

RECENTES AVANÇOS NA ADIÇÃO ELETROFÍLICA DE ORGANOCALCOGÊNIOS A ALQUENOS

Luana da Silva Gomes^{a,*} e Vanessa Nascimento^{a,*} ^aDepartamento de Química Orgânica, Universidade Federal Fluminense, 24020-141 Niterói – RJ, Brasil

Recebido em 24/11/2022; aceito em 11/01/2023; publicado na web 26/04/2023

RECENT ADVANCES IN THE ELECTROPHILIC ADDITION OF CHALCOGEN ATOMS TO ALKENES. Organochalcogen compounds (containing S, Se and Te) are interesting from biological point of view, but also in their use as intermediates in obtaining complex molecules or even for exploring their properties. In this way, chalcogen electrophiles are very powerful reactants and can be added to alkenes to form a three-membered intermediate called chalcogeniranium ion. This specie reacts with different nucleophiles to undergo a series of molecules containing chalcogens with interesting properties. The addition of electrophiles from chalcogens to alkenes is one of the oldest reactions in the field of the chemistry of these compounds and because of this many modifications have already been explored. Among them, methodologies that make use of transition metals to the most recent ones exploring aspects of Green Chemistry. This review starts with an overview of the background involved in electrophilic addition reactions of organochalcogenic compounds in alkenes and then, describes the recent methodologies leading to the synthesis of useful molecules and hoping that it will be beneficial to provoke further research and reflection in this field.

Keywords: dichalcogenides; addition reactions; aminochalcogenation; oxichalcogenation.

INTRODUÇÃO

Dentre os calcogênios, enxofre (S), selênio (Se) e telúrio (Te) destacam-se como elementos muito importantes na química orgânica, atuando como reagentes versáteis em síntese e catálises avançadas.¹ Além disso, no campo da química biológica, o enxofre já se encontra presente em várias substâncias farmacologicamente eficazes e em muitos produtos naturais.² Em contrapartida, tanto compostos contendo selênio como telúrio estão emergindo de forma mais lenta nessa área, ainda que, com um grande potencial de se tornarem estruturas promissoras devido as atividades biológicas que os mesmos já apresentaram.³ Nesse contexto, por conta das propriedades únicas desses organocalcogênios, também é aparente a variedade de suas aplicações potenciais em química inorgânica, bem como na ciência dos materiais.⁴

A química dos compostos organoselênio possui muitas semelhanças com a química dos organoenxofre. Em muitos aspectos, o enxofre e o selênio têm propriedades físicas e químicas muito parecidas: compartilham todos os mesmos estados de oxidação e suas estruturas são muitas vezes tão semelhantes que compostos análogos podem facilmente cocrystalizar.⁵ Um exemplo clássico é a analogia que pode ser feita entre cisteína e selenocisteína que são aminoácidos proteínogênicos, com a diferença de que o átomo de enxofre no grupo tiol da cisteína é substituído por um átomo de selênio no grupo selenol da selenocisteína.⁴ Este último é encontrado em mais de 25 tipos de moléculas de proteínas em organismos mamíferos.⁶ A selenocisteína também faz parte do sítio ativo da enzima glutatona peroxidase (GPx) que está envolvida na redução do peróxido de hidrogênio e peróxidos orgânicos a metabólitos inócuos ao organismo (Figura 1S, Material Suplementar).⁷

Por outro lado, muitas das diferenças significativas entre o selênio e o enxofre são consequência das mudanças usuais na passagem de elementos mais leves para mais pesados. Elementos mais pesados são mais polarizáveis (“mais macios”) do que os mais leves, e isso geralmente leva a substituições eletrofílicas e nucleofílicas mais rápidas. A maioria das forças de ligação com

selênio são mais fracas do que as do enxofre, e isso resulta em reações de quebra de ligação substancialmente mais rápidas. As ligações mais fracas de moléculas contendo selênio se devem ao fato de que o orbital sigma* da ligação Se–X tem energia mais baixa do que a de uma ligação S–X, portanto, mais reativo como aceptor de elétrons. Assim, todos os estados de oxidação do selênio são muito mais eletrofílicos em comparação com os análogos do enxofre. Também é, geralmente, observado que estados de oxidação mais altos se tornam relativamente menos estáveis para os elementos mais pesados, e isso também é verdade para selênio *versus* enxofre. Elementos mais pesados também são mais tolerantes a situações de ligação hipervalente.^{5,8}

Assim, devido à maior polarização de seus elétrons e em função dessa capacidade do selênio para hipervalência, as transformações de compostos e reagentes desse elemento geralmente ocorrem com maior facilidade e em condições mais amenas do que as de sua família de calcogênios.⁹ Sendo assim, as moléculas derivadas deste elemento desempenham um papel importante na síntese orgânica, bioquímica, química medicinal e ciência dos materiais.¹⁰

Os compostos organoenxofre, por sua vez, também têm sido alvo de pesquisas em todo o mundo devido às suas características bioativas. São amplamente utilizados para a fabricação de medicamentos^{2,11} e sua síntese em geral emprega reações de substituição nucleofílica de ânions tiolato formados a partir de tióis e bases.¹² Além disso, uma de suas características principais é o envolvimento de diferentes estados de oxidação (entre –2 e +6) dos átomos de enxofre, que dão origem a diversos grupos funcionais do elemento.¹³

Já os compostos contendo telúrio, o elemento mais pesado e não radioativo da família dos calcogênios, têm sido utilizados tradicionalmente na área de metalurgia, como agentes de liga de aço ou cobre, por exemplo.¹⁴ Todavia, durante as últimas décadas, muitos esforços têm sido realizados no desenvolvimento de novos produtos inovadores contendo telúrio inorgânico e que podem encontrar aplicações potenciais nos campos da eletrônica e da medicina.¹⁵ Ao mesmo tempo, uma variedade de derivados de organotelúrio já foram desenvolvidos na química medicinal e possuem propriedades únicas, como atividade contra microrganismos,¹⁶ células cancerosas específicas,³ potentes inibidores da caspase e da cathepsina¹⁷ e da

*e-mail: nascimentovanessa@id.uff.br

atividade antioxidante, que muitas vezes são superiores aos seus análogos contendo selênio.¹⁸

Nesse contexto, conforme as informações supracitadas, muitos estudos têm relatado diversas propriedades farmacológicas e toxicológicas dos compostos organocalcogênicos com ligações C–E (E = S, Se e Te).¹⁸ Os mesmos são amplamente utilizados na indústria química, tanto como reagentes quanto como intermediários de reações em processos de síntese com alguns estudos demonstrando seu potencial biológico e outros exibindo seus efeitos tóxicos.¹⁹ Importante destacar também que a busca por esses compostos tem sido bastante significativa nos últimos anos. Uma análise dos últimos 10 anos, realizada na base Web of Science, indica por exemplo, que utilizando os termos “*organochalcogens*”, “*organoselenium*”, “*organosulfur*” e “*organotellurium*” as pesquisas resultam em mais de 8000 publicações na área. Sendo que mais de 1000 delas foram publicadas nos últimos três anos, deixando claro o aumento considerável no interesse da química desses compostos (Figura 2S, Material Suplementar).²⁰

Por outro lado, a funcionalização de moléculas insaturadas também tem recebido atenção expressiva nos últimos anos, sendo rotulada como uma das transformações químicas mais relevantes em síntese orgânica.²¹ Dentre essas transformações destacam-se as adições nucleofílicas (como adição conjugada), reações pericíclicas (como a reação de Diels-Alder), reações de adição com radicais e carbenos, além de reações de hidroboração, epoxidação, aziridinação, diidroxilação, clivagem oxidativa e oxidação catalisada por paládio. Vale ressaltar que, comumente, a ligação dupla carbono-carbono é convertida em uma ligação simples com a incorporação de um ou dois heteroátomos no(s) átomo(s) de carbono original do alqueno.²²

Uma outra maneira de funcionalizar alquenos é também a partir de espécies eletrofílicas de calcogênicos em um processo que pode ser quimio-, régio- ou estereosseletivo. A grande importância sintética dessas reações se deve ao fato de que, devido à versatilidade da fração contendo calcogênio, os produtos de adição podem ser usados como precursores de uma série de transformações úteis.²³ Neste âmbito, calcogenetos obtidos a partir da funcionalização

de alquenos têm recebido grande notoriedade como estruturas significativas, devido ao seu papel central na síntese de moléculas farmacologicamente ativas, bem como suas aplicações versáteis em transformações orgânicas.²⁴ Como consequência disso, vários métodos sintéticos têm sido relatados na literatura para a preparação desses valiosos compostos.²⁵

As reações de adição eletrofílica a alquenos são conhecidas há muito tempo como transformações-chave na química orgânica (Figura 1a). Métodos baseados na adição de halogênios e calcogênios são amplamente explorados. Desde a descoberta de que compostos eletrofílicos de selênio podem se adicionar estereoespecificamente a esses substratos, esta reação tem sido uma ferramenta importante no portfólio de químicos orgânicos e agora é usada rotineiramente para a síntese de compostos alvo mais complexos.²⁶

A adição de eletrófilos de calcogênio a alquenos são, geralmente, adições *anti* estereoespecíficas. Ou seja, as adições prosseguem através da formação de um íon calcogenirânio do tipo **1**, que é aberto na presença de nucleófilos. Estes, por sua vez, somente adicionam-se *anti* ao ciclo formado como intermediário, levando aos produtos de adição **2** (Figura 1b).²⁷

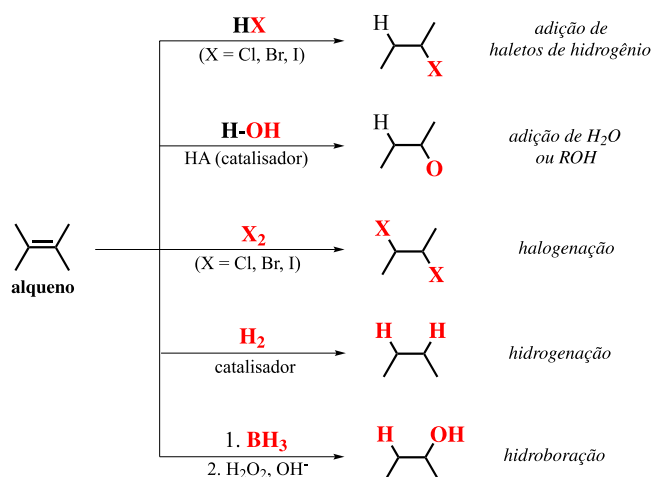
Nesse contexto, reações de adição a ligações duplas promovidas por reagentes eletrofílicos de calcogênios são, geralmente, realizadas na presença de um solvente que atua como um nucleófilo. Procedimentos simples e eficientes para introdução de nucleófilos de oxigênio e nitrogênio têm sido relatados e atualmente são empregados na funcionalização de olefinas.²⁷

Sendo assim, nesta revisão, pretendemos fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre as principais estratégias de síntese de adição eletrofílica de organocalcogênicos a alquenos.

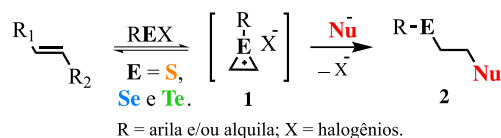
BREVE HISTÓRICO DAS REAÇÕES DE ADIÇÃO ELETROFÍLICA DE ORGANOCALCOGÊNIOS A ALQUENOS

As reações de oxicalcogenação, ou seja, a adição *anti* estereoespecífica de um grupo organocalcogênio e de um nucleófilo contendo

(a) Tipos de adição eletrofílica a alquenos



(b) Esquema geral de reações de adição promovidas por reagentes eletrofílicos derivados de calcogênios



R = arila e/ou alquila; X = halogênios.

Figura 1. Tipos de adição eletrofílica a alquenos e esquema geral desse tipo de reação

oxigênio, como um grupo $-OH$, $-OR$, $-OCOR$, a uma olefina são procedimentos muito úteis e amplamente utilizados para a preparação de moléculas desde as mais simples até mais complexas.²³ O mesmo é válido para moléculas contendo nitrogênio que são fundamentais em produtos naturais e compostos biologicamente ativos. O acesso a uma gama diversificada de moléculas funcionalizadas é fundamental em projetos de descoberta de novas drogas e também por essa razão novas metodologias operacionalmente simples para a formação de ligações C–heteroátomo têm sido profundamente investigadas há anos.²⁶ Condições experimentais descomplicadas para efetuar a hidroxilação, alcoxi-, acetoxi-, amino-, amido- ou azidocalcogenação eficiente de alquenos já são descritas desde a década de 1960 e continuam sendo atualmente empregadas.

Assim, devido a importância de trabalhos pioneiros realizados sobre reações de calcogenofuncionalização de alquenos e no intuito de contextualizar o leitor destacam-se os principais autores, seus países e os anos de suas publicações, em uma linha do tempo que pode ser observada na Figura 2.

Seguindo essa linha, o professor Nicola Petragnani, junto do professor Marcello de Moura Campos, da Universidade de São Paulo (USP), foi um dos pioneiros nos estudos sobre reações de ciclofuncionalização envolvendo reagentes eletrofílicos de selênio e telúrio. O mesmo publicou 103 trabalhos originais, a grande maioria dos quais em revistas internacionais e um livro,²⁸ atualmente em 2ª edição, sobre a química do telúrio, *Tellurium in Organic Synthesis*, Academic Press. Dentre seus trabalhos²⁹ se destaca a adição de derivados de telúrio, como o tetracloreto de telúrio e os tricloreto de ariltelúrio em olefinas e compostos α,β -insaturados. Assim, quando esses reagentes são adicionados ao ciclohexeno **3**, por exemplo, dão origem ao tricloreto de 2-clorociclohexiltelúrio **5** e o dicloreto de aril-2-clorociclohexiltelúrio **6**, através de um íon telúrnio cíclico intermediário **4**, dando origem a compostos *trans* racêmicos (Esquema 1a). Após a descoberta dessa reação, a mesma foi revisitada e amplamente utilizada na síntese de produtos naturais³⁰ pelo Professor Kyriacos Costa Nicolaou, tendo resultado, inclusive, em um livro³¹ dedicado basicamente a essa reação e seus desdobramentos.

Posteriormente, na década de 1970, Akio Toshimitsu e seu grupo de pesquisa, ganharam destaque também nessa área ao relataram metodologias³² interessantes de oxisselenação de compostos insaturados, além de se tornarem os primeiros a descrever uma reação de amidosselenação de alquenos. Esta última se deu com a reação do cloreto de fenilselenenila ($PhSeCl$) **7** com o cicloexeno **3** em acetonitrila ($MeCN$), por exemplo, na presença de um catalisador

ácido e água, desenvolvendo um método eficaz para esse tipo de funcionalização e gerando os produtos do tipo **8** (Esquema 1b).

