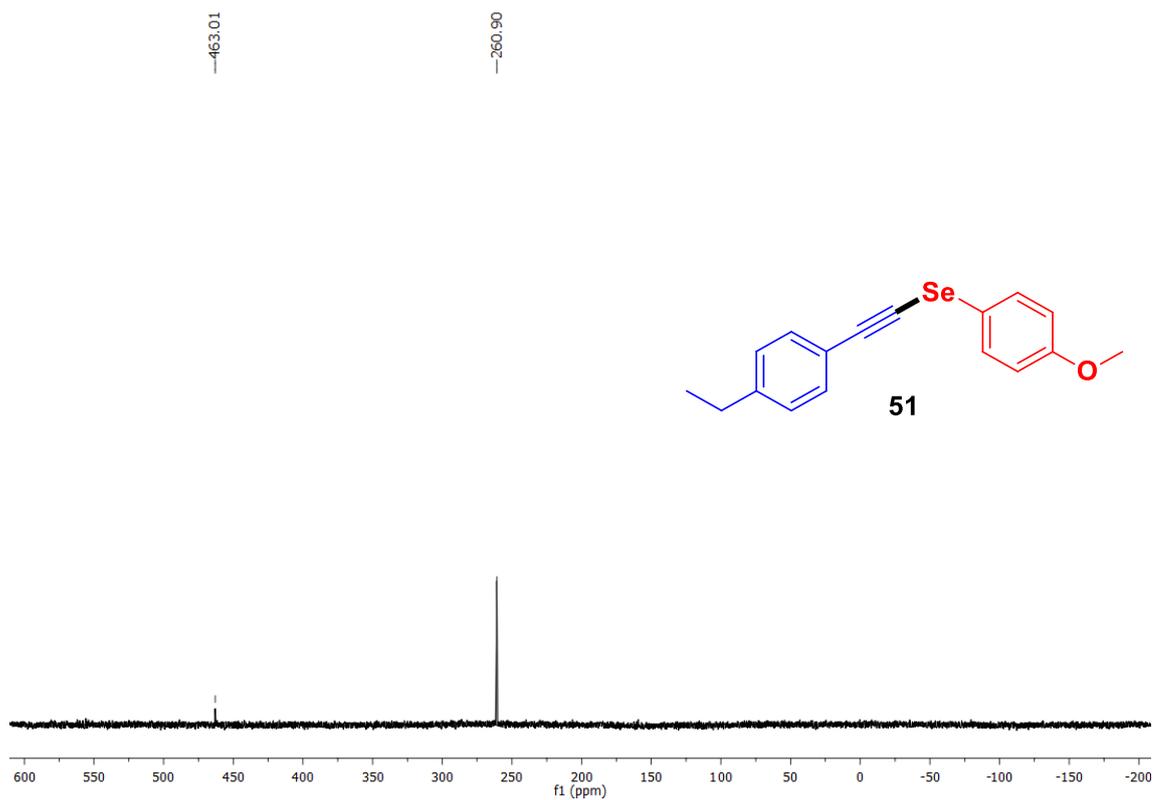


Figura A8. Espectro de RMN ^{77}Se de (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463,00$) do composto **51**.

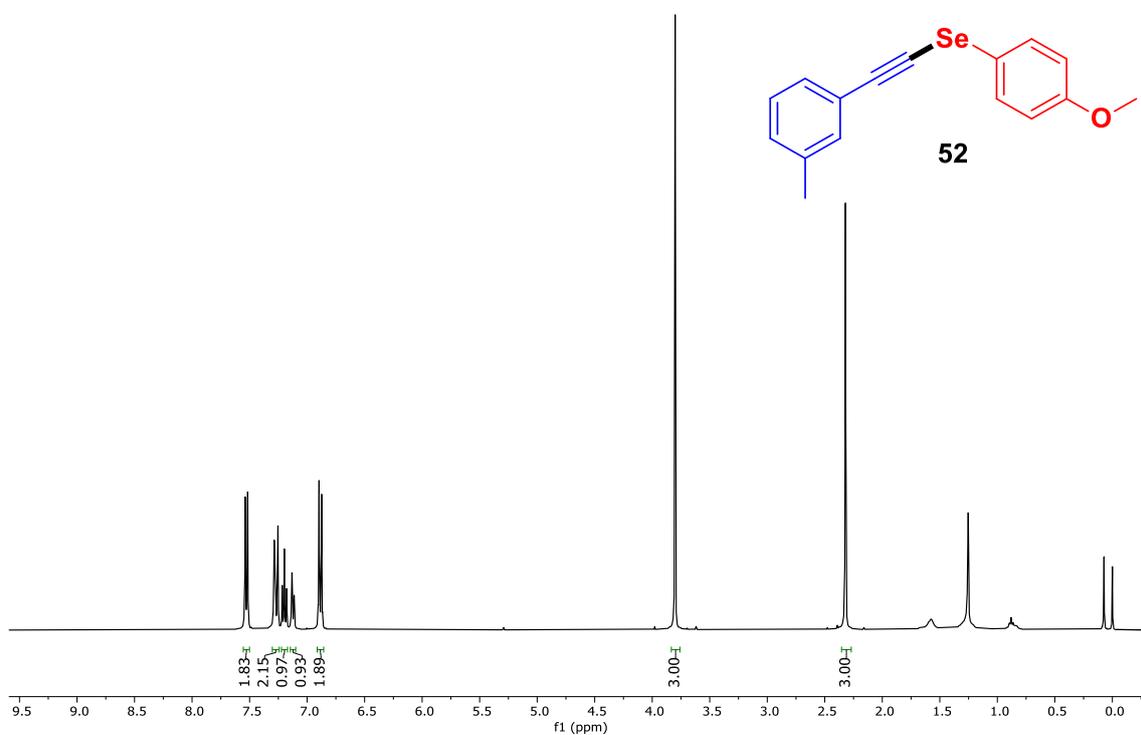


Figura A9. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **52**.

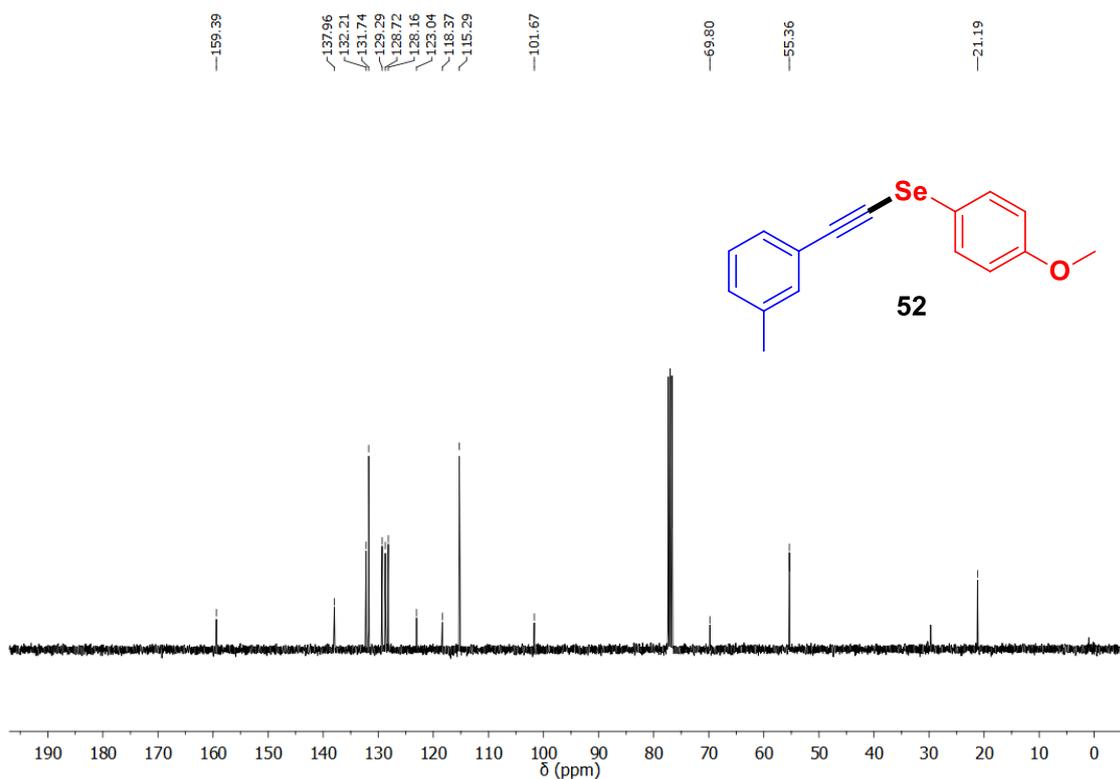


Figura A10. Espectro de RMN ^{13}C de (100 MHz, CDCl_3) do composto **52**.

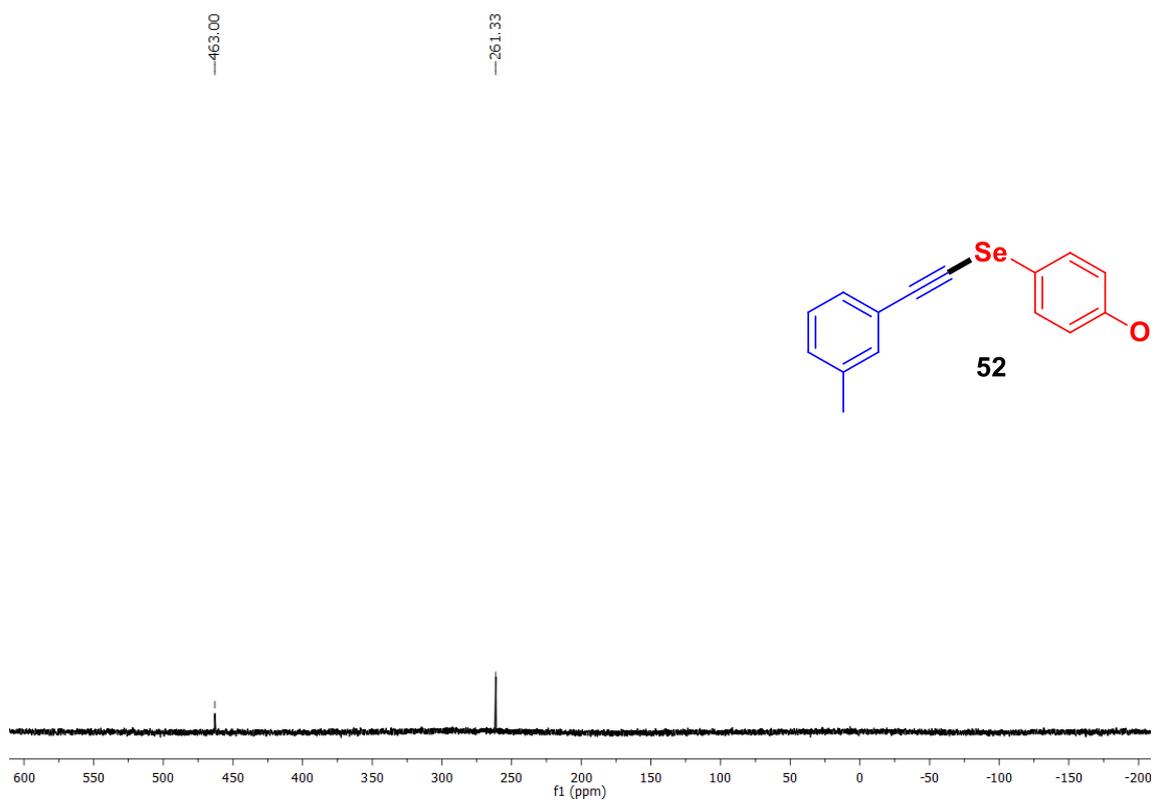


Figura A11. Espectro de RMN ^{77}Se de (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463,00$) do composto **52**.

