



Ministério da Educação
Universidade Federal de Pelotas
Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos
Programa de Pós-Graduação em Química

Tese de Doutorado

Síntese de selenetos de bis-vinila e bromoalquenos

Angelita Manke Barcellos

Pelotas, 26 de fevereiro de 2018.

Angelita Manke Barcellos

Síntese de selenetos de bis-vinila e bromoalquenos

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para à obtenção do título de Doutora em Química.

Orientador
Prof. Dr. Gelson Perin

Pelotas, 26 de fevereiro de 2018.

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada “*Síntese de selenetos de bis-vinila e bromoalquenos*”, de autoria de Angelita Manke Barcellos.

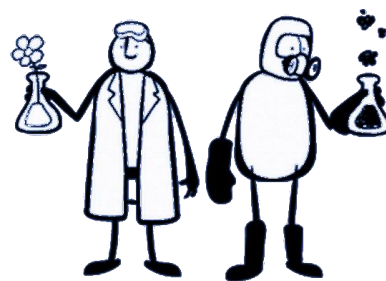
Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gelson Perin - Orientador - UFPel

Prof. Dr. Márcio Santos da Silva - UFABC

Prof. Dr. André Francisco Pivato Biajoli - UFPel

Dr. José Edmilson Ribeiro do Nascimento - UFPel



*“Você é livre para fazer suas escolhas,
mas é prisioneiro das consequências”*

Pablo Neruda

***Em especial aos meus pais, Paulo e
Rosalete, e ao meu irmão Pablo.
Muito obrigada pelo apoio e incentivo!***

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFPel.

À Capes, ao CNPq e à Fapergs pelo auxílio financeiro durante esses anos.

À minha família, por me proporcionar apoio incondicional, dedico essa conquista a vocês.

Aos Profs. Drs. Gelson Perin e Eder João Lenardão pelos ensinamentos, confiança, oportunidades e orientação nestes 10 anos de formação.

Aos demais professores do grupo: Raquel Guimarães Jacob, Diego Alves e Ricardo Schumacher pelos ensinamentos e suporte.

Aos meus grandes amigos, quase irmãos: Maiara Saraiva, Kathlleen Garcia, Victoria Gonçalves e Samuel Thurow que estiveram sempre torcendo pelo meu sucesso.

Ao “Grupo Bergamota”: Bruna, Daiane, Gabriel, Maiara, Manoela, Mariana e Sergio. Vocês são parte essencial da minha vida.

À família Lab 411: Daniela II, Daniela III, Guilherme, Helen, Liane, Paola, Patrick, Ricardo, Thiago e Yanka, vocês contribuíram para a realização desta tese e minha formação, através de momentos de estudo, trabalho e diversão.

Agradeço ao Eduardo Quadros, Rodrigo Webber, Paolo Santoni, Daniela Araujo, Marilice Silveira, Liane Soares, Laura Abenante, Thiago Peglow, Patrick Nobre e Elton Borges pela colaboração em trabalhos desenvolvidos no período de doutorado, obrigada pela parceria.

Aos demais colegas do laboratório LASOL, pela ajuda e companheirismo.

A Djanira, secretária da pós-graduação em Química, pela ajuda na concessão de documentos e disponibilidade.

Agradeço a todos que de alguma forma me ajudaram e apoiaram para esta conquista.

Muito Obrigada!

RESUMO

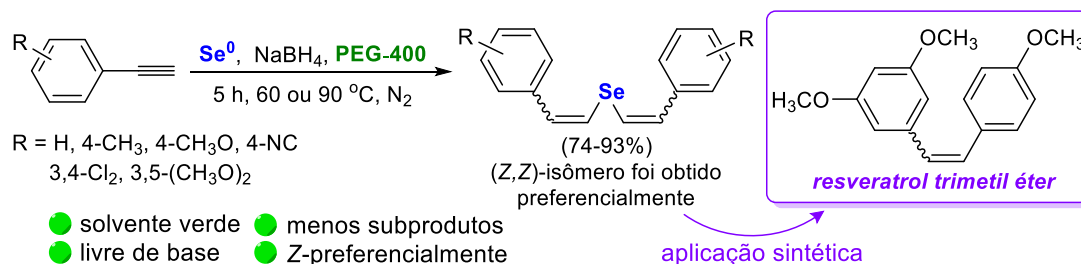
Título: Síntese de selenetos de bis-vinila e bromoalquenos

Autora: Angelita Manke Barcellos

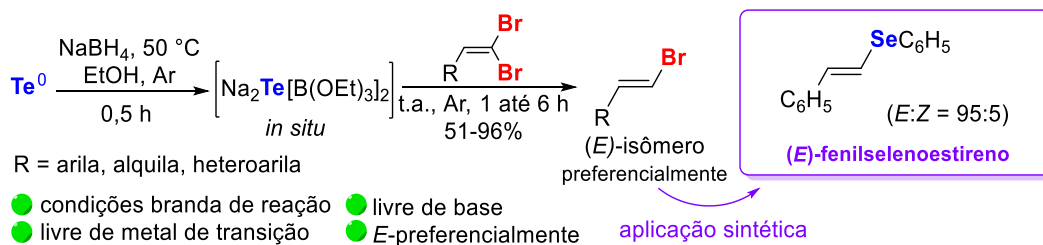
Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Palavras-Chave: bromoalqueno; calcogenoalqueno; PEG-400; selênio; telúrio.

Foi desenvolvido um protocolo simples e eficiente para a preparação de selenetos de bis-vinila via adição regio- e estereosseletiva de espécies de seleneto de sódio à alquinos arílicos. Estas espécies nucleofílicas são geradas *in situ*, a partir da reação entre selênio elementar e NaBH₄. Diferentes selenetos de bis-vinila foram obtidos em rendimentos moderados a excelentes, apresentando seletividade para o isômero de configuração (Z,Z), sob aquecimento de 60 ou 90 °C utilizando PEG-400 como solvente da reação.



Além disso, foi desenvolvido um novo método de hidrobromação estereosseletiva de 1,1-dibromoalquenos utilizando quantidades catalíticas de espécies nucleofílicas de telúrio, geradas *in situ* a partir da reação entre telúrio elementar e NaBH₄. Assim, os (E)-bromoalquenos foram isolados em rendimentos moderados a excelentes. Ainda, uma alta estereosseletividade foi observada quando utilizados os 1,1-dibromoarilalquenos, tornando uma alternativa promissora para futuras aplicações em síntese orgânica.



Universidade Federal de Pelotas.

Programa de Pós-Graduação em Química.

Tese de Doutorado.

Pelotas, 26 de fevereiro de 2018.

ABSTRACT

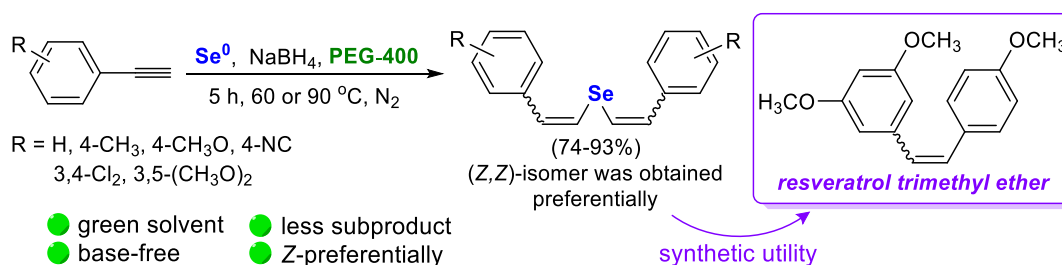
Title: Synthesis of divinyl selenides and bromoalkenes

Author: Angelita Manke Barcellos

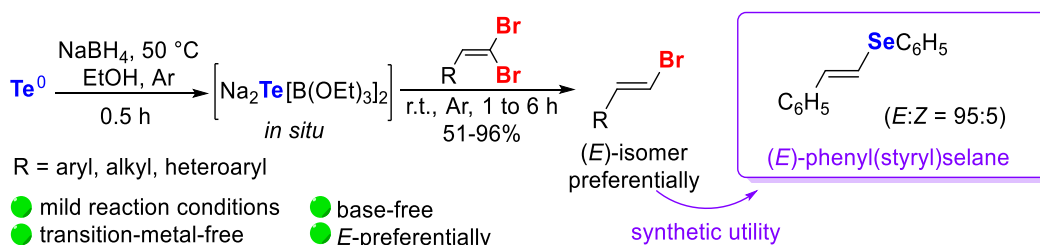
Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

Keywords: bromoalkenes; chalcogenalkenes; PEG-400; selenium; tellurium.

A simple and efficient protocol to prepare divinyl selenides has been developed by the regio- and stereoselective addition of sodium selenide species to aryl alkynes. The nucleophilic species was generated *in situ*, from the reaction of elemental selenium with NaBH₄. Several divinyl selenides were obtained in moderate to excellent yields with selectivity for the (Z,Z)-isomer, these were carried out at 60 or 90 °C utilizing PEG-400 as the solvent.



Further, we described a new method to the stereoselective hydrodebromination of 1,1-dibromoalkenes using a catalytic amount of the nucleophilic species of tellurium, generated *in situ* by the reaction of elemental tellurium with NaBH₄. By this methodology, (*E*)-bromoalkenes were obtained in moderate to excellent yields. Furthermore, a high stereoselectivity for the (*E*)-isomer was observed when 1,1-dibromoarylalkenes were used, thus becoming a promising alternative for future applications in organic synthesis.



Universidade Federal de Pelotas.
Programa de Pós-Graduação em Química.
PhD Thesis in Chemistry.
Pelotas, February 26, 2018.

ÍNDICE

RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE TABELAS	xiii
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xiv
1 - Introdução e Objetivos	1
2 - Revisão Bibliográfica.....	6
2.1. Síntese e aplicação dos selenetos de bis-vinila	6
2.2. Aplicação de PEG-400 na síntese de calcogenoalquenos.....	12
2.3. Síntese de bromoalquenos.....	18
2.4. Aplicação do sistema $Te^0/NaBH_4$ em reduções.....	25
3 - Apresentação e Discussão dos Resultados	30
3.1. Hidrosselenação de alquinos arílicos	30
3.1.1. Otimização das condições reacionais	30
3.1.2. Estudo da versatilidade do método	32
3.1.3. Apresentação e discussão dos dados espectrais	35
3.1.4. Aplicação sintética	38
3.2. Hidrodebromação de 1,1-dibromoalquenos	40
3.2.1. Otimização das Condições Reacionais.....	41
3.2.2. Estudo da versatilidade do método	43
3.2.3. Proposta mecanística.....	46
3.2.4. Apresentação e discussão dos dados espectrais	47
3.1.5. Aplicação sintética	50
4 - Considerações Finais	52

5 - Parte Experimental.....	55
5.1. <i>Materiais e métodos</i>	55
5.1.1. Cromatografia a Gás (CG).....	55
5.1.2. Espectrometria de Massas (EM).....	55
5.1.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	55
5.1.4. Solventes e Reagentes.....	56
5.1.5. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)	56
5.1.6. Cromatografia em Coluna (CC)	56
5.2. <i>Procedimentos Experimentais</i>	56
5.2.1. Procedimento para a obtenção dos selenetos de bis-vinila 3	56
5.2.2. Procedimento para a obtenção dos teluretos de bis-vinila 11	57
5.2.3. Procedimento para a obtenção do Fe(acac) ₃	57
5.2.4. Procedimento para a obtenção do 3,4',5-trimetoxiestilbeno 13a	58
5.2.5. Procedimento geral para a preparação do 1,1-dibromoalquenos 4	58
5.2.6. Procedimento geral para a síntese dos (<i>E</i>)-bromoalquenos 5	59
5.3. <i>Dados Espectrais</i>	59
5.3.1. Dados espectrais dos calcogenetos de bis-vinila	60
5.3.2. Dados espectrais do 3,4',5-trimetoxiestilbeno	63
5.3.3. Dados espectrais dos (<i>E</i>)-bromoalquenos.....	63
5.3.4. Dados espectrais do (<i>E</i>)-fenilselenoalqueno	68
6 - Espectros Seleccionados.....	70
6.1. Hidrosselenação de alquinos arílicos	70
6.2. Hidrodebromação de 1,1-dibromoalquenos	79
7 - Referências Bibliográficas	94

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química de importantes compostos vinílicos.....	1
Figura 2. Estrutura química do sulfeto vinílico tetrassubstituído natural e dos calcogenoalquenos sintéticos que apresentam atividade biológica.	2
Figura 3. Síntese e aplicação de 1,1-dibromoalquenos.....	3
Figura 4. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3a	36
Figura 5. Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto 3a na região vinílica.	37
Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3a	38
Figura 7. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5a	49
Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5a	49
Figura 9. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3a	70
Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3a	70
Figura 11. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3b	71
Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3b	71
Figura 13. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3c	72
Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3c	72
Figura 15. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 3d	73
Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 3d	73
Figura 17. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	74
Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3e	74
Figura 19. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3f	75
Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3f	75
Figura 21. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 11a	76
Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 11a	76
Figura 23. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 11b	77
Figura 24. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 11b	77
Figura 25. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 13a	78
Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 13a	78
Figura 27. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5a	79
Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5a	79
Figura 29. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5b	80
Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5b	80

Figura 31. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5c	81
Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5c	81
Figura 33. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5d	82
Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5d	82
Figura 35. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5e	83
Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5e	83
Figura 37. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5f	84
Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5f	84
Figura 39. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5g	85
Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5g	85
Figura 41. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5h	86
Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5h	86
Figura 43. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$) do composto 5i	87
Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5i	87
Figura 45. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5j	88
Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5j	88
Figura 47. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5k	89
Figura 48. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5k	89
Figura 49. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5l	90
Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5l	90
Figura 51. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5m	91
Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5m	91
Figura 53. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 6a	92

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Otimização reacional para a síntese do seleneto de bis-vinila 3a . ..	31
Tabela 2: Síntese de seleneto de bis-vinila 3a-f pela hidrosselenação de diferentes alquinos 1a-f	33
Tabela 3: Otimização reacional da reação de hidrodebromação do 1,1-dibromoalqueno 4a	42
Tabela 4: Escopo e limitações da hidrodebromação de 1,1-dibromoalquenos 4	45

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

acac	Grupo Acetilacetato.
CC	Cromatografia em Coluna.
CCD	Cromatografia em Camada Delgada.
CG	Cromatografia a Gás.
EM	Espectrometria de Massas.
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução.
HMPA	Hexametilfosforamida.
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona.
RMN	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.
t.a.	Temperatura Ambiente (25 °C).
TMS	Tetrametilsilano.

1 - Introdução e Objetivos

1 - Introdução e Objetivos

A síntese de compostos que possuem a unidade vinílica tem sido um importante objeto de estudo, em que o acesso estereosseletivo, nas duas formas estereoisoméricas (*E*) ou (*Z*), é extensivamente abordado na literatura. Os mesmos são obtidos através de diferentes reações como hidrogenação de alquinos, reações de Wittig, acoplamento cruzado e metátese de olefinas.¹ O interesse científico a esses compostos, tem como base o grande número de produtos naturais ou sintéticos que apresentam uma vasta aplicabilidade farmacológica.² Na Figura 1, estão citados alguns exemplos de compostos insaturados bem como algumas de suas atividades farmacológicas conhecidas.

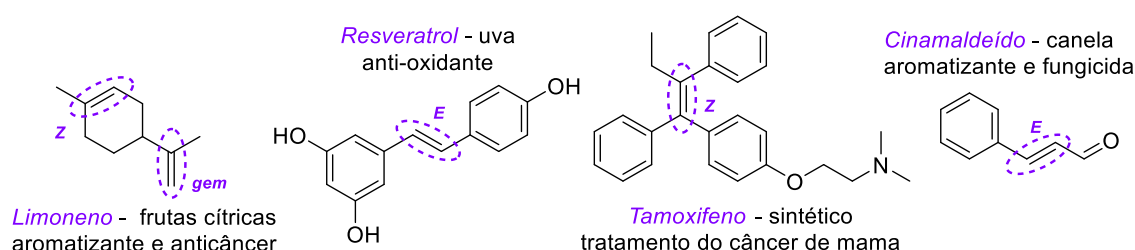


Figura 1. Estrutura química de importantes compostos vinílicos.

Dentro desta linha de pesquisa, os calcogenetos vinílicos possuem ao menos uma ligação dupla e um destes carbonos com hibridização sp^2 deve estar ligado diretamente a um átomo de calcogênio, por exemplo ao enxofre (S), selênio (Se) ou telúrio (Te).³ A obtenção destes compostos vinílicos é bem explorada na literatura, nas suas três formas isoméricas (*E*, *Z* e *geminal*). Além disso, é descrito a síntese de diferentes calcogenetos vinílicos, alterando o padrão de substituição da insaturação, destacam-se os bis-calcogenetos vinílicos, calcogenetos de bis-vinila, calcogenoeninos, acil-, alquilalcool- e halo-calcogenoalquenos.⁴

¹ (a) Shindo, M.; Matsumoto, K. *Top. Curr. Chem.* **2012**, 327, 1-32; (b) Takeda, T. *Modern Carbonyl Olefination*. WILEY-VCH: Weinheim, 2004; (c) Siau, W. -Y.; Zhang, Y.; Zhao, Y. *Top. Curr. Chem.* **2012**, 327, 33-58.

² (a) Sun, J. *Altern. Med. Rev.* **2007**, 12, 259-264; (b) Burstein, H. J.; Temin, S.; Anderson, H.; Buchholz, T. A.; Davidson, N. E.; Gelmon, K. E.; Giordano, S. H.; Hudis, C. A.; Rowden, D. A.; Solky, A. J.; Stearns, V.; Winer, E. P.; Griggs, J. J. *J. Clin. Oncol.* **2014**, 32, 2255-2269; (c) Camacho, S.; Michlig, S.; Senarclens-Bezençon, C.; Meylan, J.; Meystre, J.; Pezzoli, M.; Markram, H.; Coutre, J. *Sci. Rep.* **2015**, DOI: 10.1038/srep07919.

³ Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3431-3444.

⁴ (a) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1596-1636; (b) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277-1301; (c) Menezes, P. H.; Zeni, G. *Vinyl Selenides In Patai's Chemistry of Functional Groups*, John Wiley & Sons: New York,

1 - Introdução e Objetivos

Estes compostos insaturados têm se tornado um alvo sintético atrativo por estabilizar tanto cargas negativas quanto positivas adjacentes ao heteroátomo, devido a lábil ligação C-S, C-Se e C-Te. Por isso, são aplicados como intermediários versáteis na formação de novas ligações C-C e, conseqüentemente, na obtenção de uma série de novas olefinas.⁴ Além do uso sintético dos calcogenoalquenos, estes também estão presentes na estrutura de compostos naturais⁵ e alguns estudos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* indicam propriedades biológicas, tais como anti-oxidante e antinociceptiva (Figura 2).⁶

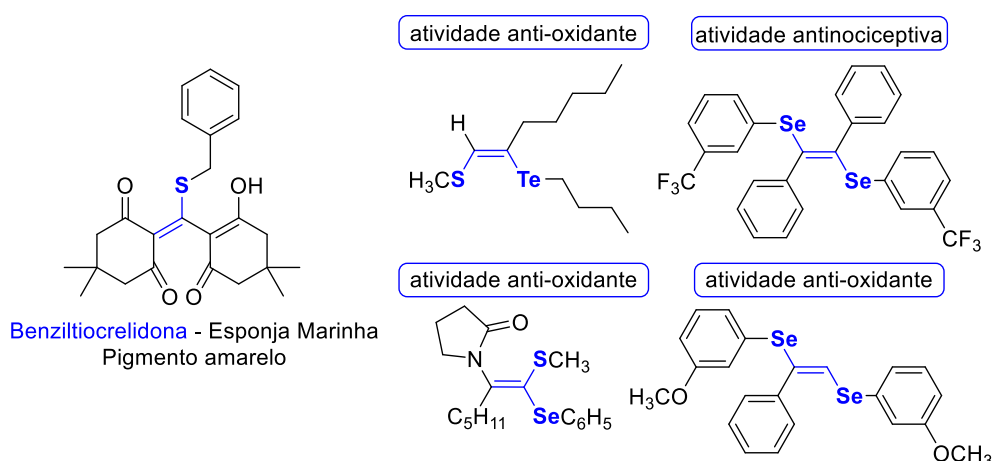


Figura 2: Estrutura química do sulfeto vinílico tetrassubstituído natural e dos calcogenoalquenos sintéticos que apresentam atividade biológica.

Paralelamente aos estudos da síntese e aplicação de calcogenoalquenos, os 1,1-dibromoalquenos também são descritos na literatura como interessantes intermediários em síntese orgânica,⁷ uma vez que esta unidade vinílica pode ser utilizada como precursora de alquinos, heterociclos,

2011; (d) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 731-738; (e) Zeni, G.; Lüdtkke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032-1076.

⁵ Bandaranayake, W. M. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 223-255.

⁶ (a) Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1199-1208; (b) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology* em PATAI's Chemistry of Functional Groups, John Wiley & Sons: New York, 2009-2011; (c) Barcellos, A.; Abenante, L.; Sarro, M.; Leo, I.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Santi, C. *Curr. Org. Chem.* **2017**, 21, 2044-2061; (d) Gonçalves, L. C. C.; Victoria, F. N.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5275-5279; (e) Ineu, R. P.; Santos, M.; Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G.; Pereira, M. E. *Cell. Biol. Toxicol.* **2012**, 28, 213-223.

⁷ Chelucci, G. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1344-1462.

carbociclos, entre outros compostos de interesse químico.^{7,8} De modo geral, os 1,1-dibromoalquenos são facilmente preparados à partir do sistema aldeídos/CBr₄/PPh₃ na estratégia sintética conhecida como dibromo-olefinação de Ramirez⁹ (Figura 3) ou ainda seguindo a metodologia modificada de Lautens¹⁰ que utiliza aldeídos ou cetonas/CBr₄/P(O^{*i*}Pr)₃. Adicionalmente, estes compostos podem ser convertidos em seus respectivos (*E*)- e (*Z*)-bromoalquenos, via reação de hidrodebromação. Esta reação foi descrita como etapa-chave na síntese de alguns compostos de ocorrência natural¹¹ e para a preparação de compostos com aplicação terapêutica¹² e na ciência dos materiais.¹³

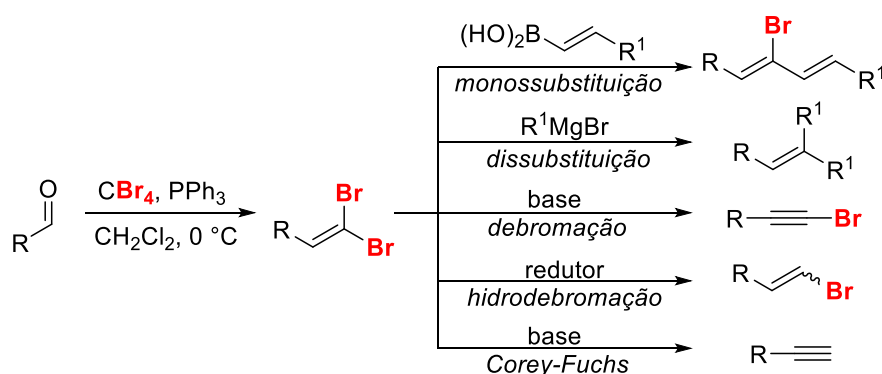


Figura 3: Síntese e aplicação de 1,1-dibromoalquenos.

⁸ (a) Zhao, M.; Ming, L.; Tang, J.; Zhao, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 416-419; (b) Zhou, W.; Chena, W.; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4172-4178; (c) Ye, S.; Liu, G.; Pu, S.; Wu, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 70-73; (d) Webber, R.; Peglow, T. J.; Nobre, P. C.; Barcellos, A. M.; Roehrs, J. A.; Schumacher, R. F.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4128-4132; (e) Perin, G.; Barcellos, A. M.; Peglow, T. J.; Nobre, P. C.; Cargnelutti, R.; Lenardão, E. J.; Marini, F.; Santi, C. *RCS Adv.* **2016**, *6*, 103657-103661.

⁹ Ramirez, F.; Desal, N. B.; McKelvie, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745-1748.

¹⁰ Fang, Y.-Q.; Lifchits, O.; Lautens, M. *Synlett* **2008**, 413-417.

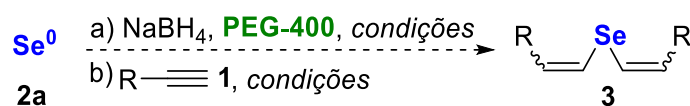
¹¹ (a) Sorg A.; Brückner, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4523-4526; (b) Tietze, L. F.; Lücke, L. P.; Major F.; Müller, P. *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 635-640; (c) Xu, D.; Drahl M. A.; Williams, L. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 937-943; (d) Kim, T.; Lee, W.; Jeong, K. H.; Song, J. H.; Park, S.-H.; Choi, P.; Kim, S.-N.; Lee, S.; Ham, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4122-4126; (e) Tietze L. F.; Krahner, W.-R. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 2116-2125; (f) Iwata, A.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5506-5512; (g) López, S.; Fernández-Trillo, F.; Castedo, L.; Sáa, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3725-3728; (h) Paterson, I.; Paquet T.; Dalby, S. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4398-4401; (i) Pasqua, A. E.; Ferrari, F. D.; Crawford, J. J.; Marquez, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6042-6043.

¹² (a) Braun, M.; Holmann, A.; Rahematpura, J.; Bühne, C.; Grimme, S. *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 4584-4593; (b) Burkemper, J. L.; Huang, C.; Li, A.; Yuan, L.; Rich, K.; McConathy, J.; Lapi, S. E. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8542-8552; (c) Alzeer, J.; Chollet, J.; Heinze-Krauss, I.; Hubschwerlen, C.; Matile, H.; Ridley, R. G. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 560-568.

¹³ (a) Tanaka, S.; Fukui, Y.; Nakagawa, N.; Murakami, K.; Koumura, N.; Mori, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 650-653; (b) Rahman, S. M. A.; Sonoda, M.; Ono, M.; Miki, K.; Tobe, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1197-1200; (c) Hayford, A.; Kaloko, J. J.; El-Kazaz, S.; Bass, G.; Harrison, C.; Corprew, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2671-2673; (d) Nojima, M.; Ohta, Y.; Yokozawa, T. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2014**, *52*, 2643-2653.

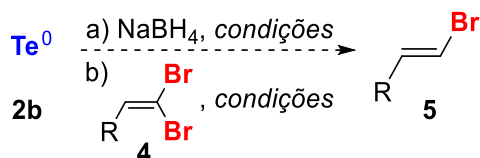
1 - Introdução e Objetivos

Diante de inúmeras aplicações sintéticas e propriedades biológicas conhecidas, é de interesse em diferentes áreas da pesquisa, a síntese de compostos que contenham a unidade vinílica em sua estrutura, mais especificamente os calcogenetos vinílicos. O presente estudo tem como objetivo a hidrosselenação de alquinos arílicos terminais **1**, utilizando o selênio elementar **2a** (Se^0), o hidreto de boro e sódio (NaBH_4) e o polietilenoglicol-400 (PEG-400) como solvente para a síntese de selenetos de bis-vinila **3** (Esquema 1).



Esquema 1

Ainda, impulsionados pela versatilidade química dos haloalquenos, a presente tese de doutorado tem como segundo objetivo a hidrobromação de 1,1-dibromoalquenos **4** para a obtenção de bromoalquenos **5** através da aplicação catalítica de espécies nucleofílicas de telúrio (Esquema 2).



Esquema 2

2 – Revisão Bibliográfica

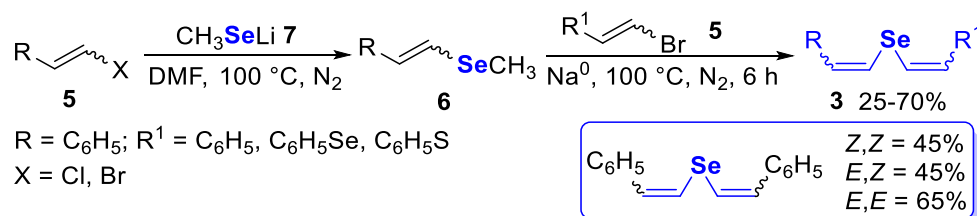
2 - Revisão Bibliográfica

A seguir será apresentada, de forma resumida, uma revisão sobre temas pertinentes a esse trabalho. Serão abordados inicialmente, métodos de síntese e aplicações dos calcogenetos de bis-vinila, bem como, alguns trabalhos que relatam a utilização de PEG-400 como solvente, especificamente para a obtenção de calcogenoalquenos.

Ainda, uma revisão apresentando os principais métodos de hidrobromação de 1,1-dibromoalquenos para a síntese de bromoalquenos. Por fim, serão descritos estudos sobre a aplicação do sistema $\text{Te}^0/\text{NaBH}_4$ em síntese orgânica.

2.1. Síntese e aplicação dos selenetos de bis-vinila

Em 1986, foi reportada a preparação de selenetos de bis-vinila **3** em moderados rendimentos, através da reação entre selenoalquenos **6** e (*E*)- ou (*Z*)-bromoestirenos **5** em que, após duas etapas reacionais *one-pot* o produto **3** foi obtido com retenção da configuração dos seus respectivos materiais de partida (Esquema 3).¹⁴ Através desta metodologia é possível obter compostos em que os dois grupos vinílicos podem ser iguais ou diferentes e em cada caso com a estereoquímica desejada.



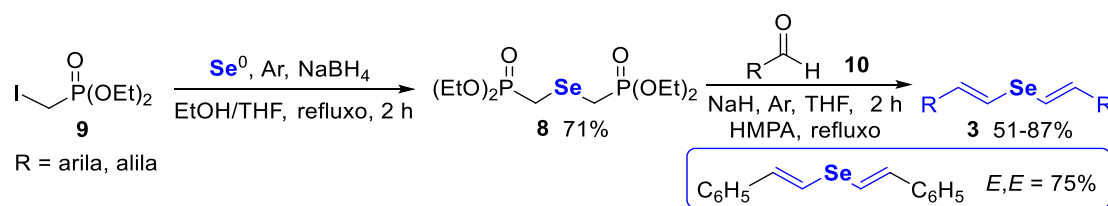
Esquema 3

Posteriormente, foram explorados alguns estudos sintéticos *via* reação de Wittig-Horner a partir do uso de derivados de calcogenofosfonatos e aldeídos, para a formação dos produtos de configuração predominantemente (*E*) (Esquema 4).¹⁵ Nesta rota é necessário, primeiramente, a preparação do seleneto de bisfosfonato **8**. Este intermediário foi obtido em 71% de rendimento

¹⁴ Testaferri, L.; Tiecco, M.; Tingoli, U.; Chianelli, D. *Tetrahedron* **1986**, 42, 63-69.

¹⁵ (a) Comasseto, J. V.; Petragnani, N. *J. Organomet. Chem.* **1978**, 152, 295-304; (b) Silveira, C. C.; Santos, P. C. S.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7517-7520; (c) Silveira, C. C.; Rinaldi, F.; Guadagnin, R. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4935-4939.

isolado, através da adição de uma solução de iodometilfosfonato **9** em tetrahidrofurano (THF) ao seleneto de sódio (Na_2Se), gerado convencionalmente *in situ* pela redução do selênio elementar com NaBH_4 em etanol, seguido de 2 h de reação a temperatura de refluxo. Para a síntese dos selenetos de bis-vinila **3**, foi sugerido a reação em THF do seleneto de bisfosfonato **8** com hidreto de sódio (NaH) usado como base, seguido da adição do aldeído **10** apropriado. Em alguns casos, para melhores resultados foi necessário utilizar a hexametilfosforamida (HMPA) como co-solvente da reação. Ainda, é necessário relatar que os produtos foram obtidos em bons rendimentos, porém o método é restrito ao uso de aldeídos aromáticos e alílicos. Ainda, cabe destacar que esta metodologia não é considerada eficiente quando analisada pelo ponto de vista da química verde, pois apresenta uma baixa economia atômica por não incorporar todos os átomos dos materiais de partida no produto final, bem como, por utilizar reagentes tóxicos como o HMPA.¹⁶



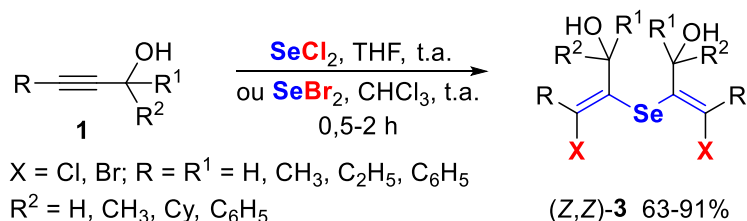
Esquema 4

A metodologia alternativa para obtenção de calcogenetos de bis-vinila é a adição nucleofílica de haletos de selênio ou telúrio, como dicloreto ou dibrometo de calcogênio a alquinos internos. Porém neste caso, o produto obtido é halossustituído na posição 2 da ligação dupla, necessitando de mais uma etapa reacional, para obtenção dos calcogenetos do bis-vinila livres do átomo de halogênio.¹⁷ Especificamente, Braverman e col.^{17a} descreveram a síntese destes selenetos de bis-vinila **3** utilizando álcoois propargílicos **1** e di-haletos de selênio, no qual, os produtos **3** foram obtidos através da reação de adição do tipo *syn*

¹⁶ (a) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, J. M.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123-129; (b) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2007**, 9, 1273-1283.

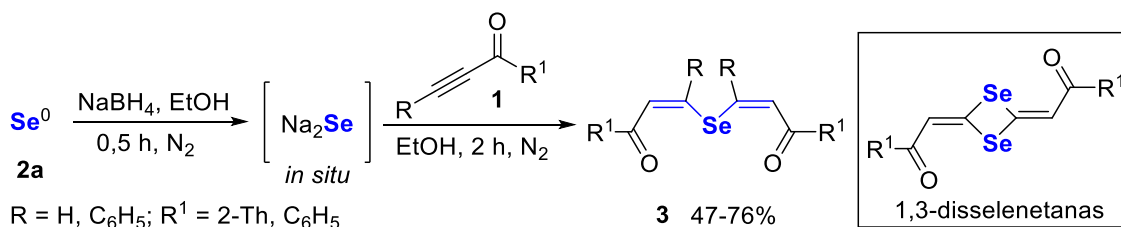
¹⁷ (a) Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Jana, R.; Kalendar, Y.; Sprecher, M. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, 23 1114-1120; (b) Potapov, V. A.; Khuriganova, O. I.; Musalov, M. V.; Larina, L. I.; Amosova, S. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, 80, 541-542; (c) Potapov, V. A.; Musalov, M. V.; Khuriganova, O. I.; Larina, L. I.; Amosova, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 753-754; (d) Braverman, S.; Pechenick-Azizi, T.; Gottlieb, H. E.; Sprecher, M. *Synthesis* **2011**, 4, 577-584; (e) Musalova, M. V.; Potapov, V. A.; Amosova, S. V. *Molecules* **2012**, 17, 5770-5779.

com orientação *anti*-Markovnikov (Esquema 5). Em alguns casos, os disselenetos de bis-vinila foram isolados em baixos rendimentos, como subproduto dessa reação.



Esquema 5

Um método alternativo é a regio- e estereosseletiva hidrocalcogenação de alquinos **1** através da adição do tipo *anti*, para gerar o isômero (*Z,Z*). Na literatura foi descrito uma metodologia de síntese para obter os selenetos de bis-vinila **3**, através da reação de seleneto de sódio gerado *in situ* com etinilcetonas **1** derivadas de cetonas arílicas (Esquema 6).¹⁸ Ainda, neste trabalho foram sintetizados apenas quatro compostos, os quais foram isolados em moderados rendimentos. Adicionalmente, quando aplicado a essa metodologia as bromoetinilcetonas, houve a formação exclusiva das 1,3-disselenetananas.



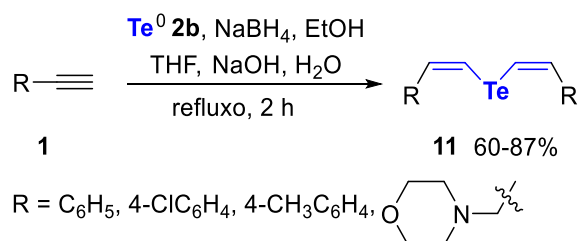
Esquema 6

De maneira análoga, teluretos de bis-vinila **11** foram sintetizados utilizando telúrio elementar **2b** (Te^0), hidreto de boro e sódio (NaBH_4), hidróxido de sódio e diferentes alquinos terminais **1** (Esquema 7).¹⁹ Tucci e col.^{19a} descreveram a reação de adição do tipo *anti* em um sistema bifásico, em que primeiramente é gerado, sob refluxo e agitação, o intermediário nucleofílico de telúrio, observado pela sua coloração violeta característica. Este então reage com um excesso do

¹⁸ Potapov, V. A.; Elokhina, V. N.; Larina, L. I.; Yaroshenko, T. I.; Tatarinova, A. A.; Amosova, S. V. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3679-3682.

¹⁹ (a) Tucci, F. C.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4975-4989; (b) Barros, S. M.; Comasseto, J. V.; Berriel, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7353-7356; (c) Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. M. B.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1989**, 8, 1661-1665.

alquino **1** (30% de excesso) para formar o produto de interesse **11**. Ao aplicar essa metodologia a acetilenos não conjugados **1**, foi observado como subproduto, em pequenas quantidades, o isômero substituído no átomo de carbono 2. Todos os compostos obtidos através da hidroteluração de alquinos, apresentaram uma boa estabilidade relacionada a sua configuração, não sendo observado uma isomerização, mesmo após as amostras serem armazenadas por longos períodos à temperatura ambiente. Por fim, esta estratégia pode ser aplicada a alquinos de arila/alquila terminais, gerando os produtos **11** em bons rendimentos após um longo tempo reacional.



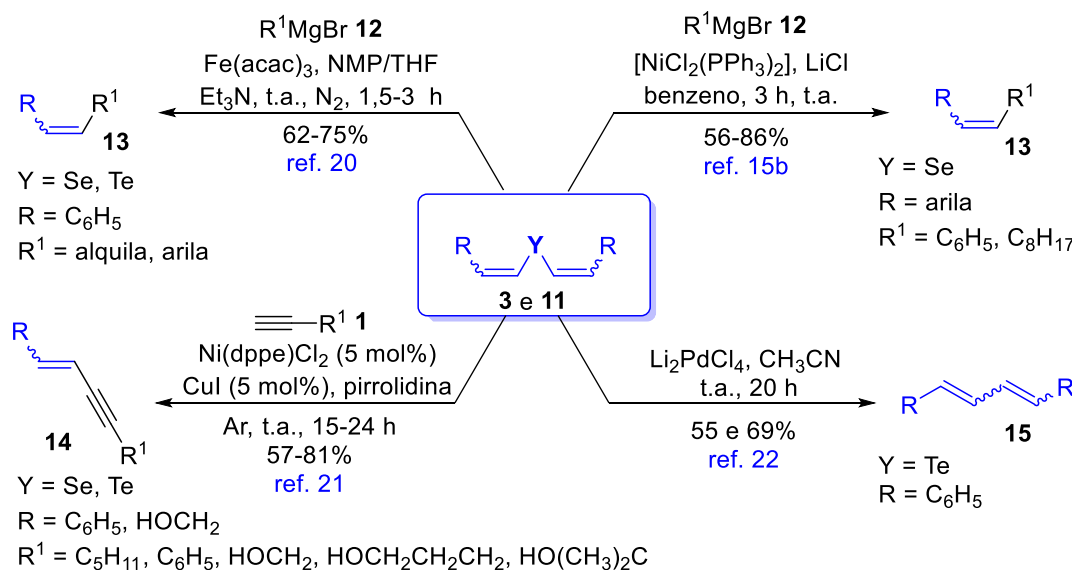
Esquema 7

Apesar de serem poucas as metodologias para a síntese dos calcogenetos de bis-vinila, alguns grupos de pesquisa se dedicaram a explorar o seu uso como intermediário na obtenção de novos compostos ou aqueles com maior aplicabilidade na indústria química. Em 2010, Silveira e col.²⁰ reportaram a reação de acoplamento cruzado entre calcogenetos de bis-vinila **3** e **11** e reagentes de Grignard **12**, catalisada por um reagente de ferro à temperatura ambiente (Esquema 8). A reação foi promovida utilizando o seleneto ou telureto de bis-vinila **3** ou **11**, 20 mol% de tris-acetilacetato de ferro(III) [Fe(acac)₃], a mistura de THF e *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) na proporção de 3:1 como solventes e trietilamina, bem como, um excesso do reagente de Grignard **12**. Os respectivos alquenos **13** foram obtidos com completa retenção da configuração e rendimentos que variaram de moderados a bons após 1,5-3,0 h de reação.

Em um estudo similar, foi realizado a aplicação do dicloreto de bis(trifenilfosfina)níquel(II) [NiCl₂(PPh₃)₂] como catalisador na reação entre o reagente de Grignard **12** e selenetos de bis-vinila **3** (Esquema 8).^{15b} Os autores relataram que apenas 10 mol% do catalisador de níquel foi necessário para

²⁰ Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L. J. *Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2138-2145.

haver o consumo do seleneto de bis-vinila quando usado o $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$, enquanto que para obter um bom rendimento do alqueno derivado do acoplamento cruzado com o reagente de Grignard alifático ($\text{C}_8\text{H}_{17}\text{MgBr}$), foi preciso adicionar ao sistema o cloreto de lítio (LiCl) em quantidades equimolares. Assim, utilizando esta estratégia sintética, foi possível obter seis exemplos em bons rendimentos e com completa retenção da configuração da ligação dupla. Ainda é necessário destacar que neste processo ambos os grupos estirila são transferidos para o produto, resultando no selênio elementar como subproduto ao finalizar a reação, o qual é removido do meio reacional por filtração em celite.



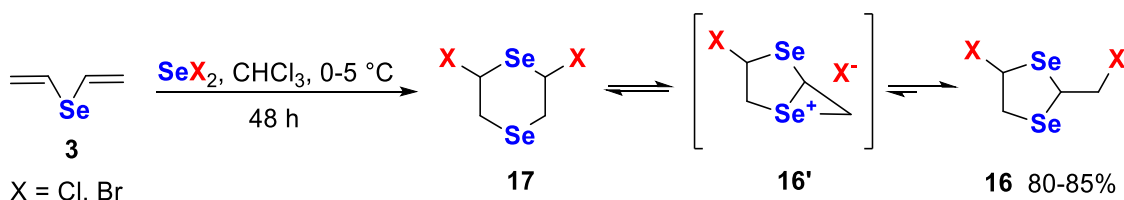
Esquema 8

Seguindo a linha da aplicação de catalisadores de níquel e na obtenção dos (*Z,Z*)- e (*E,E*)-calcogenetos de bis-vinila **3** e **11**, foi descrito o acoplamento direto destes compostos com alquinos terminais **1** na presença do sistema catalítico de Ni/Cu à temperatura ambiente (Esquema 8).²¹ Uma série de (*Z*)- e (*E*)-eninos **14** foram obtidos em bons rendimentos com retenção da configuração ao utilizar 5 mol% de dicloro[1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel [Ni(dppe)Cl₂], 5 mol% de iodeto de cobre(I) (Cul), pirrolidina como solvente, selenetos ou teluretos de bis-vinila e um excesso de diferentes alquinos terminais. Ainda, excelentes resultados foram encontrados utilizando alquinos contendo um grupo hidroxila livre, quando comparados aos alquinos arílicos ou alifáticos.

²¹ Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 662-665.

