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

DOUGLAS BERNARDO PAIXÃO

Adição Nucleofílica de Calcogenetos (S^{2-}, Se^{2-}, Te^{2-}) a Alcinos: Novas Metodologias Sintéticas envolvendo Reações de Redução e Ciclização

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Porto Alegre, abril de 2026

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

DOUGLAS BERNARDO PAIXÃO

Adição Nucleofílica de Calcogenetos (S^{2-}, Se^{2-}, Te^{2-}) a Alcinos: Novas Metodologias Sintéticas envolvendo Reações de Redução e Ciclização

Tese de Doutorado

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Química

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
Orientador

Porto Alegre, abril de 2026.

CIP - Catalogação na Publicação

Paixão, Douglas Bernardo
Adição nucleofílica de calcogenetos (S2-, Se2-, Te2-) a alcinos: novas metodologias sintéticas envolvendo reações de redução e ciclização / Douglas Bernardo Paixão. -- 2026.
470 f.
Orientador: Paulo Henrique Schneider.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Porto Alegre, BR-RS, 2026.

1. Adição nucleofílica. 2. Alcinos. 3. Ciclizações. 4. Calcogênios. 5. Síntese Orgânica. I. Schneider, Paulo Henrique, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações, as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre março de 2021 e março de 2026, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider. A Tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Leandro Helgueira de Andrade – USP – Titular
Prof. Dr. Diego da Silva Alves – UFPel – Titular
Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke – UFRGS – Titular
Prof. Dra. Angélica Venturini Moro – UFRGS – TItular

Dedico todo o teor desta Tese à memória
de Marisa Bernardo, o anjo em minha vida
que tive o privilégio de chamar de Mãe.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por sempre iluminar meus caminhos.

À minha mãe, Marisa Bernardo, agradeço por toda a sua bondade e amor imensuráveis dedicados em vida a mim e às incontáveis pessoas que tiveram o privilégio de cruzar o seu caminho. Por todo seu esforço incansável e inestimável para que eu pudesse ter excelentes condições de vida e uma educação de qualidade desde a infância, resultando na escrita desta Tese. A ti e à tua memória, dedico todo o suor que desprendi não somente em cada linha aqui escrita, mas em todas as reações realizadas em laboratório e nas inúmeras noites e finais de semana de trabalho em que estive ausente. Sei que, de onde estiver, continuará abençoando e iluminando meus caminhos, orgulhosa de todos os “favinhos de mel” (anéis benzênicos) que dizia ao olhar para a tela do computador durante a escrita dos trabalhos. Eu te amo e te amarei para todo o sempre.

Ao meu pai Jonas e ao meu irmão Leonardo, agradeço por estarem sempre ao meu lado, pela compreensão nos momentos de ausência e por todo o apoio nos momentos difíceis.

À Ana Cláudia e ao Alexandre, meus padrinhos, agradeço por me mostrarem o significado dessa palavra/incumbência em sua mais pura e bondosa essência.

À Bruna Nicola, minha parceira de vida, agradeço por todo o amor, carinho e companheirismo ao longo destes 11 anos. Toda essa trajetória torna-se mais leve e especial ao teu lado, e espero que assim continue sendo, sempre caminhando juntos.

Aos meus sogros, Ana e Nicola, por me receberem como um filho em suas casas, e por todo o carinho e apoio nos momentos bons ou difíceis.

Ao professor Paulo Schneider, agradeço por todas as oportunidades, orientação e amizade ao longo desses 12 anos. Obrigado pela confiança e pela liberdade que sempre me deu em seu laboratório para testar ideias de reações e desenvolver projetos que tiramos do papel. Agradeço também pela compreensão e apoio nos momentos em que mais precisei.

Ao professor e amigo Daniel Rampon, por ter me apresentado à química orgânica sintética, por toda confiança e pela total disponibilidade para conversar sobre química ou quaisquer assuntos da vida.

Aos professores Diogo Lüdtke e Angélica Moro, por sua amizade e totais apoio e disponibilidade sempre que precisei.

Ao professor Fabiano Rodembusch, pela amizade e pela ajuda nas análises fotofísicas.

Ao professor Rafael Stieler, pela análise de difração de raio-x.

À professora Juliana Schneider, ao professor Diogo Lüdtke e ao professor Dennis Russowsky, pela leitura atenciosa deste trabalho e pelas contribuições durante o Exame de Qualificação.

Aos membros da banca pela disponibilidade em avaliar este trabalho.

A todos os meus colegas e amigos do laboratório 306, em especial: Eduardo, Lucas, Bianca, Anita, Caren, Thiago, Társis, Matias, Gabriel, Eduam, Pedro, Eric, Camila, Hamilton e José.

Ao meu amigo e irmão Eduardo Soares, agradeço pelos projetos de pesquisa que compartilhamos, mas principalmente pela amizade e parceria que construímos ao longo de mais de 10 anos.

À Anita B. Kessler, por sua amizade, competência e ajuda em laboratório.

A toda equipe do laboratório de RMN do IQ-UFRGS pelas análises realizadas e, em especial, à Joyce, Gabriele e Helen. À Joyce, também agradeço por todo o carinho e amizade de sempre.

Ao Alexsandro Dallegrave, agradeço por todas as análises de HRMS realizadas e pela gentil disponibilidade ao me ajudar na interpretação dos dados.

A todos os professores e alunos do LABIM. Em especial, à prof. Lina Hashizume e à Luísa Mercado pela compreensão e apoio durante os momentos de ausência dedicados ao doutorado. Também agradeço por toda parceria, confiança e ótima relação que construímos juntos. Agradeço também aos amigos: Lu, Mari, Ariel, Manu, Vitória, Thallya, Vagner, Bruno e Michelli, por tornarem meus dias de trabalho mais leves e alegres.

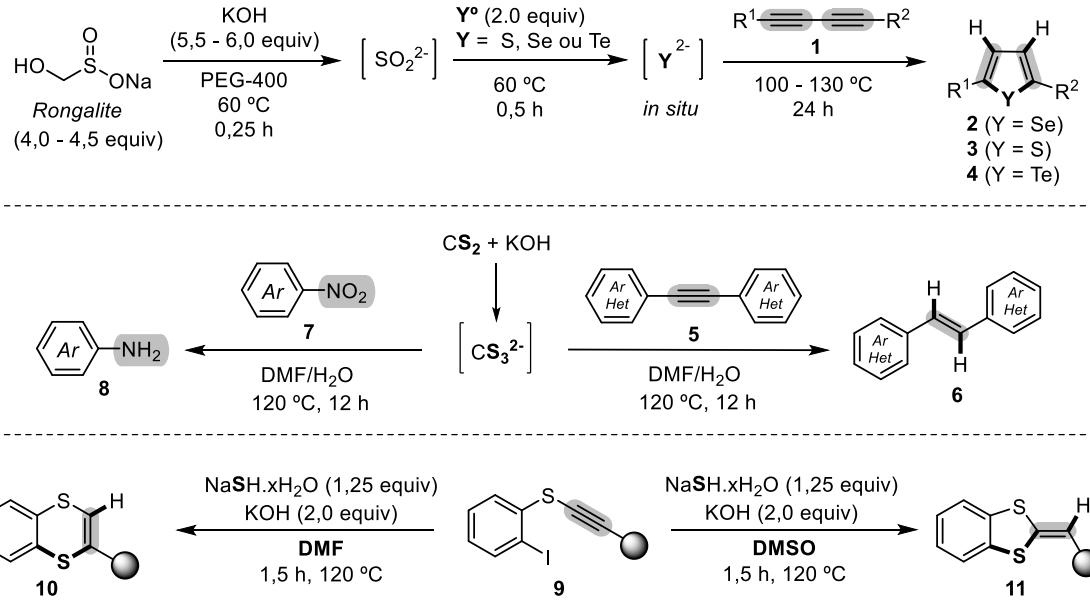
Por fim, agradeço a todos os professores e técnicos administrativos da UFRGS, ao Laboratório de Catálise Molecular (LAMOCA), e aos órgãos de fomento à pesquisa: CAPES, CNPq e FAPERGS.

RESUMO

A adição nucleofílica a ligações C≡C constitui uma ferramenta valiosa na construção de moléculas com potencial interesse tecnológico e farmacêutico. Neste trabalho, essa abordagem sintética é explorada na química de calcogênios, por meio da adição regiosseletiva de Y^{2-} (Y = S, Se, Te) a diferentes substratos contendo ligações C≡C, com o objetivo de obter produtos relevantes através de reações de redução e ciclização.

No capítulo 1 desta tese, foi desenvolvida uma metodologia geral para a síntese de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos a partir de 1,3-diinos, baseada na formação *in situ* de sais K_2Y pela redução de calcogênios elementares Y^0 (Y = S, Se, Te). No capítulo 2, o ânion tritiocarbonato (CS_3^{2-}), gerado *in situ* através do sistema CS_2/KOH, foi explorado como um equivalente sintético de baixo custo para a síntese estereosseletiva de (*E*)-alcenos a partir de alcinos internos. No capítulo 3, foi desenvolvida uma metodologia quimiodivergente para a síntese de 1,4-benzo[*b*]ditiinas e 1,4-benzoditiafulvenos, via adição de NaSH a 2-iodoaril tioalcinos, seguida de posterior ciclização e contração de anel controlada por solvente.

Palavras-chave: Adição Nucleofílica, alcinos, ciclizações, calcogênios, síntese orgânica.

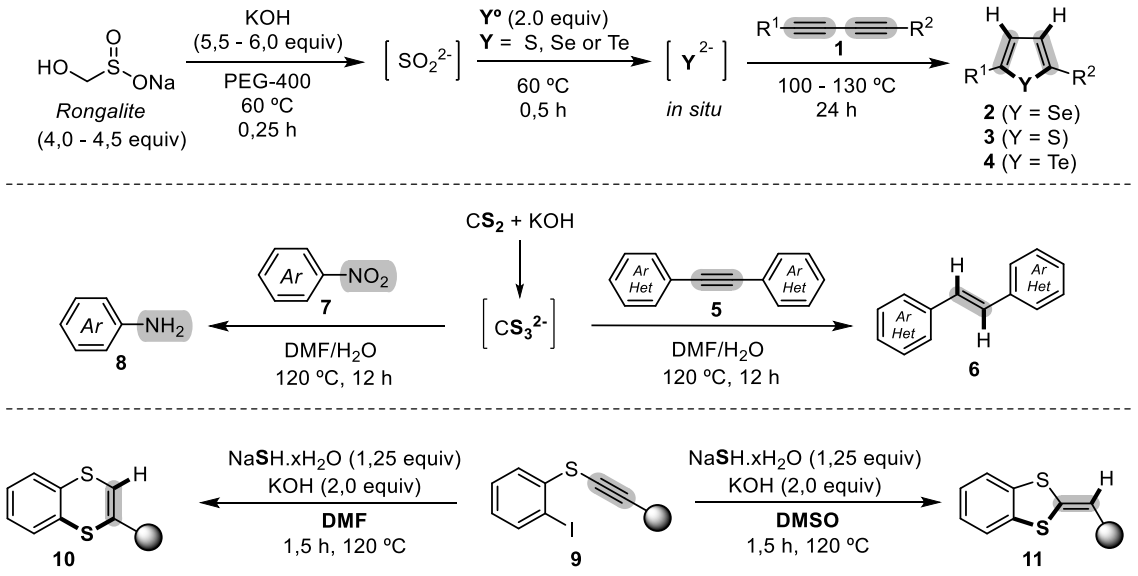


ABSTRACT

Nucleophilic addition to C≡C bonds is a valuable tool for the construction of molecules with potential technological and pharmaceutical applications. In this work, this synthetic approach is explored in chalcogen chemistry through the regioselective addition of Y^{2-} (Y = S, Se, Te) to different substrates bearing C≡C bonds, aiming at the formation of relevant products via reduction and cyclization reactions.

In Chapter 1, a general methodology was developed for the synthesis of 2,5-disubstituted chalcogenophenes from 1,3-diynes, based on the *in situ* formation of K_2Y salts via reduction of elemental chalcogens Y⁰ (Y = S, Se, Te). In Chapter 2, the trithiocarbonate anion (CS_3^{2-}), generated *in situ* from the CS_2/KOH system, was explored as a low-cost synthetic equivalent for the stereoselective synthesis of (*E*)-alkenes from internal alkynes. In Chapter 3, a chemodivergent methodology was developed for the synthesis of 1,4-benzo[*b*]dithiins and 1,4-benzodithiafulvenes via the addition of NaSH to 2-iodoaryl thioalkynes, followed by cyclization and solvent-controlled ring contraction.

Keywords: Nucleophilic addition, alkynes, cyclizations, chalcogens, organic synthesis



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de orbital molecular qualitativo para um alcino simétrico.... 3
Figura 2. Estruturas dos núcleos tiofeno, selenofeno e telurofeno. 10
Figura 3. Estrutura geral de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos. 10
Figura 4. Exemplos relevantes de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos e suas aplicações. 12
Figura 5. Estrutura química do reagente rongalite. 22
Figura 6. Estrutura química do solvente poli(etileno glicol) (PEG). 26
Figura 7. Ampliação da região de sinais aromáticos dos espectros de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) dos compostos 1a, 3a, 2a e 4a. 40
Figura 8. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto 4k com elucidação de sinais. 45
Figura 9. Mapa de contorno do espectro HSQC ^{13}C-^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto 4k. 46
Figura 10. Mapa de contorno do espectro HMBC ^{13}C-^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto 4k. 47
Figura 11. Expansão do espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto 4k com atribuições de sinais. 47
Figura 12. Estudo de reutilização do solvente PEG-400 para a síntese de 2a. 51
Figura 13. Exemplos relevantes de (*E*)-estilbenos. 56
Figura 14. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto 6r. 86
Figura 15. Mapa de contorno do espectro HSQC ^{13}C-^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto 6r. 87
Figura 16. Mapa de contorno do espectro HMBC ^{13}C-^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto 6r. 88
Figura 17. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$,100 MHz) do composto 6r com elucidação de sinais. 88
Figura 18. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto 116. 94
Figura 19. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto 116. 94
Figura 20. Estrutura das 1,4-ditiinas e de seus derivados benzo-fundidos. ... 103
Figura 21. RMNs de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) dos compostos 172k e 9k. 127
Figura 22. RMNs de $^{13}C\{^{1}H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) dos compostos 172k e 9k.... 127

Figura 23. Imagens das reações realizadas em DMF (Schlenk à esquerda) e DMSO (Schlenk à direita) em intervalos de 0 a 30 min, sem a adição e com a adição de base. 134
Figura 24. Espectro de HRMS da mistura reacional obtida em DMF e ampliações dos sinais referentes aos adutos 173 e 174. 139
Figura 25. Espectro de HRMS da mistura reacional obtida em DMSO. 139
Figura 26. Imagens de TLC dos compostos 10a e 11a utilizando revelador de vanilina em meio ácido. 145
Figura 27. Comparativo entre os espectros de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) dos compostos 9i e 10i. 146
Figura 28. Comparativo entre os espectros de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) dos compostos 9i e 10i. 147
Figura 29. Espectro de RMN de 13C (CDCl3, 100 MHz) do composto 11g. .. 148
Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto 10g. 148

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Modos de aproximação e orbitais moleculares envolvidos na adição nucleofílica a alcinos. 3
Esquema 2. Mecanismo geral de adição nucleofílica à ligação C≡C seguida de protonação. 4
Esquema 3. (A) Representação de adição nucleofílica a alcinos via E.T. concertado e possíveis efeitos estereoeletrônicos envolvidos na estabilidade relativa de (B) carbânions e (C) radicais vinílicos. 5
Esquema 4. (a) Síntese de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos, (b) semi-redução de alcinos internos e (c) síntese de 1,4-benzo[*b*]ditiinas investigadas. 8
Esquema 5. Exemplos da síntese de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos via (a) ativação C–H e acoplamentos cruzados de (b) Suzuki, (c) Negishi e (d) Stille. 13
Esquema 6. Síntese de tiofenos e selenofenos a partir de compostos 1,4-dicarbonílicos. 14
Esquema 7. Exemplos práticos da síntese de (a) tiofenos e (b) selenofenos 2,5-dissubstituídos a partir de compostos 1,4-dicarbonílicos. 15
Esquema 8. Métodos gerais de síntese de calcogenofenos a partir de 1,3-diinos, dienos, butenos, 1,3-eninos e calcogenoeninos. 16

Esquema 9. Análise retrossintética de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos e síntese de 1,3-diinos (b) simétricos e (c) não simétricos. 17
Esquema 10. Mecanismo geral para a formação de calcogenofenos a partir da reação entre 1,3-diinos e sais de calcogeneto. 18
Esquema 11. Exemplos de aplicações de rongalite como (a–c) unidade C1 e (d–f) fonte de SO_2. 23
Esquema 12. Rongalite como agente redutor de (a) brometos ou iodetos de arila a radicais arílicos, (b) dicalcogenetos a calcogenolatos e (c) calcogênios elementares a calcogenetos. 24
Esquema 13. Exemplos práticos da redução de Se^0 e Te^0 promovida por rongalite aplicada à síntese orgânica. 25
Esquema 14. (a) Síntese de selenetos vinílicos a partir de alcinos terminais em PEG-400 e (b) representação do E.T. de adição nucleofílica à ligação C=C. .. 28
Esquema 15. Síntese de calcogenoflavonas e proposta de complexo PEG-Na^+. 28
Esquema 16. Síntese dos materiais de partida 1,3-diinos simétricos via homoacoplamento. 29
Esquema 17. Síntese dos materiais de partida 1,3-diinos não simétricos via acoplamento cruzado. 30
Esquema 18. (a) Síntese do 1,3-diino terminal 1r via reação de retrofavorskii e (b) síntese do tetraino 1s via dimerização. 31
Esquema 19. Síntese do composto 2a em escala de 5,0 mmol. 36
Esquema 20. Escopo reacional para a síntese de selenofenos e tiofenos 2,5-dissubstituídos. 42
Esquema 21. Testes de obtenção do composto *bis*-selenofeno 2s a partir do tetraino 1s. 43
Esquema 22. Escopo reacional para a síntese de telurofenos. 44
Esquema 23. (a) e (b) Redução de calcogênios elementares promovida por Rongalite e (c) provável mecanismo reacional para a formação de calcogenfenos a partir de 1,3-diinos. 49
Esquema 24. Processo de reutilização do solvente PEG-400 para a síntese de 2a. 50
Esquema 25. *Graphical abstract* do artigo referente ao capítulo 1. 53

Esquema 26. Síntese de estilbenos via olefinação de Wittig e Horner-Emmons. 58
Esquema 27. Exemplos de obtenção de estilbenos via catálise metálica. 59
Esquema 28. Exemplos práticos das reduções de Lindlar e de Birch. 60
Esquema 29. Métodos gerais para a obtenção de (*E*)-alcenos. 61
Esquema 30. (a) Síntese de (*E*)-alcenos a partir da semi-redução de alcinos utilizando $Na_2S·9H_2O$ e (b) experimento controle. 63
Esquema 31. Síntese de (*E*)-alcenos a partir da semi-redução de alcinos utilizando $EtOCS_2K$ e H_2O. 64
Esquema 32. Experimentos controlados selecionados envolvendo o sistema $EtOCS_2K$/DMF/H_2O. 65
Esquema 33. Proposta mecanística para a redução de alcinos utilizando $EtOCS_2K$. 66
Esquema 34. Características e métodos de preparo do ânion CS_3^{2-}. 67
Esquema 35. Aplicações sintéticas do ânion CS_3^{2-}. 68
Esquema 36. Reação global e mecanismo de formação do ânion $CS_3^{2-\cdot}$ 68
Esquema 37. Possíveis intermediários vinílicos a partir da redução de alcinos internos promovida por CS_3^{2-}. 69
Esquema 38. Proposta de expansão de equivalentes sintéticos de S^{2-} para a redução estereosseletiva de alcinos internos. 70
Esquema 39. Síntese dos substratos 5 via acoplamento de Sonogashira 71
Esquema 40. Síntese de 6a em escala de 2,0 mmol. 75
Esquema 41. Quadro-resumo dos experimentos controlados acerca da redução promovida pelo sistema CS_2/KOH. 76
Esquema 42. Experimentos com reagentes e solventes deuterados para a síntese de 6a. 77
Esquema 43. Síntese do composto (*Z*)-1,2-difenileteno 6a' e expansões de seus respectivos cromatogramas antes e após purificação. 78
Esquema 44. Experimentos controlados envolvendo o composto (*Z*)-1,2-difenileteno 6a' e expansões de seus respectivos cromatogramas. 79
Esquema 45. Experimento controlado para determinação da espécie ativa de enxofre no sistema CS_2/KOH. 80
Esquema 46. Experimentos controlados para a síntese de 6a com a adição de inibidor radicalar. 81

Esquema 47. Experimentos controlado para a formação da tioformamida 112. 82
Esquema 48. Mecanismo proposto para a redução de alcinos promovida pelo sistema CS_2/KOH. 83
Esquema 49. Escopo reacional para a síntese dos (*E*)-alcenos. 84
Esquema 50. Limitações na síntese de (*E*)-alcenos utilizando o sistema CS_2/KOH. 85
Esquema 51. Redução de grupo NO_2 promovida pelo sistema CS_2/KOH. 89
Esquema 52. Redução de Zinin e possíveis intermediários reacionais. 90
Esquema 53. Proposta de formação das tioureias 115 e 116. 92
Esquema 54. Híbridos de ressonância das arilaminas 8. 92
Esquema 55. Síntese da tioureia simétrica 117 utilizando o sistema CS_2/KOH/DMSO e provável mecanismo reacional. 95
Esquema 56. Redução de cetonas α,β-insaturadas e outros substratos contendo ligações C=C ou C≡C promovida pelo sistema CS_2/NaOH/DMF. 97
Esquema 57. Experimentos controlados selecionados e proposta mecanística para a redução de cetonas α,β-insaturadas promovida pelo sistema CS_2/NaOH/DMF. 98
Esquema 58. *Graphical abstract* do artigo referente ao capítulo 2. 101
Esquema 59. Aplicações de benzo[*b*]ditiinas em reações de adição ou substituição eletrofílica. 104
Esquema 60. Controle térmico para a funcionalização de 1,4-ditiinas. 105
Esquema 61. Metalação de 1,4-ditiinas promovida por reagente organomagnésio. 105
Esquema 62. Exemplos de preparação de sais de organotiantrênio. 106
Esquema 63. Mudança conformacional de tiantrenos mediante oxidação reversível e arquiteturas moleculares relevantes contendo o anel 1,4-ditiina. 107
Esquema 64. 1,4-Ditiafulvenos e suas estruturas de ressonância. 108
Esquema 65. DTFs e exemplos de aplicações em materiais funcionais. 109
Esquema 66. Dimerização oxidativa de DTFs para a formação de TTFVs. 110
Esquema 67. Exemplos de TTFVs em aplicações relevantes. 111
Esquema 68. Síntese de benzo[*b*]ditiinas a partir de 1,3-benzoditiolas via expansão de anel promovida por ácido de Brönsted. 112

Esquema 69. Síntese de benzo[*b*]ditiinas a partir de compostos 1,8-dicarbonílicos. 113
Esquema 70. Síntese de benzo[*b*]ditiinas via formação de benzoditietes. 114
Esquema 71. Síntese de sulfetos vinílicos e benzo[*b*]ditiinas via reação de tiois e EBX. 115
Esquema 72. Síntese de sulfetos vinílicos e benzo[*b*]ditiinas via reação multicomponente de inonas, iodetos de arila e enxofre elementar. 116
Esquema 73. Síntese de 1,4-benzoditiafulvenos via olefinação.....117
Esquema 74. Rearranjo de 2,5-diaril-1,4-ditiinas promovido por base. 118
Esquema 75. Contração de anel promovida pelo sistema *t*-BuOK/THF. 119
Esquema 76. Mecanismo plausível para o processo de contração de 1,4-ditiinas em 1,4-ditiafulvenos promovido por base. 120
Esquema 77. Mecanismo geral para a síntese de benzo[*b*]tiofenos a partir de 2-haloalquinilbenzenos e exemplos de condições reacionais reportadas na literatura. 122
Esquema 78. Proposta de adição nucleofílica seguida de ciclização para a síntese de 1,4-benzo[*b*]ditiinas. 123
Esquema 79. Síntese prévia dos tioalcinos 9 e nossa abordagem. 124
Esquema 80. Síntese dos compostos 172 via acoplamento oxidativo C(*sp*)–S. 125
Esquema 81. Síntese dos compostos 9 via diazotação seguida de iodação. 126
Esquema 82. Monitoramento por GC-MS da reação otimizada para síntese de 11a..... 131
Esquema 83. (a) Experimento controlado utilizando éter de coroa sob as condições otimizadas em DMF. (b) Efeito de excesso de KOH (5,0 equiv) sob as condições otimizadas em DMF. 132
Esquema 84. Espectros das reações realizadas em (a) DMF e (b) DMSO em diferentes tempos, sem a adição e com a adição de KOH. 133
Esquema 85. Resumo dos possíveis equilíbrios envolvidos no estudo colorimétrico em (a) DMF e (b) DMSO. 136
Esquema 86. Experimentos controlados para análise de UV-Vis. 136
Esquema 87. Espectros de UV-Vis de diferentes alíquotas de reação coletadas com e sem a adição de base em (a) DMF e (b) DMSO e (c) regiões de absorção de diferentes espécies de enxofre..... 137

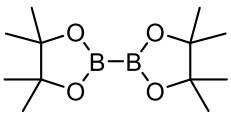
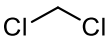
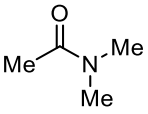
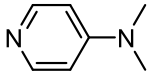
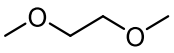
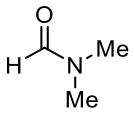
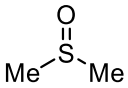
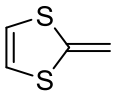
Esquema 88. Proposta de formação dos adutos 173 e 174. 140
Esquema 89. Experimentos controlados para a síntese de 10a e 11a com a adição de inibidor radicalar TEMPO. 141
Esquema 90. Considerações mecanísticas e caminho plausível para a formação de 1,4-ditiinas e 1,4-ditiafulvenos. 142
Esquema 91. Escopo reacional para a síntese de benzo[*b*]ditiinas 10 e 1,4-benzoditiafulvenos 11. 143
Esquema 92. Síntese de um derivado DB-TTFV através da dimerização oxidativa de 11a. 149
Esquema 93. Testes de obtenção de análogos de 1,4-ditiinas fundidos a anel de tiofeno. 151
Esquema 94. *Graphical abstract* do artigo referente ao capítulo 3 da presente tese. 153

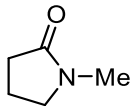
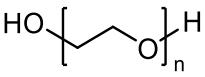
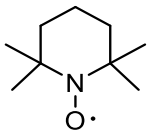
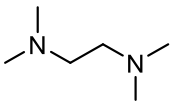
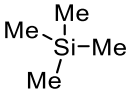
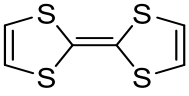
LISTA DE TABELAS

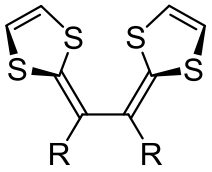
Tabela 1. Principais métodos de síntese de tiofenos a partir de 1,3-diinos. 19
Tabela 2. Principais métodos de síntese de selenofenos e telurofenos a partir de 1,3-diinos. 21
Tabela 3. Influência da temperatura reacional na síntese do composto 2,5-difenilselenofeno 2a. 32
Tabela 4. Variações nas quantidades de Se^0, KOH e rongalite sob temperaturas de 100 e 130 ºC para a síntese de 2a. 33
Tabela 5. Avaliação dos efeitos do tempo reacional, da ausência de Rongalite ou base e da diluição do meio na síntese de 2a. 34
Tabela 6. Avaliação de bases e solventes para a síntese do composto 2,5-difenilselenofeno 2a. 36
Tabela 7. Otimização reacional para a síntese do 2,5-difeniltiofeno 3a. 37
Tabela 8. Otimização reacional para a síntese do 2,5-difeniltelurofeno 4a. 38
Tabela 9. Otimização reacional para a síntese de 6a. 74
Tabela 10. Redução de compostos nitroaromáticos utilizando o sistema CS_2/KOH/DMF. 90
Tabela 11. Otimização reacional para a síntese de 10a e 11a. 129
Tabela 12. Experimentos de contração de anel promovida por base. 132

Tabela 13. Experimentos de expansão de anel de 11a em meio ácido. 150

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

B_2Pin_2	Bis(pinacolato)diboro	
DCM	Diclorometano	
DMA	Dimetilacetamida	
DMAP	4-Dimetilaminopiridina	
DME	Dimetoxietano	
DMF	Dimetilformamida	
DMSO	Dimetilsulfóxido	
DTF	Ditiafulveno	
EPR	*Electron Paramagnetic Resonance*	
Equiv.	Equivalente(s)	
E.T.	Estado de Transição	
GC-MS	*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*	
GDE	Grupo Doador de Elétrons	
GRE	Grupo Retirador de Elétrons	
HMBC	*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*	
HOMO	*Highest Occupied Molecular Orbital*	
HRMS	*High Resolution Mass Spectrometry*	

HSQC	*Heteronuclear Single Quantum Coherence*	
J	Constante de Acoplamento	
LUMO	*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*	
NMP	*N*-Metil-2-pirrolidona	
OFET	*Organic Field-Effect Transitor*	
P.F.	Ponto de fusão	
PEG-400	Polietilenoglicol 400	
Rf	Fator de Retenção	
RMN	Ressonância Magnética Nuclear	
SET	*Single Electron Transfer*	
S_N2	Substituição Nucleofílica Bimolecular	
S_NAr	Substituição Nucleofílica Aromática	
T	Temperatura	
t	tempo	
t.a.	temperatura ambiente	
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina 1-oxil	
THF	Tetraidrofurano	
TLC	*Thin-layer chromatography* (Cromatografia em Camada Delgada)	
TMEDA	Tetrametiletilenodiamina	
TMS	Tetrametilsilano	
TTF	Tetratiafulvaleno	

TTFV	*Tetrathiafulvalene vinylogues*	
UV-Vis	Ultravioleta-vísivel	
λ	Comprimento de onda	

SUMÁRIO

Introdução Geral 1

1. Introdução 2

1.1 Adição Nucleofílica a alcinos 2

1.2 Espécies nucleofílicas de calcogenetos: S^{2-}, Se^{2-} e Te^{2-} 5

2. Objetivos 8

Capítulo 1 9

Síntese de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos a partir da redução de calcogênios elementares promovida por Rongalite em PEG-400 9

3. Revisão Bibliográfica referente ao Capítulo 1 10

3.1. Calcogenofenos 2,5-dissubstituídos: estrutura e aplicações 10

3.2 Métodos de síntese de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos 12

3.3 Rongalite: uma molécula promissora e versátil em síntese orgânica 22

3.4 PEG-400: características e aplicações em síntese orgânica 26

3.5 Resultados e discussões referentes ao capítulo 1 29

3.5.1 *Síntese dos materiais de partida 1,3-diinos simétricos e não simétricos* 29

3.5.2 *Síntese dos materiais de partida 1,3-diino terminal 1r e tetraino 1s* 31

3.5.3 *Otimização das condições reacionais para a síntese de selenofenos* 31

3.5.4 *Otimização das condições reacionais para a síntese de tiofenos e telurofenos* 37

3.5.5 *Avaliação do escopo reacional para a síntese de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos* 41

3.5.6 *Proposta mecanística para a formação de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos.* 48

3.5.7 *Testes de reutilização do solvente PEG-400 para a síntese do 2,5-difenilselenofeno* 49

Capítulo 2 54

Síntese estereosseletiva de (*E*)-alcenos a partir da semi-redução de alcinos internos utilizando o sistema CS_2/KOH 54

4. Revisão Bibliográfica referente ao capítulo 2 55

4.1 Alcenos e estilbenos 55

4.2 Métodos gerais para a obtenção de (*E*)-alcenos 57

4.3 Síntese de (*E*)-alcenos a partir da semi-redução de alcinos utilizando sais de enxofre 61

4.4 Ânion tritiocarbonato (CS_3^{2-}) e proposta como equivalente sintético do *synthon* S^{2-} para a semi-redução de alcinos 66

4.5 Resultados e discussões referentes ao capítulo 2 71

4.5.1 Síntese dos materiais de partida alcinos internos 71

4.5.2 *Otimização das condições reacionais para a síntese de 6a* 72

4.5.3 *Experimentos controlados e proposta mecanística* 75

4.5.4 *Avaliação do escopo reacional para a síntese de (E)-alcenos* 83

Capítulo 3 102

Síntese quimiodivergente de 1,4-benzo[*b*]ditiinas e 1,4-benzoditiafulvenos .. 102

5. Revisão Bibliográfica referente ao capítulo 3 103

5.1 Compostos 1,4-ditiinas 103

5.2 Compostos 1,4-ditiafulvenos 108

5.3 Síntese de análogos benzo-fundidos de 1,4-ditiinas e 1,4-ditiafulvenos ... 111

5.4 Síntese de derivados de 1,4-benzo[*b*]ditiinas 112

5.5 Síntese de derivados de 1,4-benzoditiafulvenos 117

5.6 Síntese de benzo[*b*]tiofenos e proposta de ciclização 120

5.7 Resultados e discussões referentes ao capítulo 3 124
5.7.1 Síntese dos materiais de partida tioalcinos 124
5.7.2 *Otimização das condições reacionais* 127
5.7.3 *Experimentos controlados e proposta mecanística* 130
5.7.4 *Avaliação do escopo reacional para a síntese de 1,4-ditiinas e DTFs* .. 142
5.7.5 *Aplicações dos compostos sintetizados* 149
5.8 Conclusões do capítulo 3 152
6. Conclusões finais 154
7. Referências 155
8. Anexos..... 180

Introdução Geral

1. Introdução

Esta tese apresenta o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas baseadas na adição de espécies nucleofílicas de S^{2-}, Se^{2-} ou Te^{2-} a diferentes estruturas moleculares contendo ligações C≡C, com o objetivo de obter produtos relevantes através de reações de redução/ciclização. Para melhor contextualizar o leitor, será feita uma breve revisão da literatura sobre os aspectos mecanísticos de adição nucleofílica à ligação C≡C, bem como as características e métodos de obtenção das espécies nucleofílicas de calcogênio exploradas neste estudo.

1.1 Adição Nucleofílica a alcinos

Os alcinos constituem uma classe versátil de substratos em síntese orgânica, podendo atuar tanto como nucleófilos quanto como eletrófilos, dependendo da natureza dos reagentes e das condições reacionais.[1] Tais características estão associadas à estrutura eletrônica da ligação C≡C, caracterizada por orbitais moleculares π ocupados de mais alta energia (HOMO), que conferem caráter nucleofílico, e por orbitais moleculares π* vazios de mais baixa energia (LUMO), responsáveis pelo caráter eletrofílico da ligação (Figura 1).[2] Nesse último caso, a polarização da ligação e a energia dos orbitais podem ser moduladas por substituintes ou pela coordenação a metais de transição, aumentando a eletrofilicidade do sistema e favorecendo a adição nucleofílica ao alcino.[3] Dessa forma, a reatividade dos alcinos pode ser racionalizada em termos de interações HOMO–LUMO, permitindo compreender sua participação tanto em adições eletrofílicas quanto nucleofílicas.

---

[1] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press, **2011**.

[2] Alabugin, I. V. *Stereoelectronic Effects: A Bridge Between Structure and Reactivity*. Wiley: Chichester, U. K., **2016**.

[3] (a) Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 6513–6556. (b) Alabugin, I. V.; Gilmore, K. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 11246–11250.

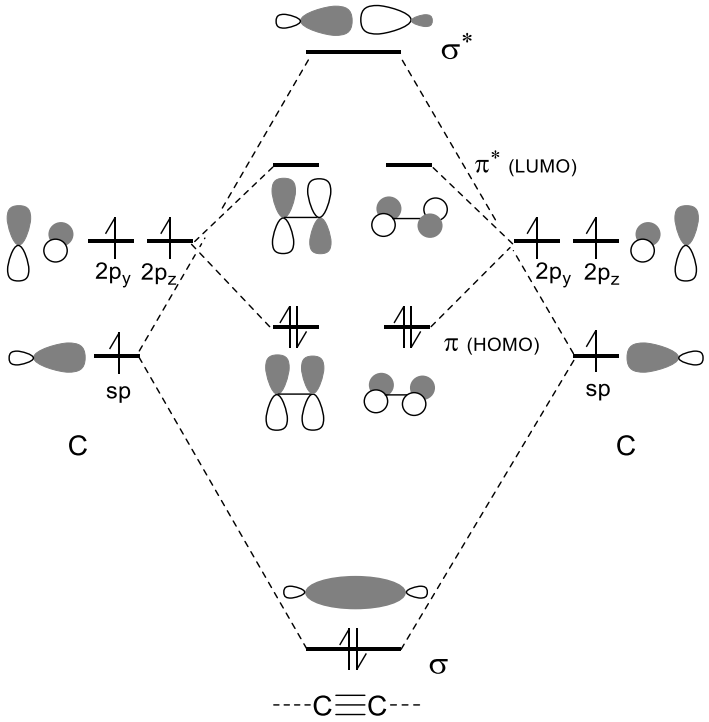
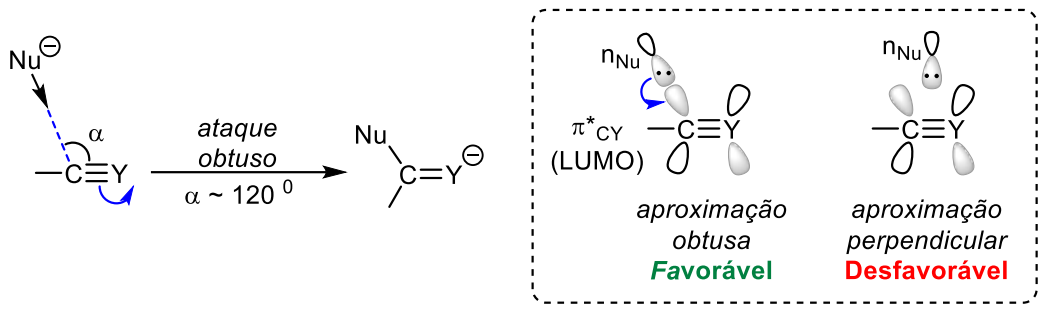


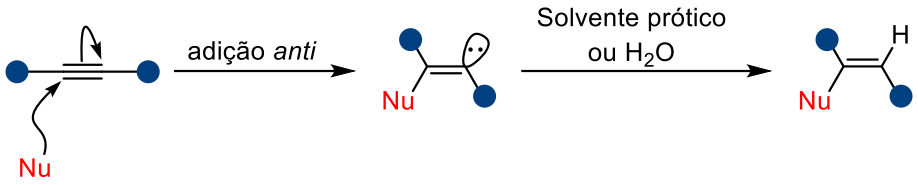
Figura 1. Diagrama de orbital molecular qualitativo para um alcino simétrico.

Sob condições básicas ou na presença de nucleófilos fortes e polarizáveis, os alcinos podem se comportar como eletrófilos, sofrendo adição nucleofílica. O ataque nucleofílico segue uma trajetória obtusa de 120º, favorecendo as interações construtivas entre os orbitais de fronteira HOMO do nucleófilo (elétrons n) e o LUMO do alcino (π*) durante a formação da nova ligação. Em seguida, os elétrons π do alcino iniciam a formação de um ânion no átomo adjacente, que pode rapidamente reagir com espécies eletrofílicas ou fontes próticas no meio reacional, evitando uma possível reação reversa de eliminação (Esquema 1).



Esquema 1. Modos de aproximação e orbitais moleculares envolvidos na adição nucleofílica a alcinos.

Nesse contexto, a presente tese explora a adição de espécies nucleofílicas de S^{2-}, Se^{2-} ou Te^{2-} à ligação C≡C, seguida de protonação na presença de solventes próticos ou de quantidades controladas de água. Essas adições ocorrem de modo *anti*, orientação que minimiza a repulsão eletrônica entre o nucleófilo e o ânion vinílico em desenvolvimento no carbono adjacente.[4] Como resultado, há a formação estereosseletiva de intermediários ou produtos vinílicos nos quais o nucleófilo e o hidrogênio incorporado apresentam relação *trans* entre si (Esquema 2).



Esquema 2. Mecanismo geral de adição nucleofílica à ligação C≡C seguida de protonação.

Alguns autores descrevem esse processo por meio de um estado de transição concertado, no qual a adição nucleofílica e a protonação ocorrem concomitantemente (Esquema 3A).[5] Por outro lado, a preferência por adição *anti* pode ser corroborada pela análise da estabilidade relativa do carbânion vinílico, particularmente para nucleófilos que formam ligações C–X de forte caráter σ-aceptor (X = O, N), em consonância com estabilização adicional por hiperconjugação $n_C \rightarrow \sigma^*_{C-X}$ (Esquema 3B).[6] Efeito análogo tem sido proposto para a adição *anti* de espécies radicalares de enxofre a ligações C≡C,[7] onde

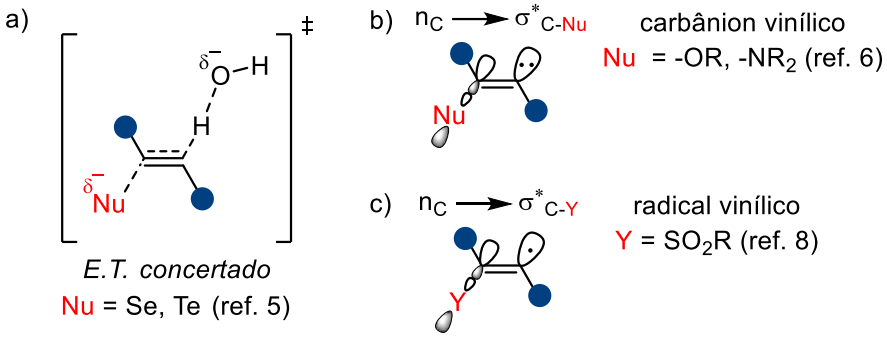
[4] Truce, W. E.; Simms, J. A.; Boudakian, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 695-696.

[5] (a) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9839–9850. (b) Perin, G.; Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Azambuja, F.; Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 935–938. (c) Lara, R. G.; Rosa, P. C.; Soares, L. K.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10414–10418.

[6] (a) Miller, S. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 6091–6095. (b) Vasilevsky, S. F.; Mikhailovskaya, T. F.; Mamatyuk, V. I.; Salnikov, G. E.; Bogdanchikov, G. A.; Manoharan, M.; Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8106–8117. (c) Patel, M.; Saunthwal, R. K.; Dhaked, D. K.; Bharatam, P. V.; Verma, A. K. *Asian J. Org. Chem.,* **2016**, *5*, 213–221.

[7] (a) Pan, X-Q.; Zou, J-P.; Yi, W-B.; Zhang, W. Tetrahedron, **2015**, *71*, 7481–7529. (b) Glass, R. S. *Top Curr. Chem.*, **2018**, *376*, 22.

cálculos teóricos demonstram um favorecimento energético da interação $n_C \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ no intermediário radicalar vinílico (Esquema 3C).[8]



Esquema 3. (A) Representação de adição nucleofílica a alcinos via E.T. concertado e possíveis efeitos estereoeletrônicos envolvidos na estabilidade relativa de (B) carbânions e (C) radicais vinílicos.

1.2 Espécies nucleofílicas de calcogenetos: S^{2-}, Se^{2-} e Te^{2-}

A adição de ânions calcogenetos Y^{2-} ou calcogenolatos RY^- (Y = S, Se ou Te) a alcinos constitui uma estratégia consolidada para a obtenção de calcogenetos vinílicos,[9] que podem, a depender do substrato utilizado, atuar como intermediários reacionais na síntese de heterociclos via ciclização.[10] Devido à alta polarizabilidade desses ânions, que segue a ordem $S^{2-} < Se^{2-} < Te^{2-}$, a adição de Y^{2-} à ligação C≡C pode ocorrer sob condições reacionais brandas e sem a necessidade de prévia ativação metálica ou eletrofílica.

As espécies nucleofílicas S^{2-} podem ser acessadas a partir de reagentes comerciais como Na_2S, K_2S ou NaSH. Alternativamente, enxofre elementar (S^0) pode ser reduzido em meio básico para a formação *in situ* de S^{2-}/S_x^{2-}, evitando o

[8] Gilmore, K.; Gold, B.; Clark, R. J.; Alabugin, I. V. *Aust. J. Chem.*, **2013**, *66*, 336–340.

[9] (a) Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032–1076. (b) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277–1301. (c) Palomba, M.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Sancineto, L. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 235–244.

[10] Bartz, R. H.; Hellwig, P. S.; Rosa, K. M.; Silva, M. S.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Org. Biomol. Chem.* **2025**, *23*, 2997–3028.

uso de sais comerciais de enxofre higroscópicos.[11] É importante destacar que, em solventes polares apróticos (como DMF, DMSO ou DMA) e sob temperaturas elevadas, os ânions HS^-/S^{2-} podem ser oxidados a polissulfetos S_x^{2-} e estabelecer um equilíbrio dinâmico com ânions radicalares $[2S_{x/2}^{\bullet-}]$.[12] Em particular, o ânion radicalar de trisulfeto $S_3^{\bullet-}$ apresenta considerável estabilidade e uma população significativa nesses solventes, originando soluções de coloração azul intensa.[13] Essas espécies podem ser identificadas por espectroscopia UV-Vis, exibindo uma banda característica na região do visível, com máximo de absorção em torno de 610 a 620 nm.[14]

Nas últimas décadas, diversas transformações orgânicas têm sido desenvolvidas com base na geração *in situ* de $S_3^{\bullet-}$ a partir de sais M_2S (M = Na, K) ou S^0, explorando essa espécie como intermediário chave na construção de ligações C–S e em processos de ciclização.[15] Em 2020, nosso grupo de pesquisa demonstrou que o ânion tritiocarbonato (CS_3^{2-}), gerado *in situ* pela combinação de CS_2 e base, pode atuar como um equivalente sintético versátil e de baixo custo para o *synthon* S^{2-} em reações de adição nucleofílica à ligação C≡C.[16] Essa espécie e seus aspectos mecanísticos serão discutidos em maiores detalhes no capítulo 2.

Devido à rápida decomposição ao ar e à limitada disponibilidade comercial de sais do tipo Na_2Y (Y = Se ou Te),[17] as espécies Se^{2-} e Te^{2-} são geralmente preparadas *in situ*, através da redução de Se^0 ou Te^0 promovida por $NaBH_4$ em

[11] (a) Conen, P.; Meier, M. A. R. *Tetrahedron Chem* **2024**, *11*, 100086. (b) Chursin, A. Y.; Zavarzin, I. V.; Volkova, Y. A. *Adv. Synth. Catal.* **2026**, *368*, e70152.

[12] (a) Chivers, T.; Elder, P. J. W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5996–6005. (b) Steudel, R.; Chivers, T. *Chem. Soc. Rev*. **2019**, *48*, 3279–3319.

[13] Zou, Q.; Lu, Y.-C. *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 1518–1525.

[14] (a) Häcker, J.; Nguyen, D. H.; Rommel, T.; Zhao-Karger, Z.; Wagner, N.; Friedrich, K. A. *ACS Energy Lett*. **2022**, *7*, 1–9. (b) Chivers, T.; Oakley, R. T. *Molecules*, **2023**, *28*, 5654.

[15] Song, P.; Rao, W.; Chivers, T.; Wang, S.-Y. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 3378–3400.

[16] Paixão, D. B.; Rampon, D. S.; Salles, H. D.; Soares, E. G. O.; Bilheri, F. N.; Schneider, P. H. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12922–12934.

[17] Capperucci, A.; Clemente, M.; Cenni, A.; Tanini, D. *ChemSusChem* **2023**, *16*, e202300086.

solventes alcoólicos, como metanol e etanol.[18,19] Dependendo da estequiometria utilizada, a redução de Se^0 pode levar à formação de espécies NaHSe ou Na_2Se_2.[18] Outros métodos de redução de Se^0 a Se^{2-} envolvem o uso de $LiEt_3BH$ ou sistemas superbásicos do tipo DMSO/KOH.[20,21] Nesse último caso, a efetiva solvatação dos cátions K^+ pelo solvente DMSO aumenta a reatividade das espécies ^-OH, favorecendo a redução de Se^0 a Se^{2-} promovida por base.

Essas estratégias baseadas na geração *in situ* de Se^{2-} e Te^{2-} têm sido exploradas na síntese de compostos relevantes de organoselênio e organotelúrio, especialmente heterociclos.[22] Nesse contexto, o capítulo 1 apresenta uma revisão e aborda o uso de rongalite como um agente redutor alternativo e eficiente para a geração *in situ* de espécies calcogeneto, visando à síntese de calcogenofenos a partir de 1,3-diinos.

[18] Klayman, D. L.; Griffin, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 197–199.

[19] Kim, C.; Lim, Y. J.; Kim, Y. E.; Murthy, A. S. N.; Cho, H.; Lee, H.; Park, M.-S.; Lee, S. H. *Molecules* **2024**, *29*, 5398.

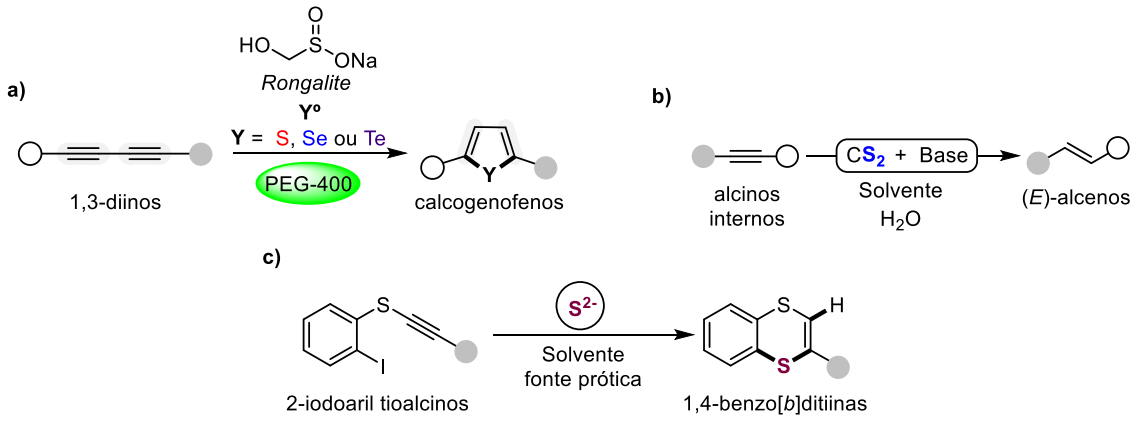
[20] (a) Silva, L.; Affeldt, R. F.; Lüdtke, D. S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5464–5473. (b) Hüßler, C.; Dietl, M. C.; Kahle, J.; Lopes, E. F.; Kawamura, M.; Krämer, P.; Rominger, F.; Rudolph, M.; Hachiya, I.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 3786–3789.

[21] Trofimov, B. A.; Amosova, S. V.; Gurasova, N. K.; Musorin, G. K. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 713–718.

[22] (a) Guo, T.; Li, Z.; Bi, L.; Fan, L.; Zhang, P. Recent Advances in Organic Synthesis Applying Elemental Selenium. *Tetrahedron* **2022**, *112*, 132752. (b) Martynov, A. V. Recent Advances in Synthesis of Telluracycles. *J. Organomet. Chem.* **2026**, *1049*, 124061.

2. Objetivos

Esta pesquisa tem como tema central o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas baseadas na adição de espécies nucleofílicas de calcogenetos a diferentes estruturas moleculares contendo ligações C≡C. Nesse contexto, objetiva-se desenvolver um método geral para a síntese de calcogenofenos 2,5-disubstituídos, tanto simétricos quanto não simétricos, a partir de compostos 1,3-diinos e calcogênios elementares (S^0, Se^0 e Te^0), utilizando Rongalite como agente redutor e PEG-400 como solvente (Esquema 4a). Em um segundo momento, tem-se como objetivo investigar a combinação de CS_2 e base como um novo equivalente sintético do *synthon* S^{2-} para a semi-redução de alcinos internos, utilizando H_2O como fonte de hidrogênio (Esquema 4b). O terceiro e último objetivo trata-se da investigação e do desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese de compostos 1,4-benzo[*b*]ditiinas, utilizando substratos 2-iodoaril tioalcinos em combinação com fontes nucleofílicas de S^{2-} (Esquema 4c).



Esquema 4. (a) Síntese de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos, (b) semi-redução de alcinos internos e (c) síntese de 1,4-benzo[*b*]ditiinas investigadas.

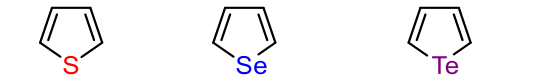
Capítulo 1

Síntese de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos a partir da redução de calcogênios elementares promovida por Rongalite em PEG-400

3. Revisão Bibliográfica referente ao Capítulo 1

3.1. Calcogenofenos 2,5-dissubstituídos: estrutura e aplicações

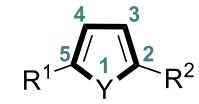
Os calcogenofenos são uma importante classe de compostos representada pelos núcleos tiofeno, selenofeno e telurofeno (**12–14**) – heterociclos aromáticos de cinco membros contendo um heteroátomo de enxofre, selênio e telúrio, respectivamente (Figura 2). Esses anéis são classificados como aromáticos por possuírem estruturas planares, cíclicas e conjugadas, obedecendo à regra de Hückel mediante à circulação de 6 elétrons π em suas estruturas.[23]



Tiofeno (**12**) Selenofeno (**13**) Telurofeno (**14**)

Figura 2. Estruturas dos núcleos tiofeno, selenofeno e telurofeno.

Calcogenofenos 2,5-dissubstituídos, que constituem as arquiteturas moleculares a serem exploradas neste capítulo, exibem a estrutura geral representada na figura 3. Dependendo dos substituintes nas posições 2 e 5 do anel, esses compostos podem ser classificados como simétricos ($R^1 = R^2$) ou não simétricos ($R^1 \neq R^2$).



Y = S, Se ou Te

$R^1 = R^2$ (simétrico)

$R^2 \neq R^2$ (não simétrico)

Figura 3. Estrutura geral de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos.

Derivados 2,5-dissubstituídos contendo grupos aromáticos apresentam elevada rigidez estrutural e deslocalização eletrônica ao longo de seus sistemas

[23] Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Joule, J. A.; Zhdankin, V. V. Handbook of Heterocyclic Chemistry. *Elsevier*, 2010.

π-conjugados, resultando em propriedades optoeletrônicas relevantes.[24] Essas características podem ser moduladas tanto pela natureza dos substituintes quanto pelas diferenças periódicas entre os átomos de calcogênio.

Ao longo da série, o aumento do raio atômico e da polarizabilidade (S < Se < Te) tende a reduzir o *gap* HOMO–LUMO, influenciando o comportamento eletrônico e fotofísico desses sistemas.[25] A introdução de grupos doadores ou retiradores de elétrons nas posições 2 e 5 também permite o ajuste fino dos níveis de energia, possibilitando a obtenção de materiais com propriedades eletrônicas específicas.[27] Além disso, selenofenos e telurofenos favorecem interações intermoleculares, como empilhamento π–π e ligações de calcogênio do tipo heteroátomo-heteroátomo, contribuindo para uma organização molecular mais eficiente e para o transporte de carga.[24] Ainda, o heteroátomo de Te nos derivados de telurofeno é suscetível a processos de oxidação ou halogenação, resultando em alterações nas propriedades de absorção e no comportamento fotofísico desses compostos.[26]

Tais características têm possibilitado o desenvolvimento de compostos emissivos,[27] sensores para detecção de cátions e ânions,[28] bem como materiais condutores aplicáveis em dispositivos *OFET*s e células solares (Figura 4).[29]

---

[24] (a) Perepichka, I. F.; Perepichka, D. F. *Handbook of Thiophene-Based Materials*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2009**. (b) Ahnke, A. C.; Spulber, M.; Neuburger, M.; Palivan, C. G.; Wenger, O. S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10883–10886. (c) Wu, X.; Lv, L.; Hu, L.; Shi, Q.; Peng, A.; Huang, H. *ChemPhysChem* **2019**, *20*, 2600–2607.

[25] Patra, A.; Bendikov, M. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 422–433

[26] Ye, S.; Lotocki, V.; Xu, H.; Seferos, D. S. Group 16. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 6442–6474.

[27] (a) Masui, K.; Mori, A.; Okano, K.; Takamura, K.; Kinoshita, M.; Ikeda, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2011–2014. (b) Nagahora, N.; Yahata, S.; Goto, S.; Shioji, K.; Okuma, K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1969–1975.

[28] (a) Shigemoto, A. K.; Killjoy, A. A.; Dayton, J.; Virca, C. N.; McCormick, T. M. *Mol. Syst. Des. Eng.* **2020**, *5*, 1024–1036. (b) Garrett, G. E.; Carrera, E. I.; Seferos, D. S.; Taylor, M. S. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9881–9884.

[29] (a) Ichikawa, M.; Kato, T.; Uchino, T.; Tsuzuki, T.; Inoue, M.; Jeon, H.-G.; Koyama, T.; Taniguchi, Y. *Org. Electron.* **2010**, *11*, 1549–1554. (b) Zhou, Z.; Zhang, X.; Ghadari, R.; Liu, X.; Wang, W.; Ding, Y.; Cai, M.; Pan, J. H.; Dai, S. *Sol. Energy* **2021**, *221*, 323–330.

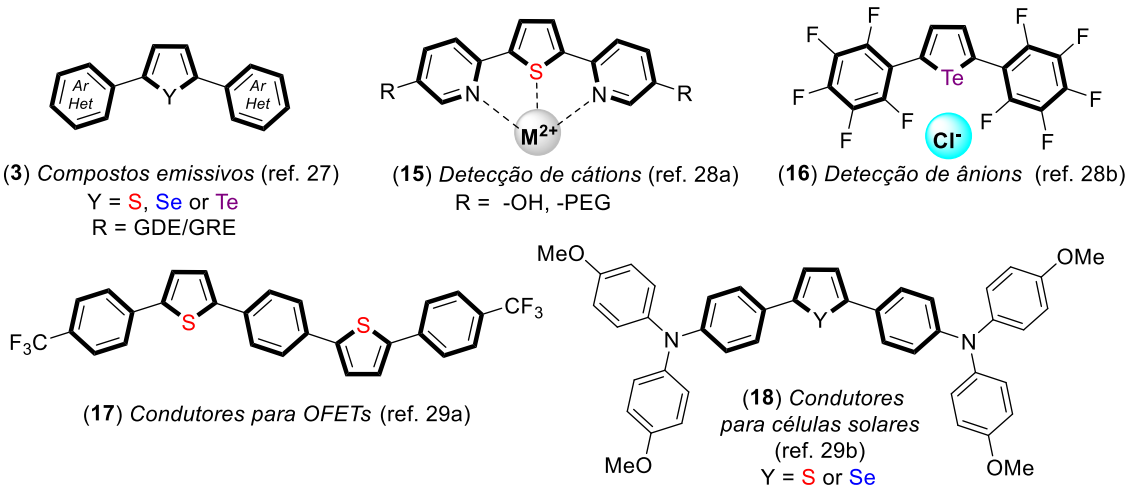


Figura 4. Exemplos relevantes de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos e suas aplicações.

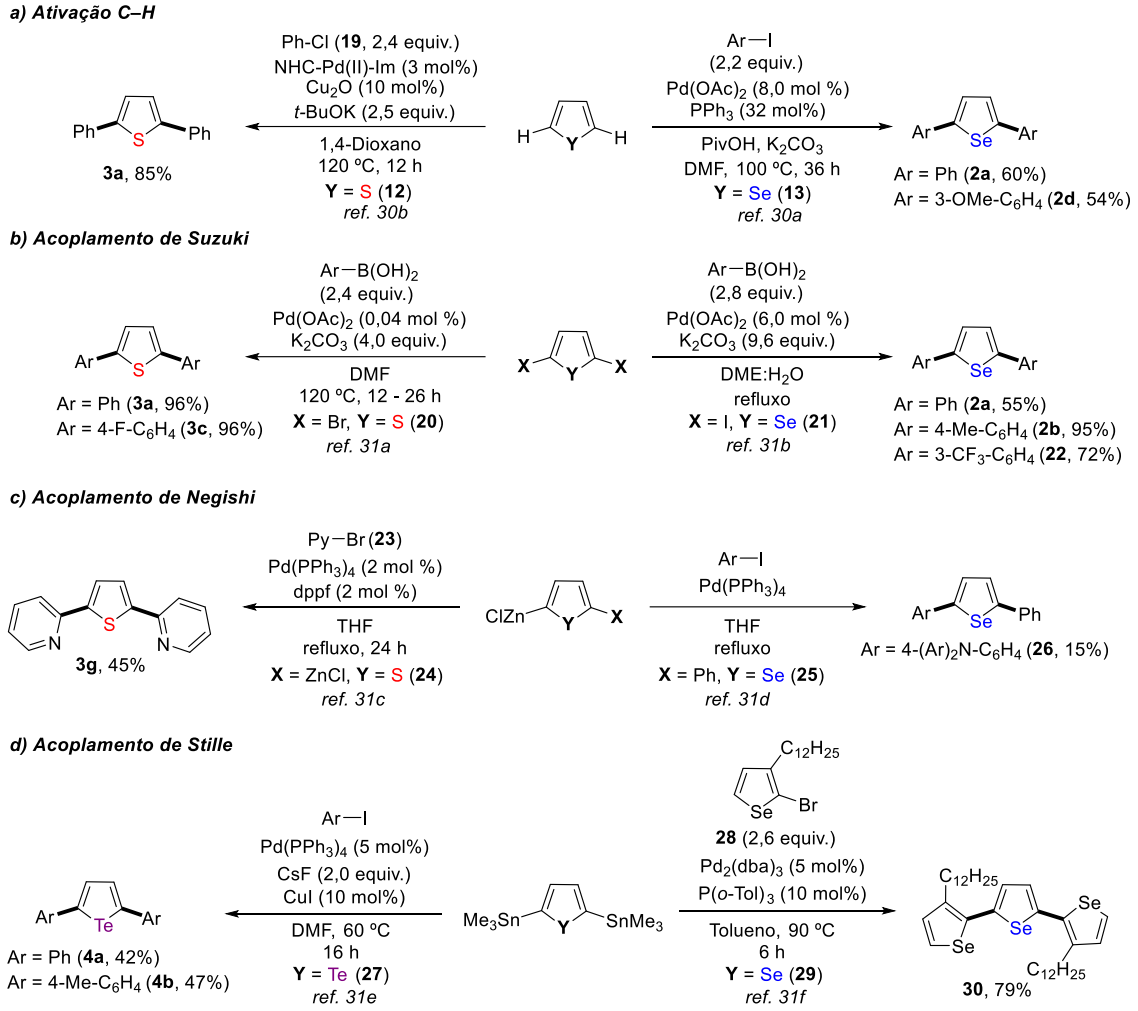
3.2 Métodos de síntese de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos

Os calcogenofenos 2,5-dissubstituídos podem ser obtidos por reações de funcionalização do anel ou por estratégias de ciclização envolvendo substratos acíclicos. No primeiro caso, conforme exemplificado no esquema 5, a síntese de tiofenos e selenofenos 2,5-dissubstituídos simétricos pode ser realizada diretamente a partir destes heterociclos via processos de ativação C–H ou, mais frequentemente, através dos acoplamentos cruzados de Suzuki, Negishi e Stille, envolvendo precursores previamente funcionalizados.[30,31] De modo geral, essas metodologias apresentam bons rendimentos e permitem a obtenção de produtos com ampla variedade estrutural. Entretanto, para a síntese de derivados não simétricos, podem ser necessárias múltiplas etapas reacionais, incluindo

[30] (a) Rampon, D. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Org. Chem*. **2014**, *79*, 5987–5992. (b) Wang, C.; Zhou, Q.; Liang, K.-J.; Bo, X.-X.; Ding, Y.-H.; Shao, L.-X. Complex. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 12533–12539.

[31] (a) Song, J.; Wei, F.; Sun, W.; Cao, X.; Liu, C.; Xie, L.; Huang, W. *Org. Chem. Front*. **2014**, *1*, 817–820. (b) Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786–3792. (c) Guillier, K.; Caytan, E.; Dorcet, V.; Mongin, F.; Dumont, É.; Chevallier, F. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2019**, *58*, 14940–14943. (d) Ohishi, H.; Tanaka, M.; Kageyama, H.; Shirota, Y. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1266–1267. (e) Sweat, D. P.; Stephens, C. E. *Synthesis* **2009**,*19*, 3214–3218. (f) Khim, D.; Lee, W.-H.; Baeg, K.-J.; Kim, D.-Y.; Kang, I.-N.; Noh, Y.-Y. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 12774–12783.

funcionalizações prévias dos anéis de calcogenofeno, facilitadas por metalações C–H nas posições adjacentes ao heteroátomo.[32] Para a síntese de telurofenos, as metodologias via funcionalização de anel são mais restritas e menos estudadas, principalmente devido à baixa disponibilidade comercial de derivados desses heterociclos.

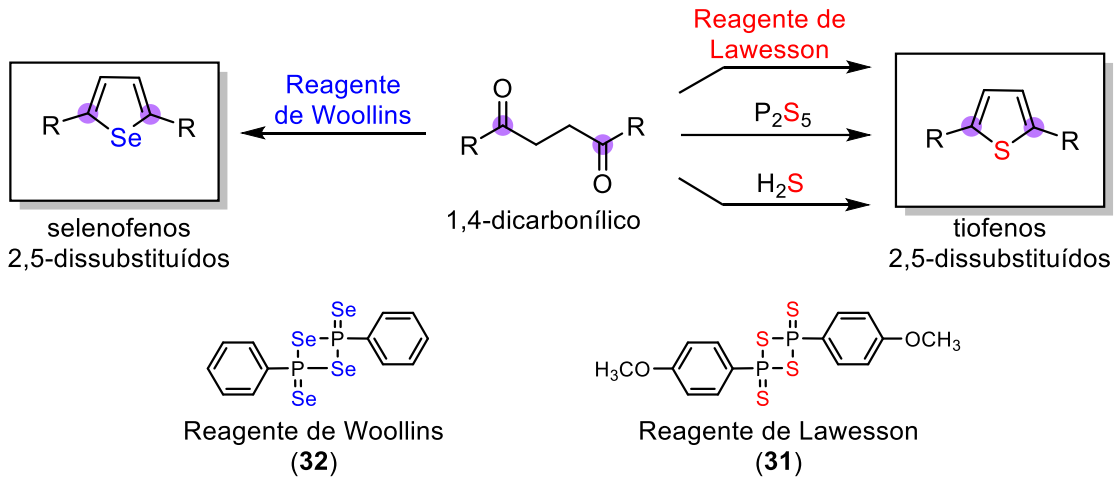


Esquema 5. Exemplos da síntese de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos via (a) ativação C–H e acoplamentos cruzados de (b) Suzuki, (c) Negishi e (d) Stille.

Com relação aos métodos de ciclização, a abordagem clássica para a obtenção de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos (em particular, para a síntese de tiofenos e selenofenos) baseia-se na reação de condensação de Paal-Knorr

[32] Skhiri, A.; Ben Salem, R.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 2895–2913.

(Esquema 6).[33] O método envolve precursores 1,4-dicarbonílicos e diferentes agentes de calcogenilação que atuam como equivalentes sintéticos do heteroátomo. Para a síntese de tiofenos, a reação pode ser conduzida na presença de H_2S ou P_2S_5. Contudo, na prática sintética, o reagente de Lawesson (**31**), disponível comercialmente, é geralmente utilizado devido à maior facilidade de manuseio e à estabilidade ao ar, permitindo condições reacionais mais seguras e controladas.[34] Para a síntese de selenofenos, a reação pode ser realizada utilizando o reagente de Woollins (**32**), um análogo de selênio do reagente de Lawesson.[35]



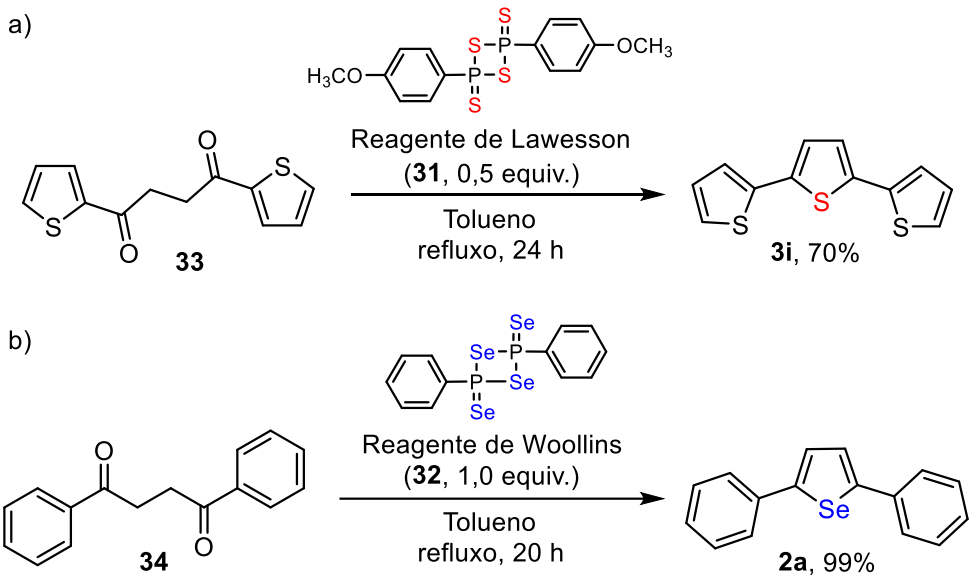
Esquema 6. Síntese de tiofenos e selenofenos a partir de compostos 1,4-dicarbonílicos.

[33] (a) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, Dorecht, **2005**. (b) Khaghaninejad, S.; Heravi, M. M. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier Academic Press, San Diego, **2014**, *111*, 95–146.

[34] (a) Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5210–5278. (b) Khatoon, H.; Abdulmalek, E. *Molecules* **2021**, *26*, 6937.

[35] (a) Hua, G.; Woollins, J. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1368–1377. (b) da Silva, J. V. X.; Chipoline, I. C.; Ferreira, S. B. *SynOpen*, **2024**, *8*, 223–231.

O esquema 7 apresenta aplicações práticas dessas reações, onde o tiofeno **3i** foi obtido em 70% de rendimento utilizando o reagente de Lawesson,[36] e o 2,5-difenilselenofeno **2a** em 99% ao utilizar o reagente de Woollins.[37]



Esquema 7. Exemplos práticos da síntese de (a) tiofenos e (b) selenofenos 2,5-dissubstituídos a partir de compostos 1,4-dicarbonílicos.

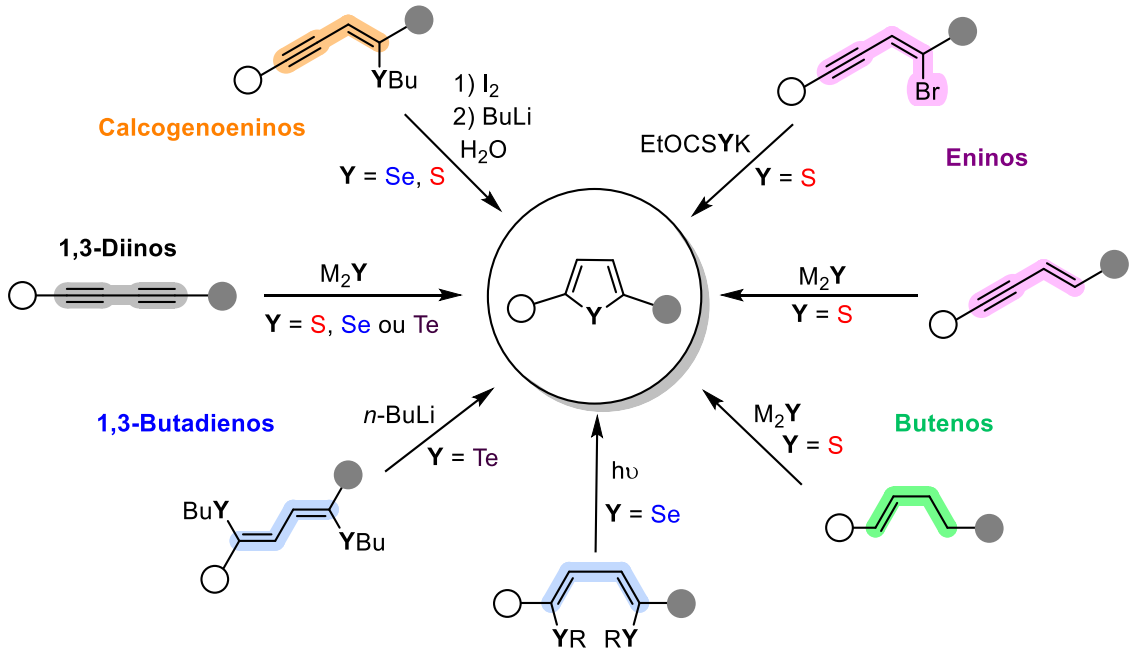
Como vantagens, a reação de Paal–Knorr destaca-se pela tolerância a diferentes grupos funcionais, pela obtenção de produtos em bons a excelentes rendimentos e pela possibilidade de acesso a tiofenos ou selenofenos substituídos nas posições 3 e 4, quando o precursor 1,4-dicarbonílico apresenta substituintes nas posições 2 e 3. Por outro lado, como limitações do método, pode-se mencionar a possibilidade de reações competitivas, como condensações aldólicas intramoleculares, e a dificuldade associada à preparação dos substratos 1,4-dicarbonílicos, que muitas vezes requerem múltiplas etapas de síntese.[33]

Alternativamente à reação de Paal–Knorr, diferentes estratégias de ciclização vêm sendo exploradas para a síntese de calcogenofenos 2,5-

[36] Kim, D. S. H. L.; Ashendel, C. L.; Zhou, Q.; Chang, C.-t.; Lee, E.-S.; Chang, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998,** *8*, 2695.

[37] Hua, G.; Henry, J. B.; Li, Y.; Mount, A. R.; Slawin, A. M. Z.; Woollins, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1655–1660.

dissubstituídos ao longo dos últimos anos. Dentre os substratos utilizados, destacam-se os precursores 1,3-diinos,[38] 1,3-butadienos,[39] butenos,[40] 1,3-eninos[41] e calcogenoeninos,[42] conforme apresentados no Esquema 8.



Esquema 8. Métodos gerais de síntese de calcogenofenos a partir de 1,3-diinos, dienos, butenos, 1,3-eninos e calcogenoeninos.

Nesse contexto, o presente capítulo explora a formação desses heterociclos a partir de reações entre 1,3-diinos e fontes nucleofílicas de Y^{2-} (Y = S, Se ou Te), com base nas desconexões 1,2 e 1,5 do anel de calcogenofeno

[38] Walkowiak, J.; Szyling, J.; Franczyk, A.; Melen, R. L. *Chem. Soc. Rev.* **2022,** *51*, 869–994.

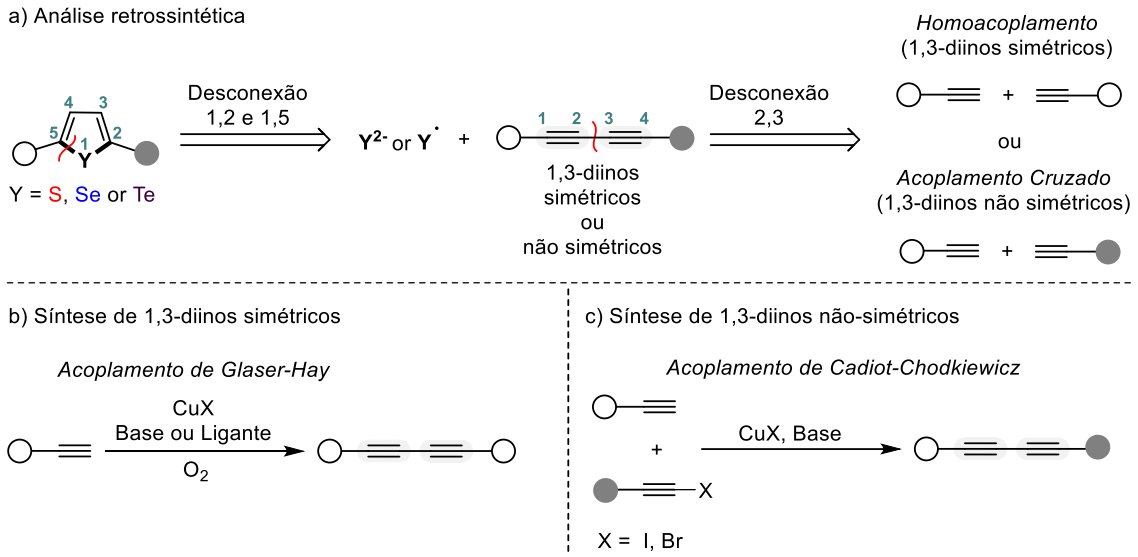
[39] (a) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Guerrero, P. G.; Silveira, C. C. *Tetrahedron* **1997,** *53*, 4199–4218. (b) Potapov, V. A.; Amosova, S. V.; Doron'kina, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001,** *37*, 795–796.

[40] Chen, L.; Min, H.; Zeng, W.; Zhu, X.; Liang, Y.; Deng, G.; Yang, Y. *Org. Lett.* **2018,** *20*, 7392–7395.

[41] (a) Li, J.-H.; Huang, Q.; Rao, W.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Chem. Commun.* **2019,** *55*, 7808–7811. (b) Huang, G.; Li, J.; Li, J.; Li, J.; Sun, M.; Zhou, P.; Chen, L.; Huang, Y.; Jiang, S.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2020,** *85*, 13037–13049.

[42] (a) Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007,** *72*, 6726–6734. (b) Santana, A. S.; Carvalho, D. B.; Cassemiro, N. S.; Viana, L. H.; Hurtado, G. R.; Amaral, M. S.; Kassab, N. M.; Guerrero, P. G.; Barbosa, S. L.; Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M. *Tetrahedron Lett.* **2014,** *55*, 52–55.

(Esquema 9a). Além de possibilitar condições reacionais e operacionais relativamente simples, essa abordagem permite a obtenção de calcogenofenos simétricos e não simétricos com boa variedade estrutural.



Esquema 9. Análise retrossintética de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos e síntese de 1,3-diinos (b) simétricos e (c) não simétricos.

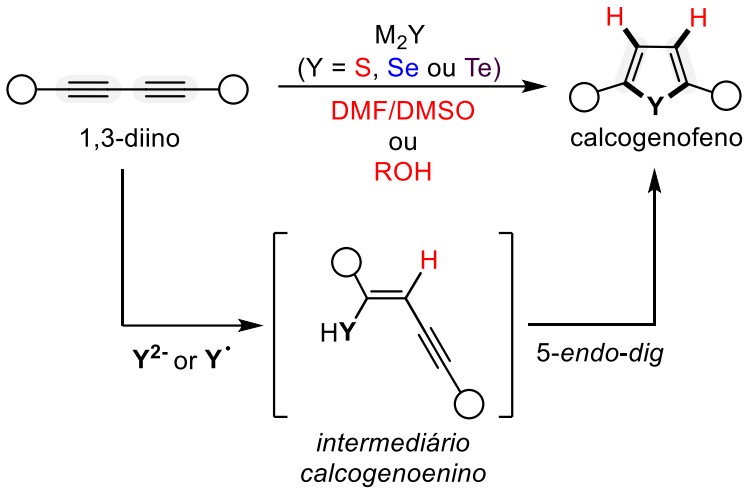
Outra vantagem significativa reside na elevada estabilidade e no fácil acesso aos 1,3-diinos, que podem ser preparados a partir de alcinos terminais por homoacoplamento ou acoplamento cruzado.[43] Os derivados simétricos são geralmente obtidos pelo acoplamento de Glaser–Hay, que envolve a dimerização oxidativa de alcinos terminais sob catálise de cobre, na presença de base ou ligantes capazes de aumentar a solubilidade dos complexos metálicos em solventes orgânicos (Esquema 9b).[44] Já os 1,3-diinos não simétricos podem ser obtidos pelo acoplamento cruzado entre dois alcinos terminais distintos, empregando excesso de um dos reagentes, ou de forma mais seletiva por meio do acoplamento de Cadiot–Chodkiewicz, que utiliza alcinos terminais e 1-haloalcinos sob catálise de cobre e na presença de base (Esquema 9c).[45]

[43] Shi, W.; Lei, A.. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2763–2772.

[44] (a) Sindhu, K. S.; Anilkumar, G. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 27867–27887. (b) Akhtar, R.; Zahoor, A. F. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 3337–3368.

[45] Sindhu, K. S.; Thankachan, A. P.; Sajitha, P. S.; Anilkumar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6891–6905.

O mecanismo geral das ciclizações a serem exploradas nesse capítulo inicia-se com a adição *anti* e regiosseletiva de espécies nucleofílicas (Y^{2-}) ou radicalares ($Y^{\bullet}$) de calcogênio a um dos carbonos *sp* externos do 1,3-diino (Esquema 10). Concomitantemente, na presença de solventes próticos ou de quantidades controladas de água, ocorre a protonação para a geração *in situ* do intermediário calcogenoenino. A geometria desse intermediário possibilita o ataque nucleofílico intramolecular do átomo de calcogênio à ligação C≡C remanescente, seguido de protonação, promovendo uma ciclização do tipo 5-*endo-dig* e resultando na formação do heterociclo de calcogenofeno. Esse processo de ciclização é cineticamente previsto pelas regras de Baldwin[3] e é favorecido termodinamicamente devido à formação de uma estrutura heteroaromática estável.



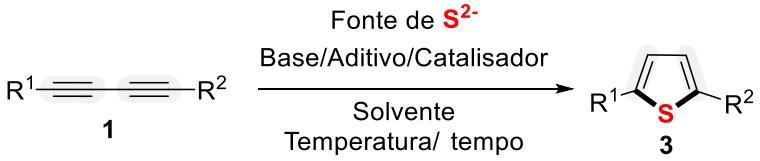
Esquema 10. Mecanismo geral para a formação de calcogenofenos a partir da reação entre 1,3-diinos e sais de calcogeneto.

Ao longo das últimas décadas, diferentes metodologias têm sido descritas na literatura para a síntese de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos a partir de 1,3-diinos, utilizando diferentes fontes de calcogenetos Y^{2-} e variadas condições reacionais. As Tabelas 1 e 2 apresentam um compilado representativo desses métodos.

Para a síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos, um dos primeiros estudos foi descrito por Smith e colaboradores em 1991, que obtiveram derivados arílicos simétricos em rendimentos quantitativos utilizando H_2S como fonte de enxofre

(Tabela 1, entrada 1).[46] Anos depois, em 2014, buscando condições mais práticas e seguras, Zhao e colaboradores demonstraram que o uso de NaSH permite promover esse tipo de ciclização, fornecendo 8 exemplos de tiofenos simétricos e não simétricos contendo grupos (hetero)arílicos em rendimentos de 76–99% (Tabela 1, entrada 2).[47] No mesmo ano, dois grupos independentes exploraram $Na_2S·H_2O$ como uma fonte comercial direta de S^{2-}, em combinação com sistemas catalíticos baseados em CuI/1,10-fenantrolina ou KOH (Tabela 1, entradas 3 e 4).[48] Ainda em 2014, a obtenção de 8 exemplos de tiofenos foi descrita a partir da redução de enxofre elementar (S^0) promovida por *t*-BuOK em DMF/*t*-BuOH, sendo que estudos de EPR indicaram a formação de ânions radicalares $S_3^{\bullet-}$ como intermediários chave no processo de ciclização (Tabela 1, entrada 5).[49] Mais recentemente, em 2020, nosso grupo de pesquisa empregou o sistema CS_2/KOH como um novo equivalente sintético de S^{2-}, permitindo a obtenção de 15 exemplos de tiofenos 2,5-dissubstituídos, simétricos e não simétricos, em rendimentos de 21–80% (Tabela 1, entrada 6).[16]

Tabela 1. Principais métodos de síntese de tiofenos a partir de 1,3-diinos.



#	Fonte de S^{2-}	Base/Aditivo catalisador	Solvente	T, t	Rendimento (%)	Tolerância
1[46]	H_2S	NaOH (3,0 equiv.)	MeOH	65 ºC 15 h	Quantitativo	2 exemplos $R^1 = R^2$ R = Ph, 2-piridil
2[47]	NaSH (3,0 equiv.)	-	DMF	t.a. ou 80 ºC 1–48 h	76–99	8 exemplos $R^1 = R^2$ ou $R^1 \neq R^2$ R = arila, heteroarila
3[48a]	$Na_2S·9H_2O$ (5,0 equiv.)	CuI (15 mol%)	DMF	70 ºC 6 h	71–92	4 exemplos $R^1 = R^2$

[46] Potts, K. T.; Nye, S. A.; Smith, K. A. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3895–3901.

[47] Tang, J.; Zhao, X. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 5488–5490.

[48] (a) Jiang, H.; Zeng, W.; Li, Y.; Wu, W.; Huang, L.; Fu, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5179–5183. (b) Zheng, Q.; Hua, R.; Jiang, J.; Zhang, L. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8252–8256.

[49] Zhang, G.; Yi, H.; Chen, H.; Bian, C.; Liu, C.; Lei, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6156–6159.

		1,10-phen (15 mol%)				R = arila, heteroarila
4[48b]	$Na_2S·9H_2O$ (2,0 equiv.)	KOH (30 mol%)	DMSO	80 ºC 4 h	92–97	4 exemplos $R^1 = R^2$ R = arila, heteroarila
5[49]	S^0 (3,0 equiv.)	*t*-BuOK (6,0 equiv.)	DMF/*t*-BuOH	t.a. ou 80 ºC 5 h	56–92	8 exemplos $R^1 = R^2$ ou $R^1 \neq R^2$ R = arila, heteroarila
6[16]	CS_2 (4,0 equiv.)	KOH (4,0 equiv.)	DMSO	50 ou 100 ºC 2,5–24 h	21–80	15 exemplos $R^1 = R^2$ ou $R^1 \neq R^2$ R = arila, heteroarila, alquila

O primeiro relato da síntese de selenofenos 2,5-dissubstituídos a partir de 1,3-diinos foi descrito por Taylor e colaboradores em 1968.[50] Nesse estudo, a adição de H_2Se a 1,3-diinos simétricos e não simétricos em etanol, sob catálise de prata, forneceu os respectivos selenofenos em bons rendimentos (Tabela 2, entrada 1). Posteriormente, essa abordagem foi aprimorada pelo uso de Na_2Se, gerado *in situ* via redução de Se^0 com $NaBH_4$ em metanol (Tabela 2, entrada 2).[51] Nessas condições, e ainda sob catálise de prata, foram obtidos quatro exemplos de selenofenos 2,5-dissubstituídos em rendimentos de 80–88%, os quais foram subsequentemente empregados na síntese de macrociclos. Em 2021, nosso grupo descreveu a geração *in situ* de Se^{2-} a partir do sistema superbásico Se/KOH/DMSO, permitindo a obtenção de 13 exemplos de selenofenos simétricos e não simétricos (Tabela 2, entrada 3).[52] Nessa metodologia, a adição do inibidor radicalar TEMPO mostrou-se essencial para alcançar maiores rendimentos.

A síntese de telurofenos a partir de 1,3-diinos envolve predominantemente a redução de Te^0 com $NaBH_4$ em solventes alcoólicos, como metanol e etanol

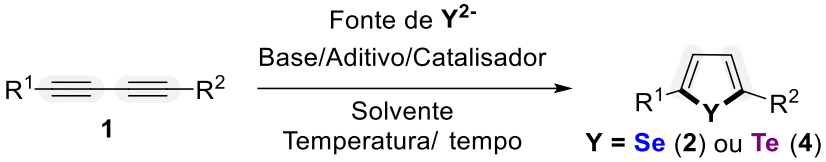
[50] Curtis, R. F.; Hasnain, S. N.; Taylor, J. A. Selenophenes from diacetylenes. *Chem. Commun.* **1968**, 365a.

[51] Ahmad, S.; Yadav, K. K.; Bhattacharya, S.; Chauhan, P.; Chauhan, S. M. S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3880–3890.

[52] de Salles, H. D.; Coelho, F. L.; Paixão, D. B.; Barboza, C. A.; Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, P. H. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 10140–10153.

(Tabela 2, entradas 4–6).[53] Os estudos disponíveis restringem-se à obtenção de exemplos pontuais, geralmente direcionados a posteriores oxidações ou bromações do átomo de telúrio, visando à avaliação de propriedades fotofísicas de telurofenos. Logo, não há estudos que explorem uma avaliação sistemática do escopo reacional e, de modo geral, os rendimentos reportados são baixos, variando entre 11 e 48%.

Tabela 2. Principais métodos de síntese de selenofenos e telurofenos a partir de 1,3-diinos.



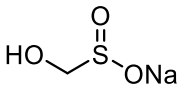
#	Fonte de Y^{2-}	Base/Aditivo catalisador	Solvente	T, t	Rendimento (%)	Tolerância
1[50]	H_2Se	AgOAc (10 mol%) EtONa (2,0 equiv)	EtOH	60 ºC	46–97	6 exemplos $R^1 = R^2$ ou $R^1 \neq R^2$ R = arila, alquila
2[51]	Se^0 (1,3 equiv.)	$NaBH_4$ (5,2 equiv.) AgOAc (10 mol%)	MeOH	t.a.	80–88	4 exemplos $R^1 = R^2$ ou $R^1 \neq R^2$ R = H, arila, alquila
3[52]	Se^0 (2,0 equiv.)	KOH (4,0 equiv.) TEMPO (2,0 equiv.)	DMSO	25 ou 80 ºC	7–84	13 exemplos $R^1 = R^2$ ou $R^1 \neq R^2$ R = arila, alquila
4[53a]	Te^0 (1,0 equiv.)	$NaBH_4$ (3,0 equiv)	MeOH	65 ºC	32–48	1 exemplo R = H
5[53b]	Te^0 (3,0 equiv.)	$NaBH_4$ (7,0 equiv.)	EtOH	50 ºC	11	1 exemplo R = Ph
6[53c]	Te^0 (3,0 equiv.)	$NaBH_4$ (12,0 equiv.)	EtOH	78 ºC	40	1 exemplo R = arila

[53] (a) Sweat, D. P.; Stephens, C. E. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2463–2464. (b) McCormick, T. M.; Jahnke, A. A.; Lough, A. J.; Seferos, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3542–3548. (c) McCormick, T. M.; Carrera, E. I.; Schon, T. B.; Seferos, D. S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11182–11184.

A análise dos dados compilados nas Tabelas 1 e 2 evidencia a ausência de uma metodologia geral para a síntese de calcogenofenos que utilize fontes de calcogênio equivalentes sob condições reacionais unificadas. Os trabalhos descritos variam quanto ao método de geração espécie ativa (Y^{2-}), empregando diferentes aditivos, catalisadores e solventes (DMF, DMSO, EtOH ou MeOH). Nesse contexto, este capítulo propõe o desenvolvimento de uma metodologia geral para a síntese de calcogenofenos a partir de 1,3-diinos, baseada na redução de calcogênios elementares (S^0, Se^0 e Te^0) promovida pelo agente redutor rongalite, em combinação com o solvente PEG-400, conforme será discutido a seguir.

3.3 Rongalite: uma molécula promissora e versátil em síntese orgânica

O reagente hidroximetanosulfinato de sódio, também conhecido como rongalite, é um sal orgânico de sulfinato que foi descrito na literatura e caracterizado por difração de raio-X na primeira metade do século XX, sendo atualmente aplicado em processos industriais e em síntese orgânica (Figura 5).[54] Trata-se de um sólido cristalino, altamente solúvel em água, disponível comercialmente a baixo custo (~ $0,03/g) e produzido em larga escala a partir da reação entre $Na_2S_2O_4$ e formaldeído. Na indústria, rongalite é utilizado como um agente branqueador nos setores têxtil e de corantes, além de apresentar aplicações como antioxidante em formulações farmacêuticas e cosméticas.[55]



Rongalite
(hidroximetanosulfinato de sódio)

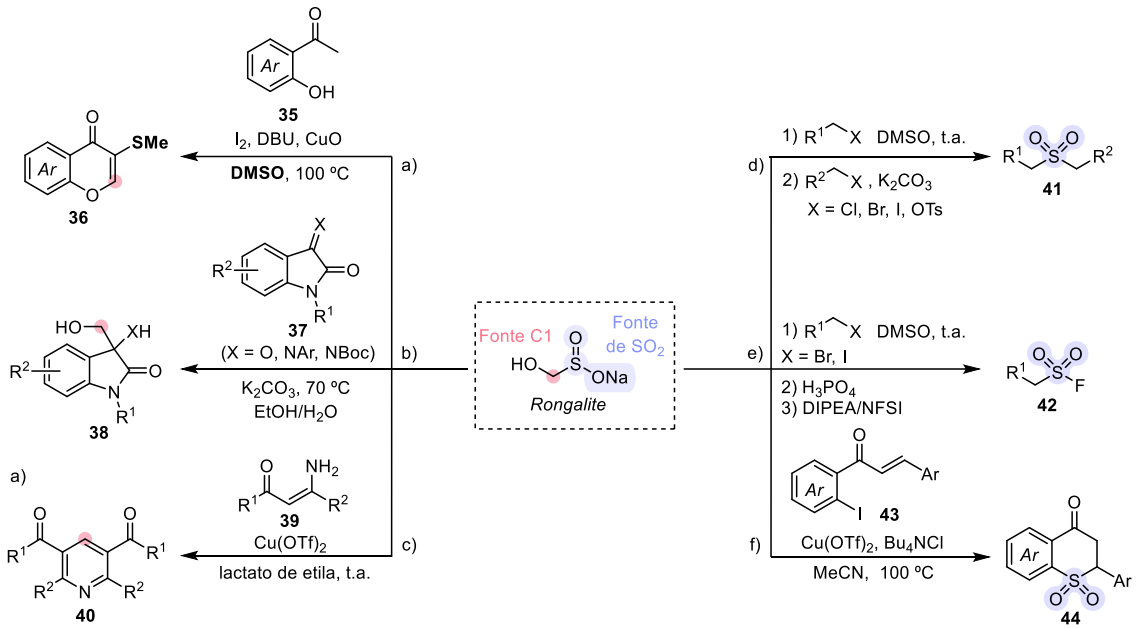
Figura 5. Estrutura química do reagente rongalite.

Nos últimos anos, o uso de rongalite em síntese orgânica tem ganhado destaque devido à versatilidade associada à sua estrutura molecular.[55] Através

[54] Kotha, S.; Khedkar, P. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1650–1680.

[55] (a) Ali, R. *ChemistrySelect* **2023**, *8*, e202302903. (b) Wang, H.-Y.; Chen, X.-L.; Wu, Y.-D.; Wu, A.-X. *Chin. J. Chem.* **2023**, *41*, 3388–3400.

de processos que envolvem a liberação de formaldeído e SO_2, esse reagente pode atuar, por exemplo, como fonte de unidade C1 na funcionalização de oxindois (**38**), bem como na construção de heterociclos derivados de cromona (**36**) e piridina (**40**) (Esquema 11a**–**11c).[56] Além disso, rongalite também pode ser utilizado como um equivalente sintético de SO_2 para a síntese de sulfonas (**41**, **42** e **44**),[57] cujos exemplos representativos dessa aplicação são apresentados no esquema 11d**–**11f.



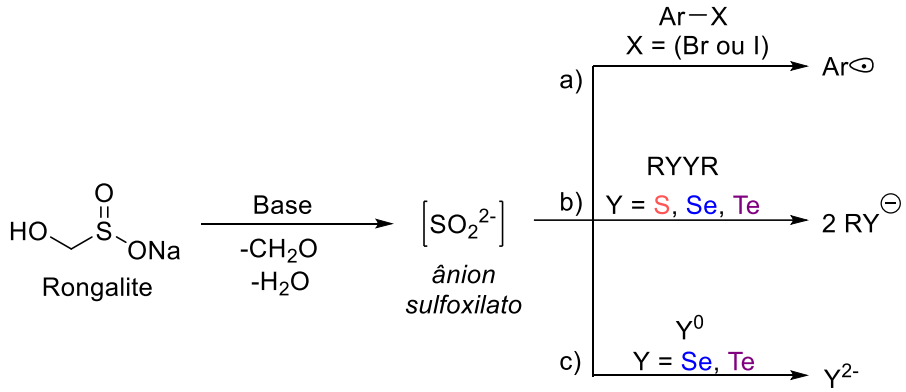
Esquema 11. Exemplos de aplicações de rongalite como (a**–**c) unidade C1 e (d**–**f) fonte de SO_2.

Além dessas aplicações, rongalite também pode atuar como agente redutor, propriedade explorada neste capítulo. Na presença de bases como NaOH ou KOH, o reagente sofre desprotonação, liberando formaldeído, água e o ânion sulfoxilato (SO_2^{2-}), uma espécie de elevado caráter redutor. Através de

[56] (a) Golla, S.; Anugu, N.; Jalagam, S.; Kokatla, H. P. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 808–816. (b) Wang, M.; Tang, B.-C.; Ma, J.-T.; Wang, Z.-X.; Xiang, J.-C.; Wu, Y.-D.; Wang, J.-G.; Wu, A.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1535–1541. (c) Gao, H.; Zhou, L.; Wan, J.-P.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 7188–7198.

[57] (a) Shavnya, A.; Coffey, S. B.; Hesp, K. D.; Ross, S. C.; Tsai, A. S. *Org. Lett*. **2016**, *18*, 5848–5851. (b) Chen, X.-L.; Tang, B.-C.; He, C.; Ma, J.-T.; Zhuang, S.-Y.; Wu, Y.-D.; Wu, A.-X. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 13653–13656.

mecanismos envolvendo transferência de um elétron (*SET*), esse ânion tem sido aplicado na geração de radicais arílicos a partir de brometos ou iodetos de arila, permitindo a construção de ligações C**–**C por acoplamentos cruzados ou reações de ciclização livres de metais de transição (Equema 12a).[58] No âmbito da química de organocalcogênios, a combinação de base e rongalite é conhecida por promover a redução de dicalcogenetos de organoíla (R–Y–Y–R, Y = S, Se ou Te) a seus respectivos calcogenolatos (R–Y$^-$),[59] bem como a redução de calcogênios elementares (Y^0, Y = Se, Te) a calcogenetos Y^{2-}.[60]



Esquema 12. Rongalite como agente redutor de (a) brometos ou iodetos de arila a radicais arílicos, (b) dicalcogenetos a calcogenolatos e (c) calcogênios elementares a calcogenetos.

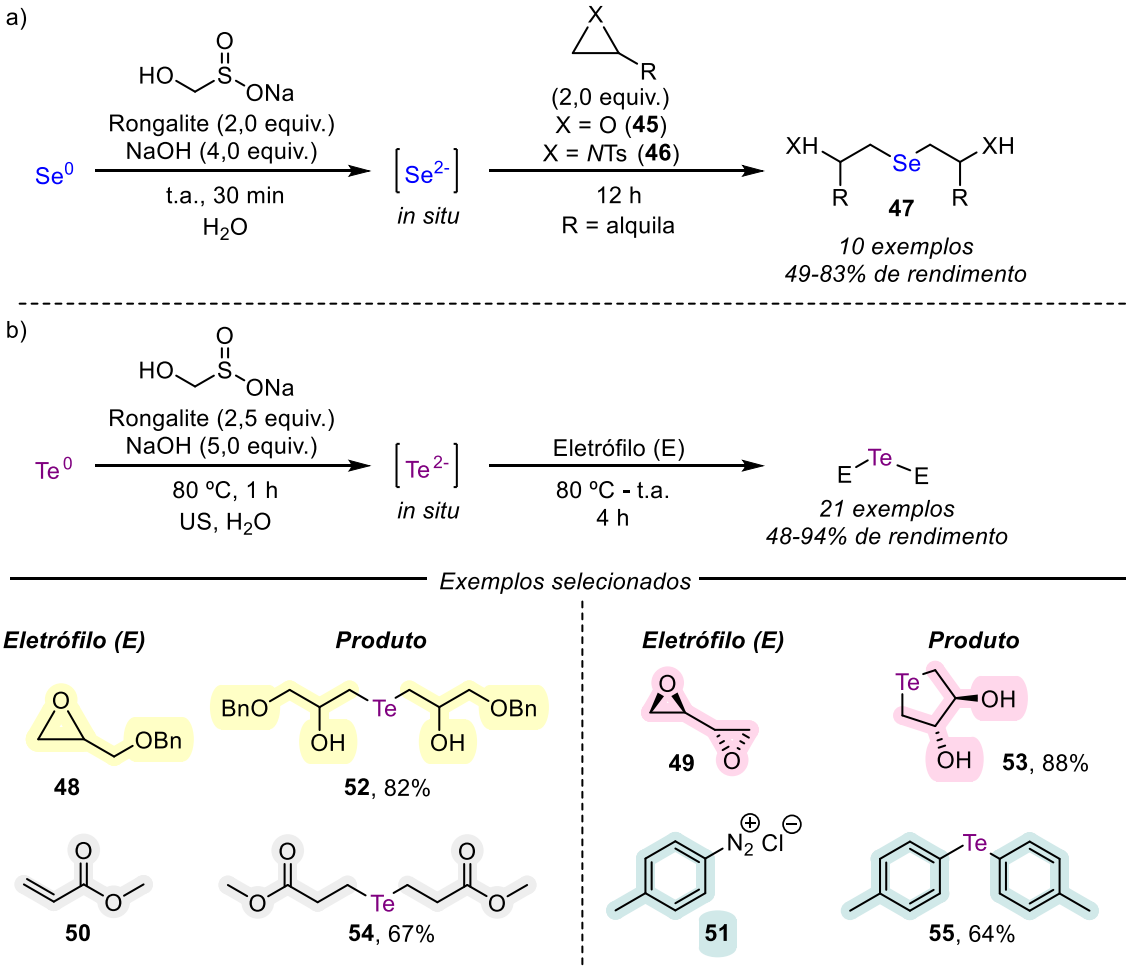
Nesse último caso, destacam-se os trabalhos de Tanini e colaboradores, que demonstraram a síntese de selenetos vinílicos **47** por meio da abertura de epóxidos **45** ou aziridinas **46**, promovida por espécies Se^{2-} geradas *in situ* a partir do sistema Se/NaOH/rongalite em água (Esquema 13a). Diferentemente de

[58] (a) Yu, F.; Mao, R.; Yu, M.; Gu, X.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9946–9956. (b) Laha, J. K.; Gupta, P. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 4204–4214.

[59] (a) Tang, R.-Y.; Zhong, P.; Lin, Q.-L. *Synthesis* **2007**, 85–91. (b) Wang, Z.-L.; Tang, R.-Y.; Luo, P.-S.; Deng, C.-L.; Zhong, P.; Li, J.-H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10670–10675. (c) Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. *Synthesis* **2009**, 3267–3278. (d) Perin, G.; Silveira, M. B.; Barcellos, A. M.; Araujo, D. R.; Jacob, R. G.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J. *Arkivoc* **2017**, 138–148. (e) Smith, D. S.; Alexis, D. N.; Fronczek, F. R.; Junk, T. *Heteroat. Chem.* **2020**, *2020*, 1–5.

[60] (a) Capperucci, A.; Petrucci, A.; Tanini, D. *Arkivoc*, **2023**, 1–11. (b) Tanini, D.; Ricci, L.; Capperucci, A. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1323–1332.

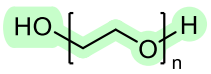
reduções de Se^0 conduzidas com $NaBH_4$, que podem levar à formação de espécies como Na_2Se_2 dependendo da estequiometria utilizada, nesse sistema não foram observadas quantidades significativas de derivados de disselenetos como produtos laterais, indicando a geração eficiente de Na_2Se no meio reacional. Em 2019, os mesmos autores expandiram essa estratégia para a redução de Te^0 a Te^{2-} e posterior reação com uma ampla variedade de eletrófilos, incluindo epóxidos (**48** e **49**), aceptores de Michael (**50**) e sais de diazônio (**51**), fornecendo os respectivos produtos **52**–**55** em bons a excelentes rendimentos (Esquema 13b).



Esquema 13. Exemplos práticos da redução de Se^0 e Te^0 promovida por rongalite aplicada à síntese orgânica.

3.4 PEG-400: características e aplicações em síntese orgânica

O poli(etileno glicol) (PEG) é um polímero hidrofílico e biocompatível derivado da polimerização do óxido de etileno, amplamente utilizado como solvente e aditivo em diferentes áreas da indústria química e farmacêutica (Figura 6).[61] Disponível comercialmente em diferentes massas molares, o PEG é identificado por um número que corresponde à sua massa molar média, como no caso do PEG-400 (380–420 g/mol).[62] Suas propriedades dependem diretamente desse parâmetro: PEGs de baixa massa molar (200–2000 g/mol) são líquidos viscosos e altamente solúveis em água, enquanto PEGs de maior massa molar (2000–5000 g/mol) apresentam caráter mais sólido e menor solubilidade em água, sendo utilizados na composição de cosméticos e em sistemas de liberação de fármacos.[63]



Poli(etileno glicol)
(PEG)

Figura 6. Estrutura química do solvente poli(etileno glicol) (PEG).

Nesse contexto, devido à sua baixa toxicidade e alta solubilidade em água, o PEG-400 é reconhecido pela FDA (*Food and Drug Administration*) como um excipiente seguro utilizado na indústria de alimentos, sendo também aplicável em formulações farmacêuticas para aumentar a biodisponibilidade e solubilidade de fármacos.[64] Essas características, aliadas ao seu alto ponto de ebulição (~240 ºC), estabilidade térmica, baixa volatilidade e biodegradabilidade, têm impulsionado o uso de PEG-400 em síntese orgânica como um solvente de baixo impacto ambiental e alternativa aos solventes orgânicos convencionais.[65]

---

[61] Bohn, P.; Meier, M. A. R. *Polym. J.* **2020**, *52*, 165–178.

[62] https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/mm/807485.

[63] Servesh, A.; Kumar, S. L.; Govindaraju, S.; Tabassum, S.; Prasad, J. R.; Kumar, N.; Ramaraj, S. G. *Polym. Adv. Technol.* **2024**, *35*, e6433.

[64] Alconcel, S. N. S.; Baas, A. S.; Maynard, H. D. *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 1442–1448.

[65] Divyavani, C.; Padmaja, P.; Reddy, P. N. *Curr. Org. Synth.* **2025**, *22*, 36–62

Do ponto de vista reacional, o PEG-400 pode atuar não apenas como solvente, mas também como catalisador de transferência de fase, além de estabilizar intermediários por meio de interações intermoleculares. Sua flexibilidade estrutural e a presença de múltiplos átomos de oxigênio permitem a complexação de cátions metálicos,[66] de modo análogo aos éteres de coroa,[67] favorecendo o aumento da reatividade de espécies nucleofílicas. Outra característica interessante é a capacidade de reutilização do PEG-400 como solvente em reações consecutivas. Sua baixa solubilidade em solventes orgânicos apolares, como hexano, facilita a extração dos produtos e possibilita sua reutilização como meio reacional.

Dentre as diversas transformações orgânicas desenvolvidas em PEG-400 nos últimos anos, pode-se citar aplicações importantes em reações clássicas, como os acoplamentos de Suzuki, Heck e Sonogashira,[68] além de reações multicomponentes e de ciclização.[69] Na química de organocalcogênios, o PEG-400 tem se consolidado como um meio reacional eficiente e alinhado aos princípios da química verde, sendo empregado na síntese de calcogenetos vinílicos, (di)calcogenetos de organoíla e heterociclos funcionalizados.[70]

No contexto de adições nucleofílicas à ligação C≡C, pode-se mencionar a síntese de selenetos vinílicos (**58**) a partir de alcinos terminais (**56**) e disseleneto de diarila (**57**) em PEG-400 (Esquema 14).[5c] Segundo os autores, o solvente pode atuar tanto na estabilização do estado de transição, quanto como fonte prótica durante a adição dos íons selenolatos (**60**) ao selenoalcino (**59**) formado *in situ*. Destaque também para a redução de S^0 e Se^0 promovida por $NaBH_4$ em

---

[66] Balasubramanian, D.; Chandani, B. *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 77.

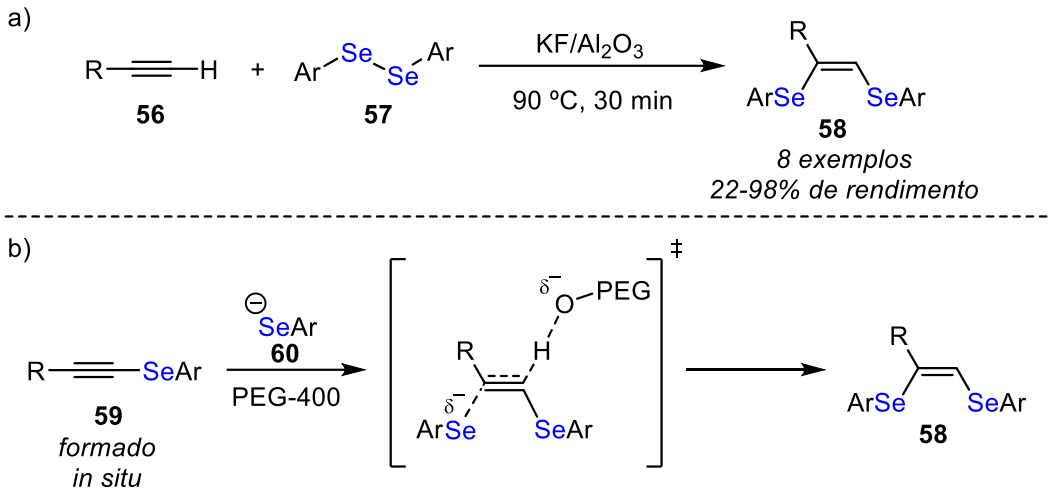
[67] Gokel, G. W.; Leevy, W. M.; Weber, M. E. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723–2750.

[68] (a) Hooshmand, S. E.; Heidari, B.; Sedghi, R.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2019**, *21*, 381–405. (b) Pires, M. J. D.; Purificação, S. I.; Santos, A. S.; Marques, M. M. B. *Synthesis* **2017**, *49*, 2337–2350.

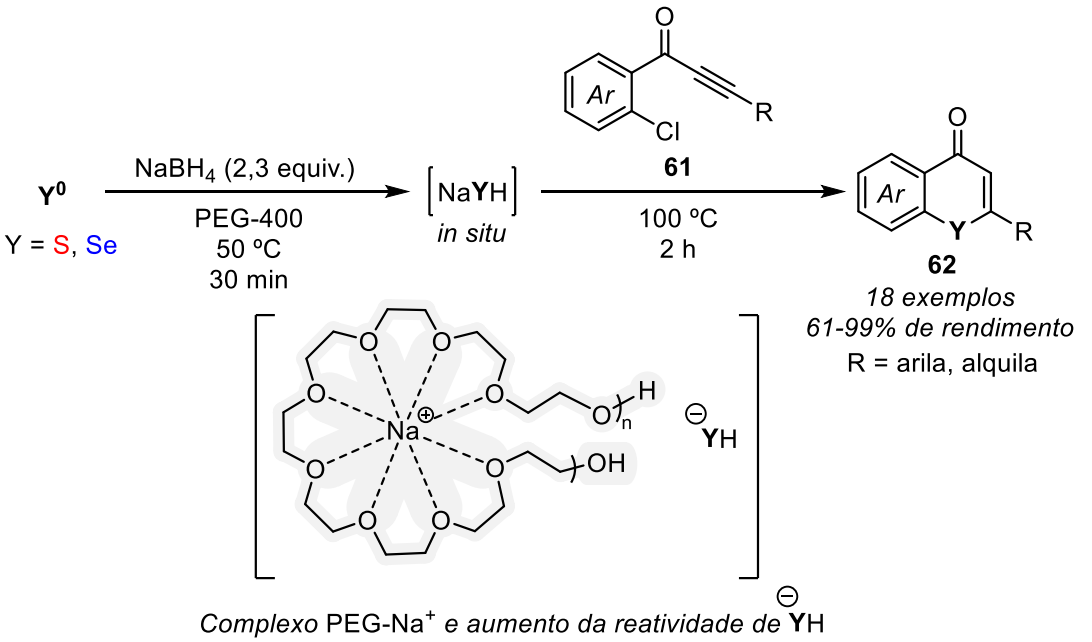
[69] (a) Shen, X.; Hong, G.; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2025**, *23*, 2059–2078. (b) Bisharat, H.; Javaid, S.; Ahmad, Z.; Mahmood, S.; Saeed, A.; Khan, D. *ChemistrySelect* **2026**, *11*, e202506024.

[70] (a) Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 205–258. (b) Azeredo, J. B.; Penteado, F.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Lenardão, E. J.; Santi, C. *Molecules* **2022**, *27*, 1597.

PEG-400 na síntese de calcogenoflavonas (**62**), onde os autores enfatizam o papel do solvente na complexação dos cátions metálicos e no aumento da reatividade das espécies S^{2-}/Se^{2-} no meio reacional (Esquema 15).[71]



Esquema 14. (a) Síntese de selenetos vinílicos a partir de alcinos terminais em PEG-400 e (b) representação do E.T. de adição nucleofílica à ligação C=C.



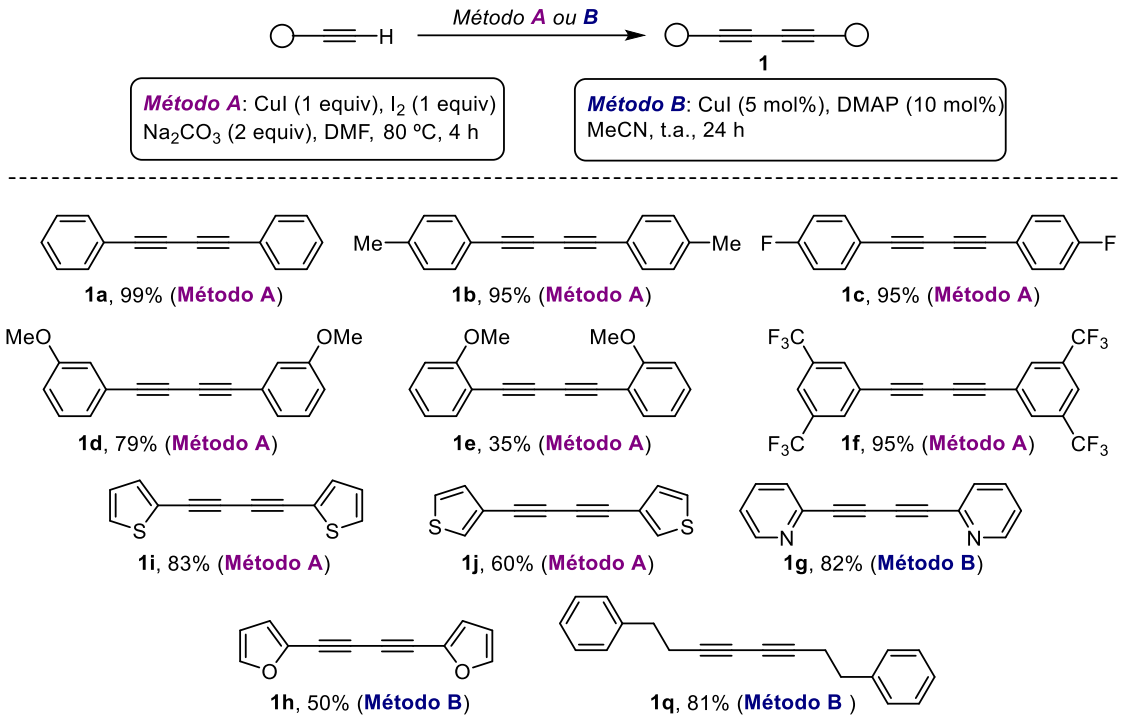
Esquema 15. Síntese de calcogenoflavonas e proposta de complexo PEG-Na^+.

[71] Nobre, P. C.; Peglow, T. J.; Bartz, R. H.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2021**, *32*, 1541–1551.

3.5 Resultados e discussões referentes ao capítulo 1

3.5.1 *Síntese dos materiais de partida 1,3-diinos simétricos e não simétricos*

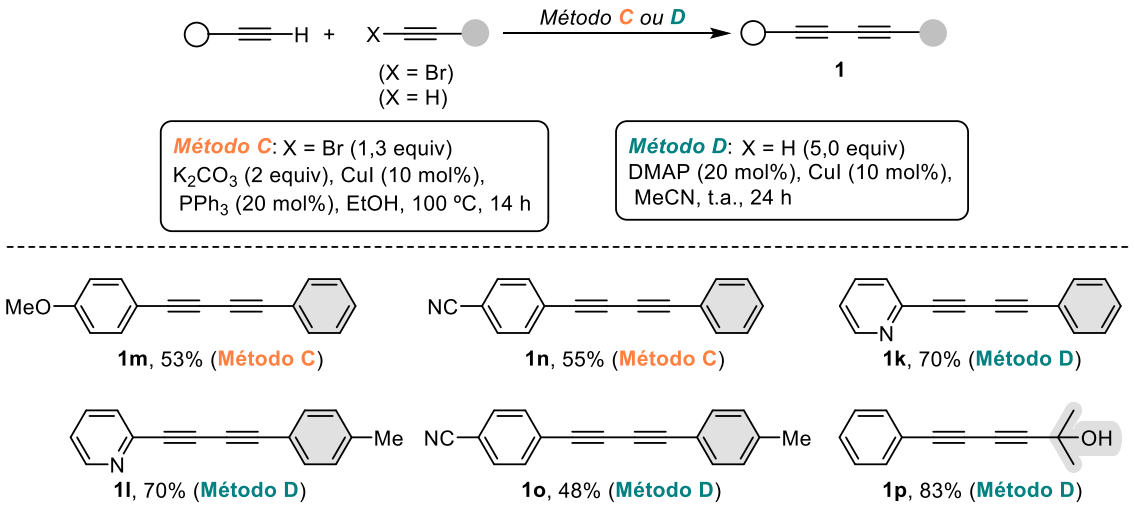
Os materiais de partida 1,3-diinos simétricos foram sintetizados através da dimerização oxidativa de alcinos terminais, utilizando os sistemas CuI/I_2 ou CuI/DMAP,[72] consolidados na literatura por fornecerem os produtos de interesse em bons a excelentes rendimentos (Métodos A e B, Esquema 16). Essas metodologias de homoacoplamento possibilitaram acesso a uma série de 1,3-diinos contendo grupos aromáticos com diferentes substituintes e efeitos eletrônicos (**1a**–**1f**), bem como a derivados heteroaromáticos (**1g**–**1h**) e a um alquílico (**1q**).



Esquema 16. Síntese dos materiais de partida 1,3-diinos simétricos via homoacoplamento.

[72] (a) Li, D.; Yin, K.; Li, J.; Jia, X. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5918–5919. (b) Navale, B. S.; Bhat, R. G. *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 5220–5226.

Os 1,3-diinos não simétricos foram sintetizados por acoplamento cruzado (Esquema 17, Métodos C e D).[73] Para a síntese dos substratos **1m** e **1n**, o método C utiliza um pequeno excesso (1,3 equiv) de um dos alcinos, resultando em baixa formação de produtos laterais de homoacoplamento. Entretanto, esse protocolo exigiu uma etapa adicional para a preparação prévia do reagente (bromoetinil)benzeno e conduziu a rendimentos moderados. Alternativamente, os 1,3-diinos **1k**, **1l**, **1o** e **1p** foram sintetizados pelo Método D, fornecendo bons rendimentos e sem a necessidade de bromação prévia de um dos alcinos terminais. Esse método requer um excesso significativo de um dos alcinos (5,0 equiv), o que inevitavelmente leva à formação de grandes quantidades do subproduto de homoacoplamento proveniente do reagente em excesso. Para uma purificação eficiente por cromatografia em coluna, ambos métodos C e D exigem alcinos terminais com substituintes de polaridades suficientemente distintas, a fim de permitir a efetiva separação dos produtos de seus respectivos subprodutos de homoacoplamento.

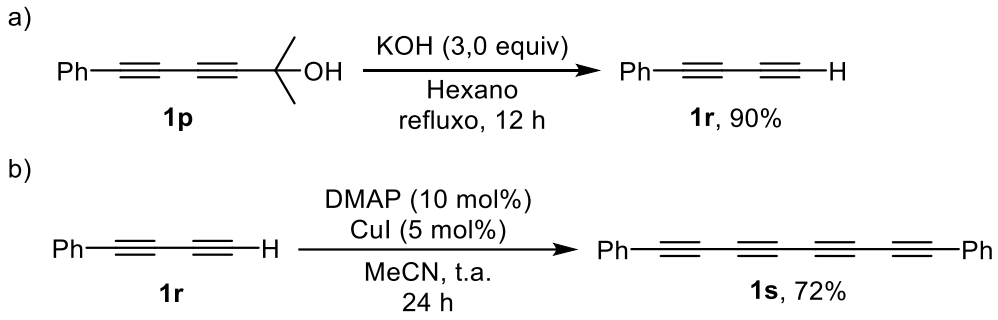


Esquema 17. Síntese dos materiais de partida 1,3-diinos não simétricos via acoplamento cruzado.

[73] Wang, S.; Yu, L.; Li, P.; Meng, L.; Wang, L. *Synthesis*, **2011**, 1541–1546.

3.5.2 *Síntese dos materiais de partida 1,3-diino terminal **1r** e tetraino **1s***

A partir do composto **1p**, foi realizada sua desproteção via reação de retro-Favorskii[74] para obtenção do 1,3-diino terminal **1r** em 90% de rendimento (Esquema 18a), cuja estrutura molecular permite estudar a viabilidade de síntese de calcogenofenos 2-substituidos. A dimerização oxidativa desse mesmo substrato forneceu o tetraino **1s** em 72% de rendimento (Esquema 18b), sendo um possível precursor de bis-calcogenofenos através das ciclizações a serem investigadas.



Esquema 18. (a) Síntese do 1,3-diino terminal **1r** via reação de retrofavorskii e (b) síntese do tetraino **1s** via dimerização.

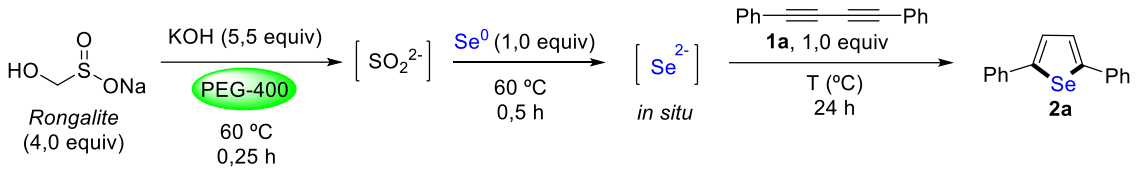
3.5.3 *Otimização das condições reacionais para a síntese de selenofenos*

Os estudos iniciais de otimização foram direcionados à síntese do composto 2,5-difenilselenofeno (**2a**) a partir do substrato modelo 1,4-difenil-1,3-butadiino (**1a**), promovida por espécies Se^{2-} geradas *in situ* em PEG-400. As reações foram conduzidas pela adição inicial de KOH (5,5 equiv.) e Rongalite (4,0 equiv.) ao solvente PEG-400, com o objetivo de promover a formação das espécies redutoras SO_2^{2-}, obtendo-se uma solução homogênea de coloração amarela após 15 min de agitação a 60 ºC. Em seguida, adicionou-se Se^0 (1,0 equiv.) e a mistura reacional foi mantida sob agitação por mais 30 min, visando à geração dos ânions Se^{2-}. Após essa etapa, o respectivo material de partida **1a**

[74] Lopes, E. F.; Dalberto, B. T.; Perin, G.; Alves, D.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J. *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 13760–13765.

(1,0 equiv.) foi adicionado, e diferentes temperaturas reacionais foram avaliadas sob o tempo fixo de 24 h (Tabela 3).

Tabela 3. Influência da temperatura reacional na síntese do composto 2,5-difenilselenofeno **2a**.



Entrada[a]	T (ºC)	Rendimento (%)[b]
1	t.a.	traços
2	50	60
3	80	62
4	**100**	**68**

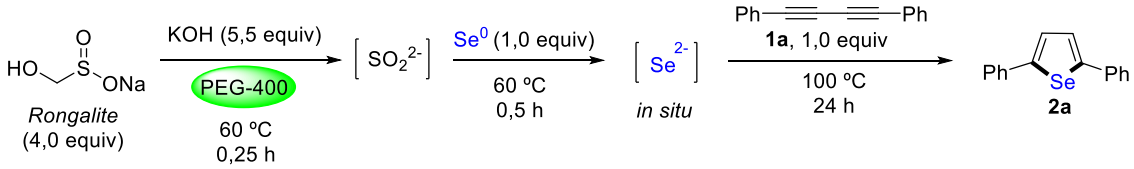
[a] Rongalite (4,0 equiv.), KOH (5,5 equiv.), PEG-400 (3,0 mL), 60 ºC, 0,25 h, agitação sob atmosfera de argônio; Se^0 (1,0 equiv.), 60 ºC, 0,5 h; **1a** (1,0 equiv., 0,25 mmol) e agitação sob atmosfera de argônio por 24 h sob as temperaturas reacionais indicadas. [b] Rendimentos isolados.

Ao conduzir a reação sob temperatura ambiente, apenas traços do produto **2a** foram detectados (Tabela 3, entrada 1), sendo observada uma baixa solubilidade do substrato **1a** em PEG-400. Com o aumento da temperatura reacional (Tabela 3, entradas 2–4), o produto **2a** passou a ser formado em quantidades significativas e isoláveis, sendo obtido em 65% de rendimento sob temperatura de 100 ºC (Tabela 3, entrada 4). Nessas condições, ainda foram observados traços do material de partida **1a** não reagido por análise de TLC. É importante também destacar que não foi observada a formação de 2,5-difenilfurano, um possível subproduto,[48b] indicando que o ânion ^-OH atua diretamente na desprotonação da rongalite para formação da espécie SO_2^{2-}, em detrimento de processos competitivos de ciclização.

Posteriormente, com base no resultado preliminar obtido na entrada 4 da Tabela 3, foram avaliadas variações nas quantidades de Se^0, KOH e rongalite sob temperaturas de 100 e 130 ºC (Tabela 4, entradas 2–6). Observou-se um leve aumento no rendimento de **2a** ao empregar 2,0 equivalentes de Se^0 (Tabela 4, entrada 2), sem melhorias adicionais ao utilizar 2,5 equivalentes desse

reagente (Tabela 4, entrada 3). Ao aumentar as quantidades de KOH e Rongalite para 6,0 e 4,5 equivalentes, respectivamente, o produto **2a** foi isolado em 75% de rendimento a 100 ºC (Tabela 4, entrada 4) e em 87% a 130 ºC (Tabela 4, entrada 5), com consumo completo do material de partida **1a**. Quantidades superiores de KOH e Rongalite não resultaram em melhorias adicionais no rendimento (Tabela 4, entrada 6).

Tabela 4. Variações nas quantidades de Se^0, KOH e rongalite sob temperaturas de 100 e 130 ºC para a síntese de **2a**.



Entrada[a,b]	Variações	Rendimento (%)[c]
1	-	68
2	2,0 equiv. de Se^0	72
3	2,5 equiv. de Se^0	66
4	2,0 equiv. de Se^0, 4,5 equiv. de rongalite e 6,0 equiv. de KOH	75
5	**2,0 equiv. de Se^0, 4,5 equiv. de rongalite e 6,0 equiv. de KOH a 130 ºC**	**87**
6	2,0 equiv. de Se^0, 6,5 equiv. de rongalite e 5,0 equiv. de KOH a 130 ºC	87

[a] Condição Inicial: Rongalite (4,0 equiv.), KOH (5,5 equiv.), PEG-400 (3,0 mL), 60 ºC, 0,25 h, sob atmosfera de argônio; Se^0 (equiv), 60 ºC, 0,5 h; **1a** (1,0 equiv., 0,25 mmol) e agitação sob atmosfera de argônio por 24 h a 100 ºC. [b] Progresso reacional monitorado por TLC. [c] Rendimentos isolados.

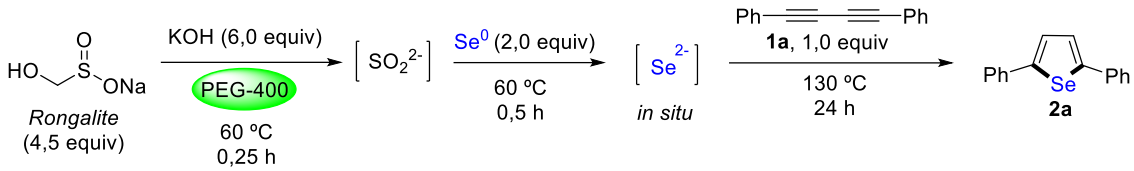
Em seguida, com base na entrada 5 da Tabela 4, outros parâmetros, como tempo reacional, ausência de base ou rongalite, bem como a diluição do meio reacional foram investigados (Tabela 5). A redução do tempo reacional para 12 h levou à diminuição do rendimento de **2a** (Tabela 5, entrada 2), enquanto o aumento para 36 h não promoveu alterações significativas (Tabela 5, entrada 3).

Na ausência de rongalite, o produto **2a** foi isolado em apenas 30% de rendimento (Tabela 5, entrada 4), demonstrando o papel fundamental desse

reagente para a efetiva redução de Se^0. Esse resultado também revela que o PEG-400 pode atuar como meio reacional para a redução direta de Se^0 promovida por KOH, gerando espécies Se^{2-}, de maneira semelhante aos sistemas Se^0/KOH/DMSO descritos na literatura.[21,52] Ao realizar a reação na ausência de KOH, apenas traços do produto **2a** foram detectados, indicando que adição de base é essencial para promover a efetiva desprotonação da rongalite e garantir a eficiência do sistema redutor (Tabela 5, entrada 5).

Por fim, variações no volume de PEG-400 (2,0 e 5,0 mL) não resultaram em melhorias no rendimento de **2a**, indicando que efeitos de aumento da concentração ou diluição do meio reacional não influenciam significativamente a reação (Tabela 5, entradas 6 e 7).

Tabela 5. Avaliação dos efeitos do tempo reacional, da ausência de Rongalite ou base e da diluição do meio na síntese de **2a**.



Entrada[a,b]	Variações	Rendimento (%)[c]
1	-	87
2	Tempo reacional de 12 h	72
3	Tempo reacional de 36 h	87
4	Sem adição de rongalite	30
5	Sem adição de KOH	Traços
6	2,0 mL de PEG-400	82
7	3,0 mL de PEG-400	87

[a] Condição Inicial: Rongalite (4,5 equiv.), KOH (6,0 equiv.), PEG-400 (3,0 mL), 60 °C, 0,25 h, sob atmosfera de argônio; Se^0 (2,0 equiv), 60 °C, 0,5 h; **1a** (1,0 equiv., 0,25 mmol) e agitação sob atmosfera de argônio por 24 h a 130 °C. [b] Progresso reacional monitorado por TLC. [c] Rendimentos isolados.

Considerando os resultados obtidos na entrada 5 da Tabela 4, foram avaliadas diferentes bases e solventes para a síntese de **2a**, com o objetivo de estudar possíveis alternativas ao uso de KOH e PEG-400, respectivamente (Tabela 6). Bases do tipo MOH (M = Li e Na) forneceram o produto **2a** em

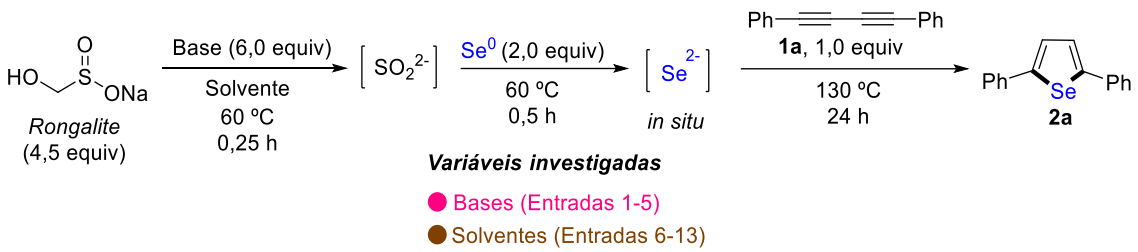
rendimentos de 36 e 75% (Tabela 6, entradas 1 e 2), respectivamente, inferiores ao obtido com KOH (87%, Tabela 4, entrada 4). Esses resultados indicam um possível efeito de solvatação dos respectivos cátions metálicos promovido pelo solvente PEG-400, no qual a eficiência reacional aumenta com o raio iônico do cátion (Li^+ ~ 0,74 Å < Na^+ ~ 1,02 Å < K^+ ~ 1,38 Å).[75] Esse comportamento pode estar relacionado à flexibilidade conformacional do PEG-400 em se ajustar e acomodar cátions metálicos através da coordenação de seus átomos de oxigênio da cadeia poliéter,[66] de forma análoga a éteres de coroa.[67] Nesse sentido, evidencia-se uma tendência de maior compatibilidade para cátions de maior raio iônico com as cavidades formadas, o que pode resultar em maior estabilização do par iônico e, consequentemente, em espécies Se^{2-} mais reativas no meio.[71]

O uso de *t*-BuOK levou à formação de **2a** em 78% de rendimento, mostrando-se uma base alternativa eficiente (Tabela 6, entrada 3). O PEG-400 também se mostrou um meio reacional eficaz para bases mais brandas e solúveis, uma vez que o emprego de K_2CO_3 e Cs_2CO_3 forneceu **2a** em 62% e 82% de rendimento, respectivamente (Tabela 6, entradas 4 e 5). Para esses sistemas, observa-se novamente uma correlação entre o aumento do raio iônico (K^+ ~ 1,38 Å < Cs^+ ~ 1,67 Å)[75] e o rendimento obtido, reforçando que cátions maiores são mais eficientemente solvatados pelo PEG-400, favorecendo a dissociação do par iônico e a reatividade das espécies ativas no meio reacional.

Por fim, solventes polares próticos, como etanol, glicerol ou água, apresentaram baixa eficiência ou foram ineficazes para a reação, possivelmente devido à baixa solubilidade dos reagentes observada nesses meios (Tabela 6, entradas 6–8). Dentre os demais solventes convencionais avaliados (Tabela 6, entradas 9–13), apenas o DMSO foi capaz de produzir **2a**, em rendimento moderado de 42%, sendo observada a formação de uma mistura complexa de subprodutos não identificados e de difícil separação por análise e TLC (Tabela 5, entrada 9).

[75] Arnaud-Neu, F.; Delgado, R.; Chaves, S. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 71–102.

Tabela 6. Avaliação de bases e solventes para a síntese do composto 2,5-difenilselenofeno **2a**.



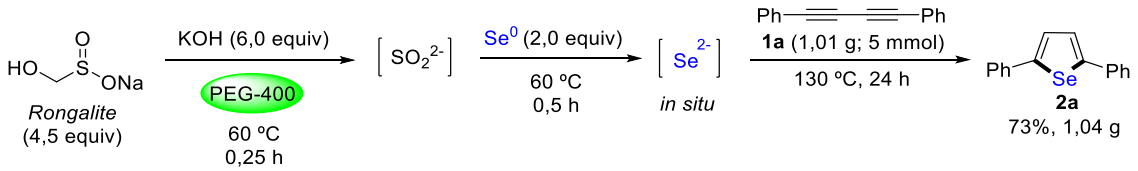
Variáveis investigadas

- Bases (Entradas 1-5)
- Solventes (Entradas 6-13)

Entrada[a]	Base	Solvente	Rendimento. (%)[b]
1	$LiOH.H_2O$	PEG-400	36
2	NaOH	PEG-400	75
3	*t*-BuOK	PEG-400	78
4	K_2CO_3	PEG-400	62
5	Cs_2CO_3	PEG-400	82
6	KOH	EtOH	25
7	KOH	glicerol	0
8	KOH	H_2O	0
9	KOH	DMSO	42
10	KOH	DMF	traços
11	KOH	MeCN	0
12	KOH	THF	0
13	KOH	Et_3N	0

[a] Rongalite (4,5 equiv), base (6,0 equiv); solvente (3,0 mL), 60 ºC, 0,25 h, sob atmosfera de argônio; Se^0 (2,0 equiv.), 60 ºC, 0,5 h; **1a** (1,0 equiv., 0,25 mmol) e agitação sob atmosfera de argônio a 130 ºC por 24 h. [b] Rendimentos isolados.

Dessa forma, as condições descritas na Tabela 4, entrada 5, foram definidas como ótimas para a síntese de **2a**. Tais condições foram aplicáveis a uma reação em maior escala, utilizando 5,0 mmol (1,04 g) do 1,3-diino **1a**, fornecendo o respectivo produto **2a** em 73% de rendimento (Esquema 19).

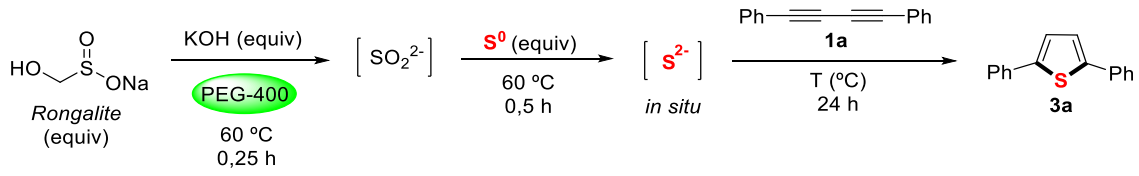


Esquema 19. Síntese do composto **2a** em escala de 5,0 mmol.

3.5.4 *Otimização das condições reacionais para a síntese de tiofenos e telurofenos*

Com o objetivo de expandir a aplicabilidade do sistema redutor para outros calcogênios elementares, a síntese dos compostos 2,5-difeniltiofeno (**3a**) e 2,5-difeniltelurofeno (**4a**) foi avaliada (Tabelas 7 e 8). Inicialmente, investigou-se a formação do tiofeno **3a** a partir de S^0 (1,0–2,0 equiv.), sob temperaturas de 100 e 130 ºC (Tabela 7, entradas 1–4). Nessas condições, parâmetros reacionais similiares aos previamente otimizados para a síntese do selenofeno **2a** também foram adequados para a síntese de tiofenos, permitindo a obtenção de **3a** em 95% de rendimento (Tabela 7, entrada 4). Destaca-se a capacidade do reagente rongalite em promover de forma eficiente a redução de S^0 a S^{2-}, uma transformação até então não descrita na literatura. O papel desse reagente no processo redutivo foi corroborado pelo baixo rendimento de **3a** observado quando a reação foi realizada na ausência de rongalite, condição na qual o KOH pode atuar como redutor de S^0 (Tabela 7, entrada 6).[11]

Tabela 7. Otimização reacional para a síntese do 2,5-difeniltiofeno **3a**.



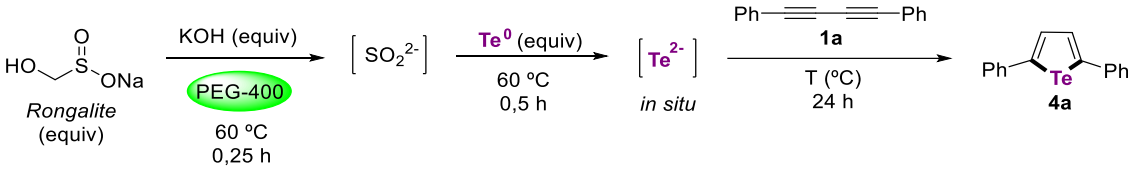
Entrada[a]	S^0 (equiv)	KOH (equiv)	Rongalite (equiv)	T (ºC)	Rend. (%)[b]
1	1,0	5,5	4,0	100	35
2	1,5	5,5	4,0	100	64
3	2,0	5,5	4,0	100	71
4	**2,0**	**5,5**	**4,0**	**130**	**95**
5	2,0	6,0	4,5	130	92
6	2,0	5,5	-	130	25

[a] Rongalite (equiv), KOH (equiv), PEG-400 (3,0 mL), 60 ºC, 0,25 h, sob atmosfera de argônio; S^0 (equiv), 60 ºC, 0,5 h; **1a** (0,25 mmol) sob atmosfera de argônio e sob os respectivos tempos e temperaturas reacionais indicadas. [b] Rendimentos isolados de **3a**.

É importante destacar que a adição de S^0 à solução homogênea inicial de KOH e rongalite em PEG-400 produziu uma solução verde-escura sob a condição otimizada para a síntese de tiofenos (Tabela 7, entrada 4). Essa observação pode ser atribuída a um equilíbrio entre ânions radicalares de polissulfeto ($S_Y^{\bullet -}$, y > 1), responsáveis por soluções de coloração azul, e polissulfetos dianiônicos (S_x^{2-}, x > 1), associados a soluções de coloração amarela.[12,13] Após 30 min de agitação a 60 ºC, a solução verde-escura tornou-se amarela, indicando que espécies S_x^{2-} são predominantes no sistema.

Em seguida, investigou-se a síntese do 2,5-difeniltelurofeno **4a** empregando 1,0 a 2,0 equiv. de Te^0 (Tabela 8, entradas 1–3). A adição de 2,0 equiv. de Te^0 ao sistema redutor resultou em uma solução de coloração roxa, característica da geração *in situ* de espécies Te_x^{2-}.[54] Sob essas condições, o composto **4a** foi obtido em 94% de rendimento (Tabela 8, entrada 3), utilizando os mesmos parâmetros previamente otimizados para a síntese de **3a** (Tabela 7, entrada 4). Interessantemente, quando a temperatura da reação foi elevada para 130 ºC (Tabela 8, entrada 4), o produto **4a** foi obtido em apenas 52% de rendimento, sem o consumo total do material de partida **1a**, o que pode indicar instabilidade térmica da espécie Te^{2-} nessas condições reacionais. Além disso, o produto **4a** não foi detectado na ausência de rongalite (Tabela 8, entrada 5).

Tabela 8. Otimização reacional para a síntese do 2,5-difeniltelurofeno **4a**.



#	Te^0 (equiv)	KOH (equiv)	Rongalite (equiv)	T (ºC)	Rend. (%)[c]
1	Te (1,0)	5,5	4,0	100	40
2	Te (1,5)	5,5	4,0	100	77
3	Te **(2,0)**	**5,5**	**4,0**	**100**	**94**
4	**Te** (2,0)	5,5	4,0	130	52
5	Te (2,0)	5,5	-	100	0

[a] Rongalite (equiv), KOH (equiv), PEG-400 (3,0 mL), 60 ºC, 0,25 h, sob atmosfera de argônio; Te^0 (equiv), 60 ºC, 0,5 h; **1a** (0,25 mmol) sob atmosfera de argônio e sob os respectivos tempos e temperaturas reacionais indicadas. [b] Rendimentos isolados de **4a**.

A Figura 7 traz um comparativo entre os espectros de RMN de ^{1}H do composto **1a** e dos calcogenofenos **3a**, **2a** e **4a**. A formação dos heterociclos é confirmada pela presença dos simpletos em 7,27 ppm (sinal sobreposto) no espectro **B**, 7,45 ppm no espectro **C** e 7,82 ppm no espectro **D**, atribuídos aos dois hidrogênios (H_{het}) quimicamente equivalentes dos anéis de tiofeno, selenofeno e telurofeno, respectivamente, considerando o plano de simetria dessas moléculas. Os deslocamentos químicos desses sinais estão em boa concordância com os valores descritos na literatura para os hidrogênios H_{het} nas posições 3 e 4 de calcogenofenos,[23] observando-se uma tendência de aumento em seus valores na ordem dos compostos **3a** < **2a** < **4a**. Essa tendência pode ser atribuída ao maior comprimento de ligação C–Y (C–S < C–Se < C–Te) e à menor eficiência de sobreposição entre os orbitais *p* dos heteroátomos mais pesados e os orbitais 2*p* do carbono, o que reduz a deslocalização eletrônica no anel e, consequentemente, a densidade eletrônica nas posições 3 e 4, promovendo uma maior desblindagem dos hidrogênios H_{het} e deslocamentos químicos mais elevados.[76]

Os espectros **B**, **C** e **D** também mostram um deslocamento químico maior dos hidrogênios em posição *orto* (H_{orto}) dos grupos fenila de **3a**, **2a** e **4a**, em comparação com os hidrogênios H_{orto} do 1,3-diino **1a** (espectro **A**). Essa característica pode ser atribuída ao efeito de anisotropia diamagnética associado à formação dos anéis aromáticos de calcogenofeno, que promove a desblindagem desses hidrogênios. A magnitude desses deslocamentos segue a ordem **3a** > **2a** > **4a**, refletindo as diferenças no caráter aromático e na circulação de elétrons π entre os anéis de tiofeno, selenofeno e telurofeno.[23,76]

[76] (a) Fringuelli, F.; Marino, G.; Taticchi, A.; Grandolini, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 332–337. (b) Fringuelli, F.; Marino, G.; Taticchi, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1977**, *21*, 119–173.

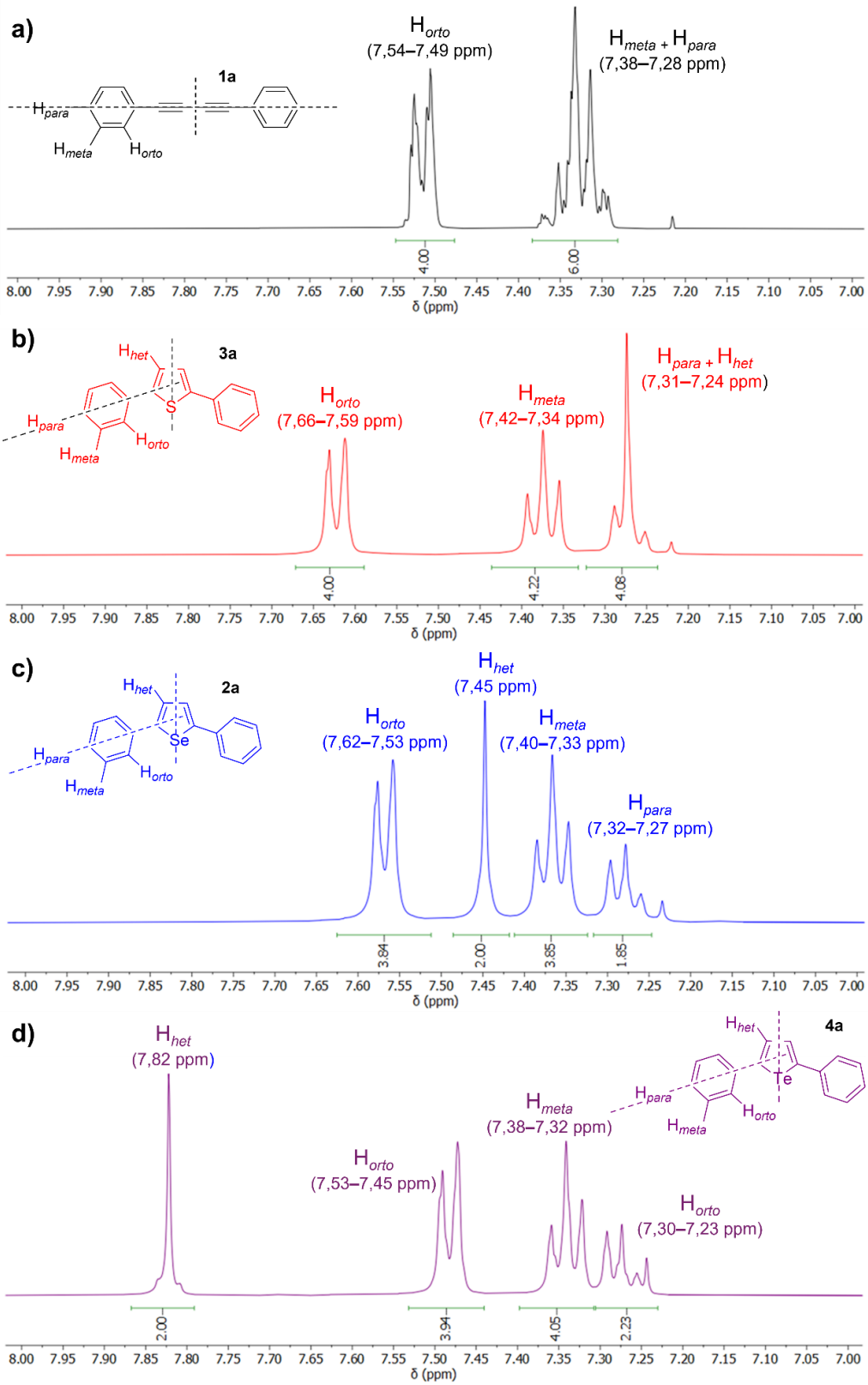


Figura 7. Ampliação da região de sinais aromáticos dos espectros de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) dos compostos **1a**, **3a**, **2a** e **4a**.

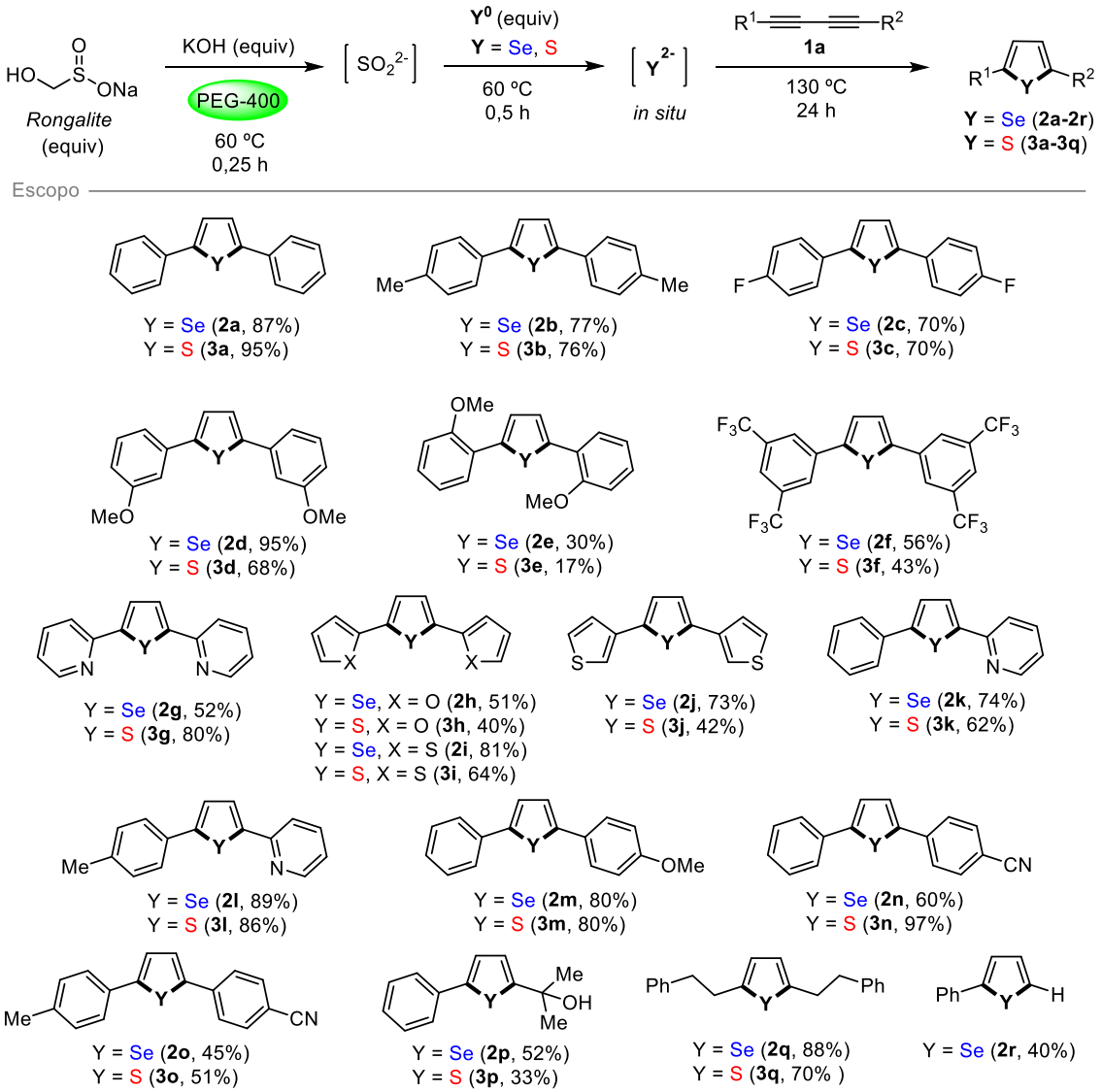
3.5.5 *Avaliação do escopo reacional para a síntese de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos*

Uma vez definidas as condições otimizadas para a síntese dos respectivos calcogenofenos, o escopo reacional foi inicialmente investigado para a síntese de selenofenos e tiofenos 2,5-disubstituídos, a partir de diferentes 1,3-diinos previamente obtidos (Esquema 20). Derivados simétricos 2,5-disubstituídos, contendo grupos doadores (**2b**, **2d**, **2e**, **3b**, **3d**, **3e**) ou retiradores de elétrons (**2c**, **2f**, **3c**, **3f**) em diferentes posições no anel benzênico, foram obtidos em rendimentos moderados a excelentes. Efeitos estéricos parecem desempenhar papel relevante no processo de adição nucleofílica/ciclização, uma vez que produtos contendo substituintes em posições *orto* no anel benzênico foram obtidos em rendimentos mais baixos (**2e** e **3e**).

Reações envolvendo 1,3-butadiinos heteroaromáticos simétricos também apresentaram bom desempenho, fornecendo os produtos esperados em rendimentos moderados a bons (**2g**–**2j** e **3g**–**3j**). Além disso, uma ampla variedade de produtos não-simétricos foi obtida em rendimentos moderados a excelentes (**2k**–**2o**, **3k**–**3o**), incluindo exemplos que apresentam simultaneamente grupos doadores e retiradores de elétrons em suas estruturas (**2l**, **2o**, **3l**, **3o**), característica que permite o desenvolvimento de sistemas *push-pull*.[27]

O escopo reacional foi estendido com sucesso para a síntese de selenofenos e tiofenos 2,5-disubstituídos contendo grupos alquila, tanto não-simétricos (**2p** e **3p**) quanto simétricos (**2q** e **3q**), demonstrando que o método não requer necessariamente a presença de sistemas π conjugados adjacentes à ligação C≡C. O 1,3-butadiino terminal **1r** também se mostrou suscetível à reação, fornecendo o 2-fenilselenofeno **2r** em 40% de rendimento.

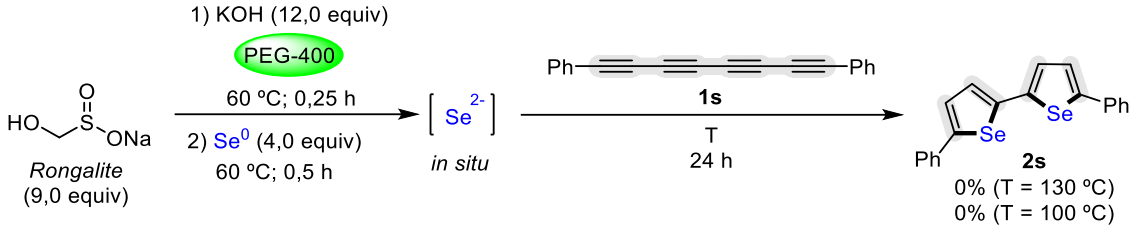
De modo geral, embora o método tenha apresentado boa tolerância a diferentes grupos funcionais, não foi possível estabelecer uma correlação clara entre a natureza eletrônica dos substituintes presentes nos 1,3-diinos e os rendimentos obtidos. A baixa solubilidade de 1,3-diinos em solventes orgânicos polares parece ser um dos principais fatores associados a rendimentos limitados nessas reações.



Esquema 20. Escopo reacional para a síntese de selenofenos e tiofenos 2,5-dissubstituídos.

Quando o tetraino **1s** foi submetido às condições reacionais desenvolvidas para a geração *in situ* de Se^{2-}, não foi observada a formação do bis-selenofeno **2s** (Esquema 21). Após conduzir reações sob temperaturas de 100 ou 130 ºC, o material de partida não foi detectado por TLC ou GC-MS, e nenhum produto identificável foi observado. Esse comportamento é consistente

com a instabilidade conhecida de sistemas poliínicos altamente conjugados, que podem sofrer processos competitivos de decomposição ou polimerização.[77]

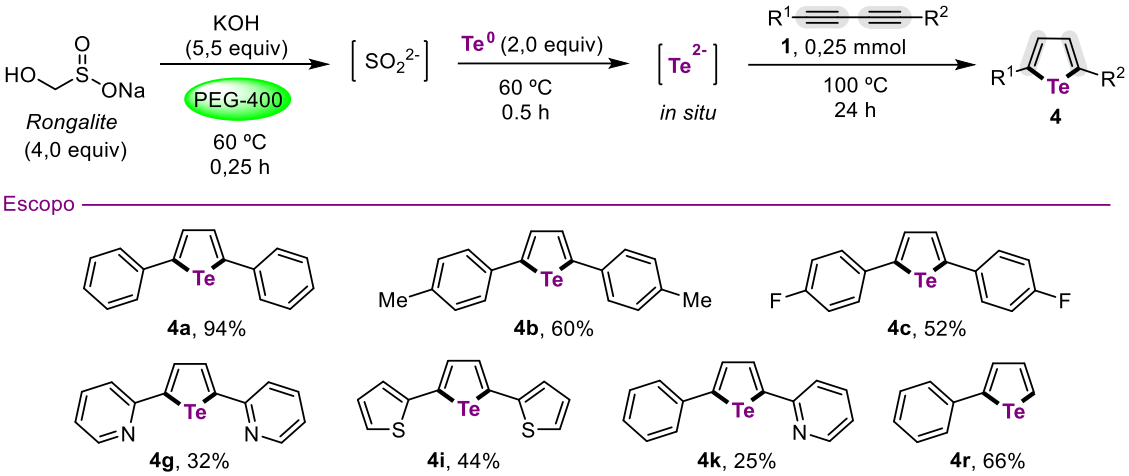


Esquema 21. Testes de obtenção do composto *bis*-selenofeno **2s** a partir do tetraino **1s**.

Todos os selenofenos e tiofenos obtidos foram devidamente caracterizados por RMN de ^{1}H e $^{13}C\{^{1}H\}$, sendo os dados espectrais comparados e corroborados com aqueles descritos na literatura para os compostos previamente conhecidos. Das 35 variações de compostos obtidos, 13 correspondem a estruturas até então inéditas, que foram adicionalmente caracterizados por HRMS e determinação de ponto de fusão, quando aplicável.

O escopo reacional foi posteriormente aplicado à síntese de telurofenos 2,5-disubstituídos, a partir de 1,3-diinos selecionados (Esquema 22). De modo geral, as reações demonstraram boa compatibilidade com diferentes grupos funcionais, embora rendimentos baixos a moderados tenham sido obtidos a partir de 1,3-diinos contendo substituintes com efeitos eletrônicos mais pronunciados (**4g**, **4i**, **4k**). O protocolo também se mostrou aplicável à síntese do 2-feniltelurofeno **4r**, obtido em 66% de rendimento.

[77] (a) Heuft, M. A.; Collins, S. K.; Yap, G. P. A.; Fallis, A. G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2883–2886. (b) Luu, T.; Elliott, E.; Slepkov, A. D.; Eisler, S.; McDonald, R.; Hegmann, F. A.; Tykwinski, R. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 51–54.



Esquema 22. Escopo reacional para a síntese de telurofenos.

Dentre os telurofenos obtidos, os compostos **4c**, **4g** e **4k** compreendem estruturas inéditas, até então não reportadas na literatura. A título de exemplo, é apresentada a seguir a caracterização do composto não simétrico **4k** por análise de RMN.

Pela análise do espectro de RMN de ^{1}H (Figura 8), pode-se observar os quatro sinais de hidrogênios referentes ao sistema piridínico, atribuídos a H_9 (multipleto de 8,47 – 8,41 ppm), H_6 e H_7 (sinais sobrepostos no multipleto de 7,71 – 7,62 ppm), bem como H_8 (ddd, J = 6,7; 4,9; e 1,7 Hz). Os sinais do grupo fenila são evidenciados pelos dois hidrogênios H_3 em posição *orto* (multipleto de 7,55 – 7,51 ppm), pelos dois hidrogênios H_2 em posição *meta* (multipleto de 7,38 – 7,33 ppm) e pelo hidrogênio H_1 em posição *para* (multipleto de 7,32 – 7,27 ppm). Já os sinais de hidrogênio H_4 e H_5 do anel de telurofeno foram atribuídos com base nas análises de HSQC e HMBC a serem apresentadas a seguir, sendo assim representados pelos dupletos em 7,96 e 8,13 ppm, respectivamente, com constante de acoplamento $^{3}J_{H4\text{-}H5} = {}^{3}J_{H5\text{-}H4}$ = 4,4 Hz, valor típico para hidrogênios em relação vicinal nas posições 3 e 4 do anel de telurofeno.[23]

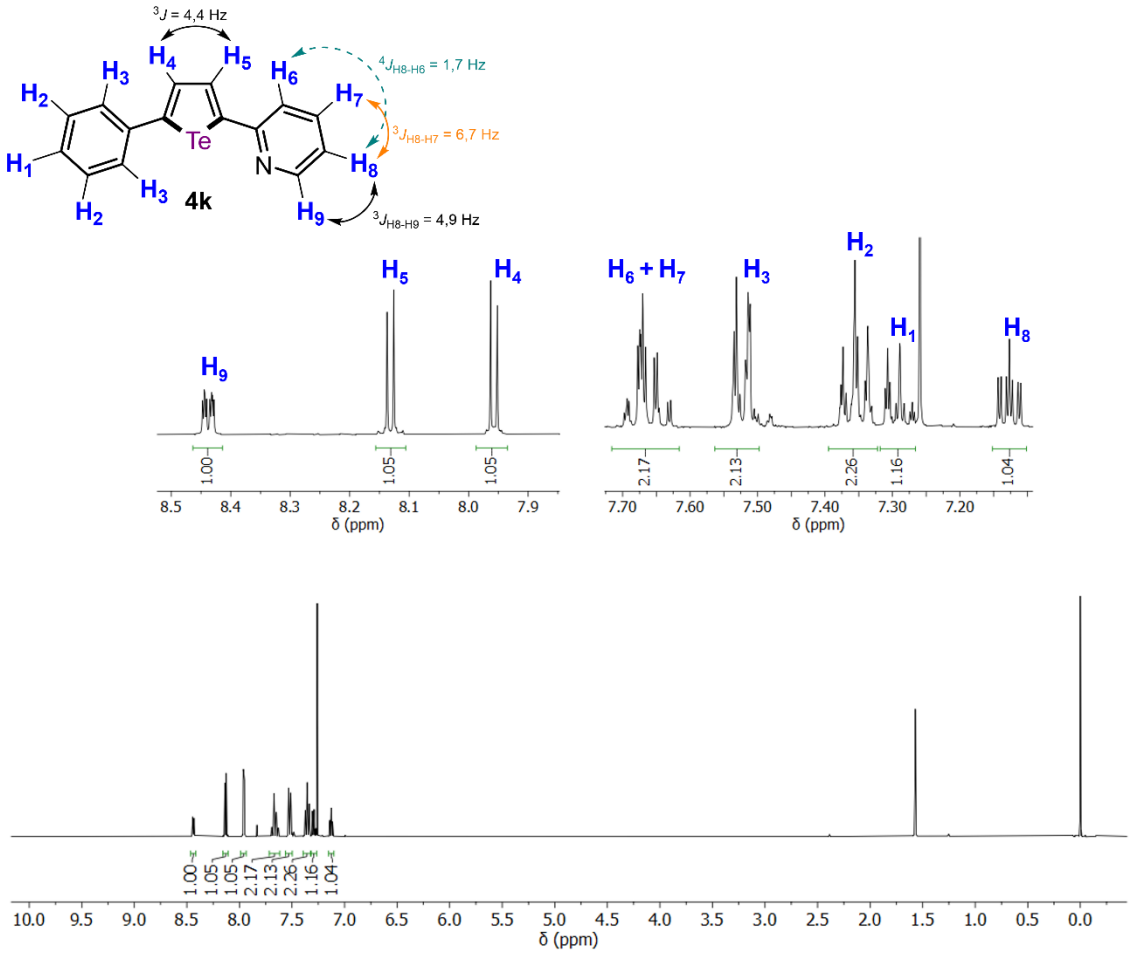


Figura 8. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **4k** com elucidação de sinais.

A atribuição dos sinais observados no espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ foi realizada com o auxílio de experimentos bidimensionais de HSQC e HMBC. A Figura 9 apresenta uma ampliação do mapa de contorno do espectro HSQC ^{13}C–^{1}H, na qual se observam as correlações diretas que permitiram a atribuição dos carbonos C_{10} (δ 115,9 ppm), C_{12} (δ 122,0 ppm), C_3 (δ 126,7 ppm), C_1 (δ 127,7 ppm), C_2 (δ 128,9 ppm), C_7 (δ 133,5 ppm), C_6 (δ 134,5 ppm), C_{11} (δ 136,3 ppm) e C_{13} (δ 149,7 ppm), correlacionados, respectivamente, com os hidrogênios H_6, H_8, H_3, H_1, H_2, H_5, H_4, H_7 e H_9.

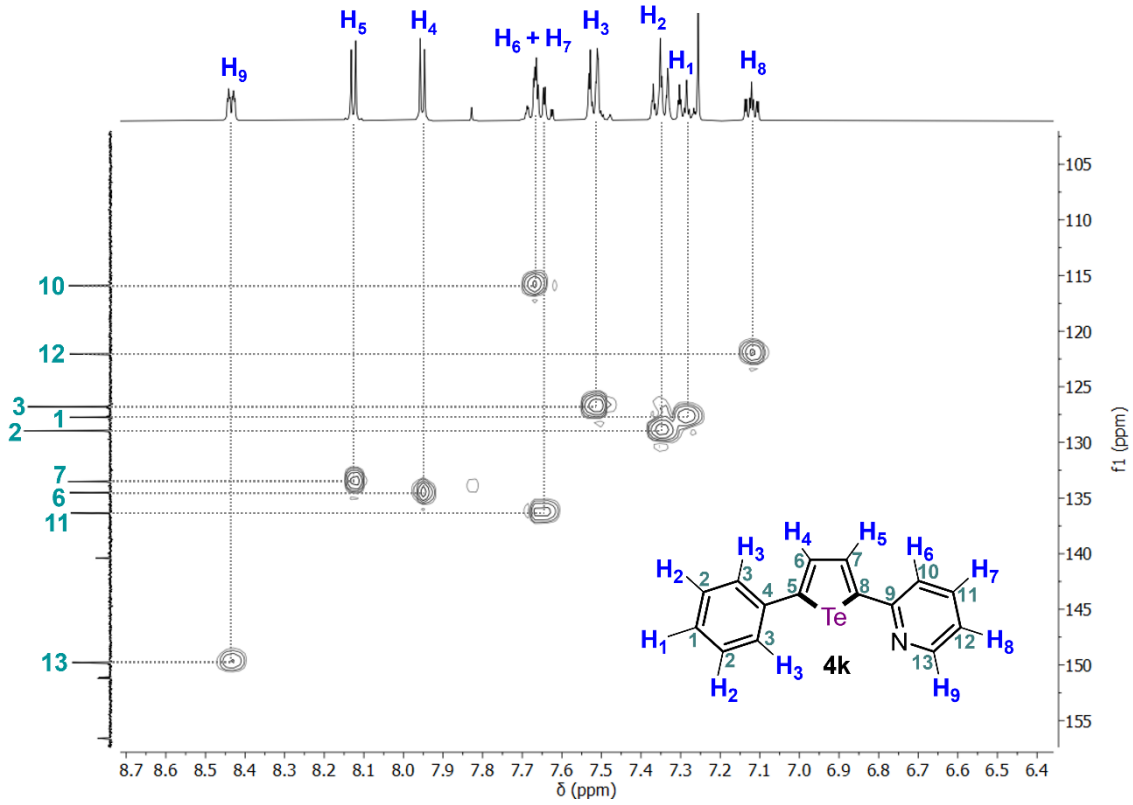


Figura 9. Mapa de contorno do espectro HSQC ^{13}C-^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **4k**.

Já a figura 10 apresenta uma ampliação do mapa de contorno do espectro de HMBC do composto **4k**, permitindo a atribuição dos sinais de carbonos quaternários através das correlações ^{13}C**–**^{1}H de longa distância. Dentre essas, destaca-se a atribuição de C_4 (δ 140,3 ppm), que apresenta correlação a três ligações com H_4 e ausência de correlação com H_5, corroborando as atribuições dos hidrogênios H_4 e H_5 do anel de telurofeno. O carbono C_9 foi atribuído com base em sua correlação a três ligações com H_5, bem como nas correlações observadas com os hidrogênios H_6 e H_7 do anel piridínico. Entretanto, os carbonos quaternários C_5 e C_8 do anel de telurofeno não puderam ser atribuídos com exatidão, devido à proximidade de seus deslocamentos químicos (δ 151,2 e 151,1 ppm), embora seja evidente a presença de correlações intensas com os hidrogênios H_4 e H_5 do heterociclo. A Figura 11 apresenta o espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ do composto **4k**, com a atribuição dos sinais suportada pelas análises bidimensionais realizadas.

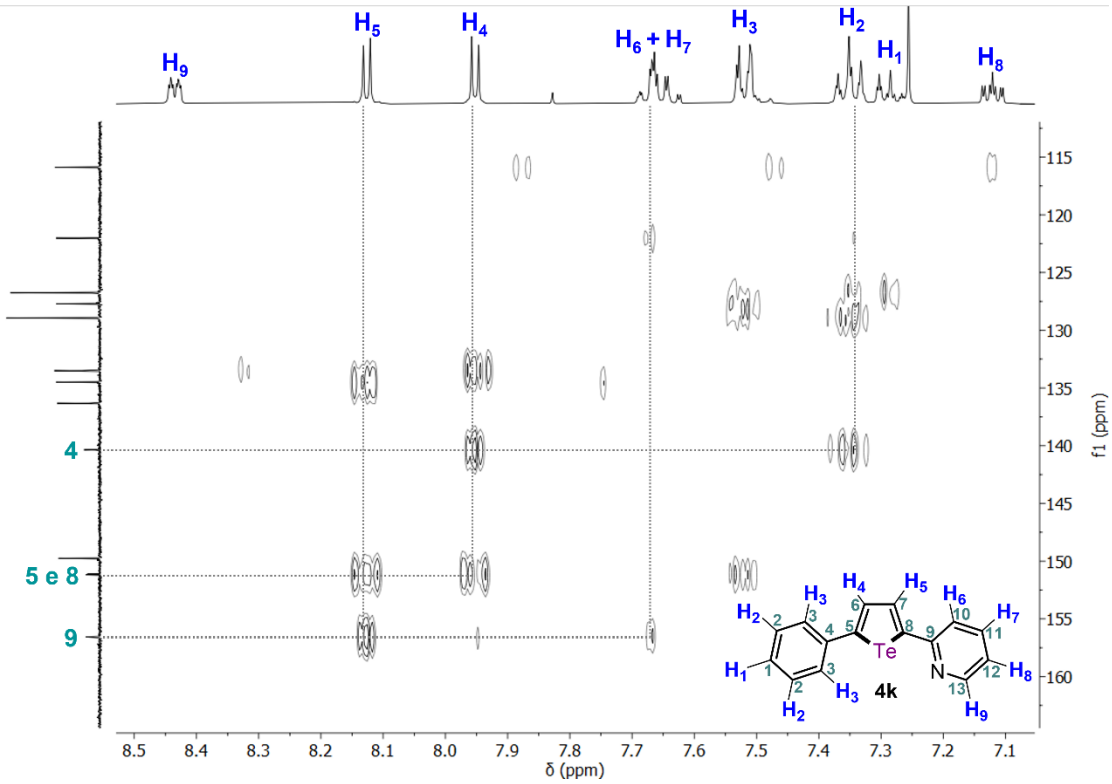


Figura 10. Mapa de contorno do espectro HMBC ^{13}C-^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **4k**.

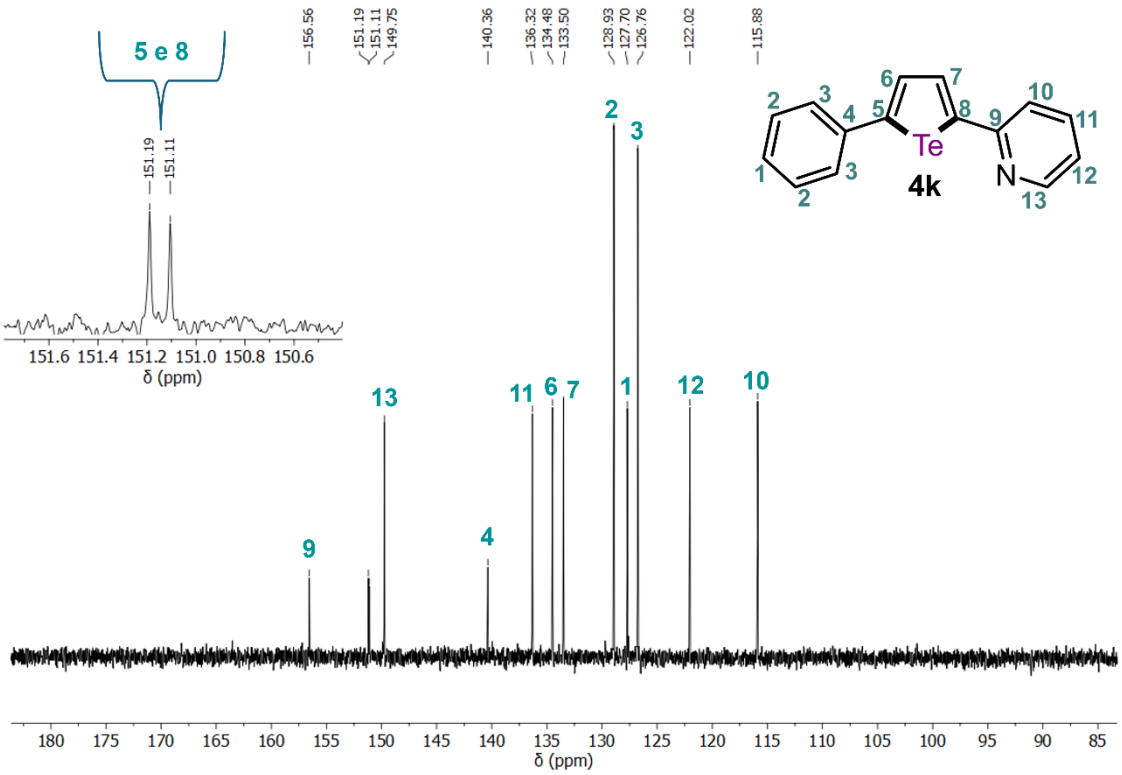
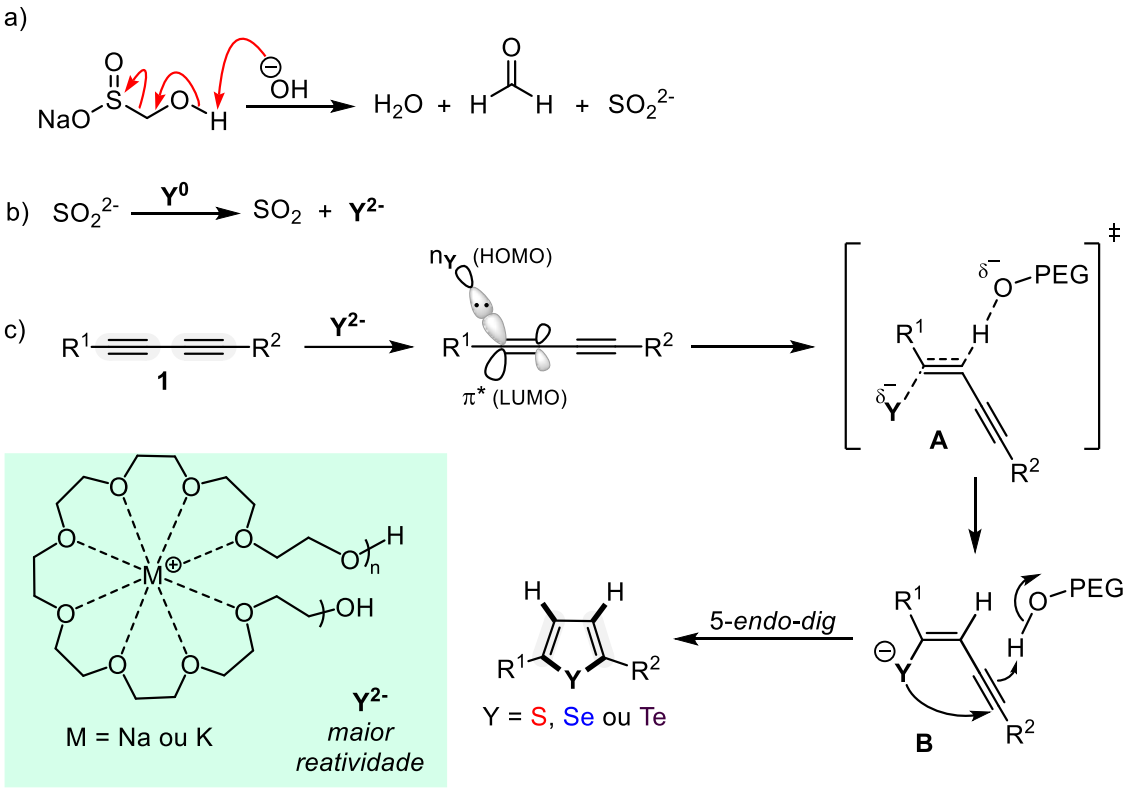


Figura 11. Expansão do espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **4k** com atribuições de sinais.

3.5.6 *Proposta mecanística para a formação de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos.*

Com base na literatura, o Esquema 23 apresenta uma sequência plausível para as reações desenvolvidas. Inicialmente, na presença de excesso de base, o reagente rongalite sofre desprotonação, liberando uma molécula de água, formaldeído e gerando a espécie redutora SO_2^{2-} (Esquema 23a). Em seguida, o calcogênio elementar correspondente (Y^0, Y = S, Se ou Te) é reduzido às espécies nucleofílicas Y^{2-}, com liberação de SO_2 (Esquema 23b).

O mecanismo reacional prossegue com a adição regiosseletiva de Y^{2-} ao carbono externo de uma das ligações C≡C, o qual apresenta maior coeficiente orbitalar LUMO. Essa adição *anti* pode ser representada pelo estado de transição **A**, seguido de protonação na face oposta à aproximação do nucleófilo Y^{2-}. Forma-se então o intermediário calcogenoenino **B** que, considerando o excesso de base empregado, pode estar parcialmente desprotonado e promover uma adição nucleofílica intramolecular *anti* à ligação C≡C remanescente, cuja protonação conduz à formação do calcogenofeno 2,5-disubstituído por meio de uma ciclização 5-*endo-dig* (Esquema 23c). Com base em precedentes da literatura,[5c,71] é possível racionalizar que o solvente PEG-400 atue como fonte prótica nas etapas de adição nucleofílica, além de contribuir para a eficiente solvatação dos cátions presentes no meio reacional, aumentando a reatividade das espécies nucleofílicas Y^{2-}.

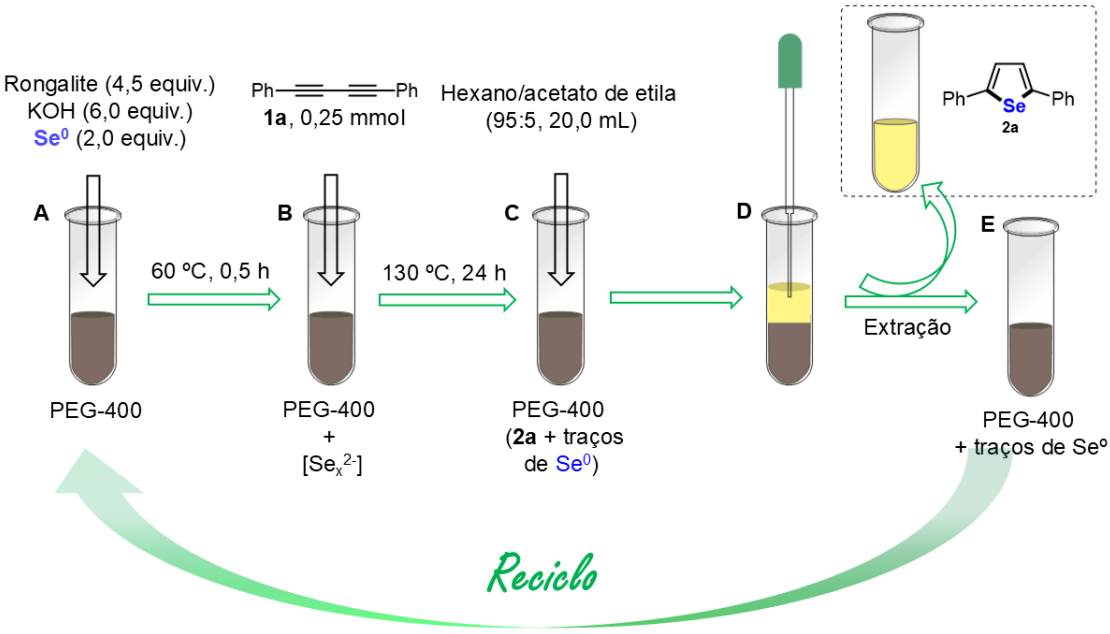


Esquema 23. (a) e (b) Redução de calcogênios elementares promovida por Rongalite e (c) provável mecanismo reacional para a formação de calcogenfenos a partir de 1,3-diinos.

3.5.7 *Testes de reutilização do solvente PEG-400 para a síntese do 2,5-difenilselenofeno*

Uma característica atrativa deste protocolo é que todos os calcogenofenos sintetizados puderam ser extraídos diretamente do tubo de Schlenk utilizando misturas de hexano/acetato de etila, sem necessidade de qualquer tratamento aquoso. Nesse contexto, a reutilização do PEG-400 foi avaliada sob as condições reacionais otimizadas para a síntese do 2,5-difenilselenofeno **2a** (Esquema 24). Inicialmente, a um tubo de Schlenk contendo PEG-400 (3,0 mL) (**A**), foram adicionados os reagentes necessários para a geração da espécie Se^{2-} e o respectivo 1,3-diino **1a** (**B**). Após o término da reação, o tubo foi resfriado à temperatura ambiente e adicionou-se uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10 v:v, 20,0 mL) (**C**). Após agitação vigorosa, observaram-se duas fases (**D**). A fase orgânica superior continha o produto desejado **2a**, enquanto a fase inferior continha PEG-400 e traços de

Se^0/polisselenetos não reagidos. A fase orgânica foi então separada, e as etapas **C** e **D** foram repetidas até a completa extração de **2a** (monitorada por TLC), sendo as fases orgânicas combinadas utilizadas diretamente na purificação. Em seguida, a fase de PEG-400 (**E**) foi aquecida a 60 ºC sob vácuo por 15 min para remoção de solventes orgânicos residuais. Após resfriamento à temperatura ambiente, os reagentes foram novamente adicionados ao tubo para o ciclo subsequente.



Esquema 24. Processo de reutilização do solvente PEG-400 para a síntese de **2a**.

Conforme apresentado no gráfico da Figura 12, o sistema contendo 3,0 mL de PEG-400 pôde ser reutilizado em até quatro reações sucessivas; entretanto, observou-se diminuição gradual nos rendimentos de **2a** (87%, 63%, 53%, 50% e 37%), o que pode ser atribuído ao acúmulo de Se^0 não reagido após cada ciclo, afetando a reciclabilidade do sistema. Com base nisso, realizou-se um experimento utilizando 5,0 mL de PEG-400 (Figura 12), e observou-se que o meio mais diluído também pôde ser reutilizado por até quatro ciclos consecutivos, agora com rendimentos significativamente superiores (87%, 82%, 78%, 72% e 68%).

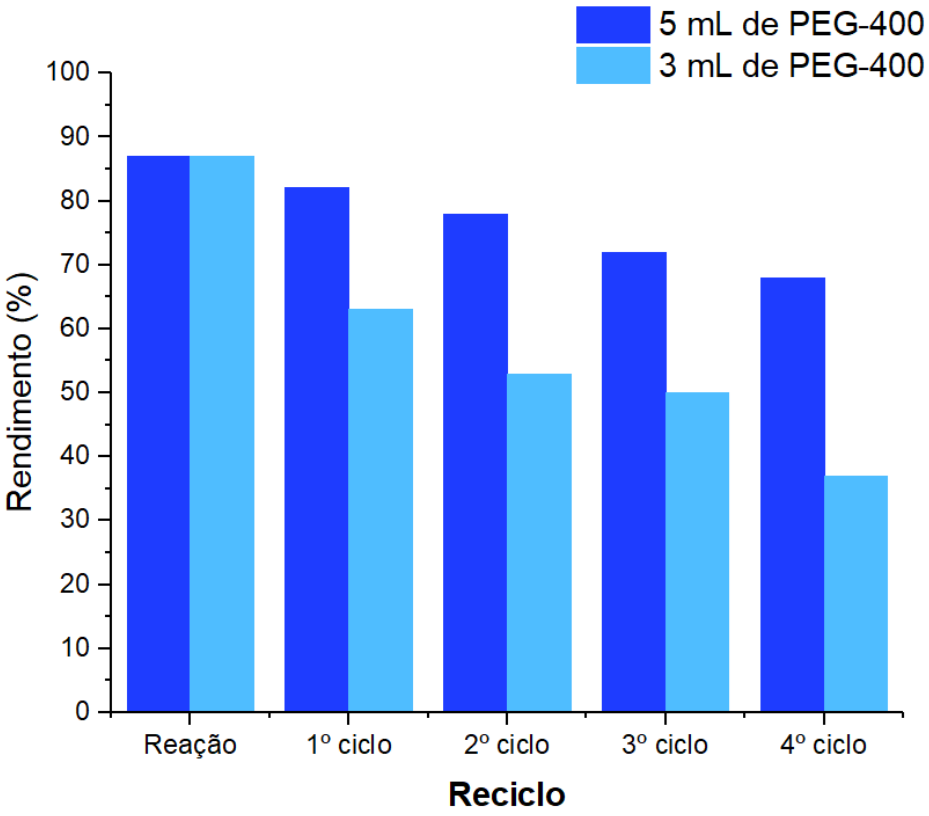


Figura 12. Estudo de reutilização do solvente PEG-400 para a síntese de **2a**.

3.6 Conclusões do capítulo 1

No presente capítulo, foi desenvolvido um protocolo geral para a síntese de calcogenofenos 2,5-dissubstituídos (S, Se e Te) a partir de substratos 1,3-diinos e calcogênios elementares, empregando o sistema redutor Rongalite/PEG-400. Esse sistema mostrou-se eficiente na redução dos calcogênios elementares às respectivas espécies binucleofílicas (Y^{2-}), capazes de se adicionar regiosseletivamente à ligação C≡C, seguida de ciclização 5-*endo-dig*. A metodologia possibilitou o acesso a uma ampla diversidade estrutural, resultando na obtenção de 42 exemplos de calcogenofenos simétricos e não simétricos com diferentes padrões de substituição e efeitos eletrônicos.

Do ponto de vista prático, o método desenvolvido é livre de catalisadores metálicos, de fácil execução e emprega reagentes de baixo custo, utilizando um agente redutor e um solvente inodoros e de baixa toxicidade. Também cabe destaque à expansão do uso de Rongalite em síntese orgânica, reagente que

tem recebido crescente atenção em diferentes transformações e que, neste contexto, é explorado pela primeira vez como agente redutor de Sº. Essa abordagem abre novas possibilidades para o desenvolvimento de protocolos sintéticos baseados na geração *in situ* de S^{2-}.

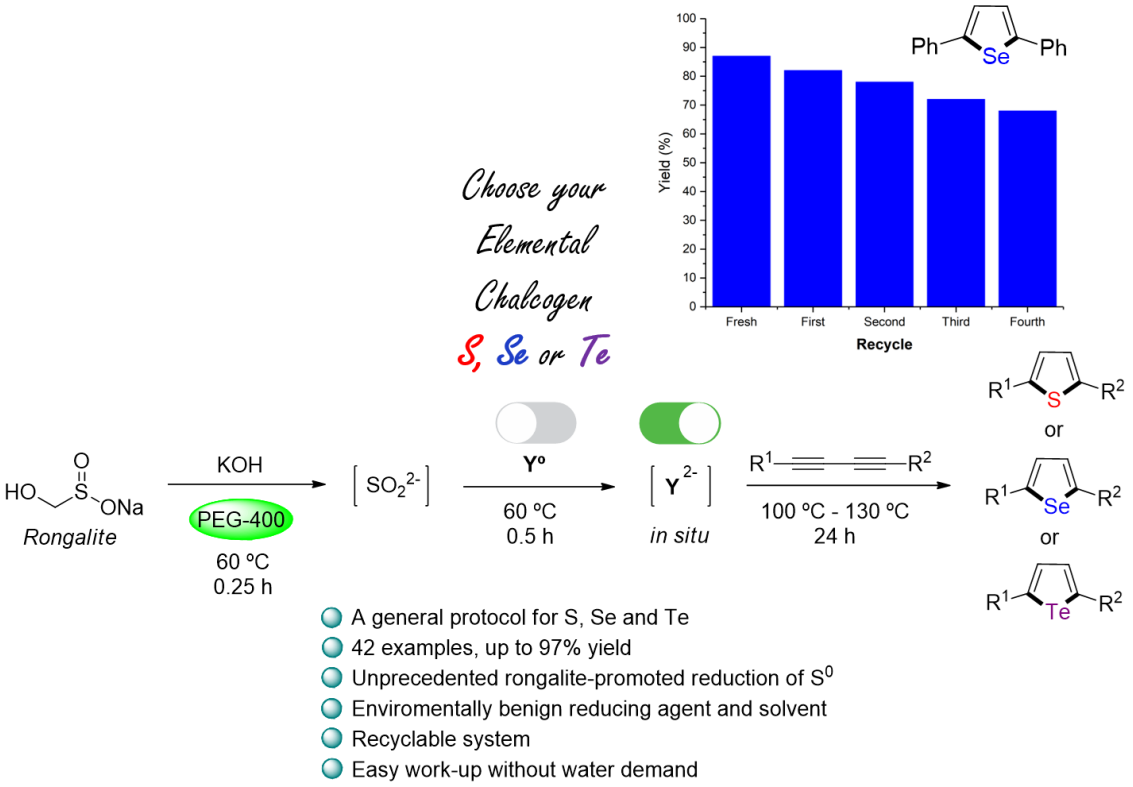
O uso de PEG-400 como solvente se mostrou estratégico não apenas por sua biodegradabilidade e baixa toxicidade, mas também por sua alta estabilidade térmica e natureza não volátil, o que favorece a solubilidade dos reagentes envolvidos no processo e evita o uso de sistemas de aquecimento sob refluxo. A estrutura molecular desse solvente também possibilita que atue como fonte prótica no mecanismo reacional e auxilie na solvatação de espécies catiônicas, aumentando a reatividade dos ânions Y^{2-} (Y = S, Se, Te). Além disso, o solvente PEG-400 pôde ser reutilizado, mantendo desempenho consistente por até quatro ciclos consecutivos na síntese do composto 2,5-difenilselenofeno, sem perdas significativas de rendimento.

Em 2022, este trabalho foi selecionado para apresentação oral no 18º BMOS (*Brazilian Meeting on Organic Synthesis*) e, no mesmo ano, os resultados foram compilados e publicados na revista *Organic Chemistry Frontiers* na forma de artigo (Esquema 25).[78] Em 2025, em colaboração com o Grupo de Pesquisa em Fotoquímica Orgânica Aplicada da UFRGS, foram investigadas as propriedades eletrônicas dos tiofenos **3a**, **3g**, **3i**, **3l**, **3n** e **3o**, demonstrando que seus perfis de emissão de fluorescência podem ser modulados de acordo com suas estruturas moleculares.[79] Ainda em 2025, uma colaboração internacional resultou no estudo das interações intermoleculares do composto 2,5-bis(piridin-2-il)telurofeno **4g**, explorando sua aplicação como ligante na formação de adutos dihalogenados de Te(IV) do tipo X–Te–X (X = halogênio).[80]

[78] Paixão, D. B.; Soares, E. G. O.; Salles, H. D.; Silva, C. D. G.; Rampon, D. S.; Schneider, P. H. *Org. Chem. Front.*, **2022**, *9*, 5225–5236.

[79] Paixão, D. B.; Luz, L. C.; Reimann, L. K.; Soares, E. G. O.; Junior, H. C. S.; Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, P. H. *J. Mol. Struct.*, **2025**, *1321*, 139899.

[80] Podda, E.; Arca, M.; Aragoni, M. C.; Caltagirone, C.; Lippolis, V.; Pintus, A.; Paixão, D. B.; Soares, E. G. O.; Schneider, P. H. *Inorg. Chem.* **2025**, *64*, 10972–10988.



Esquema 25. *Graphical abstract* do artigo referente ao capítulo 1.

Capítulo 2

Síntese estereosseletiva de (*E*)-alcenos a partir da semi-redução de alcinos internos utilizando o sistema CS_2/KOH

4. Revisão Bibliográfica referente ao capítulo 2

4.1 Alcenos e estilbenos

Os alcenos, hidrocarbonetos insaturados que possuem ao menos uma ligação C=C em sua estrutura, constituem uma classe fundamental de compostos orgânicos amplamente encontrada em produtos naturais e moléculas bioativas.[1] Esses sistemas estão presentes, por exemplo, na estrutura molecular de vitaminas, lipídios e em diversos pigmentos e corantes orgânicos responsáveis pelas colorações observadas no cotidiano, as quais resultam das transições eletrônicas π→π* características desses compostos.[81] A reatividade intrínseca da ligação π confere aos alcenos grande versatilidade sintética, tornando-os blocos construtores essenciais através de reações de adição eletrofílica, oxidação, epoxidação, redução, acoplamento cruzado, dentre outras.[82] Nesse sentido, os alcenos desempenham papel de destaque não apenas no âmbito da pesquisa acadêmica, mas também na indústria, sendo empregados como monômeros para a produção de polímeros como o polietileno, polipropileno e poliestireno.[83]

Uma importante subclasse de alcenos é representada pelos estilbenos, cuja estrutura molecular consiste em dois anéis aromáticos conectados por um grupo vinílico.[84] Devido à alta barreira energética de rotação em torno da ligação C=C, esses sistemas 1,2-dissubstituídos podem existir como isômeros geométricos *E* e *Z*, que exibem propriedades físicas, químicas e biológicas distintas.[85] Na natureza, os estilbenos ocorrem como derivados fenólicos, a exemplo do resveratrol, pinosilvina e pterostilbeno, sendo os isômeros *E* mais

---

[81] Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. *Introdução à Espectroscopia*, 4ª ed.; Cengage Learning: São Paulo, 2010.

[82] Knochel, P.; Molander, G. A. *Comprehensive Organic Synthesis*, 2ª ed.; Elsevier: Oxford, 2014.

[83] Cowie, J.; Arrighi, V. *Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials*, 3ª ed.; CRC Press, 2007.

[84] (a) Sepehri, S.; Khedmati, M.; Yousef-Nejad, F.; Mahdavi, M. *RSC Adv.* **2024**, *14*, 19823–19879. (b) Zhou, L.; Cai, X.; Wang, Y.; Yang, J.; Wang, Y.; Deng, J.; Ye, D.; Zhang, L.; Liu, Y.; Ma, S. *Nat. Prod. Rep.* **2025**, *42*, 359–405.

[85] Teka, T.; Zhang, L.; Ge, X.; Li, Y.; Han, L.; Yan, X. *Phytochemistry* **2022**, *197*, 113128.

abundantes devido à sua maior estabilidade termodinâmica.[86] O resveratrol, em particular, destaca-se por sua presença em uvas, vinhos e plantas, e por seu reconhecido potencial terapêutico associado a propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas.[87] Derivados sintéticos de estilbenos também apresentam destaque na literatura, como o composto DMU-212, um análogo do resveratrol que apresenta maior estabilidade metabólica e atividade antitumoral aprimorada.[88] O potencial terapêutico dos estilbenos foi consolidado em ensaios clínicos e na recente aprovação do Tapinarof para uso como creme tópico no tratamento da psoríase e da dermatite atópica (Figura 13).[89]

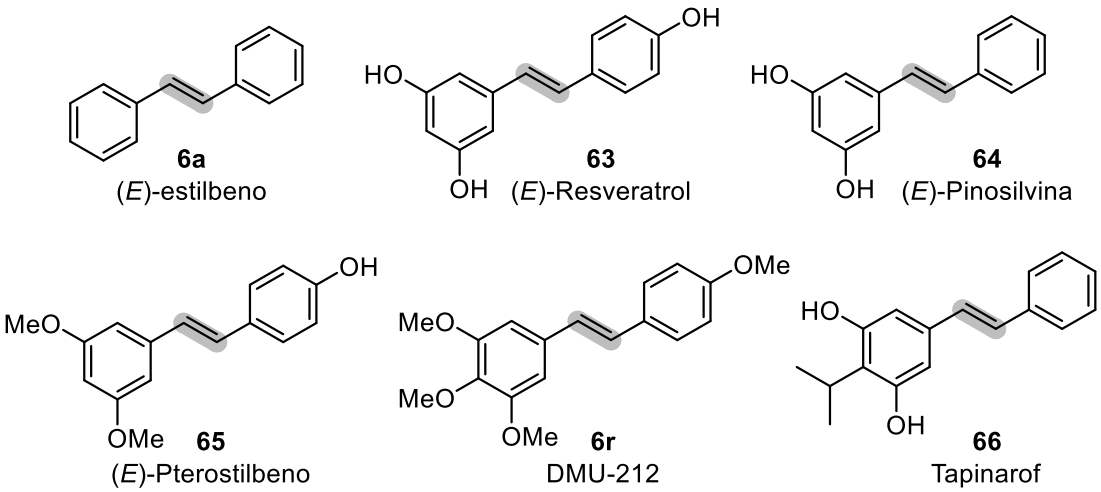


Figura 13. Exemplos relevantes de (*E*)-estilbenos.

[86] Akinwumi, B. C.; Bordun, K.-A. M.; Anderson, H. D. *J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 792.

[87] Al-Khayri, J. M.; Mascarenhas, R.; Harish, H. M.; Gowda, Y.; Lakshmaiah, V. V.; Nagella, P.; Al-Mssallem, M. Q.; Alessa, F. M.; Almaghasla, M. I.; Rezk, A. A.-S. *Molecules* **2023**, *28*, 3786.

[88] (a) Sale, S.; Tunstall, R. G.; Ruparelia, K. C.; Potter, G. A.; Steward, W. P.; Gescher, A. J. *Int. J. Cancer* **2005**, *115*, 194–201. (b) Ma, Z.; Molavi, O.; Haddadi, A.; Lai, R.; Gossage, R. A.; Lavasanifar, A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2008**, *63*, 27–35. (c) Androutsopoulos, V. P.; Ruparelia, K. C.; Papakyriakou, A.; Filippakis, H.; Tsatsakis, A. M.; Spandidos, D. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2586–2595.

[89] (a) Lebwohl, M. G.; Stein Gold, L.; Strober, B.; Papp, K. A.; Armstrong, A. W.; Bagel, J.; Kircik, L.; Ehst, B.; Hong, H.-C.; Soung, J.; Fromowitz, J.; Guenthner, S.; Piscitelli, S. C.; Rubenstein, D. S.; Brown, P. M.; Tallman, A. M.; Bissonnette, R. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, 2219–2229. (b) https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2022.

Nesse sentido, o desenvolvimento de metodologias sintéticas que visem o controle e a formação estereosseletiva de alcenos *E* ou *Z* são de fundamental interesse em química orgânica. A seguir, serão abordados os principais métodos de obtenção de (*E*)-alcenos, com enfoque na semi-redução de alcinos promovida por sais de enxofre, metodologia a ser explorada neste capítulo.

4.2 Métodos gerais para a obtenção de (*E*)-alcenos

De forma geral, os alcenos podem ser obtidos por diferentes estratégias sintéticas, incluindo reações de eliminação,[82] olefinação de compostos carbonílicos,[90] acoplamentos cruzados,[91] metátese de olefinas[92] ou semi-redução de alcinos.[93] Nas reações de eliminação, a ligação π é formada a partir da remoção de dois átomos ou grupos funcionais adjacentes, sendo os haletos de alquila os substratos mais empregados. Embora as eliminações tendam a favorecer o isômero *E* por estados de transição com menores repulsões estéricas,[82] o controle estereosseletivo pode ser limitado, levando à formação de misturas de isômeros ou à ocorrência de reações competitivas de substituição nucleofílica.

Já as olefinações de compostos carbonílicos envolvem reações de aldeídos ou cetonas com ilídeos de fósforo. Nessas transformações, o uso de fosforanas não estabilizadas na reação de Wittig conduz preferencialmente à formação de (*Z*)-alcenos, enquanto o uso de fosfonatos na reação de Horner-Emmons permitem a obtenção de (*E*)-alcenos. O esquema 26 ilustra essas reações aplicadas à síntese de derivados de estilbenos.[94] Uma limitação comum a essas metodologias é a geração de quantidades equimolares e de difícil

---

[90] Takeda, T. *Modern Carbonyl Olefination*. Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003.

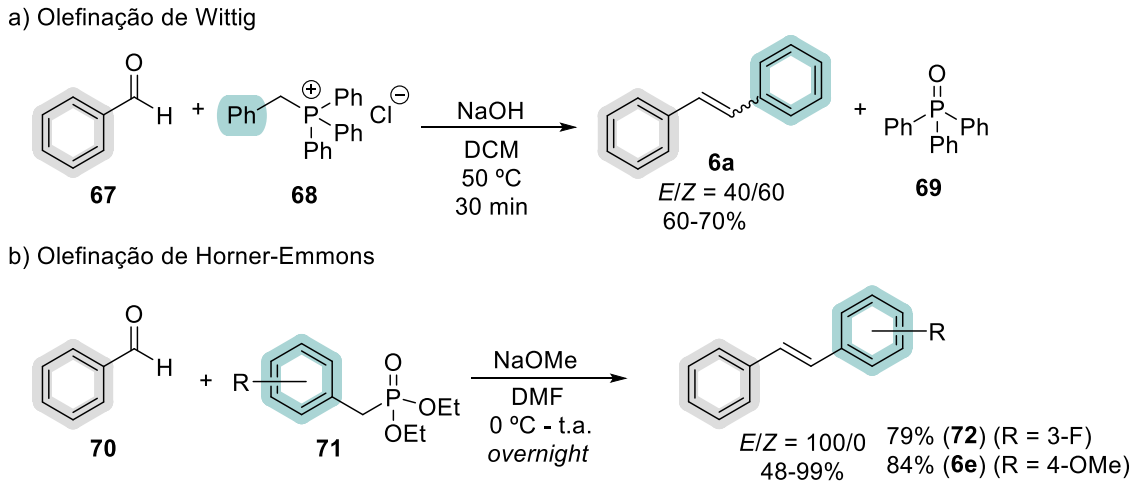
[91] Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085

[92] Ogba, O. M.; Warner, N. C.; O'Leary, D. J.; Grubbs, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 4510–4544.

[93] Kusy, R.; Grela, K. *Chem. Rev*. **2025**, *125*, 4397–4527.

[94] (a) Warner, J. C.; Anastas, P. T.; Anselme, J-P. *J. Chem. Educ.* **1985**, *62*, 346. (b) Roman, B. I.; De Coen, L. M.; Mortier, S. T. F. C.; De Ryck, T.; Vanhoecke, B. W. A.; Katritzky, A. R.; Bracke, M. E.; Stevens, C. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5054–5063.

remoção de óxidos de fosfina como subprodutos, o que pode exigir etapas adicionais de purificação.[95] Alternativamente, as olefinações de Julia e Peterson, que utilizam sulfonas e *β*-hidroxissilanos como reagentes, respectivamente, também podem ser aplicadas para a síntese seletiva de (*E*)-alcenos.[96]



Esquema 26. Síntese de estilbenos via olefinação de Wittig e Horner-Emmons.

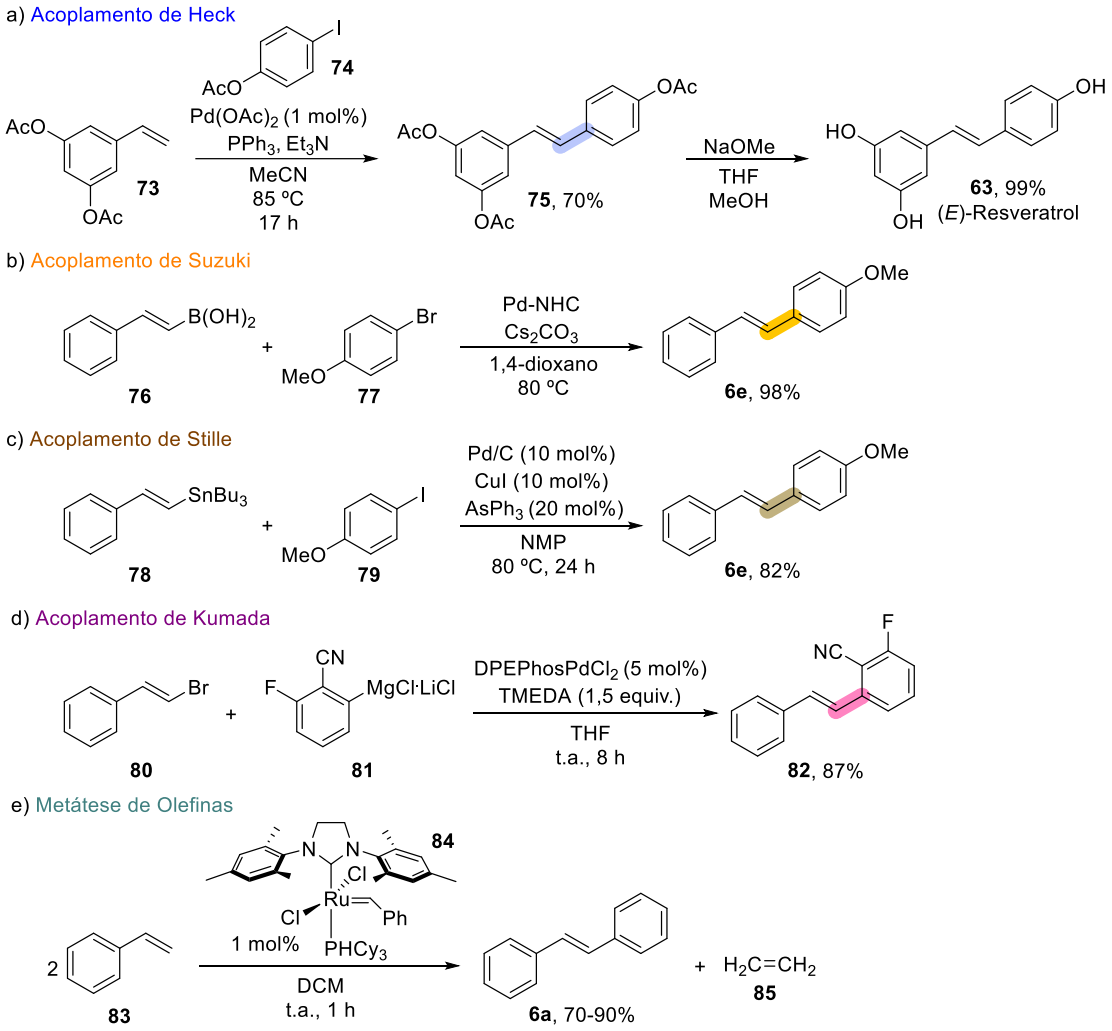
Dentre os métodos catalíticos empregados para a obtenção de (*E*)-alcenos, destacam-se os acoplamentos cruzados, como os acoplamentos de Heck, Suzuki, Stille e Kumada, nos quais substratos vinílicos são diretamente funcionalizados sob catálise de Pd ou Ni.[97] Esses métodos são eficientes para a funcionalização de alcenos substituídos, apresentando bom controle estereoquímico, uma vez que a reação de Heck tende a fornecer preferencialmente o isômero *E*, enquanto os acoplamentos de Suzuki, Stille e Kumada geralmente preservam a estereoquímica do substrato vinílico de partida. Outra abordagem catalítica relevante envolve a metátese de olefinas, que promove a redistribuição de fragmentos olefínicos na presença de catalisadores de rutênio. Apesar da eficiência dessas metodologias, a geração de subprodutos e a dependência de catalisadores de metais de transição de alto

[95] Batesky, D. C.; Goldfogel, M. J.; Weix, D. J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9931–9936.

[96] (a) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2563–2585. (b) van Staden, L. F.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195–200.

[97] Doraghi, F.; Yousefnejad, F.; Farzipour, S.; Aledavoud, S. P.; Larijani, B.; Mahdavi, M. *Org. Biomol. Chem*. **2023**, *21*, 1846–1861.

custo podem constituir desvantagens significativas. A título de exemplo, o esquema 27 apresenta a reação de Heck aplicada à síntese de **75**, precursor do resveratrol (**63**),[98] bem como os acoplamento de Suzuki,[99] Stille,[100] Kumada[101] e a metátese de olefinas[102] para a obtenção dos estilbenos **6e**, **82** e **6a.**



Esquema 27. Exemplos de obtenção de estilbenos via catálise metálica.

[98] Guiso, M.; Marra, C.; Farina, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 597–598.

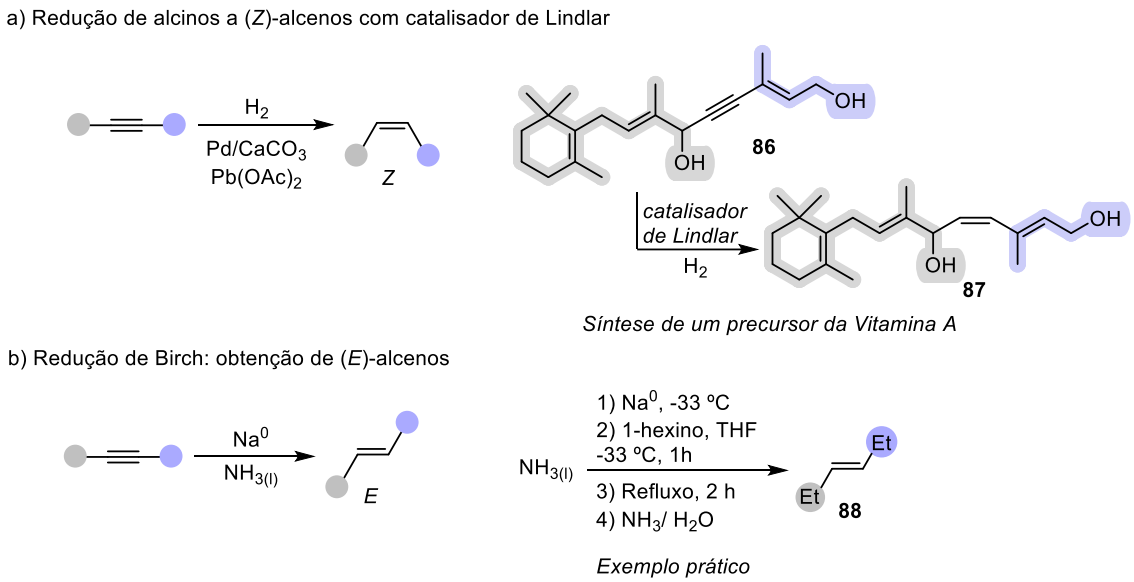
[99] Tudose, A.; Maj, A. M.; Sauvage, X.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *257*, 158–166.

[100] Roth, G. P.; Farina, V.; Liebeskind, L. S.; Peña-Cabrera, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2191–2194.

[101] Krasovskiy, A.; Haley, S.; Voigtritter, K.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4066–4069.

[102] Bannin, T. J.; Datta, P. P.; Kiesewetter, E. T.; Kiesewetter, M. K. *J. Chem. Educ.* **2019**, *96*, 143–147.