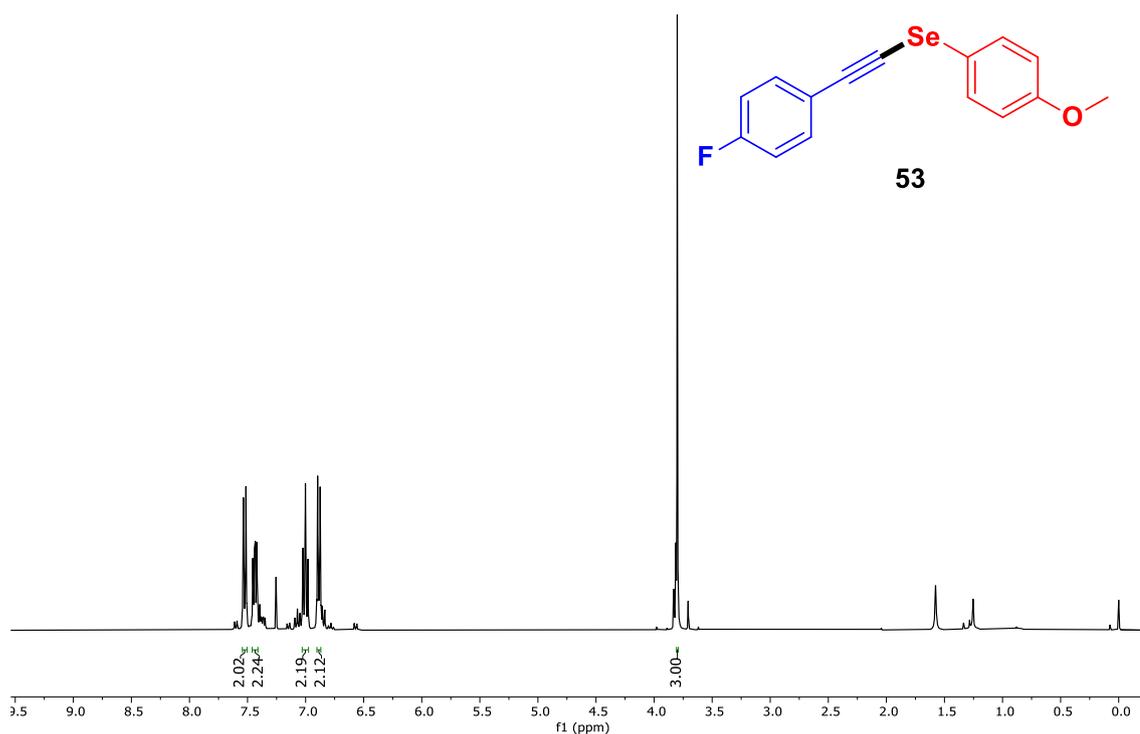


Figura A12. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **53**.

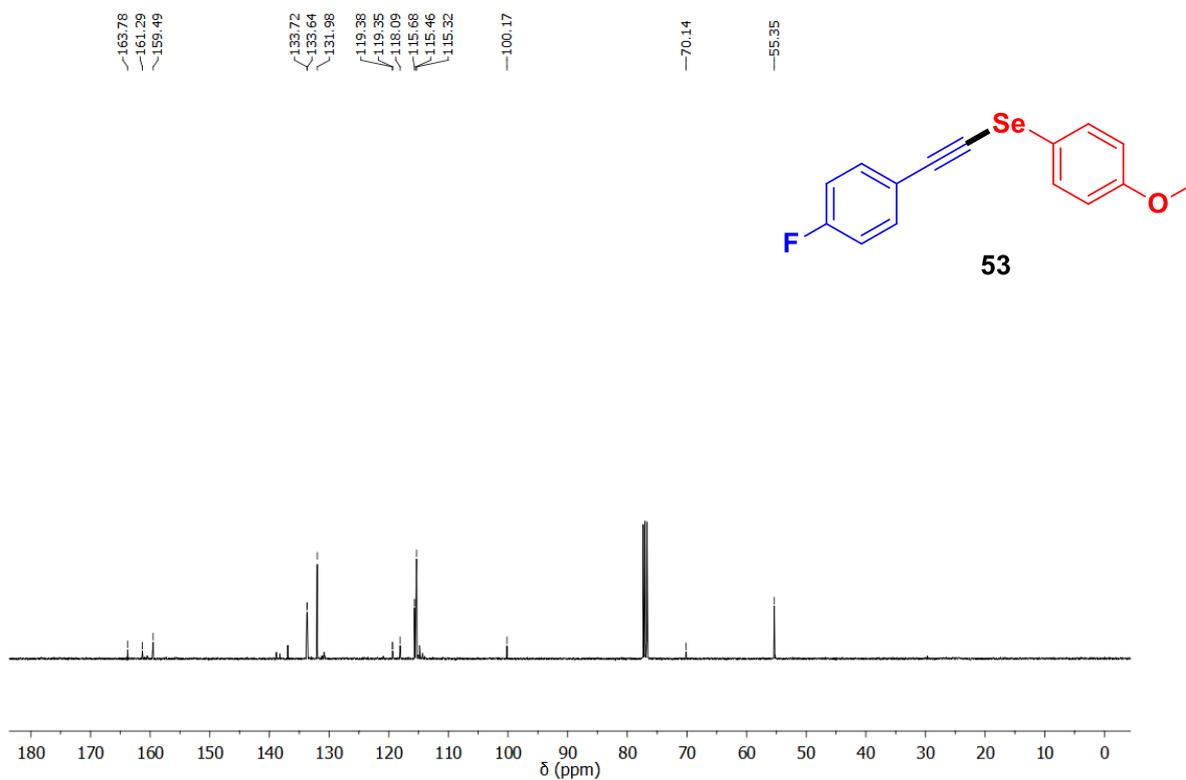


Figura A13. Espectro de RMN ^{13}C de (100 MHz, CDCl_3) do composto **53**.

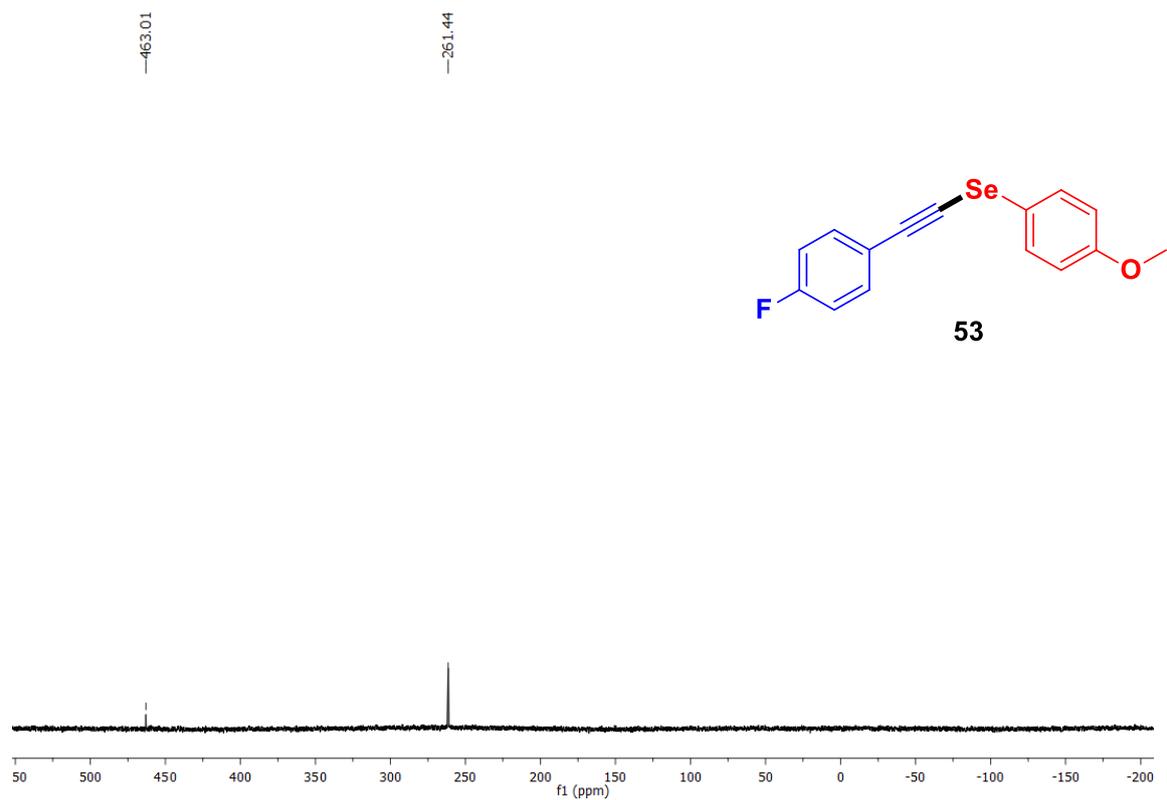


Figura A14. Espectro de RMN ^{77}Se de (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463,00$) do composto **53**.

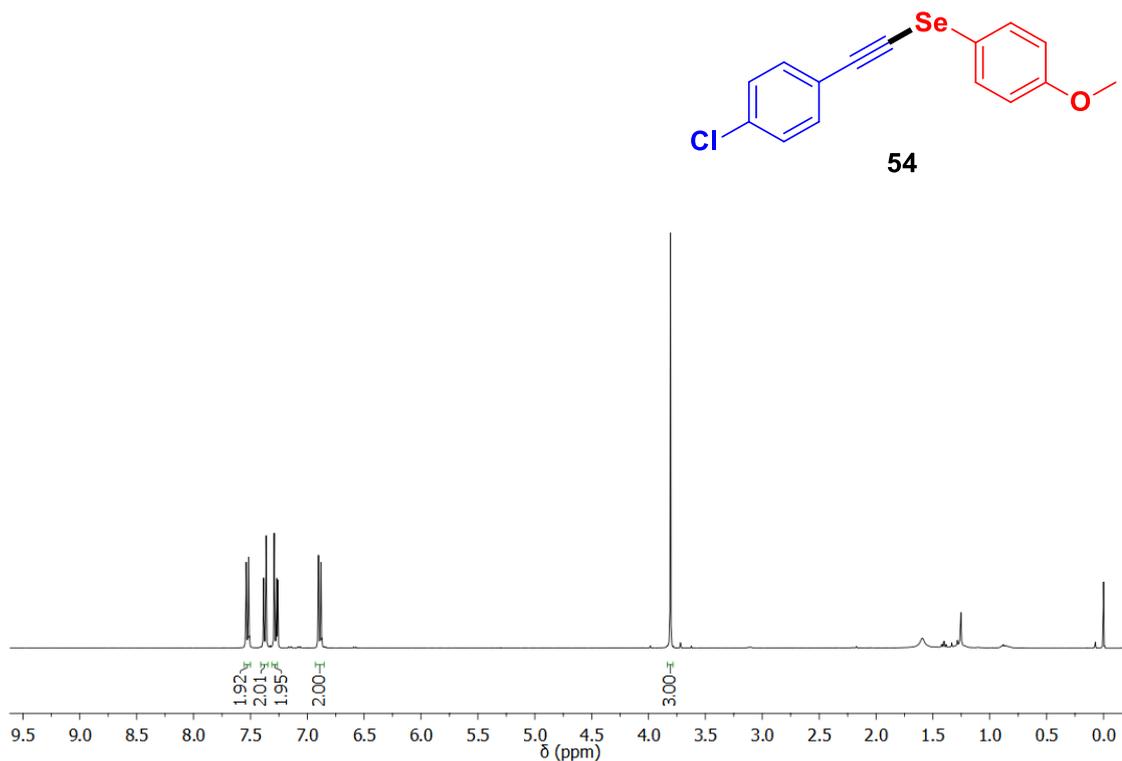


Figura A15. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **54**.

