

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação de Mestrado

Síntese de (*E*)-1-bromo-1-arilselenoalquenos e arilselenocetenocetais a
partir de 1,1-dibromoalquenos

RODRIGO WEBBER

Pelotas, 09 de junho de 2016.

Rodrigo Webber

Síntese de (*E*)-1-bromo-1-arilselenoalquenos e arilselenocetenocetais a partir de 1,1-dibromoalquenos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Pelotas, 09 de junho de 2016.

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

W371s Webber, Rodrigo

Síntese de (E)-1-bromo-arilselenoalquenos e arilselenocetenocetais a partir de 1,1-dibromoalquenos / Rodrigo Webber ; Gelson Perin, orientador ; Juliano Alex Roehrs, coorientador. — Pelotas, 2016.

98 f.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2016.

1. 1,1-dibromoalqueno. 2. 1-halo-1-selenoalqueno. 3. Peg-400. 4. Selenocetenocetais. 5. Hidreto de boro e sódio. I. Perin, Gelson, orient. II. Roehrs, Juliano Alex, coorient. III. Título.

CDD : 540

Rodrigo Webber

Título: Síntese de (*E*)-1-bromo-1-arilselenoalquenos e arilselenocetenocetais a partir de 1,1-dibromoalquenos

Dissertação Aprovada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 09 de junho de 2016.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gelson Perin - Orientador - UFPel

Prof.^a Dr.^a Ethel Antunes Wilhelm - UFPel

Prof. Dr. Diego da Silva Alves - UFPel

AGRADECIMENTOS

A Deus por me manter no caminho, independente de todos os obstáculos nessa cruzada.

A minha família que me apoia em todas as minhas empreitadas e decisões.

Ao professor Perin, meus agradecimentos pela ajuda e ensinamento ao longo de toda minha iniciação científica e mestrado. Aos professores Eder, Diego, Raquel e Ricardo por toda a ajuda que ao longo desses anos.

Ao professor Juliano Rohers pelos seus ensinamentos tanto na parte teórica, quanto experimental.

Aos grandes amigos e irmãos que tenho: Jéssica Castro Nunes e Eliezer Alves Martins que estiveram sempre torcendo pelo meu sucesso.

Aos colegas do LASOL.

A Djanira e todo o corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Química da UFPel.

À CAPES, FINEP, CNPq e à FAPERGS pelo auxílio financeiro durante esses anos.

“A imaginação é mais importante que a ciência,
Porque a ciência é limitada,
Ao passo que a imaginação abrange o mundo inteiro.” – Albert Einstein

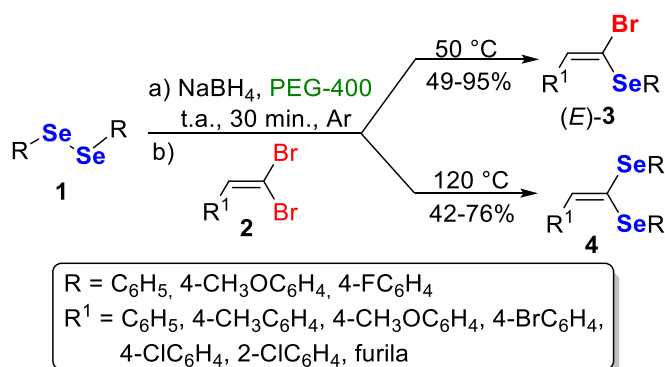
RESUMO

Título: Síntese de (*E*)-1-bromo-1-arilselenoalquenos e arilselenocetenocetais a partir de 1,1-dibromoalquenos

Autor: Rodrigo Webber

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

No presente trabalho, foi desenvolvida uma metodologia em meio livre de metal, baseada na reação de disselenetos de diarila **1** e 1,1-dibromoalquenos **2** para sintetizar (*E*)-1-bromo-1-selenoalquenos **3** e arilselenocetenocetais **4**. Neste procedimento foi empregado diferentes espécies nucleofílicas de selênio, geradas *in situ*, a partir dos disselenetos de diarila **1** correspondentes utilizando hidreto de boro e sódio (NaBH₄) como agente redutor, polietilenoglicol-400 (PEG-400) como solvente e 1,1-dibromoalquenos **2** diferentemente substituídos. Os compostos **3** e **4** foram obtidos de forma seletiva através do controle estequiométrico e da temperatura da reação. Quando foi utilizado 1,0 equiv. dos disselenetos de diarila **1** à temperatura de 50 °C, foi possível obter nove (*E*)-1-bromo-1-selenoalquenos **3** em bons rendimentos (49-95%) e com tempos reacionais que variaram de 0,5 a 2,0 h. Por outro lado, ao utilizar 2,2 equiv. dos disselenetos de diarila **1** à 120 °C, foram obtidos eficientemente cinco arilselenocetenocetais **4** com rendimentos que variaram de 42% a 76% e com tempos reacionais de 1,0 a 3,5 h.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado em Química

Pelotas, 09 de junho de 2016.

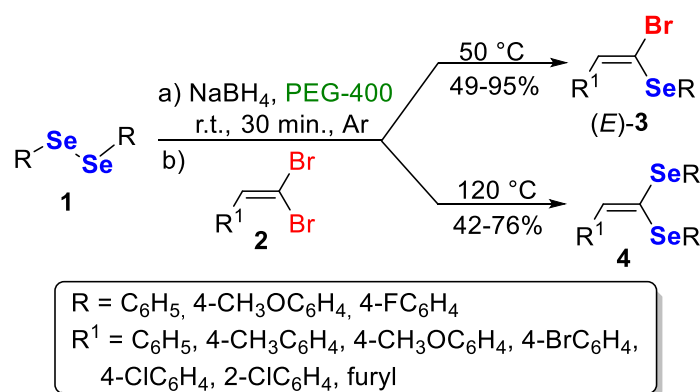
ABSTRACT

Title: Synthesis of (*E*)-1-bromo-1-arylselenealkenes and arylseleneketeneacetals from 1,1-dibromoalkenes

Author: Rodrigo Webber

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

In this work, a metal-free methodology was developed by reaction between diaryl diselenides **1** and 1,1-dibromo-alkenes **2** to synthesize (*E*)-1-bromo-1-selenealkenes **3** and ketene selenoacetals **4**. The protocols employed a diverse array of nucleophilic selenium species, generated *in situ* from the corresponding diaryl diselenides **1** using sodium borohydride (NaBH₄) as a reducing agent in polyethylene glycol-400 (PEG-400) as solvent and differently substituted 1,1-dibromoalkenes **2**. The compounds **3** and **4** were selectively obtained by simple stoichiometry and temperature-controlling reaction. When 1 equiv. of diaryl diselenides **1** were used, nine (*E*)-1-bromo-1-selenealkenes **3** were formed in good yields (49-95%) at 50 °C using conventional heating over a reaction period of 0.5 to 2.0 h. On the other hand, when 2.2 equiv. of diaryl diselenides **1** were used at 120 °C, five ketene selenoacetals **4** were efficiently obtained in a range of 42% to 76% yield, over a period of 1.0 to 3.5 h.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Master Dissertation in Chemistry

Pelotas, 09 June 2016.

Índice

AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO.....	vi
ABSTRACT	vii
ÍNDICE DE TABELAS	x
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xiii
1. Introdução e Objetivos.....	2
2. Revisão da Literatura	6
2.1. <i>Obtenção de selenoalquenos.....</i>	<i>7</i>
2.1.1. Síntese de 1-halo-1-selenoalqueno	21
2.1.2. Síntese de selenocetenocetais	25
2.2. <i>Síntese de organocalcogênios utilizando PEG-400</i>	<i>28</i>
2.2.1 Síntese de calcogenoalquenos e derivados utilizando PEG-400	35
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	40
3.1. <i>Síntese de (E)-1-bromo-1-aryl-selenoalquenos.....</i>	<i>41</i>
4. Considerações Finais	52
5. Parte Experimental	54
5.1. <i>Materiais e Métodos</i>	<i>55</i>
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	55
5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução	55
5.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução.....	55
5.1.4. Ponto de fusão	55
5.1.5. Solventes e reagentes.....	55
5.2. <i>Procedimentos Experimentais</i>	<i>56</i>

5.2.1. Procedimento geral para preparação dos dicalcogenetos de diorganoila 1a-c.....	56
5.2.3. Procedimento geral para preparação do 1,1-dibromoalquenos 2 ...	57
5.2.4. Procedimento para a síntese de (<i>E</i>)-1-bromo-1-arilselenoalquenos 3	57
5.2.5. Procedimento para a síntese de arilselenocetenocetais 4	57
5.2.6. Procedimento para a síntese do (<i>Z</i>)-fenil(estiril)selano 9a	58
5.2.7. Dados Espectrais	58
6. Referências Bibliográficas	63
7. Espectros Seleccionados	70

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Estudo da otimização da síntese do (<i>E</i>)-1-bromo-1-fenilselenoalqueno 3a	42
Tabela 2: Síntese de (<i>E</i>)-1-bromo-1-arilselenoalquenos 3	48
Tabela 3: Síntese de arilselenocetenocetais 4	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química de calcogenoalquenos e seus derivados que apresentam propriedades biológicas descritas.	3
Figura 2. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (<i>E</i>)- 3a	44
Figura 3. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto (<i>E</i>)- 3a	45
Figura 4. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 4a	46
Figura 5: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 4a	47
Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3a	71
Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3a	71
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3b	72
Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3b	72
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3c	73
Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3c	73
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3d	74
Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 3d	74
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3e	75
Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3e	75
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3f	76
Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3f	76
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3g	77
Figura 19- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3g	77
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3h	78
Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3h	78
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3i	79
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto (<i>E</i>)- 3i	79
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 4a	80
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 4a	80
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 4b	81
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 4b	81
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do produto 4c	82
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do produto 4c	82
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 4d	83

Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 4d	83
Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 4e	84
Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do produto 4e	84
Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (60 MHz, CDCl_3) do produto 9a	85

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABTS	Ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico)
AC	Carvão ativado
Acac	Grupo acetilacetato
BTC	Grupo benzeno-1,3,5-tricarboxilato
CAN	Nitrato de cério e amônio
DIBAL-H	Hidreto de diisobutilaluminio
DMPU	<i>N,N</i> -dimetilpropilenourea
DPPH	2,2'-difenil- β -picrilhidrazil
FRAP	Capacidade de redução férrica do plasma
GRE	Grupo retirador de elétrons
HMPA	Hexametilfosforamida
LDA	Diisopropilamida de lítio
M.O.	Micro-ondas
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
NO	Oxido nítrico
NPs	Nanopartículas
TBAB	Brometo de tetra- <i>n</i> -butilamônio
TIPP	2,4,6-Triisopropilfenila
TMEDA	Tetrametiletilenediamina
Ts	Grupo toсила

Introdução e Objetivos

1. Introdução e Objetivos

Os estudos sobre a síntese de compostos organocalcogênicos têm crescido notoriamente nos últimos anos¹ impulsionados pela sua versatilidade de aplicação, destacando-se como ligantes e catalisadores.² Ainda, apresentam relevantes propriedades biológicas, tais como atividade antioxidante,³ antinociceptiva,⁴ anti-inflamatória,⁵ anti-hiperalgésica⁶ e anticonvulsivante.⁷

Mais especificamente, alguns trabalhos foram descritos na literatura explorando estudos farmacológicos de diferentes calcogenoalquenos e seus derivados (Figura 1).⁹⁻¹¹ O 1,2-bis-selenoalqueno **5a** apresentou atividade antinociceptiva no teste da formalina em ratos e, não apresenta toxicidade aguda.⁸ Ainda, resultados indicaram que o composto **5b** apresentou atividade antioxidante no ensaio fotolorimétrico do radical livre 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH) e no método de redução do ferro (FRAP).⁹ Os compostos **6a-c** apresentaram resultados significativos contra a oxidação lipídica,¹⁰ bem como o butiltelurenil-2-metiltioepteno **7**.¹¹ Em 2012, Ineu e col.¹² descreveram que o calcogenocetenocetal, o (*E*)-1-(1-(metiltio)-1-(selenofenil)hept-1-en-2-il)pirrolidin-2-ona **8**, em experimentos *in vitro*, é um potente agente antioxidante

¹ (a) Santi, C. (Ed.) *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry*, Bentham Science, Sharjah, e-book, DOI: 10.2174/97816080583891140101, **2014**; b) Santi, C.; Tidei, C. *Electrophilic Se/Te reagents: reactivity and their contribution to "Green Chemistry"* In Z. Rappoport (Ed.) *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, Vol. 4. John Wiley & Sons: Chichester, UK, **2013**, pp. 569-655.

² Livros (a) Devillanova, F. A. *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium*; RSC Publishing: Cambridge, UK, **2007**; (b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*, Topics in Current Chemistry, 208, Springer-Verlag: Berlin, **2000**, 253-255; Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649-1664.

³ (a) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10074-10076; Pacula, A. J.; Mangiavacchi, F.; Sancineto, L.; Lenardão, E. J.; Scianowski, J.; Santi, C. *Curr. Chem. Bio.* **2015**, *9*, 25-36; (b) Orian, L.; Toppo, S. *Free Radic. Biol. Med.* **2014**, *66*, 65-74; (c) Fonseca, S. F.; Lima, D. B.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 3043-3050; (d) . Martinez, D. M.; Barcellos, A. M.; Casaril, A. M.; Savegnago, L.; Perin, G.; Schiesser, C.H.; Callaghan, K. L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2243-2246.

⁴ Pavin, N. F.; Donato, F. D.; Cibin, F. W.; Jesse, C. R.; Schneider, P. H.; Salles, H. D.; Soares, L. A.; Alves, D. Savegnago, L. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *668*, 169-176.

⁵ Pinz, M.; Reis, A. S.; Duarte, V.; Rocha, M. J.; Goldani, B. S.; Alves, D.; Savegnago, L.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, *780*, 122-128.

⁶ Donato, F.; Pavin, N. F.; Goes, A. T. R.; Souza, L. C.; Soares, L. C.; Rodrigues, O. E. D.; Jesse, C. R.; Savegnago, L. *Pharm. Biol.* **2015**, *53*, 395-403.

⁷ Wilhelm, E. A.; Machado, N. C.; Pedroso, A. B.; Goldani, B. S.; Seus, N.; Moura, S.; Savegnago, L.; Jacob, R. G.; Alves, D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 41437-41445.

⁸ Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1199-1208.

⁹ Gonçalves, L. C. C.; Victória, F. N.; Lima, D. B.; Borba, O. M. Y.; Perin, G.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5275-5279.

¹⁰ Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Moro, A. V.; Borges, V. C.; Santos, F. W.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2006**, *83*, 221-229.

¹¹ Savegnago, L.; Borges, V. C.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Life Sci.* **2006**, *79*, 1546-1552.

¹² Ineu, R. P.; Santos, M.; Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G.; Pereira, M. E. *Cell. Biol. Toxicol.* **2012**, *28*, 213-223.

na peroxidação lipídica induzida por FeCl₂ no cérebro e tecidos hepáticos de ratos, no ensaio de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).

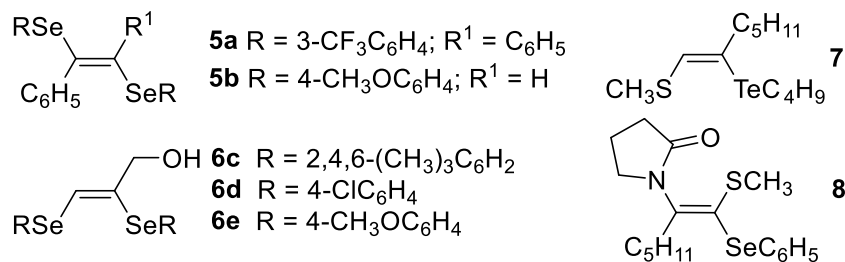


Figura 1: Estrutura química de calcogenoalquenos e seus derivados que apresentam propriedades biológicas descritas.

De maneira geral, a busca de metodologias sintéticas para a obtenção destes calcogenoalquenos foi bem explorada na literatura, nas suas três formas estereoisoméricas (*Z*, *E* e *geminal*).¹³ Existem diferentes classes desses compostos, os quais podem ser divididos em bis-calcogenoalquenos, calcogenocetenocetais, calcogenetos de bis-vinila, calcogenoeninos, alquilalcoo-, acil-, e halo-calcogenoalquenos. Estes alquenos funcionalizados têm se tornado um alvo sintético atrativo devido a lábil ligação C-S, C-Se, C-Te e são aplicados como intermediários versáteis na formação de novas ligações C-C e, conseqüentemente, a obtenção de uma série de novas olefinas.¹⁴

Silveira e col.¹⁵ realizaram a síntese de (*E*)-alcenos dissustituídos pela reação de acoplamento cruzado entre seleno- e teluroalquenos e reagentes de Grignard, catalisadas por Fe(acac)₃ à temperatura ambiente. Estes calcogenoalquenos podem ainda ser transformados quimicamente em compostos carbonílicos, alquinos, heterociclos entre outros.^{14c,16} Recentemente em um estudo da síntese de novos complexos de paládio, para aplicação em reações de Mizoroki-Heck e Suzuki-Miyaura, foi analisado a

¹³ (a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277-1301; (b) Zeni, G.; Lüdtkke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032-1076; (c) Menezes, P. H.; Zeni, G. *Vinyl Selenides In Patai's Chemistry of Functional Groups*, John Wiley & Sons: New York, **2011**.

¹⁴ (a) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731-738; (b) Santoro, S.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4921-4925; (c) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596-1636.

¹⁵ Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L. J. *Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2138-2145.

¹⁶ (a) Petragnani, N.; Rodrigues, R.; Comasseto, J. V. J. *Organomet. Chem.* **1976**, *114*, 281-292; (b) Piquard, J. L.; Hevesi, L. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1901-1902; (c) Sheng, S.; Liu, X.; Xu, Q.; Song, C. *Synthesis* **2003**, 2763-2764; (d) Pearson, W. H.; Clark, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7669-7672.

interação dos átomos de selênio de um selenocetenocetal ao átomo de paládio.¹⁷

Neste sentido, os halo-calcogenoalquenos possuem ligações Csp^2 -halogênio e Csp^2 -calcogênio, tornando-os um interessante objeto de estudo, devido a sua potencial aplicabilidade sintética. Comasseto e col.¹⁸ relataram a transformação de halo-calcogenoalquenos em organosselenometálicos (M = Zn, Cu Cr) e posterior reação com diferentes eletrófilos. Ainda, os halo-calcogenoalquenos podem participar de reações como acoplamento de Suzuki–Miyaura,¹⁹ ou formar *in situ* espécies de organolítio, pela troca Br/Li, para a obtenção de calcogenoalquenos.²⁰ Assim como realizar reações do tipo Sonogashira para sintetizar calcogenoeninos.²¹

Com o desenvolvimento da química sustentável, muitos pesquisadores optam pela utilização de solventes alternativos a compostos orgânicos voláteis (*volatile organic compounds* - VOCs), tais como água, líquidos iônicos (LIs), glicerol, o polietilenoglicol (PEG) ou meio livre de solvente.²² Neste sentido, o polietilenoglicol-400 (PEG-400) tem sido considerado como um solvente verde devido as suas propriedades químicas e físicas, tais como pressão de vapor desprezível, alta estabilidade térmica, não volátil, e baixa toxicidade e é conhecido também por ser um composto de baixo custo.²³ Mais especificamente, este solvente foi aplicado em um significativo número de trabalhos envolvendo a síntese de compostos organocalcogênios.²⁴

Adicionalmente, os 1,1-dihaloalquenos receberam atenção de pesquisadores devido a sua alta reatividade e sua fácil preparação a partir de aldeídos.²⁵ Estes compostos são aplicados como materiais de partida ou

¹⁷ Sigeev, A. S.; Peregudov, A. S.; Cheprakov, A. V.; Beletskayaa, I. P. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 417-429.

¹⁸ Comasseto, J. V.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A.; Zeni, G.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9687-9702.

¹⁹ (a) Taniguchi, N. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2782-2790; (b) Liu, G.; Kong, L.; Shen, J.; Zhu, G. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 2310-2321.

²⁰ Braga, A. L.; Zeni, G.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Synlett* **1997**, 595-596.

²¹ (a) Braga, A. L.; Zeni, G.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A. *Synthesis* **1998**, 39-41; (b) Cai, M.; Chen, J. *J. Chem. Res.* **2004**, 840-842.

²² (a) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH: New York, NY, **2002**; (b) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1015-1060; (c) Dupont, J.; Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3667-3692; (d) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071-2083; (e) Davis, J. H., Jr.; Fox, P. A. *Chem. Commun.* **2003**, 1209-1212; (f) Grieco P. A. *Organic Synthesis in Water*, Thomson Science: Glasgow, **1998**; (g) Tanaka K. *Solvent-free Organic Synthesis*, WILEY-VCH Verlag: Weinheim, **2009**.

²³ (a) Kerton, F. M.; Marriott, R. *RSC Green Chemistry Book Series - Alternative Solvents for Green Chemistry*, 2^a ed., RSC Publishing: Cambridge, UK, **2013**; (b) Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4^a ed., VCH: Weinheim, **2011**.

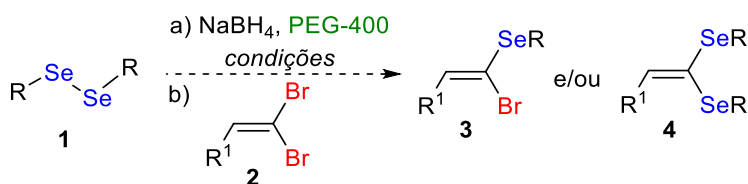
²⁴ Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *ChemistrySelect* **2016**, 2, 205-258.

²⁵ Jouvin, K.; Coste, A.; Bayle, A.; Legrand, F.; Karthikeyan, G.; Tadiparthi, K.; Evano, G. *Organometallics* **2012**, 31, 7933-7947.

1. Introdução e Objetivo

intermediários em um expressivo número de transformações químicas.²⁶ A aplicação mais conhecida é a síntese de alquinos via reação de Corey-Fuchs, em que aldeídos são convertidos em dibrometos e, após um tratamento com bases fortes, o mesmo sofre reação com diferentes eletrófilos para formar os alquinos substituídos.²⁷ Ainda, os 2-(2,2-dibromovinil)fenóis, os 2-(2,2-dibromovinil)tiofenóis e 2-(2,2-dibromovinil)anilinas são extensivamente utilizados na preparação de uma variedade de heterociclos, tais como indóis,²⁸ benzotiofenos²⁹ e benzofuranos.³⁰ Recentemente, foi publicado um estudo sobre a fluoração regioseletiva de derivados do 1-(2,2-dibromovinil)benzeno com fluoreto de tetra-*n*butilamônio para a síntese *one-pot* de (*Z*)-1-(2-bromo-1-fluoroalqueno)benzeno.³¹

Diante de inúmeras aplicações sintéticas e propriedades biológicas é interessante a síntese de calcogenoalquenos e, impulsionados pela versatilidade química dos 1,1-dibromoalquenos o presente estudo tem como objetivo a síntese de 1-bromo-1-selenoalquenos **3** e selenocetenocetais **4** (Esquema 1). Os mesmos serão preparados a partir da formação *in situ* da espécie nucleofílica de selênio utilizando o sistema (RSe)₂ **1**/NaBH₄/PEG-400 seguido da adição de diferentes 1,1-dibromoalquenos **2**.



Esquema 1

²⁶ Chelucci, G. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1344-1462.

²⁷ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769-3772.

²⁸ a) Wang, Z.; J. Yang, F.; Lv, X.; Bao, W. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 967-970; (b) Newman, S. G.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11416-11417.

²⁹ (a) Bryan, C. S.; Braunger, J. A.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7064-7068; (b) Zeng, F.; Alper, H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2868-2871.

³⁰ (a) Qin, X.; Cong, X.; Zhao, D.; You, J.; Lan, J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5611-5613; (b) Zhou, W.; Chena, W.; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4172-4178; (c) Ye, S.; Liu, G.; Pu, S.; Wu, J. *Org. Lett.* **2012**, 14, 70-73.

³¹ Zhao, M.; Ming, L.; Tang, J.; Zhao, X. *Org. Lett.* **2016**, 18, 416-419.

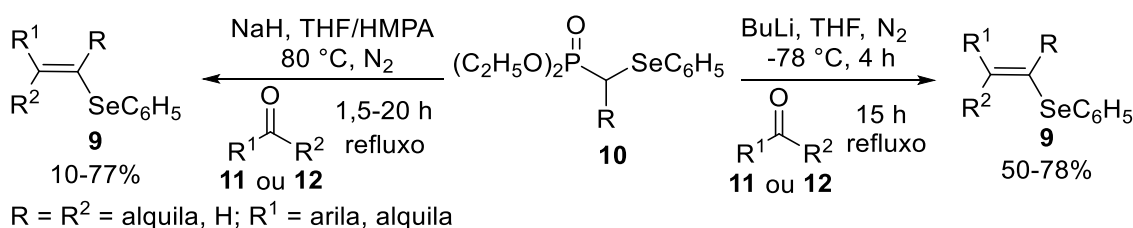
2. Revisão da Literatura

2. Revisão da literatura

A seguir será apresentada, de forma resumida, uma revisão sobre temas pertinentes a esse trabalho. Serão abordadas inicialmente, metodologias sintéticas para a obtenção de selenoalquenos, destacando métodos tradicionais e recentemente publicados na literatura. Tópicos como, síntese de 1-halo-1-selenoalquenos e selenocetenocetais também serão descritos. Por fim, serão relatados estudos sobre a aplicação de PEG-400, como solvente verde, na síntese de compostos que contenham o átomo de calcogênio em sua estrutura.

2.1. Obtenção de selenoalquenos

A vasta aplicação dos selenoalquenos como reagentes e intermediários sintéticos impulsionou o desenvolvimento de diferentes metodologias para a sua síntese. Um estudo pioneiro para a obtenção desta classe de compostos foi descrito por Petragnani e Comasseto em 1978,³² os quais reportaram a síntese de diferentes selenoalquenos **9** via reação do tipo-Wittig. Neste estudo, foram obtidos os produtos em moderados a bons rendimentos e preferencialmente de configuração *E*, através da reação entre selenofosfonatos **10** e compostos carbonílicos **11** ou **12** na presença de bases fortes como BuLi ou NaH e, um longo tempo reacional sob refluxo (Esquema 2).



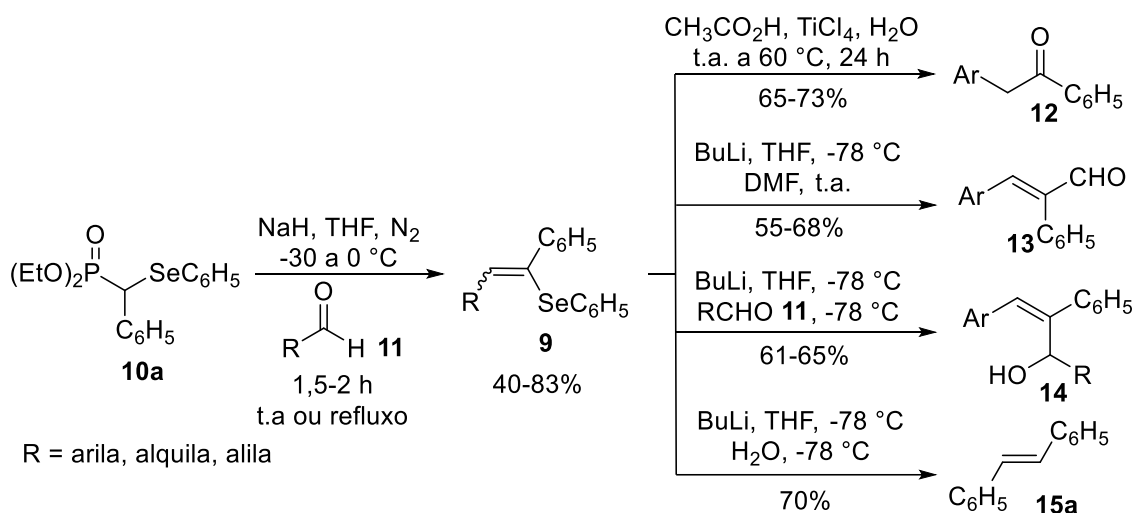
Esquema 2

Em uma abordagem semelhante Lenardão e col.³³ publicaram um eficiente método para preparar preferencialmente os (*Z*)-selenoalquenos trissubstituídos, através da reação do α-(fenilselenobenzil)fosfonato de dietila **10a** com aldeídos **11** utilizando NaH como base. Neste mesmo trabalho, foi

³² Comasseto, J. V.; Petragnani, N. *J. Organomet. Chem.* **1978**, 152, 295-304.

³³ Lenardão, E. J.; Cella, R.; Jacob, R. G.; Silva, T. B.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17, 1031-1038.

descrito a reação dos compostos **9** com BuLi, para a formação *in situ* de espécies reativas de lítio e, posterior captura do ânion com dimetilformamida (DMF) ou aldeídos **11**, a qual levou à formação, exclusiva, de aldeídos α,β -insaturados de configuração *E* **13** e álcoois de configuração *Z* **14**, respectivamente. Além disso, na hidrólise dos selenoalquenos na presença de TiCl_4 , ocorreu a formação de α -arilacetofenonas **12** em bons rendimentos (Esquema 3).



Esquema 3

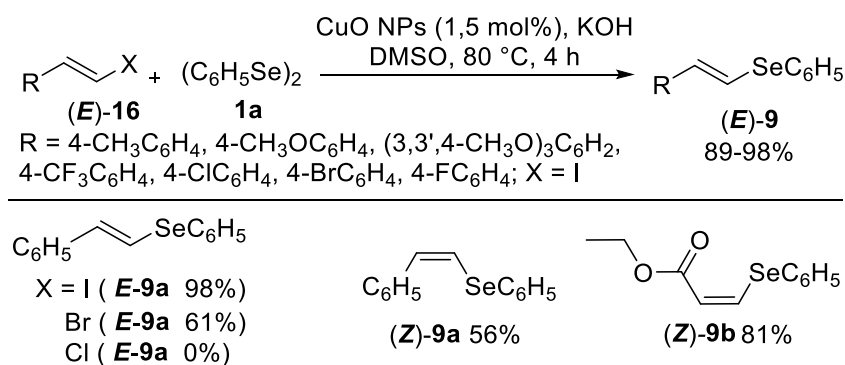
Cabe destacar que estas reações tipo-Wittig e correlatas são consideradas ineficientes quando analisadas pelo ponto de vista da química verde, pois, apresenta uma baixa economia atômica.³⁴ Com isso, diminuiu o número de estudos que utilizam como materiais de partida derivados de selenofosfonatos, por não incorporar todos os átomos ao produto de interesse.

Assim, inúmeras alternativas sintéticas para a formação de selenoalquenos foram descritas e, de forma geral, nosso grupo de pesquisa^{13a} revisaram estas metodologias e publicaram na forma de um artigo de revisão completo, apresentando e comparando resultados e limitações das diferentes rotas sintéticas descritas até 2009. Para facilitar a discussão da preparação desses compostos, o artigo foi dividido em cinco reações principais: (a) por meio de reações de Horner, Wittig e correlatas, (b) a partir de selenoalquino,

³⁴ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, J. M.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 123-129.

(c) a partir de alquinos, (d) a partir de alenos e alquenos e (e) via reações multicomponentes.

Classicamente é descrito que, ânions selenolatos reagem com haloalquenos em solventes polares apróticos levando aos selenoalquenos correspondentes em bons rendimentos e com retenção de configuração. Em 2010, Reddy e col.³⁵ descreveram um eficiente método para a síntese estereosseletiva de uma variedade de selenoalquenos utilizando CuO nanoparticulado (CuO NPs - 1,5 mol%) como catalisador na reação de acoplamento cruzado entre disseleneto de difenila **1a** e iodoalquenos **16** (Esquema 4). Os autores sintetizaram uma variedade de produtos, com retenção da estereoquímica do material de partida, com excelentes rendimentos (56-98%) em 4 h de reação à 80 °C. Com o intuito de comparar a reatividade dos haletos, foram realizados experimentos com haloalquenos substituídos com bromo e cloro, porém o produto desejado foi obtido em menor rendimento quando comparado ao substituído com iodo. Ainda, é proposto o reuso do catalisador utilizando o *trans*-2-iodoestireno para a síntese do produto (*E*)-**9a**, o qual apresentou eficiência por cinco ciclos, sob as condições pré-estabelecidas (98-91%).



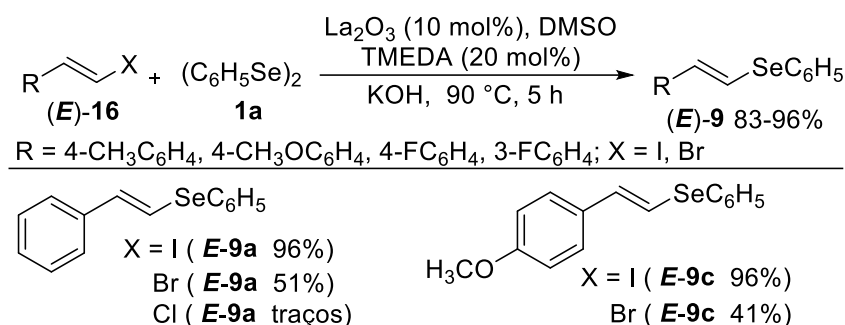
Esquema 4

O mesmo grupo de pesquisa,³⁶ relatou o uso do sistema óxido de lantânio/TMEDA como catalisador na reação de acoplamento cruzado com haloalquenos **16** e tióis **17** ou disseleneto de difenila **1a** (Esquema 5). Neste procedimento vários selenoalquenos **9** foram sintetizados em excelentes

³⁵ Reddy, V. P.; Kumar, A. V.; Rao, K. R. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 212-214.

³⁶ Reddy, V. P.; Swapna, K.; Kumar, A. V.; Rao, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 293-296.

rendimentos e com retenção de configuração utilizando dimetilsulfóxido anidro como solvente em meio básico. Os resultados indicam que não há efeito eletrônico significativo quando comparados os rendimentos de reações com *trans*-2-iodoestireno substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons ao anel aromático. O procedimento apresentou uma diminuição significativa no rendimento quando foram utilizados bromo- e cloroalquenos nas mesmas condições reacionais.



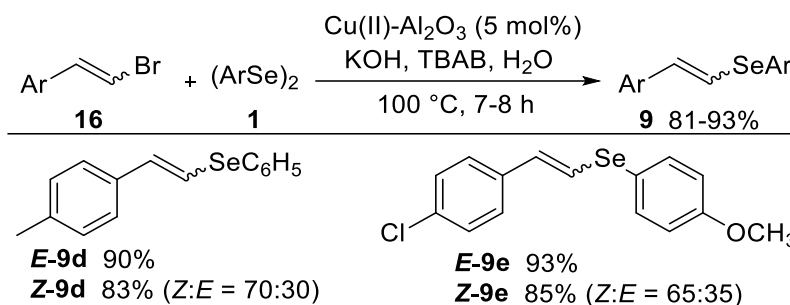
Esquema 5

Chatterjee e Ranu³⁷ publicaram o uso do sistema de Cu(II) suportado em alumina para a síntese de selenoalquenos **9** via reação de acoplamento cruzado e, em contrapartida aos trabalhos descritos acima, este procedimento funciona eficientemente utilizando bromoalquenos **16** (Esquema 6). É destacado ainda, que neste método foi utilizado um solvente prótico, a água, na presença de brometo de tetra-*n*-butilamônio (TBAB) e meio básico sob temperatura de refluxo por 7-8 h, com a formação dos compostos de interesse de 81 a 93% de rendimento. Outro dado interessante deste trabalho, que após a utilização de *cis*-bromoestirenos **16**, houve a formação de uma mistura isomérica de produtos.