Já na década de 1980, o grupo do Professor Marcelo Tiecco³³ ganhou notoriedade na utilização de reagentes de selênio em novos métodos sintéticos. Um trabalho importante do grupo de pesquisa foi a adição de $PhSeCl$ **7** em estirenos α e β substituídos **9** com metanol. A reação mostrou-se regio- e estereoespecífica e proporcionou os produtos de metoxisselenilação **10** com rendimentos excelentes (Esquema 1c).

Por fim, a partir dos anos 2000, os trabalhos³⁴ de Scott Denmark e seu grupo, com mais de 20 artigos publicados só nos últimos 10 anos, destacam sua grande influência na área, principalmente, em reações de sulfenofuncionalização de olefinas, catalisadas por bases de Lewis do Grupo 16. Em um deles, por exemplo, foi desenvolvido um método para a sulfenaminação intramolecular enantiosseletiva de várias olefinas **11** utilizando uma selenofosforamida quiral à base de BINAM **12** e um catalisador de base de Lewis. Alquenos dissustituídos terminais e *trans* forneceram pirrolidinas, piperidinas e azepanos **13** ou **14** em altos rendimentos e altas razões enantioméricas (Esquema 1d).

A partir dos trabalhos desses autores e seus grupos de pesquisa, muitos outros foram desenvolvidos nesses últimos anos. Sendo assim, no decorrer desta revisão, serão apresentados exemplos selecionados com o objetivo de ilustrar algumas tendências atualmente atraentes para os leitores, discutindo separadamente as aplicações sintéticas potenciais e seus aspectos mecanísticos.

CALCOGENOFUNCIONALIZAÇÃO DE ALQUENOS

Reações de oxicalcogenação

No ano de 2016, Zhao *et al.*³⁵ desenvolveram uma metodologia de hidroxissulfenilação com álcoois *orto*-mercaptobenzílicos **16** e alquenos **15** na presença de ácido de Brønsted **18** (Esquema 2a). Eles evidenciaram que a reação é também muito valiosa porque os β -hidroxissulfetos não só existem em moléculas biologicamente ativas, mas também são importantes intermediários sintéticos com amplas aplicações. Dessa forma, foram capazes de sintetizar uma classe de 12 β -hidroxissulfetos **17** com bons rendimentos (58-89%) e excelente diastereosseletividade.

Baseados nos experimentos de controle descritos no trabalho, uma proposta de mecanismo está apresentada no Esquema 2b. No início, a auto oxidação do álcool *orto*-mercaptobenzílico **16a** gerou o radical tiilarênio **A**, que realizou uma adição ao estireno **15a** para produzir o radical **B** centrado no carbono. O radical **B**, por sua vez, reage com o

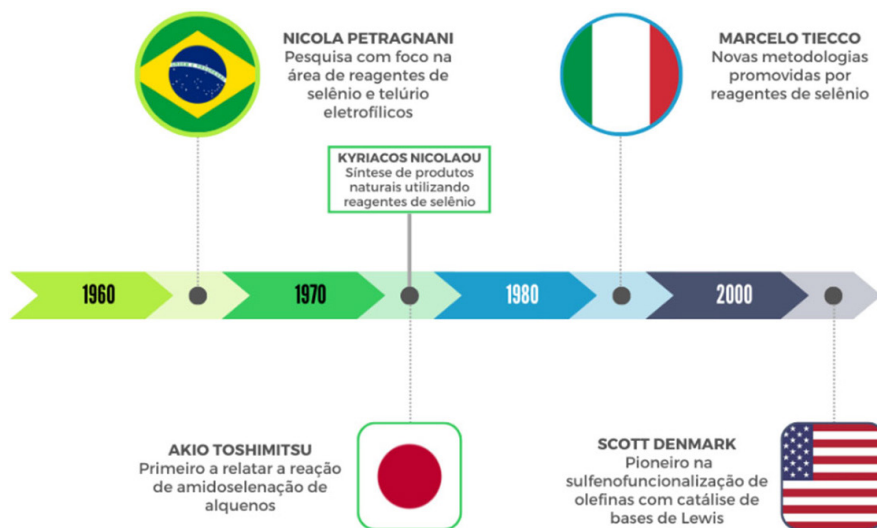
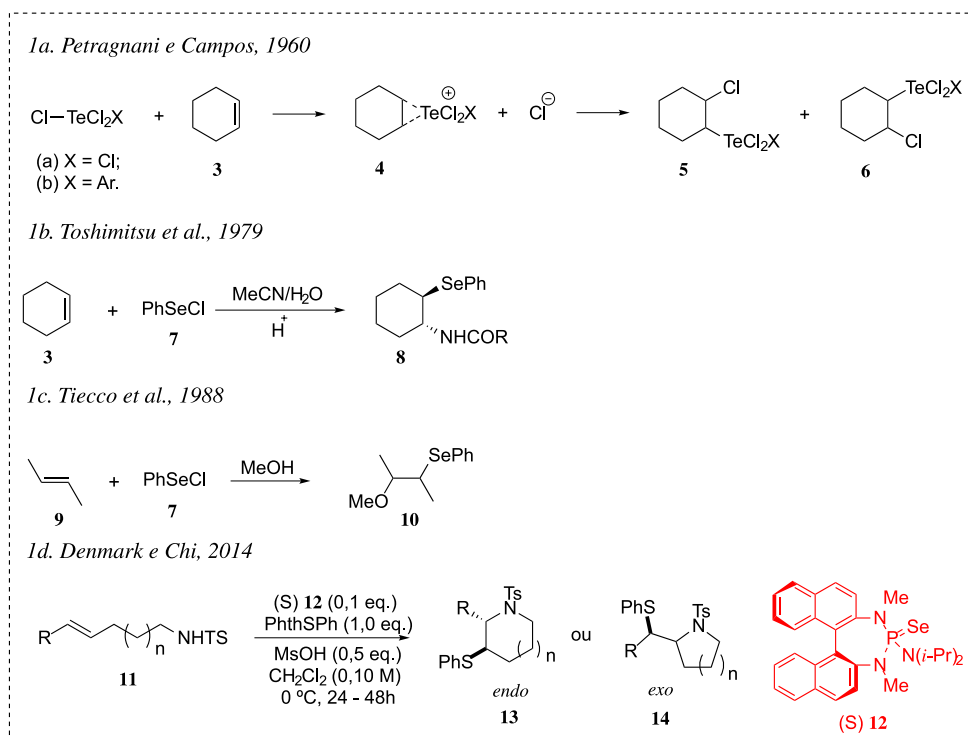
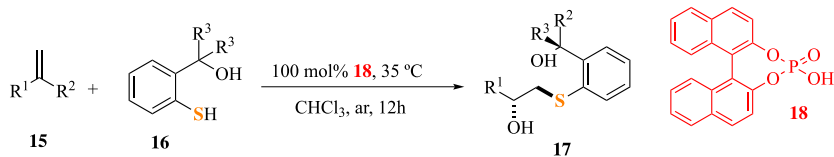


Figura 2. Linha do tempo referente ao desenvolvimento das reações de calcogenofuncionalização de alquenos (fonte: elaborada pelas autoras)



Esquema 1. Metodologias pioneiras em reações de adição eletrofílica de organocalcogênicos a alquenos

(a) Reação de hidroxissulfenilação com álcoois orto-mercaptobenzílicos e estirenos na presença de ácido de Brønsted

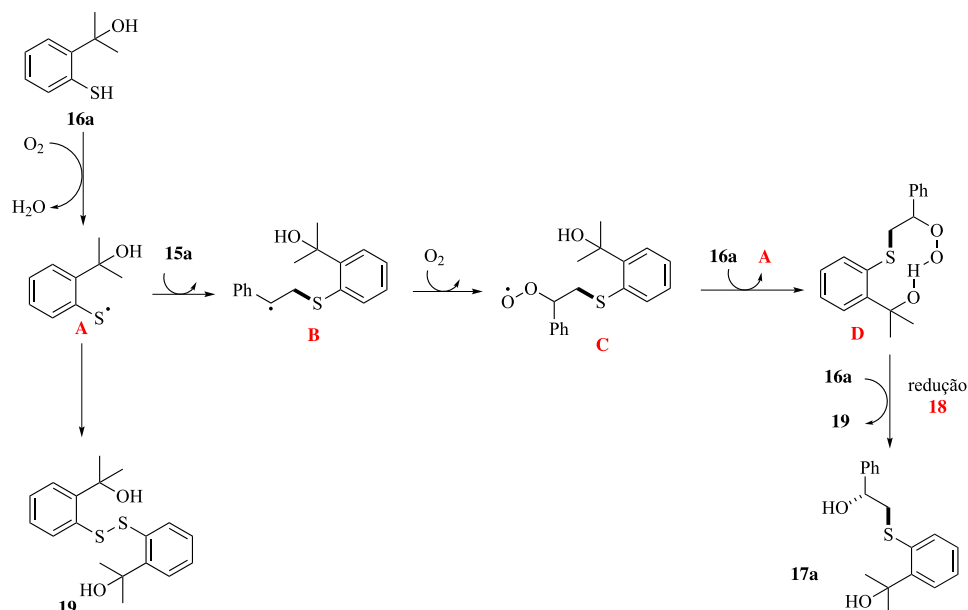


R¹ = C₆H₅, 2-MeC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-naftil.

R² = H, Me.

R³ = Me, Et, H.

(b) Mecanismo proposto para a hidroxissulfenilação com álcoois orto-mercaptobenzílicos e estirenos na presença de ácido de Brønsted



Esquema 2. Reação e mecanismo de hidroxissulfenilação com álcoois orto-mercaptobenzílicos e estirenos na presença de ácido de Brønsted

oxigênio (ar) para gerar o radical peroxi **C**, que abstrai o hidrogênio do substrato **16a** e se torna o hidroperóxido **D**. Posteriormente, ocorre uma redução dos hidroperóxidos **D**, que envolve uma série de etapas de transferência de um único elétron (SET), levando à oxidação do excesso de tiol **16a** em um subproduto, neste caso o dissulfeto **19** e à geração do produto de hidroxissulfenilação **17a**. O papel do ácido fosfórico **18** nesta transformação foi sugerido para atuar tanto como um ácido de Brønsted quanto como um transporte de elétrons facilitando as reações SET. Além disso, sugere-se que pode haver uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o grupo –OOH e o grupo –OH benzílico do hidroperoxi sulfeto **D**. Essa interação atuaria exatamente como um efeito de “ligação-solvente” para auxiliar no processo redox intermolecular e a produção de β -hidroxissulfetos **17**, evitando assim um processo autorredox e a formação de β -hidroxissulfóxidos.

Ainda neste ano, Huo *et al.*³⁶ desenvolveram também uma outra metodologia de hidroxissulfenilação de alquenos sendo esta mediada pela auto oxidação *one-pot* de olefinas ricas e deficientes em elétrons **15** com tióis **20** (Esquema 3a). O método ilustra a síntese seletiva de 15 novos β -hidroxissulfetos **17** utilizando O_2 como oxidante e fonte de oxigênio sob condições livres de metais de transição. A reação ocorreu em apenas 2 horas, na presença de trifenilfosfina e os produtos foram obtidos em rendimentos de moderados a excelentes (29-97%). Eles afirmam ainda que essa reação de difuncionalização mostrou alta tolerância a diferentes substituintes, tanto no alceno (alquila, arila ou H) quanto no tiol (doadores ou retiradores de elétrons presentes no anel aromático), e a construção de ligações C–S e C–O em um processo *one-pot*. Além disso, o método apresenta poderoso potencial para a construção de estruturas orgânicas bioativas e medicinais.

Com base nos resultados obtidos e em relatos da literatura, um mecanismo dessa reação de hidroxissulfenilação auto oxidativa foi proposto como mostrado no Esquema 3b. O *p*-toluenotiol **20a** é primeiramente auto oxidado e passa por uma clivagem homolítica para formar o radical tiila **A**. A adição radicalar de **A** ao estireno **15a**

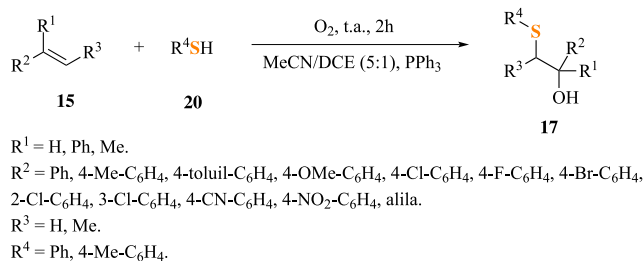
proporciona o radical no carbono **B**. O intermediário **B** é capaz de reagir com O_2 para fornecer o radical peróxido **C**, que abstrai um átomo de hidrogênio do substrato **20a** para formar o hidroperóxido **D** e o radical **A**. A propagação da cadeia continua até que o substrato **20a** seja consumido. Finalmente, um processo redutivo por PPh_3 resulta no desejado β -hidroxissulfeto **17b**.

Já no ano de 2017, Tehri *et al.*³⁷ desenvolveram um protocolo catalisado por iodo, isento de metais e favorável ao meio ambiente para a síntese regioseletiva de β -hidroxissulfetos a partir de estirenos **15** e tióis **20** facilmente acessíveis (Esquema 4a). A reação envolveu a construção de ligações C–S e C–O em uma única etapa. Os autores defenderam que o uso de iodo como catalisador em reações de oxidação seria um dos próximos avanços dos últimos tempos em termos de sustentabilidade ambiental e custo-benefício.³⁸ Sendo assim, como o iodo é ambientalmente benigno, ambos alcançaram um caminho verde para a síntese desses produtos. No fim, foram obtidos um total de 18 β -hidroxissulfetos **17** com rendimentos de bons a excelentes (57-98%), a partir de estirenos e tiofenóis facilmente acessíveis.