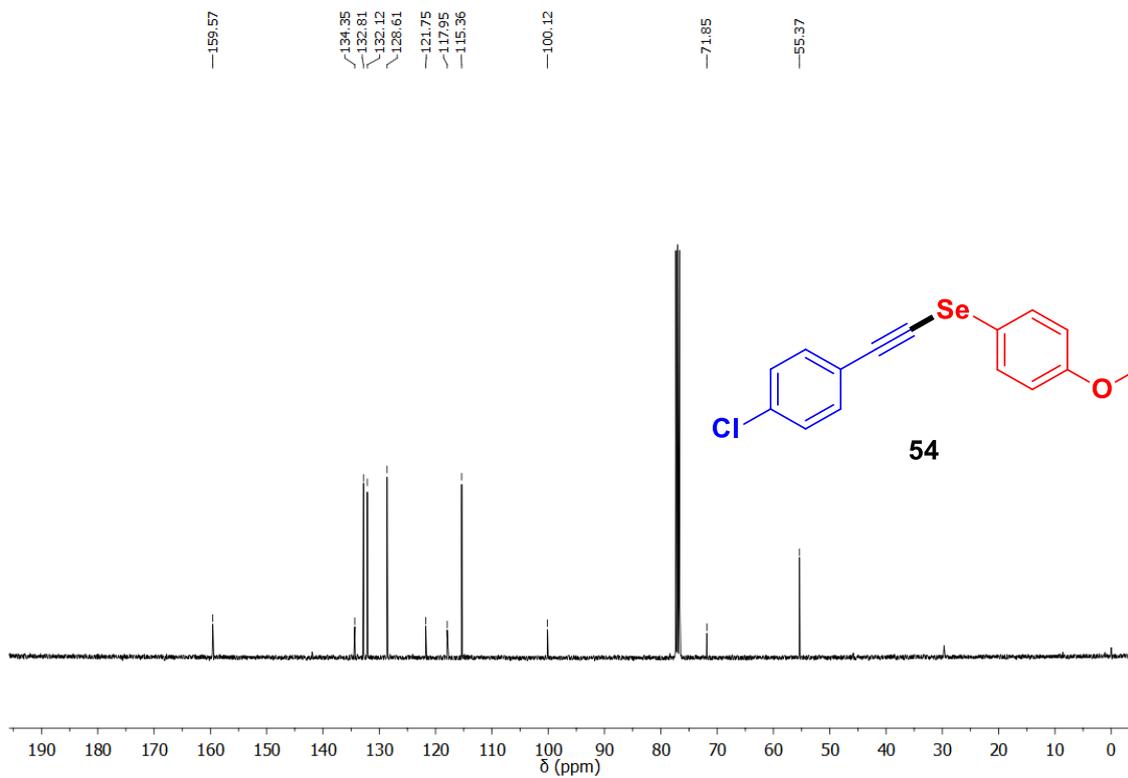


Figura A16. Espectro de RMN ¹³C de (100 MHz, CDCl₃) do composto **54**.

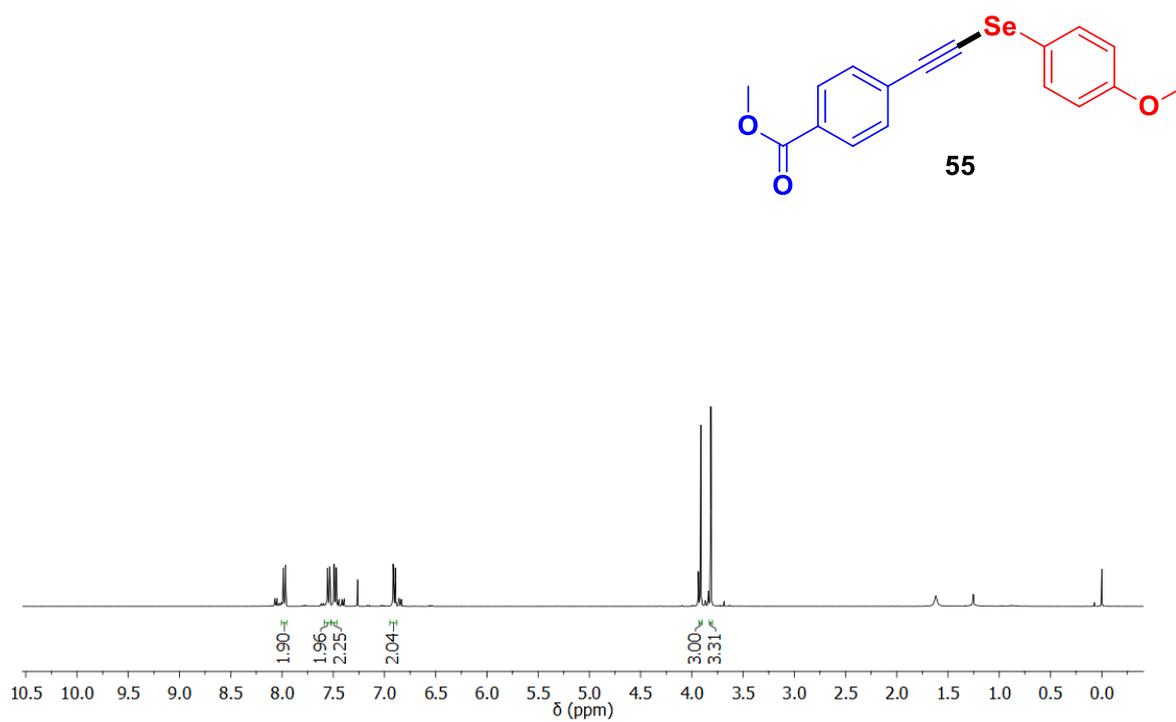


Figura A17. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **55**.

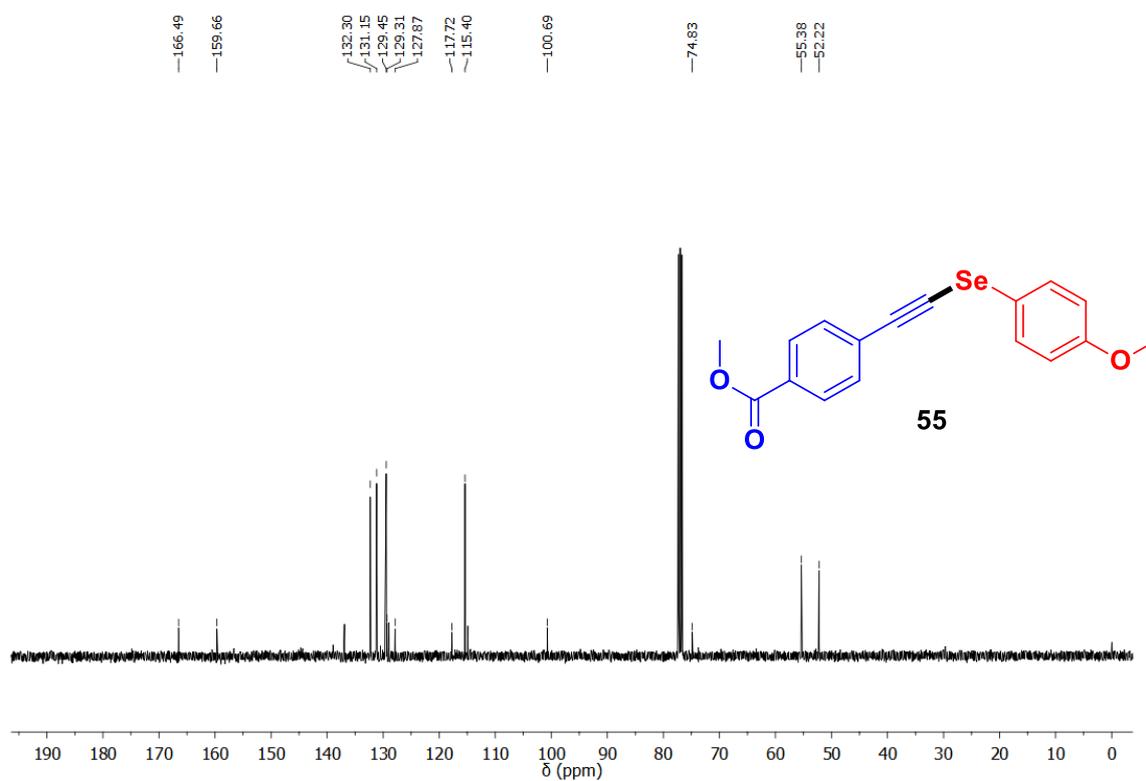


Figura A18. Espectro de RMN ¹³C de (100 MHz, CDCl₃) do composto **55**.

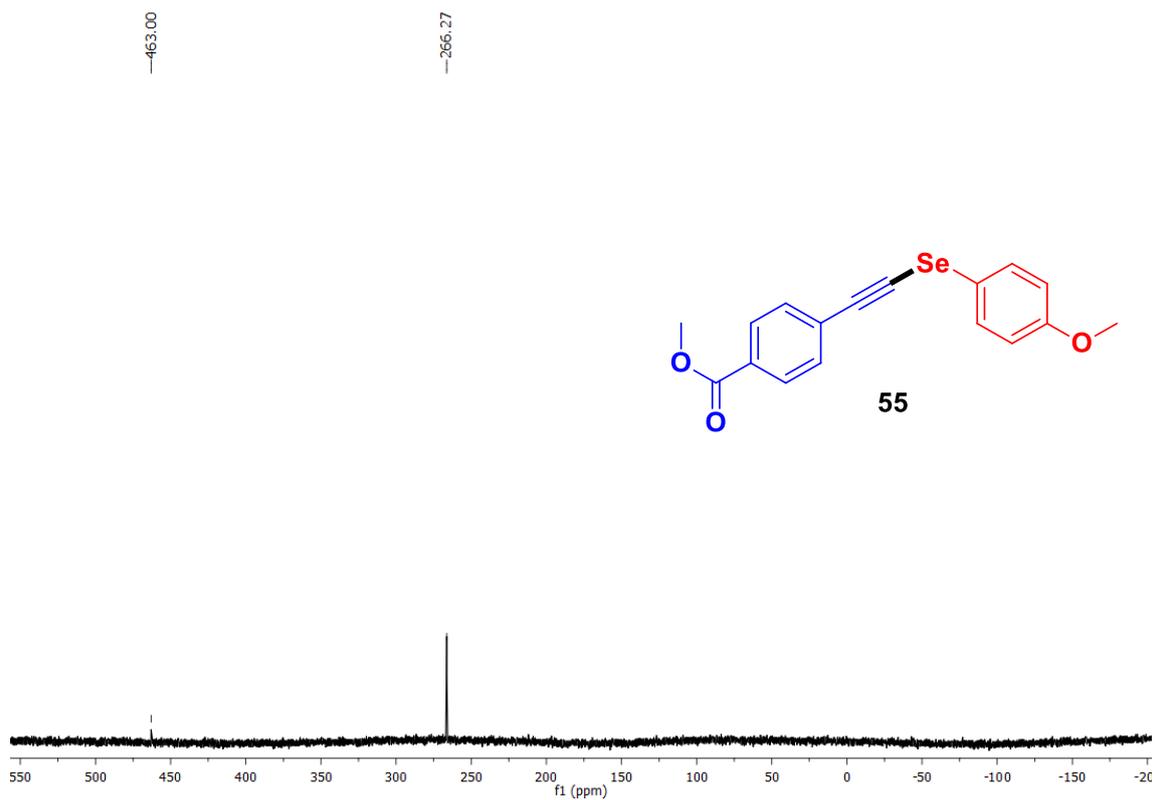


Figura A19. Espectro de RMN ^{77}Se de (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463,00$) do composto **55**.

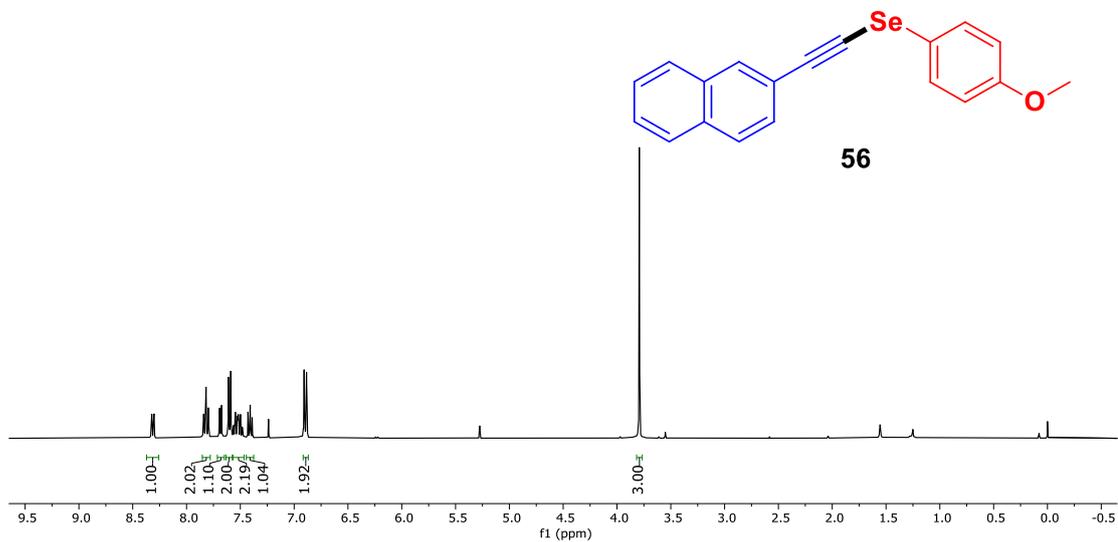


Figura A20. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **56**.

