

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Química



Tese de Doutorado

**Síntese de Calcogenetos Vinílicos Utilizando
Solventes Verdes**

Lóren Caroline Czermainski Gonçalves

Pelotas, Junho de 2014.

Lóren Caroline Czermainski Gonçalves

Síntese de Calcogenetos Vinílicos Utilizando Solventes Verdes

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

Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Pelotas, Junho de 2014.

Dados de catalogação na fonte:
Ubirajara Buddin Cruz – CRB 10/901
Biblioteca de Ciência & Tecnologia - UFPel

G635s Gonçalves, Lóren Caroline Czermainski
Síntese de calcogenetos vinílicos utilizando solventes
verdes / Lóren Caroline Czermainski Gonçalves. – 144f. : il. –
Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Química.
Universidade Federal de Pelotas. Centro de Ciências
Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, 2014. – Orientador
Eder João Lenardão.

1. Química orgânica. 2. Calcogenetos vinílicos. 3. Glicerol.
4. Solvente eutético profundo. I. Lenardão, Eder João.
II. Título.

CDD: 547.2

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado intitulada
"Síntese de Calcogenetos Vinílicos Utilizando Solventes Verdes", de
autoria de Lóren C. Czermainski Gonçalves

4

Banca examinadora:



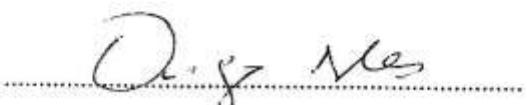
Prof. Dr. Eder João Lenardão – Orientador – UFPel



Prof. Dr. Oscar Endrigo Dornelles Rodrigues – UFSM



Prof. Dr. Luciano Dornelles – UFSM



Prof. Dr. Diego da Silva Alves - UFPel

“O correr da vida embrulha tudo.

A vida é assim: esquenta e esfria,

aperta e daí afrouxa,

sossega e depois desinquieta.

O que ela quer da gente é coragem.”

João Guimarães Rosa

*Dedico esta Tese à minha super mãe, Dona Lucinha,
minha grande amiga, conselheira e parceira de todas as horas.*

*Esta conquista é dedicada exclusivamente a você que
dedicou sua vida a mim, e também aos meus queridos irmãos,
por me oferecerem todo o suporte para conquistar meus objetivos e ser feliz.*

Obrigada por tudo, esta conquista é nossa !!!

*My special heartfelt gratitude goes to my groom Ward Anthoon,
all the while that he was at my side even the distance giving me strength,
having love, patience and dedication to me daily.
Thank you Sweet, for your unconditional
support - you made every day lighter and happier!*

Agradecimentos

Ao Professor Eder Lenardão um eterno agradecimento por todas as oportunidades, ensinamentos e incentivos transmitidos durante todo o período da pós-graduação. Obrigada por toda sua dedicação, confiança e amizade durante esses anos.

Ao Professor Erik Van der Eycken, da Universidade Católica de Leuven - Bélgica - pela contribuição para a minha formação e pela oportunidade de fazer parte do seu grupo.

Aos Profs. Perin, Raquel e Diego por todo o apoio e aprendizado para a realização deste trabalho, além dos seus esforços para o crescimento e consolidação do nosso Programa de Pós-Graduação assim como para a minha formação profissional.

Ao Professor Ricardo Schumacher, que, mesmo chegando depois ao nosso grupo de pesquisa, sempre apresentou receptividade e disposição para contribuir nos projetos, inclusive pelas valiosas sugestões referentes ao meu exame de Qualificação, assim como os professores Perin e Luciano Dornelles.

Às professoras Francine Novack e Lucielli Savegnago e ao seu grupo de pesquisa GPN pelas análises referentes às atividades biológicas realizadas e aos ensinamentos bioquímicos e microbiológicos, além do incentivo e da amizade.

Às colegas Maraísa Sacchini (Bela) e Cátia Radatz (Catita) pela amizade e pelas análises de CG-MS e RMN 1H , ^{13}C fundamentais para o desenvolvimento do projeto.

Aos queridos colegas Vanessa Ricordi, Samuel Thurow, Renata Lara e Angelita Barcellos pelas análises de CG, CG-MS, também de suma importância para a realização deste trabalho, além da amizade e apoio em muitos momentos.

Às amigas Vanessa Ricordi, Natália Seus, Renata Lara, Daniela Gouvea e Eliete Westphan Alves, pela amizade que construímos, por todas as gargalhadas, apoio e força.

Ao querido casal, José Edmilson Ribeiro Nascimento e a Professora Rita de Cássia Conceição por toda força, amizade e parceria durante o nosso período de Sanduíche na Bélgica, com certeza sem vocês tudo teria sido mais difícil.

A todos os colegas e ex-colegas do grupo LASOL, que sempre me apoiaram e incentivaram durante esta jornada, além da importância de ajudarem em todas as tarefas para o bom funcionamento do laboratório, valeu galera!

Meus sinceros agradecimentos aos meus meninos, meus queridos ICs, David Borba Lima, Pedro Massato Yokemura e Eric Francis Lopes por terem participado ativamente na realização deste projeto, obrigada pela ajuda, parceria, amizade e paciência em alguns dos meus momentos (momentos Eder e Perin, rsrsrs).

Aos demais professores do PPGQ-UFPel que contribuíram com a minha formação.

À secretaria do PPGQ, Djanira, pela competência e colaboração para conosco, alunos.

Às agências financeiras FAPERGS, CNPq, CAPES e FINEP pelos auxílios concedidos.

À CAPES pela bolsa de doutorado e ao CNPq pela bolsa concedida para realizar o Doutorado Sanduiche na Bélgica pelo período de seis meses.

Obrigada, também, a todas as pessoas que de alguma maneira foram importantes e colaboraram para a realização deste projeto.

RESUMO

Título: Síntese de Calcogenetos Vinílicos Utilizando Solvente Verdes

Autor: Lóren Caroline Czermainski Gonçalves

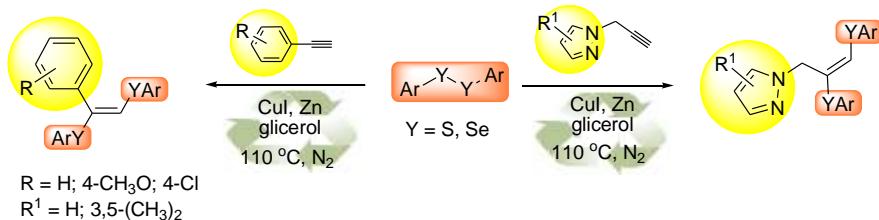
Orientador: Prof. Dr. Eder João Lenardão

Neste trabalho, foram desenvolvidas três metodologias para a síntese de calcogenetos vinílicos. A primeira metodologia desenvolvida foi a síntese de sulfetos e teluretos vinílicos a partir da reação de acoplamento cruzado de brometos vinílicos de configuração *E* e *Z* com dicalcogenetos de diarila utilizando o sistema catalítico composto por iodeto de cobre, zinco e glicerol como solvente alternativo. Foram preparados diversos calcogenetos vinílicos estereosseletivamente e em bons rendimentos, sendo possível ainda reutilizar o sistema catalítico e o solvente por cinco ciclos sem perda da atividade (Esquema 1).



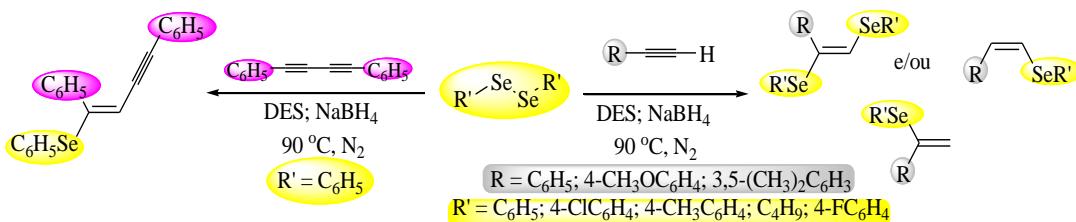
Esquema 1

A segunda metodologia desenvolvida foi a reação de adição a alquinos utilizando dicalcogenetos de diarila na presença de CuI/Zn/glicerol, levando preferencialmente à formação de 1,2-*bis*-calcogeno alcenos de configuração *E* em rendimentos de 55-95% em curtos tempos reacionais. Através deste método foram sintetizados compostos inéditos do tipo mono- e *bis*-calcogeno pirazóis em bons rendimentos e também em curtos períodos de reação (Esquema 2). O sistema catalítico foi reutilizado por cinco vezes após sucessivos ciclos sem perda da atividade.



Esquema 2

A terceira metodologia desenvolvida foi baseada também nos princípios da química verde, utilizando o DES (Solvente Eutético Profundo) como solvente alternativo para a síntese de calcogenetos vinílicos. A metodologia é geral e foi aplicada para uma série de alquinos com grupos retiradores e doadores de elétrons no anel aromático, 1,4-difenilbutadiino e dicalcogenetos arílicos e alquílicos.



Esquema 3

Palavras-chave: calcogenetos vinílicos, glicerol, solvente eutético profundo.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

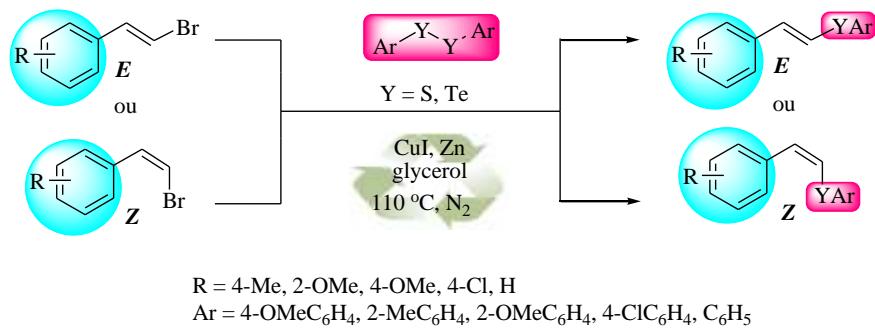
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de doutorado em Química

Pelotas, Junho de 2014.

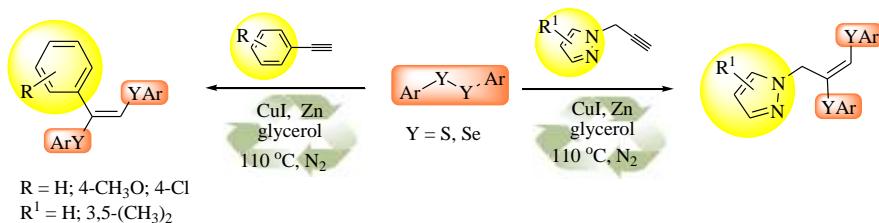
ABSTRACT

In this work were developed three methodologies for the synthesis of vinyl chalcogen. The first methodology developed, was the synthesis of vinyl sulfides and tellurides from cross-coupling reaction of vinyl bromides of configuration *E* and *Z* with diaryl dichalcogenides using the catalytic system composed of copper iodide, zinc and glycerol as alternative solvent. Several vinyl chalcogenides were prepared stereoselectively and in good yields, and is still possible to reuse the catalytic system and solvent for five cycles without loss of activity (Scheme 1).

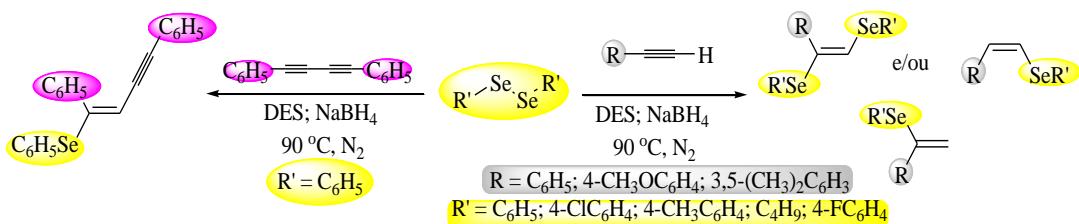


Scheme 1

The second methodology developed was the addition reaction the alkynes using diaryl dichalcogenides in the presence of CuI/Zn/glycerol, leading preferably to the formation of 1,2-*bis*-chalcogen alkenes of configuration *E* in 55-95% yields and in short reactional times. Through this method were synthesized unpublished compounds of type mono-and *bis*-chalcogen pyrazoles in good yields and in short periods of reaction (Scheme 2). The catalytic system was reused for five times after successive cycles without loss of activity.

**Scheme 2**

The third methodology developed was also based on the principles of green chemistry, using DES (Deep Eutectic Solvent) as alternative solvent for the synthesis of vinyl chalcogenides. The methodology is general and has been applied to a series of alkynes with electron donating group and electron-withdrawing on the aromatic ring, 1,4-diphenylbutadiine and alkyl and aryl dichalcogenides.

**Scheme 3**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

PhD Thesis in Chemistry

Pelotas, June 2014.

ÍNDICE

Resumo.....	ix
Lista de Tabelas	xv
Lista de Figuras	xvi
Lista de Siglas e Abreviaturas	xvii
INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
Capítulo 1. Revisão da literatura	6
1.1 Calcogenetos vinílicos	7
1.2 Preparação Estereosseletiva de Calcogenetos Vinílicos.....	8
1.3 Preparação Estereosseletiva de <i>Bis</i> -CalcogenetosVinílicos	17
1.4. Aplicação Sintética de Sulfetos e TeluretosVinílicos.....	26
1.5 Aplicação Biológica de <i>Bis</i> -calcogeno alcenos.....	30
1.6 Solventes Alternativos Utilizados em Síntese Orgânica	33
Capítulo 2. Apresentação e discussão dos resultados.....	42
2.1 Obtenção dos sulfetos e teluretos vinílicos.....	43
2.1.1 Mecanismo proposto	50
2.2 Obtenção de <i>bis</i> -calcogeno alcenos	52
2.3 Apresentação dos dados espectrais de RMN ^1H , RMN ^{13}C e EM	59
2.3.1 Determinação estrutural dos compostos 36c e 38a	65
2.3.2 Síntese dos calcogenetos vinílicos utilizando Solvente Eutético Profundo (DES)	70
Conclusões e Perspectivas	78

Capítulo 3. Parte Experimental.....	81
3.1 Materiais e Métodos	82
3.2 Cromatografia em camada delgada (CCD) e em coluna (CC)	82
3.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	82
3.4 Espectrometria de Massas.....	82
3.5 Reator de micro-ondas.....	83
3.6 Solventes e Reagentes	83
3.7 Procedimentos Experimentais	83
3.7.1 Procedimento geral para a preparação de disselenetos e diteluretos de diorganoíla	83
3.7.2 Procedimento geral para a preparação dos ácidos <i>trans</i> -cinâmicos	84
3.7.3 Procedimento geral para a preparação dos (<i>E</i>)- β -bromostirenos	84
3.7.4 Procedimento geral para a preparação dos ácidos 2,3-dibromo-3- Arilpropionico.	85
3.7.5 Procedimento geral para a preparação dos (<i>Z</i>)- β -bromostirenos	85
3.7.6 Procedimento Geral para a preparação dos pirazóis propargílicos.....	85
3.7.7 Procedimento Geral para a preparação dos calcogenetos vinílicos.....	86
3.7.8 Procedimento Geral para a preparação dos calcogenetos vinílicos utilizando DES como solvente verde	85
Referências Bibliográficas.....	88
Capítulo 4. Espectros Selecionados.....	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Otimização da síntese do (<i>E</i>)- β -(feniltio)estireno 36a	45
Tabela 2: Variabilidade da síntese de sulfetos vinílicos 36a-j	46
Tabela 3: Variabilidade da síntese de teluretos vinílicos 36k-r	48
Tabela 4: Reciclagem do sistema catalítico e do solvente	50
Tabela 5: Estudo da otimização da reação entre 37a e 1a	52
Tabela 6: Síntese dos 1,2- <i>bis</i> -calcogeno alcenos 38a-o	55
Tabela 7: Síntese de <i>bis</i> e mono-calcogeno alcenos derivados do propargil pirazol 39	56
Tabela 8: Reutilização sistema catalítico na reação do fenilacetíleno 37a e disseleneto de difenila.....	58
Tabela 9: Dados espectrais de RMN ^1H , RMN ^{13}C e EM dos sulfetos e teluretos vinílicos sintetizados	59
Tabela 10: Dados espectrais de RMN ^1H , RMN ^{13}C e EM dos <i>bis</i> -calcogeno alcenos sintetizados	62
Tabela 11: Síntese dos calcogenetos vinílicos 38a e 43 sob aquecimento convencional	71
Tabela 12: Síntese dos calcogenetos vinílicos utilizando irradiação de micro-ondas e ultrassom (38a e 43a)	72
Tabela 13: Síntese de <i>bis</i> e mono-calcogeno alcenos utilizando DES como solvente.....	73
Tabela 14: Dados espectrais de RMN ^1H , RMN ^{13}C e EM dos calcogenetos vinílicos sintetizados utilizando DES como solvente alternativo	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de organocalcogênicos com atividade biológica e luminescente	3
Figura 2: Principais métodos para obtenção de <i>bis</i> -calcogeno alcenos.....	18
Figura 3: Estruturas químicas da griseoridina e da cefalosporina LB 11058.....	26
Figura 4: <i>Bis</i> -seleno alcenos com os melhores resultados desenvolvidos no estudo	31
Figura 5: Estruturas dos compostos utilizados nos testes.....	31
Figura 6: Estruturas dos compostos <i>bis</i> -seleno alcenos analisados no estudo	32
Figura 7: Estrutura do composto 29	32
Figura 8: Estrutura do composto 30	33
Figura 9: Reação entre cloreto de etilpiridínio e cloreto de alumínio	34
Figura 10: Compostos mais utilizados na síntese dos solventes eutéticos profundos.....	36
Figura 11: Exemplo de reações utilizando DES como solvente verde	37
Figura 12: Exemplos de produtos derivados do glicerol.....	38
Figura 13: Espectro de RMN ^1H do composto 36c em CDCl_3 a 200 MHz	66
Figura 14: Espectro de RMN ^1H do composto 36c em CDCl_3 a 200 MHz.....	67
Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C do composto 36c em CDCl_3 a 50 MHz.....	67
Figura 16: Espectro de RMN ^1H do composto 38a em CDCl_3 a 300 MHz	68
Figura 17: Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto 38a	69
Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C do composto 38a em CDCl_3 a 50 MHz	69

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono – 13
E.M.	Espectrometria de massas
TMS	Tetrametilsilano
J	Constante de acoplamento (expressa em Hz)
THF	Tetraidrofurano
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DES	Solvente Eutético Profundo
VOCs	Compostos Orgânicos Voláteis
LI	Líquidos Iônicos
TEMPO	<i>N</i> -oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O grupo de compostos chamados organocalcogênios compreende moléculas orgânicas que apresentam na sua estrutura pelo menos um átomo dos elementos oxigênio (O), enxofre (S), selênio (Se) ou telúrio (Te). A partir da década de 30, compostos contendo selênio na sua estrutura passaram a ser alvo de grande interesse por parte dos químicos orgânicos devido às aplicações sintéticas e, a partir de 1973, passaram a chamar a atenção dos bioquímicos, quando se descobriu a presença do átomo de selênio em estruturas de duas enzimas bacterianas (na forma desidrogenase e glicina redutase).¹

Essa classe de moléculas apresenta relevante interesse no desenvolvimento de compostos contendo calcogênio que apresentam atividade biológica e aplicações farmacológicas (Figura 1, exemplos **1-5**). Destacando as estruturas: ebselen **2**, descrita e caracterizada como mimética da enzima glutationa peroxidase (GPx) e o disseleneto de difenila **1**, que promove reação similar à catalisada pela selenoenzima glutationa peroxidase, sendo mais ativo como mimético e menos tóxico em roedores do que o ebselen.² Os compostos **4** e **5** apresentam respectivamente as atividades antinociceptiva³ e antifúngica.⁴ Por outro lado, compostos organocalcogênios também despertam interesse em outras áreas de destaque, como na utilização como ligantes polidentados eficientes para a formação de complexos metálicos,⁵ *clusters* cristalinos metal-calcogênio⁶ e líquidos cristalinos luminescentes⁷ (Figura 1, estrutura **3**), dentre outras.

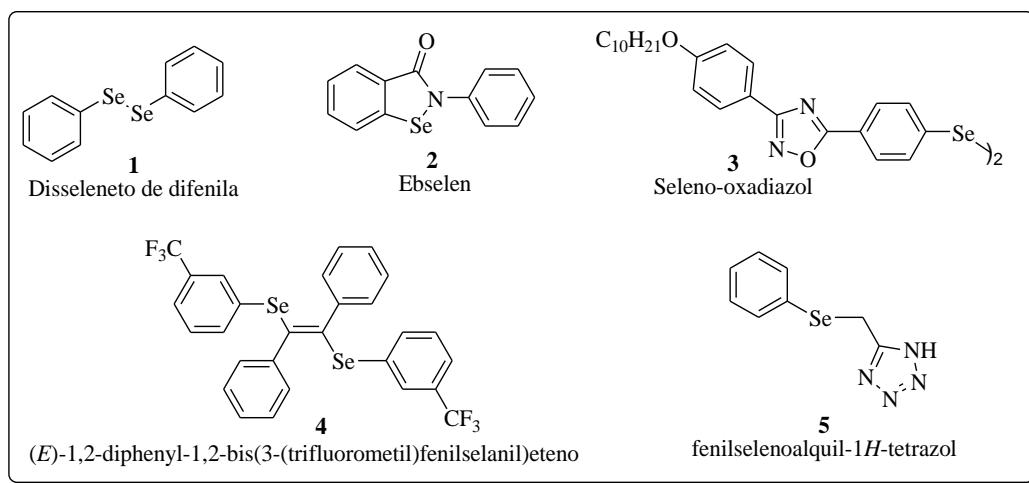


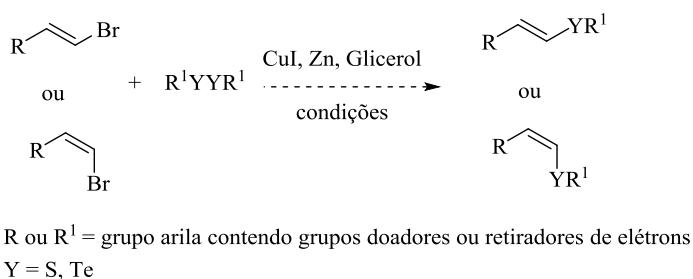
Figura 1: Exemplos de organocalcogenêios com atividade biológica e luminescente.

Podemos citar dentre as diversas classes dos compostos organocalcogenêios os calcogenetos vinílicos, destacando-se estes pela versatilidade sintética, pois são *synthons* úteis em reações orgânicas, em particular na síntese de compostos carbonílicos e para a síntese estereosseletiva de alcenos substituídos.⁸ Da mesma forma, o desenvolvimento de novas estratégias seletivas para a síntese de *bis*-calcogeno alcenos, como o composto **4** (Fig. 1) tem sido alvo de intensa pesquisa. A aplicação destes alcenos densamente funcionalizados em síntese e o estudo de suas propriedades biológicas foram descritos em vários artigos publicados em anos recentes.⁹

Por outro lado, um dos importantes problemas da indústria química tem relação com o uso de solventes orgânicos voláteis em seus processos industriais, aumentando assim o interesse crescente na procura de solventes verdes a partir de recursos renováveis. Neste sentido, desenvolver novas metodologias mais limpas é o tema chave da Química Verde, onde solventes alternativos como glicerol, polietilenoglicol (PEG), água e líquidos iônicos são comumente empregados em diversas reações orgânicas na premissa de contemplar alguns dos princípios da Química Limpa.¹⁰

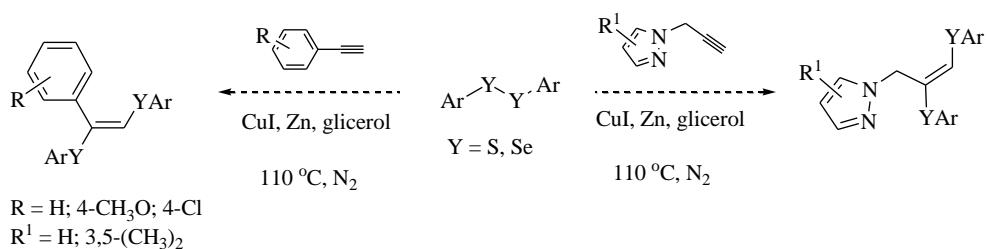
Em vista da experiência adquirida ao longo dos anos pelo nosso grupo de pesquisa quanto ao uso de solventes verdes nos processos reacionais e na pesquisa da síntese de compostos organocalcogenêios, o objetivo deste trabalho de doutorado foi o desenvolvimento de métodos mais verdes e seletivos em reações de obtenção de calcogenetos vinílicos e *bis*-

calcogeno alcenos em bons rendimentos. Para isso, três estratégicas foram pensadas: Primeiramente, o objetivo é utilizar o sistema catalítico composto por iodeto de cobre(I), zinco e glicerol como solvente verde na reação de acoplamento cruzado, utilizando brometos vinílicos de configuração *E* e *Z* e dissulfetos e diteluretos de diarila como reagentes de partida (Esquema 1).



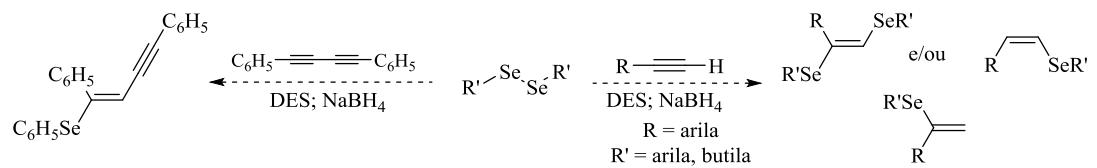
Esquema 1

Uma segunda estratégia de síntese trata-se da reação de adição direta de dicalcogenetos de diorganoíla a alquinos, utilizando o sistema CuI/Zn/glicerol, alquinos terminais e dicalcogenetos de diarila (Esquema 2).



Esquema 2

A terceira estratégia baseia-se no uso do sistema NaBH₄/DES (solvente eutético profundo) como sistema redutor na síntese de mono e *bis*-calcogeno alcenos utilizando alquinos terminais arílicos e alquílicos e disselenetos de diarila alifáticos e aromáticos substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons na estrutura (Esquema 3).



Esquema 3

capítulo 1. Revisão da Literatura

1. Revisão da Literatura

Esta revisão da literatura tem como objetivo apresentar e discutir referências relacionadas diretamente com os estudos realizados neste trabalho de doutorado, a fim de localizar o leitor e facilitar o entendimento do trabalho. Inicialmente será mostrada a importância dos calcogenetos vinílicos, assim como uma breve revisão de metodologias para a obtenção desses compostos. Em vista da ampla gama de metodologias já descritas, será dado destaque para os métodos a partir de reações de substituição nucleofílica vinílica de haletos vinílicos e serão apresentadas algumas aplicações utilizadas a partir desta classe de compostos.

O segundo tópico trata-se de uma breve revisão dos métodos de síntese dos compostos *bis*-calcogeno alcenos, citando algumas metodologias mediadas por metais de transição catalisando reações de adição de espécies orgânicas de calcogênio a alquinos terminais; serão abordados também alguns exemplos de aplicações destes compostos de interesse. Para finalizar, serão apresentados, nesta revisão, alguns exemplos de solventes alternativos, destacando o uso de glicerol, líquidos iônicos e o solvente eutético profundo (DES).

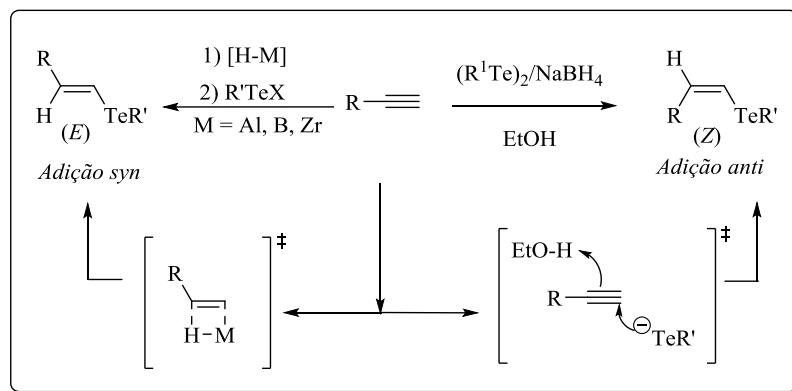
1.1 Calcogenetos Vinílicos

O desenvolvimento de novas metodologias mais limpas e eficientes para a preparação de calcogenetos vinílicos (S, Se e Te) tem se ampliado nos últimos anos, devido ao seu importante papel como reagentes e intermediários sintéticos. Iremos nos deter aqui a descrever os métodos mais utilizados para a preparação de calcogenetos vinílicos.

As reações convencionais para a síntese de sulfetos vinílicos ocorrem via quatro principais metodologias: reação de adição radicalar de tióis a alquinos,¹¹ adição catalisada por metais,¹² olefinação de Wittig¹³ e substituição nucleofílica direta de haletos vinílicos.¹⁴

Da mesma forma, para a preparação de teluretos vinílicos são descritos na literatura alguns métodos principais, como a reação de hidroteluração de alquinos utilizando telurolatos de sódio ($BuTeTeBu/NaBH_4/EtOH$)¹⁵ ou lítio ($Te^0/BuLi/THF$),¹⁶ gerando o telureto de configuração Z (Esquema 4). Para a obtenção do isômero de configuração E foi descrita, por

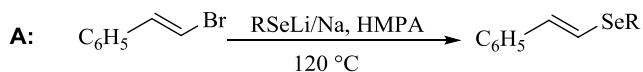
exemplo, a reação de hidrometalação *cis* a partir de alquinos seguida por transmetalação de complexos *E* organometálicos vinílicos formados com haletos de organotelurenila.¹⁷



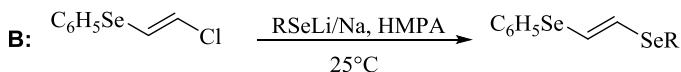
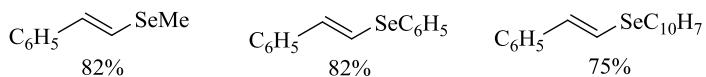
Esquema 4: Obtenção de *E* e *Z* teluretos vinílicos; adaptado da ref. 17.

1.2 Preparação Estereosseletiva de Calcogenetos Vinílicos

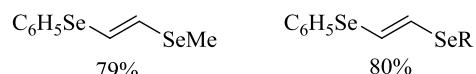
Reações de substituição nucleofílica vinílica a partir do acoplamento cruzado entre dicalcogenetos de diarila com haletos vinílicos são reportadas desde a década de 80. A primeira delas, descrita por Tiecco e col.¹⁸ utilizou agentes redutores como sódio (Esquema 5-A) e lítio (Esquema 5-B) em solventes polares apróticos para gerar os ânions selenolato e telurolato, fornecendo os produtos de configuração *E* com retenção de configuração e bons rendimentos.



Alguns exemplos de compostos sintetizados:

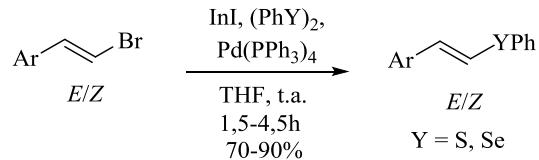


Alguns exemplos de compostos sintetizados:



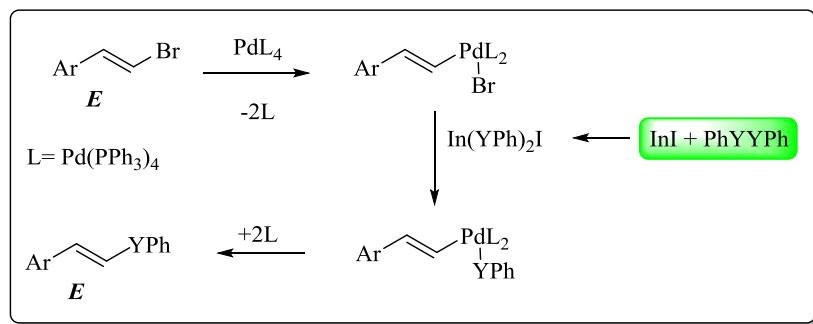
Esquema 5

Em 2006, Ranu e col.¹⁹ descreveram a síntese de sulfetos e selenetos vinílicos via catálise com iodeto de índio (InI) e tetraquis(trifenilfosfina) de paládio utilizando THF como solvente à temperatura ambiente. A conversão dos brometos vinílicos de configuração *E* foi estereosseletiva formando os calcogenetos vinílicos em bons rendimentos enquanto que, para os produtos de configuração *Z*, a seletividade não foi tão alta (Esquema 6).



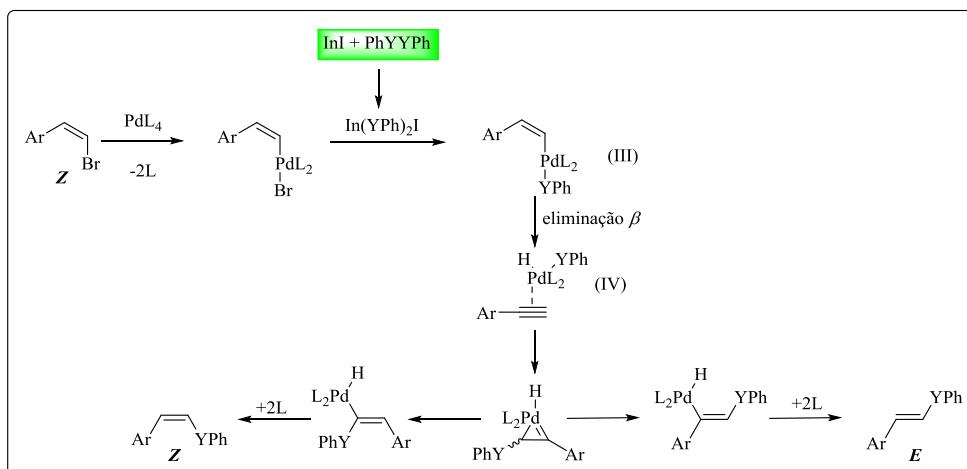
Esquema 6

O mecanismo sugerido pelos autores, ocorre inicialmente pela inserção do catalisador InI entre a ligação $\text{Y}-\text{Y}$ do dicalcogeneto de difenila formando o intermediário [bis(fenilseleno/feniltio)iodo-índio(III)]. Na etapa seguinte, este intermediário reage com o complexo de paládio formado a partir do haleto vinílico, formando o calcogeneto vinílico de configuração *E* (Esquema 7).



Esquema 7

Quando foram utilizados brometos vinílicos de configuração Z, a reação não apresenta retenção de configuração, sendo observado uma reação de eliminação β no complexo de Y-Pd (III) fornecendo um intermediário vinil paládio (IV), onde esta espécie levaria à formação do complexo de paládio (V), promovendo a formação da mistura dos isômeros E e Z. (Esquema 8)

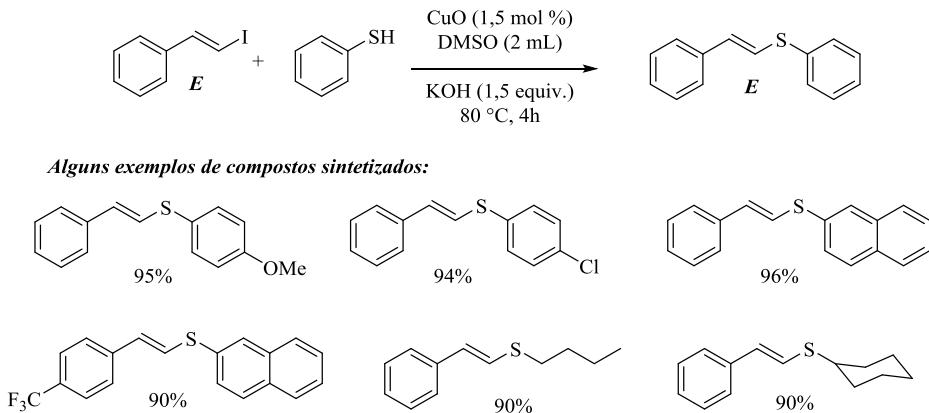


Esquema 8

Na tentativa de desenvolver uma metodologia mais limpa para a obtenção de sulfetos vinílicos, Reddy e col.²⁰ utilizaram nanopartículas de óxido de cobre, livre de ligantes, para catalisar a reação entre iodetos vinílicos e tióis.

Através desta metodologia, os sulfetos vinílicos de configuração E foram obtidos com retenção de configuração em ótimos rendimentos (Esquema 9). Quando os autores utilizaram *trans*- β -bromoestireno como haleto vinílico, os produtos foram obtidos com menores

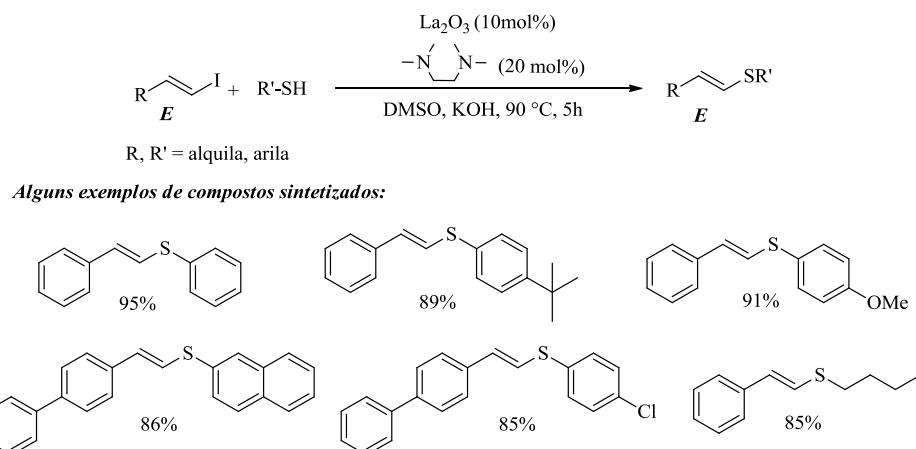
rendimentos (49-75%) e em maiores tempos reacionais (12 h) quando comparado ao iodeto vinílico análogo.



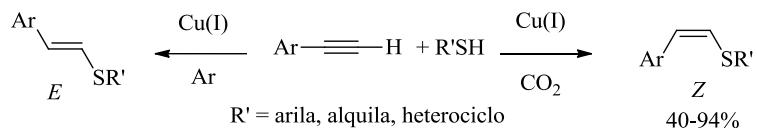
Esquema 9

Óxido de lantânia pode ser utilizado como catalisador para a síntese estereoseletiva de sulfetos e selenetos vinílicos através da reação de acoplamento cruzado de haletos vinílicos com tióis e disseleneto de difenila **1** (Esquema 10). Os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos e com retenção da configuração da dupla do haleto vinílico.

Os autores compararam a reatividade dos haletos vinílicos, sendo observados melhores resultados utilizando *trans*- β -iodoestireno (83-96% de rendimento). Já para o haleto vinílico *trans*- β -bromoestireno, o rendimento foi de apenas 51%, enquanto que com *trans*- β -cloroestireno houve a formação de apenas traços do produto esperado. Foi realizada a recuperação do catalisador de lantânia e este foi reutilizado por até 4 ciclos em ótimos rendimentos.²¹

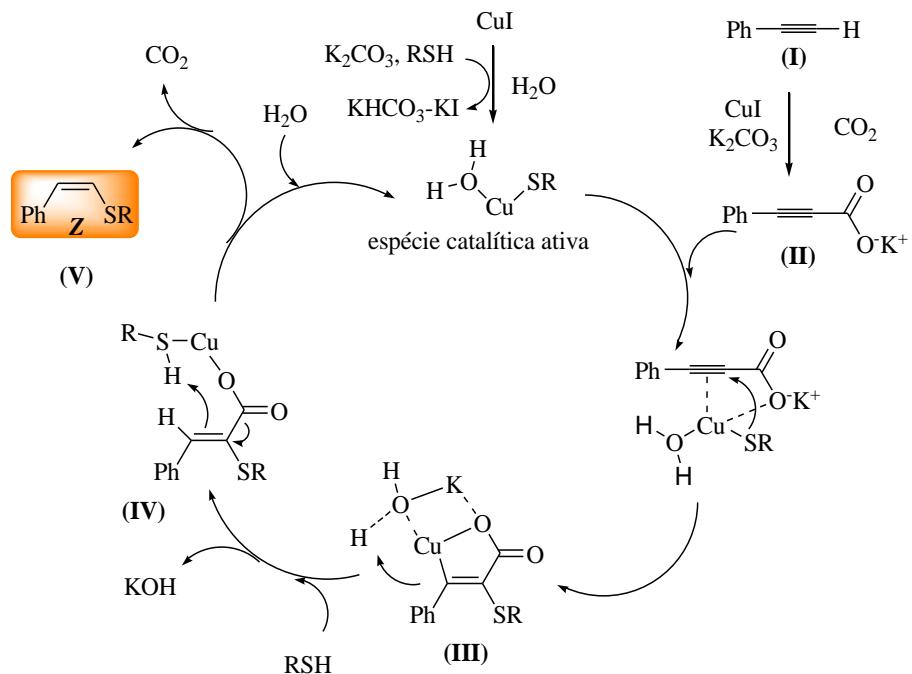
**Esquema 10**

Recentemente Zhang e col.²² descreveram um simples protocolo para a hidrotielação de alquinos catalisada por cobre sob atmosfera de CO₂, observando que a presença ou ausência de CO₂ direciona a formação preferencial de um dos isômeros correspondentes. Foi obtida uma série de sulfetos vinílicos em bons rendimentos e com alta estereoseletividade em um tempo reacional de 16 horas para todos os compostos (Esquema 11).

**Esquema 11**

O mecanismo proposto pelos autores envolve inicialmente a carboxilação do alquino terminal (**I**) com CO₂ para formar o ácido propiólico (**II**), o qual possui uma densidade eletrônica mais baixa em comparação com a de um acetileno, devido à natureza elétron-retirante do grupo carboxila. O centro catalítico do cobre aproxima-se da ligação tripla induzindo o ataque do ânion tiol, assim o acoplamento redutivo C-S forma um alceno cíclico, ou seja, um complexo intermediário de cobre carboxilado (**III**), que determina a etapa chave da estereoseletividade (Esquema 12).

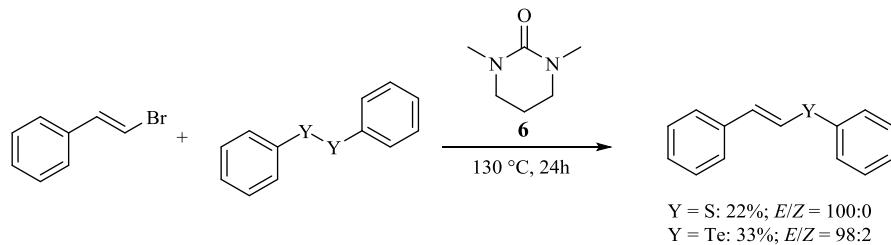
O subsequente ataque do próton ao intermediário cíclico (**III**) no carbono β levando à formação do intermediário (**IV**); esta espécie tiol coordenada sofre a reação de descarboxilação induzida liberando gás CO₂, fornecendo o sulfeto de vinila de configuração Z (Esquema 12).



Esquema 12

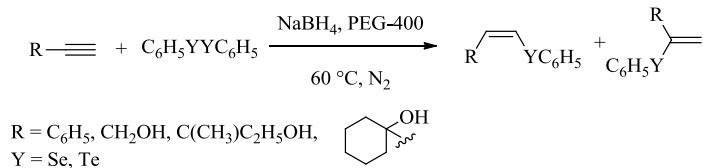
Nos últimos anos, foram descritas na literatura novas metodologias mais verdes para a síntese de selenetos vinílicos.²³ Em alguns casos, esses novos protocolos forneceram os produtos com melhores rendimentos, condições experimentais mais simples, menores tempos reacionais e maior estereoseletividade.

Seguindo esta linha de trabalho, Mohan e col.²⁴ sintetizaram uma série de compostos *trans*- β -selenoestirenos utilizando DMPU **6** como solvente na ausência de ligantes, catalisador, aditivos e base (Esquema 13). Para os compostos derivados de disselenetos de diarila os rendimentos foram bons e com ótima estereoseletividade, apesar do longo período reacional necessário (12 h). Porém, para os compostos análogos de enxofre e telúrio, foram obtidos baixos rendimentos, mesmo após um período de reação mais longo.