Mais especificamente, o telureto de bis-vinila **11** pode ser aplicado na obtenção de dienos conjugados **15** como descrito por Uemura e col.²² (Esquema 8). Nesta metodologia foi possível sintetizar o 1,4-difenilbuta-1,3-dieno, à temperatura ambiente por 20 h, utilizando o cloropaladato de lítio (Li₂PdCl₄), gerado *in situ* ao reagir o cloreto de paládio(II) (PdCl₂) e cloreto de lítio (LiCl) em acetonitrila. O produto de interesse derivado do isômero (*E,E*)-telureto de bis-vinila foi isolado em 55% de rendimento na razão de (*E,E*:*E,Z*:*Z,Z*) = 56:36:8. Enquanto que ao utilizar o (*Z,Z*)-telureto de bis-vinila o dieno foi isolado em maior rendimento (69%), porém apresentando uma menor seletividade, com uma razão de (*E,E*:*E,Z*:*Z,Z*) = 22:47:31.

Adicionalmente, estes compostos também são reportados como reagentes na síntese de novos heterocíclis contendo átomos de selênio.²³ A estratégia sintética envolvida nestes estudos é a reação entre dicloreto ou dibrometo de selênio com selenetos de bis-vinila **3** (Esquema 9).²⁴ Neste caso, os compostos cíclicos halogenados **16** são obtidos nas duas formas diastereoisoméricas (isômeros *cis* e *trans*), o derivado contendo o átomo de cloro na razão *cis:trans* = 4:1, enquanto que o derivado com átomo de bromo na razão *cis:trans* = 3:2. Dados experimentais, indicam a formação de um intermediário isolável de seis membros **17**, o qual sofre isomerização para o anel de cinco membros mais estável.



Esquema 9

²² Uemura, S.; Takahashi, H.; Ohe, K. *J. Organomet. Chem.* **1992**, 423, C9-C12.

²³ (a) Amosova, S. V.; Penzik, M. V.; Albanov, A. I.; Potapov, V. A. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3369-3372; (b) Amosova, S. V.; Penzik, M. V.; Albanov, A. I.; Potapov, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 306-308; (c) Potapov, V. A.; Kurkutov, E. O.; Musalov, M. V.; Amosova, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5258-5261.

²⁴ Potapov, V. A.; Amosova, S. V.; Volkova, K. A.; Penzik, M. V.; Albanov, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 89-92.

2.2. Aplicação de PEG-400 na síntese de calcogenoalquenos

Com o desenvolvimento da química sustentável, muitos estudos optam pela utilização de solventes ambientalmente aceitáveis, tais como água, líquidos iônicos (LIs), glicerol e o polietilenoglicol (PEG), bem como, um meio livre de solvente como alternativas ao uso de compostos orgânicos voláteis (*volatile organic compounds* - VOCs).²⁵ Especificamente, o polietilenoglicol-400 (PEG-400) tem sido considerado um solvente verde devido as suas propriedades químicas e físicas, tais como pressão de vapor desprezível, alta estabilidade térmica, não volatilidade e baixa toxicidade, além de ser comercializado a baixo custo.²⁶ Neste sentido, este solvente foi aplicado eficientemente em um significativo número de trabalhos em síntese orgânica,²⁷ mais especificamente, na obtenção de compostos organocalcogênicos.²⁸

Devido à natureza do estudo dessa tese de doutorado em conjunto a vasta aplicação do PEG-400 na síntese de compostos organocalcogênicos é necessário destacar seu uso na síntese de calcogenoalquenos e seus derivados. A seguir estão descritos os principais trabalhos publicados na literatura, que utilizam o PEG-400 na obtenção de calcogenoalquenos.

Em 2009, o nosso grupo de pesquisa empregou o PEG-400 como solvente na preparação de seleno- ou teluroalquenos **6** ou **18** (Esquema 10).²⁹ As espécies nucleofílicas de calcogênio foram facilmente geradas *in situ* pela reação do disseleneto **19** ou ditelureto de difenila **20** em PEG-400 utilizando o NaBH₄. Este sistema redutor foi eficaz na hidrocalcogenação de diferentes alquinos terminais **1** a 60 °C em um período de 0,5 até 3 h de reação

²⁵ (a) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH: New York, NY, **2002**; (b) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015-1060; (c) Dupont, J.; Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667-3692; (d) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2083; (e) Davis, J. H., Jr.; Fox, P. A. *Chem. Commun.* **2003**, 1209-1212; (f) Grieco P. A. *Organic Synthesis in Water*, Thomson Science: Glasgow, **1998**; (g) Tanaka K. *Solvent-free Organic Synthesis*, WILEY-VCH Verlag: Weinheim, **2009**.

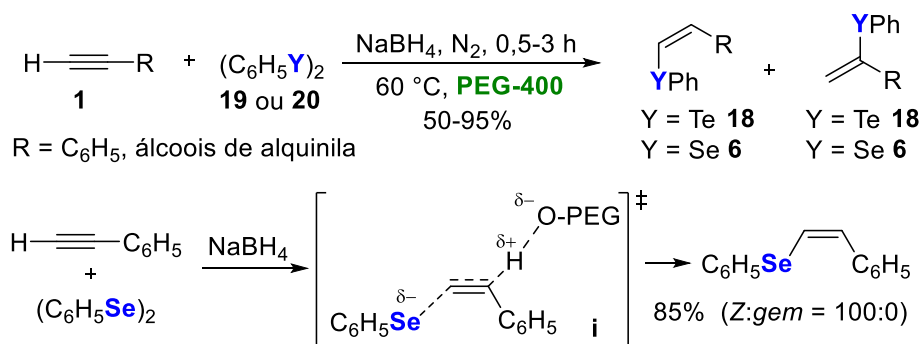
²⁶ (a) Kerton, F. M.; Marriott, R. *RSC Green Chemistry Book Series - Alternative Solvents for Green Chemistry*, 2^a ed., RSC Publishing: Cambridge, UK, **2013**; (b) Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4^a ed., VCH: Weinheim, **2011**.

²⁷ (a) Maryamabadi, A.; Hasaninejad, A.; Nowrouzi, N.; Mohebbi, G.; Asghari, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1408-1417; (b) Gu, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2091-2128; (c) Feu, K. S.; Torre, A. F.; Silva, S.; Moraes, M. A. F.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3169-3174; (d) Tadikonda, R.; Nakka, M.; Rayavarapu, S.; Kalidindi, S. P. K.; Vidavalur, S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 690-692; (e) Vafaezadeh, M.; Hashemi, M. M. *J. Mol. Liq.* **2015**, *207*, 73-79.

²⁸ Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *ChemistrySelect* **2016**, *2*, 205-258.

²⁹ Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *ARKIVOC* **2009**, *xi*, 221-227.

dependendo do reagente empregado. Neste estudo, foi obtida uma mistura dos adutos Markovnikov e *anti*-Markovnikov em bons a excelentes rendimentos (50-90%) com alta seletividade para o isômero (*Z*). Por exemplo, o (*Z*)-fenil(estiril)selano foi obtido seletivamente em 85% de rendimento após 0,5 h de reação. Ainda os autores descrevem que o mecanismo para sua formação exclusiva se passa através da formação do intermediário chave **i**. Neste trabalho, sob as mesmas condições também foram sintetizados derivados de álcoois propargílicos com rendimentos comparáveis. Em adição, o PEG-400 foi recuperado e reusado em sucessivas reações entre o fenilacetileno e o disseleneto de difenila, por até quatro ciclos reacionais, em que o produto foi extraído em rendimentos de 85, 76, 73 e 71%, respectivamente. Por fim, foi avaliada a aplicação do glicerol como solvente alternativo para esta reação, em contrapartida ao PEG-400, uma mistura de isômeros (*E*)- e (*Z*)-1,2-bis-fenilselenoestirenos foi formada.

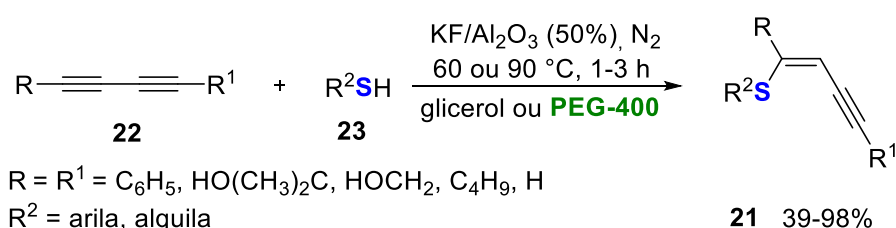


Esquema 10

A obtenção de organoiltioeninos **21** através da hidrotiolação de 1,4-diorganoil-but-1,3-di-inos **22** pode ocorrer utilizando meios reacionais mais limpos. Neste sentido, um estudo reportado em 2011 aplicou o fluoreto de potássio suportado em alumina neutra [KF/Al₂O₃ (50%)], um suporte sólido com características básicas, em PEG-400 ou glicerol como solvente verde (Esquema 11).³⁰ Este procedimento forneceu os eninos **21** correspondentes via hidrotiolação preferencialmente de configuração (*Z*). Diferentemente quando utilizado o glicerol, o qual favoreceu uma competição entre a reação de oxidação do tiol **23** a dissulfeto e a hidrotiolação, levando a formação dos produtos de

³⁰ Alves, D.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Contreira, M. E.; Savegnago, L.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 133-135.

interesse **21** em rendimentos menores quando comparado a reações com PEG-400. A síntese seletiva foi eficientemente estendida a aquil- ou ariltióis **23** e butadi-inos conjugados simétricos e não-simétricos **22**. Adicionalmente, o sistema catalisador/solvente foi recuperado e reutilizado na reação entre 1,4-difenil-but-1,3-di-ino e o benzenotiol, um bom nível de eficiência do sistema foi mantido por até três ciclos sucessivos de reação (64%, 55% e 48% de rendimento respectivamente usando glicerol e, 93%, 89% e 80% de rendimento respectivamente, usando PEG-400).

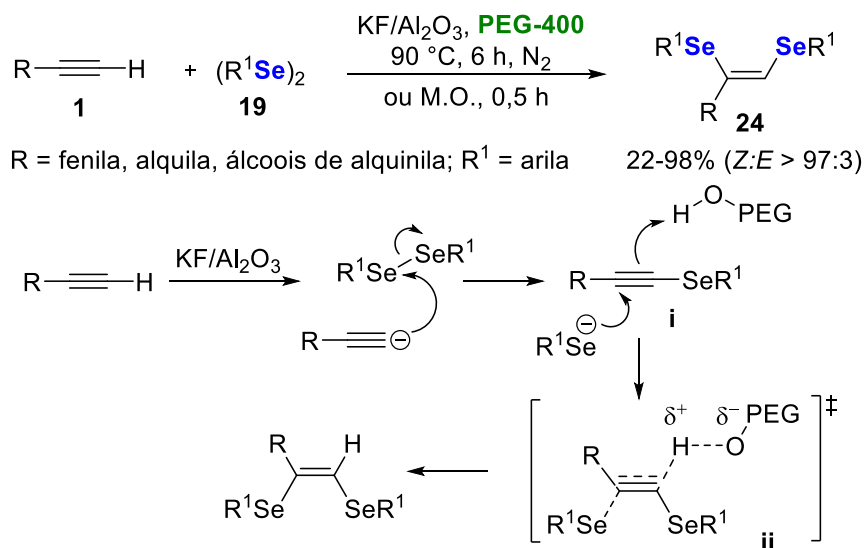


Esquema 11

Em vista da eficiência do sistema reciclável KF/Al₂O₃(50%)/PEG-400, o mesmo foi aplicado na síntese estereosseletiva de (Z)-1,2-bis-arilselenoalquenos **24** (Esquema 12).³¹ A reação foi realizada sob irradiação de micro-ondas (M.O.) ou em aquecimento convencional a 90 °C para gerar de maneira quase exclusiva os (Z)-alquenos **24**. O escopo reacional foi estendido a alquinos arílicos e derivados do álcool propargílico **1**, gerando os produtos com 59 a 98% de rendimento. Quando utilizado o hex-1-ino, os produtos foram isolados em rendimentos inferiores (22-32%). De acordo com os autores, o mecanismo da reação envolve uma etapa de estabilização do intermediário **ii** pelo PEG, contribuindo para a estereosseletividade da reação. Os resultados indicam que quando utilizado um disseleneto **19** estericamente impedido (o disseleneto de dimesitila) o fenilacetileno reagiu de maneira mais lenta para formar o produto, quando comparado aos outros disselenetos de diorganoíla **19**. O estudo do reuso do sistema KF/Al₂O₃(50%)/PEG-400 foi avaliado entre a reação do disseleneto de difenila e o fenilacetileno usando M.O. (a 90 °C) durante 0,5 h. Neste caso, foi isolado o produto em 68% de rendimento no

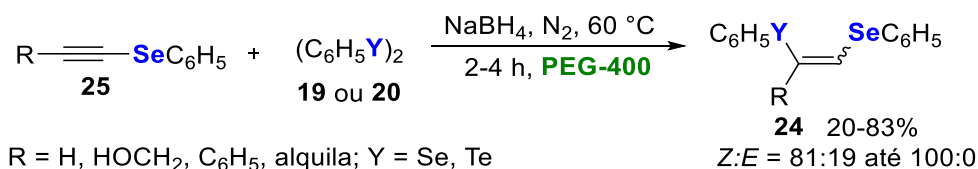
³¹ Lara, R. G.; Rosa, P. C.; Soares, L. K.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10414-10418.

segundo ciclo e apenas 26% no terceiro, indicando provavelmente a necessidade de adição de base a cada ciclo reacional.



Esquema 12

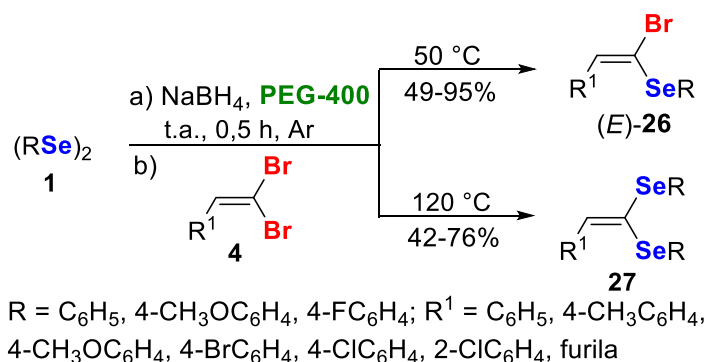
Uma estratégia sintética alternativa para a obtenção de 1,2-bis-calcogenoalquenos **24** é a reação de hidrocalcogenação de selenoalquinos **25**. Neste estudo, foram gerados *in situ* diferentes espécies nucleofílicas de calcogênios, usando NaBH_4 como agente redutor em PEG-400, para posterior reação com os selenoalquinos **25** (Esquema 13).³² Através desse procedimento, foi possível obter os 1,2-bis-calcogenoalquenos **24** em alta seletividade para o isômero de configuração (*Z*) e em bons rendimentos. Mais especificamente, quando utilizado o alquino derivado do álcool propargílico, o isômero (*Z*) foi obtido exclusivamente, enquanto que nos outros exemplos sintetizados, o isômero (*Z*) foi obtido em alta razão isomérica ($\text{Z:E} \geq 97:03$). O mecanismo proposto para a reação envolve primeiramente a clivagem da ligação calcogênio-calcogênio pelo NaBH_4 e formação de ânion calcogenolato, que se adiciona na ligação tripla do alquino de forma *anti*.



Esquema 13

³² Perin, G.; Borges, E. L.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2066-2069.

O PEG-400 foi utilizado como solvente na reação de disselenetos de diarila **19** e 1,1-dibromoalquenos **4** para sintetizar (*E*)-1-bromo-1-selenoalquenos **26** e arilselenocetenocetais **27** em meio livre de metal de transição (Esquema 14).^{8d} Neste procedimento foram empregadas diferentes espécies nucleofílicas de selênio, geradas *in situ*, a partir dos disselenetos de diarila e NaBH₄ em PEG-400, seguida da adição de 1,1-dibromoalquenos **4**. Os compostos foram obtidos de forma seletiva através do controle estequiométrico e da temperatura da reação. Quando foi utilizado 1,0 equivalente (equiv) dos disselenetos de diarila **19** à temperatura de 50 °C foi possível obter nove (*E*)-1-bromo-1-selenoalquenos **26** em bons rendimentos (49-95%) e com tempos reacionais que variaram de 0,5 a 2,0 h. Por outro lado, ao utilizar 2,2 equiv dos disselenetos de diarila **19** a 120 °C foram obtidos eficientemente cinco arilselenocetenocetais **27** com rendimentos que variaram de 42% a 76% e com tempos reacionais de 1,0 a 3,5 h.

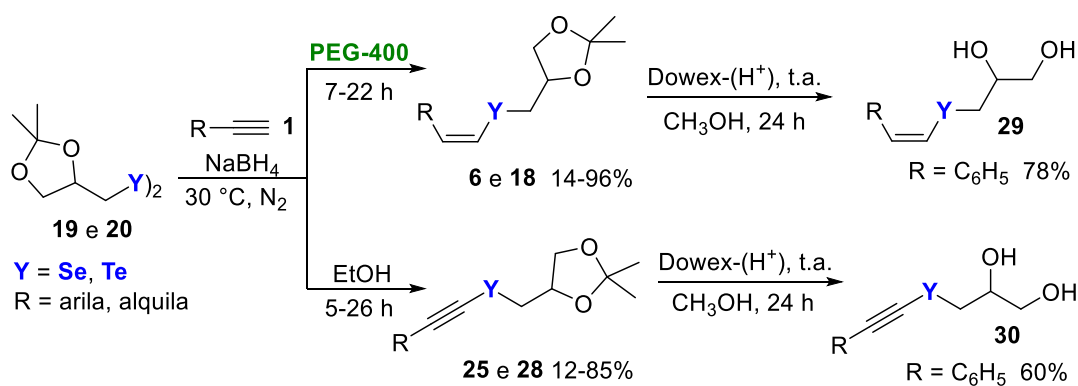


Esquema 14

No mesmo ano, foi desenvolvida uma metodologia para a preparação de calcogenetos vinílicos **6** e **18** a partir de alquinos terminais **1** e dicalcogenetos derivados do glicerol **19** e **20** usando NaBH₄ como agente redutor e PEG-400 como solvente (Esquema 15).³³ Os correspondentes calcogenetos vinílicos foram obtidos em condições brandas de reação, a 30 °C sob aquecimento convencional e os produtos obtidos foram exclusivamente de configuração (*Z*). Os rendimentos dos produtos variaram de baixos a excelentes (14-96%). Ainda, quando a mesma reação foi realizada na presença de etanol como solvente, foi possível obter os correspondentes calcogenoalquinos **25** e **28** em rendimentos

³³ Soares, L. K.; Silva, R. B.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Perin, G. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 2009-2013.

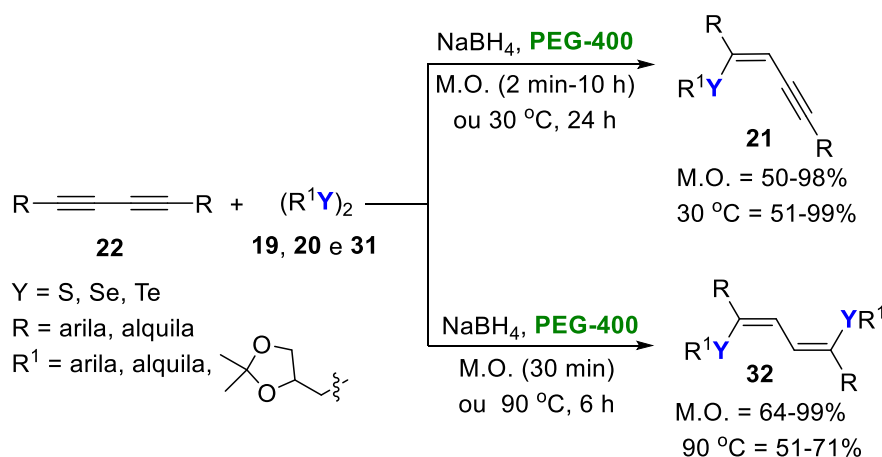
de moderados a bons (55-85%), com exceção do exemplo com o grupo $R = F_3C-C_6H_4$ que foi obtido em apenas 12% de rendimento. Além disso, os compostos (Z)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetil)selenoestireno e (2,2-dimetil-1,3-dioxolanilmetil)selenofeniletinila foram desprotegidos gerando os correspondentes dióis **29** e **30** solúveis em água em 78 e 60% de rendimento, respectivamente.



Esquema 15

Por fim, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia para a síntese de calcogenetos vinílicos através da reação de hidrocalcogenação de dialquinos ou de selenoalquinos (Esquema 16).³⁴ Nesta metodologia foi utilizando como solvente o PEG-400 e o $NaBH_4$ como agente redutor na presença de di-inos conjugados **22** e dicalcogenetos de diorganoíla **19**, **20** e **31**, para a obtenção dos respectivos (Z)-1-organilcalcogeno-1,4-diorganilbut-1-en-3-inos **21**, em condições brandas de reação (aquecimento de 30 °C). Já, com o aumento na temperatura reacional para 90 °C foram obtidos os (1Z,3Z)-1,4-diorganilcalcogeno-1,4-difenilbut-1,3-dienos **32**. Este método simples e geral fornece os calcogenetos vinílicos preferencialmente com configuração (Z) através do uso de aquecimento convencional ou irradiação de micro-ondas (M.O.).

³⁴ Lara, R. G.; Soares, L. K.; Jacob, R. G.; Schumacher, R. F.; Perin, G. J. *Braz. Chem. Soc.* **2016**, 27, 2046-2054.



Esquema 16

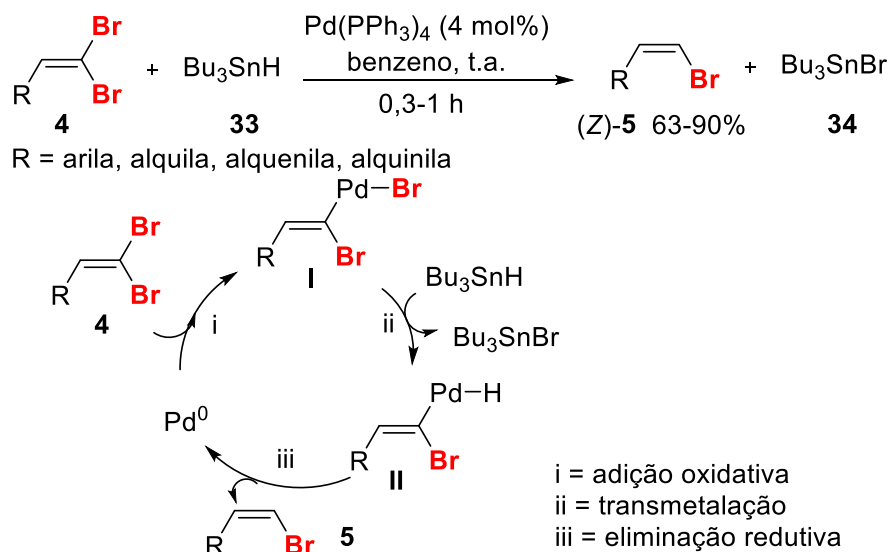
2.3. Síntese de bromoalquenos

Um significativo número de metodologias descreve a síntese de bromoalquenos e reflete a sua importância na área da química, como já descrito na introdução desta tese de doutorado. Com o intuito de realizar uma revisão sobre a obtenção destes compostos, a pesquisa foi restrita ao método de hidrobromação de 1,1-dibromoalquenos.

Um método geral, seletivo e vastamente aplicado na literatura para a obtenção dessas olefinas de configuração (*Z*) foi descrito por Uenishi e col.³⁵ em 1996 (Esquema 17). Esta metodologia descreve a reação entre os 1,1-dibromoalquenos **4** com a tributilestanana (Bu₃SnH **33**) catalisada por 4 mol% de tetraquis(trifenilfosfina) de paládio(0) [Pd(PPh₃)₄] à temperatura ambiente. Os autores descrevem a obtenção de 32 exemplos de (*Z*)-1-bromo-1-alquenos **5**, incluindo aqueles que contêm em sua estrutura grupos arila, alquila, alquenila e alquinila. Esta reação apresentou eficiência utilizando diferentes tipos de solventes, tais como EtOH, DMF, CH₂Cl₂, benzeno ou tolueno, bem como, ao aplicar 1,1-dibromoalquenos derivados de aldeídos. Os compostos foram isolados e sua pureza isomérica determinada por RMN ¹H [maior que 98% de seletividade para o isômero de configuração (*Z*)]. Esta seletividade pode ser explicada através da inserção seletiva do Pd(0) à ligação *trans* carbono

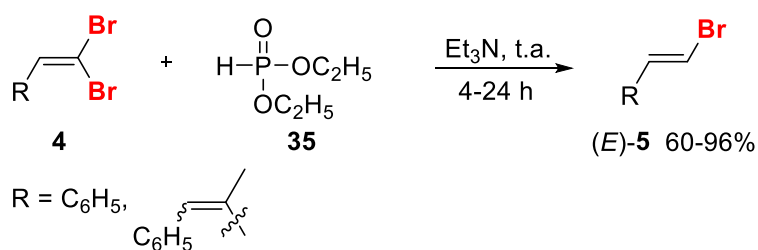
³⁵ (a) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Shiga, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6759-6762; (b) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Shiga, Y.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8965-8975.

alquenílico-bromo, seguida da transmetalção com a estanana, seguido da eliminação redutiva.



Esquema 17

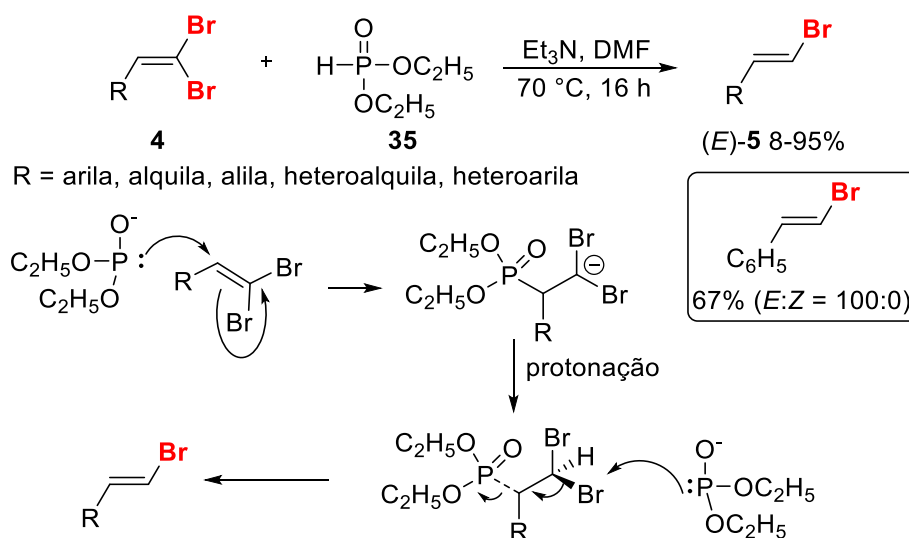
Em contrapartida, o isômero de configuração (*E*) pode ser preparado de modo seletivo via estratégia de hidrobromação de 1,1-dibromoalquenos **4** utilizando 4,0 equiv de dietilfosfito **35** e 2,0 equiv de trietilamina (Esquema 18).³⁶ Neste estudo, foi possível isolar o 1-bromoestireno **5** (R = C₆H₅) em 96% de rendimento e com excelente estereosseletividade (razão isomérica de *trans/cis* = 94:06), após 4 h de reação à temperatura ambiente. Adicionalmente, a reação também ocorreu com eficiência ao aplicar o dieno conjugado 1,1-dibromo-3-metil-4-fenilbut-1,3-dieno, apresentando assim, uma ótima estratégia para aplicação em moléculas contendo diferentes grupos funcionais.



Esquema 18

³⁶ Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3745-3747.

Após quase 20 anos da publicação deste trabalho, poucos relatos foram descritos na literatura envolvendo a hidrobromação de 1,1-dibromoalquenos visando a obtenção de bromoalquenos com a geometria da ligação dupla de configuração (*E*).³⁷ Mais recentemente, em 2000, Abbas e col.³⁸ modificaram a metodologia reportada por Hirao,³⁶ bem como, a estenderam para a obtenção de uma gama de 1-bromoalquenos **5** (Esquema 19). Nesta adaptação, os produtos foram isolados em rendimentos que variaram de moderados a excelentes utilizando 4,0 equiv de dietilfosfito **35** e 4,5 equiv de trietilamina em dimetilformamida (DMF) a 70 °C por 16 h. Porém, em alguns casos, com baixa seletividade *E:Z*. Foram aplicados a esse protocolo substratos **4** contendo grupos aromáticos, heterociclos, alifáticos bem como contendo ligações duplas conjugadas. Os autores ainda descrevem um possível caminho reacional, o qual envolve, primeiramente, uma adição do tipo-Michael do ânion dietilfosfito seguido de uma etapa de protonação e eliminação do grupo orgânico com fósforo.

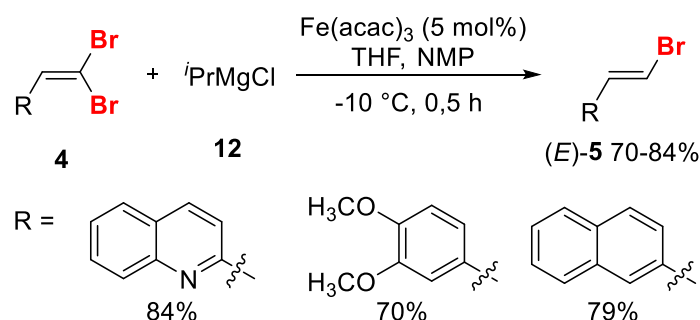


Esquema 19

³⁷ (a) Harada, T.; Hara, D.; Hattori, K.; Oku, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3821-3824; (b) Miura, K.; Ichinose, Y.; Nozaki, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 143-147; (c) Harada, T.; Katsuhira, T.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5805-5807; (d) Harada, T.; Katsuhira, T.; Hara, D.; Kotani, Y.; Maejima, K.; Kaji, R.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4897-4907; (e) Grandjean, D.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1155-1158; (f) Taskesenligil, Y.; Kashyap, R. P.; Watson, W. H.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3216-3218.

³⁸ Abbas, S.; Hayes, C. J.; Worden, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3215-3219.

Outro estudo aborda a aplicação de reagentes organometálicos para promover a reação de hidrobromação de alguns 1,1-dibromo-2-aryl-1-alquenos (Esquema 20).³⁹ O sistema de cloreto de *iso*-propilmagnésio **12** na presença de 5 mol% do catalisador de ferro(III), o Fe(acac)₃, em THF e NMP, pode reduzir a ligação dupla dos 1,1-dibromoalquenos **4** em bons rendimentos e com excelente seletividade para a formação dos produtos **5** de configuração (*E*). Esta reação procede à temperatura de -10 °C em um período de 0,5 h. Os autores descrevem uma limitação desta metodologia, que é eficiente apenas frente a alquenos conjugados.

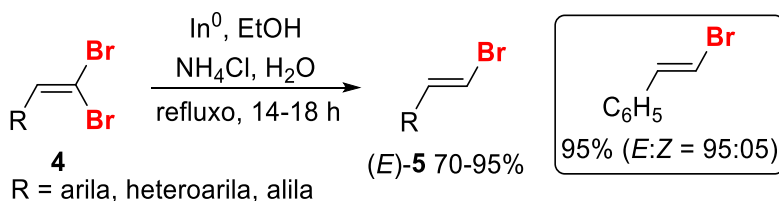


Esquema 20

A reação de redução de 1,1-dibromoalquenos **4** para a formação estereosseletiva de (*E*)-bromoalquenos **5** foi descrita através da utilização de índio metálico cortado em pequenos fragmentos (Esquema 21).⁴⁰ Ao comparar este procedimento com os descritos anteriormente, um importante aspecto deve ser relatado, além de não utilizar reagentes altamente reativos, a reação procede em meio aquoso, seguindo os conceitos da química verde. Assim, os produtos de interesse **5** foram obtidos em excelentes rendimentos após 14-18 h de reação sob temperatura de refluxo. Apesar do método não ser efetivo com os substratos **4** contendo grupos alquila e de não apresentar seletividade quando utilizado 1,1-dibromoalquenos substituídos com os grupos tiofeno ou furano, este procedeu com eficiência ao aplicar grupos arílicos substituídos com OCH₃, OBz, Cl e OTBDMS.

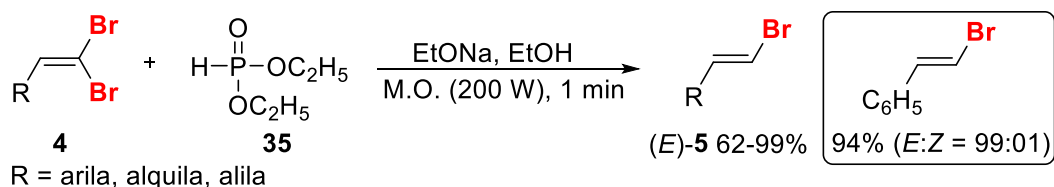
³⁹ Fakhfakh, M. A.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 131-135.

⁴⁰ Ranu, B. C.; Samanta, S.; Guchhait, S. K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4102-4103.



Esquema 21

Na tentativa de desenvolver um procedimento ambientalmente aceitável, Kuang e col.⁴¹ descreveram o uso de irradiação de micro-ondas na síntese de bromoalquenos **5** utilizando o sistema dietilfosfito **35**/EtONa/EtOH (Esquema 22). Assim, pôde ser sintetizado 13 compostos **5** em excelentes rendimentos e com alta pureza estereoisomérica, em um curto tempo reacional (apenas 1 minuto). No qual, os bromoarilalquenos foram isolados em rendimentos que variaram de 93 a 99% na configuração (*E*) (com pureza acima de 94%). Uma menor seletividade foi observada quando esta metodologia foi estendida a 1,1-dibromoalquenos **4** contendo grupos alquila e dienos. Por fim, é necessário destacar que neste trabalho, apesar do curto tempo de reação, a mesma procedeu em micro-ondas doméstico a 200 W, sem controle de temperatura e pressão.



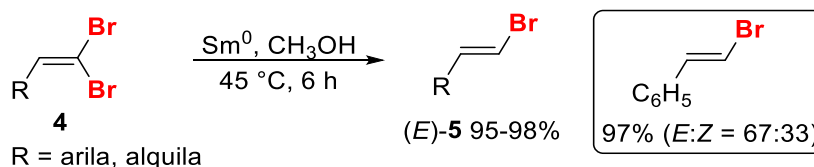
Esquema 22

A reação de hidrobromação quimiosseletiva de 1,1-dibromoalquenos **4** utilizando samário metálico é uma interessante alternativa de síntese para a obtenção de bromoalquenos **5**, alquenos e alcanos (Esquema 23).⁴² Neste trabalho, os autores descrevem a seletividade da reação, apenas controlando a quantidade equimolar do samário utilizado. Uma série de 1-bromoalquenos arílicos **5** contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático foram obtidos em excelentes rendimentos (acima de 95%). Ainda, a reação procedeu de modo igualmente eficiente, ao aplicar o 1,1-dibromoalqueno

⁴¹ Kuang, C.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1491-1496.

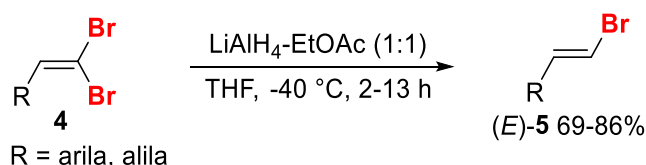
⁴² Wang, L.; Li, P.; Xie, Y.; Ding, Y. *Synlett* **2003**, 1137-1140.

4 contendo o grupo alifático. Mais especificamente, para a obtenção destes compostos **5** foram utilizados 1,5 equiv de Sm^0 em CH_3OH a $45\text{ }^\circ\text{C}$ por 6 h. Enquanto que para obter de modo seletivo o alqueno e o alcano correspondente são utilizados 3,0 e 5,5 equiv de Sm^0 , respectivamente.



Esquema 23

Horibe e col.⁴³ descreveram o uso do sistema $\text{LiAlH}_4\text{-EtOAc}$ (1:1) em THF para promover a reação estereosseletiva de hidrobromação de 1,1-dibromoalquenos **4** (Esquema 24). Neste estudo, foi obtido uma série de (E)-bromoarilalquenos **5** substituídos com diferentes grupos como: CH_3 , CH_3O , Cl, $i\text{Pr}$, 2-F-4-Br. Devido ao meio reacional redutor, quando utilizado o grupo CH_3CO_2 ligado ao anel aromático do 1,1-dibromoarilalqueno, houve a formação do produto contendo a unidade CH_2OH , derivada da reação de redução paralela.



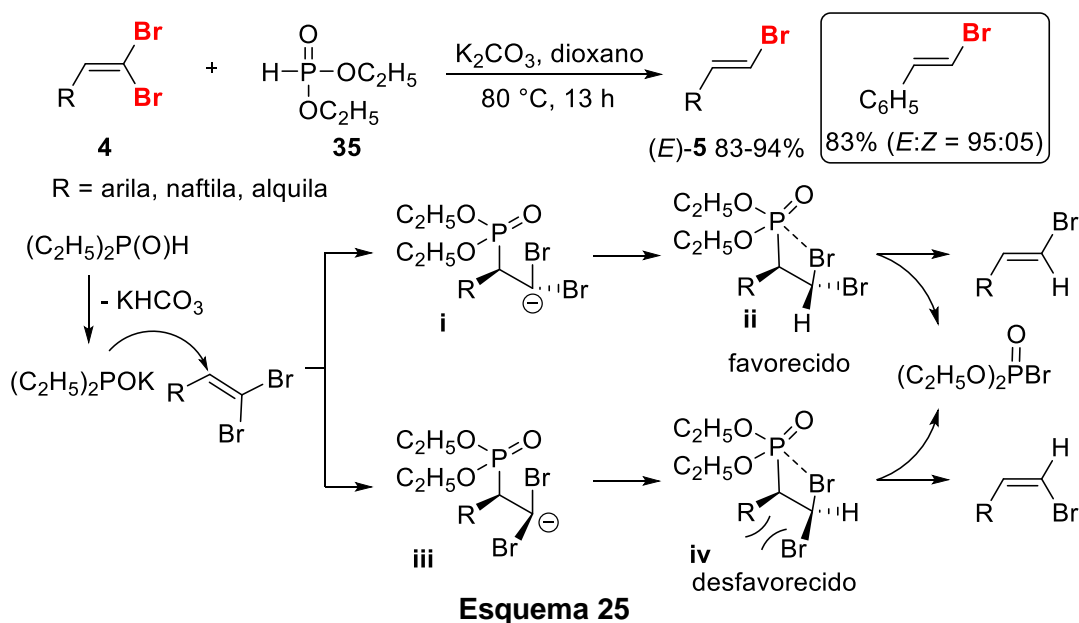
Esquema 24

Em 2015, foi publicado um estudo que retrata a reação de redução altamente estereosseletiva de 1,1-dibromociclopropano, bem como, de 1,1-dibromoalquenos **4** utilizando a combinação de dietilfosfito **35** e carbonato de potássio em 1,4-dioxano como solvente (Esquema 25).⁴⁴ Os produtos monobromados **5** foram isolados em altos rendimentos após 13 h de reação, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética a $80\text{ }^\circ\text{C}$. Neste trabalho, os autores discutem uma possível rota mecanística para a formação seletiva do isômero de configuração (E). Para isso, em um primeiro momento é formada a espécie reativa de fósforo pela reação entre a base e o dietilfosfito. A seguir, a adição do

⁴³ Horibe, H.; Kondo, K.; Okuno, H.; Aoyama, T. *Synthesis* **2004**, 986-988.

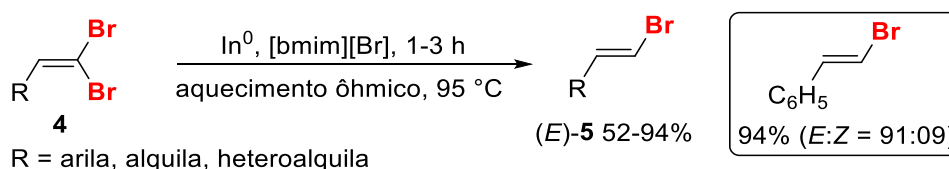
⁴⁴ Zhao, Y.; Chen, T.; Wang, X.-B.; Han, L.-B. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, 190, 1820-1827.

ânion de fósforo a ligação dupla, leva a formação do intermediário **i** ou **iii** que sofre protonação gerando o intermediário **ii** ou **iv**. O produto é obtido após a eliminação do $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{Br}$. Ainda, é proposta a interação do átomo de bromo com o grupo fosforila gerando um intermediário chave **ii** determinante na estereoquímica do produto formado. Devido à repulsão entre o grupo R e outro átomo bromo a formação do intermediário **ii** é mais favorecida do que o **iv**.



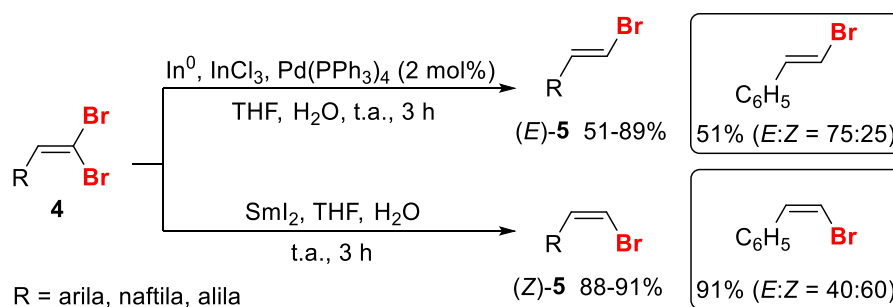
Soengas e col.⁴⁵ exploraram a combinação de aquecimento ôhmico e líquidos iônicos para promover a reação de hidródebromação de 1,1-dibromoalquenos **4** utilizando índio metálico (Esquema 26). Neste estudo foi aplicado o líquido iônico brometo de 1-butil-3-metilimidazólio [bmim][Br] como solvente a temperatura de 95 °C por 1 a 3 h de reação, no qual, os alquenos **5** correspondentes foram isolados em excelentes rendimentos e alta seletividade para a formação do produto de configuração (*E*). Esta metodologia foi estendida a substratos de maior complexidade estrutural como derivados de açúcares, cromona e contendo grupos arila substituídos com OCH_3 , OBn , Cl , Br , CN e CO_2CH_3 . Os autores ainda descrevem a comparação da seletividade e do rendimento desta metodologia ao aquecimento convencional e os resultados indicam que o aquecimento ôhmico é mais rápido e eficiente.

⁴⁵ Soengas, R. G.; Silva, V. L. M.; Pinto, J.; Rodríguez-Solla, H.; Silva, A. M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 99-107.



Esquema 26

O mesmo grupo de pesquisa desenvolveu um método alternativo para a reação de hidrobromação de 1,1-dibromoalquenos **4** mediado por índio (sistema $\text{In}^0/\text{InCl}_3/\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) para a síntese dos produtos **5** preferencialmente de configuração (*E*) (Esquema 27).⁴⁶ Alternativamente, ao aplicar o diiodeto de samário (SmI_2) a esta reação de redução, foram obtidos os bromoalquenos **5** preferencialmente de configuração (*Z*). Porém em nenhum dos casos estudados neste trabalho foram isolados compostos com uma boa estereosseletividade, ao comparar aos métodos descritos anteriormente nessa revisão.



