



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ÂNION TRITIOCARBONATO COMO NOVO EQUIVALENTE
SINTÉTICO PARA O *SYNTHON* S²⁻ EM REAÇÕES DE
CICLIZAÇÃO**

Douglas Bernardo Paixão

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Porto Alegre, fevereiro de 2020.

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

DOUGLAS BERNARDO PAIXÃO

**ÂNION TRITIOCARBONATO COMO NOVO EQUIVALENTE
SINTÉTICO PARA O *SYNTHON S*²⁻ EM REAÇÕES DE
CICLIZAÇÃO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

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

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
Orientador

Porto Alegre, fevereiro de 2020.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre 03/2018 e 03/2020, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Paulo Henrique Schneider

Douglas Bernardo Paixão

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Marisa e Jonas, por todo amor e esforço imensurável que sempre fizeram para que eu pudesse estudar e seguir uma carreira acadêmica; pela ajuda nos momentos difíceis e pela compreensão aos momentos em que estive ausente nestes 2 anos;

Ao meu irmão Leonardo, pela amizade e pelos ótimos jogos de tênis que tivemos neste último ano de Mestrado;

À minha namorada e melhor amiga Bruna, pelo carinho, amor, amizade e pela conexão que sempre tivemos; obrigado por entender os momentos em que precisei estar ausente (mas agora quero que chegue logo nossa praia!)

Ao Prof. Paulo Schneider, pela orientação durante esses anos, pela amizade e pelos sinceros conselhos e ensinamentos passados nesse período de Mestrado;

Ao Prof. Daniel Rampon, pelos ensinamentos, amizade e pela integral disponibilidade para conversar sobre química ou sobre qualquer coisa da vida;

Aos professores Diogo Ludtke e Angélica Moro, pelas excelentes aulas e pela disponibilidade;

Aos colegas e amigos da Faculdade de Odontologia da UFRGS, em especial: à professora Lina Hashizume, pela amizade e por me receber tão bem em seu laboratório; à professora Marisa Maltz, Sandra Henz, Clarissa Parolo e Juliana Jobim; a todos os membros do LABIM; à Mariana Barreto, pela amizade e carinho desde o primeiro dia de trabalho; à Luísa Mercado, pela amizade, pelas risadas, pela ajuda de sempre e pela total compreensão nos momentos em que não pude estar presente no laboratório; Ao Ariel Rup, pela amizade e pelos momentos de descontração no laboratório;

Aos meus amigos de longa data: Érico, Henrique, Gabriel, Lucas, Romero, Cleo, Tonial e Nino, obrigado pela amizade, risadas e parceria de sempre;

A todos os amigos e colegas do laboratório 306 e 308 do LAMOCA;

Aos meus amigos Lucas Loss e Eduardo Soares, pela amizade, ajuda em laboratório e pela parceria a qualquer momento;

À Caren e a Carol, pela amizade, ajuda e disponibilidade no laboratório;

À Helena Salles, pela amizade e pela ajuda na síntese dos materiais de partida 1,3-diinos e pela ajuda em laboratório;

Aos professores e funcionários do Instituto de Química da UFRGS que colaboraram para minha formação;

À banca examinadora desta dissertação, pela avaliação e ótimas colaborações neste trabalho;

Por fim, agradeço aos órgãos de fomento CAPES, CNPq e FAPERGS.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE ESQUEMAS	X
LISTA DE TABELAS	XIII
LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	XIV
RESUMO.....	XVI
ABSTRACT	XVII
1. Introdução e objetivos	1
1.1 Introdução	1
1.2 Objetivos	4
1.2.1 <i>Objetivo Geral</i>	4
2. Revisão Bibliográfica	5
2.1 Compostos heterocíclicos e importância do núcleo tiofeno	5
2.2 Reações de ciclização e adição nucleofílica a alcinos	9
2.3 Synthons e equivalentes sintéticos em química orgânica	10
2.3.1 <i>Análises retrossintéticas dos núcleos de tiofeno explorados neste trabalho</i>	11
2.4 Ânion tritiocarbonato	14
2.5 Metodologias de síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos	18
2.5.1 <i>Síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos via funcionalização do anel de</i> <i>tiofeno</i>	18
2.5.2 <i>Síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos via reações de ciclização</i>	22
2.5.2.1 <i>Química de 1,3-diinos</i>	26
2.5.2.2 <i>Métodos de obtenção de 1,3-diinos simétricos</i>	26
2.5.2.3 <i>Métodos de obtenção de 1,3-diinos não simétricos</i>	27
2.5.2.4 <i>Compostos 1,3-diinos em reações de ciclização</i>	29
2.6 Metodologias de síntese de benzo[<i>b</i>]tiofenos 2-substituídos	34

3. Resultados e discussão	38
3.1 Síntese dos materiais de partida	38
3.2 Síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos	42
3.2.1 <i>Otimização das condições reacionais</i>	42
3.2.2 <i>Estudo deuterado sobre a síntese do composto 42</i>	48
3.2.3 <i>Avaliação do escopo reacional para 2,5-diariltiofenos</i>	53
3.2.4 <i>Otimização reacional para a síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos contendo grupos não aromáticos</i>	61
3.3 Síntese de benzo[b]tiofenos 2-substituídos.....	65
3.4 Proposta mecanística para a formação de tiofenos 2,5-dissubstituídos e benzo[b]tiofenos 2-substituídos.....	76
4. Conclusões	78
5. Parte Experimental	80
5.1 Materiais e Métodos	80
5.2 Síntese e caracterização dos compostos.....	81
5.2.1 <i>Procedimento geral para a síntese dos alcinos terminais 122 – 124, 156</i>	81
5.2.2 <i>Procedimento para a síntese do alcino terminal 121</i>	82
5.2.3 <i>Procedimento para a síntese do 1-bromoalcino 145</i>	83
5.2.4 <i>Procedimento para a síntese de 1,3-diinos simétricos 76, 128 - 137</i>	83
5.2.5 <i>Procedimento para a síntese de 1,3-diinos simétricos 141 - 143</i>	87
5.2.6 <i>Procedimento para a síntese de 1,3-diinos não simétricos 125 e 144</i>	88
5.2.7 <i>Procedimento para síntese de 2-alquinil bromobenzenos 152 – 155</i>	90
5.2.8 <i>Procedimento para síntese de 2-alquinil fluorobenzenos 160 – 168</i>	92
5.2.9 <i>Procedimento para a síntese de tiofenos 2,5-diarilssubstituídos 10, 42, 43, 53, 69, 80, 81, 169 - 174</i>	95
5.2.10 <i>Procedimento para a síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos 176 e 177</i>	
100	
5.2.11 <i>Procedimento para a síntese de benzo[b]tiofenos 2-substituídos 99, 100, 102, 106, 109, 112, 179, 180</i>	102

6. Referências Bibliográficas	106
7. Anexos	118

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Estruturas dos núcleos furano, pirrol, tiofeno e seus respectivos derivados bicíclicos..... 5
- Figura 2.** Exemplos de moléculas bioativas de relevância contendo o núcleo tiofeno. 6
- Figura 3.** Exemplos de moléculas contendo o núcleo tiofeno 2,5-dissubstituído em aplicações tecnológicas..... 7
- Figura 4.** Exemplos de moléculas de relevância biológica contendo o núcleo benzo[*b*]tiofeno 2-substituído. 8
- Figura 5.** Exemplos de tritiocarbonatos simétricos de relevância. 15
- Figura 6.** Estrutura genérica de um composto 1,3-diino. 26
- Figura 7.** Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 42 com destaque para o multiplete avaliado nos estudos deuterados..... 49
- Figura 8.** Espectro de massas de alta resolução do produto obtido no experimento deuterado A. 52
- Figura 9.** A) Cromatograma obtido para a reação realizada na Entrada 1 da Tabela 5; B) Ampliação do cromatograma obtido; C) Espectro de massas obtido para o composto 80..... 54
- Figura 10.** A) Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 137; B) Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 174. 58
- Figura 11.** Mapa de contorno do espectro HSQC ^{13}C - ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 174..... 59
- Figura 12.** Mapa de contorno do espectro HMBC ^{13}C - ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 174..... 60
- Figura 13.** Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 174..... 61
- Figura 14.** Áreas relativas de 142 e 175 monitoradas por CG-MS em função do tempo para a reação conduzida a 80 °C. 62
- Figura 15.** Cromatogramas ampliados entre as faixas de tempo de retenção de 6,6 e 7,7 minutos para a reação apresentada na Figura 14. A) 5 horas de reação; B) 8 horas de reação; C) 24 horas de reação. 62
- Figura 16.** Áreas relativas de 175 e 142 monitoradas por CG-MS em função do tempo para a reação conduzida a 100°C. 63

Figura 17. A) Cromatograma obtido após 5 horas para a reação apresentada na Figura 16. B) Ampliação do cromatograma obtido; C) Espectro de massas obtido para o composto 175.....	64
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do bruto reacional obtido na Entrada 4 da Tabela 8.....	68
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do bruto reacional obtido na Entrada 4 da Tabela 8.....	68
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do bruto reacional obtido na Entrada 5 da Tabela 8.....	69
Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do bruto reacional obtido na Entrada 5 da Tabela 8.....	70
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 179.	75
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 179.	76

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Metodologias de ciclização investigadas no presente trabalho.	4
Esquema 2. A) Modelo de adição nucleofílica à ligação C≡C proposto por Baldwin. ²⁴ B) Modelo de adição nucleofílica à ligação C≡C revisado.	9
Esquema 3. Representação das etapas envolvidas em análise retrossintética	11
Esquema 4. Análise retrossintética de tiofenos 2,5-dissubstituídos a ser explorada.....	12
Esquema 5. Análise retrossintética de benzo[<i>b</i>]tiofenos 2-susbtituídos a ser explorada.....	13
Esquema 6. Uso do ânion tritiocarbonato na síntese de complexos quadrados de metais de transição.	14
Esquema 7. Representação geral do sistema base/CS ₂ para a síntese de tritiocarbonatos dissusbtituídos.	16
Esquema 8. Mecanismo de formação do ânion tritiocarbonato para o sistema CsOH/CS ₂ na síntese de tritiocarbonatos dissusbtituídos.	16
Esquema 9. Uso de tritiocarbonato para obtenção de tieno[2,3- <i>b</i>]quinoxalinas via ciclização.	17
Esquema 10. Análise retrossintética para formação de tiofenos 2,5-diarilsubstituídos simétricos através do acoplamento de Suzuki.....	18
Esquema 11. Exemplo do acoplamento de Suzuki para obtenção de 2,5-diariltiofenos simétricos.	19
Esquema 12. Aplicação do acoplamento de Suzuki para a síntese de tiofenos 2,5-diarilsubstituídos não simétricos.	20
Esquema 13. Aplicação dos acoplamentos de Stille e Negishi para a síntese de tiofenos 2,5-diarilsubstituídos simétricos.....	21
Esquema 14. Exemplo de acoplamento sequencial para a síntese de tiofenos 2,5-diarilsubstituídos não simétricos.	21
Esquema 15. Análise retrossintética para obtenção de tiofenos 2,5-dissubstituídos via ciclizações.....	22
Esquema 16. Reação de Paal-Knorr na construção dos núcleos furano, pirrol e tiofeno.	23
Esquema 17. Exemplo prático da reação de Paal-Knorr para a síntese de tiofenos.....	24

Esquema 18. Síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos a partir da ciclização de tieninos.....	25
Esquema 19. Representação dos acoplamentos de Glaser, Eglinton e Hay. .	27
Esquema 20. Representação geral do acoplamento cruzado de Cadiot-Chodkiewicz.	28
Esquema 21. Ciclo catalítico para o acoplamento cruzado de Cadiot-Chodkiewicz.	29
Esquema 22. Exemplos de heterociclos aromáticos obtidos através de 1,3-diinos.	30
Esquema 23. Representação geral da formação in situ de eninos a partir de 1,3-diinos na obtenção de heterociclos.	30
Esquema 24. Síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos investigada pro Tang e Zhao.	31
Esquema 25. Síntese one pot de tiofenos 2,5-dissubstituídos a partir de 1-bromoalcinos.	32
Esquema 26. Uso do ânion radicalar S_3^- na ciclização de 1,3-diinos.	33
Esquema 27. Síntese de tiofenos 2-substituídos a partir de 1,3-diinos 88.	33
Esquema 28. Construção do núcleo tiofeno a partir de 1,3-diinos terminais. ...	34
Esquema 29. Construção de benzo[<i>b</i>]calcogenofenos via S_NAr	35
Esquema 30. Ciclização catalisada por cobre desenvolvida por Sun para a síntese de benzo[<i>b</i>]tiofenos 2-substituídos.	36
Esquema 31. Uso do reagente xantato como fonte alternativa de enxofre na ciclização de benzo[<i>b</i>]tiofenos.....	37
Esquema 32. Síntese de benzo[<i>b</i>]tiofenos 2-substituídos a partir de 2-alquinil fluorobenzenos.....	38
Esquema 33. 1,3-diinos simétricos contendo grupos aromáticos sintetizados e seus respectivos rendimentos isolados.....	38
Esquema 34. Síntese de 1,3-diinos não simétricos contendo substituintes não aromáticos e seus respectivos rendimentos isolados.	39
Esquema 35. Síntese dos compostos 1,3-diinos não simétricos e suas áreas relativas monitoradas por CG-MS.	40
Esquema 36. Síntese dos compostos 2-alquinil bromobenzenos e seus rendimentos isolados.	41

Esquema 37. Síntese dos compostos 2-alquinil fluorobenzenos e seus rendimentos isolados.	41
Esquema 38. Condições do experimento deuterado A e o espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) obtido.	50
Esquema 39. Condições do experimento deuterado B e o espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) obtido.	51
Esquema 40. Propostas mecanísticas para a formação de tiofenos 2,5-dissubstituídos e benzo[<i>b</i>]tiofenos 2-substituídos empregando o ânion tritiocarbonato.....	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização da relação estequiométrica entre KOH e CS ₂ para a síntese de 42.....	44
Tabela 2. Otimização do tempo reacional, temperatura e quantidade de H ₂ O para a síntese de 42.....	45
Tabela 3. Otimização de bases para a síntese de 42.....	46
Tabela 4. Otimização de aditivos e solventes para a síntese de 42.	48
Tabela 5. Avaliação das condições ótimas de reação para a síntese de 80....	53
Tabela 6. Escopo reacional para a síntese dos 2,5-diariltiofenos.....	56
Tabela 7. Escopo reacional para a síntese de 176 e 177.....	65
Tabela 8. Estudo da formação do composto 99 a partir de 152 e 160 utilizando o sistema KOH/CS ₂	66
Tabela 9. Avaliação do escopo reacional para a síntese de benzo[<i>b</i>]tiofenos 2-substituídos 100 e 178.	71
Tabela 10. Avaliação do escopo reacional para a síntese de benzo[<i>b</i>]tiofenos 2-substituídos.	73

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

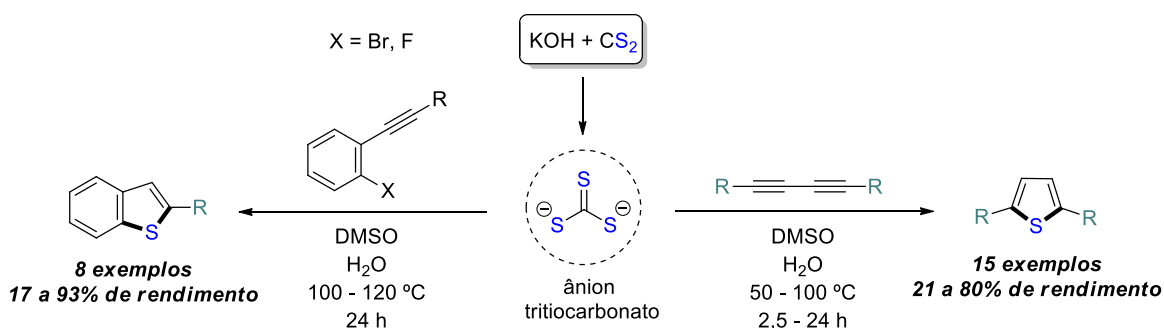
1,10-phen	1,10-Fenantrolina
CG-MS	Cromatografia Gasosa acoplada a detector de Massas
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
Equiv.	Equivalente
GDE	Grupo Doador de Elétrons
GRE	Grupo Retirador de Elétrons
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
IGF	Interconversão de Grupo Funcional
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MeCN	Acetonitrila
NBS	N-Bromosuccinimida
NMP	N-Metil-2-pirrolidona
OFET	<i>Organic Field-Effect Transistor</i>
OLED	<i>Organic Light-Emitting Diode</i>
R _f	Fator de Retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
S _N 2	Substituição Nucleofílica Bimolecular
S _N Ar	Substituição Nucleofílica Aromática

SPhos	2-dicicloexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil
THF	Tetraidrofurano
TLC	<i>Thin-layer chromatography</i> (Cromatografia em Camada Delgada)
TMEDA	Tetrametiletilenodiamina

RESUMO

Reações de ciclização envolvendo substratos acíclicos e fontes inorgânicas de enxofre são ferramentas versáteis para a construção de moléculas contendo o núcleo tiofeno. No presente trabalho, o ânion tritio carbonato (CS_3^{2-}), gerado *in situ* através da simples combinação entre KOH e CS_2 em DMSO, foi explorado como um novo equivalente sintético de baixo custo para a síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos a partir de compostos 1,3-diinos. Adicionalmente, o sistema foi empregado para a síntese de benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos a partir de 2-alquinil halobenzenos na ausência de catálise metálica.

De maneira geral, através de uma metodologia que utiliza reagentes de baixo custo e que envolve condições simples de reação, os compostos de interesse foram obtidos em rendimentos moderados a bons. Além disso, a adição de quantidades controladas de água ao sistema reacional se mostrou necessária para que maiores rendimentos fossem obtidos.

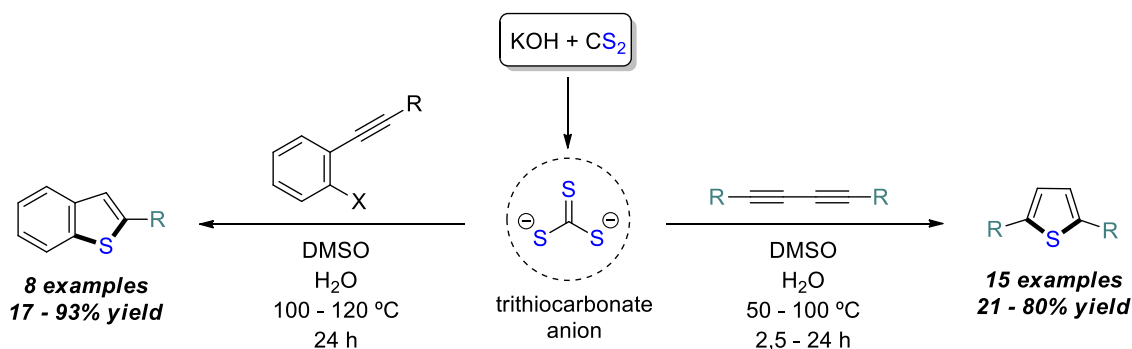


- Formação *in situ* do ânion tritio carbonato
- Novo equivalente sintético para o synthon S^{2-} em reações de ciclização
- Ciclizações sem a utilização de metais de transição

ABSTRACT

Cyclization reactions involving acyclic compounds and inorganic sulfur sources are versatile tools for the construction of molecules containing the thiophene nucleus. In the present work, the trithiocarbonate anion (CS_3^{2-}) was explored as a novel and inexpensive synthetic equivalent for the S^{2-} synthon in cyclization reactions, generated *in situ* by a simple method from CS_2 and KOH in DMSO for the synthesis of 2,5-disubstituted thiophenes from 1,3-diynes. Additionally, this system was employed for the metal free synthesis of 2-substituted benzo[*b*]thiophenes from 2-alkynyl halobenzenes.

In general, from low cost reagents and simple reaction conditions, the desired compounds were obtained in moderate to good yields. Furthermore, the addition of controlled amounts of water in the reaction system showed to be necessary to improve the reaction yields.



- *In situ* generated trithiocarbonate anion
- Novel synthetic equivalent for the S^{2-} synthon in cyclization reactions
- Transition Metal free cyclizations

1. Introdução e objetivos

1.1 Introdução

Compostos heterocíclicos são a base de inúmeras moléculas biologicamente ativas ou de interesse tecnológico.^{1,2} A maioria dos medicamentos disponíveis no mercado possuem ao menos um heterociclo em sua estrutura, motivando contínuas pesquisas que estudem tanto a síntese quanto o comportamento bioativo desses compostos.³ Em ciência dos materiais, compostos heteroaromáticos destacam-se como materiais condutores, onde suas estruturas π conjugadas facilitam o fluxo eletrônico na construção dos mais variados dispositivos.⁴

Dentre os compostos heteroaromáticos, o núcleo tiofeno tem despertado interesse na química medicinal e, principalmente, na ciência dos materiais, estando presente em diversos polímeros que podem exibir alta condutividade e fenômenos como a fluorescência.^{5,6} Os derivados de tiofeno 2,5-dissubstituídos e benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos, classes de moléculas alvo do presente trabalho, são comumente relacionados a propriedades biológicas e diversos trabalhos relatam o uso desses compostos na construção de células solares,

¹ (a) Dinges, J.; Lamberth, C. *Bioactive Heterocyclic Compounds Classes: Pharmaceuticals*. Wiley-VCH, Weinheim, **2012**; (b) Al-Mulla, A. *Der Pharma Chem.*, **2017**, 9, 141.

² Pozharskii, A.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry And Applications*. Wiley-VCH, **2011**.

³ (a) Mills, K.; Joule, J. *Heterocyclic Chemistry*. John Wiley & Sons, Chichester, **2010**; (b) Cabrele, C.; Reiser, O. *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 10109; (c) Taylor, A. P.; Robinson, R. P.; Fobian, Y. M.; Blakemore, D. C.; Jones, L. H.; Fadeyi, O. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 6611.

⁴ (a) Sun, S.-S.; Dalton, L. R. *Introduction to Organic Electronic and Optoelectronic Materials and Devices*. CRC Press: New York, **2008**; (b) Dou, L.; Liu, Y.; Hong, Z.; Li, G. Yang, Y. *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 12633;

⁵ Shah, R.; Verma, P. K. *Chem. Cent., J.* **2018**, 12, 137

⁶ (a) Barbarella, G.; Melucci, M.; Sotgiu, G. The Versatile Thiophene: An Overview of Recent Research on Thiophene-Based Materials. *Adv. Mat.*, **2005**, 17, 1581; (b) Perepichka, I. F.; Perepichka, D. F. *Handbook of Thiophene-Based Materials: Applications in Organic Electronics and Photonics*. Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; (c) Rasmussen, S. C.; Evenson, S. J.; McCausland, C. B. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 4528.

OLED's (*Organic Light-Emitting-Diodes*), OFET's (*Organic Field-Effect Transistors*) e como cristais líquidos.^{7,8}

Dada a notável importância do núcleo tiofeno, muitas metodologias sintéticas foram desenvolvidas e continuam sendo aprimoradas para a síntese desses compostos, além da contínua busca por novos protocolos reacionais.⁹ A obtenção de tiofenos substituídos via funcionalização do anel é bastante consolidada. Porém, etapas de pré-funcionalização do anel, uso de reagentes de difícil manuseio (como, por exemplo, reagentes organolítio) e o uso de catalisadores metálicos de alto custo podem ser necessários.¹⁰ Desse modo, visando metodologias sintéticas com o menor número de etapas reacionais, substratos de fácil acesso e de baixo valor comercial, reações de ciclização para a formação do anel de tiofeno têm se mostrado eficientes.¹¹

A reação de Paal-Knorr é o método clássico para a obtenção de tiofenos 2,5-dissubstituídos via ciclização, inicialmente relatada em 1952 e com aplicações e investigações mecanísticas em constante desenvolvimento.¹² Contudo, a reação pode envolver longos tempos reacionais e intermediários sintéticos de difícil acesso: os compostos 1,4-dicarbonílicos.¹³ Alternativamente, uma abordagem promissora para a obtenção destes heterociclos envolve a reação entre compostos 1,3-diinos e equivalentes sintéticos de enxofre que representem o *synthon* S²⁻. Compostos 1,3-diinos são conhecidos por possuírem alta estabilidade, fácil obtenção e fácil manuseio.¹⁴ Como fonte de enxofre, o reagente Na₂S.9H₂O é o mais utilizado para essas ciclizações; porém, sua alta

⁷ (a) Nuchu, R.; Narayana, M.V. *World J. Pharm. Pharmaceu. Sci.*, **2016**, 5, 941; (b) Keri, R. S.; Chand, K.; Budagumpi, S.; Balappa Somappa, S.; Patil, S. A.; Nagaraja, B. M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 138, 1002;

⁸ (a) Li, H.; Fu, K.; Hagfeldt, A.; Grätzel, M.; Mhaisalkar, S. G.; Grimsdale, A. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 4085; (b) Turkoglu, G.; Cinar, M.E.; Ozturk, T. *Top. Curr. Chem.*, **2017**, 375, 84; (c) Wu, L.-H.; Wang, Y.-C.; Hsu, C.-S. *Liq. Cryst.*, **2000**, 27, 1503.

⁹ Gribble, G.W.; Joule, J.A. *Progress in Heterocyclic Chemistry*. Elsevier: Oxford, United Kingdom, **2009**.

¹⁰ Joule, J.A. *Thiophenes: Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer, **2014**.

¹¹ Mancuso, R.; Gabriele, B. *Molecules*, **2014**, 19, 15687.

¹² (a) Campaigne, E.; Foye, W. O. *J. Org. Chem.*, **1952**, 17, 1405; (b) Kaleta, Z.; Makowski, B. T.; Soós, T. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 1625; (c) Abbat, S.; Dhaked, D.; Arfeen, M.; Bharatam, P. V. *RSC Adv.*, **2015**, 5, 88353.

¹³ Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, Dorecht, **2005**.

¹⁴ Shi, W.; Lei, A. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 2763.

higroscopicidade e seu elevado valor comercial, quando vendido em alta pureza, tem motivado a busca por novas fontes nucleofílicas de enxofre geradas *in situ*.¹⁵

Nesse sentido, o ânion tritiocarbonato (CS_3^{2-}) é um potencial nucleófilo na ciclização de 1,3-diínos para obtenção do núcleo tiofeno. Majoritariamente descrito para a síntese de tritiocarbonatos dissustituídos, o ânion CS_3^{2-} pode ser gerado *in situ* pela simples mistura entre uma base e CS_2 em solventes polares apróticos, sendo uma fonte nucleofílica de enxofre de baixo valor comercial e de fácil preparação.¹⁶ Adicionalmente, visa-se ampliar a nova aplicação do ânion para a síntese de benzo[*b*]tiofenos 2-sustituídos a partir de 2-alquil halobenzenos. Em reações de ciclização, o ânion CS_3^{2-} foi pouco investigado, sendo aplicado basicamente para a obtenção do anel de tiofeno em derivados do núcleo quinoxalina a partir de dibrometos vinílicos.¹⁷ Assim, o desenvolvimento deste trabalho pode enriquecer as possibilidades de equivalentes sintéticos para o *synthon* S^{2-} em reações que visem a formação de tiofenos via ciclização.

¹⁵ Zhang, G.; Yi, H.; Chen, H.; Bian, C.; Liu, C.; Lei, A. *Org. Lett.*, **2014**, 16, 6156.

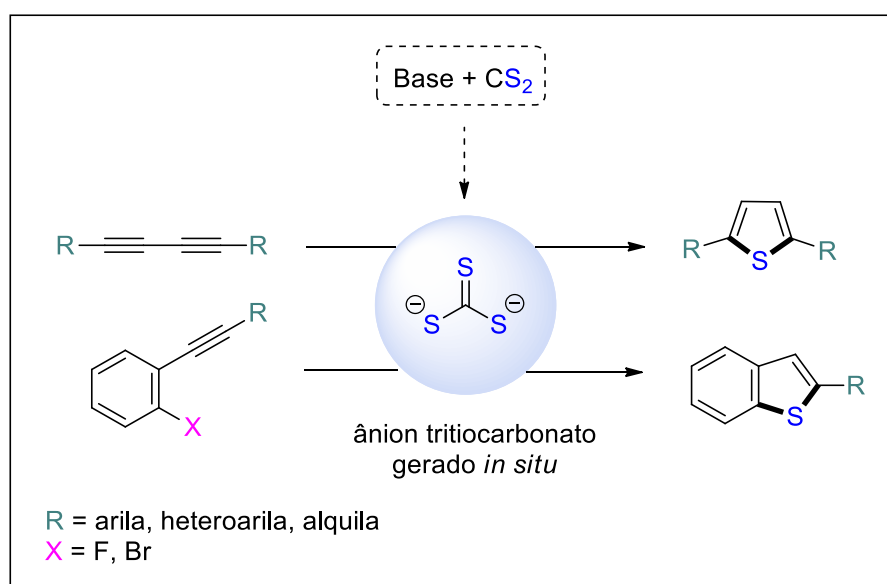
¹⁶ Fallah-Mehrjardi, M. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly.*, **2018**, 149, 1931.

¹⁷ Armengol, M.; Joule, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, **2001**, 2, 154.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo a aplicação do ânion triticarbonato (CS_3^{2-}) como um novo equivalente sintético em reações de ciclização para a síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos e benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos (Esquema 1).



Esquema 1. Metodologias de ciclização investigadas no presente trabalho.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Estudo da rota sintética e otimização das condições reacionais para 2,5-diariltiofenos;
- Ampliação do escopo reacional para tiofenos 2,5-dissubstituídos com diferentes grupos arila, heteroarila e alquila;
- Ampliação da metodologia para a síntese de compostos benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos com grupos arila, heteroarila e alquila;
- Estudo do mecanismo reacional envolvido no protocolo.

2. Revisão Bibliográfica

2.1 Compostos heterocíclicos e importância do núcleo tiofeno

Compostos heterocíclicos são aqueles que possuem uma estrutura cíclica com ao menos um dos átomos sendo diferente dos demais. Dentre essa classe de compostos, destacam-se estruturas carbocíclicas nas quais ao menos um dos átomos de carbono é substituído por um heteroátomo, onde os mais comuns são: nitrogênio, oxigênio e enxofre, embora sejam conhecidos outros heteroátomos capazes de formar estruturas heterocíclicas, tais como fósforo, silício, boro, selênio e telúrio.^{3a,18}

Uma importante classe de compostos heterocíclicos é representada pelo furano, pirrol e tiofeno (1-3) – heterociclos aromáticos de cinco membros contendo um heteroátomo de oxigênio, nitrogênio e enxofre, respectivamente. Seus derivados bicíclicos contendo o anel benzênico (4-6) também são de grande interesse nas mais diversas aplicações (Figura 1).¹⁸

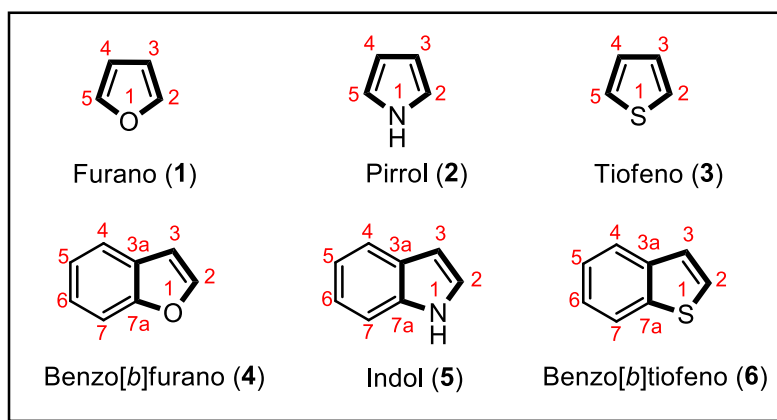


Figura 1. Estruturas dos núcleos furano, pirrol, tiofeno e seus respectivos derivados bicíclicos.

Os compostos 1-6 são classificados como aromáticos por possuírem estruturas planares, cíclicas e conjugadas, obedecendo à regra de Hückel mediante à deslocalização de 6 elétrons π (1-3) e 10 elétrons π (4-6) em suas estruturas. Tal característica traz a possibilidade de esses compostos reagirem

¹⁸ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.

via mecanismos clássicos de compostos aromáticos como, por exemplo, a substituição eletrofílica aromática, que ocorre, preferencialmente, nas posições 2 e 5 para os compostos **1-3** e na posição 3 para os compostos **4-6**.^{3a}

Em termos estruturais, o núcleo **3** possui menor reatividade quando comparado aos seus análogos **1** e **2**, possuindo maior caráter aromático. Isso se deve, em grande parte, ao maior comprimento da ligação C-S quando comparada às ligações C-heteroátomo dos outros heterociclos, fazendo com que os ângulos de ligação do anel **3** sejam maiores, aliviando a tensão angular.^{3a,18} Esses fatores, somados à alta polarizabilidade do átomo de enxofre, tornam o anel **3** um excelente núcleo em moléculas transportadoras de carga.^{6b}

A título de aplicações relevantes, a Figura 2 traz exemplos de moléculas bioativas (**7-9**) contendo o núcleo **3**.¹⁹ Cabe destacar que a molécula **7** foi descrita recentemente por possuir um efeito analgésico tão potente quanto o da morfina.^{19c}

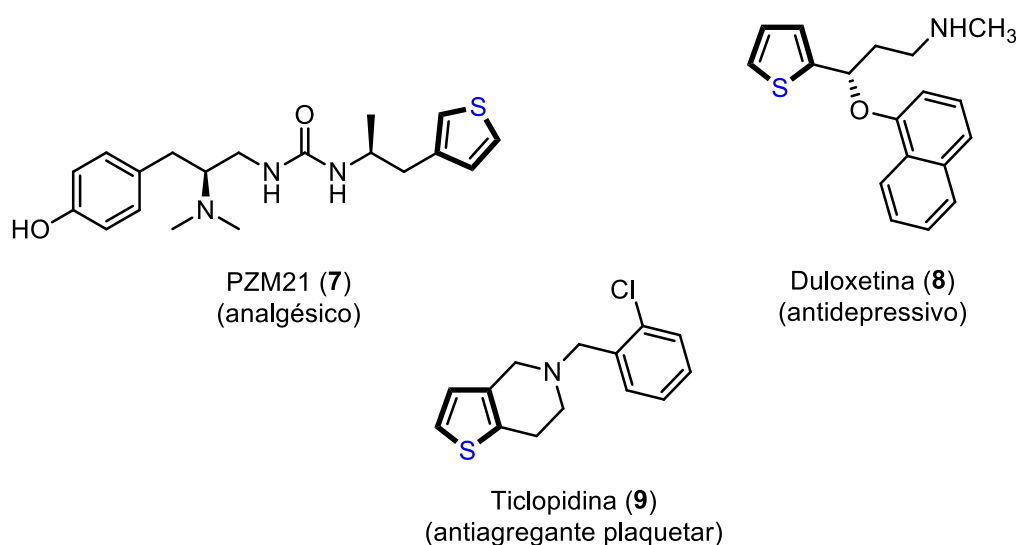


Figura 2. Exemplos de moléculas bioativas de relevância contendo o núcleo tiofeno.

Tiofenos 2,5-dissubstituídos, uma das arquiteturas moleculares a serem exploradas no presente trabalho, também recebem atenção com exemplos de

¹⁹ (a) Tute, M. S. *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon: Oxford, **1990**; (b) Guimond, N.; Gorelsky, S. I. Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 6449; (c) Manglik, A.; Lin, H.; Aryal, D. K.; McCorvy, J. D.; Dengler, D.; Corder, G.; Levit, A.; Kling, R. C.; Bernat, V.; Hübner, H.; Huang, X.-P.; Sassano, M. F.; Giguère, P. M.; Löber, S.; Da, D.; Scherrer, G.; Kobilka, B. K.; Gmeiner, P.; Roth, B. L.; Shoichet, B. K. *Nature*, **2016**, 537, 185.

compostos bioativos.^{7a,20} Porém, a principal aplicação desses compostos encontra-se na ciência dos materiais, como mostra a Figura 3. Tiofenos 2,5-dissubstituídos simétricos ($R^1 = R^2$) contendo grupos arila possibilitam o design molecular de cristais líquidos (**10**),²¹ polímeros condutores (**11** e **12**)^{6b} e de materiais à base de perovskita para a construção de células solares (**13**),^{8a} possuindo eficiência comparável à dos materiais comercialmente disponíveis. Já os tiofenos 2,5-dissubstituídos não simétricos ($R^1 \neq R^2$) possibilitam a modulação de fenômenos como a fluorescência na presença de diferentes grupos doadores (GDE) e retiradores de elétrons (GRE), conforme a estrutura **14**.²²

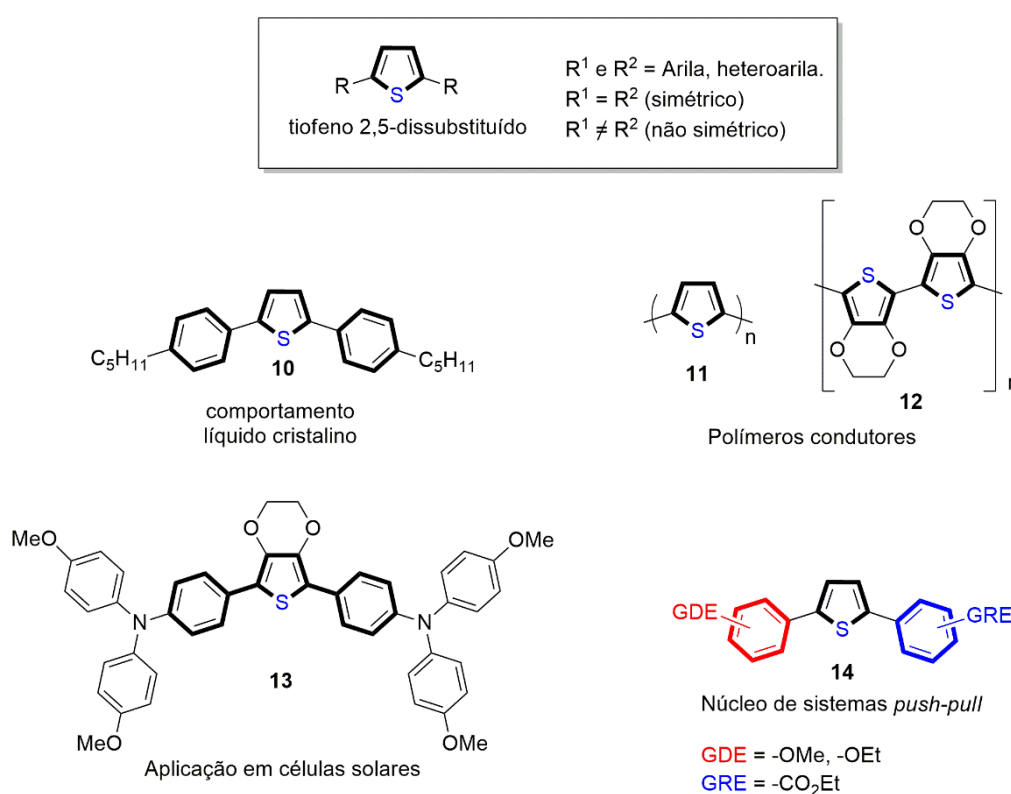


Figura 3. Exemplos de moléculas contendo o núcleo tiofeno 2,5-dissubstituído em aplicações tecnológicas.

²⁰ (a) Bey, E.; Marchais-Oberwinkler, S.; Werth, R.; Negri, M.; Al-Soud, Y. A.; Kruchten, P.; Oster, A.; Frotsher, M.; Birk, B.; Hartmann, R. W. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 6725; (b) Min, J.; Wang, P.; Srinivasan, S.; Nwachukwu, J. C.; Guo, P.; Huang, M.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A.; Nettles, K. W.; Zhou, H.-B. *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 3346; (c) Alnabulsi, S.; Hussein, B.; Santana, E.; Alsalahat, I.; Kadirvel, M.; Magwaza, R. N.; Bryce, R. A.; Schwalbe, C. H.; Baldwin, A. G.; Russo, I.; Stratford, I. J.; Freeman, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1292.

²¹ Janssen, P. G. A.; Pouderoijen, M.; van Breemen, A. J. J. M.; Herwig, P. T.; Koeckelberghs, G.; Popa-Merticaru, A. R.; Meskers, S. C. J.; Valetton, J. J. P.; Meijer, E. W.; Schenning, A. P. H. *J. J. Mater. Chem.*, **2006**, *16*, 4335.

²² Masui, K.; Mori, A.; Okano, K.; Takamura, K.; Kinoshita, M.; Ikeda, T. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2011.

A outra classe de moléculas abordadas neste trabalho, benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos, compõem o núcleo de compostos investigados como agentes antimicrobianos (**15**), no tratamento de doenças como Alzheimer (**16**) e como fármacos no tratamento de câncer (**17**) e osteoporose (**18**), como apresentado na Figura 4.^{7b}

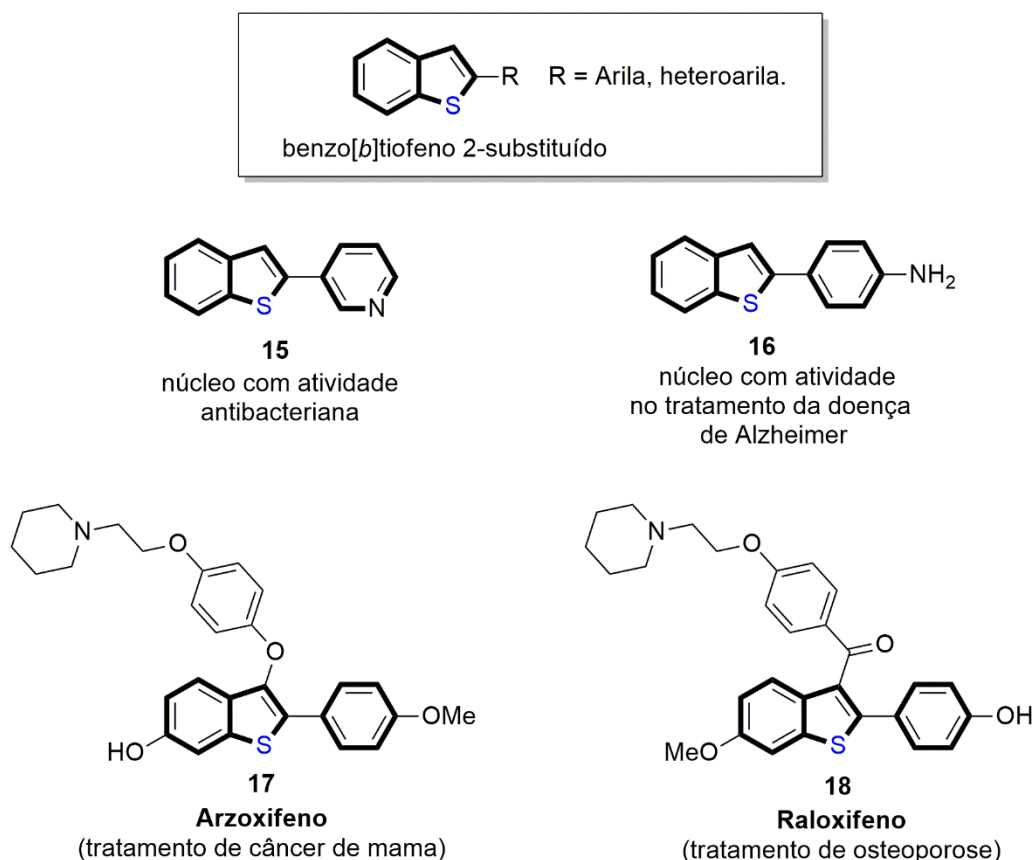


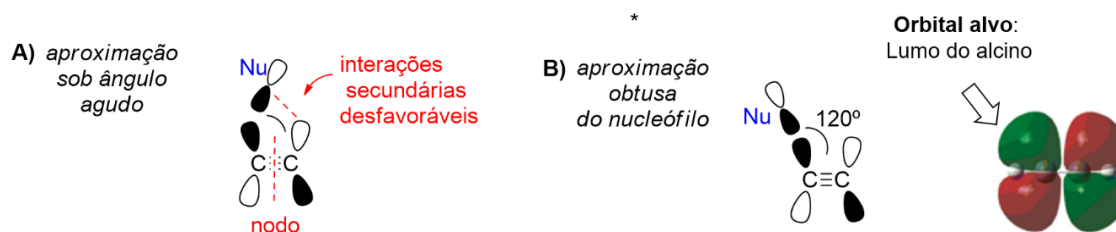
Figura 4. Exemplos de moléculas de relevância biológica contendo o núcleo benzo[*b*]tiofeno 2-substituído.

Dados os principais conceitos e importância do núcleo tiofeno **3** em moléculas de relevância, a seguir, serão revisados conceitos sobre reações de ciclização além de *synthons* e equivalentes sintéticos em química orgânica, para um melhor embasamento teórico sobre os métodos de obtenção de tiofenos 2,5-dissubstituídos e benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos a serem explorados.

2.2 Reações de ciclização e adição nucleofílica a alcinos

Reações de ciclização constituem uma importante ferramenta em síntese orgânica para obtenção de estruturas cíclicas ou heterocíclicas. Diferentemente de cicloadições, onde há a formação concertada de duas novas ligações através de mecanismos pericíclicos, reações de ciclização são desencadeadas por nucleófilos, eletrófilos, radicais ou metais de transição, com a formação gradual de precursores de ciclização.²³

Neste trabalho, serão exploradas reações de ciclização promovidas por nucleófilos capazes de se adicionar à uma ligação C≡C. Em 1976, Baldwin propôs que o ataque de um nucleófilo ao orbital π^* seguia uma trajetória aguda à ligação C≡C (Esquema 2, **A**).²⁴ Porém, hoje, há um consenso de que o ataque nucleofílico à ligação C≡C segue uma trajetória obtusa de 120° (Esquema 2, **B**), onde há uma minimização das interações entre o HOMO do nucleófilo (elétrons n) e o HOMO do alcino (π), e predominam as interações entre o HOMO do nucleófilo (elétrons n) e o LUMO do alcino (π^*), favorecendo as interações construtivas entre os orbitais de fronteira durante a formação da nova ligação.²⁵



Esquema 2. A) Modelo de adição nucleofílica à ligação C≡C proposto por Baldwin.²⁴

B) Modelo de adição nucleofílica à ligação C≡C revisado.²⁵

Do ponto de vista cinético, as reações de ciclização podem ser previstas pelas regras de Baldwin, que predizem se os átomos envolvidos no fechamento de um ciclo podem alcançar a trajetória necessária para que haja sobreposição orbitalar favorável entre estes, com base no tamanho da cadeia e natureza dos átomos em questão.²⁴ É importante destacar que as predições dessas regras só

²³ Thebtharanoth, C.; Thebtharanoth, Y. *Cyclization Reaction*, Hardback, **1993**.

²⁴ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734.

²⁵ Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 6513.

valem para reações conduzidas sob regime cinético, não sendo válidas para reações sob regime termodinâmico, como é o caso de muitas reações de formação de compostos heteroaromáticos governadas termodinamicamente pela formação de uma estrutura aromática estável ou pela liberação de moléculas estáveis.²⁶

Por fim, será adotada a notação desenvolvida por Baldwin para descrever os modos de ciclização, que recebem três prefixos na seguinte ordem (por exemplo, 5-*endo-dig*):

- Algarismo referente ao número de átomos que compõem o ciclo a ser formado (3,4,5,6...);
- Posição da ligação rompida em relação ao ciclo formado (*exo*, se exocíclica; *endo*, se endocíclica);
- Hibridização do átomo onde ocorre a formação do ciclo (*dig*, se *sp*; *trig*, se *sp*²; *tet*, se *sp*³).

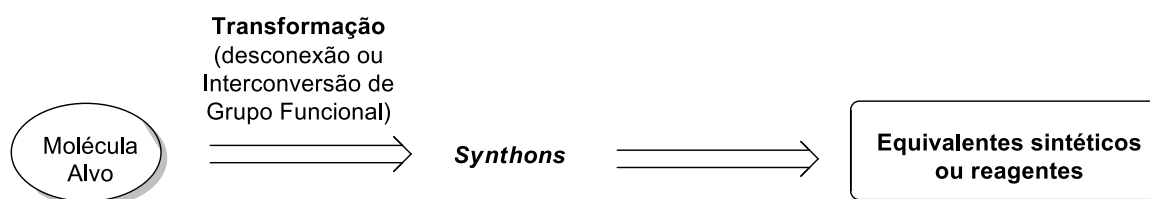
2.3 Synthons e equivalentes sintéticos em química orgânica

Para definir os reagentes de partida na síntese de um determinado composto, Elias James Corey, ganhador do Prêmio Nobel de Química de 1990, estabeleceu o conceito de análise retrossintética.²⁷ A ferramenta desenvolvida por Corey se baseia na observação da molécula alvo, onde transformações químicas, como desconexões de ligações ou interconversões de grupos funcionais, indicam etapas sintéticas reversas no planejamento de síntese, até que a molécula alvo seja desmembrada em materiais de partida comercialmente disponíveis (Esquema 3). Ao realizar desconexões em ligações químicas, os fragmentos obtidos são chamados de *synthons*. Desconexões heterolíticas são as mais utilizadas, levando a *synthons* aniônicos (representados por nucleófilos) e catiônicos (representados por eletrófilos). Na prática, os *synthons* obtidos são

²⁶ Alabugin, I. V.; Gilmore, K. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11246.

²⁷ (a) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44; (b) Zweifel, G.S.; Nantz, M.H. *Modern Organic Synthesis: An introduction*. W. H. Freeman and Company, New York, **2006**; (c) Willis, C.; Wills, M. *Organic Synthesis*. Oxford University Press, Oxford, **1996**.

representados por equivalentes sintéticos ou reagentes capazes de promoverem as ligações químicas necessárias para a formação da molécula alvo.^{27b}



Esquema 3. Representação das etapas envolvidas em análise retrossintética.^{27b}

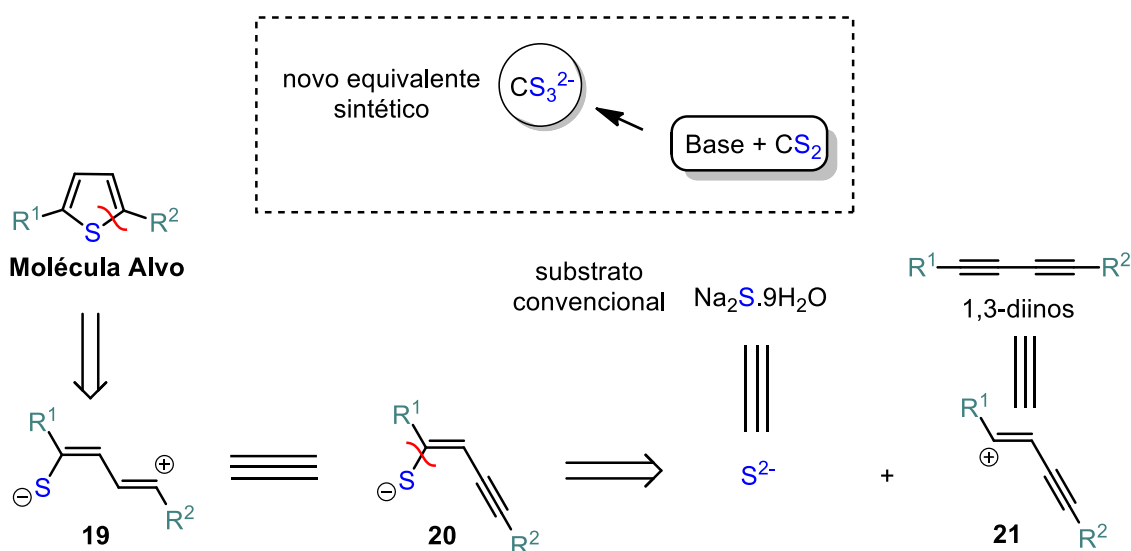
Nesse ponto, englobam-se os conhecimentos sobre reatividade de grupos funcionais e mecanismos de reações para buscar os mais variados equivalentes sintéticos capazes de cumprir com eficiência o papel que seus *synthons* representam em uma determinada reação. Além disso, buscam-se substratos que conduzam a bons rendimentos, seletividade e ao menor número possível de etapas reacionais. Outro ponto importante é a busca por substratos de fácil manuseio e que possuam baixo valor comercial, facilitando a execução da síntese e tornando-a atrativa.

2.3.1 Análises retrossintéticas dos núcleos de tiofeno explorados neste trabalho

Dados os principais conceitos sobre *synthons* e equivalentes sintéticos, será apresentada uma breve revisão sobre as análises retrossintéticas dos núcleos de tiofeno abordados neste trabalho, a fim de situar o leitor sobre a proposta de utilização de um novo equivalente sintético em reações de ciclização. O Esquema 4 mostra a análise retrossintética para obtenção de tiofenos 2,5-dissubstituídos a ser explorada. Ao realizar uma desconexão C-S entre as posições 1 e 2 da molécula alvo, o *synthon* **19** apresenta como equivalente sintético o intermediário (*Z*)-eninotiolato **20**. Realizando a desconexão C-S em **20**, são obtidos os *synthons* S²⁻ e **21**, cujos equivalentes sintéticos convencionais são Na₂S·9H₂O e compostos 1,3-diinos, respectivamente.²⁸ Nesse contexto, o ânion CS₃²⁻, gerado *in situ* pela mistura de

²⁸ (a) Jiang, H.; Zeng, W.; Li, Y.; Wu, W.; Huang, L.; Fu, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5179; (b) Zheng, Q.; Hua, R.; Jiang, J.; Zhang, L. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8252; (c) Rao, M. L. N.; Islam, S. S.; Dasgupta, P. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 78090; (d) Andrade, C. B.; Carvalho, D. B.; Trefzger, O. S.;

uma base e CS₂, surge como uma alternativa de baixo custo na busca por novas fontes nucleofílicas de enxofre para esta reação.¹⁶



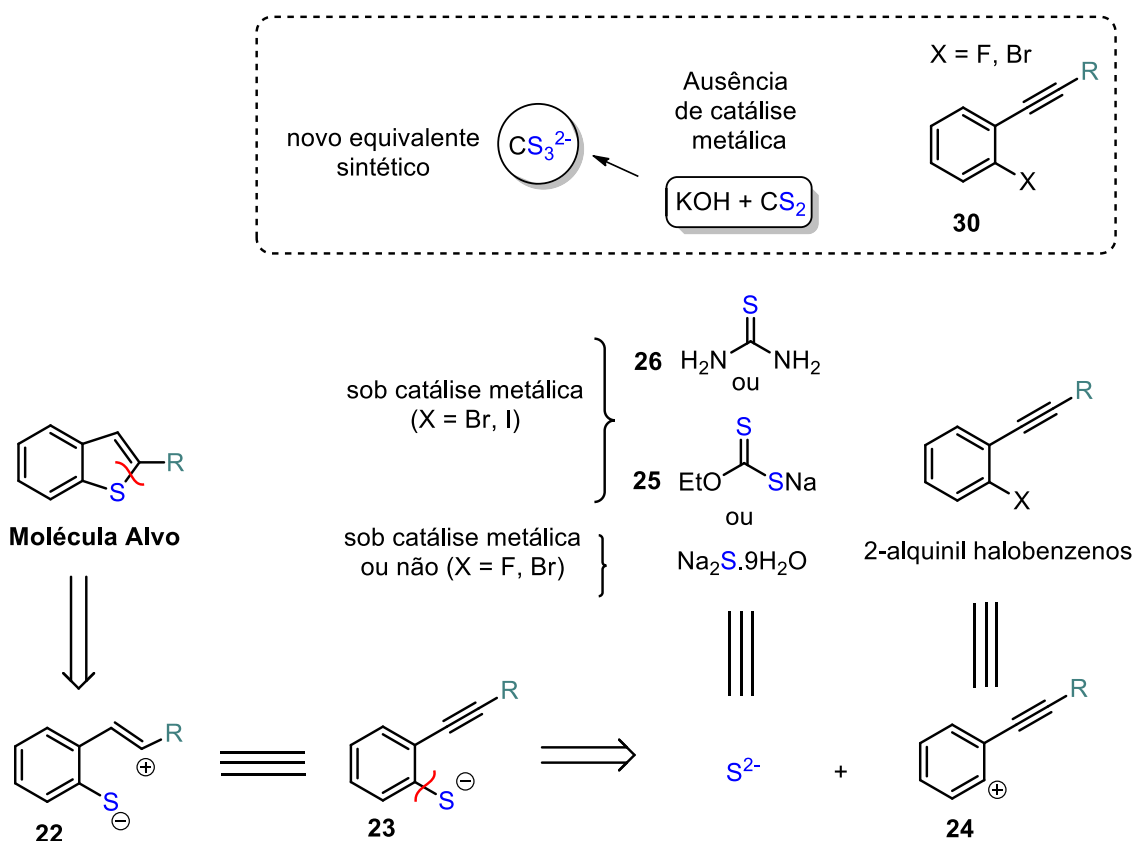
Esquema 4. Análise retróssintética de tiofenos 2,5-dissubstituídos a ser explorada.

A próxima análise retróssintética trata do núcleo benzo[*b*]tiofeno 2-substituído (Esquema 5). A abordagem inicia-se por uma desconexão C-S entre as posições 1 e 2 da molécula alvo. Similarmente à análise retróssintética anterior, o *synthon* **22** pode ter como equivalente sintético um intermediário contendo um grupo alquino (eletrófilo) e um grupo tiolato (nucleófilo), representado por **23**. Ao realizar a desconexão C-S em **23**, os *synthons* S²⁻ e **24** podem ser representados por diferentes fontes de enxofre relatadas na literatura e por substratos 2-alquinil halobenzenos, respectivamente. Dentre as diferentes fontes de enxofre relatadas (Na₂S·9H₂O, xantato **25** e tiourea **26**), é comum a exigência de catálise metálica para promover a etapa de tiolação do substrato 2-alquinil halobenzeno quando X = Br e I.²⁹ Porém, alguns trabalhos relatam que a tiolação pode ocorrer na ausência de metais de transição, seguindo o mecanismo de S_NAr ao usar Na₂S·9H₂O como fonte nucleofílica, em especial,

Kassab, N. M.; Guerrero Jr, P. G.; Barbosa, S. L.; Shiguemoto, C. Y. K.; Baroni, A. C. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 696.

²⁹ (a) Sun, L.-L.; Deng, C.-L.; Tang, R.-Y.; Zhang, X.-G. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 7546; (b) Prasad, D. J. C.; Sekar, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 1659; (c) Kuhn, M.; Falk, F. C.; Paradies, J. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4100.

quando o substrato 2-alquinil halobenzeno apresenta $X = F$ e Br .³⁰ Nesse contexto, será explorada a utilização do ânion CS_3^{2-} na ausência de metais de transição para a obtenção de benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos a partir de 2-alquinil halobenzenos, investigando a reação para $X = F$ e Br .



Esquema 5. Análise retrossintética de benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos a ser explorada.

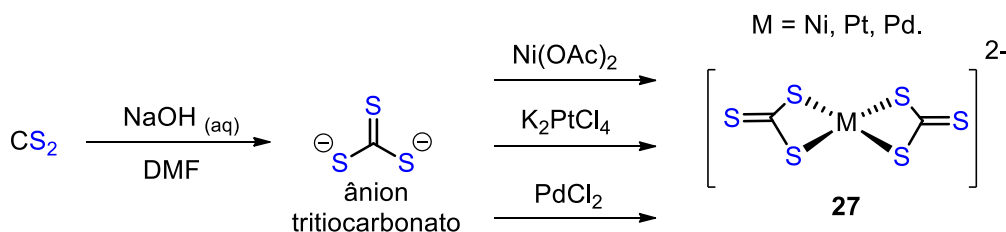
Antes de aprofundar a discussão sobre métodos de obtenção de tiofenos substituídos, será feita uma revisão sobre o ânion CS_3^{2-} , com enfoque em suas características, metodologias de formação e aplicações em síntese orgânica.

³⁰ (a) Kashiki, T.; Shinamura, S.; Kohara, M.; Miyazaki, E.; Takimiya, K.; Ikeda, M.; Kuwabara, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2473; (b) Li, Y.; Cheng, L.; Li, B.; Jiang, S.; Chen, L.; Shao, Y. *Chem. Select.* **2016**, *1*, 1092; (c) Li, Y.; Luo, X.; Shao, Y.; Chen, L. *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 8768.

2.4 Ânion tritiocarbonato (CS_3^{2-})

O ânion tritiocarbonato (CS_3^{2-}) é um análogo de enxofre do ânion carbonato (CO_3^{2-}), de geometria trigonal plana e pertencente ao grupo pontual D_{3h} .³¹ Sais do tipo Na_2CS_3 e K_2CS_3 podem ser preparados e isolados na forma de sólidos puros.³² Porém, a instabilidade ao ar desses sais faz com que a maioria das aplicações de CS_3^{2-} explorem a sua formação *in situ*, onde soluções contendo este ânion apresentam uma característica coloração vermelha-escura.¹⁶

A formação *in situ* de CS_3^{2-} 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.¹⁶ Em relação a esta segunda metodologia, um de seus primeiros relatos envolveu o preparo *in situ* de CS_3^{2-} e posterior reação com sais metálicos de Ni, Pt e Pd, onde o ânion CS_3^{2-} atuou como ligante bidentado na formação dos complexos quadrados **27** de configuração d^8 (Esquema 6).³³ Os complexos sintetizados foram caracterizados por análise de infravermelho e raio-X, onde foram confirmadas as estruturas planares dos complexos **27** e do ligante CS_3 .



Esquema 6. Uso do ânion CS_3^{2-} na síntese de complexos quadrados de metais de transição.

Em síntese orgânica, a principal aplicação do ânion CS_3^{2-} está no preparo de tritiocarbonatos simétricos, classe de moléculas aplicadas como pesticidas

³¹ Housecroft, C.E.; Sharpe, A. G. *Inorganic Chemistry*, Pearson, England, **2008**.

³² Stueber, D.; Patterson, D.; Mayne, C. L.; Orendt, A. M.; Grant, D. M. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1902.

³³ Fackler, J. P.; Coucouvanis, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3913.

(28), agentes antimicrobianos (29) e como monômeros na química de polímeros (30), como apresentados na Figura 5.³⁴

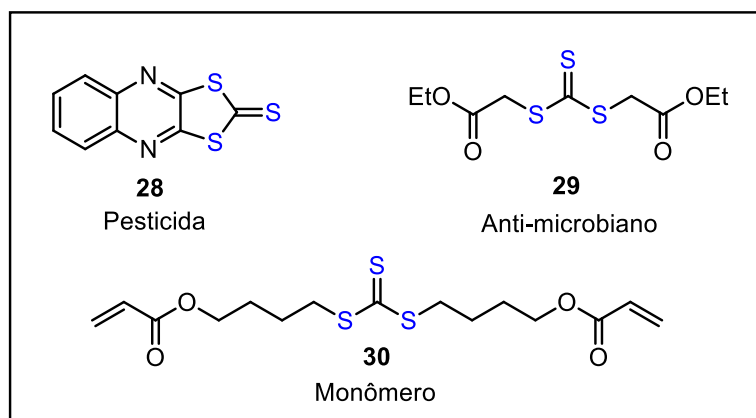
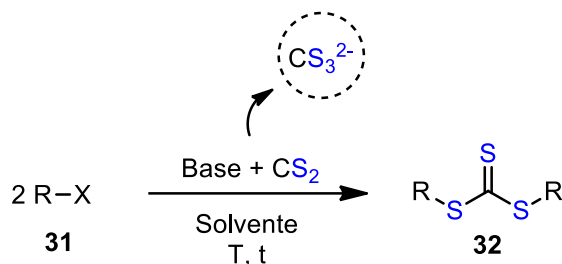


Figura 5. Exemplos de tritiocarbonatos simétricos de relevância.

Tritiocarbonatos simétricos **32** podem ser obtidos via reação S_N2 entre o ânion CS_3^{2-} e haletos de alquila/benzila **31** (Esquema 7). Na literatura, há muitos relatos de sistemas base/ CS_2 capazes de promover essa reação com eficiência. Para as mais diversas bases empregadas, os rendimentos máximos variam de 95 a 99%, através de condições reacionais brandas e reagentes de baixo valor comercial. Nestes trabalhos, o nucleófilo CS_3^{2-} é previamente preparado em solventes polares apróticos adicionando-se ao menos 1 equivalente de base e de CS_2 em relação ao haleto de alquila/benzila **31**. Após a mistura adquirir coloração vermelha-escura, típica da formação *in situ* do ânion CS_3^{2-} , o eletrófilo **31** é adicionado e as reações são conduzidas à temperatura ambiente ou sob aquecimento.³⁵

³⁴ (a) Matolossy, G.; Nádasy, M; Andriská, V. *Pesticide Chemistry*, Elsevier, **1989**; (b) Fenoli, C. R.; Bowman, C. N. *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 62; (c) Taylor, J. B.; Triggle, J.D. *Comprehensive Medicinal Chemistry*. Elsevier, **2007**.

³⁵ (a) Tamami, B.; R. Kiasat, A. *J. Chem. Res. Synop.* **1998**, 454; (b) Aoyagi, N.; Ochiai, B.; Mori, H.; Endo, T. *Synlett* **2006**, 636; (c) Reza Kiasat, A.; Kazemi, F.; Savari, A. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1057; (d) Aoyagi, N.; Endo, T. *J. Polym. Chem.* **2009**, *47*, 3702; (e) Movassagh, B.; Alapour, S. *J. Sulfur Chem.* **2013**, *34*, 222; (f) Yousefi, A. *J. Sulfur Chem.* **2015**, *36*, 672; (g) Arzehgar, Z.; Ahmadi, H. *J. Chinese Chem. Soc.* **2019**, *66*, 303.



R = alquila, benzila.

Bases: NaOH, KOH, CsOH, K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, NH₄OAc

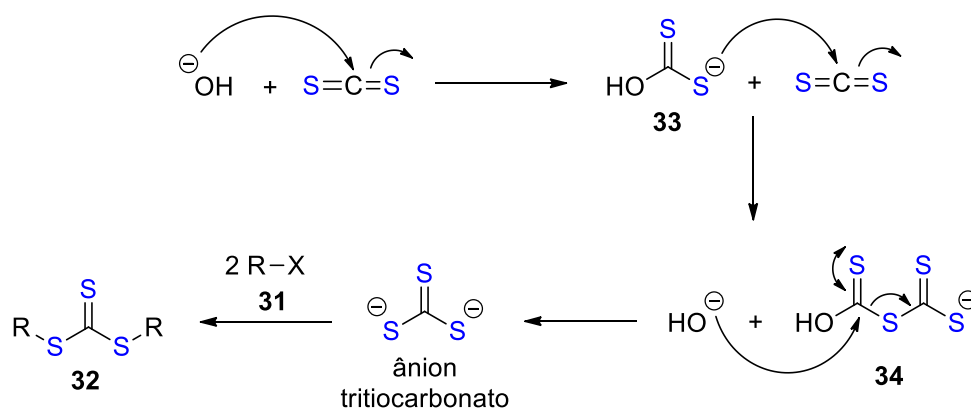
Solventes: DMF, DMSO, THF, MeCN

T: 25 - 50 °C

t: 0,5 - 24 h

Esquema 7. Representação geral do sistema base/CS₂ para a síntese de tritiocarbonatos dissustituídos.

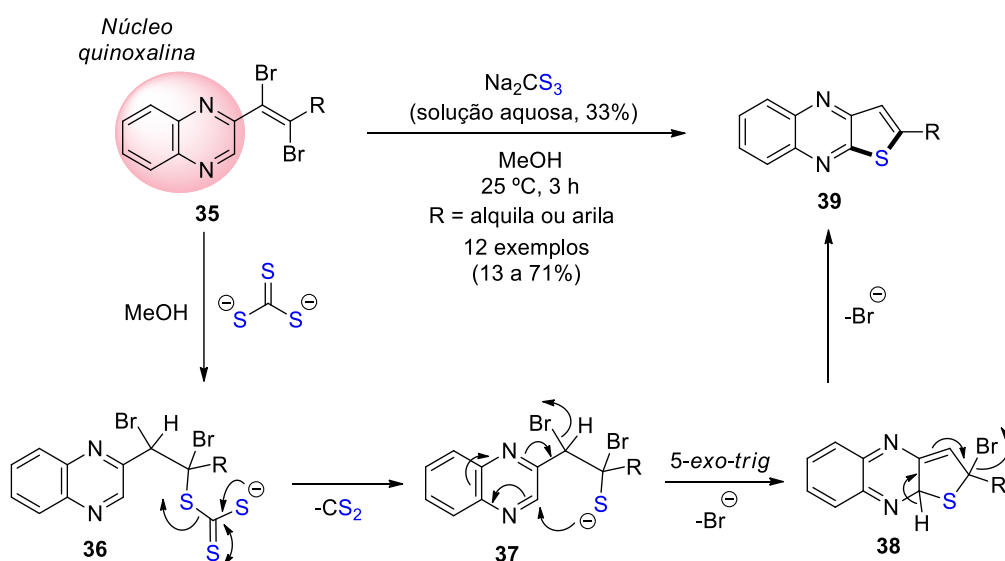
O mecanismo de formação do ânion CS₃²⁻ através do sistema base/CS₂ ainda é pouco discutido. O Esquema 8 traz uma proposta relatada para o sistema CsOH/CS₂.^{35f} Inicialmente, ocorre o ataque nucleofílico do grupo HO⁻ ao eletrófilo CS₂, formando a espécie **33**. Esta reage com outra molécula de CS₂, formando a espécie **34** que, prontamente, reage com um ânion HO⁻ devido à favorável liberação de CS₃²⁻, estabilizado por deslocalização eletrônica. Por fim, o ânion CS₃²⁻ reage com duas moléculas de **31** para a formação dos tritiocarbonatos simétricos **32**.



Esquema 8. Mecanismo de formação do ânion CS₃²⁻ para o sistema CsOH/CS₂ na síntese de tritiocarbonatos dissustituídos.

Em reações de ciclização, o ânion CS_3^{2-} foi pouco explorado. O principal relato aborda seu uso como nucleófilo para a formação do anel de tiofeno na síntese de tieno[2,3-*b*]quinoxalinas **39**, a partir dos dibrometos vinílicos **35** (Esquema 9).¹⁷ Neste trabalho, o ânion CS_3^{2-} foi proveniente de uma solução aquosa de Na_2CS_3 , previamente preparada ao reagir Na_2S e CS_2 em água. O Esquema 9 traz a proposta mecanística relatada pelos autores, que revela informações relevantes a respeito do ânion CS_3^{2-} :

- Embora estabilizado por deslocalização eletrônica, o ânion CS_3^{2-} pode reagir via adição nucleofílica a sistemas insaturados, com a formação de **36** a partir de **35**;
- A estrutura eletrônica de **36** permite a liberação de CS_2 , governada pela força motriz de formação do intermediário **37**, que pode sofrer ciclização 5-*exo-trig* para a formação de **38** e posterior formação da estrutura aromática estável **39**. Tais eventos embasam o uso de CS_3^{2-} como equivalente sintético de S^{2-} em outros sistemas para a construção do núcleo tiofeno, uma vez que os intermediários **20** e **23** apresentados nos Esquema 4 e 5, respectivamente, podem ser formados mediante à adição de CS_3^{2-} aos substratos 1,3-diinos e 2-alquinil halobenzenos, seguida da liberação de CS_2 .



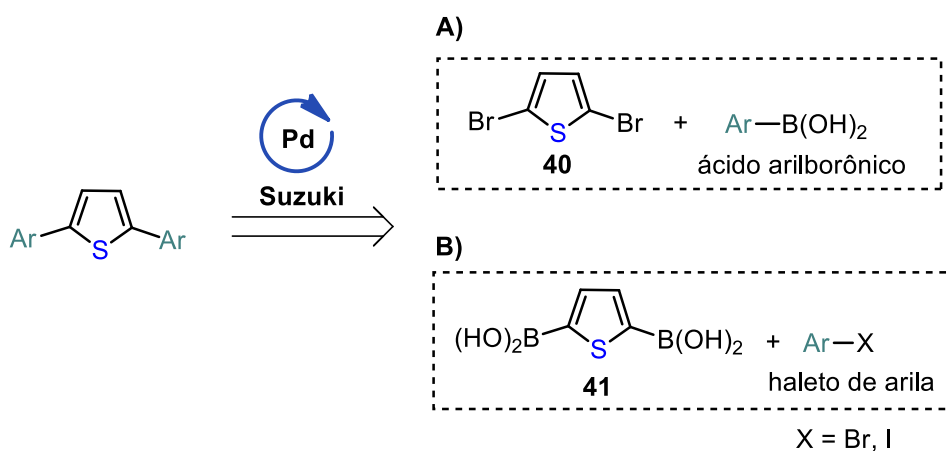
Esquema 9. Uso de CS_3^{2-} para obtenção de tieno[2,3-*b*]quinoxalinas via ciclização.

2.5 Metodologias de síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos

Tiofenos 2,5-dissubstituídos podem ser formados via funcionalização do anel de tiofeno ou via reações de ciclização. A seguir, serão revisados os principais aspectos dessas metodologias.

2.5.1 Síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos via funcionalização do anel de tiofeno

Os principais métodos de funcionalização do anel de tiofeno para a obtenção de núcleos 2,5-dissubstituídos envolvem os acoplamentos de Suzuki, Stille e Negishi.¹⁰ O acoplamento de Suzuki permite a formação de ligações C-C entre haletos de arila e ácidos arilborônicos sob catálise de paládio,³⁶ sendo comumente empregado na literatura para a formação de tiofenos 2,5-dissubstituídos simétricos, conforme as possibilidades apresentadas pela análise retrossintética do Esquema 10, dentre outras.³⁷



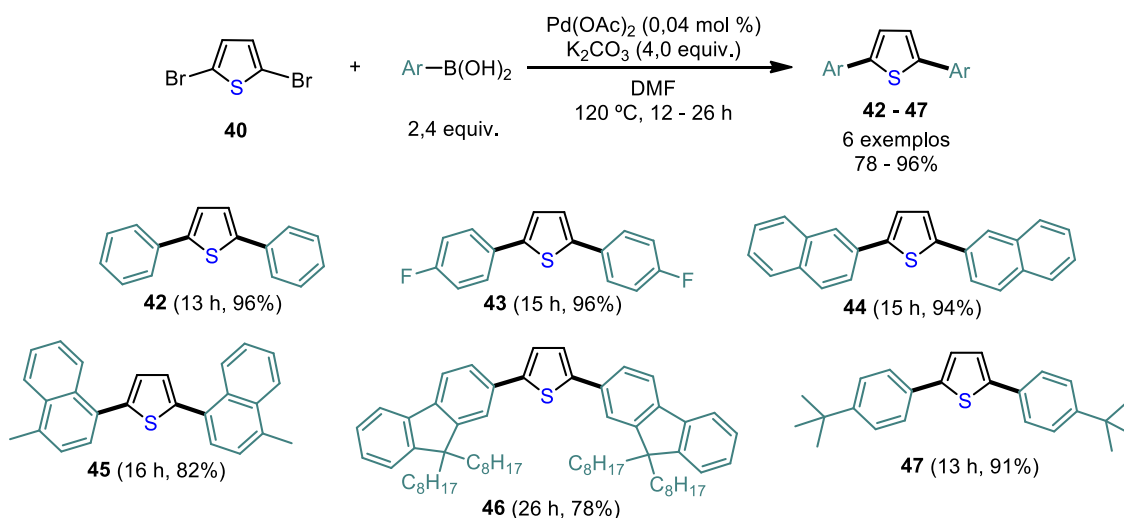
Esquema 10. Análise retrossintética para formação de tiofenos 2,5-diarilsubstituídos simétricos através do acoplamento de Suzuki.

Em geral, para as metodologias **A** e **B** (Esquema 10), um excesso de 2 a 2,5 equivalentes dos ácidos arilborônicos e haletos de arila em relação aos

³⁶ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

³⁷ (a) Dang, Y.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6901; (b) Yamaguchi, I.; Seo, K.; Kawashima, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6725; (c) Song, J.; Wei, F.; Sun, W.; Cao, X.; Liu, C.; Xie, L.; Huang, W. *Org. Chem. Front.*, **2014**, *1*, 817; (d) Liu, L.; Zhao, K.; Li, W.; Liu, M.; Chen, Y.; Dong, Y. *Appl. Organomet. Chem.*, **2019**, *33*, e4831.