Esquema 13

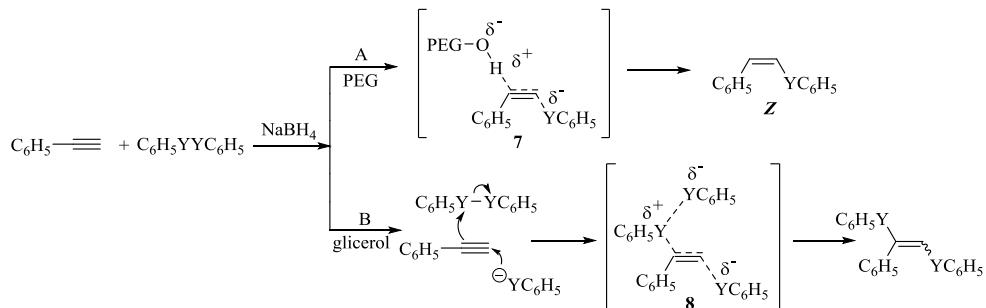
Perin e col.²⁵, em 2009, realizaram um estudo para a síntese de vários selenetas e teluretos vinílicos em bons rendimentos e alta seletividade por hidrocalcogenação de alquinos terminais utilizando como solvente PEG ou glicerol (Esquema 14). As espécies nucleofílicas de selênio e telúrio foram geradas *in situ* a partir da reação dos respectivos dicalcogenetos de difenila com NaBH₄ a 60 °C sob atmosfera inerte de nitrogênio. Os produtos obtidos preferencialmente foram mono calcogenetos de alquenila de configuração Z quando foi empregado o uso de PEG como solvente. Em contraste, quando foi utilizado glicerol como solvente alternativo, foi observada a formação da mistura dos isômeros *E* e *Z* do 1,2-*bis*-fenilseleno-estireno.



Esquema 14

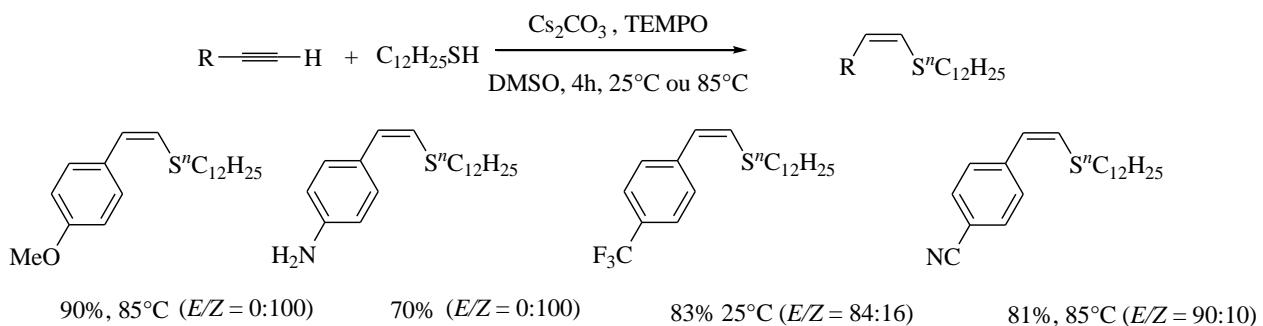
O mecanismo sugerido pelos autores para ambas as situações é descrito no Esquema 15. Quando PEG é utilizado (caminho A), o mecanismo é semelhante à reação utilizando etanol, formando o intermediário 7. A reação de adição nucleofílica ocorre de forma *anti*, onde a carga negativa gerada no substrato eletronegativo YC₆H₅ e o solvente a ser capturado assumem lados opostos; através de um processo concertado, há a formação do mono calcogeneto *E*. De outra maneira, a formação de *bis*-calcogeno alcenos é atribuída à baixa solubilidade dos reagentes em glicerol (caminho B), fazendo com que a reação se comporte

como se estivesse em meio livre de solvente, fornecendo o intermediário **8** e a posterior formação do produto dissubstituído.



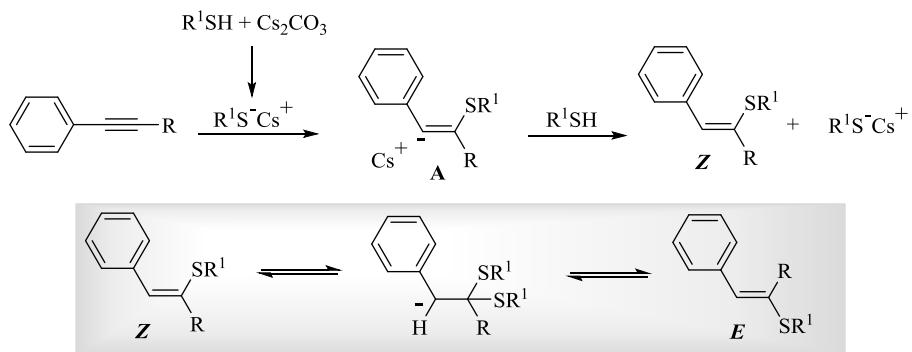
Esquema 15

Uma série de sulfetos vinílicos foram preparados por Kondoh e col.,²⁶ utilizando alquinos terminais e internos com tióis alquílicos na presença de quantidades catalíticas de carbonato de césio (CsCO_3) e TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-*N*-oxil) como inibidor radicalar em DMSO como solvente à temperatura ambiente ou a 85 °C. Foram obtidos os produtos de configuração *Z* em bons rendimentos e estereosseletividade em curtos períodos reacionais na maioria dos exemplos testados (Esquema 16).



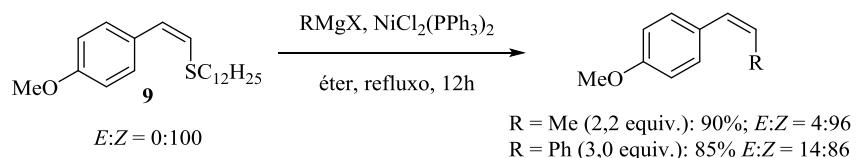
Esquema 16

Em alguns exemplos, aqueles contendo grupos retiradores de elétrons na estrutura do anel aromático do alquino, foi observada maior proporção para o isômero de configuração *E*. Uma explicação plausível pode ser a adição reversível do anion tiolato ao aduto de configuração *Z* fornecendo o intermediário **A**, o qual é estabilizado pelos grupos retiradores de elétrons, fornecendo o produto de inversão da estereoquímica (Esquema 17).



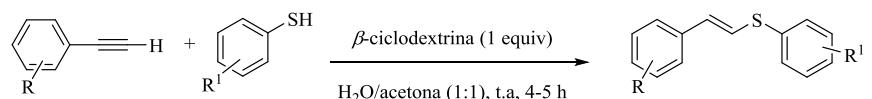
Esquema 17

Os autores demonstraram a aplicação do composto **9** como material de partida na reação de acoplamento cruzado com reagentes organometálicos para a síntese de alcenos. A presente reação de sulfidação permitiu de forma fácil e sem mau odor a obtenção dos produtos em bons rendimentos e com alta estereosseletividade. Desta forma, o grupo dodeciltio demonstrou ser similar a outros grupos alquiltio de menor massa atômica, tal como o grupo metiltio (Esquema 18).

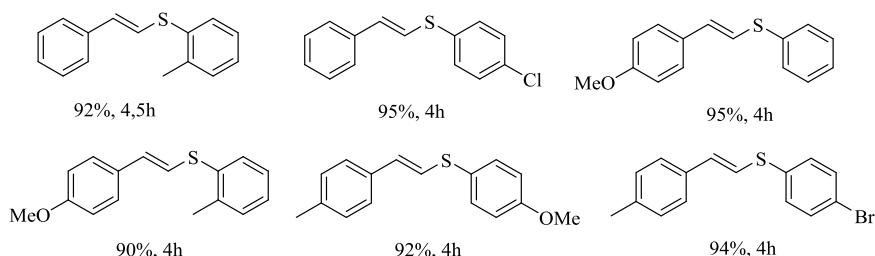


Esquema 18

Outra metodologia para a preparação exclusiva do isômero de configuração *E* foi descrita por Rao e col.,²⁷ para a reação de hidrotiolação de alquinos aromáticos com tiofenois (Esquema 19). O processo ocorre por adição *anti*-Markovnikov na presença de β -ciclodextrina (as ciclodextrinas são produtos cíclicos da hidrólise enzimática do amido por micro-organismos) em uma mistura de água e acetona (1:1) como solvente. Os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos e a β -ciclodextrina pode ser reutilizada por alguns ciclos sem nenhuma perda da sua atividade (Esquema 19).



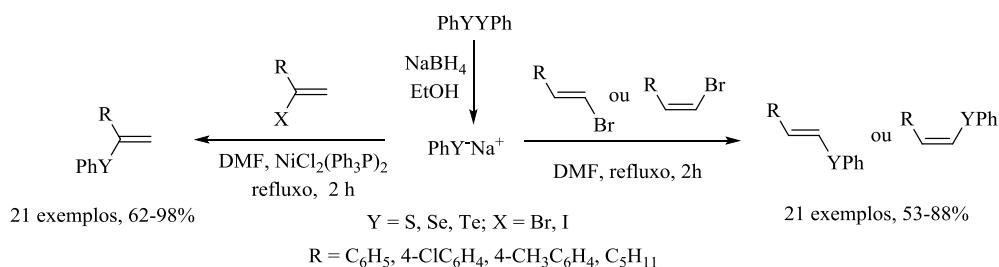
Alguns exemplos de compostos sintetizados:



Esquema 19

Silveira e col.²⁸ descreveram a síntese de calcogenetos vinílicos através de duas rotas sintéticas: a primeira rota sintética leva à formação dos produtos de configuração *E* e *Z* via clivagem de dicalcogenetos de diarila com NaBH₄ em etanol como solvente, substituindo este posteriormente por DMF, seguido pela adição do haleto vinílico correspondente.

A segunda metodologia utiliza um complexo de níquel (II) [NiCl₂(Ph₃P)₂] como catalisador e proporciona o isômero geminal correspondente. Através destas metodologias foi possível obter os três isômeros (*E*, *Z* e *gem*) com total controle estereoquímico (Esquema 20).



Esquema 20

1.3. Preparação Estereoseletiva de Bis-Calcogenetos Vinílicos

Os métodos para a síntese de *bis*-calcogeno alcenos descritos ao longo dos anos podem ser divididos em três grupos diferentes: reações de cloretos de vinila com ânions tiolato (Figura 2-A),²⁹ reações de alquinos com espécies radicalares de calcogênio (Figura 2-B)³⁰ e

reações entre alquinos e dicalcogenetos mediadas por metais de transição (Figura 2-C)³¹. Devido ao grande número de metodologias que levam à formação destas espécies, serão revisadas nesta tese apenas algumas metodologias mediadas por metais de transição catalisando reações de adição de espécies organocalcogênio a alquinos terminais, já que estão mais diretamente relacionadas ao trabalho aqui desenvolvido.

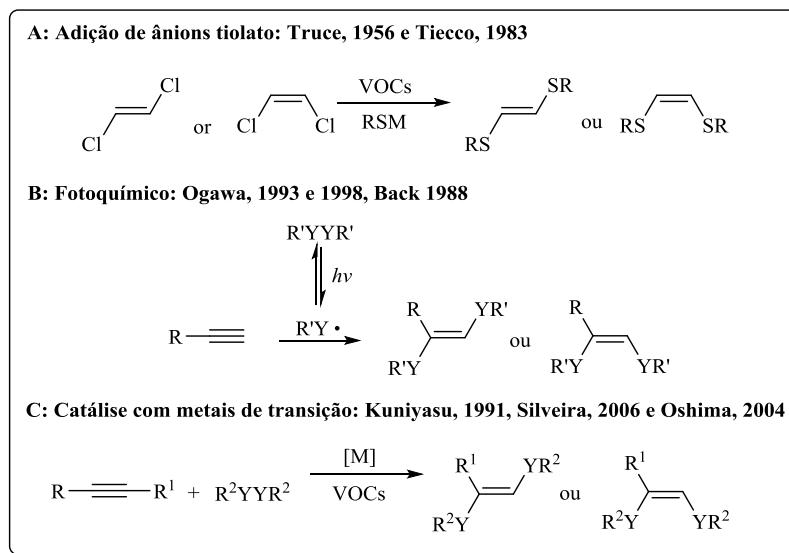
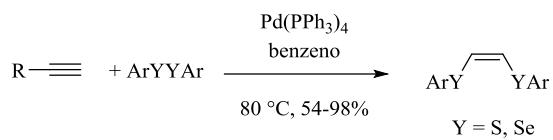
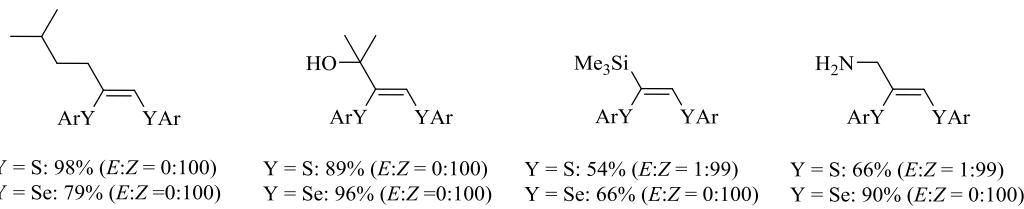


Figura 2: Principais métodos para obtenção de *bis*-calcogeno alcenos

Ogawa e col.³² foram os primeiros a descrever a síntese de *bis*-calcogeno alcenos a partir de alquinos e dicalcogenetos de diarila na presença de catalisador de paládio, obtendo os produtos de configuração Z preferencialmente e em bons rendimentos. O método foi eficiente para diferentes acetilenos contendo grupos funcionais como éter, amina, álcool e silano (Esquema 21).

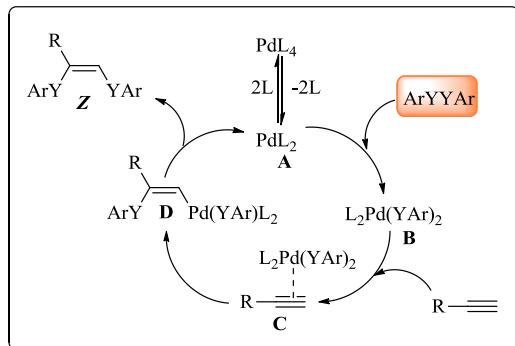


Alguns exemplos de compostos sintetizados:



Esquema 21

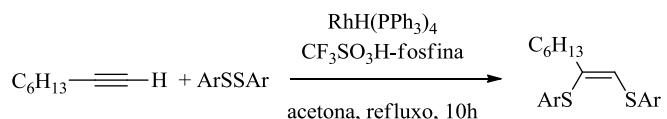
No mecanismo proposto para a reação (Esquema 22), inicialmente ocorre a etapa de adição oxidativa do paládio (**A**) entre a ligação Y-Y formando a espécie (**B**); a espécie gerada coordena-se na ligação tripla do acetileno gerando o intermediário (**C**). Na sequência ocorre a inserção do acetileno na ligação Pd-Y formando o intermediário vinílico de paládio (**D**), na última etapa ocorre a eliminação redutiva formando o produto de configuração Z, regenerando a espécie de paládio (**A**).



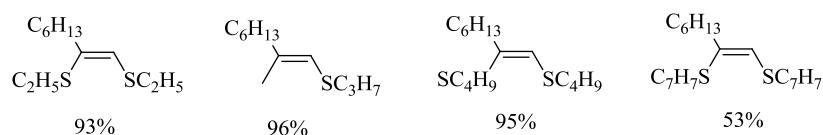
Esquema 22

Em 2006, Beletskaya e Moberg³³ publicaram um artigo de revisão sobre a reação de adição de homo ou heteroelementos sob catálise com metais de transição a substratos que contenham ligação insaturada C-C. Os métodos descritos ocorrem através de reações de adição a alquinos das espécies: S-S, Se-Se, Si-S, Si-Se, Ge-Se, B-S, P-Se, ou pela reação de adição de Se-Se e S-S a 1,2-dienos.

Um exemplo citado nesta revisão é o trabalho descrito por Arisawa e Yamaguchi,³⁴ onde foi sintetizado uma série de *bis*-sulfetos vinílicos de configuração *Z* exclusivamente reagindo alquinos terminais com dissulfetos de dialquila. A reação foi catalisada por um complexo de ródio-fosfina e ácido trifluorometanosulfônico, fornecendo (*Z*)-*bis*(alquiltio)olefinas em bons rendimentos (Esquema 23).

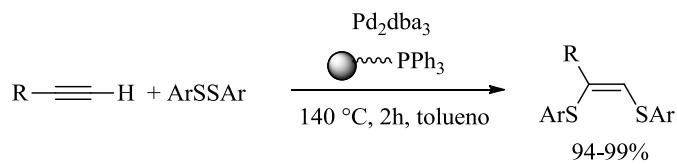


Exemplos utilizando fosfina = (p-MeOC₆H₄)₃P:



Esquema 23

Outro exemplo de síntese de *bis*-sulfetos vinílicos de configuração *Z* é o trabalho realizado por Ananikov e col.,³⁵ utilizando como catalisador um complexo paládio-fosfina suportado em polímero na reação de adição de dissulfetos de diarila a alquinos terminais. Os produtos foram obtidos em altos rendimentos por simples filtração e o catalisador permaneceu ativo por vários ciclos catalíticos (Esquema 24).



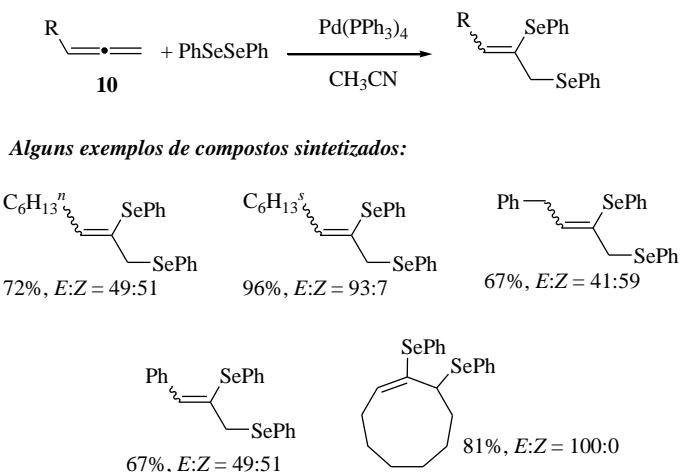
PPh₃ = resina trifenilfosfina

R = C₅H₁₁, (CH₂)₂OH, CH₂OH, CH₂NMe₂, CH₂OMe, SiMe₃, (CH₂)₃CN, CH₂SPh, CH₂SePh

Esquema 24

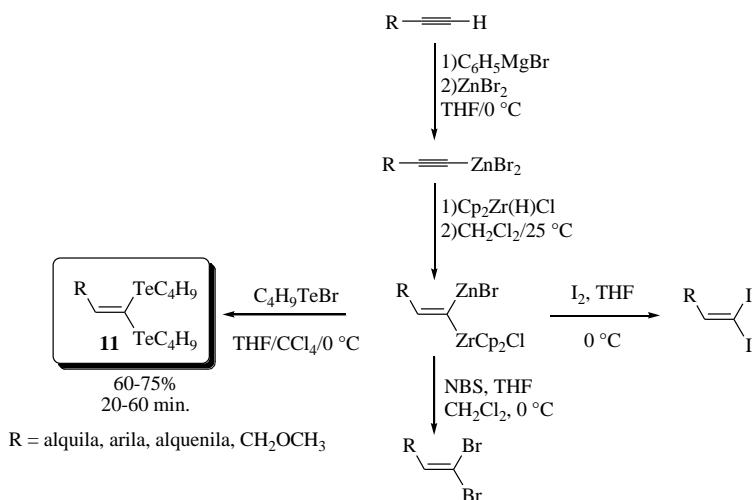
Em outro trabalho, Ogawa e col.³⁶ realizaram uma disselenação regiosseletiva de alenos **10** catalisada por paládio [Pd(PPh₃)₄] com auxílio de acetonitrila como solvente polar. Uma mistura dos produtos de configuração *E* e *Z* foi obtida em altos rendimentos. Anteriormente a esta publicação, reações de adição a alenos com heteroátomos do grupo 16

nunca haviam sido relatadas. No entanto, a disselenação de duplas ligações carbono-carbono sob catálise com paládio foi realizada com sucesso (Esquema 25).



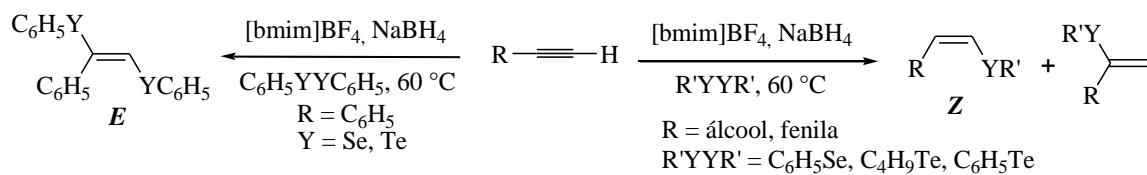
Esquema 25

Uma nova metodologia para a obtenção de 1,1-bis(butilteluro)-1-alceno foi descrita por Guerreiro Jr. e col. em 2012.³⁷ O primeiro passo da reação é a hidrozirconação de brometos de alquinilzinco com $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ e subsequente captura do Zn/Zr 1,1-heterodimetal 1-alceno intermediário com eletrófilos como telúrio ou halogênios. O protocolo inclui múltiplas reações em um procedimento *one pot*, fornecendo os halocetenos e teluroceteno acetais **11** em condições brandas e bons rendimentos (Esquema 26).



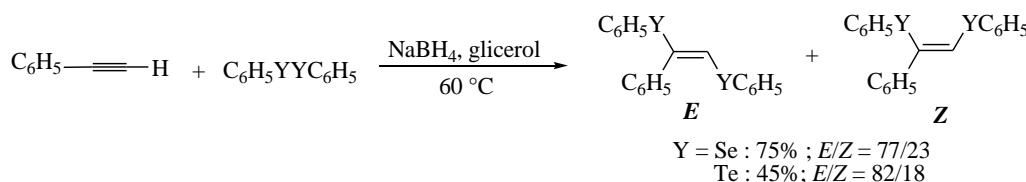
Esquema 26.

Nos últimos anos, o nosso grupo de pesquisa descreveu alguns procedimentos sintéticos ambientalmente amigáveis para a preparação de calcogenetos vinílicos. Um destes protocolos foi descrito em 2010 por Lenardão e col.,³⁸ onde foram sintetizados selenetos e teluretos vinílicos a partir de alquinos terminais e dicalcogenetos de difenila utilizando NaBH₄ e o líquido iônico [bmim]BF₄ como solvente reciclável. Este protocolo permitiu a preparação dos calcogenetos vinílicos correspondentes preferencialmente com configuração Z. Quando o mesmo protocolo foi aplicado ao fenilacetileno, (*E*)-*bis*-calcogeno estirenos foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 27).



Esquema 27

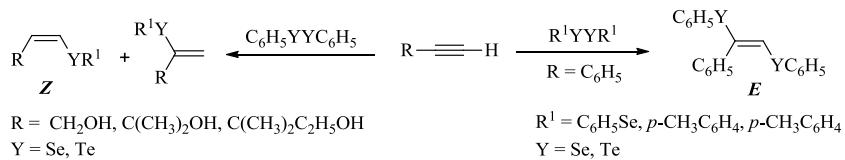
Glicerol foi utilizado como solvente na síntese de *bis*-calcogeno alcenos a partir da reação de dicalcogenação de alquinos terminais. Os ânions calcogenolatos de selênio ou telúrio foram gerados *in situ* pela reação dos dicalcogenetos de diarila com hidreto de boro e sódio a 60 °C. Os produtos foram obtidos em rendimentos satisfatórios e o isômero de configuração *E* foi o preferencial na reação (Esquema 28).²⁵ Quando foi testado o mesmo protocolo, porém utilizando-se PEG-400 como solvente, ocorreu a formação do aduto *anti*-Markovnikov.



Esquema 28

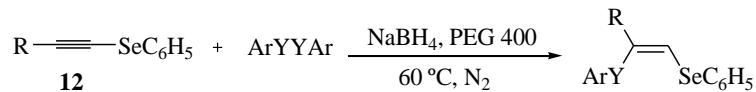
Em 2006, outra metodologia mais limpa foi desenvolvida para a síntese de *bis*-calcogeno alcenos. Para isso, ânions calcogenolatos foram adicionados a alquinos terminais em meio livre de solvente e sob irradiação de micro-ondas (Esquema 29). A hidrocalcogenação de álcoois propargílicos levou à formação preferencial de mono

calcogenetos vinílicos de configuração Z. Utilizando fenilacetileno como espécie acetilénica, os compostos *bis*-seleno e *bis*-teluro alcenos foram obtidos em bons rendimentos e estereoseletivamente, eliminando a necessidade de atmosfera inerte e diminuindo o volume de solvente orgânico e a demanda energética (Esquema 29).³⁹

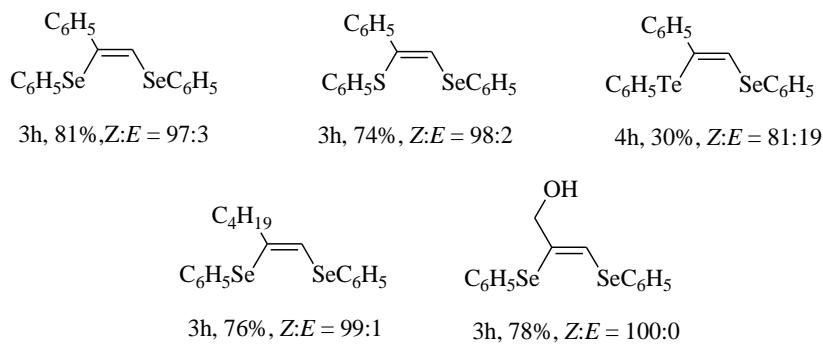


Esquema 29

Recentemente, Perin e col.⁴⁰ descreveram um método simples e alternativo para a reação de hidrocalcogenação de fenilselenoalquinos **12** utilizando NaBH_4 e PEG 400 como solvente, obtendo rendimentos satisfatórios de 1,2-*bis*-calcogeno alquenos, sendo que o isômero de configuração Z foi o preferencial na reação (Esquema 30).

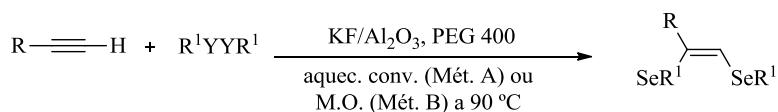


Alguns exemplos de compostos sintetizados:

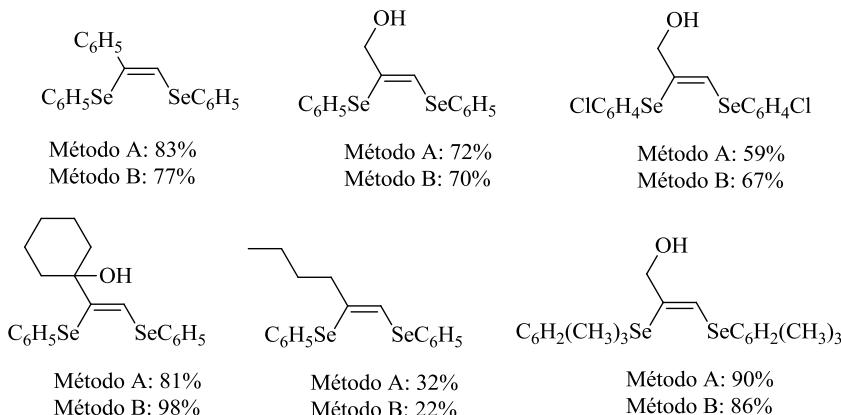


Esquema 30

Seguindo a mesma proposta, em outro protocolo descrito no mesmo ano, Perin e col.⁴¹ sintetizaram (*E*)-*bis*-calcogeno alcenos em bons rendimentos e elevada seletividade através da reação de dicalcogenetos de diarila com fenilacetíleno usando KF/Al₂O₃ e PEG-400 como solvente alternativo sob aquecimento convencional a 90 °C por 6 h (Método A) ou sob irradiação de micro-ondas na mesma temperatura em um período de 30 min (Método B) proporcionando a preparação de *bis*-calcogeno alcenos de configuração *Z* preferencialmente em bons rendimentos (Esquema 31).

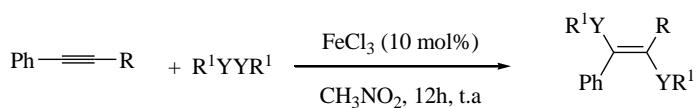


Alguns exemplos de compostos sintetizados:

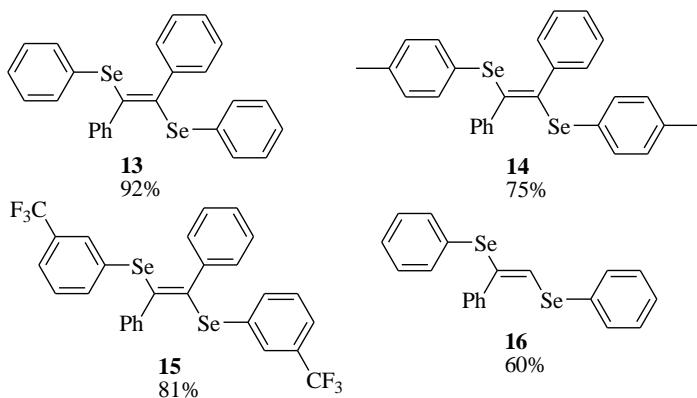


Esquema 31

Em 2013, Zeni e col.⁴² sintetizaram uma série de 1,2-*bis*-selenetos vinílicos através da reação entre espécies acetilénicas e dicalcogenetos de diorganoíla sob catálise de FeCl₃ em CH₃NO₂ como solvente num período de 12 h reacionais à temperatura ambiente (Esquema 32). Os autores conseguiram através desta metodologia uma reação estereoseletiva para a formação do isômero de configuração *E* em bons rendimentos (40-92%).

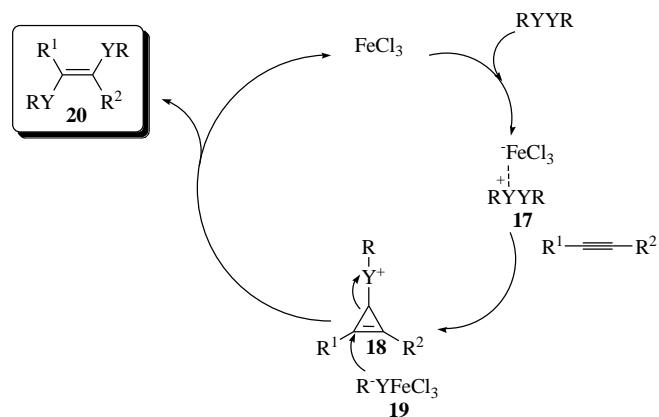


Alguns exemplos de compostos sintetizados:



Esquema 32

Um possível mecanismo para esta reação segundo os autores, passaria inicialmente pela adição oxidativa do catalisador de ferro ao átomo de selênio, fornecendo um complexo de ferro III, o qual poderia ser estabilizado pelo átomo do calcogênio. Tricloreto de ferro coordenado com disseleneto de diorganoíla formaria a espécie de selenônio **17**; na sequência, a coordenação do alquino com a espécie de selênio formaria o íon selenirânio **18** e a espécie selenolato **19**. O ataque nucleofílico *anti* da espécie **19** ao intermediário **18** levaria à formação do isômero de configuração *E* **20** (Esquema 33).



Esquema 33

1.4. Aplicação Sintética de Sulfetos e Teluretos Vinílicos

A importância dos sulfetos e teluretos vinílicos vem sendo reconhecida nos últimos anos em vista do crescente número de metodologias para a síntese destes intermediários versáteis. Outro aspecto crucial é a busca crescente por compostos organocalcogênicos que possuam atividade biológica e aplicações farmacológicas. Um exemplo de molécula complexa de origem natural que apresenta atividade biológica contendo o grupamento sulfeto vinílico na sua estrutura é a griseoviridina **21** (Figura 3), caracterizada por ser um potente agente bacteriológico isolado a partir de *Streptomyces graminofaciens*.⁴³

A unidade de sulfeto vinílico pode ser encontrada também na estrutura molecular da cefalosporina LB 11058, a qual pertence a um grupo de antibióticos beta-lactâmicos relacionados com as penicilinas, sendo estes compostos provenientes da natureza usados no tratamento de infecções bacterianas (Figura 3, estrutura **22**).⁴⁴

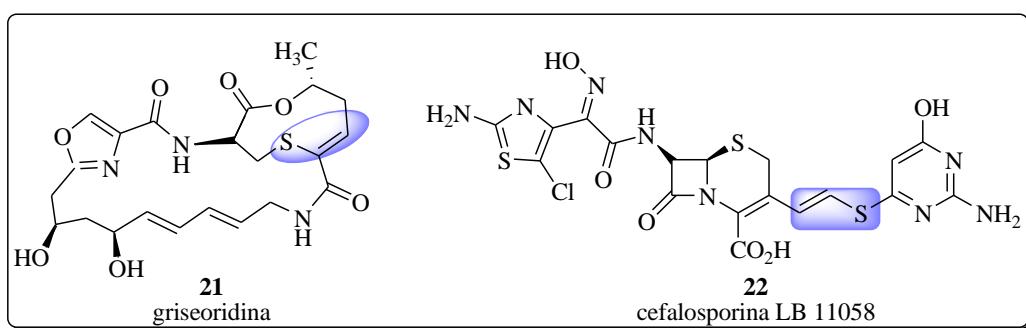
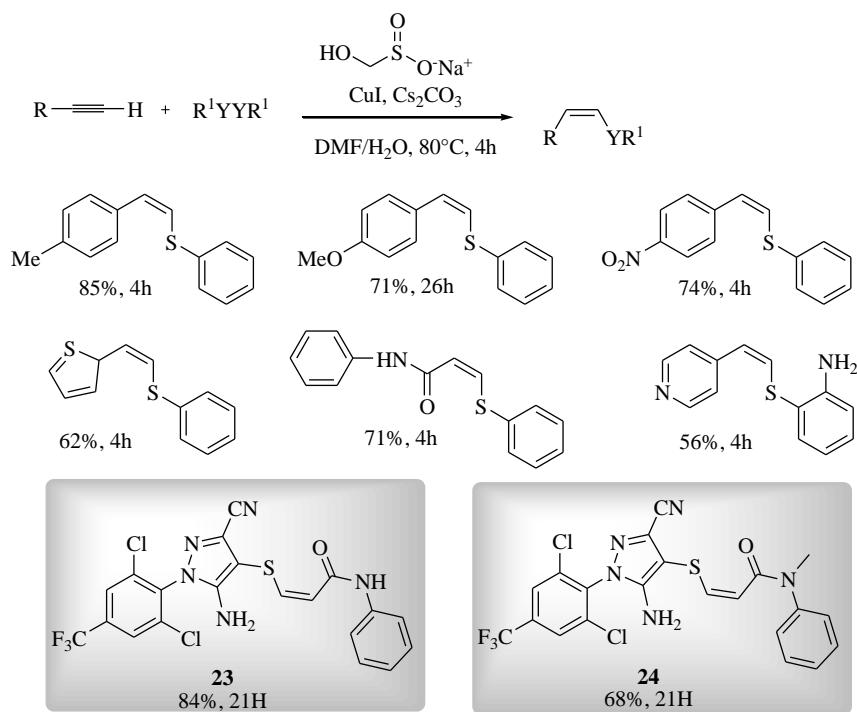


Figura 3: Estruturas químicas da griseoridina e da cefalosporina LB 11058.

Em 2008, Li e col.⁴⁵ descreveram a síntese de sulfetos e teluretos vinílicos a partir da hidrotiologia de alquinos terminais com sulfetos de diarila e disselenetos de difenila utilizando CuI, rongalite e Cs₂CO₃ (Esquema 34). Foram obtidos os produtos em bons rendimentos e seletividade para o isômero de configuração Z. Os autores sintetizaram em especial duas moléculas de interesse farmacológico, as quais são análogas da estrutura do Fipronil, um fenilpirazol de amplo espectro que atua no sistema nervoso central, especificamente no sistema GABA (ácido gama-aminobutírico) um dos neurotransmissores responsáveis pelos efeitos inibitórios no sistema nervoso central de mamíferos. Este composto

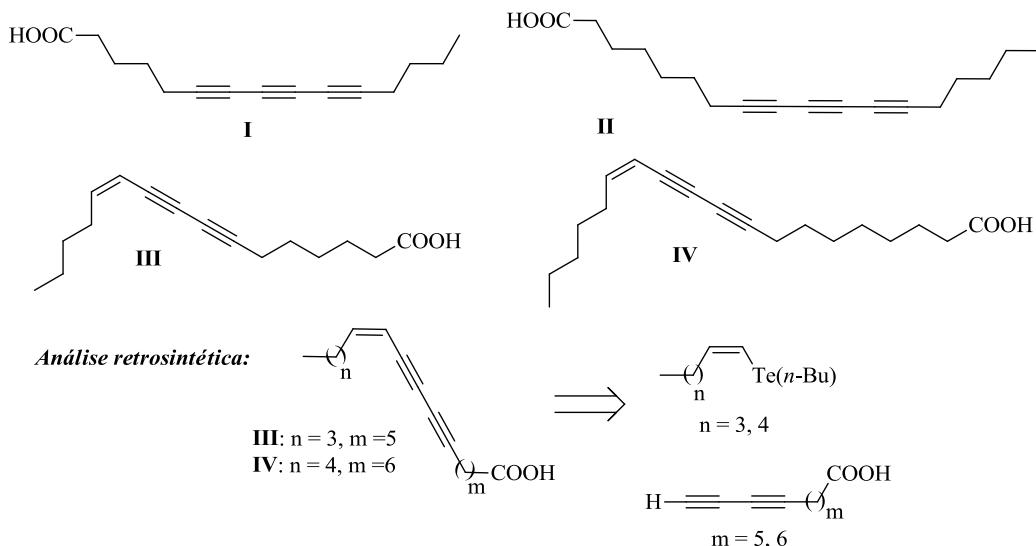
é comumente empregado na medicina veterinária e na agricultura para o controle de pragas (Esquema 34, estruturas **23** e **24**).



Esquema 34

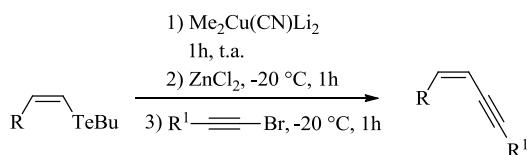
Teluretos vinílicos são conhecidos por participarem em reações de acoplamento como Suzuki, Sonogashira, Heck e Stille de modo semelhante a halogenos vinílicos ou triflatos, o que os tornam atrativos para a elaboração de estruturas mais complexas. Zeni e col.⁴⁶ descreveram uma rota sintética para 4 ácidos poliacetilênicos derivados da casca da *Heisteria acuminata*. Estes compostos possuem potente atividade anti-inflamatória atuando na inibição da ciclo-oxigenase (COX) e 5 lipo-oxigenase (LO) (Esquema 35). Na análise retro-sintética da reação, pode-se verificar que os ácidos poliacetilênicos III e IV foram obtidos através de um telureto vinílico e de 1,3-butadiino.

Ácidos Poliacetilênicos sintetizados:

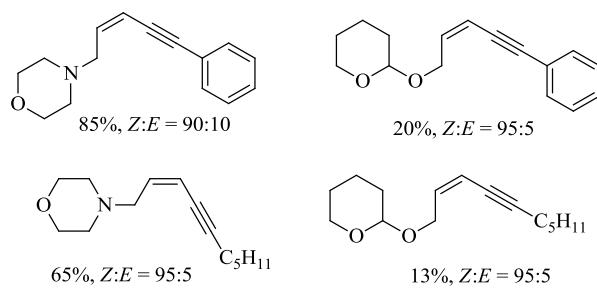


Esquema 35

Teluretos vinílicos foram utilizados por Comasseto e col.⁴⁷ em 2004 como precursores seletivos para a síntese de eninos e enodiínos trissubstituídos de configuração Z. Os eninos foram obtidos em bons rendimentos quando continham o grupo morfolina na sua estrutura; já quando apresentaram o grupo tetra-hidropiranil, os rendimentos foram mais baixos, porém a estereoseletividade foi mantida para todos os produtos sintetizados (Esquema 36).

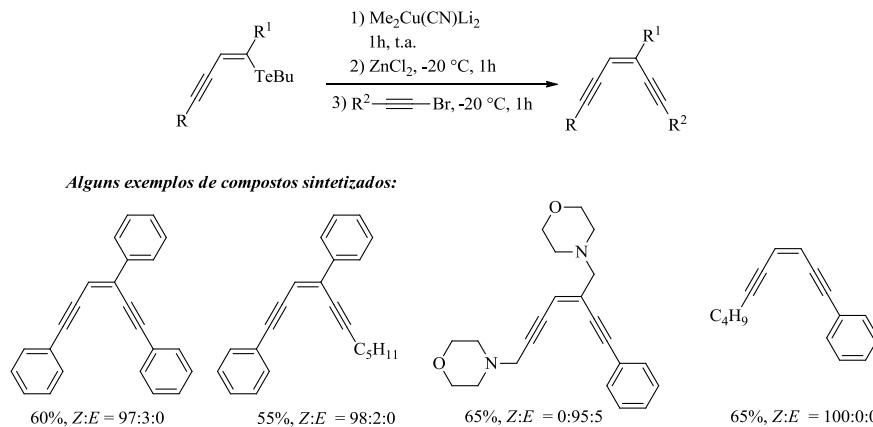


Alguns exemplos de compostos sintetizados:



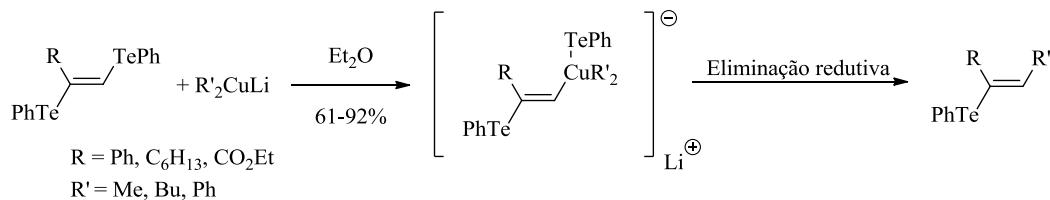
Esquema 36

Para a segunda classe de compostos sintetizados, os enodiinos, estes apresentaram rendimentos que variaram em 55-80% e foram obtidos com elevada estereoseletividade (Esquema 37).



Esquema 37

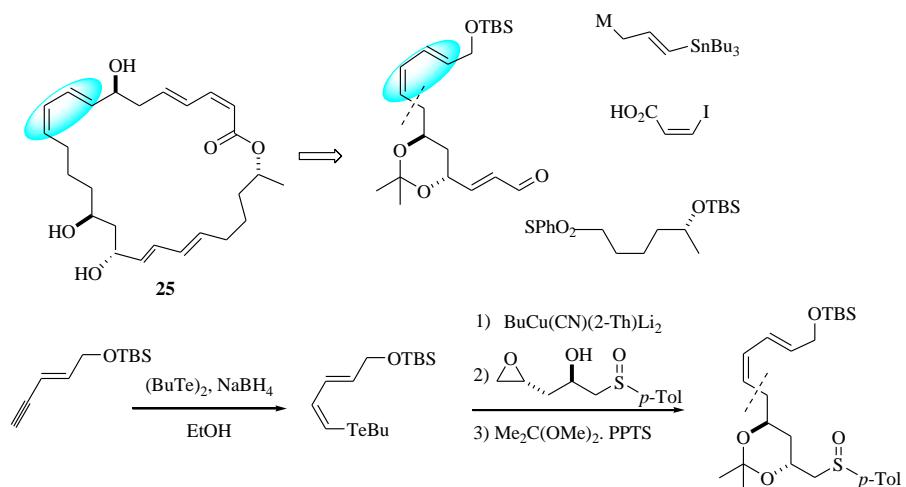
Teluretos vinílicos de configuração Z podem ser transformados em cianocupratos vinílicos através da reação de transmetalation com dimetil, dibutil ou difenilcianocupratos de lítio. A reação de acoplamento ocorre com retenção de configuração do telureto vinílico, sendo que apenas um dos grupos TePh sofre a reação de substituição com a espécie de cobre envolvida (Esquema 38).⁴⁸



Esquema 38

A química dos compostos orgânicos de telúrio como intermediário sintético foi explorada por Marino e Comasseto⁴⁹ na síntese total do composto de origem natural Macrolactina A (**25**), pertencente à classe de metabólitos secundários isolados a partir de bactérias localizadas no fundo do mar. Os autores utilizaram o telureto vinílico como intermediário para a síntese de um dieno de configuração Z definida, sendo este considerado um fragmento chave para a construção da estrutura de interesse. As reações envolvidas são a

hidroteluração do enino terminal utilizando $(BuTe)_2/NaBH_4$ e etanol, seguida na sequência por uma reação de transmetalização com cianocuprato, formando o cuprato vinílico de configuração Z. A importância da Macrolactina A, se deve à significativa atividade antiviral de amplo espectro, assim como propriedades citotóxicas frente a células de cancro (Esquema 39).



