

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

FABIANO TRAVANCA TOLEDO

*“Síntese e Aplicação Sintética de Compostos Orgânicos de
Selênio e Telúrio”*

São Paulo

Data do Depósito na SPG:
27/05/2010

FABIANO TRAVANCA TOLEDO

***“Síntese e Aplicação Sintética de Compostos Orgânicos de
Selênio e Telúrio”***

Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Química (Química
Orgânica).

Orientador: Prof. Dr. João Valdir Comasseto

São Paulo
2010

Fabiano Travanca Toledo

“Síntese e Aplicação Sintética de Compostos Orgânicos de Selênio e Telúrio”

Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Química (Química Orgânica).

Aprovado em: __/__/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. João Valdir Comasseto

Instituição: Instituto de Química – USP

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Aos meus pais, Denise e Adirson, por todo amor, carinho, paciência e esforço em me dar uma educação de qualidade e por nunca terem desistido de mim. Fica registrado neste trabalho toda a minha gratidão e eterno respeito a vocês.

Muito obrigado.

À Monica, muito mais que minha namorada, uma pessoa especial que apareceu em minha vida para completá-la e que está sempre me apoiando nos momentos mais difíceis. Com você sei que posso encontrar a paz necessária para poder seguir em minha jornada. Esta conquista também é sua.

Ao professor João V. Comasseto, pela orientação, e pelo espaço cedido em seu laboratório e pela oportunidade de trabalhar nele.

Aos colegas de laboratório, Artur, Augusto, Bruno (Cabelo), Danilo, Fabrício, Fernando (Bailarino), Fábio (Zetão), Jefferson, Joel, Leandro (Japa), Márcio (Amarelo), Márcio (Mixa), Morilo, M. L., Patrícia, Renan (Polaco) e Tico (Rogério), por me ensinarem a conviver em grupo, que não é fácil, e fazer dessa etapa de minha vida um momento único. Obrigado pela amizade e por tornarem os momentos dentro e fora do laboratório mais agradáveis.

À Dona Rosa e ao Alexandre, que são insubstituíveis, sem eles o laboratório não funcionaria.

Aos colegas do laboratório “das antigas”, Natália, Priscila, Silas, Cadu, Giuliano, Dennis, Rodrigo (Peta), Cris, Takeo, Nilson João, Bruno (Bassora) e Zé Fogo, pela parceria e ajuda enquanto eu trabalhava de IC.

Ao Cristiano, por ter sido o único que me ajudou no momento em que mais precisei, fica aqui registrada a minha gratidão e amizade por tudo que você fez.

Aos colegas do laboratório do professor Leandro, especialmente Piovan, Tiago, Priscila, Alexandre e Edna, pelos ensinamentos e amizade.

Aos colegas do laboratório do professor Hélio e do professor Diogo, especialmente Jesus, Biro-Biro (Adriano), Karina, Rodrigo (Cabritinho), Rafael, Ana e Hugo, pela amizade durante esse período.

A todos os colegas do bloco 11 pela boa vivência no dia a dia.

Ao pessoal da Central Analítica IQUSP, principalmente ao Márcio, Cristiane, Luzia, Miriam, Adriana e Alessandra.

A todo o pessoal que ingressou comigo no curso de Química, turma 2002, especialmente àqueles que continuaram e fizeram, ou estão fazendo, a pós-graduação.

A todos os professores e funcionários do Instituto de Química.

A todos os amigos que ficaram de fora desta lista, mas que de alguma forma contribuíram com este trabalho.

À FAPESP e ao CNPq pela bolsa concedida e pelo suporte financeiro.

Muito Obrigado!

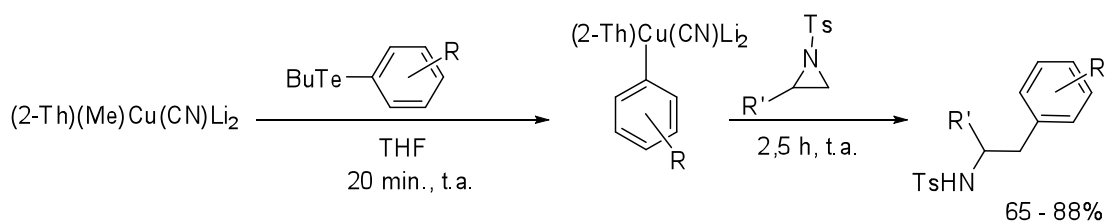
“Partiram de madrugada, abandonando tudo como encontraram. O caminho era o do sul. O grupo era o mesmo que errava como das outras vezes. Fabiano, no fundo, não queria partir, mas as circunstâncias convenciam-no da necessidade.”

Ramos, G. *Vidas Secas*.

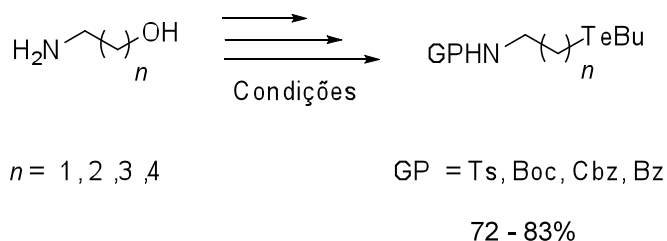
RESUMO

Toledo, F. T. **“Síntese e Aplicação Sintética de Compostos Orgânicos de Selênio e Telúrio”** 2010. (281p.). Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

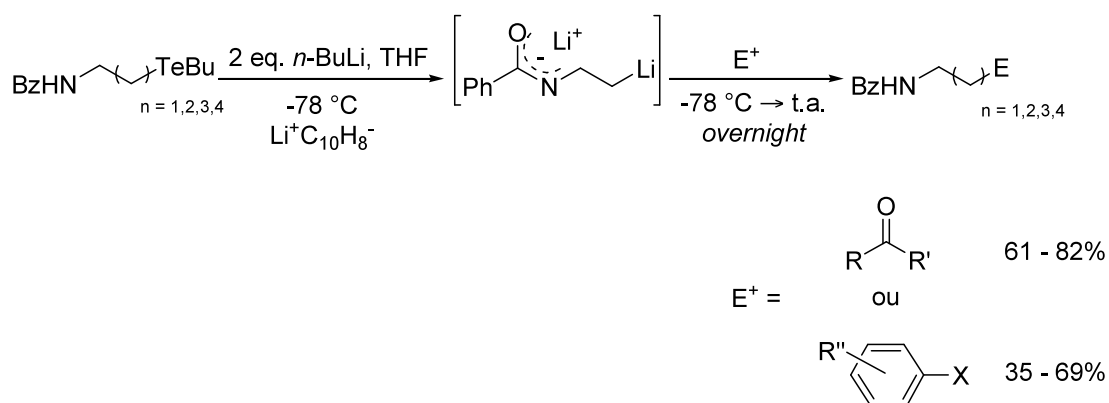
Nesta tese foram desenvolvidas metodologias sintéticas para a abertura de *N*-tosilaziridinas, provenientes de aminoácidos, via arilcianocupratos de ordem superior, os quais foram gerados pela reação de troca telúrio/cobre entre teluretos arílicos e cianocupratos; tais aberturas levam à formação de estruturas análogas a fenetilaminas em bons rendimentos, as quais possuem atividades farmacológicas interessantes.



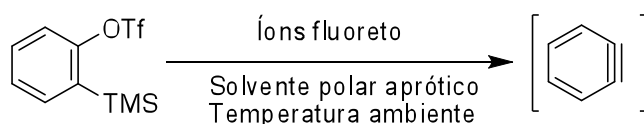
Adicionalmente, um conjunto de amino teluretos contendo diferentes grupos protetores foram preparados a partir dos respectivos aminoálcoois, em bons rendimentos (72 a 83%), e avaliados como potenciais espécies nucleofílicas.



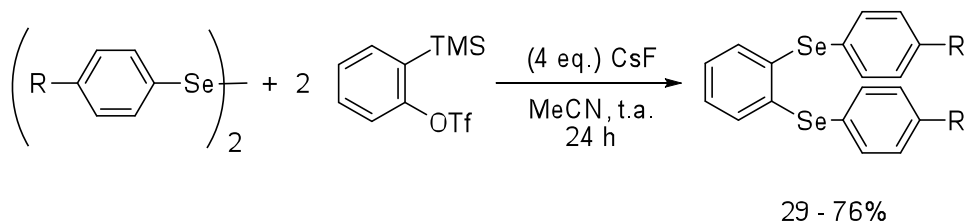
Os teluretos que contêm como grupo protetor benzoíla, foram utilizados em reações de troca telúrio/lítio, gerando a espécie dilitiada, as quais foram capturadas com diversos eletrófilos, levando à formação de aminoálcoois de cadeia maior e também à formação de análogos de fenetilaminas em bons rendimentos.



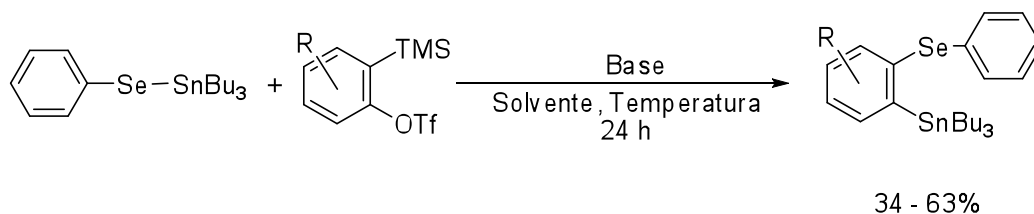
Nesta tese também foram estudadas reações que envolvem química de arinos, os quais podem ser gerados de várias maneiras. Dentre essas formas para produzir os arinos, destacamos o uso de 2-(trimetilsilil)fenil triflato, o qual, na presença de fontes de íons fluoreto em solvente polar aprótico, gera a espécie reativa.



Empregamos essa metodologia para geração de benzinos na reação de inserção em ligações do tipo σ de disselenetos de diarila.



Tendo visto o sucesso da metodologia desenvolvida, decidimos sintetizar outros arinos derivados do 2-(trimetilsilil)fenil triflato e empregá-los em outro tipo de reação de inserção em ligações do tipo σ , desta vez em ligações entre selênio/estanho de tributil(fenilselanyl)estannano, levando a uma difuncionalização nas posições 1 e 2 do anel aromático.

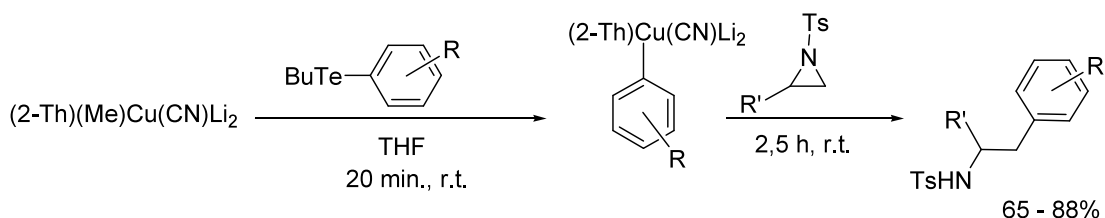


Palavras-chave: Teluretos arílicos, teluretos nitrogenados, cianocupratos de ordem superior, aziridinas, arinos, inserção em ligações σ .

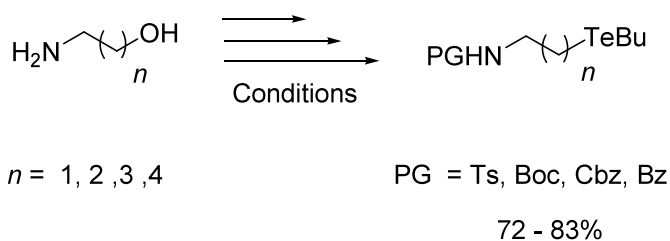
ABSTRACT

Toledo, F. T. **“Synthesis and Synthetic Applications of Selenides and Tellurides Organic Compounds”** 2010. (281p.). PhD Thesis – Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

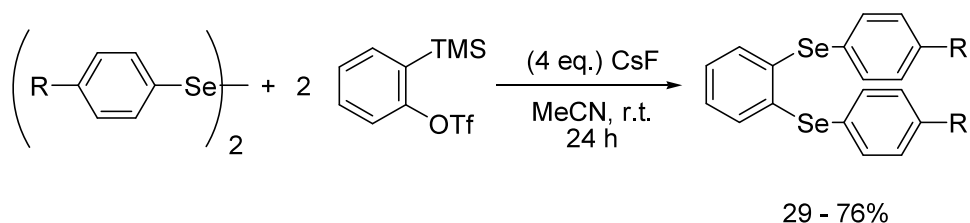
In this PhD thesis we developed a synthetic methodology for the ring opening reaction of *N*-tosyl aziridines by high order arylcyanocuprates that have been generated by tellurium/copper exchange reaction between aryl tellurides and cyanocuprates. This ring opening reactions leads to an interesting class of phenethylamines in good yields.



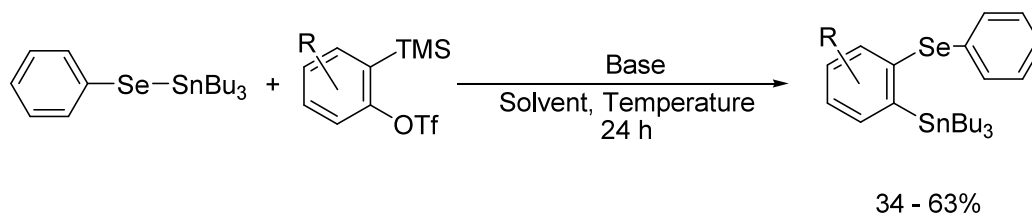
Additionally, a set of tellurium amines containing different protecting groups were conveniently prepared in good yields (72 – 83%) from aminoalcohols and evaluated as potential nucleophilic species.



We employed this methodology for generation of benzyne in the insertion reaction of diaryl diselenide σ bond.



In view of the success of the developed methodology, we decided to synthesize other arynes derivatives from 2-(trimethylsilyl)phenyl triflate and use them on another type of σ bond insertion reaction. The insertion reaction of arynes into Se-Sn sigma bond of tributyl(phenylselanyl)stannane, leading to a double functionality in the aromatic system.



Keywords: Aryl tellurides, tellurium amines, high order cyanocuprates, aziridines, arynes, mild conditions.


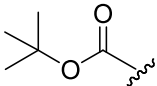
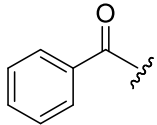
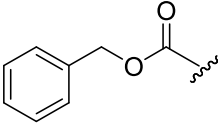
LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Estruturas dos reagentes de Gilman e dos cianocupratos.....	3
Figura 1.2: Ligação σ entre o átomo de cobre e o do ligante.....	7
Figura 1.3: Interação entre os orbitais do metal e os do ligante.....	7
Figura 1.4: Multiplicidade esperada no espectro de RMN ^1H	36
Figura 1.5: Hidrogênios diastereotópicos.....	36
Figura 1.6: Diagrama de Pascal referente aos hidrogênios H_a e H_a'	37
Figura 1.7: Diagrama de Pascal referente aos hidrogênios H_b e H_b'	38
Figura 1.8: Fragmentação observada via CG-MS.....	39
Figura 1.9: Teluretos alquílicos nitrogenados.....	49
Figura 1.10: Estruturas análogas à fenetilamina.....	59
Figura 2.1: Estruturas dos arinos.....	66
Figura 2.2: Arino idealizado por Stoermer e Kahlert.....	66
Figura 2.3: Ligações π do benzino.....	68
Figura 2.4: Estrutura de alguns sililaril triflatos usados como precursores de arinos.....	73
Figura 2.5: Produto e subproduto da bromação do fenol.....	82
Figura 2.6: RMN de ^{77}Se do composto 123b	111
Figura 2.7: RMN de ^{77}Se de 123b via precursor 130d	113
Figura 2.8: RMN de ^{77}Se da mistura de 123d e de 123d'	115

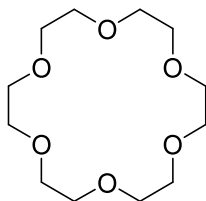
LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1: Otimização da reação de abertura de anéis aziridínicos.....	31
Tabela 1.2: Abertura das aziridinas e seus rendimentos.....	32
Tabela 1.3: Solventes e aditivos empregados na reação de abertura de aziridinas por cianocupratos e ordem superior gerados usando teluretos Z-vinílicos.....	43
Tabela 1.4: Reações de troca Te/Li envolvendo as β -teluro aminas 68a-d	50
Tabela 1.5: Reação de troca Te/Li dos aminos N-Bz teluretos 68d-g com diferentes eletrófilos.....	53
Tabela 1.6: Preparação de fenetilaminas via reação de troca Te/Li.....	60
Tabela 2.1: Otimização da síntese do <i>o</i> -bis(fenilselênio)benzeno 115	88
Tabela 2.2: Síntese de <i>o</i> -bis(arilcalcogenetos)benzenos pela reação de diaril dicalcogenetos e <i>o</i> -(trimetilsilil)fenil triflato na presença de CsF.....	91
Tabela 2.3: Otimização da síntese do difenilseleneto (119).....	95
Tabela 2.4: Otimização da síntese do tributil(2-(fenilselanil)fenil)estanana 123	100
Tabela 2.5: Síntese de tributil[(fenilselanil)aril]estananas (123) pela reação de tributil(fenilselanil)estanana (122) com 2-(trimetilsilil)aril triflatos na presença de KF e éter 18-coroa-6 usando THF como solvente.....	109

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$[\alpha]_D$		Rotação Óptica específica
Δ		Aquecimento
AC		Acetil
Ac ₂ O		Anidrido Acético
Boc		terc-Butoxicarbonila
(Boc) ₂ O		Anidrido de terc-butoxicarbonila
Bz		Benzoíla
BzCl		Cloreto de benzoíla
BF ₃ .Et ₂ O		Dietileterato de trifluoreto de boro
<i>n</i> -BuLi		<i>n</i> -butil lítio
<i>t</i> -BuLi		<i>terc</i> -butil lítio
Bu		Butila
CG-MS		Cromatografo gasoso acoplado ao espectrômetro de massas
Cbz		Formiato de benzila
CbzCl		Cloroformiato de benzila
CALB		Lípase B de <i>Cândida antarctica</i>
CCD		Cromatografia de camada delgada
cat.		Quantidades catalíticas
°C		Graus Celsius

18-coroa-6



Éter coroa

CDCl₃

Clorofórmio deuterado

DMSO

Dimetilsulfóxido

d

Dubleto

dd

Duplo dubleto

dt

Duplo tripleto

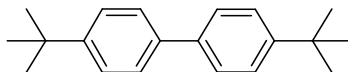
ddd

Duplo duplo dubleto

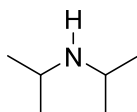
DMF

Dimetilformamida

DTBB

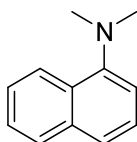
4,4'-di-*terc*-butilfenil

DIPA



diisopropilamina

DMAN



1-(dimetilamino)naftaleno

Et₃N

Trietilamina

Et₂O

Éter etílico

Et

Etila

E⁺

Eletrófilo

eq.