Uma alternativa sintética livre de metais de transição para a obtenção dos compostos de interesse **9**, foi descrito através da reação entre diferentes disselenetos de diarila **1** e bromoalquenos **16** utilizando o *N,N*-dimetilpropilenourea (DMPU), um solvente polar aprótico, à 130 °C por 12 h em meio livre de base (Esquema 7).³⁸ Neste procedimento foi possível obter

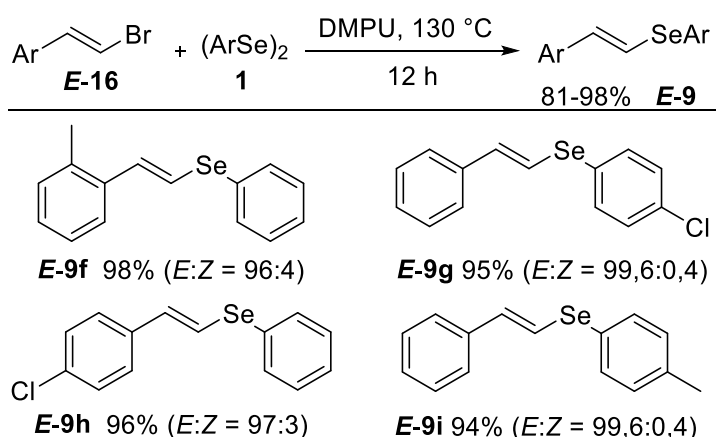
³⁷ Chatterjee, T.; Ranu, B. C. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7145-7153.

³⁸ Mohan, B.; Hwang, S.; Woo, H.; Park, K. H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2699-2702.



Esquema 6

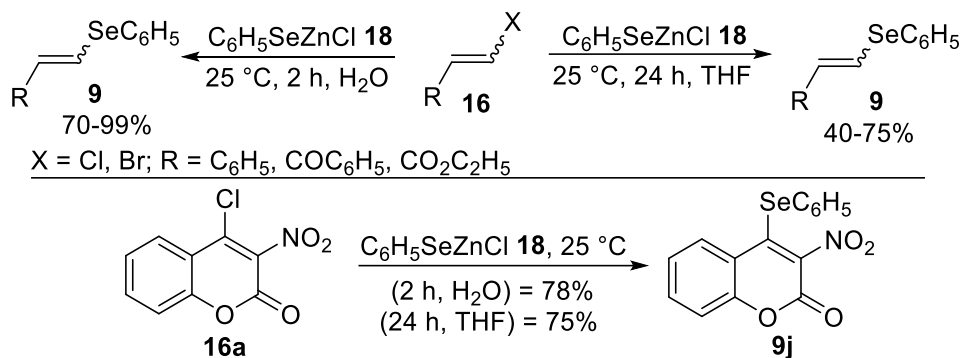
uma série de selenoalquenos **1** com excelentes rendimentos e de modo seletivo, variando os substituintes ligados aos anéis aromáticos dos dois materiais de partida **1** e **16**. Este procedimento também foi expandido para a síntese do tioalqueno e teluroalqueno (Ar = fenila), nas mesmas condições reacionais, porém mesmo após 24 h os produtos foram obtidos em baixos rendimentos, 22 e 33% respectivamente.



Esquema 7

Em uma abordagem mais verde, alguns pesquisadores publicaram métodos alternativos para a síntese de selenoalquenos. Um exemplo, foi o uso do reagente de Santi ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SeZnCl}$ **18**) na substituição nucleofílica vinílica de cloro- e bromoalquenos funcionalizados **16** para a formação dos correspondentes produtos **9** (Esquema 8).^{14c} Os autores realizaram um estudo comparativo utilizando THF ou água como solvente e, foi observado que a reação “*on water*” foi mais rápida (2 h vs 24 h) e deu origem aos produtos **9** em rendimentos mais altos que aqueles utilizando o solvente orgânico volátil. Através deste procedimento foram preparados (Z)- e (E)-selenoalquenos em

bons a excelentes rendimentos a partir de (*Z*)- e (*E*)- β -bromoestirenos, (*Z*)- e (*E*)- β -cloroenonas e α,β -ésteres insaturados. A estereoquímica dos produtos foi mantida de acordo com os substratos empregados na síntese, com a exceção do produto (*Z*)-3-cloro-1-fenilprop-2-en-1-ona, sendo obtidas quantidades mínimas do isômero de configuração *E* (5-9%).



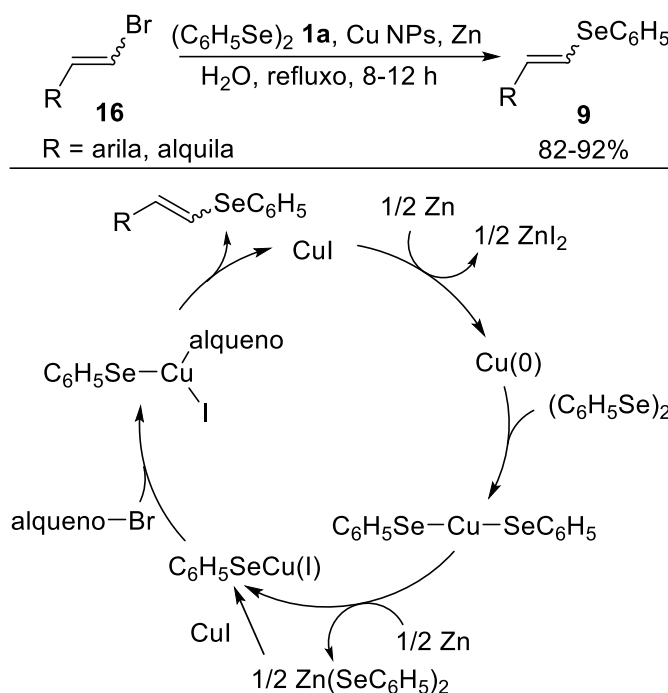
Esquema 8

Outra metodologia que utiliza água como solvente foi proposta por Saha e col.³⁹ Neste procedimento foi utilizado cobre nanoparticulado (Cu NPs, 20 mol%) na presença de zinco em pó (1,5 equiv.) para promover o acoplamento entre disseleneto de difenila **1a** e bromoalquenos **16** (Esquema 9). Quando utilizado (*E*)-bromoalquenos **16**, foi obtido de forma exclusiva o (*E*)-selenoalqueno **9**, no entanto o (*Z*)-bromoalqueno **16** gerou uma mistura dos isômeros *Z* e *E* (*Z*:*E* = 46:54 a 80:20). Os resultados indicaram que não há nenhum efeito eletrônico, ao comparar rendimentos de produtos com diferentes grupos ligados ao anel aromático do bromoalqueno. Um teste comparativo foi realizado utilizando Cu NPs e Cu metálico e, o primeiro apresentou maior eficiência catalítica (87-88% vs 35-43% de rendimento). Ainda o Cu NPs foi reutilizado em três sucessivos ciclos havendo uma diminuição significativa no rendimento de 90 para 75%. De acordo com os autores, essa perda de atividade está relacionada com a tendência do Cu NPs se aglomerar após vários ciclos de reuso.

Um mecanismo plausível para este tipo de acoplamento envolve inicialmente a redução do Cu(I) para o Cu(0) pelo zinco metálico, o Cu(0) sofre uma adição oxidativa com disseleneto de difenila [(C₆H₅Se)₂] **1a** para formar o

³⁹ Saha, A.; Saha, D.; Ranu, B. C. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1652-1657.

intermediário $[(C_6H_5Se)_2Cu(II)]$ (Esquema 9). Após a redução com Zn, é formado o intermediário $[C_6H_5Se-Cu(I)]$, que reage com o bromoalqueno para obter o respectivo produto **9** via formação de um intermediário de Cu(III).

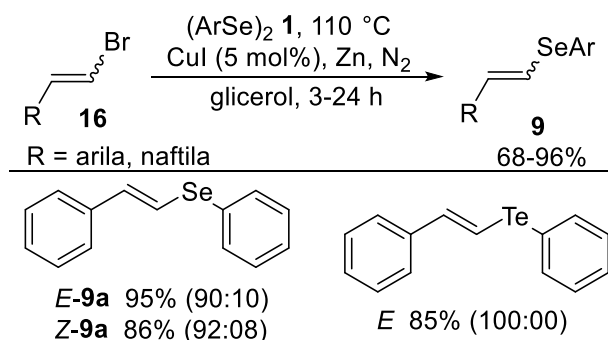


Esquema 9

Em uma rota sintética similar,⁴⁰ os compostos de interesse **9** podem ser obtidos com ótima seletividade através do acoplamento cruzado via catálise de cobre de diferentes disselenetos de diarila **1** e com (*Z*)- e (*E*)-bromoalquenos **16** utilizando glicerol como solvente (Esquema 10). Vários bromoalquenos **16** foram avaliados neste trabalho, em que os produtos **9** foram sintetizados de 68-96% de rendimento com retenção da configuração do alqueno de partida. O reuso do sistema catalisador/solvente (CuI/Zn/glicerol) foi explorado na reação entre β -bromoestireno e disseleneto de difenila. Após o término da reação, o produto e os materiais de partida não consumidos foram extraídos com hexano e, a fase inferior remanescente (contendo uma mistura de CuI/Zn/glicerol) foi seca sob vácuo e diretamente reutilizada em outra reação, através da adição dos materiais de partida. O produto de interesse foi obtido em bom rendimento

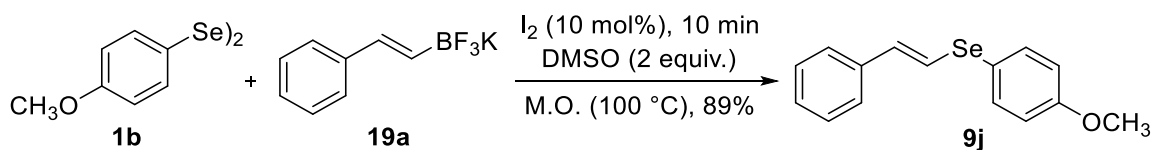
⁴⁰ Gonçalves, L. C.; Fiss, G. F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6772-6775.

após cinco ciclos apresentando um decréscimo de rendimento no quarto ciclo de reuso.



Esquema 10

Alguns autores descrevem a síntese de selenoalquenos via reação de acoplamento cruzado entre dicalcogenetos orgânicos e alquenoboranas em substituição ao uso dos haletos, nesta linha, a seguir serão discutidas três metodologias publicadas recentemente. Saba e col.⁴¹ estudaram um protocolo via catálise de iodo molecular para a síntese de diferentes compostos contendo calcogênio (Esquema 11). Neste trabalho foi realizada a síntese do selenoalqueno **9j** em meio livre de metal e solvente e, o produto desejado foi sintetizado em 89% de rendimento, utilizando 1 equiv. de viniltrifluoroborato de potássio **19a**, disseleneto de di(4-metoxi)fenila **1b**, iodo molecular (10 mol%) como catalisador, 2 equiv. de dimetilsulfóxido (DMSO; como oxidante), em um tempo de 10 min sob irradiação de micro-ondas. Nas mesmas condições, o análogo de telúrio foi obtido em 87% de rendimento.



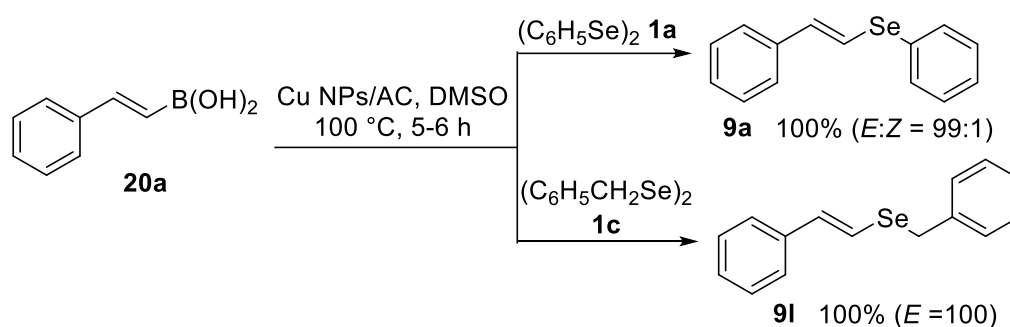
Esquema 11

Mohan e col.⁴² relataram a utilização do sistema catalítico de cobre NPs imobilizado em carvão ativado (Cu NPs/AC) na síntese de selenoalquenos, este eficiente catalisador heterogêneo é derivado do $[\text{Cu}_3(\text{BTC})_2]$ (no qual BTC = benzeno-1,3,5-tricarboxilato) (Esquema 12). O Cu NPs/AC foi capaz de

⁴¹ Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1446-1452.

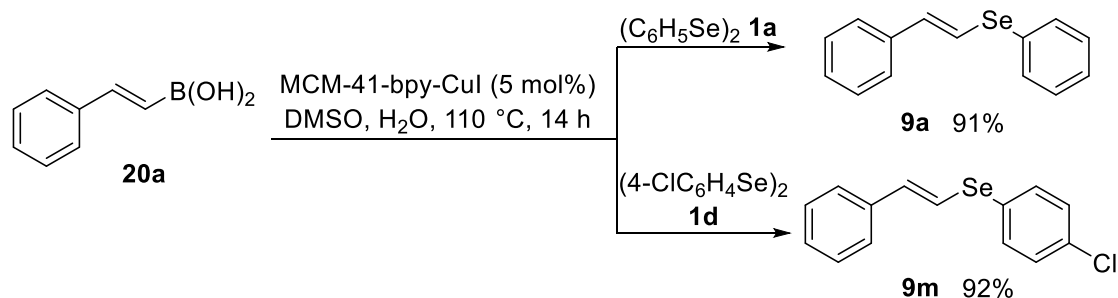
⁴² Mohan, B.; Yoon, C.; Jang, S.; Park, K. H. *ChemCatChem* **2015**, 7, 405-412.

promover a reação entre disseleneto de difenila ou dibenzila e o ácido *trans*-2-fenilvinilborônico **20a** para formar seus respectivos selenoalquenos **9a** e **9l** em rendimentos quantitativos (determinados por CG-EM) e com excelente seletividade, em um meio livre de base, ligantes e aditivos. Cabe destacar que a utilização deste sistema catalítico foi eficiente na formação de novas ligações Se-C (*Csp*, *sp*² e *sp*³) utilizando apenas DMSO e ar como agentes oxidantes.



Esquema 12

Em um estudo similar, os produtos **9a** e **9m** foram obtidos em excelentes rendimentos, 91 e 92% respectivamente, ao utilizar o complexo de cobre(I) bipyridina imobilizado em MCM-41 (MCM-41-bpy-CuI) em quantidade de 5 mol% (Esquema 13).⁴³ A reação de acoplamento cruzado entre o ácido borônico insaturado **20a** e os disselenetos orgânicos **1a** e **1d** foram realizadas em DMSO e água à 110 °C por 14 h de reação. Esta metodologia foi aplicada a um grande número de ácidos arilborônicos para a síntese de selenoéteres, porém apenas dois exemplos de selenoalquenos foram obtidos, não explorando as limitações deste método frente a estes substratos **20**.

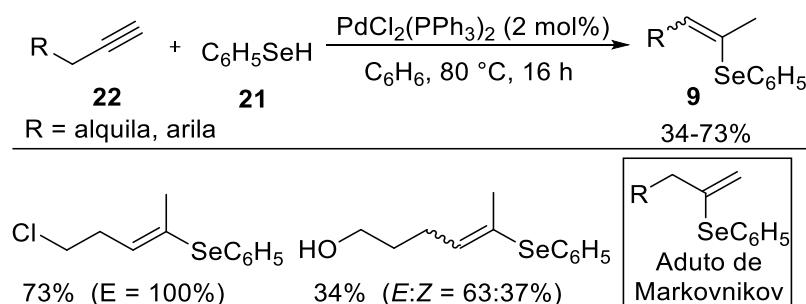


Esquema 13

⁴³ Zhao, H.; Jiang, Y.; Chen, Q.; Cai, M. *New J. Chem.* **2015**, 39, 2106-2115.

A reação de hidrosselenação de alquinos terminais ou internos é uma estratégia sintética muito utilizada para a obtenção de selenoalquenos, que de forma geral, são sintetizados com alta economia atômica. Porém, através destas metodologias, os compostos podem ser obtidos em diferentes configurações, além de não apresentar, muitas vezes, uma seletividade reacional. Os pesquisadores, na busca de métodos eficientes, estão desenvolvendo novos sistemas reacionais para realizar a adição seletiva a ligação tripla.

Em 2011, Ozaki e col.⁴⁴ relataram o uso do catalisador dicloro de bis(trifenilfosfina)paládio(II) [PdCl₂(PPh₃)₂] na adição regiosseletiva de benzoselenol **21** a alquinos terminais **22** e subsequente isomerização da ligação dupla para formação preferencial dos (*E*)-selenoalquenos **9** de moderado a bons rendimentos (Esquema 14). No estudo mecanístico da reação é proposto a formação do selenoalqueno geminal, através da adição do tipo Markovnikov. O mesmo interage com o catalisador de paládio favorecendo a isomerização para obter o produto de interesse trissubstituído **9**.



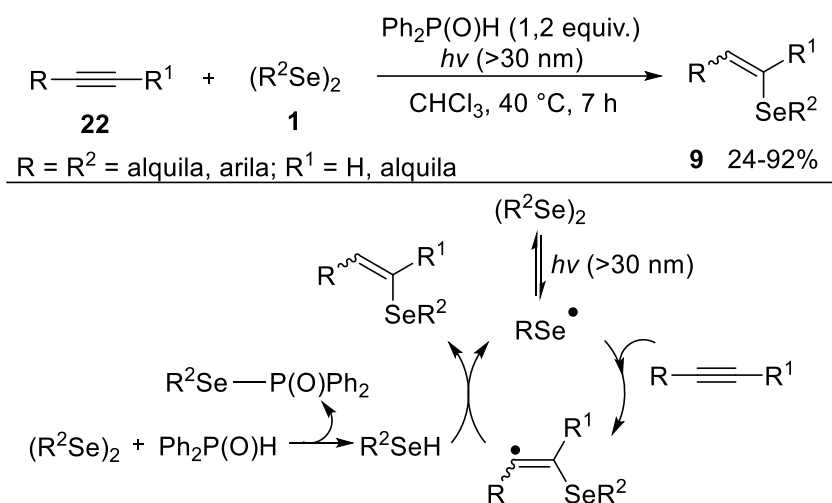
Esquema 14

A hidrosselenação altamente regiosseletiva de alquinos não ativados pode ser induzida via irradiação de luz-visível usando o sistema de disseleneto-Ph₂P(O)H (Esquema 15).⁴⁵ Uma série de compostos foram sintetizados através da reação entre disselenetos diorganoila **1**, óxido de difenilfosfina e alquinos **22** em um período de 7 h à 40 °C. Os selenoalquenos **9** foram obtidos nas duas configurações *E* e *Z*, com excesso do estereoisômero *Z*. Este método tem como vantagem a redução *in situ* de

⁴⁴ Ozaki, T.; Kotani, M.; Kusano, H.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 450-455.

⁴⁵ Kobiki, Y.; Kawaguchi, S.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5453-5456.

disselenetos de diorganoila **1**, quando comparado ao método descrito acima, que utiliza o arilselenol, uma espécie altamente reativa e mais instável, o que dificulta seu uso e aplicação. A reação de redução da ligação Se-Se foi descrita pelos autores como uma clivagem homolítica via irradiação de luz e formação de uma espécie radicalar de selênio. A espécie radicalar de selênio ataca o carbono terminal da ligação tripla e, assim é obtido um novo intermediário que captura o H do selenol, obtido como produto na reação entre o disseleneto e o composto fosforado, formando o produto desejado **9** e a espécie de selênio é liberado para o ciclo.



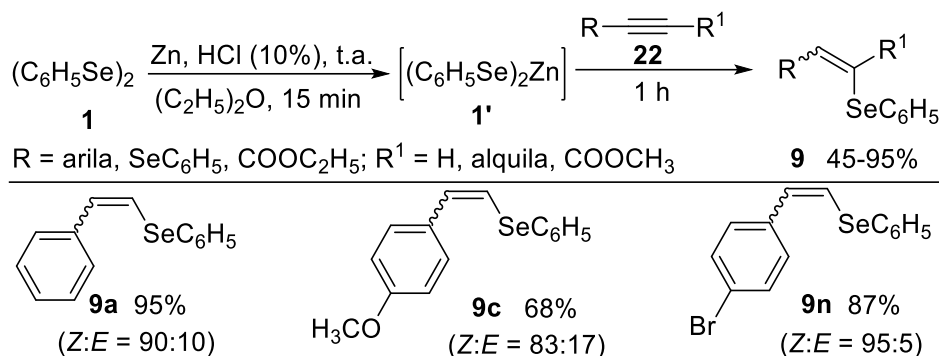
Esquema 15

Com o intuito de verificar a aplicação da espécie de selênio nucleofílica gerada *in situ*, o $(\text{C}_6\text{H}_5\text{Se})_2\text{Zn}$, foi descrito sua aplicação na síntese de selenoalquenos via hidrosselenação de alquinos terminais e internos (Esquema 16).⁴⁶ Em um sistema bifásico de éter etílico e água (solução ácida de HCl 10%), inicialmente é formado o composto selenozinco, pela reação do disseleneto de difenila **1a** e zinco metálico a temperatura ambiente em 15 min e, em seguida é adicionado o alquino **22**. Os produtos **9** foram obtidos em bons rendimentos, porém em mistura de isômeros e, em todos os casos estudados, o isômero de configuração *Z* foi obtido predominantemente.

Além de selenoalquenos esta metodologia foi expandida para a síntese de tioalquenos, que foram isolados em menores rendimentos e seletividade ao

⁴⁶ Tidei, C.; Sancineto, L.; Bagnoli, L.; Battistelli, B.; Marini, F.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5968-5975

comparar com resultados encontrados para os compostos de selênio. Os autores ainda propuseram o reuso do sistema bifásico ácido, de 5 a 10 vezes, adicionando a cada ciclo os materiais de partida **1** e **22** e 1 equiv. de HCl para a síntese do composto **9a**.⁴⁶

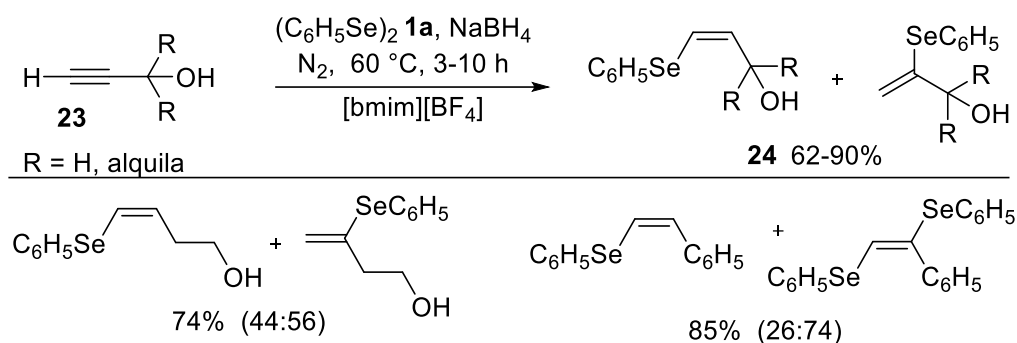


Esquema 16

O sistema redutor NaBH₄/[bmim][BF₄] foi utilizado na hidrosselenação de derivados de álcoois propargílicos **23** em uma reação sob atmosfera de nitrogênio à temperatura de 60 °C por 3-10 h (Esquema 17).⁴⁷ Através da redução da ligação Se-Se do disseleneto de difenila **1a** foram sintetizados diferentes selenoalquenos **24** de bons a excelentes rendimentos, formando preferencialmente o produto de *anti*-Markovnikov, com exceção da reação com o álcool homopropargílico que levou a formação do aduto de Markovnikov em maior razão isomérica.

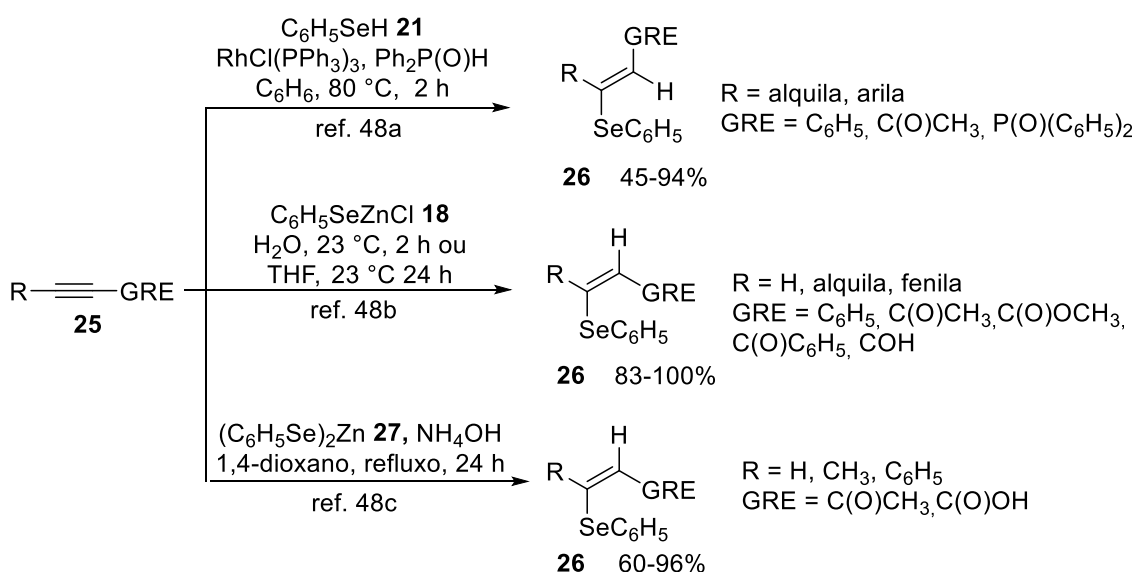
Quando esta metodologia foi expandida ao uso do hept-1-ino não houve formação do produto e, em contrapartida, ao realizar um teste com fenilacetileno e disseleneto de difenila, o (*E*)-bis-selenoalqueno foi obtido preferencialmente. Ao analisar os dados de seletividade para a formação do produto, via reação com NaBH₄/[bmim][BF₄], estes apontam uma grande dependência estrutural ao material de partida.⁴⁷

⁴⁷ Lenardão, E. J.; Gonçalves, L. C. C.; Mendes, S. R.; Saraiva, M. T.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Perin, G. J. *Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2093-2099.



Esquema 17

Nesta linha de pesquisa, alguns estudos foram realizados utilizando alquinos ativados, ou seja, compostos deficientes eletronicamente, devido ao efeito retirador de elétrons de grupos ligados diretamente ao carbono *sp*. Alguns trabalhos de hidrosselenação de alquinos publicados recentemente estão relacionados no Esquema 18. De forma resumida, ao utilizar alquinos ativados **25**, o produto reacional obtido é um selenoalqueno **26** o qual tem a sua ligação dupla conjugada a grupos como C=O, ou P=O, a fenila, entre outros.⁴⁸

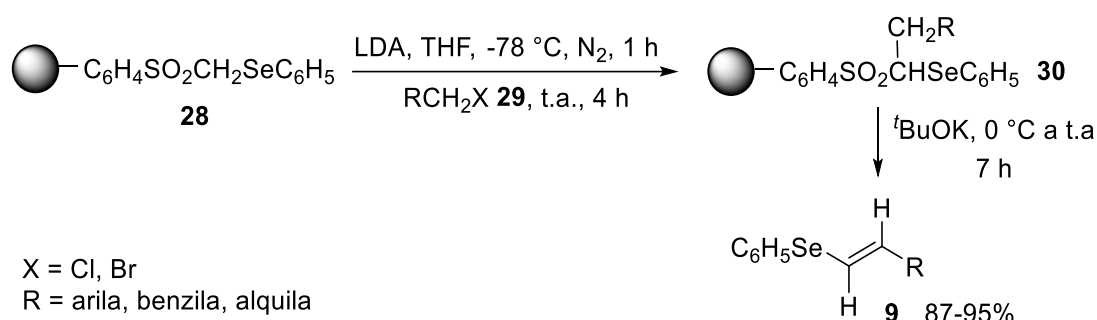


Esquema 18

Uma alternativa sintética para a formação de (*E*)-selenoalquenos **1** foi proposto utilizando fenilselenilmetilsulfona suportada em um polímero

⁴⁸ (a) Kawaguchi, S.; Kotani, M.; Atobe, S.; Nomoto, A.; Sonoda, M.; Ogawa, A. *Organometallics* **2011**, 30, 6766-6769; (b) Battistelli, B.; Lorenzo, T.; Tiecco, M.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1848-1851; (c) Nunes, V. L.; Oliveira, I. C.; Barros, O. S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1525-1530.

(Esquema 19).⁴⁹ Este composto polimérico é estável ao ar e a temperatura ambiente e, ainda não apresenta o odor característico de selenocompostos. Os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos através de um procedimento em fase sólida. A proposta dos autores foi duas reações sucessivas a partir do **28**, uma etapa de alquilação com um haleto orgânico **29** para a formação do composto **30**. Após, este é tratado com *t*-butóxido de potássio em THF favorecendo a reação de eliminação e formando os produtos desejados **9** em alta pureza.

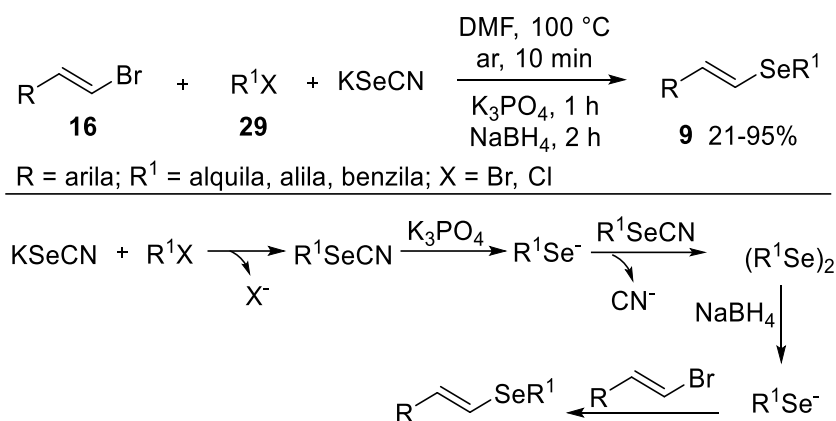


Esquema 2

Em 2015, Heredia e Peñeñory⁵⁰ reportaram seus estudos para a síntese de selenoalquenos **9** via reação *one-pot* em três etapas reacionais (Esquema 20). Primeiramente ocorre uma substituição nucleofílica entre KSeCN e haletos de alquila **29** para a formação do selenocianato de alquila. Na presença de K₃PO₄, o intermediário (RSeCN) é hidrolisado pela água, contida no solvente, para gerar o ânion alquilselenolato que rapidamente ataca um átomo de selênio de outra molécula de RSeCN, seguido da formação do disseleneto de dialquila correspondente. A seguir ocorre a redução da ligação Se-Se utilizando NaBH₄, que reage com o haloalqueno **16** para formar o produto de interesse **9**. Esta metodologia se mostrou simples e eficiente frente a diferentes substratos, utilizando materiais de partida de fácil aquisição e os produtos foram obtidos em moderados a excelentes rendimentos e com retenção da configuração do alqueno empregado.

⁴⁹ Li, X.; Sheng, S.; Su, H.; Liu, L.; Liu, X.-L. *React. Funct. Polym.* **2014**, 77, 18-22.

⁵⁰ Heredia, A. A.; Peñeñory, A. B. *RSC Adv.* **2015**, 5, 105699-105706.



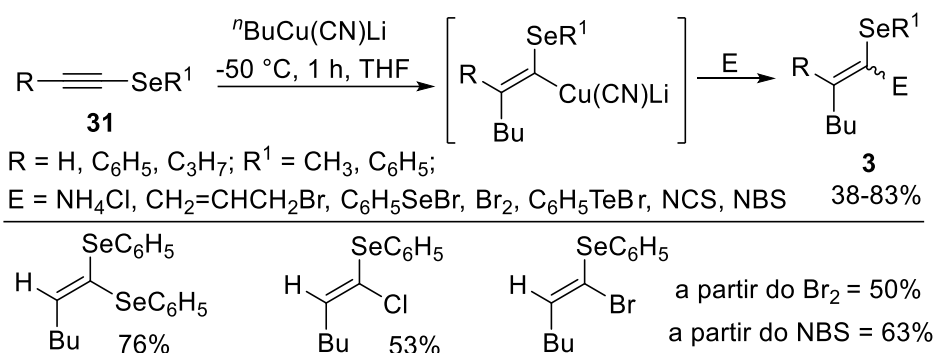
Esquema 20

Após a revisão sobre os métodos descritos nos últimos anos para a preparação de selenoalquenos, cabe descrever ainda nesta dissertação, estudos que tiveram como objetivo a síntese de 1-halo-1-selenoalquenos e selenocetenocetais. Com o intuito de elucidar as rotas sintéticas publicadas para a obtenção dos compostos alvo desse trabalho, a seguir estão apresentadas e discutidas metodologias para a obtenção dos mesmos.

2.1.1. Síntese de 1-halo-1-selenoalqueno

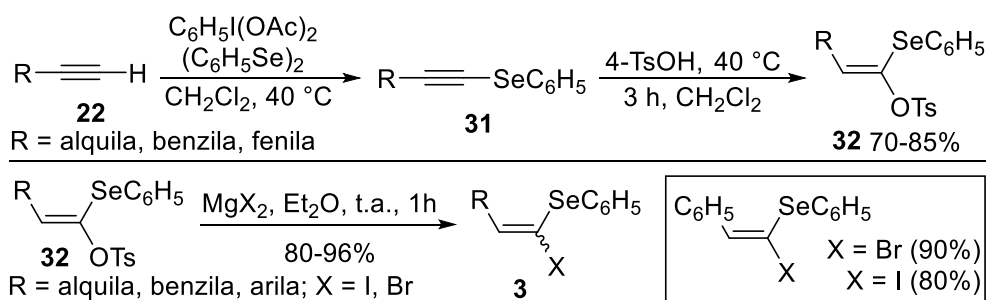
Interessados na síntese de 1-halo-1-selenoalqueno, foi proposto a sua preparação em 1994, via formação do intermediário vinilcianocuprato de lítio **I**, pela reação entre selenoalquino **31** e o butilcianocuprato de lítio (Esquema 21).⁵¹ Após a formação do intermediário **I**, o mesmo interagiu com diferentes eletrófilos, como brometo de fenilselenenila ou feniltelurenila e *N*-bromosuccinimida (NBS) ou *N*-clorosuccinimida (NCS). Em um curto tempo reacional, diferentes selenoalquenos trissubstituídos **3** foram obtidos em bons a excelentes rendimentos e com alta estereosseletividade. O 1-bromo-1-selenoalqueno foi sintetizado a partir de bromo molecular ou NBS em moderado rendimento e, foi necessária na etapa de adição do eletrófilo, uma diminuição da temperatura reacional para -78°C .

⁵¹ Braga, A. L.; Reckziegel, A.; Silveira, C. C.; Comasseto, J. V. *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 1165-1170.



Esquema 21

Uma alternativa sintética livre de metais de transição foi proposta por Tingoli e col.⁵² através de duas etapas reacionais. Inicialmente foi realizada a adição do ácido 4-toluenosulfônico a selenoalquinos **31**, seguido da substituição do grupo OTs utilizando haletos de magnésio (Esquema 22). Diferentes 4-toluenosulfonato de (*Z*)-1-(fenilselena)alquenos **32** foram obtidos e isolados em 70-85% de rendimento. Ainda, os mesmos foram aplicados como materiais de partida na síntese de novos selenoalquenos trissubstituídos. Neste estudo, o 1-iodo-1-selenoalquenos e o 1-bromo-1-selenoalquenos **3** foram preparados, utilizando os compostos **32** e o brometo ou iodeto de magnésio a temperatura ambiente por 1 h. Por fim, o produto foi obtido com retenção da configuração do alqueno de partida quando o mesmo possuía um grupo fenila ligado ao carbono da ligação dupla, ocorrendo isomerização quando substituído com um grupo alquila ou benzila.