Esquema 39

1.5 Aplicação biológica de *bis*-calcogeno alcenos

Zeni e col.⁴² realizaram testes referentes à atividade antinociceptiva em ratos, que foram submetidos ao teste da formalina. Este teste consiste em duas fases, onde na primeira, também chamada de fase neurogênica, os efeitos ocorrem basicamente devido à ativação direta de nociceptores. Na segunda fase, há um período de sensibilização durante um fenômeno inflamatório.

A maioria dos *bis*-selenetas vinílicos testados exibiu efeito sobre a primeira fase do teste da formalina ($p < 0,05$), com exceção do composto com o grupo *p*-cloro substituído no anel aromático do disseleneto de diarila. Observou-se resultados positivos para os compostos **13-16** (Figura 4) e notou-se que os efeitos não foram sensíveis aos efeitos eletrônicos dos substituintes no anel aromático ligado diretamente ao átomo de selênio. As moléculas mais

promissoras foram **15** e **16**, já que foram eficazes em ambas as fases do teste, formalina e também contra o edema.

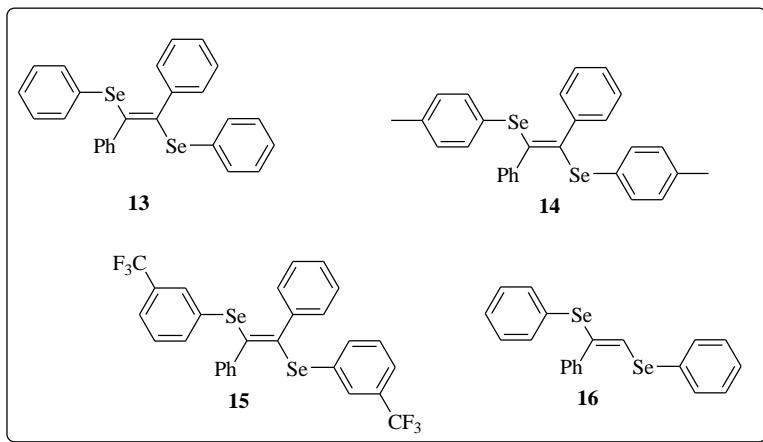


Figura 4: Bis-seleno alcenos com os melhores resultados desenvolvidos no estudo.

A ácido delta-aminolevulinatodesidratase (δ -ALA-D) é uma enzima tiólica, envolvida na biossíntese de compostos tetrapirrólicos, como a heme. Essa enzima é inibida por vários metais, sendo inclusive sua inibição um indicador de intoxicação por metais como chumbo e mercúrio, assim como também a sua inibição atua como um marcador do estresse oxidativo, devido à alta afinidade dos grupos SH da enzima aos agentes pró-oxidantes.

Em 2007, Borges e col.⁵⁰ investigaram a atividade eritrocitária da ácido delta-amino levulinatodesidratase (δ -ALA-D) nos compostos 1,1,2-tris-organosseleno e 1,2-bis-organoseleenoalcenos, a partir de células eritrócitas humanas *in vitro*. Neste estudo, os alcenos disselenilados não inibiram a atividade da δ -ALA-D, enquanto que os derivados tris-seleno alcenos foram inibidores desta enzima em eritrócitos humanos (Figura 5).

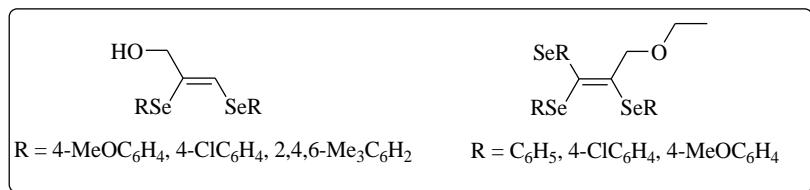


Figura 5: Estruturas dos compostos utilizados nos testes.

O mesmo grupo realizou, em 2006, o estudo das atividades antioxidante e antinociceptiva desta classe de compostos,⁵¹ e verificou-se que os compostos mais promissores que apresentaram atividade antioxidante foram **28**, **29** e **30** (Figura 6). As estruturas **28** e **29** demonstraram diminuição significativa das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, através do modelo somático visceral (dor tônica); também inibiram a dor neurogênica causada pela ativação do agonista receptor vaniloide, a capsaicina, dentre outros resultados.

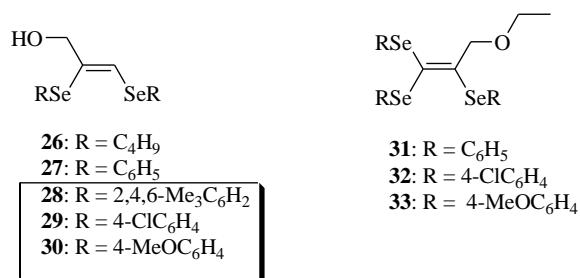


Figura 6: Estruturas dos compostos *bis*-seleneto alcenos analisados no estudo.

Em estudo mais recente, Jesse e col.^{9c} demonstraram que o *bis*-seleneto alceno derivado do álcool propargílico **29** (Figura 7) apresentou ação antidepressiva no teste da suspensão da cauda de camundongos. Para testar a hipótese deste efeito, o composto vinílico foi estudado na inibição dos canais de potássio e de receptores ativos proliferadores de peroxissomo (PPARs). Grupos distintos de animais foram tratados com as diferentes classes de drogas: TEA, glibenclamida, charibdotoxina e apamina. Os resultados sugeriram claramente que uma dose oral aguda do *bis*- seleneto produz efeito antidepressivo nos animais testados via canais de potássio e receptores γ -PPARs.

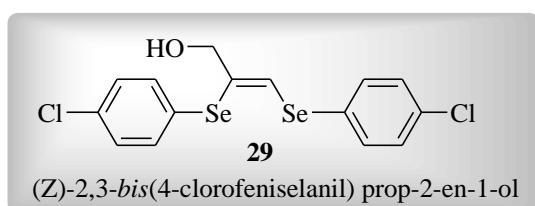


Figura 7: Estrutura do composto **29**.

Teluretos vinílicos também foram foco dos estudos realizados por Savegnago e col.^{9a} sobre a atividade farmacológica e o potencial toxicológico em 2006. No estudo, a dose mais baixa utilizada *in vivo* estava relacionada com as concentrações que tiveram efeitos promissores *in vitro*. O composto do estudo **30** foi considerado um potente antioxidante *in vitro* e apresentou os menores efeitos toxicológicos, *ex vivo* e *in vivo*, classificando-o como um composto promissor para estudos farmacológicos mais detalhados, contribuindo para a bioquímica dos compostos organotelúrio (Figura 8).

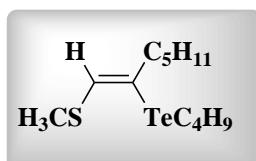


Figura 8: Estrutura do composto **30**.

1.6 Solventes Alternativos Utilizados em Síntese Orgânica

Os problemas ambientais são cada vez mais apontados como o reflexo das ações desenvolvidas pelo homem. Essas alterações no ambiente biofísico apresentam novos desafios a serem enfrentados pela comunidade global e em particular pelos profissionais que estão relacionados diretamente ou indiretamente aos setores que contribuem no agravamento das condições ambientais. No setor químico, a busca pela utilização de substâncias não prejudiciais ao homem e ao meio ambiente tem crescido substancialmente.

Neste propósito, a Química Verde surgiu no início da década de 90 como sendo um conjunto de diretrizes voltado à redução dos impactos ambientais dos processos químicos. A Química Verde abrange doze princípios fundamentais, incluindo a utilização de novas metodologias visando à economia de átomos, a utilização de catalisadores, o uso de matéria-prima de fonte renovável, utilização de fontes de energia não-clássicas para acelerar reações químicas, como o uso de irradiação de micro-ondas e da técnica de ultrassom, assim como a substituição de solventes orgânicos voláteis (VOCs) por solventes alternativos.⁵¹

Nesse sentido, um grande número de trabalhos foram descritos para o desenvolvimento da síntese e aplicação de sais fundidos à temperatura ambiente, mais conhecidos como líquidos iônicos (LIs). Este solvente neotérico é de natureza líquida devido à fraca interação de íons volumosos, é altamente polar e apresenta baixo ponto de fusão (geralmente abaixo de 100 °C).⁵²

Estas substâncias líquidas iônicas são formadas por um ânion inorgânico como, por exemplo, Cl^- , BF_4^- , PF_6^- e um cátion orgânico, geralmente caracterizado por uma estrutura assimétrica e volumosa, tais como os íons sulfônio, imidazólio, piridínio, dentre outros. A grande possibilidade de modificação química devida à combinação das unidades catiônica com a variedade de ânions possíveis, proporciona uma ampla gama de líquidos iônicos com diferentes propriedades físicas, tais como ponto de fusão, solubilidade, viscosidade, densidade, condutividade, entre outras.⁵³

O físico-químico Michael Faraday foi um pioneiro no estudo do uso de líquidos iônicos na área da eletroquímica, sendo que naquela época o uso destas substâncias era restrito, devido às suas altas temperaturas de fusão. Hurley e Wier⁵⁴ descreveram a reação entre as substâncias cloreto de alquilpiridínio e tricloreto de alumínio formando assim um sistema iônico de baixo ponto de fusão (Figura 9).

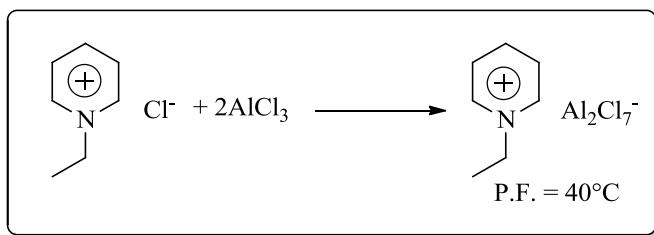
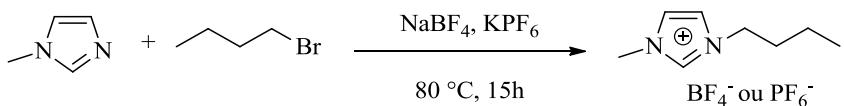


Figura 9: Reação entre cloreto de etilpiridínio e cloreto de alumínio.

Xu e col.,⁵⁵ na tentativa de desenvolver uma metodologia mais limpa para a preparação de LIs, conforme os princípios da Química Verde, descreveram a síntese utilizando 1-metilimidazol, brometo de butila e como contra-íons NaBF_4 ou KPF_6 para preparar $[\text{BMIM}] \text{BF}_4$ ou $[\text{BMIM}] \text{PF}_6$ em uma única etapa reacional, eliminando assim o uso de solventes orgânicos voláteis no processo de extração do produto (Esquema 40).



Esquema 40

Apesar do número expressivo de publicações ao longo das duas últimas décadas que apresentam metodologias de síntese e aplicação no uso de líquidos iônicos, já que estes foram classificados como solventes verdes, atualmente alguns autores⁵⁶ têm contestado o uso destas substâncias como sendo ambientalmente seguras. Em alguns casos elas podem exibir toxicidade, a maioria não é biodegradável, requer uma grande quantidade de sais e o uso de solventes voláteis para serem sintetizadas.

Por exemplo, na etapa de troca de ânions, destaca-se ainda a presença muitas vezes de traços de impurezas e outro fator preponderante se dá pelo alto custo associado à síntese destes compostos. O surgimento, recentemente, de uma nova geração de solventes chamados solvente eutético profundo (DES, do inglês *deep euthetic solvent*), tem mostrado ser uma alternativa realmente mais limpa, mais barata e biodegradável em substituição aos solventes orgânicos voláteis e mesmo aos líquidos iônicos. O DES pode ser obtido pela simples mistura de dois ou mais compostos inherentemente seguros, de baixo custo e biodegradáveis.

A sua fórmula geral é $R_1R_2R_3R_4N^+X^-Y^-$ em que $R_1R_2R_3R_4N^+$ é um cátion quaternário de amônio e Y se complexa com X, podendo ser dividido em 4 categorias: a) Misturas eutéticas tipo 1 - DES Y = MCl_x , M = Zn, Sn, Fe, Al, Ga; resultam na síntese de DES com temperaturas inferiores a 100 °C; b) Líquidos eutéticos tipo 2 - DES Y = $MCl_x \cdot yH_2O$, M = Cr, Co, Cu, Ni, Fe; que são misturas muito sensíveis às variações de temperatura; à temperatura ambiente são líquidos extremamente higroscópicos, podendo rapidamente absorver água presente na umidade do ar em até 10% em massa; c) Misturas eutéticas tipo 3 - DES Y = R_5Z , Z = $CONH_2$, COOH, OH; formam-se através da combinação do sal quaternário de amônio com grupos doadores de ligações de hidrogênio; d) Líquidos eutéticos tipo 4 - são aqueles constituídos por cloretos metálicos como $ZnCl_2$, associados a grupos doadores de ligações de hidrogênio, como por exemplo ureia, etilenoglicol e acetamida.⁵⁷ Um exemplo da diversidade de combinações possíveis para a síntese de solventes eutéticos é mostrado na Figura 10,

destacando os diferentes sais de amônio mais utilizados na combinação com vários compostos na formação dos DES.⁵⁸

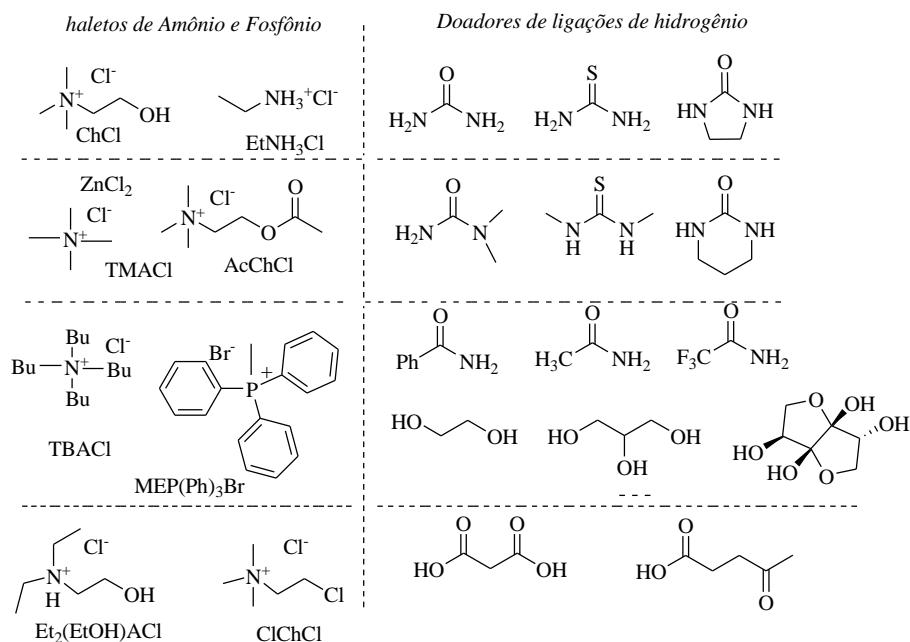


Figura 10 Compostos mais utilizados na síntese dos solventes eutéticos profundos.

Nos últimos anos, DES vem sendo aplicado em diversos tipos de reações orgânicas, como naquelas em que se necessita o uso de catalisadores, na intenção de que o solvente, além de não interferir na interação de contato entre os reagentes e os catalisadores também possa vir a ser reciclável ou, ainda, como estratégia de escolha na etapa de *work-up* ou mesmo na eliminação deste procedimento.⁵⁹ Em alguns estudos, reações dependentes da catálise básica foram descritas usando apenas o solvente eutético profundo eliminando o uso da base no sistema. Este fato pode ser atribuído à natureza básica do DES ou ainda à capacidade da ureia em estabilizar os estados de transição.⁶⁰

Outros três exemplos que serão mostrados a seguir, onde o DES foi utilizado com sucesso, são as reações de bromação (Figura 11-A), α,α -dcloração sob catálise ácida (Fig. 11-B),⁶¹ Perkin (Fig. 11-C)⁶² e Sonogashira (Fig. 11-D).⁶³ Desta forma, estes exemplos e outras metodologias mostram que o DES utilizado como solvente verde é bastante efetivo num amplo espectro de reações em síntese orgânica, proporcionando vantagens econômicas e ambientais no seu uso.

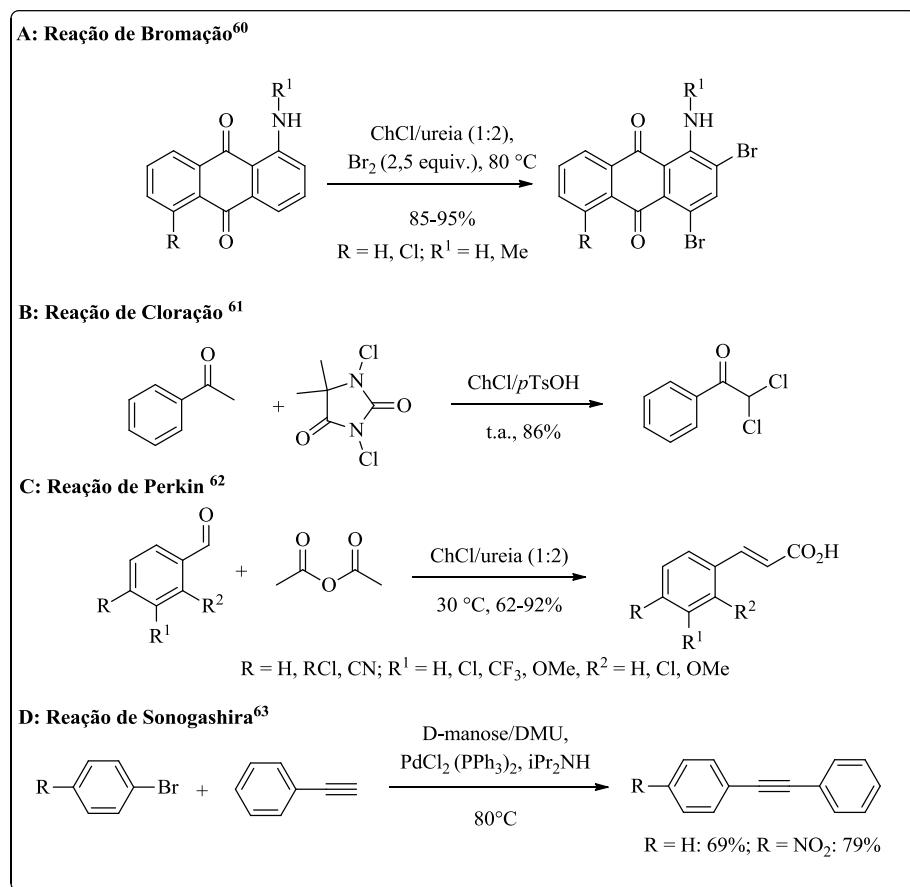
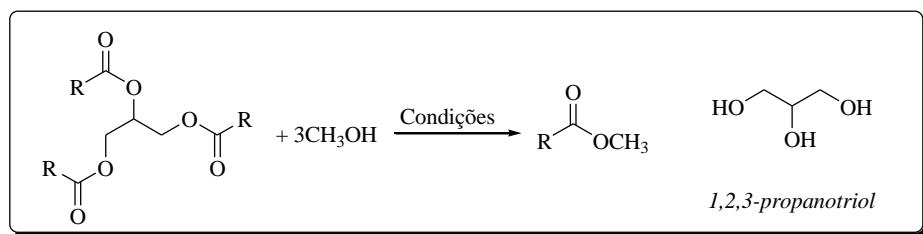


Figura 11: Exemplo de reações utilizando DES como solvente verde.

Do mesmo modo, durante o final do século XIX, com o crescimento do setor da indústria oleoquímica houve um aumento na produção do glicerol, que é obtido em grandes quantidades durante o processo de transesterificação de glicerídeos para a produção de biodiesel (Esquema 41). O mercado brasileiro de oleoquímicos alcançou em 2012 aproximadamente 400 mil toneladas, o que corresponde a cerca de 3% do mercado global em volume, tendo sido produzidas 210 mil toneladas de glicerina, totalizando 6% do mercado mundial. Desse modo, o glicerol é um importante subproduto na cadeia de produção de biocombustível, havendo a necessidade de alternativas para que o seu consumo aumente de modo paralelo à sua crescente produção.^{62a}



Esquema 41

O glicerol (1,2,3-propanetriol) apresenta-se como uma substância atóxica, biodegradável e reutilizável, bastante utilizada como matéria-prima na indústria alimentícia, cosmética, de medicamentos e outros setores. Atualmente, o emprego do glicerol como solvente ou co-solvente em síntese orgânica tem crescido substancialmente, aliado às vantagens quanto às suas propriedades físicas (baixa pressão de vapor, alta polaridade, alto ponto de ebulição, solubilidade) e ao fato deste ser uma substância segura e de baixo custo, podendo ser considerado um solvente verde, seguindo os princípios da Química Verde.⁶⁶ Desta forma, o glicerol tem sido amplamente utilizado em diversas reações de síntese orgânica, na figura abaixo podemos citar alguns exemplos destas reações em que o glicerol foi empregado como material de partida já descritas na literatura.⁶⁷⁻⁷⁸

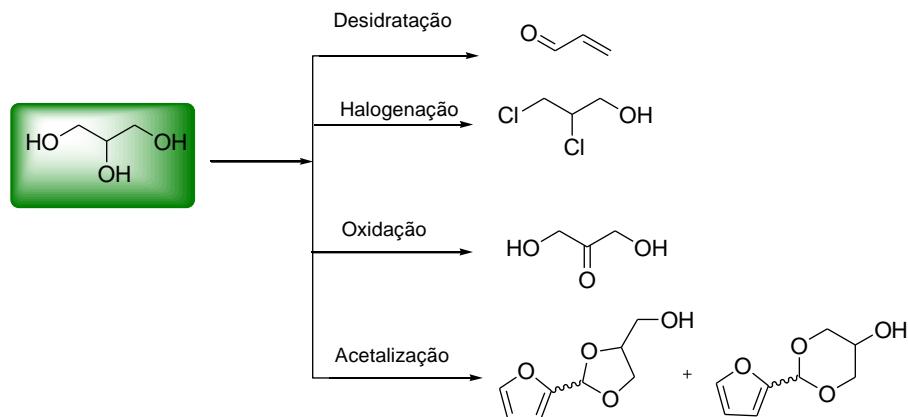
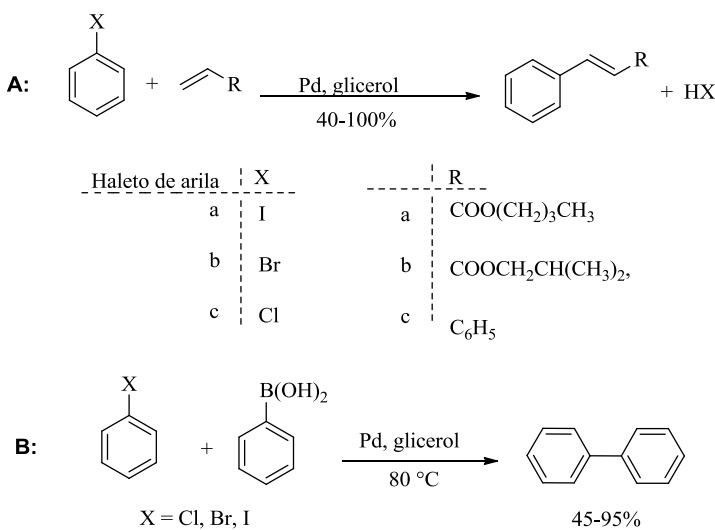


Figura 12: Exemplos de produtos derivados do glicerol.

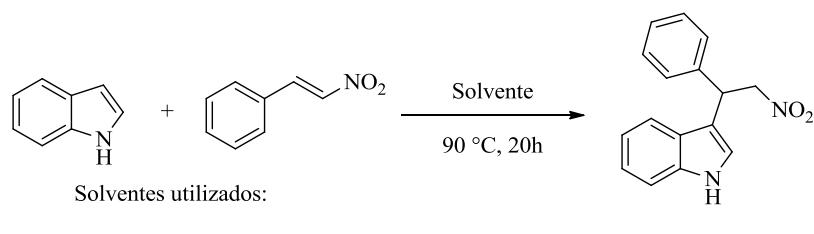
Reações de acoplamento utilizando o glicerol como solvente alternativo e catalisadas por paládio foram descritas por Wolfson e Dlugy,⁷⁹ em 2007 (Esquema 42-A). O estudo apresenta a reação de Heck entre haletos de arila e alcenos substituídos. A segunda

metodologia é uma reação de acoplamento de Suzuki a partir de halobenzenos com ácidos fenilborônicos (Esquema 42-B). As duas metodologias forneceram os produtos em rendimentos satisfatórios.



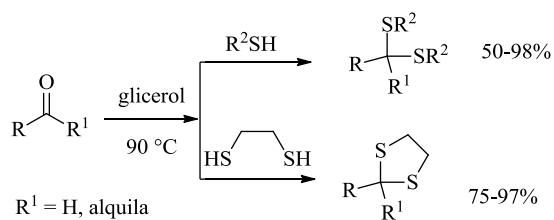
Esquema 42

Outra metodologia destacando a utilização do glicerol como solvente é a reação de Michael descrita em 2008 por Gu e Jérôme.⁸⁰ A reação entre nitroestirenos e indois foi estudada avaliando o uso de diferentes solventes. O produto foi obtido em 80% de rendimento na ausência de qualquer catalisador. Quando outros solventes, como água, tolueno ou DMF foram utilizados, menores rendimentos do produto de interesse foram obtidos. Outra vantagem observada pelos autores é que os produtos foram facilmente isolados do sistema reacional apenas realizando extrações líquido-líquido com acetato de etila (Esquema 43).



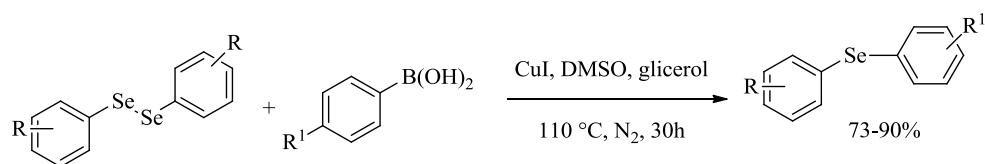
Esquema 43

Nosso grupo de pesquisa descreveu algumas rotas sintéticas também utilizando o glicerol como solvente reacional e com a possibilidade de reciclagem. No Esquema 44 é descrita a metodologia de Jacob e col.⁸¹ para areação de tioacetilação de aldeídos e cetonas na ausência de catalisadores. Os compostos carbonílicos, quando reagiram com tióis, formaram os respectivos tiocetais com rendimento de bons a excelentes. Quando foi utilizado ditiol foi possível formar o produto da reação de proteção em excelentes rendimentos, sendo possível a reciclagem do glicerol em até cinco ciclos mantendo os rendimentos no mesmo patamar.



Esquema 44

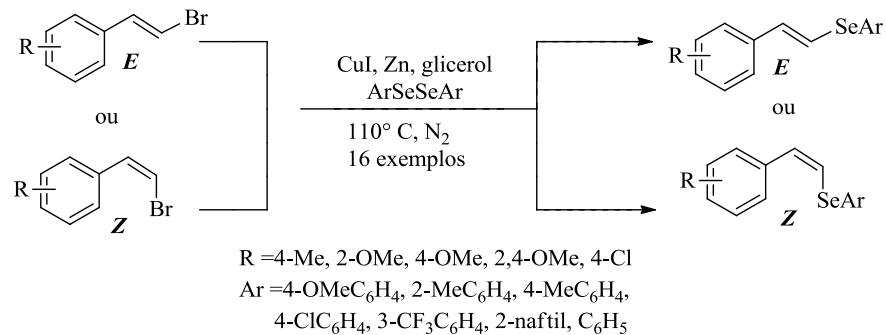
Alves e col.,⁸² utilizaram o glicerol como solvente verde na reação de acoplamento entre ácidos arilborônicos e disselenetos de diarila para a síntese de selenetos de diarila (Esquema 45). Os autores utilizaram iodeto de cobre (5 mol%) como catalisador e DMSO (10 mol%) como aditivo, sob atmosfera inerte a 110 °C, obtendo os produtos em ótimos rendimentos. O estudo do reuso do sistema catalítico composto por CuI, DMSO e glicerol, demonstrou que os selenetos de diarila foram obtidos após sucessivos ciclos com rendimentos de 90, 88, 88 e 86% e no quarto ciclo o rendimento do produto foi reduzido para 71%.



Esquema 45

Para a síntese de selenetos vinílicos, Lenardão e col.^{23a} realizaram a reação de substituição nucleofílica vinílica entre brometos vinílicos de configuração *E* e *Z* e disselenetos

de diarila, utilizando o sistema catalítico reciclável composto por glicerol, iodeto de cobre e zinco sob atmosfera inerte de N₂ a 110 °C de temperatura. Os produtos foram obtidos em rendimentos de bons a excelentes (68-96%) e com alta estereosseletividade, sendo o sistema catalítico reciclável por até cinco ciclos sem perda da efetividade (Esquema 46).



Esquema 46

Capítulo 2. Apresentação e Discussão dos Resultados

2. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante o desenvolvimento deste projeto de doutorado. Inicialmente foi necessária a preparação de alguns materiais de partida não disponíveis comercialmente e que foram utilizados em nosso trabalho, como alguns ácidos cinâmicos de configuração (*E*), ácidos 2,3-dibromo-3-arylpropionicos para a posterior obtenção dos brometos vinílicos de configuração *E* e *Z*, utilizando para tanto metodologias já descritas na literatura.^{85,86,87,88}

Inicialmente, apresentaremos o procedimento visando à otimização das condições reacionais da reação de preparação de sulfetos e teluretos vinílicos. Após, descreveremos as reações estudadas para avaliar a variabilidade da metodologia utilizando brometos vinílicos de configuração *E* e *Z* com diferentes padrões de substituição. Na sequência, mostraremos os resultados, a reutilização do sistema catalítico e os dados espectrais relativos aos compostos obtidos neste estudo.

Em um segundo momento, mostraremos os resultados obtidos para a síntese dos compostos *bis*-calcogeno alcenos, na presença do sistema catalítico composto por CuI/Zn/Glicerol, e também quando utilizamos NaBH₄ e DES como solvente reacional, abordando o estudo da melhor condição reacional, a variabilidade do procedimento utilizando diferentes alquinos terminais e dicalcogenetos de diarila substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons. Em seguida, serão discutidos os resultados, da reutilização do meio catalítico e serão apresentados os dados espectrais dos compostos obtidos.

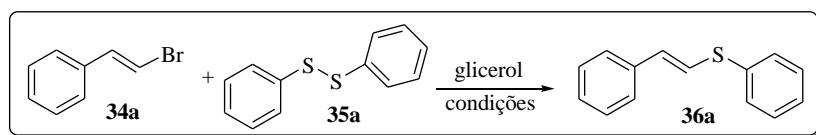
2.1. Obtenção dos Sulfetos e Teluretos Vinílicos

Com base no trabalho desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa em 2010, no qual foi possível obter selenetos vinílicos de configuração *E* e *Z* em bons rendimentos e estereoseletivamente,^{23a} realizamos o estudo das primeiras reações para avaliar a melhor

condição reacional para a preparação dos sulfetos e teluretos vinílicos utilizando o sistema catalítico composto por CuI e Zn, e glicerol como solvente alternativo. Para isso, inicialmente utilizou-se (*E*)- β -bromoestireno **34a** (0,6 mmol) e dissulfeto de difenila **35a** (0,3 mmol) como materiais de partida e as mesmas condições otimizadas previamente para os análogos de selênio. Após agitação durante 4h a 110 °C, (*E*)- β -(feniltio)-estireno **36a** foi obtido com um rendimento de 75%. Assim, na tentativa de melhorar o rendimento de **36a**, analisamos diversas condições para esta reação de acoplamento, variando o tempo de reação, a quantidade do catalisador, temperatura, uso do aditivo e atmosfera inerte (Tabela 1). Observou-se que não houve um aumento substancial do rendimento em todas as variações testadas, mesmo utilizando uma maior quantidade de catalisador ou um tempo de reação mais longo (Tabela 1, linhas 4, 5 e 6).

Utilizando quantidades menores que 5 mol% de catalisador foi observado menores rendimentos na formação do produto (Tabela 1, linhas 2 e 3).

Ao analisar a Tabela 1, é possível observar também que não houve a formação de **36a** na ausência de Cul e quando o zinco foi omitido da mistura reacional ou utilizou-se 0,3 mmol, os rendimentos foram de apenas 42% e 54% (Tabela 1, linhas 8, 9 e 11 respectivamente). Observou-se também que a temperatura e atmosfera de N₂ são cruciais para assegurar um bom rendimento do composto **36a** (Tabela 1, linhas 7 e 10), uma vez que, quando foi utilizado uma temperatura de 60°C ou procedendo a reação na ausência de atmosfera inerte os produtos foram obtidos em rendimentos inferiores quando comparado a linha 3. Assim, os resultados obtidos mostram que as condições previamente estabelecidas para a síntese de selenetos vinílicos^{23a} também são as melhores para os análogos de enxofre.

Tabela 1. Otimização da síntese do (*E*)- β -(feniltio)estireno **36a**.^a

Linhas	CuI (mol%)	Zinco (mmol)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	1	0,6	110	24	23
2	3	0,6	110	24	25
3	5	0,6	110	4	75
4	5	0,6	110	24	77
5	10	0,6	110	24	70
6	20	0,6	110	24	73
7	5	0,6	60	24	56
8	-	0,6	110	24	-
9	5	-	110	24	42
10 ^b	5	0,6	110	24	52
11	5	0,3	110	24	54

^a Reação realizada na presença de (*E*)- β -bromoestireno **34a** (0,6 mmol), dissulfeto de difenila **35a** (0,3 mmol) e glicerol (1,5 mL) sob atmosfera de N₂. ^b Reação realizada sob sistema aberto.

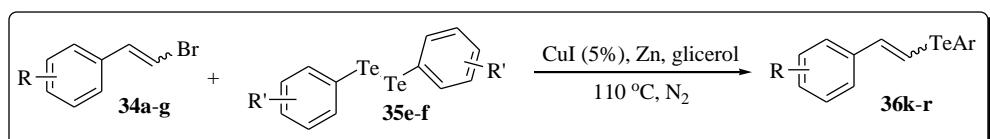
O método foi estendido para o acoplamento cruzado de dissulfetos e diteluretos de diarila **35a-f**, com vários β -bromoestirenos **34a-g** de fácil acesso para ampliar o escopo da reação (Tabelas 2 e 3, respectivamente). Como pode ser visto nas Tabelas 2 e 3, uma série de β -bromoestirenos foram utilizados com sucesso, levando aos sulfetos e teluretos vinílicos respectivos com bons rendimentos e com elevada estereoseletividade.

Tabela 2. Variabilidade da síntese de sulfetos vinílicos **36a-j**.

#	Brometo Vinílico 34 (relação E:Z)	ArSSAr 35	Produto 36	Tempo (h)	Rend. ^a (%)	Rel. (E:Z) ^b
1	 34a (93:7)	 35a	 36a	4	75	93:7
2	 34b (99:1)	 35a	 36b	2	85	100:0
3	 34c (99:1)	 35a	 36c	3	78	94:6
4	 34d (99:1)	 35a	 36d	3	70	99:1
5	 34e (99:1)	 35a	 36e	4	74	94:6

#	Brometo Vinílico 34 (relação <i>E</i> : <i>Z</i>)	ArSSAr 35	Produto 36	Tempo (h)	Rend. ^a (%)	Rel. (<i>E</i> : <i>Z</i>) ^b
6				6	70	0:100
7				6	60	13:87
8				24	62	100:0
9				8	75	100:0
10				24	60	85:15

^a Rendimentos após purificação dos produtos por coluna cromatográfica (mistura de hexano/acetato como eluentes).^b Determinado por CG-MS e análise do RMN ¹H.

Tabela 3. Variabilidade da síntese de teluretos vinílicos **36k-r**.

#	Bromo Vinílico 34 Rel. (<i>E</i> : <i>Z</i>)	ArTeAr	Produto 36	Tempo (h)	Rend. ^a (%)	Rel. (<i>E</i> : <i>Z</i>)
1				20	85	100:0
2				4	89	99:1
3				4	65	97:3
4				3	72	98:2
5				24	75	96:4
6				24	60	0:100

		7		34g (36:64)					
				35e					
				36q		24	67	34:66	
8		34a		35f		36r	24	75	100:0

^aRendimentos após purificação dos produtos por coluna cromatográfica em sílica gel (mistura de hexano/acetato como eluentes).

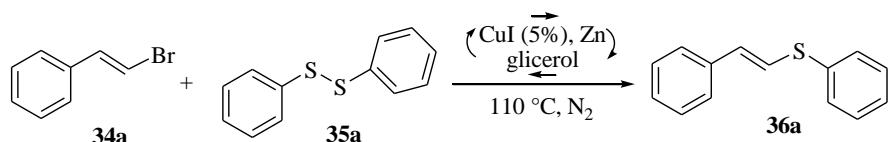
Pelos resultados mostrados nas Tabelas 2 e 3 observa-se que a metodologia mostrou-se eficiente para todas as espécies de brometos vinílicos substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons, assim como para os dicalcogenetos de diarila, com rendimentos que variaram de 60-89%. O efeito eletrônico dos substituintes ligados ao anel aromático do brometo vinílico não influenciaram significantemente na reação. Assim, (*E*)-4-metóxi- β -bromoestireno **34b** forneceu exclusivamente (*E*)-4-metóxi- β -(feniltio)estireno com um rendimento de 85% após 2 horas (Tabela 2, linha 2). Verificou-se que a reação apresenta alto grau de estereoseletividade também com (*Z*)- β -bromoestireno **34f**, fornecendo o produto (*Z*)- β -(feniltio)-estireno com um rendimento de 70% após 6 h (Tabela 2, linha 6). Além disso, os dissulfetos de diarila contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons no anel aromático também apresentaram bons rendimentos em seus produtos **34h-j** (Tabela 2, linhas 8-10).

De forma semelhante ao observado com os dissulfetos de diarila **35**, os diteluretos de diarila **35e** e **35f** reagiram com diversos brometos vinílicos, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático, tal como metoxila, metila ou cloro, para fornecer os teluretos vinílicos correspondentes com bons rendimentos e seletividade (Tabela 3, linhas 2-5, 7 e 8). Quando (*Z*)- β -bromostirenos foram utilizados, foi observado um elevado grau de retenção da configuração da ligação dupla (Tabela 3, linhas 6 e 7). Verificou-se também que o ditelureto de *bis* (4-metoxifenila) **2f** foi facilmente acoplado com (*E*)- β -bromoestireno **34a**,

obtendo-se, após 24 h, exclusivamente (*E*)- β -(4-metoxifenilteluro)estireno **36r** com um rendimento de 75% (Tabela 3, linha 8).

Após estes estudos, realizamos a reciclagem do sistema solvente/catalisador, utilizando como materiais de partida (*E*)- β -bromoestireno **34a** e o dissulfeto de difenila **35a**. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e adicionou-se hexano como solvente para a extração do produto **36a**. Após a retirada da fase orgânica superior contendo o produto, o solvente residual foi removido através de rota-evaporador e bomba de vácuo, sendo possível recuperar o sistema catalítico e reutilizá-lo diretamente em outras reações (Tabela 4). O sulfeto vinílico **36a** foi obtido em excelentes rendimentos mesmo após sucessivos ciclos e somente no quarto ciclo o rendimento foi menor, porém ainda satisfatório.

Tabela 4. Reciclagem do sistema catalítico e do solvente.



Ciclo	Tempo (h)	Rend. 36a(%) ^a
1	4	75
2	4	73
3	4	72
4	4	70
5	4	64
6	24	56

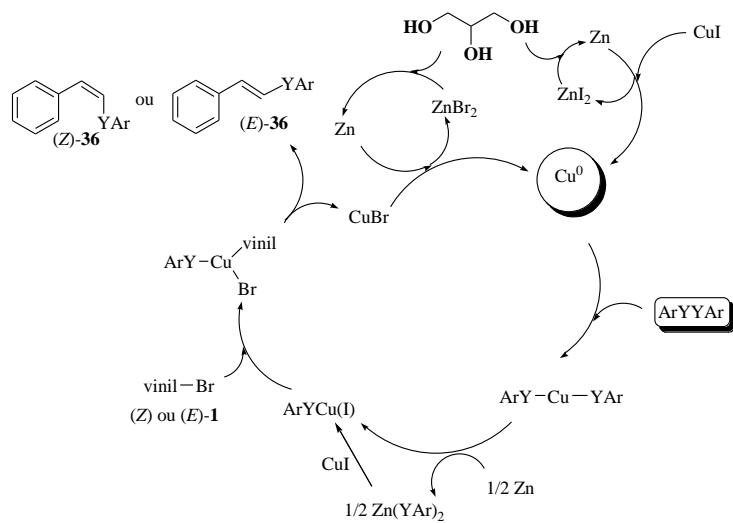
^a Rendimentos após purificação dos produtos por coluna cromatográfica utilizando sílica gel (hexano como eluente).

A reciclagem do sistema catalítico tornou-se possível em vista de que tanto os materiais de partida quanto o produto não se misturam ao sistema catalítico composto por CuI, Zn e glicerol. Com o auxílio de agitação e temperatura, a mistura reacional torna-se homogênea e a reação se processa até a formação do produto.

Após, o frasco reacional é mantido em repouso até que ocorra a decantação do sistema catalítico podendo ser observado a separação de duas fases na reação devido à diferença de solubilidade. Para a remoção do produto, a fase orgânica superior é diluída com solvente orgânico apolar, de tal modo que a fase contendo glicerol, sal de cobre e zinco não seja miscível com a solução contendo o produto. A reutilização do sistema catalítico ocorre após total remoção do solvente orgânico e simples secagem sob vácuo.

2.1.1. Mecanismo proposto

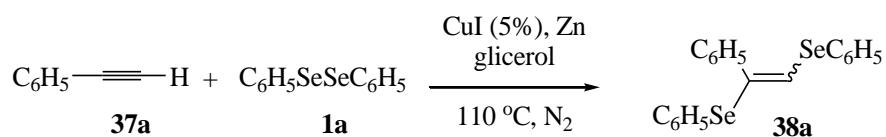
Um mecanismo plausível para esta reação poderia envolver inicialmente a redução do Cu(I) a Cu(0), pelo zinco metálico. Após, Cu(0) é submetido à adição oxidativa com o dicalcogeneto de diarila (ArYYAr) para formar um intermediário $(\text{ArY})_2\text{Cu}(\text{II})$ (Esquema 47). Através de uma redução pelo Zn, este intermediário levaria à formação de ArYCu (I), que reagiria com β -bromoestireno para gerar o respectivo β -(arilcalcogeno)estireno através do intermediário Cu(III). A espécie Zn(YAr)_2 é formada após a redução do Cu(YAr)_2 pelo Zn, onde este reage com CuI para formar novamente ArYCu (I), com ambas as porções de ArY do ArYYAr sendo utilizadas na reação global. O glicerol poderia atuar como agente redutor promovendo a redução do Zn +2 para Zn zero, participando na regeneração do catalisador ao ciclo catalítico.



Esquema 47

2.2. Obtenção dos 1,2-bis-calcogeno alcenos

Para a síntese dos 1,2-bis-calcogeno alcenos, realizamos a reação conforme o método já estabelecido para a obtenção dos calcogenetos vinílicos, exceto que um alcino terminal foi utilizado em vez do brometo vinílico. Para isso, inicialmente foram realizados alguns estudos referentes à determinação da melhor condição reacional; utilizamos fenilacetíleno **37a** e disseleneneto de difenila **1a** como materiais de partida (Tabela 5).

Tabela 5. Estudo da otimização da reação entre **37a** e **1a**

#	37a	1	CuI (mol%)	Zinco (mmol)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^b	Rel. (E/Z) ^d
1	0,6	0,6	5	0,6	110	24	93	88:12
2	0,6	0,6	5	0,6	110	5	95	90:10
3	0,6	0,6	3	0,6	110	24	72	85:15
4	0,6	0,6	5	-	110	24	45	80:20

5	0,6	0,6	-	0,6	110	24	26	80:20
6	0,6	0,6	5	0,6	110	24	57 ^c	74:26
7	0,6	0,6	5	0,3	110	24	64	82:18
8	0,6	0,6	5	0,6	60	24	39	82:18

^a Reação realizada na presença de fenilacetíleno **37a**, disseleneto de difenila **1** e glicerol (1,5 mL) sob atmosfera inerte de N₂.

^b Rendimentos dos produtos isolados. ^c Reação realizada sob sistema aberto. ^d Produtos caracterizados por CG-MS e RMN ¹H ¹³C.