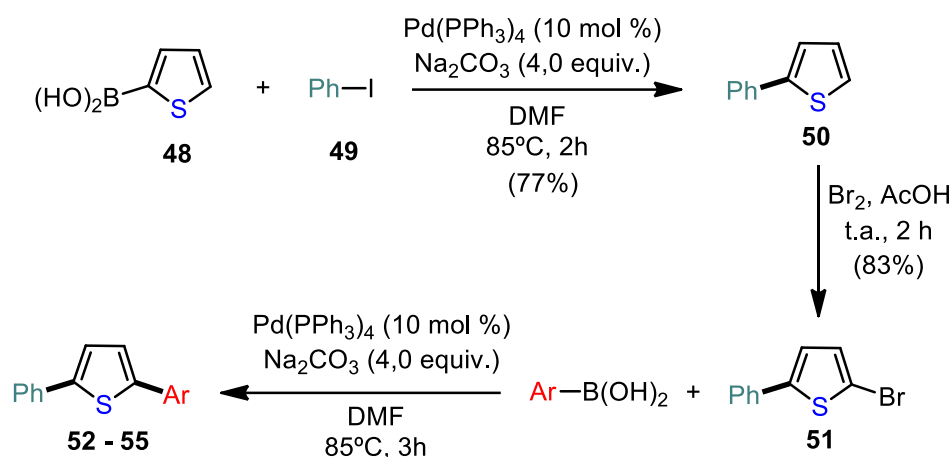
reagentes **40** e **41**, respectivamente, conduzem a bons rendimentos em uma única etapa para a obtenção dos 2,5-diariltiofenos simétricos, utilizando de 2 a 10 mol % de catalisadores de paládio. Porém, destaca-se um protocolo desenvolvido para a metodologia **A** do Esquema 10 em que foi utilizado apenas 0,04 mol % de catalisador de paládio para a obtenção dos 2,5-diariltiofenos simétricos **42 - 47** (Esquema 11).^{37d}



Esquema 11. Exemplo do acoplamento de Suzuki para obtenção de 2,5-diariltiofenos simétricos.^{36a}

Já para a síntese de tiofenos 2,5-diarilsubstituídos não-simétricos, o acoplamento de Suzuki pode exigir um maior número de etapas, em especial quando os substratos comerciais de tiofeno disponíveis são monofuncionalizados, como mostra o Esquema 12.³⁸ Ao submeter o ácido borônico comercial de tiofeno **48** a um primeiro acoplamento de Suzuki para a formação de **50**, foi necessária uma etapa de bromação para que o substrato **51** fosse submetido a um segundo acoplamento de Suzuki, levando à formação dos derivados de tiofeno não simétricos **52 - 55**.

³⁸ Vachal, P.; Toth, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7157.



Ar = 4-Me-C₆H₄ (**52**, 59%); 4-MeO-C₆H₄ (**53**, 66%); 4-CF₃-C₆H₄ (**54**, 71%); 3-piridil (**55**, 91%)

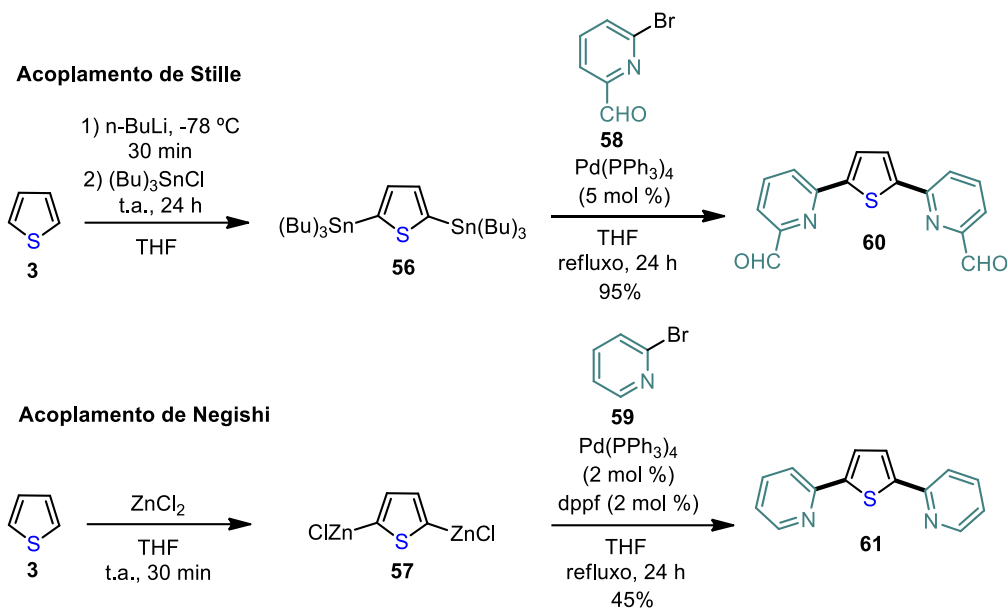
Esquema 12. Aplicação do acoplamento de Suzuki para a síntese de tiofenos 2,5-diarilsubstituídos não simétricos.

Os acoplamentos de Stille e Negishi envolvem reações entre haletos de arila e reagentes organometálicos de Sn e Zn, respectivamente, para a formação de ligações C-C sob catálise de paládio.^{39, 40} No Esquema 13 é apresentado um protocolo onde ambas as metodologias foram utilizadas em um mesmo trabalho para obtenção dos derivados de tiofenos 2,5-diarilsubstituídos simétricos **60** e **61**.⁴¹ Inicialmente, em ambas as metodologias, reagiu-se o substrato tiofeno **3** com *n*-BuLi para promover as trocas hidrogênio-lítio nas posições 2 e 5 do anel **3**, necessárias para as subseqüentes reações de metalação com os reagentes (Bu)₃SnCl (Stille) e ZnCl₂ (Negishi), levando à formação de **56** e **57**, respectivamente. Sob catálise de paládio, **56** e **57** levam à formação de **60** e **61** ao reagirem com **58** e **59**.

³⁹ (a) Haas, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 1540; (b) Cordovilla, C.; Bartolomé, C.; Martínez-Illarduya, J. M.; Espinet, P. *ACS Catalysis* **2015**, *5*, 3040.

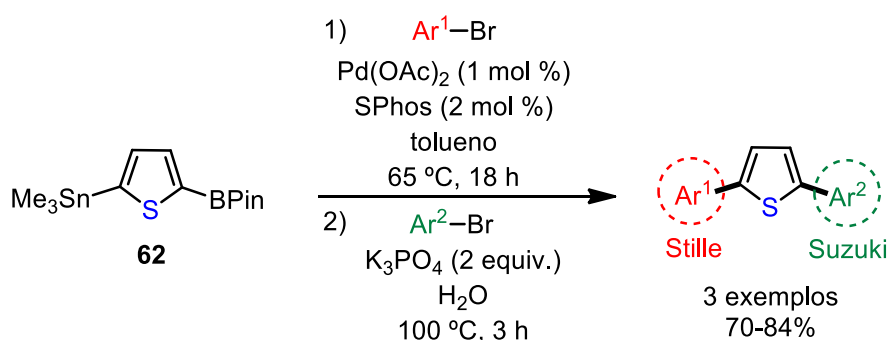
⁴⁰ Huo, S.; Mroz, R.; Carroll, J. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 416.

⁴¹ Guillier, K.; Caytan, E.; Dorcet, V.; Mongin, F.; Dumont, É.; Chevallier, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14940.



Esquema 13. Aplicação dos acoplamentos de Stille e Negishi para a síntese de tiofenos 2,5-diarilsubstituídos simétricos.

Para a síntese de tiofenos 2,5-diarilsubstituídos não simétricos, assim como no acoplamento de Suzuki, os acoplamentos de Negishi e Stille podem levar a um grande número de etapas reacionais.⁴² Por fim, algumas estratégias sintéticas envolvem combinações sequenciais entre dois tipos de acoplamentos distintos para a obtenção dos produtos não simétricos, como mostra o Esquema 14 a seguir, onde os acoplamentos sequenciais de Suzuki e Stille são quimiosseletivos para funcionalização do anel de tiofeno **62**.⁴³



Esquema 14. Exemplo de acoplamento sequencial para a síntese de tiofenos 2,5-diarilsubstituídos não simétricos.

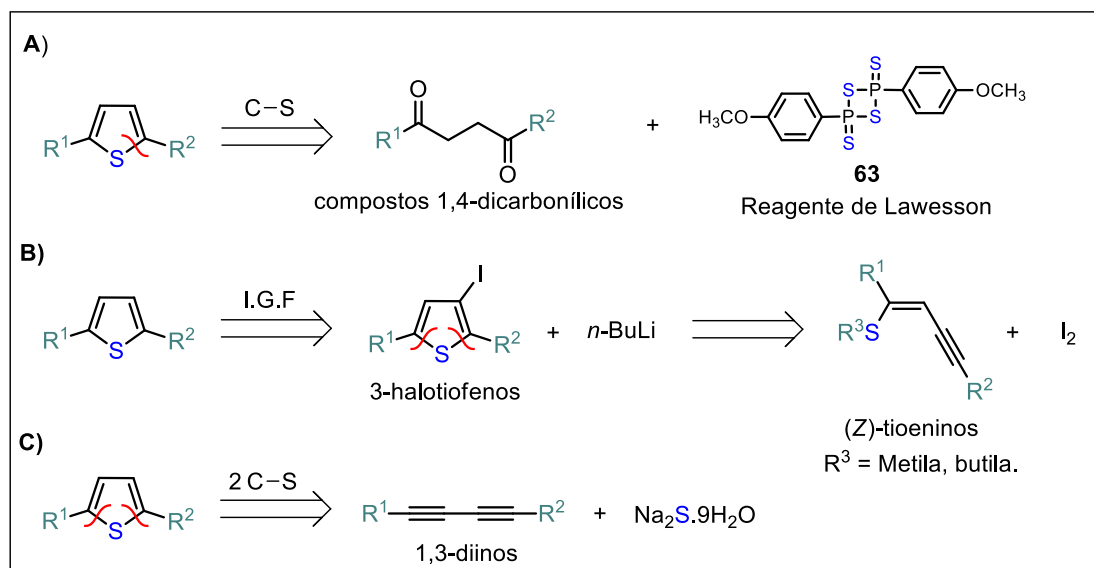
⁴² Amaral, M. F. Z. J.; Callejon, D. R.; Riul, T. B.; Baruffi, M. D.; Toledo, F. T.; Lopes, N. P.; Clososki, G. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 1907.

⁴³ Linshoef, J.; Heinrich, A. C. J.; Segler, S. A. W.; Gates, P. J.; Staubitz, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5644.

Como demonstrado, reações de acoplamento cruzado para obtenção de tiofenos 2,5-dissubstituídos são bastante versáteis, sendo empregadas pequenas quantidades de catalisadores e dispendo de inúmeras combinações funcionais entre o anel de tiofeno e os substratos haletos de arila para construção de ligações C-C. Os principais inconvenientes dessas metodologias estão no uso de catalisadores (e, em alguns casos, ligantes) de alto custo, baixa economia atômica, e na funcionalização de alguns substratos reacionais que podem estar indisponíveis comercialmente. Além disso, muitos protocolos exigem o uso de reagentes organolítio em várias etapas reacionais, diminuindo a simplicidade do método. Nesse sentido, as reações de ciclização surgem como uma ferramenta alternativa para a síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos.

2.5.2 Síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos via reações de ciclização

As principais metodologias de ciclização para formação de tiofenos 2,5-dissubstituídos exploram as desconexões C-S entre as posições 1,2 e 1,5 do anel de tiofeno, como mostrado no Esquema 15 a seguir.

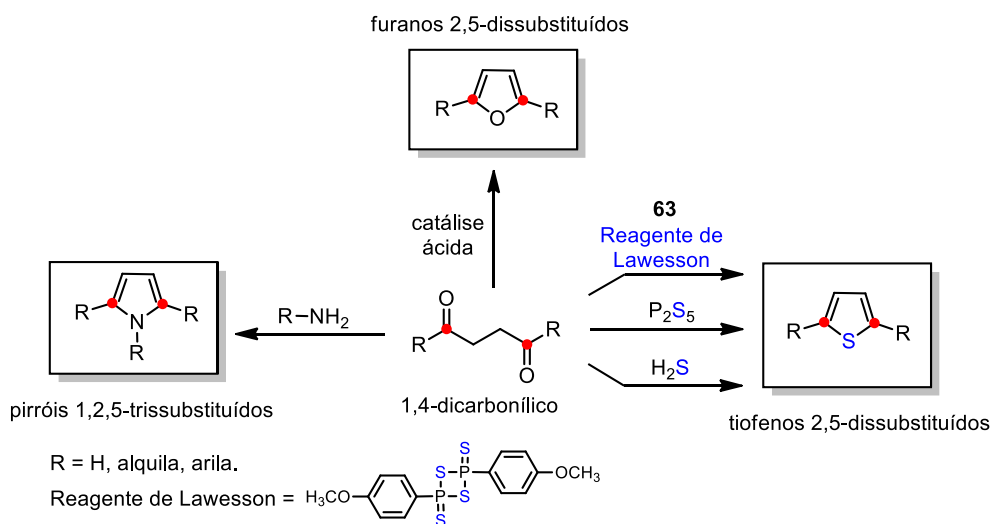


Esquema 15. Análise retrossintética para obtenção de tiofenos 2,5-dissubstituídos via ciclizações.

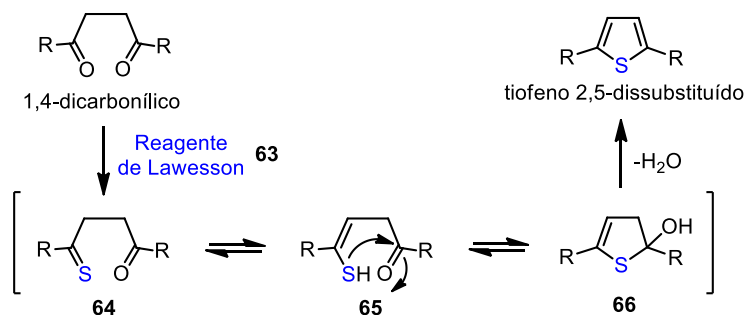
A análise retrossintética **A** (Esquema 15) baseia-se em uma desconexão C-S da molécula alvo de tiofeno 2,5-dissubstituído e envolve a clássica reação

de Paal-Knorr, mediante a ciclização intramolecular de compostos 1,4-dicarbonílicos na presença do reagente de Lawesson **63**. A reação de Paal-Knorr também abrange a síntese de pirróis 1,2,5-trissubstituídos (na presença de aminas primárias) e de furanos 2,5-dissubstituídos (sob catálise ácida), como apresentado no Esquema 16.¹³

O Esquema 16 também traz o mecanismo reacional para a formação do núcleo de tiofeno 2,5-dissubstituído. Inicialmente, o reagente de Lawesson **63** é capaz de converter um grupo cetona do composto 1,4-dicarbonílico à tiocetona **64**. Após, mediante, equilíbrio tio-enólico, a espécie **65** promove a ciclização intramolecular para a formação de **66**, que sofre aromatização pela eliminação de uma molécula de H₂O, formando o núcleo de tiofeno 2,5-dissubstituído.¹⁰

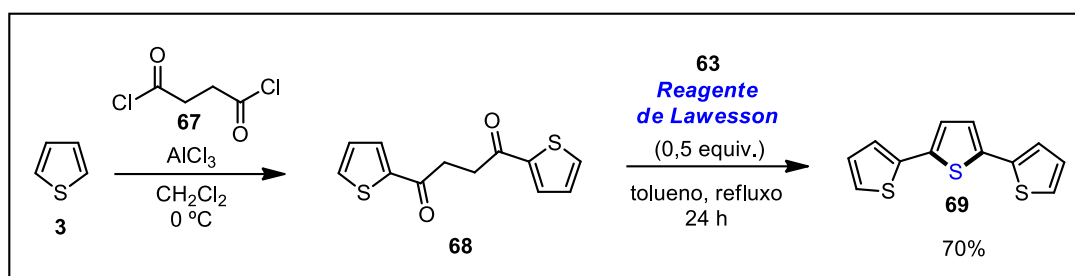


Mecanismo de formação de tiofenos:



Esquema 16. Reação de Paal-Knorr na construção dos núcleos furano, pirrol e tiofeno.

Como vantagens, a reação de Paal-Knorr apresenta boa tolerância a grupos funcionais, bons rendimentos e possibilidade de obtenção de tiofenos funcionalizados nas posições 3 e 4, caso a cadeia do substrato 1,4-dicarbonílico apresente substituintes nas posições 2 e 3. Como desvantagens, a reação pode exigir longos tempos reacionais, formar produtos laterais de condensação aldólica intramolecular e, em muitos casos, o preparo de compostos 1,4-dicarbonílicos não é trivial e pode exigir várias etapas.¹³ Um exemplo prático da reação é mostrado a seguir para a síntese do tiofeno **69**, obtido com 70% de rendimento utilizando 0,5 equivalentes do reagente de Lawesson **63**.⁴⁴

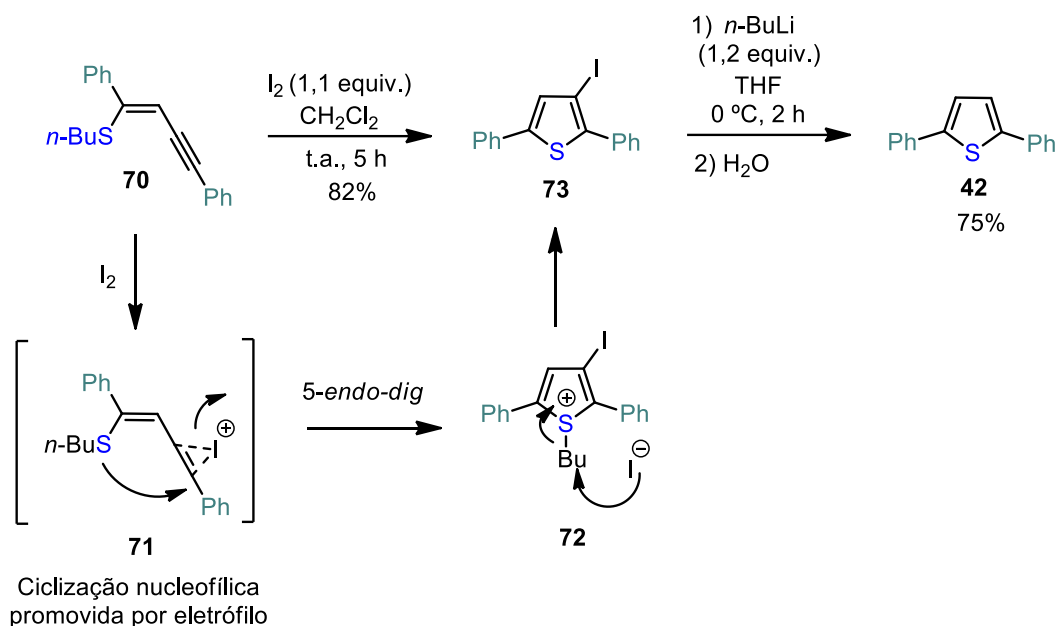


Esquema 17. Exemplo prático da reação de Paal-Knorr para a síntese de tiofenos.

A análise retrossintética **B** (Esquema 15) aborda a obtenção do núcleo de tiofeno 2,5-dissubstituído através da desalogenação de 3-halotiofenos, provenientes de ciclizações intramoleculares de (*Z*)-tioeninos promovidas pelo eletrófilo I_2 . O Esquema 18 traz um exemplo de aplicação da metodologia e o mecanismo de ciclização nucleofílica promovida por eletrófilo.⁴⁵ Conforme o mecanismo, o substrato **70** é ativado pelo eletrófilo I_2 , levando ao intermediário iodônio **71**. O aumento da eletrofilicidade da ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ em **71** conduz à ciclização 5-*endo-dig* para formação de **72**, que sofre reação $\text{S}_{\text{N}}2$ com o contra-íon I^- , onde **73** é o grupo de saída. Ao realizar a troca halogênio-lítio de **73** e posterior protonação, o produto **42** é obtido.

⁴⁴ 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.

⁴⁵ 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.



Esquema 18. Síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos a partir da ciclização de tienenos.

A reação apresentada no Esquema 18 é pouco utilizada para a síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos, uma vez que os precursores dos compostos (*Z*)-tienenos são compostos 1,3-diinos, que podem ser facilmente ciclizados baseados na análise retrossintética **C** (Esquema 15). Desse modo, 1,3-diinos são os substratos mais empregados para a análise retrossintética apresentada, ainda que outros substratos sejam descritos na literatura para as desconexões 1,2 e 1,5 do anel de tiofeno.⁴⁶

Antes de discutir os principais aspectos das reações envolvidas na análise retrossintética **C** (Esquema 15), será feita uma breve revisão sobre a química dos compostos 1,3-diinos, visto que os mesmos serão objeto de síntese do presente trabalho.

⁴⁶ (a) You, W.; Yan, X.; Liao, Q.; Xi, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3930; (b) Li, J.-H.; Huang, Q.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4704; (c) Chen, L.; Min, H. Zeng, W.; Zhu, X.; Liang, Y.; Deng, G.; Yang, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7392

2.5.2.1 Química de 1,3-diinos

Compostos 1,3-diinos – ou, como frequentemente denominados na literatura, “diinos” - apresentam em sua estrutura molecular dois grupos R separados por duas ligações C≡C conjugadas, como mostra a Figura 6.¹⁴

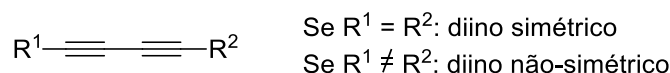


Figura 6. Estrutura genérica de um composto 1,3-diino.

1,3-Diinos contendo grupamentos aromáticos apresentam uma estrutura altamente conjugada e rígida, o que contribui para um maior ordenamento molecular e explica o fato de muitos destes compostos se apresentarem na forma de sólidos cristalinos de notável estabilidade. Tais características tornam essa classe de compostos sinteticamente atrativa, uma vez que possuem fácil manuseio e podem ser armazenados sem grandes precauções quanto à umidade e ao ar.¹⁴

2.2.5.2 Métodos de obtenção de 1,3-diinos simétricos

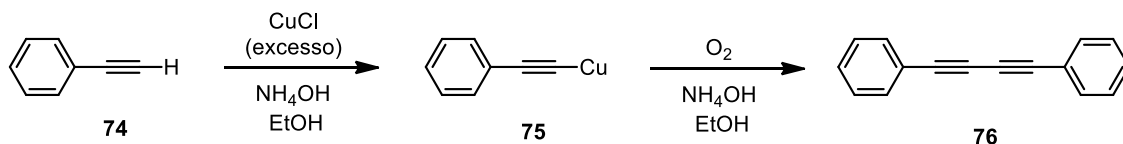
O principal método de síntese de 1,3-diinos simétricos envolve a dimerização oxidativa de alcinos terminais na presença de sais de cobre.¹³ Em 1869, Carl Glaser demonstrou que, ao reagir o composto fenilacetileno **74** na presença de CuCl, NH₄OH e etanol, houve a formação de fenilacetileno de cobre **75** (sólido amarelo), capaz de sofrer dimerização na presença de oxigênio para a formação do composto 1,4-difenil-1,3-butadiino **76**, reação que ficou conhecida como acoplamento de Glaser.⁴⁷ Em 1956, Eglinton realizou a síntese de 1,3-diinos macrocíclicos **77**, demonstrando que quantidades estequiométricas ou excesso de Cu(OAc)₂ em piridina e metanol levavam a sistemas reacionais mais homogêneos e, conseqüentemente, mais rápidos.⁴⁸ Já em 1962, Hay reportou a dimerização de alcinos terminais com o uso de quantidades catalíticas de CuCl combinado ao ligante TMEDA, onde ressaltou a alta solubilidade do complexo

⁴⁷ Glaser, C. Beiträge zur Kenntniss des Acetynylbenzols. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422.

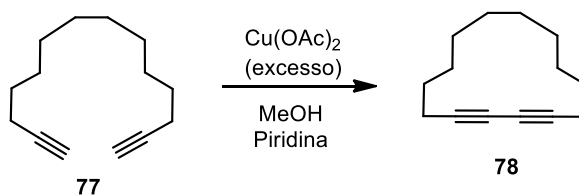
⁴⁸ Eglinton, G.; Galbraith, A.R. *Chemistry and Industry* **1956**, 737.

de Cu(I)-TMEDA formado em solventes orgânicos como piridina, acetona e álcool isopropílico (Esquema 19).⁴⁹

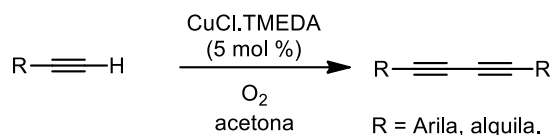
1869: Acoplamento de Glaser



1956: Acoplamento de Eglinton



1962: Acoplamento de Hay



Esquema 19. Representação dos acoplamentos de Glaser, Eglinton e Hay.

Nos anos 2000 em diante, essas reações receberam diversas modificações, com o emprego de novos catalisadores, aditivos e novos solventes.^{50,51}

2.5.2.3 Métodos de obtenção de 1,3-diinos não simétricos

O acoplamento cruzado de Cadiot-Chodkiewicz tem se mostrado o mais utilizado para a síntese de 1,3-diinos não-simétricos.⁵² A reação emprega o acoplamento entre alcinos terminais e 1-haloalcinos na presença de sais de

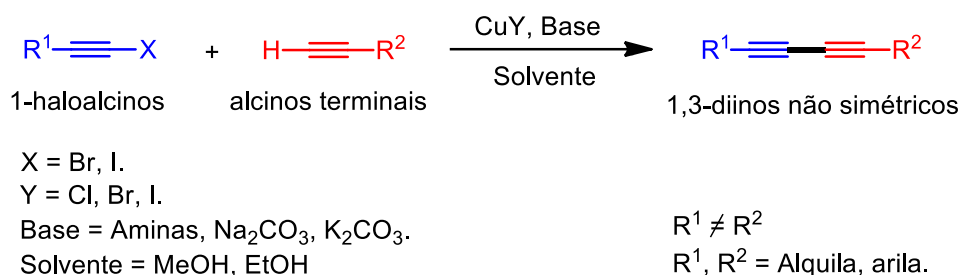
⁴⁹ Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320.

⁵⁰ (a) Fairlamb, I. J. S.; Bäuerlein, P. S.; Marrison, L. R.; Dickinson, J. M.. *Chem. Commun.* **2003**, 5, 632; (b) Mo, G.; Tian, Z.; Li, J.; Wen, G.; Yang, X. *Appl. Organomet. Chem.* **2015**, 29, 231; (c) Zhu, M.; Ning, M.; Fu, W.; Xu, C.; Zou, G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 1325; (d) Chen, Q.; Fan, X.-H.; Zhang, L.-P.; Yang, L.-M. *Synth. Commun.* **2015**, 45, 824.

⁵¹ (a) Li, D.; Yin, K.; Li, J.; Jia, X. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5918; (b) Zhang, W.; Xu, W.; Zhang, F.; Jin, H.; Wang, Y.; Li, J. *Res. Chem. Intermediat.* **2014**, 40, 1337.

⁵² Sindhu, K. S.; Thankachan, A. P.; Sajitha, P. S.; Anilkumar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 6891.

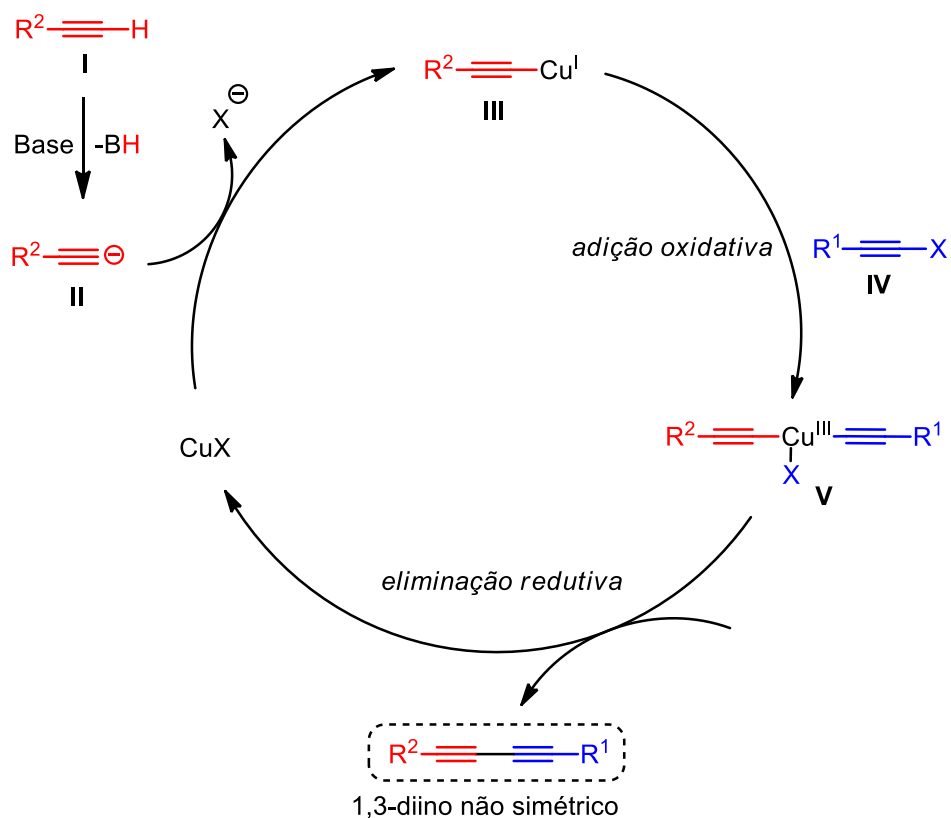
cobre e base (Esquema 20), apresentando amplo escopo reacional, reagentes de baixo custo e não exige um grande excesso de quaisquer dos alcinos de partida.¹³ Entretanto, como desvantagens, a reação fornece produtos laterais de homocoplamento de ambos alcinos, embora a utilização de alguns ligantes e co-catalisadores possam aumentar a seletividade do produto de acoplamento cruzado.⁵³



Esquema 20. Representação geral do acoplamento cruzado de Cadiot-Chodkiewicz.¹³

Poucos estudos investigaram o mecanismo reacional do acoplamento de Cadiot-Chodkiewicz. O Esquema 21 traz a proposta mecanística mais aceita na literatura.⁵² Inicialmente, há a desprotonação do alcino terminal **I** (podendo ocorrer na presença de bases fracas, devido ao aumento da acidez do hidrogênio ligado ao carbono *sp* em função da espécie de cobre poder complexar previamente à tripla ligação) e a formação de acetileto de cobre **III**. Após, o acetileto de cobre sofre adição oxidativa na presença do 1-haloalcino **IV** gerando a espécie **V**, capaz de sofrer eliminação redutiva seguida da reconstituição do catalisador de cobre e formação do 1,3-diino não simétrico desejado.

⁵³ (a) Wang, S.; Yu, L.; Li, P.; Meng, L.; Wang, L. *Synthesis* **2011**, 1541; (b) Mukherjee, N.; Kundu, D.; Ranu, B. C. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15784.

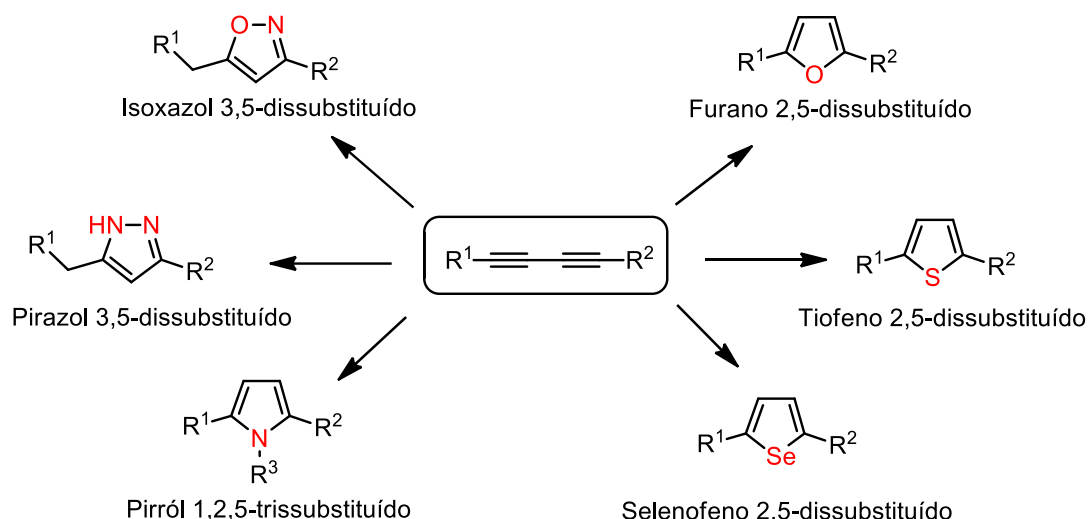


Esquema 21. Ciclo catalítico para o acoplamento cruzado de Cadiot-Chodkiewicz.⁵²

2.5.2.4 Compostos 1,3-diinos em reações de ciclização

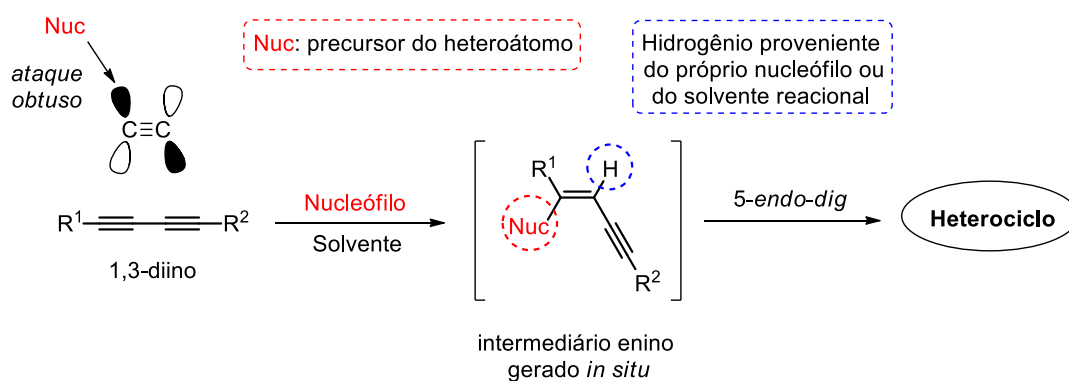
1,3-diinos são importantes precursores para a obtenção de heterociclos aromáticos de cinco membros.¹⁴ O Esquema 22 mostra, de maneira geral, a variedade de heterociclos que podem ser obtidos através da ciclização de 1,3-diinos.^{28d,54}

⁵⁴ a) Zheng, Q.; Hua, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4512; (b) Wang, L.; Yu, X.; Feng, X.; Bao, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2418 (c) Wang, L.; Yu, X.; Feng, X.; Bao, M.. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1693; (d) Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726



Esquema 22. Exemplos de heterociclos aromáticos obtidos através de 1,3-diinos.^{28d}

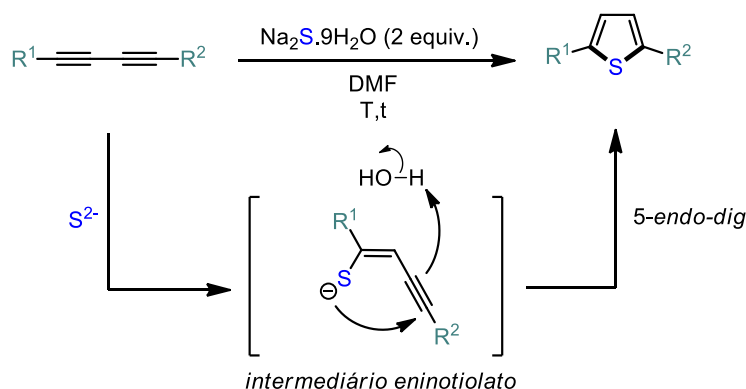
Do ponto de vista mecanístico, essas ciclizações têm como ponto de partida o ataque de um nucleófilo neutro ou carregado ao orbital π^* de um dos carbonos *sp* externos do 1,3-diino (Esquema 23). Concomitantemente, há uma protonação para a formação *in situ* de um intermediário enino, cuja fonte prática pode ser um hidrogênio presente no próprio nucleófilo ou no solvente reacional. Uma vez formado o intermediário enino, a ciclização *5-endo-dig* e formação do heterociclo de cinco membros é prevista cineticamente pelas regras de Baldwin e termodinamicamente pela formação de uma estrutura aromática. Além disso, é bastante comum o uso de catalisadores metálicos capazes de aumentar a eletrofilicidade das ligações triplas dos substratos 1,3-diinos, favorecendo tanto a adição nucleofílica inicial, quanto a etapa de ciclização.^{28a,54a}



Esquema 23. Representação geral da formação *in situ* de eninos a partir de 1,3-diinos na obtenção de heterociclos.

2.5.3 Síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos a partir de 1,3-dianos

A reação envolvida na análise retrossintética **C** (Esquema 15) é conhecida em muitos trabalhos por promover a formação de tiofenos 2,5-dissubstituídos a partir de 1,3-dianos, ocorrendo inclusive na formação do núcleo de tiofeno na natureza, na presença de H₂S como fonte de enxofre.¹⁰ Porém, foi em 2012 que Tang e Zhao investigaram detalhadamente a reação, sendo realizada uma otimização reacional e abordagem do escopo para diferentes substratos.⁵⁵ Utilizando 2 equivalentes de Na₂S.9H₂O ou NaHS e DMF como solvente, propõe-se a formação *in situ* do intermediário tienino na síntese de 8 exemplos de tiofenos 2,5-dissubstituídos simétricos e 3 não simétricos,¹¹ com boa parte das reações procedendo à temperatura ambiente e com rendimentos de até 99% (Esquema 24).



Tiofenos simétricos:

- 42:** R¹ = R² = Ph (99%, T = 25 °C, 3 h);
79: R¹ = R² = 3-Me-C₆H₄ (99%, T = 25 °C, 8 h);
80: R¹ = R² = 4-Me-C₆H₄ (91%, T = 25 °C, 32 h);
81: R¹ = R² = 4-OMe-C₆H₄ (99%, T = 80 °C, 12 h);
10: R¹ = R² = 4-pentilbenzeno (99%, T = 80 °C, 3 h);
82: R¹ = R² = 4-Br-C₆H₄ (98%, T = 25 °C, 3 h);
43: R¹ = R² = 4-F-C₆H₄ (99%, T = 25 °C, 3 h);
61: R¹ = R² = 2-piridil (72%, T = 25 °C, 3 h).

Tiofenos não simétricos:

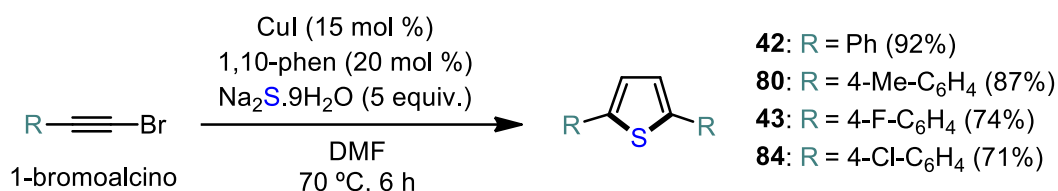
- 53:** R¹ = 4-OMe-C₆H₄ e R² = Ph (97%, T = 80 °C, 6 h);
83: R¹ = 4-OMe-C₆H₄ e R² = C₅H₁₁ (99%, T = 80 °C, 6 h)

Esquema 24. Síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos investigada pro Tang e Zhao.⁵⁵

Um protocolo *one pot*, com a dimerização de 1-bromoalcinos (sob catálise de cobre), seguida de ciclização via Na₂S.9H₂O também foi investigado.^{28a} Além

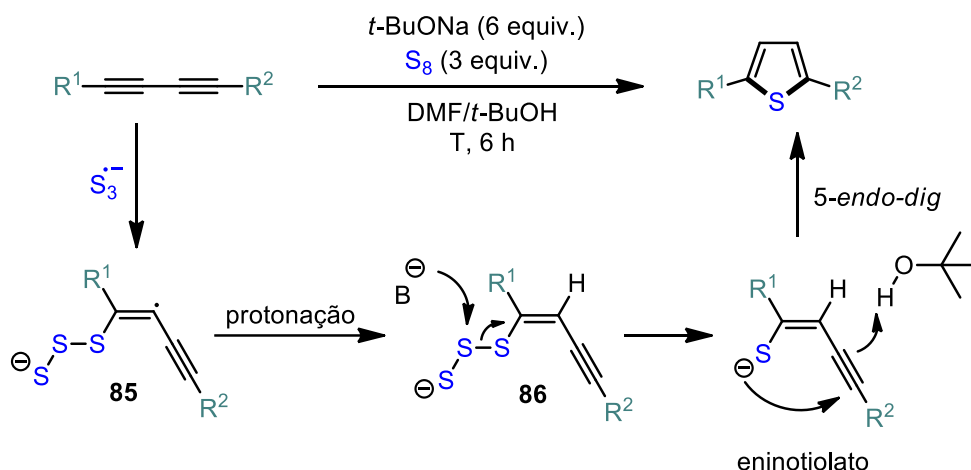
⁵⁵ Tang, J.; Zhao, X. *RSC Advances* **2012**, 2, 5488.

de promover a formação *in situ* de 1,3-diinos a partir de 1-bromoalcinos, os autores relatam que a espécie de Cu^+ pode aumentar a eletrofilicidade das triplas ligações para facilitar a adição nucleofílica de S^{2-} à tripla ligação e favorecer a etapa 5-*endo-dig* de ciclização (Esquema 25).



Esquema 25. Síntese *one pot* de tiofenos 2,5-dissubstituídos a partir de 1-bromoalcinos.

Buscando novos reagentes de enxofre, um protocolo desenvolvido por Zhang e colaboradores empregou S_8 na presença de bases para a síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos a partir de 1,3-diinos.¹⁵ Segundo um estudo de EPR realizado pelos autores, a mistura de S_8 e bases leva à formação de $\text{S}_3^{\cdot-}$, um ânion radicalar de enxofre capaz de se adicionar a uma ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ do 1,3-diino, desencadeando a formação do intermediário eniotiolato através dos precursores **85** e **86** (Esquema 26).



Tiofenos simétricos:

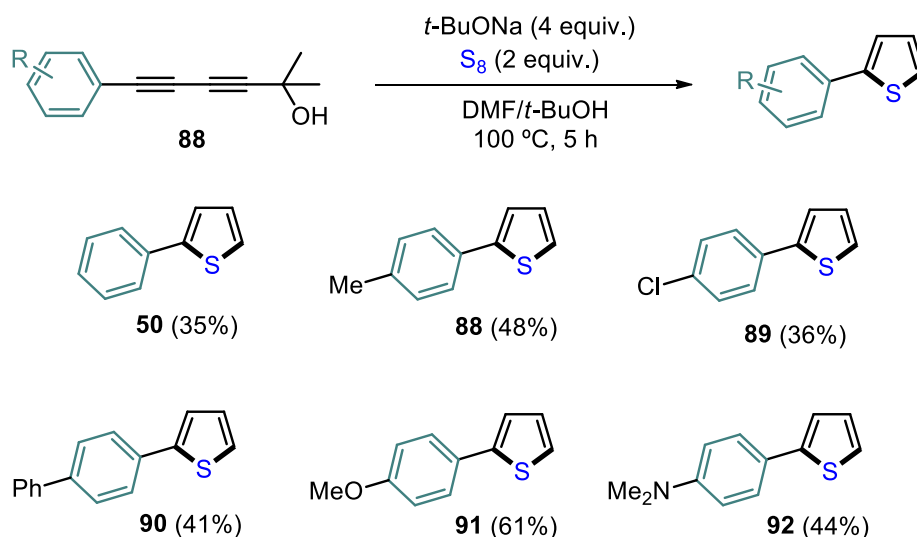
- 42: $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ (99%, $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$);
- 80: $R^1 = R^2 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ (56%, $T = 80\text{ }^\circ\text{C}$);
- 10: $R^1 = R^2 = 4\text{-pentilbenzeno}$ (70%, $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$);
- 69: $R^1 = R^2 = 2\text{-tienil}$ (74%, $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$);
- 82: $R^1 = R^2 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$ (63%, $T = 80\text{ }^\circ\text{C}$);
- 43: $R^1 = R^2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$ (76%, $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$).

Tiofenos não simétricos:

- 87: $R^1 = \text{Ph}$ e $R^2 = 2\text{-piridil}$ (97%, $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$).

Esquema 26. Uso do ânion radicalar $\text{S}_3^{\cdot-}$ na ciclização de 1,3-diinos.

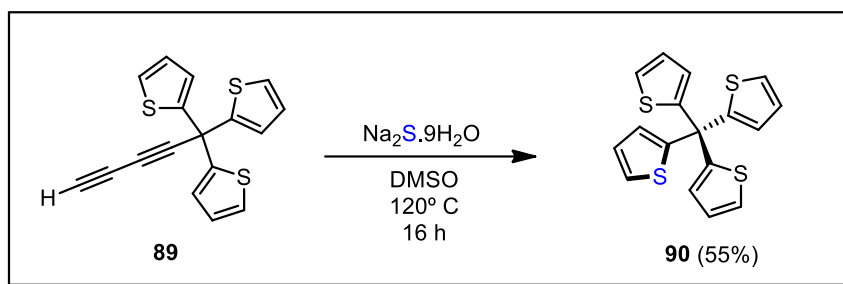
Adicionalmente, Zhang e colaboradores descreveram a síntese de tiofenos 2-substituídos a partir de derivados do 1,3-diino **88**, mediante à reação de retro-Favorskii combinada à ciclização desenvolvida (Esquema 27).¹⁵



Esquema 27. Síntese de tiofenos 2-substituídos a partir de 1,3-diinos **88**.

A vantagem dessas metodologias apresentadas está na fácil obtenção dos materiais de partida 1,3-diinos e nas condições simples de reação, onde as

ciclizações podem ocorrer na ausência de metais de transição e utilizam reagentes de baixo custo e de fácil manuseio. Além disso, a metodologia não se limita a substituintes aromáticos na estrutura dos compostos 1,3-diinos, podendo ser empregada para a construção do anel de tiofeno a partir de diinos terminais como, por exemplo, na síntese de **90** a partir de **89** (Esquema 28).⁵⁶



Esquema 28. Construção do núcleo tiofeno a partir de 1,3-diinos terminais.

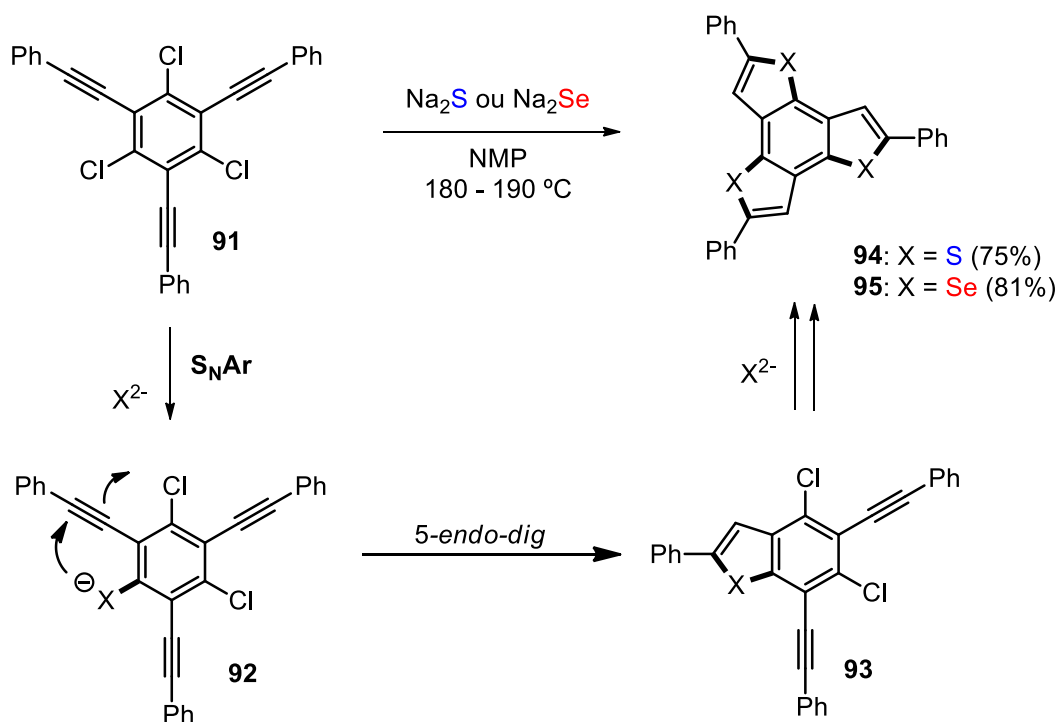
2.6 Metodologias de síntese de benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos

Embora sejam descritas diversas metodologias para a obtenção de benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos via reações de funcionalização, a obtenção desse núcleo se dá majoritariamente através de ciclizações.^{57,58} No Esquema 5 do capítulo 2.3.1, foi apresentada a análise retrossintética para a formação desses compostos a ser explorada no presente trabalho. Um dos primeiros relatos dessa metodologia descreveu a síntese dos benzo[*b*]calcogenofenos **94** e **95** através da ciclização de **91** na presença de Na_2S ou Na_2Se .^{30a} Como mostrado no Esquema 29, a formação das ligações C-S/C-Se ocorre via $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$, seguida da posterior ciclização 5-*endo-dig*, onde a barreira energética desses processos é contornada com o emprego de altas temperaturas reacionais (180-190°C).

⁵⁶ Matsumoto, K.; Nakaminami, H.; Sogabe, M.; Kurata, H.; Oda, M. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 3049.

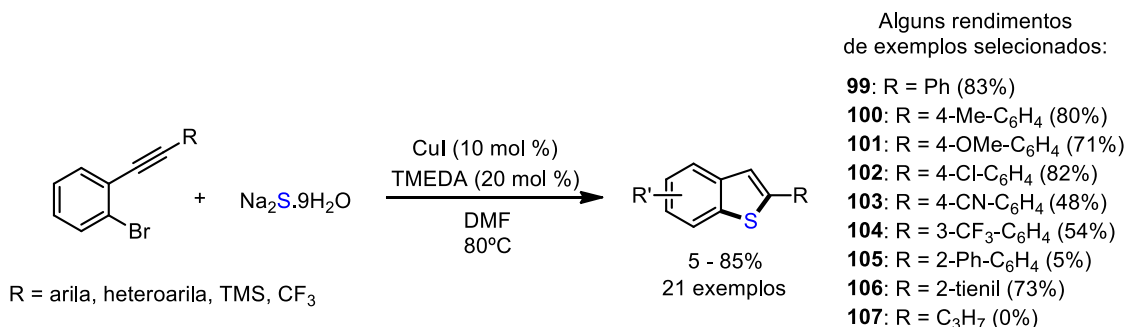
⁵⁷ Katritzky, A.R.; Rees, W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Elsevier, **1996**.

⁵⁸ (a) Wu, B.; Yoshikai. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5402. (b) Colletto, C.; Panigrahi, A.; Fernández-Casado, J.; Larrosa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9638.

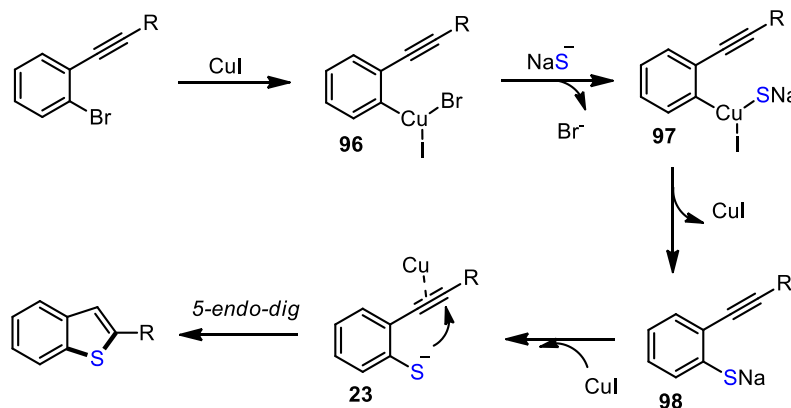


Esquema 29. Construção de benzo[*b*]calcogenofenos via $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.

Visando condições mais brandas para esta reação, Sun e colaboradores desenvolveram um método para a síntese de benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos utilizando $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ sob catálise de cobre a partir de 2-alquinil bromobenzenos (Esquema 30).^{29a} A presença de cobre no meio reacional promove a adição oxidativa para formação de **96**, possibilitando a troca de um ligante Br^- pelo ligante NaS^- na formação de **97**. Após eliminação redutiva de **97**, o intermediário **98** é obtido e **23** promove o fechamento de anel 5-endo-dig, facilitado pela coordenação de Cu^+ à tripla ligação de sua estrutura. A catálise metálica para a formação da ligação C-S e posterior ciclização ocorre em condições reacionais mais brandas, sem a necessidade das altas temperaturas requeridas pela metodologia via $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ apresentada no Esquema 29.

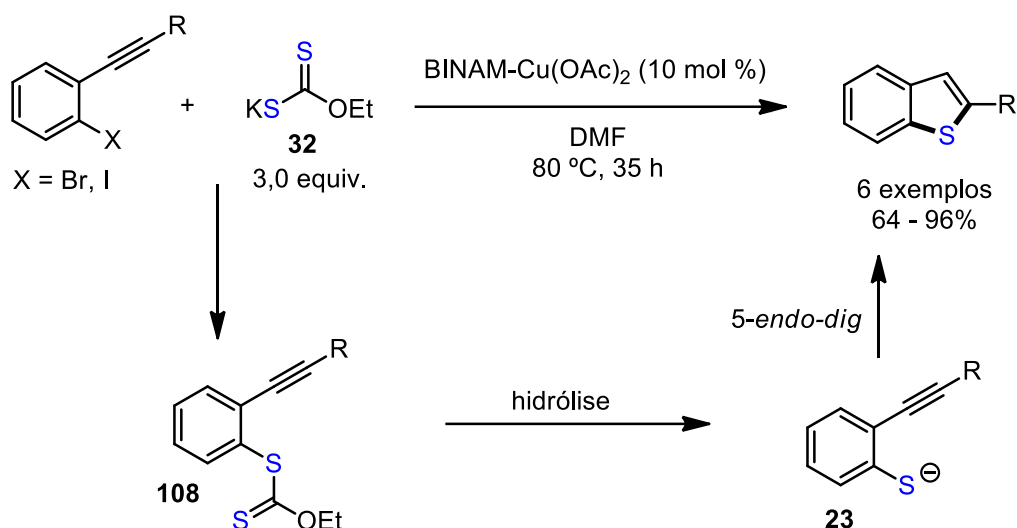


Mecanismo:



Esquema 30. Ciclização catalisada por cobre desenvolvida por Sun para a síntese de benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos.

Anos depois, a metodologia foi ampliada com o emprego de novas fontes nucleofílicas de enxofre. Como exemplo, o Esquema 31 traz a utilização do reagente xantato **25** como fonte alternativa de enxofre, sendo um reagente de baixo custo capaz de se ligar ao substrato 2-alkinil halobenzeno (X = Br, I) sob catálise de cobre para a formação de **108**, que sofre posterior hidrólise para obtenção do intermediário **23** necessário para promover a ciclização *5-endo-dig*.^{29b}



Produtos obtidos quandoo X = I:

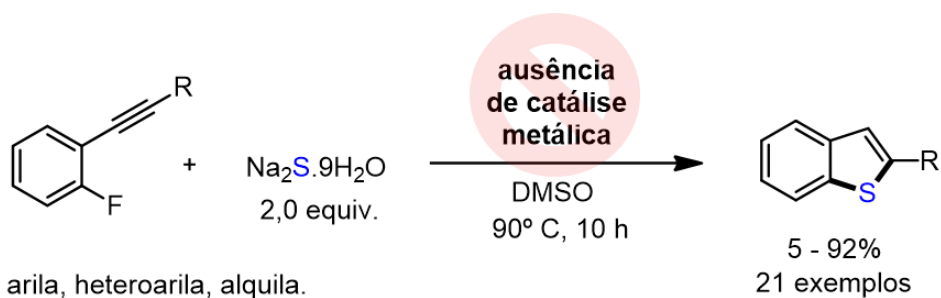
- 99:** R = Ph (96%)
- 100:** R = 4-Me-C₆H₄ (96%)
- 109:** R = 2-píridil (93%)
- 110:** R = 3-Me-C₆H₄ (97%)
- 111:** R = 4-OMe-2-Me-C₆H₃ (97%)
- 112:** R = 4-F-C₆H₄ (99%)

Produtos obtidos quandoo X = Br:

- 99:** R = Ph (68%)
- 100:** R = 4-Me-C₆H₄ (64%)
- 109:** R = 2-píridil (70%)

Esquema 31. Uso do reagente xantato como fonte alternativa de enxofre na ciclização de benzo[*b*]tiofenos.

Recentemente, 2-alkinil fluorobenzenos demonstraram-se eficientes precursores para essa metodologia de ciclização, empregando Na₂S.9H₂O como fonte de enxofre e sem o uso de catálise metálica.^{30b} Segundo os autores, a presença do átomo de flúor como grupo de saída favorece o mecanismo de S_NAr, considerando que a etapa lenta de reação seja a adição do nucleófilo S²⁻ com a quebra de aromaticidade do sistema π (Esquema 32).



R = arila, heteroarila, alquila.

Rendimentos de benzo[*b*]tiofenos selecionados:

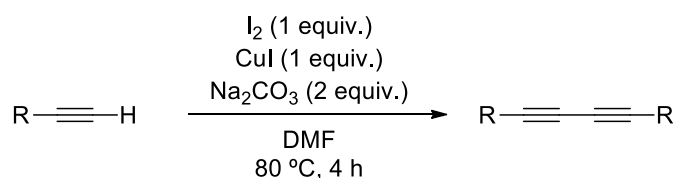
99: R = Ph (91%)	112: R = 4-F-C ₆ H ₄ (99%)
100: R = 4-Me-C ₆ H ₄ (88%)	113: R = 4-Et-C ₆ H ₄ (87%)
101: R = 4-OMe-C ₆ H ₄ (81%)	114: R = <i>n</i> -Bu-C ₆ H ₄ (85%)
102: R = 4-Cl-C ₆ H ₄ (88%)	115: 3-Cl-C ₆ H ₄ (94%)
106: R = 2-tienil (65%)	116: 2-F-C ₆ H ₄ (93%)
109: R = 2-piridil (87%)	117: 3-tienil (91%)
110: R = 3-Me-C ₆ H ₄ (92%)	

Esquema 32. Síntese de benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos a partir de 2-alquinil fluorobenzenos.

3. Resultados e discussão

3.1 Síntese dos materiais de partida

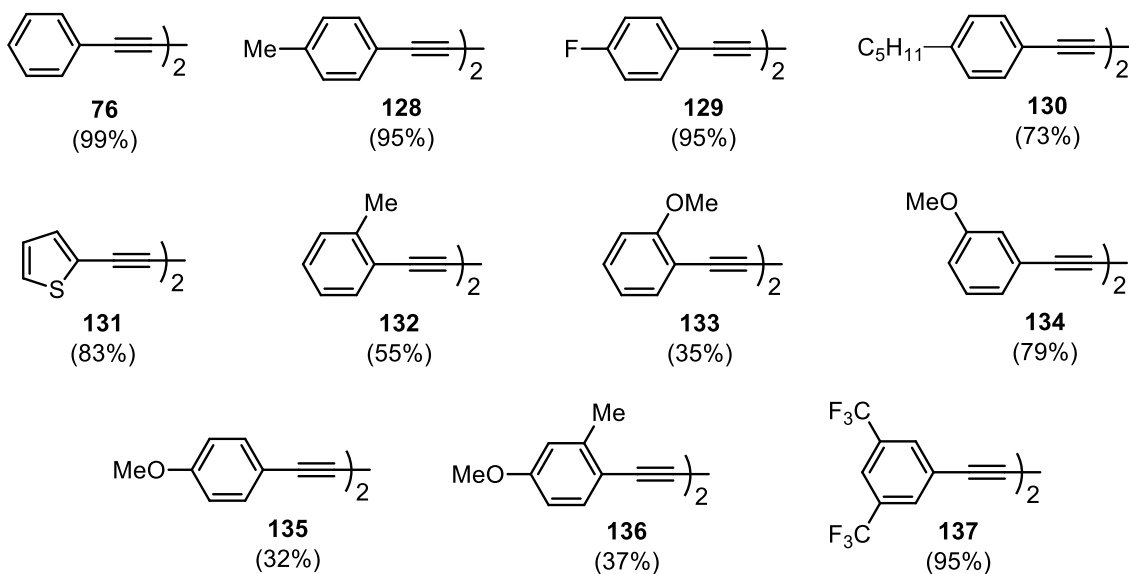
Os materiais de partida 1,3-diinos simétricos contendo grupos aromáticos foram sintetizados através da dimerização de alcinos terminais na presença do sistema CuI/I₂, protocolo consolidado na literatura por obter excelentes rendimentos para os compostos de interesse.^{51a} O Esquema 33 traz as condições reacionais de homoacoplamento e os rendimentos isolados dos 1,3-diinos simétricos sintetizados.



Alcinos terminais:

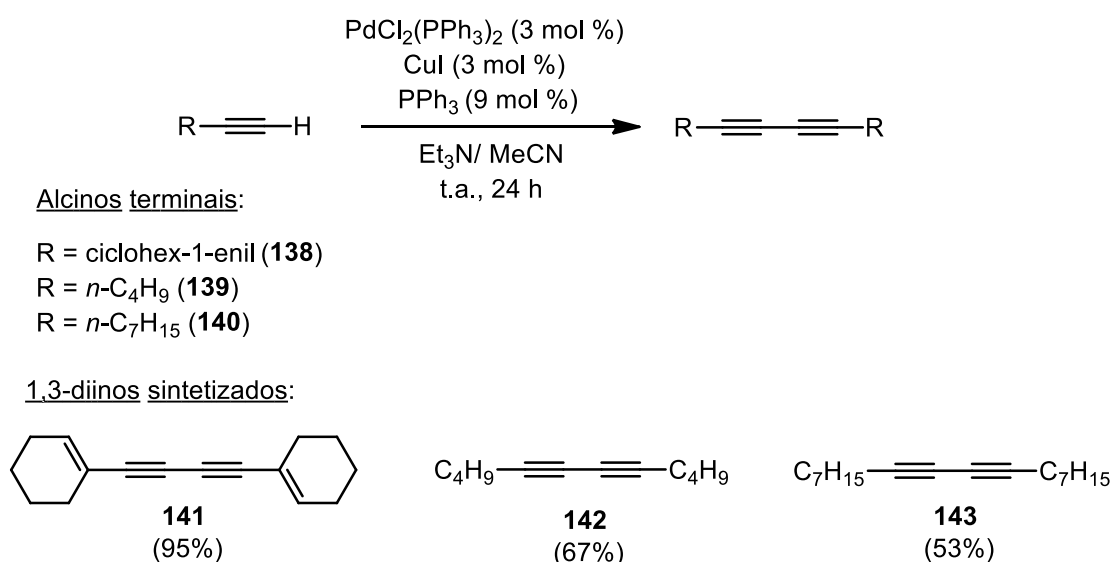
- | | |
|--|---|
| R = Ph (74) | R = 2-Me-C ₆ H ₄ (122) |
| R = 4-Me-C ₆ H ₄ (118) | R = 2-OMe-C ₆ H ₄ (123) |
| R = 4-F-C ₆ H ₄ (119) | R = 3-OMe-C ₆ H ₄ (124) |
| R = 4-C ₅ H ₁₁ -C ₆ H ₄ (120) | R = 4-OMe-C ₆ H ₄ (125) |
| R = 2-tienil (121) | R = 4-OMe-2-Me-C ₆ H ₃ (126) |
| | R = 3,5-bis-CF ₃ -C ₆ H ₃ (127) |

1,3-diinos sintetizados:



Esquema 33. 1,3-diinos simétricos contendo grupos aromáticos sintetizados e seus respectivos rendimentos isolados.

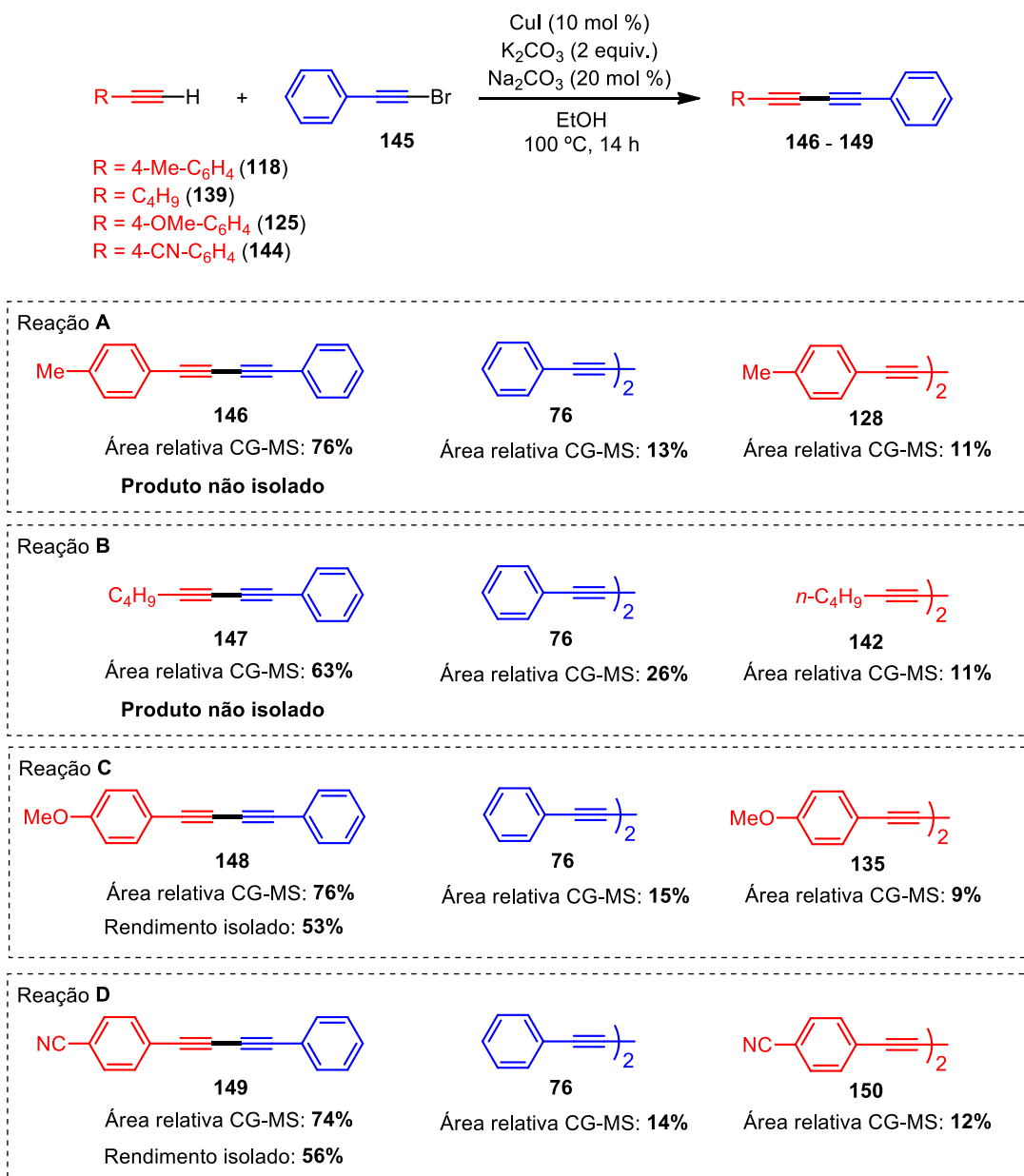
Já para a síntese de 1,3-diinos simétricos contendo grupos não aromáticos (**141-143**), foi utilizada uma metodologia alternativa de dimerização,^{50a} consolidada para essa classe de substituintes, que emprega as condições do acoplamento de Sonogashira para promover as reações de homoacoplamento (Esquema 34).



Esquema 34. Síntese de 1,3-diinos não simétricos contendo substituintes não aromáticos e seus respectivos rendimentos isolados.

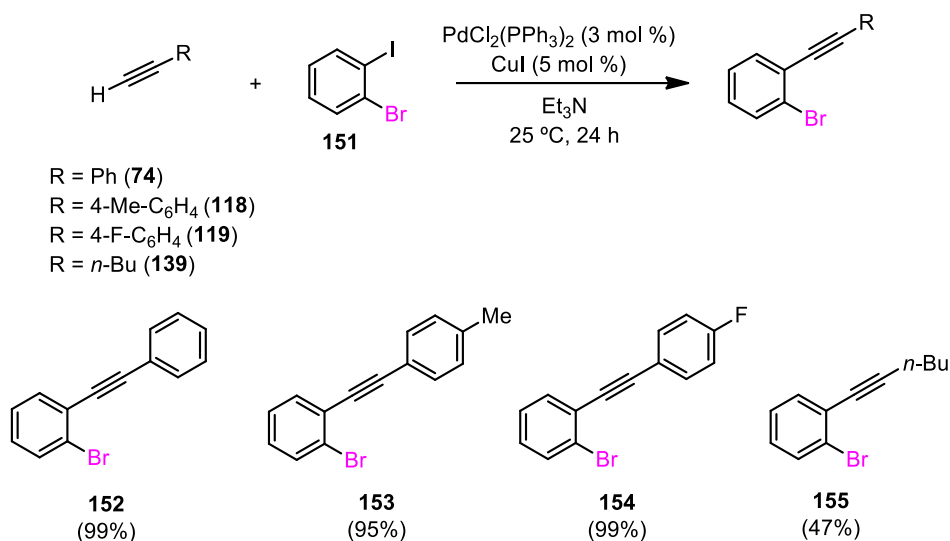
Para a síntese de 1,3-diinos não simétricos, foram realizados quatro acoplamentos cruzados de Cadiot-Chodkiewicz a partir dos alcinos terminais **118**, **139**, **125** e **144** reagidos com o composto (bromoetil)benzeno **145**, conforme metodologia descrita por Wang e colaboradores (Esquema 35).^{53a} Para as quatro reações realizadas (reações **A**, **B**, **C** e **D**), foram observados, por GC-MS, os sinais dos respectivos produtos de acoplamento cruzado **146**, **147**, **148** e **149**, em conjunto com os sinais dos subprodutos de homoacoplamento provenientes de seus respectivos alcinos terminais e do composto **145**, cujas áreas relativas são apresentadas no Esquema 35 (os cromatogramas encontram-se nos anexos da presente dissertação). Para as reações **A** e **B**, embora os produtos **146** e **147** tenham sido formados em maiores proporções que seus respectivos subprodutos de homoacoplamento, não foi possível isolá-los por cromatografia em coluna, visto que não há a presença de grupos funcionais entre os respectivos produtos e subprodutos que levem a uma

diferença significativa de R_f entre os compostos das misturas obtidas. Já os produtos **148** e **149** das reações **C** e **D** puderam ser isolados de seus subprodutos, sendo obtidos em 53 e 56% de rendimento.



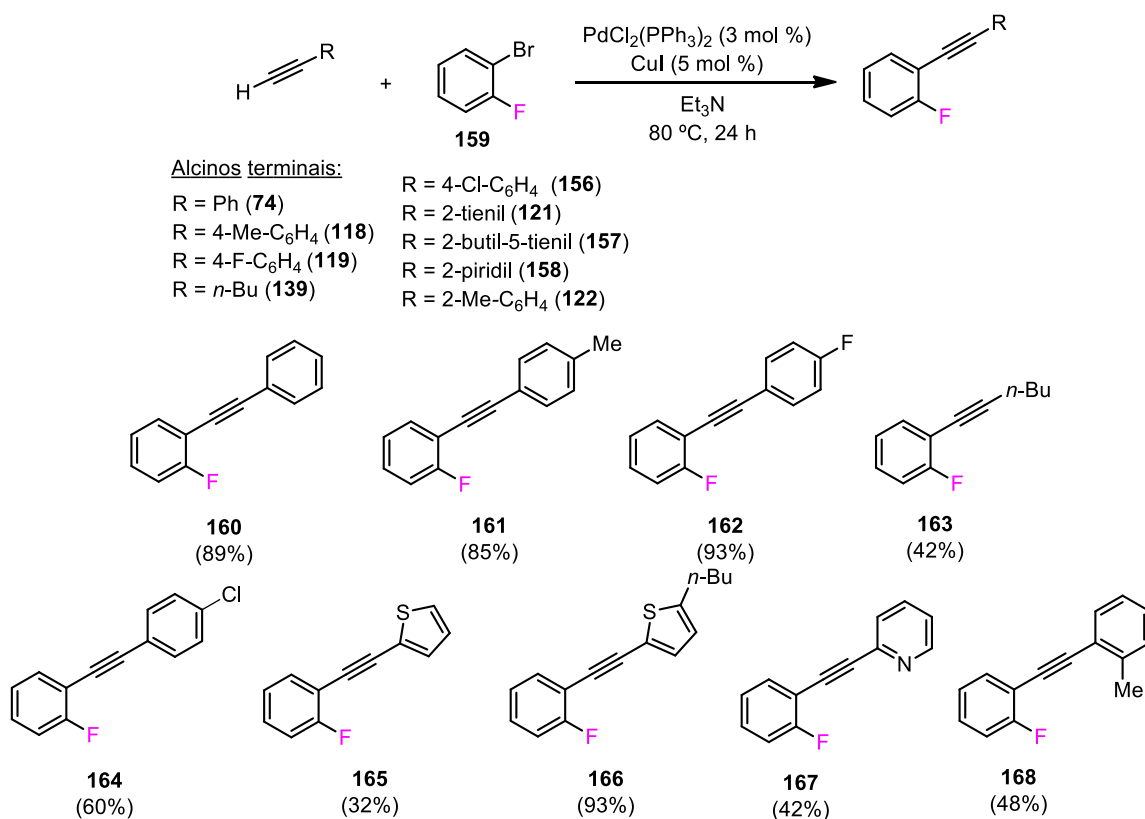
Esquema 35. Síntese dos compostos 1,3-diinos não simétricos e suas áreas relativas monitoradas por CG-MS.

Os compostos 2-alkinil bromobenzenos (**152 - 155**) foram sintetizados através do acoplamento de Sonogashira entre o substrato 1-bromo-2-iodobenzeno **151** e os alcinos terminais **74**, **118**, **119** e **139**, conforme apresentado no Esquema 36.



Esquema 36. Síntese dos compostos 2-alcinil bromobenzenos e seus rendimentos isolados.

Por fim, os compostos 2-alcinil fluorobenzenos (**160 – 168**) também foram sintetizados através do acoplamento de Sonogashira, a partir do composto 1-fluor-2-bromobenzeno **159** e alcinos terminais (Esquema 37).



Esquema 37. Síntese dos compostos 2-alcinil fluorobenzenos e seus rendimentos isolados.

3.2 Síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos

De posse dos substratos 1,3-diinos e tendo em vista o interesse de nosso grupo de pesquisa em desenvolver novas metodologias para obtenção de compostos organocalcogênicos,⁵⁹ serão apresentados os resultados obtidos na aplicação do sistema base/CS₂ para a obtenção de tiofenos 2,5-dissubstituídos a partir de 1,3-diinos.

3.2.1 Otimização das condições reacionais

A fim de investigar a melhor condição reacional para promover a síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos, o composto 1,4-difenil-1,3-butadiino **76** foi escolhido como substrato modelo para os testes preliminares de otimização. Inicialmente, o sistema KOH/CS₂ em DMSO foi utilizado para o preparo *in situ* do ânion CS₃²⁻, a fim de avaliar a possibilidade do mesmo atuar como equivalente sintético de S²⁻ na formação do composto 2,5-difeniltiofeno **42**. Considerando que, nestas reações, cada etapa de adição nucleofílica à ligação C≡C é seguida de uma etapa de protonação (Esquema 23, capítulo 2.5.2.4), quantidades conhecidas de H₂O foram adicionadas em conjunto com o eletrófilo **76** ao sistema KOH/CS₂ em DMSO, visto que a H₂O é uma fonte prótica de maior acidez que o solvente DMSO (pKa DMSO = 35; pKa H₂O em DMSO = 32).⁶⁰

A Tabela 1 traz a otimização das relações estequiométricas entre KOH e CS₂ para a síntese do composto **42** a partir do substrato **76**, empregando a temperatura de 70°C para as reações. Para o estudo apresentado na Tabela 1, salvo se especificado, a mistura entre KOH e CS₂ em DMSO foi agitada à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte, de modo que, após 15 minutos, foi obtida uma solução vermelha-escura, típica da formação *in situ* do ânion CS₃²⁻.

⁵⁹ (a) Radatz, C. S.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Tetrahedron*, **2013**, *28*, 1316; (b) Rampon, D. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 5987; (c) Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Balaguez, R. A.; Alves, D.; Schneider, P. H. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *31*, 6945; (d) Coelho, F. L.; Gil, E. S.; Gonçalves, P. F. B.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8157; (e) da Silva, R. B.; Coelho, F. L.; Rodembusch, F. S.; Schwab, R. S.; Schneider, J. M. F. M.; Rampon, D. S.; Schneider P. H. *New J. Chem.*, **2019**, *43*, 11596.

⁶⁰ Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.

Após esse período, o eletrófilo **76** e H₂O foram adicionados ao sistema, e a mistura reacional aquecida à temperatura de 70°C.

O produto **42** foi isolado em somente 30% de rendimento após 24 horas de reação, quando 1,0 equivalente de KOH e CS₂ foram utilizados (Tabela 1, Entrada 1), com a presença do substrato **76** observada por análise de TLC. É importante destacar que, sob essas condições reacionais, não foi observada a possível formação do composto 2,5-difenilfurano (visto que sua formação é relatada ao submeter o composto **76** na presença de KOH e H₂O),^{28b} sugerindo que o ânion ⁻OH age diretamente na produção de CS₃²⁻. A utilização de 2,0 equivalentes de KOH e CS₂ levou a um rendimento reacional similar (Tabela 1, Entrada 2, 34%). O produto **42** foi isolado em 67% de rendimento ao utilizar 4,0 equivalentes de KOH e CS₂ (Tabela 1, Entrada 3), em apenas 2,5 h de reação e sem a presença do substrato **76**, observada por análise de TLC. Porém, ao utilizar a mesma relação estequiométrica em um tempo reacional maior (Tabela 1, Entrada 4), não houve uma mudança significativa de rendimento reacional. Estes resultados estão em consonância com relatos da literatura de adição nucleofílica e ciclização a partir de compostos 1,3-diinos, onde foi observado um aumento no rendimento reacional de **42** ao aumentar a concentração da espécie nucleofílica CS₃²⁻ (Tabela 1, Entrada 3),^{15,28a,55} porém, tal efeito não foi obtido quando 8 equivalentes de KOH e CS₂ foram utilizados (Tabela 1, Entrada 5). O efeito da estequiometria relativa entre KOH e CS₂ foi examinado, sendo observado que, quando um excesso de KOH (Tabela 1, Entradas 6 e 7) ou de CS₂ (Tabela 1, Entrada 8) são empregados, não há mudanças significativas de rendimento reacional. Por fim, reproduziu-se a melhor condição reacional até então (Tabela 1, Entrada 3) realizando o prévio preparo do nucleófilo CS₃²⁻ pelo período de 1 h, onde não foi observado um acréscimo de rendimento (Tabela 1, Entrada 11).