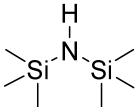
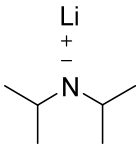
Equivalentes


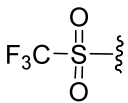
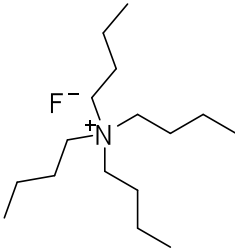
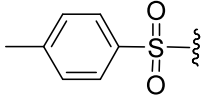
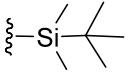
EMAR

Espectrômetro de Massas de Alta
Resolução

GP

Grupo Protetor

HMDS		Hexametildissilazana
Hz		Hertz
h		Hora
IV		Infravermelho
<i>J</i>		Constante de acoplamento
LDA		Diisopropilamida de lítio
m		Multiplete
<i>m/z</i>		Relação massa carga
MHz		Hertz x 10 ⁶
Ms		Mesil
MsCl		Cloreto de mesila
Me		Metila
MeCN		Acetonitrila
<i>m-</i>		Substituinte na posição meta
Nu		Nucleófilo
<i>o-</i>		Substituinte na posição orto
<i>p-</i>		Substituinte na posição para
ppm		Partes por milhão
Ph		Fenila
Py		Piridina
<i>n-pr</i>		<i>n</i> -propil
p.f.		Ponto de fusão
qua		Quarteto

qui		Quinteto
RMN		Ressonância Magnética Nuclear
R		Grupamento orgânico
s		Singleto
sl		Singleto largo
sext		Sexteto
sept		Septeto
t		Tripleto
TMS		Trimetilsilano
TMSCl		Cloreto de trimetilsilano
Tf		Triflato
Tf ₂ O		Anidrido trifílico
TBAF		Fluoreto de tetrabutilamônio
t.a.		Temperatura ambiente
Ts		Tosil
TsCl		Cloreto de tosila
THF		Tetrahidrofurano
TBDMS		<i>terc</i> -butildimetilsilano
δ		Deslocamento químico

SUMÁRIO

Dedicatória	I
Agradecimentos	III
Epígrafe	V
Resumo	VI
Abstract	IX
Lista de Figuras	XII
Lista de Tabelas	XIII
Lista de Abreviaturas e Siglas	XIV
Capítulo 1	1
1.1. Introdução	2
1.1.1 Segunda geração de cianocupratos de ordem superior.....	5
1.1.2. Aplicação sintética de cianocupratos.....	8
1.1.3. Troca metal/metal ou transmetalção.....	11
1.1.4. Reação de troca metal/telúrio.....	13
1.1.5. Teluretos nitrogenados.....	16
1.2. Resultados e discussão	23
1.2.1. Transformações de teluretos orgânicos em organometálicos reativos.....	23
1.2.2. Caracterização dos produtos de abertura.....	34
1.2.3. Abertura de <i>N</i> -tosil aziridina por cianocupratos vinílicos.....	39
1.2.4. Síntese de β -teluro aminas.....	46
1.2.5. Aplicação de β -teluro aminas em reações de troca Te/Li.....	49
1.2.6. Preparação de fenetilaminas via reações de troca Te/Li.....	58
1.3. Conclusões	63

Capítulo 2	65
2.1. Introdução	66
2.1.1. Histórico.....	66
2.1.2. Métodos clássicos de preparo de benzino.....	68
2.1.3. Método que empregam condições mais brandas.....	71
2.1.4. Reações que envolvem arinos.....	73
2.2. Resultados e discussão	81
2.2.1. Preparação do sililariltriflato.....	81
2.2.2. Preparação de dichalcogenetos.....	85
2.2.3. Reação de inserção em ligação σ Se-Se.....	87
2.2.4. Inserção em ligação Se-Sn.....	98
2.2.5. Síntese dos precursores de arinos.....	103
2.3. Conclusões	117
Capítulo 3	118
3.1. Materiais e métodos	119
3.2. Procedimentos experimentais referente ao capítulo 1	120
3.2.1. Procedimento geral para a preparação dos tricloreto de aril telúrio (41a-c).....	120
3.2.2. Procedimento geral para a preparação dos telureto de aril butila via tricloreto de aril telúrio (44a-c).....	120
3.2.3. Preparação do butil(fenil)telano (46).....	122
3.2.4. Procedimento geral para redução de aminoácidos (50a-c).....	123
3.2.5. Procedimento geral para síntese das aziridinas (51a-c).....	124
3.2.6. Procedimento geral para a abertura de aziridinas por cianocupratos de ordem superior (54a-f).....	125

3.2.7. Procedimento geral para a síntese de iodetos terminais (55a-b).....	130
3.2.8. Procedimento geral para a reação de acoplamento entre os iodetos e os alcinos terminais (60a-b).....	131
3.2.9. Procedimento geral para a síntese dos teluretos vinílicos (62a-b, 64).....	131
3.2.10. Procedimento geral para preparação do naftaleto de lítio.....	134
3.2.11. Procedimento geral para proteção de aminioálcool com Cbz.....	134
3.2.12. Procedimento geral para proteção de aminioálcool com Boc.....	134
3.2.13. Procedimento geral para proteção de aminioálcool com cloreto de benzoíla.....	135
3.2.14. Procedimento geral para mesilação dos amino alcoóis protegidos..	135
3.2.15. Procedimento geral para a preparação das teluro aminas (68a-g)...	136
3.2.16. Procedimento geral para a reação de troca Te/Li.....	140
3.2.17. Procedimento geral para a preparação do β -seleno amina (75).....	148
3.2.18. Procedimento geral para a preparação das fenetilaminas (79a-g)...	149
3.3. Procedimentos experimentais referente ao capítulo 2.....	152
3.3.1. <i>o</i> - Bromação do fenol (104).....	153
3.3.2. Procedimento geral para a <i>o</i> -iodação dos derivados de fenóis (106, 127a).....	153
3.3.3. Procedimento geral para a <i>o</i> -bromação dos derivados de fenol <i>via</i> CuBr ₂ (128a, 129a).....	154
3.3.4. Síntese do 2-bromonaftalen-1-ol (130a).....	156
3.3.5. Procedimento geral para a proteção dos derivados de fenóis com TMS.....	157
3.3.6. Procedimento geral para a troca Br/Li e I/Li e captura com TMS.....	160
3.3.7. Síntese de (3-metoxifenoxi)trimetilsilano (132).....	163

3.3.8. Síntese de (3-metoxi-2-(trimetilsilil)fenoxi)trimetilsilano (133).....	163
3.3.9. Procedimento geral para a síntese dos precursores de arinos.....	164
3.3.10. Procedimento geral para preparação dos disselenetos (111a-e).....	168
3.3.11. Preparação do disseleneto de ditienila (111d).....	169
3.3.12. Síntese do seleno éster (114).....	170
3.3.13. Reação do precursor do benzino com disselenetos arílicos (115a-f)	171
3.3.14. Síntese de butil(fenil)selano (117).....	174
3.3.15. Síntese de difenilseleneto (119).....	175
3.3.16. Síntese de tributil(fenilselanil)estanana (122).....	176
3.3.17. Síntese de tributil(2-(fenilselanil)fenil)estanana e derivados (123a- d).....	177
3.3.18. Síntese de (2-iodofenil)(fenil)selano (139).....	180
Capítulo 4	182
Referências Bibliográficas	184
Apêndice A – Espectros Seleccionados	193

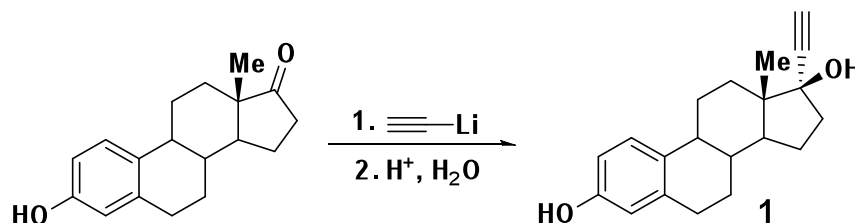
Capítulo 1

*“Formação de fenetilaminas via abertura de aziridinas
por aril cianocupratos de ordem superior. Síntese de
teluretos β -nitrogenados”*

1.1. Introdução

Uma das razões da importância dos compostos organometálicos consiste no seu uso para a formação de ligações carbono-carbono. Esta classe de compostos já foi largamente utilizada na síntese de diversas moléculas com atividades biológicas de grande interesse, como mostrado no esquema 1.1, onde foi utilizado um reagente de organolítio na síntese do contraceptivo feminino etinilestradiol (**1**).¹

Esquema 1.1



Dentre a classe dos compostos organometálicos, destacamos os reagentes de organo cobre. Esses reagentes de cobre se dividem basicamente em dois tipos de compostos, os chamados reagentes de Gilman **2** e os cianocupratos **3** (Figura 1.1).²

¹ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Em *Organic Chemistry*; Oxford, **2001**, cap. 9, 214.

² Taylor, R. J. K. *Organocopper Reagentes, A Practical Approach*; Ed. Oxford University Press, N. York, **1994**.

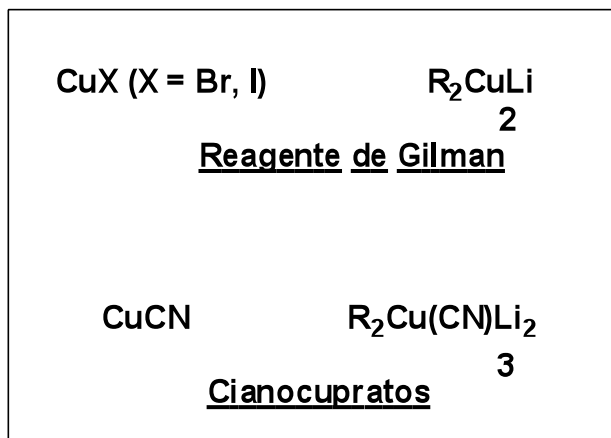


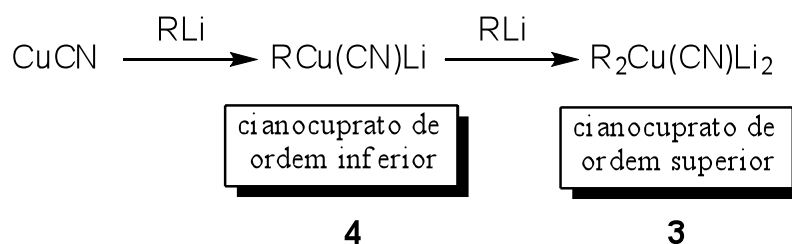
Figura 1.1 Estruturas dos reagentes de Gilman e dos cianocupratos.

Os cianocupratos de ordem superior, representado por $\text{R}_2\text{Cu(CN)Li}_2$, são diferentes dos cupratos de Gilman, ou cupratos de ordem inferior, representados por R_2CuLi **2**, por duas características principais: eles são uma espécie dianiônica, o que implica que três ligantes estão centrados ao átomo de cobre, sendo um desses ligantes um grupo ciano, que supostamente transmite a acidez π para o cianocuprato de ordem inferior RCu(CN)Li , assim, outro equivalente de um organolítio pode ser aceito pelo átomo de cobre, levando ao cianocuprato de ordem superior.²

Os cianocupratos são preparados pela adição de reagentes de alquil-lítio sobre uma suspensão de cianeto de cobre, sendo que, dependendo do número de equivalentes (um ou dois) de alquil-lítio, dois tipos diferentes de cianocupratos são formados: os de ordem inferior **4** (RCuCNLi) e os de ordem superior **3** ($\text{R}_2\text{CuCNLi}_2$) (Esquema1.2).³

³ Lipshutz, B. H. *Synlett* **1990**, 119.

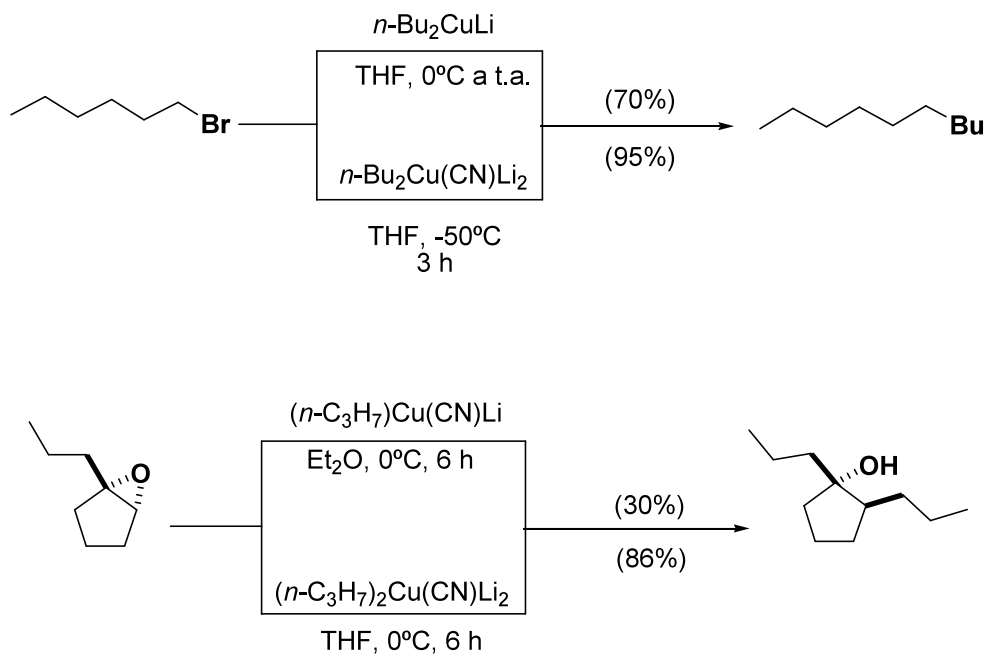
Esquema 1.2



A elevada reatividade apresentada pelos cianocupratos de ordem superior **3**, muitas vezes maior do que a apresentada pelos cupratos de Gilman **2**,^{2,4} fazem desses intermediários reagentes únicos entre os compostos de organocobre.⁵

Esses cupratos mostraram-se mais reativos diante de reações de substituição, abertura de epóxidos e também de adições do tipo 1-4 (Esquema 1.3).⁶

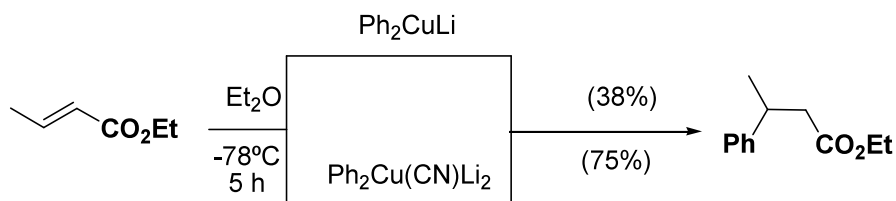
Esquema 1.3



⁴ Lipshutz, B. H. *Synthesis* **1987**, 325.

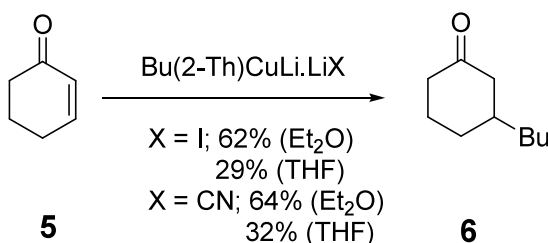
⁵ Nakamura, E.; Yoshikai, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 1.

⁶ (a) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron*, **1984**, 40, 5005. (b) Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Floyd, D. M. *J. A. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7672. (c) Whitesides, G. M.; Fisher, W. F.; San Filippo, J. Jr.; Bashe, R. W. Jr.; House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4871.



Os cianocupratos de ordem superior **3** também são conhecidos por serem mais reativos diante de cetonas α,β insaturadas estericamente impedidas,^{3,4} mas não são mais reativos do que o cuprato de Gilman **2** diante de 2-ciclohexanona (**5**),⁷ o qual possui neste caso a mesma reatividade, levando à formação do produto de adição 1,4 **6**, como mostrado pelos resultados descritos no esquema 1.4.

Esquema 1.4

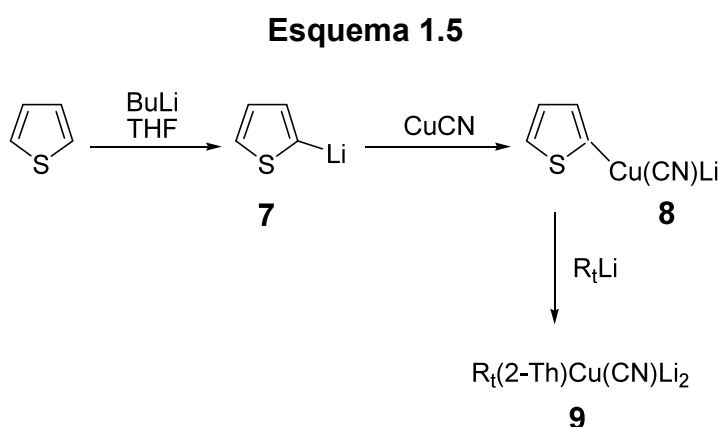


1.1.1. Segunda geração de cianocupratos de ordem superior

Em uma situação em que a etapa-chave para a formação da ligação carbono-carbono envolve a utilização de um ligante mais elaborado, comparado com os alquil-lítios comerciais, não é muito interessante utilizar cianocuprato de ordem superior com estrutura $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$, pois apenas um ligante dos dois grupos “R” do cobre é ativo.² Para contornar esse fato, Lipshutz³ e colaboradores passaram a pesquisar, na década de 1980, ligantes que não fossem transferidos

⁷ (a)Bertz, S. H.; Miao, G.; Eriksson, M. *Chem. Commun.* **1996**, 815. (b)Bertz, S. H. Eriksson, M.; Miao, G.; Zinder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10906.

preferencialmente. Ao mesmo tempo, o grupo de pesquisa de Nilsson e Ullenius publicou um trabalho em que utilizava o grupo 2-tienila, nesse contexto, como um ligante intransferível.⁸ Com isso, o tratamento de CuCN com 2-lítio-tiofeno (**7**), seguido por adição de R_tLi, leva à formação de R_t(2-Th)Cu(CN)Li₂ **9** (Esquema 1.5); dessa forma, apenas um ligante é transferido para o eletrófilo.³



Uma característica importante resultante da química desses cianocupratos contendo o grupo tienila foi a observação feita por Parker e Mike Koerner de que os cianocupratos de ordem inferior **8** são notavelmente estáveis.⁹ Quando estocados em um refrigerador, a aproximadamente, 4 °C, por um período de dois meses, o cianocuprato de ordem inferior **8** não apresenta nenhuma degradação. Além do mais, o reagente **8** manteve a sua estabilidade à temperatura ambiente por, pelo menos, uma semana, o que faz essa espécie boa para comercialização como uma forma de “cuprato engarrafado”, pronto para gerar o cianocuprato de ordem superior **9**.

Esses ligantes são considerados intransferíveis, pois são ligados fortemente ao metal, no caso em questão, átomo de cobre. O grupo tienil possui um par de

⁸ Malmberg, H.; Nilsson, M.; Ullenius, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 23, 3928.

⁹ Lipshutz, B. H.; Koerner, M.; Parker, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 945.

elétrons isolado em um orbital sp^2 , proveniente da abstração de um próton por n -BuLi, que pode sobrepor com um orbital vazio do cobre do tipo dsp , proveniente de uma combinação de orbitais d , p e s , formando uma ligação do tipo σ (Figura 1.2).

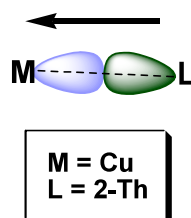


Figura 1.2 Ligação σ entre o átomo de cobre e o do ligante.

Outro tipo de interação possível é entre um orbital d cheio do metal e orbitais vazios de simetria apropriada do ligante, tais como orbitais do tipo π^* . Isso leva a uma redução da densidade eletrônica do metal e é conhecido como retro-doação. No caso do 2-tienilcianocuprato (**8**), o ligante doa um par de elétrons isolados para o orbital dsp vazio do cobre formando uma ligação do tipo σ , enquanto o metal doa elétrons para os orbitais π^* de baixa energia do grupo tienil, tornando essa interação forte (Figura 1.3).

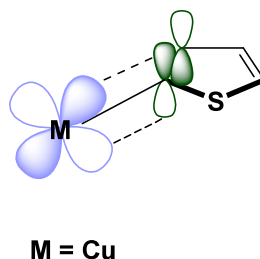
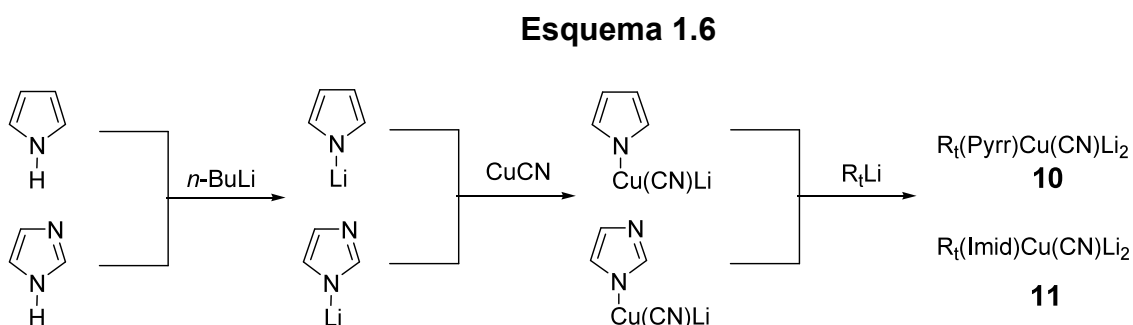


Figura 1.3 Interação entre os orbitais do metal e os do ligante.