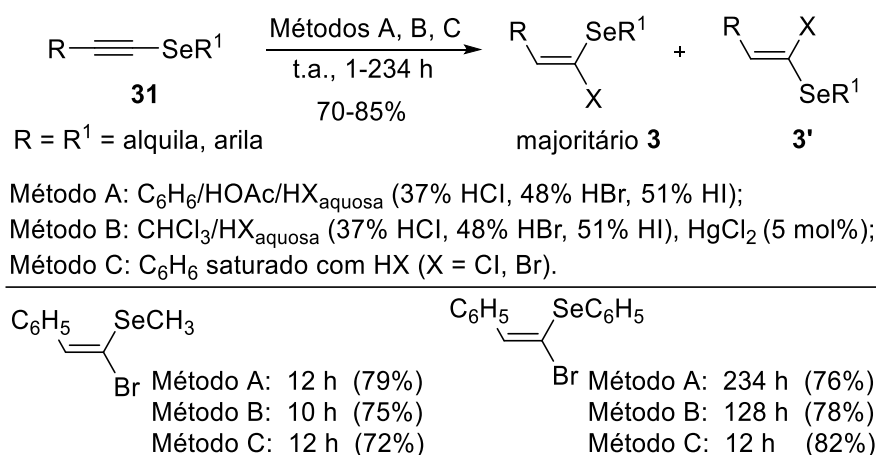


Esquema 3

Os 1-halo-1-selenoalquenos podem ser obtidos em bons rendimentos via reação de hidrohalogenação de selenoalquinos **31** com HX (X

⁵² Tingoli, M.; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A. *Tetrahedron* **1995**, 51, 4691-4700

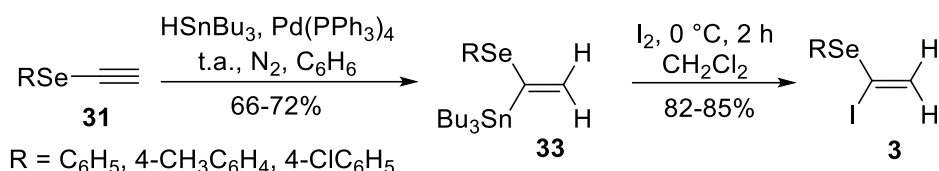
= Cl, Br e I) em meio anidrido ou aquoso a temperatura ambiente (Esquema 23).¹⁸ Os autores propuseram três métodos alternativos para promover essa reação e, em todos os casos, foram obtidos apenas um regioisômero e com seletividade para o estereoisômero **3**. Os mesmos foram isolados em rendimentos que variaram entre 70 a 85%, destacando que a reação catalisada por HgCl₂ apresentou uma diminuição no tempo reacional (Método A = 234 h vs Método B = 128 h), para obter o composto de interesse em meio aquoso com rendimento semelhante. Ainda, foi notável a diferença do tempo reacional quando comparado o substituinte ligado ao átomo de Se do alquino, por exemplo, o fenilselenoalquino requer um tempo reacional mais longo que o metilselenoalquino.



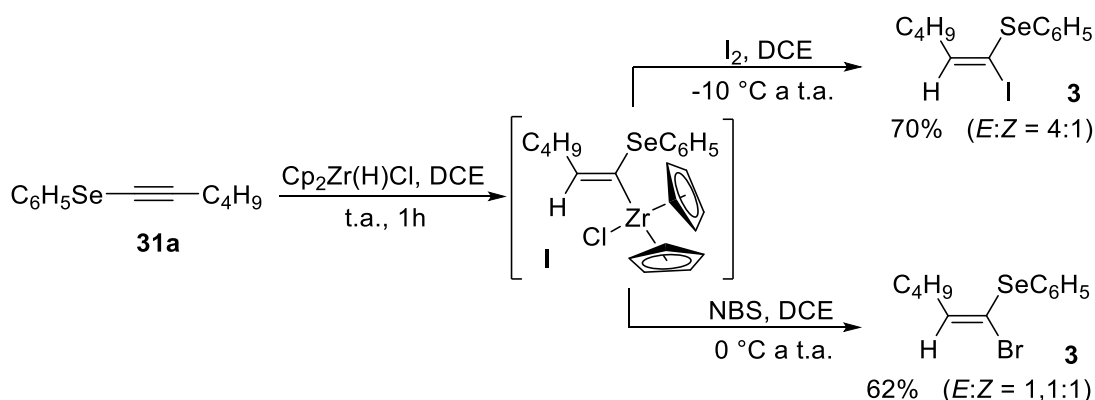
Esquema 23

A preparação de 1-iodo-1-selenoalquenos pode ser promovida a partir da reação de iododestanição de 1-arilselanilvinilestanana **33** (Esquema 24).⁵³ Inicialmente, é necessário a síntese da 1-arilselanilvinilestananas **33** via hidroestanação do arilselenoetino **31** com hidreto de tributilestanho catalisada por paládio. Após alguns minutos, os produtos são isolados e, de maneira altamente regioseletiva, é promovido a substituição do grupo orgânico com estanho utilizando iodo molecular, levando a formação dos compostos de interesse **3** em bons rendimentos em 2 h de reação (Esquema 24).⁵³

⁵³ Ma, Y.; Huang, X. *Synth. Comm.* **1995**, 27, 225-229.



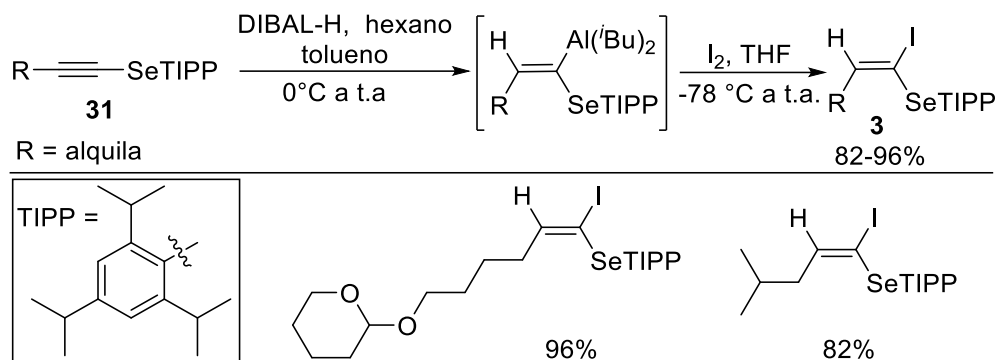
Em 2005, Pérez-Balado e col.⁵⁴ interessados na obtenção de 1-iodo-1-selenoalquenos **3** com alta seletividade estereoisomérica, em um número menor de etapas, estudou a hidrozirconação de 1-fenilselanilex-1-ino **31a** com $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ (Esquema 25). A espécie de 1-zircono-1-selenoalqueno **I** gerada *in situ*, foi subsequentemente capturada por diferentes eletrófilos, como o iodo molecular ou NBS, os selenoalquenos **3** de interesse foram obtidos com rendimentos moderados. Porém em uma mistura de isômeros de configuração *E* e *Z*, indicando que ocorreu uma isomerização da ligação dupla durante a troca do Zr pelo halogênio, ou ainda no *work-up*.



Insatisfeitos com o rendimento de 70% para o iodosselenoalqueno e sua razão isomérica ($E:Z = 4:1$), no mesmo trabalho, os autores descrevem a *syn*-hidroaluminação de 2,4,6-triisopropilfenilselanil-1-alquinos **33** com hidreto de diisobutilaluminio (DIBAL-H) seguido da troca Al/I para formação do respectivo (*E*)-1-iodo-1-selenoalqueno **3** em bons a excelentes rendimentos (Esquema 26). É necessário ressaltar que o grupo estericamente impedido, o 2,4,6-triisopropilfenila (TIPP), provou ser obrigatório e impediu a formação de subprodutos indesejáveis formados a partir da clivagem da ligação Csp-Se .

⁵⁴ Pérez-Balado, C.; Lucaccioni, F.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4883-4886.

Em um segundo trabalho,⁵⁵ os autores descreveram a aplicação de um 1-iodo-1-selenoalqueno como intermediário na síntese de um tetrahidropirano, considerado um composto alvo na síntese do composto natural *polycavernoside A*.



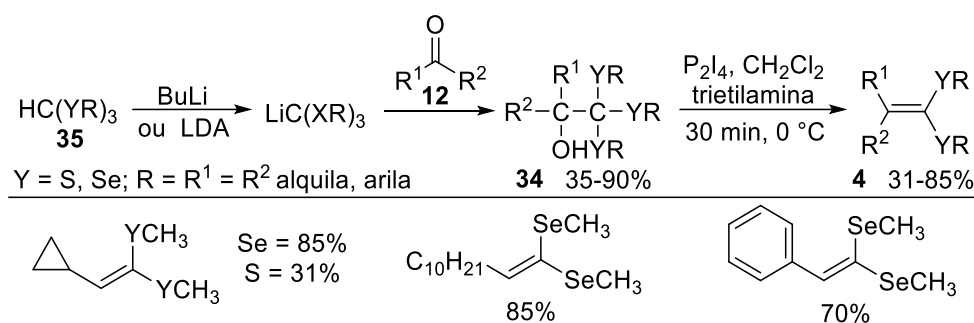
Esquema 26

2.1.2. Síntese de selenocetenocetais

Uma estratégia reacional clássica para a obtenção dos selenocetenocetais, tem como base, a β -eliminação de dois grupos heteroatômicos para a formação regioselectiva de uma ligação dupla (Esquema 27).⁵⁶ Após a síntese de diferentes β -hidroxisselenetos **34**, a partir da reação entre compostos carbonílicos **12** e selenoéteres **35**, o mesmo passou por um processo de eliminação de dois grupos vizinhos, o grupo YR e a hidroxila, para a formação da respectiva olefina. Para a formação dos selenocetenocetais **4** e seus análogos de enxofre, foi utilizado sais de fósforo, o P_2I_4 ou PI_3 . Sendo necessário destacar que, para evitar a formação de subprodutos nessa etapa reacional, é preferível utilizar álcoois terciários, eliminando reações paralelas.

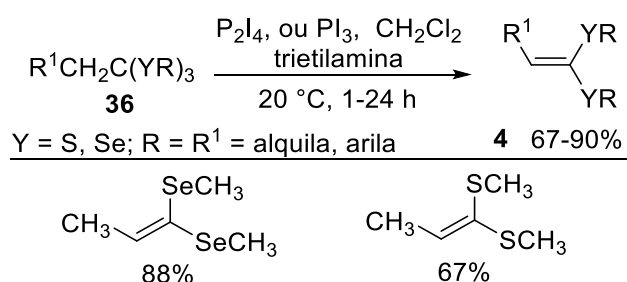
⁵⁵ Pérez-Balado, C.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2331-2349.

⁵⁶ Denis, J. N.; Desauvape, S.; Hevesi, L.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4009-4012.



Esquema 4

O mesmo grupo de pesquisa, explorou ainda, a utilização do selenoéter ou tioéter **36** para a síntese dos calcogenocetenocetais **4** via eliminação de selenol ou tiol (Esquema 28).⁵⁷ Esta reação foi conduzida a temperatura ambiente em diclorometano e trietilamina na presença de P_2I_4 ou PI_3 , na qual os compostos de interesse contendo selênio **4** foram obtidos em ótimos rendimentos (76-90%) após 1-4 h de reação. Os autores expandiram essa metodologia para a síntese de selenoalquenos, porém não apresentou regio- ou estereosseletividade.



Esquema 28

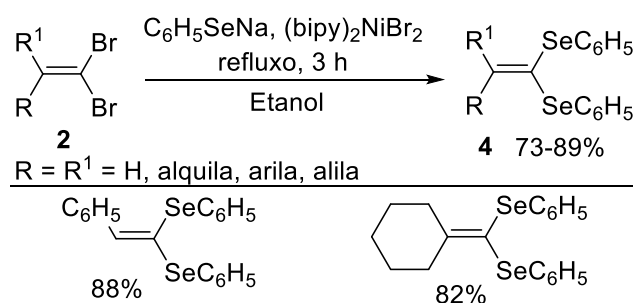
Em uma abordagem distinta, Cristau e col.⁵⁸ descreveram a reação de substituição de átomos de bromo ligados a Csp^2 de alquenos por um ânion benzosselenolato ou benzotiolato através da utilização de um complexo de níquel $[(\text{bipy})_2\text{NiBr}_2]$ (Esquema 29). Neste trabalho foram sintetizados selenoalquenos e selenocetenocetais **4**, bem como seus análogos de enxofre, em bons rendimentos em um tempo reacional de 3 h.

Para a obtenção desses compostos, foi necessário gerar *in situ* a espécie nucleofílica de calcogênio, a partir da reação entre dicalcogenetos de

⁵⁷ Denis, J. N.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3407-3410.

⁵⁸ Cristau, H. J.; Chabaud, B.; Labaudiniere, R.; Christol, H. J. *Org. Chem.* **1986**, 51, 875-878.

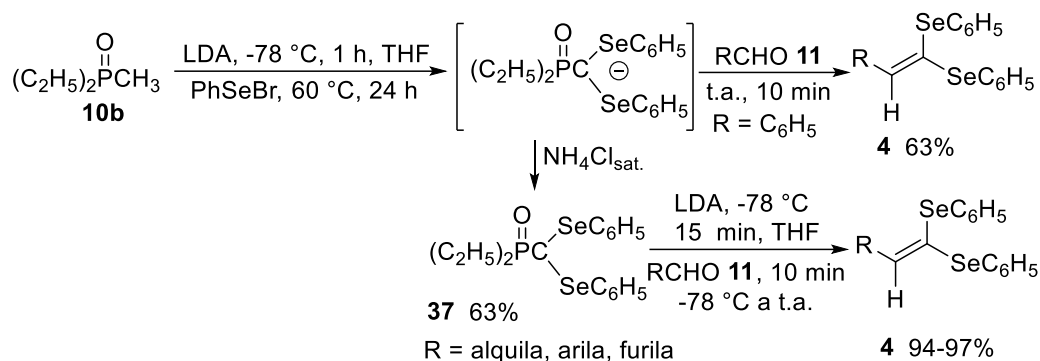
diorganoila e NaBH_4 . A utilização do brometo de bis(bipiridina)níquel(II) foi eficiente na reação de substituição do halogênio frente a vários bromoalquenos. Em específico, quando utilizado os 1,1-dibromoalquenos **2** ocorreu a substituição dos dois átomos de bromo, não sendo possível isolar ou identificar a formação do composto 1-bromo-1-selenoalqueno, derivado da monossustituição.⁵⁸



Esquema 5

Estes compostos podem ser sintetizados através da reação do tipo Wittig-Horner, como descrito em 1992 por Shin e col.⁵⁹ Em seus estudos, os autores propuseram uma reação *one-pot* via adição do benzaldeído **11a** ao ânion gerado *in situ*, o 1,1-bis(fenilseleno)metilfosfonato de dietila **10b**, levando a formação dos selenocetenocetais **4** em apenas 63% de rendimento (Esquema 30). De maneira a otimizar o rendimento do produto, foi sugerido ainda, a sua obtenção através de duas etapas reacionais, as quais consiste em sintetizar e isolar o 1,1-bis(fenilseleno)metilfosfonato de dietila **37** seguido da sua aplicação em uma reação com o composto carbonílico **11** de interesse. Assim, uma série de selenocetenocetais trissubstituídos **4** foram preparados em excelentes rendimentos (94-97%)

⁵⁹ Shin, W. S.; Lee, K.; Oh, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5375-5376.



Esquema 30

2.2. Síntese de organocalcogênios utilizando PEG-400

Como discutido na introdução desse trabalho, é notável o número de metodologias que utilizam o PEG-400 como meio seguro e ambientalmente adequado em reações orgânicas. Este solvente verde foi descrito em diferentes transformações químicas como reações multicomponentes,⁶⁰ adição de Michael,⁶¹ arilação de heterociclos⁶² e outras reações clássicas para a formação de ligação C-C.⁶³

A seguir estão relacionados os estudos que aliam o uso de PEG-400, como solvente verde, na síntese de compostos orgânicos que contenham átomos de calcogênio em sua estrutura, no qual, a pesquisa foi restringida apenas aos átomos de enxofre, selênio e telúrio.

O suporte sólido KF/Al₂O₃ em conjunto com o PEG-400 foram empregados como um sistema catalítico reutilizável na reação de α-selenação de aldeídos **11** e cetonas **12** para a preparação de selenoéteres funcionalizados **38** e **39**, respectivamente (Esquema 31).⁶⁴ Este protocolo sintético foi aplicado com eficiência utilizando cetonas alifáticas e cíclicas **12** para a formação de derivados da 2-fenilselenocarbonila **38** em 67 a 96% de rendimento após algumas horas reacionais. Foi notável que a reação com aldeídos apresentou menor tempo reacional, quando comparada as cetonas (3 h vs 6-21h) e, em todos os casos, o produto carbonílico contendo o grupo

⁶⁰ (a) Maryamabadi, A.; Hasaninejad, A.; Nowrouzi, N.; Mohebbi, G.; Asghari, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1408-1417; (b) Gu, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2091-2128.

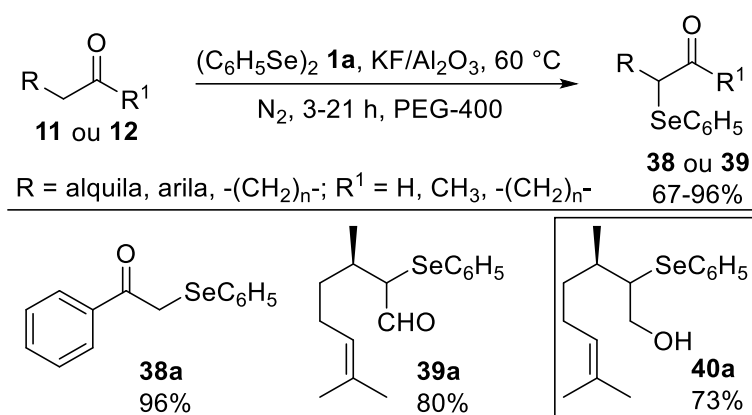
⁶¹ Feu, K. S.; Torre, A. F.; Silva, S.; Moraes, M. A. F.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3169-3174.

⁶² Tadikonda, R.; Nakka, M.; Rayavarapu, S.; Kalidindi, S. P. K.; Vidavalur, S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 690-692.

⁶³ Vafaezadeh, M.; Hashemi, M. M. *J. Mol. Liq.* **2015**, *207*, 73-79.

⁶⁴ Victoria, F. N.; Radatz, C.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6761-6763.

fenilselenenila na posição 2 foi obtido de forma exclusiva. Ainda neste trabalho, foi analisado o reuso do sistema $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3/\text{PEG-400}$, o qual foi reutilizado por quatro reações adicionais, utilizando o pentanal com o disseleneto de difenila, após extração do produto com hexano e secagem do sistema sob vácuo após cada reação. Os compostos sintetizados **39a**, derivado o (*R*)-citronelal, bem como seu produto reduzido **40a**, apresentaram atividade antibacteriana contra *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* e *Salmonella enteridis*. Os resultados obtidos nesses ensaios indicam que o 2-fenilselanilcitraonal apresentou maior bioatividade que seu precursor natural.

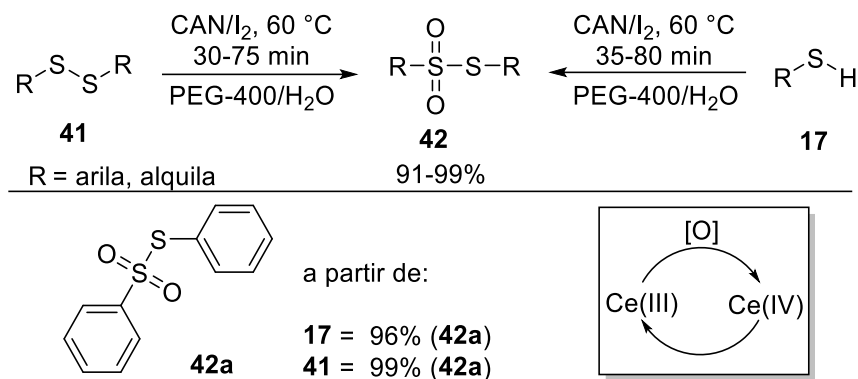


Esquema 6

Ao utilizar uma mistura de PEG-400 com H_2O como solventes, o CAN (nitrato de cério(IV) e amônio) e iodo molecular foi possível promover a conversão de dissulfetos **41** e tióis **17** em tiosulfonatos **42** de maneira seletiva e eficiente (Esquema 32).⁶⁵ O sistema oxidante CAN/I_2 foi analisado frente a vários dissulfetos de dialquila ou diarila **41** e, em todos os casos os produtos **42** foram obtidos em excelentes rendimentos (91-99%). Esta oxidação altamente quimiosseletiva mediada pela redução do cério $[\text{Ce}(\text{IV})/\text{Ce}(\text{III})]$ foi eficaz também ao utilizar tióis **17** para a síntese dos tiosulfonatos **42** em rendimentos similares aos obtidos com dissulfetos de diorganoila **17**. Destaca-se que a síntese destes compostos é de interesse científico devido a sua larga

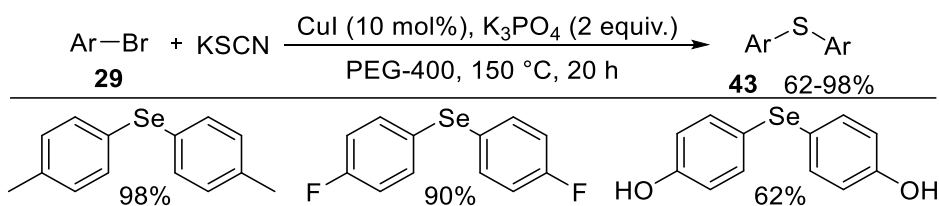
⁶⁵ Cai, M-T.; Lv, G-S.; Chen, J-X.; Gao, W-X.; Ding, J-C.; Wu, H-Y. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 368-369.

aplicação na síntese de fármacos, aromatizantes, germicidas, bem como reguladores do catabolismo.⁶⁶



Esquema 32

Li e col.⁶⁷ reportaram uma reação catalisada por cobre, em meio livre de ligante, entre tiocianato de potássio e haletos de arila **29** para a obtenção de sulfetos de diarila simétricos **43**, utilizando PEG-400 em meio básico a temperatura de 150 °C por 20 h de reação (Esquema 33). Os tioéteres **43** foram preparados de bons a excelentes rendimentos a partir da mistura de iodetos ou brometos de arila **29**, KSCN (2 equiv.) e K₃PO₄ na presença de 10 mol% de CuI. Ao analisar os resultados, nenhuma influência eletrônica ou estérica foi observada na maioria dos casos, porém o produto derivado do 4-bromofenol foi sintetizado em moderado rendimento (62%).



Esquema 33

Os autores exploraram um amplo escopo de grupos funcionais ligados aos anéis aromáticos, que inclui ácidos carboxílicos, acetila, amina e hidroxila, no qual todos foram tolerantes e seletivos frente ao acoplamento com KSCN.⁶⁷

⁶⁶ Patai, S.; Rappoport, Z. C. J. M.; Stirling C. in *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*, Vol. 3, John Wiley & Sons, New York, **1988**.

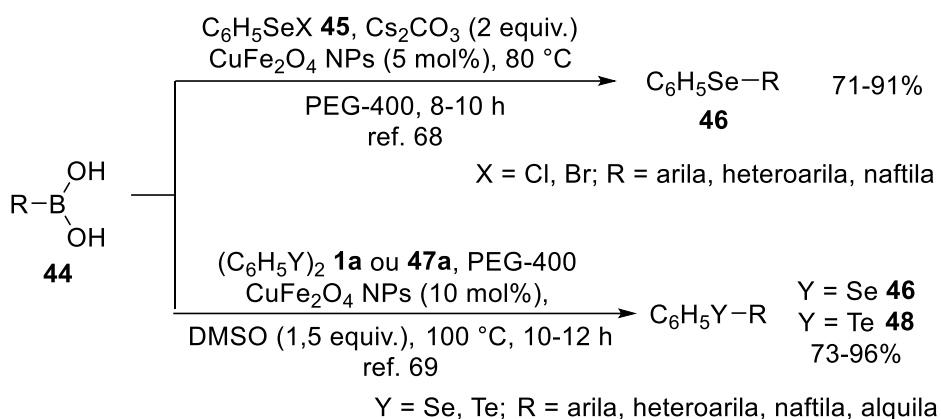
⁶⁷ Li, X.; Yuan, T.; Chen, J. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 651-655.

O PEG-400 também apresentou eficiência na síntese de selenoéteres e teluroéteres não-simétricos. Em 2012, Reddy e col.⁶⁸ descreveram o uso do catalisador separável magneticamente, o CuFe₂O₄ NPs, na reação de ácidos arilborônicos **44** e haletos de fenilselenenila **45a** e **45b** para formar selenetos de diarila não-simétricos **46** (Esquema 34). Os ácidos aril ou heteroarilborônicos **44** reagiram com o brometo ou cloreto de fenilselenenila **45** e, sintetizaram os produtos em bons rendimentos (71-91%), de maneira geral, apresentando menores rendimentos para os derivados piridínicos. Destaca-se ainda, que o reuso do catalisador foi facilmente analisado, na reação com brometo de fenilselenenila com o ácido fenilborônico. Após cada ciclo, o CuFe₂O₄ NPs foi magneticamente separado do sistema racional, lavado com acetato de etila e acetona e seco sob vácuo. O mesmo foi reutilizado, em no mínimo 4 reações, sem perder a atividade (82-88% de rendimento).

Uma metodologia similar foi proposta utilizando o mesmo sistema CuFe₂O₄ NPs/PEG-400, este foi empregado na reação de acoplamento de ácidos arilborônicos **44** e dicalcogenetos de difenila **1** ou **47** (Se e Te) para preparar os seleno- e teluroéteres **46** ou **48** com maior economia atômica (Esquema 34).⁶⁹ Esta reação ocorreu de maneira eficiente, em meio livre de base, utilizando 1,5 equiv. de DMSO, à 100 °C por 10-12 h e, os produtos foram obtidos a partir de diferentes organoboranas substituídas. Os autores ainda ampliaram o escopo reacional para ácidos borônicos pinacoléster (71-92% de rendimento, em 16-18 h) e trifluoroboratos de arila (80-92% de rendimento, em 10-12 h) com similar eficiência. Novamente, a possibilidade de separação do catalisador do meio reacional foi analisada, e após o término da reação, o mesmo foi separado magneticamente e, reutilizado por sete ciclos sem perdas significativas da atividade, em que o produto de interesse foi obtido com rendimento em torno de 80%.

⁶⁸ Reddy, K. H. V.; Satish, G.; Ramesh, K.; Karnakar, K.; Nageswar, Y. V. D. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 585-590.

⁶⁹ Kundu, D.; Mukherjee, N.; Ranu, B. C. *RSC Advances*, **2013**, *3*, 117-125.



Esquema 34

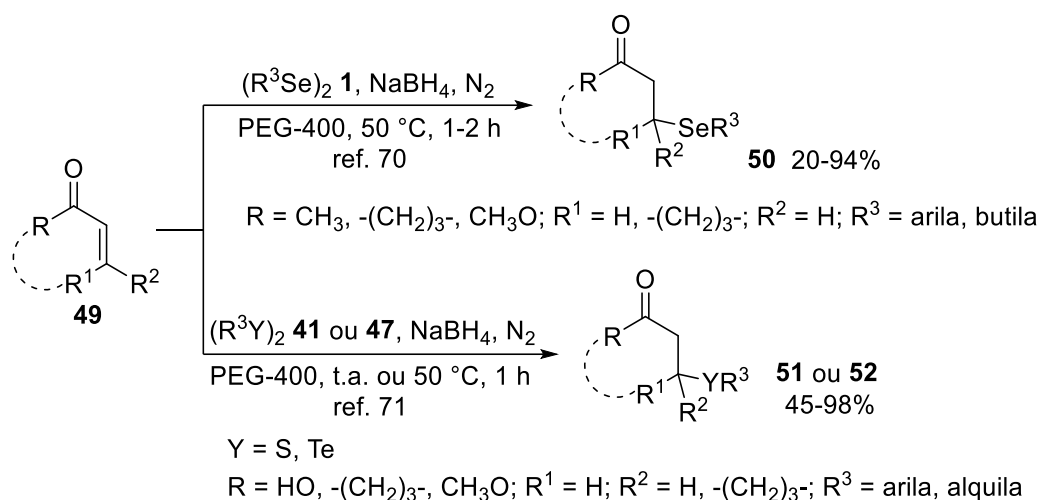
O nosso grupo de pesquisa descreveu a geração *in situ* de espécies nucleofílicas de selênio a partir de disselenetos de diorganoila **1** com NaBH₄ em PEG-400, seguido da adição à alquenos deficientes eletronicamente **49** (Esquema 35).⁷⁰ Neste procedimento, os disseleneto de diarila ou dibutila **1** foram reduzidos e adicionados ao acrilato de metila, acrilonitrila, enonas e ao ácido acrílico **49** em um curto tempo reacional (1 a 2,5 h) para formar os compostos β-organosseleno substituído **50** em 20-94% de rendimento. Os resultados indicam que não houve influência no rendimento quando analisado diferentes espécies nucleofílicas de selênio na reação com o acrilato de metila, enquanto que a reação com o ácido acrílico levou a formação do ácido 3-(fenilselanil)propanóico em apenas 20% de rendimento.

Com o intuito de avaliar o comportamento reacional de diteluretos **47** e dissulfetos de diorganoila **41** frente a reação de adição a alquenos ativados **49**, o uso do sistema NaBH₄/PEG-400 foi estendido de maneira eficiente (Esquema 35).⁷¹ De forma geral, os produtos **51** ou **52** foram preparados de moderados a excelentes rendimentos em 1 h, após redução dos dicalcogenetos de diorganoila **1** via clivagem da ligação Y-Y (Y = Te e S) utilizando NaBH₄. Foi observado que, na presença de grupos doadores de elétrons ao anel aromático dos diteluretos de diarila **47**, houve um aumento no rendimento do produto quando comparado aos que contém grupos retiradores de elétrons. Como observado com os análogos de selênio, o dissulfeto de

⁷⁰ Perin, G.; Borges, E. L.; Rosa, P. C.; Carvalho, P. N.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1718-1721.

⁷¹ Perin, G.; Borges, E. L.; Peglow, T. J.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5652-5655.

difenila foi mais reativo frente a ésteres e nitrilas α,β -insaturadas do que o ácido acrílico. Os dicalcogenetos de dialquila também reagiram com o acrilato de metila para formar o aduto de Michael em 80-82% de rendimento.



Esquema 35

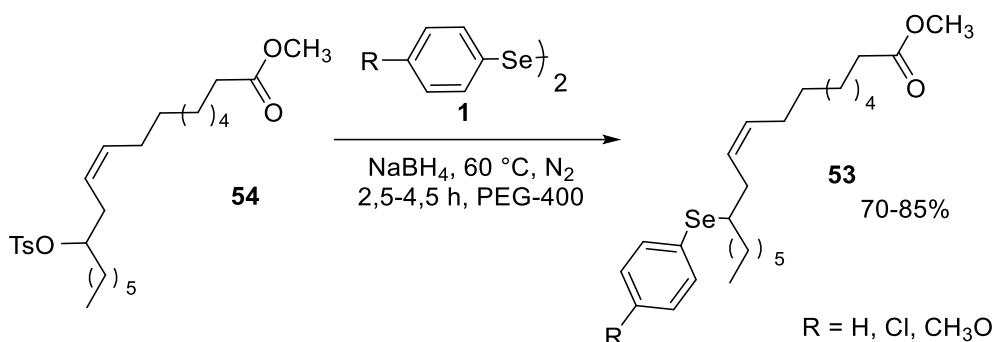
Outra abordagem sintética para a obtenção de selenoéteres foi descrita via utilização de $NaBH_4$ /PEG-400 em 2014.⁷² Diferentes selenoéteres semissintéticos **53** foram preparados a partir da substituição nucleofílica do grupo tosilato do derivado ricinoleato de metila **54** usando ânions arilselenolatos (Esquema 36). As espécies nucleofílicas de selênio foram geradas *in situ* a partir de diferentes disselenetos de diarila **1** utilizando $NaBH_4$ como agente redutor. Nesta síntese, o (*Z*)-12-[(4-toluenosulfonil)oxi]metil-9-octadecenoato de metila **54**, derivado do óleo de mamona, foi eficientemente convertido em seu correspondente arilselenoéter **53**. Quando o disseleneto de difenila **1** foi utilizado, o fenilselaniléter foi obtido em 85% de rendimento após 2,5 h, enquanto que os derivados 4-cloro e 4-metoxila foram sintetizados em 78 e 70% de rendimento após 4 e 4,5 h, respectivamente.

Utilizando esta mesma estratégia sintética, foi publicada a síntese de derivados do glicerol, os quais contém uma unidade orgânica com calcogênio em sua estrutura (Esquema 37).⁷³ Foi utilizado o sistema $(RY)_2/NaBH_4$ /PEG-400 ($Y = Se, Te \text{ e } S$), para a geração *in situ* da espécie nucleofílica de uma

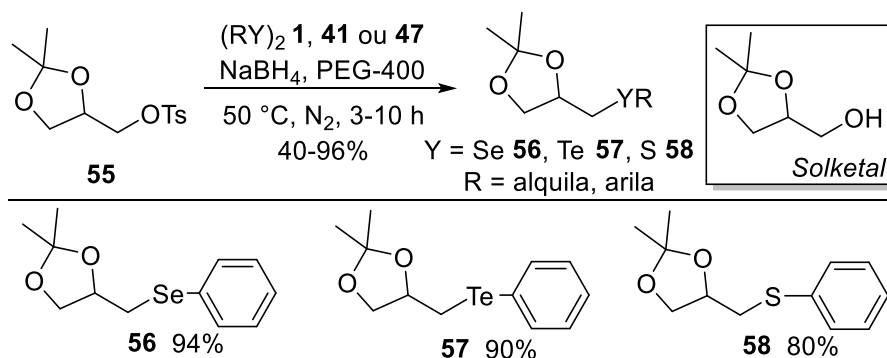
⁷² Jacob, R. G.; Mesquita, K. D.; Borges, E. L.; Libero, F. M.; Wruch, L.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Rev. Virtual Quim.* **2014**, 6, 60-72.

⁷³ Nobre, P.C.; Borges, E.L.; Silva, C.M.; Casaril, A.M.; Martinez, D.M.; Lenardão, E.J.; Alves, D.; Savegnago, L.; Perin, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 6242-6249.

gama de dicalcogenetos de dialquila e diarila **1**. Estes ânions reagiram com o solketal tosionato **55** para formar os respectivos produtos derivados do glicerol **56-58** em bons rendimentos.

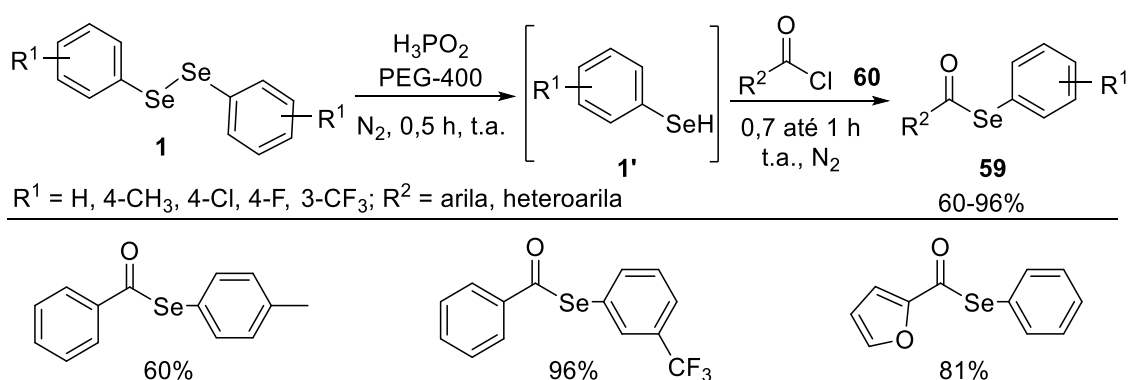


Neste mesmo trabalho foi proposta a avaliação da atividade antioxidante de três compostos sintetizados e seu precursor solketal frente a diferentes ensaios (ABTS, DPPH, NO, OH e FRAP). O composto contendo telúrio **57** apresentou atividade antioxidante em DPPH (IC_{50} de $308,60 \pm 53,70 \mu M$) e ABTS⁺ (IC_{50} de $24,50 \pm 2,50 \mu M$) e foi mais efetivo na inibição da peroxidação lipídica induzida quando comparada aos outros compostos (IC_{50} de $24,50 \pm 2,50 \mu M$). Os resultados indicam que a presença do átomo de telúrio é crucial para esta atividade biológica, uma vez que os análogos de selênio e enxofre, bem como o solketal, foram inativos frente a esses ensaios. O composto de telúrio reduziu ainda a produção de nitrito na concentração de $500 \mu M$, indicando-o como potencial agente NO-scavenging.⁷³



Recentemente, nosso grupo publicou um método verde para a síntese de selenoésteres **59**, através da reação entre cloretos de acila **60** e arilselenenol

gerado *in situ* a partir da clivagem redutiva da ligação Se-Se de diferentes disselenetos de diorganila **1** (Esquema 38).⁷⁴ Neste trabalho foi utilizando o ácido hipofosforoso como agente redutor, bem como, o PEG-400 como solvente, a temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio. Os produtos **59** foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a excelentes em um curto tempo reacional. A reação foi promovida em duas etapas *one-pot*, em que a primeira etapa de formação do arilselenol ocorre em 30 min, seguida da adição do composto carbonílico **60** ao sistema e, após um tempo de 0,7-1 h, há o consumo do material de partida limitante e formação do produto de interesse. Esta metodologia se mostrou eficiente frente apenas a compostos aromáticos e heteroaromáticos, no entanto, esta apresenta a vantagem do reuso do PEG-400 por até três ciclos reacionais para a síntese do Se-fenilbenzosselenoato.