Esquema 27

2.4. Aplicação do sistema $\text{Te}^0/\text{NaBH}_4$ em reduções

Com base em suas propriedades únicas, são descritos na literatura vários estudos envolvendo compostos de telúrio aplicados tanto na química orgânica quanto na inorgânica.⁴⁷ Consequentemente, são relatados a versatilidade do emprego de reagentes de telúrio, tais como o telureto de sódio (Na_2Te) e o telureto de sódio e hidrogênio (NaHTe) em síntese orgânica.⁴⁸ Mais especificamente, estes podem estar envolvidos na obtenção de

⁴⁶ Soengas, R. G.; Rodríguez-Solla, H.; Silva, A. M. S. *Synlett* **2016**, 1096-1099.

⁴⁷ Chivers, T.; Laitinen, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1725-1739.

⁴⁸ (a) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* **1991**, 793-817; (b) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* **1991**, 897-919; (c) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1613-1679.

organoteluretos,⁴⁹ na clivagem de ésteres,⁵⁰ epóxidos⁵¹ ou aziridinas⁵² e em reações de ciclização.⁵³

De modo geral, as espécies de telureto de sódio (Na_2Te) e o telureto de sódio e hidrogênio (NaHTe) são geradas *in situ*, sob atmosfera de nitrogênio, através da reação entre o telúrio elementar e NaBH_4 em diferentes solventes (tais como EtOH, DMF, THF e H_2O),⁵⁴ razões estequiométricas⁵⁵ e condições de reação.⁵⁶ Não há concordância na literatura relacionando a formação do intermediário nucleofílico de telúrio e o método empregado. De modo geral, a maioria dos autores descrevem o composto gerado *in situ* pela coloração da solução, sendo violeta para o NaHTe e incolor para o Na_2Te .

Independentemente do intermediário gerado, por anos, o sistema $\text{Te}^0/\text{NaBH}_4$ foi aplicado em reações de redução de diferentes grupos funcionais, como descrito no livro de Nicola Petragnani e Hélio Stefani em 2007.⁵⁷ Como por exemplo, NaHTe (2,5 equiv) foi aplicado na redução seletiva da ligação dupla de compostos carbonílicos α,β -insaturados **36** (Esquema 28).⁵⁸ Neste estudo foram utilizados diferentes compostos carbonílicos **36**, tais como aldeídos, cetonas, ésteres e lactonas, sendo que alguns destes são componentes de óleos essenciais, como o cinamaldeído, a (-)-carvona, a pulegona, a α -ionona, a β -ionona, o citral e a verbenona. O procedimento descrito pelos autores para realizar a redução seletiva é através da geração *in situ* do NaHTe , utilizando telúrio elementar **2b** e 2,4 equiv de NaBH_4 em etanol, sob agitação, aquecimento e atmosfera de argônio por um período de 15 minutos, até a solução adquirir uma coloração violeta.

⁴⁹ Borges, E. L.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Perin, G. *New J. Chem.* **2016**, 40, 2321-2326.

⁵⁰ Chen, J.; Zhou, X. J. *Synthesis* **1987**, 586-587.

⁵¹ Barton, D. H. R.; Fekih, A.; Lusinch, X. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6197-6200.

⁵² Pepito A. S.; Dittmer, D. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7920-7925.

⁵³ Landis, C. A.; Payne, M. M.; Eaton D. L.; Anthony, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1338-1339.

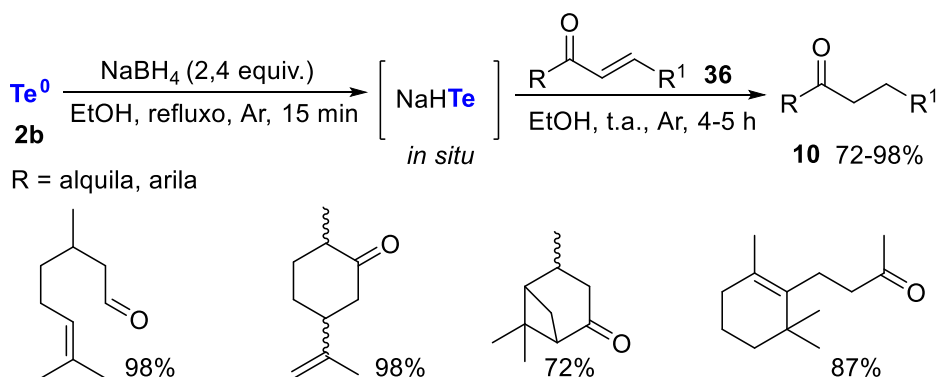
⁵⁴ (a) Huang, X.; Pi, J.-H.; Huang, Z.-Z. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, 67, 177-182; (b) Huang, X. Zhang, H.-Z. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 97-105.

⁵⁵ Huang, X.; Pi, J.-H. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2297-2300.

⁵⁶ Engman, L. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1988**, 38, 105-117.

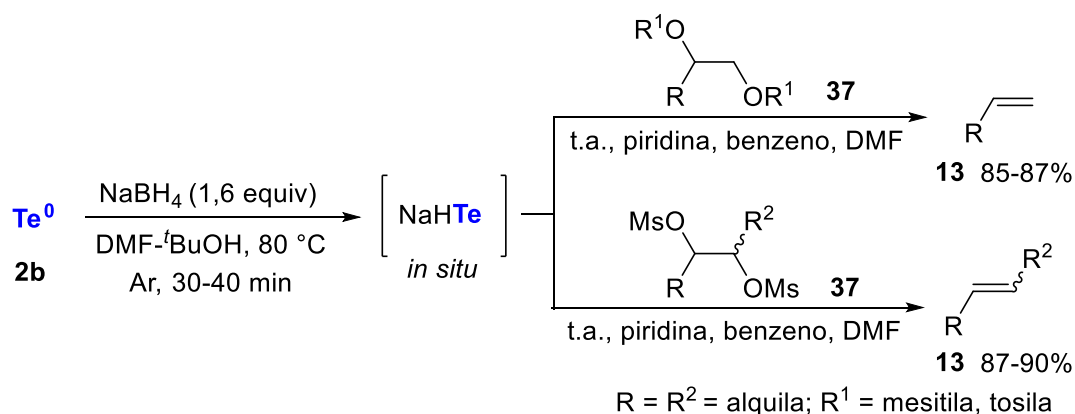
⁵⁷ Petragnani N.; Stefani, H. A. *Tellurium in Organic Synthesis: Second, Updated and Enlarged Edition*, Elsevier: Amsterdam, 2ed, 2007.

⁵⁸ Yamashita, M.; Tanaka, Y.; Arita, A.; Nishida, M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3500-3502.



Esquema 28

O NaHTe apresentou eficiência como agente redutor para promover a reação de desulfonação de *vic*-dimesilatos ou *vic*-ditosilatos **37** para a formação de alquenos **13** (Esquema 29).⁵⁹ A geometria dos compostos obtidos **13** são diretamente dependentes dos materiais de partida utilizados, assim, o isômero *trans* originou o alqueno **13** de configuração *trans* enquanto que o *eritro* originou o produto **13** de configuração *cis*. Os alquenos terminais **13** foram isolados após 6-8 h, em bons rendimentos, ao usar 1,5 equiv do reagente nucleofílico de telúrio. Já, os alquenos internos **13** necessitaram de um maior tempo de reação (20-24 h) bem como 2,5 equiv de NaHTe.



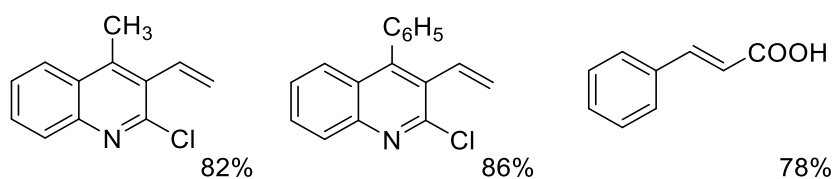
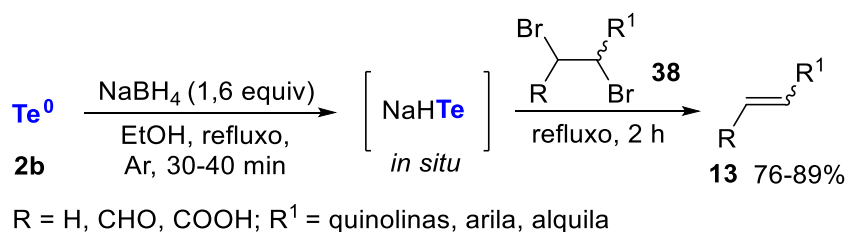
Esquema 29

De maneira similar, *vic*-dibromoalquenos **38** podem ser transformados nos seus respectivos alquenos **13**, como descrito por Ramasamy e col.⁶⁰ utilizando 1,0 equiv do telureto de sódio e hidrogênio (Esquema 30). A partir de

⁵⁹ Bargues, V.; Blay, G.; Fernandez, J.; Pedro, J. R. *Synlett* **1996**, 655-656.

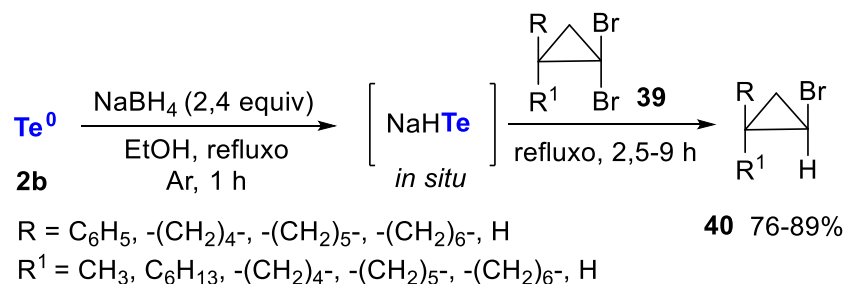
⁶⁰ Ramasamy, K.; Kalyanasundaram, S. K.; Shanmugam, P. *Synthesis* **1978**, 311-312.

uma β -eliminação do tipo bimolecular, os produtos **13** foram isolados em bons rendimentos pós 2 h de refluxo em etanol. Neste trabalho foram aplicados, com seletividade, compostos cinâmicos e derivados da quinolina. Diferentemente do caso descrito acima, quando utilizado o isômero eritro foi isolado o ácido *trans*-cinâmico em 78% de rendimento.



Esquema 30

Osuka e col.⁶¹ em 1984 descreveram a reação de monodebromação de *gem*-dibromociclopropanos **39** utilizando 2,5 equiv de NaHTe sob refluxo em etanol (Esquema 31). Neste trabalho os autores compararam o uso do NaHTe e apenas o NaBH₄ para a síntese dos bromociclopropanos **40**, no qual, tanto a estereoquímica quanto o rendimento apresentaram significativa diferença e o reagente de telúrio apresentou superioridade na transformação. Adicionalmente, foi descrito que o reagente NaHSe não reage da mesma forma, salientando assim, a importância do átomo de telúrio.



Esquema 31

⁶¹ Osuka, A.; Takechi, K.; Suzuki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 303-304.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir serão apresentados e discutidos de forma sistemática, os resultados obtidos durante o período de doutorado. Primeiramente serão abordados os resultados dos testes da otimização reacional para a síntese de selenetos de bis-vinila através da hidrosselenação do fenilacetileno, seguidos dos resultados relacionados ao escopo reacional. Por fim, serão abordados os dados espectrais do seleneto de bis-estirila obtido neste trabalho, bem como, o estudo de sua aplicação em síntese orgânica.

Na sequência, serão descritos os estudos da otimização reacional para a hidrodébromação do 1,1-dibromovinilbenzeno, seguido dos resultados da versatilidade do método para a formação de diferentes bromoalquenos. Ainda, serão abordados os dados espectrais do (2-bromovinil)benzeno obtido neste trabalho. Além disso, será discutido a proposta mecanística e o estudo de sua aplicação em síntese orgânica.

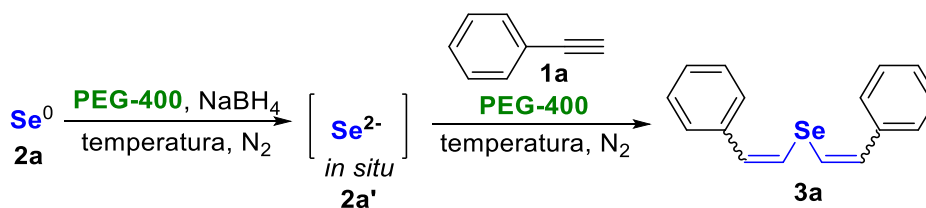
3.1. Hidrosselenação de alquinos arílicos

Para a realização deste trabalho, as primeiras reações tiveram o objetivo de determinar as melhores condições reacionais para a obtenção dos selenetos de bis-vinila. Primeiramente, para este estudo, foi escolhido o polietileno glicol (PEG-400) como solvente verde, visto que, além de suas interessantes propriedades (alta estabilidade térmica, não volátilidade, baixo custo e baixa toxicidade)²⁶ este é utilizado eficientemente em um significativo número de trabalhos envolvendo compostos organocalcogênicos como já destacado anteriormente nessa tese de doutorado.

3.1.1. Otimização das condições reacionais

De modo a iniciar os estudos, foram escolhidos como materiais de partida o fenilacetileno **1a**, selênio elementar **2a** e hidreto de boro e sódio (NaBH₄), sob atmosfera de nitrogênio para a formação do respectivo seleneto de bis-vinila **3a** (Esquema 32). Nos testes para a otimização da reação, foram avaliados o comportamento reacional através do rendimento, frente ao tempo e temperatura (Tabela 1).

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 32

Inicialmente, a mistura de 0,5 mmol de selênio elementar **2a** e NaBH_4 (0,8 mmol) em PEG-400 foram agitados à temperatura ambiente por 1 h para gerar *in situ* a espécie nucleofílica de selênio **2a'**. A redução do selênio foi acompanhada pela mudança de coloração da solução reacional, de cinza para incolor. Após este tempo, foi adicionado o fenilacetileno **1a** (1,0 mmol) ao balão reacional e, após 12 h de reação e etapas de extração e purificação, o produto **3a** foi obtido em 12% de rendimento (Tabela 1, linha 1).

Tabela 1: Otimização reacional para a síntese do seleneto de bis-vinila **3a**.^a

Linha	Temperatura	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	t.a.	12	12
2	40 °C	12	42
3	60 °C	2	40
4	60 °C	3	72
5	60 °C	5	92
6	80 °C	5	30

^a Condições reacionais: fenilacetileno **1a** (1,0 mmol), selênio elementar **2a** (0,5 mmol), NaBH_4 (0,8 mmol) e PEG-400 (3,0 mL) sob atmosfera de nitrogênio. ^b Rendimentos do produto **3a** isolados por coluna cromatográfica, o qual foi obtido como uma mistura dos (*Z,Z*)- e (*Z,E*)-isômeros.

A fim de melhorar o rendimento obtido para o produto **3a**, um novo teste foi realizado com um aumento da temperatura reacional, esta procedeu de maneira lenta a 40 °C, nesta condição reacional, o produto **3a** foi obtido em 42%

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

de rendimento após 12 h (Tabela 1, linha 2). Ao comparar esses resultados, foi observado que a temperatura exerceu influência no rendimento do produto **3a** no mesmo tempo de reação. Em um novo teste aumentou-se ainda mais a temperatura do banho de óleo para 60 °C e assim, o produto esperado foi obtido em rendimento semelhante em apenas 2 h (Tabela 1, linha 3).

Após, foi avaliado o tempo reacional adequado a 60 °C (Tabela 1, linhas 4 e 5) e foi observado que para um melhor rendimento são necessárias 5 h de reação, no qual o produto **3a** foi isolado como uma mistura dos (Z,Z)- e (Z,E)-isômeros (razão Z,Z:Z,E de 80:20) em 92% de rendimento. Um teste adicional usando a temperatura de 80 °C foi realizado, no entanto, ao acompanhar a reação por cromatografia de camada delgada (CCD) e por cromatografia a gás acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM), pode-se observar a formação de subprodutos derivados da hidrogenação das ligações duplas. Ao isolar o produto **3a**, o mesmo foi obtido em um menor rendimento quando comparado às condições mais brandas (Tabela 1, linha 6).

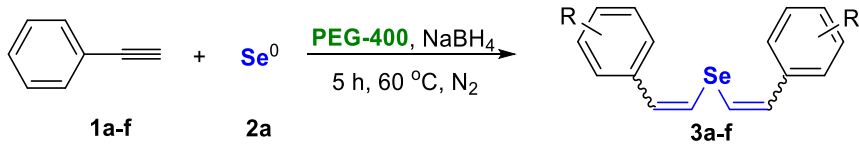
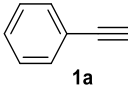
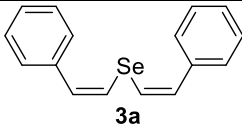
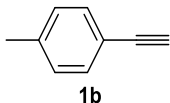
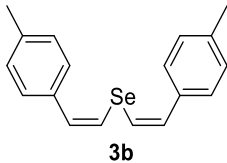
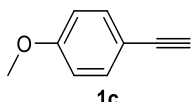
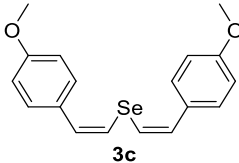
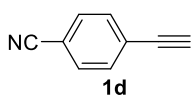
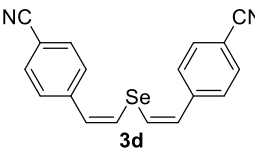
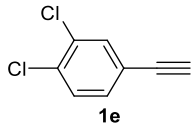
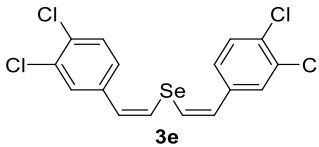
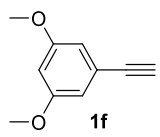
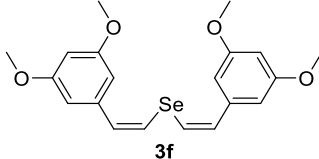
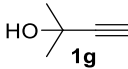
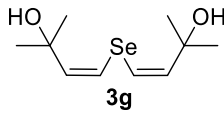
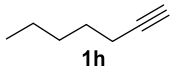
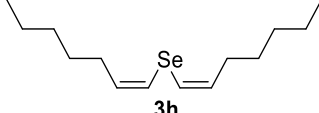
Assim, ao analisar os resultados apresentados na Tabela 1, foi estabelecido como a melhor condição reacional para a síntese do produto **3a**, através do uso de 0,5 mmol de selênio elementar e NaBH₄ (0,8 mmol) em PEG-400 (3,0 mL), a 60 °C sob atmosfera de nitrogênio por 0,5 h. Seguido da adição do fenilacetileno **1a** (1,0 mmol) e mantida a reação à mesma temperatura por mais 5 h (Tabela 1, linha 5).

3.1.2. Estudo da versatilidade do método

Com o propósito de estudar a eficiência do método estabelecido para a síntese de selenetos de bis-vinila, estudos com diferentes alquinos terminais foram avaliados sob as mesmas condições reacionais pré-estabelecidas. Com uma inspeção mais detalhada dos resultados apresentados na Tabela 2, observa-se que o procedimento é eficiente frente a uma variedade de substratos contendo a unidade arílica empregados. De modo geral, os produtos **3a-f** foram obtidos de bons a excelentes rendimentos e apresentando alta seletividade para o isômero de configuração (Z). A determinação da proporção isomérica dos compostos será abordada na Seção 3.1.3.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 2: Síntese de seleneto de bis-vinila **3a-f** pela hidrosselenação de diferentes alquinos **1a-f**.^a

				
Linha	Alquino 1	Produto 3	Rend. (%) ^b	Proporção (Z,Z/Z,E/E,E)
1	 1a	 3a	92	80/20/00 ^c
2	 1b	 3b	82	71/15/14 ^d
3	 1c	 3c	77	77/23/00 ^{d,e}
4	 1d	 3d	74	53/43/04 ^c
5	 1e	 3e	93	100/00/00 ^c
6	 1f	 3f	78	80/20/00 ^{c,e}
7	 1g	 3g	nr	-
8	 1h	 3h	nr	-

^a Condições reacionais: alquinos **1** (1,0 mmol), selênio elementar **2a** (0,5 mmol), NaBH₄ (0,8 mmol) e PEG-400 (3,0 mL) sob atmosfera de nitrogênio. ^b Rendimentos dos produtos **3a-f** isolados por coluna cromatográfica. ^c Configuração determinada por RMN ¹H do produto puro. ^d Configuração determinada por CG/EM do produto puro. ^e Reação realizada a 90 °C; nr = não reagiu.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Ao analisar os resultados, foi observado que o comportamento da reação apresentou influência significativa relacionada aos efeitos eletrônicos de grupos ligados ao anel aromático dos alquinos. Por exemplo, a presença do grupo $\text{CH}_3\text{O}-$, fortemente doador de elétrons ligado aos acetilenos **1c** e **1f** reduziu a reatividade; assim, foi necessário um aumento da temperatura reacional ($90\text{ }^\circ\text{C}$) para isolar os respectivos selenetos de bis-vinila **3c** e **3f** em bons rendimentos (Tabela 2, linhas 3 e 6).

Este efeito desativante de certos grupos ligados ao anel aromático foi menos pronunciado, quando foi utilizado o 4-tolilacetileno **1b**, que reagiu sob as condições pré-estabelecidas na otimização, em que produto desejado **3b** foi isolado após 5 h de reação em 82% de rendimento. Neste caso, pequenas quantidades do isômero de configuração (*E,E*) foram detectadas em adição à mistura de (*Z,Z*)- e (*Z,E*)-isômeros (Tabela 2, linha 2). Por outro lado, a reação foi menos afetada quando utilizado grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático dos alquinos arílicos. Quando empregado o 3,4-diclorofenilacetileno **1e**, o produto correspondente **3e** foi obtido em 93% de rendimento, em que o (*Z,Z*)-seleneto de bis-vinila foi obtido como único isômero (Tabela 2, linha 5), enquanto que ao utilizar o 4-etinilbenzonitrila **1d**, foi possível isolar o produto **3d** em 74% de rendimento, como uma mistura de isômeros de configuração (*Z,Z*), (*Z,E*) e (*E,E*) na razão de 53:43:04 (Tabela 2, linha 4).

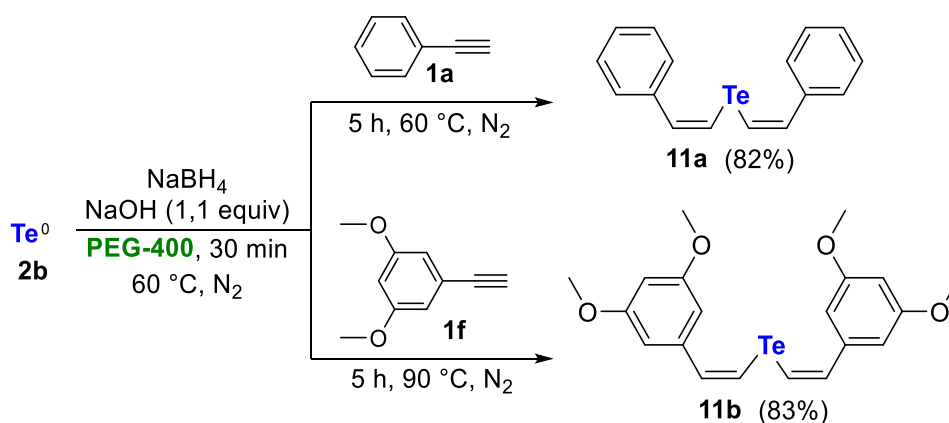
Em estudos adicionais, foi avaliado a aplicação de outros alquinos terminais, utilizando o álcool de 1,1-dimetilpropargila **1g** e o hept-1-ino **1h**. No entanto, não houve a formação dos produtos esperados, provavelmente devido a formação de um intermediário não estabilizado. Ao fim, os alquinos de partida foram recuperados (Tabela 2, linhas 7 e 8).

Assim esta metodologia, que utiliza o sistema $\text{Se}^0/\text{NaBH}_4/\text{PEG-400}$, foi eficientemente empregada para a obtenção de selenetos de bis-vinila através da hidrosselenação de alquinos arílicos terminais e, apresenta algumas vantagens sintéticas frente a outras metodologias descritas e já citadas. Pode ser destacada a utilização direta de reagentes obtidos de fontes comerciais, sem a necessidade de etapas adicionais para preparação de materiais de partida e, consequentemente menor formação de subprodutos. Além da formação

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

preferencial dos isômeros de configuração (*Z,Z*) em rendimentos superiores aos descritos por outras metodologias.

Adicionalmente, foi realizado um teste reacional com o fenilacetileno **1a** (1,0 mmol) e telúrio elemental **2b** (0,5 mmol) nas mesmas condições pré-estabelecidas, ou seja, NaBH₄ (0,8 mmol) em PEG-400 (3,0 mL) a 60 °C sob N₂ por 5 h (Esquema 33). O telureto de bis-vinila **11a** foi obtido com rendimento moderado (40%) quando comparado ao seu análogo contendo selênio (92%). No entanto, este foi obtido exclusivamente na forma isomérica (*Z,Z*). Com o intuito de aumentar esse rendimento, foi realizado outro teste na presença de NaOH (1,1 equiv), como descrito por Tucci e col.^{19a} em uma reação similar. Assim, o produto **11a** foi isolado em 82% de rendimento após 5 h de reação sob agitação e temperatura de 60 °C. Através dessa metodologia também foi possível sintetizar o telureto de bis(3,5-dimetoxiestirila) **11b** em 83% de rendimento, ao realizar a reação utilizando o 3,5-dimetoxifenilacetileno **1f** a 90 °C por 5 h (Esquema 33).



Esquema 33

3.1.3. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e carbono-13 (RMN ¹³C) e processados no *software* MestreNova versão 9, bem como análise de massas (EM) processadas no *software* GCMSsolution. Os dados dos compostos que não são inéditos foram comparados aos da literatura e houve concordância entre eles.

Para discussão dos espectros foram escolhidos o RMN ¹H e ¹³C do produto **3a** (Figuras 4 a 7).

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Ao analisar a estrutura da molécula alvo deste trabalho, é possível observar que a mesma pode ser encontrada na forma de três isômeros e, devido às suas polaridades semelhantes não é possível separá-los através da técnica de cromatografia em coluna. Portanto, foi realizada a caracterização prévia do composto **3a** com o auxílio do CG/EM. Nesta fase, observaram-se dois picos no cromatograma na proporção de 88:12, ao analisar os respectivos espectros de massas foi observado o íon molecular de razão m/z de 286 indicando a formação de dois isômeros. A fim de determinar qual era o isômero majoritário do composto **3a** foi realizada a análise espectral de RMN de hidrogênio.

Uma pequena quantidade do composto **3a** puro foi solubilizada em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetida a análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio na frequência de 500 MHz. No espectro gerado podemos observar na região compreendida entre 7,20 e 7,38 ppm um multipletto de integral relativa a 10 H referentes aos hidrogênios das fenilas do composto majoritário, que está sobreposto ao outro isômero (Figura 4).

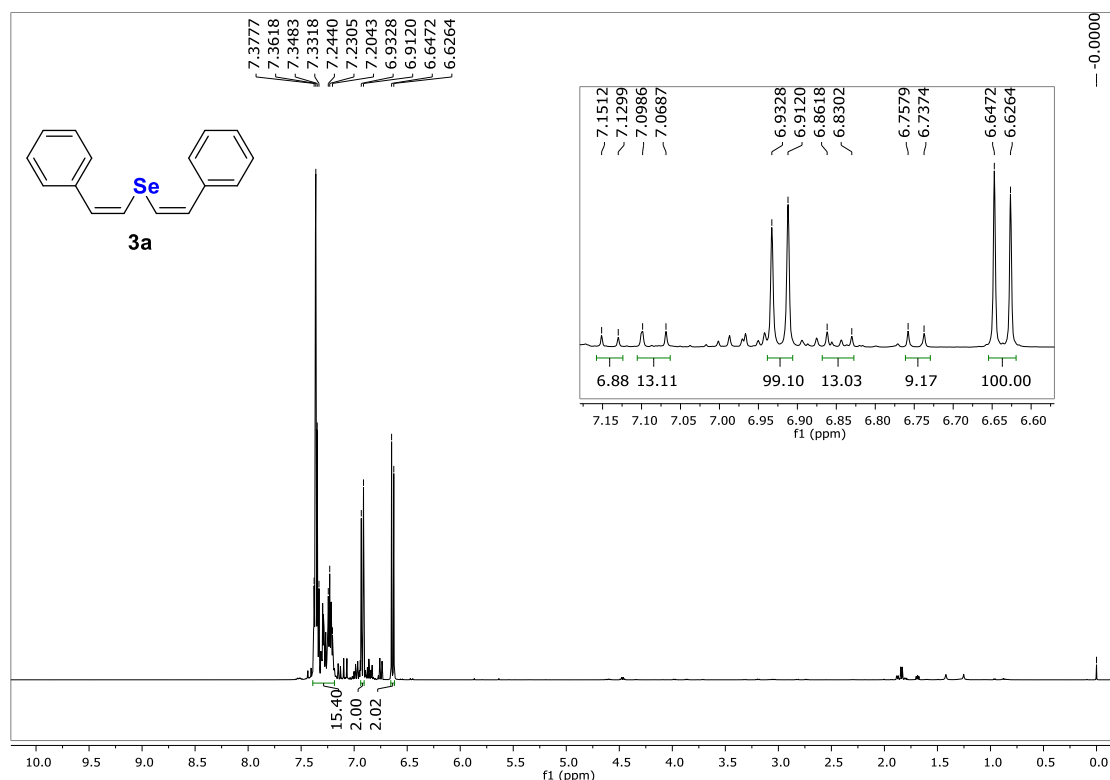


Figura 4. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

Ao analisar a região dos prótons vinílicos, é possível observar seis dupletos (Figura 5). Em um deslocamento químico de 6,92 ppm há um duplete,

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

com integral relativa a 2 H, referentes aos hidrogênios H^A geminais ao átomo de selênio, o qual apresenta uma constante de acoplamento calculado de $J = 10,4$ Hz, valor que corresponde a configuração (*Z*) do composto simétrico **3a**. O mesmo se aplica ao duplete em 6,64 ppm que representa o átomo de hidrogênio H^B ligado na posição beta ao átomo de selênio. Estes dados extraídos do espectro conferem com os valores já descritos por Testaferri e col.¹⁴ para este composto e, combinados com a integral relativa calculada, conclui-se que o isômero de maior proporção é de fato o (*Z,Z*).

Também foram encontrados os sinais característicos da configuração do isômero (*E,Z*) não simétrico. Na região de 6,75 e 7,14 ppm observa-se dois dupletos relativos aos átomos de H^E e H^C da porção vinílica (*Z*), que apresenta a constante de acoplamento de $J = 10,4$ Hz. Em $\delta = 6,85$ e 7,08 ppm outros dupletos atribuídos aos átomos de hidrogênio H^F e H^D da porção (*E*) da molécula **3a** com a constante de acoplamento de $J = 15,4$ Hz (Figura 5). Os átomos de hidrogênios ligados a carbonos dos anéis aromáticos do isômero (*Z,E*) ficaram sobrepostos ao do isômero (*Z,Z*).

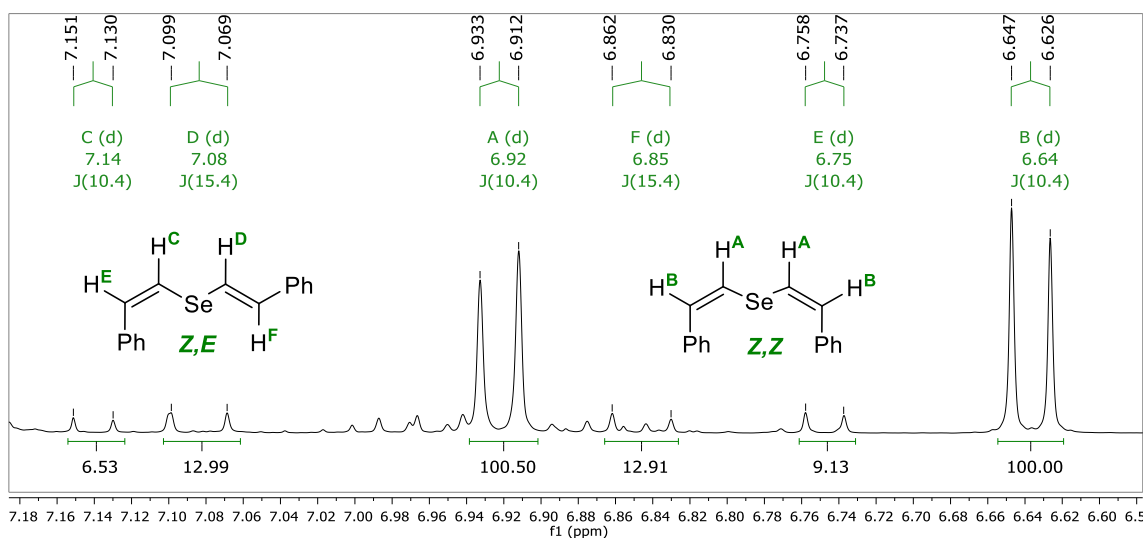


Figura 5. Ampliação do espectro de RMN 1H do composto **3a** na região vinílica.

Considerando a formação dos isômeros (*Z,Z*) e (*Z,E*), ao analisar o espectro de RMN ^{13}C do composto **3a**, a uma frequência de 125 MHz, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos das moléculas, totalizando 18 sinais (Figura 6).

Devido à simetria do isômero (*Z,Z*), este apresenta 6 sinais, dos quais quatro são referentes aos carbonos dos anéis aromáticos em $\delta = 137,0$; 128,4;

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

128,2; 127,3 ppm considerando que dois sinais são sobrepostos. No deslocamento químico de 123,4 e 130,2 ppm, encontram-se os sinais relativos aos carbonos vinílicos da ligação dupla nas posições 2 e 1, respectivamente (Figura 6).¹⁴

Para o composto (*E,Z*), são observados os 12 sinais, característico deste isômero. Seus deslocamentos químicos são 136,7; 134,7; 128,6; 128,6; 127,9; 127,6; 126,4; 125,9 ppm. No qual, os carbonos vinílicos ligados ao átomo de selênio aparecem em 134,1 e 130,5 ppm e os outros dois carbonos com hibridização sp^2 da ligação dupla nos deslocamentos de 121,4 e 119,5 ppm (Figura 6).¹⁴

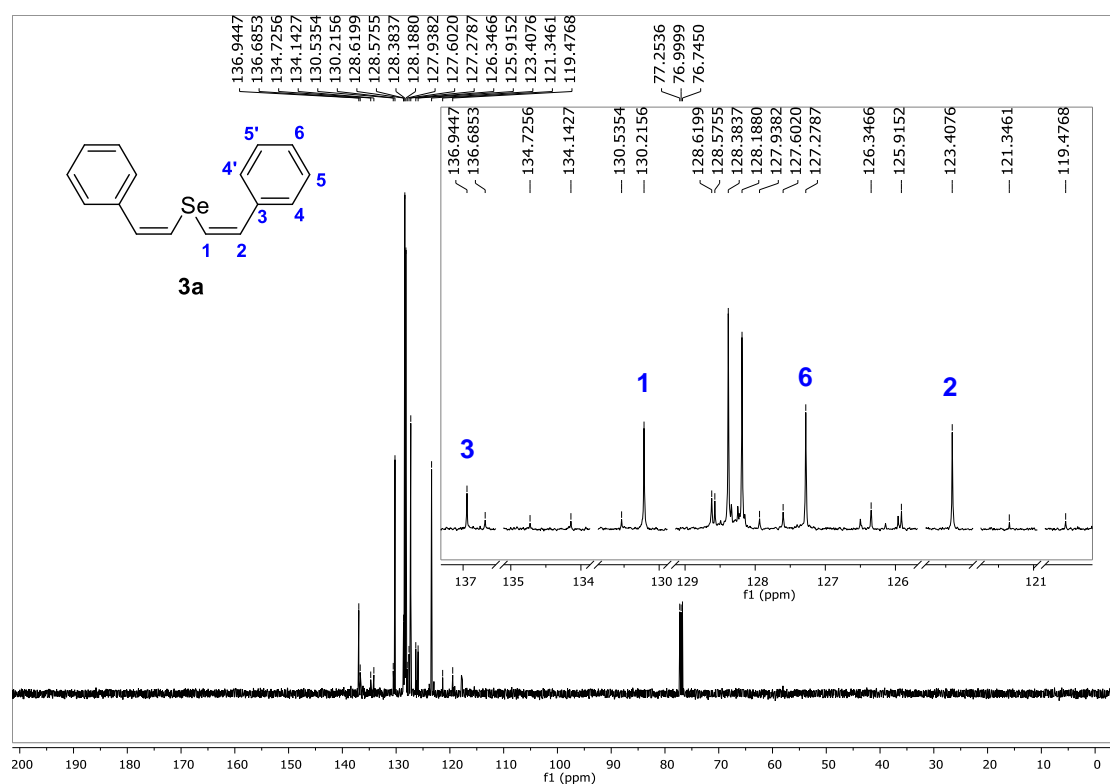


Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 3a.

3.1.4. Aplicação sintética

A fim de demonstrar a aplicabilidade sintética para os compostos obtidos, investigou-se a reação de acoplamento cruzado catalisada por ferro de selenetos de bis-vinila com reagentes de Grignard, para a síntese de alquenos

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

dissubstituídos como descrito em um trabalho publicado por Silveira e col.²⁰ em 2010.

Ao visar uma aplicabilidade sintética de interesse farmacológico foi realizada a síntese do resveratrol trimetiléter **13a**, um análogo do resveratrol (3,4',5-trihidroxiestilbeno), que é um composto de ocorrência natural presente em uvas, amendoins e amoras.⁶² Este composto e seus análogos metoxilados apresentam atividades biológicas que beneficiam a saúde humana, incluindo propriedades anti-oxidantes,⁶³ anti-inflamatória,⁶³ anticâncer⁶⁴ e efeito antibacteriano contra danos neuronais.⁶⁵ No entanto, estes compostos são obtidos apenas em pequenas quantidades por extração de produtos naturais e, por isso, o desenvolvimento de estratégias gerais e simples para a preparação de compostos estilbenóides tornou-se um importante objetivo.⁶⁶

Após síntese e purificação do composto **3f**, este reagiu com o composto organometálico **12a**, em uma reação catalisada pelo composto Fe(acac)₃ à temperatura ambiente.²⁰ Esta reação proporcionou o respectivo alqueno **13a** em 77% de rendimento nas duas formas isoméricas em apenas 4 h. Considerando a razão isomérica do material de partida, esta reação foi estereoconservativa, em que o produto desejado foi obtido como uma mistura de *Z:E* na razão de 73:27 (Esquema 34). Para a síntese do resveratrol é sugerido na literatura a reação de isomerização da ligação dupla, seguido da desproteção das metoxilas ligadas aos anéis aromáticos do composto **13a** para a formação do produto de interesse substituído com grupos hidroxilas.^{66c}

⁶² Neves, A. R.; Lúcio, M.; Lima, J. L. C.; Reis, S. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 1663-1681.

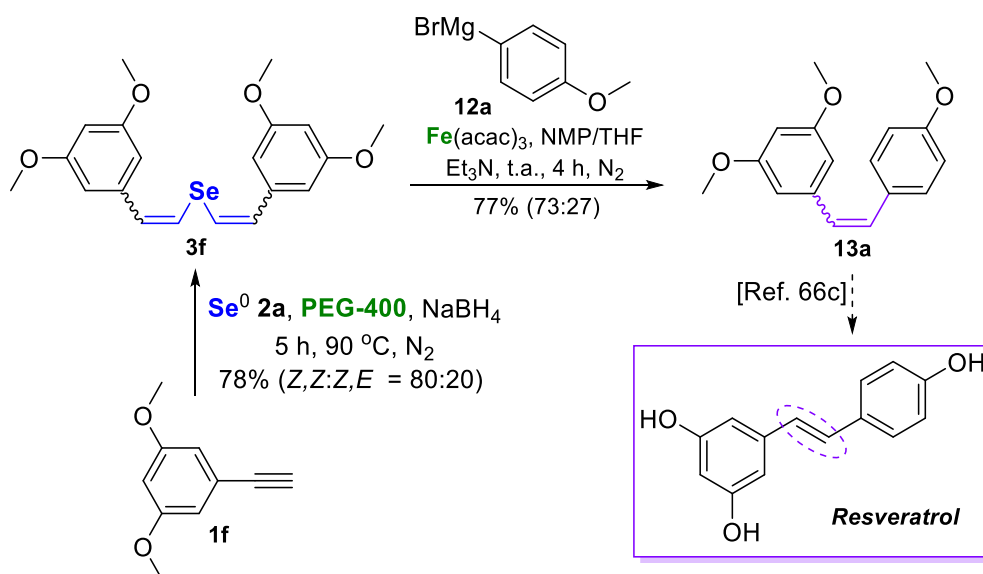
⁶³ Liu, P.-L.; Chong, I.-W.; Lee, Y.-C.; Tsai, J.-R.; Wang, H.-M.; Hsieh, C.-C.; Kuo, H.-F.; Liu, W.-L.; Chen, Y.-H.; Chen, H.-L. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 9480-9487.

⁶⁴ (a) Ting, H.; Wei, J.; Huai-Ming, D.; Sheng-Xiang, Q.; Yu, L. *Chin. J. Nat. Med.* **2015**, *13*, 375-382; (b) Park, S.; Cha, S.-H.; Cho, I.; Park, S.; Park, Y.; Cho, S.; Parka, Y. *Mat. Sci. Eng. C* **2016**, *58*, 1160-1169.

⁶⁵ Hong, J. -H.; Lee, H.; Lee, S. -R. *J. Nutr. Biochem.* **2016**, *27*, 146-152.

⁶⁶ (a) Guiso, M.; Marra, C.; Farina, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 597-598; (b) Botella, L.; Nájera, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5563-5570; (c) Lara-Ochoa, F.; Sandoval-Minero, L. C.; Espinosa-Pérez, G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5977-5979; (d) Brown, J. W.; Jarennattananon, N. N.; Otto, T.; Wang, J. L.; Glöggler, S.; Bouchard, L. -S. *Catal. Commun.* **2015**, *65*, 105-107.

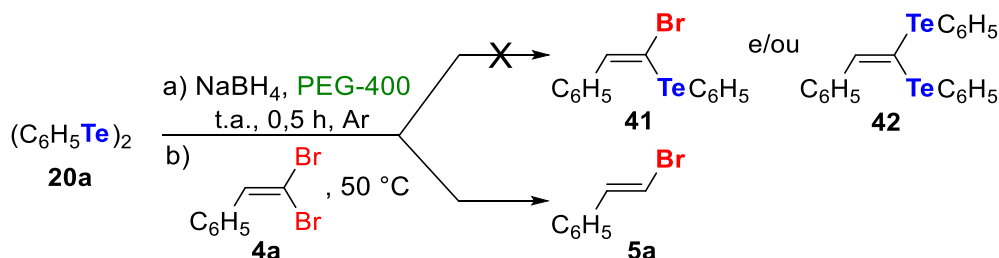
3 - Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 34

3.2. Hidrodebromação de 1,1-dibromoalquenos

Visando os excelentes resultados obtidos na síntese de selenocetenoacetais^{8d} apresentada na Seção 2.2. desta tese de doutorado, bem como o nosso interesse na síntese de calcogenoalquenos, nós exploramos a metodologia previamente descrita para a obtenção (*E*)-1-bromo-1-teluroalquenos **41** e/ou telurocetenoacetais **42**. Nos estudos iniciais, foram gerados *in situ* uma espécie nucleofílica de telúrio, a partir da redução do ditelureto de difenila com NaBH_4 em PEG-400 como solvente a 50 °C, a qual reagiu com o 1,1-dibromoalqueno **4a**. Após o termino da reação, o produto obtido foi identificado através de CG/EM e, diferentemente ao seu análogo de selênio, o grupo orgânico de telúrio não foi incorporado ao material de partida. A espécie de telúrio promoveu uma reação de hidrodebromação, favorecendo a formação do bromoalqueno **5a** (Esquema 35).