Outros ligantes intransferíveis também podem ser utilizados no cianocuprato de ordem inferior; dentre os vários ligantes que existem, destacamos os derivados de pirrol **10** e o de imidazol **11** (Esquema 1.6).¹⁰



Para que um ligante intransferível seja utilizado em reações, algumas peculiaridades têm de ser analisadas; além de não ser transferido, o precursor do ligante tem de ser barato; tem de ser rapidamente metalado com n -butil lítio (sem o uso de aditivos) e não pode atrapalhar na reatividade do cianocuprato de ordem superior do qual ele faz parte.

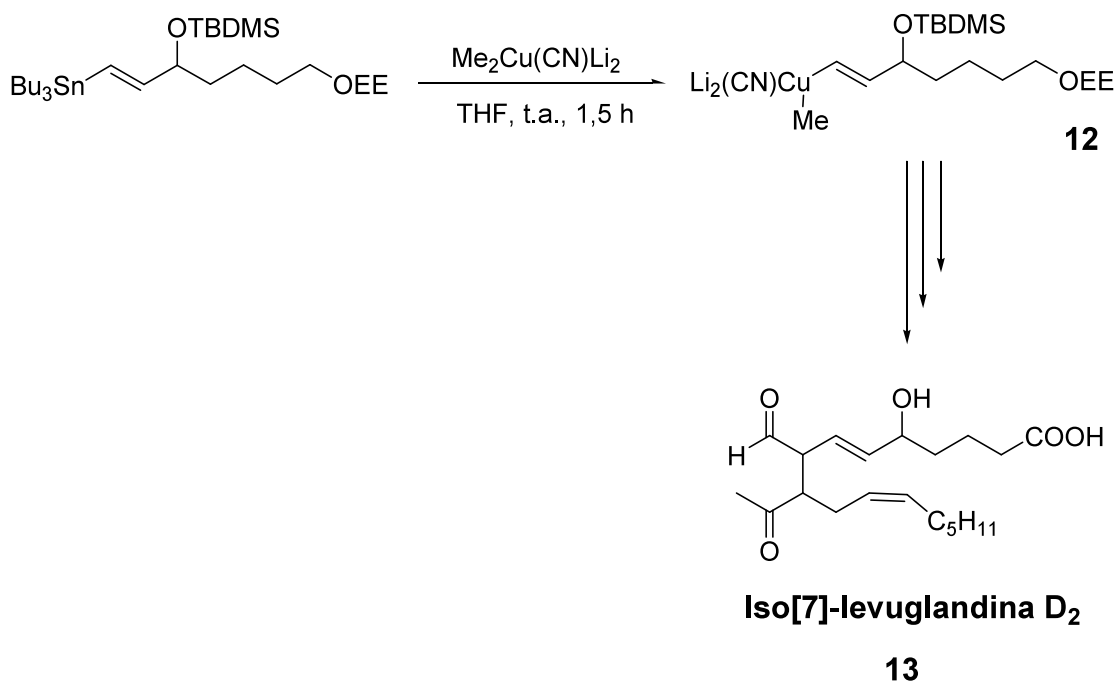
1.1.2. Aplicação sintética de cianocupratos

Os cianocupratos de ordem superior passaram a ser utilizados entre os químicos orgânicos devido a todas as diferenças de reatividade, sendo muito aplicados em síntese. No esquema 1.7, é demonstrada a síntese da iso[7]-levuglandina D_2 (**13**), que é um lipídio cogerado com a prostaglandina, fazendo o uso, para este fim, de um cianocuprato de ordem superior **12**.¹¹

¹⁰ Lipshutz, B. H.; Fatheree, P.; Hagen, W.; Stevens, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1041.

¹¹ Roy, S. C.; Nagarajan, L.; Salomon, R. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1218.

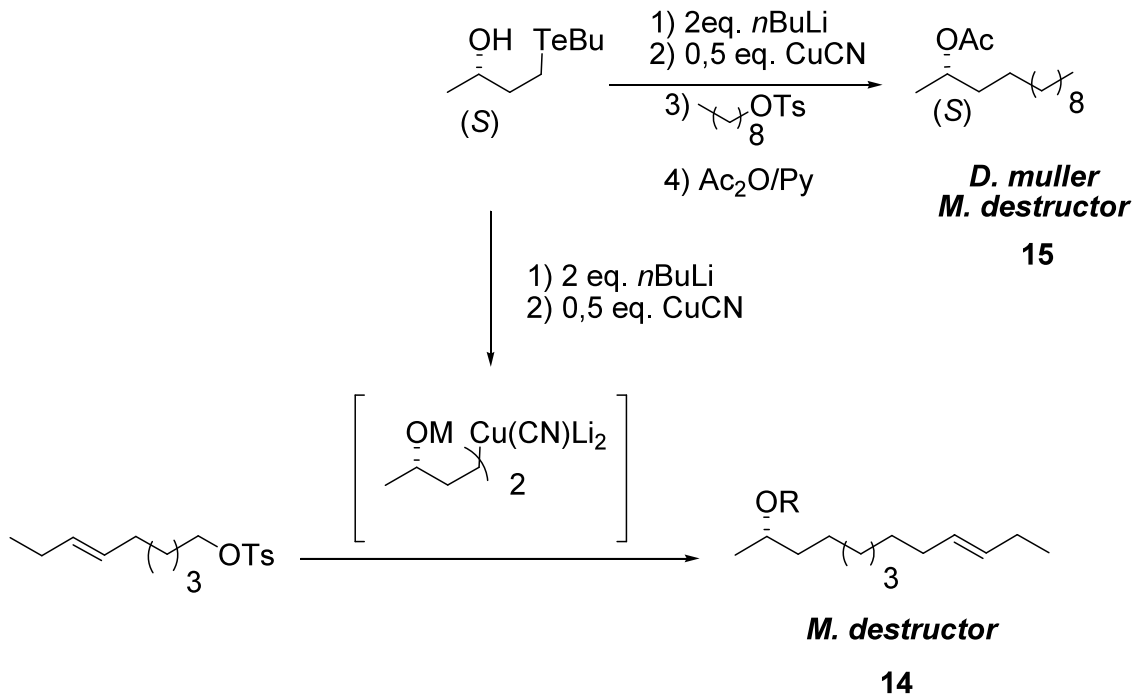
Esquema 1.7



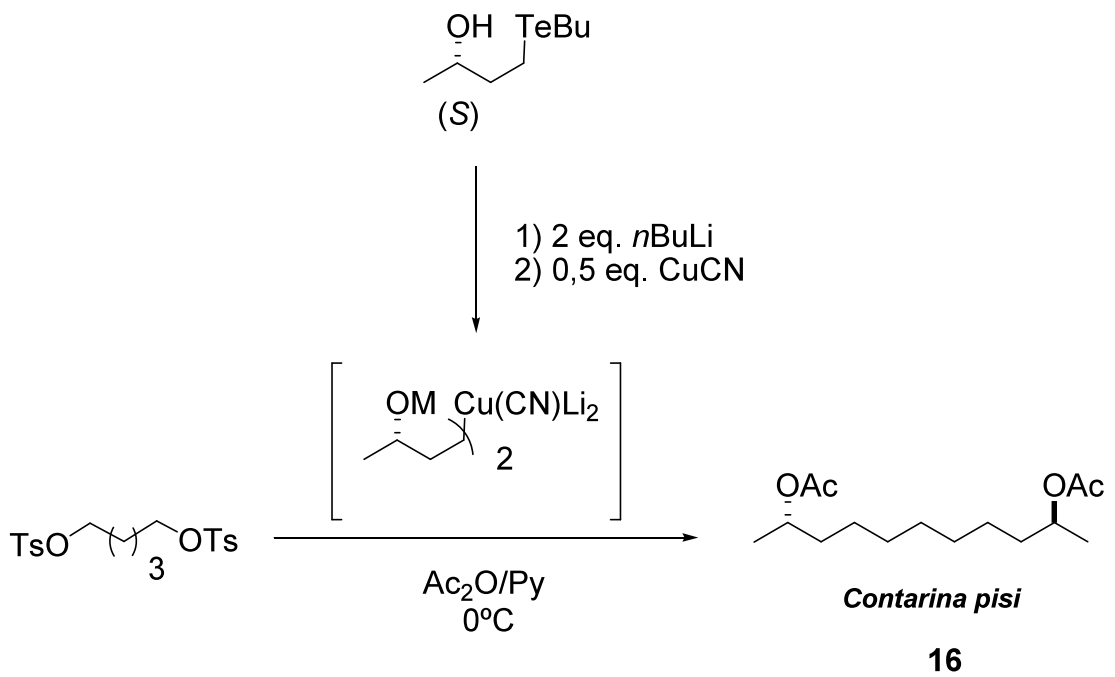
Uma outra aplicação para os cupratos de ordem superior foi utilizada em nosso grupo de pesquisa na síntese de alguns feromônios de insetos, tais como *Mayetiola destructor* (**14**), *Drosophila mulleri* (**15**) e *Cantarinia pisi* (**16**) (Esquemas 1.8 e 1.9).¹²

¹² Ferrarini, R. S.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron: Assymetry* **2009**, *20*, 2043.

Esquema 1.8



Esquema 1.9

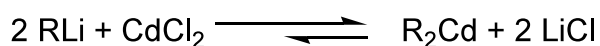


1.1.3. Troca metal/metal ou transmetalização

A preparação de cianocupratos de ordem superior pela adição de dois equivalentes de alquil-lítio sobre CuCN confere ótima reatividade ao sistema, mas, em muitos casos permite apenas a preparação de reagentes de organocobre relativamente não funcionalizados.¹³ A preparação de reagentes de organo cobre através das reações de troca metal/metal surgiu como um método interessante para a obtenção de cianocupratos mais funcionalizados.¹⁴

A reação de troca metal/metal ou transmetalização baseia-se na diferença da eletronegatividade dos metais envolvidos na reação.¹⁴ A transmetalização é definida como um processo de transferência do ligante de um composto organometálico para um metal proveniente de um sal metálico, em que o equilíbrio se desloca no sentido da formação do composto organometálico que possui o metal mais eletronegativo, como exemplificado no esquema 1.10.

Esquema 1.10



$$E = 1,0 \text{ (Li)}$$

$$E = 1,7 \text{ (Cd)}$$

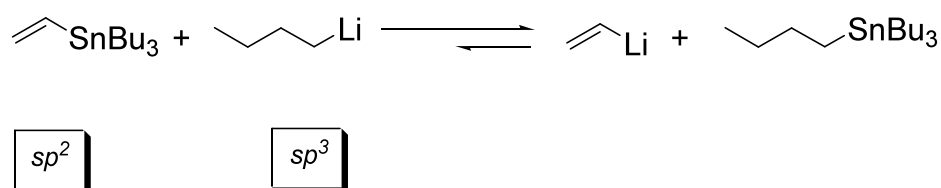
Já a transmetalização entre dois compostos organometálicos não é somente baseada na eletronegatividade dos metais envolvidos,¹⁴ mas também na eletronegatividade dos dois ligantes dos organometálicos. Neste caso, ela consiste na troca desses ligantes, em que o equilíbrio se desloca no sentido da formação do

¹³ (a)Bertz, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5470. (b)Hwang, C. S.; Power, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6409.

¹⁴ Wipf, P. *Synthesis* **1987**, 537.

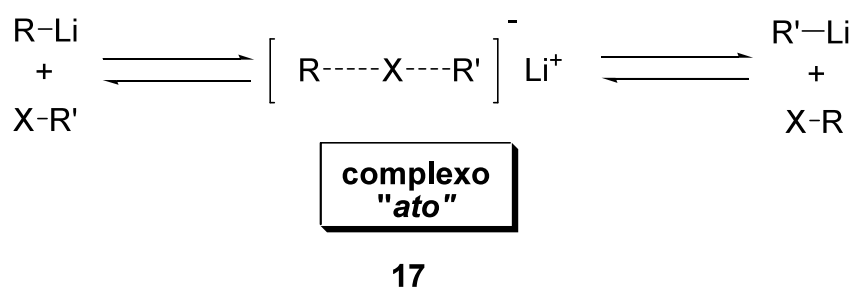
composto organometálico no qual o metal mais eletropositivo está ligado ao carbono mais eletronegativo. O esquema 1.11 mostra um exemplo desta reação em que se sabe que o lítio é mais eletropositivo do que o estanho.

Esquema 1.11



Uma das propostas sobre o mecanismo da reação de transmetalização envolve a formação do complexo “ato” **17**.¹⁵ Esse termo foi utilizado pela primeira vez por Wittig em 1958, para denominar complexos que contêm metais hipervalentes.¹⁶ Essa proposta consiste na formação de um complexo “ato” linear carregado, como descrito no esquema 1.12.

Esquema 1.12



¹⁵ Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Tetrahedron*, **1958**, 3, 91.

¹⁶ Wittig, G. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 65.

1.1.4. Reação de troca metal/telúrio

O primeiro composto orgânico de telúrio foi relatado por Whöler há mais de 150 anos, com a síntese do dietil telureto.¹⁷ Desde a sua descoberta até a metade do século XX, a química de compostos de telúrio fazia parte da “química dos elementos curiosos” e não despertava muito interesse na comunidade científica. Todavia, com o rápido desenvolvimento da química de selênio, esta atraiu a atenção para o potencial, ainda desconhecido de análogos de telúrio. Esse renovado interesse resultou em um aumento no número de publicações, as quais podem ser evidenciadas pelo grande número de artigos e livros publicados nessa área¹⁸ referentes tanto ao preparo dessa classe de compostos como à utilização dos teluretos.

A mais notável característica dos teluretos é a sua capacidade de efetuar reação de troca com um metal mais eletropositivo do que o átomo de telúrio ($E = 2,1$), ou seja, qualquer metal que possuir um valor de sua eletronegatividade menor que esse valor, na escala de Pauling, a princípio pode efetuar reação de troca com telúrio.

Existem várias reações relatadas na literatura que envolvem a troca entre telúrio e algum metal, dentre essas reações destacamos as reações de troca Te/Li,¹⁹ Te/Cu,²⁰ Te/Zn,²¹ Te/Al,²² Te/Mg²³ e mais recentemente, as reações de troca Te/Mn²⁴ (Esquema 1.13).

¹⁷ Whöler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1840**, 35, 111.

¹⁸ (a) Petragani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1613. (b) Comasseto, J. V.; Guarezemini, A. S. Compounds with One Saturated Carbon-Heteroatom Bond: Sulfur, Selenium, and Tellurium. Product Class 31: Alkanetellurols. In: N. Kambe. (Org.). *Science of Synthesis. Methods of Molecular Transformations*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, **2008**, v. 39.31, p. 1137-1138.

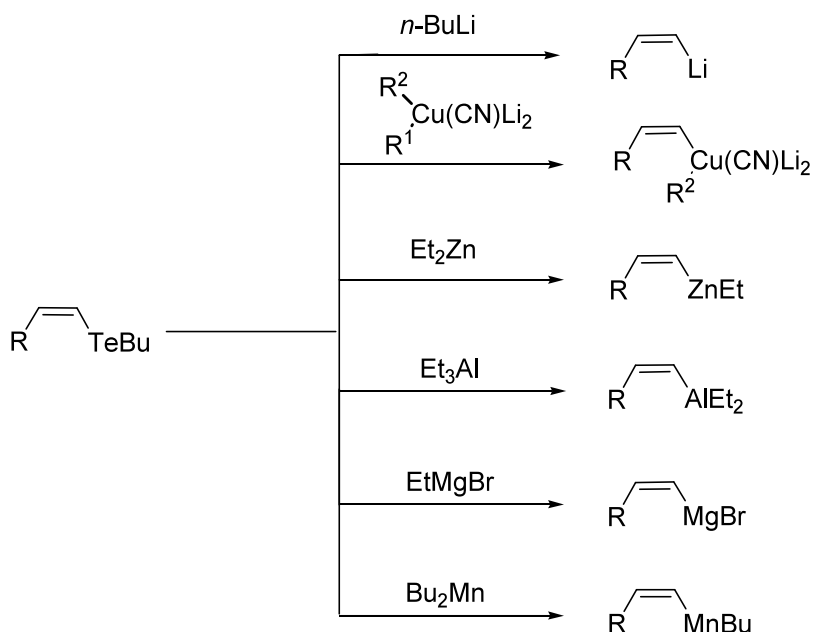
¹⁹ Barros, S. M.; Comasseto, J. V.; Berriel, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7353.

²⁰ Comasseto, J. V.; Berriel, J. N. *Synth Commun.* **1990**, 20, 1681.

²¹ Terao, J.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4741.

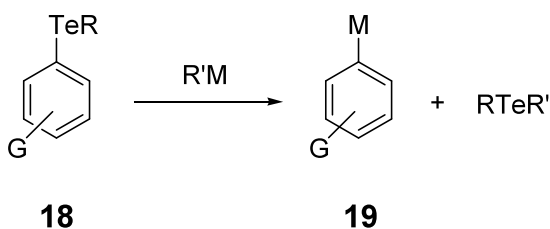
²² Terao, J.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Synlett* **1996**, 779.

Esquema 1.13



De forma análoga, os teluretos arílicos **18** podem ser utilizados como precursores de compostos organometálicos aromáticos **19**. Os mesmos podem sofrer reação de troca metal/telúrio para gerar compostos organometálicos substituídos, surgindo como uma alternativa atraente diante do uso de haletos de arila para a mesma finalidade (Esquema 1.14).²⁵ Reações de troca com metal envolvendo teluretos arílicos foram bem menos exploradas.

Esquema 1.14



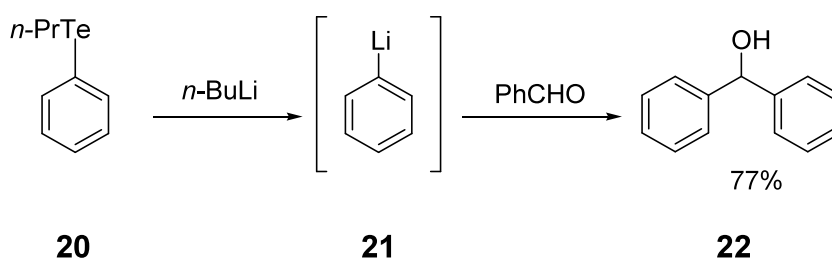
²³ Xu, Q.; Huang, X.; Ni, J, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2981.

²⁴ Silva, M. S.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Article in press.*

²⁵ Sugimoto, O.; Sudo, M.; Tanji, K. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2133.

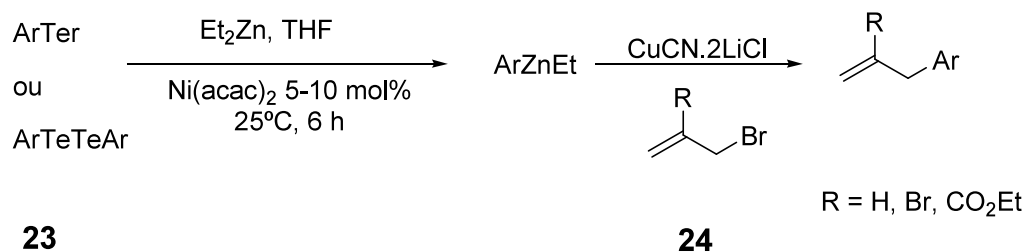
Um exemplo de troca Te/Li envolvendo compostos arílicos de telúrio foi realizada por Sonoda e colaboradores,²⁶ que submeteram o telureto **20** à reação com *n*-BuLi, levando ao fenetil lítio (**21**). Este reagente foi capturado *in situ* por benzaldeído, levando ao difenil metanol (**22**) em bons rendimentos (Esquema 1.15).