Nesse cenário, a semi-redução de alcinos surge como alternativa para a obtenção direta e seletiva de alcenos a partir de substratos simples, empregando condições mais econômicas e com menor geração de resíduos. Classicamente, o catalisador de Lindlar ($Pd/CaCO_3$ modificado com $Pb(OAc)_2$) é utilizado para promover a semi-redução seletiva de alcinos a (*Z*)-alcenos na presença de H_2, evitando a hidrogenação completa da dupla ligação C=C.[1] Essa reação é utilizada industrialmente para a síntese de um precursor da vitamina A (**87**) (Esquema 28a).[103] Para a síntese de (*E*)-alcenos, o método mais comumente citado em livros textos de química orgânica é a redução de Birch, que utiliza Na^0 ou Li^0 dissolvido em amônia líquida.[1] Essa reação acontece via formação de intermediários do tipo ânion-radicalares, nos quais a amônia atua como doadora de hidrogênio, sendo eficiente para a redução de alcinos internos contendo grupos alquílicos (Esquema 28b).[104]



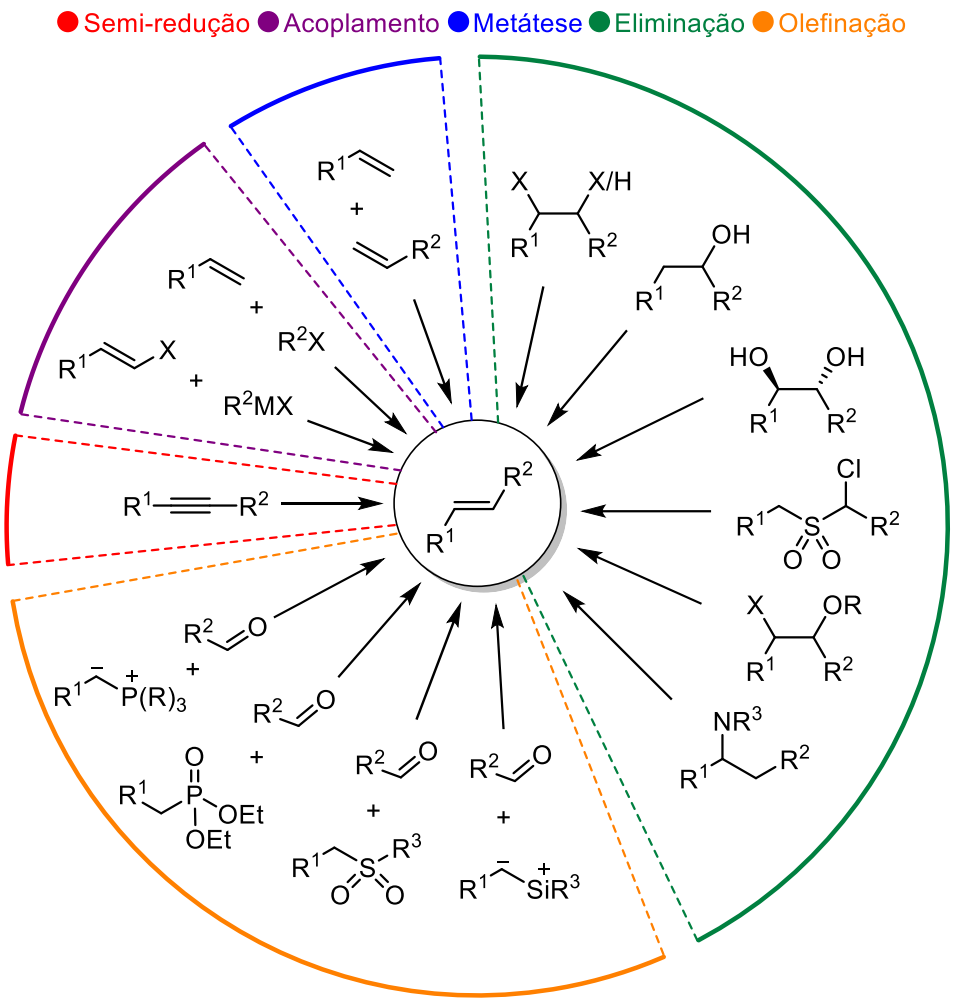
Esquema 28. Exemplos práticos das reduções de Lindlar e de Birch.

Entretanto, as condições reacionais drásticas da redução de Birch e sua tolerância limitada a grupos funcionais têm motivado o desenvolvimento de metodologias alternativas para a redução de alcinos a (*E*)-alcenos, como será

[103] Bonrath, W.; Medlock, J.; Schütz, J.; Wüstenberg, B.; Netscher, T. *IntechOpen*, **2012**.

[104] House, H. O.; Kinloch, E. F. Reactions involving electron transfer. V. Reduction on nonconjugated acetylenes. *J. Org. Chem.*, **1974**, *29*, 747–755.

apresentado a seguir. O esquema 29, adaptado da literatura,[93] traz um quadro-resumo dos principais métodos de obtenção de (*E*)-alcenos.



Esquema 29. Métodos gerais para a obtenção de (*E*)-alcenos.

4.3 Síntese de (*E*)-alcenos a partir da semi-redução de alcinos utilizando sais de enxofre

Entre 2010 e 2022, o desenvolvimento de metodologias para a síntese de (*E*)-alcenos via semi-redução de alcinos concentrou-se predominantemente em sistemas homogêneos e heterogêneos catalisados por metais de transição, como Pd, Cu, Ni, Co e Ru.[93,105] Nessas reações, o uso de H_2 constitui uma fonte direta de hidrogênio, com baixa geração de resíduos e aplicabilidade industrial,

[105] Gregori, B. J.; Schmotz, M.-O. W. S.; von Wangelin, A. J. *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202200886.

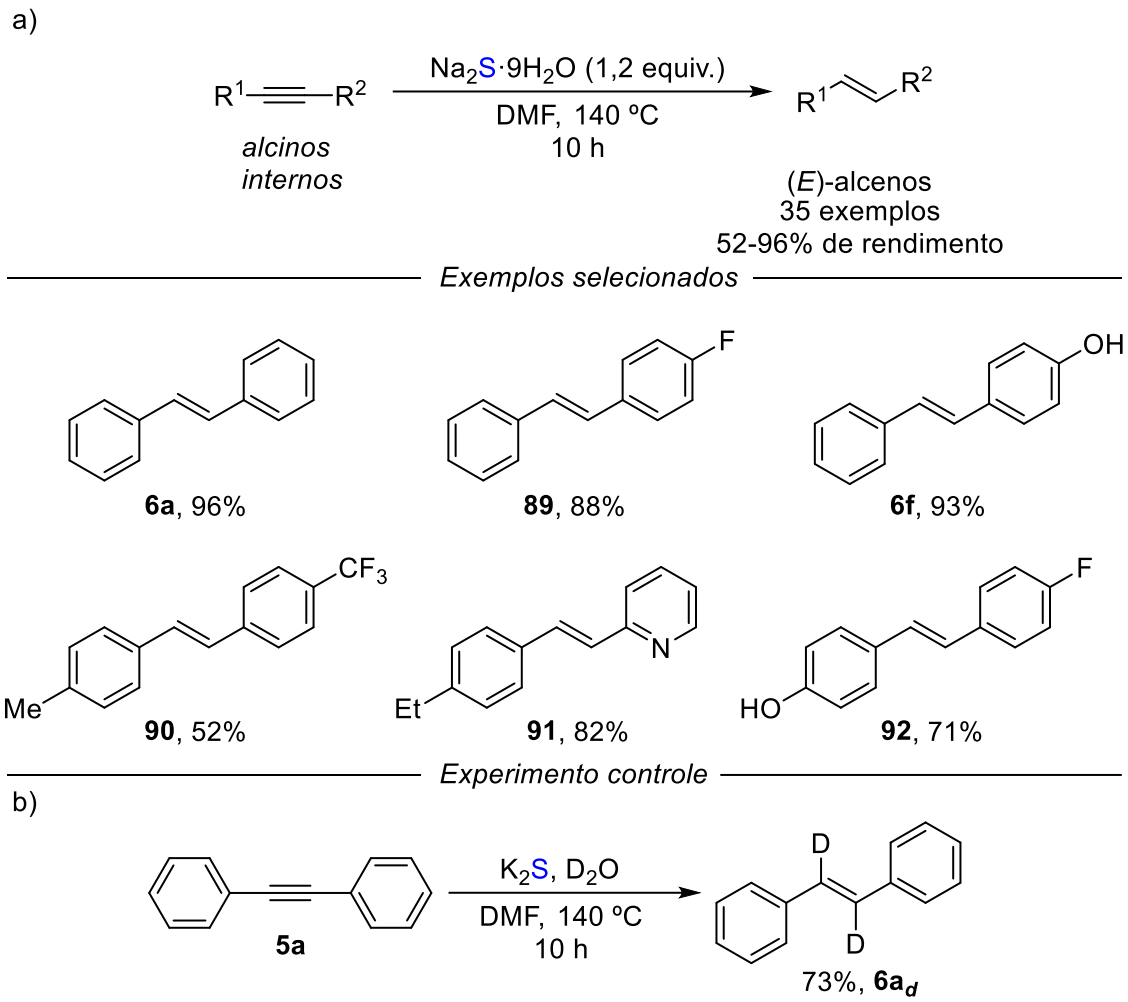
enquanto o emprego de agentes transferidores de hidrogênio (H_2O, álcoois, ácidos orgânicos, reagentes de boro, dentre outros) possibilita condições operacionais mais simples e com maior controle sobre a transferência de hidrogênio.[93]

Nos últimos anos, métodos baseados no emprego de sais de enxofre foram desenvolvidos para a redução estereosseletiva de alcinos internos a (*E*)-alcenos, sendo uma ferramenta particularmente útil para a obtenção de estilbenos e estruturas relacionadas. Em geral, essas metodologias operam sob condições reacionais relativamente simples, constituindo alternativas livres de metais de transição.

Nesse contexto, em 2014, Liu e colaboradores publicaram um estudo seminal demonstrando a semi-redução de alcinos ao empregar $Na_2S{\cdot}9H_2O$ como agente redutor, sem a necessidade de catalisadores ou aditivos.[106] A reação é conduzida em DMF e sob temperaturas e tempos reacionais de 140 ºC e 10 h, respectivamente (Esquema 30). Durante os estudos de otimização, foi observada uma notável influência do solvente no desempenho da reação: solventes polares apróticos, como DMSO, DMF e DMA, promoveram a conversão do 1,2-difeniletino no (*E*)-alceno correspondente, enquanto solventes como xileno e água não resultaram na formação de produto. Os autores também destacaram a importância da temperatura reacional de 140 ºC para fornecer a energia requerida para o processo de semi-redução, considerando que temperaturas inferiores levaram a uma menor eficiência. O protocolo desenvolvido foi aplicado a uma série de alcinos internos simétricos e não-simétricos, contendo grupos aromáticos ou heteroaromáticos com diferentes efeitos eletrônicos, fornecendo os respectivos (*E*)-alcenos com rendimentos de 52**–**96% (Esquema 30a). Embora os autores não tenham proposto um mecanismo reacional detalhado e nem discutido o papel efetivo das espécies S^{2-} no processo redutivo, a atuação de H_2O como fonte prótica foi comprovada através de um experimento controle utilizando o sistema K_2S/H_2O/DMF, resultando na formação do respectivo produto deuterado **6a*d*** em 73% de rendimento (Esquema 30b). Entretanto, ao analisar o espectro de RMN de ^1H do composto **6a*d*** no material suplementar do artigo, pode-se observar que há a

[106] Chen, Z.; Luo, M.; Wen, Y.; Luo, G.; Liu, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3020–3023.

presença do simpleto referente ao hidrogênio vinílico de **6a**, sugerindo que a água residual presente no DMF também contribui como fonte de hidrogênio no processo.

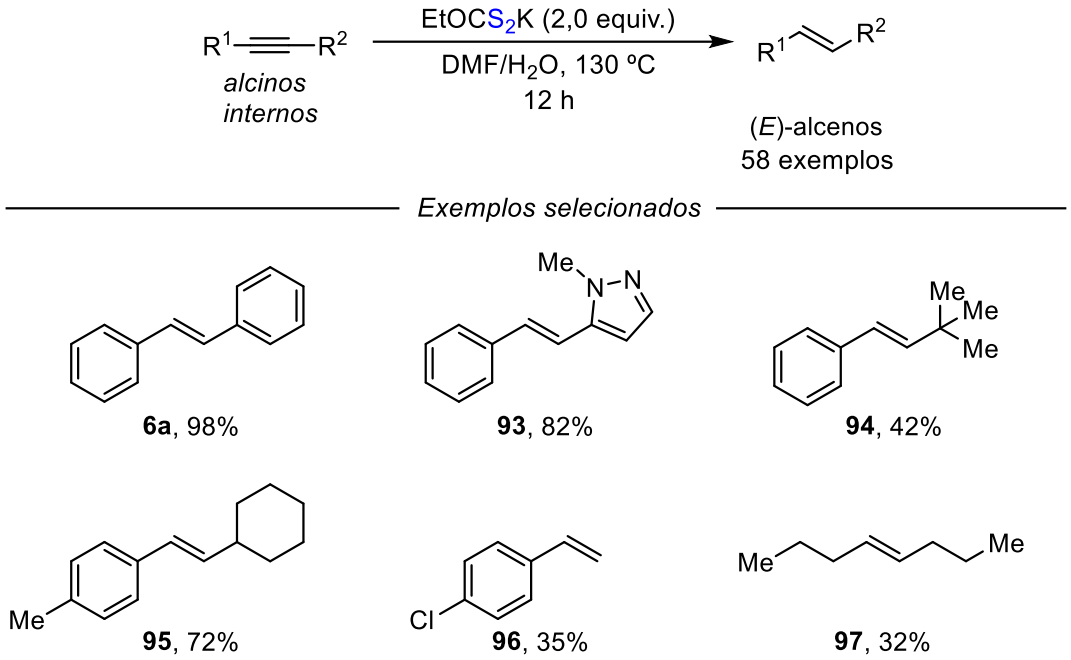


Esquema 30. (a) Síntese de (*E*)-alcenos a partir da semi-redução de alcinos utilizando $Na_2S·9H_2O$ e (b) experimento controle.

Em 2019, o reagente etil xantato de potássio ($EtOCS_2K$) foi utilizado como fonte de enxofre para a semi-redução de alcinos, com a adição de quantidades controladas de água como fonte prótica e em DMF como solvente a 130 ºC.[107] Em comparação ao trabalho de Liu e colaboradores, um amplo escopo reacional (58 exemplos) foi demonstrado, sendo a metodologia também aplicável a alcinos

[107] Luo, X.; Chen, X.; Chen, L.; Zhang, K.; Li, Y. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2170–2173.

internos com substiuintes alquílicos, bem como a alcinos terminais (Esquema 31).

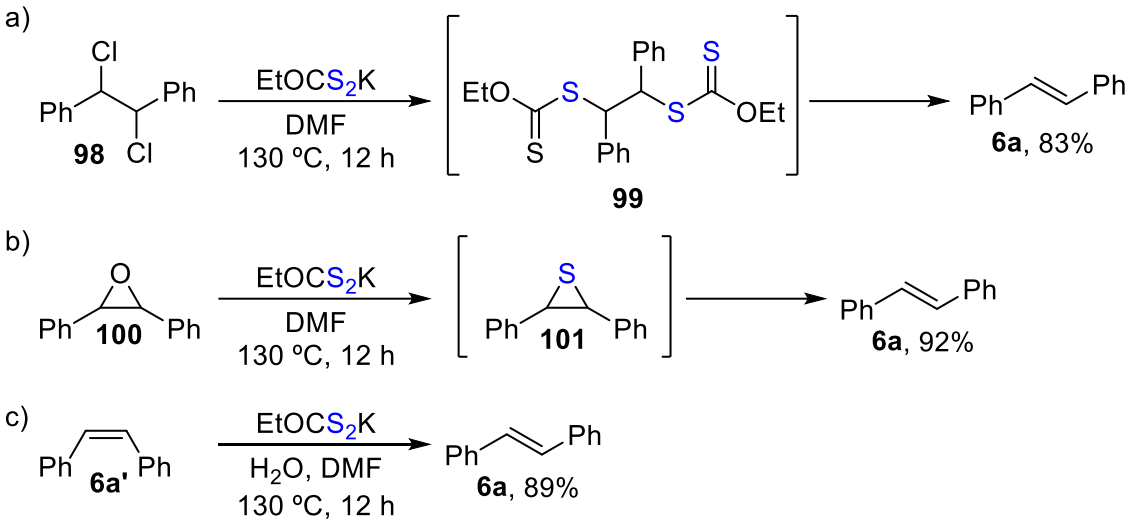


Esquema 31. Síntese de (*E*)-alcenos a partir da semi-redução de alcinos utilizando $EtOCS_2K$ e H_2O.

De maneira relevante, os autores realizaram experimentos controlados que forneceram informações mecanísticas importantes a respeito do papel do nucleófilo de enxofre e dos possíveis intermediários envolvidos no processo de semi-redução. Além de comprovar a atuação da água como fonte prótica por meio de experimentos deuterados, a obtenção do (*E*)-alceno **6a**, a partir do tratamento do haleto de alquila **98** com $EtOCS_2K$, sugere a formação do intermediário **99** (não isolado) durante a reação (Esquema 32a). Já ao tratar o epóxido **100** com o mesmo reagente, os autores também obtiveram o alceno **6a**, o que é consistente com a geração do episssulfeto **101** como intermediário reacional, espécie descrita na literatura como precursora de alcenos por processos de dessulfurização (Esquema 32b).[108] Essas evidências são importantes para a compreensão do mecanismo de redução de alcinos promovida por sais de enxofre, uma vez que intermediários do tipo episssulfeto

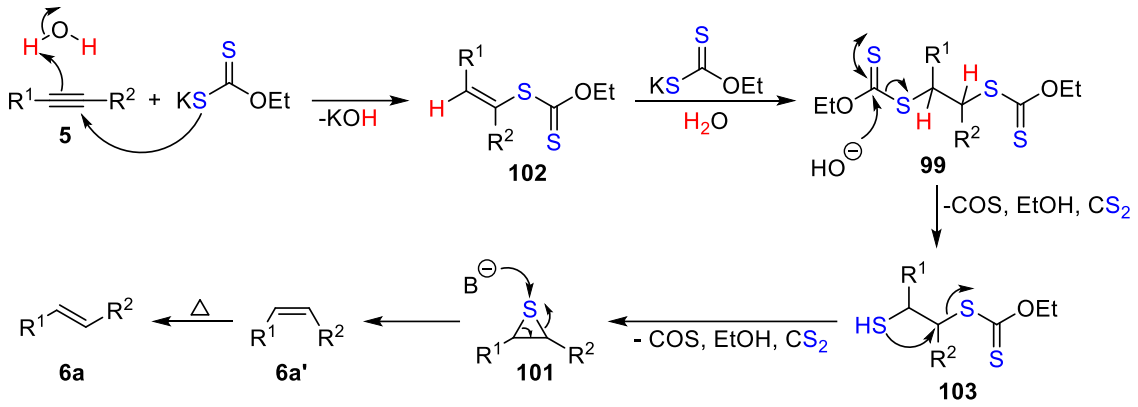
[108] Song, S.-M.; Jin, J.; Choi, J.-H.; Chung, W.-J. *Nat*. *Commun*. **2022**, *13*, 4818.

provavelmente também são gerados no sistema baseado em Na_2S no trabalho de Liu (Esquema 30). Ainda, foi demonstrado que o (Z)-alceno **6a'** sofre isomerização sob as condições otimizadas, podendo atuar como precursor do produto (*E*)-alceno **6a** (Esquema 32c).



Esquema 32. Experimentos controlados selecionados envolvendo o sistema $EtOCS_2K/DMF/H_2O$.

Com base nesses experimentos controlados, o mecanismo proposto pelos autores se inicia com o ataque nucleofílico do reagente $EtOCS_2K$ à ligação tripla do substrato **5**, por meio dos pares de elétrons não ligantes do enxofre, seguido de protonação para a formação do intermediário vinílico **102** (Esquema 33). Esse intermediário sofre então o ataque de uma segunda molécula de $EtOCS_2K$ no carbono β em relação ao enxofre da porção vinílica, originando o intermediário **99**, o qual, na presença de base, sofre hidrólise com liberação de COS, EtOH e CS_2 (espécies detectadas por GC-MS), conduzindo à formação de **103**. Na etapa seguinte, o grupo tiol de **103** promove um ataque nucleofílico intramolecular, que resulta na formação do episssulfeto **101**. Esse intermediário, por dessulfurização, gera o (Z)-alceno **6a'**, posteriormente convertido no (*E*)-alceno **6a** por isomerização térmica.



Esquema 33. Proposta mecanística para a redução de alcinos utilizando $EtOCS_2K$.

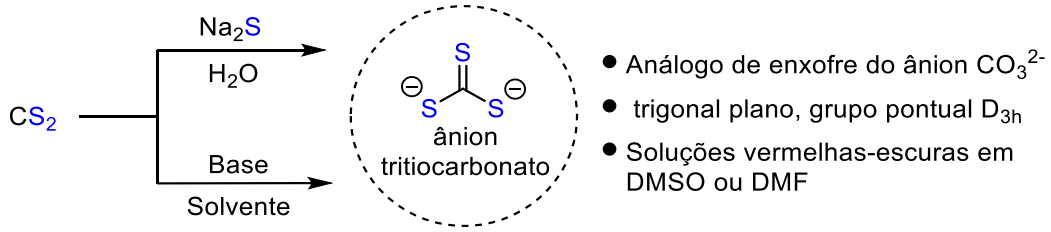
4.4 Ânion tritiocarbonato (CS_3^{2-}) e proposta como equivalente sintético do *synthon* S^{2-} para a semi-redução de alcinos

O ânion tritiocarbonato (CS_3^{2-}) é um análogo de enxofre do ânion carbonato (CO_3^{2-}), apresentando geometria trigonal plana compatível com a simetria do grupo pontual D_{3h}.[109] Embora Na_2CS_3 e K_2CS_3 possam ser obtidos na forma de sais isoláveis,[110] essa espécies apresentam baixa estabilidade à umidade e ao ar. Em razão disso, as aplicações sintéticas de CS_3^{2-} baseiam-se predominantemente na sua geração *in situ*, que pode ser realizada de duas maneiras: pela adição nucleofílica de Na_2S a CS_2; ou através da reação entre uma base e CS_2, normalmente conduzida em solventes polares apróticos como DMSO ou DMF, onde soluções contendo CS_3^{2-} apresentam uma característica coloração vermelha-escura (Esquema 34).[111]

[109] Housecroft, C. E.; Sharpe, A. G. *Inorganic Chemistry*, Pearson Education, **2008**.

[110] Stueber, D.; Patterson, D.; Mayne, C. L.; Orendt, A. M.; Grant, D. M.; Parry, R. W. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1902−1911.

[111] Fallah-Mehrjardi, M. *Monatsh. Chem.* **2018**, *149*, 1931−1944.



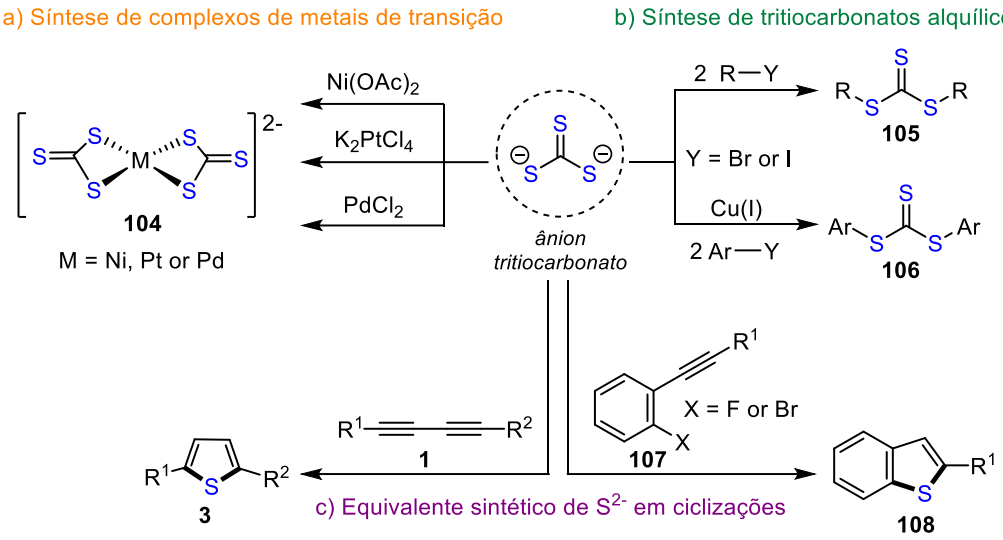
Bases = NaOH, KOH, CsOH, K_2CO_3, Cs_2CO_3, K_3PO_4, NH_4OAc
Solventes = DMSO, DMF, THF, MeCN

Esquema 34. Características e métodos de preparo do ânion CS_3^{2-}.

Dentre suas aplicações sintéticas, o ânion CS_3^{2-} pode ser empregado como ligante bidentado para a síntese de complexos quadrados de metais de transição (**104**) [112] e, principalmente, no preparo de tritiocarbonatos alquílicos ou diarílicos (**105** e **106**) (Esquema 35a e 35b).[113] Esses últimos apresentam aplicações biológicas e como monômeros na química de polímeros, sendo obtidos através de reações do tipo S_N2 entre CS_3^{2-} e haletos de alquila. Em 2020, nosso grupo de pesquisa expandiu o uso de CS_3^{2-} como um novo equivalente sintético para o *synthon* S^{2-} em reações de ciclização, sendo aplicável para a síntese de 2,5-diariltiofenos (**3**) a partir de 1,3-diinos (**1**), bem como para o preparo de benzo[*b*]tiofenos (**108**) a partir de 2-haloalquinil benzenos (**107**) (Esquema 35c).[16]

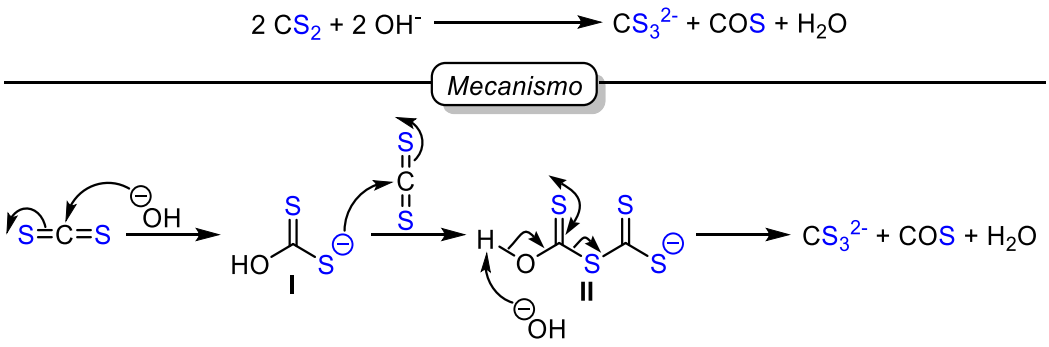
[112] Fackler, J. P.; Coucouvanis, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966,** *88*, 3913.

[113] (a) Aoyagi, N.; Ochiai, B.; Mori, H.; Endo, T. *Synlett* **2006**, 636−638. (b) Movassagh, B.; Alapour, S. *J. Sulfur Chem.* **2013**, *34*, 222−226. (c) Yousefi, A. *J. Sulfur Chem.* **2015**, *36*, 672−677. (d) Arzehgar, Z.; Ahmadi, H. *J. Chin. Chem. Soc.* **2019**, *66*, 303−306.



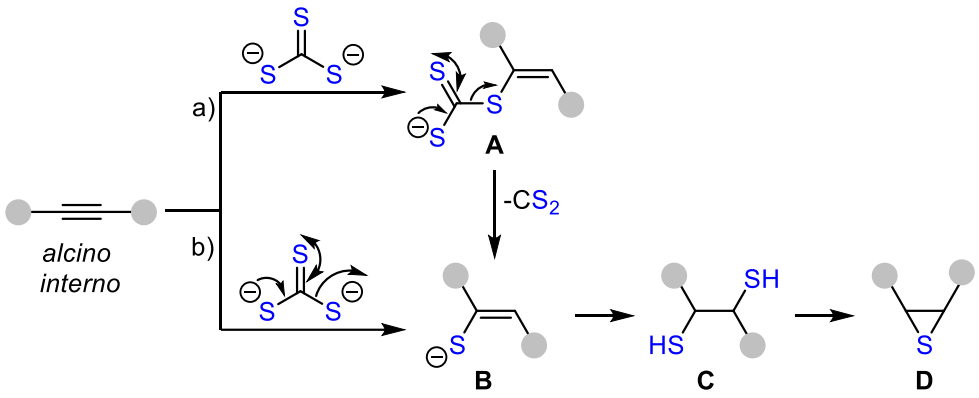
Esquema 35. Aplicações sintéticas do ânion CS_3^{2-}.

Nas aplicações sintéticas apresentadas no esquema 35, o nucleófilo CS_3^{2-} é preparado *in situ*, à temperatura ambiente, adicionando-se quantidades equimolares de base e CS_2 em solventes polares apróticos. Posteriormente, ao ser estabelecida uma solução vermelha-escura, o respectivo eletrófilo é então adicionado para o desenvolvimento da reação. Com base na literatura,[111,113] o esquema 36 apresenta a reação global e um mecanismo plausível para a formação de CS_3^{2-} a partir do sistema base/CS_2. Inicialmente, ocorre a adição nucleofílica do grupo $^-$OH ao eletrófilo CS_2, formando a espécie **I**. Esta reage com outra molécula de CS_2, formando a espécie **II** que, na presença de um segundo equivalente de $^-$OH, sofre desprotonação para a liberação termodinamicamente favorável de COS e H_2O, juntamente com o ânion CS_3^{2-}, estabilizado por deslocalização eletrônica.



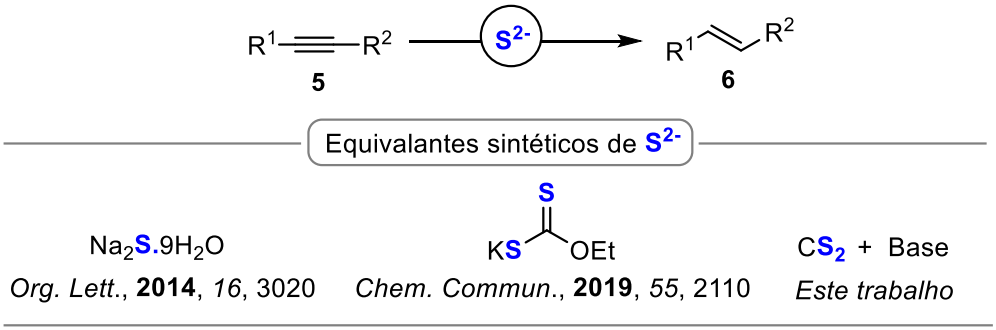
Esquema 36. Reação global e mecanismo de formação do ânion CS_3^{2-}.

Ao analisar a estrutura molecular do ânion CS_3^{2-}, fica evidente o seu potencial como equivalente sintético do *synthon* S^{2-}. Em termos de adição nucleofiílica à ligação C≡C de alcinos internos, tanto o ataque direto de CS_3^{2-} ou sua possível decomposição em CS_2 e S^{2-} podem fornecer os intermediários vinílicos chave (**A**-**D**) em processos de redução (Esquema 37a e 37b). Desse modo, o presente capítulo busca investigar o uso do sistema CS_2/base para a síntese de (*E*)-alcenos a partir de alcinos internos.



Esquema 37. Possíveis intermediários vinílicos a partir da redução de alcinos internos promovida por CS_3^{2-}.

Do ponto de vista prático, o desenvolvimento dessa metodologia pode representar uma alternativa ao uso de sais higroscópicos de S^{2-}, como $Na_2S.9H_2O$ e K_2S. Em termos de contribuição para a química de enxofre, destaca-se a expansão do uso de CS_2 como reagente em síntese orgânica, para além do seu uso como solvente, em uma transformação na qual participa ativamente do processo, mas sem a incorporação do átomo de enxofre ao produto. Além disso, a metodologia expande as opções de equivalentes sintéticos de S^{2-} para a redução de alcinos promovida por sais de calcogênio, através da simples combinação de CS_2 e KOH, reagentes comumente disponíveis em laboratório e de fácil manuseio (Esquema 38).

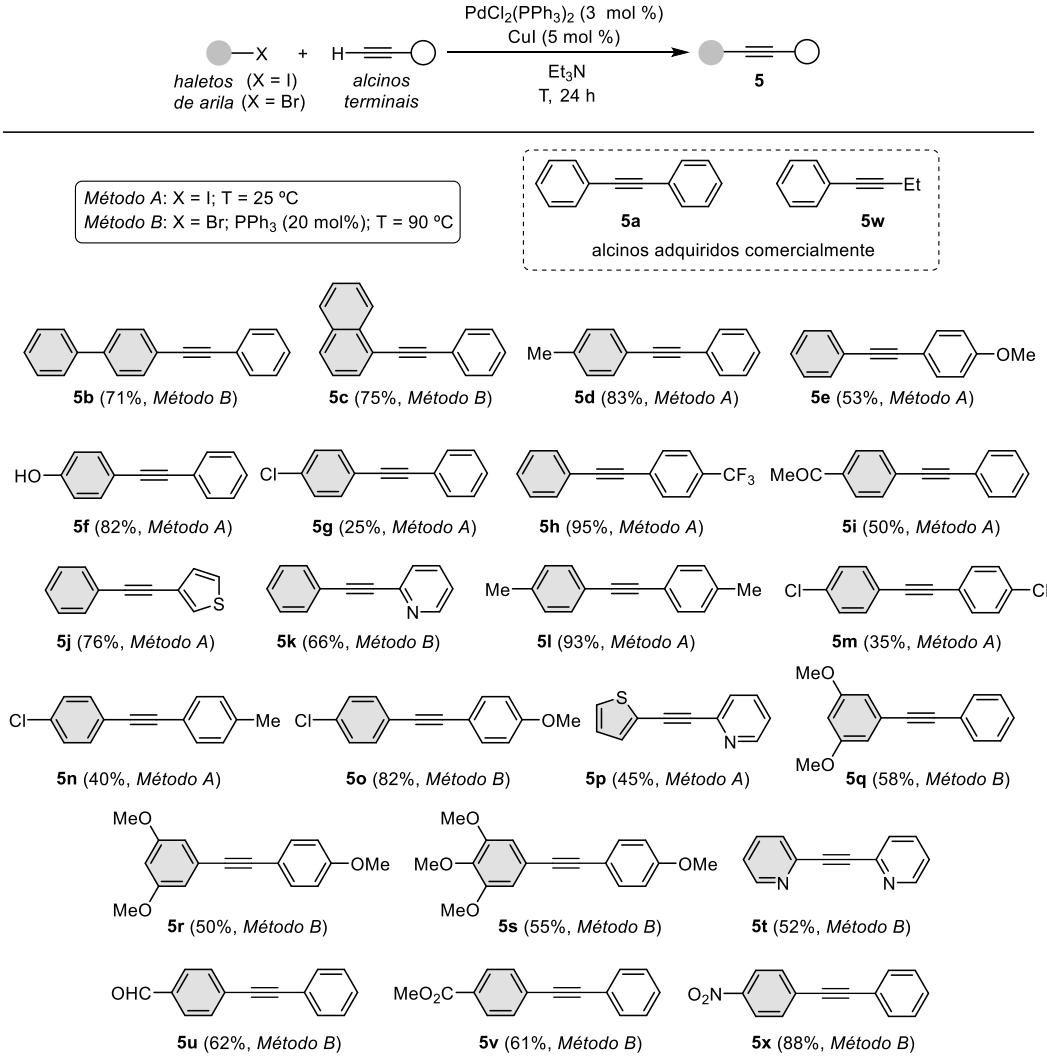


Esquema 38. Proposta de expansão de equivalentes sintéticos de S^{2-} para a redução estereosseletiva de alcinos internos.

4.5 Resultados e discussões referentes ao capítulo 2

4.5.1 Síntese dos materiais de partida alcinos internos

Os alcinos internos **5** foram preparados sob catálise de paládio, através do acoplamento de Sonogashira, a partir dos respectivos haletos de arila (X = I ou Br) e alcinos terminais (Esquema 39).[114]



Esquema 39. Síntese dos substratos **5** via acoplamento de Sonogashira

Para os iodetos de arila, as reações foram conduzidas à temperatura ambiente e sem a adição de ligante (Método A, Esquema 39). Já para os

[114] Kuhn, M.; Falk, F. C.; Paradies, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4100–4103.

brometos de arila, utilizou-se PPh_3 como ligante e temperatura reacional de 90 ºC, uma vez que esses substratos requerem uma maior energia para promover a etapa de adição oxidativa (Método B, Esquema 39). Foram obtidas 23 variações dos respectivos alcinos internos **5** com rendimentos de 25 a 95%, incluindo substratos simétricos e não-simétricos com diferentes substituintes e perfis eletrônicos. Seus espectros de RMN de ^{1}H e $^{13}C\{^{1}H\}$, apresentados na seção de anexos, encontram-se em consonância com os dados reportados na literatura. Os alcinos **5a** e **5w** foram adquiridos comercialmente.

4.5.2 *Otimização das condições reacionais para a síntese de **6a***

Os estudos de otimização reacional foram iniciados utilizando o sistema CS_2/KOH/DMSO como precursor do ânion CS_3^{2-}, bem como o composto 1,2-difeniletino **5a** como substrato modelo (Tabela 9). Com base nas condições previamente descritas por nosso grupo de pesquisa para a formação de tiofenos a partir de 1,3-diinos empregando esse mesmo sistema,[16] o teste inicial consistiu na geração *in situ* do ânion CS_3^{2-} à temperatura ambiente, evidenciada por uma solução de coloração vermelho-escura, utilizando 4,0 equivalentes de CS_2 e KOH sob agitação em DMSO por 15 minutos. Em seguida, adicionaram-se o alcino **5a**, atuando como eletrófilo, e H_2O como fonte prótica. A mistura reacional foi então aquecida a 120 ºC por 12 h, parâmetros similares aos previamente estabelecidos para a redução de alcinos promovida por sais de S^{2-} na literatura.[106,107] Nessas condições, o produto (*E*)-1,2-difenileteno **6a** foi obtido em 82% de rendimento, sem detecção do isômero *Z* por análises de TLC e CG-MS (Tabela 9, entrada 1).

A diminuição da relação estequiométrica de CS_2 e KOH para 3,0 equivalentes resultou em aumento do rendimento isolado do produto **6a** para 88% (Tabela 9, entrada 2). Entretanto, quando 2,0 equivalentes desses reagentes foram empregados, não houve consumo completo do alcino **5a**, levando a um rendimento moderado de 60% do produto **6a** (Tabela 9, entrada 3). Esses resultados estão de acordo com a literatura prévia, que aponta a necessidade de 1,2 a 1,5 equivalentes de S^{2-} para promover a redução de alcinos.[106,107] Desse modo, o uso de 2,0 equivalentes de CS_2 e KOH, que geram

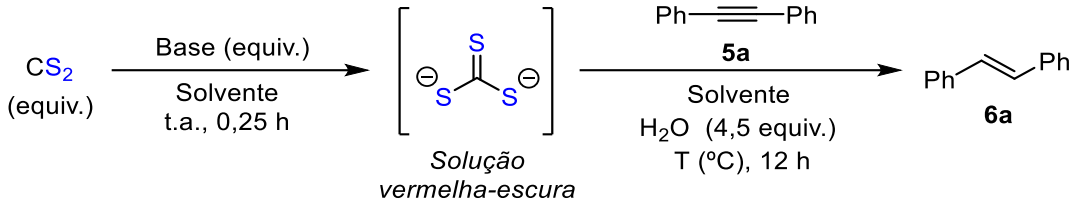
teoricamente apenas 1,0 equivalente de CS_3^{2-}, compromete a eficiência da reação.

Na sequência, outros parâmetros reacionais foram investigados. Verificou-se que o produto **6a** não foi formado quando as reações foram conduzidas a 60 ºC ou 90 ºC, sendo o material de partida **5a** totalmente recuperado em ambos os casos (Tabela 9, entradas 4 e 5). Esses resultados confirmam que a temperatura de 120 ºC é essencial para fornecer a energia necessária ao processo de redução. Adicionalmente, testes de controle realizados na ausência de CS_2 ou na ausência de KOH também não resultaram na formação do produto **6a**, descartando a possibilidade de que esses reagentes atuem de forma independente no processo de redução (Tabela 9, entradas 6 e 7). Já ao realizar a reação sem a adição de H_2O como fonte prótica, o rendimento isolado do produto **6a** diminuiu para 68%, e o material de partida **5a** não foi totalmente consumido (Tabela 9, entrada 8). Esse resultado indica que, embora o DMSO possa atuar parcialmente como fonte prótica, sua acidez não é suficiente para promover a etapa de protonação de forma eficiente. Assim, a adição de H_2O desempenha um papel essencial para promover a conversão completa do material de partida **5a** e alcançar maiores rendimentos, o que está de acordo com o fato de ser uma fonte prótica mais ácida que o DMSO (pKa da H_2O em DMSO = 31.2; pKa do DMSO = 35).[115]

A avalição de outras bases reconhecidas por promoveram a formação *in situ* de CS_3^{2-}, tais como *t*-BuOK e Cs_2CO_3, também conduziu a bons rendimentos do produto **6a**, constituindo alternativas viáveis ao uso de KOH (Tabela 9, entradas 9 e 10). Por fim, a substituição de DMSO por DMF como solvente resultou em um aumento significativo no rendimento, que atingiu 94%, consolidando essa condição como a otimizada para o processo de redução promovida pelo sistema CS_2/KOH (Tabela 9, entrada 11). Importante destacar que, ao longo de todo o estudo de otimização, não foram observadas quantidades significativas do isômero (*Z*)-1,2-difenileteno por análises de GC-MS, evidenciando a alta estereosseletividade do processo.

[115] Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.

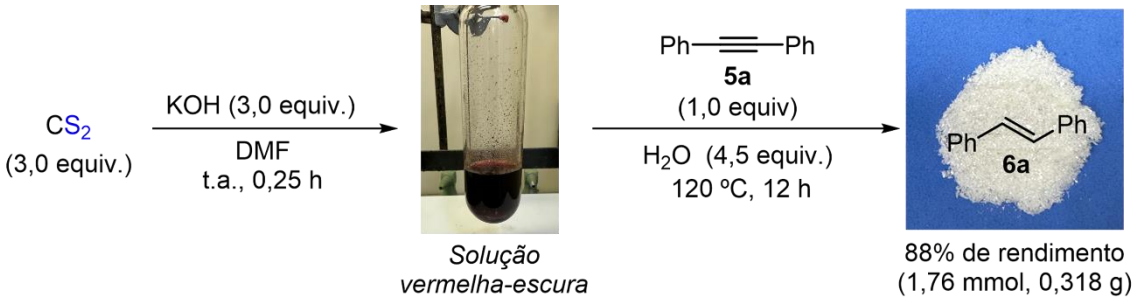
Tabela 9. Otimização reacional para a síntese de **6a**.



Entrada[a,b]	Base (Equiv.)	CS_2 (Equiv.)	Solvente	T (ºC)	Rendimento (%)[c]
1	KOH (4,0)	4,0	DMSO	120	82
2	KOH (3,0)	3,0	DMSO	120	88
3	KOH (2,0)	2,0	DMSO	120	60
4	KOH (3,0)	3,0	DMSO	60	0
5	KOH (3,0)	3,0	DMSO	90	0
6	-	3,0	DMSO	120	0
7	KOH (3,0)	-	DMSO	120	0
8[d]	KOH (3,0)	3,0	DMSO	120	68
9	*t*-BuOK (3,0)	3,0	DMSO	120	82
10	Cs_2CO_3 (3,0)	3,0	DMSO	120	68
11	**KOH (3,0)**	**3,0**	**DMF**	**120**	**94**

[a] Condições reacionais: Base (equiv), CS_2 (equiv), solvente (1,0 mL), temperature ambiente, 0,25 h, sob atmosfera de argônio; **5a** (1,0 equiv., 0,5 mmol) e H_2O (4,5 equiv., 40 µL) por 12 h sob as temperaturas reacionais indicadas na tabela, usando um Schlenk de tubo selado. [b] O progresso reacional foi monitorado por TLC e GC-MS. [c] Rendimentos isolados. [d] Reação realizada sem a adição de H_2O.

As condições otimizadas também se mantiveram eficientes quando a escala reacional foi quadriplicada. Ao realizar a semi-redução de **5a** em escala de 2,0 mmol (0,356 g), o produto **6a** foi obtido com rendimento de 88% (1,76 mmol, 0,318 g), valor comparável ao obtido nas reações em menor escala durantes os estudos de otimização. O esquema 40 apresenta a solução contendo o ânion CS_3^{2-} formada à temperatura ambiente nesse experimento, bem como o produto **6a** isolado como um sólido branco cristalino.

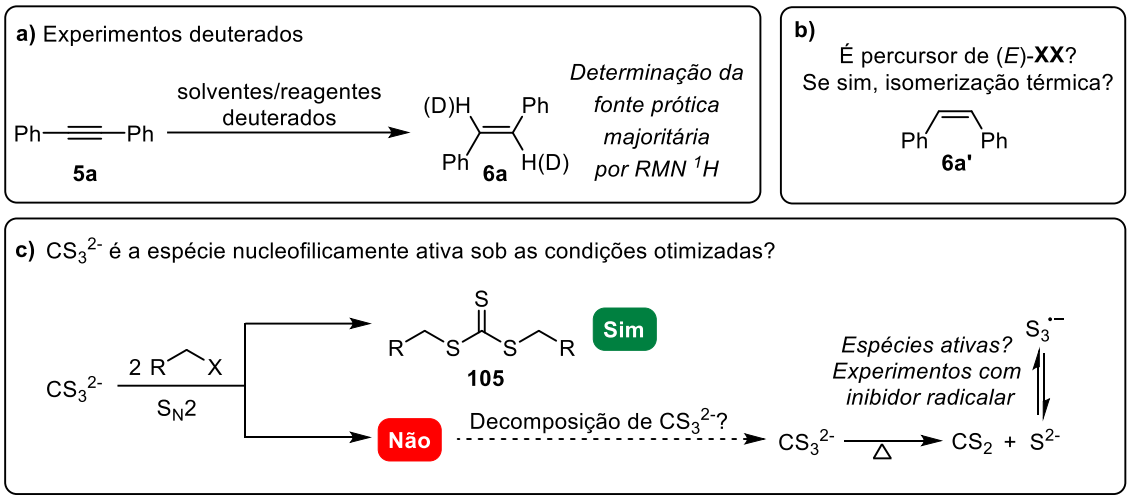


Esquema 40. Síntese de **6a** em escala de 2,0 mmol.

4.5.3 *Experimentos controlados e proposta mecanística*

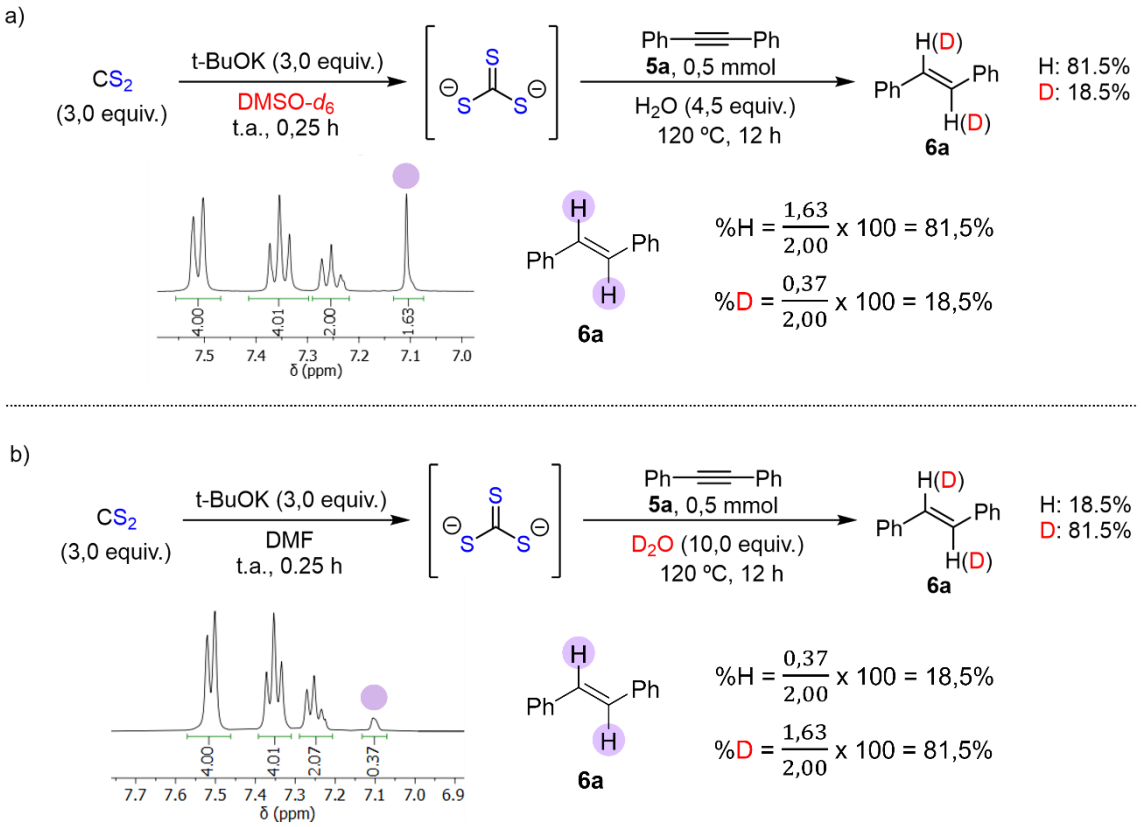
Com o objetivo de propor um mecanismo plausível para a redução promovida pelo sistema CS_2/KOH, uma série de experimentos controlados foi conduzida, conforme sintetizado no Esquema 41. Esses experimentos foram idealizados para abordar três questões centrais relacionadas à reatividade do sistema:

- Identificar a fonte prótica majoritária nas reações realizadas em DMSO e DMF, utilizando solventes e reagentes deuterados para determinar, por RMN de ^{1}H, a origem do átomo de hidrogênio incorporado ao produto **6a** (Esquema 41a);
- Verificar se o (*Z*)-difenileteno **6a'** pode atuar como precursor do produto (*E*)-difenileteno **6a**. Em caso afirmativo, avaliar sua eventual isomerização térmica (Esquema 41b);
- Investigar se o ânion CS_3^{2-} é de fato a espécie nucleofilicamente ativa do processo. O experimento controlado visa testar sua capacidade de promover uma reação S_N2 com um haleto de alquila, sob os parâmetros reacionais otimizados, monitorando a formação ou ausência de tritiocarbonatos alquílicos (**105**). Caso não ocorra a formação desses produtos, cabe considerar a decomposição do ânion CS_3^{2-} em CS_2 e S^{2-}. Nesse caso, os ânions S^{2-} podem ser oxidados e formar $S_3^{\bullet-}$,[12] sendo necessário realizar experimentos adicionais com inibidores radicalares (Esquema 41c).



Esquema 41. Quadro-resumo dos experimentos controlados acerca da redução promovida pelo sistema CS_2/KOH.

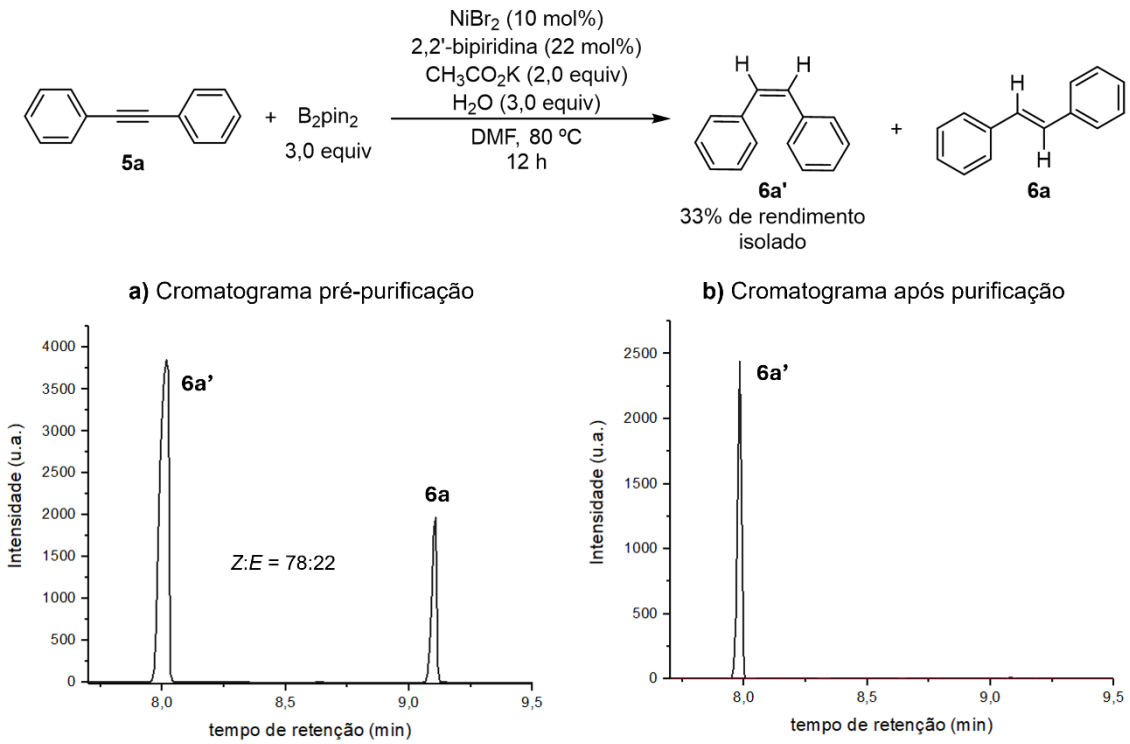
Para os experimentos deuterados, a base *t*-BuOK foi selecionada por não possuir hidrogênio ionizável em sua estrutura e por ter apresentado bom desempenho nos estudos de otimização (Esquema 42). Ao realizar a reação em DMSO-d_6 como solvente, seguida da adição de H_2O ao sistema, observou-se uma incorporação de hidrogênio de 81,5% e de deutério de 18,5%, valores determinados a partir da integral relativa do simpleto a 7,11 ppm, correspondente aos dois hidrogênios do grupo vinílico de **6a** (Esquema 42a). Esses dados mostram que o DMSO pode, de fato, atuar como doador de hidrogênio na reação; no entanto, também evidenciam que sua contribuição é secundária, confirmando que a água adicionada ao meio é a fonte prótica predominante. Um experimento complementar, realizado em DMF seguido da adição de D_2O, reforça essa conclusão. Nessas condições, obteve-se uma incorporação de deutério de 81,5% e de hidrogênio de 18,5%, sendo este último provavelmente decorrente de pequenas quantidades de água residual presentes no DMF (Esquema 42b).



Esquema 42. Experimentos com reagentes e solventes deuterados para a síntese de **6a**.

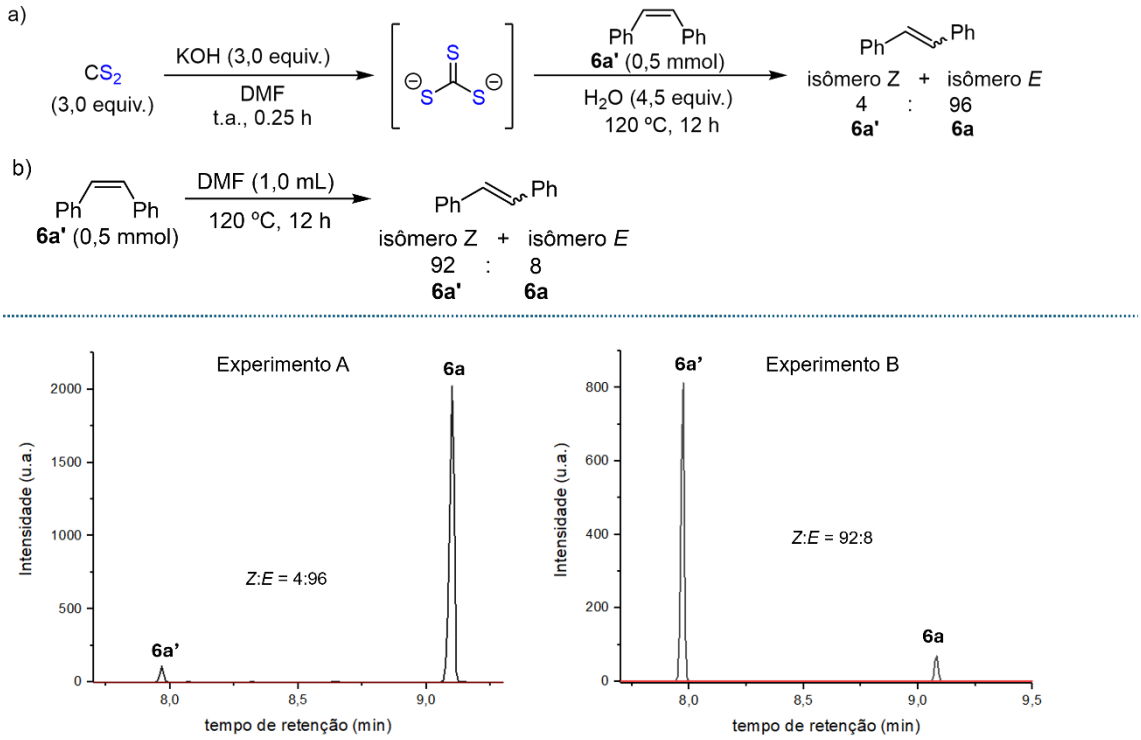
Em seguida, foram conduzidos experimentos controlados para determinar se o (*Z*)-1,2-difenileteno **6a'** pode atuar como intermediário reacional. Esse alceno foi sintetizado a partir da redução do 1,2-difeniletino **5a** sob catálise de níquel, utilizando B_2pin_2 e H_2O como fonte prótica.[116] O protocolo apresentou boa estereosseletividade (*Z*:*E* = 78:22) e o produto **6a'** pôde ser isolado em 33% de rendimento. O Esquema 43 apresenta essa reação, assim como o cromatograma do bruto reacional (utilizado para determinação da razão *Z*:*E* por integração das áreas relativas) e do produto **6a'** purificado por cromatografia em coluna.

[116] Wu, Y.; Ao, Y.; Li, Z.; Liu, C.; Zhao, J.; Gao, W.; Li, X.; Wang, H.; Liu, Y. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 1655.



Esquema 43. Síntese do composto (*Z*)-1,2-difenileteno **6a'** e expansões de seus respectivos cromatogramas antes e após purificação.

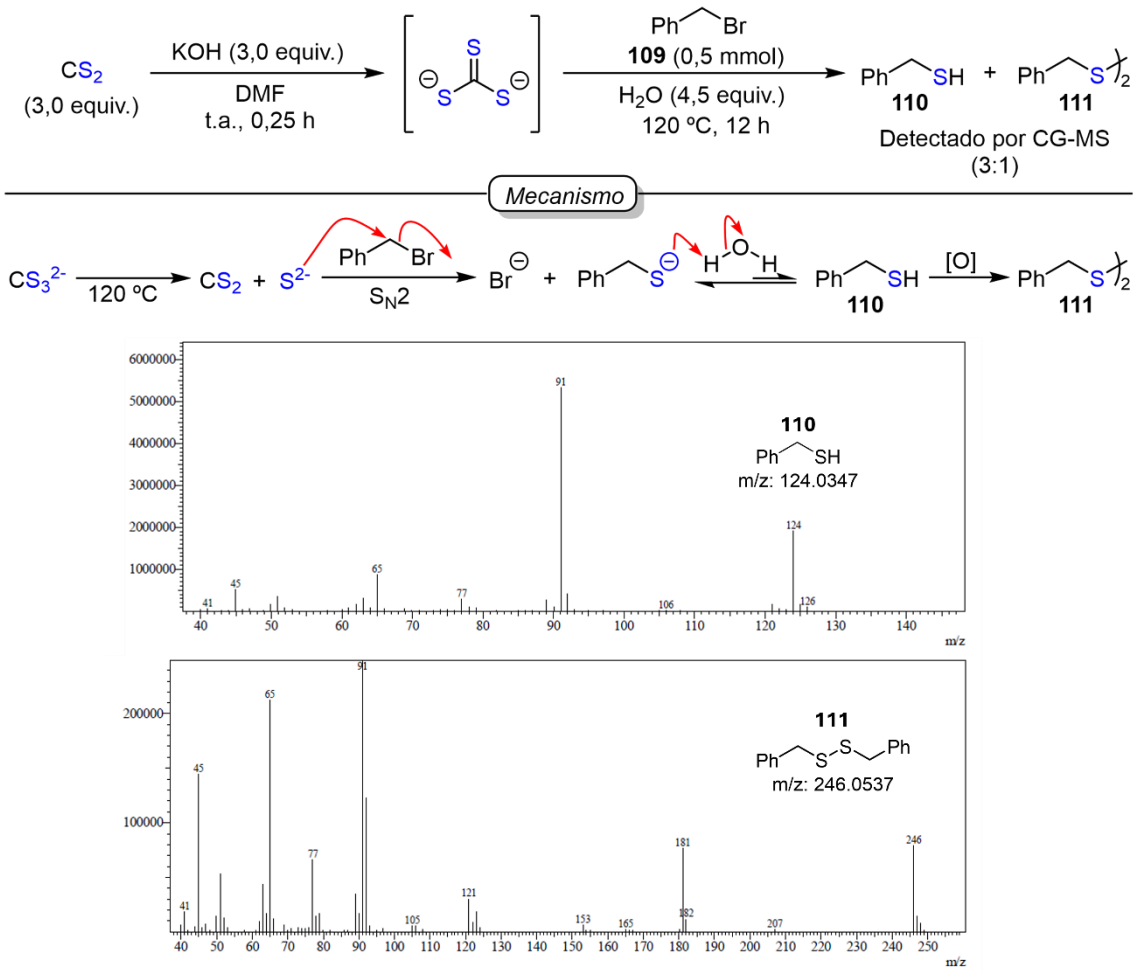
Ao submeter o composto **6a'** às condições otimizadas do sistema CS_2/KOH, observou-se sua quase completa conversão no isômero *E*-**6a**, com razão 4:96 (*Z*:*E*) determinada por GC-MS (Esquema 44a). Esse resultado indica que o alceno **6a'** pode atuar como intermediário reacional, possivelmente após a formação de um episulfeto gerado *in situ* a partir da reação entre o alcino de partida e o ânion CS_3^{2-}. Em estudos anteriores, Li e colaboradores propuseram que a interconversão entre esses isômeros poderia ocorrer por isomerização térmica,[107] embora não tenham realizado experimentos controlados para verificar esse processo. Desse modo, foi realizado um experimento adicional, no qual o alceno **6a'** foi submetido à temperatura de 120 ºC por 12 h (Esquema 44b). Ao término da reação, verificou-se uma baixa conversão para o isômero *E*-**6a**, resultando em uma razão *Z*:*E* de 92:8. Esse experimento descarta a possibilidade de isomerização térmica **6a'**→**6a** sob as condições avaliadas, o que está de acordo com a elevada barreira energética associada à rotação em torno da ligação C=C em alcenos.[1]



Esquema 44. Experimentos controlados envolvendo o composto (Z)-1,2-difenileteno **6a'** e expansões de seus respectivos cromatogramas.

Para investigar a participação do ânion CS_3^{2-} no processo de redução, o brometo de benzila **109** foi submetido às condições reacionais otimizadas (Esquema 45). A análise do bruto reacional por GC-MS revelou a formação do tiol **110** (m/z = 124) e do dissulfeto **111** (m/z = 246) em proporção de 3:1. A ausência de tritiocarbonatos alquílicos, somada à detecção dos produtos **110** e **111**, sugere que o ânion CS_3^{2-}, inicialmente gerado *in situ* à temperatura ambiente, provavelmente sofre decomposição térmica a 120 ºC, produzindo CS_2 e S^{2-}. Desse modo, o tiol **110** pode ser formado via reação S_N2 entre o brometo de benzila **109** e o ânion S^{2-}, seguido de protonação, enquanto sua posterior oxidação resulta na formação do dissulfeto **111**. O esquema 45 apresenta esse processo, bem como os espectros de massas dos produtos **110** e **111**, que estão em conformidade com a literatura.[117]

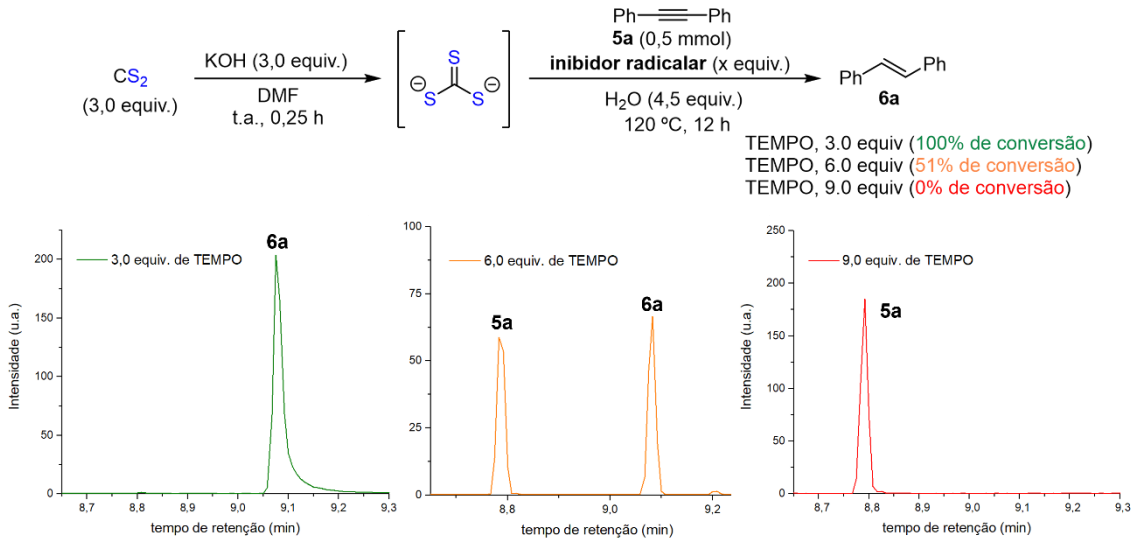
[117] (a) Spectral Database for Organic Compounds (SDBS); National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST). https://sdbs.db.aist.go.jp (b) Banfield, S. C.; Omori, Á. T.; Leisch, H.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4989–4992.



Esquema 45. Experimento controlado para determinação da espécie ativa de enxofre no sistema CS_2/KOH.

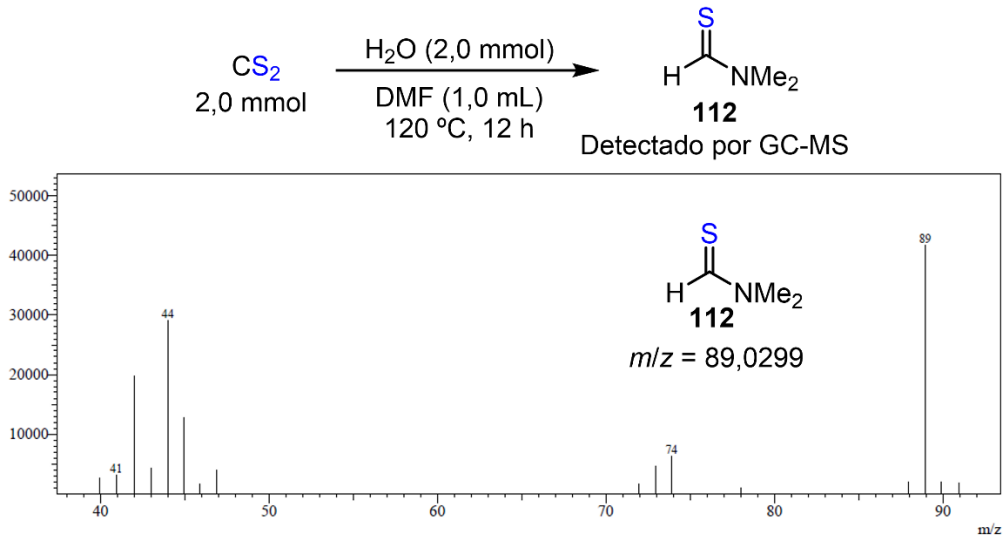
A formação de S^{2-} por decomposição térmica do ânion CS_3^{2-} torna plausível considerar sua subsequente oxidação e conversão em espécies $S_3^{\bullet-}$, as quais são comumente observadas em sistemas contendo sais M_2S (M = Na, K) dissolvidos em solventes polares apróticos, como DMF ou DMSO.[12] Essa hipótese é reforçada pela observação experimental de que, sob as condições otimizadas, a solução reacional adquiriu progressivamente uma coloração verde-escura, característica associada ao equilíbrio entre S^{2-} e $S_3^{\bullet-}$. Com base nesses indícios, foram realizados experimentos controlados sob as condições otimizadas, empregando diferentes equivalentes do inibidor radicalar TEMPO (Esquema 46). A conversão do alcino **5a** em **6a** não foi afetada na presença de 3,0 equivalentes do inibidor. Entretanto, com 6,0 equivalentes, a conversão diminuiu para 51% e, na presença de 9,0 equivalentes, não se detectou a formação do produto **6a** por GC-MS. Esses resultados corroboram a participação

de espécies radicalares no processo de redução, sugerindo o envolvimento de $S_3^{\bullet -}$ no mecanismo reacional.



Esquema 46. Experimentos controlados para a síntese de **6a** com a adição de inibidor radicalar.

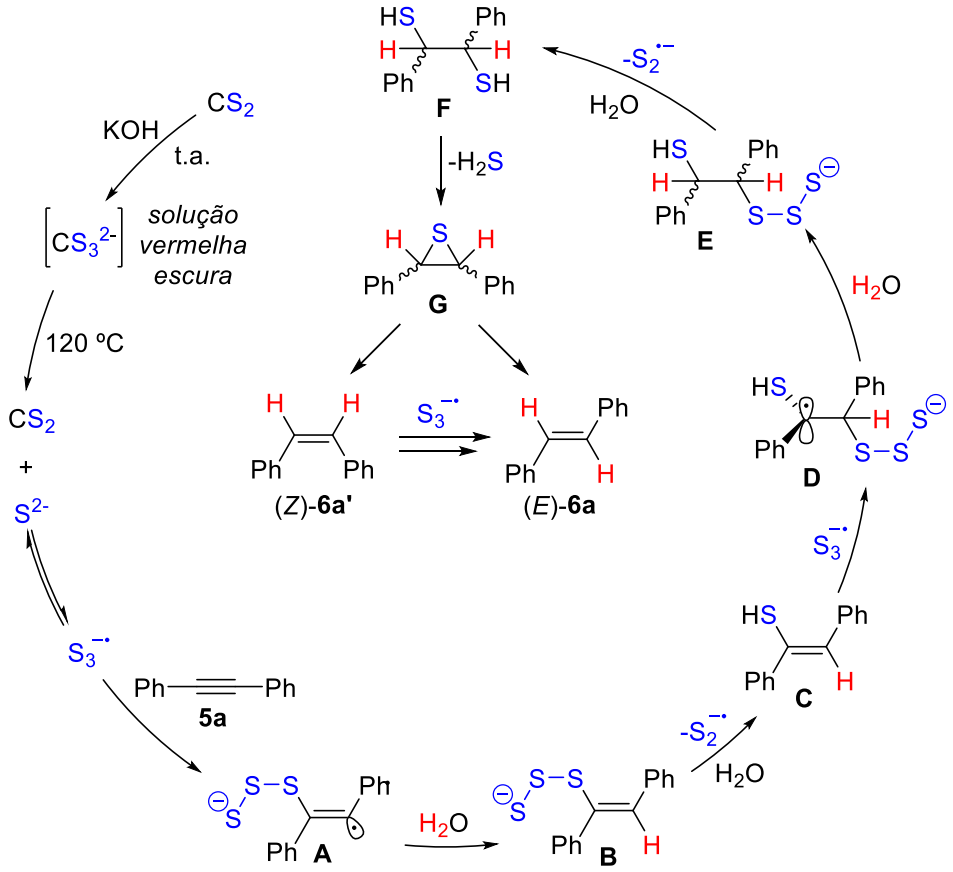
Durante os estudos de otimização, os cromatogramas obtidos a partir dos brutos reacionais de testes conduzidos em DMF apresentaram um sinal característico de *m*/*z* = 89, correspondente ao composto *N*,*N*-dimetiltioformamida **112**. Considerou-se que essa espécie não se tratava de um intermediário no processo de redução, mas sim de um subproduto formado pela reação entre o DMF e o CS_2 liberado a partir da decomposição térmica do ânion CS_3^{2-}. Essa interpretação foi suportada por um experimento controlado contendo apenas CS_2 e H_2O em DMF, no qual exclusivamente o composto **112** foi detectado por GC-MS (Esquema 47). Além disso, o fato de a semi-redução também ocorrer de maneira eficiente em DMSO, meio no qual a formação da tioformamida **112** não é possível, reforça que tal espécie não atua como intermediário no mecanismo, devendo ser considerada apenas um subproduto específico das reações realizadas em DMF.



Esquema 47. Experimentos controlado para a formação da tioformamida **112**.

Com base nos experimentos controlados e na literatura prévia sobre a semi-redução de alcinos envolvendo sais de enxofre, o esquema 48 apresenta uma proposta mecanística para a semi-redução de alcinos promovida pelo sistema CS_2/KOH. Inicialmente, à temperatura ambiente, o ânion CS_3^{2-} é gerado *in situ* pela reação entre CS_2 e KOH em DMF, resultando em uma solução de coloração vermelho-escura. À medida que a temperatura reacional atinge 120 °C, CS_2 e S^{2-} são liberados pela decomposição térmica de CS_3^{2-}. Considerando que o DMF pode atuar como oxidante e estabelecer um equilíbrio dinâmico entre S^{2-} e $S_3^{\bullet -}$,[12] o processo de semi-redução inicia-se com a adição de $S_3^{\bullet -}$ à ligação C≡C de **5a**, formando o intermediário radicalar vinílico **A**. Esse intermediário pode então participar de uma transferência de átomo de hidrogênio na presença de água, gerando o intermediário **B**, o qual sofre dissociação seguida de protonação para produzir o sulfeto vinílico **C**. Em seguida, a adição de uma nova espécie $S_3^{\bullet -}$ à ligação C=C de **C** conduz à formação sucessiva dos intermediários **D**, **E** e **F**, por meio de etapas reacionais análogas às descritas anteriormente. Considerando que **F** apresenta-se como uma mistura de estereoisômeros, os episssulfetos **G**, de configurações *cis* ou *trans*, podem ser formados a partir de **F** através de uma substituição nucleofílica intramolecular. Esses episssulfetos podem então sofrer um processo de dessulfurização estereoespecífico, no qual o isômero *cis*-**G** conduz à formação do alceno (*Z*)-**6a'**, enquanto o isômero *trans*-**G** origina diretamente o alceno (*E*)-**6a**. Por fim, o

alceno (*Z*)-**6a'** pode sofrer isomerização na presença de espécies $S_3^{\bullet -}$, possivelmente por meio de etapas reversíveis de adição à ligação C=C seguidas de eliminação, [118] conduzindo ao alceno termodinamicamente mais estável (*E*)-**6a**.



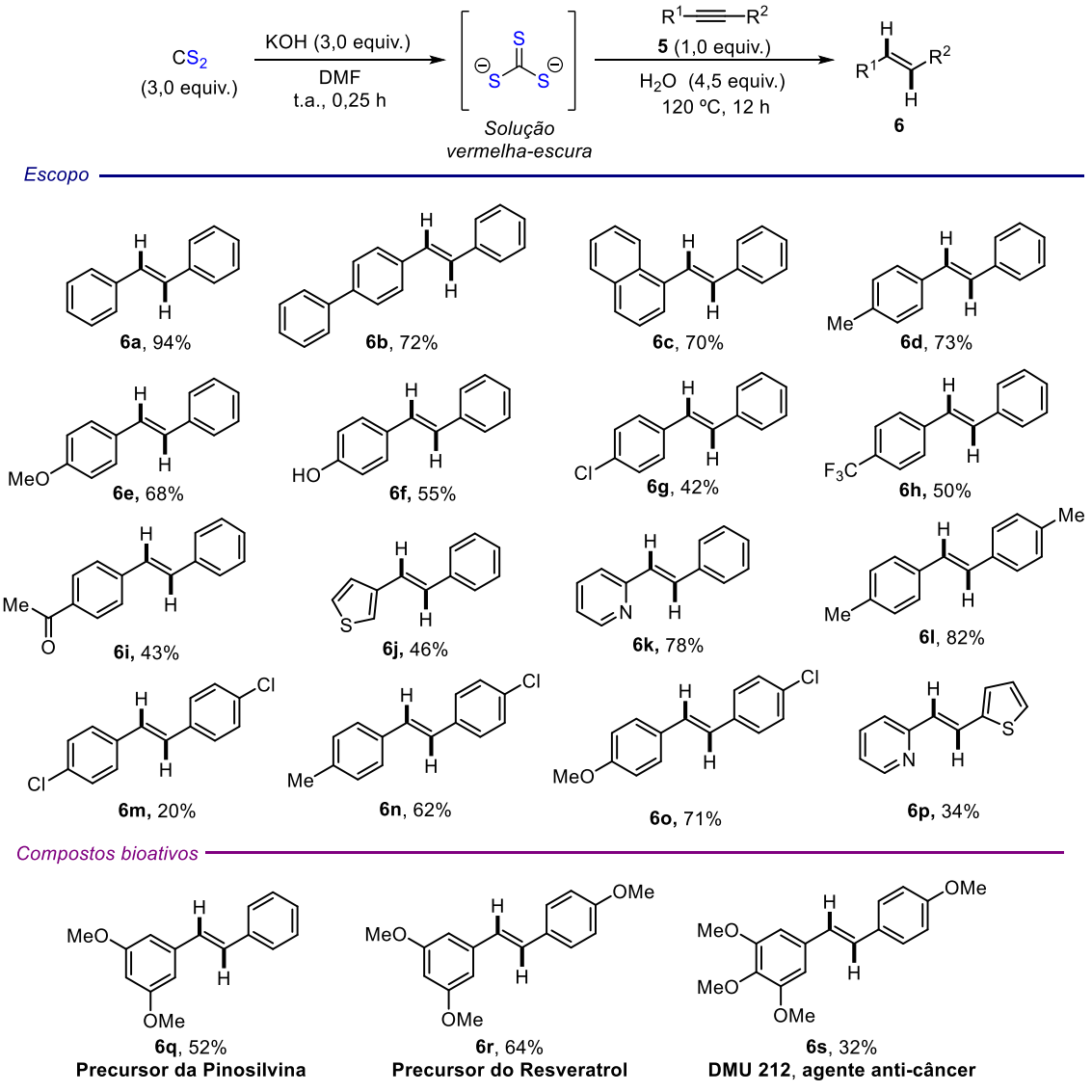
Esquema 48. Mecanismo proposto para a redução de alcinos promovida pelo sistema CS_2/KOH.

4.5.4 *Avaliação do escopo reacional para a síntese de (E)-alcenos*

Posteriormente, o escopo reacional da metodologia desenvolvida para a síntese de (*E*)-alcenos foi investigado a partir de diferentes alcinos internos **5** previamente preparados. Inicialmente, alcinos diarílicos não-simétricos contendo sistemas π estendidos, como naftila e bifenila, bem como diferentes substituintes no anel benzênico, tais como metila, metoxila, hidroxila, cloro ou trifluorometila, foram eficientemente convertidos nos correspondentes (*E*)-alcenos, em

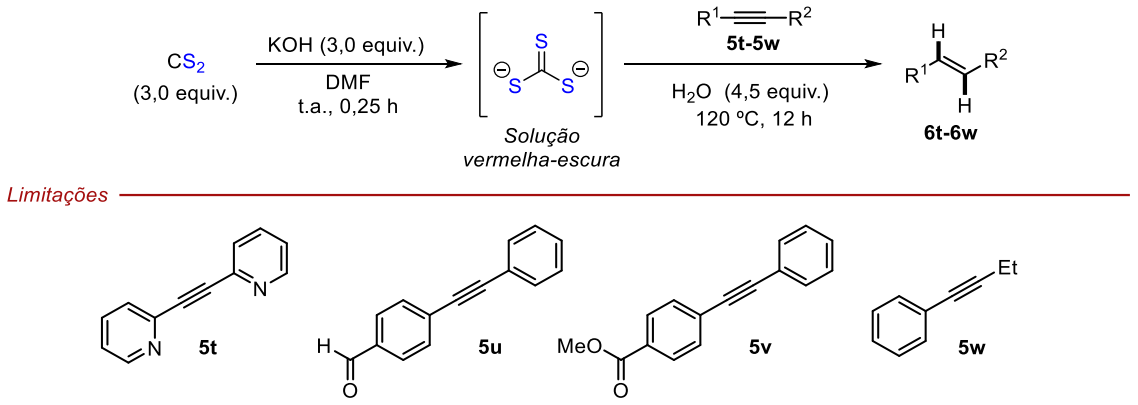
[118] Li, J.; Li, J.; Ji, X.; He, R.; Liu, Y.; Chen, L.; Huang, Y.; Li, Y. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7412–7417.

rendimentos moderados a bons (**6a**-**6h**, 42 a 73%) e com seletividade exclusiva para o isômero *E* (Esquema 49). Grupos funcionais potencialmente redutíveis, como a cetona presente em **5i**, mostraram-se toleráveis às condições reacionais. O processo de semi-redução também se mostrou compatível com sistemas heteroaromáticos, incluindo derivados de tiofeno e piridina (**6j** e **6k**). Alcinos diarílicos contendo tanto grupos doadores quanto retiradores de elétrons foram bem tolerados (**6n** e **6o**), abrangendo também exemplos de (*E*)-alcenos simétricos (**6l** e **6m**). A utilidade sintética do sistema CS_2/KOH foi demonstrada na preparação de estilbenos bioativos, incluindo precursores da pinosilvina (**6q**) e do resveratrol (**6r**), bem como do agente anticâncer DMU-212 (**6s**), obtidos em rendimentos isolados variando de 32 a 64%.



Esquema 49. Escopo reacional para a síntese dos (*E*)-alcenos.

É importante destacar que os alcinos **5a**-**5s** foram completamente consumidos no processo de semi-redução para a formação dos respectivos (*E*)-alcenos **6a**-**6s**, fornecendo exclusivamente os isômeros *E*. Alguns rendimentos reacionais mais baixos podem ser atribuídos à formação de traços de produtos laterais não identificados, observados por análises de TLC, como nos casos dos compostos **6g**, **6m** e **6p**. Por outro lado, a metodologia não se mostrou compatível com os alcinos **6t**-**6w** (Esquema 50). A reação realizada com o alcino simétrico **5t**, contendo grupos 2-piridil, resultou em uma mistura complexa de produtos, incluindo o produto de redução completa do alcino a alcano, detectado por CG-MS. Já o alcino **5v** forneceu uma mistura de produtos decorrentes tanto da redução da ligação C≡C quanto da hidrólise do grupo éster, obtendo-se apenas traços do (*E*)-alceno desejado. Em contrapartida, o alcino **5w** foi totalmente recuperado após a reação, demostrando que a presença de um grupo alquílico ligado diretamente à ligação C≡C afeta de forma significativa o processo de redução nesta metodologia.



Esquema 50. Limitações na síntese de (*E*)-alcenos utilizando o sistema CS_2/KOH.

Todos os produtos (*E*)-alcenos obtidos no escopo reacional foram caracterizados por RMN, e seus dados espectroscópicos devidamente comparados e corroborados com descrições prévias da literatura. A título de exemplo, será apresentada a caracterização completa por RMN de ^{1}H e $^{13}C\{^{1}H\}$ do análogo **6r** do resveratrol. No espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz), observa-se, em 7,42 ppm, um dupleto com $^{3}J_{H5\text{-}H6}$ = 8,0 Hz, referente aos hidrogênios H_5 quimicamente equivalentes do sistema *p*-metoxissubstituído. Em

7,03 ppm, aparece o dupleto correspondente ao hidrogênio vinílico H_4, com $^3J_{H4-H3}$ = 16,3 Hz (valor típico para hidrogênios em configuração *trans*). Na região de 6,92 a 6,86 ppm, observa-se um multipleto referente à sobreposição dos sinais de H_3 e H_6. Já os sinais dos hidrogênios presentes no anel 3,5-dimetoxissubstituído são observados em 6,84 ppm (dupleto, $^4J_{H2–H1}$ = 2,7 Hz, $2H_2$) e 6,79 ppm (tripleto, $^4J_{H1–H2}$ = 2,7 Hz, H_1). Por fim, a região de 3,83–3,78 ppm exibe um multipleto resultante da sobreposição de dois simpletos: um referente aos seis hidrogênios dos dois grupos metoxila quimicamente equivalentes do sistema 3,5-dissubstituído e outro correspondente aos três hidrogênios do grupo metoxila presentes no anel *para*-substituído.

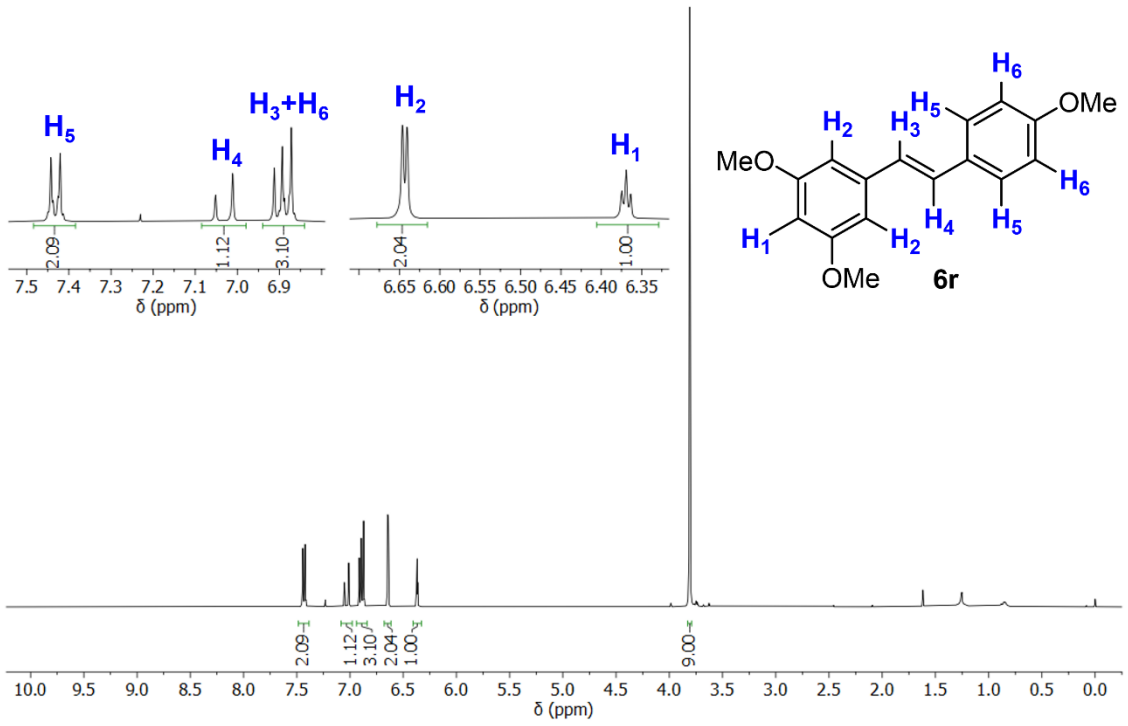


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6r**.

Para a atribuição dos sinais presentes no RMN de $^{13}C\{^1H\}$, foram realizadas análises bidimensionais de HSQC e HMBC. A Figura 15 apresenta uma ampliação do mapa de contorno do espectro HSQC ^{13}C-^1H, sendo possível atribuir os sinais dos carbonos C_1 (δ 99,6 ppm), C_3 (δ 104,4 ppm), C_9, (δ 114,2 ppm), C_5 (δ 126,6 ppm), C_8 (δ 127,8 ppm) e C_6 (δ 128,8 ppm), que apresentam correlação direta com os hidrogênios H_1, H_2, H_6, H_3, H_5 e H_4, respectivamente.

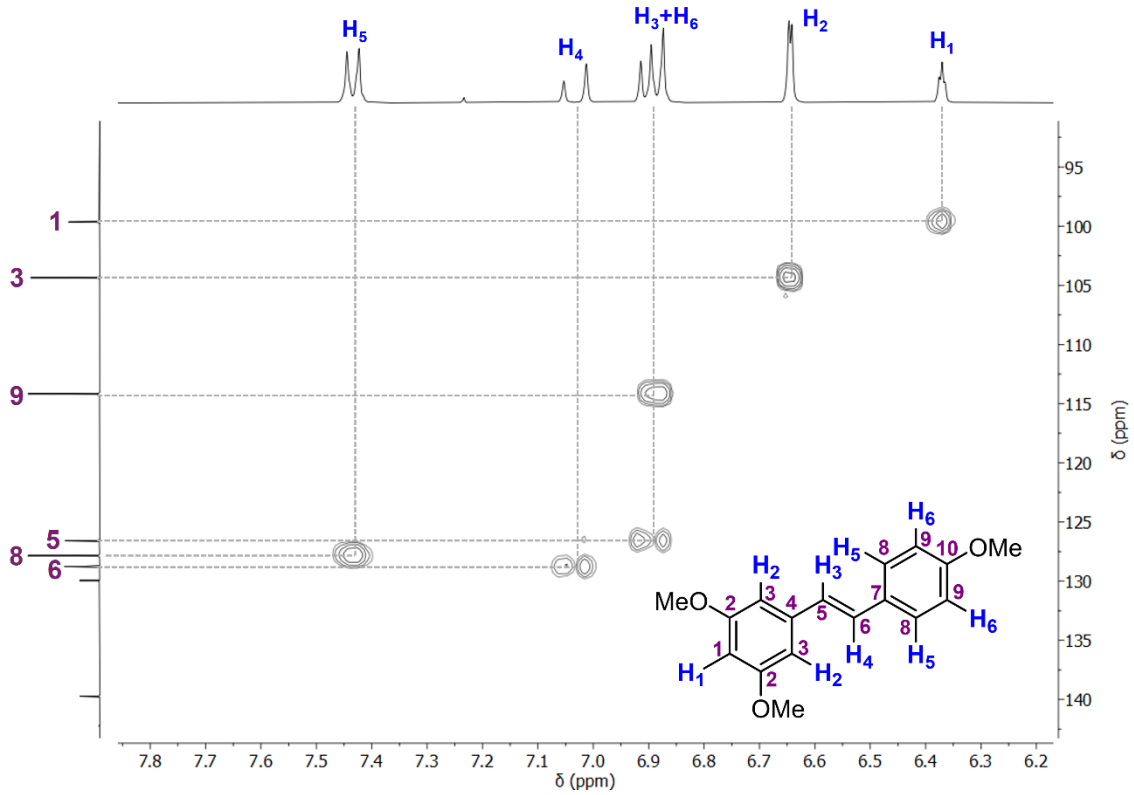


Figura 15. Mapa de contorno do espectro HSQC ^{13}C-^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6r**.

De maneira complementar, a análise do espectro de HMBC ^{13}C–^{1}H do composto **6r** permitiu a atribuição dos sinais de carbono quaternário (Figura 16). O sinal em δ 139,6 ppm foi atribuído a C_4, que apresenta correlação a três ligações com H_4. O carbono C_{10} (δ 159,3 ppm) exibe correlação a três ligações com H_5 e correlação a duas ligações com H_6. Por sua vez, o sinal em δ 160,9 ppm foi atribuído ao C_2, que apresenta correlação a duas ligações com H_1 e H_2. Embora o espectro de HMBC apresente correlações associadas a deslocamentos químicos muito próximos, bem como limitações de resolução espectral que podem levar a interpretações errôneas, a combinação dos experimentos 1D e 2D de RMN, aliada aos efeitos eletrônicos bem definidos presentes no composto **6r**, permite a elucidação completa das atribuições apresentadas na Figura 17.

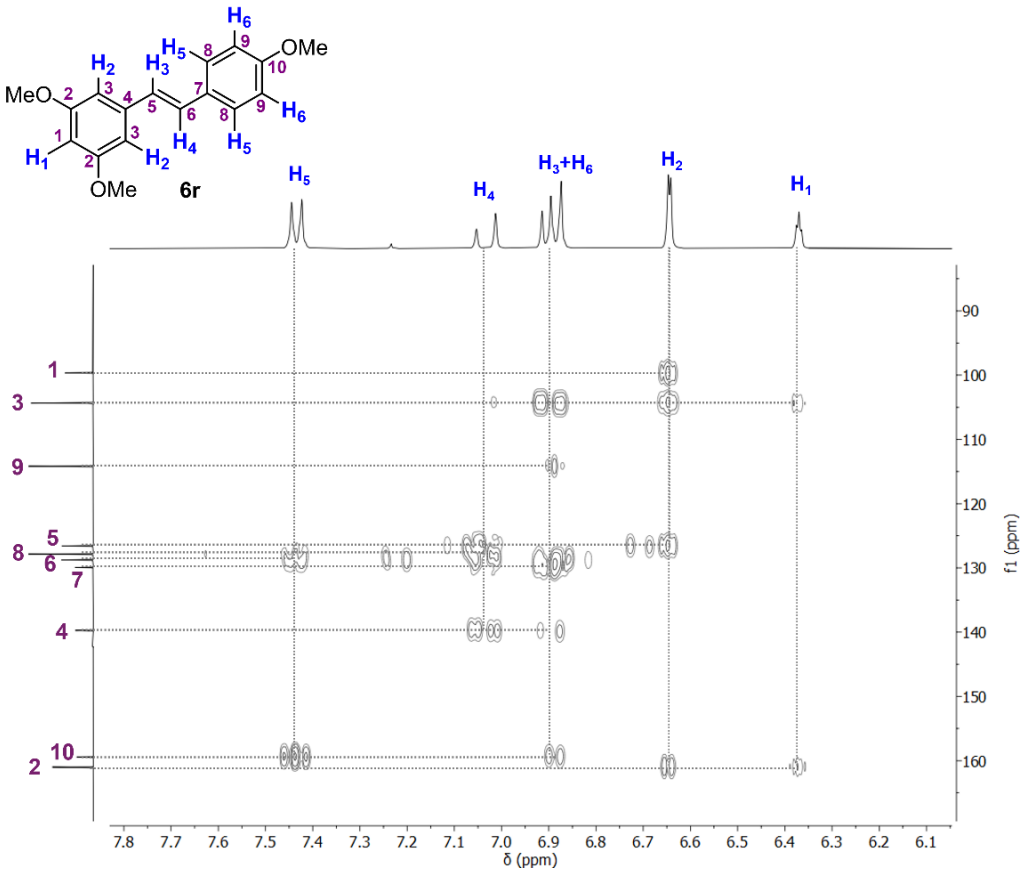


Figura 16. Mapa de contorno do espectro HMBC ^{13}C-^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6r**.

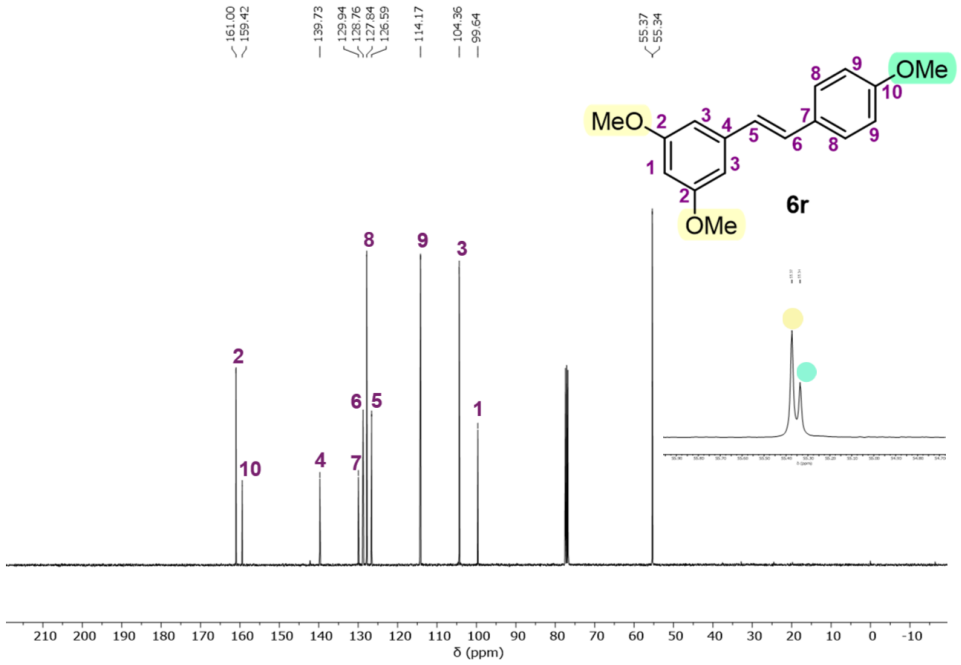
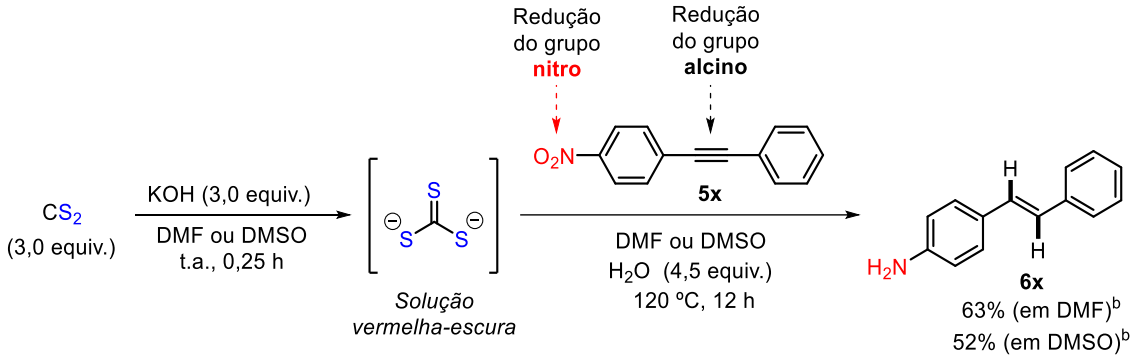


Figura 17. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$,100 MHz) do composto **6r** com elucidação de sinais.

4.5.4 *CS_2/KOH como sistema redutor de compostos nitroaromáticos*

Interessantemente, ao submeter o alcino **5x** às condições otimizadas, observou-se não apenas a semi-redução da ligação C≡C, mas também a redução concomitante do grupo NO_2, quando a reação foi conduzida tanto em DMF como em DMSO, levando à formação da anilina **6x** com rendimentos de 63% e 52%, respectivamente (Esquema 51).

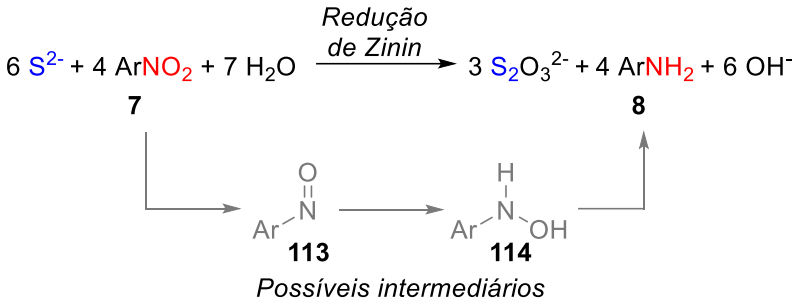


Esquema 51. Redução de grupo NO_2 promovida pelo sistema CS_2/KOH.

Apesar de esses resultados evidenciarem uma limitação do método em termos de quimiosseletividade frente a alcinos contendo substituintes nitroaromáticos, eles também ressaltam o potencial do sistema CS_2/KOH como plataforma reacional para a obtenção de anilinas substituídas. Desse modo, o sistema pode atuar como um equivalente sintético de S^{2-} na clássica redução de Zinin, na qual compostos nitroaromáticos (**7**) são convertidos em anilinas (**8**) na presença de agentes redutores como Na_2S, $(NH_4)_2S$ ou polisulfetos.[119] O esquema 52 apresenta a equação geral desse processo e, embora o mecanismo ainda não esteja completamente estabelecido na literatura, as espécies ArNO (**113**) e ArNHOH (**114**) são frequentemente citadas como possíveis intermediários reacionais.[120]

[119] (a) Porter, H. K. *Organic Reactions*, **2011**, 455–481. (b) Nickson, T. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3903–3904. (c) Huber, D.; Andermann, G.; Leclerc, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 635–638.

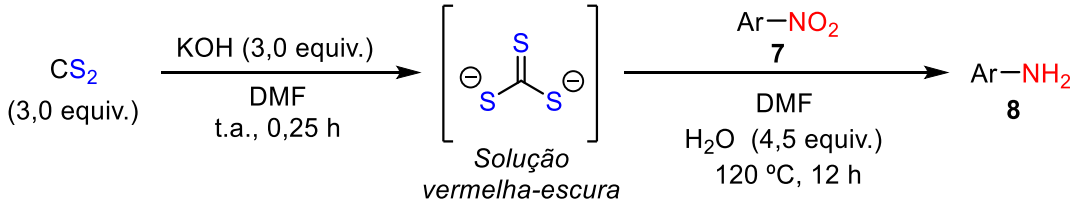
[120] (a) Yadav, G. D.; Jadhav, Y. B.; Sengupta, S. *Chem. Eng. Sci.* **2003**, *58*, 2681–2689. (b) Mondal, U.; Sen, S.; Singh, G. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 102942–102952.

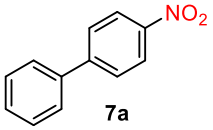
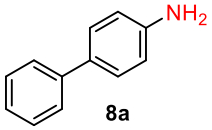
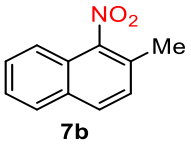
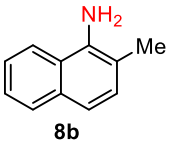
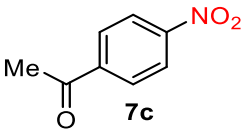
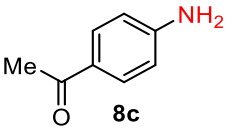


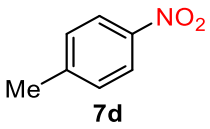
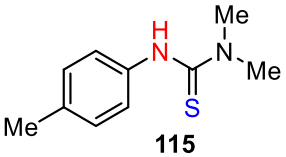
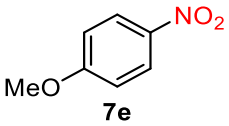
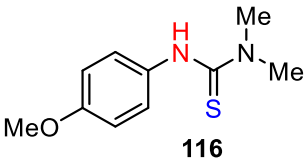
Esquema 52. Redução de Zinin e possíveis intermediários reacionais.

Com base nesses resultados, avaliou-se o potencial do sistema CS_2/KOH para promover a redução de compostos nitroaromáticos, conforme ilustrado na Tabela 10. Para esse estudo, foram selecionados os compostos **7a**, **7b**, **7c**, e **7d** e **7e**. O substrato **7a** foi obtido via acoplamento de Suzuki a partir da reação entre ácido fenil borônico e 4-iodonitrobenzeno (ver a seção de Anexos para detalhes), enquanto os compostos **7b**–**7e** foram adquiridos comercialmente.

Tabela 10. Redução de compostos nitroaromáticos utilizando o sistema CS_2/KOH/DMF.

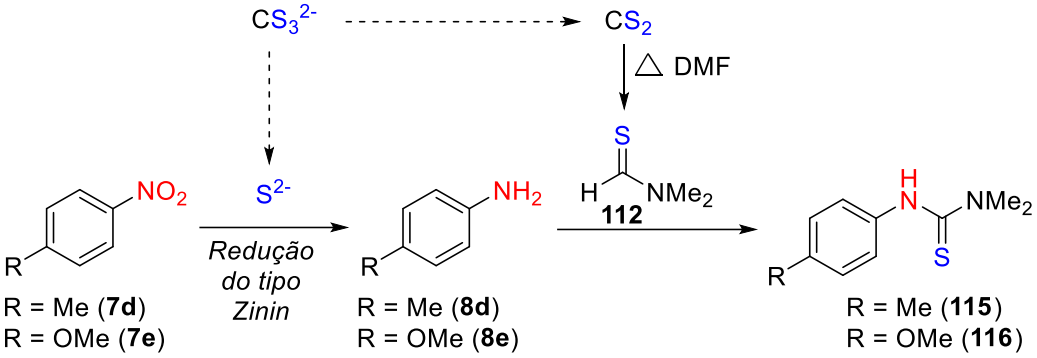


Entrada[a,b]	Material de partida	Produto	Rendimento (%)[c]
1	 **7a**	 **8a**	78
2	 **7b**	 **8b**	72
3	 **7c**	 **8c**	42

4	 **7d**	 **115**	46
5[d]	 **7e**	 **116**	36

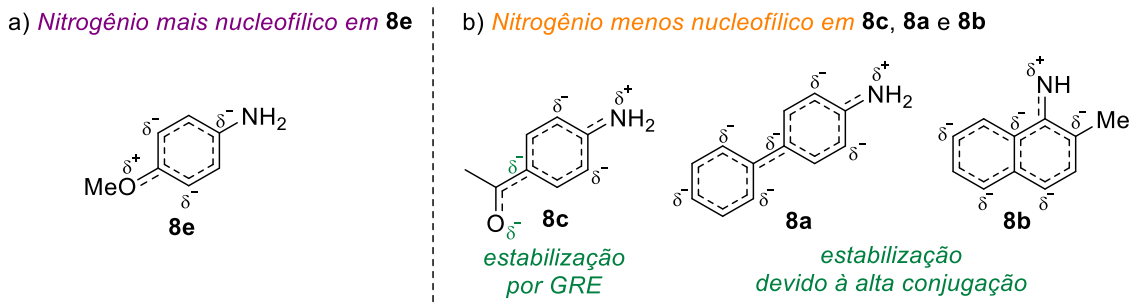
[a] Condições reacionais: KOH (3,0 equiv.), CS_2 (3,0 equiv.), DMF (1,0 mL), temperature ambiente, 0,25 h, sob atmosfera de argônio; **7** (0,5 mmol) e H_2O (4,5 equiv, 40 µL) por 12 h sob 120 ºC, usando um Schlenk de tubo selado. [b] O progresso reacional foi monitorado por TLC e GC-MS. [c] Rendimentos isolados.

Nessas reações, os compostos nitroaromáticos 4-nitro-1,1′-bifenila (**7a**) e 2-metil-1-nitronaftaleno (**7b**) foram eficientemente reduzidos às respectivas anilinas **8a** e **8b** sob as condições do sistema CS_2/KOH/DMF (Tabela 10, entradas 1 e 2). O substrato 4-nitroacetofenona (**7c**) também foi convertido à anilina correspondente (**8c**), evidenciando a quimiosseletividade do método ao preservar o grupo cetona durante o processo de redução (Tabela 10, entrada 3). Entretanto, os derivados contendo grupos doadores de elétrons no anel aromático, como 4-nitrotolueno (**7d**) e 4-metoxinitrobenzeno (**7e**), não forneceram as respectivas anilinas esperadas (Tabela 10, entradas 4 e 5). Nesses casos, observou-se predominantemente a formação das tioureias **115** e **116**, isoladas em rendimentos de 46% e 36%, respectivamente. Esses resultados evidenciam uma mudança significativa no perfil de reatividade do sistema em função da natureza eletrônica do substituinte ligado ao anel aromático. Desse modo, infere-se que os substratos **7d** e **7e** sejam inicialmente reduzidos às suas respectivas anilinas (Esquema 53). Contudo, a presença de substituintes doadores de elétrons, como metila ou metoxila na posição 4 das anilinas **8d** e **8e**, aumenta a basicidade e a nucleofilicidade do átomo de nitrogênio, favorecendo sua reação subsequente com a tioformamida **112**, gerada como subproduto da reação entre DMF e o CS_2 liberado durante a decomposição térmica do ânion CS_3^{2-}.



Esquema 53. Proposta de formação das tioureias **115** e **116**.

A 4-metoxianilina **8e** é descrita na literatura por possuir maior caráter nucleofílico do que a 4-metilanilina **8d** e anilinas não substituídas,[121] o que pode ser atribuído ao forte caráter doador por ressonância (+M) do grupo metoxila, que aumenta a densidade eletrônica do anel e, consequentemente, a disponibilidade dos pares de elétrons não ligantes do nitrogênio. Por outro lado, a deslocalização dos pares de elétrons não ligantes do nitrogênio é favorecida na anilina **8c** em virtude do efeito retirador de elétrons (-M) do grupo cetona na posição *para* do anel, o que tende a reduzir sua nucleofilicidade (Esquema 54b). Já nas anilinas derivadas de bifenila (**8a**) e naftila (**8b**), a maior extensão da conjugação π promove uma deslocalização eletrônica mais eficiente, tornando os pares de elétrons do nitrogênio menos disponíveis para reações subsequentes com a tioformamida **112**. Esses efeitos explicam a ausência de formação das correspondentes tioureias para esses substratos, conforme observado nas entradas 1–3 da Tabela 10.



Esquema 54. Híbridos de ressonância das arilaminas **8**.

[121] Canal-Martín, A.; Navo, C. D.; Sáez, E.; Molero, D.; Jiménez-Osés, G.; Pérez-Fernández, R. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7202–7210.

As figuras 18 e 19 apresentam os espectros de RMN de ^{1}H e $^{13}C\{^{1}H\}$ da tioureia **116**. No espectro de RMN de ^{1}H, cabe destaque ao hidrogênio H_4, representado por um sinal alargado em 7,03 ppm e com integral relativa igual a 1, característico de ligação N–H. Destaque também para o simpleto em 3,32 ppm, correspondente aos seis hidrogênios H_5 quimicamente equivalentes dos grupos metila, evidenciando a incorporação do fragmento tioformamida à estrutura do produto. Além disso, os hidrogênios H_3, localizados em posição *orto* à ligação C(Ar)–N, apresentam um multipleto centrado em 7,18 ppm, deslocamento químico superior ao tipicamente observado para hidrogênios *orto* em anilinas, que ocorre em torno de 6,6 ppm.[122] Esse efeito pode ser racionalizado pela conjugação do par de elétrons não ligantes do nitrogênio com o grupo tiocarbonila (C=S), o que reduz a densidade eletrônica nas regiões do anel aromático adjacentes à ligação C(Ar)–N e resulta em maiores valores de deslocamento químico observados para os hidrogênios H_3.

No espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ (figura 19), além dos sinais atribuídos aos carbonos dos grupos metila (C_7, 41,2 ppm), metoxila (C_1, 55,4 ppm) e aos seis carbonos do sistema aromático *para*-substituído representados por C_2, $2C_3$, $2C_4$, e C_5, destaca-se o sinal em 182,6 ppm, atribuído ao carbono C_6, cujo deslocamento químico é compatível para a ligação C=S em tioureias,[123] corroborando a atribuição estrutural de **116**.

[122] Jacobsen, N. E. *NMR Spectroscopy Explained: Simplified Theory, Applications and Examples for Organic Chemistry and Structural Biology*; Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, 2007.

[123] Tan, W.; Wei, J.; Jiang, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2166–2169.

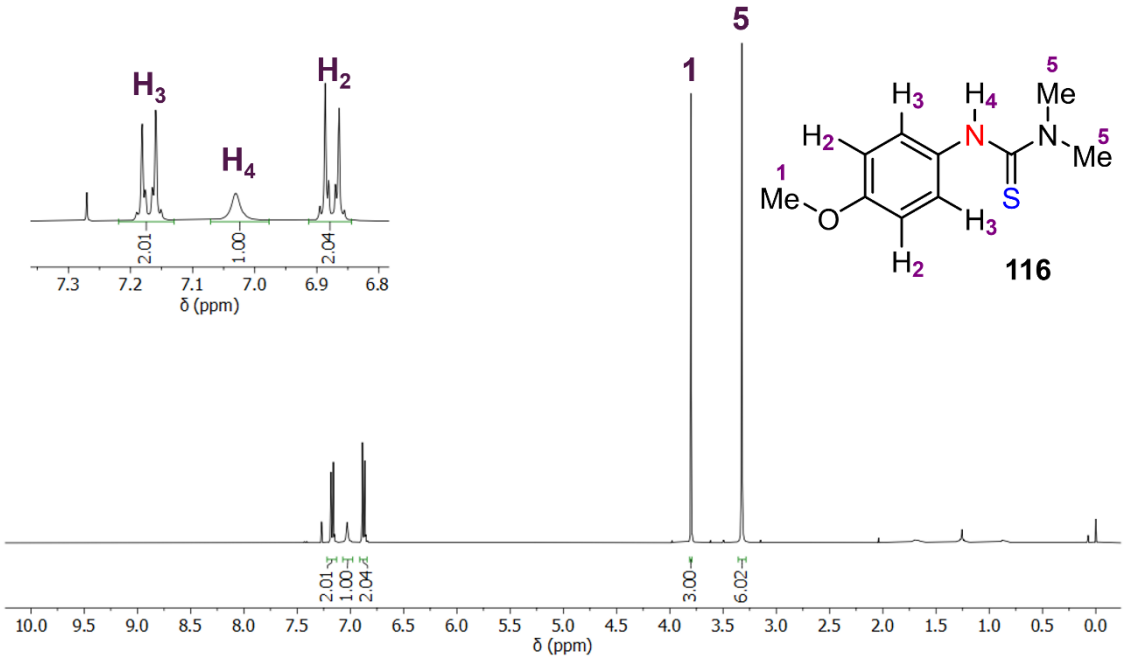


Figura 18. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **116**.

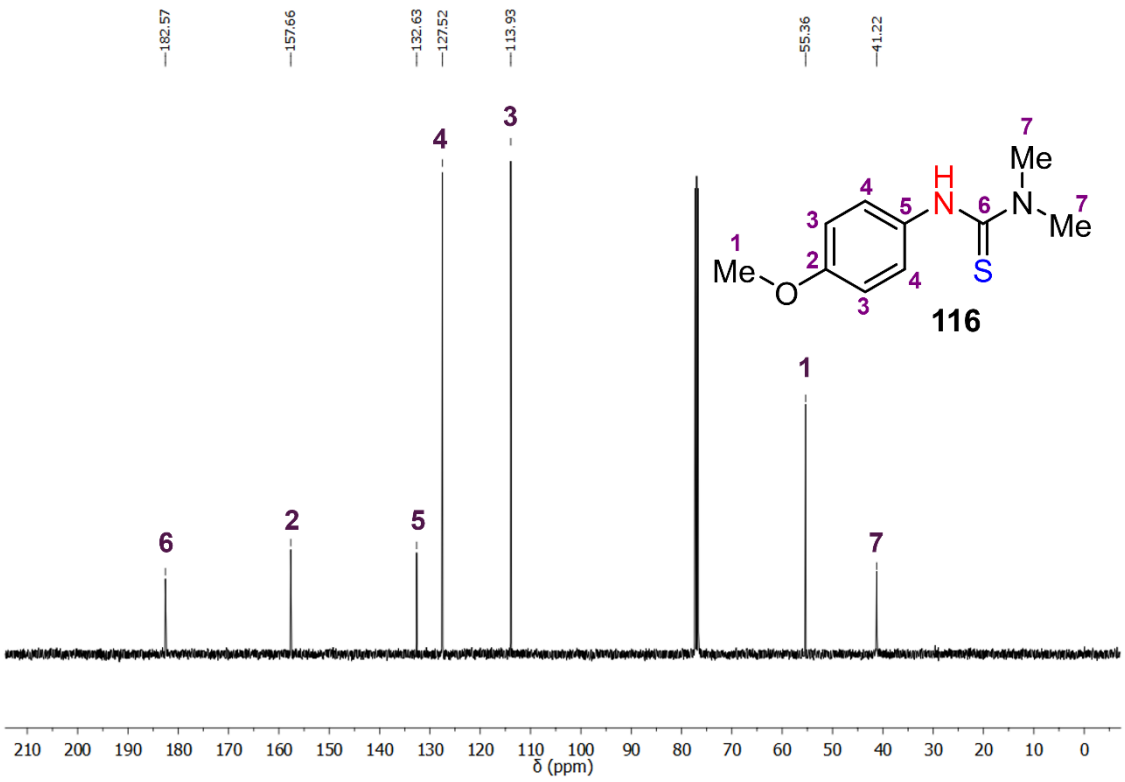
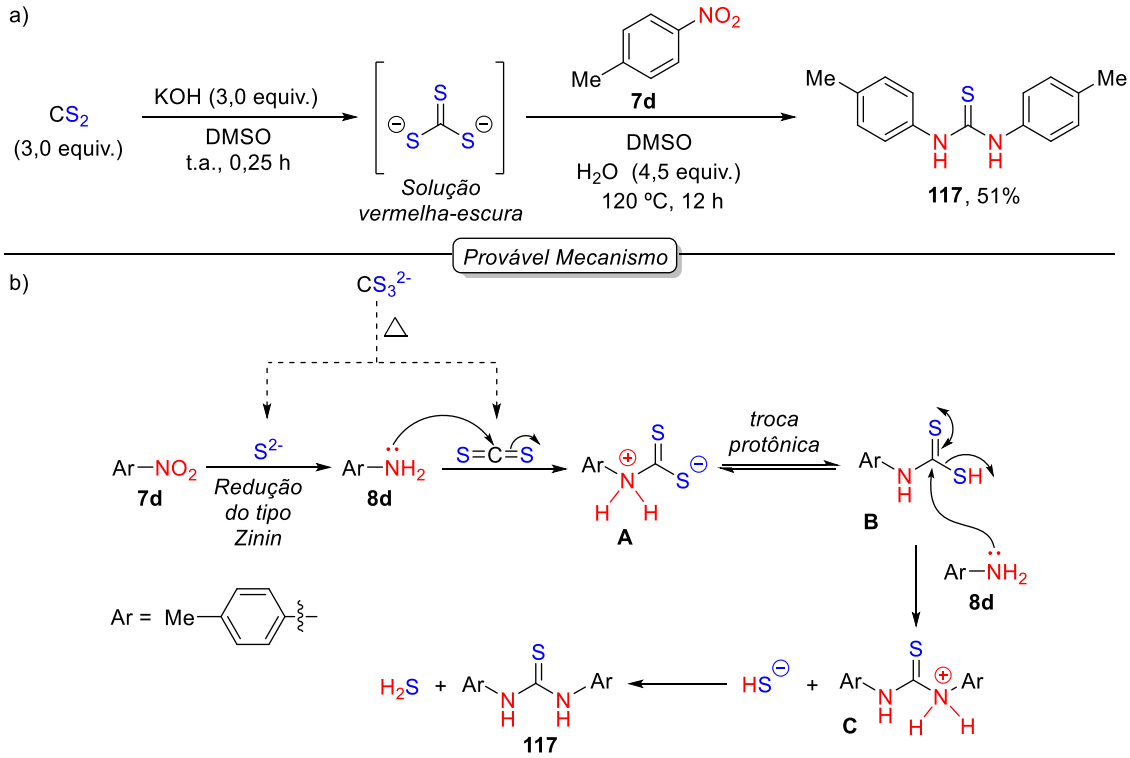


Figura 19. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **116**.

Considerando que a formação das tioureias **115** e **116** decorre da redução inicial dos compostos nitroaromáticos **7d** e **7e**, seguida de reação subsequente com a tioformamida **112** gerada *in situ* a partir do solvente DMF, investigou-se se o substrato **11d** poderia ser convertido à sua respectiva anilina **8d** ao empregar DMSO como solvente (Esquema 55a). Novamente, a anilina derivada da redução de **11d** não foi observada por análises de TLC e GC-MS, sendo a tioureia simétrica **117** isolada em 51% de rendimento. Conforme o mecanismo proposto no Esquema 55b, a obtenção desse produto pode ser explicada pela redução inicial de **11d** na presença de S^{2-} e geração *in situ* da anilina **8d**, a qual apresenta nucleofilicidade suficiente para reagir com o CS_2 liberado pela decomposição térmica do ânion CS_3^{2-}, levando à formação do intermediário amino ditiol **B** após uma etapa de troca protônica. Em seguida, esse intermediário pode sofrer adição nucleofílica de uma segunda molécula de anilina **8d**, seguida da eliminação do grupo –SH de **C**, resultando na formação da tioureia simétrica **117** com liberação de H_2S.[124]



Esquema 55. Síntese da tioureia simétrica **117** utilizando o sistema CS_2/KOH/DMSO e provável mecanismo reacional.

[124] Maddani, M. R.; Prabhu, K. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2327–2332.

Mesmo que a formação das tioureias apresentadas na Tabela 10 e no Esquema 55 represente uma limitação para a síntese de anilinas a partir de substratos nitroaromáticos contendo grupos doadores de elétrons, essa reatividade pode ser explorada de forma vantajosa como um protocolo *one-pot* promissor para a síntese de tioureias ativadas. As tioureias são amplamente reconhecidas por sua relevância sintética,[125] biológica,[126] e pela extensiva aplicação como organocatalisadores em reações enantiosseletivas.[127]

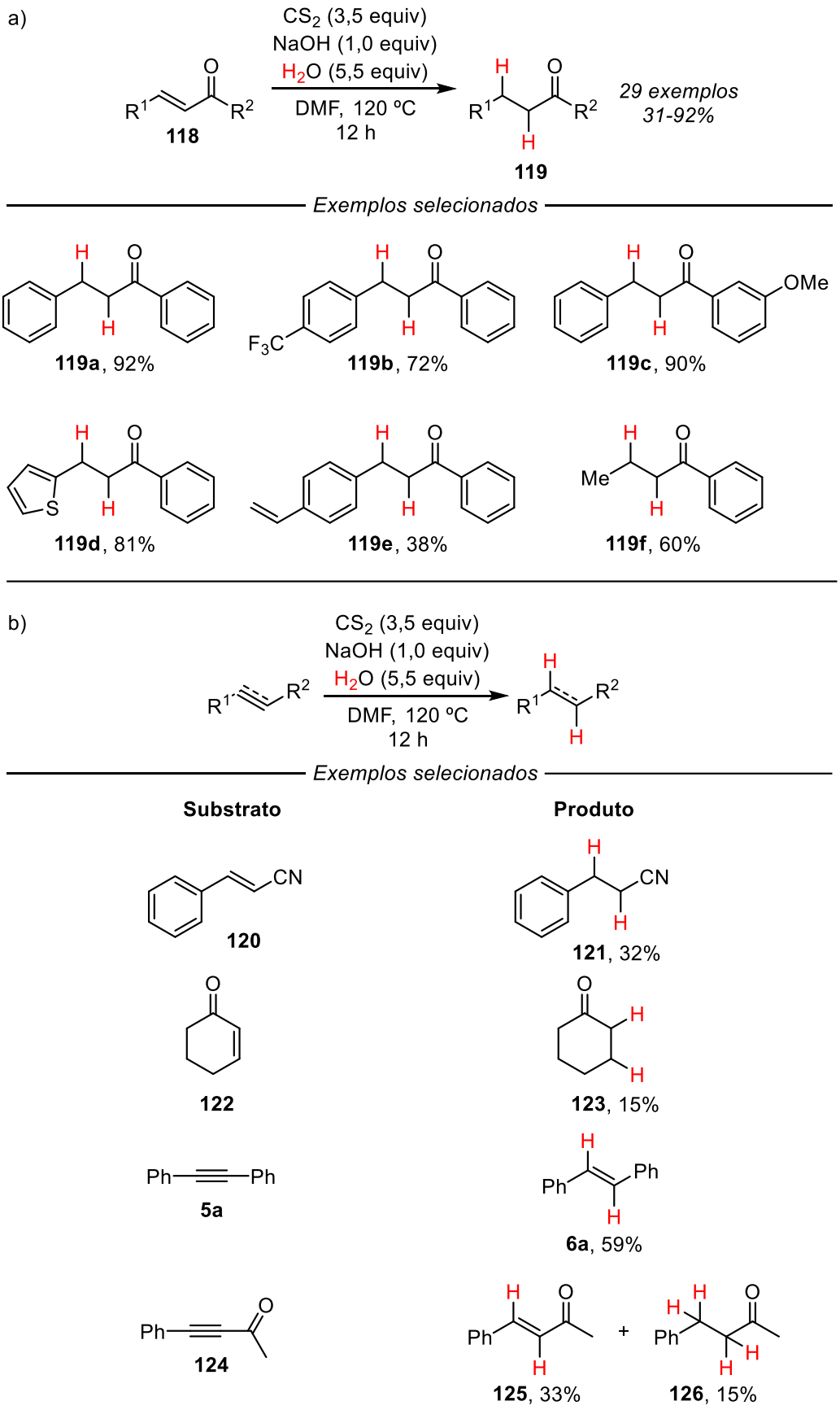
Em 2023, concomitantemente à finalização do manuscrito referente ao trabalho desenvolvido neste capítulo, o grupo de Xiao e colaboradores reportou a redução de cetonas α,β-insaturadas sob condições reacionais semelhantes às empregadas por nosso grupo de pesquisa, empregando NaOH (1,0 equiv), CS_2 (3,5 equiv) e DMF como solvente, à temperatura de 120 ºC, com tempo reacional de 12 h (Esquema 56a).[128] Nesse estudo, os autores obtiveram 29 exemplos desses compostos e expandiram a aplicabilidade da metodologia para a redução de outros substratos contendo ligações C=C ou C≡C, incluindo a semi-redução do 1,2-difenil acetileno **5a**, obtido em 59% de rendimento (Esquema 56b).

[125] Biswas, K.; Chatterjee, T.; Ramesh, V.; Tetrault, D.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4946–4949.

[126] Agili, F. A. *Chemistry* **2024**, *6*, 435–468.

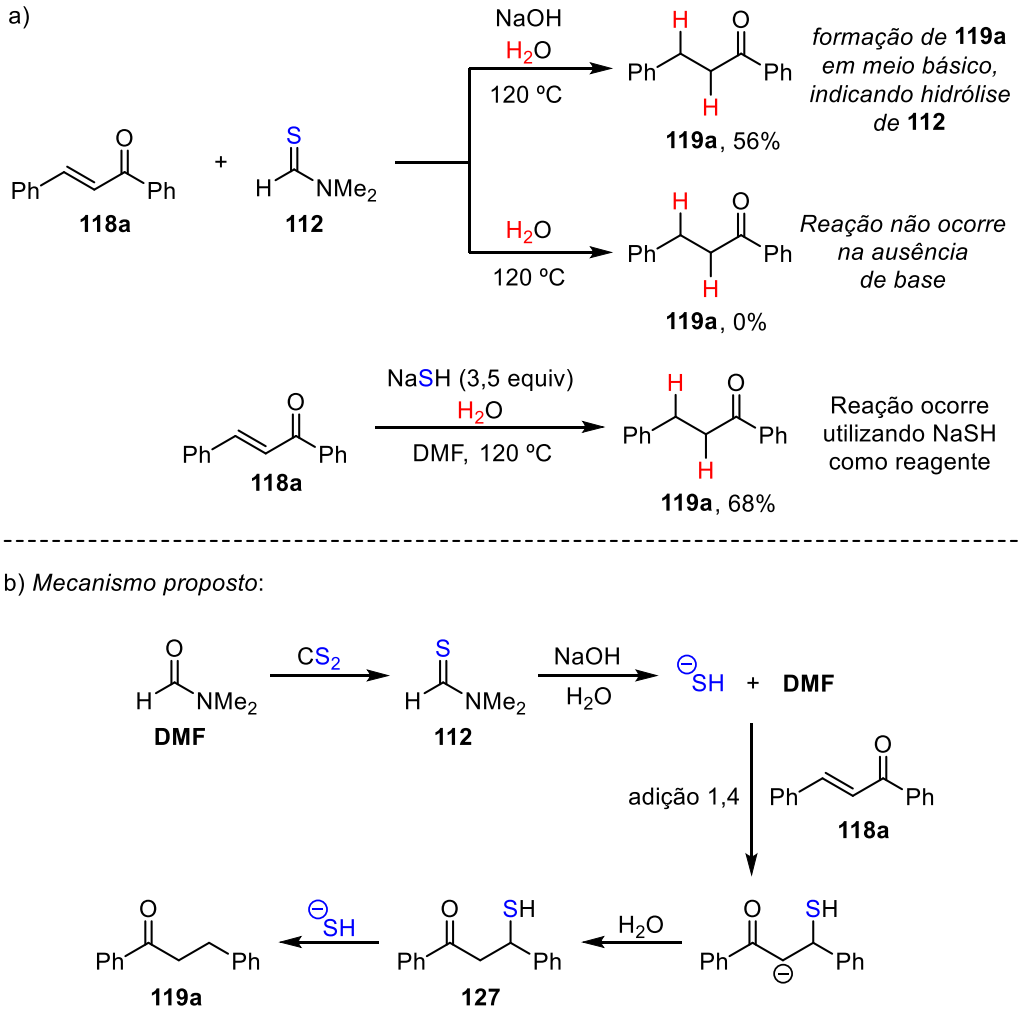
[127] (a) Han, B.; He, X.; Liu, Y.; He, G.; Peng, C.; Li, J. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 1522–1586. (b) Rénio, M.; Ventura, M. R. *Org. Biomol. Chem.* **2025**, *23*, 7521–7537.

[128] Yu, E.; Mao, G.; Deng, G.-J.; Xiao, F. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 4703–4708.



Esquema 56. Redução de cetonas α,β-insaturadas e outros substratos contendo ligações C=C ou C≡C promovida pelo sistema CS_2/NaOH/DMF.

De maneira análoga ao observado em nosso estudo, os autores também identificaram o composto *N*,*N*-dimetilformamida **112** no meio reacional por análise de GC-MS, confirmando sua formação a partir da reação entre CS_2 e DMF a 120 °C. Esse composto foi proposto como um intermediário chave no mecanismo reacional, com base em experimentos controlados que sugeriram a formação *in situ* de HS^- por hidrólise de **112** (Esquema 57a), bem como pela detecção de S^{2-}/HS^- utilizando um teste qualitativo de Pb^{2+}. Assim, propôs-se que os íons HS^- seriam gerados no meio reacional e atuariam como nucleófilos em uma adição 1,4 ao sistema α,β-insaturado de **118a**, levando à formação do intermediário **127** e, posteriormente, do produto **119a** após reação com um segundo equivalente de HS^- (Esquema 57b).



Esquema 57. Experimentos controlados selecionados e proposta mecanística para a redução de cetonas α,β-insaturadas promovida pelo sistema CS_2/NaOH/DMF.

Ao comparar os resultados experimentais e a proposta mecanística apresentada por Xiao e colaboradores com o trabalho desenvolvido no presente capítulo, podem-se destacar os seguintes pontos:

- *Condições de geração das espécies nucleofílicas de enxofre*. Diferentemente da abordagem empregada em nosso estudo, os autores não realizaram a preparação prévia do nucleófilo CS_3^{2-} à temperatura ambiente, tampouco utilizaram quantidades equimolares de CS_2 e NaOH. As reações foram conduzidas diretamente a 120 °C, empregando excesso de CS_2 em relação à base, condição que provavelmente favorece a formação da dimetiltioformamida **112** e torna necessária sua hidrólise para a geração efetiva das espécies nucleofílicas de HS^-. Em contraste, no presente trabalho, a formação prévia de CS_3^{2-} e sua posterior decomposição fornecem os íons S^{2-}, os quais são propostos como as espécies responsáveis pelo processo de semi-redução. Essa interpretação é suportada pelo fato de a semi-redução de alcinos também ocorrer de forma eficiente em DMSO, solvente no qual a formação de intermediários derivados de DMF não é possível.

- *Possibilidade de mecanismo radicalar*. Embora os autores tenham proposto a formação *in situ* de HS^- e comprovado experimentalmente sua presença por meio de testes com Pb^{2+}, não foi considerada a possibilidade de oxidação dessas espécies para a formação de ânions radicalares do tipo $S_3^{\bullet -}$. Tais espécies são frequentemente observadas em DMF e à temperatura de 120 ºC, conforme reportado na literatura.[12] Nesse contexto, não foram conduzidos experimentos controle na presença de inibidores radicalares, apesar de existirem precedentes que descrevem tanto a adição de $S_3^{\bullet -}$ a sistemas α,β-insaturados quanto a redução desses compostos por mecanismos radicalares envolvendo sais de xantato.[129]

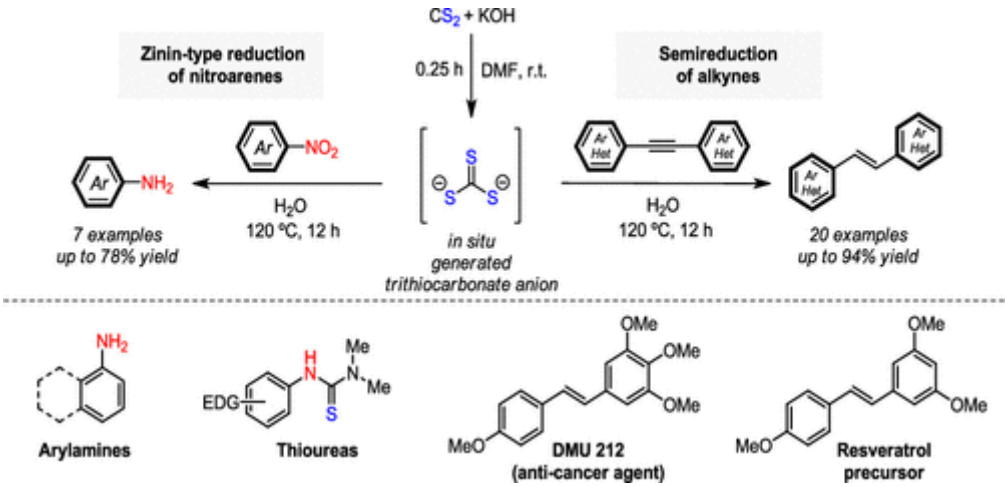
[129] (a) Nguyen, K. X.; Pham, P. H.; Nguyen, T. T.; Yang, C.-H.; Pham, H. T. B.; Nguyen, T. T.; Wang, H.; Phan, N. T. S. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9751–9756. (b) Prasanna, R.; Guha, S.; Sekar, G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2650–2653.

3.2. Conclusões do capítulo 2

No presente capítulo, o sistema CS_2/KOH foi aplicado à semi-redução estereosseletiva de alcinos internos a (*E*)-alcenos, utilizando água como doadora de hidrogênio. A utilidade sintética da metodologia foi demonstrada através da síntese de 20 exemplos dos respectivos (*E*)-alcenos, incluindo compostos bioativos, como um precursor do resveratrol e o agente anticâncer DMU-212. Experimentos controlados, em conjunto com dados da literatura, suportam a atuação da água como fonte prótica, a isomerização Z→E de intermediários vinílicos e a decomposição do ânion CS_3^{2-} em S^{2-} e CS_2, sendo proposto um mecanismo reacional fundamentado no equilíbrio dinâmico S^{2-}/ $S_3^{\bullet-}$. O sistema CS_2/KOH mostrou-se eficaz para a redução de compostos nitroaromáticos em reações do tipo Zinin, permitindo a síntese *one-pot* de tioureias na presença de substituintes doadores de elétrons.

Do ponto de vista prático, o presente trabalho representa uma alternativa ao uso de sais higroscópicos de enxofre, como $Na_2S.9H_2O$ e K_2S, ao empregar CS_2 e KOH, reagentes de fácil acesso e manuseio em laboratório. Em termos de contribuição para a química de enxofre, destaca-se a ampliação do uso de CS_2 como reagente em síntese orgânica para além de sua aplicação clássica como solvente, sendo um equivalente sintético robusto para o *synthon* S^{2-}. Por fim, no ano de 2023, os resultados do presente capítulo foram compilados e publicados na revista *The Journal of Organic Chemistry*,[130] cujo *graphical abstract* é apresentado no Esquema 58.

[130] Paixão, D. B.; Soares, E. G. O.; Silva, C. D. G.; Peglow, T. J.; Rampon, D. S.; Schneider, P. H. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 17037–17046.



Esquema 58. *Graphical abstract* do artigo referente ao capítulo 2.

Capítulo 3

Síntese quimiodivergente de 1,4-benzo[*b*]ditiinas e 1,4-benzoditiafulvenos

5. Revisão Bibliográfica referente ao capítulo 3

5.1 Compostos 1,4-ditiinas

1,4-Ditiinas (**128**) são compostos heterocíclicos de seis membros contendo átomos de enxofre nas posições 1 e 4 do anel (Figura 20). Diferentemente de seus análogos oxigenados, as 1,4-dioxinas, esses compostos adotam uma conformação não-planar do tipo bote, sendo que cálculos teóricos e evidências experimentais indicam a ausência de corrente diamagnética no anel.[131] O caráter vinílico e a simetria estrutural da 1,4-ditiina **128** são corroborados por seus espectros de RMN de ^{1}H e $^{13}C\{^{1}H\}$ adquiridos em $CDCl_3$ (270 MHz e 67,5 MHz), os quais exibem, respectivamente, um simpleto em 6,21 ppm (deslocamento químico compatível com tioéteres vinílicos) e um único sinal em 121,3 ppm.[132] Dessa forma, as 1,4-ditiinas são classificadas como heterociclos não-aromáticos, apesar de possuírem um sistema conjugado de 8 elétrons π, o que, em princípio, poderia sugerir caráter antiaromático.[133] A Figura 20 também apresenta as estruturas dos análogos benzo-fundidos de 1,4-ditiinas: benzo[*b*]ditiina (**129**) e tiantreno (**130**).

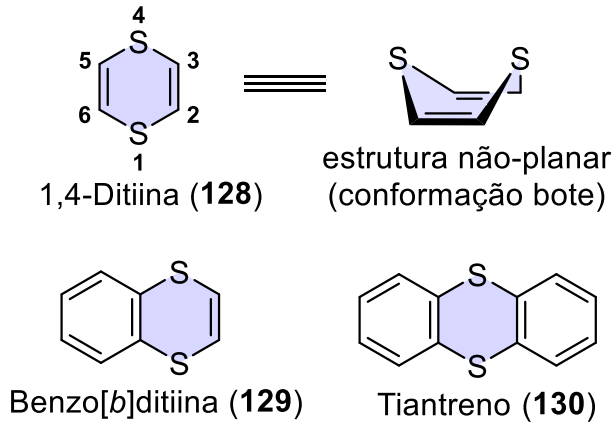


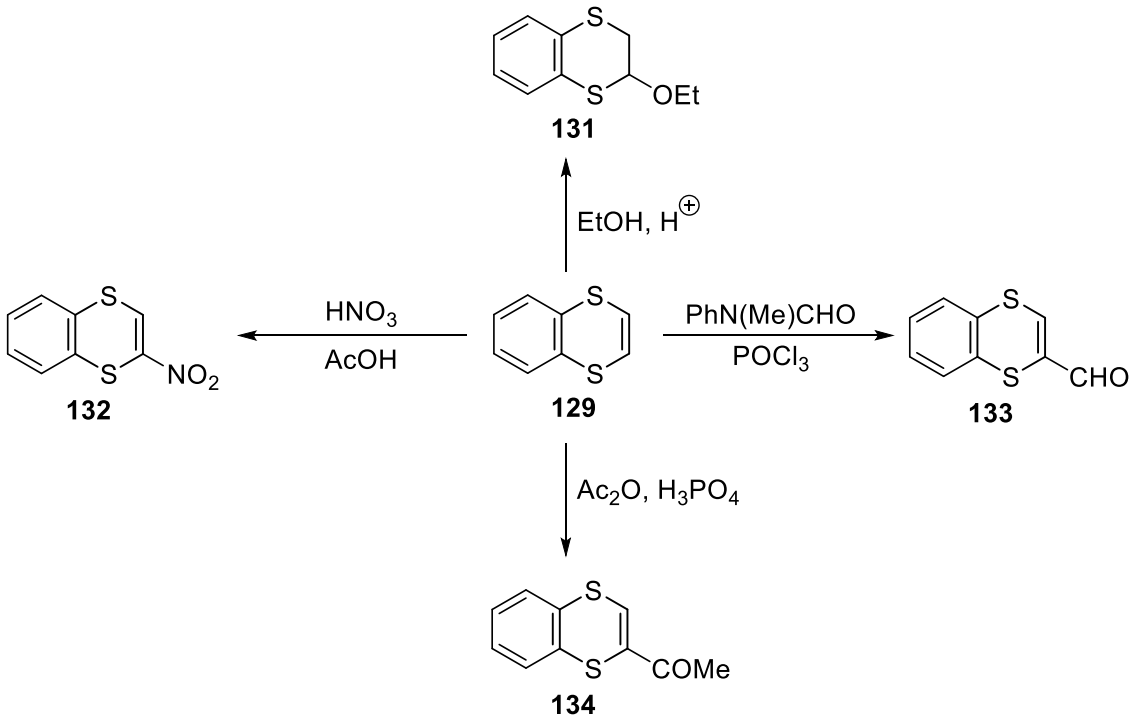
Figura 20. Estrutura das 1,4-ditiinas e de seus derivados benzo-fundidos.

[131] Kobayashi, K.; Gajurel, C. L. *Sulfur Reports*, **1986**, *7*, 123–148.

[132] (a) Ram, V. J.; Sethi, A.; Nath, M.; Pratap, R. The Chemistry of Heterocycles: Chemistry of Six to Eight Membered N, O, S, P and Se Heterocycles. *Elsevier*, 2019. (b) Grant, A. S.; Faraji-Dana, S.; Graham, E. *J. Sulfur. Chem.*, **2009**, *30*, 135–136.

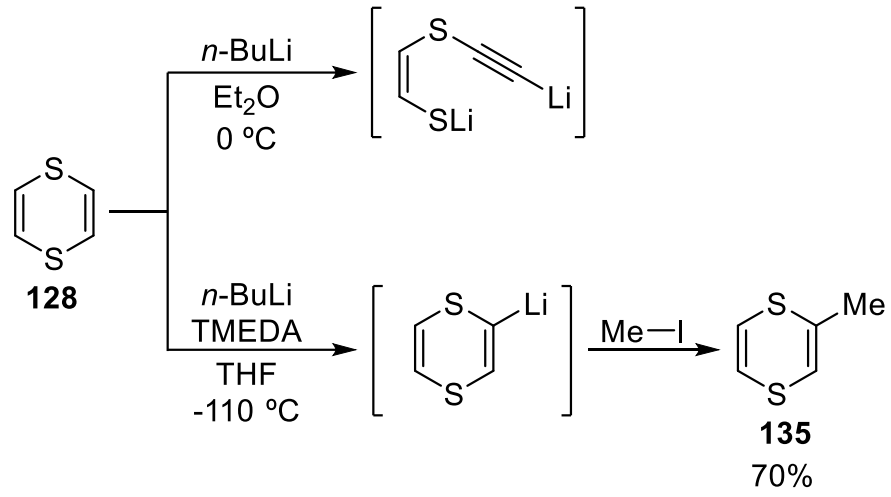
[133] Etkind, S. I.; Swager, T. M. *Synthesis*, **2022**, *54*, 4843–4863.

Em termos de reatividade, as ligações C=C dos derivados de 1,4-ditiina podem atuar como nucleófilos, participando de reações clássicas de adição ou substituição eletrofílica.[23] O esquema 59 destaca exemplos dessas transformações aplicadas ao derivado benzo[*b*]ditina **129**, como a adição de etanol em meio ácido para a formação do éter **131**, e a obtenção de produtos de substituição eletrofílica via nitração (**132**), formilação (**133**) ou acilação (**134**).



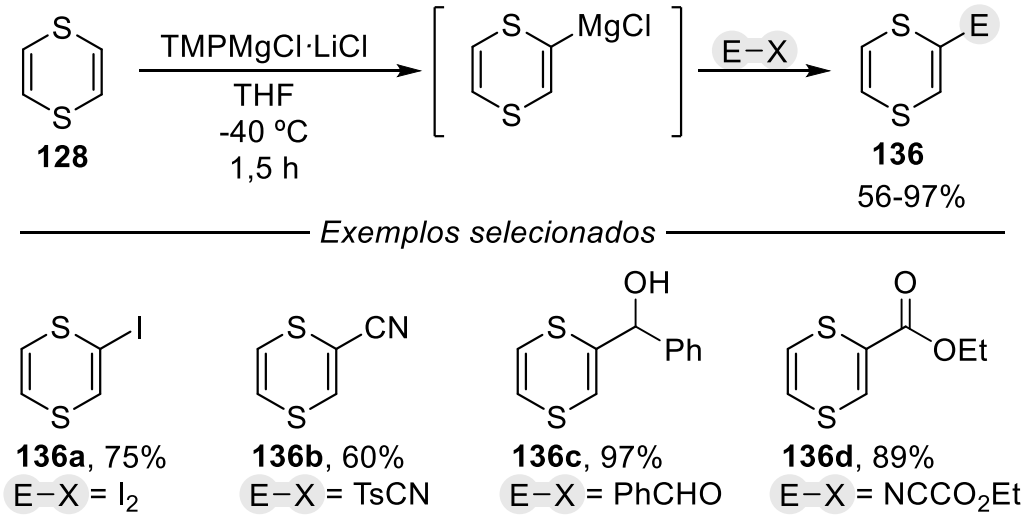
Esquema 59. Aplicações de benzo[*b*]ditiinas em reações de adição ou substituição eletrofílica.

Diferentemente de alcenos convencionais, o hidrogênio vinílico presente em 1,4-ditiinas pode ser abstraído na presença de bases apropriadas, considerando a relativa estabilidade do carbânion formado na posição adjacente ao átomo de enxofre. Essas reações exigem um controle rigoroso de temperatura, uma vez que o uso de *n*-BuLi a 0 ºC promove a litiação de **128** seguida de abertura do anel, enquanto a desprotonação com *n*-BuLi a -110 ºC evita esse processo e permite a funcionalização direta do heterociclo (Esquema 60).[133]



Esquema 60. Controle térmico para a funcionalização de 1,4-ditiinas.

Alternativamente, o controle dessas metalações pode ser conduzido de forma eficiente com reagentes organomagnésio, permitindo o *quenching* reacional com uma ampla variedade de fontes eletrofílicas (Esquema 61).[134]

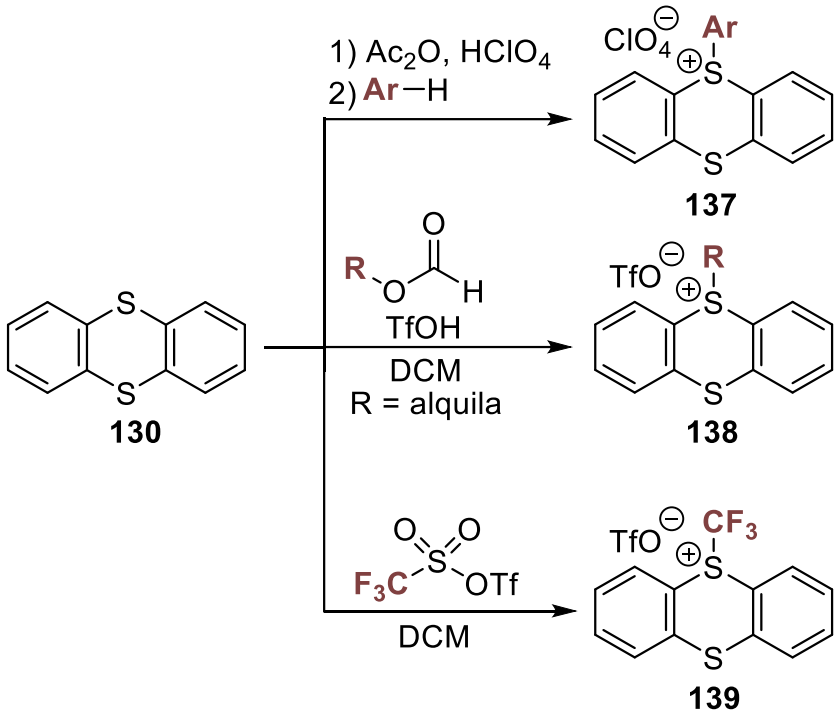


Esquema 61. Metalação de 1,4-ditiinas promovida por reagente organomagnésio.

Já os heteroátomos de enxofre presentes em derivados dibenzo-fundidos de 1,4-ditiinas podem reagir com eletrófilos, levando à formação de sais.[23] Conforme exemplificado no esquema 62, esse tipo de transformação é

[134] Castelló-Mico, A.; Nafe, J.; Higashida, K.; Karaghiosoff, K.; Gingras, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 360–363.

particularmente relevante para a obtenção de sais de tiantrênio, uma classe de compostos caracterizada pela presença de um átomo de enxofre carregado positivamente e outro neutro, que vem recebendo destaque na literatura como reagentes versáteis para a funcionalização direta de alcanos, alcenos, compostos aromáticos, dentre outros.[135] Esses sais viabilizam funcionalizações seletivas em virtude da combinação de seus efeitos estéricos e eletrônicos, onde a estrutura molecular neutra do tiantreno **130** atua como um excelente grupo de saída em diversos processos catalíticos.

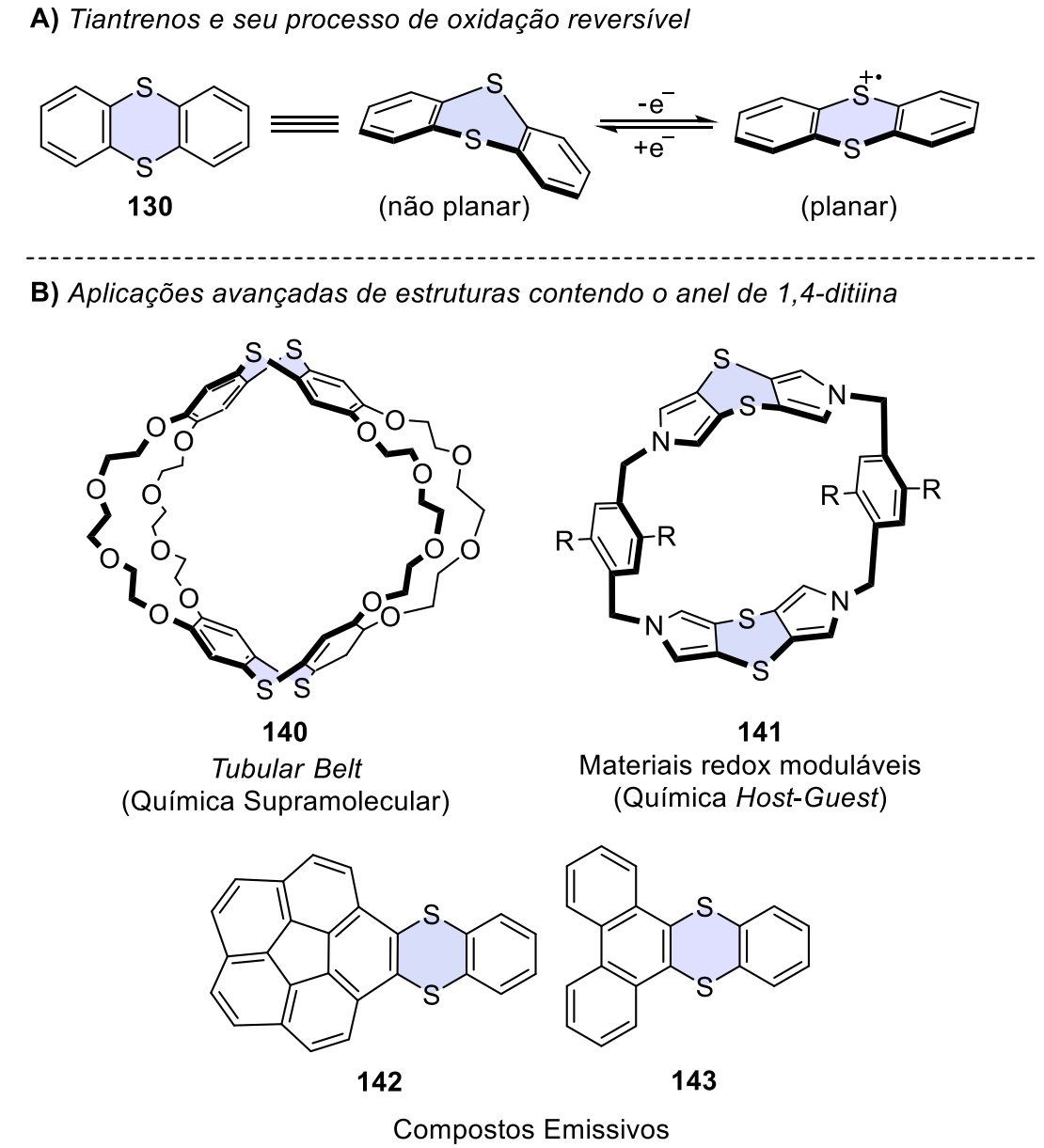


Esquema 62. Exemplos de preparação de sais de organotiantrênio.

Embora as 1,4-ditiinas sejam blocos construtores versáteis em síntese orgânica, sua incorporação em estruturas moleculares de maior complexidade tem ganhado destaque sobretudo no desenvolvimento de novos materiais funcionais, conferindo flexibilidade estrutural e distintas propriedades eletrônicas e de condutividade de carga. Os derivados benzo-fundidos de 1,4-ditiinas são suscetíveis a processos de oxidação reversíveis, acompanhados por mudanças conformacionais moduláveis. Nesse contexto, destacam-se os derivados de tiantreno (**130**), cujas estruturas conformacionais em bote tendem a se aproximar

[135] Meng, H.; Liu, M.-S.; Shu, W. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 13690–13707.

da planaridade mediante a perda reversível de um elétron para a formação de cátions radicalares (Esquema 63). O esquema 63 apresenta arquiteturas moleculares contendo o anel de 1,4-ditiina reportadas em aplicações avançadas, como química supramolecular (**140**)[136] e no desenvolvimento de materiais redox moduláveis (**141**)[137] e fotoluminescentes (**142** e **143**).[138]



Esquema 63. Mudança conformacional de tiantrenos mediante oxidação reversível e arquiteturas moleculares relevantes contendo o anel 1,4-ditiina.

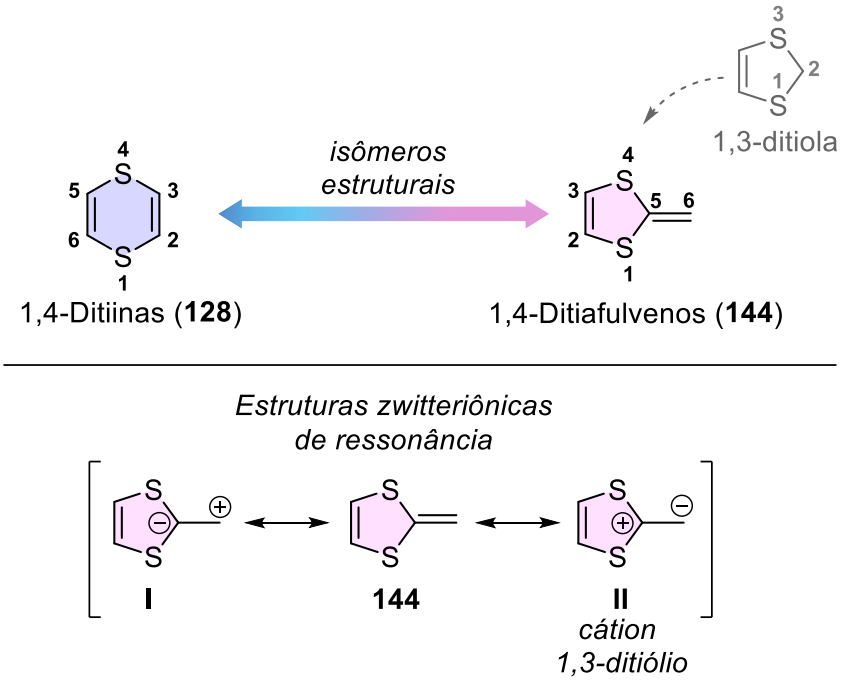
[136] Yuan, J.; Song, Y.; Li, X.; Xie, J.; Dong, S.; Zhu, K. *Org*. *Lett*., **2021**, *23*, 9554–9558.

[137] Lu, Z.; Lv, W.; Liu, H.; Liu, Y.; Liao, S.; Wang, X.; Zhu, K. *Org*. *Lett*., **2023**, *25*, 3508–3511

[138] Kawahara, K. P.; Ito, H.; Itami, K. *Org*. *Chem*. *Front*., **2023**, *10*, 1880–1889.

5.2 Compostos 1,4-ditiafulvenos

1,4-Ditiafulvenos (DTFs) são isômeros estruturais das 1,4-ditiinas, caracterizados pela presença do heterociclo 1,3-ditiola – anel de cinco membros contendo átomos de enxofre nas posições 1 e 3 do anel – e por uma ligação C=C exocíclica. Esses compostos apresentam propriedades eletrônicas atrativas, podendo exibir tanto caráter doador como retirador de elétrons, governados por estruturas de ressonância zwitteriônicas. Tais características devem-se à capacidade dos átomos de enxofre de estabilizar o carbânion gerado em **I**, bem como o carbocátion formado em **II** (Esquema 64). Nesse último caso, existe ainda um ganho adicional de estabilidade, devido à formação do sistema aromático a 6 elétrons π presente no cátion 1,3-ditiólio **II**.[139]



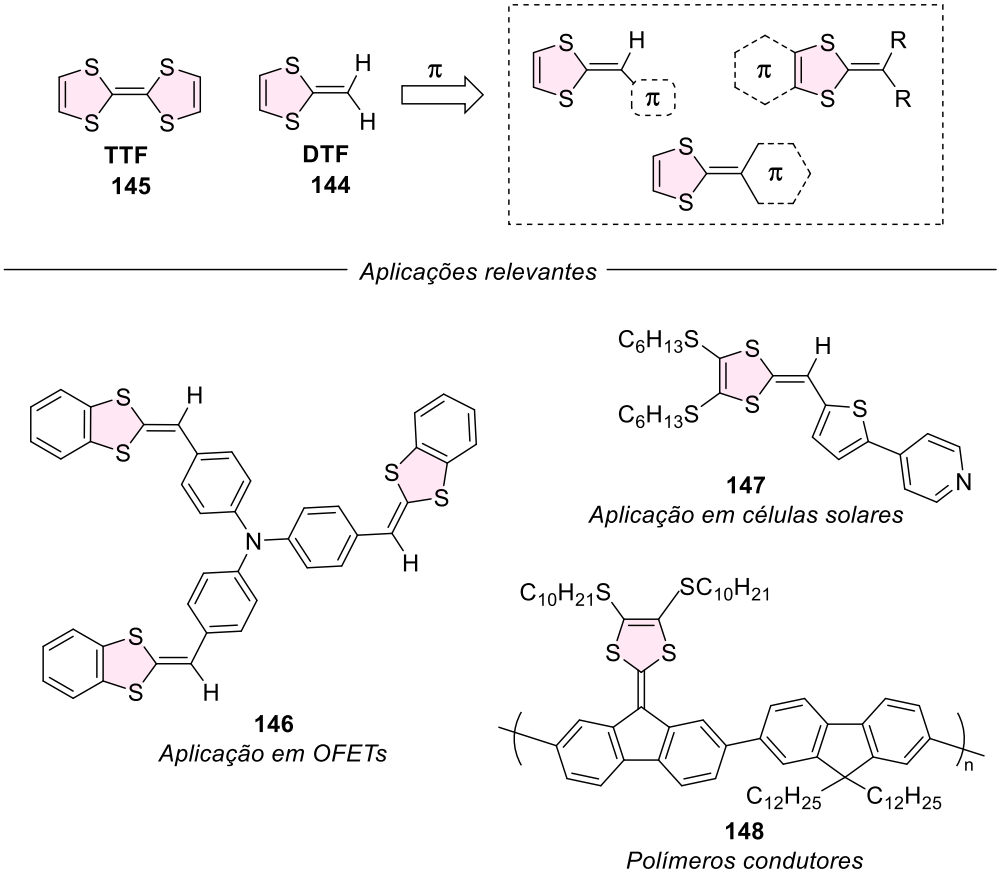
Esquema 64. 1,4-Ditiafulvenos e suas estruturas de ressonância.

Do ponto de vista estrutural, os DTFs são considerados subunidades dos tetratiafulvalenos (TTF), uma classe de heterociclos sulfurados de grande relevância no desenvolvimento de materiais orgânicos condutores.[140] Essa

[139] Nielsen, M. B. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5999–6006.

[140] (a) Segura, J. L.; Martín, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1372–1409. (b) Brunetti, F. G.; López, J. L.; Atienza, C.; Martín, N. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 4188–4205. (c) Martín, N. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7025–7027.

relação estrutural, aliada ao avanço na compreensão das propriedades redox e das características fundamentais desses heterociclos, tem impulsionado a incorporação da unidade DTF em uma variedade de sistemas π-conjugados (Esquema 65).[141] Tal abordagem vem sendo aplicada tanto na concepção de novos materiais orgânicos funcionais quanto na modulação da estabilidade, atividade redox ou propriedades eletrônicas de sistemas previamente descritos na literatura. O Esquema **65** destaca exemplos desses compostos aplicados em dispositivos *OFET*s,[142] células solares[143] e polímeros condutores.[144]



Esquema 65. DTFs e exemplos de aplicações em materiais funcionais.

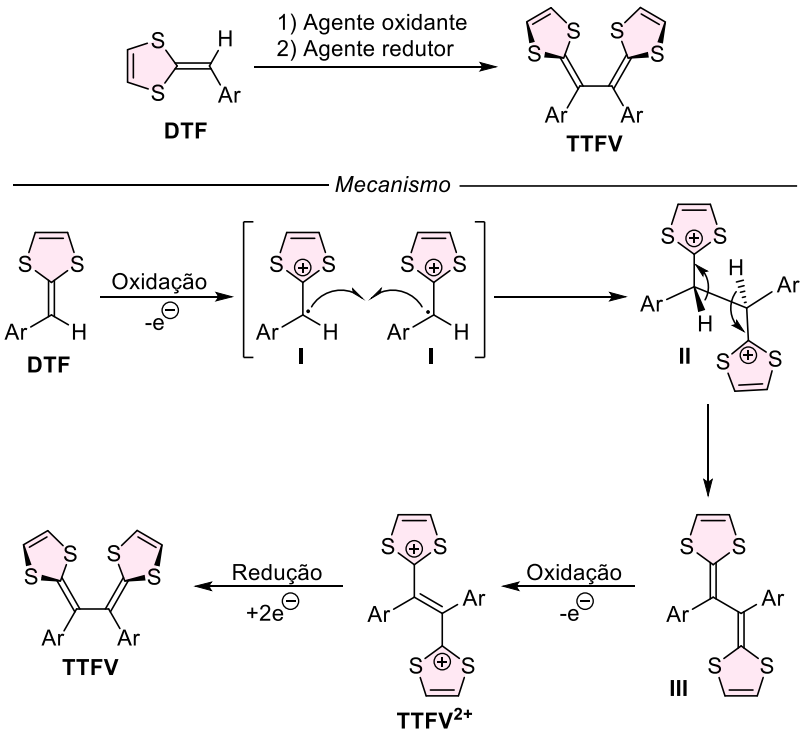
[141] Abdollahi, M. F.; Zhao, Y. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 4681–4693.

[142] Alévêque, O.; Leriche, P.; Cocherel, N.; Frère, P.; Cravino, A.; Roncali, J. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* **2008**, *92*, 1170–1174.

[143] Cheng, J.; Cao, Y.; Liang, X.; Zheng, J.; Zhang, F.; Wei, S.; Lu, X.; Guo, K.; Yang, S. *Mater. Chem. Phys.* **2017**, *192*, 349–355.

[144] Wang, H.; Mei, J.; Liu, P.; Schmidt, K.; Jiménez-Osés, G.; Osuna, S.; Fang, L.; Tassone, C. J.; Zoombelt, A. P.; Sokolov, A. N.; Houk, K. N.; Toney, M. F.; Bao, Z. *ACS Nano* **2013**, *7*, 2659–2668.

Os compostos DTFs são suscetíveis a reações de dimerização oxidativa,[145] sendo importantes precursores de análogos vinílicos de TTFs, conhecidos na literatura como TTFVs (*Tetrathiafulvalene vinylogues*).[146] Para promover essa reação, uma variedade de oxidantes é conhecida, sendo I_2 ou $AgBF_4$ comumente utilizados.[141] O mecanismo reacional se inicia com a oxidação do precursor DTF na presença desses reagentes, gerando a espécie de cátion-radicalar **I** que, à medida que sua concentração aumenta no meio reacional, sofre dimerização através de combinação radicalar para a formação da espécie dicatiônica **II**. Essa espécie então sofre desprotonação, produzindo o TTFV neutro, sendo rapidamente oxidado para a formação da estável espécie dicatiônica de $TTFV^{2+}$. O *work-up* redutivo da reação (geralmente realizado com $Na_2S_2O_3$) leva à regeneração do TTFV, o qual tende a adotar uma conformação não-planar do tipo *pseudo-cisoide* ao conter substituintes arilas, como resultado de um balanço entre efeitos estéricos e de conjugação π (Esquema 66).[145]

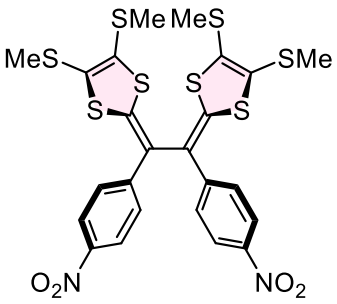


Esquema 66. Dimerização oxidativa de DTFs para a formação de TTFVs.

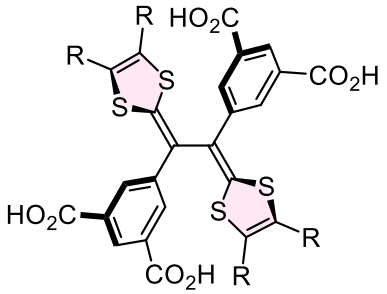
[145] Zhao, Y.; Chen, G.; Mulla, K.; Mahmud, I.; Liang, S.; Dongare, P.; Thompson, D. W.; Dawe, L. N.; Bouzan, S. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1005–1025.

[146] (a) Bendikov, M.; Wudl, F.; Perepichka, D. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4891–4946. (b) Canevet, D.; Sallé, M.; Zhang, G.; Zhang, D.; Zhu, D. *Chem. Commun.* **2009**, 2245–2269.

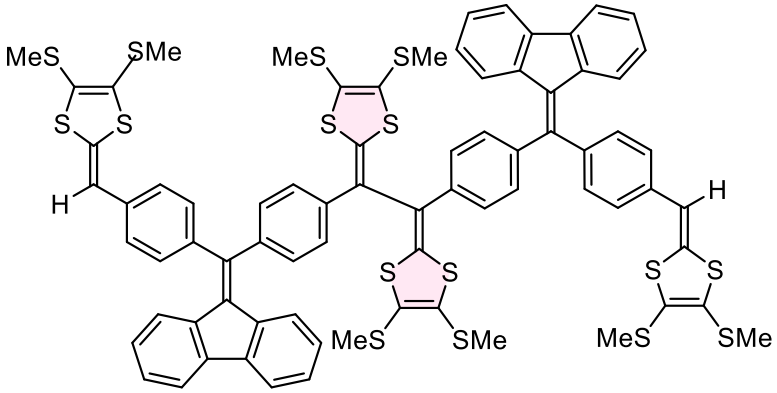
O esquema 67 apresenta exemplos de estruturas relevantes de TTFVs obtidas por esse processo de dimerização, com aplicações no desenvolvimento de sistemas *push-pull* (**149**),[147] na redução de Au(III) para a formação de nanopartículas de ouro (**150**)[148] e como sensores para a detecção de explosivos nitroaromáticos (**151**).[149]



149
Desenvolvimento
de sistemas *push-pull*



150
Formação de nanopartículas
de Au
(R = $SC_{10}H_{21}$)



151
Sensor para detecção de TNT

Esquema 67. Exemplos de TTFVs em aplicações relevantes.

5.3 Síntese de análogos benzo-fundidos de 1,4-ditiinas e 1,4-ditiafulvenos

Apesar das diversas aplicações e propriedades distintas desses heterociclos, a síntese de análogos benzo-fundidos de 1,4-ditiinas e 1,4-

[147] Afzali, A.; Abdollahi, M. F.; Zhang, B.; Zhao, Y. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 11918–11926.

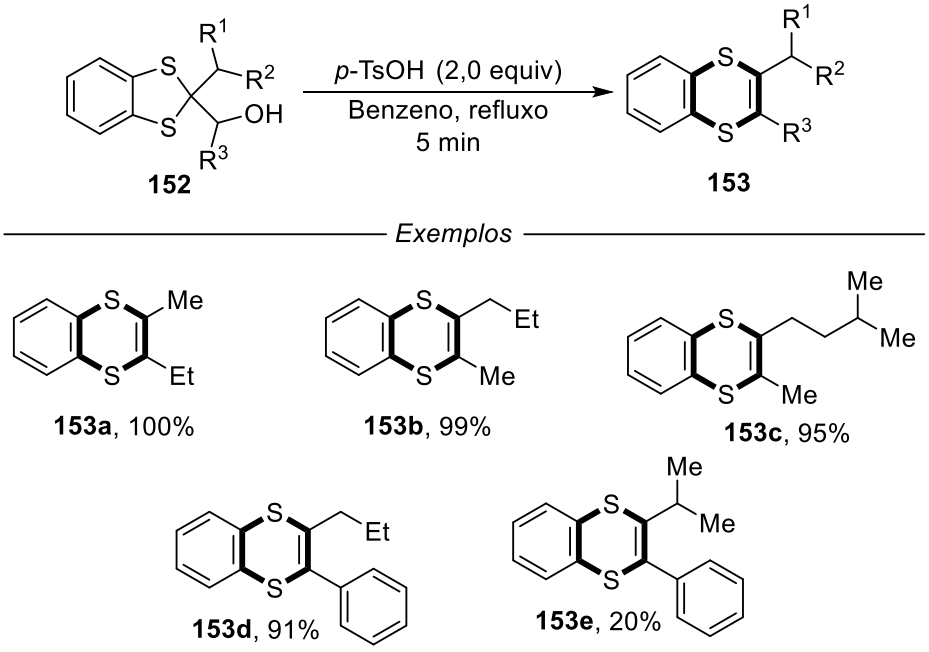
[148] Adows, H.; Zhao, Y. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13101–13104.

[149] Shahrokhi, F.; Zhao, Y. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 5277–5281.

ditiafulvenos permanece pouco explorada na literatura, especialmente quando comparada à variedade de metodologias descritas para o preparo de outros heterociclos sulfurados, como benzotiofenos.[150] A seguir, serão apresentadas as principais estratégias sintéticas desenvolvidas nas últimas décadas para a obtenção de derivados substituídos de 1,4-benzo[*b*]ditiinas e 1,4-benzoditiafulvenos, que constituem as moléculas-alvo deste capítulo.

5.4 Síntese de derivados de 1,4-benzo[*b*]ditiinas

Um dos primeiros relatos sobre a síntese de derivados de 1,4-benzo[*b*]ditiinas data de 1978, onde cinco exemplos de **153** foram obtidos a partir de um processo de expansão de anel envolvendo 1,3-benzoditiolas (Esquema 68).[151] Na presença de um ácido de Brönsted, a reação acontece com a protonação do grupo hidroxila de **152** e migração de enxofre, de forma análoga ao rearranjo de pinacol.

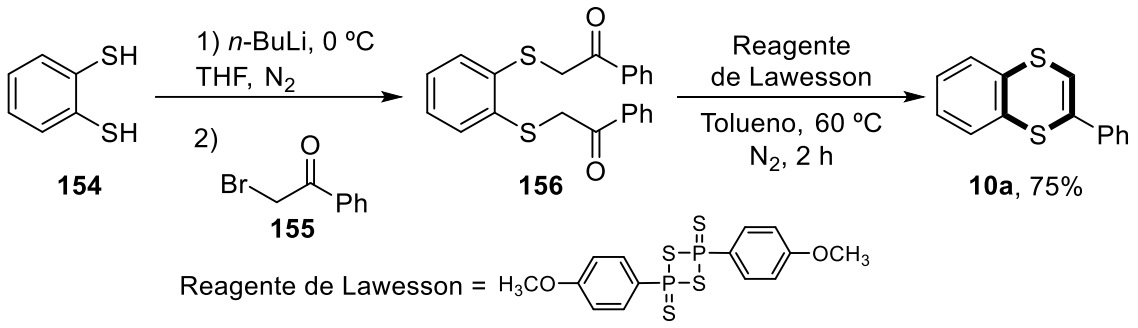


Esquema 68. Síntese de benzo[*b*]ditiinas a partir de 1,3-benzoditiolas via expansão de anel promovida por ácido de Brönsted.

[150] (a) Wu, B.; Yoshikai, N. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5402–5416. (b) Duc, D. X. *Curr. Org. Chem.* **2020**, *24*, 2256–2271.

[151] Blatcher, P.; Warren, S.; Ncube, S.; Pelter, A.; Smith, K. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *37*, 2349–2352.

Em 1996, foi descrita a obtenção de um único composto benzo[*b*]ditiina (**10a**) a partir da ciclização do composto 1,8-dicarbonílico **156**, empregando o reagente de Lawesson (Esquema 69).[152]

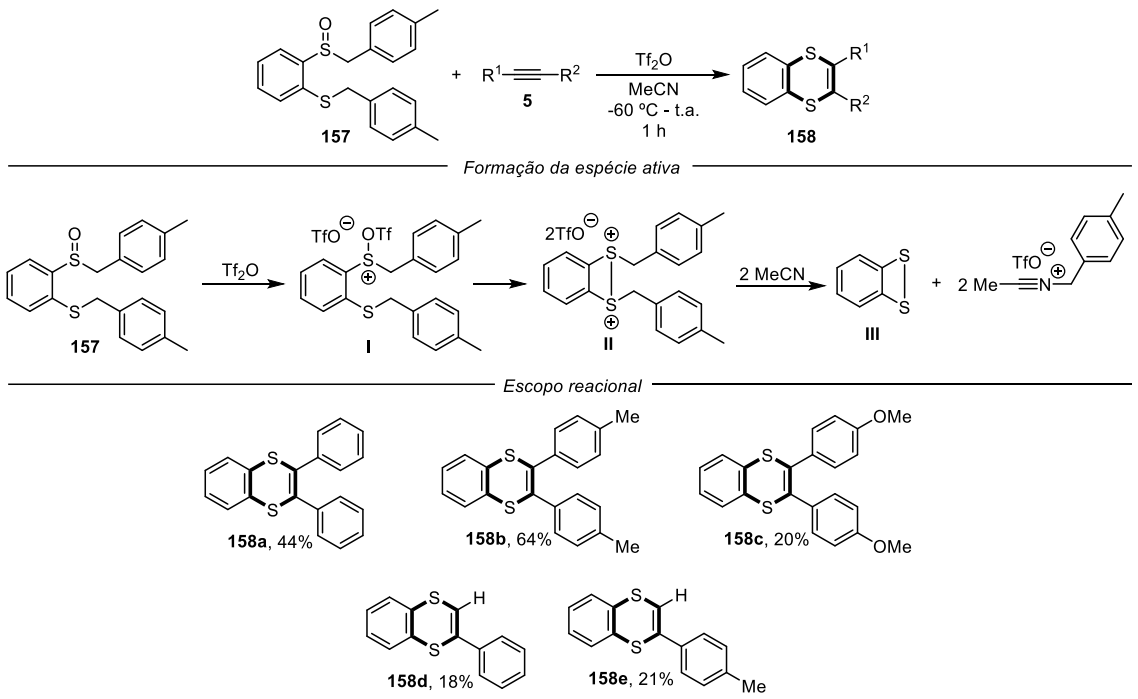


Esquema 69. Síntese de benzo[*b*]ditiinas a partir de compostos 1,8-dicarbonílicos.

Em 2000, Furukawa e colaboradores descreveram a síntese de 5 derivados de benzo[*b*]ditiinas **158** obtidos por meio da reação entre o composto **157** e os alcinos **5**, na presença de anidrido tríflico (Tf_2O) (Esquema 70).[153] Essa transformação baseia-se na ativação do grupo sulfóxido de **157** promovida por Tf_2O, resultando na posterior formação do intermediário dicatiônico de enxofre **II**. Este sofre um processo de dealquilação promovido pelo solvente MeCN, gerando o intermediário benzoditiete **III**, uma espécie altamente reativa que reage prontamente com os alcinos **5** para a formação dos produtos **158**.

[152] Ozturk, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2821–2824.

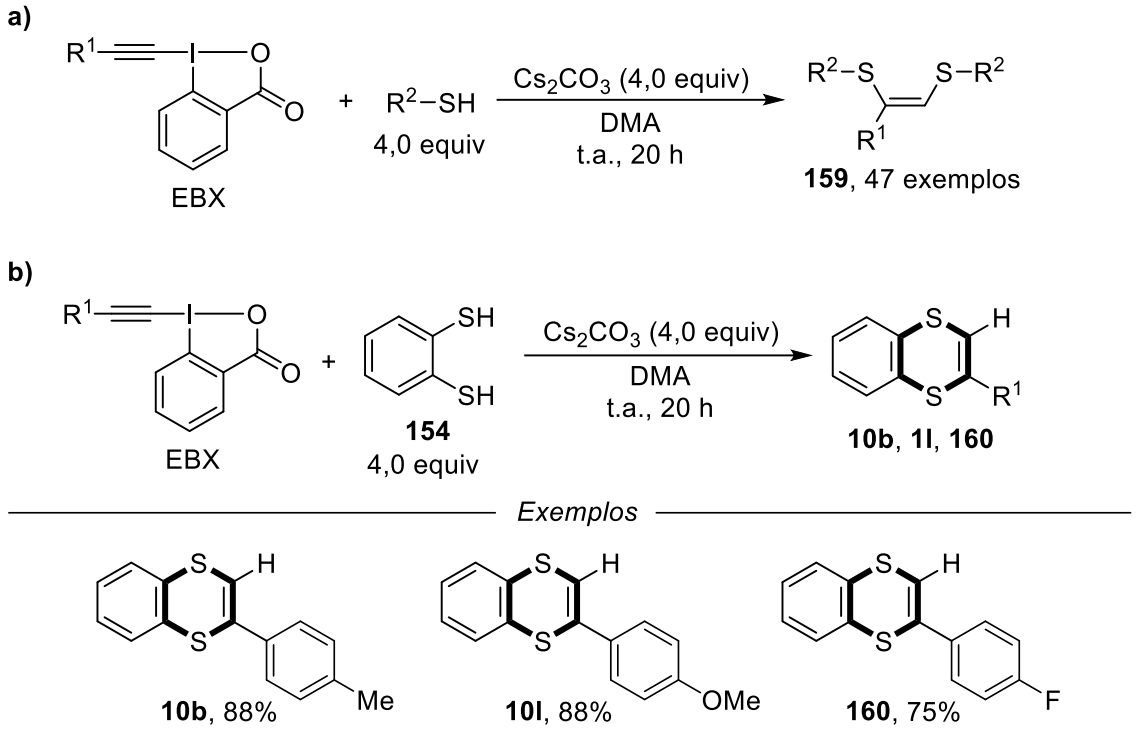
[153] Kobayashi, K.; Koyama, E.; Goto, M.; Noda, C.; Furukawa, N. *Chem. Commun.* **2000**,*17*, 1667–1668.



Esquema 70. Síntese de benzo[*b*]ditiinas via formação de benzoditietes.

Mais recentemente, em 2019, Miyake e colaboradores reportaram a síntese de sulfetos vinílicos com configuração *cis* através da adição régio e estereosseletiva de tióis ao agente eletrofílico de alquinilação EBX (Esquema 71a).[154] Sob condições reacionais brandas, foram obtidos 50 exemplos dos respectivos produtos **159**, com ampla tolerância a diferentes grupos funcionais. Dentre esses exemplos, destacam-se 3 compostos 1,4-benzo[*b*]ditiinas (**10b**, 1**0l** e **160**), obtidos ao utilizar o reagente benzeno-1,2-ditiol **154** como fonte nucleofílica de enxofre (Esquema **71b**).

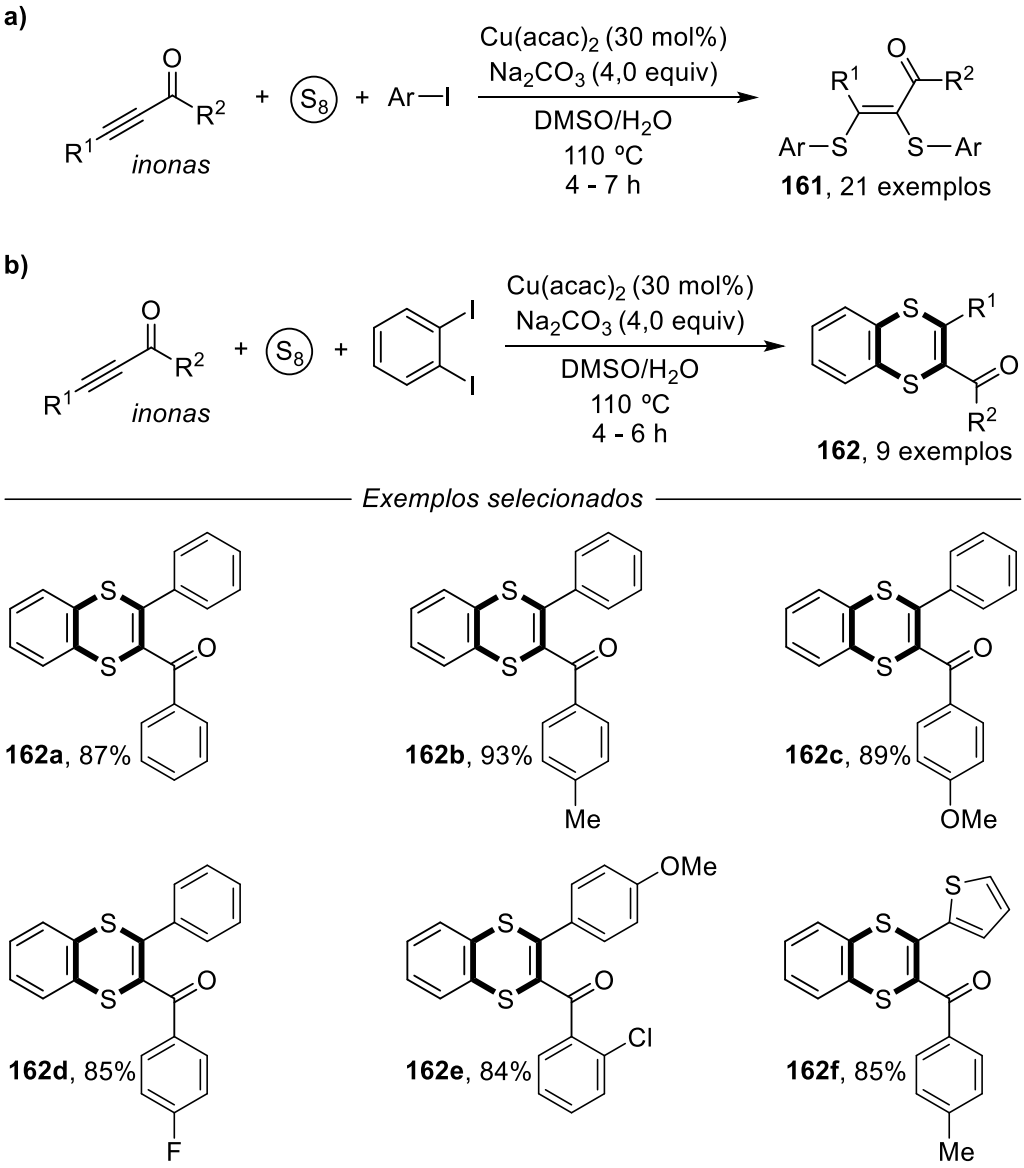
[154] Liu, B.; Alegre-Requena, J. V; Paton, R. S.; Miyake, G. M. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2386–2394.



Esquema 71. Síntese de sulfetos vinílicos e benzo[*b*]ditiinas via reação de tiois e EBX.

Por fim, em 2022, foi desenvolvida uma reação tricomponente, sob catálise de cobre, envolvendo inonas, iodetos de arila e enxofre elementar para a construção estereosseletiva dos sulfetos vinílicos **161** (Esquema 72a).[155] De forma semelhante ao protocolo apresentado anteriormente no Esquema 71, essa metodologia foi expandida para a síntese de 9 derivados de benzo[*b*]ditiinas **162**, funcionalizados com grupo carbonila na posição 2 e com substituintes aromáticos ou heteroaromáticos na posição 3 do anel 1,4-ditiina, utilizando 1,2-diiodobenzeno como componente de acoplamento (Esquema 72b).

[155] Zhao, Y.-M.; Wang, X.; Guo, Z.-Y.; Li, H.; Zhang, J.-T.; Xie, M.-H. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 11796–11804.

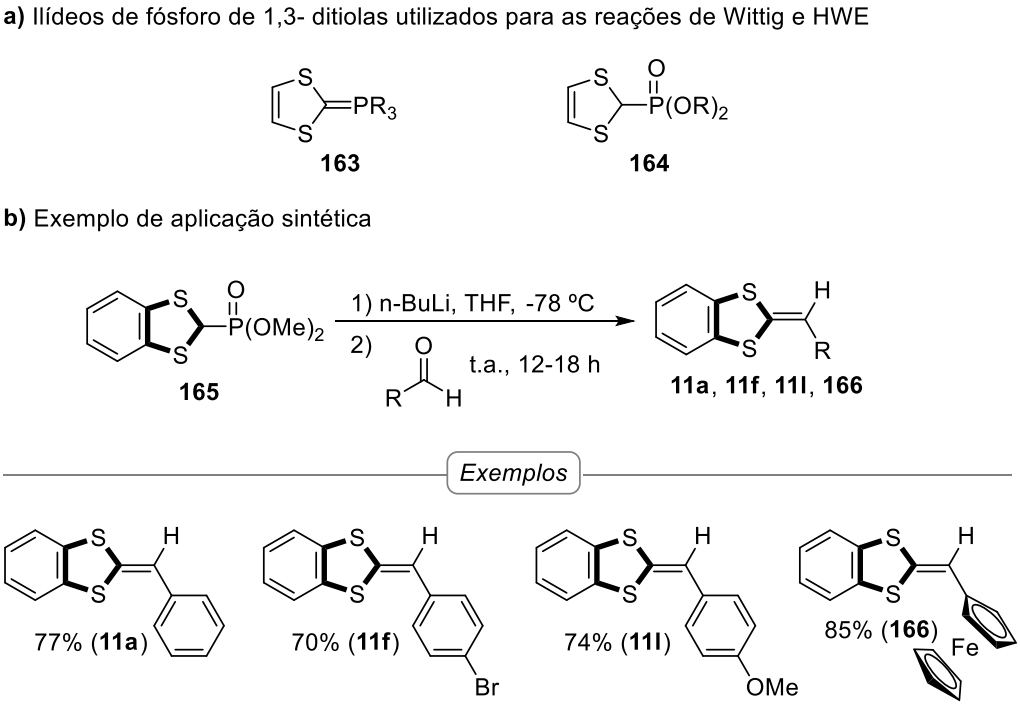


Esquema 72. Síntese de sulfetos vinílicos e benzo[*b*]ditiinas via reação multicomponente de inonas, iodetos de arila e enxofre elementar.

Essa análise da literatura referente à síntese de benzo[*b*]ditiinas substituídas revela uma notável limitação no número de metodologias disponíveis. As abordagens existentes concentram-se, em sua maioria, em trabalhos mais antigos, com poucas variações estruturais dos compostos ou pouco aprofundamento nos aspectos metodológicos. Em outros casos, mais recentes, consistem em extensões pontuais de estratégias originalmente desenvolvidas para a síntese de sulfetos vinílicos, posteriormente adaptadas a sistemas de 1,4-ditiinas.

5.5 Síntese de derivados de 1,4-benzoditiafulvenos

Os compostos 1,4-benzoditiafulvenos são predominantemente obtidos a partir das olefinações de Wittig ou Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), as quais envolvem reações entre ilídeos de fósforo (**163**) ou carbânions de fosfonato (**164**) derivados do anel 1,3-ditiola e substratos carbonílicos (Esquema 73a).[156] A principal vantagem dessas metodologias reside na ampla disponibilidade e diversidade de aldeídos e cetonas que podem ser utilizados como eletrófilos, o que possibilita a obtenção de DTFs com variadas estruturas e em rendimentos satisfatórios. Por outro lado, essas abordagens apresentam algumas limitações, como a necessidade de múltiplas etapas para a preparação dos precursores de fósforo e o uso de condições reacionais rigorosas na etapa de olefinação, incluindo o controle preciso de temperatura (–78 ºC) e o emprego de *n*-BuLi como base.[156] O Esquema 73b ilustra a olefinação do fosfonato **165** com diferentes aldeídos, conduzindo a bons rendimentos.[157]

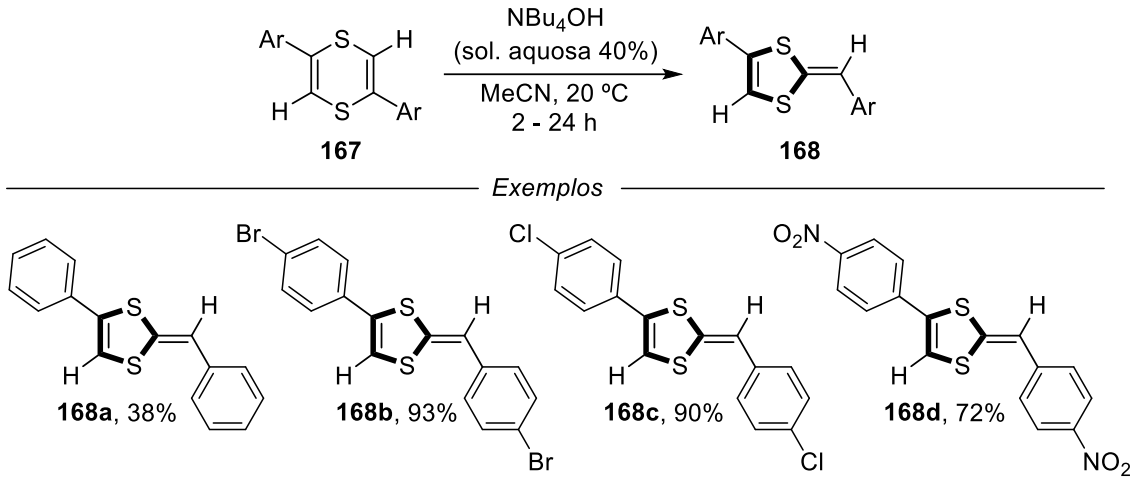


Esquema 73. Síntese de 1,4-benzoditiafulvenos via olefinação.

[156] Sarhan, A. E.-W. A. O. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3889–393.

[157] (a) Sarhan, A. A. O.; Bolm, C. *Synthesis* **2009**, *6*, 1000–1006. (b) Akiba, K-Y.; Ishikawa, K.; Inamoto, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, *51*, 2674–2683.

No ano de 1995, durante estudos eletroquímicos envolvendo a redução de compostos 2,5-diaril-1,4-ditiinas **167**, descobriu-se ocasionalmente um interessante rearranjo desses substratos para a formação de seus respectivos isômeros estruturais 2,6-diaril-1,4-ditiafulvenos **168**.[158] A hipótese dos autores de que essa reação seria promovida por íons $^{-}$OH, gerados durante o processo de eletrólise, foi comprovada ao submeter os compostos **167** a uma solução aquosa de NBu_4OH em MeCN, obtendo-se os respectivos produtos **168a**–**168d** (Esquema 74).



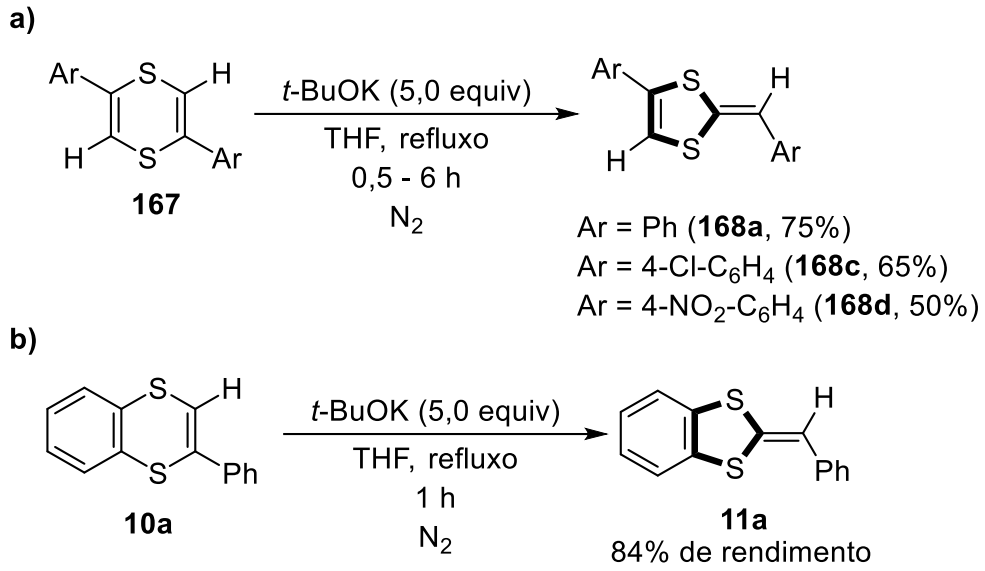
Esquema 74. Rearranjo de 2,5-diaril-1,4-ditiinas promovido por base.

Anos depois, em 2001, Royo e colaboradores relataram que este mesmo processo de contração de anel promovido por base poderia ser eficientemente conduzido pela combinação de *t*-BuOK e THF sob refluxo (Esquema 75a), sendo também aplicável para a síntese de 1,4-benzoditiafulvenos a partir de seus isômeros 1,4-benzo[*b*]ditiinas.[159] Por meio desse protocolo, o composto 1,4-benzoditiafulveno **11a** foi obtido com rendimento de 84% e em apenas 1 hora de reação (Esquema 75b). Cabe destacar a evidência de um efeito significativo do contra-íon nessa transformação, uma vez que o uso de *t*-BuONa ao invés de *t*-BuOK não levou ao consumo de **10a** e à formação do respectivo produto **11a**, mesmo em maiores tempos reacionais. Porém, os autores demonstraram que a

[158] Andersen, M. L.; Nielsen, M. F.; Hammerich, O. *Acta Chem. Scand*. **1995**, *49*, 503–514.

[159] Garín, J.; Andreu, R.; Orduna, J.; Royo, José M. *Synth. Met.* **2001**, *120*, 749–750.

adição do éter 18-coroa-6 pode aumentar de maneira moderada a eficiência das bases *t*-BuOLi e *t*-BuONa nessas transformações.

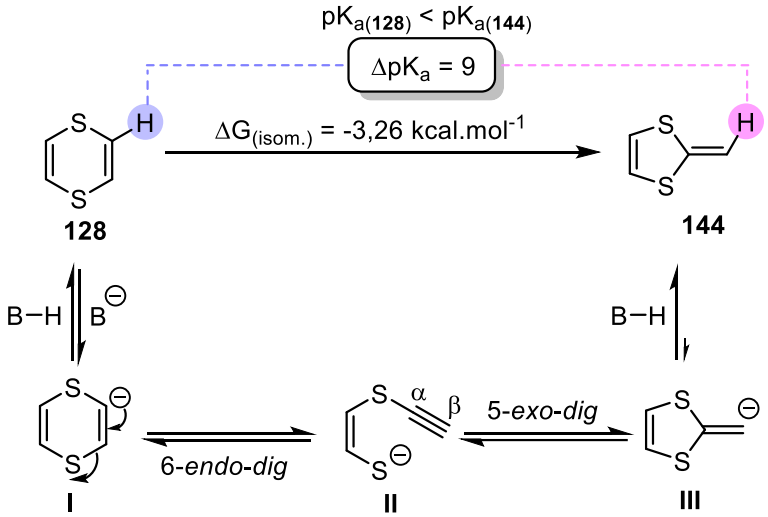


Esquema 75. Contração de anel promovida pelo sistema *t*-BuOK/THF.

Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisa investigou essas isomerizações com mais detalhes e, com base na proposta mecanística apresentada no esquema 76, avaliou a força motriz responsável pela contração do anel de 1,4-ditiina para 1,3-ditiola.[160] Inicialmente, o processo requer o uso de uma base suficientemente forte para promover a remoção do hidrogênio vinílico adjacente ao átomo de enxofre em **128** e gerar o intermediário **I**, onde os autores elencam que alcóxidos com valores de $pK_{aH} \geq 19$ (possuindo pares iônicos suficientemente dissociados no meio) são eficientes para reações realizadas em THF. Na etapa seguinte, ocorre o processo de abertura de anel de **I** para a formação do intermediário **II**, contendo uma ligação C≡C e um ânion tiolato em sua estrutura. Esse intermediário pode seguir dois caminhos de ciclização, ambos permitidos pelas regras de Baldwin: 6-*endo*-*dig*, via ataque nucleofílico intramolecular do grupo tiolato ao carbono β da tripla ligação, revertendo ao composto **I**; ou 5-*exo*-*dig*, com ataque ao carbono α e formação de **III**, que contém o anel de 1,3-ditiola e um carbânion vinílico, sendo subsequentemente protonado para originar o produto **144**. Através de cálculos teóricos, os autores

[160] Andreu, R.; Garín, J.; Orduna, J.; Royo, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 875–877.

demonstraram que o processo de isomerização **128→144** é favorecido termodinamicamente, com $\Delta G_{(\mathbf{128}\rightarrow\mathbf{144})}$ = -3,26 kcal.mol^{-1}. Mais importante, verificou-se que a protonação de **III** é consideravelmente mais exergônica do que a de **I**, com uma diferença de 12,5 kcal.mol^{-1}, o que implica que **128** é cerca de 9 unidades de pK_a mais ácido. Dessa forma, pode-se concluir que a etapa de protonação de **III** é fortemente favorecida do ponto de vista termodinâmico, ocorrendo de maneira praticamente irreversível. Esses fatores, somados à maior estabilidade termodinâmica do anel de 1,3-ditiola, contribuem para o efetivo processo de contração do anel de 1,4-ditiinas.



Esquema 76. Mecanismo plausível para o processo de contração de 1,4-ditiinas em 1,4-ditiafulvenos promovido por base.

É importante enfatizar que esses processos de isomerização (contração de anel) descritos na literatura foram de extrema importância para a compreensão e o desenvolvimento das reações que serão discutidas neste capítulo.

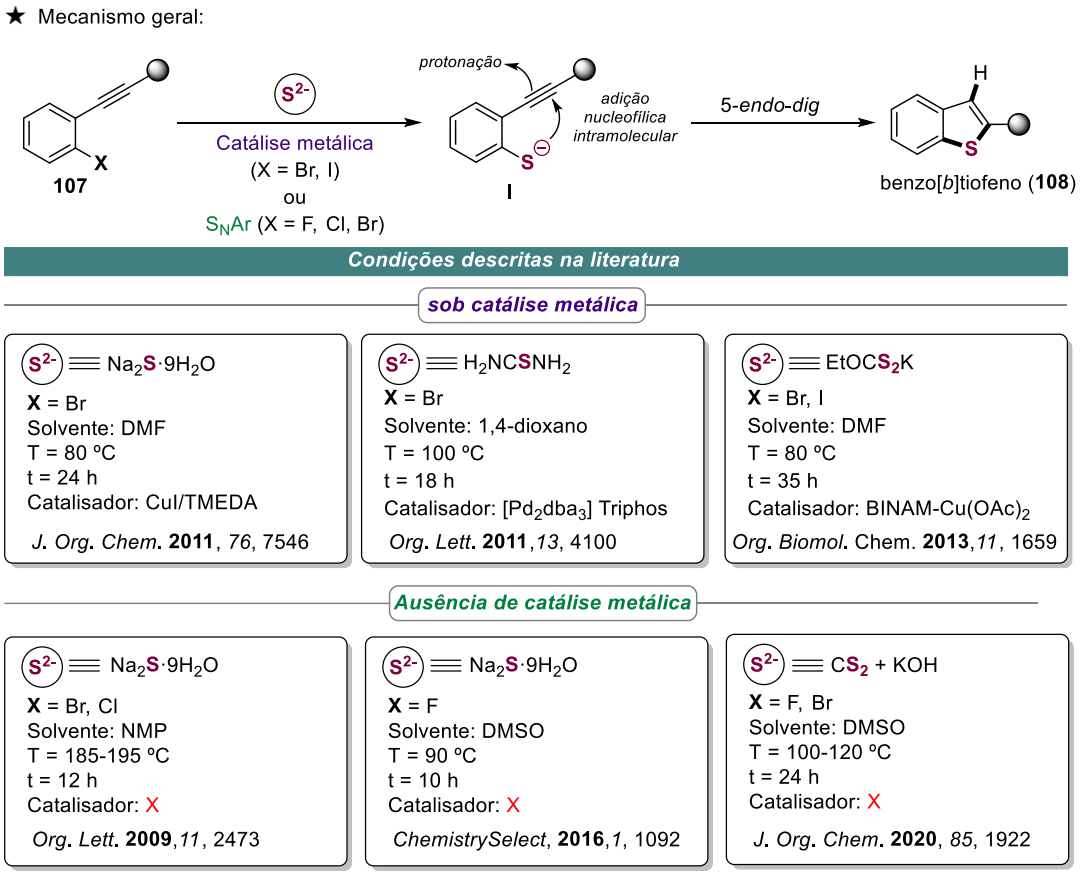
5.6 Síntese de benzo[*b*]tiofenos e proposta de ciclização

Uma vez apresentados os principais métodos de obtenção de 1,4-benzo[*b*]ditiinas e 1,4-benzoditifulvenos reportados nas últimas décadas, ressalta-se que o desenvolvimento de uma metodologia seletiva e controlada para a síntese desses heterociclos, a partir de ciclizações envolvendo alcinos e

fontes nucleofílicas de enxofre, representa uma oportunidade relevante ainda não explorada na literatura. Nesse cenário, a concepção inicial do trabalho desenvolvido neste capítulo teve como principal inspiração a bem estabelecida reação entre equivalentes sintéticos de S^{2-} e 2-haloalquinilbenzenos para a formação de benzo[*b*]tiofenos. Na literatura, uma série de reagentes foram empregados como fonte de enxofre nessas reações, tais como Na_2S,[161] tioureia,[114] $EtOCS_2K$[162] e CS_2.[16] Mecanisticamente, o ponto inicial dessas transformações envolve a formação da ligação C(sp^2)**–**S, que pode ocorrer via catálise de metais de transição ou, na ausência destes, por mecanismo de S_NAr (Esquema 77). No primeiro caso, o uso de 2-iodo ou 2-bromoalquinilbenzenos **107** favorece a construção da ligação C**–**S através de adição oxidativa e posterior sulfenilação, seguindo a ordem de reatividade I > Br.[114] Já na ausência de catalisadores metálicos, o processo de S_NAr é favorecido por substituintes 2-F e 2-Cl, embora exemplos com 2-Br também sejam descritos em condições de temperatura mais elevada (120-195 ºC), obedecendo à ordem de reatividade F > Cl > Br.[16,161a,161c] Uma vez formada a espécie de tiolato **I**, a obtenção dos respectivos benzo[*b*]tiofenos **108** ocorre pelo processo de ciclização 5-*endo*-*dig*, via adição nucleofilica intramolecular seguida de protonação. O Esquema 77 apresenta exemplos de diferentes equivalentes sintéticos de S^{2-} e condições reacionais reportadas na literatura para essa transformação, evidenciando os conceitos apresentados.

[161] (a) Kashiki, T.; Shinamura, S.; Kohara, M.; Miyazaki, E.; Takimiya, K.; Ikeda, M.; Kuwabara, H. *Org. Lett.* **2009,** *11*, 2473–2475. (b) Sun, L.-L.; Deng, C.-L.; Tang, R.-Y.; Zhang, X.-G. *J. Org. Chem.* **2011,** *76*, 7546–7550. (c) Li, Y.; Cheng, L.; Li, B.; Jiang, S.; Chen, L.; Shao, Y. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 1092–1095.

[162] Prasad, D. J. C.; Sekar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013,** *11*, 1659–1665.

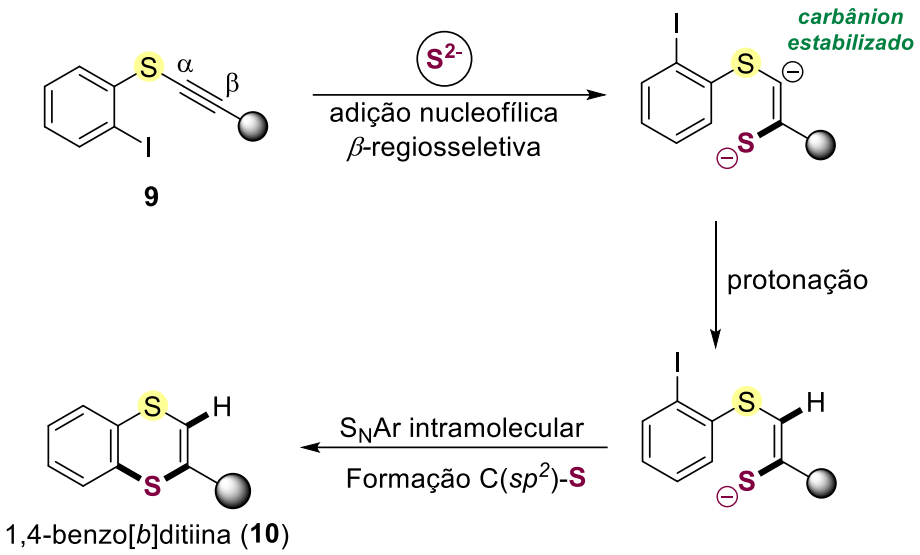


Esquema 77. Mecanismo geral para a síntese de benzo[*b*]tiofenos a partir de 2-haloalquinilbenzenos e exemplos de condições reacionais reportadas na literatura.

Com base nesses fundamentos, considerou-se a química intrínseca de tioalcinos[163] como potencial ferramenta para a síntese de benzo[*b*]ditiinas, cuja estrutura molecular e reatividade possibilitem um caminho mecanístico "inverso" ao estabelecido para a obtenção de benzo[*b*]tiofenos. Visando condições livres de metais de transição, projetou-se a utilização de um tioalcino contendo grupo iodeto na posição 2, de modo a evitar uma iniciação via S_NAr na presença de S^{2-} e, em vez disso, favorecer uma adição nucleofílica à ligação C≡C na primeira etapa (esquema 78). Assim, propõe-se que essa transformação ocorra por adição quimio- e regiosseletiva de espécies S^{2-} ao carbono *β* da ligação C≡C de **9**, gerando um carbânion vinílico, potencialmente estabilizado pelo átomo de

[163] (a) Santandrea, J.; Godin, E.; Collins, S. K. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4885–4893. (b) Peng, L.; Yuan, Z.; Tang, Z.; Zeng, C.; Xu, X. *Chem. Rec.* **2023**, *23*, e202300242. (c) Lu, W.; Yuan, Y.; Jia, R.; Zhu, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, *28*, e202401475.

enxofre adjacente.[164] A posterior protonação, seguida de reação de S_NAr intramolecular, levaria à formação do heterociclo de seis membros de 1,4-ditiina em **10**.



Esquema 78. Proposta de adição nucleofílica seguida de ciclização para a síntese de 1,4-benzo[*b*]ditiinas.

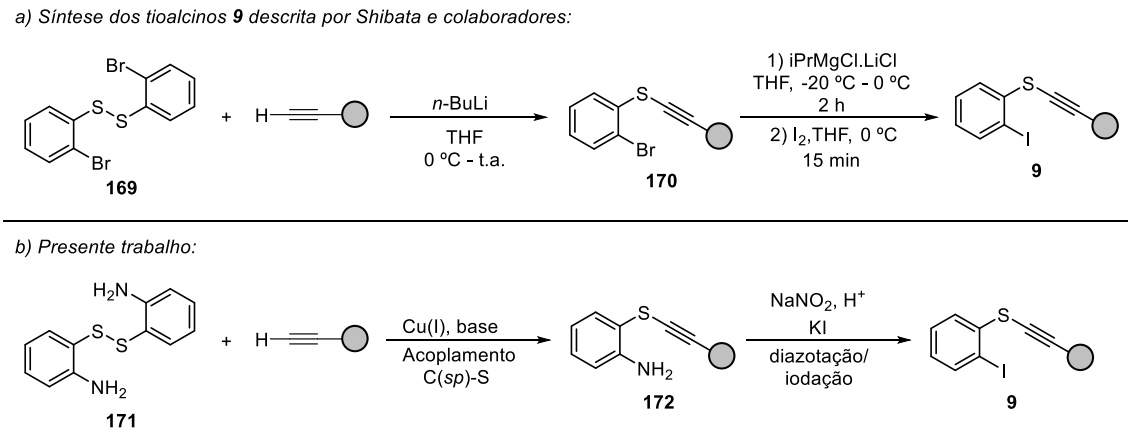
Do ponto de vista metodológico, essa abordagem exige um ajuste fino das condições reacionais, diante da possibilidade de abertura do anel de 1,4-ditiina em meio básico, considerando que reações de ciclização envolvendo espécies nucleofílicas de S^{2-} podem exigir a utilização de base para uma maior eficiência. Por outro lado, a maior acidez do hidrogênio vinílico presente nos anéis de 1,4-ditiina permite a investigação de condições reacionais específicas capazes de controlar a formação seletiva dos anéis de 1,4-ditiina ou DTF a partir de um mesmo substrato. Isso pode viabilizar o acesso a uma ampla gama de estruturas moleculares inéditas desses heterociclos, com potenciais aplicação em diversas áreas, bem como a consolidação de uma nova estratégia de ciclização envolvendo a adição de S^{2-} à ligação C≡C ao utilizar tioalcinos como blocos construtores.

[164] (a) Reich, H. J.; Willis, W. W. Jr. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5227–5229. (b) Bernasconi, C. F.; Kittredge, K. W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1944–1953. (c) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. Heteroatom-Facilitated Lithiations. *Organic Reactions*, **2005**, 1–360. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A. *Comprehensive Organic Synthesis*, **2014**, 157–208.

5.7 Resultados e discussões referentes ao capítulo 3

5.7.1 Síntese dos materiais de partida tioalcinos

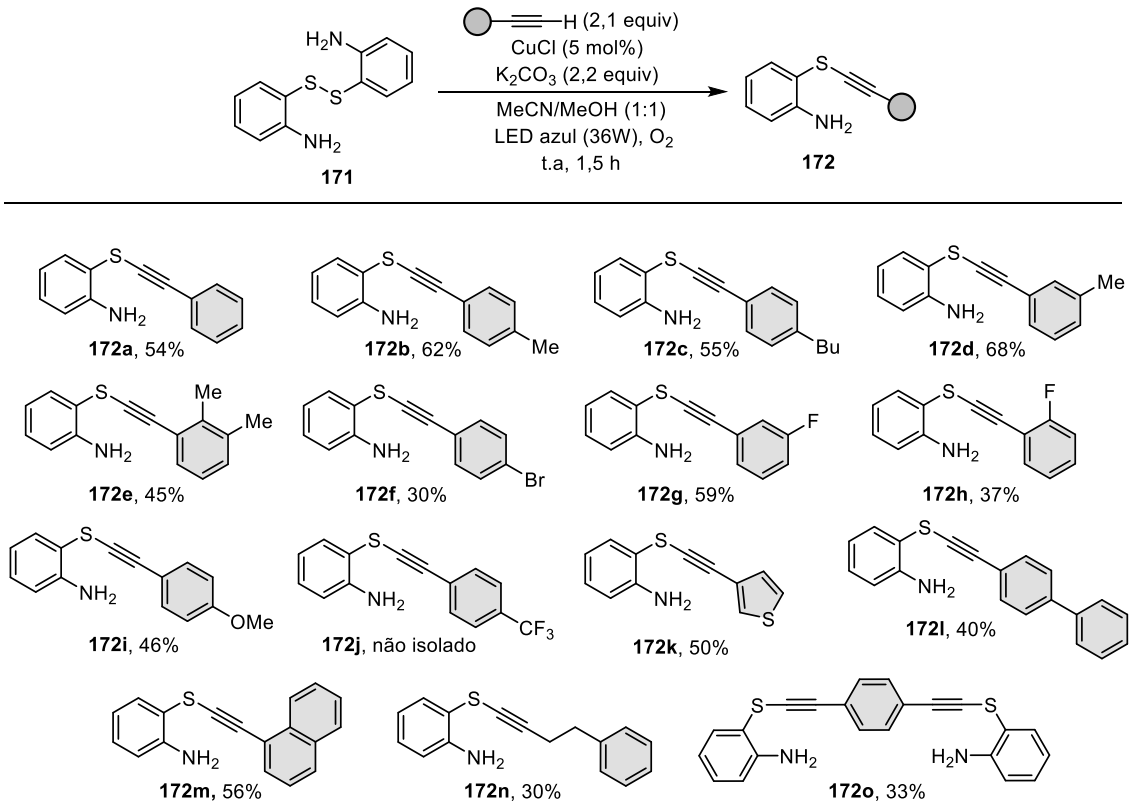
Na literatura, os tioalcinos **9** foram descritos principalmente por Shibata e colaboradores como precursores de substratos aplicados em reações de cicloadição.[165] Para a obtenção desses compostos, os autores prepararam derivados de 2-bromo(fenil)tioalcinos **170** a partir da reação entre 2-bromofenil dissulfetos **169** e alcinos terminais na presença de *n*-BuLi, seguida de troca de halogênio (Br por I) via formação de reagente de Grignard e posterior reação com I_2 (Esquema 79a). No presente trabalho, foi elaborada uma nova rota sintética, baseada no acoplamento oxidativo C(*sp*)**–**S entre o reagente comercial 2-aminofenil dissulfeto **171** e diferentes alcinos terminais, seguida de posterior iodação do composto **172** via formação de sal de diazônio (Esquema 79b). Essa nova abordagem destaca-se por condições reacionais brandas, ausência de reagentes organometálicos e pela diferença significativa de polaridade entre os substratos **171**, **172** e **9**, o que facilita a purificação dos produtos por cromatografia em coluna em todas as etapas da síntese.