Tabela 1. Otimização da relação estequiométrica entre KOH e CS₂ para a síntese de **42**.



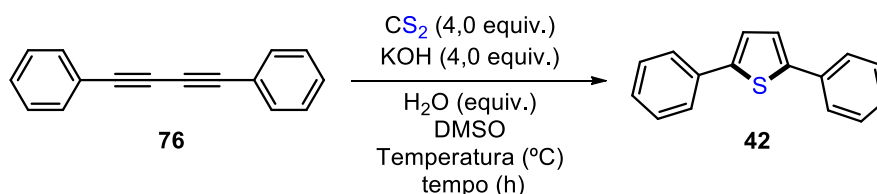
Entrada ^a	KOH (equiv.)	CS ₂ (equiv.)	Tempo (h)	Rend. (%) ^c
1	1,0	1,0	24	30
2	2,0	2,0	24	34
3	4,0	4,0	2,5	67
4	4,0	4,0	5,0	66
5	8,0	8,0	2,5	67
6	6,0	4,0	2,5	66
7	8,0	4,0	2,5	66
8	4,0	8,0	2,5	62
9	0,1	4,0	2,5	0
10	0,5	0,5	5,0	0
11 ^b	4,0	4,0	2,5	66

^a Condições reacionais: CS₂ (equiv.), KOH (equiv.), DMSO (2,0 mL), temperatura ambiente, 0,25 h; após, **76** (0,3 mmol) e então H₂O (2,0 equiv., 0,6 mmol) sob atmosfera de argônio. ^b KOH (4,0 equiv.), CS₂ (4,0 equiv.), DMSO (2,0 mL), temperatura ambiente, 1 h; após, **76** (0,3 mmol) e então H₂O (2,0 equiv., 0,6 mmol) sob atmosfera de argônio. ^c Rendimentos isolados.

Otimizadas as relações estequiométricas entre KOH, CS₂ e **76** (Tabela 1, Entrada 3), outros parâmetros reacionais foram avaliados, tais como a temperatura reacional e a quantidade de H₂O empregada (Tabela 2). Foi observado um leve acréscimo no rendimento reacional de **42** ao aumentar para 4,0 equivalentes a quantidade de H₂O adicionada (Tabela 2, Entrada 1, 70% de rendimento). Em seguida, quando a temperatura reacional foi elevada para 90°C ou 120°C, os rendimentos reacionais de **42** tiveram um decréscimo (Tabela 2, Entradas 2 e 3, 62% e 56%, respectivamente). De maneira satisfatória, o produto **42** foi isolado em 78% de rendimento quando a temperatura reacional foi mantida a 50 °C por 5 h (Tabela 2, Entrada 4), sem indícios do substrato **76** por análise de TLC. Porém, o produto **42** foi obtido em apenas 5% e 38% de rendimento

isolado quando a reação foi conduzida à temperatura ambiente por 5 h e 24 h, respectivamente (Tabela 2, Entradas 5 e 6). Além disso, tempos reacionais de 4 h ou 6 h, sob a temperatura de 50 °C, não levaram a mudanças significativas no rendimento reacional de **42** (Tabela 2, Entradas 7 e 8), quando comparados à Entrada 4 da Tabela 2. Um experimento adicional, baseado na Entrada 4 da Tabela 2, sem a adição de H₂O ao sistema, levou a um rendimento reacional de **42** de 60%, sendo observada a presença do substrato **76** por análise de TLC. Esse resultado indica que o solvente DMSO pode agir como fonte prótica para as etapas de adição nucleofílica à ligação C≡C, além de demonstrar que a adição de H₂O ao sistema é necessária para que maiores rendimentos reacionais de **42** sejam alcançados. Entretanto, o aumento da quantidade de H₂O ao sistema para 8,0 equivalentes não foi eficiente para aumentar o rendimento reacional de **42**. (Tabela 2, Entrada 10).

Tabela 2. Otimização do tempo reacional, temperatura e quantidade de H₂O para a síntese de **42**.

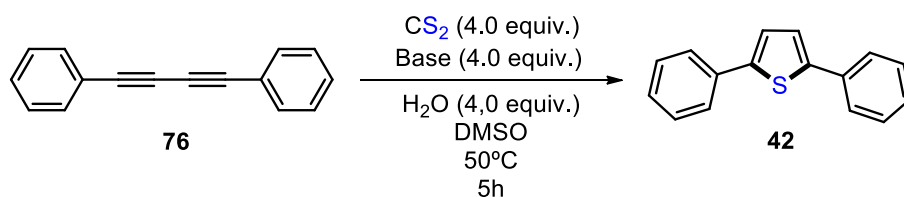


Entrada ^a	H ₂ O (equiv.)	Tempo (h)	T (°C)	Rend. (%) ^b
1	4,0	2,5	70	70
2	4,0	2,5	90	62
3	4,0	2,5	120	56
4	4,0	5,0	50	78
5	4,0	5,0	t.a.	5
6	4,0	24	t.a.	38
7	4,0	4,0	50	75
8	4,0	6,0	50	72
9	-	5,0	50	60
10	8,0	5,0	50	78

^a Condições reacionais: CS₂ (4,0 equiv.), KOH (4,0 equiv.), DMSO (2,0 mL), temperatura ambiente, 0,25 h, e então **76** (0,3 mmol) e H₂O (equiv.) sob atmosfera de argônio. ^b Rendimentos isolados.

Aplicando as condições reacionais estabelecidas na Entrada 4 da Tabela 2, avaliou-se a capacidade de diferentes bases, em DMSO, promoverem a formação *in situ* de CS_3^{2-} para obtenção de **42** a partir de **76** (Tabela 3). Inicialmente, bases do tipo MOH (M = Li, Na, Cs) foram investigadas, e observou-se que o uso de $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ levou ao melhor rendimento reacional, provavelmente devido a sua maior solubilidade e melhor solvatação do cátion Cs^+ em DMSO, conduzindo a um aumento da basicidade do sistema (Tabela 3, Entradas 1-3). Após, bases do tipo *t*-BuOM (M = Li e K) foram investigadas. Interessantemente, ao adicionar *t*-BuOK à mistura de DMSO e CS_2 , a coloração da solução tornou-se instantaneamente vermelha-escura (com outras bases efetivas para a reação, o processo leva cerca de 15 minutos), levando a 80% de rendimento reacional de **42**, enquanto o análogo *t*-BuOLi alcançou 66% de rendimento reacional de **42** (Tabela 3, Entradas 4 e 5). Por outro lado, bases pouco solúveis em DMSO foram ineficazes para a reação (Tabela 3, Entradas 6-9) e, considerando os rendimentos reacionais moderados com o uso de bases mais brandas e mais solúveis em DMSO, tais como Cs_2CO_3 e K_3PO_4 (Tabela 3, Entradas 10 e 11), torna-se evidente que a solubilidade da base em DMSO desempenha um papel fundamental para a formação *in situ* de CS_3^{2-} e eficácia da reação.

Tabela 3. Otimização de bases para a síntese de **42**.



Entrada ^a	Base	Rendimento (%) ^b
1	$\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	32
2	NaOH	48
3	$\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	80
4	<i>t</i> -BuOLi	66
5	<i>t</i> -BuOK	80
6	$\text{Ca}(\text{OH})_2$	0
7	$\text{Ba}(\text{OH})_2$	0

Continuação da Tabela 3

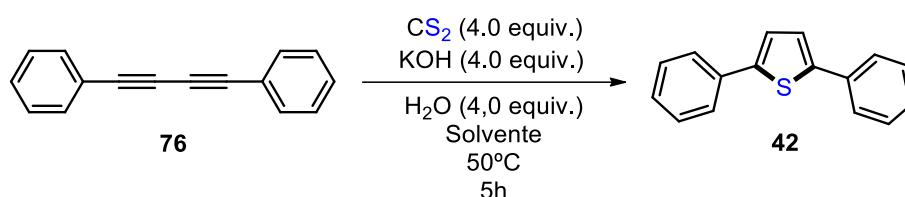
Entrada ^a	Base	Rendimento (%) ^b
8	Na ₂ CO ₃	0
9	K ₂ CO ₃	0
10	Cs ₂ CO ₃	62
11	K ₃ PO ₄	44

^a Condições reacionais: CS₂ (4,0 equiv.), base (4,0 equiv.), DMSO (2,0 mL), temperatura ambiente, 0,25 h, e então **76** (0,3 mmol) e H₂O (4,0 equiv.), por 5 h a 50°C sob atmosfera de argônio. ^b Rendimentos isolados.

Uma vez que as bases KOH, CsOH.H₂O e *t*-BuOK conduziram à formação do produto **42** em rendimentos similares, a base KOH foi utilizada nos testes subsequentes, tendo em vista seu menor custo, fácil disponibilidade e fácil manuseio. A Tabela 4 apresenta a avaliação de aditivos e solventes alternativos para a formação de **42**. Com base na literatura, 15 mol % de Cul foram utilizados como aditivo reacional,^{28a} com o intuito de aumentar a eletrofilicidade das ligações C≡C; porém, um decréscimo no rendimento de **42** foi observado, provavelmente devido a uma desativação da espécie CS₃²⁻ na presença de Cu⁺, visto que o ânion CS₃²⁻ é conhecido por atuar como ligante bidentado na presença de metais de transição (Tabela 4, Entrada 1).³³ Por outro lado, a reação ocorreu em apenas 2 horas ao utilizar 10 mol % de dibenzo-18-coroa-6, visto que esse éter de coroa possui alta afinidade por cátions K⁺, podendo aumentar a nucleofilicidade da espécie CS₃²⁻ frente às ligações C≡C;⁶¹ porém, o rendimento reacional de **42** não foi melhorado (Tabela 4, Entrada 2). Por fim, uma avaliação de diferentes solventes (Tabela 4, Entradas 3-8) demonstrou que somente DMF pode ser utilizado como solvente alternativo para a ciclização desenvolvida, mas em rendimentos modestos quando comparados aos alcançados em DMSO.

⁶¹ Pedersen, C. J.; Frensdorff, H. K.. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 16; (b) More, M. B.; Ray, D.; Armentrout, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 417.

Tabela 4. Otimização de aditivos e solventes para a síntese de **42**.



Entrada ^a	Solvente	Rendimento (%) ^b
1 ^c	DMSO	63
2 ^d	DMSO	72
3	DMF	34
4	MeCN	0
5	THF	0
6	DCM	0
7	Tolueno	0
8	EtOH	0

^a Condições reacionais: CS₂ (4,0 equiv.), KOH (4,0 equiv.), solvente (2,0 mL), temperatura ambiente, 0,25 h, e então **76** (0,3 mmol) e H₂O (4,0 equiv.), por 5 h a 50°C sob atmosfera de argônio. ^b Rendimentos isolados. ^c Adição de 15 mol % de CuI ^d Adição de 10 mol % de dibenzo-18-coroa-6, tempo reacional de 2 h, sendo o progresso da reação monitorado por TLC.

3.2.2 Estudo deuterado sobre a síntese do composto **42**

Otimizadas as condições reacionais para obtenção de **42** e, tendo em vista que a adição de água é necessária para obtenção de maiores rendimentos, foram realizados dois experimentos controlados com reagentes deuterados (D₂O ou DMSO-*d*₆), para avaliar se a água adicionada à reação de fato contribui como fonte de hidrogênio nas etapas de protonação envolvidas na formação do composto 2,5-difeniltiofeno **42**. A base *t*-BuOK foi escolhida para esses experimentos, para garantir que não houvesse outras fontes próticas além de DMSO (ou DMSO-*d*₆) e H₂O (ou D₂O). Além disso, ao reproduzir a Entrada 5 da Tabela 3 sem adicionar água ao sistema, foi verificada uma queda no rendimento reacional para 70%, em consonância com o resultado obtido na Entrada 9 da Tabela 2.

Para o estudo deuterado, foi avaliado o valor da integral relativa do multipletto entre 7,31 - 7,24 ppm destacado na Figura 7, referente aos dois hidrogênios presentes no anel de tiofeno (provenientes das etapas de protonação) e aos dois hidrogênios em posição *para* dos grupos fenila, integrados para 4 hidrogênios.

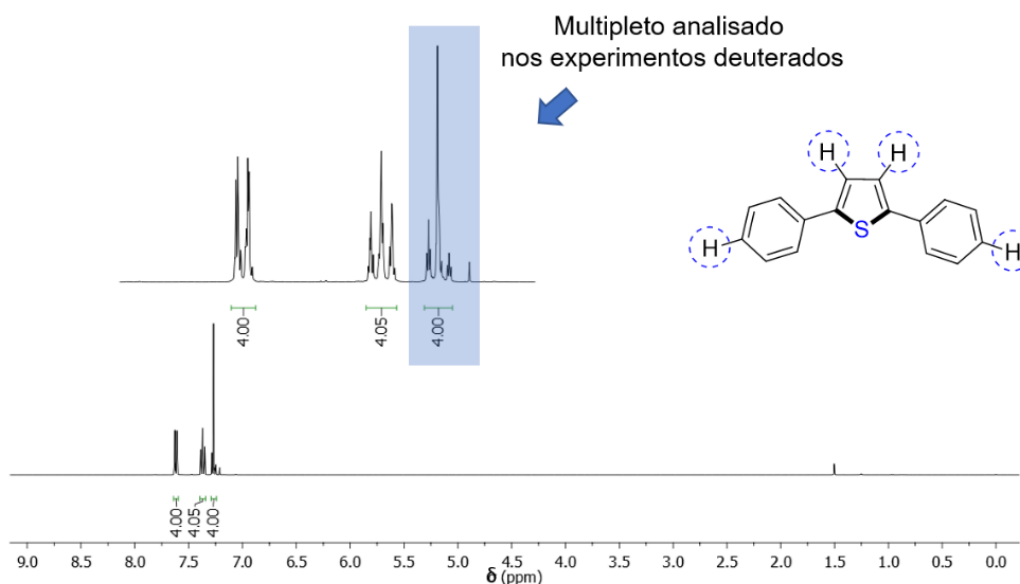
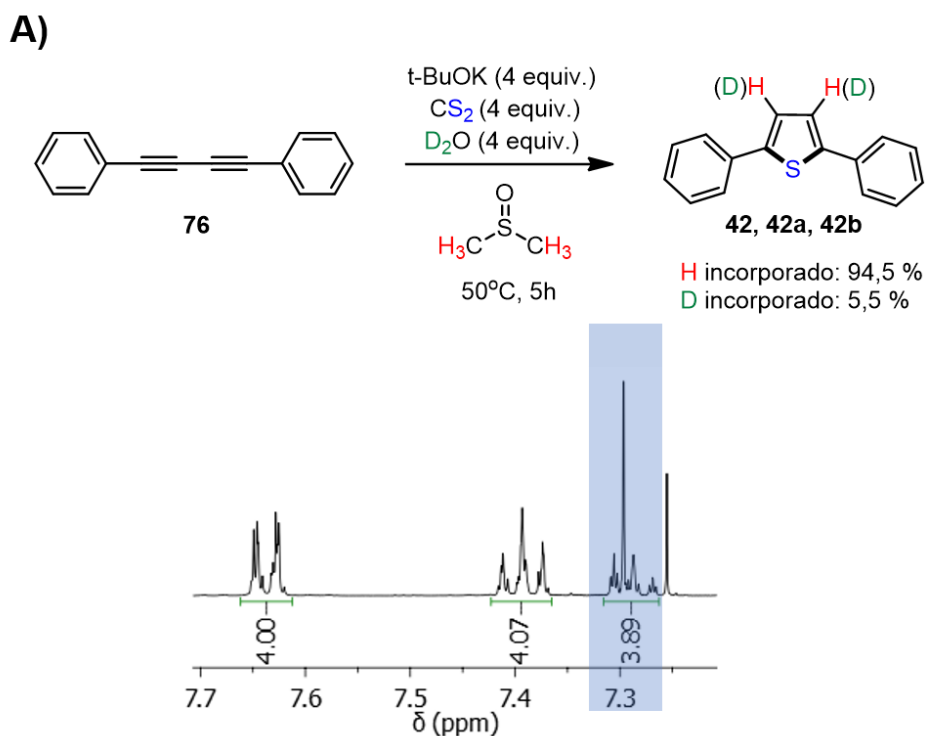


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **42** com destaque para o multipletto avaliado nos estudos deuterados.

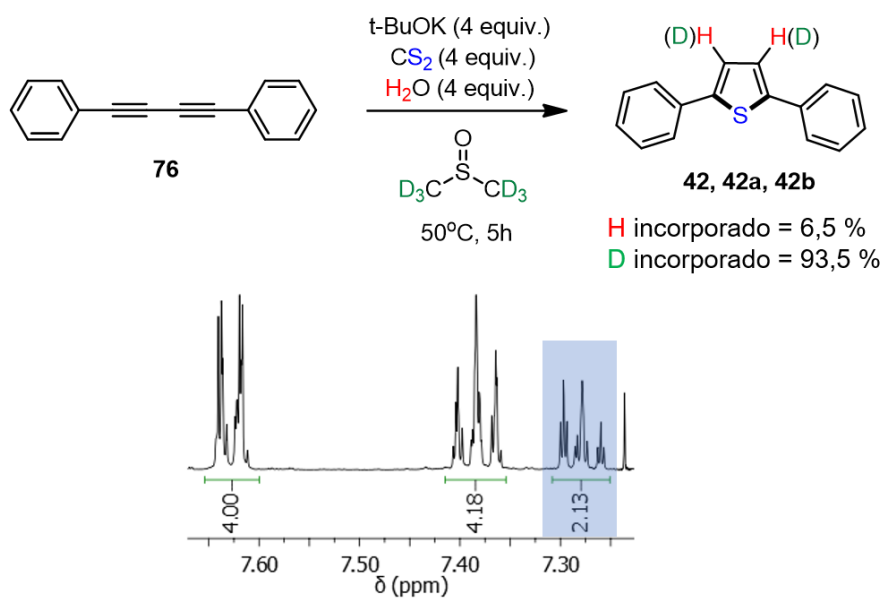
No experimento deuterado **A**, foram utilizadas as condições reacionais da Entrada 5 da Tabela 3, utilizando DMSO como solvente e D_2O (Esquema 38). após isolar o produto de ciclização em 78% de rendimento, o multipletto entre 7,31 - 7,24 ppm do espectro de RMN de ^1H obtido apresentou integral relativa de 3,89. Subtraindo-se 2,00 unidades deste valor, referentes aos hidrogênios das posições *para* dos grupos fenila, obtém-se o valor de 1,89 de integral relativa referente aos hidrogênios incorporados ao anel de tiofeno, ou seja, houve 94,5% de incorporação de hidrogênio ($1,89/2,00 \times 100 = 94,5\%$). Já a porcentagem de deutério incorporado ($2,00 - 1,89 = 0,11$) corresponde a 5,5% ($0,11/2,00 \times 100$). Logo, para o experimento **A**, o solvente DMSO atuou como cerca de 94,5% de fonte prótica e a água atuou como cerca de 5,5% de fonte prótica.



Esquema 38. Condições do experimento deuterado **A** e o espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) obtido.

Já o experimento **B** envolveu as mesmas condições reacionais de **A**, porém com o uso de DMSO-d₆ e H₂O (Esquema 39). O produto foi isolado em 78% de rendimento e o multiplete entre 7,31 - 7,24 ppm do espectro de RMN de ¹H obtido apresentou valor de integral relativa de 2,13. Subtraindo-se 2,00 unidades referentes aos hidrogênios *para* dos grupos fenila, obtém-se o valor de 0,13 para a integral relativa de hidrogênios incorporados, ou seja, 6,5% de incorporação de hidrogênio na formação do anel de tiofeno foi proveniente de H₂O (0,13/2,00 X 100 = 6,5%). Logo, houve cerca de 93,5% de incorporação de deutério, ou seja, o solvente DMSO atuou como cerca de 93,5% de fonte prótica.

B)



Esquema 39. Condições do experimento deuterado **B** e o espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) obtido.

A incorporação de deutério para os experimentos **A** e **B** também foi confirmada por análise de HRMS. A Figura 8 traz o espectro de massas de alta resolução para o produto obtido através do experimento **A**, onde os valores teóricos de *m/z* para os compostos **42**, **42a** e **42b** são comparáveis aos 3 sinais obtidos.

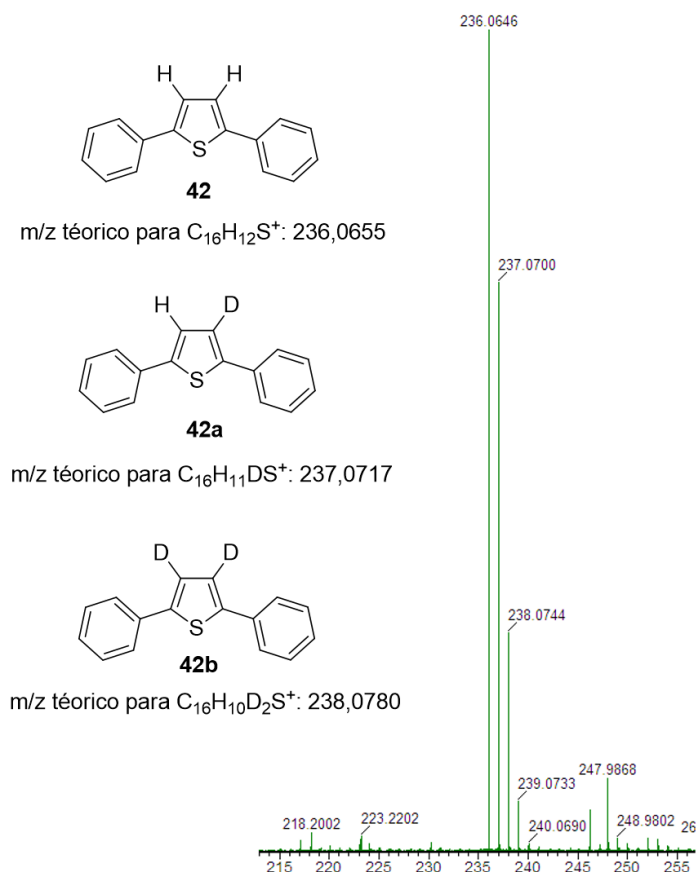


Figura 8. Espectro de massas de alta resolução do produto obtido no experimento deuterado **A**.

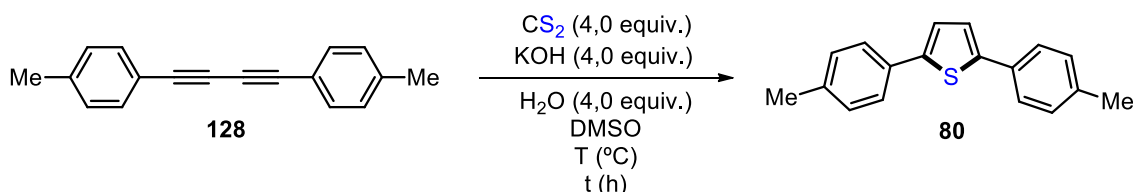
Os resultados dos experimentos **A** e **B** evidenciam a atuação do DMSO como fonte prótica majoritária da reação, visto que, embora possua valor de pKa maior que o da água em DMSO (DMSO = 35; H₂O em DMSO = 32), é o solvente da reação e está em uma concentração muito maior em relação à água adicionada. Além de observado experimentalmente que a adição de água conduz a maiores rendimentos reacionais e ao consumo total do substrato **76**, foram observadas incorporações de hidrogênio/deutério provenientes de H₂O/D₂O, com taxas de incorporação bastante semelhantes. O aumento dos rendimentos reacionais ao adicionar água ao sistema pode estar relacionado ao menor valor de pKa da água quando comparado ao DMSO, diminuindo a barreira energética das etapas reacionais que envolvem a abstração de hidrogênio; além disso, para as reações onde não há a presença de água, é possível que, ao passo que os intermediários de reação vão gradativamente abstraindo hidrogênios de moléculas de DMSO, as bases conjugadas de DMSO formadas

(ânions dimesila) entrem em equilíbrio com outras moléculas de DMSO, dificultando as etapas de protonação exigidas para a formação do anel de tiofeno, não levando ao consumo total do material de partida 1,3-diino **76**.

3.2.3 Avaliação do escopo reacional para 2,5-diariltiofenos

Com base nas condições reacionais ótimas para a obtenção de **42** (Tabela 2, Entrada 4), partiu-se para a avaliação do escopo reacional a partir de 1,3-diinos contendo grupos aromáticos. Inicialmente, investigou-se a síntese do composto **80** a partir de **128**. Ao aplicar as condições reacionais ótimas e acompanhar o progresso da reação por TLC, não houve o consumo total do substrato **128** por análise de TLC mesmo após 24 h de reação, sendo observados, por análise de CG-MS, os sinais de **128** e **80**, com áreas relativas de 57% e 43% (o cromatograma obtido é apresentado na Figura 9), respectivamente, sendo obtida uma mistura inseparável dos dois compostos (Tabela 5, Entrada 1). Porém, ao realizar a reação sob temperatura de 80 °C, foi observado apenas o produto **80** por análise de TLC após 3,5 h de reação, sendo possível isolá-lo em 74% de rendimento (Tabela 5, Entrada 2). Conforme a literatura, compostos 1,3-diarilbutadiinos possuem solubilidade limitada em solventes polares apróticos ou em misturas de solventes polares próticos e apróticos.¹⁵ Tal fato pode explicar a necessidade de maiores temperaturas reacionais para promover o consumo total dos materiais de partida, ao variar a estrutura dos 1,3-diarilbutadiinos submetidos à metodologia de ciclização desenvolvida.

Tabela 5. Avaliação das condições ótimas de reação para a síntese de **80**.



Entrada ^a	T (°C)	Tempo (h)	Áreas relativas CG-MS ^b	Rend. (%) ^c
1	50	24	128 : 57% 80 : 43%	-

Continuação da Tabela 5

Entrada ^a	T (°C)	Tempo (h)	Áreas relativas CG-MS ^b	Rend. (%) ^c
2	80	3,5	80: 100%	74

^a Condições reacionais: CS₂ (4,0 equiv.), KOH (4,0 equiv.), DMSO (2,0 mL), temperatura ambiente, 0,25 h, e então **128** (0,3 mmol) e H₂O (4,0 equiv.) sob atmosfera de argônio. ^b Porcentagens determinadas a partir das integrais totais referentes aos sinais cromatográficos de **128** e **80**. ^c Rendimento isolado.

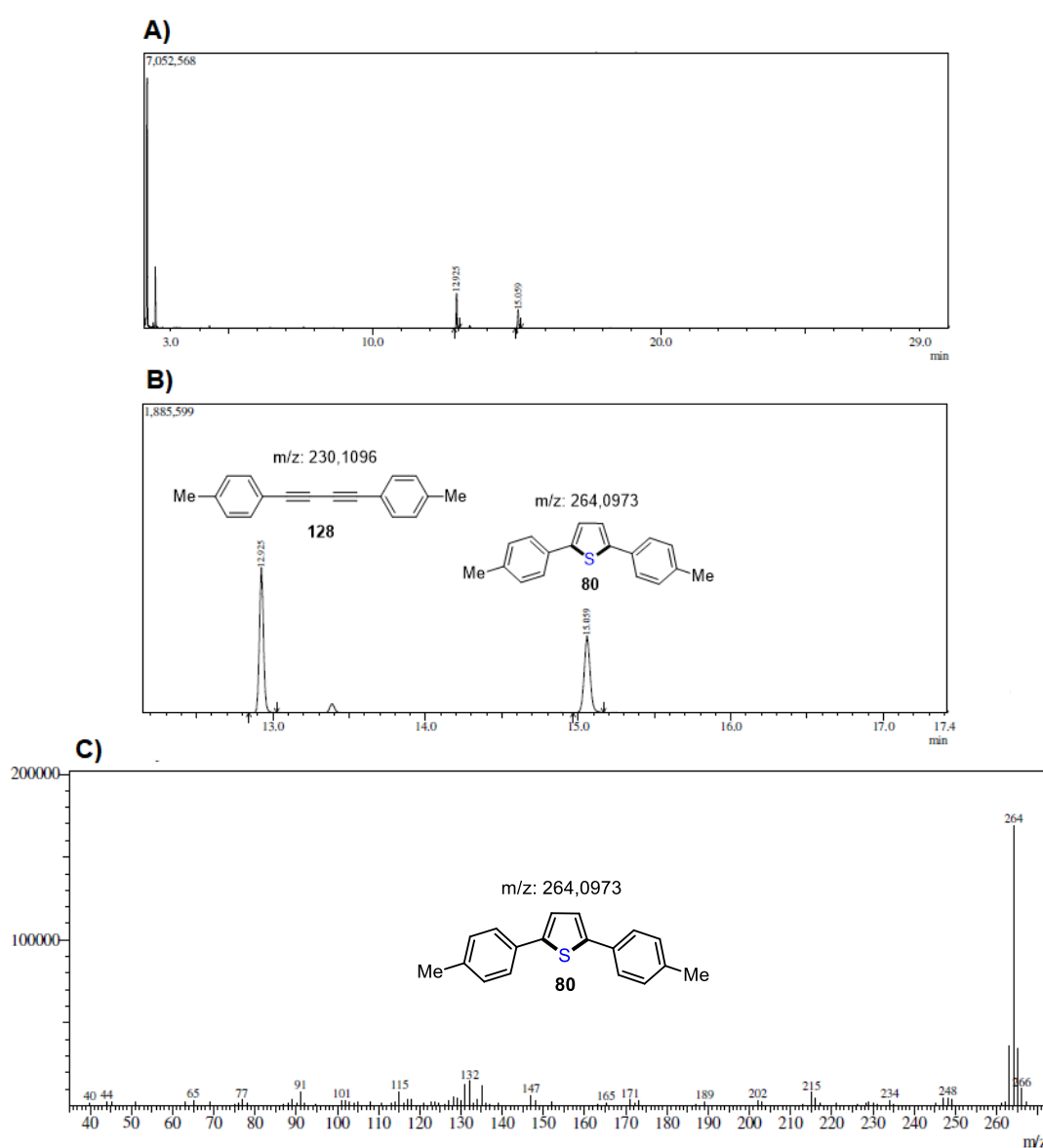
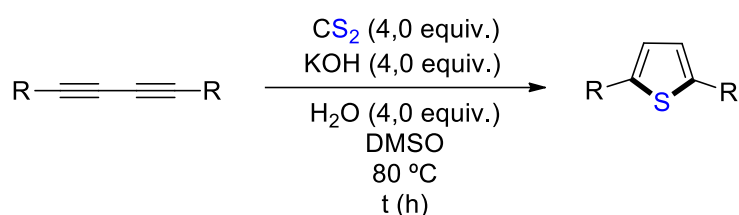


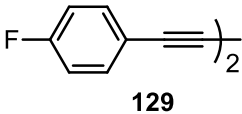
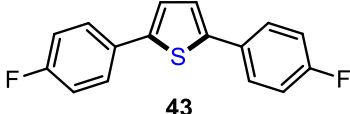
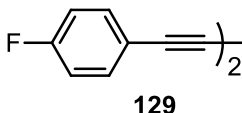
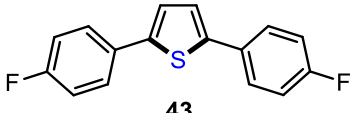
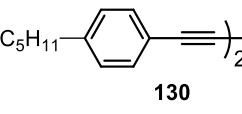
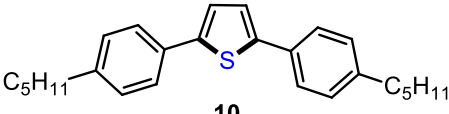
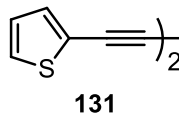
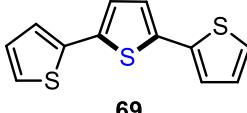
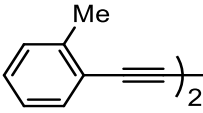
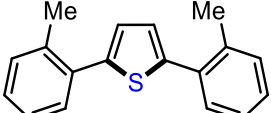
Figura 9. **A)** Cromatograma obtido para a reação realizada na Entrada 1 da Tabela 5; **B)** Ampliação do cromatograma obtido; **C)** Espectro de massas obtido para o composto **80**.

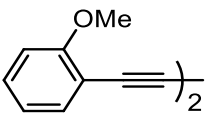
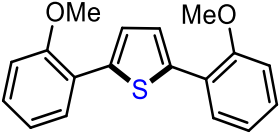
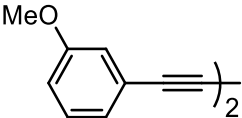
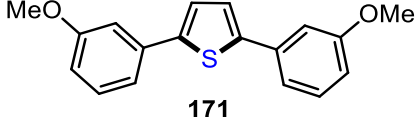
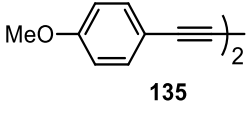
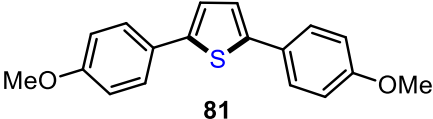
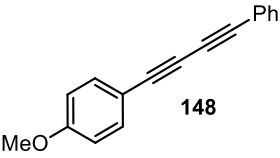
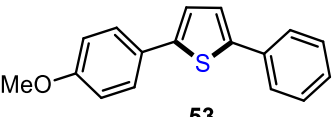
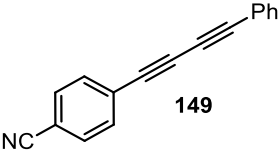
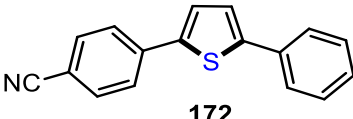
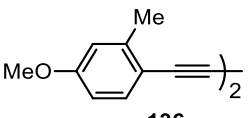
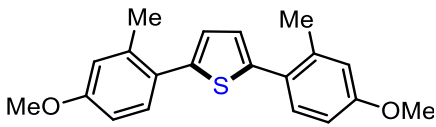
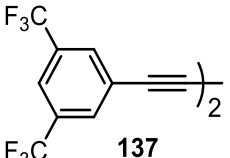
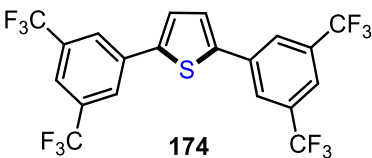
Posteriormente, uma série de compostos 2,5-diariltiofenos foram sintetizados a partir dos respectivos 1,4-diarilbutadiinos (Tabela 6). Felizmente, o composto **43** pôde ser isolado em 70% de rendimento ao utilizar as temperaturas reacionais de 50 °C e 80 °C, com todo o material de partida **129** sendo consumido, conforme observado por análise de TLC após 5 h e 2,5 h de reação, respectivamente (Tabela 6, Entradas 1 e 2). Não sendo demonstradas mudanças de rendimentos reacionais ao sintetizar o composto **43** nas temperaturas de 50 °C e 80 °C e, com o intuito de evitar problemas de solubilidade dos compostos 1,4-diarilbutadiinos em DMSO, as reações subsequentes foram conduzidas à temperatura de 80 °C. Os compostos **10** e **69**, conhecidos na literatura por possuírem comportamento líquido cristalino e alta fluorescência, respectivamente, foram obtidos em bons rendimentos, onde a síntese de **69** demonstra a abrangência da metodologia para 1,3-diinos contendo grupos heteroaromáticos (Tabela 6, Entradas 3 e 4). Após, os substratos 1,3-diinos simétricos **132-135** contendo GDE fracos e fortes foram avaliados em diferentes posições do anel benzênico (Tabela 6, Entradas 5-8). Nas Entradas 5-7, foi observada uma tendência de menores rendimentos reacionais para 1,3-diinos contendo GDE nas posições *orto* do anel benzênico, o que pode estar relacionado a uma dificuldade de aproximação do nucleófilo CS_3^{2-} à ligação $C\equiv C$. Com base nessas observações, um maior rendimento reacional era esperado para a Entrada 8, porém, houve um decréscimo de rendimento quando comparado aos das Entradas 5-7, que pode estar relacionado à baixa solubilidade que o produto **81** demonstrou nos solventes hexano e acetato de etila, utilizados nas etapas de extração líquido-líquido e de coluna cromatográfica para sua purificação. Posteriormente, 2,5-diariltiofenos não simétricos contendo GDE ou GRE fortes foram obtidos em rendimentos moderados a bons (Tabela 6, Entradas 9 e 10). De maneira geral, esperava-se que 1,3-diinos contendo GRE conduzissem a rendimentos maiores que 1,3-diinos contendo GDE visto que, teoricamente, GDE poderiam diminuir a eletrofilicidade das ligações $C\equiv C$, dificultando a interação destas com o nucleófilo CS_3^{2-} ; Entretanto, não foi observada uma tendência conclusiva quanto aos efeitos eletrônicos dos substrato 1,3-diinos nas Entradas 1-10. Porém, o substrato 1,3-diino **136**, que possui um número maior de GDE quando comparado aos outros substratos

contendo GDE avaliados, foi o único material de partida a não ser totalmente consumido ao empregar a metodologia de ciclização (mesmo após 24 h de reação), sendo o produto **173** isolado em apenas 21% de rendimento (Tabela 6, Entrada 11). Já o substrato **137**, que possui um maior número de GRE, foi totalmente consumido após 6 h de reação, sendo o produto **174** isolado em 60% de rendimento (Tabela 6, Entrada 12). Esses resultados sugerem que os efeitos eletrônicos presentes nos substratos 1,3-diarilbutadiinos podem começar a afetar a eficiência da reação à medida que o número de GDE aumenta.

Tabela 6. Escopo reacional para a síntese dos 2,5-diariltiofenos.



# ^a	1,3-diino	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) ^c
1 ^b			5	70
2			2,5	70
3			4	80
4			4	70
5			6	60

6			6	65
7			5	72
8			6	42
9			5	75
10			5	52
11			24	21
12			5	60

^a Condições reacionais: CS₂ (4,0 equiv.), KOH (4,0 equiv.), DMSO (2,0 mL), temperatura ambiente, 0,25 h, e então 1,3-diino (0,25 mmol) e H₂O (4,0 equiv.) a 80°C pelo tempo especificado sob atmosfera de argônio. ^b Reação realizada a 50 °C ^c Rendimento isolado.

Para todos os produtos 2,5-diariltiofenos sintetizados, foram realizadas análises de RMN de ¹H e ¹³C, cujos espectros são apresentados nos anexos da presente dissertação. A título de exemplo, será apresentada a caracterização por RMN de ¹H e ¹³C do composto inédito **174**. A Figura 10 traz um comparativo

entre os espectros de RMN de ^1H do substrato **137** e do composto **174**. Ao analisar o espectro **B**, observa-se, em 7,49 ppm, a presença do simpleto referente aos dois hidrogênios H-3 do anel de tiofeno de **174**, visto que a molécula apresenta plano de simetria. Ainda em **B**, é observado o simpleto referente aos dois hidrogênios H-2 de **174** em 7,82 ppm, cujo deslocamento químico é idêntico ao do simpleto referente aos dois hidrogênios H-2 observados em **A** para o composto **137**. Porém, ao analisar o espectro **B**, nota-se um deslocamento químico para 8,04 ppm do simpleto referente aos quatro hidrogênios H-1 de **174**, enquanto que o simpleto referente aos quatro hidrogênios H-1 de **137** em **A** apresentam deslocamento químico de 7,89 ppm. Essa diferença de deslocamentos químicos entre os hidrogênios em posição *orto* dos anéis benzênicos de **137** e **174** está associada ao efeito de anisotropia diamagnética do anel de tiofeno, causando a desblindagem dos hidrogênios H-1 em **174**, levando a um deslocamento químico maior do simpleto referente a esses hidrogênios submetidos ao efeito.

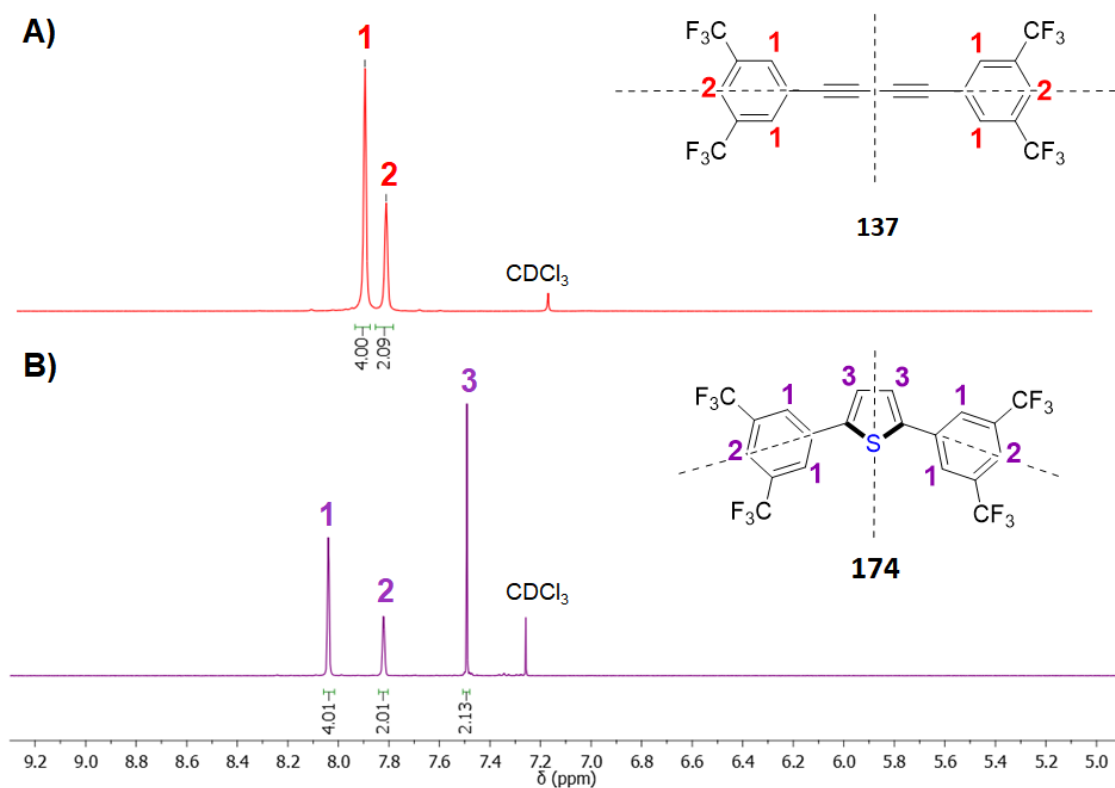


Figura 10. A) Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **137**; B) Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **174**.

De maneira complementar, o espectro de RMN de ^{13}C confirma a formação do produto **174**. São esperados 7 sinais referentes aos carbonos quimicamente não equivalentes, visto que a molécula **174** possui plano de simetria através do anel de tiofeno e dos anéis benzênicos, como apresentado anteriormente. Para dar início às atribuições dos sinais obtidos no RMN de ^{13}C , foi realizada uma análise de HSQC ^{13}C - ^1H (Figura 11). Através das correlações hidrogênio-carbono a uma ligação de distância observadas no mapa de contorno, pôde-se atribuir os sinais dos carbonos C-6, C-7 e C-4, que se correlacionam aos hidrogênios H-1, H-2 e H-3, respectivamente.

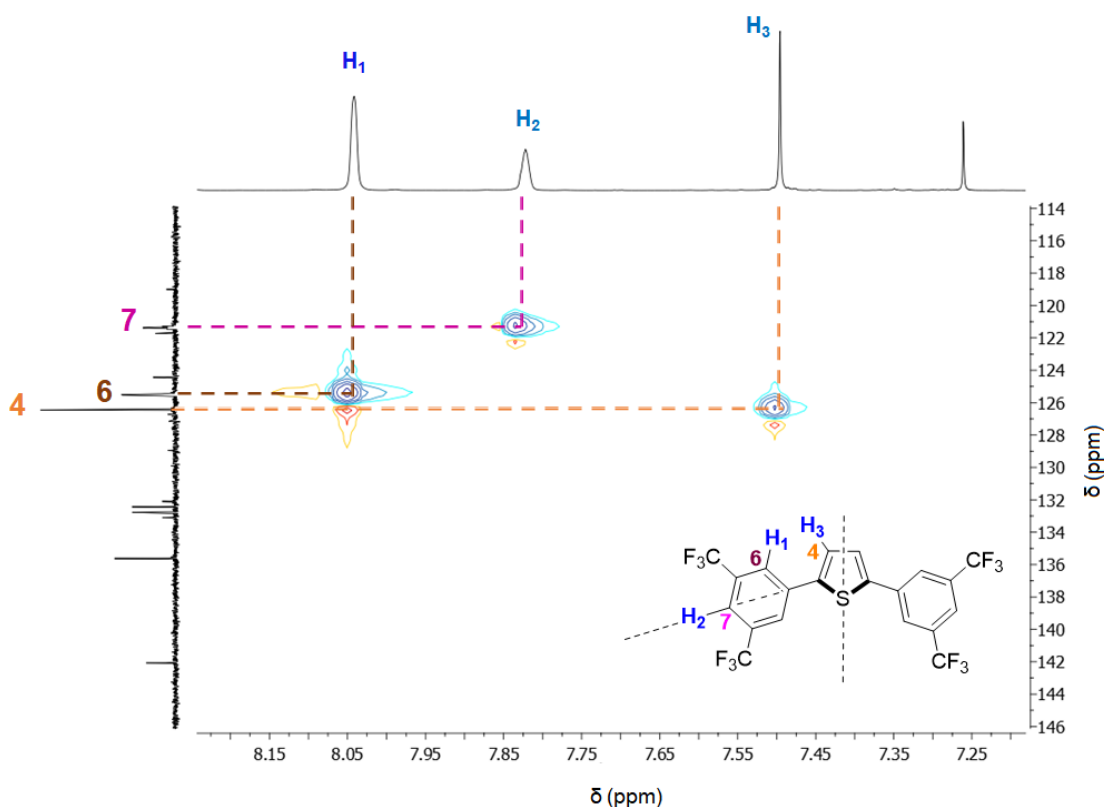


Figura 11. Mapa de contorno do espectro HSQC ^{13}C - ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **174**.

Já através do espectro de HMBC ^{13}C - ^1H para o composto **174** (Figura 12), foi possível atribuir o deslocamento químico do carbono C-3, cujo quarteto em 132,6 ppm se correlaciona a H₁ e a H₂ a duas ligações; o carbono C-2 em 135,6 ppm, que se correlaciona a H₂ e H₃; e o carbono C-1 em 142,1 ppm, que apresenta correlação a 3 ligações com H₁ e correlação a 2 ligações com H₃.

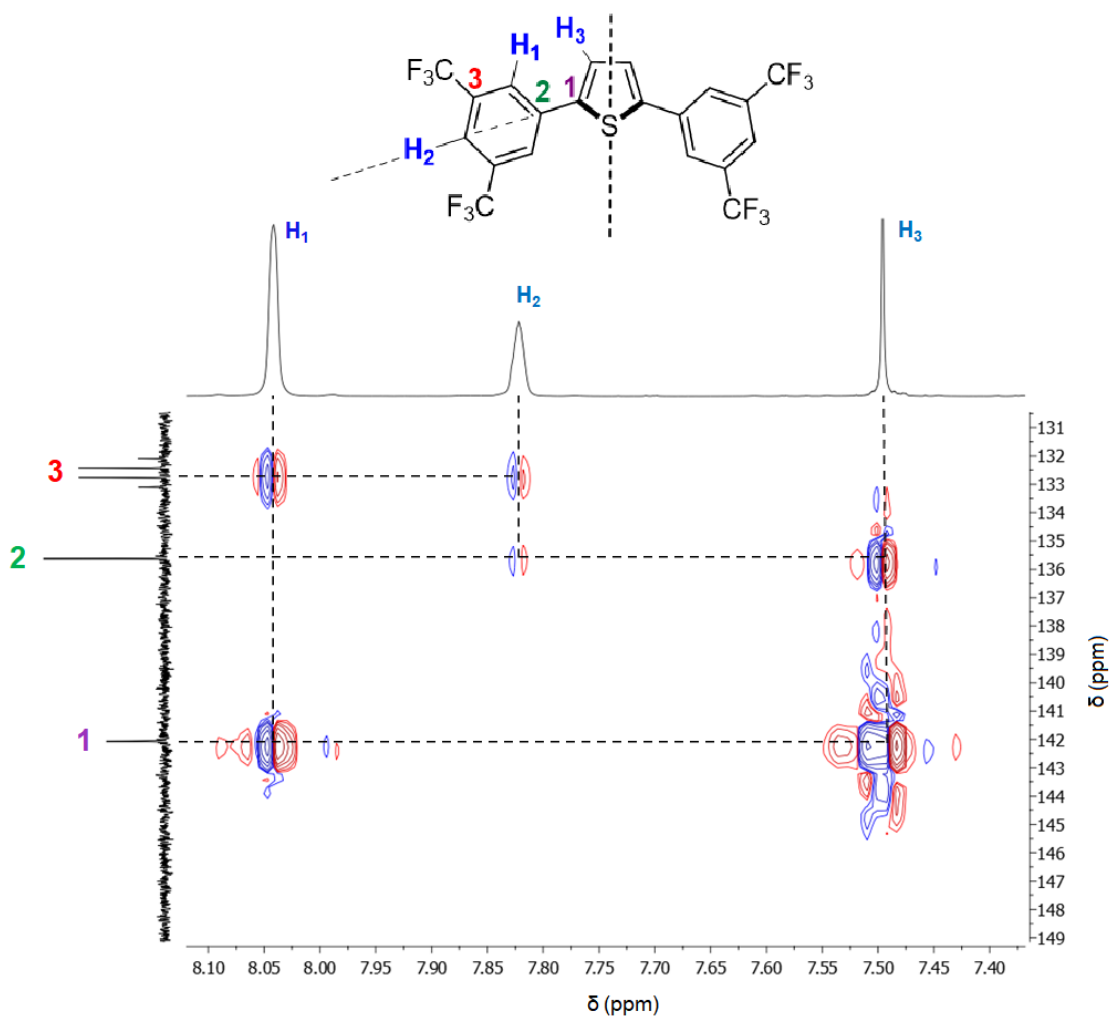


Figura 12. Mapa de contorno do espectro HMBC ^{13}C - ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **174**.

De posse dessas informações, a Figura 13 traz o espectro de RMN de ^{13}C de **174**, com todos os 7 sinais atribuídos. Cabe destacar que o carbono C-3, representado por um quarteto em 132,6 ppm, apresenta constante de acoplamento $^2J = 33,0$ Hz, valor típico de um carbono distante a duas ligações de três átomos de flúor quimicamente equivalentes. Destaca-se também a presença do quarteto referente ao carbono C-5 em 123,1 ppm, com constante de acoplamento $^1J = 273,0$ Hz, valor característico de carbono diretamente ligado a três átomos de flúor. Teoricamente, o sinal referente ao carbono C-6 deveria se desdobrar como um quarteto e o sinal referente ao carbono C-7 como um septeto; porém, suas baixas constantes de acoplamento, somadas ao ruído da

linha de base do espectro, dificultaram a observação desses desdobramentos e o cálculo das respectivas constantes de acoplamento desses sinais.

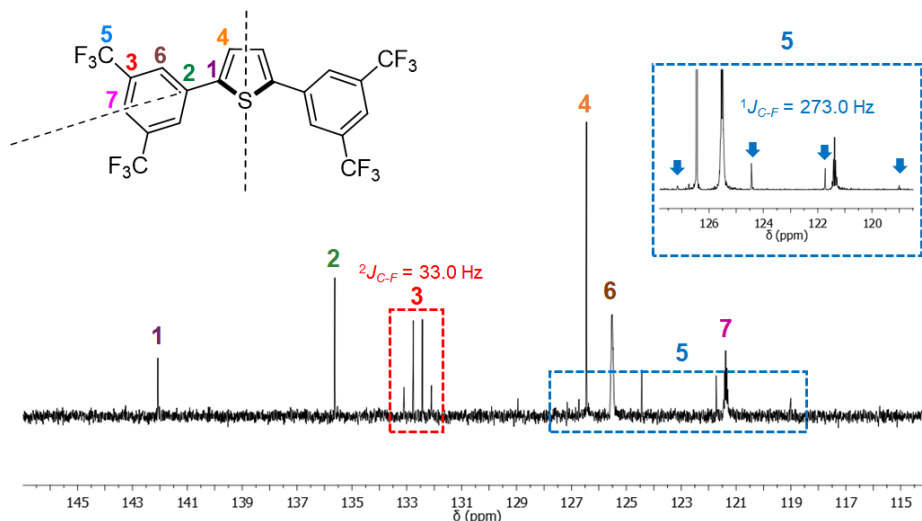


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **174**.

3.2.4 Otimização reacional para a síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos contendo grupos não aromáticos

A fim de avaliar a abrangência da metodologia para a síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos contendo grupos não aromáticos, o composto **142** foi utilizado como substrato modelo para que o progresso reacional, sob as condições otimizadas, fosse avaliado por CG-MS. Conforme a Figura 14, em 5 horas de reação, o cromatograma obtido exibiu os sinais de **142** e **175**, onde o sinal de **175** representava 35% do total das áreas relativas entre **142** e **175** obtidas. Após 8 horas de reação, a área relativa de **175** passou a ser de 42%. Mesmo após 24 horas de reação, não houve o consumo total de **142**, sendo de 61% a área relativa de **175** e de 39% a área relativa de **142**. Na Figura 15 são apresentados os cromatogramas **A**, **B** e **C**, que representam as análises feitas após 5, 8 e 24 horas de reação, respectivamente.

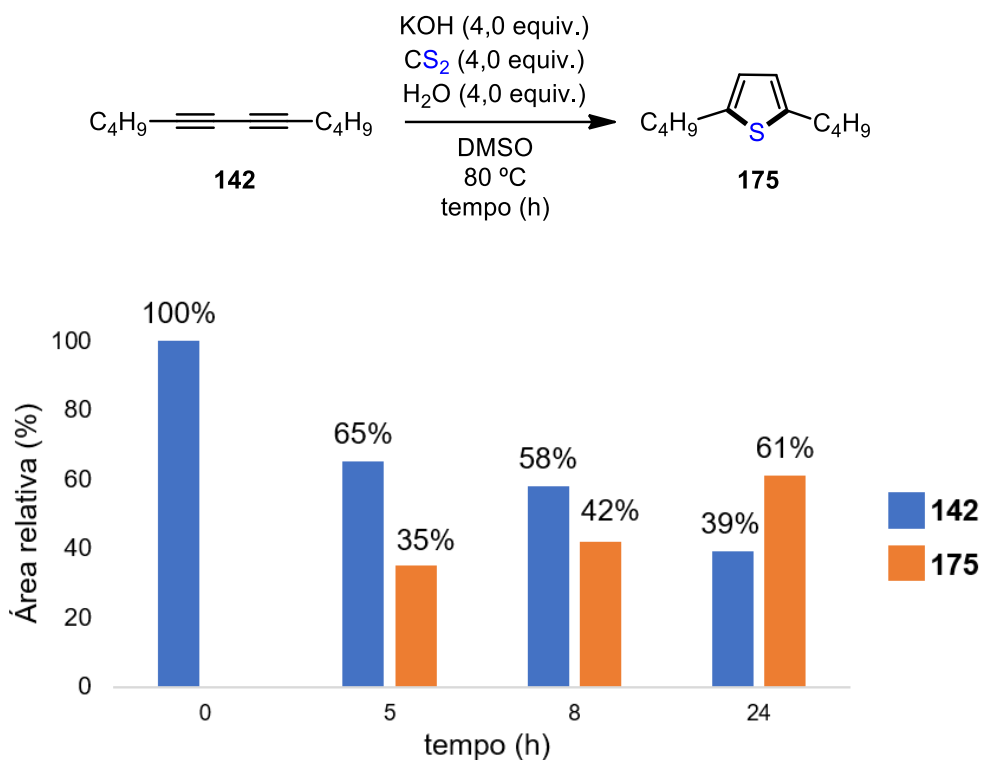


Figura 14. Áreas relativas de **142** e **175** monitoradas por CG-MS em função do tempo para a reação conduzida a 80 °C.

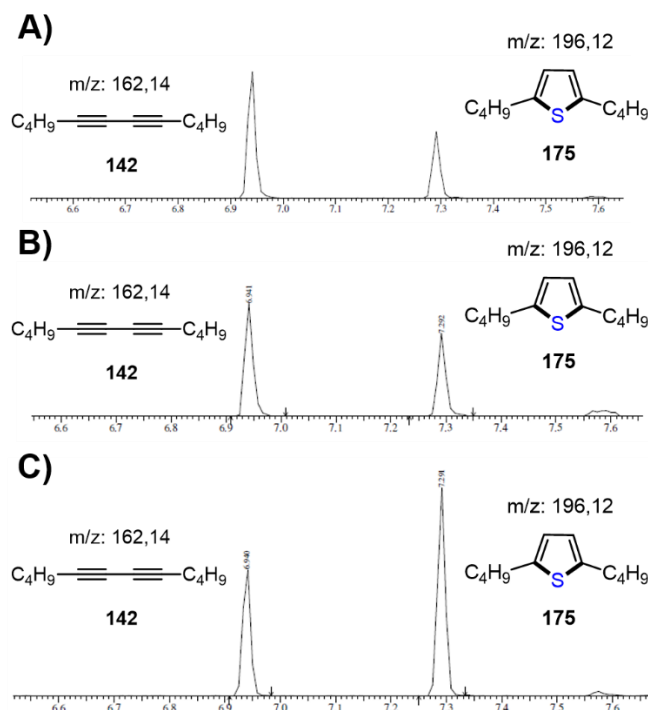


Figura 15. Cromatogramas ampliados entre as faixas de tempo de retenção de 6,6 e 7,7 minutos para a reação apresentada na Figura 14. **A)** 5 horas de reação; **B)** 8 horas de reação; **C)** 24 horas de reação.

Visando o consumo total de **142** em menores tempos reacionais, foi realizada uma reação a 100 °C, sob as condições reacionais otimizadas, com o progresso reacional monitorado por CG-MS (Figura 16). Em apenas 3 horas de reação, o sinal de **175** representou 93% do total das áreas relativas entre **142** e **175**. Após 5 horas de reação, o cromatograma obtido apresentou apenas o sinal referente a **175**. Os cromatogramas obtidos são apresentados na Figura 17. A necessidade de temperaturas mais altas para promover a ciclização de 1,4-dialquil-1,3-butadiinos, quando comparada às temperaturas menores requeridas para a ciclização de 1,4-diaril-1,3-butadiinos, pode estar diretamente ligada ao estado de transição reacional. A ausência de grupos aromáticos adjacentes à ligação C≡C, capazes de estabilizar o estado de transição deficiente eletronicamente através dos orbitais p envolvidos na nuvem π, pode exigir uma barreira energética maior para as etapas de adição nucleofílica em substratos 1,4-dialquil-1,3-butadiinos.

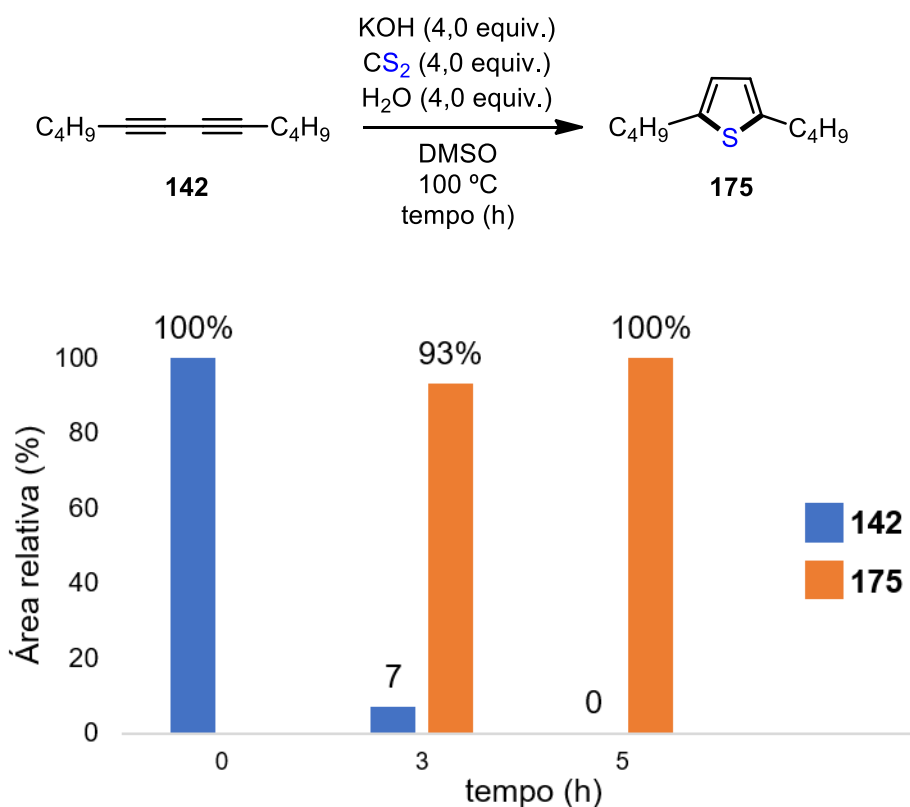


Figura 16. Áreas relativas de **175** e **142** monitoradas por CG-MS em função do tempo para a reação conduzida a 100°C.

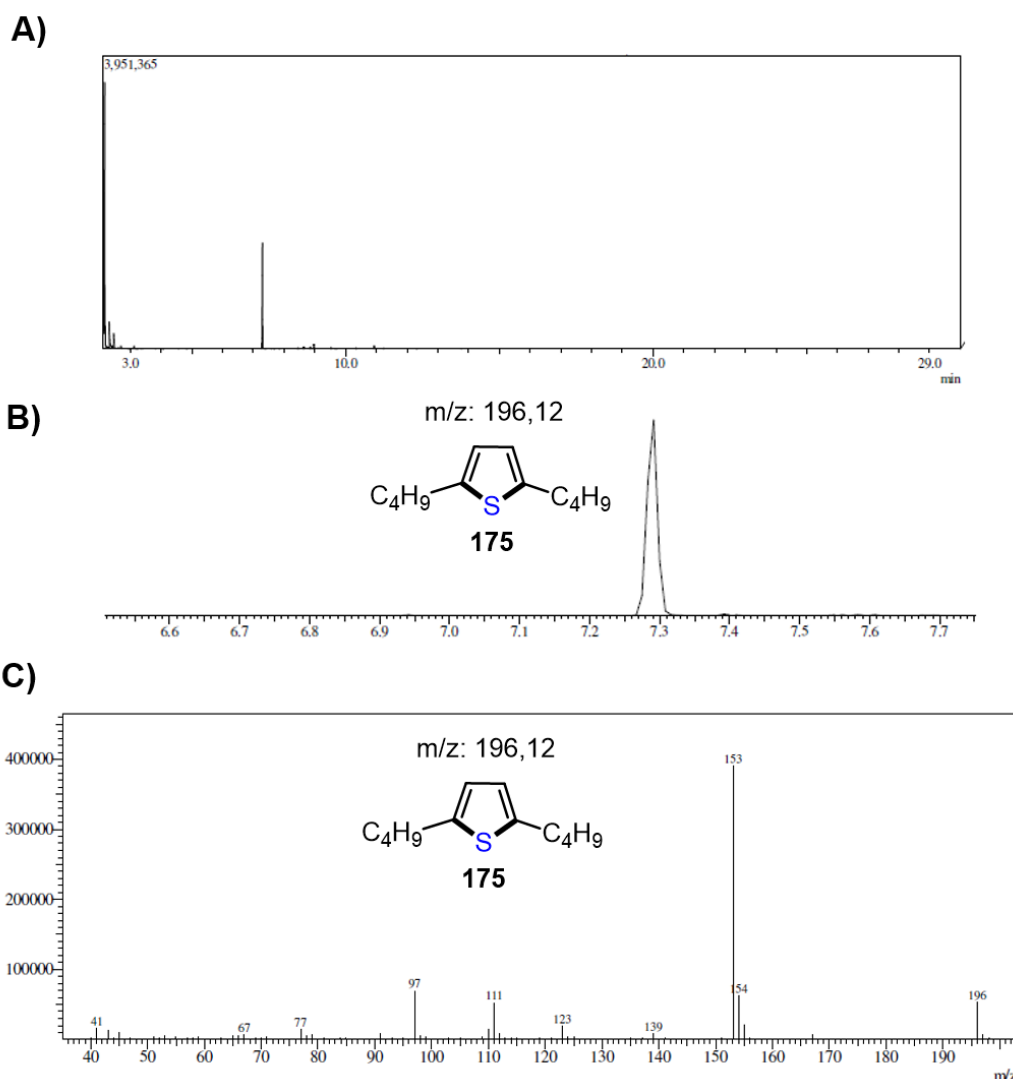
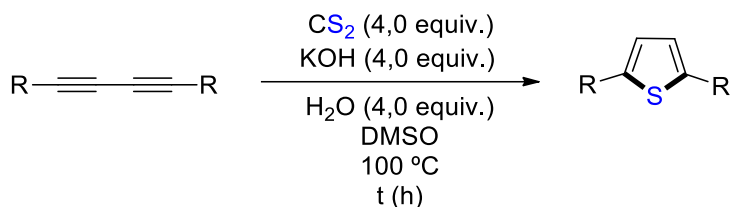


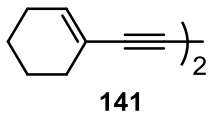
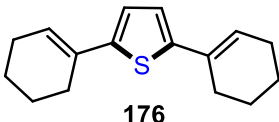
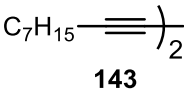
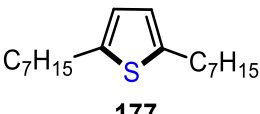
Figura 17. A) Cromatograma obtido após 5 horas para a reação apresentada na Figura 16. **B)** Ampliação do cromatograma obtido; **C)** Espectro de massas obtido para o composto **175**.

Embora tenha sido obtido o consumo total do substrato **142** para a formação de **175** e não tenham sido observados subprodutos por CG-MS (Figura 17), não foi possível isolar o produto **175**, devido à presença de uma mistura complexa de subprodutos não identificados que foram observados por análise de TLC na tentativa de purificação de **175** por cromatografia em coluna. Porém, as valiosas informações obtidas com o monitoramento da formação de **175** a partir de **142**, nas temperaturas de 80 °C e 100 °C (Figuras 16 e 17), forneceram as condições reacionais ideais para que **176** e **177** pudessem ser sintetizados e isolados em 45% e 40% de rendimento, respectivamente, onde as reações foram

monitoradas por TLC até que houvesse o consumo total dos materiais de partida **141** e **143**.

Tabela 7. Escopo reacional para a síntese de **176** e **177**.



# ^a	1,3-diino	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	 141	 176	10	45
2	 143	 177	5	40

^a Condições reacionais: Schlenk de tubo selado sob atmosfera de argônio, CS₂ (4,0 equiv.), KOH (4,0 equiv.), DMSO (2,0 mL), temperatura ambiente, 0,25 h, e então 1,3-diino (0,3 mmol) e H₂O (4,0 equiv.) a 100 °C pelo tempo especificado. ^b Rendimento isolado.

3.3 Síntese de benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos

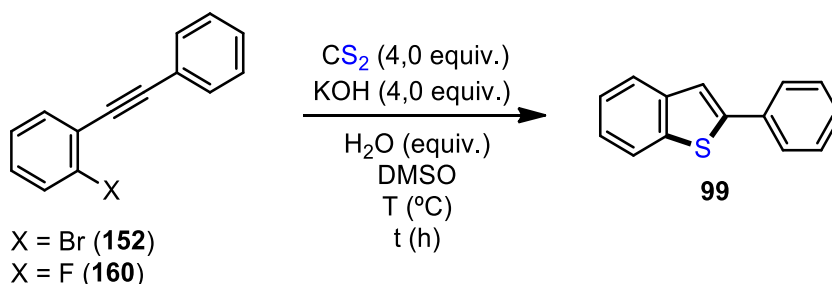
Visando expandir o uso do ânion CS₃²⁻ como equivalente sintético de S²⁻ em ciclizações e, tendo como base as condições reacionais otimizadas do sistema KOH/CS₂ para a síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos, buscou-se ampliar a metodologia para a síntese do núcleo benzo[*b*]tiofeno 2-substituído a partir de 2-alquilil halobenzenos (X = Br, F). Conforme a revisão bibliográfica apresentada neste trabalho, altas temperaturas são necessárias para promover esse tipo de reação ao utilizar equivalentes sintéticos de S²⁻ na ausência de metais de transição; assim, a temperatura reacional de 100 °C foi escolhida para iniciar o estudo da síntese de **99** apresentado na Tabela 8.

As Entradas 1-5 da Tabela 8 avaliaram o uso do substrato **152** (X = Br) para a reação. Em 12 horas, **152** e **99** foram observados por análise de TLC,

sendo obtida uma mistura inseparável destes compostos (Tabela 8, Entrada 1). Ao realizar a mesma reação por 24 horas, foi possível isolar o produto **99** em 68% de rendimento, porém, ainda foi observado o substrato **152** ao realizar a purificação de **99** por coluna cromatográfica (Tabela 8, Entrada 2), sendo obtido o mesmo perfil reacional ao diminuir a quantidade de H₂O para 2,0 equivalentes (Tabela 8, Entrada 3). Felizmente, o aumento da temperatura reacional para 120 °C levou ao consumo total do substrato **152**, obtendo-se **99** em 90% de rendimento (Tabela 8, Entrada 4). Não houve o consumo total de **152** ao reproduzir a melhor condição reacional sem a adição de H₂O ao sistema, indicando que, assim como na síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos desenvolvida, a adição de H₂O possui papel fundamental na etapa de protonação para a formação do anel de tiofeno na síntese de benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos (Tabela 8, Entrada 5).

Com base nas condições reacionais para a formação de **99** a partir do substrato **152** (X = Br), felizmente, o produto **99** foi obtido em 93% de rendimento ao utilizar o substrato **160** (X = F), tanto na temperatura reacional de 100 °C quanto em 120 °C (Tabela 8, Entradas 6 e 7). A formação de **99** a partir de **160** (X = F), em condições mais brandas e em rendimentos maiores, quando comparados aos resultados obtidos para o substrato **152** (X = Br), corrobora com o possível mecanismo inicial de S_NAr para esta reação, considerando que a adição do nucleófilo seja a etapa lenta de reação.

Tabela 8. Estudo da formação do composto **99** a partir de **152** e **160** utilizando o sistema KOH/CS₂.



Entrada ^a	X	H ₂ O (equiv.)	Tempo (h)	T (°C)	Rend. (%) ^b
1	Br	4,0	12	100	-
2	Br	4,0	24	100	68
3	Br	2,0	24	100	68

Continuação da Tabela 8

Entrada ^a	X	H ₂ O (equiv.)	Tempo (h)	T (°C)	Rend. (%) ^b
4	Br	2,0	24	120	90
5	Br	-	24	120	-
6	F	2,0	24	100	93
7	F	2,0	24	120	90

^a Condições reacionais: CS₂ (4,0 equiv.), KOH (4,0 equiv.), DMSO (2,0 mL), temperatura ambiente, 0,25 h, e então 2-haloalquil bromobenzeno (0,25 mmol) e H₂O (equiv.) sob atmosfera de argônio.

^b Rendimentos isolados após cromatografia em coluna.

A seguir, serão apresentadas as evidências da necessidade de adição de H₂O às reações apresentadas na Tabela 8 para o consumo total do substrato **152**. Nas Figuras 18 e 19 são apresentados os espectros de RMN de ¹H e ¹³C referentes à Entrada 4 da Tabela 8, onde foram adicionados 2 equivalentes de H₂O à reação. Na Figura 18, são observados os 10 sinais de hidrogênios aromáticos esperados para o composto **99**, além da presença do simpleto em 7,53 ppm referente ao hidrogênio do anel de tiofeno formado. Na Figura 19, são apresentados os 12 sinais de carbono quimicamente não equivalentes para o composto **99**.

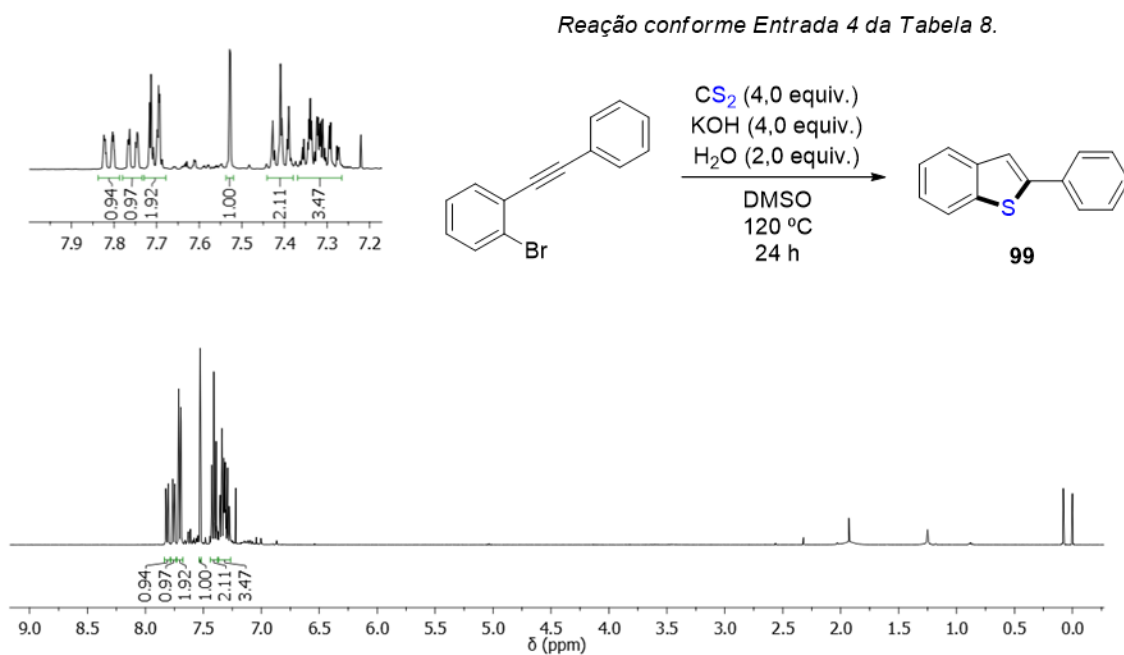


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do bruto reacional obtido na Entrada 4 da Tabela 8.

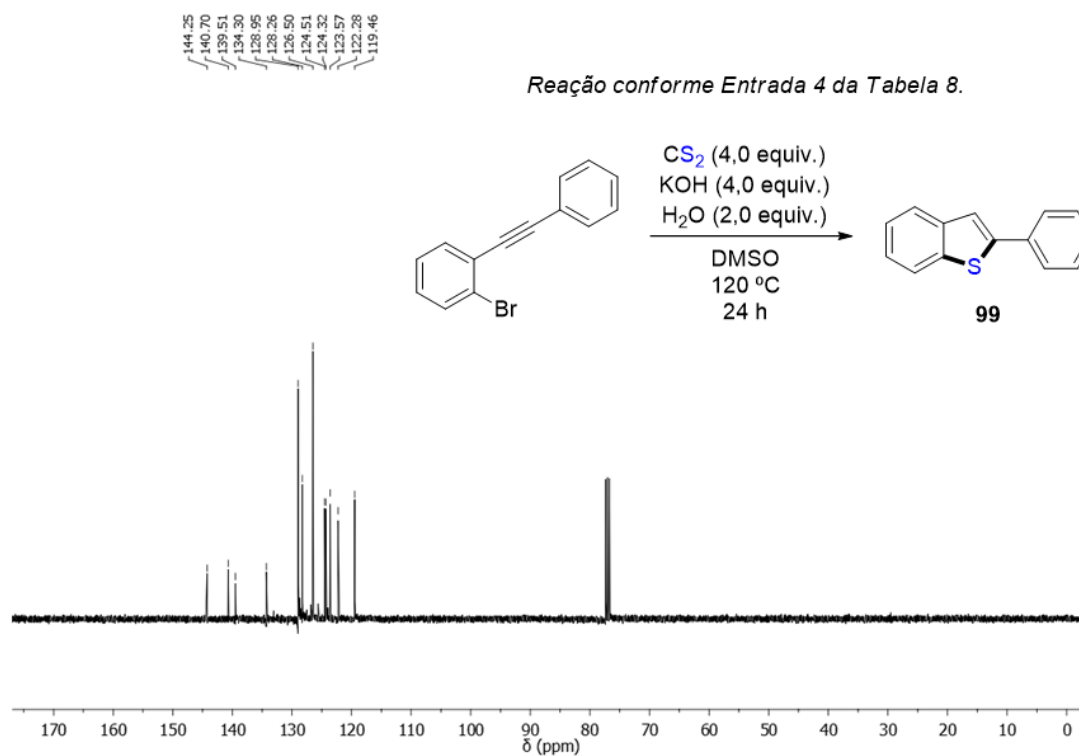


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do bruto reacional obtido na Entrada 4 da Tabela 8.