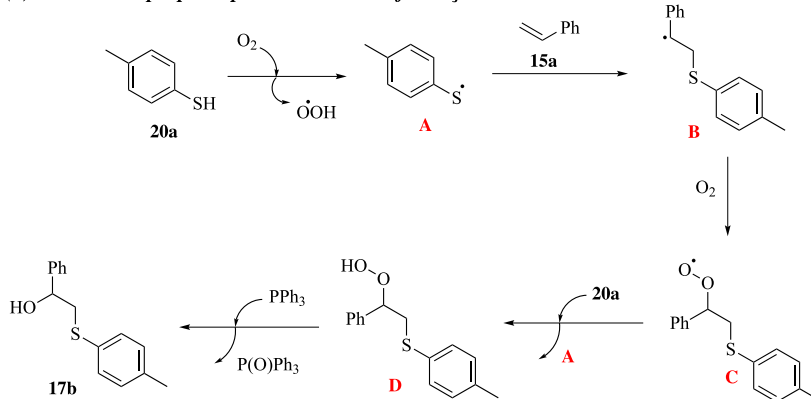
Com relação ao mecanismo da reação, os autores afirmaram que com base em seus estudos, uma via de reação plausível para a difuncionalização dos alquenos **15** é ilustrada no Esquema 4b. Inicialmente, o aril tiol nucleofílico **20b** ataca o centro eletrofílico do iodo levando à formação do intermediário PhS–I **A**. A espécie PhS–I libera então o radical ArS $\cdot$, que reage com o estireno **15a** rico em elétrons para formar o intermediário radical benzílico **B** e também a espécie radicalar de iodo. O intermediário **B** torna-se suscetível ao ataque do dimetilsulfóxido na posição benzílica levando à geração do intermediário **C**. Por fim, a reação de **C** com HI gera o β -hidroxissulfeto **17c** e regenera o iodo. Vale ressaltar que os pesquisadores destacaram que embora não haja evidência direta para a formação de espécies PhSI, sua formação a partir de tiofenóis é sugerida na literatura.³⁹

Nesse mesmo ano, Zhang *et al.*⁴⁰ publicaram uma estratégia para a construção de β -acetoxissulfetos através da oxissulfenilação de

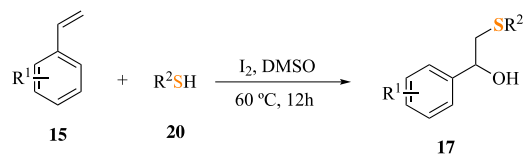
(a) Reação de hidroxissulfenilação “one-pot” com alquenos e tióis aromáticos



(b) Mecanismo proposto para a hidroxissulfenilação auto oxidativa de tióis aromáticos

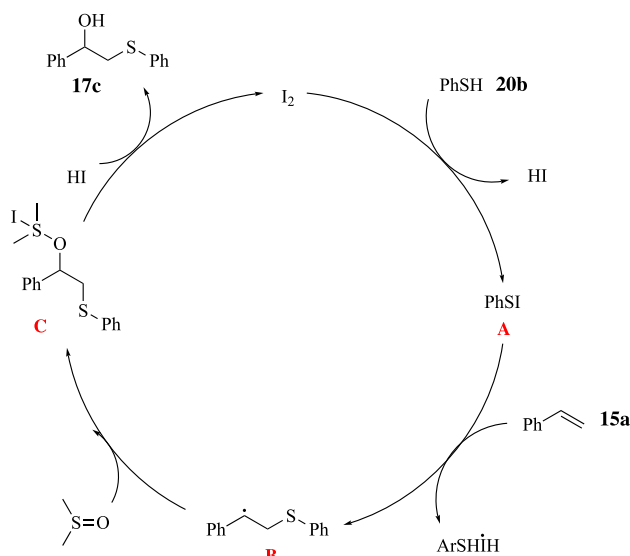


Esquema 3. Reação e mecanismo de hidroxissulfenilação *one-pot* com alquenos e tióis aromáticos

(a) Reação de hidroxissulfenilação catalisada por I_2 /DMSO

$\text{R}^1 = \text{H, Cl, F, } ^i\text{Pr, OMe.}$

$\text{R}^2 = \text{Ph, 4-Cl-C}_6\text{H}_4, \text{4-Br-C}_6\text{H}_4, \text{4-Me-C}_6\text{H}_4.$

(b) Mecanismo proposto para a hidroxissulfenilação catalisada por I_2 /DMSO

Esquema 4. Reação e mecanismo de hidroxissulfenilação catalisada por I_2 /DMSO

alquenos **15** mediada por NaI /DMSO com tiosulfatos **21** (Esquema 5a). Os autores afirmaram neste trabalho que embora várias estratégias tenham sido relatadas para esse tipo de reação, a maioria dos métodos apresentaram diversas desvantagens, principalmente, o uso de reagentes de enxofre com odores desagradáveis ou utilização de metais de transição que necessitam de atmosfera inerte. Consequentemente, abordagens ambientalmente adequadas para a síntese desses produtos precisariam ser desenvolvidas. Seguindo esta premissa, eles relataram a síntese de 11 exemplos de β -acetoxissulfetos **23** com rendimentos de 56-85%.

O mecanismo é baseado nos resultados experimentais descritos pelos autores e relatos anteriores⁴¹ sendo proposto como descrito no Esquema 5b. Assim, inicialmente, um conjunto, formado pelo ânion bissulfato e o tiol ou o ânion tiolato **A** são obtidos devido à hidrólise do tiosulfato **21** quando aquecido na presença de água. O tiosulfato **21** é atacado por **A** para gerar o dissulfeto **22** e um ânion sulfito. Em seguida, o iodeto de sulfenila **B** é formado através da reação de **22** com iodo. Essa espécie, então, reage com a ligação dupla da olefina **15** para dar o intermediário **C**. Subsequentemente, o composto desejado **23** é formado e HI é liberado através do ataque no intermediário **C** pelas espécies nucleofílicas. Finalmente, dois equivalentes de HI são oxidados por DMSO para gerar o iodo juntamente com sulfeto de dimetila e água.

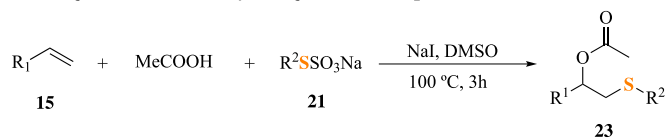
Já no ano de 2018, Wang *et al.*⁴² promoveram a síntese de β -hidroxisselenetos na presença de iodo molecular. Vantagens já descritas aqui anteriormente com relação a utilização de iodo também foram defendidas pelos autores. Além disso, os mesmos afirmaram que essa metodologia ainda não havia sido relatada na literatura. Sendo assim, a reação se deu a partir de alquenos **15** com

disselenetos **24** sob ar e à temperatura ambiente em uma mistura de solventes ($\text{EtOAc}:\text{H}_2\text{O}$). Os produtos **25** foram obtidos com alta regioseletividade e rendimentos de bons a excelentes, variando entre 70 e 92% (Esquema 6a). No fim, foi sintetizada uma classe de 14 moléculas variando-se tanto a porção dos alquenos, quanto a dos disselenetos de diorganofla.

O mecanismo proposto pelos autores se baseia nos experimentos de controle descritos no trabalho, sendo plausível a via de adição eletrofílica mediada pelo I_2 (Esquema 6b). Dessa forma, o I_2 molecular primeiro reage com o disseleneto **24** para formar o intermediário ativo **A**, seguido de uma rápida clivagem da ligação Se-Se . A espécie eletrofílica de selênio gerada *in situ* reage com o alqueno **15** para produzir o intermediário cíclico selenirânio **B**. Finalmente, este último é atacado pela água para fornecer o produto desejado **25** como um único isômero por meio de um mecanismo que os autores nomeiam de substituição nucleofílica unimolecular ($\text{S}_{\text{N}}1$).

Um trabalho interessante também foi descrito por Yuan *et al.*⁴³ onde demonstraram neste mesmo ano a oxissulfenilação oxidativa eletroquímica de alquenos **15** (Esquema 7a). Os autores afirmaram que a principal questão quanto a esse tipo de reação é a de que os tiofenóis/tióis **20** são facilmente superoxidados em sulfóxidos ou sulfonas sob certas condições de oxidação. Eles defenderam que a metodologia descrita, através de uma via eletroquímica, não faz uso nem de oxidantes químicos externos, nem catalisadores metálicos. Dessa forma, esse tipo de síntese pode utilizar diretamente um ânodo para remover elétrons, realizando a função dos oxidantes tornando-se um campo atraente de pesquisa em síntese orgânica.⁴⁴ No trabalho foram obtidos no total 31 exemplos de β -metoxissulfetos **26** com rendimentos de moderados a excelentes (20-88%).

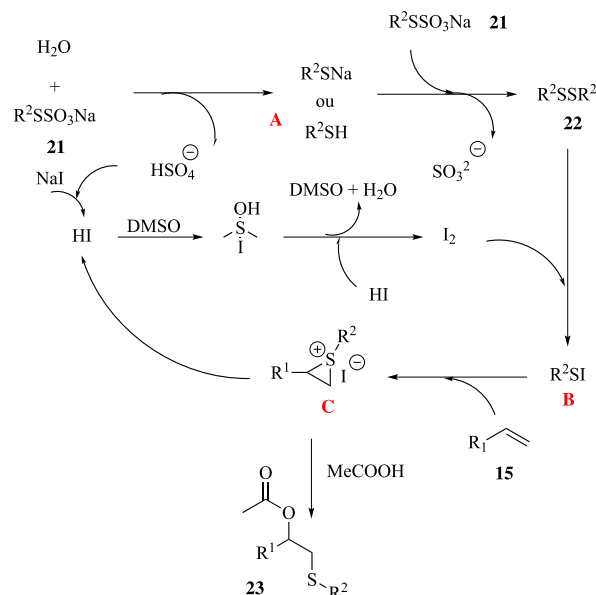
(a) Reação de acetoxissulfenilação mediada por NaI/DMSO



$\text{R}^1 = \text{Ph, 4-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4.$

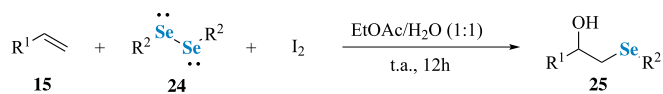
$\text{R}^2 = \text{Ph, 4-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, \text{n-butyl}.$

(b) Mecanismo proposto para a acetoxissulfenilação mediada por NaI/DMSO



Esquema 5. Reação e mecanismo de acetoxissulfenilação mediada por NaI/DMSO

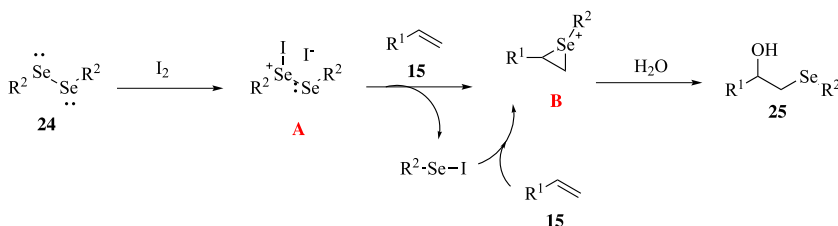
(a) Reação de hidroxisselenação de alquenos na presença de iodo molecular



$\text{R}^1 = \text{Ph, 4-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-AcO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-t-Bu-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4,$

$4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, (\text{n-Bu}).$

$\text{R}^2 = \text{Ph, PhCH}_2.$

(b) Mecanismo proposto para a hidroxisselenação de alquenos por I₂

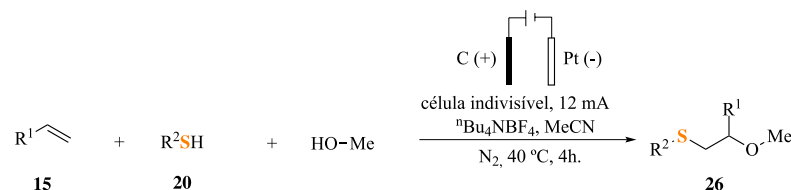
Esquema 6. Reação e mecanismo de hidroxisselenação de alquenos na presença de iodo molecular

De acordo com os dados obtidos pelos autores, no mecanismo proposto, tiofenóis/tióis **20** foram convertidos no radical tiila **A** pela oxidação anódica após sofrer a desprotonação. Subsequentemente, a adição deste radical aos alquenos **15** proporcionou o radical **B** centrado no carbono, que pode ser oxidado para gerar um cátion benzílico **C**. Finalmente, este último é atacado pelo nucleófilo, neste caso o MeOH, e o produto desejado **26** é obtido após desprotonação do intermediário **D**. A redução catódica concomitante do nucleófilo ou prótons leva à evolução de hidrogênio. Como outra possibilidade

os autores não descartam a via na qual o dissulfeto é oxidado também ao íon arilbis (ariltio) sulfônio **E** correspondente, e então nucleofílicamente atacado pelo alqueno **15** e pelo MeOH para formar o produto desejado **26** (Esquema 7b).

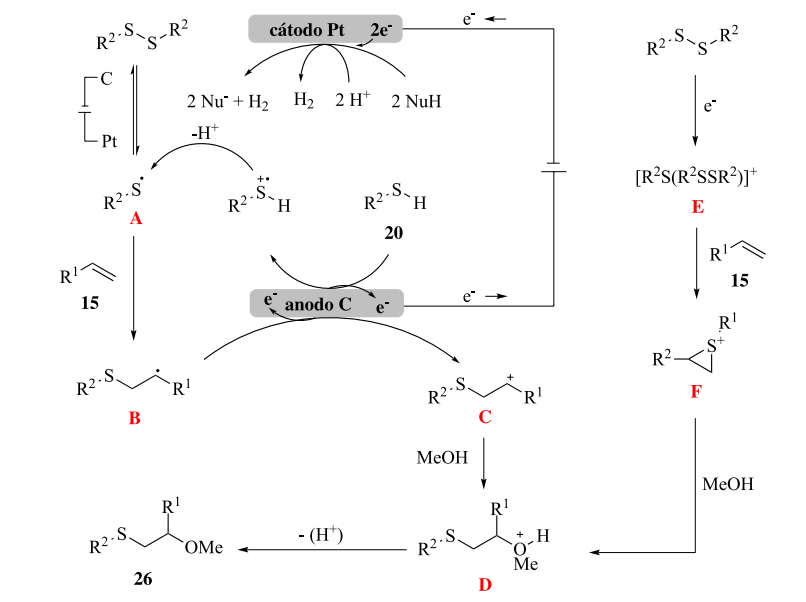
Em 2019, He *et al.*⁴⁵ publicaram uma difuncionalização intermolecular de alquenos **15** promovida por NH₄I e controlada por H₂O para a síntese de β-hidroxissulfetos **17** (Esquema 8a). Os mesmos destacaram que metodologias descritas anteriormente fazem uso de sistemas que envolvem odores desagradáveis, catalisadores

(a) *Reação de metoxissulfenilação de alquenos através de eletroquímica oxidativa*



$R^1 = H, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{'Bu-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, \text{C}_9\text{H}_{10}, \text{imidazol}, \text{C}_6\text{H}_{10}, \text{naftil}, 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4, \text{vinil-pirrolidinona}, \text{etilpenteno}.$
 $R^2 = H, \text{Ph}, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4, \text{naftil}, 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 2,3\text{-Cl-C}_6\text{H}_3, 2\text{-Br-C}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{H}_{11}.$

(b) Mecanismo de metoxissulfenilação de alquenos através de eletroquímica oxidativa



Esquema 7. Reação e mecanismo de metoxissulfenilação de alquenos através de eletroquímica oxidativa

e reagentes caros, baixa quimio- e regioseletividade e condições adversas. Ainda, complementam mencionando que quase não há relatos do uso de dimetilsulfóxido (DMSO) como reagente de formação de tióeter em reações de hidroxissulfenilação de alquenos. Dessa maneira, foi realizada a síntese de 15 moléculas-alvo **17** com rendimentos que variaram de 52-89% e altas quimio- e regioseletividades.