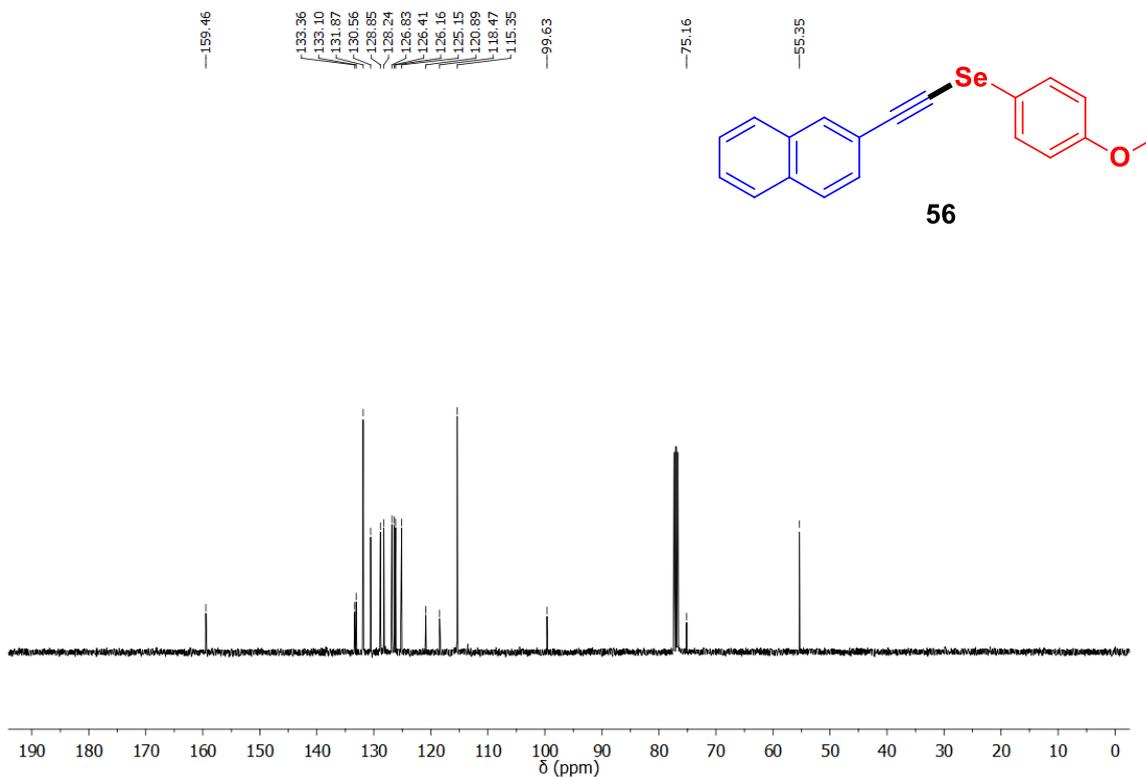


Figura A21. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **56**.

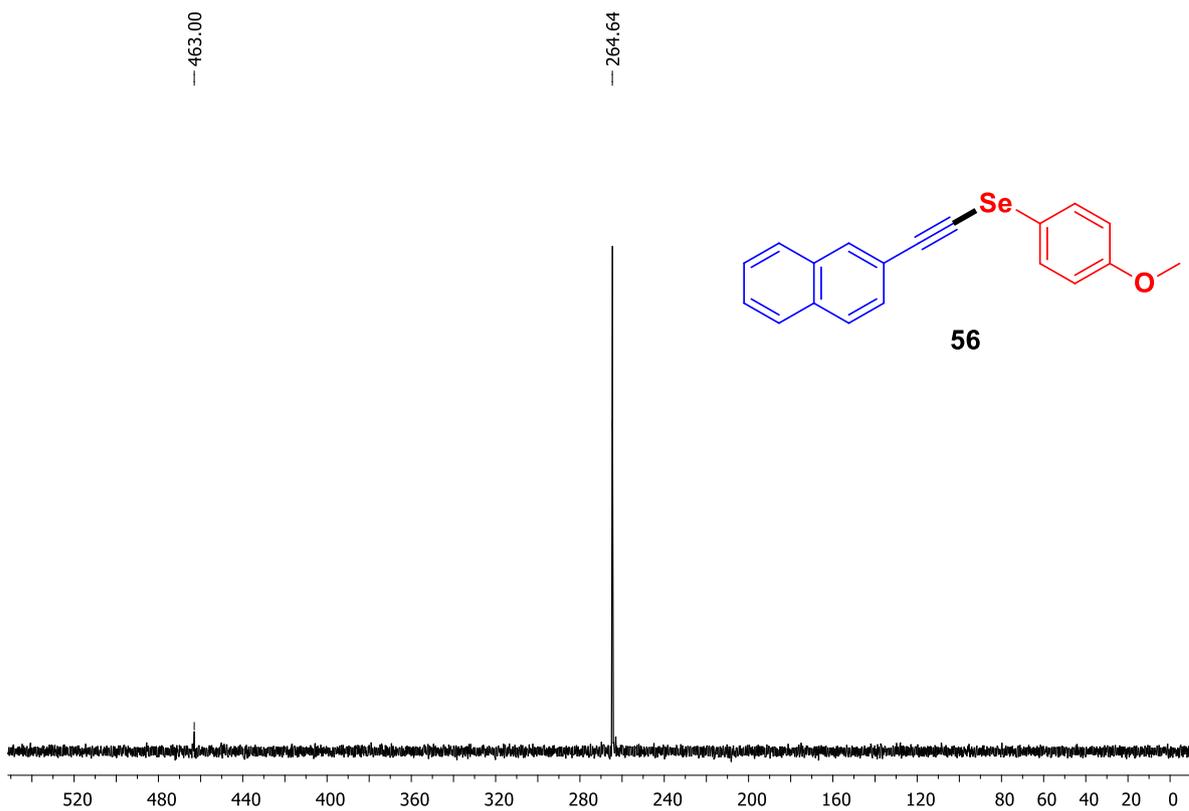


Figura A22. Espectro de RMN ^{77}Se de (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463,00$) do composto **56**.

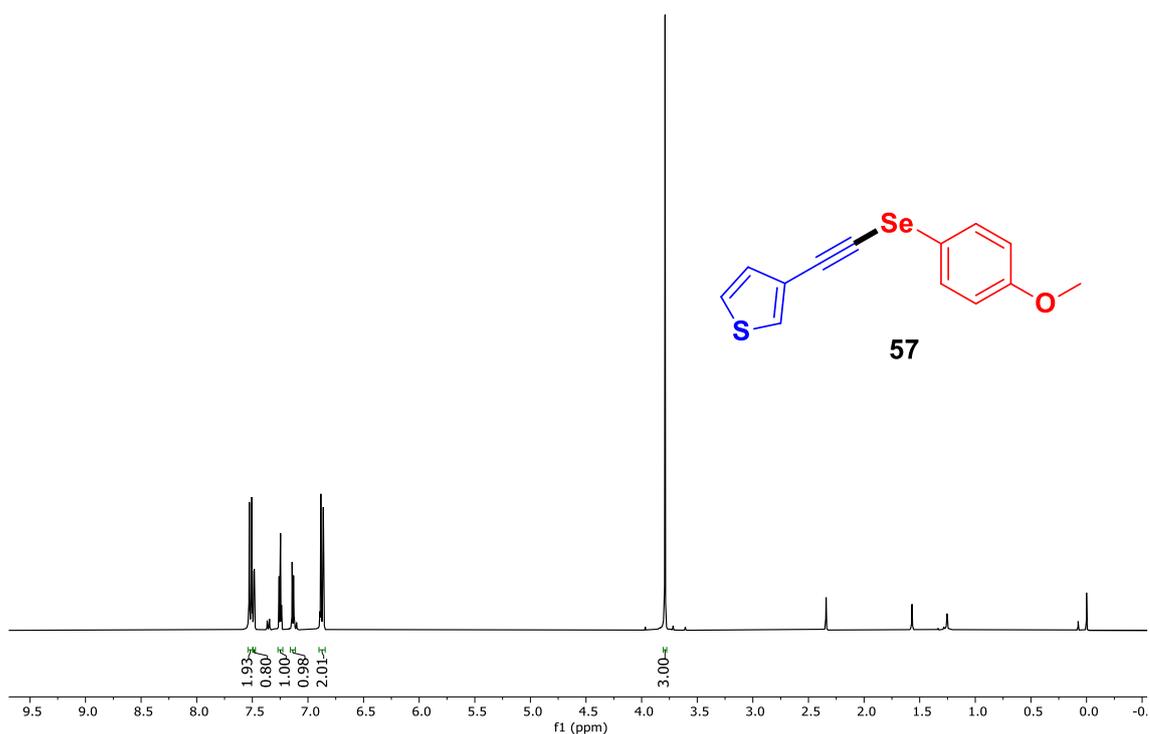


Figura A23. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **57**.

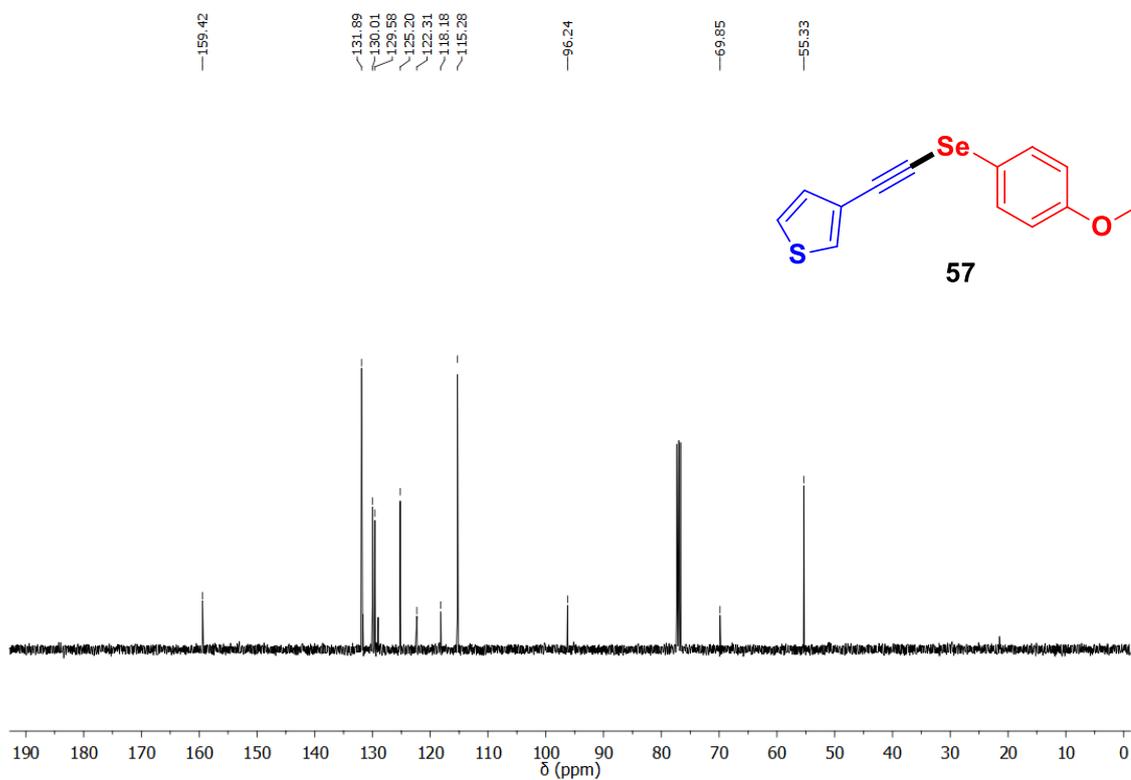


Figura A24. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **57**.