Esquema 79. Síntese prévia dos tioalcinos **9** e nossa abordagem.

[165] (a) Mitake, A.; Fusamae, T.; Kanyiva, K. S.; Shibata, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 7266–7270. (b) Shibata, T.; Sekine, A.; Mitake, A.; Kanyiva, K. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15862–15865. (c) Nishibe, S.; Kishi, T.; Ito, M.; Shibata, T. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 7703–7711.

Na etapa de acoplamento oxidativo C(*sp*)**–**S, empregou-se a metodologia desenvolvida por Anandhan e colaboradores, sob catálise de cobre e irradiação de luz visível (Esquema 80).[166] Foram sintetizadas 15 variações dos respectivos tioalcinos **172** com rendimentos entre 30% e 68%. Todos esses compostos foram caracterizados por RMN de ^{1}H e $^{13}C\{^{1}H\}$, além de análises de HRMS para os compostos inéditos **172d**, **172e**, **172h**, **172k** e **172n**.



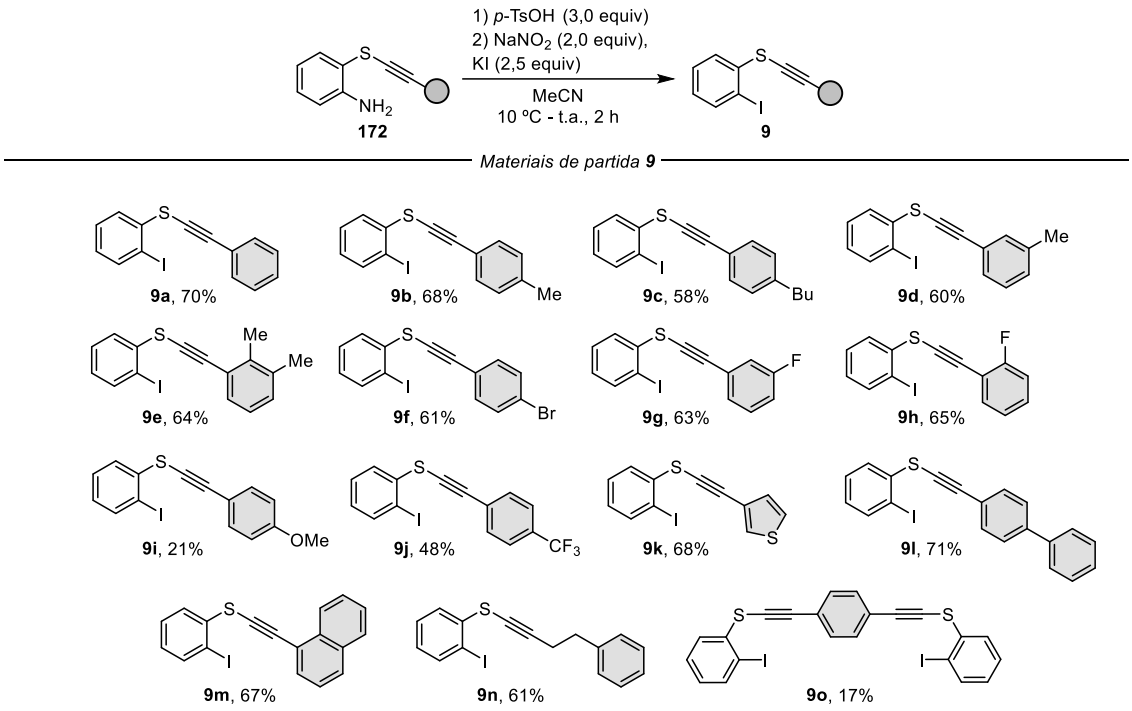
Esquema 80. Síntese dos compostos **172** via acoplamento oxidativo C(*sp*)**–**S.

Para a etapa de diazotação seguida de iodação, foi empregado um protocolo adaptado da literatura, utilizando *p*-TsOH, $NaNO_2$ e KI (Esquema 81).[167] Os compostos **9** foram obtidos com rendimentos variando de 17% a 71%, permitindo o estudo de substratos contendo grupos com diferentes efeitos eletrônicos em distintas posições do anel aromático da porção alcino (**9a**–**9j**), além de um substrato heteroaromático (**9k**), sistemas π-conjugados (**9l** e **9m**),

[166] Reddy, M. B.; Anandhan, R. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 3781–3784.

[167] J. Shen, D. Yuan, Y. Qiao, X. Shen, Z. Zhang, Y. Zhong, Y. Yi, X. Zhu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4924–4927.

um substrato alquílico (**9n**) e outro bifuncionalizado (**9o**). Embora a síntese dos compostos **9a** e **9b** tenha sido previamente descrita na literatura,[165] suas caracterizações espectroscópicas e espectrométricas não foram reportadas, bem como a síntese e caracterização dos demais compostos inéditos **9c**-**9o**. Nesse sentido, todos os materiais de partida **9** foram caracterizados por RMN de ^{1}H,$^{13}C\{^{1}H\}$ e HRMS.



Esquema 81. Síntese dos compostos **9** via diazotação seguida de iodação.

A título de exemplo, as Figuras **21** e **22** apresentam um comparativo entre os espectros de RMN dos compostos inéditos **172k** e **9k**, destacando sinais que evidenciam a conversão de grupo funcional promovida na etapa de diazotação/iodação. Pela análise dos espectros de ^{1}H, observa-se o total de sete hidrogênios referentes aos anéis de tiofeno e benzeno presentes em ambas as estruturas. No entanto, o espectro do composto **172k** exibe adicionalmente um sinal alargado a 4,25 ppm, correspondente aos dois hidrogênios do grupo NH_2, o qual está ausente no espectro do composto **9k**, confirmando a transformação do grupo amino após a reação. A análise dos espectros de $^{13}C\{^{1}H\}$ (Figura 22) reforça essa conclusão: o composto **172k** apresenta um sinal em 146,5 ppm, característico do carbono sp^2 ligado ao grupo NH_2. Após a reação, esse sinal desaparece no espectro do composto **9k**, sendo substituído por um novo sinal

em 94,4 ppm atribuído ao mesmo átomo de carbono sp^2, agora mais blindado em razão da ligação com o átomo de iodo, evidenciando a formação da nova ligação C–I.

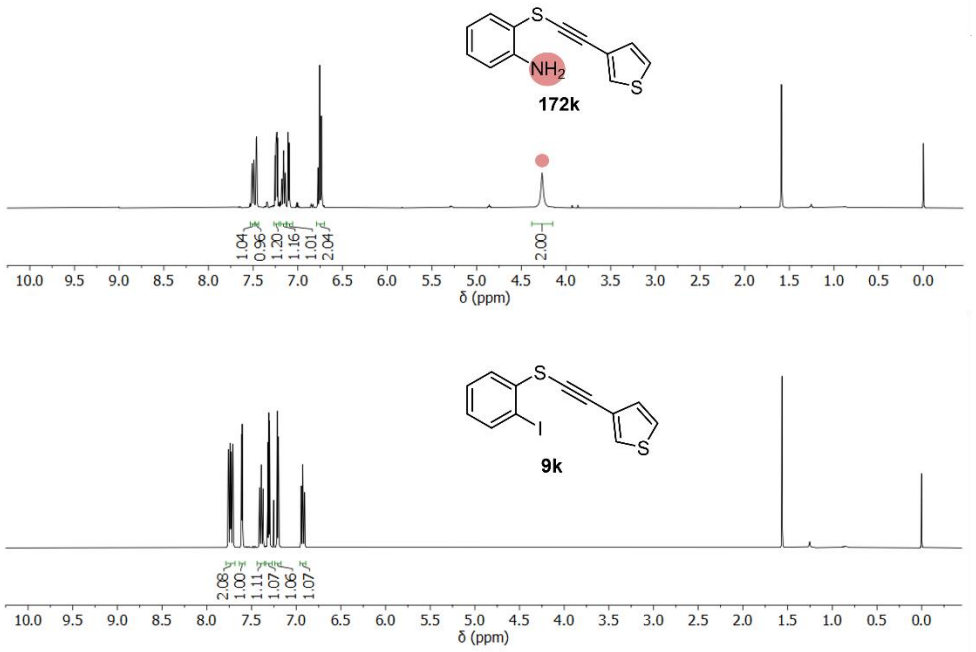


Figura 21. RMNs de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) dos compostos **172k** e **9k**.

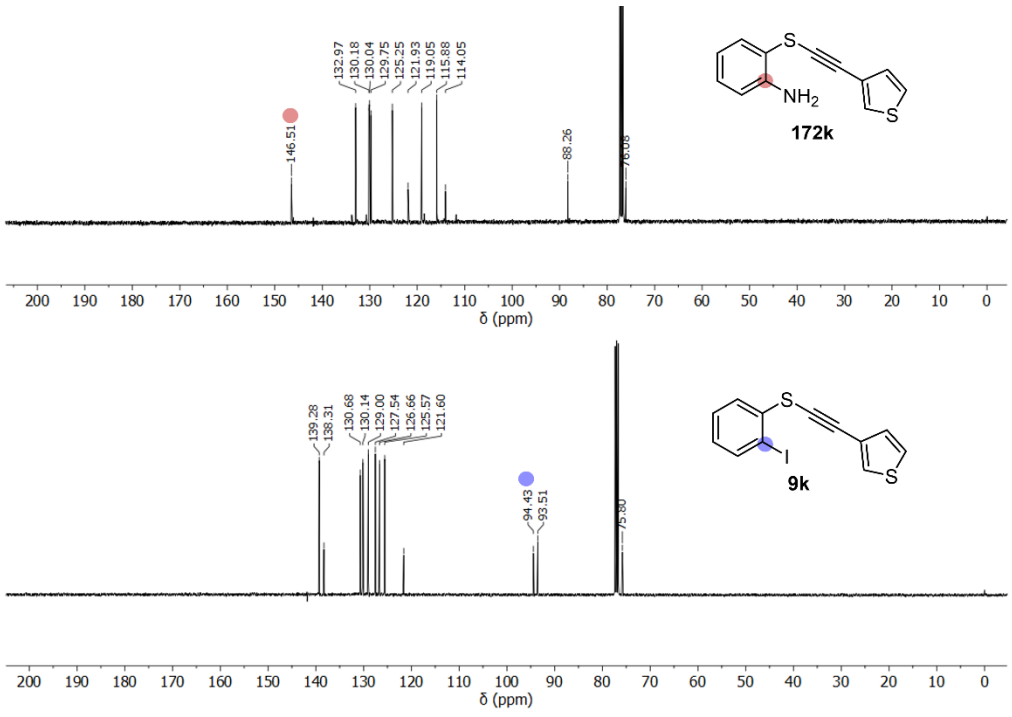


Figura 22. RMNs de $^{13}C\{^{1}H\}$ (100 MHz, $CDCl_3$) dos compostos **172k** e **9k**.

5.7.2 *Otimização das condições reacionais*

Os estudos de otimização reacional foram iniciados utilizando o composto **9a** como substrato modelo, em combinação com $NaSH \cdot xH_2O$ (1,25 equiv.)[168] e KOH (2,0 equiv.) em DMSO. O objetivo era gerar o nucleófilo S^{2-} e garantir a presença de H_2O como fonte prótica, favorecendo a adição nucleofílica inicial à ligação C≡C, seguida por protonação (Tabela 11). Sob temperatura de 120 ºC e em apenas 1,5 h de reação, observou-se o consumo total do material de partida **9a** por análises de TLC e GC-MS, com a formação altamente seletiva do produto **11a** em relação ao seu isômero **10a** (**10a**:**11a** = 1:99), sendo **11a** isolado em 78% de rendimento (Tabela 11, entrada 1).

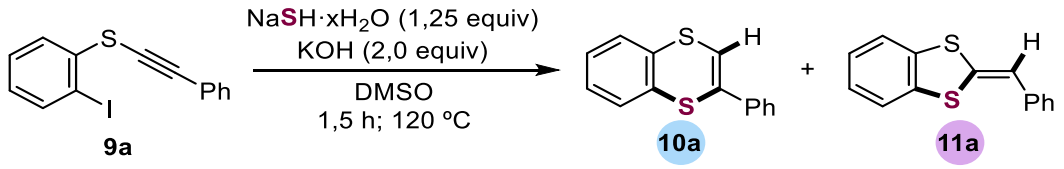
Com base nesses resultados, outros parâmetros reacionais foram posteriormente avaliados. A alta seletividade de **11a** foi mantida tanto na substituição de KOH por NaOH quanto no uso de quantidades maiores de base (Tabela 11, entradas 2 e 3). No entanto, os rendimentos isolados de **11a** não foram melhorados, observando-se um pequeno decréscimo ao utilizar NaOH como base. Isso pode indicar diferenças no efeito de solvatação dos cátions Na^+ e K^+, afetando a reatividade das espécies nucleofílicas. De modo interessante, o uso de 0,5 equivalentes de KOH levou a uma inversão parcial de seletividade, com razão **10a:11a** de 89:11, sendo possível isolar o produto **10a** em 43% de rendimento (Tabela 11, entrada 4). Na ausência de base, a reação ocorreu com total seletividade para **10a**, isolado em 40% de rendimento (Tabela 11, entrada 5). Esses dados (Tabela 11, entrada 1-5) sugerem que a formação do produto **11a** ocorre a partir de um intermediário **10a** gerado *in situ*, o qual sofre posterior contração de anel na presença de base. Além disso, demonstram claramente que a presença de base no sistema exerce um papel fundamental não apenas na promoção do possível processo de isomerização **10a**→**11a**, mas também contribuindo para a eficiência geral da reação, ao favorecer a formação das espécies nucleofílicas de S^{2-}.

Nesse sentido, visando a obtenção de maiores rendimentos de **10a** e com o intuito de evitar o processo de contração de anel, bases mais brandas, como K_2CO_3 e Cs_2CO_3, foram posteriormente avaliadas (Tabela 11, entradas 6, 7 e 8). O uso de 1,0 equivalente de Cs_2CO_3 forneceu um balanço ideal entre reatividade

[168] Oh, K.; Kim, H.; Cardelli, F.; Bwititi, T.; Martynow, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2432–2434.

e retenção de anel, possibilitando a obtenção do produto **10a** em 62% de rendimento e com seletividade exclusiva (**10a**:**11a** = 100:0) (Tabela 11, entrada 8). Na sequência, outros reagentes de enxofre reconhecidos na literatura como agentes de sulfenilação foram avaliados, bem como maiores quantidades de $NaSH{\cdot}xH_2O$ e KOH (Tabela 11, entradas 9**–**12). Porém, tais variações não resultaram em melhorias nos rendimentos do produto **11a**. Por outro lado, a redução da temperatura reacional para 80 °C comprometeu significativamente tanto a eficiência quanto a seletividade da transformação, indicando que o processo de contração de anel é fortemente influenciado pela temperatura (Tabela 11, entrada 13). Por fim, a formação de **11a** foi praticamente suprimida quando a reação foi conduzida em DMF, produzindo **10a** em 76% de rendimento isolado (Tabela 11, entrada 14). A repetição dessa condição em triplicata confirmou a reprodutibilidade dos resultados, sem variações nos rendimentos ou na seletividade observada.

Tabela 11. Otimização reacional para a síntese de **10a** e **11a**.



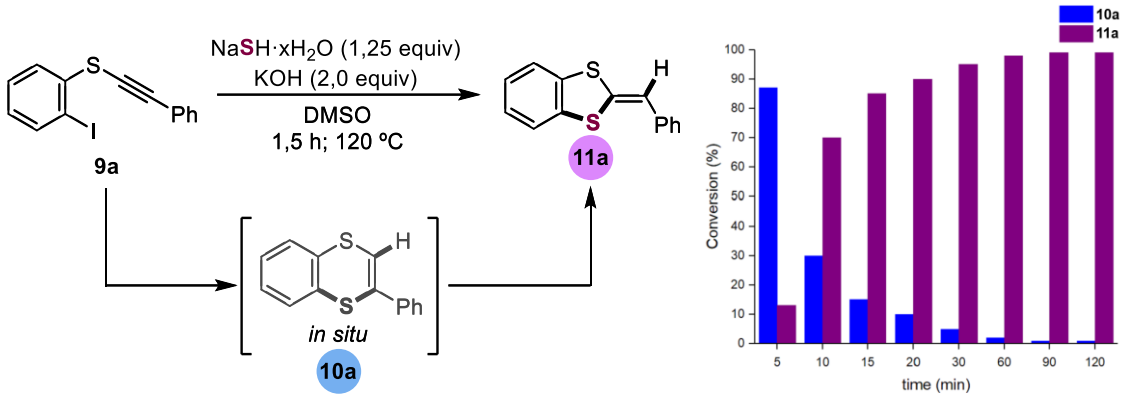
Entrada[a]	Variação das condições iniciais	Razão **10a**:**11a**[b]	Rendimento de **10a**[c]	Rendimento de **11a**[c]
1	-	1:99	traços	78%
2	NaOH ao invés de KOH	1:99	traços	70%
3	3,0 equiv. de KOH	1:99	traços	78%
4	0,5 equiv. de KOH	89:11	43%	9%
5	Sem base	100:0	40%	-
6	K_2CO_3 ao invés de KOH	100:0	44%	-
7	Cs_2CO_3 ao invés KOH	85:15	53%	13%
8	1,0 equiv. de Cs_2CO_3 ao invés de KOH	100:0	62%	-
9	K_2S_x ao invés de $NaSH{\cdot}xH_2O$	5:95	Traços	52%

10	$EtOCS_2K$ ao invés de $NaSH{\cdot}xH_2O$	1:99	-	26%
11	S^0 ao invés de $NaSH{\cdot}xH_2O$	1:99	-	25%
12	$NaSH{\cdot}xH_2O$ (2,0 equiv.) e KOH (4,0 equiv.)	1:99	Traços	55%
13	80 ºC ao invés de 120 ºC	48:52	26%	30%
14	DMF ao invés de DMSO	99:1	76%	traços

[a] Condições iniciais: **9a** (0,2 mmol; 1,0 equiv.), $NaSH{\cdot}xH_2O$ (0,25 mmol; 1,25 equiv.), KOH (0,4 mmol; 2,0 equiv.), DMSO (1 mL), 120 ºC por 1,5 h sob atmosfera de argônio. [b] Razão determinada a partir do bruto reacional através de análise por GC-MS. [c] Rendimento isolado; O progresso da reação foi monitorado por TLC e análise de GC-MS.

5.7.3 *Experimentos controlados e proposta mecanística*

Para investigar o mecanismo reacional e a seletividade controlada por solvente observada nos estudos de otimização, uma série de experimentos controlados foram conduzidos. Inicialmente, a condição otimizada para a síntese de **11a** em DMSO (Tabela 11, entrada 1) foi monitorada por GC-MS, com o objetivo de detectar a formação de **10a** como intermediário reacional (Esquema 82a). Alíquotas da reação foram analisadas em diferentes intervalos de tempo entre 5 e 120 minutos e, conforme apresentado no gráfico de conversão (%) versus tempo (min), a formação *in situ* de **10a** foi confirmada nos estágios iniciais da reação. Após 5 minutos, observou-se uma razão 87:13 (**10a**:**11a**), evidenciando a predominância de **10a**. Em seguida, registrou-se sua rápida conversão em **11a**, com razões de 30:70 em 10 minutos, e 12:88 em 15 minutos. A conversão continuou de forma progressiva, atingindo um platô em 90 minutos com razão estabilizada em 1:99 (**10a**:**11a**) e mantida até 120 minutos. Esses resultados comprovam que **10a** é um intermediário formado rapidamente no meio reacional e gradualmente convertido no produto **11a** para as condições otimizadas em DMSO.



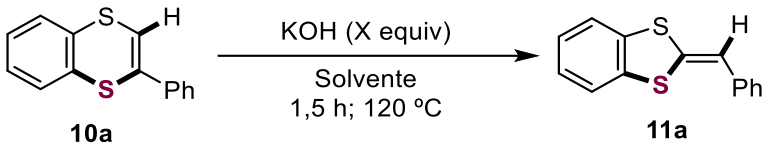
Esquema 82. Monitoramento por GC-MS da reação otimizada para síntese de **11a**.

Posteriormente, foram realizados experimentos a fim de validar a formação de **11a** a partir de **10a** através de um processo de contração de anel promovido por base (Tabela 12). Quando o composto isolado **10a** foi reagido com KOH em DMSO a 120 ºC, observou-se conversão total no produto **11a**, isolado com rendimento de 70% (Tabela 12, entrada 1). No entanto, essa mesma transformação também ocorreu em DMF, mesmo com concentrações reduzidas de KOH (Tabela 12, entradas 2 e 3). Esses resultados descartam a hipótese de que a formação seletiva de **10a** em DMF esteja associada a um possível efeito superbásico exclusivo do DMSO,[169] o que poderia ser atribuído a uma maior solvatação dos íons K^+ e ao consequente aumento da reatividade dos íons OH^-, favorecendo a contração de anel apenas nesse solvente. A exclusão dessa hipótese também foi reforçada por um experimento com adição de éter coroa às condições otimizadas para a síntese de **10a** em DMF, com o intuito de aumentar a basicidade do meio (Esquema 83a). Ainda assim, a retenção de anel permaneceu predominante (99:1, **10a**:**11a**). Entretanto, ao usar um maior excesso de KOH (5,0 equiv), observou-se um aumento na formação de **11a** (**10a**:**11a** 65:35), o que indica que a disponibilidade de íons OH^- livres

[169] (a) Yuan, Y.; Thomé, I.; Kim, S. H.; Chen, D.; Beyer, A.; Bonnamour, J.; Zuidema, E.; Chang, S.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2892–2898. (b) Vitkovskaya, N. M.; Larionova, E. Yu.; Skitnevskaya, A. D.; Kobychev, V. B.; Trofimov, B. A. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 26–32. (c) Vitkovskaya, N. M.; Orel, V. B.; Absalyamov, D. Z.; Trofimov, B. A. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10617–10627.

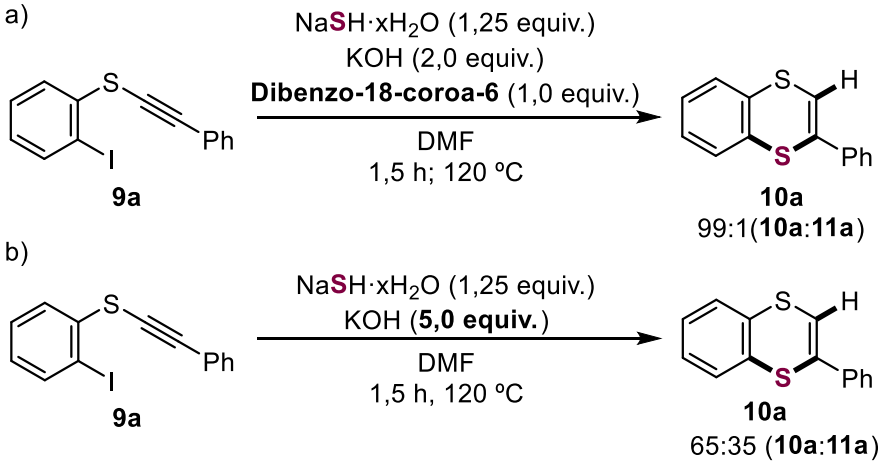
provavelmente é limitada sob as condições otimizadas em DMF, desfavorecendo o processo de contração de anel (Esquema 83b).

Tabela 12. Experimentos de contração de anel promovida por base.



Entrada[a]	KOH	Solvente	Razão **10a**:**11a**[b]	Rendimento de **11a**[c]
1	2,0 equiv	DMSO	0:100	70%
2	2,0 equiv	DMF	0:100	78%
3	1,0 equiv	DMF	0:100	76%

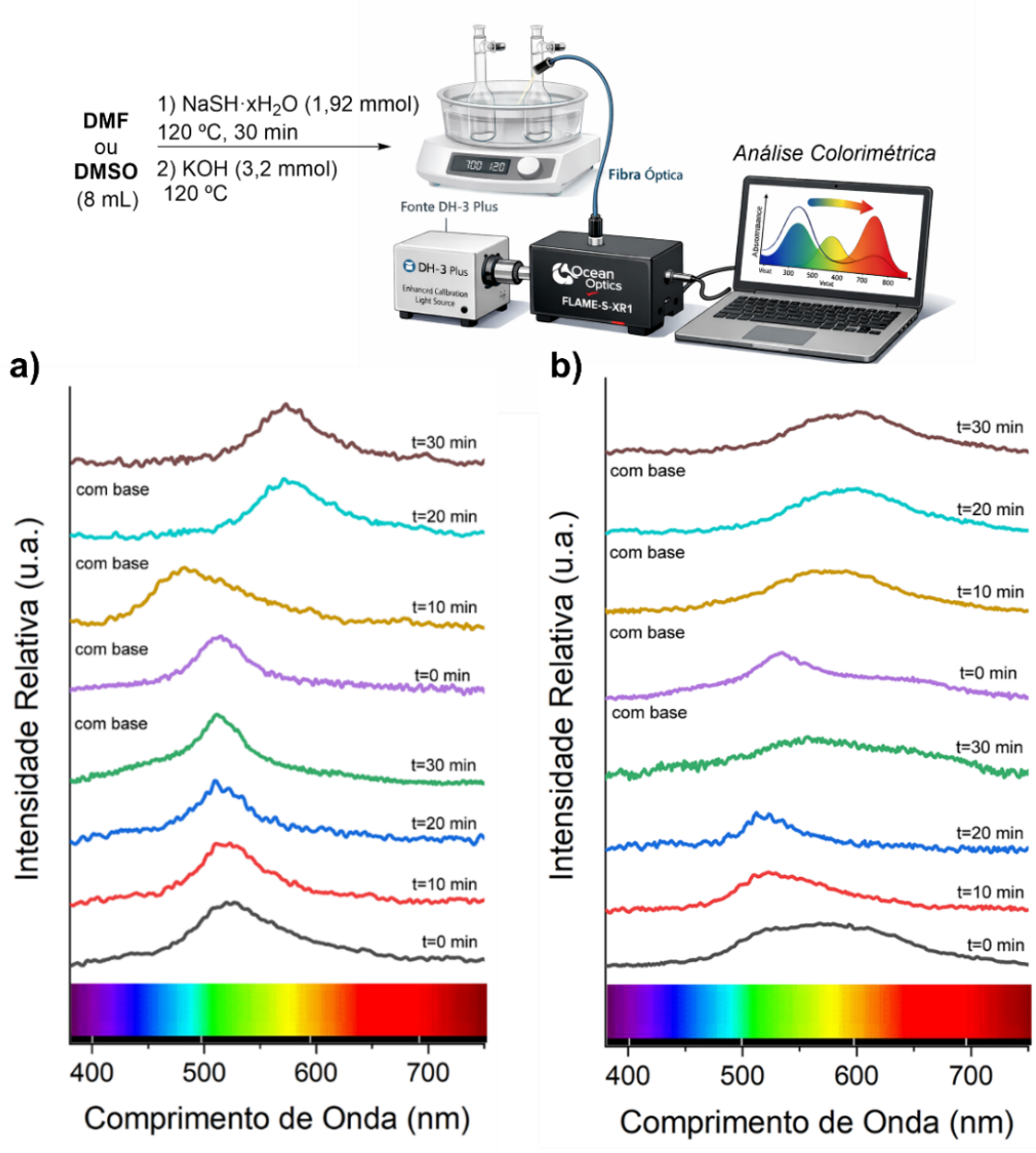
[a] Condições: **10a** (0,1 mmol; 1,0 equiv), KOH (0,2 mmol; 2,0 equiv), solvente (1 mL), 120 ºC por 1,5 h. [b] Razão determinada a partir do bruto reacional através de análise por GC-MS. [c] Rendimento isolado.



Esquema 83. (a) Experimento controlado utilizando éter de coroa sob as condições otimizadas em DMF. (b) Efeito de excesso de KOH (5,0 equiv) sob as condições otimizadas em DMF.

A partir dos resultados obtidos, tornou-se razoável inferir que a seletividade dependente do solvente poderia estar relacionada à formação de diferentes espécies nucleofílicas de enxofre em DMF e DMSO, influenciando a disponibilidade de íons OH^- livres no mecanismo reacional. Para investigar essa hipótese e, considerando que espécies HS^-/S^{2-} podem ser oxidadas a

polissulfetos S_x^{2-} e estabelecer um equilíbrio dinâmico com $S_3^{\bullet-}$,[12] foram realizadas análises colorimétricas e de UV-Vis de soluções de $NaSH \cdot xH_2O$ em ambos os solventes, antes e após a adição de base, a fim de avaliar a influência desta sobre o equilíbrio. O monitoramento colorimétrico foi realizado utilizando um espectrofotômetro, calibrado com uma fonte de luz acoplada a uma fibra óptica. As cores observadas para as soluções em DMF e DMSO (Esquema 84) refletiram as mudanças visuais ao longo do tempo (Figura 23) e puderam ser correlacionadas com a formação e interconversão de diferentes espécies de enxofre que apresentam bandas de absorção na região do visível.[14]



Esquema 84. Espectros das reações realizadas em (a) DMF e (b) DMSO em diferentes tempos, sem a adição e com a adição de KOH.

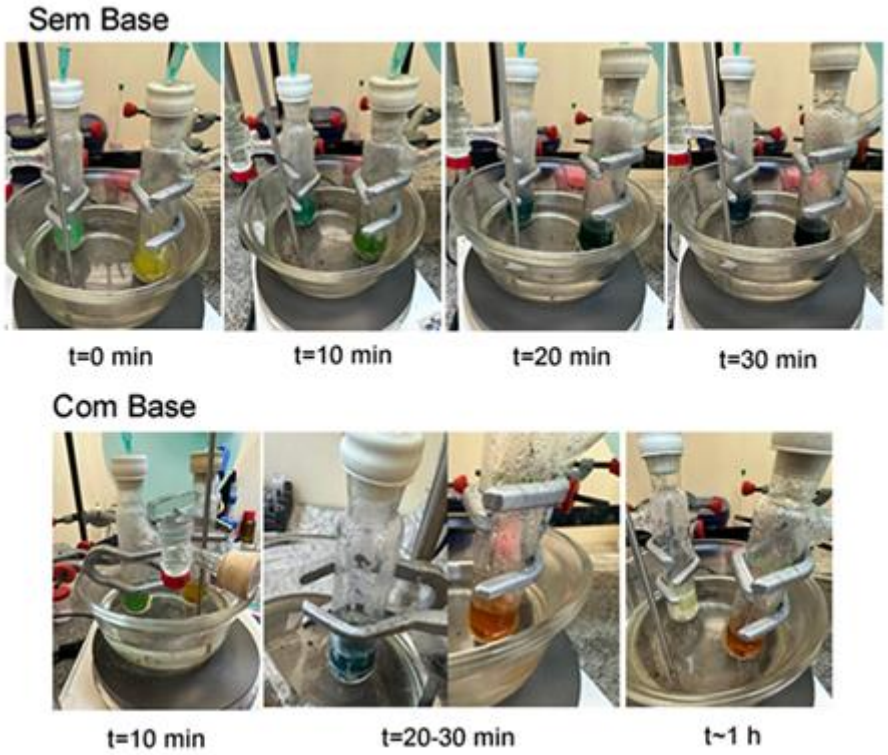


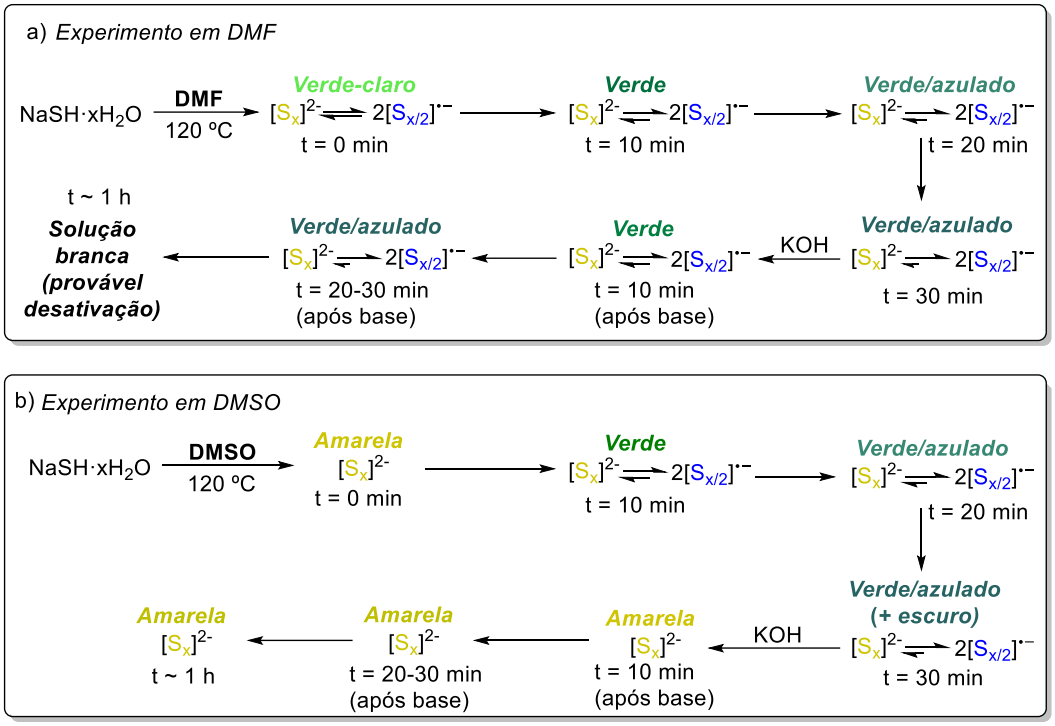
Figura 23. Imagens das reações realizadas em DMF (Schlenk à esquerda) e DMSO (Schlenk à direita) em intervalos de 0 a 30 min, sem a adição e com a adição de base.

Em DMF, a mistura reacional apresentou inicialmente uma banda larga centrada na região verde do espectro (~530–550 nm), a qual permaneceu praticamente inalterada nos primeiros 30 min, indicando o estabelecimento do equilíbrio $[S_x]^{2-} \rightleftharpoons 2[S_x/_2]^{\bullet-}$ (Esquema 84a). Após a adição de KOH, observaram-se pequenos alargamentos e deslocamentos temporários da banda, indicando uma leve perturbação inicial do equilíbrio entre as espécies de enxofre. Em tempos mais longos (Esquema 84a, t = 20–30 min após adição de base), a absorção retornou à região espectral de 540–550 nm, consistente com a coloração esverdeada observada visualmente (Figura 23). De modo geral, as mudanças espectrais dependentes do tempo permaneceram restritas à região verde-amarela, sem deslocamentos relevantes para comprimentos de onda superiores ou inferiores. Após cerca de 30 min adicionais, a solução tornou-se incolor (Figura 23, t ~ 1 h), sugerindo a desativação ou o consumo das espécies cromóforas presentes.

Para as soluções em DMSO, no tempo inicial (t = 0 min) observou-se uma banda larga entre 500–650 nm, com máximo próximo de 550 nm,

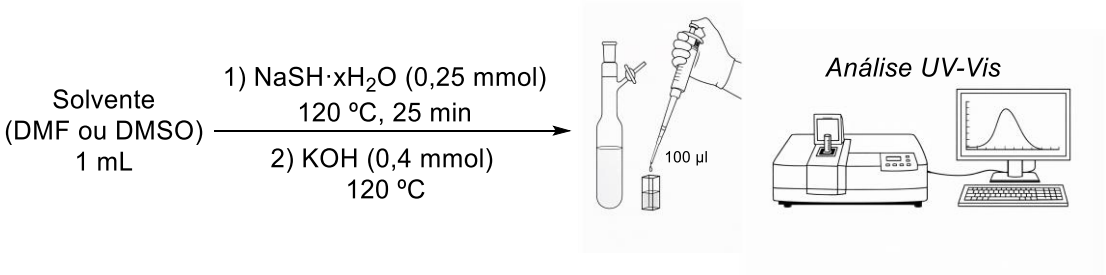
correspondente à região verde-amarela do espectro visível, indicando que o equilíbrio entre as espécies de enxofre ainda não havia sido estabelecido (Esquema 84b). Ao longo do tempo (t = 10, 20, 30 min), as bandas mantiveram-se na região do verde, corroborando com as observações visuais (Figura 23). Com a adição de KOH, a evolução espectral foi mais rápida e pronunciada, com alargamento da banda e deslocamento progressivo para comprimentos de onda próximos de 600 nm, compatíveis com a coloração amarela observada visualmente (Figura 23). Diferentemente do observado em DMF, não houve perda da coloração amarela mesmo após tempos reacionais prolongados, sugerindo maior estabilidade e persistência das espécies cromóforas de enxofre em DMSO (Figura 23).

Os dados colorimétricos e as observações visuais indicam o estabelecimento de um equilíbrio dinâmico entre ânions radicalares de polissulfeto ($S_y^{\bullet -}$, y > 1), tipicamente associados a soluções de coloração azul, e polissulfetos dianiônicos (S_x^{2-}, x > 1), característicos de coloração amarela, durante o aquecimento de NaSH em ambos os solventes.[12] Esse comportamento é consistente com a oxidação de espécies HS^-/S^{2-} em meios polares apróticos. Entretanto, em DMF, a adição subsequente de KOH promove apenas uma perturbação discreta desse equilíbrio, com predominância de uma coloração esverdeada, provavelmente acompanhada de uma desativação gradual das espécies radicalares evidenciada pela perda de coloração após o período de 1 h. Em DMSO, o equilíbrio $[S_x]^{2-} \rightleftharpoons 2[S_{x/2}]^{\bullet -}$ desloca-se de forma mais pronunciada após a adição de KOH, favorecendo a predominância de polissulfetos [S_x^{2-}], conforme evidenciado pela intensa e persistente coloração amarela e pelas correspondentes alterações espectrais. O esquema 85 traz um resumo dos possíveis equilíbrios envolvidos no estudo colorimétrico realizado em DMF e DMSO, respectivamente.



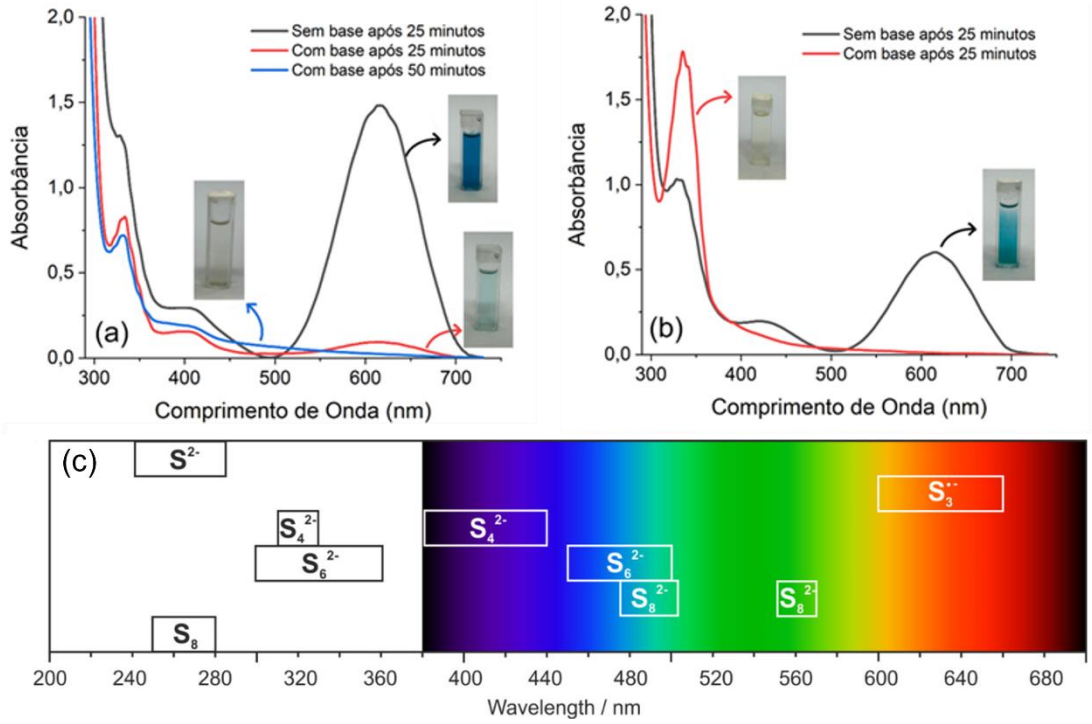
Esquema 85. Resumo dos possíveis equilíbrios envolvidos no estudo colorimétrico em (a) DMF e (b) DMSO.

De maneira complementar, as espécies de enxofre geradas na mistura reacional também foram investigadas por espectroscopia de absorção UV-Vis e pelo monitoramento visual da coloração das soluções ao longo do tempo nos diferentes solventes estudados (DMSO e DMF), conforme ilustrado no esquema 86. Os espectros de UV-Vis foram registrados na faixa de 250–750 nm e a escala de reação foi menor que a do experimento colorimétrico, o que explica possíveis variações de cores observadas. Para essas análises, alíquotas das soluções em DMSO e DMF (100 µL), na ausência e na presença de KOH, foram coletadas em intervalos de tempo definidos, sob atmosfera inerte e diluídas no respectivo solvente previamente desgaseificado (ver seção de Anexos para detalhes).



Esquema 86. Experimentos controlados para análise de UV-Vis.

O esquema 87 apresenta os espectros obtidos em DMF e DMSO, permitindo a comparação direta dos perfis antes e após a adição de base. Em ambos os meios, observam-se duas regiões principais de absorção: bandas intensas na região do UV/próximo ao UV (~300–400 nm), atribuídas às espécies S^{2-} e S_x^{2-}; e uma banda larga na região do visível (~550–700 nm), com máximo de absorção próximo de 610 nm, característica das espécies $S_3^{\bullet-}$ e responsável pela coloração azul inicial das soluções.[12-15] Para auxiliar na interpretação dos dados, o esquema 87 também traz as principais regiões de absorção de diferentes espécies de enxofre.[14]



Esquema 87. Espectros de UV-Vis de diferentes alíquotas de reação coletadas com e sem a adição de base em (a) DMF e (b) DMSO e (c) regiões de absorção de diferentes espécies de enxofre.

Em DMF, a solução de NaSH antes da adição de base apresenta uma banda pronunciada em aproximadamente 610 nm, consistente com a intensa coloração azul e indicativa de uma população significativa de ânions radicalares $S_3^{\bullet-}$ (Esquema 87a). Após a adição de KOH, essa banda no visível diminui progressivamente de intensidade, enquanto a absorção na região do UV se torna predominante. Com o tempo, a banda no UV aumenta levemente e se alarga,

refletindo a predominância gradual de espécies S^{2-} não coloridas ou S_x^{2-}. Em tempos reacionais mais longos, a solução torna-se incolor, sugerindo a desativação ou o consumo das espécies cromóforas $S_3^{\bullet-}$ inicialmente responsáveis pela absorção no visível.

Em DMSO, observa-se uma tendência semelhante, porém mais pronunciada (Esquema 87b). A amostra inicial também apresenta absorção significativa no visível (~610 nm), associada às espécies $S_3^{\bullet-}$. Entretanto, após a adição de KOH, essa banda é suprimida em cerca de 25 min, acompanhada por um aumento expressivo da absorção na região de 330–380 nm e pelo surgimento de coloração amarelo-clara. O crescimento da banda próxima de 320 nm indica que a maior basicidade do meio favorece a formação de espécies S_x^{2-} (x = 4 ou 6). Assim, em DMSO, a conversão para espécies que absorvem exclusivamente no UV ocorre de forma mais rápida e mais intensa do que em DMF.

Em ambos os solventes, a adição de base desloca o equilíbrio de especiação de enxofre para espécies que não absorvem na região do visível, resultando em mudanças perceptíveis de cor. A principal diferença reside na cinética do processo, que é gradual em DMF, mas rápida e praticamente completa em DMSO. Esse comportamento indica uma maior persistência e estabilidade das espécies $S_3^{\bullet-}$ em DMF, consistente com relatos prévios da literatura.[13] Em DMSO, as espécies $S_3^{\bullet-}$ são rapidamente convertidas em S_x^{2-} em meio básico, o que também está em concordância com a literatura e com os resultados colorimétricos observados.[170]

Posteriormente, foram realizadas análises de HRMS das soluções descritas no Esquema 87 após a adição de KOH, tanto em DMF quanto em DMSO. Nessas condições, os adutos DMF–S_3Na (**173**) e DMF–S_3K (**174**) foram detectados a partir da solução obtida em DMF, enquanto adutos do tipo DMSO–S_3M (M = Na, K) não foram observadas em DMSO, sendo identificada apenas a espécie DMSO–Na **175** (Figuras 24 e 25).

[170] Hojo, M.; Sawyer, D. *Inorg*. *Chem*. **1989**, *28*, 1201–1202.

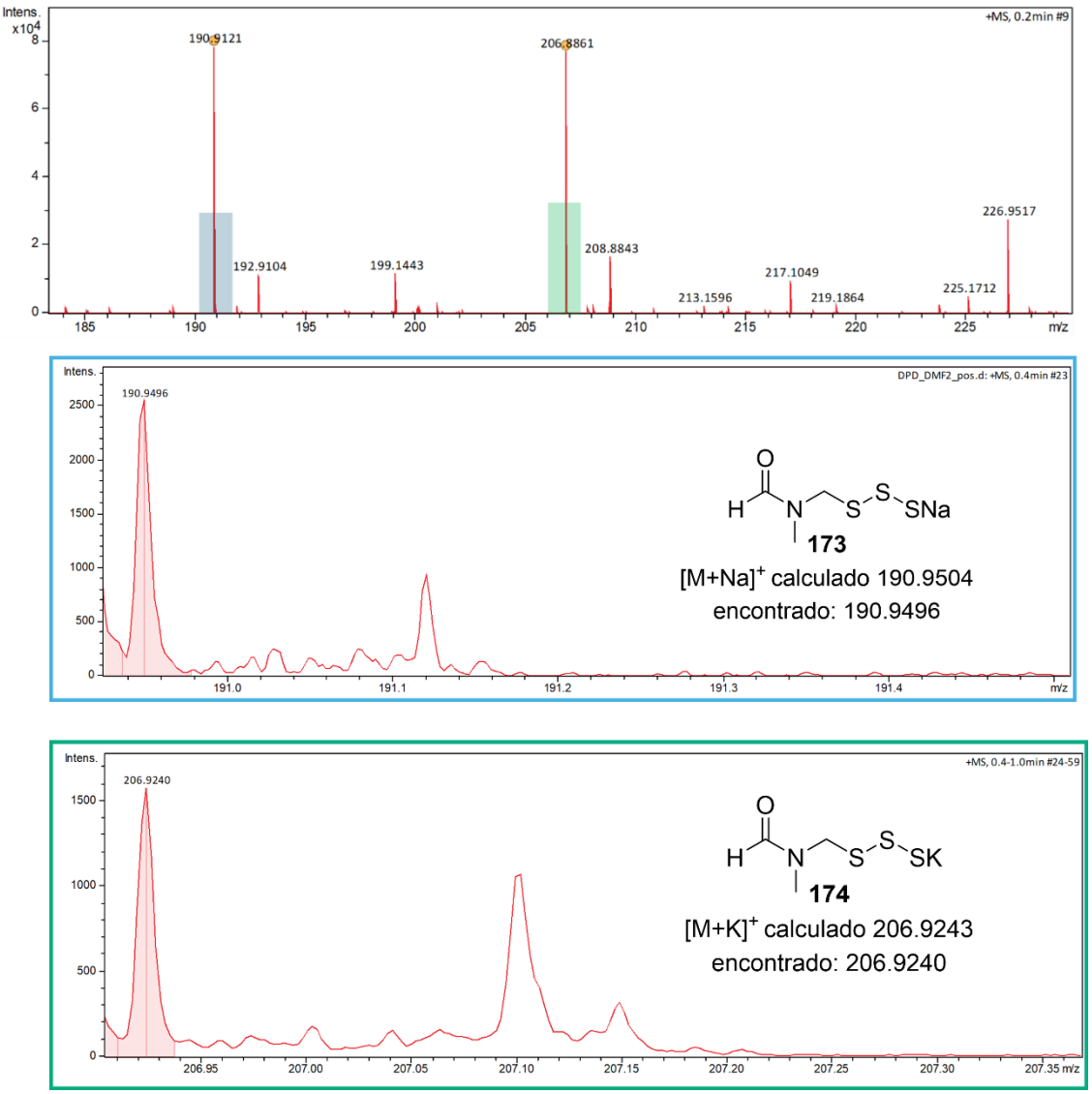


Figura 24. Espectro de HRMS da mistura reacional obtida em DMF e ampliações dos sinais referentes aos adutos **173** e **174**.

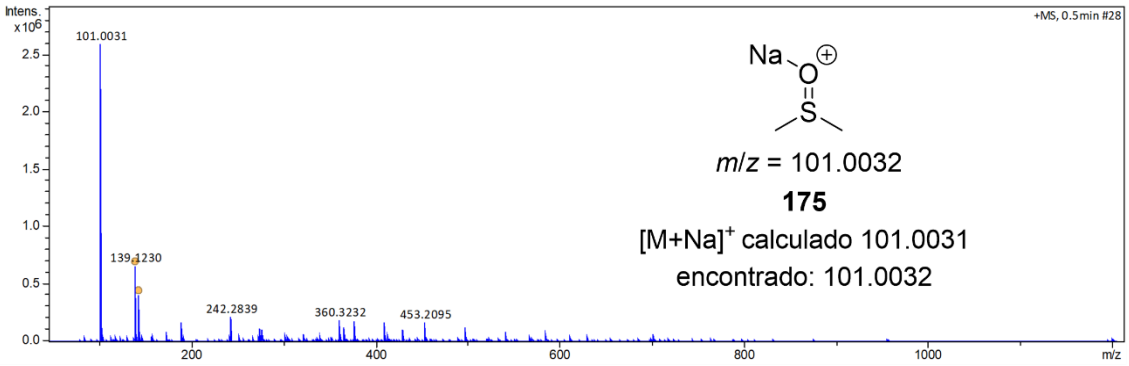
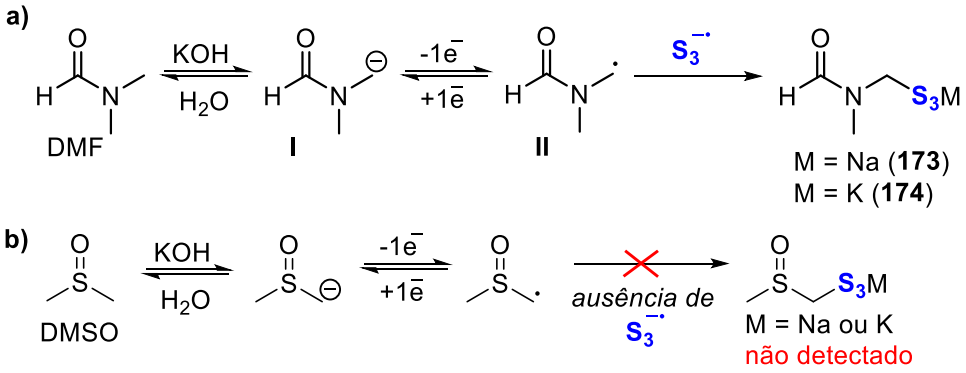


Figura 25. Espectro de HRMS da mistura reacional obtida em DMSO.

De acordo com a literatura, esses resultados sugerem que o solvente DMF sofre desprotonação na presença de KOH, seguida de oxidação para a formação da espécie radicalar de DMF **II** (Esquema 88a).[171] Esse intermediário pode então reagir com espécies $S_3^{\bullet-}$, que apresentam maior tempo de vida e estabilidade em DMF.[13] Esse processo consome íons ^{-}OH livres no meio reacional, reduzindo sua disponibilidade e, consequentemente, favorecendo a retenção do anel de 1,4-ditiina, conforme observado na reação otimizada em DMF (Tabela 11, entrada 14). Em contrapartida, embora o solvente DMSO também seja suscetível à desprotonação e oxidação em meio básico,[171] a baixa população de $S_3^{\bullet-}$ e rápida conversão em S^{2-}/S_x^{2-} nesse solvente provavelmente tornam esse processo reversível (Esquema 88b). Como resultado, permanecem íons OH^- livres no sistema, capazes de promover a contração de anel de 1,4-ditiinas para 1,4-ditiafulvenos, conforme reação otimizada em DMSO (Tabela 11, entrada 1).

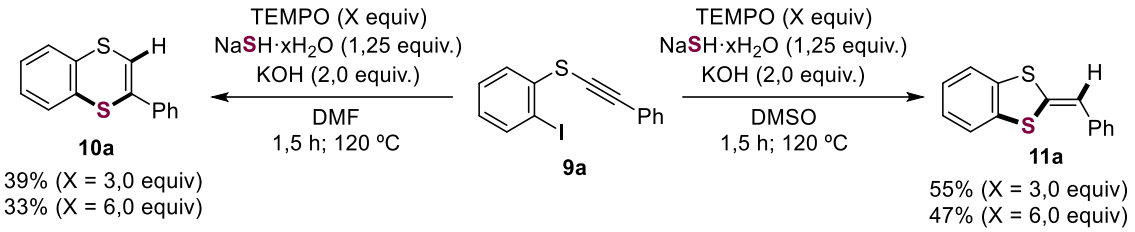


Esquema 88. Proposta de formação dos adutos **173** e **174**.

De maneira complementar, as reações otimizadas para a síntese de **10a** e **11a** foram reproduzidas na presença do inibidor radicalar TEMPO (Esquema 89). A adição de 3,0 ou 6,0 equivalentes de TEMPO reduziu os rendimentos, mas não suprimiu completamente nenhuma das reações. Esses dados indicam que o TEMPO provavelmente intercepta as espécies $S_3^{\bullet-}$, presentes no equilíbrio $S^{2-}/S_3^{\bullet-}$,[12] mas também corroboram que a espécie nucleofílica efetivamente responsável pela adição ao alcino é S^{2-}.

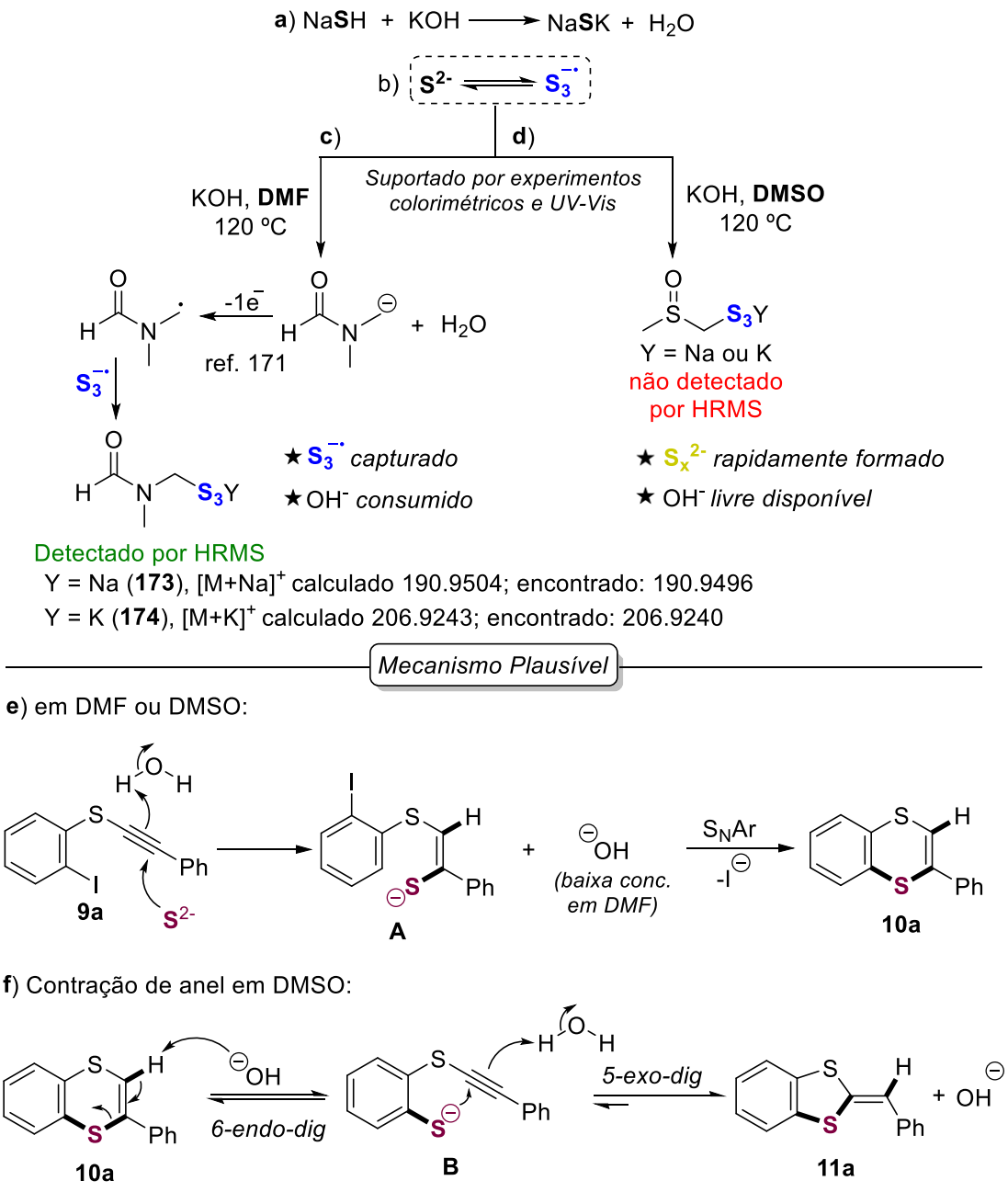
.

[171] Øpstad, C. L.; Melø, T.-B.; Sliwka, H.-R.; Partali, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7616–7619.



Esquema 89. Experimentos controlados para a síntese de **10a** e **11a** com a adição de inibidor radicalar TEMPO.

Com base nos experimentos controlados e nas análises realizadas, o esquema 90 apresenta um mecanismo plausível para as reações desenvolvidas. Inicialmente, ocorre a desprotonação do NaSH promovida por KOH, gerando S^{2-} e H_2O. Em ambos os solventes, o equilíbrio $S^{2-}/S_3^{\bullet-}$ é estabelecido, ocorrendo a desativação das espécies $S_3^{\bullet-}$ em DMF e o favorecimento de espécies S_x^{2-} em DMSO na presença de KOH, conforme as análises fotofísicas e detecção dos adutos **173** e **174** (Esquema 90a**–**d). O mecanismo reacional se inicia com a adição nucleofílica e regiosseletiva de S^{2-} ao carbono *β* da ligação C≡C de **9a**, formando o intermediário **A** após protonação na presença de H_2O (Esquema 90e). Em DMSO, os íons OH^- livres promovem a abertura de anel do composto **10a** gerado *in situ*, através da abstração do hidrogênio vinílico adjacente ao átomo de enxofre, gerando o intermediário tiolato **B** (Esquema 90f). Este intermediário é suscetível às ciclizações 5-*exo*-*dig* e 6-*endo*-*dig*, permitidas pelas regras de Baldwin.[3] Entretanto, a ciclização do tipo 5-*exo*-*dig*, seguida de protonação, ocorre de maneira praticamente irreversível, devido à maior estabilidade termodinâmica do anel de 1,3-ditiola formado e à menor acidez do hidrogênio vinílico presente no 1,4-ditiafulveno **3a**.[160]

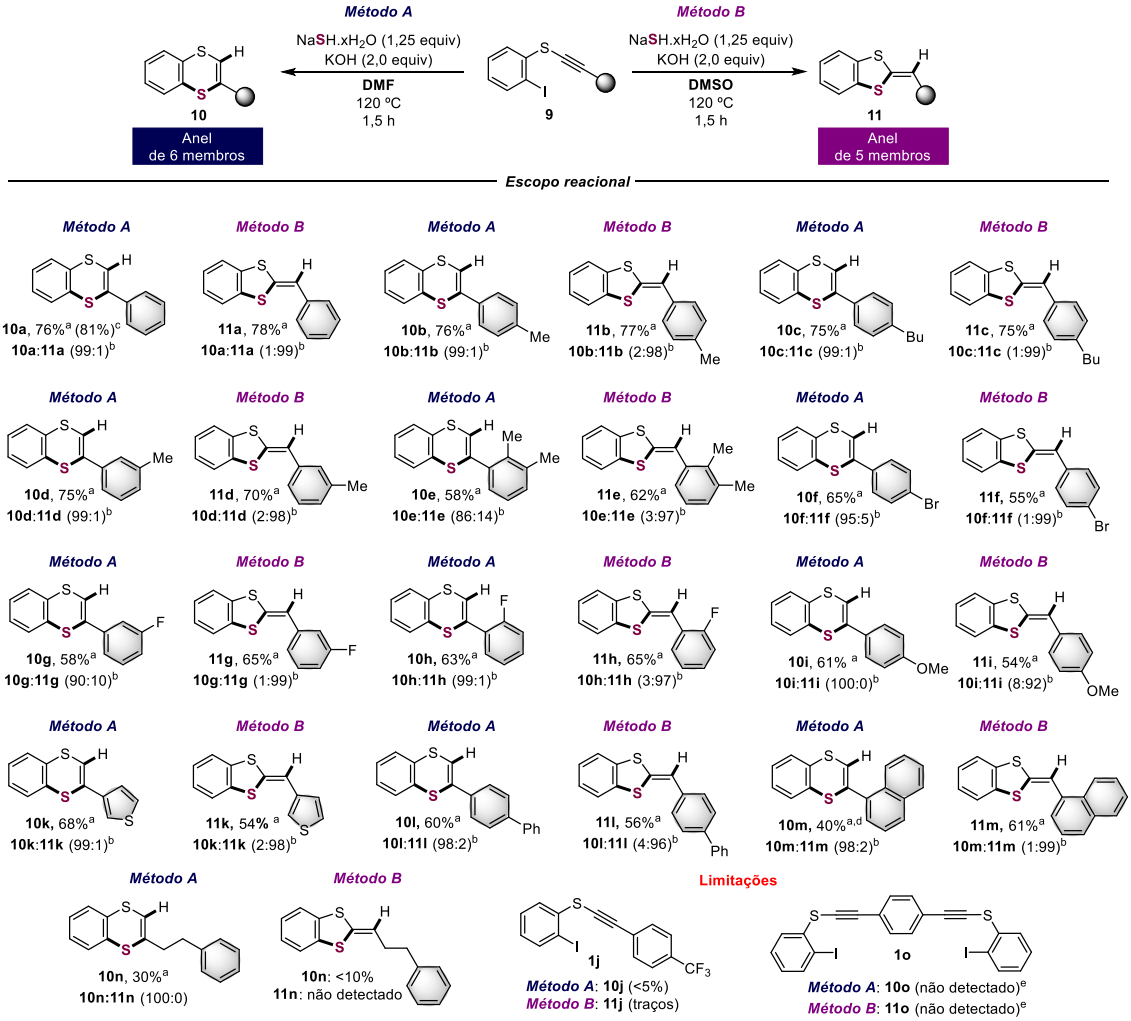


Esquema 90. Considerações mecanísticas e caminho plausível para a formação de 1,4-ditiinas e 1,4-ditiafulvenos.

5.7.4 *Avaliação do escopo reacional para a síntese de 1,4-ditiinas e DTFs*

Uma vez definidas as condições otimizadas para a síntese quimiodivergente de **10a** e **11a** (Tabela 11, entradas 1 e 14, respectivamente), realizou-se a investigação do escopo reacional para diferentes tioalcinos **9** (Esquema 91, Métodos A e B). A escalabilidade da reação foi demonstrada utilizando 1,0 mmol do substrato **9a** sob as condições do Método A, resultando

na formação do composto **10a** com rendimento de 81% e razão de seletividade de 99:1 (**10a**:**11a**). A avaliação inicial do escopo demonstrou que ambos os métodos foram eficazes para tioalcinos **9** contendo grupos alquílicos em diferentes posições do anel benzênico, obtendo-se os respectivos heterociclos de seis e cinco membros com bons rendimentos e excelentes seletividades (Esquema 91, **10b**–**10d** e **11b–11d**). Da mesma forma, as reações mantiveram-se eficientes e altamente seletivas na síntese de derivados 2,3-dimetilssubstituídos, indicando boa tolerância a efeitos estéricos mais pronunciados nas proximidades do sítio de adição nucleofílica/ciclização (Esquema 91, **10e** e **11e**).



Esquema 91. Escopo reacional para a síntese de benzo[*b*]ditiinas **10** e 1,4-benzoditiafulvenos **11**.

Condições: **9** (0,2 mmol), NaSH·xH_2O (0,25 mmol), KOH (0,4 mmol), solvente (1 mL), 120 ºC, 1,5 h sob atmosfera de argônio. [a] Rendimentos isolados. [b] Razão determinada por GC-MS a

partir do bruto reacional. [c] Reação realizada em escala de 1,0 mmol. [d] Reação realizada a 90 ºC. [e] $NaSH \cdot xH_2O$ (0,8 mmol), KOH (0,8 mmol).

Os métodos A e B também se mostraram efetivos na obtenção de heterociclos contendo GRE fracos em diferentes posições do anel benzênico (4-Br, 3-F e 2-F), com rendimentos variando entre 55% e 65%, e com excelentes seletividades (Esquema 91, **10f**–**10h** e **11f**–**11h**). Dentre os compostos obtidos, destacam-se os heterociclos **10f** e **11f** como potenciais precursores de estruturas moleculares mais complexas contendo os núcleos 1,4-ditiina ou DTF, através de funcionalizações da ligação C**–**Br via reações de acoplamento cruzado ou metalações. Além disso, as sínteses bem-sucedidas dos compostos **10h** e **11h**, sem detecção de subprodutos, reforçam o caráter quimiosseletivo da adição nucleofílica inicial de $S^{2-}/S_3^{\bullet -}$ à ligação C≡C, uma vez que o substituinte 2-F presente no substrato de partida **9f** poderia, em princípio, favorecer uma rota competitiva de formação de benzo[*b*]tiofeno via S_NAr, seguida de ciclização 5-*endo-dig*. Os protocolos também foram aplicáveis ao substrato **9i** contendo o GDE 4-OMe, de interesse na construção de DTFs com propriedades *push-pull.* Essas reações forneceram rendimentos moderados a bons, com formação exclusiva do produto **10i** (100:0 **10i**:**11i**) e alta seletividade na obtenção de **11i** (8:92 **10i**:**11i**)

O escopo reacional foi ampliado com êxito para substratos contendo sistemas heteroaromáticos ou π-estendidos, como os derivados 3-tienila, 1,1'-bifenila ou 1-naftila, cujas estruturas moleculares conjugadas são de particular interesse no desenvolvimento de materiais funcionais (Esquema 91, **10k**–**10m** e **11k**–**11m**). Ao contrário dos demais casos, a reação sob as condições do Método A resultou em uma mistura inseparável e com baixa seletividade (48:52 **10m**:**11m**) na tentativa de obtenção do heterociclo de seis membros **10m**. Por outro lado, o heterociclo de cinco membros **11m** foi obtido com excelente seletividade (1:99 **10m**:**11m**) e rendimento isolado de 61% utilizando o Método B. Esses resultados sugerem uma maior acidez do hidrogênio vinílico presente no composto **10m**, favorecendo o processo de abertura de anel mesmo em DMF. Com base nos dados obtidos durante os estudos de otimização, a reação foi novamente conduzida sob as condições do Método A, mas a uma temperatura

reduzida (90 ºC), o que permitiu a obtenção do composto **10m** com majoritária retenção de anel (98:2 **10m**:**11m**) e rendimento moderado de 40%.

O Método A viabilizou a síntese do derivado alquílico **10n** com exclusiva seletividade, mas em rendimento isolado de apenas 30%, destacando a importância de um sistema π adjacente para facilitar o ataque nucleofílico à ligação tripla C≡C. Já o Método B resultou na formação de **10n** com rendimento isolado de somente 10% e não levou à formação de **11n**, sugerindo que o processo de abertura de anel também é desfavorecido na ausência de um substituinte arila. Por fim, o substrato **9j**, contendo o substituinte 4-CF_3, demonstrou incompatibilidade com ambas as condições reacionais (**10j**: <5% de rendimento; **11j**: traços), e as tentativas de ciclizações a partir do tioalcino bifuncionalizado **9o** resultaram em misturas complexas de produtos não identificados sob ambos os métodos A e B.

Uma observação experimental relevante é que os compostos **10** e **11**, mesmo possuindo valores de Rf muito próximos, podem ser facilmente distinguidos por análise de TLC utilizando reveladores à base de vanilina em meio ácido. Os compostos **10** exibem uma coloração verde-escura característica, enquanto os compostos **11** apresentam uma coloração roxa, facilitando sua identificação e purificação por cromatografia em coluna (Figura 26).

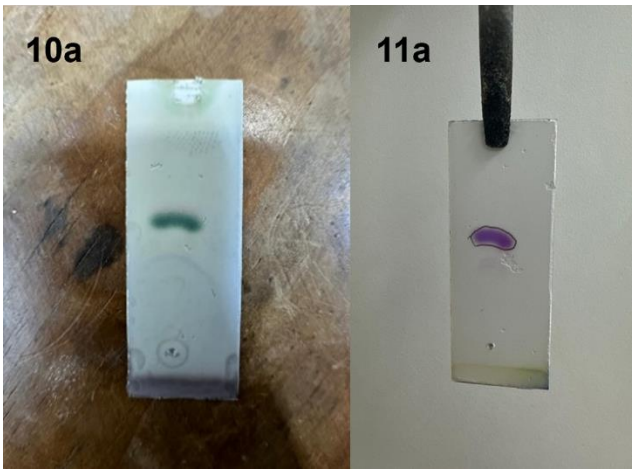


Figura 26. Imagens de TLC dos compostos **10a** e **11a** utilizando revelador de vanilina em meio ácido.

Como exemplo de caracterização, podemos evidenciar a formação do produto de 6 membros **10i** pela comparação de seu espectro de RMN de ^{1}H com o de seu material de partida **9i**, onde se nota o aparecimento de um simpleto em 6,53 ppm, referente ao hidrogênio do grupo vinílico de **10i** (Figura 27). De maneira complementar, o espectro de RMN de ^{13}C do substrato **9i** apresenta os sinais de carbono das ligações C–I (99,6 ppm) e C≡C (93,4 ppm e 74,4 ppm), estando estes ausentes no espectro do produto **10i**, que apresenta um sinal em 115,9 ppm característico do carbono vinílico ligado a hidrogênio (Figura 28).

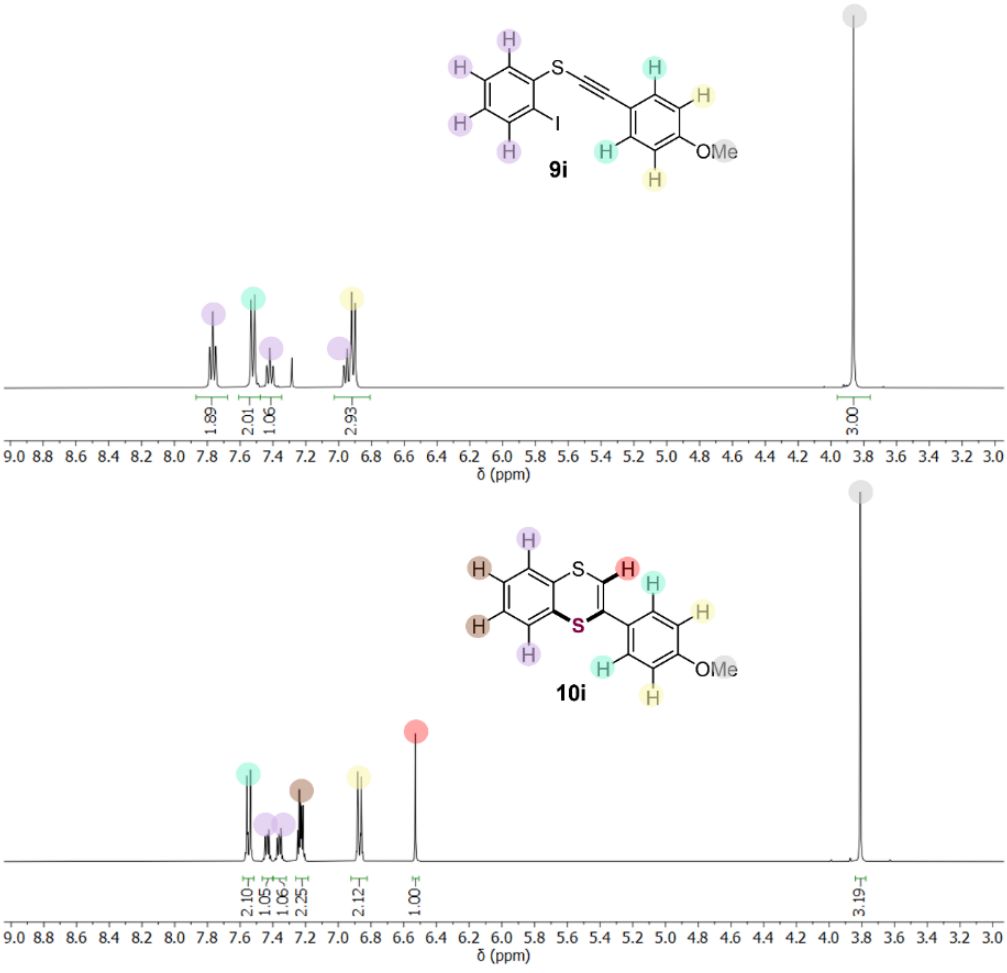


Figura 27. Comparativo entre os espectros de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) dos compostos **9i** e **10i**.

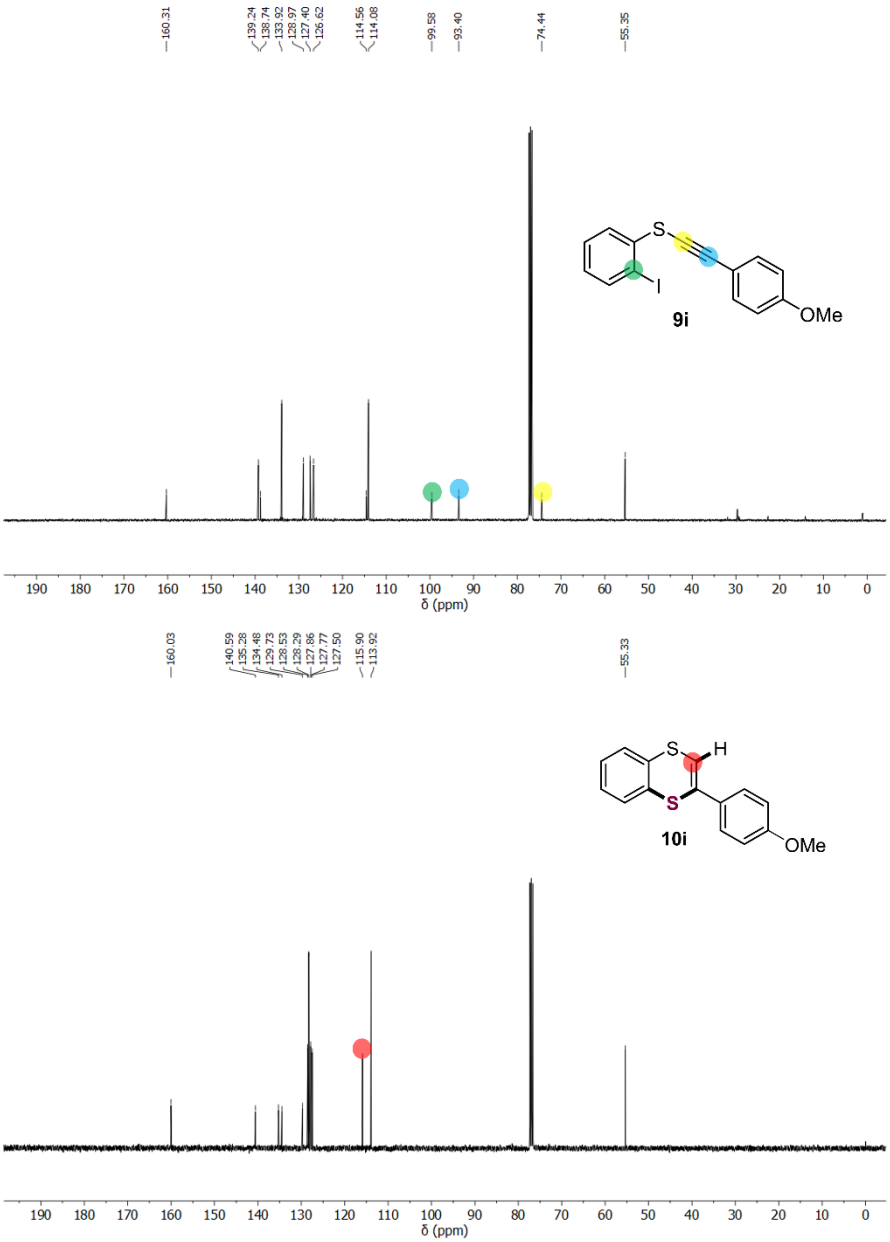


Figura 28. Comparativo entre os espectros de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) dos compostos **9i** e **10i**.

Infelizmente, não foi possível obter monocristais dos compostos **10** ou **11** para a determinação estrutural por difração de raio-x. Entretanto, os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **10g** e **11g** fornecem evidências relevantes para a atribuição dos isômeros estruturais obtidos (figuras 29 e 30). No espectro do composto **11g** (Figura 29), o sinal do carbono vinílico ligado a hidrogênio (δ 113,2 ppm) apresenta-se como um dupleto (J = 2,7 Hz), valor compatível com acoplamento ^{13}C–^{19}F a quatro ligações ($^4J_{C-F}$). No espectro de RMN de ^{13}C do composto **10g**, o sinal do carbono vinílico ligado a hidrogênio (δ 119,8 ppm, em

vermelho) não apresenta desdobramento, em função do baixo valor de $^{5}J_{C-F}$. Em contrapartida, o sinal do carbono vinílico quaternário (δ 139,0 ppm, em azul) aparece como um dupleto com valor de ^{4}J = 2,5 Hz. Esses resultados suportam as estruturas propostas para os compostos **11g** e **10g**, bem como a natureza exocíclica e endocíclica de seus respectivos grupos vinílicos.

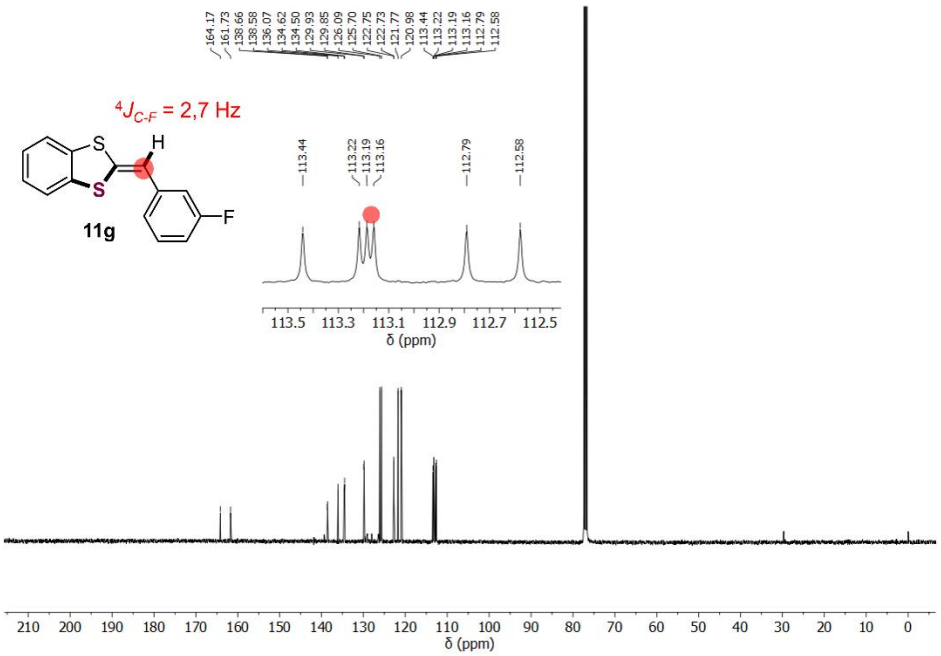


Figura 29. Espectro de RMN de 13C (CDCl3, 100 MHz) do composto **11g**.

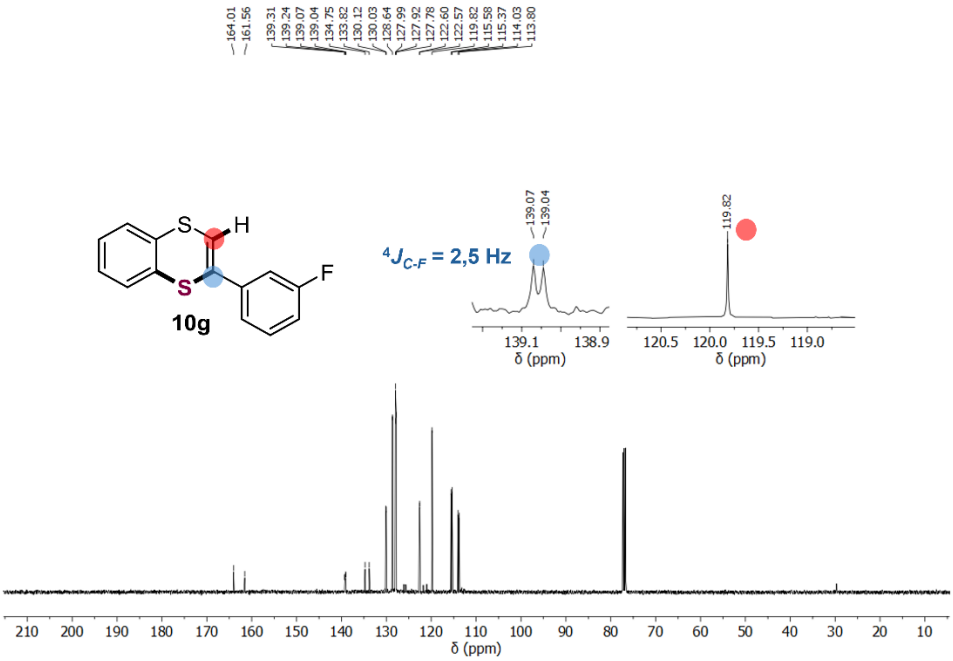
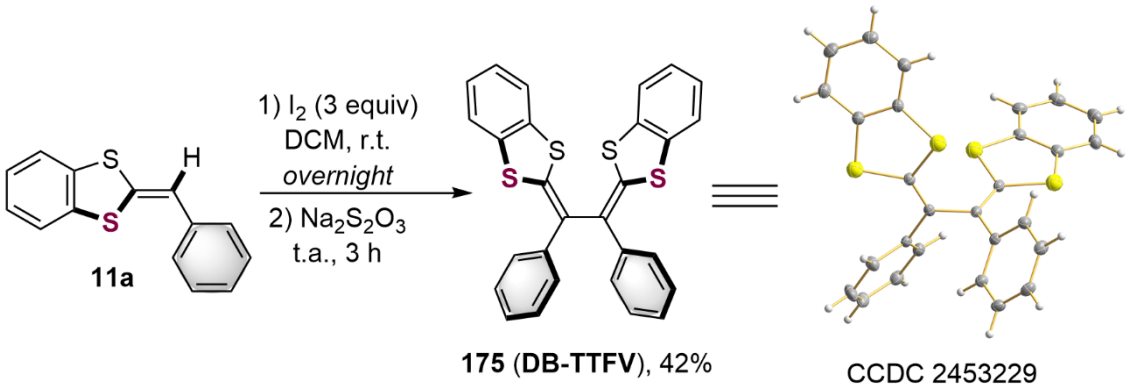


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **10g**.

5.7.5 *Aplicações dos compostos sintetizados*

Considerando a relevância dos compostos DTF e as aplicações de seus derivados TTFV em materiais conjugados, a utilidade sintética de **11a** foi demonstrada através de sua dimerização oxidativa[172] para a obtenção do composto DB-TTFV **175**, isolado em 42% de rendimento (Esquema 92). Este composto foi descrito na literatura apenas em 2003, como componente promissor na construção de dispositivos eletroluminescentes.[173] Além disso, foi possível obter um monocristal de coloração amarelo-clara e realizar sua análise estrutural por difração de raios X. Os dados cristalográficos confirmaram que o DB-TTFV **175** adota uma conformação *pseudo-cisóide*, a qual minimiza a repulsão estérica entre os substituintes fenila.[145]



Esquema 92. Síntese de um derivado DB-TTFV através da dimerização oxidativa de **11a**.

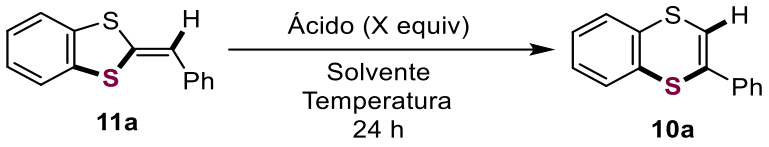
Tendo em vista a síntese de derivados benzo[*b*]ditiinas a partir de 1,3-benzoditiolas apresentada no esquema 68, foi avaliada a possibilidade de expansão de anel por migração de enxofre do composto **11a** em meio ácido (Tabela 13). Embora a tendência de protonação da porção vinílica de **11a** em meio ácido seja a formação de um carbocátion adjacente aos dois átomos de enxofre, levando à formação do anel aromático de 1,3-ditiólio, é razoável pensar que este cátion poderia estar em equilíbrio com **11a** e, em dado momento, ocorrer a formação de um cátion vinílico adjacente ao grupo fenila. Este

[172] Wang, Y.; Zhao, Y. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 957–965.

[173] Fujishita, Y.; Uchida, M.; Nakano, T.; Furukawa, K. *U.S. Patent*, n. 6,617,053, **2003**.

intermediário, por sua vez, poderia levar à migração de enxofre e expansão de anel, formando **10a**. Foram realizados testes utilizando *p*-TsOH e TfOH como fonte prótica em condições similares às reportadas na literatura para a reação envolvendo 1,3-benzoditiolas (Tabela 13, entradas 1**–**3). Entretanto, a formação de **10a** não foi observada, sendo o material de partida **11a** recuperado em todos os testes. É importante destacar que essas reações produziram soluções de coloração violeta-escura, o que é compatível com a formação de intermediários cátion-radicalares, conforme descrito na literatura para análogos do sistema TTF.[140]

Tabela 13. Experimentos de expansão de anel de **11a** em meio ácido.

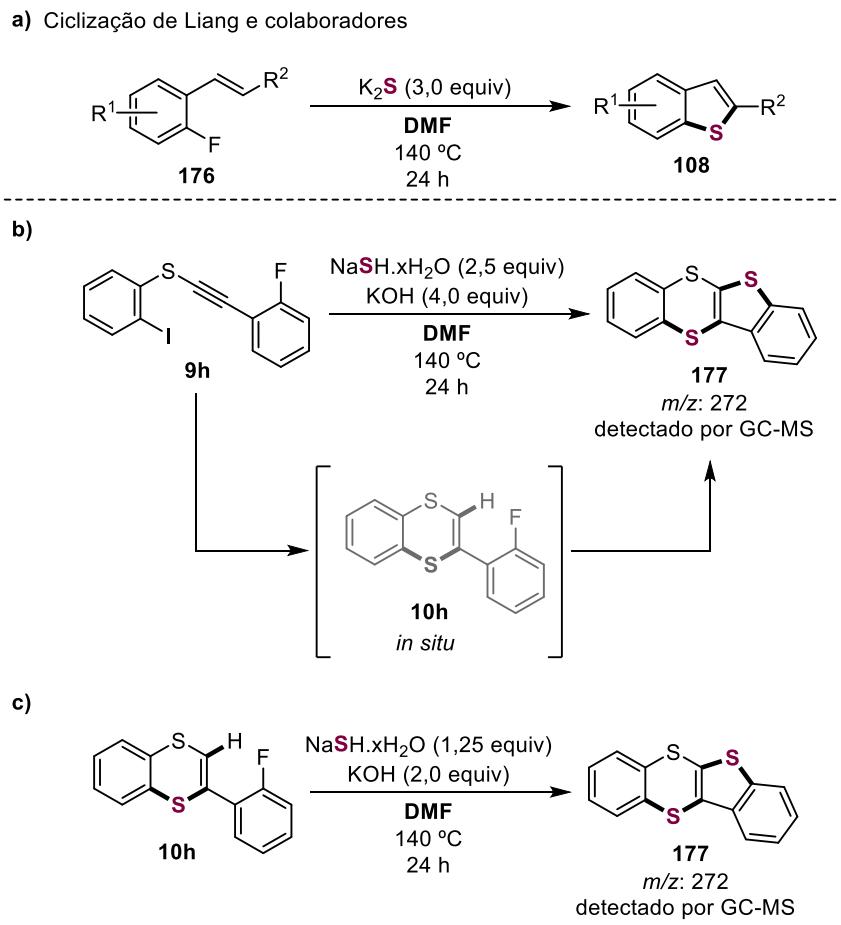


Entrada[a]	Ácido (equiv.)	Solvente	Temperatura	Rendimento de **10a** (%)[b]
1	*p*-TsOH (1,0)	Tolueno	80 ºC	0
2	TfOH (2,0)	Tolueno	80 ºC	0
3	TfOH (2,0)	DCM	t.a.	0

[a] Condições: **11a** (0,1 mmol; 1,0 equiv), Ácido (X equiv), solvente (1 mL), 1,5 h. [b] Reações monitoradas por análises de TLC e GC-MS.

Considerando que, durante a avaliação do escopo reacional, a síntese dos compostos **10h** e **11h** ocorreu de maneira quimiosseletiva frente à ligação C≡C, em detrimento de uma possível S_NAr iniciada com o ataque de S^{2-} à ligação C**–**F de do tioalcino **9h** e formação de benzo[*b*]tiofeno, os últimos testes de aplicação dos compostos sintetizados envolveram tentativas de ciclização para a obtenção de análogos de 1,4-ditiinas fundidos a anéis de tiofeno. Essas reações foram inspiradas no trabalho de Liang e colaboradores, que demonstraram a síntese de benzo[*b*]tiofenos **108** a partir de derivados 2-fluorados **176** utilizando K_2S como fonte nucleofílica de enxofre (Esquema

93a).[174] Nesse contexto, foi projetada uma reação de ciclização sequencial a partir de **9h**, considerando a formação *in situ* de **10h** e sua posterior ciclização para gerar o produto **177**, utilizando excesso de NaHS e KOH (Esquema 93b). Após 24 h de reação, o sinal do produto desejado foi detectado por GC-MS, apresentando valor de *m/z* = 272; no entanto, análises de TLC e posteriores tentativas de purificação por cromatografia em coluna resultaram em uma mistura inseparável do respectivo produto **177** e de um subproduto não identificado. De forma semelhante, uma tentativa de ciclização partindo de **10h** apresentou o mesmo comportamento (Esquema 93c), indicando a necessidade de uma investigação mais aprofundada das condições reacionais (como tempo, temperatura, razão estequiométrica entre os reagentes e o uso de aditivos), visando otimizar a conversão e possibilitar a efetiva purificação do produto **177**.



Esquema 93. Testes de obtenção de análogos de 1,4-ditiinas fundidos a anel de tiofeno.

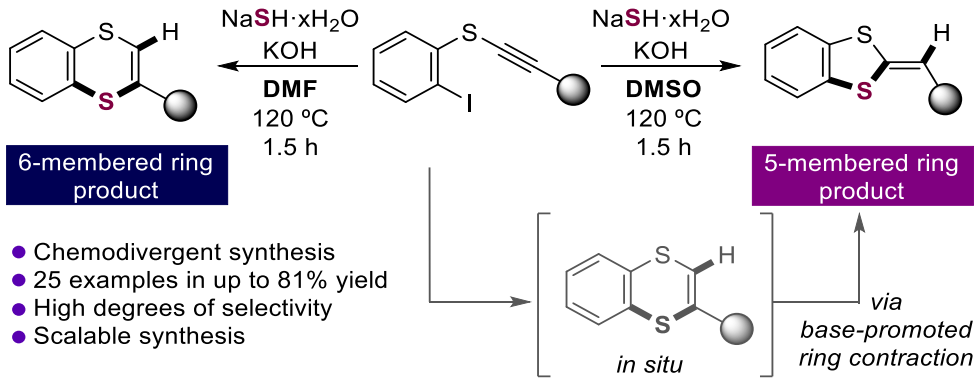
[174] Wang, C.; Sun, L.-L.; Hu, B.-L.; Zhang, X.-G.; Chen, F. *Tetrahedron* **2014,** *70*, 7969–7972.

5.8 Conclusões do capítulo 3

No presente capítulo, foi desenvolvido um protocolo quimiodivergente para a síntese seletiva de 1,4-benzo[*b*]ditiinas e 1,4-benzoditiafulvenos a partir de substratos 2-iodoaril tioalcinos. Os materiais de partida foram obtidos através de uma nova rota sintética, conduzida sob condições reacionais brandas e na ausência de reagentes organolítio ou organomagnésio. Já a metodologia de adição nucleofílica e ciclização possibilitou acesso aos respectivos heterociclos de seis e cinco membros através de condições reacionais simples e reagentes de fácil manuseio e disponibilidade, onde a simples escolha do solvente (DMF ou DMSO) determina o isômero estrutural obtido. Investigações mecanísticas sugerem que variações no equilíbrio $S^{2-}/S_3^{\bullet-}$ em meio básico modulam a disponibilidade de íons ^{-}OH no sistema, direcionando a retenção ou contração do anel de 1,4-ditiina.

A avaliação do escopo reacional demonstrou boa compatibilidade com diferentes grupos funcionais, onde 25 exemplos dos respectivos heterociclos — em sua maioria compostos inéditos — foram obtidos com excelentes seletividades e, em geral, bons rendimentos. Nesse sentido, o presente estudo constitui uma plataforma inédita e versátil para a síntese de 1,4-ditiinas e 1,4-ditiafulvenos com variedade estrutural e potenciais aplicações como materiais funcionais, bem como blocos construtores de sistemas conjugados de maior complexidade, como exemplificado na síntese do análogo DB-TTFV. Além disso, este trabalho introduz um novo conceito em termos de adição nucleofílica/ciclização envolvendo alcinos e espécies nucleofílicas de enxofre, abrindo perspectivas para o desenvolvimento de metodologias inovadoras e até mesmo novas estratégias de desconexão retrossintética utilizando tioalcinos como precursores de heterociclos contendo calcogênios. Em 2026, os dados apresentados neste capítulo foram compilados e publicados na revista *Organic Letters*, cujo *graphical abstract* é apresentado no Esquema 94.[175]

[175] Paixão, D. B.; Kessler, A. B.; Rodembusch, F. S.; Stieler, R.; Rampon, D. S.; Schneider, P. H. *Org. Lett.* **2026**, *28*, 1803–1809.



Esquema 94. *Graphical abstract* do artigo referente ao capítulo 3 da presente tese.

6. Conclusões finais

Os objetivos propostos nesta tese puderam ser alcançados através do desenvolvimento de uma metodologia geral para a síntese de calcogenofenos 2,5-disubstituídos a partir de 1,3-diinos e calcogênios elementares (S^0, Se^0 e Te^0), empregando rongalite como agente redutor e PEG-400 como solvente. Essa estratégia permitiu a geração *in situ* de espécies nucleofílicas de calcogenetos capazes de promoverem adição regiosseletiva às ligações C≡C dos 1,3-diinos, seguida de ciclização, fornecendo 42 variações de calcogenofenos em rendimentos satisfatórios.

A combinação de CS_2 e base foi explorada como equivalente sintético do *synthon* S^{2-} para a semi-redução de alcinos, bem como mostrou-se aplicável para a redução de compostos nitroaromáticos. Os resultados obtidos sugerem que o ânion CS_3^{2-}, gerado *in situ* pela reação entre CS_2 e KOH, pode atuar como precursor de espécies reativas de enxofre capazes de promover a redução estereosseletiva da ligação C≡C na presença de água como fonte de hidrogênio. A metodologia representa uma alternativa prática para a síntese de (*E*)-estilbenos, além de ampliar o emprego do CS_2 em síntese orgânica.

O objetivo final desta tese resultou no desenvolvimento de um método inédito e quimiodivergente para a síntese de 1,4-benzo[*b*]ditiinas e 1,4-benzoditiafulvenos**,** a partir de substratos 2-iodoaril tioalcinos. A metodologia possibilitou o acesso seletivo aos respectivos heterociclos de seis e cinco membros em bons rendimentos, incluindo uma série de compostos até então não descritos na literatura. A combinação de experimentos controlados, análises fotofísicas e espectrométricas indicou que a escolha do solvente (DMF ou DMSO) influencia a estabilidade das espécies de enxofre e, consequentemente, a disponibilidade de íons OH^-, fatores determinantes para a retenção ou contração do anel de 1,4-ditiina.

7. Referências

[1] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press, 2011.

[2] Alabugin, I. V. *Stereoelectronic Effects: A Bridge Between Structure and Reactivity*; Wiley: Chichester, U.K., 2016.

[3] (a) Gilmore, K.; Alabugin, I. V. Cyclization of Alkynes: Revisiting Baldwin's Rules for Ring Closure. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 6513–6556. (b) Alabugin, I. V.; Gilmore, K. Finding the right path: Baldwin "Rules for Ring Closure" and stereoelectronic control of cyclizations. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 11246–11250.

[4] Truce, W. E.; Simms, J. A.; Boudakian, M. M. The Stereochemistry of Base-Catalyzed Additions of Thiols to Acetylenes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 695-696.

[5] (a) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B. Highly Chemoselective Triple Bond Reductions on Unsymmetrical 1,4-Diorganyl-1,3-Butadiynes. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9839–9850. (b) Perin, G.; Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Azambuja, F.; Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J. Addition of chalcogenolate anions to terminal alkynes using microwave and solvent-free conditions: easy access to bis-organochalcogen alkenes. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 935–938. (c) Lara, R. G.; Rosa, P. C.; Soares, L. K.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. A simple and stereoselective synthesis of (*Z*)-1,2-bis-arylselanyl alkenes from alkynes using KF/Al_2O_3. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10414–10418.

[6] (a) Miller, S. I. Vinylation. II.[1] Stereochemistry and Synthesis of β-Methoxystyrenes[2]. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 6091–6095. (b) Vasilevsky, S. F.; Mikhailovskaya, T. F.; Mamatyuk, V. I.; Salnikov, G. E.; Bogdanchikov, G. A.; Manoharan, M.; Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8106–8117. (c) Patel, M.; Saunthwal, R. K.; Dhaked, D. K.; Bharatam, P. V.; Verma, A. K. Metal-Free Intermolecular Hydrophenoxylation of Aryl Alkynes. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 213–221.

[7] (a) Pan, X-Q.; Zou, J-P.; Yi, W-B.; Zhang, W. Recent advances in sulfur- and phosphorous-centered radical reactions for the formation of S–C and P–C bonds. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 7481–7529. (b) Glass, R. S. Sulfur Radicals and Their Apllication. *Top Curr. Chem.*, **2018**, *376*, 22.

[8] Gilmore, K.; Gold, B.; Clark, R. J.; Alabugin, I. V. Convenient Ambient Temperature Generation of Sulfonyl Radicals *Aust*. *J*. *Chem*., **2013**, *66*, 336–340.
[9] (a) Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. Vinylic Tellurides: From Preparation to Their Applicability in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032–1076. (b) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. Synthesis of Vinyl Selenides. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277–1301. (c) Palomba, M.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C.; Sancineto, L. Recent Advances in the Chemistry of Vinylchalcogenides. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 235–244.
[10] Bartz, R. H.; Hellwig, P. S.; Rosa, K. M.; Silva, M. S.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Perin, G. Recent Advances in the Synthesis of Chalcogenylated Heterocycles Obtained by Chalcogenocyclization. *Org. Biomol. Chem.* **2025**, *23*, 2997–3028.
[11] (a) Conen, P.; Meier, M. A. R. Reactivities and Mechanisms in Organic Reactions Involving Activation of Elemental Sulfur Under Basic Conditions. *Tetrahedron Chem*. **2024**, *11*, 100086. (b) Chursin, A. Y.; Zavarzin, I. V.; Volkova, Y. A. Elemental Sulfur in the Synthesis of Organic Compounds (An Update 2019–2025). *Adv. Synth. Catal.* **2026**, *368*, e70152.
[12] (a) Chivers, T.; Elder, P. J. W. Ubiquitous Trisulfur Radical Anion: Fundamentals and Applications in Materials Science, Electrochemistry, Analytical Chemistry and Geochemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5996–6005. (b) Steudel, R.; Chivers, T. The Role of Polysulfide Dianions and Radical Anions in the Chemical, Physical and Biological Sciences, Including Sulfur-Based Batteries. *Chem*. *Soc*. *Rev*. **2019**, *48*, 3279–3319.
[13] Zou, Q.; Lu, Y.-C. Solvent-Dictated Lithium–Sulfur Redox Reactions: An Operando UV–Vis Spectroscopic Study. *J*. *Phys*. *Chem*. *Lett*. **2016**, *7*, 1518–1525.
[14] (a) Häcker, J.; Nguyen, D. H.; Rommel, T.; Zhao-Karger, Z.; Wagner, N.; Friedrich, K. A. Operando UV/vis Spectroscopy Providing Insights into the Sulfur and Polysulfide Dissolution in Magnesium-Sulfur Batteries. *ACS Energy Lett*. **2022**, *7*, 1–9. (b) Chivers, T.; Oakley, R. T. Structures and Spectroscopic Properties of Polysulfide Radical Anions: A Theoritical Perspective, *Molecules*, **2023**, *28*, 5654.

[15] Song, P.; Rao, W.; Chivers, T.; Wang, S.-Y. Applications of Trisulfide Radical Anion $S_3^{\bullet-}$ in Organic Synthesis. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 3378–3400.

[16] Paixão, D. B.; Rampon, D. S.; Salles, H. D.; Soares, E. G. O.; Bilheri, F. N.; Schneider, P. H. Trithiocarbonate Anion as a Sulfur Source for the Synthesis of 2,5-Disubstituted Thiophenes and 2-Substituted Benzo[*b*]thiophenes. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12922–12934.

[17] Capperucci, A.; Clemente, M.; Cenni, A.; Tanini, D. Transition Metal-Free Selenium-Mediated Aryl Amines via Reduction of Nitroarenes. *ChemSusChem* **2023**, *16*, e202300086.

[18] Klayman, D. L.; Griffin, T. S. Reaction of Selenium with Sodium Borohydride in Protic Solvents: A Facile Method for the Introduction of Selenium into Organic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 197–199.

[19] Kim, C.; Lim, Y. J.; Kim, Y. E.; Murthy, A. S. N.; Cho, H.; Lee, H.; Park, M.-S.; Lee, S. H. An Efficient Method for the Selective Syntheses of Sodium Telluride and Symmetrical Diorganyl Tellurides and the Investigation of Reaction Pathways. *Molecules* **2024**, *29*, 5398.

[20] (a) Silva, L.; Affeldt, R. F.; Lüdtke, D. S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5464–5473. (b) Hüßler, C.; Dietl, M. C.; Kahle, J.; Lopes, E. F.; Kawamura, M.; Krämer, P.; Rominger, F.; Rudolph, M.; Hachiya, I.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 3786–3789.

[21] Trofimov, B. A.; Amosova, S. V.; Gurasova, N. K.; Musorin, G. K. Reactions of Triads Se_8–KOH–DMSO and Te–KOH–HMPA with Acetylenes. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 713–718.

[22] (a) Guo, T.; Li, Z.; Bi, L.; Fan, L.; Zhang, P. Recent Advances in Organic Synthesis Applying Elemental Selenium. *Tetrahedron* **2022**, *112*, 132752. (b) Martynov, A. V. Recent Advances in Synthesis of Telluracycles. *J. Organomet. Chem.* **2026**, *1049*, 124061.

[23] Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Joule, J. A.; Zhdankin, V. V. Handbook of Heterocyclic Chemistry. *Elsevier*, 2010.

[24] (a) Perepichka, I. F.; Perepichka, D. F. *Handbook of Thiophene-Based Materials*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2009**. (b) Ahnke, A. C.; Spulber, M.; Neuburger, M.; Palivan, C. G.; Wenger, O. S. Electronic Coupling Mediated by Furan, Thiophene, Selenophene and Tellurophene in a Homologous Series of Organic Mixed-Valence Compounds. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10883–10886.

(c) Wu, X.; Lv, L.; Hu, L.; Shi, Q.; Peng, A.; Huang, H. The Synthesis and Optoelectronic Applications of Tellurophene-Based Small Molecules and Polymers. *ChemPhysChem* **2019**, *20*, 2600–2607.

[25] Patra, A.; Bendikov, M. Polyselenophenes. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 422–433

[26] Ye, S.; Lotocki, V.; Xu, H.; Seferos, D. S. Group 16 Conjugated Polymers Based on Furan, Thiophene, Selenophene, and Tellurophene. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 6442–6474.

[27] (a) Masui, K.; Mori, A.; Okano, K.; Takamura, K.; Kinoshita, M.; Ikeda, T. Syntheses and Properties of Donor–Acceptor-Type 2,5-Diarylthiophene and 2,5-Diarylthiazole. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2011–2014. (b) Nagahora, N.; Yahata, S.; Goto, S.; Shioji, K.; Okuma, K. 2,5-Diaryltellurophenes: Effect of Electron-Donating and Electron-Withdrawing Groups on Their Optoelectronic Properties. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1969–1975.

[28] (a) Shigemoto, A. K.; Killjoy, A. A.; Dayton, J.; Virca, C. N.; McCormick, T. M. Increased Binding of Thiophene-Based Ligands to Mercury(II) with Water-Solubilizing Functional Groups. *Mol. Syst. Des. Eng.* **2020**, *5*, 1024–1036. (b) Garrett, G. E.; Carrera, E. I.; Seferos, D. S.; Taylor, M. S. Anion Recognition by a Bidentate Chalcogen Bond Donor. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9881–9884.

[29] (a) Ichikawa, M.; Kato, T.; Uchino, T.; Tsuzuki, T.; Inoue, M.; Jeon, H.-G.; Koyama, T.; Taniguchi, Y. Thin-Film and Single-Crystal Transistors Based on a Trifluoromethyl-Substituted Alternating (Thiophene/Phenylene)-co-oligomer. *Org. Electron.* **2010**, *11*, 1549–1554. (b) Zhou, Z.; Zhang, X.; Ghadari, R.; Liu, X.; Wang, W.; Ding, Y.; Cai, M.; Pan, J. H.; Dai, S. *Sol. Energy* **2021**, *221*, 323–330.

[30] (a) Rampon, D. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Selenophene. *J. Org. Chem*. **2014**, *79*, 5987–5992. (b) Wang, C.; Zhou, Q.; Liang, K.-J.; Bo, X.-X.; Ding, Y.-H.; Shao, L.-X. Double Direct C–H Bond Arylation of Thiophenes with Aryl Chlorides Catalyzed by the N-Heterocyclic Carbene–$PdCl_2$–1-Methylimidazole Complex. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 12533–12539.

[31] (a) Song, J.; Wei, F.; Sun, W.; Cao, X.; Liu, C.; Xie, L.; Huang, W. Highly efficient C–C cross-coupling for installing thiophene rings into πconjugated systems. *Org*. *Chem*. *Front*. **2014**, *1*, 817–820. (b) Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. Palladium-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling of 2-Haloselenophenes: Synthesis

of 2-Arylselenophenes, 2,5-Diarylselenophenes, and 2-Arylselenophenyl Ketones. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786–3792. (c) Guillier, K.; Caytan, E.; Dorcet, V.; Mongin, F.; Dumont, É.; Chevallier, F. A Halogen-Bond Donor Catalyst for Templated Macrocyclization. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2019**, *58*, 14940–14943. (d) Ohishi, H.; Tanaka, M.; Kageyama, H.; Shirota, Y**.** Amorphous Molecular Materials with High Carrier Mobilities: Thiophene- and Selenophene-Containing Tris(oligoarylenyl)amines. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1266–1267. (e) Sweat, D. P.; Stephens, C. E. Synthesis and Stille Cross-Coupling Reactions of 2-(Tributylstannyl)- and 2,5-Bis(trimethylstannyl)tellurophene. *Synthesis* **2009**, *2009* (19), 3214–3218. (f) Khim, D.; Lee, W.-H.; Baeg, K.-J.; Kim, D.-Y.; Kang, I.-N.; Noh, Y.-Y. Highly Stable Printed Polymer Field-Effect Transistors and Inverters via Polyselenophene Conjugated Polymers. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 12774–12783.

[32] Skhiri, A.; Ben Salem, R.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. Access to (Hetero)arylated Selenophenes via Palladium-Catalyzed Stille, Negishi or Suzuki Couplings or C–H Bond Functionalization Reaction. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 2895–2913.

[33] (a) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, Dorecht, **2005**. (b) Khaghaninejad, S.; Heravi, M. M. Paal–Knorr Reaction in the Synthesis of Heterocyclic Compounds. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier Academic Press, San Diego, **2014**, *111*, 95–146.

[34] (a) Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. Use of Lawesson's Reagent in Organic Syntheses. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5210–5278. (b) Khatoon, H.; Abdulmalek, E. A Focused Review of Synthetic Applications of Lawesson's Reagent in Organic Synthesis. *Molecules* **2021**, *26*, 6937.

[35] (a) Hua, G.; Woollins, J. D. Formation and Reactivity of Phosphorus–Selenium Rings. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1368–1377. (b) da Silva, J. V. X.; Chipoline, I. C.; Ferreira, S. B. Woollin's Reagent: A Graphical Review of Its Main Synthetic uses. *SynOpen*, **2024**, *8*, 223–231.

[36] Kim, D. S. H. L.; Ashendel, C. L.; Zhou, Q.; Chang, C.-t.; Lee, E.-S.; Chang, C.-j., Novel protein kinase C inhibitors: α-terthiophene derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998,** *8*, 2695.

[37] Hua, G.; Henry, J. B.; Li, Y.; Mount, A. R.; Slawin, A. M. Z.; Woollins, J. D. Synthesis of Novel 2,5-Diarylselenophenes from Selenation of 1,4-Diarylbutane-1,4-diones or Methanol/Arylacetylenes. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1655–1660.
[38] Walkowiak, J.; Szyling, J.; Franczyk, A.; Melen, R. L. Hydroelementation of Diynes. *Chem. Soc. Rev.* **2022,** *51*, 869–994.
[39] (a) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Guerrero, P. G.; Silveira, C. C. (1Z,3Z)-Buta-1,3-dienyl-1-lithium species and substituted tellurophenes by Te/Li exchange on (1Z,3Z)-butyltelluro-1,3-butadienes and (1Z,3Z)-1,4-bis(butyltelluro)-1,3-butadienes. *Tetrahedron* **1997,** *53*, 4199–4218. (b) Potapov, V. A.; Amosova, S. V.; Doron'kina, I. V. Cyclization of (Z,Z)-1,4-Bis(alkylseleno)-1,4-diphenyl-1,3-butadienes to 2,5-diphenylselenophene. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001,** *37*, 795–796.
[40] Chen, L.; Min, H.; Zeng, W.; Zhu, X.; Liang, Y.; Deng, G.; Yang, Y. Transition-Metal-Free Sulfuration/Annulation of Alkenes. *Org. Lett.* **2018,** *20*, 7392–7395.
[41] (a) Li, J.-H.; Huang, Q.; Rao, W.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. A Trisulfur Radical Anion ($S_3^{\bullet-}$)-Involved Sulfur Insertion Reaction of 1,3-Enynes: Sulfide Sources Control Chemoselective Synthesis of 2,3,5-Trisubstituted Thiophenes and 3-Thienyl Disulfides. *Chem. Commun.* **2019,** *55*, 7808–7811. (b) Huang, G.; Li, J.; Li, J.; Li, J.; Sun, M.; Zhou, P.; Chen, L.; Huang, Y.; Jiang, S.; Li, Y. Access to Substituted Thiophenes through Xanthate-Mediated Vinyl C(sp^2)–Br Bond Cleavage and Heterocyclization of Bromoenynes. *J. Org. Chem.* **2020,** *85*, 13037–13049.
[42] (a) Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. Electrophilic Cyclization of (Z)-Selenoenynes: Synthesis and Reactivity of 3-Iodoselenophenes. *J. Org. Chem.* **2007,** *72*, 6726–6734. (b) Santana, A. S.; Carvalho, D. B.; Cassemiro, N. S.; Viana, L. H.; Hurtado, G. R.; Amaral, M. S.; Kassab, N. M.; Guerrero, P. G.; Barbosa, S. L.; Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M. Synthesis of 3-Iodothiophenes via Iodocyclization of (Z)-Thiobutenynes. *Tetrahedron Lett.* **2014,** *55*, 52–55.
[43] Shi, W.; Lei, A. 1,3-Diyne chemistry: synthesis and derivations. *Tetrahedron Lett*. **2014**, *55*, 2763–2772.
[44] (a) Sindhu, K. S.; Anilkumar, G. Recent Advances and Applications of Glaser Coupling Employing Greener Protocols. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 27867–27887. (b) Akhtar, R.; Zahoor, A. F. Transition Metal Catalyzed Glaser and Glaser–Hay Coupling Reactions: Scope, Classical/Green Methodologies and Synthetic Applications. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 3337–3368.

[45] Sindhu, K. S.; Thankachan, A. P.; Sajitha, P. S.; Anilkumar, G. Recent developments and applications of the Cadiot–Chodkiewicz reaction. *Org*. *Biomol*. *Chem*. **2015**, *13*, 6891–6905.

[46] Potts, K. T.; Nye, S. A.; Smith, K. A. (Pyridinylmethylidene)dithioles: Synthesis, Structure, and Reactivity.*J. Org*. *Chem*. **1992**, 57, 3895–3901.

[47] Tang, J.; Zhao, X. Synthesis of 2,5-Disubstituted Thiophenes via Metal-Free Sulfur Heterocyclization of 1,3-Diynes with Sodium Hydrosulfide. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 5488–5490.

[48] (a) Jiang, H.; Zeng, W.; Li, Y.; Wu, W.; Huang, L.; Fu, W. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 2,5-Disubstituted Furans and Thiophenes from Haloalkynes or 1,3-Diynes. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5179–5183. (b) Zheng, Q.; Hua, R.; Jiang, J.; Zhang, L. A General Approach to Arylated Furans, Pyrroles, and Thiophenes. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8252–8256.

[49] Zhang, G.; Yi, H.; Chen, H.; Bian, C.; Liu, C.; Lei, A. Trisulfur Radical Anion as the Key Intermediate for the Synthesis of Thiophene via the Interaction between Elemental Sulfur and NaOtBu. *Org*. *Lett*. **2014**, *16*, 6156–6159.

[50] Curtis, R. F.; Hasnain, S. N.; Taylor, J. A. Selenophens from diacetylenes. *Chem. Commun.* **1968**, 365a.

[51] Ahmad, S.; Yadav, K. K.; Bhattacharya, S.; Chauhan, P.; Chauhan, S. M. S. Synthesis of 21,23-Selenium- and Tellurium-Substituted 5-Porphomethenes, 5,10-Porphodimethenes, 5,15-Porphodimethenes, and Porphotrimethenes and Their Interactions with Mercury. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3880–3890.

[52] de Salles, H. D.; Coelho, F. L.; Paixão, D. B.; Barboza, C. A.; Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, P. H. Evidence of a Photoinduced Electron-Transfer Mechanism in the Fluorescence Self-quenching of 2,5-Substituted Selenophenes Prepared Through In Situ Reduction of Elemental Selenium in Superbasic Media. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 10140–10153.

[53] (a) Sweat, D. P.; Stephens, C. E. A Modified Synthesis of Tellurophene Using $NaBH_4$ to Generate Sodium Telluride. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2463–2464. (b) McCormick, T. M.; Jahnke, A. A.; Lough, A. J.; Seferos, D. S. Tellurophenes with Delocalized π-Systems and Their Extended Valence Adducts. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3542–3548. (c) McCormick, T. M.; Carrera, E. I.; Schon, T. B.; Seferos, D. S. Reversible oxidation of a water-soluble tellurophene. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11182–11184.

[54] Kotha, S.; Khedkar, P. Rongalite: A Useful Green Reagent in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1650–1680.

[55] (a) Ali, R. Recent Developments in Rongalite Chemistry: A Critical Review. *ChemistrySelect* **2023**, *8*, e202302903. (b) Wang, H.-Y.; Chen, X.-L.; Wu, Y.-D.; Wu, A.-X. Rongalite as a Versatile Reagent in Organic Synthesis. *Chin. J. Chem.* **2023**, *41*, 3388–3400.

[56] (a) Golla, S.; Anugu, N.; Jalagam, S.; Kokatla, H. P. Rongalite-Induced Transition-Metal- and Hydride-Free Reductive Aldol Reaction: A Rapid Access to 3,3′-Disubstituted Oxindoles and Its Mechanistic Studies. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 808–816. (b) Wang, M.; Tang, B.-C.; Ma, J.-T.; Wang, Z.-X.; Xiang, J.-C.; Wu, Y.-D.; Wang, J.-G.; Wu, A.-X. I_2/DMSO-Mediated Multicomponent Reaction of *o*-Hydroxyaryl Methyl Ketones, Rongalite, and DMSO: Access to C3-Sulfenylated Chromones. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1535–1541. (c) Gao, H.; Zhou, L.; Wan, J.-P.; Liu, Y. Rongalite as a C1 Synthon in the Synthesis of Divergent Pyridines and Quinolines. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 7188–7198.

[57] (a) Shavnya, A.; Coffey, S. B.; Hesp, K. D.; Ross, S. C.; Tsai, A. S. Reaction of Alkyl Halides with Rongalite: One-Pot and Telescoped Syntheses of Aliphatic Sulfonamides, Sulfonyl Fluorides, and Unsymmetrical Sulfones. *Org. Lett*. **2016**, *18*, 5848–5851. (b) Chen, X.-L.; Tang, B.-C.; He, C.; Ma, J.-T.; Zhuang, S.-Y.; Wu, Y.-D.; Wu, A.-X. Rongalite as Sulfone Source: A Novel Copper-Catalyzed Sulfur Dioxide Anion Incorporation Process. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 13653–13656.

[58] (a) Yu, F.; Mao, R.; Yu, M.; Gu, X.; Wang, Y. Generation of Aryl Radicals from Aryl Halides: Rongalite-Promoted Transition-Metal-Free Arylation. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9946–9956. (b) Laha, J. K.; Gupta, P. Sulfoxylate Anion Radical-Induced Aryl Radical Generation and Intramolecular Arylation for the Synthesis of Biarylsultams. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 4204–4214.

[59] (a) Tang, R.-Y.; Zhong, P.; Lin, Q.-L. Sulfite-Promoted One-Pot Synthesis of Sulfides by Reaction of Aryl Disulfides with Alkyl Halides. *Synthesis* **2007**, 85–91. (b) Wang, Z.-L.; Tang, R.-Y.; Luo, P.-S.; Deng, C.-L.; Zhong, P.; Li, J.-H. Hydrothiolation of Terminal Alkynes with Diaryl Disulfides and Diphenyl Diselenide: Selective Synthesis of (Z)-1-Alkenyl Sulfides and Selenides. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10670–10675. (c) Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. One-Pot Synthesis of β-Amino/β-Hydroxy Selenides and Sulfides from Aziridines and

Epoxides. *Synthesis* **2009**, 3267–3278. (d) Perin, G.; Silveira, M. B.; Barcellos, A. M.; Araujo, D. R.; Jacob, R. G.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J. Rongalite®/PEG-400 as Reducing System in the Synthesis of New Glycerol-Derived Selenol Esters Using Anhydrides and Bis-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolanylmethyl)diselenide as Substrates. *Arkivoc* **2017**, 138–148. (e) Smith, D. S.; Alexis, D. N.; Fronczek, F. R.; Junk, T. 10H-Pyrazino[2,3-*b*][1,4]benzotellurazine, a Novel Tellurium-Containing Heterocyclic System. *Heteroat. Chem.* **2020**, *2020*, 1–5.

[60] (a) Capperucci, A.; Petrucci, A.; Tanini, D. An alternativa approach to selenides and diselenides from Se(0) and epoxides/aziridines under sustainable conditions. *Arkivoc*, **2023**, 1–11. (b) Tanini, D.; Ricci, L.; Capperucci, A. Rongalite-Promoted on Water Synthesis of Functionalised Tellurides and Ditellurides. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1323–1332.

[61] Bohn, P.; Meier, M. A. R. Uniform Poly(ethylene glycol): A Comparative Study. *Polym. J.* **2020**, *52*, 165–178.

[62] https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/mm/807485.

[63] Servesh, A.; Kumar, S. L.; Govindaraju, S.; Tabassum, S.; Prasad, J. R.; Kumar, N.; Ramaraj, S. G. Recent Advances in Polyethylene Glycol as a Dual-Functional Agent in Heterocycle Synthesis: Solvent and Catalyst. *Polym. Adv. Technol.* **2024**, *35*, e6433.

[64] Alconcel, S. N. S.; Baas, A. S.; Maynard, H. D. FDA-Approved Poly(ethylene glycol)–Protein Conjugate Drugs. *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 1442–1448.

[65] Divyavani, C.; Padmaja, P.; Reddy, P. N. The Emerging Role of Polyethylene Glycol–Water (PEG–H_2O) as the Benign Mixed Solvent System in Organic Synthesis. *Curr. Org. Synth.* **2025**, *22*, 36–62.

[66] Balasubramanian, D.; Chandani, B. Poly(ethylene glycol): A Poor Chemist's Crown. *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 77.

[67] Gokel, G. W.; Leevy, W. M.; Weber, M. E. Crown Ethers: Sensors for Ions and Molecular Scaffolds for Materials and Biological Models. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723–2750.

[68] (a) Hooshmand, S. E.; Heidari, B.; Sedghi, R.; Varma, R. S. Recent Advances in the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction Using Efficient Catalysts in Eco-Friendly Media. *Green Chem.* **2019**, *21*, 381–405. (b) Pires, M. J. D.; Purificação, S. I.; Santos, A. S.; Marques, M. M. B. The Role of PEG on Pd- and Cu-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Synthesis* **2017**, *49*, 2337–2350.

[69] (a) Shen, X.; Hong, G.; Wang, L. Recent Advances in Green Multi-Component Reactions for Heterocyclic Compound Construction. *Org. Biomol. Chem.* **2025**, *23*, 2059–2078. (b) Bisharat, H.; Javaid, S.; Ahmad, Z.; Mahmood, S.; Saeed, A.; Khan, D. Recent Advances in Green Catalytic Multicomponent Reactions for Sustainable Synthesis. *ChemistrySelect* **2026**, *11*, e202506024.

[70] (a) 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**, *1*, 205–258. (b) Azeredo, J. B.; Penteado, F.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Lenardão, E. J.; Santi, C. "Green Is the Color": An Update on Ecofriendly Aspects of Organoselenium Chemistry. *Molecules* **2022**, *27*, 1597.

[71] Nobre, P. C.; Peglow, T. J.; Bartz, R. H.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Perin, G. Elemental Chalcogen (Se, S) in PEG-400 to the Synthesis of Seleno- and Thioflavones from 2-Chlorophenyl Ethynyl Ketone and Nucleophilic Species of Chalcogen. *J. Braz. Chem. Soc.* **2021**, *32*, 1541–1551.

[72] (a) Li, D.; Yin, K.; Li, J.; Jia, X. CuI/iodine-mediated homocoupling reaction of terminal alkynes to 1,3-diynes. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5918–5919. (b) Navale, B. S.; Bhat, R. G. Copper(I) iodide-DMAP catalyzed homo- and heterocoupling of terminal alkynes. *RSC Adv*., **2013**, *3*, 5220–5226.

[73] Wang, S.; Yu, L.; Li, P.; Meng, L.; Wang, L. Copper(I) Iodide Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Terminal Alkynes with 1-Bromoalkynes: A Simple Synthesis of Unsymmetrical Buta-1,3-diynes.*Synthesis*, **2011**, 1541–1546.

[74] Lopes, E. F.; Dalberto, B. T.; Perin, G.; Alves, D.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J. Synthesis of Terminal Ethynyl Aryl Selenides and Sulfides Based on the Retro-Favorskii Reaction of Hydroxypropargyl Precursors. *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 13760–13765.

[75] Arnaud-Neu, F.; Delgado, R.; Chaves, S. Critical Evaluation of Stability Constants and Thermodynamic Functions of Metal Complexes of Crown Ethers (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 71–102.

[76] (a) Fringuelli, F.; Marino, G.; Taticchi, A.; Grandolini, G. A Comparative Study of the Aromatic Character of Furan, Thiophen, Selenophen, and Tellurophen. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 332–337. (b) Fringuelli, F.; Marino, G.; Taticchi, A. Tellurophene and Related Compounds. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1977**, *21*, 119–173.

[77] (a) Heuft, M. A.; Collins, S. K.; Yap, G. P. A.; Fallis, A. G. Synthesis of Diynes and Tetraynes from *in Situ* Desilylation/Dimerization of Acetylenes. *Org*. *Lett*. **2001**, *3*, 2883–2886. (b) Luu, T.; Elliott, E.; Slepkov, A. D.; Eisler, S.; McDonald, R.; Hegmann, F. A.; Tykwinski, R. R. Synthesis, Structure, and Nonlinear Optical Properties of Diarylpolyynes. *Org*. *Lett*. **2005**, *7*, 51–54.

[78] 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*, 5225–5236.

[79] Paixão, D. B.; Luz, L. C.; Reimann, L. K.; Soares, E. G. O.; Junior, H. C. S.; Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, P. H. Elucidating the electronic properties of 2,5-di(hetero)arylthiophenes bearing pyridine, thienyl, tolyl, and benzonitrile pending groups: An experimental and theoretical approach. *J*. *Mol*. *Struct*., **2025**, *1321*, 139899.

[80] Podda, E.; Arca, M.; Aragoni, M. C.; Caltagirone, C.; Lippolis, V.; Pintus, A.; Paixão, D. B.; Soares, E. G. O.; Schneider, P. H. Synergistic Interplay between Intermolecular Halogen and Chalcogen Bonds in the Dihalogen Adducts of 2,5-Bis(pyridine-2-yl)tellurophene: Reactivity Insights and Structural Trends. *Inorg. Chem.* **2025**, *64*, 10972–10988.

[81] Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. *Introdução à Espectroscopia*, 4ª ed.; Cengage Learning: São Paulo, 2010.

[82] Knochel, P.; Molander, G. A. *Comprehensive Organic Synthesis*, 2ª ed.; Elsevier: Oxford, 2014.

[83] Cowie, J.; Arrighi, V. *Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials*, 3ª ed.; CRC Press, 2007.

[84] (a) Sepehri, S.; Khedmati, M.; Yousef-Nejad, F.; Mahdavi, M. Medicinal chemistry perspective on the structure–activity relationship of stilbene derivatives. *RSC Adv.* **2024**, *14*, 19823–19879. (b) Zhou, L.; Cai, X.; Wang, Y.; Yang, J.; Wang, Y.; Deng, J.; Ye, D.; Zhang, L.; Liu, Y.; Ma, S. Chemistry and biology of natural stilbenes: an update. *Nat. Prod. Rep.* **2025**, *42*, 359–405.

[85] Teka, T.; Zhang, L.; Ge, X.; Li, Y.; Han, L.; Yan, X. Stilbenes: Source Plants, Chemistry, Biosynthesis, Pharmacology, Application and Problems Related to Their Clinical Application — A Comprehensive Review. *Phytochemistry* **2022**, *197*, 113128.

[86] Akinwumi, B. C.; Bordun, K.-A. M.; Anderson, H. D. Biological Activities of Stilbenoids. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 792.

[87] Al-Khayri, J. M.; Mascarenhas, R.; Harish, H. M.; Gowda, Y.; Lakshmaiah, V. V.; Nagella, P.; Al-Mssallem, M. Q.; Alessa, F. M.; Almaghasla, M. I.; Rezk, A. A.-S. *Stilbenes, a Versatile Class of Natural Metabolites for Inflammation—An Overview. Molecules* **2023**, *28*, 3786.

[88] (a) Sale, S.; Tunstall, R. G.; Ruparelia, K. C.; Potter, G. A.; Steward, W. P.; Gescher, A. J. Comparison of the effects of the chemopreventive agent resveratrol and its synthetic analog trans 3,4,5,4′-tetramethoxystilbene (DMU-212) on adenoma development in the Apc(Min+) mouse and cyclooxygenase-2 in human-derived colon cancer cells. *Int. J. Cancer* **2005**, *115*, 194–201. (b) Ma, Z.; Molavi, O.; Haddadi, A.; Lai, R.; Gossage, R. A.; Lavasanifar, A. Resveratrol Analog trans-3,4,5,4′-Tetramethoxystilbene (DMU-212) Mediates Anti-Tumor Effects via Mechanism Different from That of Resveratrol. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2008**, *63*, 27–35. (c) Androutsopoulos, V. P.; Ruparelia, K. C.; Papakyriakou, A.; Filippakis, H.; Tsatsakis, A. M.; Spandidos, D. A. Anticancer Effects of the Metabolic Products of the Resveratrol Analogue, DMU-212: Structural Requirements for Potency. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2586-2595.

[89] (a) Lebwohl, M. G.; Stein Gold, L.; Strober, B.; Papp, K. A.; Armstrong, A. W.; Bagel, J.; Kircik, L.; Ehst, B.; Hong, H.-C.; Soung, J.; Fromowitz, J.; Guenthner, S.; Piscitelli, S. C.; Rubenstein, D. S.; Brown, P. M.; Tallman, A. M.; Bissonnette, R. Phase 3 Trials of Tapinarof Cream for Plaque Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, 2219-2229. (b) https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2022.

[90] Takeda, T. *Modern Carbonyl Olefination*. Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003.

[91] Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.

[92] Ogba, O. M.; Warner, N. C.; O'Leary, D. J.; Grubbs, R. H. Recent Advances in Ruthenium-Based Olefin Metathesis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 4510–4544.

[93] Kusy, R.; Grela, K. Renaissance in Alkyne Semihydrogenation: Mechanism, Selectivity, Functional Group Tolerance, and Applications in Organic Synthesis. *Chem*. *Rev*. **2025**, *125*, 4397–4527.

[94] (a) Warner, J. C.; Anastas, P. T.; Anselme, J-P. The Wittig Reaction in the Undergraduate Organic Laboratory. *J. Chem. Educ.* **1985**, *62*, 346. (b) Roman, B. I.; De Coen, L. M.; Mortier, S. T. F. C.; De Ryck, T.; Vanhoecke, B. W. A.; Katritzky, A. R.; Bracke, M. E.; Stevens, C. V. Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationships of Some Novel, Highly Potent Anti-Invasive (*E*)- and (*Z*)-Stilbenes. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5054–5063.

[95] Batesky, D. C.; Goldfogel, M. J.; Weix, D. J. Removal of Triphenylphosphine Oxide by Precipitation with Zinc Chloride in Polar Solvents. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9931–9936.

[96] (a) Blakemore, P. R. The Modified Julia Olefination: Alkene Synthesis via the Condensation of Metallated Heteroarylalkylsulfones with Carbonyl Compounds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563–2585. (b) van Staden, L. F.; Gravestock, D.; Ager, D. J. New Developments in the Peterson Olefination Reaction. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195–200.

[97] Doraghi, F.; Yousefnejad, F.; Farzipour, S.; Aledavoud, S. P.; Larijani, B.; Mahdavi, M. Recent Advances in Synthesis of Stilbene Derivatives via Cross-Coupling Reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 1846–1861.

[98] Guiso, M.; Marra, C.; Farina, A. A New Efficient Resveratrol Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 597–598.

[99] Tudose, A.; Maj, A. M.; Sauvage, X.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Synthesis of Stilbenoids via the Suzuki–Miyaura Reaction Catalysed by Palladium N-Heterocyclic Carbene Complexes. J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *257*, 158–166.

[100] Roth, G. P.; Farina, V.; Liebeskind, L. S.; Peña-Cabrera, E. Optimized Stille Coupling Reactions Catalyzed by Palladium on Carbon with CuI as Cocatalyst. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2191–2194.

[101] Krasovskiy, A.; Haley, S.; Voigtritter, K.; Lipshutz, B. H. Stereoretentive Pd-Catalyzed Kumada–Corriu Couplings of Functionalized Alkenyl Halides with Grignard Reagents at Room Temperature. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4066–4069.

[102] Bannin, T. J.; Datta, P. P.; Kiesewetter, E. T.; Kiesewetter, M. K. Synthesizing Stilbene by Olefin Metathesis Reaction Using Guided Inquiry To Compare and Contrast Wittig and Metathesis Methodologies. *J. Chem. Educ.* **2019**, *96*, 143–147.

[103] Bonrath, W.; Medlock, J.; Schütz, J.; Wüstenberg, B.; Netscher, T. Hydrogenation in the Vitamins and Fine Chemicals Industry – An Overview. *IntechOpen*, **2012**.

[104] House, H. O.; Kinloch, E. F. Reactions involving electron transfer. V. Reduction on nonconjugated acetylenes. *J*. *Org*. *Chem*., **1974**, *29*, 747–755.

[105] Gregori, B. J.; Schmotz, M.-O. W. S.; von Wangelin, A. J. *Stereoselective Semi-Hydrogenations of Alkynes by First-Row (3d) Transition Metal Catalysts*. *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202200886.

[106] Chen, Z.; Luo, M.; Wen, Y.; Luo, G.; Liu, L. Transition-Metal-Free Semihydrogenation of Diarylalkynes: Highly Stereoselective Synthesis of *trans*-Alkenes Using $Na_2S{\cdot}9H_2O$. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3020–3023.

[107] Luo, X.; Chen, X.; Chen, L.; Zhang, K.; Li, Y. Xanthate-mediated synthesis of (*E*)-alkenes by semi-hydrogenation of alkynes using water as the hydrogen donor. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2170–2173.

[108] Song, S.-M.; Jin, J.; Choi, J.-H.; Chung, W.-J. *Synthesis of cis-Thiiranes as Diastereoselective Access to Epoxide Congeners via 4π-Electrocyclization of Thiocarbonyl Ylides*. *Nat*. *Commun*. **2022**, *13*, 4818.

[109] Housecroft, C. E.; Sharpe, A. G. *Inorganic Chemistry*, Pearson Education, **2008**.

[110] Stueber, D.; Patterson, D.; Mayne, C. L.; Orendt, A. M.; Grant, D. M.; Parry, R. W. Carbonates, Thiocarbonates, and the Corresponding Monoalkyl Derivatives. 1. Their Preparation and Isotropic ^{13}C NMR Chemical Shifts. *Inorg*. *Chem*. **2001**, *40*, 1902−1911.

[111] Fallah-Mehrjardi, M. Review of the organic trithiocarbonates synthesis. *Monatsh*. *Chem*. **2018**, *149*, 1931−1944.

[112] Fackler, J. P.; Coucouvanis, D., Sulfur Chelates. III. Metal Complexes of the 1,1-Dithiolato Anions S_2CS^{2-}, S_2CNCN^{2-}, and $S_2CC(CN)^{2-}$. *J. Am. Chem. Soc.* **1966,** *88*, 3913.

[113] (a) Aoyagi, N.; Ochiai, B.; Mori, H.; Endo, T. Mild and Efficient One-Step Synthesis of Trithiocarbonates Using Minimum Amount of CS_2. *Synlett* **2006**, 636−638. (b) Movassagh, B.; Alapour, S. K_3PO_4-mediated one-pot synthesis of symmetrical trithiocarbonates. *J*. *Sulfur Chem*. **2013**, *34*, 222−226. (c) Yousefi, A. Superbasic system CsOH/DMSO as a reagent for a fast one-step synthesis of symmetrical dialkyl trithiocarbonates. *J*. *Sulfur Chem*. **2015**, *36*, 672−677. (d)

Arzehgar, Z.; Ahmadi, H. A convenient one-pot method for the synthesis of symmetrical dialkyl trithiocarbonates using NH_4OAc under mild neutral conditions. *J. Chin. Chem. Soc.* **2019**, *66*, 303−306.

[114] Kuhn, M.; Falk, F. C.; Paradies, J. Palladium-Catalyzed C–S Coupling: Access to Thioethers, Benzo[*b*]thiophenes, and Thieno[3,2-*b*]thiophenes. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4100–4103.

[115] Bordwell, F. G. Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.

[116] Wu, Y.; Ao, Y.; Li, Z.; Liu, C.; Zhao, J.; Gao, W.; Li, X.; Wang, H.; Liu, Y. Modulation of metal species as control point for Ni-catalyzed stereodivergent semihydrogenation of alkynes with water. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 1655.

[117] (a) Spectral Database for Organic Compounds (SDBS); National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST). https://sdbs.db.aist.go.jp (b) Banfield, S. C.; Omori, Á. T.; Leisch, H.; Hudlicky, T. Unexpected Reactivity of the Burgess Reagent with Thiols: Synthesis of Symmetrical Disulfides. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4989–4992.

[118] Li, J.; Li, J.; Ji, X.; He, R.; Liu, Y.; Chen, L.; Huang, Y.; Li, Y**.** Synthesis of Deuterated *(E)*-Alkene through Xanthate-Mediated Hydrogen–Deuterium Exchange Reactions. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7412–7417.

[119] (a) Porter, H. K. The Zinin Reduction of Nitroarenes. *Organic Reactions* **2011**, 455–481. (b) Nickson, T. E. A Unique Application of the Sulfide Reduction Useful for the Preparation of Isomerically Pure Aromatic Nitro Compounds and Anilines. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3903–3904. (c) Huber, D.; Andermann, G.; Leclerc, G. Selective reduction of aromatic/aliphatic nitro groups by sodium sulfide. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 635–638.

[120] (a) Yadav, G. D.; Jadhav, Y. B.; Sengupta, S. Novelties of Kinetics and Mechanism of Liquid–Liquid Phase-Transfer Catalysed Reduction of *p*-Nitroanisole to p-Anisidine. *Chem. Eng. Sci.* **2003**, *58*, 2681–2689. (b) Mondal, U.; Sen, S.; Singh, G. Advances in Hydrogen Sulphide Utilisation: Phase-Transfer Catalysed Selective Reduction of Nitronaphthalene. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 102942–102952.

[121] Canal-Martín, A.; Navo, C. D.; Sáez, E.; Molero, D.; Jiménez-Osés, G.; Pérez-Fernández, R. Nucleophilic Catalysis of *p*-Substituted Aniline Derivatives in

Acylhydrazone Formation and Exchange. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7202–7210.

[122] Jacobsen, N. E. *NMR Spectroscopy Explained: Simplified Theory, Applications and Examples for Organic Chemistry and Structural Biology*; Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, **2007**.

[123] Tan, W.; Wei, J.; Jiang, X. Thiocarbonyl Surrogate via Combination of Sulfur and Chloroform for Thiocarbamide and Oxazolidinethione Construction. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2166–2169.

[124] Maddani, M. R.; Prabhu, K. R. A Concise Synthesis of Substituted Thiourea Derivatives in Aqueous Medium. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2327–2332.

[125] Biswas, K.; Chatterjee, T.; Ramesh, V.; Tetrault, D.; Greaney, M. F. Insertion of Arynes into Thioureas: A New Amidine Synthesis. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4946–4949.

[126] Agili, F. A. Biological Applications of Thiourea Derivatives: Detailed Review. *Chemistry* **2024**, *6*, 435–468.

[127] (a) Han, B.; He, X.; Liu, Y.; He, G.; Peng, C.; Li, J. *Asymmetric Organocatalysis: An Enabling Technology for Medicinal Chemistry. Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 1522–1586. (b) Rénio, M.; Ventura, M. R. Thiourea and Squaramide Organocatalysts for the Asymmetric Total Synthesis of Natural Compounds. *Org. Biomol. Chem.* **2025**, *23*, 7521–7537.

[128] Yu, E.; Mao, G.; Deng, G.-J.; Xiao, F. Transition-Metal-Free Chemoselective Reduction of α,β-Unsaturated Ketones Using H_2O as a Hydrogen Source. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 4703–4708.

[129] (a) Nguyen, K. X.; Pham, P. H.; Nguyen, T. T.; Yang, C.-H.; Pham, H. T. B.; Nguyen, T. T.; Wang, H.; Phan, N. T. S. Trisulfur-Radical-Anion-Triggered C(sp^2)−H Amination of Electron Deficient Alkenes. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9751–9756. (b) Prasanna, R.; Guha, S.; Sekar, G. Proton-Coupled Electron Transfer: Transition-Metal-Free Selective Reduction of Chalcones and Alkynes Using Xanthate/Formic Acid. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2650–2653.

[130] Paixão, D. B.; Soares, E. G. O.; Silva, C. D. G.; Peglow, T. J.; Rampon, D. S.; Schneider, P. H. CS_2/KOH System-Promoted Stereoselective Synthesis of (*E*)-Alkenes from Diarylalkynes and a “Hidden” Zinin-Type Reduction of Nitroarenes into Arylamines. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 17037–17046.

[131] Kobayashi, K.; Gajurel, C. L. The Chemistry of 1,4-Dithiins. *Sulfur Reports*, **1986**, *7*, 123–148.

[132] (a) Ram, V. J.; Sethi, A.; Nath, M.; Pratap, R. The Chemistry of Heterocycles: Chemistry of Six to Eight Membered N, O, S, P and Se Heterocycles. *Elsevier*, 2019. (b) Grant, A. S.; Faraji-Dana, S.; Graham, E. A convenient, one-step synthesis of 1,4-dithiin. *J. Sulfur. Chem.*, **2009**, *30*, 135–136.

[133] Etkind, S. I.; Swager, T. M. The Properties, Synthesis, and Materials Applications of 1,4-Dithiins and Thianthrenes. *Synthesis*, **2022**, *54*, 4843–4863.

[134] Castelló-Mico, A.; Nafe, J.; Higashida, K.; Karaghiosoff, K.; Gingras, M.; Knochel, P. Selective Metalations of 1,4-Dithiins and Condensed Analogues Using TMP-Magnesium and -Zinc Bases. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 360–363.

[135] Meng, H.; Liu, M.-S.; Shu, W. Organothianthrenium Salts: Synthesis and Utilization. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 13690–13707.

[136] Yuan, J.; Song, Y.; Li, X.; Xie, J.; Dong, S.; Zhu, K. A Tubular Belt and a Möbius Strip with Dynamic Joints: Synthesis, Structure, and Host–Guest Chemistry. *Org. Lett.*, 2021, *23*, 9554–9558.

[137] Lu, Z.; Lv, W.; Liu, H.; Liu, Y.; Liao, S.; Wang, X.; Zhu, K. ProBox: A Rigid yet Dynamic Cyclophane Capable of Adaptive and Redox-Switchable Host–Guest Binding. *Org. Lett.*, **2023**, *25*, 3508–3511.

[138] Kawahara, K. P.; Ito, H.; Itami, K. One-step synthesis of polycylic thianthrenes from unfuncionalized aromatics by thia-APEX reactions. *Org. Chem. Front.*, **2023**, *10*, 1880–1889.

[139] Nielsen, M. B. "The 1,3-dithiol-2-ide carbanion" *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5999–6006.

[140] (a) Segura, J. L.; Martín, N. New Concepts in Tetrathiafulvalene Chemistry. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1372–1409. (b) Brunetti, F. G.; López, J. L.; Atienza, C.; Martín, N. π-Extended TTF: A Versatile Molecule for Organic Electronics. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 4188–4205. (c) Martín, N. Tetrathiafulvalene: The Advent of Organic Metals. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7025–7027.

[141] Abdollahi, M. F.; Zhao, Y. "Recent advances in dithiafulvenyl-functionalized organic conjugated materials" *New J. Chem.* **2020**, *44*, 4681–4693.

[142] Alévêque, O.; Leriche, P.; Cocherel, N.; Frère, P.; Cravino, A.; Roncali, J. Star-Shaped Conjugated Systems Derived from Dithiafulvenyl-Derivatized Triphenylamines as Active Materials for Organic Solar Cells. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* **2008**, *92*, 1170–1174.

[143] Cheng, J.; Cao, Y.; Liang, X.; Zheng, J.; Zhang, F.; Wei, S.; Lu, X.; Guo, K.; Yang, S. Dithiafulvene-Based Organic Sensitizers Using Pyridine as the Acceptor for Dye-Sensitized Solar Cells. *Mater. Chem. Phys.* **2017**, *192*, 349–355.

[144] Wang, H.; Mei, J.; Liu, P.; Schmidt, K.; Jiménez-Osés, G.; Osuna, S.; Fang, L.; Tassone, C. J.; Zoombelt, A. P.; Sokolov, A. N.; Houk, K. N.; Toney, M. F.; Bao, Z. Scalable and Selective Dispersion of Semiconducting Arc-Discharged Carbon Nanotubes by Dithiafulvalene/Thiophene Copolymers for Thin Film Transistors. *ACS Nano* **2013**, *7*, 2659–2668.

[145] Zhao, Y.; Chen, G.; Mulla, K.; Mahmud, I.; Liang, S.; Dongare, P.; Thompson, D. W.; Dawe, L. N.; Bouzan, S. Tetrathiafulvalene Vinylogues as Versatile Building Blocks for New Organic Materials. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1005–1025.

[146] (a) Bendikov, M.; Wudl, F.; Perepichka, D. F. Tetrathiafulvalenes, Oligoacenenes, and Their Buckminsterfullerene Derivatives: The Brick and Mortar of Organic Electronics. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4891–4946. (b) Canevet, D.; Sallé, M.; Zhang, G.; Zhang, D.; Zhu, D. Tetrathiafulvalene (TTF) Derivatives: Key Building-Blocks for Switchable Processes. *Chem. Commun.* **2009**, 2245–2269.

[147] Afzali, A.; Abdollahi, M. F.; Zhang, B.; Zhao, Y. Donor/acceptor Substituted Dithiafulvenes and Tetrathiafulvalene Vinylogues: Electronic Absorption, Crystallographic, and Computational Analyses. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 11918–11926.

[148] Adows, H.; Zhao, Y. Redox Interactions of Au(III) with Carboxylated Dithiafulvenes and Tetrathiafulvalene Analogues in Polar Organic Media. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13101–13104.

[149] Shahrokhi, F.; Zhao, Y. A Tetrathiafulvalene Vinylogue-Based Double-Layer Polymer Thin Film as a Highly Sensitive and Selective TNT Sensor. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 5277–5281.

[150] (a) Wu, B.; Yoshikai, N. Recent Developments in Synthetic Methods for Benzo[b]heteroles. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5402–5416. (b) Duc, D. X.

Recent Progress in the Synthesis of Benzo[*b*]thiophene. *Curr. Org. Chem.* **2020**, *24*, 2256–2271.

[151] Blatcher, P.; Warren, S.; Ncube, S.; Pelter, A.; Smith, K. Ring expansion by sulphur migration: Synthesis of 2-alkylidene-1,4-benzodithians and 1,4-benzodithiins. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *37*, 2349–2352.

[152] Ozturk, T. An Unusual Reaction of Lawesson's Reagent with 1,8-Diketones: A Synthesis of Fused 1,4-Dithiins and Thiophenes. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2821–2824.

[153] Kobayashi, K.; Koyama, E.; Goto, M.; Noda, C.; Furukawa, N. Dealkylation of a 1,2-Bis(Benzylthio)Benzene Derivative: Generation of Benzodithiete or Its Equivalent via a Dithia Dication. *Chem. Commun.* **2000**,*17*, 1667–1668.

[154] Liu, B.; Alegre-Requena, J. V; Paton, R. S.; Miyake, G. M. Unconventional Reactivity of Ethynylbenziodoxolone Reagents and Thiols: Scope and Mechanism. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2386–2394.

[155] Zhao, Y.-M.; Wang, X.; Guo, Z.-Y.; Li, H.; Zhang, J.-T.; Xie, M.-H. Cu-Catalyzed Diarylthiolation of Ynones with Aryl Iodides and Elemental Sulfur: An Access to Tetrasubstituted (*Z*)-1,2-Bis(Arylthio)Alkenes and Benzo[*b*][1,4]Dithiines. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 11796–11804.

[156] Sarhan, A. E.-W. A. O. Synthesis and Applications of Tetrathiafulvalenes and Ferrocene-Tetrathiafulvalenes and Related Compounds. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3889–3932.

[157] (a) Sarhan, A. A. O.; Bolm, C. Light-Induced Synthesis of π-Extended Tetrathiafulvalenes Incorporating Ferrocenes: An Efficient Route for the Synthesis of Electron-Donor Materials. *Synthesis* **2009**, 6, 1000–1006. (b) Akiba, K-Y.; Ishikawa, K.; Inamoto, N. Synthesis of 1,4-Dithiafulvenes and 1,4-Dithiafulvalenes by Carbonyl Olefination Using 2-Dimethoxyphosphinyl-1,3-benzodithiole. *Bull*. *Chem*. *Soc*. *Jpn*., **1978**, *51*, 2674–2683.

[158] Andersen, M. L.; Nielsen, M. F.; Hammerich, O. The Electrochemical Reduction and a Novel Base-Catalyzed Rearrangement of 2,5-Diaryl-1,4-Dithiins. *Acta Chem*. *Scand*. **1995**, *49*, 503–514.

[159] Garín, J.; Andreu, R.; Orduna, J.; Royo, José M. On the Synthesis of TTF and 1,4-Dithiafulvenes from 1,4-Dithiins. *Synth. Met.* **2001**, *120*, 749–750.

[160] Andreu, R.; Garín, J.; Orduna, J.; Royo, J. M. On the Ring-Contraction of 1,4-Dithiins to 1,3-Dithiole Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 875–877.

[161] (a) Kashiki, T.; Shinamura, S.; Kohara, M.; Miyazaki, E.; Takimiya, K.; Ikeda, M.; Kuwabara, H. One-pot Synthesis of Benzo[*b*]thiophenes and Benzo[*b*]selenophenes from *o*-Halo-Substituted Ethynylbenzenes: Convenient Approach to Mono-, Bis-, and Tris-Chalcogenophene-Annulated Benzenes. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2473–2475. (b) Sun, L.-L.; Deng, C.-L.; Tang, R.-Y.; Zhang, X.-G. CuI/TMEDA-Catalyzed Annulation of 2-Bromo Alkynylbenzenes with Na_2S: Synthesis of Benzo[b]thiophenes. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7546–7550. (c) Li, Y.; Cheng, L.; Li, B.; Jiang, S.; Chen, L.; Shao, Y. Transition-Metal-Free Thiolation Annulation of 2-Fluorophenylacetylene Derivatives: Expedient Synthesis of Benzo[b]thiophenes Using $Na_2S{\bullet}9H_2O$. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 1092–1095.

[162] Prasad, D. J. C.; Sekar, G. Cu-Catalyzed *In Situ* Generation of Thiol Using Xanthate as a Thiol Surrogate for the One-Pot Synthesis of Benzothiazoles and Benzo[b]thiophenes. *Org. Biomol. Chem.* **2013,** *11*, 1659–1665.

[163] (a) Santandrea, J.; Godin, E.; Collins, S. K. A Synthetic Guide to Alkynyl Sulfides. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4885–4893. (b) Peng, L.; Yuan, Z.; Tang, Z.; Zeng, C.; Xu, X. Thioalkynes in Ring Formation Reactions. *Chem. Rec.* **2023**, *23*, e202300242. (c) Lu, W.; Yuan, Y.; Jia, R.; Zhu, G. Catalytic Reaction of Alkynyl Sulfides: Versatile Tools in Synthetic Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, *28*, e202401475.

[164] (a) Reich, H. J.; Willis, W. W., Jr. Selenium Stabilized Carbanions. Acidity of Allyl and Vinyl Sulfides and Selenides. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5227–5229. (b) Bernasconi, C. F.; Kittredge, K. W. Carbanion Stabilization by Adjacent Sulfur: Polarizability, Resonance, or Negative Hyperconjugation? Experimental Distinction Based on Intrinsic Rate Constants of Proton Transfer from (Phenylthio)nitromethane and 1-Nitro-2-phenylethane. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1944–1953. (c) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. Heteroatom-Facilitated Lithiations. *Organic Reactions*, **2005**, 1–360. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A. 3.03 Alkylation of α-Sulfur-Containing Carbanions. *Comprehensive Organic Synthesis*, Elsevier: Amsterdam, **2014**, 157–208.

[165] (a) Mitake, A.; Fusamae, T.; Kanyiva, K. S.; Shibata, T. Enantioselective Synthesis of Sulfur-Containing Medium-Ring Heterocycles with Axial Chiralities by Catalytic Intramolecular [2+2+2] Cycloaddition. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 7266–7270. (b) Shibata, T.; Sekine, A.; Mitake, A.; Kanyiva, K. S. Intramolecular Consecutive Dehydro-Diels–Alder Reaction for the Catalytic and

Enantioselective Construction of Axial Chirality. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15862–15865. (c) Nishibe, S.; Kishi, T.; Ito, M.; Shibata, T. Synthesis of Dithia[5]Helicenes and Enantioselective Synthesis of Helically Chiral Thia[6]Helicenes via Rh-Catalyzed Intramolecular [2 + 2 + 2] Cycloaddition of Triynes. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 7703–7711.

[166] Reddy, M. B.; Anandhan, R. Visible Light Initiated Amino Group Ortho-Directed Copper(i)-Catalysed Aerobic Oxidative C(Sp)–S Coupling Reaction: Synthesis of Substituted 2-Phenylbenzothiazoles via Thia-Wolff Rearrangement. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 3781–3784.

[167] J. Shen, D. Yuan, Y. Qiao, X. Shen, Z. Zhang, Y. Zhong, Y. Yi, X. Zhu. Diaceno[*a*,*e*]pentalenes from Homoannulations of *o*-Alkynylaryliodides Utilizing a Unique $Pd(OAc)_2$/*n*-Bu_4NOAc Catalytic Combination. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4924–4927.

[168] Oh, K.; Kim, H.; Cardelli, F.; Bwititi, T.; Martynow, A. M. Synthesis of Cyclic Thioethers through Tandem C(sp^3)–S and C(sp^2)–S Bond Formations from α,β-Dichloro Vinyl Ketones. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2432–2434.

[169] (a) Yuan, Y.; Thomé, I.; Kim, S. H.; Chen, D.; Beyer, A.; Bonnamour, J.; Zuidema, E.; Chang, S.; Bolm, C. Dimethyl Sulfoxide/Potassium Hydroxide: A Superbase for the Transition Metal-Free Preparation of Cross-Coupling Products. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2892–2898. (b) Vitkovskaya, N. M.; Larionova, E. Yu.; Skitnevskaya, A. D.; Kobychev, V. B.; Trofimov, B. A. Nucleophilic Addition of Methanol and Methanethiol to Acetylene in the Superbasic System KOH-DMSO: A Quantum Chemical Model. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 26–32. (c) Vitkovskaya, N. M.; Orel, V. B.; Absalyamov, D. Z.; Trofimov, B. A. Self-Assembly of N-Phenyl-2,5-Dimethylpyrrole from Acetylene and Aniline in KOH/DMSO and KOBut/DMSO Superbase Systems: A Quantum-Chemical Insight. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10617–10627.

[170] Hojo, M.; Sawyer, D. Hydroxide-induced reduction of elemental sulfur (S8) to trisulfur anion radical (S3.bul.-). *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 1201–1202.

[171] Øpstad, C. L.; Melø, T.-B.; Sliwka, H.-R.; Partali, V. Formation of DMSO and DMF Radicals with Minute Amounts of Base. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7616–7619.

[172] Wang, Y.; Zhao, Y. Carboxylated dithiafulvenes and tetrathiafulvalene vinylogues: synthesis, electronic properties, and complexation with zinc ions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 957–965.

[173] Fujishita, Y.; Uchida, M.; Nakano, T.; Furukawa, K. Organic Eletctroluminescent Device Containing Dithiafulvene Derivative. *U.S. Patent* n. 6,617,053, **2003**.

[174] Wang, C.; Sun, L.-L.; Hu, B.-L.; Zhang, X.-G.; Chen, F. A Facile One-Pot Synthesis of Benzothiophenes via Copper-Catalyzed Thiolation Annulations of *o*-Halostyrenes with NaSH. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7969–7972.

[175] Paixão, D. B.; Kessler, A. B.; Rodembusch, F. S.; Stieler, R.; Rampon, D. S.; Schneider, P. H. Chemodivergent Synthesis of 1,4-Benzo[*b*]dithiins and 1,4-Benzodithiafulvenes. *Org. Lett.* **2026**, *28*, 1803–1809.

[176] Stein, P. M.; Pascher, J.; Stracke, J.; Levacher, V. S.; Wagner, J. A.; Rominger, F.; Oeser, T.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. Gold Catalysis: 2,3- or 1,4-Addition to Butadiynes. *Adv. Synth. Catal.* **2022,** *364*, 3817–3839.

[177] Feng, L.; Hu, T.; Zhang, S.; Xiong, H.-Y.; Zhang, G. Copper-Mediated Deacylative Coupling of Ynones via C–C Bond Activation under Mild Conditions. *Org. Lett.* **2019,** *21*, 9487–9492.

[178] Kusuda, A.; Xu, X.-H.; Wang, X.; Tokunaga, E.; Shibata, N. Organic Reaction in Solkane® 365 mfc: Homocoupling Reaction of Terminal Alkynes. *Green Chem.* **2011**, *13*, 843–846.

[179] Zhang, S.; Liu, X.; Wang, T. An Efficient Copper-Catalyzed Homocoupling of Terminal Alkynes to Give Symmetrical 1,4-Disubstituted 1,3-Diynes. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1463–1466.

[180] Rao, M. L. N.; Islam, S. S.; Dasgupta, P. Rapid access to unsymmetrical 1,3-diynes and 2,5-disubstituted thiophenes under ligand and Pd/Ni-free Cu-catalysis. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 78090–78098.

[181] Tang, S.; Li, L.; Ren, X.; Li, J.; Yang, G.; Li, H.; Yuan, B. Metallomicelle-Catalyzed Aerobic Tandem Desilylation/Glaser Reaction in Water. *Green Chem.* **2019**, *21*, 2899–2904.

[182] Su, L.; Dong, J.; Liu, L.; Sun, M.; Qiu, R.; Zhou, Y.; Yin, S.-F. Copper Catalysis for Selective Heterocoupling of Terminal Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12348–12351.

[183] Prim, D.; Joseph, D.; Kirsch, G. Synthesis of New 2,5-diarylselenophenes. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem*. **1994**, *91*, 137–143.

[184] Li, Y.; Cheng, L.; Chen, L.; Li, B.; Sun, N.; Qing, N. One-pot synthesis of substituted thiophene and furan derivatives from terminal alkynes. *Chin*. *J*. *Org*. *Chem*., **2016**, *36*, 2426–2436.

[185] Kirsch, G.; Prim, D.; Leising, F.; Migani, G. Synthesis of New 2,5-diarylselenophenes. *J*. *Heterocycl*. *Chem*., **1994**, *31*, 1005-1009.

[186] Okuma, K.; Yahata, S.; Nagahora, N.; Shioji, K. Reaction of Acetophenone Hydrazones with TeCl4: Novel Formation of 2,5-Diaryltellurophenes and Benzotellurophenes. *Chem*. *Lett*. **2017**, *46*, 405–407.

[187] Navarro-García, E.; Galmés, B.; Velasco, M. D.; Frontera, A.; Caballero, A. Anion Recognition by Neutral Chalcogen Bonding Receptors: Experimental and Theoretical Investigation. *Chem*. *Eur*. *J*. **2020**, *26*, 4706–4713.

[188] Raja, G. C. E.; Irudayanathan, F. M.; Kim, H.-S.; Kim, J.; Lee, S. Nickel-Catalyzed Hiyama-Type Decarboxylative Coupling of Propiolic Acids and Organosilanes. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5244–5249.

[189] Zhao, J.; Liu, J.; Xie, X.; Li, S.; Liu, Y.-H. Gold-Catalyzed Synthesis of Tropone and Its Analogues via Oxidative Ring Expansion of Alkynyl Quinols. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5926–5929.

[190] Gallop, C. W. D.; Chen, M.-T.; Navarro, O. Sonogashira Couplings Catalyzed by Collaborative (N-Heterocyclic Carbene)-Copper and Palladium Complexes. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3724–3727.

[191] Ghiringhelli, F.; Nattmann, L.; Bognar, S.; van Gemmeren, M. Direct Conversion of α-Hydroxy Ketones to Alkynes. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 983–993.

[192] Maddali, L. N. R.; Meka, S. Cross-Coupling Reactivity of 1,1-Dichloroalkenes under Palladium Catalysis: Domino Synthesis of Diarylalkynes. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 4412–4418.

[193] Du, B.; Jiang, X.; Sun, P. Palladium-Catalyzed Highly Selective *ortho*-Halogenation (I, Br, Cl) of Arylnitriles via sp^2 C–H Bond Activation Using Cyano as Directing Group. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2786–2791.

[194] Thummala, Y.; Morri, A. K.; Karunakar, G. V.; Doddi, V. R. DBU-Mediated Efficient Synthesis of Diaryl Ethynes and Enynes from 1,1-Dibromoalkenes at Room Temperature. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6280–6285.

[195] Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. Aqueous/Organic Cross-Coupling: A Sustainable Protocol for Sonogashira Reactions of Heterocycles. *Green Chem.* **2008**, *10*, 563–570.

[196] Fuentes, J. A.; Smith, S. M.; Scharbert, M. T.; Carpenter, I.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Clarke, M. L. On the Functional Group Tolerance of Ester Hydrogenation and Polyester Depolymerisation Catalysed by Ruthenium Complexes of Tridentate Aminophosphine Ligands. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10851–10860.

[197] Xiao, J.; Yang, J.; Chen, T.; Han, L.-B. Nickel-catalyzed synthesis of (*E*)-olefins from benzylic alcohol derivatives and arylacetonitriles via C–O activation. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2157–2160.

[198] Qian, B.; Xie, P.; Xie, Y.; Huang, H. Iron-Catalyzed Direct Alkenylation of 2-Substituted Azaarenes with N-Sulfonyl Aldimines via C–H Bond Activation. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2580–2583.

[199] Wang, S.; Lokesh, N.; Hioe, J.; Gschwind, R. M.; König, B. Photoinitiated carbonyl-metathesis: deoxygenative reductive olefination of aromatic aldehydes via photoredox catalysis. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4580–4587.

[200] Lasch, R.; Fehler, S. K.; Heinrich, M. R. Hydrogen Peroxide Promoted Mizoroki–Heck Reactions of Phenyldiazenes with Acrylates, Acrylamides, and Styrenes. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1586–1589.

[201] Yang, F.-L.; Ma, X.-T.; Tian, S.-K. Oxidative Mizoroki–Heck-Type Reaction of Arylsulfonyl Hydrazides for a Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of Polysubstituted Alkenes. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1582–1585.

[202] Wang, Z.; Ding, Q.; He, X.; Wu, J. Palladium-catalyzed decarboxylative cross-coupling reaction of cinnamic acid with aryl iodide. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 863–865.

[203] Tay, D. W.; Jong, H.; Lim, Y. H.; Wu, W.; Chew, X.; Robins, E. G.; Johannes, C. W. Palladium-meta-Terarylphosphine Catalyst for the Mizoroki–Heck Reaction of (Hetero)Aryl Bromides and Functional Olefins. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4054–4063.

[204] Mochida, S.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. Synthesis of Stilbene and Distyrylbenzene Derivatives through Rhodium-Catalyzed Ortho-Olefination and Decarboxylation of Benzoic Acids. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5776–5779.

[205] Hostier, T.; Neouchy, Z.; Ferey, V.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. Nickel-Catalyzed System for the Cross-Coupling of Alkenyl Methyl Ethers with Grignard Reagents under Mild Conditions. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1815–1818.

[206] Chen, T.; Li, W.-Q.; Liu, Z.; Jiang, W.; Liu, T.; Yang, Q.; Zhu, X.-L.; Yang, G.-F. Discovery of Biphenyl–Sulfonamides as Novel β-N-Acetyl-d-Hexosaminidase Inhibitors via Structure-Based Virtual Screening. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 12039–12047.

[207] Zhao, Z.-X.; Hu, Z.-L.; Yu, S.-C.; Liu, Q.-X. NHC Hg(II) and Pd(II) complexes based on 1,8-dihydroxy-9,10-anthraquinone: synthesis, structure and catalysis. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 13329–13338.

[208] Markiewicz, J. T.; Wiest, O.; Helquist, P. Synthesis of Primary Aryl Amines Through a Copper-Assisted Aromatic Substitution Reaction with Sodium Azide. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4887–4890.

[209] Motoyama, Y.; Lee, Y.; Tsuji, K.; Yoon, S.-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. Platinum Nanoparticles Supported on Nitrogen-doped Carbon Nanofibers as Efficient Poisoning Catalysts for the Hydrogenation of Nitroarenes. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1578–1581.

[210] Li, G.; Yan, Q.; Gan, Z.; Li, Q.; Dou, X.; Yang, D. Photocatalyst-Free Visible-Light-Promoted C(sp^2)–S Coupling: A Strategy for the Preparation of S-Aryl Dithiocarbamates. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7938–7942.

[211] Ye, R.; Ruan, H.; Xu, H.; Li, Z.; Meng, L.-G.; Wang, L. Amino-assisted synthesis of alkynylthioethers via a visible-light-induced C(sp)-S^{II} coupling between bromoalkynes and 2,2'-diaminodiaryldisulfides. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5345–5351.

8. Anexos

8.1 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, exceto quando indicado. Os solventes *N*,*N*-dimetilformamida (DMF), e dimetilsulfóxido (DMSO) foram armazenados sob peneiras moleculares ativadas de 4 Å (pré-aquecidas a 180 ºC por 5 h) em frascos purgados com argônio antes do uso. O hidrossulfeto de sódio hidratado ($NaSH \cdot xH_2O$) foi adquirido da Sigma Aldrich® (CAS 207683-19-0; Lote # SHBL0535, 60,3% de NaSH, em flocos) e utilizado conforme recebido. O hidróxido de potássio (KOH) foi macerado até a obtenção de um pó fino e seco sob vácuo antes do uso.

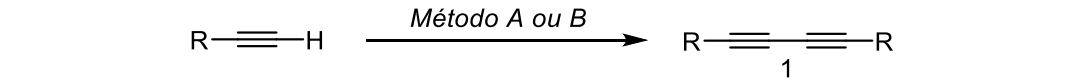
O progresso das reações foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD) com placas de 0,2 mm de sílica gel 60 F254 em alumínio. As manchas foram visualizadas sob luz UV (254 nm) ou por revelação com solução de vanilina a 5% em H_2SO_4 a 10%, seguida de aquecimento. Purificações por cromatografia em coluna foram realizadas com sílica gel (200 – 400 mesh) sob média pressão, usando como eluentes hexano e acetato de etila, cujas proporções estão descritas nos respectivos procedimentos experimentais. Para todos os compostos obtidos no capítulo 3, utilizou-se o sistema de cromatografia automatizada Biotage® Selekt.

Os espectros de RMN de ^{1}H e $^{13}C\{^{1}H\}$ foram registrados a 298 K em um espectrômetro Varian VNMRS 400 ou Bruker Avance 400. Os deslocamentos químicos (δ) são reportados em partes por milhão (ppm), utilizando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno (δ = 0,00) para RMN de ^{1}H em $CDCl_3$ e referenciados ao sinal residual do solvente ($CDCl_3$, δ = 77,00) para RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$. As constantes de acoplamento (*J*) são expressas em hertz (Hz). Os padrões de multiplicidade dos hidrogênios são descritos como: simpleto (s), dupleto (d), tripleto (t), quarteto (q), quinteto (quint), sexteto (sext), duplo dupleto (dd), duplo duplo dupleto (ddd) e duplo tripleto (dt). Padrões de desdobramento que não puderam ser atribuídos de forma inequívoca são descritos como multipleto (m).

Os pontos de fusão foram determinados utilizando um equipamento Büchi Melting Point M-560. As análises de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) foram realizadas em um cromatógrafo Shimadzu GC-2010 equipado com uma coluna J&W HP-5MS e acoplado a um espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP2010. Os cromatogramas obtidos foram processados utilizando o software Origin 2017. Os espectros de absorção no UV-Vis foram obtidos em um espectrofotômetro Shimadzu UV-2450. As análises colorimétricas foram realizadas utilizando um espectrofotômetro Ocean Optics FLAME-S-XR1, calibrado com uma fonte de luz DH-3 Plus Enhanced Calibration UV-Vis-NIR, acoplada a uma fibra óptica QP600-1-UV-Vis. As análises de HRMS foram realizadas em um espectrômetro de massas Bruker Daltonics Impact II QTOF, com aquisição no modo positivo.

8.2 Procedimentos experimentais e dados de caracterização dos co.mpostos referentes ao Capítulo 1

8.2.1 *Procedimentos gerais para a síntese dos compostos 1,3-diinos simétricos*



Método A: I_2 (1 equiv), CuI (1 equiv), Na_2CO_3 (2 equiv), DMF, 80 ºC, 4 h

Método B: DMAP (10 mol%), CuI (5 mol%) MeCN, t.a., 24 h

R = Ph (**1a**, 99%)
R = 4-Me-C_6H_4 (**1b**, 95%)
R = 4-F-C_6H_4 (**1c**, 95%)
R = 3-OMe-C_6H_4 (**1d**, 79%)
R = 2-OMe-C_6H_4 (**1e**, 35%)
R = 3,5-bis-CF_3-C_6H_3 (**1f**, 95%)
R = 2-thienyl (**1i**, 83%)
R = 3-thienyl (**1j**, 60%)

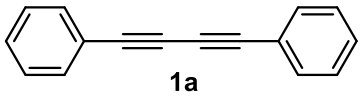
R = 2-piridil (**1g**, 82%)
R = 2-furil (**1h**, 50%)
R = CH_2CH_2-C_6H_4 (**1q**, 81%)

Método A:[72] Em um tubo de Schlenk de 25 mL contendo uma barra magnética e sob atmosfera aberta, foram adicionados DMF (3 mL), o respectivo alcino terminal (3 mmol), CuI (3 mmol, 0,57 g), I_2 (3 mmol, 0,76 g) e Na_2CO_3 (6 mmol, 0,64 g). A reação permaneceu sob agitação à temperatura de 80 ºC (usando um banho de óleo) por 4 horas. Após esse período, o tubo de Schlenk foi resfriado

à temperatura ambiente, e então adicionou-se acetato de etila (80 mL) e a mistura foi filtrada através de uma coluna de vidro contendo celite. Em seguida, a solução obtida foi lavada com solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (40 mL) e com solução saturada de NaCl (2 x 40 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.

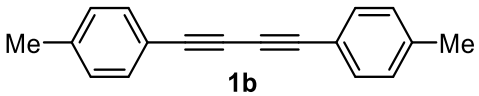
Método B:[72] Em um balão monotubulado de 50 mL contendo uma barra magnética e sob atmosfera aberta, foram adicionados acetonitrila (12 mL), o respectivo alcino terminal (3 mmol), CuI (0,15 mmol, 0,028 g) e DMAP (0,3 mmol, 0,037 g). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente 24 horas. Após esse período, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.

8.2.1.1 Dados espectrais de RMN dos compostos 1,3-diinos simétricos



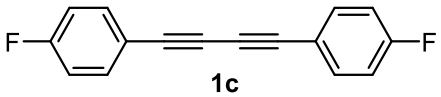
1a

1,4-Difenilbuta-1,3-diino (**1a**).[16] Conforme o método A, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como solvente. Rendimento: 99%. Sólido branco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54 – 7,49 (m, 4H); 7,39 – 7,29 (m, 6H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 132,4; 129,2; 128,4; 121,7; 81,5; 73,9.



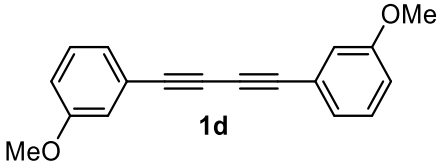
1b

1,4-Di-*p*-tolilbuta-1,3-diino (**1b**)[16] Conforme o método A, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como solvente. Rendimento: 95%. Sólido branco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H); 7,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H); 2,36 (s, 6H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139,5; 132,4; 129,2; 118,8; 81,5; 73,4; 21,6.



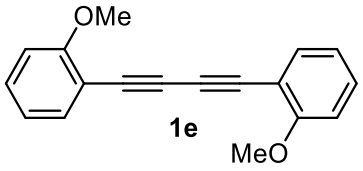
1c

1,4-Bis(4-fluorofenil)buta-1,3-diino (**1c**).[16] Conforme o método A, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como solvente. Rendimento: 95%. Sólido branco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,55 – 7,48 (m, 4H); 7,08 – 6,99 (m, 4H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163,0 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 251,6 Hz); 134,5 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 8,6 Hz); 117,8 (d, $^{4}J_{C-F}$ = 3,6 Hz); 115,9 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 22,3 Hz); 80,4; 73,5.



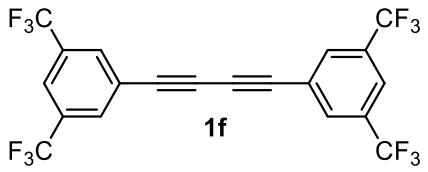
1d

1,4-Bis(3-metoxifenil)buta-1,3-diino (**1d**).[16] Conforme o método A, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 79%. Sólido amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,14 – 7,11 (m, 2H); 7,04 (dd, *J* = 2,5, 1,3 Hz, 2H); 6,93 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,0 Hz, 2H); 3,80 (s, 6H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159,3; 129,5; 125,0; 122,7; 117,1; 116,0; 81,5; 73,6; 55,3.



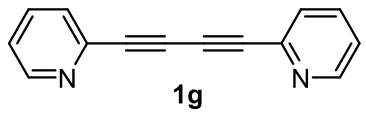
1e

1,4-Bis(2-metoxifenil)buta-1,3-diino (1e).[16] Conforme o método A, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 35%. Sólido amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,48 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 2H); 7,32 (ddd, *J* = 8,4, 7,6, 1,7 Hz, 2H); 6,94 – 6,84 (m, 4H); 3,89 (s, 6H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161,3; 134,4; 130,5; 120,5; 111,3; 110,6; 78,6; 78,0; 55,8.



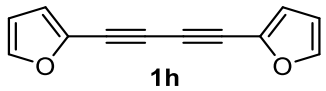
1f

1,4-Bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)buta-1,3-diino (**1f**).[16] Conforme o método 1, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como solvente. Rendimento: 95%. Sólido branco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89 (s, 4H); 7,81 (s, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 132,4; 132,3 (q, $^{2}J_{C–F}$ = 34,0 Hz); 123,6; 123,0; 122,7 (q, $^{1}J_{C–F}$ = 273,0 Hz); 79,7; 76,1.



1g

1,4-Di(piridin-2-il)buta-1,3-diino (**1g**).[72] Conforme o método B, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano: acetato de etila (60:40) como eluente. Rendimento: 82%. Sólido amarelo claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,62 (ddd, *J* = 4,9; 1,8; 1,0 Hz, 2H), 7,69 (td, *J* = 7,7; 1,8 Hz, 2H); 7,57 – 7,52 (m, 2H); 7,30 (ddd, *J* = 7,7; 4,9; 1,2 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150,3: 141,8: 136,1: 128,4: 123,7: 80,8: 73,1



1h

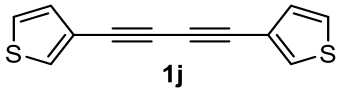
1,4-Di(furan-2-il)buta-1,3-diino (**1h**).[176] Conforme o método B, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 50%. Sólido marrom. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,43 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H); 6,78 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H); 6,42 (dd, *J* = 3,4, 1,7 Hz, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144,9; 136,1; 118,8; 111,3; 78,2; 73,7.

1i

1,4-Bis(2-tienil)buta-1,3-diino (**1i**).[16] Conforme o método A, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como solvente. Rendimento:

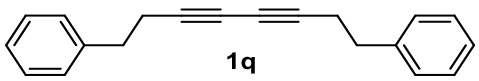
[176] Stein, P. M.; Pascher, J.; Stracke, J.; Levacher, V. S.; Wagner, J. A.; Rominger, F.; Oeser, T.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2022,** *364*, 3817–3839

83%. Sólido cinza. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,32 (dd, *J* = 3,7, 1,0 Hz, 2H); 7,29 (dd, *J* = 5,1, 1,0 Hz, 2H); 6,97 (dd, *J* = 5,1, 3,7 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 134,4; 128,9; 127,2; 121,8; 77,8; 76,6.



1j

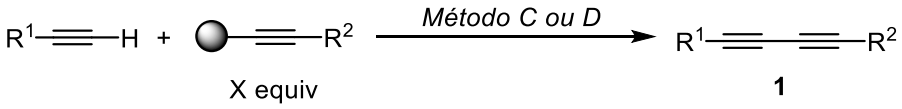
1,4-di(tiofen-3-il)buta-1,3-diino (**1j**).[177] Conforme o método A, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como solvente. Rendimento: 60%. Sólido branco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58 (dd, *J* = 3,0, 1,2 Hz, 2H); 7,28 (dd, *J* = 5,0, 3,0 Hz, 2H); 7,17 (dd, *J* = 5,0, 1,2 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 131,2; 130,1; 125,6; 120,9; 76,5; 73,5.



1q

1,8-difenilocta-3,5-diino (**1q**).[178] Conforme o método B, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento 81%. Sólido branco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 – 7,26 (m, 4H); 7,25 – 7,17 (m, 6H); 2,83 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H); 2,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140,2; 128,4; 128,3; 126,4; 76,9; 65,9; 34,7; 21,4.

8.2.2 *Procedimentos gerais para a síntese dos compostos 1,3-diinos não-simétricos*



X equiv

1

Método 3: ● = Br (1,3 equiv)
K_2CO_3 (2 equiv), CuI (10 mol%),
PPh_3 (20 mol%), EtOH, 100 ºC, 14 h

R^1 = 4-OMe-C_6H_4, R^2 = C_6H_5 (**1m**, 53%)
R^1 = 4-CN-C_6H_4, R^2 = C_6H_5 (**1n**, 55%)

Método 4: ● = H (5,0 equiv)
DMAP (20 mol%), CuI (10 mol%),
MeCN, t.a., 24 h

R^1 = 2-piridil, R^2 = C_6H_5 (**1k**, 70%)
R^1 = 2-piridil, R^2 = 4-Me-C_6H_4 (**1l**, 70%)
R^1 = 4-CN-C_6H_4, R^2 = 4-Me-C_6H_4 (**1o**, 48%)
R^1 = C_6H_5, R^2 = $CH(CH_3)_2OH$ (**1p**, 83%)

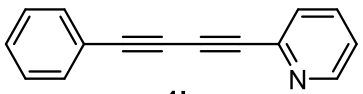
[177] Feng, L.; Hu, T.; Zhang, S.; Xiong, H.-Y.; Zhang, G. *Org. Lett.* **2019,** *21*, 9487–9492.

[178] Kusuda, A.; Xu, X.-H.; Wang, X.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Green Chem.* **2011**, *13*, 843–846.

Método C:[73] Em um tubo de Schlenk selado de 50 mL contendo uma barra magnética e sob atmosfera de argônio, foram adicionados CuI (28 mg, 0,15 mmol), PPh_3 (79 mg, 0,3 mmol), K_2CO_3 (0,41 g, 3 mmol), alcino terminal (1,5 mmol), 1-bromoalcino (0,35 g, 1,95 mmol) e etanol (6 mL). A reação permaneceu sob agitação a 100 ºC por 14 h. Após esse período, o tubo de Schlenk foi resfriado à temperatura ambiente, e então adicionou-se acetato de etila (80 mL) e a mistura foi filtrada através de uma coluna cromatográfica contendo celite. Em seguida, a solução obtida foi lavada com solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.

Método D:[72b] Em um balão monotubulado de 50 mL contendo uma barra magnética e sob atmosfera aberta, foram adicionados acetonitrila (12 mL), os respectivos alcinos terminais (1,5 mmol e 7,5 mmol), CuI (0,15 mmol, 0,028 g) e DMAP (0,3 mmol, 0,037 g). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Após esse período, o solvente foi removido sob pressão reduzida e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.

8.2.2.1 Dados espectrais de RMN dos compostos 1,3-diinos não-simétricos

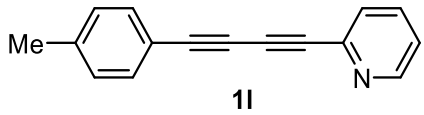


1k

2-(Fenilbuta-1,3-diin-1-il)piridina (**1k**).[179] Conforme o método D, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (85:15) como eluente. Rendimento 70%. Sólido branco. **^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 8.61 (ddd, *J* = 4.9, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 3H), 7,42 – 7,31 (m, 3H), 7,27 (ddd, *J* = 7,6; 4,9; 1,2 Hz, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100

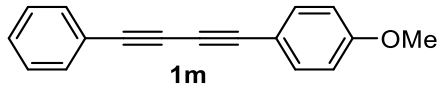
[179] Zhang, S.; Liu, X.; Wang, T. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1463–1466.

MHz, $CDCl_3$): δ 150,3; 142,3; 136,1; 132,7; 129,6; 128,5; 128,1; 123,5; 121,3; 82,5; 80,2; 73,8; 73,5.



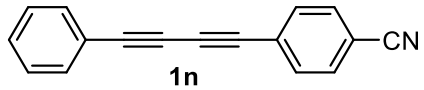
1l

2-(*p*-Tolilbuta-1,3-diin-1-il)piridina (**1l**).[180] Conforme o método D, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (85:15) como eluente. Rendimento 70%. Sólido branco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,60 (ddd, *J* = 4,9; 1,6; 0,9 Hz, 1H), 7,66 (td, *J* = 7,8; 1,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150,3; 142,4; 140,0; 136,1; 132,6; 129,2; 128,0; 123,3; 118,2; 82,8; 79,9; 74,0; 73,0; 21,6.



1m

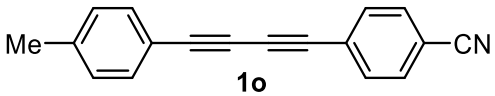
1-Metoxil-4-(fenilbuta-1,3-diin-1-il)benzeno (**1m**).[16] Conforme o método C, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 53%. Sólido branco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 2H); 7,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,39 – 7,29 (m, 3H); 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160,3; 134,1; 132,4; 129,0; 128,4; 121,9; 114,1; 113,7; 81,8; 81,0; 74,2; 72,7; 55,3.



1n

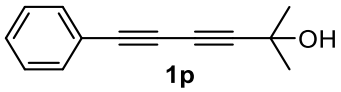
4-(Fenilbuta-1,3-diin-1-il)benzonitrila (**1n**).[16] Conforme o método C, o produto foi obtido por cromatografia em coluna como um sólido amarelo. Rendimento: 55%. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,65 – 7,58 (m, 4H); 7,57 – 7,52 (m, 2H); 7,44 – 7,33 (m, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 132,9; 132,6; 132,1; 129,7; 128,5; 126,8; 121,1; 118,2; 112,3; 83,9; 79,3; 78,1; 73,2.

[180] Rao, M. L. N.; Islam, S. S.; Dasgupta, P. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 78090–78098.



1o

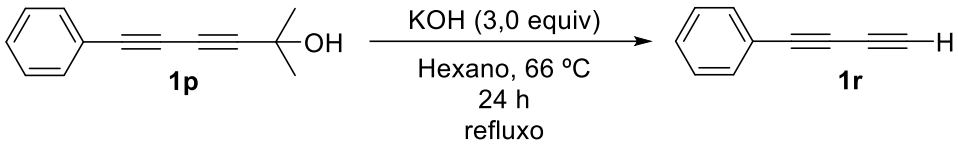
4-(*p*-Tolilbuta-1,3-diin-1-il)benzonitrila (**1o**). Conforme o método D, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 48%. Sólido amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,66 – 7,56 (m, 4H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,19 – 7,14 (m, 2H), 2,38 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140,2; 132,9; 132,5; 132,1; 129,3; 127,0; 118,3; 118,0; 112,2; 84,3; 79,0; 78,4; 72,7; 21,7.



1p

2-metil-6-fenilhexa-3,5-diin-2-ol (1p). [181] Conforme o método D, o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 83%. Sólido branco. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 – 7,45 (m, 2H); 7,40 – 7,28 (m, 3H); 2,07 (s, 1H), 1,58 (s, 6H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 132,5; 129,2; 128.4; 121.5; 86.6; 78.8; 73.1; 67.0; 65.7; 31.1.

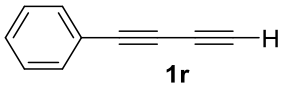
8.2.3 Procedimento geral para a síntese do composto **1r** *via reação de retro-Favorskii e dados espectrais de RMN dos compostos **1r** e **1s***



1p **1r**

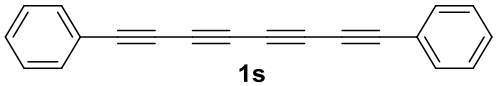
Em um balão de duas bocas de 50 mL equipado com condensador de refluxo, adicionou-se hexano (50 mL), KOH (0,505 g, 9 mmol) e o respectivo diino **1p** (3 mmol). O sistema foi mantido sob refluxo a 66 ºC por 24 h. Após, o balão foi resfriado à temperatura ambiente e adicionou-se 30 mL de hexano ao balão. Foram realizadas lavagens com solução saturada de NaCl (3 x 60 mL) e a fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto **1r** foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente.[74] Observação: O produto **1r** deve ser purificado e rapidamente utilizado em reações subsequentes, pois possui uma alta tendência a polimerizar.

[181] Tang, S.; Li, L.; Ren, X.; Li, J.; Yang, G.; Li, H.; Yuan, B. *Green Chem.* **2019**, *21*, 2899–2904.



1r

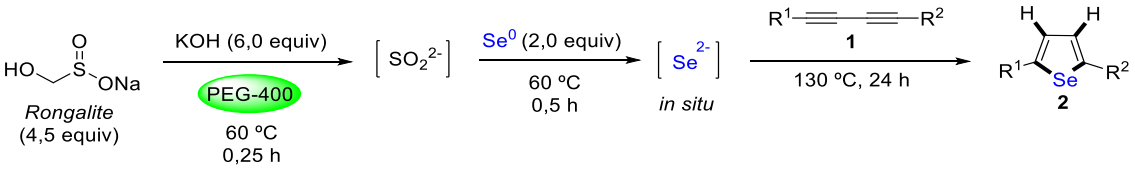
Buta-1,3-diin-1-ilbenzeno (**1r**).[182] o produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 90%. Óleo amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54 – 7,48 (m, 2H); 7,41 – 7,28 (m, 3H); 2,47 (s, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 132,8; 129,5; 128,4; 121,0; 75,3; 73,5; 71,2; 68,1.



1s

1,8-difenilocta-1,3,5,7-tetraino (1s).[77] o produto foi obtido a partir de **1r** através do protocolo de dimerização oxidativa[72] e purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 72%. Sólido amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,57 – 7,51 (m, 4H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 4H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 133.2, 130.0, 128.5, 120.5, 77.7, 74.4, 67.2, 63.6.

8.2.4 *Procedimento geral para a síntese de selenofenos* **2**

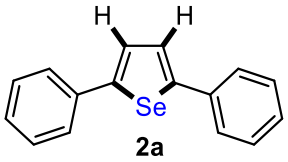


Em um tubo de Schlenk de 25 mL sob atmosfera de argônio, adicionou-se PEG-400 (3,0 mL) e borbulhou-se argônio por 10 minutos. Em seguida, Rongalite® (hidroximetilsulfinato de sódio hidratado, 4,5 equiv., 1,12 mmol) e KOH em pó (6,0 equiv., 1,50 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 60 °C por 15 minutos. A esta solução, Se^0 (2,0 equiv., 0,50 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 60 °C por 30 minutos. Em seguida, o respectivo 1,3-diino

[182] Su, L.; Dong, J.; Liu, L.; Sun, M.; Qiu, R.; Zhou, Y.; Yin, S.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12348–12351.

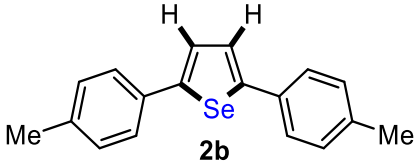
1 (0,25 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 130 ºC por 24 h. O tubo de Schlenk foi resfriado à temperatura ambiente e uma mistura de hexano/acetato de etila (75:25 v:v, 20,0 mL) foi adicionada. Após agitação vigorosa, duas fases são formadas, e a camada superior contendo a mistura de solventes orgânicos foi coletada, repetindo-se este processo até a completa extração do produto desejado (monitorado por TLC). A fase orgânica coletada foi concentrada sob pressão reduzida e posteriormente purificada por cromatografia em coluna utilizando misturas de hexano e acetato de etila como eluente para obtenção dos respectivos selenofenos 2,5-disubstituídos **2**.

8.2.4.1 *Dados espectrais de RMN dos selenofenos* **2**



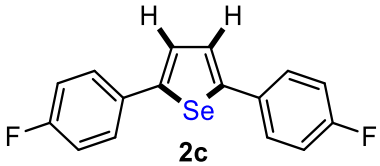
2a

2,5-Difenilselenofeno (2a).[30a] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como solvente. Rendimento: 87%. Sólido branco. **P**.**F**.: 175–177 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 4H); 7,45 (s, 2H); 7,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H); 7,28 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 149,8; 136,3; 128,9; 127,6; 126,2; 126,0.



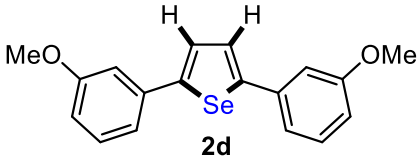
2b

2,5-Bis-*p*-tolilselenofeno (2b).[52] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 77%. Sólido branco. P.F.: 203–205 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H); 7,37 (s, 2H); 7,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H); 2,35 (s, 6H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 149,3; 137,4; 133,6; 129,5; 125,9; 125,6; 21,2.



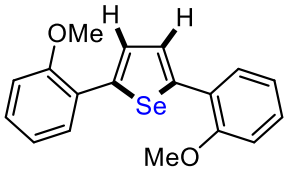
2c

2,5-Bis(4-fluorofenil)selenofeno (**2c**).[52] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 70%. Sólido amarelo. P.F.: 169–171 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,55 – 7,48 (m, 4H); 7,35 (s, 2H); 7,10 – 7,03 (m, 4H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162,4 (d, $^1J_{C–F}$ = 247,7 Hz); 148,6; 132,5 (d, $^4J_{C–F}$ = 3,4 Hz); 127,6 (d, $^3J_{C–F}$ = 8,0 Hz); 126,2; 115,9 (d, $^2J_{C–F}$ = 21,9 Hz).



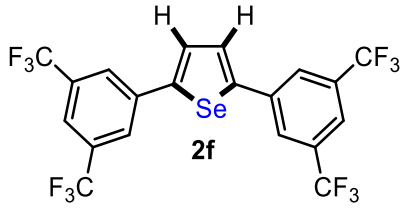
2d

2,5-Bis(3-metoxifenil)selenofeno (**2d**).[52] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 95%. Sólido amarelo-claro. **P.F.**: 67–69 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,43 (s, 2H); 7,27 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,19 – 7,13 (m, 2H); 7,11 – 7,06 (m, 2H); 6,83 (dd, *J* = 7,9; 1,9 Hz, 2H); 3,84 (s, 6H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159,9; 149,7; 137,6; 129,9; 126,3; 118,7; 113,0; 111,6; 55,3.



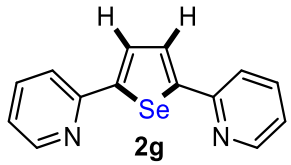
2e

2,5-Bis(2-metoxifenil)selenofeno (2e).[52] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano/acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 30%. Sólido amarelo. P.F.: 94–96 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): 7,74 (dd, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H); 7,27 – 7,21 (m, 2H); 7,04 – 6,96 (m, 4H); 3,96 (s, 6H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155,0; 143,9; 127,9; 127,0; 126,1; 125,5; 120,9; 111,6; 55,5.



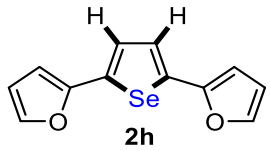
2f

2,5-Bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)selenofeno (2f).[52] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 56%. Sólido branco. **P**.**F**.: 158–160 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (s, 4H); 7,82 (s, 2H); 7,64 (s, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148,3; 137,7; 132,6 (q, $^{2}J_{C-F}$ = 33,5 Hz); 128,7; 125,9; 123,1 (q, $^{1}J_{C-F}$ = 272,9 Hz); 121,4.



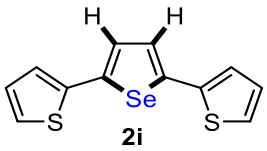
2g

2,5-Di(piridin-2-il)selenofeno (2g). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 52%. Sólido vermelho. **P**.**F**.: 177–179 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,57 – 8,54 (m, 2H); 7,78 (s, 2H); 7,69 – 7,65 (m, 4H); 7,18 – 7,12 (m, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 153,9; 152,8; 149,7; 136,4; 127,3; 122,0; 117,9. **HRMS (ESI)** *m/z*: $[M + H]^+$ calculado para $C_{14}H_{11}N_2Se$: 287,0082; encontrado: 287,0087.



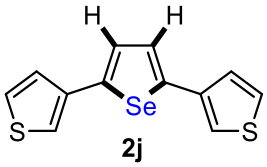
2h

2,5-Di(furan-2-il)selenofeno (2h). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 51%. Sólido marrom. **P**.**F**.: 50–52 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,40 (dd, *J* = 1,8, 0,7 Hz, 2H); 7,32 (s, 2H); 6,50 (dd, *J* = 3,4, 0,7 Hz, 2H); 6,45 (dd, *J* = 3,4, 1,8 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 151,1; 141,8; 136,5; 124,7; 112,0; 105,1. **HRMS (ESI)** *m/z*: $[M + Na]^+$ calculado para $C_{12}H_8O_2SeNa$: 286,9582; encontrado: 286,9588.



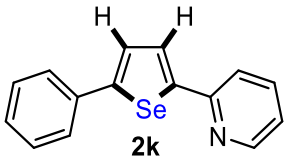
2i

2,5-Di(tiofen-2-il)selenofeno (2i).[52] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 81%. Sólido amarelo. **P**.**F**.: 198–200 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,24 – 7,18 (m, 4H); 7,10 (dd, *J* = 3,6, 0,7 Hz, 2H); 6,99 (dd, *J* = 5,0, 3,6 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 141,0; 139,3; 127,9; 126,3; 124,6; 124,3.



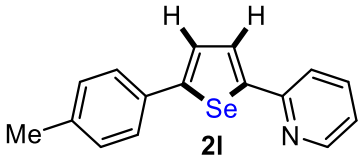
2j

2,5-Di(tiofen-3-il)selenofeno (2j). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 73%. Sólido branco. **P**.**F**.: 185–187 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,69 (dd, *J* = 2,9, 1,2 Hz, 2H); 7,63 (dd, *J* = 5,0, 2,9 Hz, 2H); 7,49 (s, 2H); 7,43 (dd, *J* = 5,0, 1,2 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, DMSO-d_6): δ 142,6; 137,5; 127,9; 127,0; 126,4; 120,9. **HRMS (ESI)** *m/z*: $[M + H]^+$ calculado para $C_{12}H_9S_2Se$: 296,9306; encontrado: 296,9312.



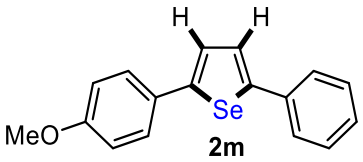
2k

2-(5-Fenilselenofen-2-il)piridina (2k). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 74%. Sólido laranja. **P**.**F**.: 123–125 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,54 – 8,52 (m, 1H); 7,71 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H); 7,67 – 7,64 (m, 2H); 7,63 – 7,58 (m, 2H); 7,50 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H); 7,41 – 7,35 (m, 2H); 7,33 – 7,27 (m, 1H); 7,15 – 7,10 (m, 1H). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 153,9; 152,4; 150,5; 149,6; 136,45; 136,40; 128,9; 127,8; 127,1; 126,3; 126,1; 121,8; 117,5. **HRMS (ESI)** *m/z*: $[M + H]^+$ calculado para $C_{15}H_{12}NSe$: 286,0130; encontrado: 286,0132.



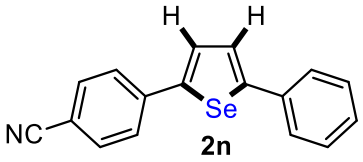
2l

2-(5-(*p*-Tolil)selenofen-2-il)piridina (2l). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 89%. Sólido laranja. **P.F.:** 156–158 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,54 – 8,51 (m, 1H); 7,70 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H); 7,67 – 7,64 (m, 2H); 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,45 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H); 7,21 – 7,17 (m, 2H); 7,15 – 7,09 (m, 1H); 2,36 (s, 3H). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154,0; 152,6; 149,9; 149,6; 137,8; 136,4; 133,7; 129,6; 127,1; 126,0; 125,8; 121,7; 117,5; 21,2. **HRMS** (ESI) *m/z*: $[M + H]^+$ calculado para $C_{16}H_{14}NSe$: 300,0287; encontrado: 300,0296.



2m

2-(4-Metoxifenil)-5-fenilselenofeno (2m).[52] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 80%. Sólido amarelo-claro. **P.F.:** 144–146 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,59 – 7,53 (m, 2H); 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,43 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,33 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); 7,30 – 7,26 (m, 1H); 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,84 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159,3; 149,7; 148,6; 136,4; 129,2; 128,9; 127,4; 127,3; 126,2; 125,9; 125,1; 114,3; 55,4.

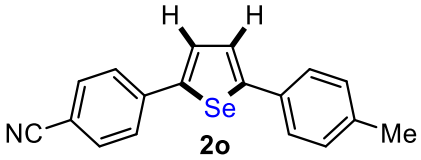


2n

4-(5-Fenilselenofen-2-il)benzonitrila (2n).[183] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 60%. Sólido amarelo-claro. **P.F.:** 174–176 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,65 – 7,61 (m, 4H); 7,59 – 7,55 (m, 3H); 7,48 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H); 7,43 – 7,37 (m, 2H); 7,36 – 7,30 (m, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 152,5;

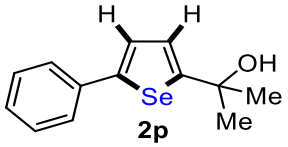
[183] Prim, D.; Joseph, D.; Kirsch, G. Synthesis of New 2,5-diarylselenophenes. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem*. **1994**, *91*, 137–143.

146,9; 140,5; 135,7; 132,7; 129,0; 128,4; 128,2; 126,4; 126,1; 126,1; 118,8; 110,5.



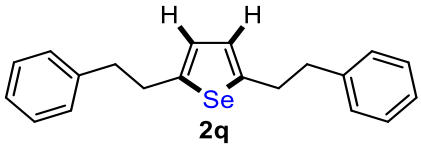
2o

4-(5-(*p*-Tolil)selenofen-2-il)benzonitrila (2o).[183] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 45%. Sólido amarelo-claro. **P.F.:** 228–230 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,67 – 7,59 (m, 4H); 7,55 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,43 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,37 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 152,8; 146,2; 140,6; 138,3; 133,0; 132,7; 129,7; 128,4; 126,1; 126,0; 125,9; 118,9; 110,3; 21,2.



2p

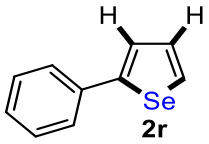
2-(5-Fenilselenofen-2-il)propan-2-ol (2p). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (85:15) como eluente. Rendimento: 52%. Óleo amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54 – 7,49 (m, 2H); 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,29 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H); 7,28 – 7,23 (m, 1H); 7,04 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H); 2,23 (s, 1H); 1,68 (s, 6H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161,7; 149,0; 136,5; 128,8; 127,4; 126,0; 124,8; 124,6; 72,9; 32,3. **HRMS (ESI)** m/z: $[M + Na]^+$ calculado para $C_{13}H_{14}OSeNa$: 289,0103; encontrado: 289,0108.



2q

2,5-Difeniletilselenofeno (2q). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 88%. Óleo amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,31 – 7,26 (m, 4H); 7,23 – 7,17 (m, 6H); 6,70 (s, 2H); 3,16 – 3,10 (m, 4H); 2,98 – 2,92 (m, 4H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz,

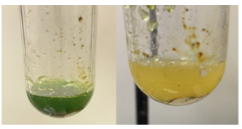
$CDCl_3$): δ 149,6; 141,1; 128,4; 128,3; 126,1; 126,0; 38,7; 34,7. **HRMS (ESI)** m/z: $[M + H]^+$ calculado para $C_{20}H_{21}Se$: 341,0804; encontrado: 341,0798.

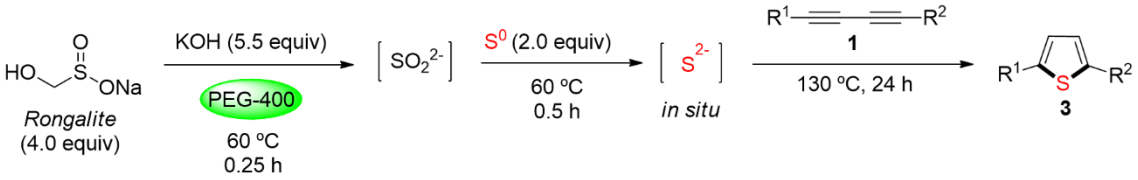


2r

2-Fenilselenofeno (2r).[31b] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 40%. Sólido branco. **P.F.**: 40–42 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (dd, *J* = 5,6, 1,1 Hz, 1H); 7,59 – 7,54 (m, 2H); 7,46 (dd, *J* = 3,8, 1,1 Hz, 1H); 7,38 – 7,33 (m, 2H); 7,31 (dd, *J* = 5,6, 3,8 Hz, 1H); 7,30 – 7,25 (m, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150,8; 136,4; 130,6; 129,9; 128,9; 127,5; 126,4; 125,2.

8.2.5 Procedimento geral para a síntese dos tiofenos **3**

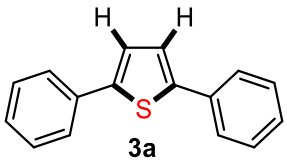




Em um tubo de Schlenk de 25 mL sob atmosfera de argônio, adicionou-se PEG-400 (3,0 mL) e borbulhou-se argônio por 10 minutos. Em seguida, Rongalite® (hidroximetilsulfinato de sódio hidratado, 4,0 equiv., 1 mmol) e KOH em pó (5,5 equiv., 1,375 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 60 ºC por 15 minutos. A esta solução, S^0 (2,0 equiv., 0,50 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 60 ºC por 30 minutos. Em seguida, o respectivo 1,3-diino **1** (0,25 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 130 ºC por 24 h. O tubo de Schlenk foi resfriado à temperatura ambiente e uma mistura de hexano/acetato de etila (75:25 v:v, 20,0 mL) foi adicionada. Após agitação vigorosa, duas fases são formadas, e a camada superior contendo a mistura de solventes orgânicos foi coletada, repetindo-se este processo até a completa extração do produto desejado (monitorado por TLC). A fase orgânica coletada foi concentrada sob pressão reduzida e posteriormente purificada por cromatografia

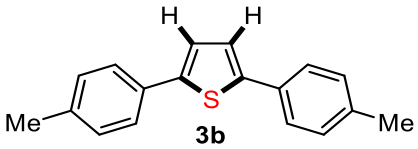
em coluna utilizando misturas de hexano e acetato de etila como eluente para obtenção dos respectivos tiofenos 2,5-disubstituídos **3**.

8.2.5.1 *Dados espectrais de RMN dos tiofenos* **3**



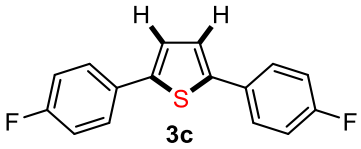
3a

2,5-Difeniltiofeno (3a).[16] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 95%. Sólido branco. **P**.**F**.: 149–151 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,64 – 7,60 (m, 4H); 7,40 – 7,34 (m, 4H); 7,31 – 7,24 (m, 4H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143,6; 134,3; 128,9; 127,5; 125,6; 124,0.



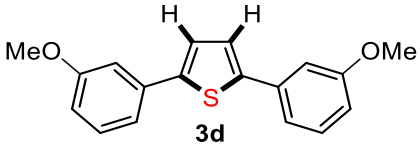
3b

2,5-Di-*p*-toliltiofeno (3b).[16] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 76%. Sólido branco. **P**.**F**.: 177–179 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H); 7,21 (s, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H); 2,36 (s, 6H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143,2; 137,3; 131,6; 129,6; 125,5; 123,4; 21,2.



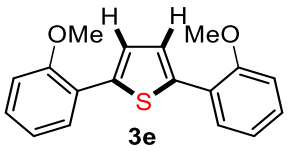
3c

2,5-Bis(4-fluorophenyl)thiofeno (3c).[16] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 70%. Sólido branco. **P**.**F**.: 177–179 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,60 – 7,54 (m, 4H); 7,18 (s, 2H); 7,12 – 7,04 (m, 4H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162,3 (d, $^{1}J_{C–F}$ = 247,5 Hz); 142,5; 130,5 (d, $^{4}J_{C–F}$ = 3,5 Hz); 127,3 (d, $^{3}J_{C–F}$ = 8,0 Hz); 124,0; 115,9 (d, $^{2}J_{C–F}$ = 21,9 Hz).



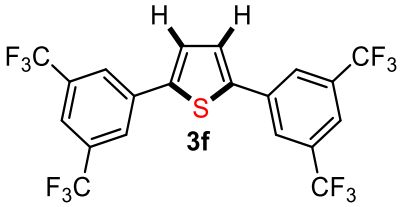
3d

2,5-Bis(3-metoxifenil)tiofeno (**3d**).[16] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 68%. Sólido amarelo-claro. **P**.**F**.: 74–76 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,27 (s, 2H); 7,24 – 7,21 (m, 2H); 7,17 – 7,15 (m, 2H); 6,84 (ddd, *J* = 8,2, 2,5, 1,0 Hz, 2H); 3,86 (s, 6H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159,9; 143,5; 135,6; 129,9; 124,1; 118,2; 113,1; 111,3; 55,3.



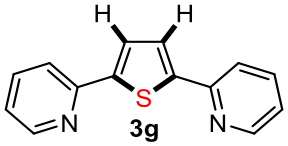
3e

2,5-Bis(2-metoxifenil)tiofeno (**3e**).[16] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 17%. Sólido amarelo. **P**.**F**.: 90–92 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,68 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 2H); 7,49 (s, 2H); 7,28 – 7,23 (m, 2H); 7,03 – 6,97 (m, 4H); 3,94 (s, 6H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155,7; 139,2; 128,4; 128,1; 125,7; 123,6; 120,9; 111,6; 55,6.



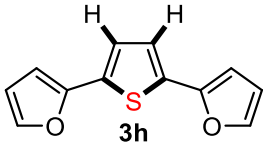
3f

2,5-Bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiofeno (3f).[16] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 43%. Sólido amarelo-claro. **P**.**F**.: 163–165 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,04 (s, 4H); 7,82 (s, 2H); 7,49 (s, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 142,1; 135,6; 132,6 (q, $^2J_{C–F}$ = 33,5 Hz); 126,4; 125,5; 123,1 (q, $^1J_{C–F}$ = 273 Hz); 121,4.



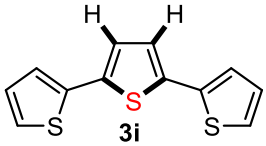
3g

2,5-Di(piridin-2-il)tiofeno (3g). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (70:30) como eluente. Rendimento: 80%. Sólido amarelo. **P**.**F**.: 172–174 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,61 – 8,58 (m, 2H); 7,72 – 7,66 (m, 4H); 7,63 (s, 2H); 7,16 (ddd, *J* = 6,3, 4,9, 2,3 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 152,3; 149,6; 145,9; 136,6; 125,6; 122,1; 118,9. **HRMS (ESI)** *m/z*: $[M + H]^+$ calculado para $C_{14}H_{11}N_2S$: 239,0638; encontrado: 239,0642.



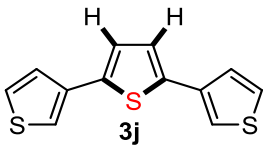
3h

2,5-Di(furan-2-il)tiofeno (**3h**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 42%. Sólido amarelo. **P**.**F**.: 64–66 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,41 (dd, *J* = 1,8, 0,8 Hz, 2H); 7,16 (s, 2H); 6,50 (dd, *J* = 3,4, 0,8 Hz, 2H); 6,44 (dd, *J* = 3,4, 1,8 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 149,1; 141,7; 132,2; 123,0; 111,8; 105,2. HRMS (ESI) *m/z*: $[M + Na]^+$ calculado para $C_{12}H_8O_2SNa$: 239,0138; encontrado: 239,0143.



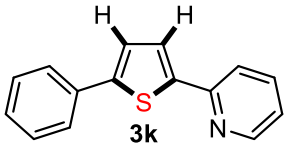
3i

2,2':5',2''-Tertiofeno (3i).[16] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 64%. Sólido amarelo. **P.F.:** 93–95 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,22 (dd, *J* = 5,1; 1,0 Hz, 2H); 7,17 (dd, *J* = 3,6; 1,1 Hz, 2H); 7,08 (s, 2H); 7,02 (dd, *J* = 5,1; 3,6 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137,1; 136,2; 127,9; 124,4; 124,3; 123,7.



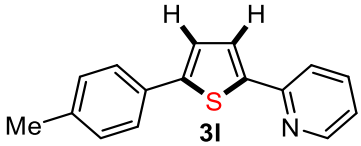
3j

3,2':5',3''-Tertiofeno (3j).[184] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 42%. Sólido branco. **P.F.:** 190–192 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39 – 7,33 (m, 4H); 7,31 (dd, *J* = 5,0; 1,4 Hz, 2H); 7,12 (s, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137,5; 135,5; 126,4; 125,9; 123,7; 119,3.



3k

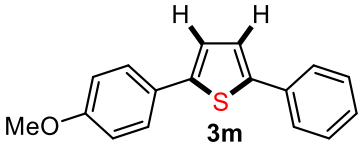
2-(5-Feniltiofen-2-il)piridina (3k).[49] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (80:20) como eluente. Rendimento: 62%. Sólido amarelo. **P.F.:** 109–111 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,58 (ddd, *J* = 4,9, 1,6, 1,1 Hz, 1H); 7,72 – 7,63 (m, 4H); 7,54 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H); 7,43 – 7,36 (m, 2H); 7,35 – 7,27 (m, 2H); 7,17 – 7,10 (m, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 152,4; 149,5; 146,1; 143,8; 136,6; 134,2; 128,9; 127,8; 125,7; 125,4; 123,9; 121,8; 118,5.



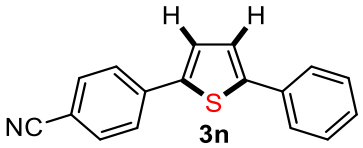
3l

2-(5-(*p*-tolil)tiofen-2-il)piridina (3l).[180] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (80:20) como eluente. Rendimento: 86%. Sólido amarelo. **P.F.:** 128–130 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,57 (ddd, *J* = 4,9, 1,6, 1,1 Hz, 1H); 7,70 – 7,62 (m, 2H); 7,59 – 7,55 (m, 2H); 7,53 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H); 7,28 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H); 7,23 – 7,18 (m, 2H); 7,15 – 7,10 (m, 1H); 2,37 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 152,6; 149,5; 146,4; 143,2; 137,8; 136,5; 131,5; 129,6; 125,6; 125,4; 123,4; 121,7; 118,4; 21,2.