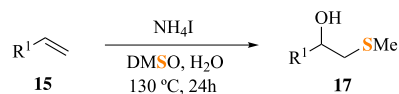
Com relação ao mecanismo da reação a partir de relatos encontrados na literatura,⁴⁶ os autores propuseram um possível mecanismo ilustrado no Esquema 8b. De início, o radical de iodo ($I^\bullet$) e o metanotiol **A** (CH_3SH) são produzidos através de uma série de transformações com NH_4I e DMSO em alta temperatura (a e b). Os radicais de iodo reagem também com o metanotiol para liberar radicais $CH_3S^\bullet$ **B** (c). Assim, este radical **B**, iniciado pelo radical iodo, é adicionado seletivamente à ligação dupla $C=C$ terminal de **15** e juntos formam o radical de carbono intermediário **C**, que sofre oxidação de um único elétron para obter um carbocátion β -MeS-substituído **D**. Em seguida, **D** deve ciclar imediatamente para dar íon tirânio **E**. Por fim, o ataque nucleofílico de H_2O ao íon tirânio **E** produzem os produtos de hidroxissulfenilação **17**. Já se o ataque nucleofílico partir do MeSH os produtos formados serão do tipo **27**.

Ainda em 2019, Chen *et al.*⁴⁷ desenvolveram um protocolo eficiente para a síntese de β -hidroxi- e alcossiselenetos, também através de um processo eletroquímico, mas neste caso catalisada por iodoeto (Esquema 9a). Assim como no trabalho citado anteriormente, os autores defenderam que a síntese eletroquímica tem sido

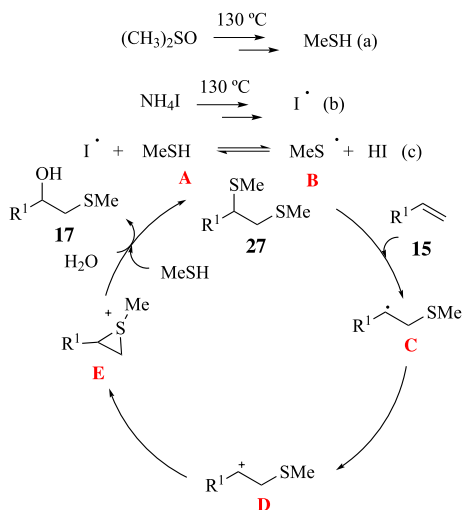
reconhecida cada vez mais como uma ferramenta ecologicamente correta e está atraindo muito interesse nessa área, já que a mesma é capaz de empregar elétrons como “reagentes”.^{44,48} Além disso, através do controle do potencial da célula é possível evitar o uso de grandes quantidades de oxidantes ou redutores químicos, além da oxidação excessiva dos substratos.^{44,49} Dessa maneira, a metodologia empregou KI como eletrólito e catalisador, obtendo-se um total de 22 exemplos de β-hidroxisselenetos **25** com rendimentos de moderados a excelentes (43-93%).

Estudos mecanísticos mostraram que o cátion I^+ está envolvido durante todo o processo, acelerando a formação do íon selenirânio **C** via reação de substituição e adição. Isso veio de encontro ao mecanismo radicalar que é relatado em muitos trabalhos da literatura.⁵⁰ Sendo assim, o mecanismo dá-se início com a geração do I^+ pela perda de dois elétrons. Posteriormente, o disseleneto de difenila **24a** sofre uma substituição eletrofílica por I^+ para fornecer $PhSeI$ **A** e liberar $PhSe^+$ **B**, que também pode ser convertido de **A**. A reação do eletrófilo $PhSe^+$ com o estireno **15a** forma o íon selenirânio **C**, que reage com o H_2O para produzir o produto final **25a** (Esquema 9b).

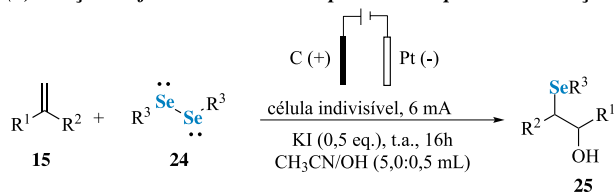
Em 2021, Liang *et al.*⁵¹ desenvolveram uma metodologia tricomponente de olefinas **15**, disselenetos **24** e H₂O através do uso de um reagente de iodo hipervalente (III) comercialmente disponível, o iodosobenzeno (PhIO) (Esquema 10a). Eles destacaram como vantagens dessa estratégia, condições de reação suaves, fácil operação, excelente tolerância a diversos grupos funcionais e alta diastereosseletividade. Deste modo, foram sintetizados um total de

(a) Reação de hidroxissulfenilação de alquenos promovida por NH_4I 

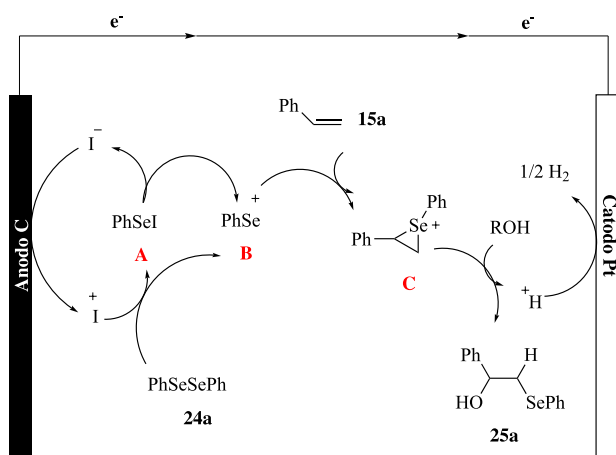
$\text{R}^1 = \text{Ph, 2-Me-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 2\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, \text{naftil}, 2\text{-OMe-5-vinilfenol}, 1,2,3,4,5\text{-pentafluoro-C}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{H}_{13}.$

(b) Mecanismo de hidroxissulfenilação de alquenos promovidos por NH_4I 

Esquema 8. Reação e mecanismo de hidroxissulfenilação de alquenos promovida por NH_4I

(a) Reação de β -hidroxisselenetos promovidos por oxisselenação eletroquímica catalisada por iodeto

$\text{R}^1 = \text{Ph, 4-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-I-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-OMe-C}_6\text{H}_4.$
 $\text{R}^2 = \text{Ph, CH}_2\text{Ph, Me, 4-Cl-C}_6\text{H}_4, \text{benzil}, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4.$
 $\text{R}^3 = \text{H, Me, OCH}_3.$

(b) Mecanismo proposto para a oxisselenação eletroquímica catalisada por iodeto

Esquema 9. Reação e mecanismo de β -hidroxisselenetos promovidos por oxisselenação eletroquímica catalisada por iodeto

60 moléculas-alvo **25** com rendimentos de moderados a excelentes (31-96%), confirmando o amplo escopo de substratos da metodologia utilizada.

Com base nos resultados destacados no trabalho e em literaturas anteriores já relatadas,⁵² uma via de reação preliminar foi proposta para o mecanismo dessa transformação como mostrado no Esquema 10b. Dessa maneira, primeiro, o disseleneto **24** é oxidado por PhIO para gerar o intermediário R²SeOH **A** e/ou anidrido **B**. Os autores acreditam que o **B** ao invés de **A** serviria como um intermediário eletrofílico reativo para reagir com o alqueno **15** e assim gerar o intermediário de selenirânio **C**. Isso pode ser explicado uma vez que **A** é extremamente instável e pode ser convertido prontamente no anidrido **B** através de um processo de autocondensação. Finalmente, o ataque da H₂O a **C** fornece os selenoderivados funcionalizados vicinalmente **25**.

Ainda em 2021, Ren *et al.*⁵³ publicaram uma estratégia de síntese para alcoxi- e hidroxissulfenilação de olefinas sob irradiação de luz visível utilizando iodo como fotocatalisador, o que proporcionou uma conversão química mais econômica e verde devido à ausência de complexos metálicos ou corantes orgânicos (Esquema 11a). Eles também deram ênfase ao fotocatalisador de baixo custo e amplamente disponível (I₂), ao poder de absorver luz visível, ser inofensivo ao meio ambiente e possuir um ótimo custo-benefício. Ao mesmo tempo, sob a condição de ar ou oxigênio, o reaproveitamento do iodo como catalisador pode ser realizado facilmente.⁵⁴ Sendo assim, eles utilizaram uma série de olefinas **15**, derivados de diol e água como nucleófilos **28** e uma variedade de tióis **20**. No fim, foram sintetizados um total de 31 β-hidroxi- **25** e alcoxisselenetos **29** com rendimentos de bons a excelentes (21-82%).

Com relação ao mecanismo proposto, o mesmo se baseou em resultados experimentais e literaturas^{33,55} (Esquema 11b). Primeiramente, o tiofenol **20a** e o iodo reagiram para gerar ácido iodídrico e o intermediário **A** com uma ligação S-I. Subsequentemente, o radical de enxofre **B** e o radical de iodo foram produzidos por homólise do intermediário **A** sob luz visível. Já o intermediário **D** com ligação carbono-iodo surgiu via combinação entre o radical iodo com o radical de carbono **C** gerado pela reação de **B** com estireno **15a**. Por fim, **25b** ou **29** foi obtido via substituição nucleofílica de **28** com o intermediário **D**, enquanto o iodo foi

regenerado pela reação de ácido iodídrico e oxigênio para completar o ciclo catalítico.

Recentemente, Taniguchi⁵⁶ promoveu uma hidroxissulfenilação e hidroxisselenação de alquenos catalisada por cobre utilizando dissulfetos **22** e disselenetos **24** na presença de *n*-Bu₄NI e H₂O (Esquema 12a). O procedimento foi realizado sob atmosfera aberta e foram obtidos 26 β-hidroxissulfetos **17** e 18 β-hidroxisselenetos **25** com excelente regio- e *anti*-seletividade, de modestos a bons rendimentos (22-80%).

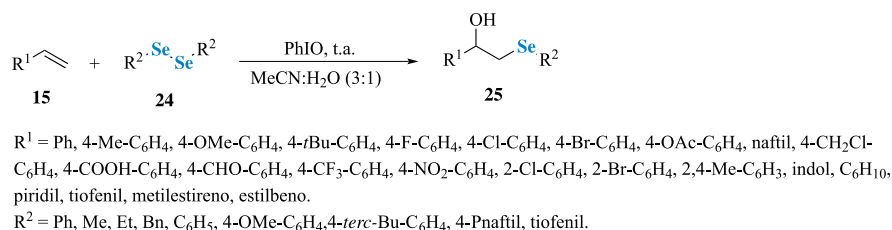
Um mecanismo plausível foi proposto pelos autores como pode ser observado no Esquema 12b. Inicialmente, o radical tiila **A** é produzido a partir do dissulfeto pela oxidação do Cu (II)⁵⁷ ou radical iodeto que é formado a partir do ânion iodeto pelo Cu (II).⁵⁸ Então, **A** reage imediatamente com o alqueno **15**, e o radical **B** correspondente é formado. Logo após, o iodoalcano **C** é produzido a partir da reação de **B** com um radical iodeto. Ao mesmo tempo, os autores sugerem que a adição de O₂ a **B** acontece ligeiramente por meio de um processo radicalar e o produto **17** ou **25** é formado em uma quantidade menor. Já o cátion sulfenila **E** é formado pela eliminação do ânion iodeto de **C**. Além disso, considera-se que **D** também é formado pela oxidação de **B** por Cu (II) em uma quantidade menor. Finalmente, com a adição de água, podem ser obtidos os correspondentes β-hidroxissulfetos **17**. O mesmo mecanismo é válido para a formação dos β-hidroxisselenetos **25**.

Reações de aminocalcogenação

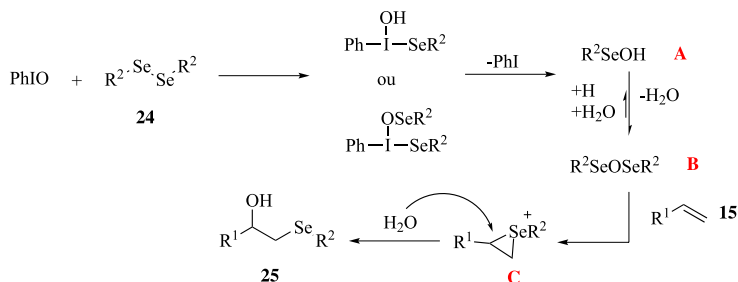
O primeiro exemplo dessa abordagem foi reportado por Cui *et al.*⁵⁹ Neste trabalho, os autores desenvolveram um protocolo de difuncionalização direta de alquenos com nitrilas **30** e tióis **20** na síntese de novos β-acetamidossulfetos **31** sob condições livres de metais (Esquema 13a). A abordagem fez uso também de reagentes baratos como iodo molecular com a função de catalisador e DMSO como oxidante. Foi obtida uma série de 38 moléculas-alvo **31** com rendimentos de moderados a excelentes (40-99%).

Uma possível via do mecanismo de reação foi proposta como mostrado no Esquema 13b. Inicialmente, a interação do iodo molecular com o tiol **20** gerou o dissulfeto **A** com a formação concomitante de HI. O dissulfeto **A** formado reage com o iodo novamente para dar

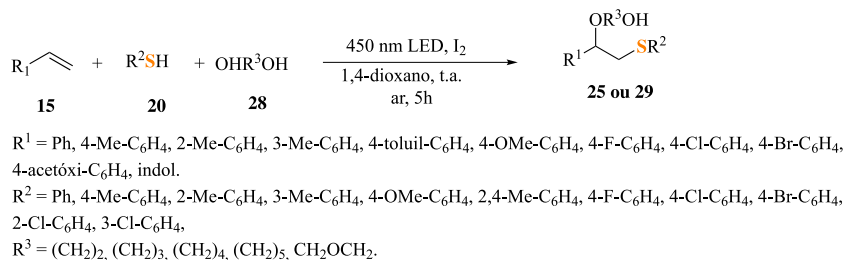
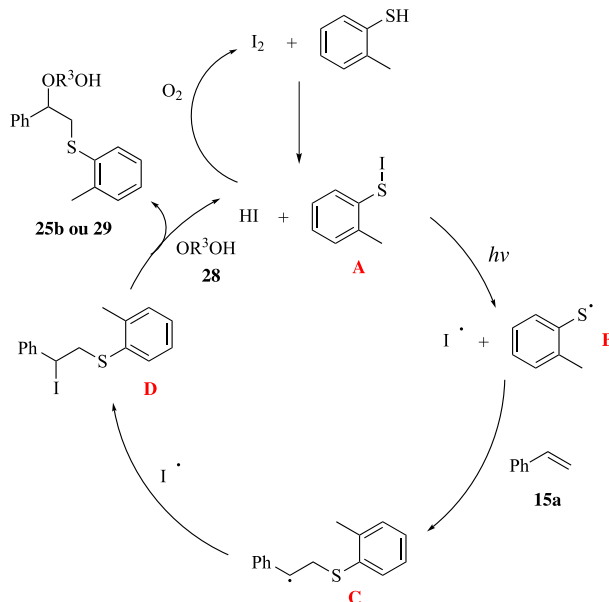
(a) Reação de hidroxisselenação de alquenos promovida por PhIO



(b) Mecanismo proposto para a hidroxisselenação de alquenos promovida por PhIO



Esquema 10. Reação e mecanismo de hidroxisselenação de alquenos promovida por PhIO

(a) Reação de alcoxi- e hidroxisselenação de alquenos promovida por luz visível/ I_2 (b) Mecanismo proposto para a reação de alcoxi- e hidroxisselenação de alquenos promovida por luz visível/ I_2 Esquema 11. Reação e mecanismo de alcoxi- e hidroxisselenação de alquenos promovida por luz visível/ I_2

espécies eletrofílicas R^2SI **B**. Além disso, a reação eletrofílica de **B** com o alqueno **15** gera o íon tiorânio intermediário **C**. Em seguida, **C** é atacado seletivamente pela nitrila **30**, seguida de hidrólise para produzir o β -acetamidossulfeto **31** desejado. Finalmente, o DMSO oxida dois equivalentes de HI para regenerar o catalisador e, ao mesmo tempo, produz água e sulfeto de dimetila.