Já nas Figuras 20 e 21, são apresentados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C referentes à Entrada 5 da Tabela 8, onde não foi adicionado H_2O à reação. Na Figura 20, observa-se uma grande sobreposição de hidrogênios aromáticos referentes ao substrato **152** e ao produto **99** (indicado pelo simpleto em 7,53 ppm), dentre outras impurezas. Já na figura 21, a presença do substrato **152** foi confirmada pela presença dos dois sinais em 88,0 e 93,9 ppm, referentes aos carbonos da ligação $\text{C}\equiv\text{C}$.

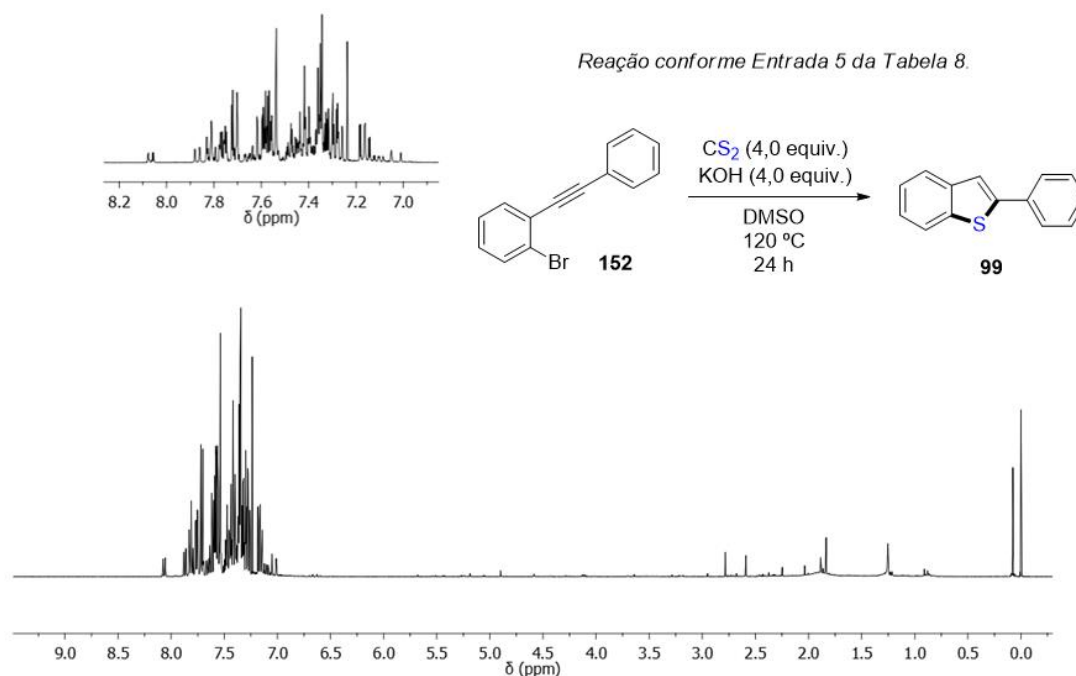


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do bruto reacional obtido na Entrada 5 da Tabela 8.

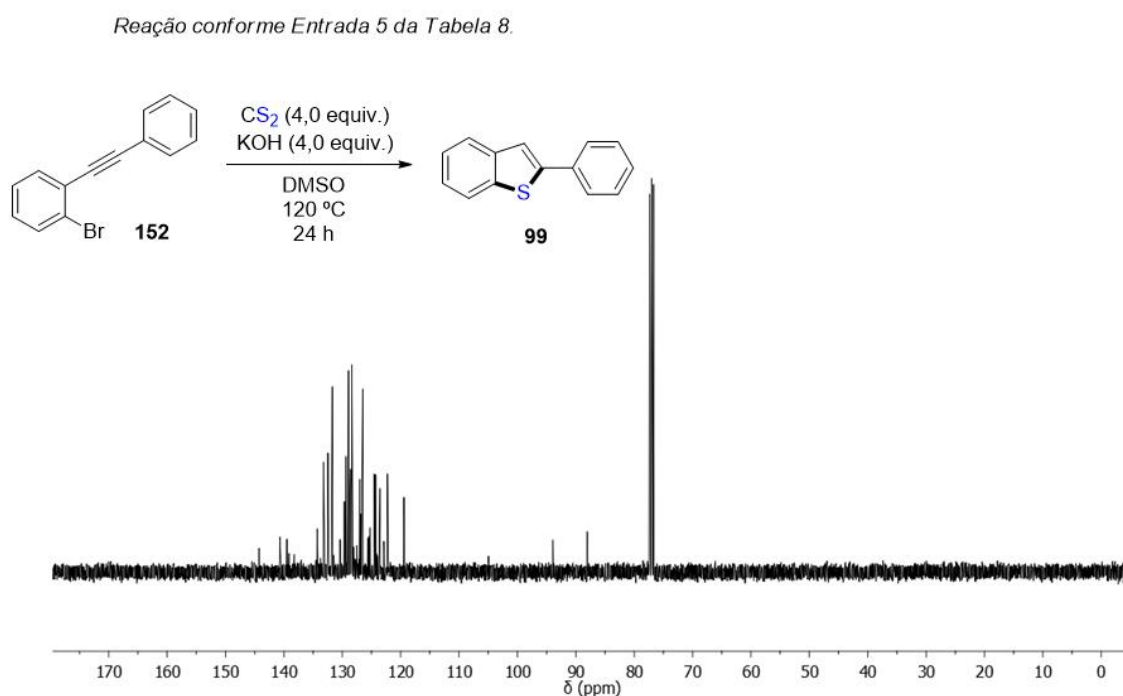
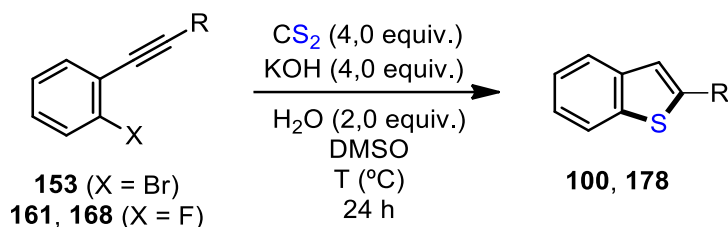


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do bruto reacional obtido na Entrada 5 da Tabela 8.

Em seguida, avaliou-se a possibilidade de síntese de diferentes benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos a partir dos substratos 2-alquinil halobenzenos sintetizados conforme os Esquemas 36 e 37. Inicialmente, foi investigada a síntese dos compostos **100** e **178**, onde a presença de grupos metila nas posições 4 ou 2 dos anéis benzênicos dos substratos 2-alquinil halobenzenos avalia as limitações da metodologia quanto a GDE fracos e quanto à influência de efeitos estéricos (Tabela 9, Entradas 1-5). O produto **100** foi isolado em apenas 35% de rendimento ao empregar o substrato **153** (Tabela 9, Entrada 1), sendo este observado por análise de TLC ao realizar a purificação por coluna cromatográfica. Já o substrato **161** foi totalmente consumido nas temperaturas reacionais de 100 e 120 $^\circ\text{C}$, sendo possível obter o produto **100** em 76% de rendimento em ambas temperaturas reacionais (Tabela 9, Entradas 2 e 3), onde a reação desenvolvida, novamente, demonstra ocorrer em condições mais brandas e em rendimentos maiores quando 2-alquinil fluorobenzenos são empregados. Porém, mesmo partindo-se do substrato **168** (onde $\text{X} = \text{F}$), o produto **178** não foi formado mesmo nas temperaturas de 100 e 120 $^\circ\text{C}$ (Tabela 9, Entradas 4 e 5), sendo recuperado todo o material de partida **168** em ambas

as reações. Estes resultados provavelmente estão associados ao efeito estérico do grupo metila na posição 2 do anel benzênico do substrato **168**, que pode dificultar a etapa de ciclização 5-*endo-dig* para a formação do anel de tiofeno.

Tabela 9. Avaliação do escopo reacional para a síntese de benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos **100** e **178**.



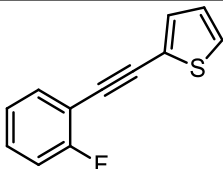
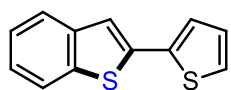
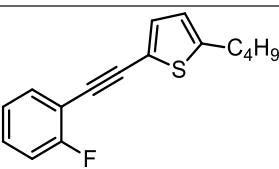
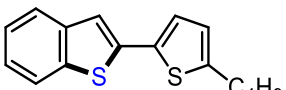
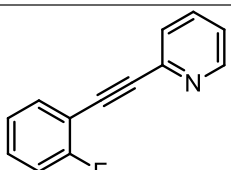
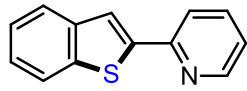
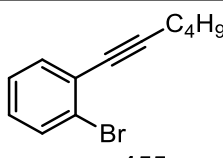
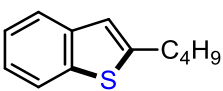
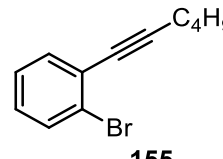
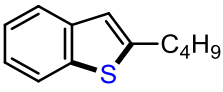
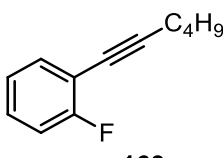
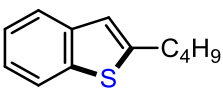
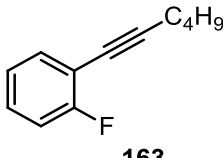
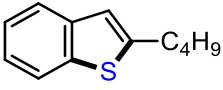
# ^a	Substrato	Produto	Temperatura (°C)	Rend. (%) ^b
1			120	35
2			100	76
3			120	76
4			100	0
5			120	0

^a Condições reacionais: CS_2 (4.0 equiv.), KOH (4.0 equiv.), solvente (2.0 mL), temperatura ambiente, 0,25 h, e então **1a** (0,3 mmol) e H_2O (2,0 equiv.), por 24 h à temperatura indicada sob atmosfera de argônio. ^b Rendimentos isolados após cromatografia em coluna.

A Tabela 10 traz a avaliação do escopo reacional para os demais substratos 2-alquil halobenzenos, onde R é representado por grupos aromáticos contendo GRE fracos, grupos heteroaromáticos e grupos alquílicos. Para a síntese do composto **112** a partir do substrato **154**, foi obtida uma mistura inseparável de **154** e **112** ao realizar a reação à temperatura de 120 °C (Tabela 10, Entrada 1); ao forçar o consumo total do substrato **154** dobrando o número de equivalentes de KOH e CS₂ para a reação, foi possível isolar o produto **112** em 45% de rendimento (Tabela 10, Entrada 2). Já ao empregar o substrato **162**, o produto **112** pôde ser isolado em 45 e 60% nas temperaturas de 100 e 120 °C, respectivamente (Tabela 10, Entradas 3 e 4). Para a síntese do composto **102**, obteve-se uma mistura inseparável de **164** e **102** ao realizar a reação a 100 °C (Tabela 10, Entrada 5) e houve o consumo total de **164** ao realizar a reação a 120°C (Tabela 10, Entrada 6), onde o produto **102** foi obtido em rendimento moderado de 41%, que pode estar associado à formação de uma mistura complexa de subprodutos não identificados que a reação apresentou. Já os compostos **106**, **179** e **109**, onde R é representado por núcleos heteroaromáticos, foram isolados em rendimentos moderados a bons, e seus respectivos materiais de partida **164**, **165** e **166** foram totalmente consumidos na temperatura reacional de 100°C (Tabela 10, Entradas 7-9). Como esperado, a reação apresentou limitações com a ausência de grupos aromáticos no substituinte R dos substratos 2-alquil halobenzenos **155** e **163** (Tabela 10, Entradas 10-13). Ao empregar o substrato **155**, não houve formação do produto **180** ao empregar as condições reacionais da Entrada 10 (Tabela 10), sendo necessário forçar a reação ao dobrar o número de equivalentes de KOH e CS₂, obtendo-se o produto **180** em apenas 17% de rendimento, com a presença do substrato **155** ao realizar a purificação por coluna cromatográfica. Já para a síntese de **180** a partir do substrato **163** (Tabela 10, Entradas 12 e 13), o produto **180** pôde ser formado sem a necessidade de forçar a reação com alterações na relação estequiométrica de KOH e CS₂, porém o rendimento isolado foi de apenas 21% (Tabela 10, Entrada 13).

Tabela 10. Avaliação do escopo reacional para a síntese de benzo[b]tiofenos 2-substituídos.

# ^a	Substrato	Produto	Temperatura (°C)	Rend. (%) ^c
1			120	-
2 ^b			120	45
3			100	45
4			120	60
5			100	-
6			120	41

7	 165	 106	100	60
8	 166	 179	100	66
9	 167	 109	100	51
10	 155	 180	120	0
11 ^b	 155	 180	120	17
12	 163	 180	100	0
13	 163	 180	120	21

^a Condições reacionais: CS₂ (4,0 equiv.), KOH (4,0 equiv.), solvente (2,0 mL), temperatura ambiente, 0,25 h, e então **1a** (0,3 mmol) e H₂O (2,0 equiv.), por 24 h à temperatura indicada sob atmosfera de argônio. ^b CS₂ (8,0 equiv.) e KOH (8,0 equiv.). ^c Rendimentos isolados após cromatografia em coluna.

Para todos os produtos sintetizados apresentados nas Tabelas 8, 9 e 10 foram realizadas análises de RMN de ¹H e RMN de ¹³C, cujos dados são apresentados no Capítulo 5 e nos anexos da presente dissertação. A título de

exemplo, a Figura 22 traz o espectro de RMN de ^1H do composto inédito **179**. Os sinais 1, 2, 3 e 4 referem-se aos hidrogênios da cadeia alquílica de **179** representados, respectivamente, por um triploto ($\delta = 0,95$ ppm, $J = 7,3$ Hz), um sexteto ($\delta = 1,42$ ppm, $J = 7,6$ Hz), um quinteto ($\delta = 1,68$ ppm, $J = 7,5$ Hz) e outro triploto ($\delta = 2,82$ ppm, $J = 7,6$ Hz), cujas integrais relativas destes sinais corroboram com o número de hidrogênios de um grupo butila. Já entre os deslocamentos químicos de 6,7 a 7,8 ppm, observa-se os 7 hidrogênios aromáticos esperados. Os hidrogênios 5 e 6 são representados por dupletos em 6,72 e 7,10 ppm, respectivamente, que apresentam valores iguais de constante de acoplamento $J = 3,6$ Hz, valor típico de hidrogênios presentes nas posições 3 e 4 do núcleo tiofeno distantes a três ligações. Entre 7,26 e 7,35 ppm, é observado um multipletto referente à sobreposição dos sinais relacionados aos hidrogênios 7, 9 e 10. Já os hidrogênios 8 e 11 são representados por dupletos em 7,69 e 7,75 ppm, respectivamente, com valores distintos de constante de acoplamento ($J = 7,3$ Hz e $J = 8,2$ Hz, respectivamente), visto que esses hidrogênios estão a cinco ligações de distância e não acoplam entre si.

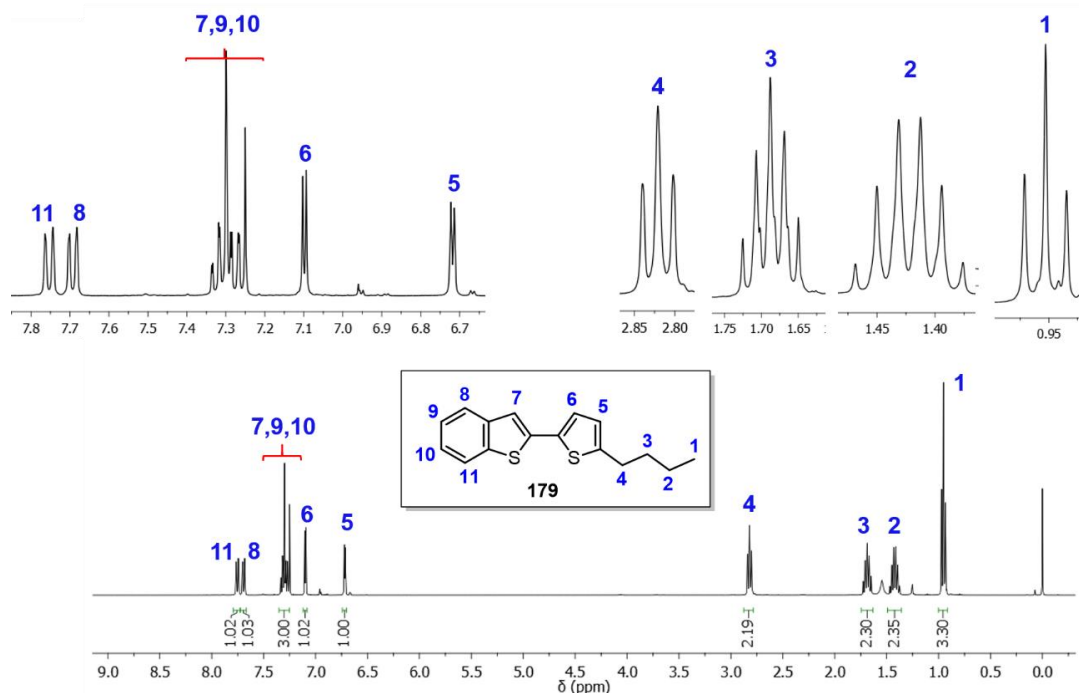


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **179**.

De maneira complementar, o espectro de RMN de ^{13}C do composto **179** é apresentado na Figura 23. Destacam-se os sinais referentes aos quatro

carbonos alquílicos entre 13,0 e 35,0 ppm. Já entre 118,0 e 148,0 ppm, destacam-se os doze sinais aromáticos esperados e a ausência dos sinais da ligação C≡C do substrato **166** em 88,1 e 85,6 ppm. Embora não tenham sido realizadas análises 2-D para a elucidação de cada sinal, destacam-se também os cinco sinais de baixa intensidade entre 134,0 e 148,0 ppm, referentes aos cinco carbonos quaternários presentes na estrutura.

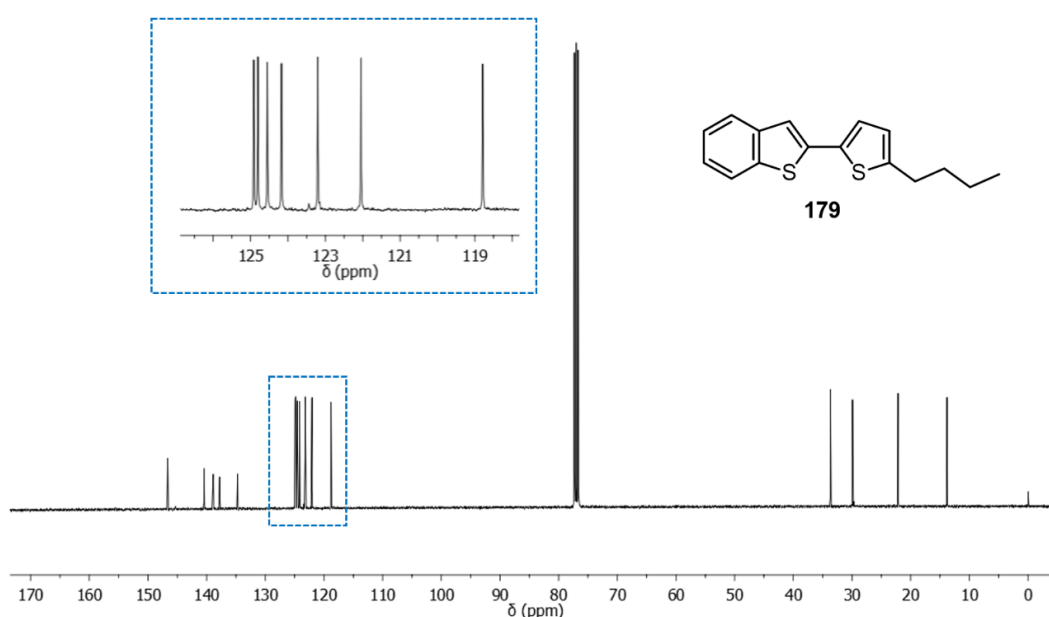


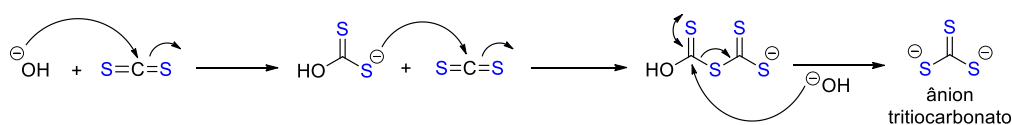
Figura 23. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **179**.

3.4 Proposta mecanística para a formação de tiofenos 2,5-dissubstituídos e benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos

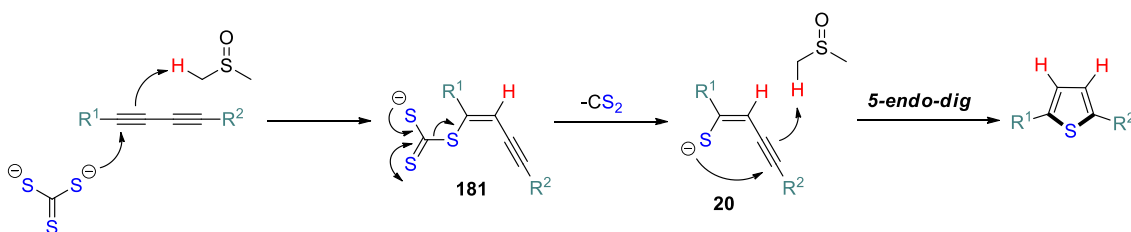
Tendo em vista a revisão bibliográfica apresentada sobre os mecanismos de formação do ânion CS₃²⁻ e de reações de ciclização para a formação de tiofenos 2,5-dissubstituídos e benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos a partir de 1,3-diinos e 2-alquinil halobenzenos, respectivamente, o Esquema 40 traz as propostas mecanísticas para as reações desenvolvidas neste trabalho. Em **A**, é apresentado o mecanismo de formação do ânion CS₃²⁻ com base no que foi apresentado no Esquema 8 do Capítulo 2.4. Em **B**, inicialmente, é proposta a

adição nucleofílica do ânion CS_3^{2-} ao carbono externo da ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ do 1,3-diino, que deve seguir uma trajetória obtusa de 120° em relação a esta ligação. Concomitantemente, propõe-se a protonação do carbono adjacente à adição nucleofílica para a formação de **181**, onde o solvente DMSO atua majoritariamente como fonte prótica, como observado nos estudos deuterados realizados. Similarmente ao mecanismo relatado no Esquema 9 do Capítulo 2.4, a estrutura eletrônica do intermediário **181** possibilita a liberação de uma molécula de CS_2 , levando à formação do intermediário (*Z*)-tioenino **20**, que pode promover a ciclização *5-endo-dig* para a formação do núcleo de tiofeno 2,5-dissubstituído. Em **C**, com base na literatura, propõe-se a formação do intermediário **182** a partir de 2-alquinil halobenzenos via $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ na presença do ânion CS_3^{2-} .³⁰ Em seguida, a estrutura eletrônica de **182** permite a liberação de CS_2 para a formação de **23** e posterior ciclização *5-endo-dig* para a formação dos respectivos benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos.

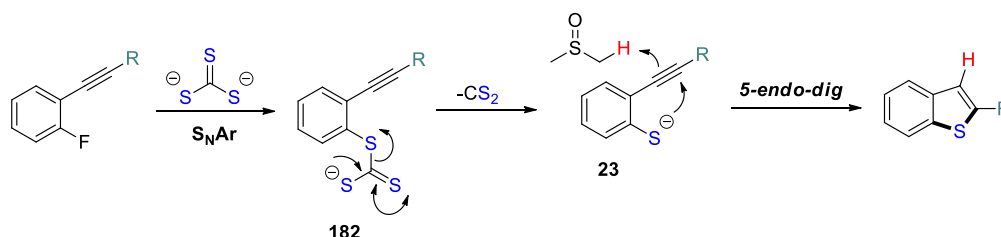
A) Formação do ânion triticarbonato



B) Proposta mecanística para formação de tiofenos 2,5-dissubstituídos



C) Proposta mecanística para formação de benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos



Esquema 40. Propostas mecanísticas para a formação de tiofenos 2,5-dissubstituídos e benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos empregando o ânion triticarbonato.

4. Conclusões

Com base nos objetivos do presente trabalho, foi possível aplicar o ânion CS_3^{2-} como novo equivalente sintético para o *synthon* S^{2-} em reações de ciclização para a formação do núcleo tiofeno em duas classes de compostos distintas. Do ponto de vista econômico e prático, as metodologias de ciclização desenvolvidas empregam reagentes de baixo custo, condições reacionais simples e não exigem catálise metálica para promover a adição nucleofílica do ânion CS_3^{2-} aos compostos 1,3-diinos ou para promover a etapa de tiolação dos substratos 2-alquinil halobenzenos. Além disso, o fato do ânion CS_3^{2-} ser gerado *in situ* e, rapidamente, ser aplicado nas reações de ciclização, tornam o presente trabalho uma metodologia alternativa ao uso de sais comerciais descritos na literatura para as ciclizações abordadas, visto que esses podem possuir características higroscópicas e alto valor comercial quando vendidos em alta pureza.

Quanto à versatilidade da metodologia desenvolvida, foi possível sintetizar 15 diferentes tiofenos 2,5-dissubstituídos com grupamentos arila, heteroarila e alquila. Diferentes 1,4-diaril-1,3-butadiinos simétricos contendo GDE ou GRE foram avaliados para a síntese de tiofenos 2,5-diarilssubstituídos, sendo a metodologia tolerável a diferentes efeitos eletrônicos e apresentando rendimentos moderados a bons. Tiofenos 2,5-diarilsubstituídos não simétricos, explorados na literatura para a modulação de fenômenos como a fluorescência, também puderam ser obtidos com a metodologia. Embora diversas variações estruturais do núcleo de tiofeno 2,5-dissubstituído já tenham sido descritas e apresentem caracterização na literatura, foi possível obter um composto inédito desta classe de moléculas, sendo caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C , HSQC, HMBC e HRMS.

A ampliação do uso de CS_3^{2-} em reações de ciclização foi realizada através da síntese de 8 diferentes compostos benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos, com rendimentos moderados a bons e tolerável a substituintes arila, heteroarila e alquila. Dentre estes, foi possível obter uma variação inédita desta classe de compostos, que foi devidamente caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C e HRMS.

Embora o uso do ânion CS_3^{2-} tenha se mostrado, de maneira geral, eficiente para a síntese das classes de compostos citadas acima, cabe destacar a contribuição do presente trabalho na expansão de possibilidades de equivalentes sintéticos de enxofre em reações de ciclização. Ainda que num primeiro momento a estrutura molecular do ânion CS_3^{2-} possa parecer não representar adequadamente um equivalente sintético para o *synthon* S^{2-} , a liberação de uma molécula de CS_2 , quando o ânion CS_3^{2-} é adicionado a um determinado eletrófilo, provavelmente é a etapa chave para a formação de intermediários de tiolato, cujas desconexões C-S levam ao *synthon* S^{2-} . Por fim, destaca-se também que este trabalho, provavelmente, é o primeiro relato de adição nucleofílica do ânion CS_3^{2-} à ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ e de seu envolvimento em reações do tipo $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, o que abre novas possibilidades de aplicação do sistema KOH/CS_2 para a síntese de outras classes de moléculas que contenham o núcleo tiofeno.

5. Parte Experimental

5.1 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 alcinos terminais **121 – 124** e **156** foram preparados conforme a literatura e suas sínteses serão descritas neste capítulo. *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrila (MeCN) e tetrahidrofurano (THF) foram purificados e secos conforme técnicas usuais.⁶² As bases hidróxido de potássio (KOH) e hidróxido de sódio (NaOH) foram maceradas à forma de pó e secas sob vácuo. Os solventes utilizados nas extrações líquido-líquido e como eluentes em purificações por cromatografia em coluna foram previamente destilados. As reações foram acompanhadas por análise cromatográfica em camada delgada (CCD) Merck com 0,2 mm de sílica gel 60 F₂₅₄ com indicador UV, e a revelação foi realizada em câmara com luz ultravioleta, cuba de iodo e solução ácida de vanilina. As cromatografias em coluna foram realizadas com sílica flash (200 – 400 mesh) sob média pressão, usando como eluentes hexano e acetato de etila, cujas proporções estão descritas nos respectivos procedimentos experimentais. Os pontos de fusão (P. F.) foram determinados em um aparelho Buchi Melting Point 560.

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

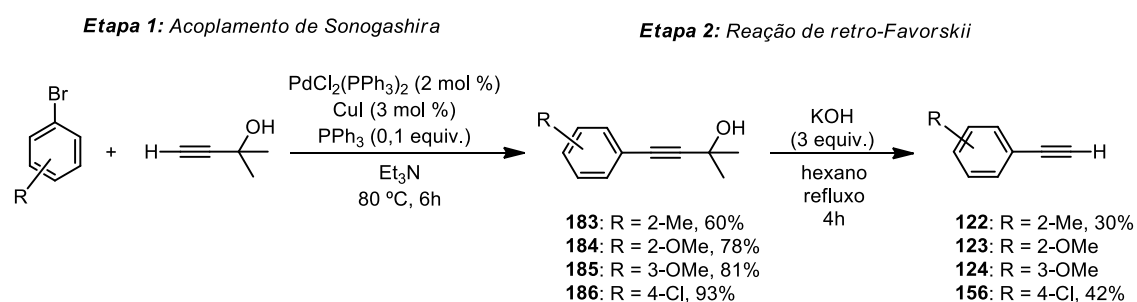
⁶² Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, 1996.

constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz). As amostras foram analisadas em tubos de 5 mm.

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

5.2 Síntese e caracterização dos compostos

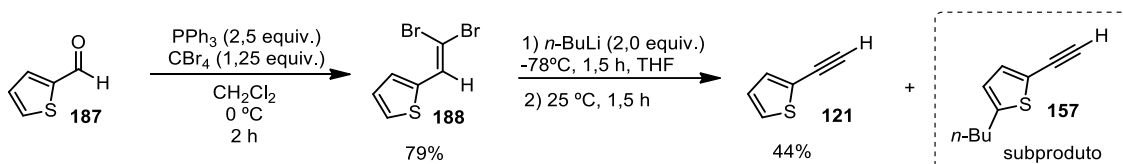
5.2.1 Procedimento geral para a síntese dos alcinos terminais **122** – **124**, **156**^{28d}



Etapa 1: Em um schlenk selado de 100 mL sob atmosfera de argônio, adicionou-se o respectivo brometo de arila (15 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,21 g, 0,3 mmol), CuI (85,5 mg, 0,45 mmol), PPh₃ (0,393 g, 1,5 mmol), o alcino terminal 2-metil-3-butil-2-ol (1,89 g, 22,5 mmol) e trietilamina (25 mL). A mistura reacional foi agitada sob atmosfera inerte à temperatura de 90 °C por 6 h. Após, o schlenk foi resfriado à temperatura ambiente e adicionou-se acetato de etila (60 mL) ao schlenk. Foram realizadas lavagens com solução saturada de NH₄Cl (2 x 60 mL) e uma lavagem com solução saturada de NaCl (60 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes. **Etapa 2:** Em um balão de duas bocas de 100 mL equipado com condensador de refluxo, adicionou-se hexano (50 mL), KOH (0,841 g, 15 mmol) e o respectivo álcool (5 mmol). O sistema foi mantido sob refluxo por 4 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 MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando hexano e acetato de etila como eluentes. Os produtos **123** e **124** foram purificados e imediatamente utilizados nas reações de dimerização.

5.2.2 Procedimento para a síntese do alcino terminal **121**⁶³



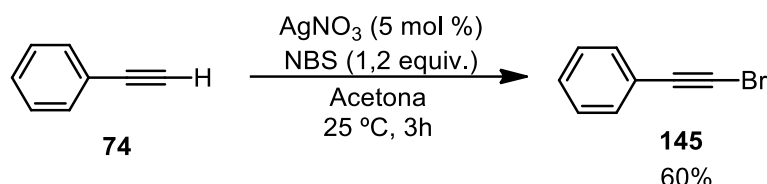
Etapa 1: Em um balão bitubulado sob atmosfera de argônio e sob temperatura de 0 °C, adicionou-se diclorometano (25 mL) e CBr₄ (4,15 g, 12,5 mmol). A mistura foi agitada por 5 minutos e, então, adicionou-se PPh₃ (6,55 g, 25 mmol) ao balão. Após 5 minutos sob agitação, foi obtida uma solução laranja, e então adicionou-se o reagente 2-tiofeno carboxaldeído **187** (1,12 g, 10 mmol) ao balão, gota a gota, lentamente. O sistema foi mantido sob agitação a 0 °C por 2 horas. Após, adicionou-se diclorometano ao balão (60 mL) e foram realizadas lavagens com solução saturada de NaCl (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O respectivo dibrometo vinílico **188** foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente.

Etapa 2: Em um balão bitubulado sob atmosfera de argônio e à temperatura ambiente, adicionou-se THF (35 mL) e o dibrometo vinílico **188** (2,12 g, 7,9 mmol). O balão foi resfriado a -78 °C com auxílio de um banho de acetona resfriado com nitrogênio líquido. Em seguida, adicionou-se *n*-BuLi (6,32 mL de uma solução 2,5 mol.L⁻¹ em hexano, 15,8 mmol) ao balão, gota a gota, lentamente. O sistema foi mantido sob agitação à temperatura de -78 °C por 1,5 h. Após, o balão foi levado à temperatura ambiente e a mistura foi agitada por mais 1,5 h. Em seguida, adicionou-se acetato de etila ao balão (60 mL) e foram realizadas lavagens com solução saturada de NH₄Cl (3 x 50 mL). A fase orgânica

⁶³ Rosiak, A.; Frey, W. Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4044.

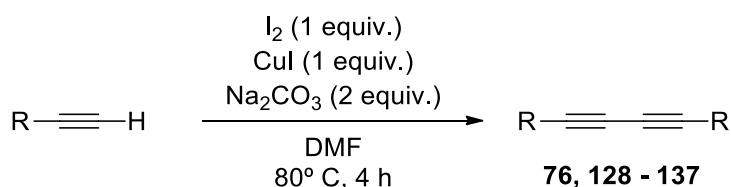
foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Ao realizar a purificação por coluna cromatográfica utilizando hexano como eluente, foram isolados o respectivo alcino terminal **121** (0,38 g, 3,5 mmol) e o subproduto reacional **157** (0,28 g, 1,7 mmol).

5.2.3 Procedimento para a síntese do 1-bromoalcino **145**⁶⁴



Em um balão monotubulado de 100 mL sob atmosfera de argônio, adicionou-se acetona (30 mL), fenilacetileno **74** (0,612 g, 6 mmol), NBS (1,28 g, 7,2 mmol), AgNO₃ (51 mg, 0,3 mmol) e em seguida o balão foi revestido com papel alumínio. A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 3 horas. Após, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o produto **145** foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente.

5.2.4 Procedimento para a síntese de 1,3-diinos simétricos **76, 128 - 137**^{51a}

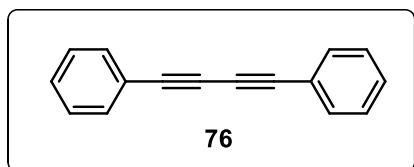


Em um tubo de Schlenk, foram adicionados DMF (3 mL), o respectivo alcino terminal (3 mmol), CuI (0,57 g, 3 mmol), I₂ (0,76 g, 3 mmol) e Na₂CO₃ (0,64 g, 6 mmol). A reação permaneceu sob agitação à temperatura de 80 °C por 4 horas. Após esse período, o tubo de Schlenk foi resfriado à temperatura ambiente, 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 extraída com solução saturada de Na₂S₂O₃ (40 mL) e com solução saturada

⁶⁴ Gao, Y.; Wu, G.; Zhou, Q.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2716.

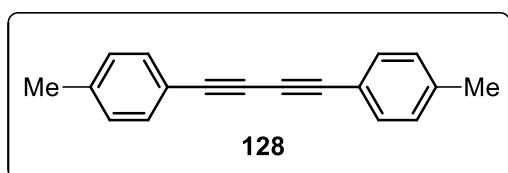
de NaCl (2 x 40 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.

1,4-difenilbuta-1,3-diino (76)⁶⁵



Conforme o procedimento geral, o produto **76** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 99% (0,30 g). Sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,55 – 7,49 (m, 4H); 7,39 – 7,28 (m, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 132,4; 129,2; 128,4; 121,7; 81,5; 73,9.

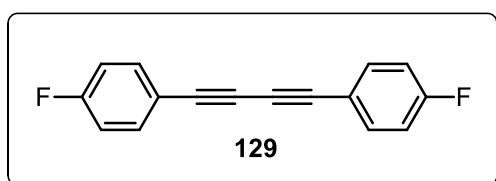
1,4-di-*p*-toluilbuta-1,3-dino (128)⁶⁵



Conforme o procedimento geral, o produto **128** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 95% (0,33 g). Sólido branco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H); 7,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H); 2,36 (s, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 139,5; 132,4; 129,2; 118,8; 81,5; 73,4; 21,6.

1,4-bis(4-fluorofenil)buta-1,3-dino (129)⁶⁵

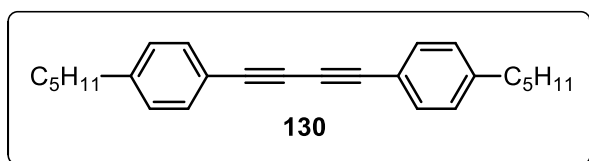


Conforme o procedimento geral, o produto **129** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 95% (0,34 g). Sólido branco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,55 – 7,48 (m, 4H); 7,08 – 6,99 (m, 4H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 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.

⁶⁵ Xue, J.; Luo, M.-T.; Wen, Y.-L.; Ye, M.; Liu, L.-X.; Chen, Z.-W. *Synthesis* **2014**, 46, 3191.

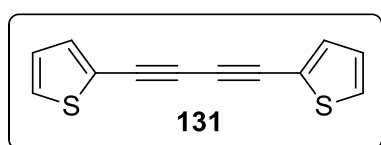
1,4-bis(4-pentilfenil)buta-1,3-diino (130)⁶⁶



Conforme o procedimento geral, o produto **130** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento:

73% (0,37 g). Sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H); 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H); 2,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H); 1,66 – 1,55 (m, 4H); 1,40 – 1,24 (m, 8H); 0,89 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 144,5; 132,4; 128,5; 119,0; 81,6; 73,5; 35,9; 31,4; 30,8; 22,5; 14,0.

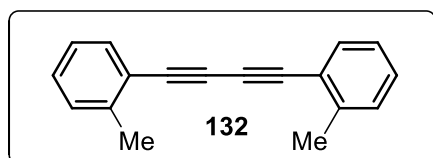
1,4-bis(2-tienil)buta-1,3-diino (131)⁶⁶



Conforme o procedimento geral, o produto **131** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 83% (0,27 g).

Sólido cinza. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 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). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 134,4; 128,9; 127,2; 121,8; 77,8; 76,6.

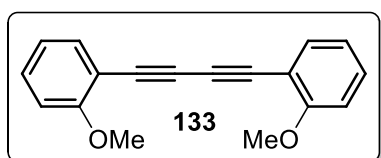
1,4-di-(*o*-toluil)buta-1,3-diino (132)⁶⁷



Conforme o procedimento geral, o produto **132** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 55% (0,19 g). Sólido amarelo. ¹H RMN (400

MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H). 7.29 – 7,19 (m, 4H); 7,15 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,49 (s, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 141,6; 132,9; 129,5; 129,1; 125,6; 121,7; 81,1; 77,5; 20,7.

1,4-bis(2-metoxifenil)buta-1,3-diino (133)⁶⁸



Conforme o procedimento geral, o produto **133** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente.

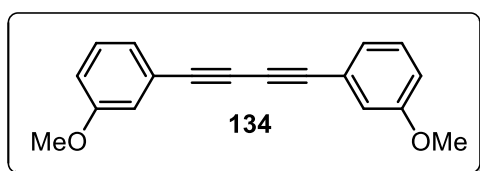
⁶⁶ Wang, P.; Liu, X.; Zhang, S. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 187.

⁶⁷ Feng, L.; Hu, T.; Zhang, S.; Xiong, H.-Y.; Zhang, G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9487.

⁶⁸ Liu, D.-X.; Li, F.-L.; Li, H.-X.; Gong, W.-J.; Gao, J.; Lang, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4817.

Rendimento: 35% (0,14 g). Sólido amarelo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 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). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 161,3; 134,4; 130,5; 120,5; 111,3; 110,6; 78,6; 78,0; 55,8.

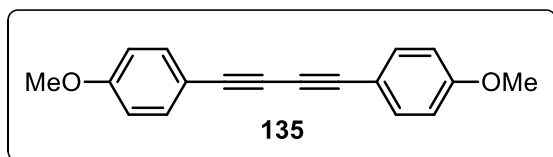
1,4-bis(3-metoxifenil)buta-1,3-diino (134)



Conforme o procedimento geral, o produto **134** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 79%

(0,31 g). Sólido amarelo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : (ppm) 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). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : (ppm) 159,3; 129,5; 125,0; 122,7; 117,1; 116,0; 81,5; 73,6; 55,3.

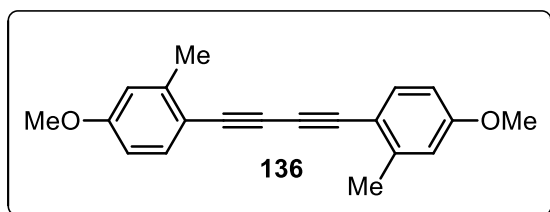
1,4-bis(4-metoxifenil)buta-1,3-diino (135)⁶²



Conforme o procedimento geral, o produto **135** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 32% (0,12 g).

Sólido amarelo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 4H); 6,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 4H); 3,82 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 160,2; 134,0; 114,1; 113,9; 81,2; 72,9; 55,3.

1,4-bis(4-metoxi-2-metilfenil)buta-1,3-diino (136)⁶⁹



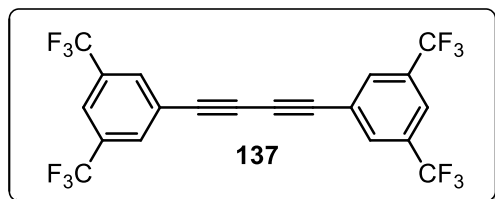
Conforme o procedimento geral, o produto **136** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 37% (0,16 g). Sólido branco.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,74 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H); 6,69 (dd, $J = 8,5; 2,6$ Hz,

⁶⁹ Balamurugan, R.; Naveen, N.; Manojveer, S.; Nama, M. V. *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 567.

2H); 3,80 (s, 6H); 2,46 (s, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160,0; 143,5; 134,3; 115,2; 114,1; 111,4; 80,8; 76,5; 55,2; 21,0.

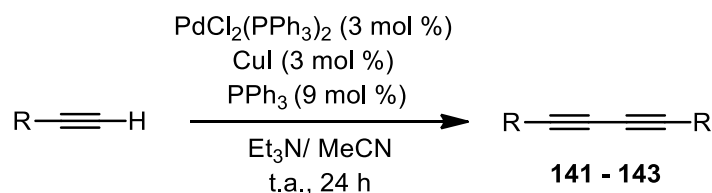
1,4-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)buta-1,3-diino (**137**)⁷⁰



Conforme o procedimento geral, o produto **137** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 95% (0,67 g). Sólido branco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,89 (s, 4H); 7,81 (s, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 132,4; 132,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,0$ Hz); 123,6; 123,0; 122,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273,0$ Hz); 79,7; 76,1.

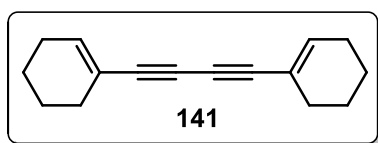
5.2.5 Procedimento para a síntese de 1,3-diinos simétricos **141** - **143**



Em um balão monotubulado, foram adicionados acetonitrila (60 mL), trietilamina (30 mL), CuI (23 mg, 0,12 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (84 mg, 0,12 mmol), PPh_3 (94 mg, 0,36 mmol) e o respectivo alcino terminal (4 mmol). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 h. Após esse período, a reação foi diluída em acetato de etila (80 mL) e lavada com solução aquosa de HCl (1 mol L^{-1}) (2 x 40 mL) e água deionizada (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.

⁷⁰ Chen, Z.; Jiang, H.; Wang, A.; Yang, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6700

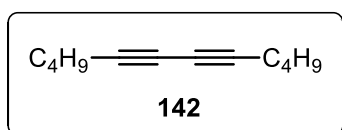
1,4-di(ciclohex-1-enil)buta-1,3-diino (141)⁶⁷



Conforme o procedimento geral, o produto **141** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 95% (0,40 g).

Sólido branco. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,26 – 6,22 (m, 2H); 2,19 – 2,08 (m, 8H); 1,69 – 1,52 (m, 8H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 138,1; 119,9; 82,7; 71,5; 28,7; 25,9; 22,1; 21,3.

Dodeca-5,7-diino (142)⁷¹



Conforme o procedimento geral, o produto **142** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 67% (0,22 g).

Óleo incolor. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H); 1,55 – 1,38 (m, 8H); 0,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 77,4; 65,2; 30,3; 21,9; 18,8; 13,5.

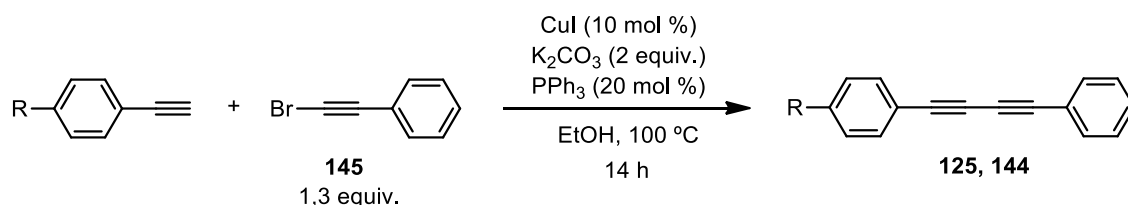
Octadeca-8,10-diino (143)⁷²



Conforme o procedimento geral, o produto **143** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 53% (0,26 g).

Óleo incolor. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 4H); 1,58 – 1,46 (m, 4H); 1,44 – 1,21 (m, 16H); 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 77,5; 65,2; 31,7; 28,80; 28,76; 28,3; 22,6; 19,2; 14,0.

5.2.6 Procedimento para a síntese de 1,3-diinos não simétricos **125** e **144**^{53a}

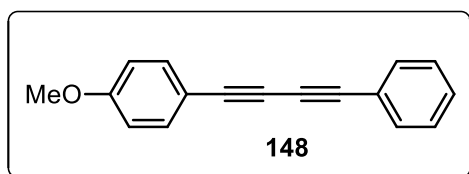


⁷¹ Montel, F.; Beaudegnies, R.; Kessabi, J.; Martin, B.; Muller, E.; Wendeborn, S.; Jung, P. M. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1905

⁷² Holganza, M. K.; Trigoura, L.; Elfarra, S.; Seo, Y.; Oiler, J.; Xing, Y. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1179.

Em um schlenk de tubo selado sob atmosfera de argônio, foram adicionados CuI (28 mg, 0,15 mmol), PPh₃ (79 mg, 0,3 mmol), K₂CO₃ (0,41 g, 3 mmol), alcino terminal (1,5 mmol), 1-bromoalcino (0,35 g, 1,95 mmol) e etanol seco (6 mL). A reação permaneceu sob agitação a 100°C 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 extraída com solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.

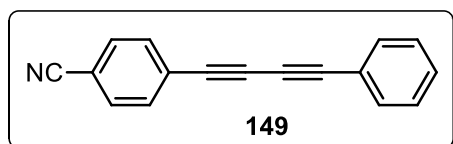
1-metoxi-4-(fenilbuta-1,3-diin-1-il)benzeno (148)⁷³



Conforme o procedimento geral, o produto **148** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 53% (0,18

g). Sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 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.

4-(fenilbuta-1,3-diin-1-il)benzonitrila (149)⁷⁴



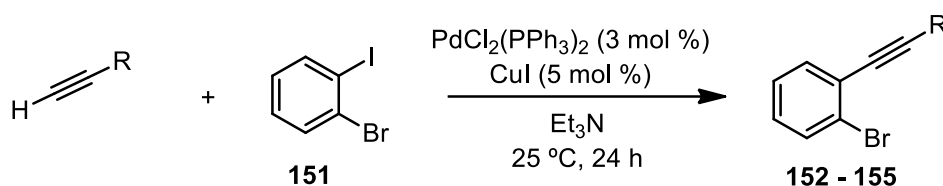
Conforme o procedimento geral, o produto **149** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano e acetato de etila

(90:10) como eluente. Rendimento: 55% (0,19 g). Sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,65 – 7,58 (m, 4H); 7,57 – 7,52 (m, 2H); 7,44 – 7,33 (m, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 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.

⁷³ Sagadevan, A.; Lyu, P.-C.; Hwang, K. C. *Green Chem.* **2016**, 4526

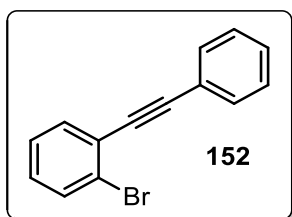
⁷⁴ Li, X.; Xie, X.; Sun, N.; Liu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 6994.

5.2.7 Procedimento para síntese de 2-alcinil bromobenzenos **152** – **155**^{29c}



Em um tubo de schlenk sob atmosfera de argônio, foram adicionados 2-bromo-1-iodobenzeno (0,42 g, 1,5 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (31 mg, 0,045 mmol), CuI (14 mg, 0,075 mmol) 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 NH₄Cl (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.

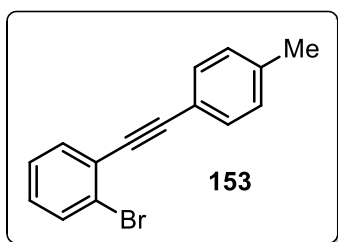
1-bromo-2-(fenilletinil)benzeno (152)⁷⁵



Conforme o procedimento geral, o produto **152** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 99% (0,38 g). Óleo incolor.) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,61 (dd, *J* = 8,0; 1,2 Hz, 1H); 7,60 – 7,53 (m, 3H); 7,40 – 7,33 (m, 3H); 7,29 (td, *J* = 7,6; 1,2 Hz, 1H); 7,18 (td, *J* = 7,8; 1,7 Hz, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 133,2; 132,4; 131,7; 129,3; 128,6; 128,4; 127,0; 125,6; 125,4; 122,9; 93,9; 88,0.

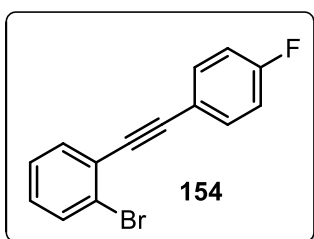
⁷⁵ Naveen, K.; Perumal, P. T.; Cho, D.-H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4350

1-bromo-2-(p-toluiletinil)benzeno⁷⁵



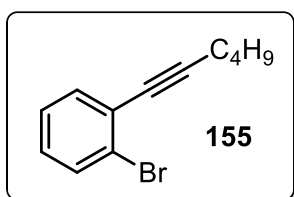
Conforme o procedimento geral, o produto **153** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 95% (0,39 g). Óleo incolor. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,60 (dd, *J* = 8,0; 1,2 Hz, 1H); 7,54 (dd, *J* = 7,7; 1,7 Hz, 1H); 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,27 (td, *J* = 7,6; 1,2 Hz, 1H); 7,19 – 7,14 (m, 3H); 2,37 (s, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 138,8; 133,1; 132,4; 131,6; 129,1; 129,1; 126,9; 125,6; 125,5; 119,8; 94,2; 87,4; 21,6.

1-bromo-2-((4-fluorofenil)etinil)benzeno (154)⁷⁵



Conforme o procedimento geral, o produto **154** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 99% (0,41 g). Sólido branco. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,61 (dd, *J* = 8,0; 1,0 Hz, 1H); 7,59 – 7,49 (m, 3H); 7,29 (td, *J* = 7,6; 1,1 Hz, 1H); 7,18 (td, *J* = 7,8; 1,7 Hz, 1H); 7,06 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162,7 (d, ¹*J*_{C-F} = 250,1 Hz); 133,6 (d, ³*J*_{C-F} = 8,6 Hz); 133,1; 132,4; 129,4; 127,0; 125,6; 125,2; 119,0 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,4 Hz); 115,7 (d, ²*J*_{C-F} = 22,1 Hz); 92,8; 87,7.

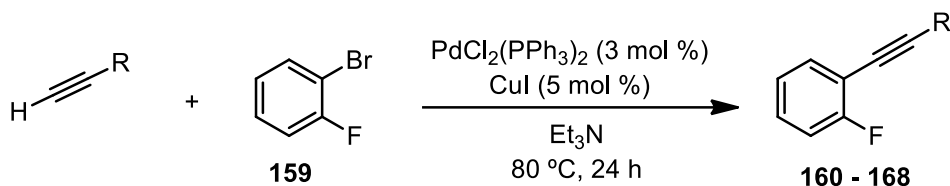
1-bromo-2-(hex-1-en-1-il)benzeno (155)⁷⁶



Conforme o procedimento geral, o produto **155** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 47% (0,17 g). Óleo incolor. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,55 (dd, *J* = 8,0; 1,2 Hz, 1H); 7,42 (dd, *J* = 7,7; 1,7 Hz, 1H); 7,22 (td, *J* = 7,7; 1,2 Hz, 1H); 7,11 (td, *J* = 8,0; 1,7 Hz, 1H); 2,47 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H); 1,67 – 1,59 (m, 2H); 1,58 – 1,48 (m, 2H); 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 133,3; 132,2; 128,6; 126,8; 126,1; 125,4; 95,6; 79,3; 30,6; 21,9; 19,2; 13,6.

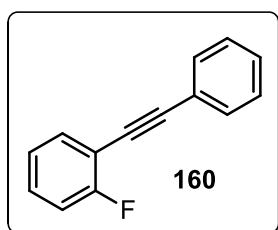
⁷⁶ Körner, C.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5968

5.2.8 Procedimento para síntese de 2-alkinil fluorobenzenos **160** – **168**^{29c}



Em um schlenk de tubo selado sob atmosfera de argônio, foram adicionados 2-bromo-1-iodobenzeno (0,42 g, 1,5 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (31 mg, 0,045 mmol), CuI (14 mg, 0,075 mmol) 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 de 80°C por 24 horas. Após esse período, adicionou-se acetato de etila (60 mL) ao sistema e a mistura foi lavada com solução saturada de NH₄Cl (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.

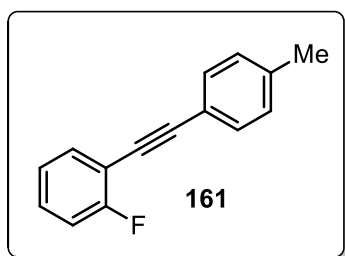
1-fluoro-2-(feniletinil)benzeno (160)⁷⁷



Conforme o procedimento geral, o produto **160** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 89% (0,26 g). Óleo incolor. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,65 – 7,52 (m, 3H); 7,45 – 7,31 (m, 4H); 7,20 – 7,11 (m, 2H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162,6 (d, ¹J_{C-F} = 251,6 Hz); 133,4; 131,7; 129,9 (d, ³J_{C-F} = 7,9 Hz); 128,6; 128,3; 123,9 (d, ⁴J_{C-F} = 3,8 Hz); 122,9; 115,5 (d, ²J_{C-F} = 20,9 Hz); 111,9 (d, ²J_{C-F} = 15,7 Hz); 94,4 (d, ⁴J_{C-F} = 3,2 Hz); 82,6.

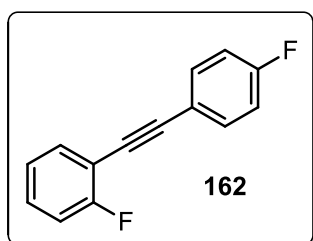
⁷⁷ Bizier, N. P.; Wackerly, J. W.; Braunstein, E. D.; Zhang, M.; Nodder, S. T.; Carlin, S. M.; Katz, J. L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5987

1-fluoro-2-(*p*-toluiletinil)benzeno (161)⁷⁸



Conforme o procedimento geral, o produto **161** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 85% (0,27 g). Sólido branco. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,59 – 7,37 (m, 3H); 7,35 – 7,19 (m, 1H); 7,20 – 7,00 (m, 4H); 2,32 (s, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162,5 (d, ¹J_{C-F} = 251,4 Hz); 138,7; 133,3; 131,5; 129,7 (d, ³J_{C-F} = 7,9 Hz); 129,1; 123,9 (d, ⁴J_{C-F} = 3,8 Hz); 119,8; 115,4 (d, ²J_{C-F} = 21,1 Hz); 112,0 (d, ²J_{C-F} = 15,8 Hz); 94,6; 82,0.

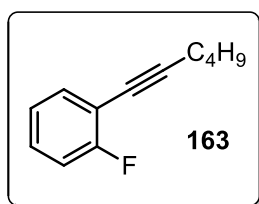
1-fluoro-2-((4-fluorofenil)etinil)benzeno (162)⁷⁹



Conforme o procedimento geral, o produto **162** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 93% (0,30 g). Sólido branco. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,58 – 7,47 (m, 3H); 7,36 – 7,27 (m, 1H); 7,16 – 7,01 (m, 4H). **¹³C**

RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162,7 (d, ¹J_{C-F} = 250,0 Hz); 162,6 (d, ¹J_{C-F} = 251,6 Hz); 133,6 (d, ³J_{C-F} = 8,4 Hz); 133,3; 130,0 (d, ³J_{C-F} = 7,9 Hz); 124,0 (d, ⁴J_{C-F} = 3,8 Hz); 119,0 (d, ⁴J_{C-F} = 3,5 Hz); 115,7 (d, ²J_{C-F} = 22,1 Hz); 115,5 (d, ²J_{C-F} = 20,9 Hz); 111,7 (d, ²J_{C-F} = 15,7 Hz); 93,3 (d, ⁴J_{C-F} = 3,2 Hz); 82,4.

1-fluoro-2-(hex-1-en-1-il)benzeno (163)

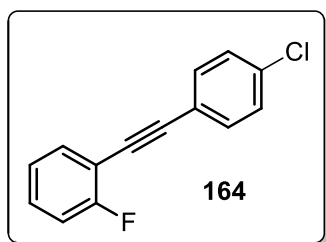


Conforme o procedimento geral, o produto **163** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 42% (0,11 g). Óleo incolor. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,39 (td, *J* = 7,6; 1,9 Hz, 1H); 7,28 – 7,20 (m, 1H); 7,08 – 7,01 (m, 2H); 2,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,70 – 1,56 (m, 2H); 1,55 – 1,45 (m, 2H); 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162,8 (d, ¹J_{C-F} = 250,0 Hz); 133,5; 129,0 (d, ³J_{C-F} = 7,8 Hz); 123,7 (d, ⁴J_{C-F} = 3,8 Hz); 115,3 (d, ²J_{C-F} = 21,2 Hz); 112,5 (d, ²J_{C-F} = 16,0 Hz); 95,9 (d, ⁴J_{C-F} = 3,5 Hz); 73,8; 30,7; 22,0; 19,3; 13,6.

⁷⁸ Hudson, R.; Bizier, N. P.; Esdale, K. N.; Katz, J. L. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2273.

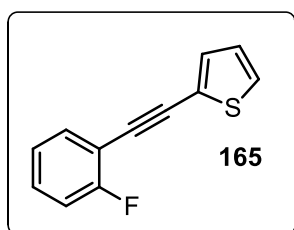
⁷⁹ Shao, X.-B.; Jiang, X.; Li, Q.-H.; Zhao, Z.-G. *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 6063.

1-((4-clorofenil)etnil)-2-fluorobenzeno (164)



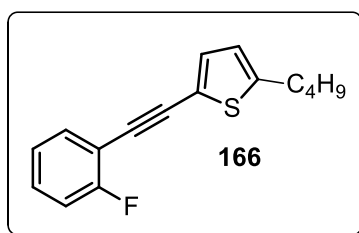
Conforme o procedimento geral, o produto **164** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 60% (0,21 g). Sólido amarelo. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,54 – 7,44 (m, 3H); 7,37 – 7,29 (m, 3H); 7,16 – 7,08 (m, 2H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162,6 (d, ¹J_{C-F} = 251,9 Hz); 134,6; 133,4; 132,9; 130,2 (d, ³J_{C-F} = 8,0 Hz); 128,7, 124,0 (d, ⁴J_{C-F} = 3,9 Hz); 121,3; 115,6 (d, ²J_{C-F} = 20,9 Hz); 111,6 (d, ²J_{C-F} = 15,7 Hz); 93,2; 83,6.

2-((2-fluorofenil)etnil)tiofeno (165)⁷⁹



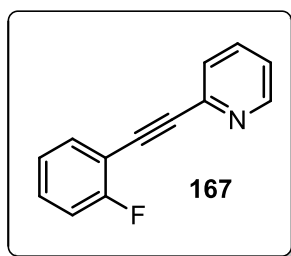
Conforme o procedimento geral, o produto **165** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 57% (0,17 g). Óleo amarelo. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,49 (td, *J* = 7,4; 1,8 Hz, 1H); 7,36 – 7,27 (m, 3H); 7,15 – 7,06 (m, 2H); 7,04 – 6,97 (m, 1H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162,4 (d, ¹J_{C-F} = 252,0 Hz); 133,2; 132,4; 130,1 (d, ³J_{C-F} = 8,0 Hz); 127,7; 127,1; 124,0 (d, ⁴J_{C-F} = 3,7 Hz); 122,9; 115,5 (d, ²J_{C-F} = 20,8 Hz); 111,6; (d, ²J_{C-F} = 15,7 Hz); 87,5 (d, ⁴J_{C-F} = 3,2 Hz); 86,3.

2-butil-5-((2-fluorofenil)etnil)tiofeno (166)



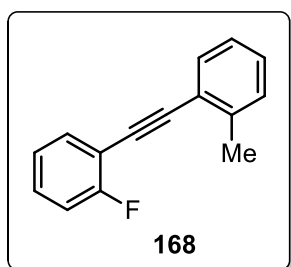
Conforme o procedimento geral, o produto **166** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 60% (0,23 g). Óleo amarelo. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,48 (td, *J* = 7,4; 1,8 Hz, 1H); 7,34 – 7,26 (m, 1H); 7,16 – 7,06 (m, 3H); 6,68 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); 2,80 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,72 – 1,61 (m, 2H); 1,47 – 1,34 (m, 2H); 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162,3 (d, ¹J_{C-F} = 251,7 Hz); 148,8; 133,1; 132,4; 129,8 (d, ³J_{C-F} = 7,9 Hz); 124,3; 123,9 (d, ⁴J_{C-F} = 3,7 Hz); 120,0; 115,5 (d, ²J_{C-F} = 20,9 Hz); 111,9 (d, ²J_{C-F} = 15,7 Hz); 88,1 (d, ⁴J_{C-F} = 3,2 Hz); 85,6; 33,6; 29,9; 22,1; 13,8. **HRMS**: calculado para C₁₆H₁₅FSNa [M + Na]⁺: 281,0771; encontrado: 281,0779.

2-((2-fluorofenil)etnil)piridina (167)



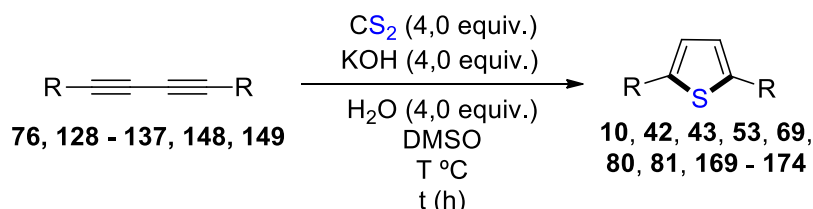
Conforme o procedimento geral, o produto **167** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 60% (0,18 g). Óleo amarelo. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,64 (ddd, *J* = 4,9; 1,7; 0,9 Hz; 1H); 7,69 (td, *J* = 7,7; 1,8 Hz, 1H); 7,63 – 7,54 (m, 2H); 7,40 – 7,32 (m, 1H); 7,26 (ddd, *J* = 7,6; 4,9; 1,2 Hz, 1H); 7,18 – 7,09 (m, 2H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162,9 (d, ¹*J*_{C-F} = 253,0 Hz); 150,1; 143,1; 136,1; 133,8; 130,7 (d, ³*J*_{C-F} = 8,0 Hz); 127,3; 124,0 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,8 Hz); 123,0; 115,6 (d, ²*J*_{C-F} = 20,7 Hz); 111,0 (d, ²*J*_{C-F} = 15,6 Hz); 93,4 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,3 Hz), 82,5.

1-fluoro-2-(*o*-toluiletinil)benzeno



Conforme o procedimento geral, o produto **168** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 48% (0,15 g). Óleo incolor. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,56 – 7,48 (m, 2H); 7,34 – 7,27 (m, 1H); 7,26 – 7,21 (m, 2H); 7,20 – 7,07 (m, 3H); 2,49 (s, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162,5 (d, ¹*J*_{C-F} = 251,4 Hz); 140,4; 133,2; 131,8; 129,8 (d, ³*J*_{C-F} = 7,9 Hz); 129,5; 128,6; 125,5; 123,9 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,7 Hz); 122,6; 115,5 (d, ²*J*_{C-F} = 20,9 Hz); 112,1 (d, ²*J*_{C-F} = 15,8 Hz); 93,5 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,3 Hz); 86,6; 20,7.

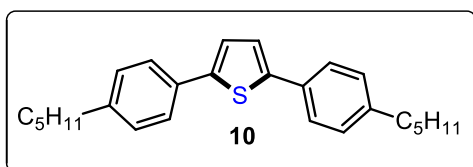
5.2.9 Procedimento para a síntese de tiofenos 2,5-diarilssubstituídos **10**, **42**, **43**, **53**, **69**, **80**, **81**, **169** - **174**



Em um tubo de schlenk sob atmosfera de argônio, foram adicionados DMSO (2 mL), CS₂ (1 mmol, 60 μL) e KOH em pó (56 mg, 1 mmol). A mistura foi

agitada à temperatura ambiente por 15 minutos, tornando-se uma solução vermelha-escura. Após, o correspondente 1,3-diino (0,25 mmol) e água deionizada (1 mmol, 18 µL) foram adicionados. A mistura reacional foi aquecida (50 °C para o composto **42**, 80° C para os demais 2,5-diariltiofenos) e agitada sob atmosfera de argônio pelos tempos reacionais indicados na Tabela 6. Em seguida, o tubo de Schlenk foi resfriado à temperatura ambiente e adicionou-se acetato de etila (60 mL) à mistura reacional, que foi lavada com solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.

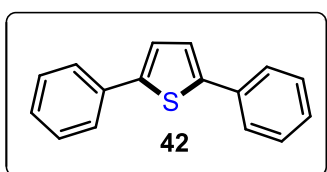
2,5-bis(4-pentilfenil)tiofeno (**10**)¹⁵



Conforme o procedimento geral, o produto **10** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 80% (75 mg). Sólido branco.

P.F.: 143 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H); 7,21 (s, 2H); 7,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H); 2,64 – 2,57 (m, 4H); 1,69 – 1,57 (m, 4H); 1,38 – 1,29 (m, 8H); 0,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 6H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143,2; 142,3; 131,8; 128,9; 125,45; 123,4; 35,6; 31,5; 31,1; 22,5; 14,0. **HRMS:** calculado para C₂₆H₃₂S [M⁺]: 376,2220; encontrado: 376,2295.

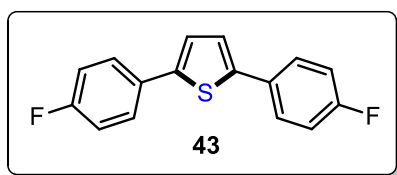
2,5-difeniltiofeno (**42**)¹⁵



Conforme o procedimento geral e utilizando 0,3 mmol do respectivo 1,3-diino **76**, o produto **42** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 78% (55 mg). Sólido branco.

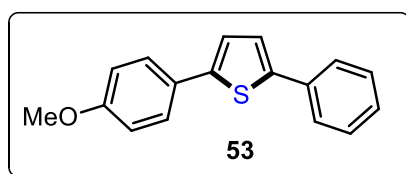
P.F.: 150 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,64 – 7,60 (m, 4H); 7,40 – 7,34 (m, 4H); 7,31 – 7,24 (m, 4H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143,6; 134,3; 128,9; 127,5; 125,6; 124,0. **HRMS:** calculado para C₁₆H₁₂S [M⁺]: 236,0660; encontrado: 236,0728.

2,5-bis(4-fluorofenil)tiofeno (43)¹⁵



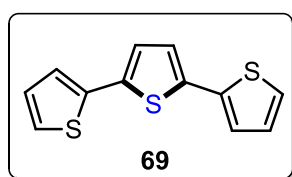
Conforme o procedimento geral, o produto **43** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 74% (48 mg). Sólido branco. **P.F.:** 178 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,60 – 7,53 (m, 4H); 7,19 (s, 2H); 7,12 – 7,03 (m, 4H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162,3 (d, ¹J_{C-F} = 247,5 Hz); 142,5; 130,5 (d, ⁴J_{C-F} = 3,5 Hz); 127,3 (d, ³J_{C-F} = 8,0 Hz); 124,0; 115,9 (d, ²J_{C-F} = 21,9 Hz). **HRMS:** calculado para C₁₆H₁₀F₂S [M⁺]: 272,0466; encontrado: 272,0438.

2-(4-metoxifenil)-5-feniltiofeno (53)^{28c}



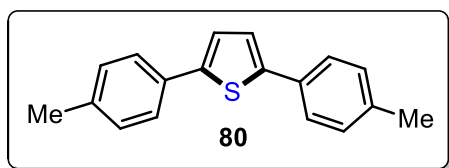
Conforme o procedimento geral, o produto **53** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando gradiente de hexano e acetato de etila (98:2) como eluente. Rendimento: 75% (50 mg). Sólido amarelo claro. **P.F.:** 167 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,61 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,27 – 7,24 (m, 2H); 7,17 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 6,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 3,83 (s, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159,2; 143,6; 142,6; 134,4; 128,9; 127,3; 127,2; 126,9; 125,5; 123,9; 122,9; 114,3; 55,4. **HRMS:** calculado para C₁₇H₁₄OS [M⁺]: 266,0765; encontrado: 266,0772.

2,2':5',2''-tertiofeno (69)¹⁵



Conforme o procedimento geral, o produto **69** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 70% (43 mg). Sólido verde. **P.F.:** 94 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,21 (dd, *J* = 5,1; 1,1 Hz, 2H); 7,17 (dd, *J* = 3,6; 1,1 Hz, 2H); 7,07 (s, 2H); 7,02 (dd, *J* = 5,1; 3,6 Hz, 2H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 137,1; 136,2; 127,9; 124,5; 124,3; 123,7. **HRMS:** calculado para C₁₂H₈S₃ [M⁺]: 247,9783; encontrado: 247,9661.

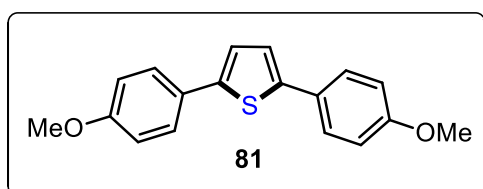
2,5-di-*p*-toluilitiofeno (80)¹⁵



Conforme o procedimento geral, o produto **80** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 74% (49 mg). Sólido branco. **P.F.:** 178 °C. **¹H RMN**

(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H); 7,21 (s, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H); 2,36 (s, 6H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143,2; 137,2; 131,6; 129,5; 125,5; 123,4; 21,2. **HRMS:** calculado para C₁₈H₁₆S [M⁺]: 264,0968; encontrado: 264,0844.

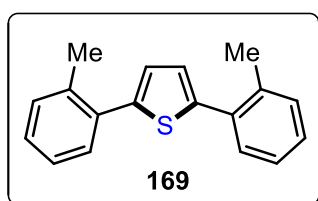
2,5-bis(4-metoxifenil)tiofeno (81)⁸⁰



Conforme o procedimento geral, o produto **81** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 42%

(31 mg). Sólido amarelo claro. **P.F.:** 215 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H); 7,14 (s, 2H); 6,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H); 3,84 (s, 6H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159,1; 142,5; 127,3; 126,8; 122,9; 114,3; 55,4. **HRMS:** calculado para C₁₈H₁₆O₂SNa [M + Na]⁺: 319,0764; encontrado: 319,0764.

2,5-di-*o*-toluilitiofeno (169)⁸¹

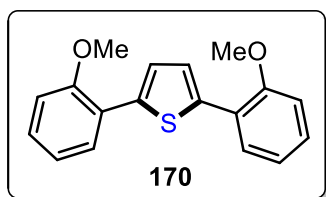


Conforme o procedimento geral, o produto **169** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 60% (40 mg). Óleo incolor. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,53 – 7,42 (m, 2H); 7,33 – 7,18 (m, 6H); 7,05 (s, 2H); 2,49 (s, 6H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 142,9; 135,9; 134,1; 130,8; 130,3; 127,7; 126,4; 125,9; 21,3. **HRMS:** calculado para C₁₈H₁₆S [M⁺]: 264,0968; encontrado: 264,0912.

⁸⁰ Xu, H.; Wu, L.; Tian, J.; Wang, J.; Wang, P.; Niu, X.; Yao, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 6690.

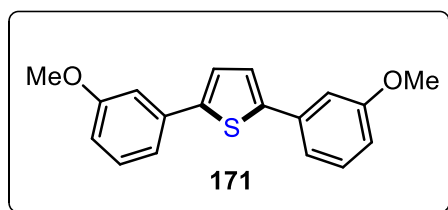
⁸¹ Urselmann, D.; Antovic, D.; Müller, T. J. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1499.

2,5-bis(2-metoxifenil)tiofeno (170)⁴²



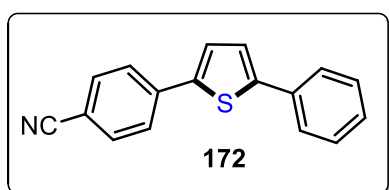
Conforme o procedimento geral, o produto **170** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 65% (48 mg). Sólido roxo. **P.F.:** 91 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,60 (dd, *J* = 7,6; 1,6 Hz, 2H); 7,41 (s, 2H); 7,19 – 7,14 (m, 2H); 6,94 – 6,88 (m, 4H); 3,85 (s, 6H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155,7; 139,2; 128,4; 128,1; 125,7; 123,6; 120,9; 111,7; 55,6. **HRMS:** calculado para C₁₈H₁₆O₂S [M⁺]: 296,0866; encontrado: 296,0952.

2,5-bis(3-metoxifenil)tiofeno (171)⁸¹



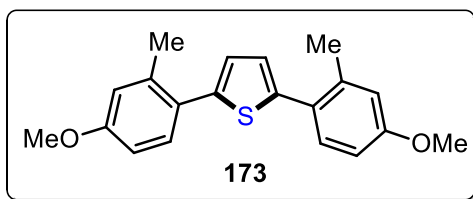
Conforme o procedimento geral, o produto **171** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 72% (48 mg). Sólido amarelo. **P.F.:** 75 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,29 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,27 (s, 2H); 7,25 – 7,20 (m, 2H); 7,17 – 7,14 (m, 2H); 6,83 (ddd, *J* = 8,1; 2,5; 1,0 Hz, 2H); 3,85 (s, 6H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159,9; 143,4; 135,5; 129,9; 124,1; 118,2; 113,0; 111,2; 55,3. **HRMS:** calculado para C₁₈H₁₆O₂S [M⁺]: 296,0866; encontrado: 296,0947.

4-(5-feniltiofen-2-il)benzonitrila (172)



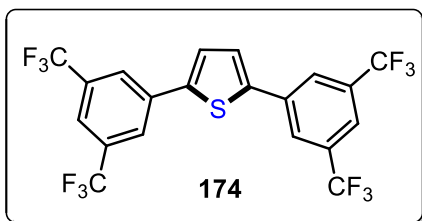
Conforme o procedimento geral, o produto **172** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano e acetato de etila (95:5) como eluente. Rendimento: 52% (34 mg). Sólido amarelo. **P.F.:** 174 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,73 – 7,69 (m, 2H); 7,69 – 7,62 (m, 4H); 7,44 – 7,39 (m, 3H); 7,36 – 7,31 (m, 2H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146,1; 141,0; 138,5; 133,7; 132,7; 129,0; 128,1; 126,1; 125,8; 125,7; 124,4; 118,9; 110,4. **HRMS:** calculado para C₁₇H₁₁NSNa [M + Na]⁺: 284,0505; encontrado: 284,0510.

2,5-bis(4-metoxi-2-metilfenil)tiofeno (173)^{20b}



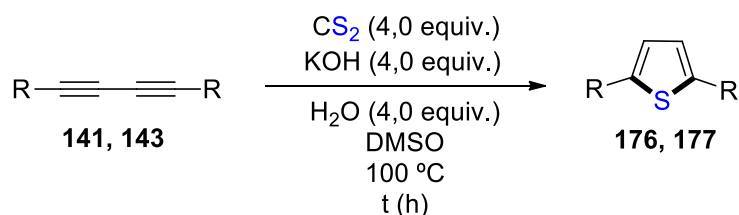
Conforme o procedimento geral, o produto **173** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano e acetato de etila (90:10) como eluente. Rendimento: 21% (17 mg). Sólido branco. **P.F.:** 72 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,95 (s, 2H); 6,82 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H); 6,78 (dd, *J* = 8,4; 2,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 6H); 2,46 (s, 6H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159,0; 142,2; 137,5; 131,4; 126,8; 126,0; 116,1; 111,2; 55,3; 21,5. **HRMS:** calculado para C₂₀H₂₀O₂S [M⁺]: 324,1179; encontrado: 324,1221.