Esquema 38

2.2.1 Síntese de calcogenoalquenos e derivados utilizando PEG-400

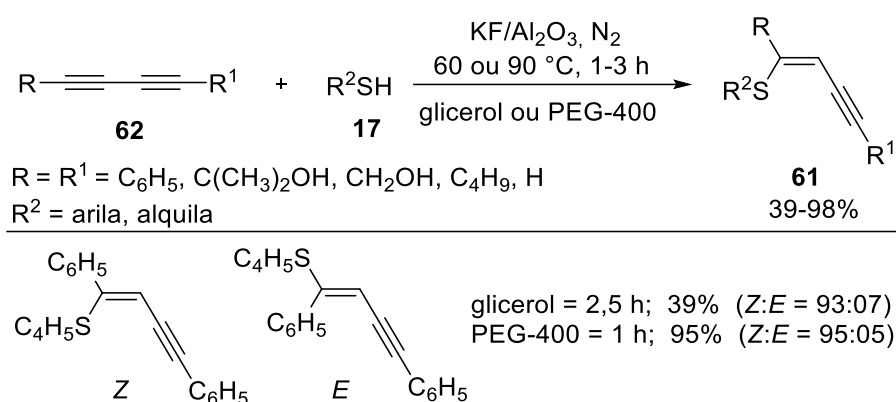
Frente a diferentes aplicações de PEG-400 na síntese de compostos organocalcogênicos e, devido a natureza do estudo dessa dissertação, é necessário destacar seu uso na síntese de compostos que contenham a unidade RY-Csp²-Csp² (Y = S, Se e Te), em sistemas não aromáticos. A seguir estão relacionados os trabalhos publicados na literatura.

Em 2011, nosso grupo publicou um método para a síntese de organiltioeninos **61**, através da hidrotiolacção de 1,4-diorganil-1,3-butadiínicos **62** promovidos por KF/Al₂O₃ utilizando PEG-400 ou glicerol como solvente verde

⁷⁴ Perin, G.; Silveira, M. B.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1531-1535.

(Esquema 39).⁷⁵ Este procedimento forneceu os eninos **61** correspondentes preferencialmente de configuração *Z*. No entanto, quando foi utilizado o glicerol, foi favorecida uma competição entre a reação de oxidação do tiol **17** e a hidrotiolação, levando a formação dos produtos de interesse **61** em menores rendimentos quando comparado a reações com PEG-400.

A síntese seletiva foi eficientemente estendida a aquil- ou ariltióis **17** e butadiínos conjugados simétricos e não-simétricos **62**. Adicionalmente, o sistema catalisador/solvente foi reusado e um bom nível de eficiência foi mantido por até três ciclos sucessivos de reação (64-48% de rendimento usando glicerol e 93-80% de rendimento usando PEG-400).⁷⁵



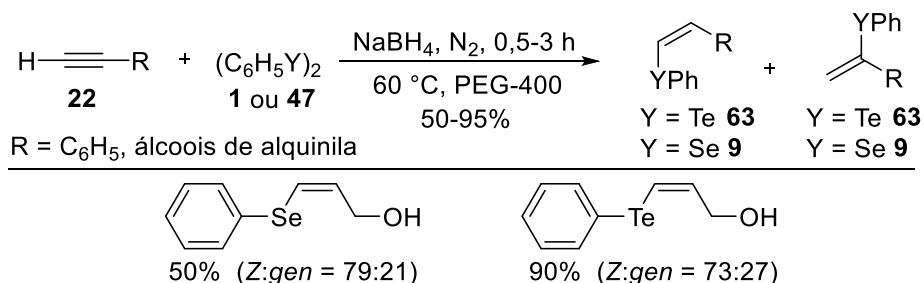
Esquema 9

O PEG-400 também foi empregado pelo nosso grupo, como solvente na preparação de calcogenoalquenos **9** ou **63** (Esquema 40).⁷⁶ As espécies nucleofílicas de selênio e de telúrio foram facilmente geradas *in situ* pela reação do disseleneto ou ditelureto de difenila **1** ou **47** com NaBH₄ e PEG-400. Este sistema redutor foi eficaz na hidrocalcogenação de diversos alquinos **22**, em curtos tempos de reação, uma mistura de adutos Markovnikov e *anti*-Markovnikov foram obtidos em bons a excelentes rendimentos (50-90%) com alta seletividade para o isômero *Z*. Por exemplo, o (*Z*)-fenil(estiril)telano foi obtido seletivamente em 83% de rendimento após 1,5 h. Neste trabalho, sob as mesmas condições, foram sintetizados com rendimentos comparáveis compostos derivados de álcoois propargílicos. O solvente reacional, foi

⁷⁵ Alves, D.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Contreira, M. E.; Savegnago, L.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 133-135.

⁷⁶ Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *ARKIVOC* **2009**, xi, 221-227.

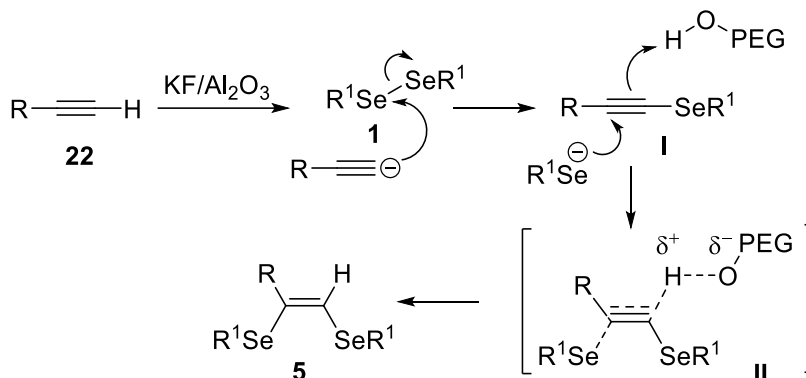
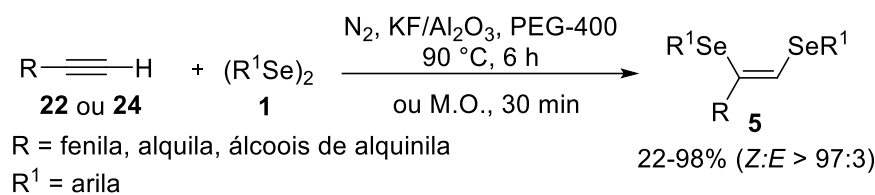
reusado em sucessivas reações entre o fenilacetileno e o disseleneto de difenila, por até 4 ciclos, o produto foi extraído em rendimentos de 85 a 71%. Ainda, foi avaliada a reação utilizando glicerol como solvente, porém uma mistura de isômeros (*E*)- e (*Z*)-1,2-bis-fenilselenoestirenos foi formada.



Esquema 10

O sistema reciclável $\text{KF/Al}_2\text{O}_3(50\%)/\text{PEG-400}$ foi aplicado na síntese estereosseletiva de (*Z*)-1,2-bis-aryl-selena-alkenes **5** (Esquema 41).⁷⁷ A reação foi realizada em aquecimento convencional a 90 °C ou sob micro-ondas para gerar de maneira exclusiva os (*Z*)-alkenes **5**. O escopo reacional foi estendido a alquinos alifáticos, aromáticos e derivados do álcool propargílico **24** gerando os produtos de 59 a 98% de rendimento, com exceção do hex-1-ino que deu origem aos produtos em baixos rendimentos (22-32%). De acordo com os autores, o mecanismo da reação envolve uma etapa de estabilização do intermediário **II** pelo PEG, contribuindo para a estereosseletividade da reação. Os resultados indicam que quando utilizado o disseleneto de dimetilila, ou seja, grupo estericamente impedido, o fenilacetileno reagiu de maneira mais lenta para formar o produto, quando comparado aos outros disselenetos de diorganoila. O estudo do reuso do sistema $\text{KF/Al}_2\text{O}_3(50\%)/\text{PEG-400}$ foi avaliado entre a reação do fenilacetileno e o disseleneto de difenila usando M.O. a 90 °C durante 30 min. Foi observado o produto em apenas 68% de rendimento no segundo ciclo e 26% no terceiro, indicando provavelmente a necessidade de adição de base a cada ciclo reacional.

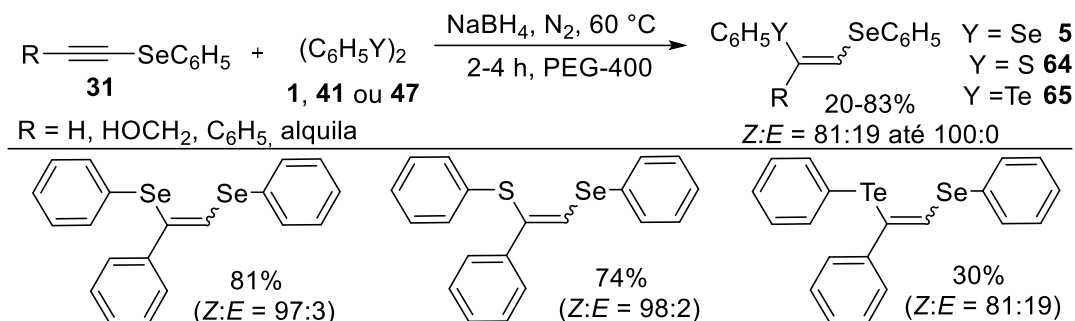
⁷⁷ Lara, R. G.; Rosa, P. C.; Soares, L. K.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10414-10418.



Esquema 11

Ainda interessados na obtenção de 1,2-bis-calcogenoalquenos **5**, foram gerados *in situ* diferentes espécies nucleofílicas de calcogênios, usando NaBH₄ como agente redutor em PEG-400, para posterior reação de hidrocalcogenação de selenoalquinos **31** (Esquema 42).⁷⁸ Através desse protocolo, foi possível obter os 1,2-bis-calcogenoalquenos **5** em bons rendimentos e alta seletividade para a formação do isômero de configuração *Z*.

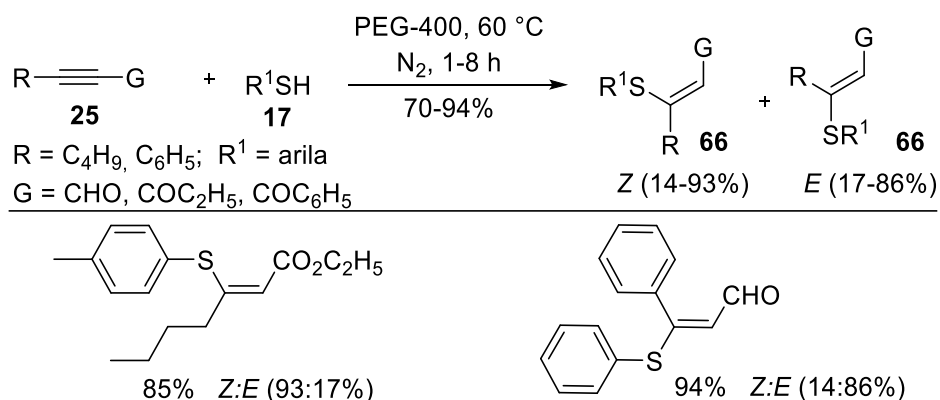
Na maioria dos produtos sintetizados, o isômero *Z* foi obtido em alta razão isomérica (*Z:E* = ≥ 97:3) e quando utilizado o alquino derivado do álcool propargílico, o isômero *Z* foi obtido exclusivamente. O mecanismo proposto para a reação envolve primeiramente a clivagem da ligação calcogénio-calcogénio pelo NaBH₄ e formação de ânion calcogenolato, que se adiciona na tripla ligação do alcino de forma *anti*.⁷⁸



Esquema 42

⁷⁸ Perin, G.; Borges, E. L.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2066-2069.

Recentemente, foi proposto pelo nosso grupo, a hidrotiolacção de alquinos deficientes eletronicamente **25** com diferente ariltióis **17**, usando o sistema de NaBH₄/PEG-400, em meio livre de base e catalisador, à 60 °C sob atmosfera de nitrogênio em um tempo reacional de 1-8 h (Esquema 43).⁷⁹ O método apresentou eficiência frente a diferentes substratos empregados, obtendo os compostos (*Z*)-β-ariltio-α,β-insaturados **66**, partindo de alquinilésteres e cetonas. Enquanto que ao utilizar o alquinilaldeído, foi obtido preferencialmente o isômero de configuração *E*. Com o intuito de avaliar o reuso do solvente, foi realizada a reação entre o 3-fenilpropiolato de etila e o benzenotiol, nas condições já citadas. Após o termino da reação, o produto foi extraído com hexano e o PEG-400 seco sob vácuo. O mesmo pode ser utilizado por mais quatro ciclos (87, 85, 80, 73 e 68% de rendimento, respectivamente) mantendo a razão isomérica do produto.



Esquema 43

⁷⁹ Borges, E. L.; Nobre, P. C.; Silva, M. S. Jacob, R. G.; Lenardão, E. L.; Perin, G. *JECE* **2016**, 4, 2004-2007.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

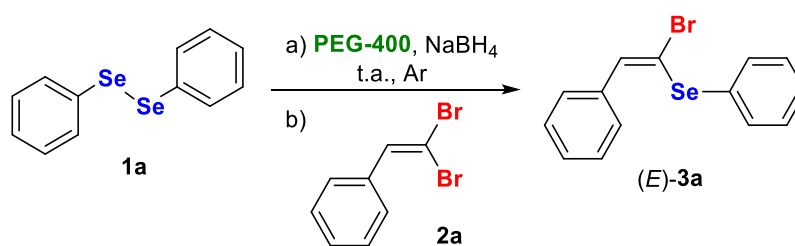
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização desse trabalho. Primeiramente será discutida a síntese de (*E*)-1-bromo-1-arilselenoalquenos **3**.

3.1. Síntese de (*E*)-1-bromo-1-arilselenoalquenos

Para a realização deste trabalho, inicialmente foi realizado um estudo para determinar a melhor condição para a obtenção de (*E*)-1-bromo-1-arilselenoalquenos **3**. Para este estudo, escolheu-se o polietilenoglicol (PEG-400) como solvente verde, uma vez que este vem sendo empregado de forma eficiente em reações que envolvem compostos organocalcogênicos. Também foi escolhido o hidreto de boro e sódio (NaBH_4) como agente redutor, visto que, este é um bom reagente para a formação de espécies nucleofílicas de calcogênios. Com interesse na síntese de compostos organocalcogênicos e desenvolvimento de meios mais limpos para sua obtenção, nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa vem descrevendo estudos utilizando o sistema RYYR/agente redutor/PEG-400 ($\text{Y} = \text{S}, \text{Se} \text{ e } \text{Te}$) e sua aplicação seletiva na adição de Michael e hidrocalcogenação de alquinos, entre outras transformações químicas.

Sendo assim, foram escolhidos o disseleneto de difenila **1a** e o 1,1-dibromoalqueno **2a** como materiais de partida e, o sistema NaBH_4 /PEG-400 para estudar a síntese do respectivo (*E*)-1-bromo-1-fenilselenoalqueno **3a** (Esquema 44)



Esquema 12

Para os testes de otimização, foi avaliado o rendimento do composto **3a** quando variado temperatura, quantidade estequiométrica do material de partida **1a**, assim como a quantidade de agente redutor (Tabela 1). Desta forma, adicionou-se 0,75 mmol de hidreto de boro e sódio em uma mistura de 0,25 mmol de disseleneto de difenila **1a** em 2,0 mL de PEG-400, agitou-se sob

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

atmosfera inerte de argônio a temperatura ambiente por 30 minutos, para a formação *in situ* da espécie nucleofílica de selênio. A formação desta espécie foi observada pela mudança de coloração do meio reacional, inicialmente amarelo para branco. Após, foi adicionado o 1,1-dibromoalqueno **2a** e manteve-se o meio reacional sob agitação magnética a temperatura ambiente por 18 horas. O produto **3a** foi obtido em 41% de rendimento isolado (Tabela, linha 1).

Tabela 1: Estudo da otimização da síntese do (*E*)-1-bromo-1-fenilselenoalqueno **3a**.^a

Reaction scheme: Diphenyl diselenide (**1a**) reacts with 1,1-dibromo-2-phenylethene (**2a**) under conditions 1) PEG-400, NaBH₄, 25 °C, Ar and 2) Condições to yield (*E*)-1-bromo-1-phenylselenoalkene (**3a**) and 4a.

Linha	1a (mmol)	Temp.	Tempo (h)	Rendimento Isolado (%) ^b	
				3a	4a
1	0,25	t.a.	18,0	41	traços
2	0,25	50 °C	0,5	76	5
3	0,25	90 °C	0,5	70	7
4	0,50	50 °C	0,5	77	18
5 ^{c,d}	0,25	50 °C	0,5	88	6
6 ^e	0,25	50 °C	0,5	65	6
7 ^f	0,25	50 °C	4,0	-	-
8	0,60	90 °C	2,0	6	68
9	0,60	120 °C	1,0	3	76

^a Condições Reacionais: Reação realizada utilizando **1a**, **2a** (0,5 mmol), NaBH₄ (3,0 equiv. em relação a **1a**) e solvente (2,0 mL). ^b Rendimento do produto isolado utilizando coluna cromatográfica. ^c Observou-se a formação abaixo de 1% do isômero (*Z*)-**3a** por CG/EM. ^d Reação realizada utilizando 1,0 mL de solvente. ^e Reação utilizando 2,0 equiv. de NaBH₄ em relação a **1a**. ^f Reação utilizando etanol (1,0 mL) como solvente.

A fim de observar se a temperatura exercia alguma influência realizaram-se novos testes aumentando a temperatura do sistema reacional (Tabela 1, linhas 2-3). Observou-se que a temperatura de 50 °C o produto **3a** foi obtido com 76% de rendimento isolado. Ainda, quando a reação foi realizada a temperatura de 90 °C houve um pequeno decréscimo no rendimento do produto **3a**, sendo isolado com 70% de rendimento. Além disto, com o aumento da temperatura foi observada a formação do

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

fenilselenocetenocetal **4a** em 5% e 7% de rendimento isolado, respectivamente (Tabela 1, linhas 2 e 3).

Após, realizou-se novo teste para determinar a influência da quantidade de espécie nucleofílica presente no meio reacional na obtenção do produto **3a**. Quando utilizado 0,5 mmol do disseleneto de difenila **1a** a temperatura de 50 °C observou-se a formação de uma maior quantidade do composto **4a**, sendo o mesmo isolado com 18% de rendimento e o produto **3a** isolado com 77% de rendimento (Tabela 1, linha 4).

A fim de tentar diminuir a quantidade de solvente utilizado realizou-se um teste utilizando 1,0 mL de PEG-400, assim o produto **3a** foi obtido com excelente rendimento, sendo isolado em 88%. Foi observado através da análise de cromatografia a gás acoplada ao espectrômetro de massas (CG/EM) pequena quantidade do isômero (*Z*)-**3a** (Tabela 1, linha 5). Um teste adicional foi realizado utilizando 2,0 equivalentes de NaBH₄, entretanto, o produto **3a** foi isolado em apenas 65% de rendimento (Tabela 1, linha 6). Para avaliar a eficiência do PEG-400 atuando como solvente nesta reação realizou-se um teste empregando etanol como solvente, uma vez que este, juntamente com NaBH₄, é descrito como um bom sistema na formação de espécies nucleofílicas de selênio. Porém, não houve o consumo dos materiais de partida (Tabela 1, linha 7).

Na tentativa de obter-se seletivamente o fenilselenocetenocetal **4a**, foram realizados dois novos testes avaliando a influência da temperatura (Tabela 1, linhas 8-9). Nas reações foi utilizado 0,6 mmol do disseleneto de difenila **1a**, 0,5 mmol do 1,1-dibromoalqueno **2a**, 1,8 mmol de NaBH₄ e 2,0 mL de PEG-400. Quando a reação foi realizada a temperatura de 90 °C em 2,0 horas de reação o composto **4a** foi isolado com 68% de rendimento e houve a formação de 6% do composto (*E*)-**3a**. Por outro lado, quando a reação foi realizada a temperatura de 120 °C o composto **4a** foi obtido em um bom rendimento, sendo este isolado com 76% de rendimento e a formação de apenas 3% do composto (*E*)-**3a** (Tabela 1, linhas 8-9).

Assim, foi estabelecido como a melhor condição reacional para a síntese do (*E*)-1-bromo-1-fenilselenoalqueno **3a** é inicialmente, a adição de 0,75 mmol de NaBH₄ a uma solução de 0,25 mmol do disseleneto de difenila **1a** em 1,0 mL de PEG-400, sob atmosfera de argônio a temperatura ambiente.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Após a clivagem do disseleneto deve ser realizada a adição de 0,5 mmol do 1,1-dibromoalqueno **2a** e aquecido à temperatura de 50 °C (Tabela 1, linha 5).

Para a síntese do fenilselenocetenocetal **4a** estabeleceu-se como melhor condição reacional a adição de 1,8 mmol de NaBH₄ em uma solução de 0,6 mmol de disseleneto de difenila **1a** em 2,0 mL de PEG-400, sob atmosfera de argônio, seguida da adição de 0,5 mmol do 1,1-dibromoalqueno **2a** a temperatura de 120 °C (Tabela 1, linha 9).

Após os compostos **3a** e **4a** serem isolados eles foram caracterizados pelas técnicas de ressonância magnética de hidrogênio (RMN ¹H) e carbono treze (RMN ¹³C) e, análise de cromatografia a gás acoplada a espectrômetro de massa (CG/EM).

No espectro de RMN ¹H do composto **3a** é possível observar na região de 7,64 ppm um singleto com integral relativa a 1 hidrogênio, referente ao hidrogênio vinílico (Figura 2). É possível observar também três multipletos referentes aos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos, nas regiões de 7,53-7,51 ppm, 7,45-7,44 ppm e 7,37-7,30 ppm com integrais relativas de 2, 2 e 6 hidrogênios, respectivamente.

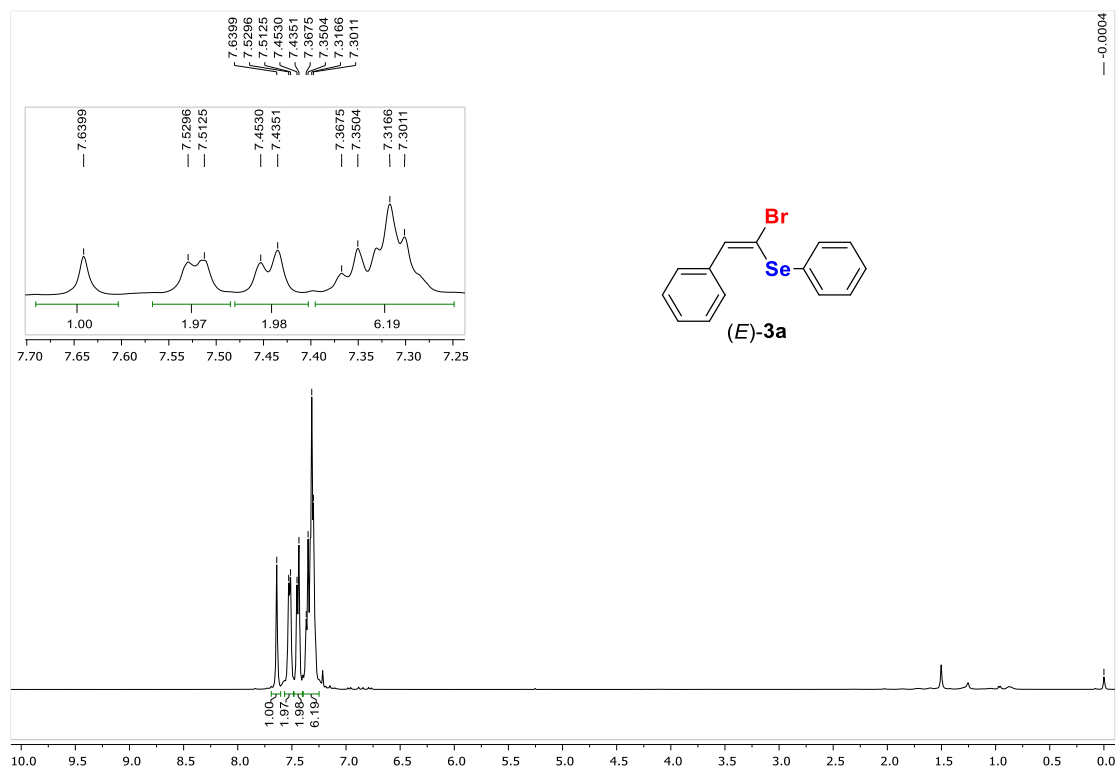


Figura 2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto (E)-3a.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a** é possível observar 10 sinais referentes aos 14 carbonos da estrutura (Figura 3). Em campo mais baixo é possível observar um sinal com deslocamento químico de 141,32 ppm referente ao carbono 2, em campos mais alto é possível observar um sinal com deslocamento químico de 109,37 ppm, referente ao carbono 1.

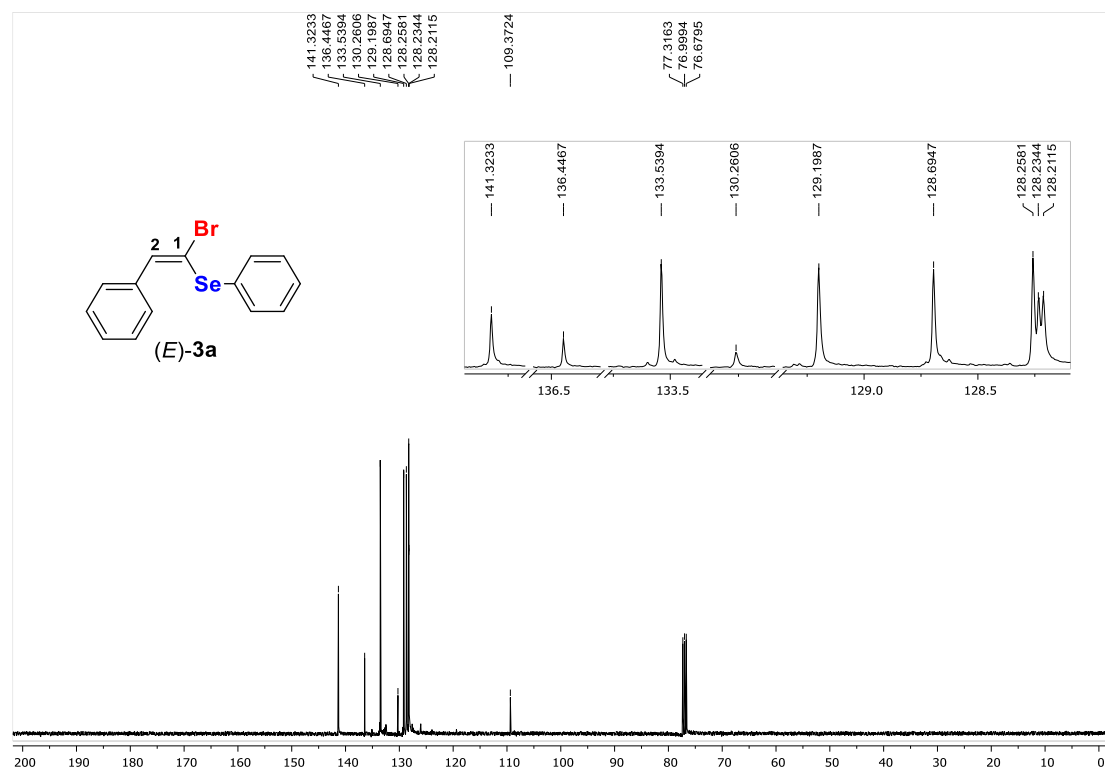
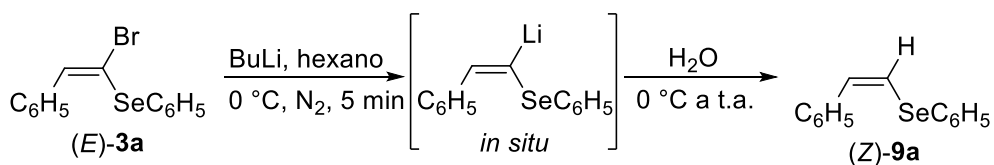


Figura 3. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto (E)-**3a**.

Ainda, para confirmar a configuração dos compostos obtidos, foi realizada uma reação de troca do átomo de bromo por um átomo de hidrogênio do composto **3a**.⁵⁵ O átomo de Br foi facilmente removido através da reação com BuLi e após adição de água, onde ocorreu a formação do seleneto vinílico **9a**, com configuração *Z* (Esquema 45).⁷⁷ Assim, podemos confirmar que os produtos obtidos no presente trabalho, apresentam configuração *E*.



Esquema 45

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

No RMN de ^1H do composto **4a** é possível observar dois multipletos referentes a 6 hidrogênios ligados aos anéis aromáticos com deslocamento químico de 7,51-7,49 ppm e 7,45-7,40 ppm e integral referente a 2 e 4 hidrogênios, respectivamente (Figura 4). Em campo mais alto, com deslocamento químico de 7,33-7,18 ppm um multipleteo com integral relativa a 10 hidrogênios, referente ao hidrogênio vinílico presente na molécula e aos demais 9 hidrogênios ligados aos anéis aromáticos.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do composto **4a** é possível observar 13 sinais referentes a 14 carbonos existentes na molécula (Figura 5). Em deslocamento químico de 138,60 ppm é possível observar um sinal referente ao carbono 2, posteriormente é observado 11 sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. Em campo mais alto, com deslocamento químico de 122,30 ppm é possível observar um sinal referente ao carbono 1.

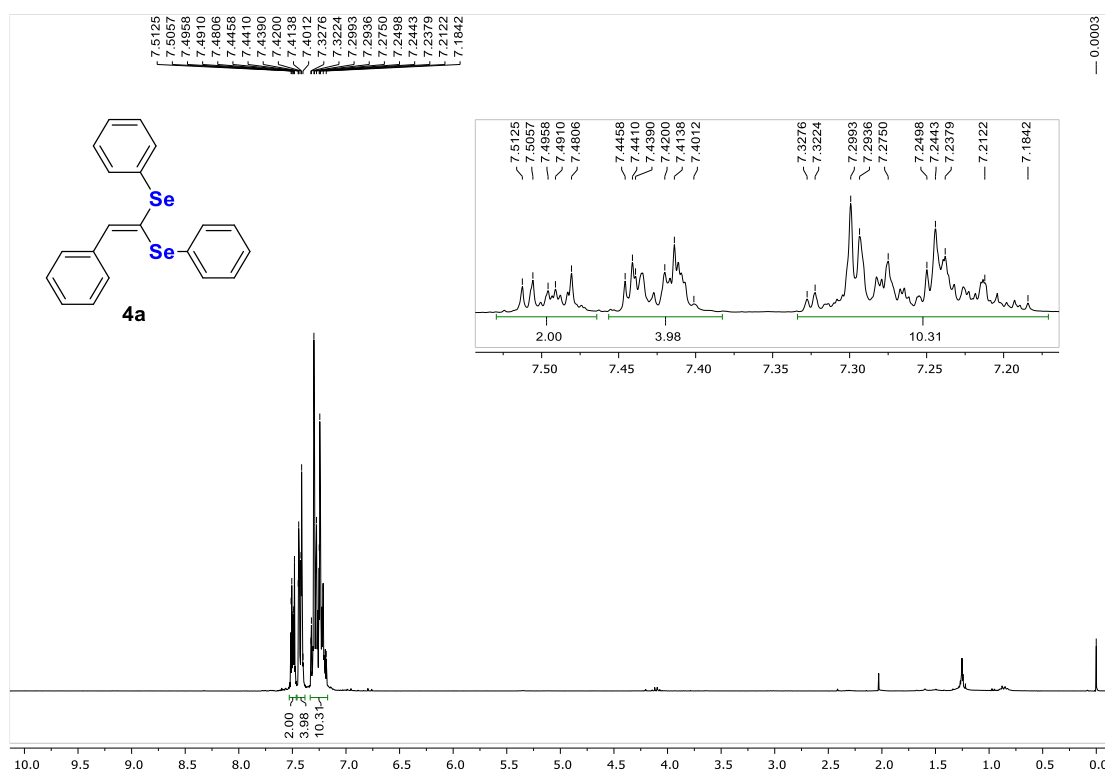


Figura 4. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **4a**.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

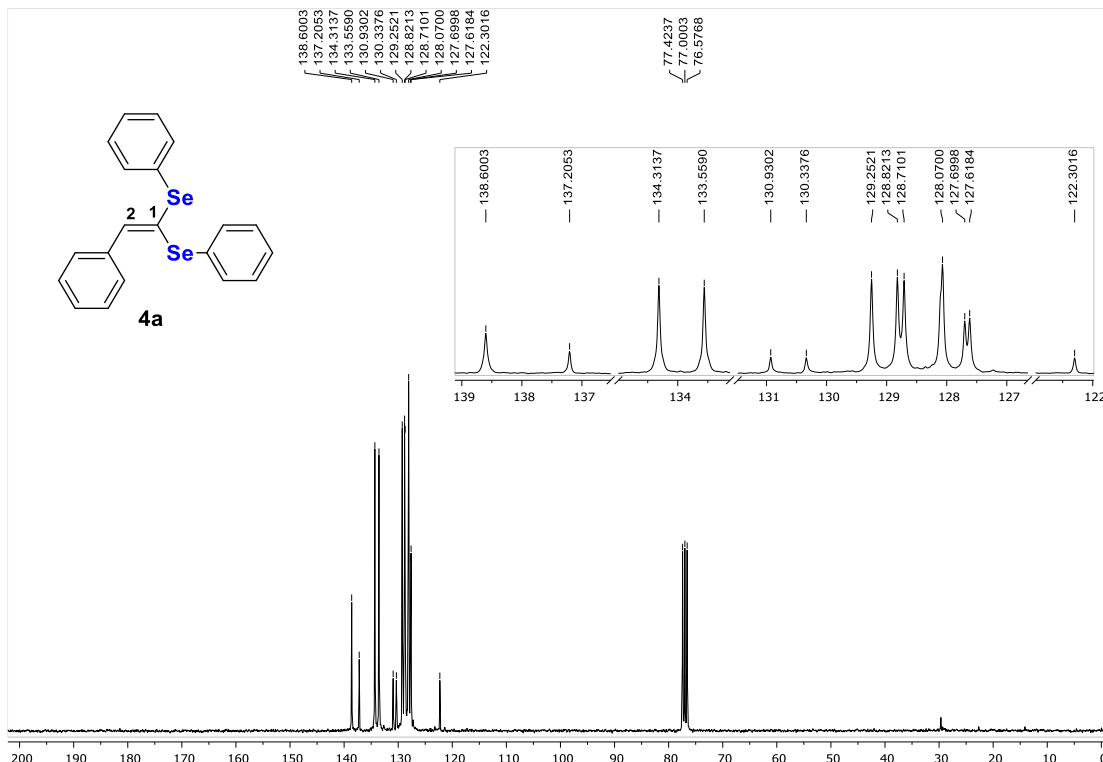


Figura 5: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **4a**.