Nesse mesmo ano, Sun *et al.*⁶⁰ desenvolveram um novo protocolo para a formação de ligações C–Se e C–N pela funcionalização direta de alquenos (Esquema 14a). Eles defenderam que a estratégia de aminosselenação radicalar pode ser alcançada pela adição inicial de radicais de selênio livres em alquenos e que persulfatos ou peróxidos seriam iniciadores ideais para essa transformação. A abordagem exclui a necessidade de reagentes N–Se pré-preparados e, várias fontes de nitrogênio, incluindo sulfamidas e azóis, foram toleradas pela reação indicando o potencial sintético deste protocolo para a indústria farmacêutica, por exemplo. A metodologia empregada fez uso de uma série de alquenos **15**, disseleneto de difenila **24a**, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ como oxidante, THF como solvente e a sacarina **32** como fontes de nitrogênio. Sendo assim, foram obtidos uma total 26 β -aminosselenetos **33** com rendimentos de bons a excelentes (66–95%).

Com relação ao mecanismo da reação, duas vias foram propostas para produzir os produtos de aminosselenação. Isso foi comprovado, pois ao se adicionar o sequestrador de radicais 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (BHT) no tempo de 3h, um produto de acoplamento foi obtido com 13% de rendimento sustentando a presença de intermediários radiculares na transformação, mas quando esse

tempo foi estendido para 6 h, um intermediário **A** ainda foi obtido com rendimento de 69%. Combinando essa evidência com relatos anteriores, os autores especularam que tanto os intermediários radiculares **B** quanto os intermediários típicos de selenirânio **A** estão envolvidos no mecanismo de reação (Esquema 14b). Sendo assim, no início, o disseleneto de difenila **24a** é prontamente oxidado por $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ podendo reagir com a dupla ligação do alqueno **15** gerando o cátion selenirânio **A** ou o intermediário radicalar **B**, este último seguido da formação da espécie **C**. Por fim, ambos são atacados por **32** produzindo os compostos do tipo **33** desejados.

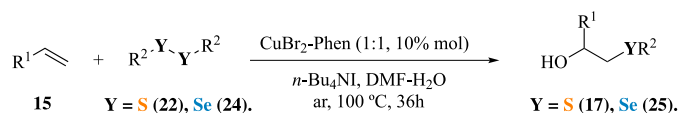
Já no ano seguinte, Wang *et al.*⁶¹ descreveram um novo método para a síntese de β -acetamidossulfetos via aminossulfenilação de alquenos **15** mediada por *N*-bromosuccinimida (NBS), utilizado como aditivo, tióis **20** e nitrilas **30** sob condições livres de metal e solvente (Esquema 15a). Os mesmos destacaram que essa estratégia, diferente de outras já relatadas na literatura, é direta, econômica e eficiente para a construção dessas estruturas. Deste modo, foi obtida uma classe de 17 moléculas-alvo **31** com rendimentos de 32–85%.

Para o mecanismo foi proposto que, em primeiro lugar o *p*-toluenotiol **20a** é capaz de reagir com o NBS para produzir o intermediário **A**, com a liberação de HBr. Em seguida, **A** reage com HBr para formar o intermediário **B** que ao reagir com o alqueno **15a** leva ao intermediário de íon tiorânio **C**. A abertura do anel do íon tiorânio **C** com acetonitrila seguida por hidrólise, resulta na geração de β -acetamidossulfetos **31a** com a liberação de succinimida (Esquema 15b).

Posteriormente, Sun *et al.*⁶² descreveram um protocolo para a amidosselenação e amidoteluração de alquenos mediada por oxigênio

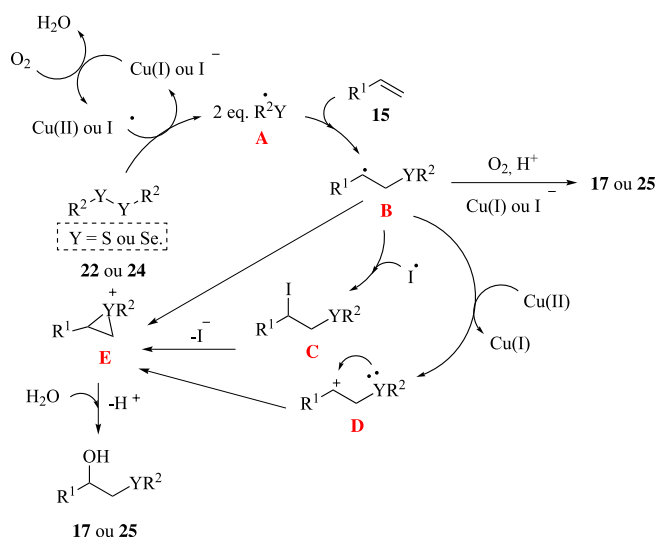
em condições moderadas (Esquema 16a). O método forneceu uma rota simples para uma série de 23 β -aminosselenetos **34** e

(a) *Reação de hidroxisselenação e hidroxissulfenilação de alquenos catalisada por cobre*



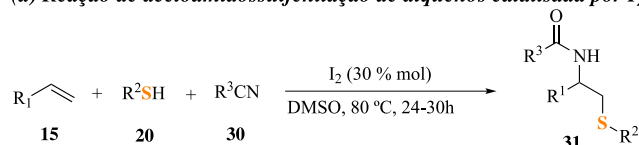
$R^1 = \text{Ph, 4-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 4\text{-}t\text{Bu-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Ph-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-naftil, } n\text{Hex, } n\text{Pr.}$
 $R^2 = \text{Ph, 4-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4, \text{Me, } n\text{Bu.}$

(b) Mecanismo proposto para a reação de hidroxisselenação e hidroxissulfenilação de alquenos catalisada por cobre



Esquema 12. Reação e mecanismo de hidroxisselenação e hidroxissulfenilação de alquenos catalisada por cobre

(a) *Reação de acetoamidossulfenilação de alquenos catalisada por I_2 /DMSO*

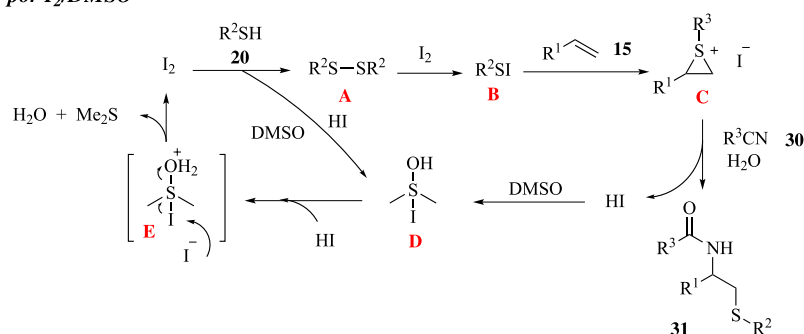


R¹ = Ph, 4-Me-C₆H₄, 3-Me-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, naftil, 4-OMe-C₆H₄, *n*Bu, Etil, pentil.

R² = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 2-Me-C₆H₄, 2,4-Me-C₆H₄, 3-Me-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-CF₃-C₆H₄, naftil, benzil, butil, pentil, hexil, octil.

$$R^3 = \text{Me, } i\text{-propyl, } n\text{-Bu, } n\text{-pentyl, Ph, 4-Me-C}_6\text{H}_4.$$

(b) Mecanismo proposto para a reação de acetoamidossulfenilação de alquenos catalisada por I_2 /DMSO



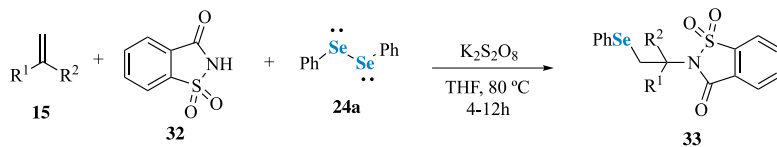
Esquema 13. Reação e mecanismo de acetoamidossulfenilação de alquenos catalisada por I_2 /DMSO

6 β -aminoteluretos **36** estruturalmente diversos com rendimentos de moderados a altos (69-94%), sendo este um dos poucos trabalhos com a utilização de telúrio para esse tipo de reação. O amplo escopo do substrato, boa tolerância ao grupo funcional, facilidade de preparação

em grande escala e potencial para derivatização do produto tornaram essa reação atrativa para a síntese de moléculas contendo nitrogênio, selênio e telúrio.

Sobre o mecanismo da reação, os autores comprovaram, com base

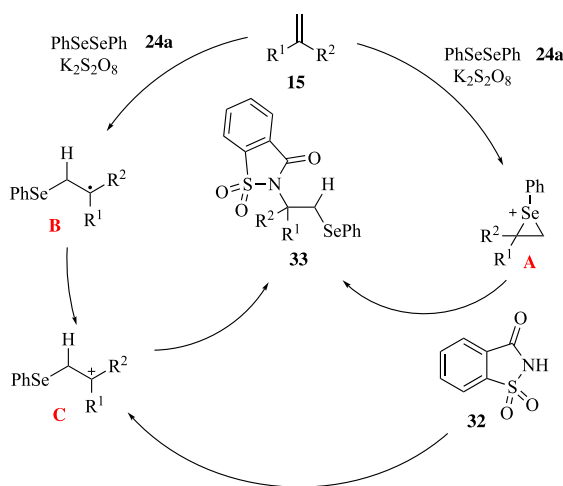
(a) Reação de aminosselenação de alquenos mediada por peroxidissulfato de potássio



R^1 = Ph, 3-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 2-F-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 2-F-C₆H₄, 4-t-Bu-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄.

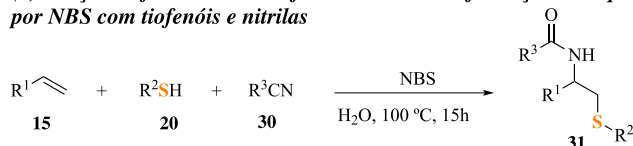
R^2 = Ph, H.

(b) Mecanismo proposto para a aminosselenação de alquenos mediada por peroxidissulfato de potássio



Esquema 14. Reação e mecanismo de aminosselenação de alquenos mediada por peroxidissulfato de potássio

(a) Reação de β -acetamidossulfetos via amidossulfenilação de alquenos mediada por NBS com tiofenóis e nitrilas

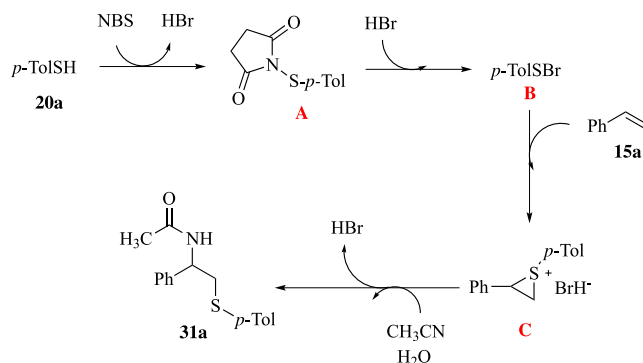


R^1 = Ph, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄.

R^2 = Ph, 4-Me-C₆H₄, 2-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, (*n*-Bu).

R^3 = Me, 4-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, (*n*-Bu).

(b) Mecanismo proposto para a síntese dos β -acetamidossulfetos



Esquema 15. Reação e mecanismo de β -acetamidossulfetos via aminossulfenilação de alquenos mediada por NBS com tiofenóis e nitrilas

nos resultados preliminares, a existência de uma via iônica com a formação de intermediários de selenirânio clássicos **A** (Esquema 16b). Assim, primeiramente, a espécie PhSe^- é formada através da reação do disseleneto de difenila **24a** e o O_2 com uma rápida clivagem da ligação Se–Se. Finalmente, o intermediário **A** é atacado pelo nucleófilo benzotriazol **37** para fornecer o produto desejado **34** como um único isômero por meio de um mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$.

No ano seguinte, em 2018, o trabalho de Yuan *et al.*,⁴¹ já descrito aqui anteriormente para reações de oxissulfenilação, demonstrou uma aminossulfenilação de alquenos eletroquímica oxidativa (Esquema 17). Sendo assim, a partir de uma série de alquenos **15**, tióis **20** e aminas **38** foram sintetizados 12 β -aminossulfetos **39** com rendimentos de modestos a bons (31-74%).

O mecanismo proposto é descrito no Esquema 7 e segue os mesmos passos, com a diferença na utilização de aminas como nucleófilo, ao invés de metanol.

Ainda em 2018, Liu *et al.*,⁶³ desenvolveram um método ambientalmente correto para a 1,2-selenoamidação de alquenos sob condições livres de metais (Esquema 18a). Eles destacaram que essa metodologia faz uso de várias sulfamidas primárias **40** e não tinha sido relatada até o momento. Neste trabalho, os autores promoveram uma síntese eficiente, mediada por iodo, ecologicamente correta e regioseletiva de β -amidosselenetos. A metodologia ocorreu por meio da selenoamidação direta de alquenos **15** com várias sulfamidas primárias **40** e organosselênios, sem a utilização de metais de transição ou ácidos. Foram obtidas 22 moléculas-alvo **41** com rendimentos de moderados a excelentes (62-92%) e alta regioseletividade.