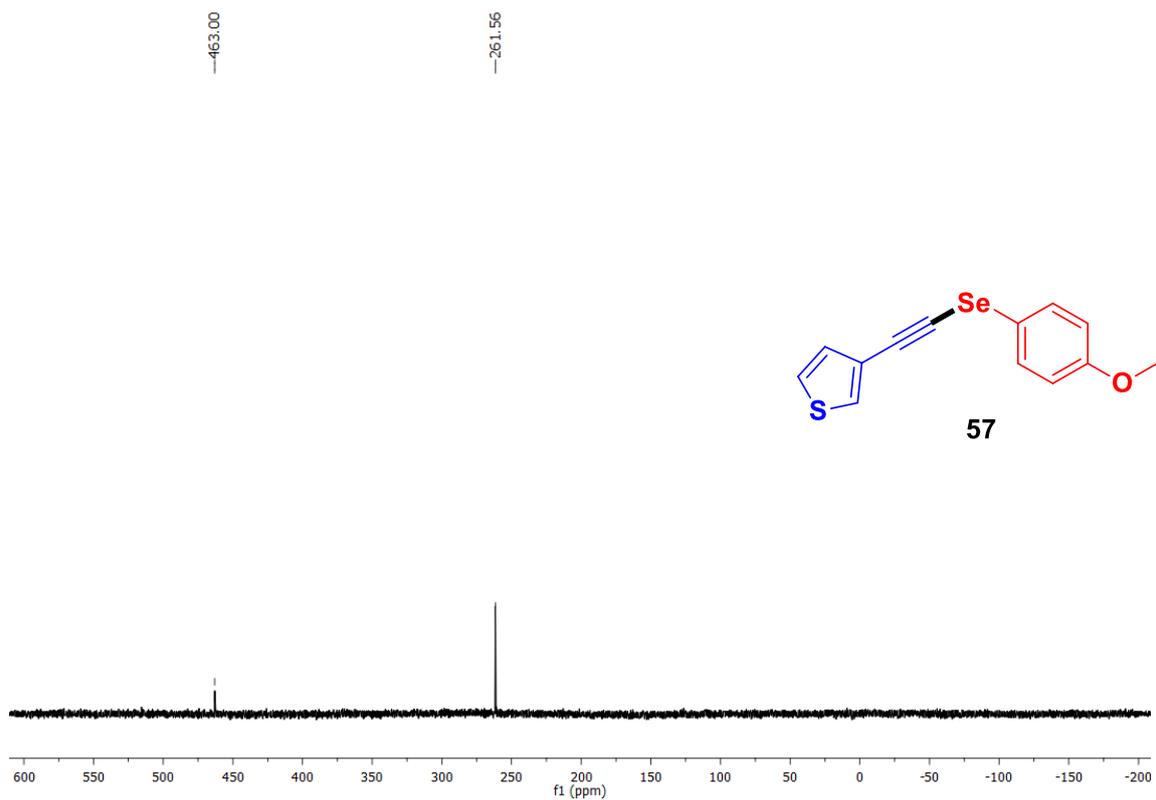


Figura A25. Espectro de RMN ^{77}Se de (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463,00$) do composto **57**.

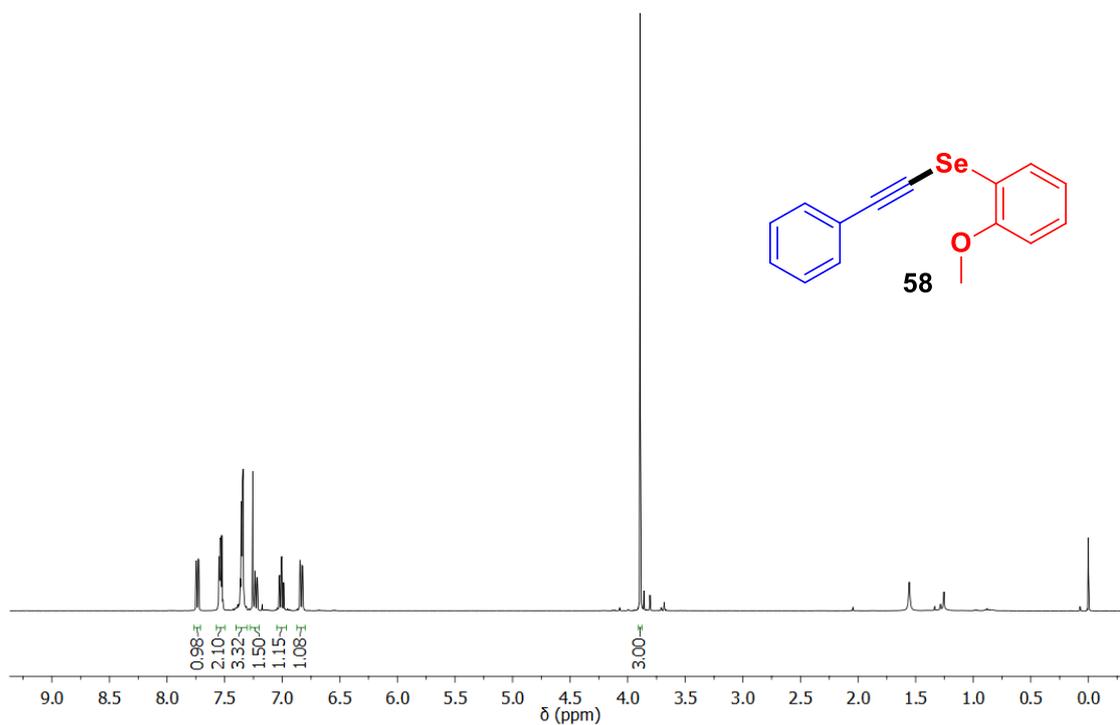


Figura A26. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **58**.

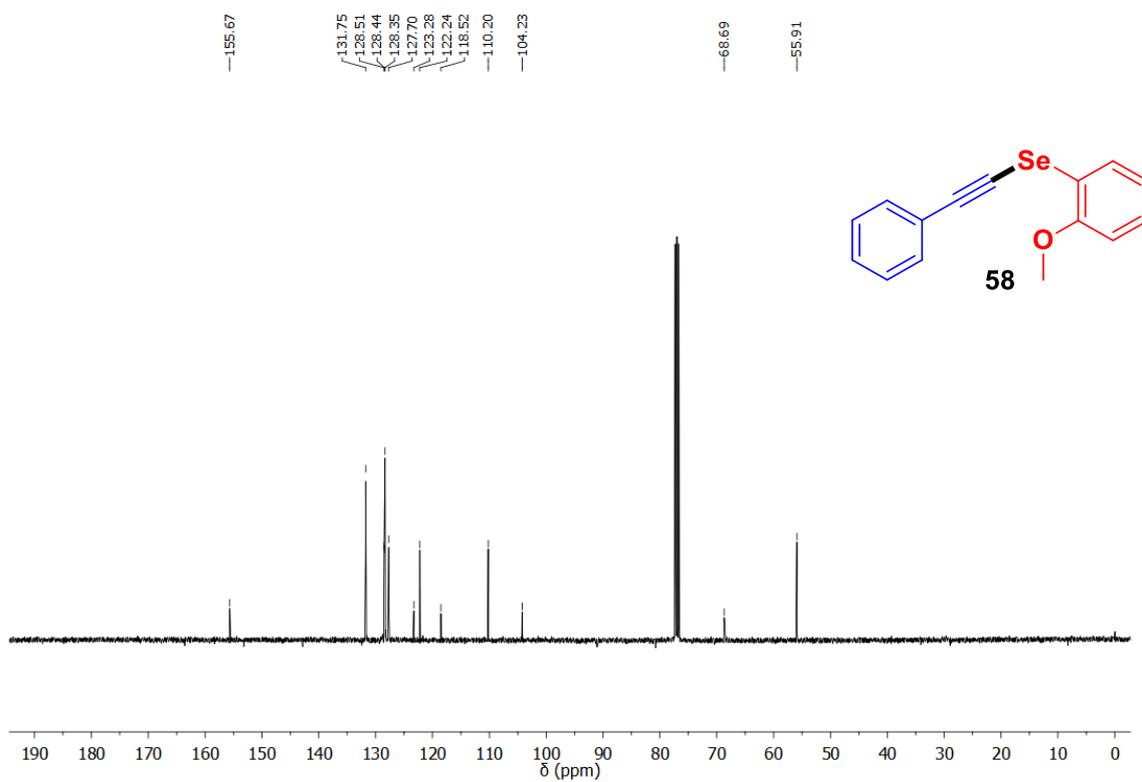


Figura A27. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **58**.

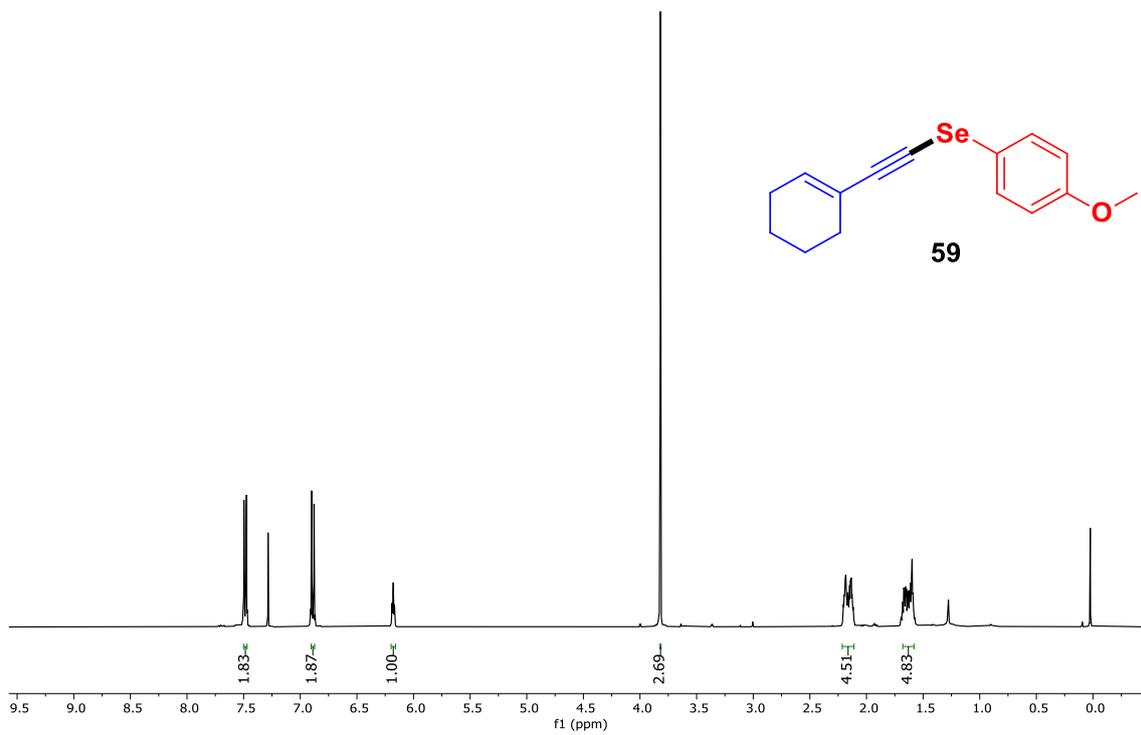


Figura A28. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **59**.