2,5-bis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiofeno (174)



Conforme o procedimento geral, o produto **174** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 60% (76 mg). Sólido amarelo-claro. **P.F.:** 164 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,04 (s, 4H); 7,82 (s, 2H); 7,49 (s, 2H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ: 142,1; 135,6; 132,6 (q, ²*J*_{C-F} = 33,5 Hz); 126,4; 125,5; 123,1 (q, ¹*J*_{C-F} = 272,8 Hz); 121,4. **HRMS:** calculado para C₂₀H₈F₁₂S [M⁺]: 508,0150; encontrado: 508,0252.

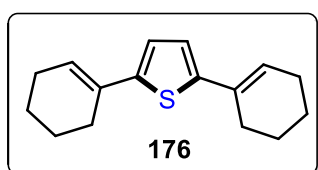
5.2.10 Procedimento para a síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos **176** e **177**



Em um schlenk de tubo selado sob atmosfera de argônio, foram adicionados DMSO (2 mL), CS₂ (1 mmol, 60 μL) e KOH em pó (56 mg, 1 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos, tornando-se uma solução vermelha-escura. Após, o correspondente 1,3-diino (0,25 mmol) e água deionizada (1 mmol, 18 μL) foram adicionados. A mistura reacional foi mantida a

100°C e agitada sob atmosfera de argônio pelos tempos reacionais indicados na Tabela 7. Em seguida, o tubo de Schlenk foi resfriado à temperatura ambiente e adicionou-se acetato de etila (60 mL) à mistura reacional, que foi lavada com solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente.

2,5-di(ciclohexen-1-enil)tiofeno (176)

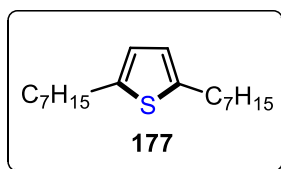


Conforme o procedimento geral, o produto **176** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 45% (27 mg).

Sólido amarelo. **P.F.:** 105 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 6,77 (s, 2H); 6,22 – 6,08 (m, 2H); 2,44 – 2,32 (m, 4H); 2,25 – 2,14 (m, 4H); 1,82 – 1,70 (m, 4H); 1,69 – 1,55 (m, 4H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143,9; 131,2; 123,6; 121,2; 27,1; 25,6; 22,7; 22,1. **HRMS:** calculado para C₁₆H₂₁S [M + H]⁺: 245,1359; encontrado: 245,1361.

2,5-diheptiltiofeno (177)⁸²

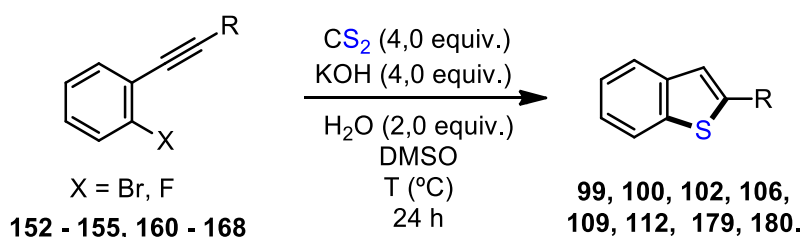


Conforme o procedimento geral, o produto **177** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 40% (28 mg). Óleo marrom.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,54 (s, 2H); 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 4H); 1,72 – 1,58 (m, 4H); 1,40 – 1,20 (m, 16H); 0,88 (t, J = 6,5 Hz, 6H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 143,3; 123,2; 31,8; 31,7; 30,2; 29,1; 29,0; 22,6; 14,1. **HRMS:** calculado para C₁₈H₃₂SNa [M + Na]⁺: 303,2117; encontrado: 303,2122.

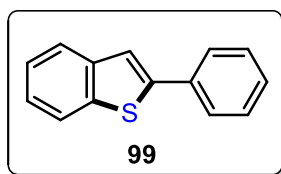
⁸² Li, Y.; Cheng, L.; Chen, L.; Li, B.; Sun, N.; Qing, N. *Youji Huaxue*. **2016**, 36, 2426.

5.2.11 Procedimento para a síntese de benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos **99**, **100**, **102**, **106**, **109**, **112**, **179**, **180**



Em um schlenk de tubo selado sob atmosfera de argônio, foram adicionados DMSO (2 mL), CS₂ (60 µL, 1 mmol) e KOH em pó (56 mg, 1 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos, tornando-se uma solução vermelha-escura. Após, o correspondente 2-alkinil halobenzeno (0,25 mmol) e água deionizada (18 µL, 1 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada sob atmosfera de argônio e mantida sob as temperaturas reacionais indicadas nas Tabelas 8, 9 e 10 por 24 h. Em seguida, o tubo de Schlenk foi resfriado à temperatura ambiente e adicionou-se acetato de etila (60 mL) à mistura reacional, que foi lavada com solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando hexano e acetato de etila como eluentes.

2-fenilbenzo[*b*]tiofeno (99**)⁸³**

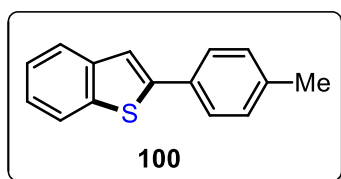


Conforme o procedimento geral e utilizando o substrato **160** sob temperatura reacional de 100 °C, produto **99** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 93% (49 mg). Sólido branco.

P.F.: 178 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,83 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,55 (s, 1H); 7,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,39 – 7,28 (m, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 144,2; 140,7; 139,5; 134,3; 128,9; 128,2; 126,5; 124,5; 124,3; 123,5; 122,2; 119,4.

⁸³ Yu, H.; Zhang, M.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8898.

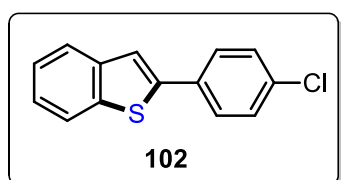
2-(*p*-toluil)benzo[*b*]tiofeno (100)⁸³



Conforme o procedimento geral e utilizando o substrato **161** sob temperatura reacional de 100 °C, produto **100** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento:

76% (43 mg). Sólido branco. **P.F.:** 170 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,81 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,49 (s, 1H); 7,36 – 7,27 (m, 2H); 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 2,38 (s, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 144,4; 140,7; 139,3; 138,3; 131,5; 129,6; 126,3; 124,4; 124,1; 123,4; 122,2; 118,8; 21,2. **HRMS:** calculado para C₁₅H₁₃S [M + H]⁺: 225,0733; encontrado: 225,0722.

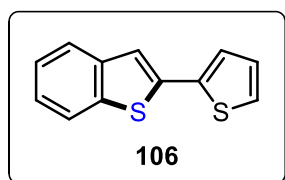
2-(4-clorofenil)benzo[*b*]tiofeno (102)^{58b}



Conforme o procedimento geral e utilizando o substrato **164** sob temperatura reacional de 120 °C, o produto **102** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento:

41% (25 mg). Sólido branco. **P.F.:** 197 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,51 (s, 1H); 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,37 – 7,29 (m, 2H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 142,8; 140,5; 139,4; 134,0; 132,8; 129,1; 127,6; 124,6; 124,5; 123,6; 122,3; 119,8.

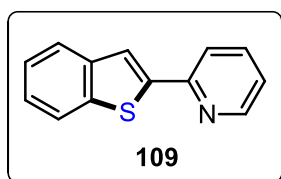
2-(tiofen-2-il)benzo[*b*]tiofeno (106)⁸³



Conforme o procedimento geral e utilizando o substrato **165** sob temperatura reacional de 100 °C, o produto **106** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 60% (32 mg). Sólido

amarelo. **P.F.:** 119 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,37 – 7,26 (m, 4H); 7,09 – 7,04 (m, 1H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 140,3; 139,1; 137,4; 137,2; 127,9; 125,5; 125,0; 124,6; 124,4; 123,4; 122,1; 119,7.

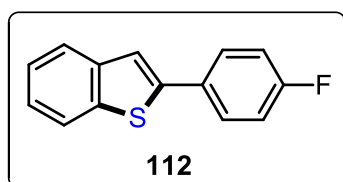
2-(benzo[*b*]tiofen-2-il)piridina (109)⁸⁴



Conforme o procedimento geral e utilizando o substrato **167** sob temperatura reacional de 100 °C, o produto **109** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano e acetato de etila (95:05) como eluente.

Rendimento: 51% (27 mg). Sólido amarelo. **P.F.:** 121 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,63 (ddd, *J* = 4,9; 1,7; 1,0 Hz, 1H); 7,90 – 7,85 (m, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,82 – 7,78 (m, 2H); 7,72 (td, *J* = 7,7; 1,7 Hz, 1H); 7,39 – 7,32 (m, 2H); 7,20 (ddd, *J* = 7,4; 4,9; 1,2 Hz, 1H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152,5; 149,7; 144,8; 140,6; 140,4; 136,6; 125,0; 124,5; 124,1; 122,57; 122,56; 121,1; 119,6. **HRMS:** calculado para C₁₃H₁₀NS [M + H]⁺: 212,0529; encontrado: 212,0528.

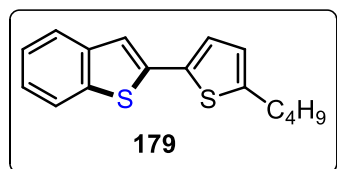
2-(4-fluorofenil)benzo[*b*]tiofeno (112)^{58b}



Conforme o procedimento geral e utilizando o substrato **162** sob temperatura reacional de 120 °C, o produto **112** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando gradiente hexano como eluente.

Rendimento: 60% (34 mg). Sólido branco. **P.F.:** 176 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,76 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,71 – 7,65 (m, 2H); 7,46 (s, 1H); 7,39 – 7,28 (m, 2H); 7,12 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162,7 (d, ¹*J*_{C-F} = 248,3 Hz); 143,0; 140,6; 139,4; 130,5 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,4 Hz); 128,2 (d, ³*J*_{C-F} = 8,1 Hz); 124,6; 124,4; 123,5; 122,2; 119,4 (d, ⁵*J*_{C-F} = 1,1 Hz); 115,9 (d, ²*J*_{C,F} = 21,8 Hz). **HRMS:** calculado para C₁₄H₉FSNa [M + Na]⁺: 251,0302; encontrado: 251,0306.

2-(5-butiltiofen-2-il)benzo[*b*]tiofeno (179)



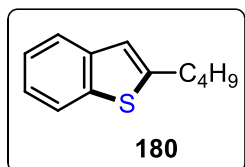
Conforme o procedimento geral e utilizando o substrato **166** sob temperatura reacional de 100 °C, o produto **179** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento:

66% (45 mg). Sólido amarelo. **P.F.:** 65 °C. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,69 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,35 – 7,26 (m, 3H); 7,10 (d, *J*

⁸⁴ Ouyang, J.-S.; Li, Y.-F.; Huang, F.-D.; Lu, D.-D.; Liu, F.-S. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 371

= 3,6 Hz, 1H); 6,72 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 2,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,75 – 1,62 (m, 2H); 1,50 – 1,33 (m, 2H); 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 146,6; 140,5; 138,9; 137,8; 134,7; 124,9; 124,8; 124,5; 124,2; 123,2; 122,0; 118,8; 33,7; 29,9; 22,1; 13,8. **HRMS**: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 273,0767; encontrado: 273,0772.

2-butilbenzo[*b*]tiofeno (180)



Conforme o procedimento geral e utilizando o substrato **163** sob temperatura reacional de 120 °C, o produto **180** foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano como eluente. Rendimento: 21% (10 mg). Óleo incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,34 – 7,21 (m, 2H); 6,99 (s, 1H); 2,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,80 – 1,67 (m, 2H); 1,50 – 1,37 (m, 2H); 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 146,8; 140,2; 139,3; 123,9; 123,3; 122,6; 122,1; 120,4; 33,2; 30,5; 22,2; 13,8. **HRMS**: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 191,0889; encontrado: 191,0894

6. Referências Bibliográficas

1. (a) Dinges, J.; Lamberth, C. *Bioactive Heterocyclic Compounds Classes: Pharmaceuticals*. Wiley-VCH, **2012**; (b) Al-Mulla, A. A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds. *Der Pharma Chem.* **2017**, *9*, 141;
2. Pozharskii, A.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry And Applications*. Wiley-VCH, **2011**.
3. (a) Mills, K.; Joule, J. *Heterocyclic Chemistry*. 5ed. John Wiley & Sons, Chichester, **2010**; (b) Cabrele, C.; Reiser, O. The Modern Face of Synthetic Heterocyclic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10109; (c) Taylor, A. P.; Robinson, R. P.; Fobian, Y. M.; Blakemore, D. C.; Jones, L. H.; Fadeyi, O. Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6611.
4. (a) Sun, S.-S.; Dalton, L. R. *Introduction to Organic Electronic and Optoelectronic Materials and Devices*. CRC Press: New York, **2008**; (b) Dou, L.; Liu, Y.; Hong, Z.; Li, G.; Yang, Y. Low-Bandgap Near-IR Conjugated Polymers/Molecules for Organic Electronics. *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 12633.
5. Shah, R.; Verma, P. K. Therapeutic importance of synthetic thiophene. *Chem. Cent. J.* **2018**, *12*, 137.
6. (a) Barbarella, G.; Melucci, M.; Sotgiu, G. The Versatile Thiophene: An Overview of Recent Research on Thiophene-Based Materials. *Adv. Mat.* **2005**, *17*, 1581; (b) Perepichka, I. F.; Perepichka, D. F. *Handbook of Thiophene-Based Materials: Applications in Organic Electronics and Photonics*. Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; (c) Rasmussen, S. C.; Evenson, S. J.; McCausland, C. B. Fluorescent thiophene-based materials and their outlook for emissive applications. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4528.
7. (a) Nuchu, R.; Narayana, M.V. Synthesis and Characterization of Organo Sulphur Heterocyclic Derivates and Their Anti-Fungal Activity. *W. J. Pharm. Pharmaceu. Sci.* **2016**, *5*, 941; (b) Keri, R. S.; Chand, K.; Budagumpi, S.; Balappa Somappa,

- S.; Patil, S. A.; Nagaraja, B. M. An overview of benzo[*b*]thiophene-based medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 1002.
8. (a) Li, H.; Fu, K.; Hagfeldt, A.; Grätzel, M.; Mhaisalkar, S. G.; Grimsdale, A. C. A Simple 3,4-Ethylenedioxythiophene Based Hole-Transporting Material for Perovskite Solar Cells. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4085; (b) Turkoglu, G.; Cinar, M.E.; Ozturk, T. Thiophene-Based Organic Semiconductors. *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 84; (e) Wu, L.-H.; Wang, Y.-C.; Hsu, C.-S. Synthesis and characterization of thiophene-containing liquid crystals. *Liq. Cryst.*, **2000**, *27*, 1503.
9. Gribble, G.W.; Joule, J.A. *Progress in Heterocyclic Chemistry*. Elsevier: Oxford, United Kingdom, **2009**.
10. Joule, J. A. *Thiophenes: Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer, **2014**.
11. Mancuso, R.; Gabriele, B. Recent Advances in the Synthesis of Thiophene Derivatives by Cyclization of Functionalized Alkynes. *Molecules*, **2014**, *19*, 15687.
12. (a) Campaigne, E.; Foye, W. O. The Synthesis of 2,5-Diarylthiophenes. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1405; (b) Kaleta, Z.; Makowski, B. T.; Soós, T.; Dembinski, R. Thionation Using Fluorous Lawesson's Reagent. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1625; (c) Abbat, S.; Dhaked, D.; Arfeen, M.; Bharatam, P. V. Mechanism of the Paal–Knorr reaction: the importance of water mediated hemiacetal pathway. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 88353.
13. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, Dorecht, **2005**.
14. Shi, W.; Lei, A. 1,3-Diyne chemistry: synthesis and derivations. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2763.
15. Zhang, G.; Yi, H.; Chen, H.; Bian, C.; Liu, C.; Lei, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6156.
16. Fallah-Mehrjardi, M., Review of the organic trithiocarbonates synthesis. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **2018**, *149*, 1931.
17. Armengol, M.; Joule, J. A. Synthesis of thieno[2,3-*b*]quinoxalines from 2-haloquinoxalines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, *2*, 154.

18. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.
19. Tute, M. S. *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon: Oxford, **1990**; (b) Guimond, N.; Gorelsky, S. I. Fagnou, K. Rhodium(III)-Catalyzed Heterocycle Synthesis Using an Internal Oxidant: Improved Reactivity and Mechanistic Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449; (c) Manglik, A.; Lin, H.; Aryal, D. K.; McCorvy, J. D.; Dengler, D.; Corder, G.; Levit, A.; Kling, R. C.; Bernat, V.; Hübner, H.; Huang, X.-P.; Sassano, M. F.; Giguère, P. M.; Löber, S.; Da, D.; Scherrer, G.; Kobilka, B. K.; Gmeiner, P.; Roth, B. L.; Shoichet, B. K. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature* **2016**, *537*, 185.
20. (a) Bey, E.; Marchais-Oberwinkler, S.; Werth, R.; Negri, M.; Al-Soud, Y. A.; Kruchten, P.; Oster, A.; Frotscher, M.; Birk, B.; Hartmann, R. W. Design, Synthesis, Biological Evaluation and Pharmacokinetics of Bis(hydroxyphenyl) substituted Azoles, Thiophenes, Benzenes, and Aza-Benzenes as Potent and Selective Nonsteroidal Inhibitors of 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 (17 β -HSD1). *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6725; (b) Min, J.; Wang, P.; Srinivasan, S.; Nwachukwu, J. C.; Guo, P.; Huang, M.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A.; Nettles, K. W.; Zhou, H.-B. Thiophene-Core Estrogen Receptor Ligands Having Superagonist Activity. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3346; (c) Alnabulsi, S.; Hussein, B.; Santina, E.; Alsalahat, I.; Kadirvel, M.; Magwaza, R. N.; Bryce, R. A.; Schwalbe, C. H.; Baldwin, A. G.; Russo, I.; Stratford, I. J.; Freeman, S. Evaluation of analogues of furan-amidines as inhibitors of NQO2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1292.
21. Janssen, P. G. A.; Pouderoijen, M.; van Breemen, A. J. J. M.; Herwig, P. T.; Koeckelberghs, G.; Popa-Merticaru, A. R.; Meskers, S. C. J.; Valetton, J. J. P.; Meijer, E. W.; Schenning, A. P. H. J. Synthesis and properties of α,ω -phenyl-capped bithiophene derivatives. *J. Mat. Chem.* **2006**, *16*, 4335.
22. 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.
23. Thebtaranoth, C.; Thebtaranoth, Y. *Cyclization Reaction*, Hardback, **1993**.

24. Gilmore, K.; Alabugin, I. V. Cyclizations of Alkynes: Revisiting Baldwin's Rules for Ring Closure. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513.
25. Baldwin, J. E., Rules for ring closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
26. Alabugin, I. V.; Gilmore, K. Finding the right path: Baldwin "Rules for Ring Closure" and stereoelectronic control of cyclizations. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11246.
27. (a) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44; (b) Zweifel, G.S.; Nantz, M.H. *Modern Organic Synthesis: An introduction*. W. H. Freeman and Company, New York, **2006**; (c) Willis, C.; Wills, M. *Organic Synthesis*. Oxford University Press, Oxford, **1996**.
28. (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; (b) Zheng, Q.; Hua, R.; Jiang, J.; Zhang, L. A general approach to arylated furans, pyrroles, and thiophenes. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8252; (c) 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; (d) Andrade, C. B.; Carvalho, D. B.; Trefzger, O. S.; Kassab, N. M.; Guerrero Jr, P. G.; Barbosa, S. L.; Shiguemoto, C. Y. K.; Baroni, A. C. M. One-Pot Synthesis of Unsymmetrical 1,3-Butadiyne Derivatives and their Application in the Synthesis of Unsymmetrical 2,5-Diarylthiophenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 696.
29. (a) Sun, L.-L.; Deng, C.-L.; Tang, R.-Y. Zhang, X.-G. CuI/TMEDA-Catalyzed Annulation of 2-Bromo Alkynylbenzenes with Na₂S: Synthesis of Benzo[*b*]thiophenes. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7546; (b) 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 benzothiophenes. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1659; (c) 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.
30. (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; (b) 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 Na₂S₉H₂O. *Chem. Select* **2016**, *1*, 1092; (c) Li, Y.; Luo, X.; Shao, Y.; Chen, L. 2-Acetylthienopyridine Synthesis via Thiolation and Copper-Catalyzed Cyclization of *o*-Propynol Fluoropyridine Using Xanthate as a Thiol Surrogate. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8768.
31. Housecroft, C.E.; Sharpe, A. G. *Inorganic Chemistry*, Pearson, England, **2008**.
32. 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 ¹³C NMR Chemical Shifts. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1902.
33. Fackler, J. P.; Coucouvanis, D., Sulfur Chelates. III. Metal Complexes of the 1,1-Dithiolato Anions S₂CS₂⁻, S₂CNCN²⁻, and S₂CC(CN)₂. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3913.
34. (a) Matolosy, G.; Nádasy, M; Andriská, V. *Pesticide Chemistry*, Elsevier, **1989**; (b) Fenoli, C. R.; Bowman, C. N. Synthesis of novel trithiocarbonate and allyl sulfide containing monomers. *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 62; (c) Taylor, J. B.; Triggle, J. D. *Comprehensive Medicinal Chemistry*. Elsevier, **2007**
35. (a) Tamami, B.; R. Kiasat, A. Synthesis of Symmetrical Dialkyl Trithiocarbonates Using a Polymer Supported System. *J. Chem. Res. Synop.* **1998**, 454; (b) Aoyagi, N.; Ochiai, B.; Mori, H.; Endo, T., Mild and Efficient One-Step Synthesis of Trithiocarbonates Using Minimum Amount of CS₂. *Synlett* **2006**, 0636; (c) Reza Kiasat, A.; Kazemi, F.; Savari, A. Basic Al₂O₃ as an Efficient Heterogeneous Reagent for the Synthesis of Symmetrical Dialkyl Trithiocarbonates. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1057; (d) Aoyagi, N.; Endo, T., Functional RAFT agents for radical-controlled polymerization: Quantitative synthesis of trithiocarbonates containing functional groups as RAFT agents using equivalent amount of CS₂. *J. Polym. Sci.* **2009**, *47*, 3702; (e) Movassagh, B.; Alapour, S. K₃PO₄-mediated one-pot synthesis of symmetrical trithiocarbonates. *J. Sulfur Chem.* **2013**, *34*, 222; (f)

- 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;
- (g) Arzehgar, Z.; Ahmadi, H. A convenient one-pot method for the synthesis of symmetrical dialkyl trithiocarbonates using NH₄OAc under mild neutral conditions. *J. Chinese Chem. Soc.* **2019**, *66*, 303-306.
36. Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
37. (a) Dang, Y.; Chen, Y. One-Pot Oxidation and Bromination of 3,4-Diaryl-2,5-dihydrothiophenes Using Br₂: Synthesis and Application of 3,4-Diaryl-2,5-dibromothiophenes. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6901; (b) Yamaguchi, I.; Seo, K.; Kawashima, Y. Synthesis of dihydroxyoligophenylenes containing π -deficient or π -excess hetero-aromatic rings and their solvatochromic behavior. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6725; (c) 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 π -conjugated systems. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 817; (d) Liu, L.; Zhao, K.; Li, W.; Liu, M.; Chen, Y.; Dong, Y. Synthesis of heterobiaryls via Suzuki-Miyaura coupling reaction of potassium aryltrifluoroborates with heteroaryl halides in aqueous systems. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, *33*, e4831.
38. Vachal, P.; Toth, L. M. General facile synthesis of 2,5-diarylheteropentalenes. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7157.
39. Haas, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 1540.
40. Huo, S.; Mroz, R.; Carroll, J. Negishi coupling in the synthesis of advanced electronic, optical, electrochemical, and magnetic materials. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 416.
41. 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.
42. Amaral, M. F. Z. J.; Callejon, D. R.; Riul, T. B.; Baruffi, M. D.; Toledo, F. T.; Lopes, N. P.; Clososki, G. C. Application of the Negishi Reaction in the Synthesis of

- Thiophene-Based Lignans Analogues with Leishmanicidal Effects *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 1907.
43. Linshoeft, J.; Heinrich, A. C. J.; Segler, S. A. W.; Gates, P. J.; Staubitz, A. Chemoselective Cross-Coupling Reactions with Differentiation between Two Nucleophilic Sites on a Single Aromatic Substrate. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5644.
44. 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.
45. 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.
46. (a) You, W.; Yan, X.; Liao, Q.; Xi, C. Cu-Catalyzed Double S-Alkenylation of Potassium Sulfide: A Highly Efficient Method for the Synthesis of Various Thiophenes. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3930; (b) Li, J.-H.; Huang, Q.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J., Trisulfur Radical Anion ($S_3^{\bullet-}$) Involved [1 + 2 + 2] and [1 + 3 + 1] Cycloaddition with Aromatic Alkynes: Synthesis of Tetraphenylthiophene and 2-Benzylidenetetrahydrothiophene Derivatives. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4704; (c) Chen, L.; Min, H. Zeng, W.; Zhu, X.; Liang, Y.; Deng, G.; Yang, Y. Transition-Metal-Free Sulfuration/Annulation of Alkenes: Economical Access to Thiophenes Enabled by the Cleavage of Multiple C–H Bonds. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7392.
47. Glaser, C. Beiträge zur Kenntniss des Acetenylbenzols. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1869**, *2*, 422.
48. Eglinton, G.; Galbraith, A.R. *Chemistry and Industry* **1956**, 737.
49. Hay, A. S. Oxidative Coupling of Acetylenes. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320.
50. (a) Fairlamb, I. J. S.; Bäuerlein, P. S.; Marrison, L. R. Dickinson, J. M. Pd-catalysed cross coupling of terminal alkynes to diynes in the absence of a stoichiometric additive. *Chem. Commun.* **2003**, *5*, 632; (b) Mo, G.; Tian, Z.; Li, J.; Wen, G.; Yang, X. Silver-catalyzed Glaser coupling of alkynes. *Appl. Organomet. Chem.* **2015**, *29*, 231; (c) Zhu, M.; Ning, M.; Fu, W.; Xu, C.; Zou, G. Gold-Catalyzed Homocoupling Reaction of Terminal Alkynes to 1,3-Diynes. *Bull.*

- Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 1325; (d) Chen, Q.; Fan, X.-H.; Zhang, L.-P.; Yang, L.-M. Homo-Coupling of Terminal Alkynes Using a Simple, Cheap Ni(dppe)Cl₂/Ag₂O Catalyst System. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 824.
51. (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-; (b) Zhang, W.; Xu, W.; Zhang, F.; Jin, H.; Wang, Y.; Li, J. Synthesis of symmetrical 1,3-diynes in water-soluble ionic liquid [DMIM]Me₂PO₄. *Res. Chem. Intermediat.* **2014**, *40*, 1337.
52. 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.
53. (a) 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**, *2011*, 1541; (b) Mukherjee, N.; Kundu, D.; Ranu, B. C. A co-operative Ni–Cu system for Csp–Csp and Csp–Csp² cross-coupling providing a direct access to unsymmetrical 1,3-diynes and en-yne. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15784.
54. (a) Zheng, Q.; Hua, R. CuCl-catalyzed cycloaddition of 1,3-butadiynes with primary amines: an atom-economic process for synthesis of 1,2,5-trisubstituted pyrroles. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4512; (b) Wang, L.; Yu, X.; Feng, X.; Bao, M. Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles via Cope-Type Hydroamination of 1,3-Dialkynes. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2418; (c) Wang, L.; Yu, X.; Feng, X.; Bao, M. Synthesis of 3,5-Disubstituted Pyrazoles via Cope-Type Hydroamination of 1,3-Dialkynes. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1693; (d) 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.
55. Tang, J.; Zhao, X. Synthesis of 2,5-disubstituted thiophenes via metal-free sulfur heterocyclization of 1,3-diynes with sodium hydrosulfide. *RSC Advances* **2012**, *2*, 5488.
56. Matsumoto, K.; Nakaminami, H.; Sogabe, M.; Kurata, H.; Oda, M. Synthesis of tetrakis(2-thienyl)methane. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3049.

57. Katritzky, A.R.; Rees, W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Elsevier, **1996**.
58. (a) Wu, B.; Yoshikai, N. Recent developments in synthetic methods for benzo[b]heteroles. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5402; (b) Colletto, C.; Panigrahi, A.; Fernández-Casado, J.; Larrosa, I. Ag(I)–C–H Activation Enables Near-Room-Temperature Direct α -Arylation of Benzo[b]thiophenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9638.
59. (a) Radatz, C. S.; Alves, D.; Schneider, P. H. Direct synthesis of 2-aryl-1,3-benzoselenazoles by reaction of bis(2-aminophenyl) diselenides with aryl aldehydes using sodium metabisulfite. *Tetrahedron*, **2013**, *28*, 1316; (b) Rampon, D. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Selenophene. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 5987; (c) Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Balaguez, R. A.; Alves, D.; Schneider, P.H. Synthesis of 2-Substituted 1,3-Benzoselenazoles from Carboxylic Acids Promoted by Tributylphosphine. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *31*, 6945; (d) Coelho, F. L.; Gil, E. S.; Gonçalves, P. F. B.; Campo, L. F.; Schneider, P. H. Intramolecular hydroamination of selenoalkynes to 2-selenylindole in absence of catalyst. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8157. (e) da Silva, R. B.; Coelho, F. L.; Rodembusch, F. S.; Schwab, R. S.; Schneider, J. M. F. M.; Rampon, D. S.; Schneider P. H. Straightforward Synthesis of Photoactive Chalcogen Functionalized Benzimidazo[1,2-a]quinolones. *New J. Chem.*, **2019**, *43*, 11596.
60. Bordwell, F. G., Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.
61. Pedersen, C. J.; Frensdorff, H. K., Macrocyclic Polyethers and Their Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 16; (b) More, M. B.; Ray, D.; Armentrout, P. B. Intrinsic Affinities of Alkali Cations for 15-Crown-5 and 18-Crown-6: Bond Dissociation Energies of Gas-Phase M^+ –Crown Ether Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 417.
62. Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, **1996**.

63. Rosiak, A.; Frey, W.; Christoffers, J., Synthesis of Tetrahydropyran-4-ones and Thiopyran-4-ones from Donor-Substituted α -Bromostyrene Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 4044.
64. Gao, Y.; Wu, G.; Zhou, Q.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2716.
65. Xue, J.; Luo, M.-T.; Wen, Y.-L.; Ye, M.; Liu, L.-X.; Chen, Z.-W. Transition-Metal-Catalyzed Synthesis of 1,3-Diynes and Ynamides from 2-Bromo-1-iodoalkenes. *Synthesis* **2014**, 46, 3191.
66. Wang, P.; Liu, X.; Zhang, S. Ligand-Free Synthesis of 1,4-Disubstituted-1,3-diynes by Iron/Copper Cocatalyzed Homocoupling of Terminal Alkynes. *Chin. J. Chem.* **2013**, 31, 187.
67. 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.
68. Liu, D.-X.; Li, F.-L.; Li, H.-X.; Gong, W.-J.; Gao, J.; Lang, J.-P. Efficient and Reusable CuI/1,10-Phenanthroline-Catalyzed Oxidative Decarboxylative Homocoupling of Arylpropionic Acids in Aqueous DMF. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 4817.
69. Balamurugan, R.; Naveen, N.; Manojveer, S.; Nama, M. V. Homo and Heterocoupling of Terminal Alkynes Using Catalytic CuCl₂ and DBU. *Aust. J. Chem.* **2011**, 64, 567.
70. Chen, Z.; Jiang, H.; Wang, A.; Yang, S., Transition-Metal-Free Homocoupling of 1-Haloalkynes: A Facile Synthesis of Symmetrical 1,3-Diynes. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6700.
71. Montel, F.; Beaudegnies, R.; Kessabi, J.; Martin, B.; Muller, E.; Wendeborn, S.; Jung, P. M. J. New Method Based on 1-(Trimethylsilyl)alk-1-yne To Prepare 1,4-Skipped Diynes. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1905.
72. Holganza, M. K.; Trigoura, L.; Elfarra, S.; Seo, Y.; Oiler, J.; Xing, Y. Copper (II) catalyzed homocoupling and heterocoupling of terminal alkynes. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 1179.

73. Sagadevan, A.; Lyu, P.-C.; Hwang, K. C. Visible-light-activated copper(i) catalyzed oxidative Csp–Csp cross-coupling reaction: efficient synthesis of unsymmetrical conjugated diynes without ligands and base. *Green Chem.* **2016**, 4526.
74. Li, X.; Xie, X.; Sun, N.; Liu, Y. Gold-Catalyzed Cadiot–Chodkiewicz-type Cross-Coupling of Terminal Alkynes with Alkynyl Hypervalent Iodine Reagents: Highly Selective Synthesis of Unsymmetrical 1,3-Diynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 6994.
75. Naveen, K.; Perumal, P. T.; Cho, D.-H. Domino Palladium-Catalyzed Double Norbornene Insertion/Annulation Reaction: Expedient Synthesis of Overcrowded Tetrasubstituted Olefins. *Org Lett.* **2019**, 21, 4350.
76. Körner, C.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. An Alternative Approach to Aldol Reactions: Gold-Catalyzed Formation of Boron Enolates from Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5968.
77. Bizier, N. P.; Wackerly, J. W.; Braunstein, E. D.; Zhang, M.; Nodder, S. T.; Carlin, S. M.; Katz, J. L. An Alternative Role for Acetylenes: Activation of Fluorobenzenes toward Nucleophilic Aromatic Substitution. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5987.
78. Hudson, R.; Bizier, N. P.; Esdale, K. N.; Katz, J. L. Synthesis of indoles, benzofurans, and related heterocycles via an acetylene-activated S_NAr/intramolecular cyclization cascade sequence in water or DMSO. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 2273.
79. Shao, X.-B.; Jiang, X.; Li, Q.-H.; Zhao, Z.-G. Highly efficient synthesis of 1,2-disubstituted acetylenes derivatives from the cross-coupling reactions of 1-bromoalkynes with organoalane reagents. *Tetrahedron.* **2018**, 74, 6063.
80. Xu, H.; Wu, L.; Tian, J.; Wang, J.; Wang, P.; Niu, X.; Yao, X., Copper Nanoparticles on Ordered Mesoporous Carbon Nitride Support: a Superior Catalyst for Homo- and Cross-Coupling of Terminal Alkynes under Base-Free Conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 6690.
81. Urselmann, D.; Antovic, D.; Müller, T. J. J. Pseudo five-component synthesis of 2,5-di(hetero)arylthiophenes via a one-pot Sonogashira–Glaser cyclization sequence. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1499.

82. Li, Y.; Cheng, L.; Chen, L.; Li, B.; Sun, N.; Qing, N. One-pot synthesis of substituted thiophene and furan derivatives from terminal alkynes. *Youji Huaxue*. **2016**, *36*, 2426.
83. Yu, H.; Zhang, M.; Li, Y., Copper-Catalyzed Synthesis of Benzo[b]thiophenes and Benzothiazoles Using Thiocarboxylic Acids as a Coupling Partner. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8898.
84. Colletto, C.; Panigrahi, A.; Fernández-Casado, J.; Larrosa, I. Ag(I)–C–H Activation Enables Near-Room-Temperature Direct α -Arylation of Benzo[b]thiophenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9638.

7. Anexos

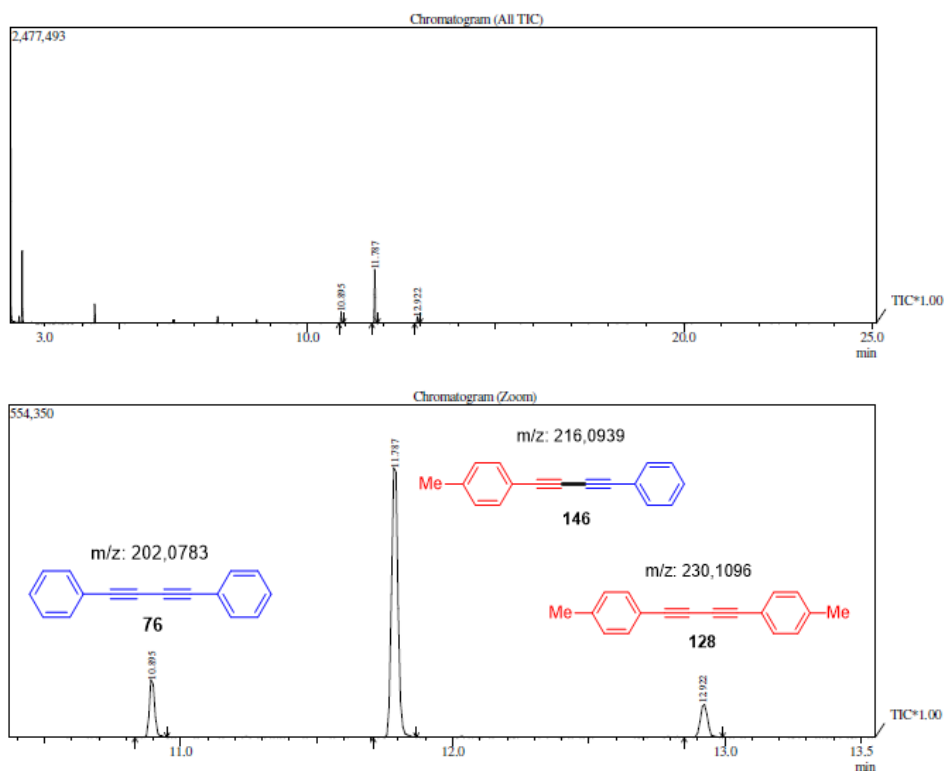


Figura A1. Cromatograma obtido para a Reação A apresentada no Esquema 35.

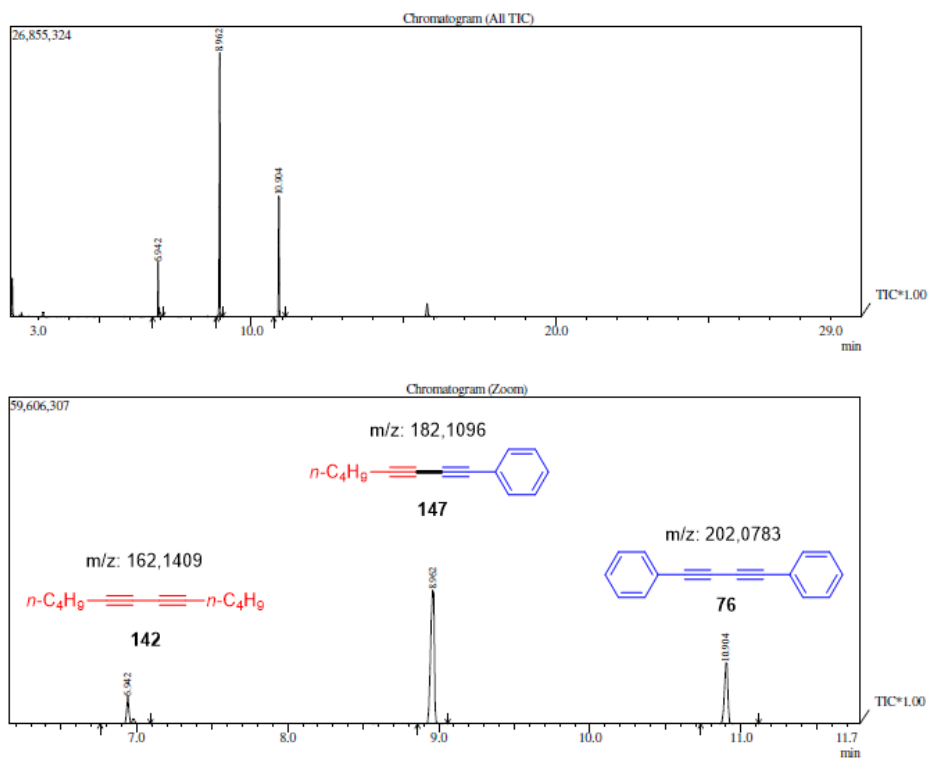


Figura A2. Cromatograma obtido para a Reação B apresentada no Esquema 35.

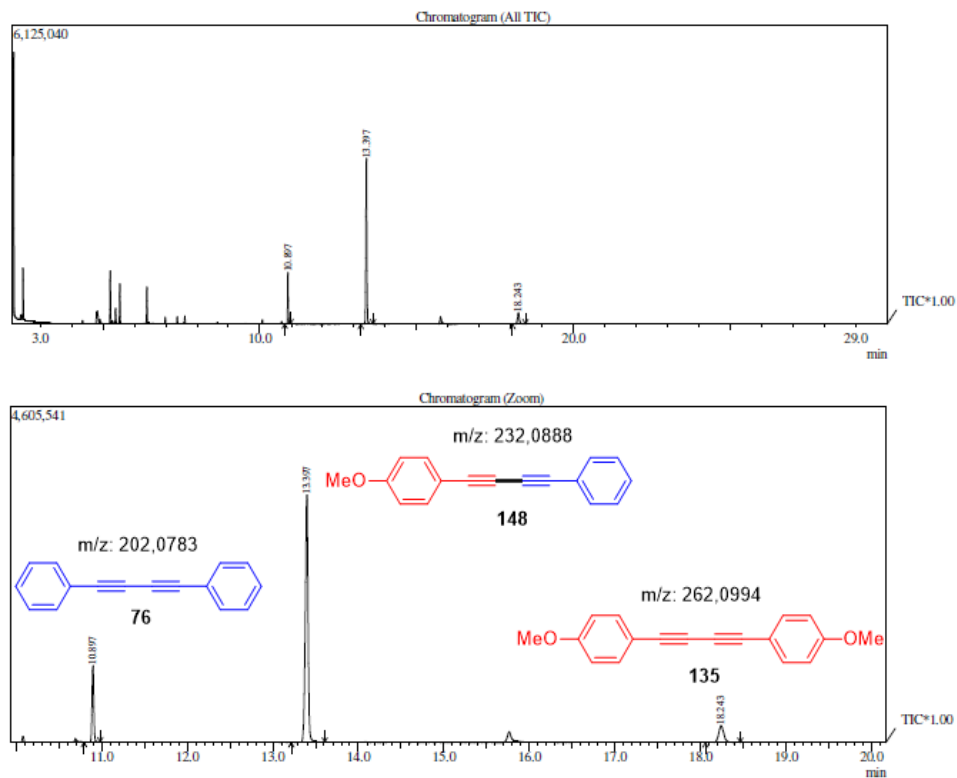


Figura A3. Cromatograma obtido para a Reação C apresentada no Esquema 35.

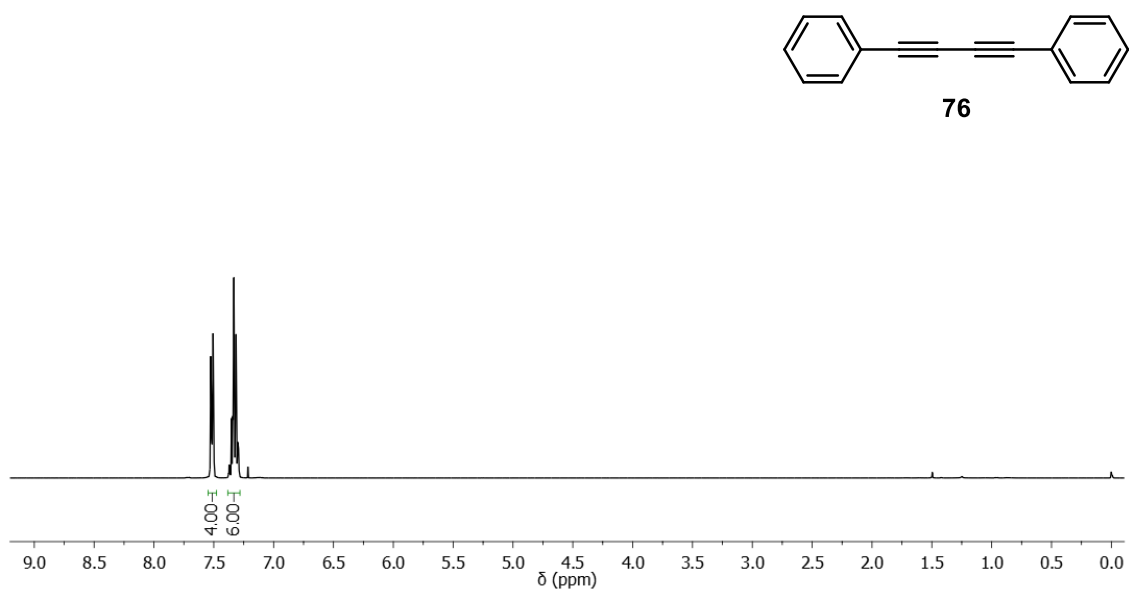


Figura A4. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 76.

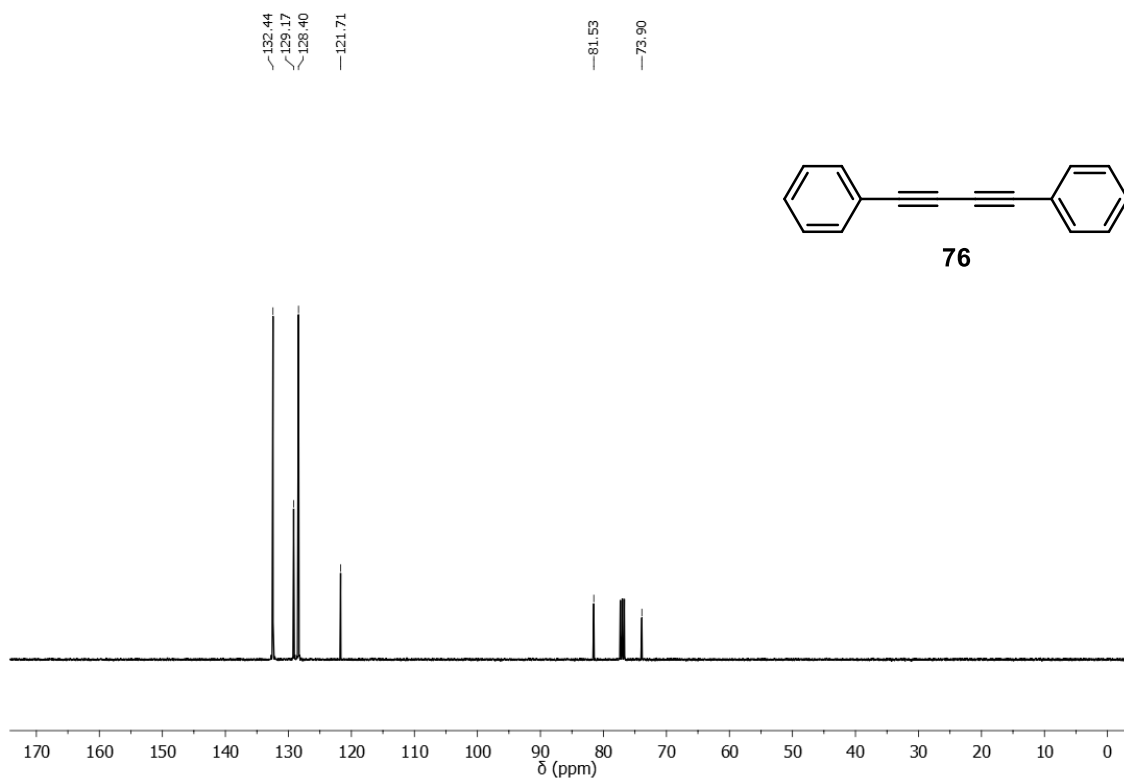


Figura A5. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **76**.

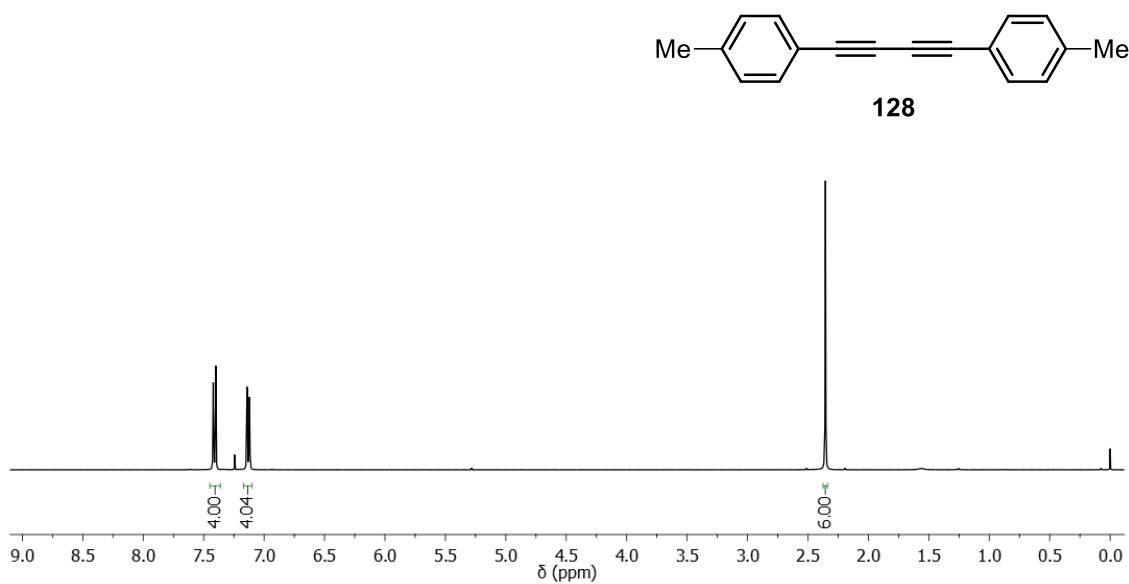


Figura A6. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **128**.

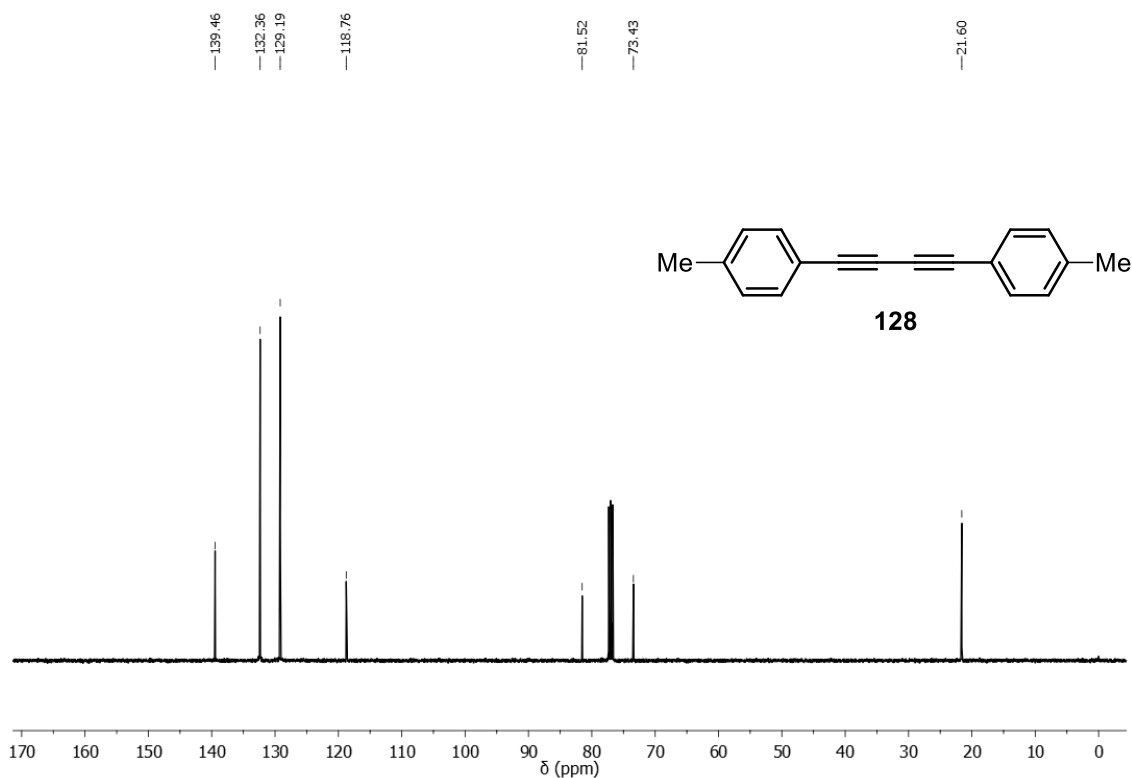


Figura A7. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **128**.

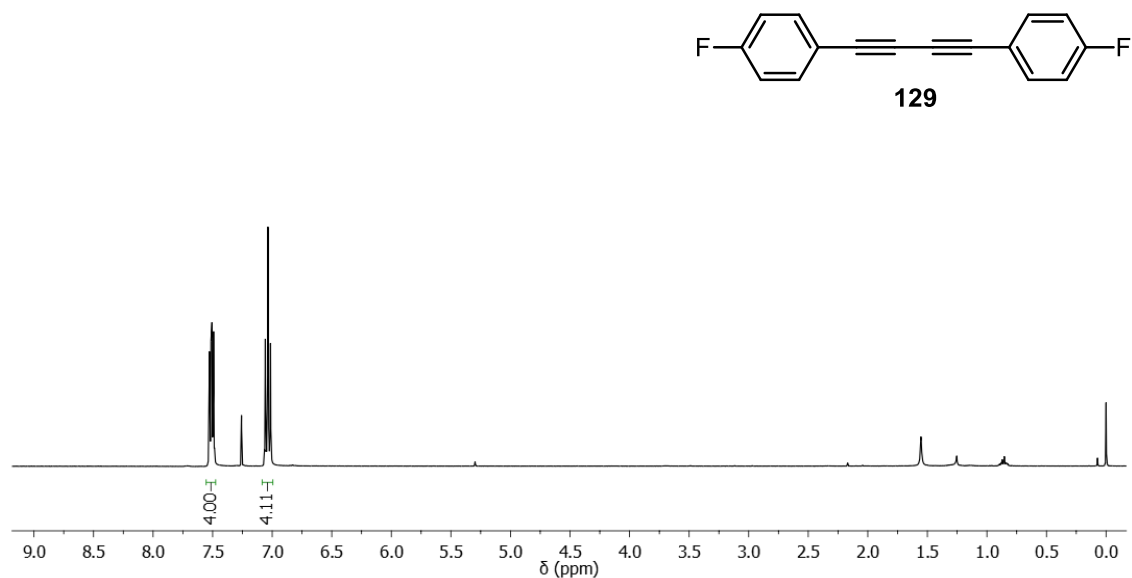


Figura A8. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **129**.

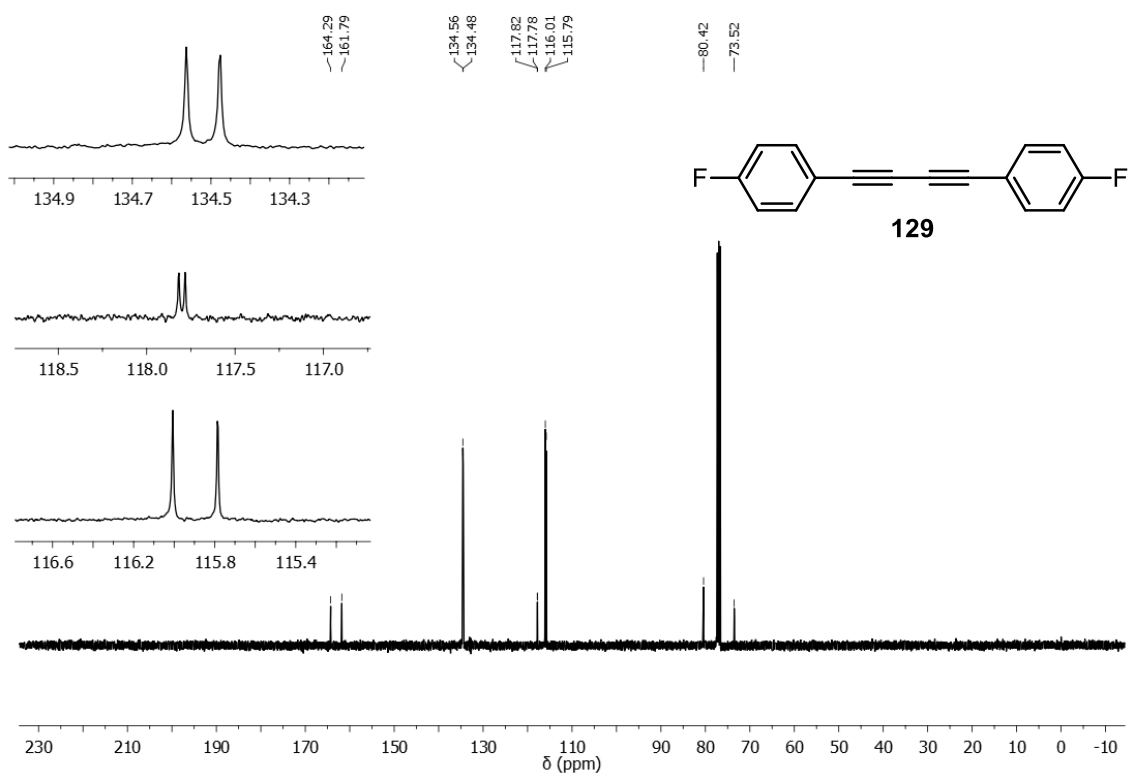


Figura A9. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **129**.

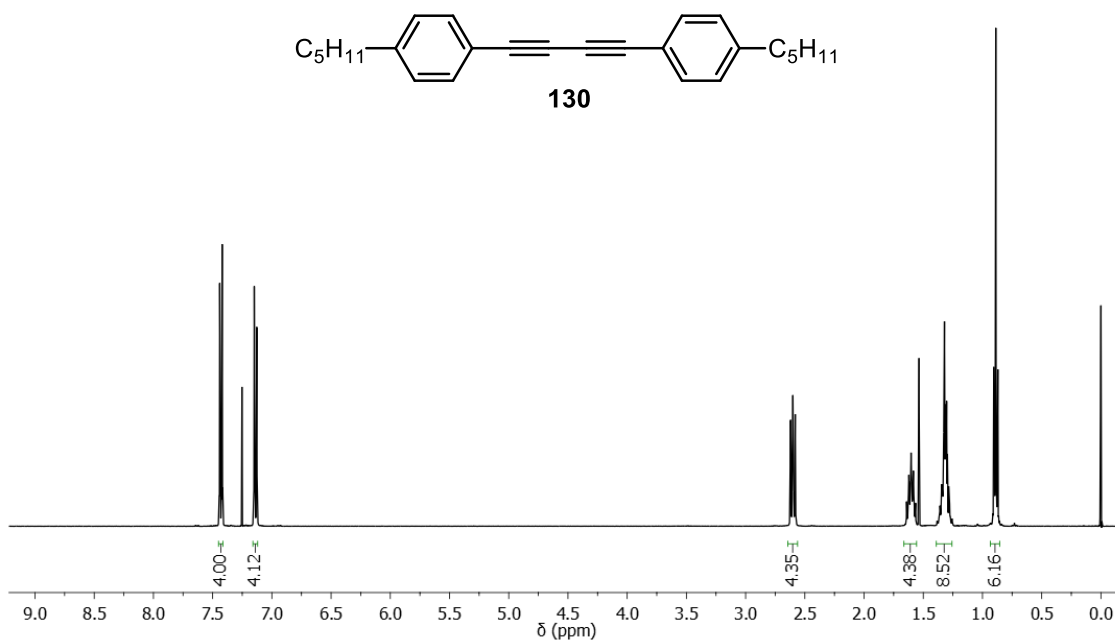


Figura A10. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **130**.

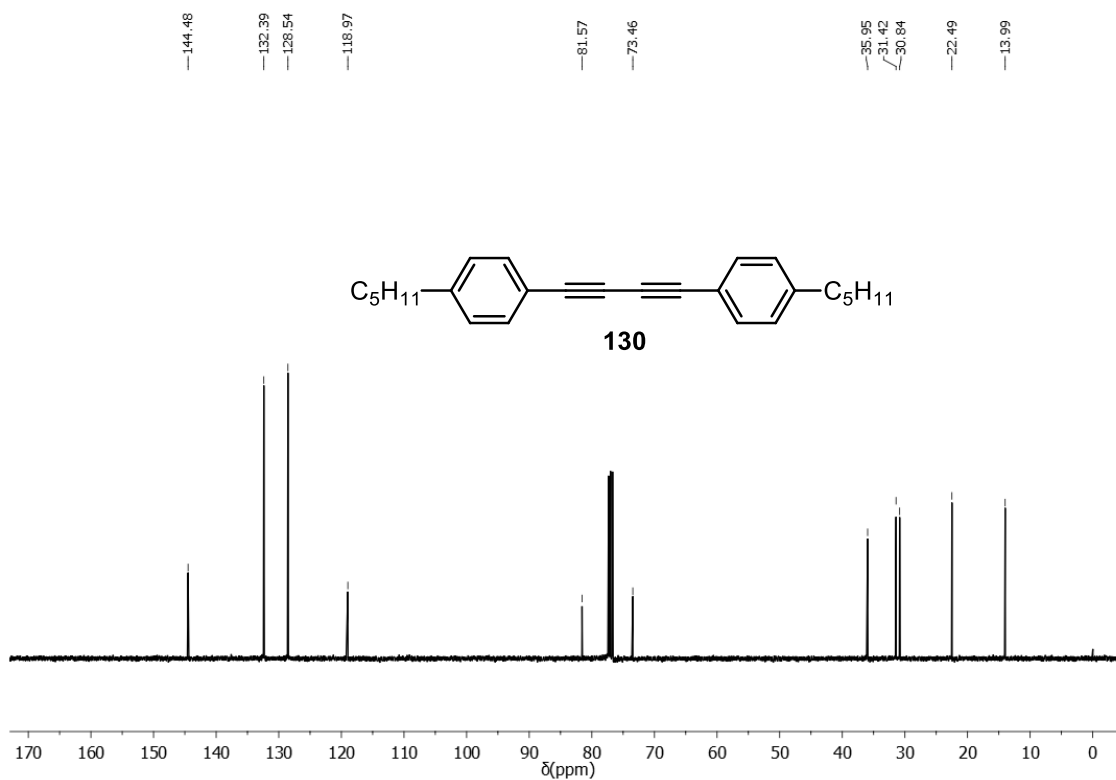


Figura A11. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **130**.

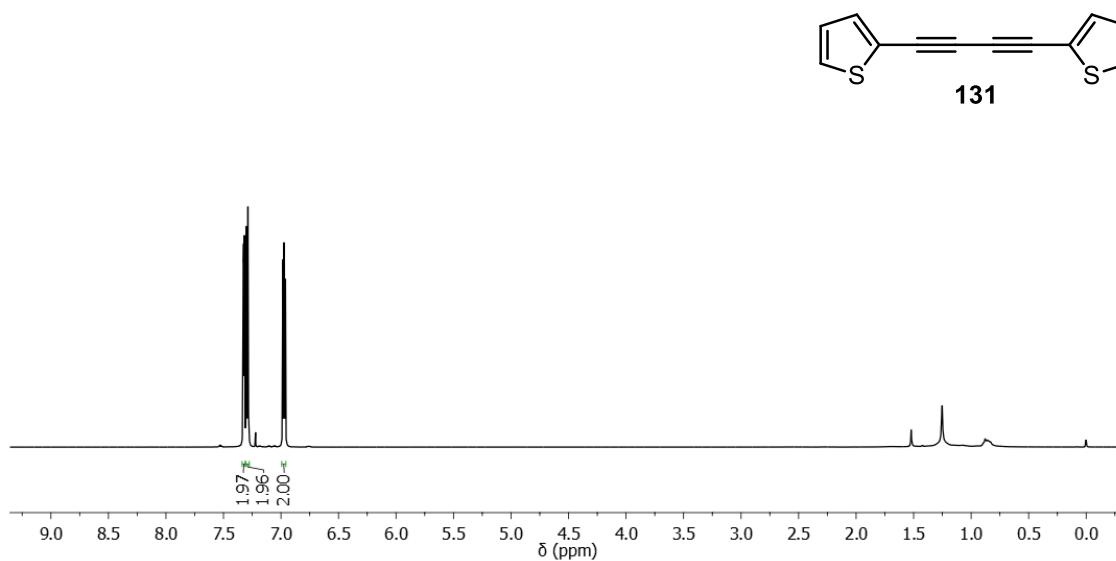


Figura A12. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **131**.

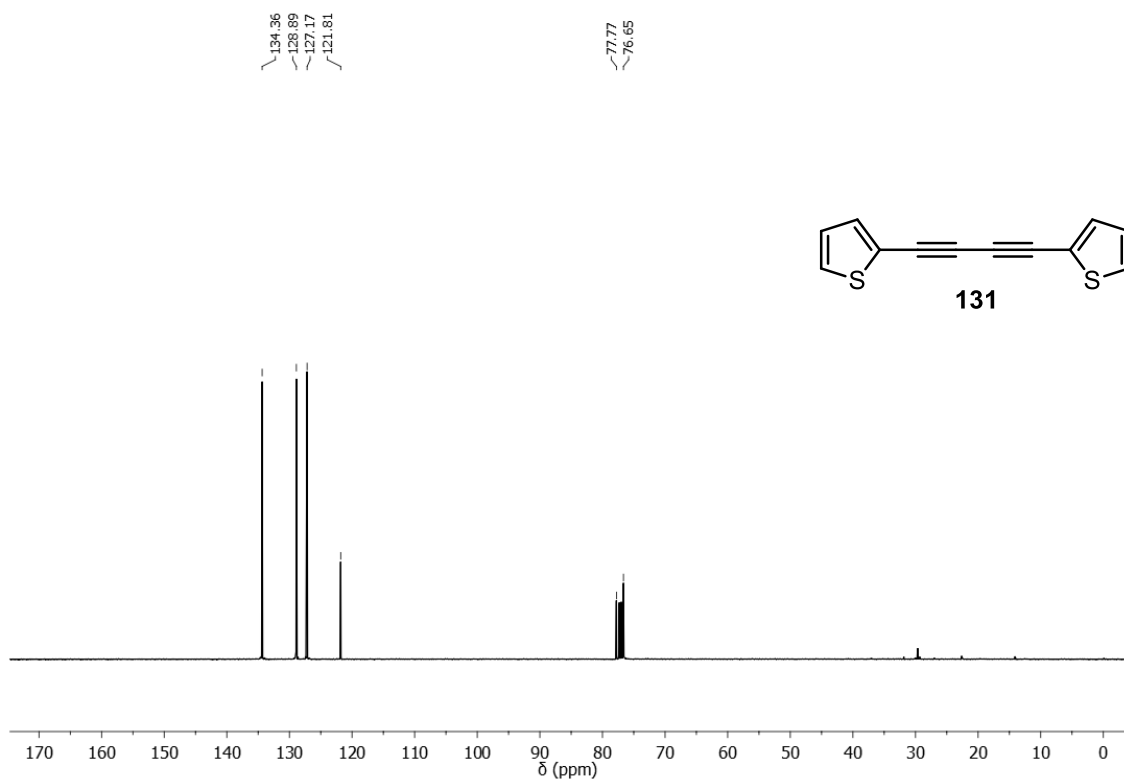


Figura A13. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto 131.

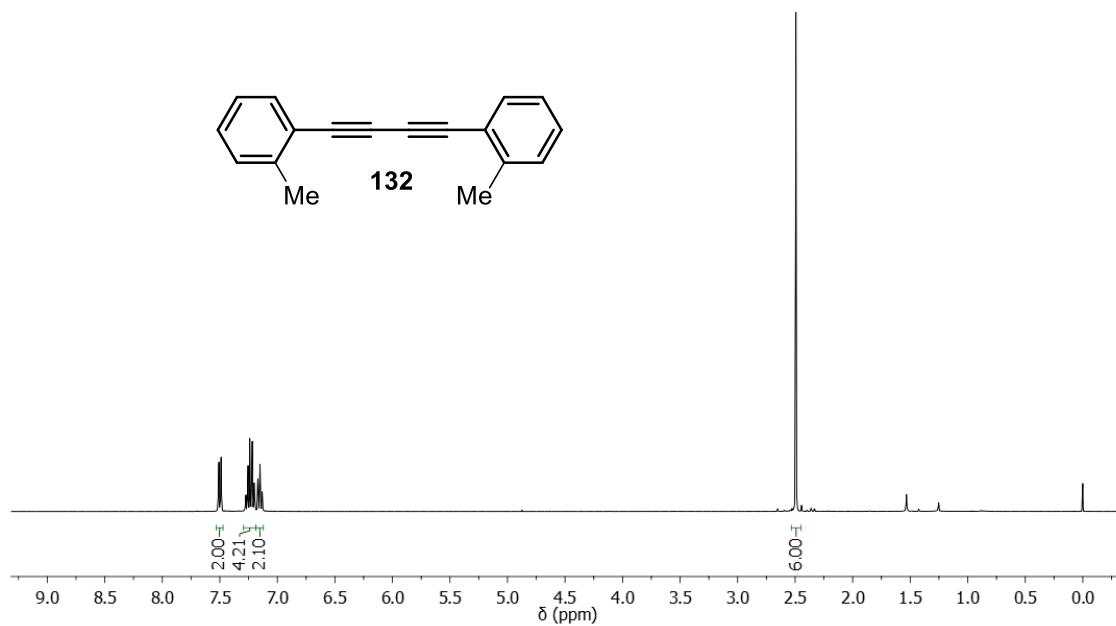


Figura A14. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 132.

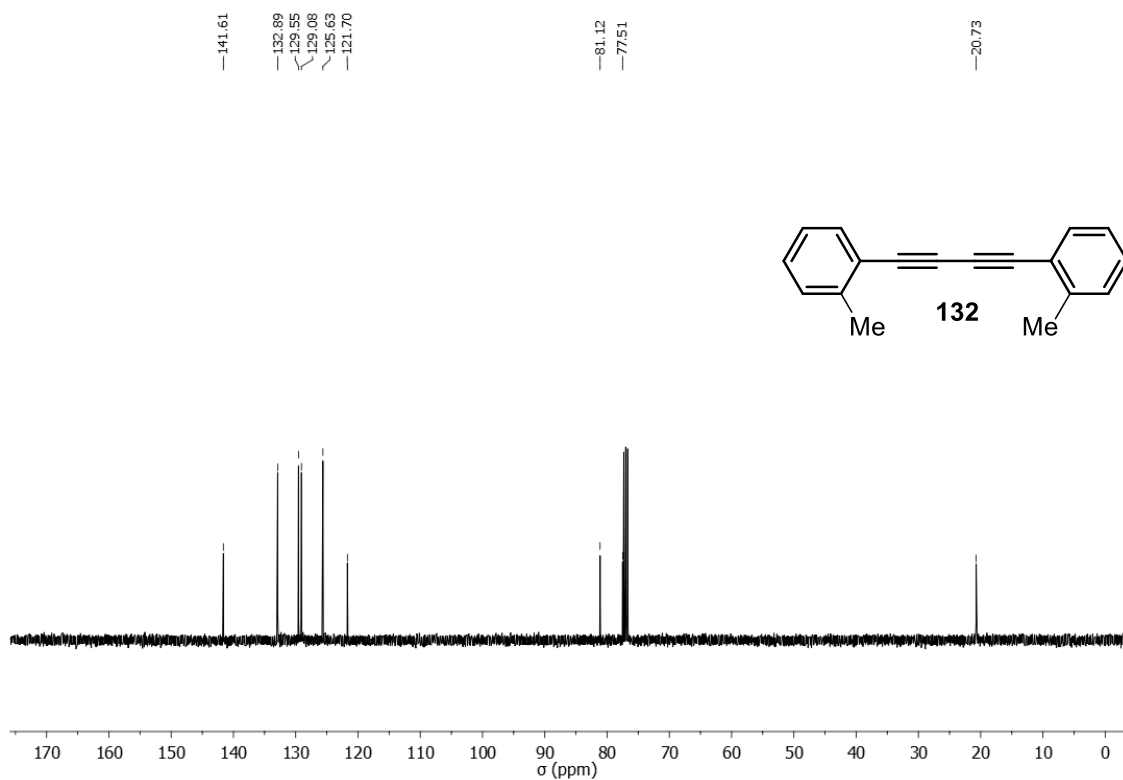


Figura A16. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **132**.

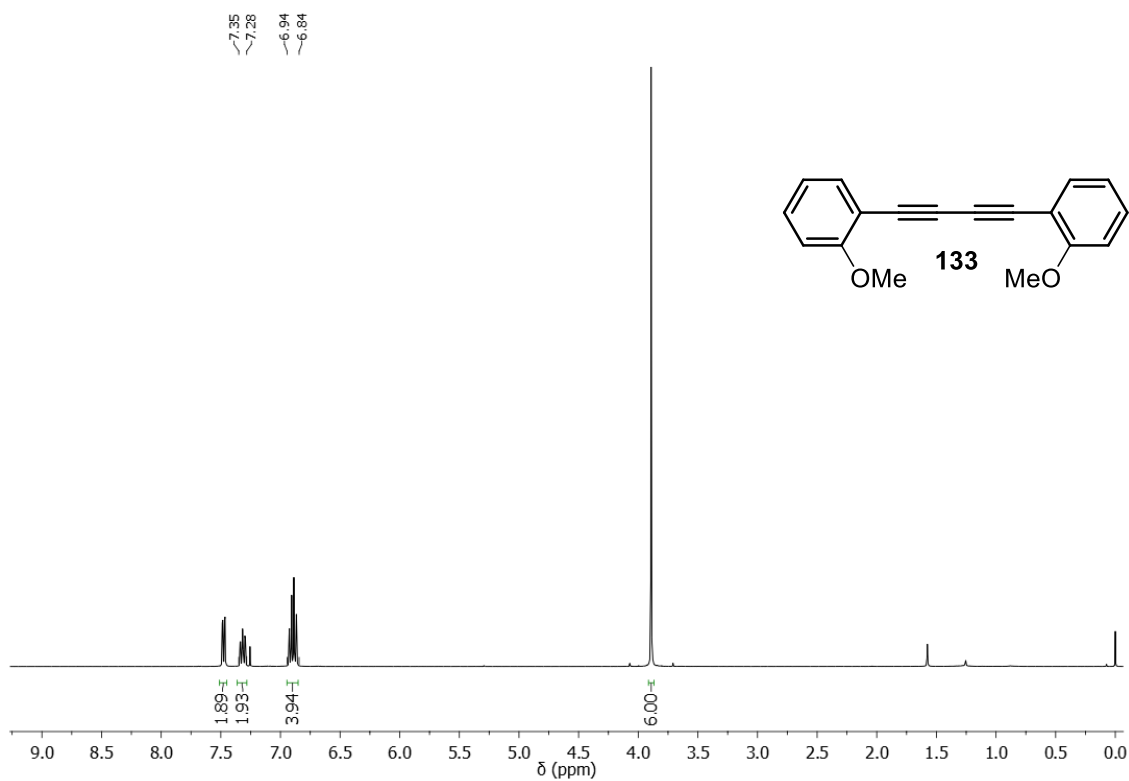


Figura A17. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **133**.

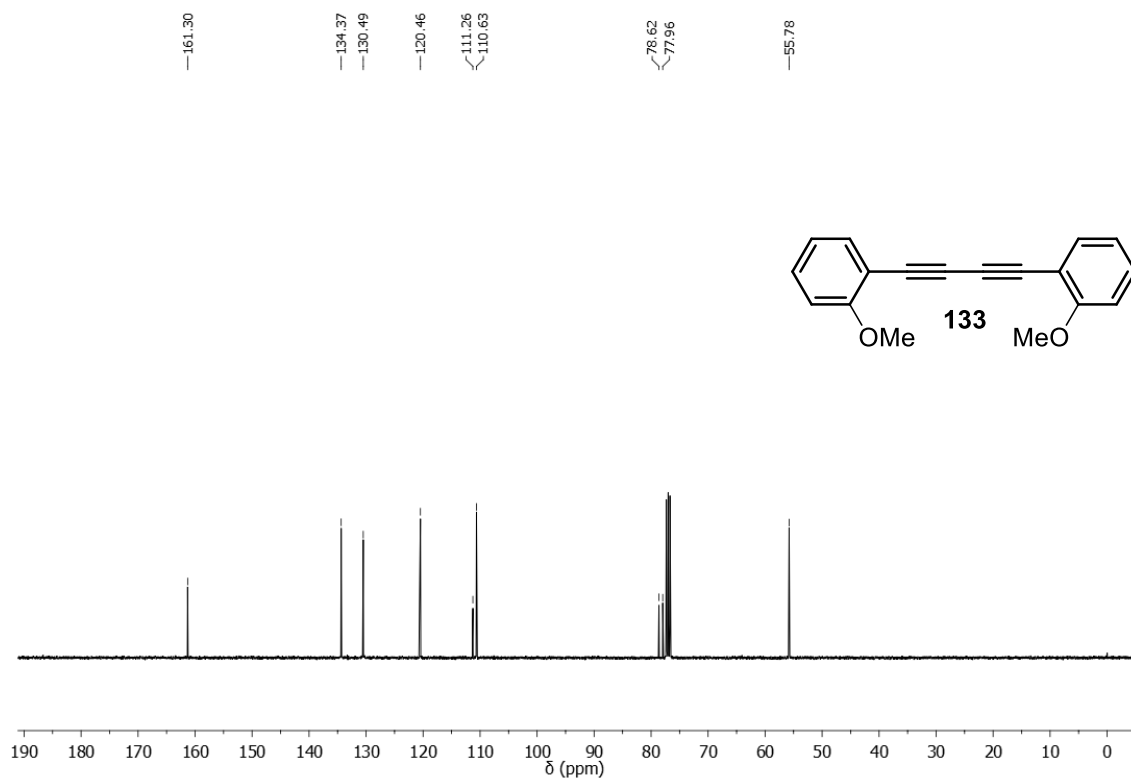


Figura A18. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **133**.