Com o propósito de avaliar a metodologia desenvolvida para a síntese de (*E*)-1-bromo-1-fenilselenoalquenos **3** esta foi estendida a diferentes substratos sob as condições pré-estabelecidas (Tabela 2). Foram testados disselenetos contendo grupos elétron doadores e elétron retiradores, também foi testada a influência dos substituintes na posição 2 do 1,1-dibromoalqueno.

De maneira geral, a metodologia mostrou-se mais eficiente com grupos retiradores de elétrons ligados ao disseleneto **1**. Quando foi utilizado o disseleneto **1b**, contendo um grupo metoxila na posição *para*, foi necessário um tempo maior comparado ao disseleneto **1a** e o arilselenoalqueno **3b** foi isolado com 65% de rendimento após 1 hora de reação (Tabela 1, linha 2). Ao ser utilizado o disseleneto **1c**, possuindo o átomo de flúor na posição *para* foi obtido o produto **3c** com 87% de rendimento isolado em 0,5 horas (Tabela 2, linha 3). Foi avaliada a influência de grupos elétrons doadores e elétron retiradores ligados ao anel aromático do 1,1-dibromoalqueno **2**, sendo de uma maneira geral, obtidos melhores rendimentos quando utilizados grupos elétron retiradores (Tabela 2, linhas 4-8). Ao ser utilizado os alquenos **2b** e **2c** não foi observado o consumo total dos mesmos nas condições pré-estabelecidas, sendo necessário um aumento na temperatura para 80 °C, assim os

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

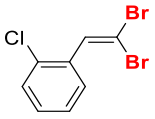
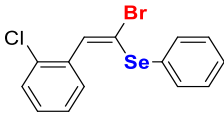
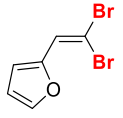
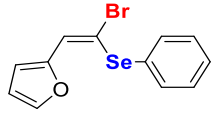
respectivos produtos **3d** e **3e** foram isolados com rendimentos de 63% e 49% após duas horas de reação (Tabela 2, linhas 4-5).

Tabela 2: Síntese de (*E*)-1-bromo-1-arilselenoalquenos **3**.^a

Linha	Disseleneto 1	Alqueno 2	Produto 3	Tempo (h)	Rend. (%) ^{b,c}
1	 1a	 2a	 (E)-3a	0,5	88
2	 1b	2a	 (E)-3b	1,0	65
3	 1c	2a	 (E)-3c	0,5	87
4 ^d	1a	 2b	 (E)-3d	2,0	63
5 ^d	1a	 2c	 (E)-3e	2,0	49
6	1a	 2d	 (E)-3f	0,5	83
7	1a	 2e	 (E)-3g	0,5	94

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Continuação da Tabela 2

8	1a	 2f	 (E)-3h	0,5	95
9	1a	 2g	 (E)-3i	0,5	59

^a Condições Reacionais: reação realizada utilizando **1** (0,25 mmol), **2** (0,5 mmol), NaBH₄ (3,0 equiv. em relação ao composto **1**) e PEG-400 (1,0 mL). ^b Rendimento do produto purificado utilizando coluna cromatográfica. ^c Observou-se a formação abaixo de 1% do isômero (*Z*)-**3a** por CG/EM. ^d Reação realizada a temperatura de 80 °C.

Quando foi utilizado alquenos contendo grupos elétron retiradores **2d** (átomo de bromo na posição *para*), **2e** (átomo de cloro na posição *para*) e **2f** (átomo de cloro na posição *orto*) foram obtidos excelentes rendimentos, sendo os respectivos produtos **3f**, **3g** e **3h** isolados com 83%, 94% e 95% de rendimento, respectivamente (Tabela 2, linha 6-8). É necessário destacar a regioseletividade reacional observada quando foi utilizado o composto **2d**, o qual apresenta um átomo de bromo ligado ao anel aromático, havendo a formação exclusiva do composto de interesse. Também foi realizado um teste utilizando o alqueno **2g**, contendo o substituinte furila na posição 2 do 1,1-dibromoalqueno, e o produto **3i** foi isolado com 59% de rendimento em 0,5 horas de reação (Tabela 2, linha 9).

Buscando a síntese de arilselenocetenocetais **4** a metodologia foi estendida a diferentes substratos. Foi avaliada a influência de grupos elétron doadores e elétron retiradores ligados ao anel aromático do disseleneto e do 1,1-dibromoalqueno (Tabela 3).

Quando utilizado o disseleneto **1b** com o grupo metoxila na posição *para* o produto **4b** foi isolado em 55% de rendimento em 3,5 horas de reação. Porém, quando utilizado o disseleneto **1c**, contendo o átomo de flúor na posição *para* o respectivo produto **4c** foi isolado em apenas 42% de rendimento em 1 hora de reação (Tabela 3, linhas 2-3). Buscando verificar a influência de grupos ligados ao anel aromático do 1,1-dibromoalqueno **2** foram realizados testes utilizando o alqueno **2b** e **2e**, e os respectivos arilselenocetenocetais **4d**

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

e **4e** foram isolados em 65% e 61% após duas e uma hora de reação, respectivamente (Tabela 3, linhas 4-5).

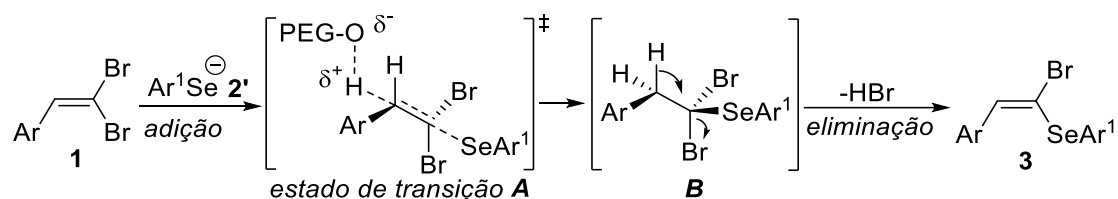
Tabela 3: Síntese de arilselenocetenocetais **4**.^a

Linha	Disseleneto 1	Alqueno 2	Produto 4	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1				1,0	76
	1a	2a	4a		
2				3,5	55
	1b	2a	4b		
3				1,0	42
	1c	2a	4c		
4				2,0	65
	1a	2b	4d		
5				1,0	61
	1a	2e	4e		

^a Condições Reacionais: reação realizada utilizando **1** (0,6 mmol), **2** (0,5 mmol), NaBH₄ (3,0 equiv em relação ao composto **1**) e PEG-400 (2,0 mL). ^b Rendimento do produto isolado utilizando coluna cromatográfica.

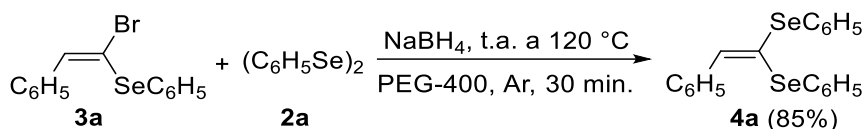
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Um mecanismo plausível para a reação dos 1,1-dibromoalquenos **1** com os disselenetos de diarila **2** para a formação dos (*E*)-1-bromo-1-arilselenoalquenos **3** e selenocetenocetais **4** está descrito no Esquema 46. Inicialmente, o intermediário insaturado **B** é gerado via adição do grupo fenilselenolato **2'** na ligação dupla, envolvendo um estado de transição **A**, estabilizado pelo PEG-400.⁷⁷ Após a eliminação do HBr, através de uma conformação anti-periplanar, resulta na formação do composto de interesse **3**.⁸⁰ Um mecanismo similar pode estar envolvido na formação dos selenocetenocetais **4**, porém com uma segunda adição de outro grupo SePh ao composto **3**.



Esquema 46

Para colaborar com esta hipótese, foi realizada a reação do (*E*)-1-bromo-1-fenilselenoalqueno **3a** com disseleneto de difenila **2a**, sob as mesmas condições otimizadas (Tabela 1, linha 9). Após a geração *in situ* da espécie nucleofílica de selênio, o alqueno **3a** foi adicionado ao frasco reacional e a mistura reacional foi mantida a 120 °C por 30 minutos. Assim, foi possível obter o produto **4a** em 85% de rendimento (Esquema 47).



Esquema 47

⁸⁰ (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4795-4800; (b) Kao, H.-L.; Lee, C.-F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5204-5207; (c) Lei, M.-Y.; Xiao, Y.-J.; Liu, W.-M.; Fukamizu, K.; Chiba, S.; Ando, K.; Narasaka, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6888-6902.

4. Considerações Finais

4. Considerações Finais

Após o termino do trabalho e realizando uma avaliação dos resultados obtidos frente aos objetivos propostos inicialmente, ao qual visavam à síntese seletiva de (*E*)-1-bromo-1-arilselenoalquenos e os arilselenocetenocetais, pode-se afirmar que o nosso objetivo foi alcançado com êxito.

Foi desenvolvida uma metodologia seletiva para síntese de (*E*)-1-bromo-1-arilselenoalquenos **3**, utilizando PEG-400 como solvente. Este método envolve a adição de espécies nucleofílicas de selênio geradas *in situ*, a partir de disselenetos e NaBH₄, no qual, foi possível obter nove diferentes compostos sendo 8 inéditos. Além disso, foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de arilselenocetenocetais **4**, também envolvendo espécies nucleofílicas de selênio geradas *in situ* utilizando PEG-400 como solvente, sendo obtidos cinco novos compostos, de maneira seletiva e sem a utilização de metais de transição e em um curto tempo reacional.

Quanto às perspectivas referentes ao trabalho desenvolvido, é de interesse expandir a metodologia para outros dicalcogenetos, bem como avaliar o potencial dos mesmos como precursores sintéticos.

5. Parte Experimental

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram obtidos em espectrômetros de RMN Bruker DPX 300, DPX 400 e FT-NMR 60 que operam nas frequências de 300, 400 e 60 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd = duplete de duplete, t = tripleto e m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução

Os espectros de massa (EM) de baixa resolução foram medidos em um cromatógrafo acoplado a um espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP2010 (Central Analítica – Centro de Ciências Química, Farmacêuticas e de Alimentos – Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas – RS). Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

5.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução

Os espectros de massa de alta resolução (*HRMS* do inglês: *High-resolution mass spectra*) foram realizados na Universidade de Caxias do Sul, em Caxias do Sul, Brasil-RS, em um espectrômetro de massas Shimadzu LC-MS-IT-TOF.

5.1.4. Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em um aparelho Marte, modelo PDF III com precisão de 0,1 °C.

5.1.5. Solventes e reagentes

Os solventes hexano, acetato de etila e diclorometano foram purificados através de destilação simples. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes

comerciais e utilizados sem prévia purificação. Os materiais de partida não disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição utilizados foram sintetizados no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel, sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos, foram obtidos comercialmente.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e hexano como eluente. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais (Sílica G/UV₂₅₄ 0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, iodo e solução ácida de vanilina.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Procedimento geral para preparação dos dicalcogenetos de diorganoila 1a-c

Em um balão de 100 mL de duas bocas munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, conectou-se um condensador de refluxo, adicionou-se magnésio metálico (0,75 g; 31 mmol), cristais de iodo e THF (5 mL). Em seguida, com a ajuda de um funil de adição de líquidos foram adicionados aproximadamente 17% de uma solução de brometo de arila (30 mmol) em THF (25 mL). Após alguns minutos de agitação (ou seja, após o desaparecimento da coloração do iodo, indicando o início da reação), foi adicionado gota a gota o restante da solução de brometo de arila, e mantido sob agitação até que praticamente todo o magnésio fosse consumido. Em seguida, substituiu-se rapidamente o funil de adição de líquidos por um de adição de sólidos, através do qual foi adicionado selênio elementar (2,45 g; 31 mmol) em pequenas porções por um período de 30 minutos. Deixou-se reagir por 12 horas e após adicionou-se, cuidadosamente, uma solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se o sistema aberto durante 12 horas para que ocorresse a oxidação. O produto foi extraído com acetato de etila (5 x 100 mL), seco com sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto, quando sólido, foi obtido puro após recristalização em hexano.

5.2.3. Procedimento geral para preparação do 1,1-dibromoalquenos

2⁸¹

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

**5.2.4. Procedimento para a síntese de (E)-1-bromo-1-
arilselenoalquenos 3**

Em um balão de 25 mL de duas bocas, munido de agitação magnética e atmosfera de argônio a temperatura ambiente foi adicionado o dicalcogeneto **1** (0,25 mmol), polietilenoglicol PEG-400 (1,0 mL) e hidreto de boro e sódio NaBH₄ (0,75 mmol). Após cerca de 30 minutos foi adicionado o 1,1-dibromoalqueno **2** (0,5 mmol) e a mistura reacional foi aquecida a temperatura de 50 °C. A reação foi acompanhada por CCD e após o consumo dos materiais de partida, a reação foi finalizada com a adição de água destilada (10,0 mL). O produto foi extraído com acetato de etila (3 x 15,0 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando hexano como eluente.

5.2.5. Procedimento para a síntese de arilselenocetenocetais 4

Em um balão de 25 mL, munido de agitação magnética, atmosfera de argônio e a temperatura ambiente, foi adicionado o respectivo disseleneto de difenila **1** (0,6 mmol), polietilenoglicol (2,0 mL) e hidreto de boro e sódio (1,5 mmol). Após cerca de 30 minutos foi adicionado o respectivo 1,1-dibromoalqueno **2** (0,5 mmol) e a mistura reacional foi aquecida a temperatura de 120 °C. O consumo dos materiais de partida foi acompanhado por CCD e a

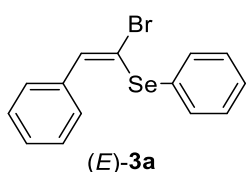
⁸¹ Huh, D. H.; Jeong, J. S.; Lee, H. B.; Ryu, H.; Kim, Y. G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9925.

reação foi finalizada com a adição de água destilada (10 mL). O produto foi extraído com acetato de etila (3 x 15 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando hexano como eluente.

5.2.6. Procedimento para a síntese do seleneto vinílico **9a**⁵⁵

Em uma solução do (*E*)-1-bromo-1-(fenilselanil)-2-fenileteno **3a** (1,0 mmol) em hexano (5,0 mL), sob atmosfera de argônio, são adicionados a 0°C o butilítio (1,0 equiv., 1,6 M em hexano) e a mistura reacional foi agitada por 5 minutos. Então foram adicionados 2,0 mL de água destilada ao meio reacional, a mesma ficou sob agitação a temperatura ambiente por um curto tempo reacional (5 a 10 min). O produto foi extraído com acetato de etila (3 x 15,0 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando hexano como eluente.

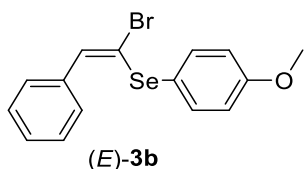
5.2.7. Dados Espectrais



(*E*)-1-Bromo-1-(fenilselanil)-2-fenileteno

3a:^{18,52}

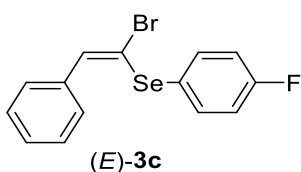
Rendimento: 0,149 g (88%); óleo amarelo; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,64 (s, 1H); 7,53-7,51 (m, 2H); 7,45-7,44 (m, 2H); 7,37-7,30 (m, 6H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 141,3; 136,4; 133,5; 130,3; 129,2; 128,7; 128,3; 128,23; 128,21; 109,4. EM: *m/z* (int. rel.) 340 (28,1); 338 (32,6); 259 (30,2); 178 (100,0); 157 (20,7); 102 (52,7); 77 (43,2).



(*E*)-1-Bromo-1-[(4-metoxifenil)selanil]-2-fenileteno **3b**:

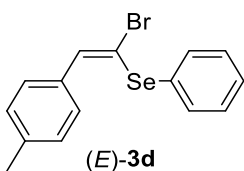
Rendimento: 0,120 g (65%); óleo amarelo; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,54 (s, 1H); 7,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,44-7,7,42 (m, 2H); 7,37-7,27 (m, 3H); 6,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 160,4; 139,2; 136,69; 136,67; 128,7; 128,3; 128,0; 120,6; 114,8; 111,6; 55,3. EM: *m/z* (int. rel.) 370 (25,33); 368 (32,1); 289 (50,9); 209 (100,0); 187 (67,4);

102 (73,1); 77 (19,1). *HRMS* (ESI): m/z calculado para $C_{15}H_{13}BrOSe$ $[M]^+$: 367,9315; encontrado: 367,9307.



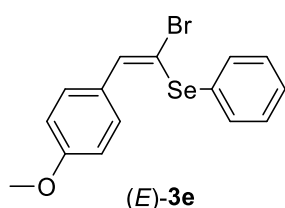
(*E*)-1-Bromo-1-[(4-fluorofenil)selanil]-2-fenileteno **3c**:

Rendimento: 0,155 g (87%); óleo amarelo; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,59 (s, 1H); 7,54-7,48 (m, 2H); 7,42-7,28 (m, 5H); 7,01-6,97 (m, 2H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 163,2 (d, J^1_{C-F} = 248,2 Hz); 140,6; 136,4 (d, J^3_{C-F} = 8,2 Hz); 128,7; 128,3; 128,2; 124,9 (d, J^4_{C-F} = 3,5 Hz); 116,4 (d, J^2_{C-F} = 21,8 Hz); 109,9. EM: m/z (int. rel.) 358 (38,4); 356 (51,0); 277 (43,2); 196 (92,0); 175 (42,8); 102 (100,0); 77 (33,1). *HRMS* (ESI): m/z calculado para $C_{14}H_{10}BrFSe$ $[M]^+$: 355,9115; encontrado: 355,9104.



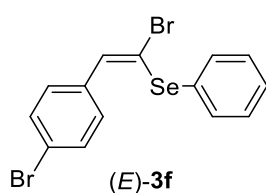
(*E*)-1-Bromo-1-(fenilselanil)-2-(toluil)eteno **3d**: Rendimento:

0,111 g (63%); óleo amarelo; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,62 (s, 1H); 7,53-7,51 (m, 2H); 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,32-7,28 (m, 3H); 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,34 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 141,6; 138,3; 133,6; 133,4; 130,4; 129,2; 129,0; 128,7; 128,1; 108,2; 21,3. EM: m/z (int. rel.) 354 (16,5); 352 (21,4); 273 (16,8); 193 (24,5); 115 (100,0); 91 (14,2); 77 (43,0). *HRMS* (ESI): m/z calculado para $C_{15}H_{13}BrSe$ $[M]^+$: 351,9366; encontrado: 351,9388.



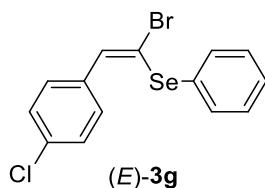
(*E*)-1-Bromo-1-(fenilselanil)-2-(4-metoxifenil)eteno **3e**:

Rendimento: 0,090 g (49%); óleo amarelo. RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) = 7,60 (s, 1H); 7,54-7,51 (m, 2H); 7,44 (d, J = 8,6 Hz, H); 7,33-7,29 (m, 3H); 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) = 159,6; 141,5; 133,0; 130,4; 130,2; 129,2; 129,0; 128,1; 113,7; 106,6; 55,3. EM: m/z (int. rel.) 370 (31,2); 368 (39,3); 289 (41,8); 132 (100,0); 117 (60,3); 89 (98,3); 77 (46,7). *HRMS* (ESI): m/z calculado para $C_{15}H_{13}BrOSe$ $[M]^+$: 367,9315; encontrado: 367,9306.



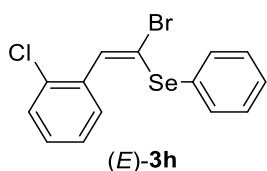
(E)-1-Bromo-1-(fenilselanil)-2-(4-bromofenil)eteno **3f**:

Rendimento: 0,173 g (83%); sólido amarelo p.f. = 49-50 °C RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) = 7,54 (s, 1H); 7,53-7,46 (m, 4H); 7,35-7,28 (m, 5H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 139,9; 135,3; 133,7; 131,4; 130,2; 129,9; 129,3; 128,4; 122,3; 110,4. EM: *m/z* (int. rel.) 318 (25,8); 416 (21,0); 258 (100,0); 178 (40,5); 157 (28,7); 101 (39,7); 77 (51,0). HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₁₄H₁₀Br₂Se [M]⁺: 415,8314; encontrado: 415,8328.



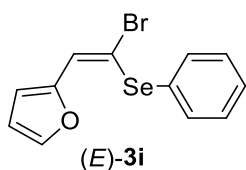
(E)-1-Bromo-1-(fenilselanil)-2-(4-clorofenil)eteno **3g**:

Rendimento: 0,175 g (94%); óleo amarelo; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) = 7,56 (s, 1H); 7,53-7,50 (m, 2H); 7,40-7,30 (m, 7H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 139,9; 134,8; 134,0; 133,6; 129,9; 129,3; 128,5; 128,4; 110,3. EM: *m/z* (int. rel.) 374 (45,6); 372 (47,8); 293 (21,3); 258 (100,0); 157 (33,2); 136 (49,1); 77 (52,4). HRMS: *m/z* calculado para C₁₄H₁₀BrClSe [M]⁺: 371,8820; encontrado: 371,8807.



(E)-1-Bromo-1-(fenilselanil)-2-(2-clorofenil)eteno **3h**:

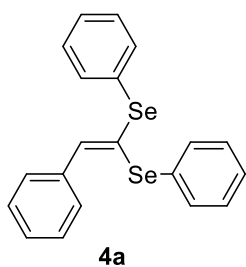
Rendimento: 0,177 g (95%); óleo amarelo; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,67 (s, 1H); 7,51-7,49 (m, 2H); 7,46-7,44 (m, 1H); 7,39-7,34 (m, 1H); 7,33-7,30 (m, 3H); 7,26-7,23 (m, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 138,3; 135,2; 133,7; 133,1; 130,5; 129,9; 129,5; 129,4; 129,2; 128,3; 126,4; 112,2. EM: *m/z* (int. rel.) 374 (18,3); 372 (18,7); 337 (50,3); 258 (100,0); 157 (24,2); 136 (29,7); 77 (45,1). HRMS: *m/z* calculado para C₁₄H₁₀BrClSe [M]⁺: 371,8820; encontrado: 371,8848.



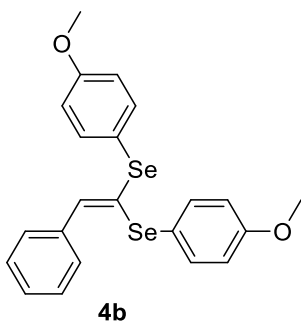
(E)-1-Bromo-1-(fenilselanil)-2-(fúril)eteno **3i**:

Rendimento: 0,097 g (59%); óleo amarelo; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,59-7,56 (m, 2H); 7,45 (dd, *J* = 1,8 e 0,6 Hz, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,38-7,30 (m, 3H); 6,72 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H); 6,43 (dd, *J* = 3,4 e 1,8 Hz, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 151,2; 142,7; 134,5; 130,4; 129,4; 128,7; 128,3; 111,8; 111,5; 107,4. EM: *m/z* (int. rel.)

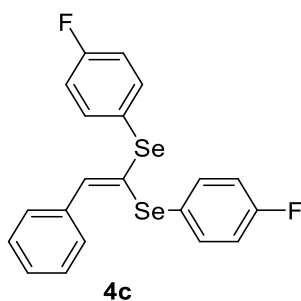
330 (22,6); 328 (29,4); 157 (20,4); 141 (100,0); 92 (15,5), 77 (36,3). HRMS: m/z calculado para $C_{12}H_9BrOSe$ $[M]^+$: 327,9002; encontrado: 327,9007.



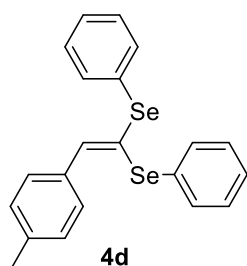
1,1-Bis-(fenilselanil)-2-fenileteno **4a**: Rendimento: 0,158 g (76%); sólido amarelo, p.f. = 63-65 °C; RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) = 7,51-7,48 (m, 2H); 7,45-7,40 (m, 4H); 7,33-7,18 (m, 10H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) = 138,6; 137,2; 134,3; 133,6; 130,9; 130,3; 129,3; 128,8; 128,7; 128,1; 127,7; 127,6; 122,3. EM: m/z (int. rel.) 416 (45,4); 259 (51,8); 178 (100,0); 157 (28,4); 102 (24,3); 77 (36,9). HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{20}H_{16}Se_2$ $[M]^+$: 415,9582; encontrado 415,9583.



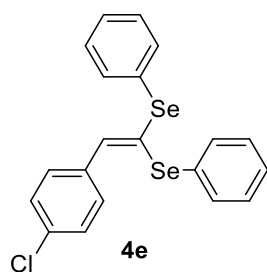
1,1-Bis-(4-metoxifenilselanil)-2-fenileteno **4b**: Rendimento: 0,131 g (55%); sólido amarelo, p.f. = 90-92 °C; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,37-7,36 (m, 2H); 7,32-7,28 (m, 2H); 7,23-7,19 (m, 1H); 6,92 (s, 1H); 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,79 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 160,0; 159,99; 137,6; 137,0; 136,7; 134,2; 128,6; 128,0; 127,1; 125,1; 120,9; 119,6; 115,0; 114,4; 55,2. EM: m/z (int. rel.) 476 (18,4); 289 (34,3); 209 (43,0); 187 (100,0); 102 (24,7); 77 (22,5). HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{22}H_{20}O_2Se_2$ $[M]^+$: 475,9794; encontrado 475,9800.



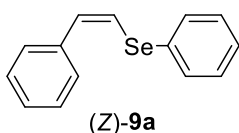
1,1-Bis-(4-fluorofenilselanil)-2-fenileteno **4c**: Rendimento: 0,095 g (42%); sólido amarelo, p.f. = 71-73 °C; RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) = 7,43-7,22 (m, 10 H); 7,00-68 (m, 4H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm) = 162,8 (d, J_{C-F}^1 = 246,9 Hz); 138,2; 137,1; 136,4 (d, J_{C-F}^2 = 7,6 Hz); 136,3 (d, J_{C-F}^3 = 7,6 Hz); 128,7; 128,2; 127,8; 125,4 (d, J_{C-F}^4 = 3,1 Hz); 124,5 (d, J_{C-F}^5 = 3,1 Hz); 123,0; 116,4 (d, J_{C-F}^6 = 21,5 Hz); 115,9 (d, J_{C-F}^7 = 21,5 Hz). EM: m/z (int. rel.) 452 (39,7); 277 (80,4); 196 (100,0); 175 (61,0); 102 (45,8). HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{20}H_{14}F_2Se_2$ $[M]^+$: 451,9394; encontrado 451,9402.



1,1-Bis-(fenilselanil)-2-(toluil)eteno **4d**: Rendimento: 0,140 g (65%); sólido amarelo, p.f. = 44-46 °C; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,49-7,47 (m, 2H); 7,43-7,40 (m, 2H); 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,29-7,18 (m, 7H); 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 2,31 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 139,4; 137,7; 134,4; 134,1; 133,5; 131,2; 130,6; 129,2; 128,8; 128,7; 127,9; 127,6; 120,9; 21,3. EM: m/z (int. rel.) 430 (77,4); 273 (95,6); 258 (76,0); 192 (97,4); 115 (100,0); 77 (53,4). HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Se}_2$ $[\text{M}]^+$: 429,9739, encontrado 429,9756.



1,1-Bis-(fenilselanil)-2-(4-clorofenil)eteno **4e**: Rendimento: 0,137 g (61%); sólido amarelo, p. f. = 50-52 °C; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,51-7,49 (m, 2H); 7,43-7,40 (m, 2H); 7,36-7,20 (m, 10H); 7,12 (s, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 136,6; 135,7; 134,6; 133,5; 133,3; 130,7; 130,1; 130,0; 129,3; 128,9; 128,3; 128,2; 127,8; 123,6. EM: m/z (int. rel.) 450 (25,2); 258 (100,0); 178 (34,0); 157 (39,4); 77 (54,1). HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClSe}_2$ $[\text{M}]^+$: 449,9193, encontrado 449,9196.



(*Z*)-Fenil(estiril)selano **9a**:⁷⁶ óleo amarelo claro; RMN ^1H (CDCl_3 , 60 MHz) δ (ppm) = 7,66-7,19 (m, 10H); 6,99 (d, J = 10,4 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 10,4 Hz, 1H). EM: m/z (int. rel.) 260 (45,8), 179 (75,4), 102 (37,3), 77 (100,0).

6. Referências Bibliográficas

6. Referências Bibliográficas

1. (a) Santi, C. (Ed.) *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry*, Bentham Science, Sharjah, e-book, DOI: 10.2174/97816080583891140101, **2014**; b) Santi, C.; Tidei, C. *Electrophilic Se/Te reagents: reactivity and their contribution to "Green Chemistry"* In Z. Rappoport (Ed.) *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, Vol. 4. John Wiley & Sons: Chichester, UK, **2013**, pp. 569-655.
2. Livros (a) Devillanova, F. A. *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium*; RSCPublishing: Cambridge, UK, **2007**; (b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*, Topics in Current Chemistry, 208, Springer-Verlag: Berlin. **2000**, 253-255; Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649-1664.
3. (a) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 10074-10076; Pacuła, A. J.; Mangiavacchi, F.; Sancineto, L.; Lenardão, E. J.; Ścianowski, J.; Santi, C. *Curr. Chem. Bio.* **2015**, 9, 25-36; (b) Orian, L.; Toppo, S. *Free Radic. Biol. Med.* **2014**, 66, 65-74; (c) Fonseca, S. F.; Lima, D. B.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L. *New J. Chem.* **2015**, 39, 3043-3050; (d) Martinez, D. M.; Barcellos, A. M.; Casaril, A. M.; Savegnago, L.; Perin, G.; Schiesser, C.H.; Callaghan, K. L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2243-2246.
4. Pavin, N. F.; Donato, F. D.; Cibir, F. W.; Jesse, C. R.; Schneider, P. H.; Salles, H. D.; Soares, L. A.; Alves, D. Savegnago, L. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, 668, 169-176.
5. Pinz, M.; Reis, A. S.; Duarte, V.; Rocha, M. J.; Goldani, B. S.; Alves, D.; Savegnago, L.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, 780, 122-128.
6. Donato, F.; Pavin, N. F.; Goes, A. T. R.; Souza, L. C.; Soares, L. C.; Rodrigues, O. E. D.; Jesse, C. R.; Savegnago, L. *Pharm. Biol.* **2015**, 53, 395-403.
7. Wilhelm, E. A.; Machado, N. C.; Pedroso, A. B.; Goldani, B. S.; Seus, N.; Moura, S.; Savegnago, L.; Jacob, R. G.; Alves, D. *RSC Adv.* **2014**, 4, 41437-41445.

6. Referências Bibliográficas

8. Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1199-1208.
9. Gonçalves, L. C. C.; Victória, F. N.; Lima, D. B.; Borba, O. M. Y.; Perin, G.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5275-5279.
10. Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Moro, A. V.; Borges, V. C.; Santos, F. W.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2006**, *83*, 221-229.
11. Savegnago, L.; Borges, V. C.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Life Sci.* **2006**, *79*, 1546-1552.
12. Ineu, R. P.; Santos, M.; Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G.; Pereira, M. E. *Cell. Biol. Toxicol.* **2012**, *28*, 213-223.
13. (a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277-1301; (b) Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032-1076; (c) Menezes, P. H.; Zeni, G. *Vinyl Selenides* In Patai's Chemistry of Functional Groups, John Wiley & Sons: New York, **2011**.
14. (a) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731-738; (b) Santoro, S.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4921-4925; (c) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596-1636.
15. Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2138-2145.
16. (a) Petragnani, N.; Rodrigues, R.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *114*, 281-292; (b) Piquard, J. L.; Hevesi, L. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1901-1902; (c) Sheng, S.; Liu, X.; Xu, Q.; Song, C. *Synthesis* **2003**, 2763-2764; (d) Pearson, W. H.; Clark, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7669-7672.
17. Sigeev, A. S.; Peregodov, A. S.; Cheprakov, A. V.; Beletskayaa, I. P. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 417-429.
18. Comasseto, J. V.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A.; Zeni, G.; Braga, A. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9687-9702.
19. (a) Taniguchi, N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2782-2790; (b) Liu, G.; Kong, L.; Shen, J.; Zhu, G. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2310-2321.
20. Braga, A. L.; Zeni, G.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C. *Synlett* **1997**, 595-596.
21. (a) Braga, A. L.; Zeni, G.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A. *Synthesis* **1998**, 39-41; (b) Cai, M.; Chen, J. *J. Chem. Res.* **2004**, 840-842.

22. (a) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH: New York, NY, **2002**; (b) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015-1060; (c) Dupont, J.; Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667-3692; (d) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2083; (e) Davis, J. H., Jr.; Fox, P. A. *Chem. Commun.* **2003**, 1209-1212; (f) Grieco P. A. *Organic Synthesis in Water*, Thomson Science: Glasgow, **1998**; (g) Tanaka K. *Solvent-free Organic Synthesis*, WILEY-VCH Verlag: Weinheim, **2009**.
23. (a) Kerton, F. M.; Marriott, R. *RSC Green Chemistry Book Series - Alternative Solvents for Green Chemistry*, 2^a ed., RSC Publishing: Cambridge, UK, **2013**; (b) Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4^a ed., VCH: Weinheim, **2011**.
24. Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J. *ChemistrySelect* **2016**, *2*, 205-258.
25. Jouvin, K.; Coste, A.; Bayle, A.; Legrand, F.; Karthikeyan, G.; Tadiparthi, K.; Evano, G. *Organometallics* **2012**, *31*, 7933-7947.
26. Chelucci, G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344-1462.
27. Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769-3772.
28. (a) Wang, Z.-J.; Yang, F.; Lv, X.; Bao, W. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 967-970; (b) Newman, S. G.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11416-11417.
29. (a) Bryan, C. S.; Braunger, J. A.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7064-7068; (b) Zeng, F.; Alper, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2868-2871.
30. (a) Qin, X.; Cong, X.; Zhao, D.; You, J.; Lan, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5611-5613; (b) Zhou, W.; Chena, W.; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4172-4178; (c) Ye, S.; Liu, G.; Pu, S.; Wu, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 70-73.
31. Zhao, M.; Ming, L.; Tang, J.; Zhao, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 416-419.
32. Comasseto, J. V.; Petragnani, N. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *152*, 295-304.
33. Lenardão, E. J.; Cella, R.; Jacob, R. G.; Silva, T. B.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 1031-1038.
34. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, J. M.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123-129.
35. Reddy, V. P.; Kumar, A. V.; Rao, K. R. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 212-214.
36. Reddy, V. P.; Swapna, K.; Kumar, A. V.; Rao, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 293-296.

6. Referências Bibliográficas

37. Chatterjee, T.; Ranu, B. C. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7145-7153.
38. Mohan, B.; Hwang, S.; Woo, H.; Park, K. H. *Tetrahedron* **2014**, 70, 2699-2702.
39. Saha, A.; Saha, D.; Ranu, B. C. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1652-1657.
40. Gonçalves, L. C.; Fiss, G. F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6772-6775.
41. Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1446-1452.
42. Mohan, B.; Yoon, C.; Jang, S.; Park, K. H. *ChemCatChem* **2015**, 7, 405-412.
43. Zhao, H.; Jiang, Y.; Chen, Q.; Cai, M. *New J. Chem.* **2015**, 39, 2106-2115.
44. Ozaki, T.; Kotani, M.; Kusano, H.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 450-455.
45. Kobiki, Y.; Kawaguchi, S.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5453-5456.
46. Tidei, C.; Sancineto, L.; Bagnoli, L.; Battistelli, B.; Marini, F.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5968-5975.
47. Lenardão, E. J.; Gonçalves, L. C. C.; Mendes, S. R.; Saraiva, M. T.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Perin, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2093-2099.
48. (a) Kawaguchi, S.; Kotani, M.; Atobe, S.; Nomoto, A.; Sonoda, M.; Ogawa, A. *Organometallics* **2011**, 30, 6766-6769; (b) Battistelli, B.; Lorenzo, T.; Tiecco, M.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1848-1851; (c) Nunes, V. L.; Oliveira, I. C.; Barros, O. S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1525-1530.
49. Li, X.; Sheng, S.; Su, H.; Liu, L.; Liu, X.-L. *React. Funct. Polym.* **2014**, 77, 18-22.
50. Heredia, A. A.; Peñéñory, A. B. *RSC Adv.* **2015**, 5, 105699-105706.
51. Braga, A. L.; Reckziegel, A.; Silveira, C. C.; Comasseto, J. V. *Synth. Comm.* **1994**, 24, 1165-1170.
52. Tingoli, M.; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A. *Tetrahedron* **1995**, 51, 4691-4700.
53. Ma, Y.; Huang, X. *Synth. Comm.* **1995**, 27, 225-229.
54. Pérez-Balado, C.; Lucaccioni, F.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4883-4886.
55. Pérez-Balado, C.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2331-2349.