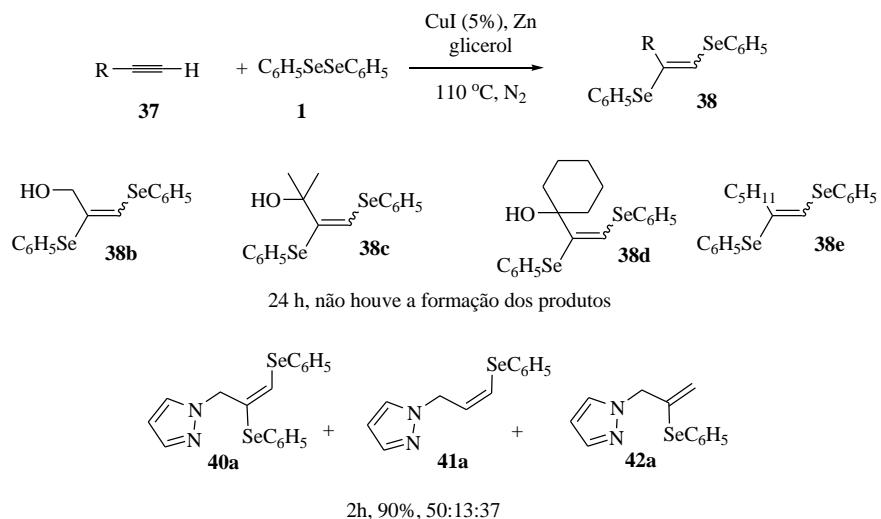
Inicialmente foi realizado um estudo para determinar a quantidade do catalisador e do agente redutor (Tabela 5, linhas 3, 4, 5 e 7) e o tempo reacional mais adequado (Tabela 5, linhas 1 e 2). Foi utilizado para isto uma mistura de **37a** (0,6 mmol), **1a** (0,6 mmol) 5 mol% de CuI e 0,6 mmol de Zn na presença de glicerol (1,5 mL) foi agitada a 110°C durante 24 horas, sendo observada a formação do produto em 93% de rendimento (Tabela 5, linha 1).

Observou-se que a reação levou à formação do produto **38a** em 95% de rendimento num período de apenas 5 h sob as mesmas condições reacionais (Tabela 5, linha 2). Quando foi utilizada uma quantidade menor que 5 mol% do catalisador ou quando a reação foi conduzida na ausência deste, percebeu-se um decréscimo significativo no rendimento do produto (Tabela 5, linhas 3 e 5, respectivamente), da mesma forma, foram observados menores rendimentos tanto quando o aditivo foi excluído do meio reacional ou ainda utilizando-se uma quantidade inferior a 0,6 mmol do mesmo (Tabela 5, linhas 4 e 7, respectivamente).

Quando a reação foi realizada sob sistema aberto, o produto foi obtido em 57% de rendimento (Tabela 5, linha 6), redução no rendimento (39%) também foi observada quando se utilizou uma temperatura mais branda (60 °C) para a reação (Tabela 5, linha 8). Desta forma, a melhor condição reacional para a preparação dos 1,2-bis-calcogeno alcenos é a descrita na linha 2.

Após a determinação das melhores condições reacionais, o procedimento foi estendido para outros alquinos terminais, como álcool propargílico, 1-etinilcicloexanol, 2-metilbut-3-in-2-ol, heptino e a espécie acetilênica contendo o núcleo pirazólico na sua estrutura (Esquema

46). Foi observado que houve a formação do produto *bis*-substituído apenas quando utilizou-se o derivado do propargil pirazol **39**, ocorrendo também a formação dos isômeros monossubstituído de configuração *Z* e geminal.



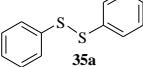
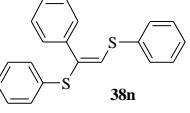
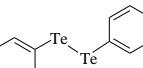
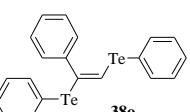
Esquema 46

Constatou-se, que o método não pode ser empregado para alquinos não aromáticos, não havendo a formação dos produtos esperados e sendo observado em alguns destes casos, que os materiais de partida não foram consumidos ou ocorreu a formação de apenas traços do produto de adição monossubstituído.

Desta forma, a metodologia foi estendida fixando o fenilacetíleno e o alquinilpirazol como espécies alquílicas e variou-se a espécie de calcogênio utilizando dicalcogenetos de diarila substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons ligados diretamente ao anel aromático. Da mesma forma, foi variado o padrão de substituição dos alquinos contendo o núcleo pirazólico uma vez que a presença deste heterociclo pode levar à formação de novos produtos com potencial farmacológico (Tabela 6 e 7, respectivamente).

Tabela 6. Síntese de 1,2-bis-calcogeno alcenos **38a-o**.^a

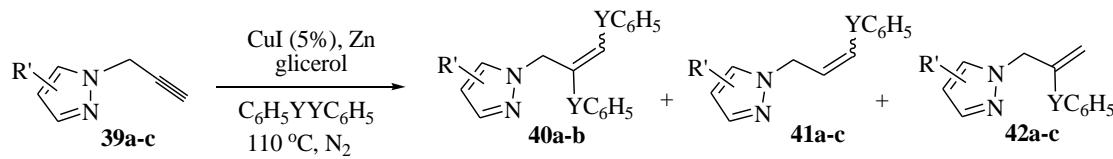
#	Alquino 37	ArYYAr 1	Produto 38	Tempo (h)	Rend. (%) ^b	Razão (E:Z) ^c
1				5	95	90:10
2	37a			3	92	100:0
3	37a			3	82	90:10
4	37a			3	80	88:12
5	37a			2	56	100:0
6	37a			3	60	75:25
7		1		5	73	86:14
8		1		6	55	91:09

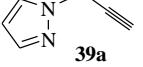
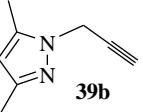
9	37a			8	60	68:32
10	37a			24	traços	-

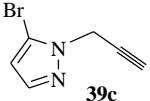
^a Reações utilizando alquino **37** (0,6 mmol) e dicalcogenetos de diarila **1** (0,6 mmol) na presença de CuI (5 mol %) e zinco (1 equiv.) em glicerol (1,5 mL) a 110 °C sob atmosfera de N₂. ^b Rendimentos dos produtos isolados após purificação por coluna cromatográfica utilizando sílica gel. ^c Determinado por CG/MS do produto bruto e confirmado após isolamento dos produtos puros.

Verificou-se que o método mostrou-se eficiente para todos os disselenenetos de diarila e alquinos substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons, com rendimentos variando de 55-95%. Os produtos que continham na sua estrutura grupos doadores de elétrons foram obtidos em rendimentos entre bons a excelentes (Tabela 6, linhas 2-4 e 7). Já os produtos substituídos com grupos retiradores de elétrons foram obtidos em rendimentos menores quando comparados com seus análogos com grupos doadores. Porém, ainda com resultados satisfatórios e em baixo tempo reacional, apresentando alta estereoseletividade (Tabela 6, linhas 5, 6, 8). Utilizando o dissulfeto de difenila **35a** a reação foi mais lenta, porém ainda apresentou um bom rendimento e estereoseletividade (Tabela 6, linha 9).

Tabela 7. Síntese de bis e mono-calcogeno alcenos derivados do propargil pirazol **39**.



#	Propargil pirazol 39	Y	Produtos 40,41 e 42	Tempo (h)	Rend. (%) ^a	Razão ^b
1		Se	(E)- 40a + (Z)- 41a + 42a	2	90	50:13:37
2		Se	(E)- 40b + (Z)- 40b	2	94	90:10

3		Se	(E)- 40c (<i>Z</i>)- 41b + (E)- 41b + 42b	3	85	19:48:6:27
4	39a	S	(<i>Z</i>)- 41c + (E)- 41c + 42c	6	78	19:38:43
5	39a	Te	-	24	-	-

^a Rendimentos dos produtos isolados após purificação por coluna cromatográfica utilizando sílica gel. ^b Determinado por RMN ¹H os produtos puros.

Considerando a importância dos compostos pirazólicos já estabelecida na literatura como importantes compostos heterocíclicos biologicamente ativos, realizamos a reação entre os derivados de propargil pirazol e dicalcogenetos de difenila utilizando as melhores condições estabelecidas para a síntese de (*E*)-bis-calcogeno alcenos. Observou-se que a reação não foi eficaz seletivamente para a formação do composto esperado (*E*)-1,2-*bis*-calcogeno alcenos pirazólicos, como pode ser observado nos produtos obtidos na Tabela 7, linhas 1, 3 e 4. Por outro lado, os produtos foram sintetizados em bons rendimentos e em curtos períodos reacionais (Tabela 7, linhas 1-4).

O melhor resultado para a síntese dos 1,2-*bis*-calcogeno alcenos pirazólicos foi obtido utilizando o 3,5-dimetil-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirazol **39b**, que levou ao composto **40b** em 94% de rendimento e uma mistura *E*:*Z* = 90:10 após 2 h de reação (Tabela 7, linha 2). Já quando foi utilizado o ditelureto de difenila, não houve a formação dos produtos esperados, mesmo com um tempo de reação de 24 h (Tabela 7, linha 5). Este resultado é similar ao observado quando fenilacetileno **37a** foi utilizado.

Verificamos a reciclabilidade do sistema catalítico e, para isso utilizamos o fenilacetileno **37a** e disseleneto de difenila **1** como materiais de partida (Tabela 8). O procedimento para a reutilização do sistema reacional foi o mesmo utilizado para a reciclagem do sistema catalítico para a reação envolvendo brometos vinílicos descrita anteriormente (Tabela 4, pág. 50).

Tabela 8. Reutilização do sistema catalítico na reação do fenilacetíleno **37a** e disseleneto de difenila **1**.^a

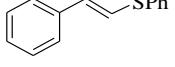
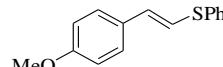
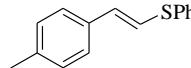
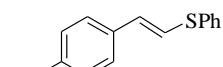
Ciclos	Tempo (h)	Rend. 38a (%) ^b
1	5	95
2	5	94
3	5	91
4	5	88
5	5	84
6	10	76

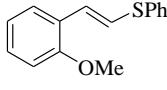
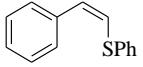
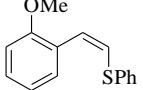
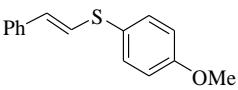
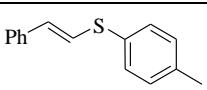
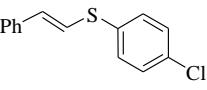
^a Reações realizadas na presença de 0,6 mmol de **37a**, 0,6 mmol de **1**, CuI (5 mol%), 0,6 mmol de Zn e 1,5 mL de glicerol a 110 °C sob atmosfera de N₂. ^b Rendimentos dos produtos isolados.

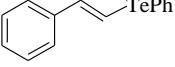
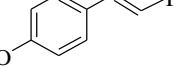
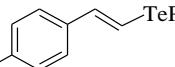
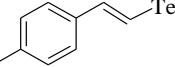
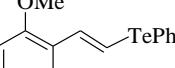
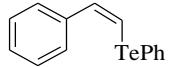
2.3. Apresentação dos dados espectrais de RMN ¹H, RMN ¹³C e Espectrometria de Massas

Todos os produtos obtidos nas 3 metodologias desenvolvidas tiveram sua estrutura confirmada por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e de carbono-13 (RMN ¹³C). Além disto, também foi utilizada a técnica de espectrometria de massas (EM). Os dados espectrais de RMN ¹H, RMN ¹³C e EM dos compostos estão distribuídos nas Tabelas 9, 10 e 11.

Tabela 9. Dados espectrais de RMN ¹H, RMN ¹³C e EM dos sulfetos e teluretos vinílicos sintetizados.

#	Produto	RMN ¹ H (CDCl ₃), 200 MHz δ (ppm) J (Hz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃), 50 MHz, δ (ppm)	EM m/z (int. rel. %)
1		7,39 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 2H), 7,18-7,34 (m, 8H), 6,88 (d, <i>J</i> =15,2 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> =15,2 Hz, 1H).	135,1; 132,5; 131,7; 129,7; 129,3; 129,1; 128,6; 127,6; 127,5; 127,3; 126,9; 126,0; 123,3; 119,3.	212 (100), 211 (48), 178 (40), 121 (38), 91 (19), 77 (31).
2		7,37-7,43 (m, 2H), 7,13-7,33 (m, 5H), 6,78- 6,87 (m, 2H), 6,69 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1H), 6,62 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H).	164,9; 159,5; 136,6; 133,4; 128,6; 127,1; 125,7; 125,6; 124,4; 114,7; 55,3.	242 (70), 211 (26), 207 (36), 197 (35), 91 (31), 77 (100).
3		6,41-7,44 (m, 9H), 6,72 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> =15,4 Hz, 1H), 6,43(d, <i>J</i> =10,7 Hz, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> =10,7 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	137,5; 135,6; 133,7; 132,4; 129,5; 129,4; 129,0; 126,7; 125,9; 121,8; 21,2.	226 (61), 211 (40), 207 (24), 121 (31), 115 (62), 77 (68), 40 (100).
4		7,23-7,43 (m, 9H), 6,51 (d, <i>J</i> =15,6 Hz, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> =15,6 Hz, 1H).	135,0; 134,7; 133,1; 130,2; 129,7; 129,2; 128,8; 127,3; 127,2; 124,6.	246 (18), 245 (6), 242 (100), 227 (20), 211 (36), 197 (51), 165 (43), 77 (32).

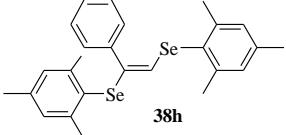
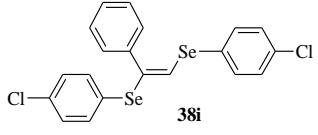
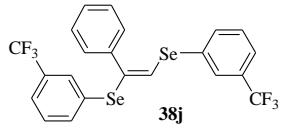
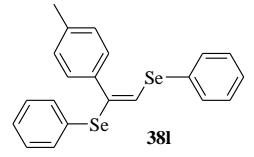
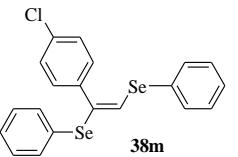
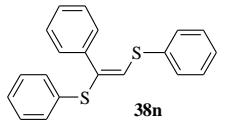
5	 36e	7,49-7,56 (m, 3H); 7,36- 7,41 (m, 6H); 6,82 (d, J=15,5 Hz, 1H); 6,69 (d, J=15,5 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H).		138,9; 138,3; 135,9; 135,5; 242 (16), 210 (100), 133,6; 133,1; 132,8; 132,5; 195 (19), 120 (22), 129,8; 129,4; 127,7; 124,1; 109 (12), 77 (21).	55,3.
6	 36f	7,46-7,58 (m, 2H); 7,24- 7,44 (m, 8H); 6,63 (d, J=10,4 Hz, 1H); 6,53 (d, J=10,4 Hz, 1H).		136,5; 135,2; 125,9; 132,9; 131,7; 130,0; 129,8; 129,1; 128,6; 127,6; 123,3.	212 (100), 211 (51), 179 (30), 121 (46), 91 (25), 77 (44).
7	 36g	7,54-7,66 (m, 3H); 7,28- 7,49 (m, 6H); 6,77 (d, J=10,3 Hz, 1H); 6,52 (d, J=10,3 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H).		136,4; 130,4; 129,7; 129,0; 128,7; 128,2; 126,8; 125,9; 125,6; 122,6; 120,4; 117,9; 55,4.	242 (100), 241 (14), 211 (31), 194 (24), 118 (57), 109 (21), 77 (33).
8	 36h	7,43 (d, J=8,2 Hz, 2H); 7,29-7,34 (m, 4H); 6,76- 6,82 (m, 3H); 6,73 (d, J=15,4 Hz, 1H); 6,41 (d, J=15,4 Hz, 1H); 3,71 (s, 3H).		136,7; 133,4; 132,9; 128,9; 128,6; 128,2; 127,1; 125,6; 125,7; 114,8; 55,3.	242 (100), 241 (22), 211 (30), 194 (16), 165 (36), 91 (19), 77 (40).
9	 36i	7,44-7,49 (m, 3H), 7,07- 7,34 (m, 6H), 6,78 (d, J=15,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J=15,5 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H).		137,3; 132,7; 130,6; 129,9; 128,7; 128,6; 128,3; 127,4; 125,9; 124,4; 61,0.	226 (100), 225 (21), 211 (58), 178 (38), 91 (31), 77 (30).
10	 36j	7,52-7,58 (m, 4H), 7,27- 7,44 (m, 9H), 6,85 (d, J=15,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J=15,4 Hz, 1H),		140,5; 140,4; 135,2; 133,8; 132,9; 132,1; 130,9; 129,2; 128,7; 127,3; 126,8; 126,4; 178 (64), 121 (27), 77	246 (100), 245 (25), 210 (27), 201 (30), (178 (64), 121 (27), 77

		<i>J</i> =15,4 Hz, 1H).	122,5.	(54).
11		7,66-7,82 (m, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> =16,6 Hz, 1H), 7,18-7,37 (m, 8H), 7,10 (d, <i>J</i> =16,6 Hz, 1H).	143,3; 138,0; 137,8; 129,5; 129,3; 128,6; 127,8; 127,7; 126,1; 101,5.	310 (25), 308 (24), 207 (5), 180 (100), 103 (42), 77 (17).
12		7,68-7,80 (m, 2H); 7,49 (d, <i>J</i> =16,4 Hz, 1H); 7,15-7,29 (m, 7H); 7,12 (d, <i>J</i> =16,6 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H).	155,2; 148,6; 139,8; 137,4; 127,8; 127,5; 126,7; 126,3; 125,8; 113,4; 55,2.	340 (10), 307 (23), 231 (32), 205 (100), 129 (28), 108 (16), 77 (42).
13		2,32 (s, 3H), 7,08-7,14 (m, 3H), 7,16-7,30 (m, 5H), 7,47 (d, <i>J</i> =16,6 Hz, 1H), 7,67-7,70 (m, 2H).	143,8; 138,0; 137,6; 135,5; 129,5; 129,3; 127,8; 126,1; 113,7; 99,7; 21,2.	324 (5), 284 (12), 207 (24), 194 (30), 154 (39), 115 (17), 77 (100).
14		6,98 (d, <i>J</i> =16,4 Hz, 1H); 7,51 (d, <i>J</i> =16,4 Hz, 1H); 7,15-7,32 (m, 7H); 7,67-7,78 (m, 2H).	141,1; 138,1; 136,5; 133,4; 129,5; 128,7; 128,1; 127,2; 113,1; 102,8.	343 (9), 276 (15), 234 (14), 206 (21), 188 (37), 135 (30), 112 (100), 77 (11).
15		7,53-7,62 (m, 2H); 7,29-7,38 (m, 6H); 7,19 (d, <i>J</i> =16,6 Hz, 1H); 7,12 (d, <i>J</i> =16,6 Hz, 1H); 3,76 (s, 3H).	150,9; 150,5; 138,7; 138,4; 127,9; 124,1; 103,4; 113,2; 112,9; 55,2;	342 (14), 340 (7), 234 (26), 209 (100), 207 (21), 160 (19), 116 (23), 109 (15), 77 (49).
16		7,06 (d, <i>J</i> =10,6 Hz, 1H); 7,43 (d, <i>J</i> =10,6 Hz, 1H); 7,13-7,37 (m, 8H); 7,70-7,75 (m, 2H).	138,8; 137,9; 136,8; 129,3; 128,4; 128,0; 127,4; 127,3; 115,3; 109,2.	310 (17), 306 (22), 231 (35), 204 (27), 173 (32), 107 (18), 77 (100).

17		7,53-7,59 (m, 3H); 7,36-7,25 (m, 6H); 7,21 (d, <i>J</i> =10,6 Hz, 1H); 7,10 (d, <i>J</i> =10,6 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H).	158,97; 138,91; 114,23; 110,29; 104,6; 55,17.	150,15; 127,89; 114,23; 110,29; 104,6; 55,17.	141,55; 126,01; 110,29; 104,6; 55,17.	340 (7), 309 (21), 210 (100), 206 (11), 157 (17), 124 (33), 109 (18), 77 (21).
18		7,70 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> =16,6 Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 5H), 6,94 (d, <i>J</i> =16,6 Hz, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H).	160,0; 128,5; 110,2; 102,7; 55,1.	141,3; 127,6; 110,2; 102,7; 55,1.	140,8; 126,0; 115,5; 110,2; 102,7; 55,1.	140,7; 115,5; 110,2; 102,7; 55,1.

Tabela 10. Dados espectrais de RMN ¹H, RMN ¹³C e EM dos bis-calcogeno alcenos sintetizados.

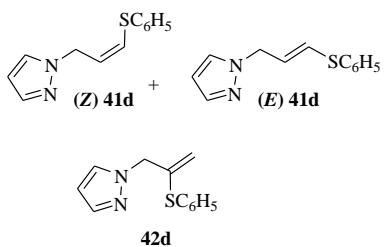
#	Produto	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz δ (ppm) <i>J</i> (Hz) RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz δ (ppm)	EM <i>m/z</i> (int. rel.%)
1		RMN ¹ H δ 7,33-7,39 (m, 4H); 7,28-7,32 (m, 2H); 7,02-7,04 (m, 9H); 6,98 (s, 1H). RMN ¹³ C δ 139,42, 133,07, 132,89, 131,97, 131,05, 130,71, 130,57, 130,36, 129,15, 129,06, 128,52, 128,16, 127,33, 126,02.	416 (8), 259 (31), 207 (23), 179 (95), 178 (100), 157 (37), 77 (44).
2		RMN ¹ H δ 7,24-7,57 (m, 9H); 6,69-6,87 (m, 4H); 6,72 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). ¹³ C NMR δ 139,51, 135,80, 134,38, 130,68, 128,53, 128,21, 128,10, 124,77, 121,17, 120,28, 114,87, 114,80, 55,27, 55,18.	476 (11), 474 (12), 289 (66), 207 (71), 187 (100), 102 (35), 77 (18).
3		RMN ¹ H δ 7,42-7,47 (m, 4H); 7,05-7,25 (m, 10H); 6,67 (s, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,24 (s, 3H). RMN ¹³ C δ 140,21, 139,49, 138,89, 134,42, 131,83, 130,20, 130,05, 128,56, 128,22, 128,16, 127,39, 126,69, 126,64, 123,07, 22,32, 22,27.	444 (21), 364 (32), 351 (17), 274 (42), 259 (100), 172 (28), 99 (18), 77 (16).

4		RMN ^1H δ 7,36-7,46 (m, 2H); 6,93-7,25 (m, 7H); 6,66 (s, 1H); 2,35 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). RMN ^{13}C δ 140,11, 139,45, 134,48, 132,17, 131,79, 130,17, 130,03, 128,53, 128,26, 128,19, 127,37, 126,66, 126,62, 123,05, 22,29, 22,24.	444 (10), 273 (32), 193 (33), 115 (13), 93 (14), 91 (100), 77 (4).
5		RMN ^1H δ 7,36-7,39 (m, 3H); 7,25-7,30 (m, 10H); 7,19-7,22 (m, 3H), 6,82 (s, 1H); RMN ^{13}C δ 136,51, 135,12, 131,66, 129,89, 129,64, 129,03, 128,55, 127,45, 126,79, 125,89, 123,23.	484 (14), 293 (35), 281 (28), 258 (100), 207 (59), 191 (47), 156 (32), 77 (11).
6		RMN ^1H δ 7,62 (s, 2H); 7,56-7,51 (m, 2H); 7,47-7,32 (m, 6H); 7,28-7,15 (m, 6H); 6,98 (s, 1H). RMN ^{13}C δ 138,7, 136,1, 135,4, 131,4, 131,3, 129,6, 129,5 (q, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 3,7$ Hz), 129,4 (q, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 3,6$ Hz) 128,8, 128,6, 128,47, 128,1, 127,3, 125,2, 124,5 (q, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 3,9$ Hz), 124,4 (q, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 3,6$ Hz).	552 (36), 327 (69), 307 (83), 287 (41), 258 (32), 225 (34), 102 (100), 77 (9).
7		RMN ^1H δ 7,35-7,41 (m, 5H); 7,11-7,18 (m, 6H); 7,03-7,06 (m, 3H); 7,02 (s, 1H); 2,31 (s, 3H); RMN ^{13}C δ 138,22, 136,55, 132,86, 131,98, 130,80, 129,19, 129,13, 128,95, 128,48, 127,32, 125,35, 21,30.	430 (29), 428 (28), 314 (14), 273 (65), 256 (50), 192 (79), 157 (36), 115 (100), 77 (54).
8		RMN ^1H δ 7,39-7,44 (m, 5H); 7,24-7,27 (m, 4H); 7,17-7,21 (m, 3H); 7,14 (s, 1H); RMN ^{13}C δ 137,93, 133,83, 133,24, 132,84, 132,18, 130,86, 130,69, 130,27, 129,93, 129,26, 129,16, 128,41, 127,55, 127,50, 127,30.	450 (22), 448 (19), 293 (31), 291 (15), 258 (100), 213 (40), 178 (35), 155 (29), 136 (44), 77 (77).
9		RMN ^1H δ 7,47-7,54 (m, 11H), 7,44-7,48 (m, 2H), 6,87 (s, 1H). RMN ^{13}C δ 139,64, 138,72, 136,09, 132,55, 131,83, 131,57, 131,36, 130,28, 129,77, 129,16, 128,59, 128,31, 127,46, 126,18.	320 (62), 211 (100), 209 (13), 178 (87), 167 (65), 134 (29), 109 (21), 77 (16).

10		RMN ^1H (E)- 40a Rend.: 0,112g (45%); δ 7,42-7,53 (m, 5H); 7,22-7,40 (m, 7H); 7,16 (s, 1H); 6,22-6,25 (m, 1H); 5,01 (s, 2H); (Z)- 41a Rend.: 0,012g (18%); 7,42-7,53 (m, 3H); 7,22-7,39 (m, 4H); 6,74 (dt, J = 9,1Hz e J = 1,2Hz, 1H); 6,20-6,30 (m, 2H); 4,85 (dd, J = 6,6Hz e J = 1,2Hz, 2H); gem - 42a Rend.: 0,052g (33%); 7,42-7,53 (m, 3H); 7,22-7,39 (m, 4H); 6,20-6,23 (m, 1H); 5,43-5,44 (m, 2H); 4,80-4,81 (m, 2H). RMN ^{13}C δ 139,49, 139,29, 133,95, 133,09, 132,60, 131,93, 130,16, 129,42, 129,22, 128,66, 128,19, 127,67, 127,44, 127,23, 125,50, 120,58, 105,58, 51,49.	420 (4), 314 (9), 263 (100), 261 (50), 195 (95), 81 (18), 105 (16), 77 (50). HRMS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Se}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,9717, valor encontrado: 420,9705.
11		RMN ^1H (E)- 40b Rend.: 0,226g (85%); δ 7,39-7,46 (m, 5H); 7,21-7,24 (m, 8H); 6,94 (t, J = 0,99Hz, 1H); 5,74 (s, 1H); 4,90 (d, 2H); 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). (Z)- 40b Rend.: 0,025g (9%); δ 7,39-7,46 (m, 2H); 7,21-7,24 (m, 3H); 6,81 (t, J = 1,4Hz, 1H); 5,69 (s, 1H); 4,67 (d, 2H); 2,15 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). RMN ^{13}C δ 147,57, 139,54, 133,30, 131,60, 130,74, 147,56, 139,54, 133,30, 132,08, 131,60, 130,74, 129,10, 129,06, 128,94, 128,87, 127,57, 127,17, 126,47, 105,32, 52,55, 13,44, 13,26, 10,92, 10,64.	293 (18), 291 (100), 289 (51), 197 (15), 193 (41), 157 (12), 109 (13), 77 (29). HRMS: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{Se}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449,0030, valor encontrado 449,0016.
12		RMN ^1H (E)- 40c Rend.: 0,048g (19%) δ 7,61-7,68 (m, 2H); 7,40-7,58 (m, 4H); 7,18-7,34 (m, 6H, compeende um singlet, 1H, CH-vinil); 4,99 (s, 2H); (Z)- 41c Rend.: 0,084g (48%); 7,41-7,58 (m, 3H); 7,18-7,34 (m, 4H); 6,84 (dt, J = 9,1Hz e J = 1,2Hz, 1H); 6,26 (dt, J = 9,1Hz e J = 6,7Hz, 1H); 4,86 (dd, J = 6,7Hz e J = 1,2Hz, 2H). (E)- 41c Rend.: 0,010g (6%); 7,41-7,58 (m, 3H); 7,18-7,34 (m, 4H); 6,73 (dt, J = 15,3Hz e J = 1,2Hz, 1H); 5,99 (dt, J = 15,3Hz e J = 6,5Hz, 1H); 4,72 (dd, J = 6,5Hz e J = 1,2Hz, 2H); gem - 42c Rend.: 0,047g (27%); 7,41-7,58 (m, 3H); 7,18-7,34 (m, 4H); 5,51-5,55 (m, 2H); 4,79-4,80 (m, 2H). RMN ^{13}C δ 140,12, 140,02, 139,90, 135,72, 134,55, 134,13, 133,17, 132,25, 132,12, 129,83, 129,37, 129,08, 128,15, 127,93, 127,51, 126,99,	343 (28), 341 (37), 339 (16), 207 (46), 195 (97), 191 (27), 159 (12), 155 (20), 115 (100), 77 (87). HRMS: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{Se}$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 498,8822, valor encontrado 498,8800.

121,63, 93,26, 58,18, 55,95, 52,24.

13



RMN ^1H (**Z**)-**41d** Rend.: 0,019g (15%); 7,48-7,57 (m, 2H); 7,24-7,45 (m, 5H); 6,52 (dt, $J = 9,4\text{Hz}$ e $J = 1,3\text{Hz}$, 1H); 6,04 (dt, $J = 9,3\text{Hz}$ e $J = 6,7\text{Hz}$, 1H); 4,96 (dd, $J = 6,7\text{Hz}$ e $J = 1,4\text{Hz}$, 2H). (**E**)-**41d** Rend.: 0,038g (30%); 7,48-7,57 (m, 1H); 7,24-7,45 (m, 6H); 6,41(dt, $J = 15,1\text{Hz}$ e $J = 1,3\text{Hz}$, 1H); 5,94 (dt, $J = 15,0\text{Hz}$ e $J = 6,4\text{Hz}$, 1H); 4,80 (dd, $J = 6,4\text{Hz}$ e $J = 1,3\text{Hz}$, 2H). *gem*-**42d** Rend.: 0,043g (33%); 7,48-7,57 (m, 1H); 7,24-7,45 (m, 6H); 5,25 (s, 1H); 4,80-4,81 (m, 2H). RMN ^{13}C δ 140,39, 139,71, 139,45, 139,42, 132,47,130,37, 129,78, 129,47, 129,28, 129,14, 128,55, 128,29, 127,99, 127,25, 125,48, 117,80, 105,82, 55,87, 53,57, 49,84.

2.3.1. DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS **36c** e **38a**.

A seguir, discutiremos as características apresentadas pelos sistemas vinílicos obtidos, por meio da análise dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C . No espectro de RMN ^1H do composto **36c** (Figura 15), podemos observar no intervalo de 7,09-7,44 ppm um multiplet integrado relativamente para 9 hidrogênios aromáticos. Podemos observar ainda no espectro a presença de dois dupletos em 6,81 e 6,72 ppm, referentes aos hidrogênios vinílicos com uma constante de acoplamento (J) de 15,4 Hz, típica de acoplamento entre hidrogênios vinílicos *trans*. A presença de dois outros dupletos referentes aos hidrogênios vinílicos encontram-se em 6,56 e 6,43 ppm, referentes aos hidrogênios vinílicos com uma constante de acoplamento (J) de 10,7 Hz, típica de acoplamento entre hidrogênios vinílicos *cis*. Em um campo mais alto, nos deslocamentos químicos de 2,35 e 2,32 observou-se dois singletos integrados

relativamente aos 6H, correspondentes aos hidrogênios dos grupos metilas dos dois isômeros. Na Figura 16 encontra-se o espectro de RMN ^{13}C do composto **36c**, que apresenta todos os onze sinais correspondentes aos carbonos da molécula.

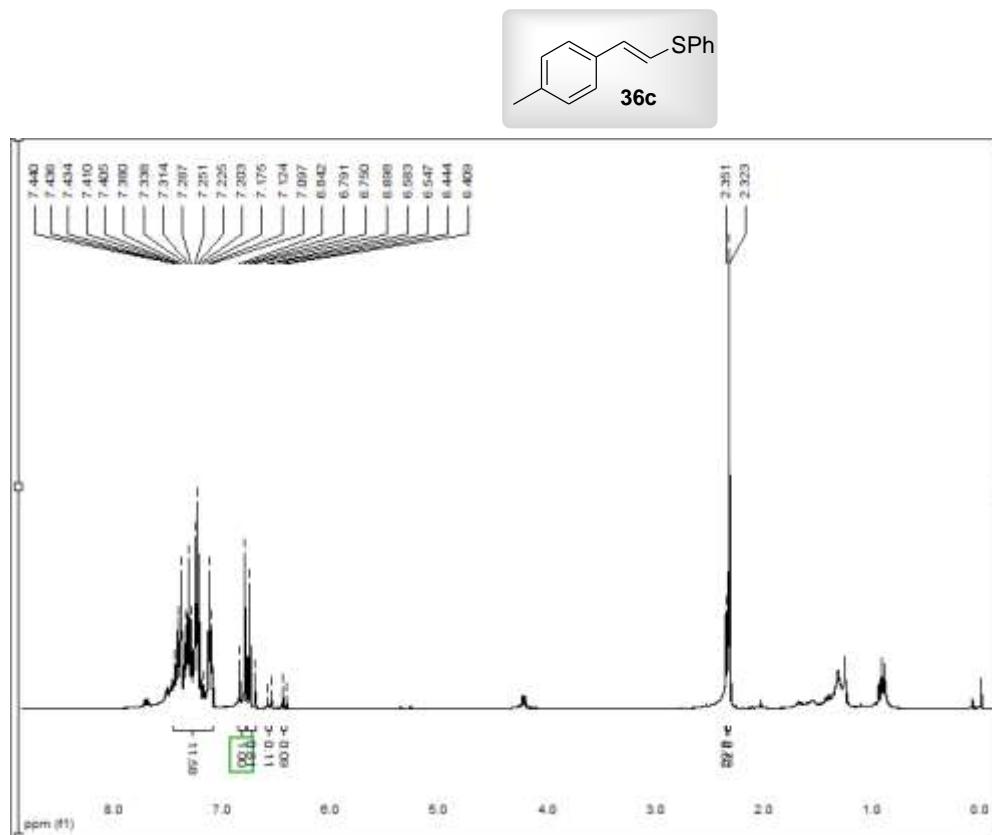


Figura 13: Espectro de RMN ^1H do composto **36c** em CDCl_3 a 200 MHz

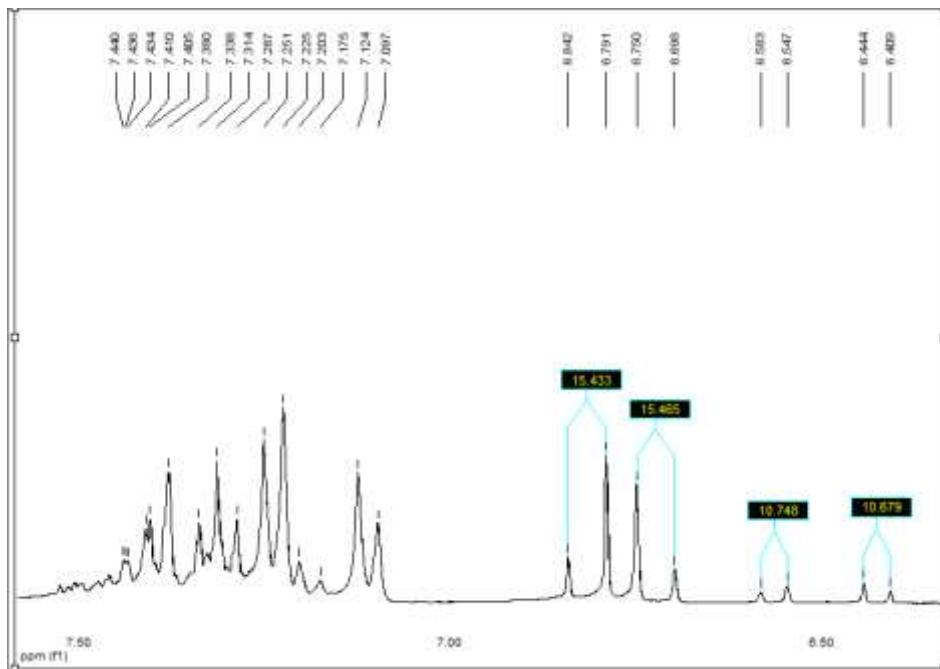


Figura 14: Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto **36c**

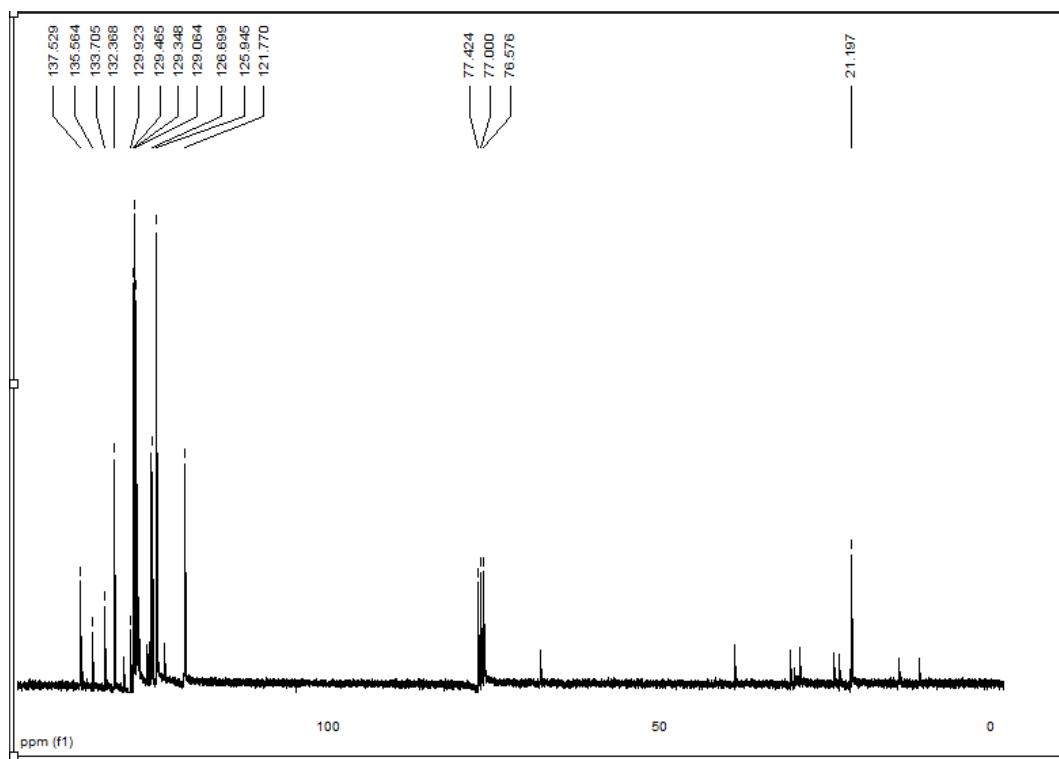


Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C do composto **36c** em CDCl_3 a 50 MHz

Analisando o espectro de RMN ^1H do composto **38a** (Figuras 16 e 17), verificamos que o mesmo apresenta nas regiões compreendidas entre 7,33-7,39 ppm, 7,28-7,31 ppm e 7,04-7,20 ppm três multipletos referentes aos 15 hidrogênios dos grupamentos fenila. Em 6,98 ppm ocorre a presença de um singlete característico do hidrogênio vinílico do isômero de configuração *E*.^{14a} Podemos comparar os dados obtidos com os resultados apresentados em trabalho publicado por Beletskaya e Ananikov, onde o hidrogênio vinílico para o composto de configuração *Z* apresenta um sinal na forma de um singlete em 7,63 ppm e o singlete característico do hidrogênio vinílico do isômero de configuração *E* apresenta um deslocamento em 7,12 ppm.^{14b}

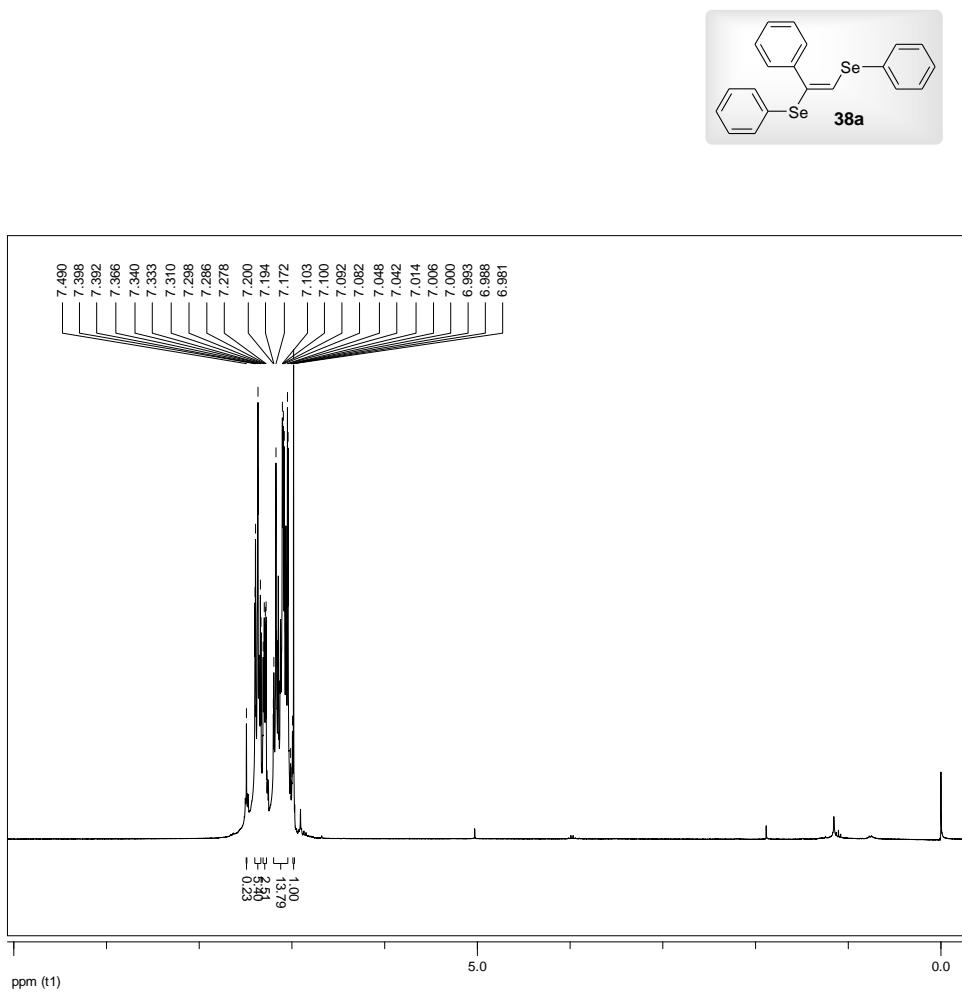


Figura 16: Espectro de RMN ^1H do composto **38a** em CDCl_3 a 300 MHz

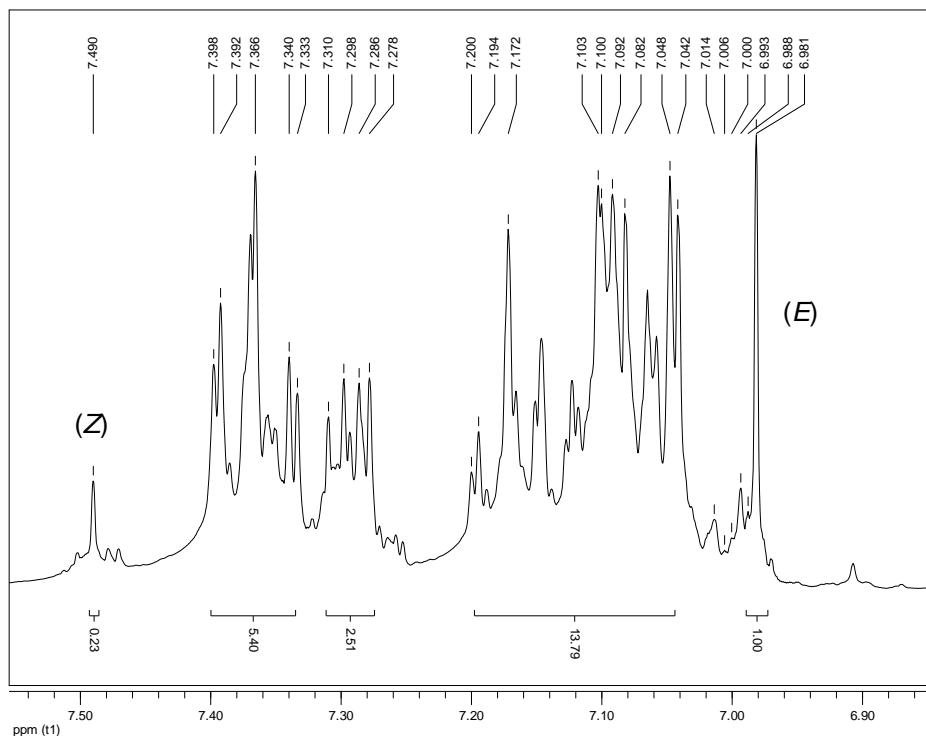


Figura 17. Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto **38a**.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 18) observam-se os 14 sinais referentes a todos os átomos de carbono da estrutura. Em campo mais baixo, nas regiões compreendidas em 139,4 e 136,1, ocorre o sinal referente ao carbono ligado à fenila e ao outro carbono vinílico ligado ao hidrogênio respectivamente.