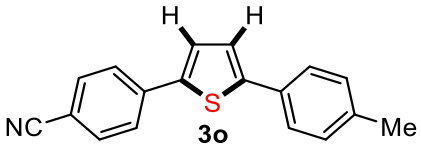
[184] Li, Y.; Cheng, L.; Chen, L.; Li, B.; Sun, N.; Qing, N. *Chin. J. Org. Chem.*, **2016**, *36*, 2426–2436.



2-(4-metoxifenil)-5-feniltiofeno (3m).[16] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano: acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 80%. Sólido amarelo-claro. **P.F.:** 166–168 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,64 – 7,59 (m, 2H); 7,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,29 – 7,23 (m, 2H); 7,16 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 6,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,84 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159,2; 143,6; 142,5; 134,4; 128,9; 127,3; 127,2; 126,9; 125,5; 123,9; 122,9; 114,3; 55,3.



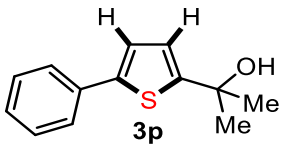
4-(5-feniltiofen-2-il)benzonitrila (3n).[16] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano: acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 97%. Sólido amarelo-claro. **P.F.:** 173–175 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,72 – 7,68 (m, 2H); 7,67 – 7,61 (m, 4H); 7,44 – 7,38 (m, 3H); 7,36 – 7,30 (m, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146,1; 140,9; 138,5; 133,6; 132,7; 129,0; 128,1; 126,0; 125,8; 125,7; 124,3; 118,8; 110,4.



4-(5-(*p*-tolil)tiofen-2-il)benzonitrila (3o).[185] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 51%. Sólido amarelo-claro. **P.F.:** 198–200 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,71 – 7,61 (m, 4H); 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,38 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H); 7,27 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H); 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 2,38 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146,3; 140,4; 138,6; 138,2; 132,7; 130,9; 129,7; 126,0; 125,7; 125,6; 123,8; 118,9; 110,2; 21,2.

---

[185] Kirsch, G.; Prim, D.; Leising, F.; Migani, G. Synthesis of New 2,5-diarylselenophenes. *J. Heterocycl. Chem.*, **1994**, *31*, 1005-1009.



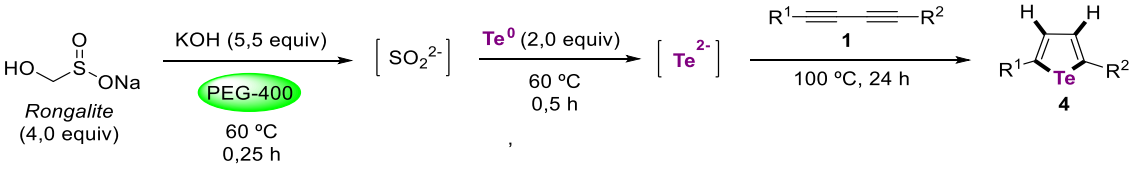
3p

2-(5-feniltiofen-2-il)propan-2-ol (3p). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 33%. Óleo marrom. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,53 – 7,47 (m, 2H); 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,22 – 7,16 (m, 1H); 7,06 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 6,84 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 2,04 (s, 1H); 1,62 (s, 6H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 153,7; 142,7; 134,4; 128,8; 127,3; 125,6; 122,9; 122,5; 71,4; 32,0. **HRMS (ESI)** m/z: $[M - OH]^+$ calculado para $C_{13}H_{13}S$ 201,0732; encontrado 201,0750.

3q

2,5-difeniletiltiofeno (3q). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano: acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 70%. Óleo amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,31 – 7,26 (m, 4H); 7,23 – 7,17 (m, 6H); 6,54 (s, 2H); 3,09 – 3,03 (m, 4H); 2,98 – 2,92 (m, 4H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 142,3; 141,2; 128,4; 128,3; 126,0; 123,8; 38,0; 32,1. **HRMS (ESI)** m/z: [M + H]+ calculado para $C_{20}H_{21}S$: 293,1358; encontrado: 293,1363.

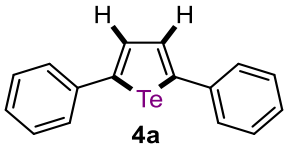
8.2.6 *Procedimento geral para a síntese de telurofenos* **4**



Em um tubo de Schlenk de 25 mL sob atmosfera de argônio, adicionou-se PEG-400 (3,0 mL) e borbulhou-se argônio por 10 minutos. Em seguida, Rongalite® (hidroximetilsulfinato de sódio hidratado, 4,0 equiv., 1,0 mmol) e KOH em pó (5,5 equiv., 1,375 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 60 ºC por 15 minutos. A esta solução, Te^0 (2,0 equiv., 0,50 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 60 ºC por 30 minutos. Em seguida, o respectivo 1,3-diino **1** (0,25 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 100 ºC por 24 h.

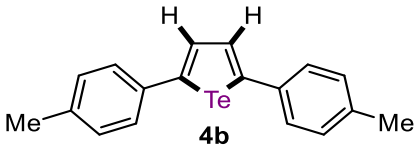
O tubo de Schlenk foi resfriado à temperatura ambiente e uma mistura de hexano/acetato de etila (75:25 v:v, 20,0 mL) foi adicionada. Após agitação vigorosa, duas fases são formadas, e a camada superior contendo a mistura de solventes orgânicos foi coletada, repetindo-se este processo até a completa extração do produto desejado (monitorado por TLC). A fase orgânica coletada foi concentrada sob pressão reduzida e posteriormente purificada por cromatografia em coluna utilizando misturas de hexano e acetato de etila como eluente para obtenção dos respectivos telurofenos 2,5-disubstituídos **4**.

8.2.6.1 *Dados espectrais de RMN dos telurofenos* **4**



4a

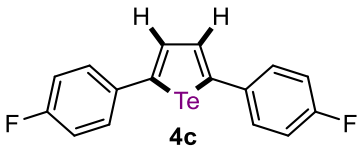
2,5-difeniltelurofeno (4a).[186] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como solvente. Rendimento: 94%. Sólido amarelo. **P.F**.: 223–225 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (s, 2H); 7,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 4H); 7,34 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H) 7,30 – 7,24 (m, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148,2; 139,9; 133,9; 128,9; 127,6; 126,7.



4b

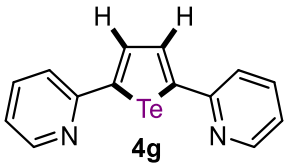
2,5-Bis-*p*-toliltelurofeno (**4b**).[186] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como solvente. Rendimento: 60%. Sólido amarelo. **P.F**.: 246–248 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,75 (s, 2H); 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H); 7,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H); 2,34 (s, 6H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147,6; 137,4; 137,3; 133,3; 129,6; 126,6; 21,1.

[186] Okuma, K.; Yahata, S.; Nagahora, N.; Shioji, K. *Chem*. *Lett*. **2017**, *46*, 405–407.



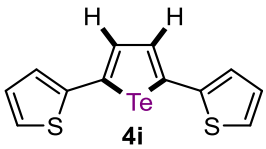
4c

2,5-Bis(4-fluorofenil)telurofeno (**4c**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como solvente. Rendimento: 52%. Sólido branco. **P**.**F**.: 176–178 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,96 (s, 2H); 7,64 – 7,58 (m, 4H); 7,25 – 7,18 (m, 4H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, DMSO-d_6): δ 161,8 (d, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 245,4 Hz); 146,3; 135,9 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 3,3 Hz); 134,7; 128,3 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 8,1 Hz); 116,0 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 21,8 Hz). **HRMS (ESI)** ***m/z***: [M + OH]$^{+}$ calculado para $C_{16}H_{11}F_2OTe$: 386,9835; encontrado: 386,9844.



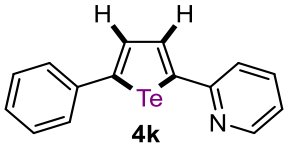
4g

2,5-Di(piridin-2-il)telurofeno (**4g**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (80:20) como solvente. Rendimento: 32%. Sólido amarelo-claro. P.F.: 197–199 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,47 (ddd, *J* = 4,9, 1,6, 1,0 Hz, 2H); 8,25 (s, 2H); 7,71 – 7,61 (m, 4H); 7,16 – 7,11 (m, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 156,8; 153,7; 149,8; 136,3; 134,0; 122,1; 116,0. **HRMS (ESI)** ***m/z***: [M + H]$^{+}$ calculado para $C_{14}H_{11}N_2Te$: 336,9979; encontrado: 336,9988.



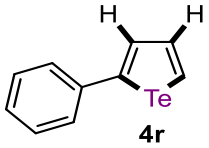
4i

2,5-Di(tiofen-2-il)telurofeno (**4i**).[186] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 44%. Sólido amarelo. P.F.: 128–130 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,55 (s, 2H); 7,18 (dd, *J* = 5,1, 1,2 Hz, 2H); 7,00 (dd, *J* = 3,6, 1,2 Hz, 2H); 6,96 (dd, *J* = 5,1, 3,6 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143,7; 137,3; 133,6; 127,8; 125,0; 124,7.



4k

2-(5-Feniltelurofen-2-il)piridina (**4k**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 25%. Sólido amarelo-claro. P.F.: 148–150 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,47 – 8,41 (m, 1H); 8,13 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H); 7,96 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H); 7,71 – 7,62 (m, 2H); 7,55 – 7,51 (m, 2H); 7,38 – 7,33 (m, 2H); 7,32 – 7,27 (m, 1H); 7,13 (ddd, *J* = 6,7, 4,9, 1,7 Hz, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 156,5; 151,2; 151,1; 149,7; 140,3; 136,3; 134,5; 133,5; 128,9; 127,7; 126,7; 122,0; 115,9. **HRMS (ESI)** *m/z*: $[M + H]^+$ calculado para $C_{15}H_{12}NTe$ 336,0027; encontrado 336,0021.



4r

2-Feniltelurofeno (**4r**).[187] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 66%. Sólido branco. P.F.: 47–49 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,83 – 8,77 (m, 1H); 7,83 – 7,79 (m, 2H); 7,54 – 7,45 (m, 2H); 7,37 – 7,30 (m, 2H); 7,30 – 7,26 (m, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 149,7; 140,0; 138,6; 133,3; 128,9; 127,5; 127,0; 125,5.

[187] Navarro-García, E.; Galmés, B.; Velasco, M. D.; Frontera, A.; Caballero, A. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 4706–4713.

8.4 Espectros de RMN referentes ao Capítulo 1

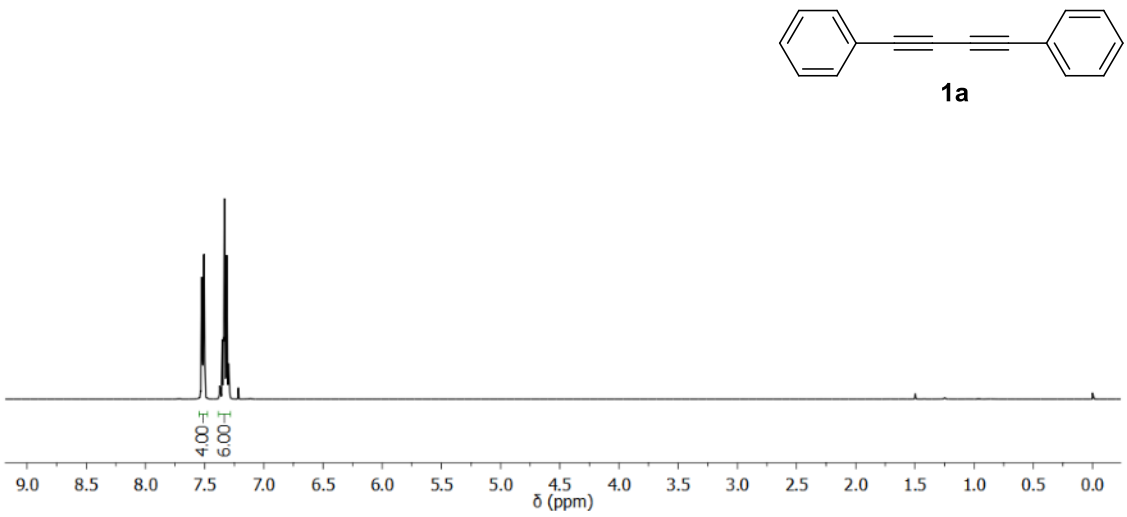


Figura A1. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1a**.

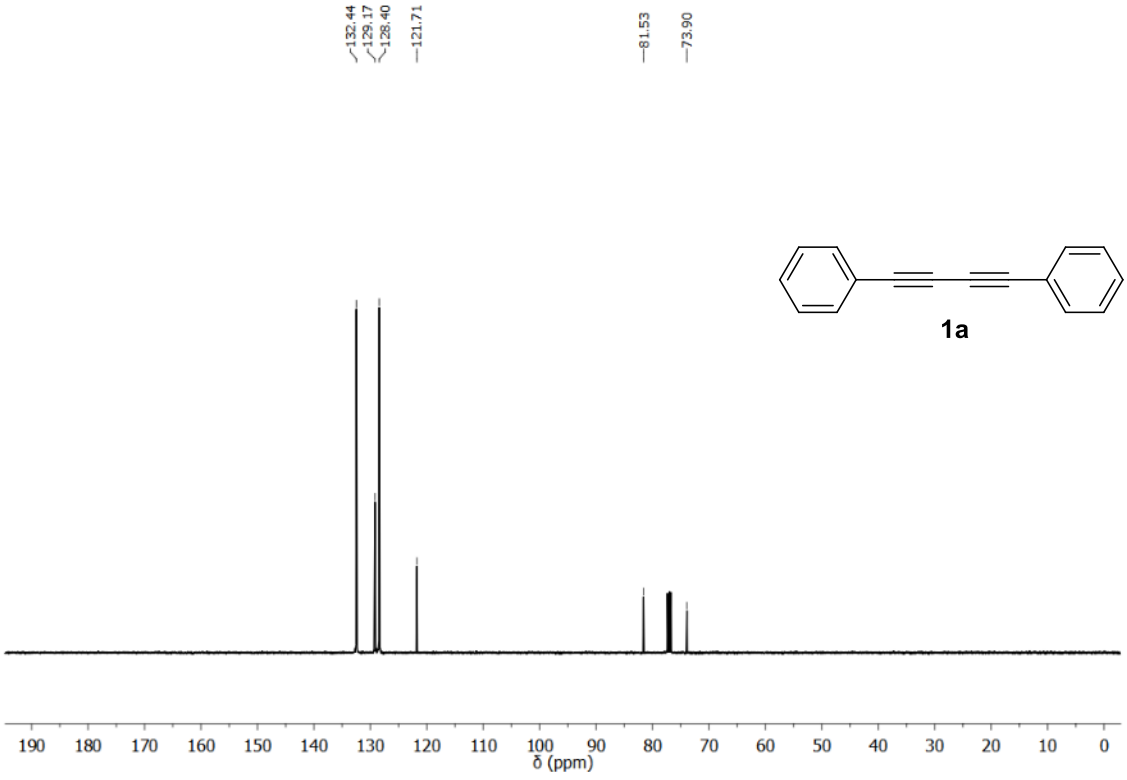


Figura A2. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1a**.

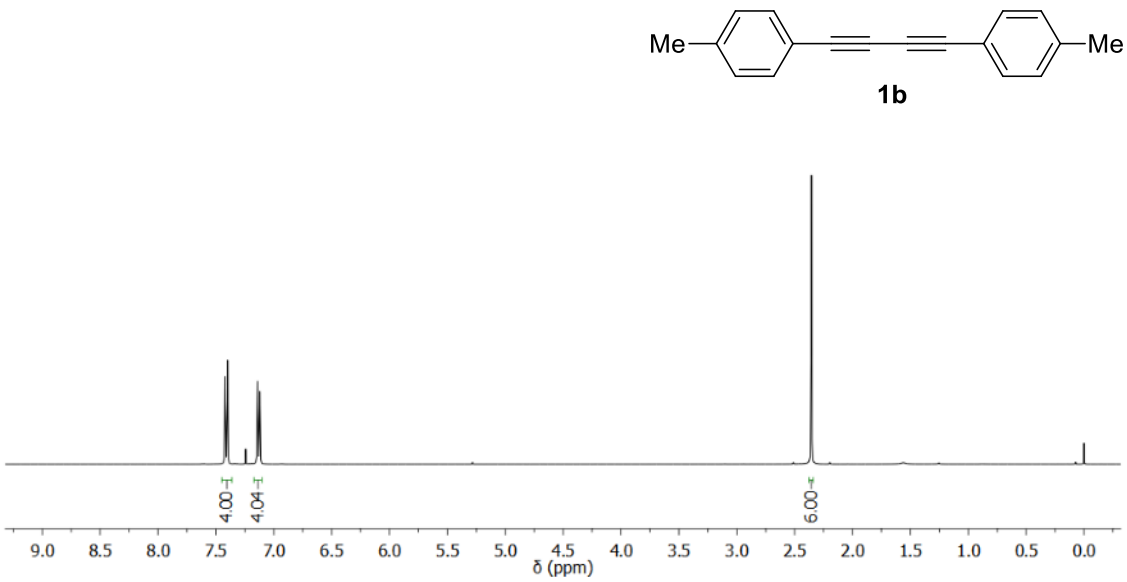


Figura A3. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1b**.

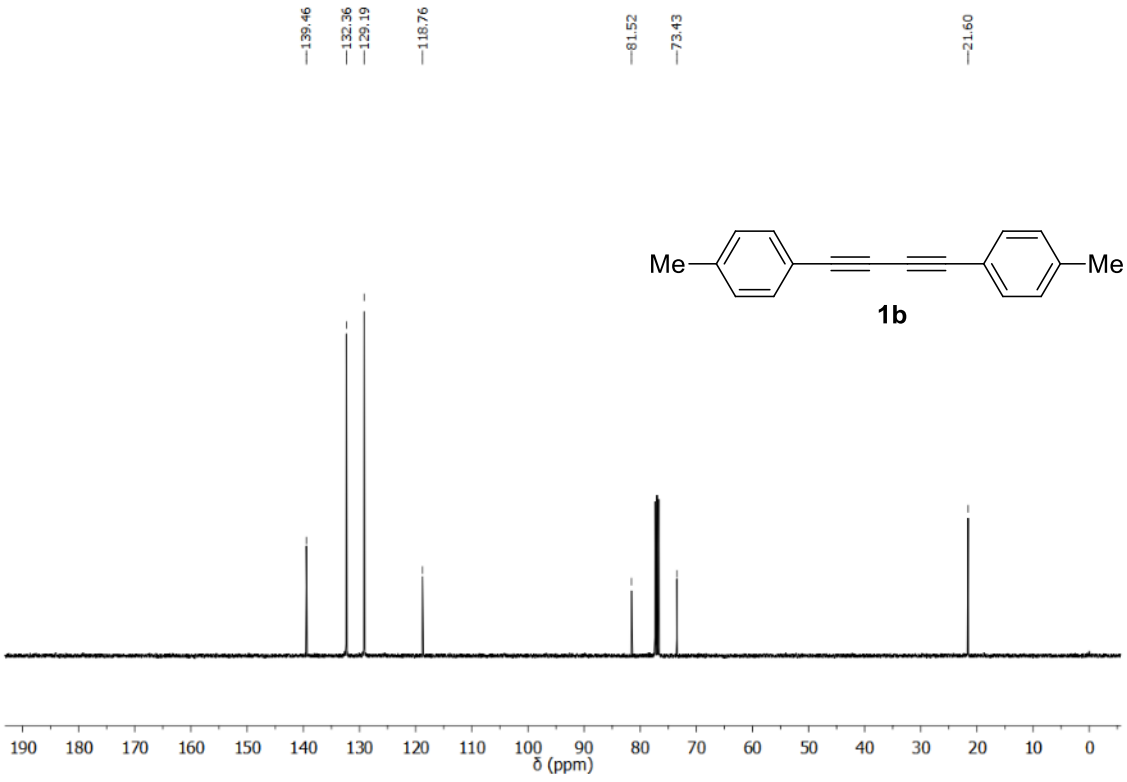


Figura A4. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1b**.

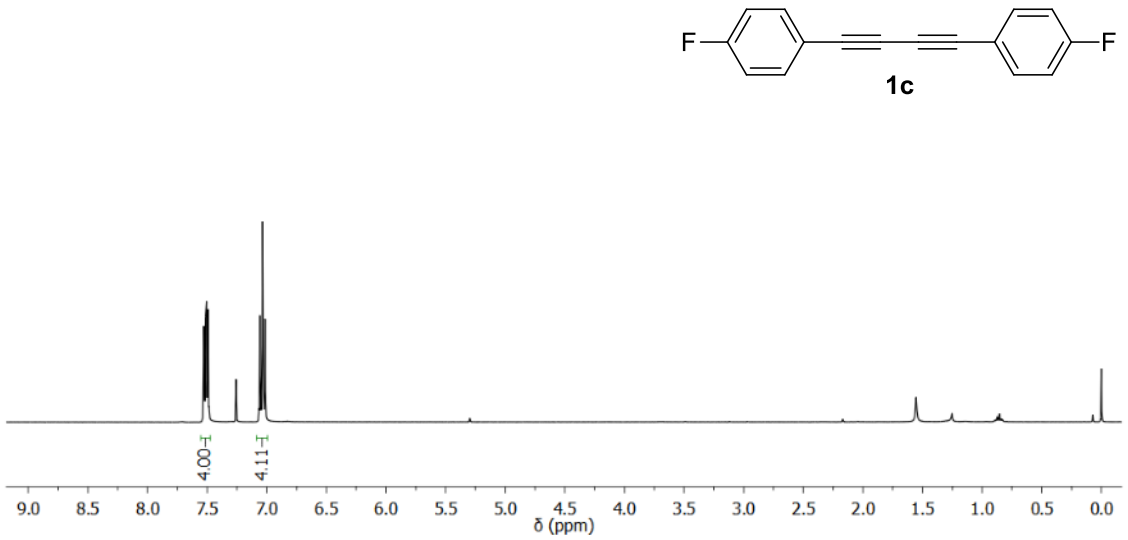


Figura A5. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1c**.

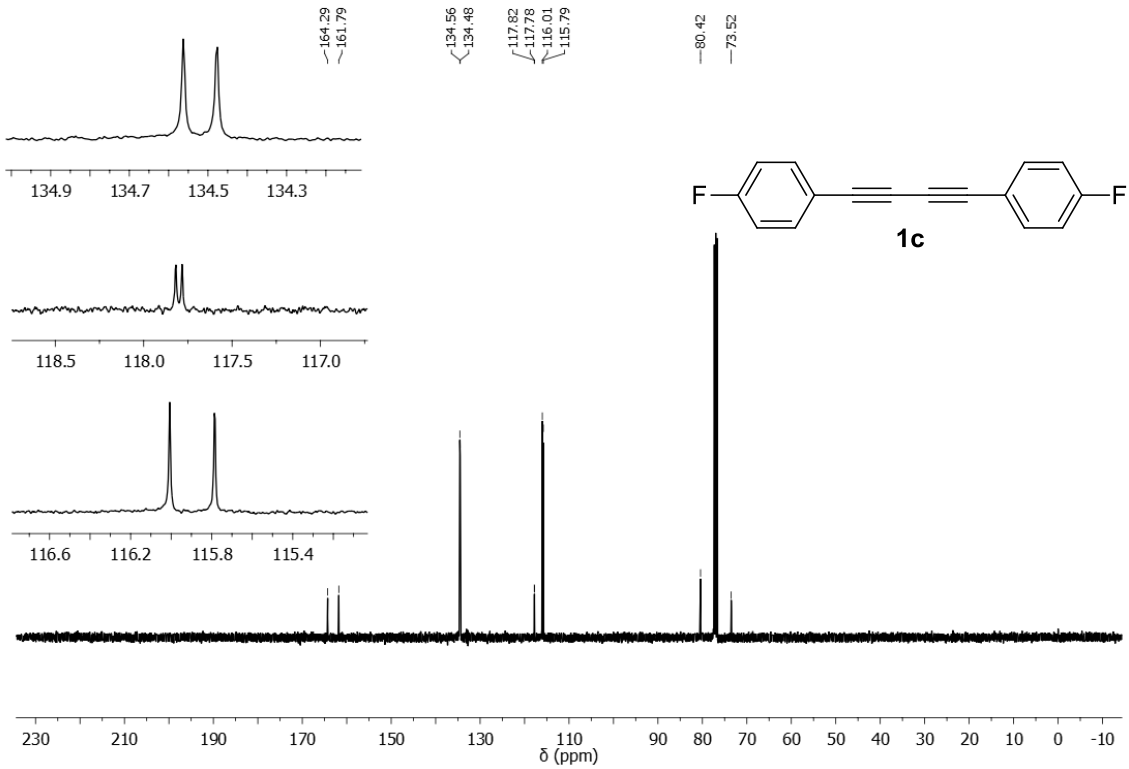


Figura A6. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1c**.

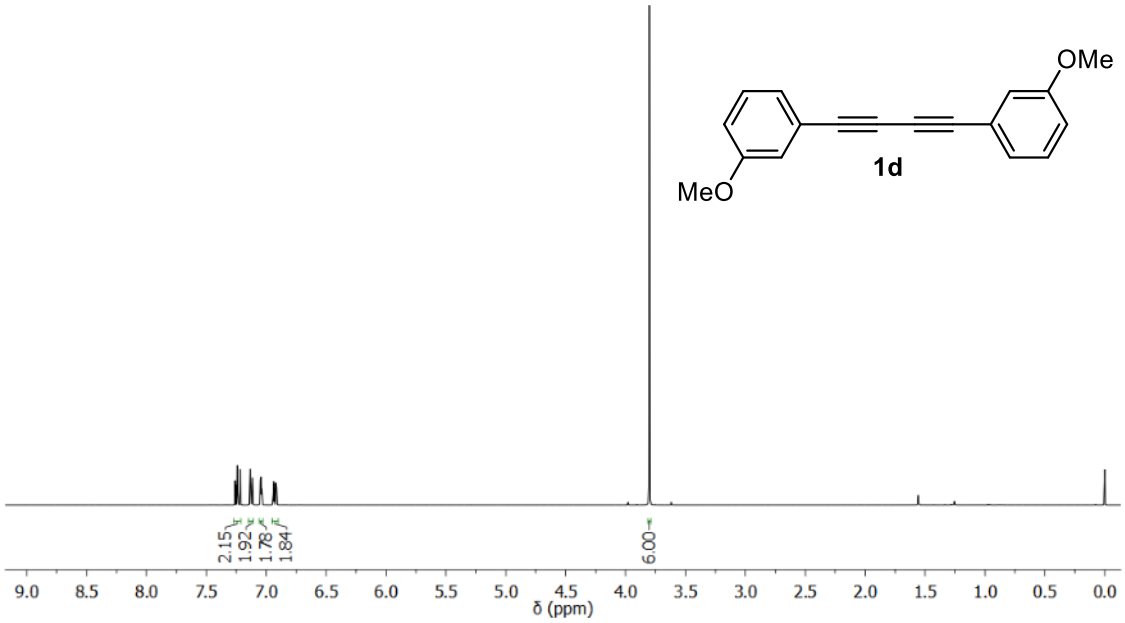


Figura A7. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1d**.

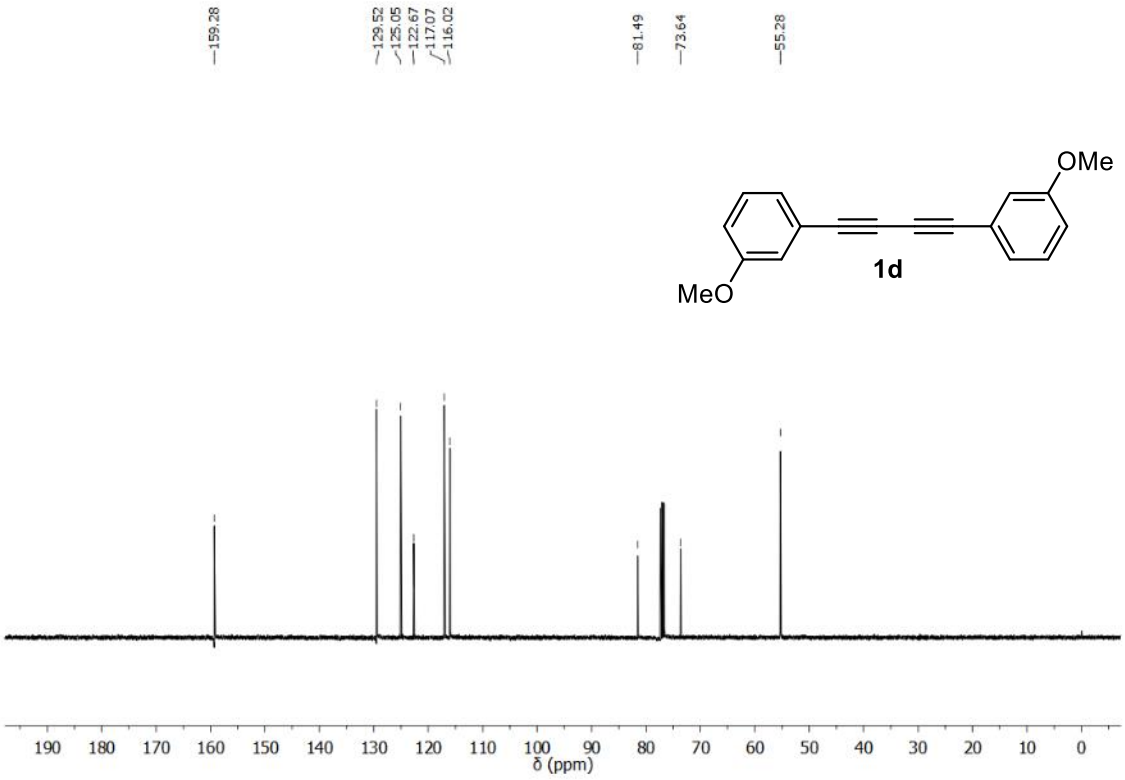


Figura A8. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1d**.

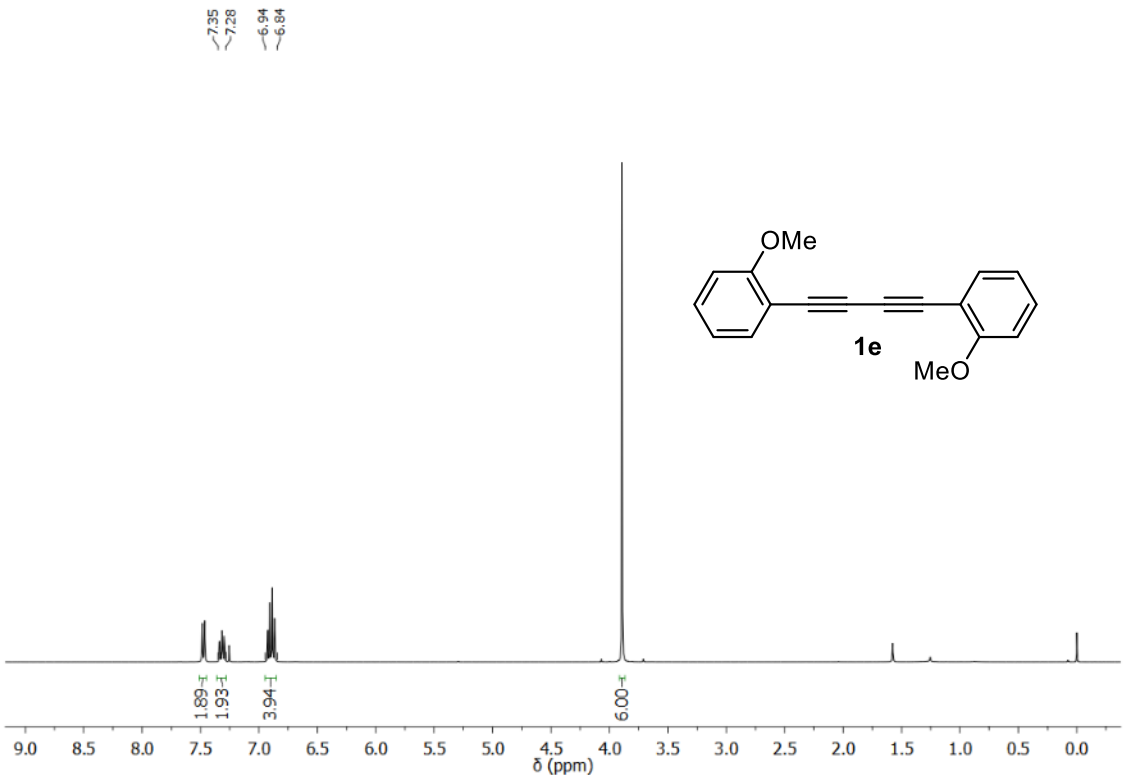


Figura A9. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1e**.

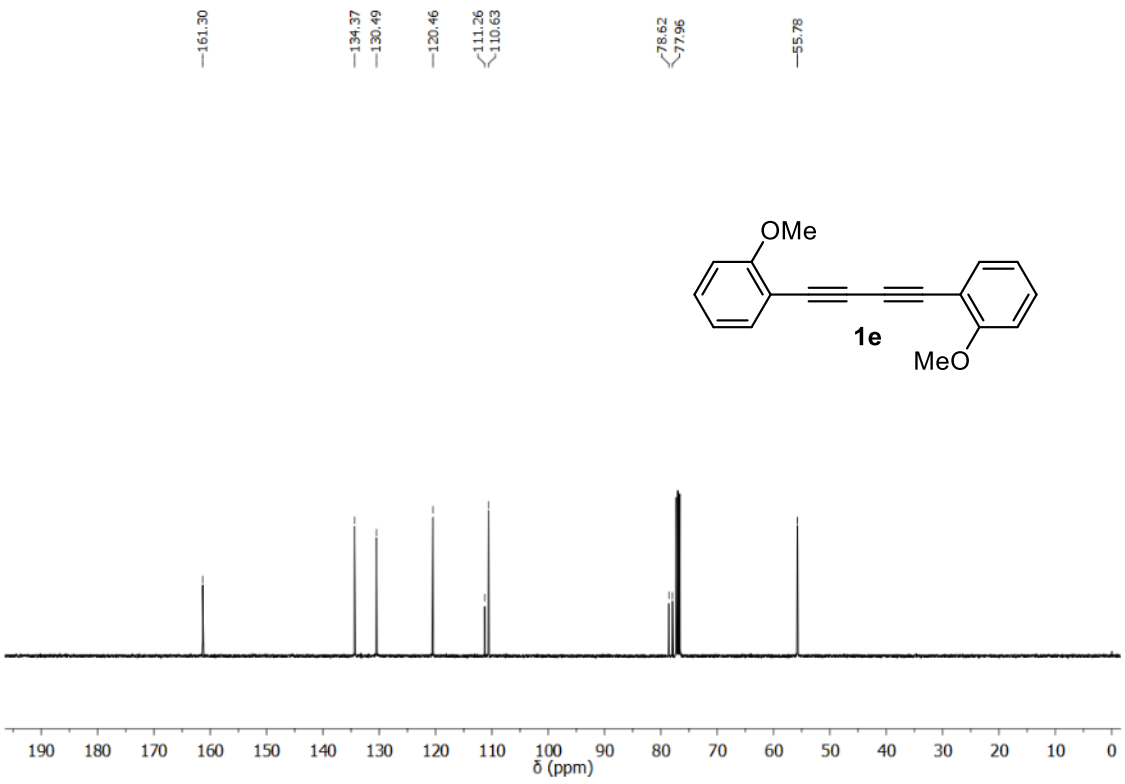


Figura A10. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1e**.

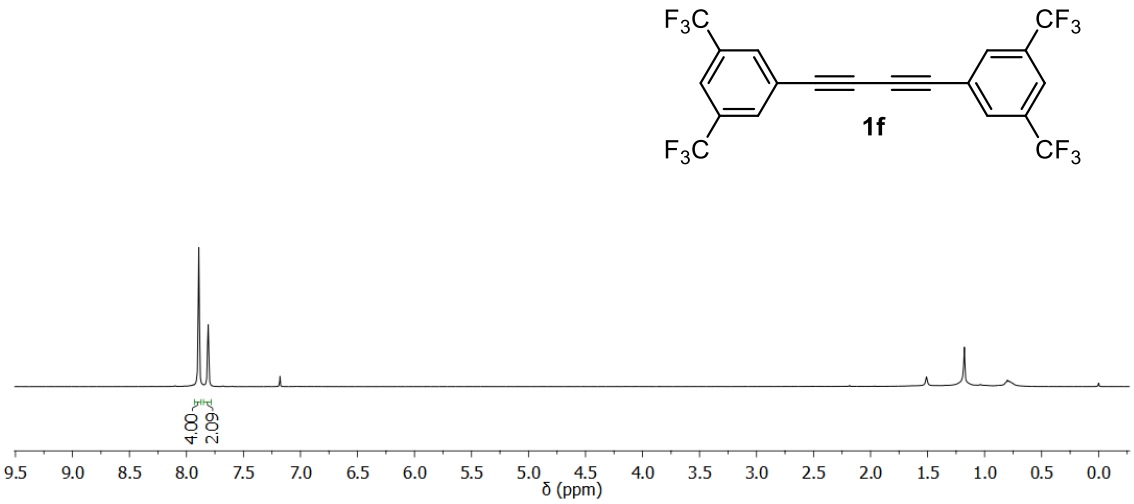


Figura A11. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1f**.

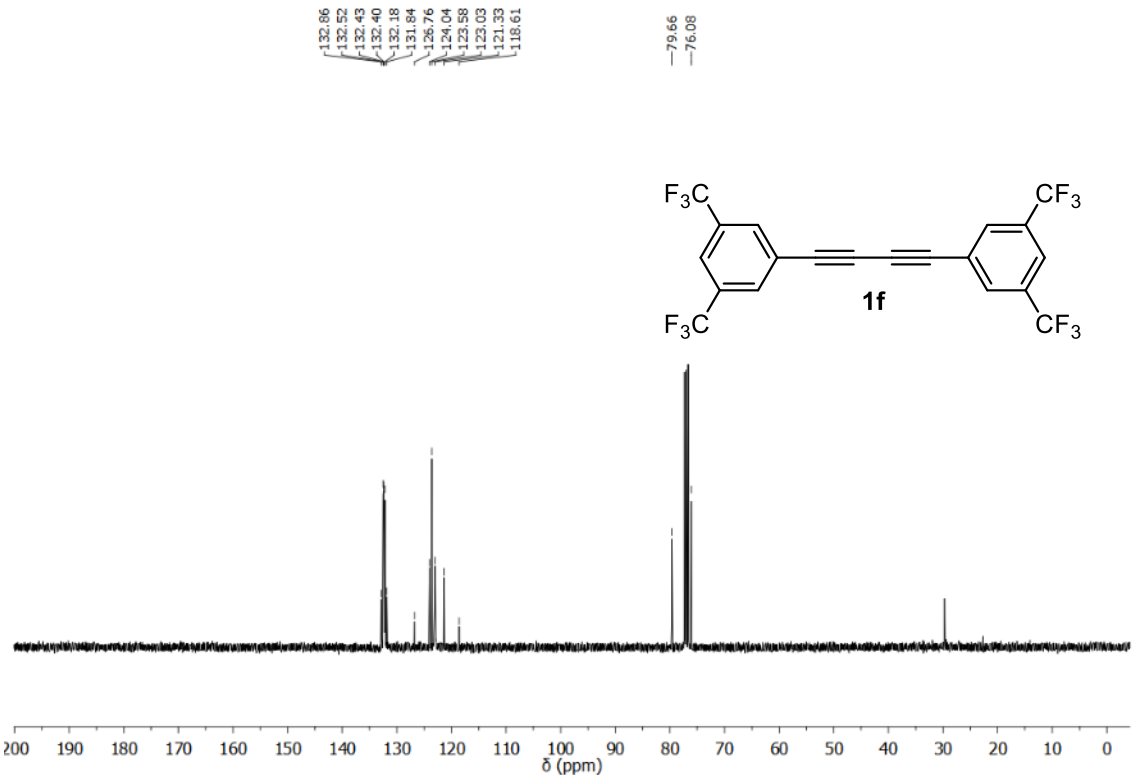


Figura A12. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1f**.

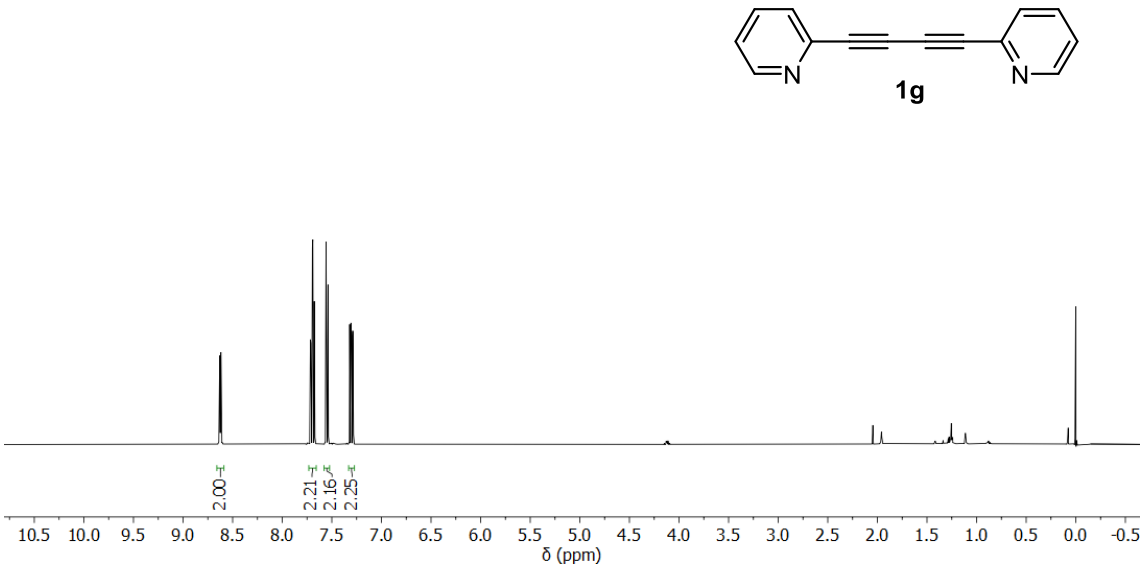


Figura A13 Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1g**.

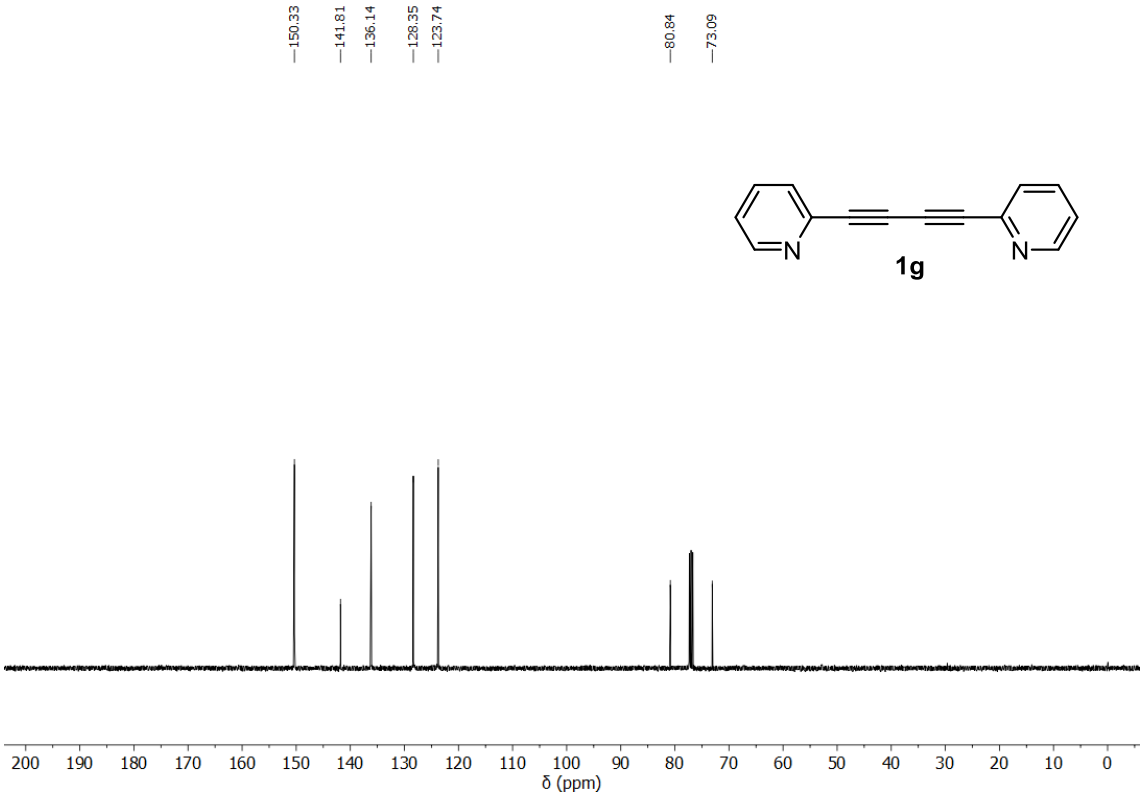


Figura A14. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1g**.

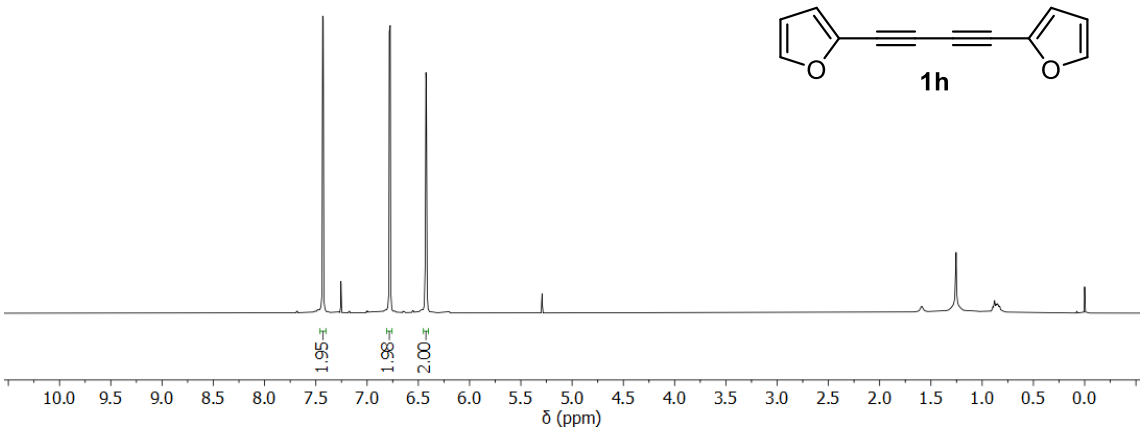


Figura A15. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1h**.

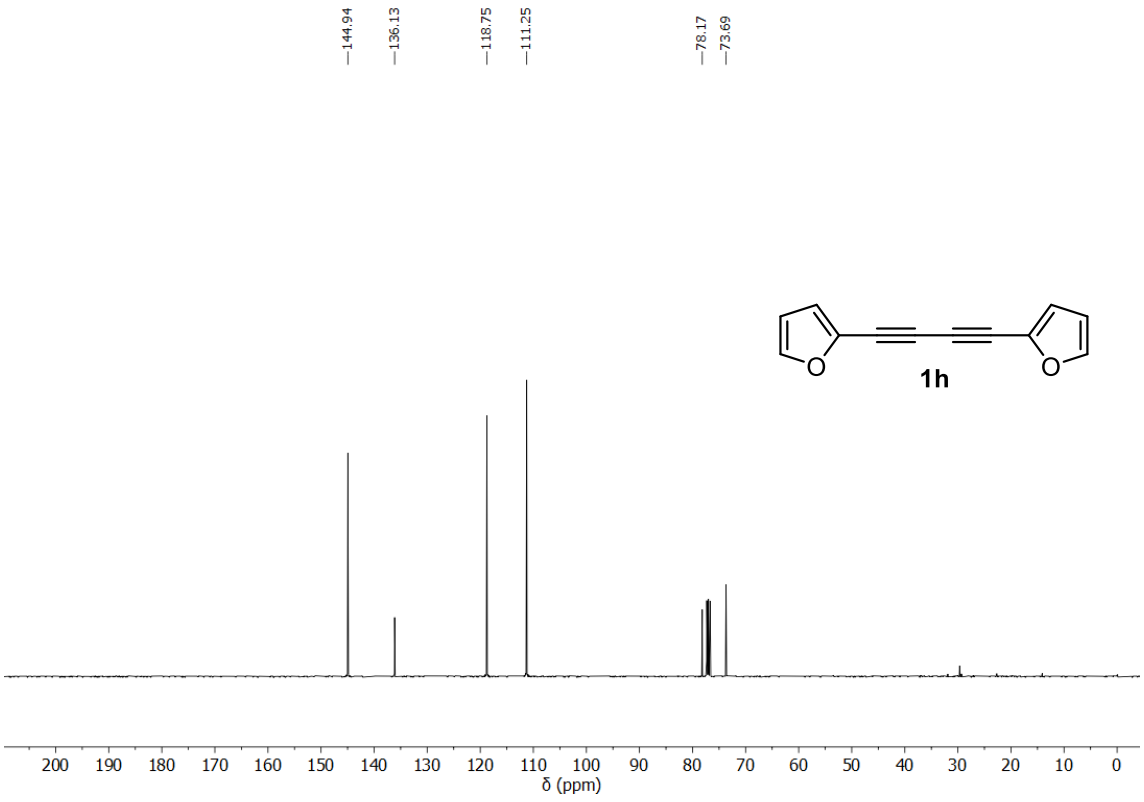


Figura A16. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1h**.

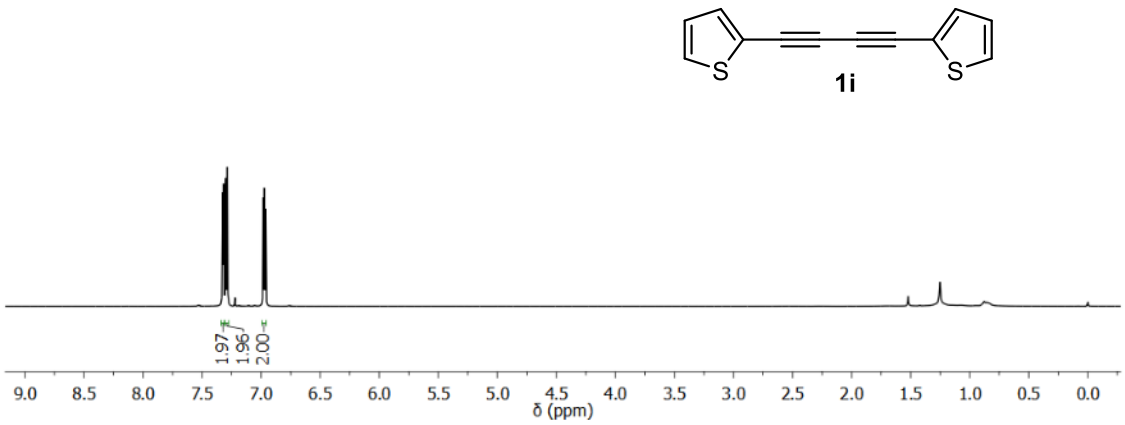


Figura A17. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1i**.

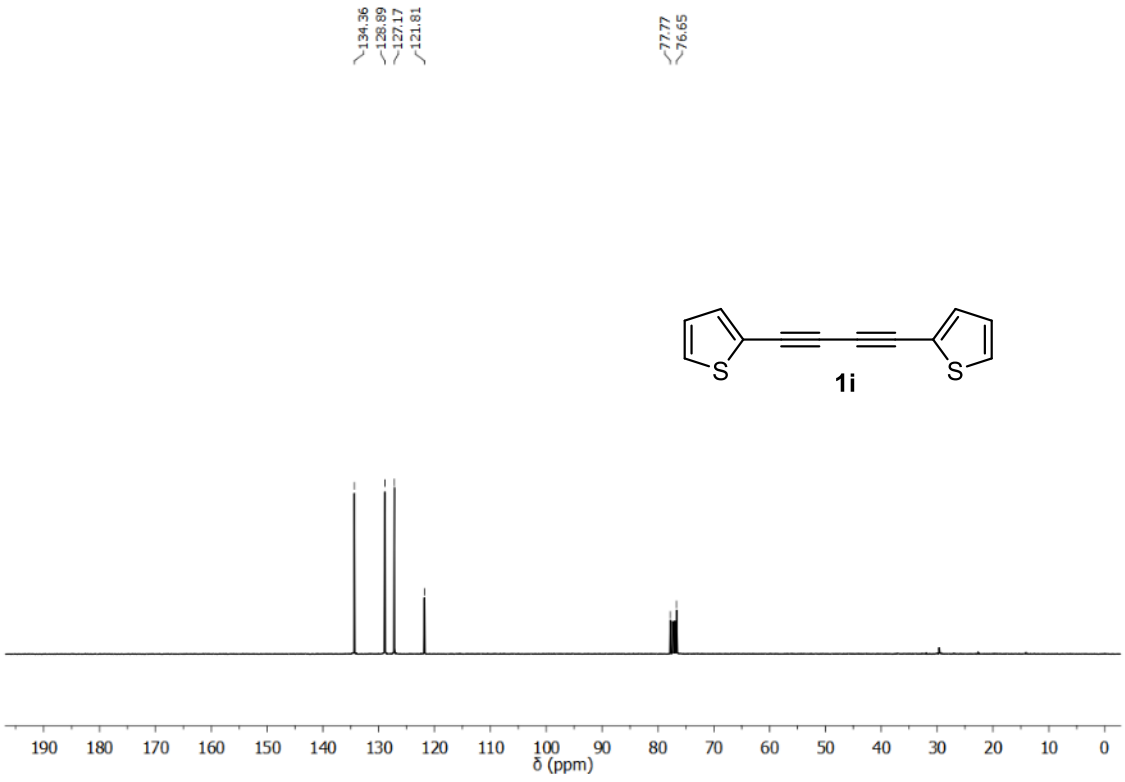


Figura A18. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1i**.

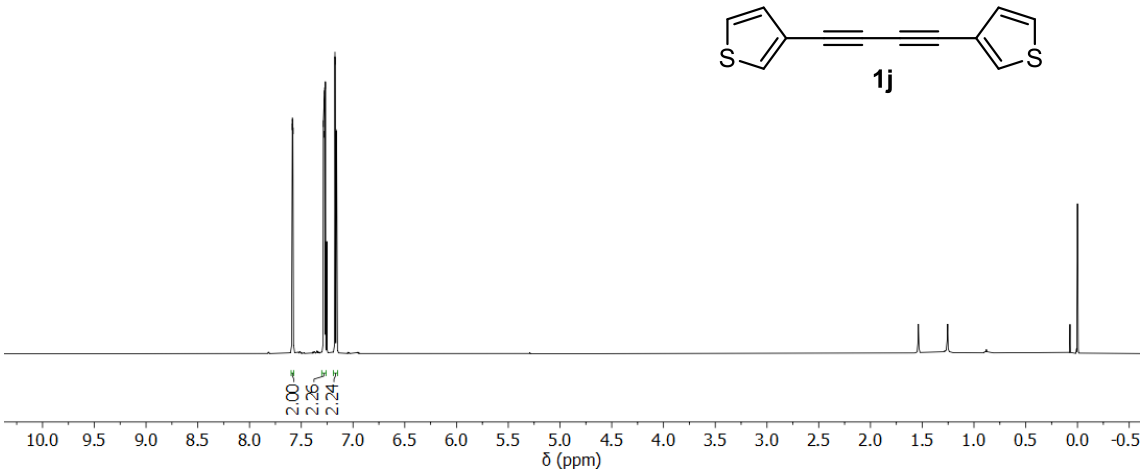


Figura A19. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1j**.

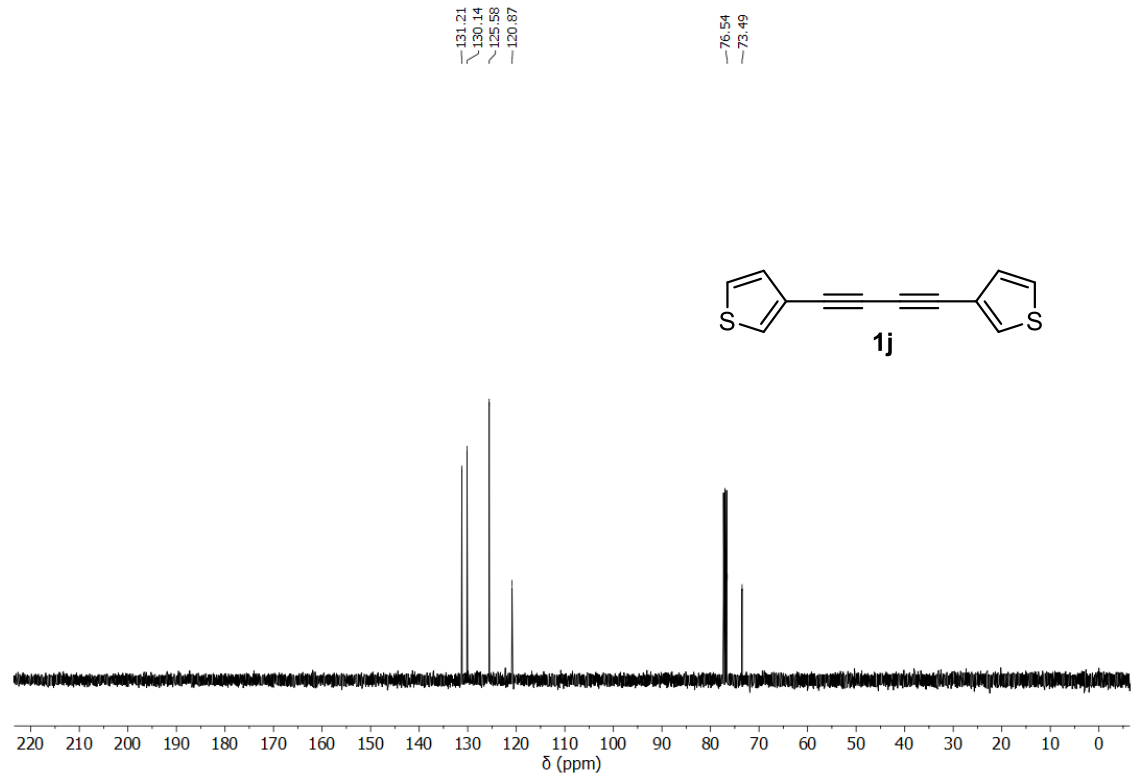


Figura A20. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1j**.

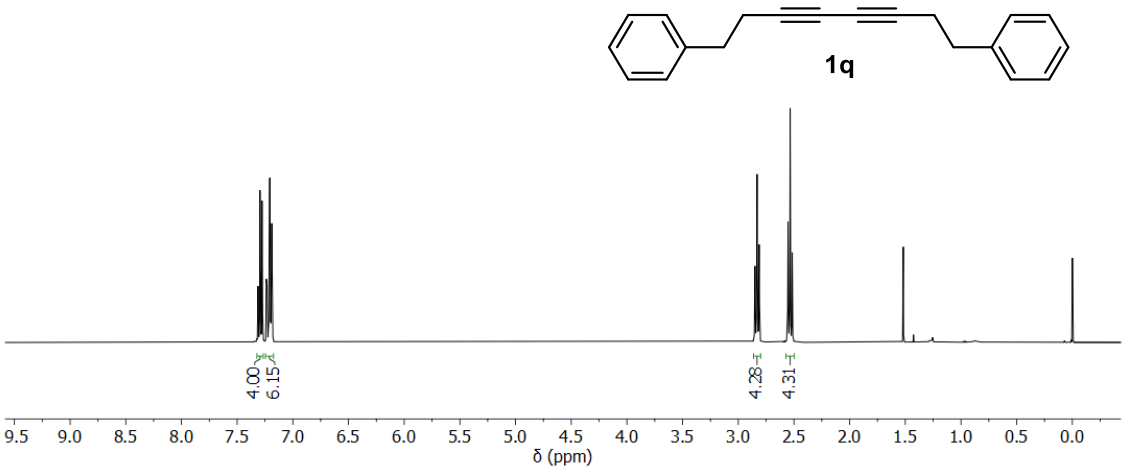


Figura A21. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1q**.

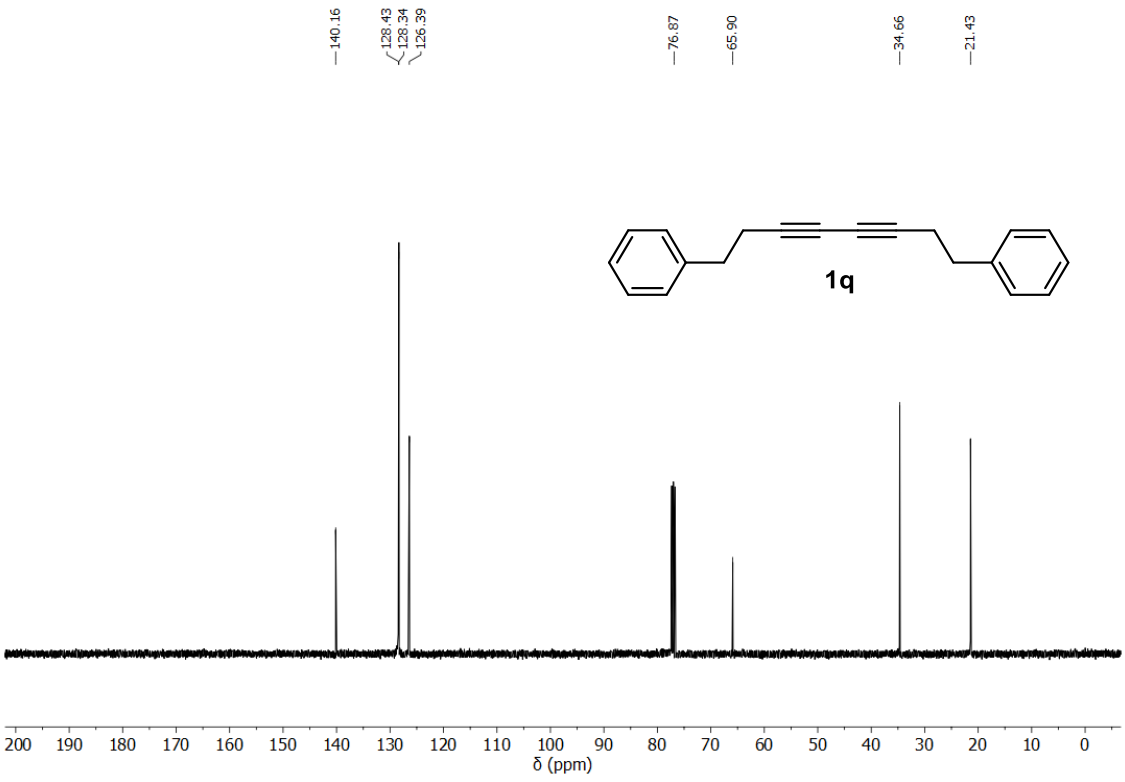


Figura A22. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1q**.

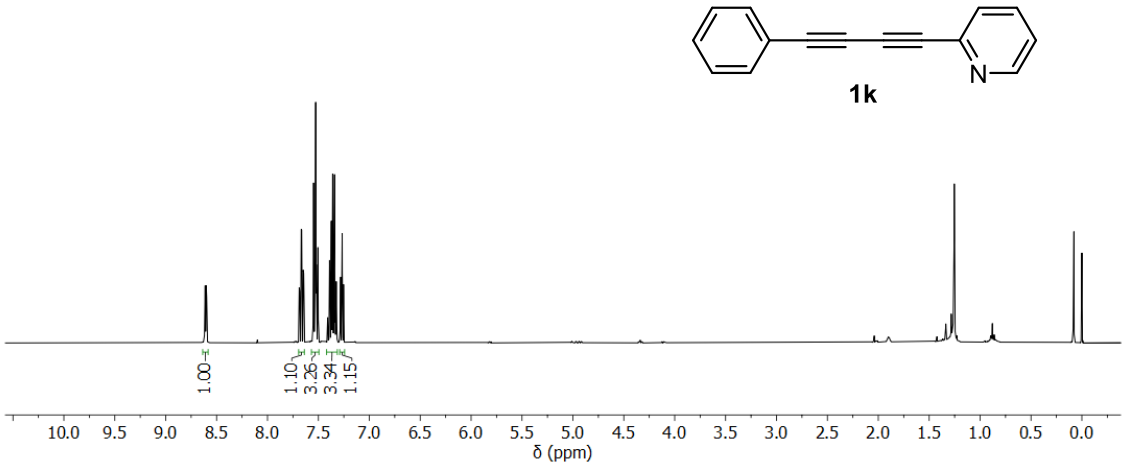


Figura A23. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1k**.

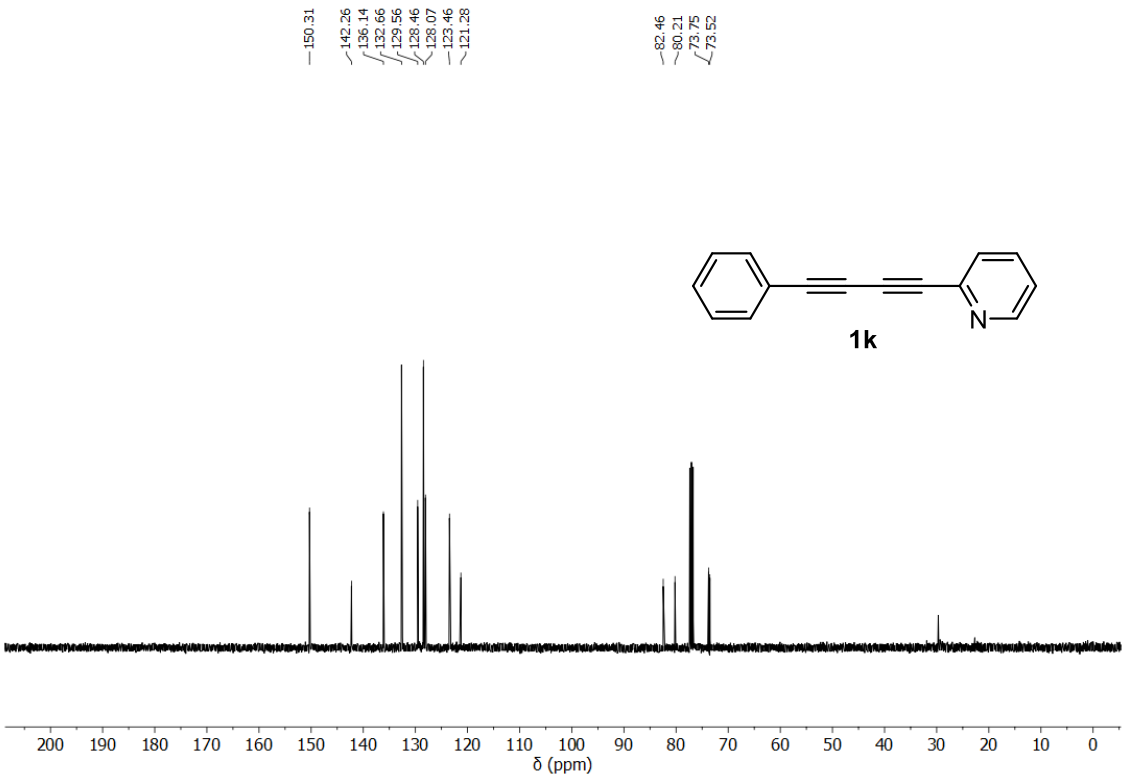


Figura A24. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1k**.

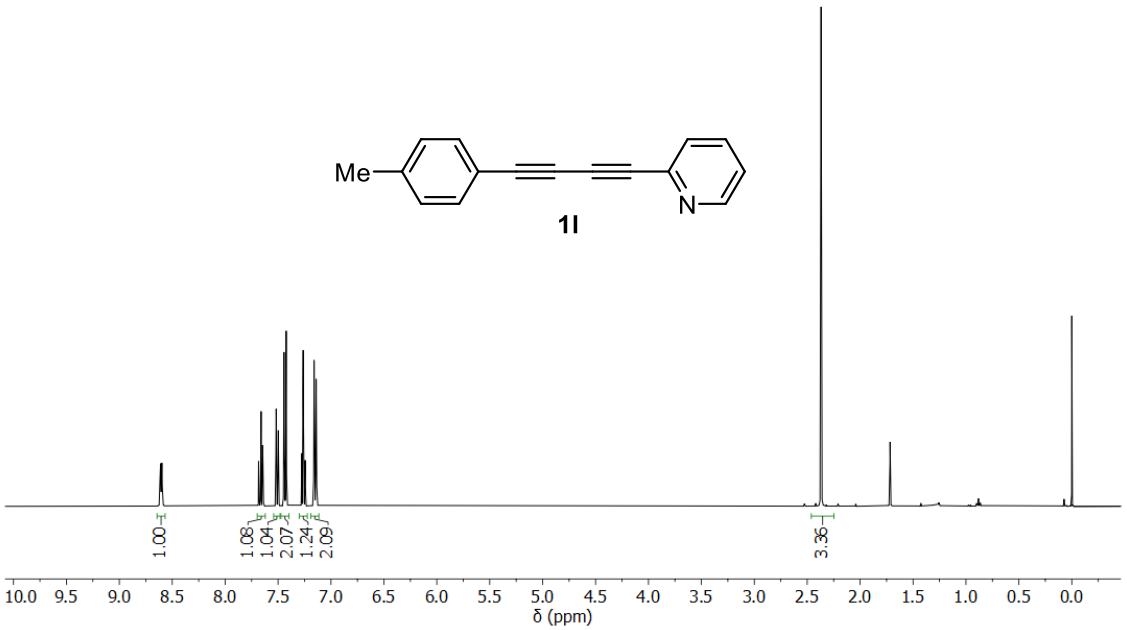


Figura A25. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1l**.

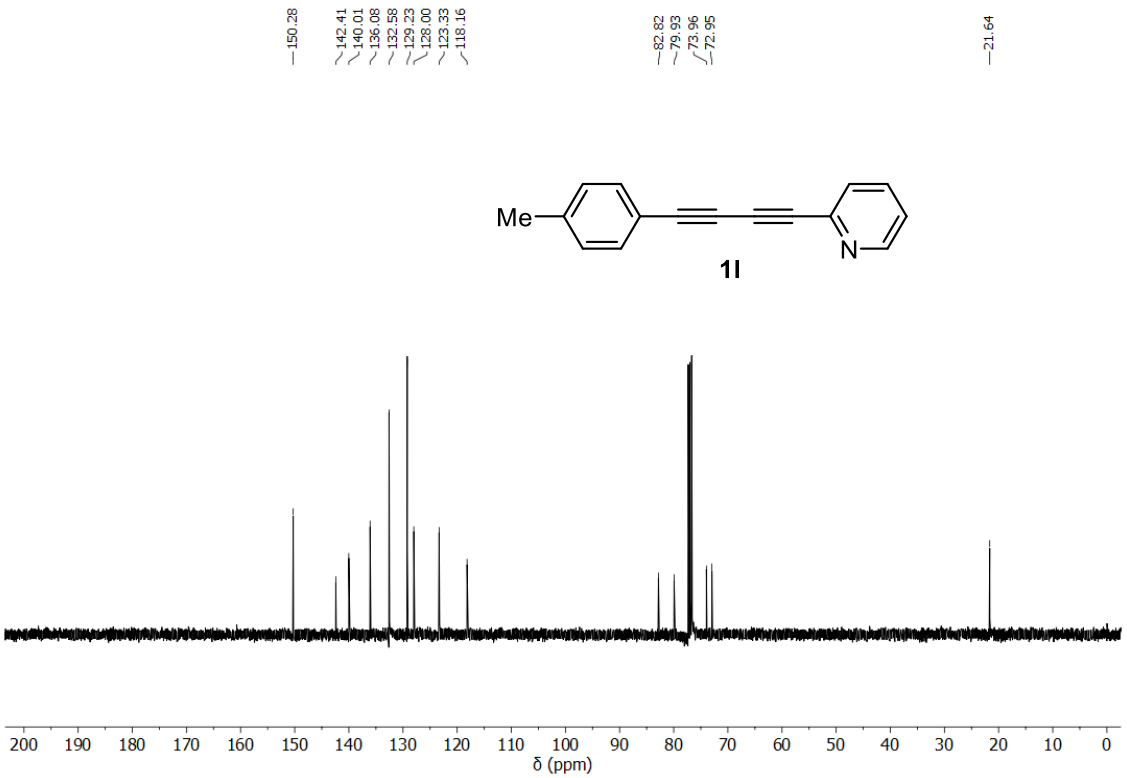


Figura A26. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1l**.

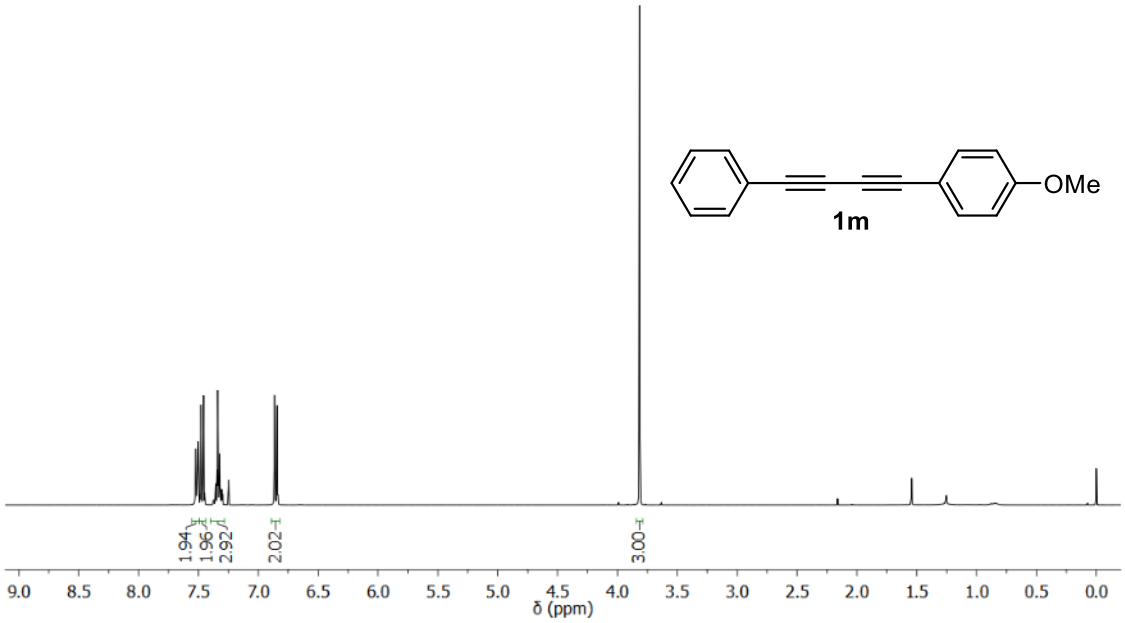


Figura A27. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1m**.

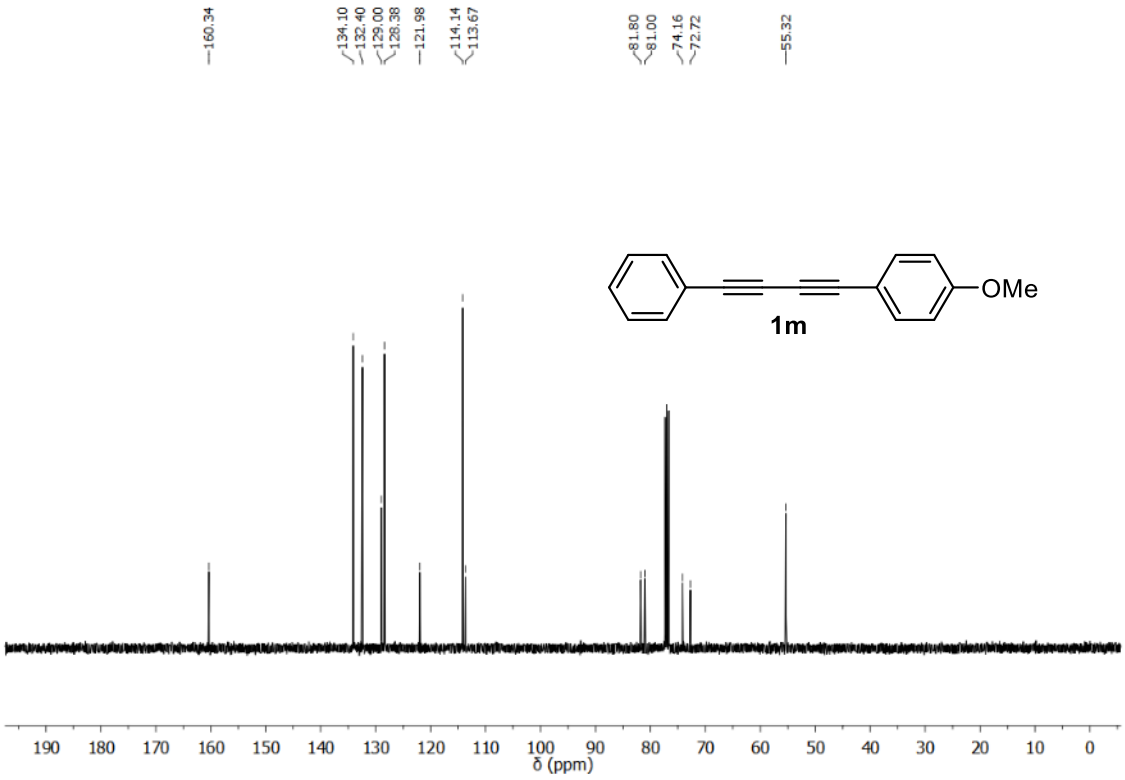


Figura A28. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1m**.

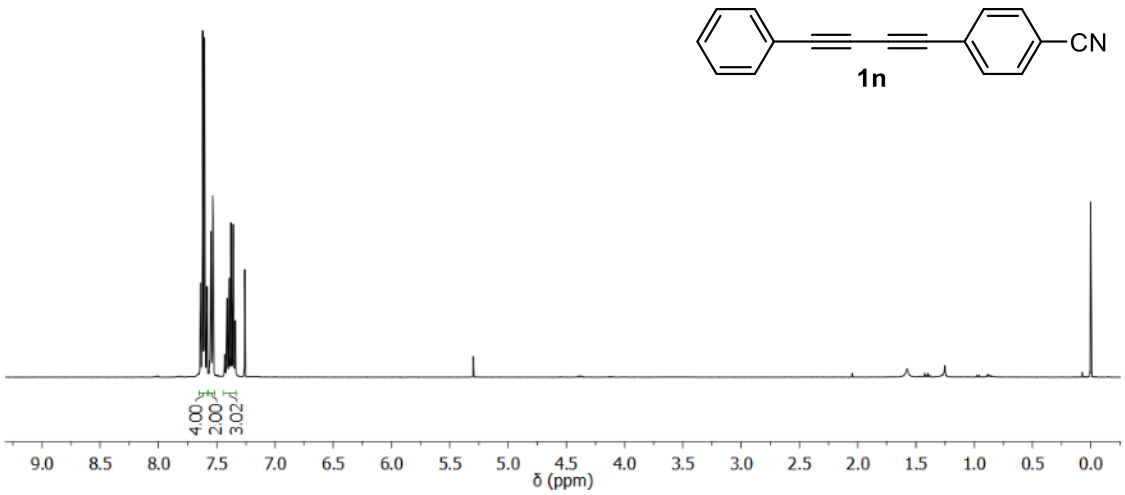


Figura A29. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1n**.

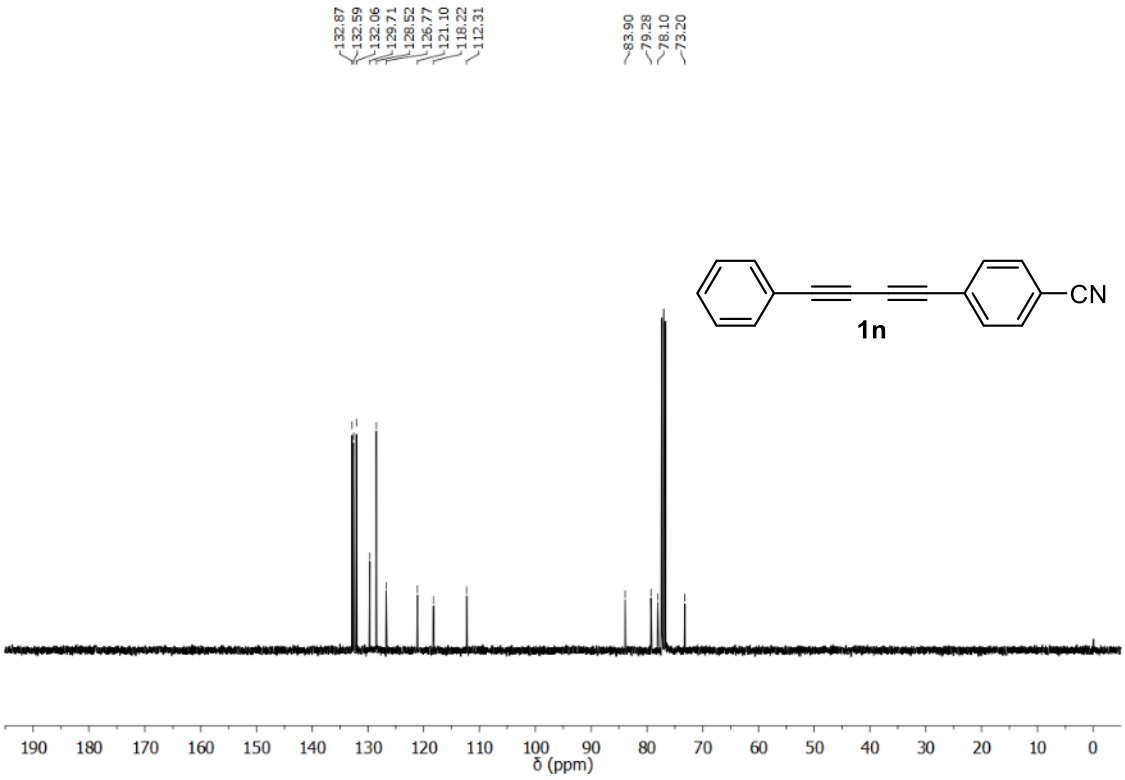


Figura A30. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1n**.

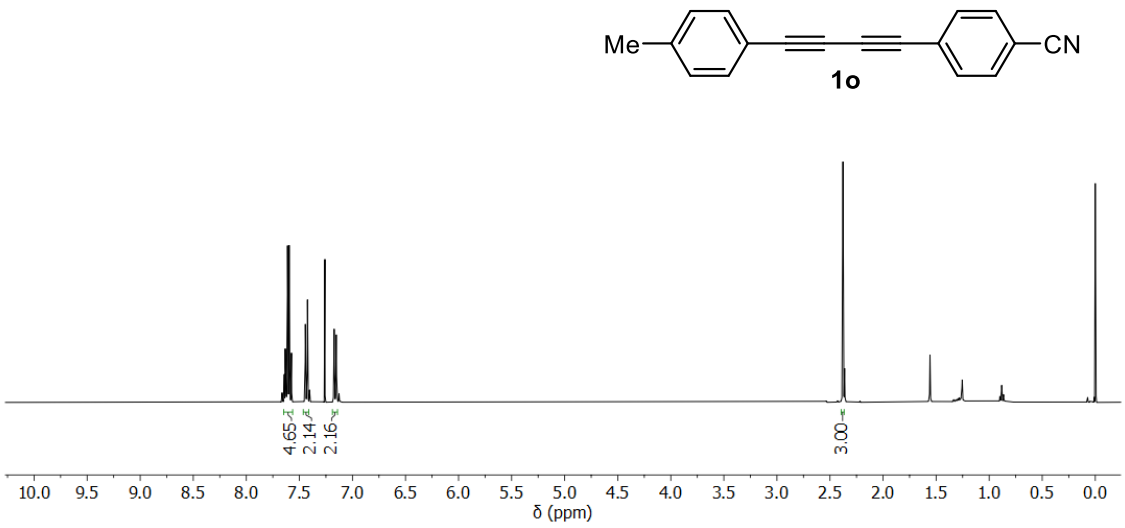


Figura A31. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1o**.

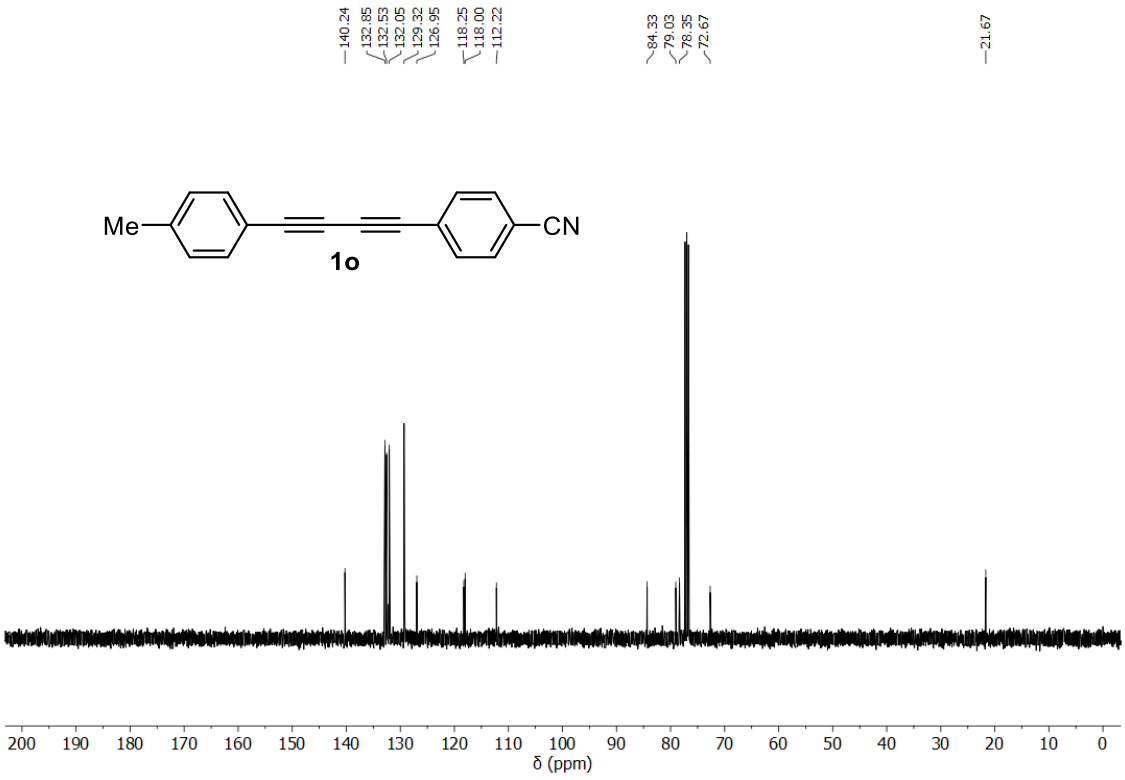


Figura A32. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1o**.

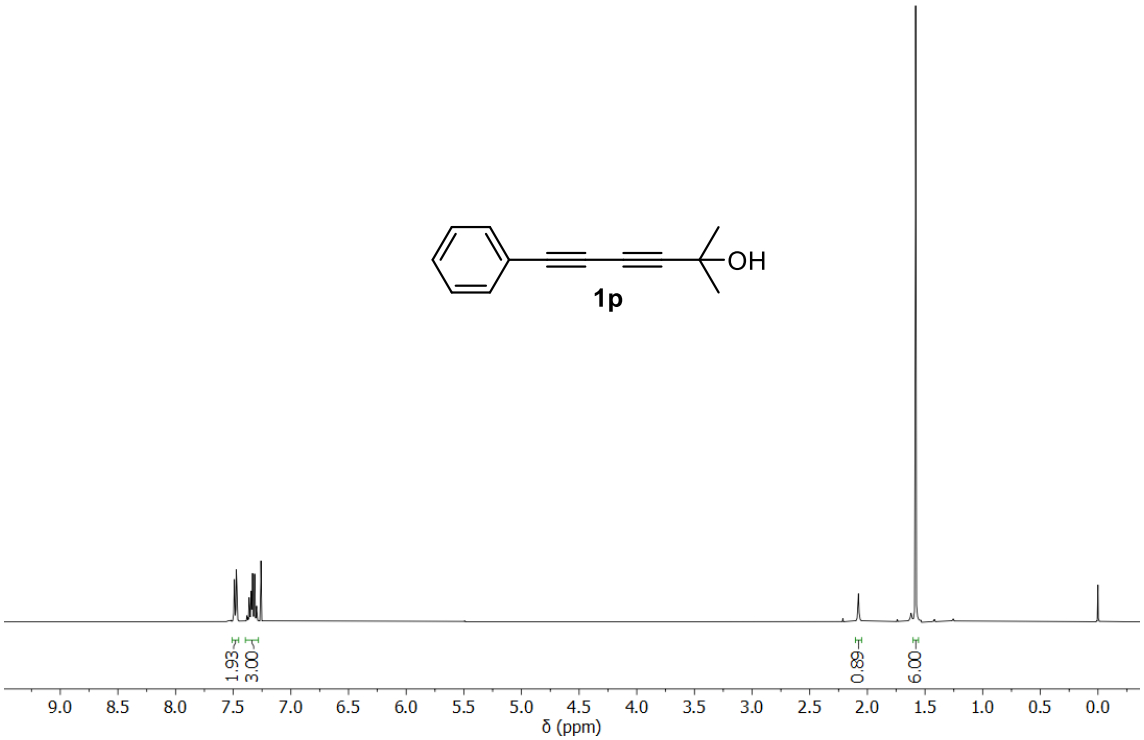


Figura A33. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1p**.

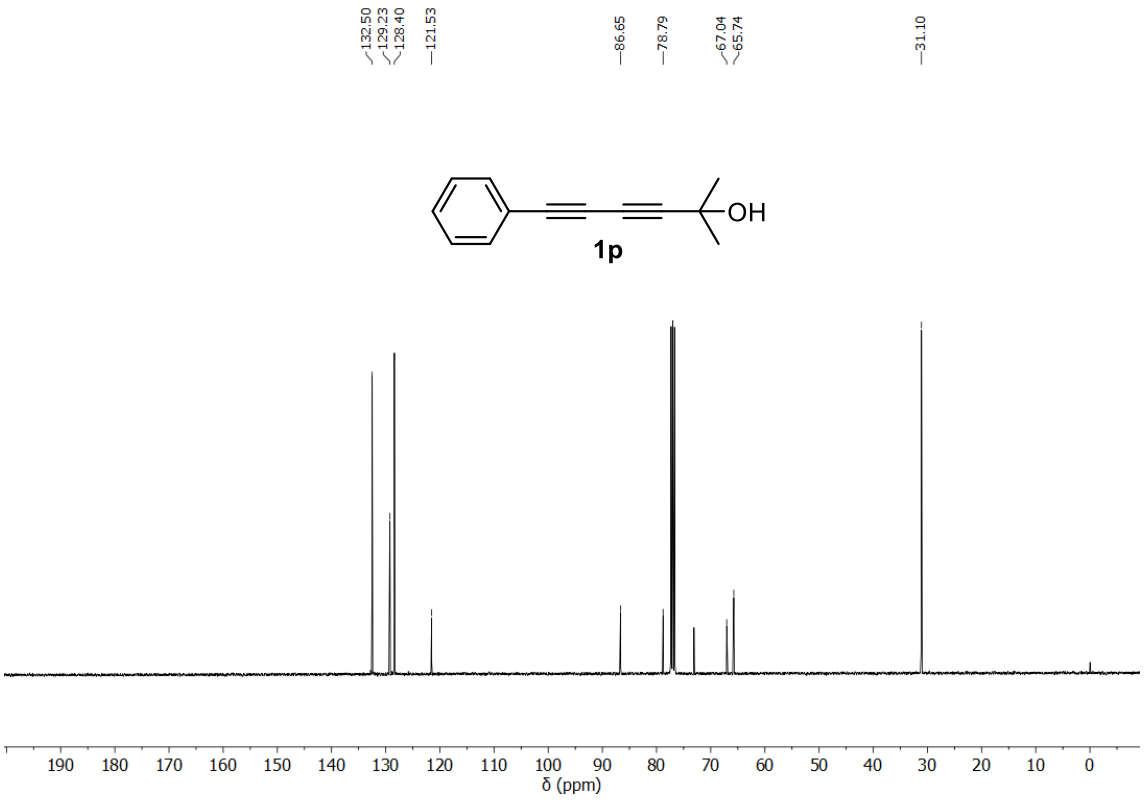


Figura A34. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1p**.

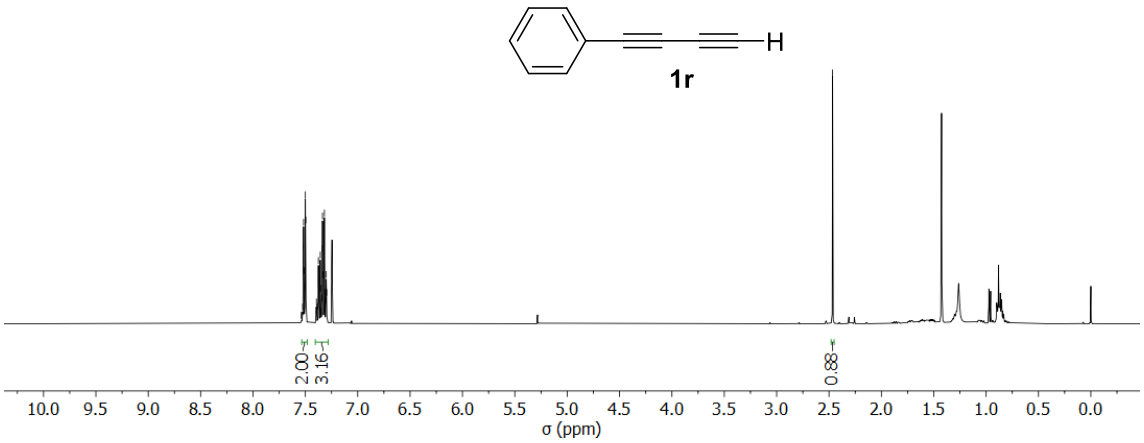


Figura A35. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1r**.

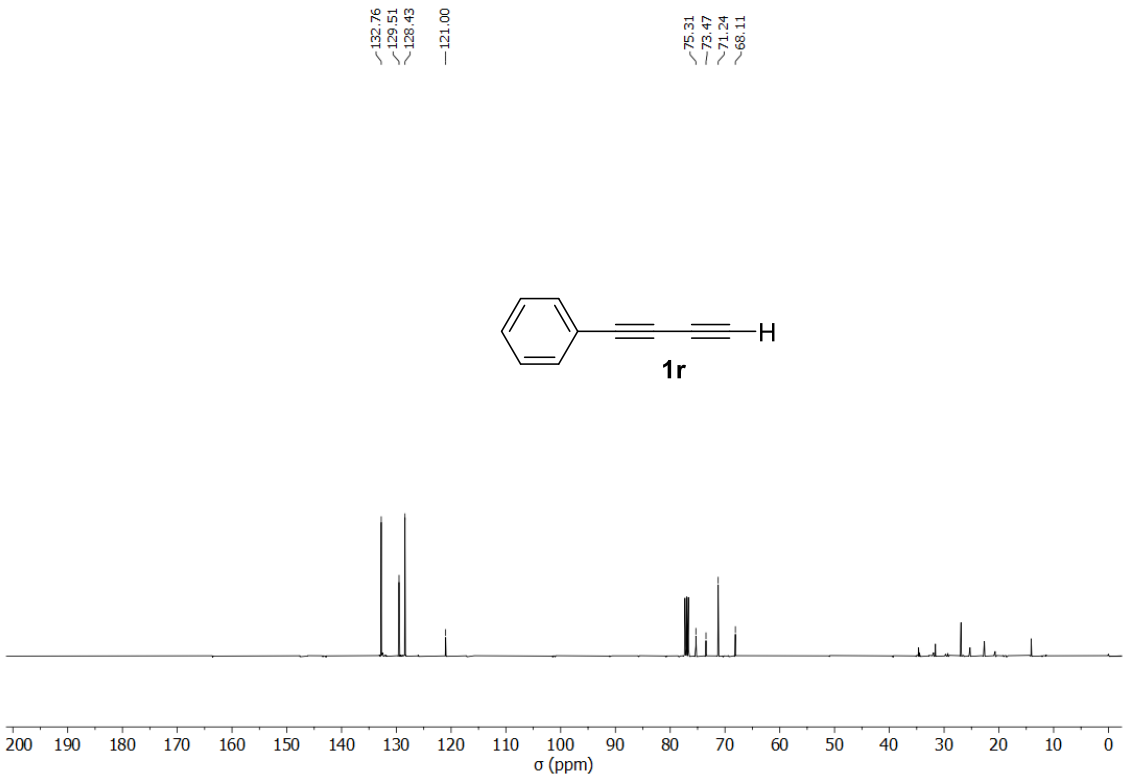


Figura A36. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1r**.

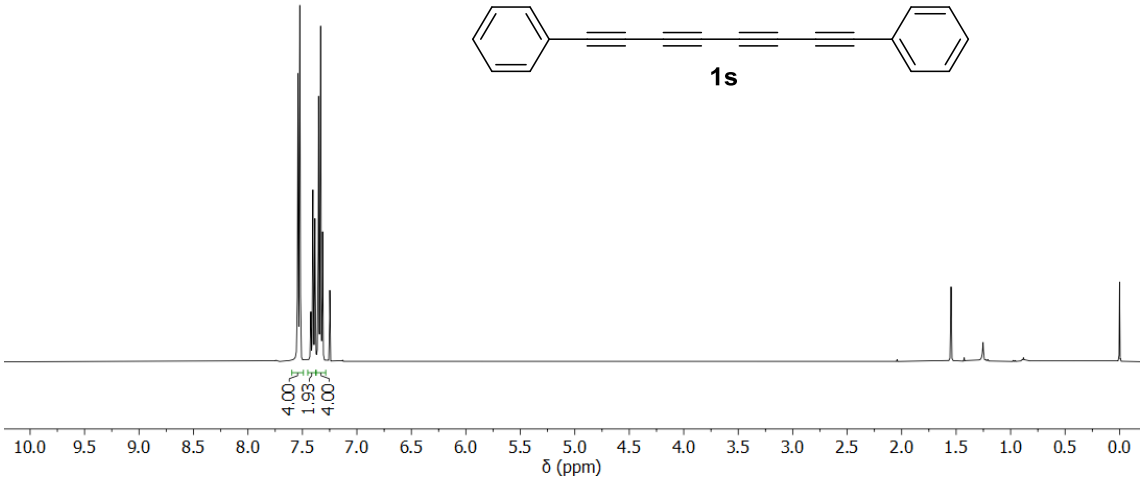


Figura A37. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **1s**.

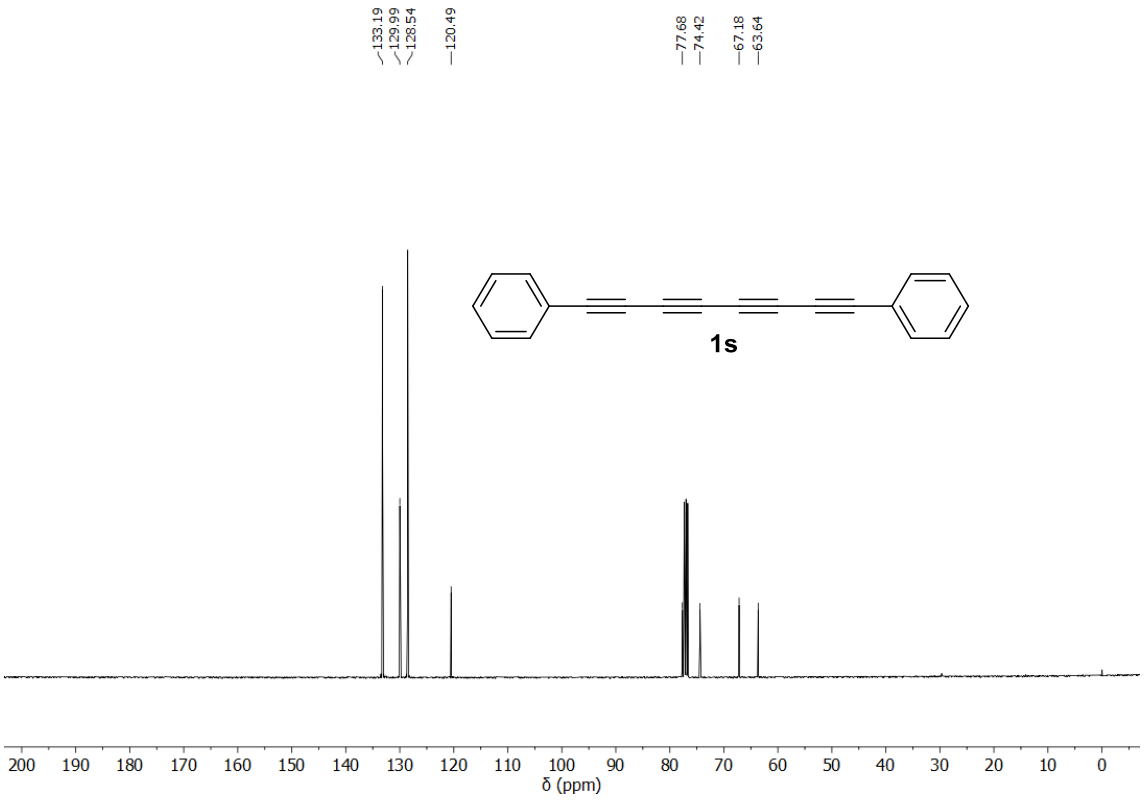


Figura A38. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **1s**.

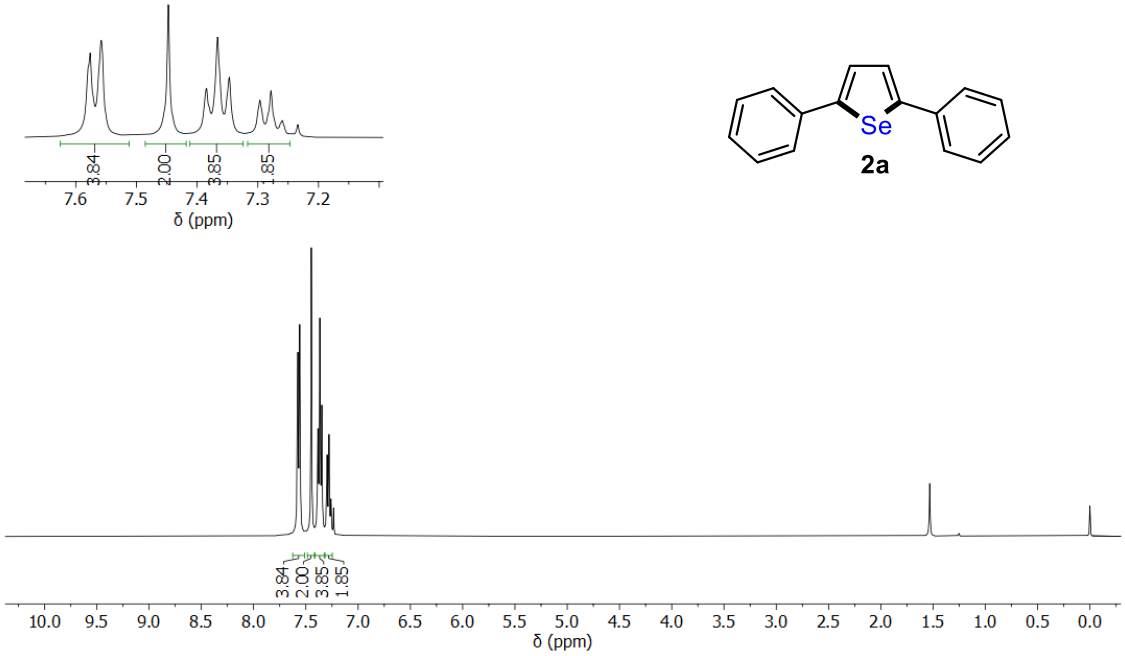


Figura A39. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2a**.

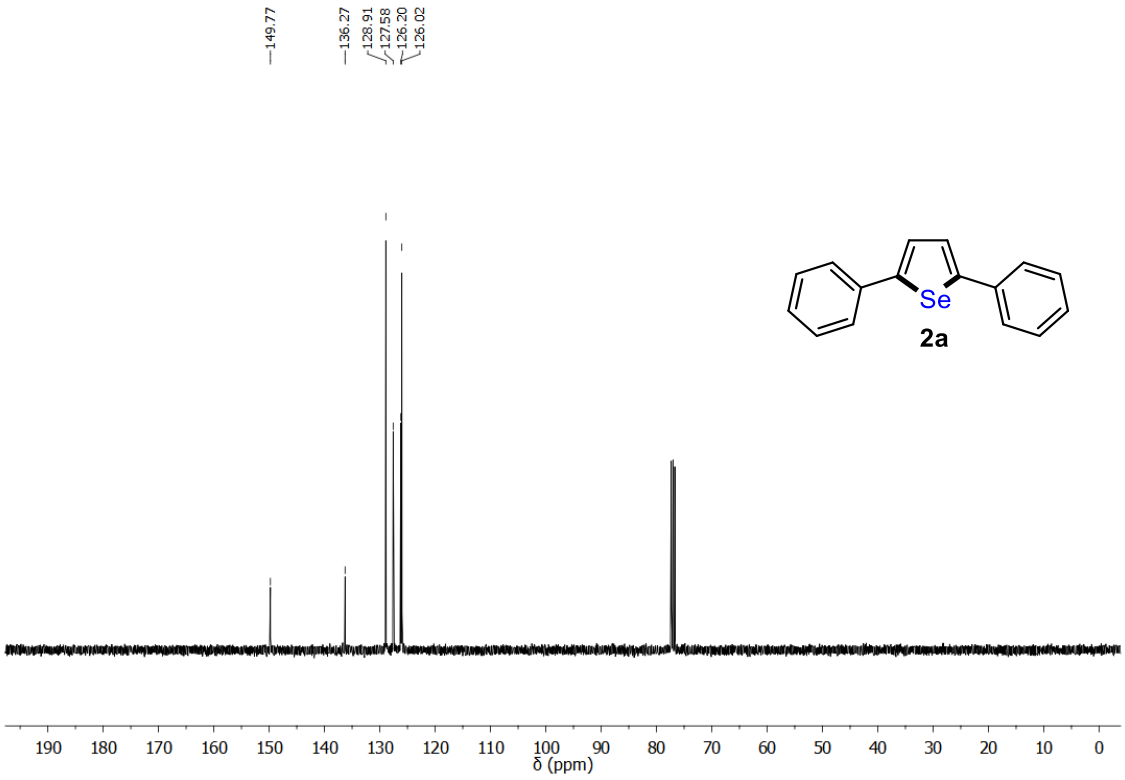


Figura A40. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2a**.

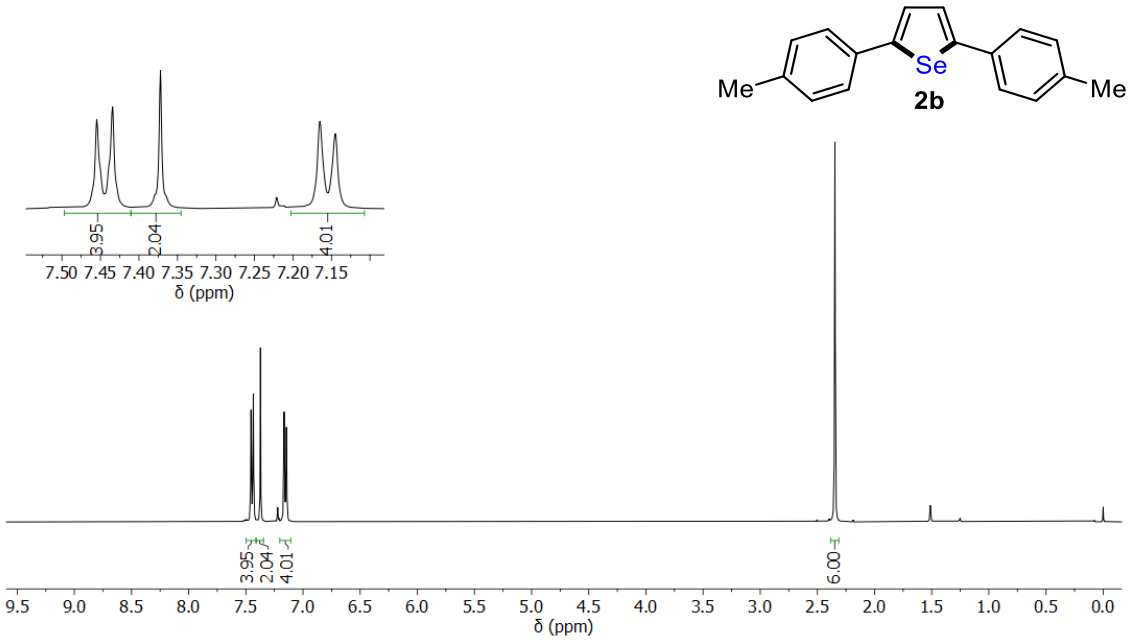


Figura A41. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2b**.

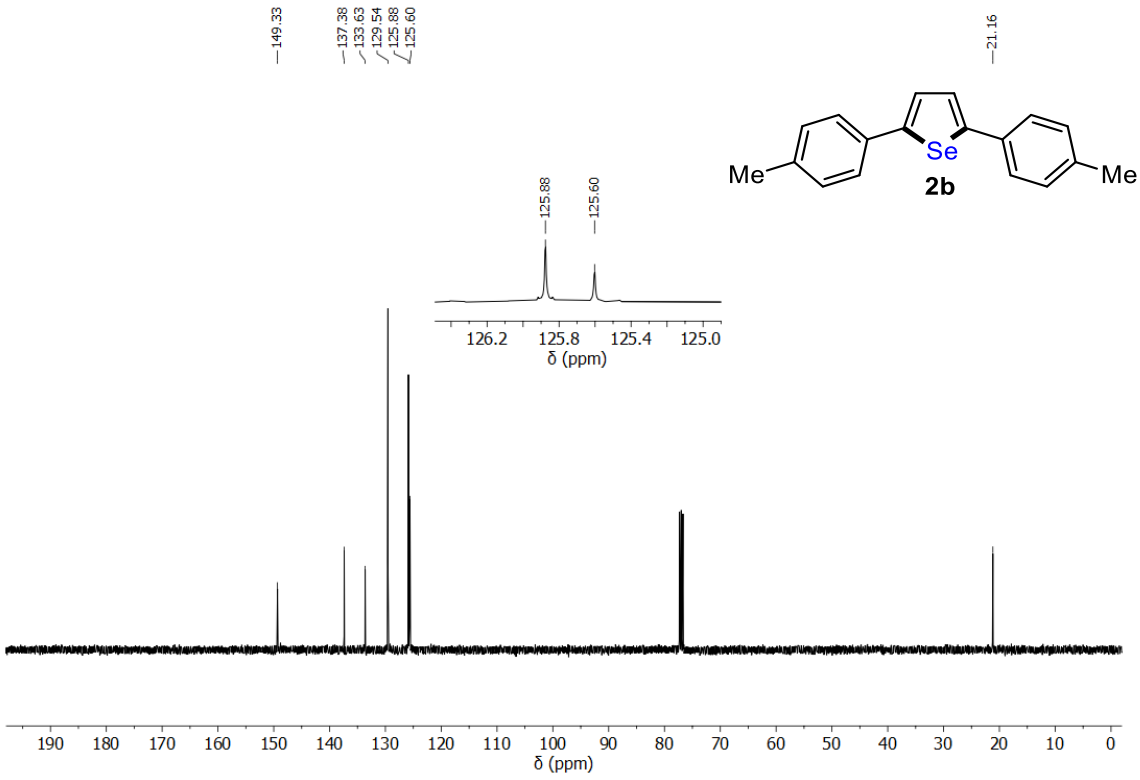


Figura A42. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2b**.

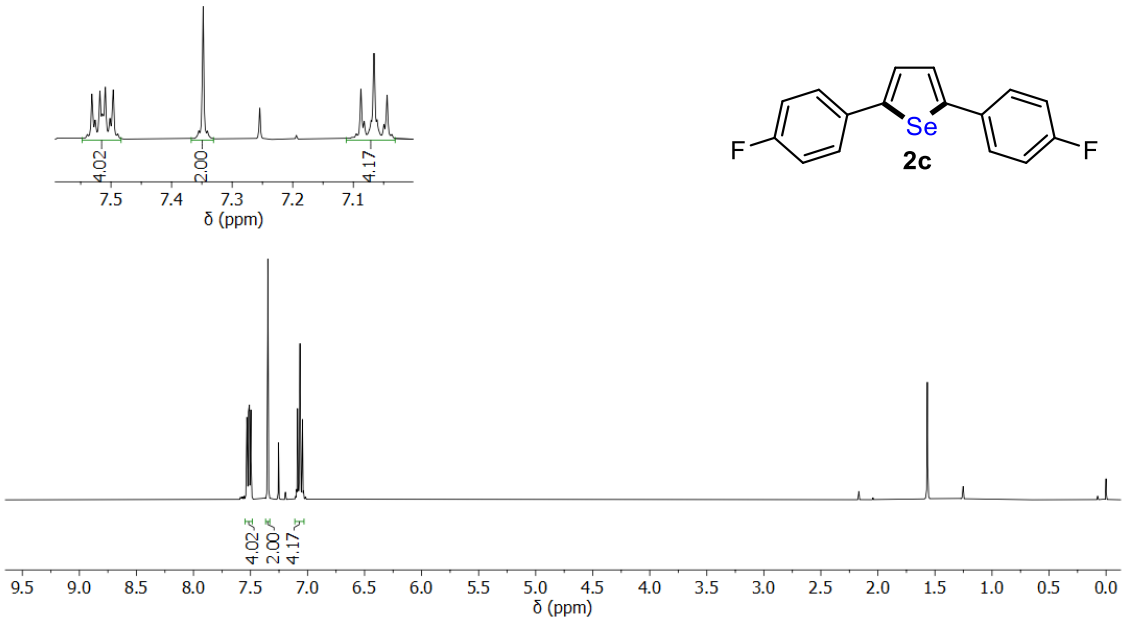


Figura A43. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2c**.

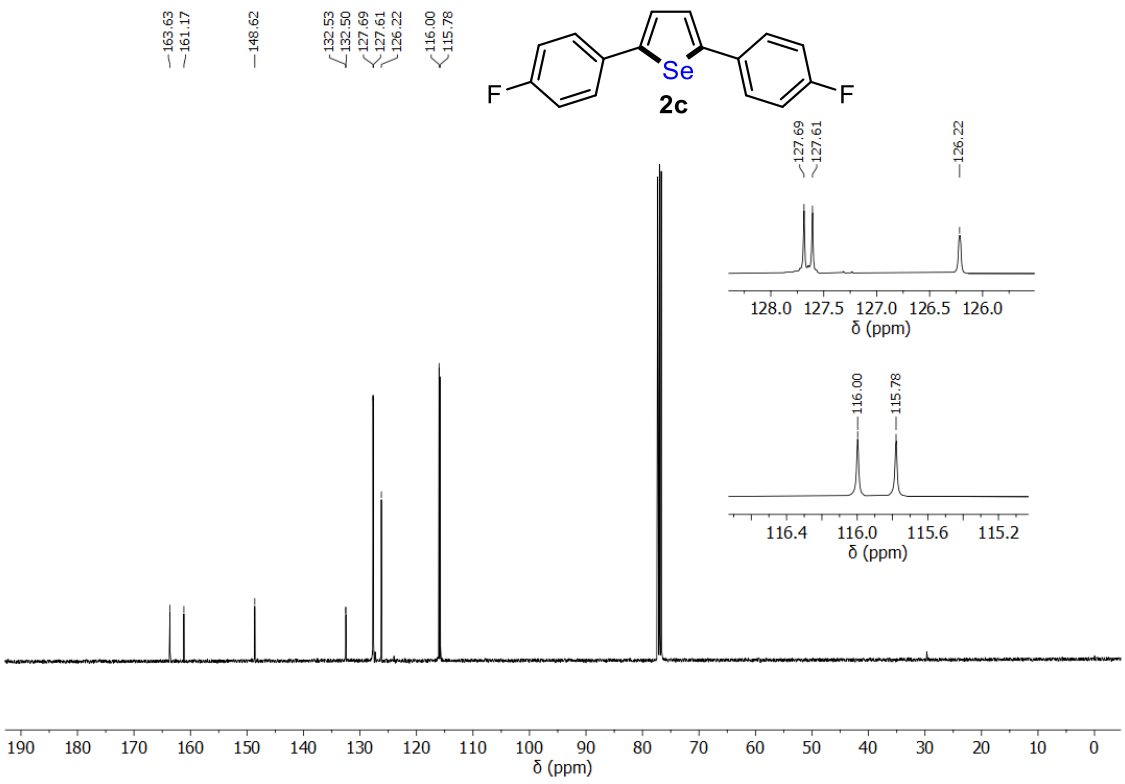


Figura A44. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2c**.

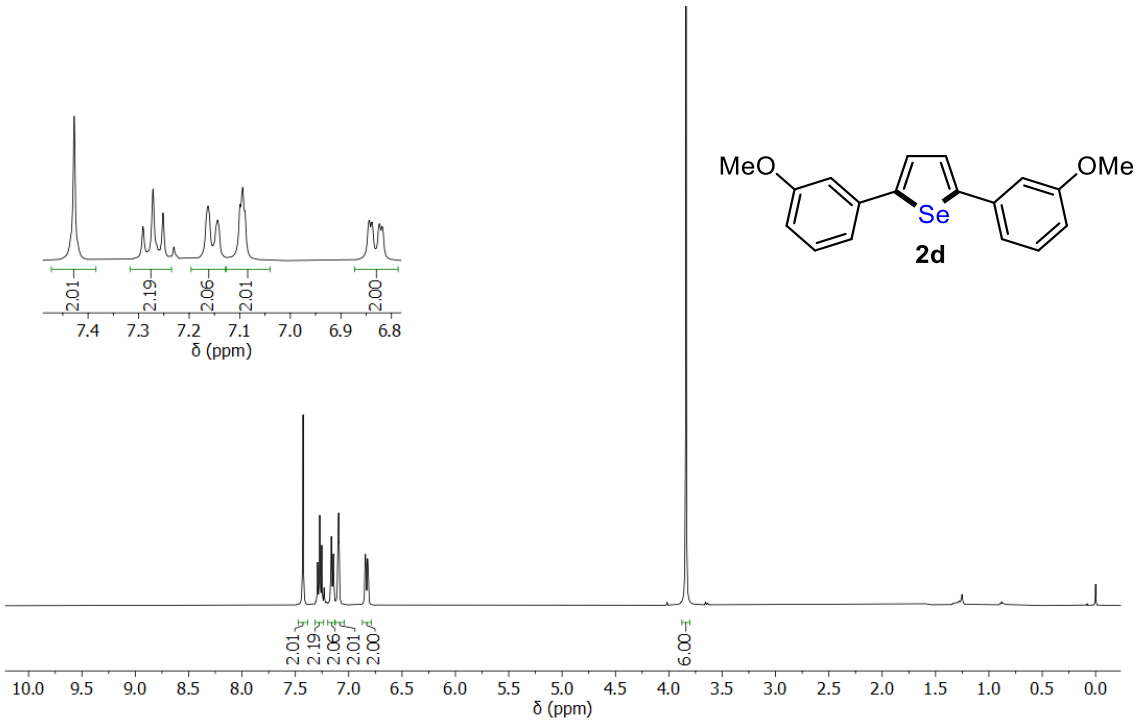


Figura A45. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2d**.

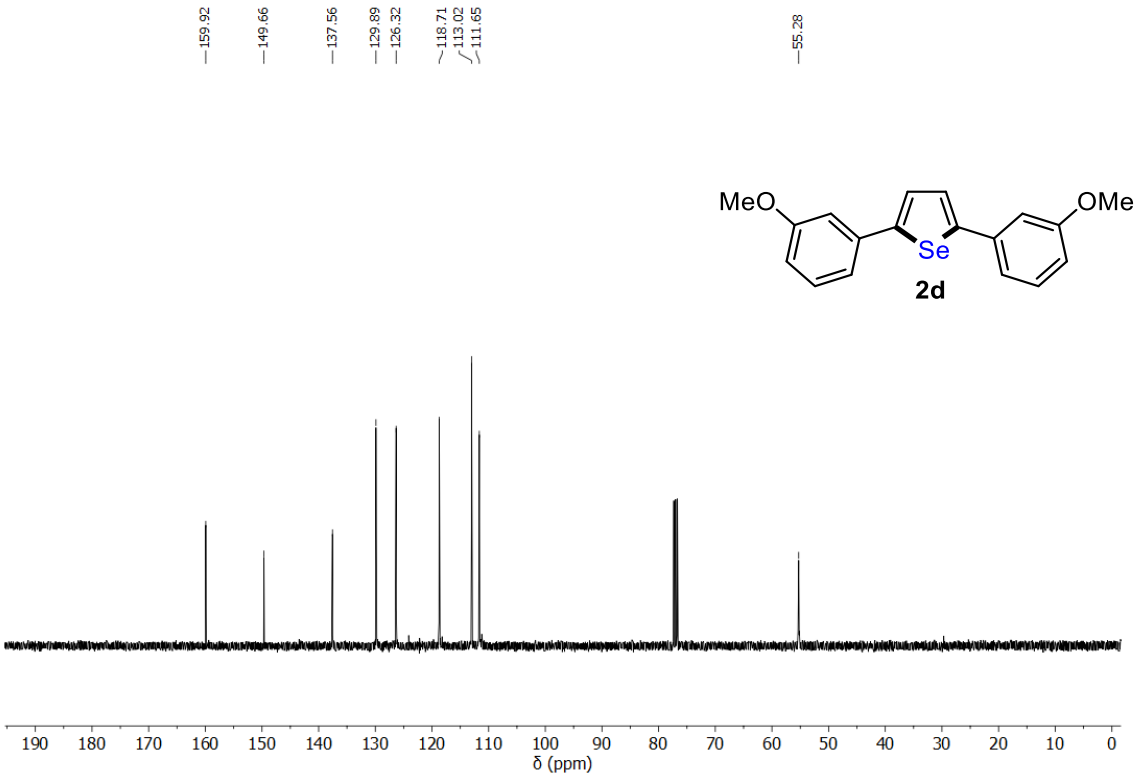


Figura A46. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2d**.

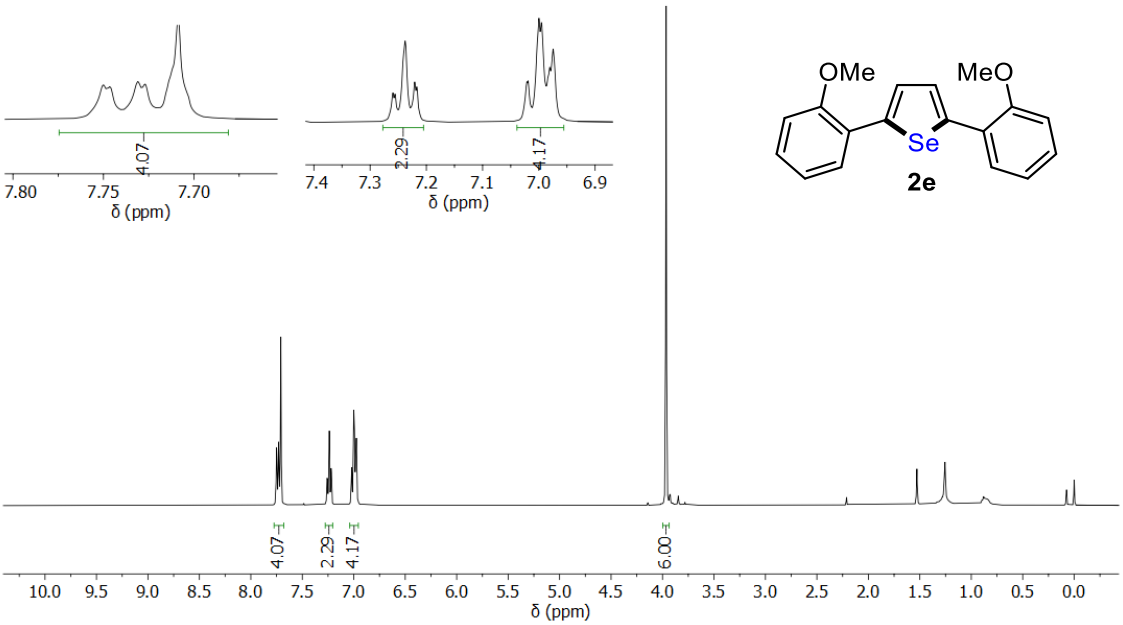


Figura A47. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2e**.

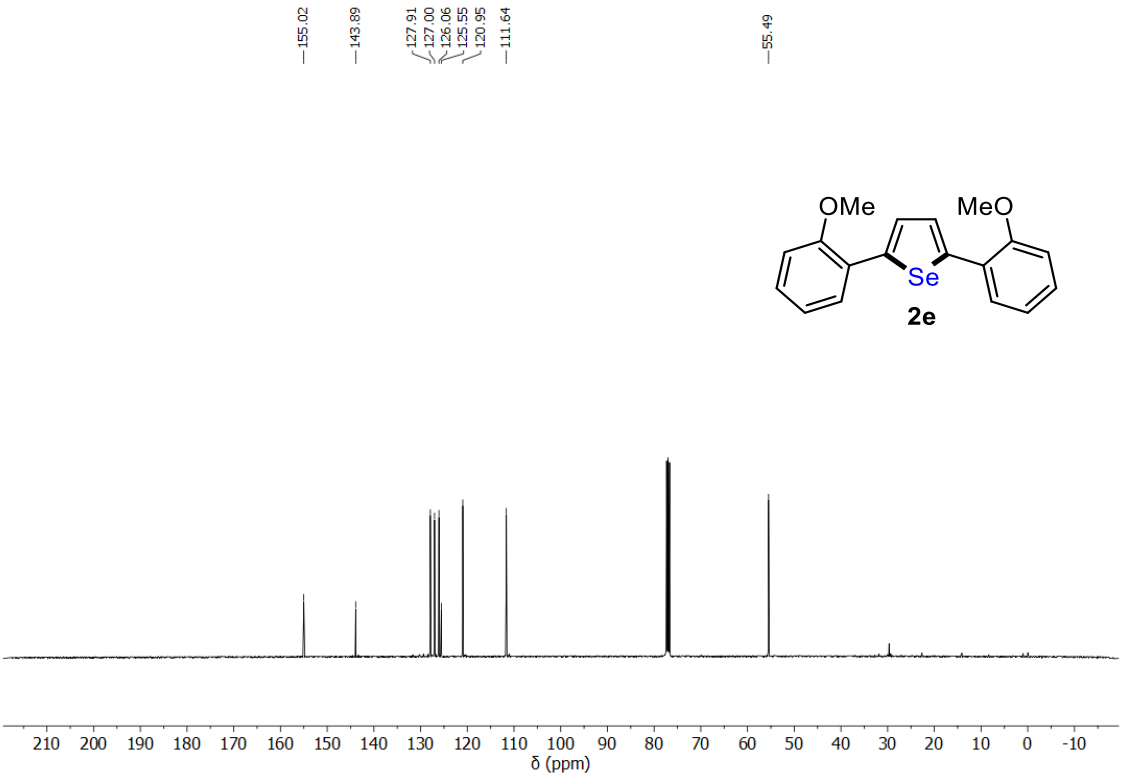


Figura A48. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2e**.

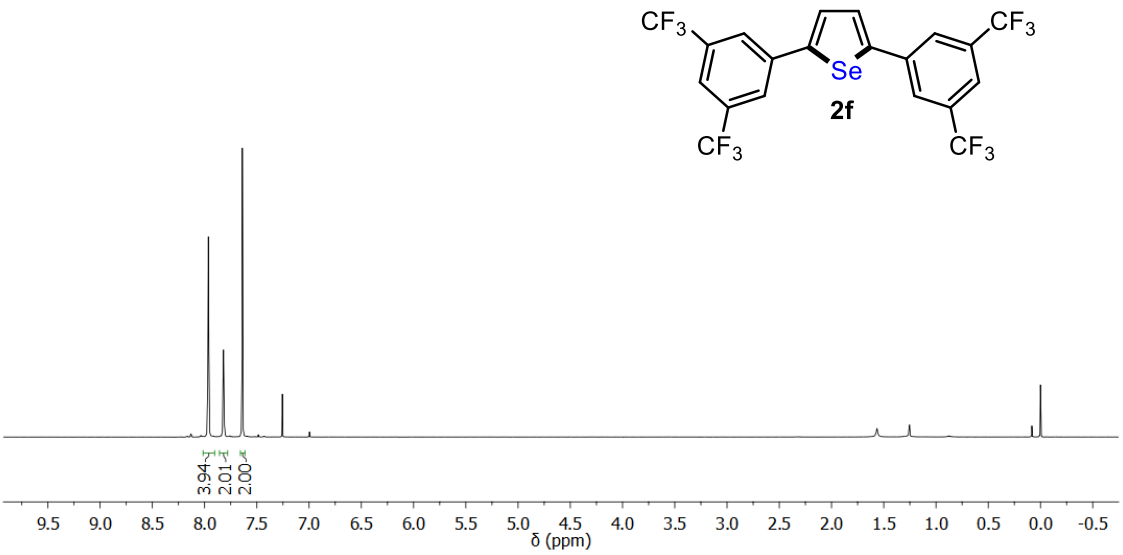


Figura A49. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2f**.

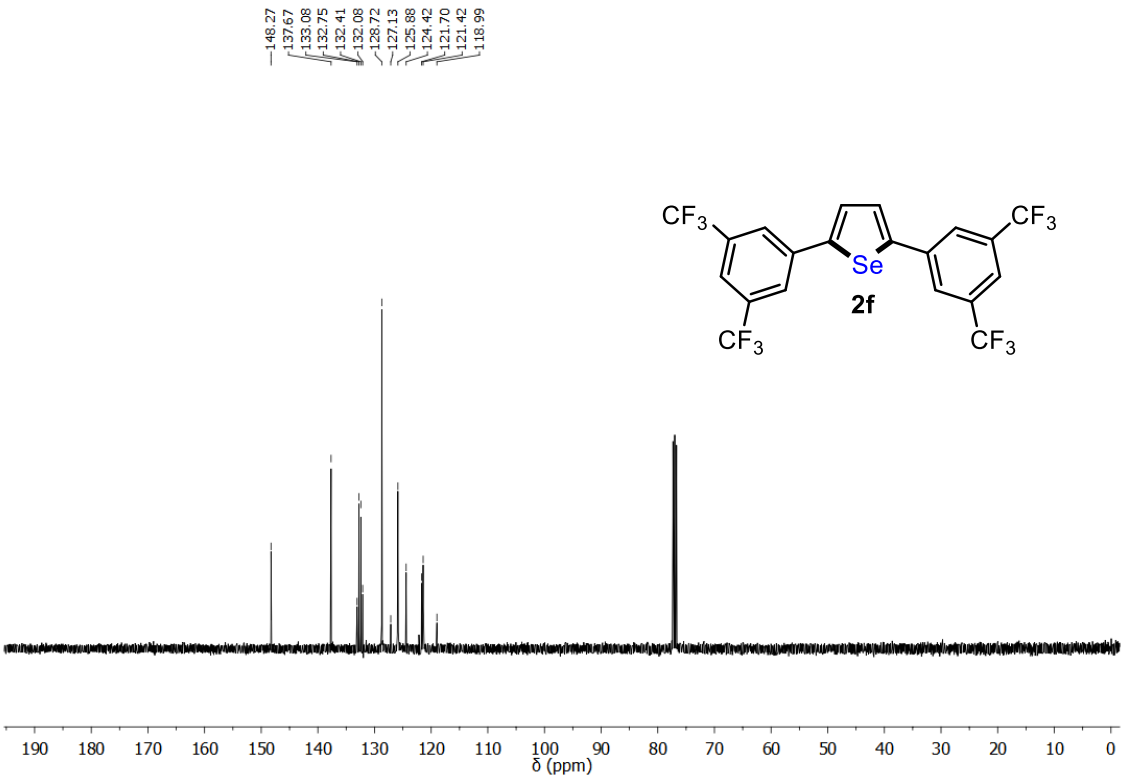


Figura A50. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2f**.

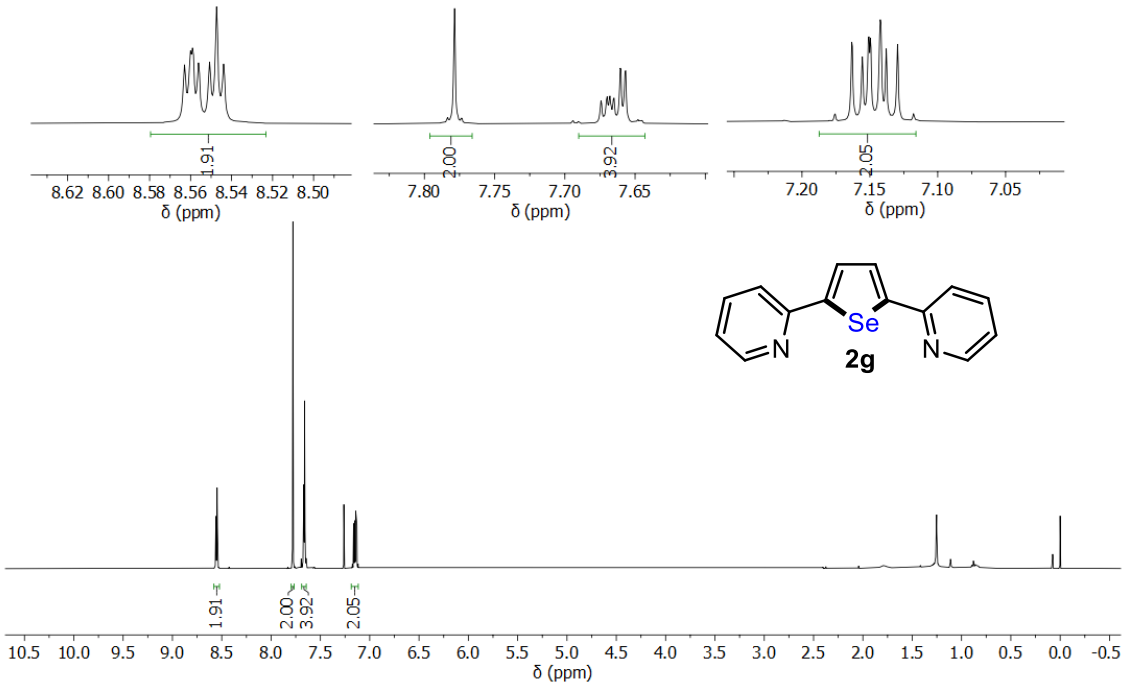


Figura A51. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2g**.

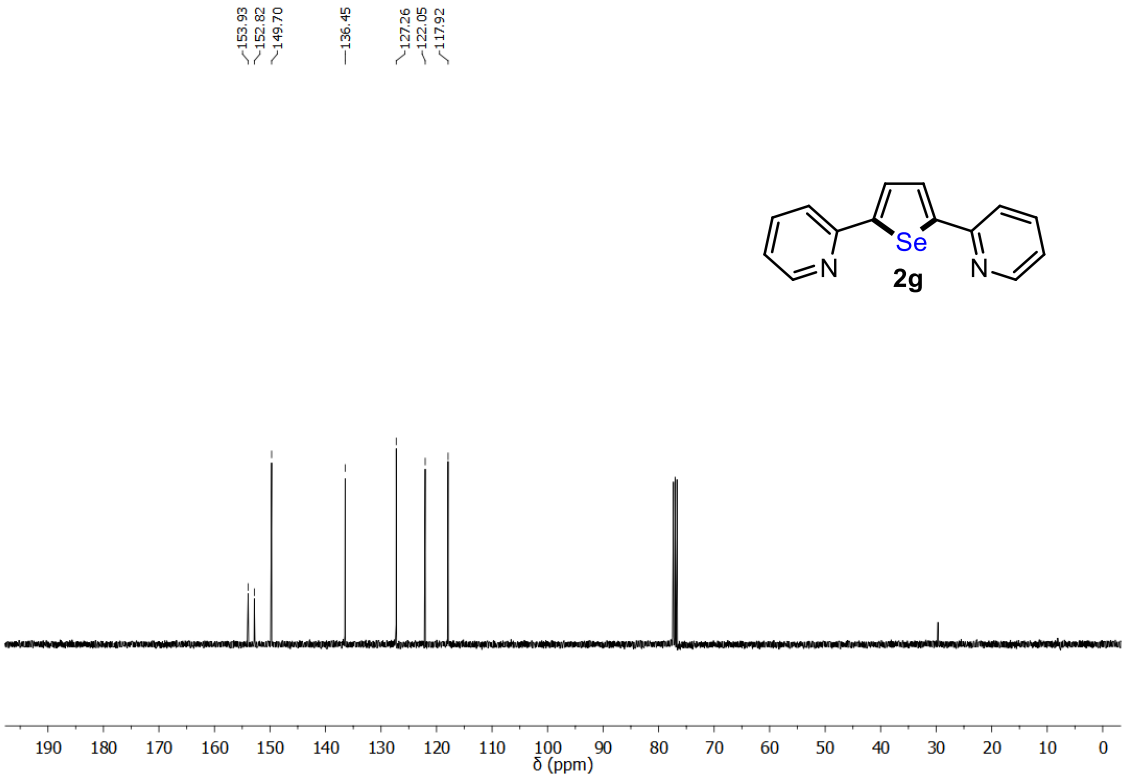


Figura A52. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2g**.

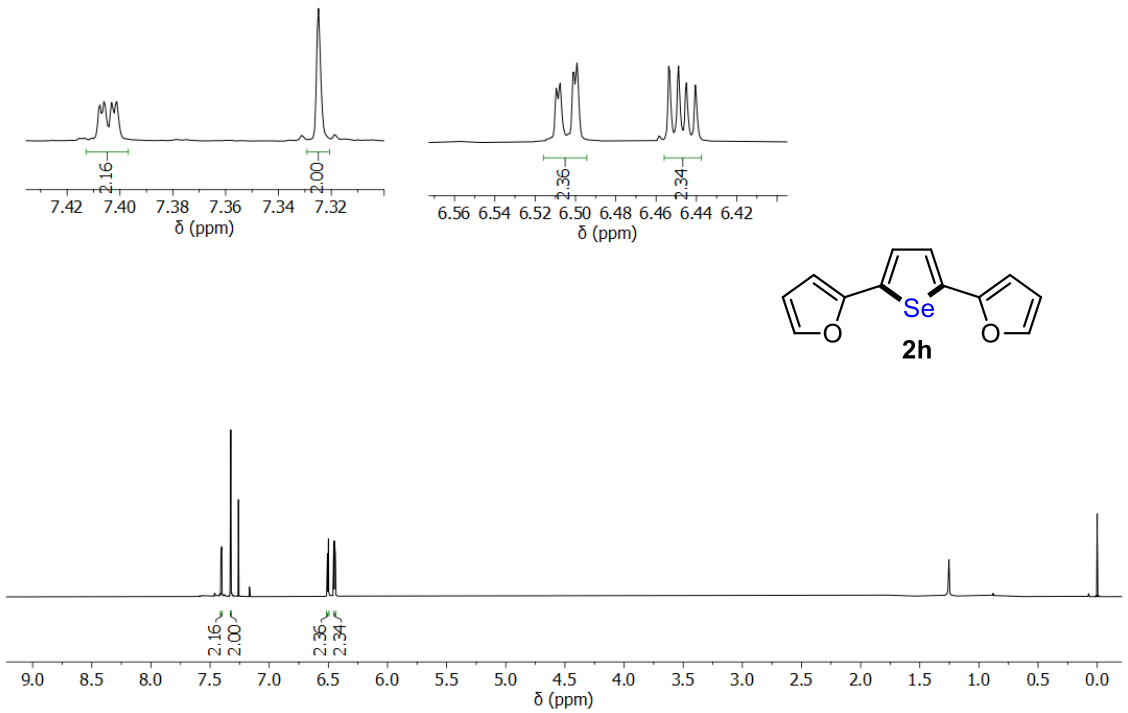


Figura A53. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2h.**

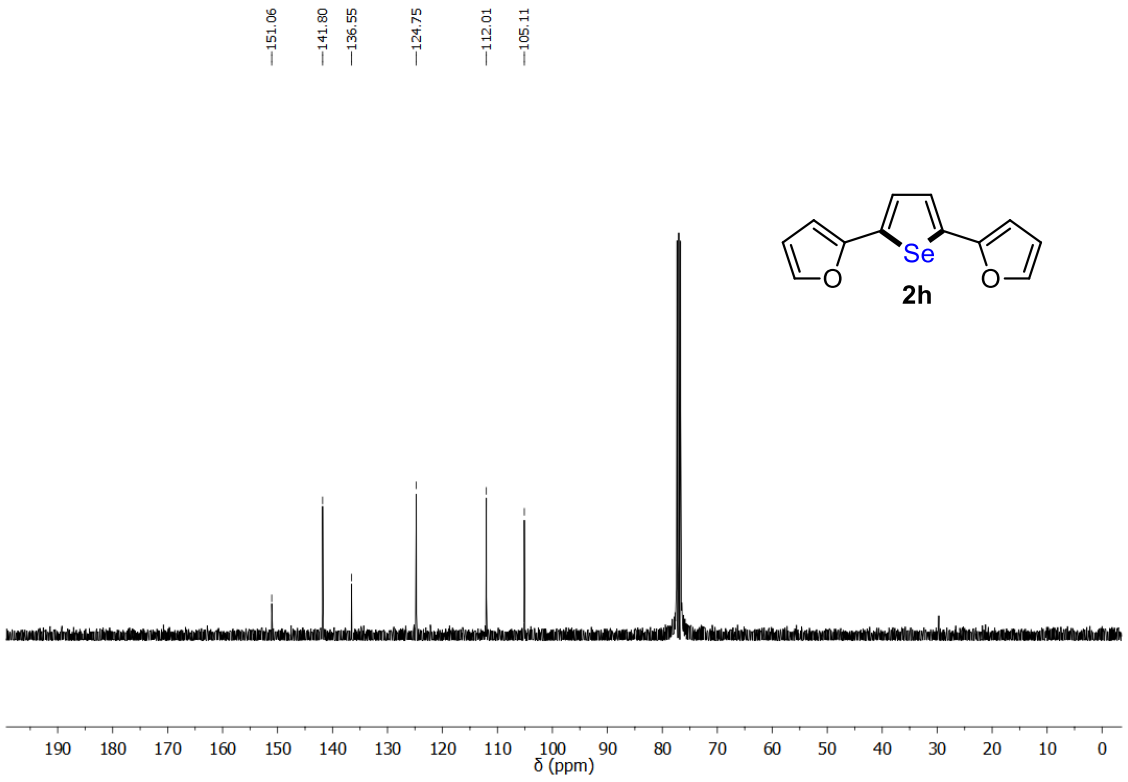


Figura A54. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2h**.

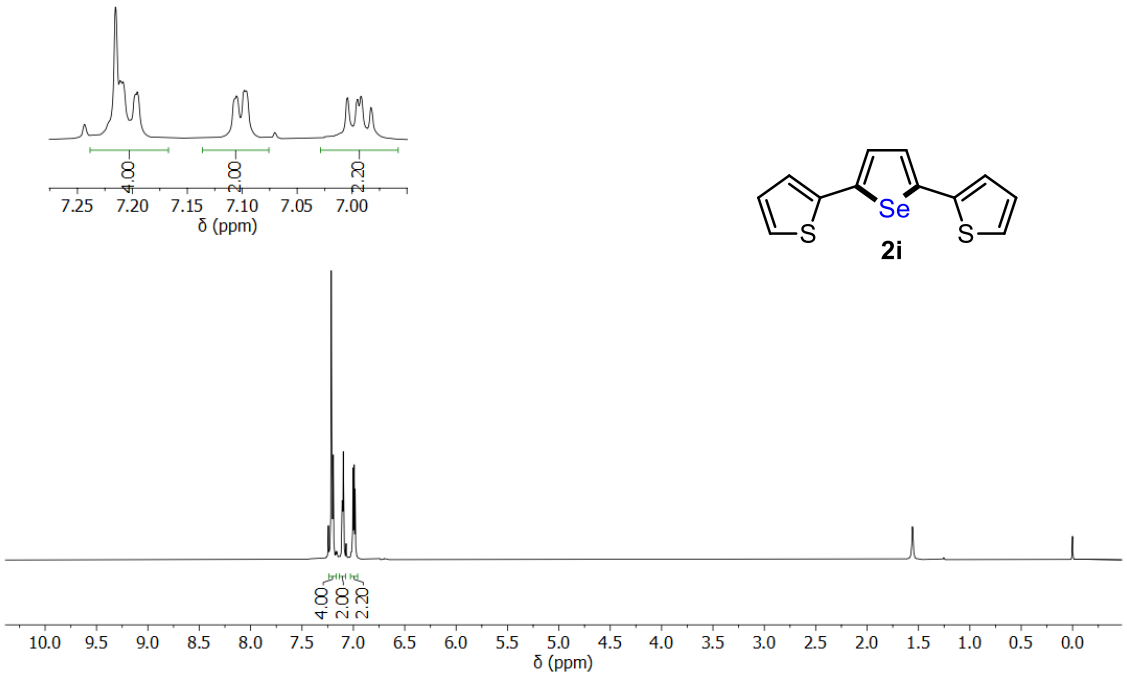


Figura A55. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2i**.

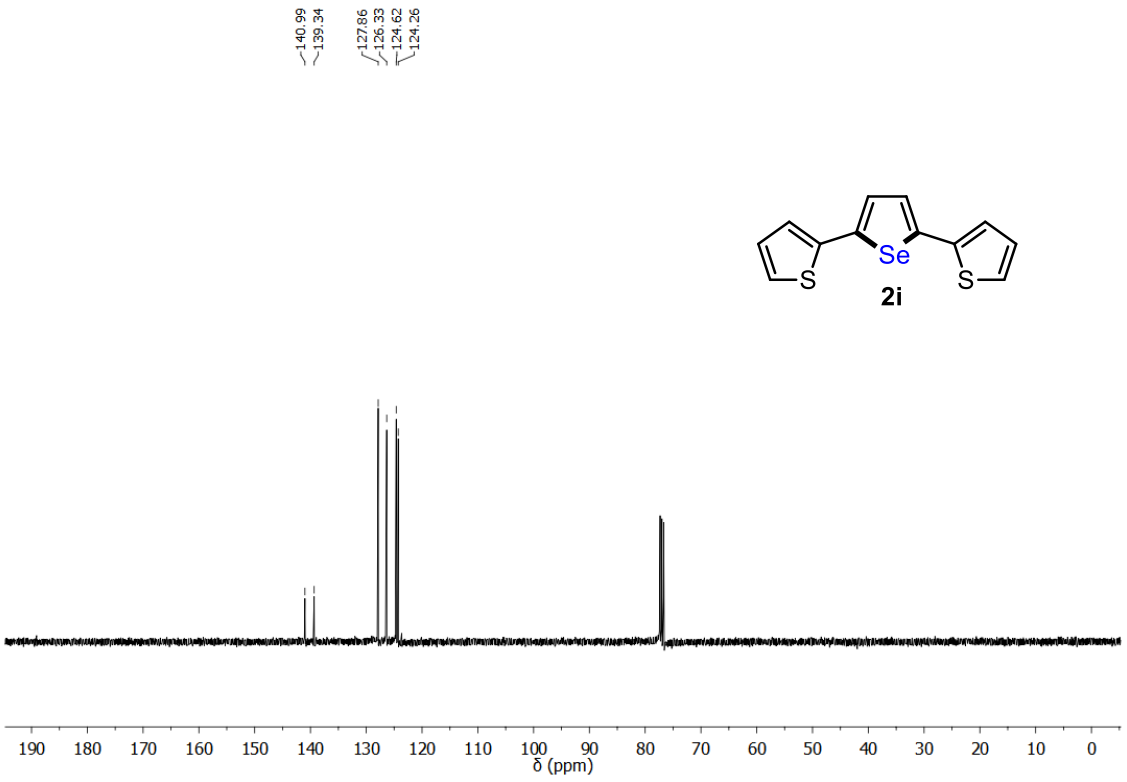


Figura A56. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2i**.

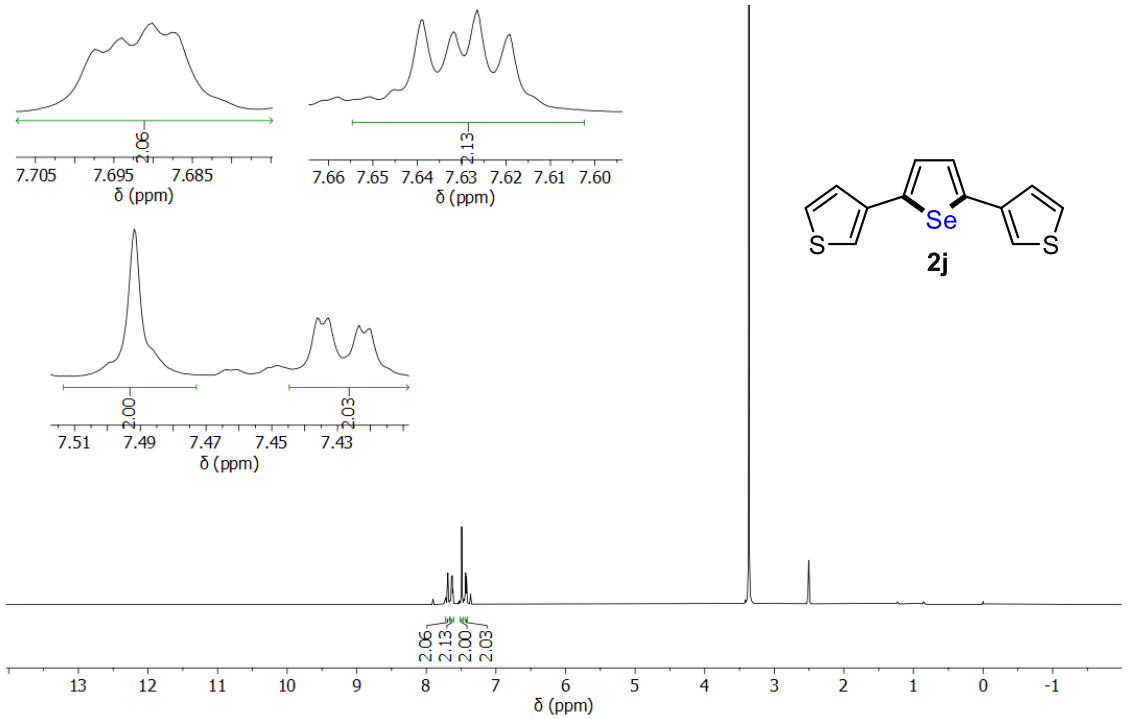


Figura A57. Espectro de RMN de ^{1}H (100 MHz, DMSO-d_6) do composto **2j**.

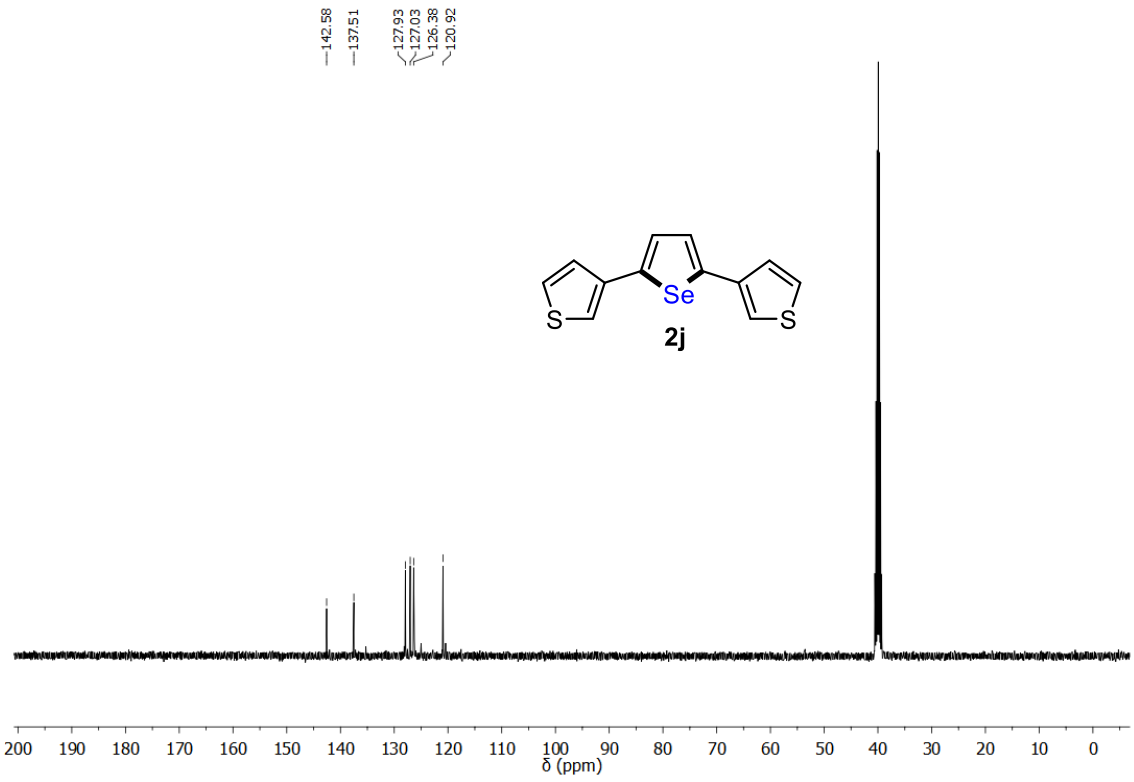


Figura A58. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do composto **2j**.

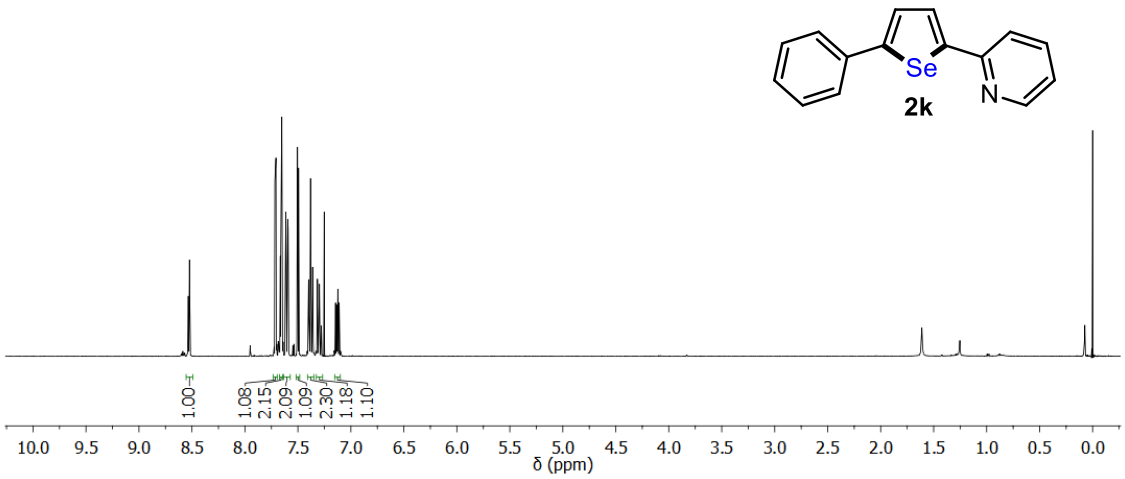


Figura A59. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2k**.

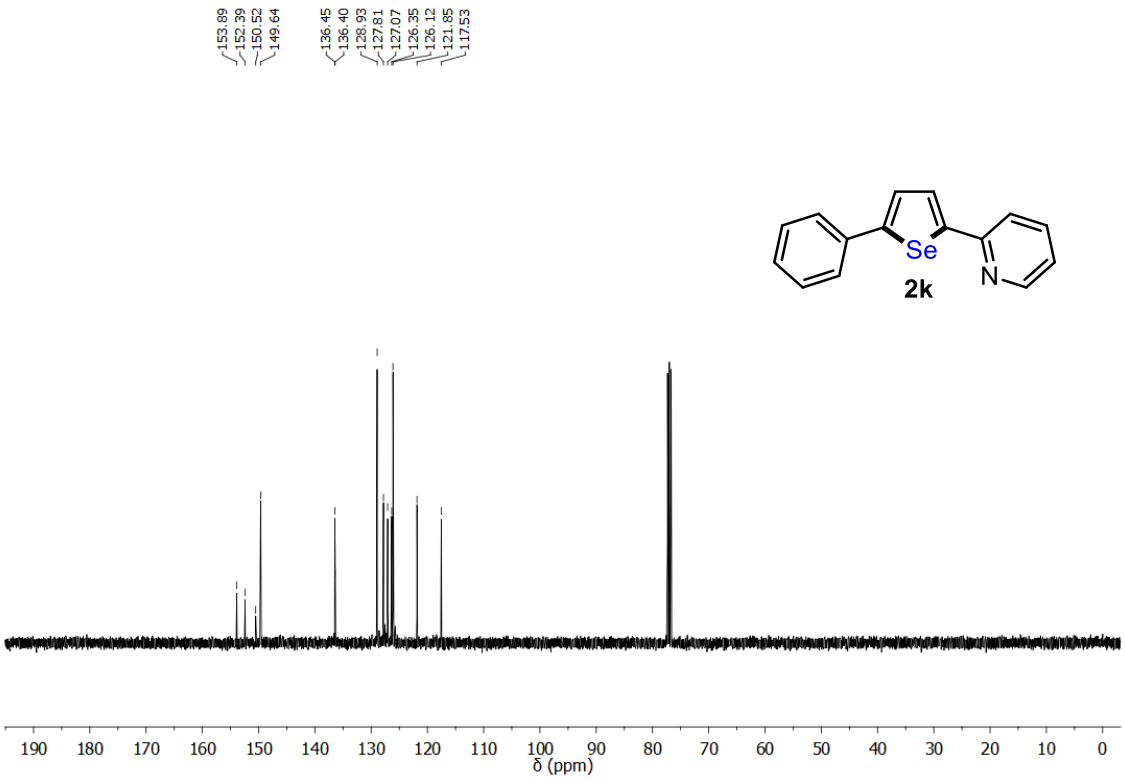


Figura A60. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2k**.

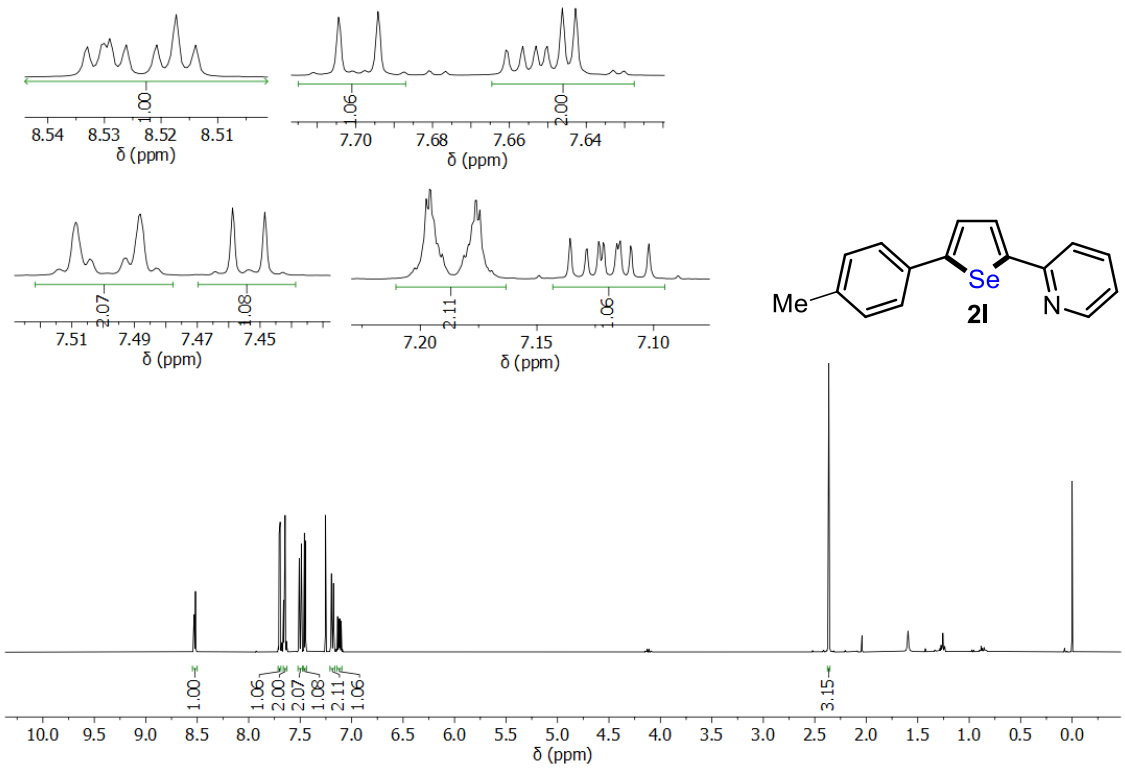


Figura A61. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2l**.

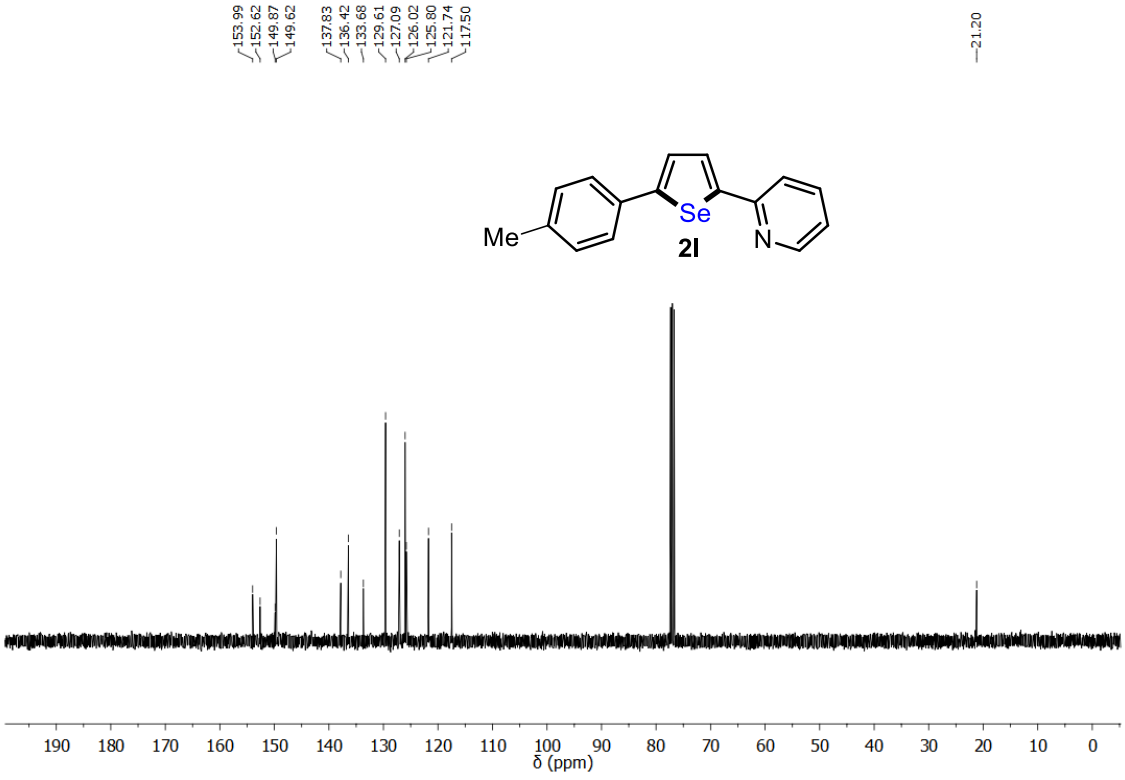


Figura A62. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2l**.

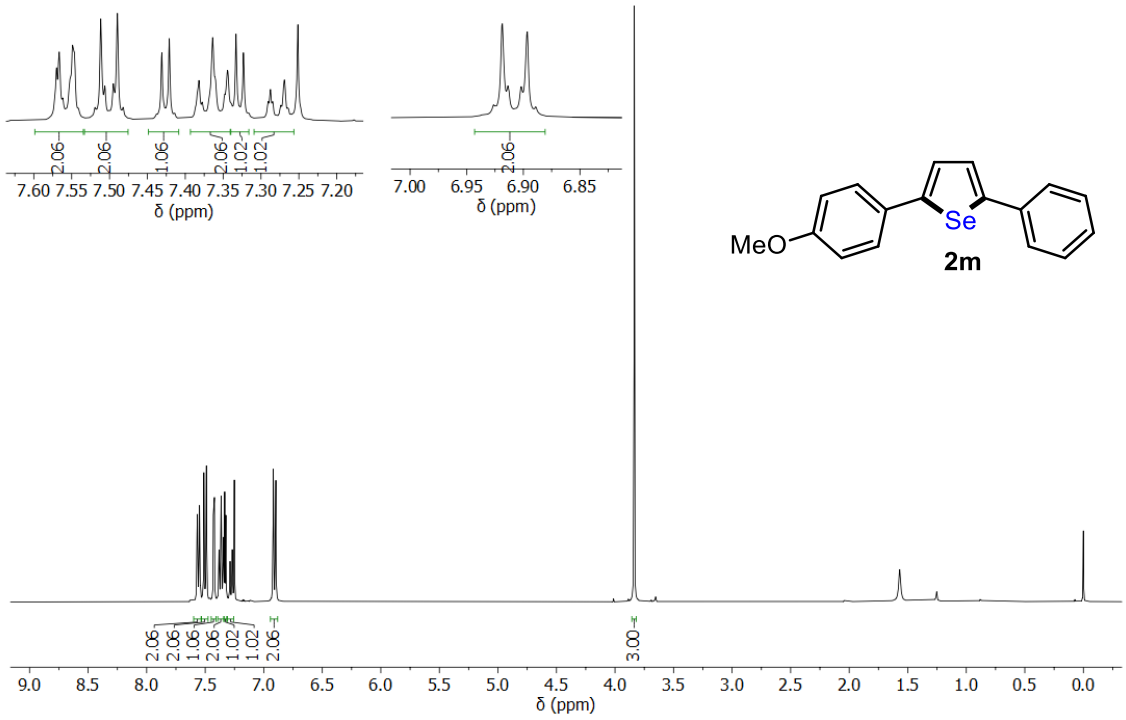


Figura A63. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2m**.

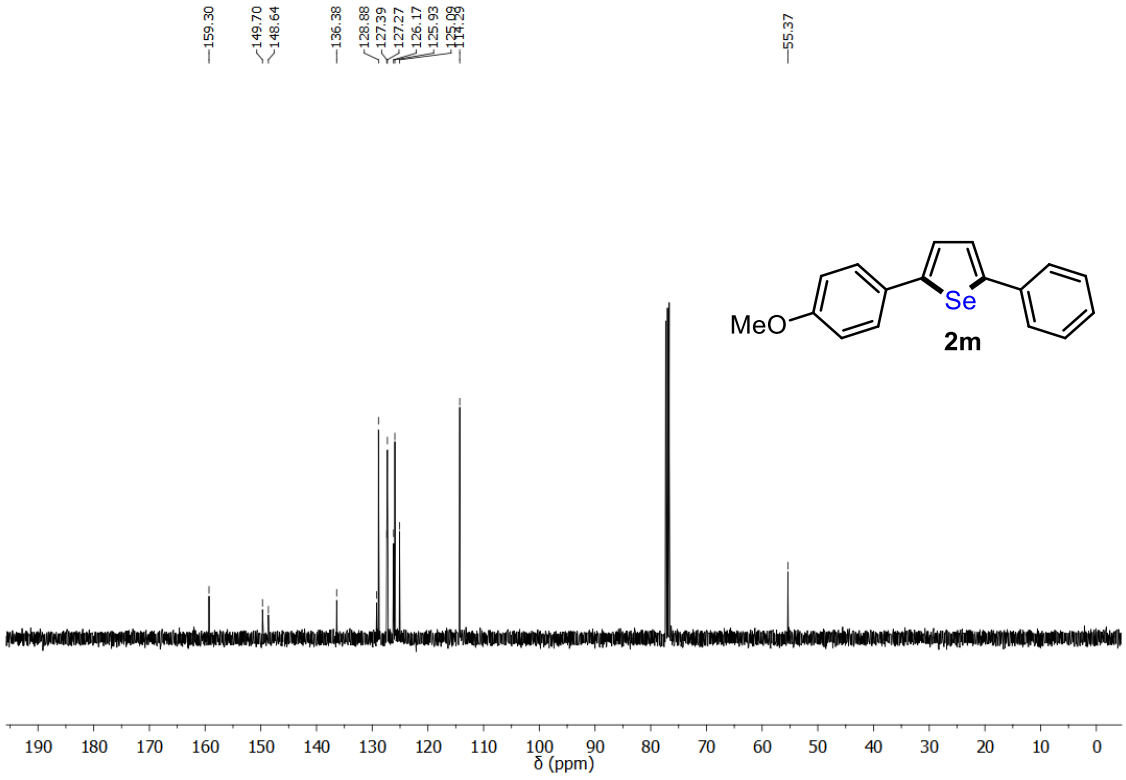


Figura A64. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2m**.

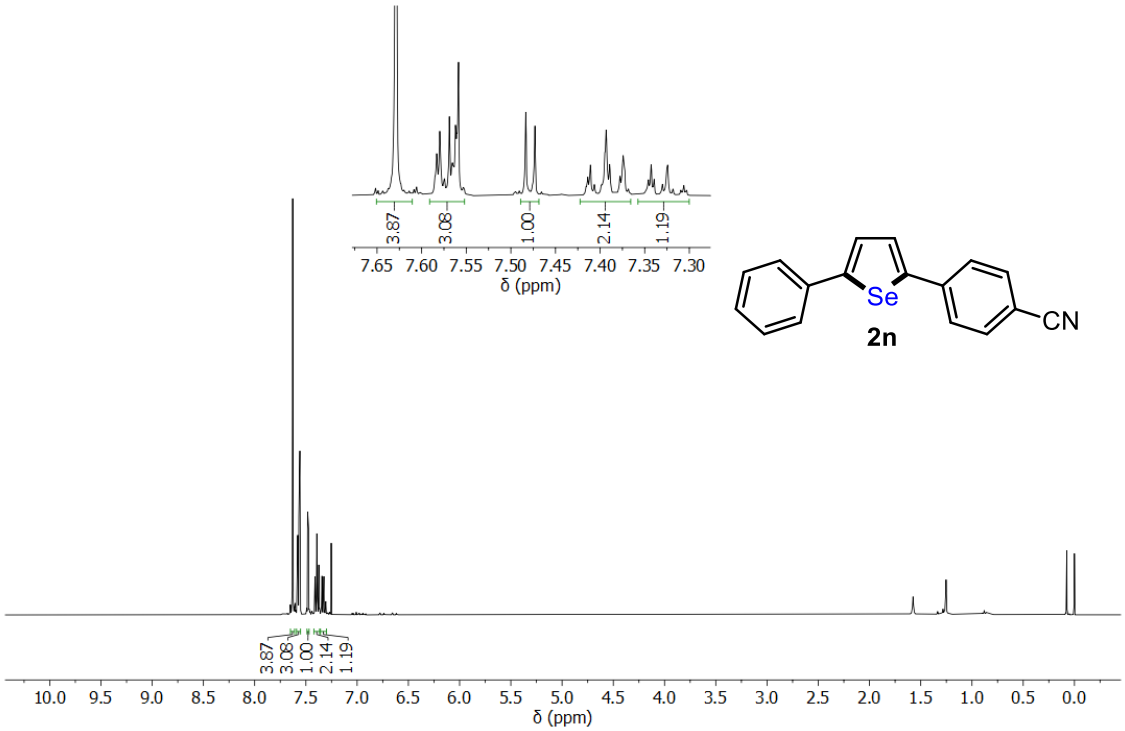


Figura A65. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2n**.

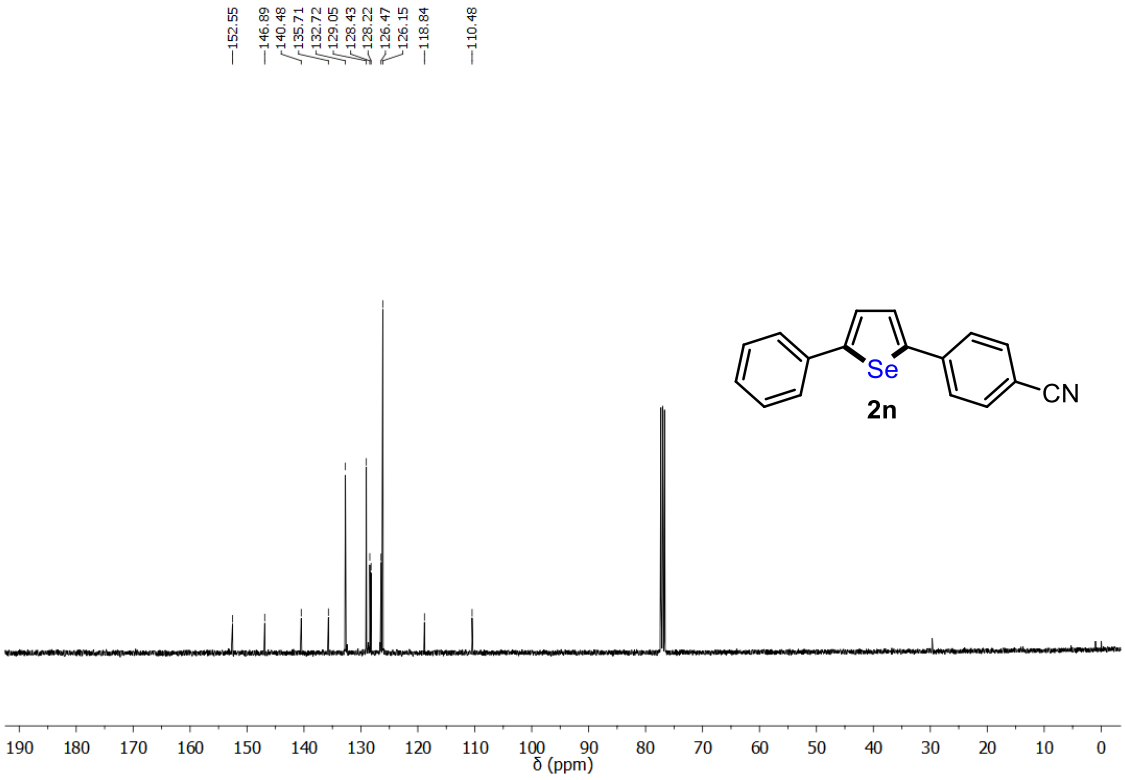


Figura A66. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2n**.

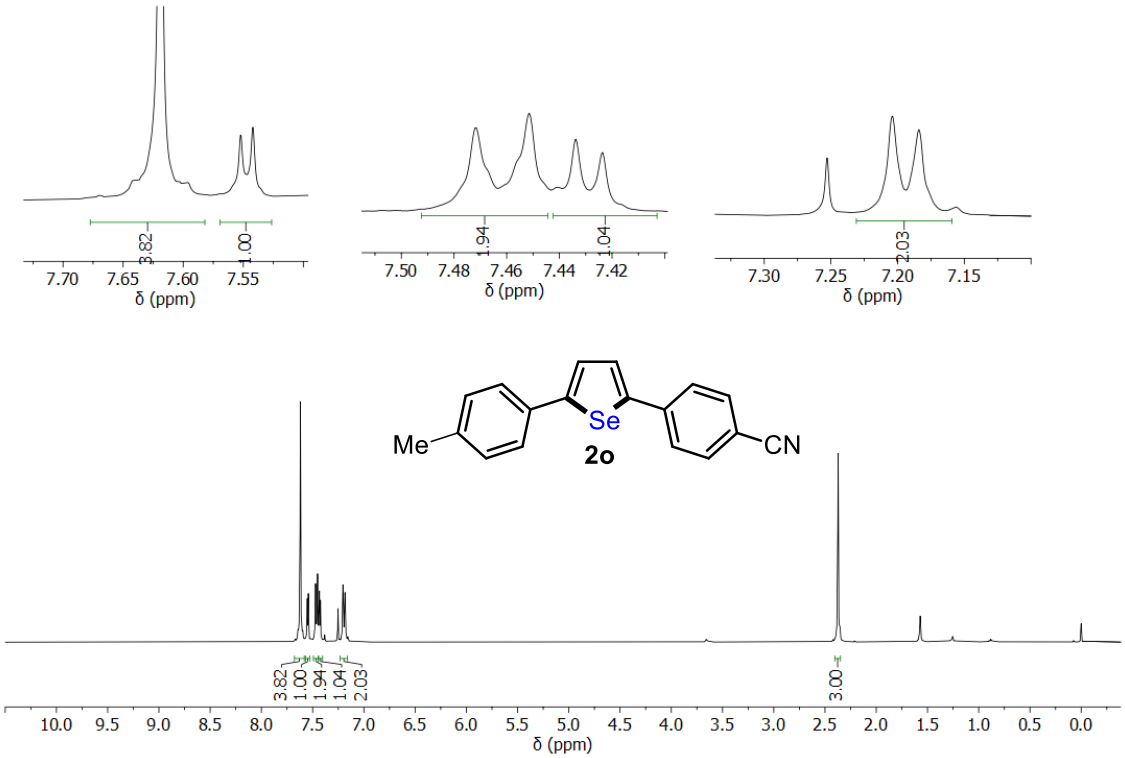


Figura A67. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2o**.

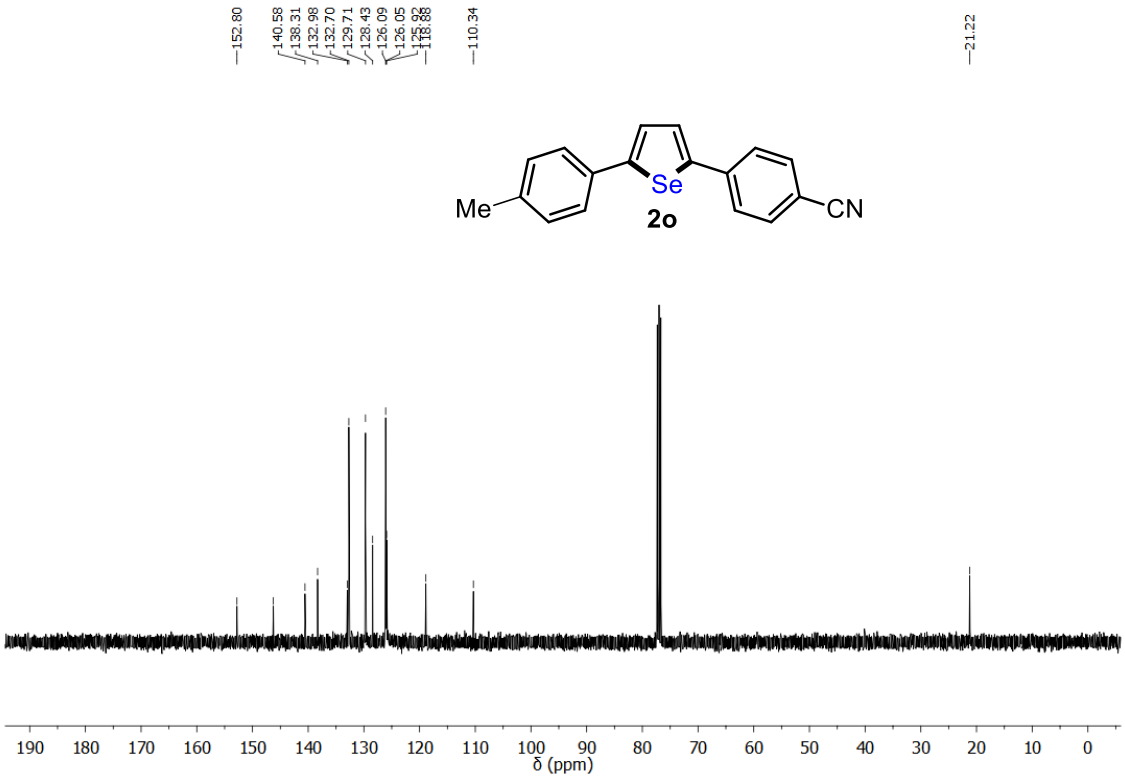


Figura A68. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2o**.

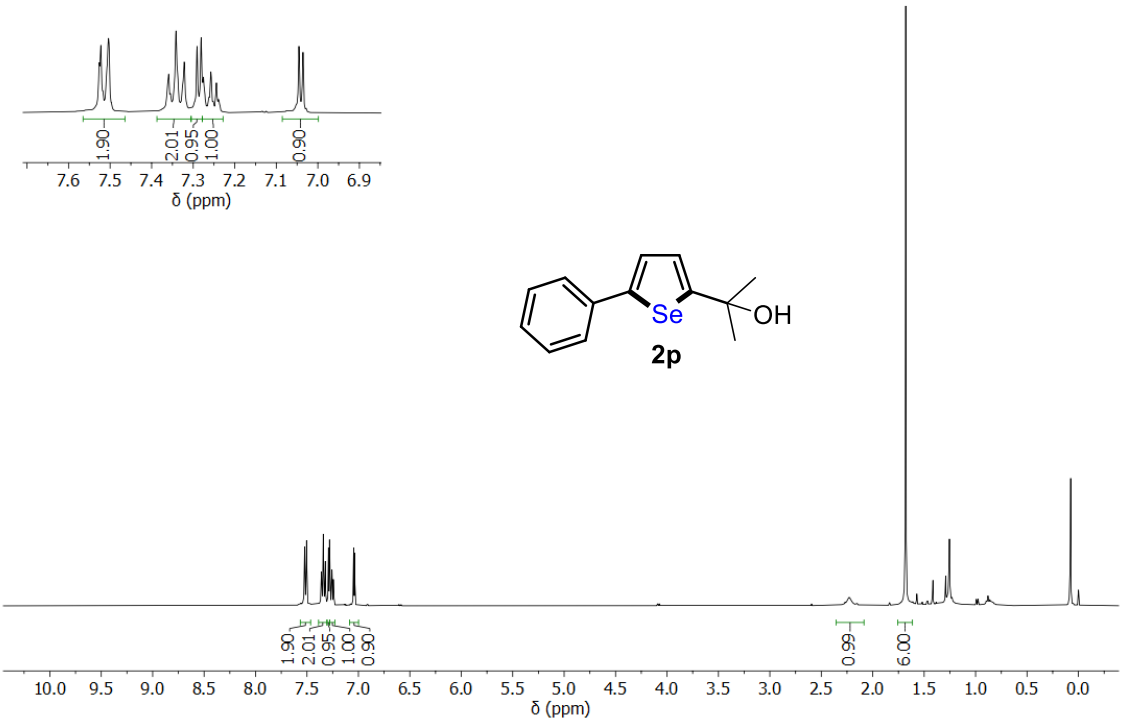


Figura A69. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2p**.

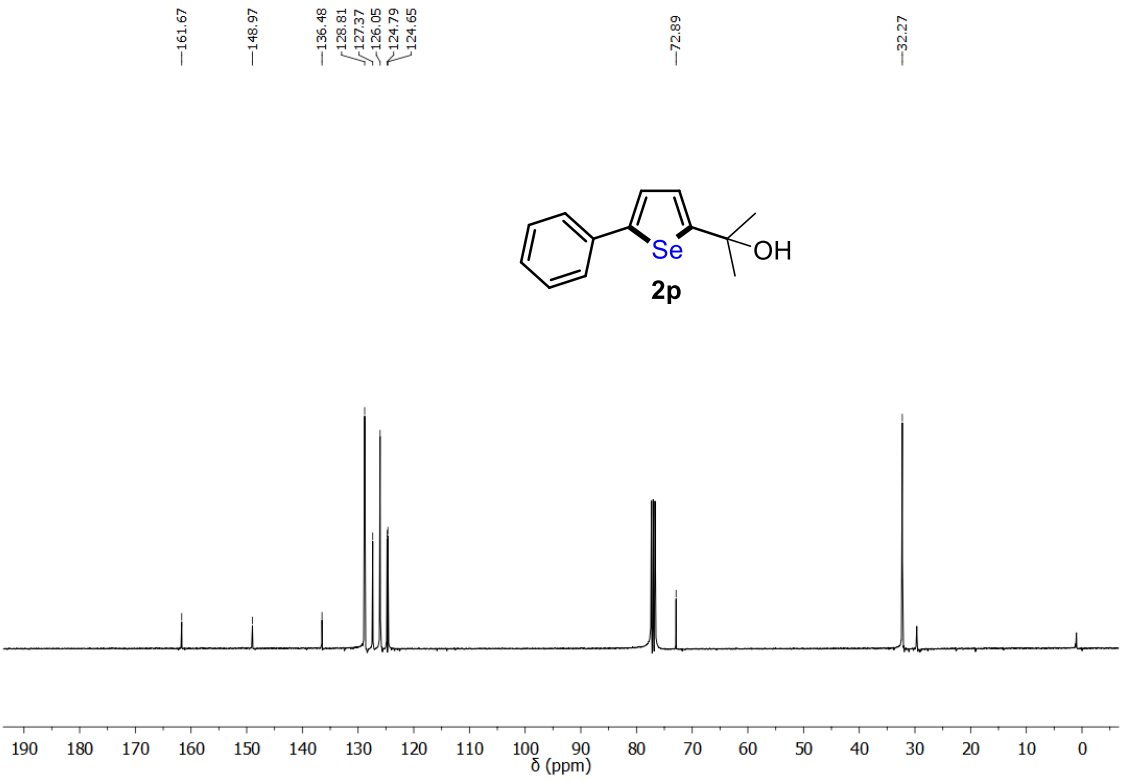


Figura A70. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2p**.

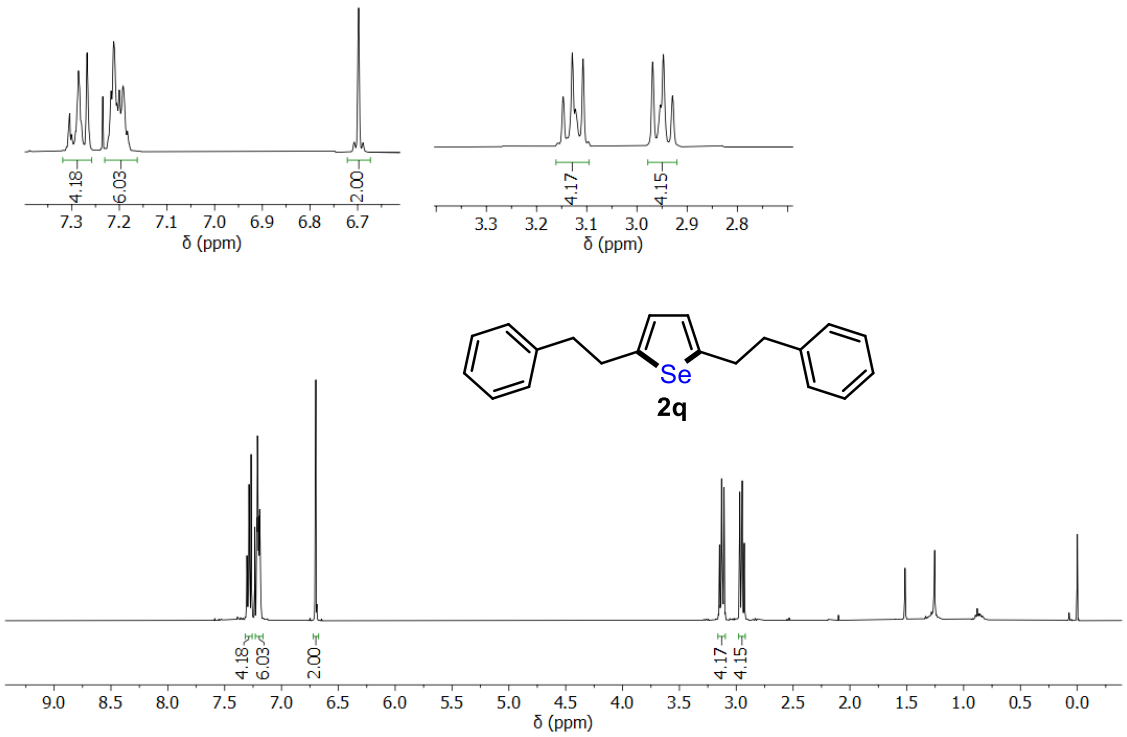


Figura A71. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2q**.

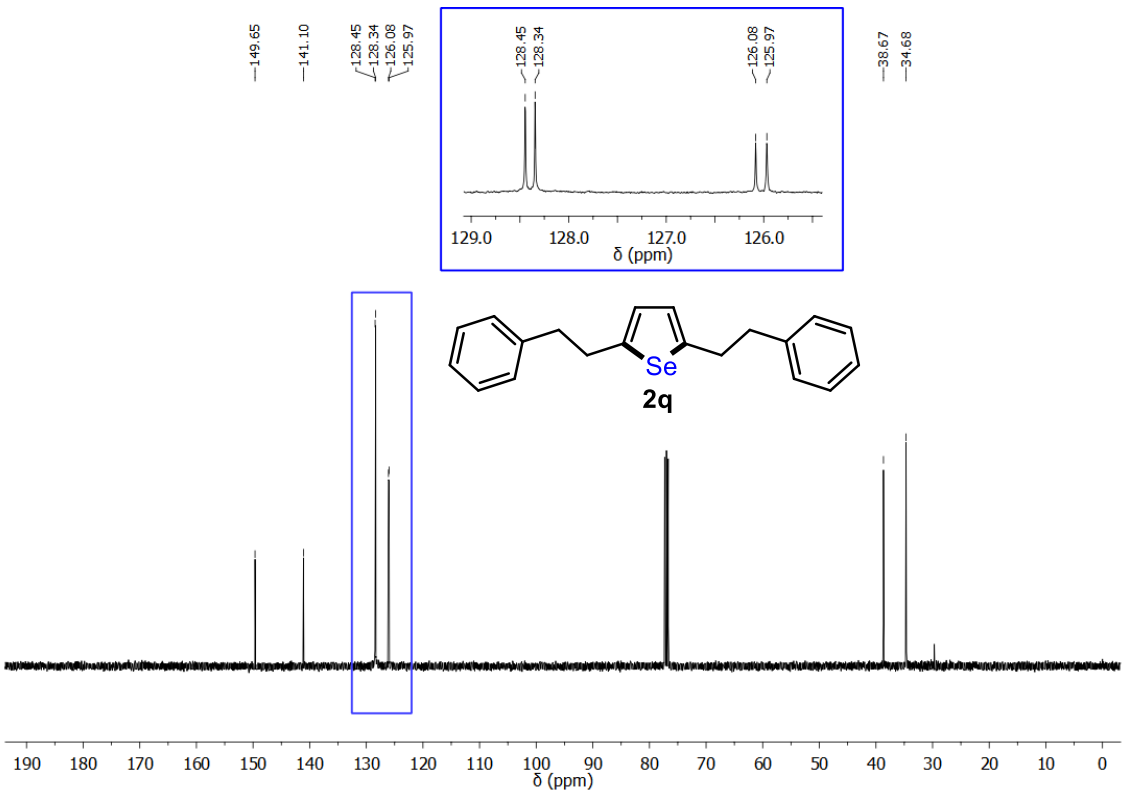


Figura A72. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2q**.

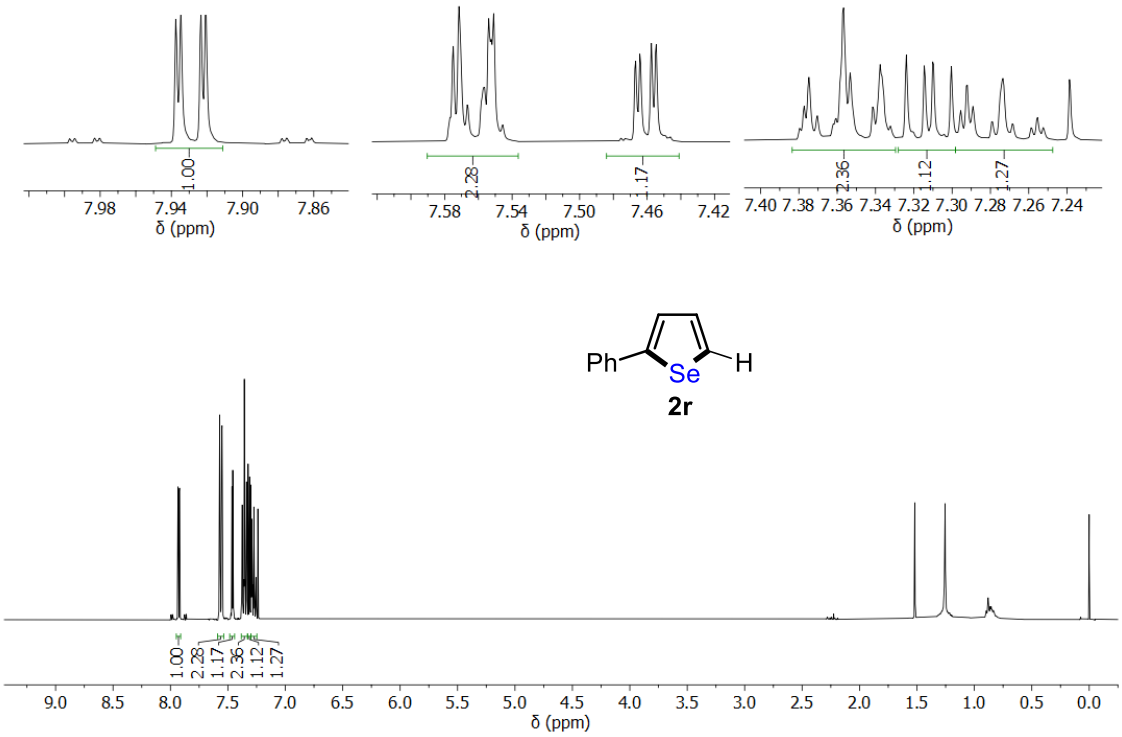


Figura A73. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2r**.

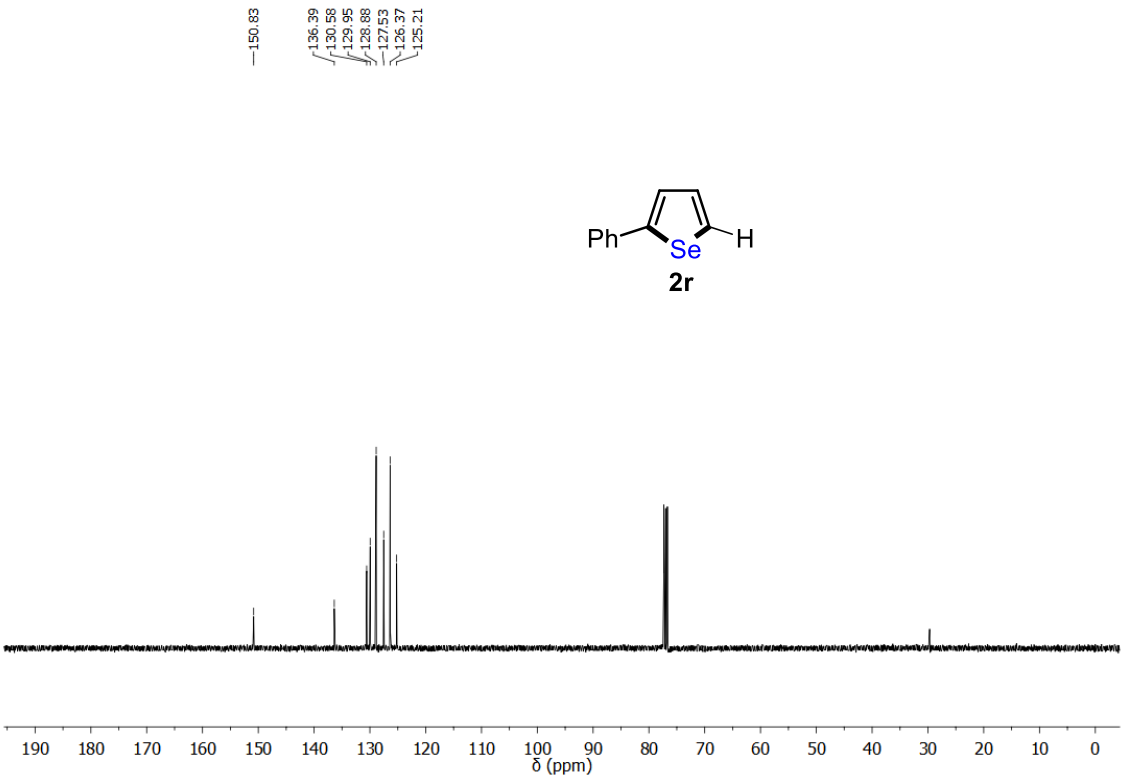


Figura A74. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **2r**.

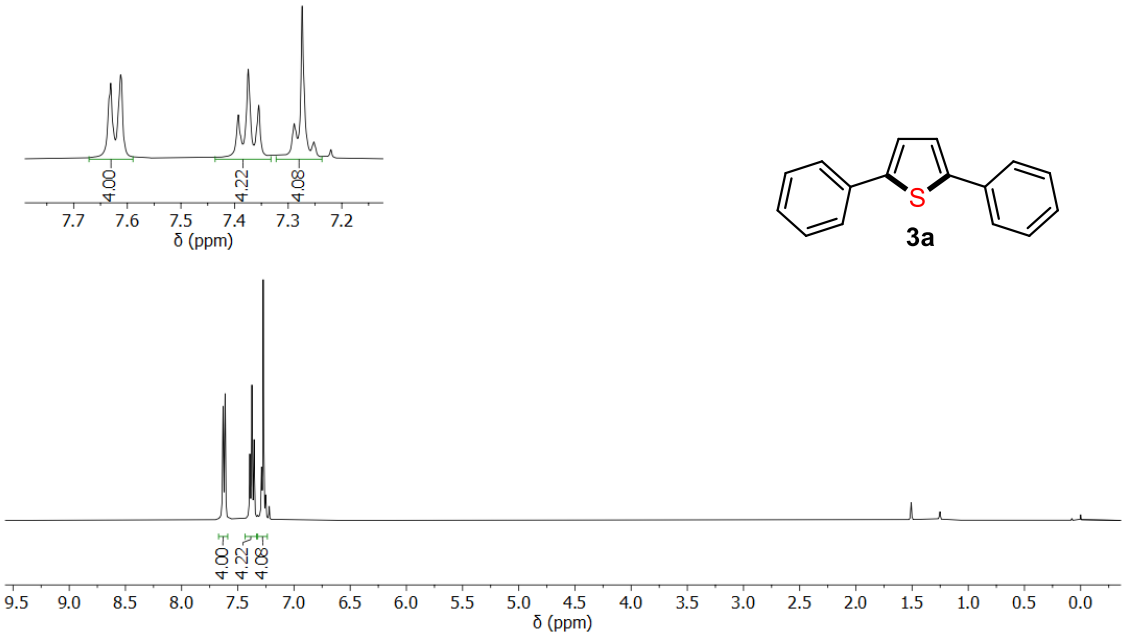


Figura A75. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3a**.

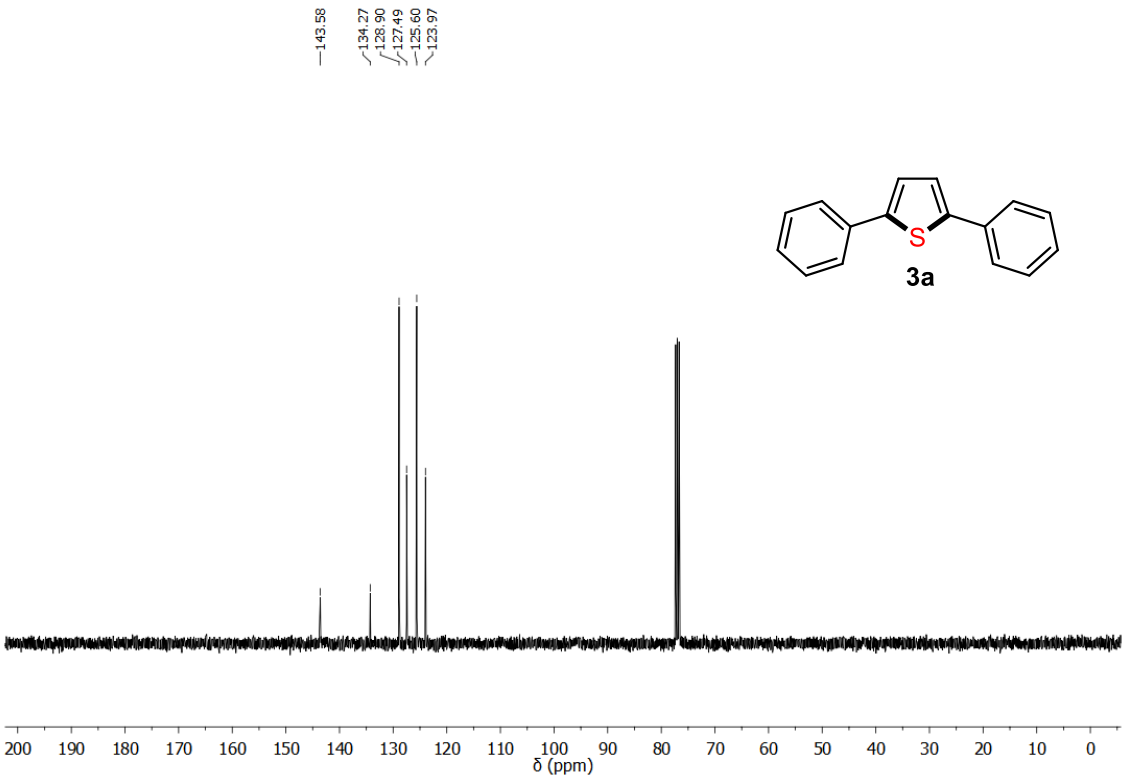


Figura A76. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3a**.

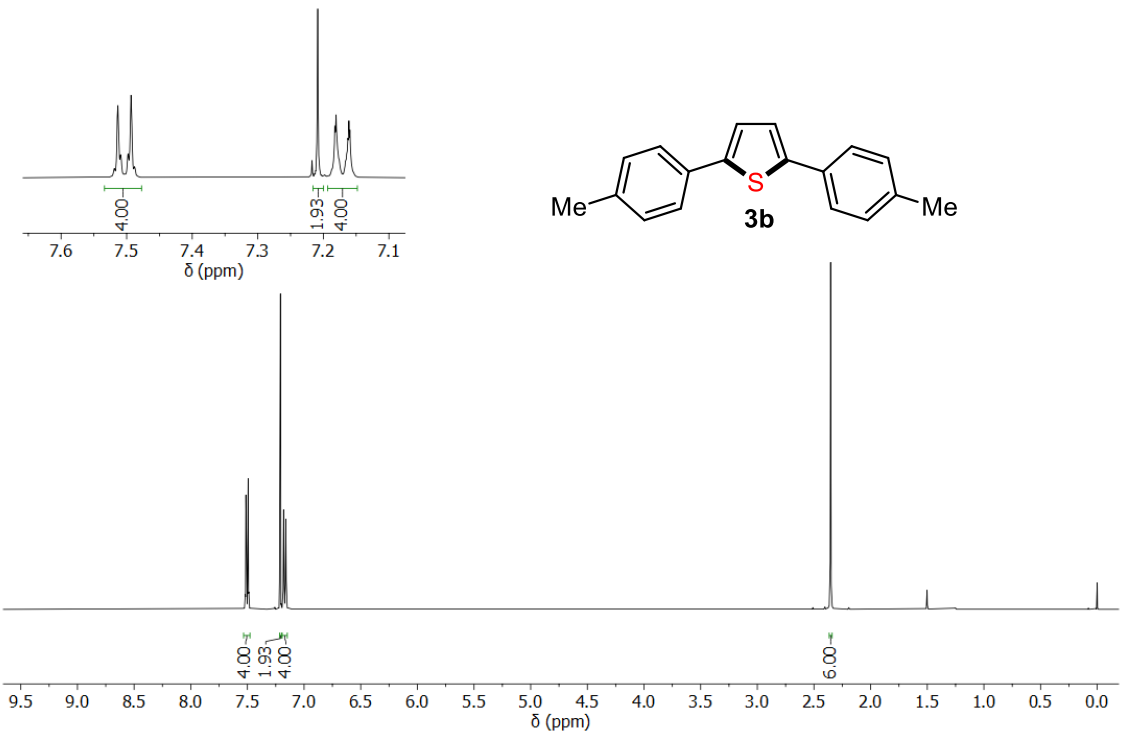


Figura A77. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3b**.

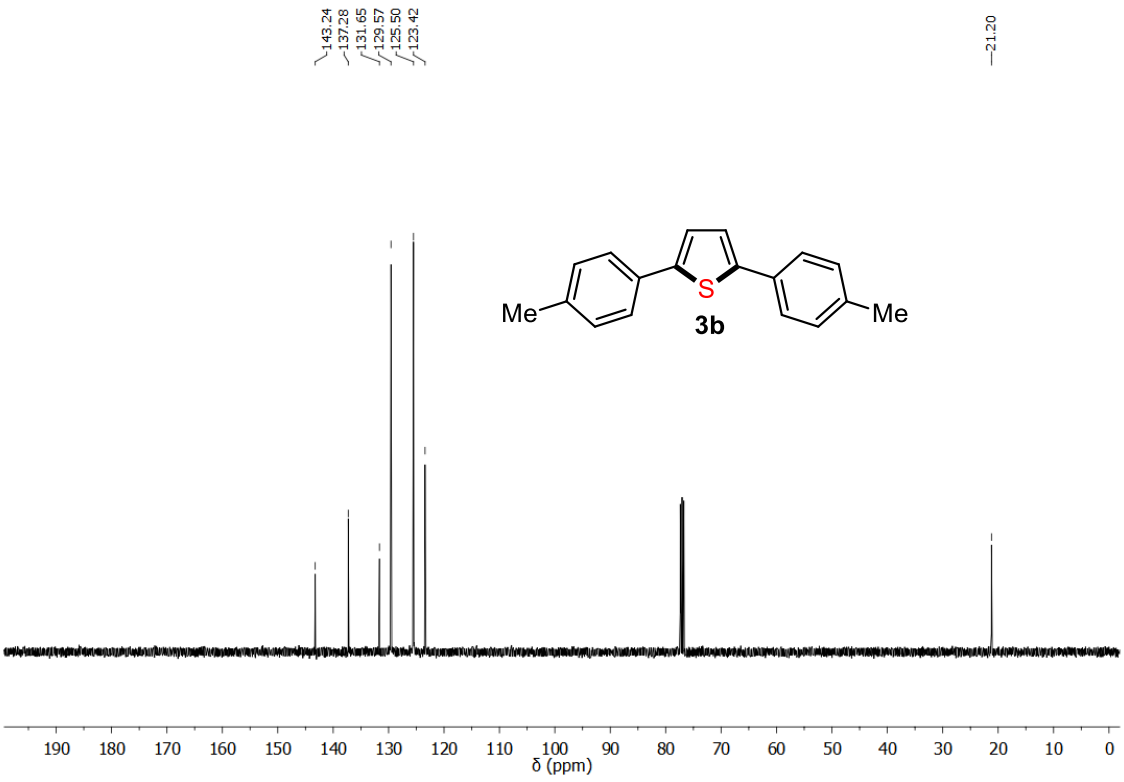


Figura A78. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3b**.

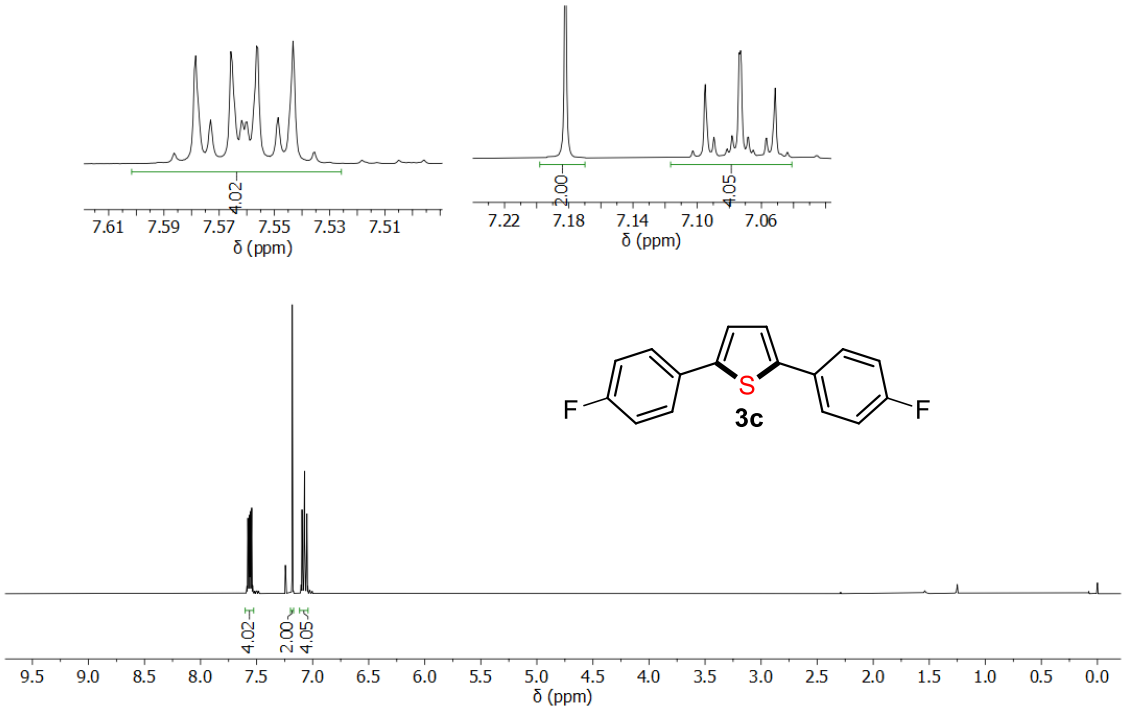


Figura A79. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3c**

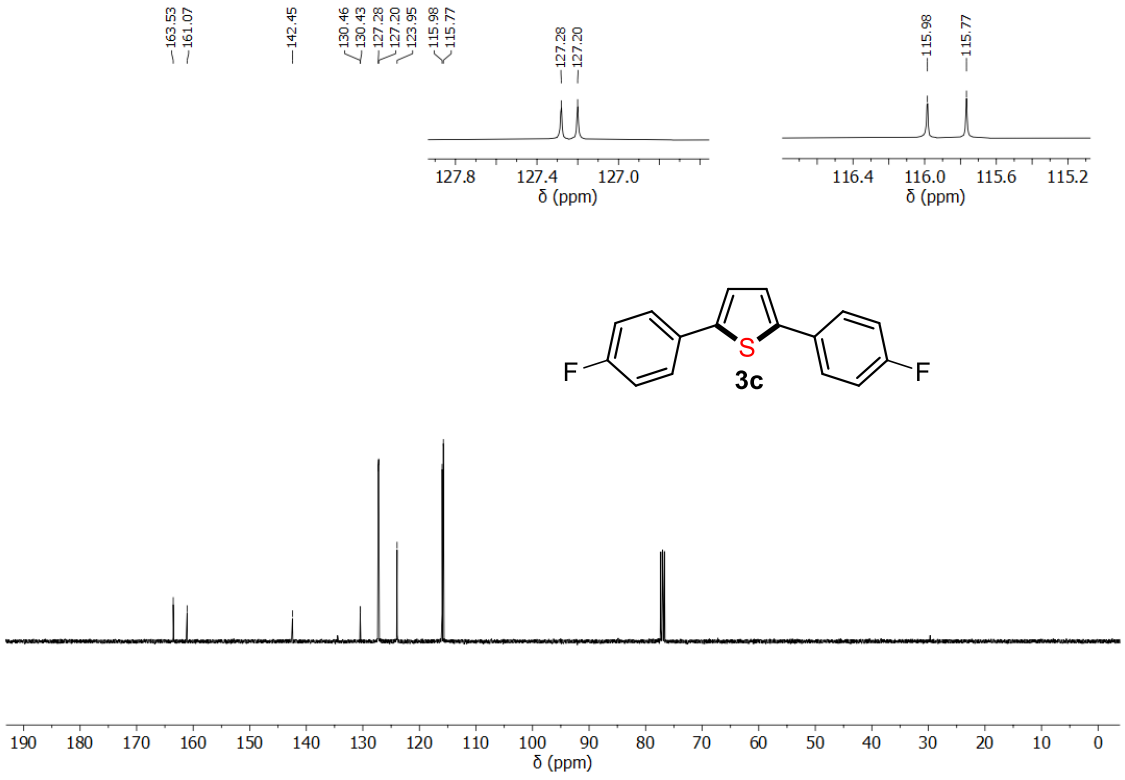


Figura A80. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3c**.