Esquema 1.15



Uma das primeiras trocas telúrio/zinco envolvendo espécies arílicas de telúrio foi descrita por Engman e Knochel,²⁷ em que a troca ocorria com dietilzinco, catalizada por níquel. O reagente de arilzinco **23** era, então, transmetalado com CuCN.LiCl, e o cuprato gerado realizava substituição nucleofílica em brometos de alila **24** (Esquema 1.16). Este é o primeiro trabalho que relata a formação, mesmo que indiretamente, de cianocupratos arílicos a partir de teluretos arílicos.

Esquema 1.16

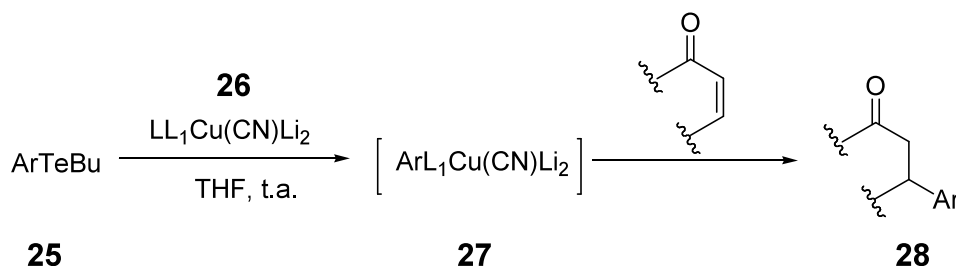


²⁶ Hiio, T.; Kambe, N.; Ogawa, A.; Miyoshi, N.; Murai, S.; Sonoda, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1187.

²⁷ Stüdemann, T.; Gupta, V.; Engman, L.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1005.

Os teluretos arílicos também podem sofrer reações de troca telúrio/cobre, levando à formação de aril cianocuprato, por exemplo, e esses podem ser aplicados em diversas reações. Uma aplicação dessa troca telúrio/cobre foi realizada pelo nosso grupo de pesquisa, na qual o telureto arílico **25** sofre uma reação de troca com o cianocuprato de ordem superior **26**, formando a nova espécie de cuprato **27**; esta espécie é capturada por uma enona levando à formação de um produto de adição tipo Michael **28** em bons rendimentos (Esquema 1.17).²⁸

Esquema 1.17



1.1.5. Teluretos nitrogenados

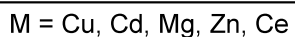
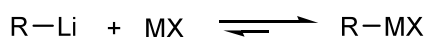
Compostos orgânicos de lítio encontram-se entre os compostos organometálicos mais usados em síntese orgânica.²⁹ Esses compostos podem ser utilizados diretamente na formação de ligações carbono-carbono ou podem ser transformados via transmetalção em espécies organometálicas de outros elementos mais eletronegativos do que o lítio. Uma vez que este elemento é o menos eletronegativo entre aqueles com interesse sintético, sua preparação

²⁸ Castelani, P.; Luque, S.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4473.

²⁹ (a) Chinchilla, R.; Nájera, R.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3139. (b) Wu, G.; Huang, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2596.

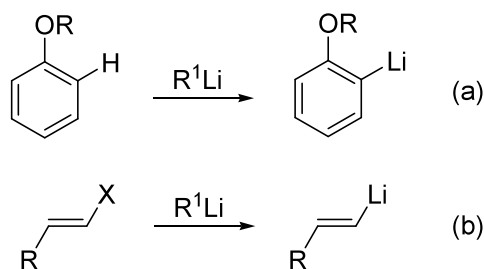
representa o acesso a praticamente qualquer uma dessas espécies organometálicas representadas no esquema 1.18.

Esquema 1.18



Em vista do grande potencial sintético dos compostos organolítios, vários métodos são disponíveis atualmente para a preparação desses compostos com estruturas mais complexas. Entre os métodos mais utilizados, mencionamos a reação de desprotonação de compostos contendo H ácidos, *orto*-metalação direta (Esquema 1.19 a), e a reação de troca halogênio-lítio ou lítio-metalóide (Esquema 1.19 b). Em ambos os casos são utilizados compostos organolítios comerciais.

Esquema 1.19

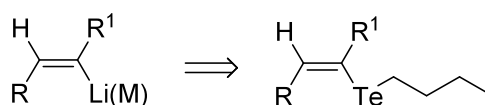


Nesta importante classe de compostos organometálicos amplamente utilizados em síntese orgânica, podemos destacar os compostos organolítios funcionalizados, pois em reação com eletrófilos produzem não só uma nova ligação carbono-carbono, mas também transferem ao eletrófilo a funcionalidade nele

contida. Essa ferramenta sintética permite a preparação de uma ampla variedade de moléculas polifuncionalizadas em um número reduzido de etapas sintéticas.^{29a} Por isso, nos últimos anos, um grande esforço tem sido voltado ao desenvolvimento e aplicação de reagentes organolítios com variados tipos de funcionalidades.

Uma alternativa bastante vantajosa à reação de troca halogênio-lítio ou lítio-metalóide, descrita na reação (b) do esquema 1.19, consiste no uso de compostos orgânicos de telúrio. A reação de troca Te/Li é a mais rápida entre as reações de troca entre compostos de alquil-lítio comerciais e compostos organometálicos.^{30,31} O subproduto desta reação, o ditelureto de dibutila, além de ser quimicamente inerte às espécies organometálicas presentes, é facilmente removido do meio reacional, o que não ocorre quando usamos compostos de estanho. Outros fatores, tais como a elevada régio e estereosseletividade das reações de preparação de teluretos vinílicos, fizeram com que essa rota para compostos organolítios fosse muito explorada para preparação de espécies organometálicas (Esquema 1.20).^{18,32}

Esquema 1.20



M = CuX, ZnX, Mg

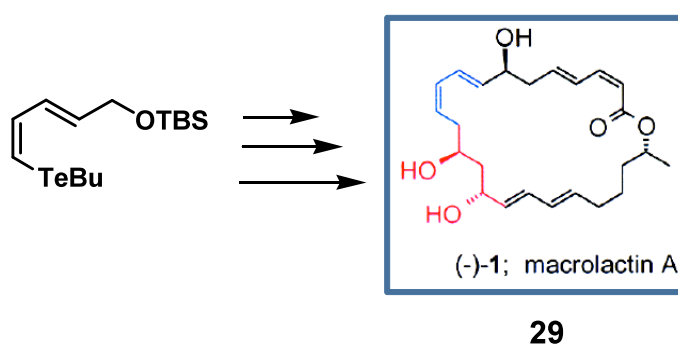
³⁰ (a) Reich, H. J.; Green, D. P.; Phillips, N. H.; Borst, J. P.; Reich, I. L. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1992**, *67*, 83. (b) Reich, H. J.; Bevan, M. J.; Gudmundsson, B. Ö.; Puckett, C. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3436.

³¹ Revisão recente sobre a reação de troca Te/Li, ver: (a) Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2008**, *183*, 939. (b) Wendler, E.; Dos Santos, A. A. *Synlett* **2009**, 1034.

³² (a) Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. E. *Aldrichimica Acta* **2000**, *33*, 66. (b) Zeni, G.; Lüdtkke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032.

Teluretos vinílicos são intermediários sintéticos interessantes que podem ser utilizados em sínteses totais de moléculas bioativas, como a da macrolactona A (**29**) (Esquema 1.21),³³ que é um metabólito secundário isolado de uma bactéria que vive no fundo do mar. Essa molécula apresenta significativa atividade antiviral e atividade anticâncer comprovada.

Esquema 1.21



Ao contrário dos teluretos vinílicos, os alquílicos funcionalizados foram muito pouco explorados sob o aspecto da metodologia sintética. Essa falta de dados sobre essa classe de compostos deve-se, principalmente, a comentários inexatos encontrados na literatura sobre sua instabilidade diante do ar e da luz, bem como ao seu odor desagradável.³⁴

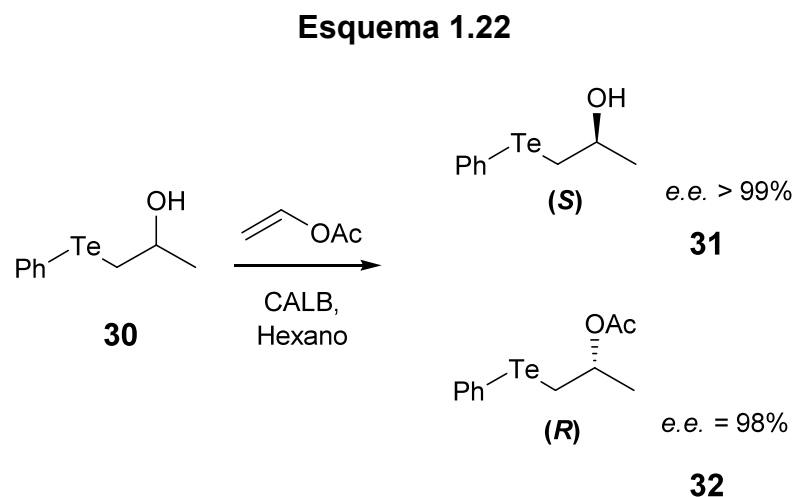
Em trabalhos recentes de nosso laboratório, uma série de teluretos alquílicos foram eficientemente preparados e convenientemente empregados em síntese orgânica.³⁵ Dentre essas aplicações, podemos destacar a resolução enzimática de

³³ Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664.

³⁴ Dos Santos, A. A.; Castelani, P.; Bassora, B. K.; Fogo Junior, J. C.; Da Costa, C. E.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9173.

³⁵ Rahmeier, L. H. S.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1997**, *16*, 651.

teluroálcoois **30**,³⁶ a qual fornece os respectivos enantiômeros **31** e **32** com excelentes enantiosseletividades (> 99%), como mostrado no esquema 1.22.



Teluroálcoois e seus derivados **33** e **34**, desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa, também vêm sendo empregados em reações de troca Te/Li com *n*-BuLi comercial.³⁷ Tais compostos tiveram sua aplicabilidade sintética demonstrada na preparação da (*S*)-valerolactona (**35**),³⁸ (+/-)-frontalina (**36**)³⁹ e (+)-(endo)-brevicomina (**37**), que são feromônios, como pode ser visto na análise retrossintética do esquema 1.23.

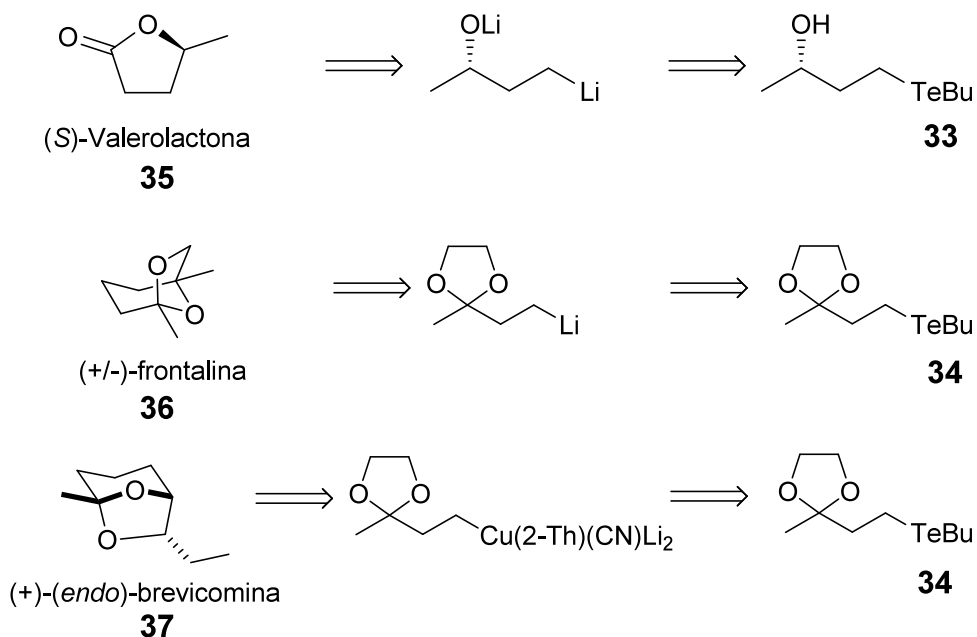
³⁶ Dos Santos, A. A.; Da Costa, C. E.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2252.

³⁷ (a) Princival, J. L.; Barros, S. M. G.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4423. (b) Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 11.

³⁸ Dos Santos, A. A.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; Barros, S. M. G.; Neto, J. E. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5167.

³⁹ Dos Santos, A. A.; Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8933.

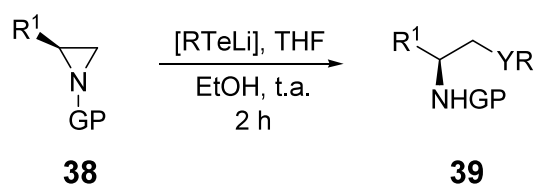
Esquema 1.23



Tendo em vista o sucesso obtido pelo nosso grupo na reação de troca Te/Li formando intermediários dianiônicos, resolvemos empregar essa mesma metodologia para gerar intermediários reativos contendo nitrogênio em vez de oxigênio como heteroátomo, fazendo a captura com diversos eletrófilos e levando à formação de produtos funcionalizados com o grupamento amino.

Com base no trabalho publicado em nosso laboratório,⁴⁰ no qual teluretos alquílicos **39** derivados do produto de abertura de anéis aziridínicos **38** foram tratados com diferentes nucleófilos de telúrio (Esquema 1.24), decidimos iniciar esse estudo envolvendo troca Te/Li dessas espécies.

⁴⁰ Vargas, F.; Comasseto, J. V. J. *Organomet. Chem.* **2009**, 694, 122.

Esquema 1.24

72-89%

Y = Te, Se, S

R = *n*-Bu, Ph, 2-ThR¹ = Bn, *i*-Pr, *i*-Bu, Me, H

GP = Boc, Ts

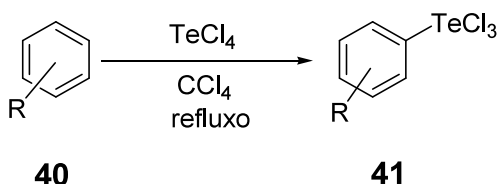
1.2. Resultados e discussão

1.2.1. Transformações de teluretos orgânicos em organometálicos reativos

Apesar de poucas transformações terem sido realizadas com teluretos arílicos, estes são potenciais precursores de compostos organometálicos, uma vez que são bastante estáveis. De fato, teluretos aromáticos podem levar a compostos arílicos de lítio por reação de troca com reagentes de alquil-lítio, como exemplificado por Sonoda.²⁶ A reação de troca desta classe de teluretos com cianocupratos de ordem superior também leva diretamente a reagentes de arilcobre sem a necessidade da pré-formação do arilítio, além de ter sido pouco explorada na literatura.²⁸

Um dos métodos utilizados para gerar os teluretos arílicos faz uso de seu precursor, que são os tricloreto de ariltelúrio **41**. Pela literatura, o método para a geração desses tricloreto utiliza tetracloreto de carbono, benzeno, dioxano ou CHCl_3 como solvente e exige uma temperatura de refluxo por um período de doze horas (Esquema 1.25).⁴¹

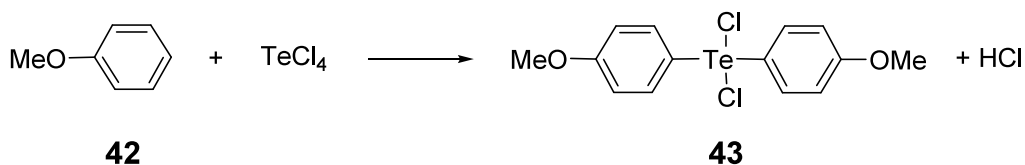
Esquema 1.25



⁴¹ Irgolic, K. Y.; Houben-Weyl-Methoden der Organischen Chemie, 4th Ed.; Georg Thieme: Stuttgart Germany, **1990**, vol. E12b.

Por utilizar tetracloreto de carbono, solvente tóxico e banido, foram estudadas em nosso laboratório outras condições para se obterem os tricloreto de ariltelúrio **41**. Bergman *et al.* mostrou a formação de dicloreto de diariltelúrio **43**, utilizando o composto aromático **42** como solvente. Como o composto aromático era empregado em excesso, não era observada a formação do tricloreto de ariltelúrio, pois este reagia novamente com outro composto aromático, levando apenas à formação de dicloreto de diariltelúrio **43** (Esquema 1.26).⁴²

Esquema 1.26



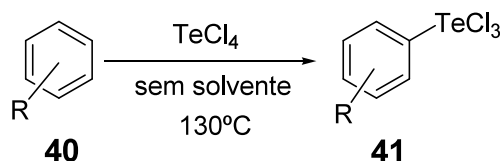
Baseado no trabalho de Bergman,⁴¹ verificamos a possibilidade da formação dos tricloreto de ariltelúrio **41** utilizando quantidades equimolares de tetracloreto de telúrio e do composto aromático **40**, sob aquecimento e na ausência de solvente;⁴³ destacamos também o tempo reacional baixo para a formação dessa espécie em apenas 3 minutos.

Desta maneira, os tricloreto de ariltelúrio **41** substituídos foram sintetizados reagindo-se tetracloreto de telúrio com diversos compostos aromáticos **40** ativados (Esquema 1.27).

⁴² Bergman, J. *Tetrahedron* **1972**, 28, 3323.

⁴³ Cunha, R. L. O. R.; Omori, A. T.; Castelani, P.; Toledo, F. T. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3631.

Esquema 1.27



41a) 4- OMe,
41b) 4- OEt,
41c) 3-OMe, 4-OMe

O término da reação é observado quando não há mais a liberação de HCl gasoso e também pela precipitação do produto no meio reacional, sólido de cor amarelada.

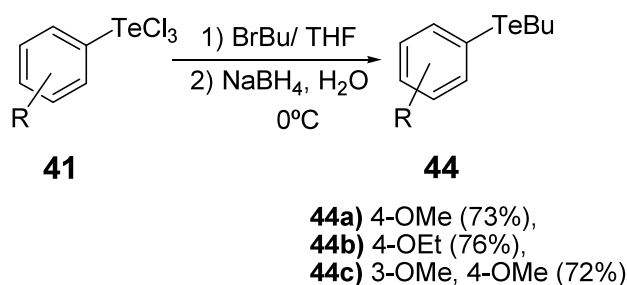
Uma característica interessante dessa reação de substituição eletrofílica aromática com tetracloreto de telúrio é a formação exclusiva do tricloreto de telúrio *para*-substituído, não sendo observado o isômero *orto*.

A realização dessa reação sem o uso de solvente tóxico apresentou outra vantagem, a diminuição do tempo reacional. Tal reação ocorreu, em média, em três minutos, ao contrário da reação descrita anteriormente, que levava horas para ocorrer. Vale destacar que esse método só é válido para sintetizar tricloreto de ariltelúrio ativado; para outros tipos de teluretos, outros métodos sintéticos devem ser empregados.

Sem prévia purificação, os tricloreto de ariltelúrio **41** foram reduzidos com NaBH_4 na presença de 1-bromobutano, sendo imediatamente alquilados, gerando os teluretos aromáticos *para*-substituídos **44**. Este método de redução para a formação de teluretos aromáticos foi desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa e já está

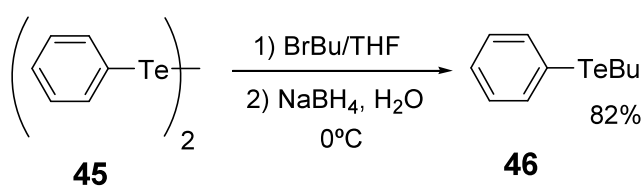
relatado na literatura.⁴⁴ Os teluretos **44a-c** foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e obtidos em bons rendimentos globais (Esquema 1.28).