De acordo com os experimentos de controle realizados no trabalho, os autores concluíram que o mecanismo da reação não suporta uma via iônica e que intermediários radicais podem estar envolvidos neste processo. Com base nesses resultados, foi

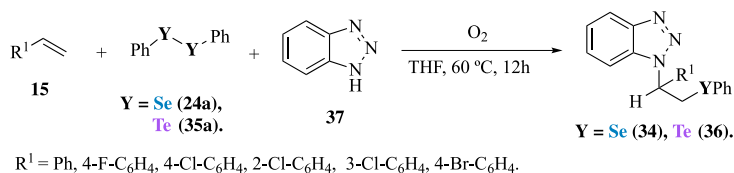
proposto um mecanismo radicalar plausível para essa reação de amidosselenação, que é mostrado no Esquema 18b. Dessa forma, inicialmente, a reação do disseleneto **24** com iodo leva à formação do intermediário $\text{R}^2\text{Se-I A}$. A espécie **A** reage com o alqueno **15** rico em elétrons para formar o intermediário radical **B** que pode ser oxidado para gerar a espécie catiônica **C**. Por fim, **C** é atacado pela fonte de nitrogênio **40** gerando o produto desejado **41**.

Em 2019, uma metodologia muito interessante foi desenvolvida por Roth e Denmark⁶⁴ para a aminossulfenilação de alquenos. Este trabalho proporcionou a funcionalização por meio da intermediação de um íon tetrânio estável e enantioenriquecido, utilizando uma série de olefinas **15**. Foi utilizado um conjunto diversificado de anilinas **42** como nucleófilos, um agente sulfenilante **43**, um catalisador selenofosforamida (*S*)-**44** e hexafluoroisopropanol (HFIP) como solvente. Dessa forma, um total de 27 produtos **39** foram obtidos com bons rendimentos (61-87%) e estereosseletividade (Esquema 19a).

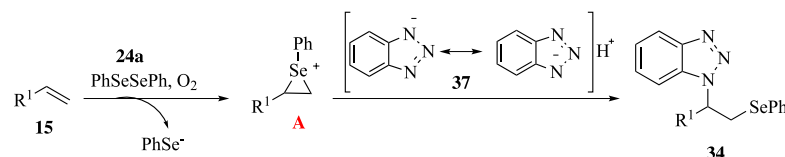
O mecanismo proposto se inicia com a ativação do agente sulfenilante por protonação com HFIP, o que facilita a transferência de enxofre para o catalisador selenofosforamida para formar a espécie catiônica **A**. A transferência subsequente do grupo sulfenila para o alqueno resulta na formação enantiosseletiva do íon tetrânio (espécie **B**). Por fim, a captura nucleofílica intermolecular estereoespecífica e a desprotonação subsequente fornecem o produto funcionalizado vicinalmente e regenera o catalisador (Esquema 19b).

Ainda no ano de 2019, Liang e Zhao⁶⁵ desenvolveram uma metodologia simples e eficiente para a síntese enantiosseletiva de sulfetos quirais por azidotiolação eletrofílica catalisada por seleneto bifuncional quiral **48** (Esquema 20a). Os autores apontaram que a tiolação eletrofílica de alquenos surgiu como uma estratégia poderosa para a síntese de sulfetos quirais e que, comparado com outros

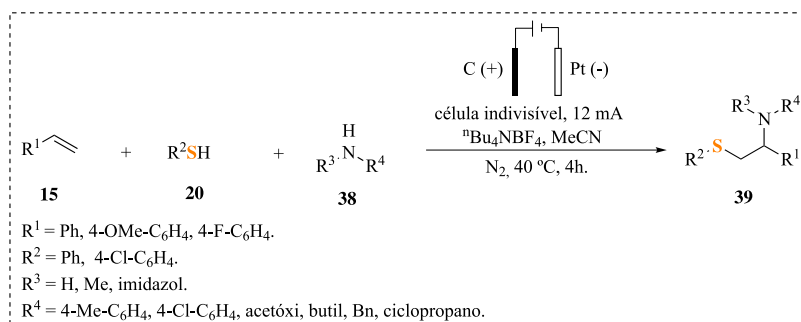
(a) Reação de aminosselenação e aminoteluração via O_2



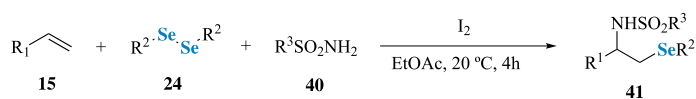
(b) Mecanismo proposto para a aminosselenação e aminoteluração via O_2



Esquema 16. Reação e mecanismo de aminosselenação e aminoteluração via O_2



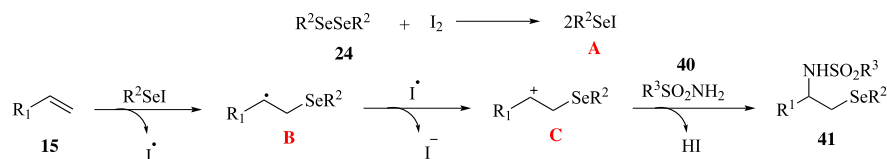
Esquema 17. Reação de aminossulfenilação de alquenos através de eletroquímica oxidativa

(a) Reação de amidosselenação de alquenos mediada por I_2 

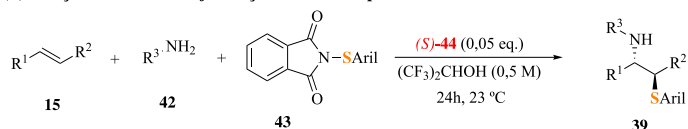
R^1 = Ph, 2-F-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 3-Br-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 4-toluidl-C₆H₄, 4-CH₂Cl-C₆H₄, butil.

R^2 = Ph, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, Me, tiofenil.

R^3 = 4-Me-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, tiofenil, Me.

(b) Mecanismo proposto da reação de amidosselenação de alquenos mediada por I_2 

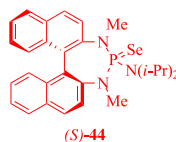
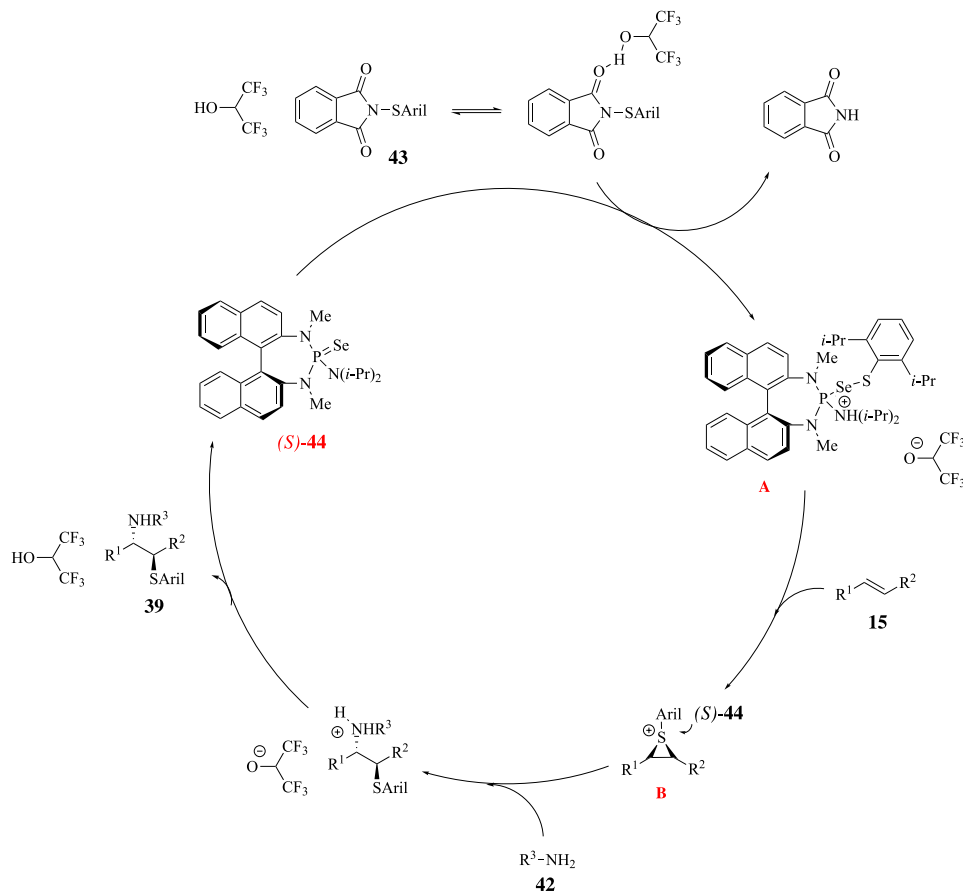
Esquema 18. Reação e mecanismo de amidosselenação de alquenos mediada por I_2

(a) Reação de aminossulfenilação catalisada por base de Lewis

R^1 = Ph, 2-F-C₆H₄, 2-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, naftil, tienil.

R^2 = H, Me.

R^3 = 4-I-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 2-I-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 4-OH-C₆H₄, 4-OPiv-C₆H₄, 4-NHBoc-C₆H₄.

**(b) Mecanismo proposto para a aminossulfenilação catalítica**

Esquema 19. Reação e mecanismo de aminossulfenilação catalisada por base de Lewis

métodos, esta reação, envolvendo um íon tiorânio como intermediário, é um caminho bastante adequado para a preparação de sulfetos quirais funcionalizados. Isso porque tanto a porção contendo enxofre, quanto outros grupos funcionais valiosos podem ser introduzidos simultaneamente nas estruturas sob condições suaves. Dessa forma, neste trabalho foram sintetizados uma variedade de 31 azidossulfetos vicinais **49** quirais obtidos com bons a excelentes rendimentos (63-97%) e com altas enantiosseletividade e diastereosseletividade. Nesta transformação, além dos reagentes de ariltiolação eletrofílicos, uma ampla gama de reagentes de alquiltiolação eletrofílicos funcionaram muito bem.

Sobre o mecanismo os autores afirmaram que o catalisador seleneto quiral primeiro reage com o insumo tiolante eletrofílico **48** para gerar o intermediário **A** na presença de Tf_2NH . Então, a reação de **A** com *N*-alilsulfonamidas forma o íon tiorânio intermediário **B** com uma ponte aniônica ligando o substrato e o catalisador. O ataque nucleofílico do TMSN_3 **47** ao íon tiorânio **B** leva ao produto final **49**. O grupo NHTs no substrato é importante para a formação da ponte e alta enantiosseletividade da reação (Esquema 20b).

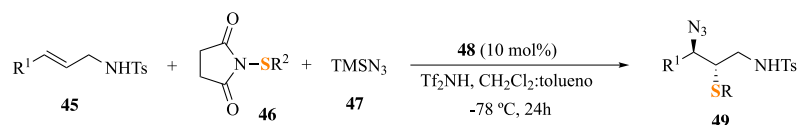
Por fim, dois trabalhos foram desenvolvidos mais recentemente nesta área. Um deles é o de Zhu *et al.*⁶⁶ onde os autores desenvolveram uma β -selenoalquilação seletiva para o nitrogênio dois do anel 1,2,3-triazólico, com alquenos, mediada por diaminas (Esquema 21a).

A reação ocorre através da interação da diamina com a porção triazol e o complexo selênio/alqueno para construir um intermediário de reação em forma de U. Este modo de ativação irá bloquear a posição do N^1 nos triazóis e, assim, favorecer a selenoaminação seletiva de N^2 (Esquema 21a). Este método de *anti*-adição estereoespecífica fornece uma β -selenoalquilação seletiva para N^2 eficiente de 1,2,3-triazóis sob condições moderadas e com o frasco aberto, e pode encontrar aplicações na síntese de moléculas biologicamente ativas. Neste trabalho, foram obtidos um total de 40 β -aminosselenetos do tipo **50** com rendimentos de modestos a excelentes (35-99%).

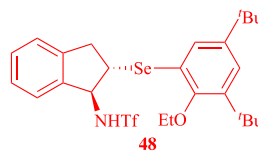
O mecanismo da reação ocorre por meio de um processo de adição *anti* estereoespecífico e consiste na clássica selenação eletrofílica (Esquema 21b). O alqueno **15** reage com o PhSeCl formando intermediário ativo **A**, estabilizado pela diamina, que sofre um rápido ataque nucleofílico do 1,2,3-triazol **50** para fornecer o produto desejado **51** como um único isômero por meio de um mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$.

Em outro trabalho desenvolvido por Huang *et al.*,⁶⁷ os autores promoveram uma síntese tricomponente catalisada por ferro e ativada por luz visível, para a difuncionalização de alquenos com aminas e disselenetos, em que um complexo Fe-amina fotoexcitável é proposto como o intermediário chave. A reação acontece sem a presença de bases ou aditivos e prossegue sob atmosfera aberta e à temperatura ambiente. Para tanto, uma variedade de alquenos **15**, anilinas **42** e

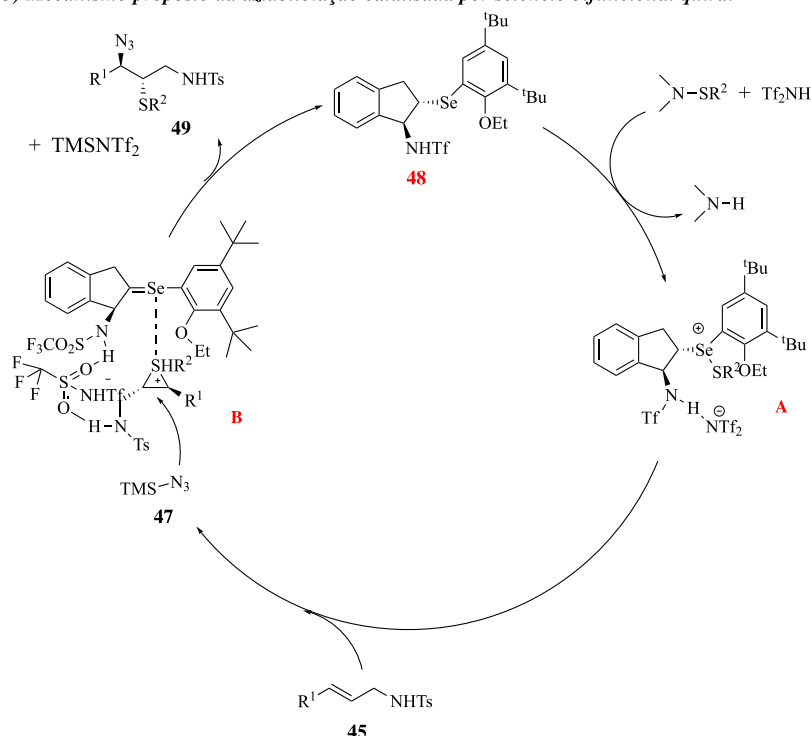
(a) Reação de azidotiolação catalisada por seleneto bifuncional quiral



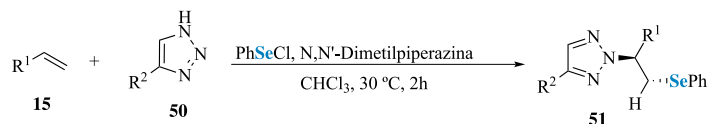
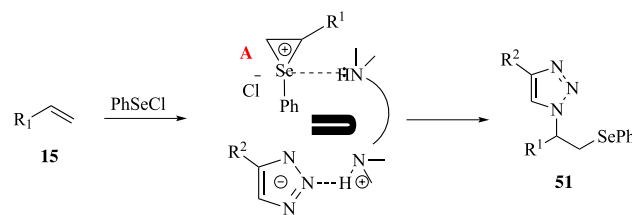
$\text{R}^1 = \text{Ph}$, 4-Me- C_6H_4 , 3-Me- C_6H_4 , 3-OMe- C_6H_4 , 4-Br- C_6H_4 , 4-Cl- C_6H_4 , 4-F- C_6H_4 , naftil, Me.
 $\text{R}^2 = n\text{Hex}$, (*p*-Tol).