Esquema 35

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Visto a importância desta estratégia sintética em química orgânica, aliada a estudos da aplicação de telúrio elementar descritos na literatura e já destacados neste trabalho, realizamos testes utilizando Te^0 em quantidades catalíticas. Nestes estudos, foram avaliadas as melhores condições reacionais e aplicamos a espécie nucleofílica de telúrio na hidrobromação estereosseletiva de diversos 1,1-dibromoalquenos, os resultados obtidos estão apresentados a seguir:

3.2.1. Otimização das Condições Reacionais

Primeiramente, foi escolhido o 1,1-dibromoalqueno **4a**, telúrio elementar em pó e NaBH_4 como reagentes padrão para estabelecer a melhor condição reacional (Tabela 3). Assim, foi avaliado o rendimento do produto **5a** frente a diferentes quantidades de telúrio elementar, temperaturas e a natureza do solvente, sob atmosfera de argônio.

No experimento preliminar, uma mistura de 0,025 mmol (5 mol%) de telúrio em pó **2b** e 0,7 mmol de NaBH_4 em etanol (1,0 mL) foi agitada a 50 °C por 0,5 h sob atmosfera de argônio, sob essas condições foi gerado *in situ* a espécie de telúrio nucleofílica e, com base em estudos com selênio **2a** descritos na literatura, foi assumido o intermediário como: $\text{Na}_2\text{Te}[\text{B}(\text{OEt})_3]_2$ (olhar Seção 3.2.3). A redução do telúrio elementar foi acompanhada pela mudança de coloração da mistura reacional, a qual gradualmente é alterada de uma suspensão cinza à violeta que, por fim, fica completamente incolor. Após esse tempo, a mistura é resfriada à temperatura ambiente e, então foi adicionado ao frasco reacional o 1,1-dibromoalqueno **4a** (0,5 mmol) e este foi mantido na mesma temperatura sob agitação magnética por mais 1 h. Sob essas condições reacionais, foi obtido o (*E*)-bromoestireno **5a** em 73% de rendimento e uma razão isomérica *E*:*Z* = 96:04 (Tabela 3, linha 1). Este método é particularmente vantajoso quando comparados aos convencionais devido à alta seletividade para a formação da olefina de configuração (*E*). Objetivando o aumento do rendimento da reação, foram realizados testes reacionais adicionais, empregando maiores quantidades de telúrio **2b** e bons resultados foram obtidos quando foi utilizado 10 e 15 mol% de Te^0 (Tabela 3, linhas 2 e 3).

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 3: Otimização reacional da reação de hidrobromação do 1,1-dibromoalqueno **4a**.^a

Linha	Te ⁰ (mol%)	Solvente	Razão <i>E:Z</i> ^b	Rend. (%) ^c
1	5	EtOH	96:04	73
2	10	EtOH	96:04	90
3	15	EtOH	96:04	86
4	10	H ₂ O	94:06	traços
5	10	PEG-400	95:05	76
6	10	EtOH/THF	96:04	83
7	-	EtOH	48:52	traços
8 ^d	10	EtOH	-	nr
9 ^e	-	EtOH	97:03	26
10 ^f	10	EtOH	94:06	71

^a Condições reacionais: 1,1-dibromoalqueno **4a** (0,5 mmol), telúrio **2b** e NaBH₄ (0,7 mmol) em 1,0 mL do solvente sob atmosfera de argônio. ^b Razão *E/Z* foi determinada por CG a partir do bruto reacional. ^c Rendimentos do produto isolado por coluna cromatográfica. ^d Reação na ausência de NaBH₄. ^e Reação utilizando 10 mol% de (C₆H₅Te)₂ a temperatura ambiente. ^f Segunda etapa reacional ocorreu a 50 °C; nr = não reagiu.

Com o intuito de avaliar a influência do solvente na reação, foram utilizados a H₂O, o PEG-400 e uma mistura EtOH/THF na proporção de 1:1. Assim, foi observado que o EtOH apresentou maior eficiência frente aos outros solventes testados, em que, o produto **5a** foi isolado em 90% de rendimento (Tabela 3, linhas 2 vs 4-6). Ainda, foram realizados testes reacionais na ausência do telúrio **2b**, bem como, o agente redutor, não resultando no produto de hidrobromação **5a**, como indicado por análise de CG/EM (Tabela 3, linhas 7-8). Adicionalmente, foi quantificado e avaliado a aplicação de uma diferente fonte de telúrio nucleofílico sob as condições estabelecidas. Quando utilizado a solução de telurolato de fenila (10 mol%), preparado através da redução do ditelureto de difenila com NaBH₄ em EtOH a 25 °C, o bromoestireno **5a** foi isolado em apenas 26% de rendimento (Tabela 3, linha 9), mesmo após 24 h de reação, a análise por CG confirmou a presença do material de partida **4a**, até mesmo

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

quando utilizados 50 mol% do $(\text{C}_6\text{H}_5\text{Te})_2$. Por fim, quando a reação prosseguiu a 50 °C nas duas etapas, foi obtido o produto **5a** em apenas 71% de rendimento após 1 h de reação, devido a reações paralelas (Tabela 3, linha 10).

A partir dos resultados obtidos e descritos na Tabela 3, foi determinado como a melhor condição reacional o uso de 10 mol% de telúrio elementar em pó e 0,7 mmol do NaBH_4 em EtOH a 50 °C por 0,5 h sob argônio (para a geração *in situ* do $\text{Na}_2\text{Te}[\text{B}(\text{OEt})_3]_2$) seguido da adição à temperatura ambiente, do 1,1-dibromoaqueno **4a** (0,5 mmol) (Tabela 3, linha 2). Adicionalmente a esses estudos, foi avaliado o comportamento do selênio elementar **2a** sob as mesmas condições, porém, mesmo após horas de reação o produto **5a** não foi observado, comprovando que o átomo de telúrio exibe uma particular reatividade frente a esse tipo de reação.

3.2.2. Estudo da versatilidade do método

Uma vez que a melhor condição foi determinada para a síntese do composto **5a**, foram verificados o escopo reacional e as limitações do novo método de hidrodebromação promovido por telúrio, utilizando diferentes 1,1-dibromoalquenos **4** (Tabela 4). Os resultados apresentados na Tabela 4 revelam que o procedimento é aplicável a substratos que contêm grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático de vários 1,1-dibromoarilalquenos, no qual, os produtos foram isolados em altos rendimentos com seletividade superior a 93% para a formação do isômero de configuração (*E*). Os efeitos eletrônicos da unidade arílica dos 1,1-dibromoalquenos **4a-i** apresentaram influência quanto ao tempo reacional para ocorrer o consumo do material de partida. Por exemplo, os 1,1-dibromoarilalquenos substituídos com cloro, bromo ou grupo neutro reagiram mais rapidamente quando comparado a grupos doadores de elétrons como a metila ou metoxila (Tabela 4, linhas 1, 6-8 vs 2-5). Este efeito foi pronunciado quando empregados os 1,1-dibromoarilalquenos dissustituídos (Tabela 4, linhas 3 vs 4-5).

Houve um decréscimo no rendimento e na seletividade reacional quando foram utilizados substituintes na posição *orto* do anel aromático, devido ao impedimento estérico (Tabela 4, linhas 4 vs 5 e 7 vs 8). Uma redução do grupo funcional foi observada quando o alqueno contendo a unidade nitroarila **4i** foi

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

utilizado⁶⁷ resultando na anilina correspondente em 51% de rendimento após 5 h de reação (Tabela 2, linha 9). Adicionalmente, foram realizados testes utilizando derivados fenólicos (2-HOC₆H₄; 2-HO,3-CH₃OC₆H₃) e provavelmente devido a acidez do hidrogênio fenólico não foi favorecida a reação de hidrodebromação, havendo uma competição com hidreto do NaBH₄, gerando hidrogênio molecular e os respectivos boratos.

A possibilidade de aplicar esta metodologia com 1,1-dibromoalquenos contendo um grupo heteroaromático foi estudada. A reação do Na₂Te[B(OEt)₃]₂ com a 2-(1,1-dibromovinil)piridina **4j** forneceu o produto desejado **5j** em aceitável rendimento e alta seletividade isomérica após 1 h de reação (Tabela 4, linha 10). As análises dos co-produtos da reação indicam que após a mono-hidrodebromação a reação prossegue, ocasionando a formação do produto de completa debromação bem como a formação de derivados de teluroalquenos. Estas mesmas reações paralelas foram observadas quando utilizado o 1,1-dibromo-2-furiletano **4k**, que forneceu o produto esperado **5k** em 53% de rendimento após 2 h de reação (Tabela 4, linha 11).

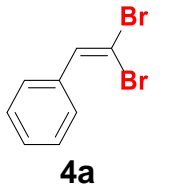
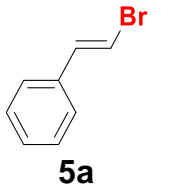
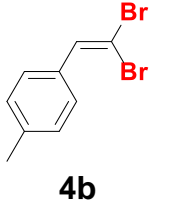
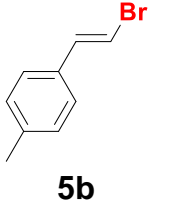
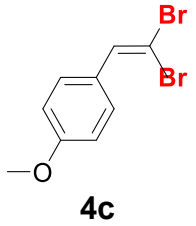
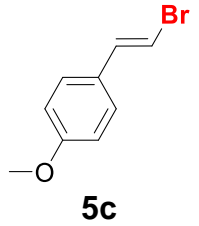
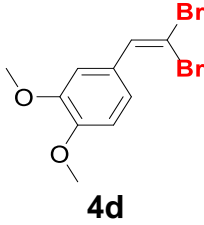
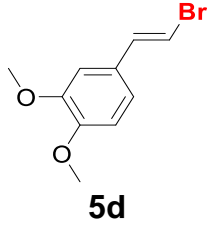
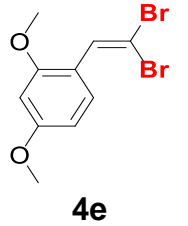
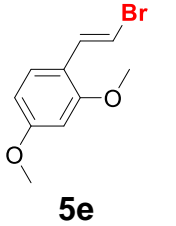
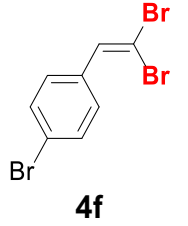
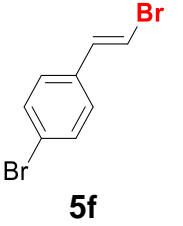
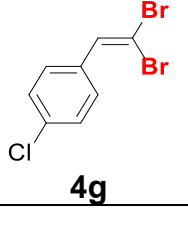
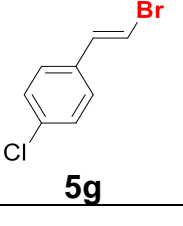
Ainda, este método apresentou quimiosseletividade quando o 1,1-dibromo-butadieno conjugado **4l** foi utilizado como material de partida, no qual o produto **5l** foi isolado exclusivamente em 94% de rendimento em apenas 3 h de reação. Era esperado que o intermediário Na₂Te[B(OEt)₃]₂ fosse reduzir a ligação dupla conjugada, como descrito extensivamente em condições similares,⁶⁸ porém, devido à baixa concentração de telúrio no meio reacional, bem como, o curto tempo de reação, contribuíram para a formação exclusiva dos isômeros (*E*)/(*Z*) do bromoalqueno **5l** (Tabela 4, linha 12). Similarmente, o derivado do butenino **4m** sofreu redução exclusivamente na ligação dupla bromada. Neste caso, após 1 h de reação, o isômero **5m** de configuração preferencialmente (*Z*) foi isolado seletivamente em 90% de rendimento (razão de *Z*:*E* = 95:05; Tabela 4, linha 13). Por fim, foi obtida uma mistura de isômeros (*E*) e (*Z*) em 65% de rendimento para o produto **5n**, quando utilizado o 1,1-dibromoalqueno substituído com um grupo alquila **4n** (Tabela 4, linha 14).

⁶⁷ (a) Uchida, S.; Yanada, K.; Yamaguchi, H.; Meguri, H. *Chem. Lett.* **1986**, 1069-1070; (b) Suzuki, H.; Takaoka K.; Osuka, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 1067-1068.

⁶⁸ Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12469-12486.

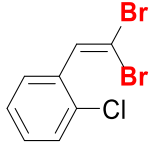
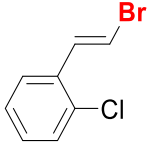
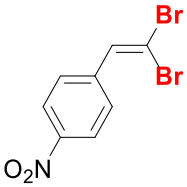
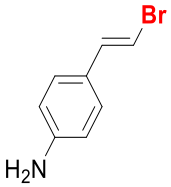
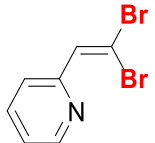
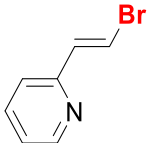
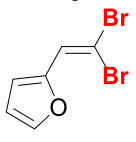
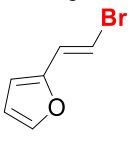
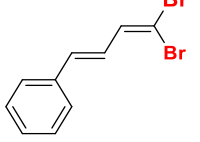
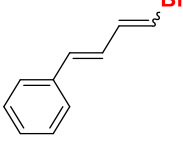
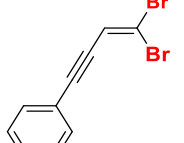
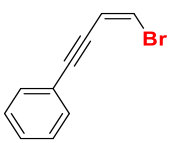
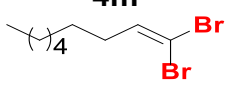
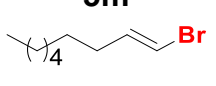
3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 4: Escopo e limitações da hidrobromação de 1,1-dibromoalquenos **4**.^a

$ \begin{array}{c} \text{Te}^0 \\ \mathbf{2b} \end{array} \xrightarrow[0,5\text{ h}]{\text{NaBH}_4, 50\text{ }^\circ\text{C}, \text{EtOH, Ar}} \left[\text{Na}_2\text{Te}[\text{B}(\text{OEt})_3]_2 \right] \xrightarrow[\text{t.a., Ar}]{\text{R}-\text{C}(\text{Br})=\text{C}(\text{Br})-\text{R}} \begin{array}{c} \text{Br} \\ \mathbf{4} \\ \text{Br} \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} \text{Br} \\ \mathbf{5} \end{array} $ $\mathbf{2b'}$ <i>in situ</i>					
Linha	Composto 4	5 (isômero majoritário)	Tempo (h)	Razão <i>E:Z</i> ^b	Rend.(%) ^c
1	 4a	 5a	1	96:04	90
2	 4b	 5b	1,5	97:03	87
3	 4c	 5c	1,5	96:04	95
4	 4d	 5d	4	99:01	87
5	 4e	 5e	6	93:07	80
6	 4f	 5f	1	97:03	91
7	 4g	 5g	1	97:03	96

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Continuação da Tabela 4

8	 4h	 5h	1	96:04	90
9	 4i	 5i	5	94:06 ^d	51
10	 4j	 5j	1	98:02	68
11	 4k	 5k	2	74:26 ^e	53
12	 4l	 5l	3	78:22 ^e	94
13	 4m	 5m	1	05:95 ^f	90
14	 4n	 5n	5	51:49 ^e	65

^a Condições reacionais: 1,1-dibromoalquenos **4a-n** (0,5 mmol), 10 mol% de telúrio **2b** e NaBH₄ (0,7 mmol) em 1,0 mL de EtOH sob atmosfera de argônio. ^b Razão *E/Z* determinada por CG/EM da mistura reacional bruta. ^c Rendimentos dos produtos isolados por coluna cromatográfica. ^d Utilizando 1-(2,2-dibromovinil)-4-nitrobenzeno. ^e Os isômeros não foram separados por coluna cromatográfica. ^f Razão *E/Z* determinada por RMN ¹H do produto isolado.

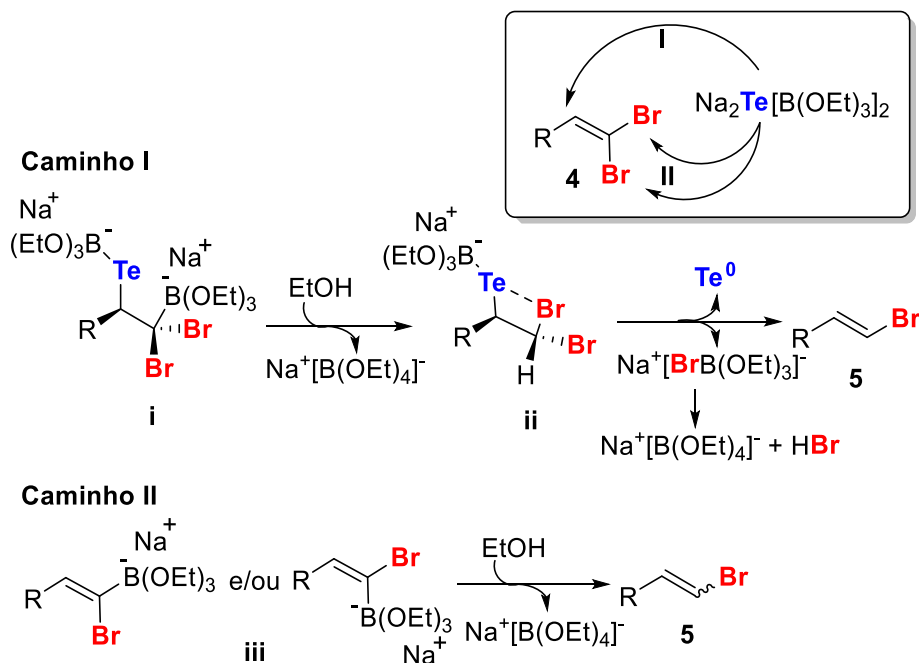
3.2.3. Proposta mecanística

De acordo com o mecanismo proposto por Kuang e col.⁴¹ para a preparação de (*E*)-bromoalquenos utilizando dietilfosfito, podem estar envolvidos

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

dois caminhos reacionais: ataque do tipo-Michael (Esquema 36, caminho I) e/ou um ataque halofílico (Esquema 36, caminho II). No primeiro caso, a espécie de telúrio nucleofílica é adicionada ao 1,1-dibromoalqueno, levando à formação do intermediário i. Após, ocorre uma etapa de protonação e a eliminação do Te^0 , o que leva à formação prevalentemente do isômero de configuração (*E*) (Esquema 36).

No caso do ataque halofílico, o envolvimento da porção borana direciona a reação para a formação da mistura de isômeros, derivadas do intermediário (*Z*)-iii. Com base nessas considerações e mesmo que não seja possível excluir nenhum dos dois caminhos, aqueles descritos no Esquema 36 (Caminho I) explicam melhor os resultados experimentais obtidos.



Esquema 36

3.2.4. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os bromoalquenos sintetizados foram caracterizados por técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono-13 (RMN ^{13}C) e processados no *software* MestreNova versão 9, bem como análise de massas (EM) processadas no *software* GCMSsolution. Os dados dos compostos que não são inéditos foram comparados aos da literatura e houve concordância entre eles.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

Para discussão dos espectros foram escolhidos o RMN ^1H e ^{13}C do produto **5a** (Figuras 7 a 8).

Ao analisar a estrutura da molécula alvo deste trabalho, é possível observar que este pode ser encontrado nas duas formas isoméricas (*E*) e (*Z*), dependendo de qual átomo de bromo é substituído por hidrogênio na reação de hidrodebromação dos 1,1-dibromoalquenos. Ao realizar a caracterização prévia do composto **5a** com o auxílio do CG/EM, foi observado a formação de dois picos no cromatograma na proporção de 96:04. Nesta fase, ao analisar os respectivos espectros de massas foi observada nos dois casos a razão m/z $[M+2]$ de 184 e $[M+]$ de 182 indicando a formação de dois isômeros contendo o átomo de bromo. A fim de determinar qual era o isômero majoritário do composto **5a** foi realizada a análise espectral de RMN de hidrogênio.

Uma pequena quantidade do composto **5a** foi solubilizada em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetida à análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio na frequência de 400 MHz. No espectro gerado podemos observar na região compreendida entre 7,15 e 7,26 ppm um multipeto de integral relativa a 5 H referentes aos hidrogênios da fenila (Figura 7). Ao analisar a região dos prótons vinílicos, é possível observar a presença de dois dupletos. Em um deslocamento químico de 7,02 ppm há um duplete, com integral relativa a 1 H, referente ao hidrogênio H^{A} , o qual apresenta uma constante de acoplamento calculado de $J = 14,4$ Hz, valor que corresponde à configuração *E* do composto **5a**. O mesmo se aplica ao duplete em 6,67 ppm que representa o átomo de hidrogênio H^{B} geminal ao átomo de bromo. O isômero de configuração (*Z*), devido à baixa concentração, não permitiu a caracterização por RMN.

Considerando a formação majoritária do isômero de configuração (*E*), ao analisar o espectro de RMN ^{13}C do composto **5a**, a uma frequência de 100 MHz, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando seis sinais (Figura 8). Destes sinais, quatro são referentes a carbonos dos anéis aromáticos em $\delta = 136,0$; 128,8 128,2 e 126,1 ppm considerando que dois sinais são sobrepostos. No deslocamento químico de 137,2 e 106,5 ppm, encontram-se os sinais relativos aos carbonos vinílicos da ligação dupla nas posições 1 e 2, respectivamente (Figura 8).⁴¹

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

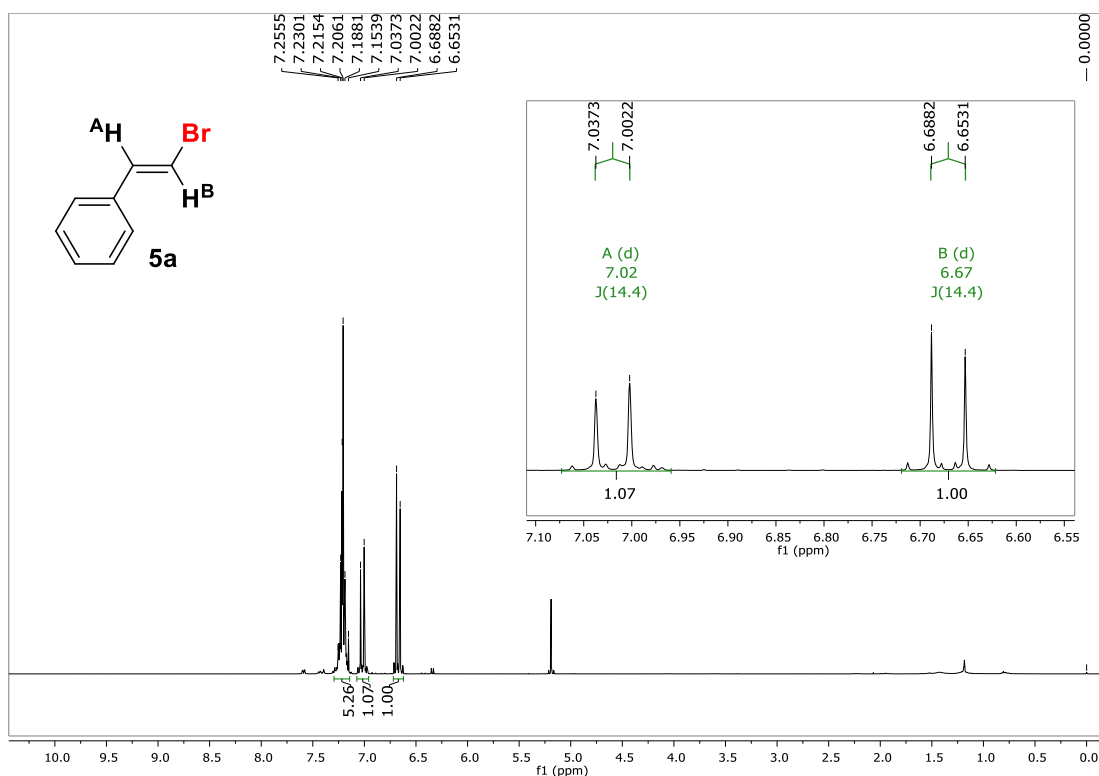


Figura 7. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5a**.

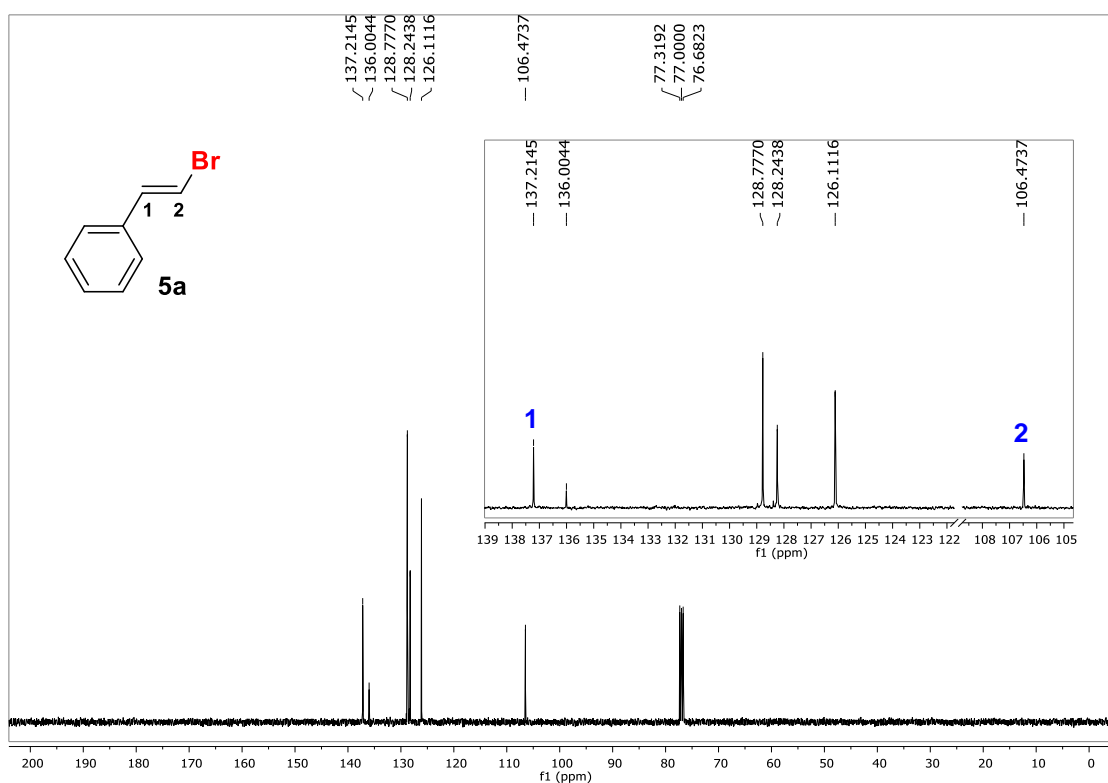
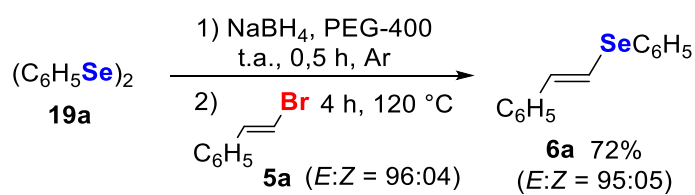


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5a**.

3 - Apresentação e Discussão dos Resultados

3.1.5. Aplicação sintética

Seguindo a linha de pesquisa do grupo no qual foi desenvolvido este trabalho, foi realizado um experimento para representar a versatilidade sintética dos compostos obtidos. Assim, o (*E*)-bromoalqueno, **5a** foi convertido no seu correspondente (*E*)-fenilselenoestireno **6a** por uma metodologia anteriormente descrita.^{8d} O composto **5a** (0,5 mmol) reagiu com a espécie nucleofílica de selênio, previamente gerada *in situ* através da reação do disseleneto de difenila **19a** (0,3 mmol) e NaBH₄ em PEG-400 à temperatura ambiente. Após 4 h de reação a 120 °C, foi possível isolar o produto **6a** em 72% de rendimento com total retenção da estereoquímica da ligação dupla (Esquema 37).



Esquema 37

4 - Considerações Finais

4 - Considerações Finais

Com base no que foi proposto inicialmente, foi desenvolvida uma metodologia alternativa para preparação de seleneto de bis-vinila utilizando PEG-400 como solvente. Este método de hidrosselenação envolve a adição de espécies nucleofílicas de selênio geradas *in situ*, à partir da reação do selênio elementar e NaBH₄, com alquinos terminais arílicos. Estas reações prosseguiram eficientemente a 60 ou 90 °C sob N₂ em apenas 5 h, formando os respectivos selenetos de bis-vinila contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, em moderados a excelentes rendimentos (74-93%) e com elevada seletividade para o isômero (*Z,Z*). Além disso, foi descrito um método simples para a preparação de 3,4',5-trimetoxiestilbeno, como uma possível aplicação sintética desses compostos. Este trabalho foi publicado no periódico internacional: *Molecules* **2017**, 22, 327-338 (MDPI, classificação *qualis* B1).

Visto a importância de estudos da aplicação de telúrio elementar descritos na literatura, foi desenvolvido um método de hidrodebromação estereosseletiva de diversos 1,1-dibromoalquenos utilizando 10 mol% da espécie nucleofílica de telúrio formada a partir da reação entre Te⁰ e NaBH₄ em etanol. Através deste método eficiente, foram obtidos (*E*)-bromoalquenos de moderados a excelentes rendimentos (51-96%) sob condições de reação brandas, sem o uso de metais de transição ou base. Adicionalmente, quando foram utilizados 1,1-dibromoarilalquenos, foi observada uma alta estereosseletividade para o isômero de configuração (*E*), tornando o método uma alternativa promissora para futuras aplicações em síntese orgânica. Com o intuito de demonstrar a aplicação dos bromoalquenos, foi realizada ainda a síntese do (*E*)-fenilselenoestireno. Estes resultados foram publicados no periódico internacional: *RSC Advances* **2016**, 6, 103657-103661 (RSC Publishing, classificação *qualis* A2).

Paralelamente aos estudos realizados e descritos neste documento, bem como, as disciplinas no curso de pós-graduação em química foram desenvolvidos outros projetos. Os resultados para a síntese verde de selenoésteres foram publicados em uma revista científica da área, *Organic Chemistry Frontiers* **2015**, 2, 1531-1535 (RSC Publishing). A síntese estereosseletiva de (*E*)-1-bromo-1-arilselenoalquenos e arilselenocetenocetais a

3 - Considerações Finais e Perspectivas

partir de 1,1-dibromoalquenos foram descritos no periódico *Tetrahedron Letters* **2016**, 57, 4128-4132 (Elsevier). A preparação de selenoésteres derivados do glicerol foram descritos na forma de artigo científico e publicados no *ARKIVOC* **2017**, ii, 138-148 (Arkato USA). Recentemente, foi aceito ao periódico *European Journal of Organic Chemistry* (Wiley-VCH) o estudo que relata a aplicação do Oxone® como agente oxidante na reação de selenometoxilação de alquenos. O estudo sobre a arilselenação de imidazotiazóis, imidazopiridinas e 1*H*-pirazóis mediada por Oxone® foi submetido ao periódico *New Journal of Chemistry* (RSC Publishing) em fevereiro de **2018**.

Ainda, uma mini-revisão sobre a síntese de diferentes classes de compostos que contêm átomos de calcogênio utilizando o sistema $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ foi aceita na revista *Current Green Chemistry* (Bentham Science Publishers) em julho de **2015** (71 referências). Em janeiro de **2016**, foi publicado na revista *Chemistry Select* (Wiley) um artigo de revisão completo que retrata a obtenção de compostos organocalcogênicos através de meios de reação não convencionais (270 referências). No ano de 2017, participei da elaboração de um artigo de revisão o qual retrata a modulação redox de compostos organossêlenios e organotelúrios, publicado no *Current Organic Chemistry* **2017**, 21, 2044-2061 (Bentham Science Publishers, 57 referências). Bem como, uma revisão abordando a aplicação de glicerol como solvente em síntese orgânica, publicado no periódico brasileiro: *Revista Virtual de Química*, **2017**, 9, 192-237 (PubliSBQ, 94 referências).

Participei como co-autora de dois artigos científicos direcionados à área biológica, que reporta a atividade do composto deidrozingerona e de seus derivados sintéticos, publicados no período de doutoramento, na revista *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **2014**, 127, 111-117 (Elsevier) e *Tetrahedron Letters* **2015**, 56, 2243-2246 (Elsevier). Ainda, uma patente de inovação intitulada “Utilização de derivados selenoésteres como agentes antioxidantes”, a patente foi depositada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial em outubro de 2017.

5 - Parte Experimental

5 - Parte Experimental

A seguir serão apresentadas a descrição dos equipamentos e metodologias utilizadas para a caracterização e síntese dos compostos obtidos neste trabalho, assim como alguns métodos empregados para a purificação dos materiais de partida e produtos obtidos.

5.1. Materiais e métodos

5.1.1. Cromatografia a Gás (CG)

O aparelho de cromatografia em fase gasosa GC-MS-QP2010 Plus Shimadzu, equipado com detector de ionização de chamas, foi utilizado para a determinação de pureza de alguns materiais de partida, bem como de alguns produtos obtidos.

5.1.2. Espectrometria de Massas (EM)

Os dados de massas de baixa resolução foram obtidos em um cromatógrafo a gás acoplado ao detector de massas Shimadzu GC-MS-QP2010 Plus (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas-UFPel - Pelotas - RS). Seus fragmentos estão descritos pela razão entre unidade de massa atômica e a sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram obtidos a partir de um aparelho de espectrometria Bruker Micro TOF-QII (10416).

5.1.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Bruker ARX que opera na frequência de 400 ou 500 MHz para RMN ^1H e na frequência de 100, ou 125 MHz para RMN ^{13}C (Nos departamentos de Química da FURG, UFRGS e UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C). Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto, m = multiplete), o número de hidrogênios

deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.4. Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas já descritas, antes de serem utilizados.⁶⁹ O catalisador $\text{Fe}(\text{acac})_3$ e os 1,1-dibromoalquenos **4** foram preparados como descrito da seção 5.2 e, os reagentes restantes (alquinos, hidreto de boro e sódio, selênio e telúrio elementar, PEG-400) foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

5.1.5. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, com a seguinte especificação: sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Como eluente, utilizou-se soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Como método de revelação foram utilizados vapores de iodo, luz ultravioleta e a solução alcoólica ácida de vanilina.

5.1.6. Cromatografia em Coluna (CC)

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) como fase estacionária e como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Procedimento para a obtenção dos selenetos de bis-vinila **3**

Em um balão de 2 bocas sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio, é gerado o seleneto de sódio, através da reação entre o selênio elementar (Se^0 ; 0,5 mmol) com hidreto de boro e sódio (0,8 mmol; 0,030 g) em PEG-400 (3,0 mL) a 60 °C. Após 0,5 h, é obtida uma solução de coloração incolor, então são adicionados o alquino correspondente (1,0 mmol). A reação é mantida sob

⁶⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: New York, 1980.

agitação por 5 h a temperatura de 60 ou 90 °C (como indicado na Tabela 2), após este tempo a mistura reacional é recebida em água (10,0 mL). O produto é extraído com acetato de etila (3x 15,0 mL), as fases orgânicas são combinadas e é adicionado MgSO_4 anidro para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. O resíduo orgânico então é purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica gel eluída com hexano. Todos os compostos foram propriamente caracterizados por EM, RMN ^1H e RMN ^{13}C e seus isômeros foram quantificados por CG ou RMN.

5.2.2. Procedimento para a obtenção dos teluretos de bis-vinila 11

Em um balão de 2 bocas sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio, é gerado o telureto de sódio através da reação de telúrio elementar (Te^0 ; 0,5 mmol) com hidreto de boro e sódio (0,8 mmol; 0,030 g) e NaOH (0,55 mmol; 0,022 g) em PEG-400 (3,0 mL) a 60 °C. Após 0,5 h, é obtida uma solução de coloração violeta, então são adicionados o alquino correspondente (1,0 mmol). A reação é mantida sob agitação por 5 h a temperatura de 60 ou 90 °C (como indicado no Esquema 33, após este tempo a mistura reacional é recebida em água (10,0 mL). O produto é extraído com acetato de etila (3x 15,0 mL), as fases orgânicas são combinadas e é adicionado MgSO_4 anidro para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. O resíduo orgânico então é purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica gel eluída com hexano. Todos os compostos foram propriamente caracterizados por EM, RMN ^1H e RMN ^{13}C e seus isômeros foram quantificados por CG ou RMN.

5.2.3. Procedimento para a obtenção do $\text{Fe}(\text{acac})_3$

O complexo de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ foi preparado em um erlenmeyer de 50 mL a partir da dissolução de 1,3 g de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ em 7,0 mL de água destilada, seguido da adição da mistura de 1,0 mL de acetilacetona em 7,0 mL de metanol. Após, sob agitação magnética, são adicionados gota-a-gota uma solução contendo 1,3 g de acetato de sódio tri-hidratado diluídos em água destilada (7,0 mL). A mistura é mantida sobre forte agitação e submetida a um aquecimento de ≈ 80 °C por 0,5 h. A solução é esfriada à temperatura ambiente e colocada em

um banho de gelo por 15 min. Um sólido cristalino na cor vermelha é filtrado, lavado com água destilada e seco sob vácuo.⁷⁰

5.2.4. Procedimento para a obtenção do 3,4',5-trimetoxiestilbeno 13a

Em um balão reacional de 25 mL, sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio, são adicionados à mistura de solventes secos (NMP/THF 1:3, 20,0 mL), o composto **3f** (1,0 mmol), a trietilamina (Et₃N; 2,5 mL) e por último o Fe(acac)₃ (71 mg, 20 mol%). A mistura reacional é agitada a temperatura ambiente por 15 min. O reagente de Grignard (1-bromo-4-metoxibenzeno, 10 mmol; 10,0 mL, na concentração de 1 mol/L sol. em THF), preparado em outro sistema, é adicionado gota-a-gota. A reação foi acompanhada por CCD até o consumo completo do material de partida **3f**. Após cerca de 4 h, a reação é recebida em uma solução aquosa de NH₄Cl (15,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x 20,0 mL), a fase orgânica separada e seca com MgSO₄ anidro. Após a filtração, o solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (acetato de etila:hexano, 10:90).

5.2.5. Procedimento geral para a preparação do 1,1-dibromoalquenos 4

Em um balão de 250 mL de duas bocas, sob agitação magnética e atmosfera de argônio e banho de gelo foi preparada uma solução do respectivo aldeído (10,0 mmol) e tetrabrometo de carbono (5,0 g; 15,0 mmol) em diclorometano seco (80,0 mL). A esta solução foi adicionada, em pequenas porções, uma solução de trifenilfosfina (7,9 g; 30,0 mmol) em diclorometano seco (80,0 mL). Após 1 hora de reação foi adicionado hexano (40,0 mL) e a mesma foi filtrada para a remoção do óxido de trifenilfosfina formado. Após o solvente ser removido sob pressão reduzida os produtos foram purificados por coluna cromatográfica utilizando hexano como eluente.⁷¹

⁷⁰ (a) Khalil, M. I.; Al-Zahem, A. M.; Al-Qunaibit, M. H. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2013**, Article ID 982423; (b) Charles, R. G. *Inorg. Synth.* **1963**, 7, 183-184.

⁷¹ Huh, D. H.; Jeong, J. S.; Lee, H. B.; Ryu, H.; Kim, Y. G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9925.

5.2.6. Procedimento geral para a síntese dos (*E*)-bromoalquenos 5

Em uma suspensão de telúrio elementar em pó (0,064 g; 0,05 mmol) em etanol (1,0 mL) sob atmosfera de argônio a 50 °C, são adicionados o NaBH₄ (0,027 g; 0,7 mmol), esta mistura reacional é agitada por 0,5 h. A reação de redução do telúrio é acompanhada pela mudança de coloração. Inicialmente, a cor da solução é cinza, passando por um violeta pálido e finalmente incolor. Após a mistura é resfriada a temperatura ambiente e então é adicionado o 1,1-dibromoalqueno **4** (0,5 mmol) e a reação é mantida sob a mesma temperatura. O progresso da reação foi acompanhado por CG. Após o tempo indicado na Tabela 4, a mistura reacional é recebida em água (10,0 mL). O produto é extraído com acetato de etila (3x 15,0 mL), as fases orgânicas são combinadas e é adicionado MgSO₄ anidro para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. O resíduo orgânico então é purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica gel eluída com hexano. Todos os compostos foram propriamente caracterizados por EM, RMN ¹H e RMN ¹³C e seus isômeros foram quantificados por CG ou RMN.

5.2.7. Procedimento geral para síntese do (*E*)-fenilselenoestireno 6a

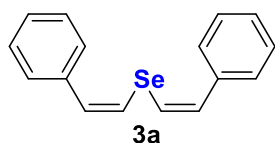
Em uma solução de disseleneto de difenila **19a** (0,3 mmol) em PEG-400 (1,0 mL) sob atmosfera de argônio, é adicionado o NaBH₄ (0,034 g; 0,9 mmol), esta mistura fica sob agitação magnética à temperatura ambiente por 0,5 h. Então, o 1,1-bromoalqueno **4a** (0,5 mmol) é adicionado ao sistema reacional e a temperatura é aumentada lentamente até 120 °C. O progresso da reação foi monitorado por CCD, necessitando de 4 h de reação para consumir o material de partida. Assim, a mistura reacional é recebida em água (10,0 mL) e o produto é extraído com acetato de etila (3x 15,0 mL), as fases orgânicas são combinadas e é adicionado MgSO₄ anidro para retirar a água remanescente, seguido da sua filtração e concentração sob vácuo. O resíduo orgânico então é purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica gel eluída com hexano.

5.3. Dados Espectrais

Para todos os produtos sintetizados neste trabalho, foram realizadas análises de cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-

EM), e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono (RMN ^{13}C), para confirmação da estrutura destes compostos obtidos.

5.3.1. Dados espectrais dos calcogenetos de bis-vinila



(Z,Z)-Seleno de bis-estirila 3a: Rend.: 0,132 g (92%)

[14]; sólido laranja; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm):

7,20-7,38 (m, 10H); 6,92 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H); 6,64 (d, $J =$

10,4 Hz, 2H). EM: m/z (int. rel.) 286 (M^+ ; 22,2); 205 (100); 102 (36,7); 91 (42,8);

77 (50,4). **Z,E-3a:** [14] ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 7,14 (d, $J = 10,4$ Hz,

1H); 7,08 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H); 6,75 (d, $J = 10,4$ Hz,

1H); os outros picos estão sobrepostos com aqueles correspondentes ao **Z,Z-**

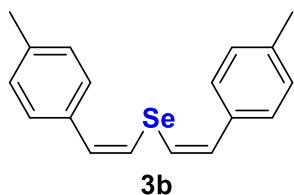
3a. EM: m/z (int. rel.) 286 (M^+ ; 25,0); 205 (100); 102 (35,3); 91 (41,4); 77 (44,1).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): (**Z,Z** + **Z,E**) 137,0; 136,7; 134,7; 134,1;

130,5; 130,2; 128,61; 128,57; 128,4; 128,2; 127,9; 127,6; 127,3; 126,3; 125,9;

123,4; 121,3; 119,5. EMAR (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Se}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$:

287,0339; encontrado: 287.0328.