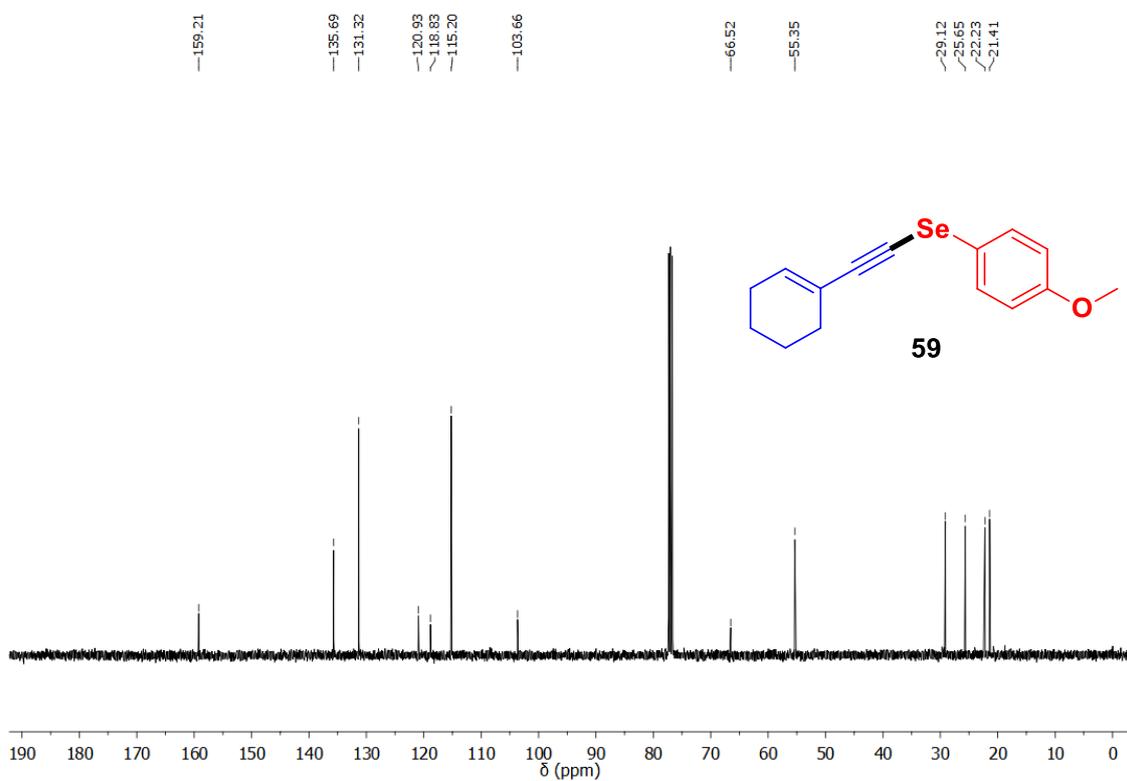


Figura A29. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **59**.

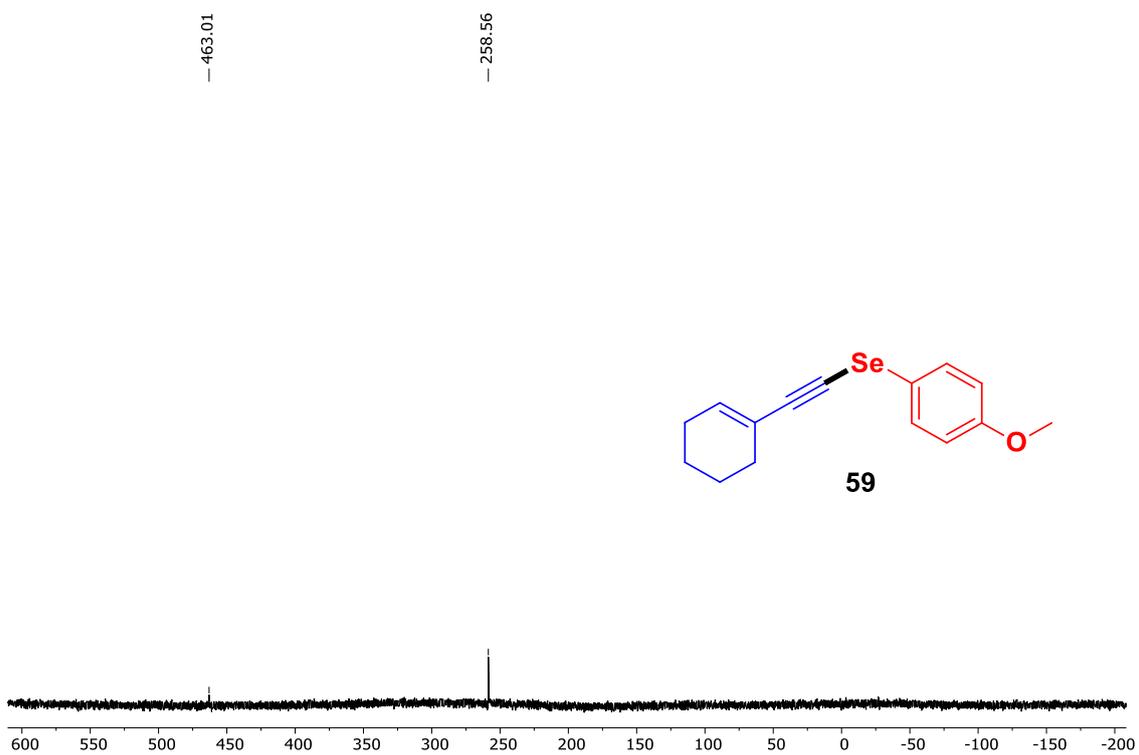


Figura A30. Espectro de RMN ^{77}Se de (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463,00$) do composto **59**.

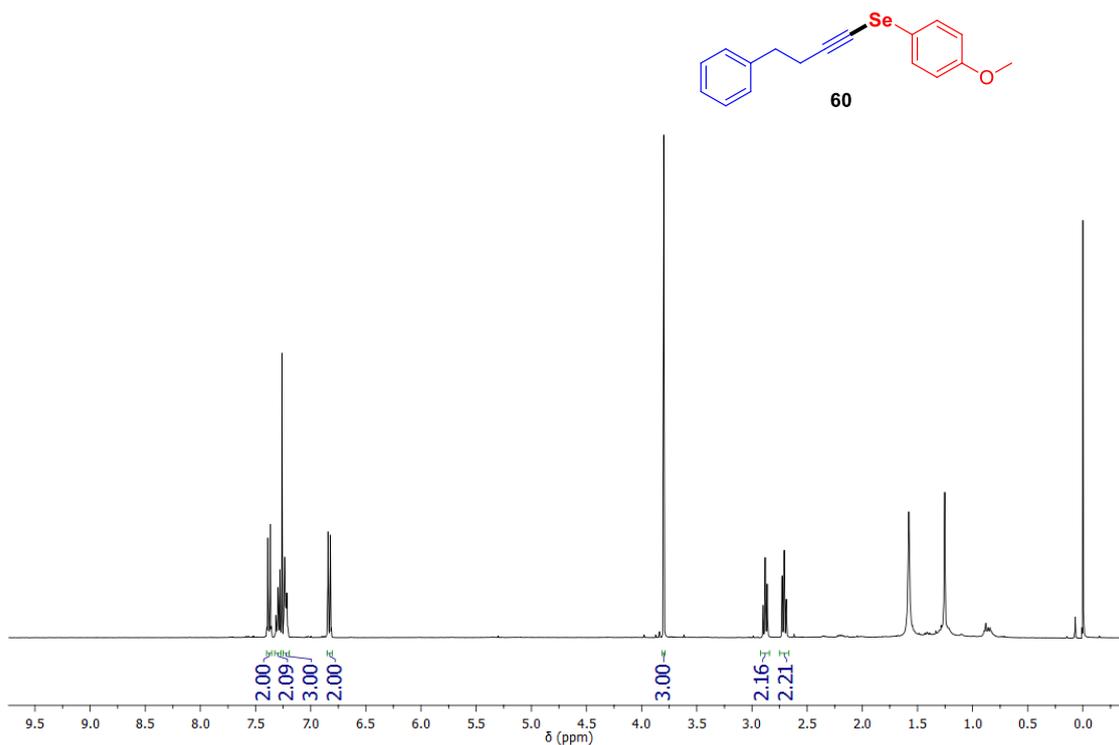


Figura A31. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **60**.

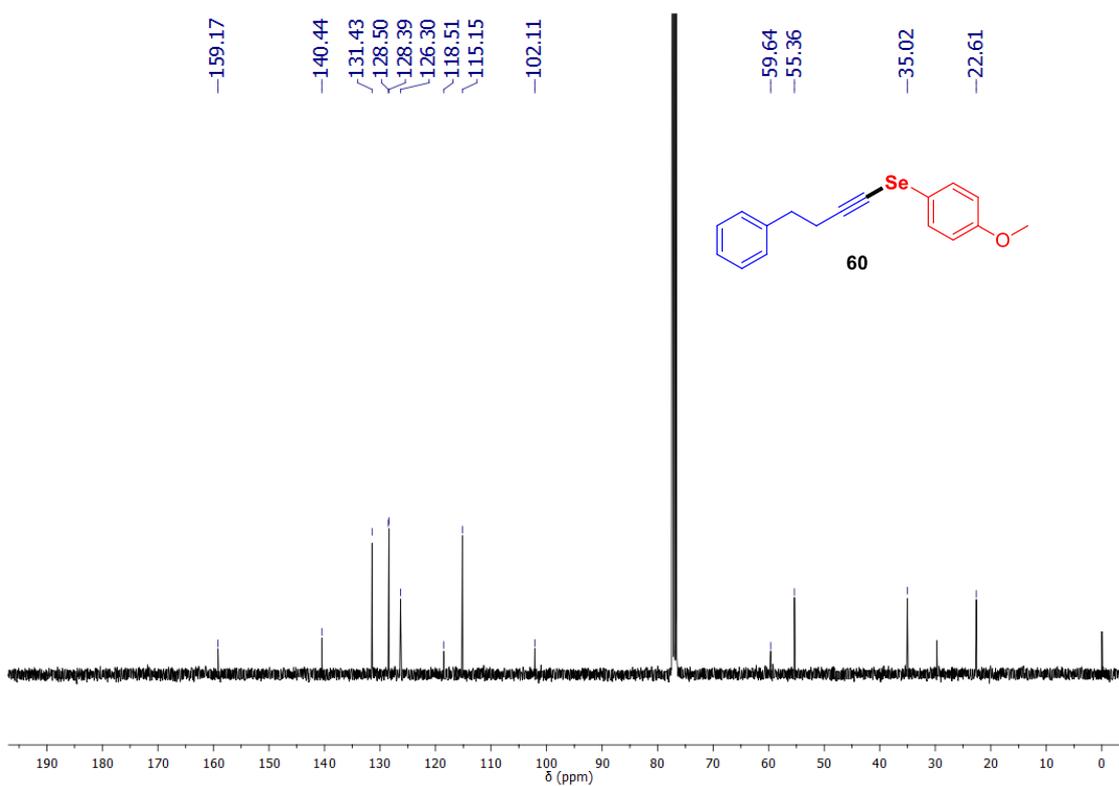


Figura A32. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **60**.