(b) Mecanismo proposto da azidotiolação catalisada por seleneto bifuncional quiral

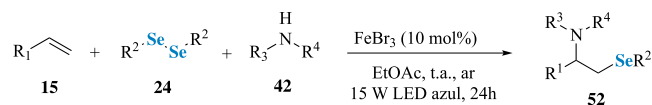


Esquema 20. Reação e mecanismo de azidotiolação catalisada por seleneto bifuncional quiral

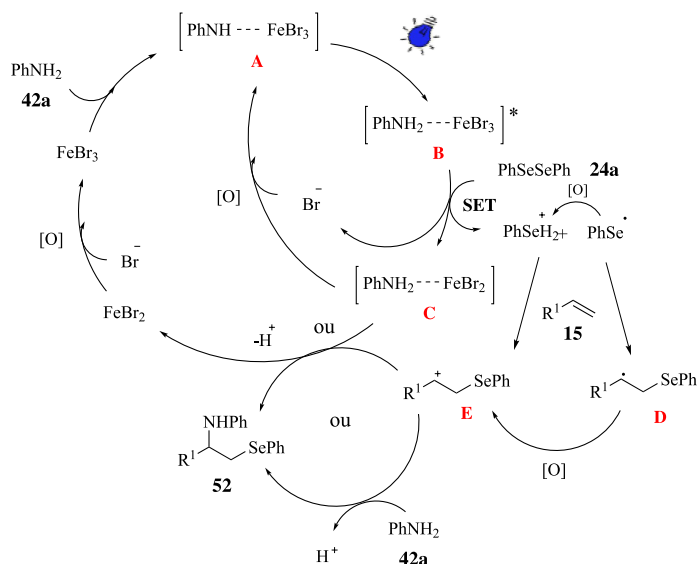
(a) Reação de β -selenoalquilação seletiva mediada por diaminas**(b) Mecanismo proposto para a reação de β -selenoalquilação seletiva mediada por diaminas****Esquema 21.** Reação e mecanismo de β -selenoalquilação seletiva mediada por diaminas

disselenetos **24**, como fontes de nitrogênio e selênio respectivamente, foram testados na obtenção de novos β -aminosselenetos do tipo **52** (Esquema 22a). Foram sintetizadas ao todo 55 moléculas, sendo 24 destas com variação na porção do alqueno e rendimentos de 30-87%,

outras 28 com variação na fonte de nitrogênio e rendimentos de 23-99% e mais 5 com variação na fonte de selênio com rendimentos de 28-58%. A metodologia se mostrou bastante eficiente e se aplica aos princípios da Química Verde.⁶⁸

(a) Reação de aminosselenação de alquenos através de um processo por luz visível

$R^1 = \text{Ph, 4-OMe-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-}t\text{Bu-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Ph-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 3\text{-F-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 2,4,6\text{-Me-C}_6\text{H}_4.$
 $R^2 = \text{Ph, 4-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{H}_{10}.$
 $R^3 = 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-I-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CN-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CO}_2\text{Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Ph-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 3\text{-F-C}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 2\text{-}t\text{Bu-C}_6\text{H}_4, 2\text{-F-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 3,4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 1,2,3,4,5\text{-F-C}_6\text{H}_4.$
 $R^4 = \text{H, Me.}$

(b) Mecanismo proposto para a reação de aminosselenação de alquenos através de um processo por luz visível**Esquema 22.** Reação e mecanismo de aminosselenação de alquenos através de um processo por luz visível

Com base nas observações feitas durante o trabalho e alguns relatos já encontrados na literatura⁶⁹ envolvendo complexos de Cu–amina excitáveis por luz visível, um mecanismo plausível através de um complexo de Fe–amina fotoexcitável foi proposto pelos autores, conforme Esquema 22b. Tomando a reação modelo do cobre como exemplo, o passo inicial é a interação da amina **42a** com o catalisador Fe (III) para gerar *in situ* o complexo **A** sob condições livres de base. O complexo resultante [FeBr₃•NH₂Ph] apresenta absorção dentro da região da luz azul e, portanto, é propenso a fotoexcitação para atingir o estado excitado **B**. Subsequentemente, o disseleneto **24a** sofre oxidação por transferência de um único elétron (SET) com **B** para gerar uma molécula de radical PhSe• e uma molécula de cátion PhSe⁺ após a clivagem da ligação Se–Se. A reação rápida das duas espécies de selênio com a ligação C=C do alqueno **15** leva a dois intermediários benzílicos estáveis **D** e **E**. Simultaneamente, os dois radicais contendo selênio são facilmente oxidados nos cátions correspondentes. Em seguida, o cátion benzílico **E** sofre reação com nucleófilo **42a** para produzir o produto final **52**, ou alternativamente pelo complexo **C** para liberar simultaneamente o catalisador Fe (II).

Em 2023, nosso grupo de pesquisa⁷⁰ descreveu uma metodologia livre de solvente e metal para a aminocalcogenação de alquenos, usando iodo molecular como catalisador, DMSO como oxidante estequiométrico e diferentes olefinas sob irradiação de micro-ondas (Esquema 23a). Essa abordagem *ecofriendly* forneceu os produtos desejados **34**, **36** e **53** com rendimentos de bons a excelentes (14–89%) em apenas 20 minutos. Além disso, os compostos obtidos foram avaliados quanto ao potencial contra o coronavírus SARS-CoV-2, apresentando resultados promissores.

Baseado nos experimentos realizados e nos trabalhos descritos na literatura foi possível propor um mecanismo plausível para esta

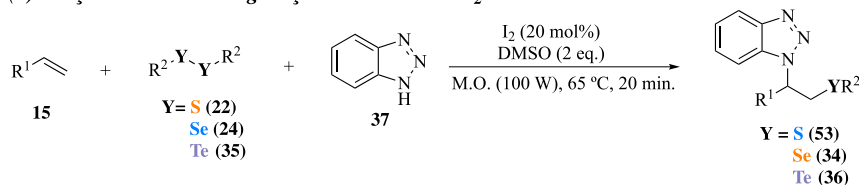
metodologia desenvolvida (Esquema 23b).⁷¹ Provavelmente a espécie eletrofílica RYI **A** (Y=S, Se, Te) é formada *in situ*, através da reação entre o dicalcogeneto de diorganoíla e o I₂. Dessa forma, a espécie RYI **A** sofrer ataque nucleofílico da dupla ligação, formando o calcogenirânio correspondente. Este, por sua vez, sofrer a abertura pelo benzotriazol, fornecendo o β-amino calcogeneto desejado, com simultânea formação de HI. Por fim, a reação entre o HI e o DMSO se daria, primeiramente, através da protonação do oxigênio do sulfóxido, com posterior ataque nucleofílico do íon iodeto no átomo de enxofre, eliminando H₂O e formando o intermediário **B**. Este, por sua vez, sofrer um novo ataque nucleofílico de um íon iodeto, no átomo de iodo, levando à regeneração do catalisador, com concomitante formação de sulfeto de dimetila e água.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a química dos organocalcogênicos foi intensamente desenvolvida durante os últimos anos, sendo que as reações de adição de átomos de calcogênio eletrofílicamente a alquenos foram bastante estudadas. O emprego desses compostos permite a realização de uma série de processos eficientes até então desconhecidos, e reações que fornecem uma variedade de produtos úteis que podem encontrar aplicações em síntese orgânica e biologia.

Cabe ainda ressaltar que a Química Verde está presente na maioria das novas metodologias exploradas nos artigos citados nesta revisão, deixando evidente a preocupação com este tema e a grande versatilidade deste tipo de reação. Além disso, alguns destacaram bastante a importância da obtenção de moléculas quirais e sua possível utilização na indústria farmacêutica. Uma atenção particular foi dada a reações de oxi- e aminocalcogenação de alquenos já que os últimos

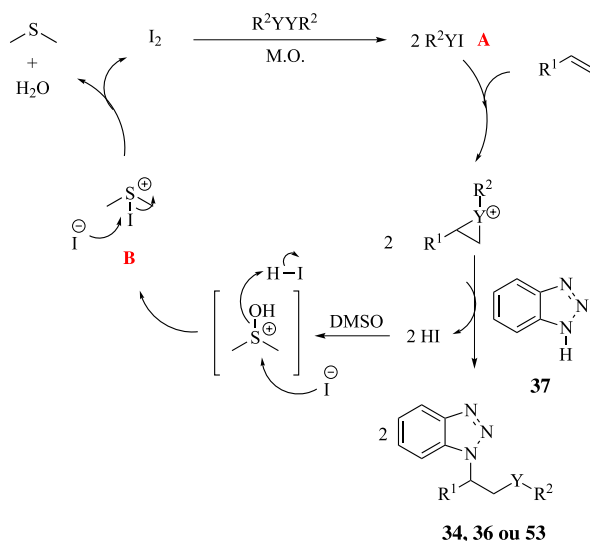
(a) Reação de aminocalcogenação de alquenos via I₂/DMSO



R¹ = Ph, C₆H₁₀.

R² = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 1,2,5-Me-C₆H₂, 2-Me-C₆H₄, 3-Me-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 3-CF₃-C₆H₄, tiofenila, naftila.

(b) Mecanismo proposto para a reação de aminocalcogenação de alquenos via I₂/DMSO



Esquema 23. Reação e mecanismo de aminocalcogenação de alquenos via I₂/DMSO

avanços se referem à exploração de novas fontes de nitrogênio ou sistemas oxidativos para reações caracterizadas por amplo escopo e tolerância de grupo funcional, alta régio- e estereosseletividade e condições de reação moderadas.

Neste âmbito, o presente texto apresentou uma compilação de dados atuais sobre o tipo de funcionalização apresentada, abordando mais de 20 artigos e assim, produziu-se um material bastante abrangente sobre o assunto. Dessa forma, com as informações reunidas neste documento, os pesquisadores podem encontrar um novo campo de alternativas e preencher lacunas que ainda faltam ser exploradas tanto no âmbito sintético como de aplicação dessas moléculas.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Material Suplementar está disponível em <http://quimicanova.sbq.org.br>, em formato pdf, com acesso livre.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro - FAPERJ (E- 26/202.911/2019, E-26/200.414/2020, E-26/210.325/2022 e E-26/200.235/2023), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (310656/2021-4) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 pelo apoio financeiro concedido.