(Z,Z)-Seleno de bis-(4-metil)estirila 3b: Rend.: 0,129

g (82%); sólido laranja; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ

(ppm): 7,10-7,50 (m, 8H); 6,91 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H); 6,60

(d, $J = 10,4$ Hz, 2H); 2,34 (s, 6H). EM: m/z (int. rel.) 314

(M^+ ; 38,8); 219 (100); 204 (25,9); 102 (20,4); 91 (32,4); 77 (6,6). **Z,E-3b:** RMN ^1H

(CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 6,96 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H); 6,86 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H);

6,76 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); 6,69 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H); os outros picos estão

sobrepostos com aqueles correspondentes ao **E,E** e **Z,Z-3b**. EM: m/z (int. rel.)

314 (M^+ ; 32,6); 219 (100); 204 (23,7); 102 (18,6); 91 (28,0); 77 (6,2). **E,E-3b:**

[15b] RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7,04 (d, $J = 15,8$ Hz, 2H); 6,84 (d, $J =$

15,8 Hz, 2H); os outros picos estão sobrepostos com aqueles correspondentes

ao **Z,E** e **Z,Z-3b**. EM: m/z (int. rel.) 314 (M^+ ; 39,3); 219 (100); 204 (25,0); 102

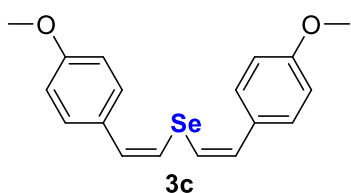
(17,4); 91 (29,4); 77 (7,0). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz,) δ (ppm): (**Z,Z** + **Z,E** + **E,E**)

138,0; 137,5; 137,13; 137,11; 134,31; 134,29; 134,25; 130,4; 130,1; 129,34;

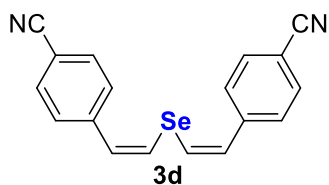
129,3; 129,1; 128,22; 128,17; 127,2; 126,5; 126,3; 126,1; 125,91; 125,87; 122,5;

120,5; 118,2; 116,6; 21,3; 21,2. EMAR (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Se}$ [$\text{M} +$

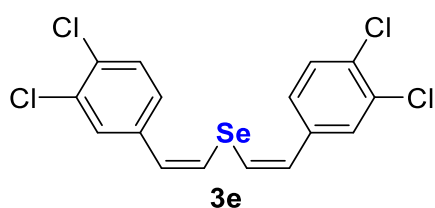
H] $^+$: 315,0652; encontrado: 315,0648.



(Z,Z)-Seleneto de bis-(4-metoxil)estirila 3c: Rend.: 0,133 g (77%); sólido laranja; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 6,72-7,34 (m, 10H); 6,52 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H); 3,80 (s, 6H). EM: m/z (int. rel.) 346 (M^+ ; 13,9); 266 (100); 235 (36,7); 77 (10,2); **Z,E-3c:** RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 6,61 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H); 3,78 (s, 6H), os outros picos estão sobrepostos com aqueles correspondentes ao **Z,Z-3c**. EM: m/z (int. rel.) 346 (M^+ ; 14,8); 266 (100); 235 (35,6); 77 (10,7). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz,) δ (ppm): (**Z,Z** + **Z,E**) 159,2; 158,7; 134,6; 134,2; 129,9; 129,8; 129,7; 129,63; 129,6; 127,2; 127,1; 121,0; 119,2; 116,5; 114,2; 114,0; 113,8; 113,7; 55,2. EMAR (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Se}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 347,0550; encontrado: 347,0545.

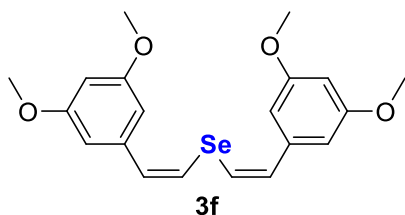


(Z,Z)-Seleneto de bis-(4-ciano)estirila 3d: Rend.: 0,124 g (74%); sólido laranja; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 6,68-7,03 (m, 8H); 6,47 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H); 6,30 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H). **Z,E-3d:** RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 6,57 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H); 6,52 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H); 6,45 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H); 6,19 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), os outros picos estão sobrepostos com aqueles correspondentes ao **E,E** e **Z,E-3d**. **E,E-3d:** RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 6,08 (d, $J = 15,6$ Hz, 2H); os outros picos estão sobrepostos com aqueles correspondentes ao **Z,Z** e **Z,E-3d**. RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz,) δ (ppm): (**Z,Z** + **Z,E** + **E,E**) 141,1; 141,0; 140,6; 132,8; 132,4; 132,33; 132,26; 130,7; 130,5; 128,9; 128,8; 128,7; 128,4; 127,2; 127,1; 126,8; 126,42; 126,36; 125,7; 125,5; 118,5; 118,4; 110,2; 109,9; 109,6; 109,4; 109,38. EM: m/z (int. rel.) 336 (M^+ ; 19,0); 207 (100); 191 (13,8); 127 (40,4); 102 (9,0); 77 (11,6). EMAR (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Se}$ [M] $^+$: 336,0166; encontrado: 336,0150.



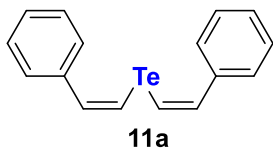
(Z,Z)-Seleneto de bis-(3,4-dicloro)estirila 3e: Rend.: 0,196 g (93%). Sólido amarelado; p.f.: 152-155 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7,43-7,45 (m, 4H); 7,21 (dd, $J = 8,2$ e 2,1 Hz, 2H); 6,86 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H); 6,73 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): δ 136,8; 132,7; 131,4; 130,5; 130,1; 128,6; 127,2; 124,9. EM: m/z

(int. rel.) 422 (M^+ ; 6,2); 207 (83,8); 40 (100). EMAR (ESI): m/z calculado para $C_{16}H_{10}Cl_4Se$ [$M + H$] $^+$: 422,8780; encontrado: 422,8758.



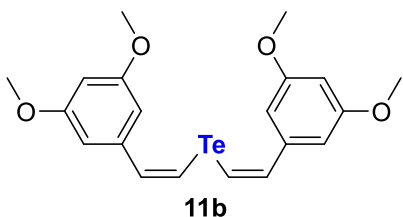
(Z,Z)-Seleno de bis-(3,4-dimetoxil)estirila 3f:

Rend.: 0,158 g (78%); sólido amarelado; RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 6,88 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H); 6,67 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H); 6,54 (d, $J = 2,3$ Hz, 4H); 6,38 (t, $J = 2,3$ Hz, 2H); 3,79 (s, 12H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz,) δ (ppm): 160,7; 138,8; 130,2; 124,0; 106,1; 100,0; 55,3. *Z,E*-3f: 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 7,11 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H); 6,79 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 6,77 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H); 6,48 (d, $J = 2,3$ Hz, 4H); 6,34-6,35 (m, 2H); 3,81 (s, 12H). EM: m/z (int. rel.) 406 (M^+ ; 2,8); 325 (100); 207 (45,9); 77 (15,0). EMAR (ESI): m/z calculado para $C_{20}H_{22}O_4Se$ [$M + H$] $^+$: 407,0762; encontrado: 407,0740.



(Z,Z)-Telureto de bis-estirila 11a: Rend.: 0,138 g (82%);

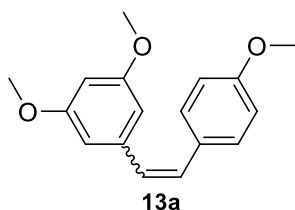
sólido branco; p.f.: 44-46 °C (Lit. [19c]: 46-47 °C). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 7,43 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H); 7,33–7,36 (m, 4H); 7,22–7,24 (m, 6H); 6,99 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 138,8; 137,3; 128,4; 127,6; 127,4; 108,9. EM: m/z (int. rel.) 336 (M^+ ; 17,2); 206 (100); 91 (71,4); 77(67,1).



(Z,Z)-telureto de bis-(3,4-dimetoxil)estirila 11b:

Rend.: 0,189 g (83%); sólido laranja; p.f.: 76-77 °C. RMN 1H ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 7,45 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H); 7,23 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H); 6,42–6,47 (m, 6H); 3,76 (s, 12H). RMN ^{13}C ($DMSO-d_6$, 100 MHz,) δ (ppm): 160,6; 140,5; 136,9; 110,1; 105,0; 99,6; 55,2. EM: m/z (int. rel.) 456 (M^+ ; 13,7); 325 (100); 175 (34,0). EMAR (ESI): m/z calculado para $C_{20}H_{22}O_4Te$ [$M + H$] $^+$: 457,0659; encontrada: 457,0662.

5.3.2. Dados espectrais do 3,4',5-trimetoxiestilbeno



3,4',5-trimetoxiestilbeno 13a: Rend.: 0,155 g (57%)

[66c]; óleo branco; **Z-13a:** RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H);

6,42 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 6,343 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H); 6,337

(d, $J = 12,0$ Hz, 1H); 6,22 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,56 (s, 6H). EM: m/z

(int. rel.) 270 (M^+ ; 100); 239 (23,6); 224 (15,6); 196 (7,9); 181 (4,9); 152 (7,8);

141 (4,7); 115 (6,0); 102 (1,2); 76 (2,9). **E-13a:** RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ

(ppm): 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,94 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H); 6,80 (d, $J = 16,2$ Hz,

1H); 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H); 6,28 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H);

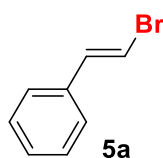
3,71 (s, 6H); 3,70 (s, 3H). EM: m/z (int. rel.) 270 (M^+ ; 100); 239 (21,3); 224 (10,8);

196 (6,5); 181 (4,1); 152 (6,0); 141 (3,5); 115 (4,2); 102 (0,9); 76 (2,4). RMN ^{13}C

(CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): (**Z** + **E**) 160,9; 160,5; 159,3; 158,7; 139,6; 139,4;

130,2; 130,1; 129,8; 129,5; 128,65; 128,60; 127,7; 126,5; 114,1; 113,4; 106,5;

104,3; 99,8; 99,5; 55,22; 55,18; 55,1.

5.3.3. Dados espectrais dos (**E**)-bromoalquenos

(2-Bromovinil)benzeno 5a: Rend.: 0,082 g (90%) [72]; razão

E:Z = 96:4; óleo incolor. (**E**)-isômero: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

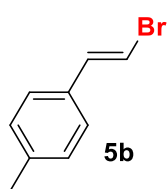
δ (ppm): 7,15-7,26 (m, 5H); 7,02 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H); 6,67 (d, J

= 14,4 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 137,2; 136,0;

128,8; 128,2; 126,1; 106,5. EM (int. rel.) m/z : 184 [$(\text{M}+2)^+$; 57,9]; 182 (M^+ ; 60,5);

103 (100); 77 (58,4). (**Z**)-isômero: EM (int. rel.) m/z : 184 [$(\text{M}+2)^+$; 57,9]; 182 (M^+ ;

58,7); 103 (100); 77 (60,7).



1-(2-Bromovinil)-4-metilbenzeno 5b: Rend.: 0,085 g (87%)

[72]; razão **E:Z** = 97:3; sólido branco. (**E**)-isômero: RMN ^1H (400

MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,03 (d, $J = 8,4$

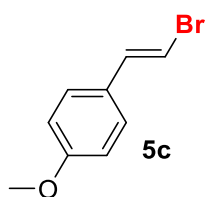
Hz, 2H); 6,98 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H); 6,60 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H); 2,24

(s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 138,2; 137,0; 133,2; 129,5; 126,0;

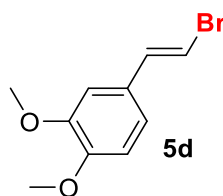
105,4; 21,2. EM (int. rel.) m/z : 198 [$(\text{M}+2)^+$; 80,8]; 196 (M^+ ; 86,2); 117 (100); 115

⁷² (a) Kuang, C.; Yang, Q.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Synthesis* **2005**, 8, 1319-1325; (b) Müller, D.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 15226-15239.

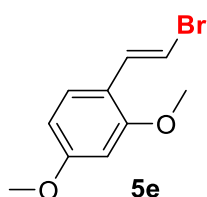
(83,3); 91 (39,8). (*Z*)-isômero: EM (int. rel.) m/z : 198 [(M+2)⁺; 64,3]; 196 (M⁺; 65,3); 117 (100); 115 (82,7); 91 (34,6).



1-(2-Bromovinil)-4-metoxibenzeno 5c: Rend.: 0,101 g (95%) [72]; razão *E:Z* = 96:4; sólido branco. (*E*)-isômero: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,94 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H); 6,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,51 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H); 3,71 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159,7; 136,5; 128,8; 127,3; 114,2; 104,0; 55,3. EM (int. rel.) m/z : 214 [(M+2)⁺; 94,2]; 212 (M⁺; 100); 199 (34,6); 197 (35,9); 133 (35,8); 118 (19,6); 90 (41,9). (*Z*)-isômero: EM (int. rel.) m/z : 214 [(M+2)⁺; 96,6]; 212 (M⁺; 100); 199 (37,7); 197 (38,1); 133 (44,0); 118 (24,1); 90 (51,3).



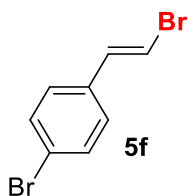
4-(2-Bromovinil)-1,2-dimetoxibenzeno 5d: Rend.: 0,106 g (87%) [73]; razão *E:Z* = 99:1; óleo amarelado. (*E*)-isômero: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,94 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H); 6,78-6,71 (m, 3H); 6,54 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149,4; 149,2; 136,8; 129,0; 119,3; 111,3; 108,7; 104,2; 55,9; 55,8. EM (int. rel.) m/z : 244 [(M+2)⁺; 95,6]; 242 (M⁺; 100); 229 (37,0); 227 (38,1); 120 (86,8); 91 (32,9); 77 (21,2). (*Z*)-isômero: EM (int. rel.) m/z : 244 [(M+2)⁺; 85,1]; 242 (M⁺; 87,2); 229 (33,7); 227 (35,6); 120 (100); 91 (43,5); 77 (22,1).



1-(2-Bromovinil)-2,4-dimetoxibenzeno 5e: Rend.: 0,097 g (80%); razão *E:Z* = 93:7; óleo amarelado. (*E*)-isômero: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,11 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H); 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,67 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H); 6,36-6,34 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,70 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 160,9; 157,9; 132,7; 128,8; 118,1; 105,4; 105,0; 98,7; 55,43; 55,39. EM (int. rel.) m/z : 244 [(M+2)⁺; 79,3]; 242 (M⁺; 83,0); 163 (56,0); 148 (100); 133 (52,2); 121 (17,0); 105 (35,5); 91 (17,0); 77 (33,2). (*Z*)-isômero: EM (int. rel.) m/z : 244 [(M+2)⁺; 73,8]; 242 (M⁺; 77,0); 163 (64,0); 148 (100); 133 (50,1); 121 (15,8); 105 (34,3); 91 (15,5); 77

⁷³ Williams, D. R.; Fultz, M. W.; Christos T. E.; Carter, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 121-124.

(30,1). EMAR (EI): m/z calculado para $C_{10}H_{12}BrO_2$ $[M+H]^+$: 243,0021; encontrado: 243,0015.

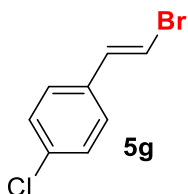


1-Bromo-4-(2-bromovinyl)benzene 5f: Rend.: 0,118 g (91%)

[72]; razão $E:Z$ = 97:3; sólido amarelo. (*E*)-isômero: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,95 (d, J = 14,0 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 14,0 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 136,0; 134,8; 131,9; 127,5;

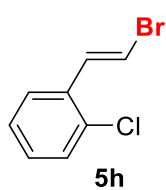
122,2; 107,3. EM (int. rel.) m/z : 264 $[(M+4)^+]$; 45,9]; 262 $[(M+2)^+]$; 95,5]; 260 (M^+ ; 51,2); 183 (37,3); 181 (38,1); 102 (100). (*Z*)-isômero: EM (int. rel.) m/z : 264 $[(M+4)^+]$; 41,1]; 262 $[(M+2)^+]$; 85,7]; 260 (M^+ ; 42,5); 183 (35,4); 181 (36,6); 102 (100).



1-(2-Bromovinyl)-4-chlorobenzene 5g: Rend.: 0,104 g (96%)

[72]; razão $E:Z$ = 97:3; sólido branco. (*E*)-isômero: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,96 (d, J = 14,4 Hz, 1H); 6,66 (d, J = 14,4 Hz, 1H). RMN

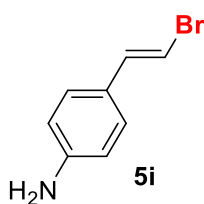
^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 136,0; 134,4; 134,0; 129,0; 127,3; 107,2. EM (int. rel.) m/z : 220 $[(M+4)^+]$; 24,8]; 218 $[(M+2)^+]$; 100]; 216 (M^+ ; 78,8); 137 (88,5); 102 (62,9); 75 (39,4). (*Z*)-isômero: EM (int. rel.) m/z : 220 $[(M+4)^+]$; 23,2]; 218 $[(M+2)^+]$; 93,0]; 216 (M^+ ; 72,3); 137 (100); 102 (68,6); 75 (39,5).



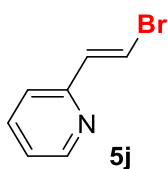
1-(2-Bromovinyl)-2-chlorobenzene 5h: Rend.: 0,097 g (90%)

[72]; razão $E:Z$ = 96:4; óleo incolor. (*E*)-isômero: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,37 (d, J = 14,0 Hz, 1H); 7,30-7,25 (m, 2H); 7,15-7,11 (m, 2H); 6,70 (d, J = 14,0 Hz, 1H). ^{13}C RMN (100

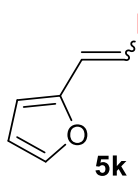
MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 134,2; 133,8; 132,5; 129,9; 129,3; 126,99; 126,95; 109,2. EM (int. rel.) m/z : 220 $[(M+4)^+]$; 10,2]; 218 $[(M+2)^+]$; 40,5]; 216 (M^+ ; 31,6); 137 (100); 102 (39,9); 75 (31,3). (*Z*)-isômero: EM (int. rel.) m/z : 220 $[(M+4)^+]$; 9,2]; 218 $[(M+2)^+]$; 36,4]; 216 (M^+ ; 27,4); 137 (100); 102 (40,8); 75 (30,2).



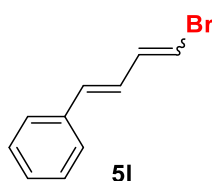
4-(2-bromovinil)anilina 5i: Rend.: 0,050 g (51%); razão *E:Z* = 94:6; sólido laranja. (*E*)-isômero: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 6,85 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 6,57 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 6,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 5,06 (sl, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 147,1; 135,3; 125,4; 121,8; 112,1; 99,1. EM (int. rel.) m/z : 199 [($\text{M}+2$) $^+$; 95,5]; 197 (M^+ ; 100); 118 (98,5); 91 (50,4); 75 (3,3). (*Z*)-isômero: EM (int. rel.) m/z : 199 [($\text{M}+2$) $^+$; 71,9]; 197 (M^+ ; 77,7); 118 (100); 91 (46,4); 75 (4,2). EMAR (EI): m/z calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrN}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 197,9913; encontrado: 197,9939.



2-(2-Bromovinil)piridina 5j: Rend.: 0,062 g (68%); razão *E:Z* = 98:2; óleo amarelado. (*E*)-isômero: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,46 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H); 7,56 (td, $J = 7,6$ Hz e 1,6 Hz, 1H); 7,31 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 7,11-7,07 (m, 2H); 7,06 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154,1; 149,7; 136,7; 136,5; 122,7; 121,7; 112,7. EM (int. rel.) m/z : 185 [($\text{M}+2$) $^+$; 14,1]; 183 (M^+ ; 14,8); 104 (100); 78 (38,4). (*Z*)-isômero: EM (int. rel.) m/z : 185 [($\text{M}+2$) $^+$; 10,9]; 183 (M^+ ; 11,4); 104 (100); 78 (35,9). EMAR (EI): m/z calculado para $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrN}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 183,9762; encontrado: 183,9766.

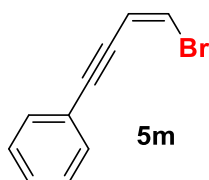


2-(2-Bromovinil)furano 5k: Rend.: 0,046 g (53%) [72]; razão *E:Z* = 74:26; óleo amarelado. (*E*)-isômero: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,29 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 6,81 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H); 6,64 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H); 6,29 (dd, $J = 3,2$ Hz e 1,6 Hz, 1H); 6,18 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 151,2; 142,6; 125,5; 111,3; 108,6; 105,3. EM (int. rel.) m/z : 174 [($\text{M}+2$) $^+$; 96,8]; 172 (M^+ ; 100); 93 (22,3); 65 (96,9). (*Z*)-isômero: RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7,36 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,40 (dd, $J = 3,2$ Hz e 1,6 Hz, 1H); 6,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155,0; 142,1; 122,2; 111,6; 111,4; 104,2. EM (int. rel.) m/z : 174 [($\text{M}+2$) $^+$; 94,8]; 172 (M^+ ; 100); 93 (20,2); 65 (89,0).



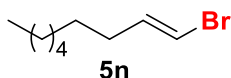
5l

[(1E)-4-Bromobuta-1,3-dien-1-il]benzeno 5l: Rend.: 0,098 g (94%) [74]; razão *E:Z* = 78:22; sólido amarelado. (*E*)-isômero: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,30-7,14 (m, 5H); 6,78 (dd, J = 13,4 Hz e 10,4 Hz, 1H); 6,57 (dd, J = 15,6 Hz e 10,4 Hz, 1H); 6,47 (d, J = 15,6 Hz, 1H); 6,32 (d, J = 13,2 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 137,7; 136,7; 133,3; 128,7; 128,0; 126,5; 126,0; 108,9. EM (int. rel.) m/z : 210 [($\text{M}+2$) $^+$; 22,6]; 208 (M^+ ; 23,2); 129 (100), 102 (10,5); 77 (13,9). (*Z*)-isômero: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,39-7,37 (m, 2H); 7,30-7,14 (m, 3H); 7,02 (ddd, J = 16,0 Hz, 10,4 Hz e 1,2 Hz, 1H); 6,69 (ddd, J = 10,4 Hz, 7,2 Hz e 0,8 Hz, 1H); 6,65 (d, J = 16 Hz, 1H); 6,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 136,6; 136,1; 132,7; 128,7; 128,3; 126,8; 124,4; 108,5. EM (int. rel.) m/z : 210 [($\text{M}+2$) $^+$; 19,1]; 208 (M^+ ; 19,7); 129 (100); 102 (9,4); 77 (12,7).



5m

4-bromobut-3-en-1-ilbenzeno 5m: Rend.: 0,093 g (90%) [75]; razão *E:Z* = 95:5; óleo incolor. (*Z*)-isômero: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,45-7,42 (m, 2H); 7,27-7,24 (m, 3H); 6,55 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 6,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 131,7; 128,8; 128,4; 122,7; 117,8; 115,7; 97,1; 85,2. EM (int. rel.) m/z : 208 [($\text{M}+2$) $^+$; 66,1]; 206 (M^+ ; 70,5); 127 (100); 101 (10,0); 77 (29,1). (*E*)-isômero: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,45-7,42 (m, 2H); 7,27-7,24 (m, 3H); 6,70 (d, J = 14,0 Hz, 1 H); 6,35 (d, J = 14,0 Hz, 1H). EMAR (EI): m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Br}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 206,9804; encontrado: 206,9843.

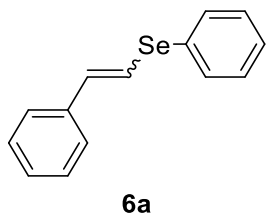


5n

(*E/Z*)-1-Bromonon-1-eno 5n: Rend.: 0,066 g (65%) [72]; razão *E:Z* = 51:49; óleo incolor. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,13-5,91 (m, 4H); 2,15-1,93 (m, 4H); 1,37-1,20 (m, 20H); 0,83-0,80 (m, 6H). (*E*)-isômero: EM (int. rel.) m/z : 206 [($\text{M}+2$) $^+$; 7,2]; 204 (M^+ ; 7,3); 125 (5,1); 83 (50,9); 81 (8,0); 69 (100); 43 (96,8); 41 (58,0). (*Z*)-isômero: EM (int. rel.) m/z : 206 [($\text{M}+2$) $^+$; 5,4]; 204 (M^+ ; 5,4); 125 (4,5); 83 (48,6); 81 (7,2); 69 (93,0); 43 (100); 41 (54,1).

⁷⁴ (a) Qian, M.; Huang Z.; Negishi, E.-I. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1531-1534; (b) Lebrum, M.-E.; Marquand, P. L.; Berthelette, C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2009-2013.

⁷⁵ Martín, R.; Rivero M. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7079-7082.

5.3.4. Dados espectrais do (*E*)-fenilselenoalqueno

Fenil(estiril)selano **6a**: Rend.: 0,094 g (72%) [76]; razão *E*:*Z* = 95:5; óleo amarelado. (*E*)-isômero: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,54-7,52 (m, 2H); 7,33-7,27 (m, 7H); 7,24-7,21 (m, 1H); 7,16 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 6,86 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H). EM (int. rel.) m/z : 260 (M^+ ; 84,7), 180 (100); 169 (32,2); 102 (32,8); 77 (79,1). (*Z*)-isômero: m/z : 260 (M^+ ; 74,8); 180 (100); 169 (30,4); 102 (35,1); 77 (88,4).

⁷⁶ Reddy, V. P.; Swapna, K.; Kumar, A. V.; Rao, K. R. *Tetrahedron* **2010**, 51, 293-296.

6 - Espectros Seleccionados

6.1. Hidrosselenação de alquinos arílicos

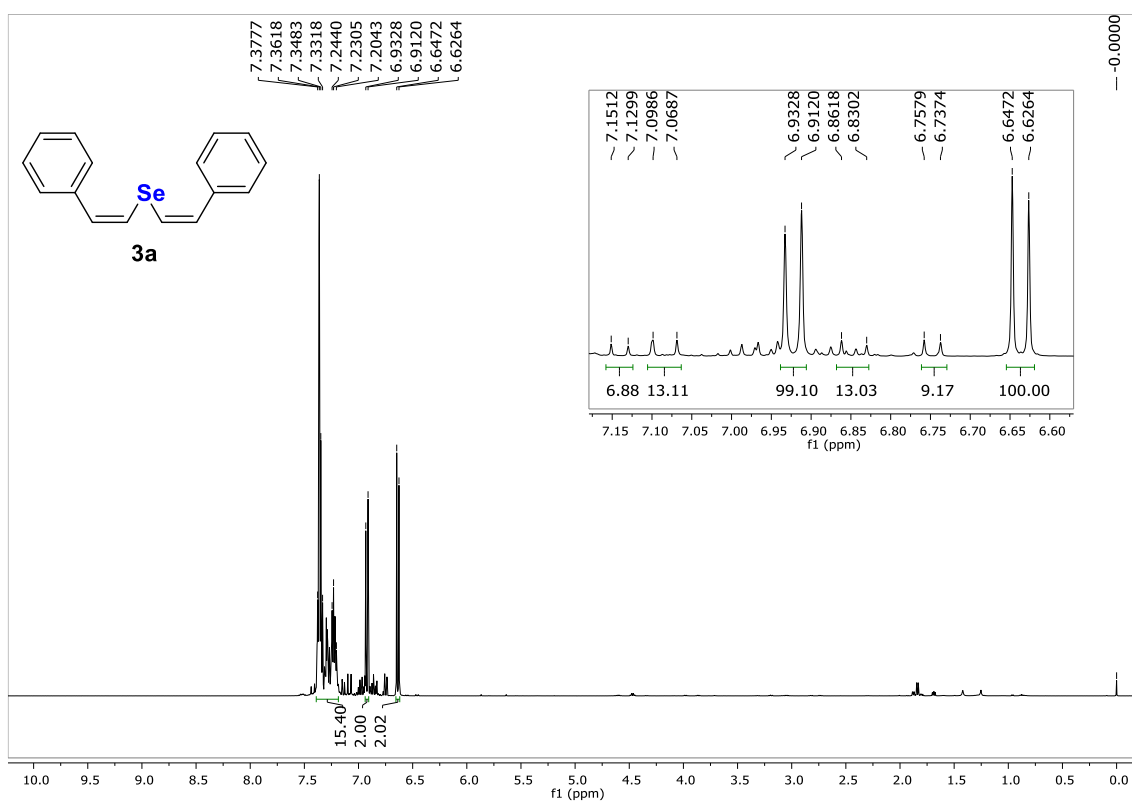


Figura 9. Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.

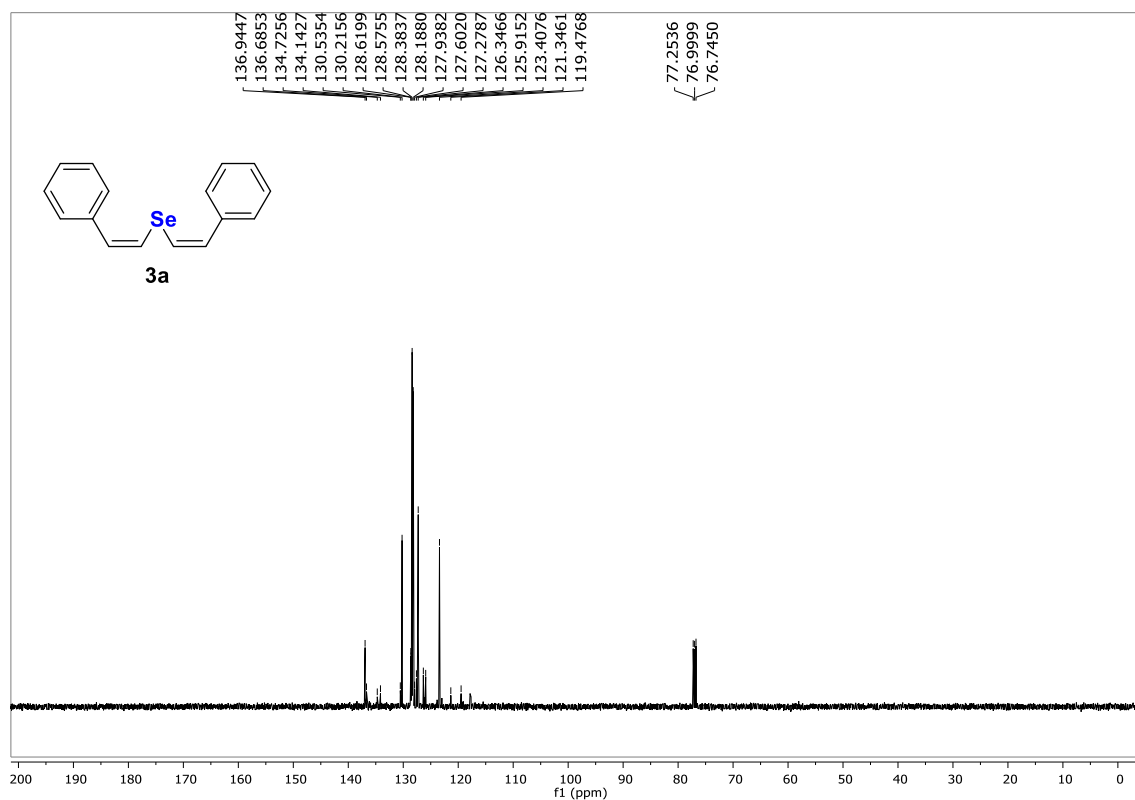


Figura 10. Espectro de RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.

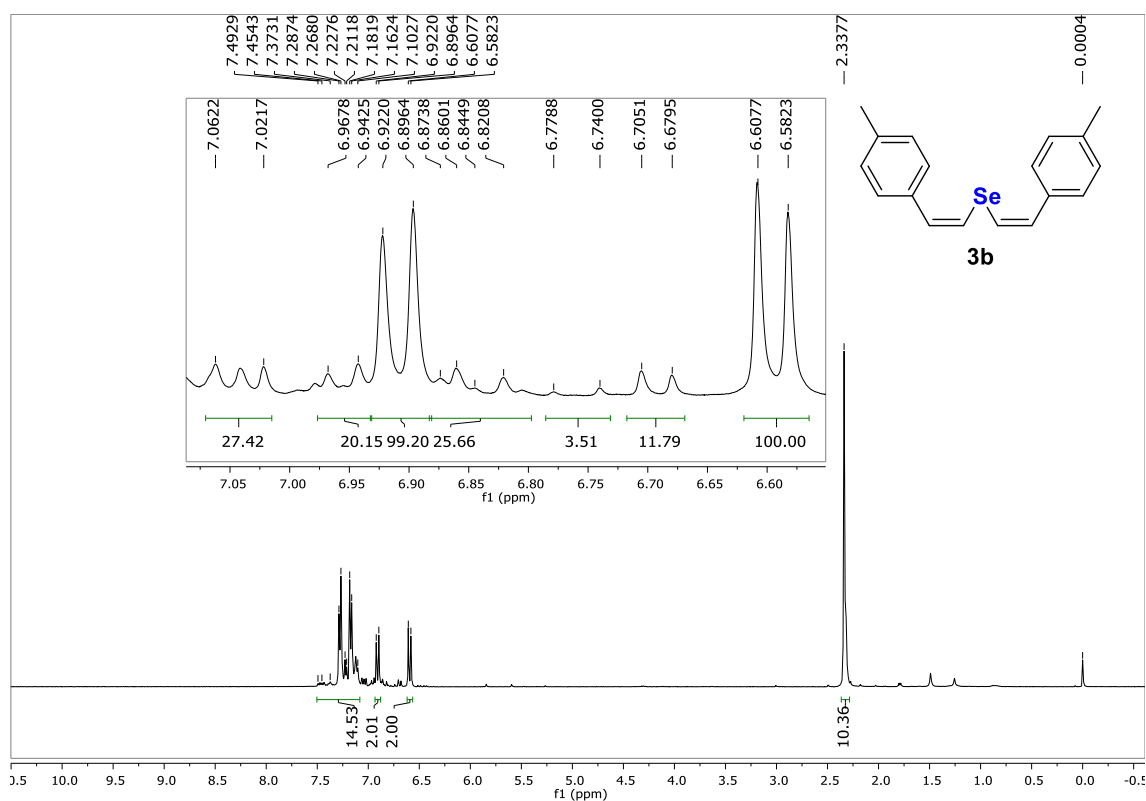


Figura 11. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

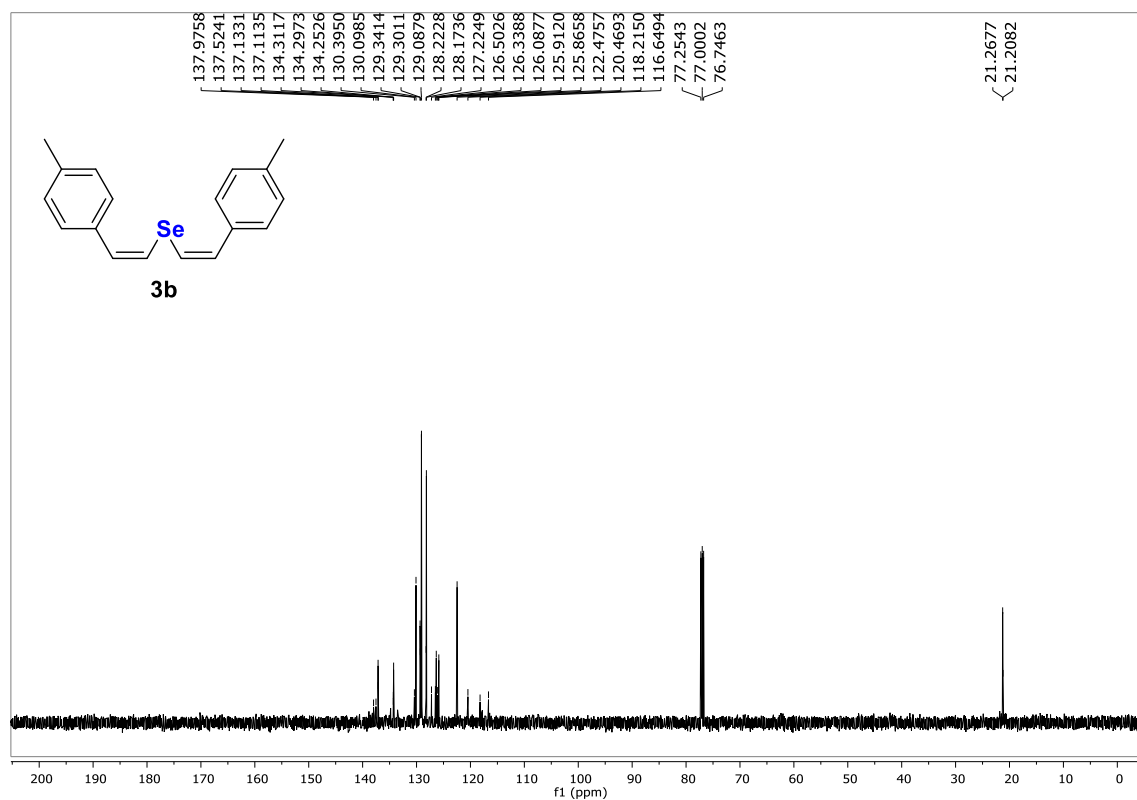


Figura 12. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

6 - Espectros Seleccionados

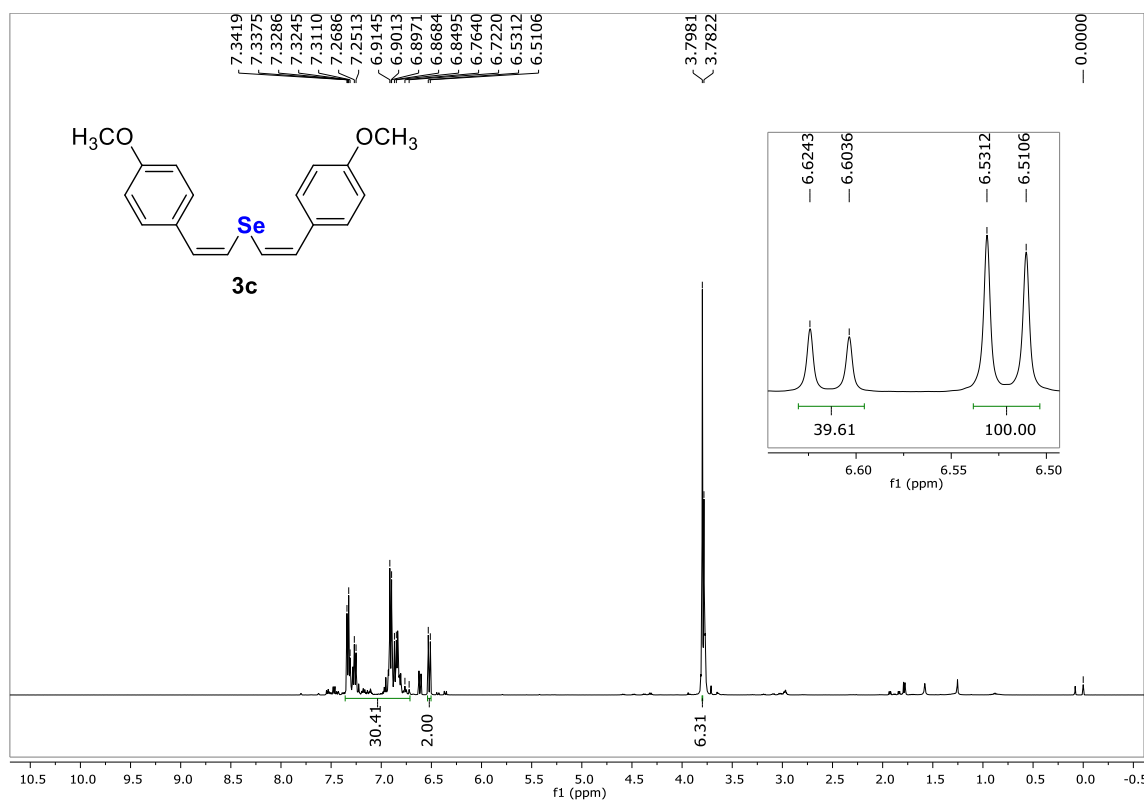


Figura 13. Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **3c**.

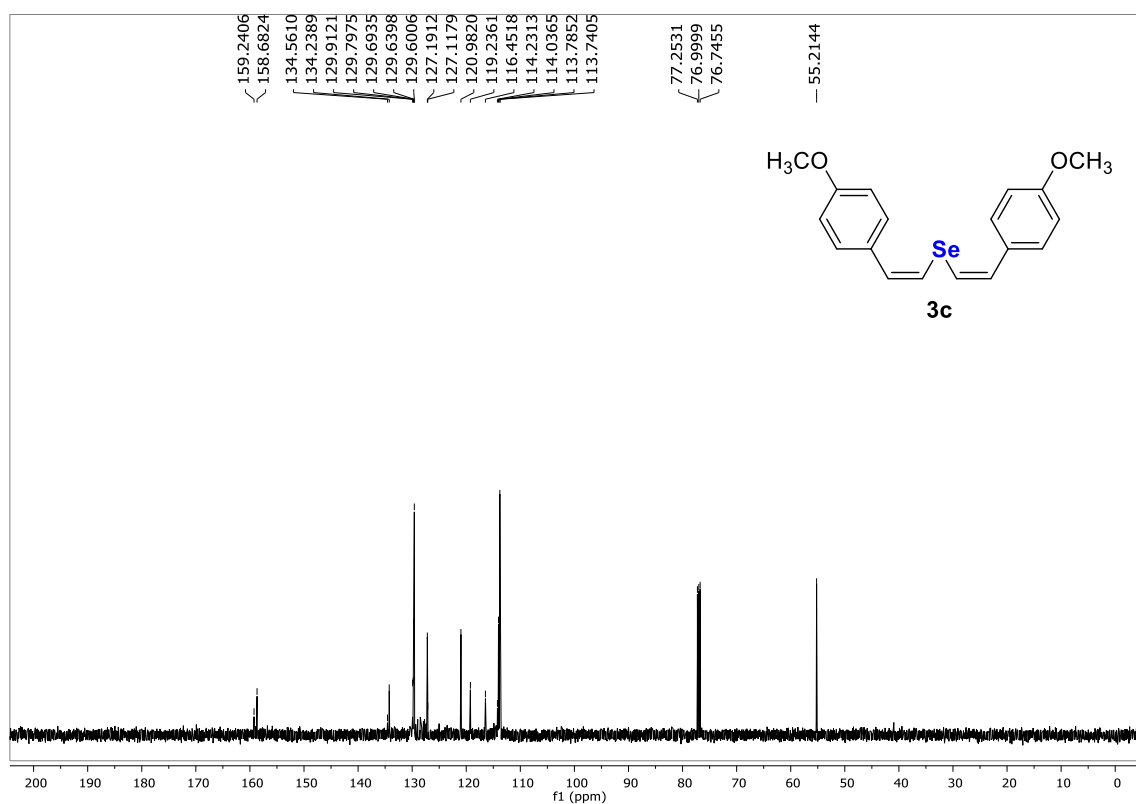


Figura 14. Espectro de RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto **3c**.