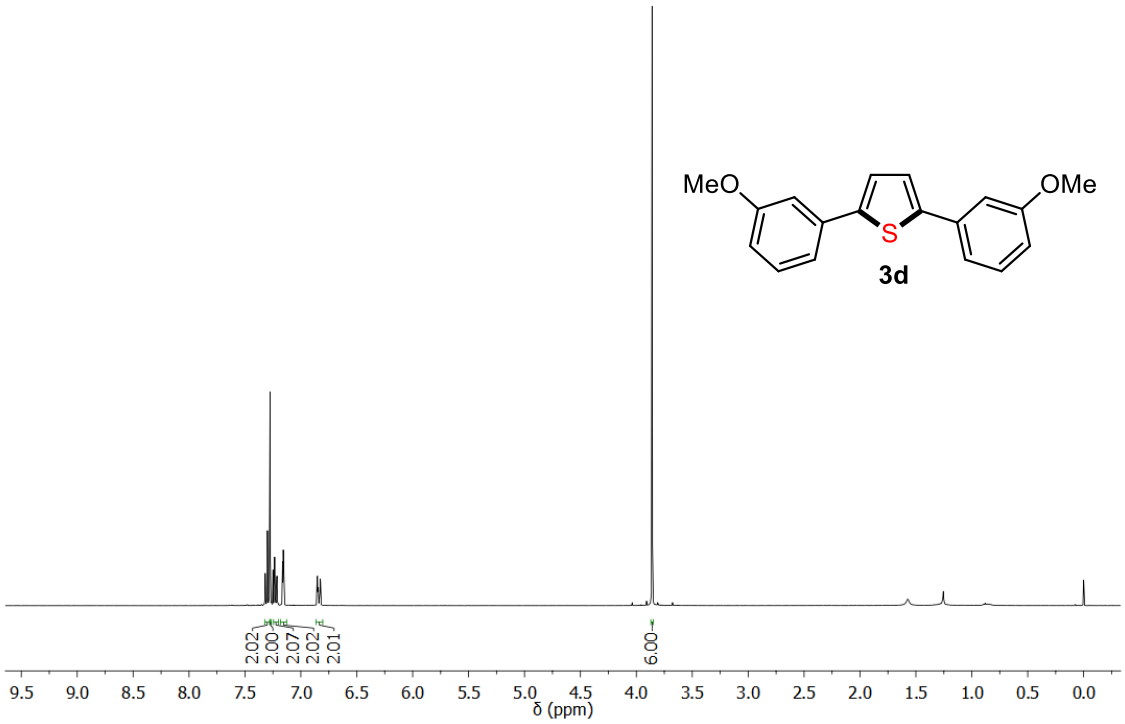


Figura A81. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3d**.

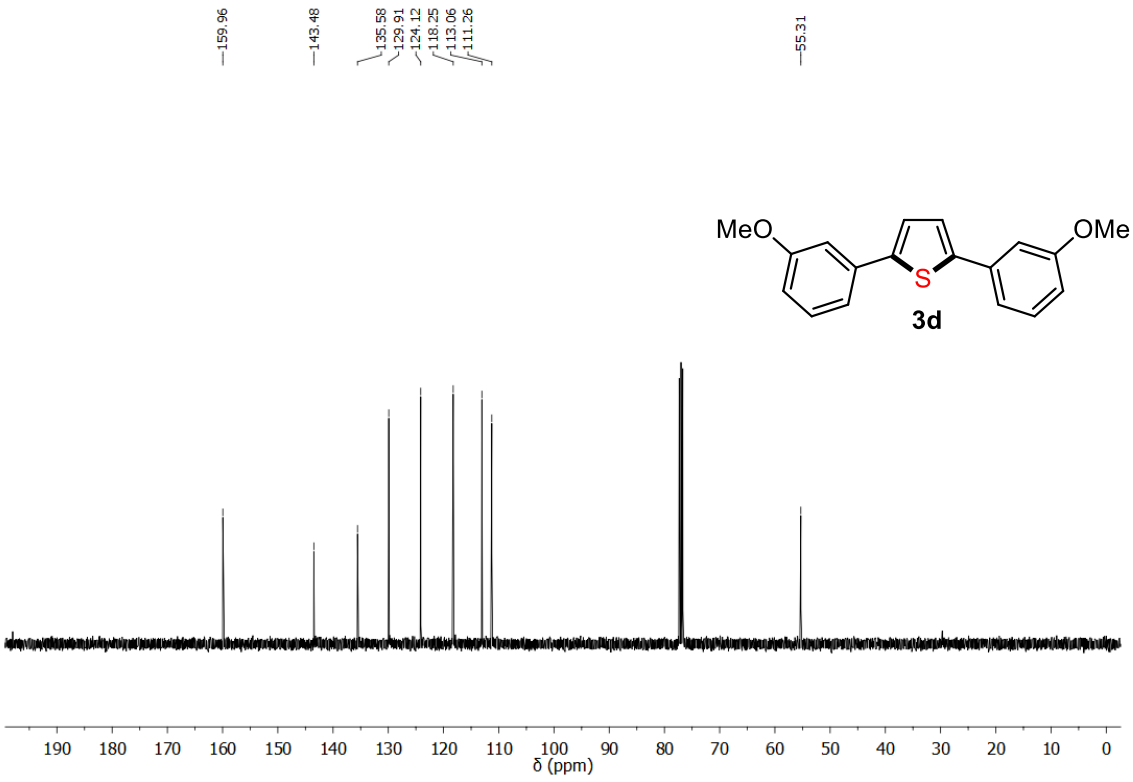


Figura A82. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3d**.

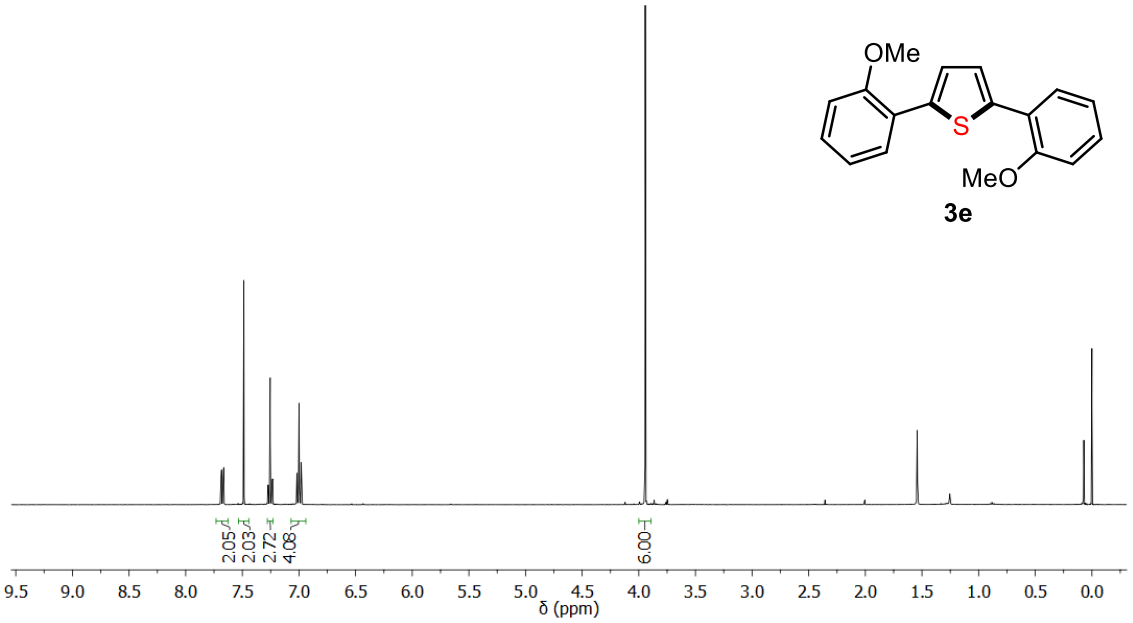


Figura A83. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3e**.

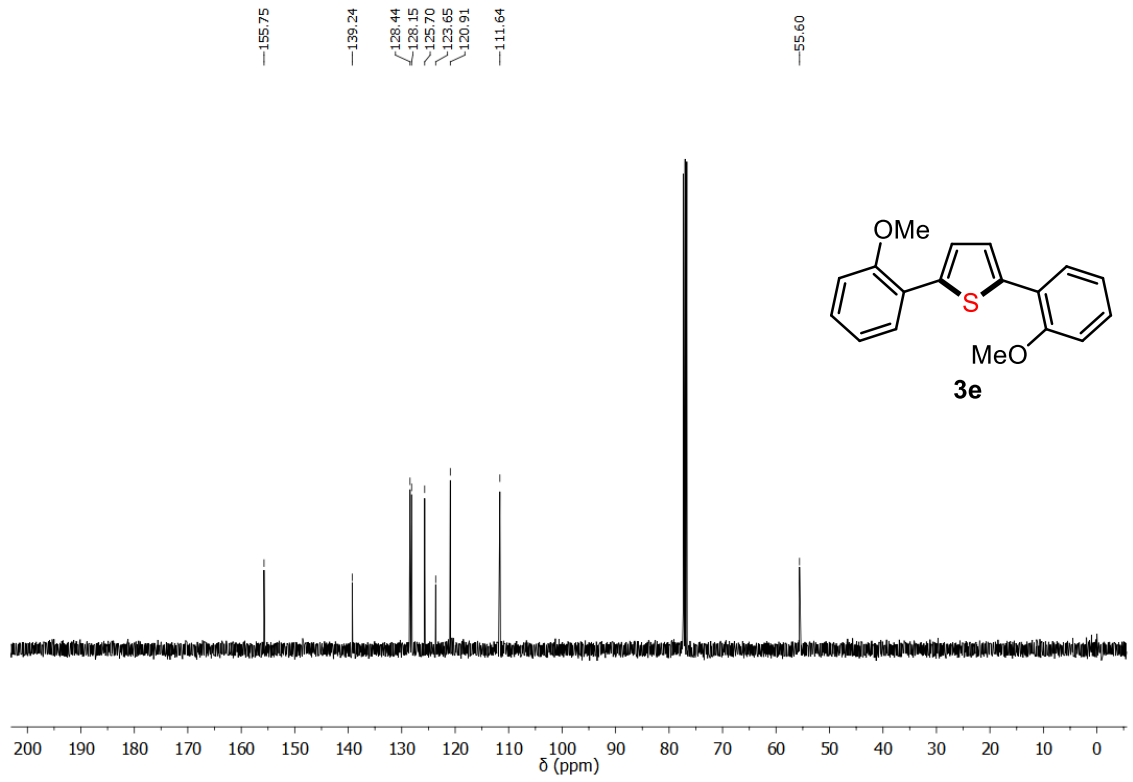


Figura A84. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3e**.

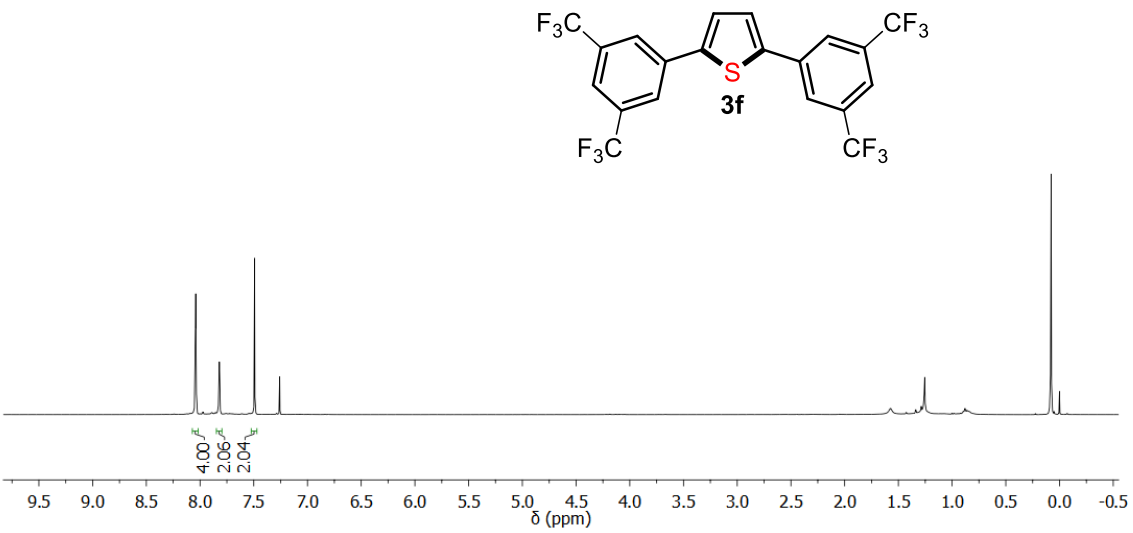


Figura A85. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3f**.

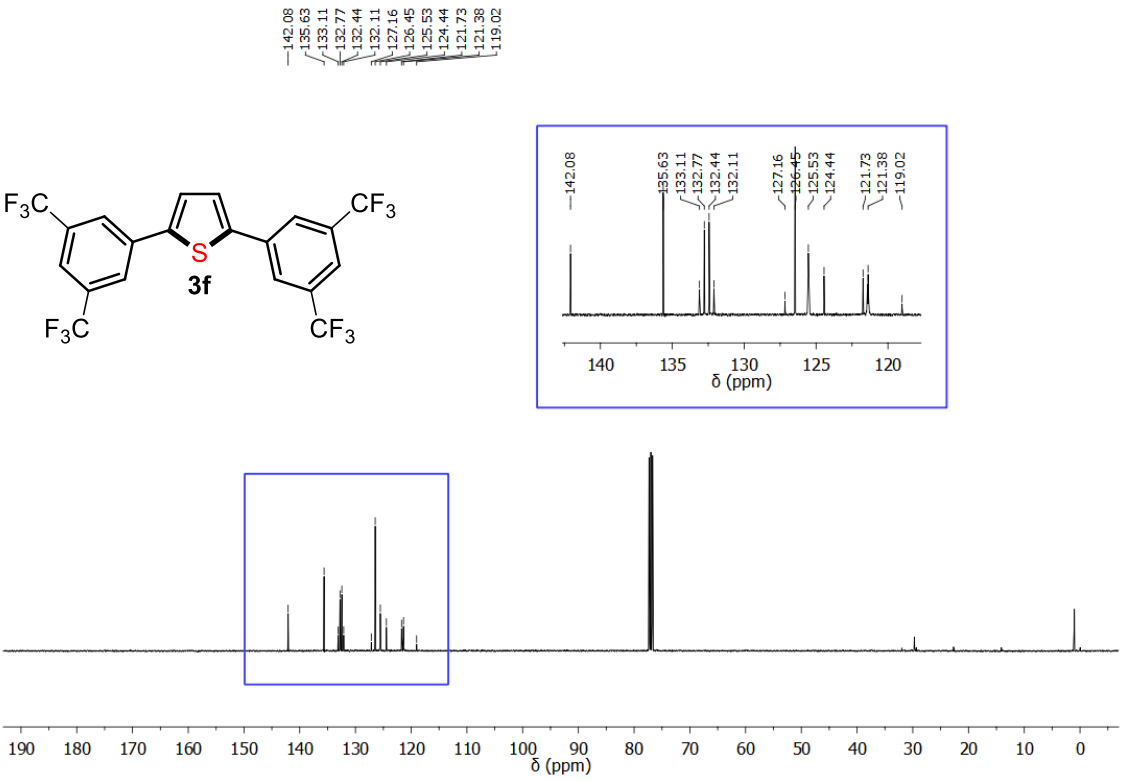


Figura A86. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3f**.

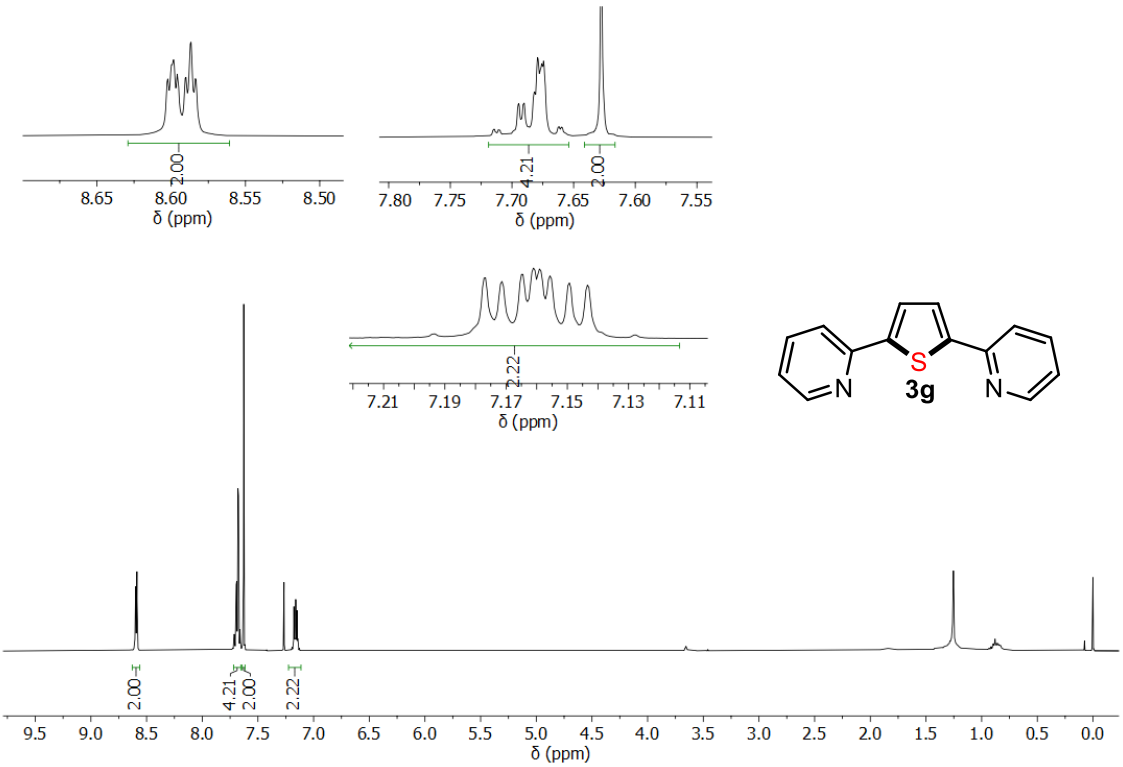


Figura A87. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3g**.

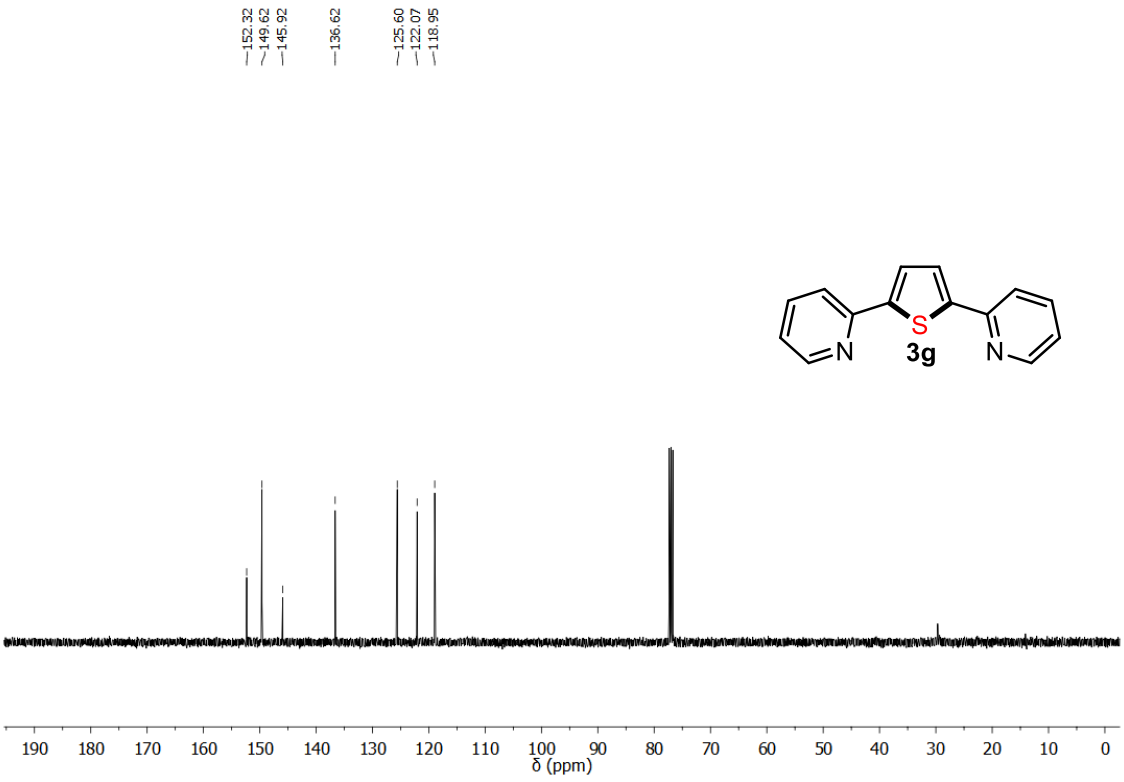


Figura A88. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3g**.

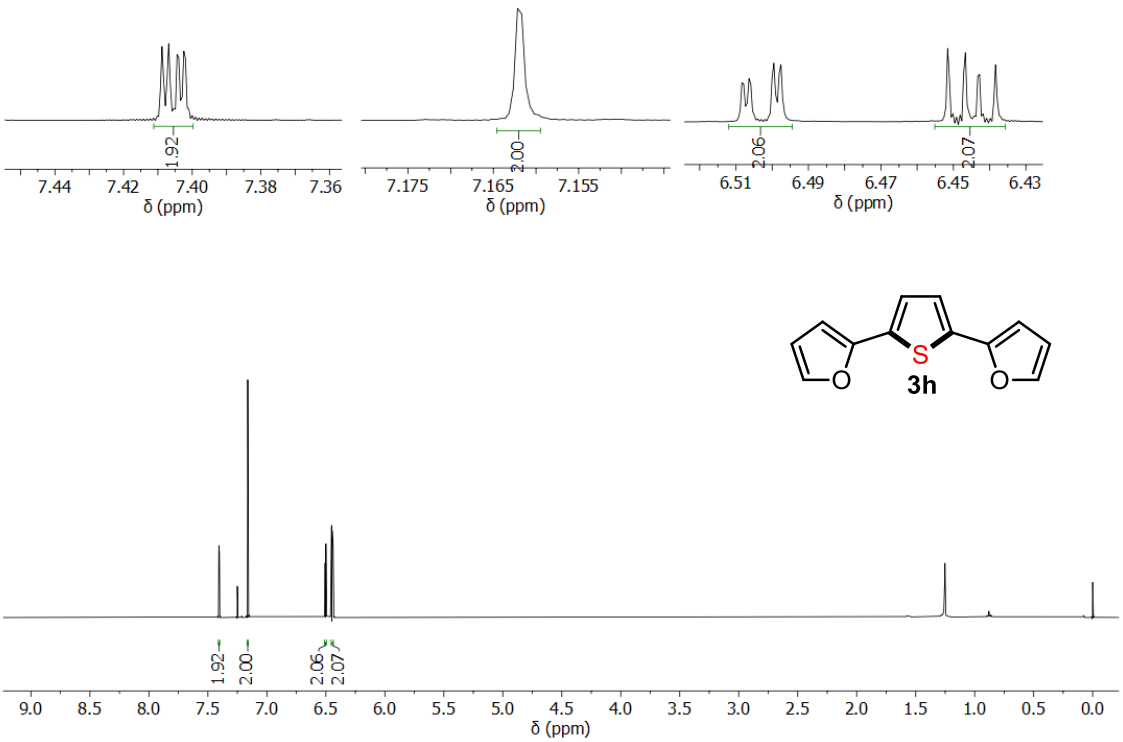


Figura A89. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3h**.

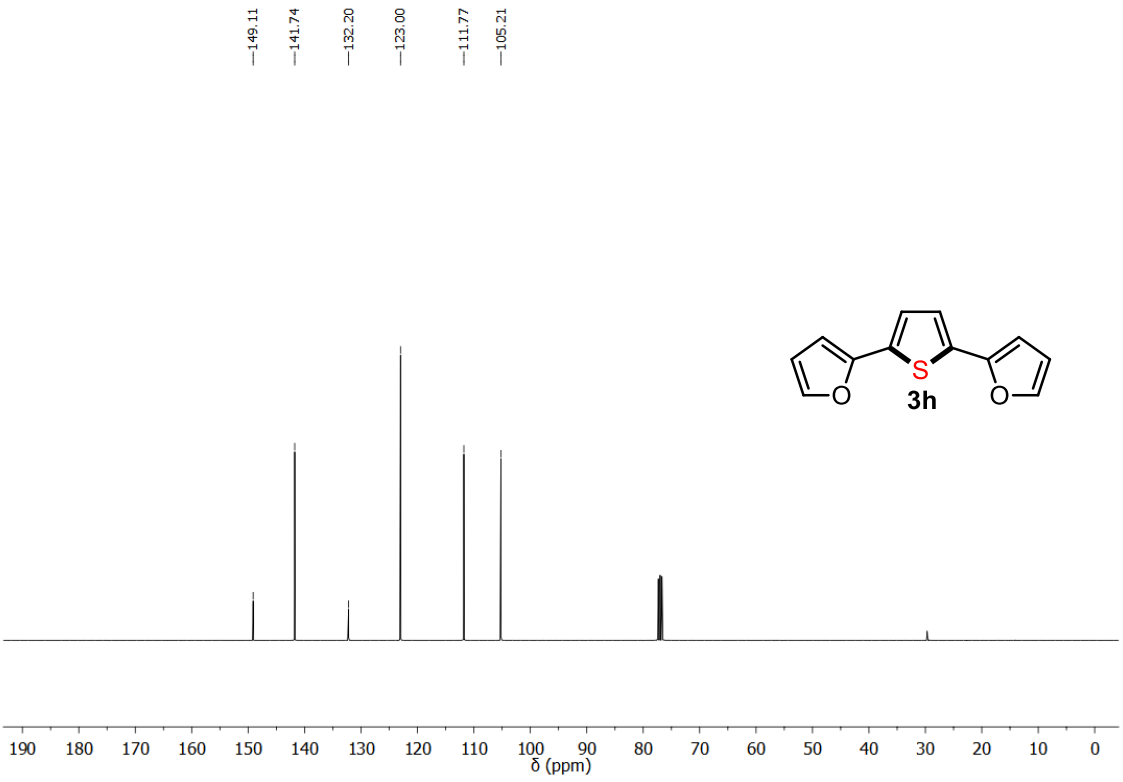


Figura A90. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3h**.

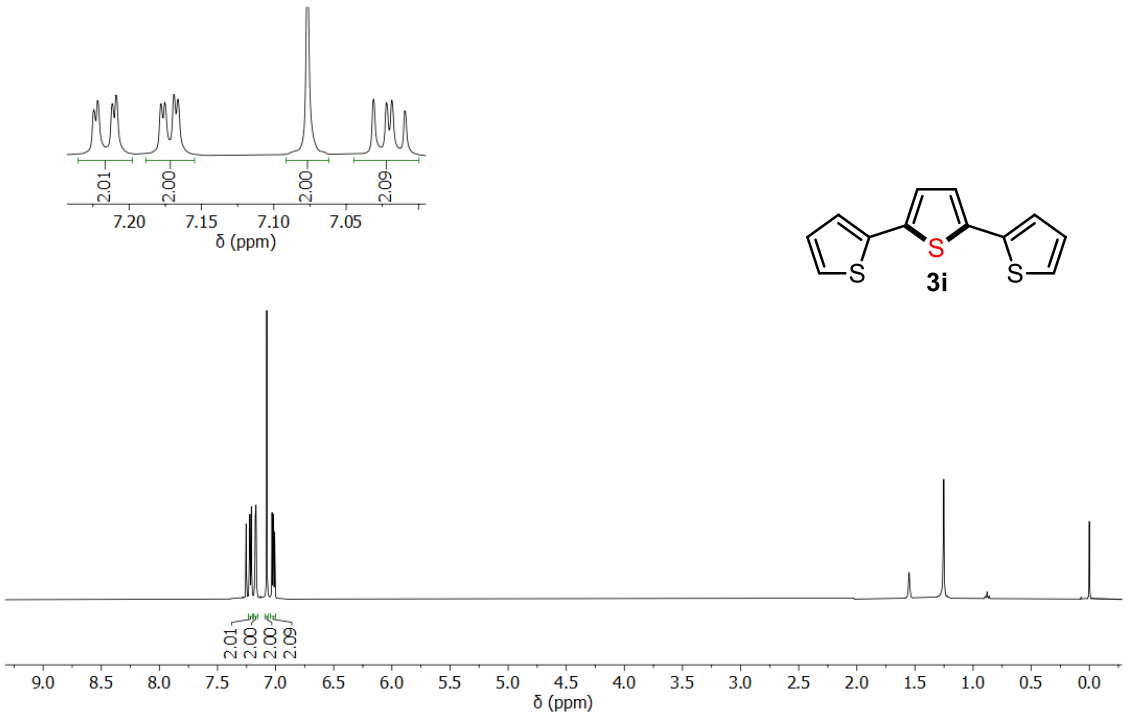


Figura A91. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3i**.

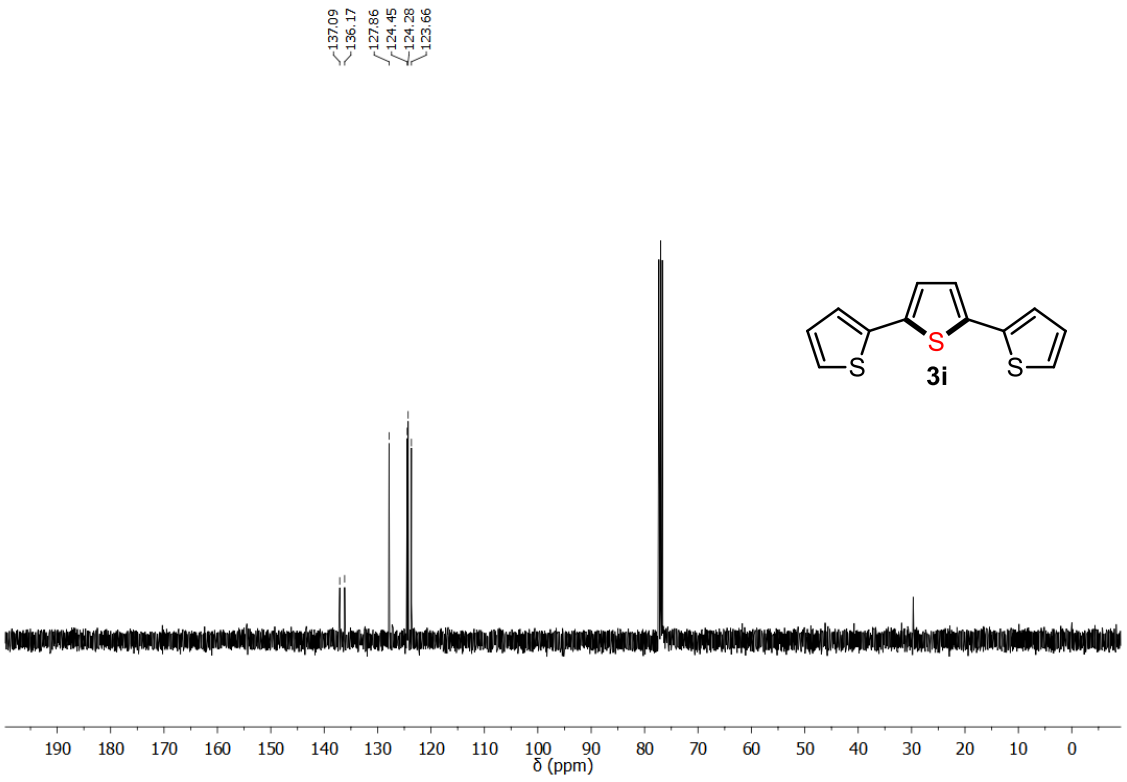


Figura A92. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3i**.

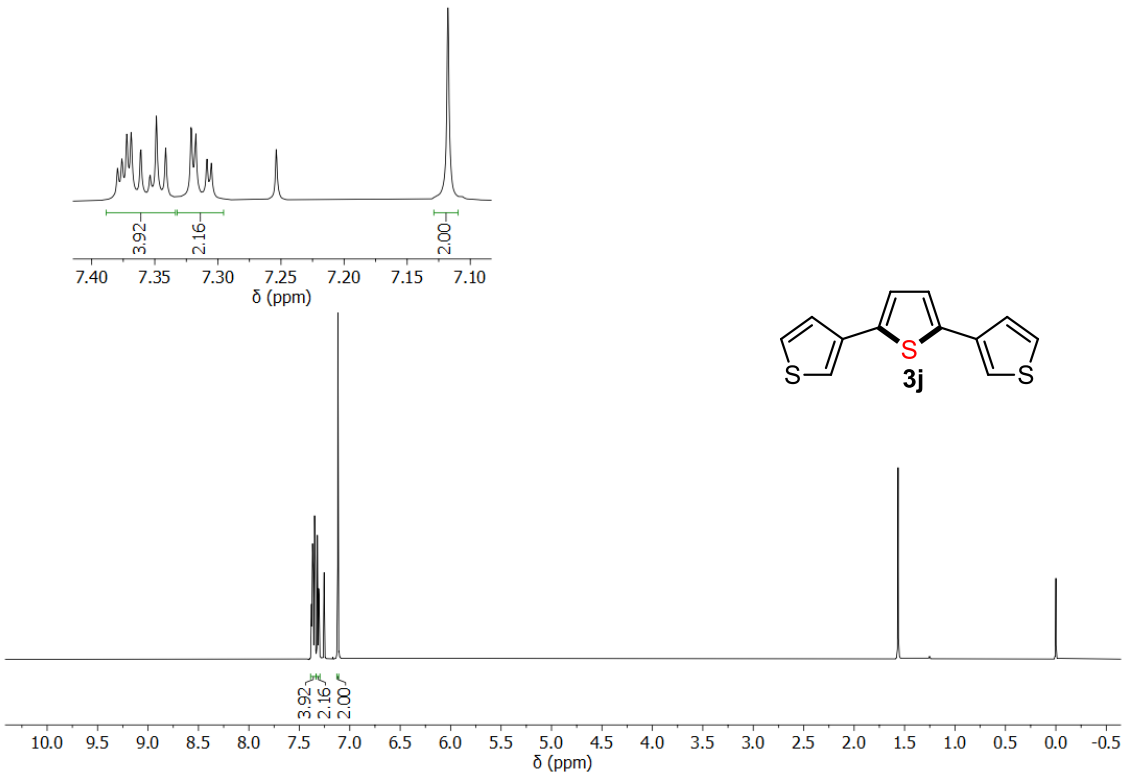


Figura A93. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3j**.

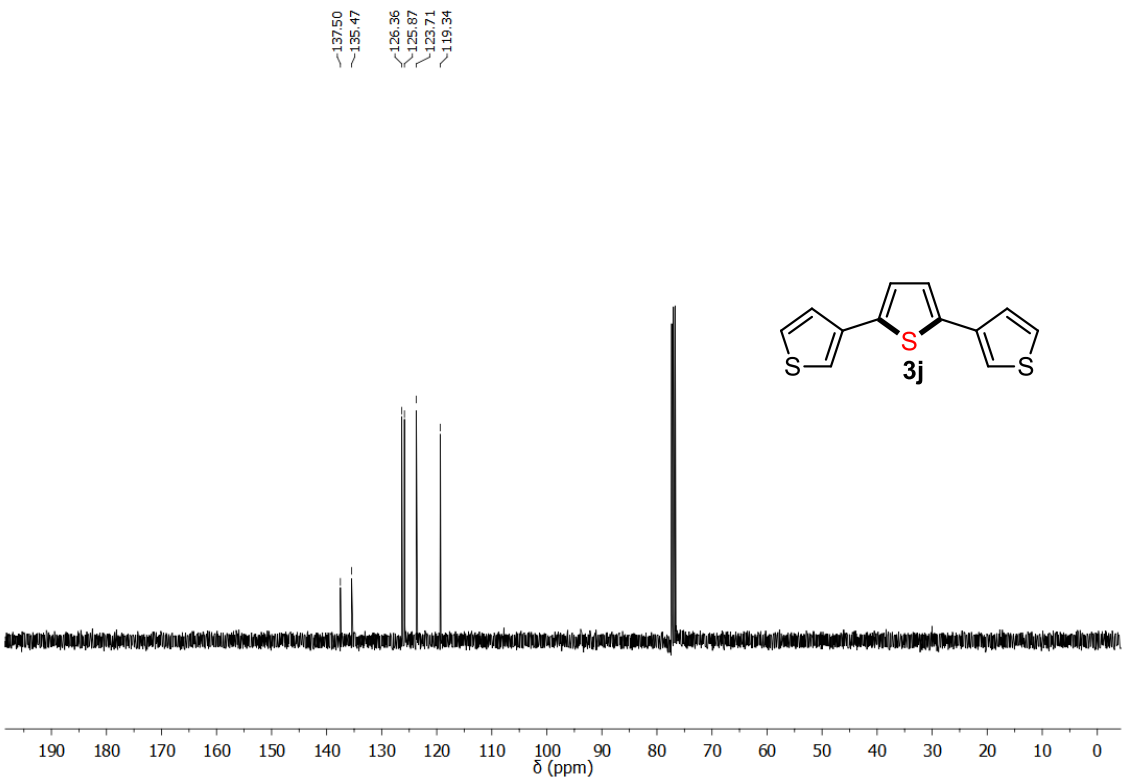


Figura A94. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3j**.

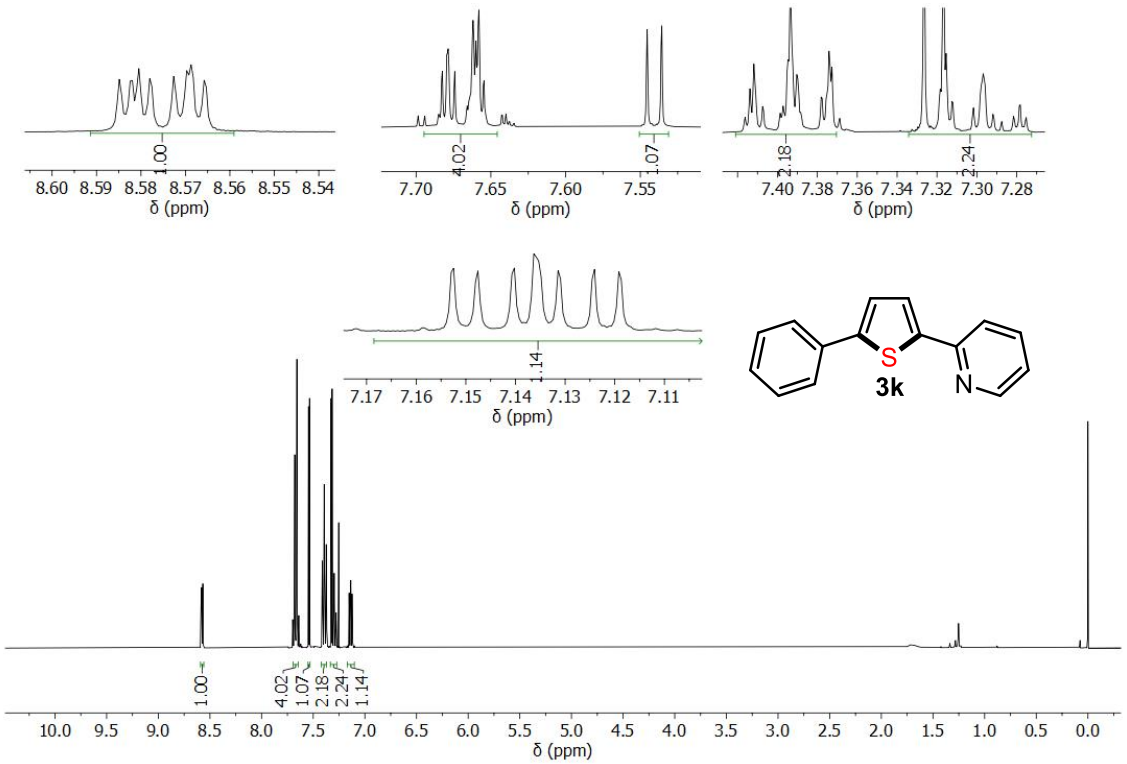


Figura A95. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3k**.

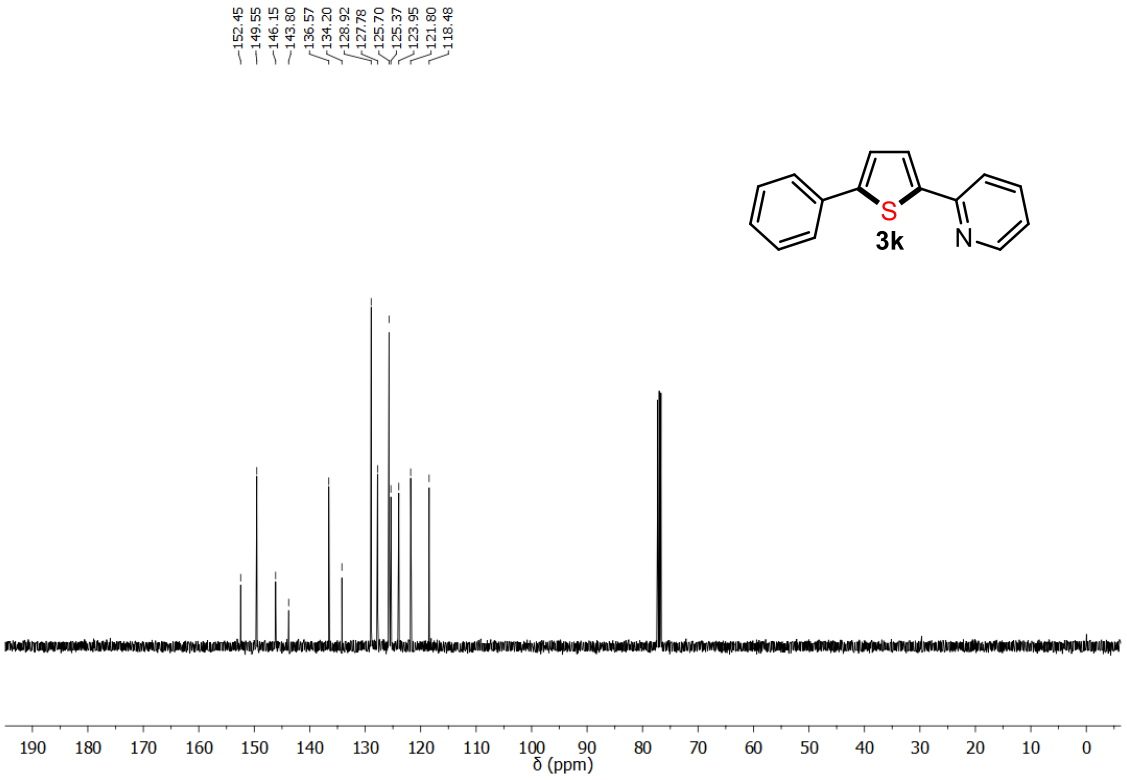


Figura A96. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3k**.

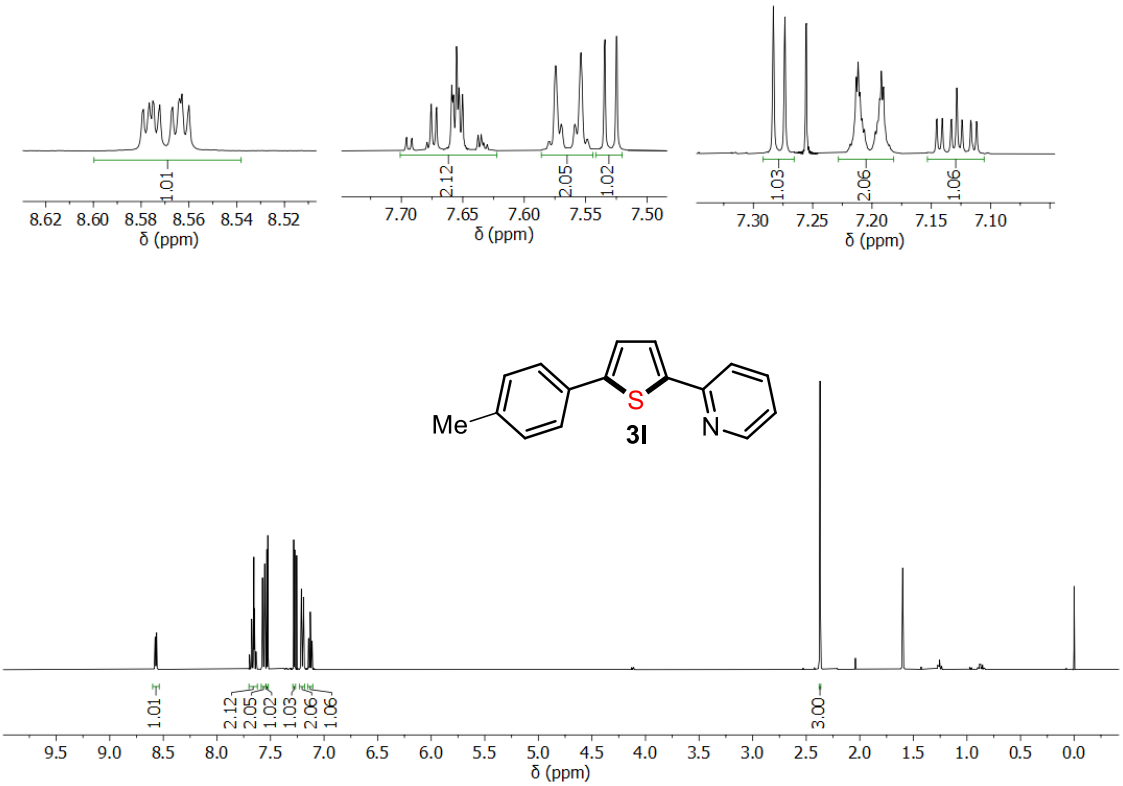


Figura A97. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3l**.

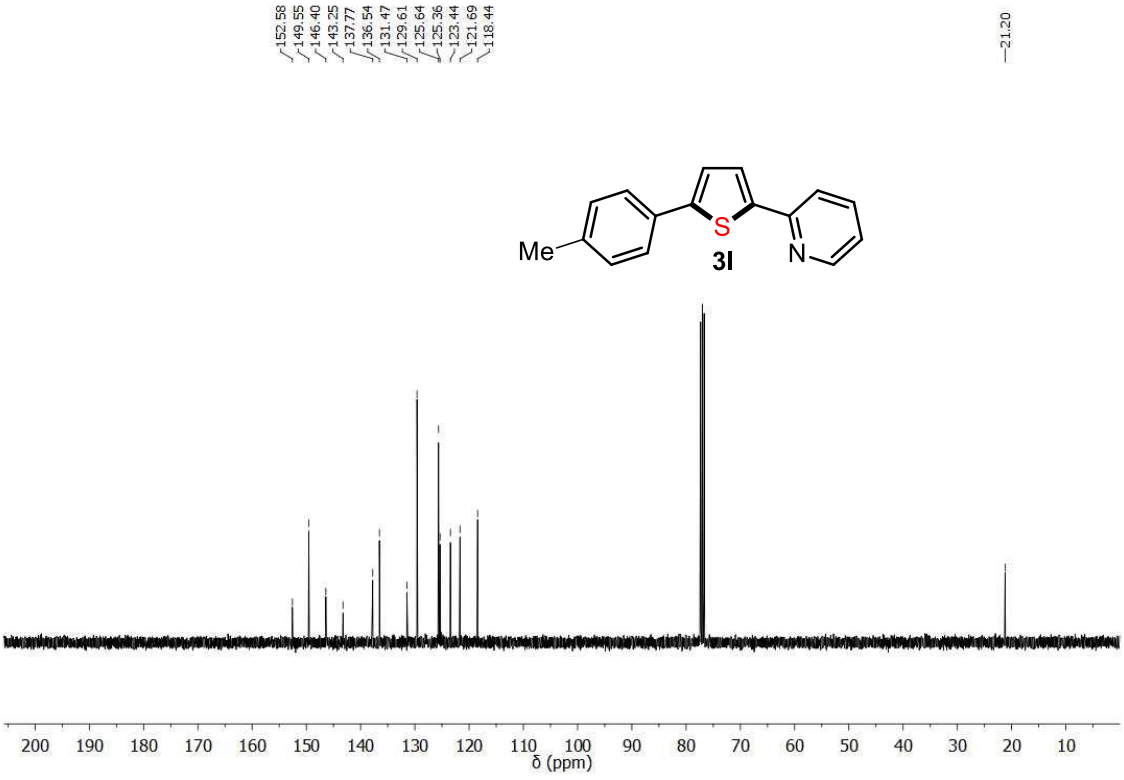


Figura A98. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3l**.

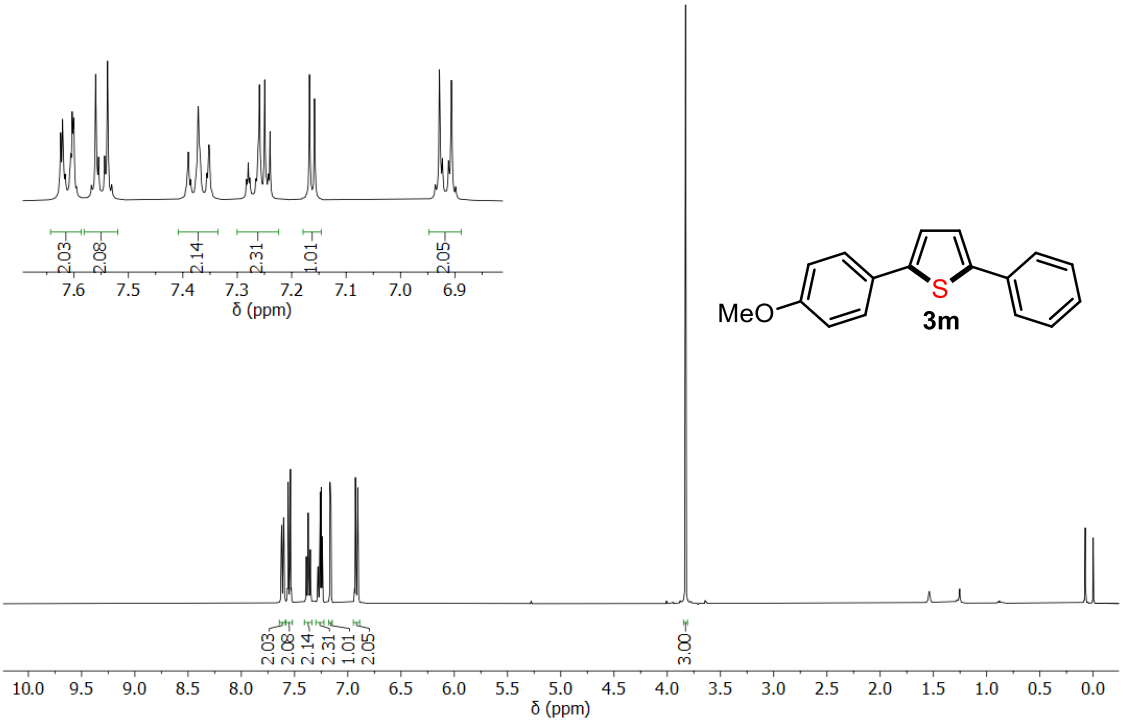


Figura A99. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3m**.

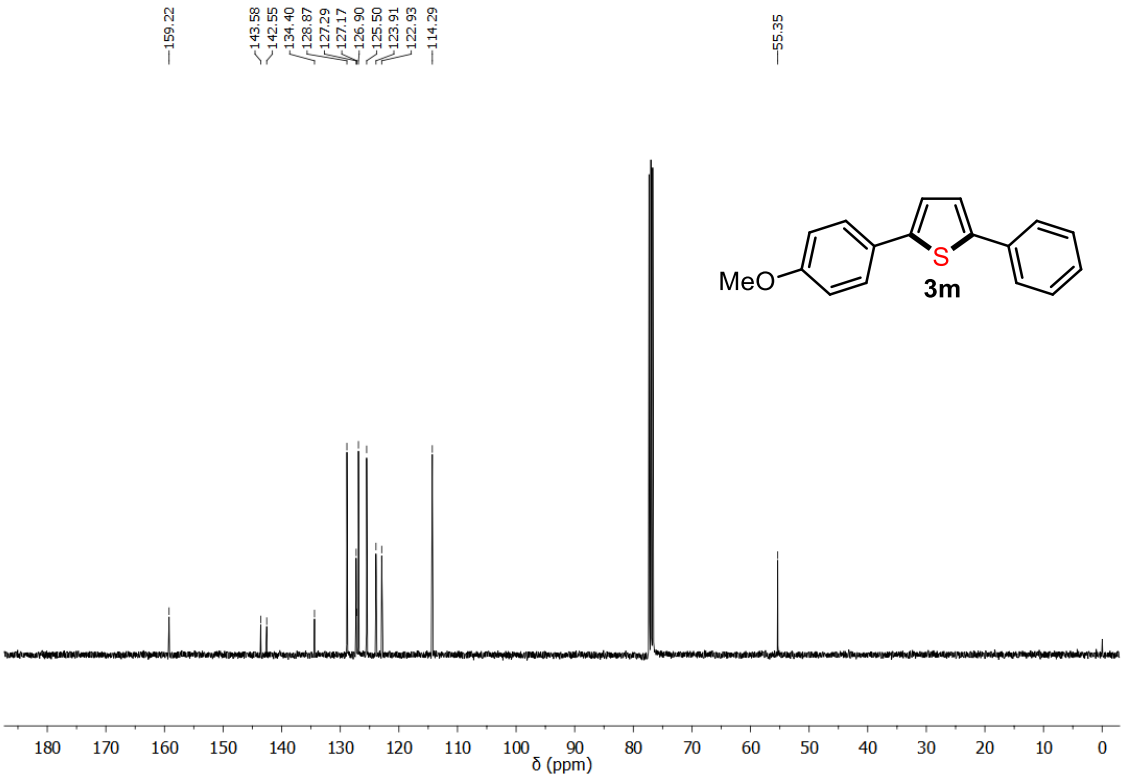


Figura A100. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3m**.

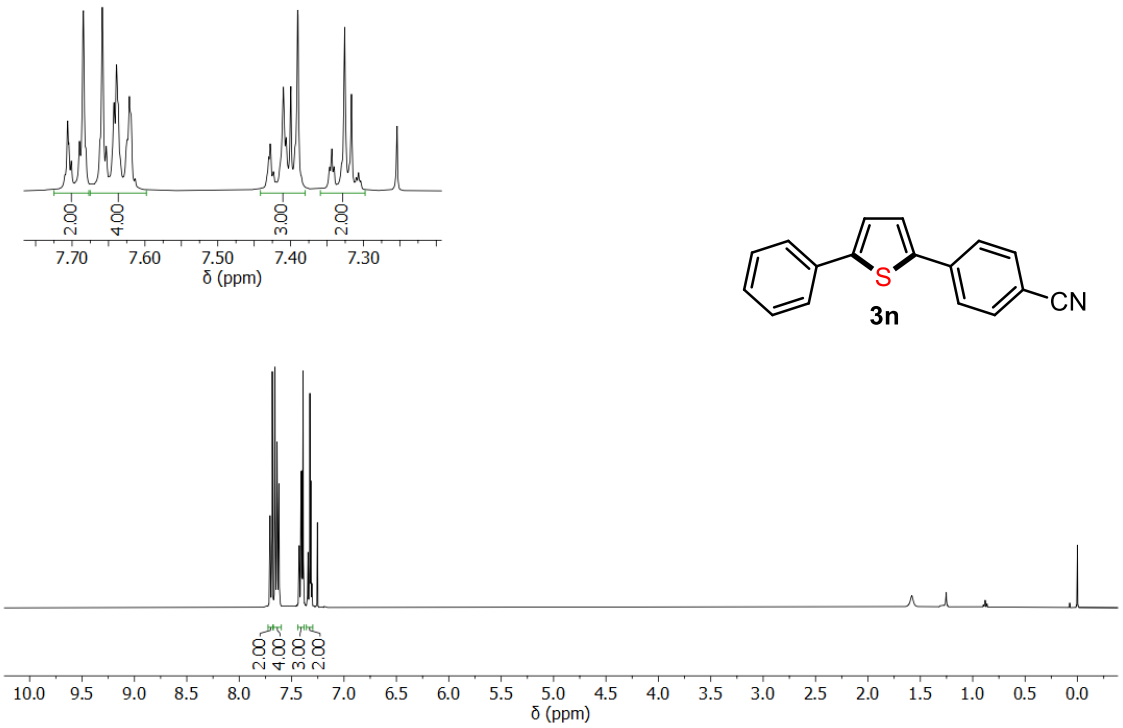


Figura A101. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3n**.

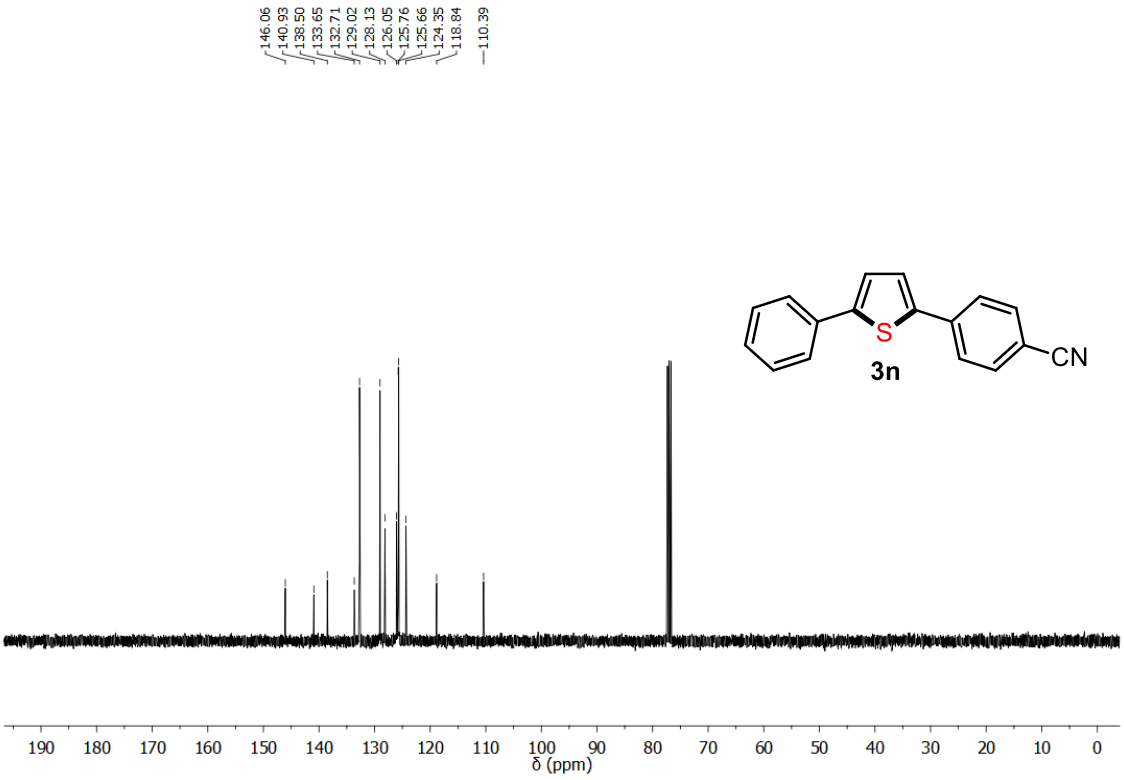


Figura A102. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3n**.

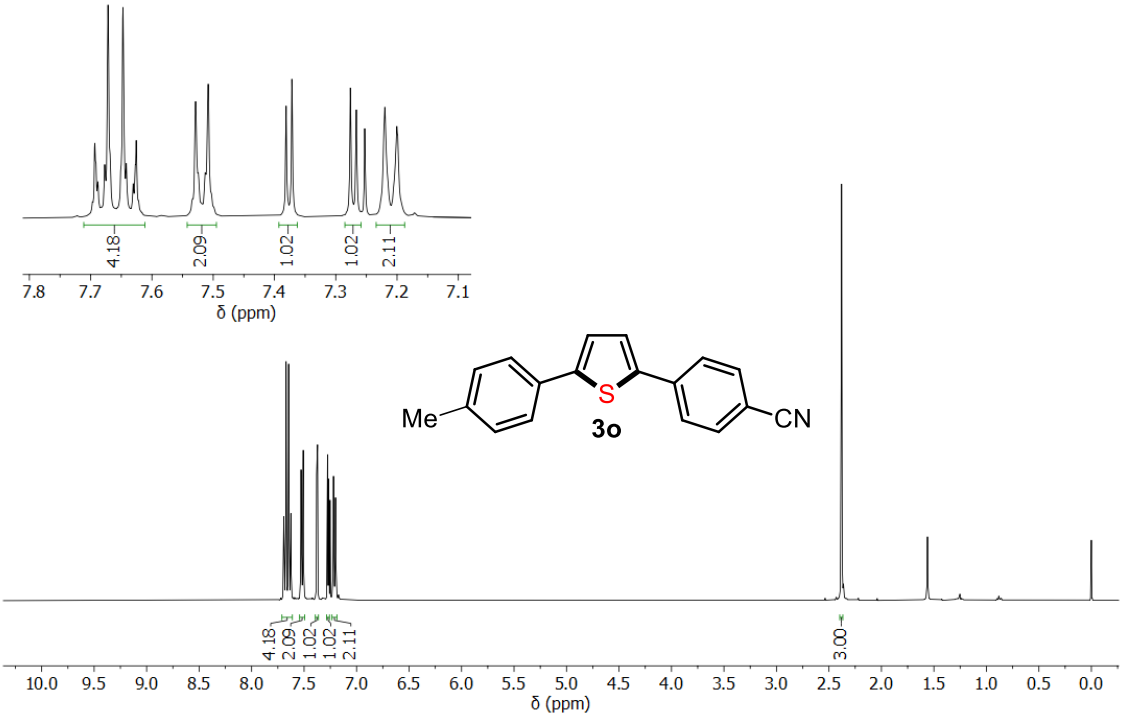


Figura A103. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3o**.

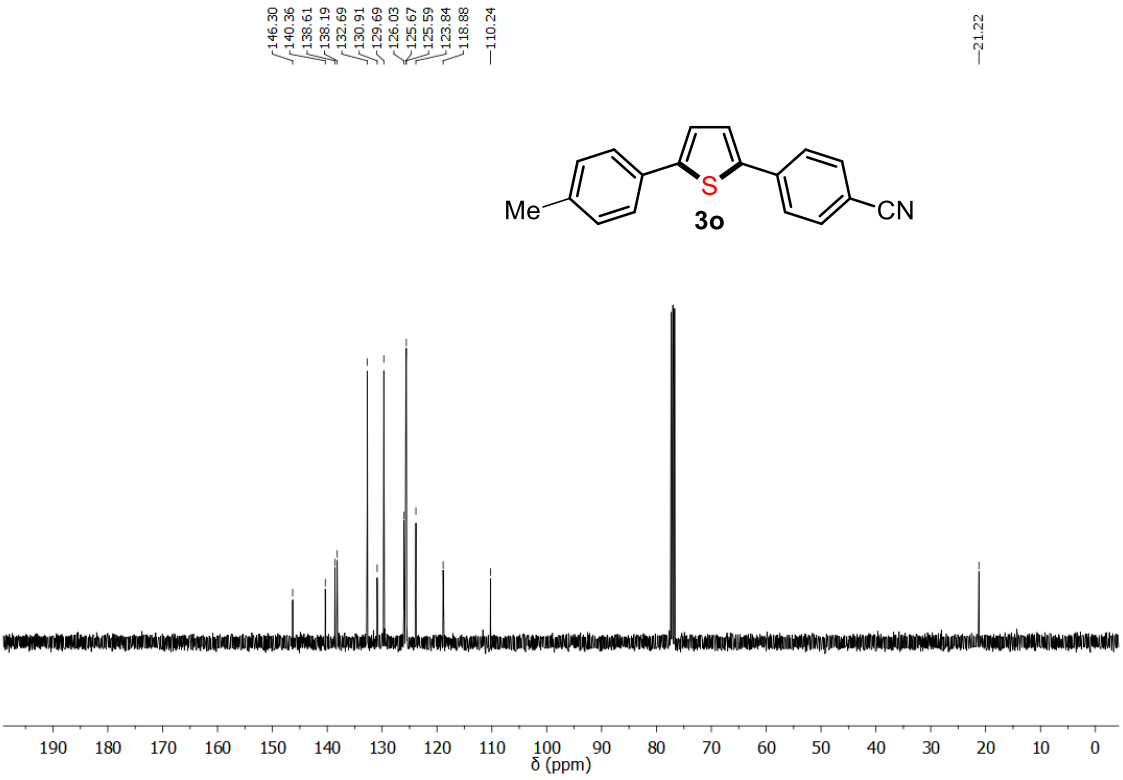


Figura A104. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3o**.

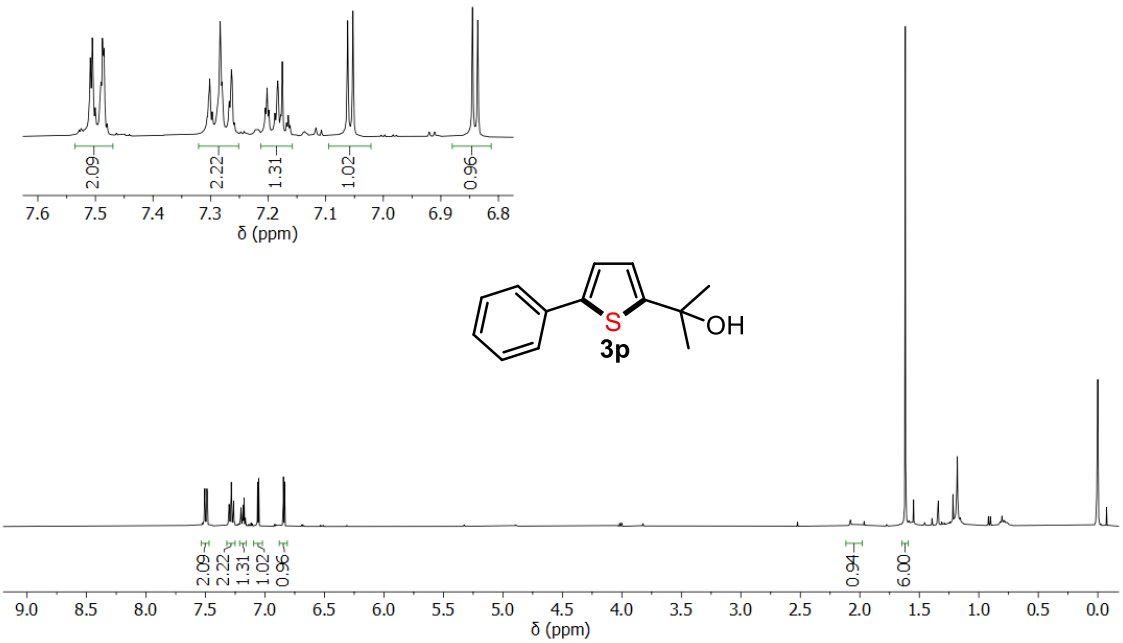


Figura A105. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3p**.

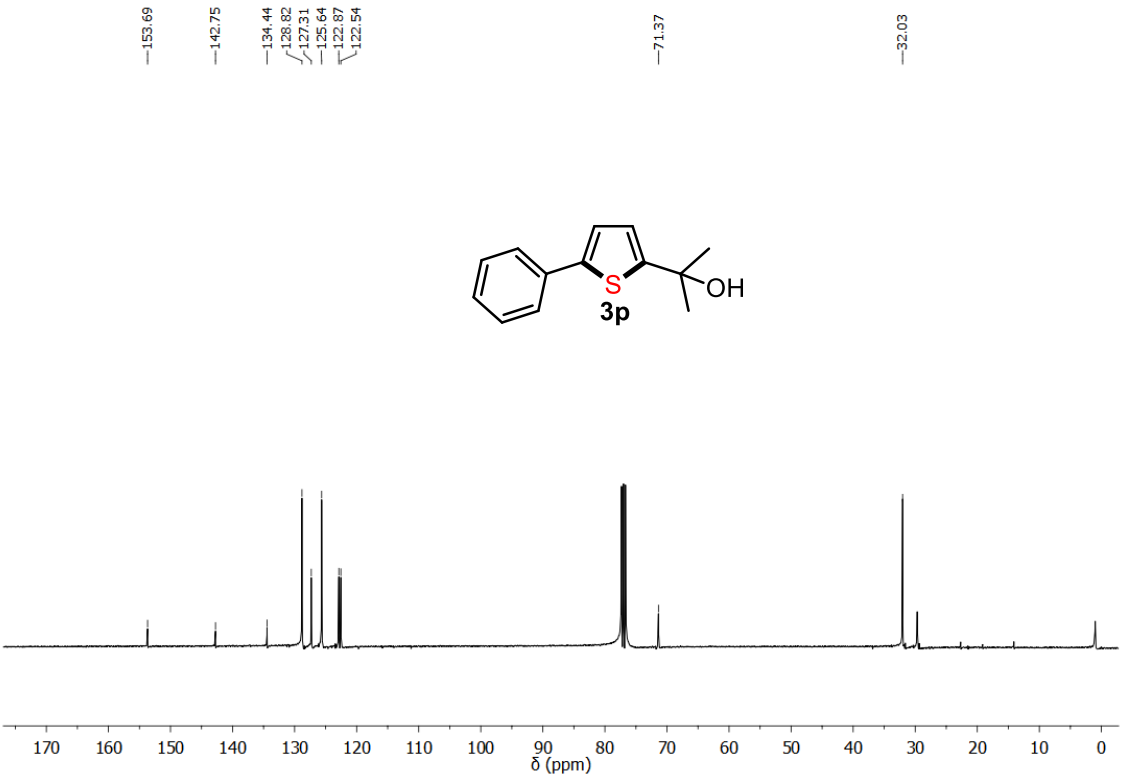


Figura A106. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3p**.

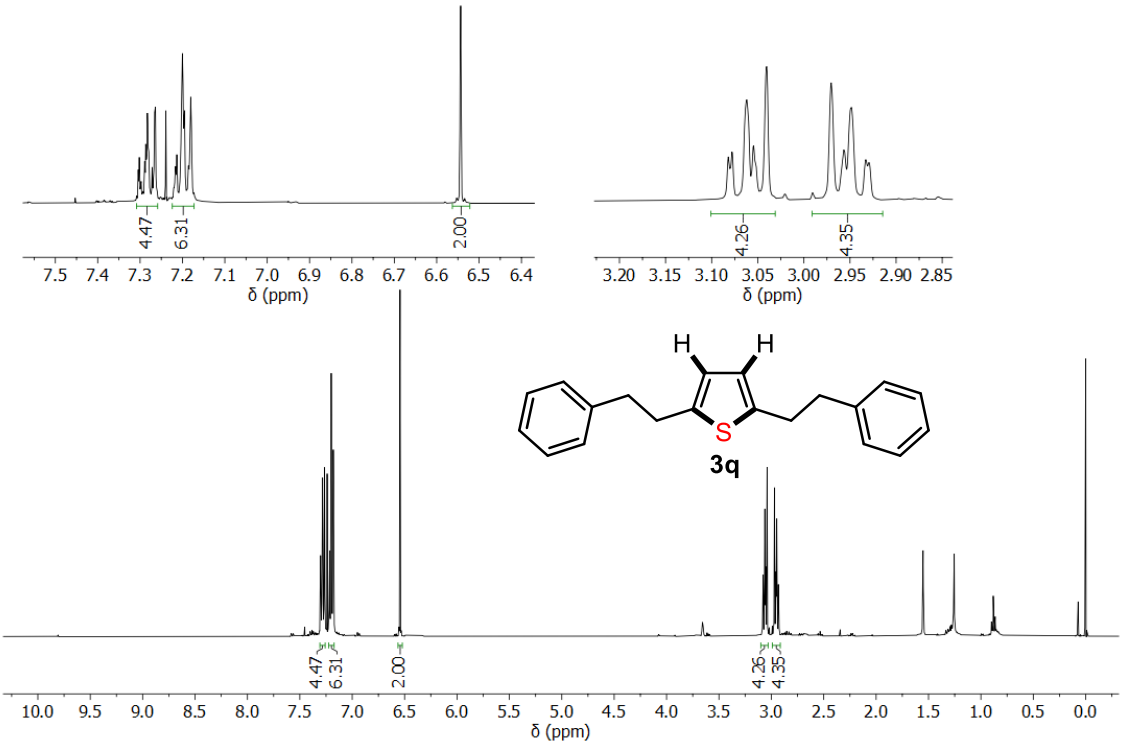


Figura A107. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **3q**.

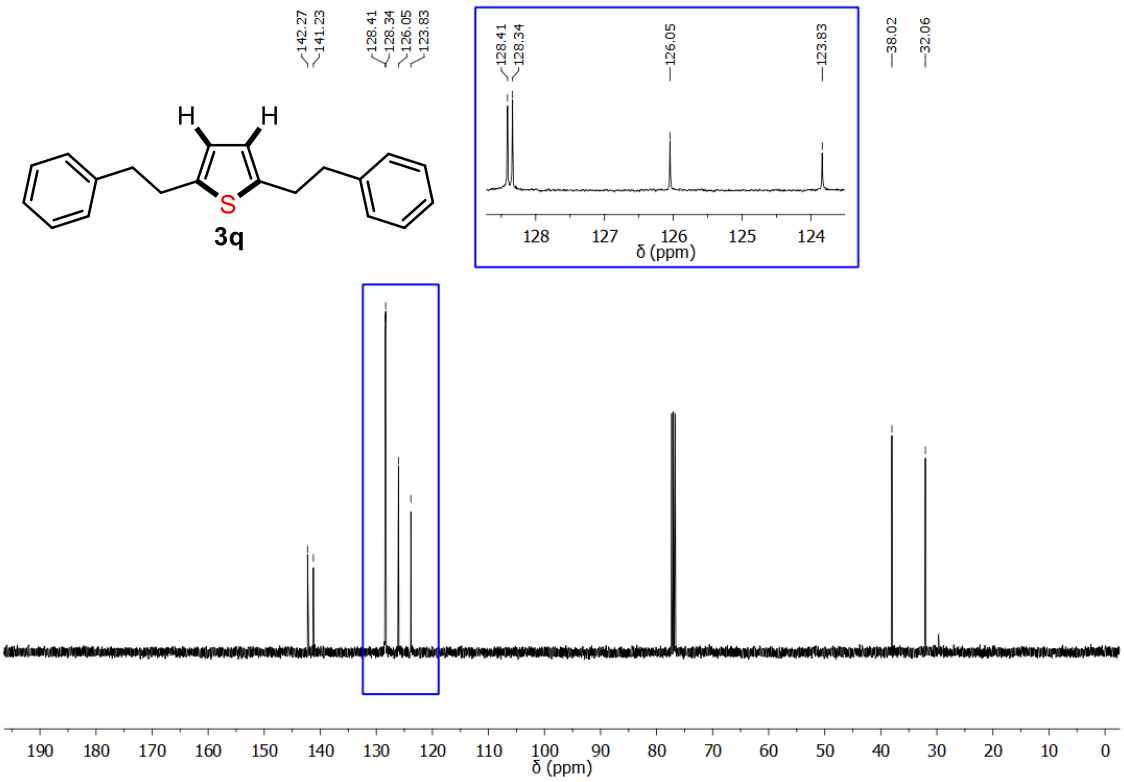


Figura A108. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **3q**.

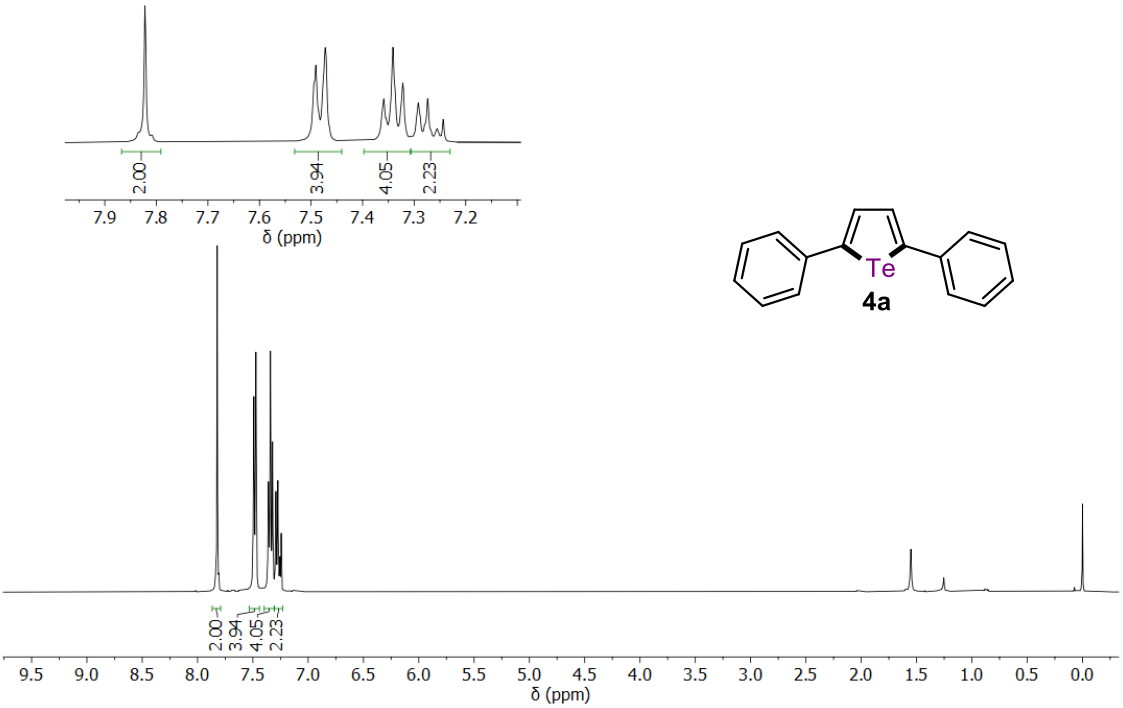


Figura A109. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **4a**.

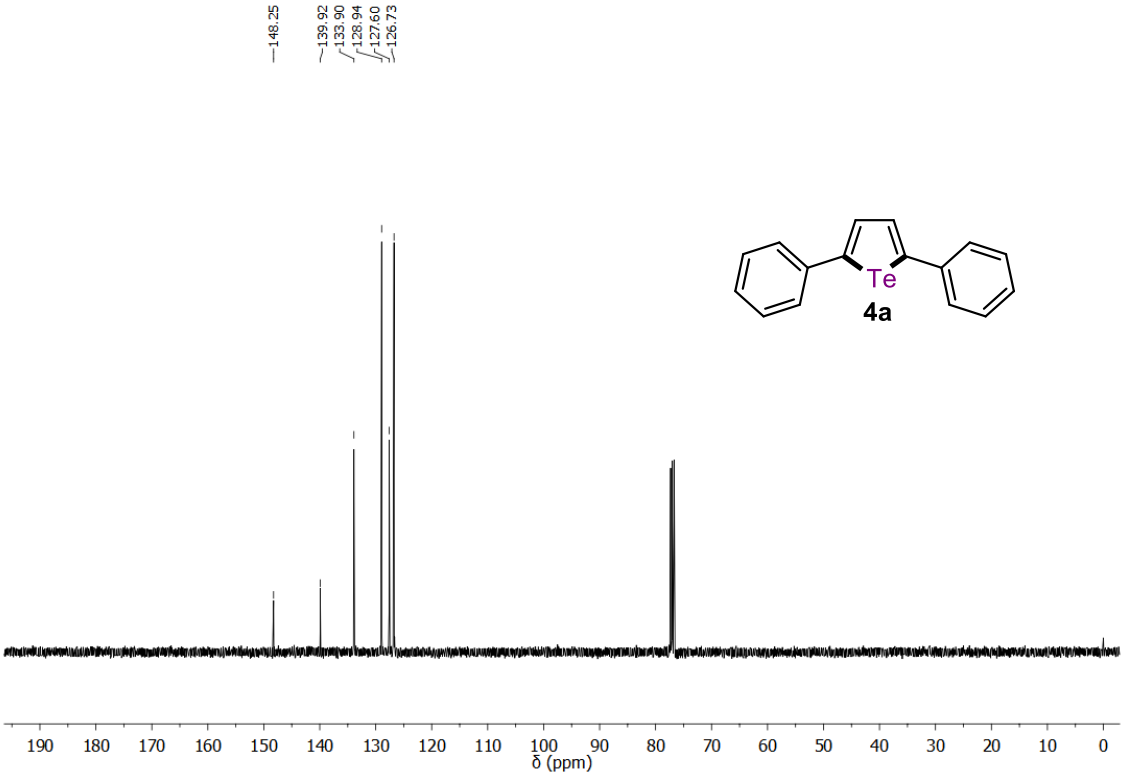


Figura A110. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **4a**.

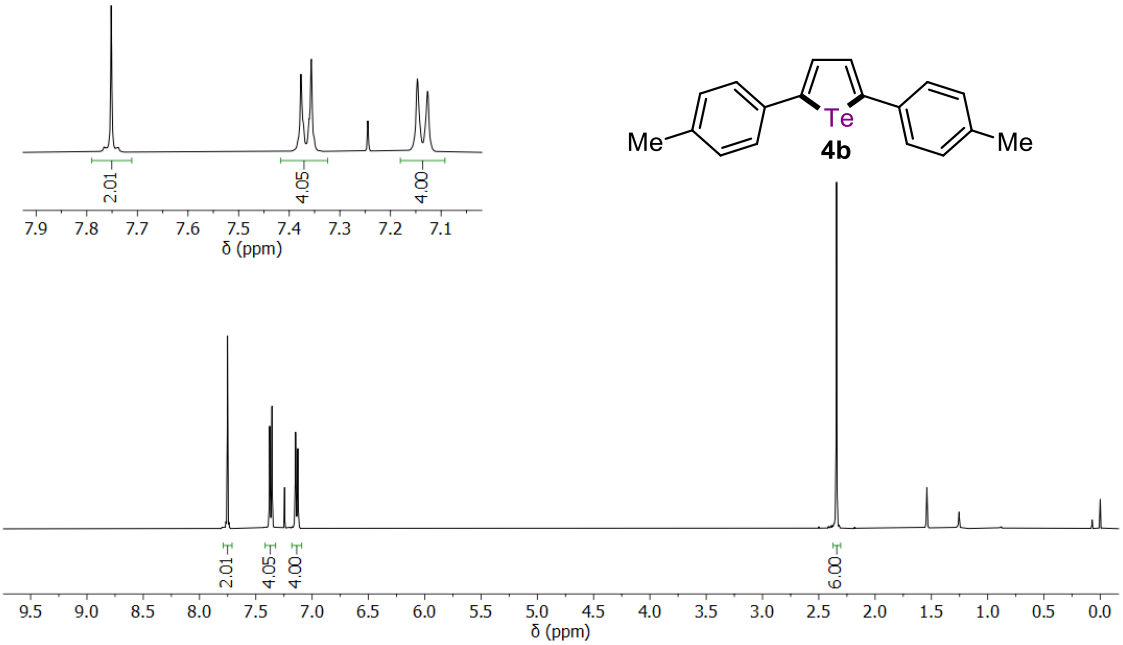


Figura A111. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **4b**.

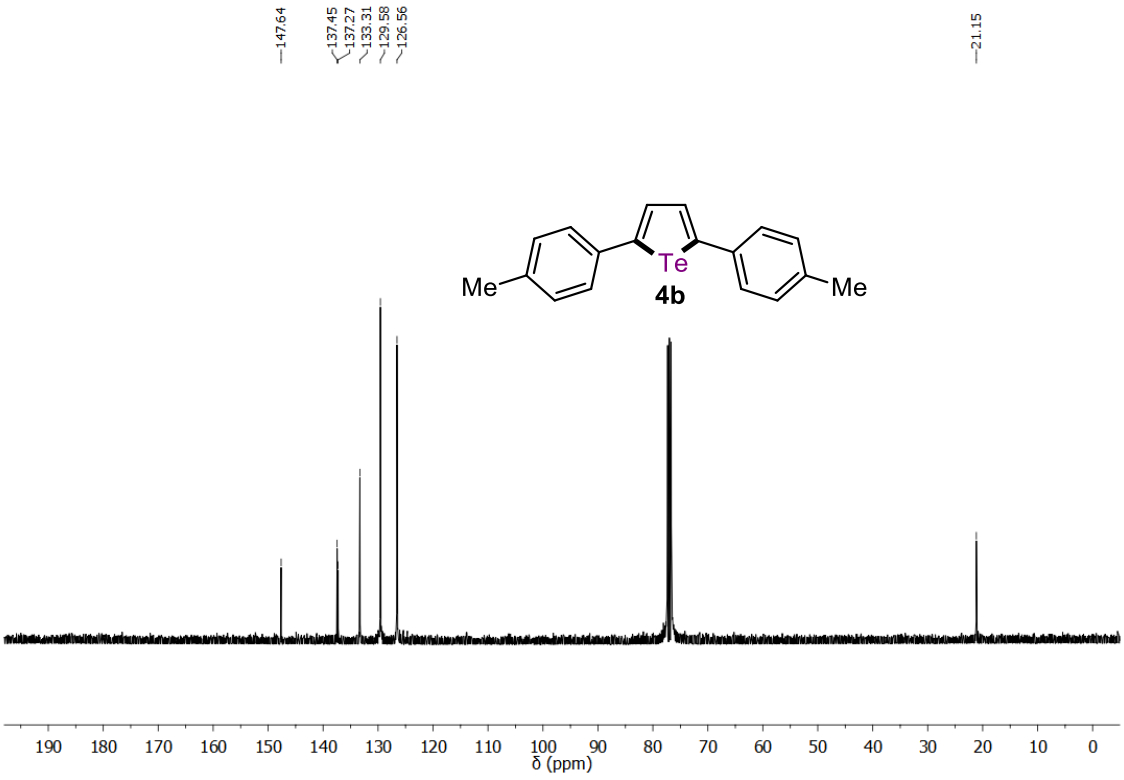


Figura A112. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **4b**.

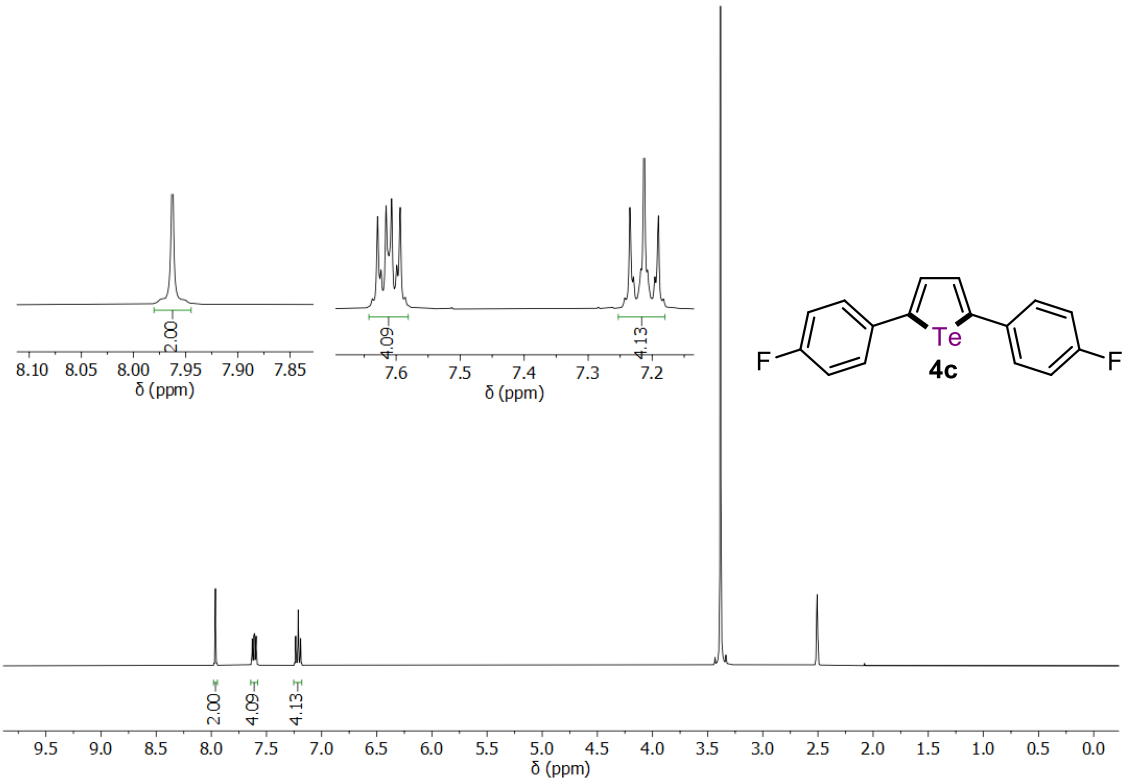


Figura A113. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **4c**.

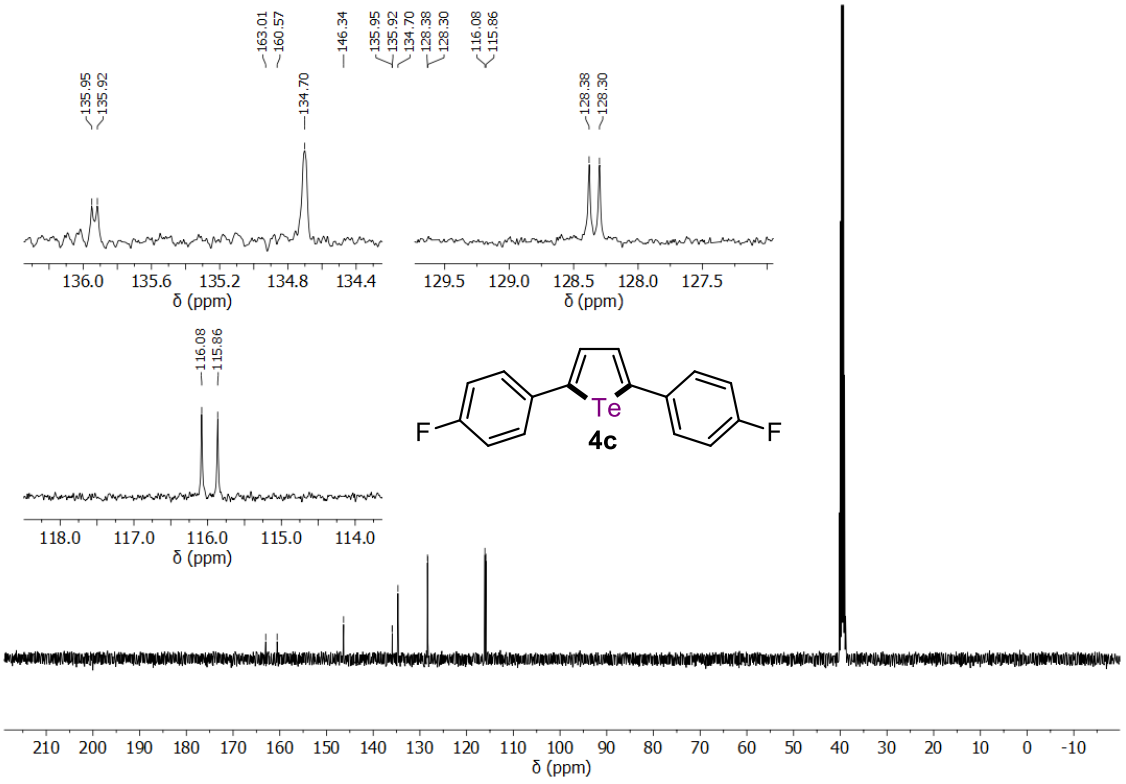


Figura A114. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **4c**.

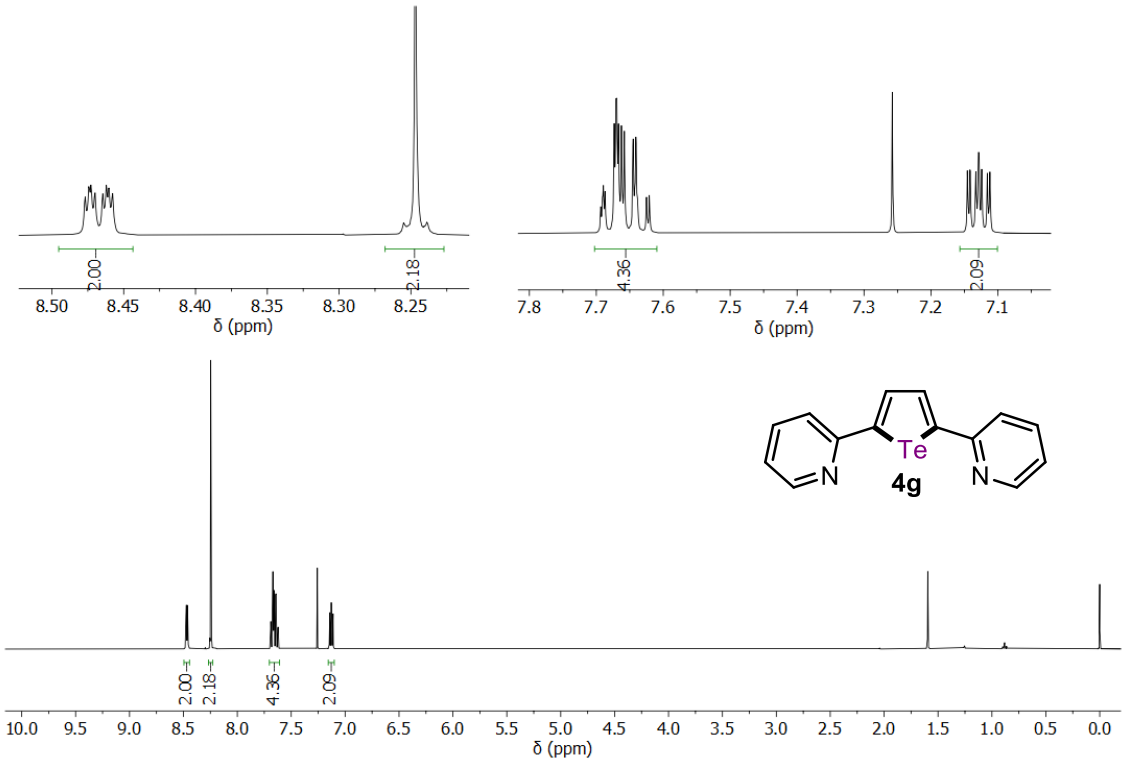


Figura A115. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **4g**.

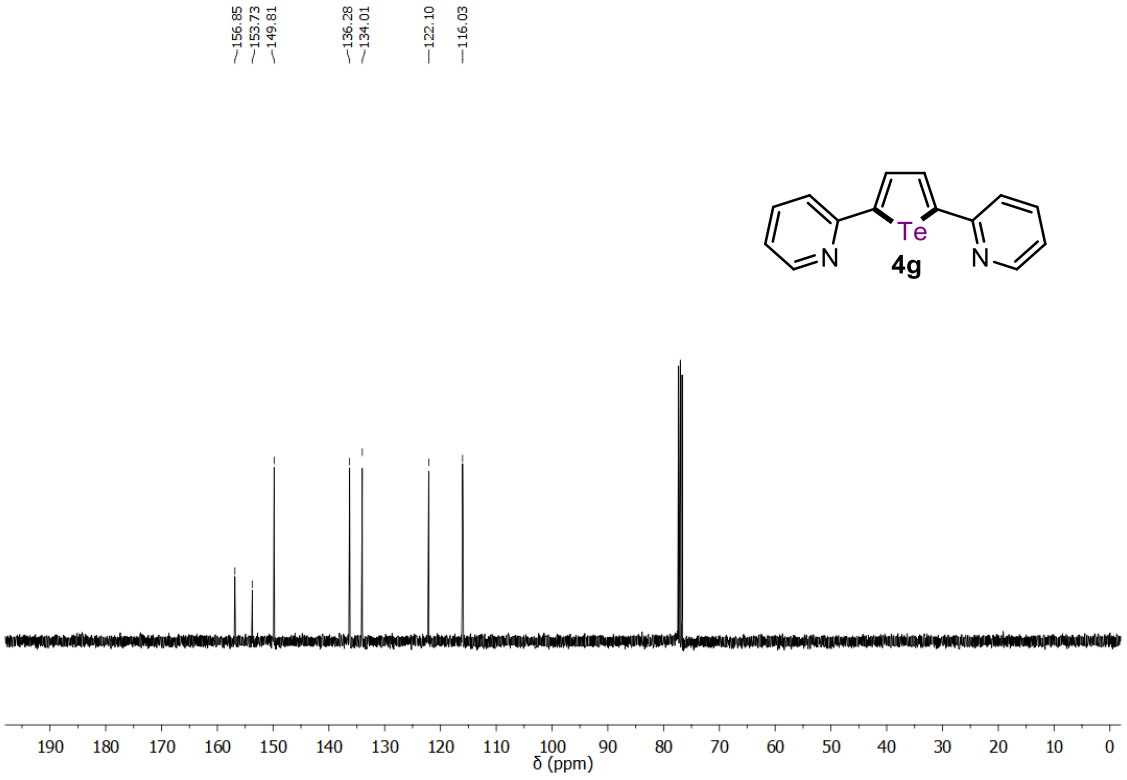


Figura A116. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **4g**.

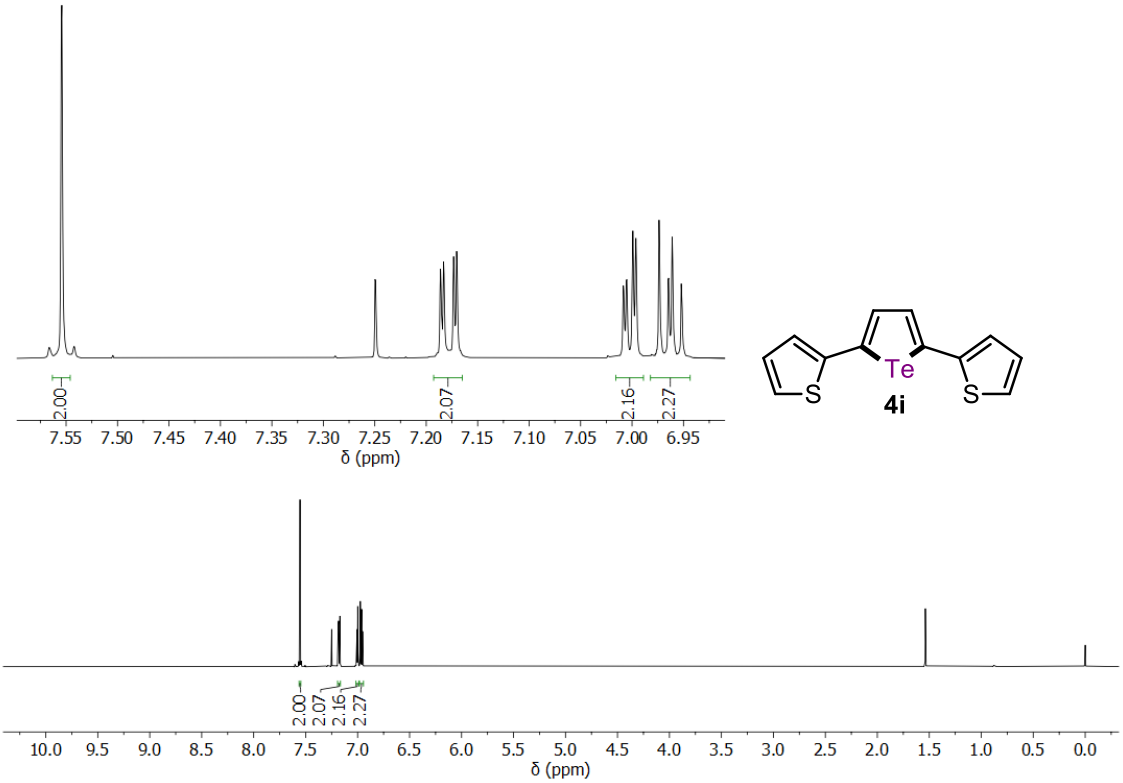


Figura A117. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **4i**.

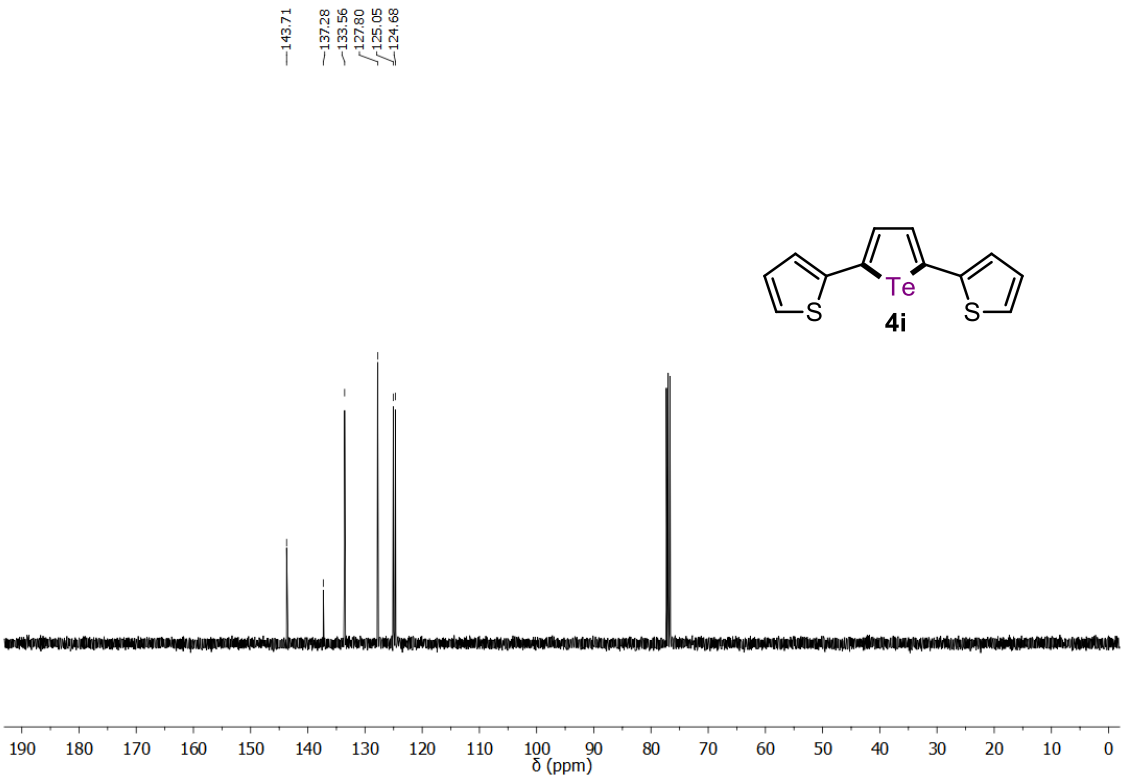


Figura A118. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **4i**.

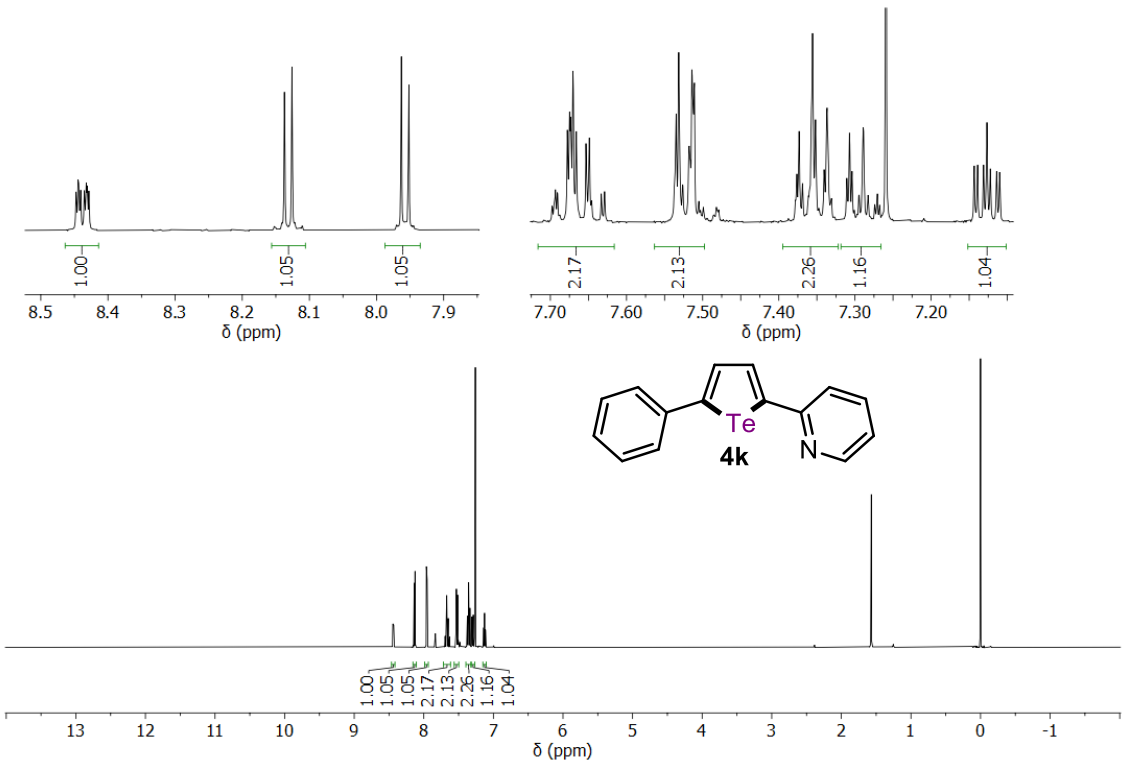


Figura A119. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **4k**.

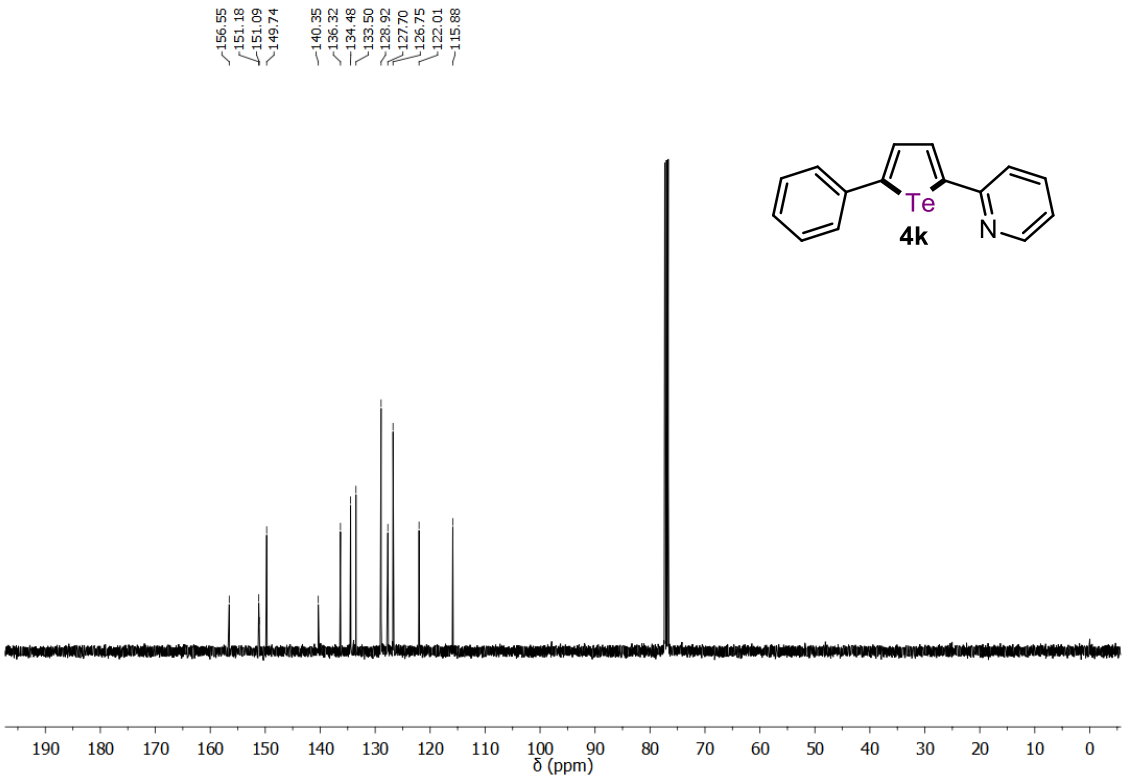


Figura A120. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **4k**.

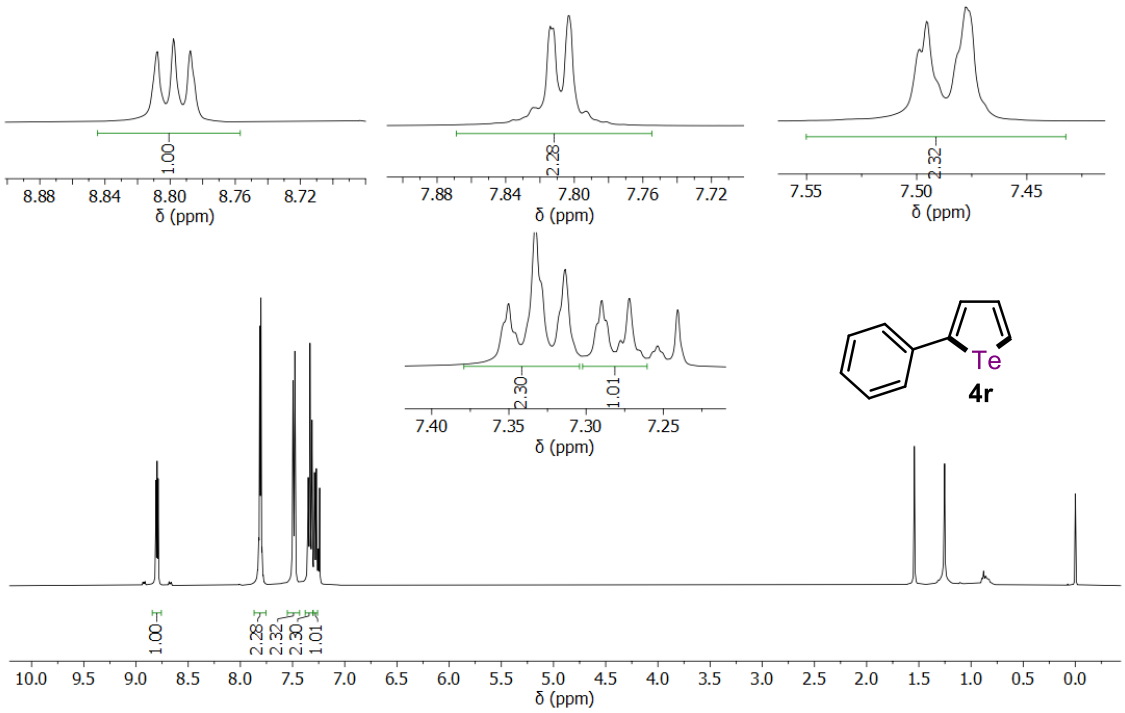


Figura A121. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **4r**.

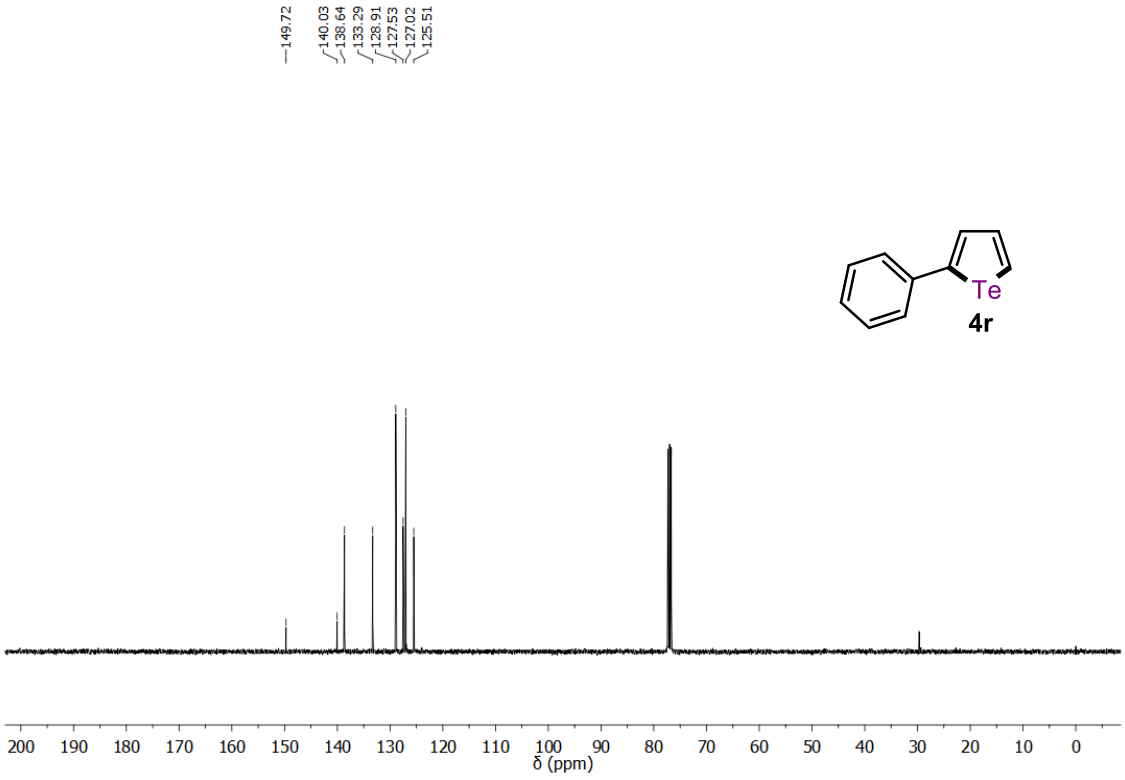
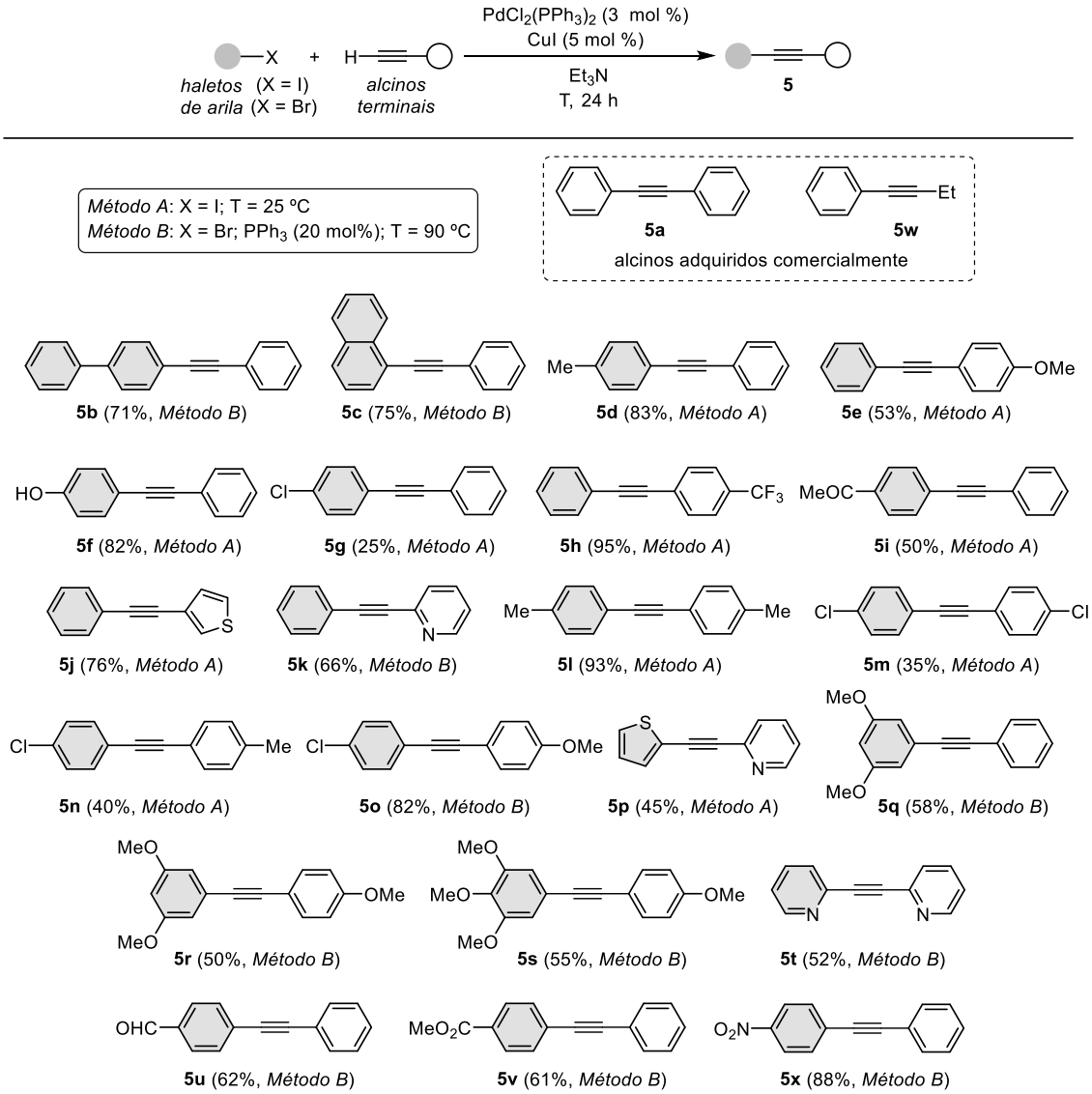


Figura A122. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **4r**.

8.5 Procedimentos experimentais e dados de caracterização dos compostos referentes ao Capítulo 2

8.5.1 Procedimento geral para a síntese dos alcinos **5** *internos via acoplamento de Sonogashira*

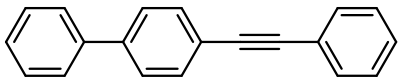


<u>*Método A*</u>:[114] Em um tubo de Schlenk de 50 mL contendo uma barra magnética e sob atmosfera de argônio, foram adicionados o respectivo iodeto de arila (1,5 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,045 mmol, 31 mg), CuI (0,075 mmol, 14 mg) e trietilamina (15 mL). A solução foi agitada à temperatura ambiente e purgada com argônio por 15 minutos, e então o respectivo alcino terminal (1,5 mmol) foi adicionado e o sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Após esse período, adicionou-se acetato de etila (60 mL) ao sistema e a mistura foi

lavada com solução saturada de NH_4Cl (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.

Método B:[114] Em um Schlenk de tubo selado contendo uma barra magnética e sob atmosfera de argônio, foram adicionados o respectivo brometo de arila (1,5 mmol), A solução foi agitada à temperatura ambiente e purgada com argônio por 15 minutos, e então o respectivo alcino terminal (1,5 mmol) foi adicionado e o sistema foi mantido sob agitação à temperatura de 90 ºC (utilizando um banho de óleo) por 24 horas. Após esse período, o Schlenk foi resfriado à temperatura ambiente, adicionando-se acetato de etila (60 mL) ao sistema e realizando lavagens com solução saturada de NH_4Cl (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.

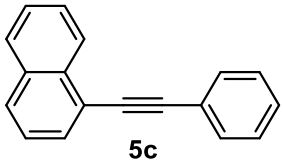
8.5.1.1 Dados espectrais de RMN dos alcinos internos **5**



5b

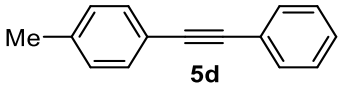
4-(Feniletinil)-1,1'-bifenil (**5b**).[188] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 71%. Sólido branco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,63 – 7,53 (m, 8H); 7,49 – 7,41 (m, 2H); 7,39 – 7,32 (m, 4H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 141,0; 140,4; 132,1; 131,6; 128,9; 128,4; 128,3; 127,7; 127,1; 123,3; 122,2; 90,1; 89,3.

[188] Raja, G. C. E.; Irudayanathan, F. M.; Kim, H.-S.; Kim, J.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5244–5249.



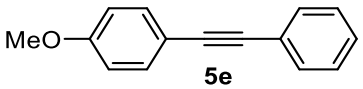
5c

1-(Feniletinil)naftaleno (**5c**).[188] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 75%. Sólido amarelo-claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,86 – 7,79 (m, 2H); 7,78 – 7,72 (m, 1H); 7,68 – 7,62 (m, 2H); 7,61 – 7,55 (m, 1H); 7,54 – 7,48 (m, 1H); 7,43 (dd, *J* = 8,1, 7,3 Hz, 1H); 7,40 – 7,33 (m, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 133,2; 133,2; 131,6; 130,3; 128,7; 128,4; 128,4; 128,3; 126,8; 126,4; 126,2; 125,3; 123,4; 120,9; 94,3; 87,5



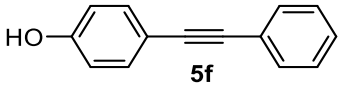
5d

1-Metil-4-(feniletinil)benzeno (**5d**).[188] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 83%. Sólido branco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,55 – 7,49 (m, 2H); 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,37 – 7,30 (m, 3H); 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138,4; 131,53; 131,48; 129,1; 128,3; 128,1; 123,5; 120,2; 89,5; 88,7; 21,5.



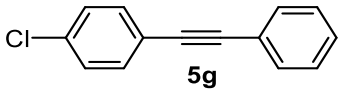
5e

1-Metoxi-4-(feniletinil)benzeno (**5e**).[188] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 53%. Sólido amarelo-claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54 – 7,49 (m, 2H); 7,49 – 7,44 (m, 2H); 7,37 – 7,28 (m, 3H); 6,90 – 6,85 (m, 2H); 3,81 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159,6; 133,0; 131,4; 128,3; 127,9; 123,6; 115,4; 114,0; 89,3; 88,0; 55,3.



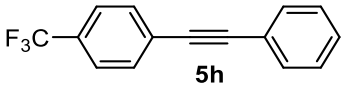
5f

4-(Feniletinil)fenol (**5f**).[189] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 82%. Sólido amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,55 – 7,47 (m, 2H); 7,42 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,38 – 7,27 (m, 3H); 6,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155,6; 133,3; 131,4; 128,3; 128,0; 123,5; 115,6; 115,5; 89,2; 88,0.



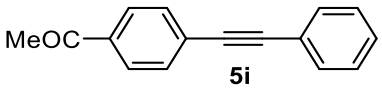
5g

1-Cloro-4-(feniletinil)benzeno (**5g**).[188] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 25%. Sólido branco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,55 – 7,50 (m, 2H); 7,48 – 7,43 (m, 2H); 7,39 – 7,29 (m, 5H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 134,2; 132,8; 131,6; 128,7; 128,5; 128,4; 122,9; 121,8; 90,3; 88,2



5h

1-(Feniletinil)-4-(trifluorometil)benzeno (**5h**).[188] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 95%. Sólido branco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,59 – 7,51 (m, 4H); 7,50 – 7,44 (m, 2H); 7,33 – 7,25 (m, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 131,8; 131,7; 129,9 (q, $^{2}J_{C-F}$ = 32,7 Hz); 128,8; 128,4; 127,1; 125,3 (q, $^{3}J_{C-F}$ = 3,8 Hz); 123,9 (q, $^{1}J_{C-F}$ = 272,0 Hz), 122,5; 91,7; 87,9.

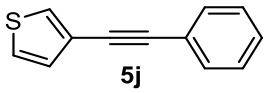


5i

1-(4-(Feniletinil)fenil)etan-1-ona (**5i**).[188] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 50%. Sólido amarelo-claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,58 – 7,52 (m, 2H); 7,41 – 7,32 (m, 3H);

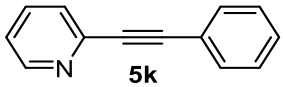
[189] Zhao, J.; Liu, J.; Xie, X.; Li, S.; Liu, Y.-H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5926–5929.

2,61 (s, 3H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 197,3; 136,1; 131,71; 131,66; 128,8; 128,4; 128,3; 128,2; 122,6; 92,7; 88,6; 26,6.



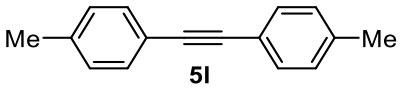
5j

3-(Feniletinil)tiofeno (**5j**).[190] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 76%. Sólido branco. **^1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54 – 7,49 (m, 3H); 7,37 – 7,31 (m, 3H); 7,30 (dd, *J* = 5,0, 3,0 Hz, 1H); 7,20 (dd, *J* = 5,0, 1,1 Hz, 1H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 131,5; 129,9; 128,6; 128,3; 128,2; 125,3; 123,2; 122,3; 88,9; 84,5.



5k

2-(Feniletinil)piridina (**5k**).[190] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (80:20) como eluente. Rendimento: 66%. Óleo amarelo. **^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 8,62 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,67 (td, *J* = 7,7; 1,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 3H), 7,29 – 7,21 (m, 1H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150,0; 143,4; 136,1; 132,0; 128,9; 128,3; 127,1; 122,7; 122,2; 89,2; 88,6.

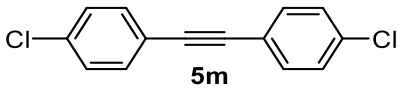


5l

1,2-Di-*p*-toliletino (**5l**).[191] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 93%. Sólido branco. **^1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,36 (s, 6H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138,2; 131,4; 129,1; 120,4; 88,9; 21,5.

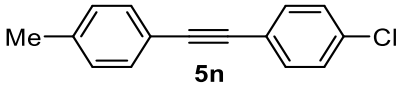
[190] Gallop, C. W. D.; Chen, M.-T.; Navarro, O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3724–3727.

[191] Ghiringhelli, F.; Nattmann, L.; Bognar, S.; van Gemmeren, M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 983–993.



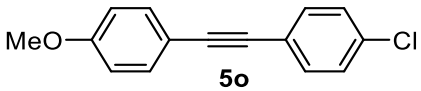
5m

1,2-Bis(4-clorofenil)etino (**5m**).[191] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 35%. Sólido amarelo claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H); 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 134,5; 132,8; 128,7; 121,4; 89,1.



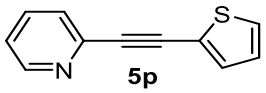
5n

1-Cloro-4-(*p*-toliletinil)benzeno (**5n**).[192] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 40%. Sólido branco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,48 – 7,36 (m, 4H); 7,34 – 7,25 (m, 2H); 7,18 – 7,10 (m, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138,6; 134,0; 132,7; 131,5; 129,1; 128,6; 122,0; 119,8; 90,5; 87,6; 21,5.



5o

1-Cloro-4-((4-metoxifenil)etinil)benzeno (**5o**).[192] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 82%. Sólido amarelo-claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,46 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,87 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159,8; 133,8; 133,1; 132,6; 128,6; 122,1; 115,0; 114,0; 90,3; 87,0; 55,3.

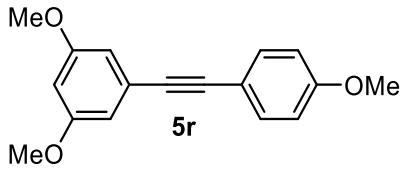


5p

2-(Tiofen-2-iletinil)piridina (**5p**).[192] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (80:20) como eluente. Rendimento: 45%. Sólido amarelo-claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,66 – 8,58 (m, 1H); 7,69 (td, *J* = 7,7; 1,8 Hz, 1H); 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,39 (dd, *J* = 3,6; 1,1 Hz, 1H); 7,35 (dd, *J* = 5,1; 1,1 Hz, 1H); 7,27 – 7,23 (m, 1H); 7,03 (dd, *J* = 5,1; 3,6 Hz,

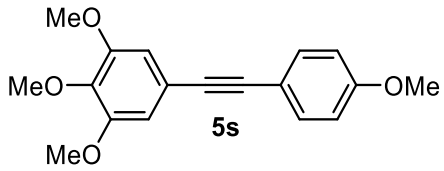
[192] Maddali, L. N. R.; Meka, S. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 4412–4418.

1H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150,0; 143,1; 136,3; 133,3; 128,4; 127,2; 126,9; 122,8; 122,1; 92,1; 82,9.



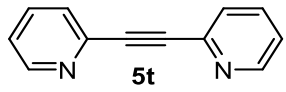
5r

1,3-Dimetoxi-5-((4-metoxifenil)etinil)benzeno (**5r**).[193] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (90:10 como eluente. Rendimento: 50%. Sólido amarelo. **^1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,59 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H); 6,36 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H); 3,75 – 3,67 (m, 9H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160,5; 159,6; 133,1; 124,8; 115,1; 114,0; 109,1; 101,5; 88,9; 88,0; 55,4; 55,2.



5s

1,2,3-Trimetoxi-5-((4-metoxifenil)etinil)benzeno (**5s**).[194] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (85:15) como eluente. Rendimento: 55%. Sólido amarelo. **^1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,76 (s, 2H); 3,89 – 3,85 (m, 9H); 3,83 (s, 3H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159,6; 153,0; 138,5; 133,0; 118,6; 115,2; 114,0; 108,5; 88,4; 88,0; 60,9; 56,1; 55,3.



5t

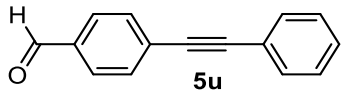
1,2-Di(piridin-2-il)etino (**5t**).[195] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (60:40) como eluente. Rendimento: 52%. Sólido verde-escuro. **^1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,61 – 8,52 (m, 2H); 7,64 (td,

[193] Du, B.; Jiang, X.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2786–2791.

[194] Thummala, Y.; Morri, A. K.; Karunakar, G. V.; Doddi, V. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6280–6285.

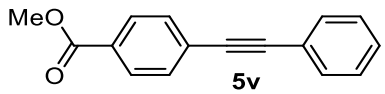
[195] Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. *Green Chem.* **2008**, *10*, 563–570.

J = 7,7; 1,8 Hz, 2H); 7,58 – 7,53 (m, 2H); 7,22 (ddd, *J* = 7,5; 4,8; 1,2 Hz, 2H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 150,1; 142,6; 136,3; 127,7; 123,3; 87,8.



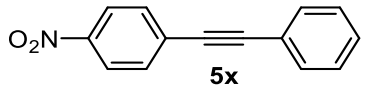
5u

4-(Feniletinil)benzaldeído (**5u**).[190] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 62%. Sólido amarelo. **^1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,00 (s, 1H); 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,58 – 7,52 (m, 2H); 7,40 – 7,33 (m, 3H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 191,4; 135,3; 132,0; 132,0; 131,7; 129,5; 128,9; 128,4; 122,4; 93,4; 88,5.



5v

Metil 4-(feniletinil)benzoato (**5v**).[196] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 61%. Sólido amarelo. **^1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,67 – 7,48 (m, 4H); 7,42 – 7,29 (m, 3H); 3,92 (s, 3H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166,5; 131,7; 131,5; 129,5; 129,4; 128,7; 128,4; 128,0; 122,6; 92,3; 88,6; 52,2.

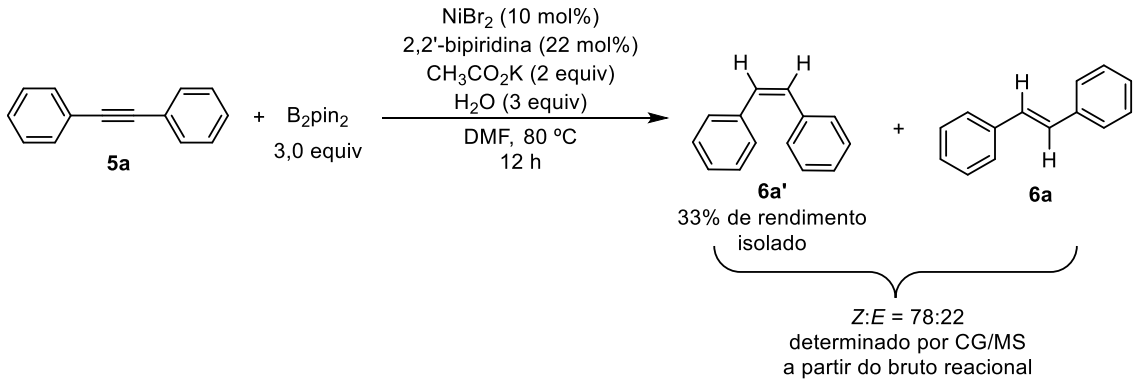


5x

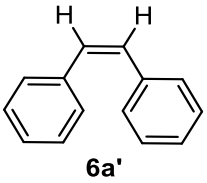
1-Nitro-4-(feniletinil)benzeno (**5x**).[188] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 88%. Sólido amarelo-claro. **^1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,58 – 7,51 (m, 2H); 7,42 – 7,32 (m, 3H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146,8; 132,1; 131,7; 130,1; 129,2; 128,4; 123,5; 121,9; 94,6; 87,5.

[196] Fuentes, J. A.; Smith, S. M.; Scharbert, M. T.; Carpenter, I.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Clarke, M. L. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10851–10860

8.5.2 *Procedimento geral para a síntese do (E)-difenileteno* **6a'** *e dados espectrais de RMN*



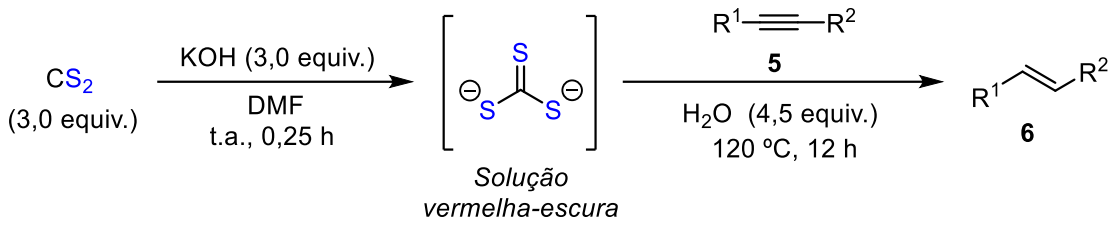
Em um tubo de Schlenk selado de 100 mL sob atmosfera de argônio e contendo uma barra magnética, foram adicionados $NiBr_2$ (0,2 mmol), 2,2'-bipiridina (0,44 mmol), acetato de potássio (4,0 mmol), B_2pin_2 (6,0 mmol), 5a (2,0 mmol), H_2O (6,0 mmol) e DMF (25 mL). O sistema foi mantido sob agitação à 80 ºC (utilizando um banho de óleo) por 12 horas. Após esse período, adicionou-se acetato de etila (100 mL) ao sistema e a mistura foi lavada com solução aquosa de HCl 1 M (3 x 60 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto **6a'** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente.[116]



6a'

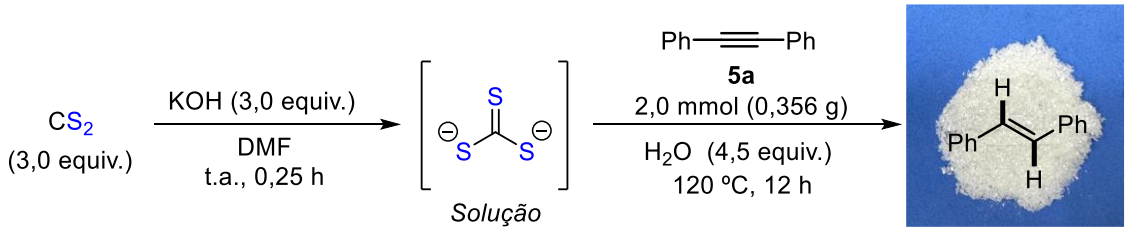
(*Z*)-1,2-difenileteno (**6a'**).[116] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 33%. Óleo incolor. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,37 – 7,10 (m, 10H); 6,59 (s, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137,2; 130,2; 128,8; 128,2; 127,1.

8.5.3 *Procedimento geral para a síntese dos alcenos* **6**



Em um tubo de Schlenk selado de 25 mL sob atmosfera de argônio, foram adicionados DMF (1,0 mL), KOH em pó (1,5 mmol, 84 mg) e CS_2 (1,5 mmol, 90 µL, manipulado com uma microsseringa de vidro). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos, tornando-se uma solução vermelho-escura. Em seguida, o alcino **5** (0,5 mmol) e H_2O (2,25 mmol, 40 µL) foram adicionados. Sob atmosfera de argônio, a mistura reacional foi agitada e aquecida (usando um banho de óleo) por 12 horas a 120 ºC. Após, o tubo de Schlenk foi resfriado à temperatura ambiente e adicionou-se acetato de etila (60 mL). A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (3x 60 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila como eluentes para obtenção dos respectivos alcenos **6**.

8.5.3.1 *Procedimento para a síntese em grande escala do alceno* **6a**

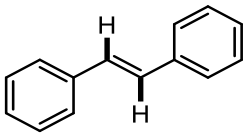


6a, 88%
1,76 mmol (0,318 g)

Em um tubo de Schlenk selado de 25 mL sob atmosfera de argônio, foram adicionados DMF (4,0 mL), KOH em pó (6,0 mmol, 337 mg) e CS_2 (6,0 mmol, 362 µL, manipulado com uma microsseringa de vidro). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos, tornando-se uma solução vermelho-escura. Em seguida, o alcino **5a** (2,0 mmol) e H_2O (9,0 mmol, 162 µL) foram

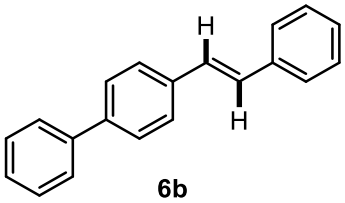
adicionados. Sob atmosfera de argônio, a mistura reacional foi agitada e aquecida (usando um banho de óleo) por 12 horas a 120 ºC. Após, o tubo de Schlenk foi resfriado à temperatura ambiente e adicionou-se acetato de etila (150 mL). A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (3x 90 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente para obtenção do respectivo alceno **6a** (1,76 mmol, 88% de rendimento).

8.5.3.2 *Dados espectrais de RMN dos alcenos* **6**



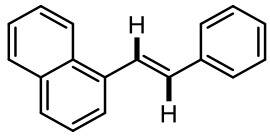
6a

(*E*)-1,2-difenileteno (6a).[129b] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 94% (85 mg). Sólido branco. **P**.**F**.: 121–123 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54 – 7,49 (m, 4H); 7,39 – 7,32 (m, 4H); 7,29 – 7,22 (m, 2H); 7,11 (s, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137,3; 128,7; 127,6; 126,5.



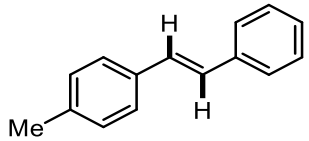
6b

(*E*)-4-estiril-1,1'-bifenil (6b).[129b] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 72% (92 mg). Sólido amarelo-claro. **P**.**F**.: 222–224 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,69 – 7,57 (m, 6H); 7,56 – 7,51 (m, 2H); 7,49 – 7,41 (m, 2H); 7,40 – 7,33 (m, 3H); 7,30 – 7,23 (m, 1H); 7,20 – 7,10 (m, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140,6; 140,3; 137,3; 136,3; 128,8; 128,71; 128,69; 128,2; 127,6; 127,3; 127,3; 126,9; 126,9; 126,5.



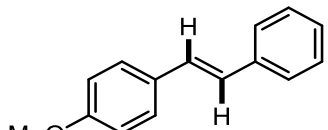
6c

(*E*)-1-estirilnaftaleno (6c).[197] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 70% (81 mg). Sólido amarelo-claro. **P**.**F**.: 67–69 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,91 – 7,82 (m, 2H); 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,55 – 7,43 (m, 3H); 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,32 – 7,24 (m, 1H); 7,13 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137,6; 135,0; 133,7; 131,7; 131,3; 128,7; 128,6; 128,0; 127,7; 126,6; 126,1; 125,8; 125,7; 125,6; 123,7; 123,6.



6d

(*E*)-1-metil-4-estirilbenzeno (6d).[129b] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 73% (71 mg). Sólido branco. **P**.**F**.: 116–118 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,53 – 7,46 (m, 2H); 7,44 – 7,38 (m, 2H); 7,38 – 7,32 (m, 2H); 7,27 – 7,21 (m, 1H); 7,20 – 7,14 (m, 2H); 7,12 – 7,02 (m, 2H); 2,36 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137,5; 137,5; 134,5; 129,4; 128,6; 128,6; 127,7; 127,4; 126,4; 126,4; 21,2.

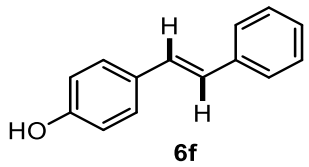


6e

(*E*)-1-metoxi-4-estirilbenzeno (6e).[106] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 68% (72 mg). Sólido branco. **P**.**F**.: 128–130 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54 – 7,42 (m, 4H); 7,38 – 7,30 (m, 2H); 7,27 – 7,20 (m, 1H); 7,07 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H); 6,97 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H); 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 3,83 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H}**

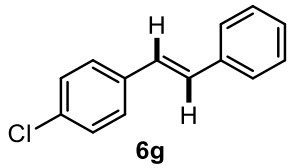
[197] Xiao, J.; Yang, J.; Chen, T.; Han, L.-B. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2157–2160.

RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159,3; 137,6; 130,1; 128,6; 128,2; 127,7; 127,2; 126,6; 126,2; 114,1; 55,3.



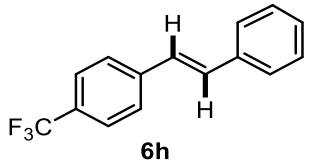
6f

(*E*)-4-estirilfenol (6f).[106] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (80:20) como eluente. Rendimento: 55% (54 mg). Sólido branco. **P**.**F**.: 189–191 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,60 (s, 1H); 7,58 – 7,50 (m, 2H); 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,39 – 7,30 (m, 2H); 7,26 – 7,19 (m, 1H); 7,15 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H); 7,02 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H); 6,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, DMSO-d_6): δ 157,3; 137,5; 128,6; 128,4; 128,0; 127,9; 126,9; 126,0; 125,1; 115,5.



6g

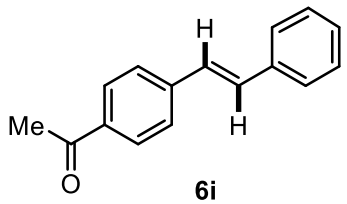
(*E*)-1-cloro-4-estirilbenzeno (6g).[107] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 42% (45 mg). Sólido amarelo-claro. **P**.**F**.: 123–125 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54 – 7,48 (m, 2H); 7,47 – 7,42 (m, 2H); 7,40 – 7,30 (m, 4H); 7,30 – 7,24 (m, 1H); 7,12 – 7,01 (m, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 136,9; 135,8; 133,1; 129,3; 128,8; 128,7; 127,8; 127,6; 127,3; 126,5.



6h

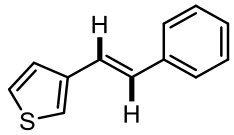
(*E*)-1-estiril-4-(trifluorometil)benzeno (6h).[107] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 50% (62 mg). Sólido branco. **P**.**F**.: 134–136 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,65 – 7,58 (m, 4H); 7,54 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,34 – 7,29 (m, 1H); 7,20 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H); 7,12 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz,

$CDCl_3$): δ 140,8; 136,6; 131,2; 129,2 (q, $^2J_{C-F}$ = 32,4 Hz); 128,8; 128,3; 127,1; 126,7; 126,5; 125,6 (q, $^3J_{C-F}$ = 3,8 Hz); 124,3 (q, $^1J_{C-F}$ = 270,0 Hz).



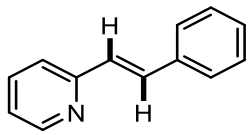
6i

(*E*)-1-(4-estirilfenil)etenona (6i).[107] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano:acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 43% (48 mg). Sólido amarelo. **P**.**F**.: 146–148 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,57 – 7,51 (m, 2H); 7,43 – 7,35 (m, 2H); 7,34 – 7,27 (m, 1H); 7,24 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H); 7,13 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H); 2,61 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 197,5; 142,0; 136,6; 135,9; 131,4; 128,9; 128,8; 128,3; 127,4; 126,8; 126,5; 26,6.



6j

(*E*)-3-estiriltiofeno (6j).[107] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 46% (43 mg). Sólido amarelo. **P**.**F**.: 108–110 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,50 – 7,44 (m, 2H); 7,38 – 7,29 (m, 4H); 7,28 – 7,21 (m, 2H); 7,12 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H); 6,95 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140,1; 137,3; 128,6; 128,6; 127,4; 126,2; 126,2; 124,9; 122,8; 122,3.



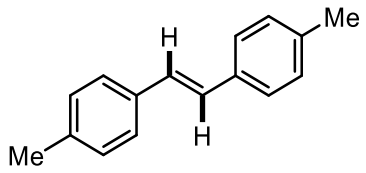
6k

(*E*)-2-estirilpiridina (6k).[198] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (80:20) como eluente. Rendimento: 78% (71 mg). Sólido marrom-claro. **P**.**F**.: 87–89 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,60 (d,

[198] Qian, B.; Xie, P.; Xie, Y.; Huang, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2580–2583.

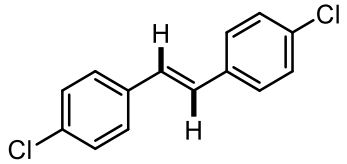
J = 4,7 Hz, 1H); 7,69 – 7,55 (m, 4H); 7,41 – 7,34 (m, 3H); 7,33 – 7,24 (m, 1H); 7,21 – 7,10 (m, 2H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155,5; 149,6; 136,6; 136,5; 132,7; 128,7; 128,3; 127,9; 127,1; 122,1; 122,0.

Observação: reação realizada utilizando DMSO como solvente.



6l

(*E*)-1,2-di-*p*-tolileteno (6l).[199] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 82% (85 mg). Sólido branco. **P**.**F**.: 180–182 ºC. **^1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): **^1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H); 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H); 7,03 (s, 2H); 2,35 (s, 3H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137,2; 134,7; 129,3; 127,6; 126,3; 21,2.

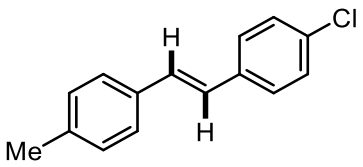


6m

(*E*)-1,2-bis(4-clorofenil)eteno (6m).[200] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 20% (25 mg). Sólido branco. **P**.**F**.: 164–166 ºC. **^1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H); 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H); 7,01 (s, 2H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 135,5; 133,4; 128,9; 127,9; 127,7.

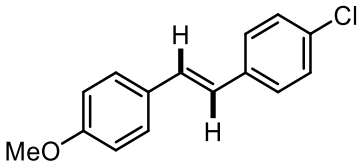
[199] Wang, S.; Lokesh, N.; Hioe, J.; Gschwind, R. M.; König, B. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4580–4587.

[200] Lasch, R.; Fehler, S. K.; Heinrich, M. R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1586–1589.



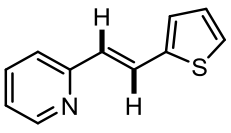
6n

(*E*)-1-cloro-4-(4-metilestiril)benzeno (6n).[201] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 62% (71 mg). Sólido branco. **P**.**F**.: 198–200 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,38 – 7,29 (m, 4H); 7,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 6,98 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H); 6,92 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H); 2,29 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137,8; 136,0; 134,2; 132,9; 129,4; 129,2; 128,8; 127,5; 126,4; 126,3; 21,3.



6o

(*E*)-1-cloro-4-(4-metoxiestiril)benzeno (6o).[202] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (94:6) como eluente. Rendimento: 71% (87 mg). Sólido branco. **P**.**F**.: 180–182 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,53 – 7,40 (m, 4H); 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,06 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H); 6,99 – 6,89 (m, 3H); 3,86 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159,4; 136,1; 132,6; 129,7; 128,8; 128,7; 127,7; 127,3; 125,2; 114,1; 55,3.



6p

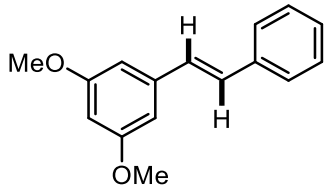
(*E*)-2-(2-(tiofen-2-il)vinil)piridina (6p).[203] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (80:20) como eluente. Rendimento: 34% (32 mg). Sólido amarelo. P.F.: 78–80 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,64 – 8,54 (m, 1H); 7,79 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 7,65 (td, *J* = 7,8, 1,5 Hz,

[201] Yang, F.-L.; Ma, X.-T.; Tian, S.-K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1582–1585.

[202] Wang, Z.; Ding, Q.; He, X.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 863–865.

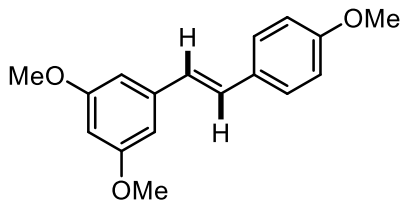
[203] Tay, D. W.; Jong, H.; Lim, Y. H.; Wu, W.; Chew, X.; Robins, E. G.; Johannes, C. W. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4054–4063.

1H); 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,28–7,23 (m, 1H); 7,17 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); 7,15 – 7,10 (m, 1H); 7,03 (dd, *J* = 4,9, 3,6 Hz, 1H); 6,97 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 155,1; 149,5; 142,1; 136,6; 127,8; 127,7; 127,0; 125,8; 125,5; 122,1; 121,9.



6q

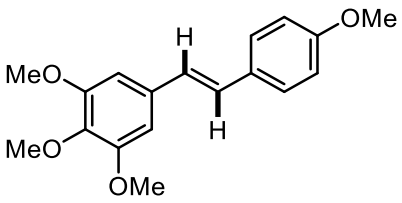
(*E*)-1,3-dimetoxi-5-estirilbenzeno (6q).[204] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (94:6) como eluente. Rendimento: 52% (62 mg). Óleo amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,29 – 7,23 (m, 1H); 7,13 – 6,99 (m, 2H); 6,67 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H); 6,40 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H); 3,83 (s, 6H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160,9; 139,3; 137,1; 129,2; 128,6; 128,6; 127,7; 126,5; 104,5; 99,9; 55,3.



6r

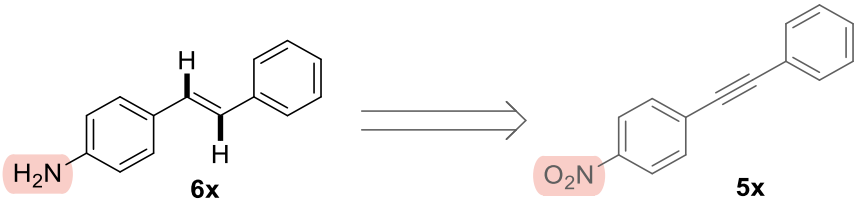
(*E*)-1,3-dimetoxi-5-(4-metoxiestiril)benzeno (6r).[107] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (92:8) como eluente. Rendimento: 64% (86 mg). Sólido amarelo-claro. **P**.**F**.: 54–56 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,03 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H); 6,93 – 6,85 (m, 3H); 6,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H); 6,37 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H); 3,82 – 3,80 (m, 9H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160,9; 159,3; 139,6; 129,8; 128,7; 127,7; 126,5; 114,1; 104,2; 99,5; 55,3; 55,2.

[204] Mochida, S.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5776–5779.



6s

(*E*)-1,2,3-trimetoxi-5-(4-metoxiestiril)benzeno (6s).[205] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (85:15) como eluente. Rendimento: 32% (48 mg). Sólido amarelo. **P**.**F**.: 155–157 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,00 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H); 6,96 – 6,89 (m, 3H); 6,72 (s, 2H); 3,91 (s, 6H); 3,86 (s, 3H); 3,83 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159,2; 153,3; 137,5; 133,4; 129,9; 127,7; 127,6; 126,5; 114,1; 103,2; 60,9; 56,0; 55,3.

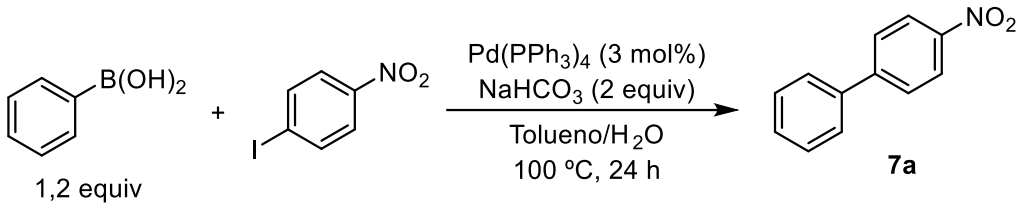


6x **5x**

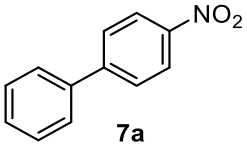
(*E*)-4-estirilanilina (6x). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (70:30) como eluente. Rendimento: 63% (62 mg). Sólido amarelo. **P**.**F**.: 141–143 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,37 – 7,27 (m, 4H); 7,26 – 7,16 (m, 1H); 7,02 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H); 6,91 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H); 6,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 3,72 (s, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146,1; 137,9; 128,6; 128,5; 128,0; 127,7; 126,8; 126,0; 125,0; 115,2.

[205] Hostier, T.; Neouchy, Z.; Ferey, V.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1815–1818.

8.5.4 *Procedimento geral para a síntese do nitroareno* **7a** *via acoplamento de Suzuki e dados espectrais de RMN*



Em um tubo de Schlenk selado de 50 mL sob atmosfera de argônio, adicionou-se o composto 1-iodo-4-nitrobenzeno (2 mmol), ácido fenilborônico (2,4 mmol), $NaHCO_3$ (4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,06 mmol), tolueno (20 mL) e H_2O (4 mL). A mistura foi agitada e aquecida (usando um banho de óleo) a 100 ºC por 24 h. Após, o tubo de Schlenk foi resfriado à temperatura ambiente e adicionou-se acetato de etila (60 mL). A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (3x 60 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila como eluentes para obtenção do composto **7a**. [206]

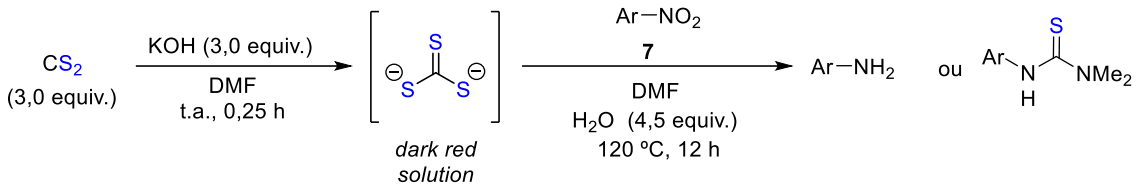


7a

4-Nitro-1,1'-bifenil (**7a**).[206] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila como eluente (95:5). Rendimento: 52%. Sólido branco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,66 – 7,58 (m, 2H); 7,54 – 7,41 (m, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147,6; 147,0; 138,7; 129,1; 128,9; 127,7; 127,3; 124,1.

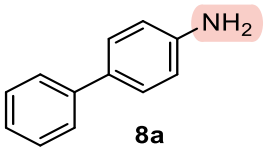
[206] Chen, T.; Li, W.-Q.; Liu, Z.; Jiang, W.; Liu, T.; Yang, Q.; Zhu, X.-L.; Yang, G.-F. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 12039–12047.

8.5.5 *Procedimento geral para a síntese das arilaminas e tioureias*



Em um tubo de Schlenk selado de 25 mL sob atmosfera de argônio, foram adicionados DMF (1,0 mL), KOH em pó (1,5 mmol, 84 mg) e CS_2 (1,5 mmol, 90 µL, manipulado com uma microsseringa de vidro). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos, tornando-se uma solução vermelho-escura. Em seguida, o nitroareno correspondente (0,5 mmol) e H_2O (2,25 mmol, 40 µL) foram adicionados. Sob atmosfera de argônio, a mistura reacional foi agitada e aquecida (usando um banho de óleo) por 12 horas a 120 ºC. Após, o tubo de Schlenk foi resfriado à temperatura ambiente e adicionou-se acetato de etila (60 mL). A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (3x 60 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila como eluentes para obtenção das respectivas arilaminas e tioureias.

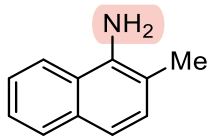
8.5.5.1 *Dados espectrais de RMN das arilaminas e tioureias*



8a

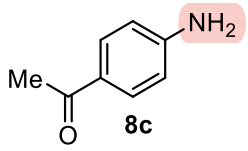
[1,1'-bifenil]-4-amina (8a).[207] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (80:20) como eluente. Rendimento: 78% (66 mg). Sólido amarelo-claro. **P.F.**: 50–52 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,43 – 7,35 (m, 4H); 7,26 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 6,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 3,68 (s, 2H). **^{13}C RMN{^{1}H}** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 145,8; 141,1; 131,5; 128,6; 127,9; 126,3; 126,2; 115,3.

[207] Zhao, Z.-X.; Hu, Z.-L.; Yu, S.-C.; Liu, Q.-X. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 13329–13338.



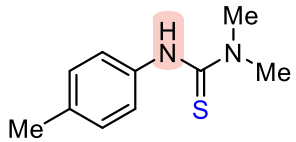
8b

2-metilnaftalen-1-amina (**8b**).[208] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (80:20) como eluente. Rendimento: 72%. Óleo amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,83 – 7,69 (m, 2H); 7,48 – 7,33 (m, 2H); 7,30 – 7,15 (m, 2H); 4,01 (s, 2H); 2,32 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138,9; 133,0; 129,3; 128,4; 124,8; 124,7; 123,2; 120,1; 118,1; 116,1; 17,7.



8c

1-(4-aminofenil)etanona (**8c**).[209] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (60:40) como eluente. Rendimento: 42% (29 mg). Sólido amarelo. **P.F.**: 105–107 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 4,16 (s, 2H); 2,51 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 196,5; 151,1; 130,8; 127,8; 113,7; 26,1.

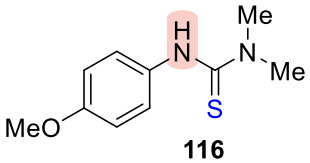


115

1,1-Dimetil-3-(*p*-tolil)tioureia (**115**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (60:40) como eluente. Rendimento: 46%. Sólido amarelo. **P.F.**: 161–163 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,12 – 7,03 (m, 4H); 7,00 (s, 1H); 3,25 (s, 6H); 2,26 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 182,5; 137,1; 135,5; 129,4; 125,3; 41,4; 21,0. **HRMS (ESI) *m/z***: $[M+H]^+$ calculado para $C_{10}H_{15}N_2S$: 195,0951; encontrado: 195,0950.

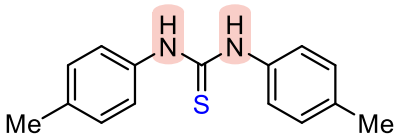
[208] Markiewicz, J. T.; Wiest, O.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4887–4890.

[209] Motoyama, Y.; Lee, Y.; Tsuji, K.; Yoon, S.-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1578–1581.



116

3-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiltioureia (**116**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (40:60) como eluente. Rendimento: 36%. Sólido amarelo claro. **P**.**F**.: 118–120 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,03 (s, 1H); 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,32 (s, 6H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 182,6; 157,7; 132,6; 127,5; 113,9; 55,4; 41,2. **HRMS (ESI)** ***m/z***: $[M+H]^+$ calculado para $C_{10}H_{15}N_2OS$: 211,0900; encontrado: 211,0897.



117

1,3-di-*p*-toliltioureia (117).[210] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (40:60) como eluente. Rendimento: 51%. Sólido branco. **P**.**F**.: 187–189 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (s, 2H); 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H); 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H); 2,34 (s, 6H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180,1; 137,1; 134,4; 130,1; 125,4; 21,0. **HRMS (ESI)** ***m/z***: $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{17}N_2S$: 257,1107; encontrado: 257,1109.

Observação: DMSO foi utilizado como solvente reacional.

[210] Li, G.; Yan, Q.; Gan, Z.; Li, Q.; Dou, X.; Yang, D. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7938–7942.

8.6 Espectros de RMN referentes ao Capítulo 2

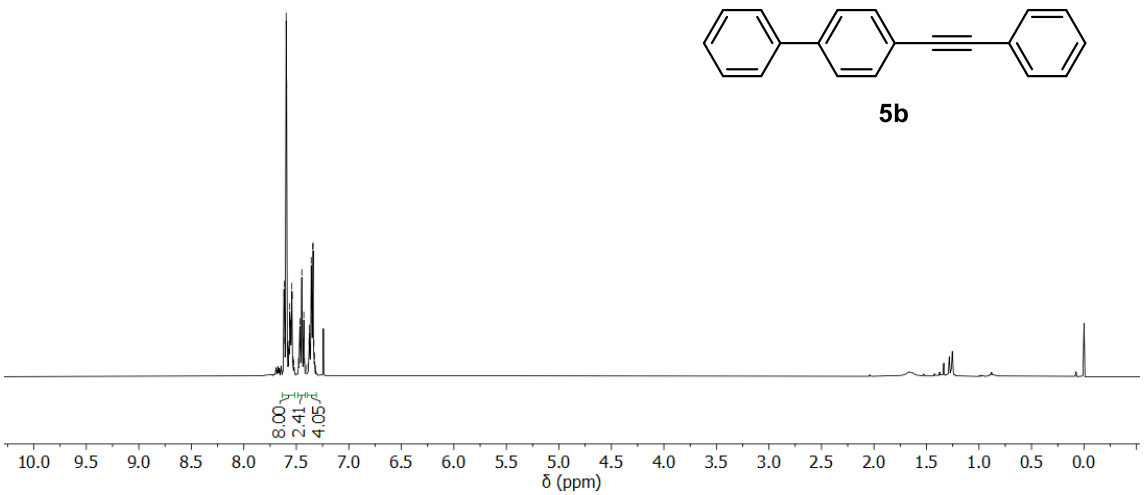


Figura A123. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5b**.

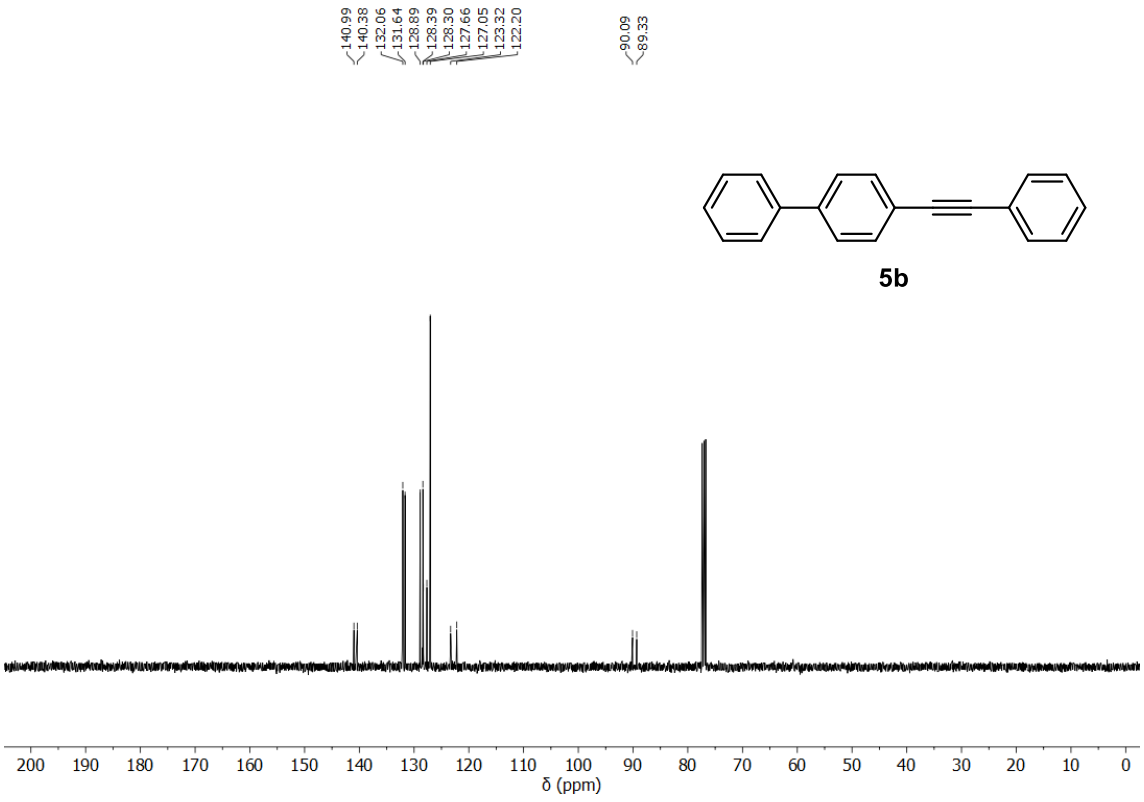


Figura A124. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5b**.

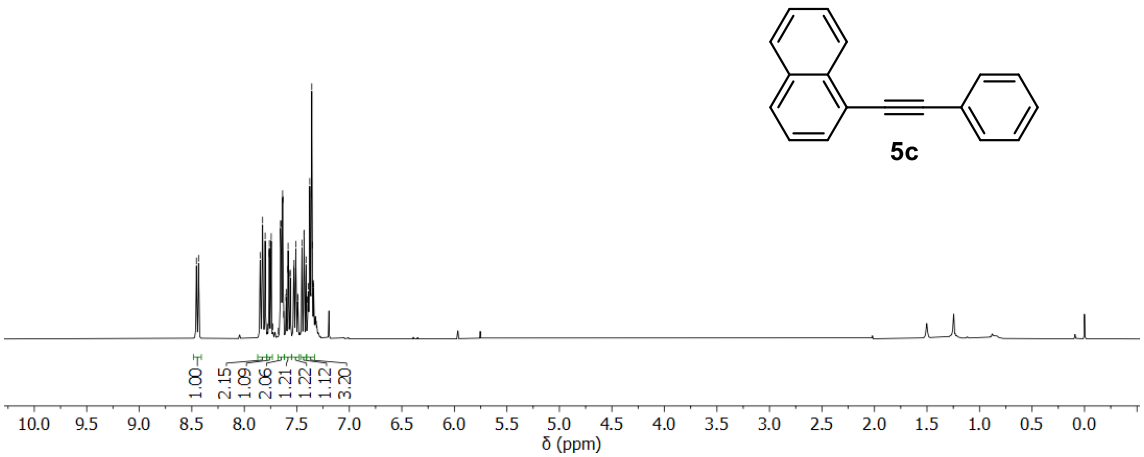


Figura A125. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5c**.

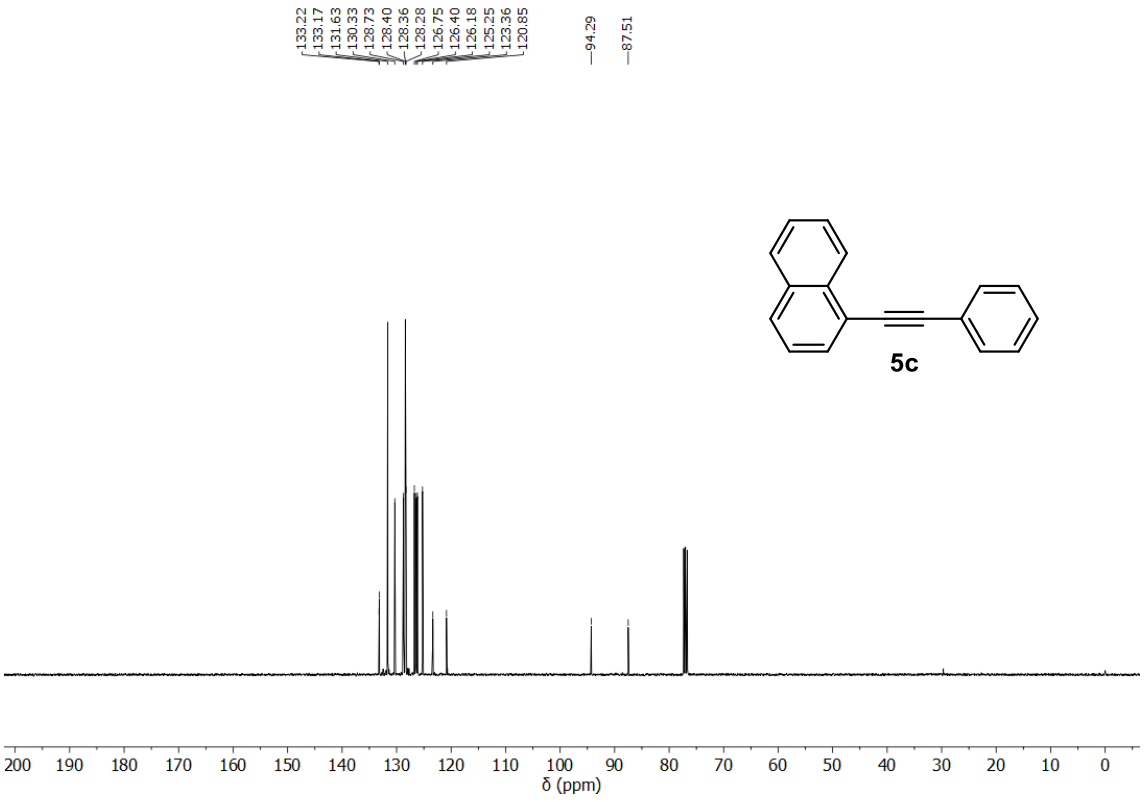


Figura A126. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5c**.

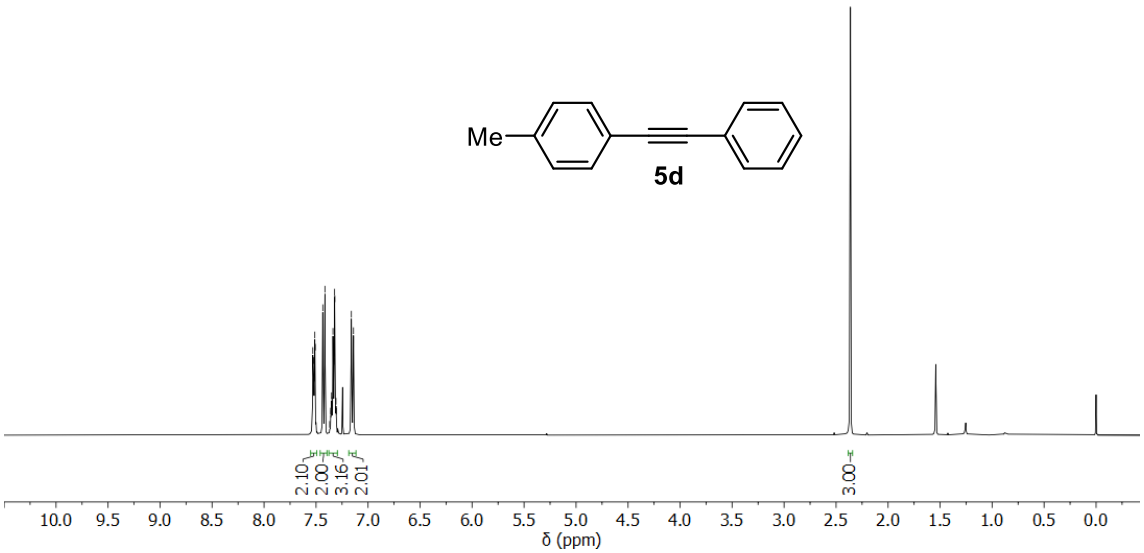


Figura A127. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5d**.

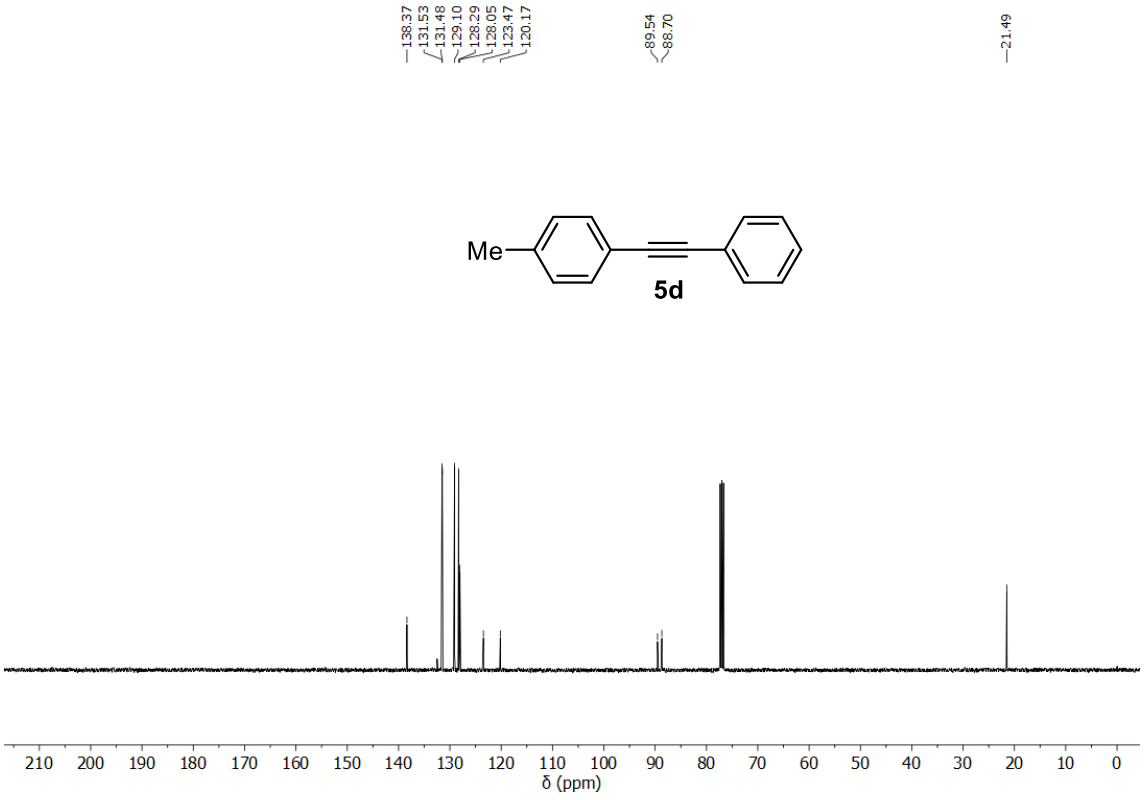


Figura A128. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5d**.

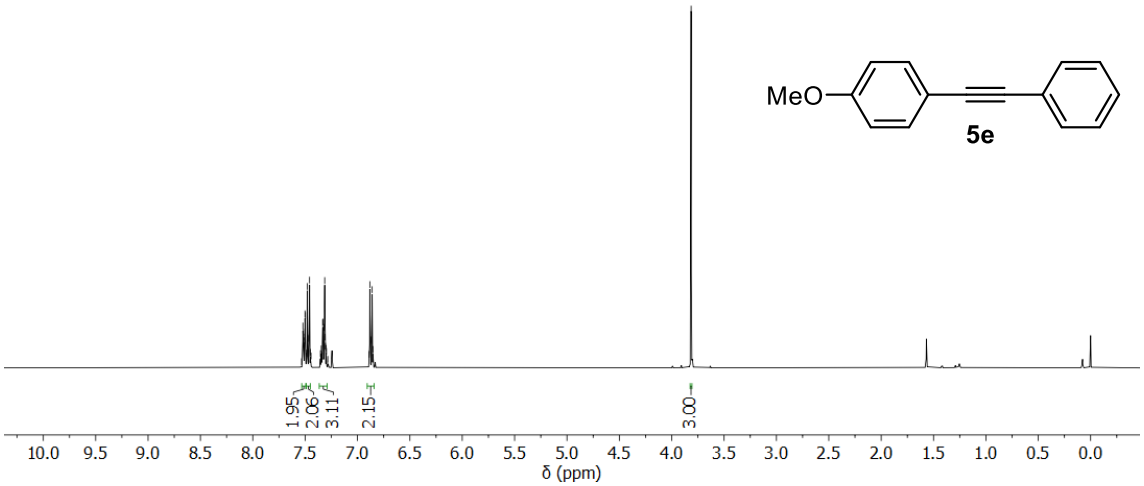


Figura A129. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5e**.

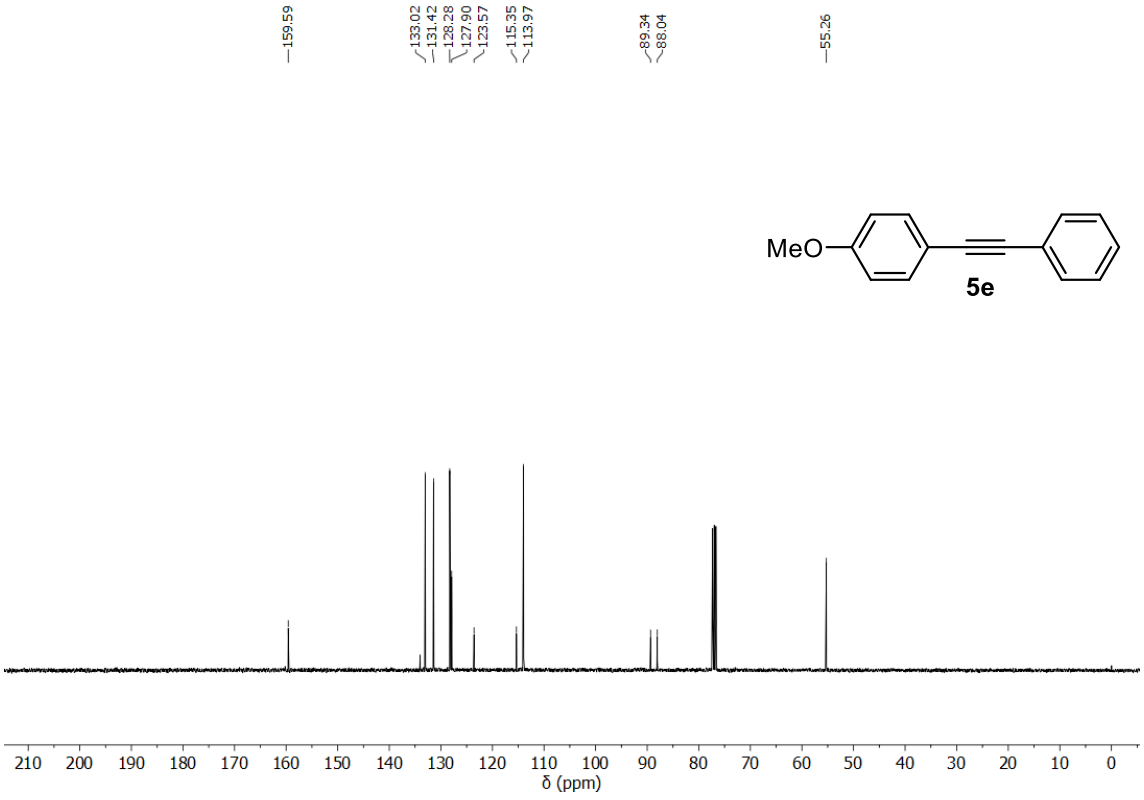


Figura A130. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5e**.

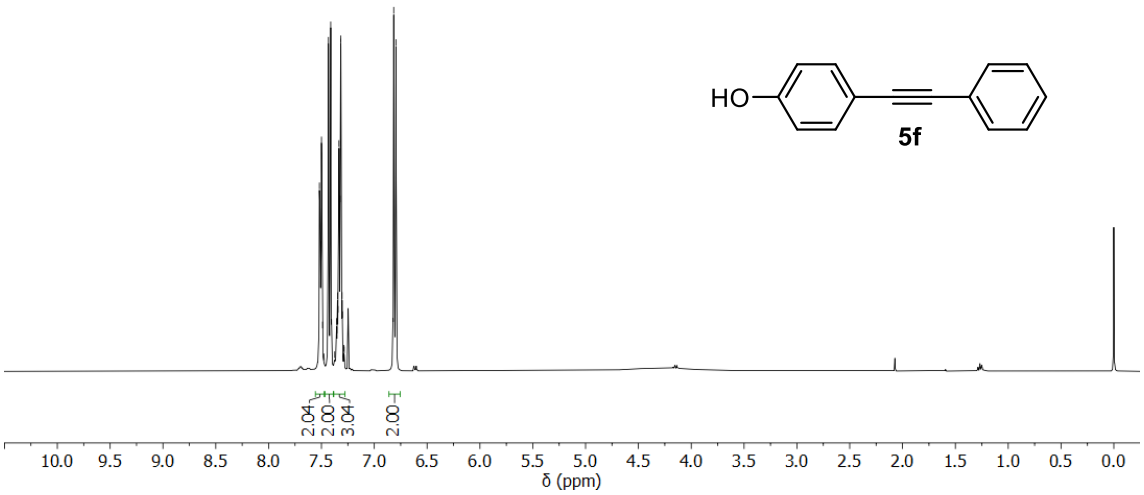


Figura A131. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5f**.

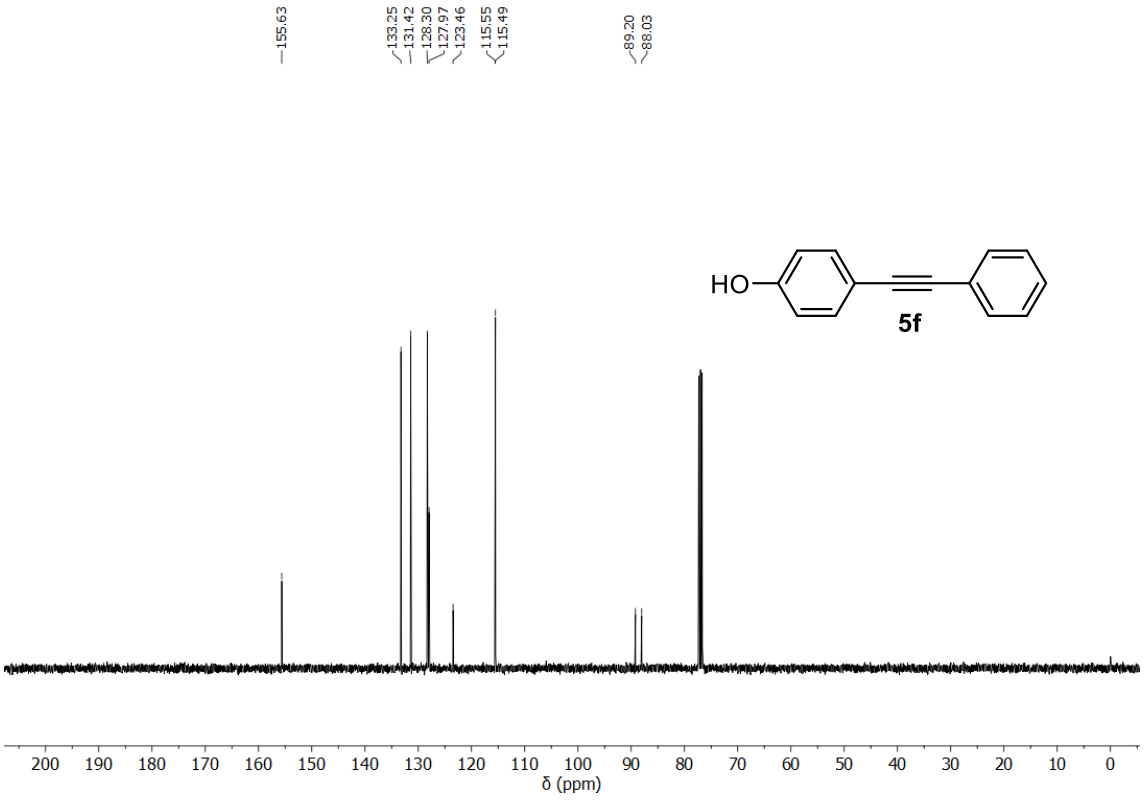


Figura A132. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5f**.

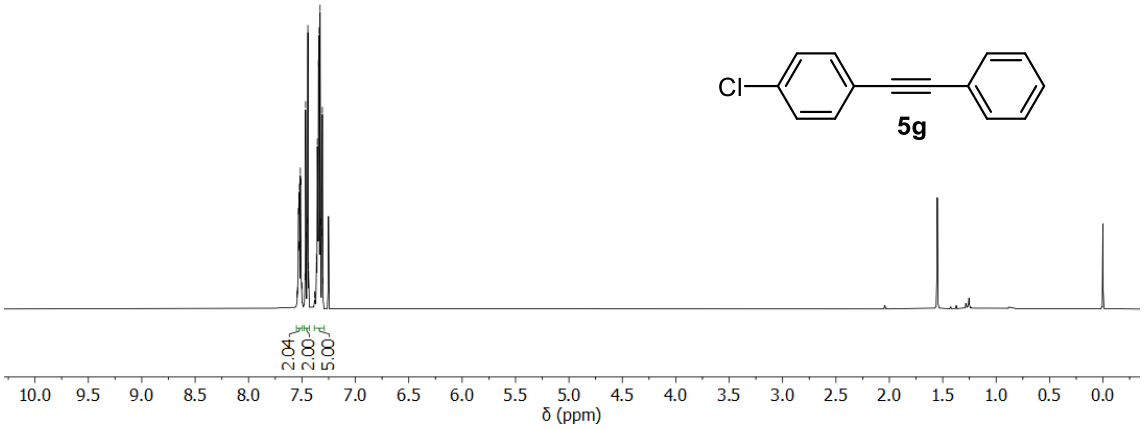


Figura A133. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5g**.

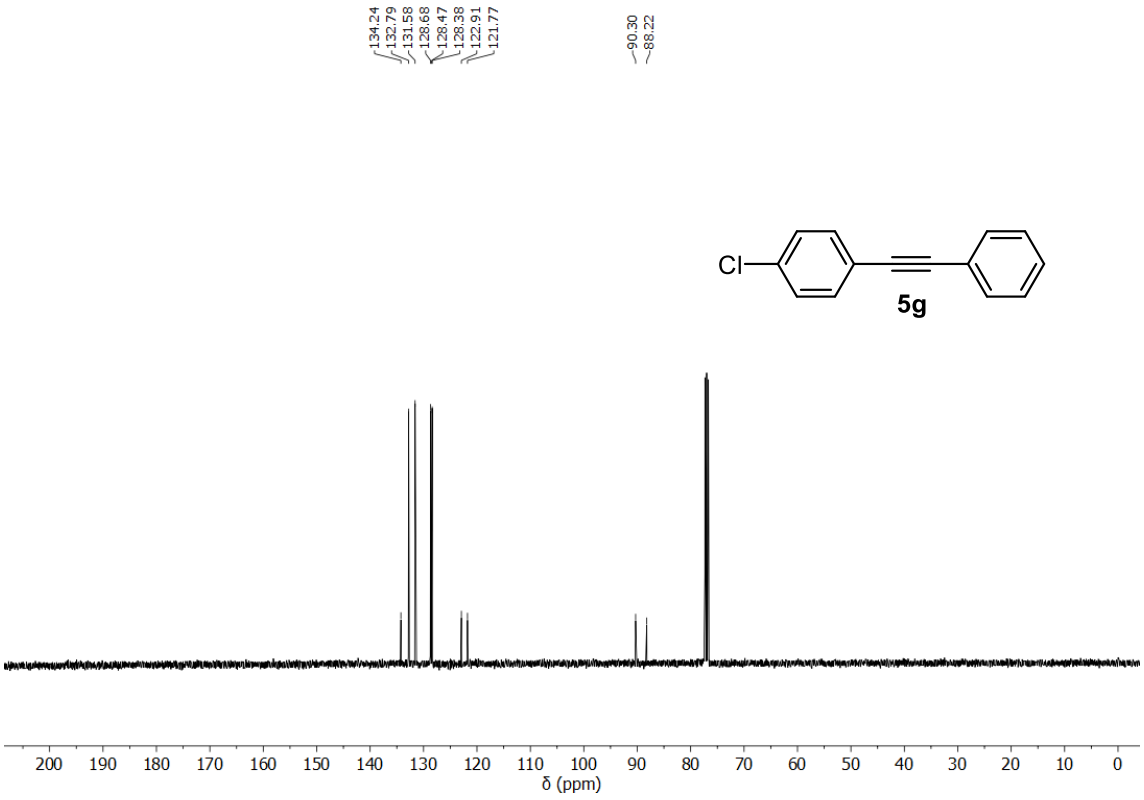


Figura A134. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5g**.

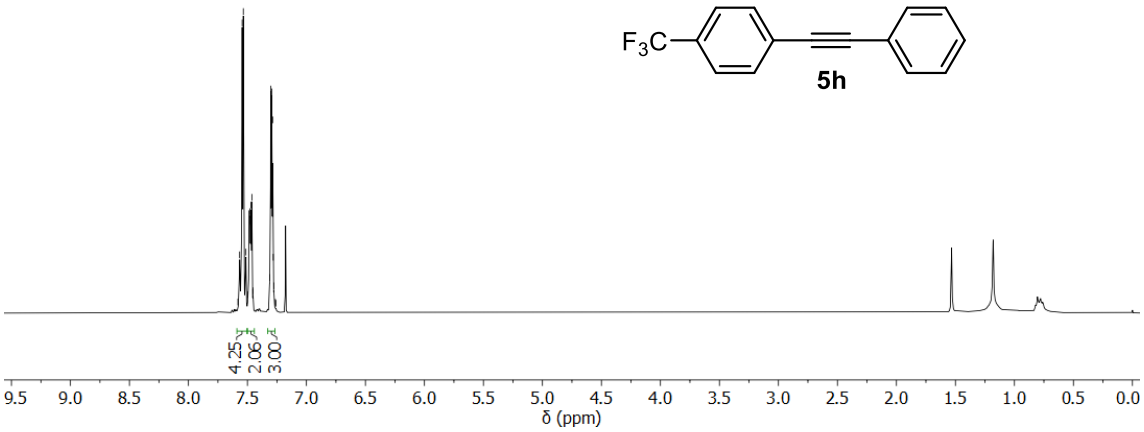


Figura A135. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5h**.

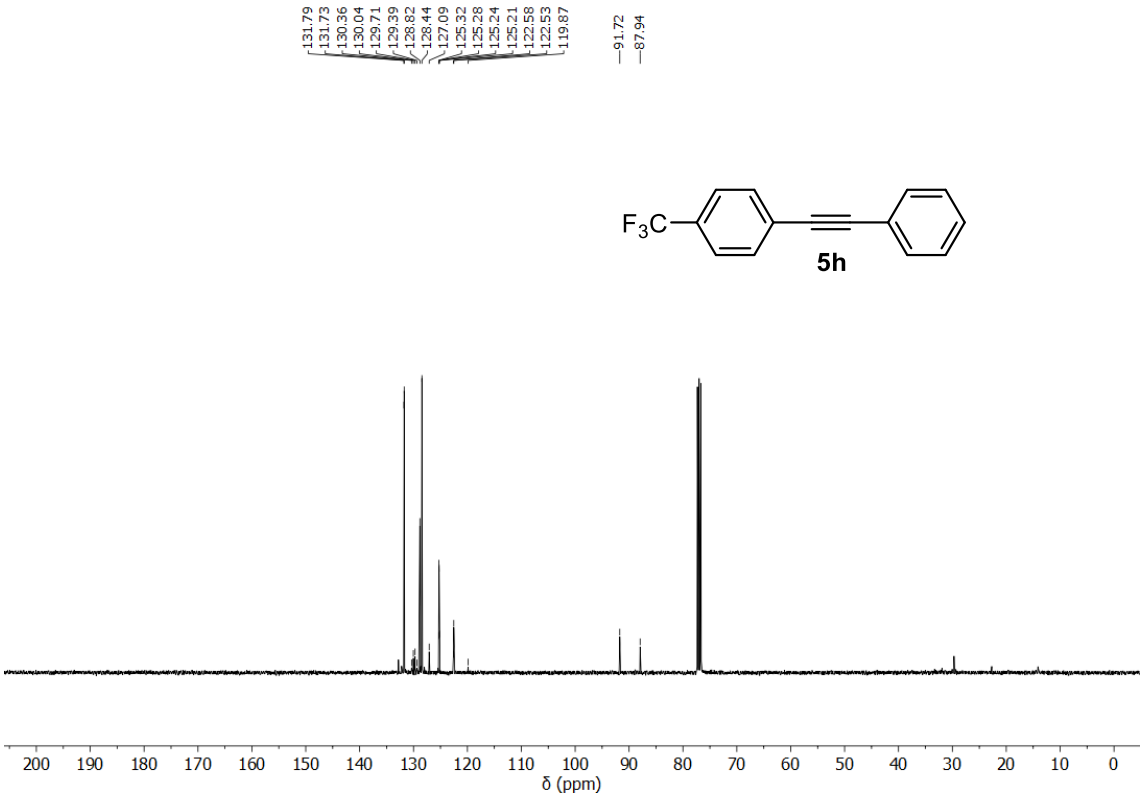


Figura A136. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5h**.

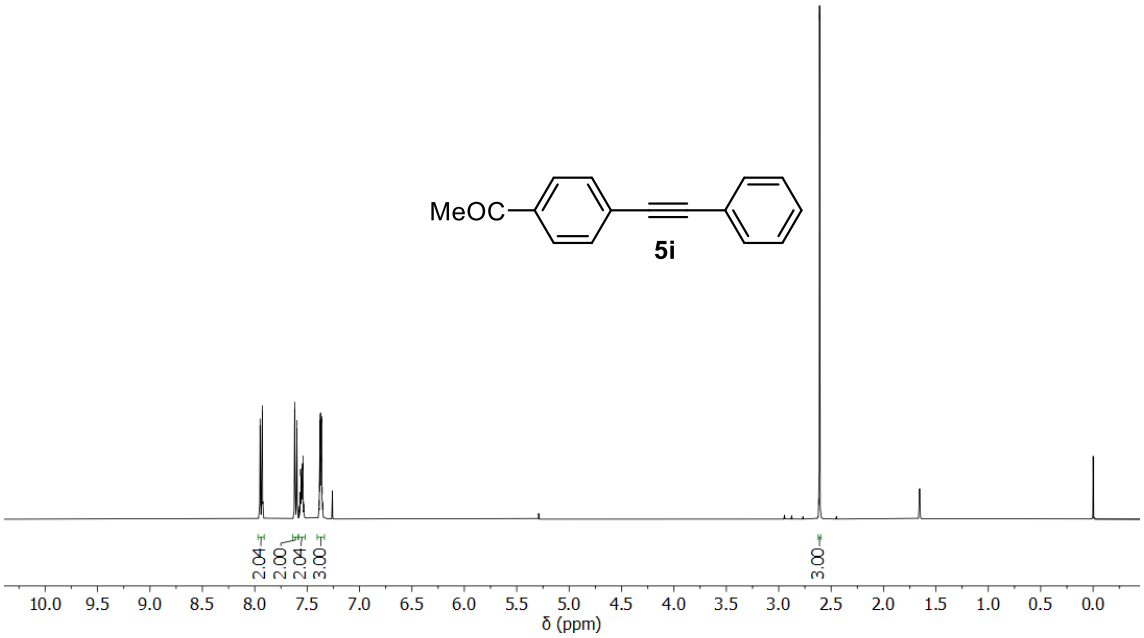


Figura A137. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5i**.

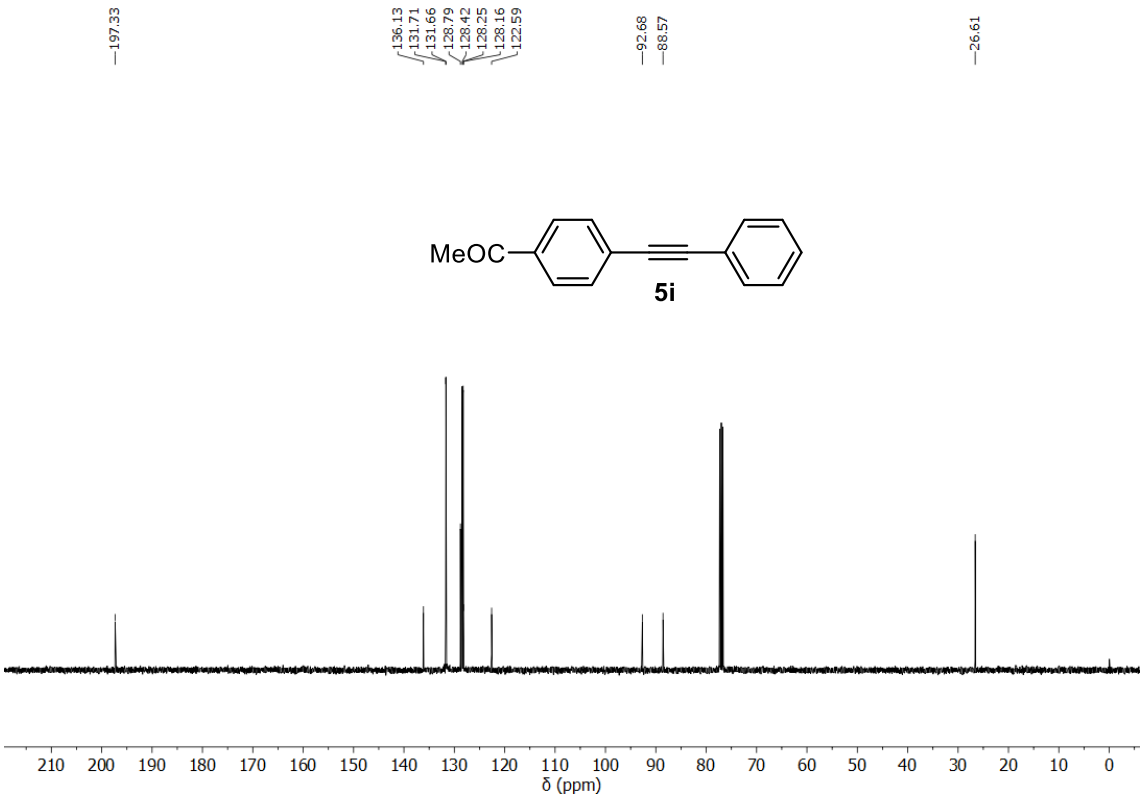


Figura A138. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5i**.

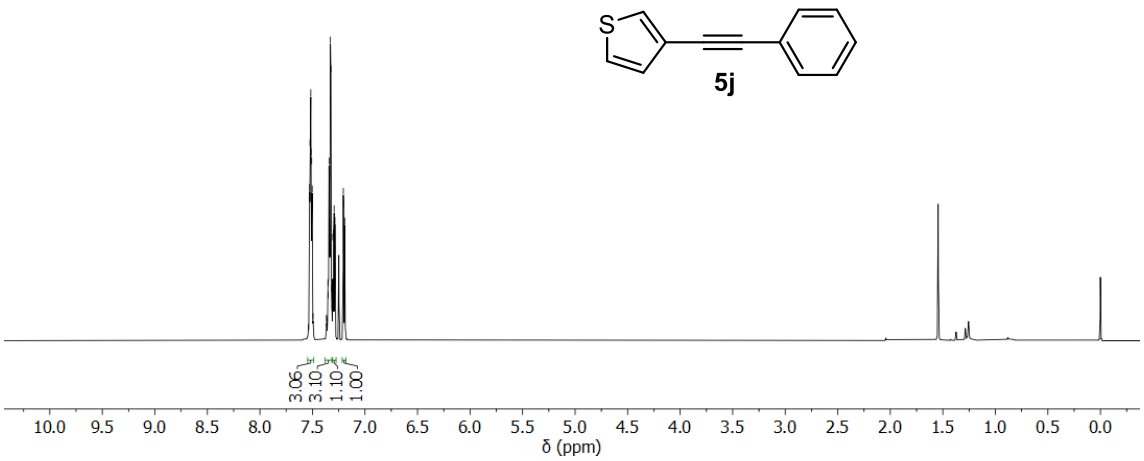


Figura A139. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5j**.

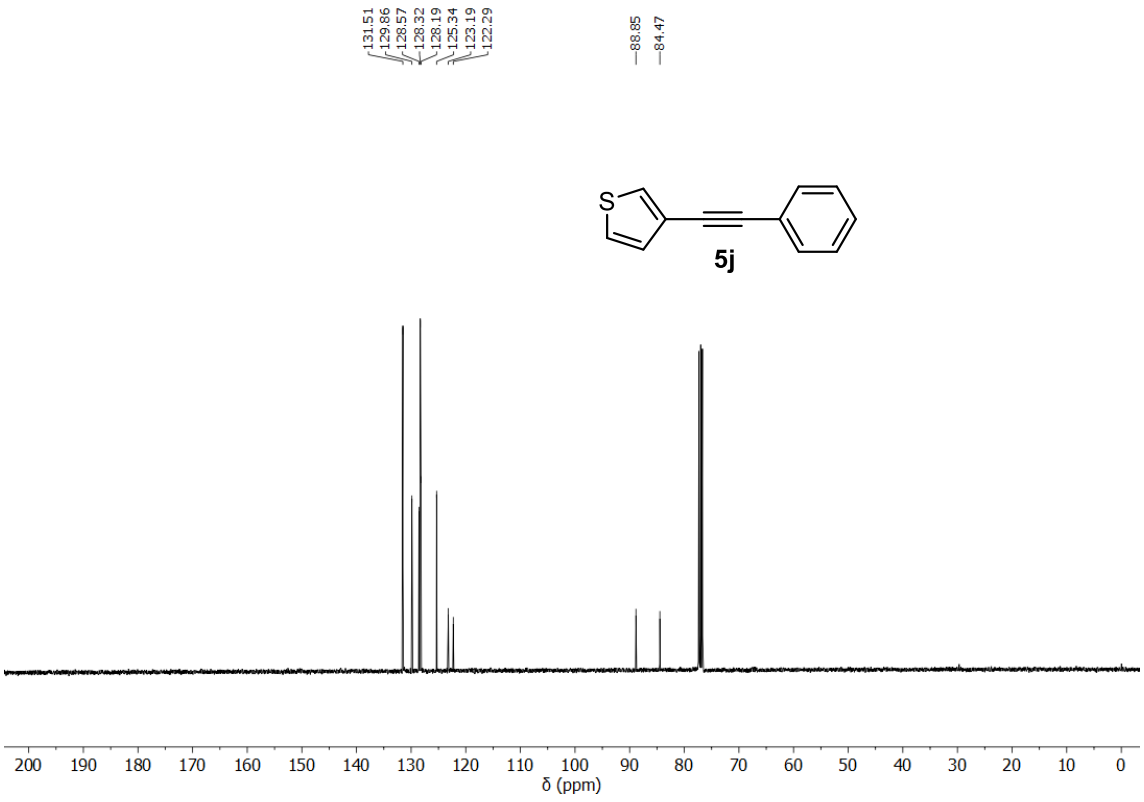


Figura A140. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5j**.

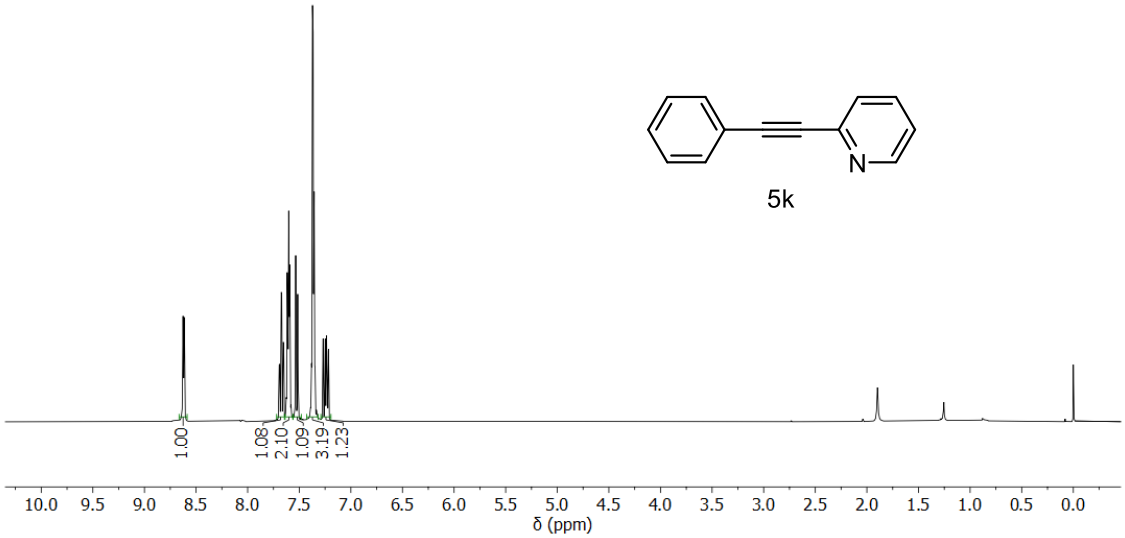


Figura A141. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5k**.

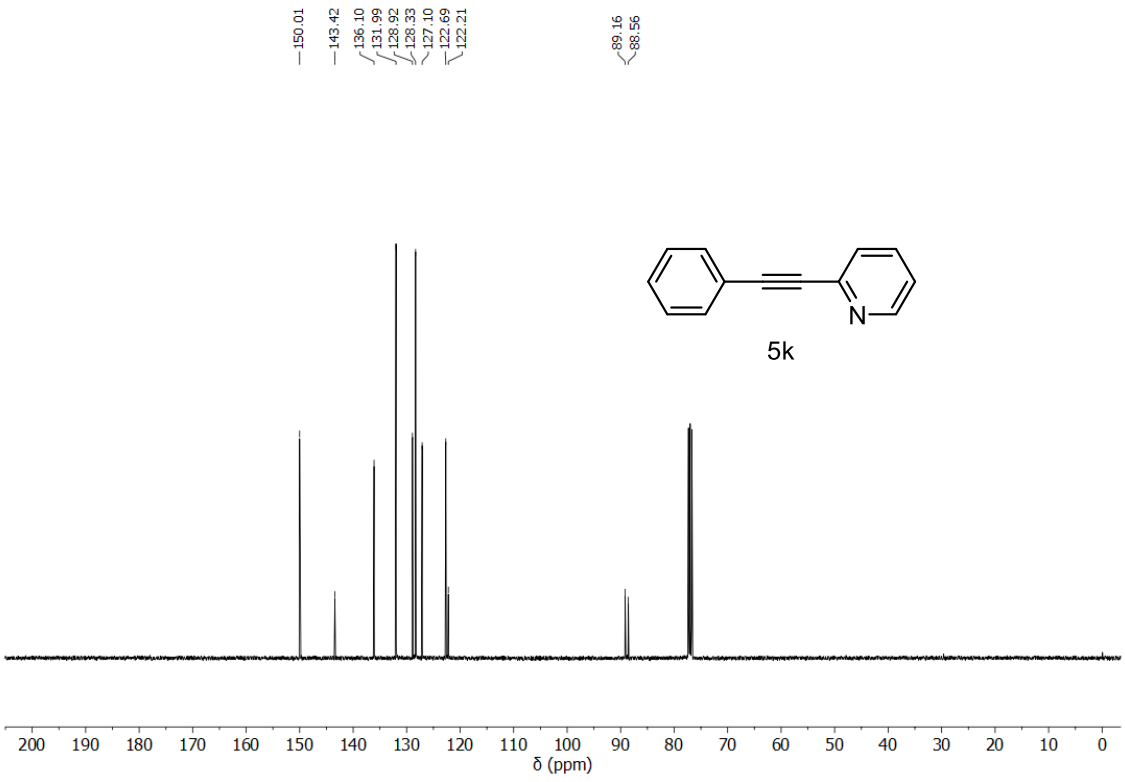


Figura A142. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5k**.

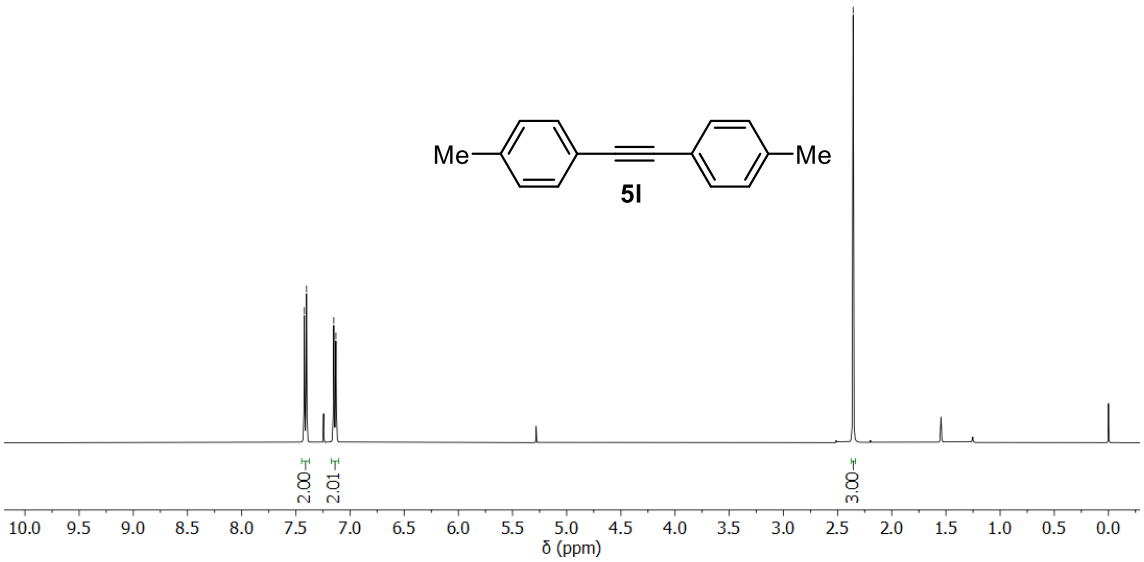


Figura A143. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5l**.

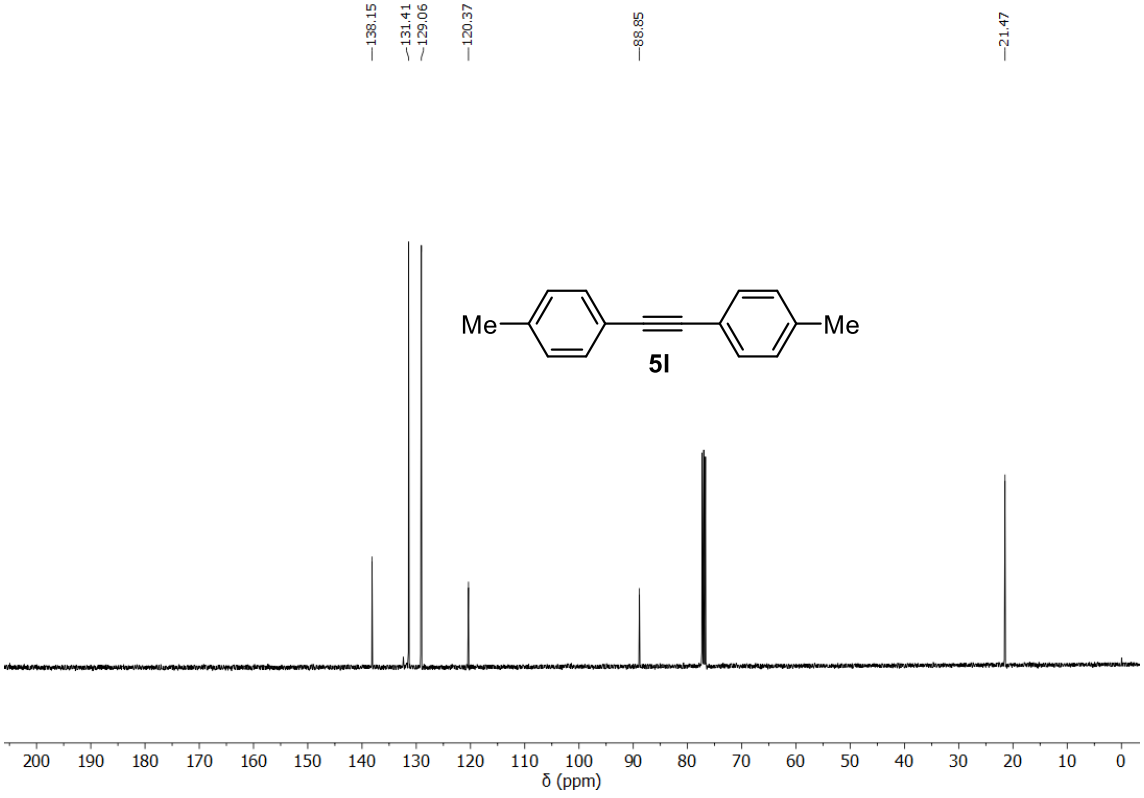


Figura A144. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5l**.