REFERÊNCIAS

- Azeredo, J. B.; Penteado, F.; Nascimento, V.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Lenardao, E. J.; Santi, C.; *Molecules* **2022**, 27, 1597 [Crossref]; Santosh, G.; Shetgaonkar, S. E.; Singh, F. V.; *Curr. Org. Synth.* **2022**, 19, 393 [Crossref]; Sun, K.; Wang, X.; Li, C.; Wang, H.; Li, L.; *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 3100 [Crossref]; Singh, F. V.; Wirth, T.; *Catal. Sci. Technol.* **2019**, 9, 1073. [Crossref]
- Mustafa, M.; Winum, J.; *Expert Opin. Drug Discovery* **2022**, 17, 501. [Crossref]
- Chen, Z.; Lai, H.; Hou, L.; Chen, T.; *Chem. Commun.* **2020**, 56, 179 [Crossref]; Yang, T. Y.; Kao, H. Y.; Lu, P. L.; Chen, P. Y.; Wang, S. C.; Wang, L. C.; Hsieh, Y. J.; Tseng, S. P.; *Pharmaceuticals* **2021**, 14, 795 [Crossref]; Begines, P.; Martos, S.; Lagunes, I.; Maya, I.; Padrón, J. M.; López, Ó.; Fernández-Bolaños, J. G.; *Molecules* **2022**, 27, 1315 [Crossref]; Ba, L. A.; Döring, M.; Jamier, V.; Jacob, C.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4203. [Crossref]
- Arora, A.; Oswal, P.; Datta, A.; Kumar, A.; *Coord. Chem. Rev.* **2022**, 459, 2 [Crossref]; Abou Elmaaty, T.; Sayed-Ahmed, K.; Elsis, H.; Ramadan, S. M.; Sorour, H.; Magdi, M.; Abdeldayem, S. A.; *Polymers* **2022**, 14, 955 [Crossref]; Wang, M.; Jiang, X.; *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, 10, 671. [Crossref]
- Reich, H. J.; Hondal, R. J.; *ACS Chem. Biol.* **2016**, 11, 821. [Crossref]
- Bhagavan, N. V.; Ha, C. E.; *Essentials of Medical Biochemistry*, 2nd ed.; Academic Press: Cambridge, 2015, ch. 3.
- Clark, D. P.; Pazdernik, N. J.; McGehee, M. R.; *Molecular Biology*, 3rd ed.; Elsevier: Amsterdam, 2019, ch. 13; Singh, V. P.; Poon, J. F.; Butcher, R. J.; Engman, L.; *Chem. - Eur. J.* **2014**, 20, 12563. [Crossref]
- Wessjohann, L. A.; Schneider, A.; Abbas, M.; Brandt, W.; *Biol. Chem.* **2007**, 388, 997. [Crossref]
- Ward, V. R.; *Aspects of Organoselenium Chemistry*; Thesis Ph.D, The University of Adelaide, Austrália, 2012. [Link] acessado em Março 2023
- Makhal, P. N.; Nandi, A.; Kaki, V. E.; *ChemistrySelect* **2021**, 6, 663 [Crossref]; Liao, L.; Zhao, X.; *Synlett* **2021**, 32, 1262. [Crossref]
- Scott, K. A.; Njardarson, J. T.; *Top. Curr. Chem.* **2018**, 376, 2. [Crossref]
- Arisawa, M.; Yamaguchi, M.; *Molecules* **2020**, 25, 3595. [Crossref]
- [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_\(Organic_Chemistry\)/Thiols_and_Sulfides/Thiols_and_Sulfides](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Organic_Chemistry)/Thiols_and_Sulfides/Thiols_and_Sulfides), acessado em Março 2023.
- Chivers, T.; Laitinen, R. S.; *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 1725. [Crossref]
- Liu, Y.; Liu, P.; Jiang, Q.; Jiang, F.; Liu, J.; Liu, G.; Liu, C.; Du, Y.; Xu, J.; *Chem. Eng. J.* **2021**, 405, 2. [Crossref]
- Sheaa, A. H.; Al-Fregi, A. A.; Mousa, H. K.; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2022**, 9, 1. [Crossref]
- Vávrová, S.; Struhárňanská, E.; Turňa, J.; Stuchlík, S.; *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 5924 [Crossref]; Caracelli, J.; Vega-Tejido, M.; Zukerman-Schpector, J.; Cezari, M. H. S.; Lopes, J. G. S.; Juliano, L.; Santos, P. S.; Comasseto, J. V.; Cunha, R. L. O. R.; Tiekink, E. R. T.; *J. Mol. Struct.* **2012**, 1013, 11. [Crossref]
- Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255. [Crossref]
- Capperucci, A.; Coronello, M.; Salvini, F.; Tanini, D.; Dei, S.; Teodori, E.; Giovannelli, L.; *Bioorg. Chem.* **2021**, 110, 2 [Crossref]; Tanini, D.; Carradori, S.; Capperucci, A.; Lupori, L.; Zara, S.; Ferraroni, M.; Ghelardini, C.; Lorenzo, D. C. M.; Micheli, L.; Lucarini, E.; Carta, F.; Angeli, A.; Supuran, C. T.; *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 225, 2. [Crossref]
- <https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search>, acessado em Março 2023.
- Zhang, S.; Gao, W.; Shi, J.; Li, J.; Li, F.; Liang, Y.; Zhan, X.; Li, M.; *Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 1261 [Crossref]; Cheng, S.; Wang, G.; Liu, K.; Ye, Z.; *Org. Lett.* **2022**, 24, 864 [Crossref]; Li, X.; Jin, J.; Chen, P.; Liu, G.; *Nat. Chem.* **2022**, 14, 425. [Crossref]
- Carruthers, B.; Coldham, I.; *Modern Methods of Organic Synthesis*, 4th ed.; Cambridge: University Press, 2004.
- Wirth, T.; *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*, 1st ed.; John Wiley & Sons: University Cardiff, 2012; Paulmier, C.; *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford, 1986; Patai, S.; *Double-Bonded Functional Groups*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1977; Wirth, T.; *Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis - Topics in Current Chemistry*, 1st ed.; Springer-Verlag Berlin: Tyskland, 2000; Santi, C.; *Organoselenium Chemistry Between Synthesis and Biochemistry*, 1st ed.; Bentham Books: Cardiff, 2014.
- Potapov, V. A.; Musalov, M. V.; Musalova, M. V.; Amosova, S. V.; *Curr. Org. Chem.* **2016**, 20, 136. [Crossref]
- Movassagh, B.; Mohammadi, E.; *Curr. Green Chem.* **2016**, 3, 18. [Crossref]
- Bürgler, F. W.; Fragale, G.; Wirth, T.; *Arkivoc* **2006**, 2007, 21. [Crossref]
- Knochel, P.; Molander, G. A.; *Comprehensive Organic Synthesis*, 2nd ed.; Elsevier: Cambridge, 2014.
- Petragnani, N.; Stefani, H. A.; *Tellurium in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Academic Press: Cambridge, 2010.
- Petragnani, N.; Campos, M. M.; *Tetrahedron* **1962**, 18, 521 [Crossref]; Petragnani, N.; Campos, M. M.; *Chem. Ber.* **1960**, 93, 317 [Crossref]; Petragnani, N.; Campos, M. M.; *Tetrahedron* **1959**, 1, 11 [Crossref]; Petragnani, N.; Stefani, H. A.; Valduga, C. J.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 1411. [Crossref]
- Nicolaou, K. C.; Lysenko, Z.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3185 [Crossref]; Nicolaou, K. C.; Lysenko, Z.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 9, 293 [Crossref]; Nicolaou, K. C.; Barnette, W. E.; Magolda, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3486 [Crossref]; Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Claremon, D. A.; *Tetrahedron* **1985**, 41, 4835. [Crossref]
- Nicolaou, K. C.; *Selenium in Natural Products Synthesis*, 1st ed.; Cis: São Paulo, 1984.
- Toshimitsu, A.; Aoai, T.; Uemura, S.; Okano, M.; *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1953 [Crossref]; Toshimitsu, A.; Aoai, T.; Uemura, S.; Okano, M.;

- J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 22, 1041 [Crossref]; Toshimitsu, A.; Kusumoto, T.; Oida, T.; Tanimoto, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2148 [Crossref]; Toshimitsu, A.; Hayashi, G.; Terao, K.; Uemura, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 8, 2113 [Crossref]; Toshimitsu, A.; Hayashi, G.; Terao, K.; Uemura, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 2, 343. [Crossref]
33. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Bartoli, D.; *Tetrahedron* **1988**, 44, 2261 [Crossref]; Tingoli, M.; Tiecco, M.; Chianelli, D.; Balducci, R.; Temperini, A.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6809 [Crossref]; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 715 [Crossref]; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Bonini, R.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A.; *Org. Lett.* **2004**, 6, 4751. [Crossref]
34. Denmark, S. E.; Hartmann, E.; Kornfilt, D. J. P.; Wang, H.; *Nat. Chem.* **2014**, 6, 1056 [Crossref]; Denmark, S. E.; Edwards, M. G.; *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7293 [Crossref]; Denmark, S. E.; Min Chi, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 3655 [Crossref]; Denmark, S. E.; Min Chi, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 8915 [Crossref]; Denmark, S. E.; Rossi, S.; Webster, M. P.; Wang, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13016 [Crossref]; Tao, Z.; Robb, K. A.; Zhao, K.; Denmark, S. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 3569 [Crossref]; Tao, Z.; Robb, K. A.; Panger, J. L.; Denmark, S. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15621 [Crossref]; Matviitsuk, A.; Panger, J. L.; Denmark, S. E.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 19796 [Crossref]; Matviitsuk, A.; Panger, J. L.; Denmark, S. E.; *ACS Catal.* **2022**, 12, 7377. [Crossref]
35. Zhao, J.; Tang, M.; Zhang, H.; Xu, M.; Shi, F.; *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5953. [Crossref]
36. Huo, C.; Wang, Y.; Yuan, Y.; Chen, F.; Tang, J.; *Chem. Commun.* **2016**, 52, 7233. [Crossref]
37. Tehri, P.; Aegurula, B.; Peddinti, R. K.; *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2062. [Crossref]
38. Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V.; *Resour. - Effic. Technol.* **2015**, 1, 49 [Crossref]; Tian, J. S.; Ng, K. W. J.; Wong, J. R.; Loh, T. P.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 9105 [Crossref]; Wan, C.; Gao, L.; Wang, Q.; Zhang, J.; Wang, Z.; *Org. Lett.* **2010**, 12, 3902 [Crossref]; Zhang, J.; Zhu, D.; Yu, C.; Wan, C.; Wang, Z.; *Org. Lett.* **2010**, 12, 2841. [Crossref]
39. Parumala, S. K. R.; Peddinti, R. K.; *Green Chem.* **2015**, 17, 4068. [Crossref]
40. Zhang, R.; Yan, Z.; Lin, S.; *Synlett* **2017**, 29, 336. [Crossref]
41. Yang, F. L.; Wang, F. X.; Wang, T. T.; Wang, Y. J.; Tian, S. K.; *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2111 [Crossref]; Vieira, A. A.; Azeredo, J. B.; Gocto, M.; Santi, C.; da Silver Junior, E. F.; Braga, A. L.; *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2120 [Crossref]; Gao, X.; Pan, X.; Gao, J.; Jiang, H.; Yuan, G.; Li, Y.; *Org. Lett.* **2015**, 17, 1038 [Crossref]; Qi, H.; Zhang, T.; Wan, K.; Luo, M. J.; *Org. Chem.* **2016**, 81, 4262 [Crossref]; Li, J.; Cai, Z. J.; Wang, S. Y.; Ji, S. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 9384 [Crossref]; Zhang, R.; Yan, Z.; Wang, D.; Wang, Y.; Lin, S.; *Synlett* **2017**, 28, 1195 [Crossref]; Abbasi, M.; Mohammadzadeh, M. R.; Saeedi, N.; *New J. Chem.* **2016**, 40, 89 [Crossref]; Cui, H.; Liu, X.; Wei, W.; Yang, D.; He, C.; Zhang, T.; Wang, H.; *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 2252. [Crossref]
42. Wang, X.; Yan, J.; Li, H.; *Chin. Chem. Lett.* **2018**, 29, 479. [Crossref]
43. Yuan, Y.; Chen, Y.; Tang, S.; Huang, Z.; Lei, A.; *Sci. Adv.* **2018**, 4, 1. [Crossref]
44. Tang, S.; Liu, Y.; Lei, A.; *Chem* **2018**, 4, 27 [Crossref]; Yoshida, J.; Shimizu, A.; Hayashi, R.; *Chem. Rev.* **2018**, 118, 4702 [Crossref]; Jiang, Y.; Xu, K.; Zeng, C.; *Chem. Rev.* **2018**, 118, 4485 [Crossref]; Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S.; *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13230. [Crossref]
45. He, R.; Chen, X.; Li, Y.; Liu, Q.; Liao, C.; Chen, L.; Huang, L.; *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 8750. [Crossref]
46. Dénès, F.; Pichowicz, M.; Povie, G.; Renaud, P.; *Chem. Rev.* **2014**, 14, 2587 [Crossref]; Zhou, S. F.; Pan, X.; Zhou, Z. H.; Shoberu, A.; Zou, J. P.; *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3682. [Crossref]
47. Chen, J.; Mei, L.; Wang, H.; Hu, L.; Sun, X.; Shi, J.; Li, Q.; *ChemistryOpen* **2019**, 8, 1230. [Crossref]
48. Wang, Y.; Deng, L.; Mei, H.; Du, B.; Han, J.; Pan, Y.; *Green Chem.* **2018**, 20, 3444. [Crossref]
49. Rosen, B. R.; Werner, E. W.; O'Brien, A. G.; Baran, P. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5571 [Crossref]; Frontana-Uribe, B. A.; Little, R. D.; Ibanez, J. G.; Palma, A.; Vasquez-Medrano, R.; *Green Chem.* **2010**, 12, 2099. [Crossref]
50. Martins, G. M.; Shirinfar, B.; Hardwick, T.; Ahmed, N.; *ChemElectroChem* **2019**, 6, 1250. [Crossref]
51. Liang, Z.; Yi, W.; Wang, P.; Liu, G.; Ling, Y.; *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 5292. [Crossref]
52. Kice, J. L.; McAfee, F.; Slebocka-Tilk, H.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3323 [Crossref]; Reich, H. J.; Willis Junior, W. W.; Wollowitz, S.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3319 [Crossref]; Kice, J. L.; McAfee, F.; Slebocka-Tilk, H.; *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3100 [Crossref]; Kang, S. I.; Kice, J. L.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2968. [Crossref]
53. Ren, M. Z.; Yang, Y. H.; Zhu, Z. H.; Zhang, B. S.; Quan, Z. J.; Wang, X. C.; *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 1067. [Crossref]
54. Maejima, S.; Yamaguchi, E.; Itoh, A.; *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3883 [Crossref]; Krumb, M.; Kammer, L. M.; Forster, R.; Grundke, C.; Opatz, T.; *ChemPhotoChem* **2019**, 4, 101 [Crossref]; Krumb, M.; Lucas, T.; Opatz, T.; *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 4517. [Crossref]
55. Liao, Y. F.; Jiang, P. C.; Chen, S. P.; Qi, H. R.; Deng, G. J.; *Green Chem.* **2013**, 15, 3302. [Crossref]
56. Taniguchi, N.; *Tetrahedron* **2022**, 110, 132689. [Crossref]
57. Kimura, M.; Tokuda, M.; Tsukahara, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 2731. [Crossref]
58. Taniguchi, N.; *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7874 [Crossref]; Lumb, I.; Hundal, M. S.; Hunda, G.; *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 7770 [Crossref]; Taniguchi, N.; *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1241 [Crossref]; Taniguchi, N.; *Tetrahedron* **2009**, 65, 2782. [Crossref]
59. Cui, H.; Liu, X.; Wei, W.; Yang, D.; He, C.; Zhang, T.; Wang, H.; *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 252. [Crossref]
60. Sun, K.; Wang, X.; Lv, Y.; Li, G.; Jiao, H.; Dai, C.; Li, Y.; Zhang, C.; Liu, L.; *Chem. Commun.* **2016**, 52, 8471. [Crossref]
61. Wang, D.; Ya, Z.; Xie, Q.; Zhang, R.; Lin, S.; Wang, Y.; *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 1998. [Crossref]
62. Sun, K.; Wang, X.; Zhang, C.; Zhang, S.; Chen, Y.; Jiao, H.; Du, W.; *Chem. - Asian J.* **2017**, 12, 713. [Crossref]
63. Liu, Y.; Li, C.; Mu, S.; Li, Y.; Feng, R.; Sun, K.; *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 720. [Crossref]
64. Roth, A.; Denmark, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 13767. [Crossref]
65. Liang, Y.; Zhao, X.; *ACS Catal.* **2019**, 9, 6896. [Crossref]
66. Zhu, L.; Tian, L.; Cai, B.; Liu, G.; Zhang, R.; Wang, Y.; *Chem. Commun.* **2020**, 56, 2979. [Crossref]
67. Huang, B.; Li, Y.; Yang, C.; Xia, W.; *Green Chem.* **2020**, 22, 2804. [Crossref]
68. Saleh, H. E. D. M.; Koller, M.; *Introductory Chapter: Principles of Green Chemistry*, Saleh, H. E. D. M.; Koller, M., eds.; IntechOpen: London, 2018.
69. Creutz, S. E.; Lotito, K. J.; Fu, G. C.; Peters, J. C.; *Science* **2012**, 338, 647 [Crossref]; Kainz, Q. M.; Matier, C. D.; Bartoszewicz, A.; Zultanski, S. L.; Peters, J. C.; Fu, G. C.; *Science* **2016**, 351, 681 [Crossref]; Xiong, Y.; Ma, X.; Zhang, G.; *Org. Lett.* **2019**, 21, 1699 [Crossref]; Xiong, Y.; Zhang, G.; *Org. Lett.* **2019**, 21, 7873. [Crossref]
70. Gomes, L. S.; Neto, J. S. S.; Di Leo, I.; Barbosa, C. G.; Moraes, C. B.; Rizzuti, B.; Freitas-Junior, L. H.; Santi, C.; Nascimento, V.; *New J. Chem.* **2023**, 47, 6591. [Crossref]
71. Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374 [Crossref]; Lo, S. J.; Tamres, M.; *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 1933. [Crossref]