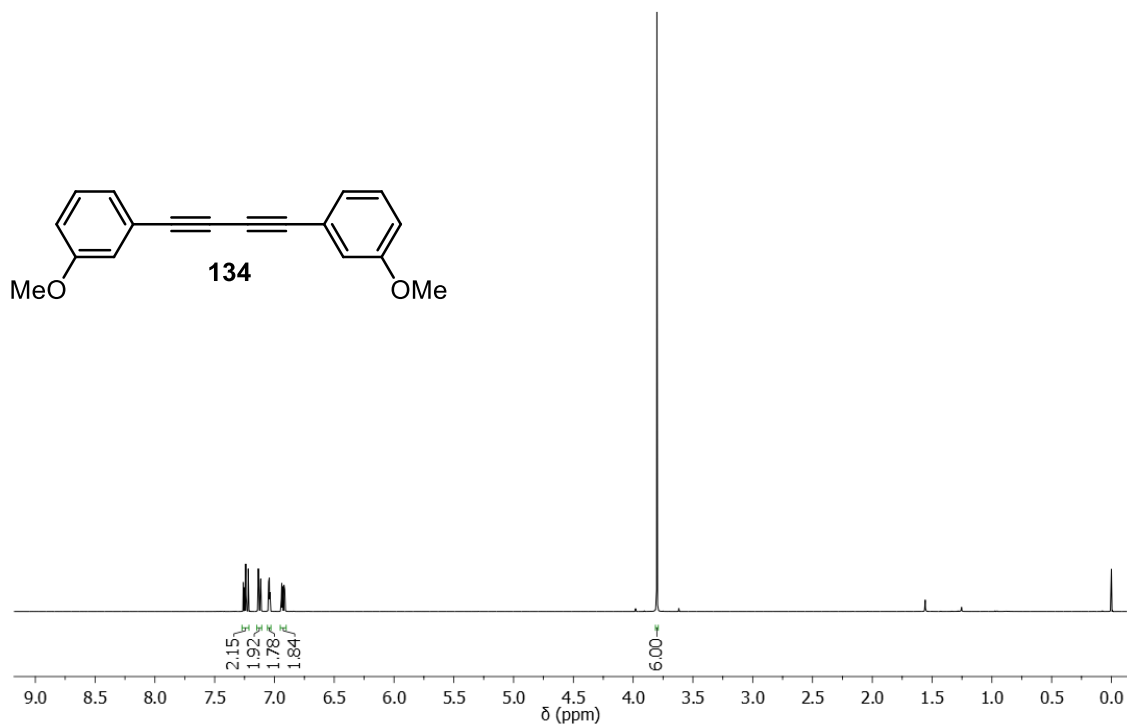


Figura A19. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **134**.

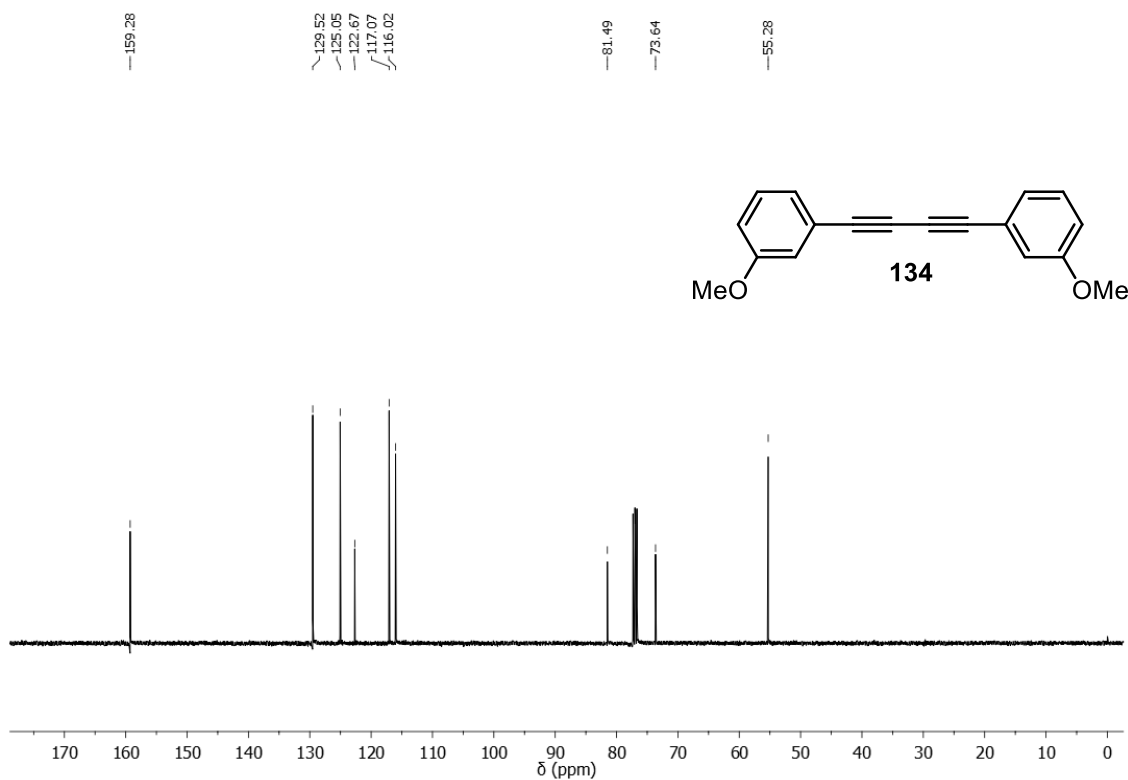


Figura A20. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **134**.

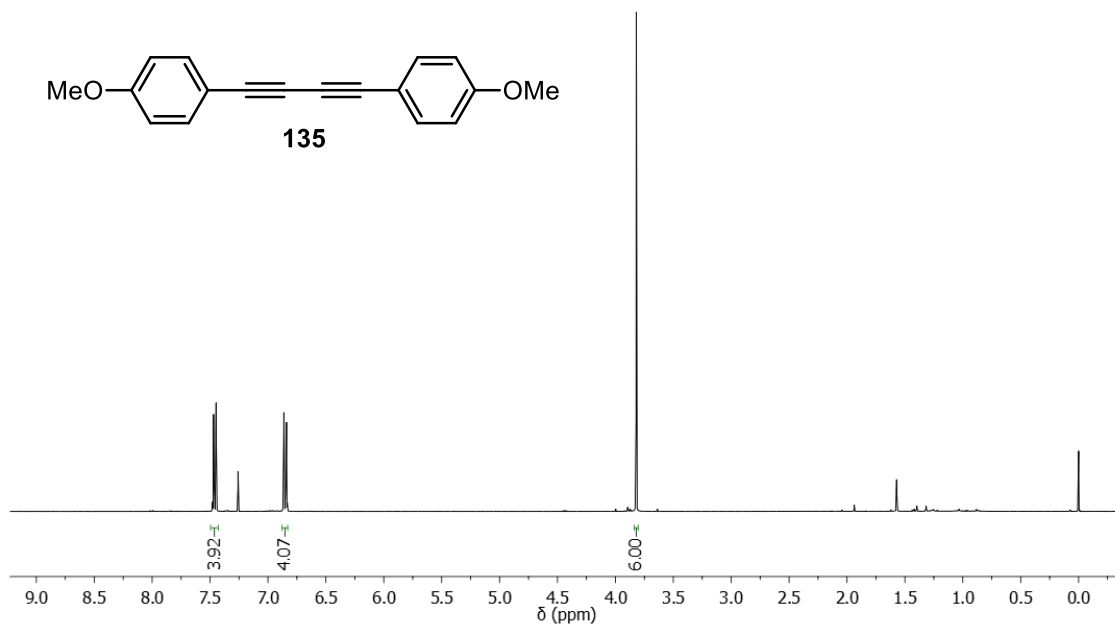


Figura A21. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **135**.

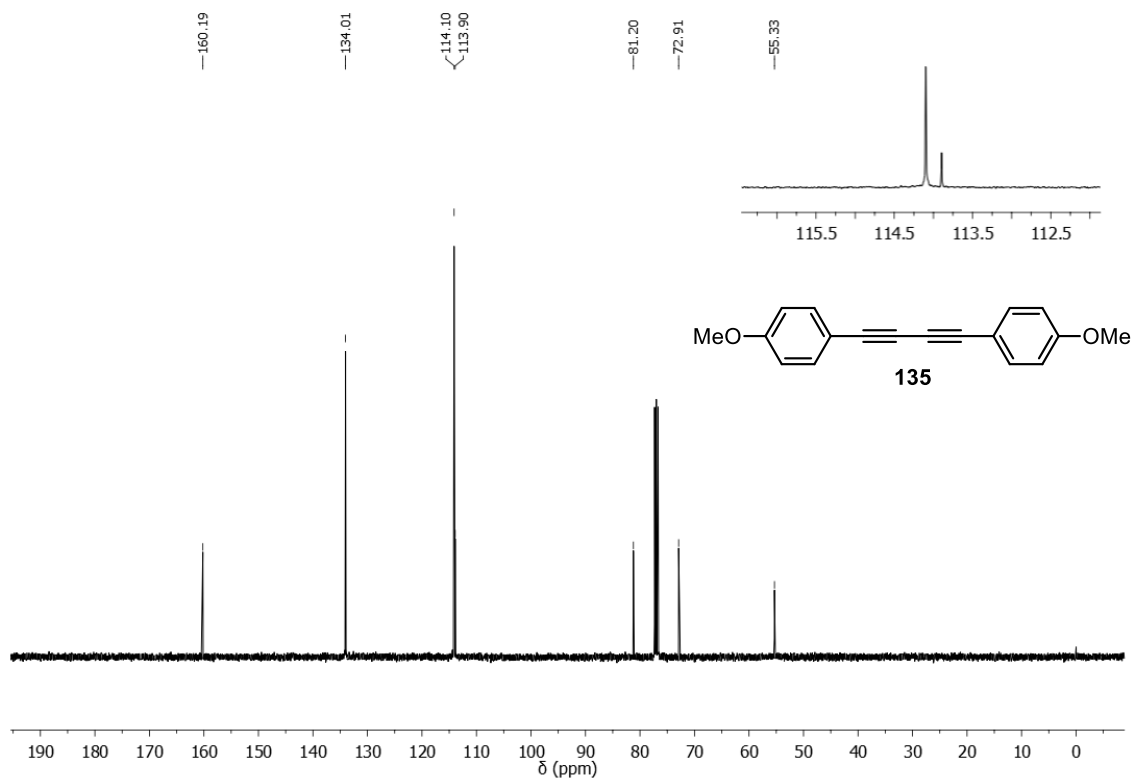


Figura A22. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **135**.

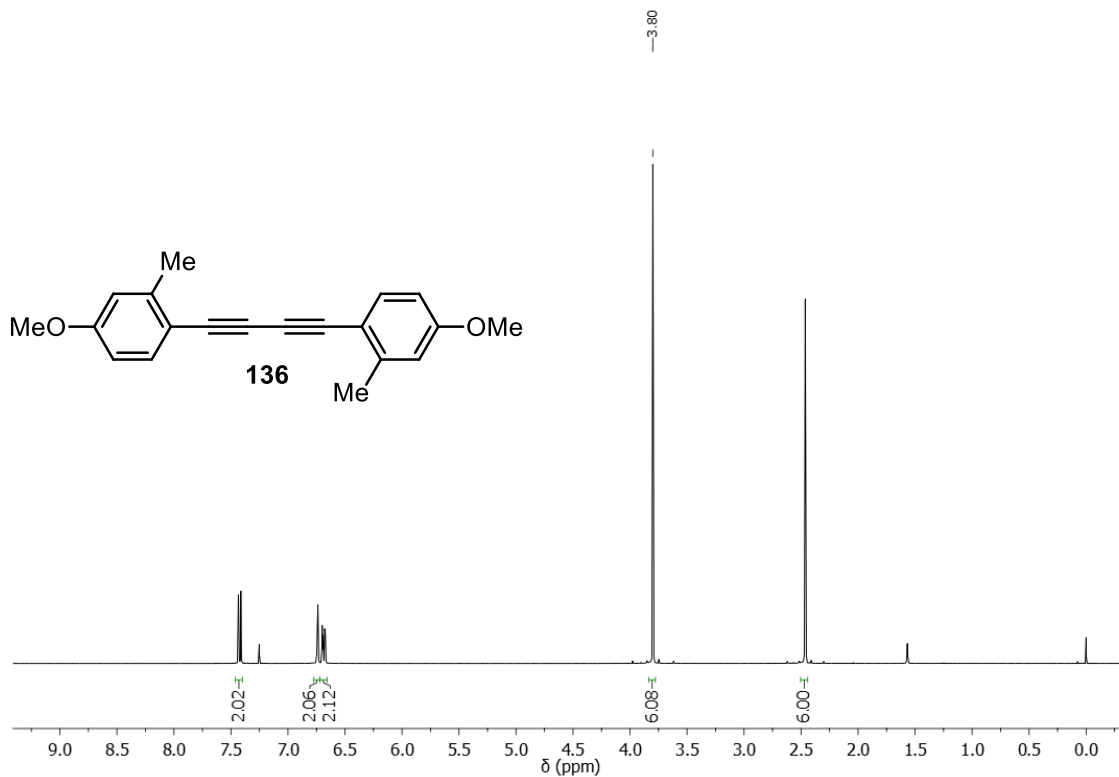


Figura A23. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **136**.

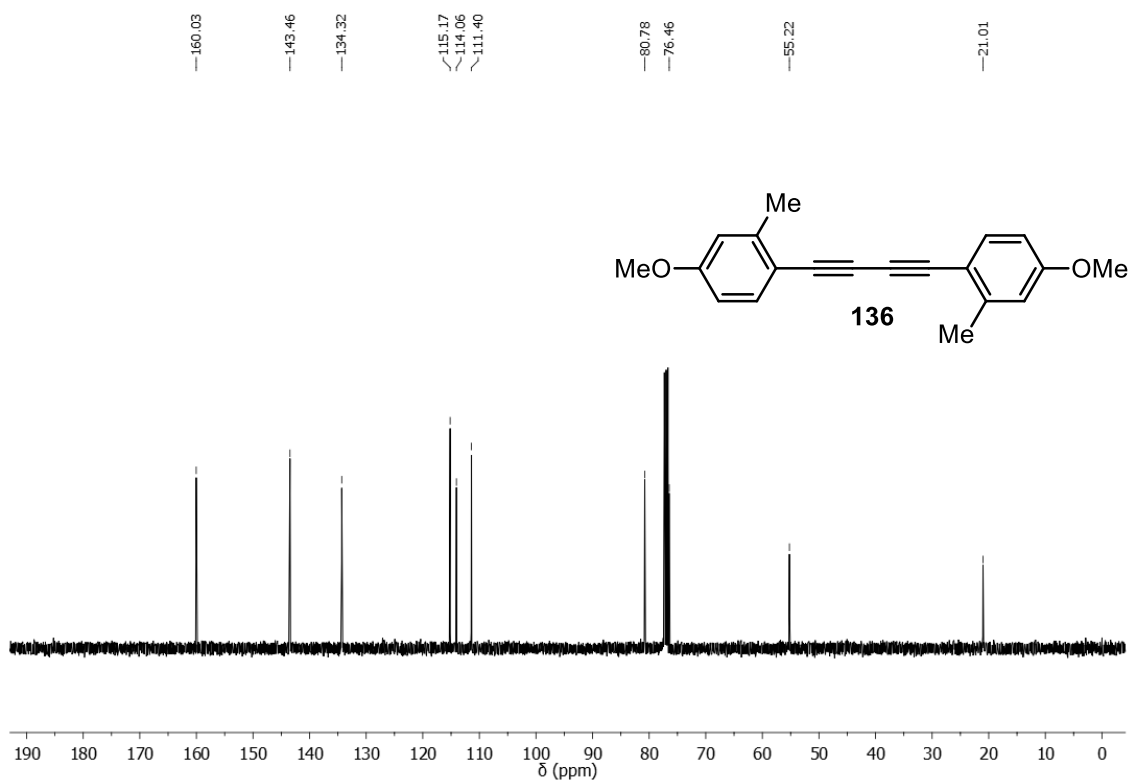


Figura A24. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **136**.

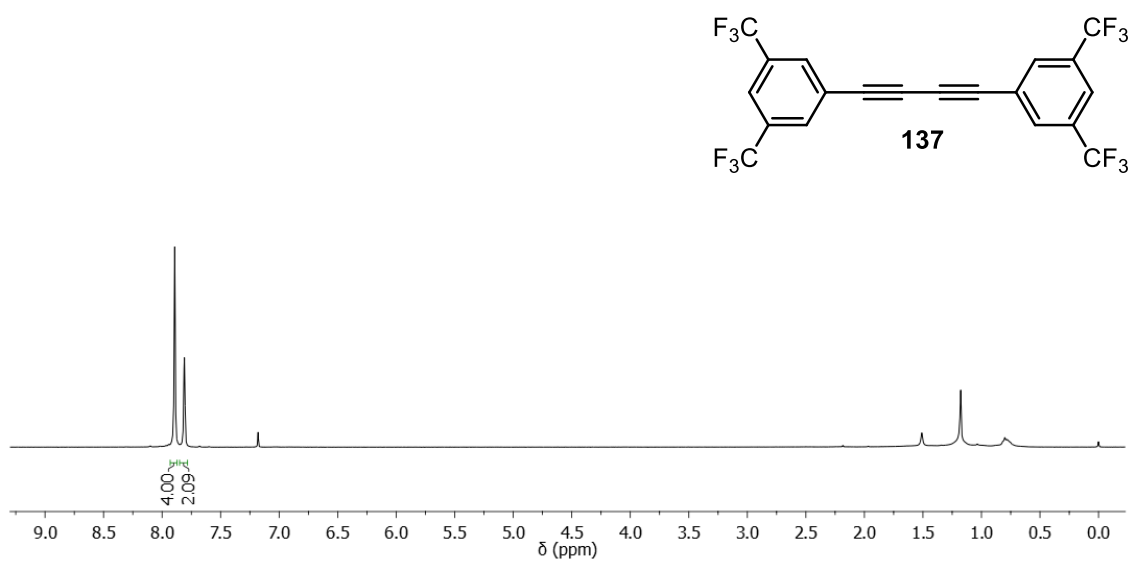


Figura A25. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **137**.

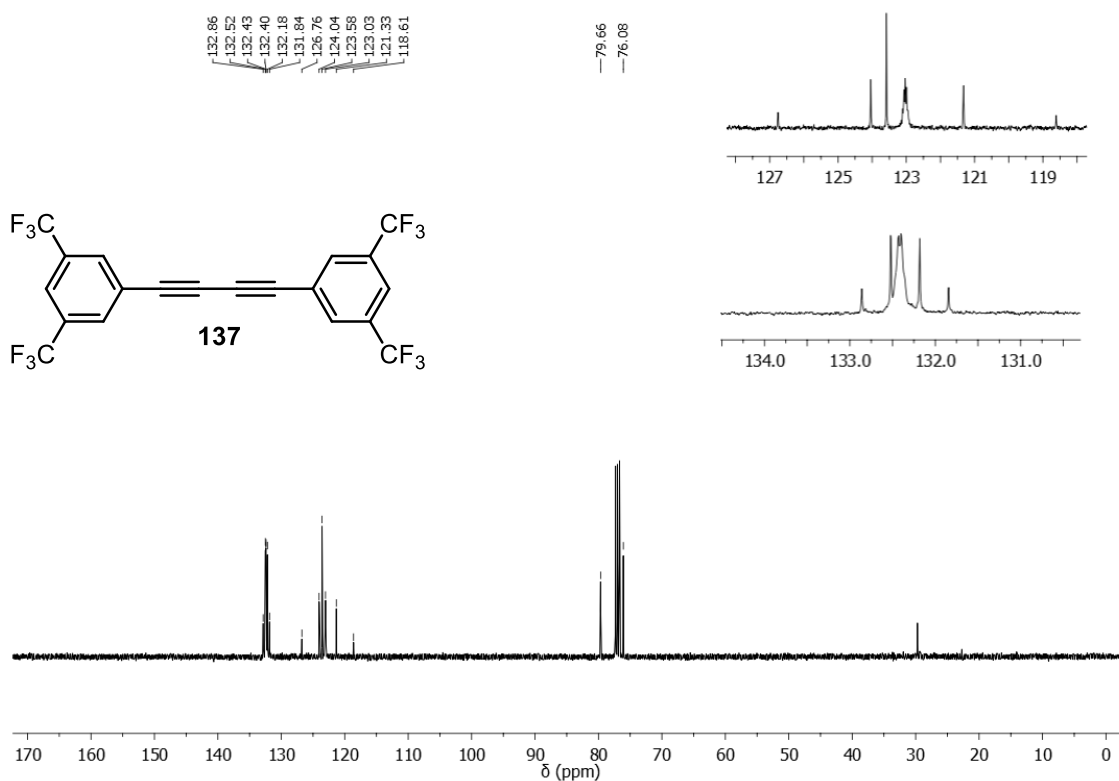


Figura A26. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **137**.

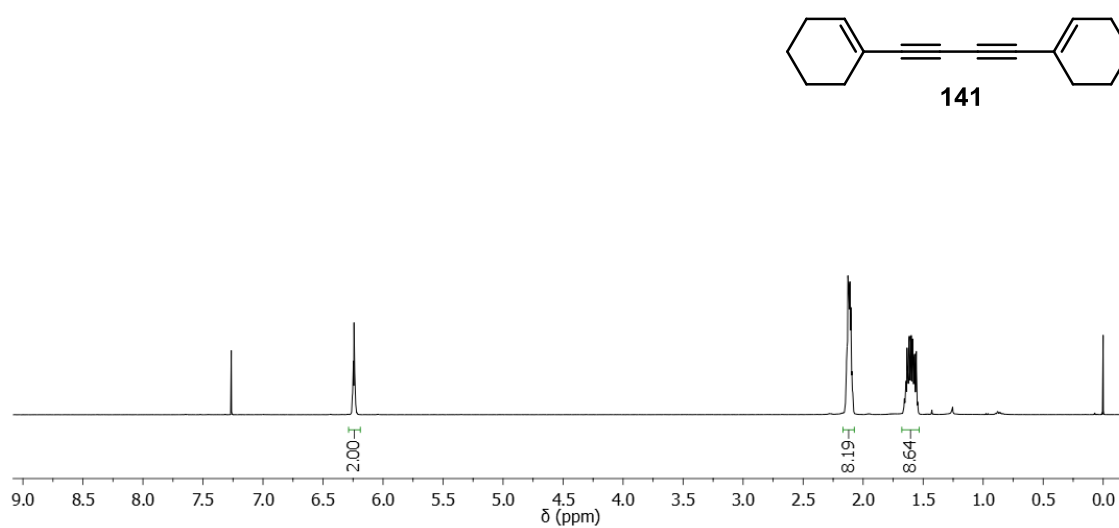


Figura A27. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **141**.

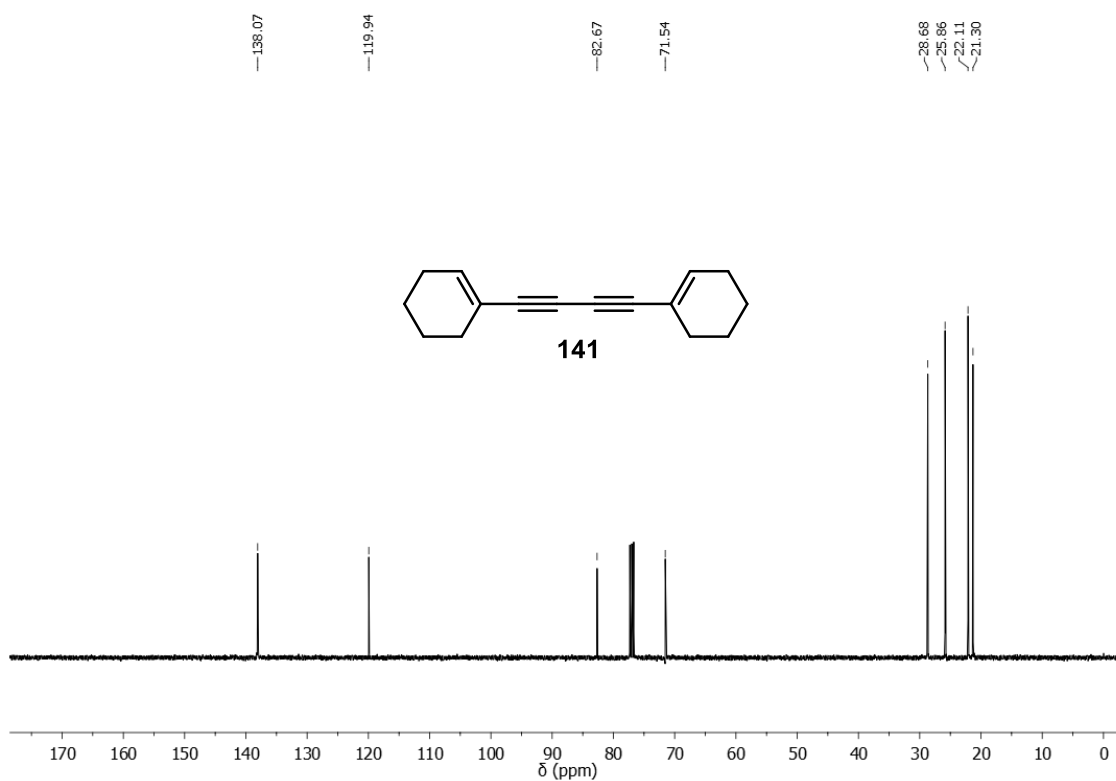


Figura A28. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **141**.

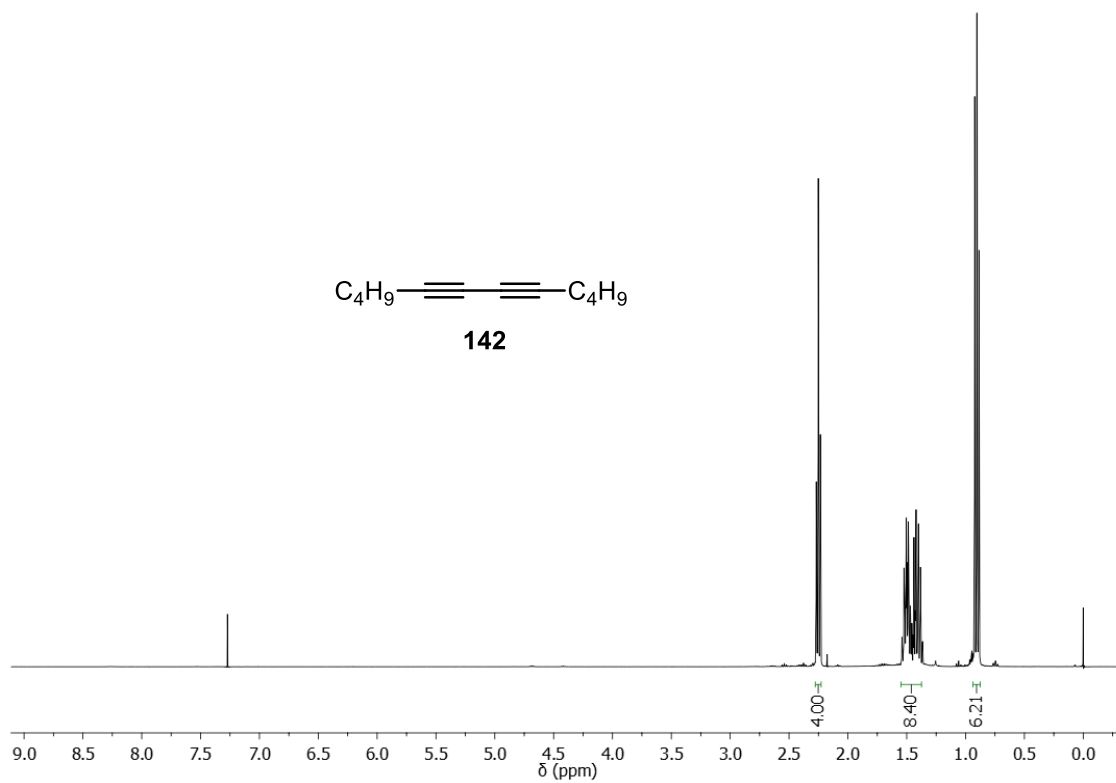


Figura A29. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **141**.

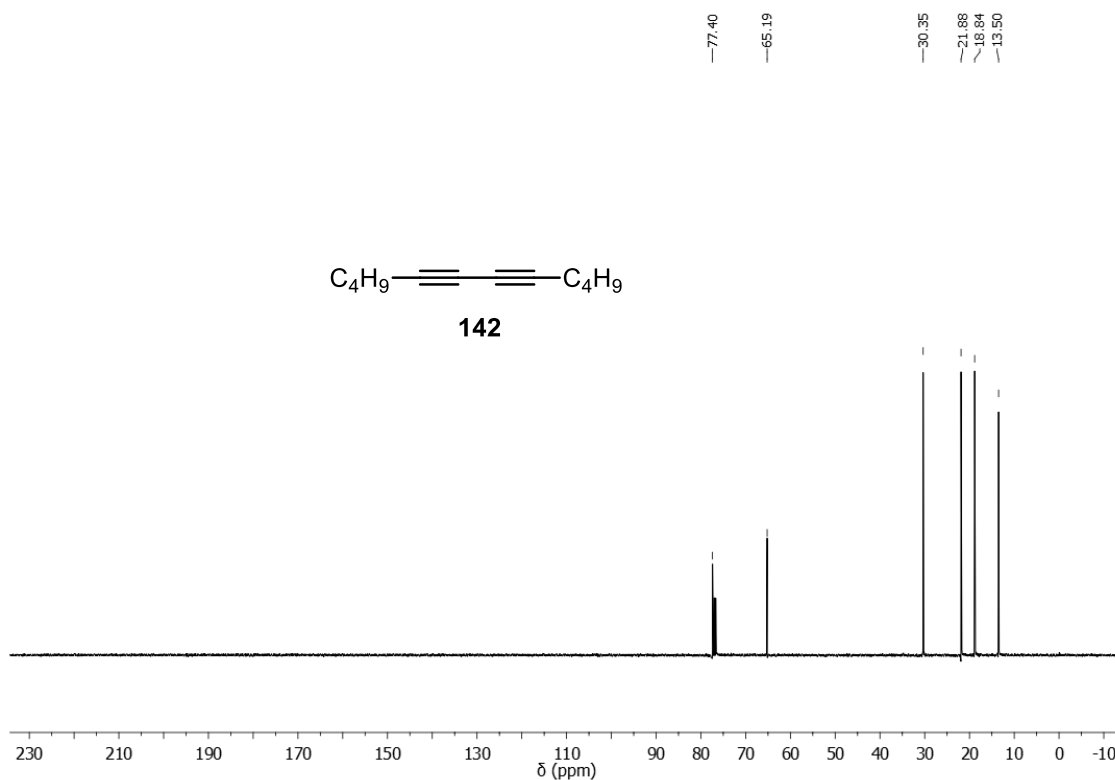


Figura A30. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **142**.

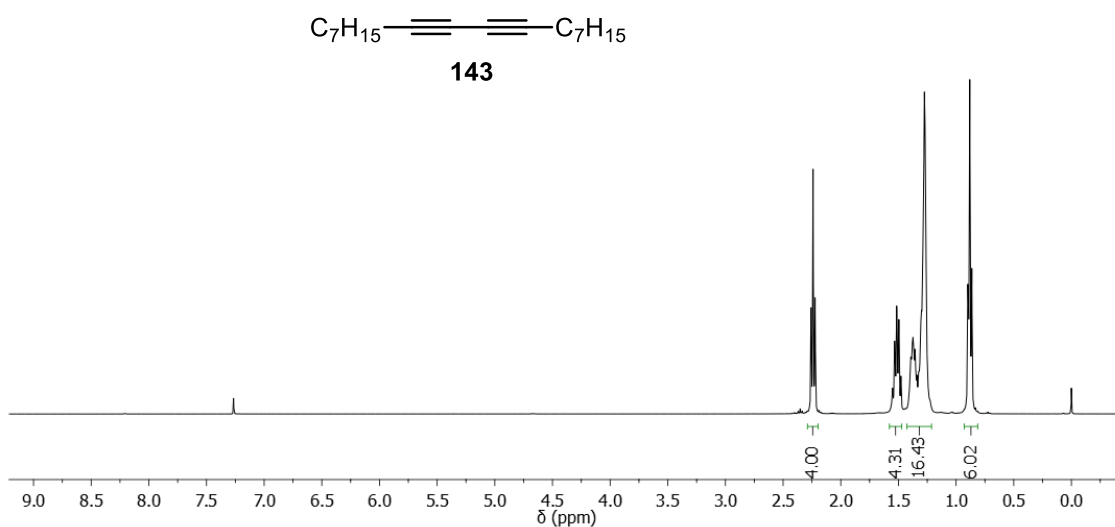


Figura A31. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **143**.

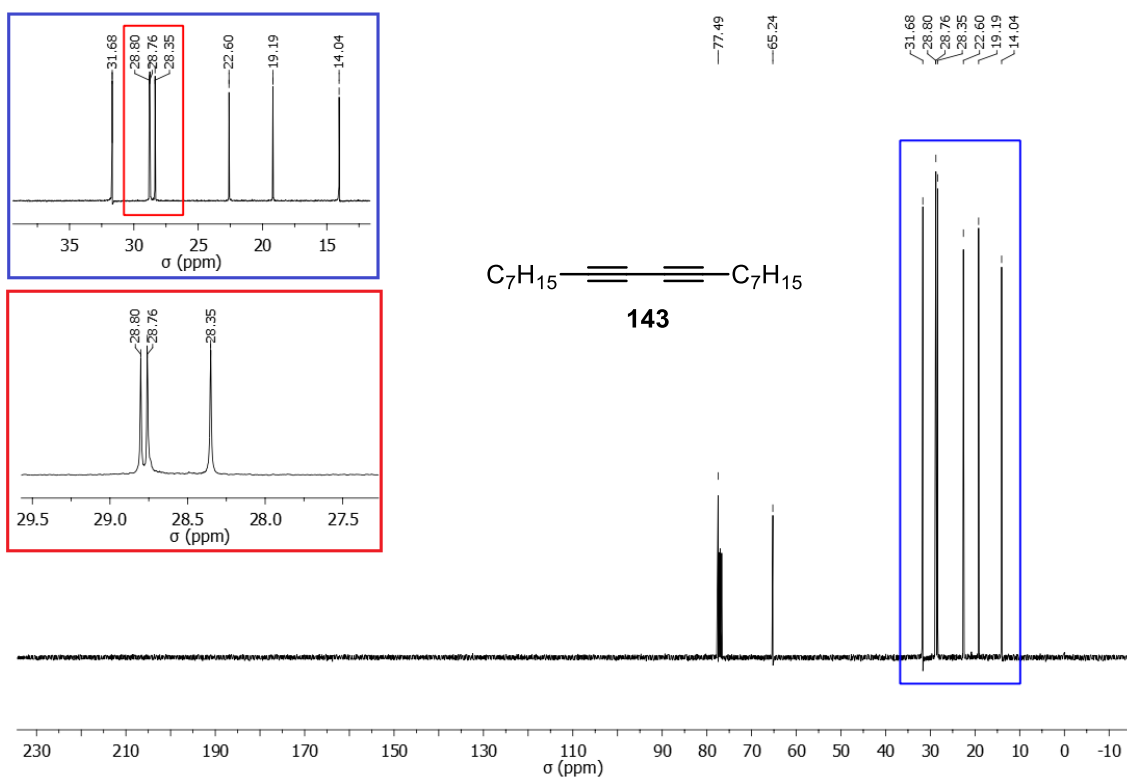


Figura A32. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **143**.

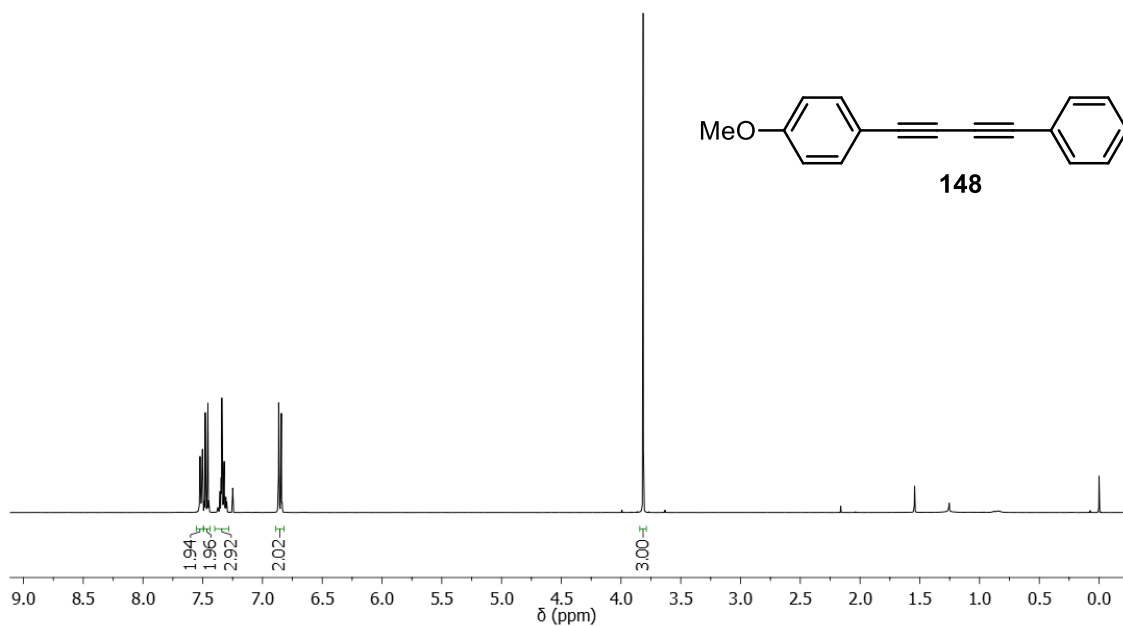


Figura A33. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **148**.

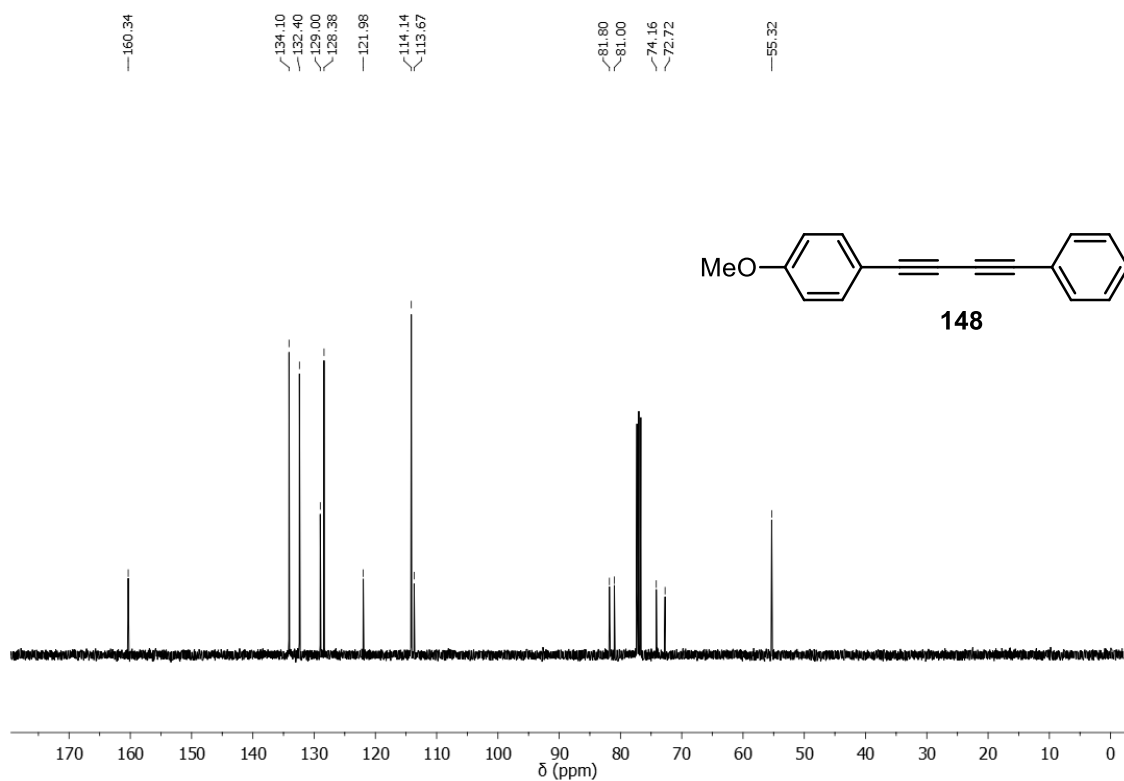


Figura A34. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 148.

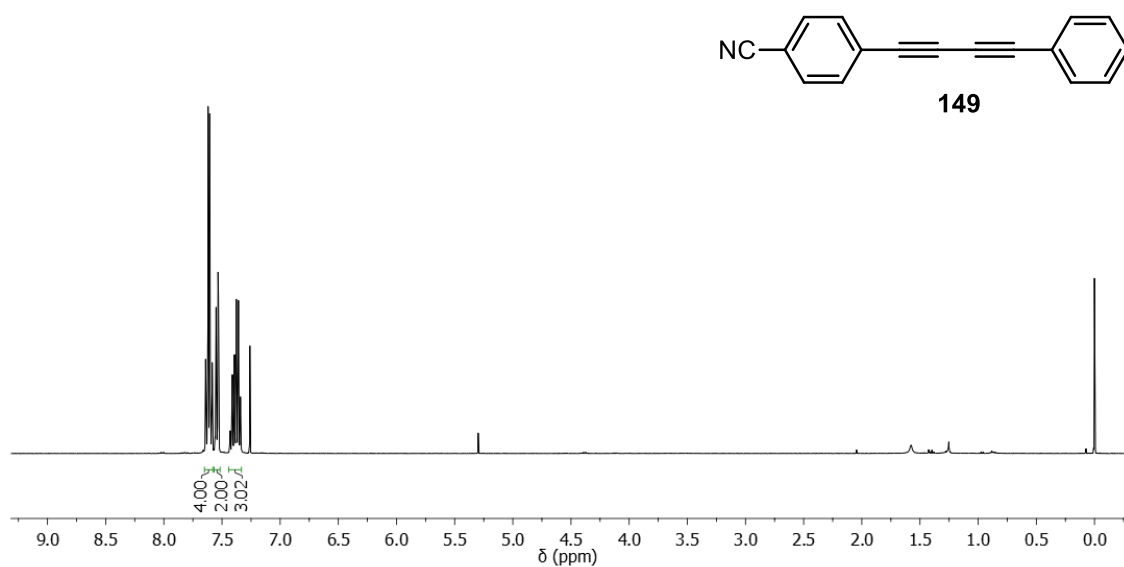


Figura A35. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 149.

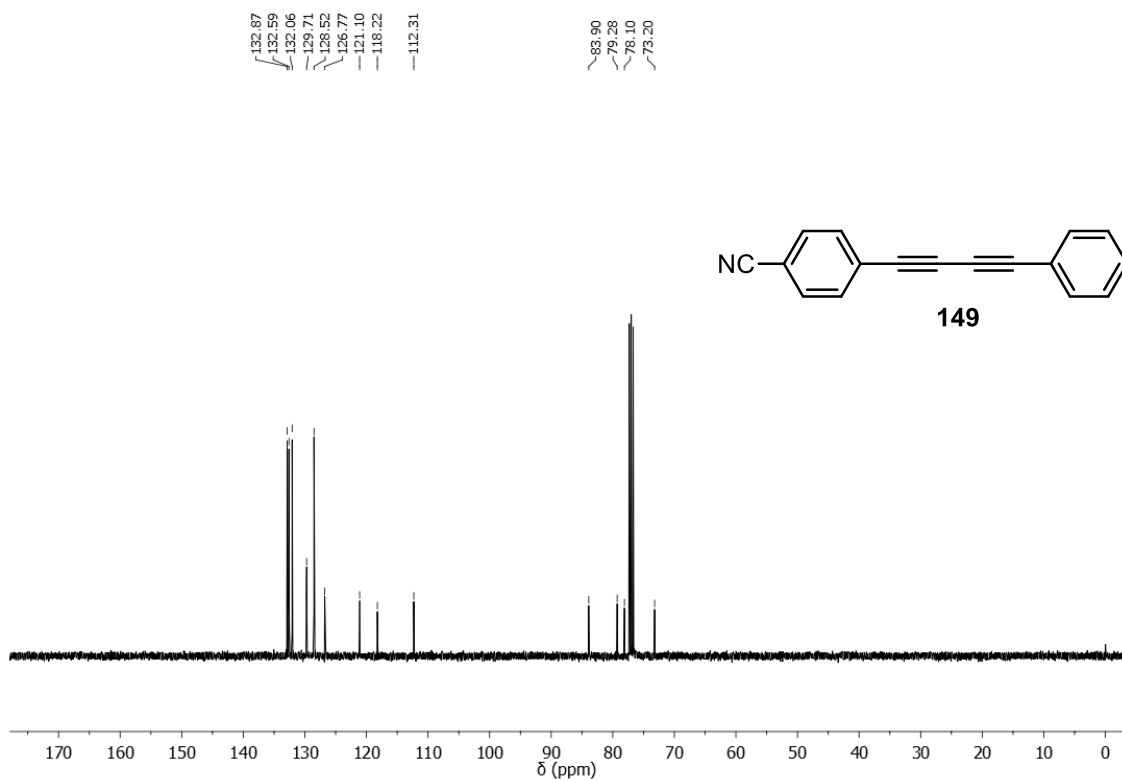


Figura A36. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **149**.

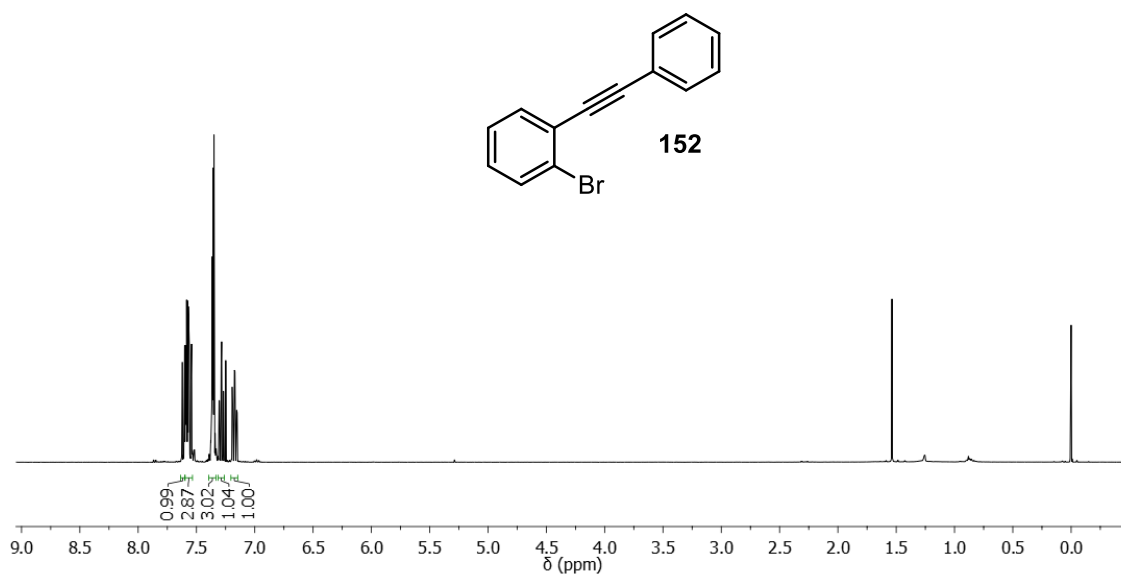


Figura A37. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **152**.

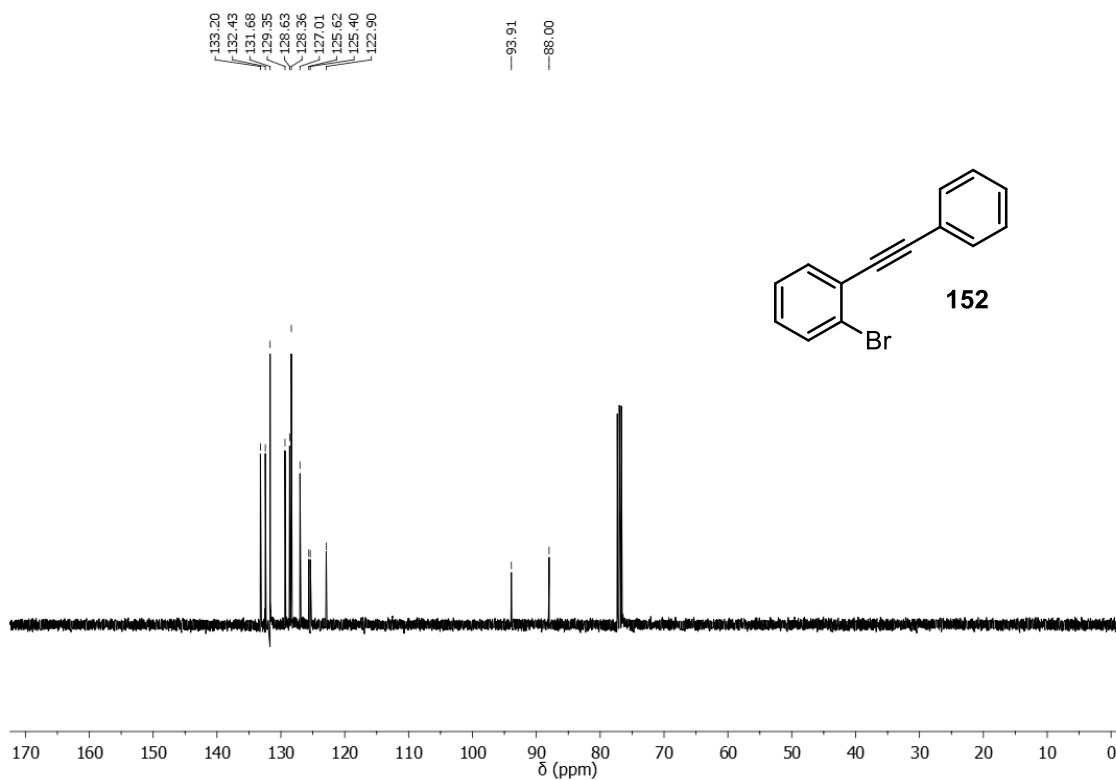


Figura A38. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 152.

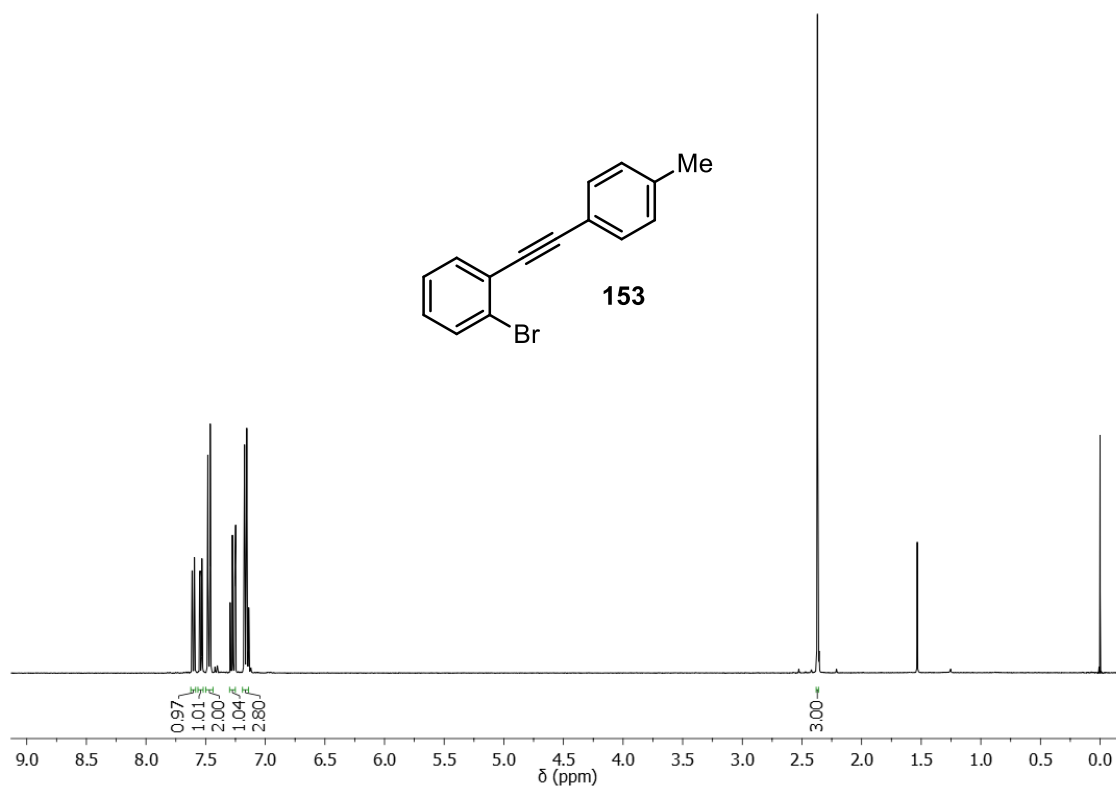


Figura A39. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 153.

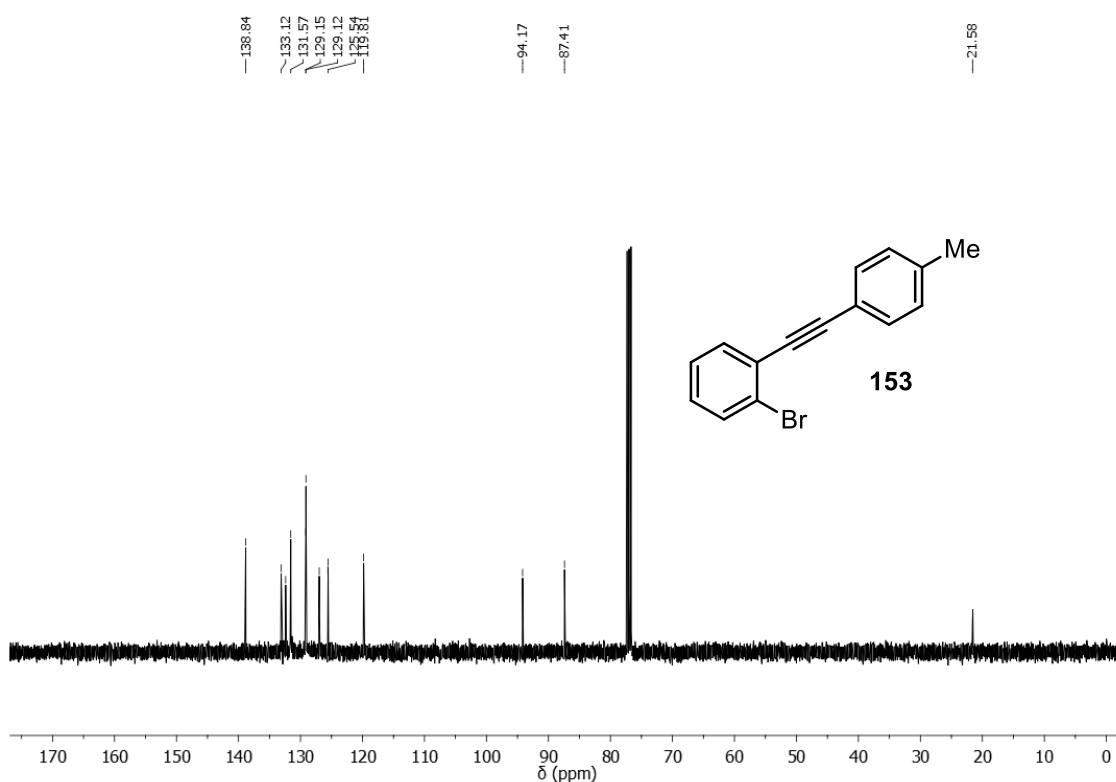


Figura A40. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 153.

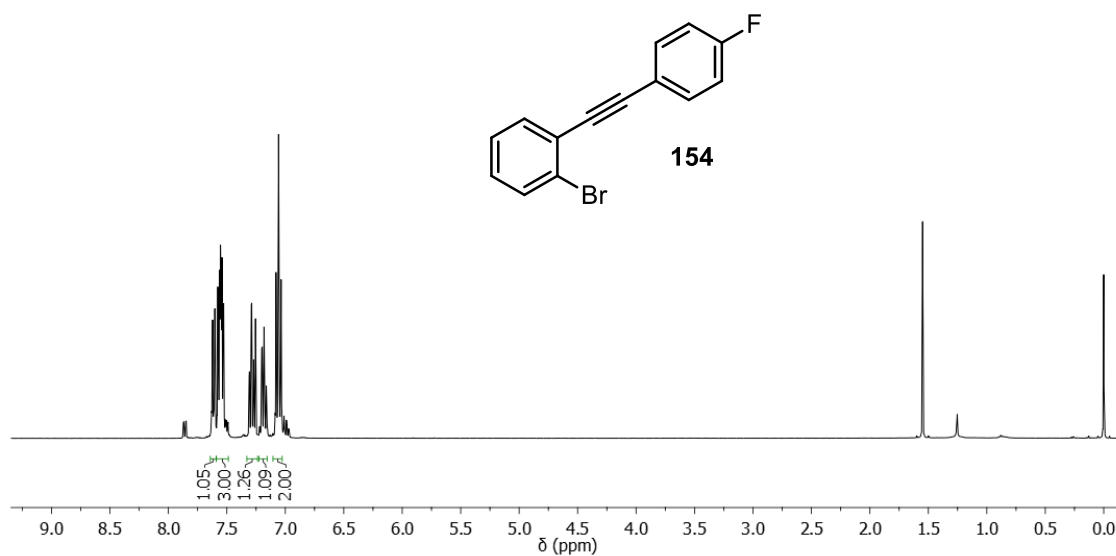


Figura A41. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 154.

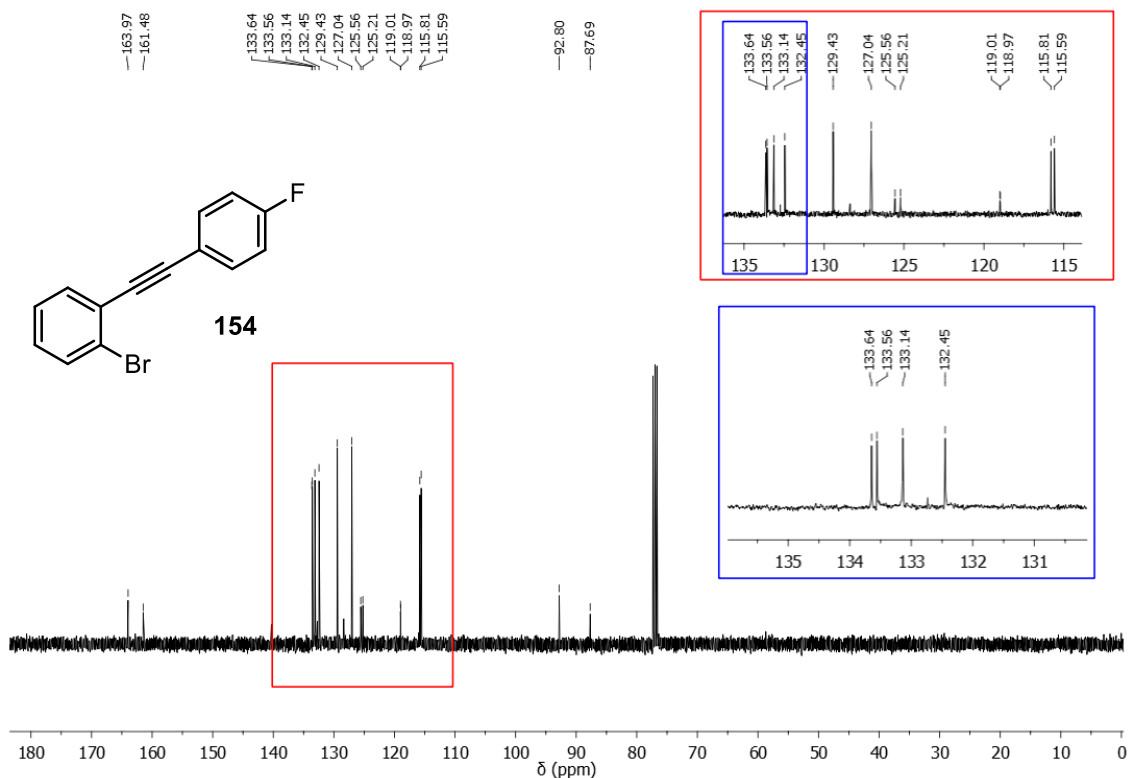


Figura A42. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto 154.

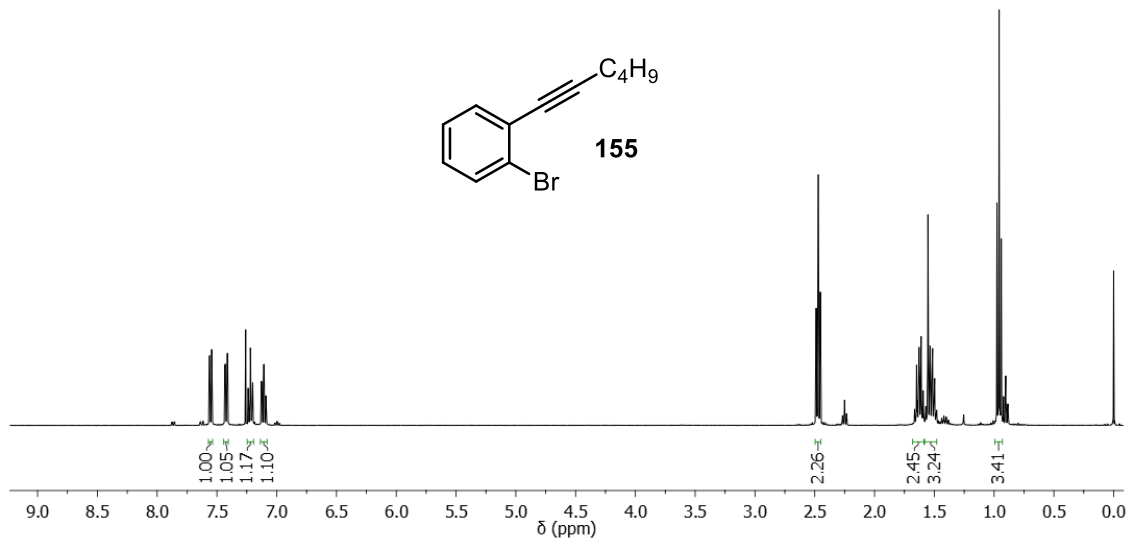


Figura A43. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 155.

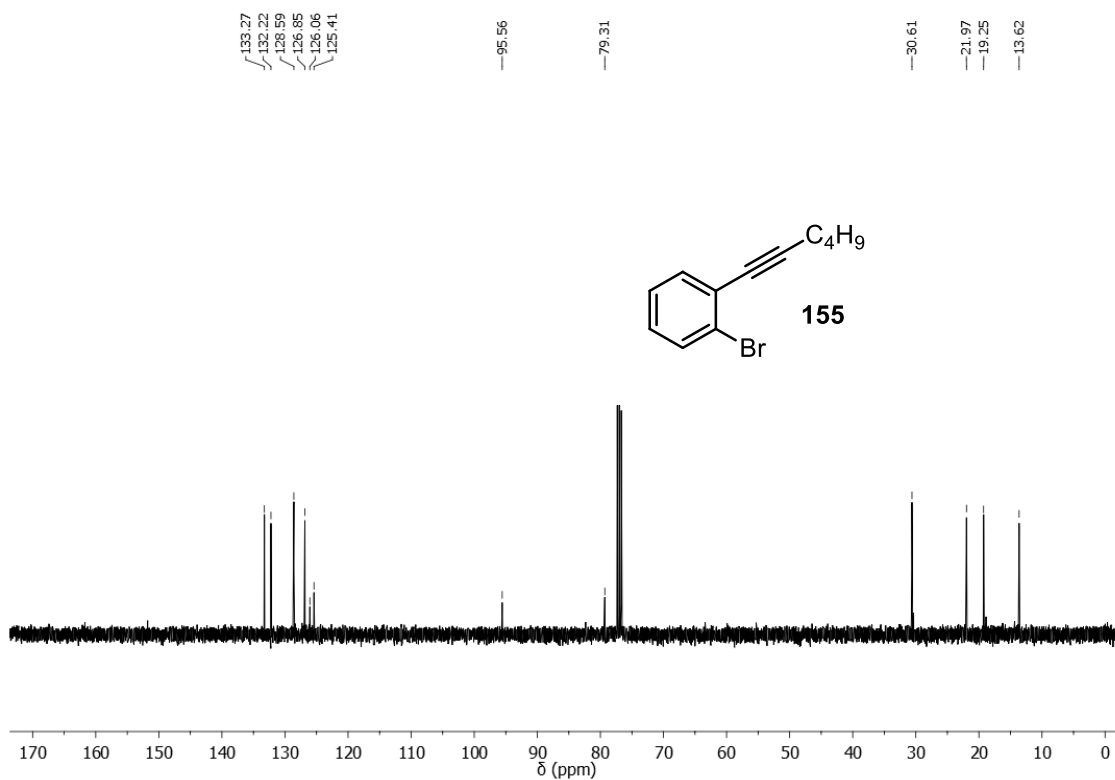


Figura A44. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **155**.

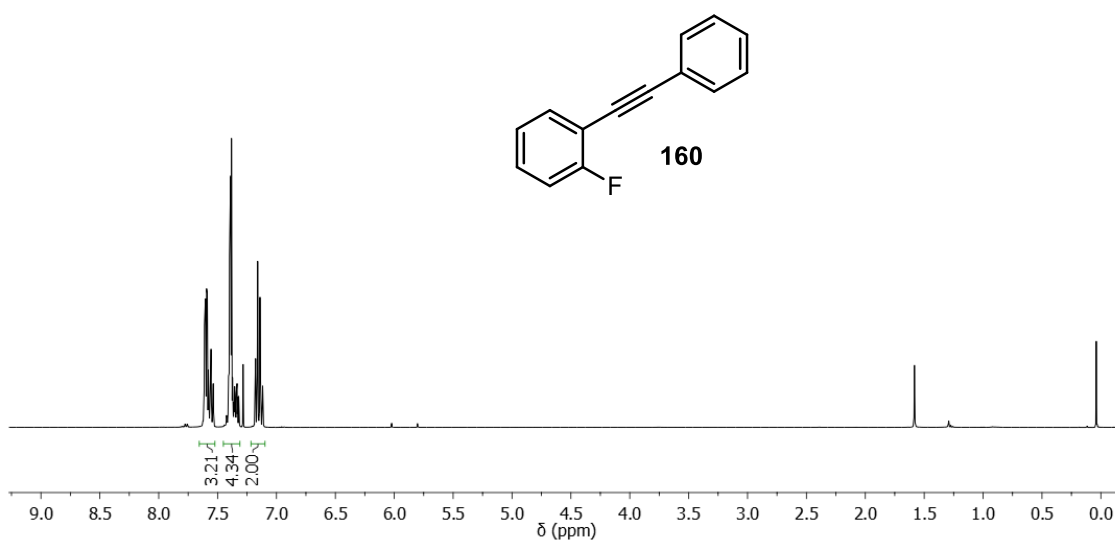


Figura A45. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **160**.

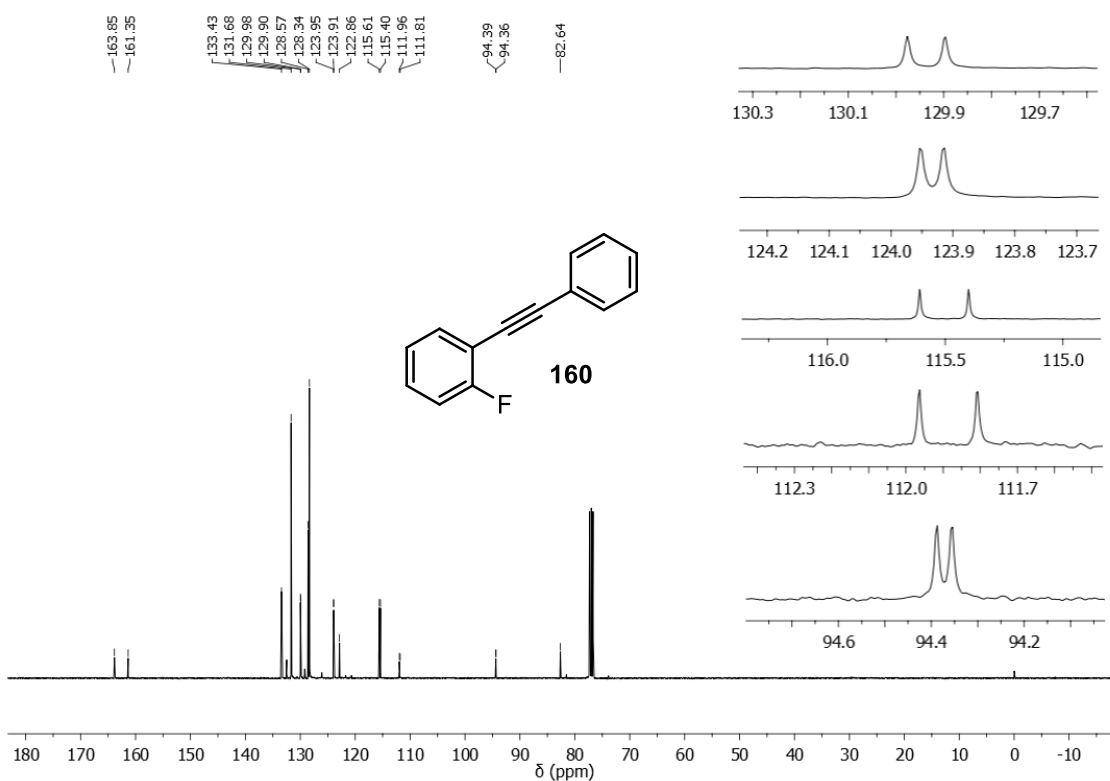


Figura A46. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **160**.

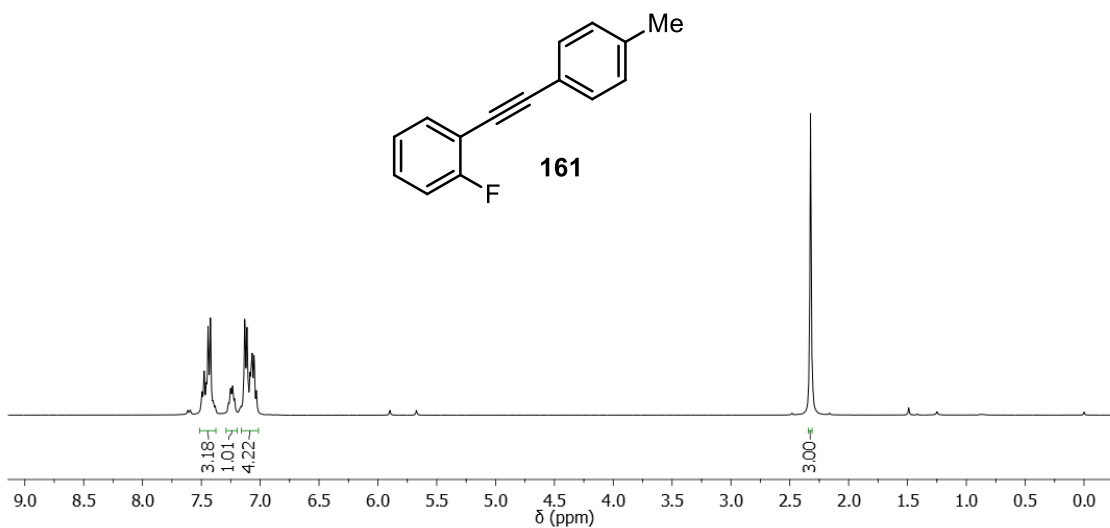


Figura A47. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **161**.

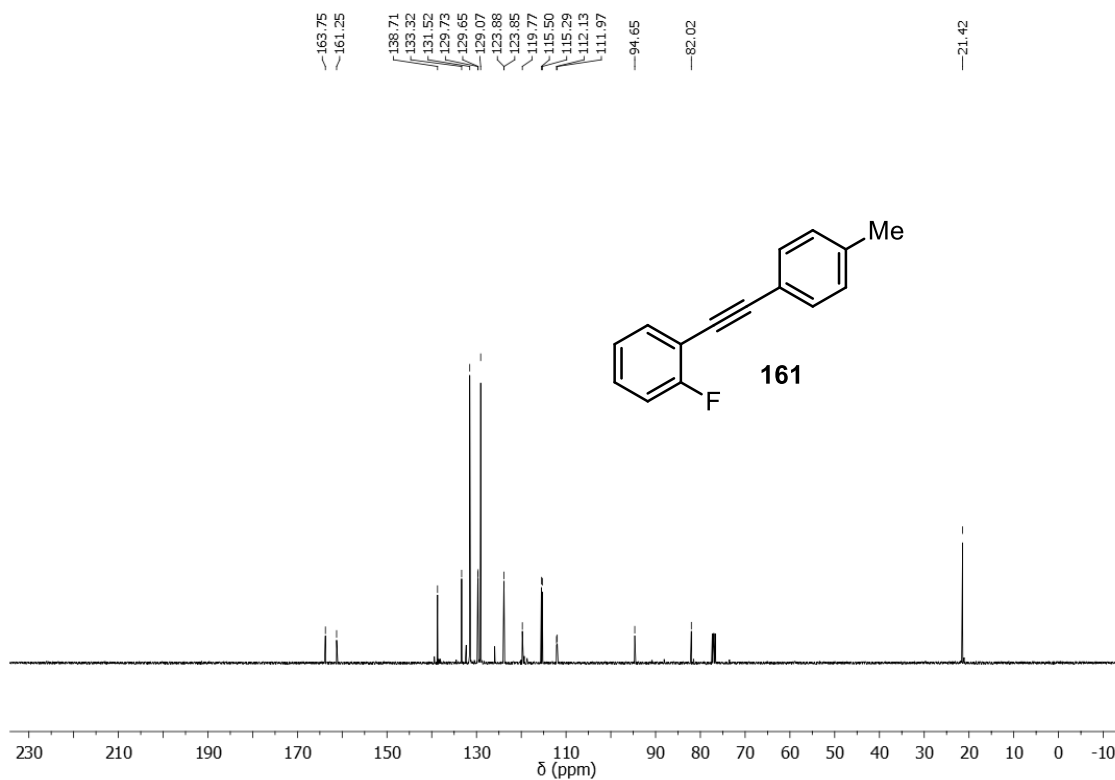


Figura A48. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **161**.

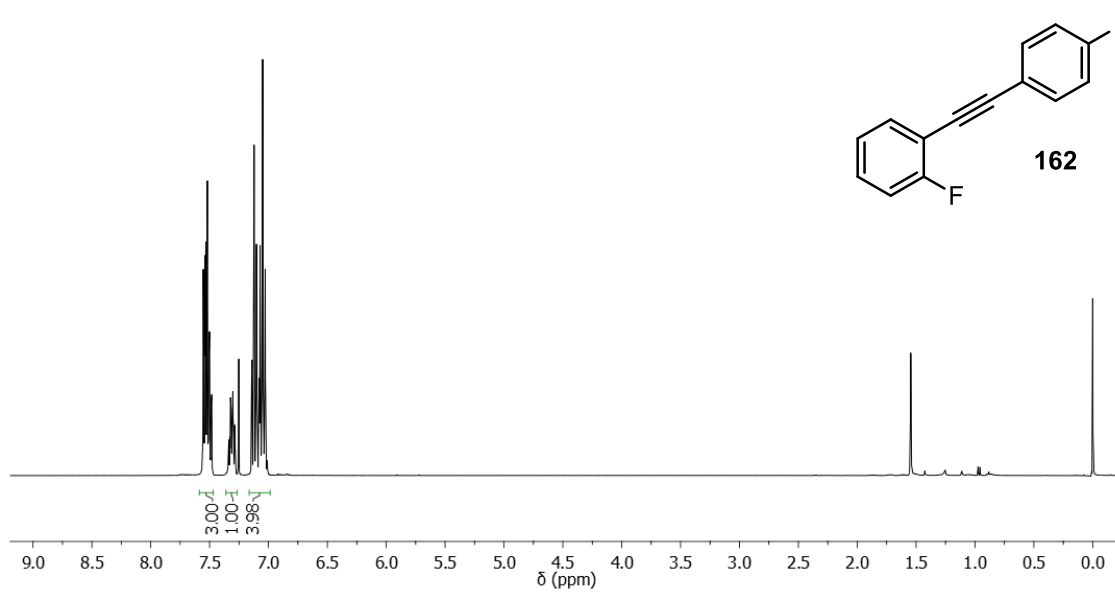


Figura A49. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **162**.