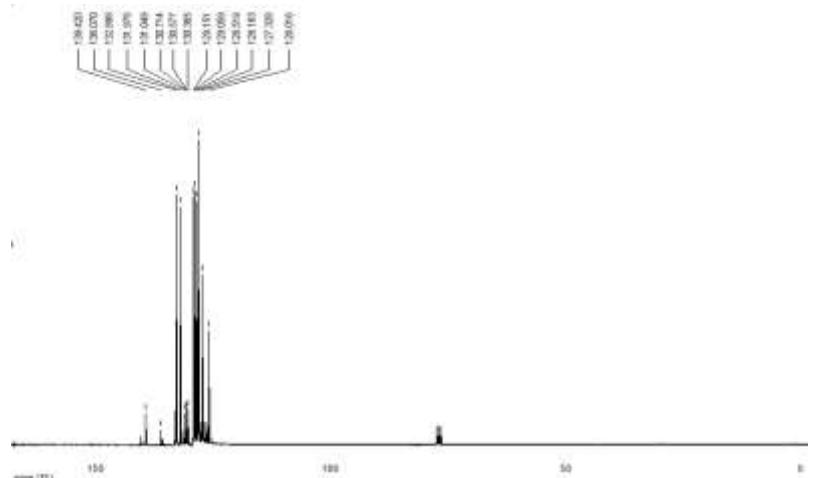
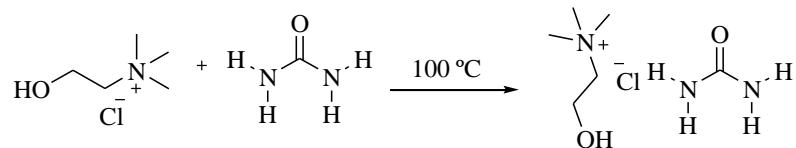


Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C do composto **38a** em CDCl_3 a 50 MHz

2.3.2 Síntese de Calcogenetos Vinílicos Utilizando Solvente Eutético Profundo (DES)

Para a realização dos estudos referentes à terceira metodologia deste trabalho, ainda com o objetivo de desenvolver alternativas mais limpas para a síntese de calcogenetos vinílicos, inicialmente realizamos a síntese do solvente eutético profundo (DES). Para tanto, foram misturados cloreto de colina e ureia (2:1 equiv.) durante 1 hora de reação à temperatura de 100 °C (Esquema 47).



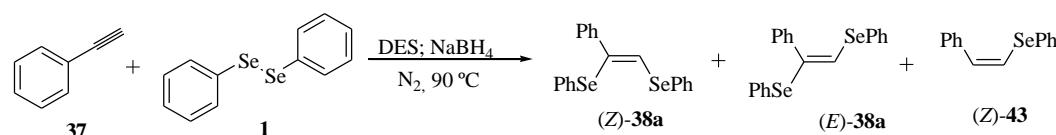
Esquema 47

Finalizado o período de reação, o DES foi seco através de pressão reduzida, com auxílio de agitação à temperatura de 60 °C durante o período de 12 horas, sendo obtida total conversão dos reagentes em produto. Após, iniciamos os testes para a síntese dos calcogenetos vínlicos utilizando DES como solvente reacional, a uma temperatura reacional de 90 °C (para melhor solubilização dos reagentes) sob atmosfera de nitrogênio. Inicialmente foi adicionado ao frasco reacional o DES (1 mL), disseleneto de difenila **1** e hidreto de boro e sódio. Para que houvesse melhor interação entre os reagentes e a clivagem efetiva do disseleneto de difenila, a mistura ficou sob agitação durante o período de 30 minutos, sendo possível observar a mudança de coloração da mistura reacional, que passou de um amarelo intenso para um amarelo claro, com a formação da espécie fenilselenolato de sódio. Após, foi adicionado ao sistema reacional o fenilacetíleno **37a**. O consumo dos materiais de partida foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD) e a proporção dos isômeros foi verificada através de cromatografia gasosa acoplada à

espectrometria de massas (CG-EM).

Para esta metodologia foram avaliadas 3 técnicas de aquecimento disponíveis em nosso laboratório, duas não clássicas (irradiação de micro-ondas e ultrassom) e o aquecimento convencional a 90 °C com banho de óleo e agitação magnética, visando observar qual método apresentaria uma melhor conversão e seletividade para o seleneto vínilico dissustituído. Na Tabela 11 estão mostrados os resultados obtidos quando utilizou-se a técnica de aquecimento convencional.

Tabela 11. Síntese dos calcogenetos vinílicos **38a** e **43** sob aquecimento convencional.^a



#	1 (mmol)	Tempo (h)	Rend. (%) ^b	Proporção (Z)-38a (E)-38a (Z)-43
1	0,15	1	92	7/93/0
2	0,15	6	86	10/77/12
3	0,33	3	82	3/97/0
4	0,15	1	39	26/25/49
5 ^c	0,15	1	79	8/75/17
6 ^d	0,15	1	60	6/56/38
7 ^e	0,15	1	38	7/58/35

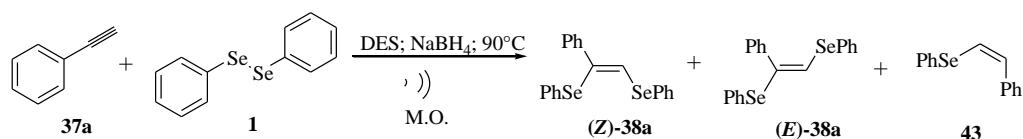
^a Reação realizada utilizando fenilacetileno **37a**, disseleneto de difenila **1** em DES (1 mL) a 90 °C usando banho de óleo e atmosfera de N₂. ^b Rendimentos dos produtos isolados. ^c Reação realizada em atmosfera aberta. ^d Hidroquinona foi adicionada à reação. ^e Adição de água ao sistema reacional (0,5 mL).

Pelos resultados obtidos foi possível observar que a reação procede-se em um curto período reacional e com elevada estereoseletividade (Tabela 11, linha 1), quando aumentamos o tempo reacional para 6 h, houve um decréscimo no

rendimento e na seletividades da reação (Tabela 11, linha 2). Testou-se a reação com um excesso do dicalcogeneto, sendo observado uma diminuição do rendimento e necessitou de maior tempo de reação (Tabela 11, linha 3), realizamos a reação sob uma temperatura mais branda (60° C) e o rendimento e a seletividade para a formação do produto dissubstituído foram menores (Tabela 11, linha 4), levando à formação preferencial do produto mono-substituído de configuração Z.

Quando realizamos a reação sob sistema aberto para avaliar a necessidade da presença de atmosfera inerte, o resultado mostrou-se insatisfatório para a formação seletiva dos bis-selenetos vinílicos (linha 5). Foram realizados outros ensaios para avaliar a seletividade da reação, utilizamos hidroquinona como inibidor radicalar (Tabela 11, linha 6), adicionamos água ao meio reacional na intenção de aumentar a proporção do produto de adição monossubstituído, porém os resultados não foram satisfatórios (Tabela 11, linha 7).

Tabela 12. Síntese dos calcogenetos vinílicos utilizando irradiação de micro-ondas e ultrassom (**38a** e **43a**).



Linha	1 (mmol)	Tempo (h)	Método	N_2	Rend. (%) ^b	Proporção ^a		
						(<i>Z</i>)- 38a	(<i>E</i>)- 38a	43
1	0,3	20 min	M.O.	Não	50	12	88	0
2	0,3	40 min	M.O.	Não	47	8	92	0
3	0,15	40 min	M.O.	Sim	84	8	90	2
4	0,15	20 min))) ^b	Não	18	0	20	80
5	0,3	20 min))) ^b	Não	58	10	59	31
6	0,3	20 min))) ^b	Sim	51	12	88	35
7	0,3	20 min))) ^c	Sim	63	07	55	38

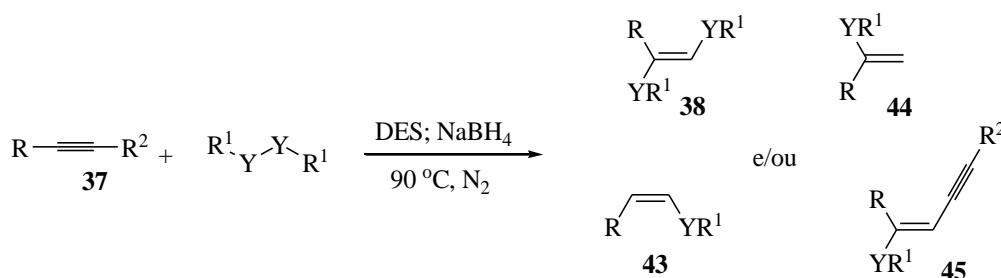
^a Reação realizada utilizando 0,3 mmol de **37a**, disseleneto de difenila **1** em DES (1 mL). ^b Rendimentos dos produtos isolados. ^c

Ultrassom utilizando amplitude 20%. ^d Ultrassom utilizando amplitude 40%.

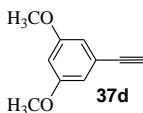
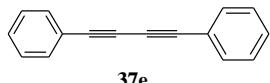
Os resultados apontados na Tabela 12, demonstram que para as reações em micro-ondas (fixando a temperatura em 90°C) ou variando o tempo reacional e a estequiometria dos reagentes, todos os rendimentos obtidos foram baixos quando comparados à técnica sob aquecimento convencional (Tabela 12, linhas 1-3). Da mesma forma, quando utilizamos a sonda de ultrassom como fonte alternativa de energia, foram obtidos também rendimentos insatisfatórios e baixa seletividade (linhas 4-7). Com isso, a melhor técnica utilizada para a formação seletiva de 1,2-bis-calcogeno alcenos através de uma metodologia verde com o uso de DES como solvente reacional foi com o uso de aquecimento convencional a 90 °C em 1 h de reação.

Com a melhor condição estabelecida, a metodologia foi aplicada a outros exemplos de espécies acetilénicas e dicalcogenetos de diarila. Como pode ser observado na Tabela 13, uma série de alquinos terminais funcionalizados foram utilizados, levando à formação dos produtos em bons rendimentos, tempo reacional relativamente curto e com boa seletividade para a maioria dos exemplos estudados.

Tabela 13. Síntese de bis e mono-calcogeno alcenos utilizando DES como solvente.



#	Acetileno 37	R ¹ YYR ¹	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) ^a	Razão ^b
1		C ₆ H ₅ Se) ₂	38a (E:Z)	1	92	93:7
2		C ₆ H ₅ Se) ₂	38b (E) + 43a	2	77	83:17

3	37a	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ Se) ₂	38i (E) + 43b	4	69	60:40
4		C ₆ H ₅ Se) ₂	38p(E) + 43c	1	80	47:53
5	37a	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ Se) ₂	38q (E) + 44	2	74	59:41
6	37a	C ₄ H ₉ Se) ₂	38r (E) + 43d	2	82	80:20
7	37a	<i>p</i> -FC ₆ H ₅ Se) ₂	38s (E) + 43e	7	58	62:38
8		C ₆ H ₅ Se) ₂	45 (Z:E)	12	89	96:4
9	37a	C ₆ H ₅ Te) ₂	38f(Z)	5	68	100

^a Rendimentos dos produtos isolados após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel. ^b A relação esteroisomérica dos produtos puros foi determinada por RMN ¹H.

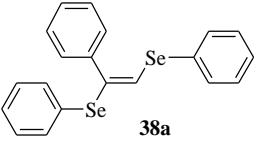
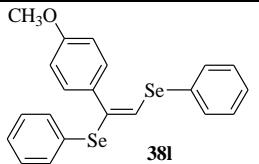
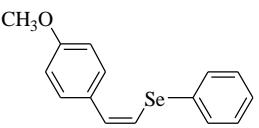
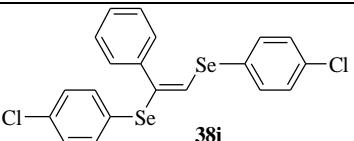
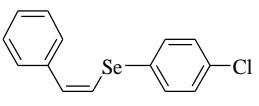
De modo geral, os dados apresentados na Tabela 13 mostram que a mistura eutética profunda pode ser usada com sucesso nas reações entre diferentes espécies acetilénicas e dicalcogenetos de diorganoíla, levando aos respectivos calcogenetos vinílicos em bons rendimentos e em curtos períodos reacionais para a maioria dos exemplos. Pode-se observar que os disselenetos que continham na sua estrutura grupos retiradores de elétrons (-Cl, -F) apresentaram rendimentos satisfatórios, mas necessitaram de um maior período reacional (Tabela 13, linhas 3 e 7). Por outro lado, a presença de grupos doadores de elétrons no anel aromático da espécie acetilênica ou do disseleneto de difenila, tais como os grupos -CH₃ e -OCH₃, apresentaram bons rendimentos e curtos períodos reacionais (Tabela 13, linhas 1, 2, 4 e 5). Quando o disseleneto de dibutila reagiu com o fenilacetíleno **37a** o produto foi obtido em 80% de rendimento em apenas 2h de reação com seletividade para o produto dissubstituído **38n** de configuração *E* preferencialmente (Tabela 12, linha 6).

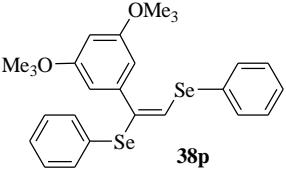
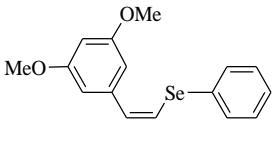
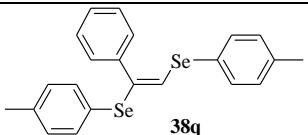
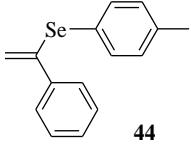
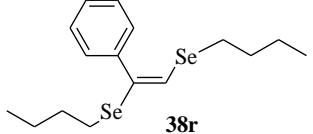
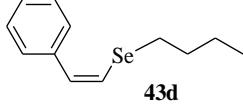
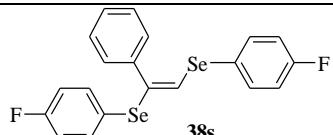
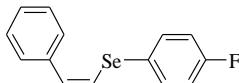
Na Tabela 13, linha 8 é apresentado o resultado da reação do 1,4-difenil-buta-1,3-diino **37e** com disseleneto de difenila **1**, levando ao selenobutenoíno de configuração *Z* **45** em 89% de rendimento e com alta seletividade. Para finalizar, quando foi realizada a reação

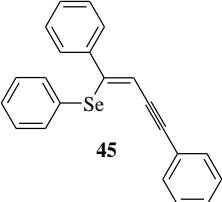
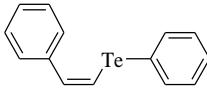
substituindo o átomo de selênio pelo telúrio no dicalcogeneto (**35f**), o telureto vinílico **38f**, de configuração Z, foi obtido exclusivamente em 68 % de rendimento.

Em geral, o método apresentou rendimentos satisfatórios, bons períodos de reação e esteroseletividade para a maioria dos produtos obtidos, ampliando desta forma o número de métodos mais limpos para a síntese de calcogenetos vinílicos a partir de diferentes substratos. Estudos complementares estão sendo realizados para promover a reciclagem do solvente eutético profundo.

Tabela 14. Dados espetrais de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) e EM dos calcogenetos vinílicos sintetizados utilizando DES como solvente alternativo.

#	Produto	Dados espetrais de RMN ^1H , RMN ^{13}C e EM
1	 38a	RMN ^1H (38a) Rend.: 0,229g (92%); δ = 7,59 (s, 1H); 7,46-7,49 (m, 4H); 7,41-7,44 (m, 3H); 7,19-7,31 (m, 8H); 7,07 (s, 1H). RMN ^{13}C δ = 139,48; 136,10; 135,0; 132,9; 132,1; 131,4; 130,6; 129,2; 129,1; 128,6; 128,2; 127,4; 127,2; 126,0. MS m/z (int. rel. %) 417(5), 416(18), 259(43), 178(100), 157(38), 77(58).
2	 38l  43a	RMN ^1H (38l) Rend.: 0,170g (83%); δ 7,55-7,63 (m, 1H); 7,39-7,48 (m, 7H); 7,28-7,32 (m, 1H); 7,19-7,26 (m, 5H); 6,99 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); (<i>Z</i>)- 43a Rend.: 0,034g (17%); 7,34-7,37 (m, 4H); 7,14-7,19 (m, 3H); 6,82-6,85 (dt, J = 8,8Hz e J = 2,9Hz, 2H); 6,91-6,93 (d, J = 8,9Hz 1H); 6,72-6,75 (d, J = 8,9Hz 1H); RMN ^{13}C δ 164,98, 159,49, 133,02, 132,60, 132,06, 131,89, 131,37, 130,94, 130,58, 130,12, 129,73, 129,27, 129,20, 128,56, 127,41, 127,38, 55,26. MS m/z (int. rel. %) 446(45), 444(43), 289(96), 274(49), 209(61), 132(100), 77(40).
3	 38i  43b	RMN ^1H (38i) Rend.: 0,121g (60%); δ 7,49-7,56 (m, 3H); 7,35-7,45 (m, 6H); 7,23-7,33 (m, 4H), 7,03 (s, 1H); (<i>Z</i>)- 43b Rend.: 0,081g (40%); 7,35-7,49 (m, 2H); 7,26-7,30 (m, 4H); 7,16-7,19 (dt, J = 8,6Hz e J = 2,5Hz, 3H); 6,98- 7,02 (d, J = 10,3Hz, 1H); 6,69- 6,73 (d, J = 10,3Hz, 1H); RMN ^{13}C δ 164,96, 139,02, 134,36, 133,98, 133,61, 129,46, 129,34, 129,06, 128,56, 128,42, 128,38, 128,26, 127,45, 125,94. MS m/z (int. rel. %) 484(20), 293(36), 258(100), 191(46), 102(100), 77(9).

4	 <p>38p</p>  <p>43c</p>	<p>RMN ^1H (38p) Rend.: 0,107g (47%); δ 7,47-7,53 (m, 3H); 7,38-7,42 (m, 2H); 7,32-7,34 (m, 3H); 7,12-7,22 (m, 4H); 6,37 (t, J = 2,3Hz 1H); 6,96 (s, 1H); 3,66 (s, 6H) (Z)-43c Rend.: 0,121g (53%); 7,47-7,50 (m, 2H); 7,20-7,22 (m, 2H); 7,12-7,16 (m, 4H); 6,67-6,82 (d, J = 10,3Hz, 1H); 6,67-6,70 (d, J = 10,3Hz, 1H); 3,72 (s, 6H); RMN ^{13}C δ 180,42, 141,43, 139,05, 133,04, 132,65, 132, 10, 129,76, 129,26, 129,19, 129,14, 127,63, 127,40, 126,47, 109,84, 106,58, 106,09, 102,14, 100,73, 99,82, 83,56, 55,29. MS m/z (int. rel. %) 476(49), 474(44), 319(60), 288(26), 239(100), 206(44), 162(67), 77(47).</p>
5	 <p>38q</p>  <p>44</p>	<p>RMN ^1H (38q) Rend.: 0,117g (59%); δ 7,45-7,48 (m, 2H); 7,22-7,37 (m, 5H); 7,10-7,17 (m, 2H), 6,99-7,07 (m, 4H), 6,98 (s, 1H); 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). gem-44 Rend.: 0,081g (41%); 7,45-7,48 (m, 2H); 7,23-7,34 (m, 2H); 7,03-7,14 (m, 2H); 6,70-6,73 (dt, J = 8,5Hz e J = 2,8Hz, 2H); 2,31 (s, 3H). RMN ^{13}C δ 164,88, 153,50, 139,61, 137,48, 133,35, 132,26, 129,97, 129,07, 128,56, 128,18, 127,43, 126,73, 126,37, 125,62, 115,05, 21,08, 21,05. MS m/z (int. rel. %) 444(34), 442(34), 273(53), 256(31), 193(64), 91(100), 77(5).</p>
6	 <p>38r</p>  <p>43d</p>	<p>RMN ^1H (38r) Rend.: 0,148g (80%); δ 7,41-7,48 (m, 2H); 7,30-7,39 (m, 3H); 7,01 (s, 1H), 2,70 (t, J = 7,3Hz 2H); 2,50 (t, J = 7,3Hz 2H); 1,62-1,74 (m, 2H); 1,50-1,62 (m, 2H); 1,25-1,44 (m, 4H); 0,9 (t, J = 7,4Hz 3H); 0,83 (t, J = 7,3Hz 3H); (Z)-43d Rend.: 0,037g (20%); 7,43-7,45 (m, 3H); 7,24-7,28 (m, 2H); 6,87 (d, J = 10,5Hz 1H); 6,65 (d, J = 10,5Hz 1H); 2,80 (t, J = 7,3Hz 2H); 2,77 (t, J = 7,3Hz 1H); 1,62-1,72 (m, 2H); 1,36-1,41 (m, 3H); 0,79 (t, J = 7,3Hz 3H). RMN ^{13}C δ 171,12, 164,91, 139,07, 137,06, 135,12, 135, 02, 129,97, 128,52, 128,28, 127,31, 125,33, 60,36, 29,67, 21,02, 14,16. MS m/z (int. rel. %) 376(77), 372(41), 182(68), 180(38), 103(100), 91(38), 77(11).</p>
7	 <p>38s</p>  <p>43e</p>	<p>RMN ^1H (38s) Rend.: 0,098g (62%); δ 7,53-7,56 (m, 2H); 7,38-7,43 (m, 3H); 7,24-7,31 (m, 3H); 6,93-7,01 (m, 5H); 6,89 (s, 1H); (Z)-43e Rend.: 0,06g (38%); δ 7,53-7,55 (m, 2H); 7,40-7,42 (m, 3H); 7,27-7,31 (m, 2H); 6,98-6,99 (m, 2H); 6,83-6,87 (d, J = 10,5Hz 1H); 6,67-6,71 (d, J = 10,5Hz 1H); RMN ^{13}C δ 139,07; 135,71; 135,60; 134,65; 134,54; 128,52; 128,39; 128,32; 125,33; 124,20; 126,8; 116,47; 116,18. MS m/z (int. rel. %) 452(43), 451(24), 434(17), 355(25), 280(56), 207(23), 176(100), 77(14).</p>

8	 45	<p>RMN ^1H (Z)-45 Rend.: 0,192g (89%); δ 7,65-7,66 (m, 2H); 7,47-7,50 (m, 2H); 7,33-7,39 (m, 3H); 7,20-7,26 (m, 5H); 7,07-7,12 (m, 5H); 6,96-6,98 (m, 3H); 6,32 (s, 1H); (E)-45 δ 7,65-7,67 (m, 2H); 7,44-7,48 (m, 2H); 7,34-7,38 (m, 2H); 7,33-7,38 (m, 3H); 7,21-7,25 (m, 3H); 7,08-7,10 (m, 3H); 5,75 (s, 1H). RMN ^{13}C δ 148,2; 147,1; 139,34; 135,3; 133,0; 131,4; 128,7; 128,3; 128,2; 128,4; 126,8; 123,2; 122,5; 108,5; 97,61; 88,3. MS m/z (int. rel. %) 360(23), 279(24), 203(33), 202(100), 200(17), 77(12).</p>
9	 36p	<p>RMN ^1H (Z)-36p Rend.: 0,127g (68%); δ 7,77-7,80 (m, 3H); 7,23-7,42 (m, 7H); 7,47-7,51 (d, $J = 10,5\text{Hz}$, 1H); 7,08-7,12 (d, $J = 10,5\text{Hz}$, 1H). RMN ^{13}C δ 110,1; 114,3; 126,5; 127,2; 128,1; 128,7; 129,5; 135,7; 136,3; 137,2; 138,6.</p>

Conclusões e Perspectivas

Conclusões e Perspectivas

Analisando os resultados obtidos e considerando os objetivos propostos para o presente estudo, podemos concluir que os mesmos foram atingidos. Foi demonstrado que utilizando-se CuI, Zn e glicerol ou ainda solvente eutético profundo (DES), pode-se preparar uma série de calcogenetos e *bis*-calcogenetos vinílicos estereoseletivamente em bons rendimentos, contemplando assim alguns princípios da Química Verde.

A síntese de sulfetos e teluretos vinílicos a partir de bromoestirenos mostrou-se eficiente, em vista da elevada estereoseletividade apresentada e dos rendimentos satisfatórios, não sendo percebidas diferenças significativas em seus rendimentos sob a influência do efeito eletrônico.

Para o método de obtenção de 1,2-*bis*-calcogeno alcenos utilizando o sistema catalítico composto por CuI/Zn/glicerol forneceu uma série de adutos derivados do fenilacetíleno com ótimos rendimentos e alta estereoseletividade preferencialmente para o isômero de configuração *E*.

Destaca-se ainda na metodologia a possibilidade de preparação de 1,2-*bis*-calcogenetos vinílicos contendo o núcleo pirazol, pois estas são moléculas inéditas que agregam tanto o interesse sintético quanto potencial interesse pelas propriedades farmacológicas. As reações foram eficientes para a obtenção dos calcogenetos e *bis*-calcogenetos vinílicos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel pirazólico, sendo os produtos obtidos em rendimentos de bons a excelentes em curtos períodos reacionais.

Podemos destacar ainda, que para as duas metodologias descritas foi possível promover a recuperação do sistema solvente/catalisador, que apresentou boa atividade por até 4 ciclos consecutivos.

Os resultados referentes à metodologia para a obtenção dos sulfetos e teluretos vinílicos a partir de bromoestirenos aqui apresentados foram recentemente publicados na revista *Tetrahedron Letters*.

Além disso, a terceira metodologia desenvolvida permitiu a preparação de uma série de calcogenetos vinílicos seletivamente e com bons rendimentos ao utilizar o solvente eutético profundo - DES a base de cloreto de colina e ureia, considerado um solvente alternativo em potencial para metodologias que visam contemplar os princípios da Química Limpa. Foi possível através desta metodologia variar o substrato acetilênico e o dicalcogeneto de diorganoíla de forma ampla, tolerando grupos doadores e retiradores de elétrons substituídos no anel aromático para ambos substratos e utilizando-se tanto acetilenos terminais como 1,3-diacetilenos, assim como dicalcogenetos de cadeia aromática e alifática em rendimentos satisfatórios.

Por fim, os resultados aqui apresentados para a síntese de *bis*-calcogeno alcenos utilizando o sistema catalítico composto por CuI/Zn/glicerol foram submetidos a publicação em revista especializada na área. Os resultados descritos para a síntese dos calcogenetos vinílicos obtidos utilizando o solvente eutético profundo DES como solvente verde, estão em fase final de redação para posterior submissão em revista especializada na área.

Capítulo 3. Parte Experimental

3.1. Materiais e Métodos

A seguir apresentaremos a descrição dos equipamentos e metodologias utilizadas para a caracterização dos compostos obtidos durante este trabalho, mostraremos também alguns procedimentos empregados para a obtenção dos reagentes não disponíveis comercialmente.

3.2. Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e em Coluna (CC)

Para as técnicas de cromatografia em camada delgada (CCD) e em coluna (CC), utilizamos placas cromatográficas obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Como métodos físicos de revelação utilizamos cuba de iodo e luz ultravioleta, e como método químico solução ácida de vanilina como revelador. A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se silicagel 40-a 63 µm (230- 400 mesh) – Merck e, como eluente, empregou-se hexano e soluções hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

3.3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C foram obtidos em espetrômetros Bruker DPX, que operam na freqüência de 200 MHz e 50 MHz, (Departamento de Química - 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 CDCl₃ para os espectros de RMN ¹³C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singuleto, sl = singuleto largo, d = doubleto, dd = duplo doubleto, td = triplo doubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplet), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.4. Espectroscopia de Massas

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos a partir de um aparelho de espectroscopia de massa por impacto de elétrons de marca Shimadzu - modelo QP 2010 (Central Analítica - UFPel).

3.5. Reator de micro-ondas

As reações em micro-ondas foram realizadas no equipamento Discover CEM, com frequência magnética de 2,45 GHz, com potência programada de 1 a 300 W, e controle de temperatura e agitação magnética (LASOL - UFPel).

3.6 Solventes e Reagentes

Os solventes hexano e acetato de etila utilizados foram previamente purificados por destilação fracionada. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

3.7. Procedimentos Experimentais

3.7.1. Procedimento Geral para a preparação de disselenetos e diteluretos de diorganoila^{83,84}

Em um balão de 3 bocas de 2 litros, conectou-se um condensador de refluxo, um funil de adição e um agitador magnético, adicionou-se magnésio elementar (27 g; 1,1 mol), cristais de iodo e tetrahidrofurano (100 mL). Em seguida, adicionou aproximadamente 17% de uma solução de bromobenzeno (157,0 g) em tetrahidrofurano (400 mL). Após alguns minutos de agitação (ou seja, após ter desaparecido a coloração de iodo, indicando ter iniciado a reação), foi adicionado lentamente, o restante da solução de bromobenzeno e mantido sob agitação até praticamente todo o magnésio ser consumido. Na sequência, substituiu-se o funil de adição de líquidos por um de adição de sólidos, através do qual passou-se a adicionar selênio ou telúrio elementar (79 g ou 127,6g ; 1,0 mol) em pequenas porções por um período de 30 minutos. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura de refluxo por 1 hora e depois à temperatura ambiente por 12 horas. Após, o sistema reacional foi colocado sob um banho de gelo e adicionou-se, cuidadosamente solução saturada de cloreto de amônio, deixou-se a reação sob oxidação ao ar por 4 horas. O produto foi extraído com acetato de etila, seco com MgSO₄, e o solvente evaporado sob pressão reduzida, sendo este purificado através da técnica de recristalização em etanol. Rendimento: 70-80%

3.7.2. Procedimento Geral para a preparação dos ácidos *trans*-cinâmicos^{85,86}

Método A⁸⁵: Num balão de 250 mL adicionou-se 50 mmol do aldeído correspondente, 0,05 g de hidroquinona, 7,5 mL de anidrido acético, e 3 g de acetato de potássio anidro. Adaptou-se condensador de refluxo e a mistura foi aquecida sob agitação à temperatura de 160°C por 15 minutos, em seguida elevou-se a temperatura até 180°C. Após a formação do produto, a mistura ainda quente foi recebida em um bêquer de 50 mL de água destilada. Adicionou-se sob forte agitação, uma solução aquosa de carbonato de sódio 20 % até obter uma reação alcalina. O produto foi extraído da fase aquosa, sendo a fase orgânica composta ainda do aldeído correspondente que não reagiu, podendo este ser recuperado. Transferiu-se a solução aquosa para um bêquer e adicionou-se lentamente sob agitação forte, ácido clorídrico concentrado até obter-se o pH 1-2. O ácido cinâmico obtido foi filtrado, lavado com água destilada e seco sob pressão reduzida e bomba de vácuo. Rendimento: 50-64%.

Método B⁸⁶: Em um bêquer de 50 mL, colocou-se o aldeído correspondente (10 mmol), ácido malônico (10 mmol) e acetato de amônio (12 mmol), a mistura foi irradiada durante o período de 1 minuto a 600 watts de potência, após adicionou-se água destilada à reação sob agitação, obtendo a formação de um precipitado branco. A mistura foi filtrada em funil de Bücher sob vácuo e todo o solvente foi removido no rotaevaporador e em bomba de vácuo. Rendimentos: 55-65%.

3.7.3. Procedimento Geral para a preparação dos (*E*)- β -bromoestirenos⁸⁷

Em um bêquer de 50 mL, adicionou-se o ácido cinâmico (2 mmol), uma mistura de acetonitrila/água (4,5 mL, 97:3 v/v), acetato de lítio como catalisador (0,2 mmol) e por último *N*-bromosuccinimida (2,1 mmol), sob agitação magnética e temperatura ambiente. A formação do produto foi acompanhada por CCD. Após, o sistema reacional foi resfriado e adicionou-se água destilada, extraiu-se a reação com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido no rotaevaporador. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de silicagel, usando hexano como eluente.

Rendimentos: 54-95%.

3.7.4. Procedimento Geral para a preparação dos ácidos 2,3-dibromo-3-arylpropíônico⁸⁵

Em um balão de 50 mL de 2 bocas munido de funil de adição, foi adicionado o ácido cinâmico (10 mmol) e clorofórmio (10 mL) como solvente. Adicionou-se gota a gota uma solução de bromo (21 mmol) em clorofórmio (10 mL) com o auxílio do funil de adição, deixou-se o sistema sob agitação e com banho de gelo para ocorrer a formação de cristalização do produto. Após adicionou-se água destilada e extraiu-se a reação com acetato de etila, a fase orgânica foi seca com MgSO₄, e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

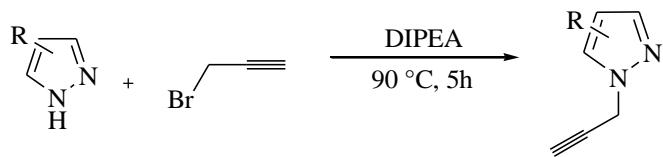
Rendimentos: 45-80%.

3.7.5. Procedimento Geral para a preparação dos (Z)- β -bromoestirenos⁸⁸

Em um béquer de 50 mL, adicionou-se o ácido 2,3-dibromo-3-arylpropíônico (1mmol), trietilamina (1,05 mmol) e DMF (2 mL) como solvente. A mistura foi irradiada em forno de micro-ondas durante 1 minuto a 200 watts. Após, o sistema reacional ser resfriado adicionou-se água destilada e extraiu-se a reação com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi removido no rotaevaporador. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de silicagel, usando hexano como eluente. Rendimentos: 74-85%.

3.7.6. Procedimento Geral para a preparação dos pirazóis propargílicos

Em um balão de 50 mL adicionou-se o pirazol (1 mmol), 0,2 mL de DIPEA (1.2 mmol) e por último bromopropargílico (1.2 mmol), sob agitação magnética à 90 °C de temperatura por um período de 5 horas. Após a formação do produto e o consumo dos materiais de partida, o produto foi diretamente purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando diclorometano como eluente.



$\text{R} = \text{H}, 95\%, 3,5-\text{CH}_3, 90\%, 4\text{-Br}, 70\%$

3.7.7. Procedimento Geral para a preparação dos calcogenetos vinílicos utilizando glicerol como solvente alternativo

Em um balão munido de agitação magnética e atmosfera inerte de N_2 , foi adicionado CuI (0,03 mmol), zinco em pó (0,6 mmol) e glicerol (1 mL). A mistura foi agitada por 30 minutos à 110°C e resfriada à temperatura ambiente. Após, foi adicionado o dicalcogeneto de diarila (0,3 mmol) e o brometo vinílico ou a espécie acetilénica (0,6 mmol) retornando o meio reacional à agitação e temperatura de 110°C sob atmosfera inerte de N_2 durante o tempo indicado nas tabelas 2 e 5. Após este tempo a solução foi resfriada a temperatura ambiente e o produto foi extraído com acetato de etila e solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio e concentrada em vácuo. A seguir os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluentes.

3.7.8. Procedimento Geral para a preparação dos calcogenetos vinílicos utilizando o solvente eutético profundo DES

Em um balão munido de agitação magnética e atmosfera inerte de N_2 , foi adicionado o dicalcogeneto de diarila ou alquílico (0,3 mmol), NaBH_4 e o solvente eutético profundo (1

mL). A mistura foi agitada por 30 minutos à 90°C, após foi adicionado a espécie acetilênica (0,6 mmol) e a mistura foi agitada e acompanhada através de CCD. Após este tempo a solução foi resfriada a temperatura ambiente e o produto foi extraído com acetato de etila e solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio e concentrada em vácuo. A seguir os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila como eluentes.

Referências Bibliográficas

1. Wilson, S. R., Zucker, P. A., Huang, R. R. C., Spector, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5936.
2. Meotti, F. C., Borges, V. C., Zeni, G., Rocha, J. B., Nogueira, C. W. *Toxicol. Lett.* **2003**, *143*(1), 9.
3. Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4553.
4. Libero, F. M.; Xavier, M. C. D.; Victoria, F. N.; Nascente, P. S.; Savegnago, L.; Perin, G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3091.
5. Nogueira, C. W., Meotti, F. C., Curte, E., Pilissão, C., Zeni, G., Rocha, J. B. *Toxicology* **2003**, *183*(1-3), 29.
6. Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3740.
7. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
8. (a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (b) Menezes, P. H.; Zeni, G. *Vinyl Selenides*. In *Patai's Chemistry of Functional Groups*; John Wiley & Sons, Oxford, 2011.
9. (a) Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Rocha, J. B. T. *Life Sciences* **2006**, *79*, 1546. (b) Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Moro, A. V.; Borges, V. C.; Santos, S. W.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2006**, *83*, 221. (c) Jesse, C. R.; Wilhelm, E. A.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W. *Neuroscience Lett.* **2011**, *490*, 205.
10. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123 e referências citadas. (b) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. (c) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259. d) Dupont, J. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 825.
11. (a) Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1135. (b) Duan, Z.; Ranjit, S.; Liu, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2430.
12. (a) Yamashita, F.; Kuniyasu, H.; Terao, J.; Kambe, N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 101. (b) Sabarre, A.; Love, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3941. (c) Kuniyasu, H.; Ogawa, A.; Sato, K.-I.; Ryu, I.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5903. (d) Ogawa, A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 463.

13. (a) Stephan, E.; Olaru, A.; Jaouen, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8571. (b) Aucagne, V.; Tatibouet, A.; Rollin, P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1817. (c) Silveira, C. C.; Begnini, M. L.; Boeck, P.; Braga, A. L. *Synthesis* **1997**, 221.
14. (a) Ogawa, T.; Hayami, K.; Suzuki, H. *Chem. Lett.* **1989**, 769. (b) Ananikov, V. P.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Bull.* **2003**, *52*, 811.
15. (a) Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1989**, *8*, 1661. (b) Zeni, G.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1311.
16. Dabdoub, M. J.; Cassol, T. M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12971.
17. Zeni, G.; Lüdke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032.
18. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4975.
19. Ranu, B. C.; Chattopadhyay, K.; Banerjee, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 423.
20. Reddy, V. P.; Swapna, K.; Kumar, A. V.; Rao, K. R. *Synlett* **2009**, *17*, 2783.
21. Reddy, V. P.; Swapna, K.; Kumar, A. V.; Rao, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 293.
22. Zhang, Y.; Ying, J. Y.; Riduan, S. N. *Organic Lett.* **2012**, *14*, 1780.
23. (a) Gonçalves, L. C.; Fiss, G. F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6772. (b) Santoro, S.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4921. (c) Saha, A.; Saha, D.; Ranu, B. C. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1652. (d) Chang, D.; Bao, W. *Synlett* **2006**, 1786.
24. Mohan, B.; Hwang, Sori.; Woo, H.; Park, K. H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2699.
25. Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Arkivoc* **2009** (*xi*) 221.
26. Kondoh, A.; Takami, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6468.
27. Sridhar, R.; Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Srinivas, B.; Rao, K. R. *Synlett* **2006**, 3495.
28. Silveira, C.; Santos, P. C. S.; Mendes, S. R.; Braga, A. L. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3787.

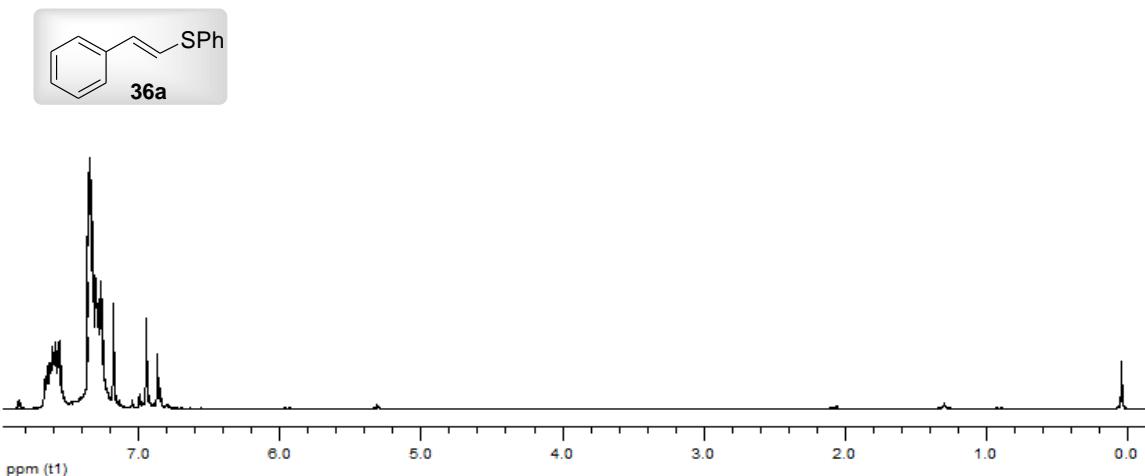
29. (a) Truce, W. E.; Boudakian, M. M.; Heine, R. F.; Mc-Manimie, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2743. (b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chiamelli, D.; Montanucci, M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4795.
30. (a) Ogawa, A.; Obayachi, R.; Ine, H.; Tsuboi, Y.; Sonoda, N.; Hirao, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 881. (b) Back, T. G.; Krishna, M. V. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2533. (c) Ogawa, A.; Yokoyama, K.; Obayashi, R.; Han, L.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Tetrahedron* **1993**, 49, 1177.
31. (a) Kuniyasu, H.; Ogawa, A.; Miyazaki, S. I.; Ryu, I.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9796. (b) Silveira, C. C.; Cella, R.; Vieira, A. S. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5861. (c) Usigi, S.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Organic Lett.* **2004**, 6, 601.
32. Ogawa, A.; Tsuboi, Y.; Obayashi, R.; Yokoyama, K.; Ryu, I.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1600.
33. Beletskaya, I.; Moberg, C. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2320.
34. Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 763.
35. Ananikov, V. P.; Kabeshov, M. A.; Beletskaya, I. P. *Synlett* **2005**, 6, 1015.
36. Kamiya, I.; Nishinaka, E.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3649.
37. Guerreiro Jr., P. G.; Oliveira, P. R.; Baroni, A. C. M.; Marques, F. A.; Labes, R.; Dabdoub, M. J. *Tetrahedron* **2012**, 53, 1582.
38. Lenardão E. J.; Gonçalves, L. C. C.; Mendes, S. R.; Saraiva, M. T.; Alves, D.; Jaucob, R. G.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2093.
39. Perin, G.; Jacob, R.G.; Dutra, L. G.; Azambuja, F.; Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 935.
40. Perin, G.; Borges, E. L.; Alves, D. Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2066.
41. Lara, R. G.; Rosa, P. C.; Soares, L. K.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10414.

42. Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1199.
43. Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4553.
44. (a) Procter, D. J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2001*, *1*, 335. (b) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Syntesis* **1997**, 373.
45. Wang, Z. L.; Tang, R. Y.; Luo, P. S.; Deng, C. L.; Zhong, P.; Li, J. H.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10670.
46. Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 819.
47. Araujo, M. A.; Ramunelli, C.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 358.
48. Zeni, G.; Panatierei, R.B.; Lissner, E.; Menezes, P.H.; Braga, A.L.; Stefani, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 819.
49. (a) Smith, A. B., III.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13095-13096. (b) Smith, A. B., III.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3935. (c) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci,F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664.
50. Borges, V. C.; Dadalt, G.; Savegnago, L.; Moro, V. A.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. V. *Toxicol. in Vitro* **2007**, *21*, 387.
51. Jesse, C. R.; Wilhelm, E. A.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W. *Neuroscience Lett.* **2011**, *490*, 205.
52. (a) Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Rocha, J. B. T. *Life Sciences* **2006**, *79*, 1546.
53. (a) Machado, A. *Quím. Nova* **2011**, *34*, 535. (b) da Silva, F. M.; Lacerda, P. S. B.; Junior, J. J. *Quím. Nova* **2005**, *28*, 103. (c) Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: Great Britain, 2000. (d) Kakabadse, G. *Solvent Problems in Industry*, Elsevier: London, 1984.