Esquema 1.28



Para a obtenção do butiltelanilbenzeno (**45**), que é um telureto arílico não ativado, o método utilizado foi a redução do difenil ditelureto (**45**) utilizando para esse fim, borohidreto de sódio, e posterior alquilação usando 1-bromobutano como agente alquilante (Esquema 1.29).⁴⁵

Esquema 1.29

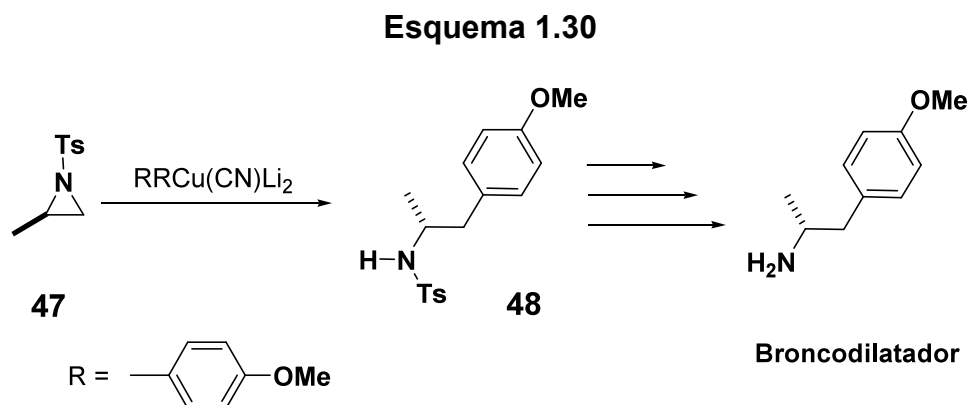


A abertura de *N*-tosilaziridinas **47** por aril cianocupratos de ordem superior leva a estruturas análogas às anfetaminas **48** (Esquema 1.30), as quais possuem estruturas químicas básicas de *beta*-fenetilamina, que apresentam atividades farmacológicas interessantes, tais como: estimulante, hipertérmico, broncodilatador

⁴⁴ Chieffi, A.; Menezes, P. H.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1997**, *16*, 809.

⁴⁵ Petraghani, N.; Torres, L.; Wynne, K. J. *J. Organometallic Chem.* **1975**, *92*, 185.

entre outras,⁴⁶ estimulando o sistema nervoso central através da intensificação da nora-adrenalina.



A fim de demonstrar a aplicabilidade desse método, usando teluretos arílicos preparados em nosso laboratório, decidimos testar a reação de troca telúrio/cobre, levando à formação de compostos arilcobre, gerados a partir de reagentes de organocobre, e submete-los a reações de abertura de anéis aziridínicos.

Desta forma, demos sequência ao nosso trabalho com a síntese de diversos anéis aziridínicos com o tosil como protetor.

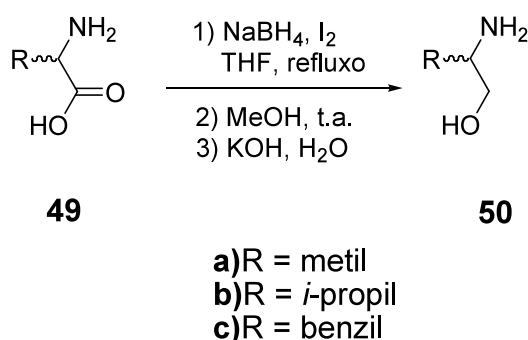
As aziridinas utilizadas como eletrófilos nas reações com os cupratos de ordem superior possuem quiralidade. Tal quiralidade provém dos materiais de partida que foram usados para a síntese dessas moléculas, ou seja, para sintetizar as aziridinas foram empregados aminoácidos, que são moléculas quirais e economicamente viáveis. Vale destacar que o centro quiral presente nos aminoácidos de partida são mantidos na molécula final.

Inicialmente, os aminoácidos **49a-c** foram reduzidos com NaBH_4 na presença de I_2 , utilizando como solvente THF, formando os aminoálcoois **50a-c**. Esta reação

⁴⁶ Gonzealez-Sabín, J.; Gotor, V.; Bobello, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 1315.

consiste em gotejar lentamente iodo molecular dissolvido em THF em uma suspensão do aminoácido de interesse e de borohidreto de sódio. Após a adição completa, a mistura é aquecida a refluxo por um período de dezoito horas. Terminado esse período, a reação foi extraída e os aminoálcoois **50a-c** foram purificados por destilação horizontal levando aos produtos de interesse em cerca de 70% de rendimento (Esquema 1.31).⁴⁷

Esquema 1.31



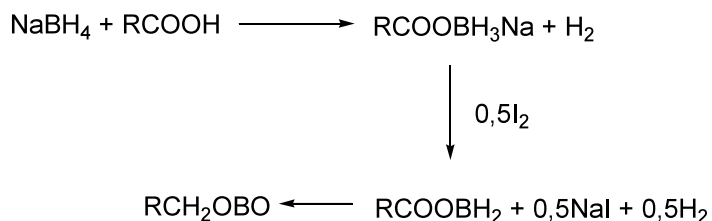
Esse procedimento permite a redução de ácidos carboxílicos para álcoois em condições mais brandas, visto que outros métodos empregam, por exemplo, LiAlH_4 e outros reagentes de boro em condições mais drásticas.⁴⁸ Sabe-se que NaBH_4 não é capaz de reduzir ácidos carboxílicos para álcoois, em vista disso utiliza-se I_2 , que permite a redução em condições brandas, conforme mostrado no esquema 1.32.⁴⁹

⁴⁷ McKennon, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568.

⁴⁸ Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron* **1992**, *33*, 5517.

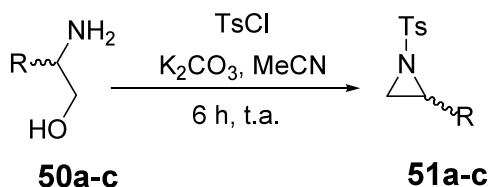
⁴⁹ Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5964.

Esquema 1.32



Os aminoálcoois **50a-c** obtidos através desse método foram submetidos à reação de tosilção, com posterior ciclização para obtenção das aziridinas **51a-c**, *one-pot* (Esquema 1.33).⁵⁰

Esquema 1.33



51a R = metil (racêmico), 60%

51b R = *i*-propil (S), 68%

51c R = benzil (S), 53%

Nessa reação, cloreto de tosil foi adicionado aos poucos, à temperatura ambiente, em uma mistura de carbonato de potássio, o aminoálcool de interesse em acetonitrila, deixando reagir por seis horas. Após a extração, foi feita a purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel e obtidos os produtos em bons rendimentos.

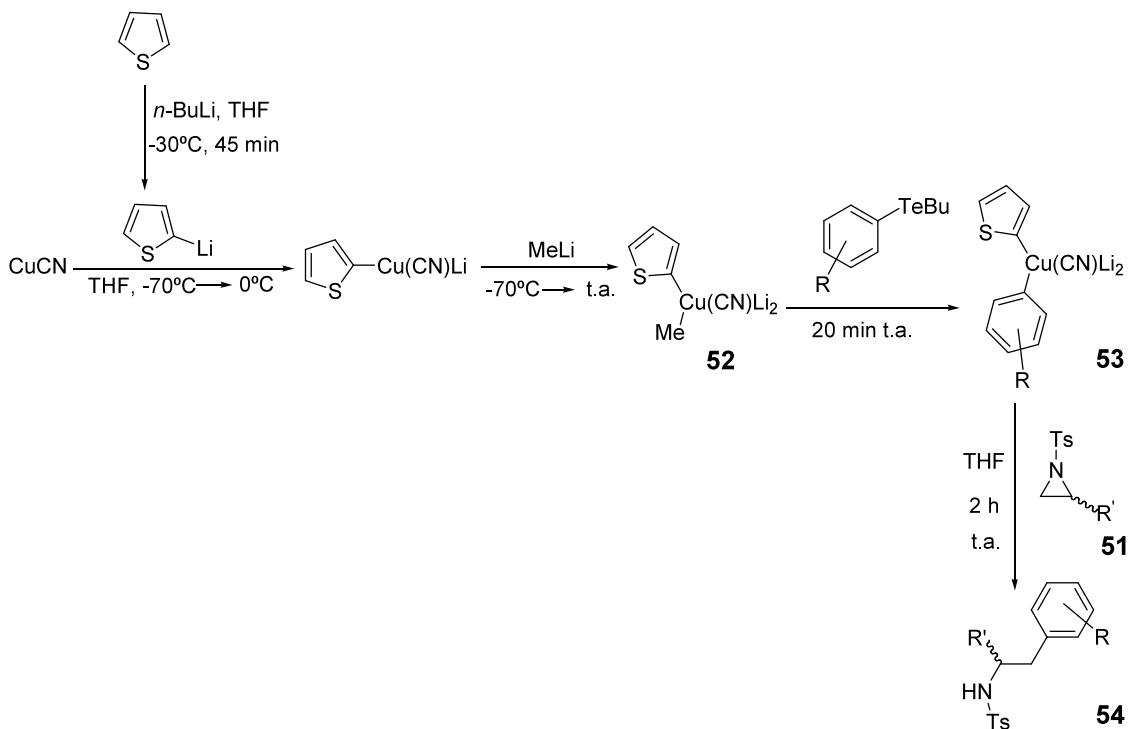
Essa reação é tecnicamente mais simples de ser realizada, visto que reduz o número de etapas sintéticas para apenas uma, evitando o uso de reagentes como piridina, utilizada em outros métodos.⁵¹

⁵⁰ Bieber, L. W.; Araújo, M. C. F. *Molecules*. **2002**, 7, 902.

Com base em trabalhos já realizados por nosso grupo,²⁸ os teluretos arílicos produzidos foram submetidos à reação de troca com cianocupratos de ordem superior.

A fim de demonstrar a aplicabilidade desse método, usando alguns dos teluretos arílicos preparados em nosso laboratório, os arilcupratos **53** formados por troca telúrio/cobre foram submetidos a reações de abertura de anéis aziridínicos **51** segundo o esquema 1.34.

Esquema 1.34



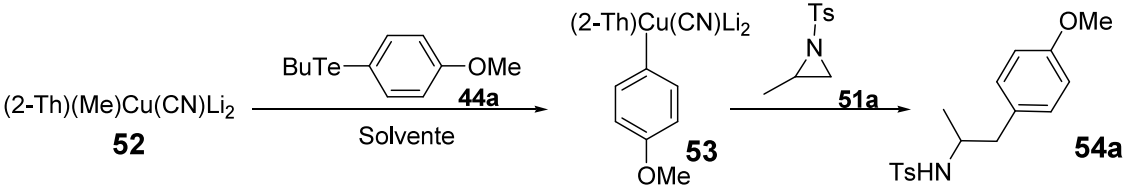
A reação apresentada no esquema 1.34 faz uso do grupo tienila como ligante intransferível no cianocuprato. Dessa maneira, usamos apenas um equivalente do telureto para gerar o cuprato **53**, evitando o desperdício de um segundo equivalente de telureto, o qual não seria transferido.

⁵¹ Argouarch, G.; Gibson, C. L.; Stones, G.; Sherrington, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3795.

Com os compostos **44a-c**, **46** (teluretos) e **51a-c** (aziridinas) em mãos, iniciamos algumas reações preliminares.

Como reação-modelo, empregamos a aziridina **51a** em presença de tienil aril cianocuprato de ordem superior **53** (1 equivalente) em THF, gerado pela reação de troca telúrio/cobre do telureto **44a** com o cianocuprato **52**. Destacamos nesse ponto que a reação de troca metal/metaloide ocorreu em um tempo de apenas 20 minutos. Após a adição da aziridina **51a** foi observada a formação do produto **54a** em apenas duas horas e trinta minutos (Tabela 1.1, entrada 1). Com base nessa reação, foram realizados diversos experimentos variando-se as condições reacionais, como solvente e proporções do cianocuprato, a fim de otimizar o rendimento (Tabela 1.1).

Tabela 1.1: Otimização da reação de abertura de anéis aziridínicos



Entrada	53 (equivalentes)	Solvente	Rendimento isolado (%)
1	1,0	THF	65 ^a
2	1,0	Et ₂ O	57 ^a
3	2,0	THF	88
4	1,5	THF	80
5	2,5	THF	88

^aNão foi consumida toda a aziridina.

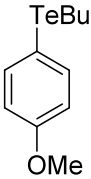

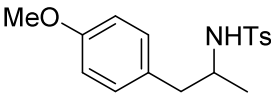
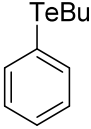

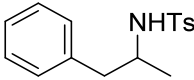
Quando nós realizamos essa transformação em éter etílico, foi observada a formação do produto **54a** em 57% de rendimento (Tabela 1.1, entrada 2), assim como na entrada 1 não houve o consumo total da aziridina **51a**, observado por CCD e posteriormente por CG-MS. O tratamento da aziridina com dois equivalentes do

aril cianocuprato de ordem superior **53** proveniente da troca telúrio/cobre (Tabela 1.1, entrada 3) forneceu o produto de abertura **54a** de interesse em 88% de rendimento, sendo observado o consumo total do eletrófilo. Ao variar a proporção do telureto **44a** utilizado para fazer o reagente de organocobre (Tabela 1.1, entradas 4 e 5), não foi possível observar um aumento significativo no rendimento isolado do produto de interesse.

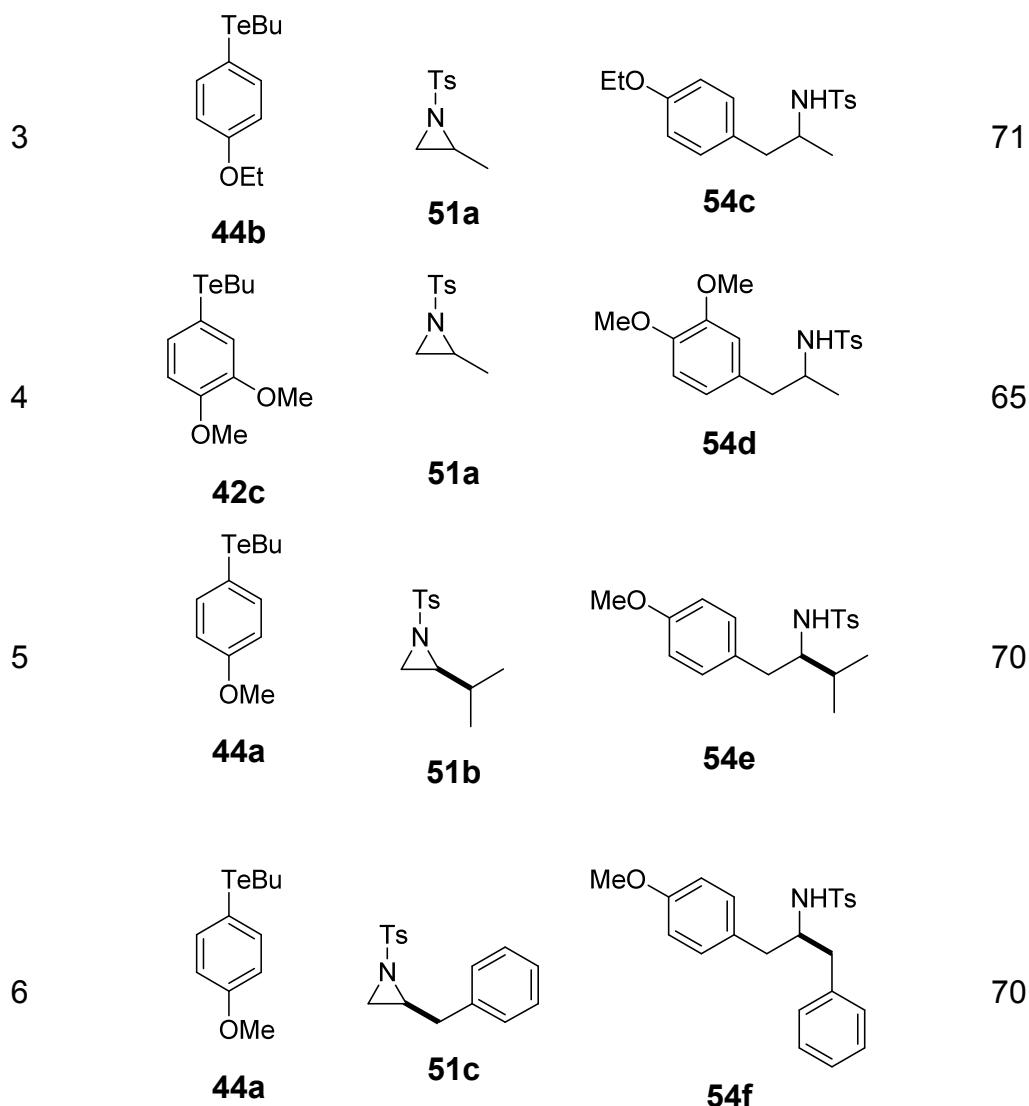
As reações de abertura de anéis aziridínicos por cianocupratos, já foram descritas,⁵² mas em nenhum desses trabalhos teluretos arílicos foram empregados como precursores dos cupratos.

Tendo obtido as melhores condições para a reação de abertura dos anéis aziridínicos, decidimos expandir o nosso método para abranger outros teluretos e também outras aziridinas e, dessa forma, analisar o alcance e as limitações desse processo (Tabela 1.2).

Tabela 1.2: Abertura das aziridinas e seus rendimentos.

Experimento	Telureto	Aziridina	Produto de Abertura ^a	Rendimento isolado (%)
1	 44a	 51a	 54a	88
2	 46	 51a	 54b	73

⁵² (a)Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701. (b)Church, N. J.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 151. (c)Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247. (d)Cunha, L. O. R. C.; Diego, D. G.; Simonelli, F.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2539.



^aO tempo decorrido para a abertura das aziridinas foi de duas horas e trinta minutos.

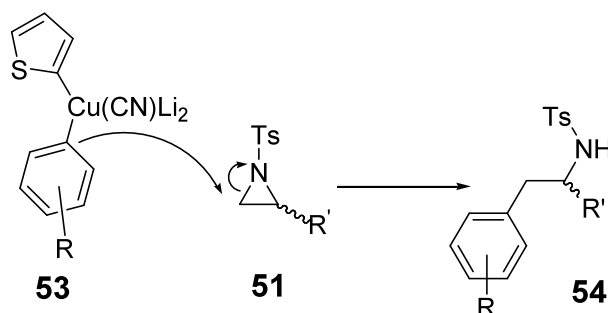
Quando foi realizada a reação com o telureto **46** na presença da aziridina **51a** (Tabela 1.2, entrada 2), foi observado o consumo total da aziridina em duas horas e trinta minutos, levando ao produto de interesse **54b** em 73% de rendimento. A utilização do telureto **44b** para fazer a troca telúrio/cobre, seguida da adição do eletrófilo **51a**, levou ao produto de abertura da aziridina **54c** em 71% de rendimento (entrada 3). A reação de transmetalização do butil-3,4-dimetoxi telureto (**44c**) com o cianocuprato **52** foi realizada à temperatura ambiente em 30 minutos. *N*-tosil aziridina **51a** em THF foi adicionada à mistura, e a reação de abertura de anel levou

à formação do derivado da fenetilamina **54d** em 65% de rendimento (entrada 4) após um período de duas horas e trinta minutos.

Para explorar o efeito das estruturas das *N*-tosil aziridinas nas reações desenvolvidas no esquema 1.34, nós empregamos o uso da aziridina quiral **51b** que possui um grupo isopropil para a síntese de fenetilamina assimétrica **54e**, a qual foi obtida em bom rendimento de 70% (entrada 5). O mesmo rendimento isolado foi obtido no produto **54f**, quando a reação foi feita com uma *N*-tosil aziridina que possui um grupo benzil na posição 2 **51c** (entrada 6). Ambas as reações (entradas 5 e 6) ocorreram com a retenção da configuração das respectivas (*S*)-aziridinas de partidas **51b** e **51c**.

Nos casos estudados, observamos a formação de um único produto, como esperado, referente a um único regioisômero correspondente ao ataque nucleofílico ao carbono menos substituído (Esquema 1.35).