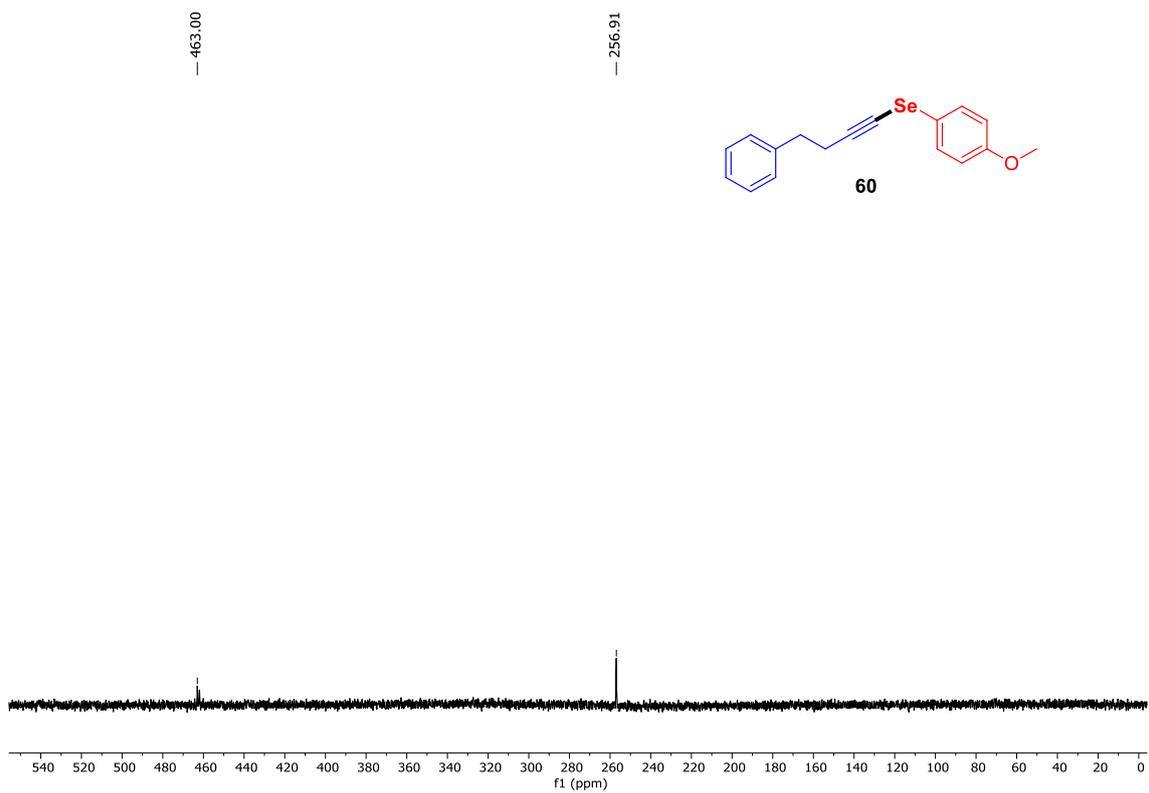


Figura A33. Espectro de RMN ^{77}Se de (76 MHz, CDCl_3 , $(\text{PhSe})_2$ como padrão interno $\delta = 463.00$) do composto **60**.

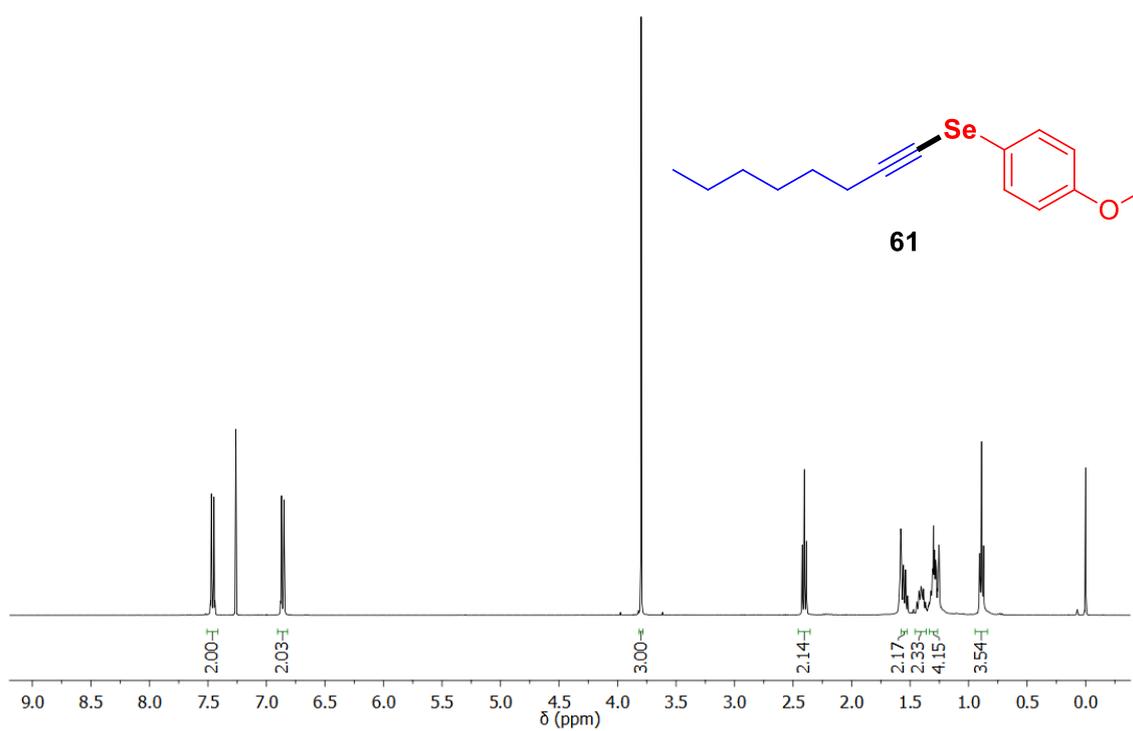


Figura A34. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **61**.

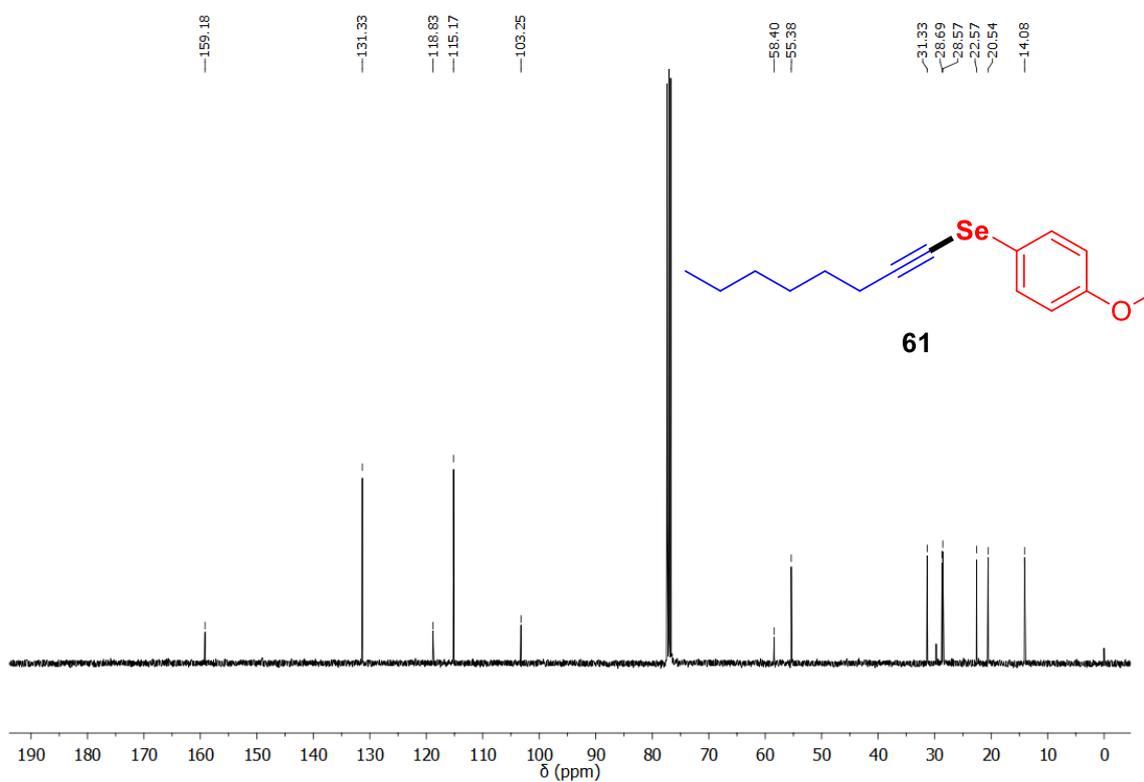


Figura A35. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **61**.

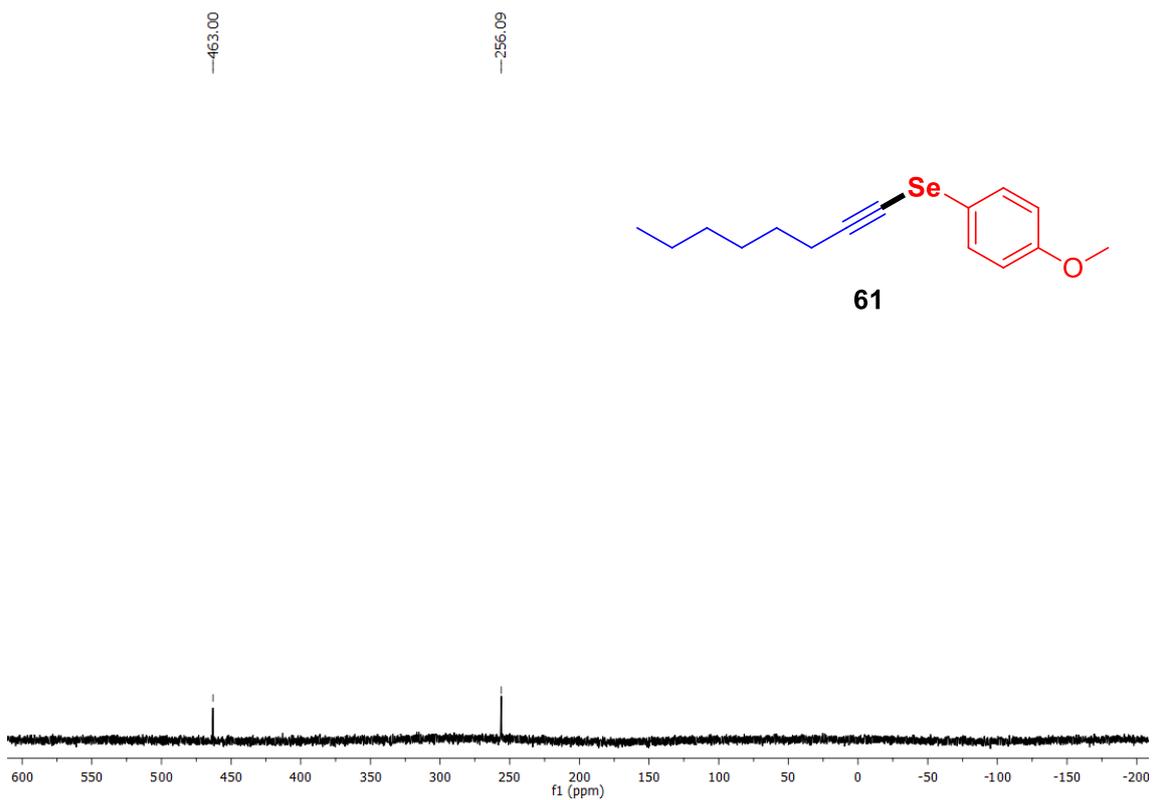


Figura A36. Espectro de RMN 77Se de (76 MHz, CDCl₃, (PhSe)₂ como padrão interno $\delta = 463.00$) do composto **61**.

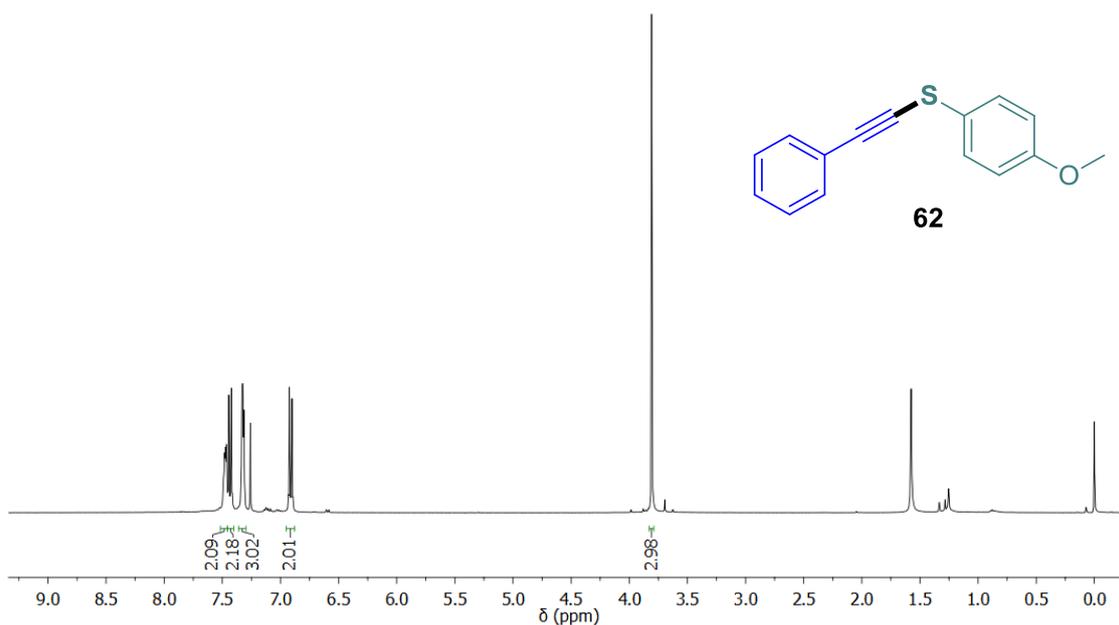


Figura A37. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **62**.