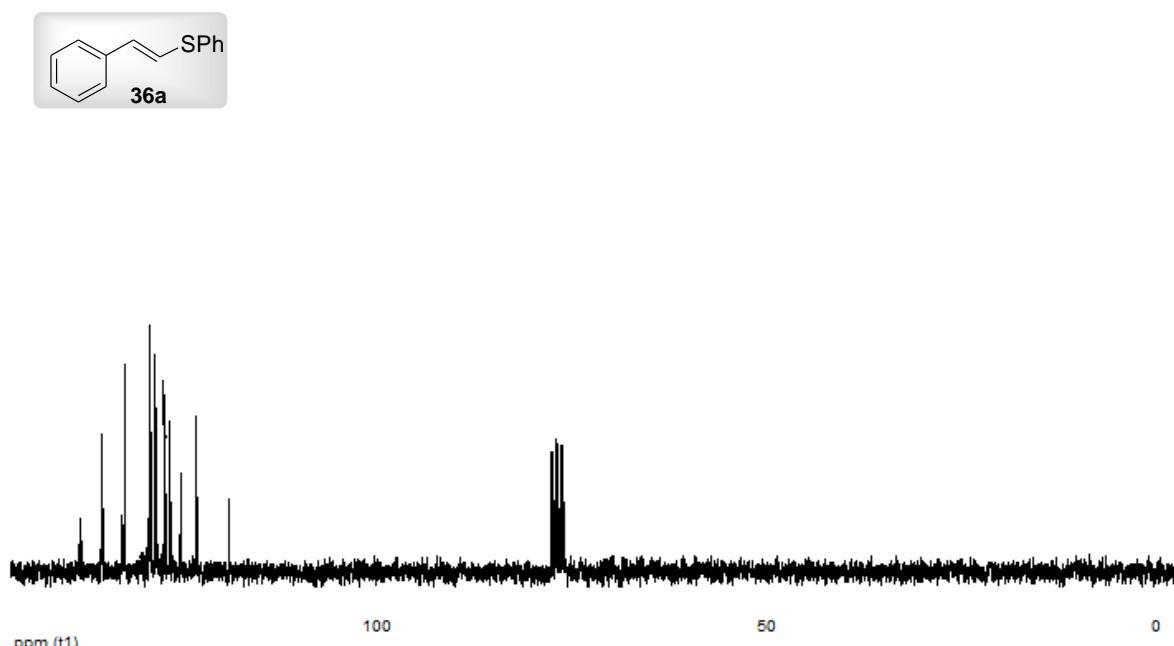
54. (a) Earle, M. J.; Seddon, K. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 707. (b) Zhang, Q.; Zhang, S.; Deng, Y. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2619. (c) Deetlefs, M.; Seddon, K. R. *Green Chem.* **2010**, *12*, 17.
55. (a) Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem. Int.* **2000**, *39*, 3773. (b) Dupont, J.; Spencer, J. *Angew. Chem. Int.* **2004**, *43*, 5296. (c) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 337.
56. Hurley, F. H.; Wier, T. P. *Eletrochem. Soc.* **1951**, *98*, 203.
57. Xu, Q. D.; Liu, B. Y.; Luo, S. P.; Xu, Z. Y.; Shen, Y. C. *Synthesis* **2003**, 2626.
58. Romero, A.; Santos, A.; Tojo, J.; Rodriguez, A.; Hazard, J. Mater. *Synthesis* **2008**, *151*, 268. (b) Plechkova, N. V.; Seddon, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 123.
59. Yu, Y.; Lu, X.; Zhou, Q.; Dong, K.; Yao, H.; Zhang, S. *J. Chem. Eur.* **2008**, *14*, 11174.
60. Phadtare, S. B.; Shankarling, G. S. *Green Chem.* **2010**, *12*, 458.
61. Jung, Y.; Marcus, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5492.
62. Z. Chen, B. Zhou, H. Cai and X. Zou, *Green Chem.* **2009**, *11*, 275.
63. P. M. Pawar, K. J. Jarag and G. S. Shankarling, *Green Chem.* **2011**, *13*, 2130.
64. Ilgen, F.; Ko" nig, B. *Green Chem.* **2009**, *11*, 848.
65. (a) Suarez, P. A. Z.; Meneghetti, S. M. P. *Quím. Nova* **2007**, *30*, 2068. (b) Gunstone, F. D. *The Chemistry of Oils and Fats* **2004**. (c) Bain & Company, *Gas and Energy* **2012**. (d) Zheng, Y.; Chen, X.; Shen, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5253.
66. Gu, Y.; Barrault, J.; Jérôme, F. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1127.
67. Shinmi, Y.; Koso, S.; Kubota, T.; Nakagawa, Y.; Tomishige, K. *Appl. Catal., B* **2010**, *94*, 318.
68. Claus, P. *Top. Catal.* **1998**, *5*, 51.
69. Volckmar, C. E.; Bron, M.; Bentrup, U.; Martin, A.; Claus, P. *J. Catal.* **2009**, *261*, 1.
70. Bailie, J. E.; Hutchings, G. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, *21*, 2151.
71. Urbano, F. J.; Aramendía, M. A.; Marinas, A.; Marinas, J. M. *J. Catal.* **2009**, *268*, 79.
72. Liu, Y.; Tuysuz, H.; Jia, C.; Schwickardi, M.; Rinaldi, R.; Lu, A.; Schmidt, W.; Schuth, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1238.
73. Tuysuz, H.; Liu, Y.; Weidenthaler, C.; Schuth, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14108.

74. Lee, S. H.; Song, S. H.; Park, D. R.; Jung, J. C.; Song, J. H.; Woo, S. Y.; Song, W. S.; Kwon, M. S.; Song, I. K. *Catal. Commun.* **2008**, *10*, 160.
75. Di Serio, M.; Casale, L.; Tesser, R.; Santacesaria, E. *Energy Fuels* **2010**, *24*, 4668.
76. Mizuno, T.; Nakai, T.; Mihara, M. *Heteroatom Chem.* **2010**, *21*, 99.
77. Wegenhart, B. L.; Abu-Omar, M. M. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 4741.
78. Kirillova, M. V.; Kirillov, A. M.; Mandelli, D.; Carvalho, W. A.; Pombeiro, A. J. L.; Shul'pin, G. B. *J. Catal.* **2010**, *272*, 9.
79. Wolfson, A.; Dlugy, C. *Chem. Pap.* **2007**, *61*, 228.
80. Gu, Y.; Barrault, J.; Jérôme, F. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2007.
81. Perin, G.; Mello, L. G.; Radatz, C. S., Savegnago, L.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4354.
82. Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Savegnago, L.; Alves, D. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1030.
83. Sharpless, K.B.; Young, M. *J.Org.Chem.* **1975**, *40*, 947.
84. Kohne, B.; Cohner, W.; Praefcke, K. J. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *166*, 373
85. Soares, B. G.; Souza, N. A.; Pires, D. X. *Química Orgânica-Teoria e Técnicas de Preparação, Purificação e Identificação de Compostos Orgânicos*. Ed. Guanabara, Rio de Janeiro, 1988, p. 193-194, 205.
86. Anastacia, L. *Org. Prep. And. Proc. Int.* **2000**, *32(1)*, 81.
87. Chowdhury, S.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 199.
88. Kuang C.; Senboku H.; Tokuda M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3893.

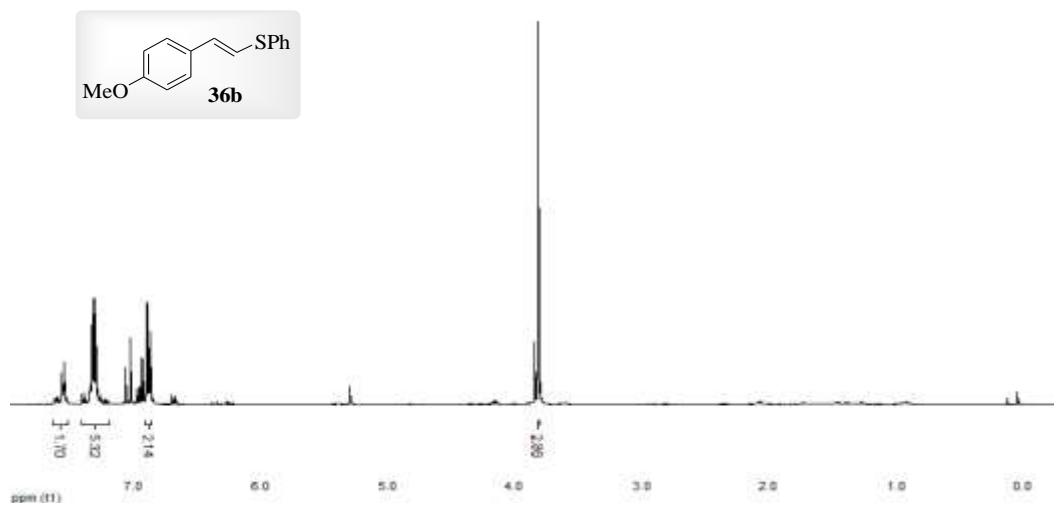
Capítulo 4. Espectros seleccionados



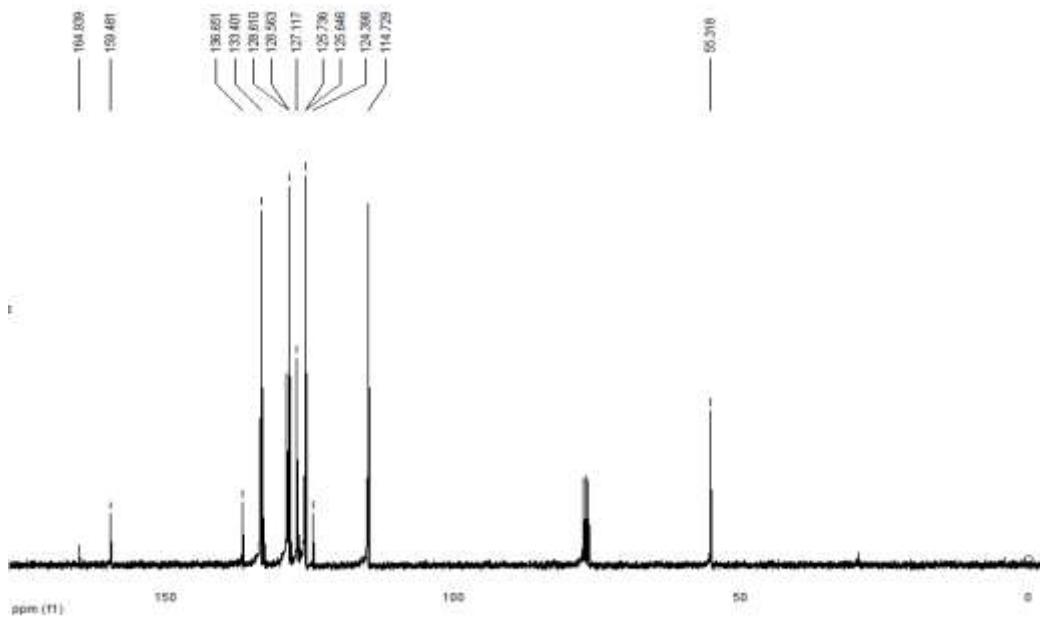
Espectro de RMN ¹H do composto **36a** em CDCl₃ a 200 MHz.



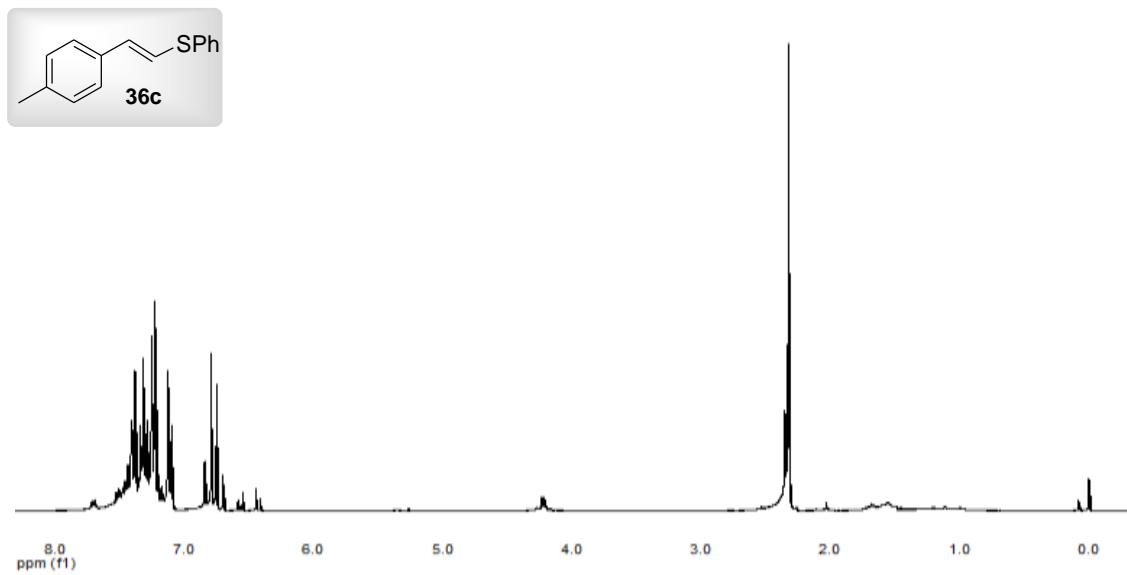
Espectro de RMN ¹³C do composto **36a** em CDCl₃ a 50 MHz.



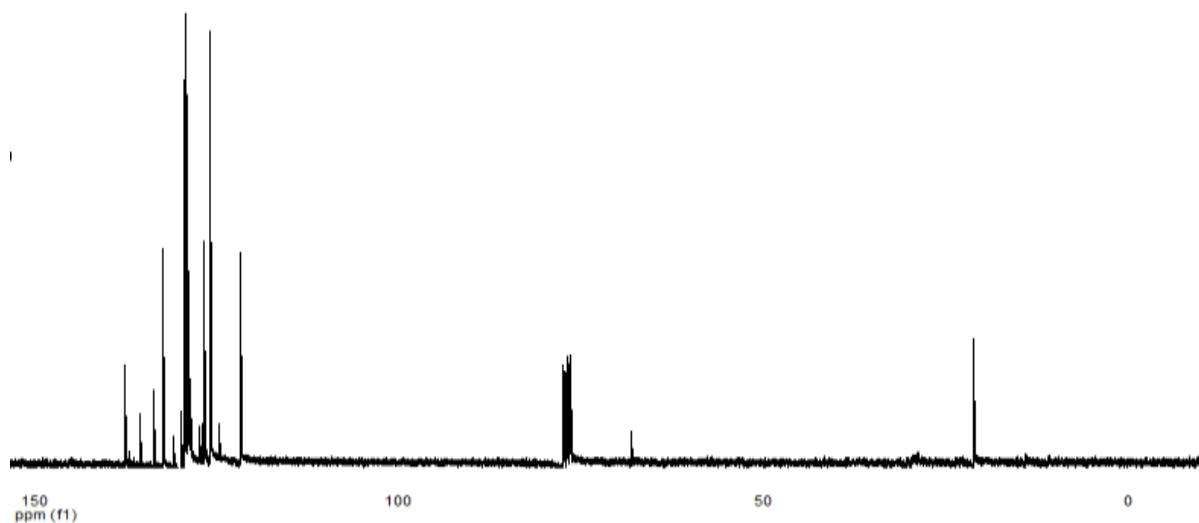
Espectro de RMN ^1H do composto **36b** em CDCl_3 a 200 MHz



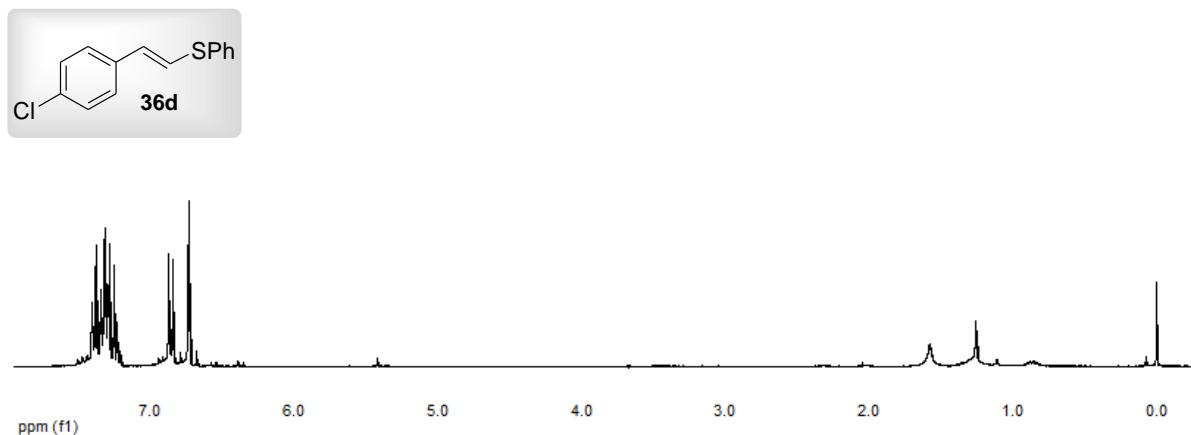
Espectro de RMN ^{13}C do composto **36b** em CDCl_3 a 50 MHz.



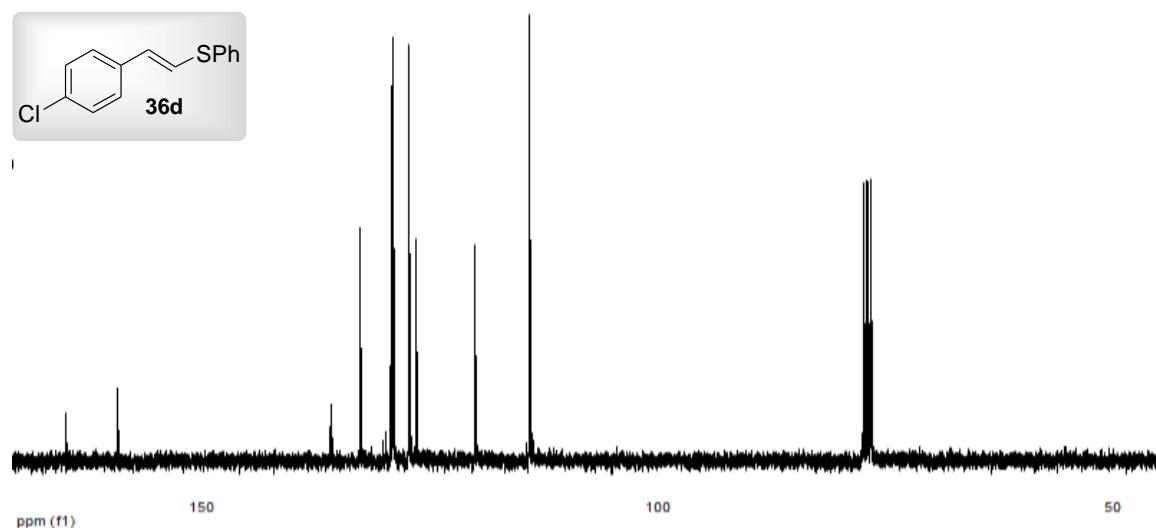
Espectro de RMN ^1H do composto **36c** em CDCl_3 a 200 MHz.



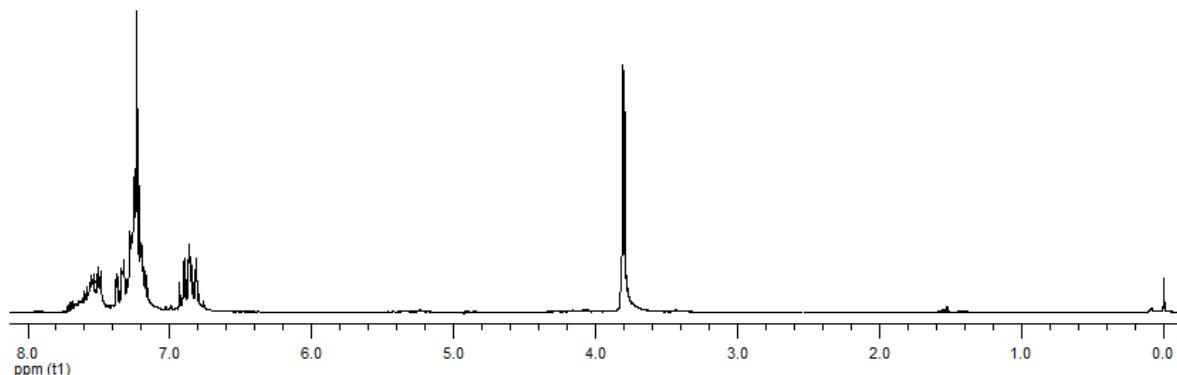
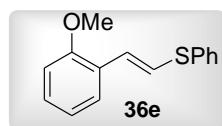
Espectro de RMN ^{13}C do composto **36c** em CDCl_3 a 50 MHz.



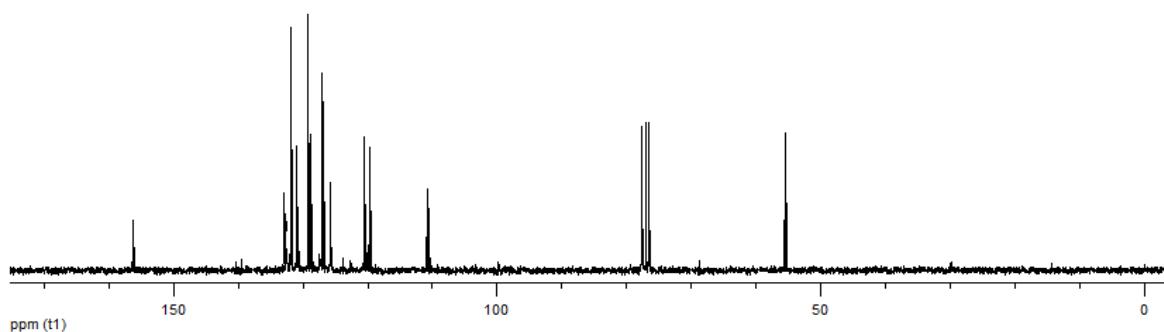
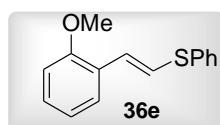
Espectro de RMN ¹H do composto **36d** em CDCl₃ a 200 MHz.



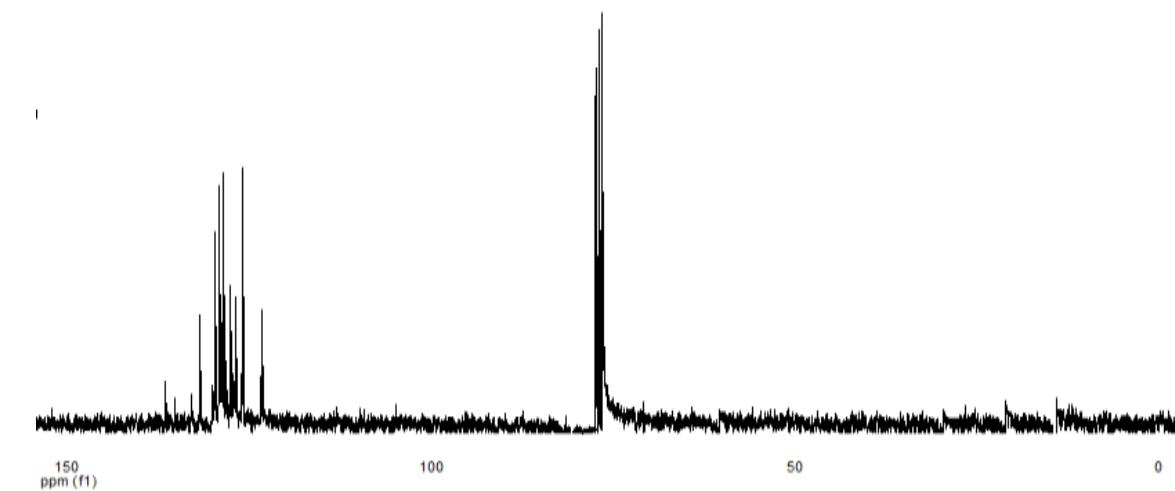
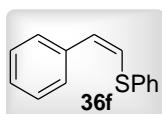
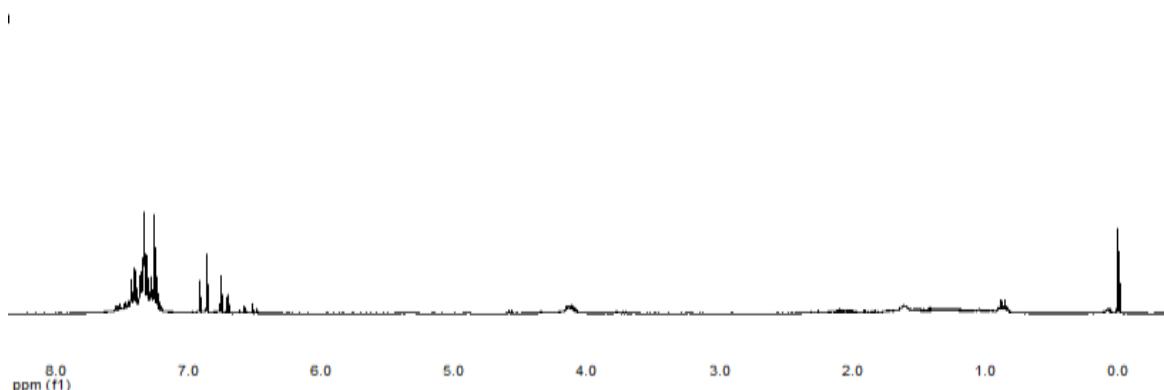
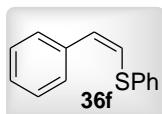
Espectro de RMN ¹³C do composto **36d** em CDCl₃ a 50 MHz.

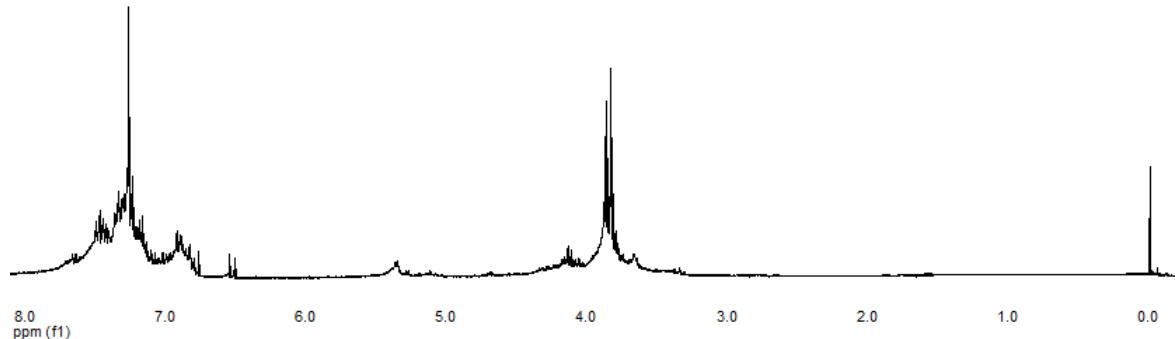
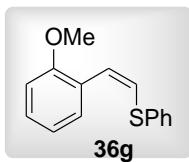


Espectro de RMN ^1H do composto **36e** em CDCl_3 a 200 MHz.

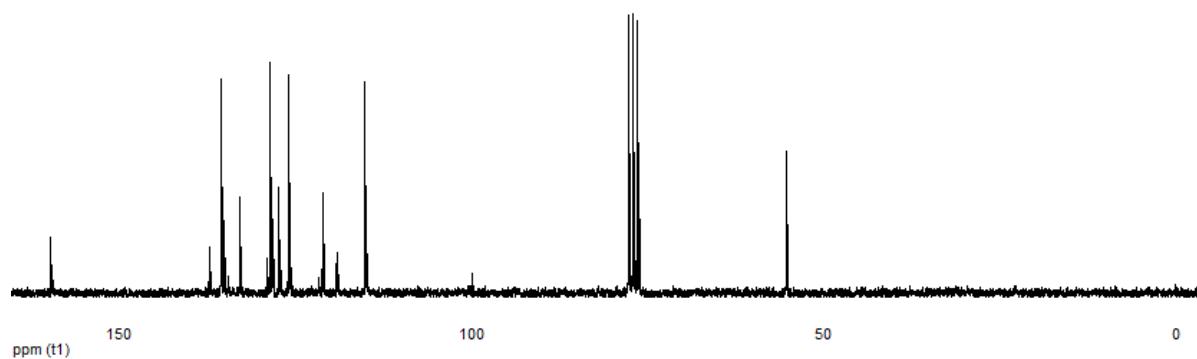
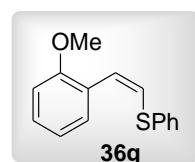


Espectro de RMN ^{13}C do composto **36e** em CDCl_3 a 50 MHz.

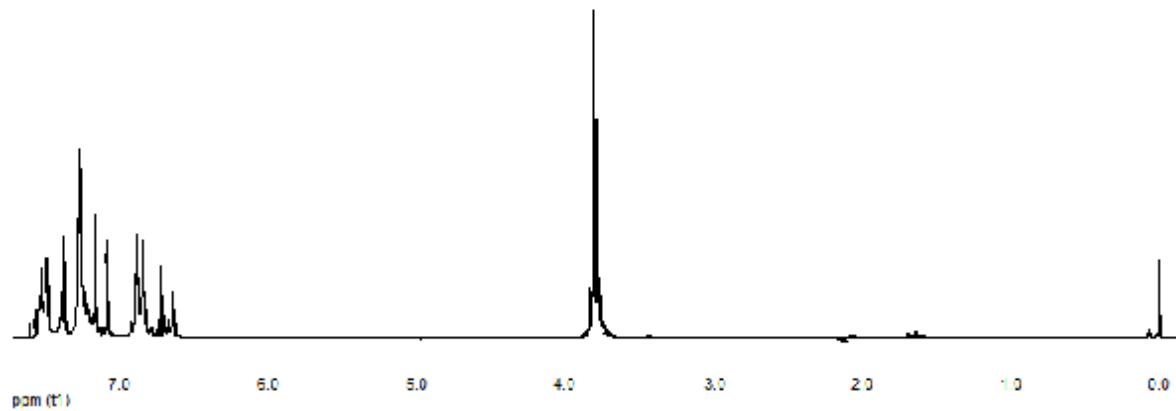
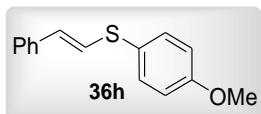




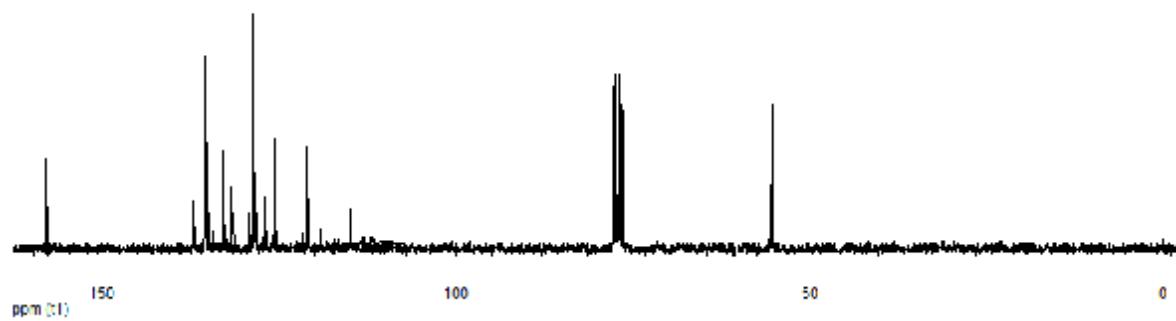
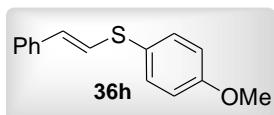
Espectro de RMN ¹H do composto **36g** em CDCl₃ a 200 MHz.



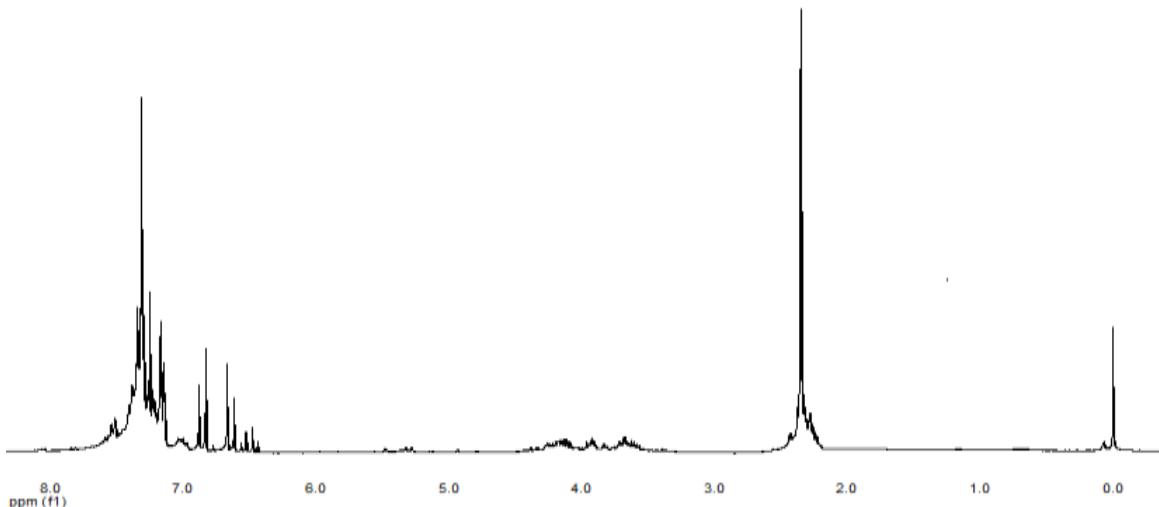
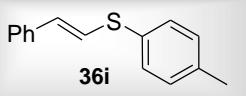
Espectro de RMN ¹³C do composto **36g** em CDCl₃ a 50 MHz.



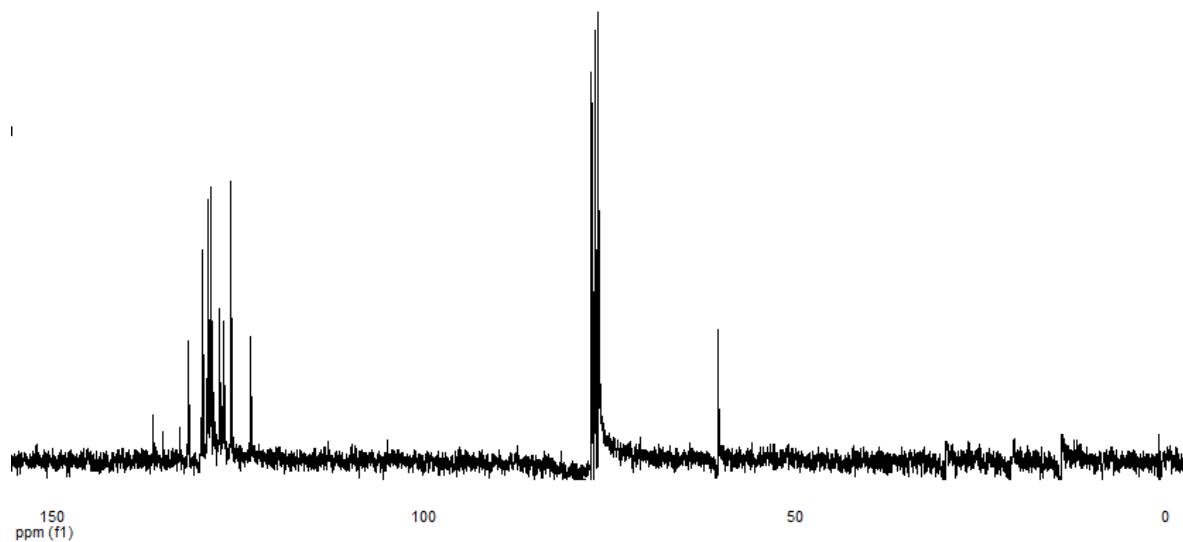
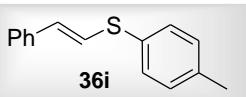
Espectro de RMN ¹H do composto **36h** em CDCl₃ a 200 MHz.



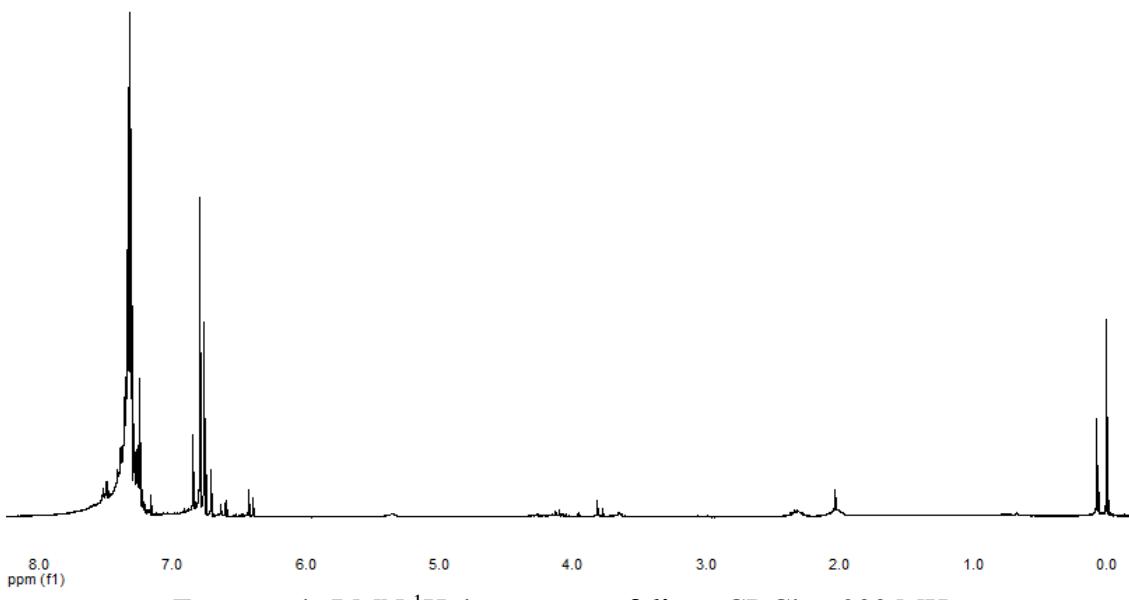
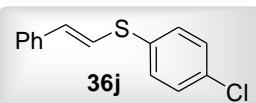
Espectro de RMN ¹³C do composto **36h** em CDCl₃ a 50 MHz.



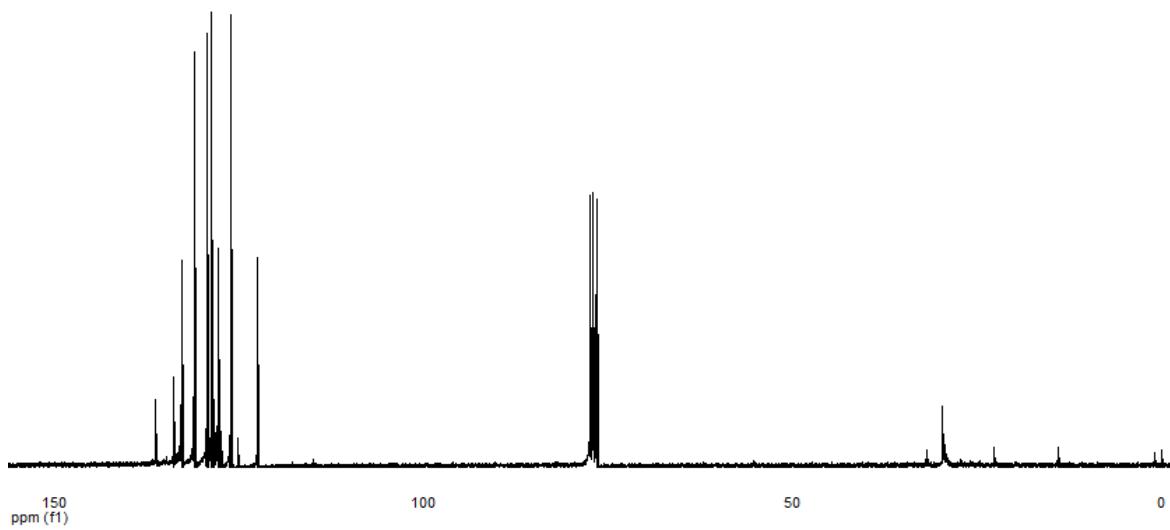
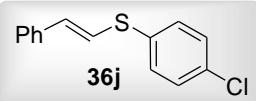
Espectro de RMN ¹H do composto **36i** em CDCl₃ a 200 MHz.



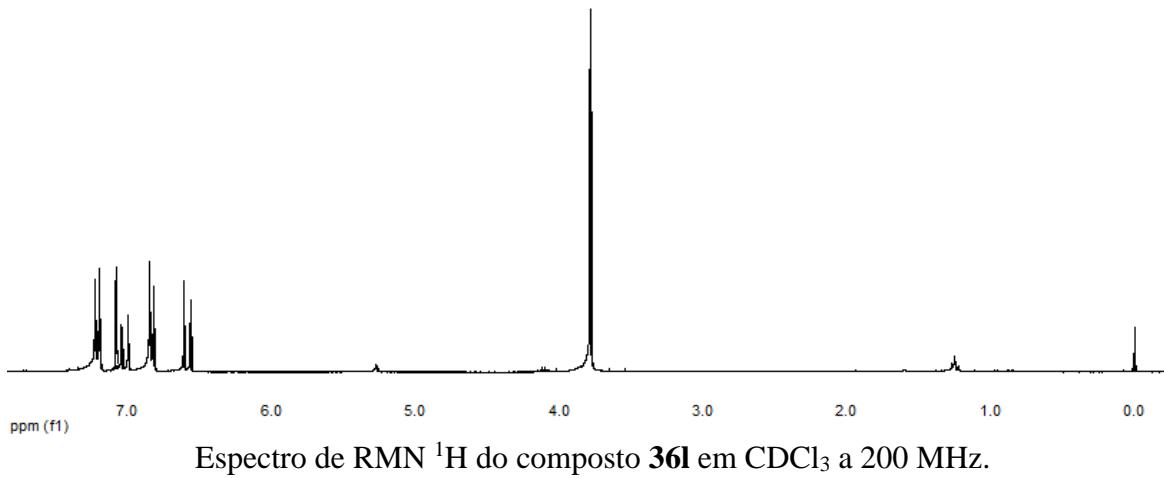
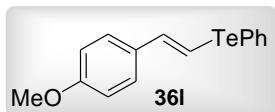
Espectro de RMN ¹³C do composto **36i** em CDCl₃ a 50 MHz.



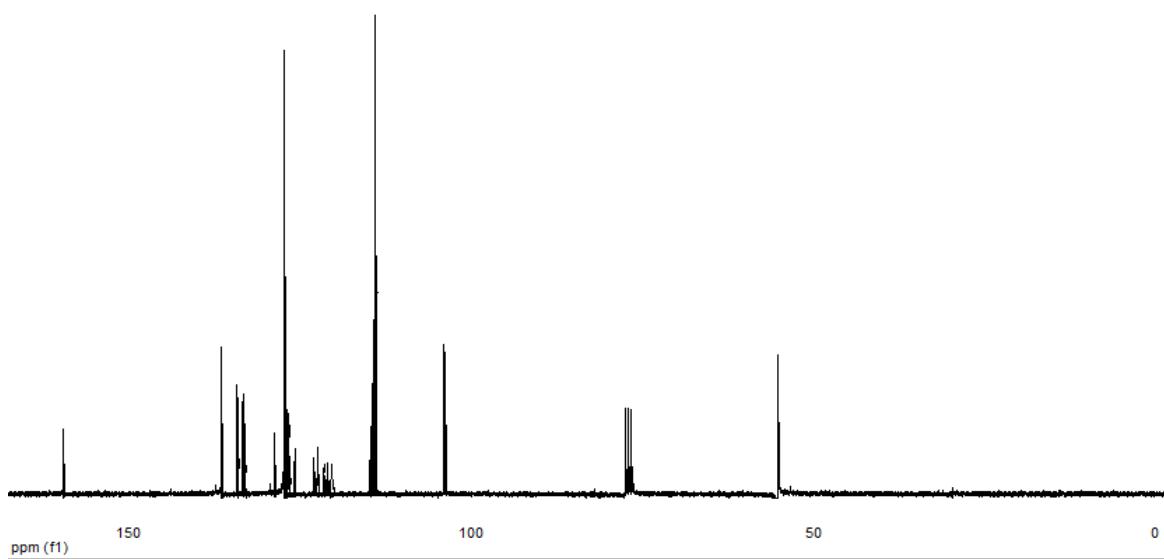
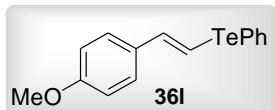
Espectro de RMN ¹H do composto **36j** em CDCl₃ a 200 MHz.