Esquema 1.35

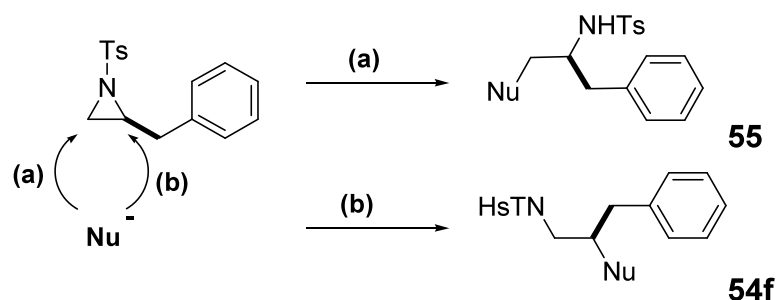


1.2.2. Caracterização dos produtos de abertura

No intuito de certificar a presença de um único produto de abertura referente ao regioisômero correspondente ao ataque nucleofílico ao carbono menos impedido, algumas considerações serão feitas a respeito das análises das mesmas.

Considerando a *N*-tosil aziridina **51c**, a princípio existem duas posições suscetíveis ao ataque nucleofílico, posição (a) e posição (b), levando à formação de dois produtos, **55** e **54f**, respectivamente (Esquema 1.36).

Esquema 1.36



Formulando os espectros de RMN para o núcleo de hidrogênio, podemos analisar as multiplicidades dos hidrogênios do carbono terciário formado na abertura do anel aziridínico. Caso o nucleófilo ataque o anel no lado mais substituído, isso levará à formação do produto **54f**, ou seja, uma sulfonamida primária (Esquema 1.36, b), e a multiplicidade esperada, para o centro terciário, será um quinteto de integral um. Agora, se o ataque ocorrer do lado menos impedido formando a sulfonamida secundária **55** (Esquema 1.36, a), a multiplicidade esperada para o hidrogênio ligado ao carbono terciário será representada como um sexteto de integral um. Analisando o espectro de RMN ¹H, observamos a formação de um único sinal correspondente ao ataque no carbono menos substituído (Esquema 1.36, b), como esperado (Figura 1.4).

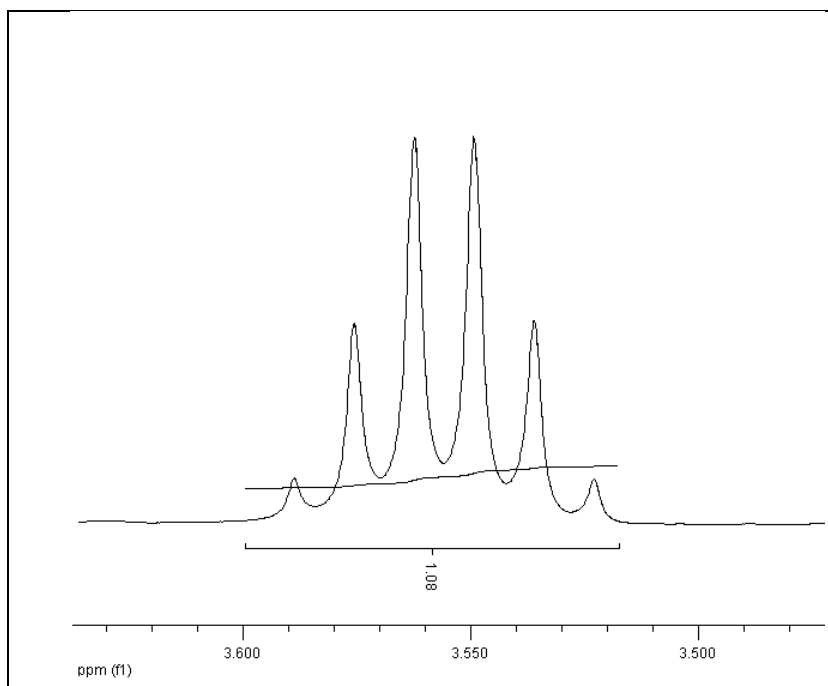


Figura 1.4 Multiplicidade esperada no espectro de RMN ^1H .

A fim de caracterizar o composto **54f** como um todo, observamos que o produto de abertura possui um centro estereogênico definido, de conformação estrutural (S). Os hidrogênios ligados aos carbonos adjacentes a esse centro, por esse motivo, são diasterotópicos, ou seja, eles são diferenciáveis frente a um campo eletromagnético. Considerando a figura 1.5, temos dois pares de hidrogênios diasterotópicos representados por Ha, Ha' e por Hb, Hb'.

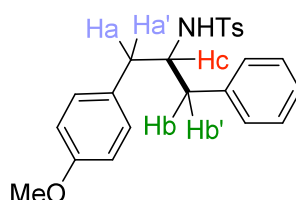


Figura 1.5 Hidrogênios diasterotópicos.

Pela figura 1.5, vemos que existe uma constante de acoplamento, por serem hidrogênios diasterotópicos, entre Ha e Ha', e cada um desses hidrogênios possui

uma constante de acoplamento com o hidrogênio presente no centro estereogênico, Hc. Esses acoplamentos aparecem no diagrama de Pascal sob a forma de um duplo dubleto de constantes $J = 14,0$ Hz e $J = 7,0$ Hz, como mostrado na figura 1.6.

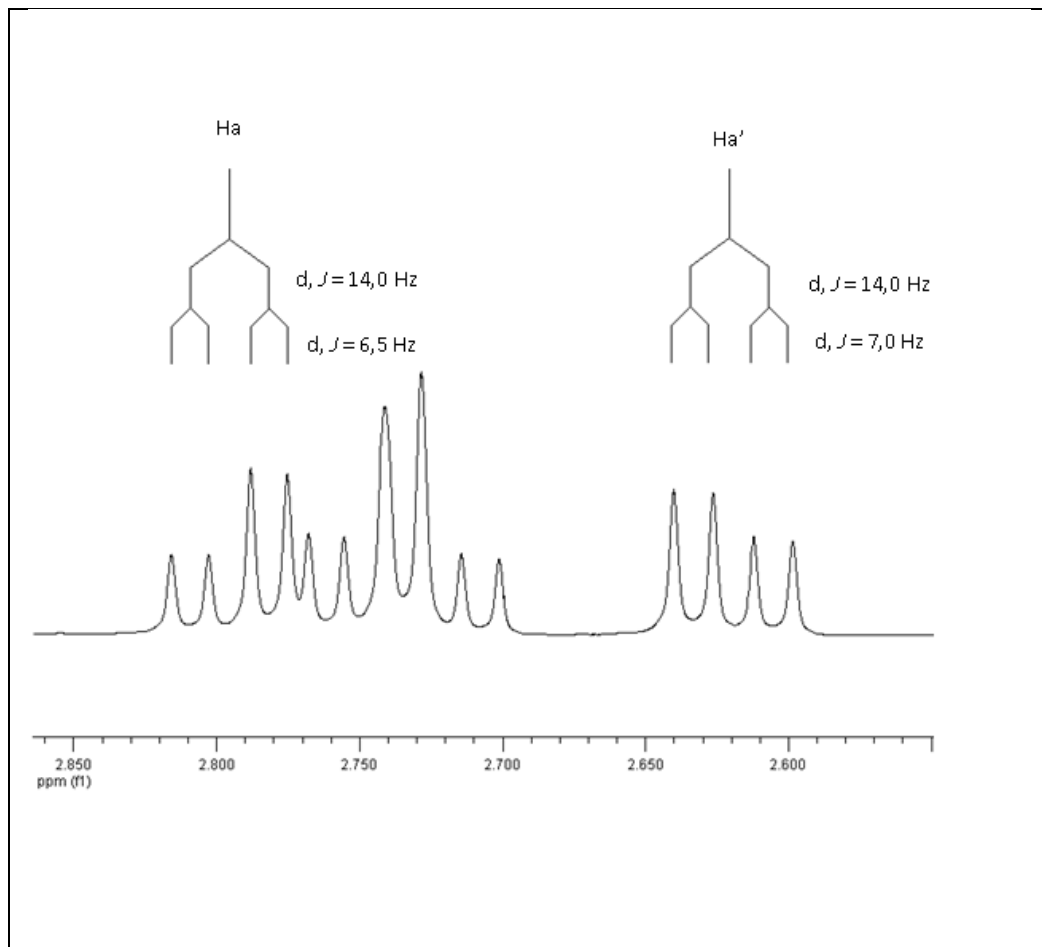


Figura 1.6 Diagrama de Pascal referente aos hidrogênios Ha e Ha'.

O mesmo pode ser concluído em relação aos hidrogênios Hb e Hb', os quais possuirão uma constante de acoplamento entre si da ordem de 13,5 Hz e acoplarão, ambos, com o hidrogênio Hc do centro estereogênico com uma constante de 6,5 Hz, aparecendo como um duplo dubleto no diagrama de Pascal. Porém, como os deslocamentos químicos são próximos, os sinais correspondentes acabam se sobrepondo (Figura 1.7).

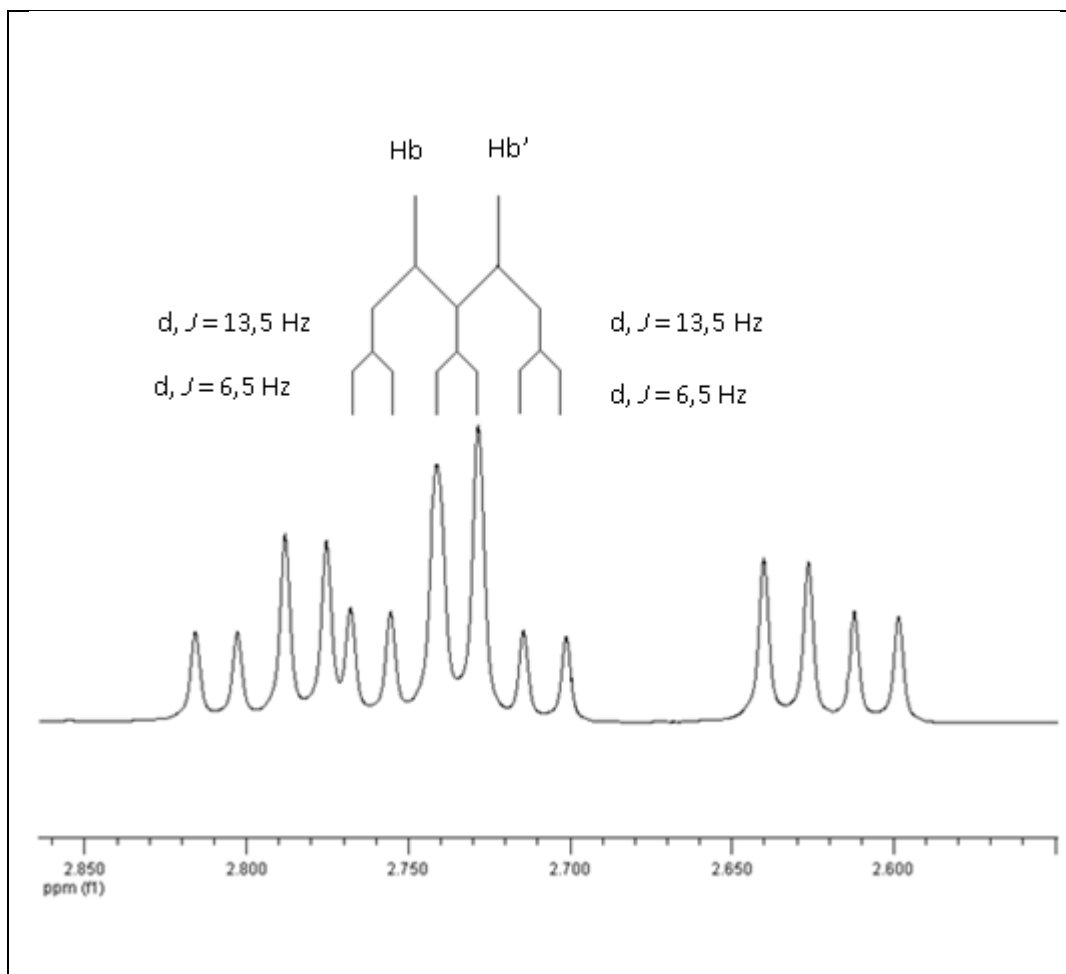


Figura 1.7 Diagrama de Pascal referente aos hidrogênios Hb e Hb'.

A presença do produto também foi comprovada por espectrometria de infravermelho, por microanálise e por espectrometria de massas, a qual apresentou uma fragmentação interessante **56**, m/z 274, que ajuda a confirmar que ocorreu a adição no carbono menos impedido da aziridina (Figura 1.8).

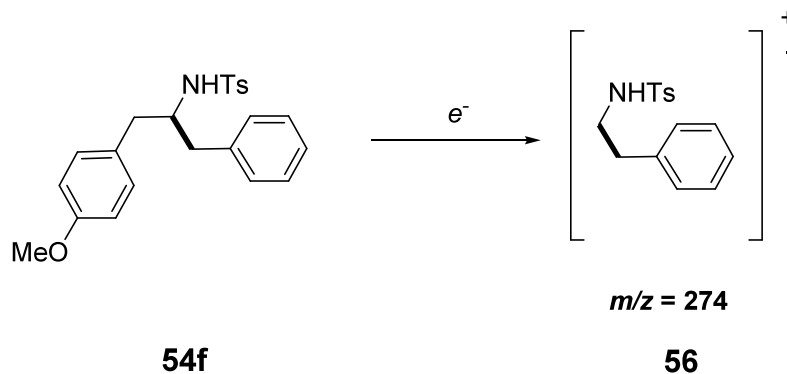


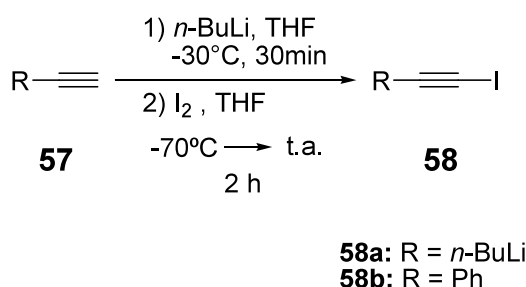
Figura 1.8 Fragmentação observada via CG-MS.

1.2.3. Abertura de *N*-tosil aziridina por cianocupratos vinílicos

Após a realização das reações de abertura de aziridinas por cianocupratos de ordem superior, gerados a partir de teluretos arílicos, partimos para o estudo da abertura dessas mesmas aziridinas, empregando teluretos *Z*-vinílicos e *Z*-enínicos.

Iniciamos o nosso estudo utilizando teluretos *Z*-enínicos, que foram preparados por meio de várias etapas (Esquemas 1.37-1.39).⁵³

Esquema 1.37

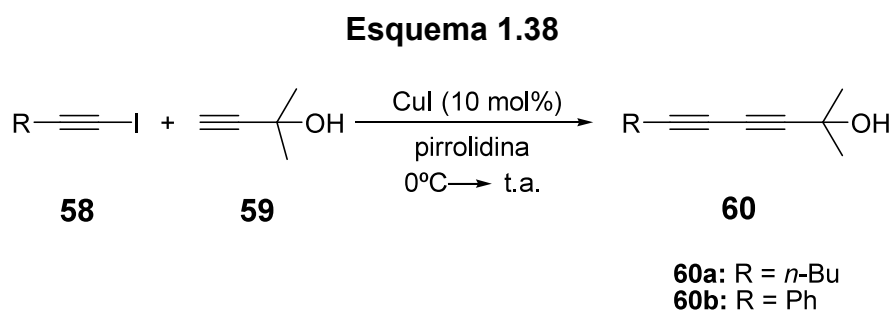


Nessa etapa reacional, o *n*-butil lítio atua abstraindo o próton ácido do alcino terminal **57** o que leva ao intermediário aniônico; esta espécie ataca uma molécula

⁵³ Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Organic Letters* **2001**, 3, 819.

de iodo levando à formação dos produtos de interesse **58a** e **58b**. Essas reações de iodação apresentaram bons rendimentos para o fenil acetileno (**58a**) e para o 1-hexino (**58b**) (84% e 92%, respectivamente), algumas vezes o produto obtido foi levado sem prévia purificação para a reação subsequente.

Na sequência, os produtos iodados **55a** e **55b** sofreram reações de acoplamento do tipo Cadiot-Chodkiewicz, utilizando CuI como catalisador (Esquema 1.38).⁵⁴

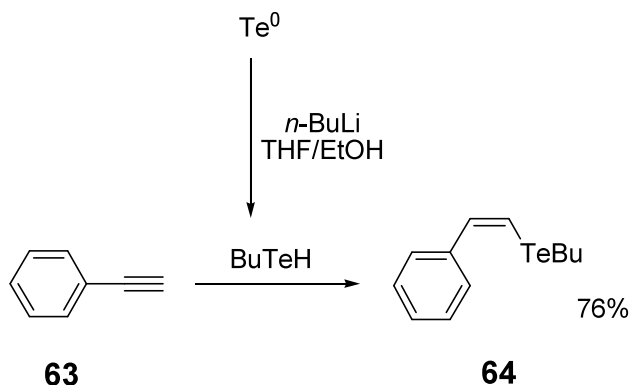


Nesta reação, o catalisador (CuI) é adicionado em pequenas porções, à temperatura de 0 °C em um sistema reacional que contém o alcino iodado **58** e o alcino terminal **59** usando como solvente pirrolidina, evitando, dessa maneira, a formação do produto de homoacoplamento. Os rendimentos obtidos nas reações de formação dos compostos **60a** e **60b** foram da ordem de 70%.

Para testar a influência do solvente no meio reacional, passamos a utilizar piperidina em vez de pirrolidina na etapa de acoplamento, e foi observado que a transformação ocorreu melhor quando a temperatura do meio reacional permaneceu a 0 °C durante todo o período reacional. No entanto, os rendimentos foram inferiores (45%).

⁵⁴ Alami, M.; Ferri, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2763.

Esquema 1.40

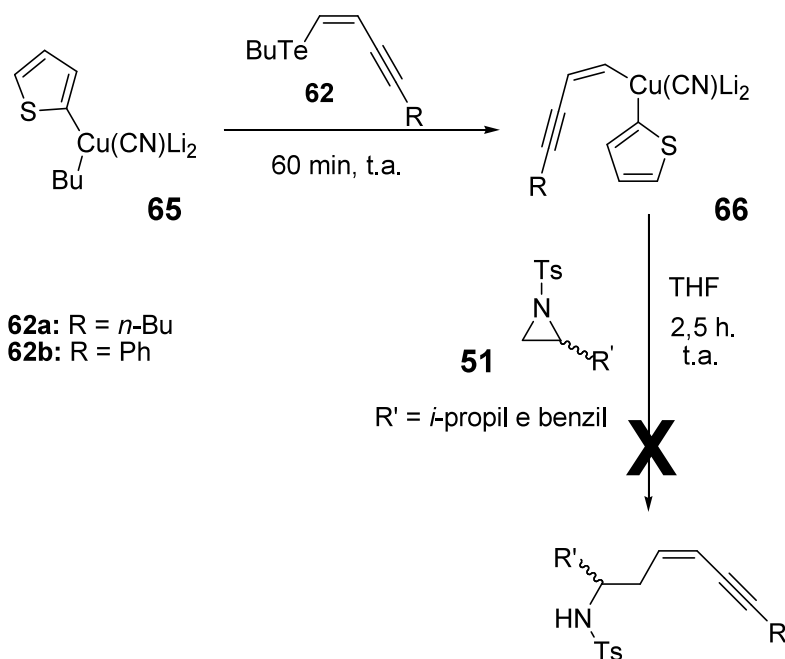


Esse método nos permite obter teluretos vinílicos **62a**, **62b** e **64** de isomeria exclusivamente Z, sendo essa reação importante para a síntese de moléculas que possuam esse tipo de geometria.^{32,33}

Os teluretos vinílicos obtidos foram submetidos a reações de troca telúrio/cobre com cianocupratos de ordem superior **65**.

A princípio, foi utilizada a mesma condição empregada com os teluretos arílicos (Esquema 1.34). Foi observado via cromatografia em camada delgada (CCD) que houve a troca entre o telúrio e o cobre, formando o cuprato **66** em um tempo de 60 minutos; porém, ao se adicionar a aziridina **51** dissolvida em THF, não foi observada a reação de abertura da mesma (Esquema 1.41).