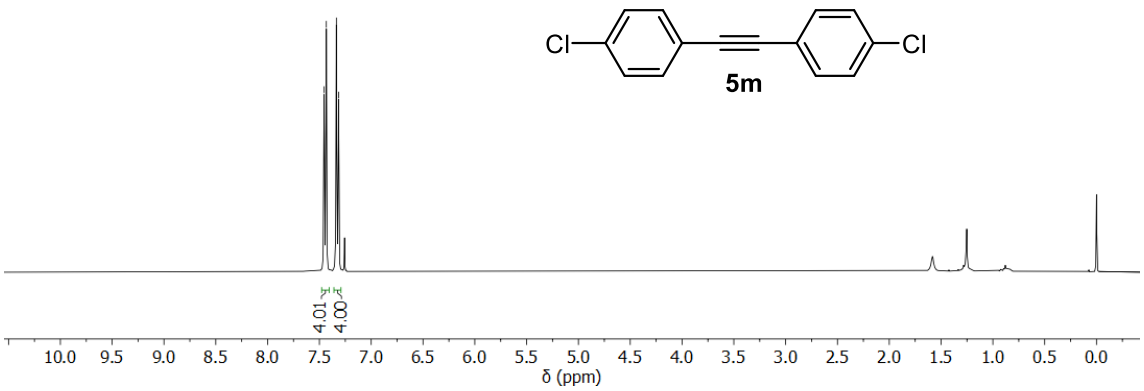


Figura A145. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5m**.

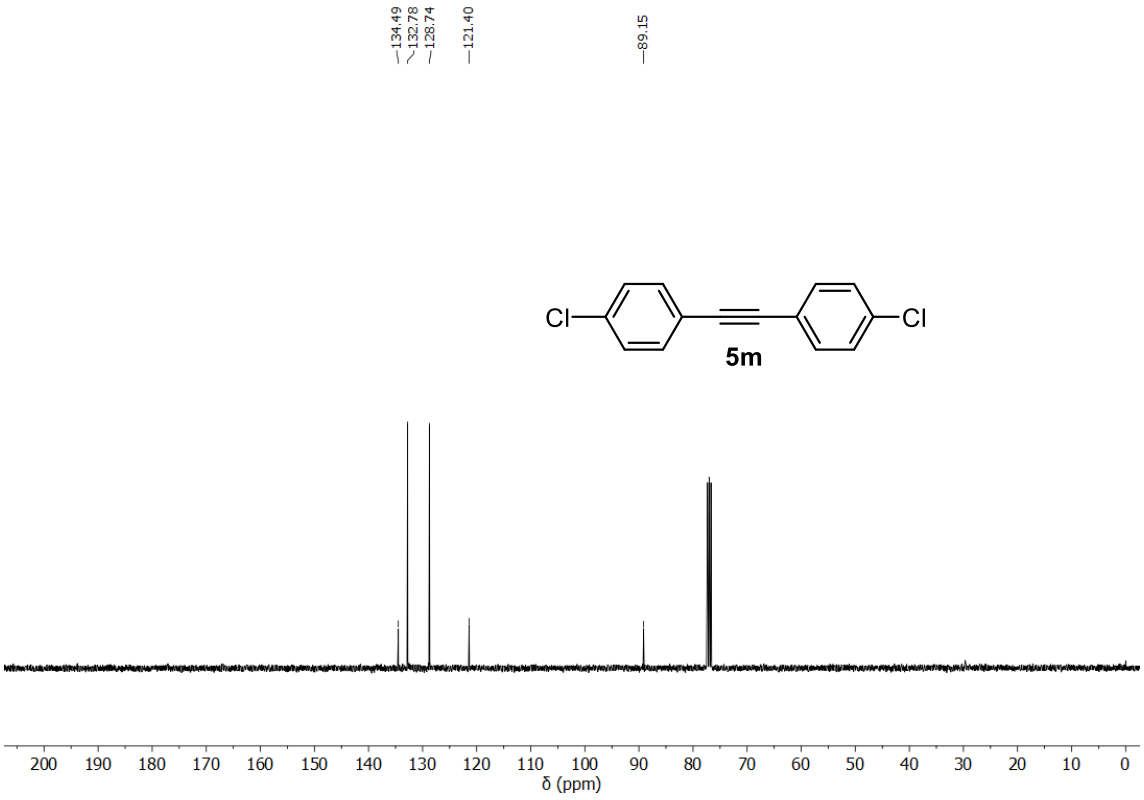


Figura A146. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5m**.

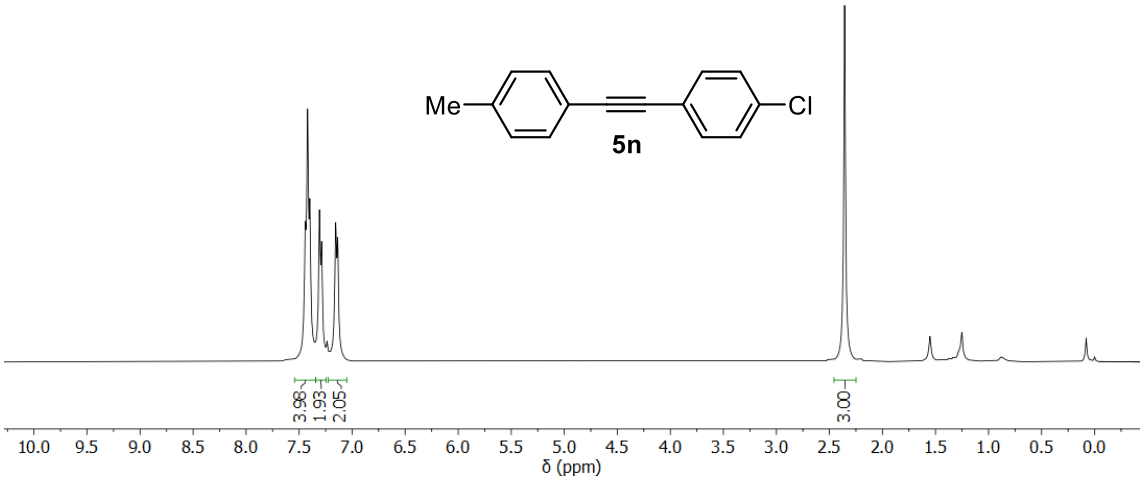


Figura A147. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5n**.

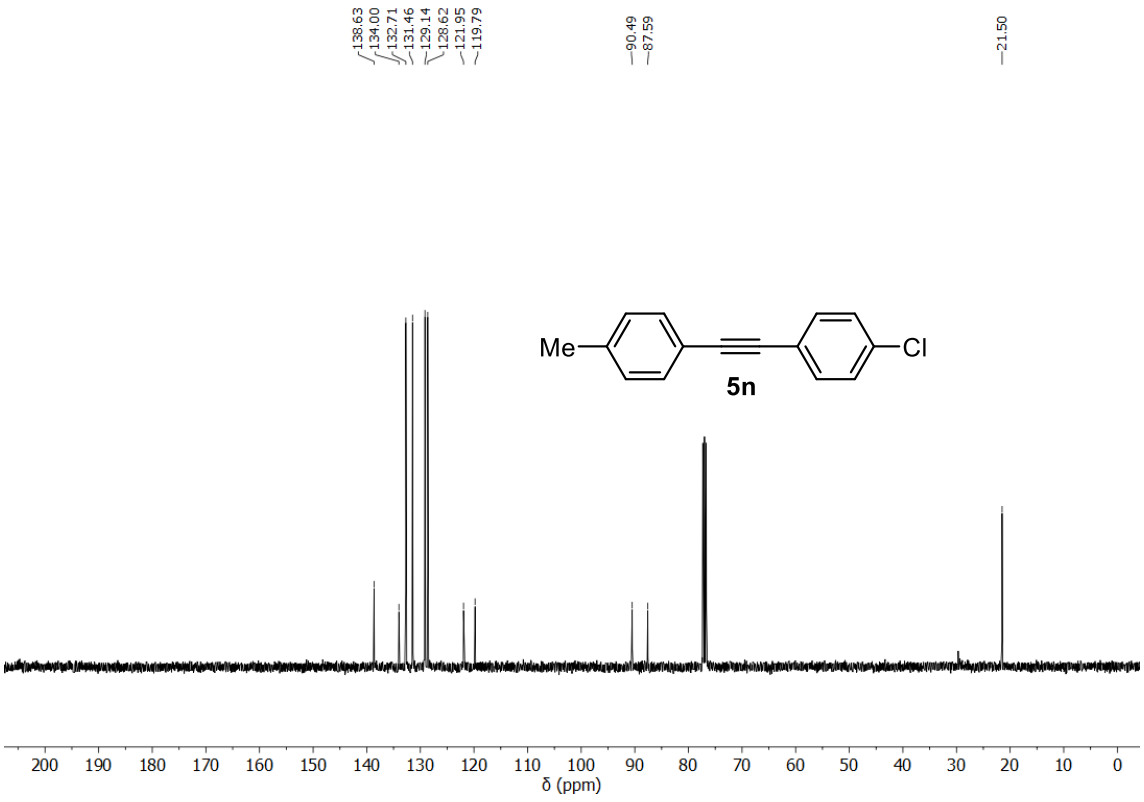


Figura A148. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5n**.

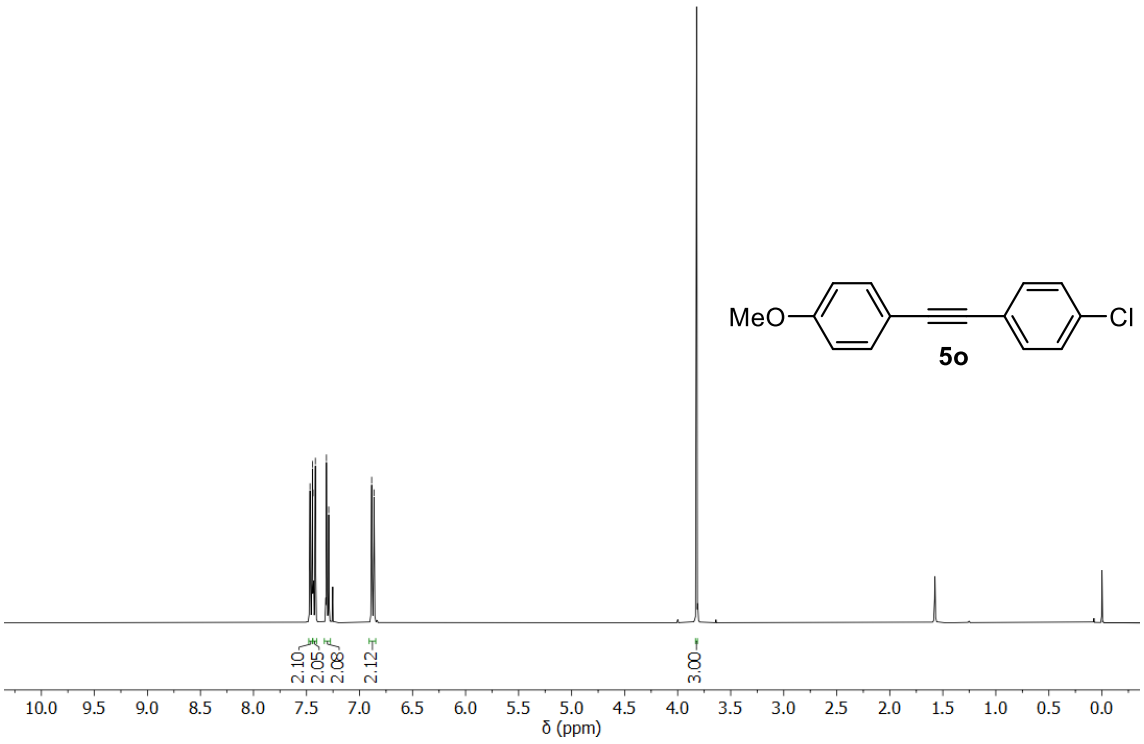


Figura A149. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5o**.

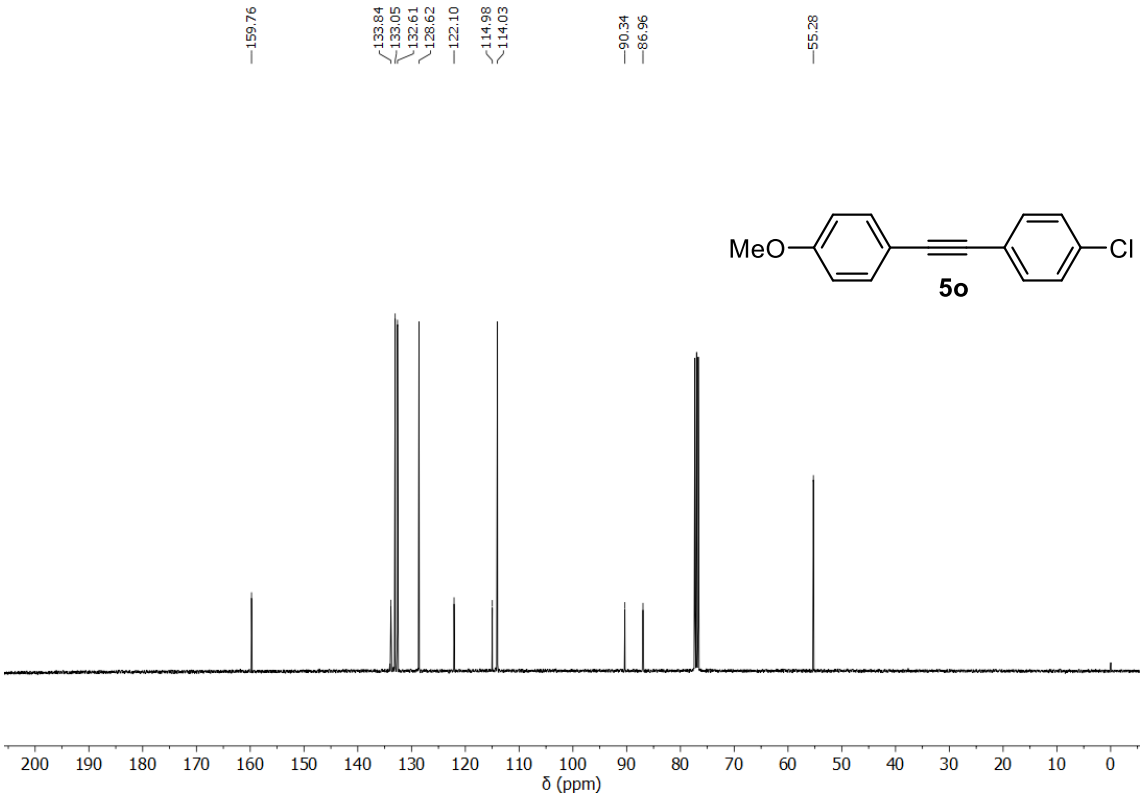


Figura A150. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5o**.

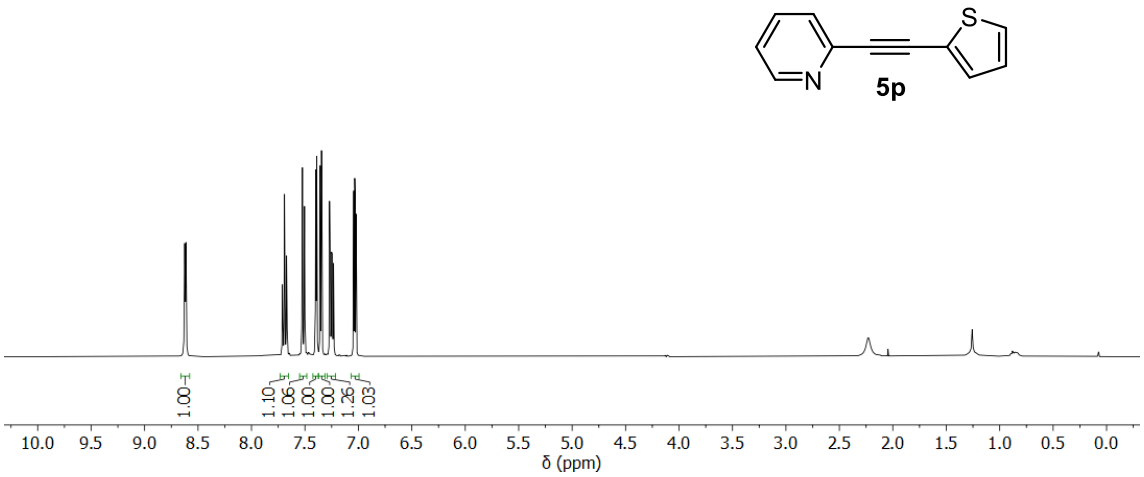


Figura A151. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5p**.

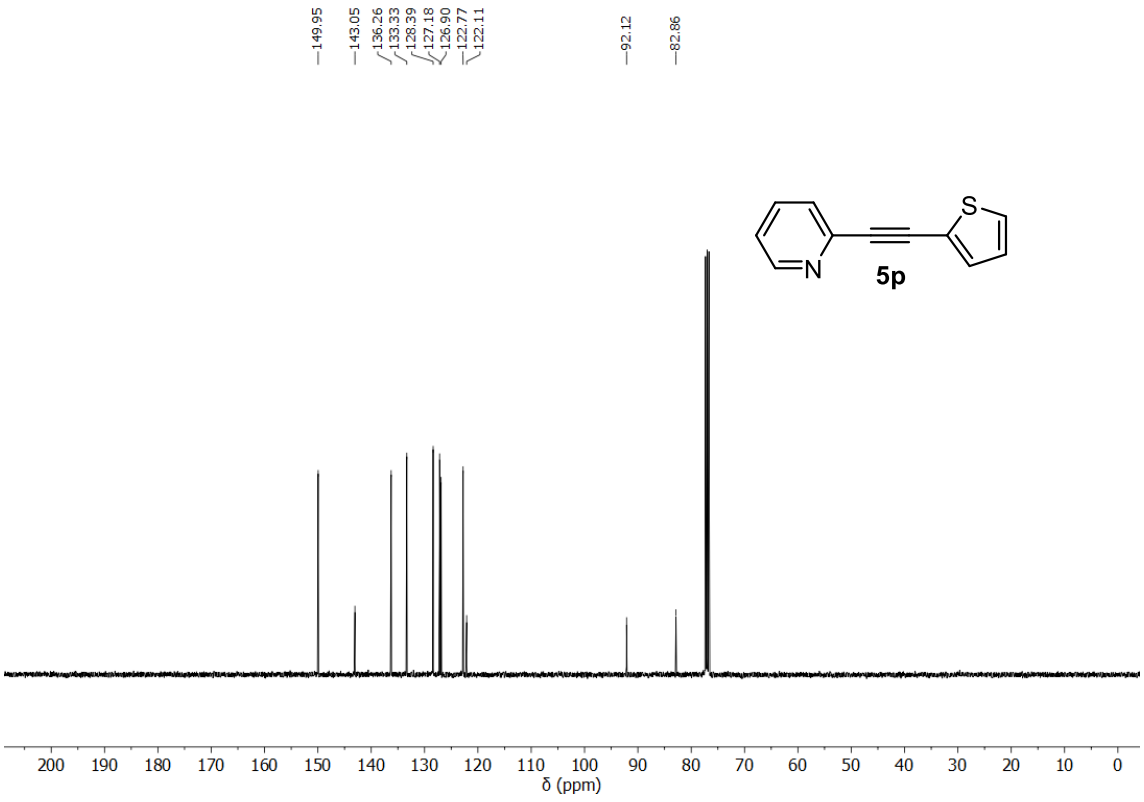


Figura A152. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5p**.

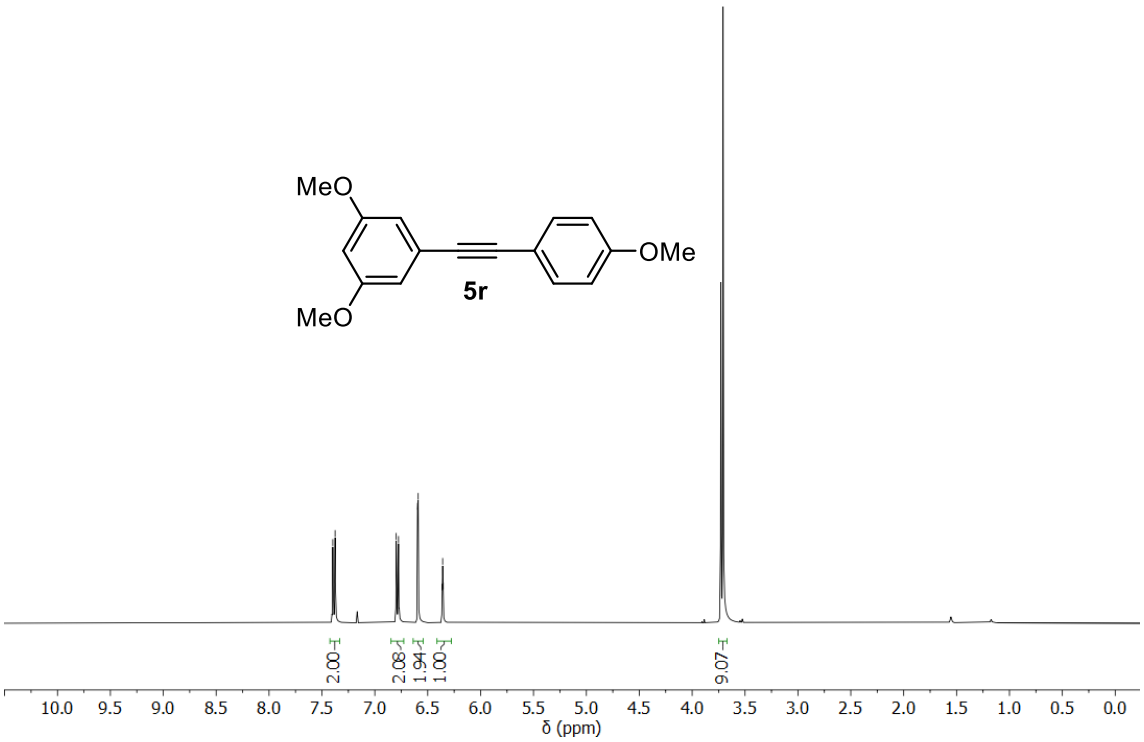


Figura A153. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5r**.

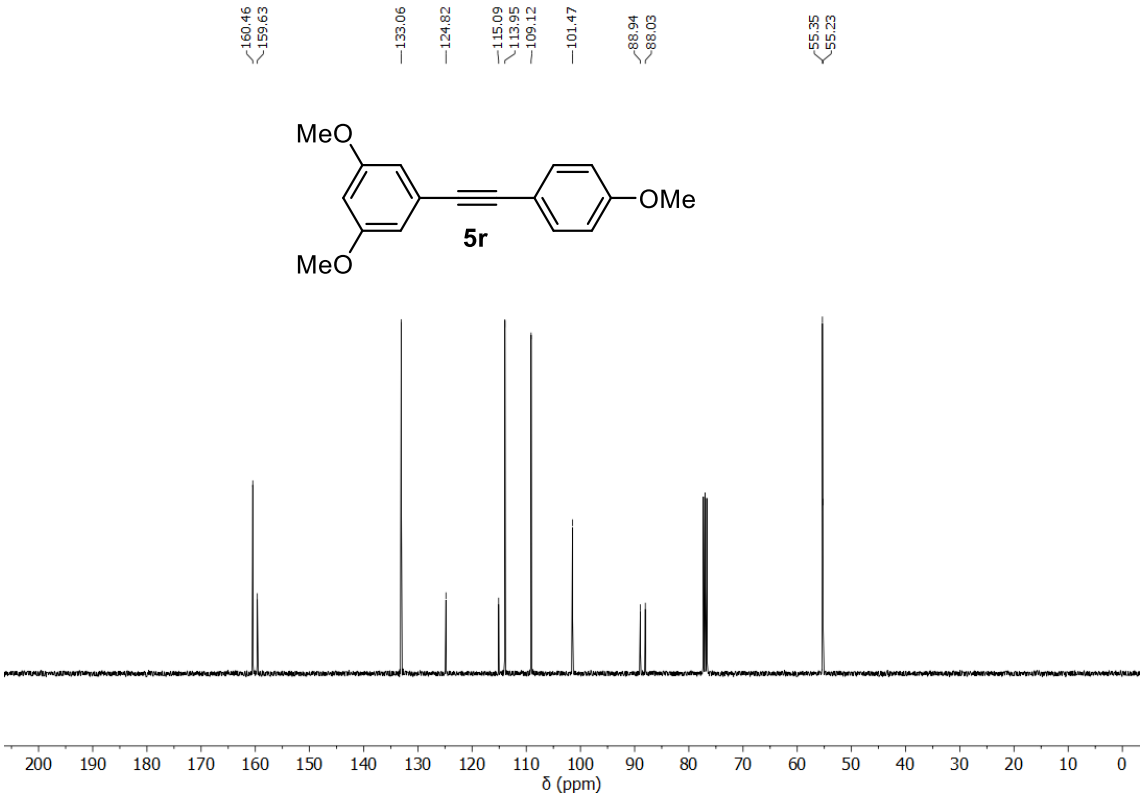


Figura A154. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5r**.

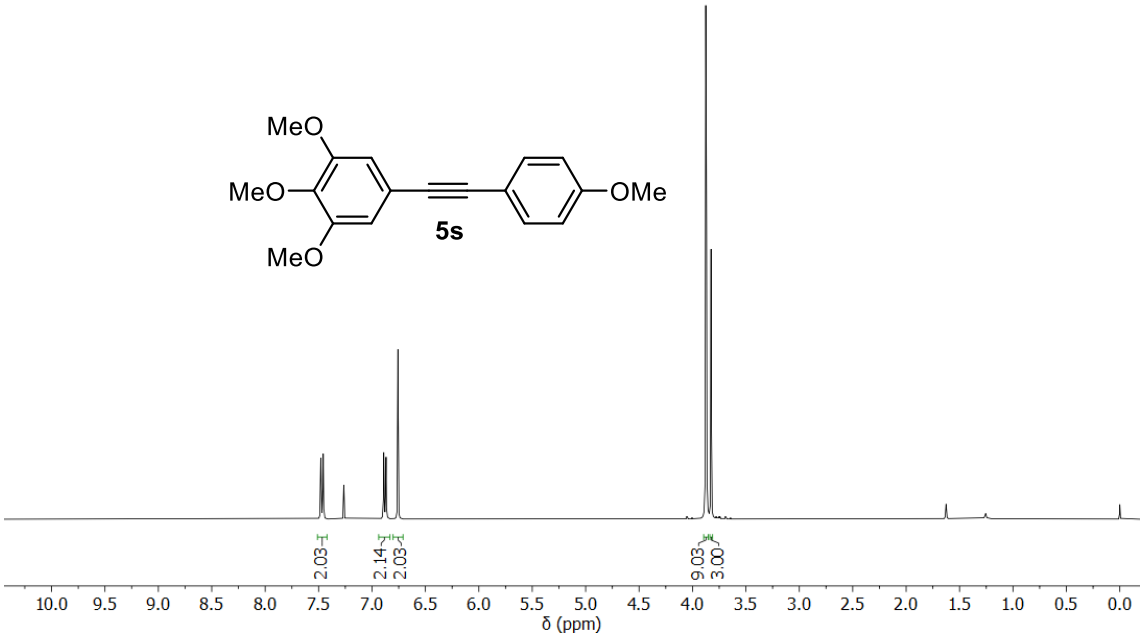


Figura A155. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5s**.

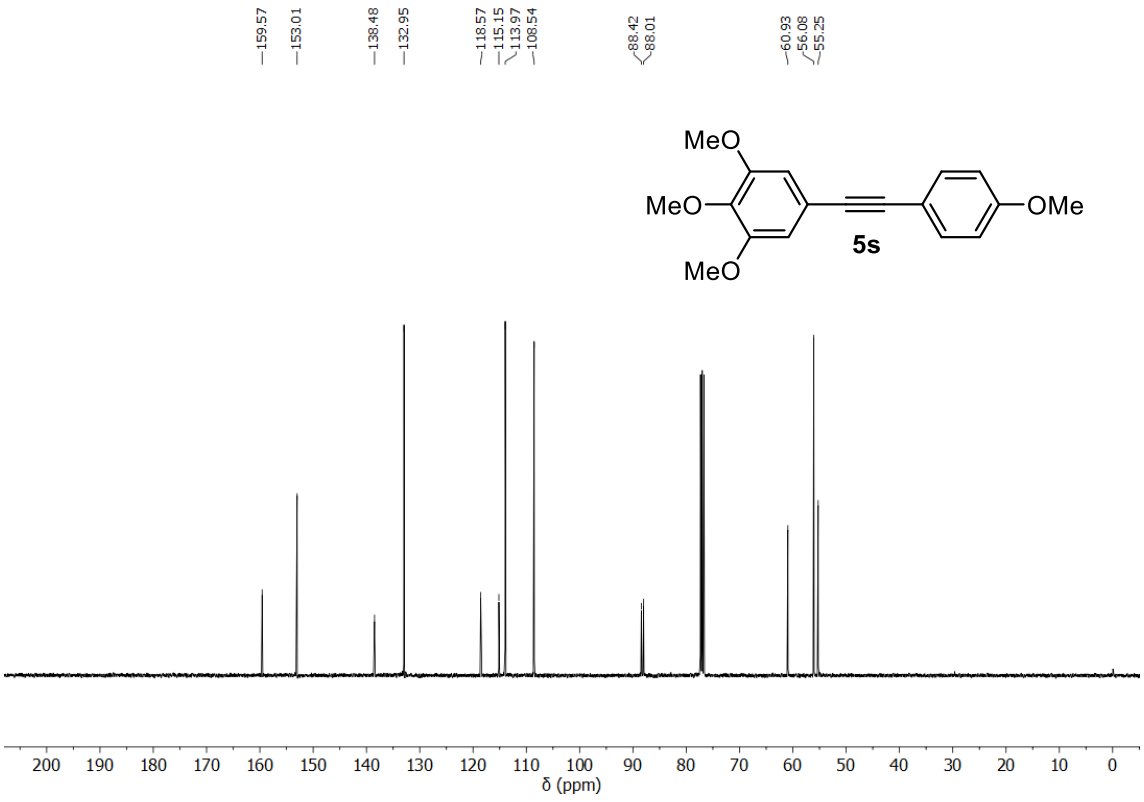


Figura A156. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5s**.

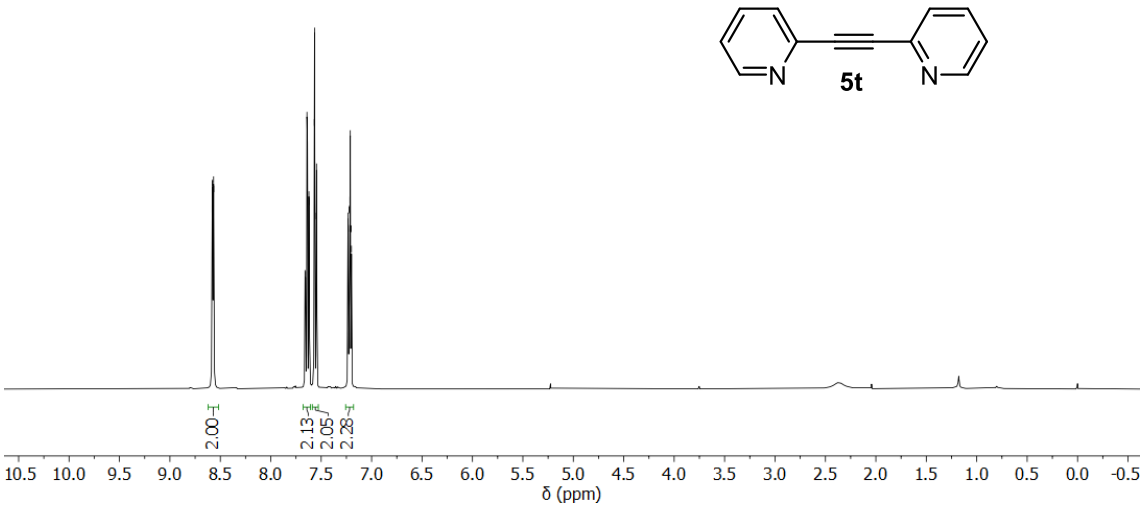


Figura A157. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5t**.

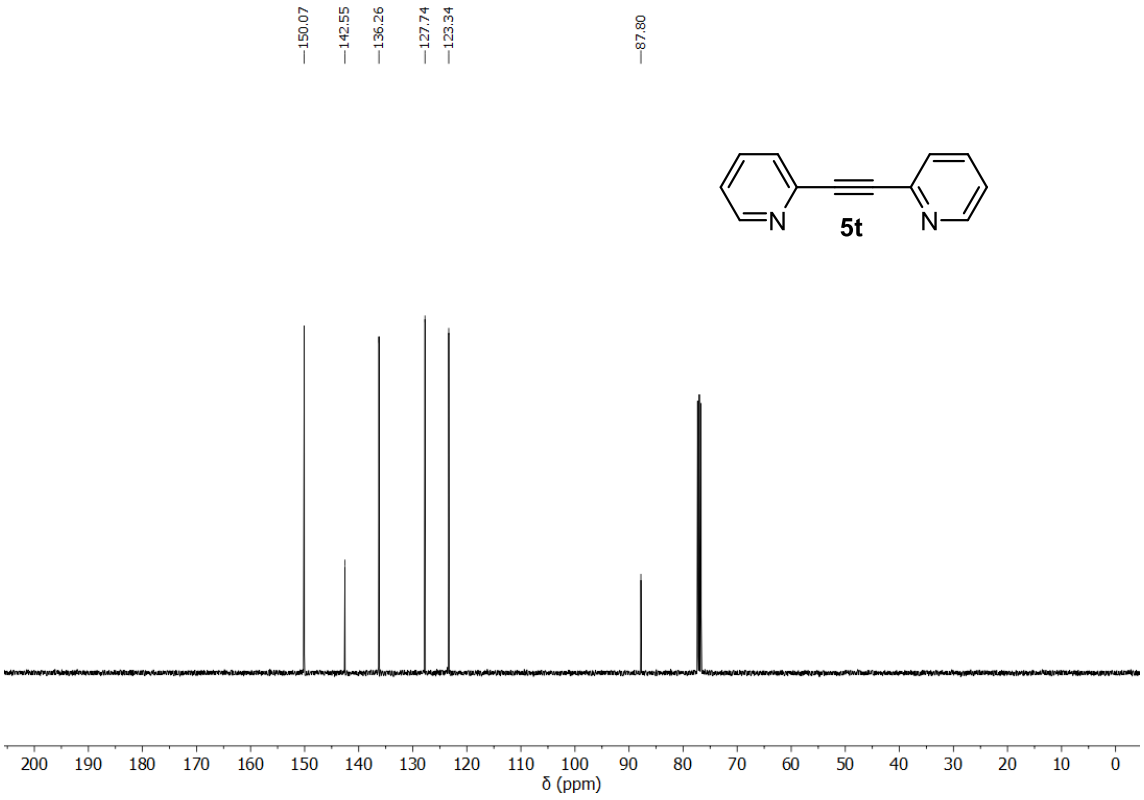


Figura A158. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5t**.

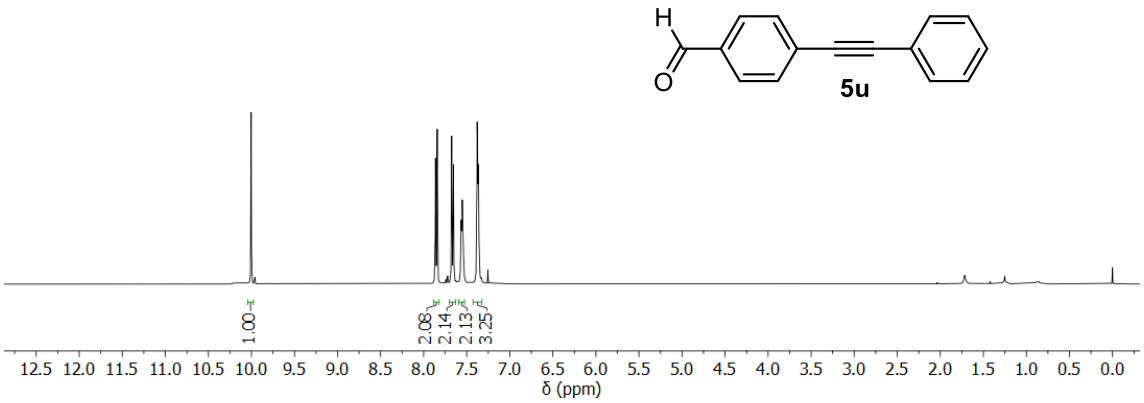


Figura A159. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5u**.

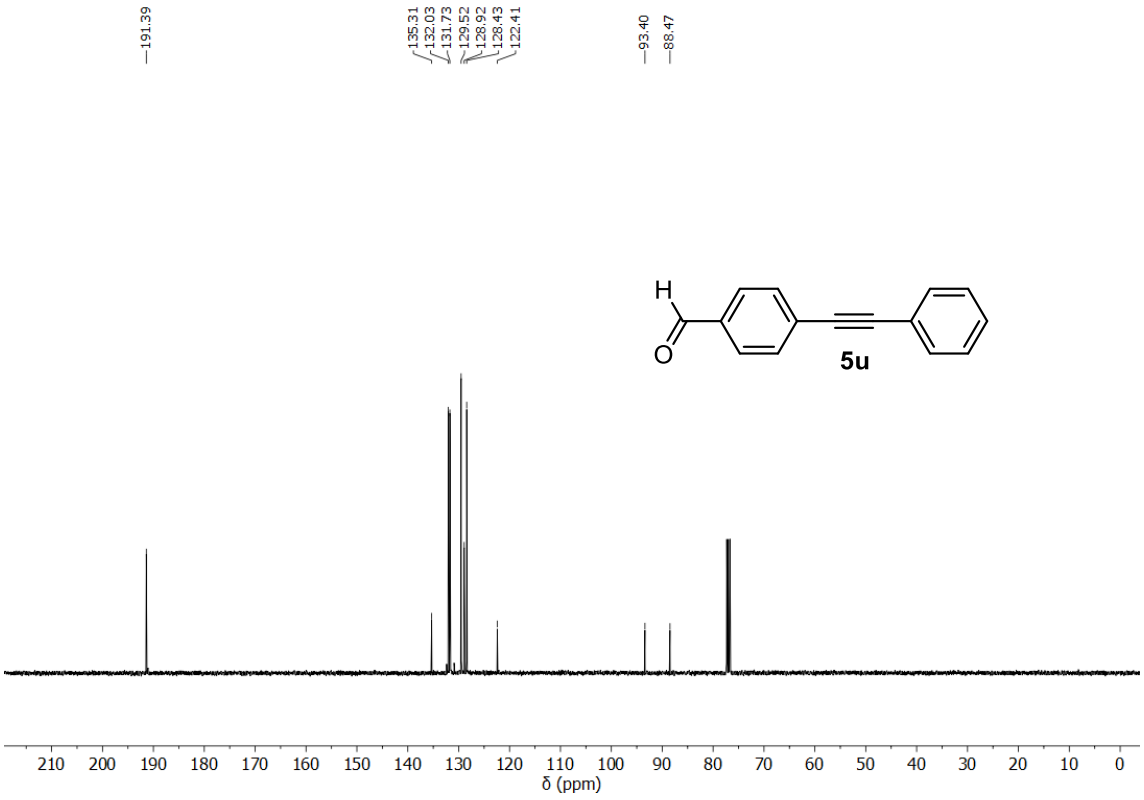


Figura A160. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5u**.

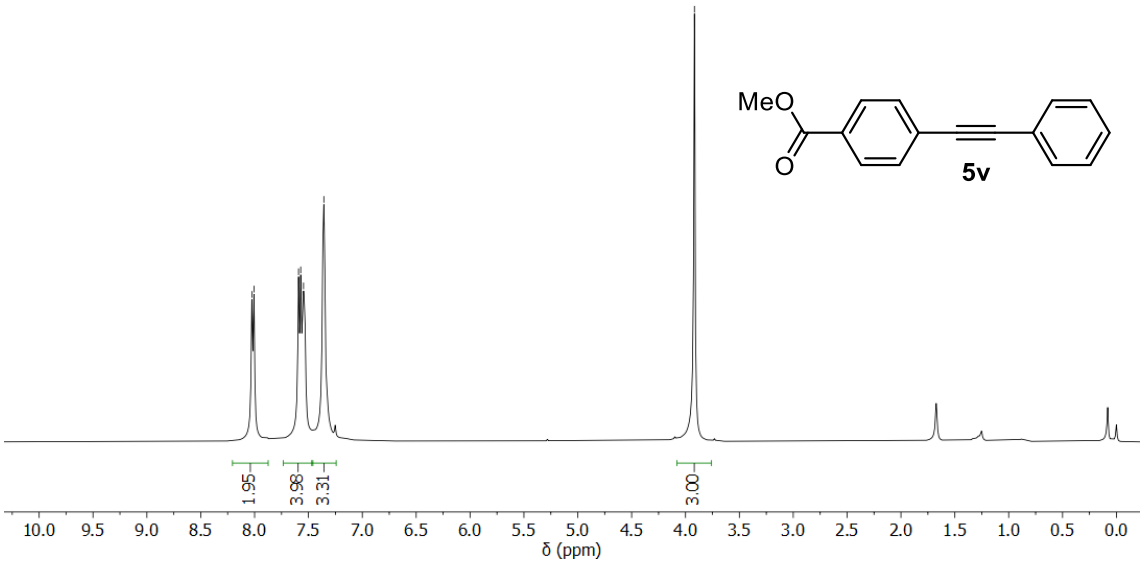


Figura A161. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5v**.

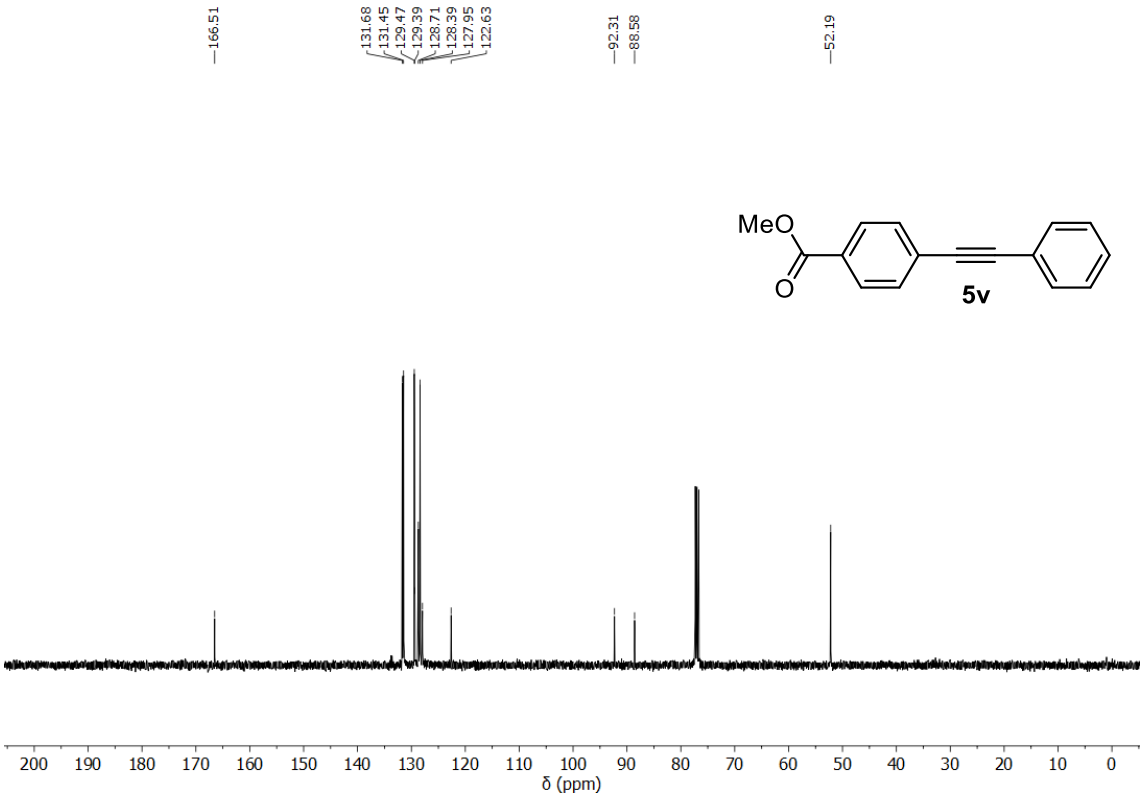


Figura A162. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5v**.

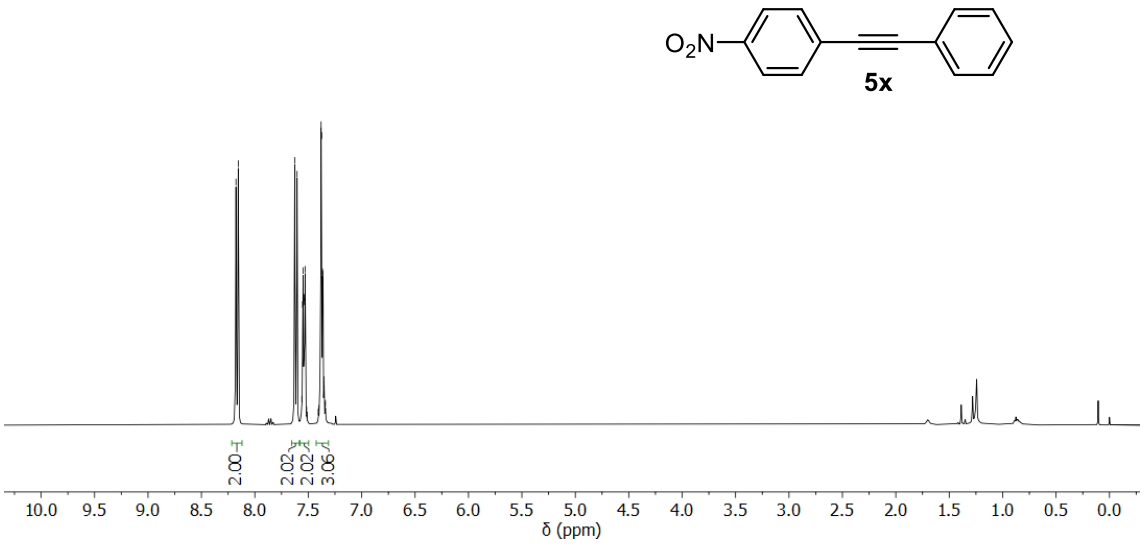


Figura A163. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **5x**.

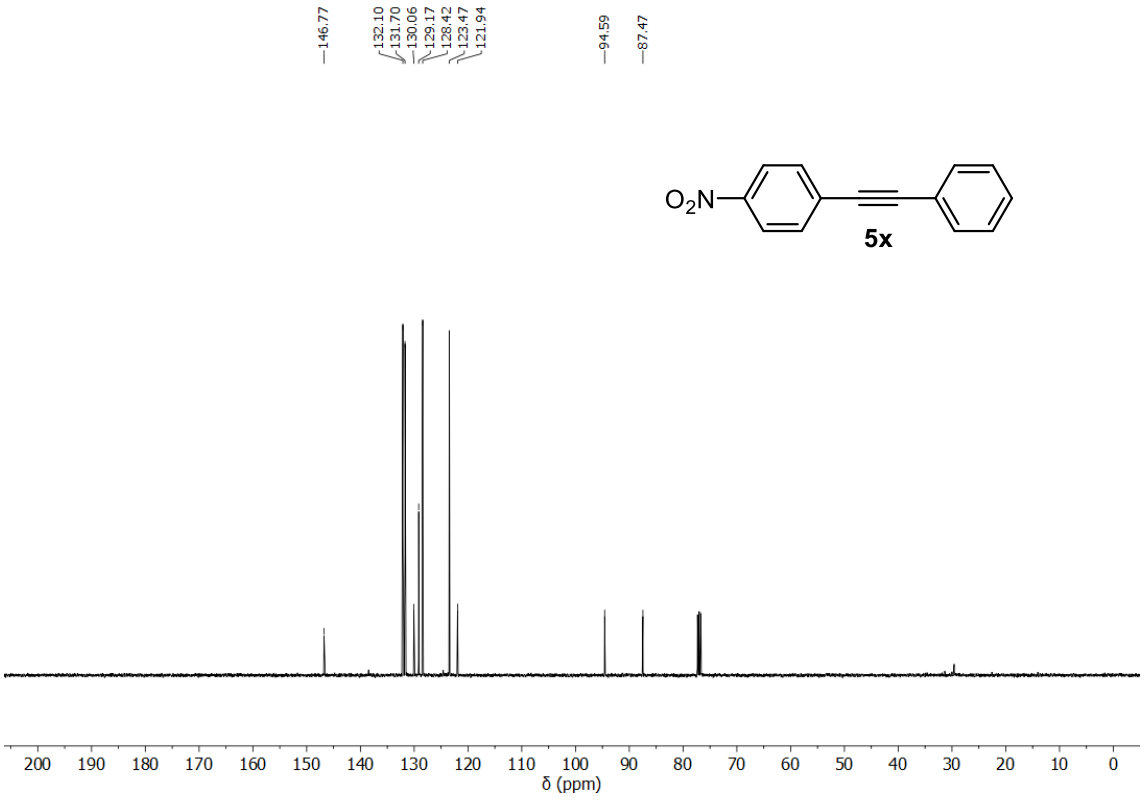


Figura A164. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **5x**.

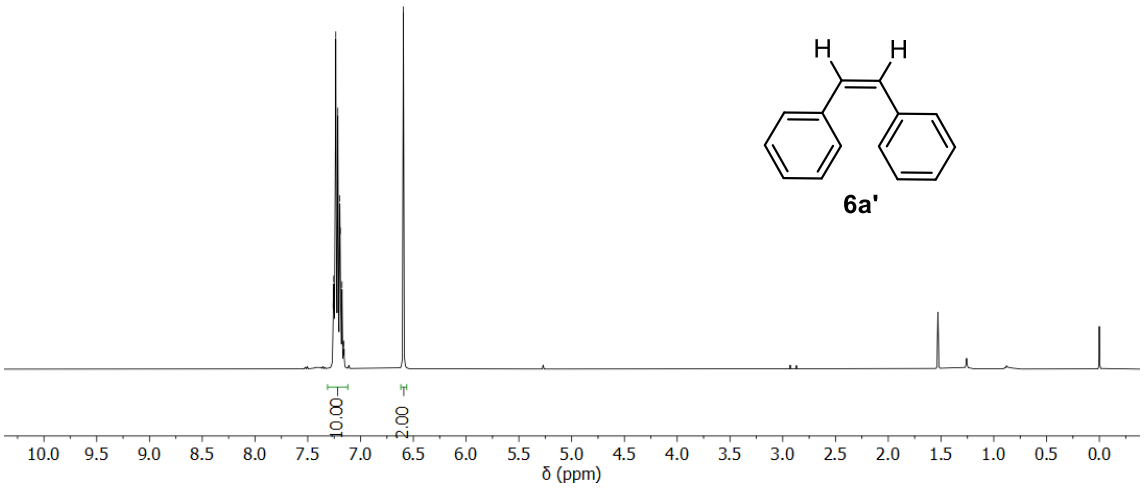


Figura A165. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6a'**.

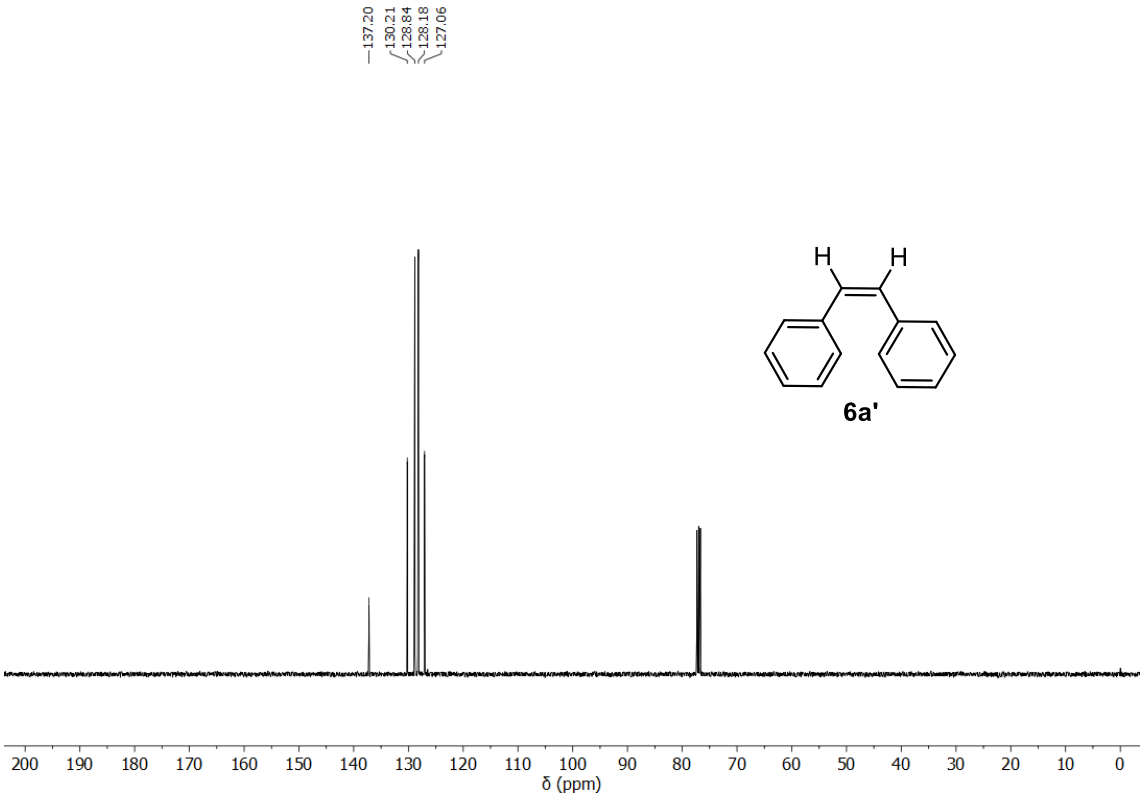


Figura A166. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6a'**.

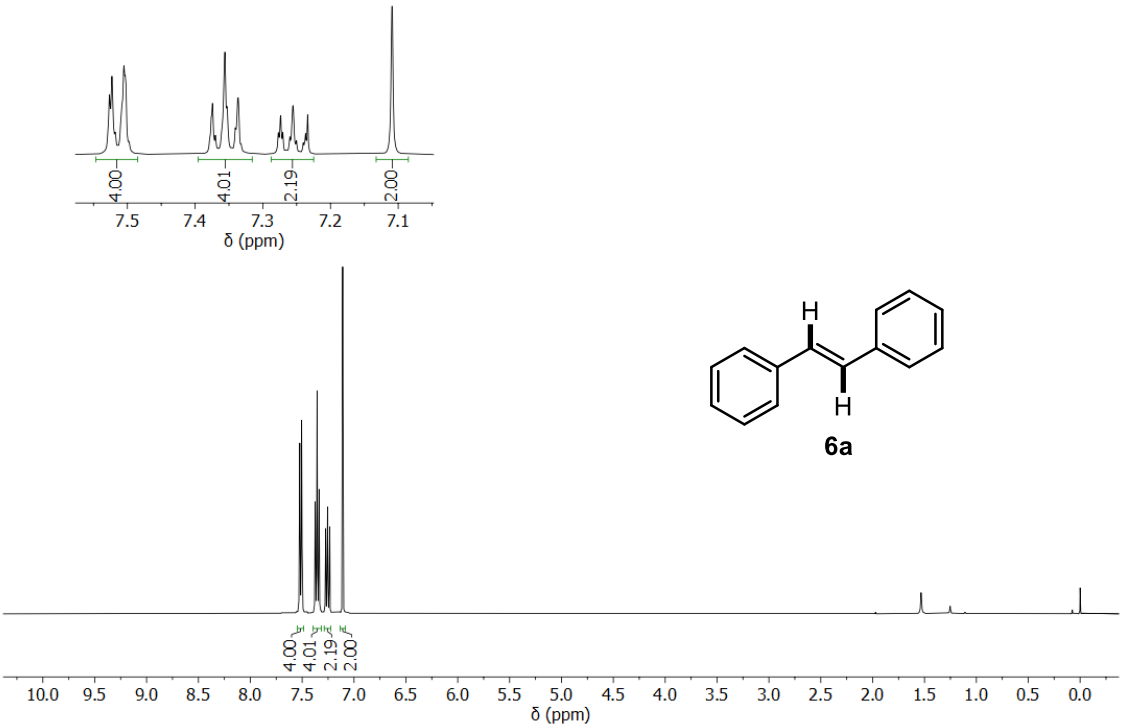


Figura A167. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6a**.

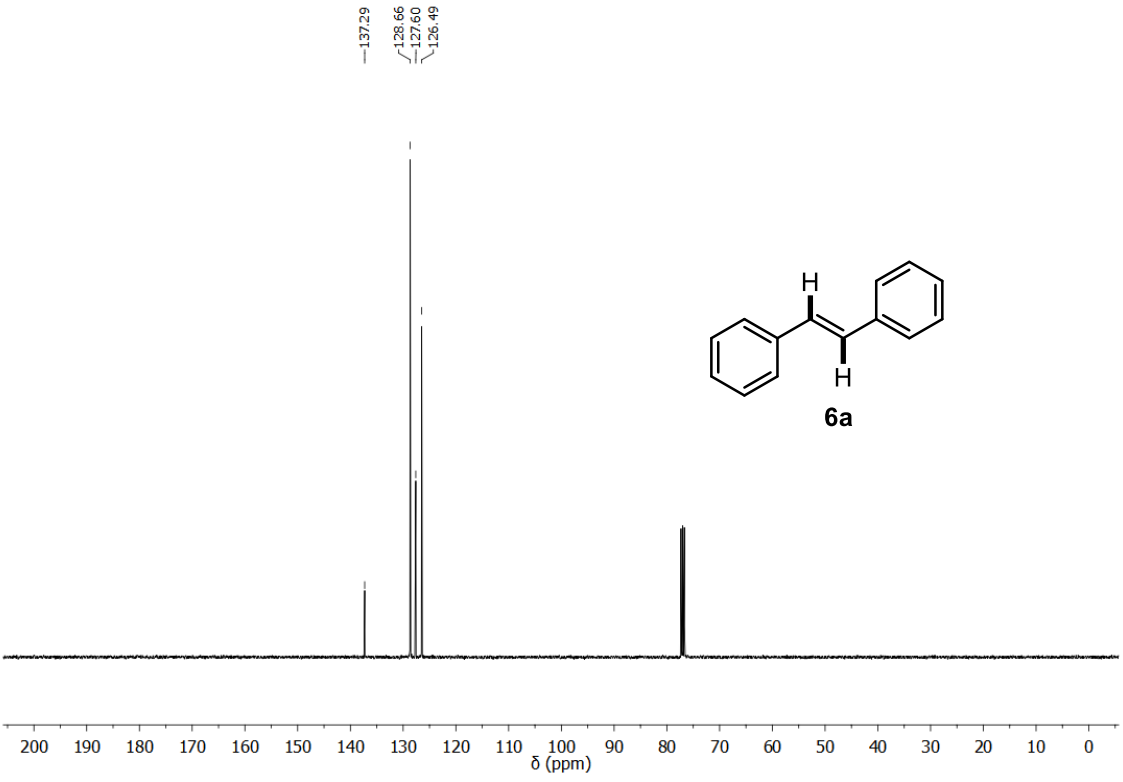


Figura A168. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6a**.

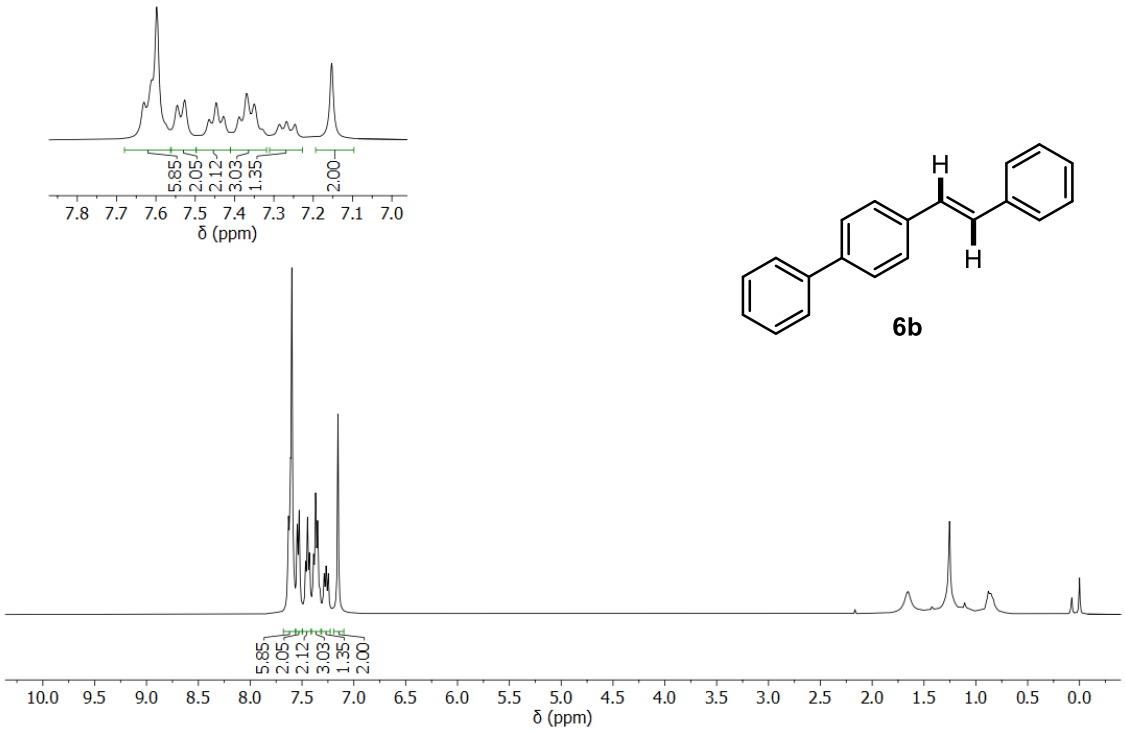


Figura A169. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6b**.

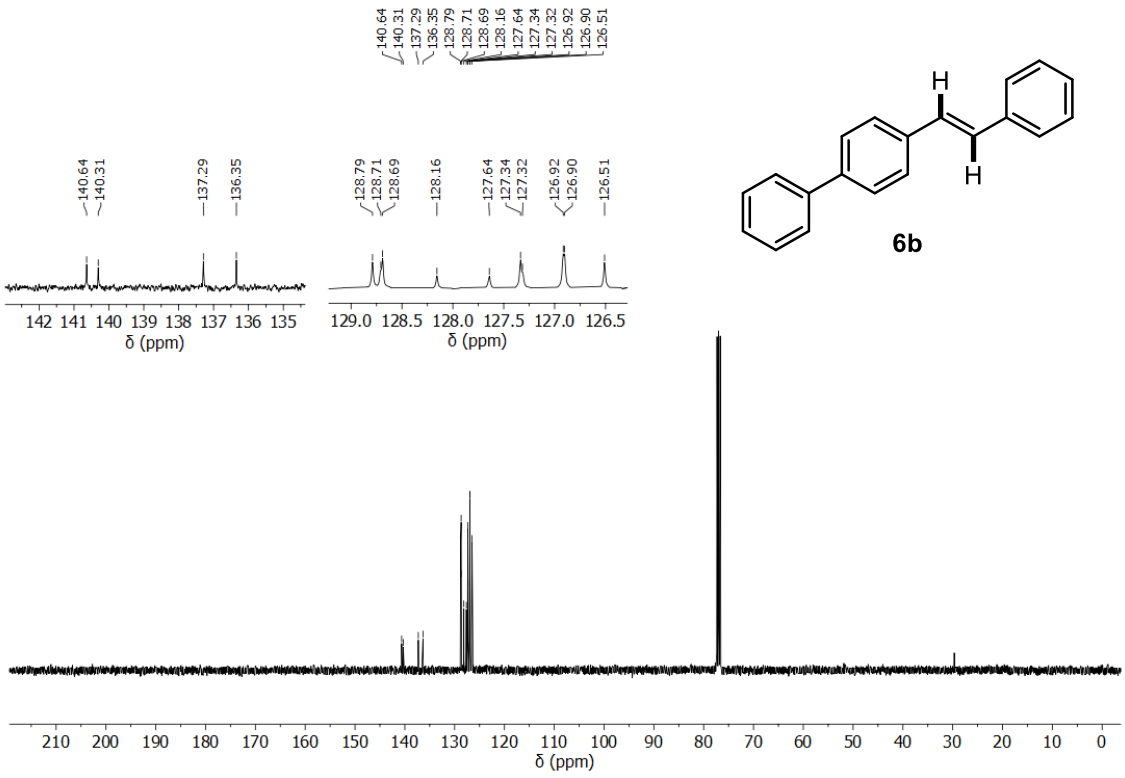


Figura A170. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6b**.

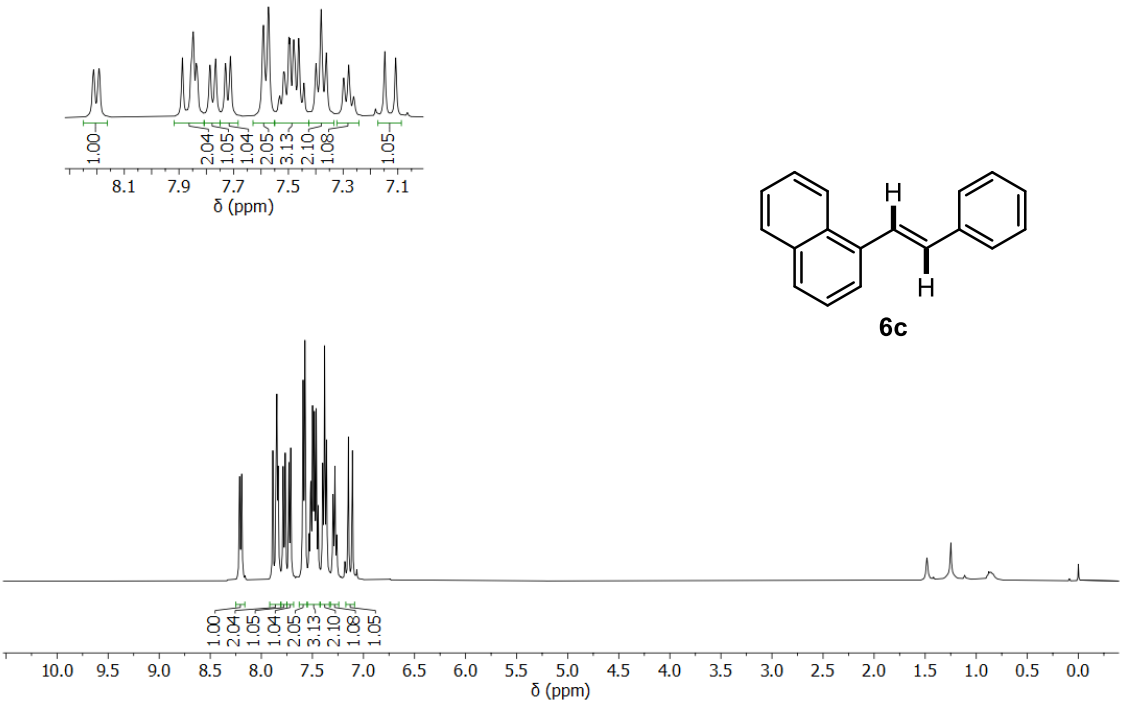


Figura A171. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6c**.

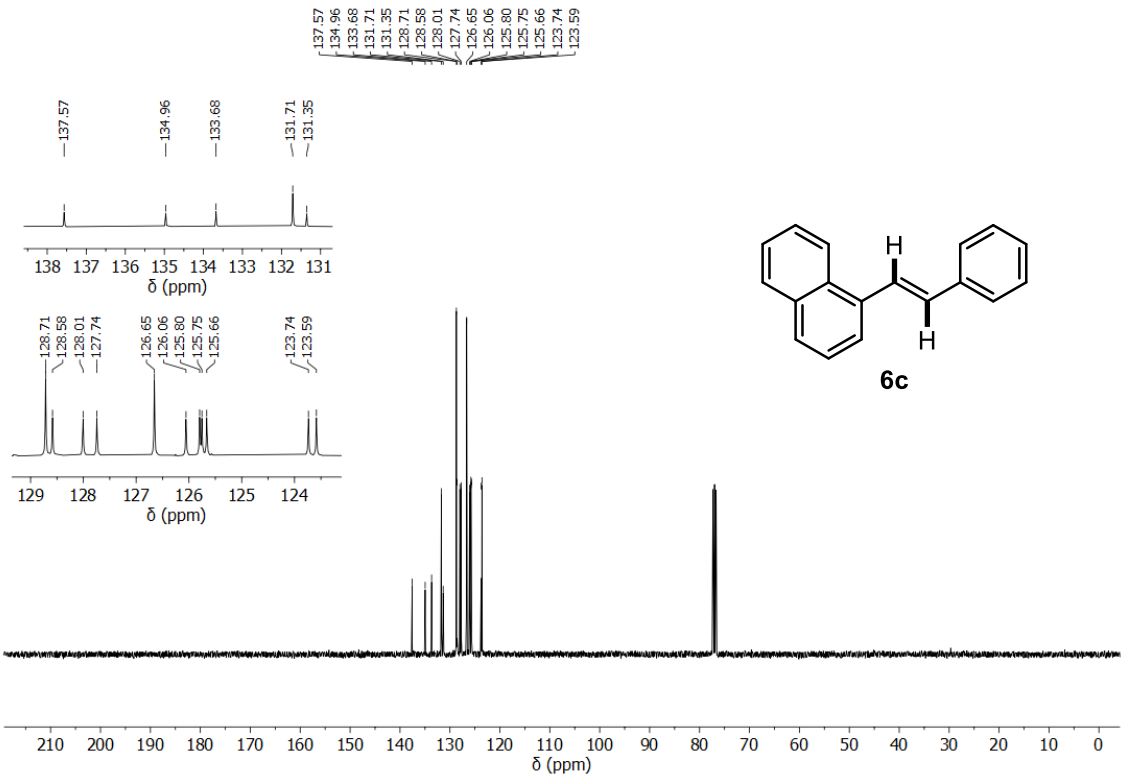


Figura A172. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6c**.

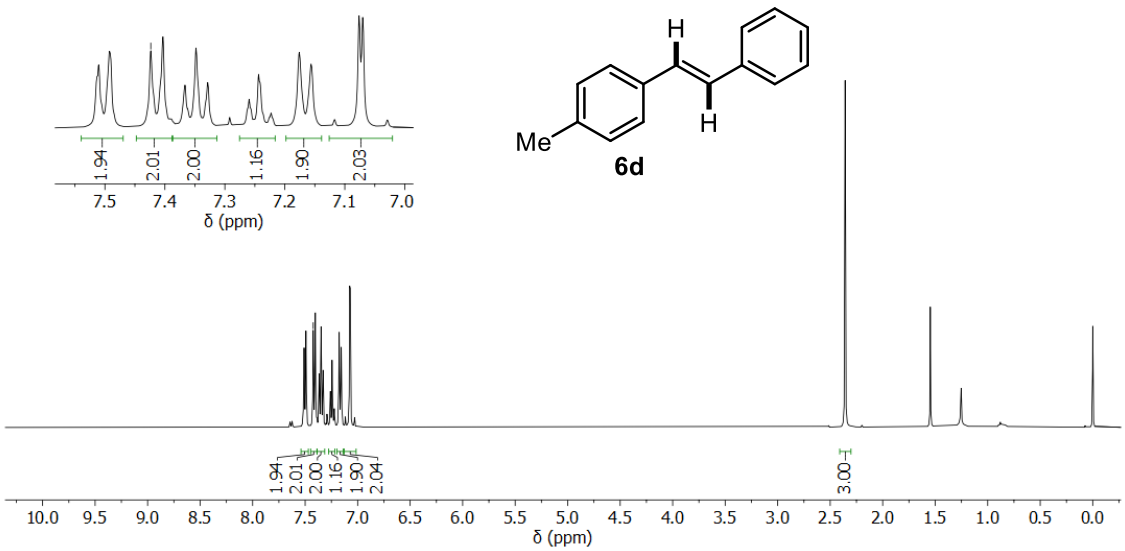


Figura A173. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6d**.

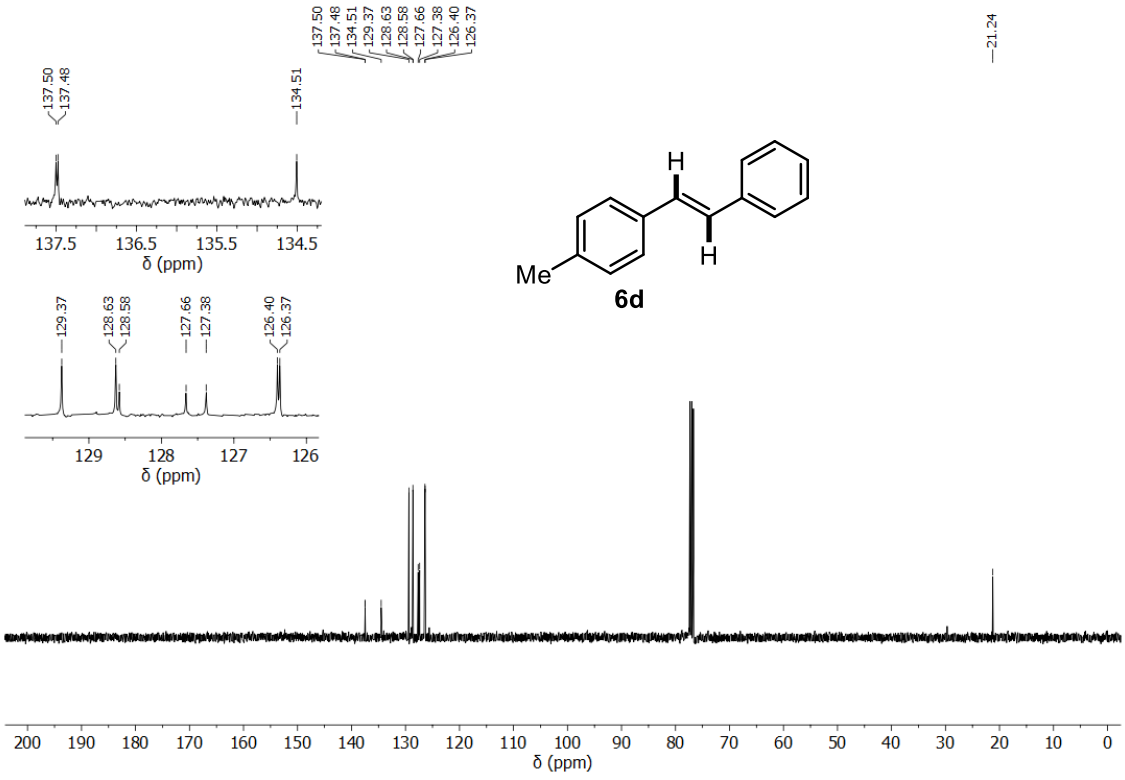


Figura A174. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6d**.

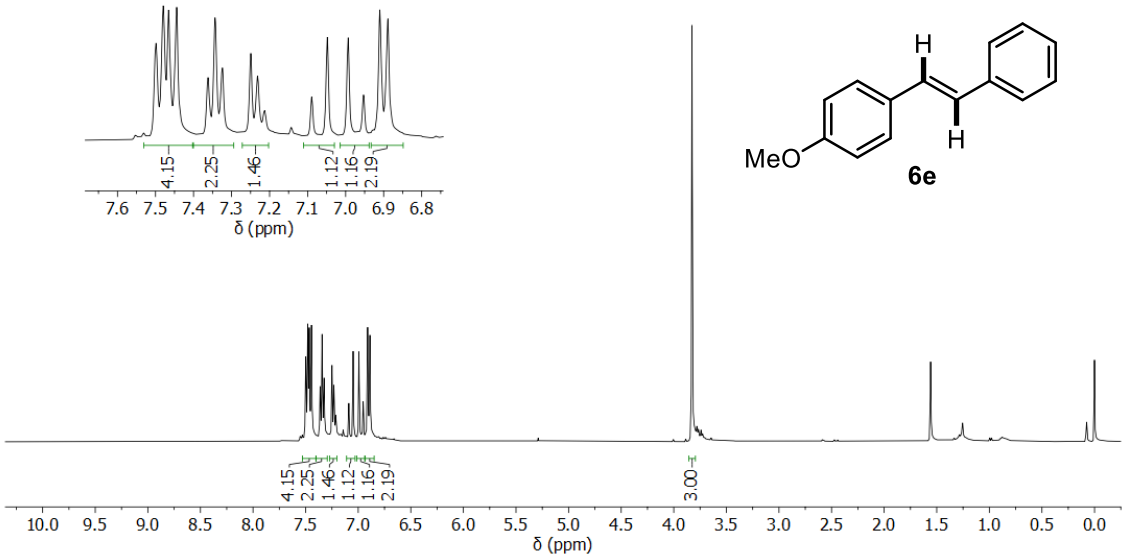


Figura A175. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6e**.

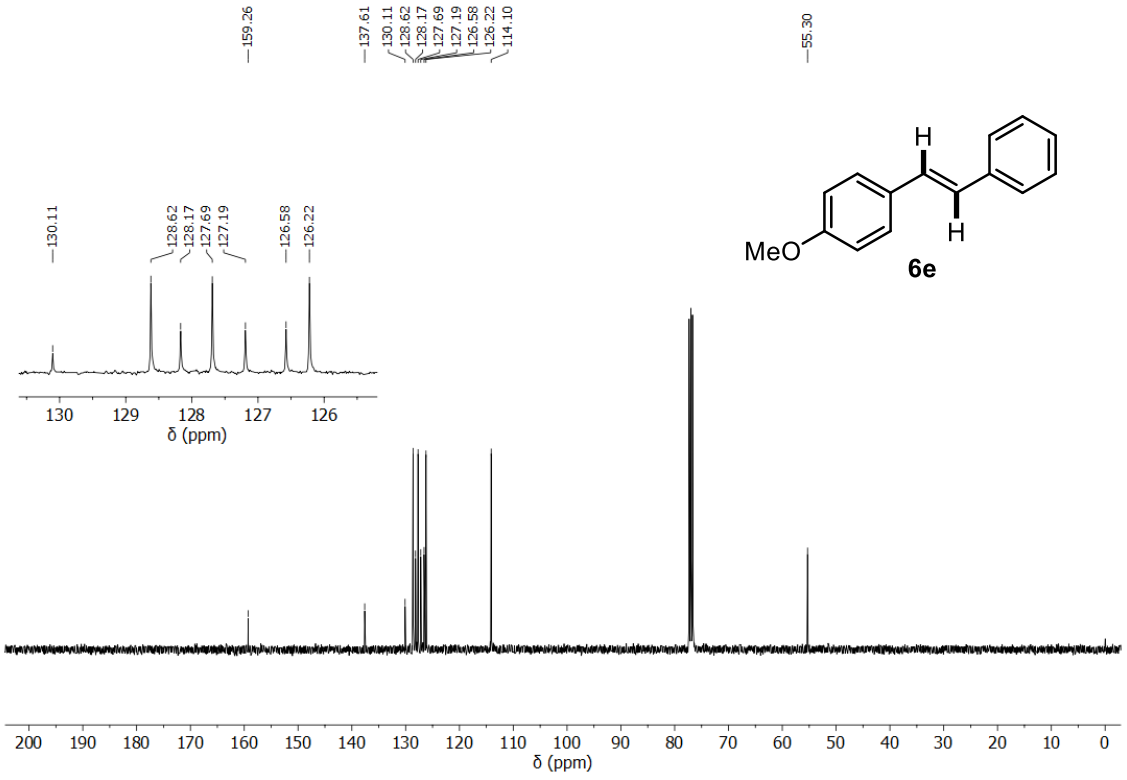


Figura A176. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6e**.

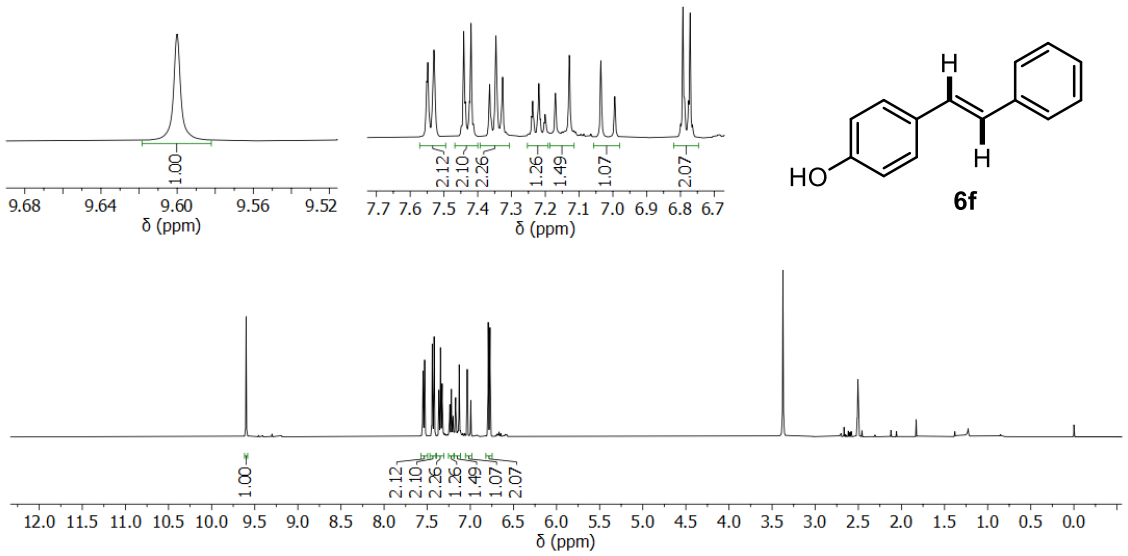


Figura A177. Espectro de RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) do composto **6f**.

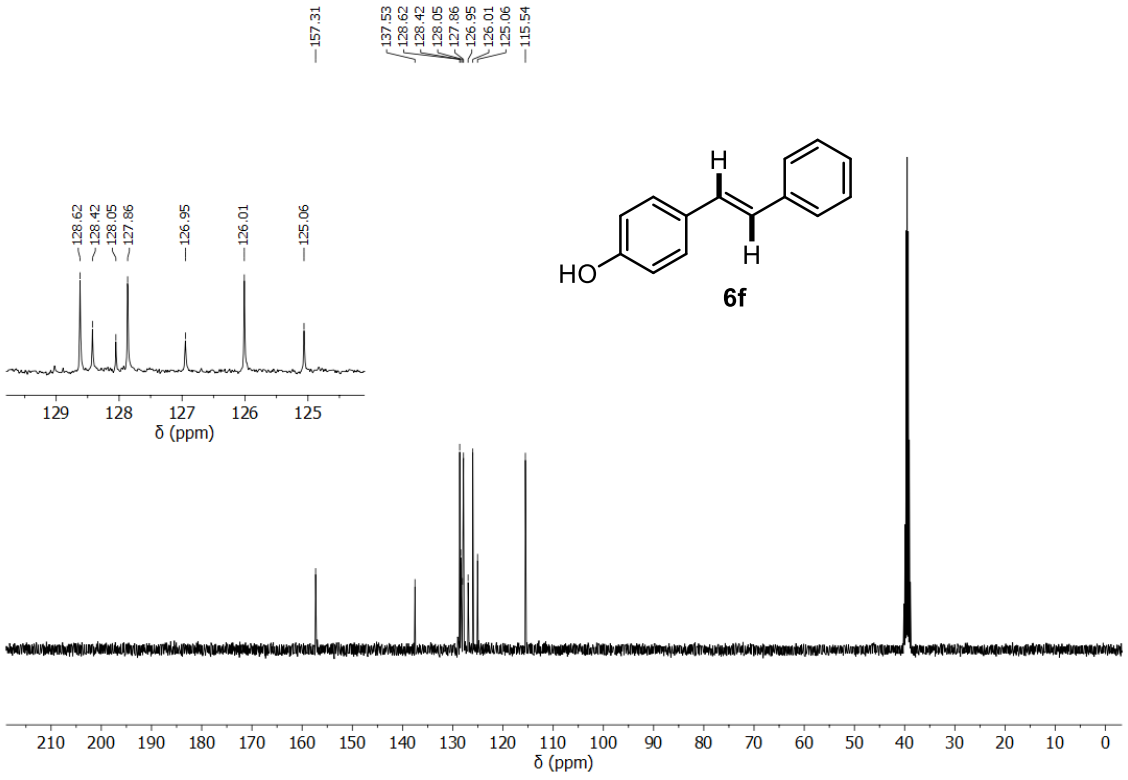


Figura A178. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ (DMSO-d_6, 100 MHz) do composto **6f**.

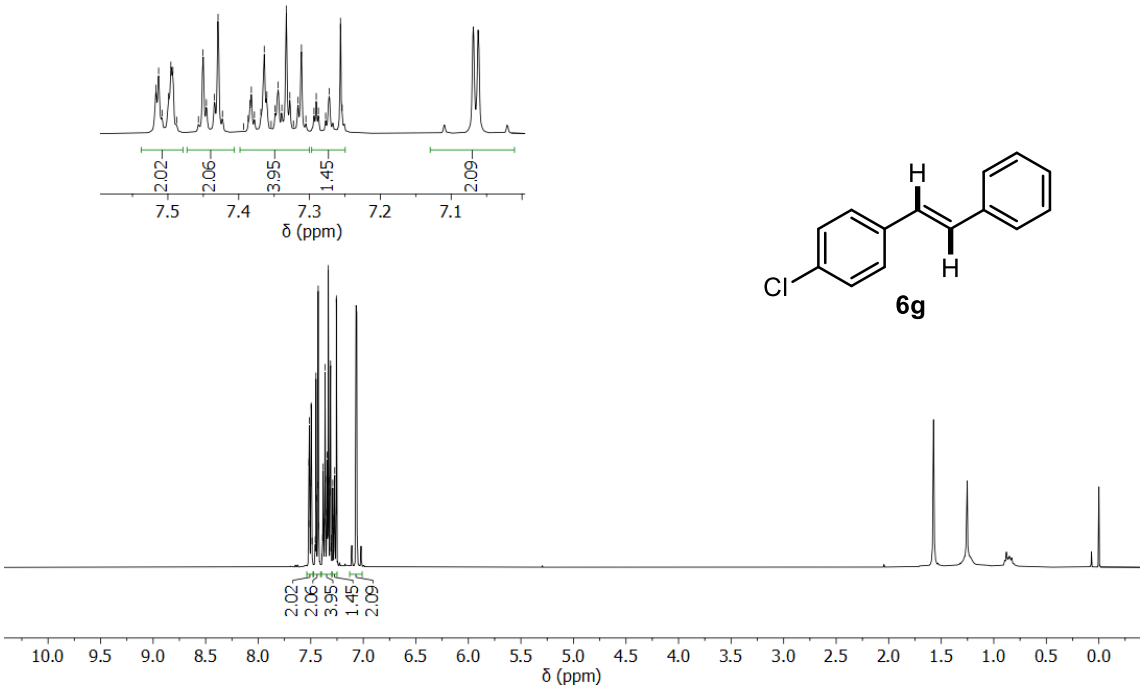


Figura A179. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6g**.

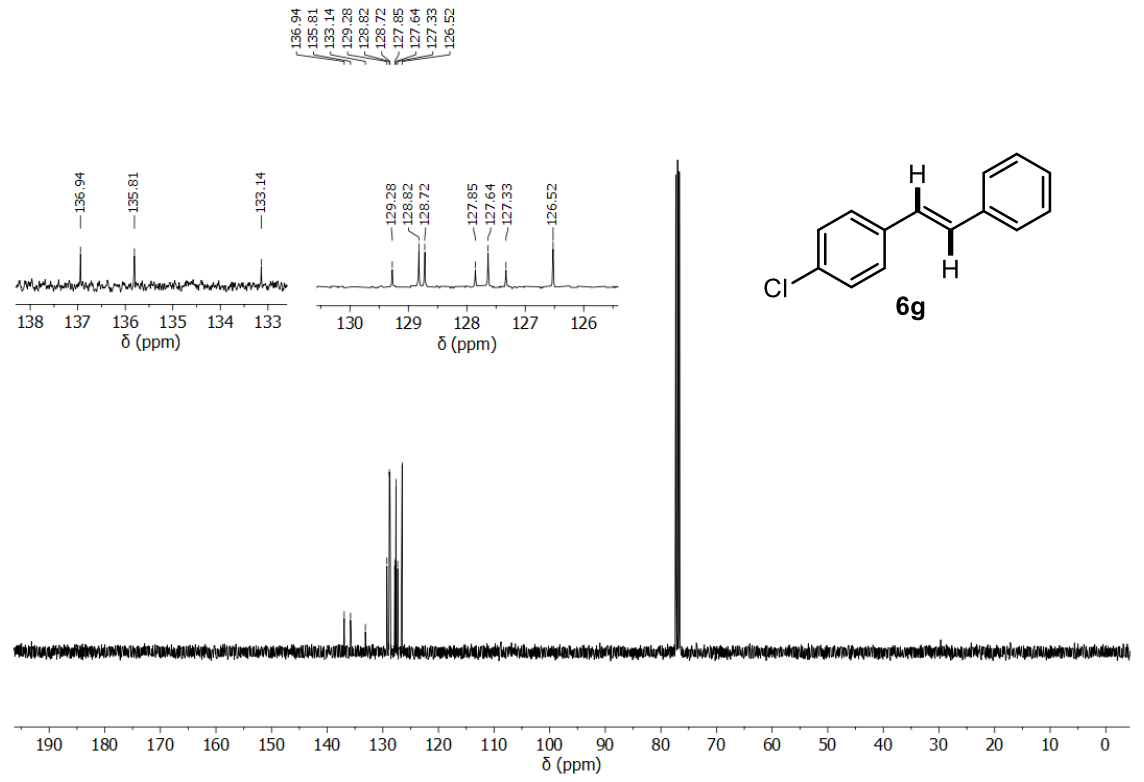


Figura A180. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6g**.

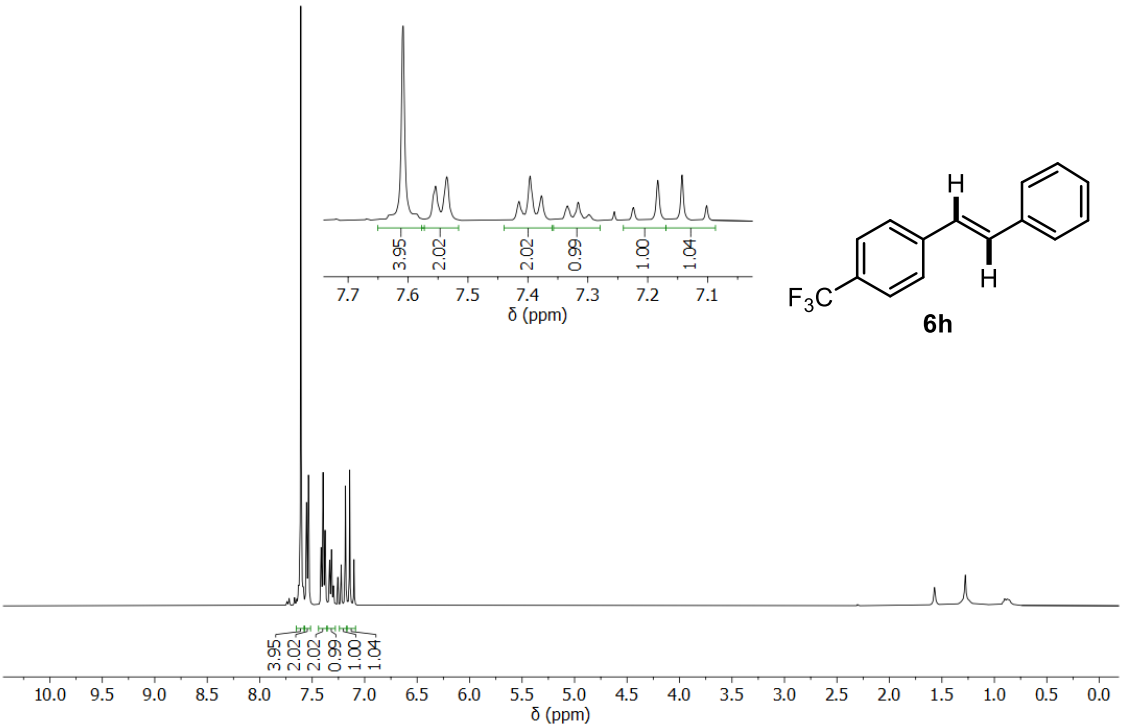


Figura A181. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6h**.

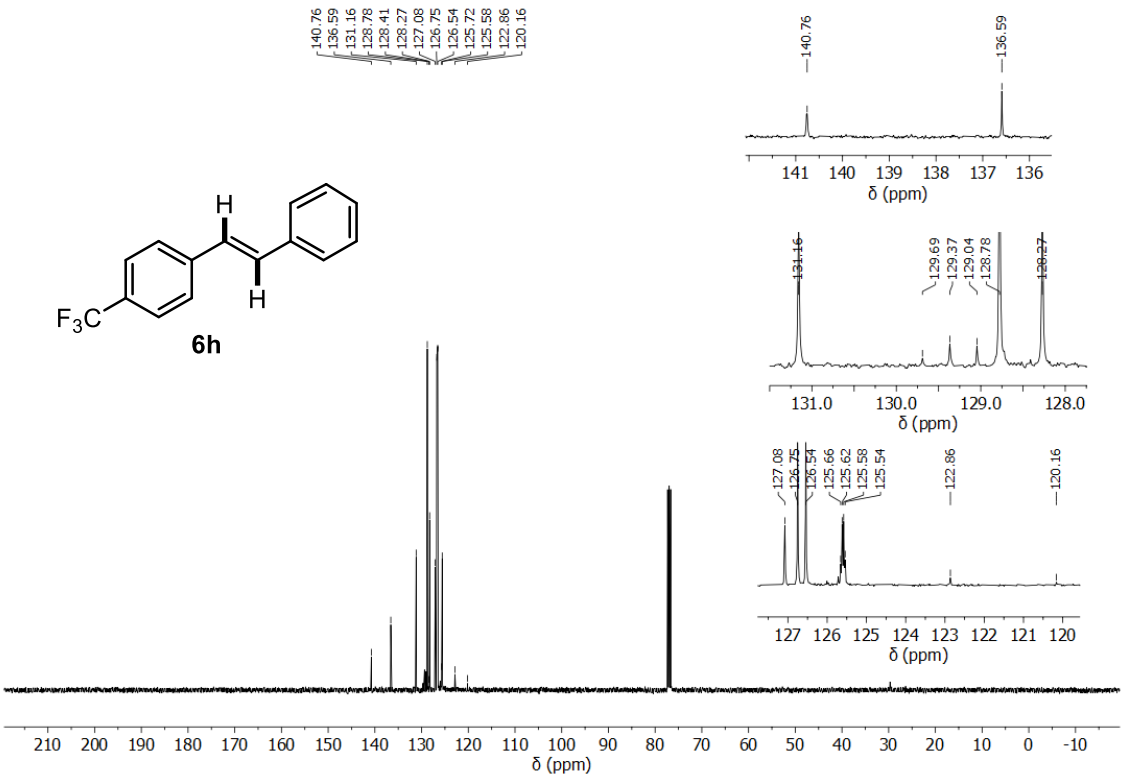


Figura A182. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6h**.

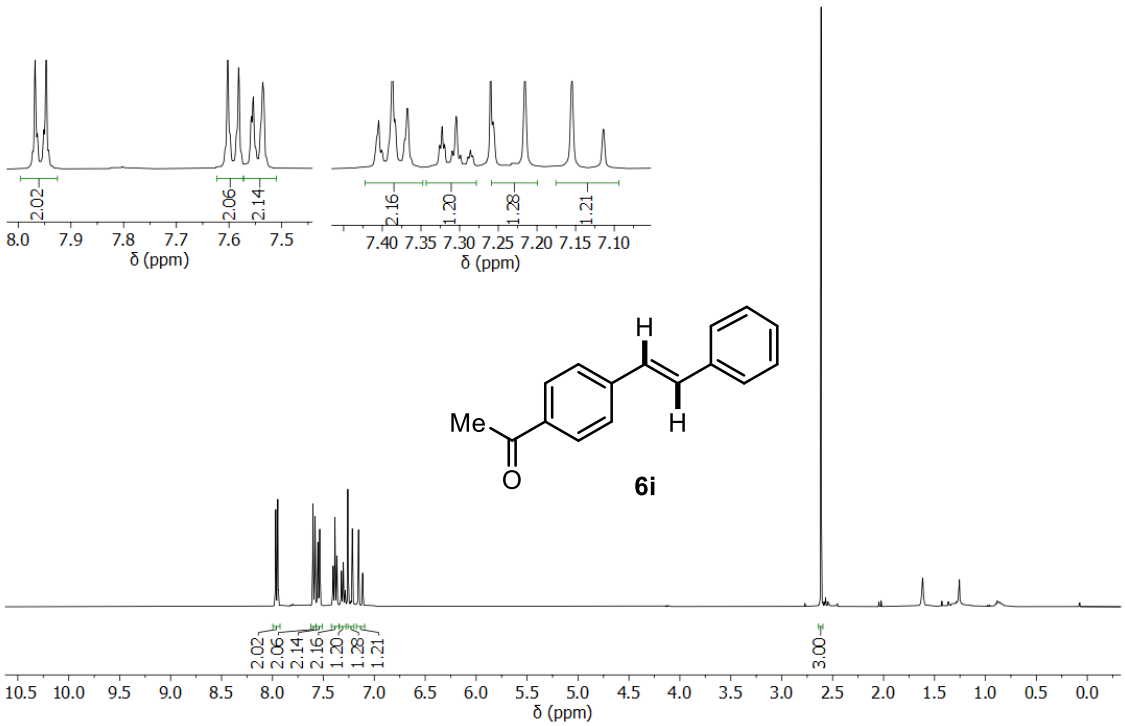


Figura A183. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6i**.

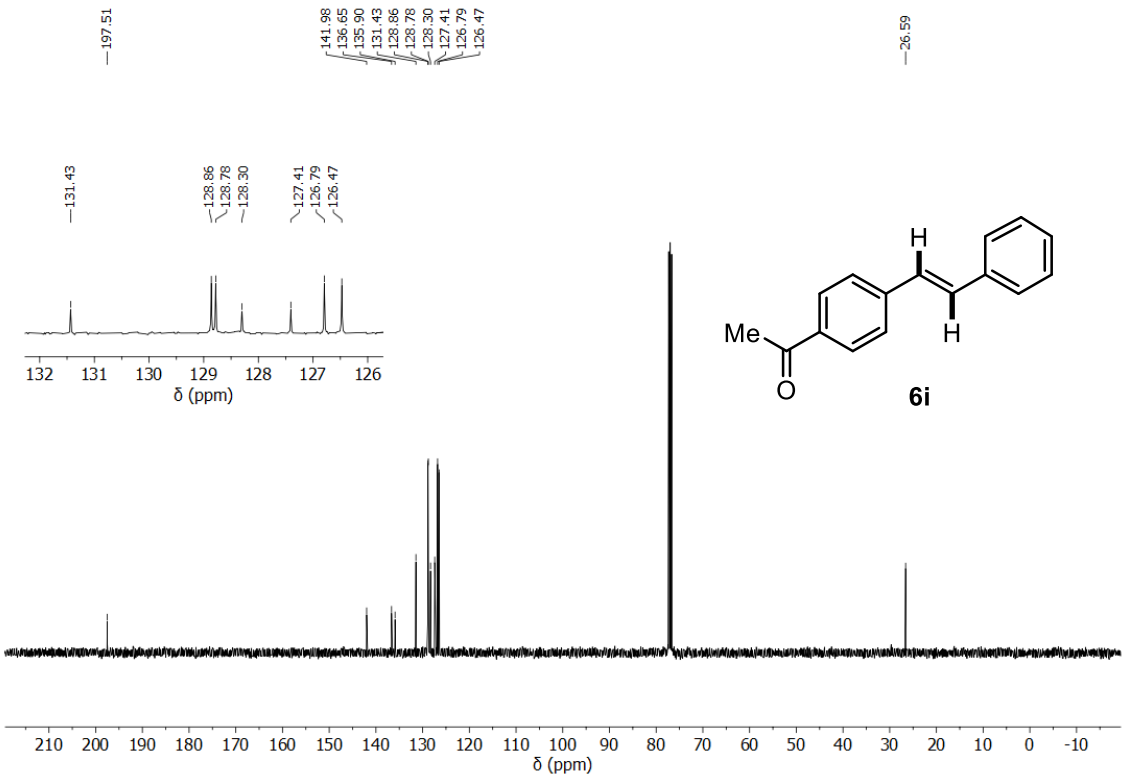


Figura A184. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6i**.

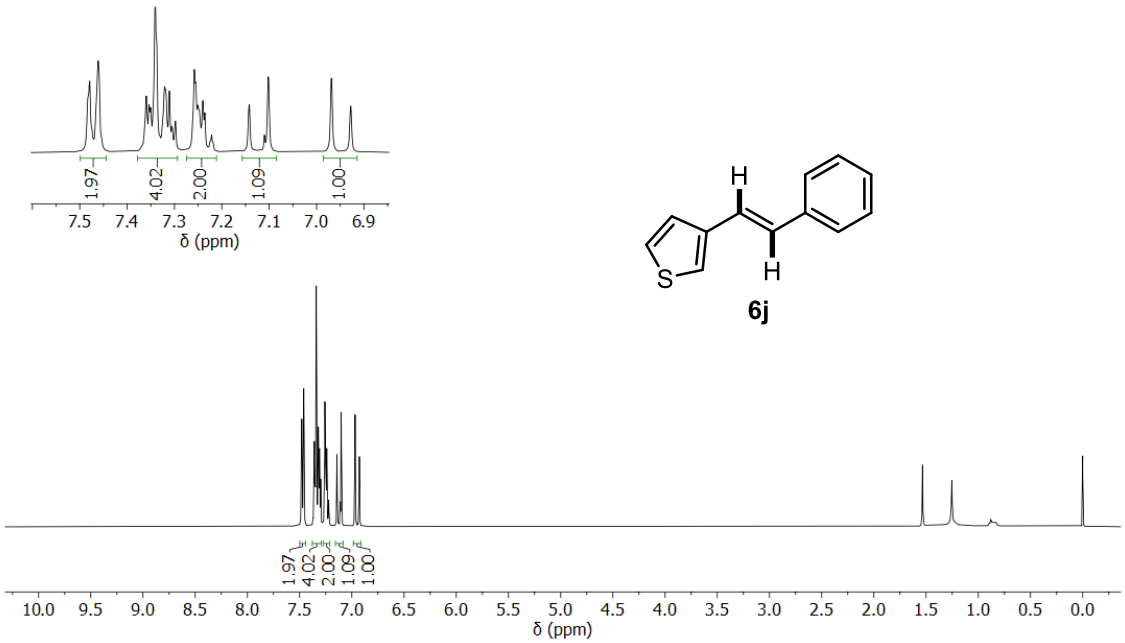


Figura A185. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6j**.

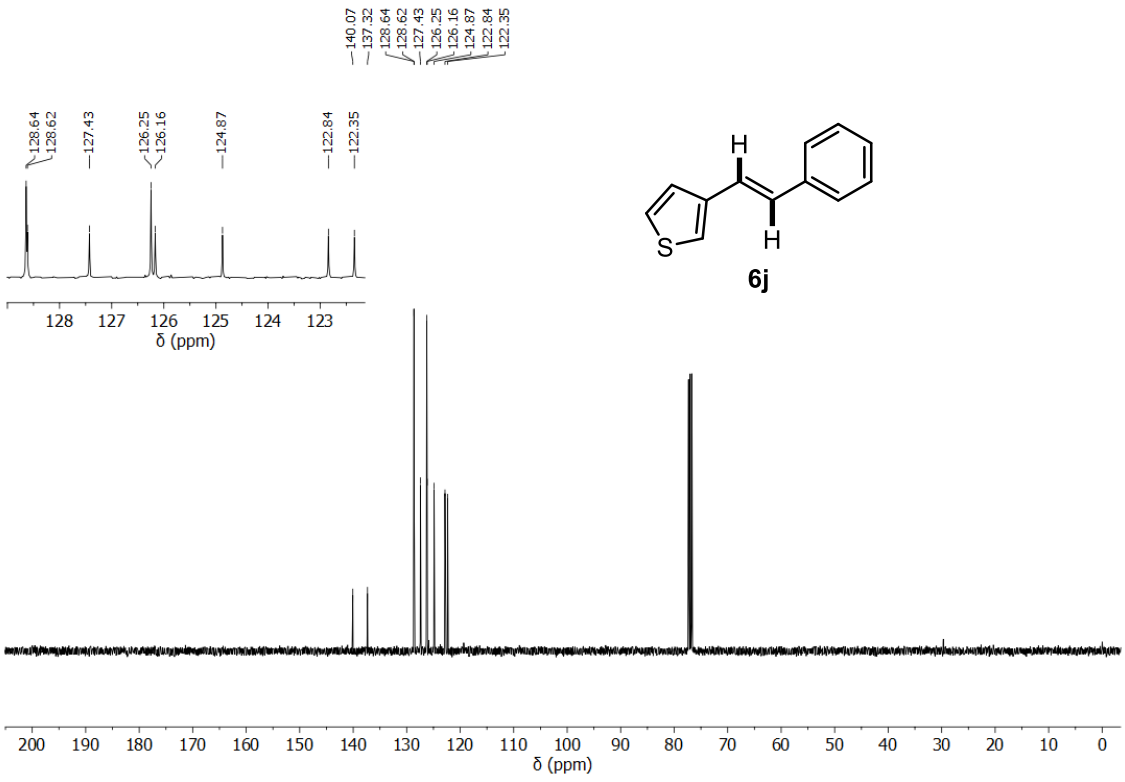


Figura A186. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6j**.

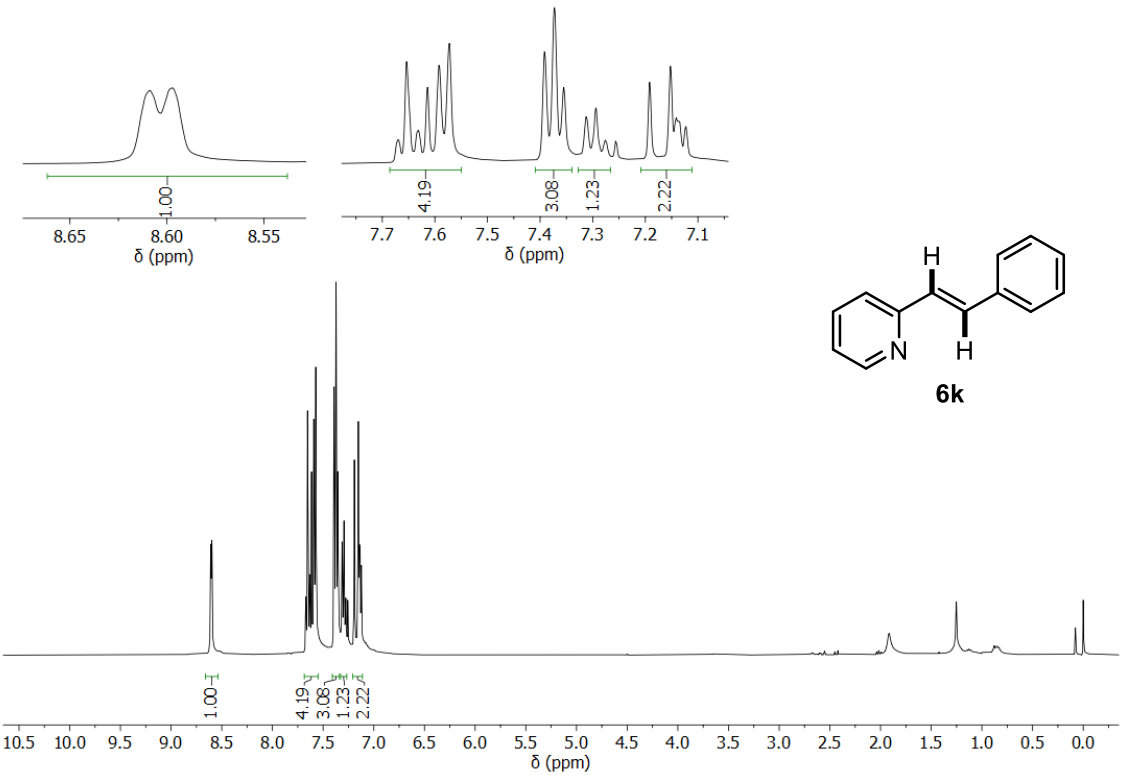


Figura A187. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6k**.

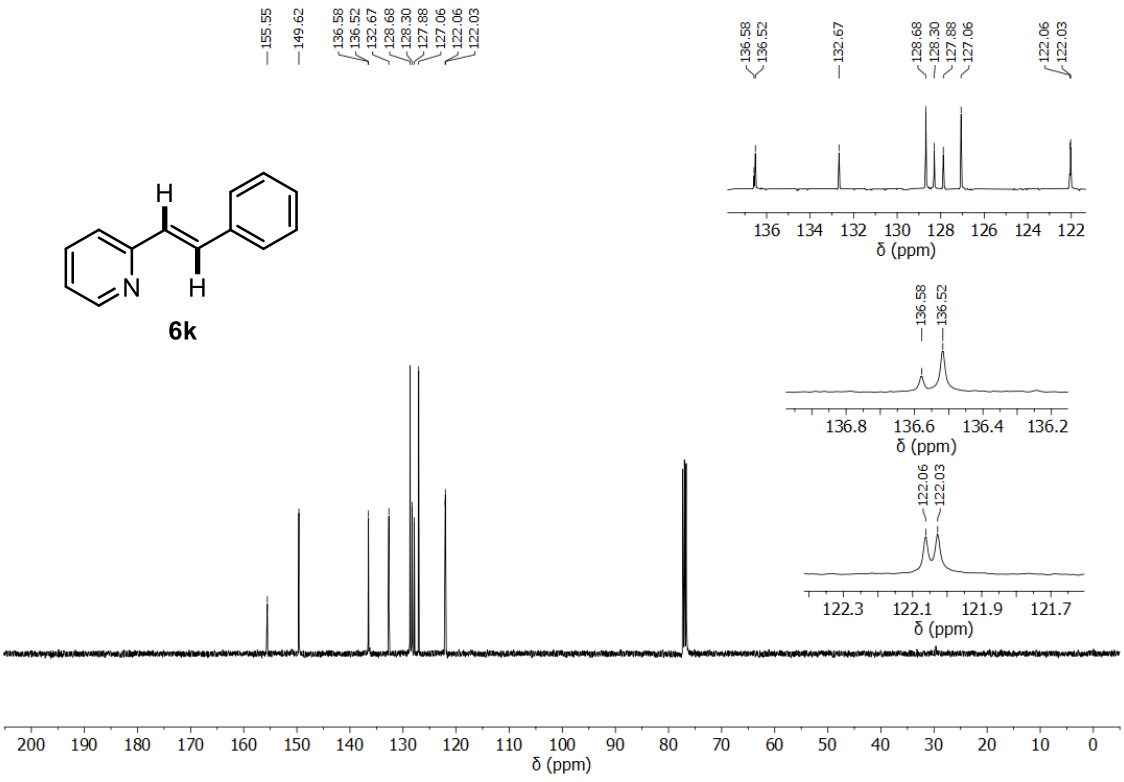


Figura A188. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6k**.

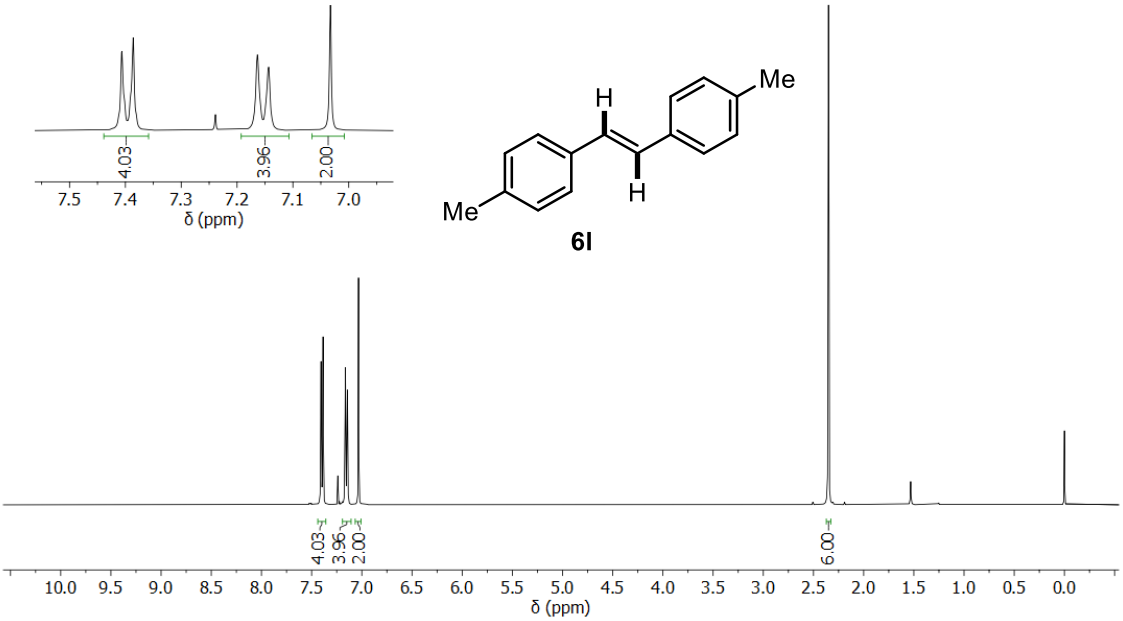


Figura A189. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6l**.

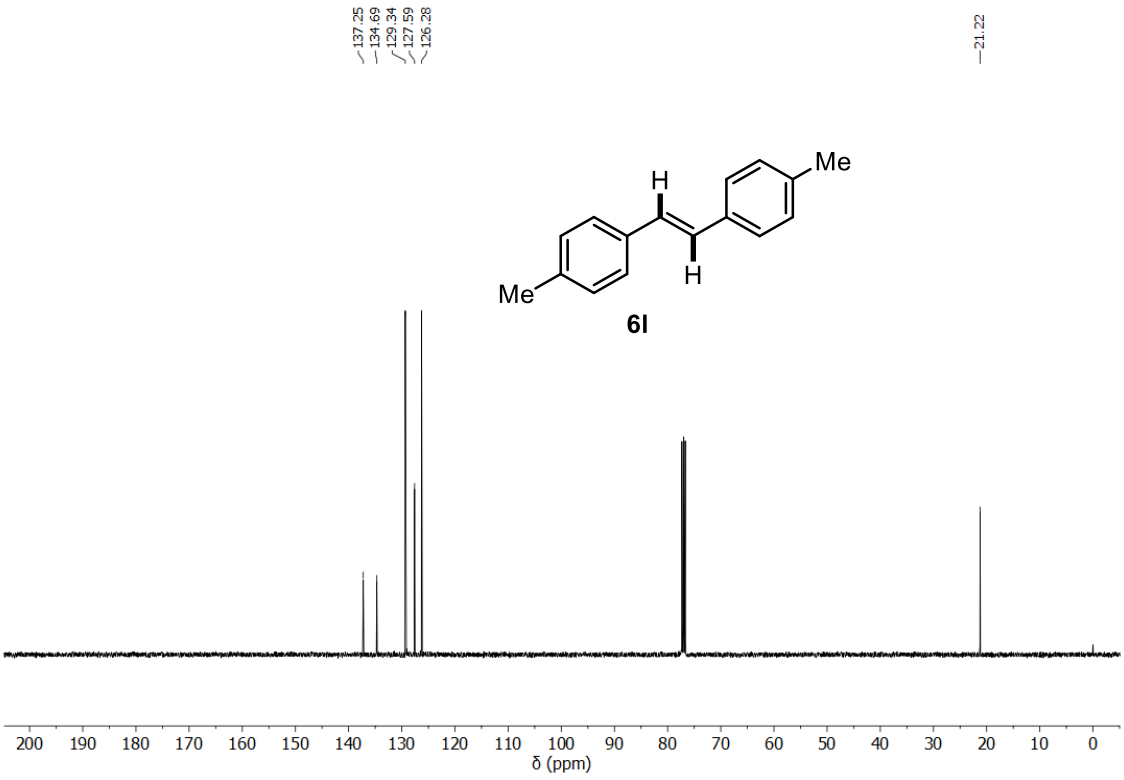


Figura A190. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6l**.

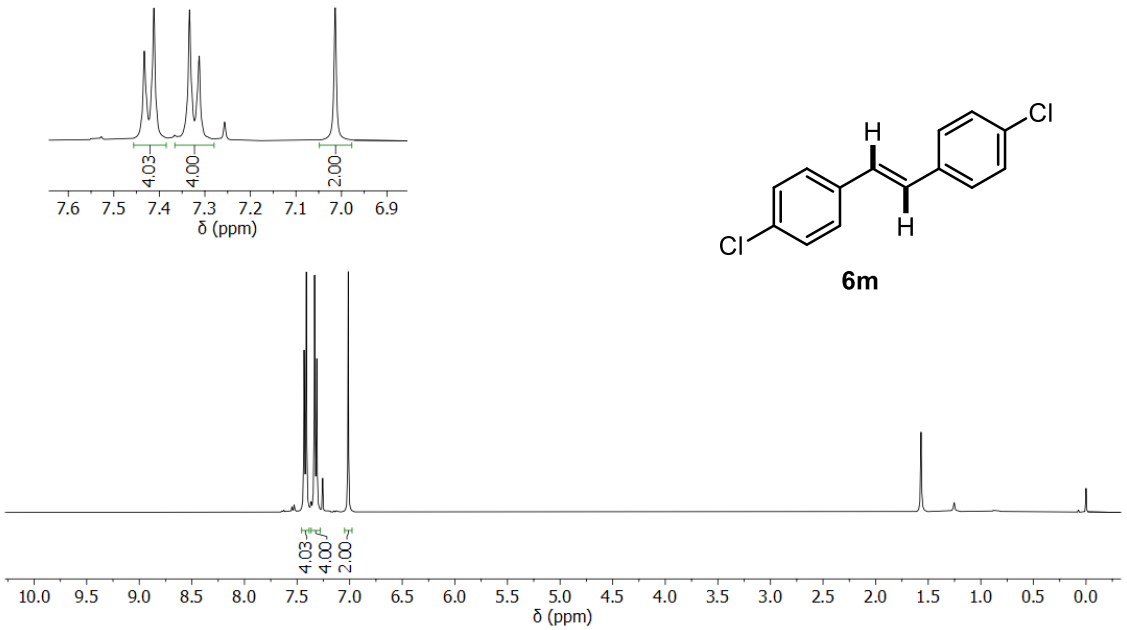


Figura A191. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6m**.

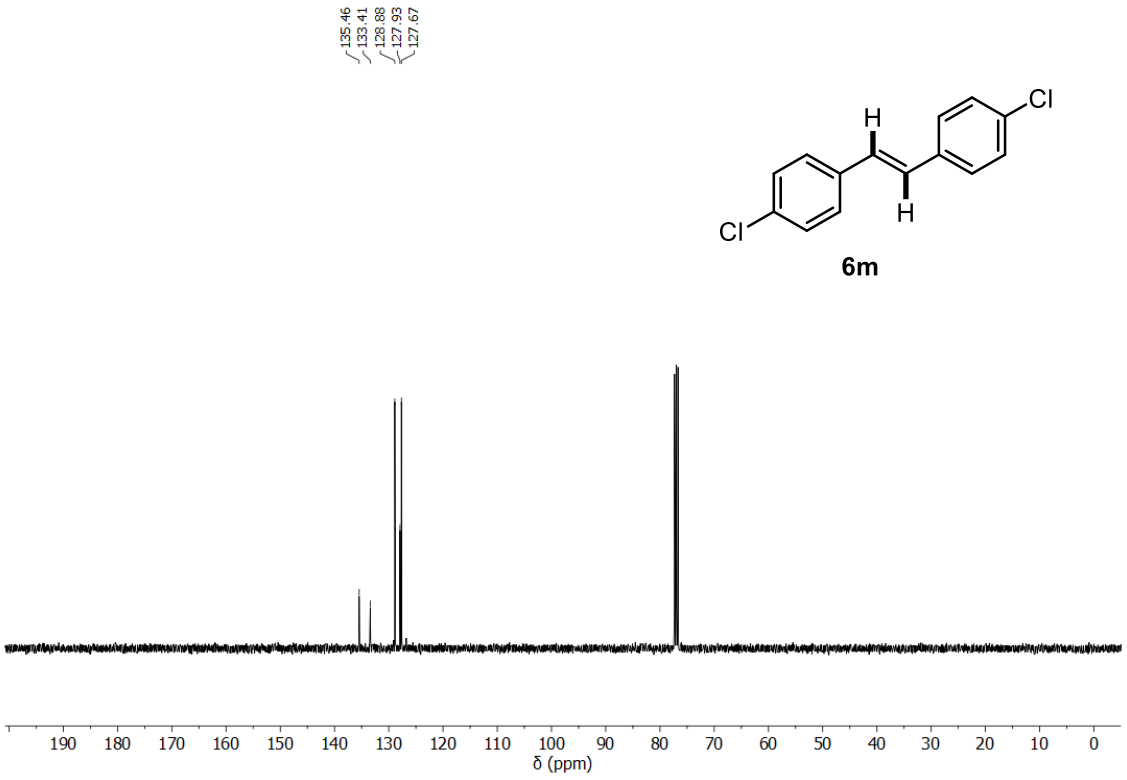


Figura A192. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6m**.

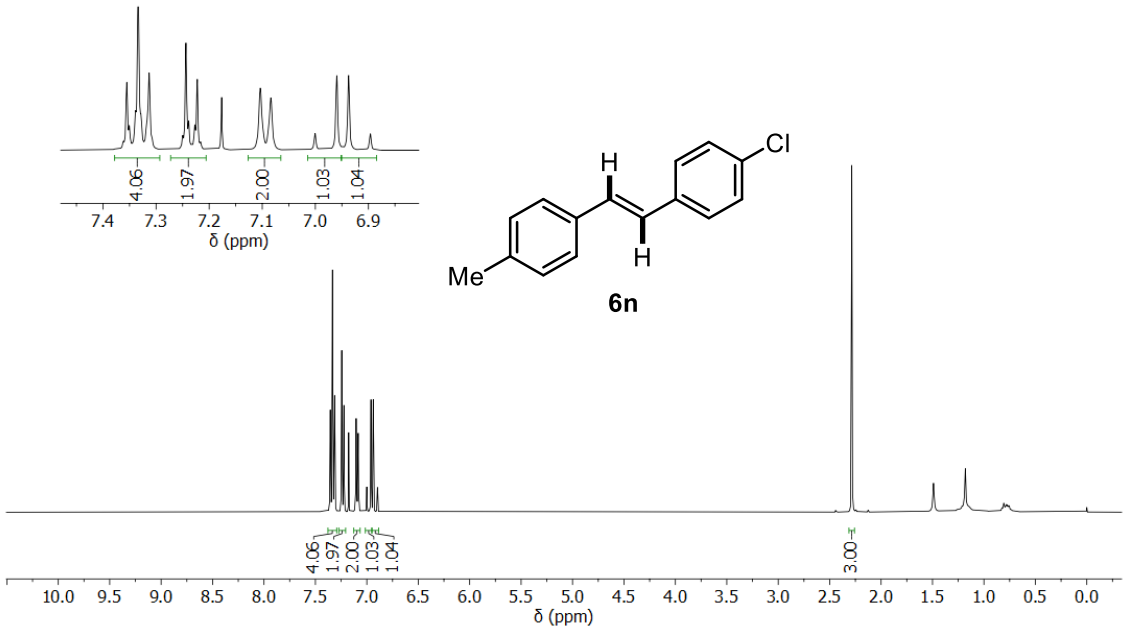


Figura A193. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6n**.

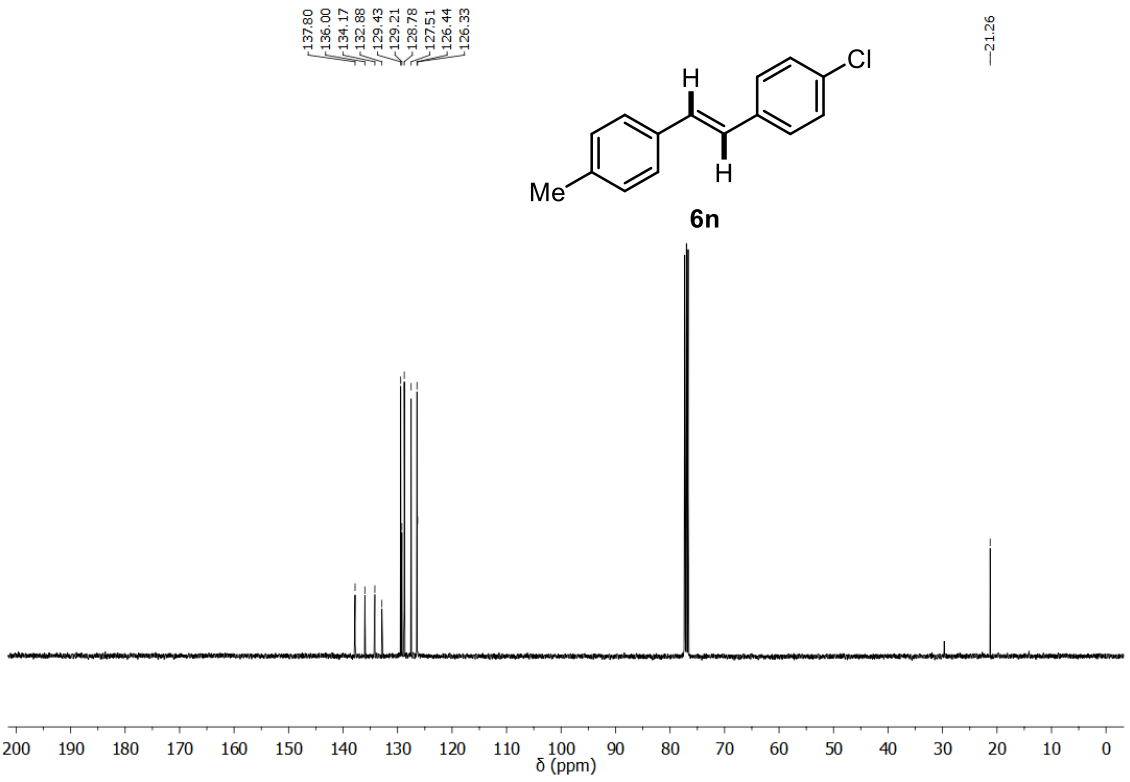


Figura A194. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6n**.

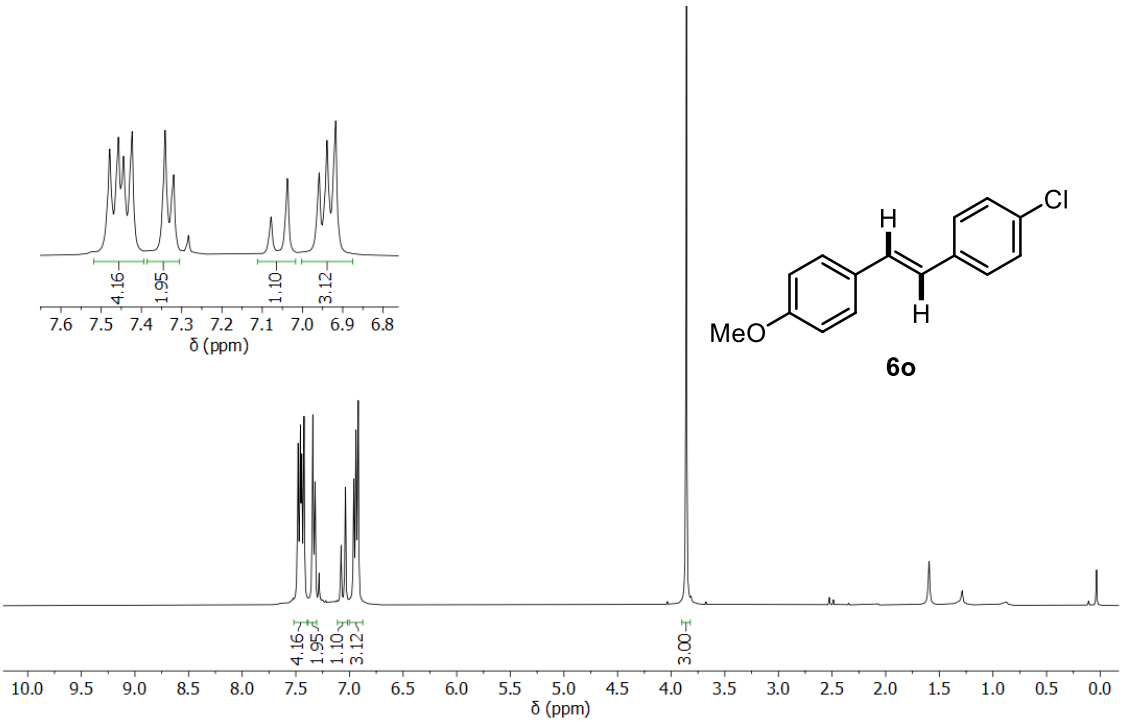


Figura A195. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6o**.

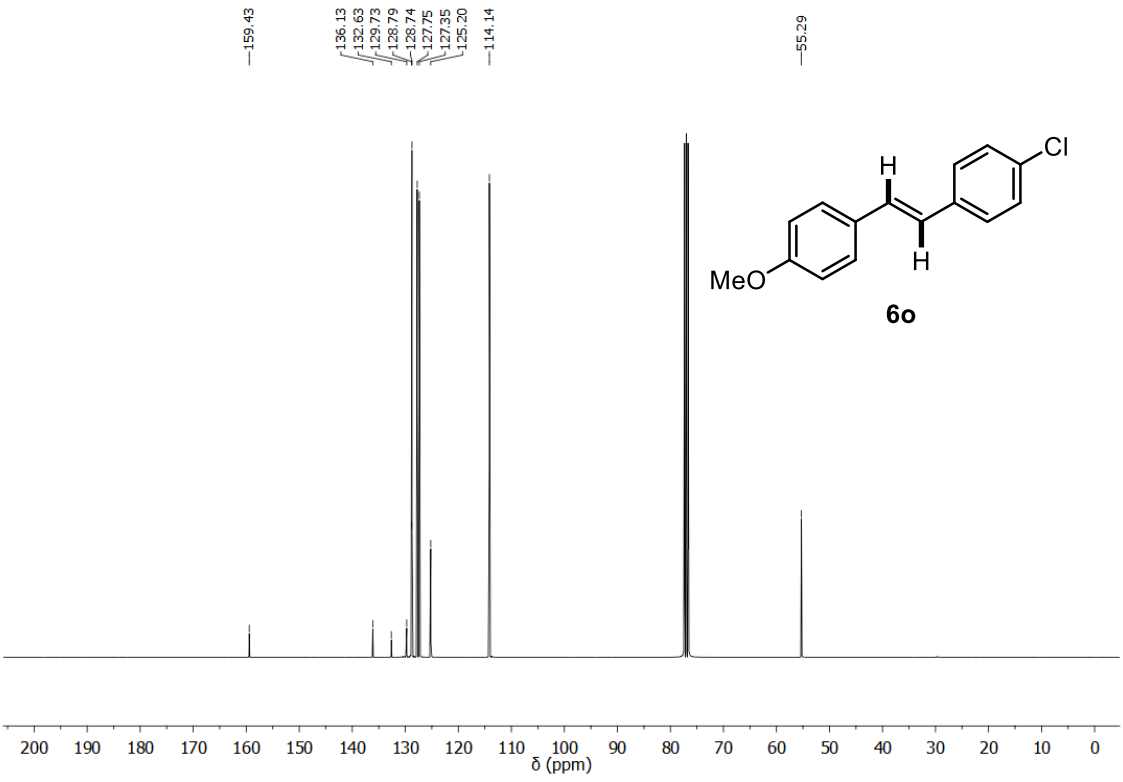


Figura A196. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6o**.

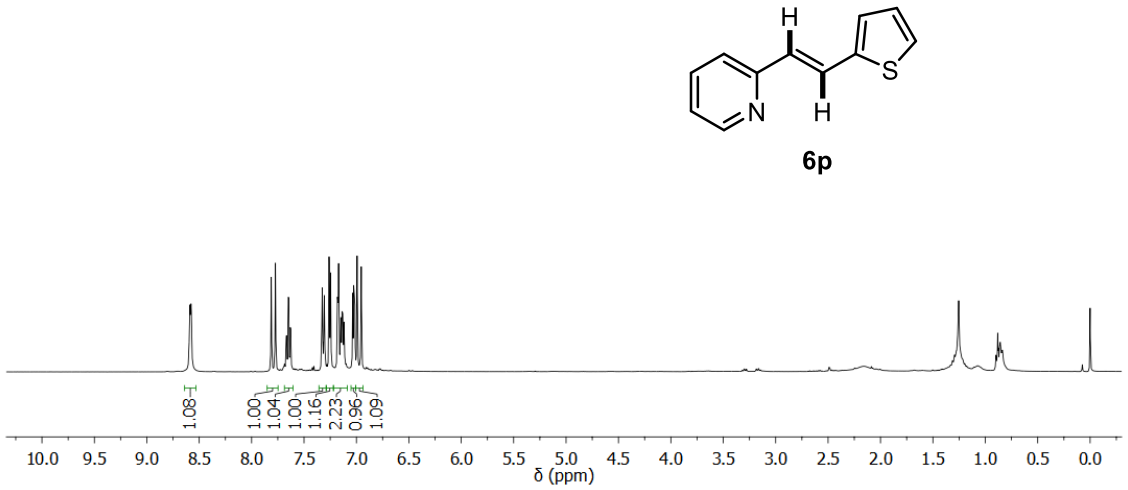


Figura A197. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6p**.

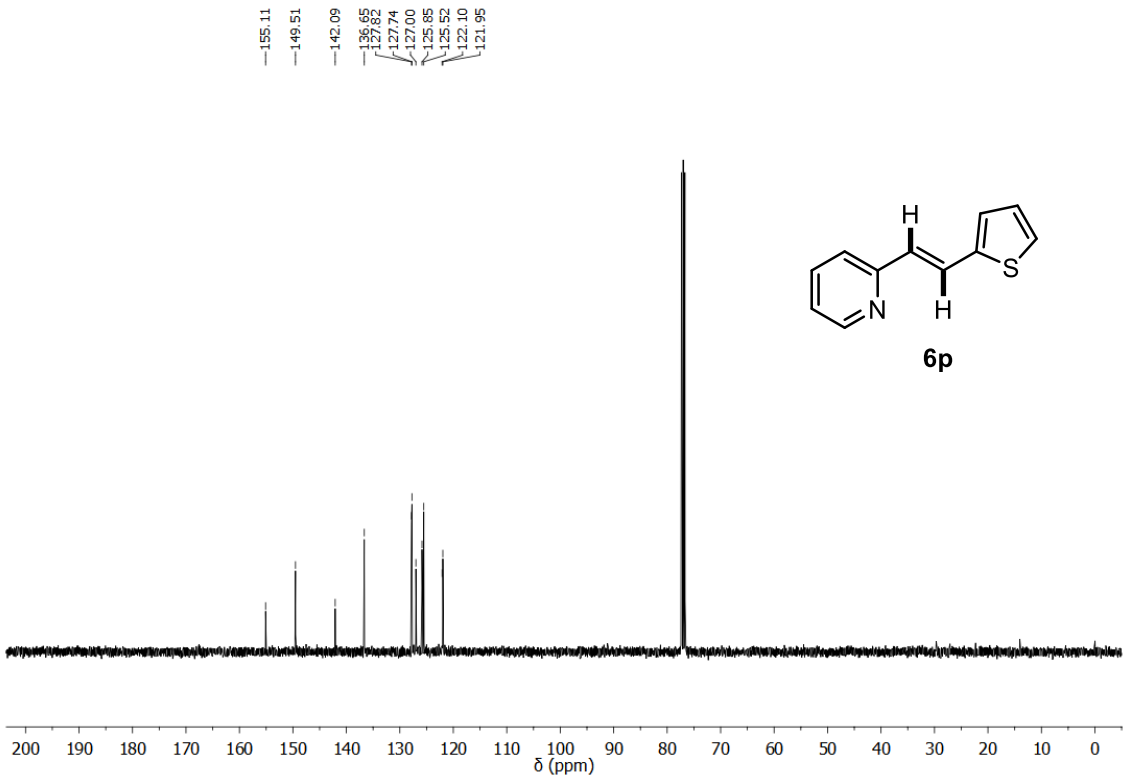


Figura A198. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6p**.

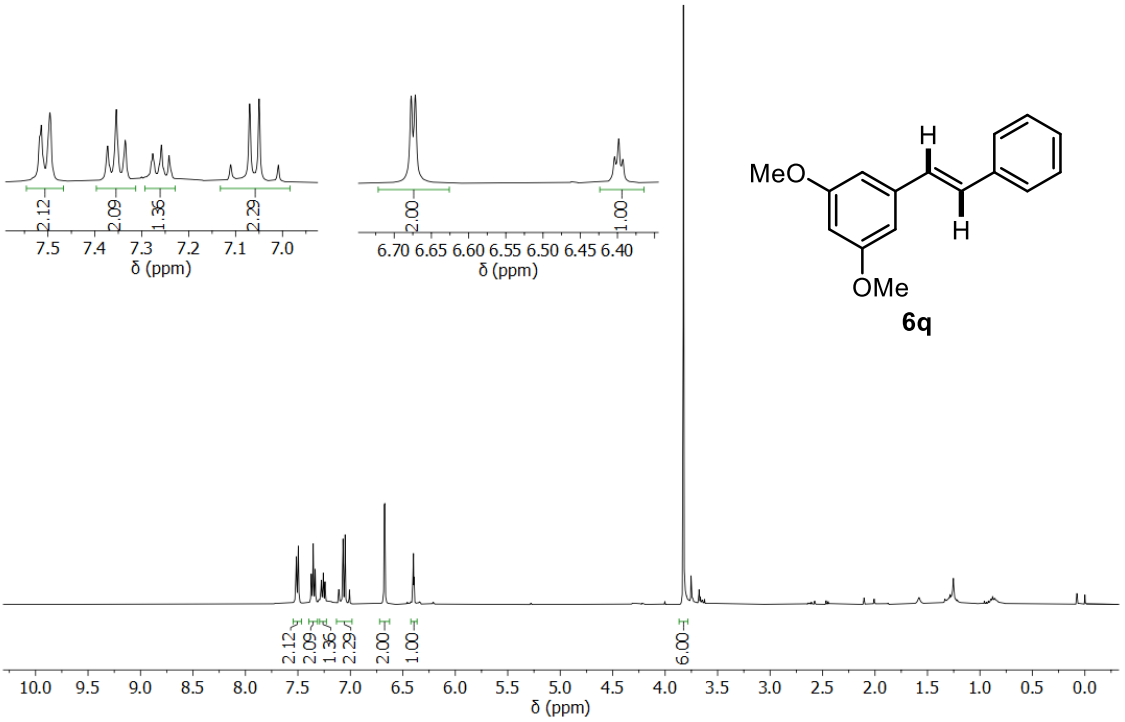


Figura A199. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6q**.

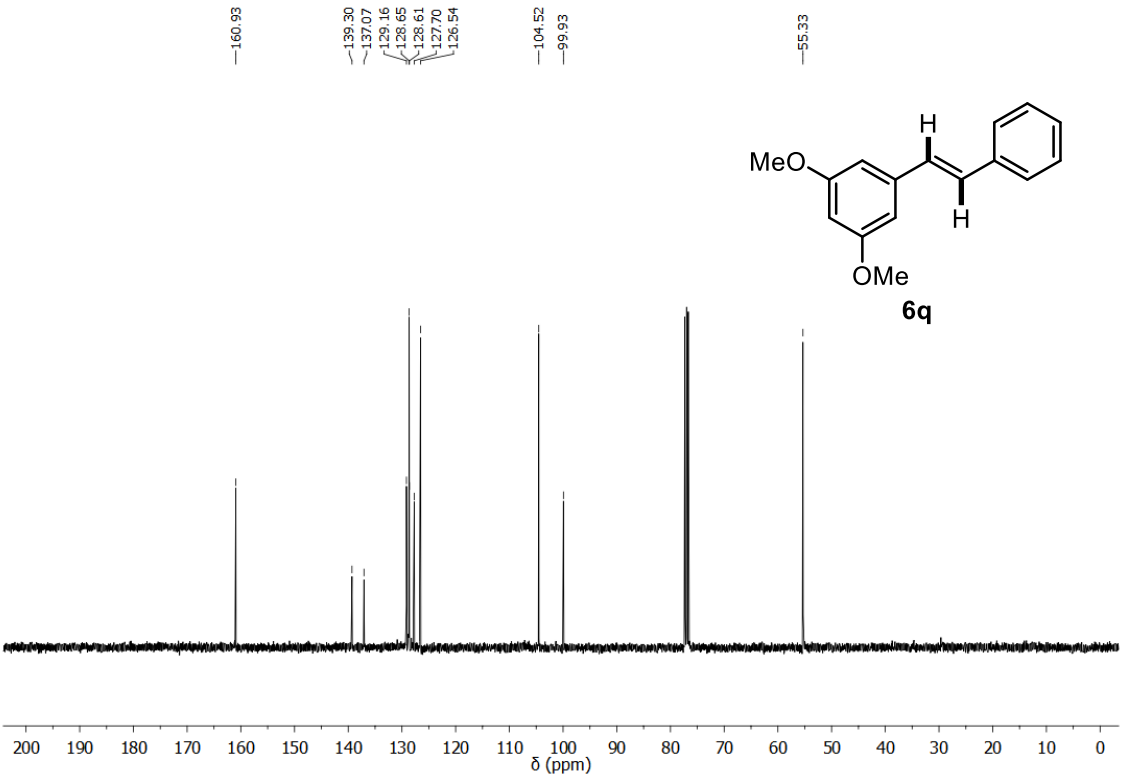


Figura A200. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6q**.

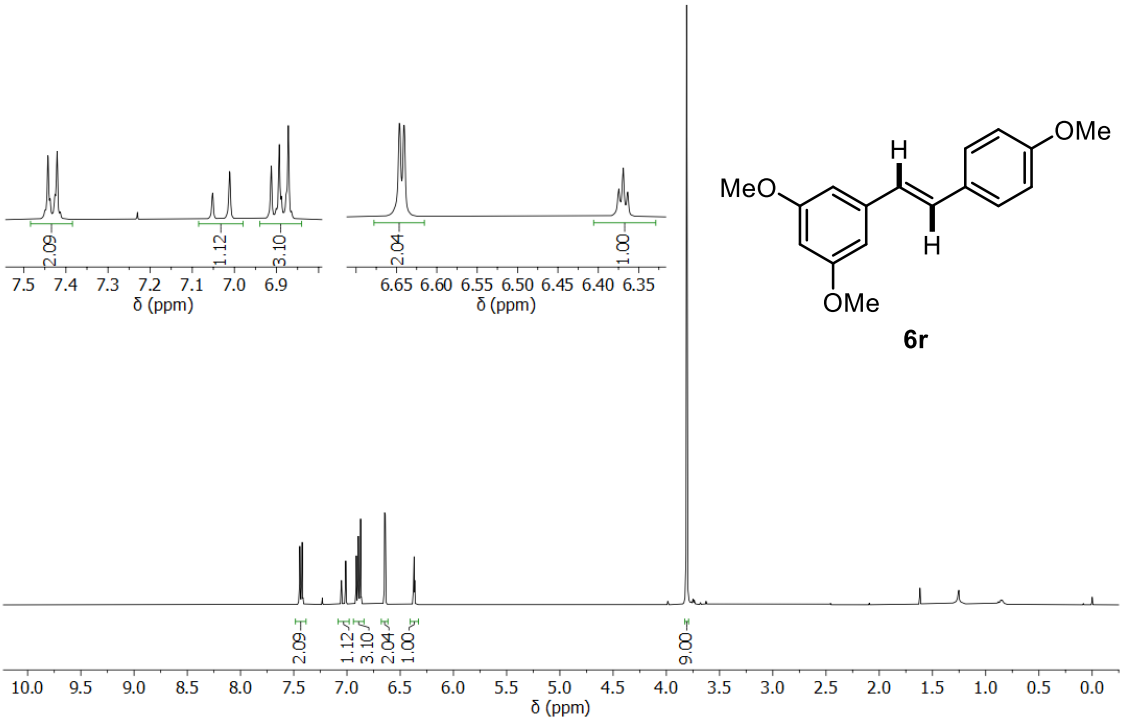


Figura A201. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6r**.

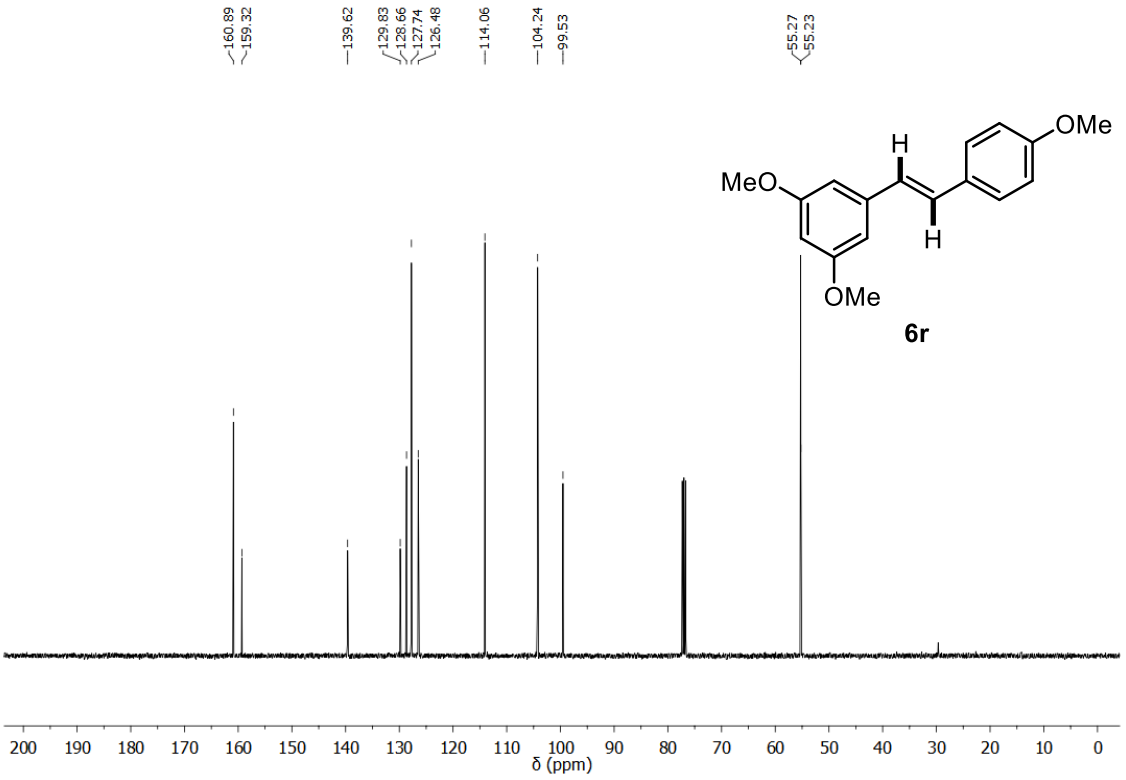


Figura A202. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6r**.

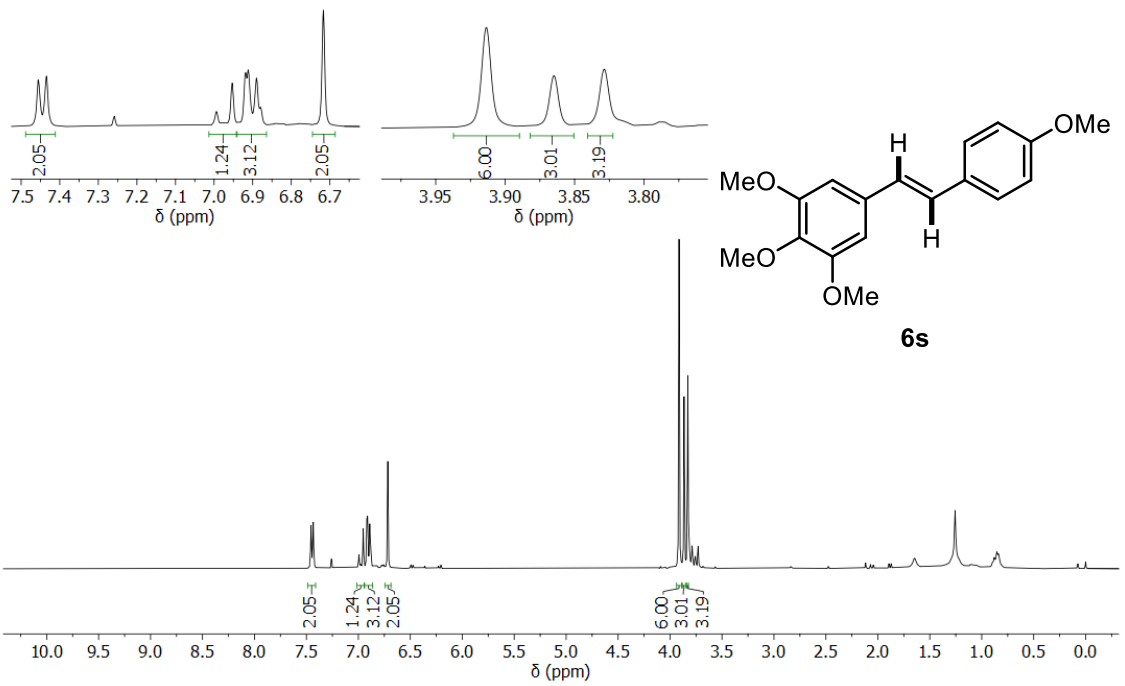


Figura A203. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6s**.

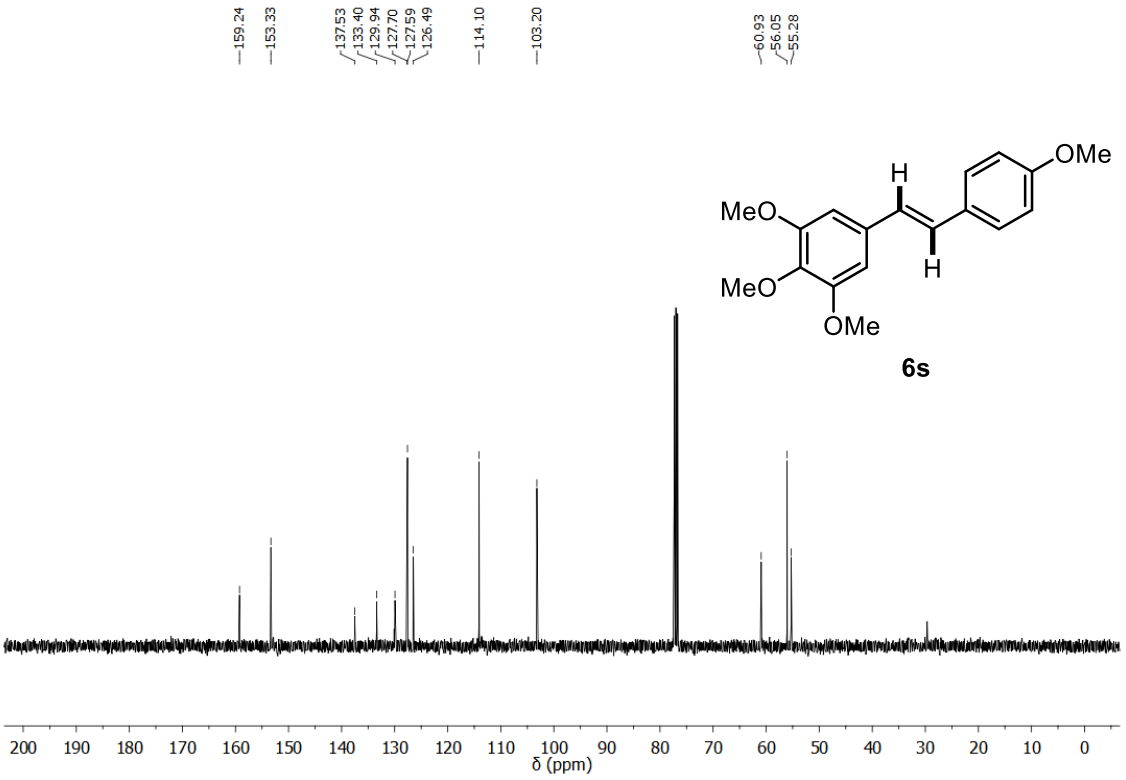


Figura A204. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6s**.

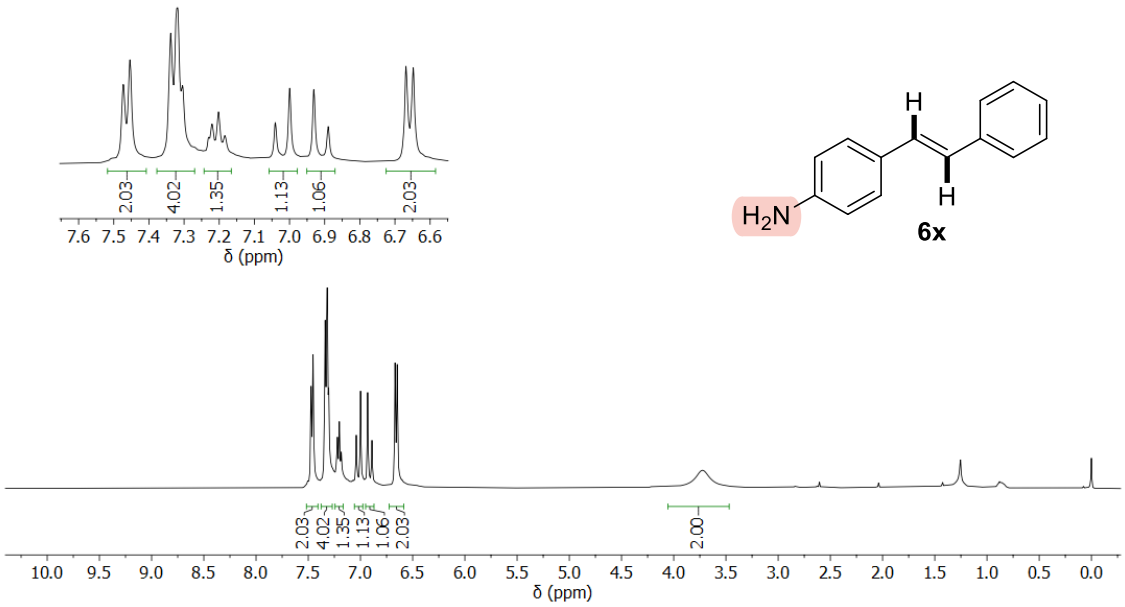


Figura A205. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **6x**.

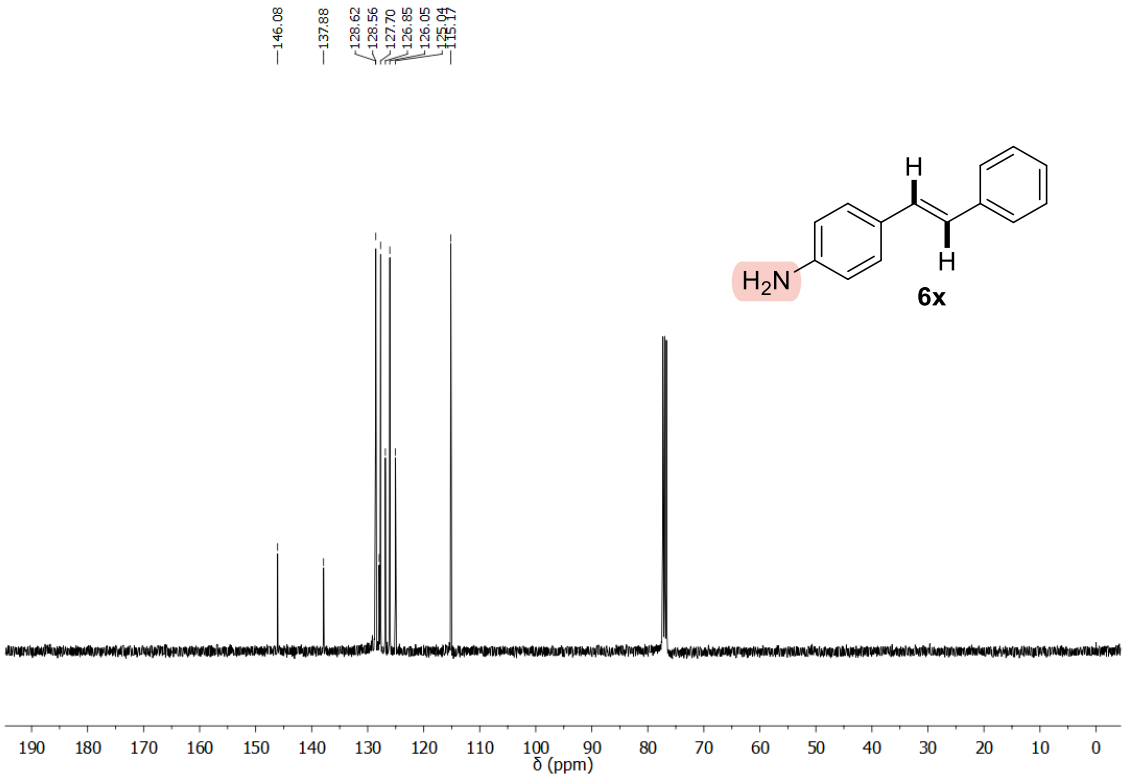


Figura A206. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **6x**.

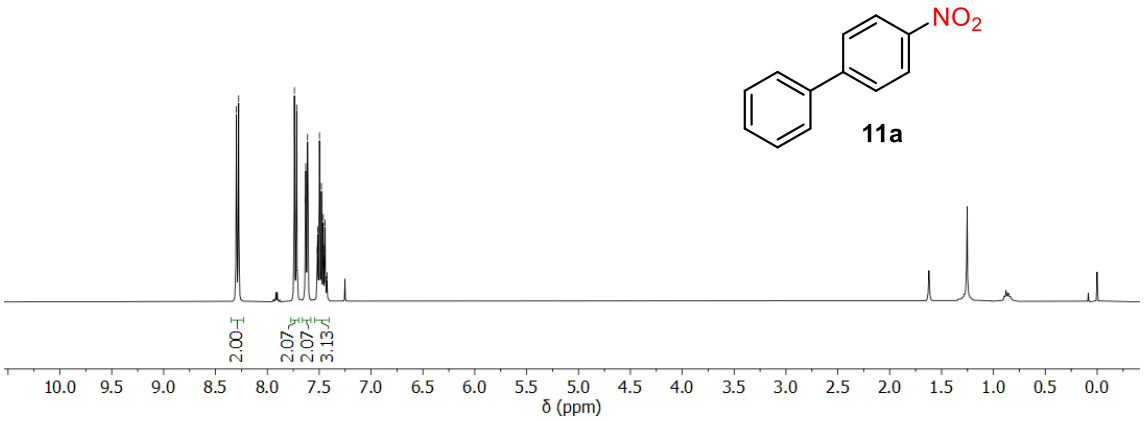


Figura A207. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **11a**.

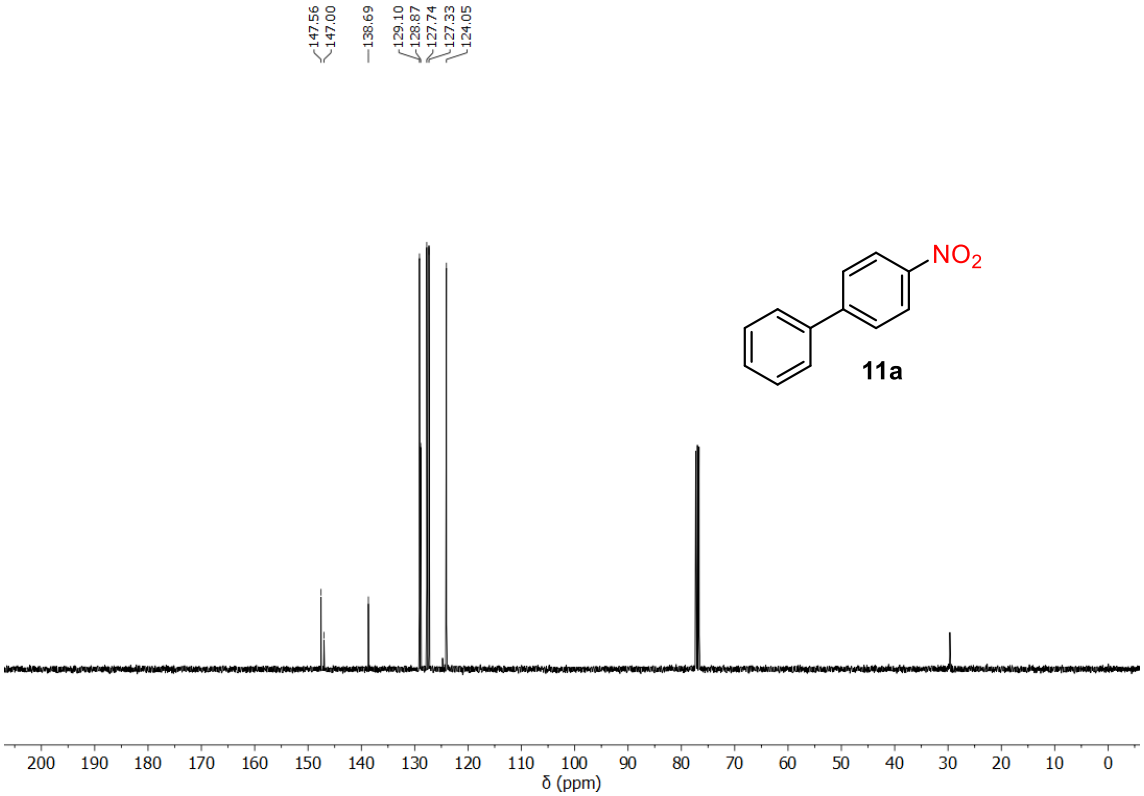


Figura A208. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **11a**.

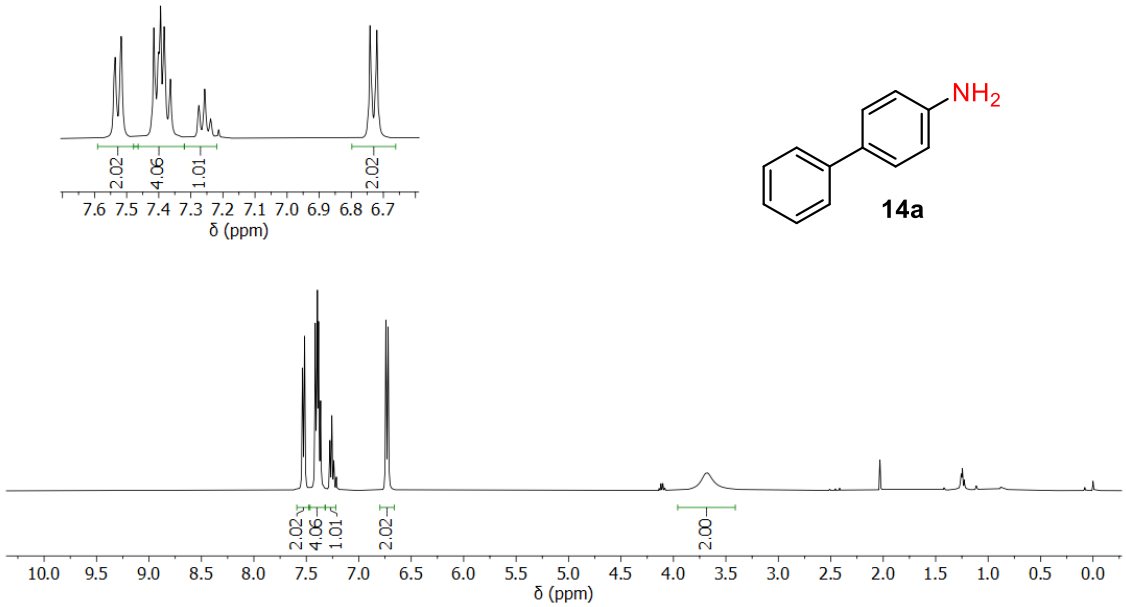


Figura A209. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **14a**.

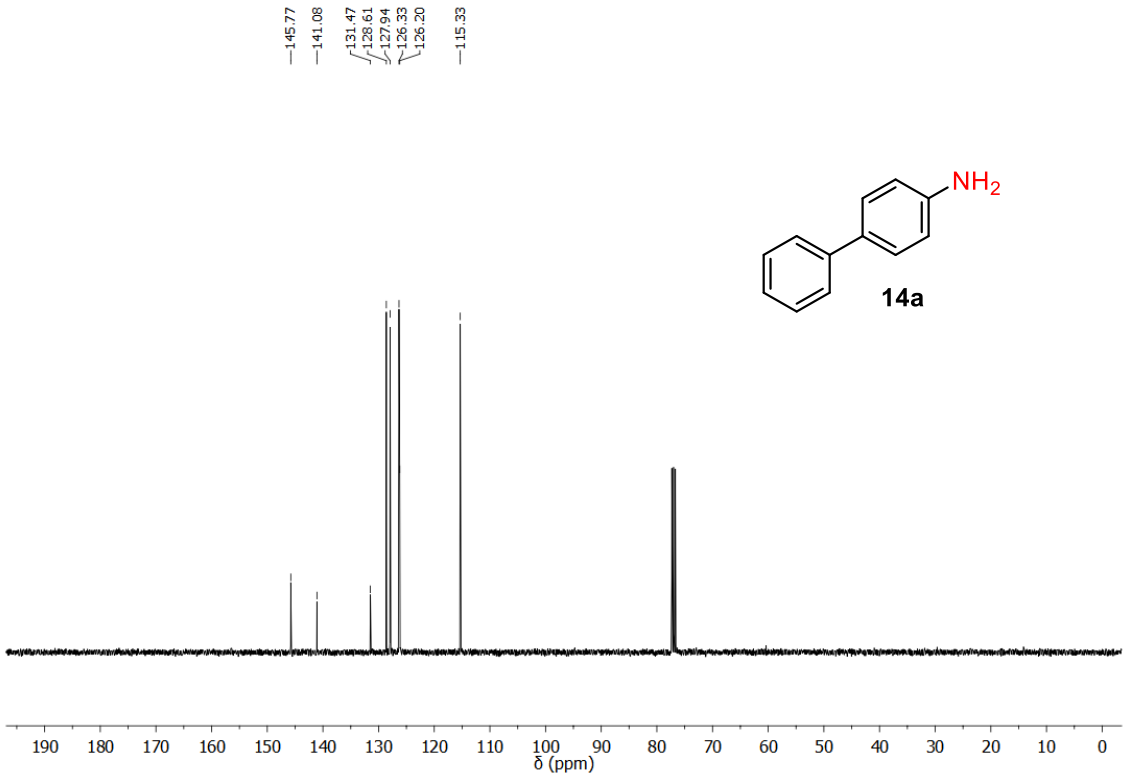


Figura A210. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **14a**.

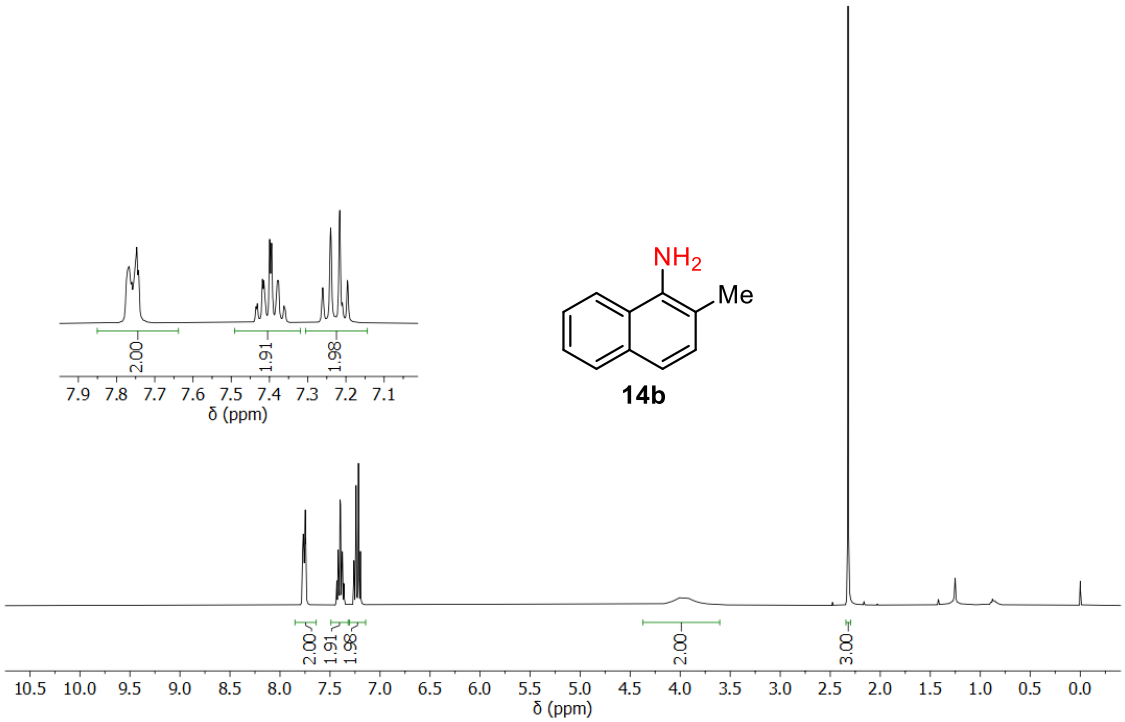


Figura A211. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **14b**.

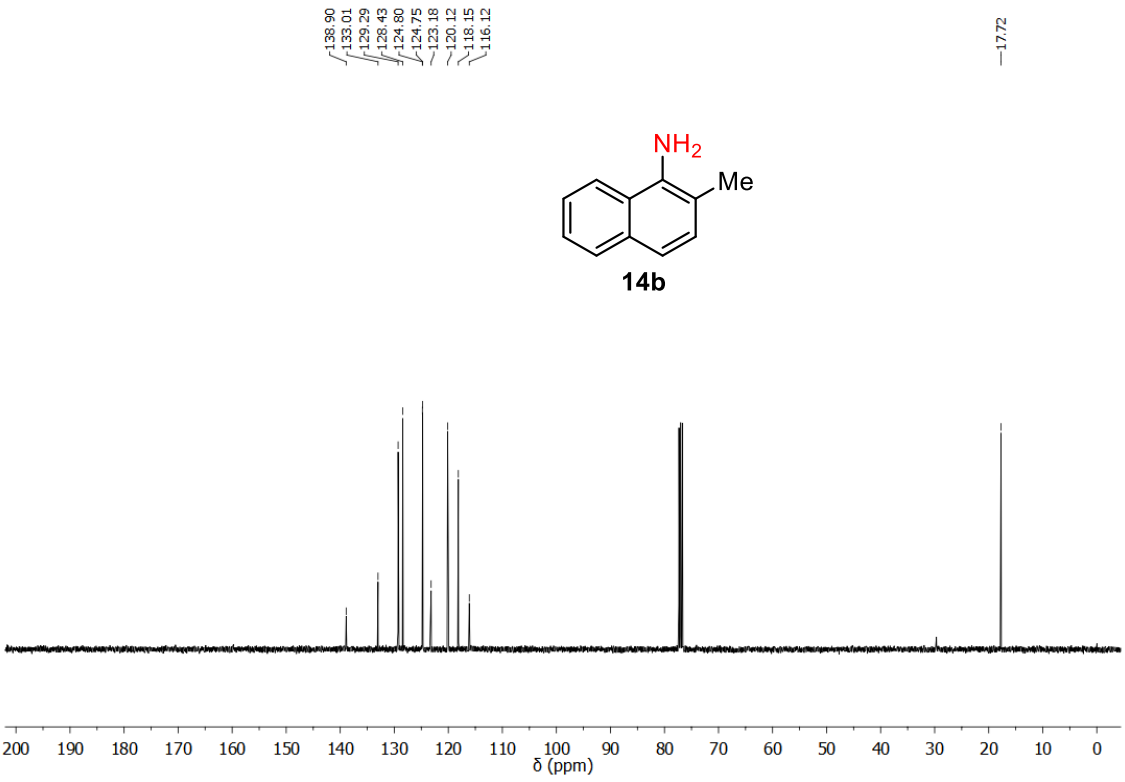


Figura A212. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **14b**.

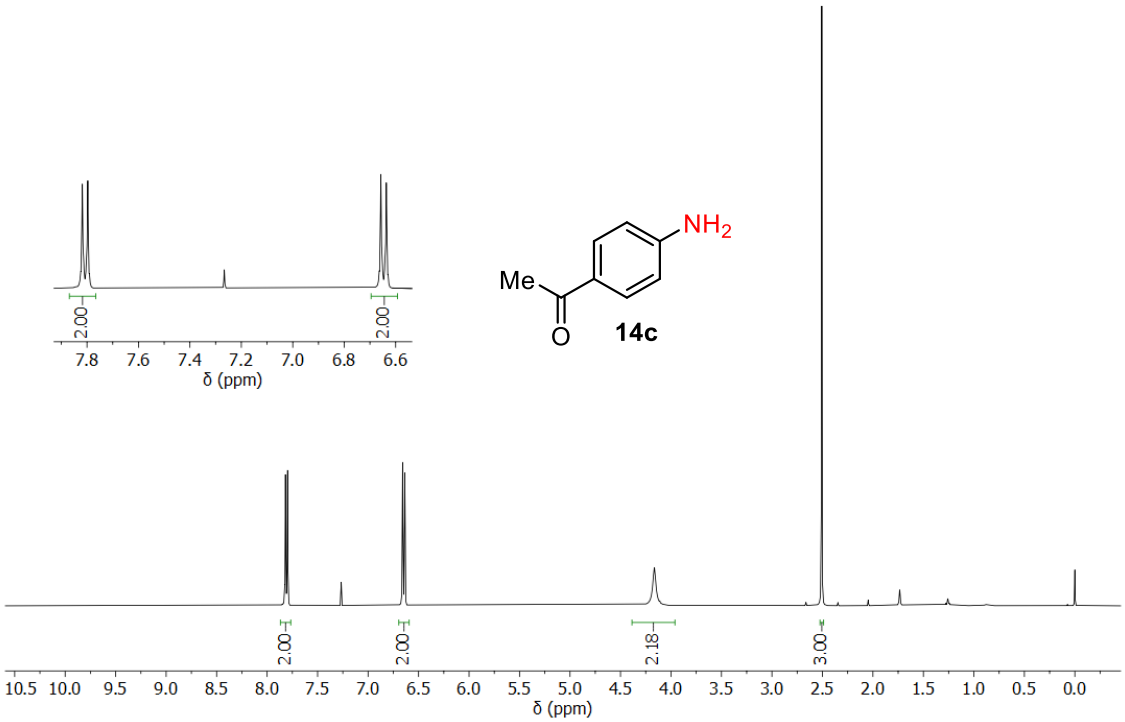


Figura A213. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **14c**.

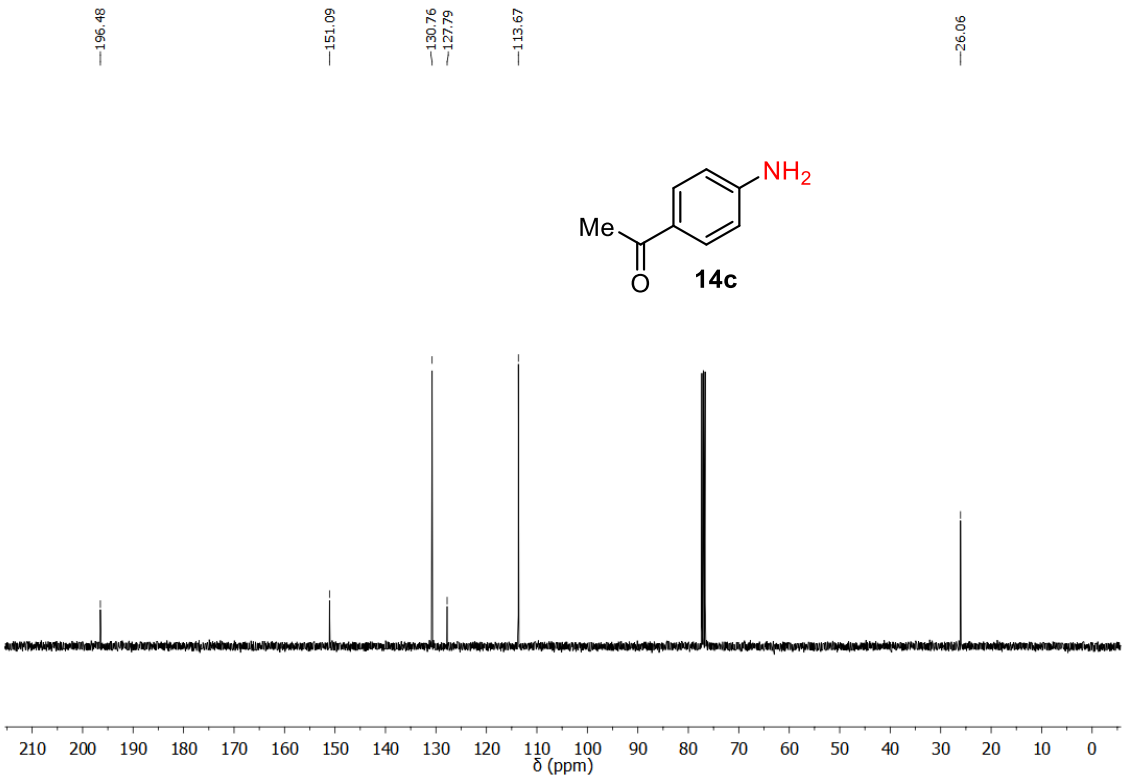


Figura A214. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **14c**.

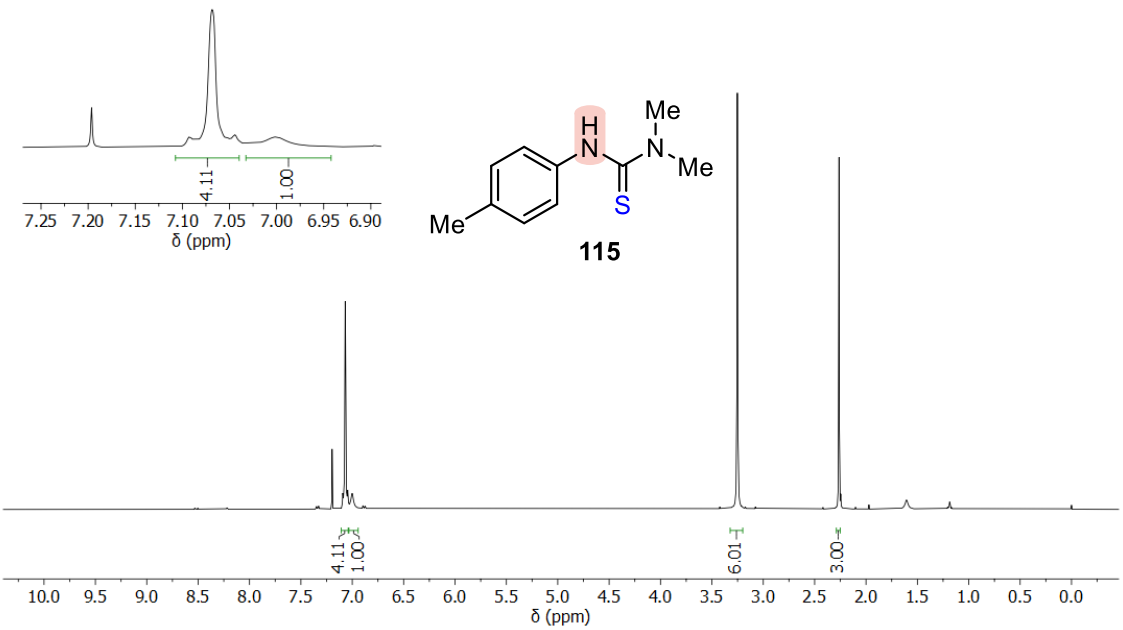


Figura A215. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **115**.

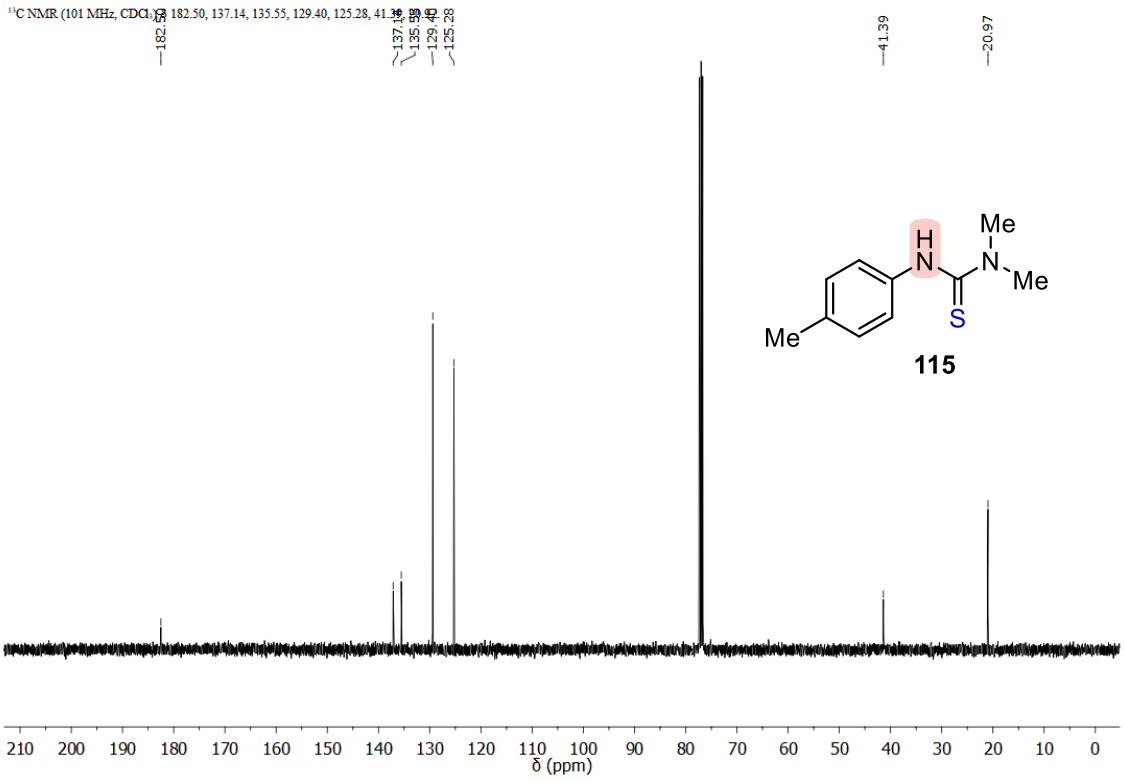


Figura A216. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **115**.

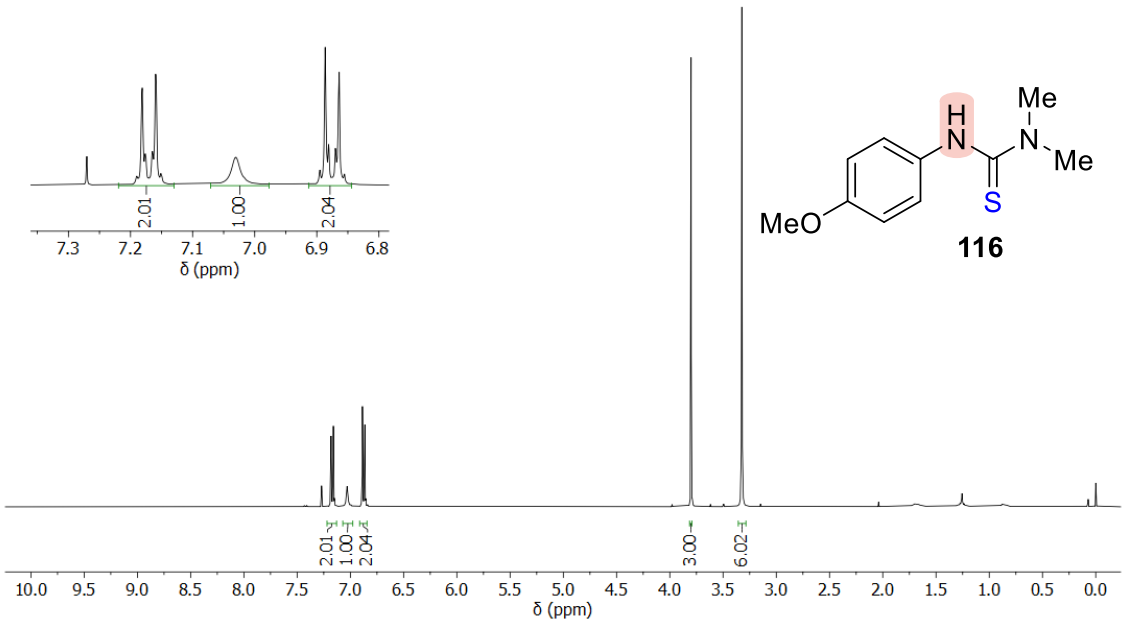


Figura A217. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **116**.

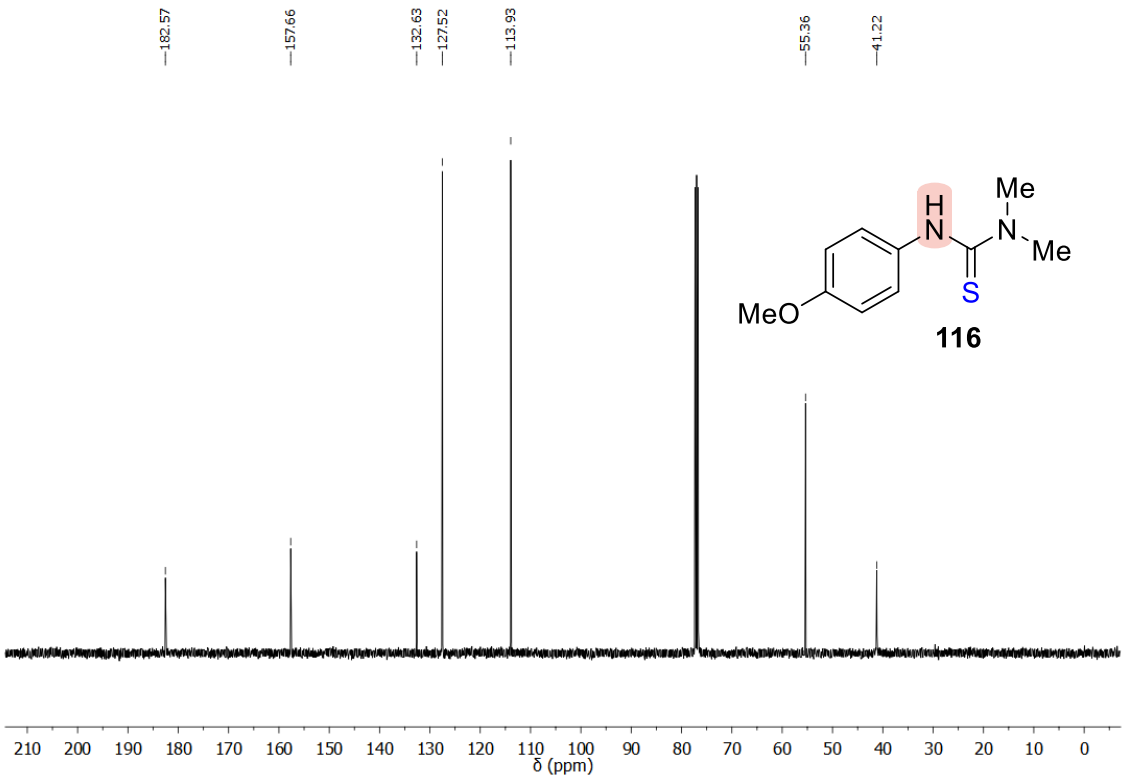


Figura A218. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **116**.

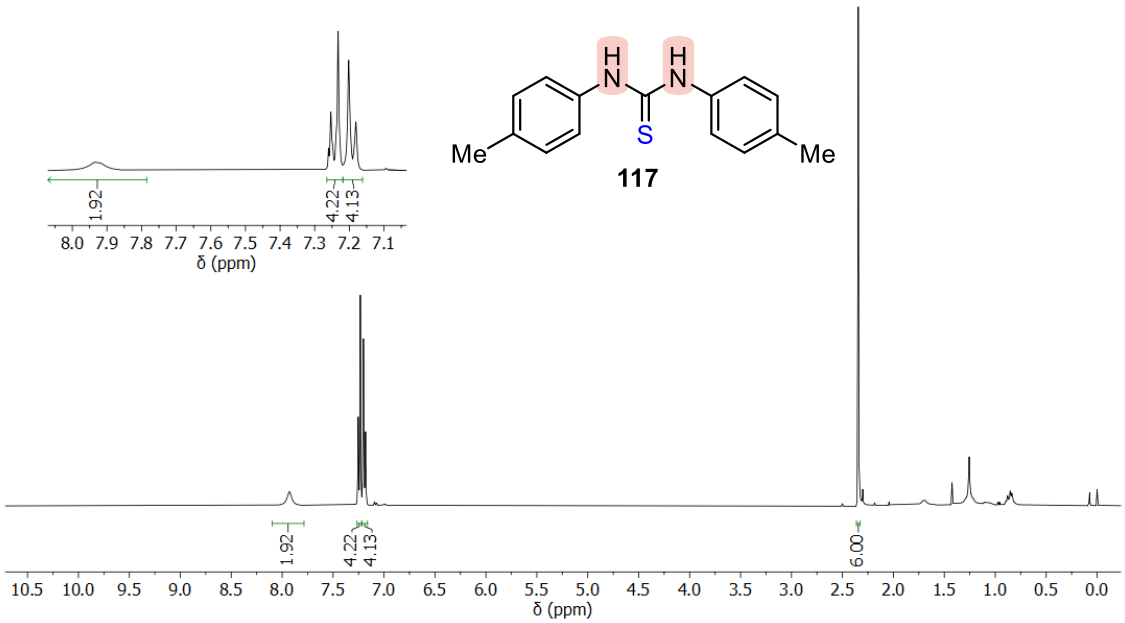


Figura A219. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **117**.

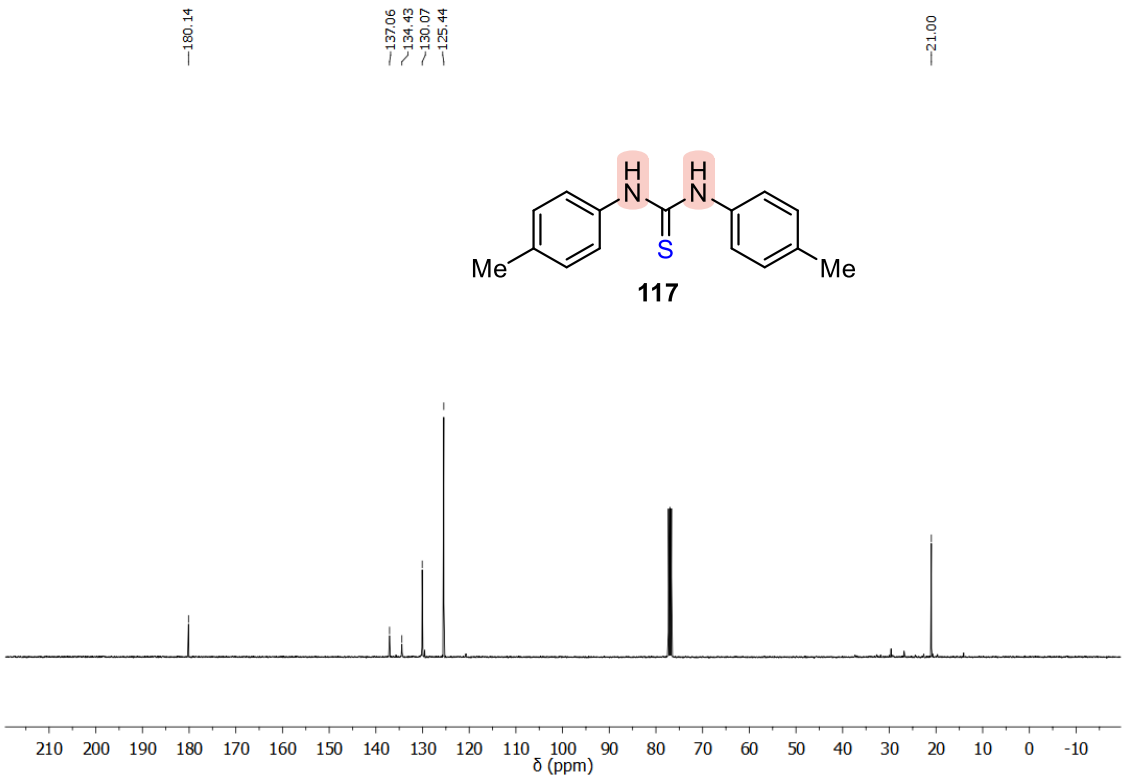
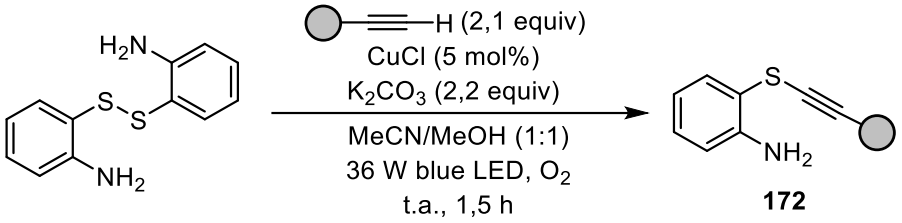


Figura A220. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **117**.

8.7 Procedimentos experimentais e dados de caracterização dos compostos referentes ao Capítulo 3

8.7.1 *Procedimento geral para a síntese dos compostos **172** via acoplamento oxidativo*



Em um balão monotubulado de 250 mL equipado com uma barra magnética, adicionou-se acetonitrila (60 mL) e metanol (60 mL). Em seguida, borbulhou-se oxigênio na solução por 10 minutos. Após, adicionou-se o 2-aminofenil dissulfeto (3 mmol), o respectivo alcino terminal (6,3 mmol), K_2CO_3 (6,6 mmol) e CuCl (0,15 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente sob irradiação de uma lâmpada LED azul Kessil H150 de 36 W por 1,5 h (a lâmpada foi posicionada a aproximadamente 4 cm do balão e a temperatura foi controlada com o uso de um ventilador). Após o término da reação, a mistura foi filtrada através de Celite e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash automatizada utilizando o sistema Biotage® Selekt.[166]

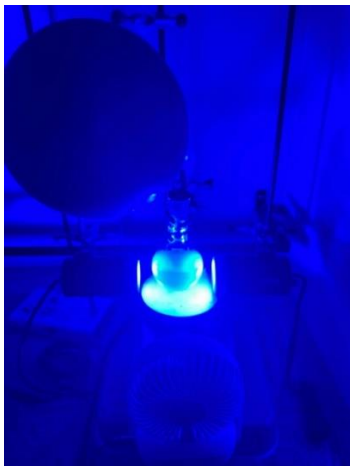
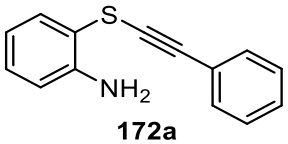


Figura A221. Sistema utilizado para a síntese dos compostos **172** utilizando lâmpadas de LED azul Kessil H150 de 36 W.

Observação 1: O composto **172a**, isolado como um óleo amarelo, escureceu após algumas semanas à temperatura ambiente e sem proteção contra luz. Com base nessas observações, todos os compostos **172** foram armazenados sob refrigeração e protegidos da luz após serem isolados.

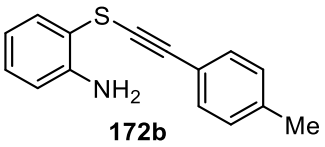
Observação 2: O composto **172j** foi utilizado sem prévia purificação na etapa seguinte de diazotação/iodação.

8.7.1.1 *Dados espectrais de RMN dos compostos* **172**



172a

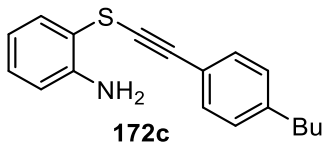
2-[(feniletinil)tio]anilina (**172a**).[211] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (94:6) como eluente. Rendimento: 54%. Óleo amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51 (dd, *J* = 7,7; 1,3 Hz, 1H); 7,46 – 7,39 (m, 2H); 7,32 – 7,25 (m, 3H); 7,19 – 7,12 (m, 1H); 6,80 – 6,72 (m, 2H); 4,26 (s, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146,5; 132,9; 131,6; 130,1; 128,4; 128,3; 122,9; 119,0; 115,9; 114,1; 93,4; 76,6.



172b

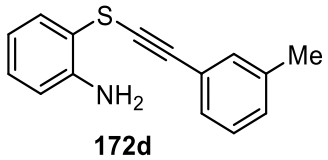
2-[(4-metilfeniletinil)tio]anilina (**172b**).[166] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (94:6) como eluente. Rendimento: 62%. Sólido amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51 (dd, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,18 – 7,12 (m, 1H); 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,79 – 6,71 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 2,33 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146,4; 138,7; 132,8; 131,7; 130,0; 129,0; 119,8; 119,0; 115,9; 114,4; 93,6; 75,6; 21,5.

[211] Ye, R.; Ruan, H.; Xu, H.; Li, Z.; Meng, L.-G.; Wang, L. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5345–5351.



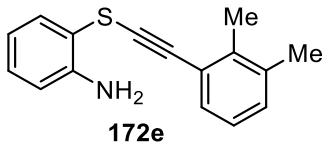
172c

2-[(4-butilfeniletinil)tio]anilina (**172c**).[211] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (94:6) como eluente. Rendimento: 55%. Óleo amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,50 (dd, *J* = 7,7; 1,4 Hz, 1H); 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,20 – 7,05 (m, 3H); 6,79 – 6,70 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 2,63 – 2,54 (m, 2H); 1,63 – 1,51 (m, 2H); 1,40 – 1,26 (m, 2H); 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146,4; 143,7; 132,7; 131,7; 130,0; 128,4; 120,0; 119,0; 115,9; 114,4; 93,7; 75,5; 35,6; 33,3; 22,2; 13,9.



172d

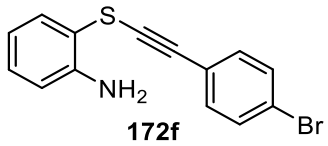
2-[(3-metilfeniletinil)tio]anilina (**172d**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (94:6) como eluente. Rendimento: 68%. Óleo amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51 (dd, *J* = 7,7; 1,3 Hz, 1H); 7,27 – 7,20 (m, 2H); 7,20 – 7,13 (m, 2H); 7,13 – 7,07 (m, 1H); 6,80 – 6,71 (m, 2H); 4,26 (s, 2H); 2,30 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146,5; 138,0; 132,8; 132,2; 130,1; 129,3; 128,7; 128,2; 122,7; 119,0; 115,9; 114,2; 93,6; 76,1; 21,1. **HRMS (ESI) m/z:** $[M + H]^+$ calculado para $C_{15}H_{14}NS$: 240,0841; encontrado: 240,0841.



172e

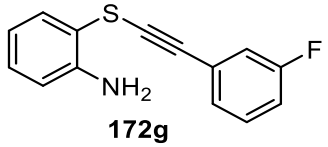
2-(((2,3-dimetilfenil)etinil)tio)anilina (**172e**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (94:6) como eluente. Rendimento: 45%. Óleo amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,52 (dd, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H); 7,28 – 7,23 (m, 1H); 7,15 (td, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H); 7,10 – 7,06 (m, 1H); 7,03 – 6,98 (m, 1H); 6,79 – 6,71 (m, 2H); 4,26 (s, 2H); 2,34 (s, 3H); 2,25 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146,3; 138,7; 136,7; 132,6; 130,0;

129,9; 129,9; 125,3; 122,9; 119,0; 115,8; 114,6; 93,3; 79,2; 20,3; 17,5. **HRMS (ESI) m/z:** $[M + H]^+$ calculado para $C_{16}H_{16}NS$: 254,0998; encontrado: 254,1006.



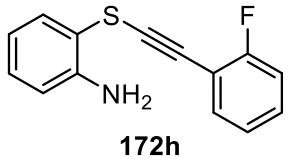
172f

2-(((4-bromofenil)etinil)tio)anilina (**172f**).[166] O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (94:6) como eluente. Rendimento: 30%. Sólido branco. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,53 – 7,48 (m, 1H); 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,21 – 7,13 (m, 1H); 6,80 – 6,72 (m, 2H); 4,27 (s, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146,6; 133,2; 133,0; 131,5; 130,4; 122,6; 121,9; 119,1; 115,9; 113,6; 92,1; 78,3.



172g

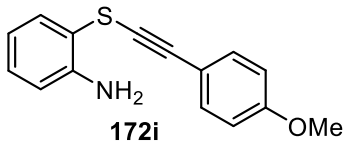
2-(((3-fluorofenil)etinil)tio)anilina (**172g**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (94:6) como eluente. Rendimento: 59%. Óleo amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,52 – 7,48 (m, 1H); 7,29 – 7,21 (m, 1H); 7,21 – 7,14 (m, 2H); 7,13 – 7,07 (m, 1H); 7,03 – 6,96 (m, 1H); 6,80 – 6,73 (m, 2H); 4,28 (bs, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162,2 (d, $^1J_{C-F}$ = 246,7 Hz); 146,6; 133,2; 130,4; 129,8 (d, $^3J_{C-F}$ = 8,7 Hz); 127,4 (d, $^4J_{C-F}$ = 3,0 Hz); 124,7 (d, $^3J_{C-F}$ = 9,6 Hz); 119,1; 118,2 (d, $^2J_{C-F}$ = 22,8 Hz); 115,9; 115,6 (d, $^2J_{C-F}$ = 21,2 Hz); 113,5; 91,9 (d, $^4J_{C-F}$ = 3,4 Hz); 78,3. **HRMS** (ESI) m/z: $[M + H]^+$ calculado para $C_{14}H_{11}FNS$: 244,0591; encontrado: 244,0592.



172h

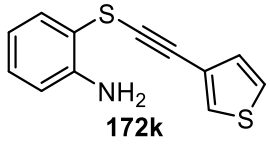
2-(((2-fluorofenil)etinil)tio)anilina (**172h**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (96:4) como eluente. Rendimento: 37%. Óleo amarelo-claro. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ

7.55 – 7.48 (m, 1H); 7.40 (td, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H); 7.32 – 7.22 (m, 1H); 7.17 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H); 7.10 – 6.99 (m, 2H); 6.80 – 6.71 (m, 2H); 4.29 (s, 2H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162,8 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 251,7 Hz); 146,6; 133,5 (d, $^{4}J_{C-F}$ = 0,7 Hz); 133,0; 130,3; 130,1 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 7,9 Hz); 123,9 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 3,7 Hz); 119,1; 116,0; 115,4 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 20,9 Hz); 113,6; 111,6 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 15,7 Hz); 86,6; 82,2 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 3,3 Hz). **HRMS (ESI) m/z:** $[M + H]^+$ calculado para $C_{14}H_{11}FNS$: 244,0591; encontrado: 244,0590.



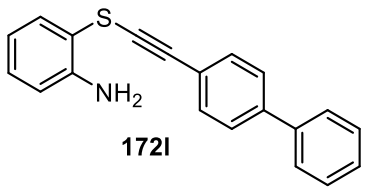
172i

2-(((4-metoxifenil)etinil)tio)anilina (**172i**).[211] O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (93:7) como eluente. Rendimento: 46%. Sólido amarelo-claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51 (dd, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H); 7,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,15 (td, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H); 6,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 6,79 – 6,70 (m, 2H); 4,26 (s, 2H); 3,79 (s, 3H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159,8; 146,4; 133,6; 132,7; 129,9; 119,0; 115,9; 115,0; 114,6; 113,9; 93,5; 74,6; 55,3.



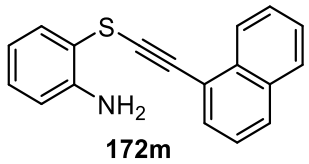
172k

2-((tiofen-3-iletinil)tio)anilina (**172k**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (94:6) como eluente. Rendimento: 50%. Óleo amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,52 – 7,48 (m, 1H); 7,46 (dd, *J* = 3,0; 1,2 Hz, 1H); 7,27 – 7,22 (m, 1H); 7,19 – 7,13 (m, 1H); 7,10 (dd, *J* = 5,0; 1,2 Hz, 1H); 6,79 – 6,72 (m, 2H); 4,27 (s, 2H). **$^{13}C\{^{1}H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146,5; 133,0; 130,2; 130,0; 129,7; 125,2; 121,9; 119,0; 115,9; 114,0; 88,3; 76,1. **HRMS (ESI)** *m/z*: $[M + H]^+$ calculado para $C_{12}H_{10}NS_2$: 232,0249; encontrado: 232,0250.



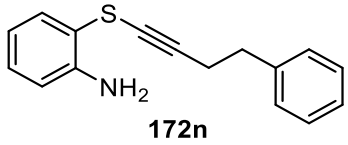
172l

2-(([1,1'-bifenil]-4-iletinil)tio)anilina (**172l**).[211] O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 40%. Sólido amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,60 – 7,55 (m, 2H); 7,55 – 7,47 (m, 5H); 7,47 – 7,40 (m, 2H); 7,38 – 7,32 (m, 1H); 7,21 – 7,14 (m, 1H); 6,81 – 6,73 (m, 2H), 4,28 (s, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146,5; 141,1; 140,2; 132,9; 132,1; 130,2; 128,8; 127,7; 127,0; 126,9; 121,8; 119,1; 115,9; 114,1; 93,3.



172m

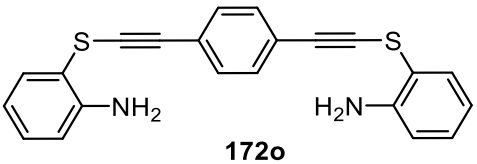
2-((naftalen-1-iletinil)tio)anilina (**172m**).[166] O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 56%. Óleo marrom. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,87 – 7,73 (m, 2H); 7,67 – 7,61 (m, 1H); 7,60 – 7,56 (m, 1H); 7,55 – 7,44 (m, 2H); 7,41 – 7,34 (m, 1H); 7,20 – 7,13 (m, 1H); 6,84 – 6,68 (m, 2H); 4,31 (s, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146,5; 133,3; 133,1; 132,9; 130,5; 130,2; 128,8; 128,2; 126,8; 126,4; 126,1; 125,1; 120,6; 119,1; 115,9; 114,2; 91,6; 81,4.



172n

2-((4-fenilbut-1-in-1-il)tio)anilina (**172n**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (94:6) como eluente. Rendimento: 30%. Óleo amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,38 (dd, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H); 7,31 – 7,24 (m, 2H); 7,24 – 7,16 (m, 3H); 7,12 (td, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H); 6,75 – 6,66 (m, 2H); 4,08 (s, 2H); 2,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,62 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146,3; 140,4; 132,6; 129,8;

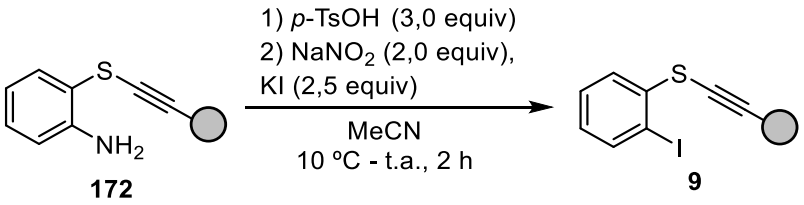
128,5; 128,4; 126,3; 118,9; 115,7; 114,7; 94,3; 66,8; 34,9; 22,2. **HRMS (ESI)** *m/z*: $[M + H]^+$ calculado para $C_{16}H_{16}NS$: 254,0998; encontrado: 254,1000.



172o

2,2'-((1,4-fenilenobis(etino-2,1-diil))bis(sulfanodiil))dianilina (172o).[166] O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (85:15) como eluente. Rendimento: 33%. Sólido amarelo. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,53 – 7,46 (m, 2H); 7,32 (s, 4H); 7,17 (td, *J* = 7,8; 1,5 Hz, 2H); 6,80 – 6,72 (m, 4H); 4,27 (s, 4H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146,6; 133,1; 131,3; 130,4; 122,8; 119,1; 115,9; 113,7; 92,8; 79,1.

8.7.2 *Procedimento geral para a síntese dos compostos* **9** *via diazotação/iodação*

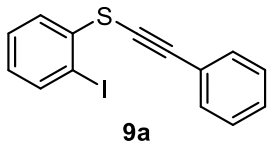


172 **9**

Em um balão monotubulado de 50 mL contendo uma barra magnética, preparou-se uma solução de $_p$-TsOH·H_2O (9,0 mmol) em MeCN (25 mL), à qual foi adicionada a respectiva amina (3,0 mmol). A suspensão foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos e, em seguida, resfriada a 10 ºC utilizando um banho de gelo. Após isso, uma solução de $NaNO_2$ (6,0 mmol) e KI (7,5 mmol) em água (2,0 mL) foi adicionada lentamente, gota a gota. A mistura reacional foi agitada por 10 minutos a 10 ºC e, em seguida, aquecida à temperatura ambiente, mantendo-se sob agitação por 2 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (100 mL) e lavada sequencialmente com soluções aquosas saturadas de $Na_2S_2O_3$ (60 mL) e $NaHCO_3$ (60 mL). A fase orgânica foi seca sobre $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash automatizada utilizando o sistema Biotage® Selekt, obtendo-se os respectivos compostos **9**.

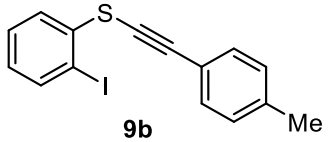
Observação: Todos os compostos **9** foram armazenados sob refrigeração após serem isolados.

8.7.2.1 *Dados espectrais de RMN dos compostos* **9**



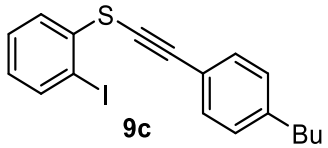
9a

(2-iodofenil)(feniletinil)sulfano (**9a**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 70%. Sólido branco. **P**.**F**.: 47–49 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 – 7,71 (m, 2H); 7,58 – 7,51 (m, 2H); 7,45 – 7,32 (m, 4H); 6,97 – 6,90 (m, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139,3; 138,3; 131,9; 129,03; 128,96; 128,5; 127,5; 126,6; 122,5; 99,5; 93,6; 76,2. **HRMS** (ESI) m/z**:** $[M]^+$ calculado para $C_{14}H_9IS$: 335,9464; encontrado: 335,9463.