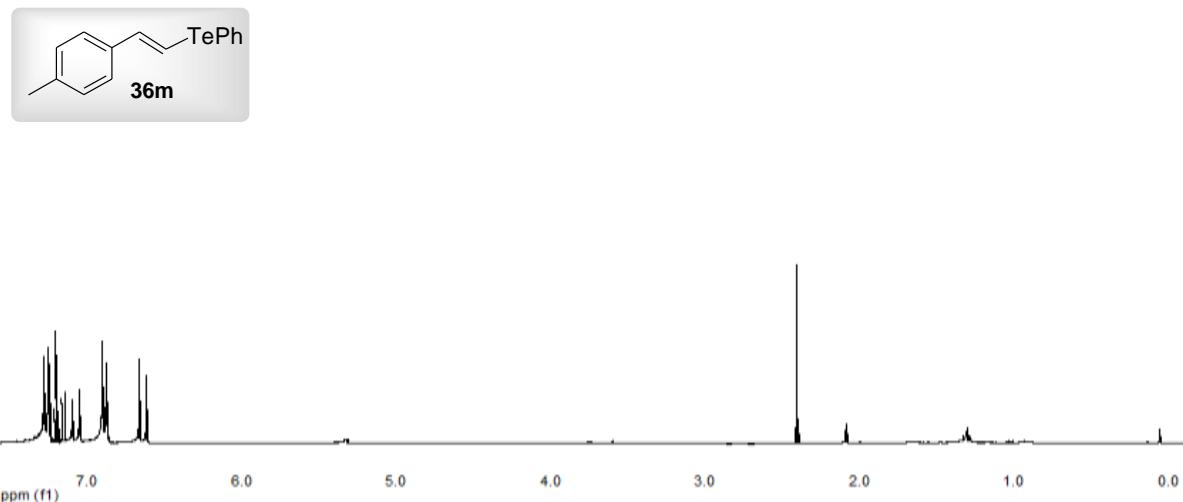
Espectro de RMN ¹³C do composto **36j** em CDCl₃ a 50 MHz.



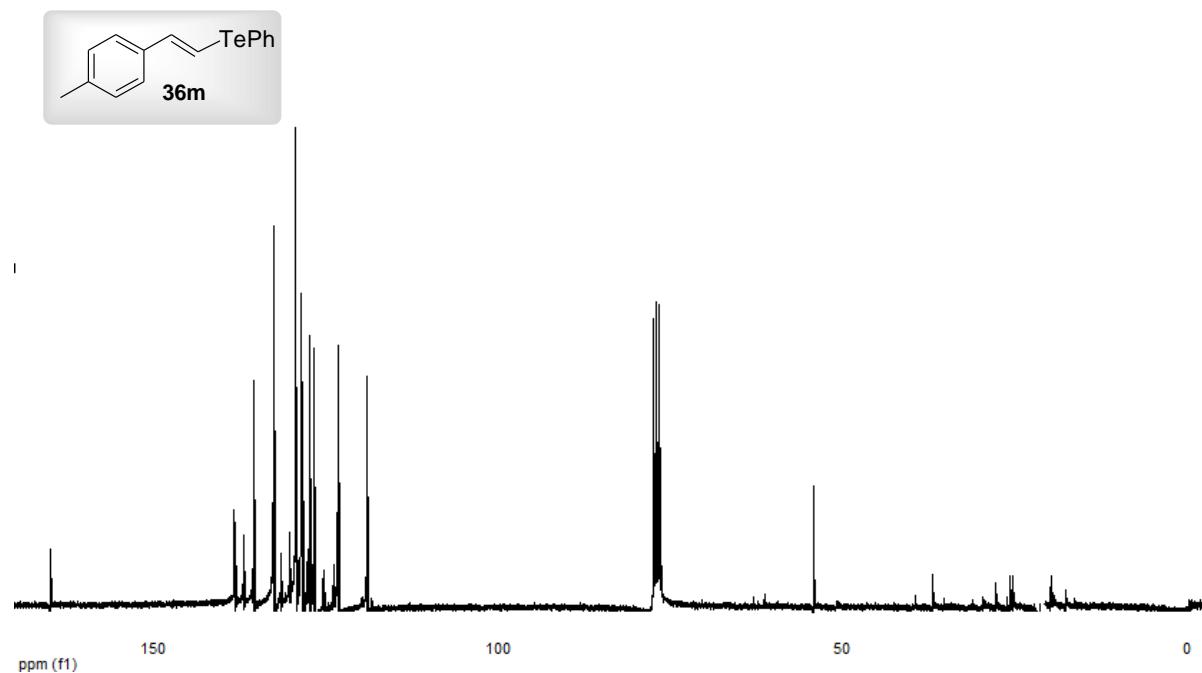
Espectro de RMN ¹H do composto **36l** em CDCl₃ a 200 MHz.



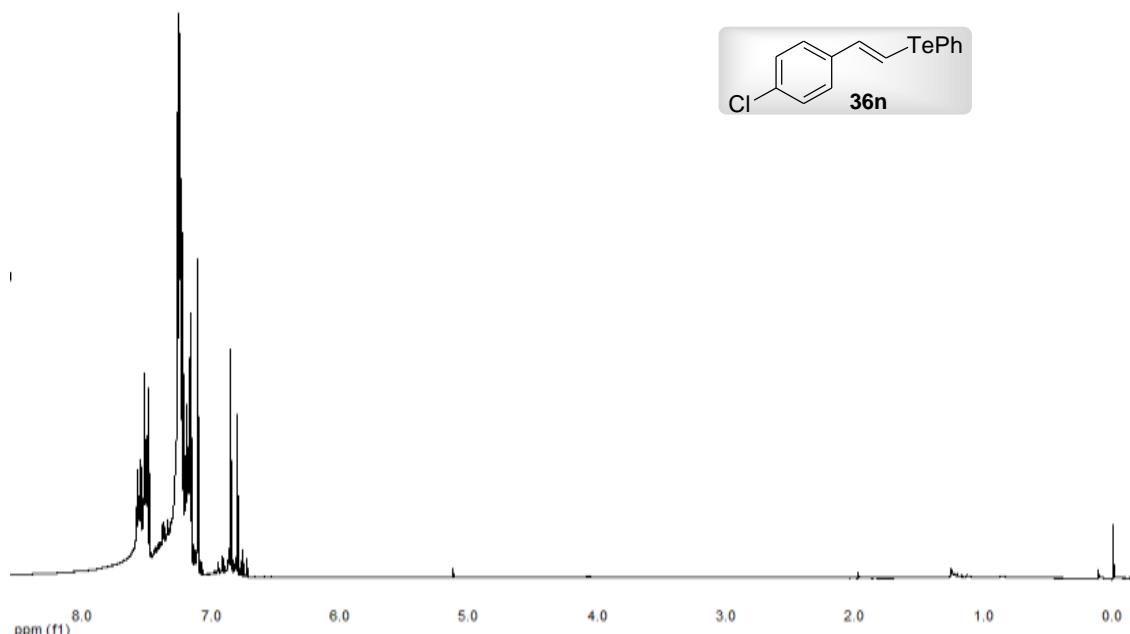
Espectro de RMN ¹³C do composto **36l** em CDCl₃ a 50 MHz.



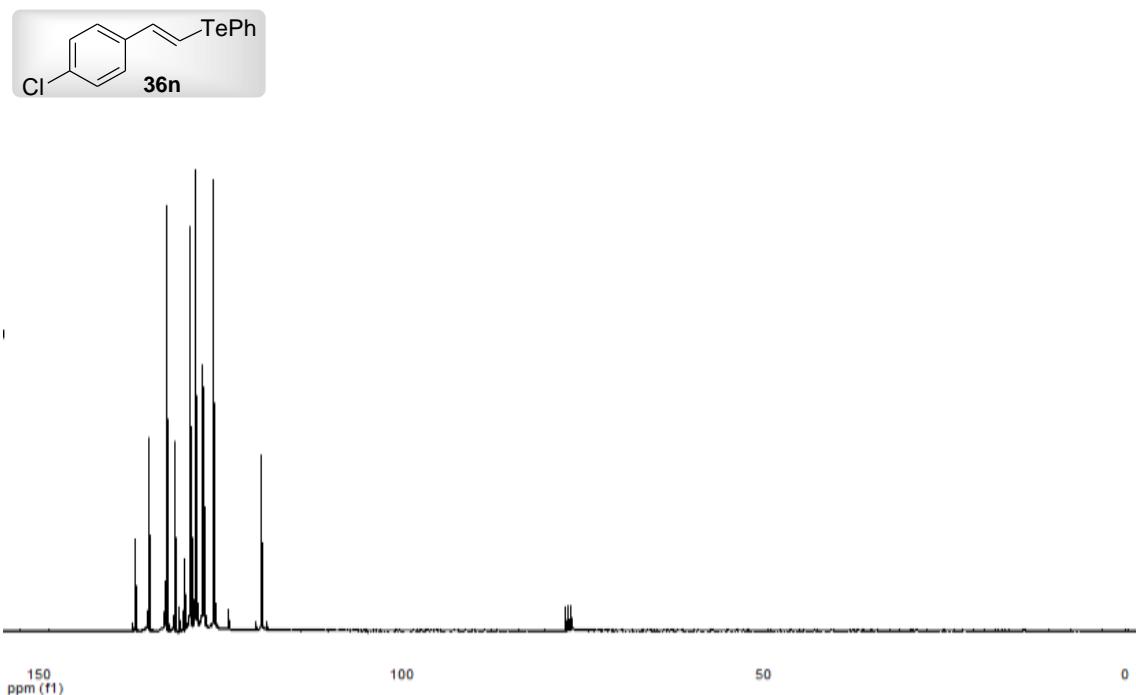
Espectro de RMN ^1H do composto **36m** em CDCl_3 a 200 MHz.



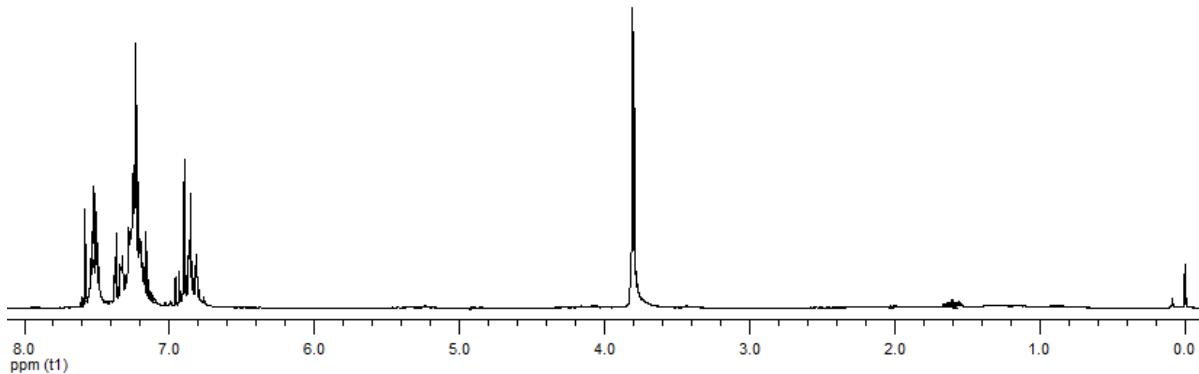
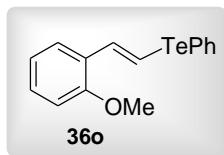
Espectro de RMN ^{13}C do composto **36m** em CDCl_3 a 50 MHz.



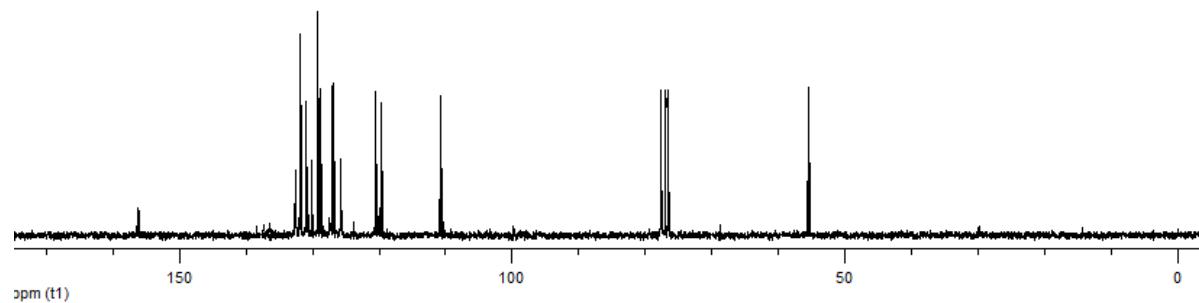
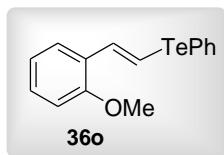
Espectro de RMN ¹H do composto **36n** em CDCl₃ a 200 MHz.



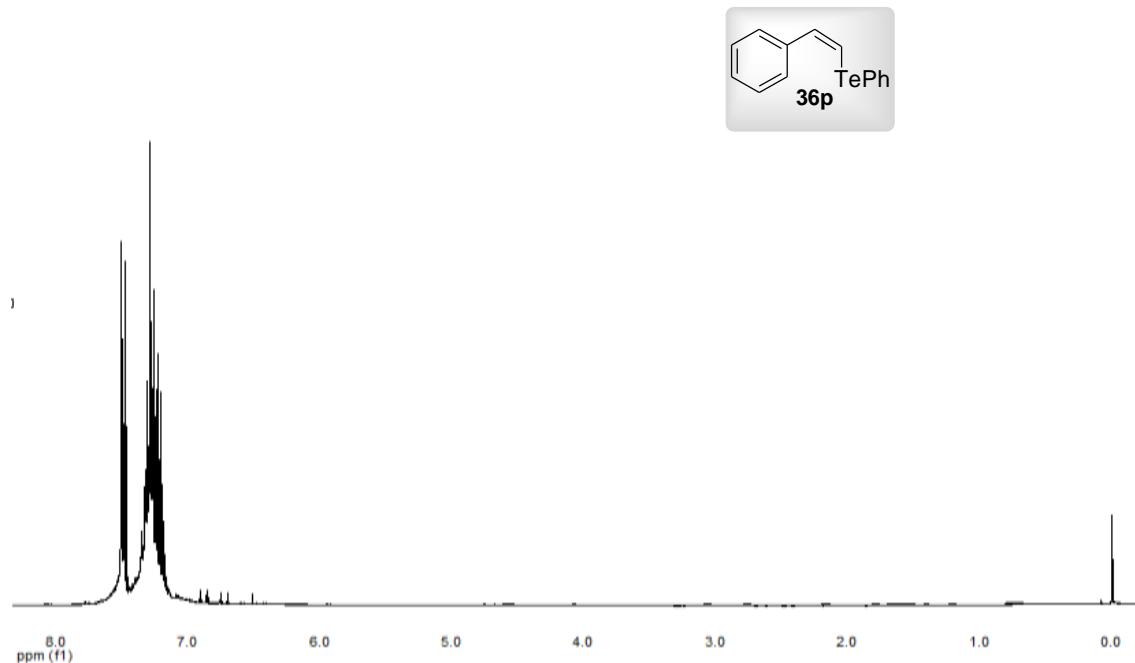
Espectro de RMN ¹³C do composto **36n** em CDCl₃ a 50 MHz.



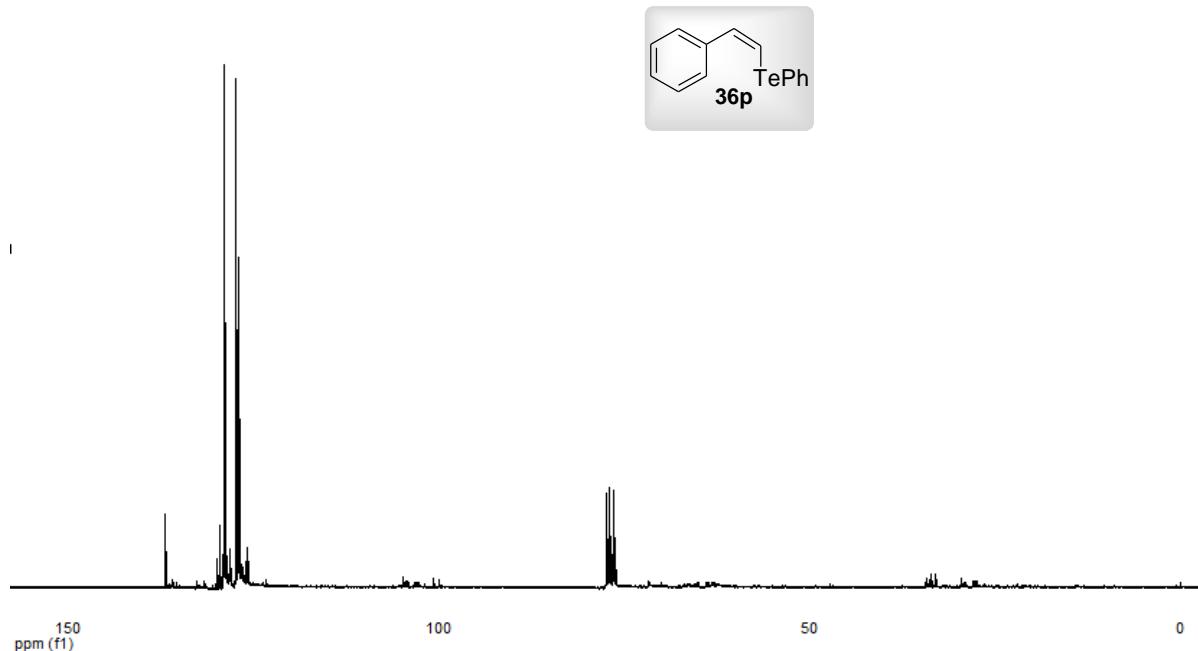
Espectro de RMN ^1H do composto **36o** em CDCl_3 a 200 MHz.



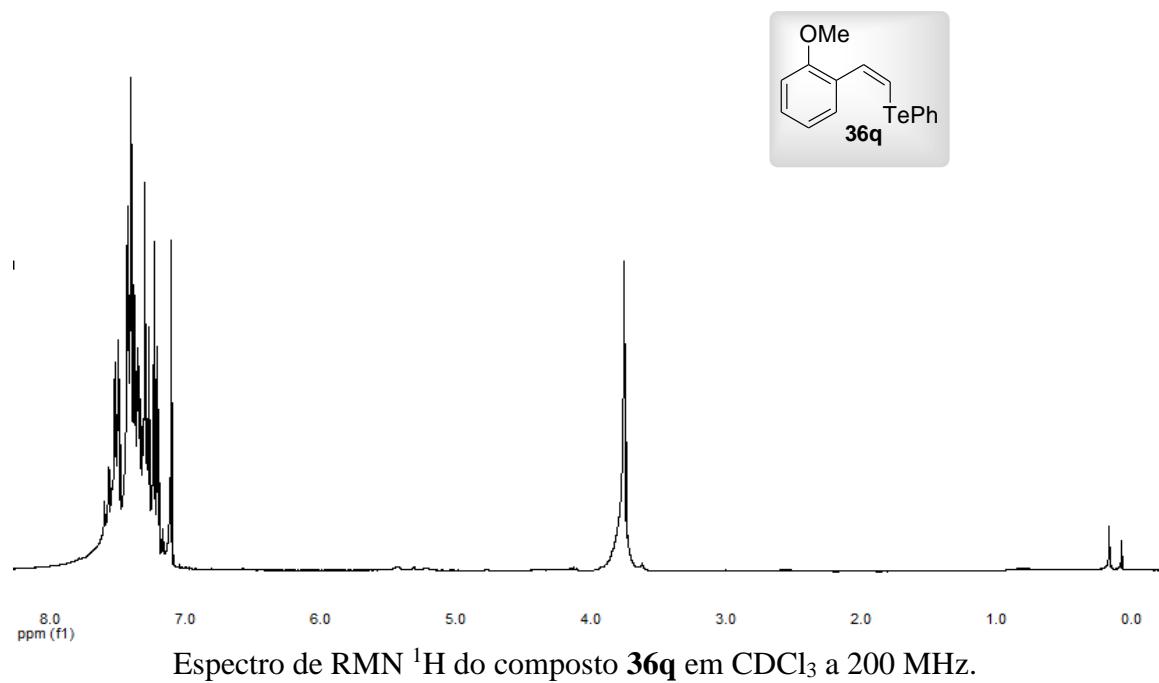
Espectro de RMN ^{13}C do composto **36o** em CDCl_3 a 50 MHz.



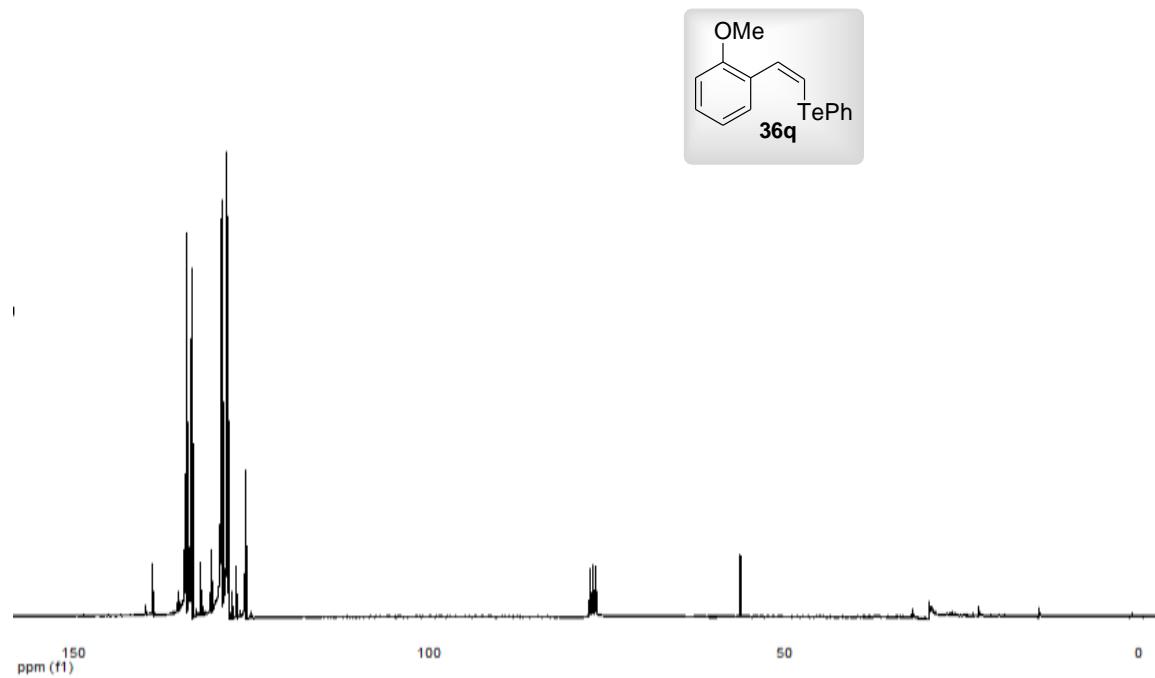
Espectro de RMN ¹H do composto **36p** em CDCl₃ a 200 MHz.



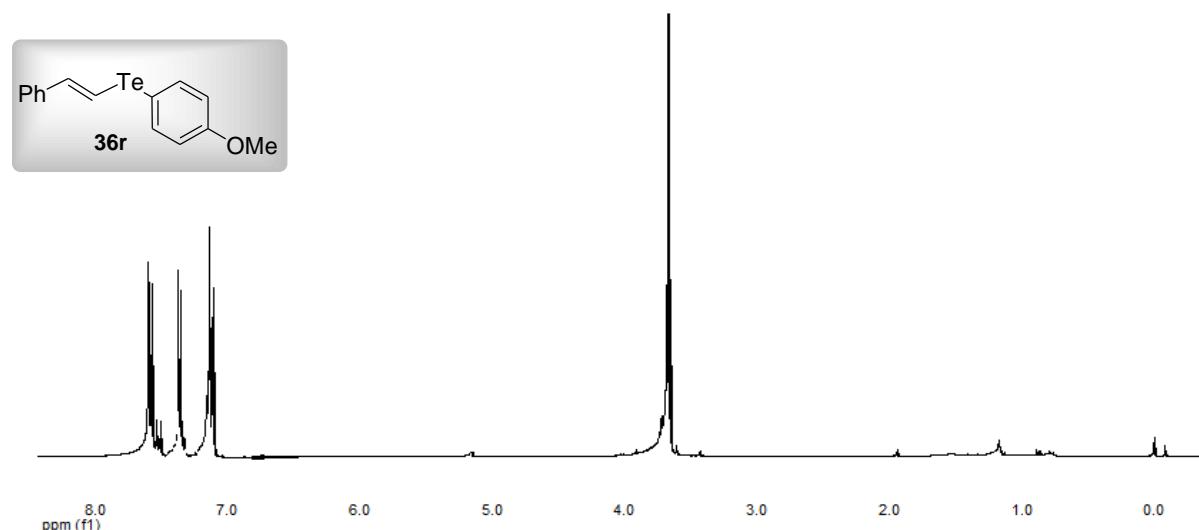
Espectro de RMN ¹³C do composto **36p** em CDCl₃ a 50 MHz.



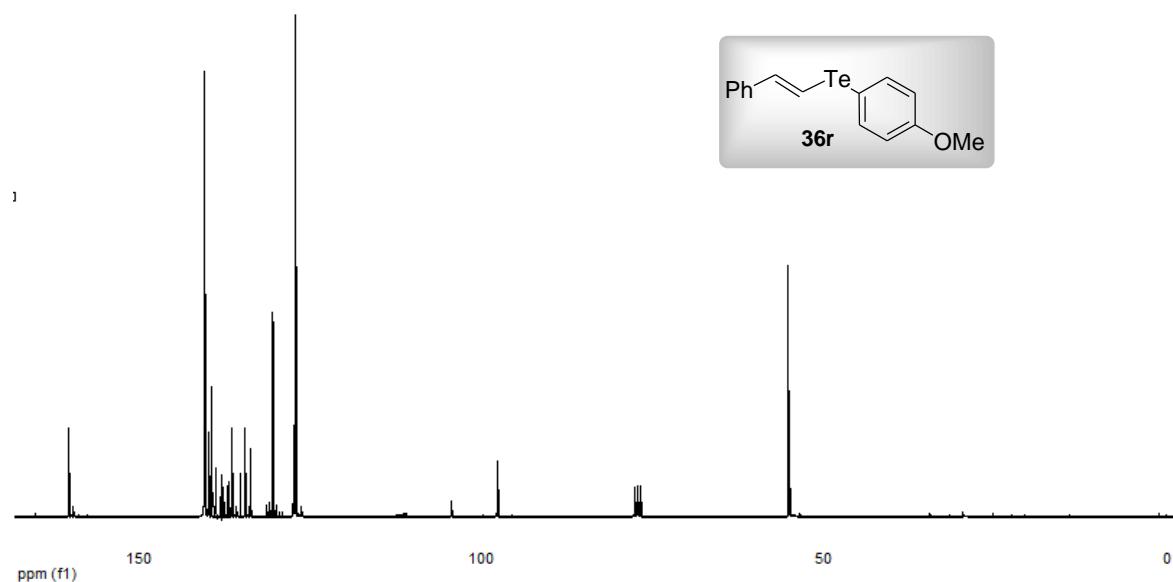
Espectro de RMN ¹H do composto **36q** em CDCl₃ a 200 MHz.



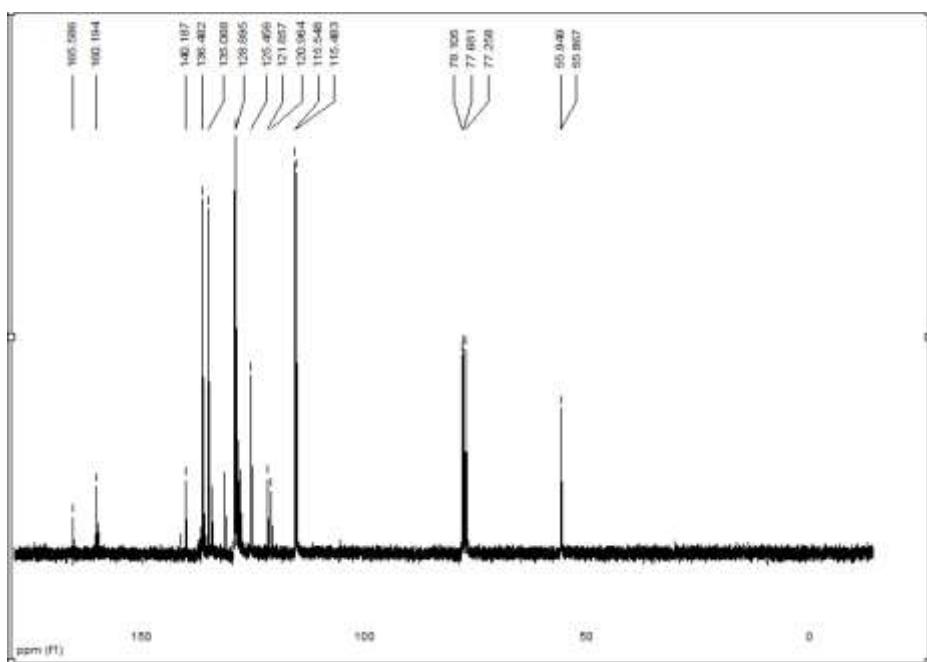
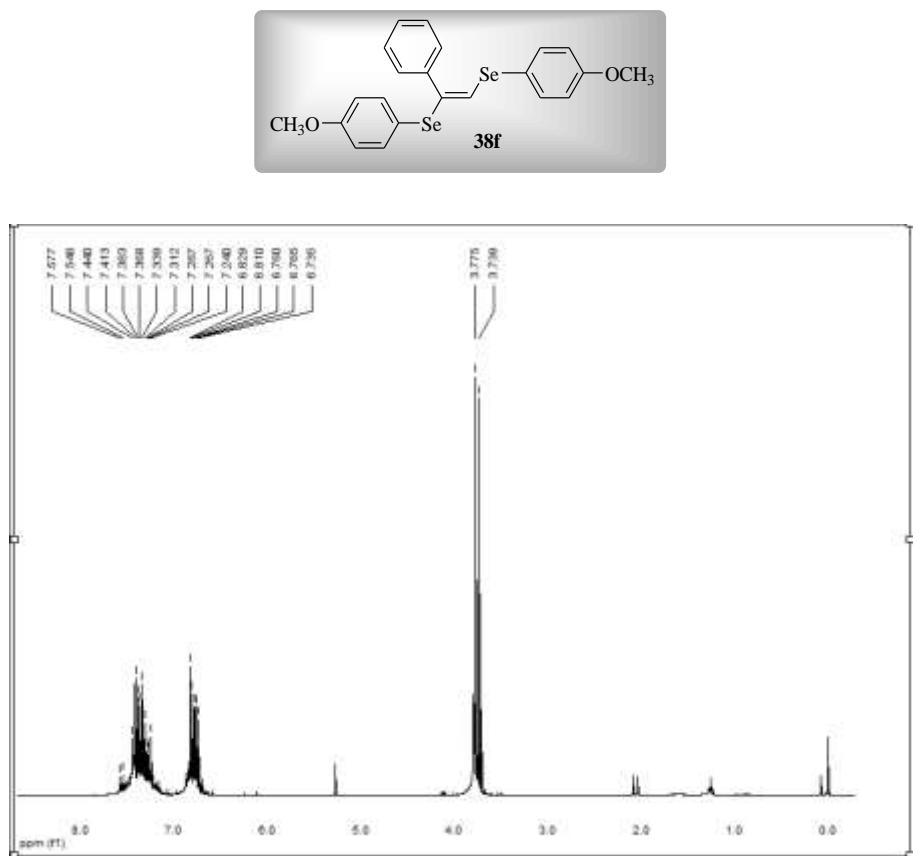
Espectro de RMN ¹³C do composto **36q** em CDCl₃ a 50 MHz.

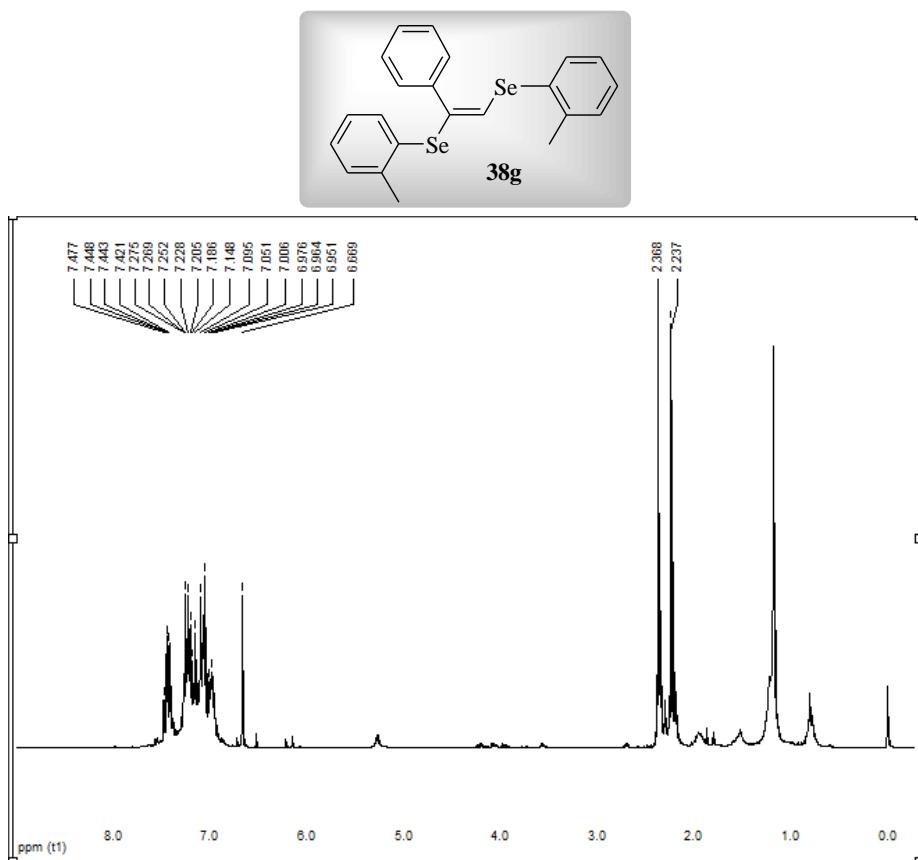


Espectro de RMN ^1H do composto **36r** em CDCl_3 a 200 MHz.

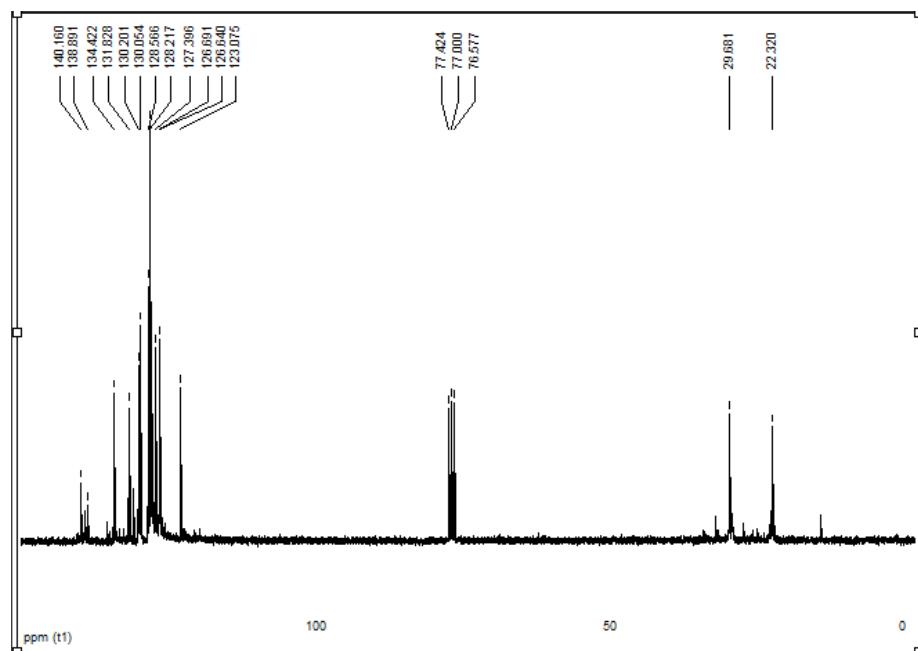


Espectro de RMN ^{13}C do composto **36r** em CDCl_3 a 50 MHz.

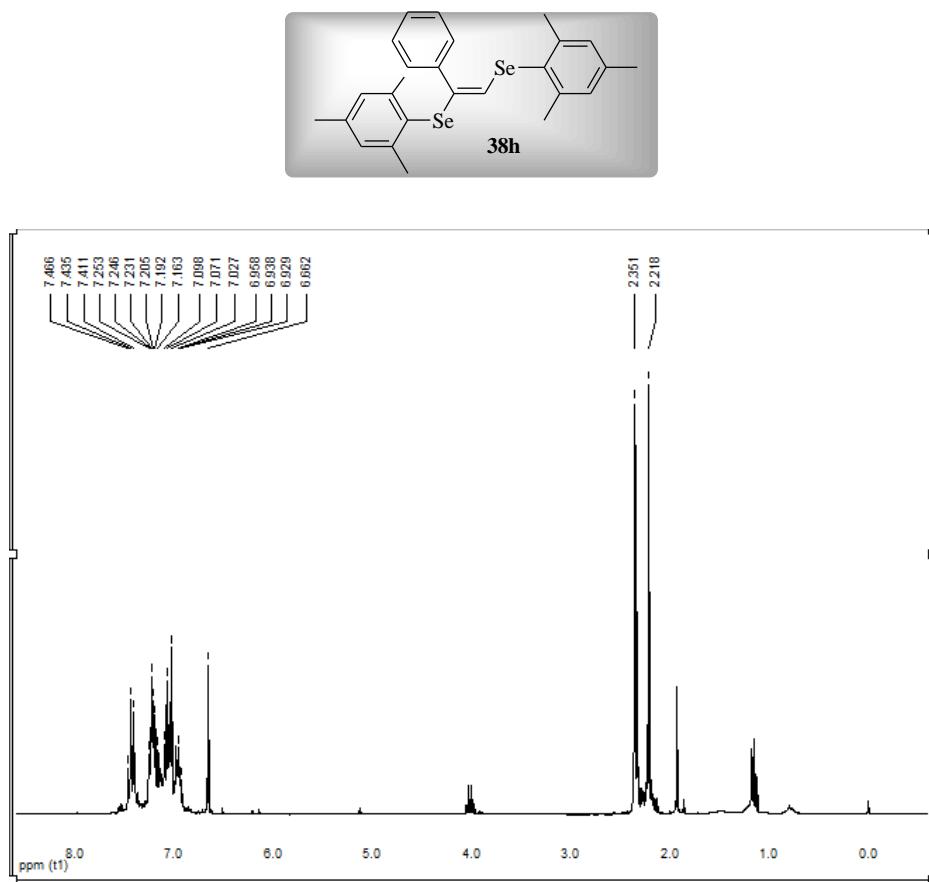




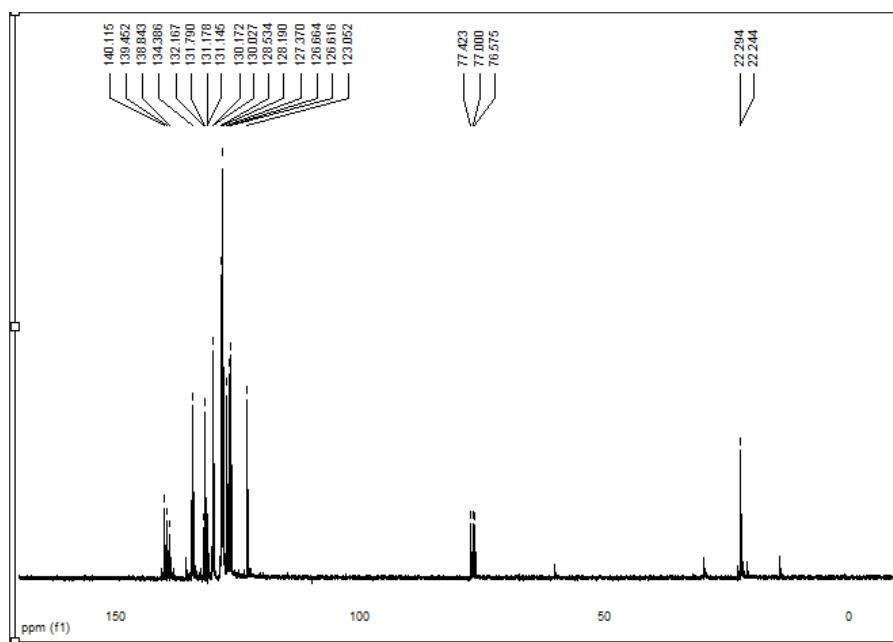
Espectro de RMN ^1H do composto **38g** em CDCl_3 a 300 MHz.



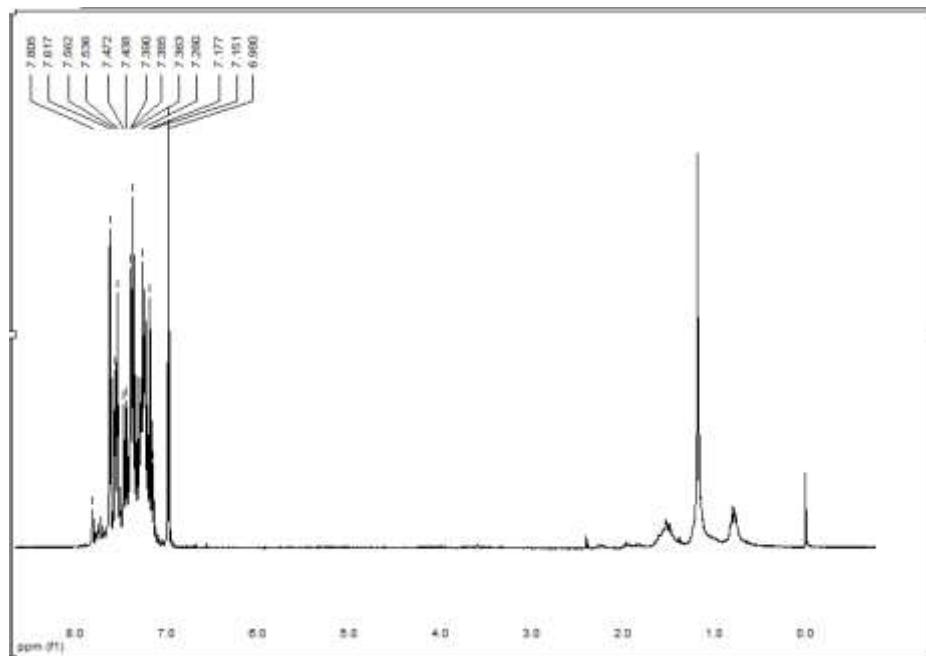
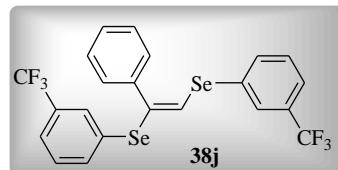
Espectro de RMN ^{13}C do composto **38g** em CDCl_3 a 75 MHz.



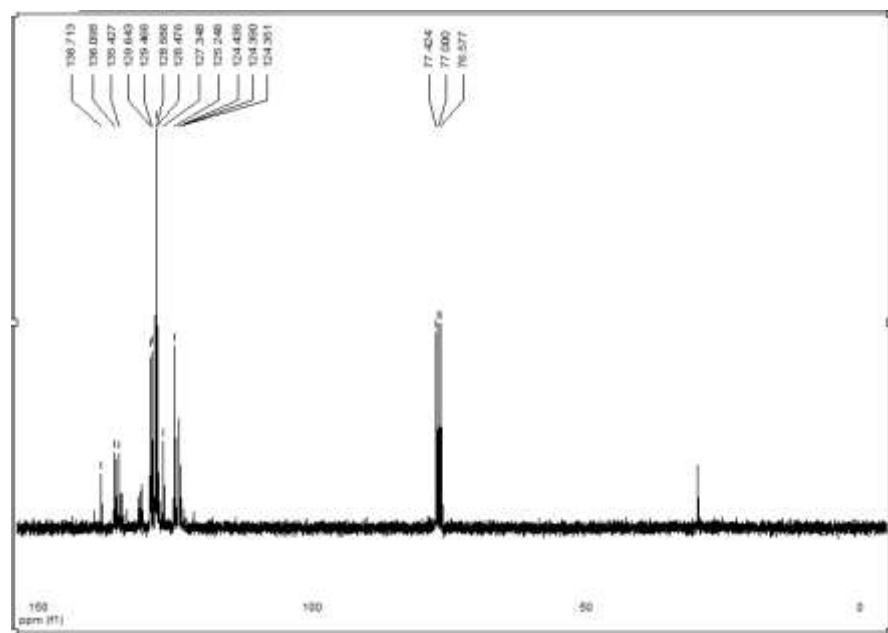
Espectro de RMN ^1H do composto **38h** em CDCl_3 a 300 MHz.