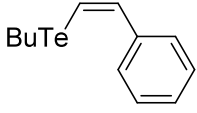
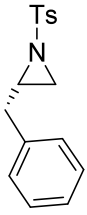
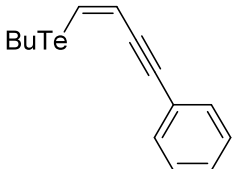

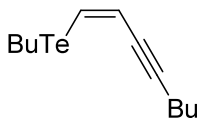
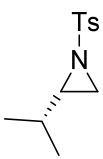
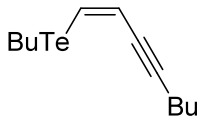
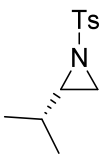
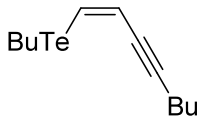
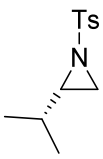
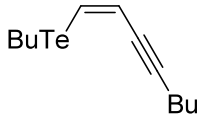

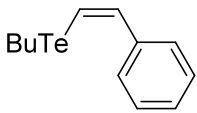
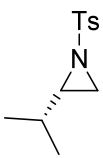
Esquema 1.41



Como a reação mostrada no esquema 1.41 não ocorreu utilizando as condições desenvolvidas para os teluretos aromáticos (Esquema 1.34), decidimos realizar algumas modificações em tal procedimento a fim de obter o produto de interesse. Os testes empregados para tentar obter o produto de abertura dos anéis aziridínicos pelos vinilcianocupratos de ordem superior estão apresentados na tabela 1.3.

Tabela 1.3: Solventes e aditivos empregados na reação de abertura de aziridinas por cianocupratos de ordem superior gerados usando teluretos Z-vinílicos.

Entrada	Telureto	Aziridina (solvente) ^a	Solvente	Aditivo	Rendimento isolado (%) ^b
1	 62a	 (THF)	THF	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	-

2	 64	 (THF)	THF	BF ₃ .Et ₂ O	-
3	 62b	 (THF)	THF	BF ₃ .Et ₂ O	-
4	 62a	 (Et ₂ O)	THF	-	Traços
5	 62a	 (Et ₂ O)	Et ₂ O	-	Traços
6	 58a	 (Et ₂ O)	Et ₂ O	BF ₃ .Et ₂ O	-
7	 62a	 (Et ₂ O)	THF	-	-
8	 64	 (Et ₂ O)	THF	-	-

^aAs aziridinas (2,5 mmol) foram diluídas em 5 mL do solvente antes de serem adicionadas ao meio reacional. ^bNão foi observada a formação dos produtos de interesse; apenas nas entradas 4 e 5 foram detectados via, CG-MS, o produto, o qual não foi purificado pois a mistura reacional apresentou-se complexa.

Inicialmente foram testados a reatividade dos teluretos sintetizados (**62a**, **62b** e **64**) diante da reação de troca telúrio/cobre e posterior adição do eletrófilo **51c** diluído em THF com o uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como aditivo (Tabela 1.3, entradas 1, 2 e 3). Em todos os casos ocorreu a troca do telureto com o cianocuprato de ordem superior em 60 minutos, porém, o novo cuprato formado não foi capaz de abrir o anel aziridínico **51c**.

Na entrada 4, o telureto **62a** reagiu com a espécie de cobre, formando o cuprato **66**, que com a adição da aziridina **51b** diluída em éter etílico levou à formação do produto de interesse em quantidades ínfimas, as quais foram detectadas apenas por GC-MS. O mesmo foi observado quando em vez de fazer a reação em THF, utilizou-se para este fim Et_2O como solvente, detectando o produto apenas via espectrometria de massas (Tabela 1.3, entrada 5).

Os experimentos restantes da tabela 1.3 (entradas 6, 7 e 8) foram realizados com o intuito de conseguir um produto de abertura isolado, empregando-se para isso $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (entrada 6) e mudando a aziridina que foi usada **51c** para ver se o problema não era inerente ao eletrófilo (entrada 7). Também mudamos o telureto **64** para ver se abertura do anel aziridínico não estava ocorrendo por causa do cuprato vinílico (entrada 8). Porém, em todos os casos estudados não foi possível isolar os produtos de interesse.

Por meio deste breve estudo envolvendo teluretos vinílicos **62** e **64**, observamos que esses compostos são reativos diante de cianocupratos de ordem superior (**65**), sofrendo troca telúrio/cobre, o que leva ao novo cuprato **66**. Porém, ao se adicionar aziridina ao meio reacional não foi observada a abertura desta. As CCD apresentaram no final da extração várias manchas, sendo difícil o isolamento de qualquer produto.

1.2.4. Síntese de β -teluro aminas

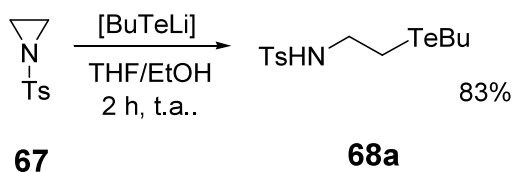
Como o enfoque deste trabalho foi a preparação de substratos funcionalizados com nitrogênio, decidimos que, em vez de utilizarmos o eletrófilo que contém esse grupo (**51**), usaríamos a funcionalização no nucleófilo, ou seja, o telureto em questão.

Com base no trabalho publicado em nosso laboratório⁴⁰ no qual teluretos alquílicos derivados do produto de abertura de anéis aziridínicos **39** foram tratados com diferentes nucleófilos de telúrio (Esquema 1.24), decidimos iniciar este estudo envolvendo a troca Te/Li dessas espécies.

Devido ao insucesso obtido com as reações de troca Te/Li envolvendo as β -teluro aminas **39** em experiências prévias⁴⁰ sobre a abertura de sistemas aziridínicos, planejou-se a síntese de compostos alquílicos de telúrio contendo nitrogênio a partir do aminoetanol. Assim, novas β -teluro aminas de cadeia linear, apresentando a estrutura geral (GPHNCH₂CH₂TeBu), foram sintetizadas e avaliadas como intermediários sintéticos na preparação de compostos organolítio *N*-funcionalizados através da reação de troca Te/Li.

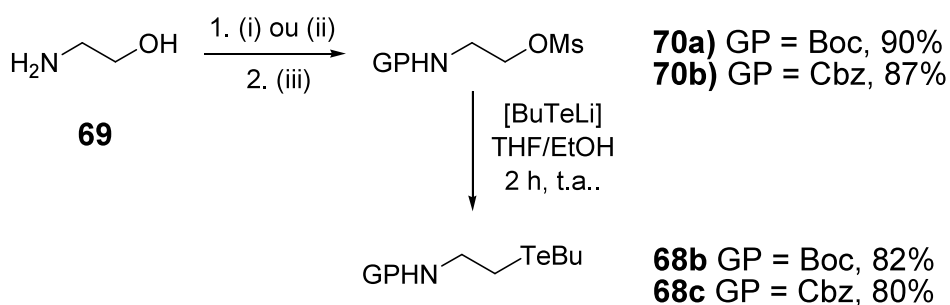
A β -teluro amina **68a** foi obtida a partir da reação de abertura da *N*-Ts aziridina (**67**) com [BuTeH] (Esquema 1.42), sendo então submetida a condições para a obtenção do respectivo intermediário dilitiado a partir da reação de troca Te/Li.

Esquema 1.42



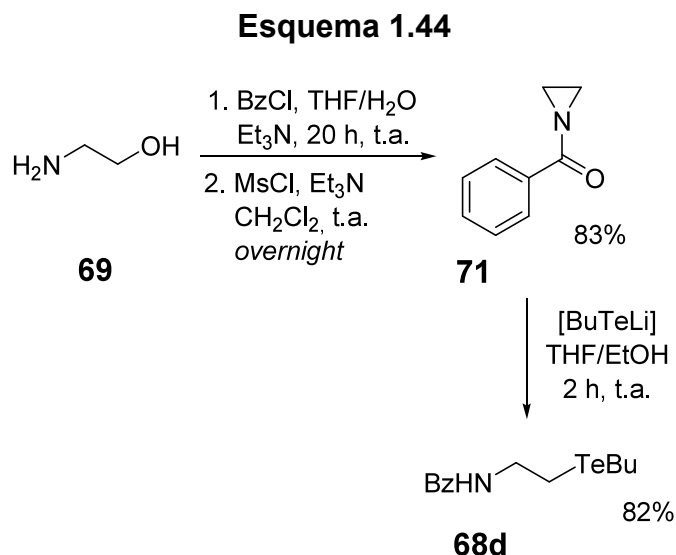
As β -teluro aminas **68b** e **68c**, por sua vez, foram preparadas mediante o esquema reacional mostrado no esquema 1.43. Assim, aminoetanol (**69**) foi submetido à reação de proteção do grupamento amino com Boc e Cbz. Os aminoálcoois *N*-Boc e *N*-Cbz protegidos foram convertidos nos respectivos mesilatos **70a** e **70b** em 90% e 87% de rendimento, respectivamente. Posteriormente, os mesilatos foram submetidos à reação de substituição com [BuTeH], a partir da reação de *n*-BuLi e telúrio elementar, em uma mistura de THF e etanol. Assim, a *N*-Boc e a *N*-Cbz β -teluro aminas **68b** e **68c** foram obtidas em rendimentos de 82% e 80%, respectivamente, como pode ser observado no esquema 1.43.

Esquema 1.43



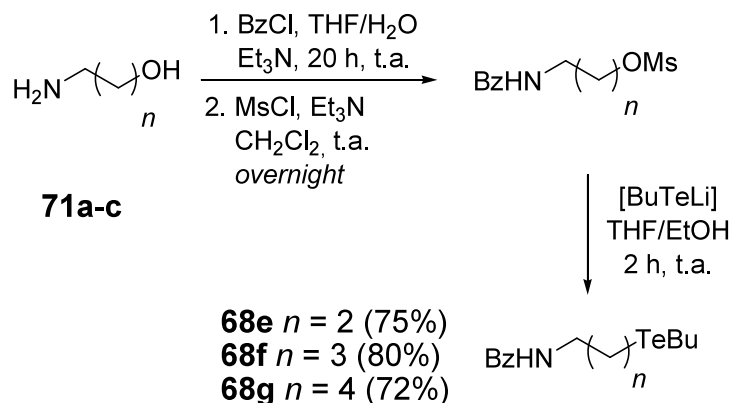
Reagentes e condições: (i) (Boc)₂O, CH₃CN, t.a., 4 h, 96%; (ii) CbzCl, NaHCO₃, dioxano, t.a., 12 h, 92%; (iii) MsCl, CH₂Cl₂, overnight, t.a.

A *N*-Bz β -teluro amina **68d** também foi sintetizada a partir do aminoetanol (**69**). Após a proteção com cloreto de benzóila em uma mistura de THF e H₂O, em presença de trietilamina, e subsequente proteção do grupo funcional álcool com cloreto de mesila, o aminoetanol foi convertido à respectiva aziridina **71** em 83% de rendimento, como mostrado no esquema 1.44. Posteriormente, a aziridina foi convertida à β -teluro amina **68d** em 82% de rendimento, mediante reação de abertura de anel aziridínico com a mesma espécie nucleofílica de telúrio empregada para os demais exemplos descritos anteriormente.



Dessa forma, quatro novas β -teluro aminas **68a-d**, contendo diferentes grupos protetores no átomo de nitrogênio, foram obtidas em excelentes rendimentos a partir de uma metodologia sintética bastante simples e que emprega um aminoálcool de baixo custo e de fácil obtenção como material de partida. Outras espécies que também foram preparadas de maneira similar a partir dos respectivos aminoálcoois **72a-c** foram os δ , γ , ϵ -teluro aminas **68e-g**, os quais possuem uma cadeia alquílica maior; 3, 4 e 5 carbonos, respectivamente (Esquema 1.45).

Esquema 1.45

1.2.5. Aplicação de β -teluro aminas em reações de troca Te/Li

Após a síntese das teluro aminas **68a-g** de estrutura geral mostrada na figura 1.9, tais compostos foram avaliados em reações de troca Te/Li visando à síntese de intermediários organolítio *N*-funcionalizados.

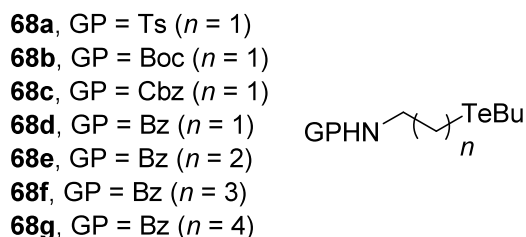
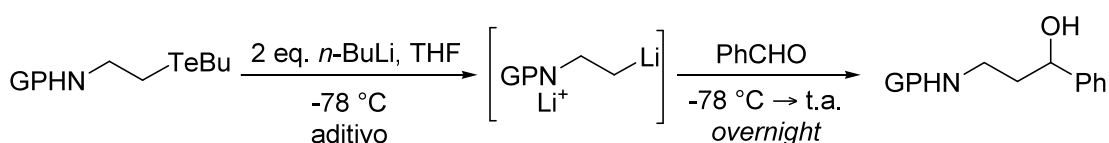


Figura 1.9 Teluretos alquílicos nitrogenados.

As β -teluro aminas **68a-d** foram sistematicamente avaliadas na reação de troca através de condições descritas na tabela 1.4. Além de condições usuais de troca Te/Li, naftaleto de lítio (LiNp), um reagente comumente empregado em quantidades estequiométricas em reações de troca envolvendo halogênio-lítio e que evita reações de eliminação na posição β , também foi utilizado como um importante aditivo nas reações de troca Te/Li envolvendo os nossos substratos. Assim, naftaleto

de lítio foi facilmente preparado de acordo com procedimento descrito na literatura⁵⁸ e utilizado em nossos estudos reacionais, como pode ser visto na tabela 1.4. O naftaleto de lítio (LiNp) também pode ser preparado em uma maior quantidade e estocado à baixa temperatura sem perder a eficiência.

Tabela 1.4. Reações de troca Te/Li envolvendo as β -teluro aminas **68a-d**.



Entrada	Teluro amina	Aditivo (equiv.)	Rendimento (%) ^a
1	GP = Ts, 68a	-	-
2	GP = Ts, 68a	Li ⁺ C ₁₀ H ₈ ⁻ (3 equiv)	-
3	GP = Boc, 68b	-	-
4	GP = Boc, 68b	Li ⁺ C ₁₀ H ₈ ⁻ (3 equiv)	-
5 ^b	GP = Boc, 68b	-	-
6	GP = Cbz, 68c	-	-
7	GP = Cbz, 68c	Li ⁺ C ₁₀ H ₈ ⁻ (3 equiv)	-
8 ^b	GP = Cbz, 68c	-	-
9	GP = Bz, 68d	-	-
10	GP = Bz, 68d	Li⁺C₁₀H₈⁻ (3 equiv)	79
11	GP = Bz, 68d	Li ⁺ C ₁₀ H ₈ ⁻ (2 equiv)	72
12	GP = Bz, 68d	Li ⁺ C ₁₀ H ₈ ⁻ (1 equiv)	55

^aRendimento do produto puro isolado. ^b*t*-BuLi foi usado no lugar de *n*-BuLi.

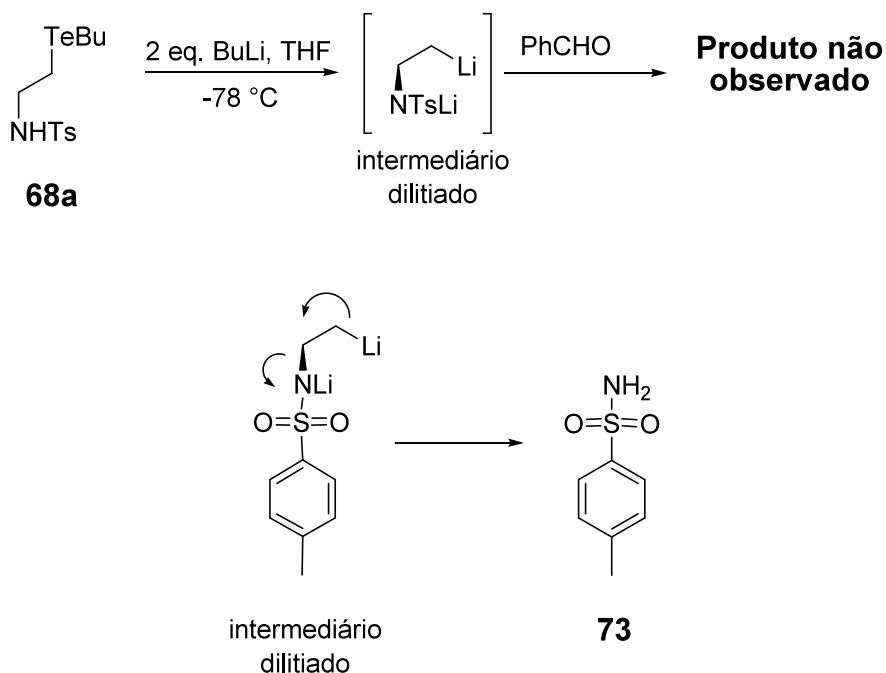
De acordo com alguns relatos na literatura,⁵⁹ este reagente (LiNp) evita, em alguns casos, a reação de eliminação do intermediário β -substituído, favorecendo, assim, a estabilização do composto organolítio intermediário *O*- ou *N*-funcionalizado.

⁵⁸ Barluenga, J.; Foubelo, F.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2859.

⁵⁹ (a) Barluenga, J.; Montserrat, J. M.; Flórez, J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5976. (b) Barfoot, C. W.; Harvey, J. E.; Kenworthy, M. N.; Kilburn, J. P.; Ahmed, M.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3403.

Quando a β -teluro amina **68a** foi empregada na reação de troca Te/Li, observou-se facilmente a reação de troca Te/Li via cromatografia em camada delgada (CCD), mediante o consumo da teluro amina. Entretanto, após a adição do benzaldeído, não se observou a formação do produto de interesse mesmo quando LiNp foi utilizado como aditivo (Tabela 1.4, entradas 1 e 2). Em ambos os casos, observou-se apenas a formação de BuTeBu e *p*-toluenossulfonamida como subprodutos. Provavelmente, a presença do grupamento tosila ligado ao nitrogênio favorece a β -eliminação (Esquema 1.46), gerando *p*-TsNH₂ (**73**) como grupo de saída e o alceno correspondente.

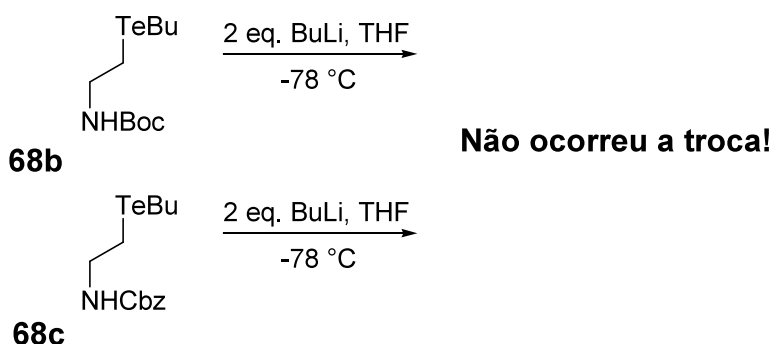
Esquema 1.46



As β -teluro aminas **68b** e **68c**, contendo grupamentos *N*-Boc e *N*-Cbz também foram avaliadas em nosso sistema reacional de troca Te/Li. Utilizando ambos os substratos, a reação foi conduzida na presença e na ausência de naftaleto de lítio (Tabela 1.4, entradas 3-6). Entretanto, em todos os casos, não se observou o

consumo dos teluretos de partida quando *n*-BuLi foi adicionado ao sistema reacional (Esquema 1.47). Assim, acredita-se que a presença de carbamatos (Boc ou Cbz) influencia negativamente na formação dos respectivos intermediários litiados a partir da reação de troca Te/Li. A reação de troca envolvendo tais substratos também foi avaliada na presença de *t*-BuLi em vez de *n*-BuLi. Entretanto, a formação dos compostos organolítio *N*-funcionalizados (Tabela 1.4, entradas 5 e 8) novamente não foi observada.