6. Referências Bibliográficas

56. Denis, J. N.; Desauvape, S.; Hevesi, L.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4009-4012.
57. Denis, J. N.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3407-3410.
58. Cristau, H. J.; Chabaud, B.; Labaudiniere, R.; Christol, H. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 875-878.
59. Shin, W. S.; Lee, K.; Oh, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5375-5376.
60. (a) Maryamabadi, A.; Hasaninejad, A.; Nowrouzi, N.; Mohebbi, G.; Asghari, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 1408-1417; (b) Gu, Y. *Green Chem.* **2012**, 14, 2091-2128.
61. Feu, K. S.; Torre, A. F.; Silva, S.; Moraes, M. A. F.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *Green Chem.* **2014**, 16, 3169-3174.
62. Tadikonda, R.; Nakka, M.; Rayavarapu, S.; Kalidindi, S. P. K.; Vidavalur, S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 690-692.
63. Vafaezadeh, M.; Hashemi, M. M. *J. Mol. Liq.* **2015**, 207, 73-79.
64. Victoria, F. N.; Radatz, C.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6761-6763.
65. Cai, M-T.; Lv, G-S.; Chen, J-X.; Gao, W-X.; Ding, J-C.; Wu, H-Y. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 368-369.
66. Patai, S.; Rappoport, Z. C. J. M.; Stirling C. in *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*, Vol. 3, John Wiley & Sons, New York, **1988**.
67. Li, X.; Yuan, T.; Chen, J. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 651-655.
68. Reddy, K. H. V.; Satish, G.; Ramesh, K.; Karnakar, K.; Nageswar, Y. V. D. *Chem. Lett.* **2012**, 41, 585-590.
69. Kundu, D.; Mukherjee, N.; Ranu, B. C. *RSC Advances*, **2013**, 3, 117-125.
70. Perin, G.; Borges, E. L.; Rosa, P. C.; Carvalho, P. N.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1718-1721.
71. Perin, G.; Borges, E. L.; Peglow, T. J.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5652-5655.
72. Jacob, R. G.; Mesquita, K. D.; Borges, E. L.; Libero, F. M.; Wruch, L.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Rev. Virtual Quim.* **2014**, 6, 60-72.
73. Nobre, P.C.; Borges, E.L.; Silva, C.M.; Casaril, A.M.; Martinez, D.M.; Lenardão, E.J.; Alves, D.; Savegnago, L.; Perin, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 6242-6249.

6. Referências Bibliográficas

74. Perin, G.; Silveira, M. B.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1531-1535.
75. Alves, D.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Contreira, M. E.; Savegnago, L.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 133-135.
76. Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Sachini, M.; Lara, R. G.; Jacob, R. G.; Perin, G. *ARKIVOC* **2009**, xi, 221-227.
77. Lara, R. G.; Rosa, P. C.; Soares, L. K.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10414-10418.
78. Perin, G.; Borges, E. L.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2066-2069.
79. Borges, E. L.; Nobre, P. C.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. L.; Perin, G. *JECE* **2016**, 4, 2004-2007.
80. (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4795-4800; (b) Kao, H. -L.; Lee, C. -F. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5204-5207; (c) Lei, M. -Y.; Xiao, Y. -J.; Liu, W. -M.; Fukamizu, K.; Chiba, S.; Ando, K.; Narasaka, K. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6888-6902.
81. Huh, D. H.; Jeong, J. S.; Lee, H. B.; Ryu, H.; Kim, Y. G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9925-9929.

7. Espectros Seleccionados

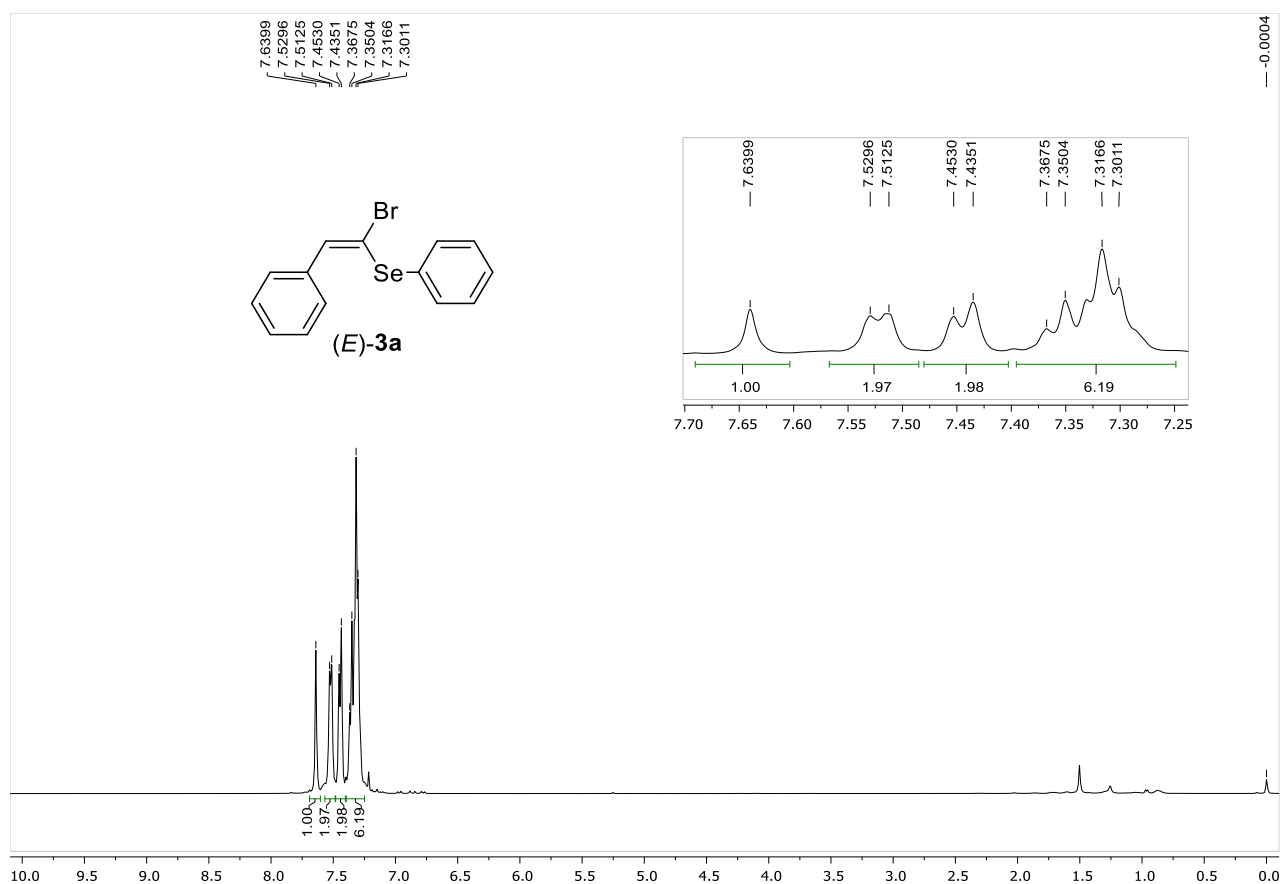


Figura 6. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **(E)-3a**.

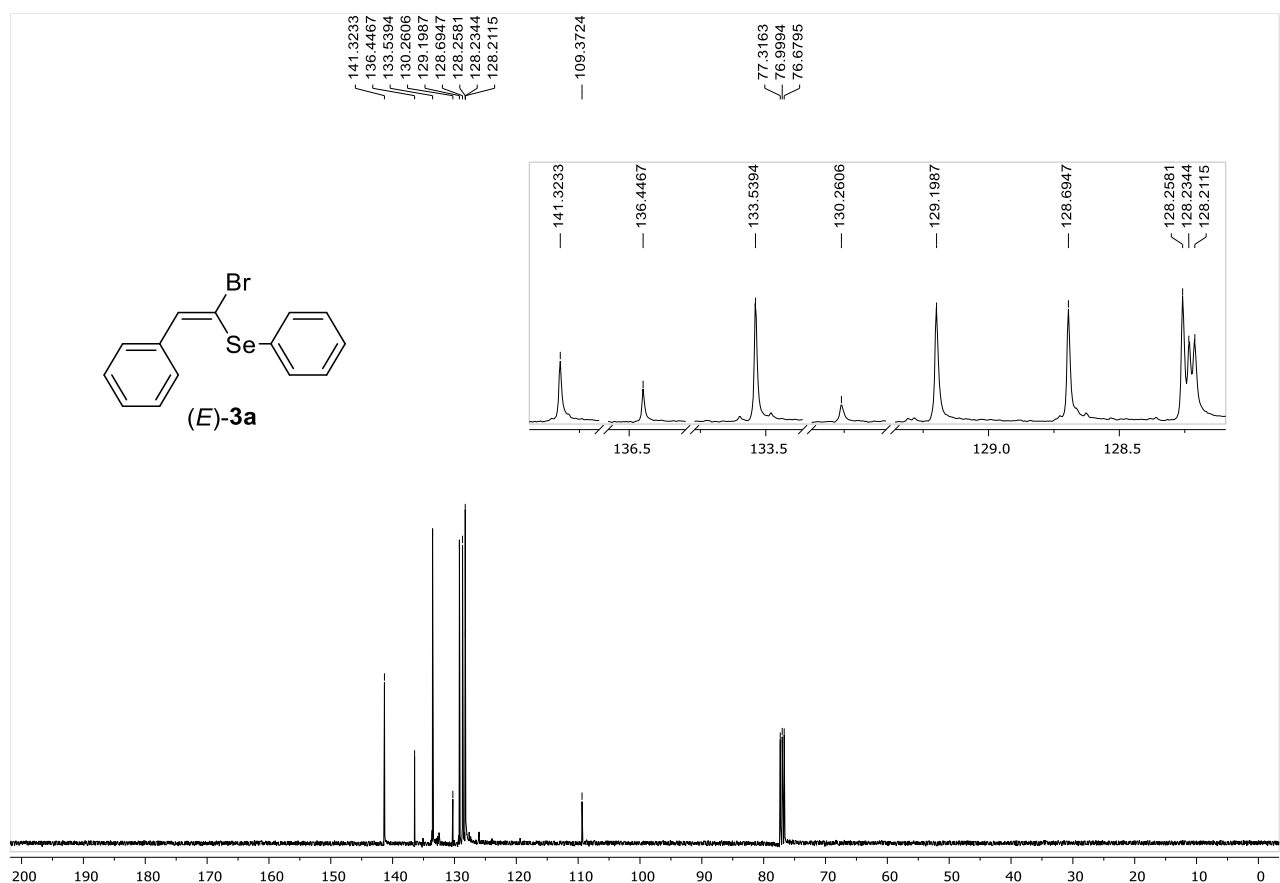


Figura 7. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **(E)-3a**.

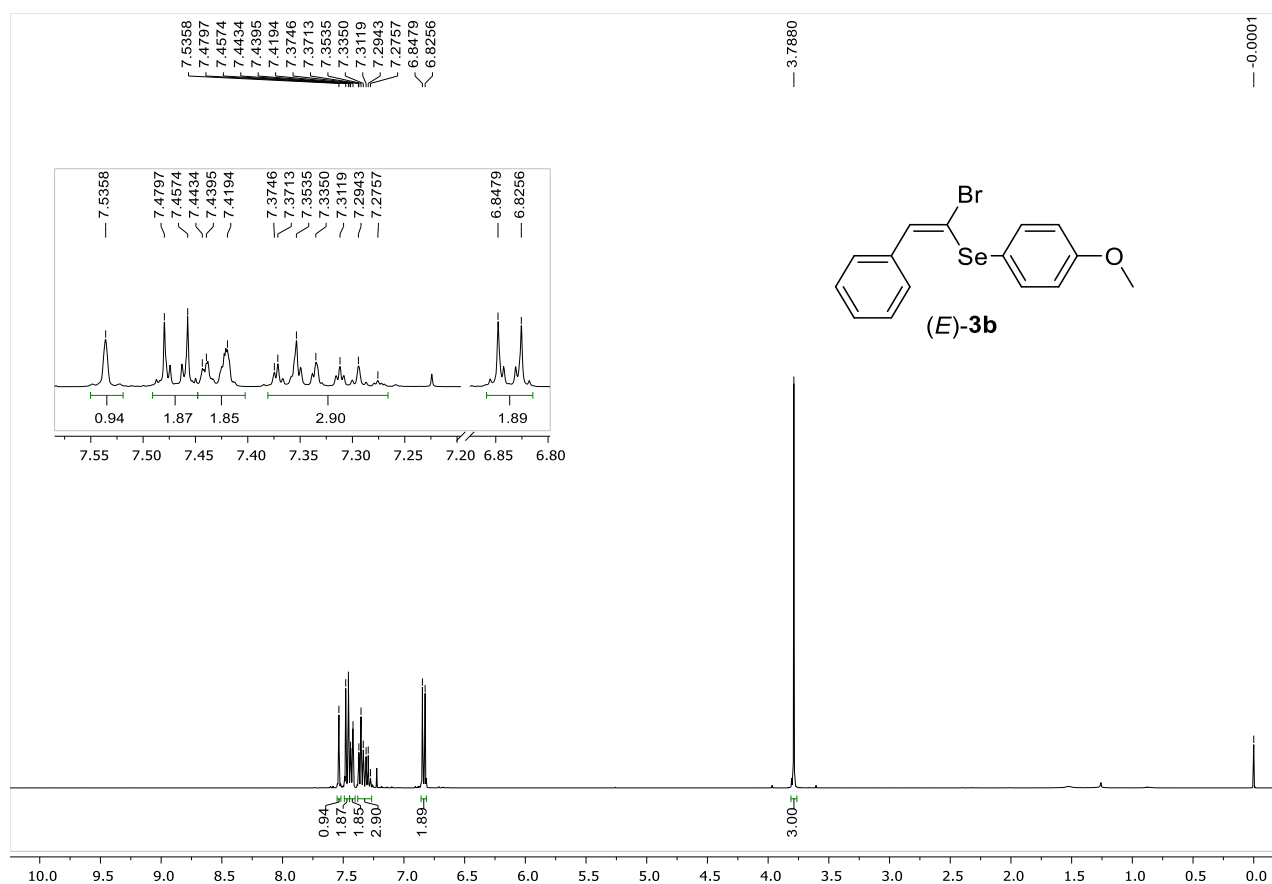


Figura 8. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto (E)-3b

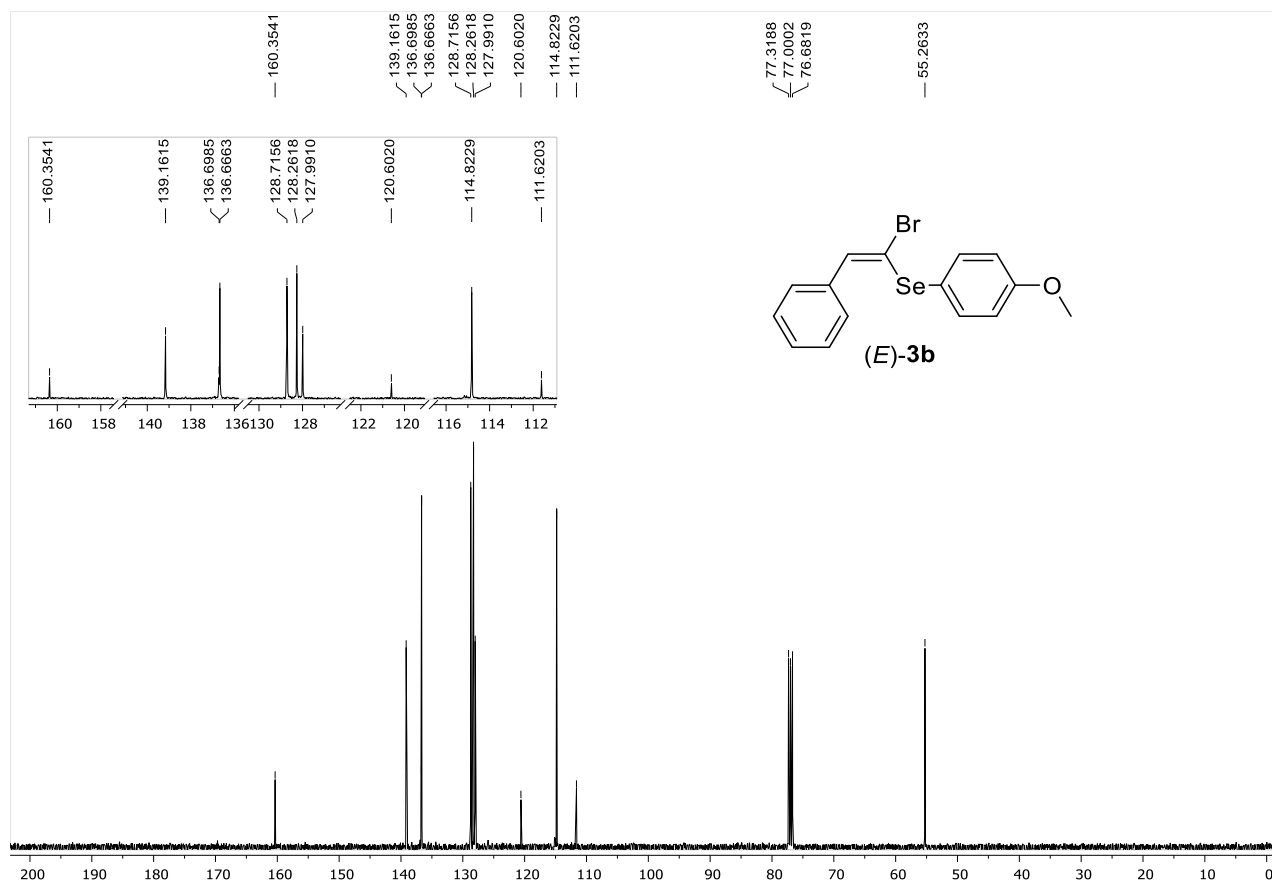


Figura 9. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto (E)-3b.

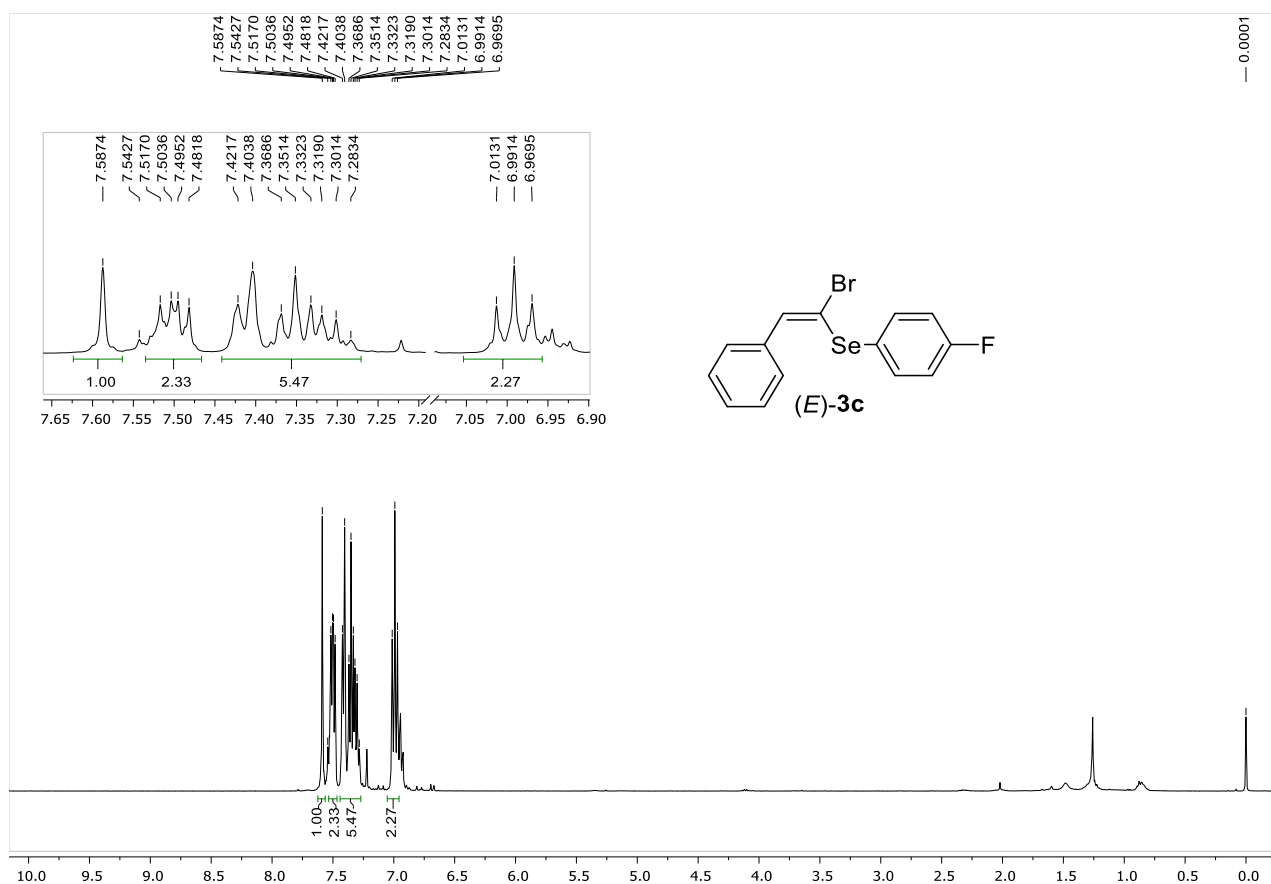


Figura 10. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto (*E*)-3c.

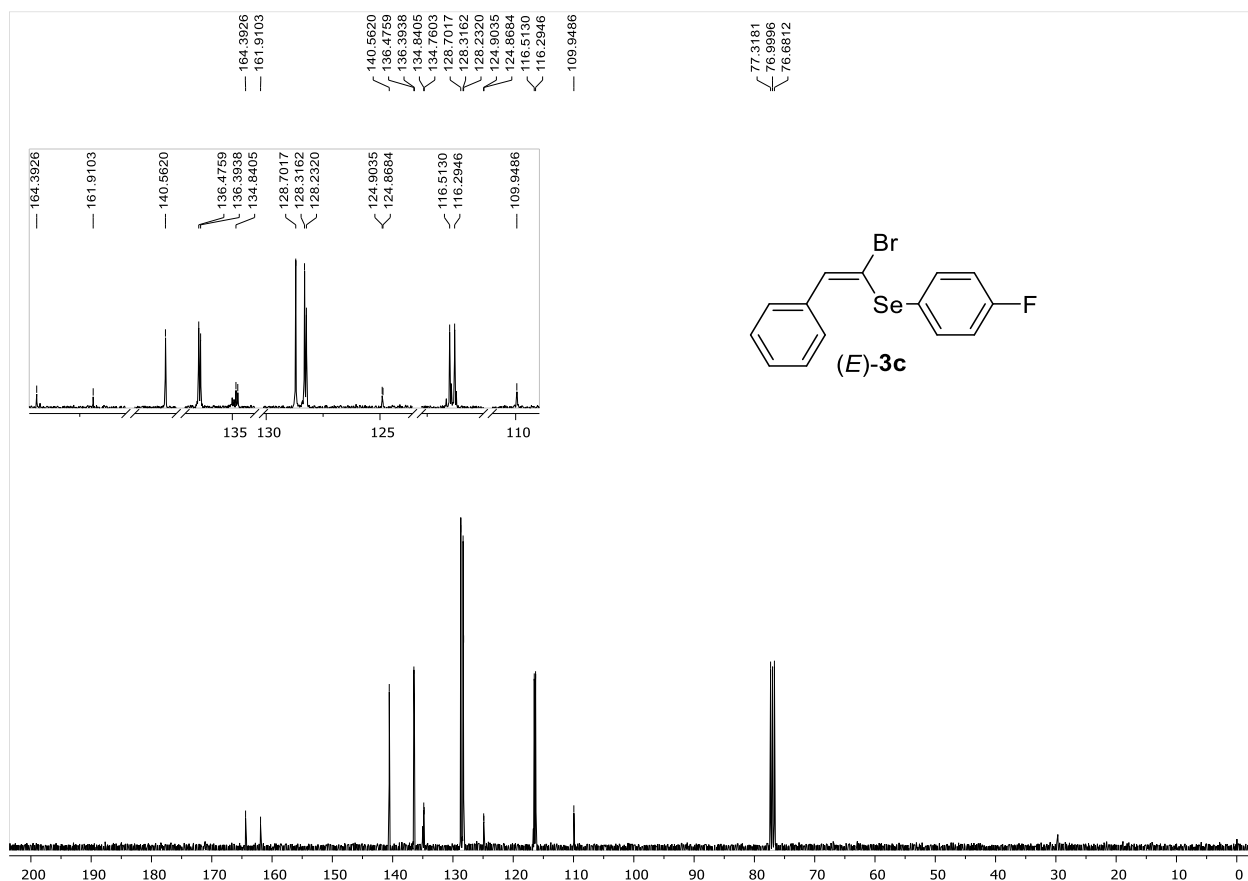


Figura 11. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto (*E*)-3c.

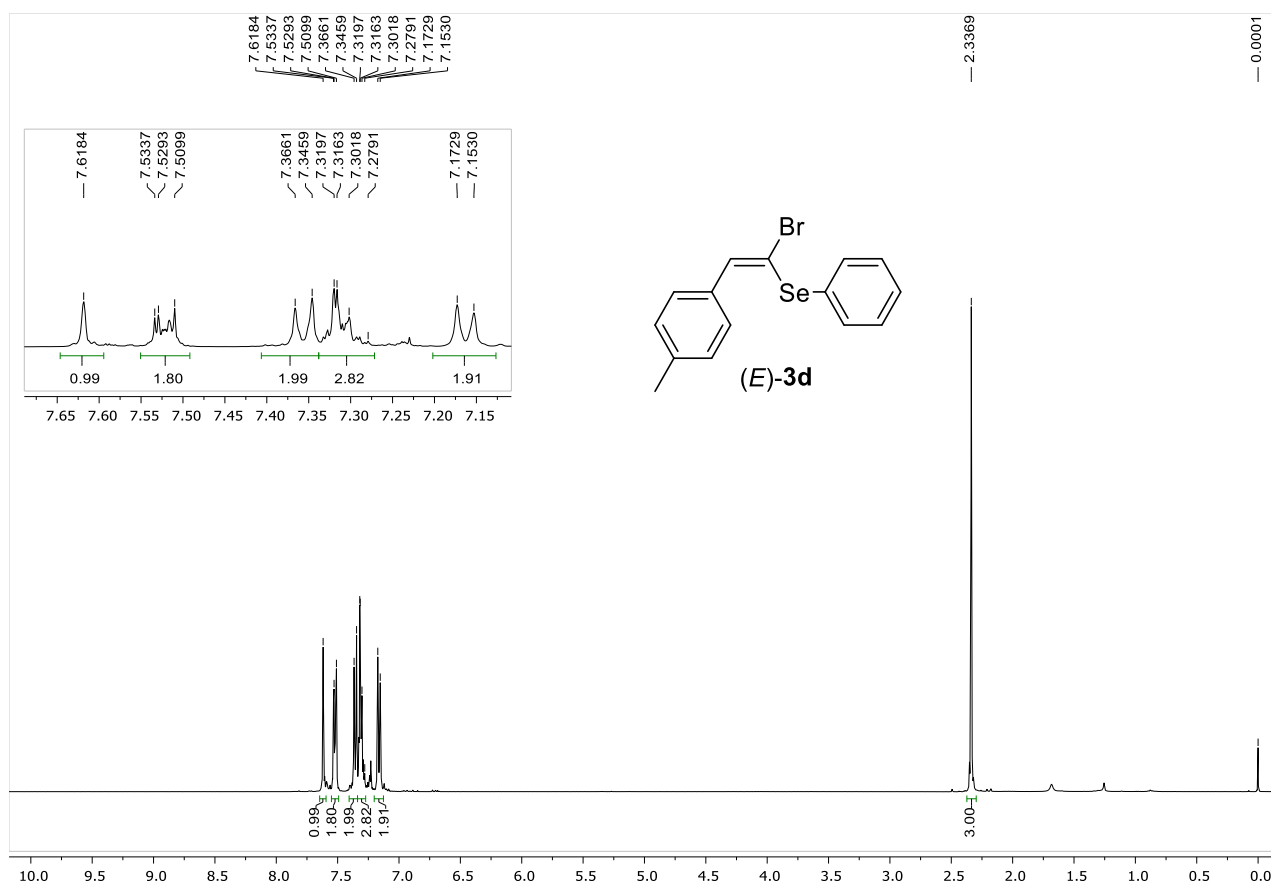


Figura 12. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto (E)-3d.

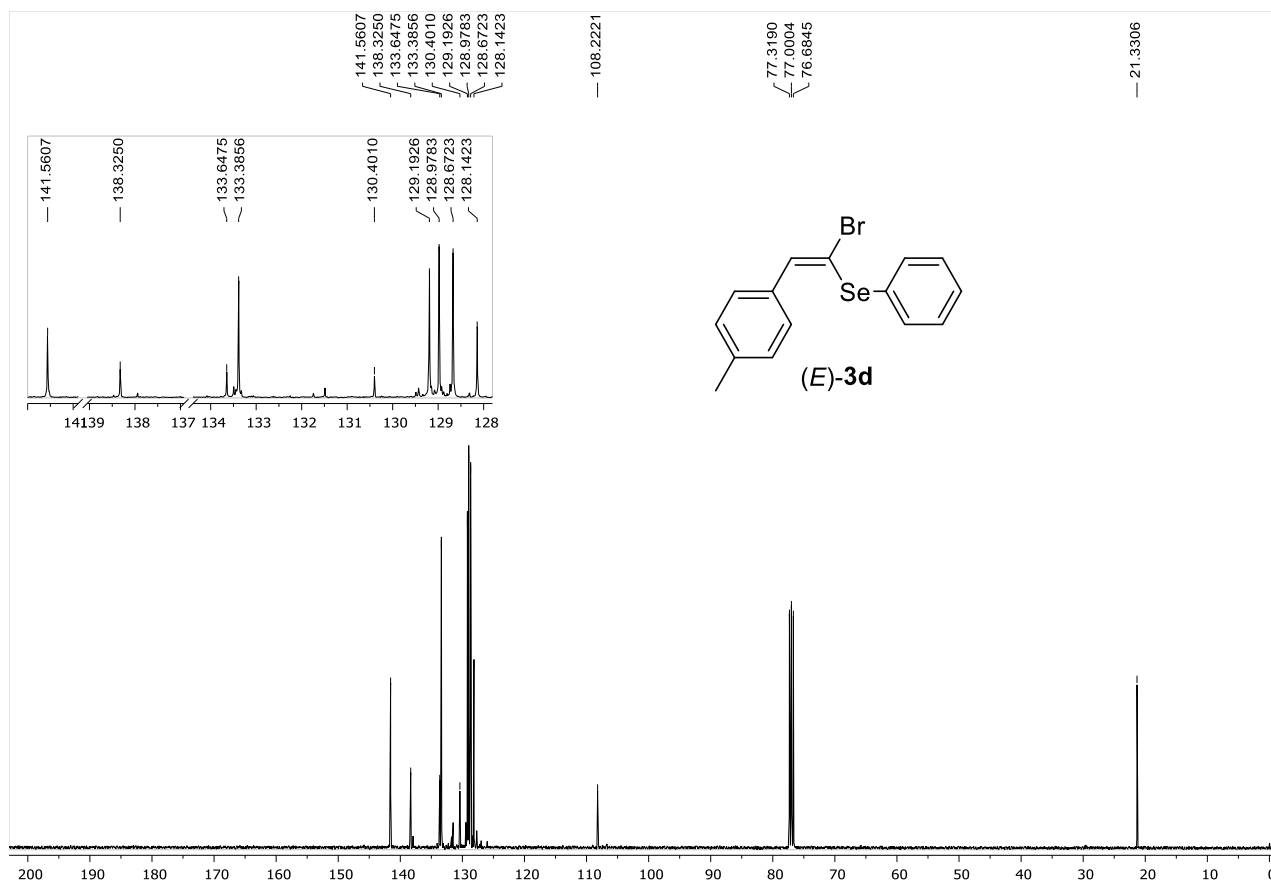


Figura 13. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 3d.

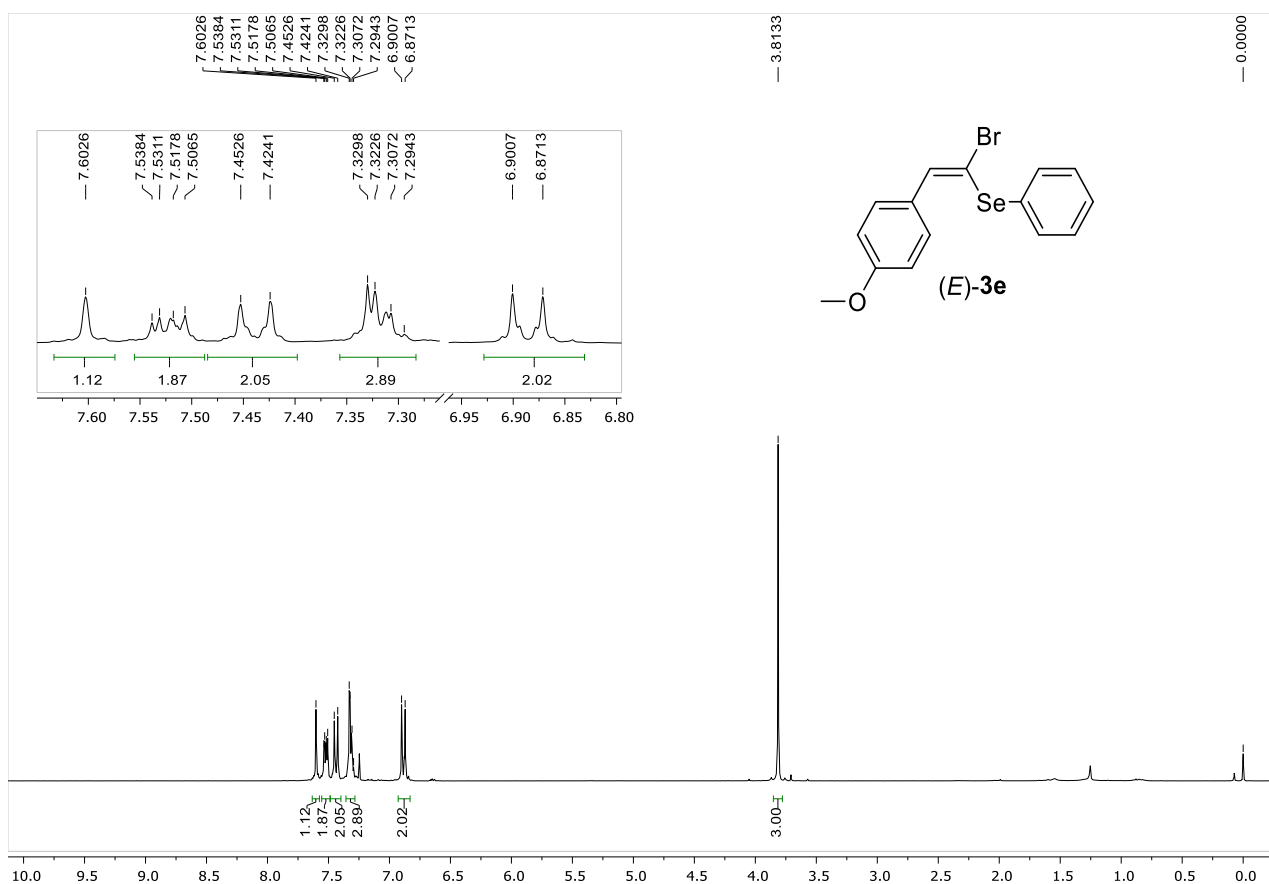


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto (E)-3e.