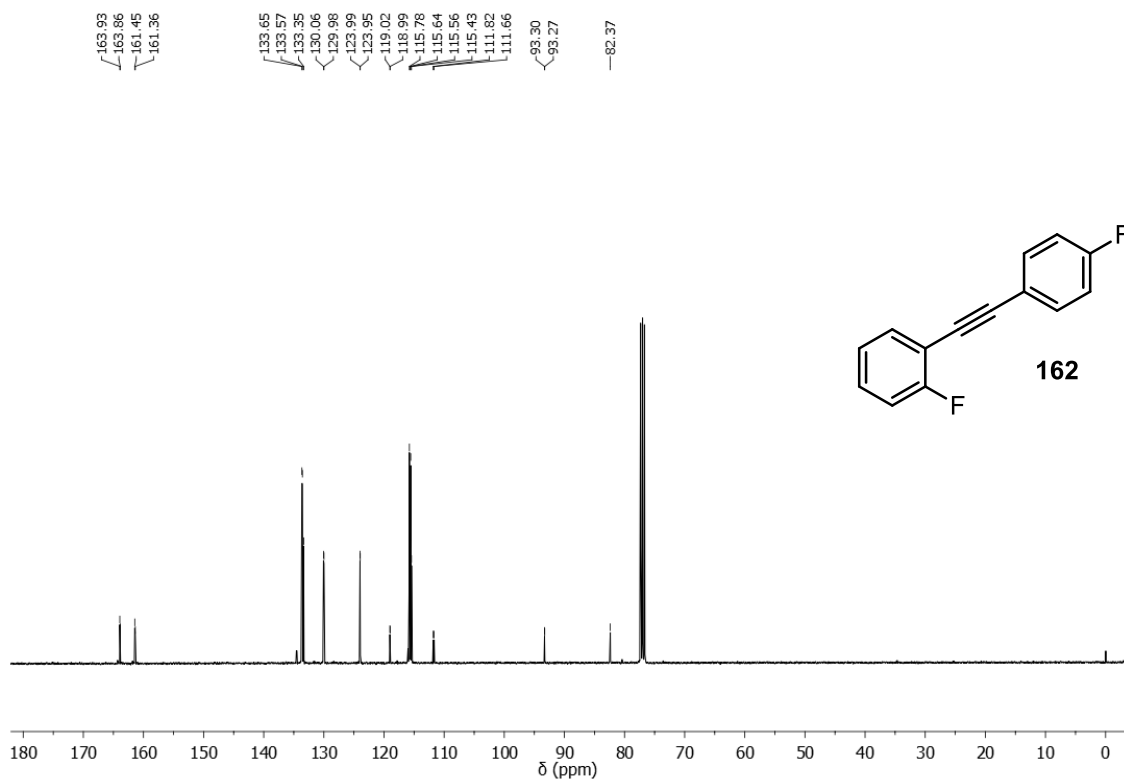


Figura A50. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 162.

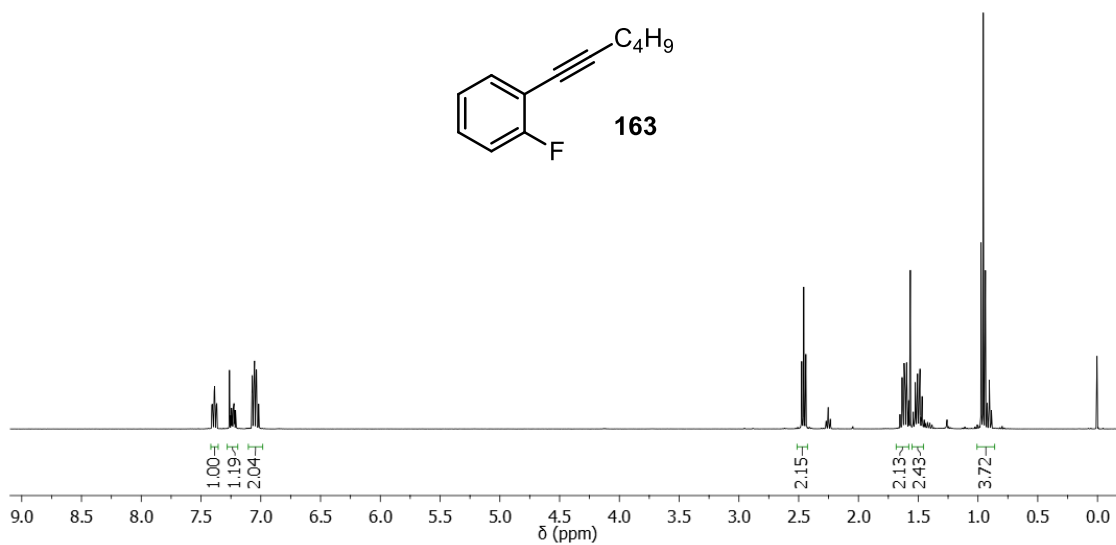


Figura A51. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 162.

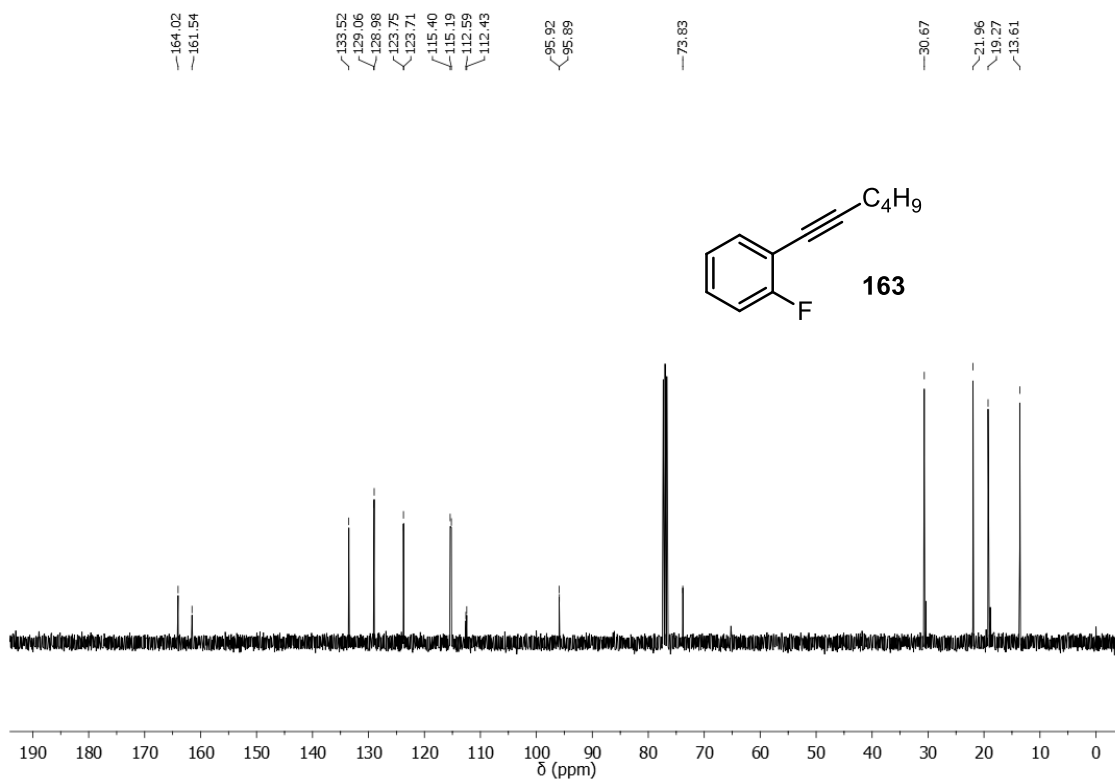


Figura A52. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **163**.

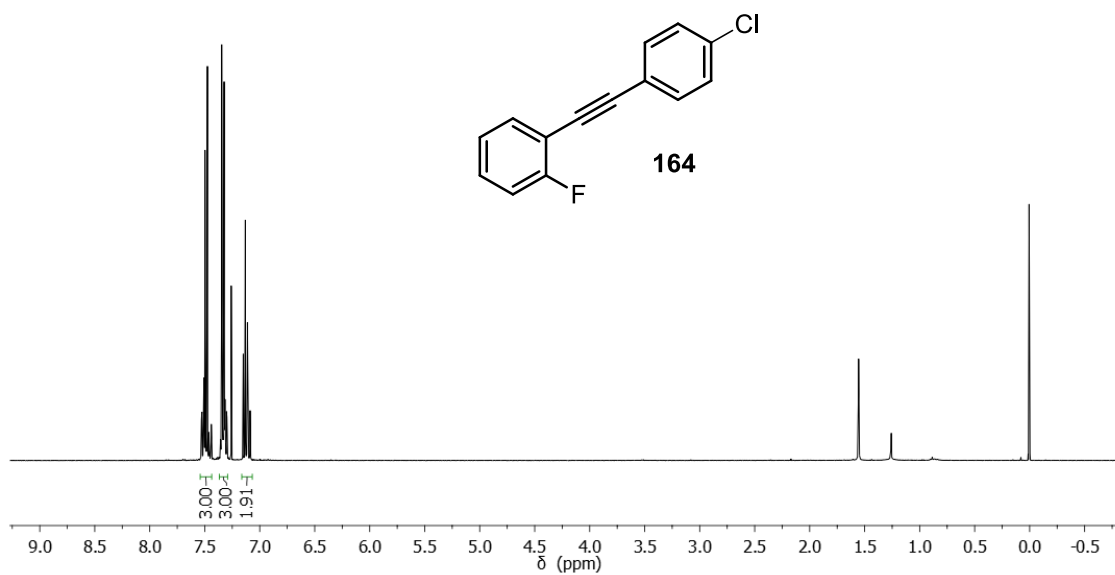


Figura A53. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **164**.

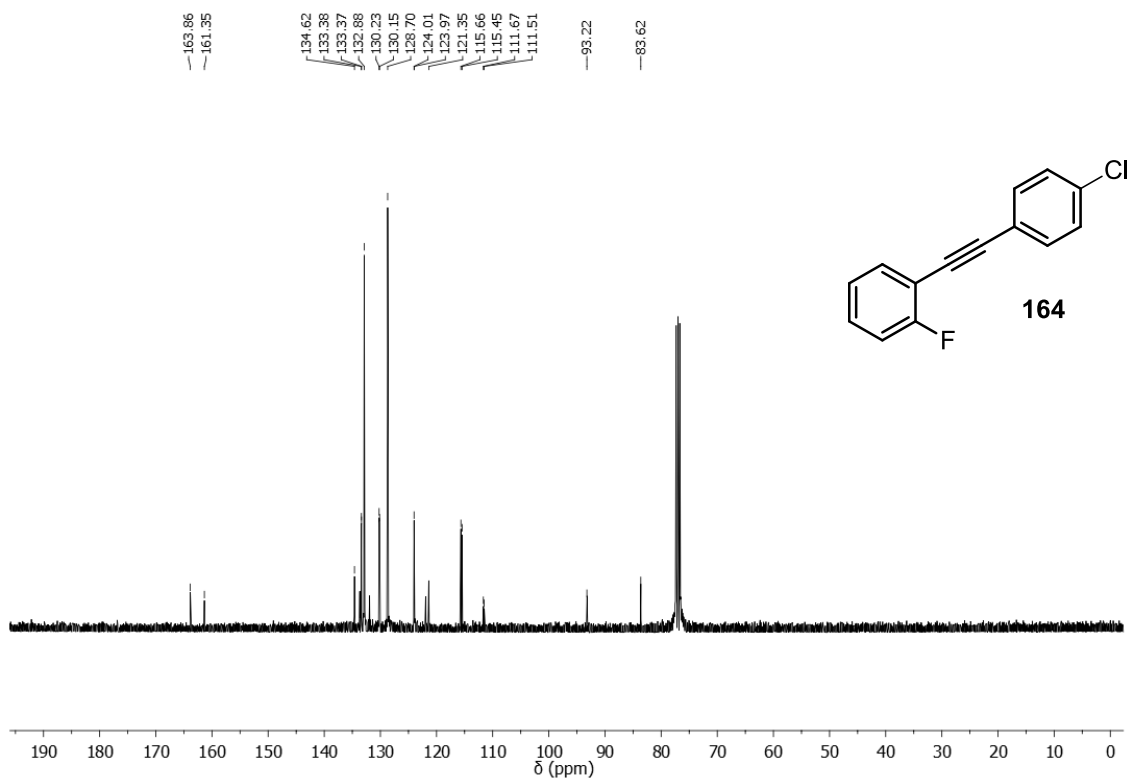


Figura A54. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **164**.

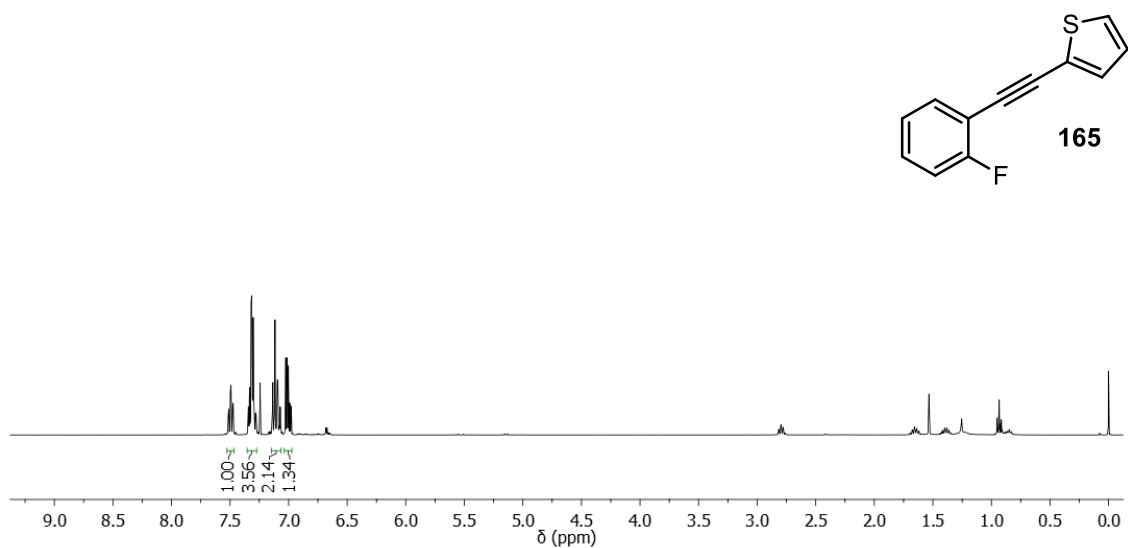


Figura A55. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **165**.

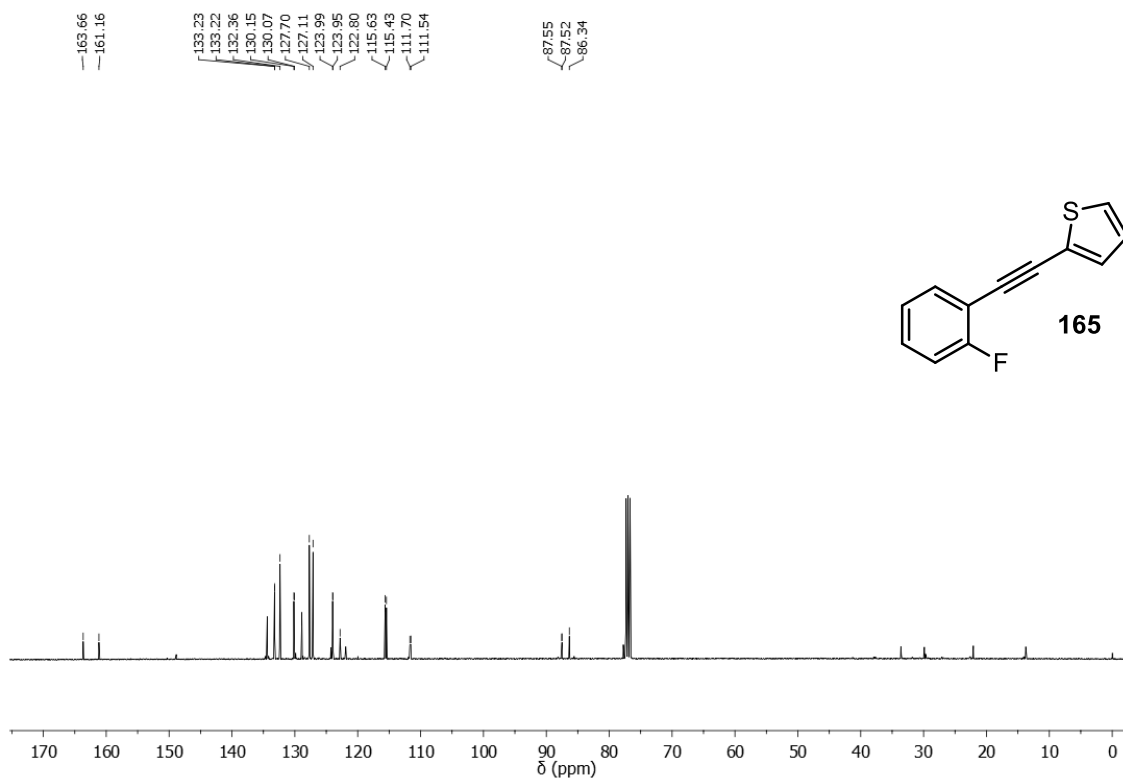


Figura A56. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **165**.

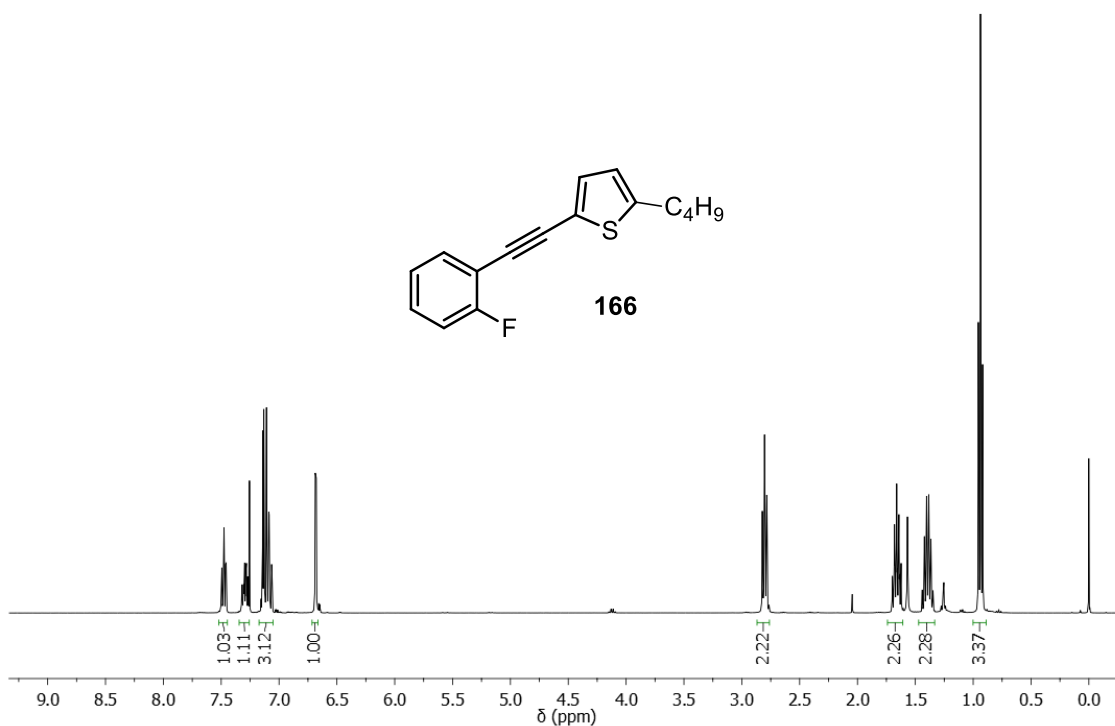


Figura A57. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **166**.

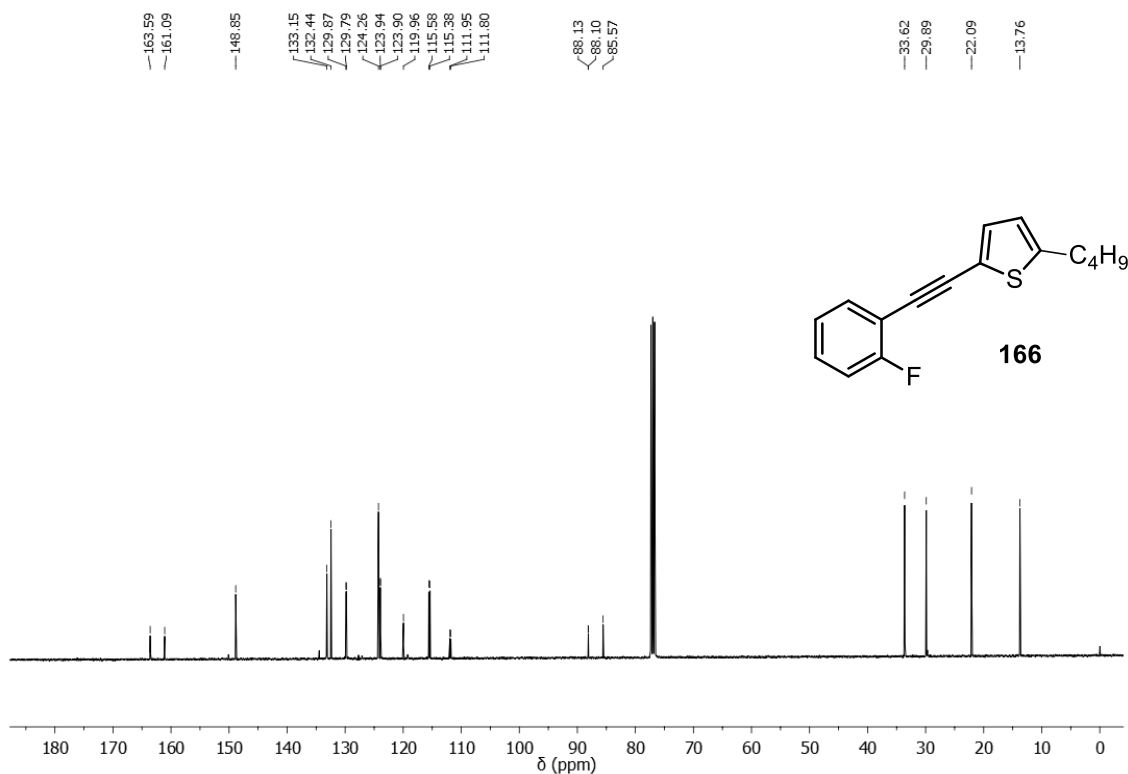


Figura A58. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **166**.

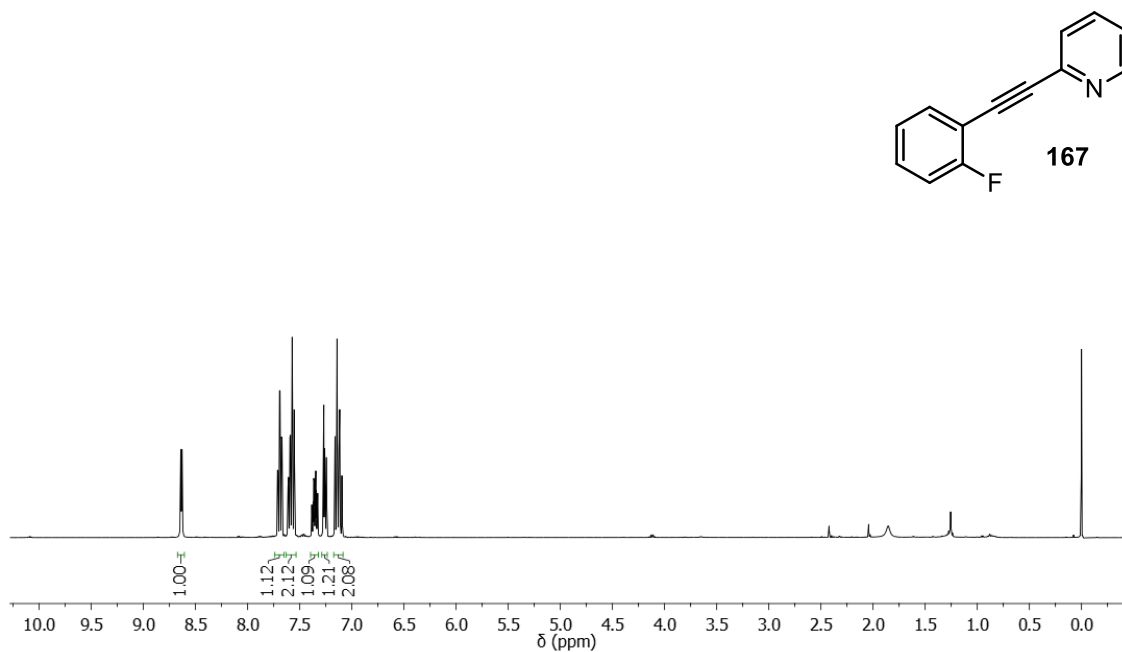


Figura A59. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **167**.

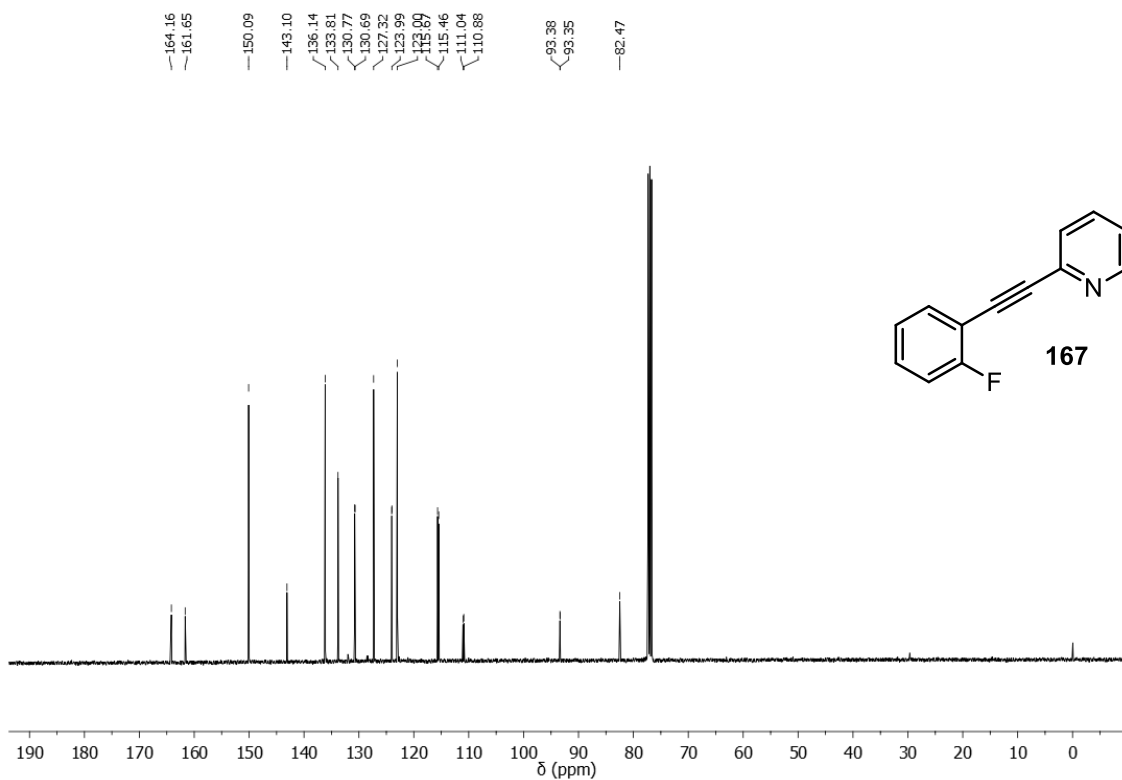


Figura A60. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto 167.

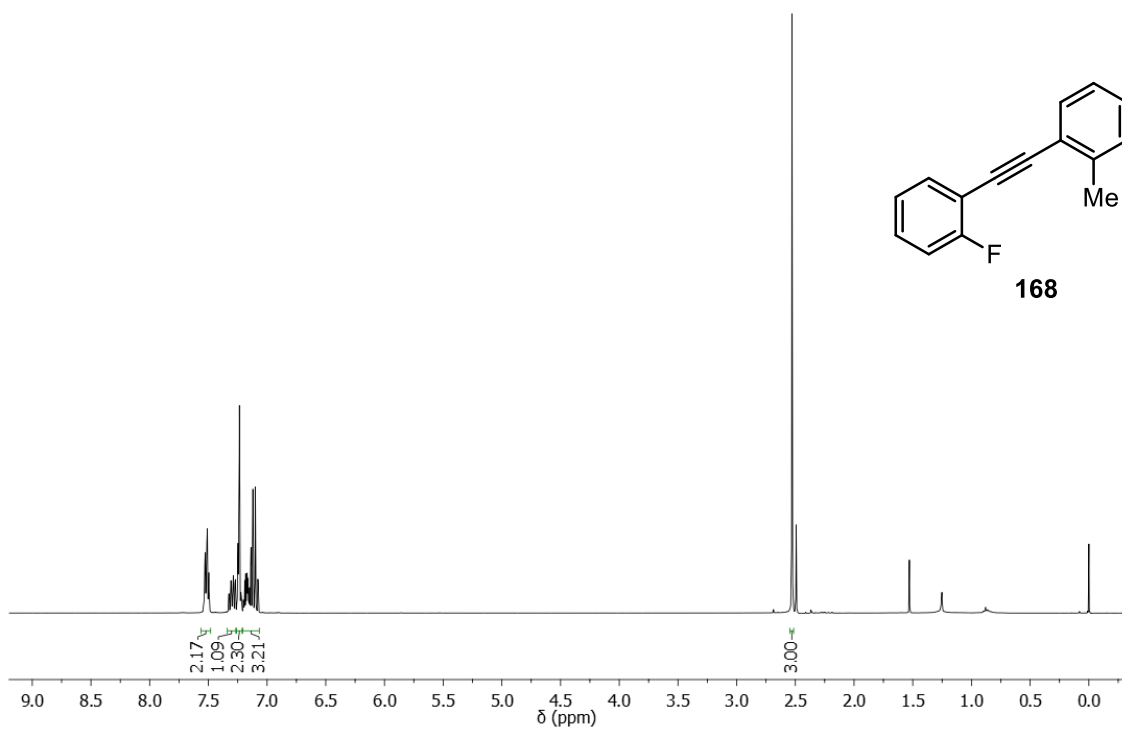


Figura A61. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 168.

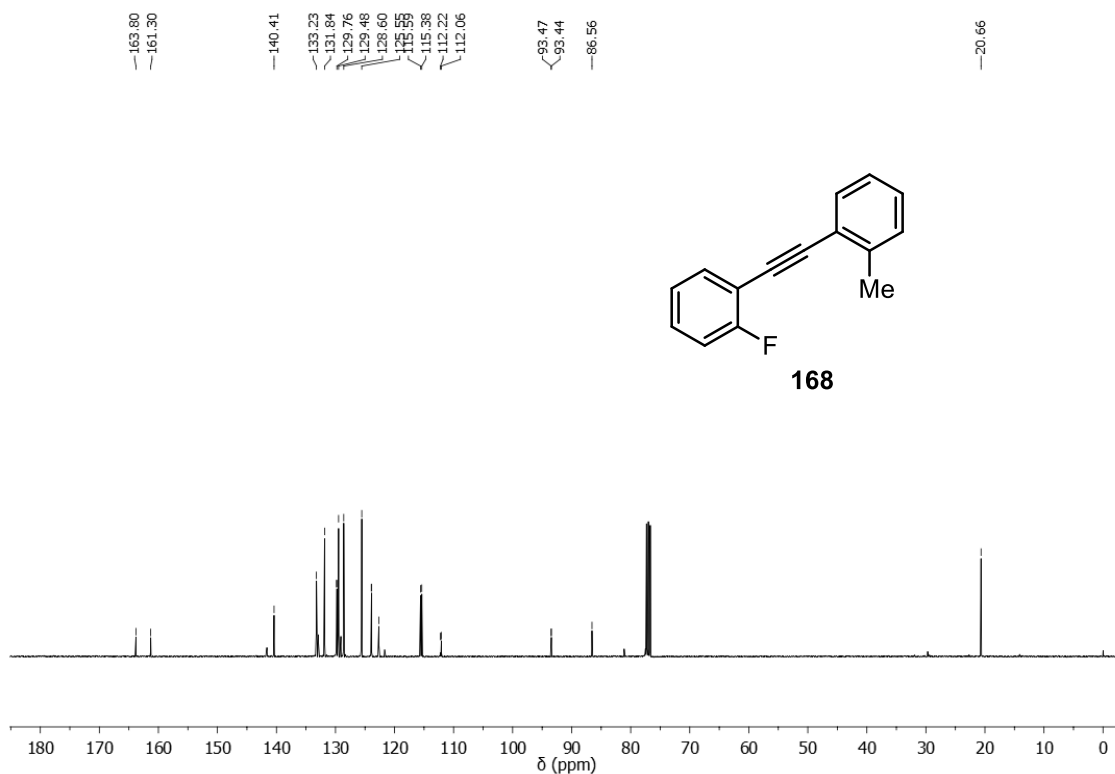


Figura A62. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **168**.

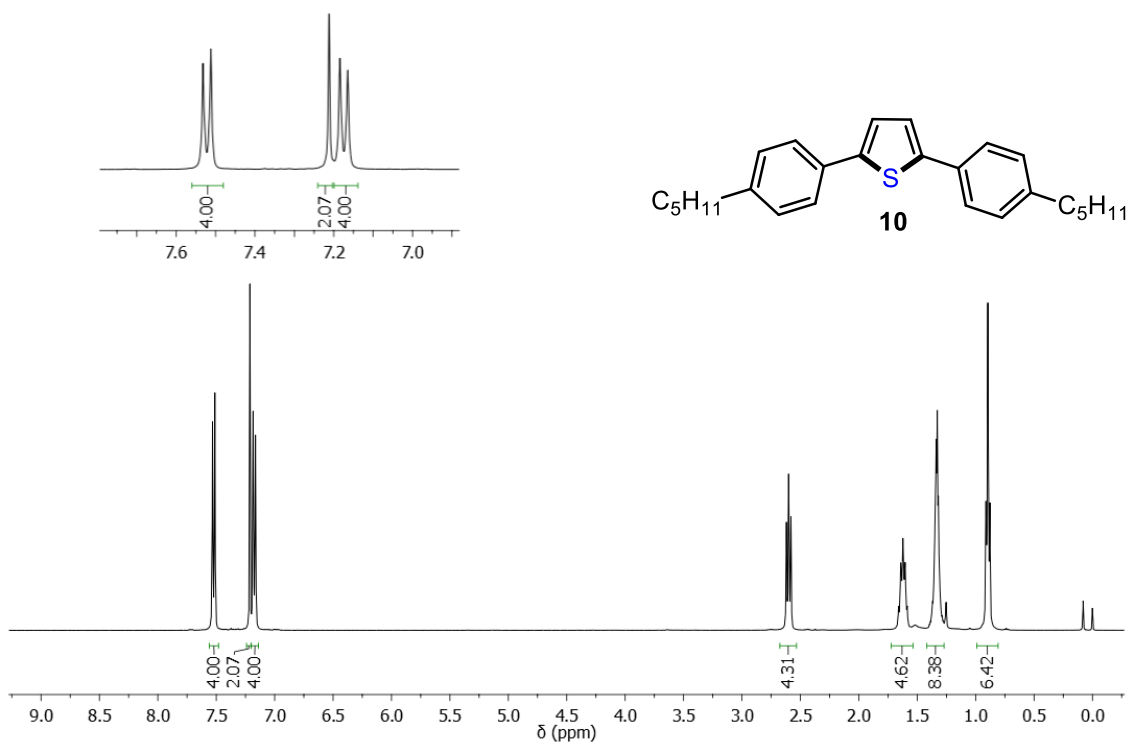


Figura A63. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **10**.

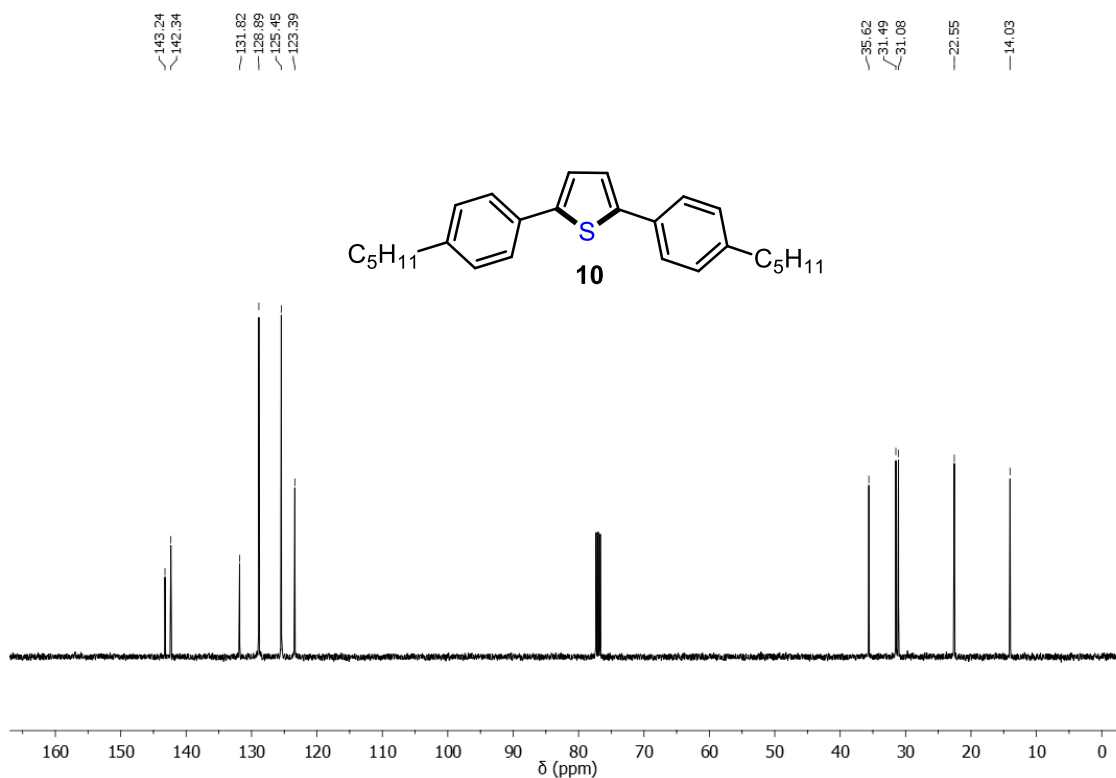


Figura A64. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **10**.

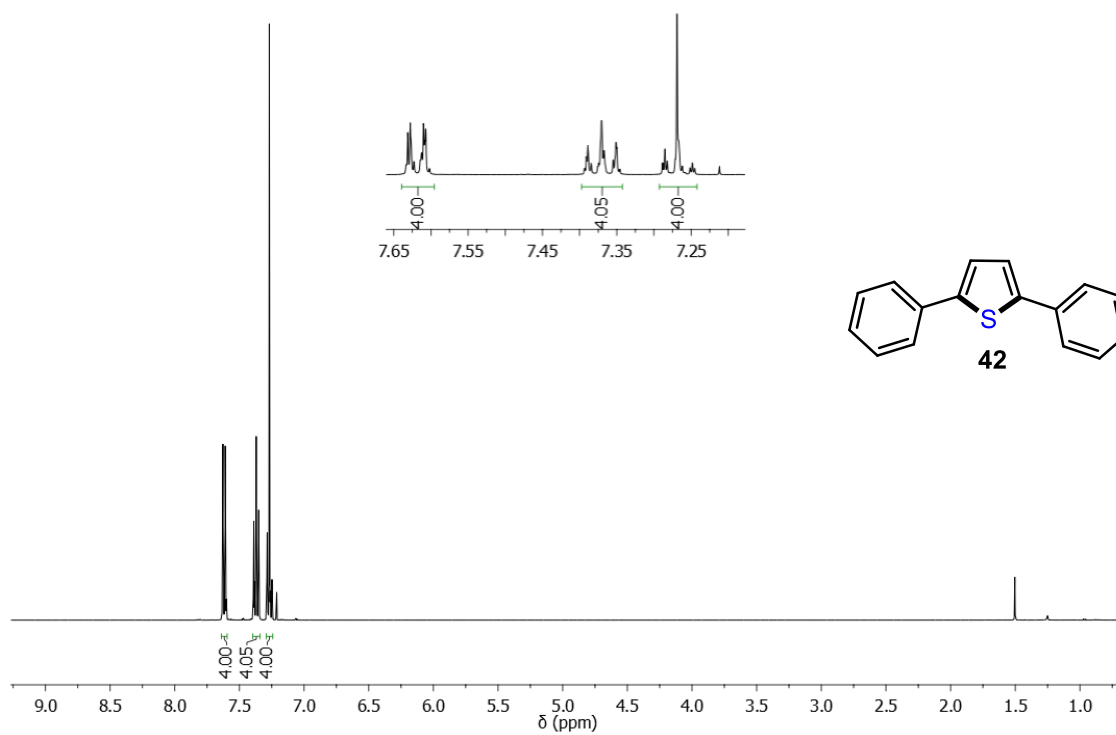


Figura A65. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **42**.

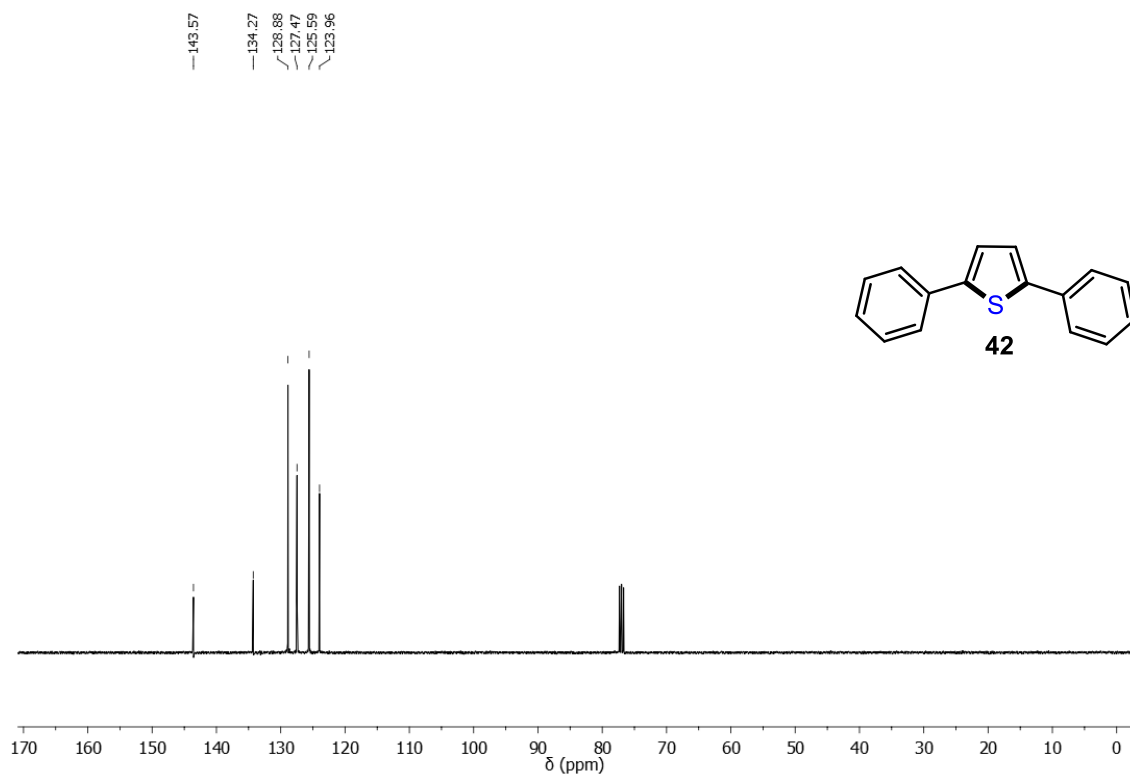


Figura A66. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 42.

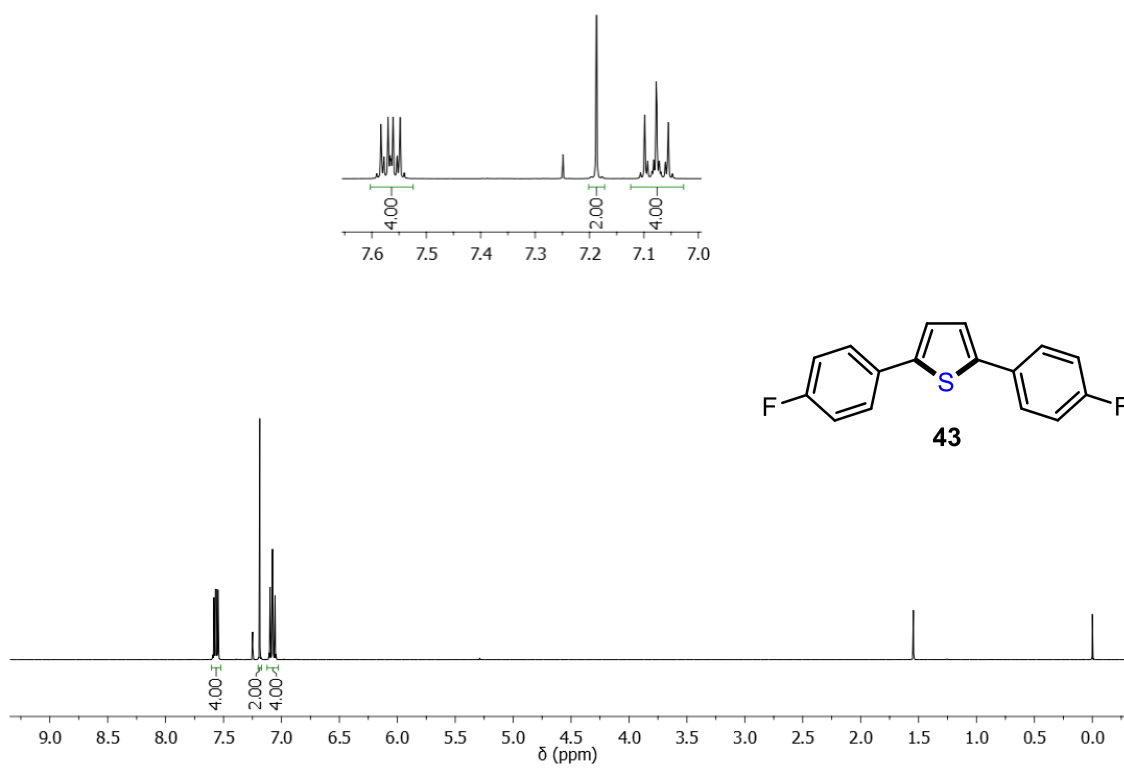


Figura A67. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 43.

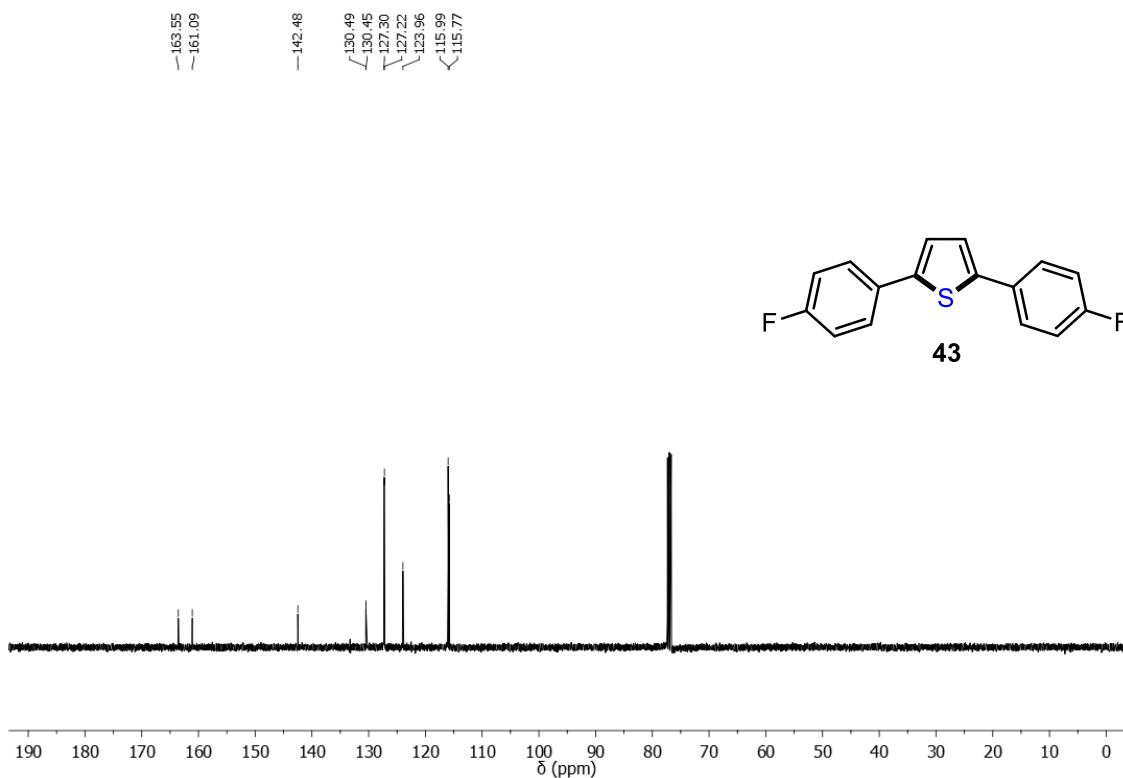


Figura A68. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 43.

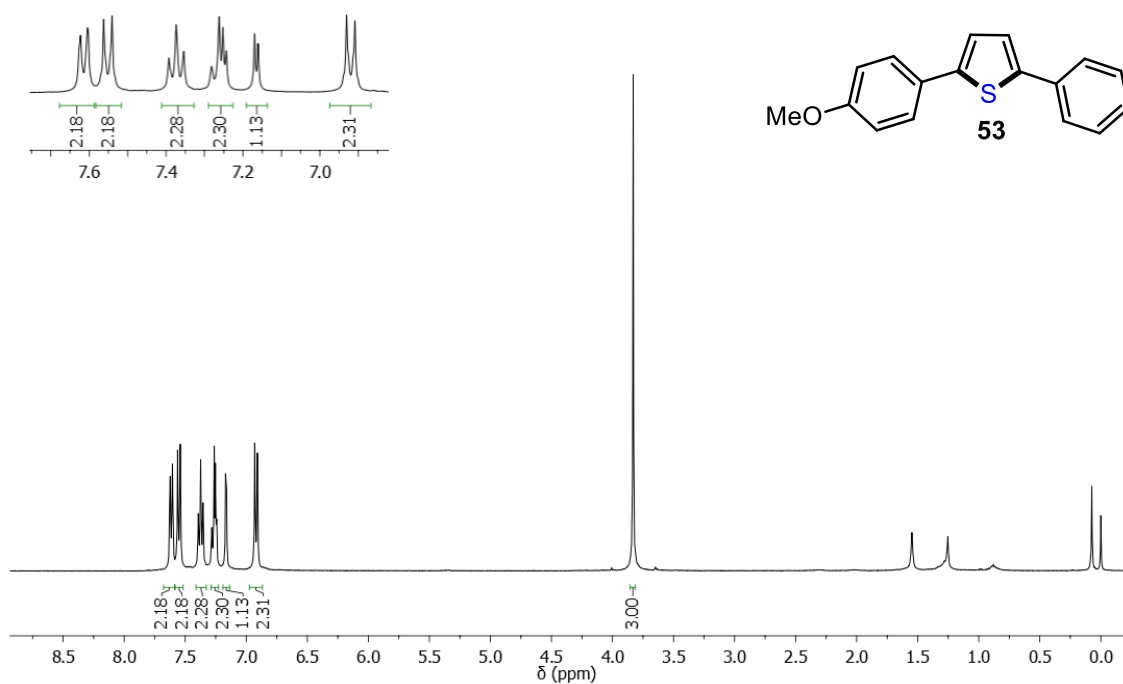


Figura A69. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 53.

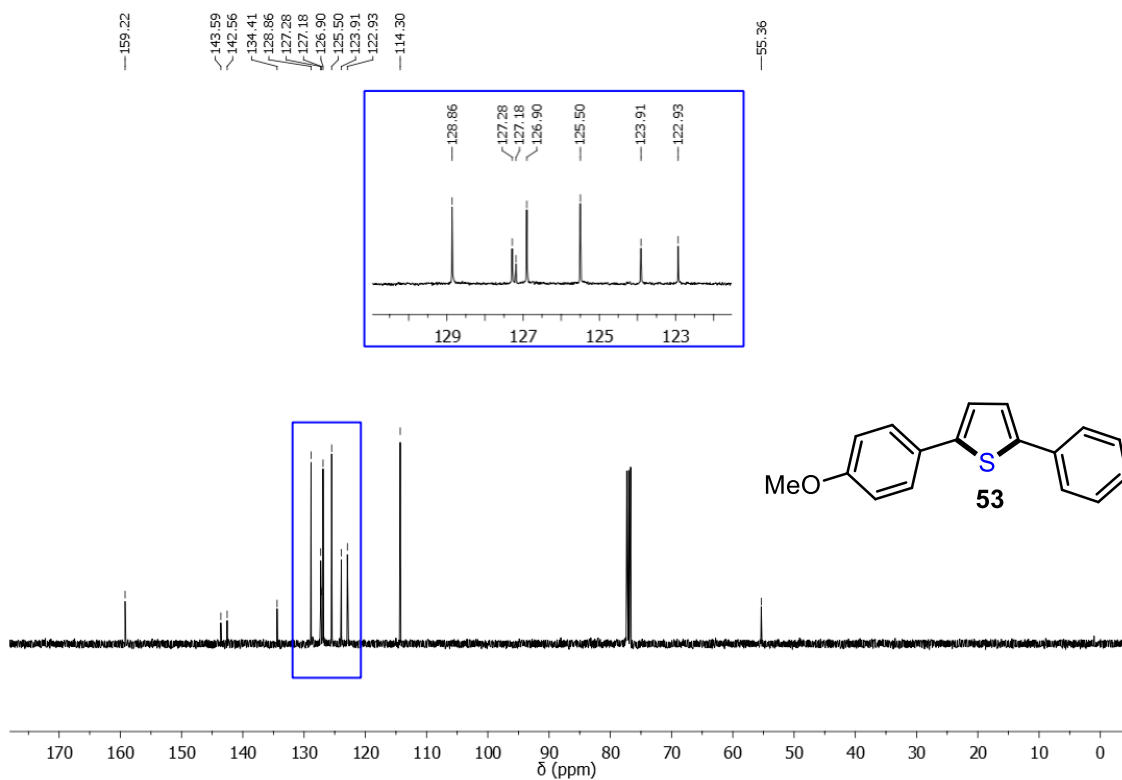


Figura A70. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **53**.

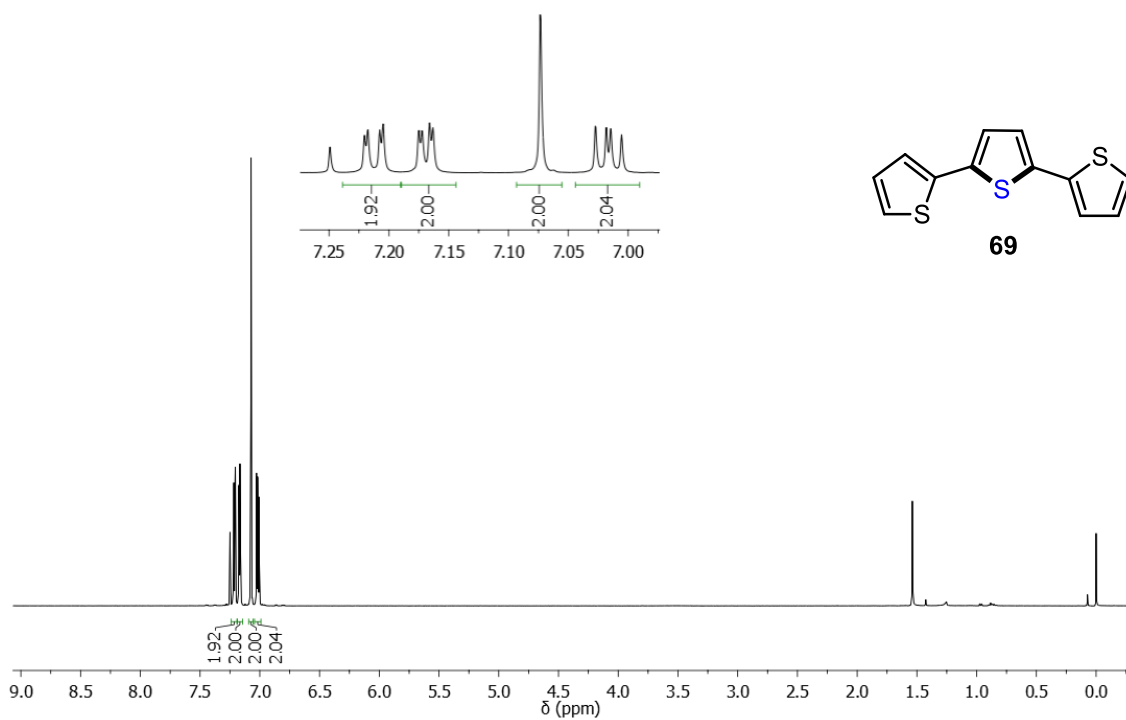


Figura A71. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **69**.

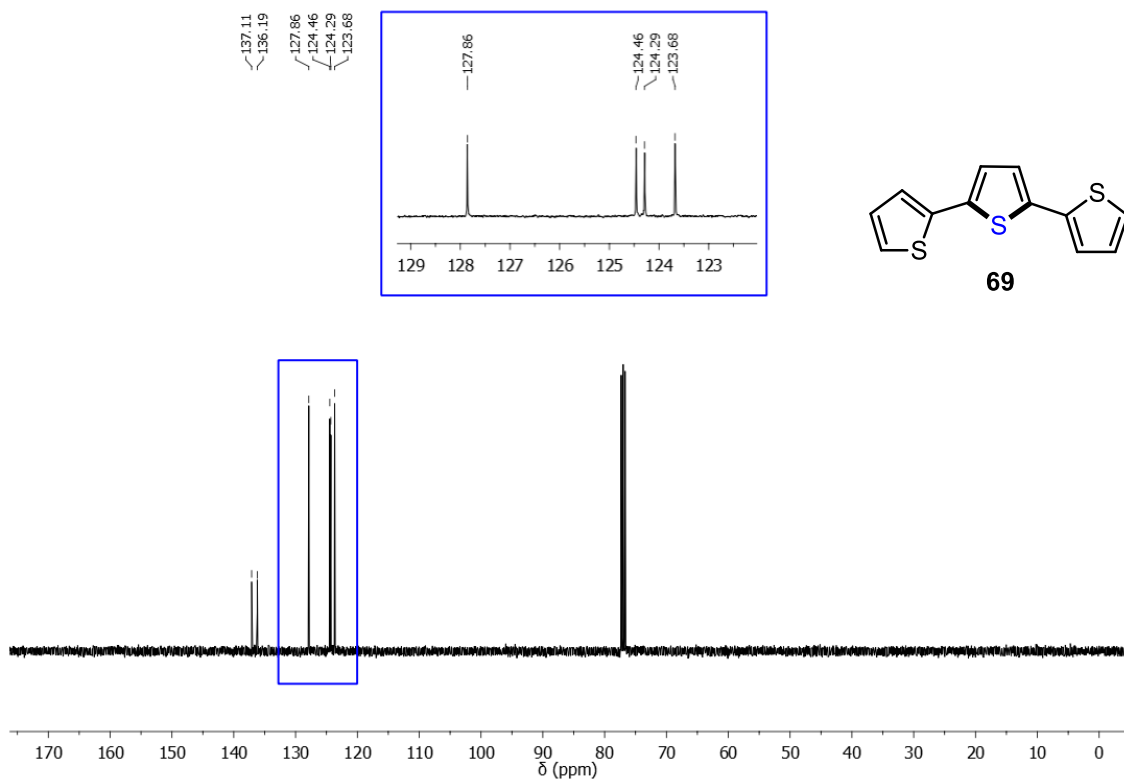


Figura A72. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **69**.

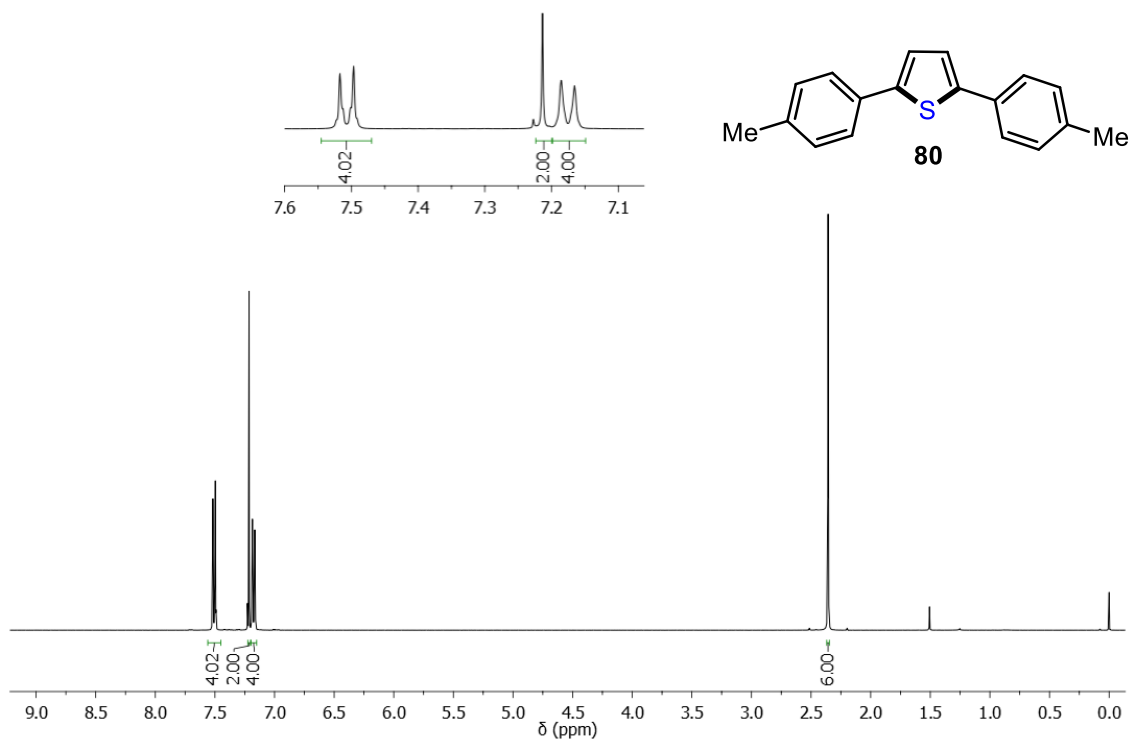


Figura A73. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **80**.

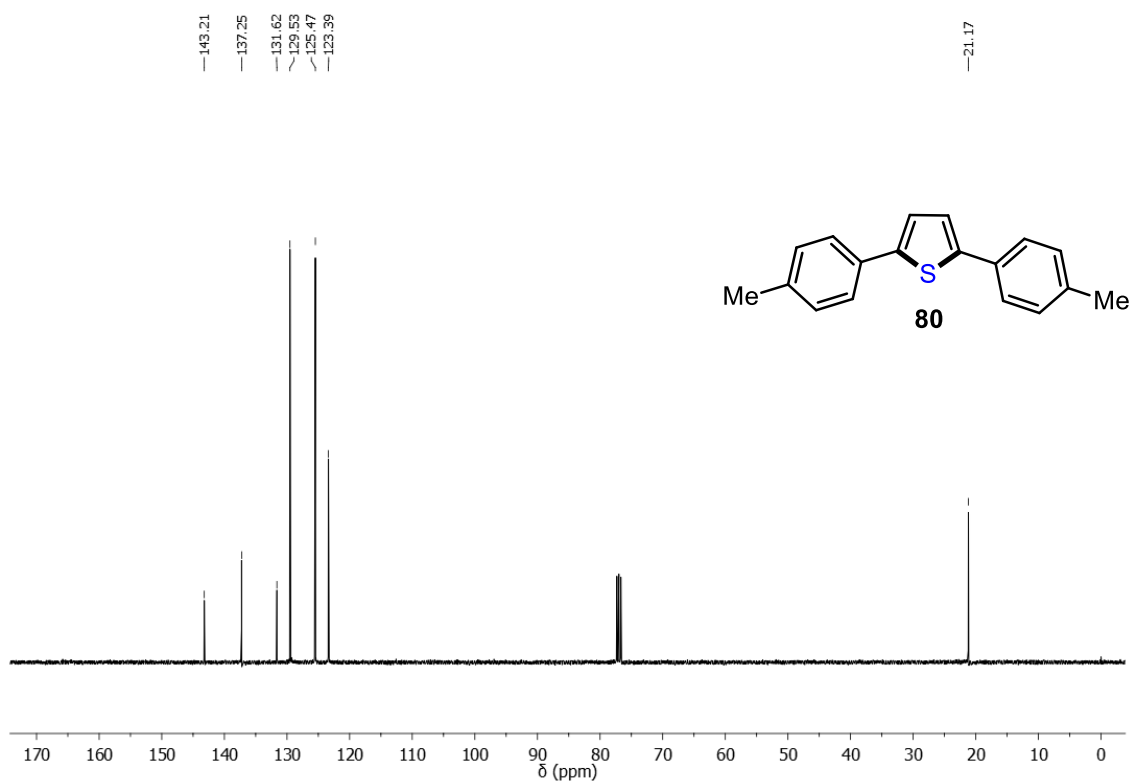


Figura A74. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **80**.

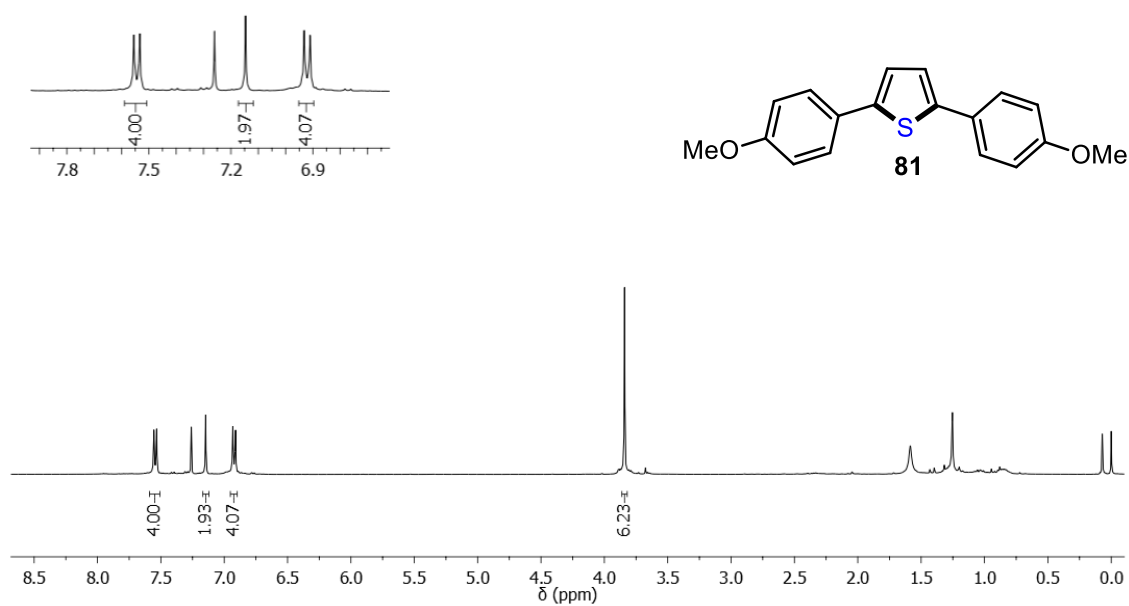


Figura A75. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **81**.

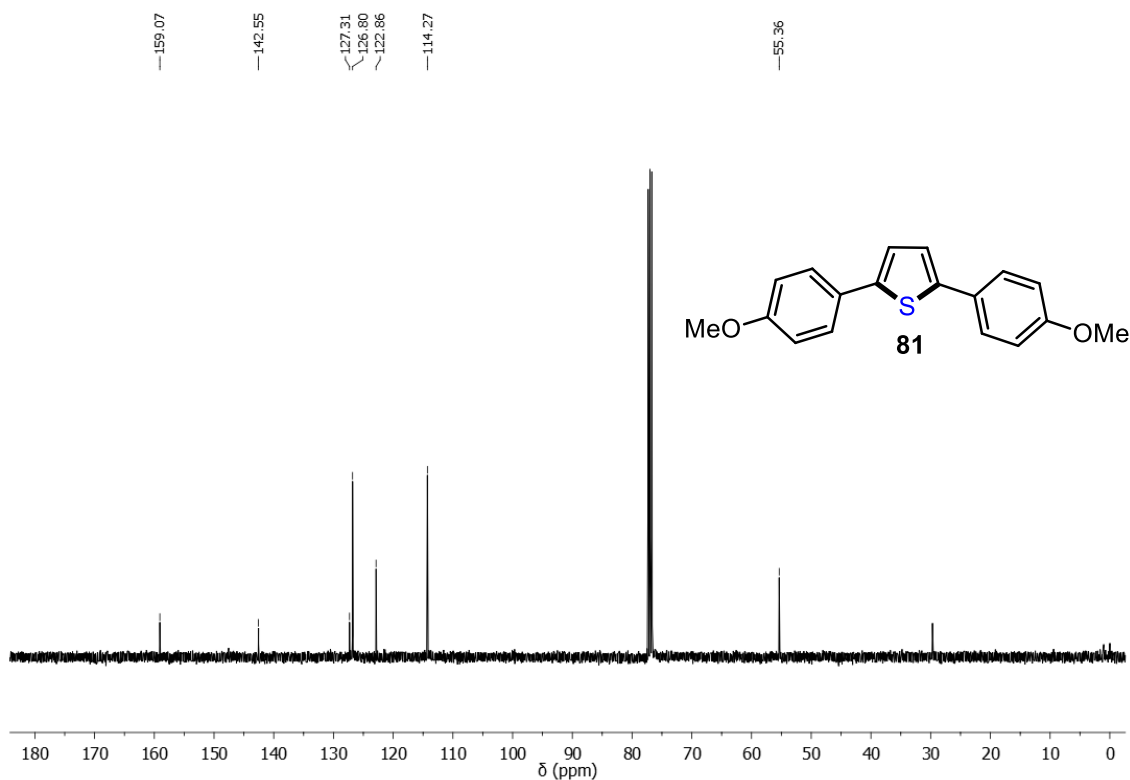


Figura A76. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **81**.

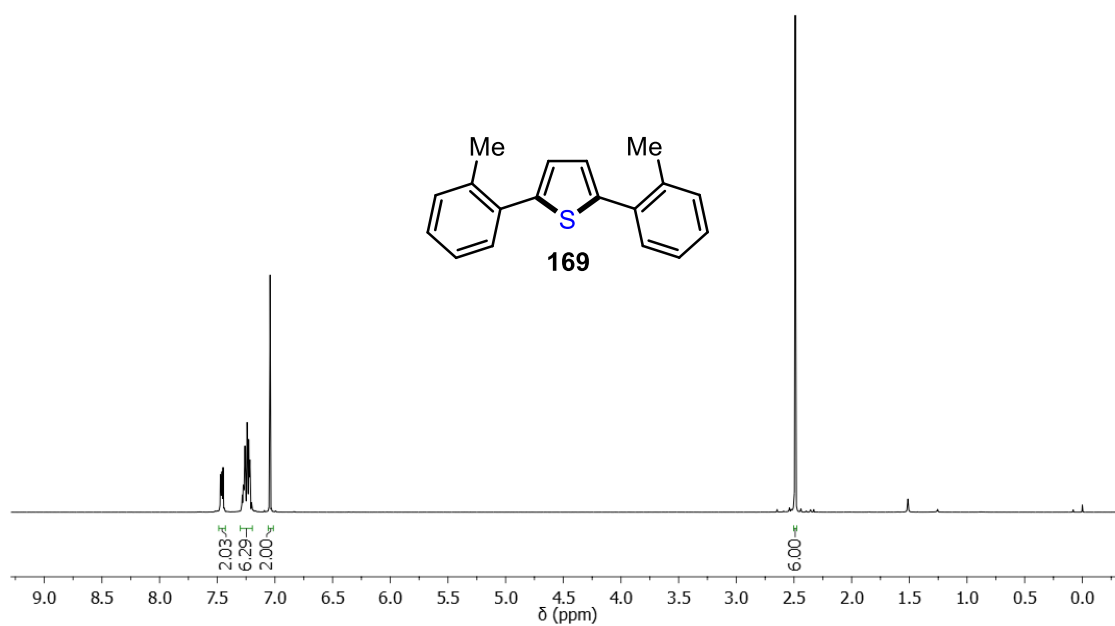


Figura A77. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **169**.

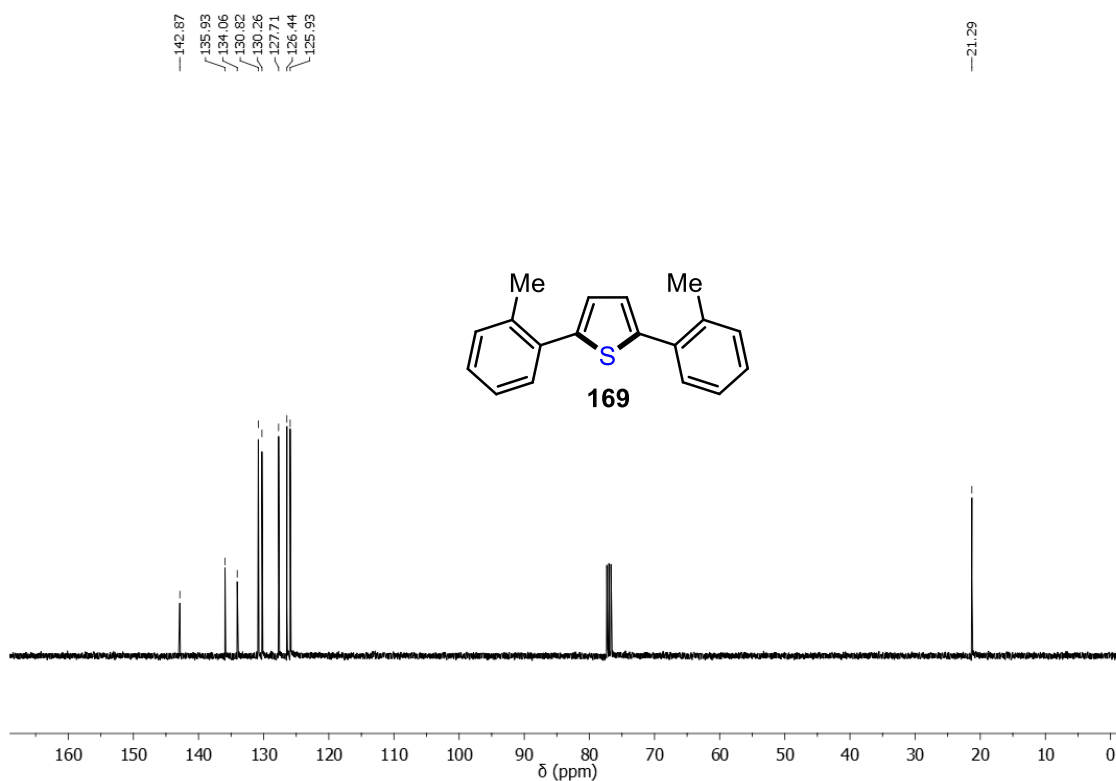


Figura A78. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 169.

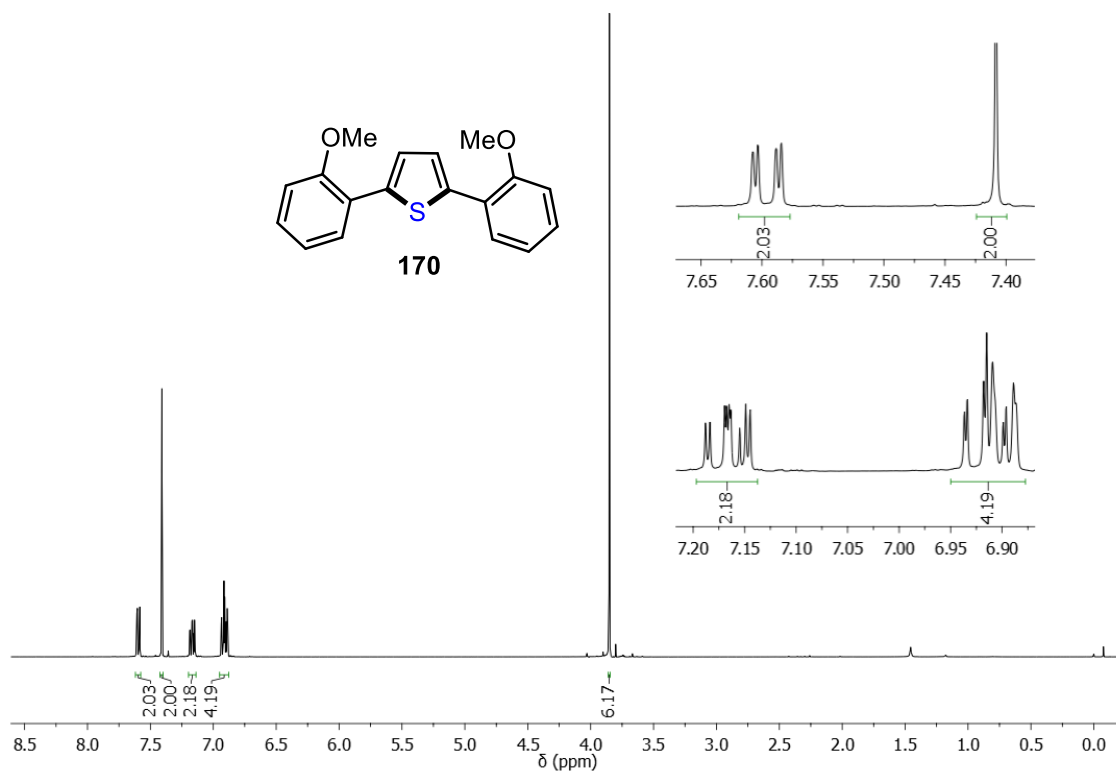


Figura A79. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 170.