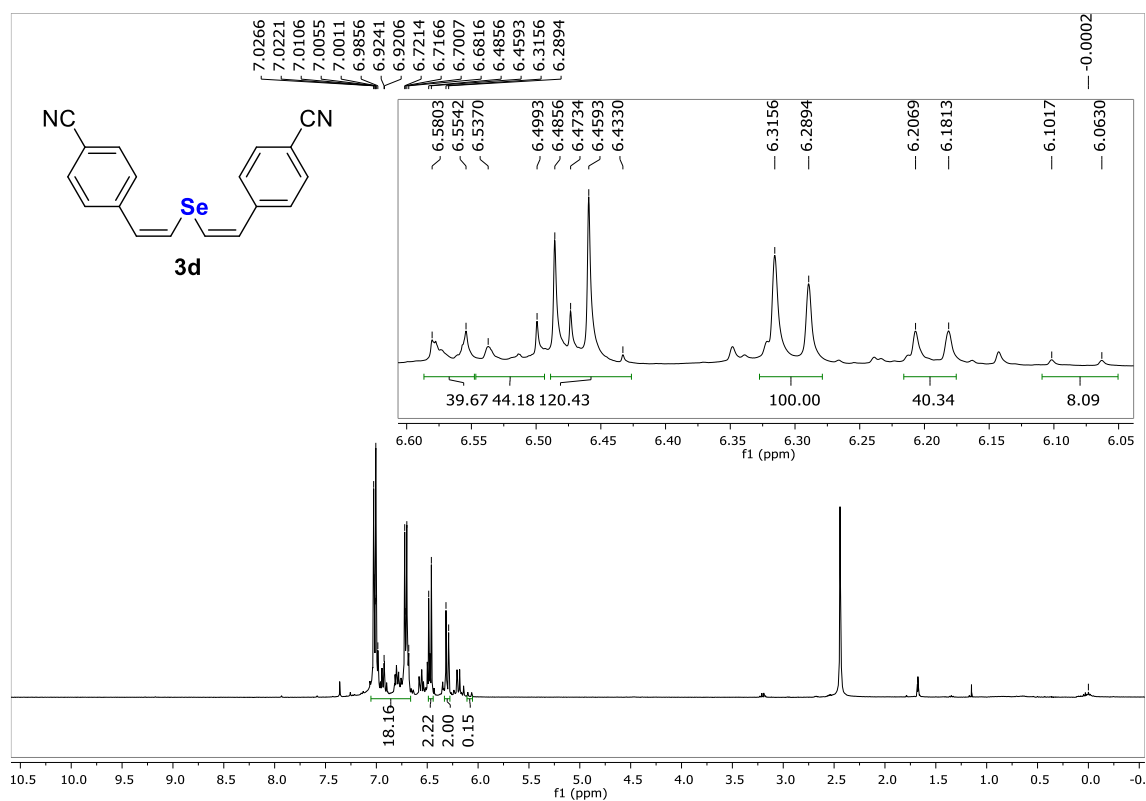


Figura 15. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3d**.

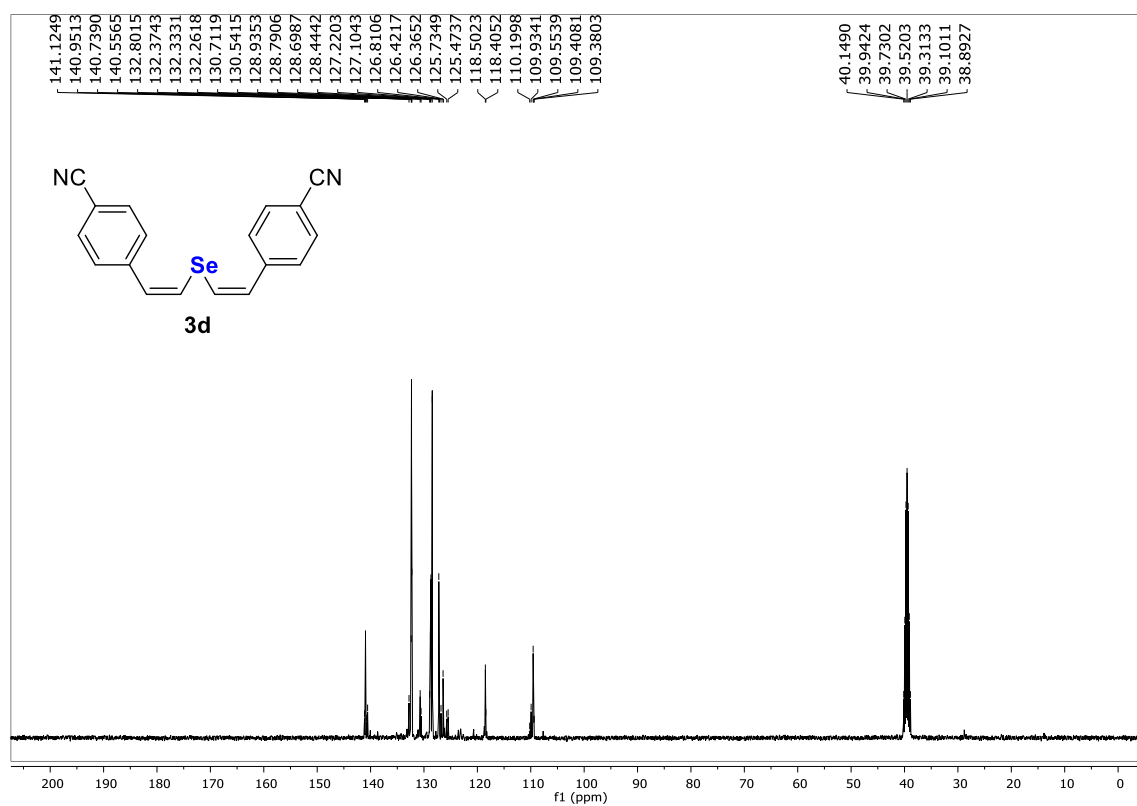


Figura 16. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **3d**.

6 - Espectros Seleccionados

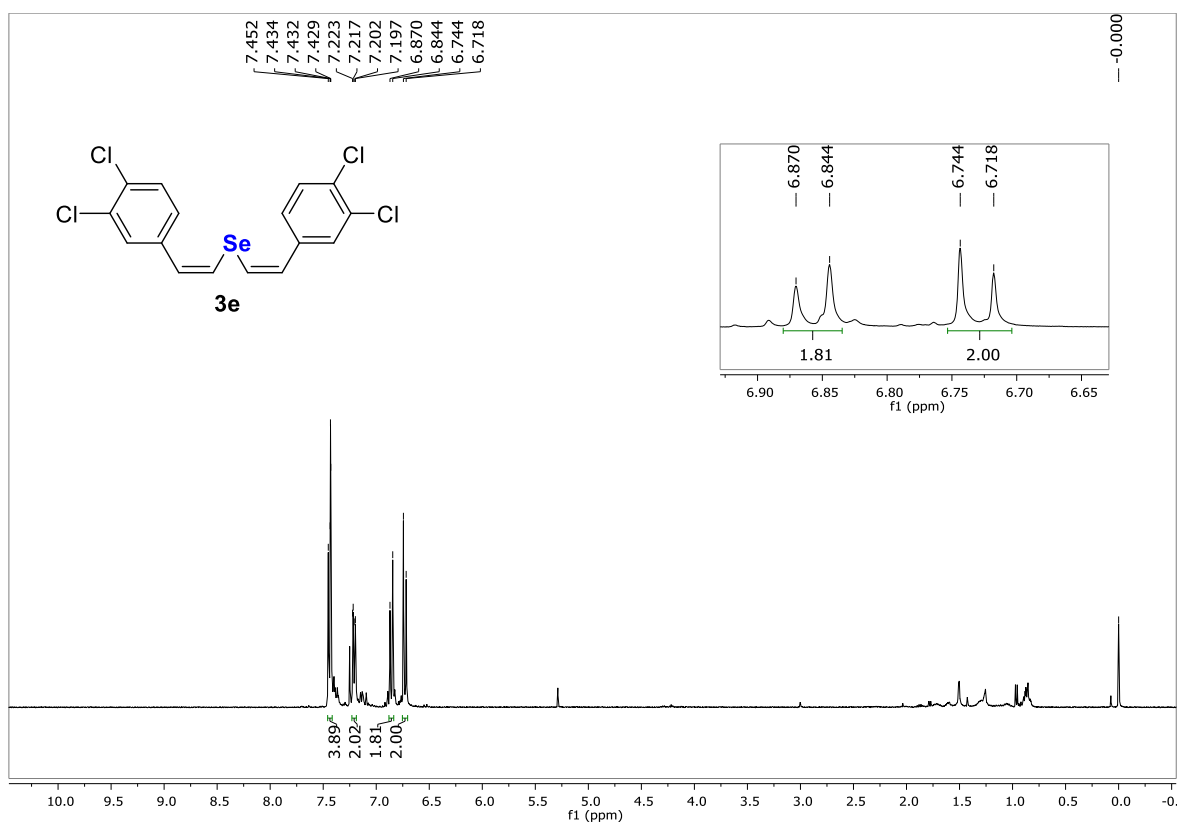


Figura 17. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3e**.

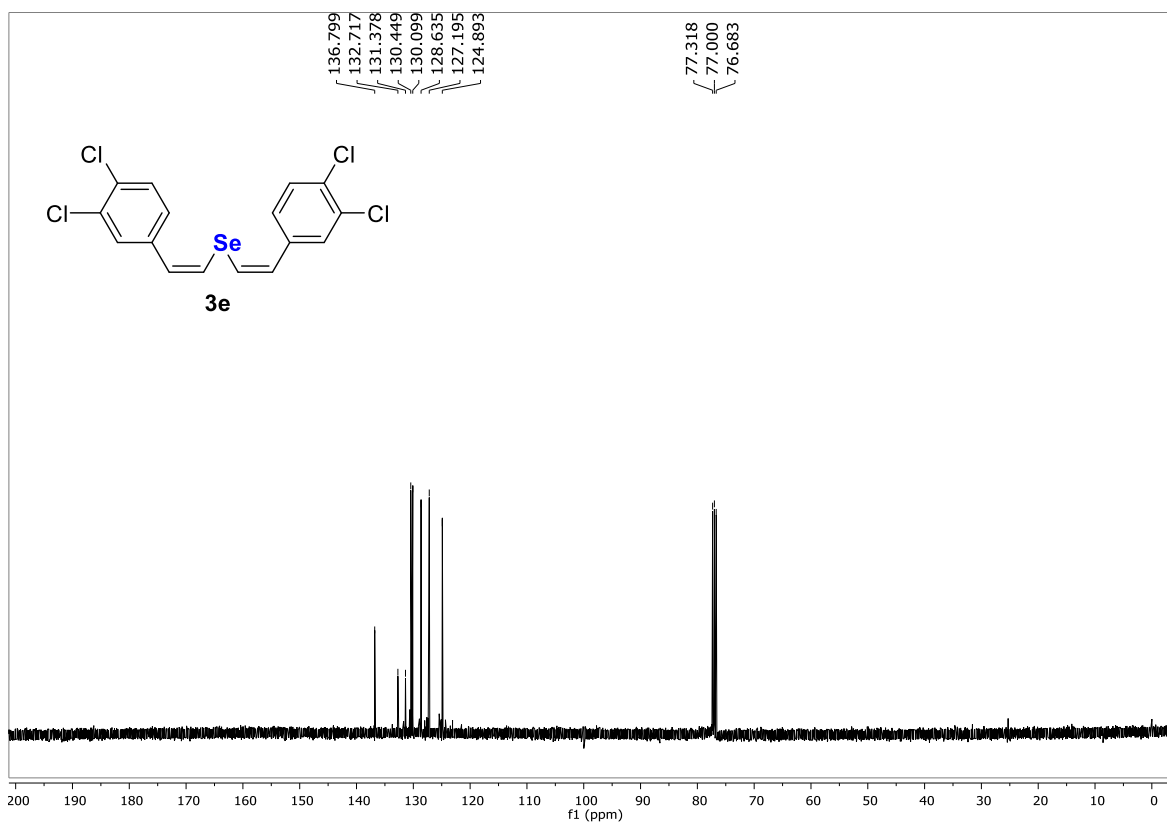


Figura 18. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3e**.

6 - Espectros Seleccionados

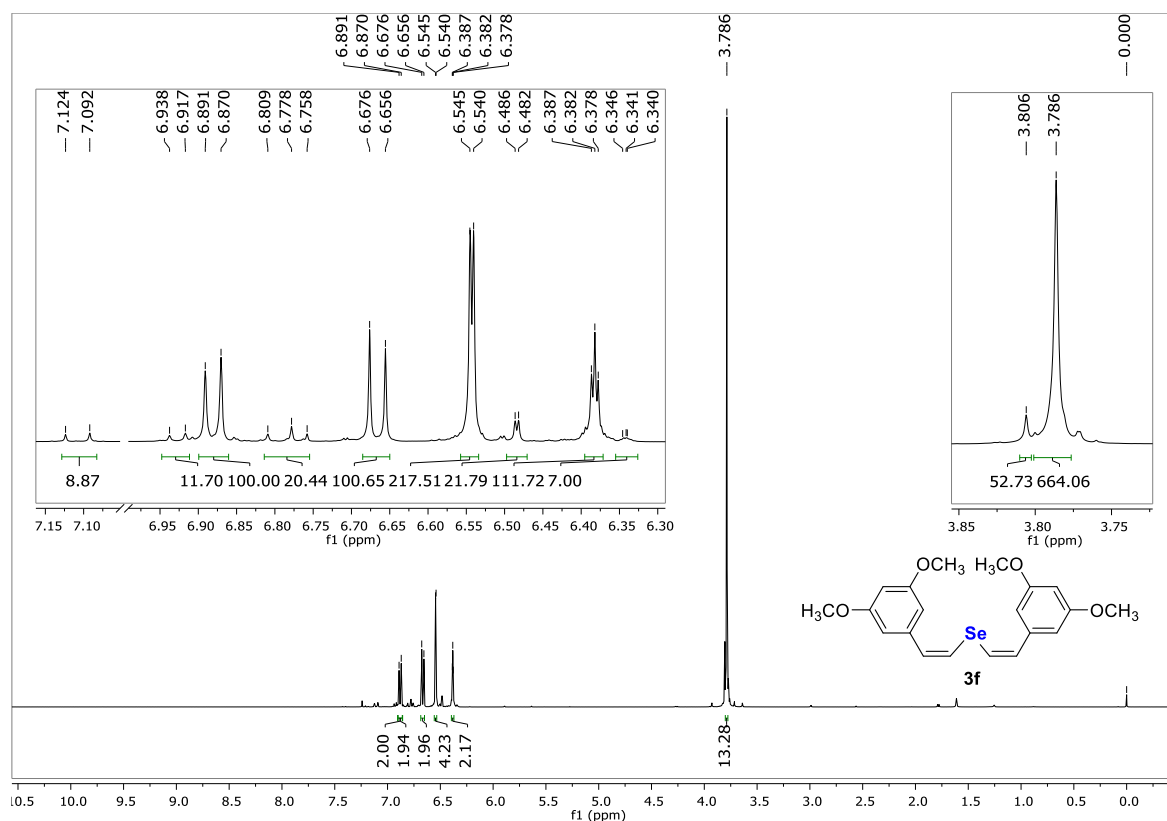


Figura 19: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3f**.

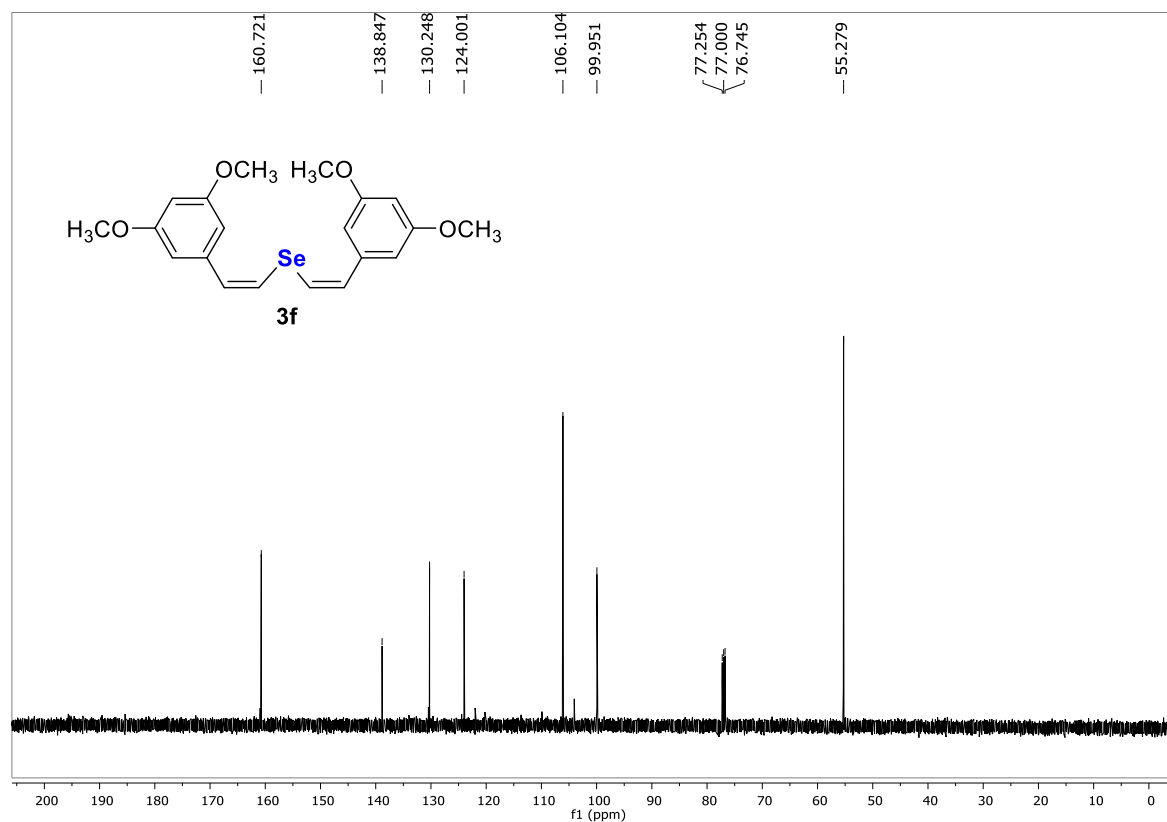


Figura 20: Espectro de RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto **3f**.

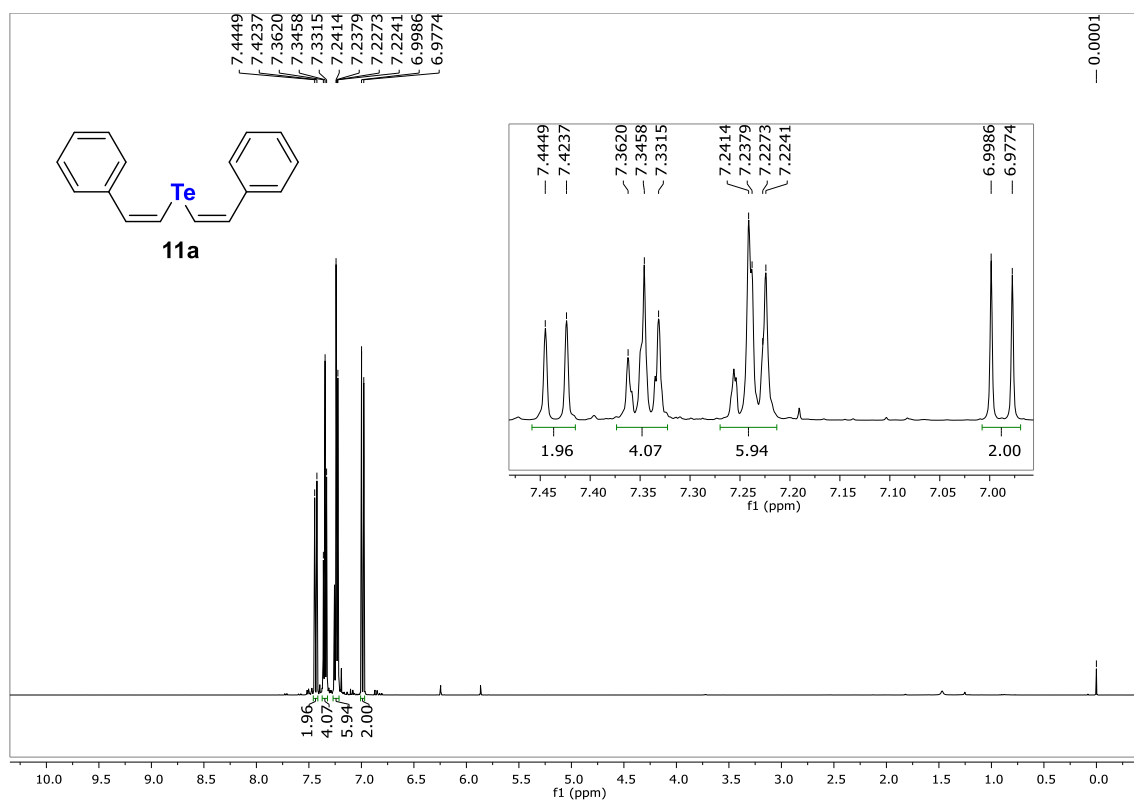


Figura 21. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 11a.

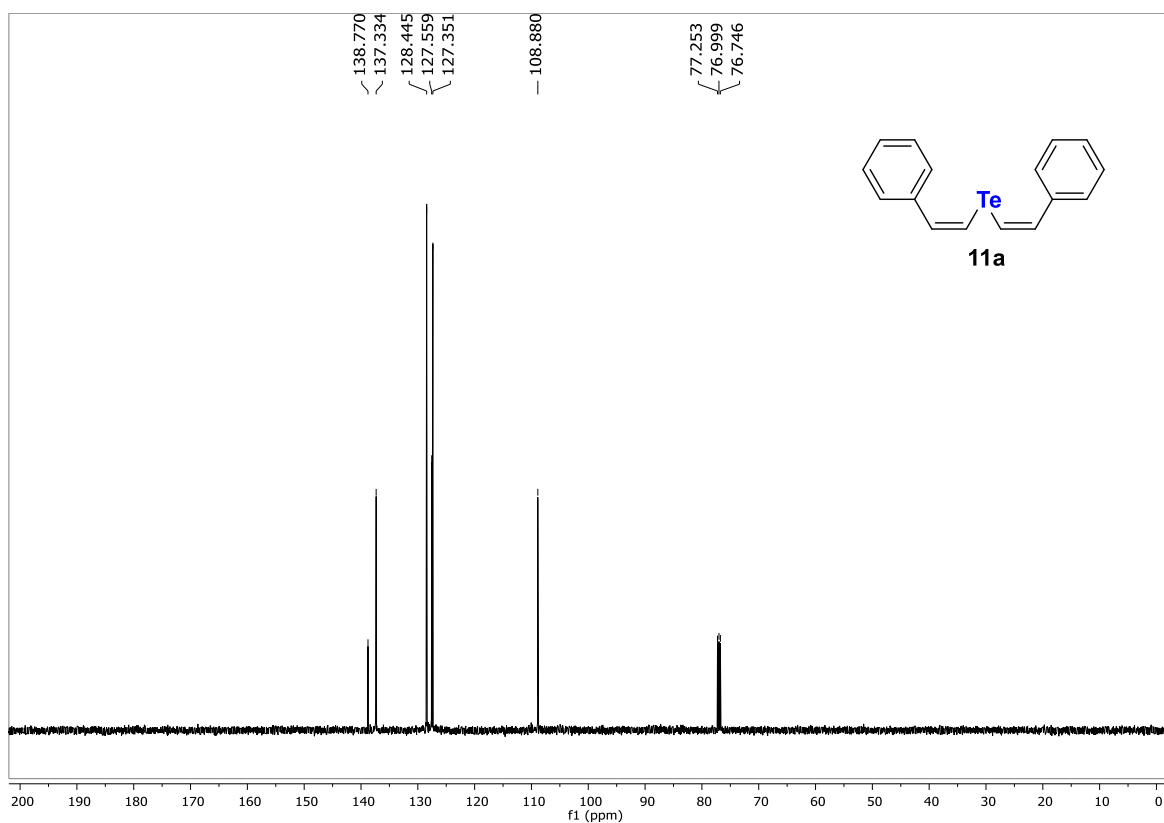


Figura 22. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 11a.

6 - Espectros Seleccionados

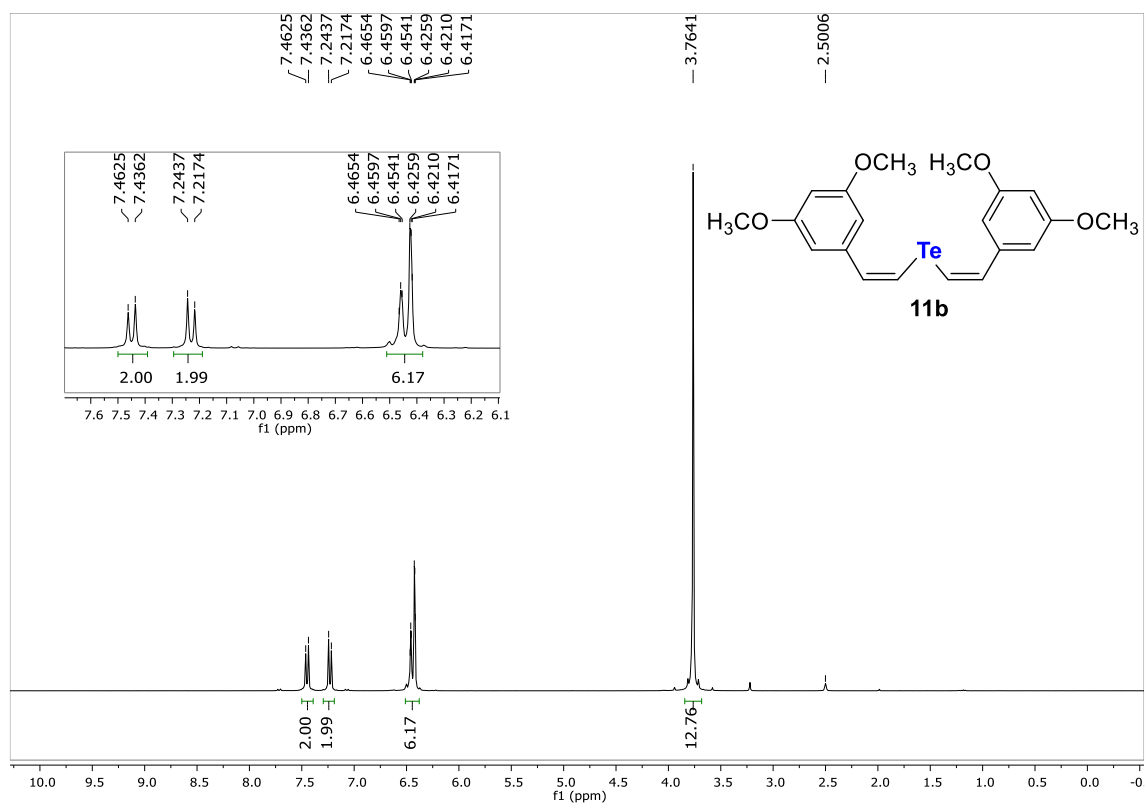


Figura 23. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **11b**.

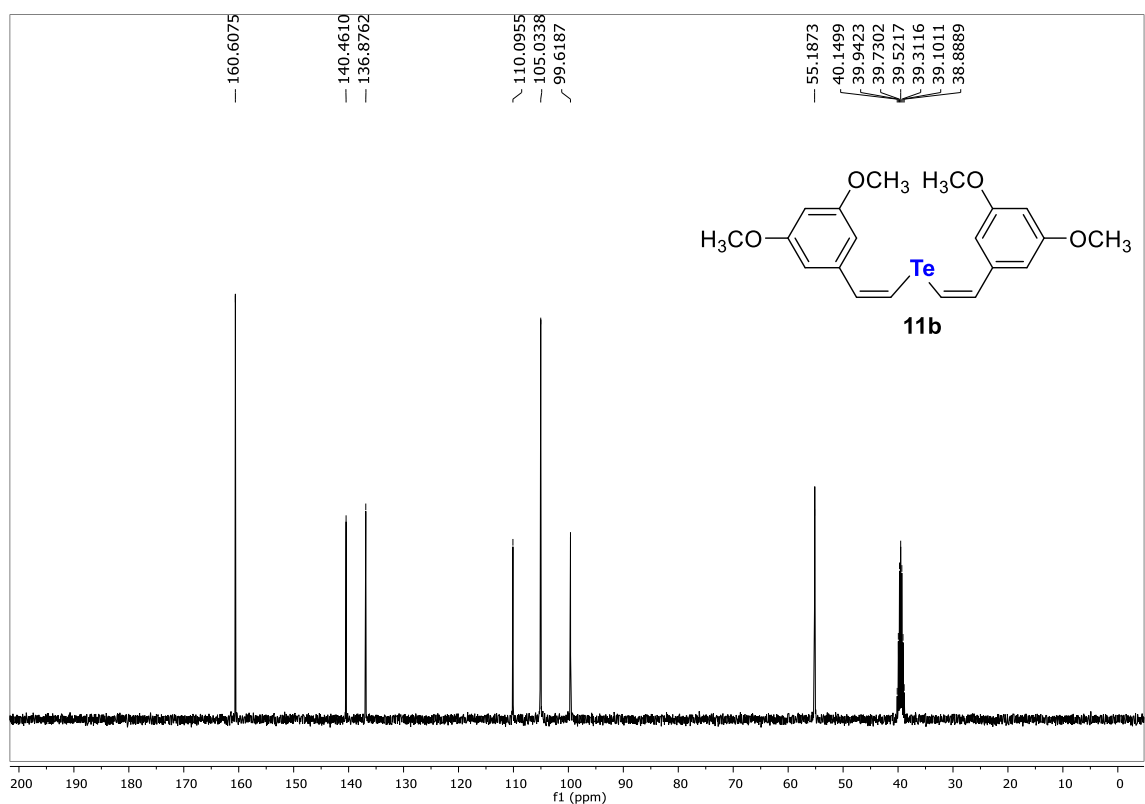


Figura 24. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **11b**.

6 - Espectros Seleccionados

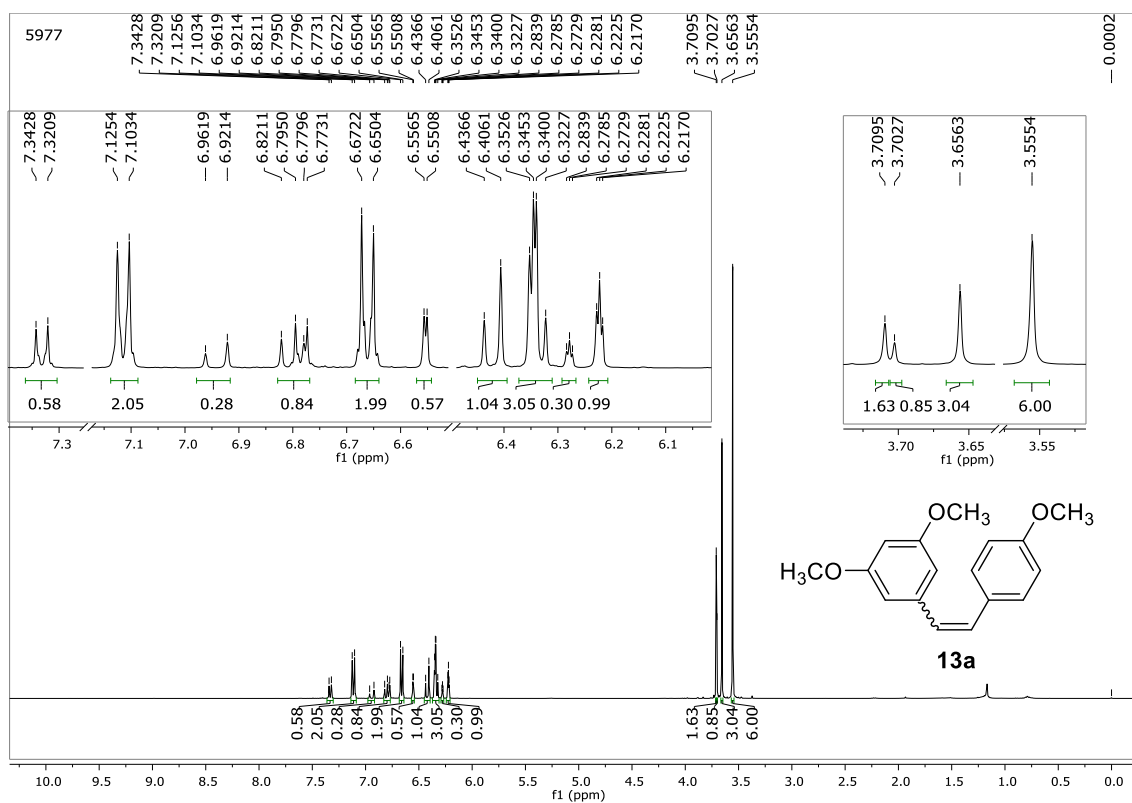


Figura 25. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **13a**.

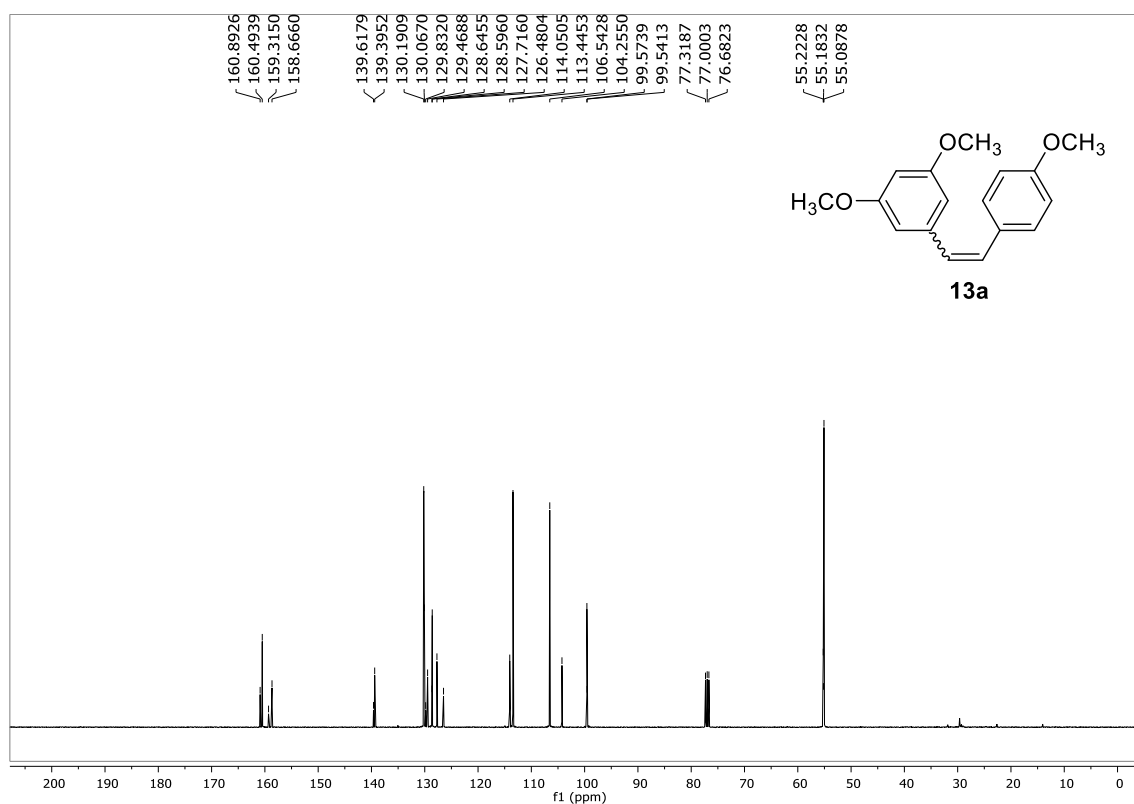
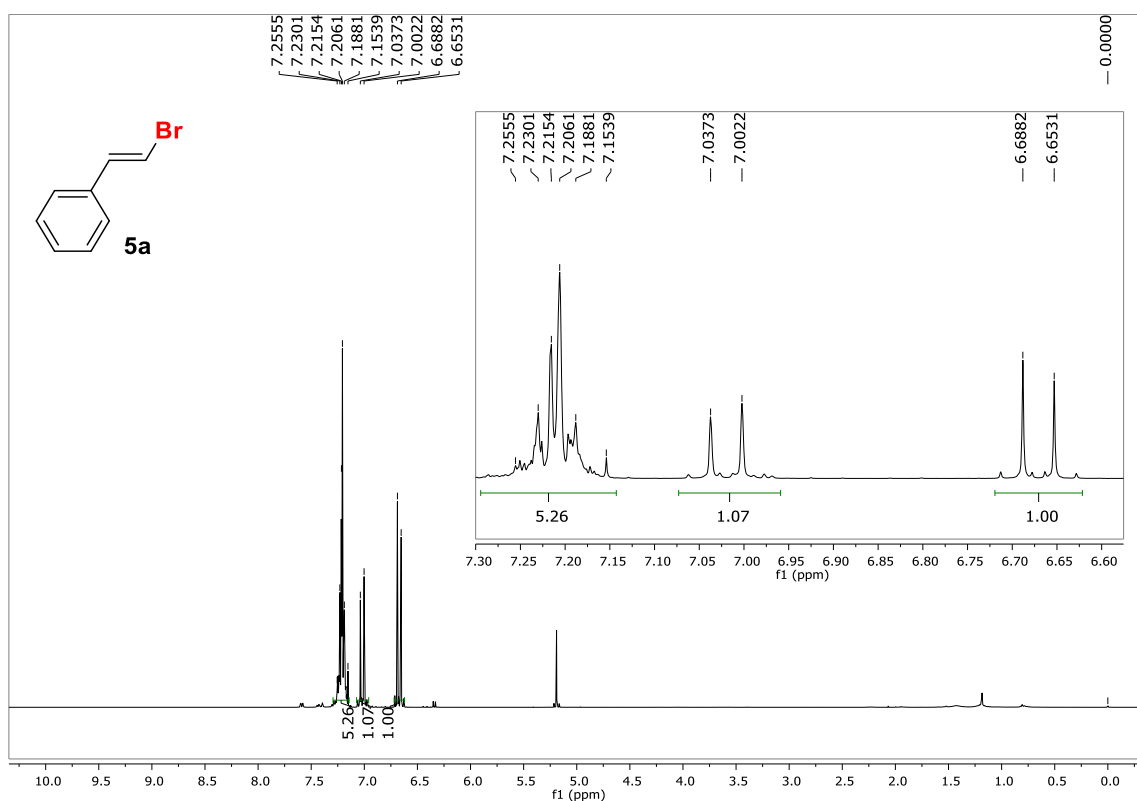
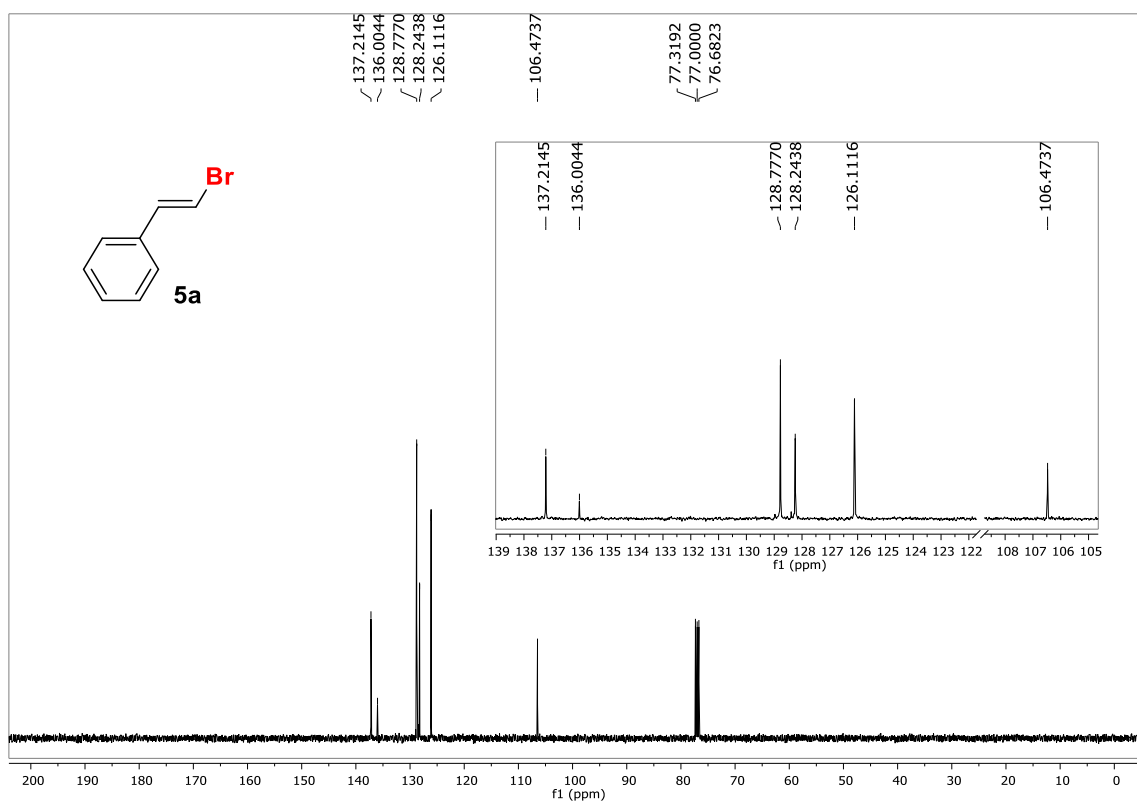


Figura 26. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **13a**.

6.2. Hidrodebromação de 1,1-dibromoalquenos

Figura 27. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5a**.Figura 28. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5a**.