9b

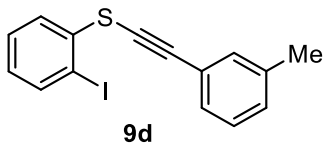
(2-iodofenil)(*p*-toliletinil)sulfano (**9b**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 68%. Sólido branco. **P**.**F**.: 50–52 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,79 – 7,70 (m, 2H); 7,47 – 7,36 (m, 3H); 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,92 (td, *J* = 7,6; 1,4 Hz, 1H); 2,37 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139,4; 139,3; 138,5; 131,9; 129,2; 129,0; 127,4; 126,6; 119,5; 99,7; 93,5; 75,3; 21,6. **HRMS** (ESI) m/z: $[M]^+$ calculado para $C_{15}H_{11}IS$: 349,9621; encontrado: 349,9611.



9c

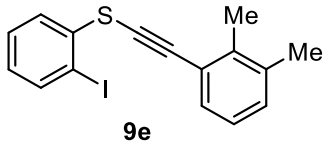
(2-iodofenil)(*p*-toliletinil)sulfano (**9c**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 50%. Óleo incolor. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,77 – 7,71 (m, 2H); 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,43 – 7,36 (m, 1H); 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,92 (td, *J* = 7,6; 1,2 Hz, 1H); 2,67 – 2,58

(m, 2H); 1,66 – 1,53 (m, 2H); 1,41 – 1,28 (m, 2H); 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 144,4; 139,2; 138,6; 132,0; 129,0; 128,6; 127,4; 126,6; 119,6; 99,8; 93,5; 75,3; 35,6; 33,3; 22,3; 13,9. **HRMS** (ESI) m/z**:** $[M]^+$ calculado para $C_{18}H_{17}IS$: 392,0090; encontrado: 392,0077.



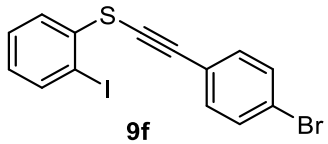
9d

(2-iodofenil)(*m*-toliletinil)sulfano (**9d**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 60%. Óleo incolor. **^1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,79 – 7,71 (m, 2H); 7,44 – 7,32 (m, 3H); 7,28 – 7,16 (m, 2H); 6,93 (td, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H); 2,36 (s, 3H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139,3; 138,4; 138,2; 132,4; 129,9; 129,02; 128,99; 128,3; 127,5; 126,6; 122,3; 99,8; 93,5; 75,7; 21,2. **HRMS** (ESI) m/z: $[M + H]^+$ calculado para $C_{15}H_{12}IS$: 350,9699; encontrado: 350,9703.



9e

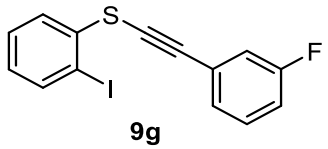
((2,3-dimetilfenil)etinil)(2-iodofenil)sulfano (**9e**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 64% Sólido branco. **P**.**F**.: 88–90 ºC. **^1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81 – 7,72 (m, 2H); 7,43 – 7,36 (m, 2H); 7,19 – 7,12 (m, 1H); 7,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 6,93 (td, *J* = 7,6; 1,5 Hz, 1H); 2,44 (s, 3H); 2,30 (s, 3H). **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139,3; 139,1; 138,7; 137,0; 130,6; 130,3; 129,0; 127,4; 126,6; 125,5; 122,5; 99,2; 93,4; 78,9; 20,3; 17,7. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{16}H_{13}IS$: 363,9777; encontrado: 363,9767.



9f

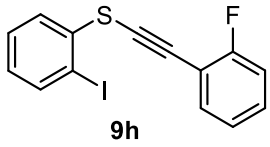
((4-bromofenil)etinil)(2-iodofenil)sulfano (**9f**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 61%

Sólido branco. **P**.**F**.: 87–89 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,74 – 7,67 (m, 1H); 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,45 – 7,34 (m, 3H); 6,99 – 6,91 (m, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139,4; 137,9; 133,2; 131,7; 129,1; 127,7; 126,7; 123,3; 121,5; 98,3; 93,8; 77,8. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{14}H_8BrIS$ 413,8569; encontrado: 413,8567.



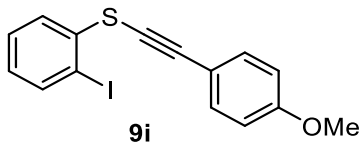
9g

((3-fluorofenil)etinil)(2-iodofenil)sulfano (**9g**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 63% Sólido branco. **P**.**F**.: 40–42 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,77 (dd, *J* = 7.7; 1,2 Hz, 1H); 7,72 (dd, *J* = 8,0; 1,5 Hz, 1H); 7,42 (td, *J* = 8,0; 1,2 Hz, 1H); 7,36 – 7,28 (m, 2H); 7,25 – 7,19 (m, 1H); 7,13 – 7,03 (m, 1H); 6,95 (td, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162,3 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 247,2 Hz); 139,4; 137,8; 130,1 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 8,7 Hz); 129,1; 127,7; 127,6 (d, $^{4}J_{C-F}$ = 3,1 Hz); 126,7; 124,3 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 9,5 Hz); 118,4 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 22,9 Hz); 116,3 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 21,2 Hz); 98,1 (d, $^{4}J_{C-F}$ = 3,4 Hz); 93,8; 77,7. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{14}H_8FIS$ 353,9375; encontrado 353,9368.



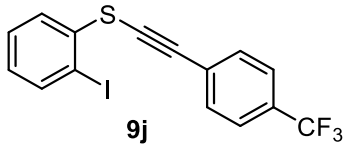
9h

((2-fluorofenil)etinil)(2-iodofenil)sulfano (**9h**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 65%. Sólido branco. **P**.**F**.: 48–50 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84 – 7,72 (m, 2H); 7,55 – 7,47 (m, 1H); 7,46 – 7,39 (m, 1H); 7,39 – 7,30 (m, 1H); 7,17 – 7,08 (m, 2H); 6,94 (td, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162,8 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 252,3 Hz); 139,3; 137,8; 133,3; 130,5 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 8,0 Hz); 129,1; 127,7; 126,7; 124,1 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 3,8 Hz); 115,6 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 20,7 Hz); 111,3 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 15,6 Hz); 93,6; 92,9; 81,8 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 3,2 Hz). **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{14}H_8FIS$ 353,9370; encontrado: 353,9364.



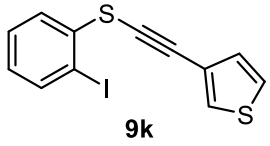
9i

(2-iodofenil)((4-metoxifenil)etinil)sulfano (**9i**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (94:6) como eluente. Rendimento: 21%. Sólido branco. **P**.**F**.: 83–85 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,79 – 7,70 (m, 2H); 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,43 – 7,35 (m, 1H); 6,95 – 6,86 (m, 3H); 3,84 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160,3; 139,2; 138,7; 133,9; 129,0; 127,4; 126,6; 114,6; 114,1; 99,6; 93,4; 74,4; 55,3. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{15}H_{11}IOS$ 365,9570; encontrado: 365,9566.



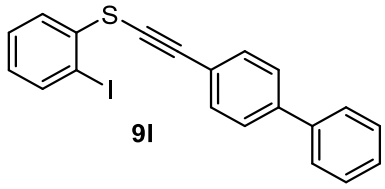
9j

(2-iodofenil)((4-(trifluorometil)fenil)etinil)sulfano (**9j**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento global: 21%. Sólido branco. **P**.**F**.: 51–53 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,78 (dd, *J* = 7,8; 1,3 Hz, 1H); 7,73 (dd, *J* = 8,0; 1,5 Hz, 1H); 7,65 – 7,58 (m, 4H); 7,47 – 7,40 (m, 1H); 6,97 (td, *J* = 7,8; 1,5 Hz, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139,5; 137,5; 131,7; 130,4 (q, $^{2}J_{C-F}$ = 32,8 Hz); 129,1; 127,9; 126,8; 126,3; 125,4 (q, $^{3}J_{C-F}$ = 3,8 Hz); 123,8 (q, $^{1}J_{C-F}$ = 272,3 Hz); 98.0, 94.0, 79.6. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{15}H_8F_3IS$ 403,9338; encontrado: 403,9337.



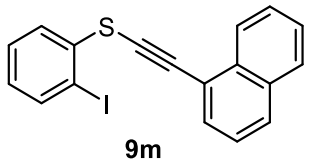
9k

3-(((2-iodofenil)tio)etinil)tiofeno (**9k**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 68%. Sólido branco. **P**.**F**.: 42–44 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,78 – 7,68 (m, 2H); 7,61 (dd, *J* = 3,0; 1,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,31 (dd, *J* = 5,0; 3,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 5,0; 1,2 Hz, 1H), 6,93 (td, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139,3; 138,3; 130,7; 130,1; 129,0; 127,5; 126,7; 125,6; 121,6; 94,4; 93,5; 75,8. **HRMS (ESI)** *m/z*: $[M]^+$ calculado para $C_{12}H_7IS_2$: 341,9028; encontrado: 341,9029.



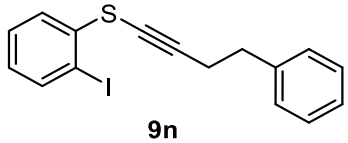
9l

([1,1'-bifenil]-4-iletinil)(2-iodofenil)sulfano (**9l**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 71%. Sólido branco. **P**.**F**.: 77–79 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 – 7,74 (m, 2H), 7,65 – 7,56 (m, 6H), 7,51 – 7,34 (m, 4H), 6,94 (td, *J* = 7,6; 1,5 Hz, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 141,7; 140,1; 139,3; 138,3; 132,3; 129,0; 128,9; 127,8; 127,6; 127,1; 127,0; 126,7; 121,4; 99,4; 93,6; 76,9. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{20}H_{13}IS$ 411,9777; encontrado: 411,9772.



9m

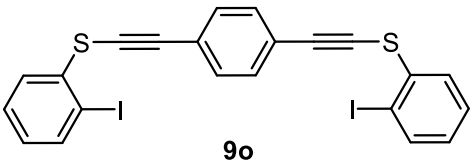
(2-iodofenil)(naftalen-1-iletinil)sulfano (**9m**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 67%. Sólido branco. **P**.**F**.: 60–62 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 3H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,51 – 7,38 (m, 2H), 6,95 (td, *J* = 7,7; 1,4 Hz, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139,4; 138,5; 133,5; 133,2; 131,3; 129,6; 129,1; 128,4; 127,6; 127,1; 126,8; 126,6; 126,0; 125,2; 120,2; 97,6; 93,6; 80,8. **HRMS** (ESI) *m/z*: $[M+H]^+$ calculado para $C_{18}H_{12}IS$: 386,9699; encontrado: 386,9685.



9n

(2-iodofenil)(4-fenilbut-1-in-1-il)sulfano (**9n**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 61% Óleo incolor. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,70 (dd, *J* = 7,7; 1,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,0; 1,5 Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 4H), 6,91 – 6,84 (m, 1H), 2,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140,2; 139,1; 138,7; 128,9; 128,5; 128,5; 127,1; 126,5; 126,4; 100,8;

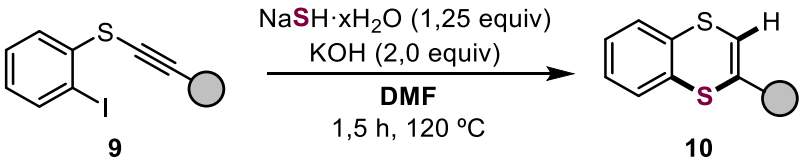
93,2; 66,9; 34,8; 22,4. **HRMS (ESI)** *m/z*: $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{14}IS$: 364,9855; encontrado: 364,9852.



9o

1,4-bis(((2-iodofenil)tio)etinil)benzeno (**9o**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (99:1) como eluente. Rendimento: 17%. Sólido amarelo. **P**.**F**.: 182–184 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 – 7,71 (m, 4H), 7,50 (s, 4H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,00 – 6,92 (m, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139,4; 137,9; 131,6; 129,1; 127,7; 126,7; 122,9; 98,9; 93,8; 79,0. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{22}H_{12}I_2S_2$ 593,8464; encontrado: 593,8458.

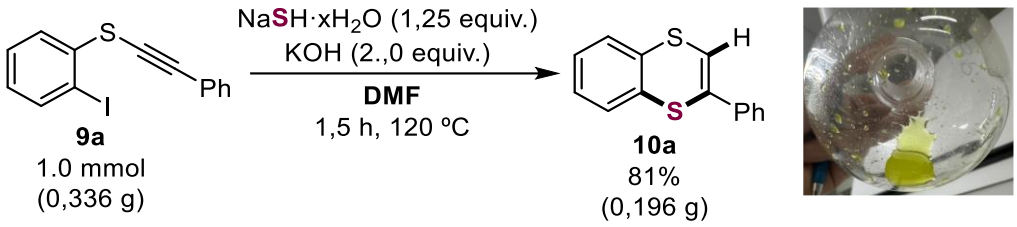
8.7.3 *Procedimento geral para a síntese dos compostos 1,4-benzo[b]ditiinas* **10**



9 **10**

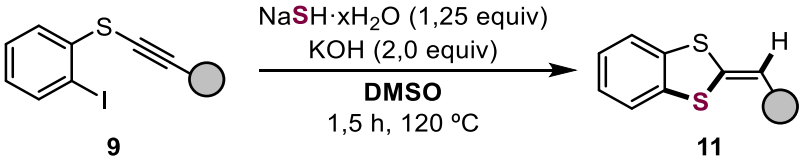
Em um tubo de Schlenk de 25 mL equipado com uma barra magnética e sob atmosfera de argônio, foram adicionados $NaSH{\cdot}xH_2O$ (60,3% NaSH, 0,25 mmol), KOH em pó (0,4 mmol), 2-iodoaril tioalcino **9** (0,2 mmol) e DMF (1 mL). O tubo de Schlenk foi então colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 120 ºC e agitado por 1,5 h sob atmosfera de argônio. Após esse tempo, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (90 mL). A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (2 × 60 mL). A fase orgânica foi seca sobre $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash automatizada utilizando o sistema Biotage® Selekt, obtendo-se os compostos 1,4-benzo[*b*]ditiinas **10**.

8.7.3.1 *Procedimento geral para a síntese da 1,4-benzo[b]ditiina* **10a** *em escala de 1,0 mmol*



Em um tubo de Schlenk de 25 mL equipado com uma barra magnética e sob atmosfera de argônio, foram adicionados NaSH·xH$_2$O (60,3% NaSH, 1,25 mmol), KOH em pó (2,0 mmol), 2-iodoaril tioalcino **9a** (1,0 mmol) e DMF (5 mL). O tubo de Schlenk foi então colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 120 ºC e agitado por 1,5 h sob atmosfera de argônio. Após esse tempo, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (200 mL). A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (2 × 120 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO$_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash automatizada utilizando o sistema Biotage® Selekt, obtendo-se os compostos 1,4-benzoditiinas **10a** em 81% de rendimento (0,196 g).

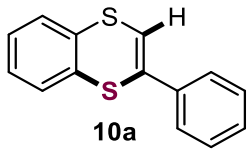
8.7.4 *Procedimento geral para a síntese dos compostos 1,4-benzoditiafulvenos* **11**



Em um tubo de Schlenk de 25 mL equipado com uma barra magnética e sob atmosfera de argônio, foram adicionados NaSH·xH$_2$O (60,3% NaSH, 0,25 mmol), KOH em pó (0,4 mmol), 2-iodoaril tioalcino **9a** (0,2 mmol) e DMSO (1 mL). O tubo de Schlenk foi então colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 120 ºC e agitado por 1,5 h sob atmosfera de argônio. Após esse tempo, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (90 mL). A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (2 × 60 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO$_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão

reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash automatizada utilizando o sistema Biotage® Selekt, obtendo-se os compostos 1,4-benzoditiafulvenos **11a**.

8.7.5 *Dados espectrais de RMN, cromatogramas e espectros de massas dos compostos 1,4-benzoditiinas* **10** *e 1,4-benzoditiafulvenos* **11**



10a

2-fenilbenzo[*b*][1,4]ditiina (**10a**).[153] O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando *n*-hexano como eluente. Rendimento: 76%. Óleo amarelo-claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,64 – 7,57 (m, 2H); 7,47 – 7,41 (m, 1H); 7,40 – 7,30 (m, 4H); 7,27 – 7,21 (m, 2H); 6,66 (s, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140,5; 137,1; 134,9; 134,2; 128,6; 128,57; 128,56; 127,85; 127,82; 127,6; 126,9; 118,3. **HRMS** (ESI) m/z: $[M]^+$ calculado para $C_{14}H_{10}S_2$: 242,0218; encontrado: 242,0212.

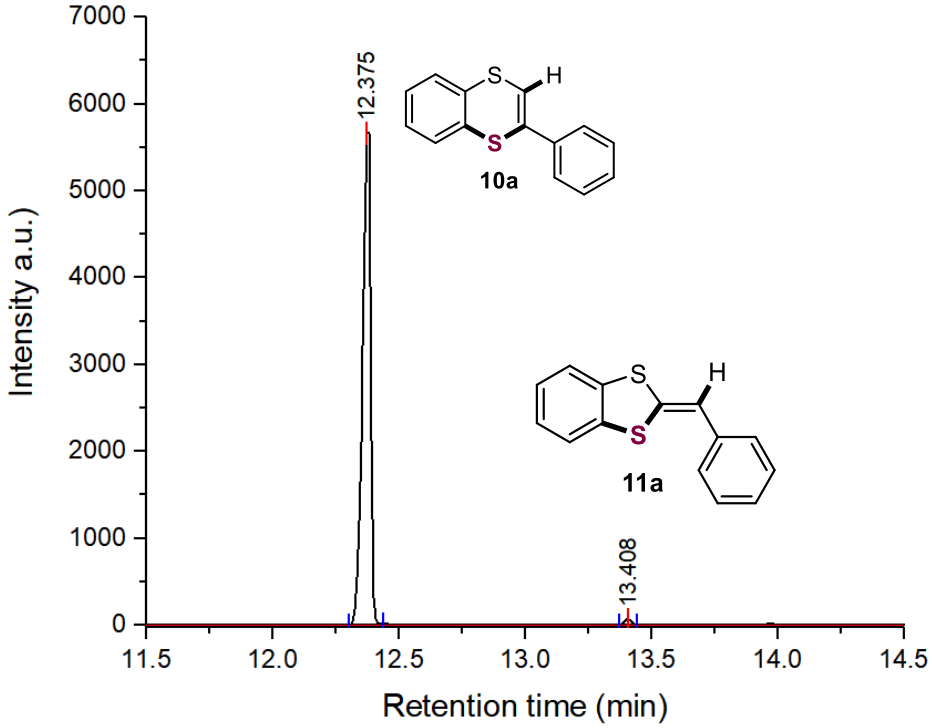


Figura A222. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **10a**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10a	12,375	214523	98,98	5667	98,87
11a	13,408	2205	1,02	65	1,13
		216728	100	5732	100

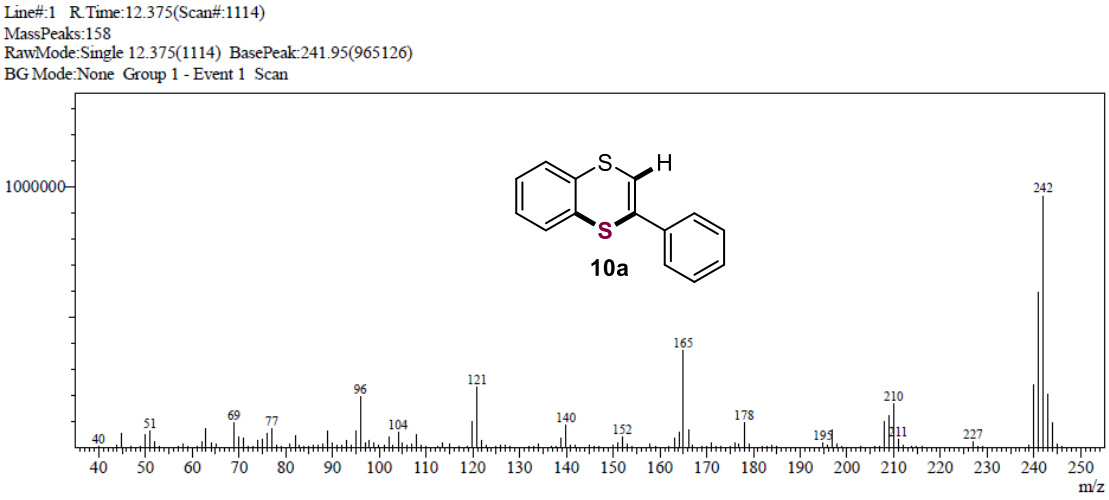
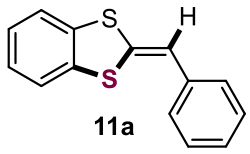


Figura A223. Espectro de massas de **10a**.



2-benzilidenobenzo[*d*][1,3]ditiola (11a). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 78%. Sólido amarelo-claro. **P.F.**: 118–120 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,41 – 7,30 (m, 4H); 7,26 – 7,16 (m, 3H); 7,14 – 7,06 (m, 2H); 6,56 (s, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 136,5; 136,3; 134,7; 132,4; 128,5; 126,9; 126,0; 125,9; 125,5; 121,6; 120,9; 114,6. **HRMS** (ESI) m/z: $[M]^+$ calculado para $C_{14}H_{10}S_2$: 242,0218; encontrado: 242,0224.

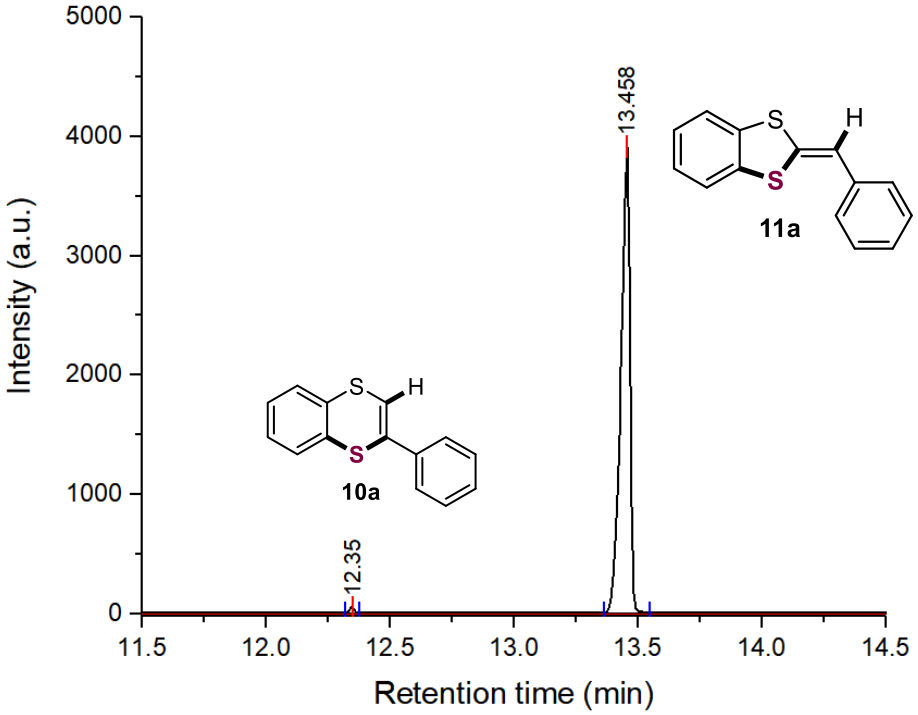


Figura A224. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **11a**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10a	12,350	1517	0,91	60	1,51
11a	13,458	165501	99,09	3918	98,49
		167018	100	3978	100

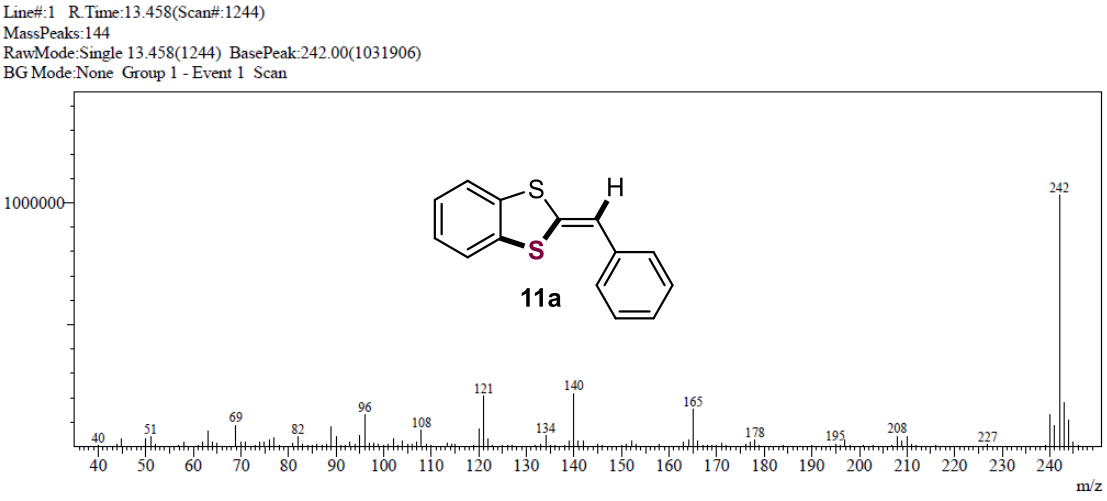
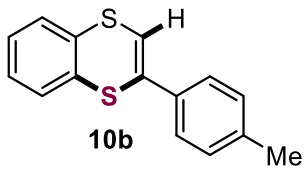


Figura A225. Espectro de massas de **11a**.



2-(*p*-tolil)benzo[*b*][1,4]ditiina (**10b**). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 76%. Óleo amarelo-claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,44 (dd, *J* = 5,8; 3,3 Hz, 1H); 7,36 (dd, *J* = 5,7; 3,4 Hz, 1H); 7,28 – 7,20 (m, 2H); 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,61 (s, 1H); 2,35 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140,7; 138,7; 135,1; 134,42; 134,37; 129,3; 128,6; 127,9; 127,8; 127,6; 126,8; 117,1; 21,2. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{15}H_{12}S_2$: 256,0375; encontrado: 256,0370.

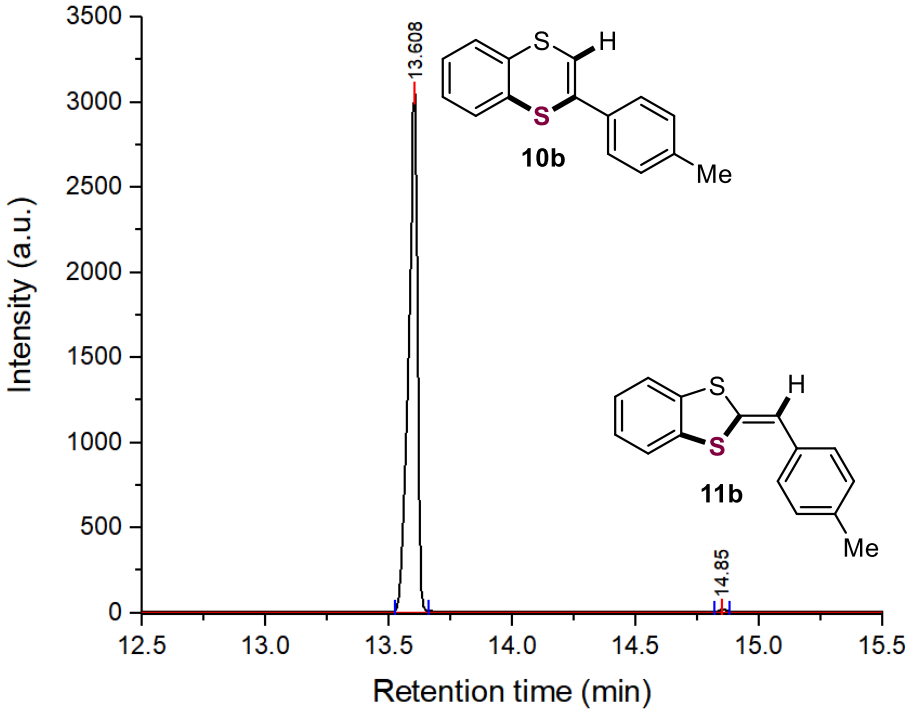


Figura A226. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **10b**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10b	13,608	133321	99,44	3035	99,2
11b	14,850	744	0,56	25	0,8

		134065	100	3060	100

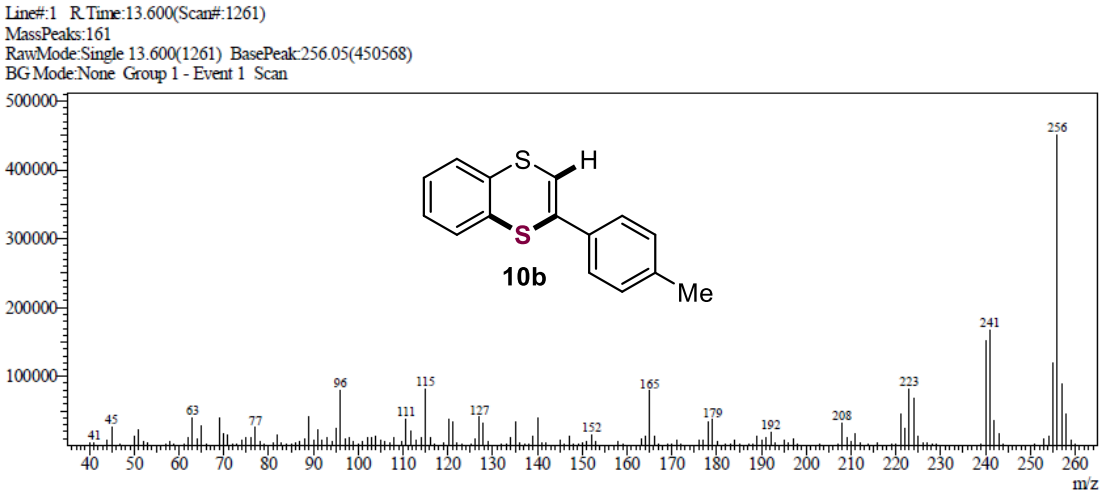
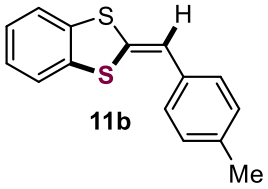


Figura A227. Espectro de massas de **10b**.



2-(4-metilbenzilideno)benzo[*d*][1,3]ditiola (**11b**). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 77%. Sólido branco. **P.F.**: 134–136 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,27 – 7,16 (m, 6H); 7,13 – 7,06 (m, 2H); 6,53 (s, 1H); 2,35 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 136,4; 135,8; 134,8; 133,8; 131,1; 129,2; 126,9; 125,9; 125,5; 121,6; 120,9; 114,8; 21,2. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{15}H_{12}S_2$, 256,0375; encontrado: 256,0374.

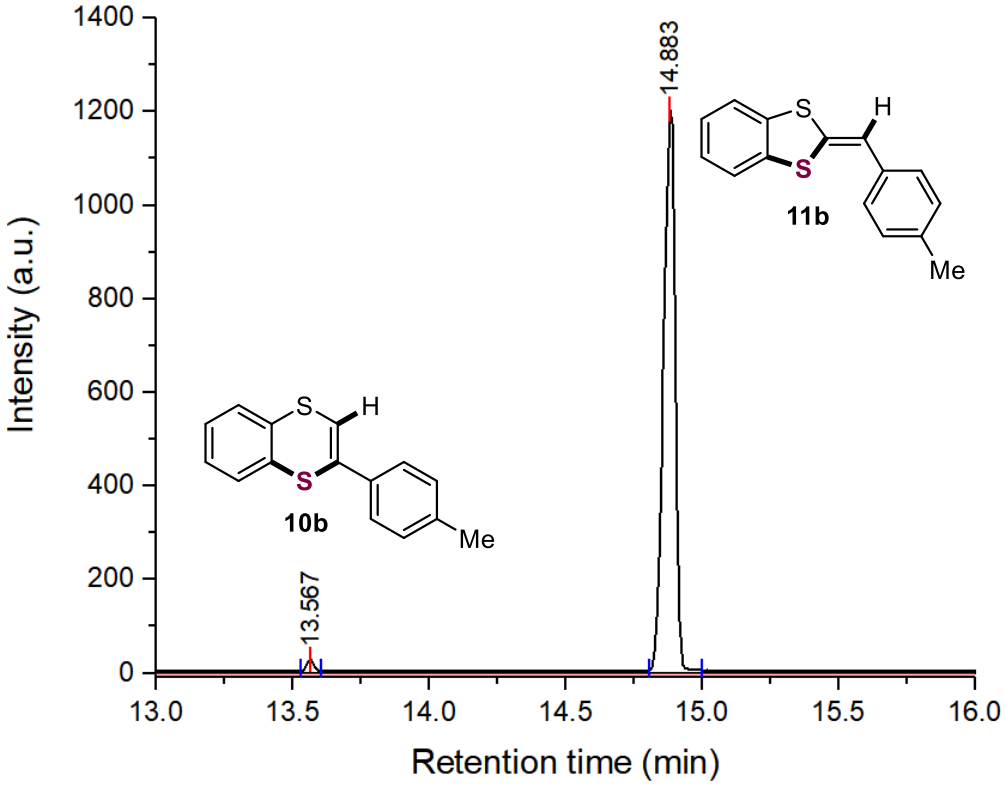


Figura A228. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **11b**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10b	13,567	991	1,63	26	2,12
11b	14,883	59807	98,37	1201	97,88
		60798	100	1227	100

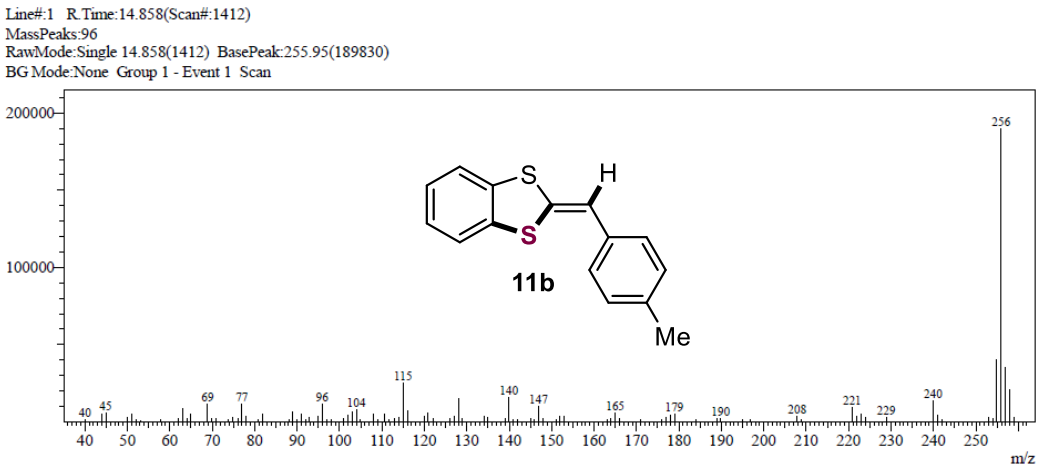
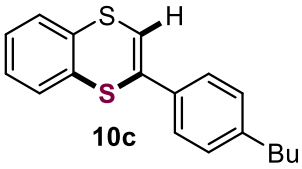


Figura A229. Espectro de massas de **11b**.



2-(4-butilfenil)benzo[*b*][1,4]ditiina (**10c**). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 75%. Óleo amarelo-claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,46 – 7,41 (m, 1H); 7,39 – 7,34 (m, 1H); 7,26 – 7,21 (m, 2H); 7,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 6,62 (s, 1H); 2,65 – 2,55 (m, 2H); 1,64 – 1,53 (m, 2H); 1,35 (sext., *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 143,7; 140,7; 135,1; 134,5; 134,4; 128,62; 128,56; 127,84; 127,76; 127,5; 126,8; 117,1; 35,3; 33,4; 22,3; 13,9. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{18}H_{18}S_2$: 298,0844; encontrado: 298,0847.

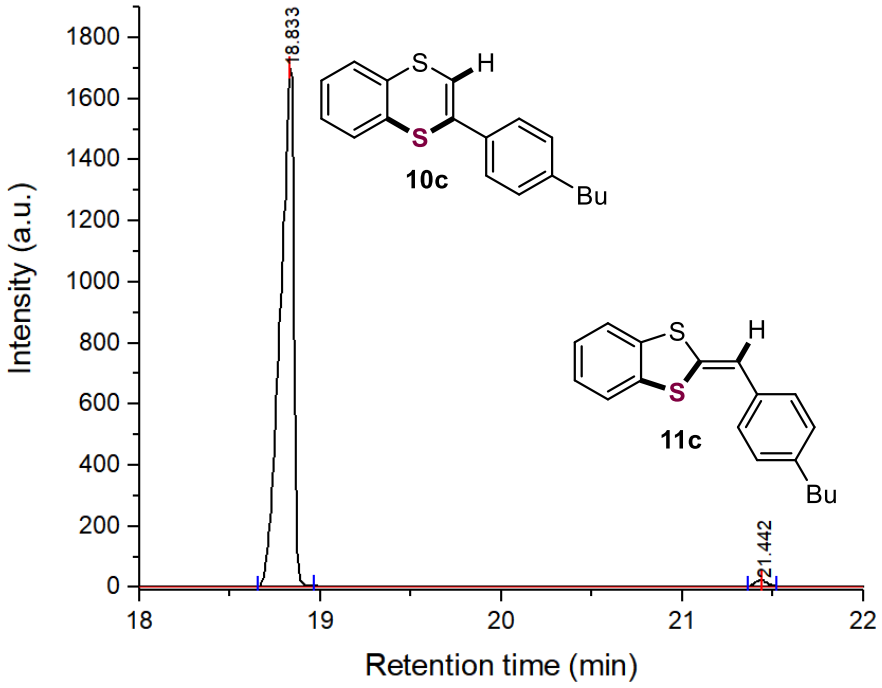


Figura A230. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **10c**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10c	18,833	149634	98,66	1698	98,38

11c	21,442	2037	1,34	28	1,62
		151671	100	1726	100

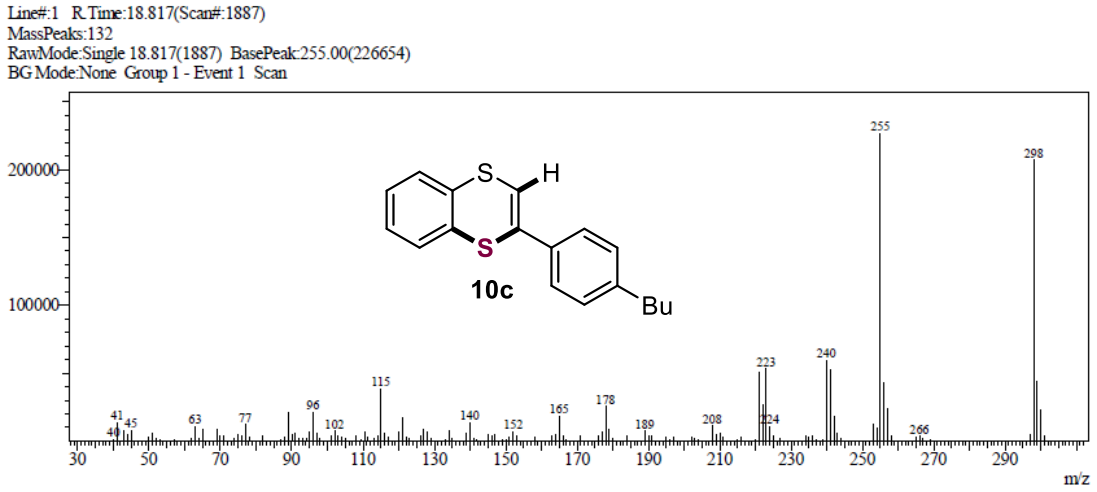
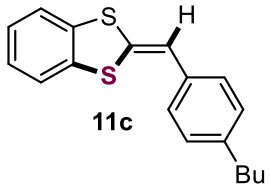


Figura A231. Espectro de massas de **10c**.



2-(4-butilbenzilideno)benzo[*d*][1,3]ditiola (**11c**). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 75%. Sólido branco. **P.F.**: 96–98 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,28 – 7,17 (m, 6H); 7,14 – 7,07 (m, 2H); 6,54 (s, 1H); 2,68 – 2,55 (m, 2H); 1,66 – 1,55 (m, 2H); 1,37 (sext., *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140,9; 136,5; 134,8; 134,0; 131,0; 128,5; 126,9; 125,9; 125,5; 121,6; 120,9; 114,8; 35,4; 33,5; 22,3; 13,9. **HRMS (ESI)** *m/z*: $[M]^+$ calculado para $C_{18}H_{18}S_2$: 298,0844; encontrado: 298,0832.

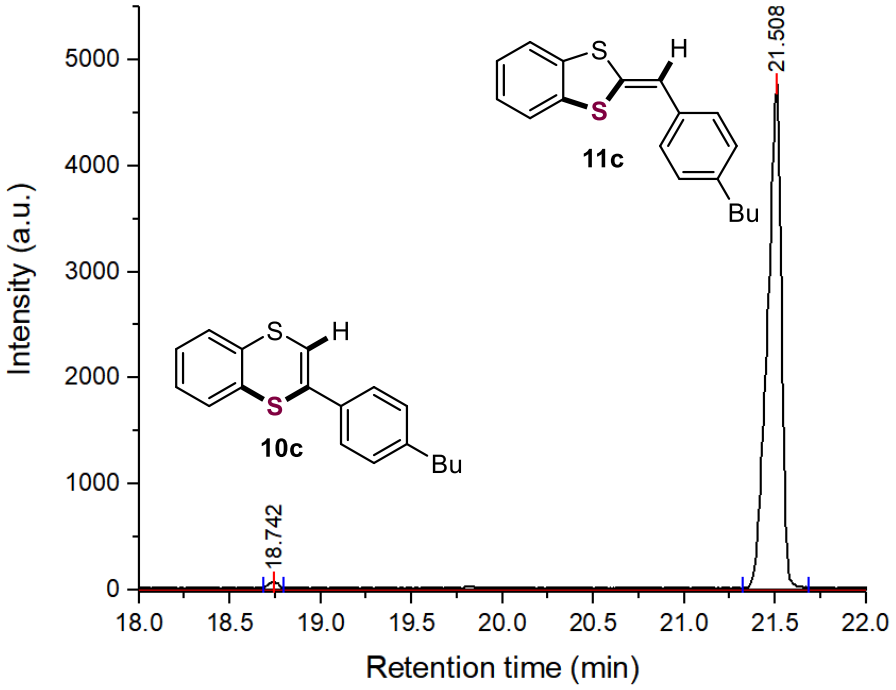


Figura A232. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **11c**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10c	18,742	537	1,23	73	1,52
11c	21,508	43208	98,77	4718	98,48
		43745	100	4791	100

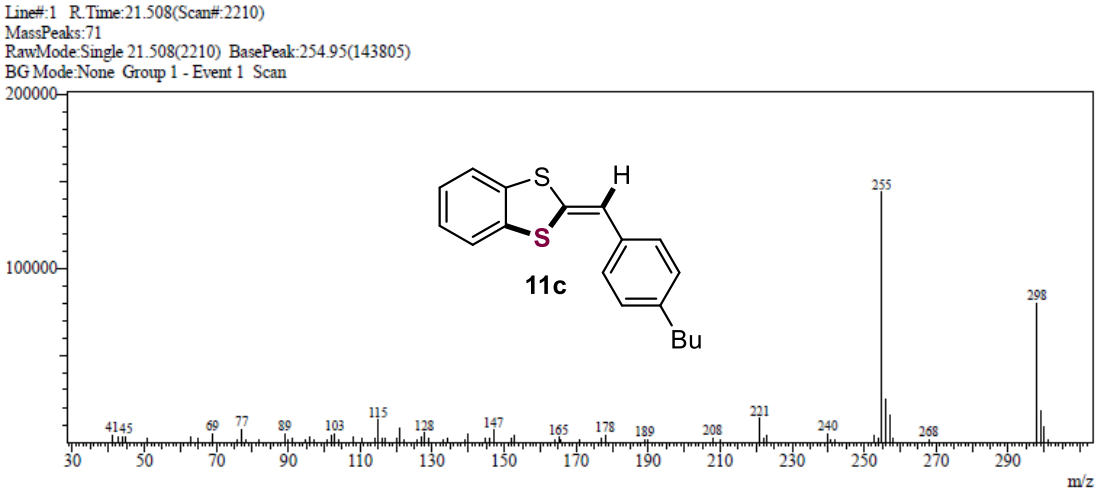
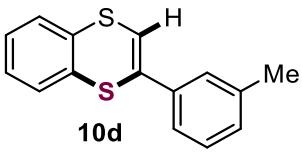


Figura A233. Espectro de massas de **11c**.



10d

2-(*m*-tolil)benzo[*b*][1,4]ditiina (**10d**). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 75%. Óleo amarelo-claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,48 – 7,34 (m, 4H); 7,29 – 7,20 (m, 3H); 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,65 (s, 1H); 2,37 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140,6; 138,3; 137,2; 135,0; 134,3; 129,4; 128,6; 128,5; 127,8; 127,8; 127,62; 127,59; 124,1; 118,0; 21,4. **HRMS (ESI)** *m/z*: $[M + H]_+$ calculado para $C_{15}H_{13}S_2$: 257,0453; encontrado: 257,0453.

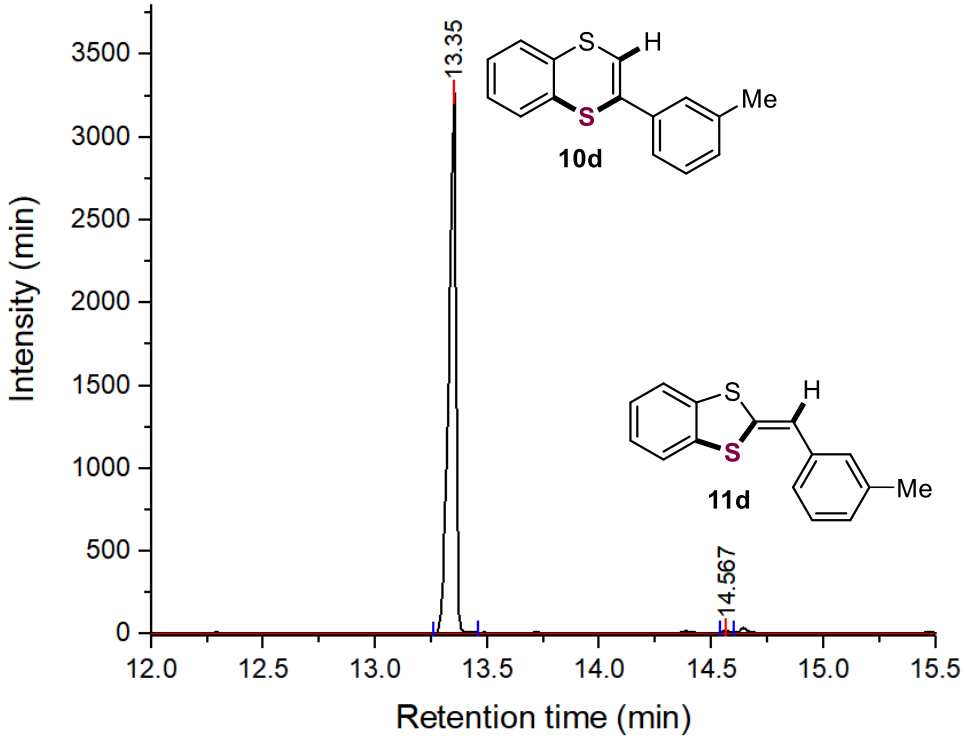


Figura A234. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **10d**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10d	13,350	121740	99,39	3227	99,08
11d	14,567	752	0,61	30	0,92
		122492	100	3257	100

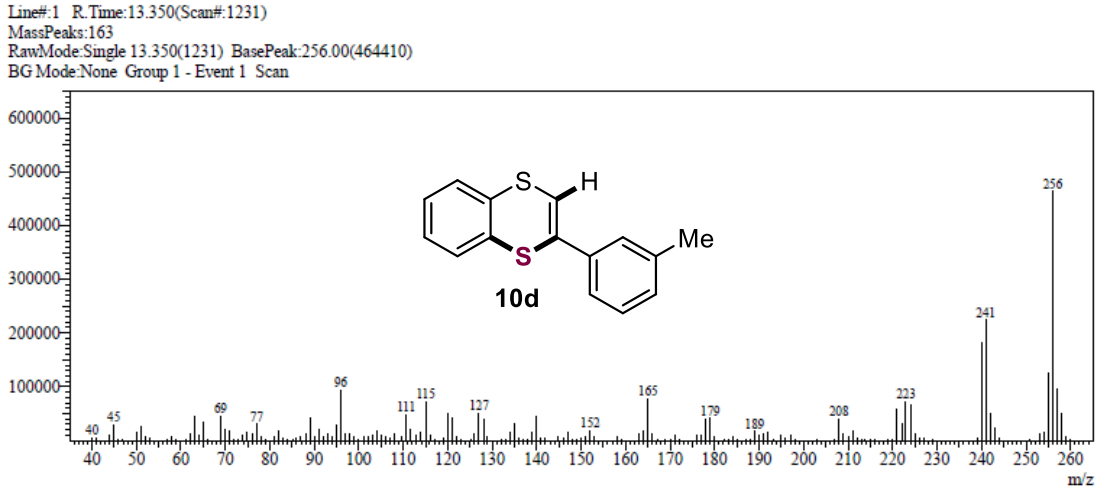
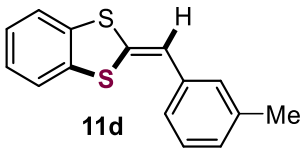


Figure A235. Espectro de massas de **10d**.



2-(3-Metilbenzilideno)benzo[*d*][1,3]ditiola (**11d**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 70%. Sólido branco. **P.F.**: 102–104 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,32 – 7,20 (m, 3H); 7,20 – 7,07 (m, 4H); 7,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 6,53 (s, 1H); 2,38 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138,1; 136,5; 136,4; 134,7; 132,1; 128,4; 127,7; 126,9; 125,9; 125,5; 124,1; 121,6; 120,9; 114,8; 21,5. **HRMS** (ESI) *m/z*: $[2M-2H]^+$ calculado para $C_{30}H_{22}S_4$: 510,0599; encontrado: 510,0598. *Observação*: o íon observado corresponde ao dímero de **11d**, indicando dimerização durante a análise por HRMS.

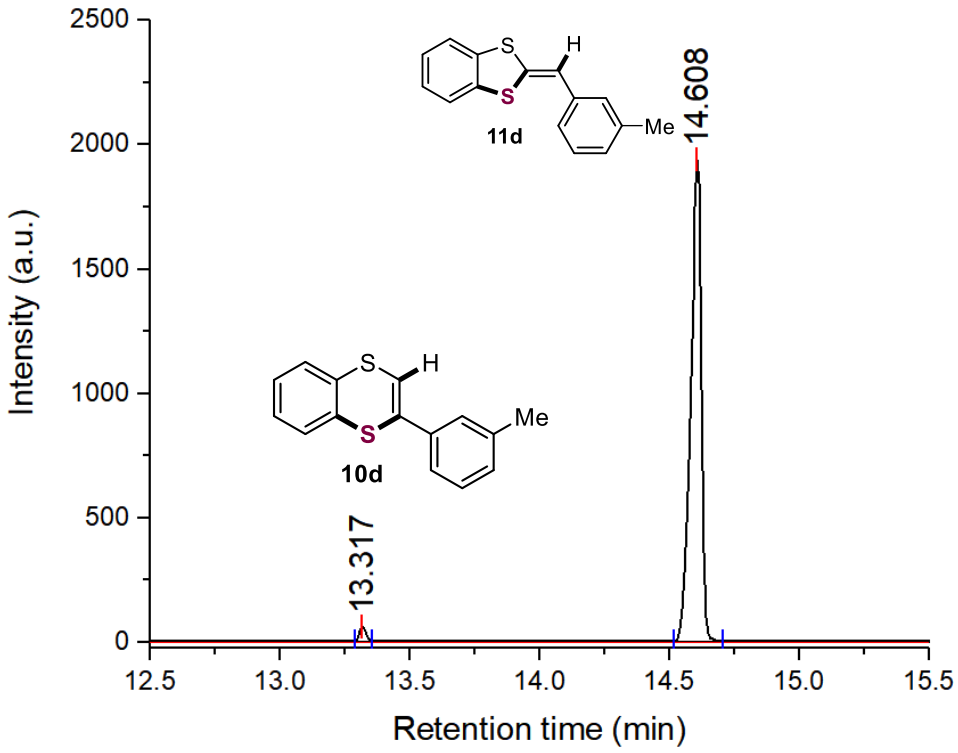


Figura A236. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **11d**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10d	13,317	1927	2,01	64	3,2
11d	14,608	93732	97,98	1936	96,8
		95659	100	2000	100

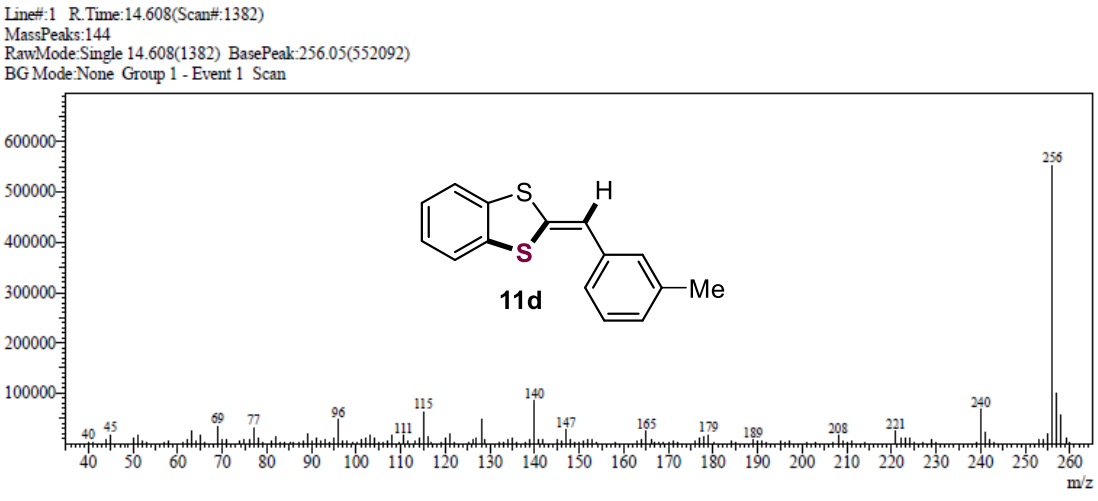
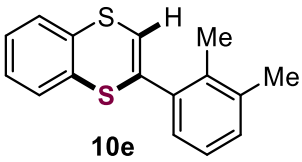


Figure A237. Espectro de massas de **11d**.



10e

2-(2,3-Dimetilfenil)benzo[*b*][1,4]ditiina (**10e**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 58%. Óleo incolor. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,43 – 7,32 (m, 2H); 7,29 – 7,20 (m, 2H); 7,17 – 7,02 (m, 3H); 6,33 (s, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,19 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140,6; 138,0; 137,4; 135,0; 134,9; 134,5; 130,1; 128,3; 128,0; 127,7; 127,65; 127,60; 125,4; 120,4; 20,4; 16,9. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{15}S_2$, 271,0610; encontrado: 271,0604.

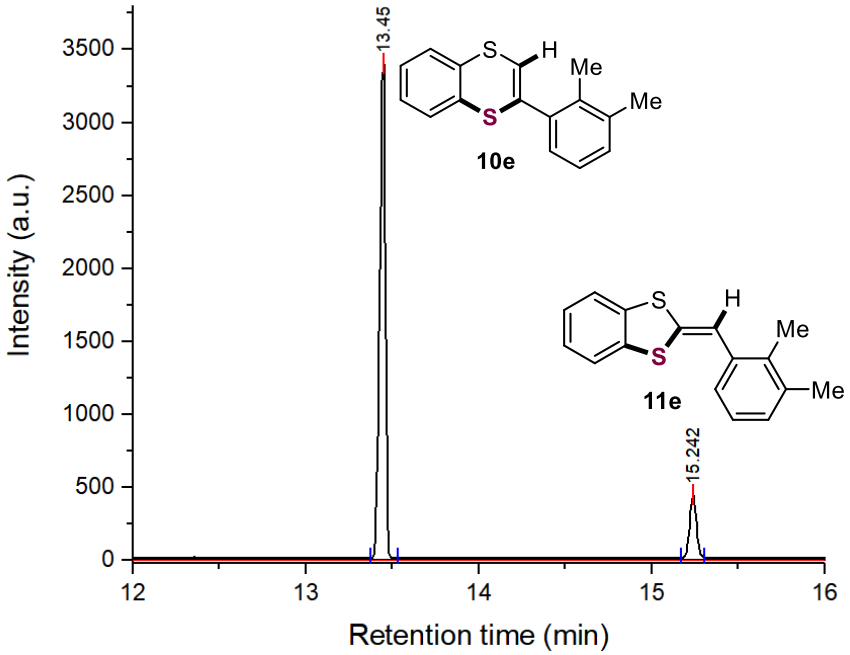


Figura A238. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **10e**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10e	13,450	127825	85,62	3390	88,28
11e	15,242	21466	14,38	450	11,72

		149291	100	3840	100

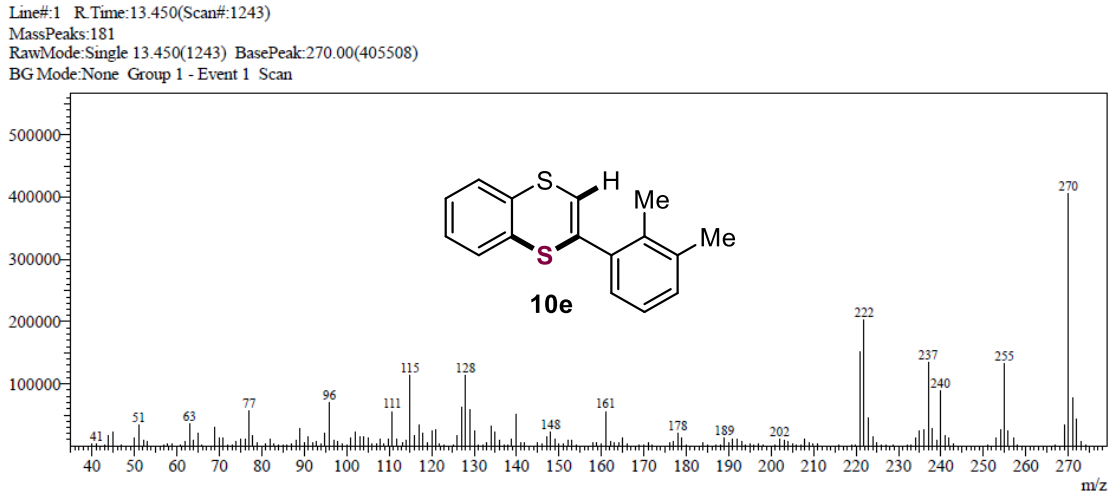
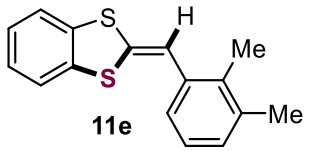


Figure A239. Espectro de massas de **10e**.



2-(2,3-Dimetilbenzilideno)benzo[d][1,3]ditiola. (**11e**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 62%. Óleo amarelo-claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,23 – 7,16 (m, 1H); 7,17 – 7,11 (m, 2H); 7,09 – 7,03 (m, 3H); 6,61 (s, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,20 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 136,9; 136,3; 136,0; 135,2; 134,0; 133,5; 128,9; 125,6; 125,5; 125,4; 124,7; 121,5; 121,0; 114,7; 20,6; 15,7. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M+H]^+$ calculado para $C_{16}H_{15}S_2$, 271,0610; encontrado: 271,0614.

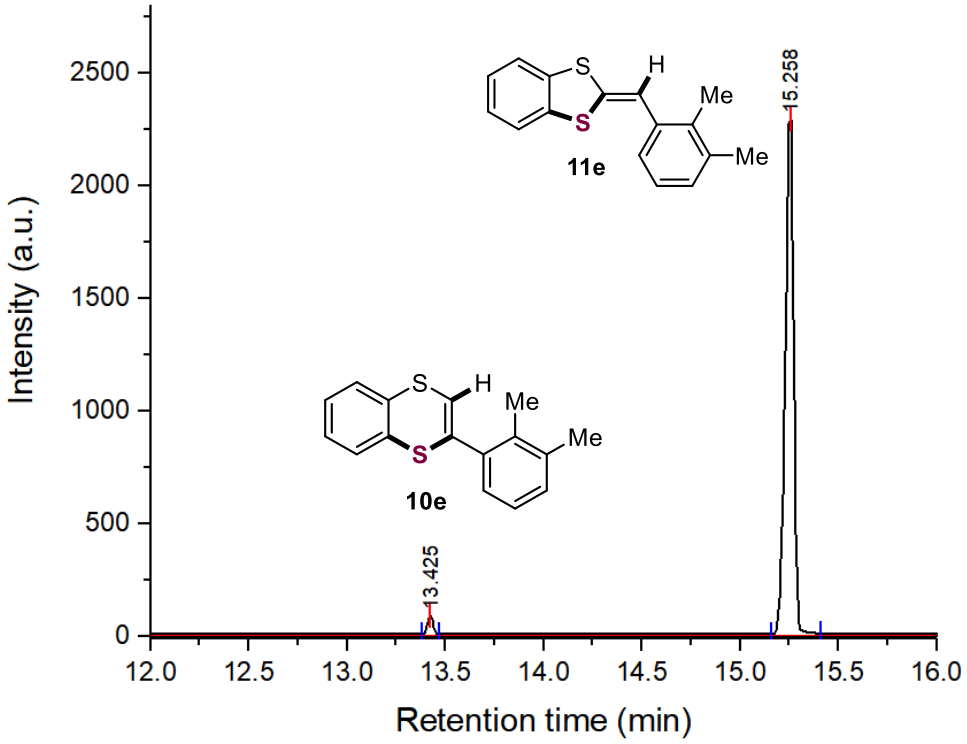


Figura A240. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **11e**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10e	13,425	3177	2,67	96	4,02
11e	15,258	115843	97,33	2291	95,97
		119020	100	2387	100

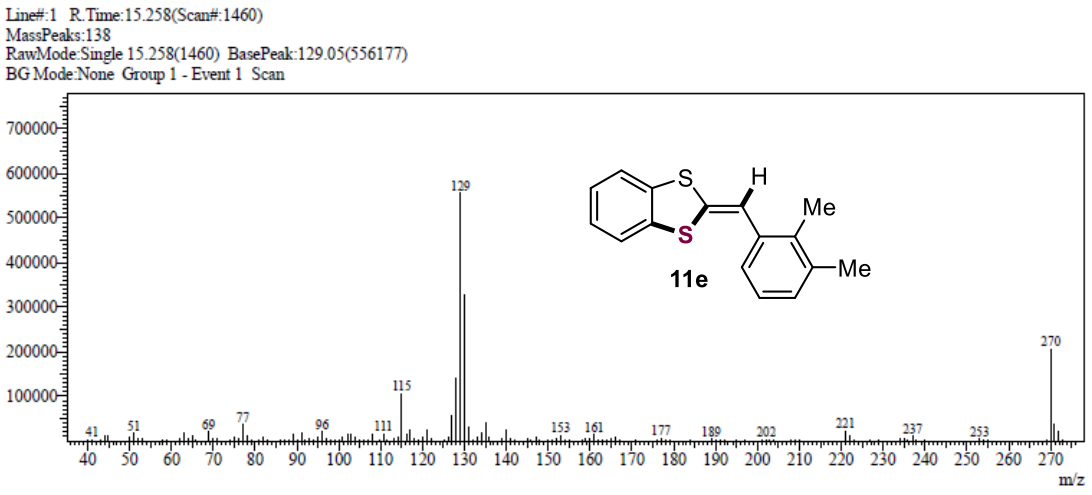
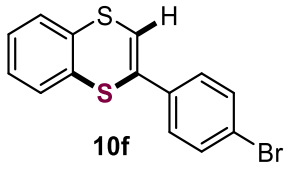


Figura A241. Espectro de massas de **11e**.



2-(4-Bromofenil)benzo[*b*][1,4]ditiina (**10f**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 65%. Sólido amarelo-claro. **P.F.**: 84–86 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51 – 7,45 (m, 4H); 7,45 – 7,42 (m, 1H); 7,37 (dd, *J* = 5,8; 3,3 Hz, 1H); 7,27 – 7,22 (m, 2H); 6,67 (s, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139,3; 136,1; 134,7; 133,9; 131,7; 128,6; 128,5; 128,0; 127,9; 127,7; 122,7; 119,1. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{14}H_9BrS_2$, 319,9324; encontrado: 319,9317.

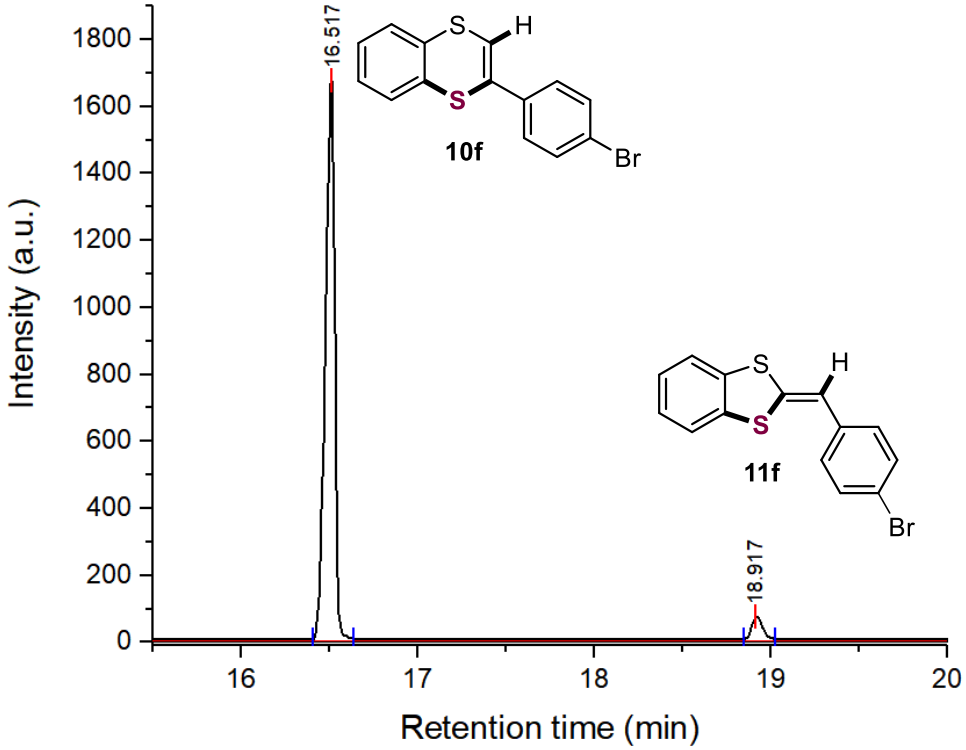


Figura A242. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **10f**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10f	16,517	104334	95,18	1674	95,66
11f	18,917	5279	4,82	76	4,34

		109613	100	1750	100

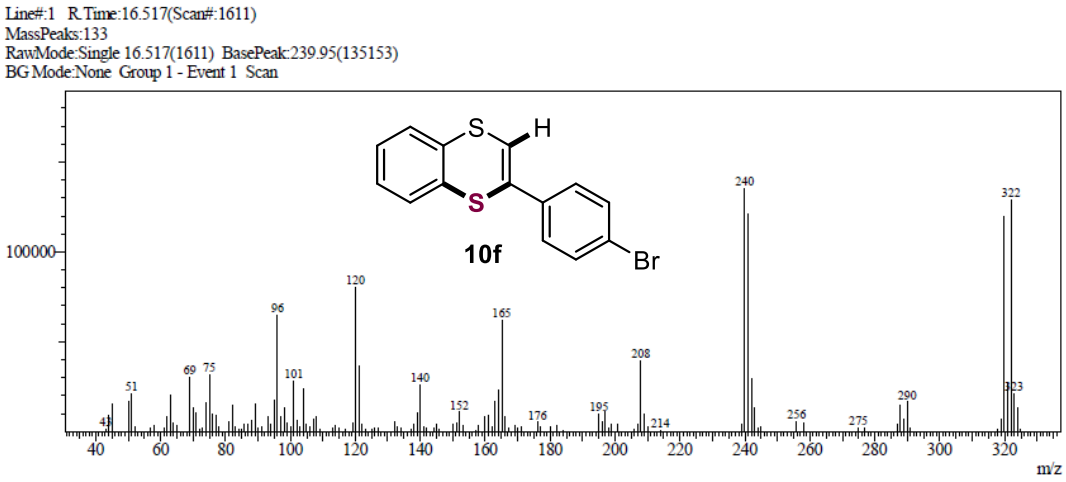
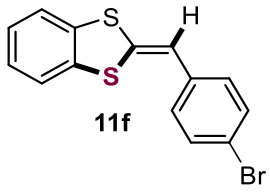


Figura A243. Espectro de massas de **10f**.



2-(4-Bromobenzilideno)benzo[*d*][1,3]ditiola (**11f**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 55%. Sólido amarelo-claro. **P.F.**: 168–170 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,28 – 7,22 (m, 2H); 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,16 – 7,09 (m, 2H); 6,48 (s, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 136,0; 135,4; 134,6; 133,8; 131,6; 128,4; 126,1; 125,7; 121,8; 121,0; 119,4; 113,2. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{14}H_9BrS_2$, 319,9324; encontrado: 319,9313.

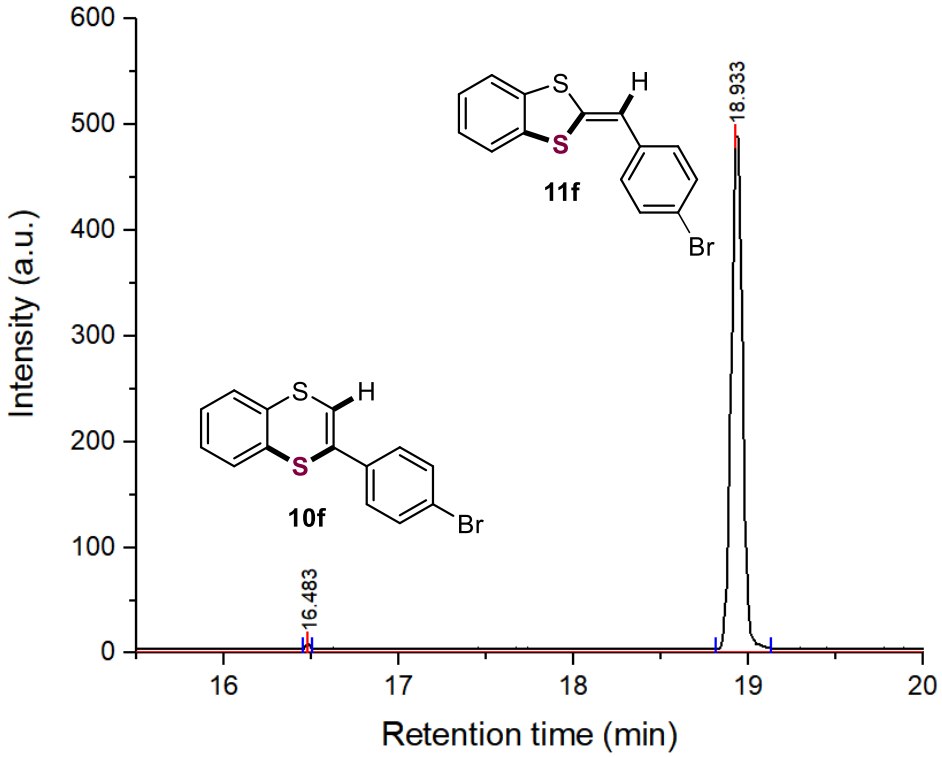


Figura A244. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **11f**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10f	16,483	235	0,64	8	1,62
11f	18,933	36546	99,36	487	98,38
		36781	100	495	100

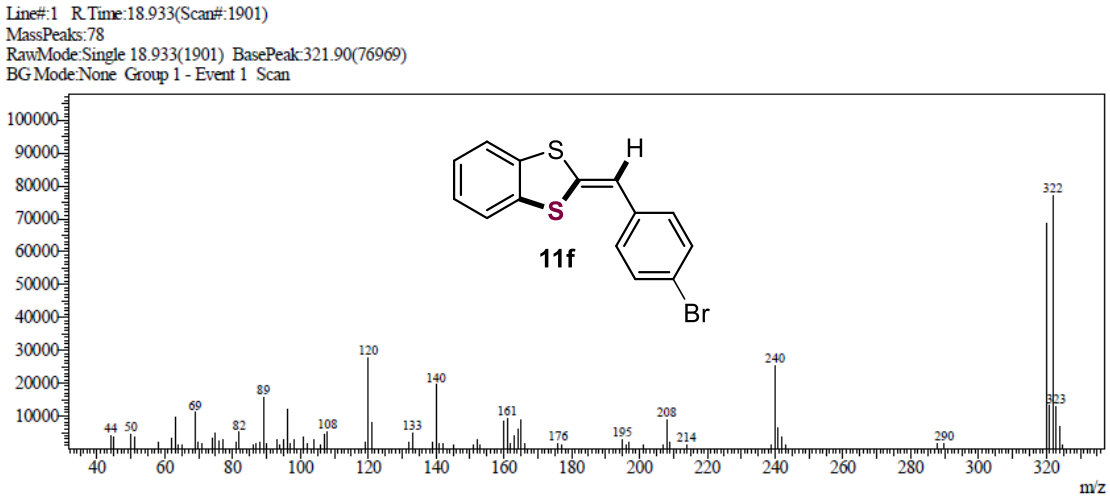
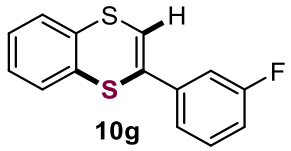


Figura A245. Espectro de massas de **11f**.



10g

2-(3-Fluorofenil)benzo[*b*][1,4]ditiina (**10g**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 58%. Óleo amarelo-claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,47 – 7,42 (m, 1H); 7,42 – 7,29 (m, 4H); 7,28 – 7,22 (m, 2H); 7,06 – 6,98 (m, 1H); 6,72 (s, 1H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162,8 (d, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 246,4 Hz); 139,3 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 7,8 Hz); 139,1 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 2,5 Hz); 134,7; 133,8; 130,1 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 8,4 Hz); 128,6; 128,0; 127,9; 127,8; 122,6 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 2,9 Hz); 119,8; 115,5 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 21,3 Hz); 113,9 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 23,1 Hz). **HRMS (ESI)** *m/z*: $[M]^+$ calculado para $C_{14}H_9FS_2$: 260,0124; encontrado: 260,0123.

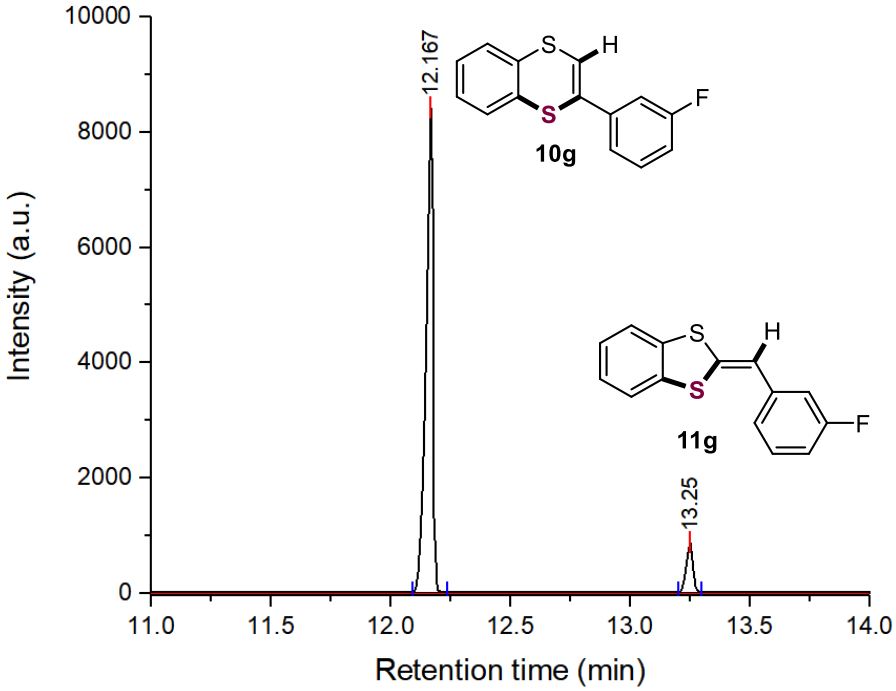


Figura A246. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **10g**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)

10g	12,167	283612	90,31	8422	90,70
11g	13,250	30433	9,69	863	9,30
		314045	100	9285	100

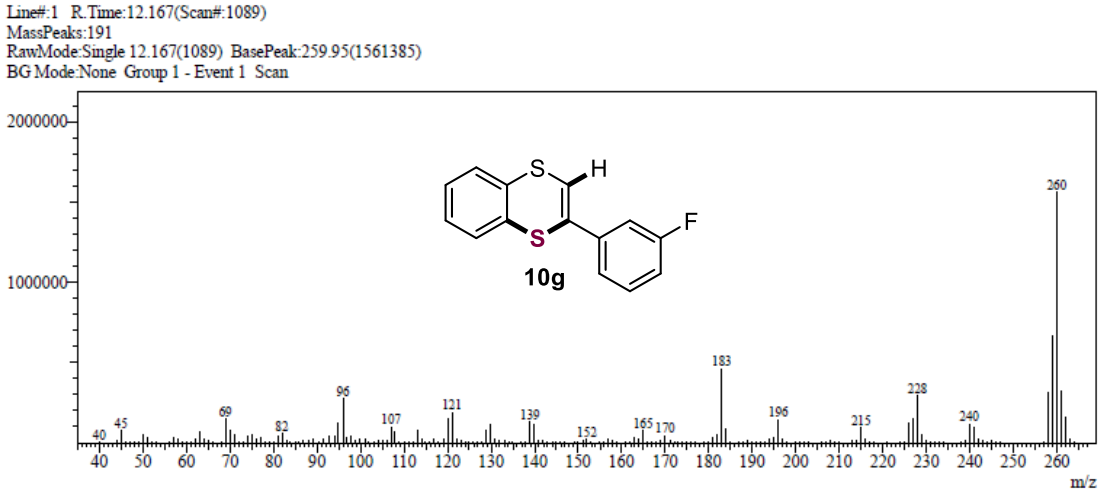
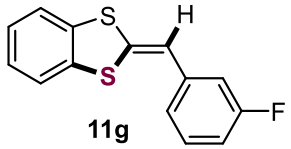


Figure A247. Espectro de massas de **10g**.



2-(3-fluorobenzilideno)benzo[*d*][1,3]ditiola (**11g**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 65%. Sólido amarelo-claro. **P.F.**: 110–112 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39 – 7,24 (m, 3H); 7,20 – 7,05 (m, 4H); 6,95 – 6,87 (m, 1H); 6,55 (s, 1H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162,9 (d, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 245,1 Hz); 138,6 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 8,1 Hz); 136,1; 134,6; 134,5; 129,9 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 8,7 Hz); 126,1; 125,7; 122,7 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 2,7 Hz); 121,8; 121,0; 113,3 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 22,5 Hz); 113,2 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 2,7 Hz); 112,7 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 21,4 Hz). **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{14}H_9FS_2$, 260.0124; encontrado: 260.0115.

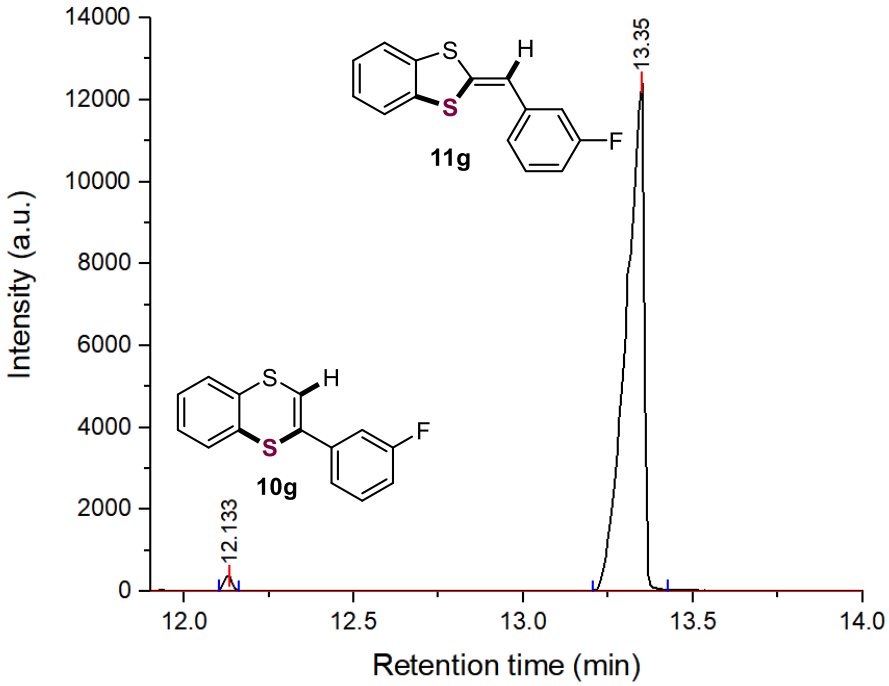


Figura A248. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **11g**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10g	12,133	10448	1,36	382	3,00
11g	13,350	756239	98,64	12343	97,00
		766687	100	12725	100

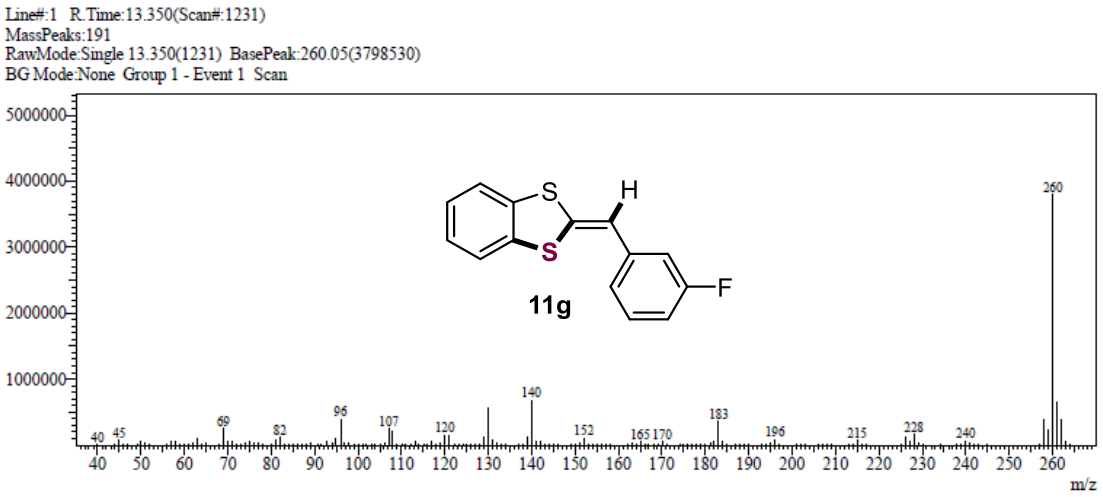
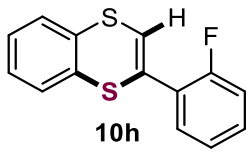


Figura A249. Espectro de massas de **11g**.



2-(2-fluorofenil)benzo[*b*][1,4]ditiina (10h). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 63%. Sólido amarelo-claro. **P.F.:** 98–100 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,47 – 7,36 (m, 2H); 7,33 – 7,21 (m, 3H); 7,18 – 7,04 (m, 2H); 6,85 (s, 1H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160,0 (d, $^{1}J_{C-F}$ = 250,6 Hz); 134,9; 134,3; 133,2 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 2,6 Hz); 130,0 (d, $^{4}J_{C-F}$ = 2.5 Hz); 129,9 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 8,4 Hz); 128,6; 127,9; 127,9; 127,7; 125,2 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 12,6 Hz); 124,1 (d, $^{4}J_{C-F}$ = 3,7 Hz); 123,8 (d, $^{3}J_{C-F}$ = 7,0 Hz); 116,1 (d, $^{2}J_{C-F}$ = 22,5 Hz). **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{14}H_9FS_2$, 260,0124; encontrado: 260,0125.

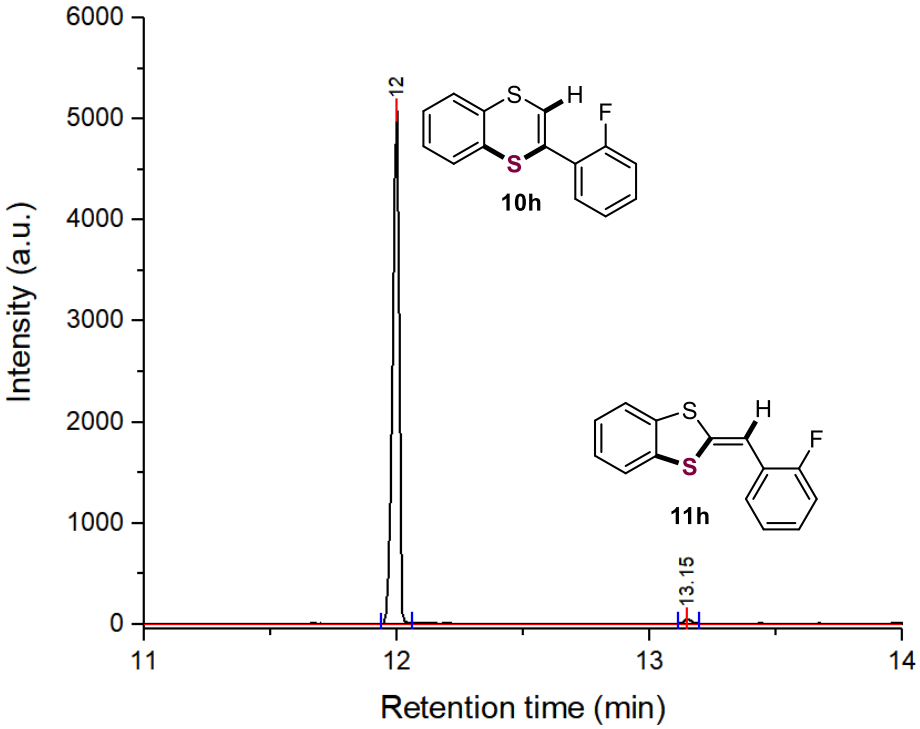


Figura A250. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **10h**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)

10h	12,000	147436	98,77	5081	98,97
11h	13,150	1830	1,23	53	1,03
		149266	100	5134	100

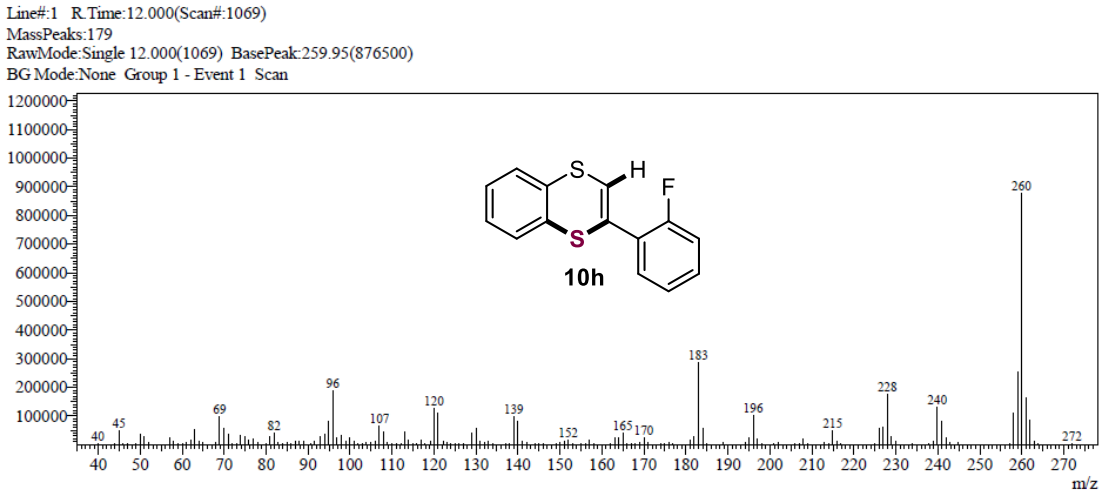
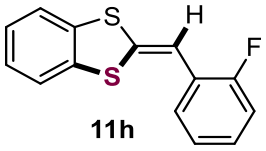


Figura A251. Espectro de massas de **10h**.



2-(2-fluorobenzilideno)benzo[*d*][1,3]ditiola (**11h**). O produto foi obtido por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 65%. Sólido amarelo-claro. **P.F.**: 82–84 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,59 – 7,52 (m, 1H); 7,27 – 7,21 (m, 2H); 7,21 – 7,15 (m, 2H); 7,15 – 7,09 (m, 2H); 7,09 – 7,01 (m, 1H); 6,70 (s, 1H). **^{13}C{^{1}H} NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 158,9 (d, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 248,9 Hz); 136,0; 135,1 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 1,5 Hz); 134,8; 127,4 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 8,3 Hz); 126,9 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 2,7 Hz); 126,0; 125,6; 124,7 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 12,4 Hz); 123,9 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3,7 Hz); 121,7; 121,0; 115,2 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 22,0 Hz); 106,1 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 7,2 Hz). **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{10}FS_2$, 261.0202; encontrado: 261.0191.

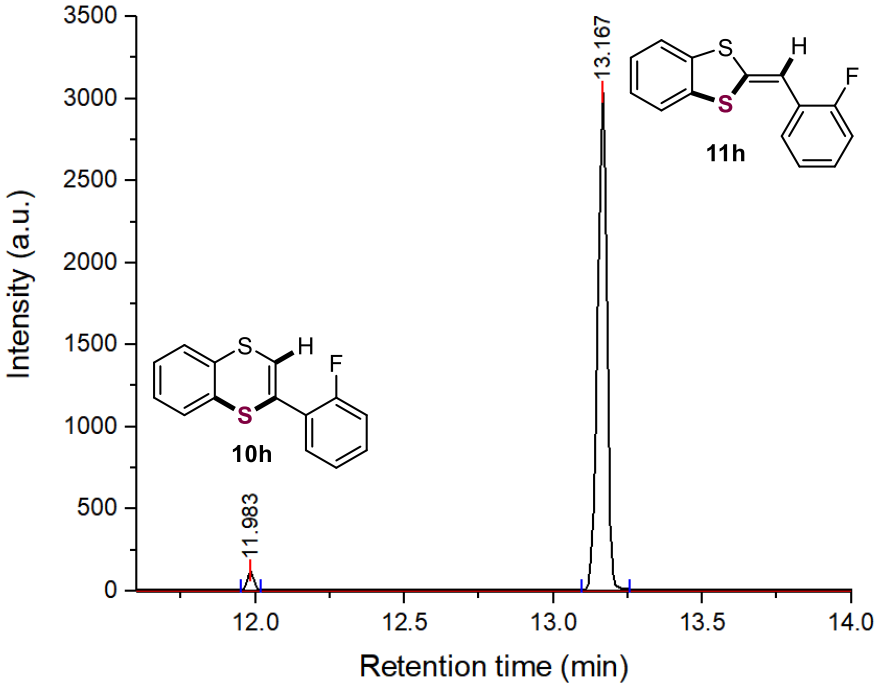


Figura A252. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **11h**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10h	11,983	3143	2,72	121	3,83
11h	13,167	112582	97,28	3037	96,17
		115725	100	3158	100

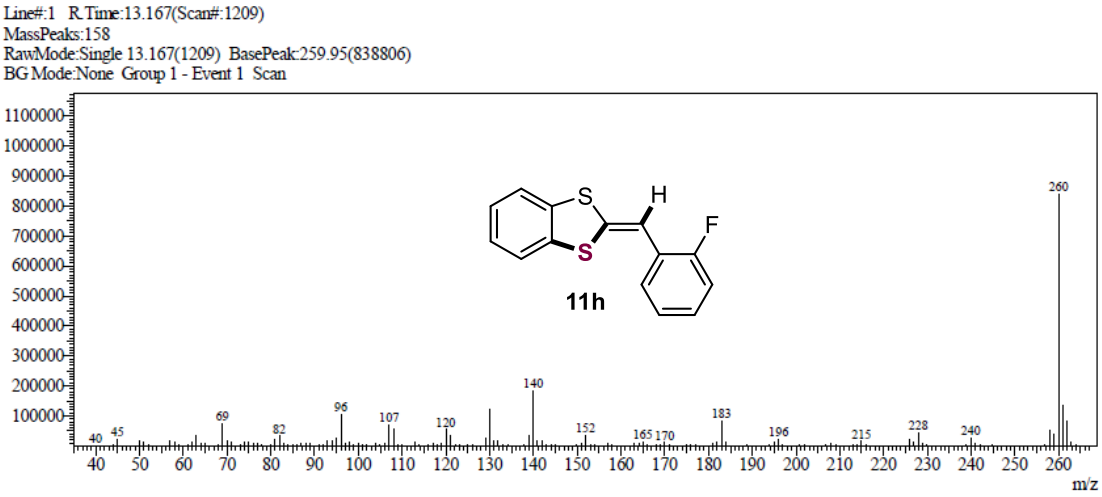
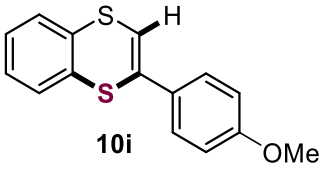


Figura A253. Espectro de massas de **11h**.



2-(4-metoxifenil)benzo[*b*][1,4]ditiina (**10i**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 61%. Sólido amarelo-claro. **P.F.**: 103–105 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,55 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,44 (dd, *J* = 5,8; 3,3 Hz, 1H); 7,36 (dd, *J* = 5,8; 3,2 Hz, 1H); 7,26 – 7,20 (m, 2H); 6,87 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 6,53 (s, 1H); 3,81 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160,0; 140,6; 135,3; 134,5; 129,7; 128,5; 128,3; 127,9; 127,8; 127,5; 115,9; 113,9; 55,3. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{13}OS_2$, 273,0402; encontrado: 273,0402.

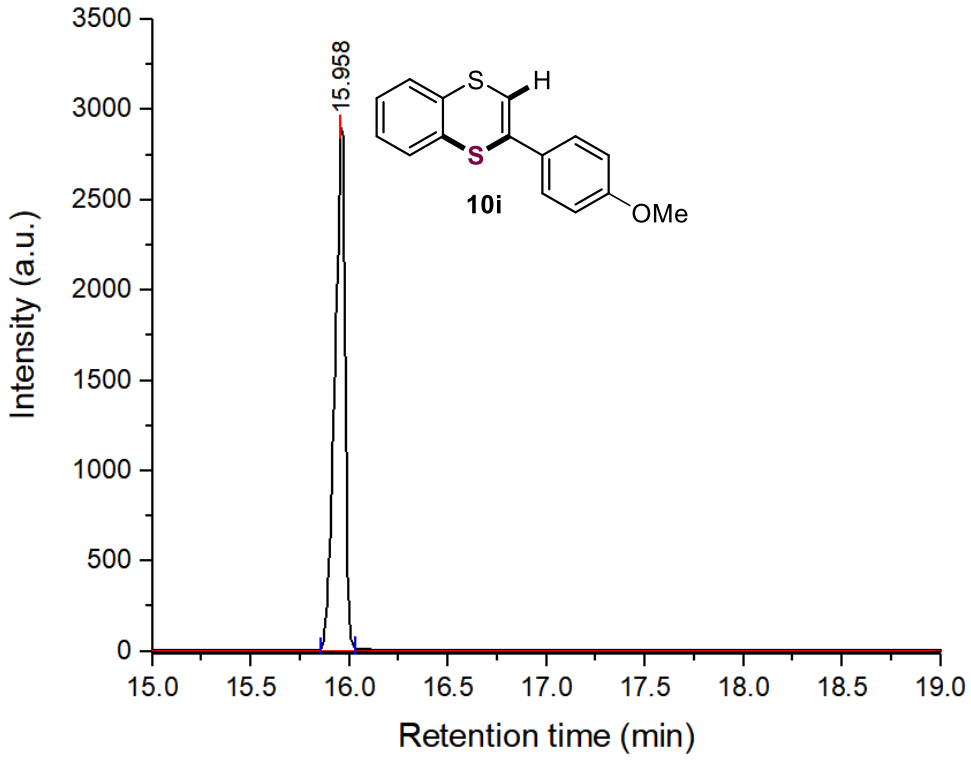


Figura A254. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **10i**.

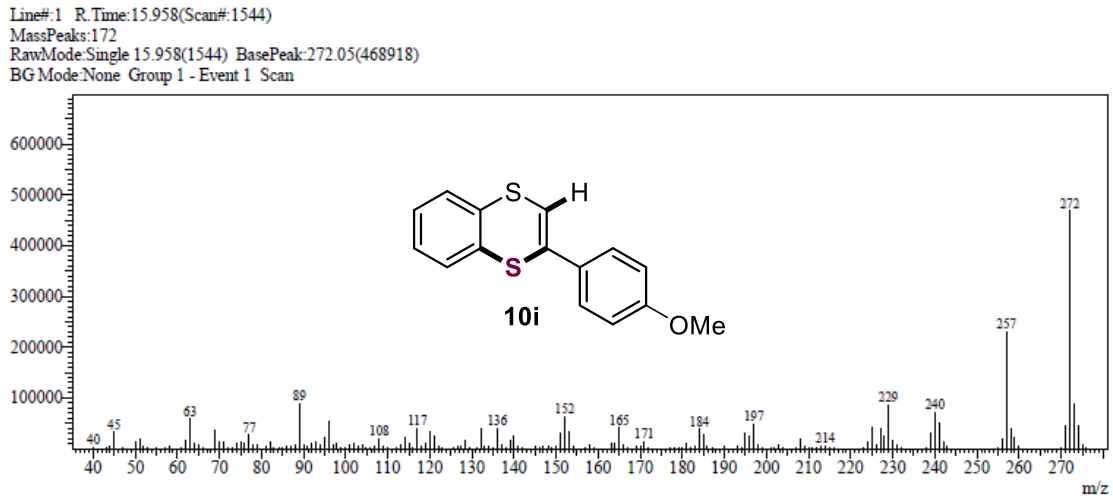
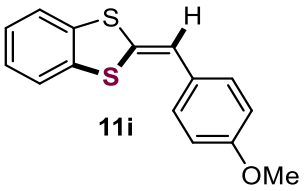


Figura A255. Espectro de massas de **10i**.



2-(4-metoxibenzilideno)benzo[*d*][1,3]ditiola (**11i**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 54%. Sólido amarelo-claro. **P.F.**: 135–137 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 – 7,26 (m, 2H); 7,25 – 7,19 (m, 2H); 7,13 – 7,06 (m, 2H); 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,50 (s, 1H); 3,82 (s, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 157,8; 136,3; 134,9; 129,6; 129,5; 128,3; 125,8; 125,5; 121,6; 120,9; 114,6; 113,9; 55,3. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{13}OS_2$, 273,0402; encontrado: 273,0397.

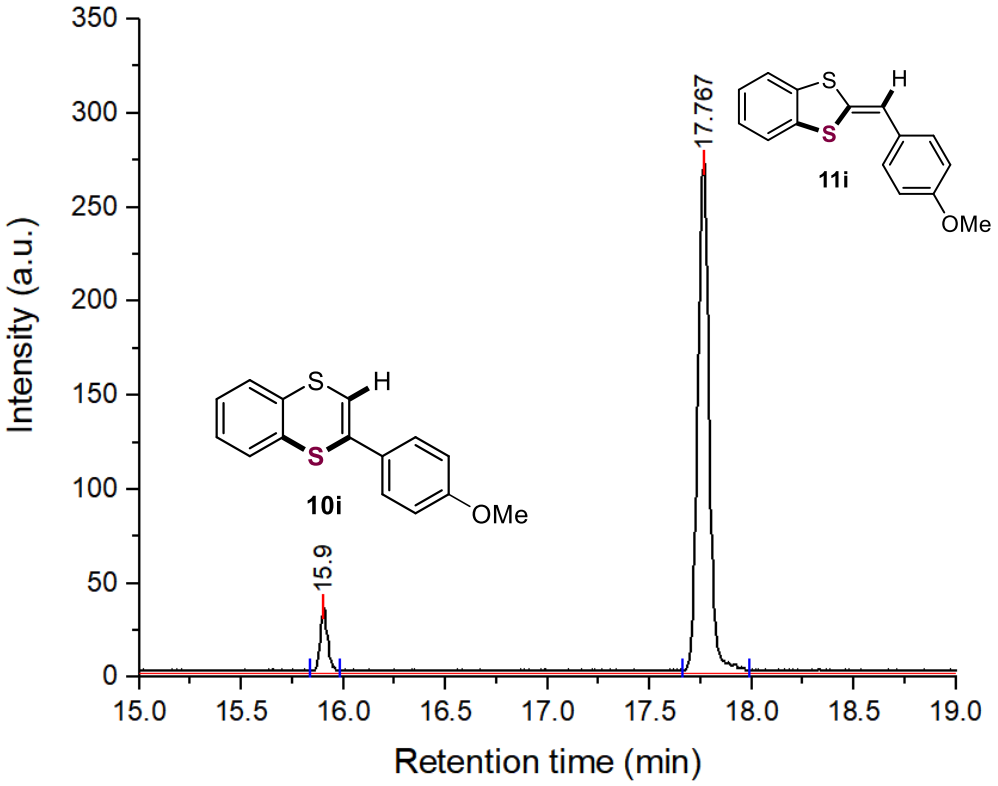


Figura A256. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **11i**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10i	15,900	1609	8,11	36	11,69
11i	17,767	18219	91,88	272	88,31
		19828	100	308	100

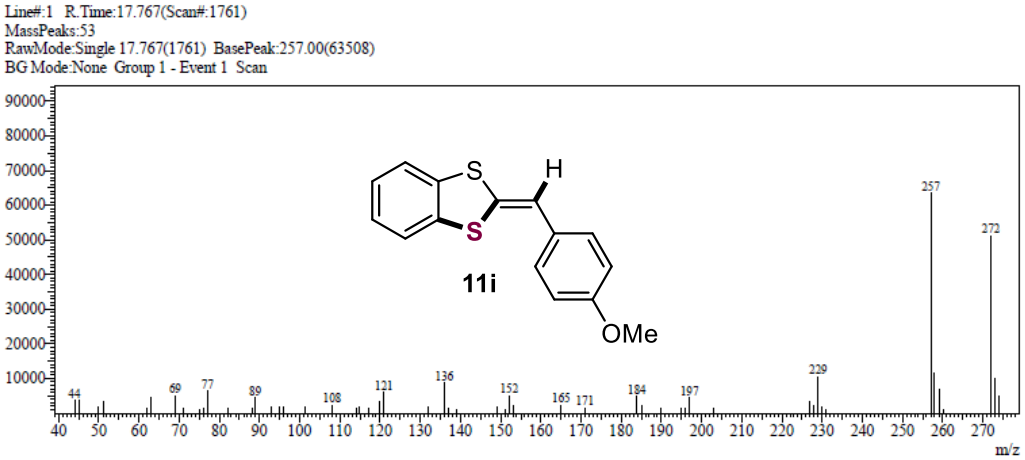
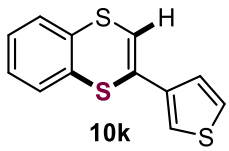


Figura A257. Espectro de massas de **11i**.



2-(tiofen-3-il)benzo[*b*][1,4]ditiina (**10k**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano como solvente. Rendimento: 68%. Óleo amarelo-claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,56 (dd, *J* = 3,0; 1,3 Hz, 1H); 7,46 – 7,40 (m, 1H); 7,39 – 7,34 (m, 1H); 7,31 (dd, *J* = 5,1; 3,0 Hz, 1H); 7,28 – 7,20 (m, 3H); 6,71 (s, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138,4; 135,3; 134,9; 134,0; 128,6; 127,9; 127,8; 127,6; 126,6; 125,5; 122,7; 117,3. **HRMS** (ESI) *m/z*: $[M]^+$ calculado para $C_{12}H_8S_3$: 247,9783; encontrado: 247,9786.

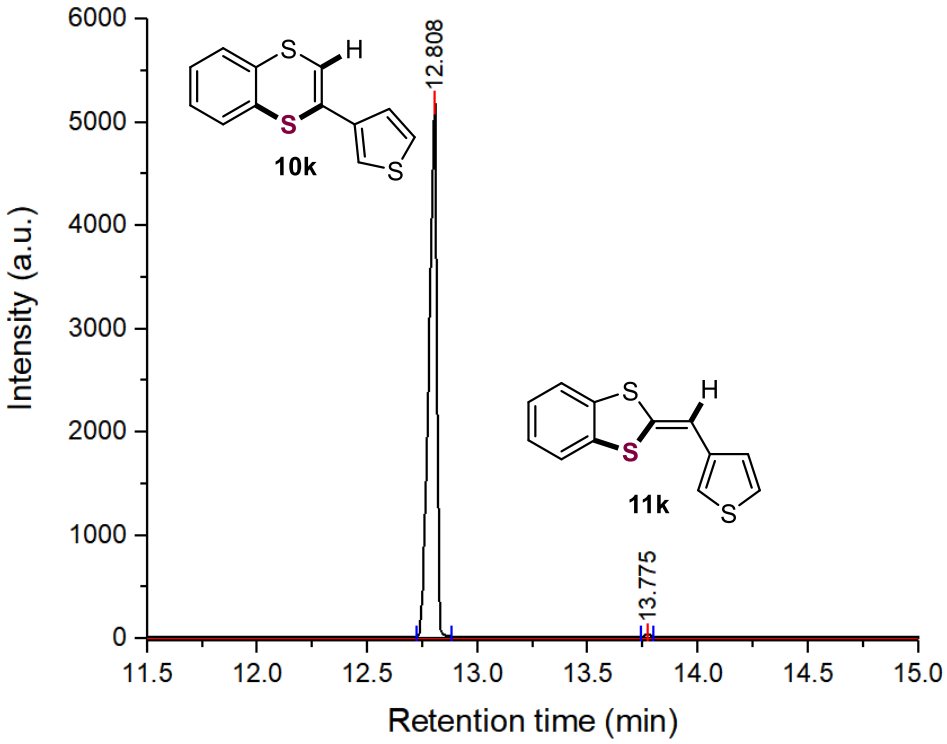


Figura A258. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **10k**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
2k	12,808	213401	99,33	5205	98,78
3k	13,775	1434	0,67	64	1,22

		214835	100	5269	100

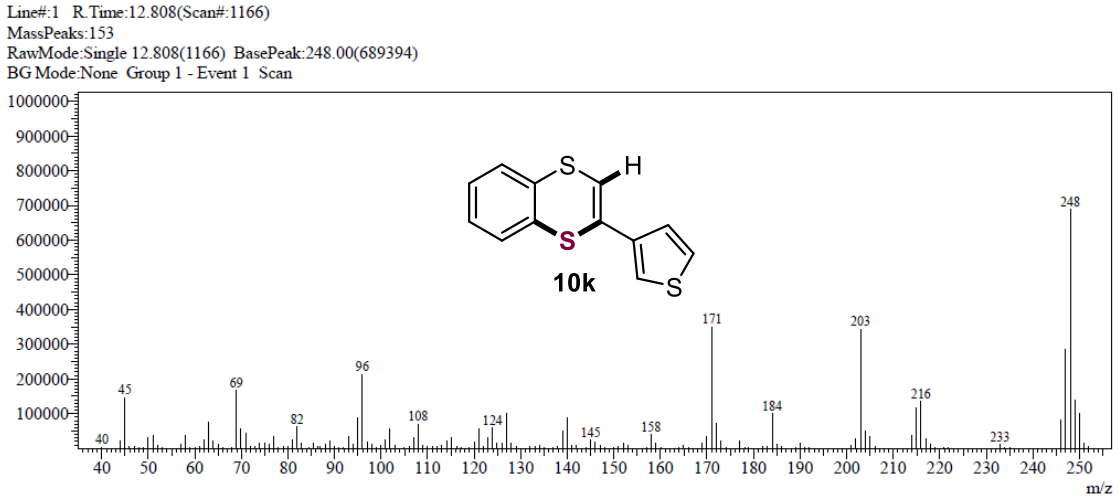
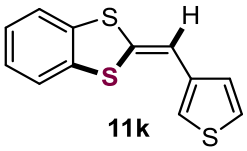


Figura A259. Espectro de massas de **10k**.



2-(tiofen-3-ilmetileno)benzo[*d*][1,3]ditiola (**11k**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 54%. Sólido branco. **P.F.**: 144–146 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,31 (dd, *J* = 5,0; 2,9 Hz, 1H); 7,28 – 7,18 (m, 3H); 7,15 – 7,08 (m, 3H); 6,59 (s, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137,9; 136,2; 135,1; 131,6; 127,5; 125,9; 125,5; 125,2; 121,7; 121,1; 120,2; 109,2. **HRMS (ESI)** *m/z*: $[M]^+$ calculado para $C_{12}H_8S_3$: 247,9783; encontrado: 247,9787.

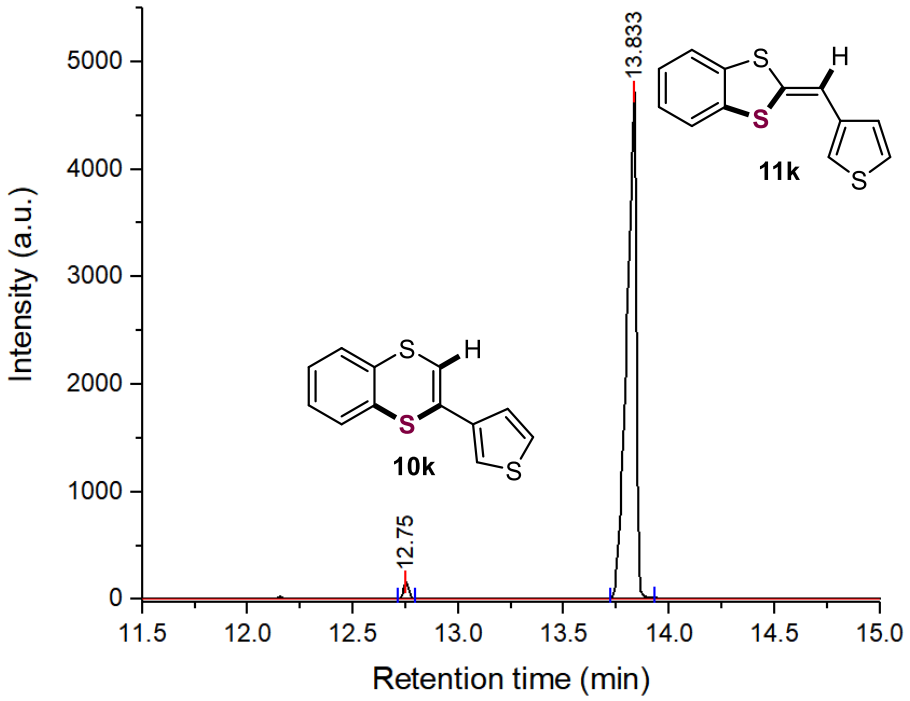


Figura A260. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **11k**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10k	12,750	5199	2,02	164	3,43
11k	13,833	252783	97,98	4619	96,57
		257982	100	4783	100

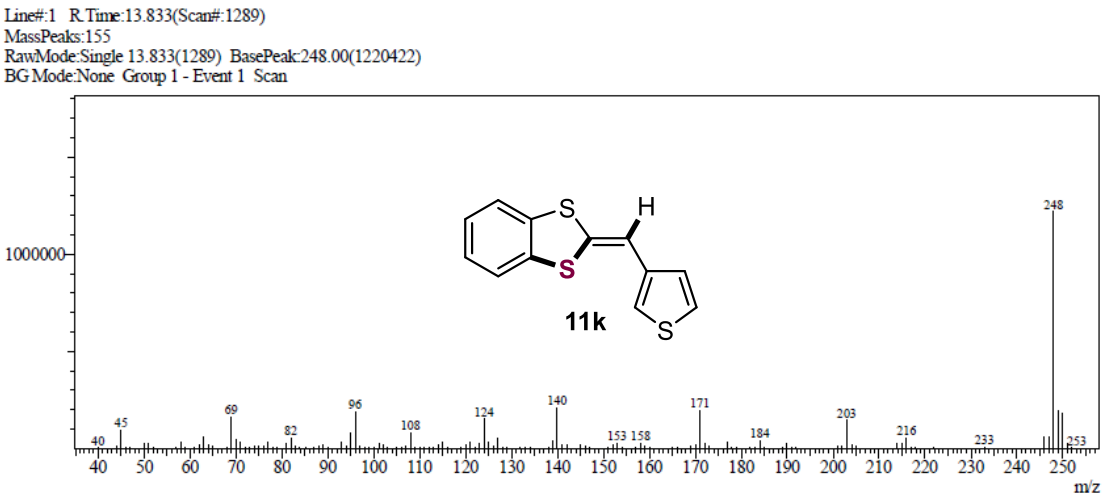
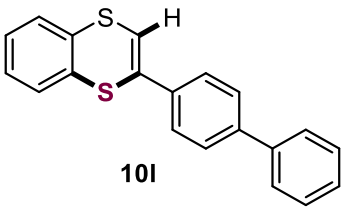


Figura A261. Espectro de massas de **11k**.



2-([1,1'-bifenil]-4-il)benzo[*b*][1,4]ditiina (**10l**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano como solvente. Rendimento: 60%. Cristais amarelo-claros. **P**.**F**.: 138–140 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,73 – 7,65 (m, 2H); 7,64 – 7,54 (m, 4H); 7,50 – 7,41 (m, 3H); 7,40 – 7,32 (m, 2H); 7,31 – 7,18 (m, 2H); 6,72 (s, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 141,4; 140,2; 140,1; 136,0; 135,0; 134,2; 128,8; 128,6; 127,88; 127,87; 127,7; 127,6; 127,3; 127,2; 127,0; 118,2. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{20}H_{14}S_2$, 318,0531; encontrado: 318,0546.

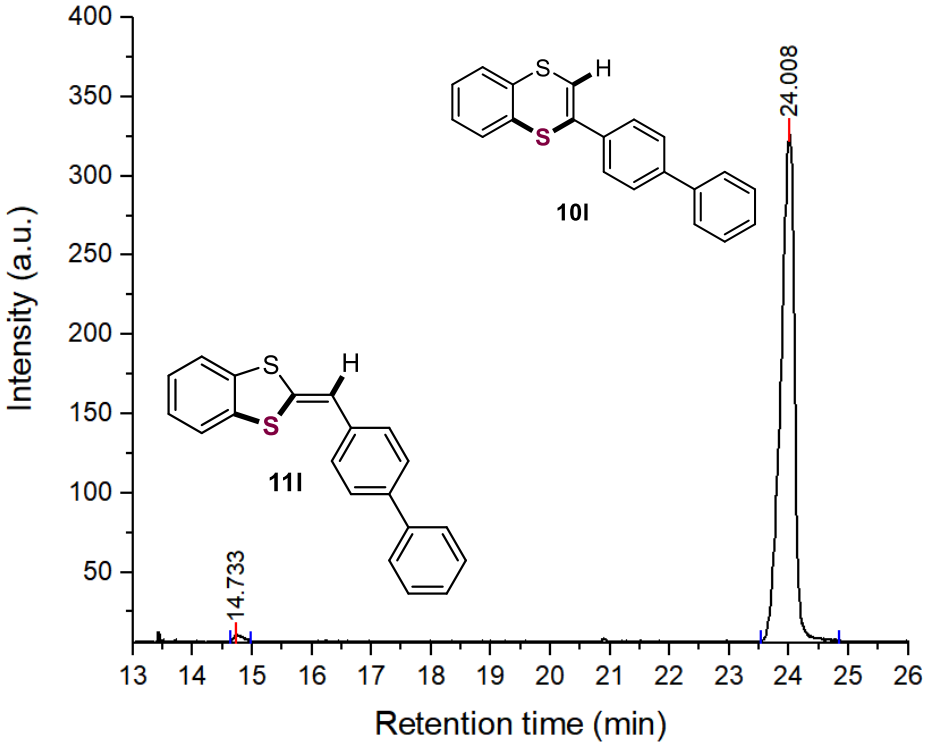


Figura A262. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **10l**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)

11l	14,733	1942	2,11	10	2,96
10l	24,008	90044	97,89	328	97,04
		91986	100	338	100

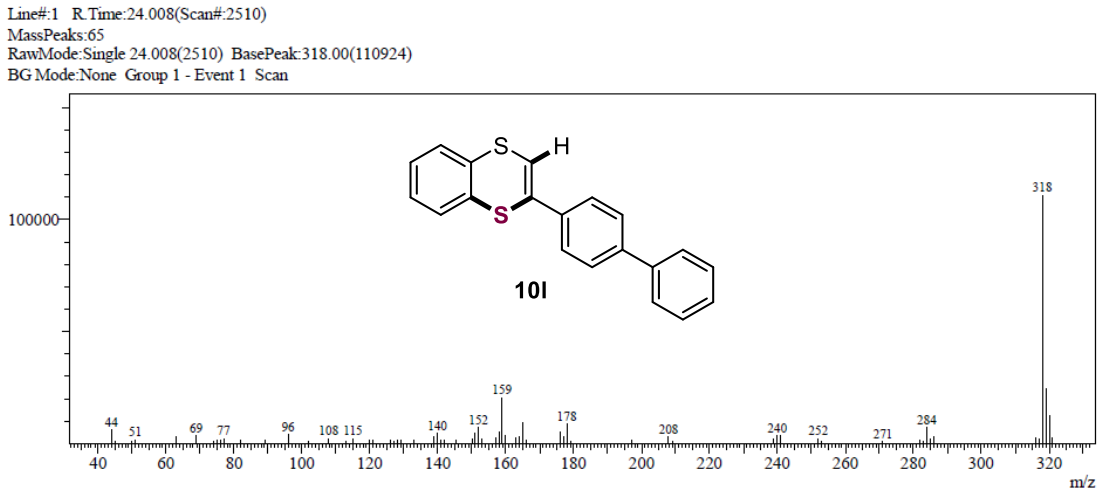
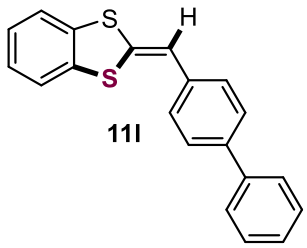


Figura A263. Espectro de massas de **10l**.



2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetileno)benzo[*d*][1,3]ditiola (**11l**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 56%. Sólido branco. **P.F.**: 167–169 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,67 – 7,58 (m, 4H); 7,49 – 7,38 (m, 4H); 7,34 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,29 – 7,22 (m, 2H); 7,16 – 7,08 (m, 2H); 6,60 (s, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140,6; 138,5; 136,4; 135,6; 134,7; 132,6; 128,8; 127,3; 127,2; 127,1; 126,9; 126,0; 125,6; 121,7; 120,9; 114,2. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{15}S_2$, 319,0610; encontrado: 319.0602.

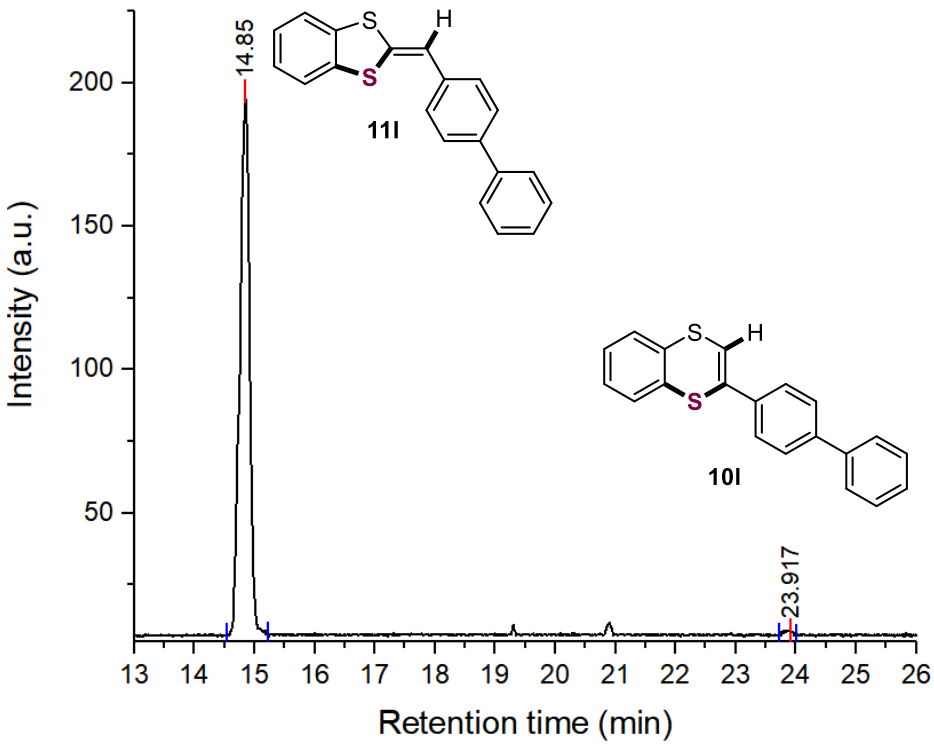


Figura A264. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **11l**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
11l	14,850	38463	96,10	198	95,65
10l	23,917	1561	3,90	9	4,35
		40024	100	207	100

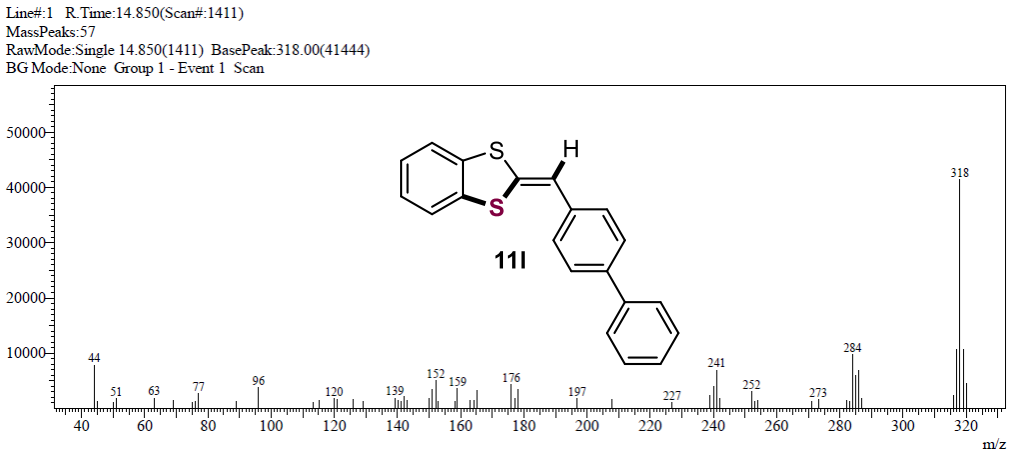
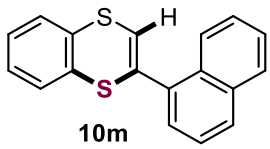


Figura A265. Espectro de massas de **11l**.



2-(naftalen-1-il)benzo[*b*][1,4]ditiina (**10m**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 40%. Óleo amarelo-claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,02 – 7,95 (m, 1H); 7,88 – 7,80 (m, 2H); 7,52 – 7,36 (m, 6H); 7,32 – 7,25 (m, 2H); 6,57 (s, 1H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138,6; 135,9; 134,9; 134,5; 133,7; 131,3; 129,1; 128,39; 128,36; 128,1; 127,9; 127,8; 127,3; 126,5; 126,2; 125,5; 125,2; 122,0. **HRMS** (ESI) *m*/*z*: $[M]^+$ calculado para $C_{18}H_{12}S_2$, 292,0375; encontrado: 292,0375.

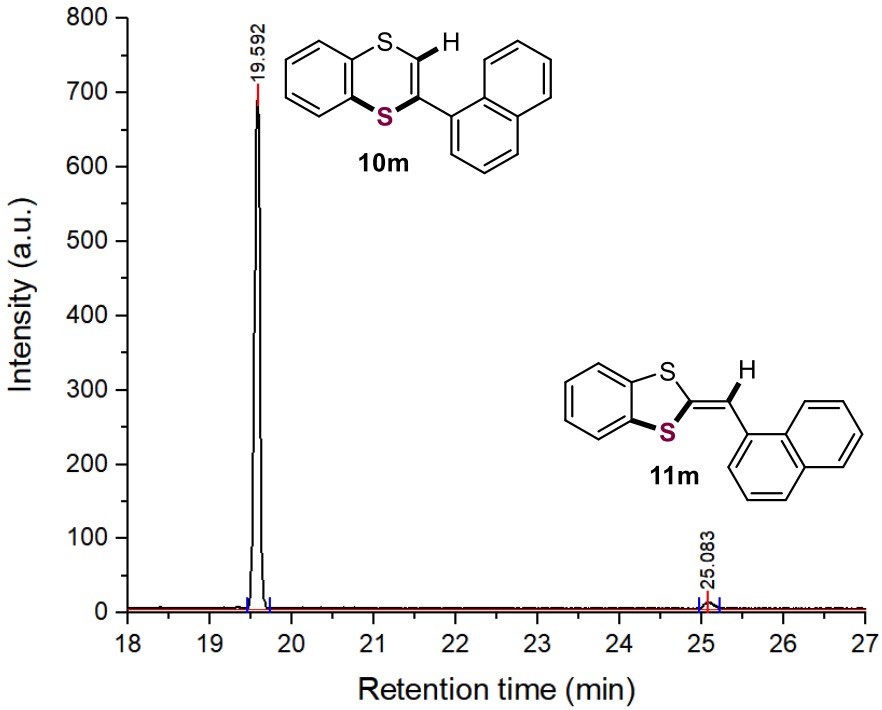


Figura A266. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **10m**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10m	19,592	52890	97,58	696	97,89
11m	25,083	1311	2,42	15	2,11
		54201	100	711	100

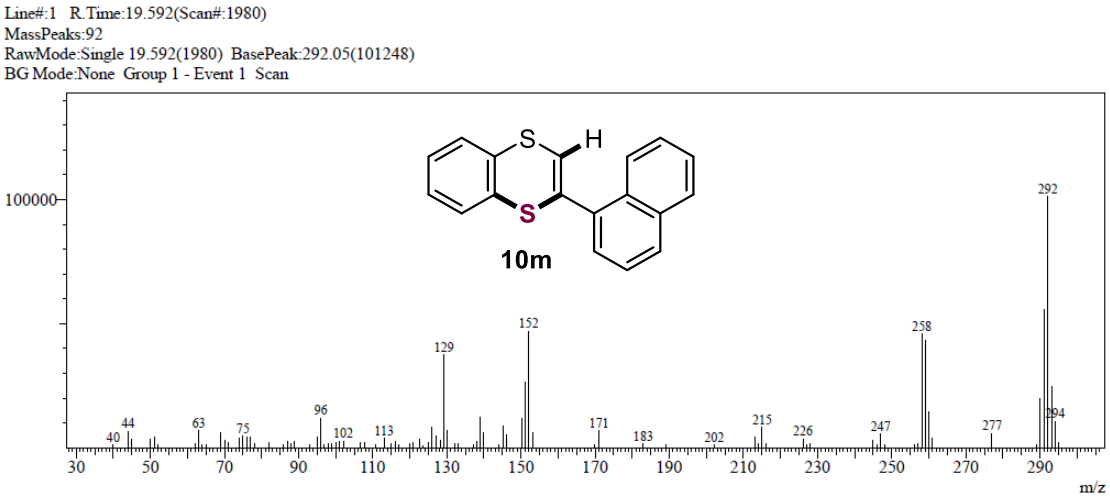
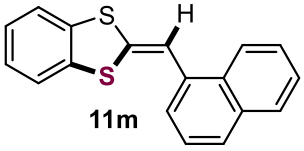


Figura A267. Espectro de massas de **10m**.



2-(naftalen-1-ilmetileno)benzo[*d*][1,3]ditiola (**11m**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 61%. Sólido branco. **P.F.**: 117–119 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,07 – 7,98 (m, 1H); 7,89 – 7,82 (m, 1H); 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,63 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,55 – 7,46 (m, 3H); 7,26 – 7,21 (m, 1H); 7,19 – 7,13 (m, 1H); 7,13 – 7,00 (m, 3H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 135,8; 135,4; 135,0; 134,1; 133,7; 130,8; 128,5; 127,5; 126,1; 126,0; 125,8; 125,6; 125,4; 124,5; 124,0; 121,6; 121,0; 112,2. **HRMS** (ESI) m/z: $[M]^+$ calculado para $C_{18}H_{12}S_2$: 292,0375; encontrado: 292,0371.

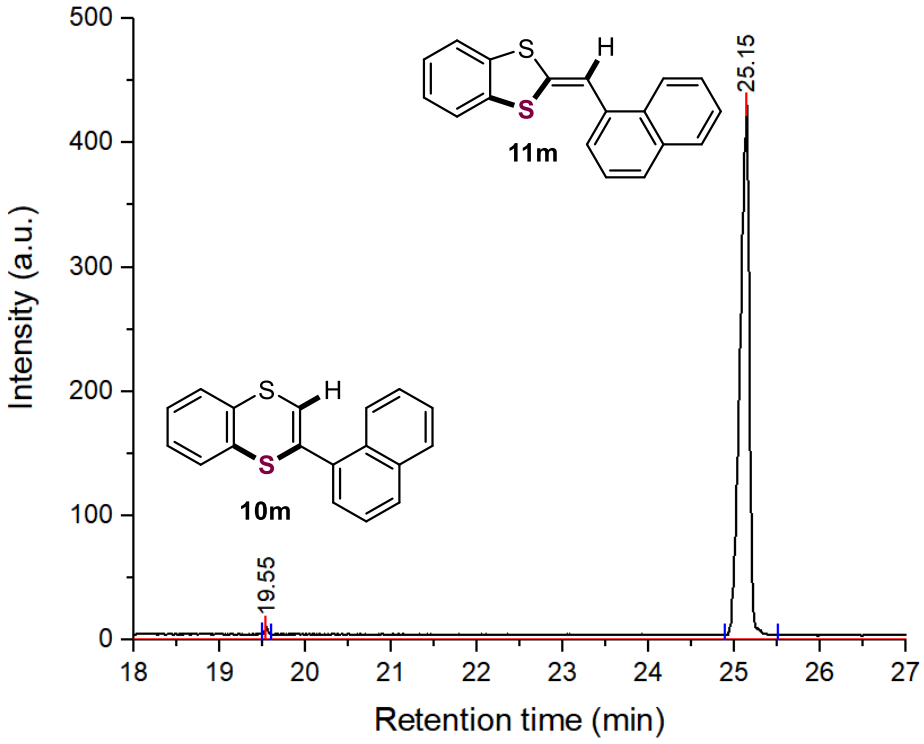


Figura A268. Expansão do cromatograma obtido a partir do bruto reacional na síntese de **11m**.

Pico#	Tempo de retenção (min)	Área	Área (%)	Altura	Altura (%)
10m	19,550	587	1,05	11	2,49
11m	25,150	55299	98,95	430	97,51
		55886	100	441	100

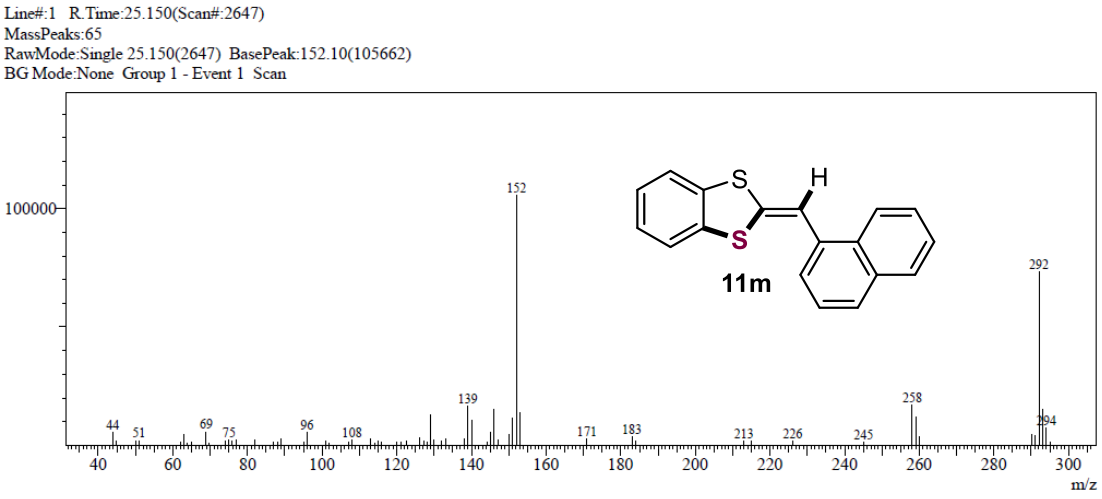
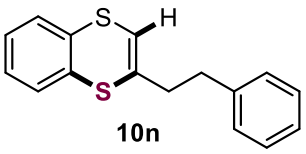


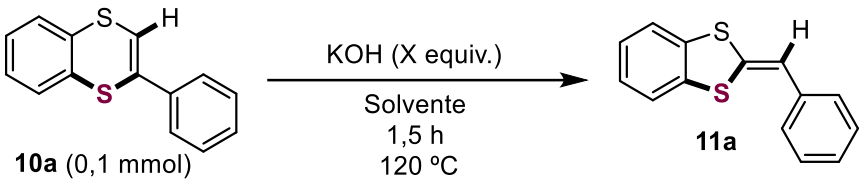
Figura A269. Espectro de massas de **11m**.



10n

2-Fenetilbenzo[*b*][1,4]ditiina (**10n**). O produto foi isolado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente. Rendimento: 30%. Óleo amarelo-claro. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,38 – 7,30 (m, 2H); 7,28 – 7,15 (m, 5H); 7,14 – 7,07 (m, 2H); 6,12 (s, 1H); 2,93 – 2,84 (m, 2H); 2,76 – 2,68 (m, 2H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140,54; 140,53; 134,7; 134,4; 128,4; 128,35; 128,30; 127,9; 127,5; 127,4; 126,1; 117,6; 39,1; 35,0. **HRMS** (ESI) m/z: $[M]^+$ calculado para $C_{16}H_{14}S_2$: 270,0531; encontrado: 270,0531.

8.7.6 *Procedimento geral para contração de anel de **10a** promovida por base*

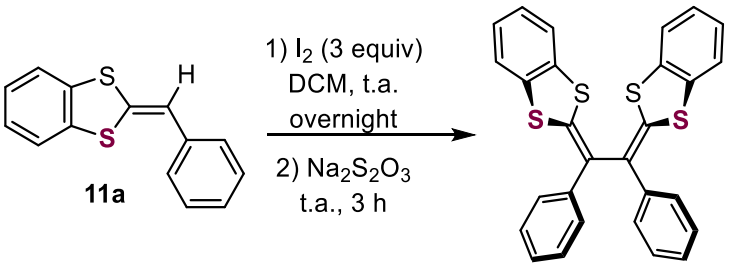


10a (0,1 mmol) **11a**

Solvente	KOH	**10a:11a**	**11a**
DMSO	2 equiv.	0:100	70%
DMF	2 equiv.	0:100	78%
DMF	1 equiv.	0:100	76%

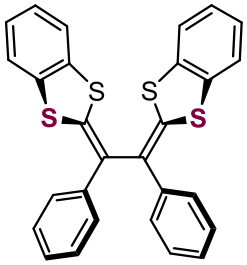
Em um tubo de Schlenk de 10 mL equipado com uma barra magnética, foram adicionados KOH em pó (X equiv), 1,4-benzo[*b*]ditiina **10a** (0,1 mmol) e o solvente (0,5 mL). O tubo de Schlenk foi então colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 120 ºC e agitado por 1,5 h sob atmosfera de argônio. Após esse tempo, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (90 mL). A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (2 × 60 mL). A fase orgânica foi seca sobre $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash automatizada utilizando o sistema Biotage® Selekt, obtendo-se o composto 1,4-benzoditiafulveno **11a**.

8.7.7 *Procedimento para a síntese de **175** a partir da dimerização de **11a***



175

Em um balão de fundo redondo de 100 mL equipado com barra de agitação magnética, adicionou-se **11a** (0,2 mmol), I_2 (0,6 mmol) e diclorometano (30 mL). A solução foi mantida sob agitação durante a noite à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se uma solução aquosa saturada de $Na_2S_2O_3$ (25 mL), e a mistura foi agitada por mais 3 h. A fase orgânica foi separada, lavada com solução aquosa saturada de NaCl (2 × 60 mL), seca sobre $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi posteriormente purificado por cromatografia flash automatizada em sílica gel, utilizandoo sistema Biotage® Selekt, fornecendo o composto **175** em rendimento de 42%.



175

1,2-bis(benzo[*d*][1,3]ditiol-2-ilideno)-1,2-difeniletano (**175**). O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano e acetato de etila (99:1) como eluente. Rendimento: 42%. Sólido amarelo-claro. **P**.**F**.: 206–208 ºC. **^{1}H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,57 – 7,51 (m, 4H); 7,36 – 7,29 (m, 4H); 7,24 – 7,14 (m, 6H); 7,11 – 7,05 (m, 4H). **^{13}C{^{1}H} RMN** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 137,8; 136,6; 136,5; 136,2; 128,6; 127,1; 127,0; 125,8; 125,6; 125,5; 121,5; 121,2. **HRMS** (ESI) *m/z*: $[M]^+$ calculado para $C_{28}H_{18}S_4$: 482,0286; encontrado: 482,0274.

7.7.8 *Difração de raio X*

Cristais amarelos de formato irregular do composto 4a, adequados para difração de raios X por monocristal, foram obtidos pela dissolução do composto em uma quantidade mínima de CH_2Cl_2, seguida de evaporação lenta do solvente. Os dados de difração de raios X para a análise estrutural foram coletados em um difratômetro Rigaku XtaLAB Synergy Dualflex, equipado com detector HyPix e tubo de raios X selado de microfoco. As coletas foram realizadas a 100 K, utilizando radiação Cu-Kα (λ = 1,54184 Å).

A estrutura foi resolvida com o programa SHELXT, empregando o método de solução por faseamento intrínseco, utilizando o Olex2 como interface gráfica. O modelo foi refinado com SHELXL por minimização de mínimos quadrados. Parâmetros de deslocamento anisotrópico foram aplicados a todos os átomos não hidrogênio. Os átomos de hidrogênio foram posicionados em posições ideais e refinados pelo modelo *riding*, com parâmetros de deslocamento isotrópico relativos.

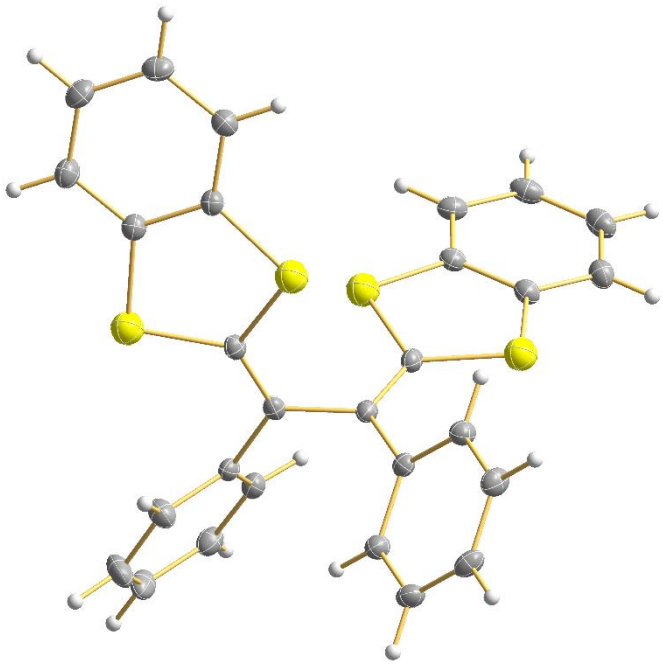


Figura A270. Estrutura molecular de **175** com elipsoides térmicos desenhados ao nível de probabilidade de 50% (carbono = cinza, enxofre = amarelo, hidrogênio = branco). Ângulo de torção $C_{ditiola}$-C_{sp2}-C_{sp2}-$C_{ditiola}$ = 81,57 °.

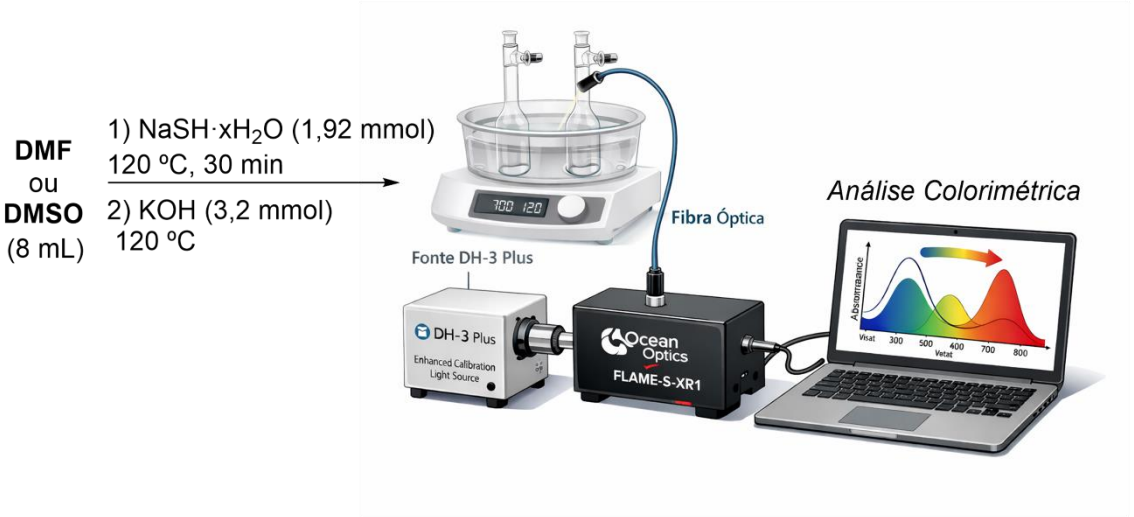
Tabela A1. Dados cristalográficos e parâmetros de refinamento estrutural de **175**.

Fórmula molecular	$C_{28}H_{18}S_4$
Massa molecular (g mol^{-1})	482,66
T (K)	100,01
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/n$
a (Å)	11,37400(8)
b (Å)	15,12768(11)
c (Å)	13,37695(8)
α (°)	90
β (°)	102,5651(7)
γ (°)	90
V (Å^3)	2246,54(3)
Z	4
Tipo de radiação	Cu $K\alpha$
ρ_{calcd} (g cm^{-3})	1,427
μ (mm^{-1})	3,990
F(000)	1000
Tamanho do cristal (mm)	0,16 × 0,11 × 0,10
Intervalo de θ (°)	8,946 a 158,968
Índices limites (*h, k, l*)	−14 ≤ *h* ≤ 14
	−19 ≤ *k* ≤ 19
	−16 ≤ *l* ≤ 13
Reflexões coletadas	28138
Reflexões únicas (R_{int})	4863 (0.0384)
Completeness to θ_{max} (%)	100,00
Dados / restrições / param.	4863 / 0 / 289
Correção de absorção	Multi-scan
Min. and max. Transmissão	0,811 and 1,000
R_1 [I > 2σ(I)]	0,0300
wR_2 [I > 2σ(I)]	0,0769
R_1 (all data)	0,0317

wR_2 (all data)	0,0781
S on F^2	1,064
Largest diff. peak and hole (e $Å^{-3}$)	0,33 a −0.,28

8.7.9 *Análises colorimétricas*

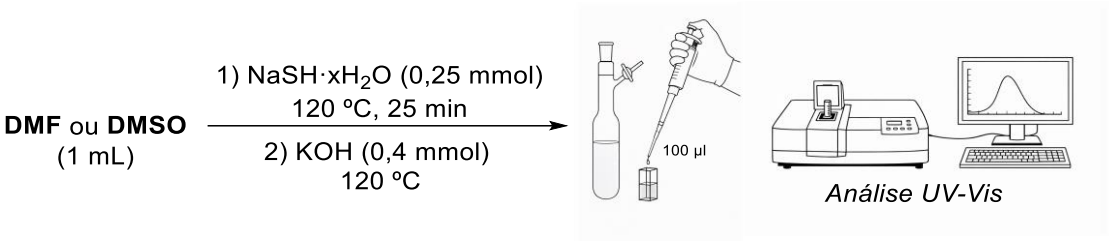
8.7.9.1 *Estudos colorimétricos de NaSH·xH_2O em DMF e DMSO antes e depois da adição de KOH*



Em um tubo de Schlenk de 25 mL equipado com uma barra magnética e sob atmosfera de argônio, foram adicionados o solvente (DMF ou DMSO, 8 mL) e NaSH·xH_2O (60,3% NaSH, 0,176 g, 1,92 mmol). Em seguida, o tubo de Schlenk foi colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 120 ºC e mantido sob agitação por 30 min sob argônio. Após esse período, KOH (0,179 g, 3,2 mmol) foi adicionado, e a reação foi mantida sob agitação adicional e monitorada conforme os tempos reacionais apresentados no Esquema 84. As mudanças de coloração ao longo do tempo foram monitoradas utilizando um espectrofotômetro Ocean Optics FLAME-S-XR1, calibrado com uma fonte de luz DH-3 Plus Enhanced Calibration UV-Vis-NIR, acoplada a uma fibra óptica QP600-1-UV-Vis. A distância entre a parede externa do tubo de Schlenk e a fonte de luz foi mantida em 5,0 cm.

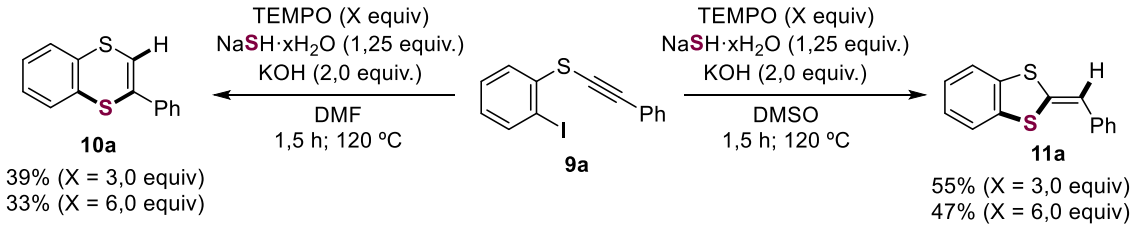
8.7.10 *Análises de UV-Vis*

8.7.10.1 *Estudos de espectroscopia UV-Vis de NaSH·xH₂O em DMF e DMSO antes e depois da adição de KOH*



Em um tubo de Schlenk de 25 mL equipado com uma barra magnética e sob atmosfera de argônio, foram adicionados o solvente (DMF ou DMSO, 1 mL) e NaSH·xH2O (60,3% NaSH; 0,022 g, 0,24 mmol). Em seguida, o tubo de Schlenk foi colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 120 ºC e mantido sob agitação por 25 min sob argônio. Após esse período, KOH (0,022 g, 0,4 mmol) foi adicionado, e a reação foi mantida sob agitação adicional e monitorada conforme os tempos reacionais apresentados no Esquema 87. Os espectros de UV-Vis foram registrados em um espectrofotômetro Shimadzu UV-2450, na faixa espectral de 250–750 nm. Para esses experimentos, alíquotas das soluções em DMSO e DMF (100 µL), tanto na ausência quanto na presença de base adicionada, foram coletadas em intervalos de tempo definidos sob atmosfera de argônio e transferidas para cubetas vedadas previamente preenchidas com o respectivo solvente desgaseificado (3,0 mL).

8.7.11 *Experimentos com inibidor radicalar TEMPO*



Em um tubo de Schlenk de 25 mL equipado com uma barra magnética e sob atmosfera de argônio, foram adicionados NaSH·xH2O (60,3% NaSH; 0,012 g,

0,12 mmol), KOH em pó (0,011 g, 0,4 mmol), TEMPO (X equiv.), **9a** (0,1 mmol) e o respectivo solvente (DMF ou DMSO, 1 mL). O tubo de Schlenk foi então colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 120 ºC e agitado por 1,5 h sob atmosfera de argônio. Após esse tempo, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (60 mL). A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (2 × 30 mL). A fase orgânica foi seca sobre $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia flash automatizada utilizando o sistema Biotage® Selekt, obtendo-se os respectivos produtos **10a** ou **11a**.

8.7.12 Espectros de RMN referentes ao Capítulo 3

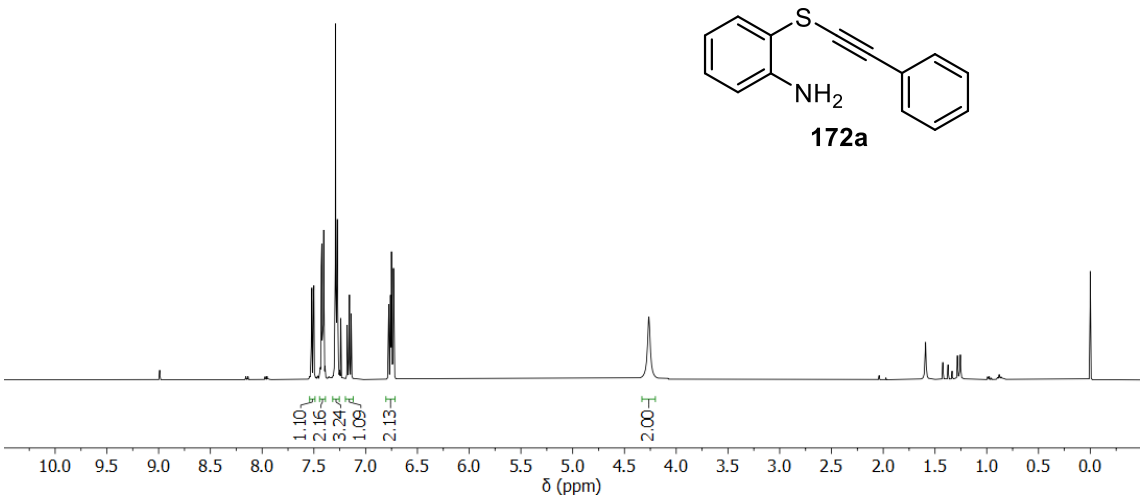


Figura A271. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **172a**.

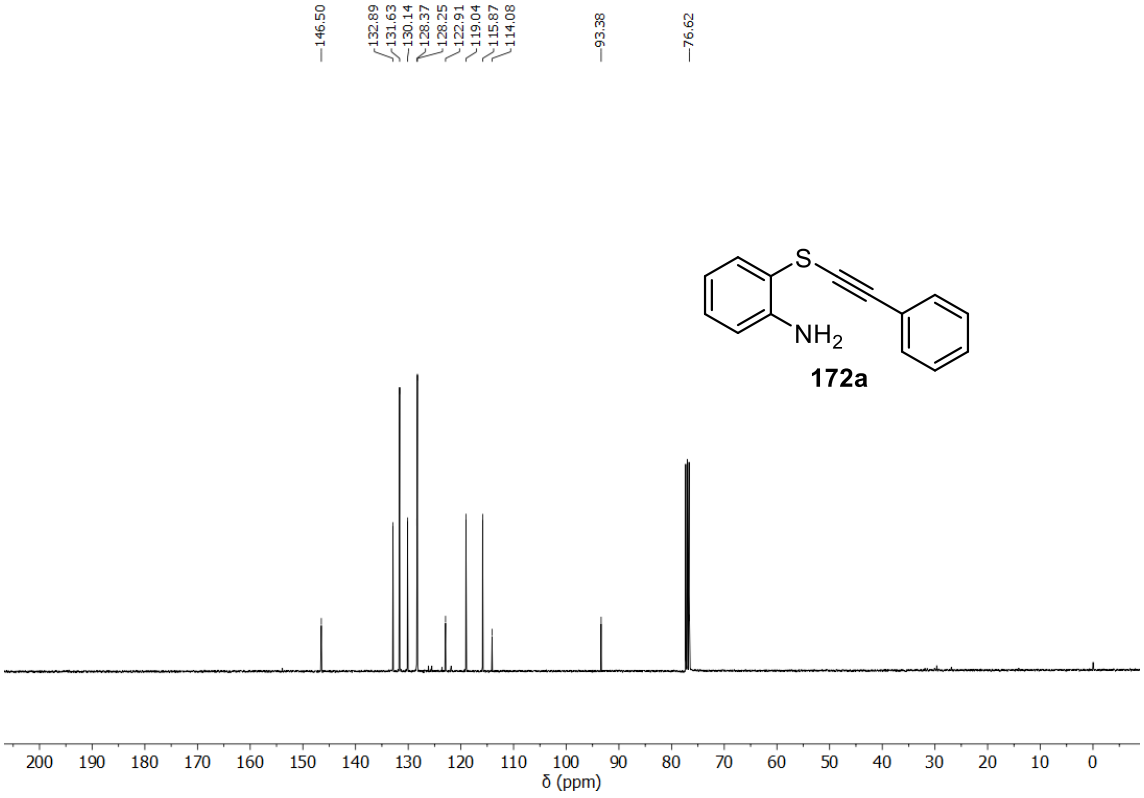


Figura A272. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **172a**.

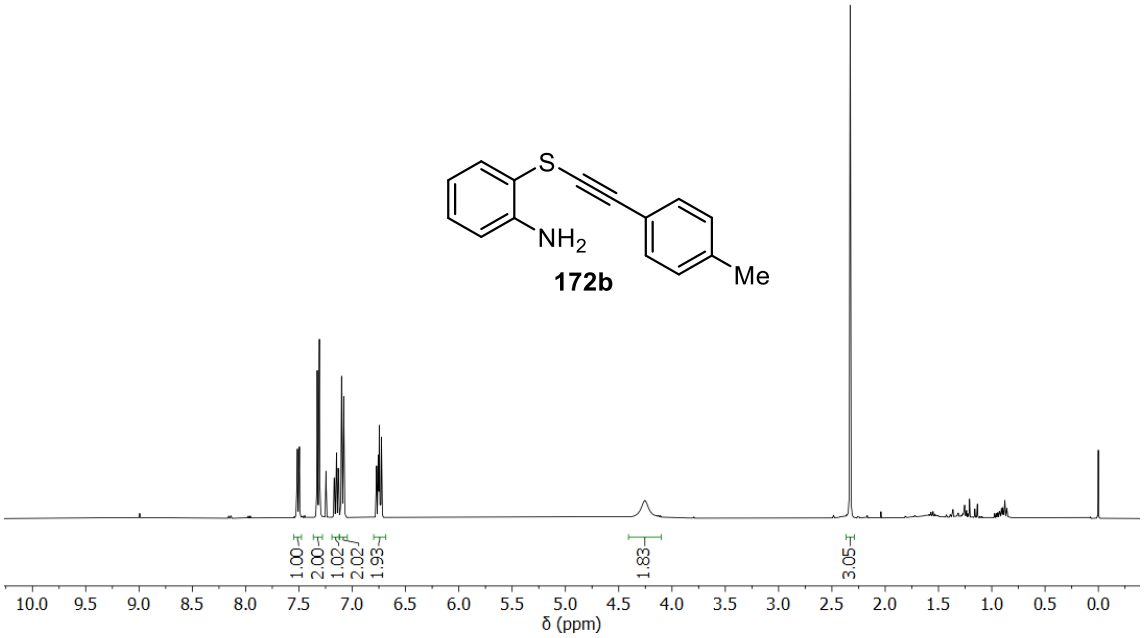


Figura A273. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **172b**.

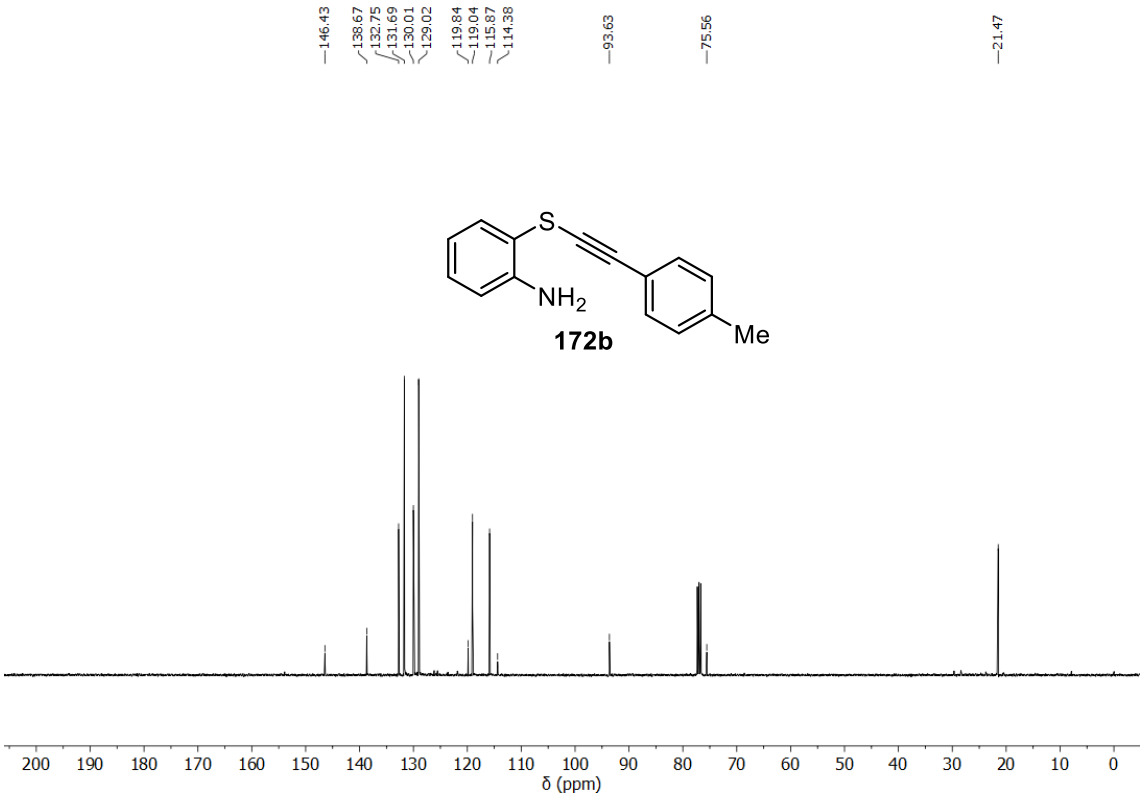


Figura A274. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **172b**

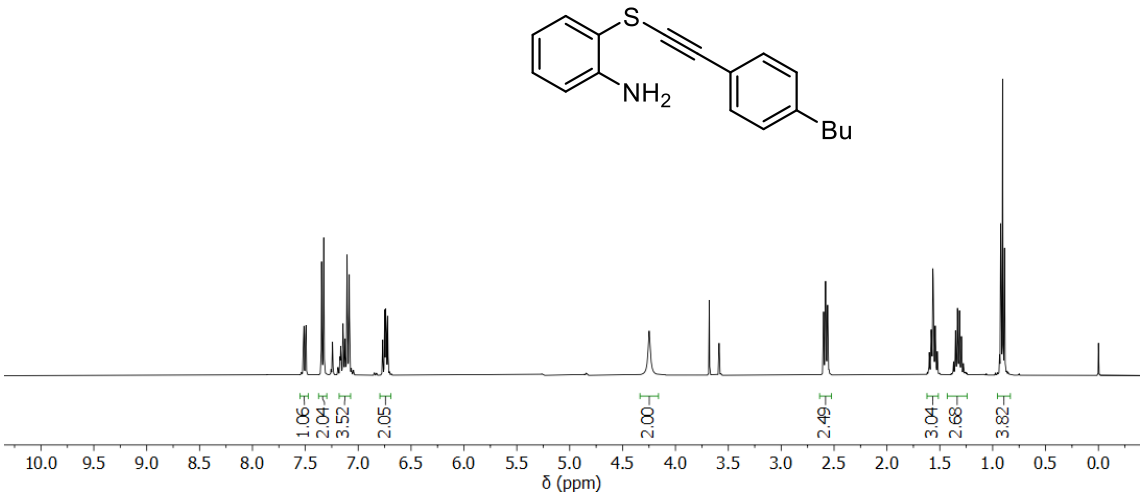


Figura A275. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **172c**.

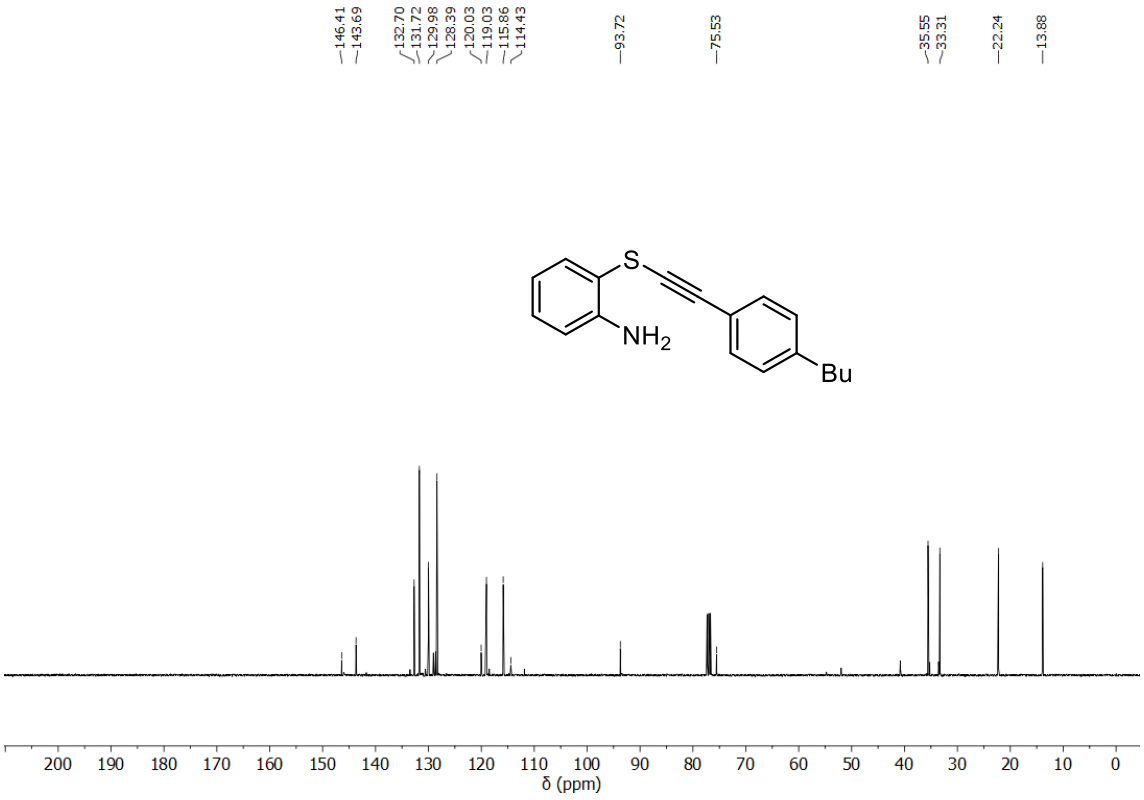


Figura A276. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **172c**.

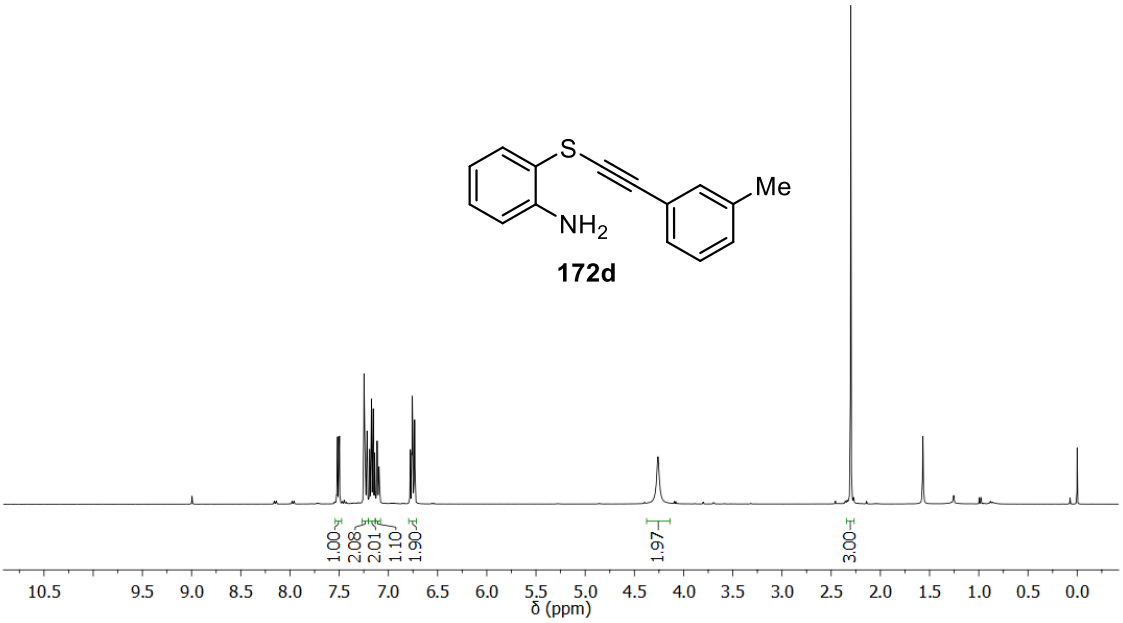


Figura A277. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **172d**.

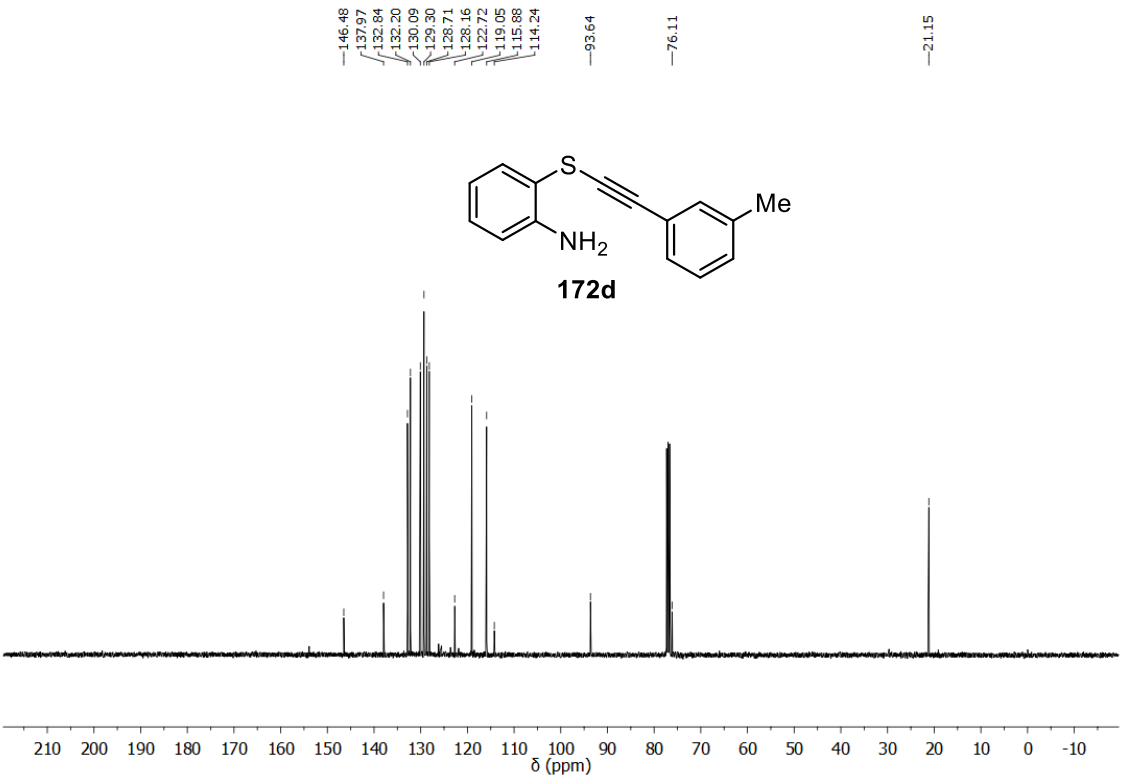


Figura A278. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **172d**.

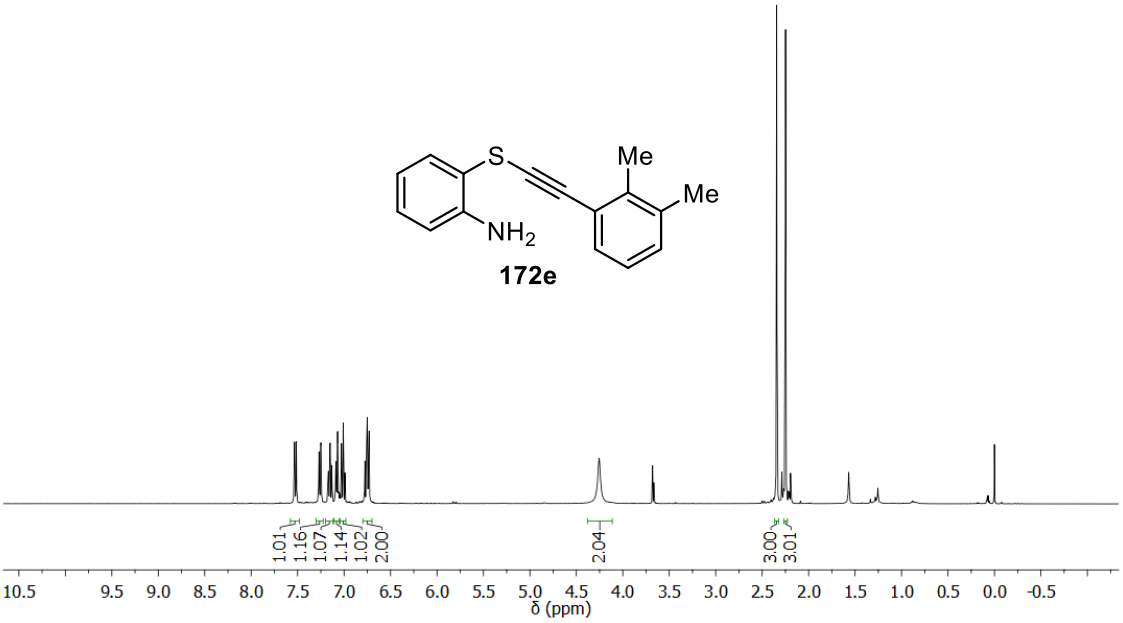


Figura A279. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **172e**.

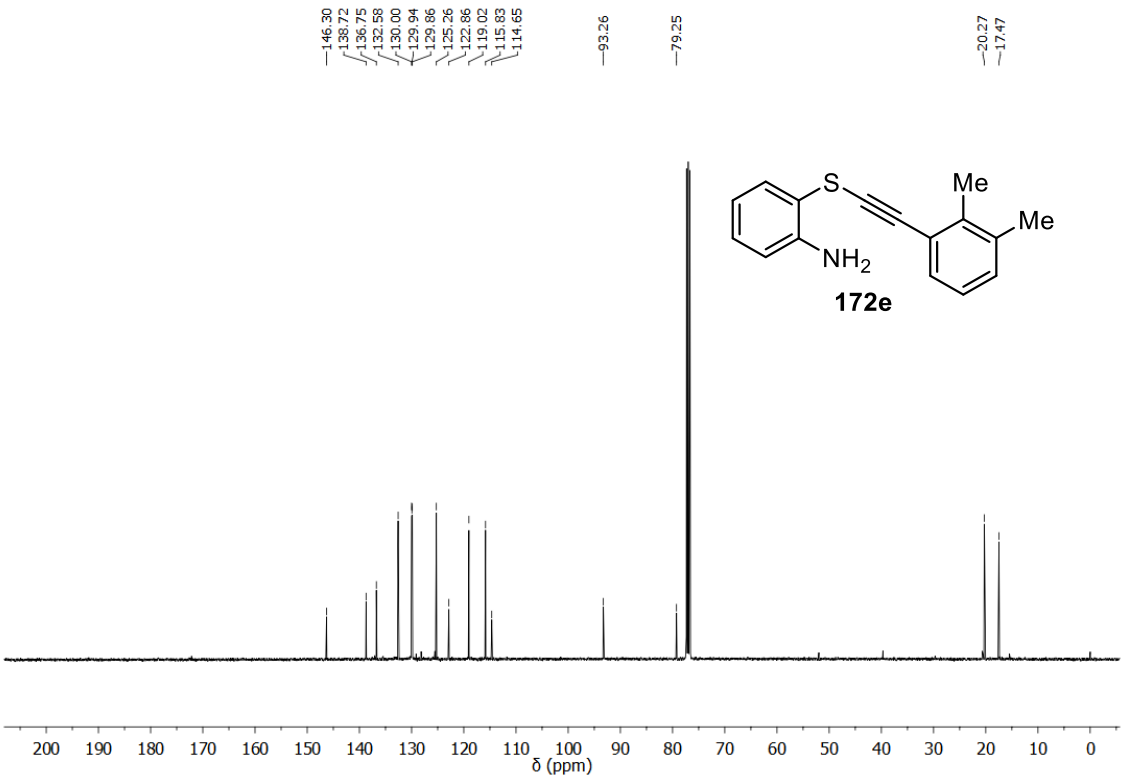


Figura A280. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **172e**.

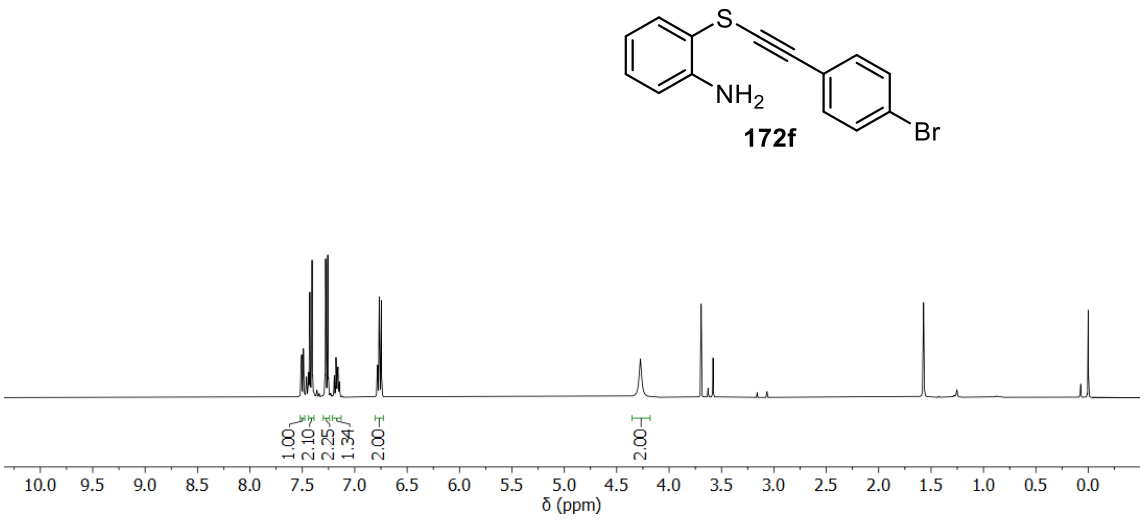


Figura A281. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **172f**.

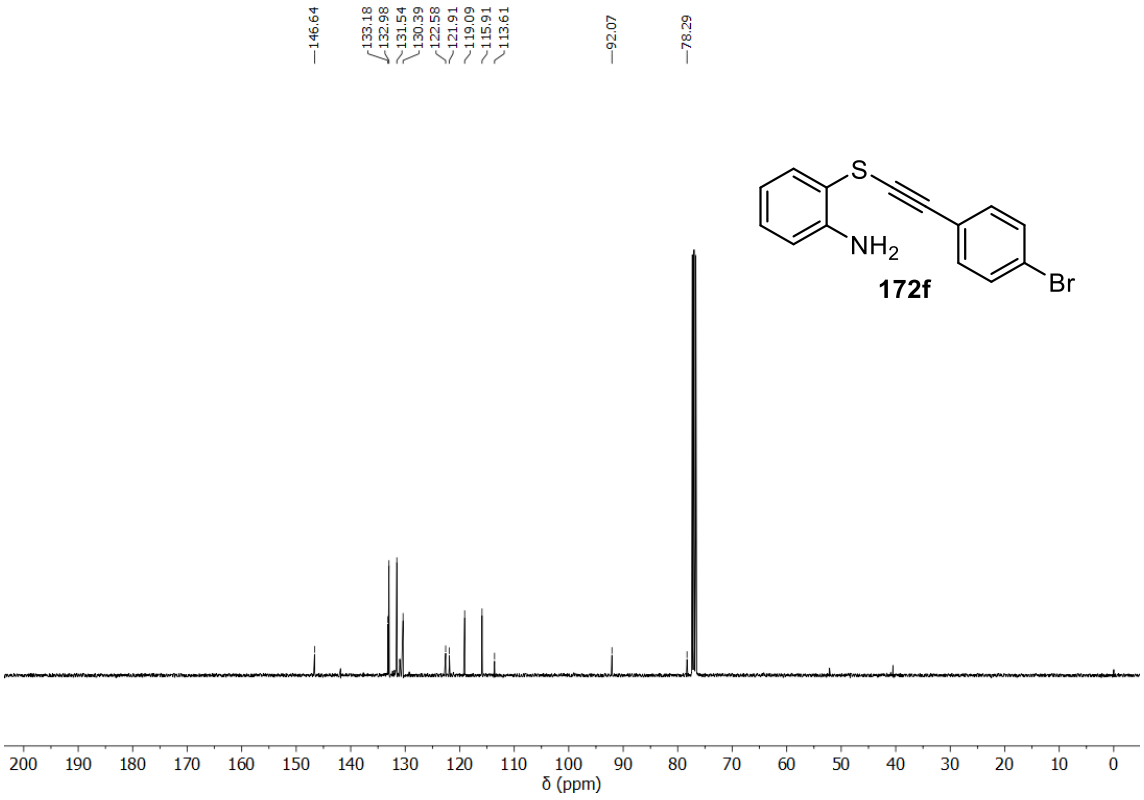


Figura A282. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **172f**.

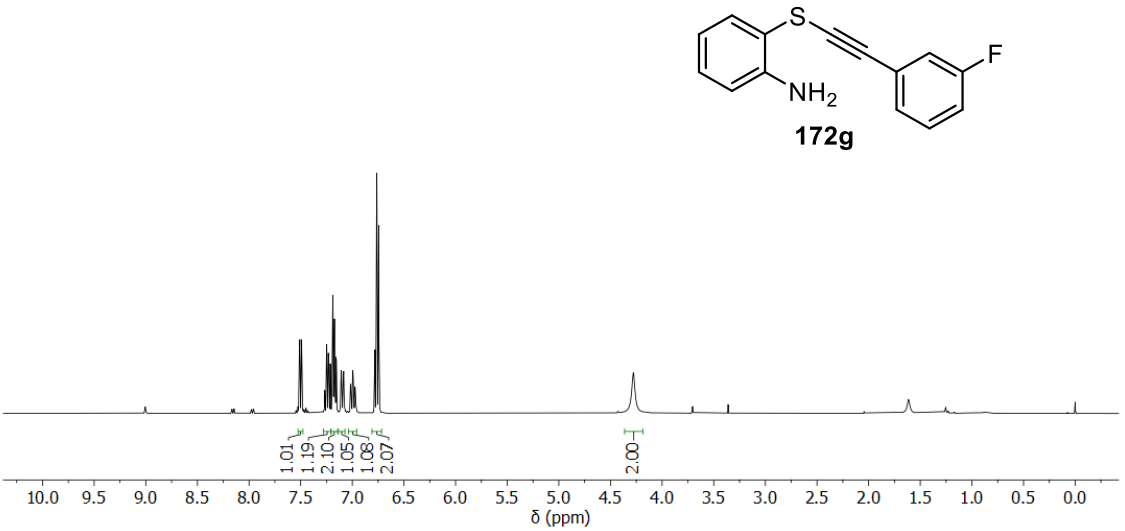


Figura A283. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **172g**.

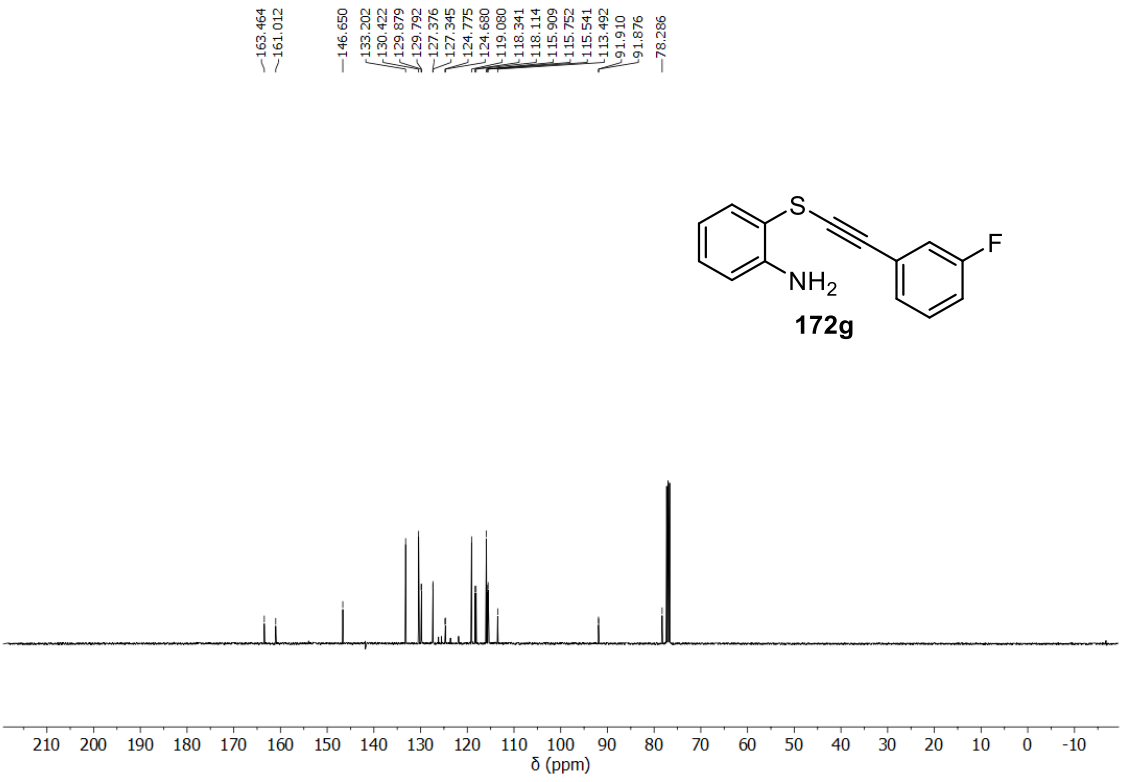


Figura A284. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **172g**.

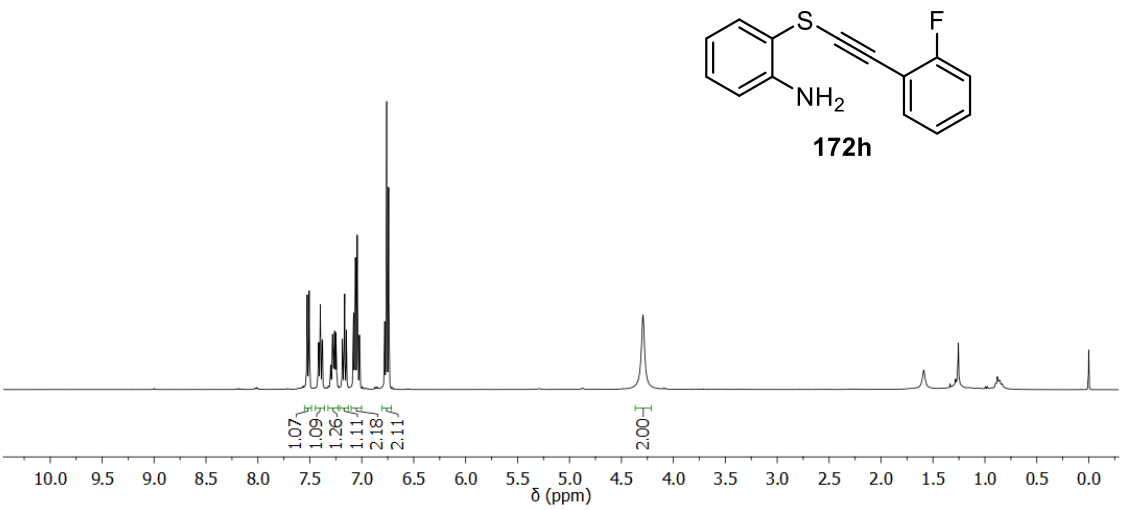


Figura A285. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **172h**.

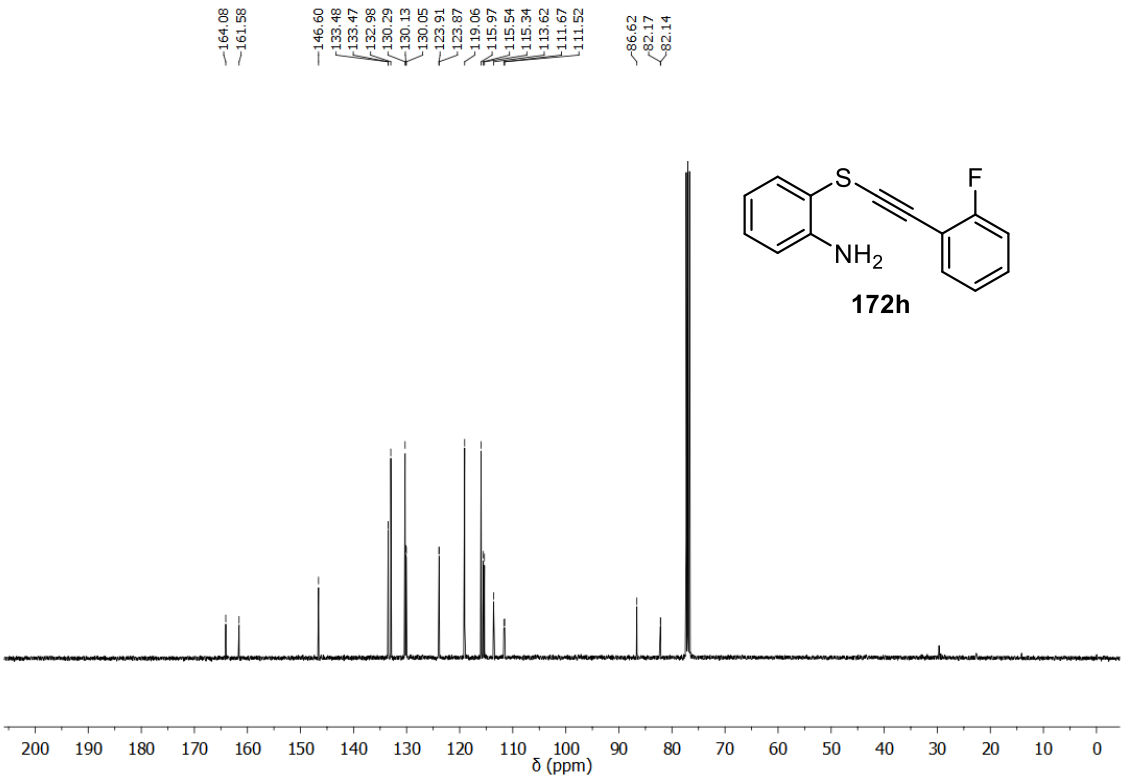


Figura A286. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **172h**.

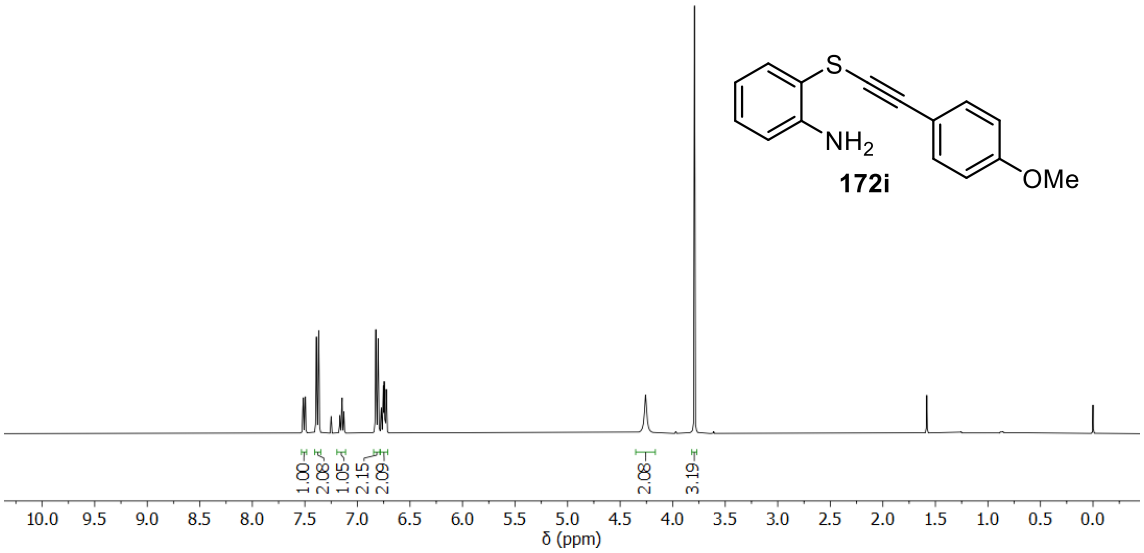


Figura A287. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **172i**.

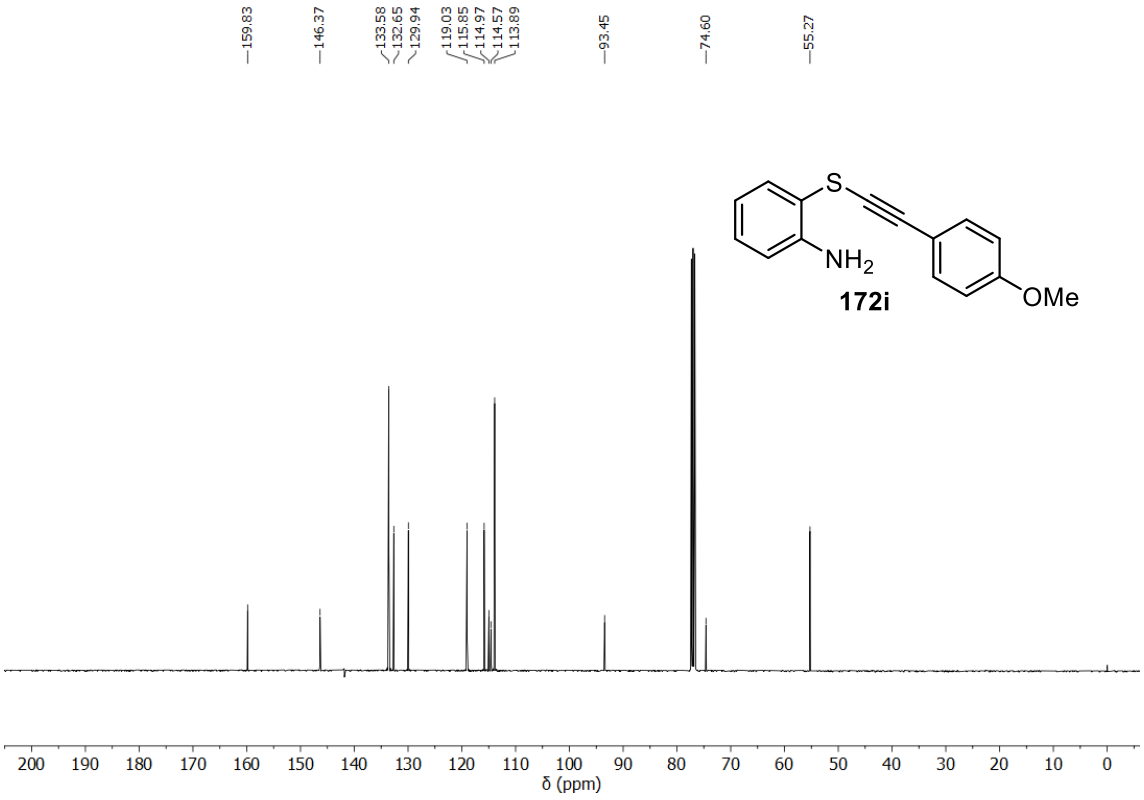


Figura A288. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **172i**.

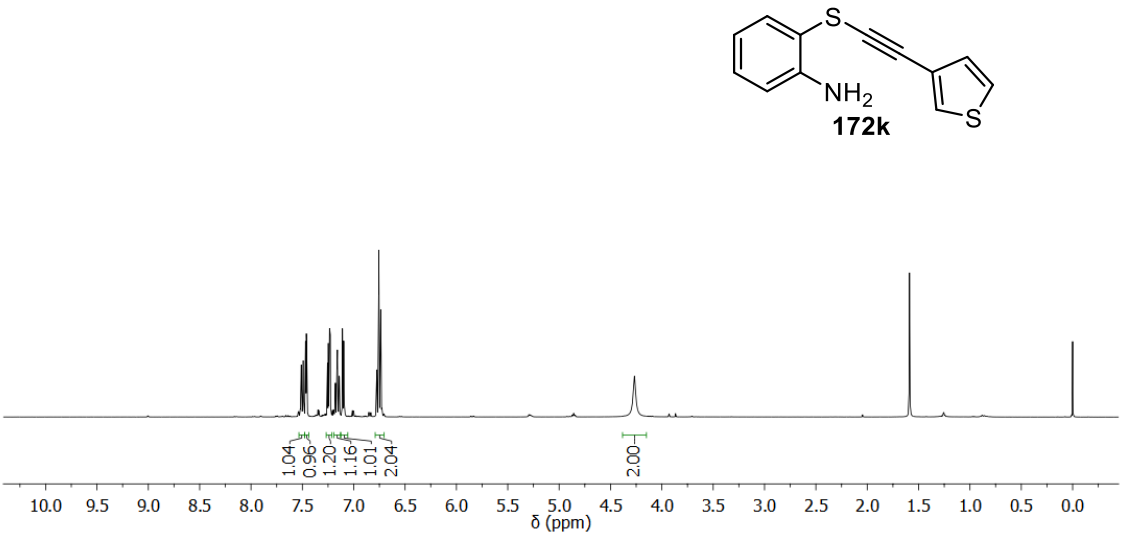


Figura A289. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **172k**.

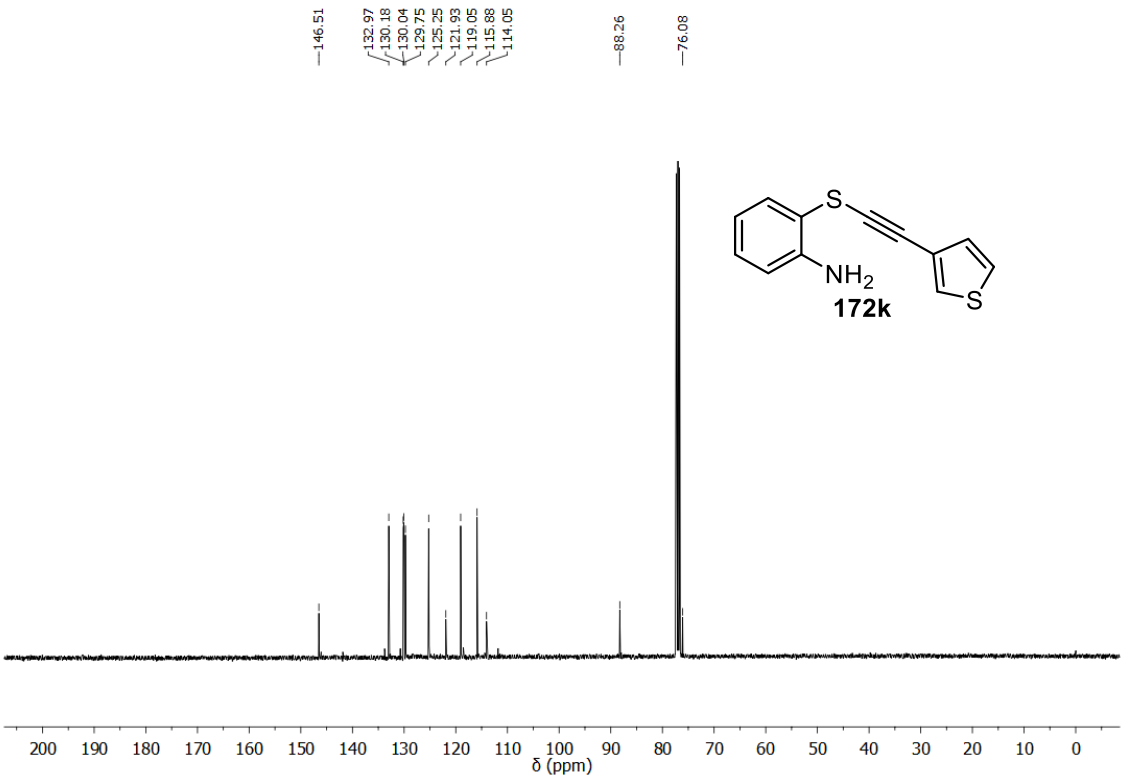


Figura A290. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **172k**.

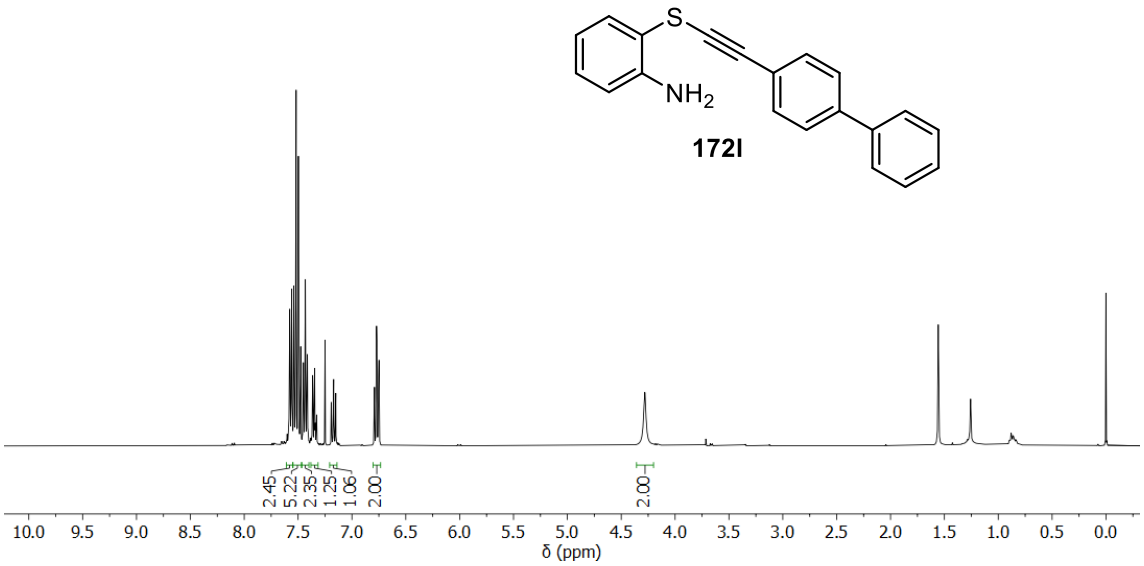


Figura A291. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **172l**.

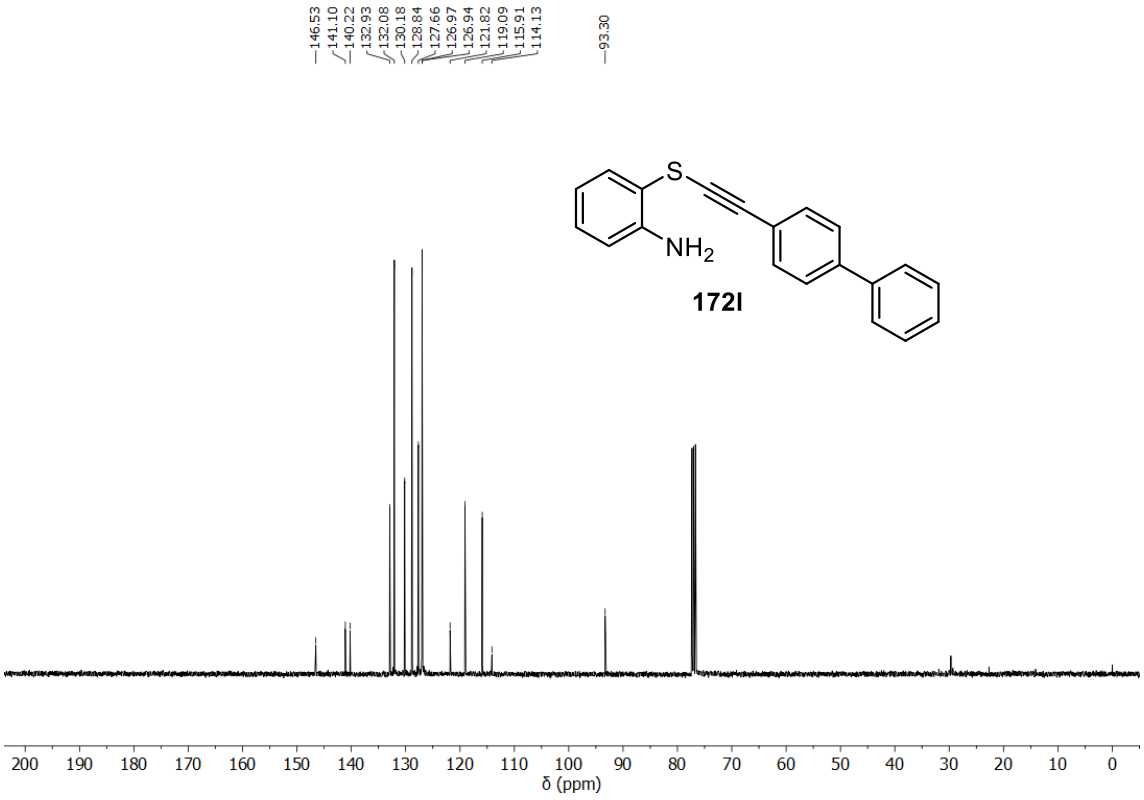


Figura A292. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **172l**.

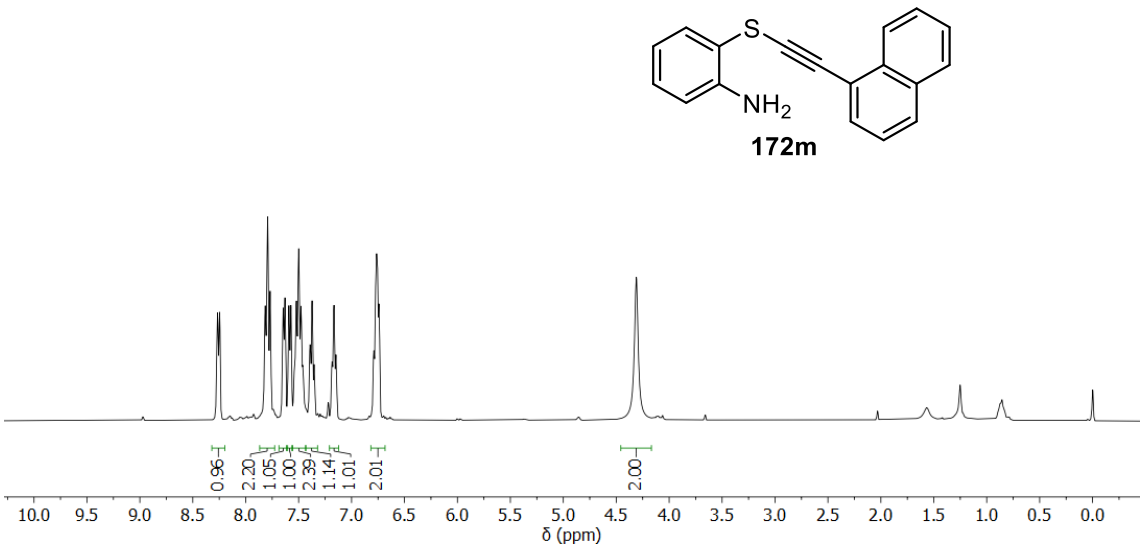


Figura A293. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **172m**.

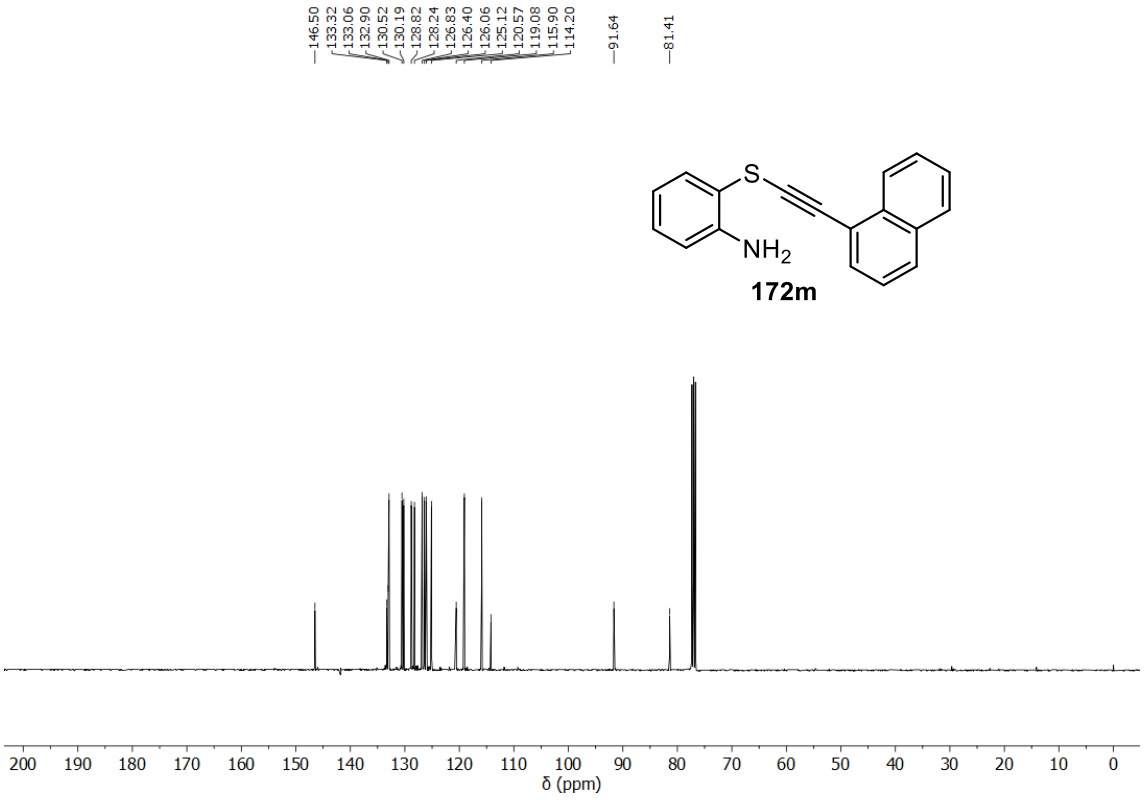


Figura A294. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **172m**.

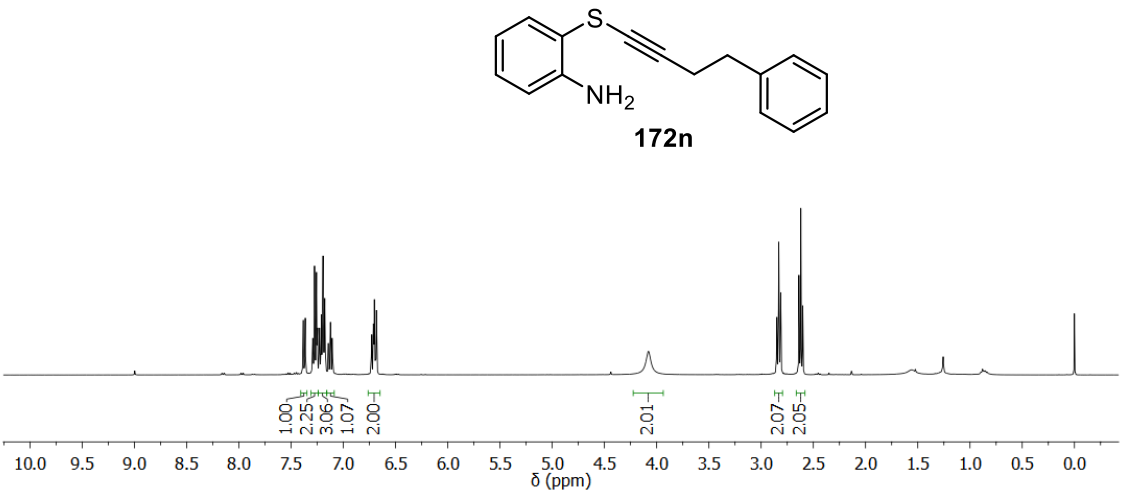


Figura A295. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **172n**.

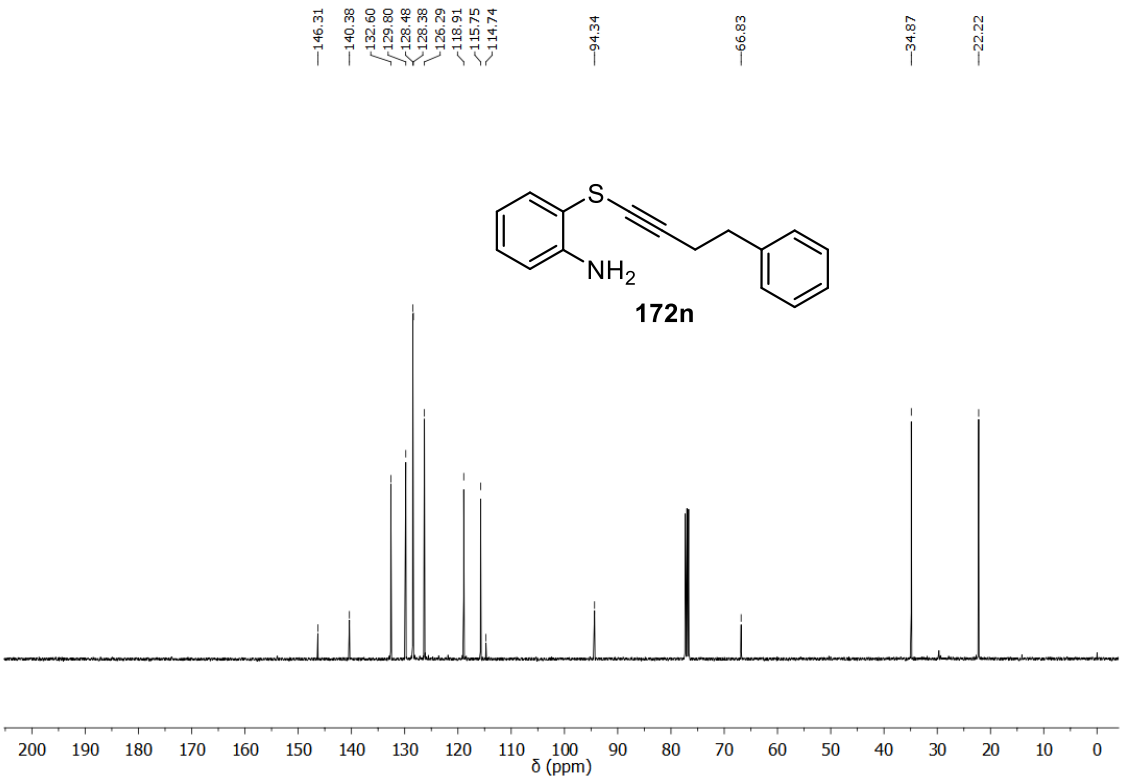


Figura A296. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **172n**.