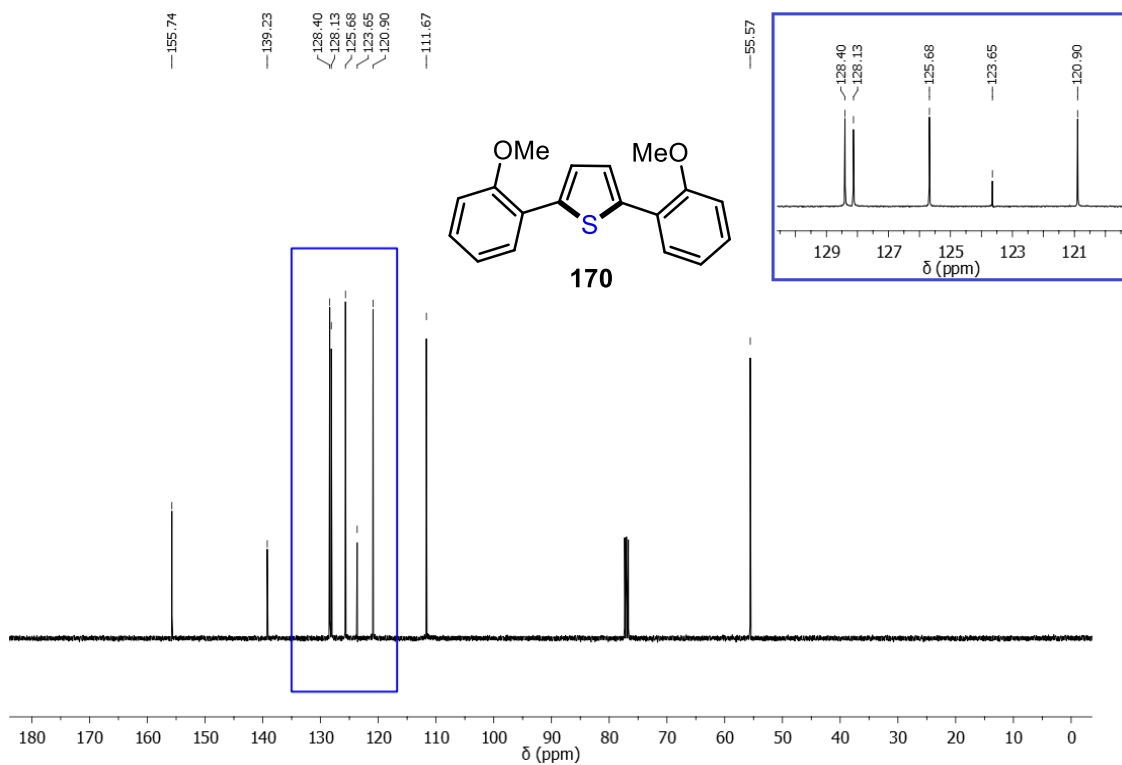


Figura A80. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 170.

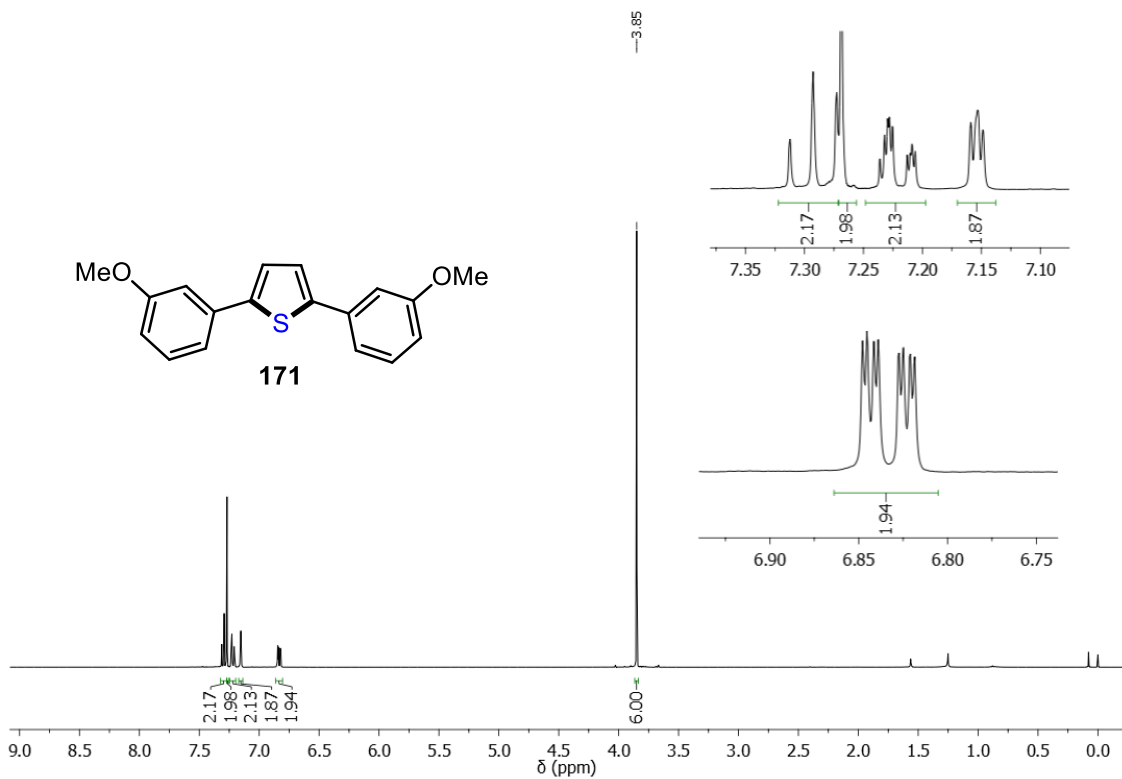


Figura A81. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 171.

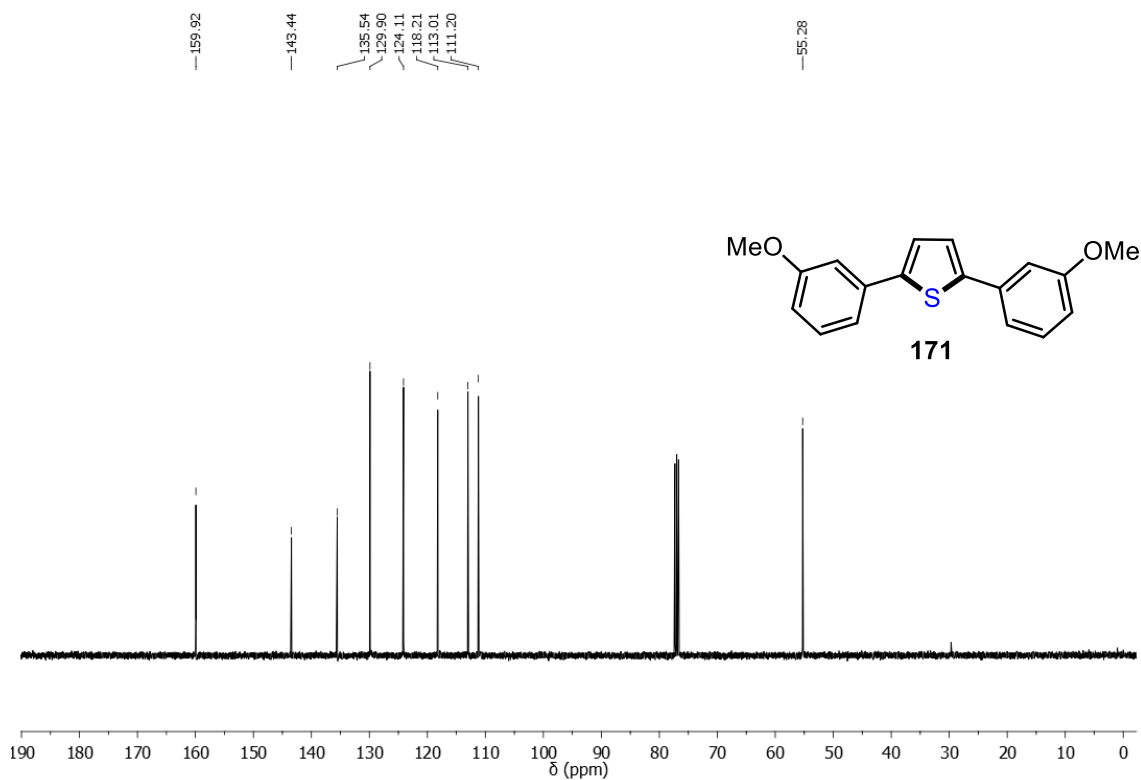


Figura A82. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 171.

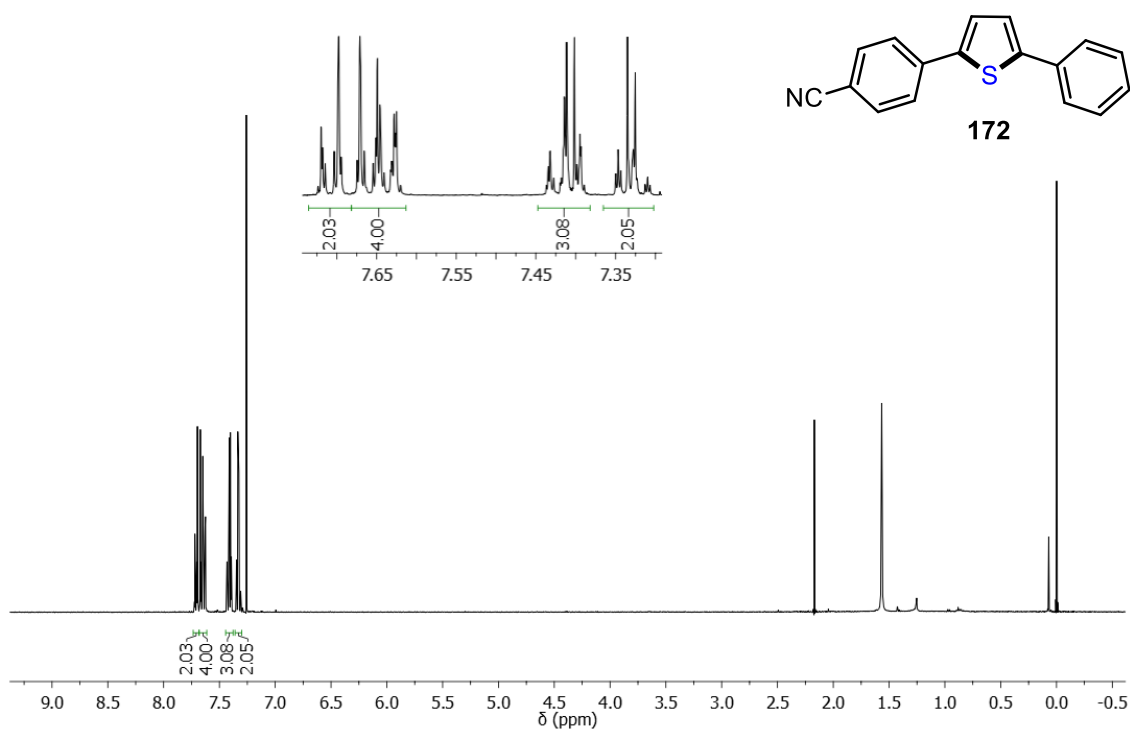


Figura A83. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 172.

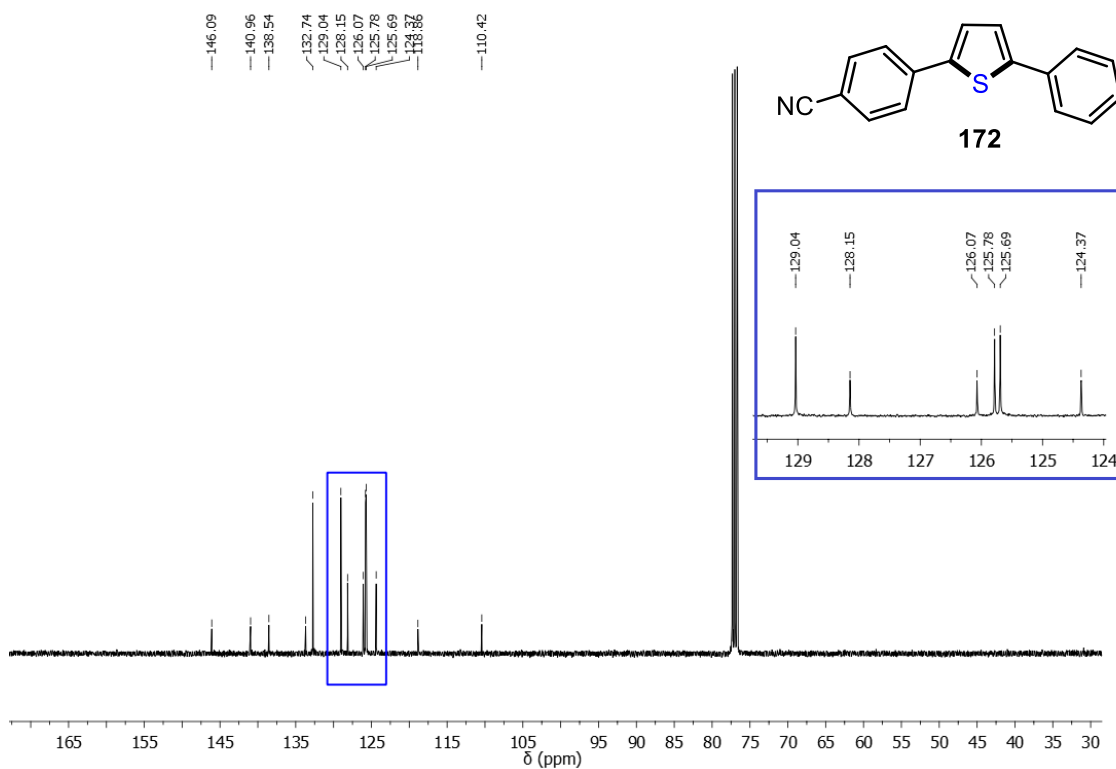


Figura A84. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **172**.

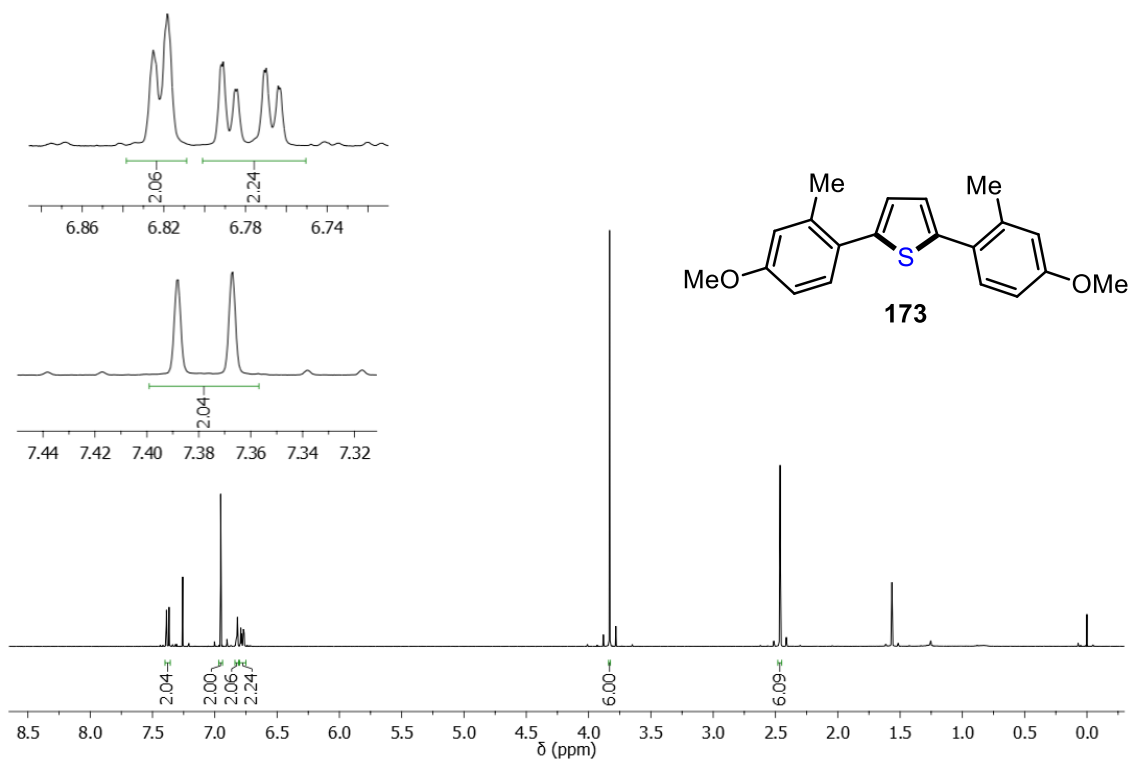


Figura A85. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **173**.

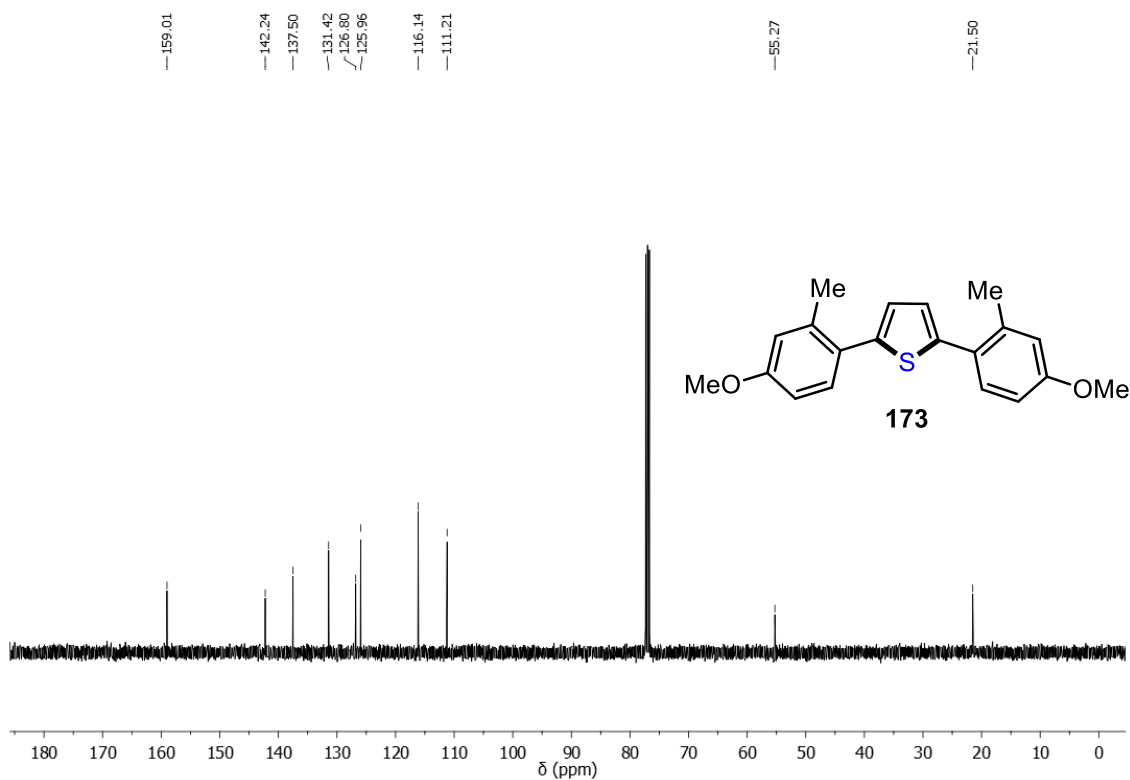


Figura A86. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto 173.

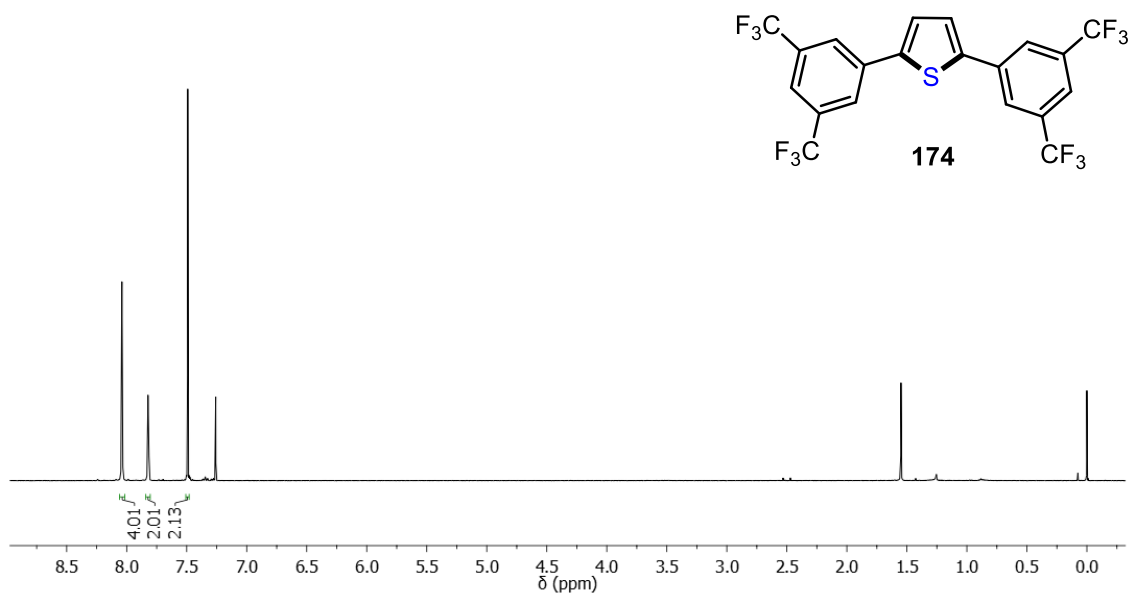


Figura A87. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 174.

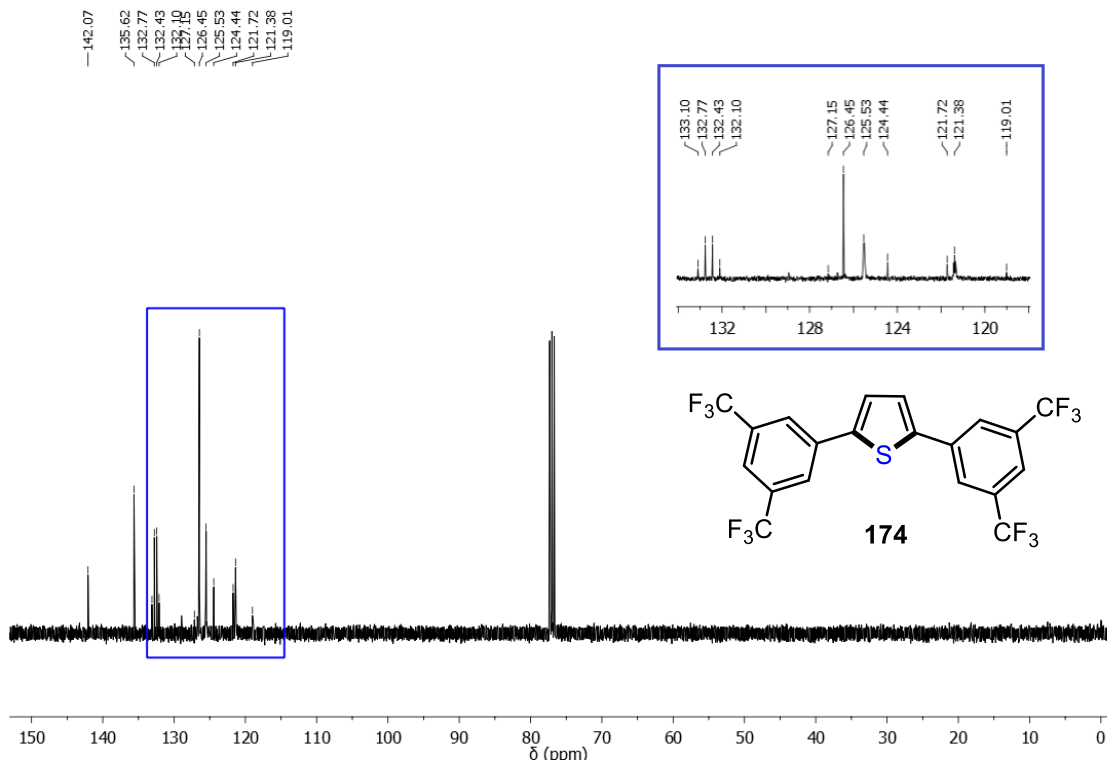


Figura A88. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 174.

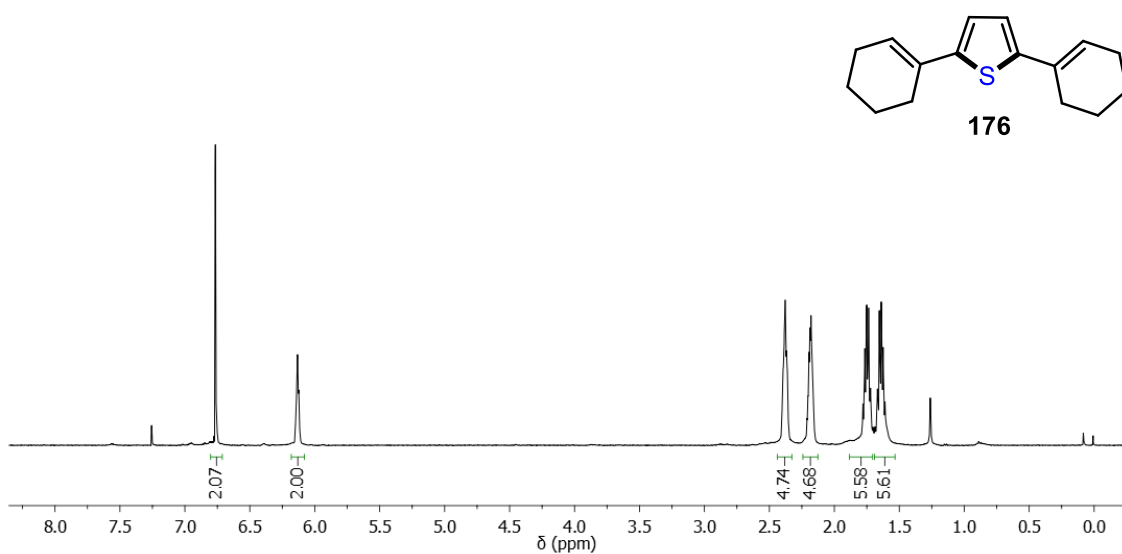


Figura A89. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 176.

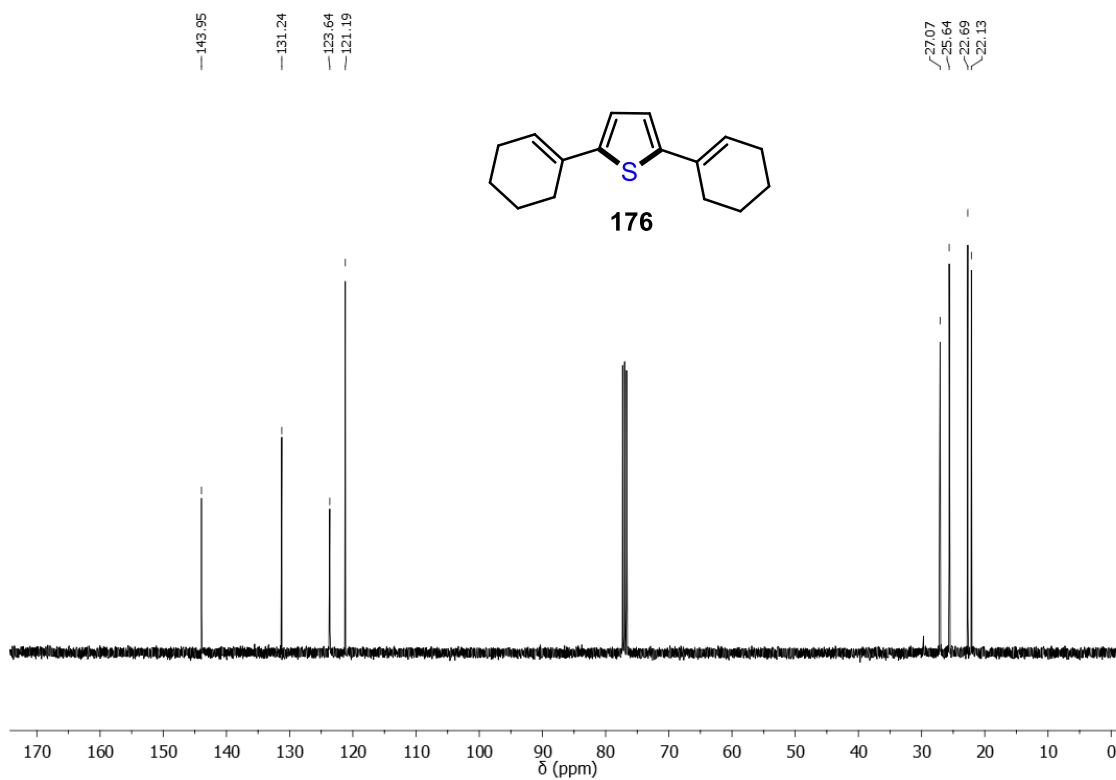


Figura A90. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 176.

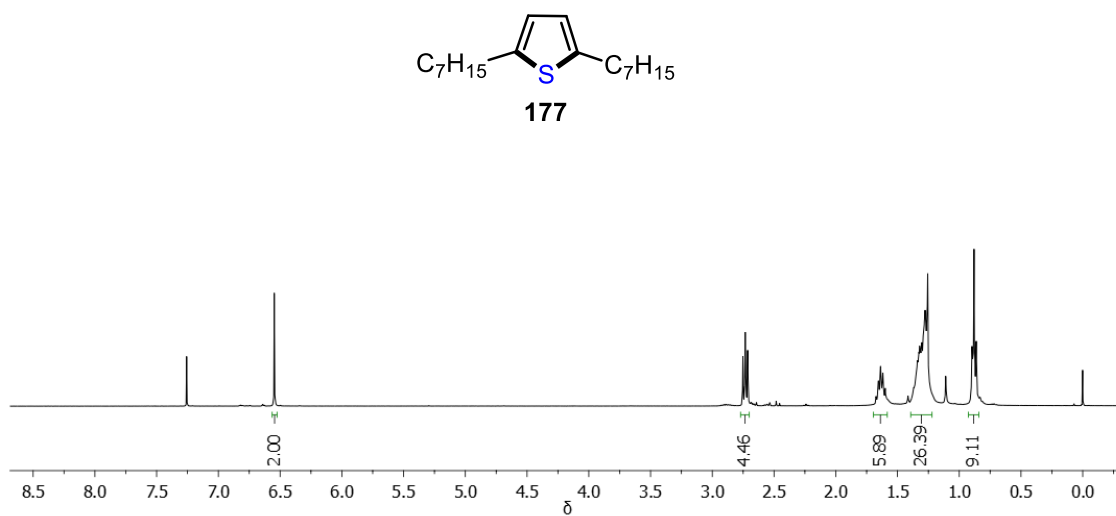


Figura A91. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 177.

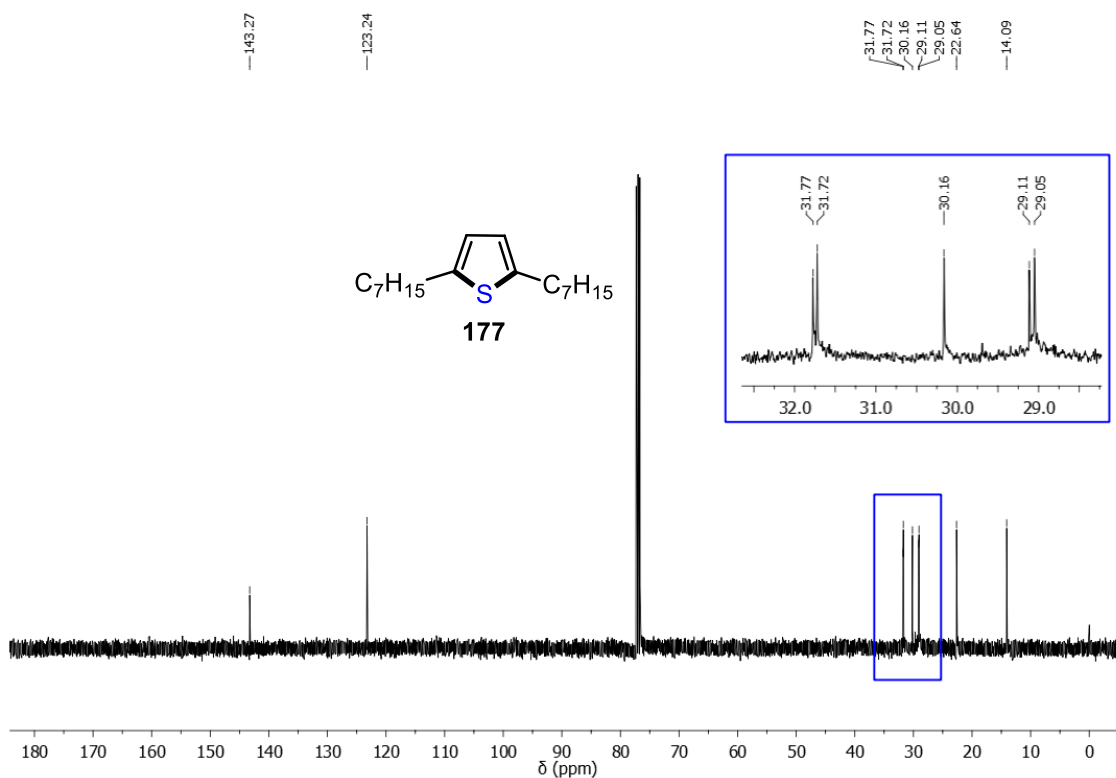


Figura A92. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **177**.

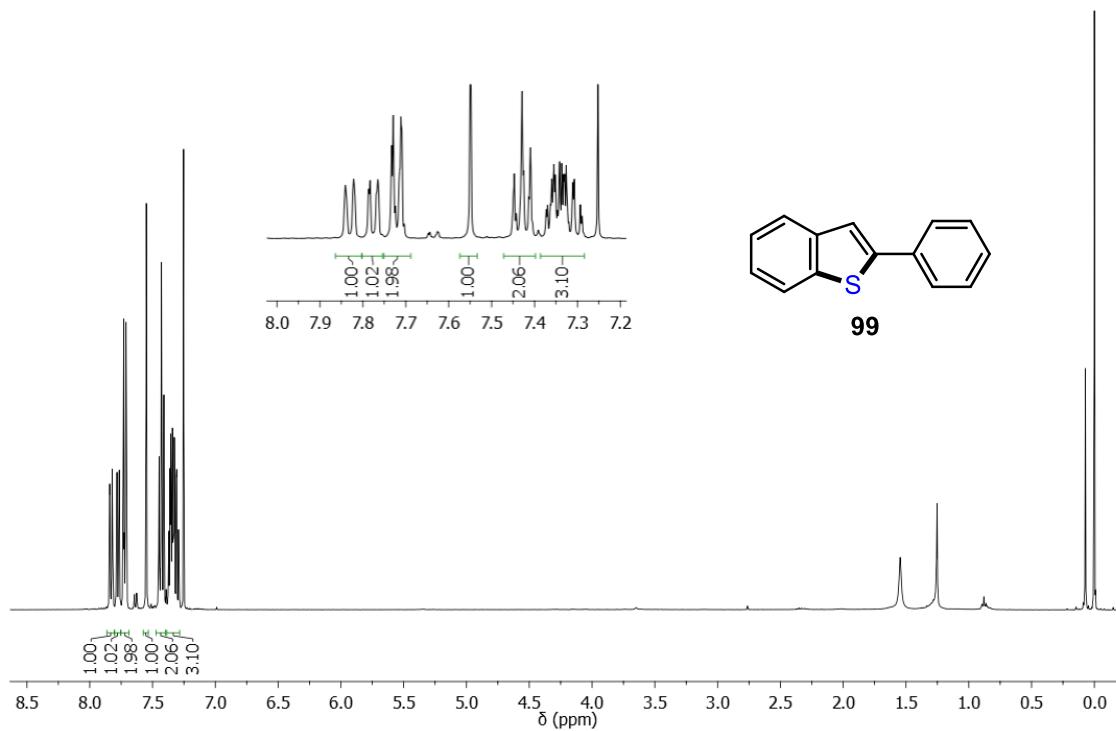


Figura A93. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **99**.

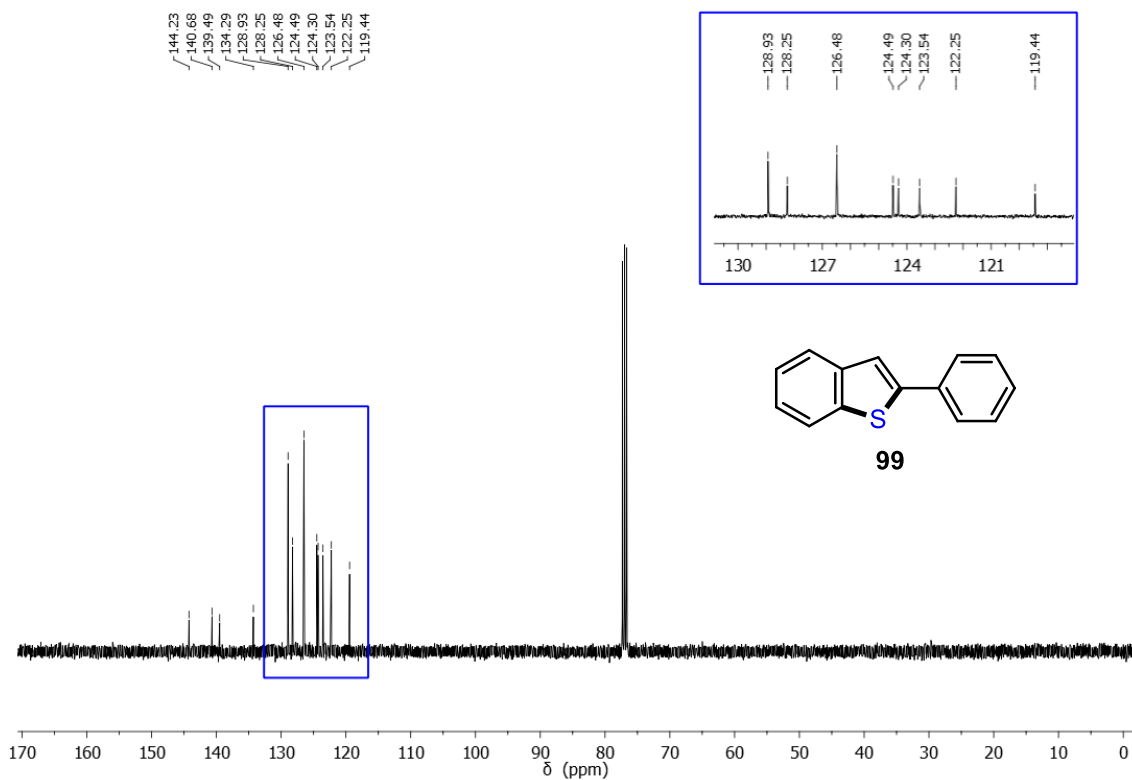


Figura A94. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **99**.

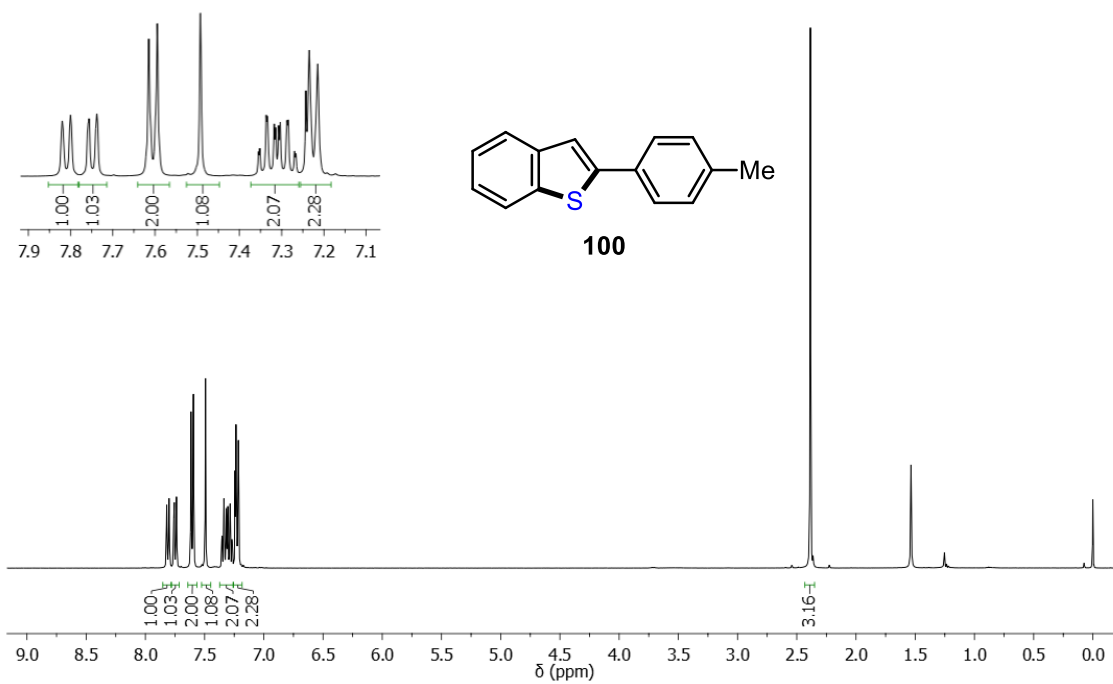


Figura A95. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **100**.

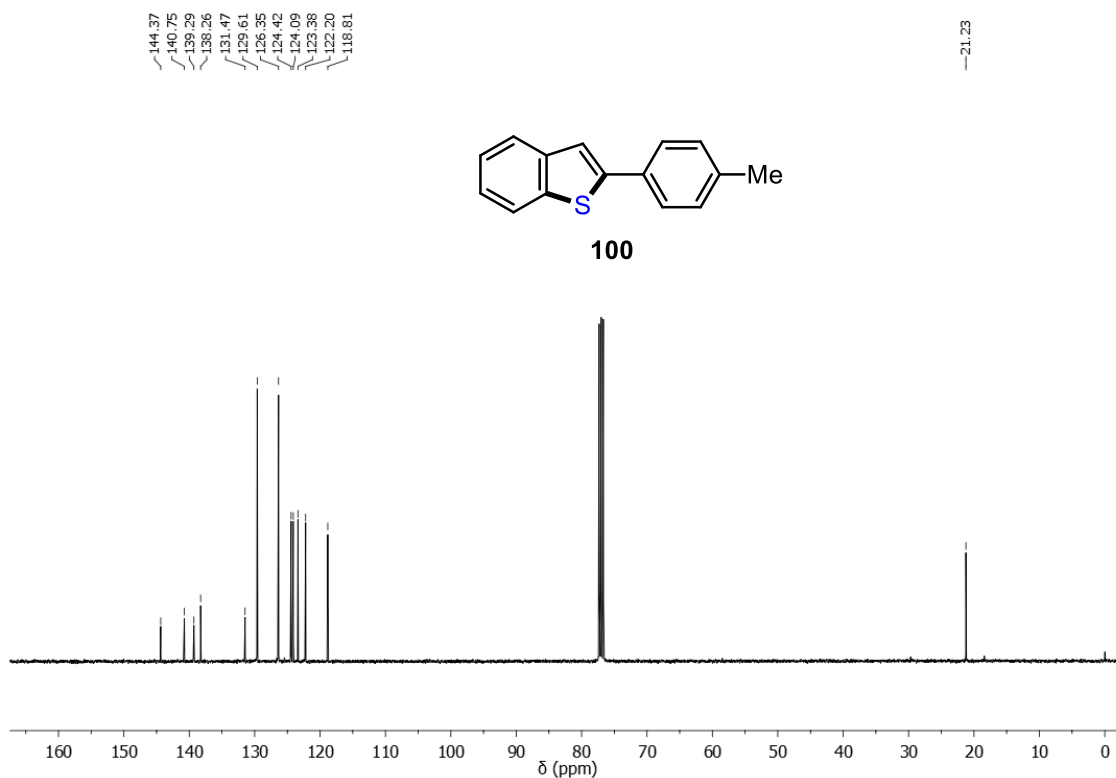


Figura A96. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **100**.

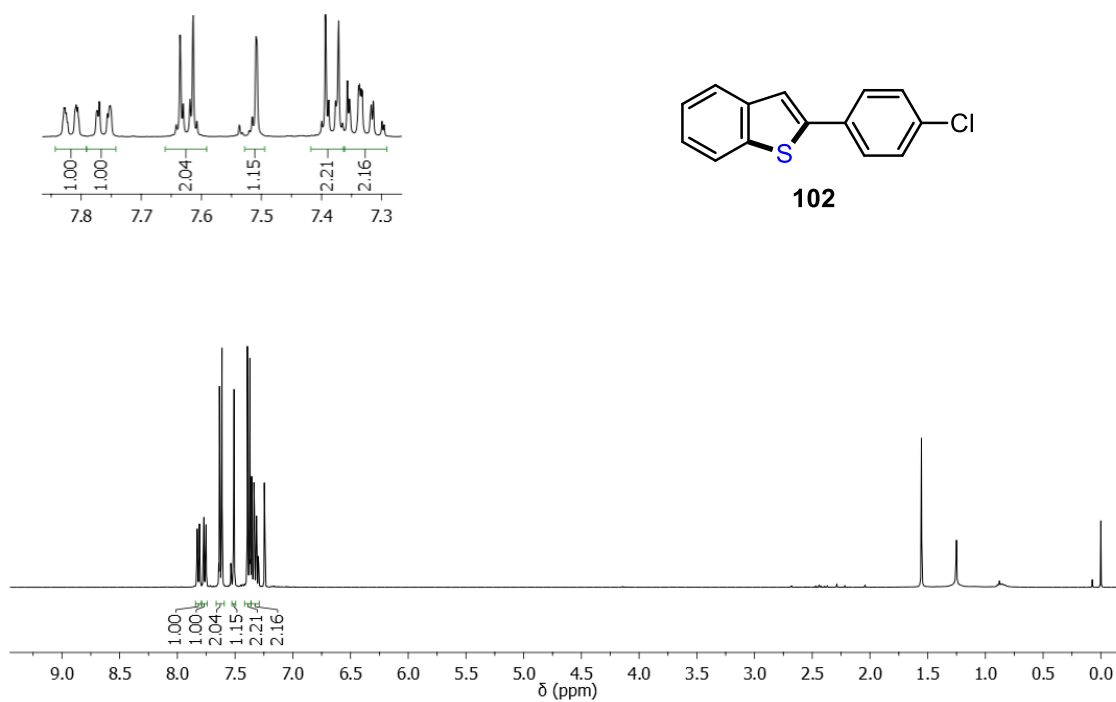


Figura A97. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **102**.

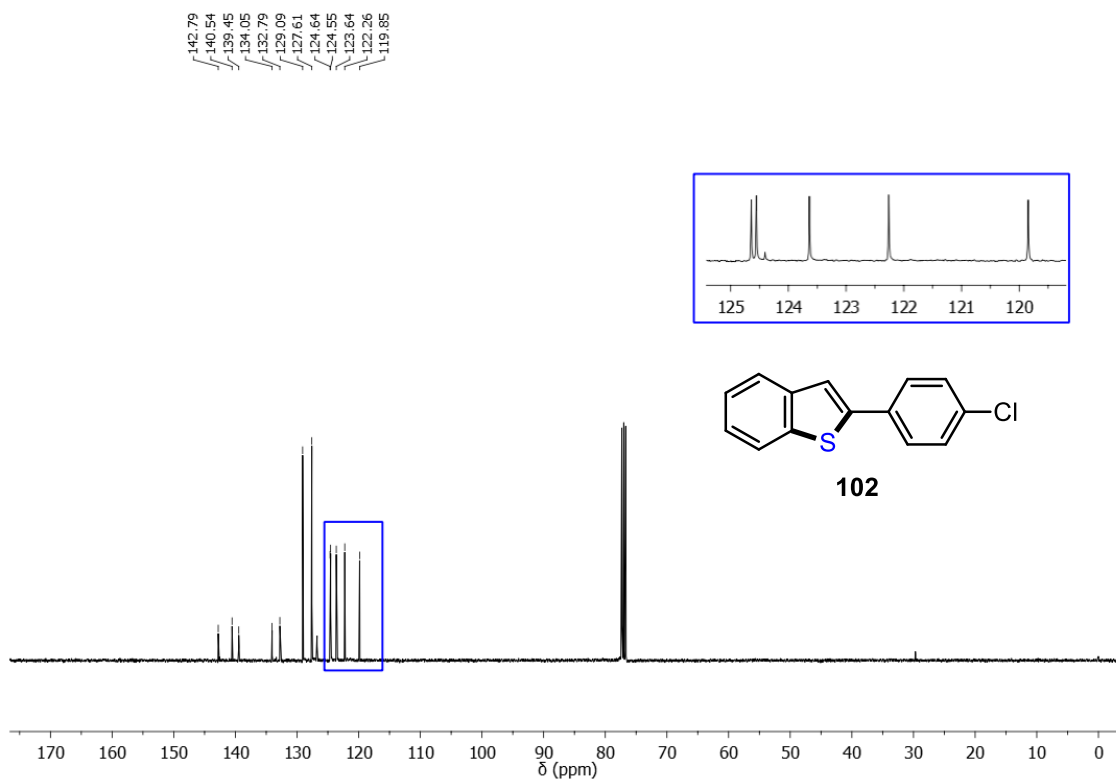


Figura A98. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **102**.

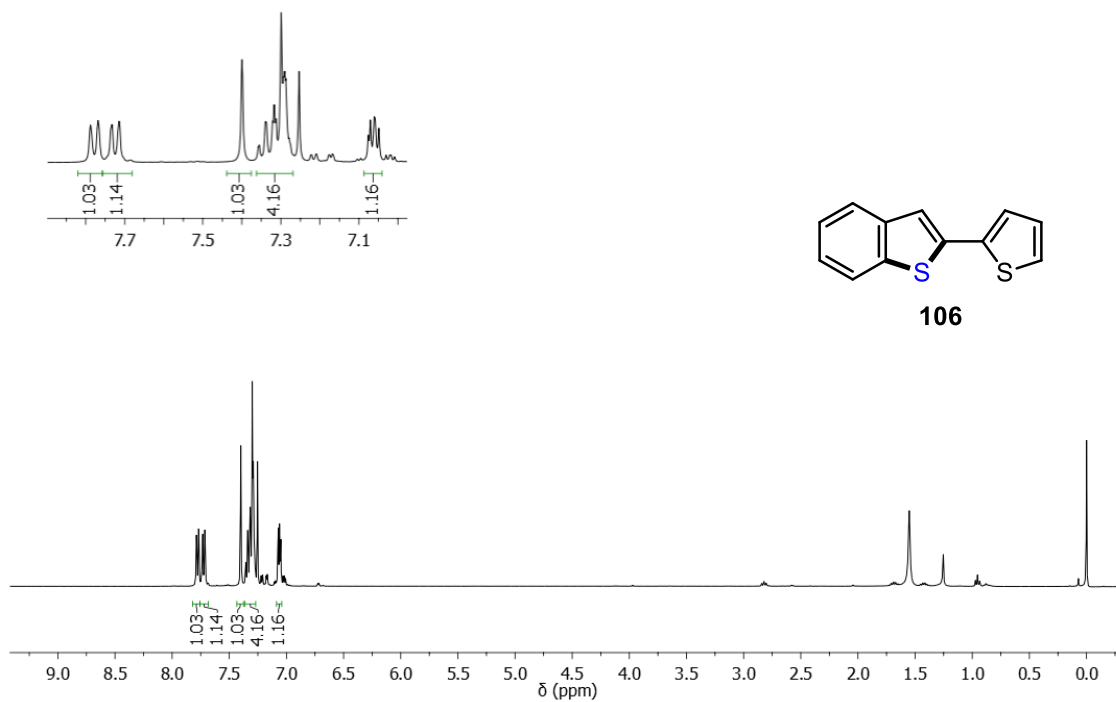


Figura A99. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **106**.

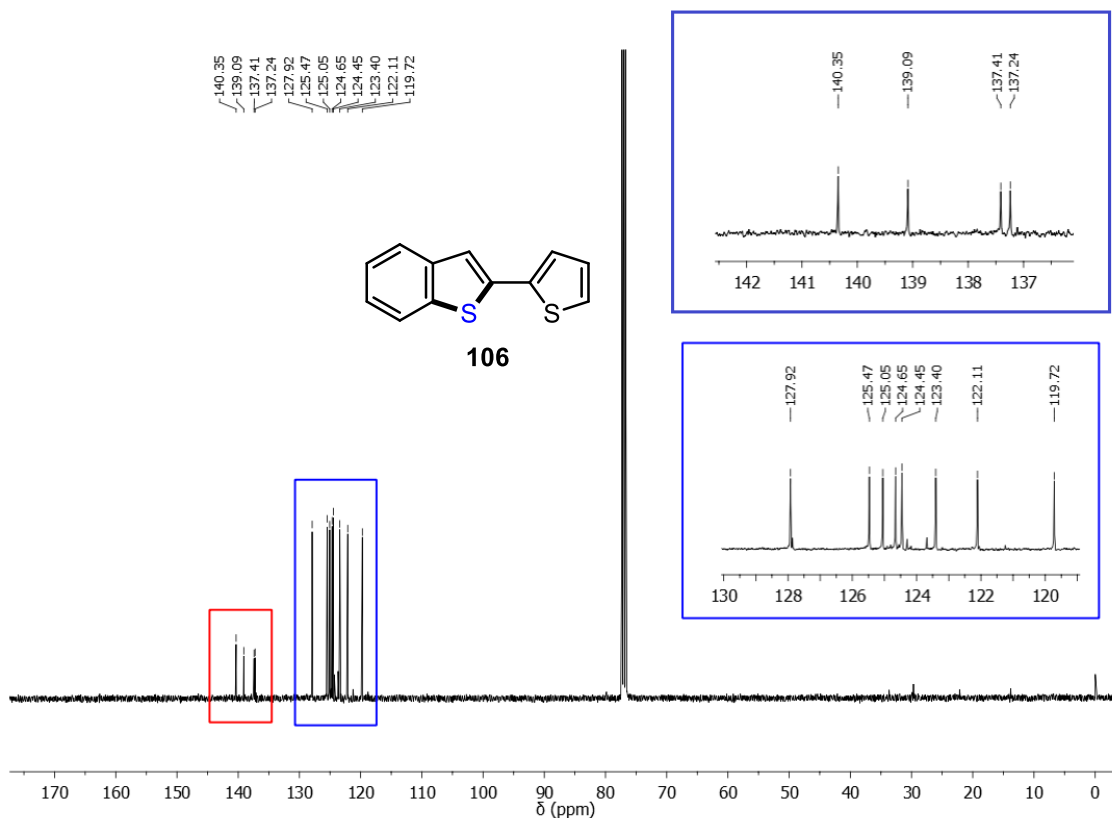


Figura A100. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **106**.

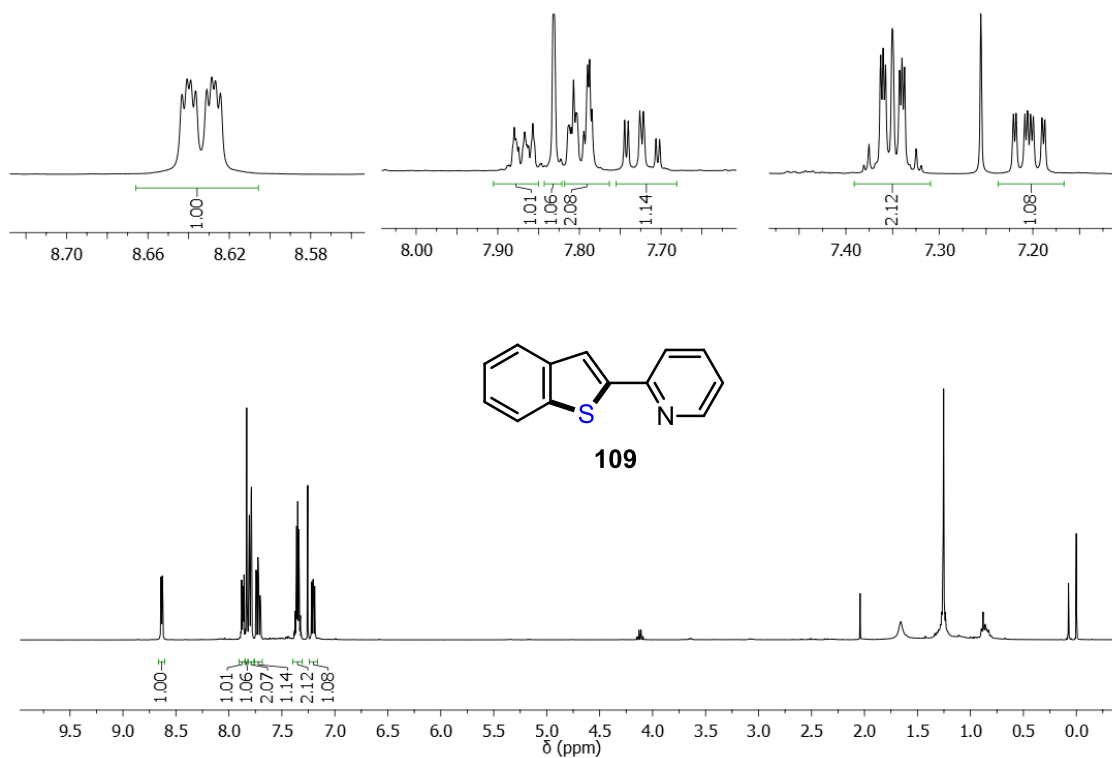


Figura A101. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **109**.

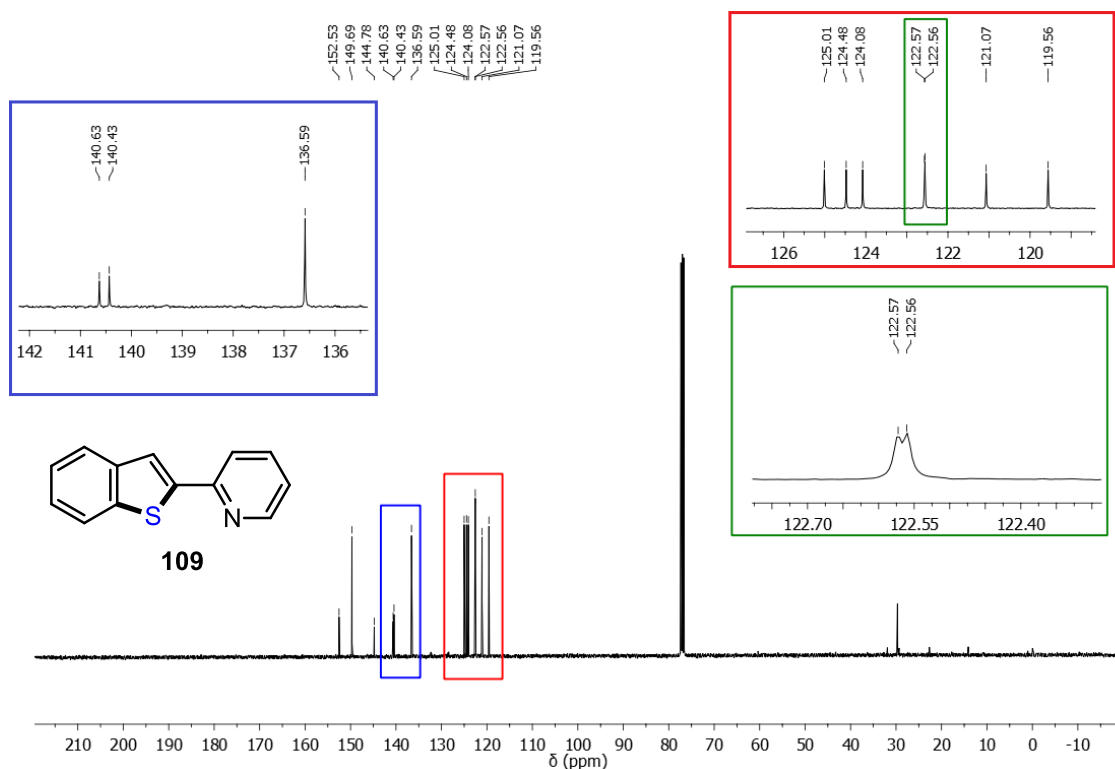


Figura A102. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 109.

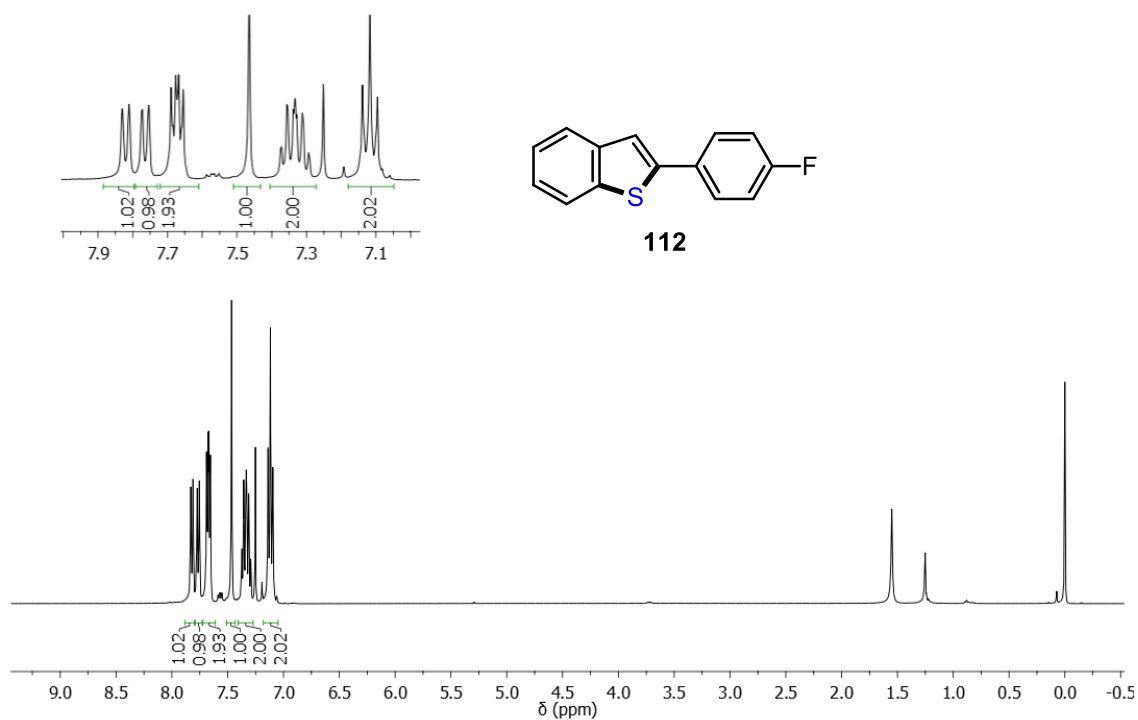


Figura A103. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 112.

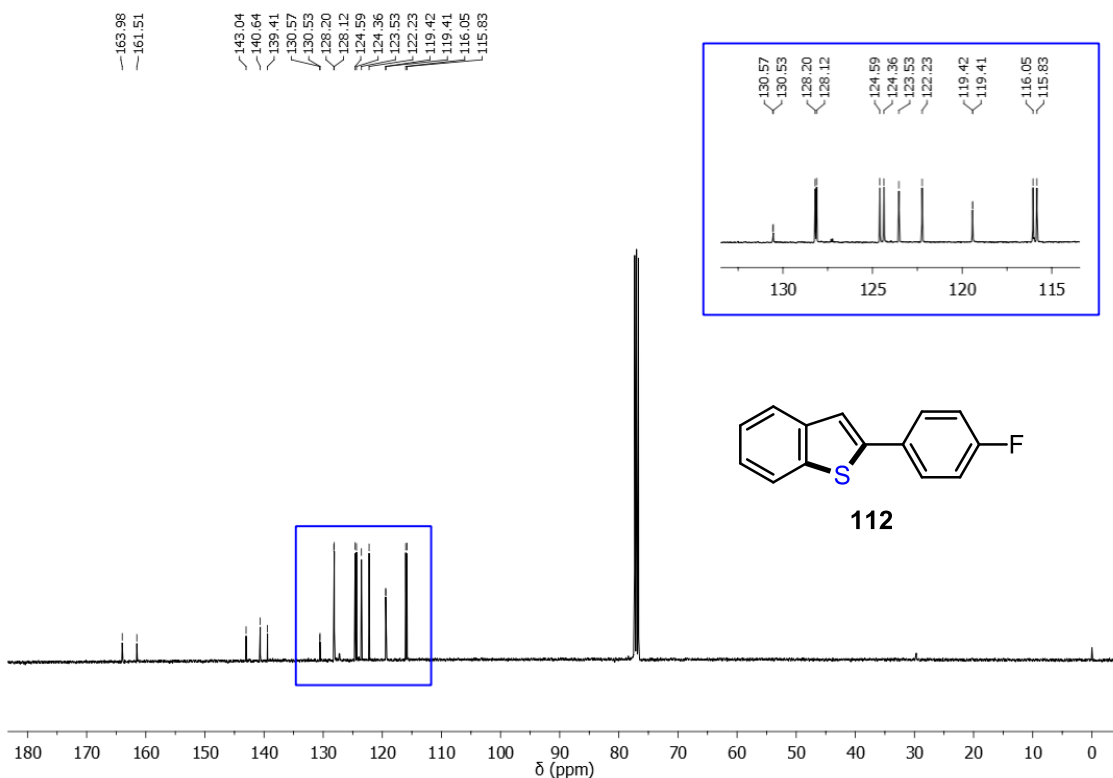


Figura A104. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto 112.

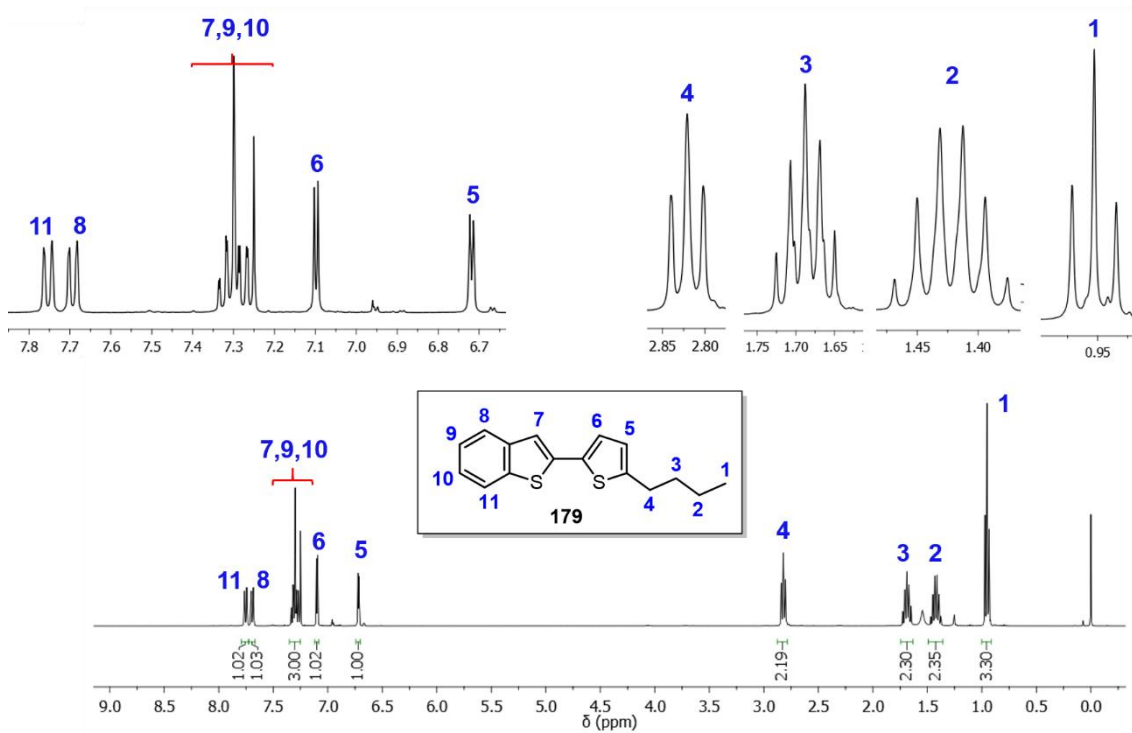


Figura A105. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 179.

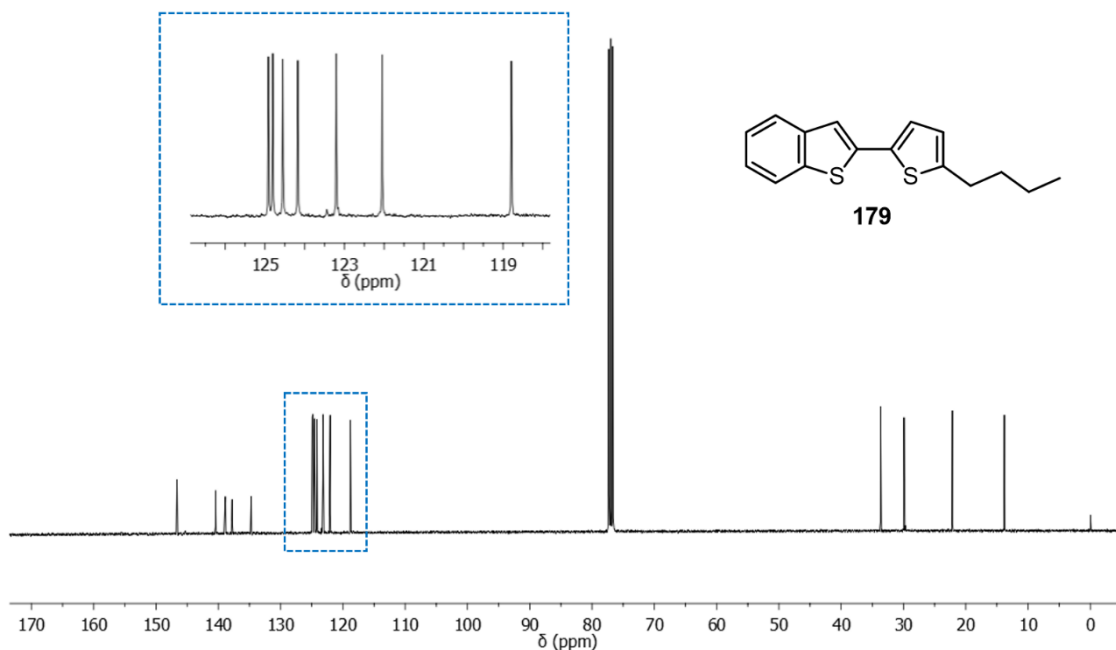


Figura A106. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **179**.

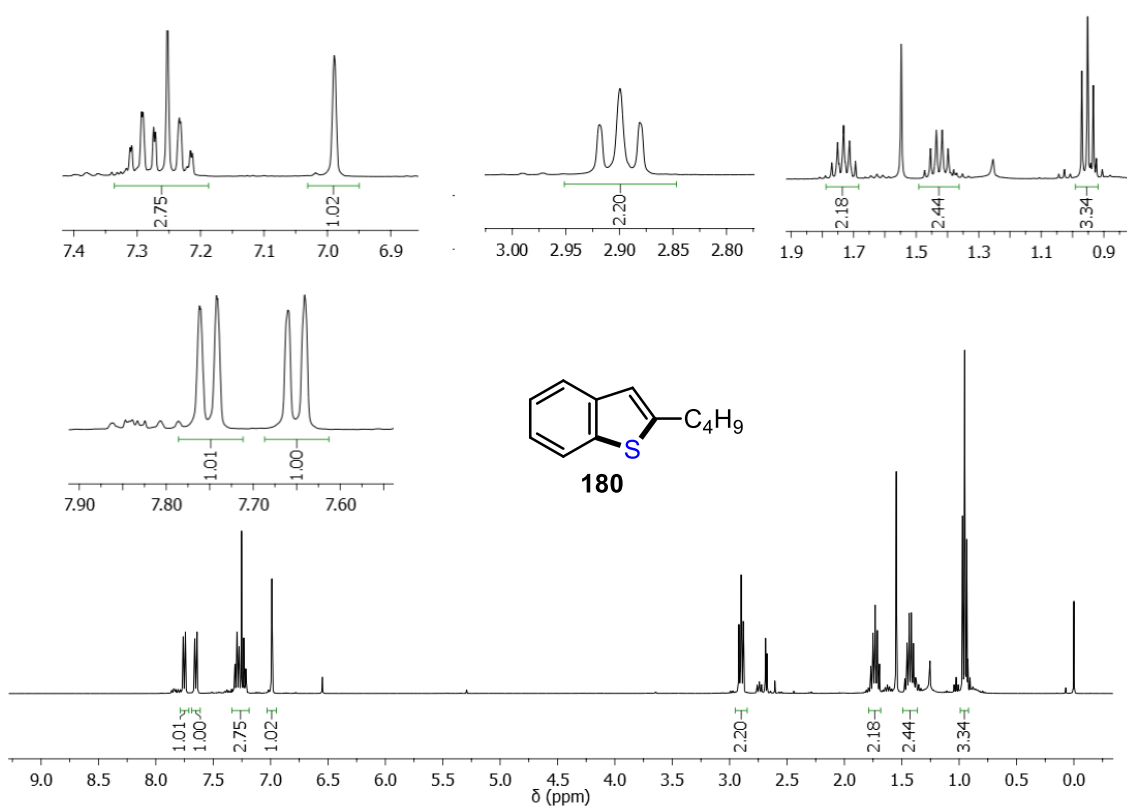


Figura A107. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **180**.

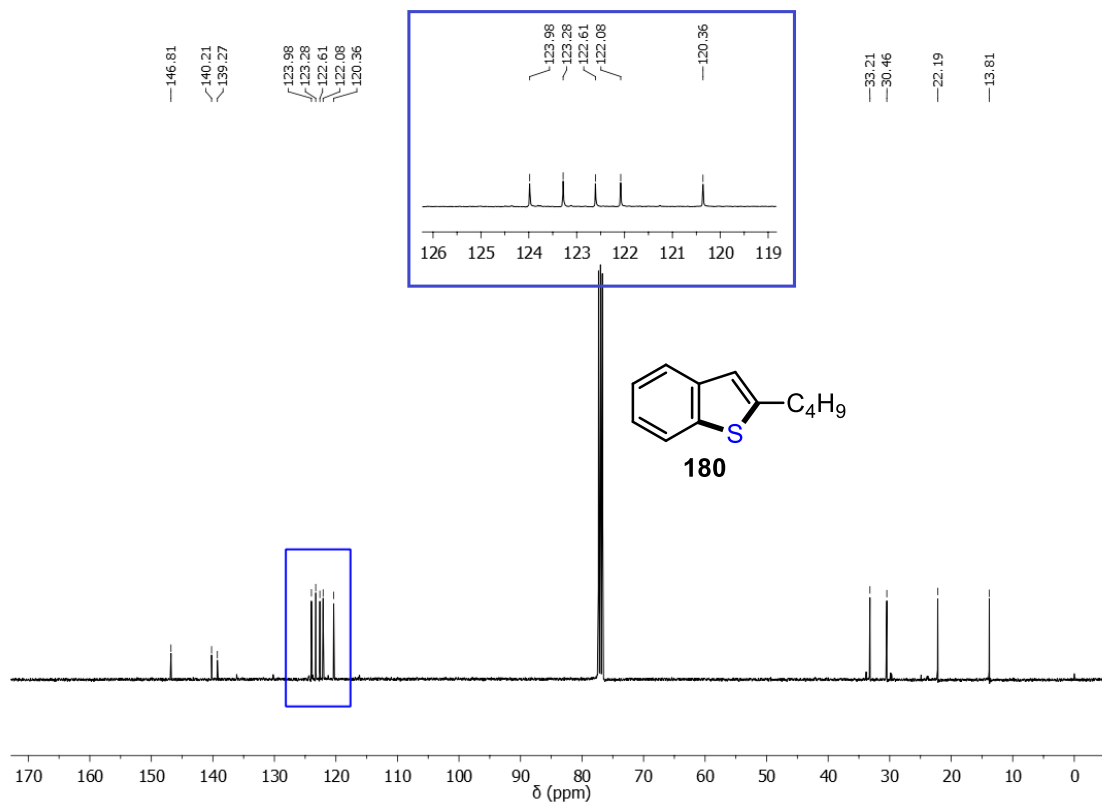


Figura A108. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **180**.