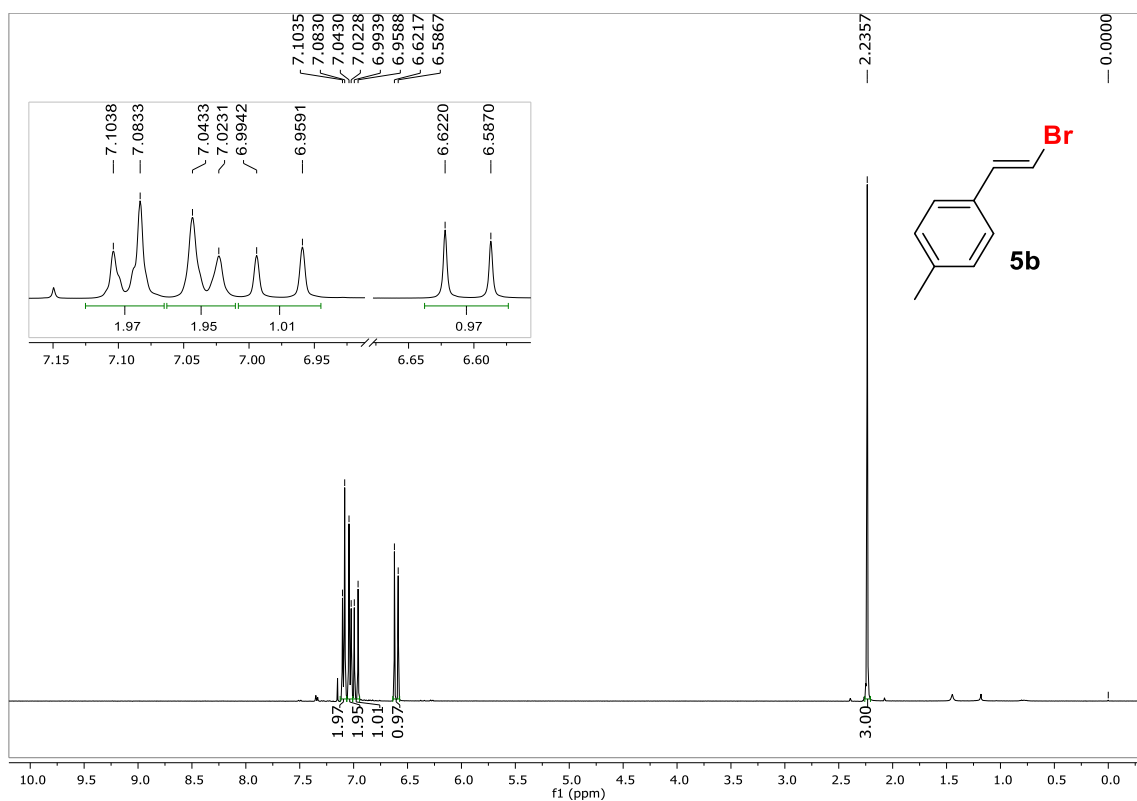


Figura 29. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5b**.

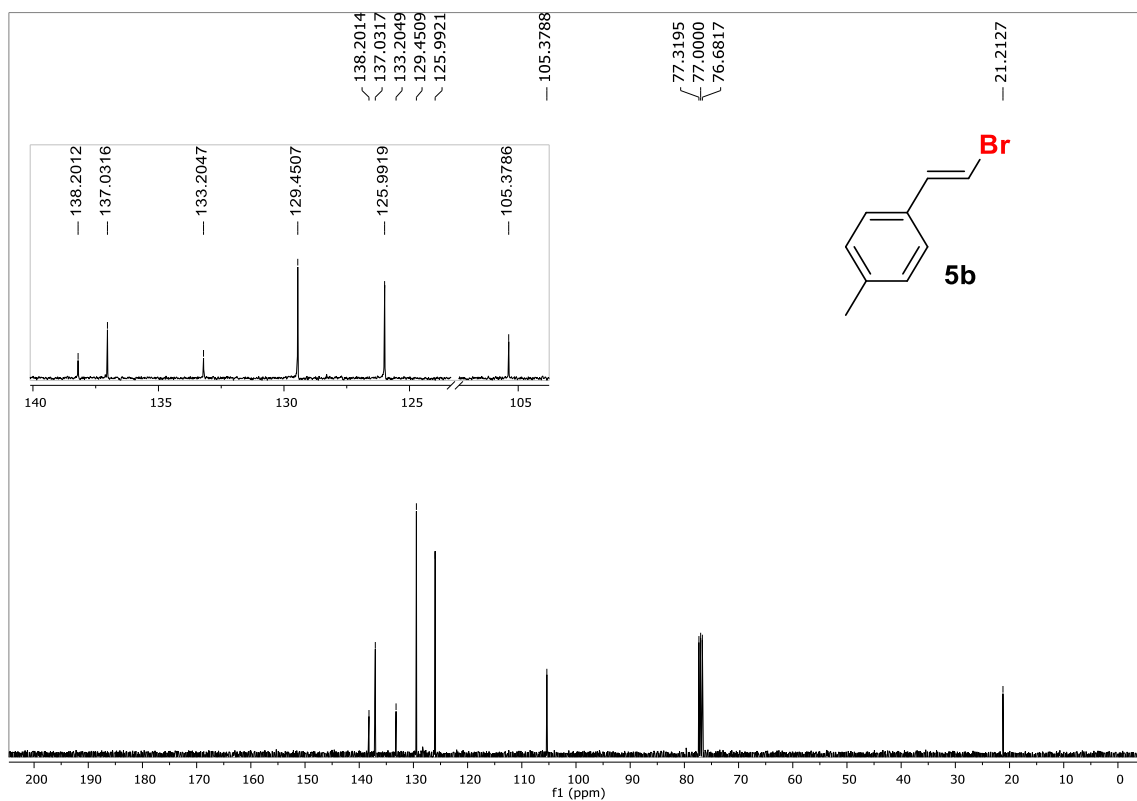


Figura 30. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5b**.

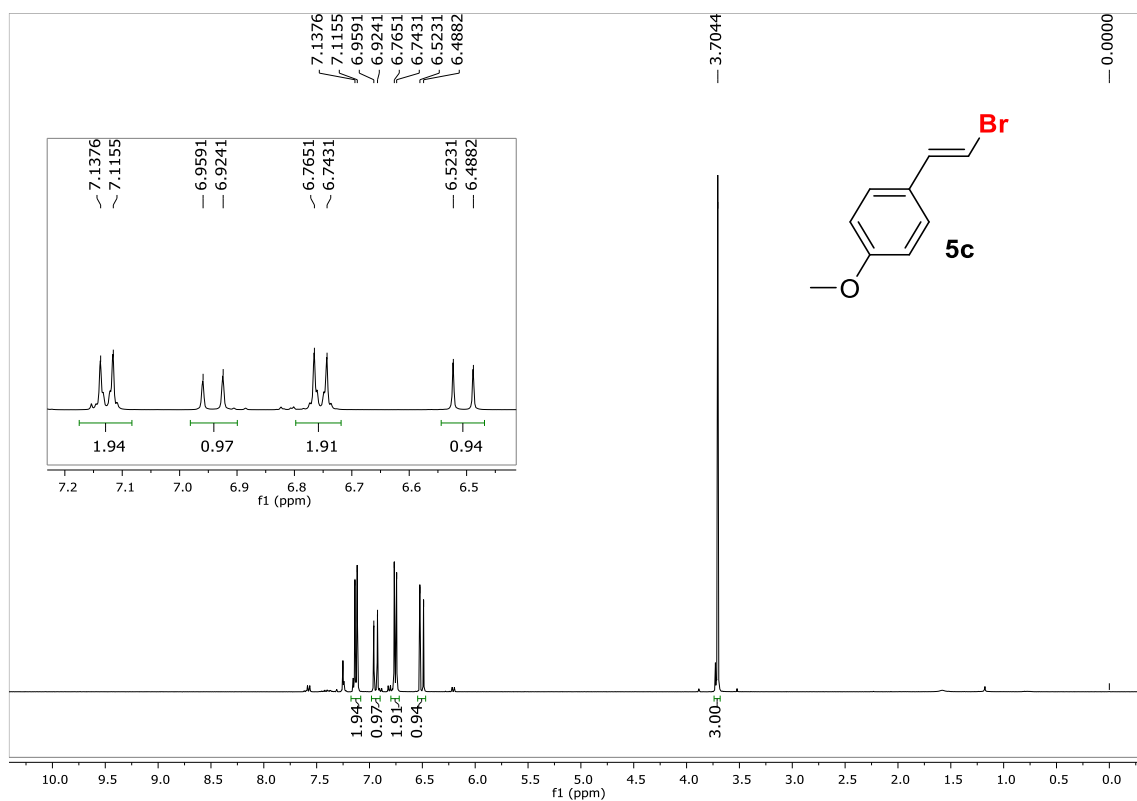


Figura 31. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5c.

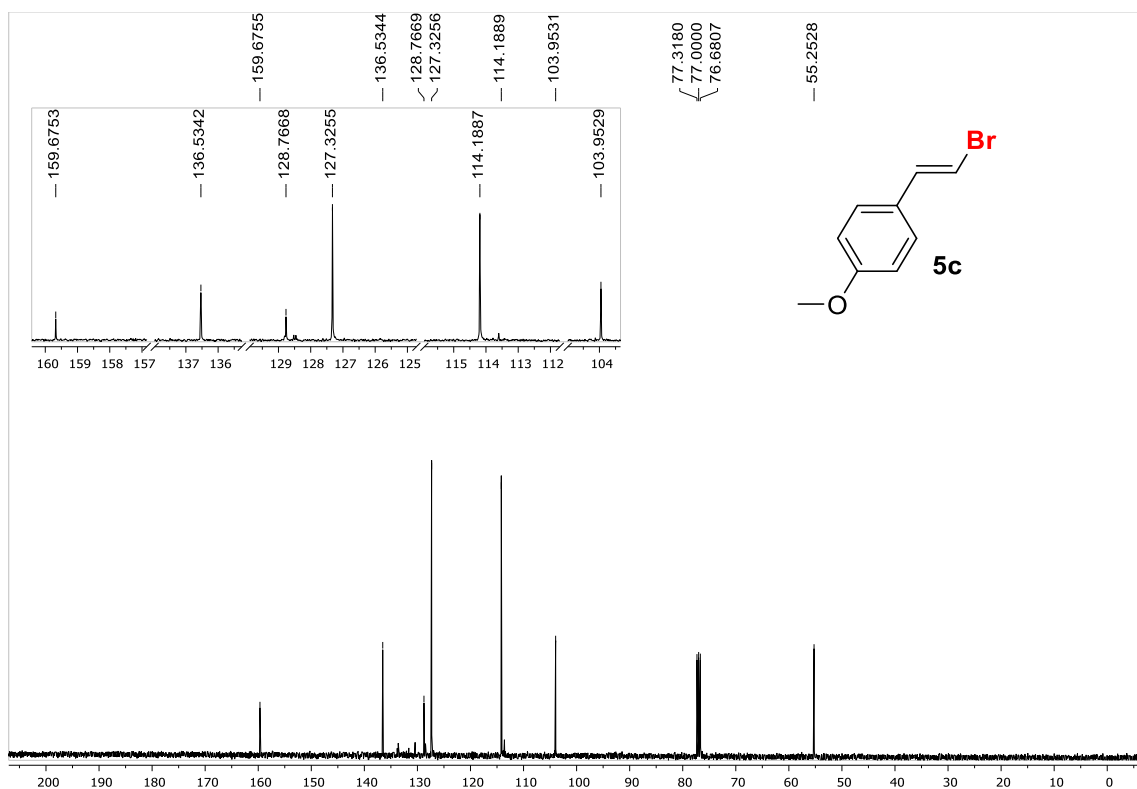


Figura 32. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5c.

6 - Espectros Seleccionados

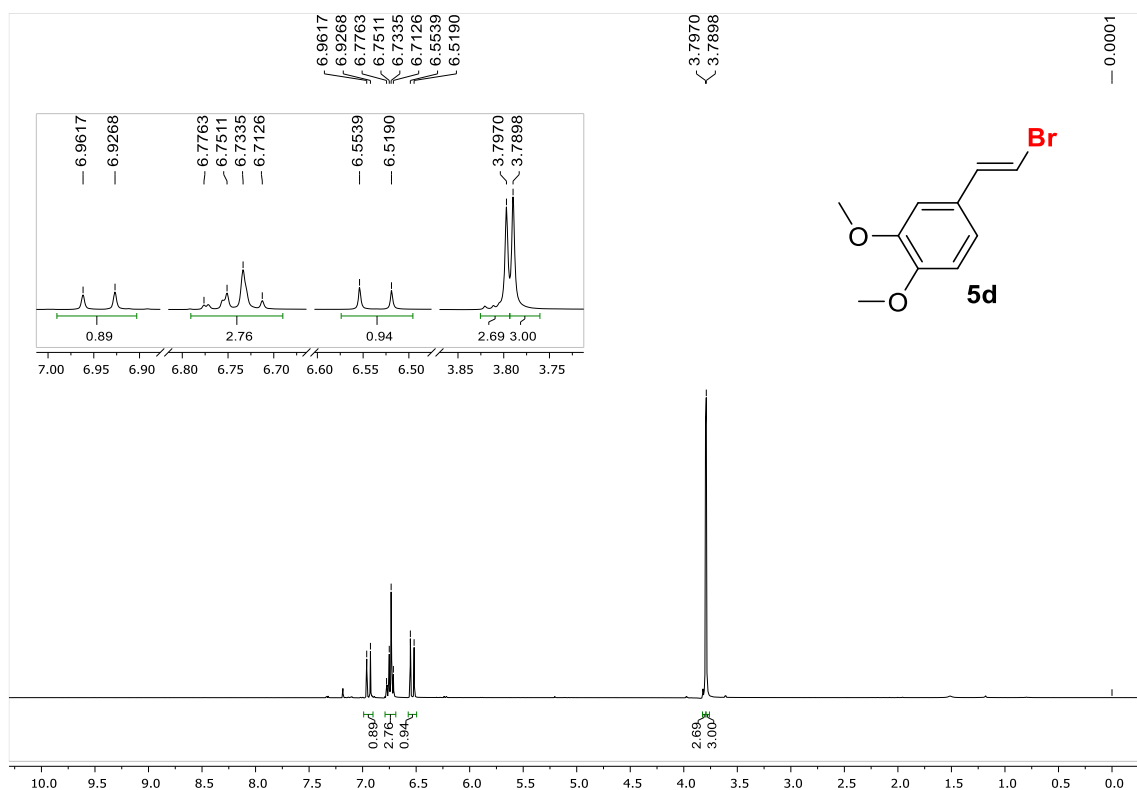


Figura 33. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5d.

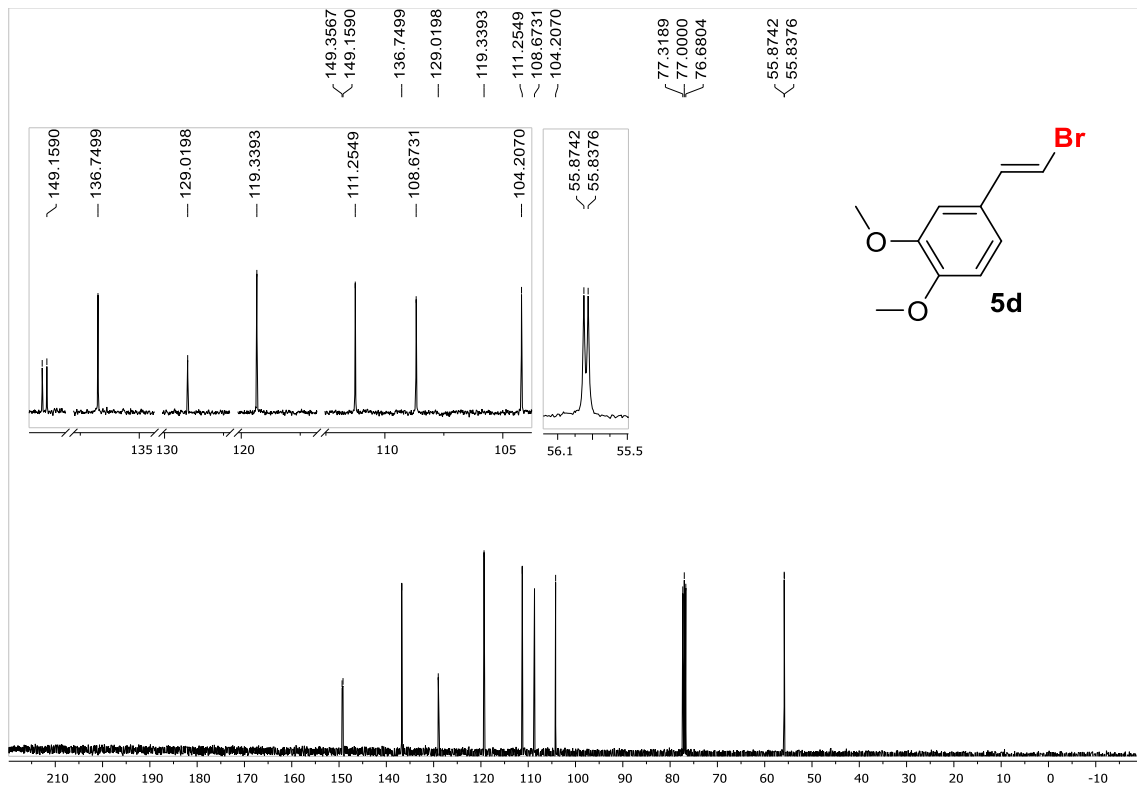


Figura 34. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5d.

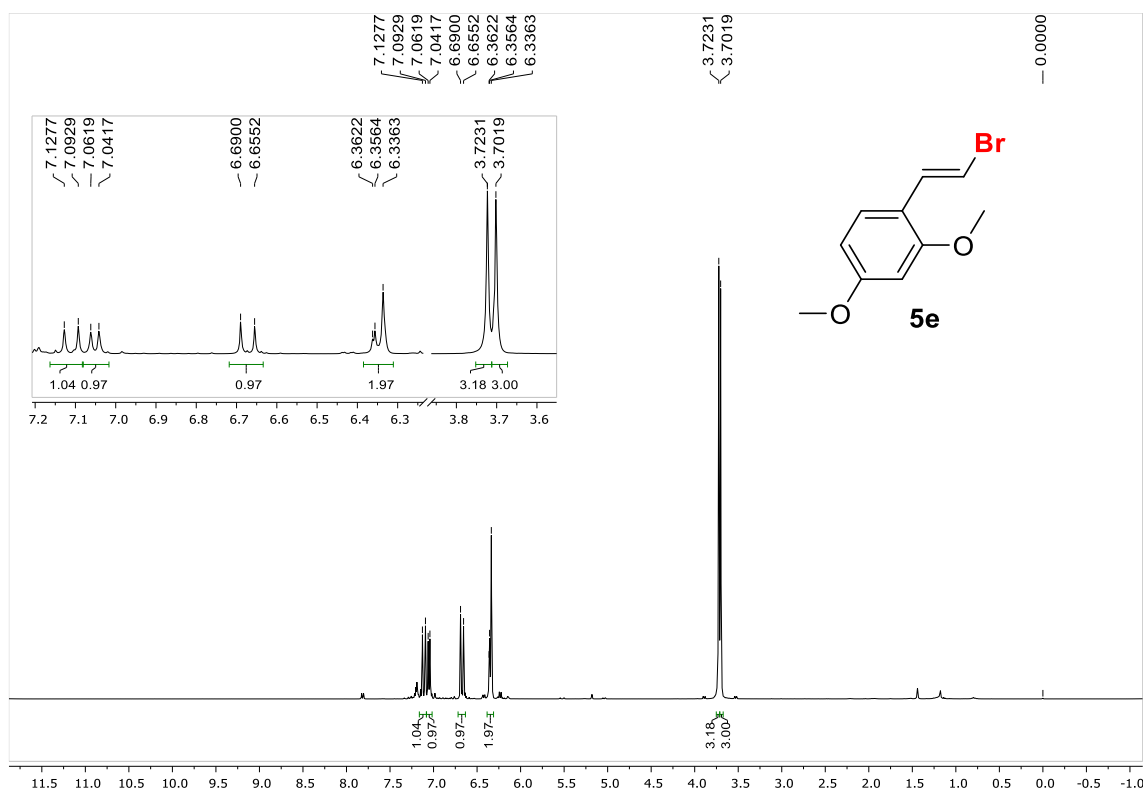


Figura 35. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5e.

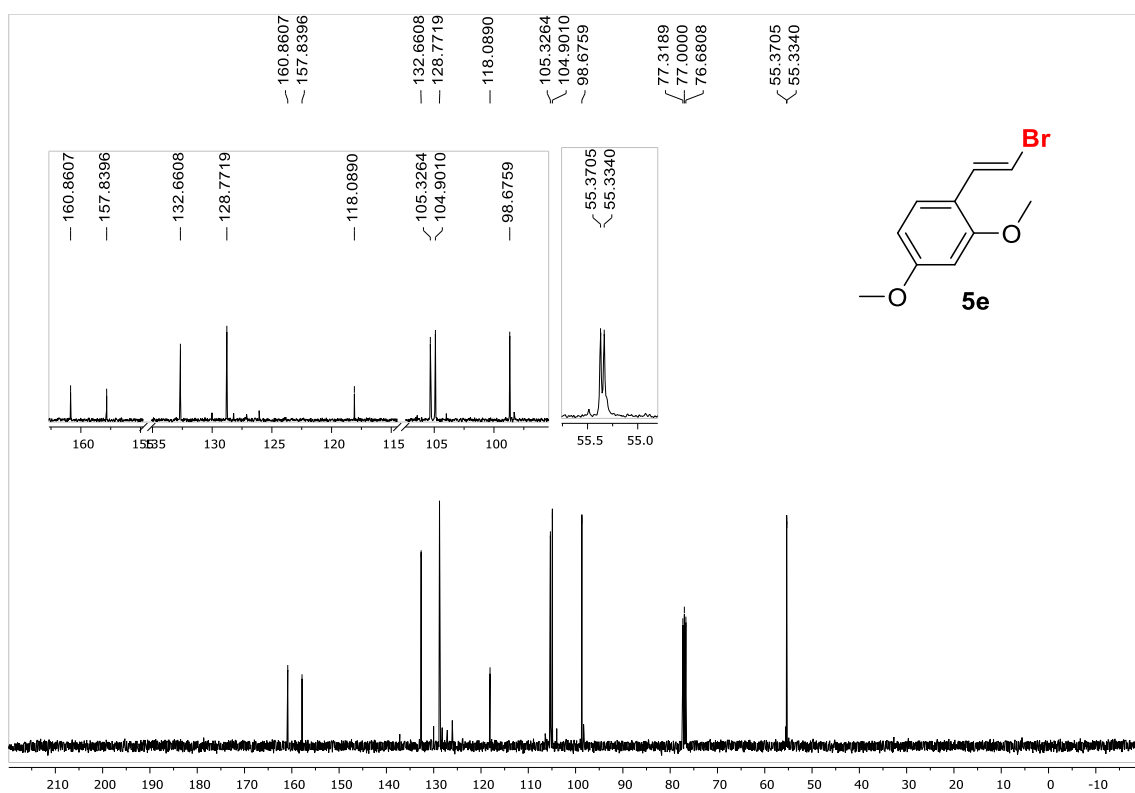


Figura 36. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5e.

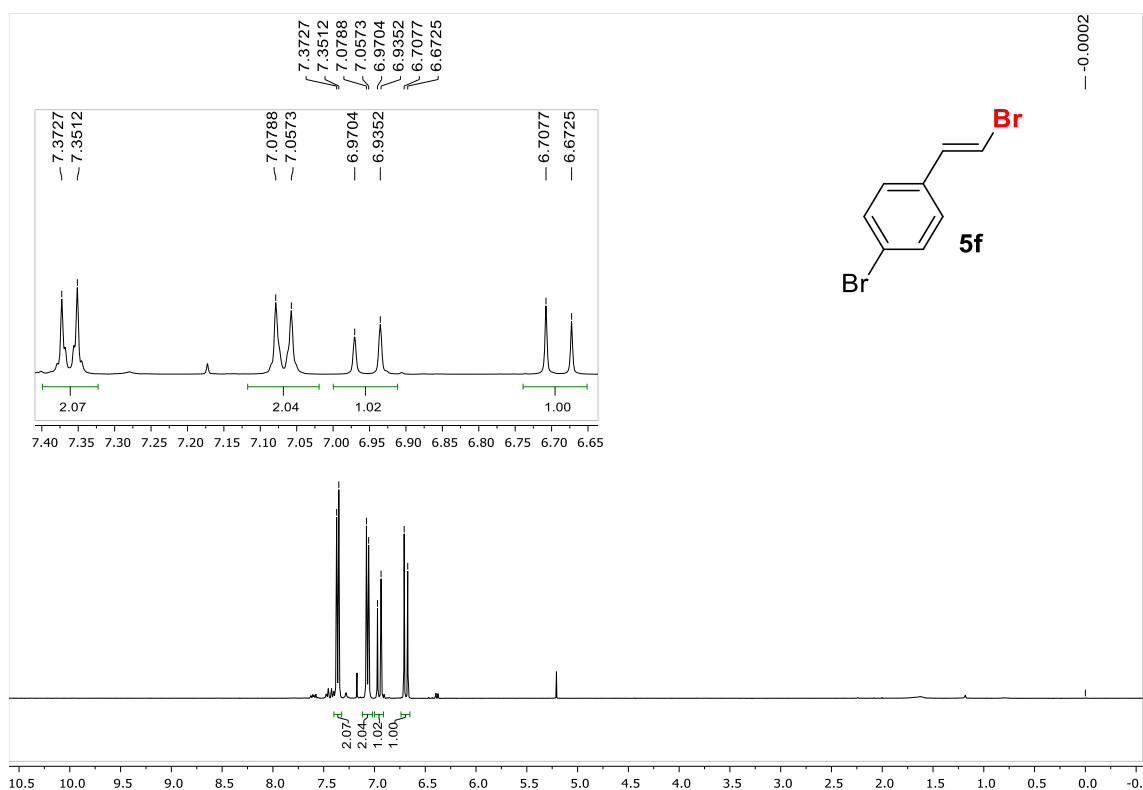


Figura 37. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5f.

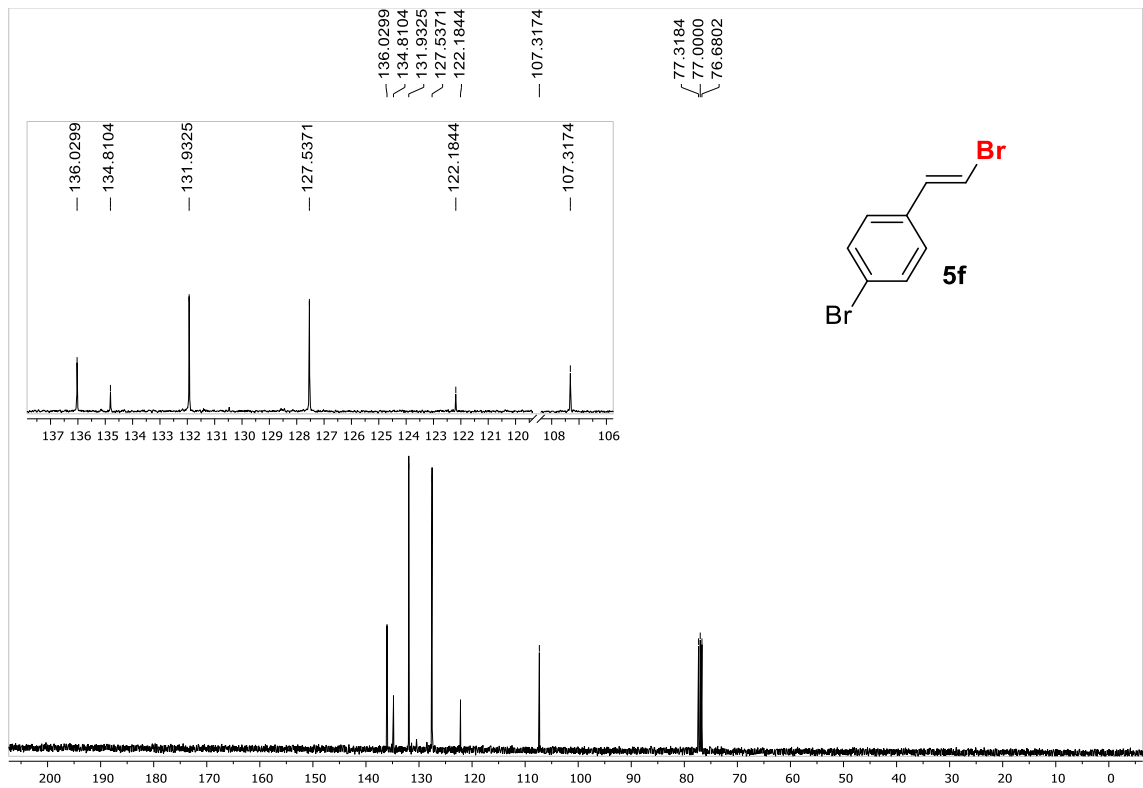


Figura 38. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5f.

6 - Espectros Seleccionados

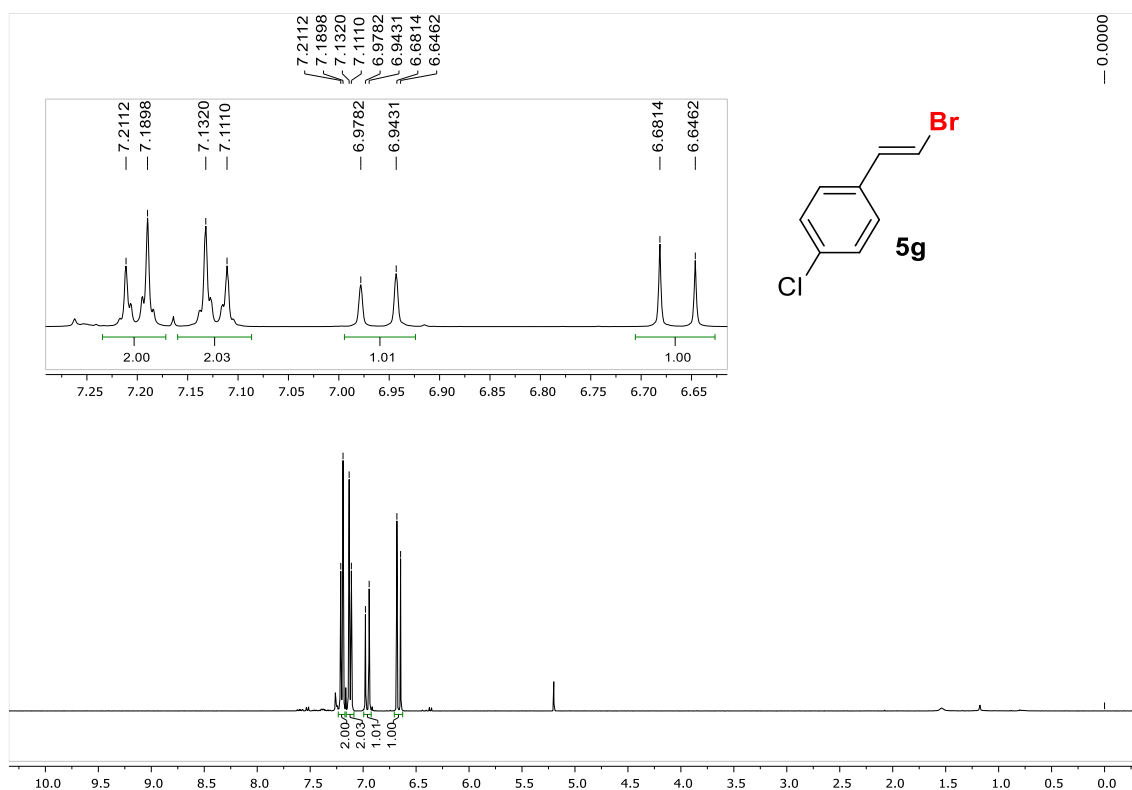


Figura 39. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5g**.

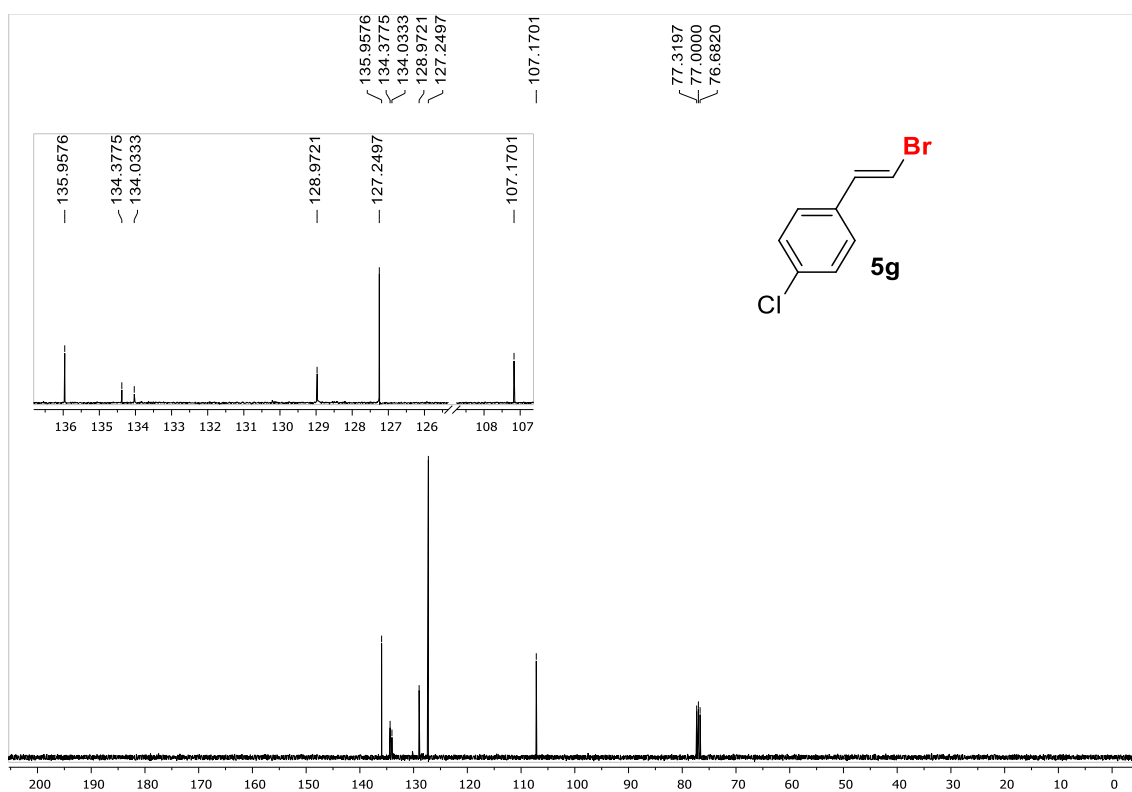


Figura 40. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5g**.

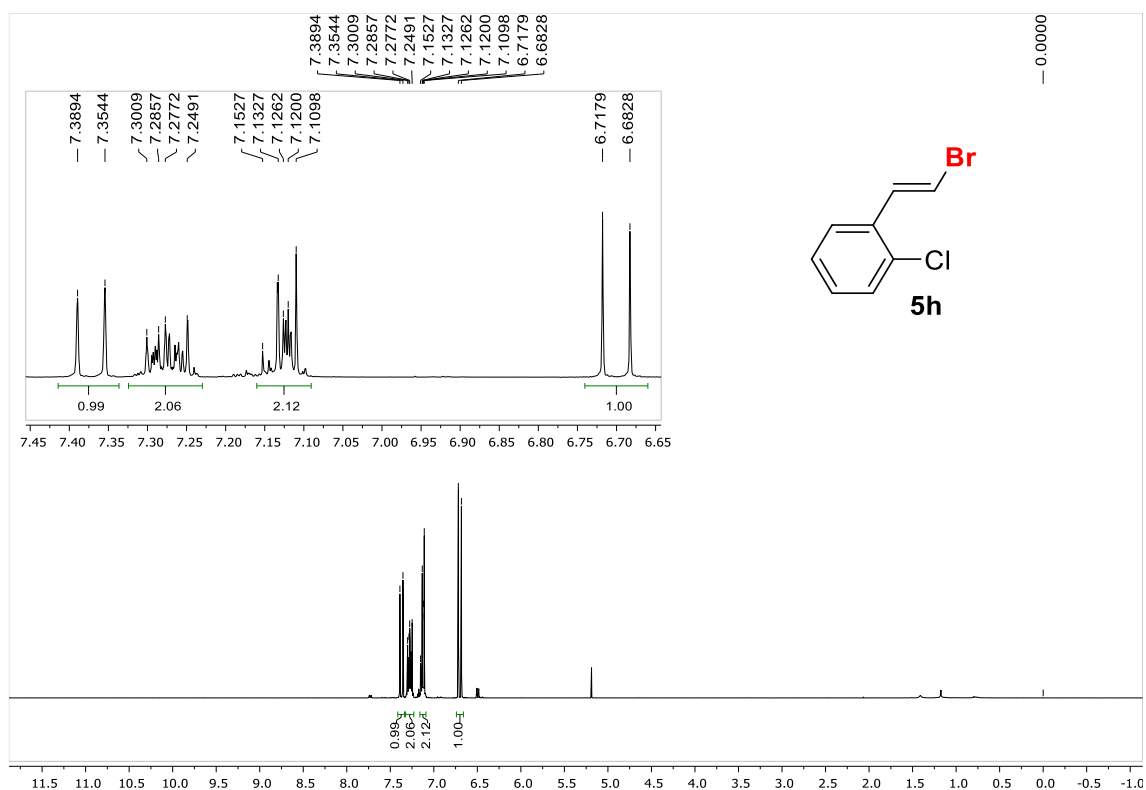


Figura 41. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5h.

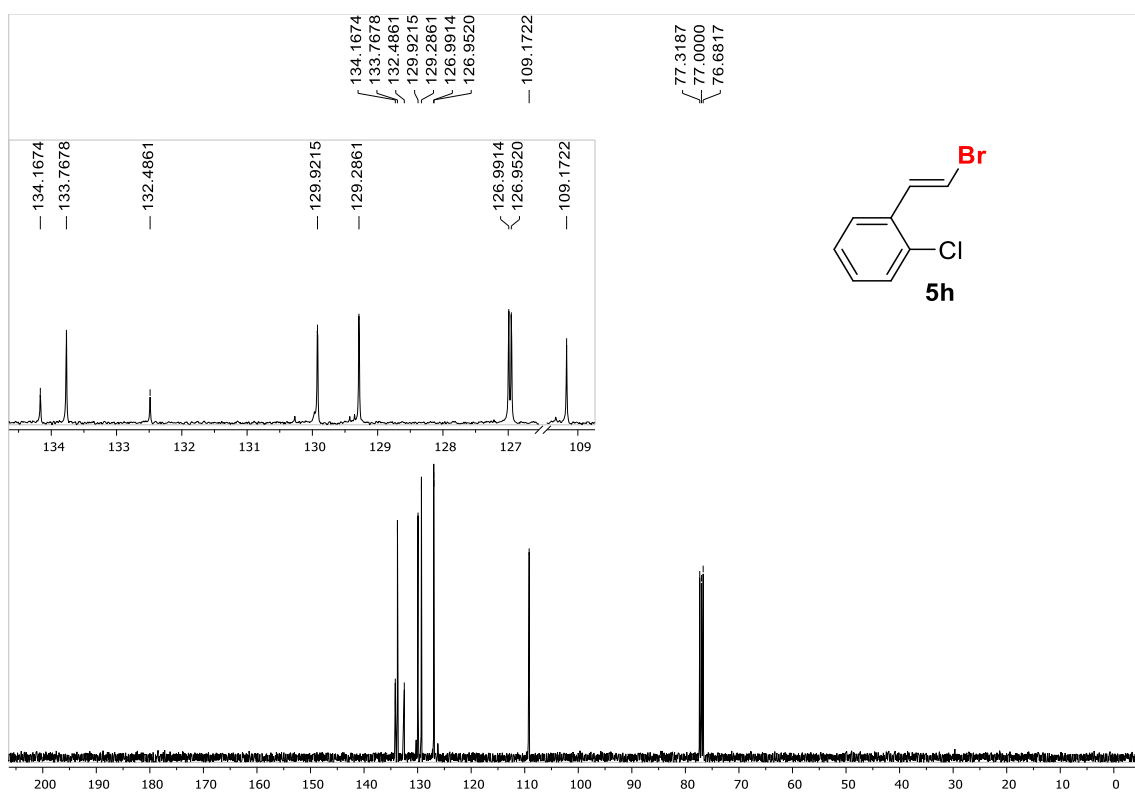


Figura 42. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5h.

6 - Espectros Seleccionados

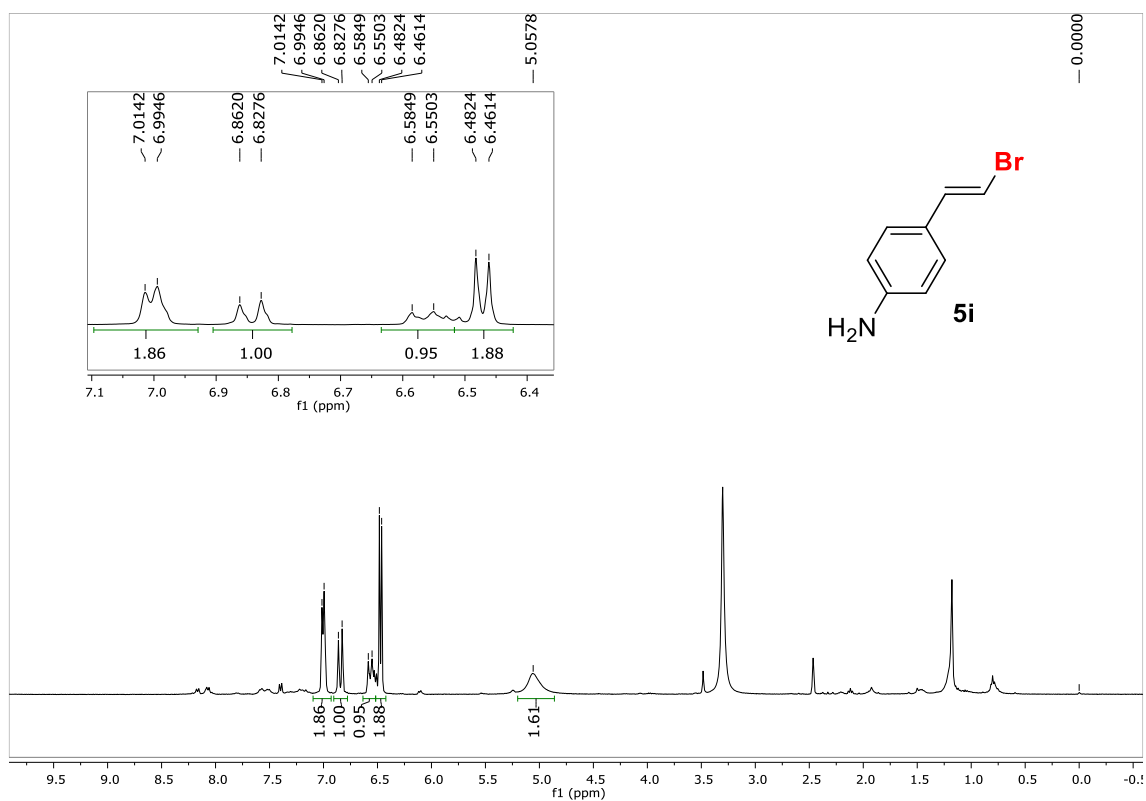


Figura 43. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ e DMSO-*d*₆) do composto **5i**.