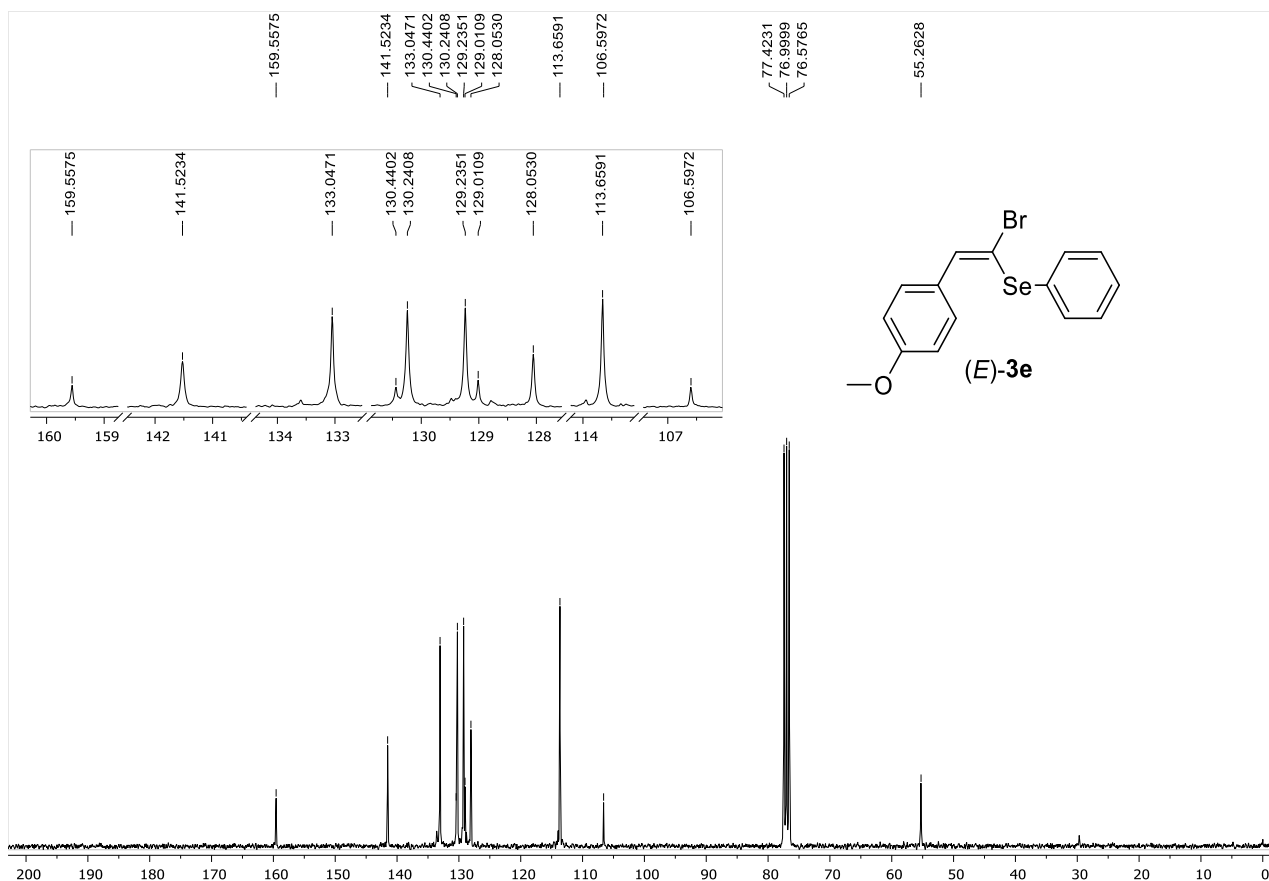


Figura 15. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto (E)-3e.

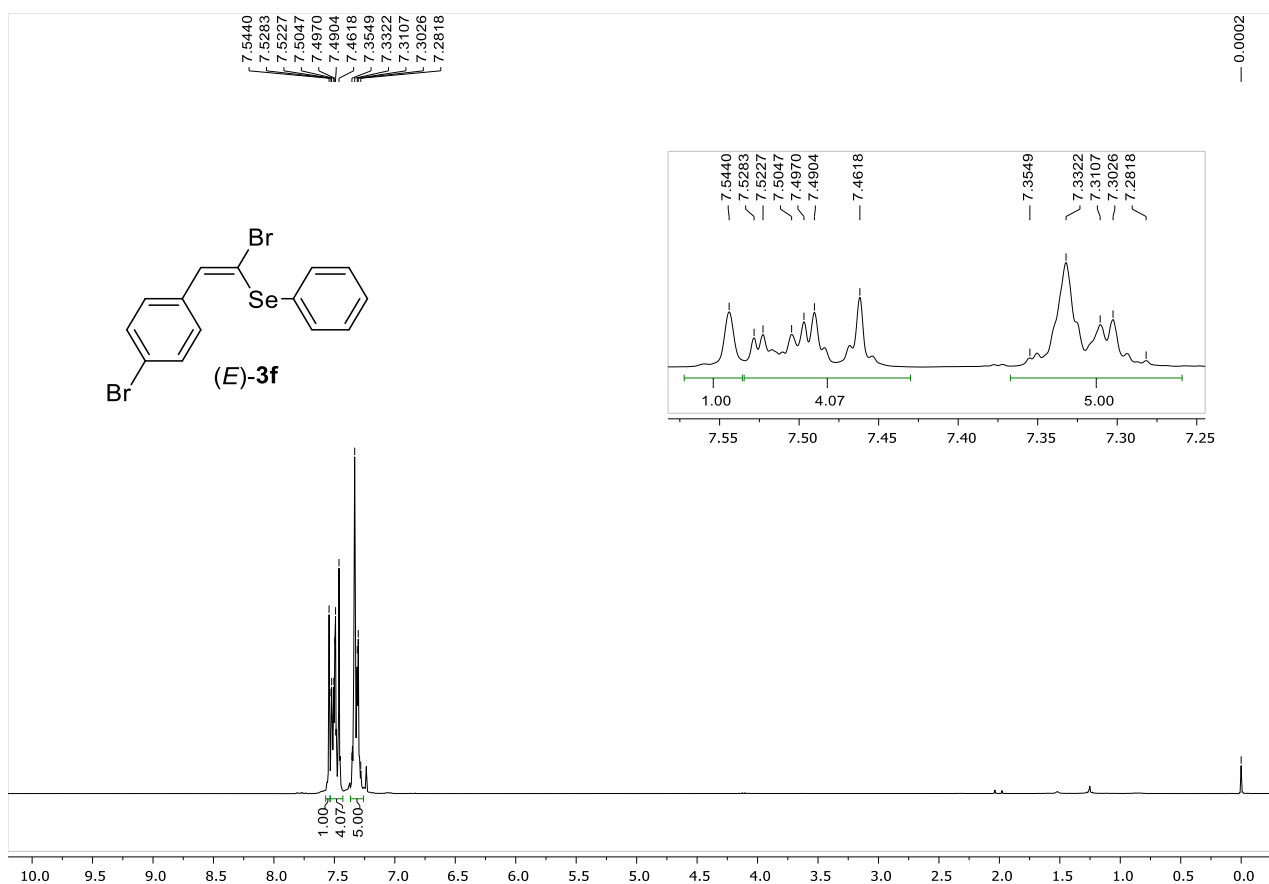


Figura 16. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **(E)-3f**.

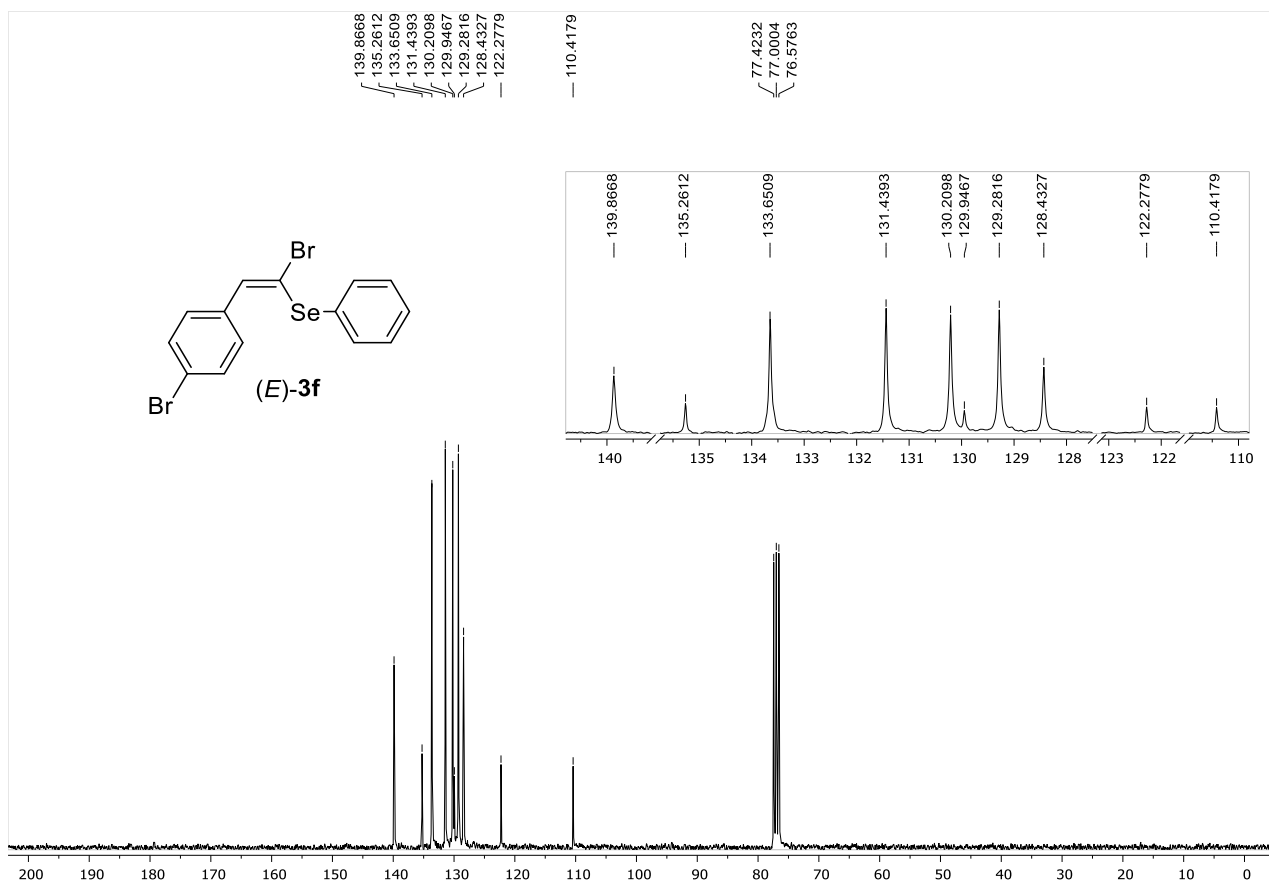


Figura 17. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto **(E)-3f**.

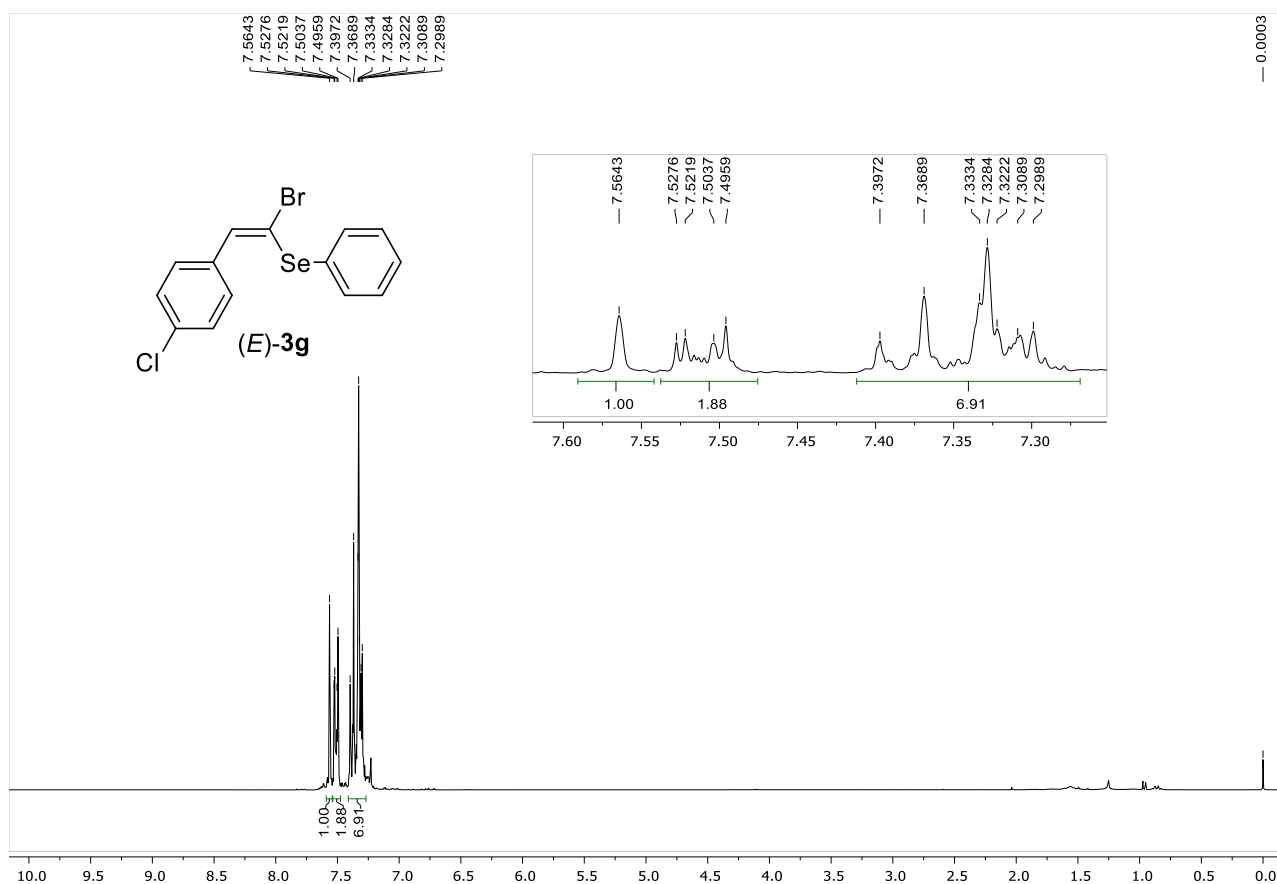


Figura 18. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **(E)-3g**.

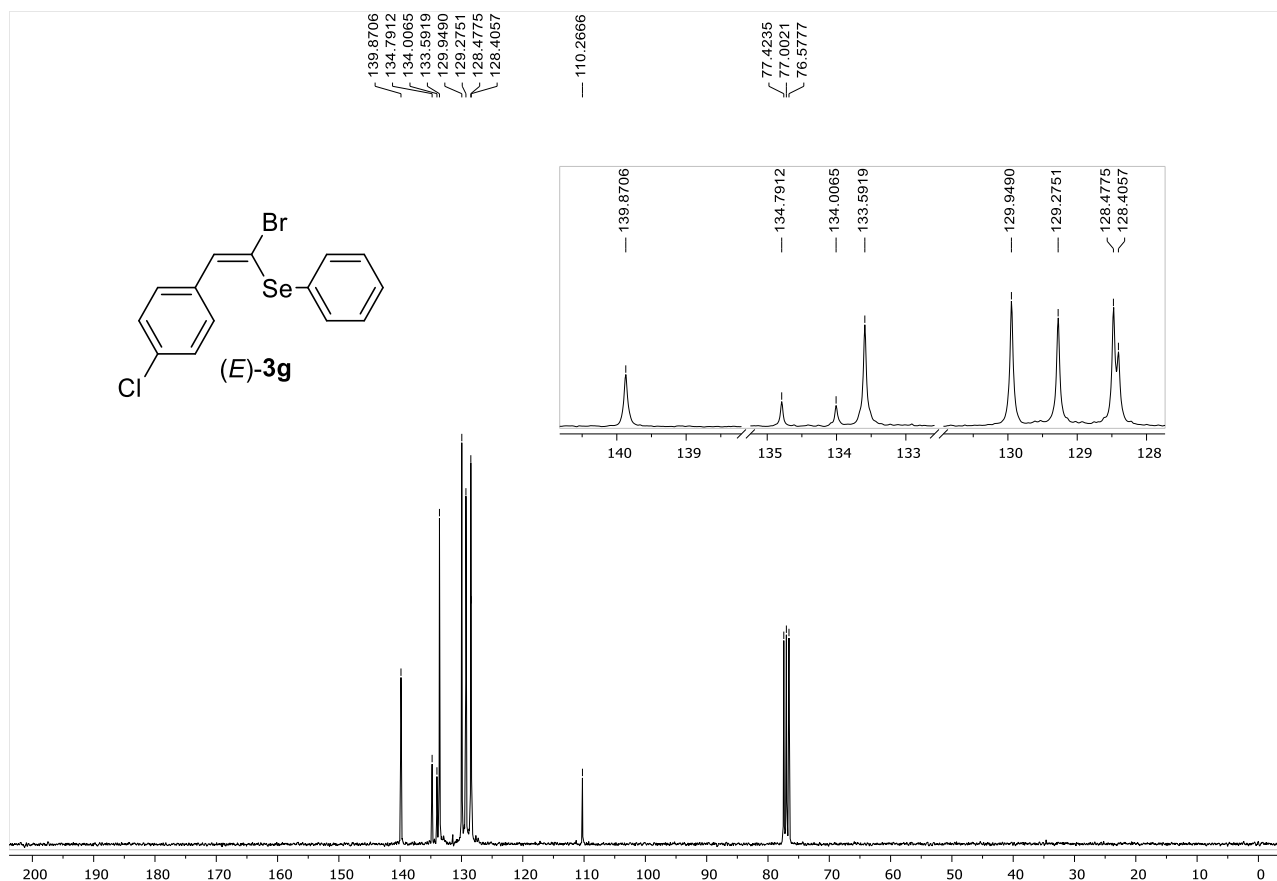


Figura 19- Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto **(E)-3g**.

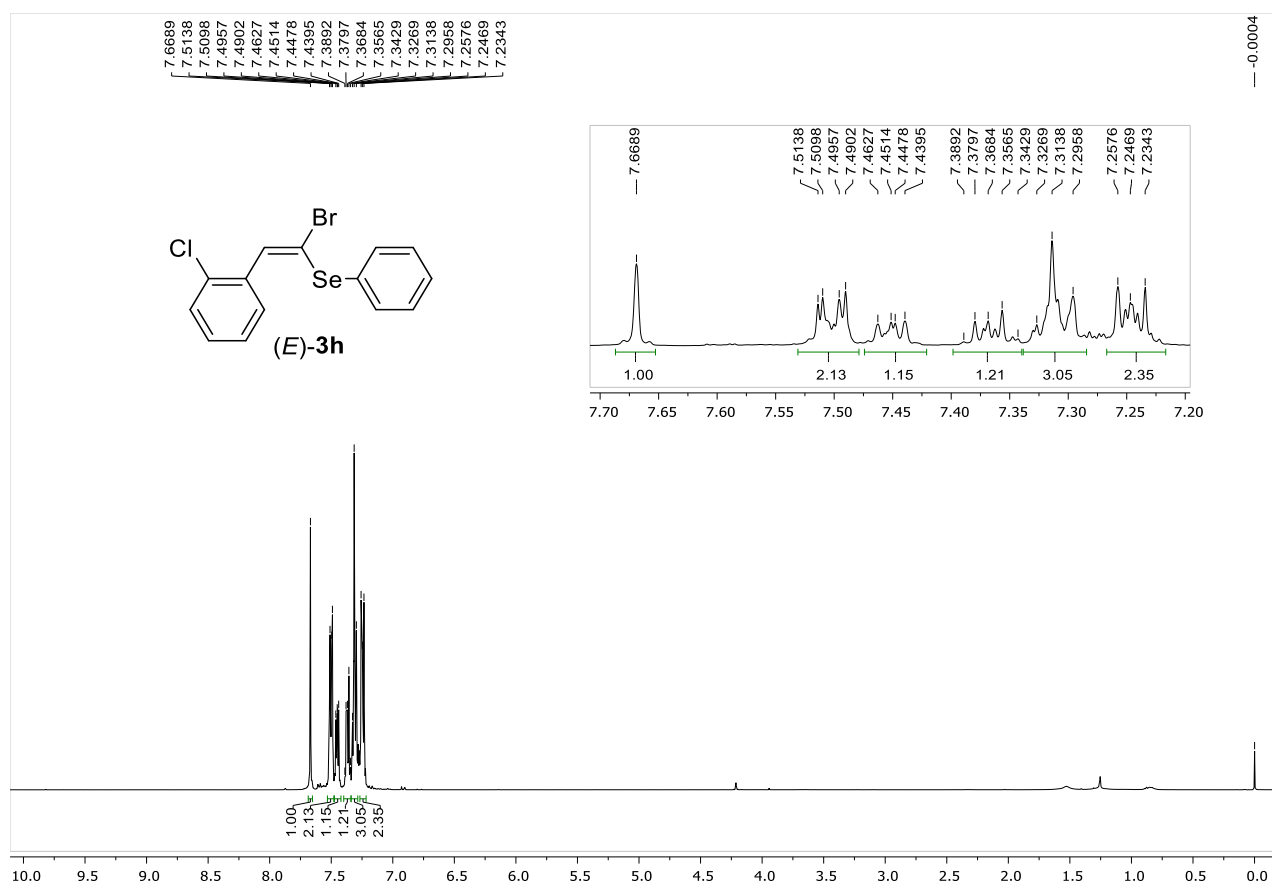


Figura 20. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto (E)-3h.

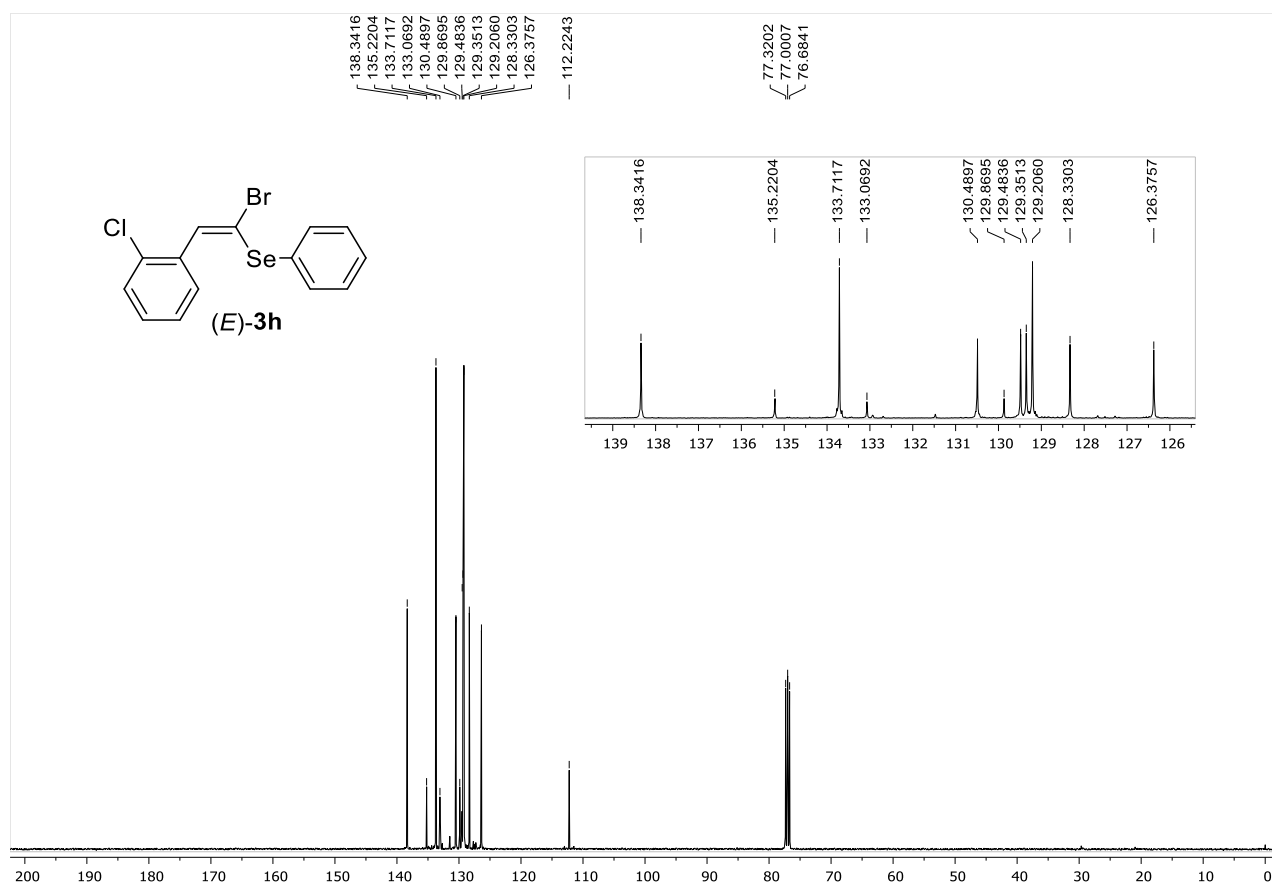


Figura 21. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto (E)-3h.

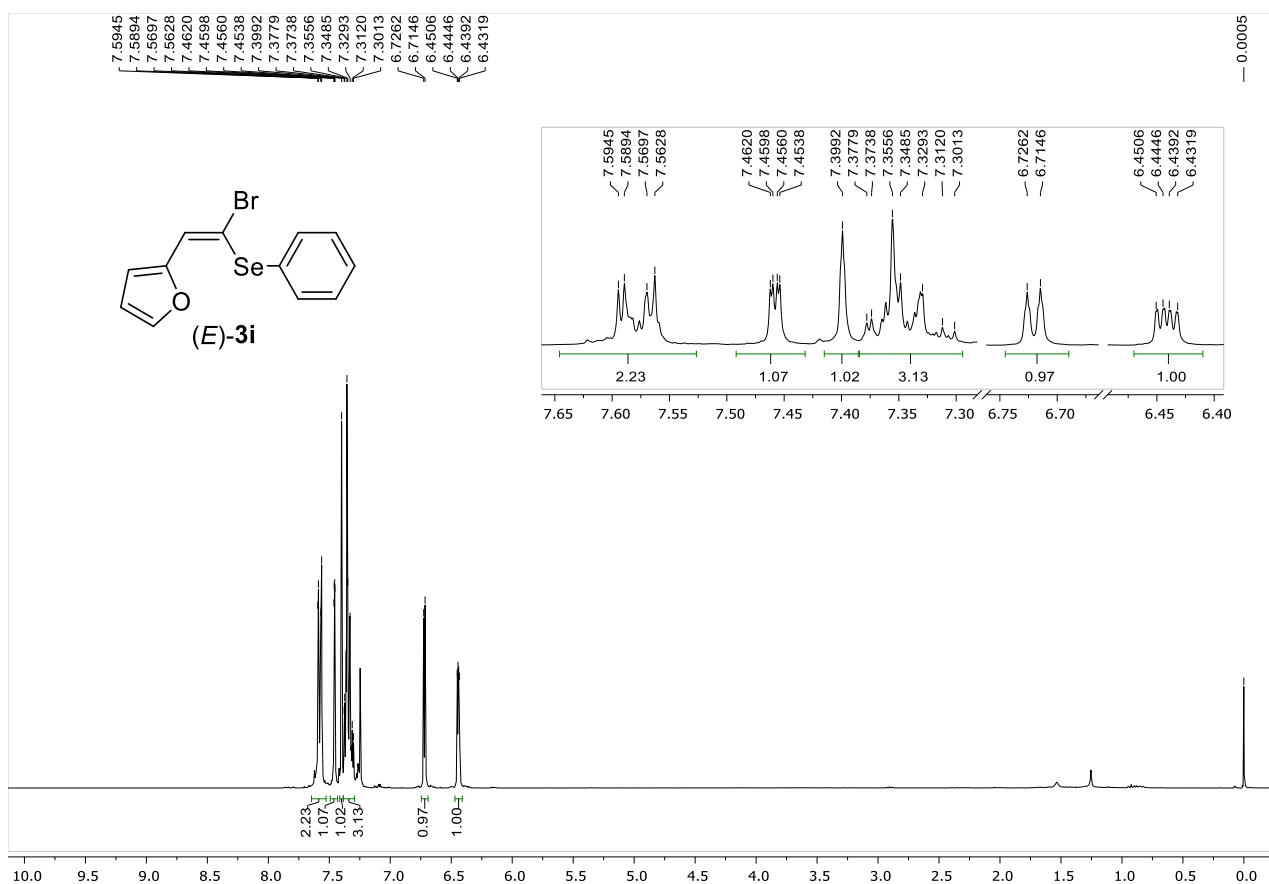


Figura 22. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto (E)-3i.

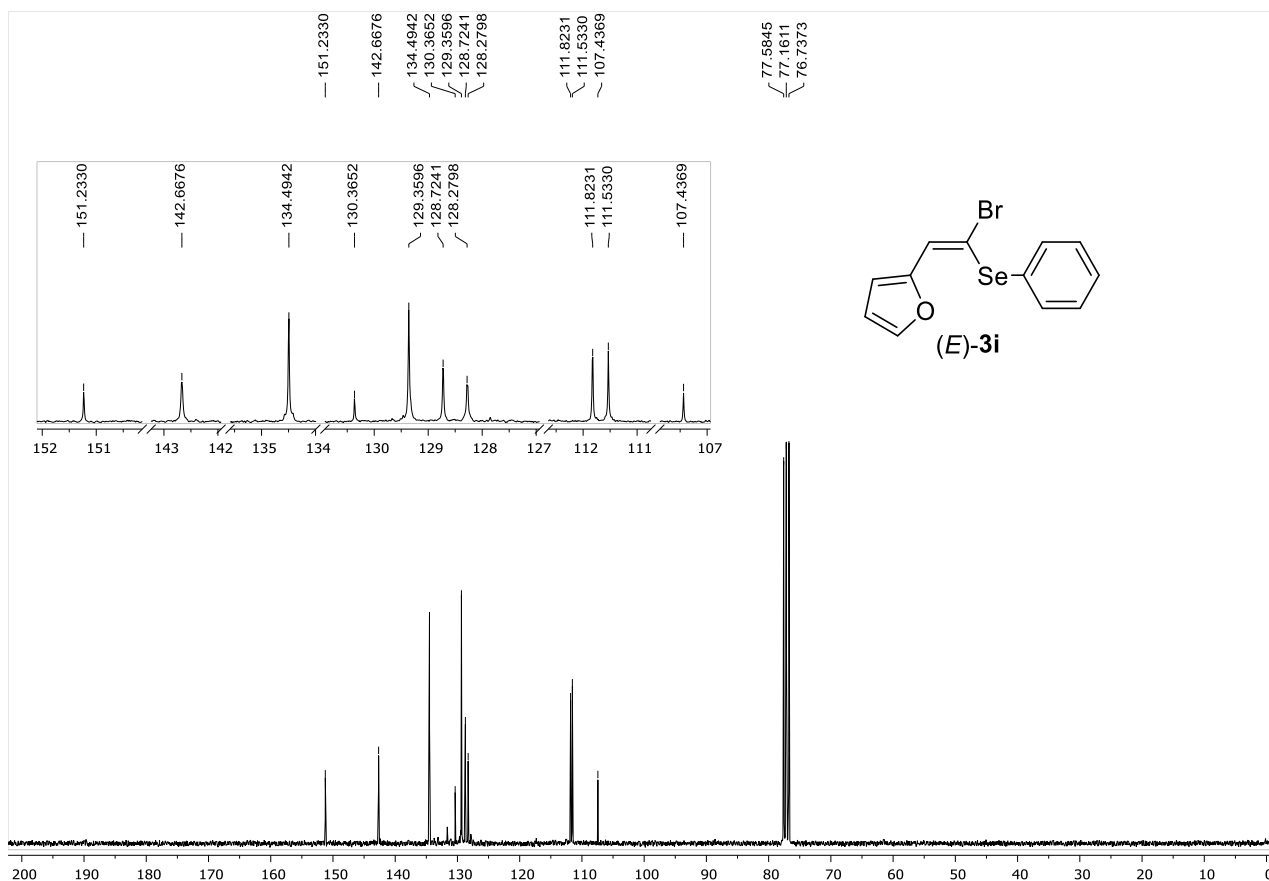


Figura 23. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto (E)-3i.

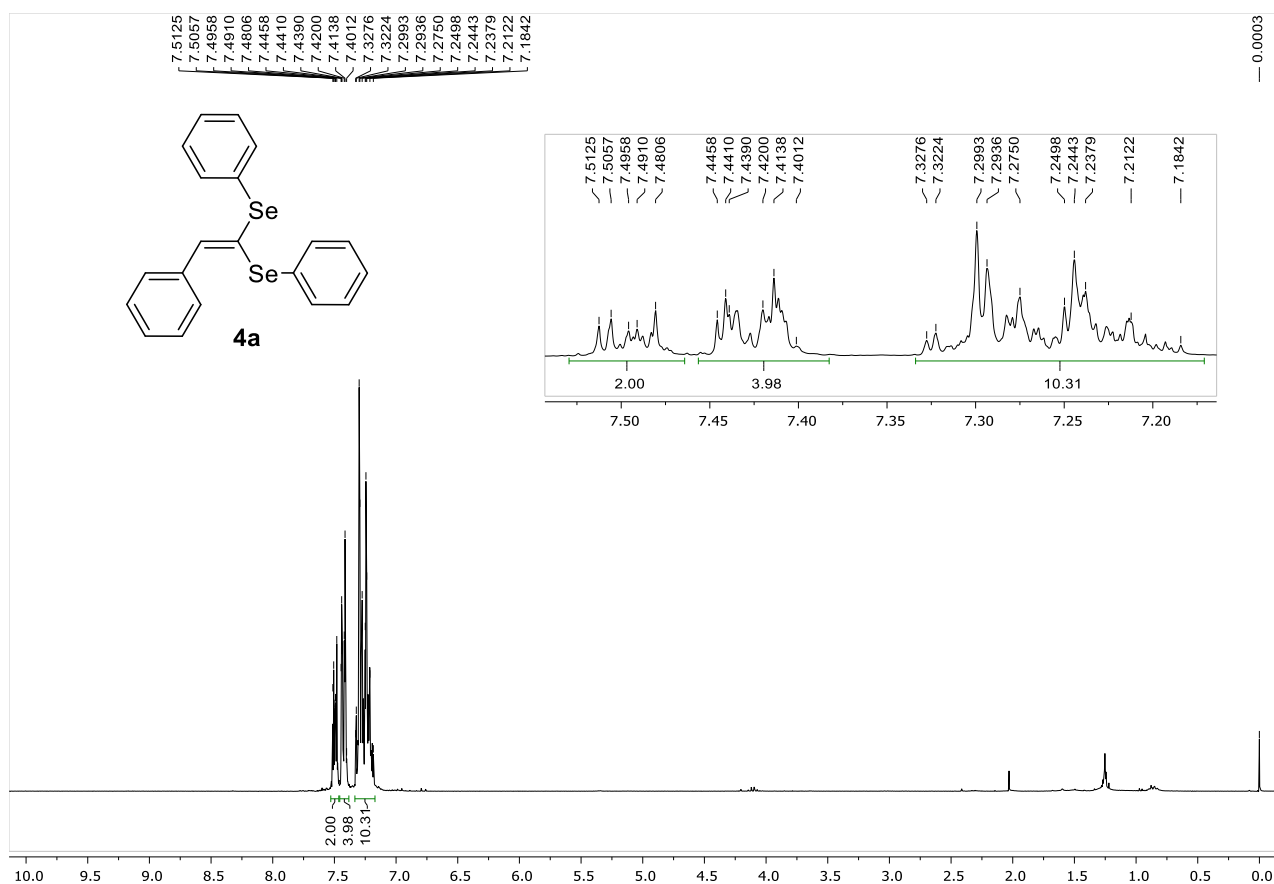


Figura 24. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **4a**.