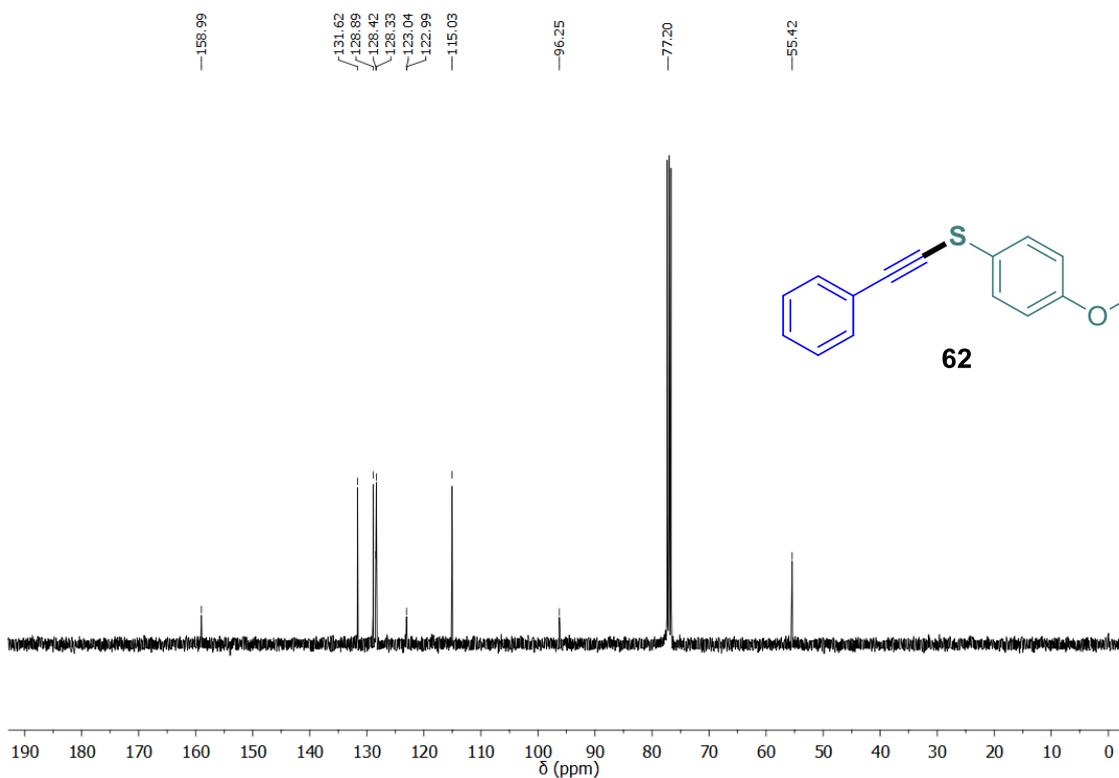


Figura A38. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **62**.

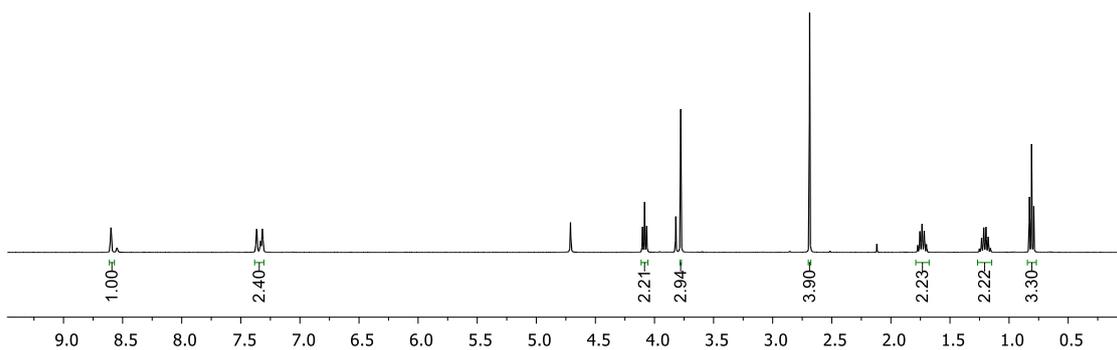


Figura A39. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **[BMIm]MeSO₃.**

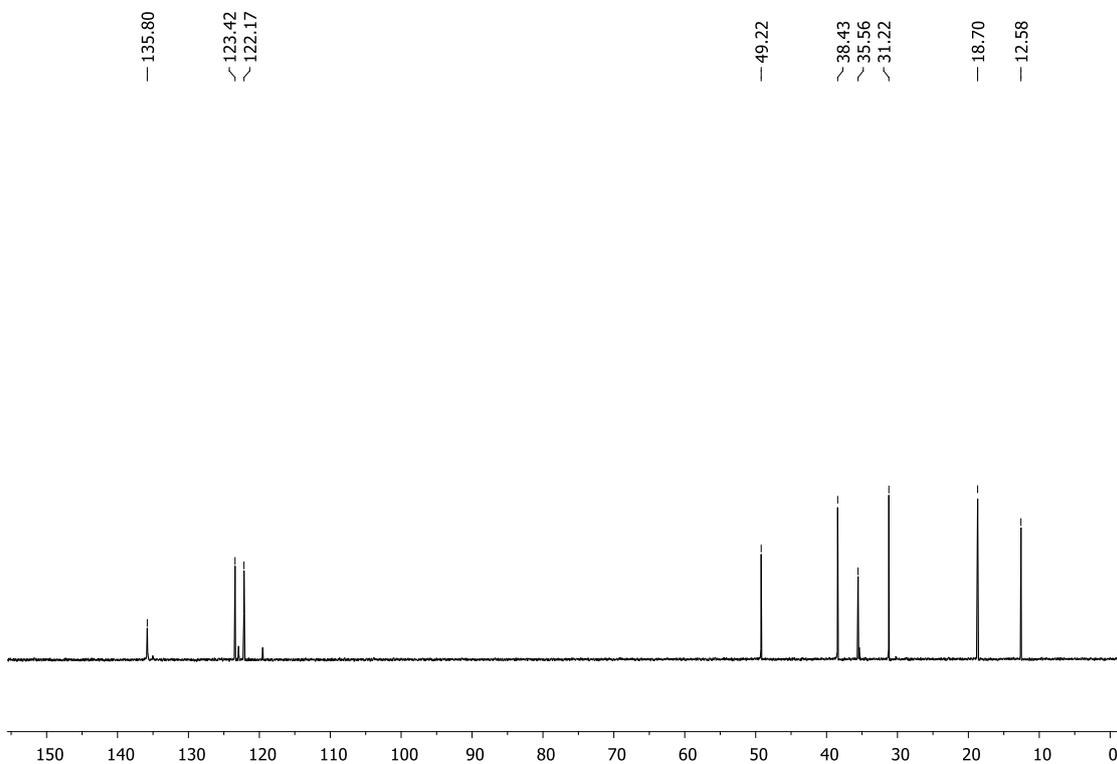


Figura A40. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **[BMIm]MeSO₃.**

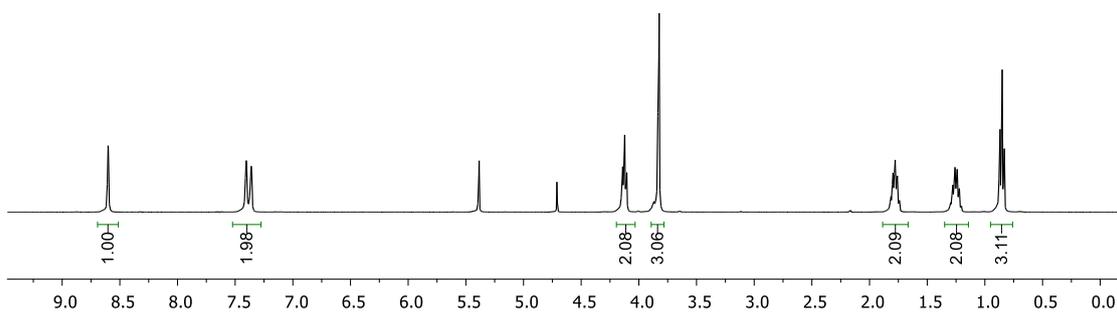


Figura A41. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **[BMIm]BF₄**.

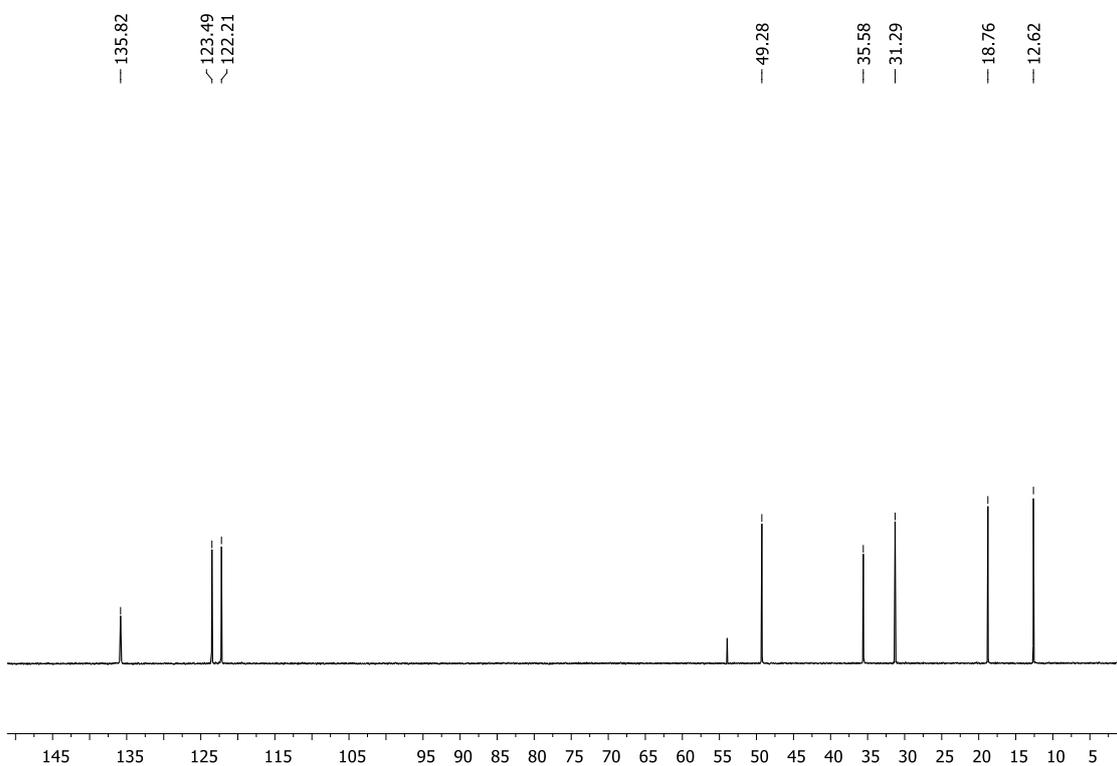


Figura A42. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **[BMIm]BF₄**.