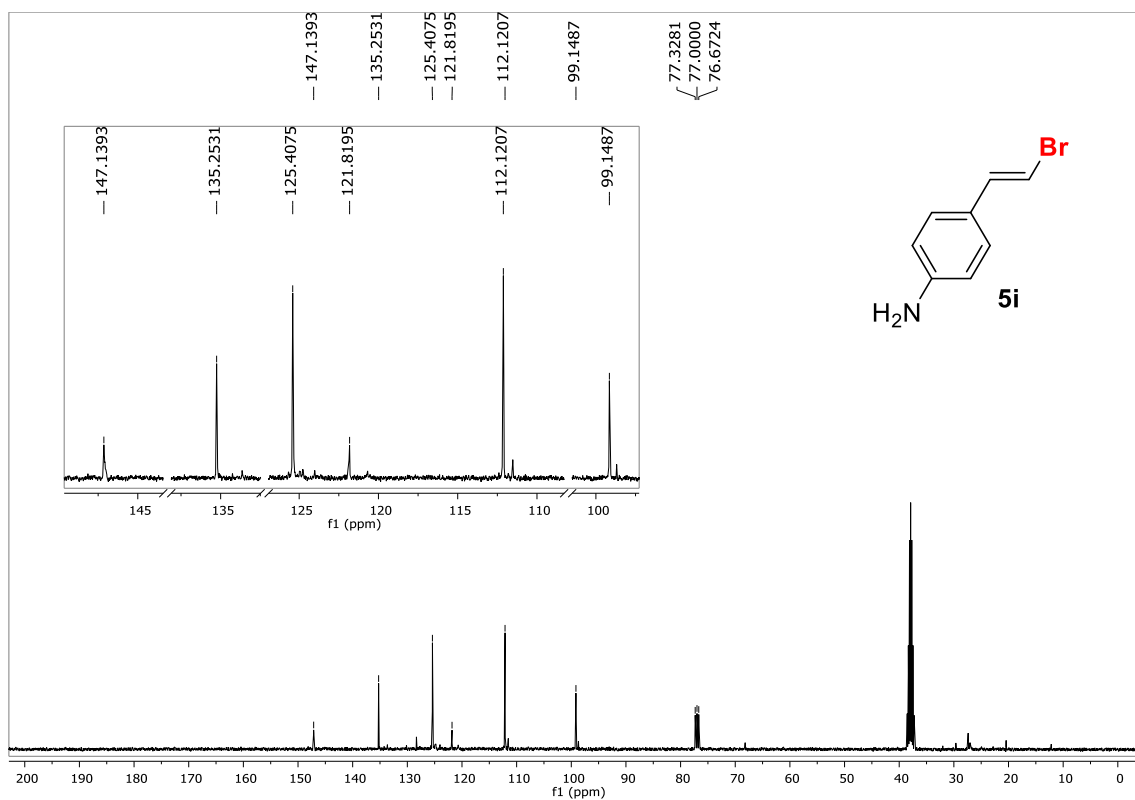


Figura 44. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5i**.

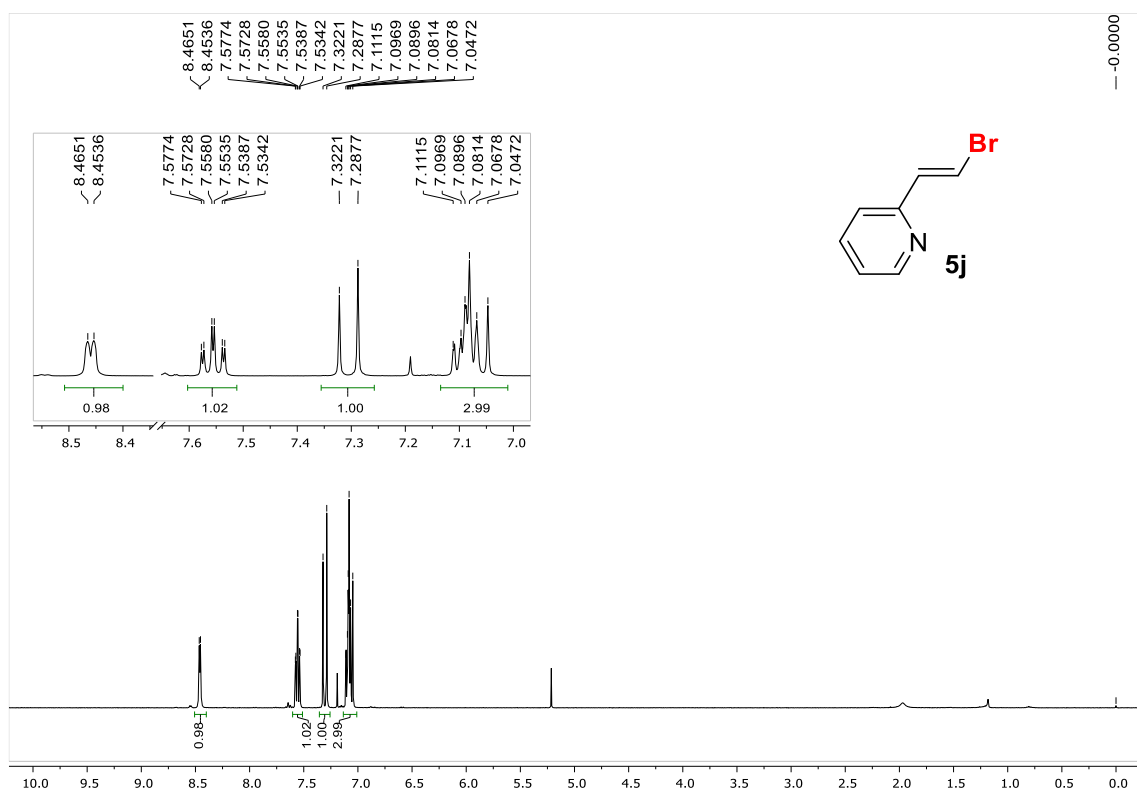


Figura 45. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5j.

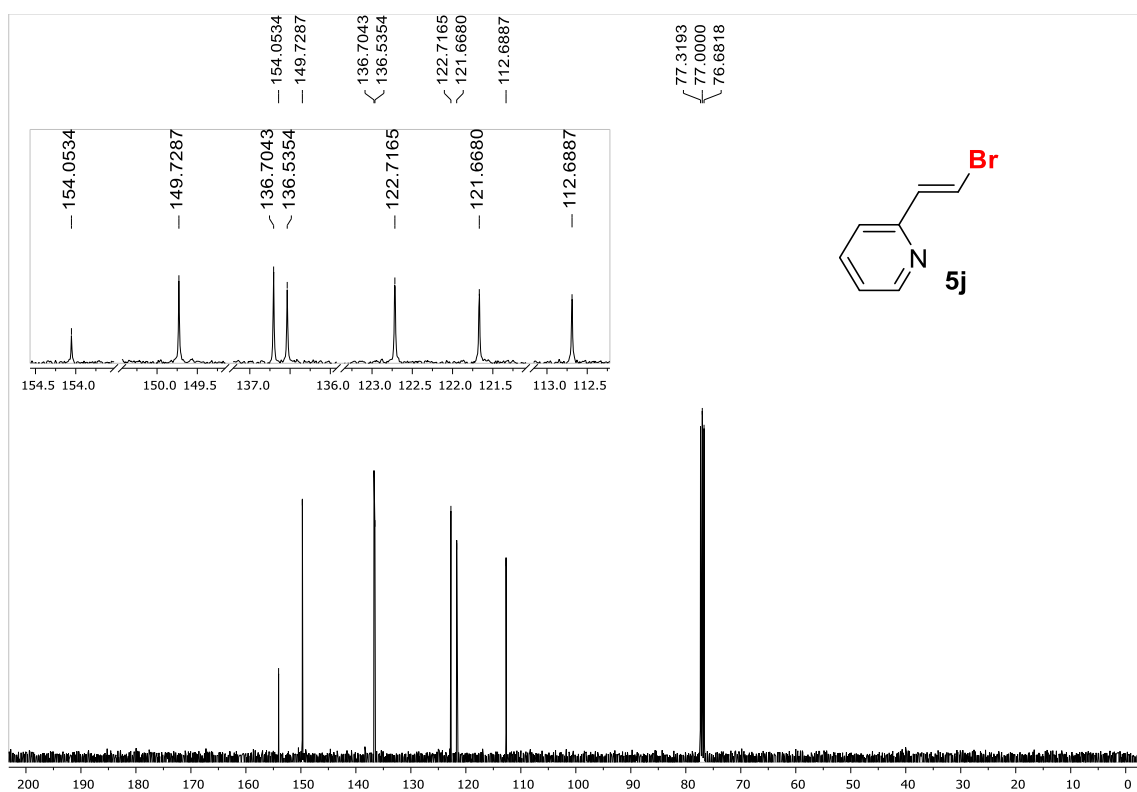


Figura 46. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5j.

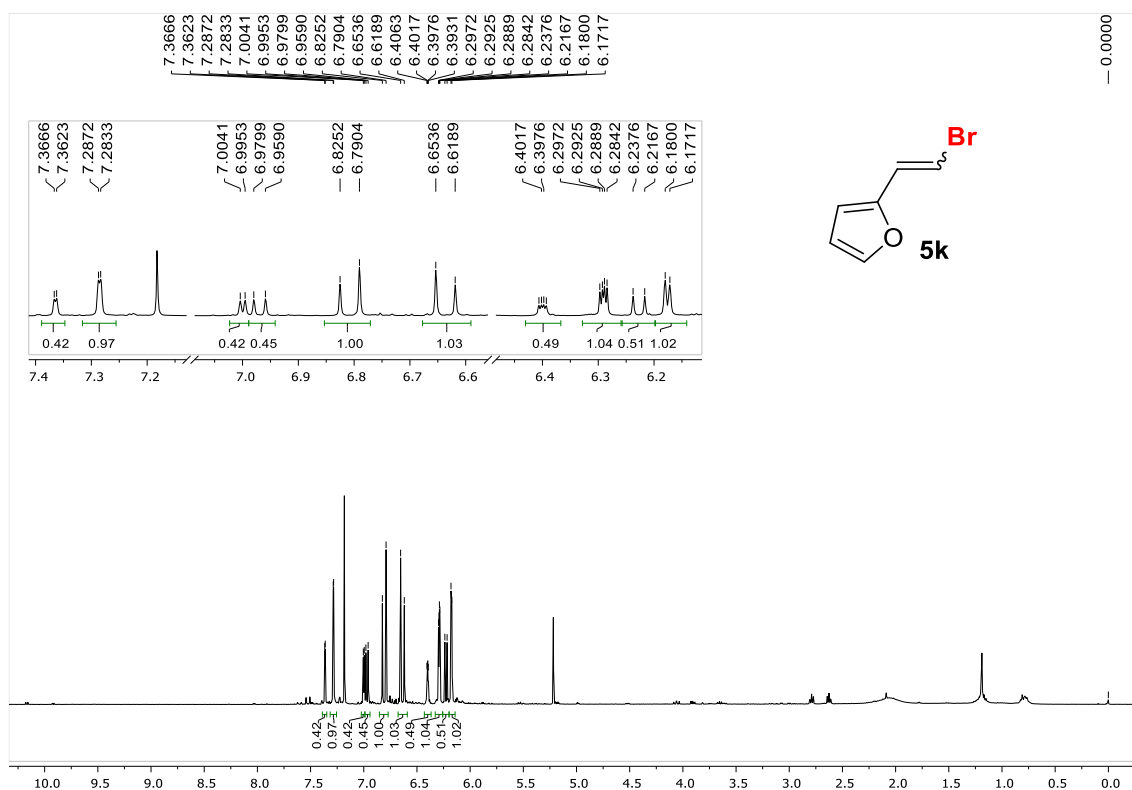


Figura 47. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5k.

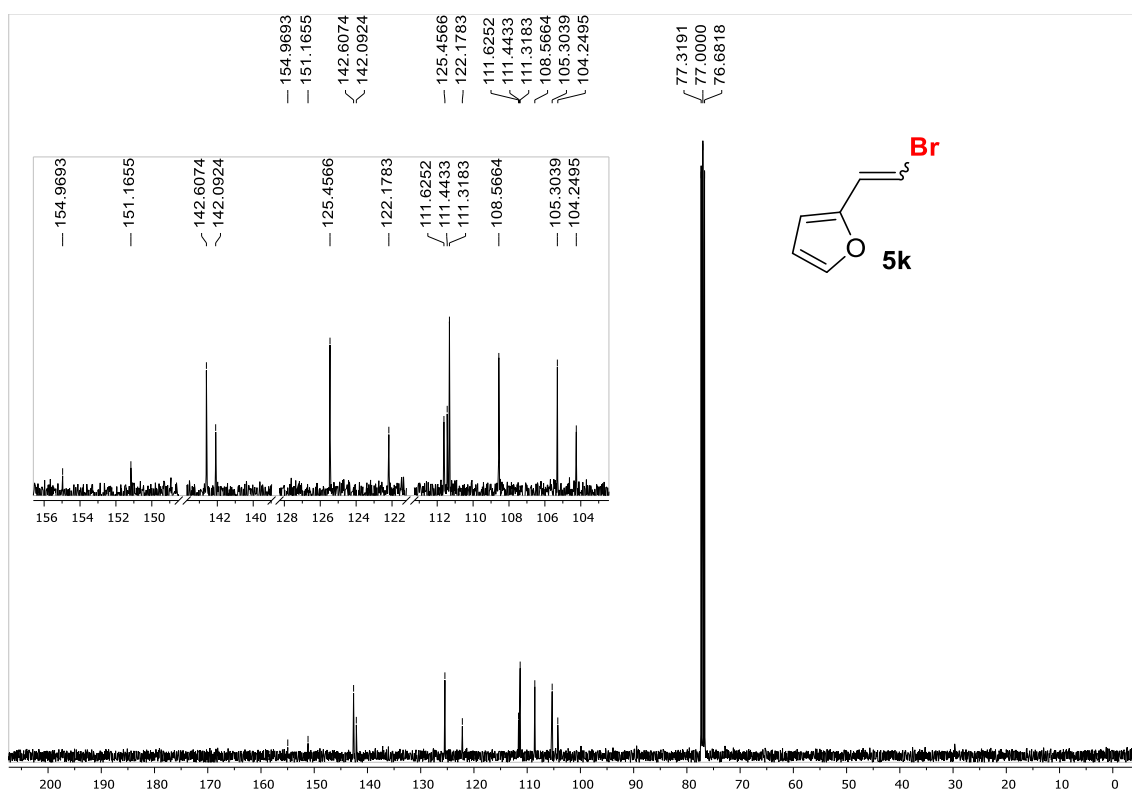


Figura 48. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5k.

6 - Espectros Seleccionados

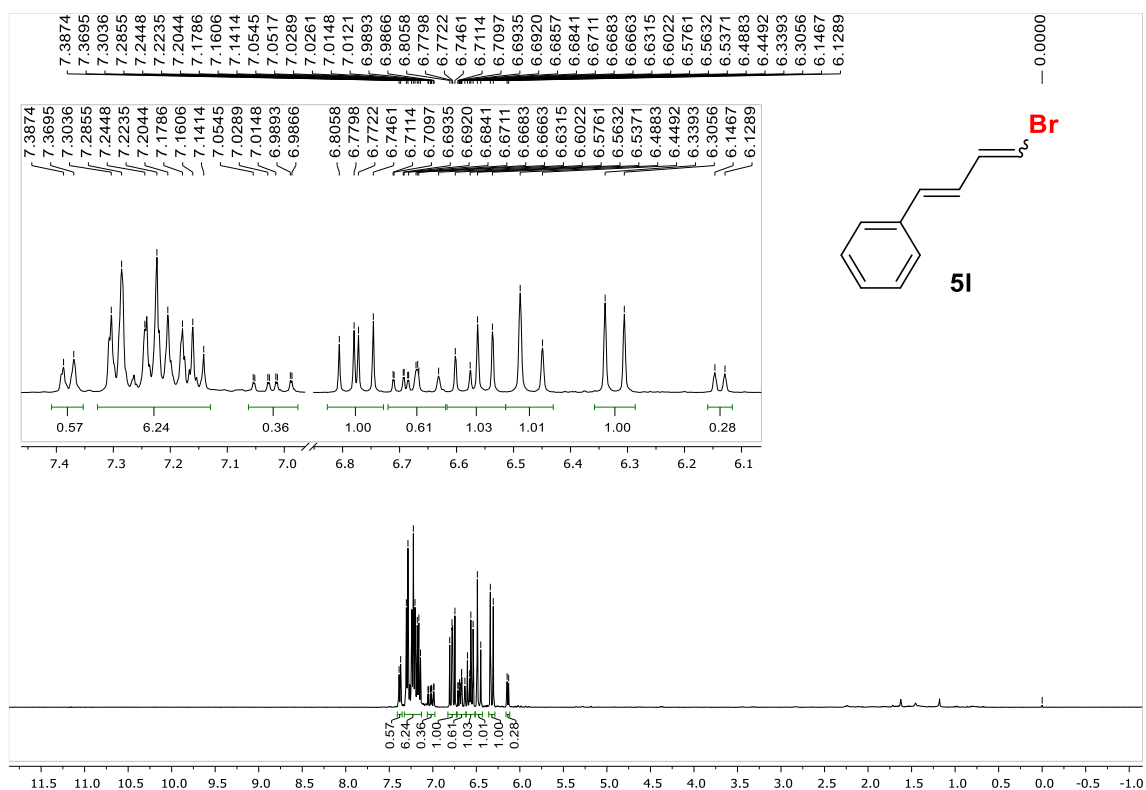


Figura 49. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5I.

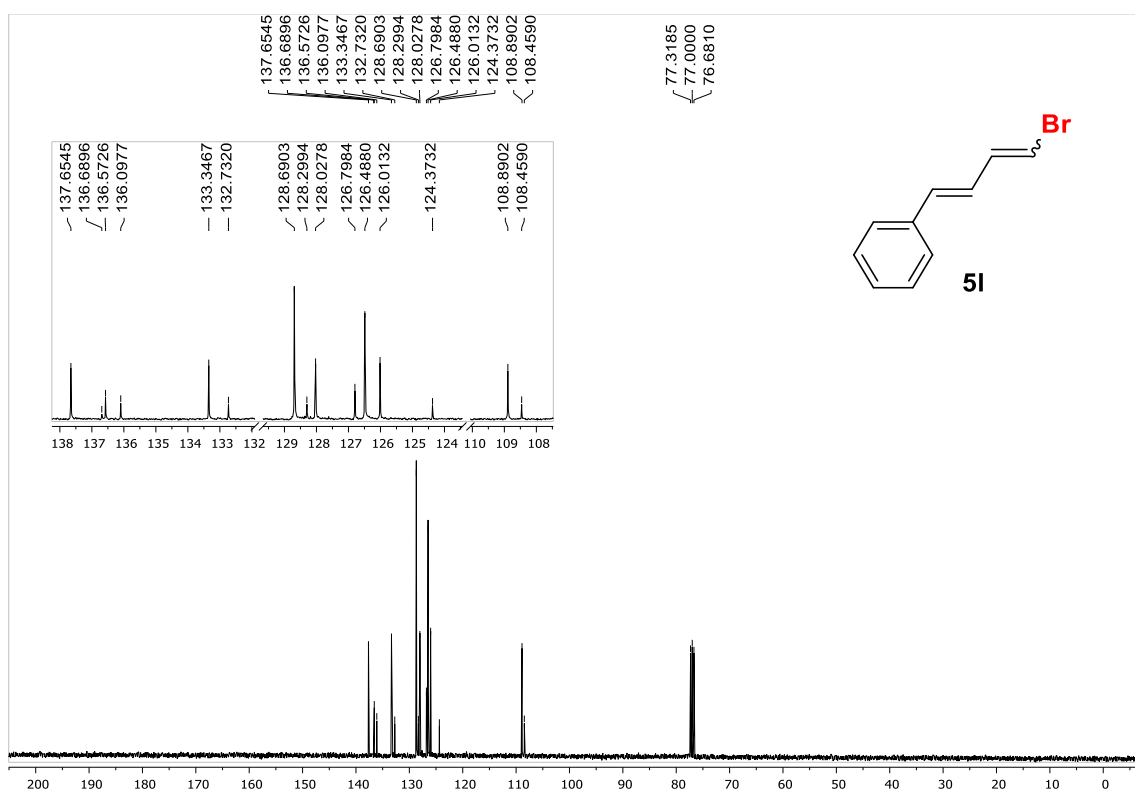


Figura 50. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto 5I.

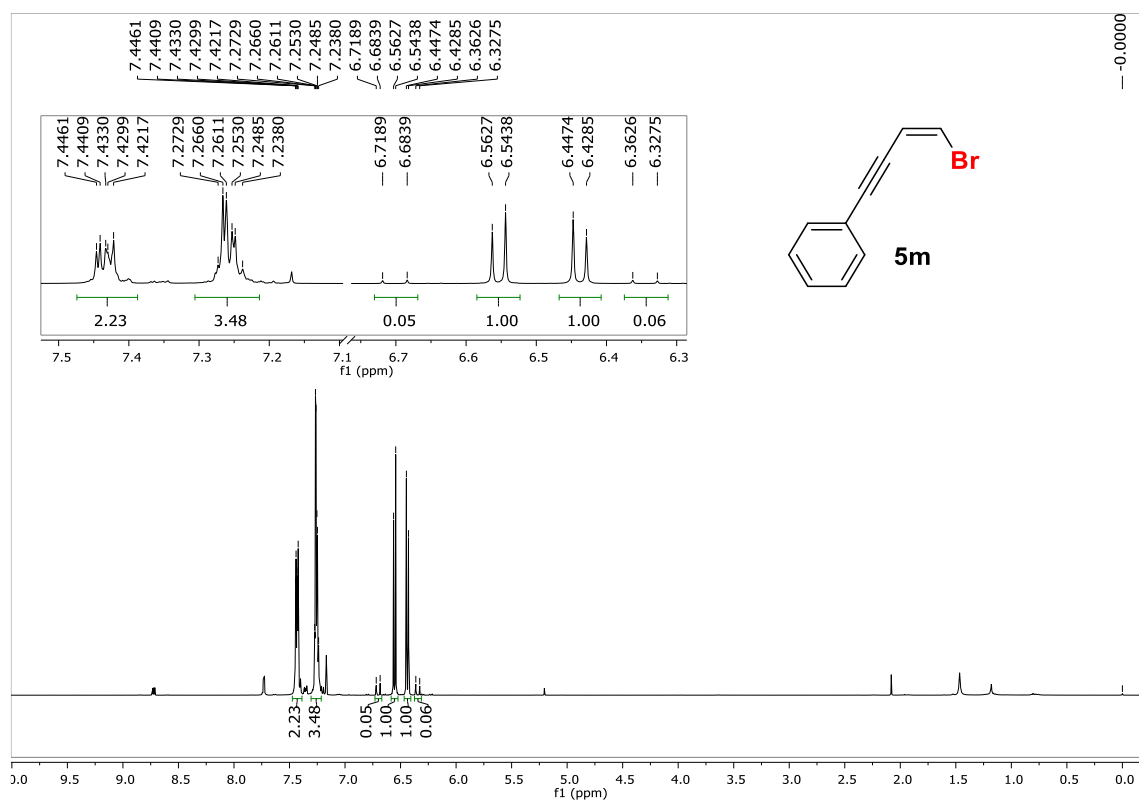


Figura 51. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5m**.

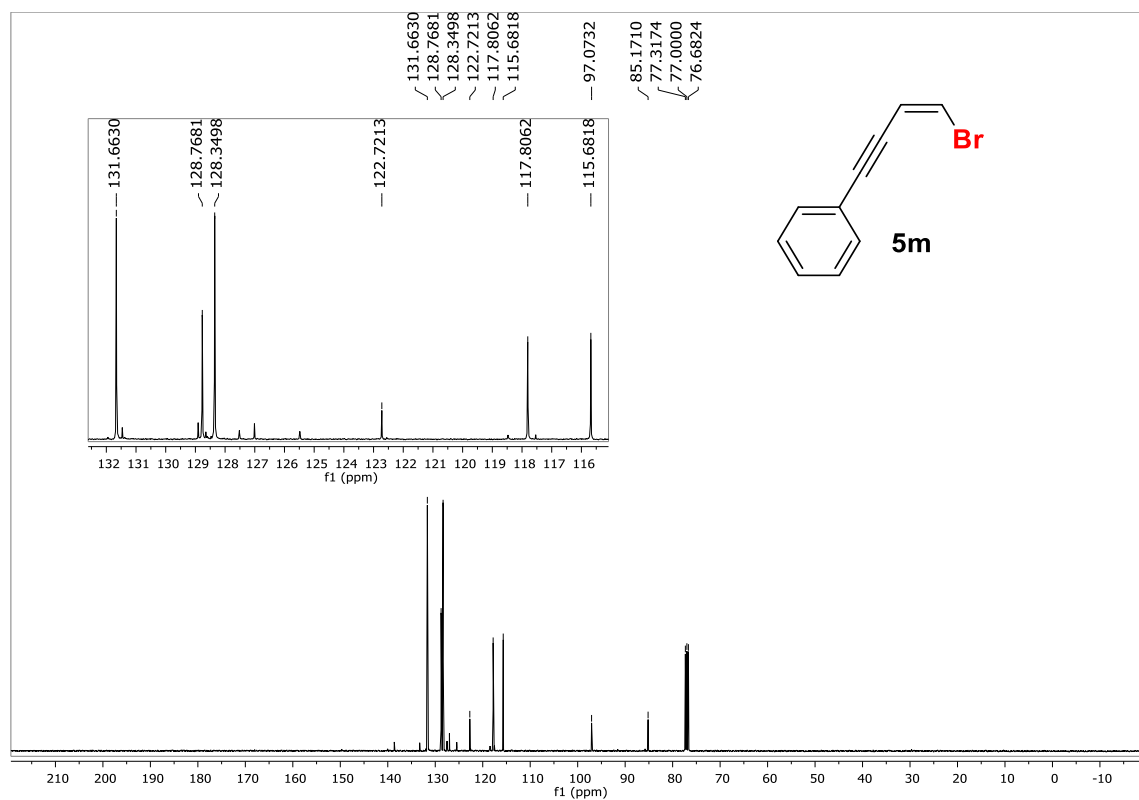


Figura 52. Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5m**.

6 - Espectros Seleccionados

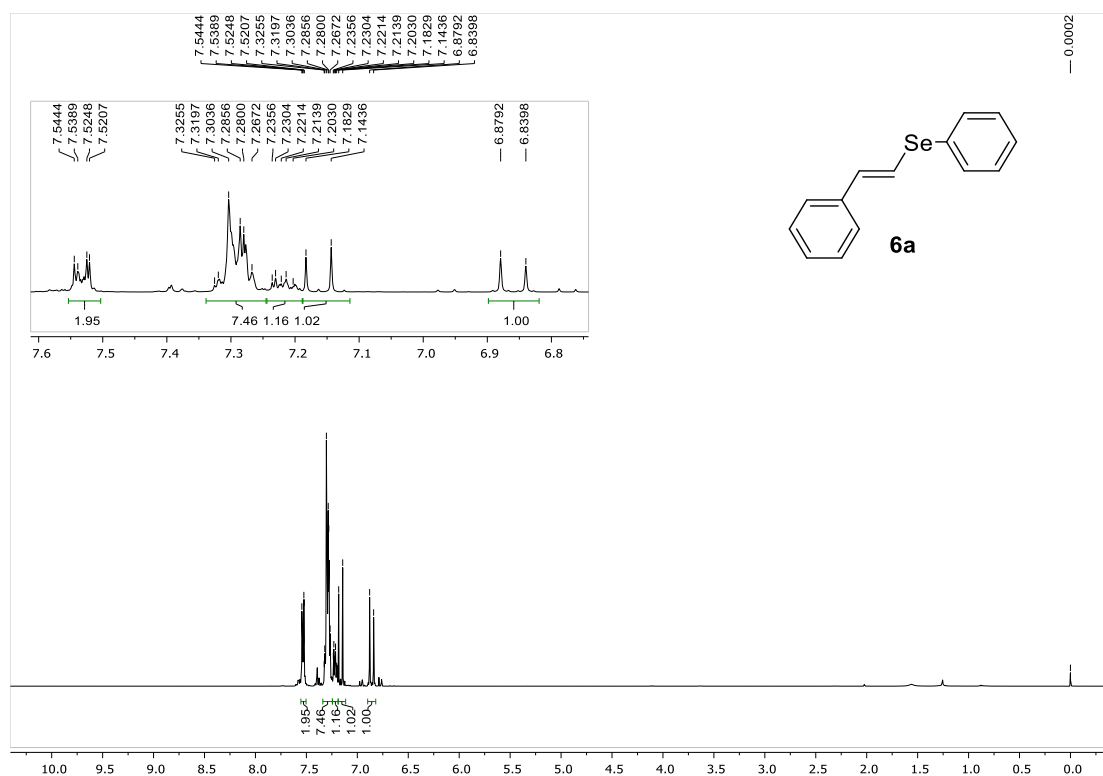


Figura 53. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **6a**.

7 - Referências Bibliográficas

7 - Referências Bibliográficas

1. (a) Shindo, M.; Matsumoto, K. *Top Curr. Chem.* **2012**, 327, 1-32; (b) Takeda, T. *Modern Carbonyl Olefination*. WILEY-VCH: Weinheim, 2004; (c) Siau, W. -Y.; Zhang, Y.; Zhao, Y. *Top Curr. Chem.* **2012**, 327, 33-58.
2. (a) Sun, J. *Altern. Med. Rev.* **2007**, 12, 259-264; (b) Burstein, H. J.; Temin, S.; Anderson, H.; Buchholz, T. A.; Davidson, N. E.; Gelmon, K. E.; Giordano, S. H.; Hudis, C. A.; Rowden, D. A.; Solky, A. J.; Stearns, V.; Winer, E. P.; Griggs, J. J. *J. Clin. Oncol.* **2014**, 32, 2255-2269; (c) Camacho, S.; Michlig, S.; Senarclens-Bezençon, C.; Meylan, J.; Meystre, J.; Pezzoli, M.; Markram, H.; Coutre, J. *Sci. Rep.* **2015**, DOI: 10.1038/srep07919.
3. Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3431-3444.
4. (a) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1596-1636; (b) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1277-1301; (c) Menezes, P. H.; Zeni, G. *Vinyl Selenides In Patai's Chemistry of Functional Groups*, John Wiley & Sons: New York, 2011; (d) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 731-738; (e) Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1032-1076.
5. Bandaranayake, W. M. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 223-255.
6. (a) Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1199-1208; (b) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology em PATAI's Chemistry of Functional Groups*, John Wiley & Sons: New York, 2009-2011; (c) Barcellos, A.; Abenante, L.; Sarro, M.; Leo, I.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Santi, C. *Curr. Org. Chem.* **2017**, 21, 2044-2061; (d) Gonçalves, L. C. C.; Victoria, F. N.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5275-5279; (e) Ineu, R. P.; Santos, M.; Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G.; Pereira, M. E. *Cell. Biol. Toxicol.* **2012**, 28, 213-223.
7. Chelucci, G. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1344-1462.
8. (a) Zhao, M.; Ming, L.; Tang, J.; Zhao, X. *Org. Lett.* **2016**, 18, 416-419; (b) Zhou, W.; Chena, W.; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4172-4178; (c) Ye, S.; Liu, G.; Pu, S.; Wu, J. *Org. Lett.* **2012**, 14, 70-73; (d) Webber, R.; Peglow, T. J.; Nobre, P. C.; Barcellos, A. M.; Roehrs, J. A.; Schumacher, R. F.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4128-4132; (e) Perin, G.; Barcellos, A. M.; Peglow, T. J.; Nobre, P. C.;

7 - Referências Bibliográficas

Cargnelutti, R.; Lenardão, E. J.; Marini, F.; Santi, C. *RCS Adv.* **2016**, 6, 103657-103661.

9. Ramirez, F.; Desal, N. B.; McKelvie, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1745-1748.

10. Fang, Y.-Q.; Lifchits, O.; Lautens, M. *Synlett* **2008**, 413-417.

11. (a) Sorg A.; Brückner, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4523-4526; (b) Tietze, L. F.; Lücke, L. P.; Major F.; Müller, P. *Aust. J. Chem.* **2004**, 57, 635-640; (c) Xu, D.; Drahl M. A.; Williams, L. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 937-943; (d) Kim, T.; Lee, W.; Jeong, K. H.; Song, J. H.; Park, S.-H.; Choi, P.; Kim, S.-N.; Lee, S.; Ham, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 4122-4126; (e) Tietze L. F.; Krahner, W.-R. *Chem.-Eur. J.* **2002**, 8, 2116-2125; (f) Iwata, A.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5506-5512; (g) López, S.; Fernández-Trillo, F.; Castedo, L.; Saa, C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3725-3728; (h) Paterson, I.; Paquet T.; Dalby, S. M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4398-4401; (i) Pasqua, A. E.; Ferrari, F. D.; Crawford, J. J.; Marquez, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6042-6043.

12. (a) Braun, M.; Holmann, A.; Rahematpura, J.; Bühne, C.; Grimme, S. *Chem.-Eur. J.* **2004**, 10, 4584-4593; (b) Burkemper, J. L.; Huang, C.; Li, A.; Yuan, L.; Rich, K.; McConathy, J.; Lapi, S. E. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8542-8552; (c) Alzeer, J.; Chollet, J.; Heinze-Krauss, I.; Hubschwerlen, C.; Matile, H.; Ridley, R. G. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 560-568.

13. (a) Tanaka, S.; Fukui, Y.; Nakagawa, N.; Murakami, K.; Murakami, T. N.; Koumura, N.; Mori, A. *Org. Lett.* **2016**, 18, 650-653; (b) Rahman, S. M. A.; Sonoda, M.; Ono, M.; Miki, K.; Tobe, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1197-1200; (c) Hayford, A.; Kaloko, J. J.; El-Kazaz, S.; Bass, G.; Harrison, C.; Corprew, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2671-2673; (d) Nojima, M.; Ohta, Y.; Yokozawa, T. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2014**, 52, 2643-2653.

14. Testaferri, L.; Tiecco, M.; Tingoli, U.; Chianelli, D. *Tetrahedron* **1986**, 42, 63-69.

15. (a) Comasseto, J. V.; Petragnani, N. *J. Organomet. Chem.* **1978**, 152, 295-304; (b) Silveira, C. C.; Santos, P. C. S.; Braga, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7517-7520; (c) Silveira, C. C.; Rinaldi, F.; Guadagnin, R. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4935-4939.

7 - Referências Bibliográficas

16. (a) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, J. M.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123-129; (b) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2007**, 9, 1273-1283.
17. (a) Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Jana, R.; Kalendar, Y.; Sprecher, M. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, 23, 1114-1120; (b) Potapov, V. A.; Khuriganova, O. I.; Musalov, M. V.; Larina, L. I.; Amosova, S. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, 80, 541-542; (c) Potapov, V. A.; Musalov, M. V.; Khuriganova, O. I.; Larina, L. I.; Amosova, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 753-754; (d) Braverman, S.; Pechenick-Azizi, T.; Gottlieb, H. E.; Sprecher, M. *Synthesis* **2011**, 4, 577-584; (e) Musalova, M. V.; Potapov, V. A.; Amosova, S. V. *Molecules* **2012**, 17, 5770-5779.
18. Potapov, V. A.; Elokhina, V. N.; Larina, L. I.; Yaroshenko, T. I.; Tatarinova, A. A.; Amosova, S. V. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3679-3682.
19. (a) Tucci, F. C.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4975-4989; (b) Barros, S. M.; Comasseto, J. V.; Berriel, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7353-7356; (c) Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. M. B.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1989**, 8, 1661-1665.
20. Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2138-2145.
21. Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 662-665.
22. Uemura, S.; Takahashi, H.; Ohe, K. *J. Organomet. Chem.* **1992**, 423, C9-C12.
23. (a) Amosova, S. V.; Penzik, M. V.; Albanov, A. I.; Potapov, V. A. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3369-3372; (b) Amosova, S. V.; Penzik, M. V.; Albanov, A. I.; Potapov, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 306-308; (c) Potapov, V. A.; Kurkutov, E. O.; Musalov, M. V.; Amosova, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5258-5261.
24. Potapov, V. A.; Amosova, S. V.; Volkova, K. A.; Penzik, M. V.; Albanov, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 89-92.
25. (a) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH: New York, NY, **2002**; (b) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1015-1060; (c) Dupont, J.; Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3667-3692; (d) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071-2083; (e) Davis, J. H., Jr.; Fox, P. A. *Chem. Commun.* **2003**, 1209-1212; (f) Grieco P. A. *Organic Synthesis in Water*, Thomson Science: Glasgow, **1998**; (g) Tanaka K. *Solvent-free Organic Synthesis*, WILEY-VCH Verlag: Weinheim, **2009**.

7 - Referências Bibliográficas

26. (a) Kerton, F. M.; Marriott, R. *RSC Green Chemistry Book Series - Alternative Solvents for Green Chemistry*, 2^a ed., RSCPublishing: Cambridge, UK, **2013**; (b) Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4^a ed., VCH: Weinheim, **2011**.
27. (a) Maryamabadi, A.; Hasaninejad, A.; Nowrouzi, N.; Mohebbi, G.; Asghari, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1408-1417; (b) Gu, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2091-2128; (c) Feu, K. S.; Torre, A. F.; Silva, S.; Moraes, M. A. F.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3169-3174; (d) Tadikonda, R.; Nakka, M.; Rayavarapu, S.; Kalidindi, S. P. K.; Vidavalur, S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 690-692; (e) Vafaezadeh, M.; Hashemi, M. M. *J. Mol. Liq.* **2015**, *207*, 73-79.
28. Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *ChemistrySelect* **2016**, *2*, 205-258.
29. Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *ARKIVOC* **2009**, *xi*, 221-227.
30. Alves, D.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Contreira, M. E.; Savegnago, L.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 133-135.
31. Lara, R. G.; Rosa, P. C.; Soares, L. K.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10414-10418.
32. Perin, G.; Borges, E. L.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2066-2069.
33. Soares, L. K.; Silva, R. B.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Perin, G. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 2009-2013.
34. Lara, R. G.; Soares, L. K.; Jacob, R. G.; Schumacher, R. F.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 2046-2054.
35. (a) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Shiga, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6759-6762; (b) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Shiga Y.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8965-8975.
36. Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3745-3747.
37. (a) Harada, T.; Hara, D.; Hattori, K.; Oku, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3821-3824; (b) Miura, K.; Ichinose, Y.; Nozaki, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 143-147; (c) Harada, T.; Katsuhira, T.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5805-5807; (d) Harada, T.; Katsuhira, T.; Hara, D.; Kotani, Y.; Maejima, K.; Kaji, R.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4897-4907; (e) Grandjean, D.;

7 - Referências Bibliográficas

- Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1155-1158; (f) Taskesenligil, Y.; Kashyap, R. P.; Watson, W. H.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3216-3218.
38. Abbas, S.; Hayes, C. J.; Worden, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3215-3219.
39. Fakhfakh, M. A.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 131-135.
40. Ranu, B. C.; Samanta, S.; Guchhait, S. K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4102-4103.
41. Kuang, C.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1491-1496.
42. Wang, L.; Li, P.; Xie, Y.; Ding, Y. *Synlett* **2003**, 1137-1140.
43. Horibe, H.; Kondo, K.; Okuno, H.; Aoyama, T. *Synthesis* **2004**, 986-988.
44. Zhao, Y.; Chen, T.; Wang, X.-B.; Han, L.-B. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, 190, 1820-1827.
45. Soengas, R. G.; Silva, V. L. M.; Pinto, J.; Rodríguez-Solla, H.; Silva, A. M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 99-107.
46. Soengas, R. G.; Rodríguez-Solla, H.; Silva, A. M. S. *Synlett* **2016**, 1096-1099.
47. Chivers, T.; Laitinen, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 1725-1739.
48. (a) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* **1991**, 793-817; (b) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* **1991**, 897-919; (c) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1613-1679.
49. Borges, E. L.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Perin, G. *New J. Chem.* **2016**, 40, 2321-2326.
50. Chen, J.; Zhou, X. J. *Synthesis* **1987**, 586-587.
51. Barton, D. H. R.; Fekih, A.; Lusinch, X. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6197-6200.
52. Pepito A. S.; Dittmer, D. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7920-7925.
53. Landis, C. A.; Payne, M. M.; Eaton D. L.; Anthony, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1338-1339.
54. (a) Huang, X.; Pi, J.-H.; Huang, Z.-Z. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, 67, 177-182; (b) Huang, X. Zhang, H.-Z. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 97-105.
55. Huang, X.; Pi, J.-H. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2297-2300.
56. Engman, L. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1988**, 38, 105-117.
57. Petragnani N.; Stefani, H. A. *Tellurium in Organic Synthesis: Second, Updated and Enlarged Edition*, Elsevier: Amsterdam, 2ed, 2007.

7 - Referências Bibliográficas

58. Yamashita, M.; Tanaka, Y.; Arita, A.; Nishida, M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3500-3502.
59. Barges, V.; Blay, G.; Fernandez, J.; Pedro, J. R. *Synlett* **1996**, 655-656.
60. Ramasamy, K.; Kalyanasundaram, S. K.; Shanmugam, P. *Synthesis* **1978**, 311-312.
61. Osuka, A.; Takechi, K.; Suzuki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 303-304.
62. Neves, A. R.; Lúcio, M.; Lima, J. L. C.; Reis, S. *Curr. Med. Chem.* **2012**, 19, 1663-1681.
63. Liu, P.-L.; Chong, I.-W.; Lee, Y.-C.; Tsai, J.-R.; Wang, H.-M.; Hsieh, C.-C.; Kuo, H.-F.; Liu, W.-L.; Chen, Y.-H.; Chen, H.-L. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, 63, 9480-9487.
64. (a) Ting, H.; Wei, J.; Huai-Ming, D.; Sheng-Xiang, Q.; Yu, L. *Chin. J. Nat. Med.* **2015**, 13, 375-382; (b) Park, S.; Cha, S.-H.; Cho, I.; Park, S.; Park, Y.; Cho, S.; Park, Y. *Mat. Sci. Eng. C* **2016**, 58, 1160-1169.
65. Hong, J. -H.; Lee, H.; Lee, S. -R. *J. Nutr. Biochem.* **2016**, 27, 146-152.
66. (a) Guiso, M.; Marra, C.; Farina, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 597-598; (b) Botella, L.; Nájera, C. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5563-5570; (c) Lara-Ochoa, F.; Sandoval-Minero, L. C.; Espinosa-Pérez, G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5977-5979; (d) Brown, J. W.; Jarenwattananon, N. N.; Otto, T.; Wang, J. L.; Glöggler, S.; Bouchard, L. -S. *Catal. Commun.* **2015**, 65, 105-107.
67. (a) Uchida, S.; Yanada, K.; Yamaguchi, H.; Meguri, H. *Chem. Lett.* **1986**, 1069-1070; (b) Suzuki, H.; Takaoka K.; Osuka, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 1067-1068.
68. Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12469-12486.
69. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: New York, 1980.
70. (a) Khalil, M. I.; Al-Zahem, A. M.; Al-Qunaibit, M. H. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2013**, Article ID 982423; (b) Charles, R. G. *Inorg. Synth.* **1963**, 7, 183-184.
71. Huh, D. H.; Jeong, J. S.; Lee, H. B.; Ryu, H.; Kim, Y. G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9925.
72. (a) Kuang, C.; Yang, Q.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Synthesis* **2005**, 8, 1319-1325; (b) Müller, D.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 15226-15239.

7 - Referências Bibliográficas

73. Williams, D. R.; Fultz, M. W.; Christos T. E.; Carter, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 121-124.
74. (a) Qian, M.; Huang Z.; Negishi, E.-I. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1531-1534; (b) Lebrum, M.-E.; Marquand, P. L.; Berthelette, C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2009-2013.
75. Martín, R.; Rivero M. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7079-7082.
76. Reddy, V. P.; Swapna, K.; Kumar, A. V.; Rao, K. R. *Tetrahedron* **2010**, 51, 293-296.