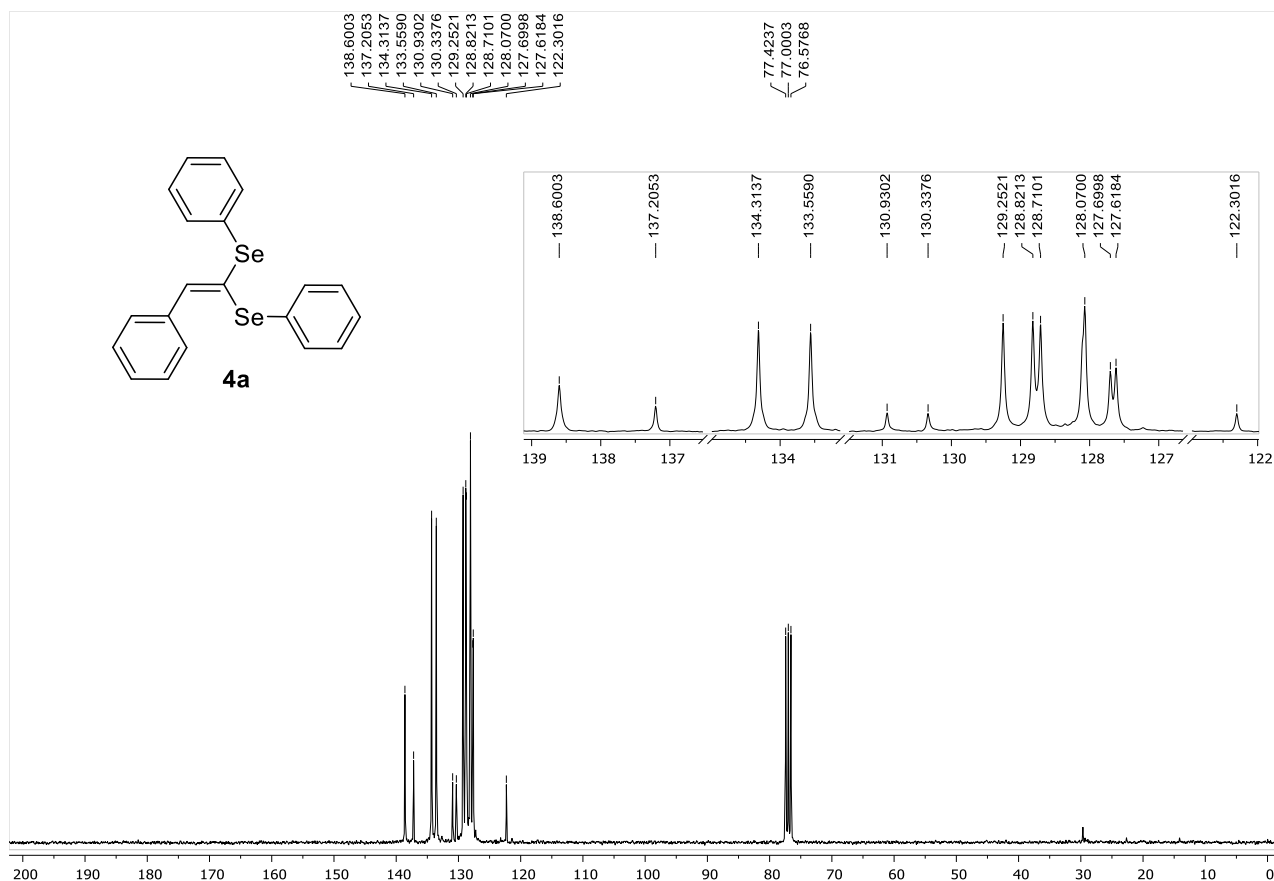


Figura 25. RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **4a**.

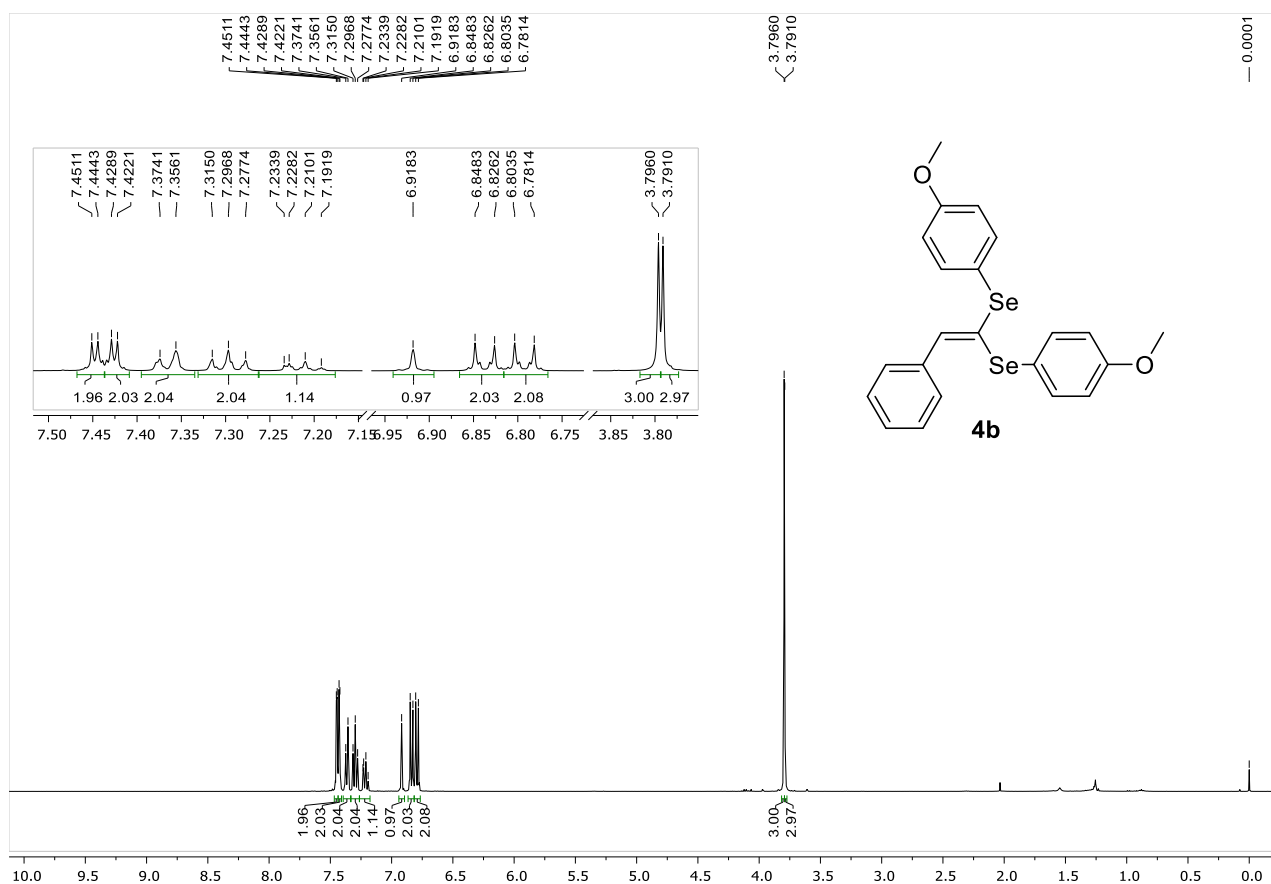


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 4b.

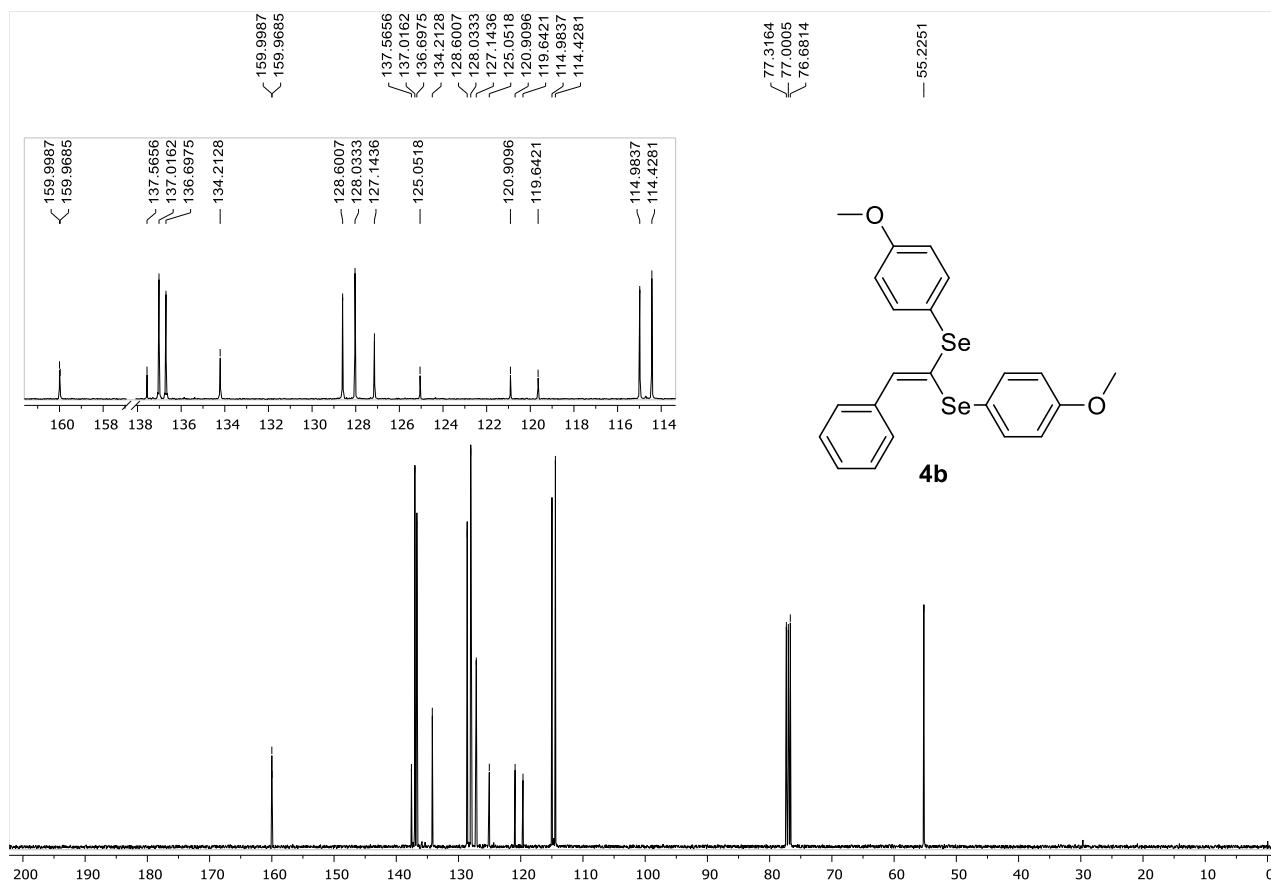


Figura 27. Espectro de MN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto 4b.

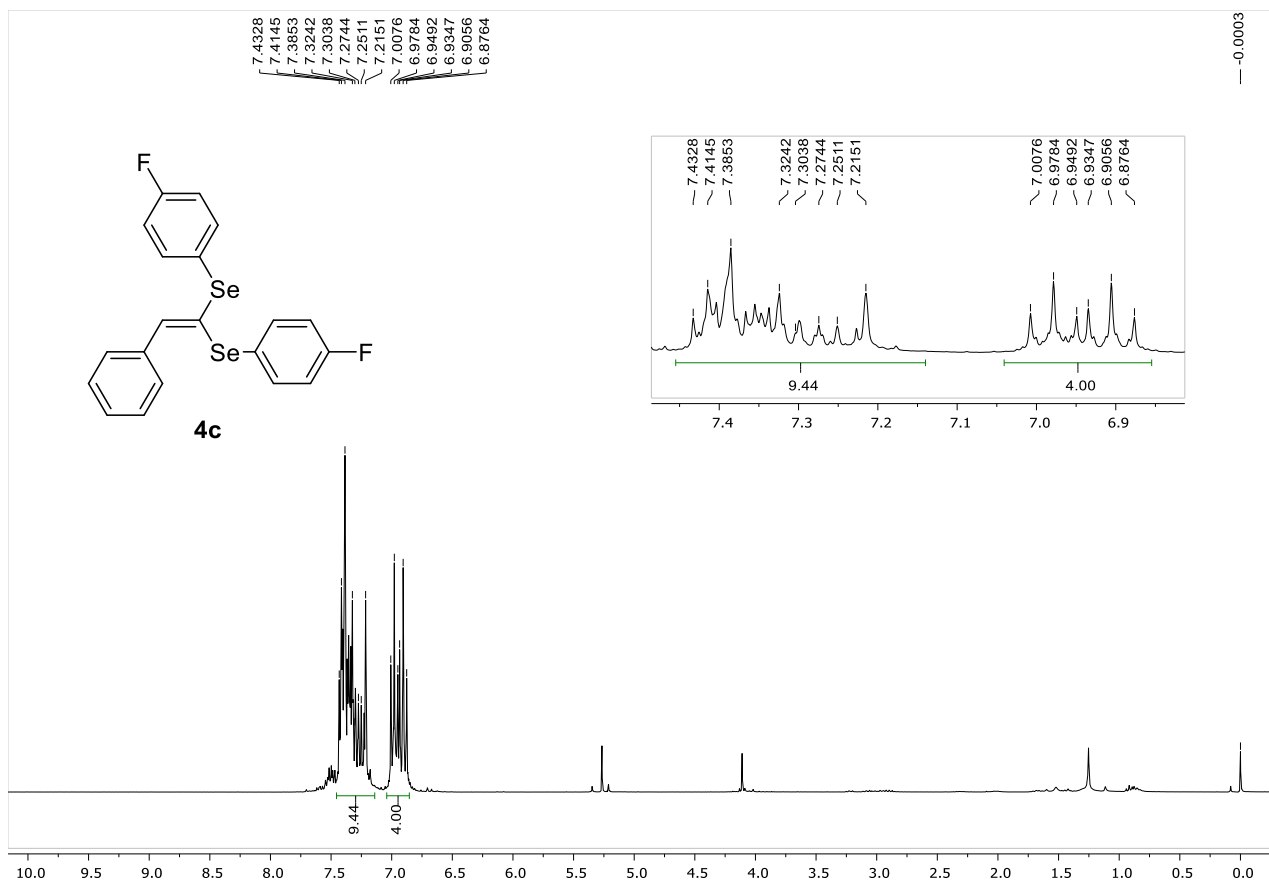


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto **4c**.

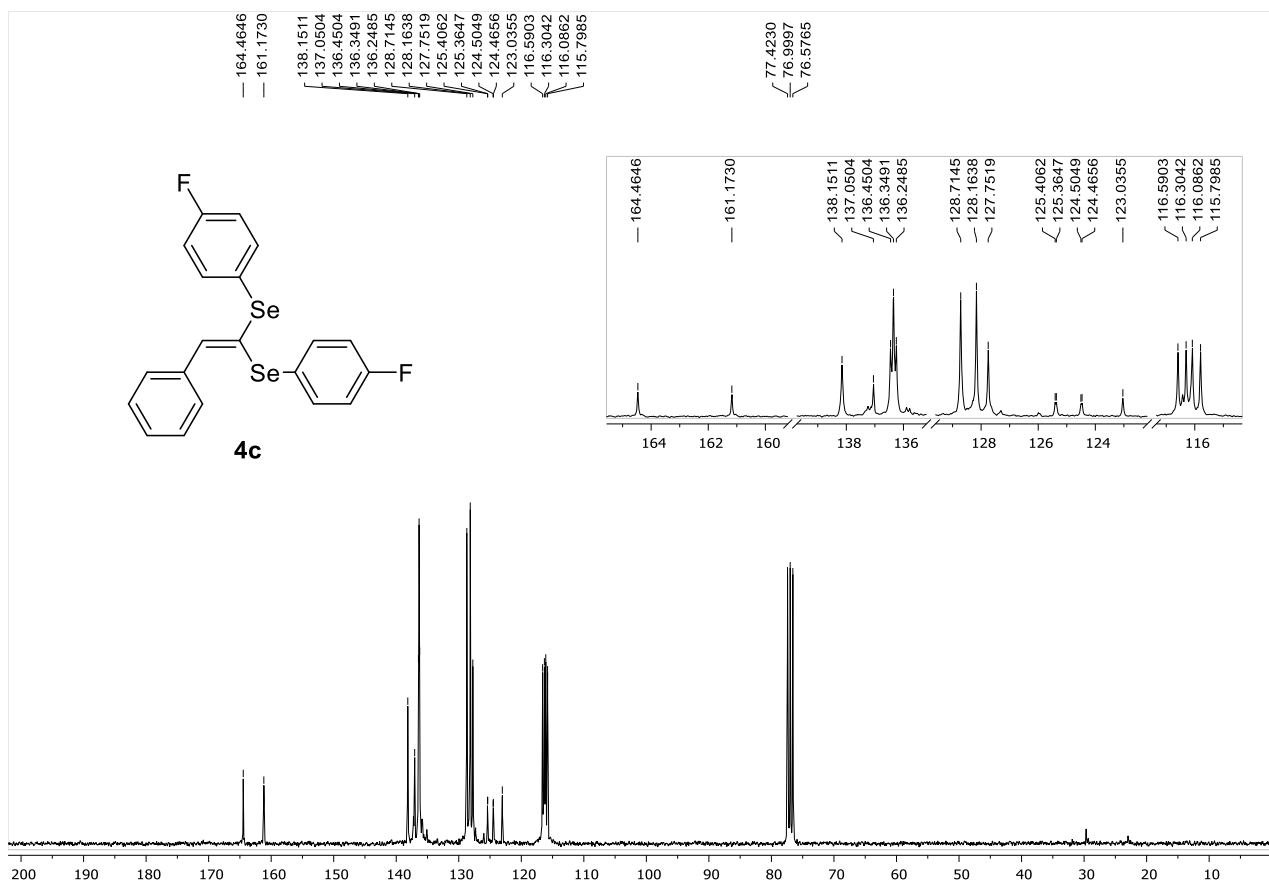


Figura 29. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto **4c**.

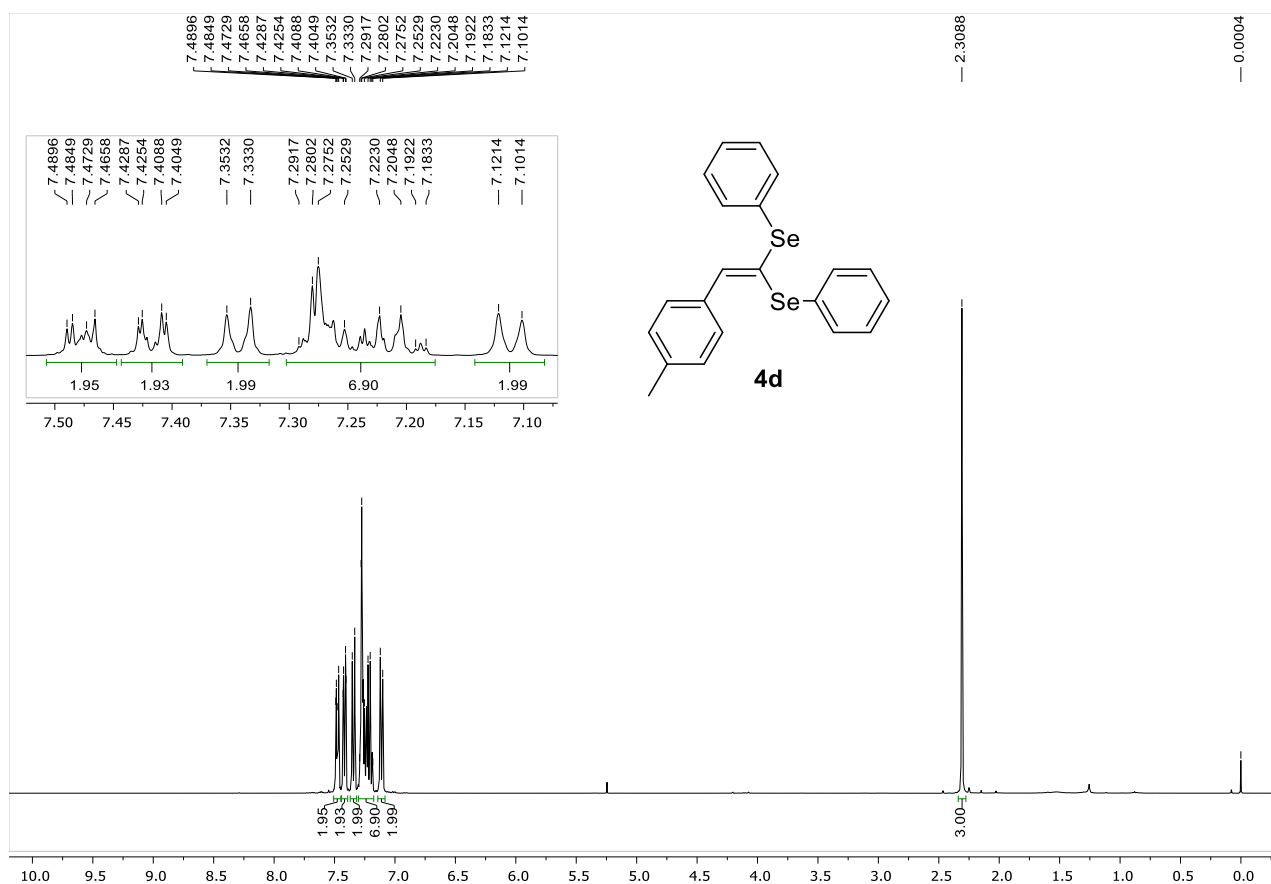


Figura 30. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4d**.

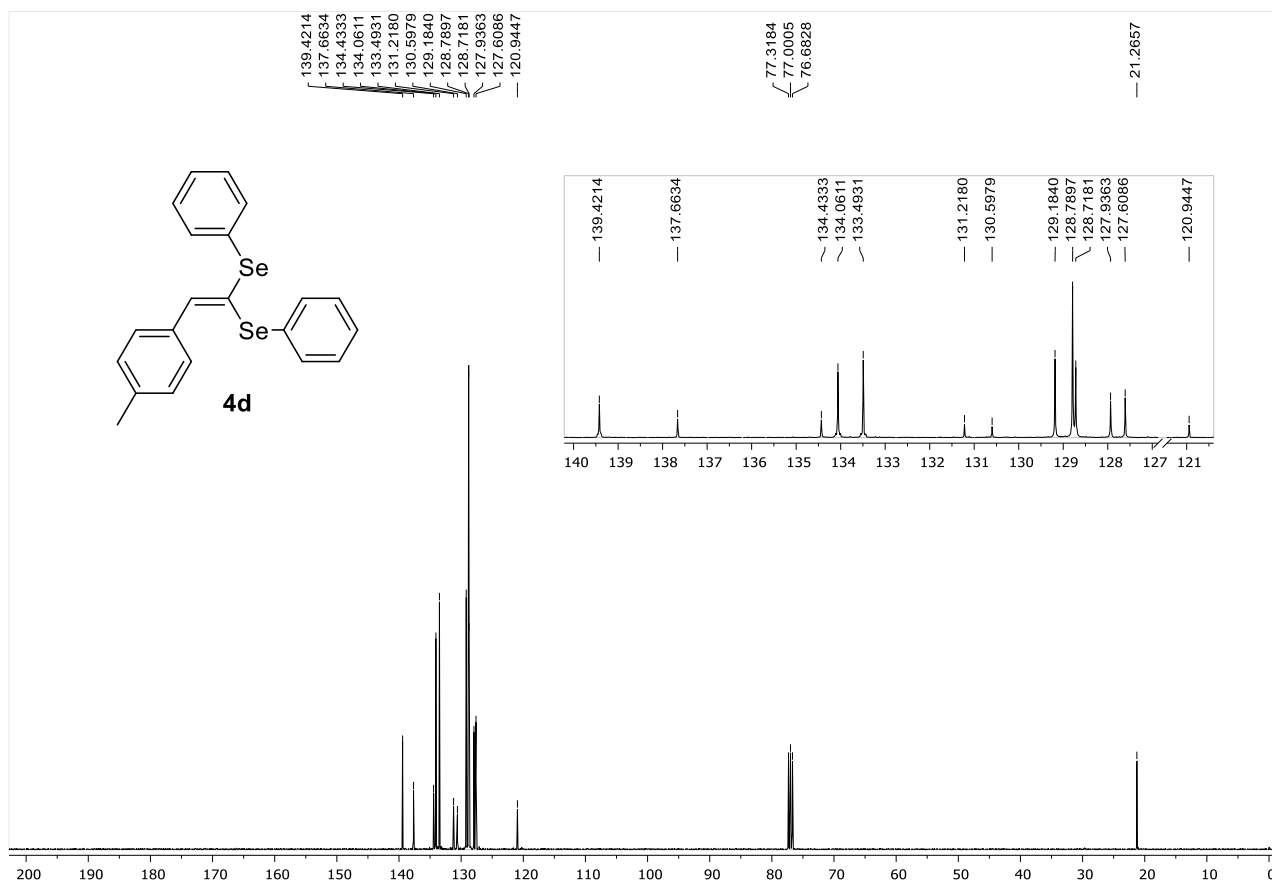


Figura 31. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **4d**.

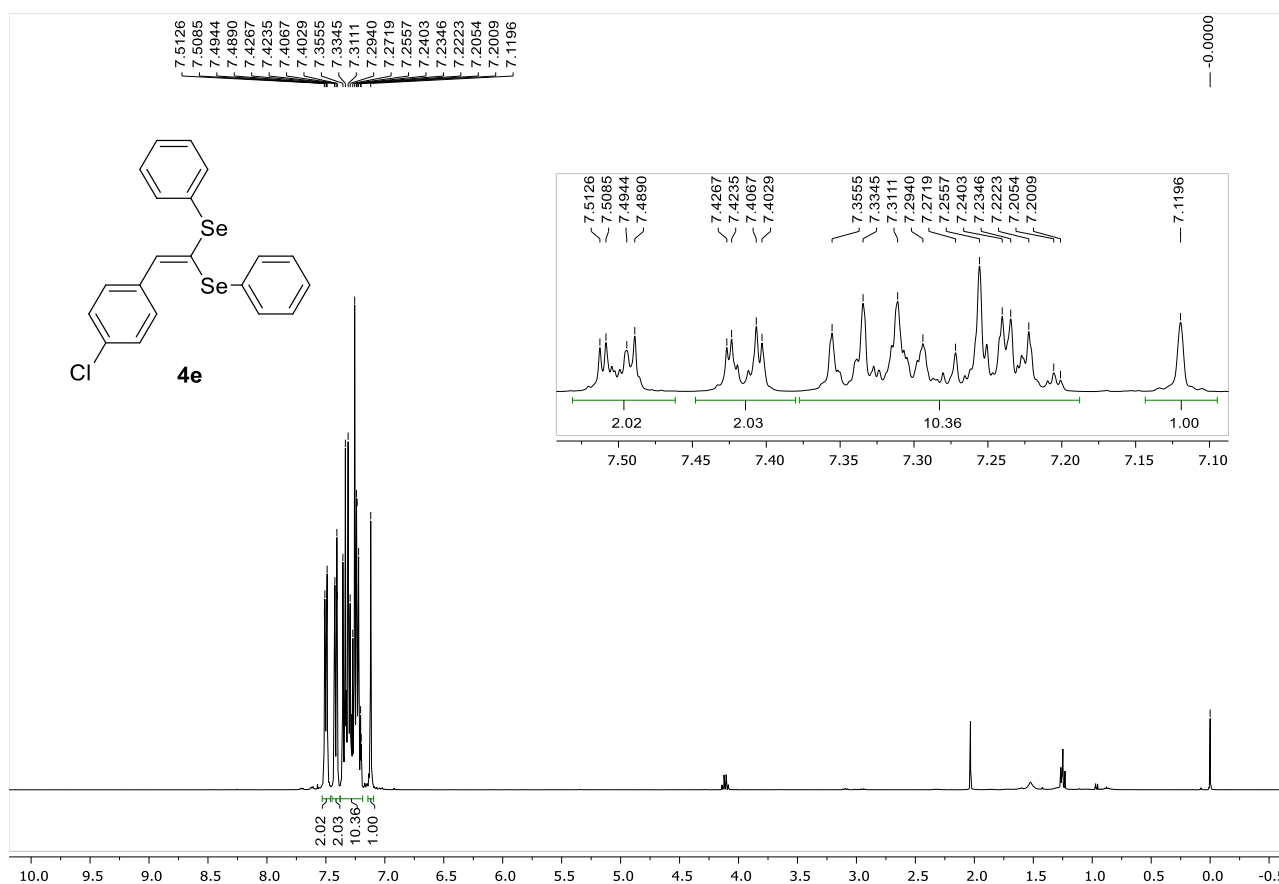


Figura 32. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **4e**.

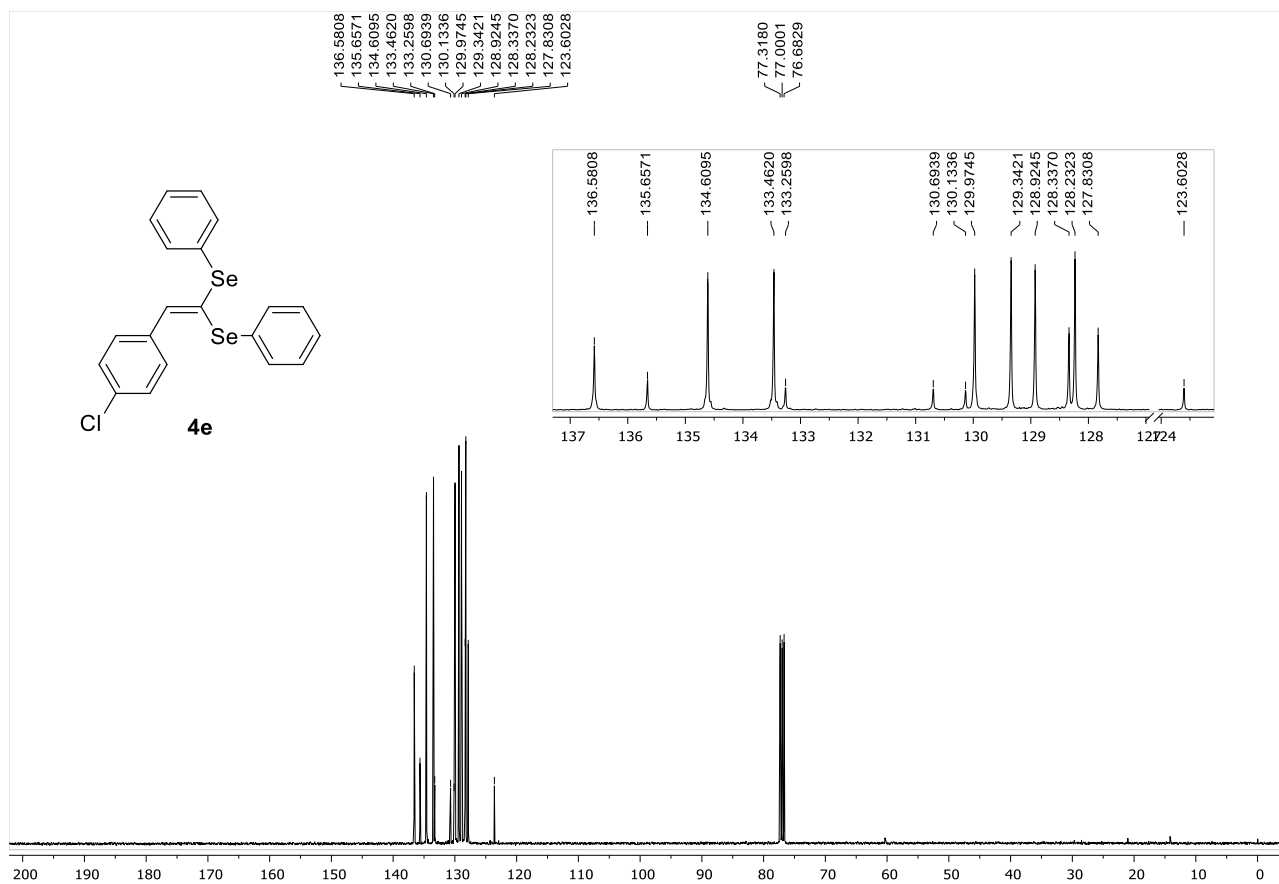


Figura 33. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do produto **4e**.

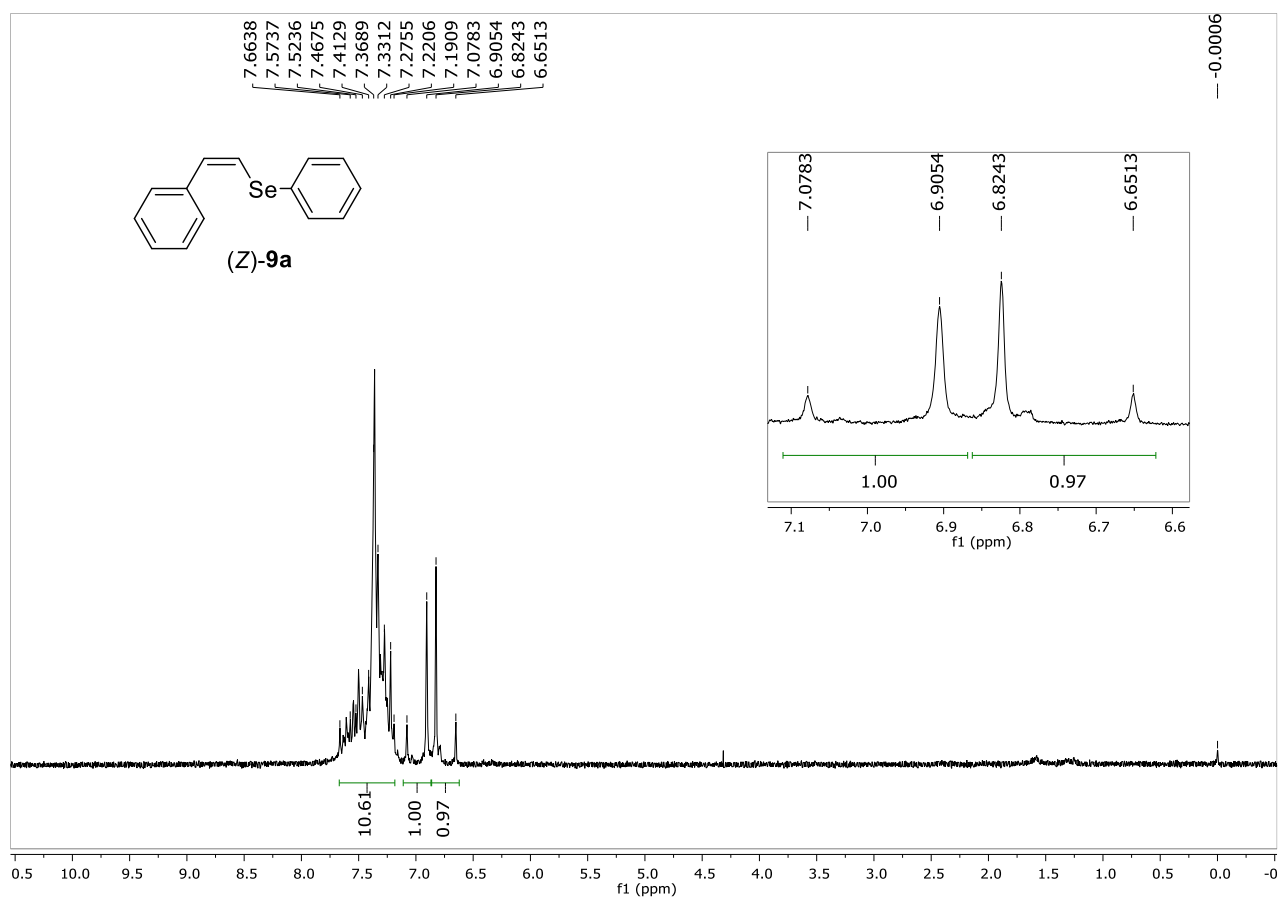


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (60 MHz, CDCl_3) do produto **9a**.