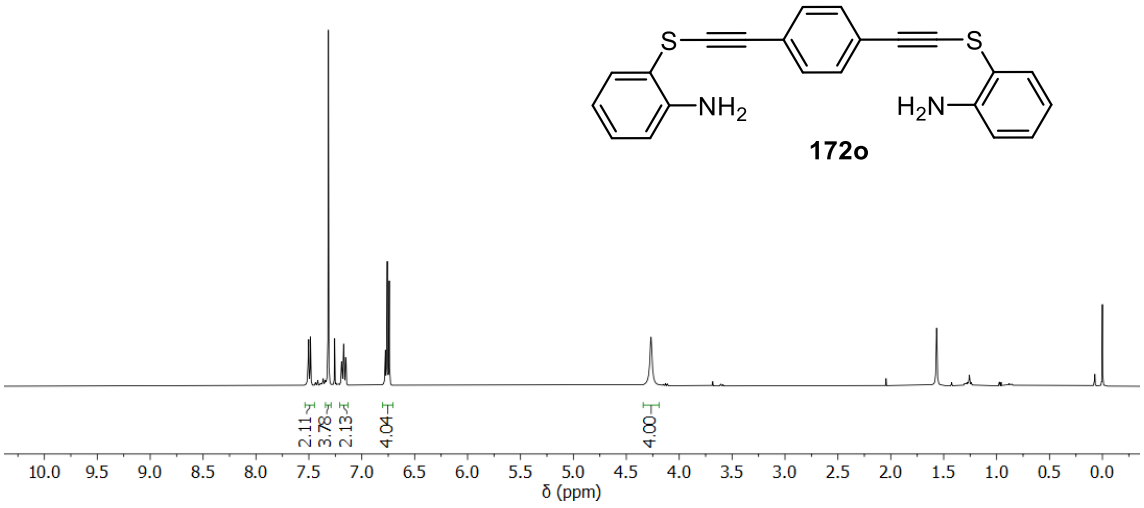


Figura A297. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **172o**.

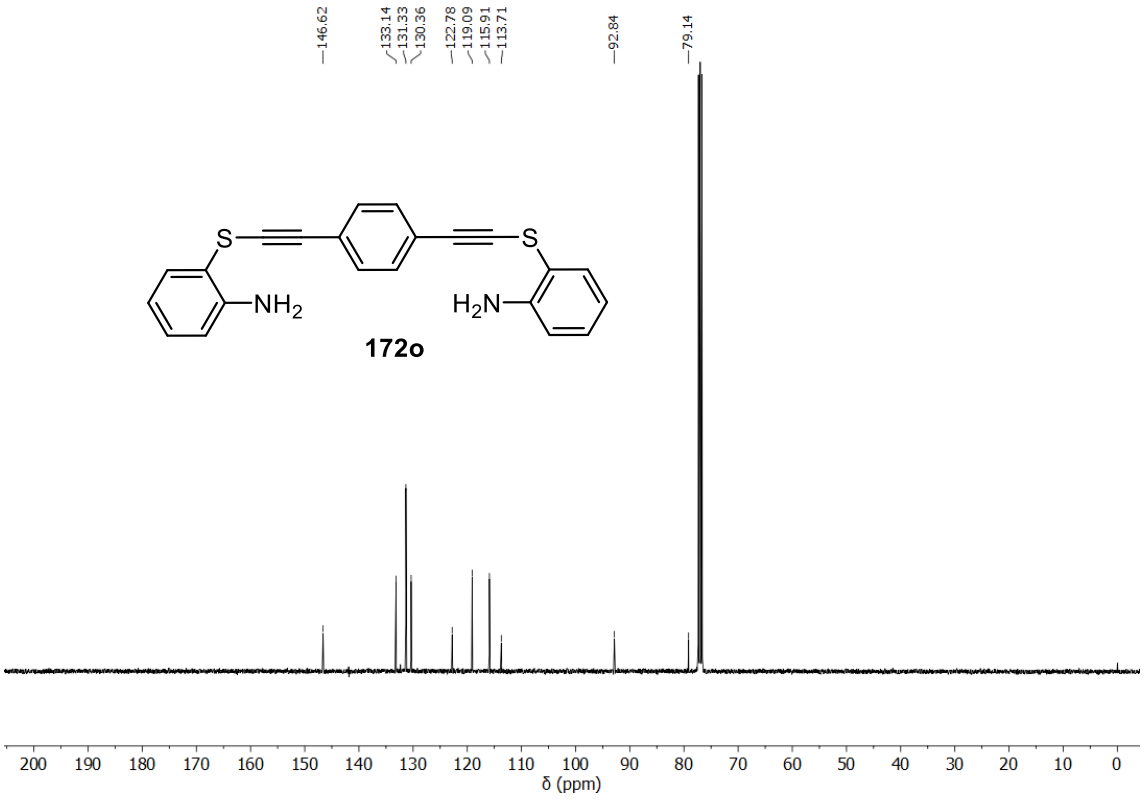


Figura A298. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **172o**.

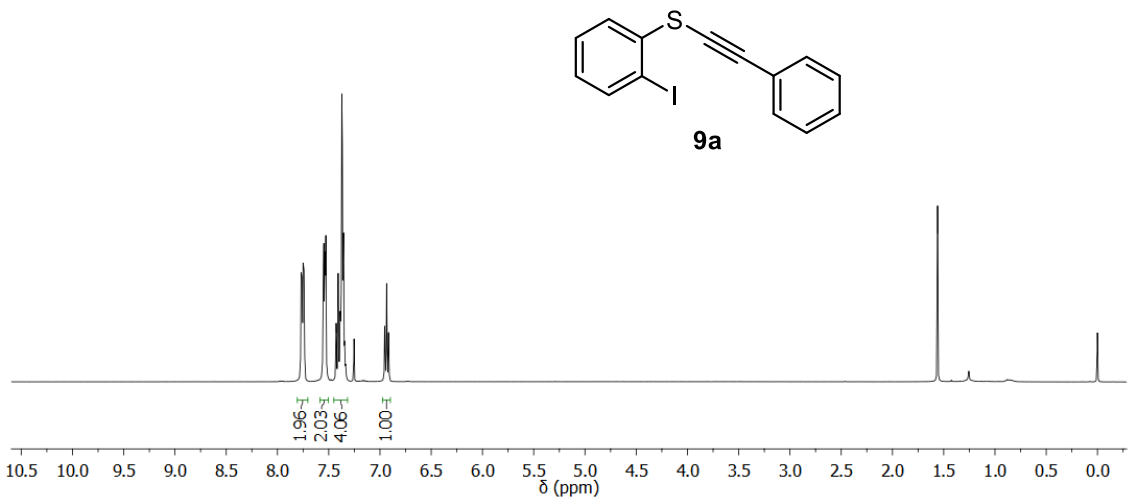


Figura A299. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **9a**.

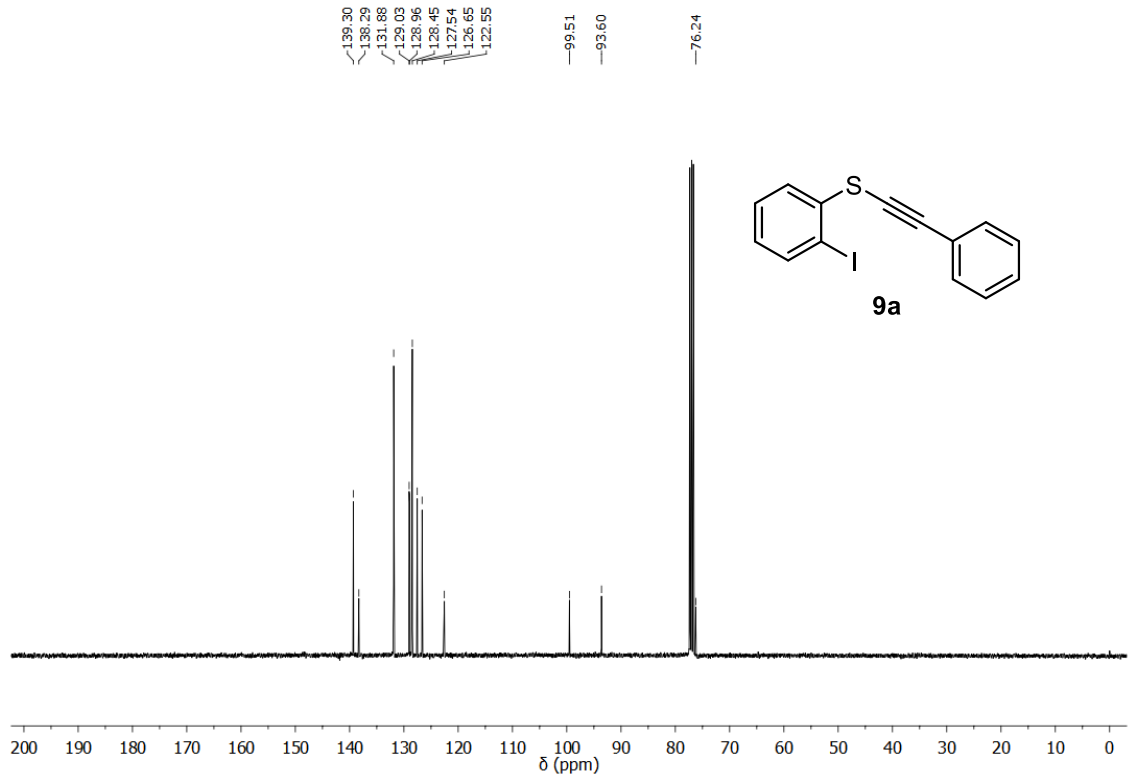


Figura A300. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **9a**.

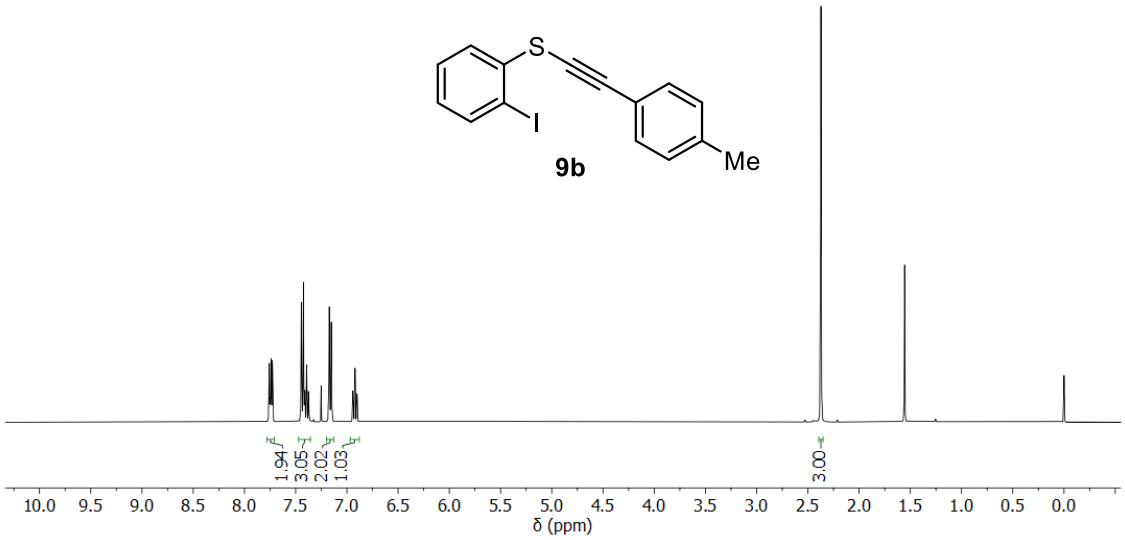


Figura A301. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **9b**.

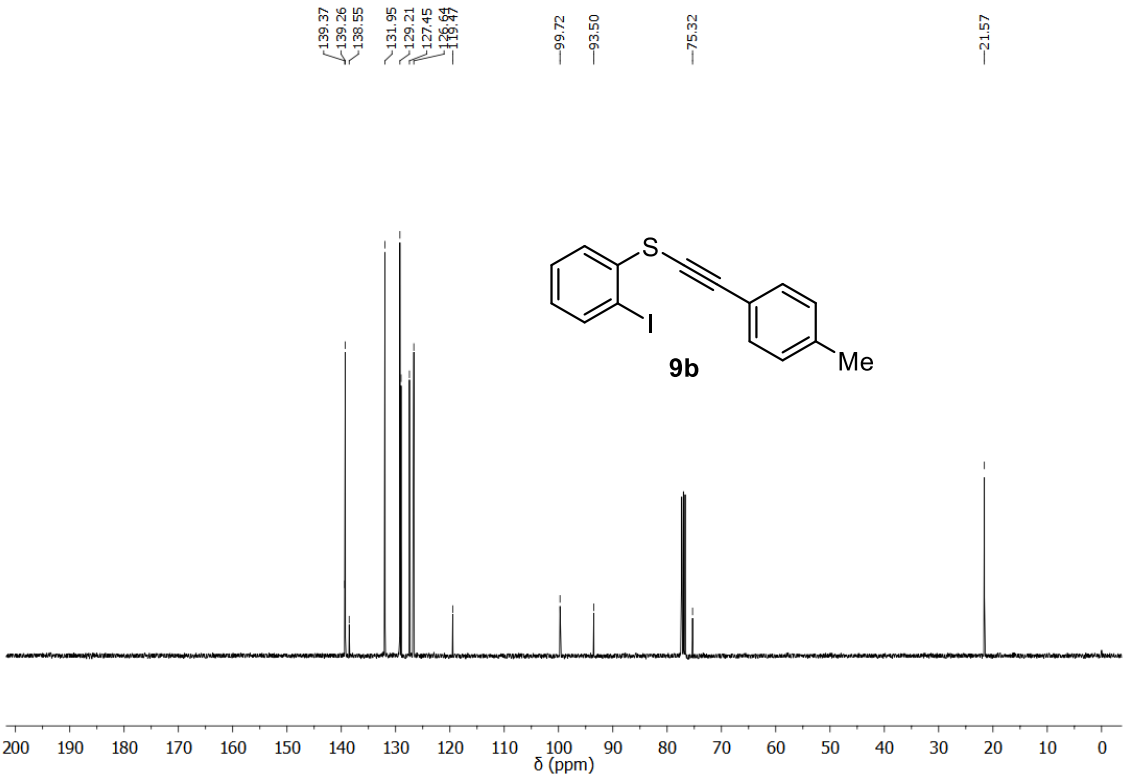


Figura A302. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **9b**.

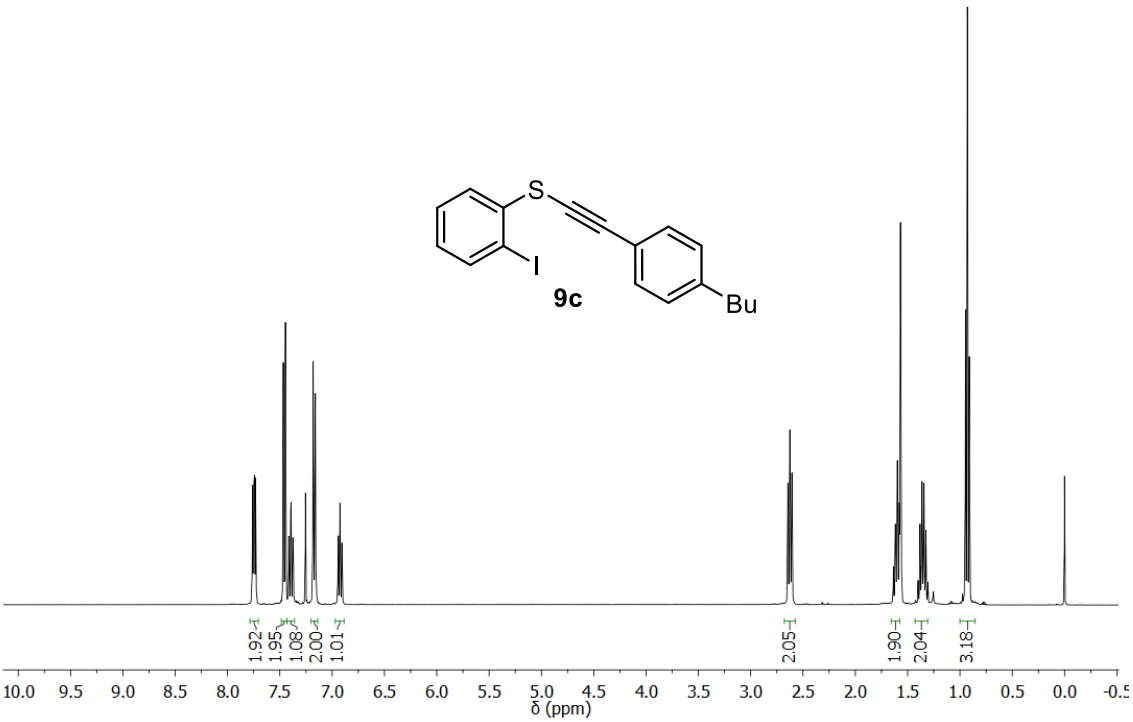


Figura A303. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **9c**.

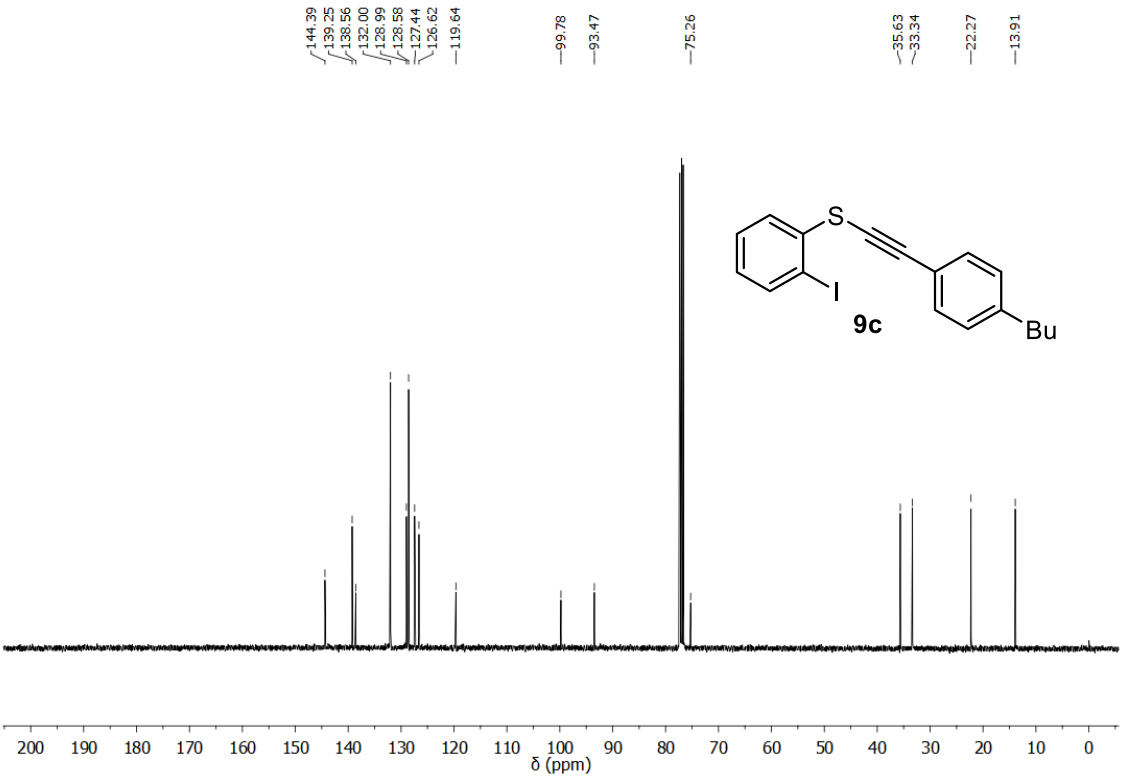


Figura A304. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **9c**.

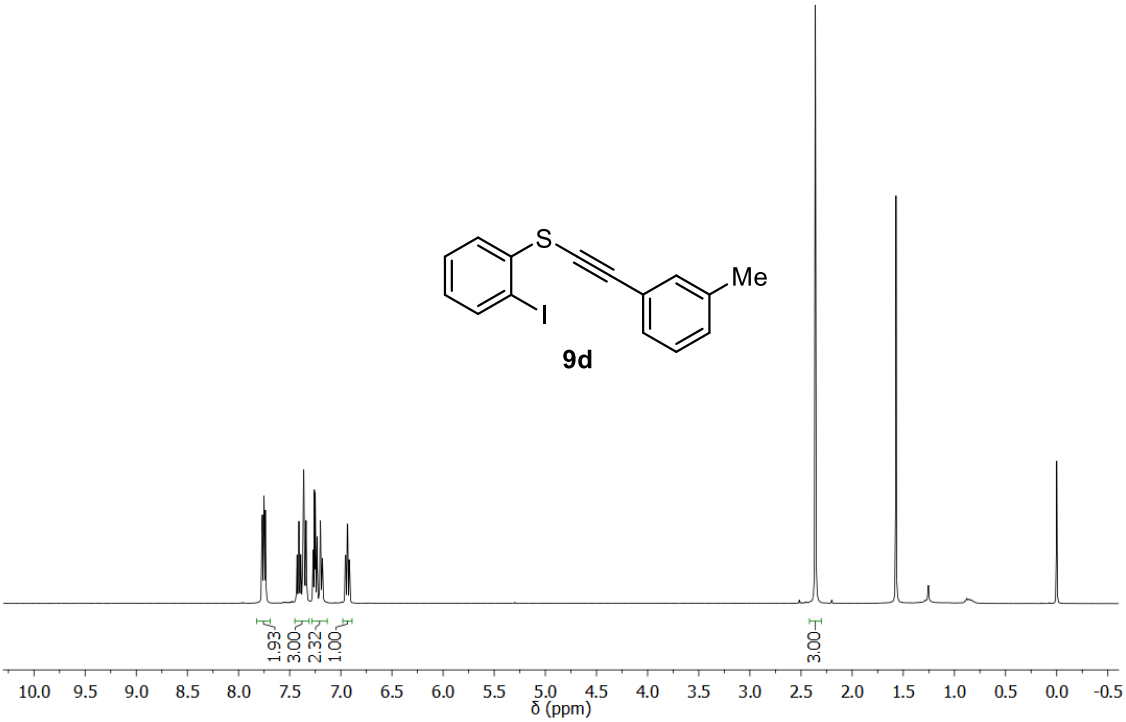


Figura A305. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **9d**.

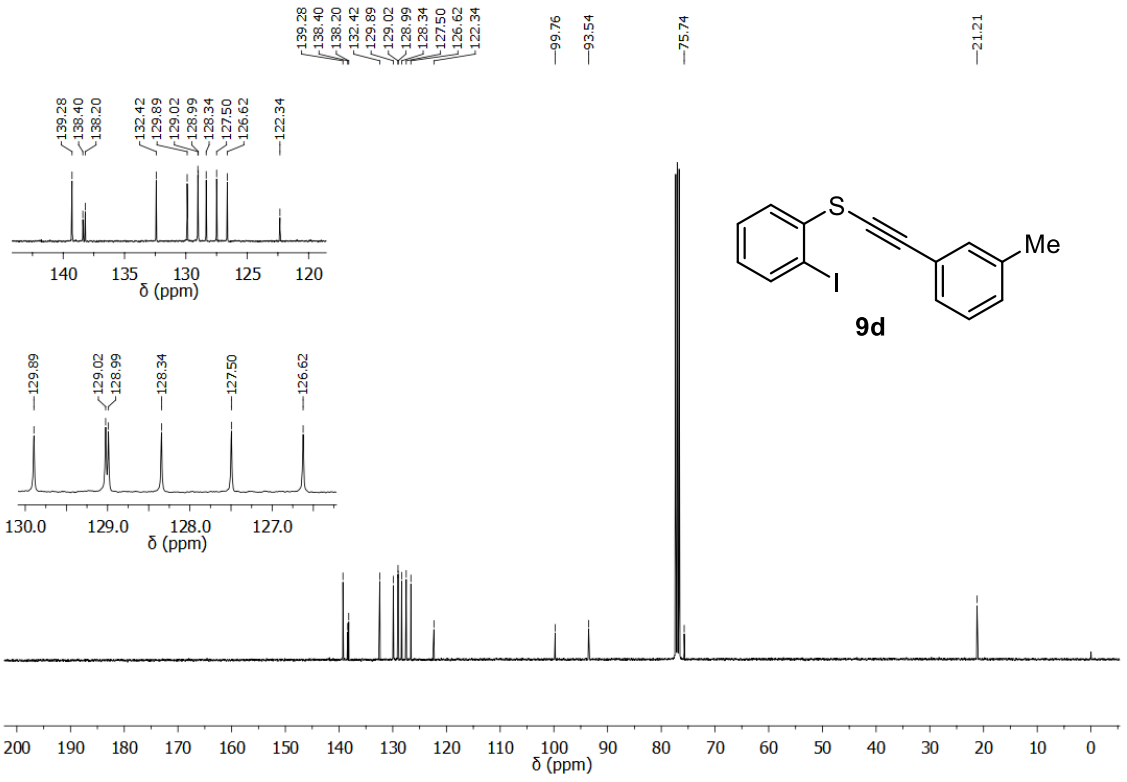


Figura A306. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **9d**.

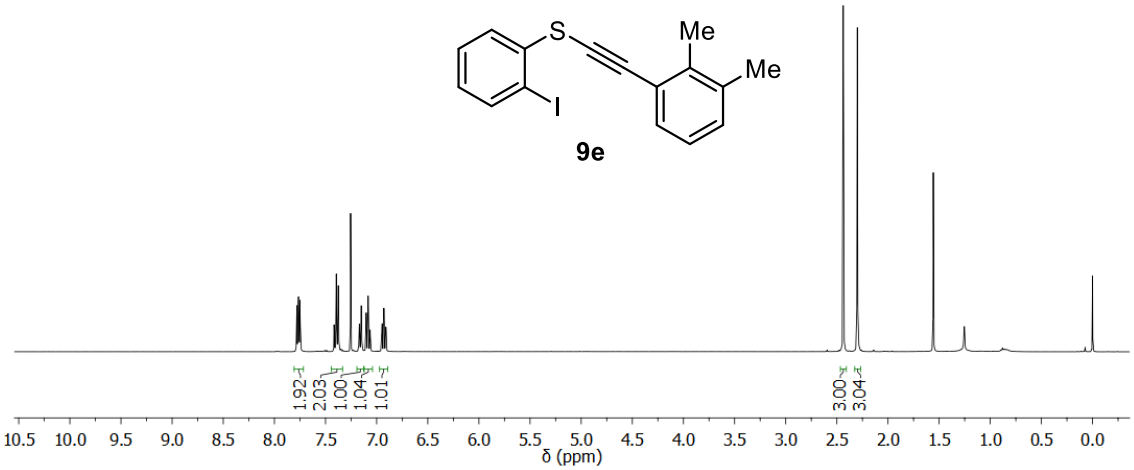


Figura A307. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **9e**.

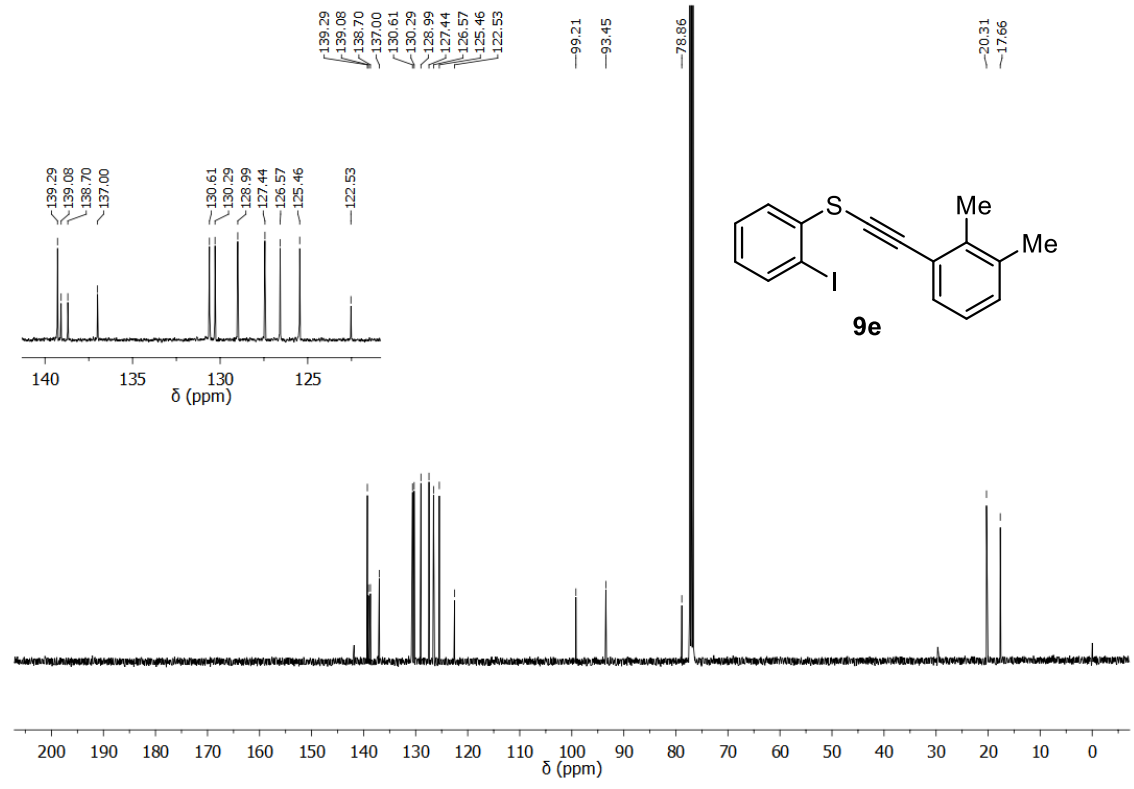


Figura A308. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **9e**.

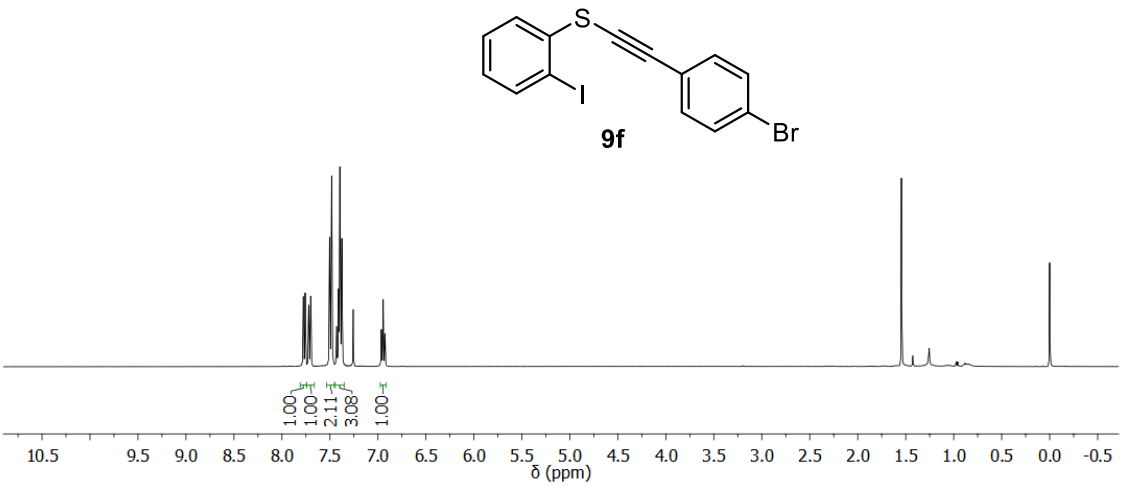


Figura A309. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **9f**.

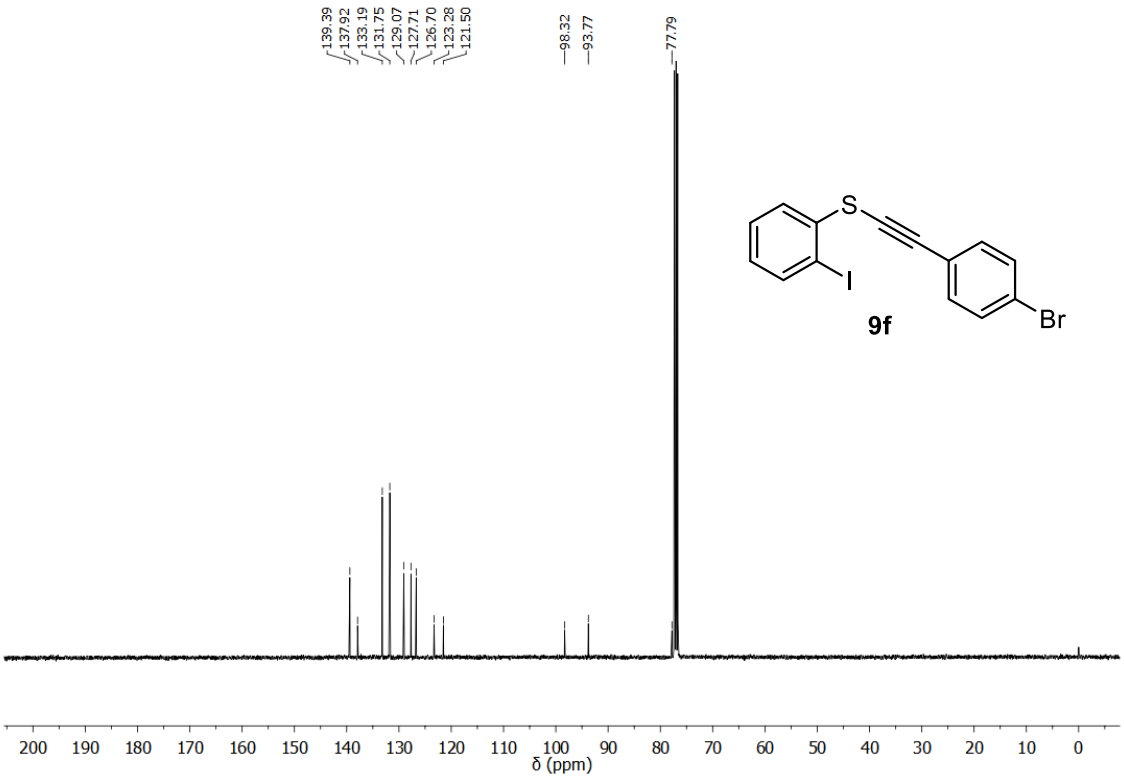


Figura A310. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **9f**.

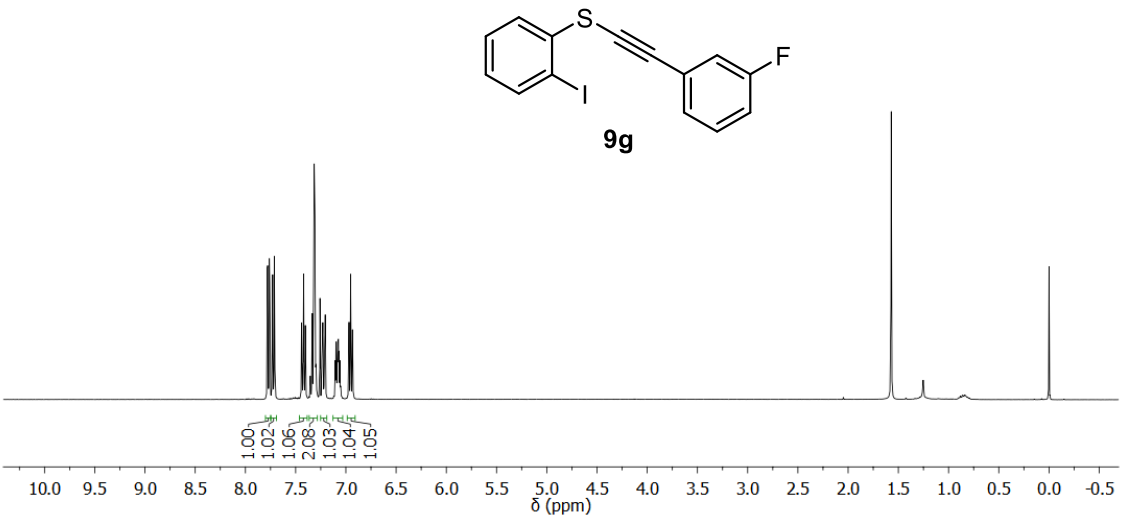


Figura A311. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **9g**.

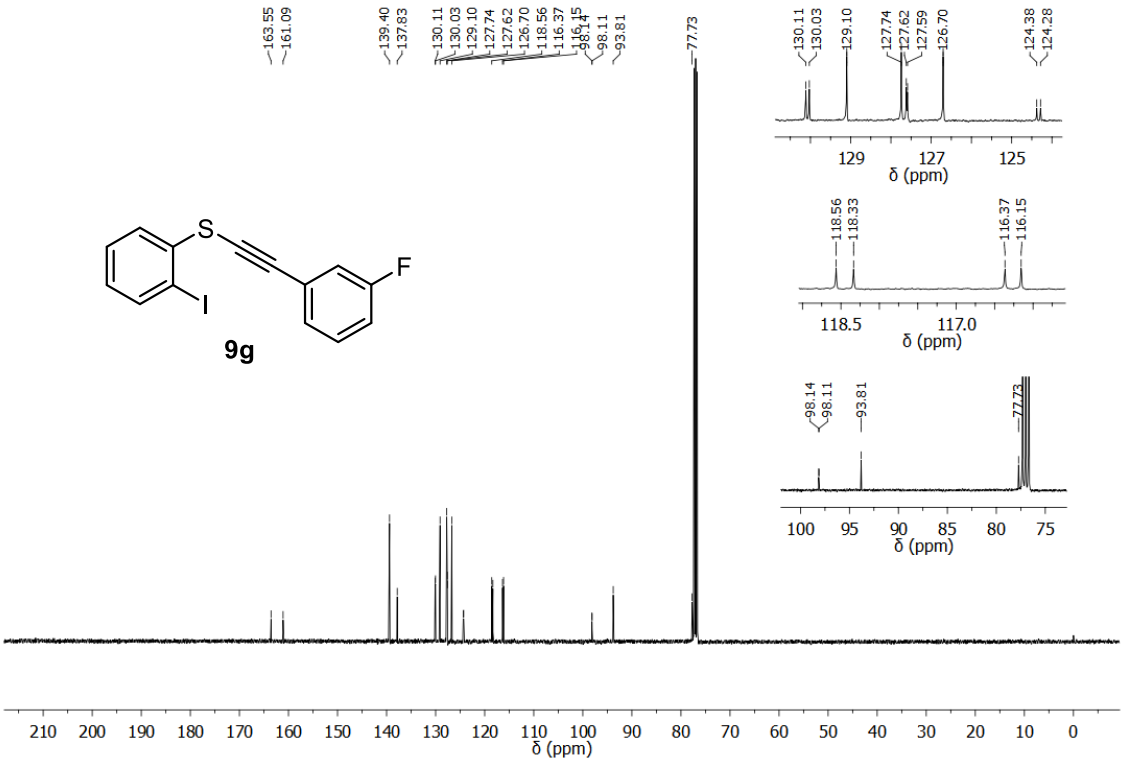


Figura A312. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **9g**.

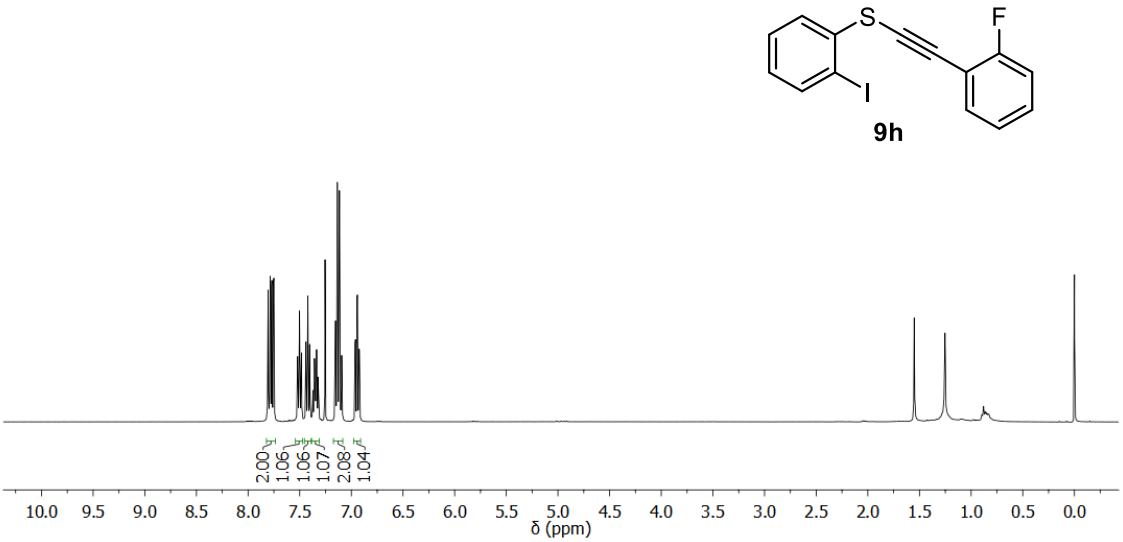


Figura A313. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **9h**.

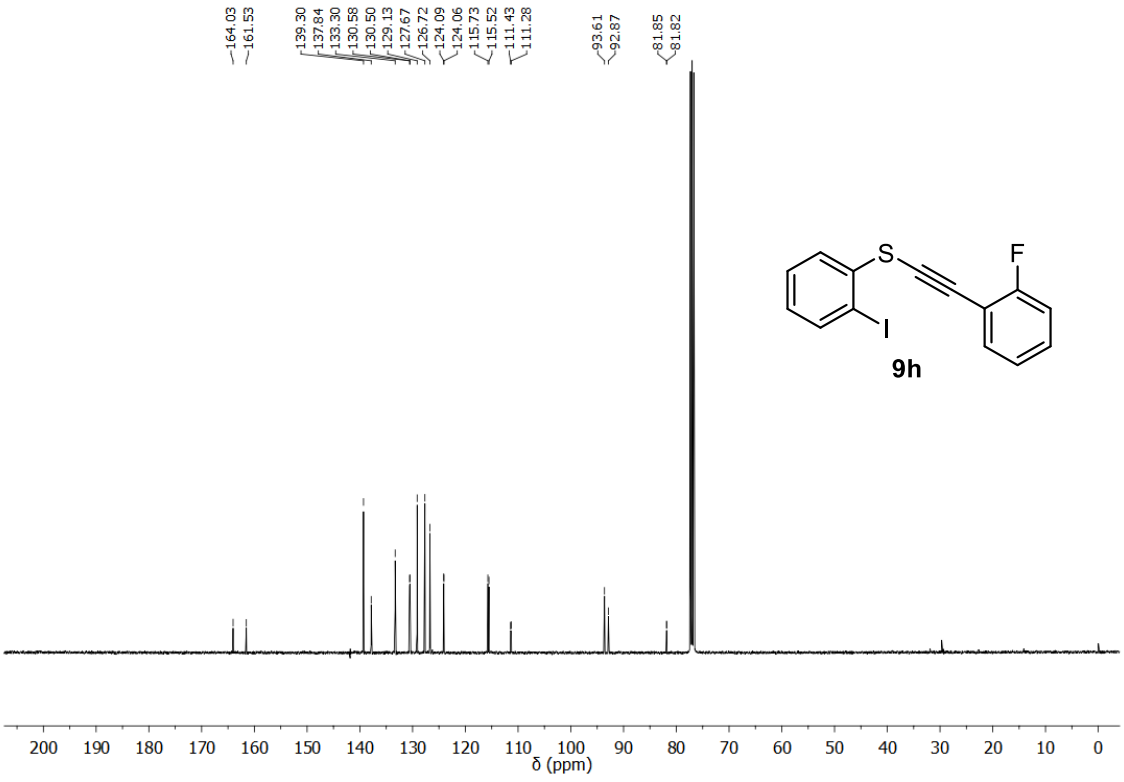


Figura A314. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **9h**.

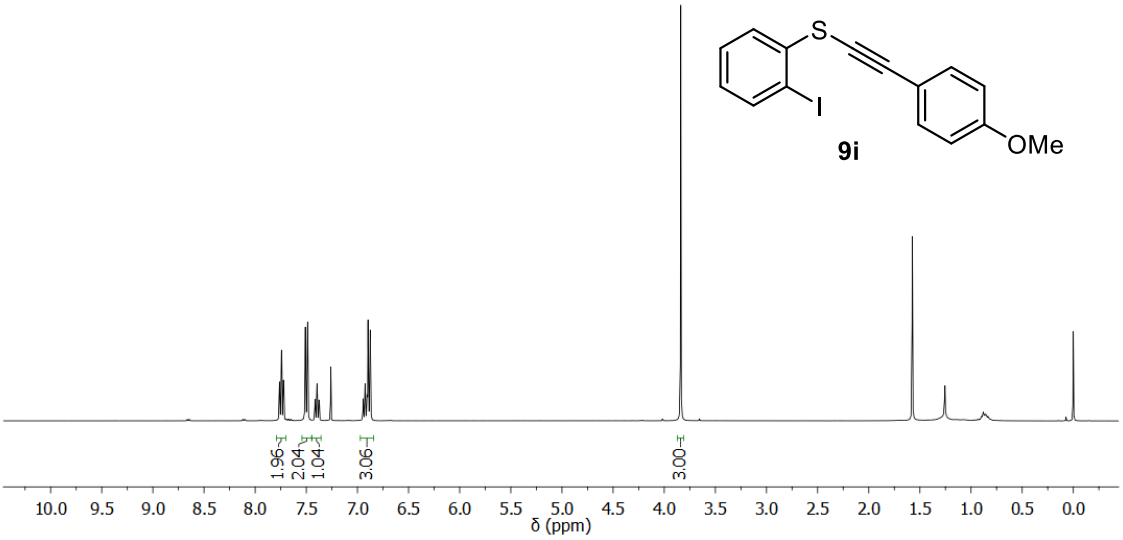


Figura A315. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **9i**.

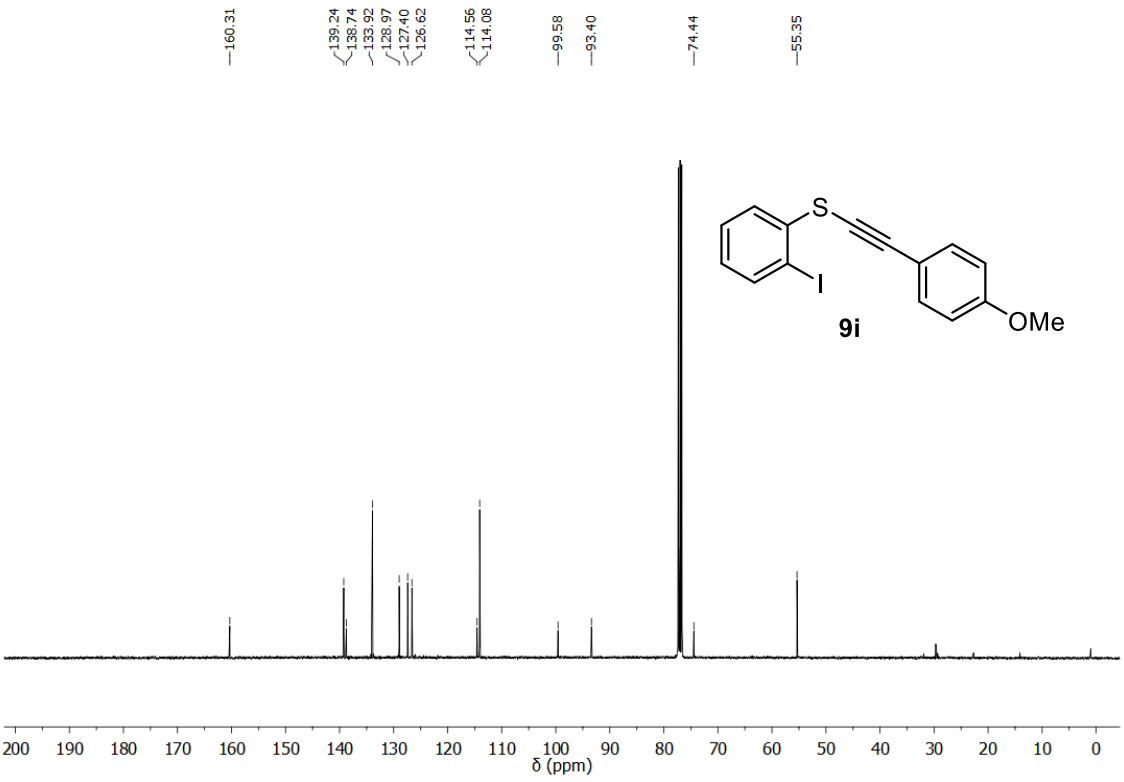


Figura A316. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **9i**.

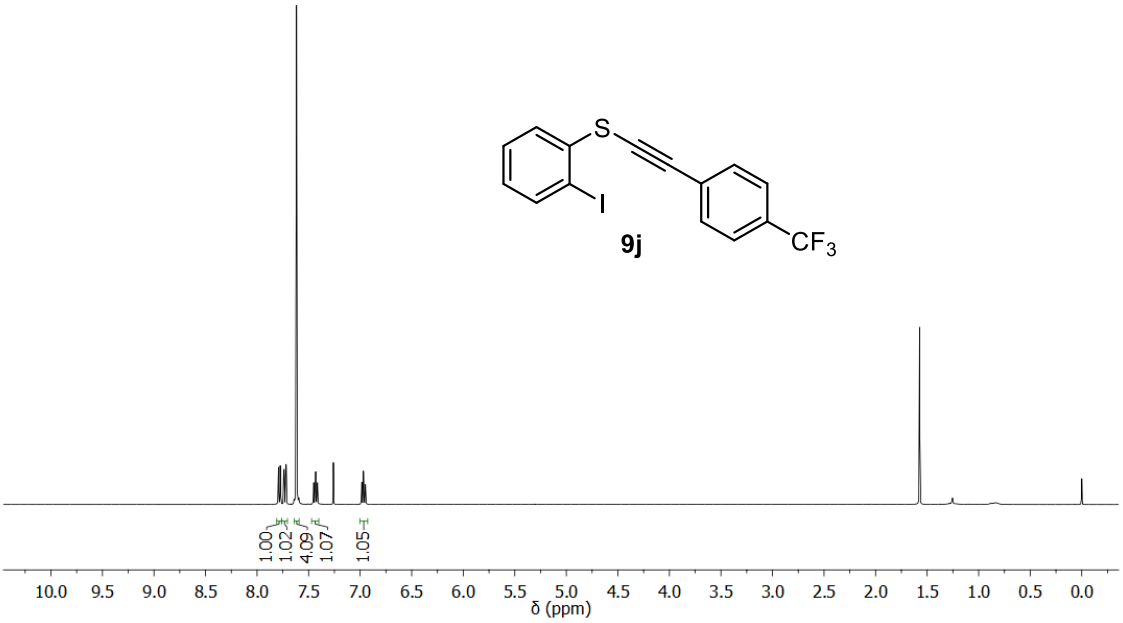


Figura A317. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **9j**.

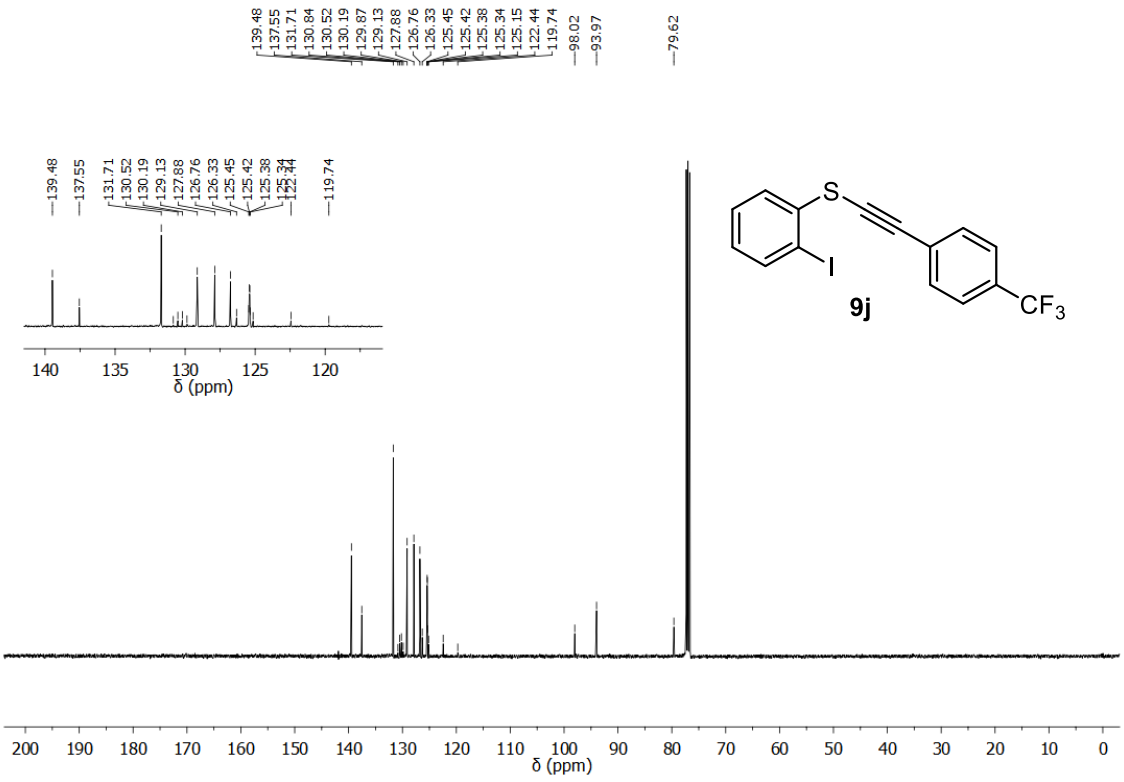


Figura A318. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **9j**.

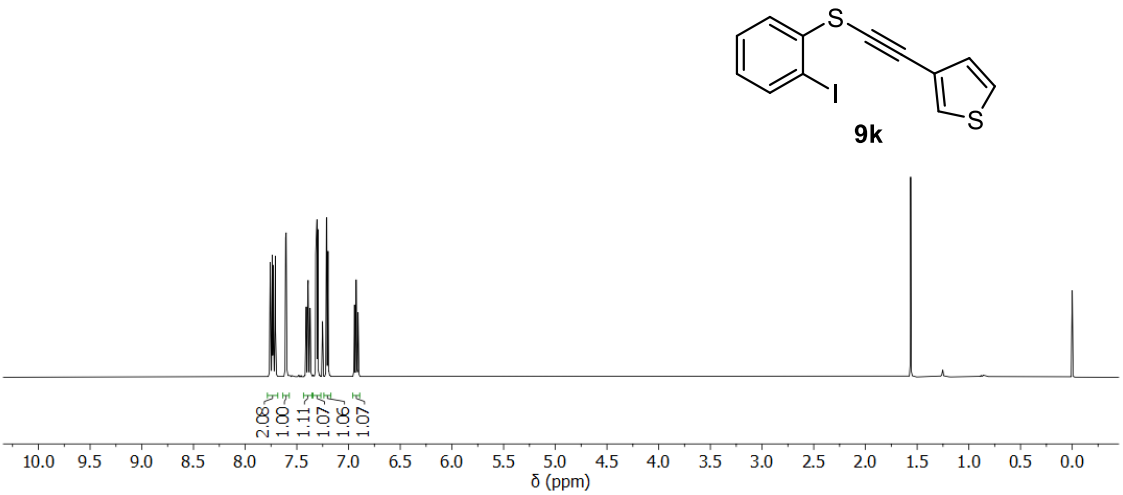


Figura A319. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **9k**.

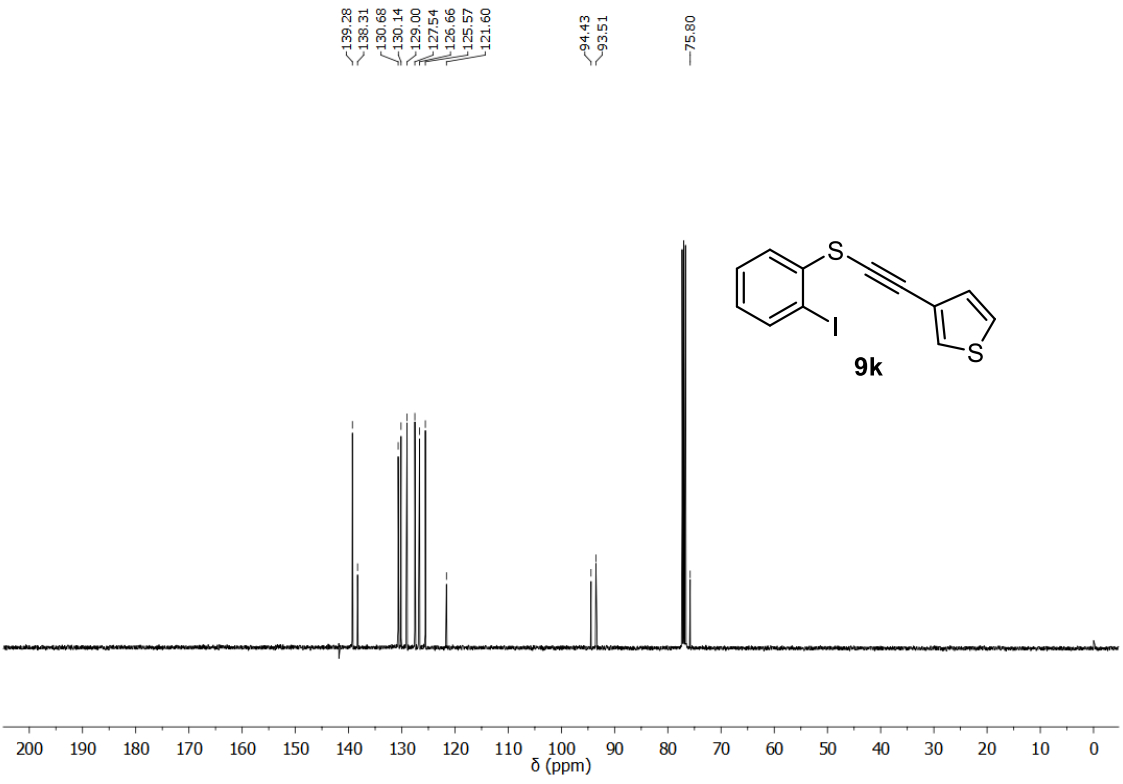


Figura A320. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **9k**.

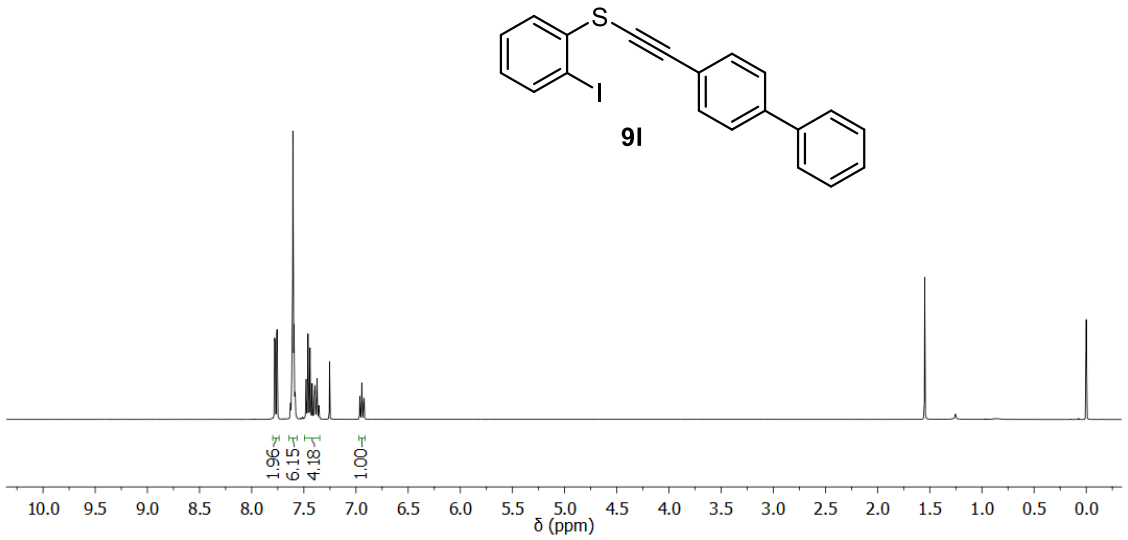


Figura A321. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **9l**.

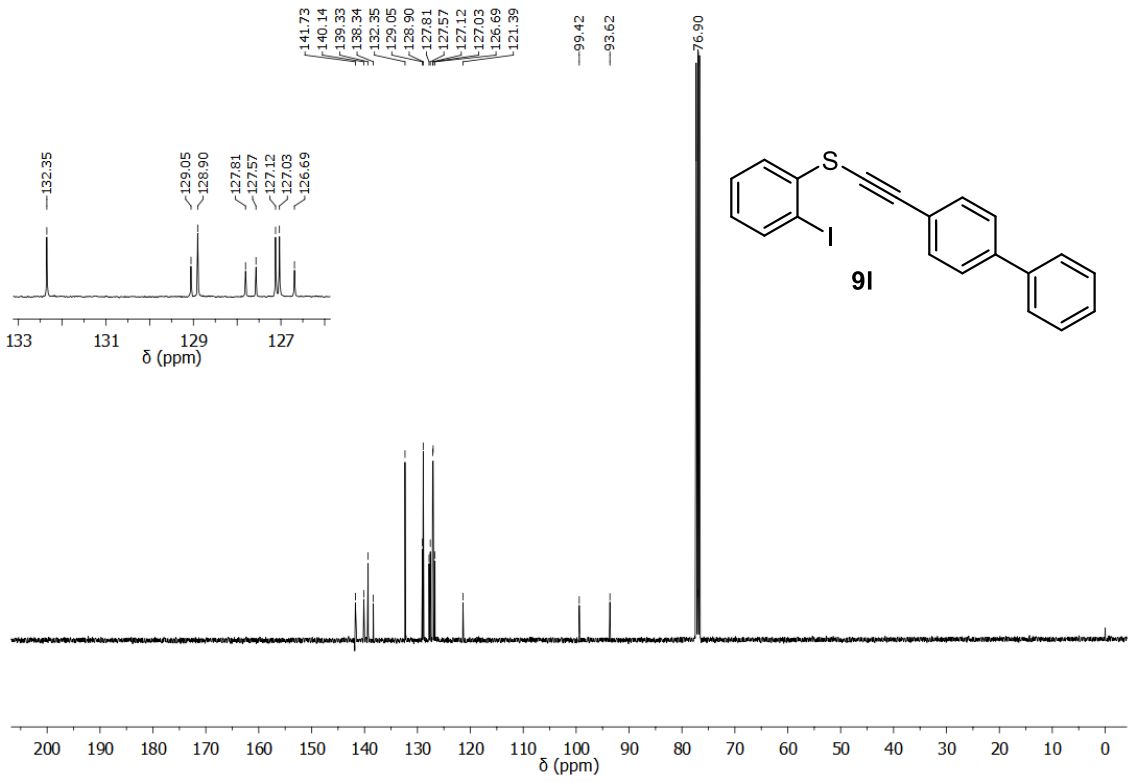


Figura A322. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **9l**.

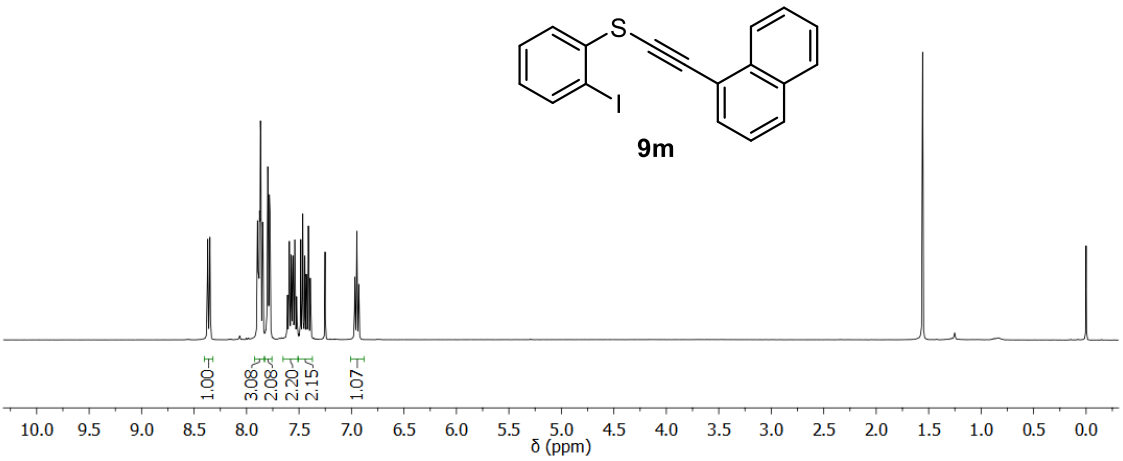


Figura A323. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **9m**.

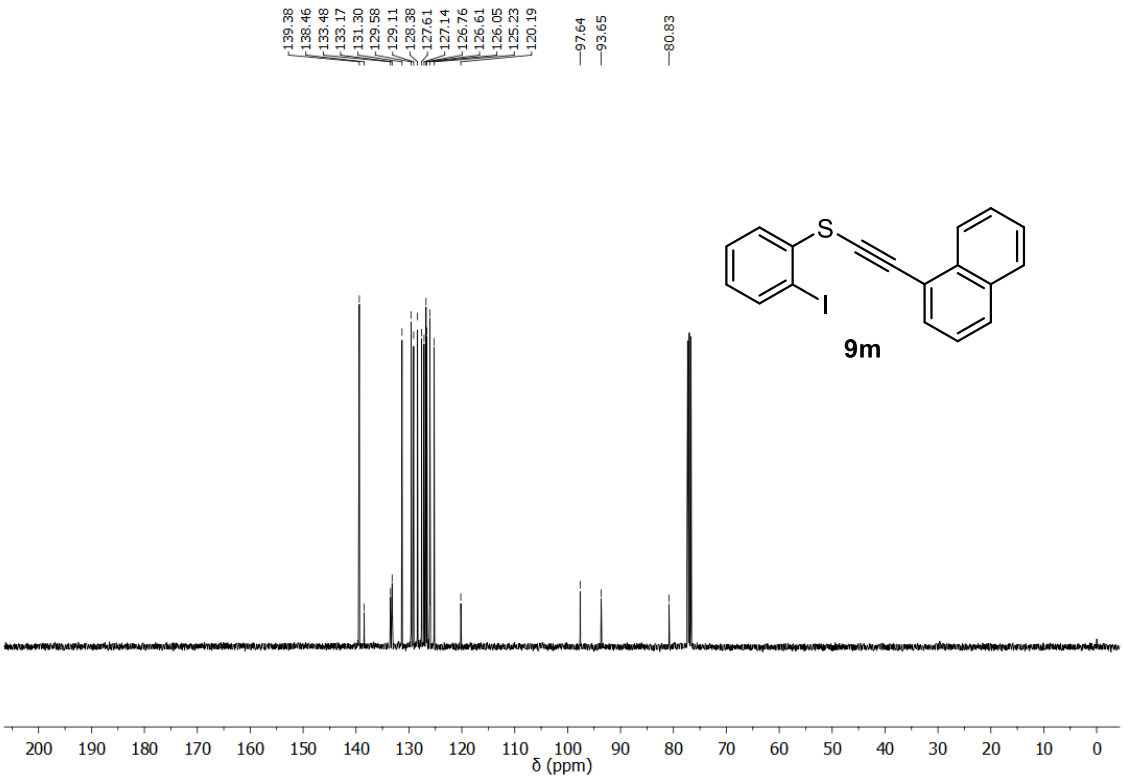


Figura A324. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **9m**.

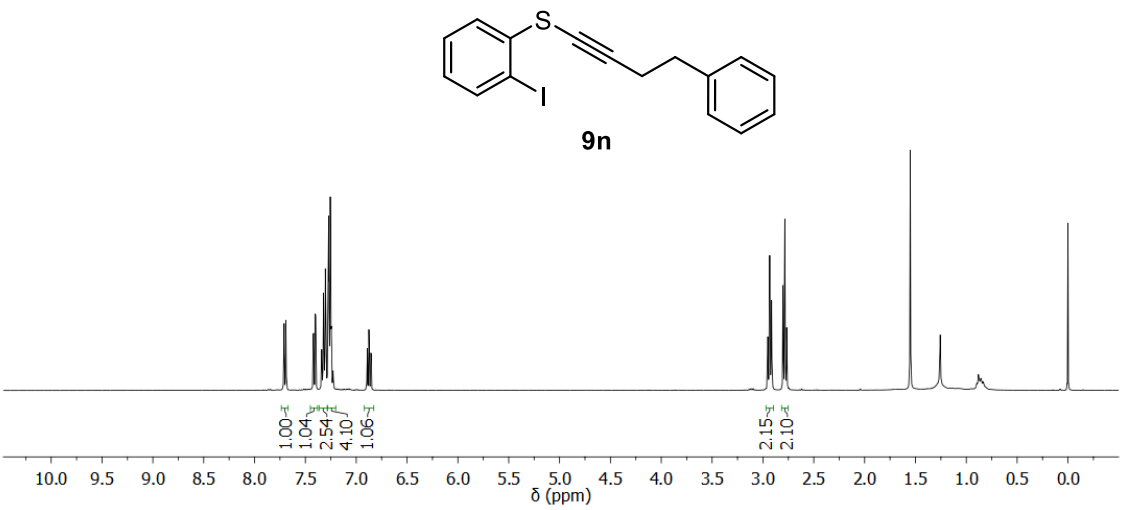


Figura A325. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **9n**.

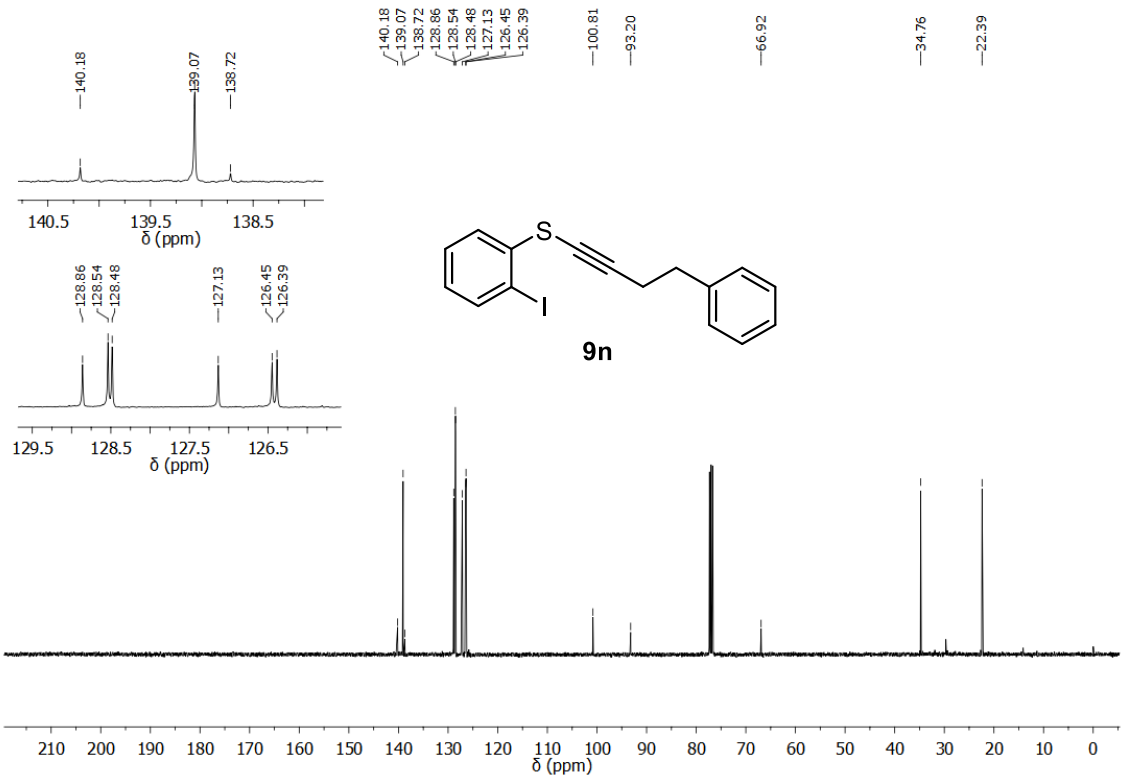


Figura A326. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **9n**.

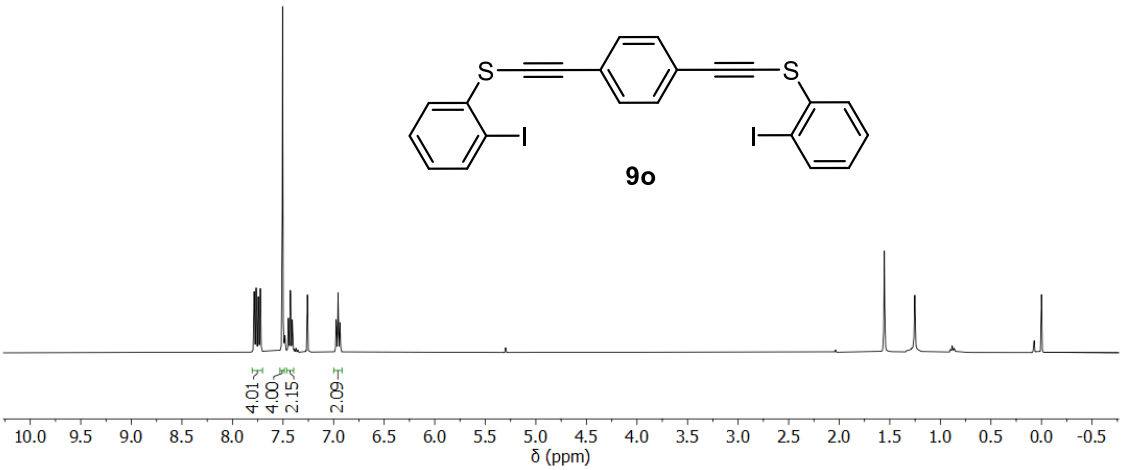


Figura A327. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **9o**.

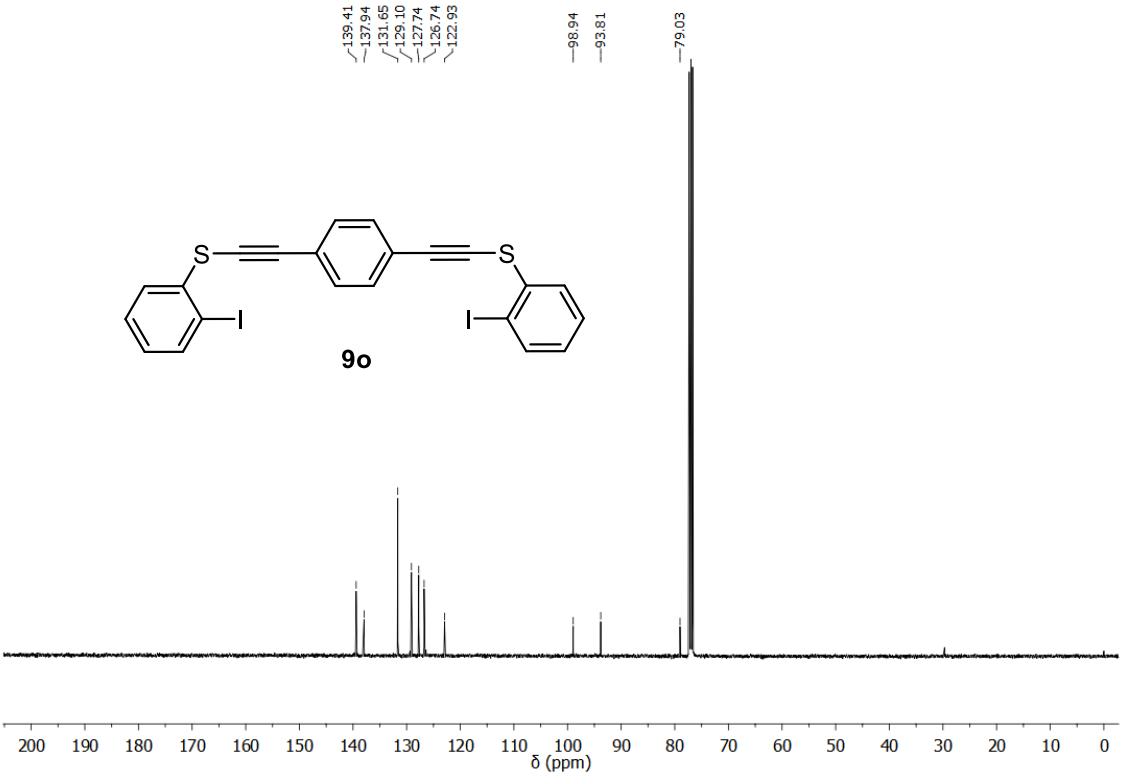


Figura A328. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **9o**.

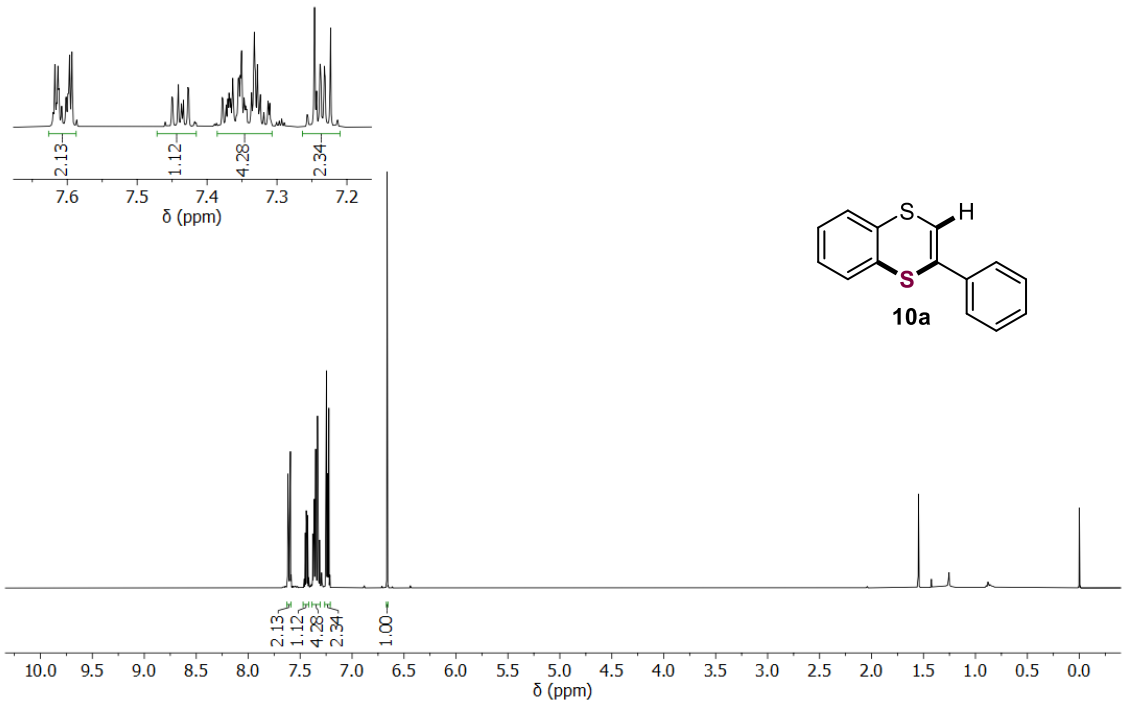


Figura A329. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **10a**.

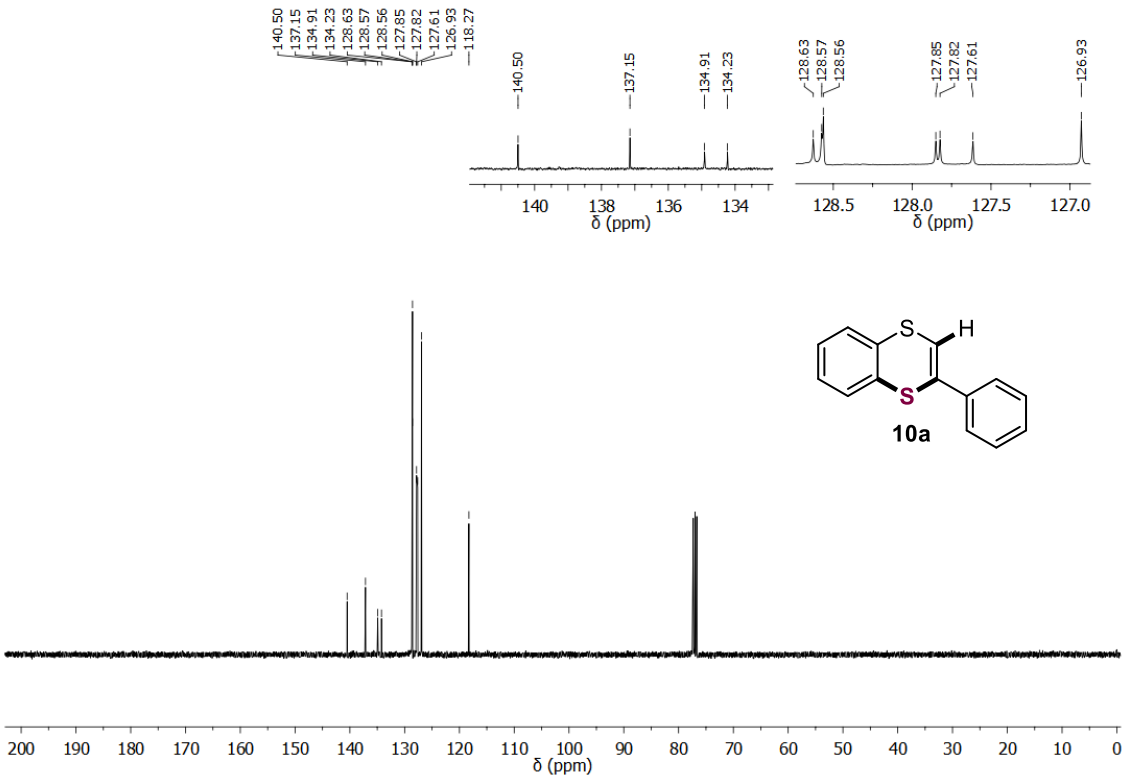


Figura A330. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **10a**.

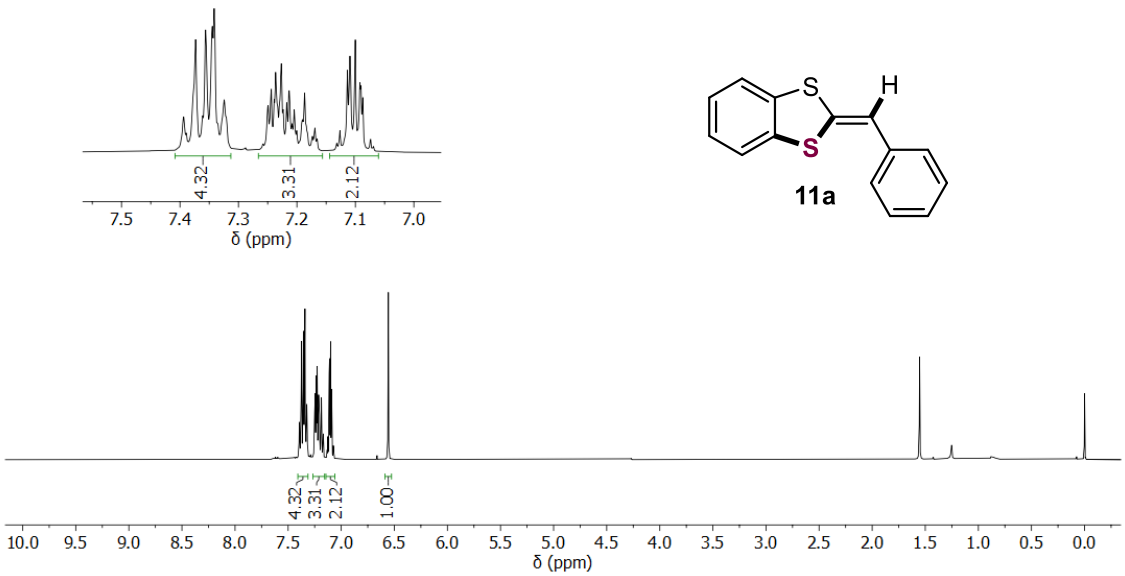


Figura A331. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **11a**.

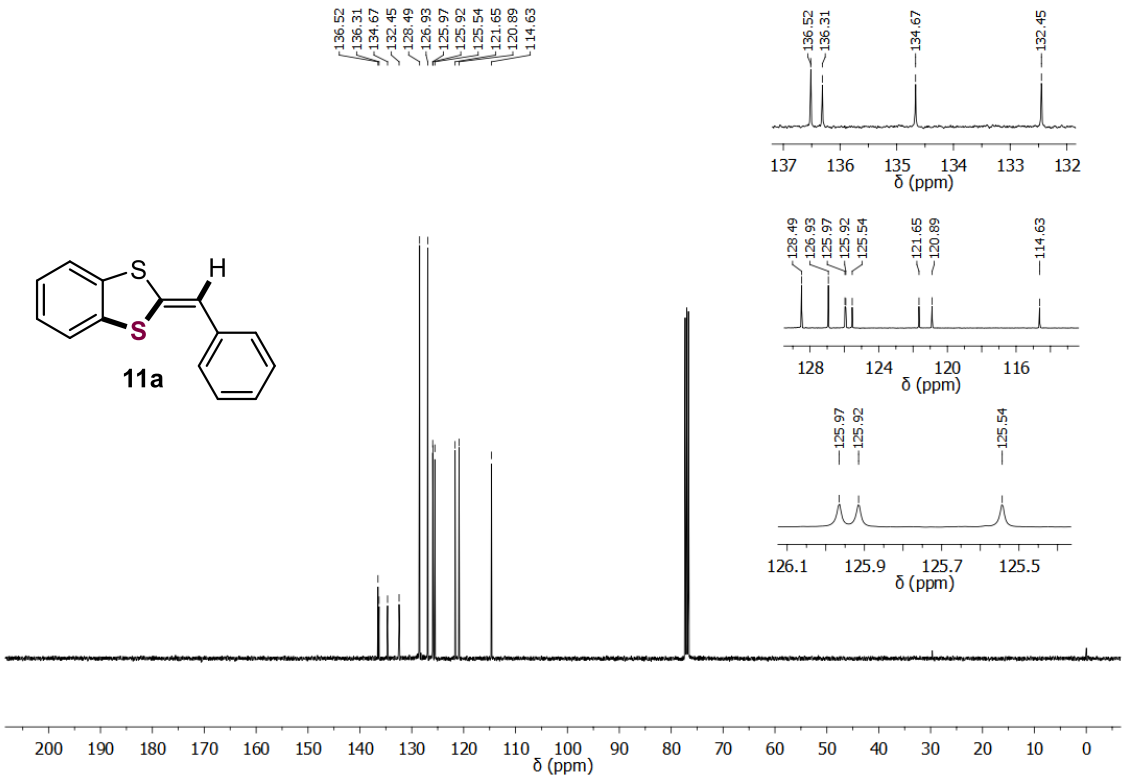


Figura A332. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **11a**.

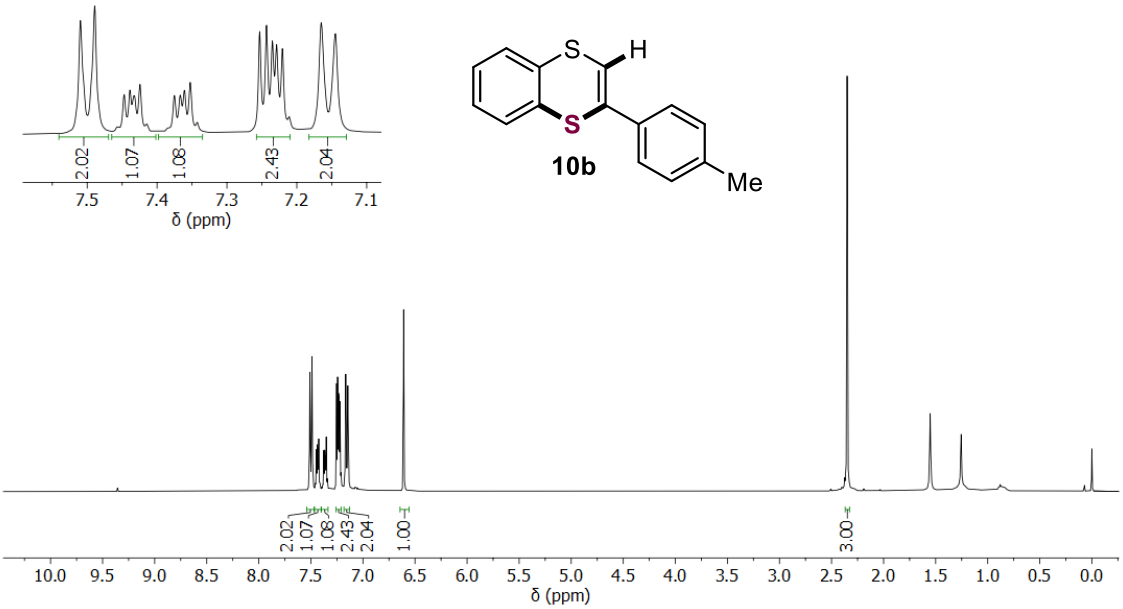


Figura A333. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **10b**.

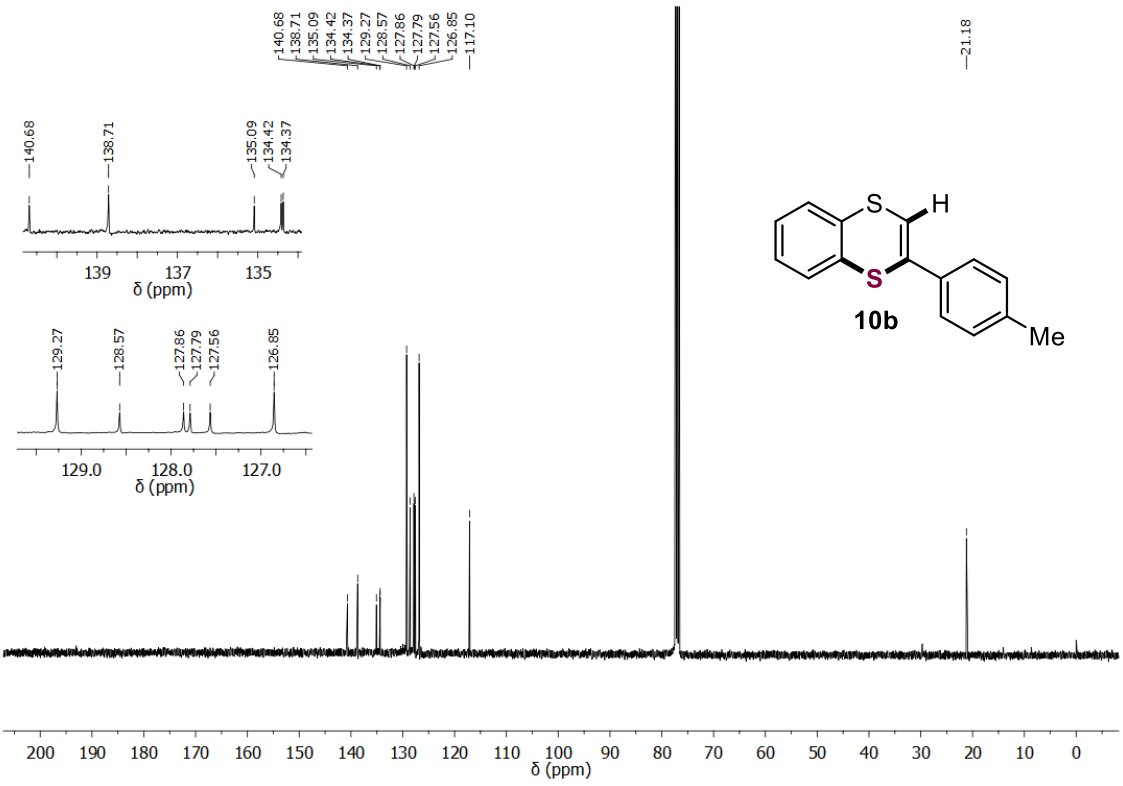


Figura A334. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **10b**.

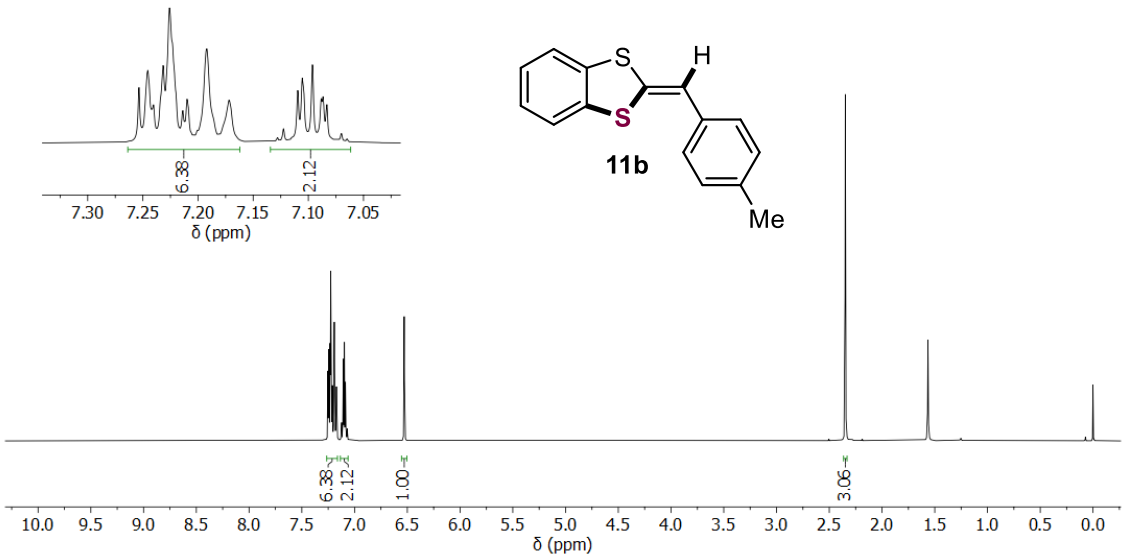


Figura A335. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **11b**.

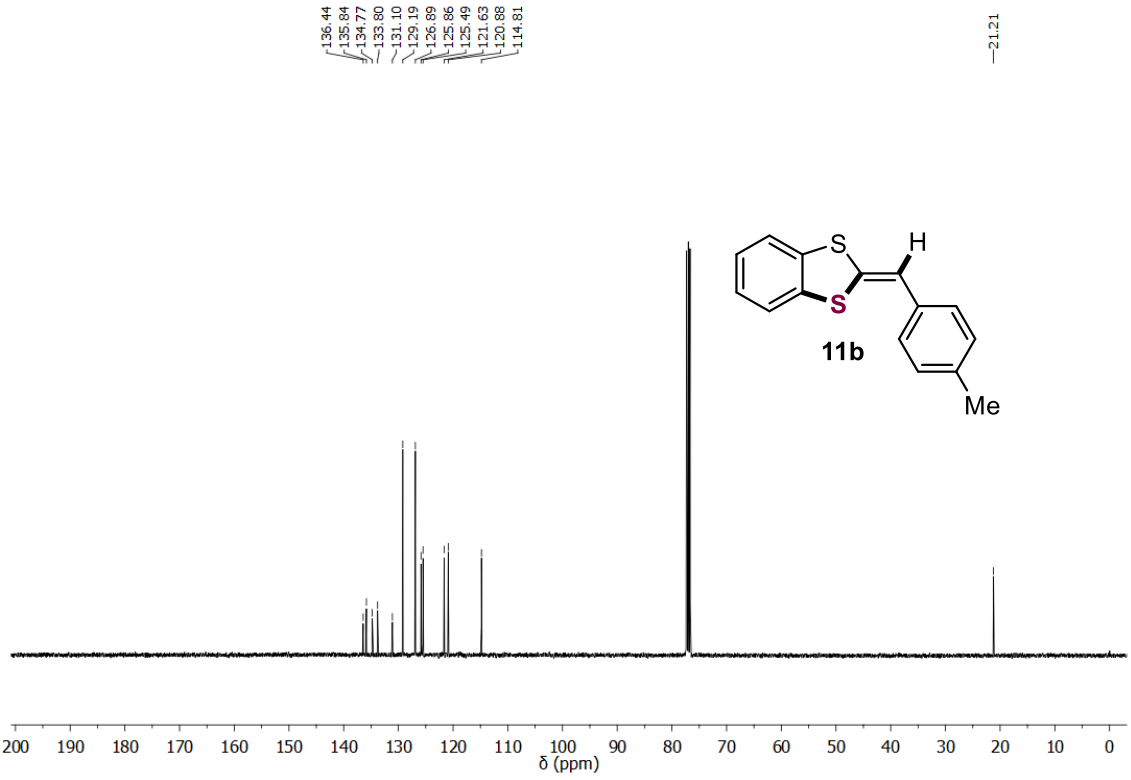


Figura A336. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **11b**.

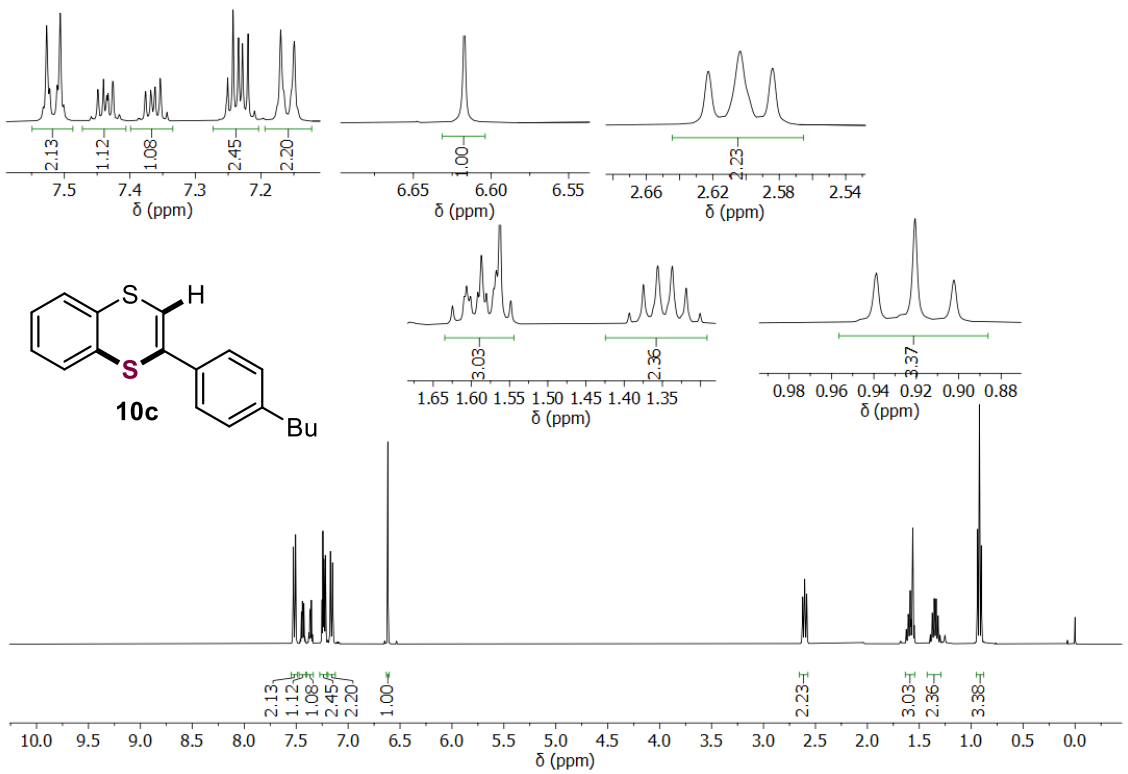


Figura A337. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **10c**.

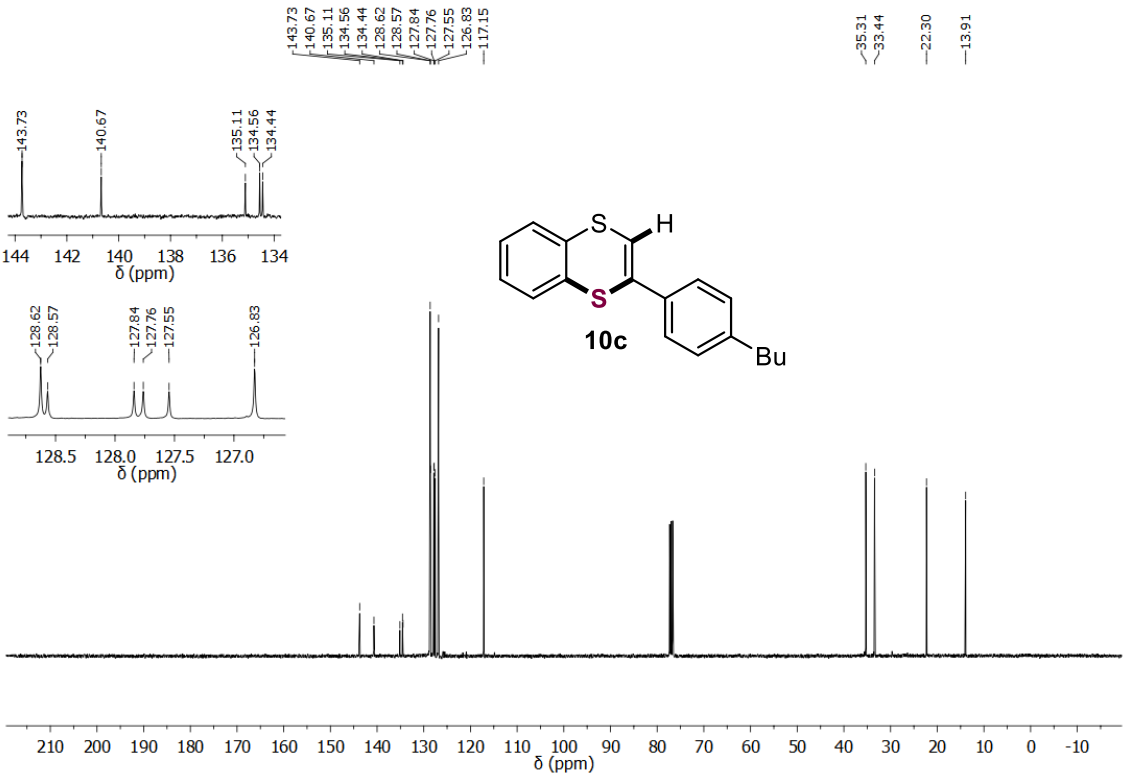


Figura A338. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **10c**.

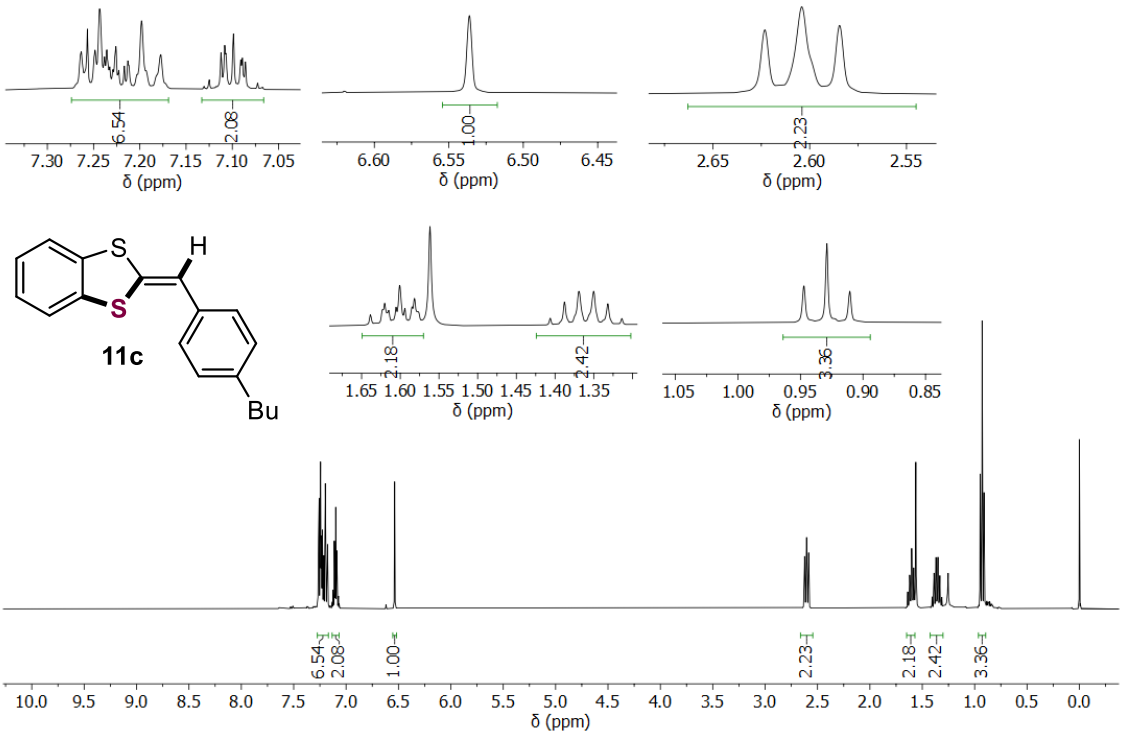


Figura A339. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **11c**.

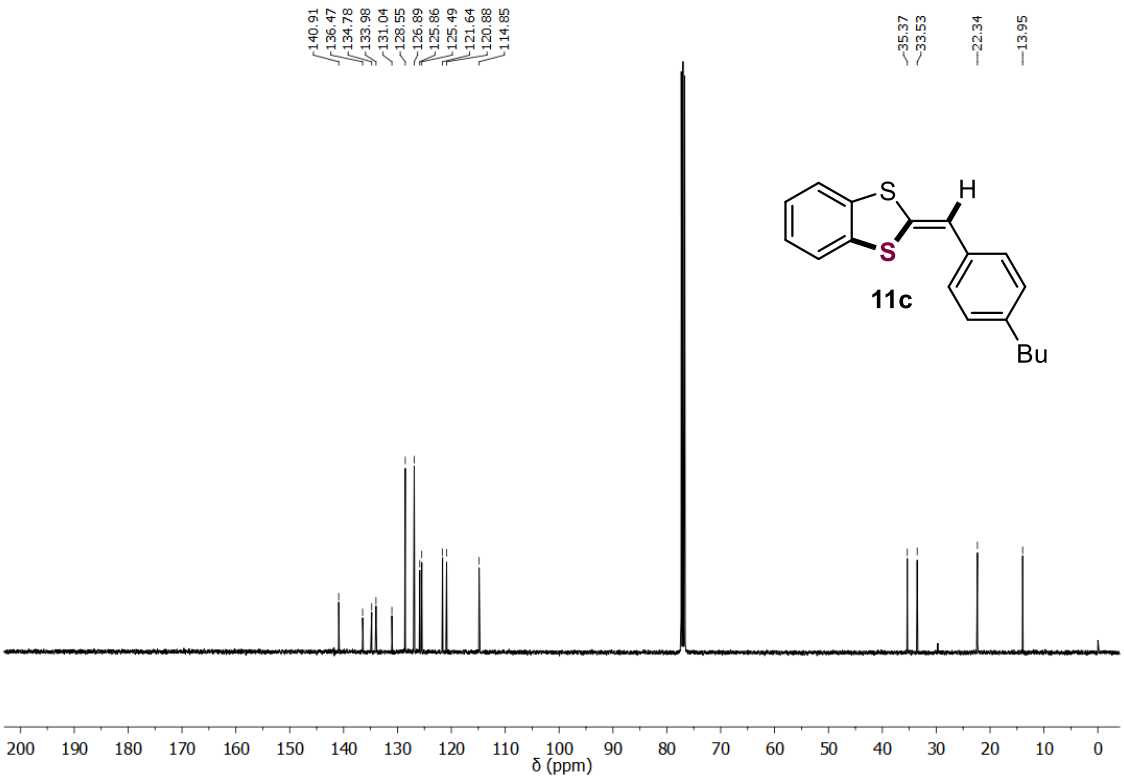


Figura A340. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **11c**.

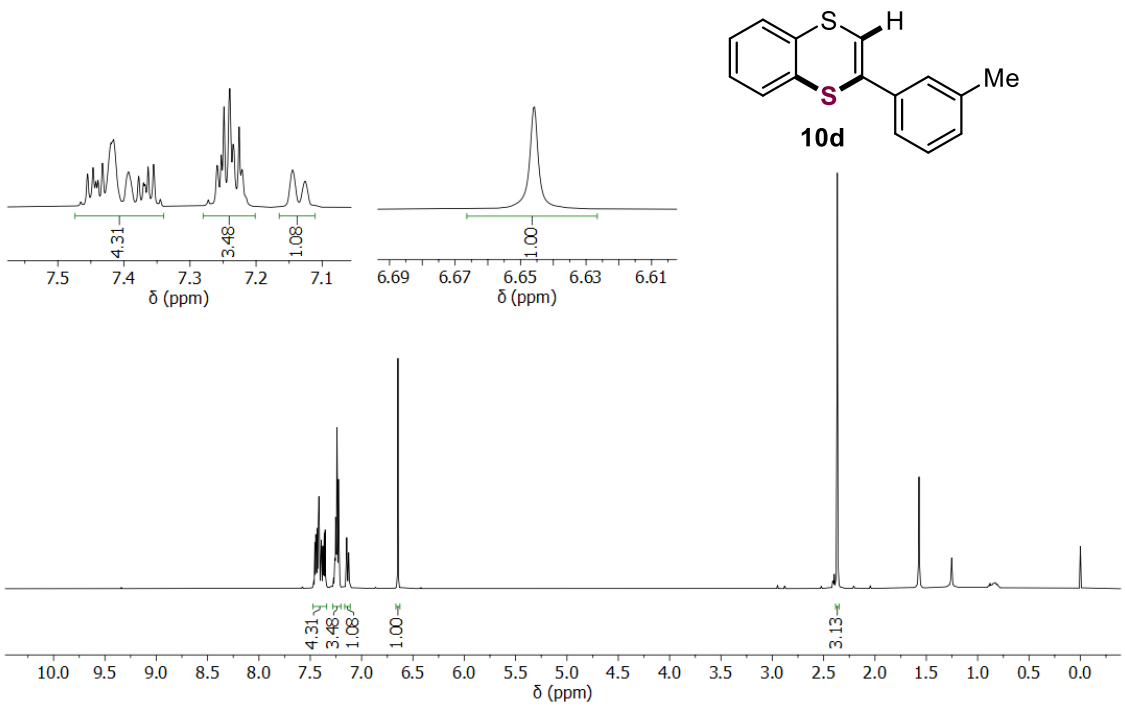


Figura A341. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **10d**.

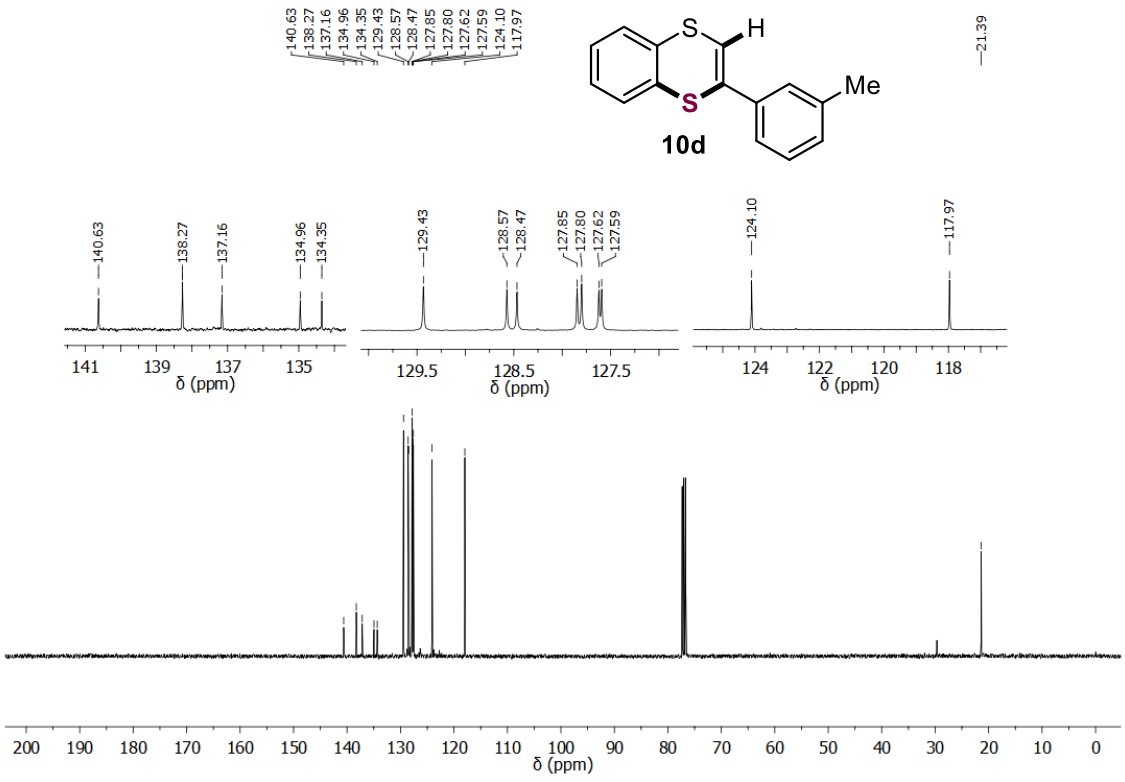


Figura A342. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **10d**.

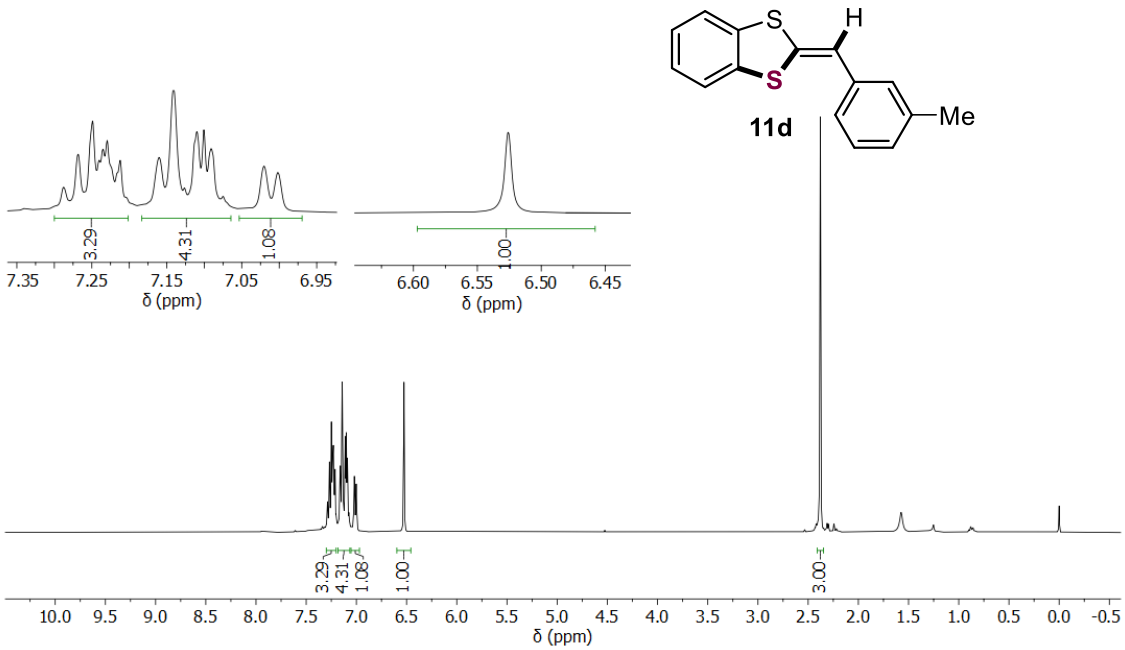


Figura A343. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **11d**.

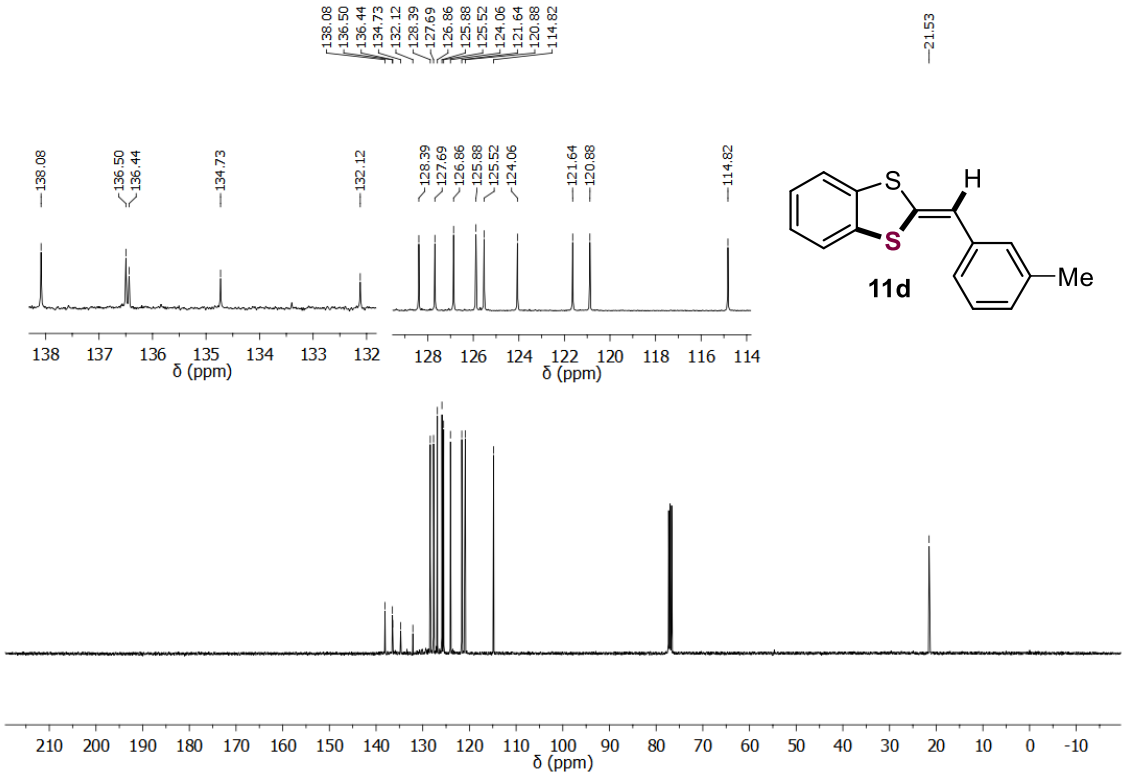


Figura A344. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **11d**.

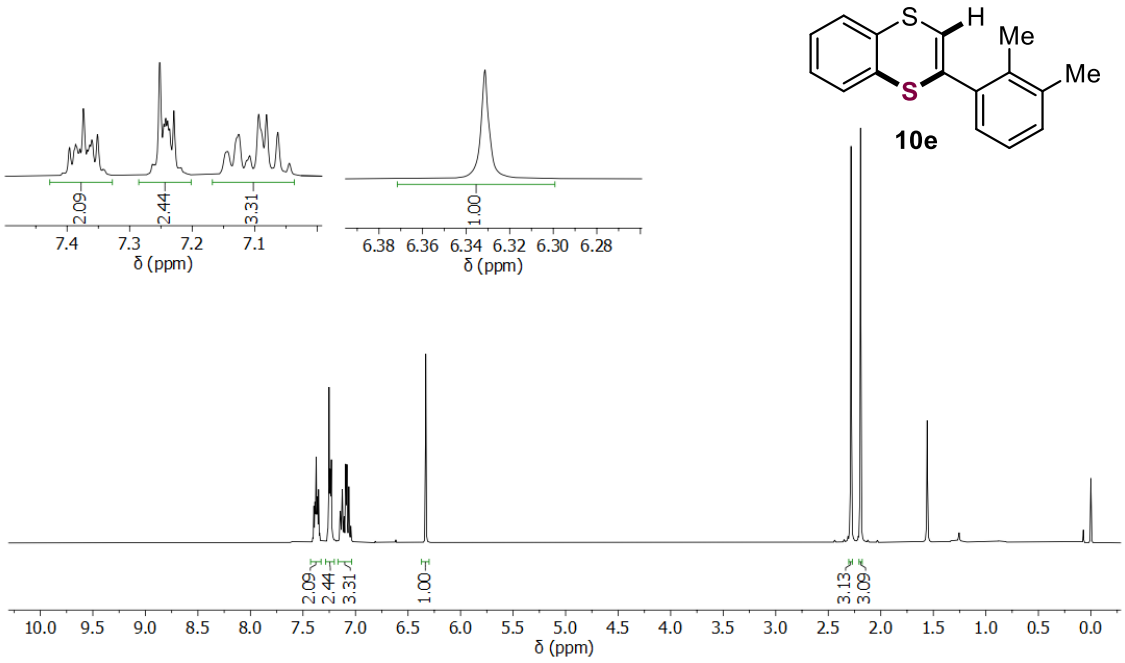


Figura A345. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **10e**.

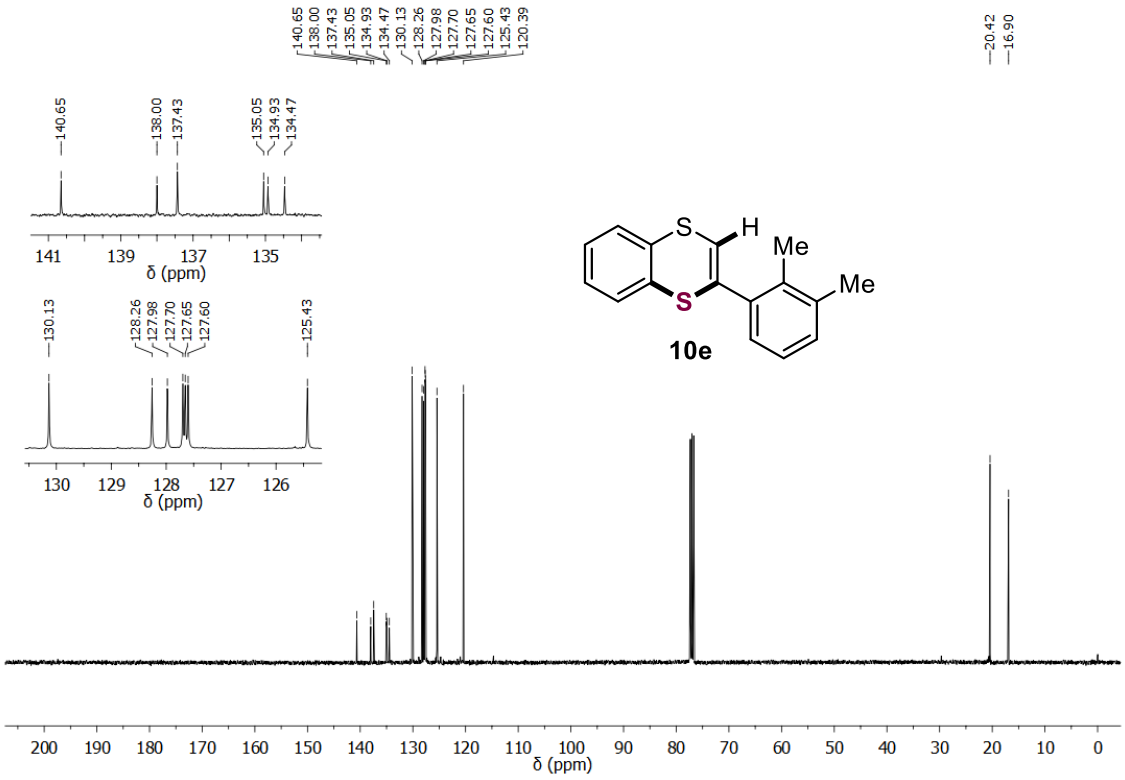


Figura A346. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **10e**.

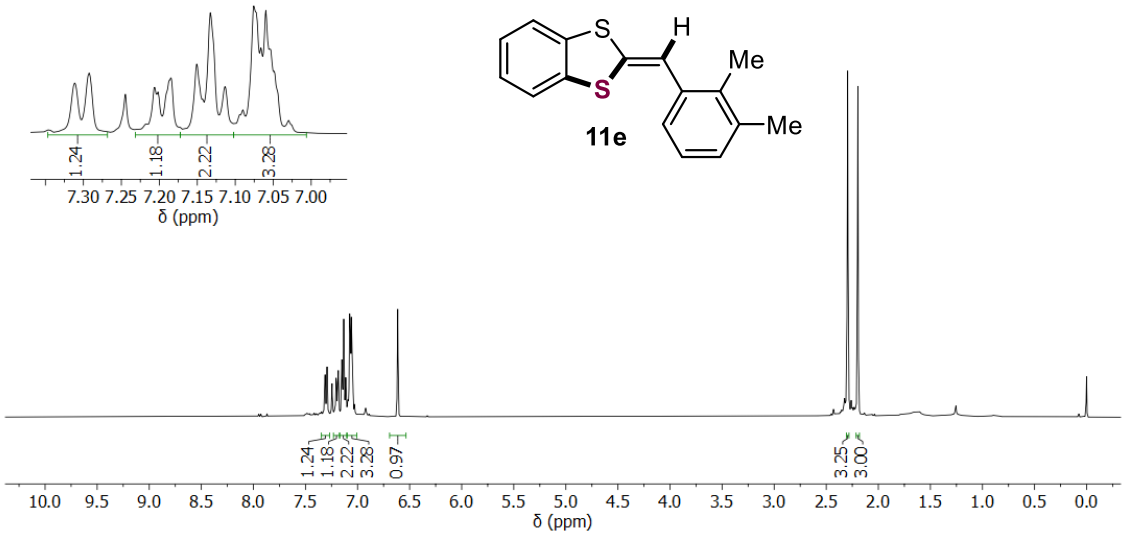


Figura A347. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **11e**.

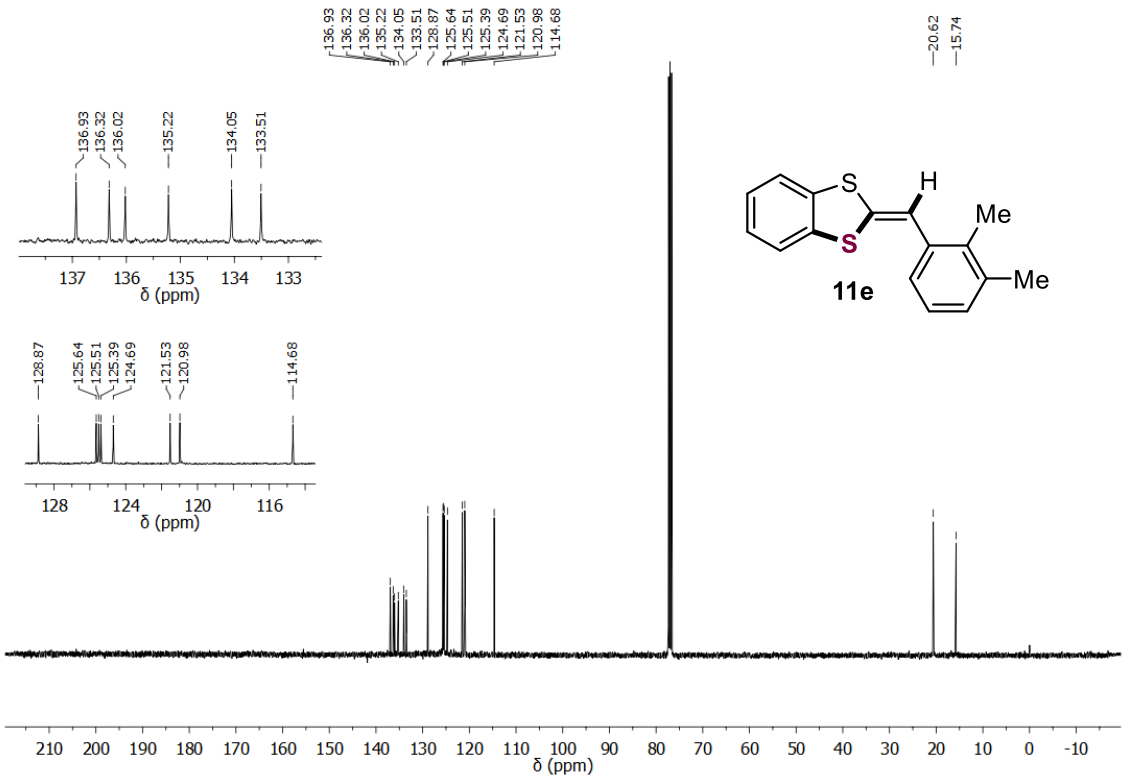


Figura A348. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **11e**.

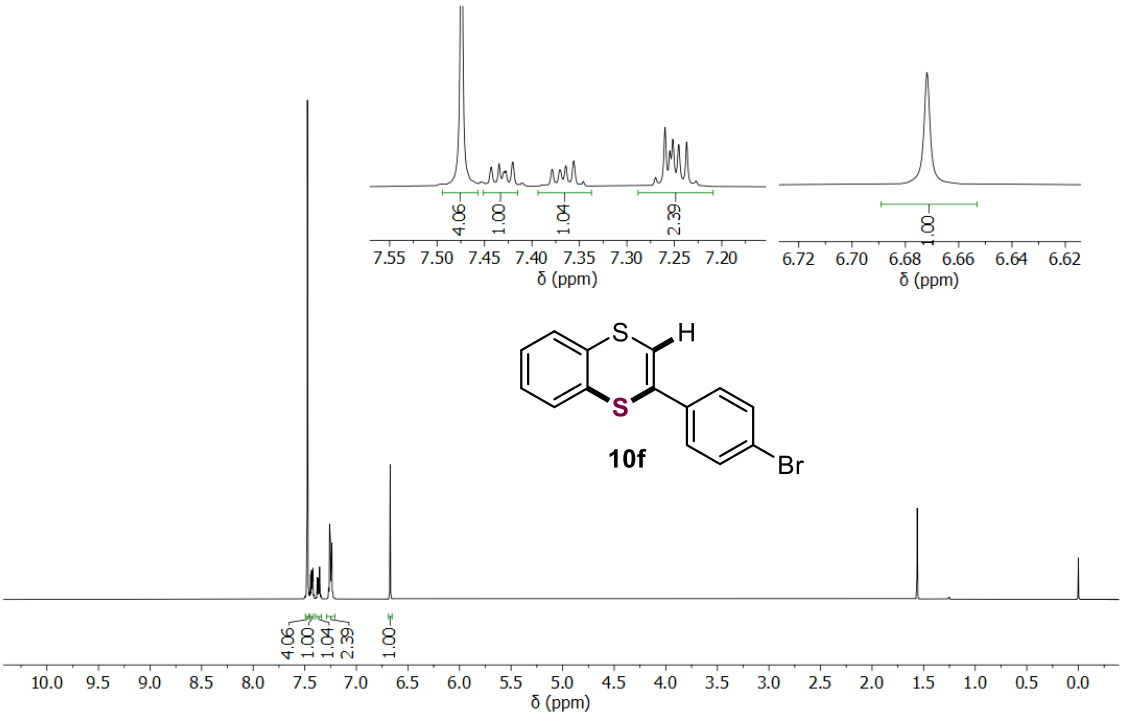


Figura A349. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **10f**.

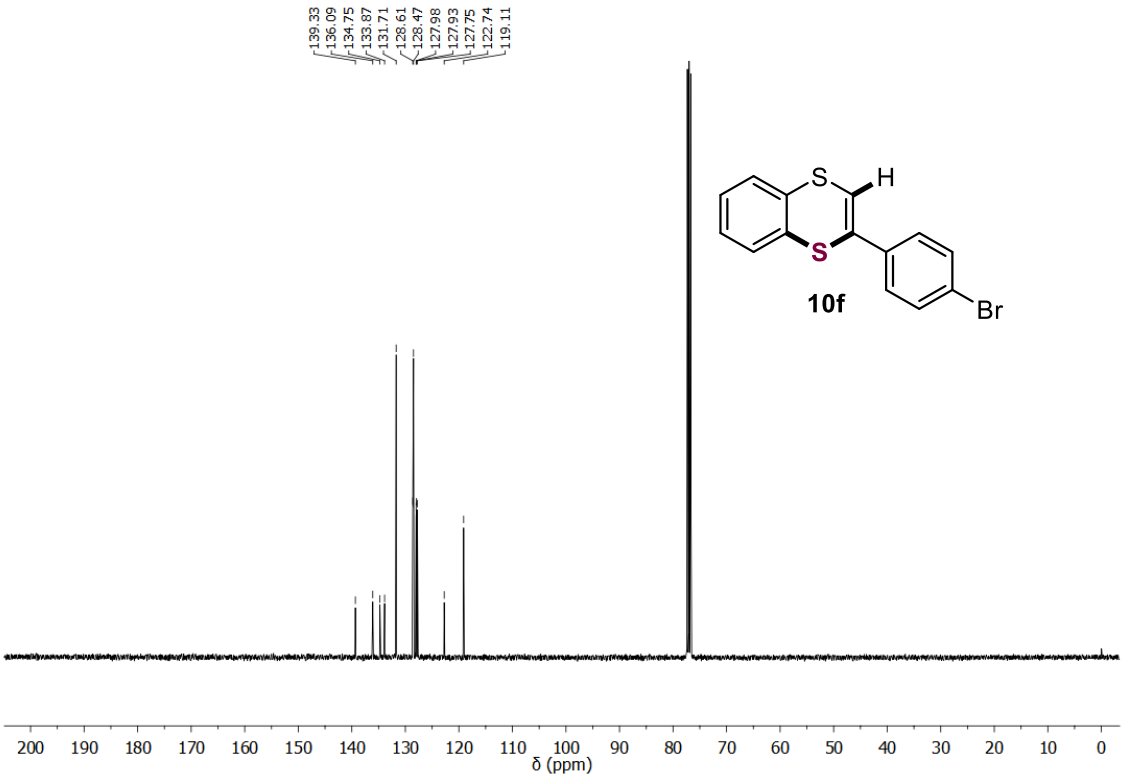


Figura A350. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **10f**.

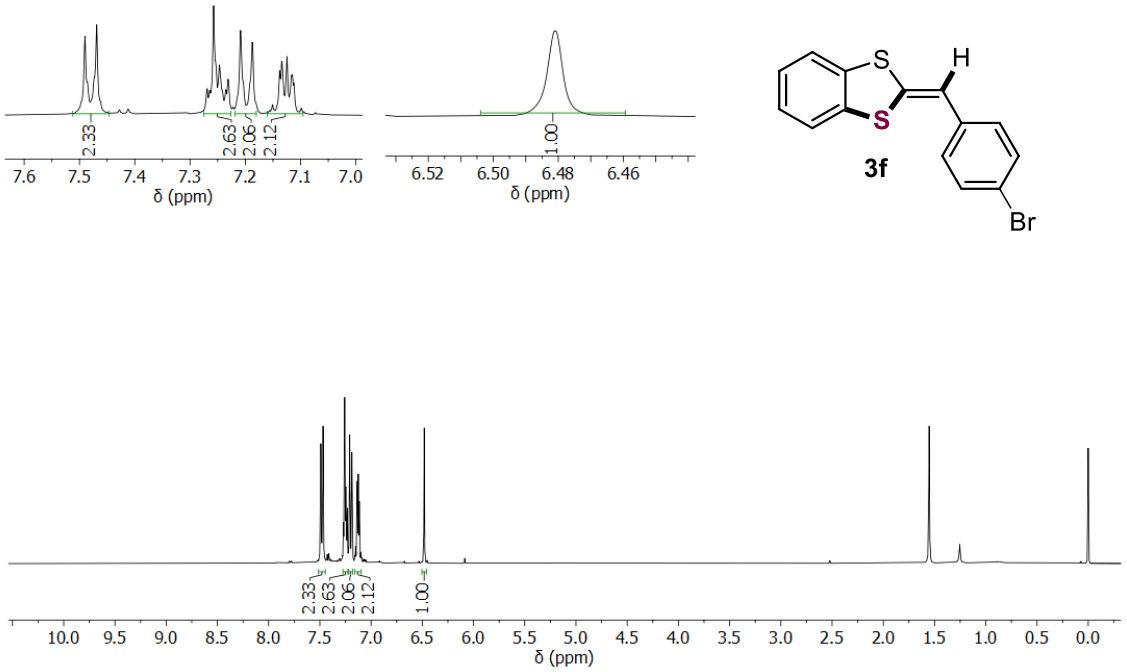


Figura A351. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **11f**.

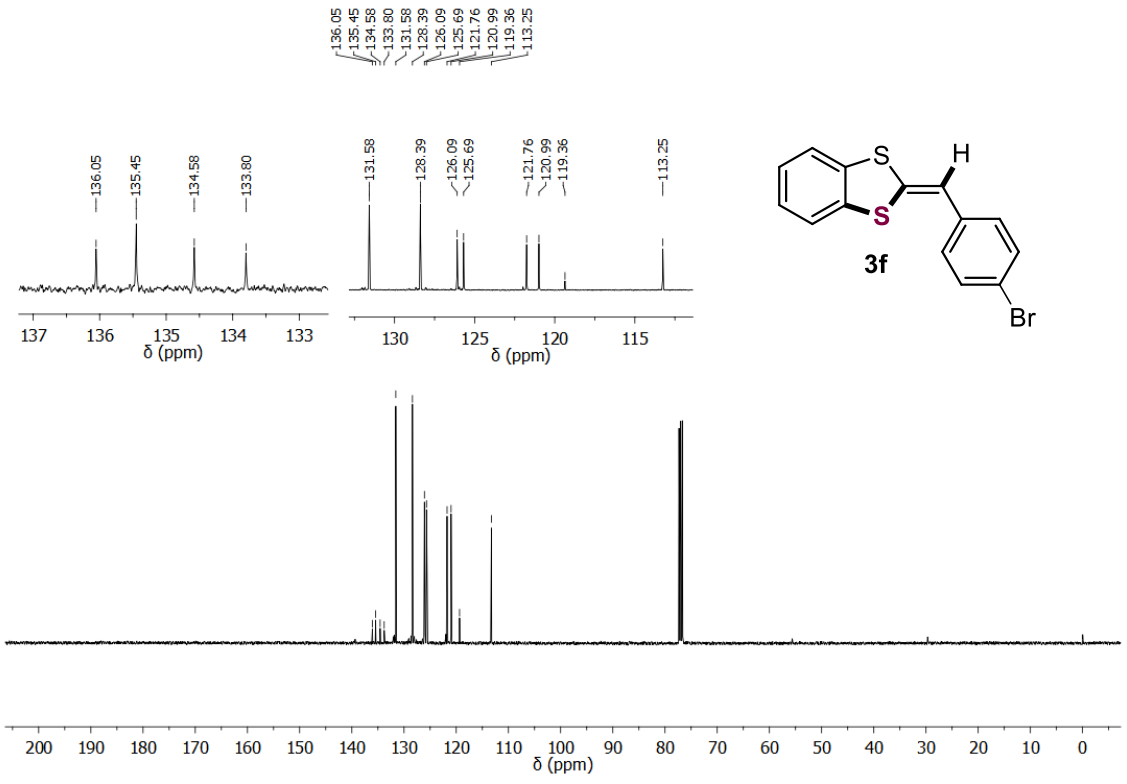


Figura A352. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **11f**.

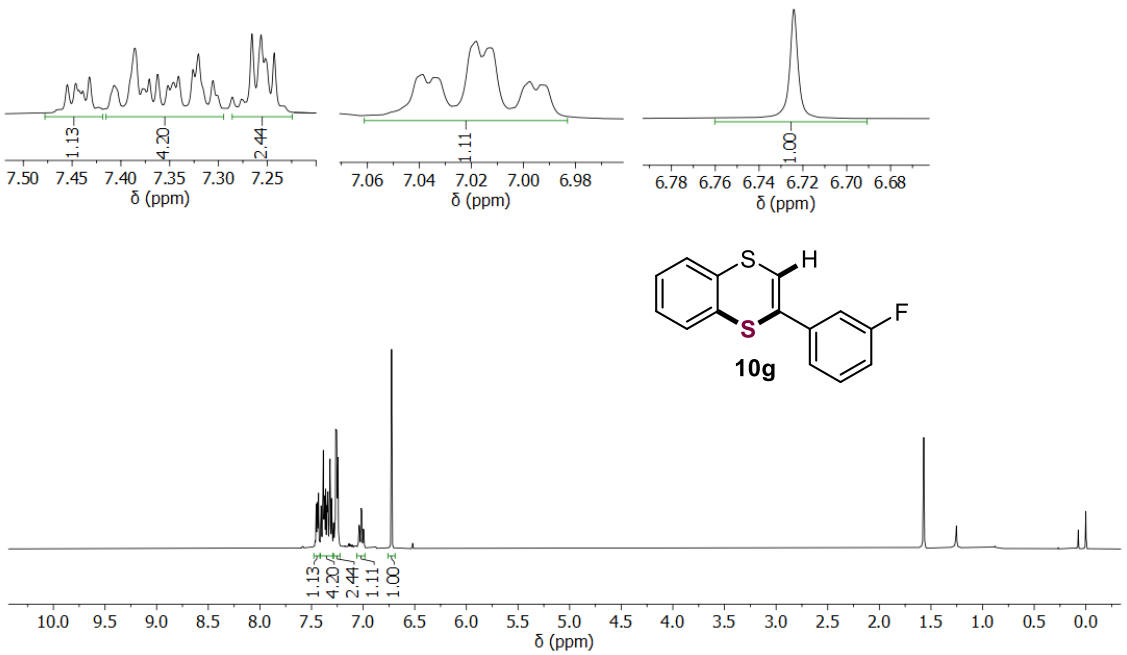


Figura A353. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **10g**.

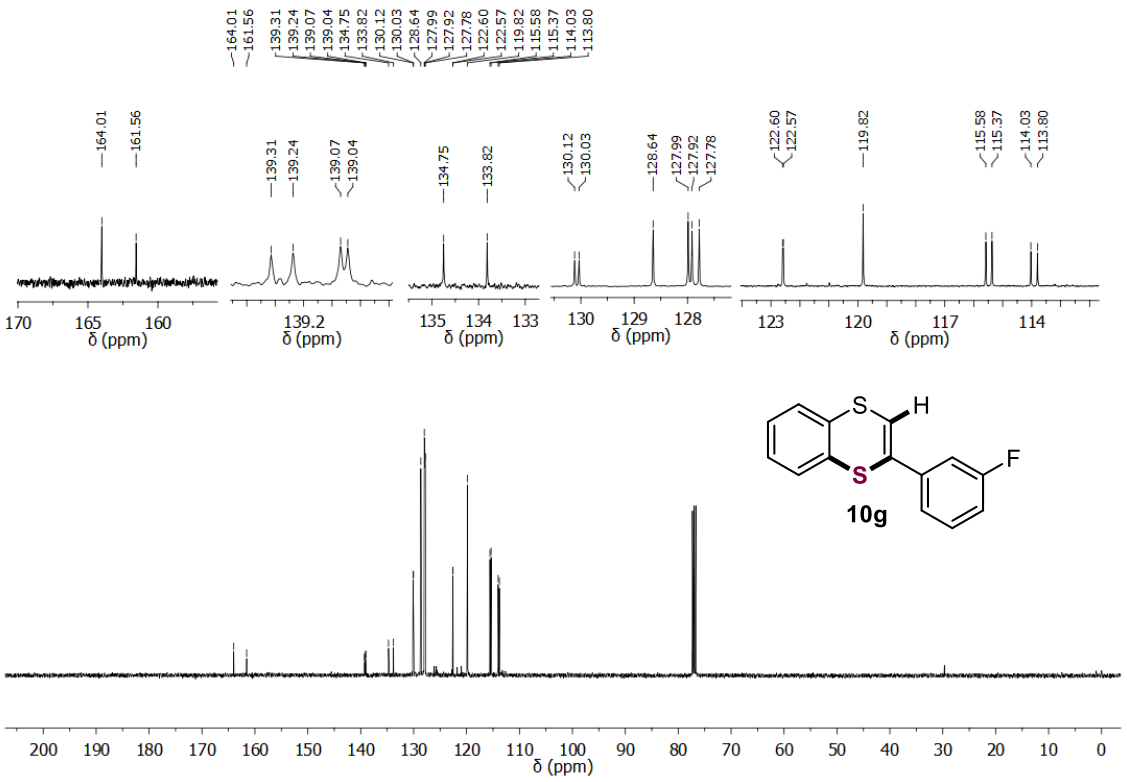


Figura A354. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **10g**.

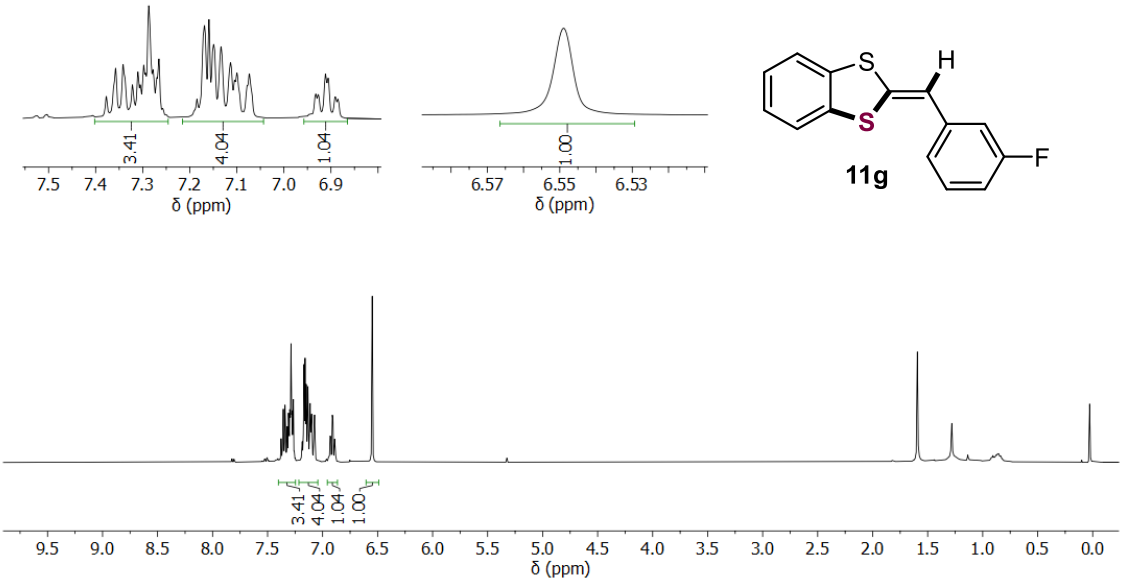


Figura A355. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **11g**.

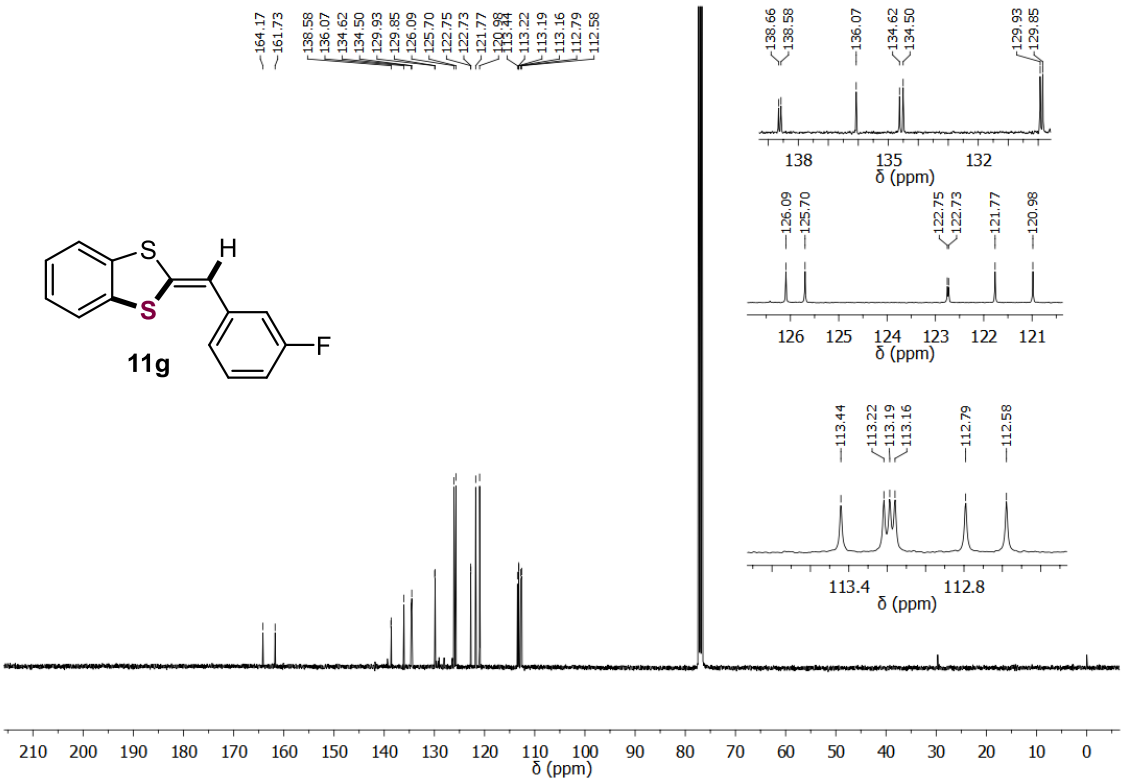


Figura A356. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **11g**.

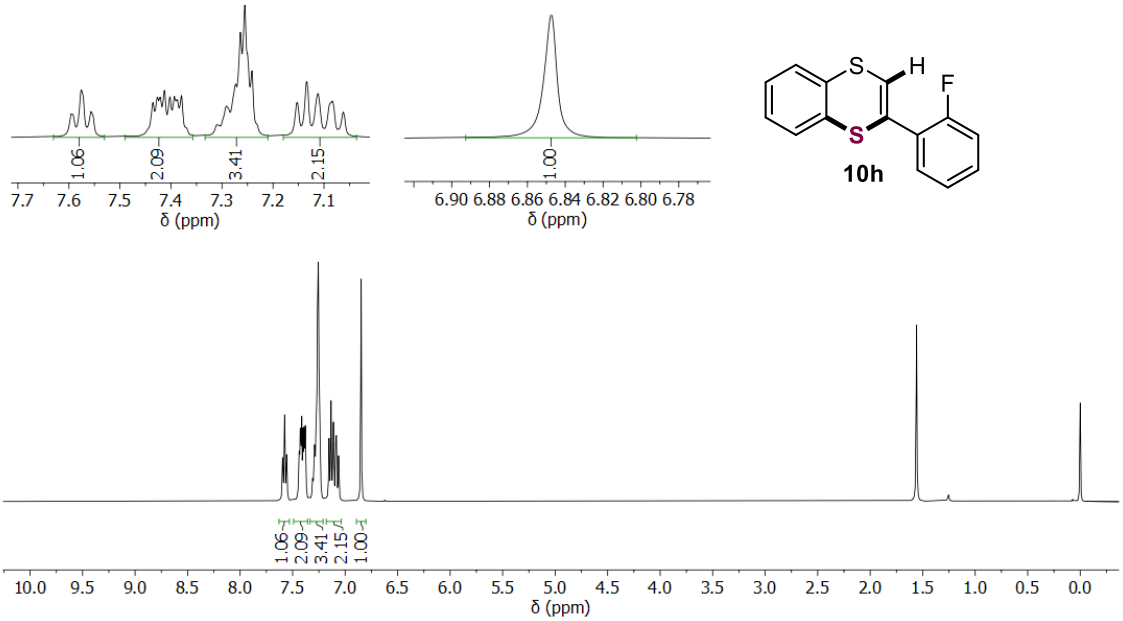


Figura A357. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **10h**.

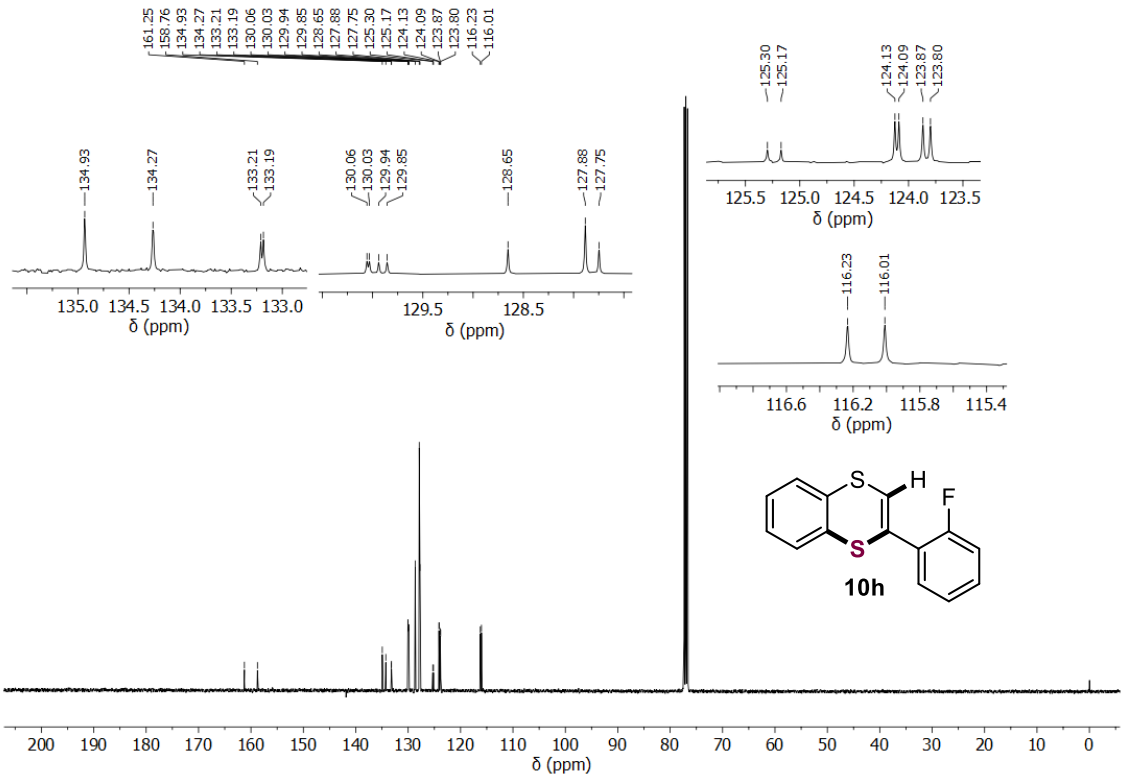


Figura A358. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **10h**.

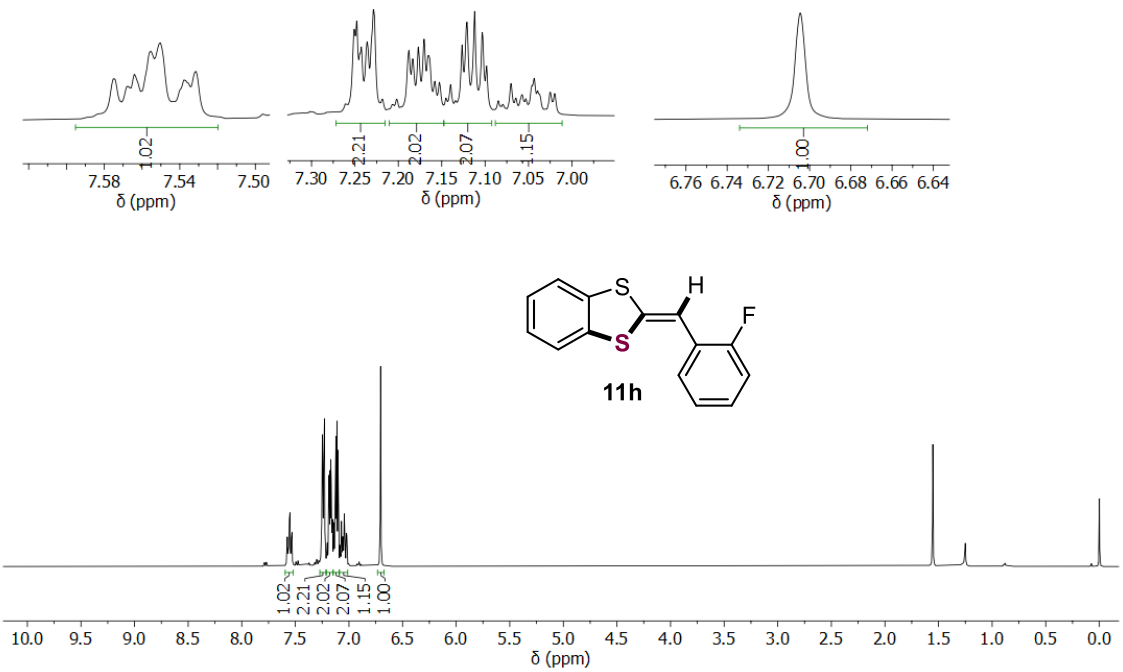


Figura A359. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **11h**.

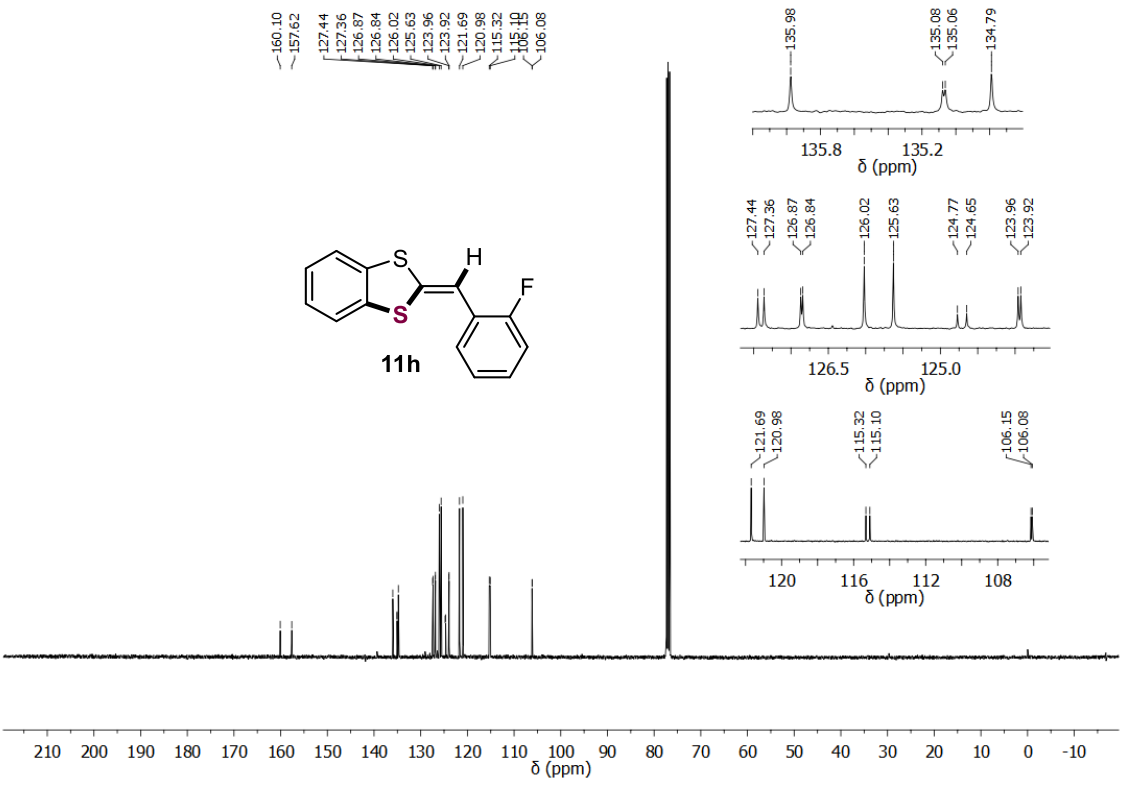


Figura A360. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **11h**.

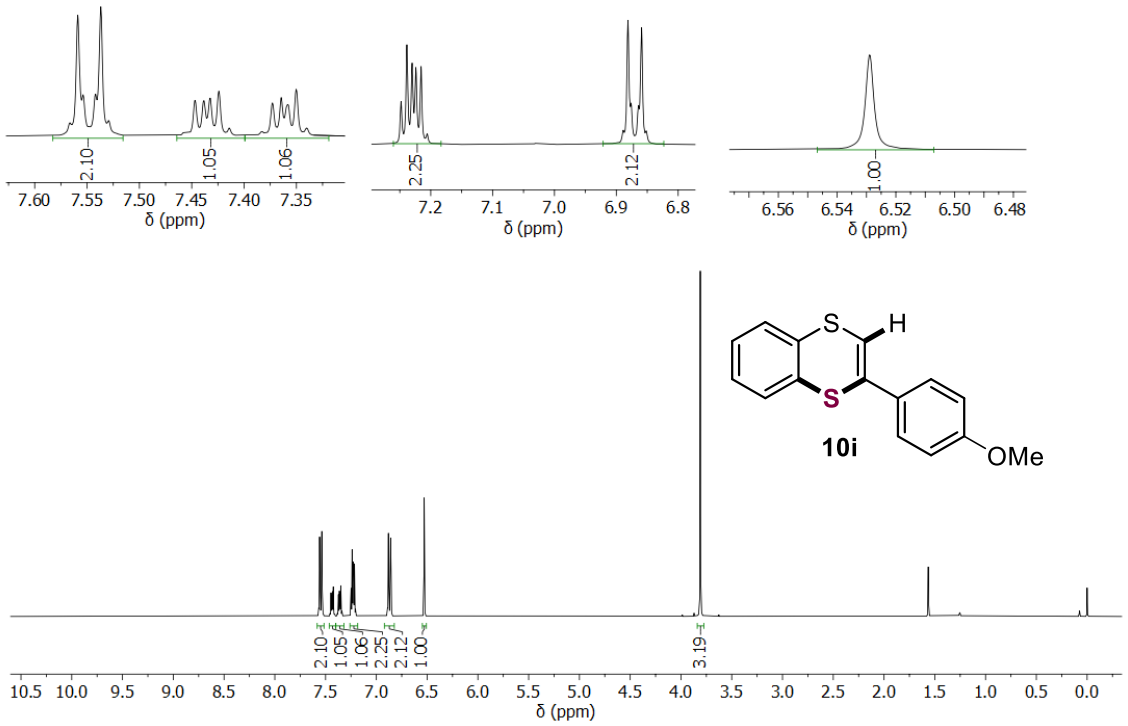


Figura A361. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **10i**.

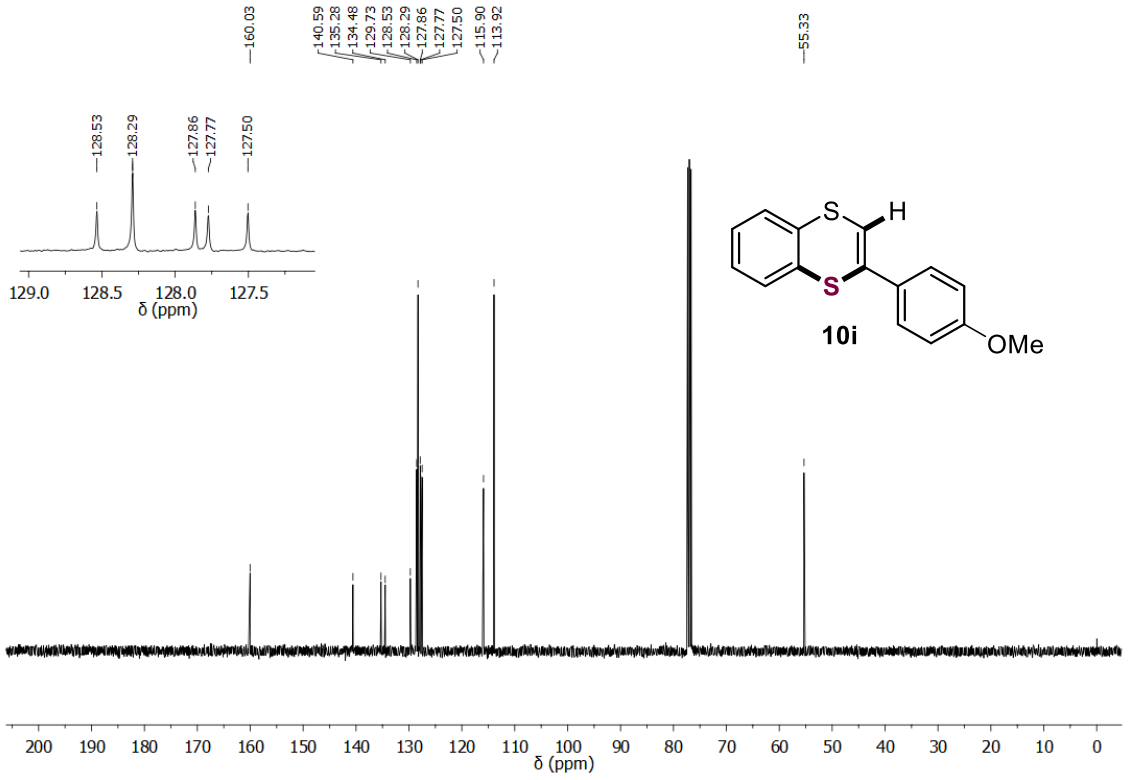


Figura A362. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **10i**.

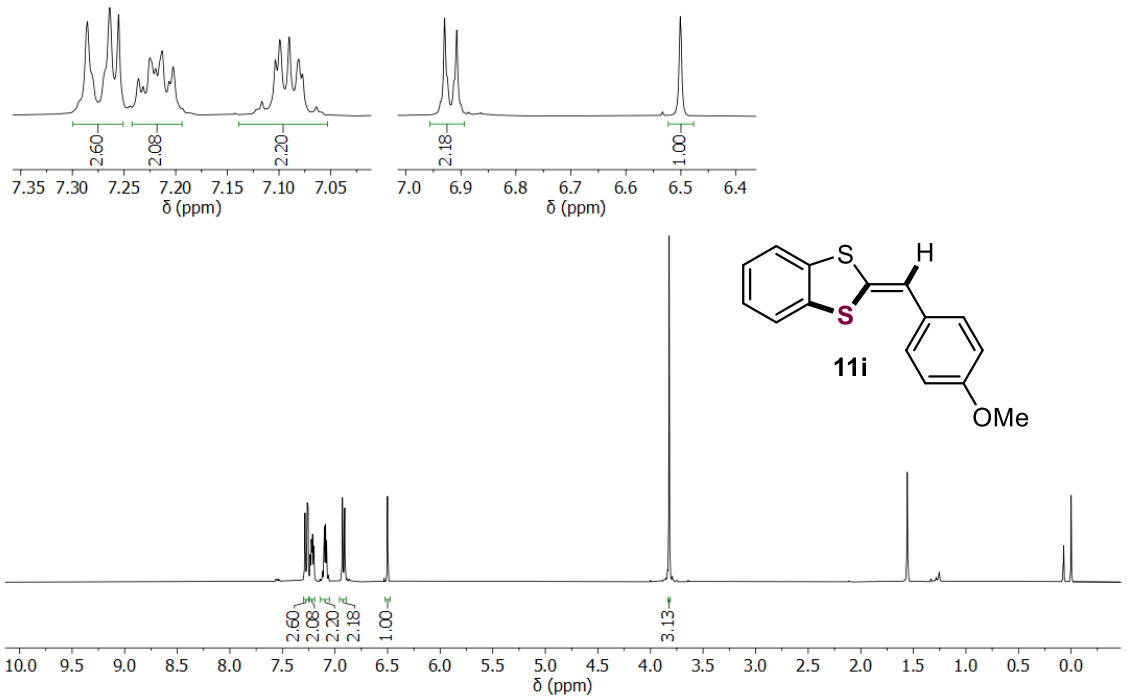


Figura A363. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **11i**.

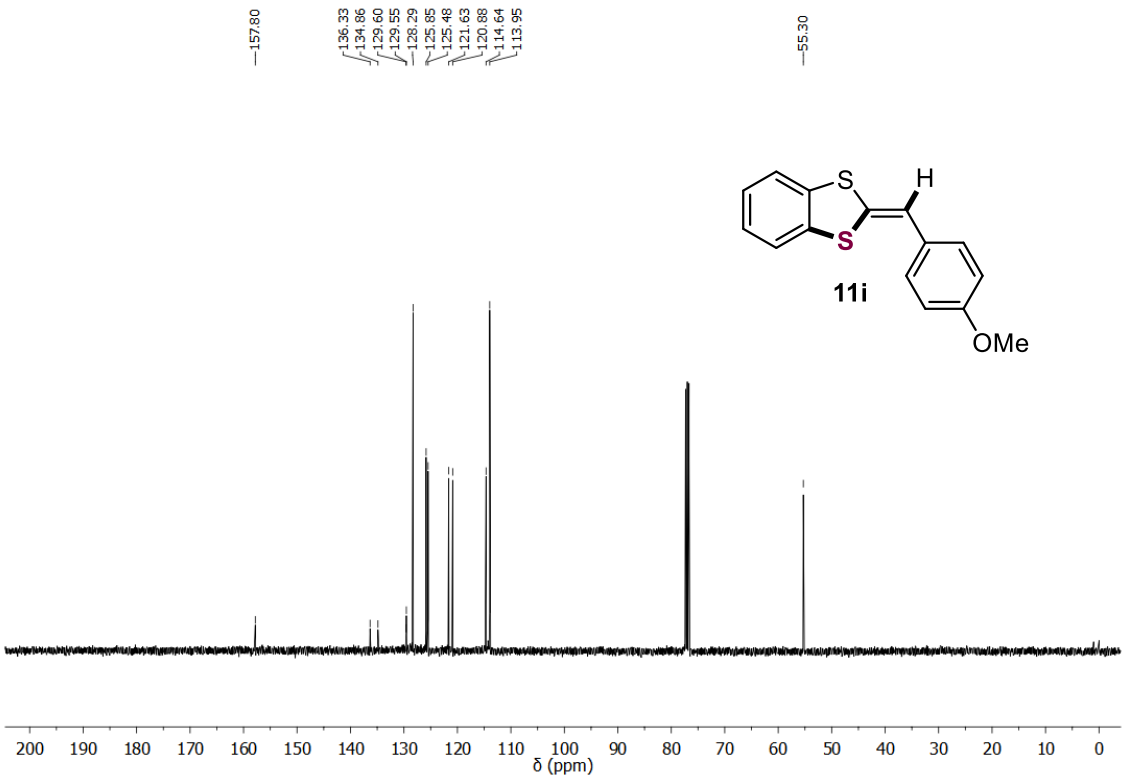


Figura A364. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **11i**.

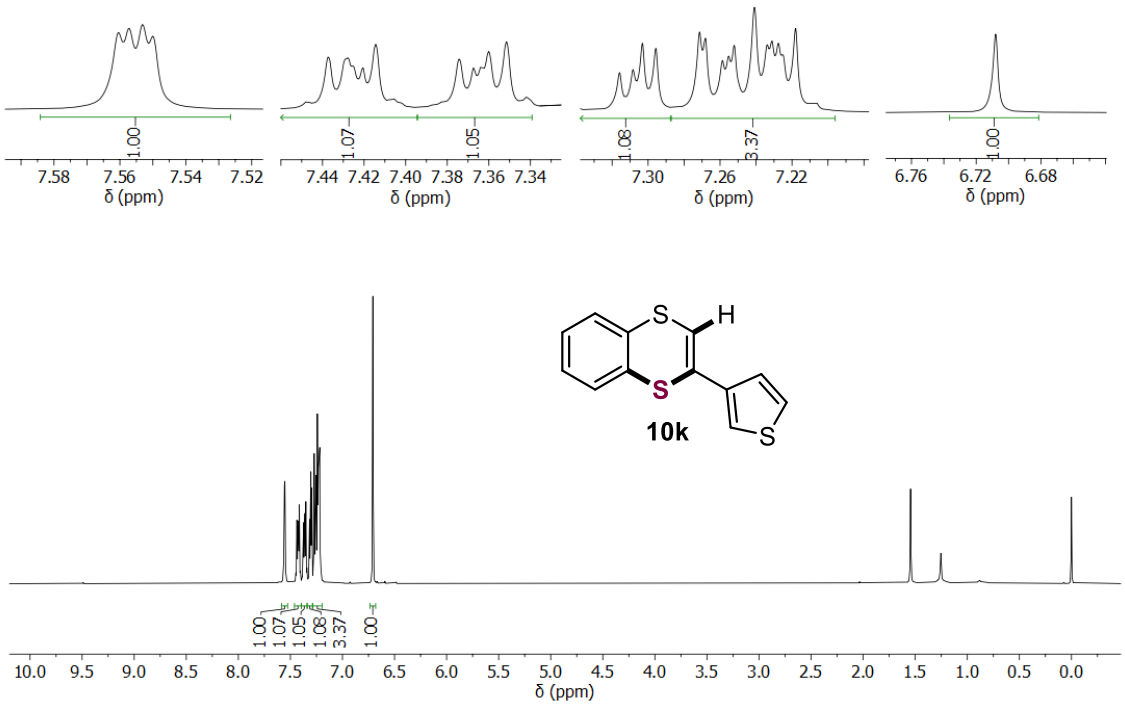


Figura A365. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **10k**.

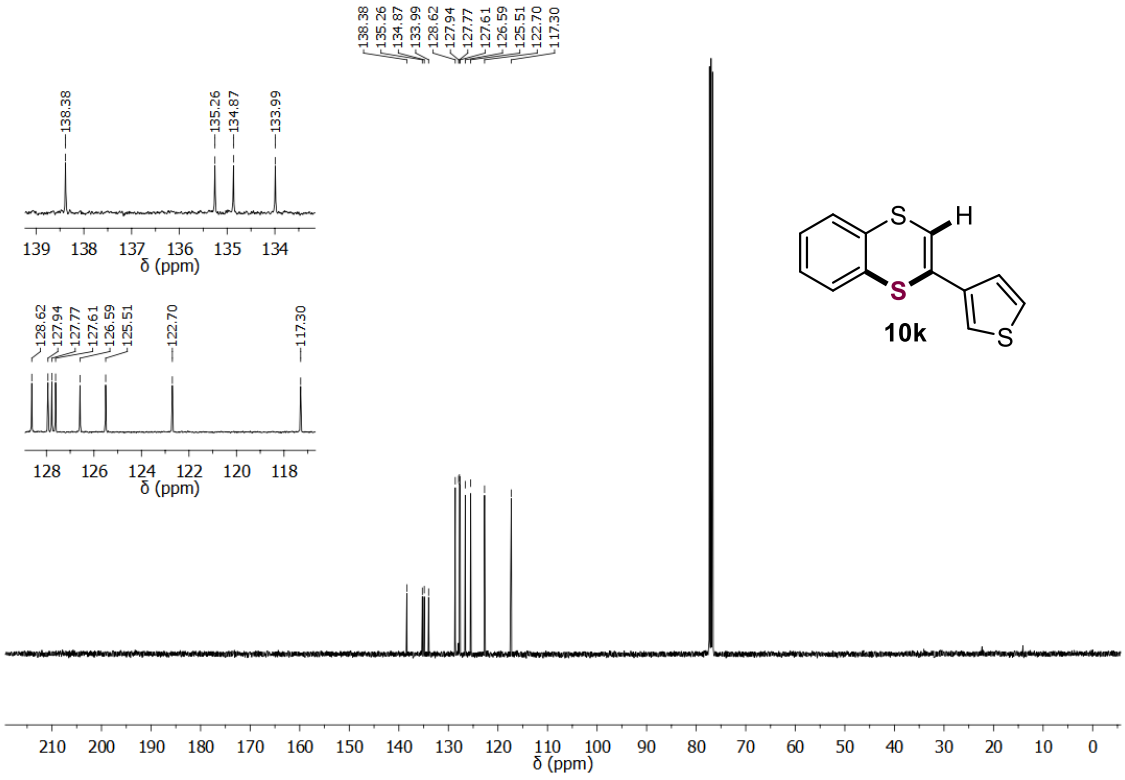


Figura A366. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **10k**.

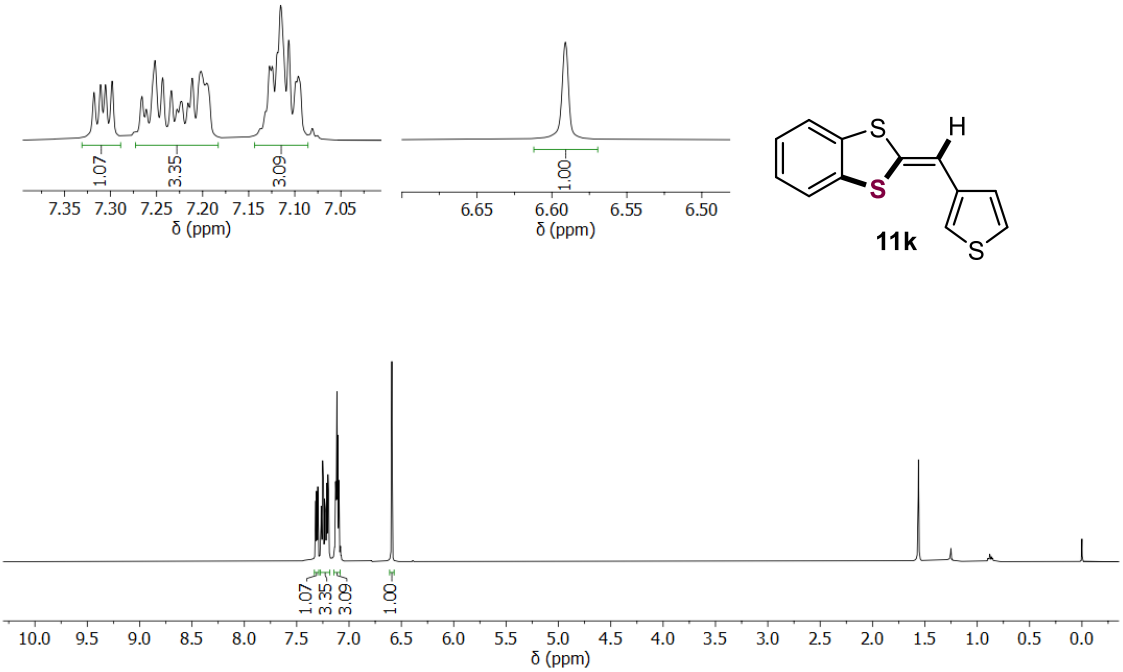


Figura A367. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **11k**.

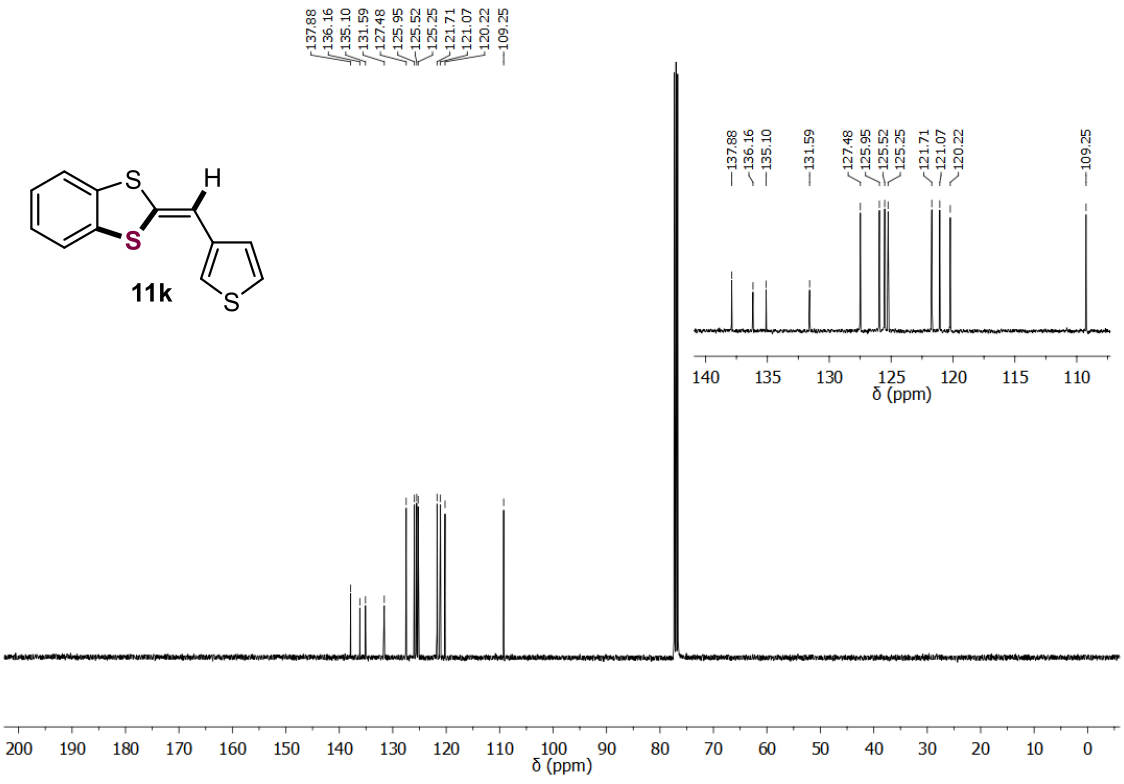


Figura A368. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **11k**.

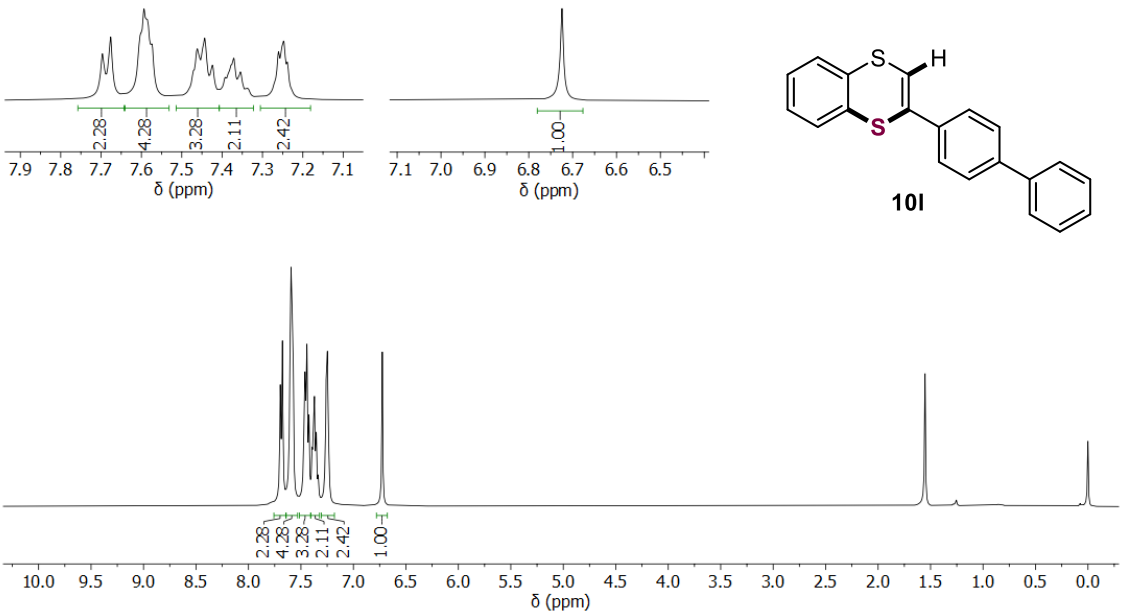


Figura A369. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **10l**.

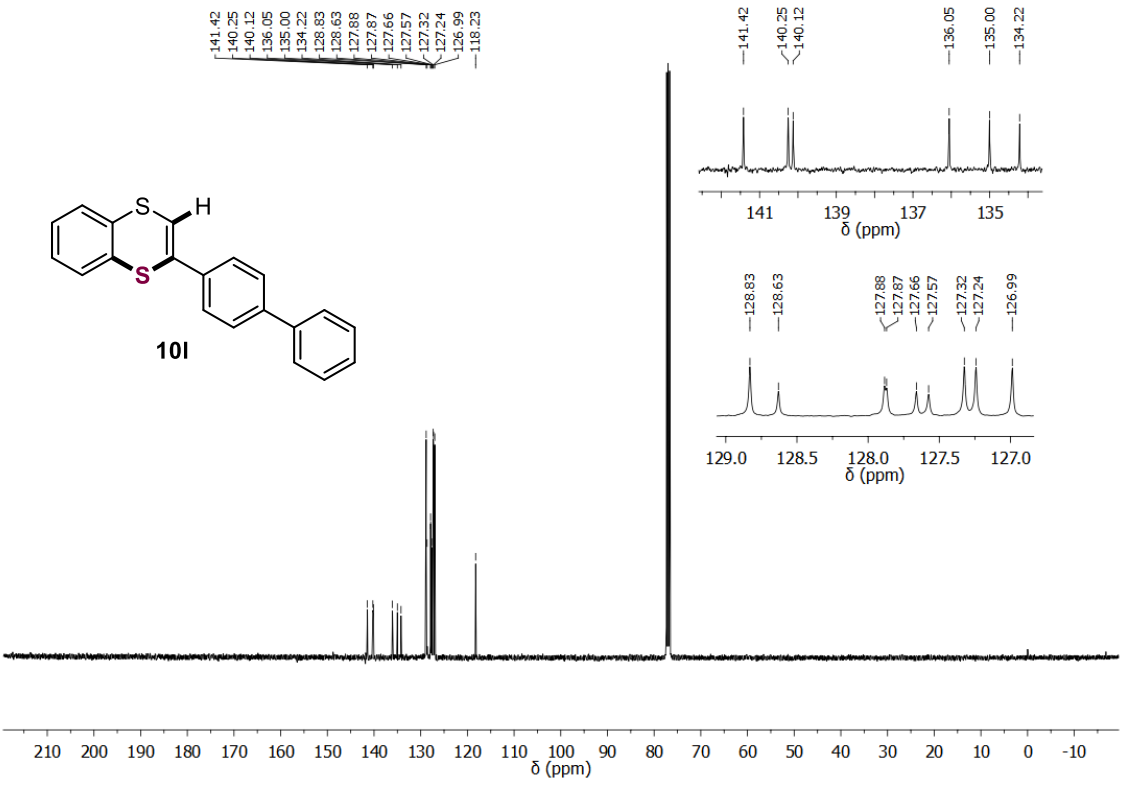


Figura A370. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **10l**.

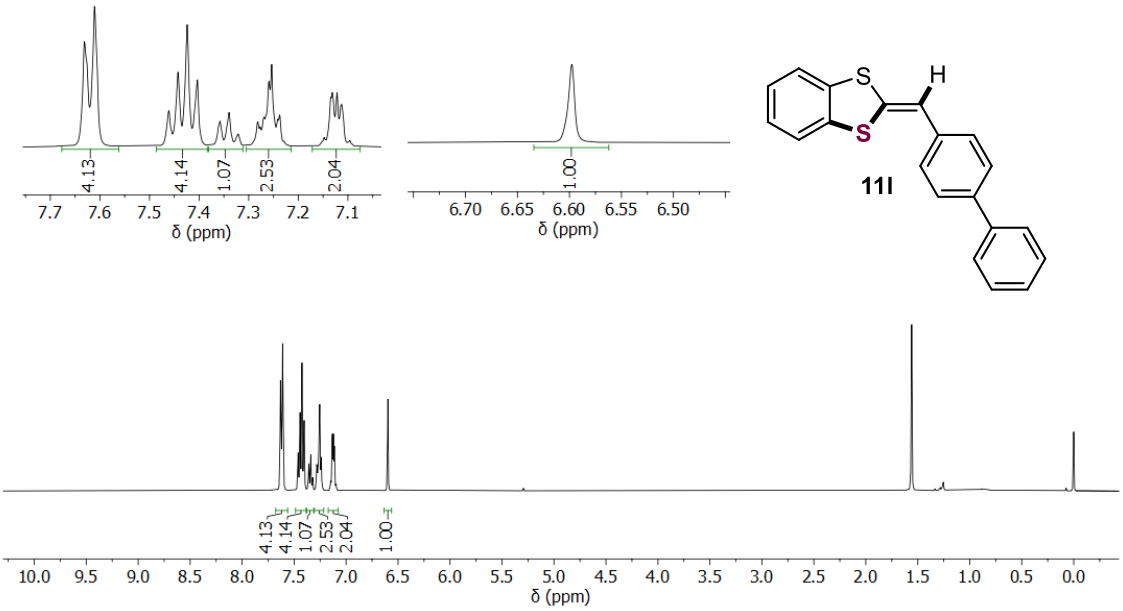


Figura A371. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **11l**.

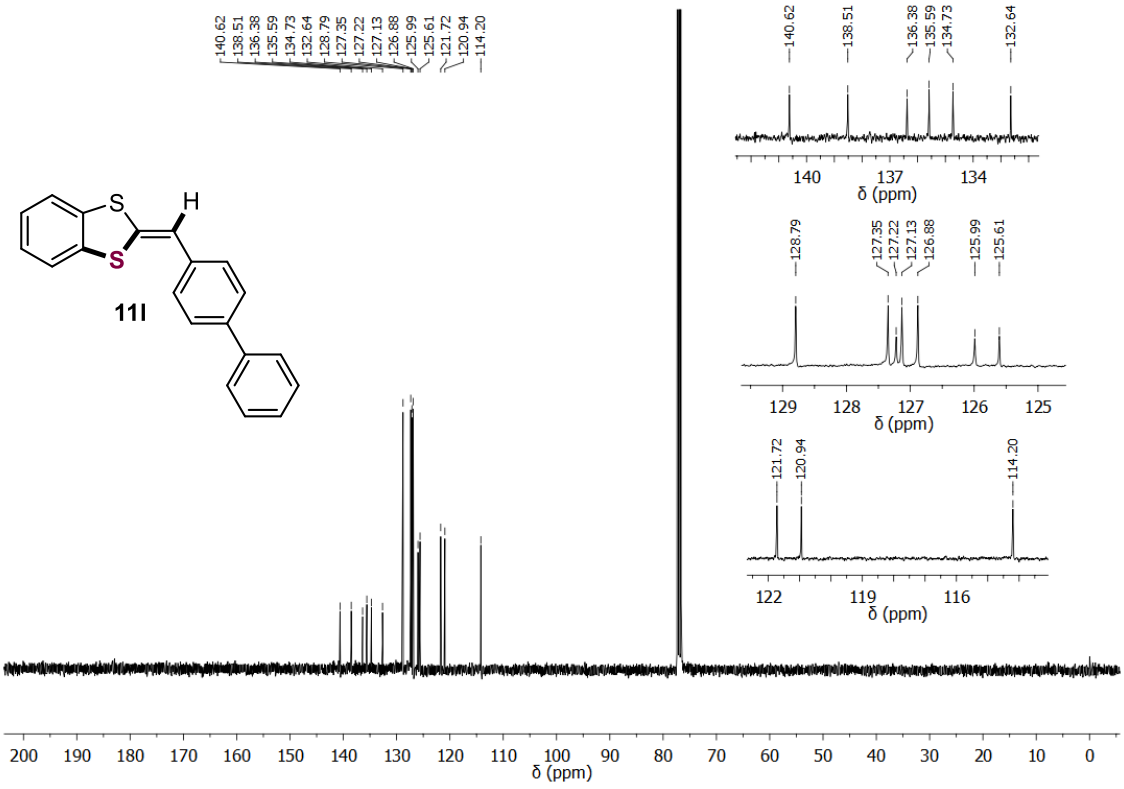


Figura A372. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **11l**.

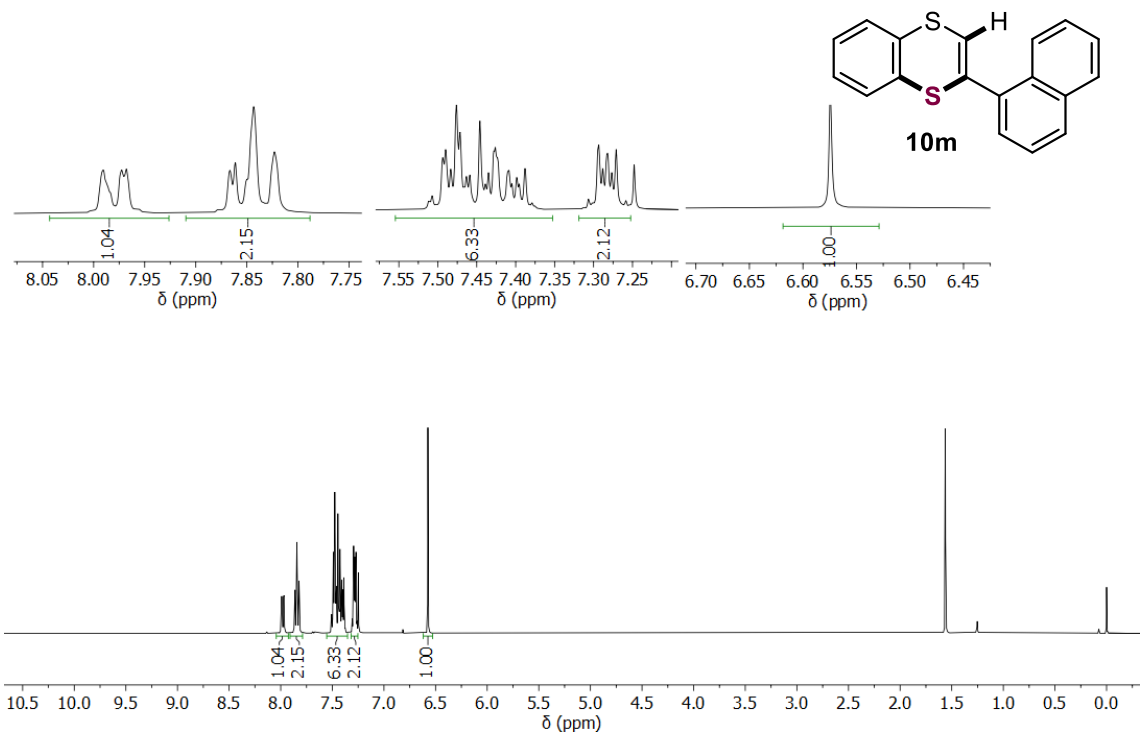


Figura A373. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **10m**.

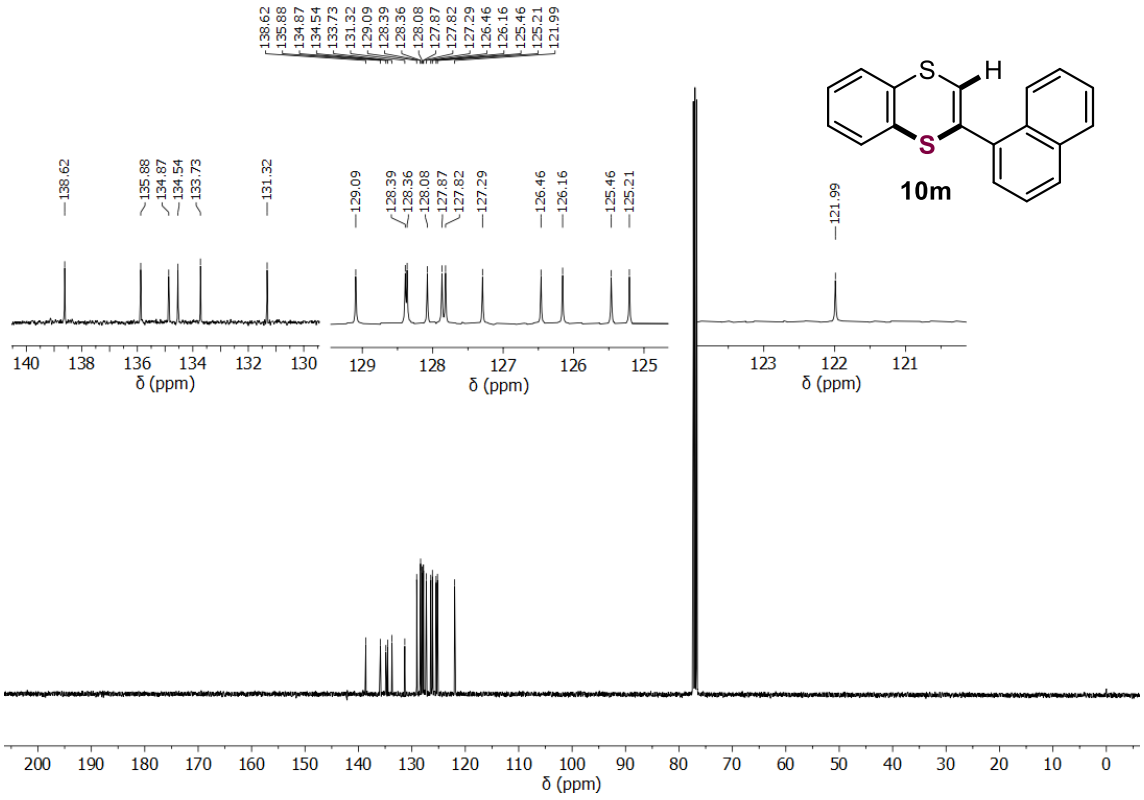


Figura A374. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **10m**.

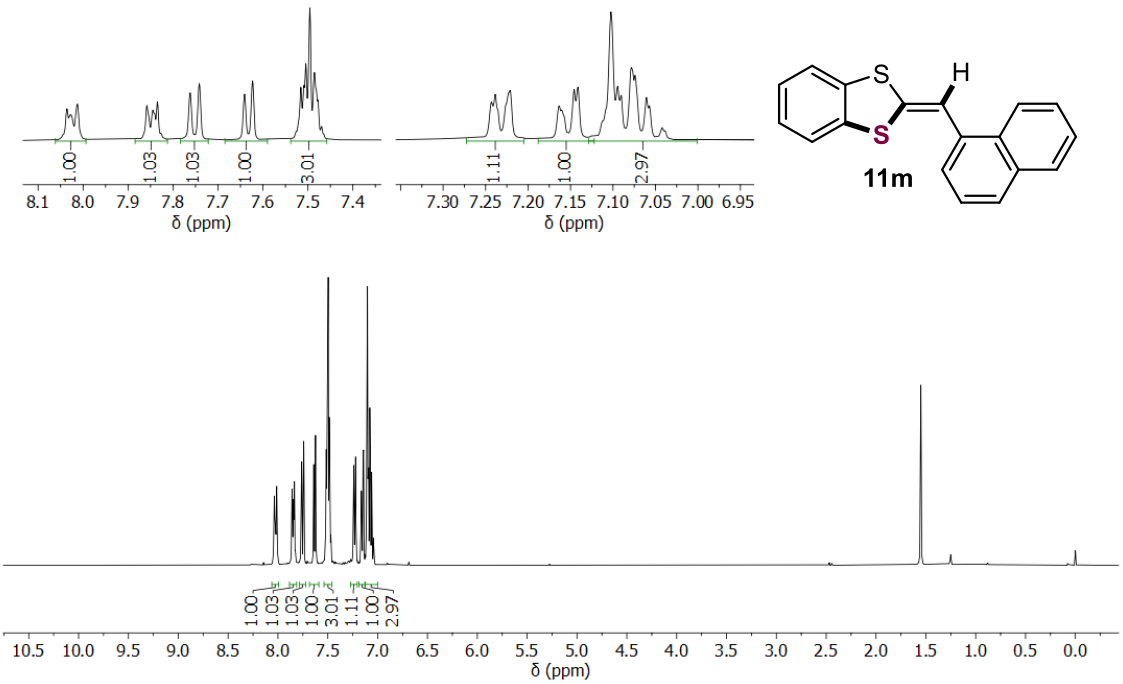


Figura A375. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **11m**.

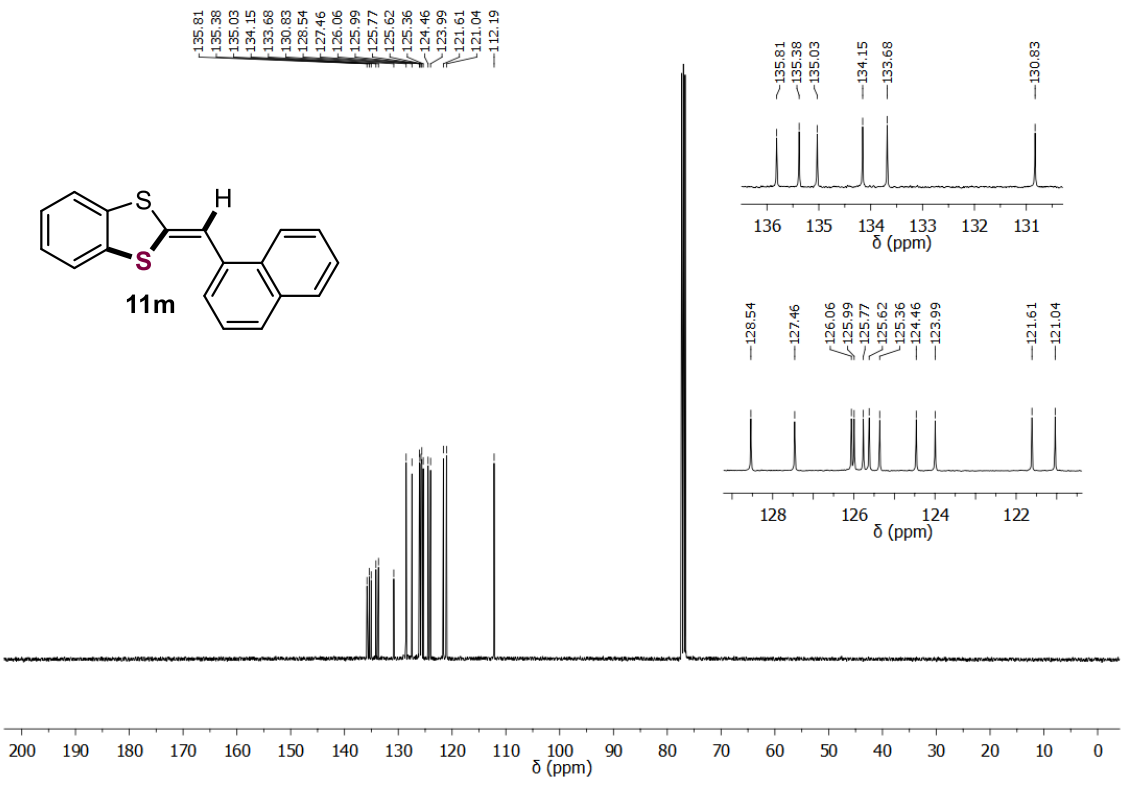


Figura A376. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **11m**.

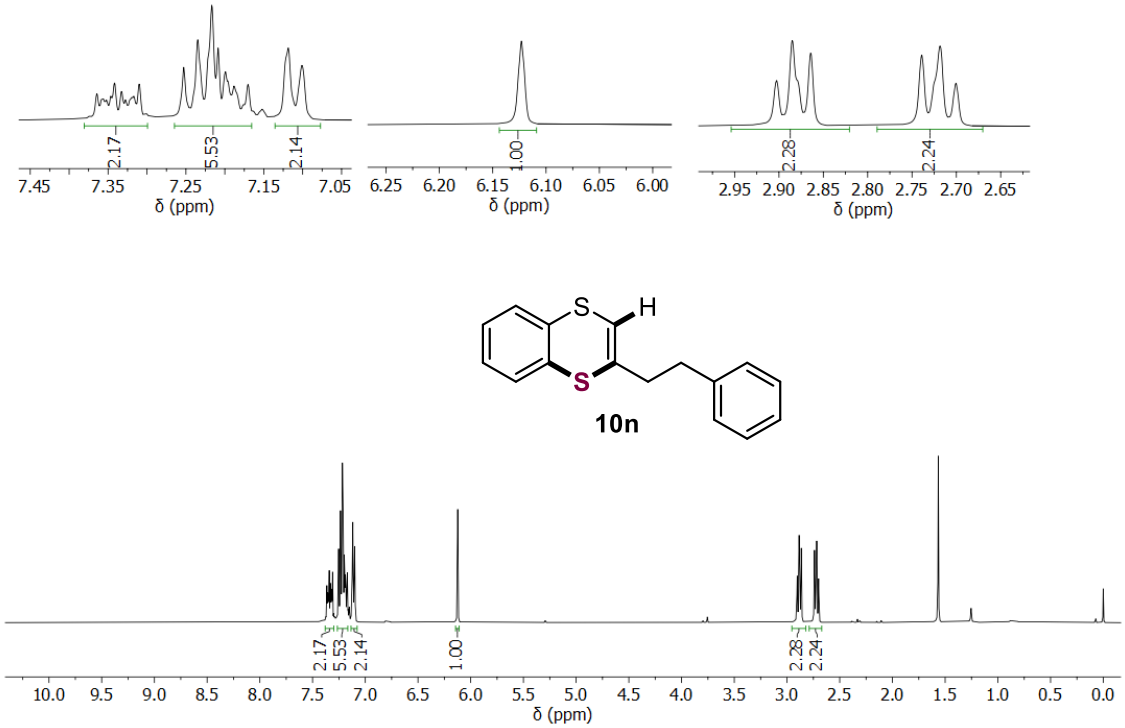


Figura A377. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **10n**.

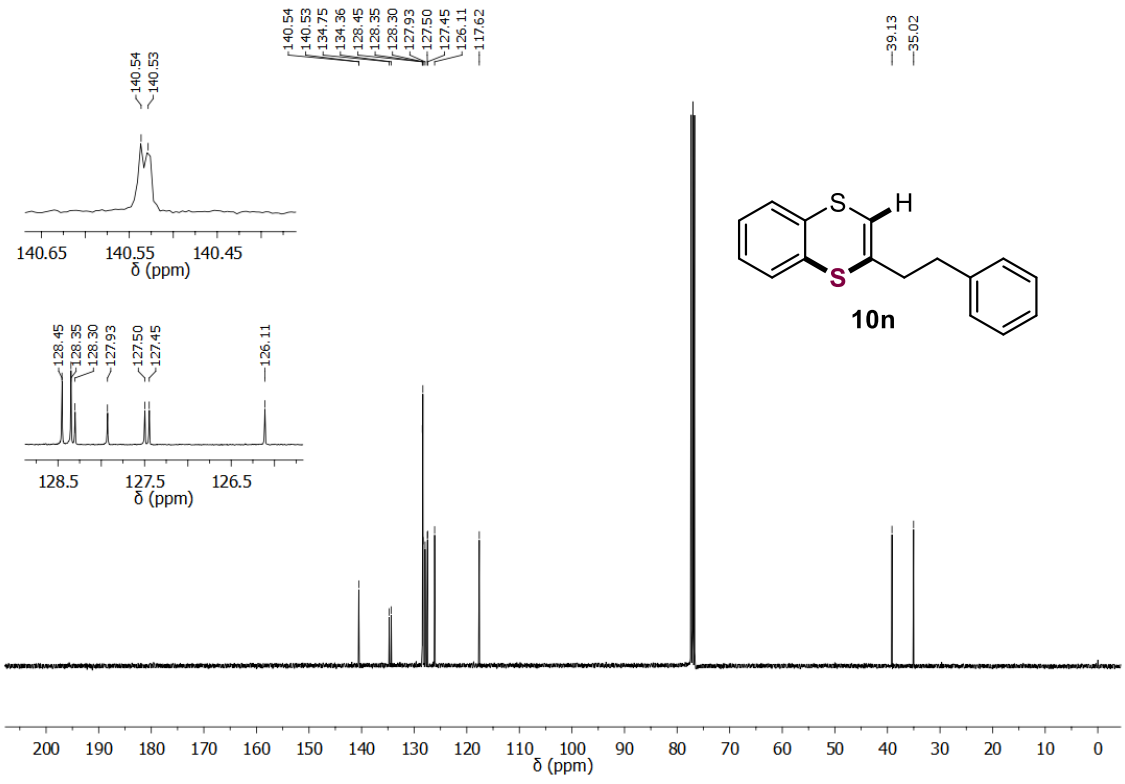


Figura A378. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **10n**.

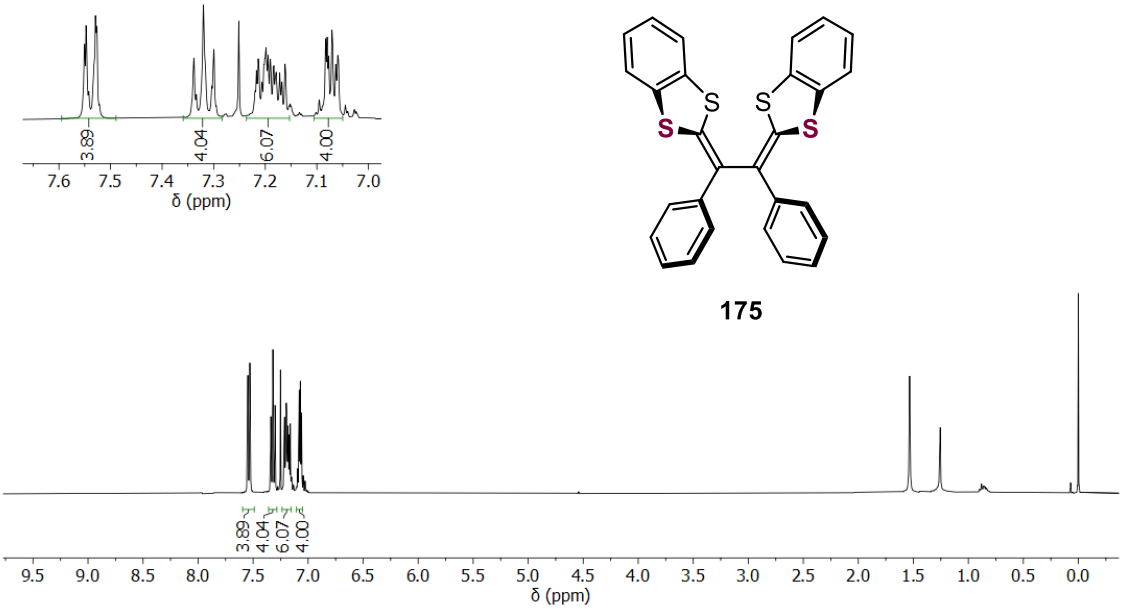


Figura A379. Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **175**.

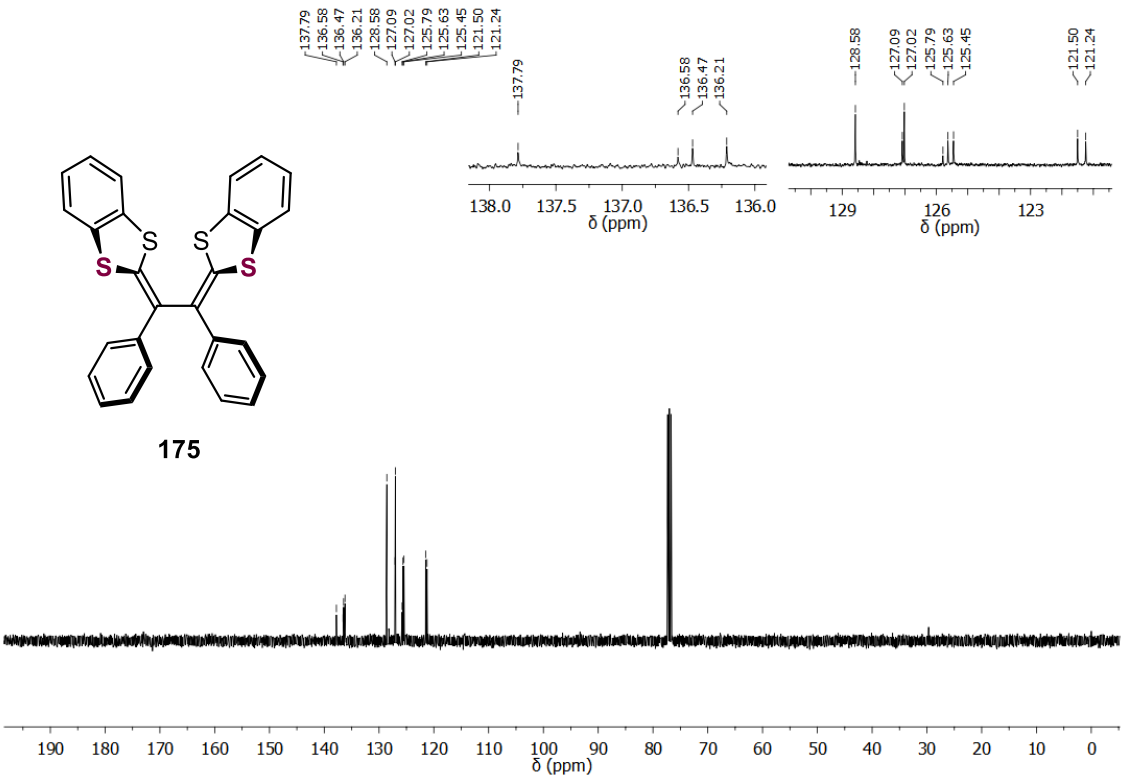


Figure A380. Espectro de RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **175**.