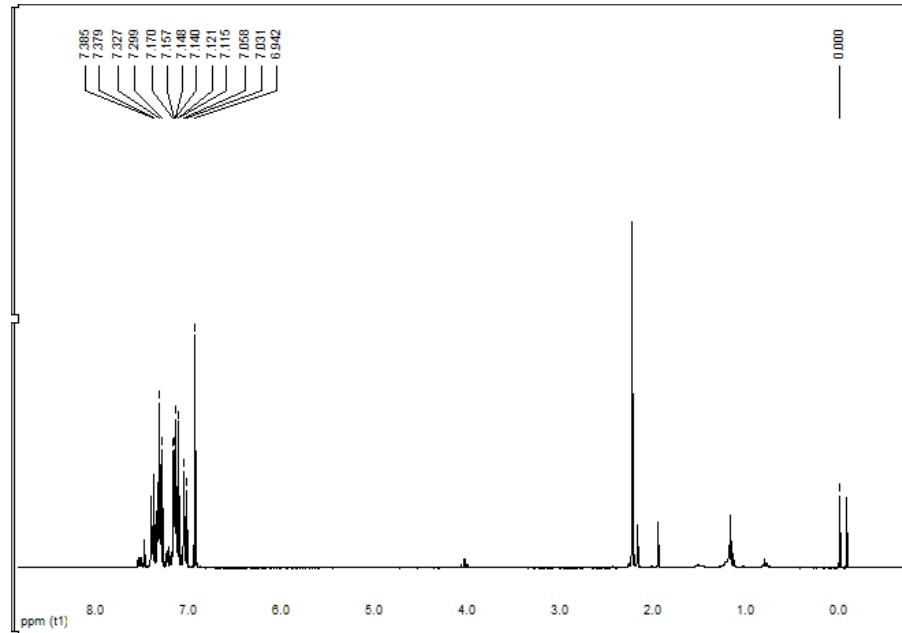
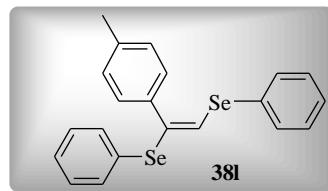
Espectro de RMN ^{13}C do composto **38h** em CDCl_3 a 75 MHz.



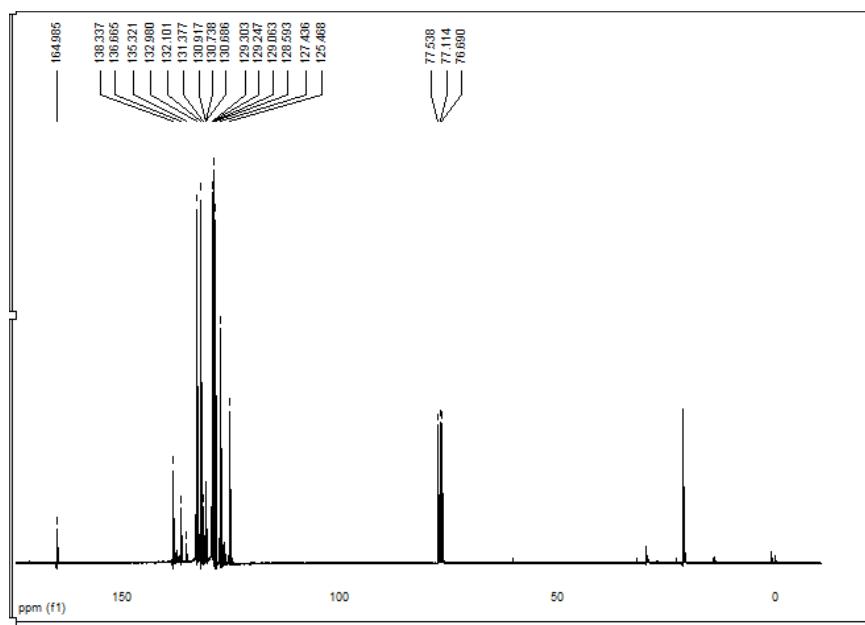
Espectro de RMN ^1H do composto **38j** em CDCl_3 a 300 MHz.



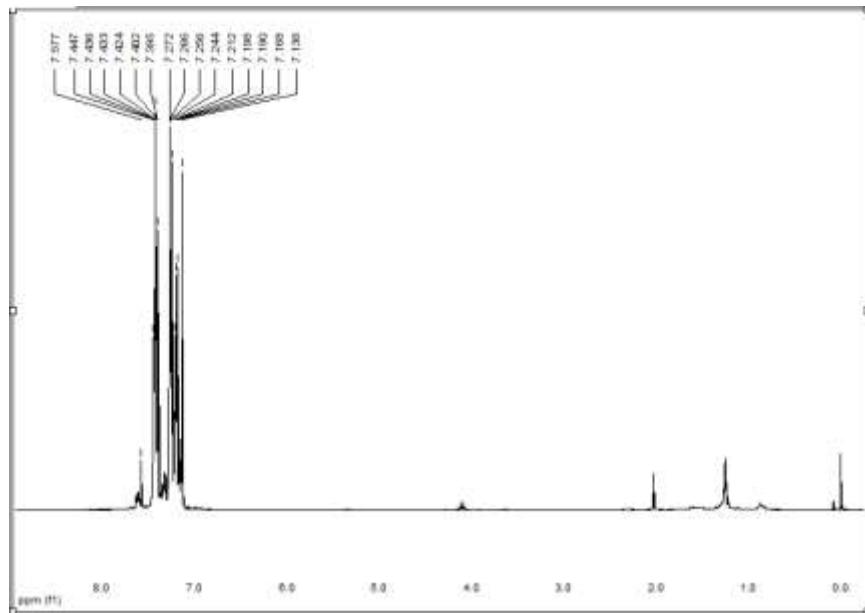
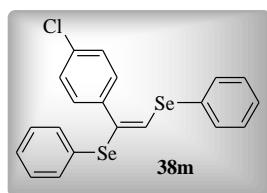
Espectro de RMN ^{13}C do composto **38j** em CDCl_3 a 75 MHz.



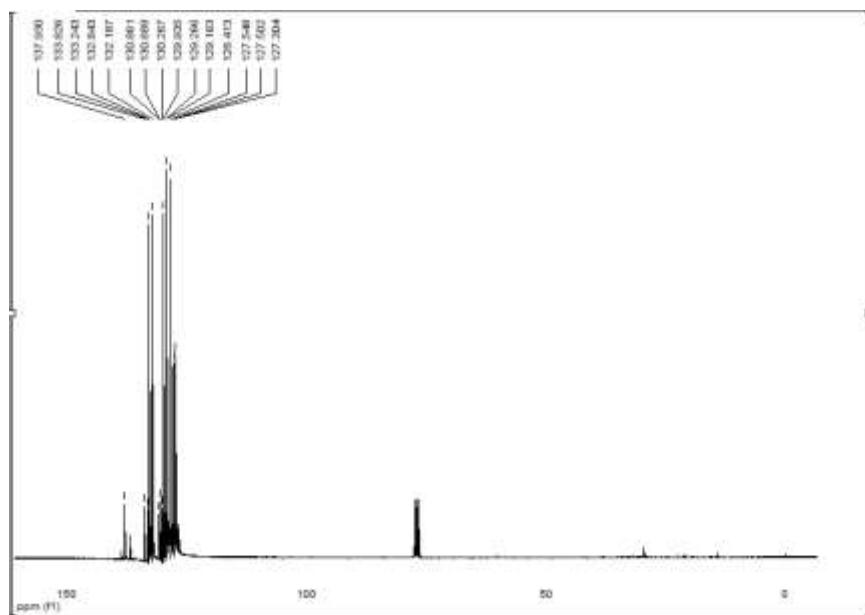
Espectro de RMN ^1H do composto **38l** em CDCl_3 a 300 MHz.



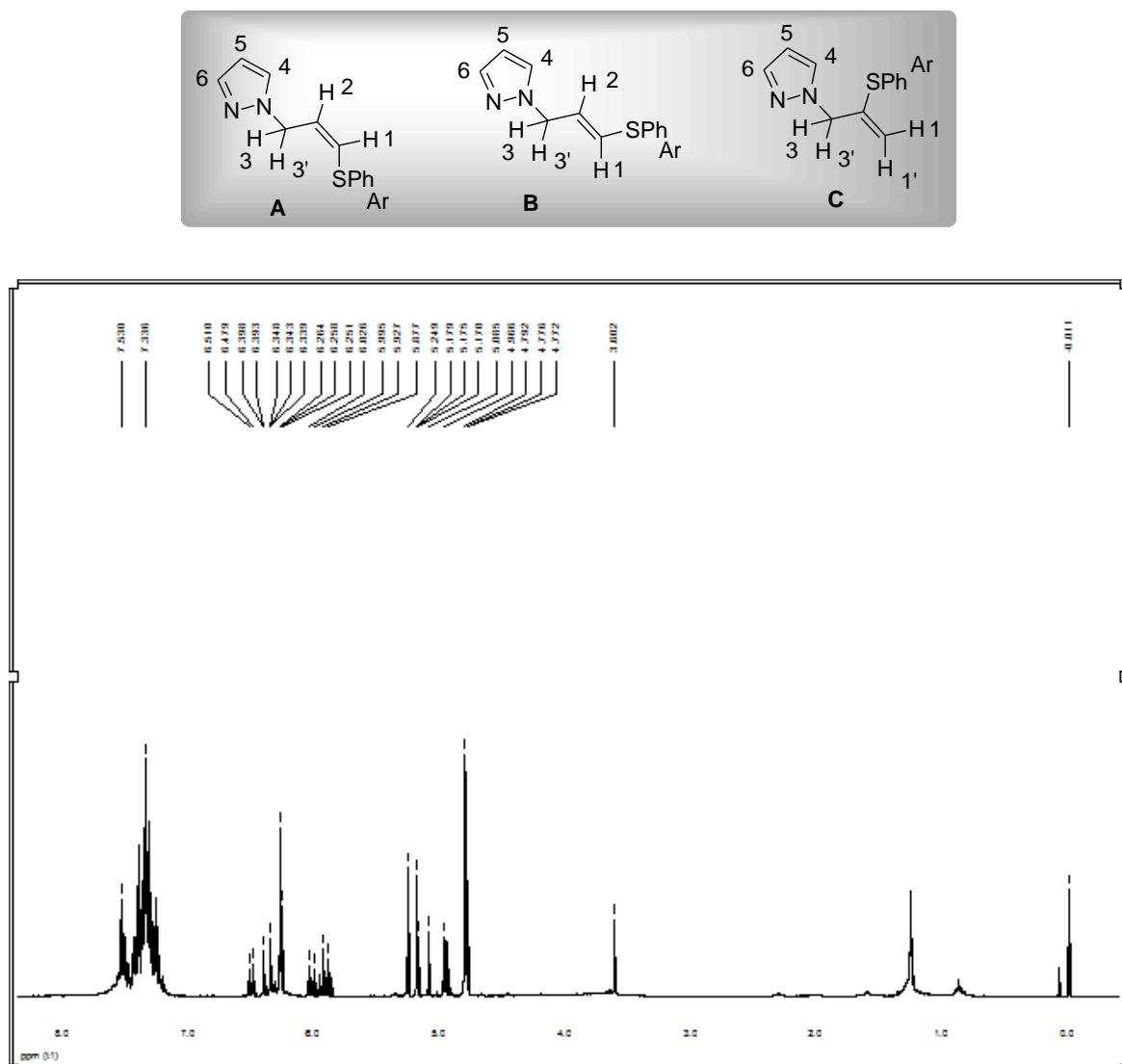
Espectro de RMN ^{13}C do composto **38l** em CDCl_3 a 75 MHz.



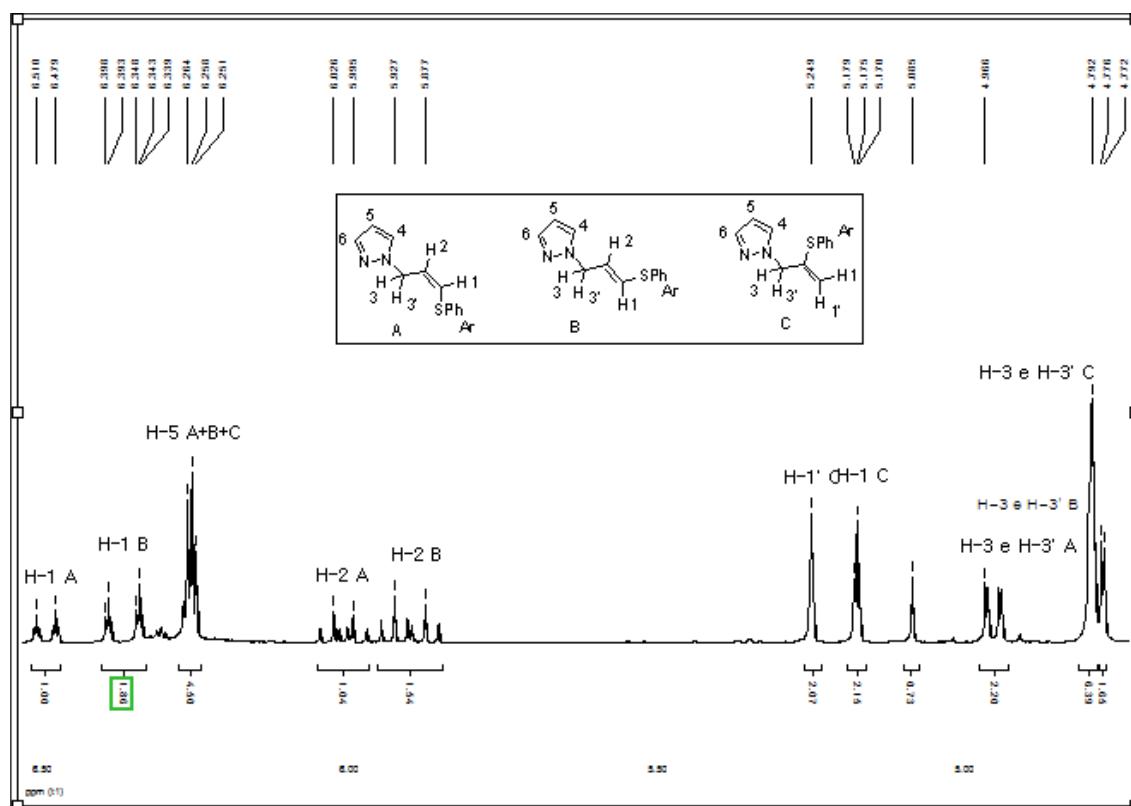
Espectro de RMN ^1H do composto **38m** em CDCl_3 a 300 MHz.



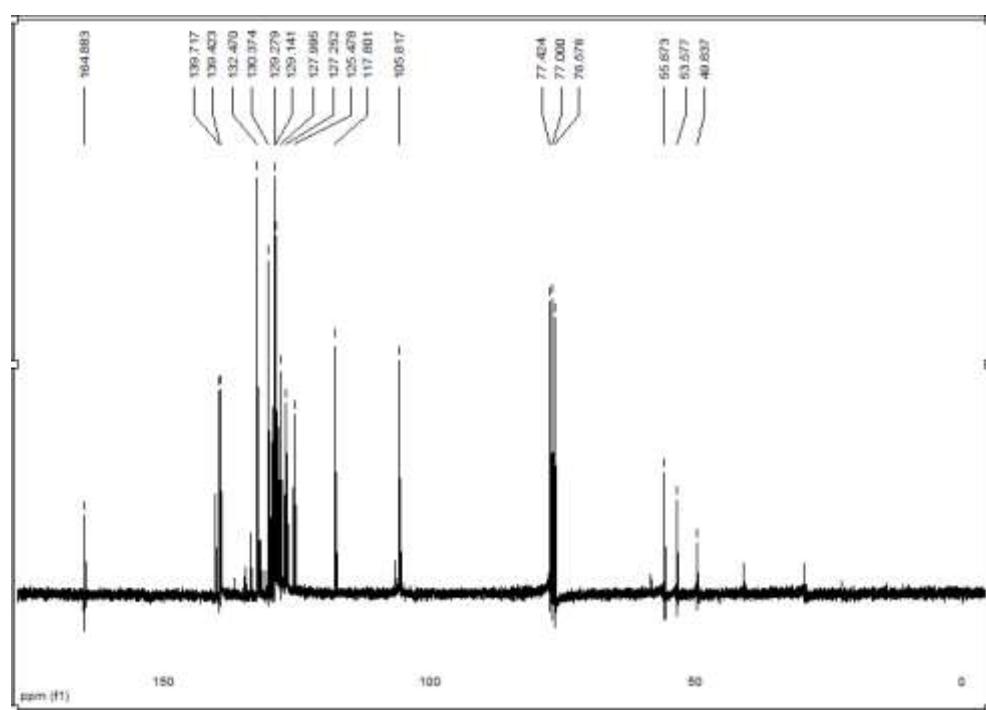
Espectro de RMN ^{13}C do composto **38m** em CDCl_3 a 75 MHz.



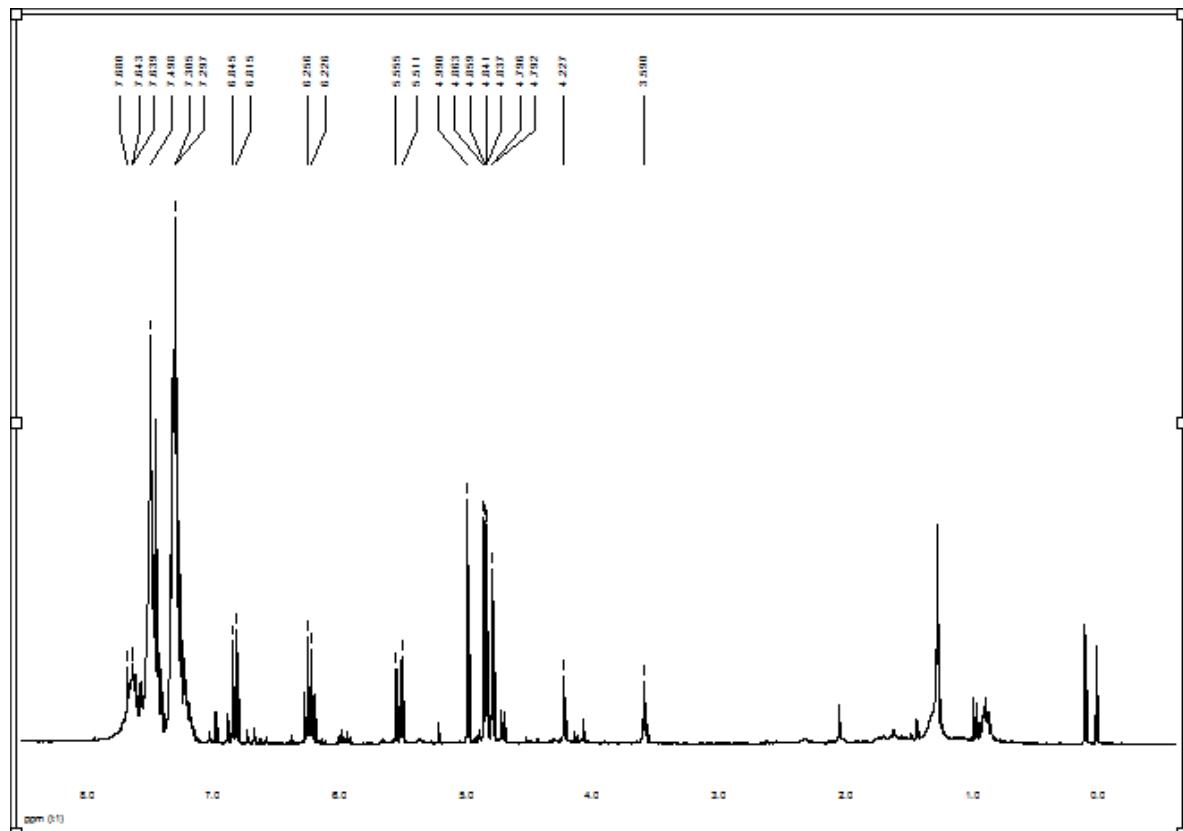
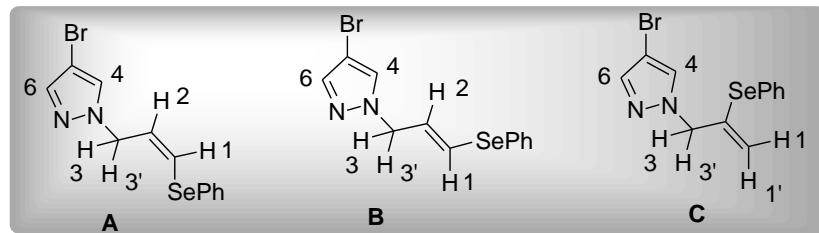
Espectro de RMN ^1H da mistura (Z)-41c + (E)-41c + 42c em CDCl_3 a 300 MHz.



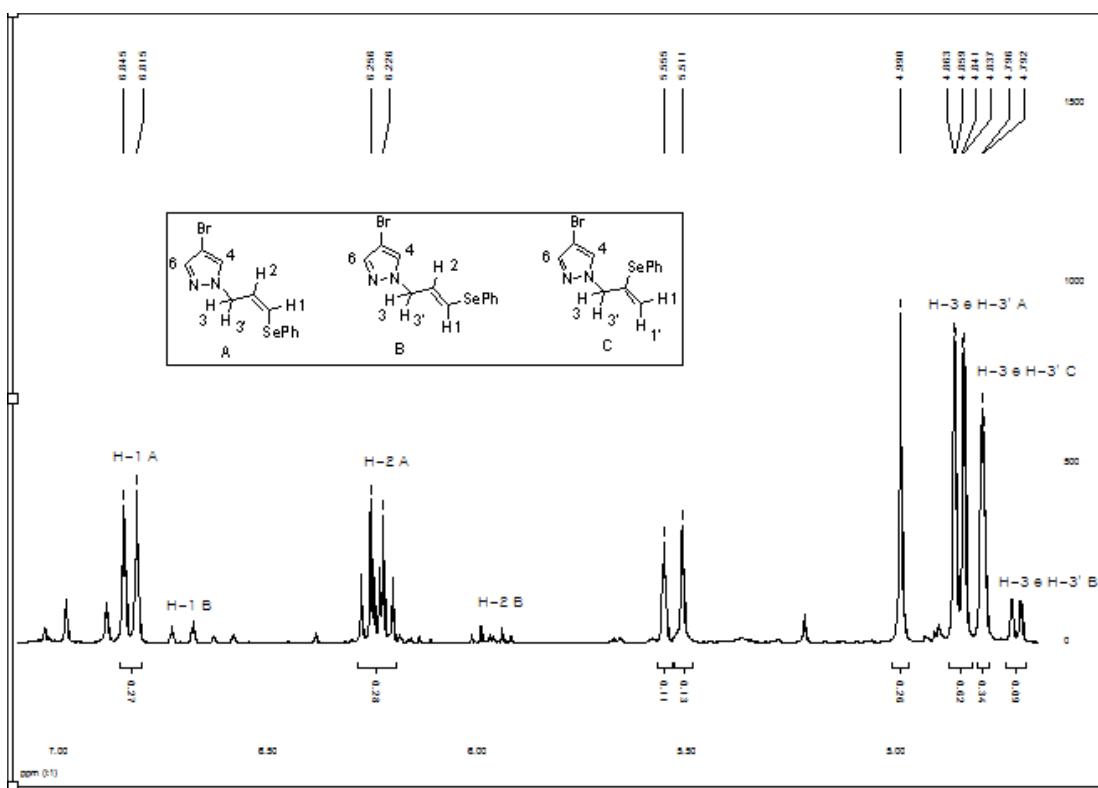
Espectro de RMN ^1H da mistura (Z)-41c + (E)-41c + 42c em CDCl_3 a 300 MHz.



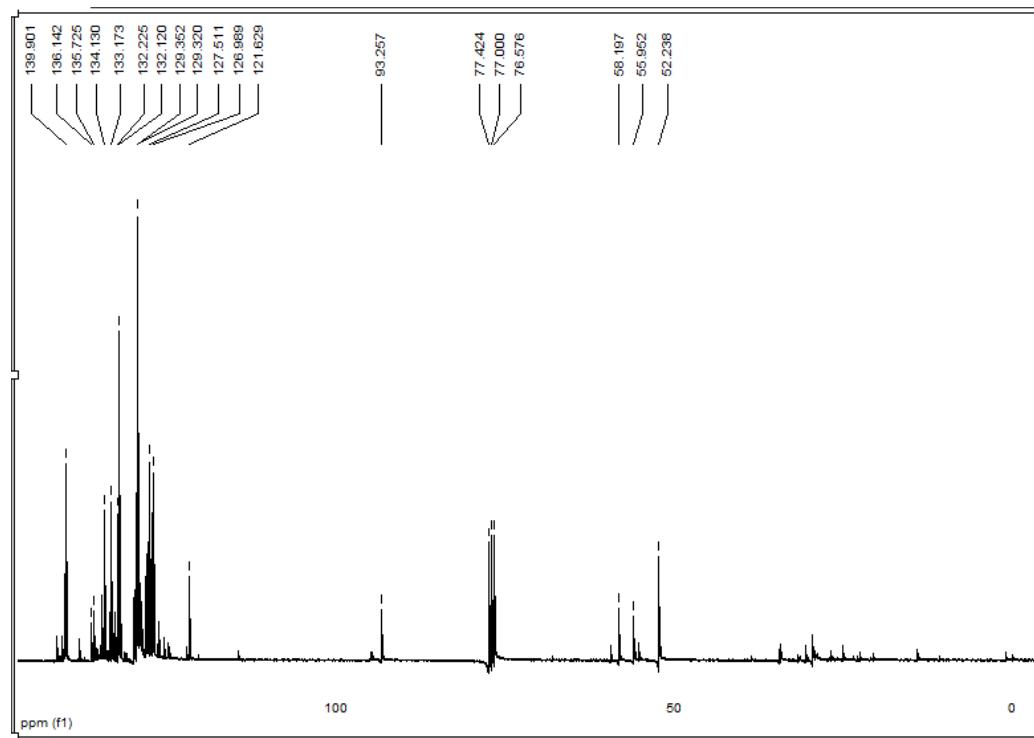
Espectro de RMN ^{13}C da mistura (Z)-41c + (E)-41c + 42c em CDCl_3 a 75 MHz.



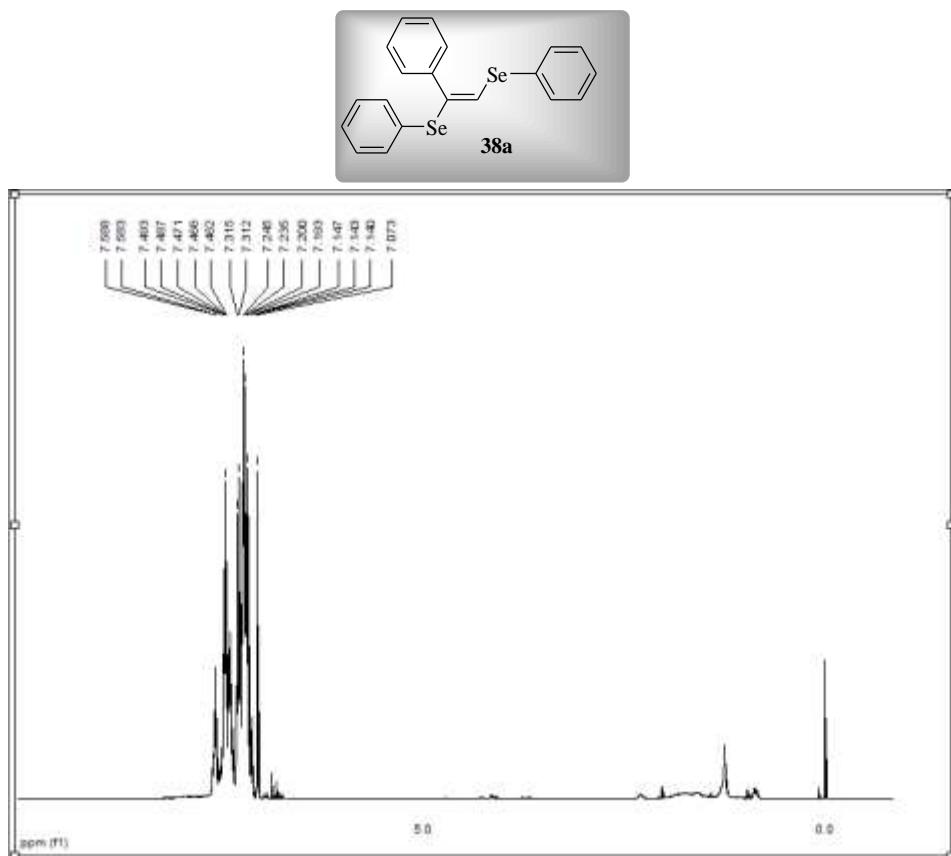
Espectro de RMN ¹H da mistura (Z)-41b + (E)-41b + 42b em CDCl₃ a 300 MHz.



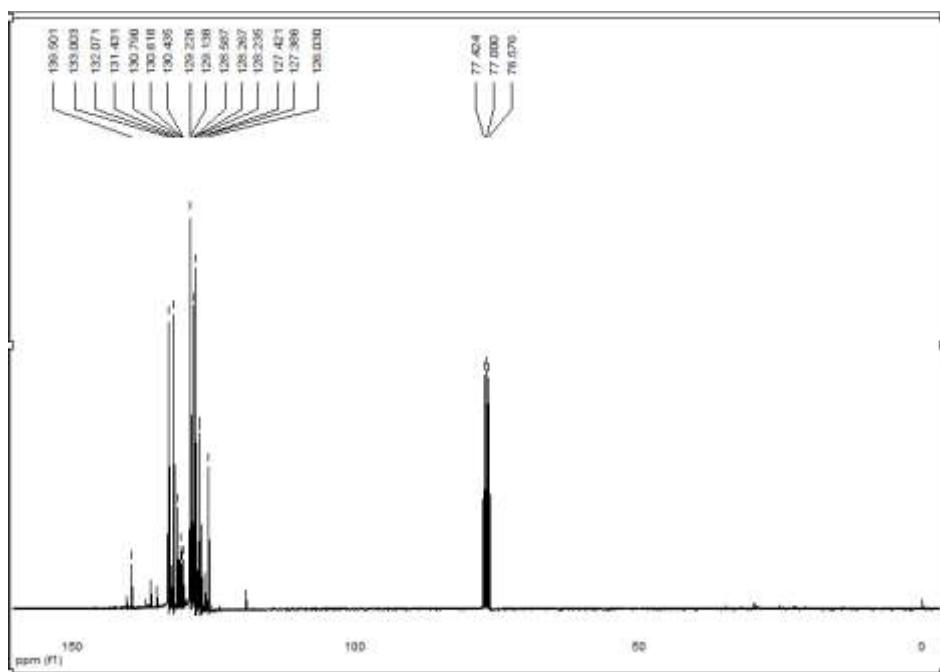
Espectro de RMN ^1H da mistura **(Z)-41b + (E)-41b + 42b** em CDCl_3 a 300 MHz.



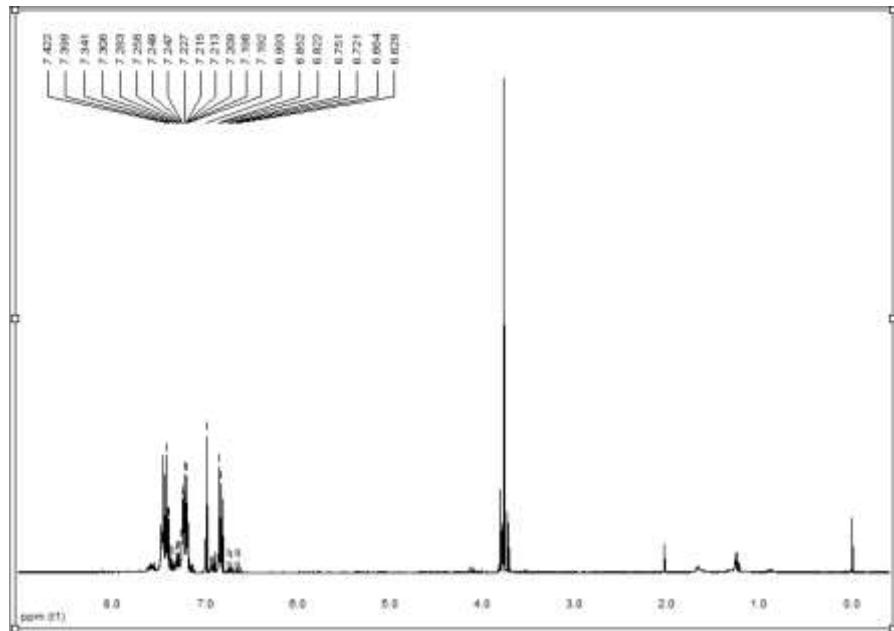
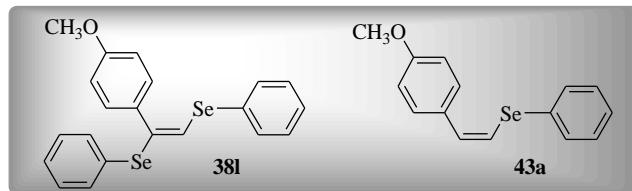
Espectro de RMN ^{13}C da mistura (Z)-**41b** + (*E*)-**41b** + **42b** em CDCl_3 a 75 MHz.



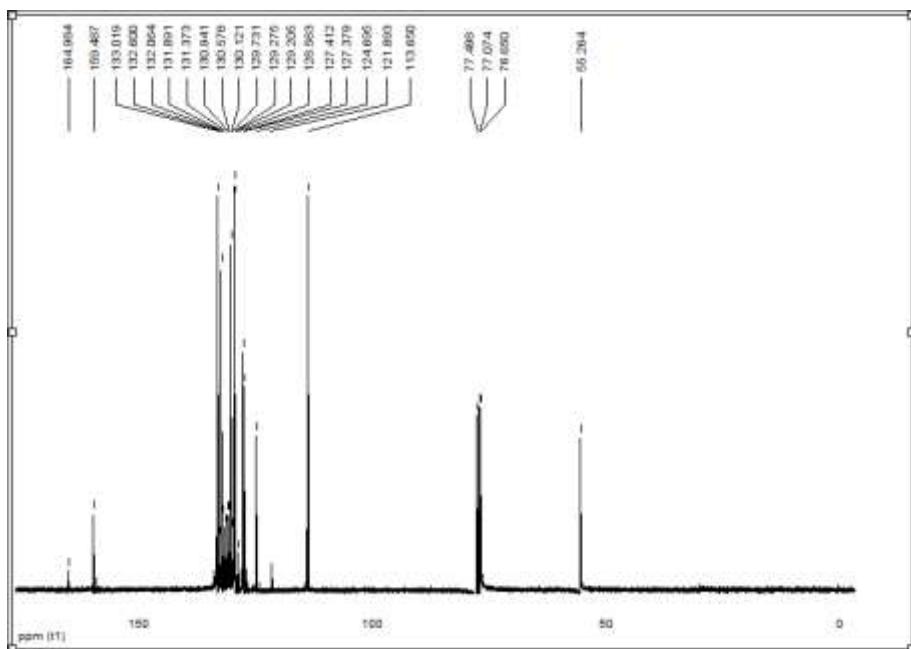
Espectro de RMN ^1H do composto **38a** em CDCl_3 a 200 MHz.



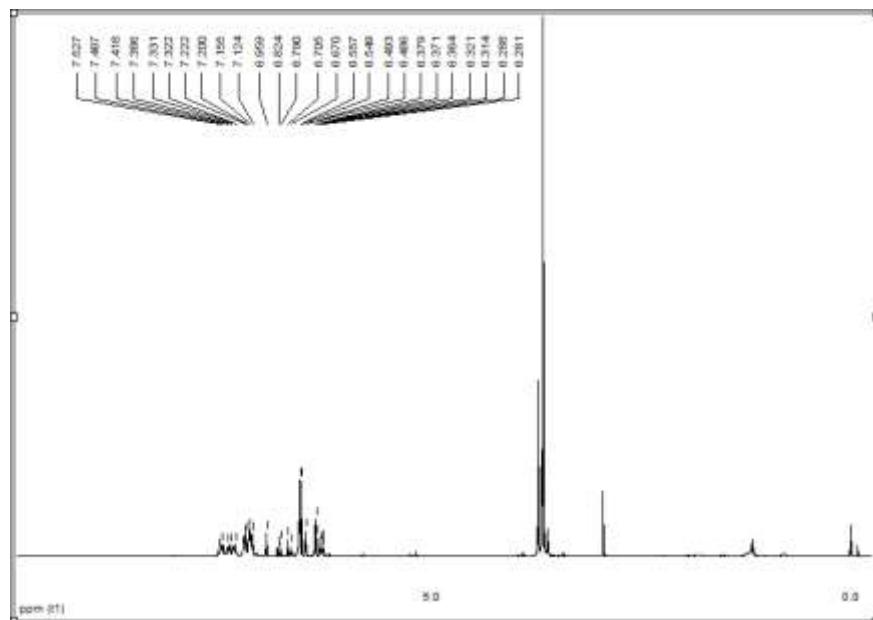
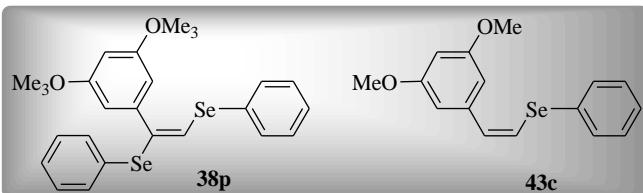
Espectro de RMN ^{13}C do composto **38a** em CDCl_3 a 50 MHz.



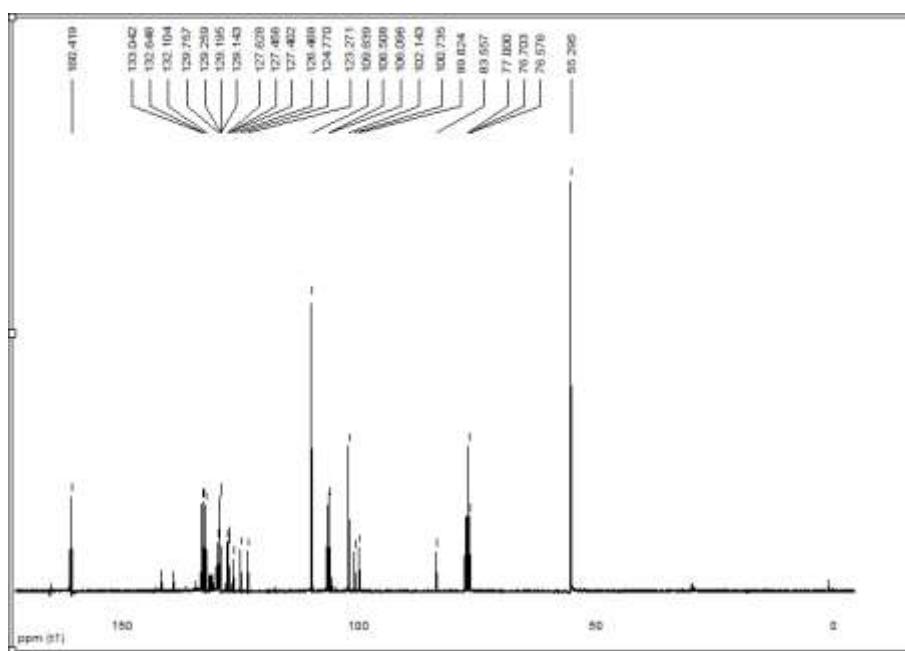
Espectro de RMN ^1H da mistura **38l** + **43a** em CDCl_3 a 200 MHz.



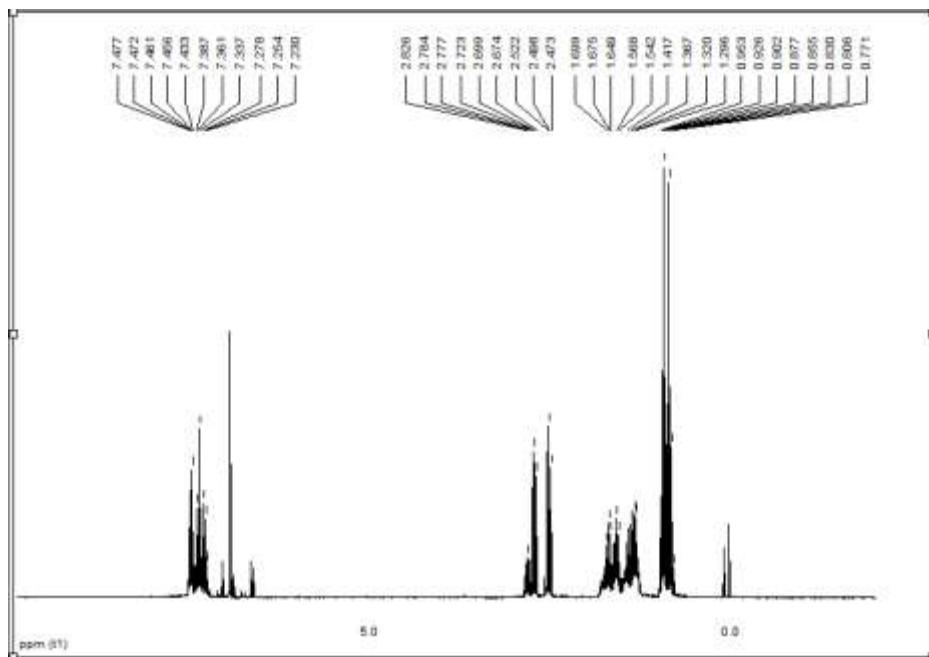
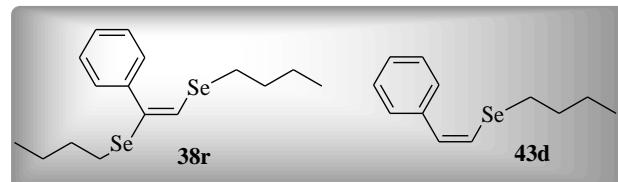
Espectro de RMN ^{13}C do composto **38l** + **43a** em CDCl_3 a 50 MHz.



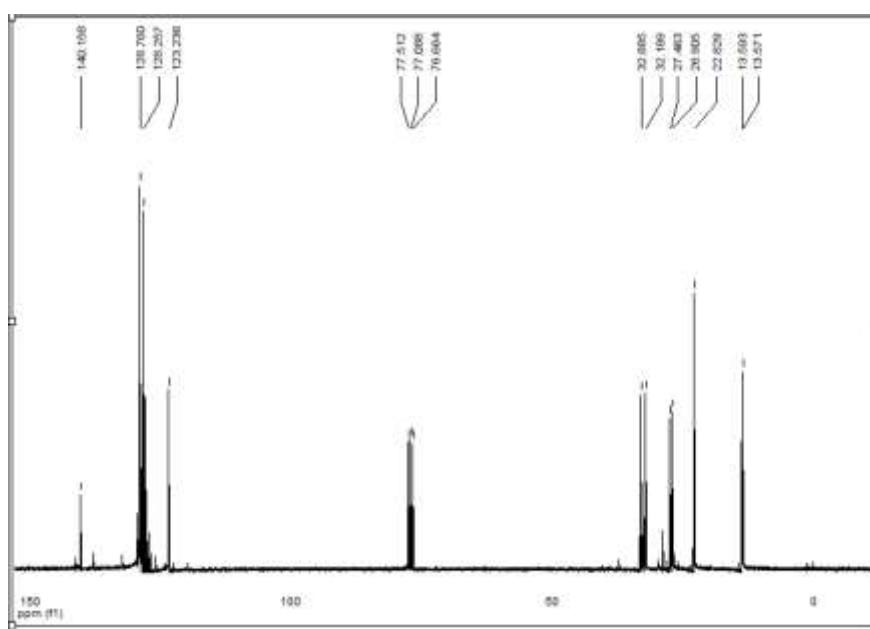
Espectro de RMN ^1H da mistura **38p** + **43c** em CDCl_3 a 200 MHz.



Espectro de RMN ^{13}C da mistura **38p** + **43c** em CDCl_3 a 50 MHz.



Espectro de RMN ¹H da mistura **38r** + **43d** em CDCl₃ a 200 MHz.



Espectro de RMN ¹³C da mistura **38r** + **43d** em CDCl₃ a 50 MHz.