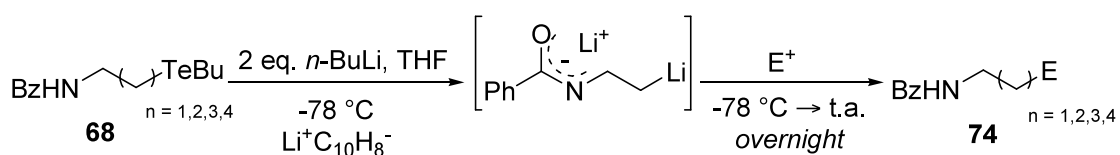
Esquema 1.47



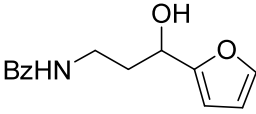
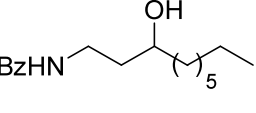
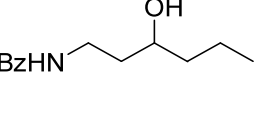
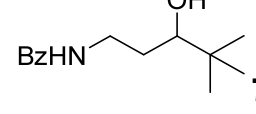
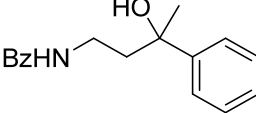
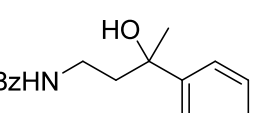
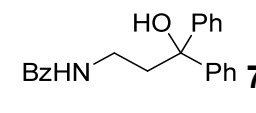
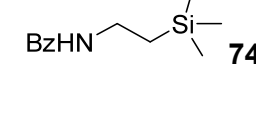
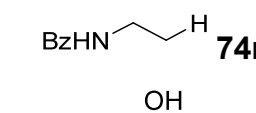
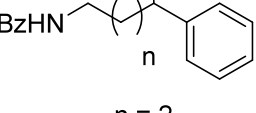
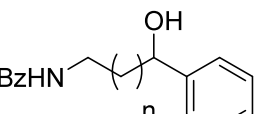
A β -teluro amina **68d** (GP = Bz) também foi empregada em nossos estudos visando a preparação de compostos organolítio *N*-funcionalizados. Quando tal composto foi empregado como substrato, a reação de troca Te/Li ocorreu de maneira bastante rápida e simples. Entretanto, somente se observou a formação do produto desejado quando o intermediário litiado foi tratado com naftaleto de lítio (LiNp), formando assim o aminoálcool **74a** desejado em 79% de rendimento (Tabela 1.4, comparação entre as entradas 9 e 10). Após a obtenção do produto de interesse a partir da adição bem-sucedida do LiNp, a quantidade do mesmo foi reduzida para 2 e 1 equivalentes, respectivamente (Tabela 1.4, entradas 11 e 12). Entretanto, em ambos os casos, observou-se uma diminuição no rendimento do produto puro isolado.

Assim, após inúmeros estudos relacionados às reações de troca Te/Li envolvendo β -teluro aminas, verificou-se que o grupo protetor ligado ao átomo de nitrogênio apresenta um papel fundamental para a formação dos respectivos intermediários organolítio a partir de espécies que contêm telúrio. Dessa forma, uma vez determinadas as condições e o substrato ideal para a preparação da espécie organolítio *N*-funcionalizada, a reação foi estendida para uma série de outras espécies nucleofílicas, como pode ser observado na Tabela 1.5.

Tabela 1.5. Reação de troca Te/Li dos aminos *N*-Bz teluretos **68d-g** com diferentes eletrófilos.



Entrada	<i>n</i>	Eletrófilo	Produto	Rendimento (%) ^a
1	1	PhCHO		79
2	1	<i>p</i> -MePhCHO		72
3	1	<i>o</i> -MePhCHO		82
4	1	<i>m</i> -MePhCHO		72
5	1	<i>p</i> -EtOPhCHO		70

6	1	2-FurilCHO		68
7	1	CH ₃ (CH ₂) ₆ CHO		79
8	1	CH ₃ (CH ₂) ₂ CHO		75
9	1	(CH ₃) ₃ CCHO		76
10	1	PhC(O)Me		69
11	1	<i>p</i> -MeOPhC(O)CH ₃		65
			74k	
12	1	PhC(O)Ph		61
13	1	TMSCl		67
14	1	H ₂ O		78
15	2	PhCHO		72
			$n = 2$ 74o	
16	3	PhCHO		70
			$n = 3$ 74p	
17	4	PhCHO	-	-

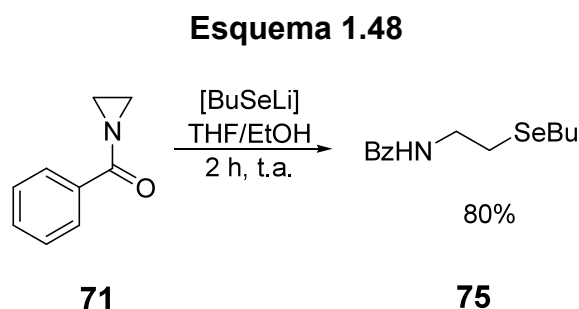
^aRendimento do produto puro isolado.

Como pode ser observado na tabela 1.5, os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos. A reação de troca Te/Li foi avaliada na presença de uma ampla variedade de compostos carbonílicos e os respectivos produtos foram obtidos em até 82% de rendimento (Tabela 1.5, entrada 3). Quando *p*-, *o*- e *m*-tolualdeído foram empregados como eletrófilos, os aminoálcoois **74b-d** foram isolados em rendimentos similares, mostrando que efeitos estéricos não apresentam influência na reação de troca Te/Li (Tabela 1.5, exemplos 2-4). A captura do intermediário dilítio por um aldeído aromático com um grupo etoxila na posição *para* levou à formação do produto **74e** em 70% de rendimento (Entrada 6). A presente metodologia também foi usada empregando-se 2-furfuraldeído como eletrófilo, fornecendo o produto correspondente **74f** em 68% de rendimento. A reação de troca Te/Li também foi testada na presença de aldeídos alifáticos. Octanaldeído, butiraldeído e pivaldeído foram eficientemente empregados como espécies eletrofílicas e forneceram os aminoálcoois **74g-i** em rendimentos variando de 75% a 79% (Tabela 1.5, entradas 7-9). Cetonas também foram empregadas na presente reação. Entretanto, os correspondentes álcoois terciários **74j-l** foram obtidos em rendimentos mais baixos (Tabela 1.5, entradas 10-12) quando comparados com os aldeídos, eletrófilos consideravelmente mais reativos. Cloreto de trimetilsilano e água também foram empregados como eletrófilos neste estudo, fornecendo os produtos **74m** e **74n** em 67% e 78% de rendimento, respectivamente (Tabela 1.5, entradas 13 e 14).

Para testar a extensão do nosso método, decidimos realizar a troca telúrio/lítio em outros teluretos contendo uma cadeia alquílica maior, 3, 4 e 5 carbonos. O experimento procedeu da mesma maneira como exemplificado na tabela 1.4, o que levou à formação dos produtos **74o** e **74p** em rendimentos de 72%

e 70%, respectivamente (entradas 15 e 16). Ao realizar a troca com o telureto **68g** não foi observado que essa espécie de telureto tenha reagido com *n*-BuLi; essa constatação foi observada tanto por cromatografia em camada delgada (CCD) como também por cromatografia gasosa acoplada com espectrômetro de massas (CG-MS).

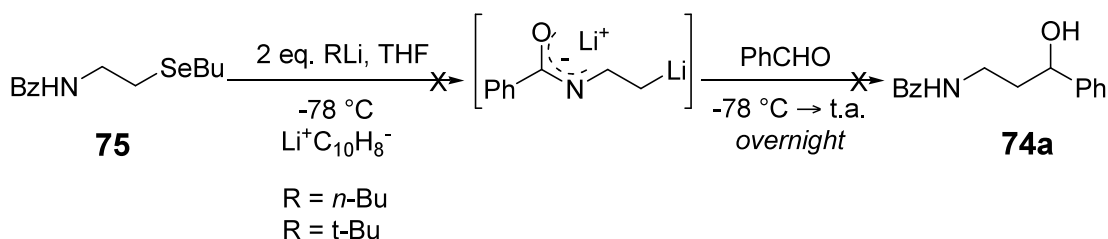
Após a minimização dos problemas referentes ao estudo da reação de troca Te/Li envolvendo teluretos que contêm nitrogênio, o passo seguinte foi a tentativa de estudar substratos similares em reações de troca Se/Li. Nesse sentido, o seleneto **78** contendo o grupamento *N*-Bz foi o substrato preferencial, em virtude dos excelentes resultados obtidos com o telureto que contém este grupo protetor. Assim, a *N*-Bz β -seleno amina foi obtida em 80% de rendimento via abertura da aziridina **71** com [BuSeLi], preparado *in situ* mediante o tratamento de selênio elementar com *n*-BuLi, em uma mistura de THF e etanol (Esquema 1.48).



Após a purificação e identificação da *N*-Bz β -seleno amina **75**, o composto foi submetido à reação de troca Se/Li, utilizando-se as condições reacionais ideais previamente empregadas na tabela 1.4 para o telureto **68d** em reações de troca Te/Li. No entanto, a reação de troca Se/Li não foi observada, mesmo na presença de naftaleto de lítio (LiNp) (Esquema 1.49). A reação de troca também foi avaliada na presença de *t*-BuLi em vez de *n*-BuLi. Entretanto, novamente não se observou a

formação do intermediário litiado desejado por cromatografia em camada delgada (desaparecimento do seleneto de partida).

Esquema 1.49



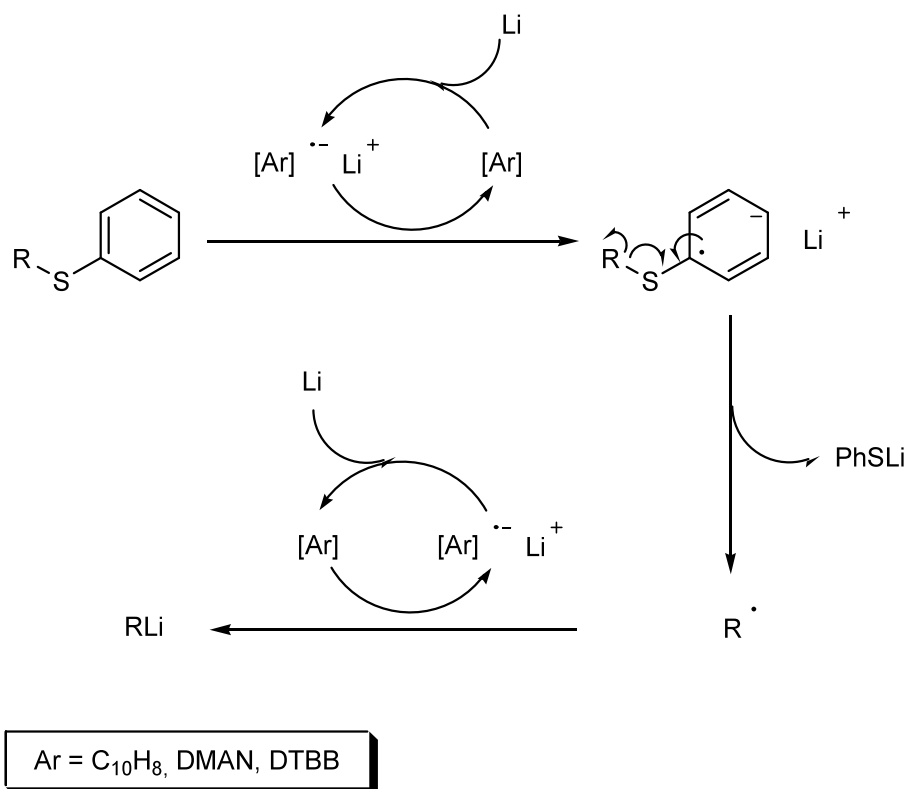
De acordo com estudos descritos na literatura, a reação de compostos análogos contendo enxofre (reações de troca S/Li) processa-se mediante a utilização de DTBB (4,4'-di-*tert*-butilbifenil)⁶⁰ ou DMAN [1-(dimetilamino)naftaleno]⁶¹ através do mecanismo de transferência de um único elétron (SET, *Single Electron Transfer*, do inglês)⁶²(Esquema 1.50). Assim, o método bem-sucedido descrito para compostos que contêm enxofre poderia ser realizado em reações de troca Se/Li.

⁶⁰ Foubelo, F.; Gutierrez, A.; Yus, M. *Synthesis* **1999**, 503.

⁶¹ (a) Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064. (b) Cohen, T.; Bupathy, M. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 152.

⁶² Foubelo, F.; Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2620.

Esquema 1.50



1.2.6. Preparação de fenetilaminas via reações de troca Te/Li

Fenetilaminas e seus análogos estruturais compreendem uma importante variedade de subunidades presentes em compostos biologicamente importantes, tais como anfetamina (**76**), adrenalina (**77**) e dopamina (**78**), como pode ser visto na figura 1.10.

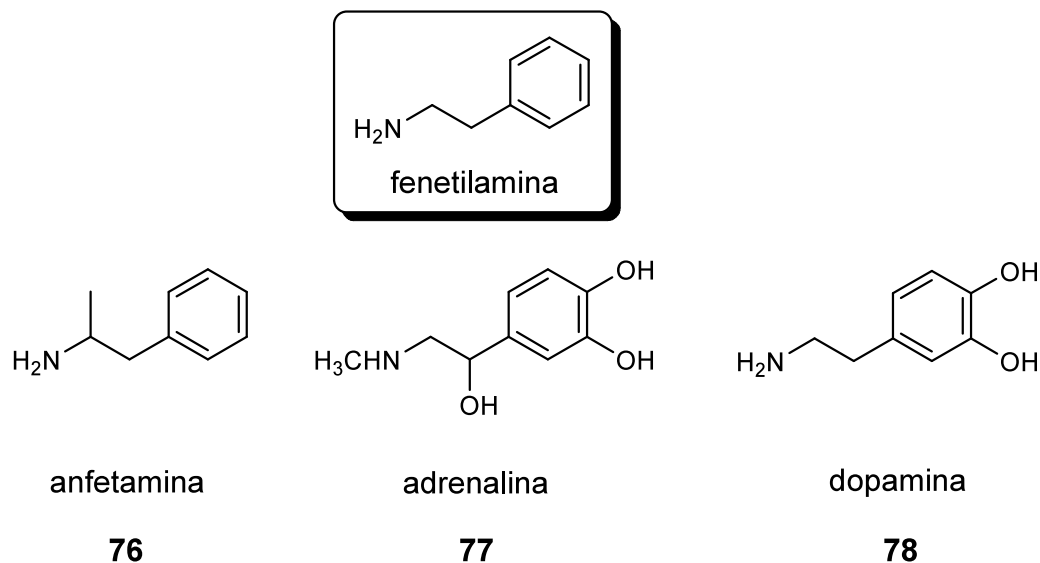


Figura 1.10 Estruturas análogas à fenetilamina.

Essas plataformas também são amplamente encontradas como componentes de alcaloides⁶³ e frequentemente utilizadas como blocos construtores-chave na síntese de numerosas moléculas complexas contendo nitrogênio. Métodos anteriores descrevem a introdução de um grupo aminoetil via acilação de Friedel-Crafts e compostos arílicos ativados,⁶⁴ arilação de Heck de *N*-viniloxazolona seguido de hidrogenação,⁶⁵ reações de acoplamento envolvendo reagentes organozinco β -amino funcionalizados⁶⁶, reações de acoplamento do tipo Suzuki envolvendo ésteres borônicos⁶⁷ e, mais recentemente, o método desenvolvido pelo nosso grupo via reação de abertura de aziridinas por aril cianocupratos de ordem superior gerados pela reação de troca telúrio/cobre.⁶⁸

⁶³ (a) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 367. (b) Lednicer, D.; Mitscher, L. A. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*; Wiley: New York, **1997**; Vol. 7.

⁶⁴ Nordlander, J. E.; Payne, M. J.; Njoroge, F. G.; Balk, M. A.; Laikos, G. D.; Vishwanath, V. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4107.

⁶⁵ Busacca, C. A.; Johnson, R. E.; Swestock, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3299.

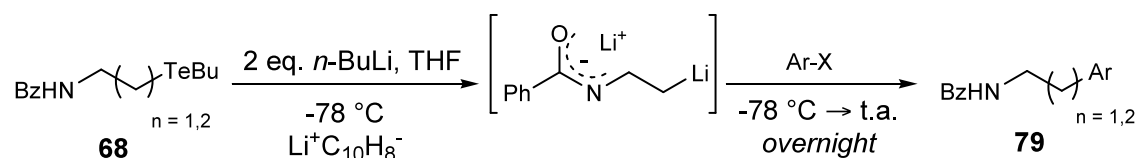
⁶⁶ Hunter, C.; Jackson, R. F. W.; Rami, H. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *1*, 219.

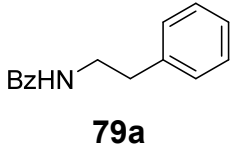
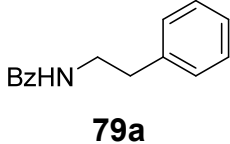
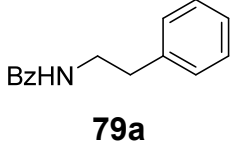
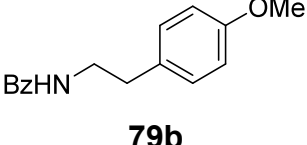
⁶⁷ Kamatani, A.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8743.

⁶⁸ Toledo, F. T.; Cunha, E. L. O. R.; Raminelli, C.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 743.

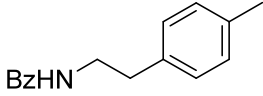
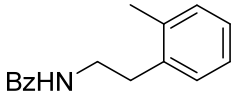
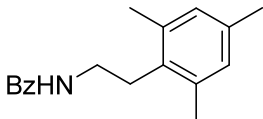
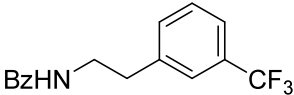
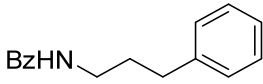
Investigações visando à síntese de fenetilaminas também incluem os estudos descritos por Barluenga e colaboradores, através do acoplamento direto de um β -amino organolítio com haletos de arila e alquenila.⁶⁹ Com base em importantes resultados apresentados por diversos grupos de pesquisa e vinculados à importância da preparação de tais subunidades contendo nitrogênio, decidimos utilizar o composto *N*-Bz organolítio, proveniente da reação de troca Te/Li envolvendo o *N*-Bz β -teluro amina **68d**, em reações de acoplamento com haletos de arila (Tabela 1.6), utilizando a melhor condição obtida na tabela 1.4.

Tabela 1.6. Preparação de fenetilaminas via reação de troca Te/Li.



Entrada	<i>n</i>	Ar-X	Produto	Rendimento (%) ^a
1	1	PhBr	 79a	65
2	1	PhI	 79a	66
3	1	PhCl	 79a	Traços
4	1	<i>p</i> -MeOPhBr	 79b	69

⁶⁹ Barluenga, J.; Montserrat, J. M.; Florez, J. J. *Org. Chem.* **1993**, *58*, 5976.

5	1	<i>p</i> -MePhBr		66
			79c	
6	1	<i>o</i> -MePhBr		42
			79d	
7	1	2,4,6- Me ₃ PhBr		Traços
			79e	
8	1	<i>m</i> -CF ₃ PhBr		35
			79f	
9	2	PhBr		57
			79g	

^aRendimento do produto puro isolado.

Como mostrado na Tabela 1.6, as respectivas fenetilaminas **79a-g** foram obtidas em rendimentos moderados. A reação foi primeiramente testada na presença de diferentes haletos arílicos. O produto **79a** foi obtido com rendimento em torno de 65%, quando bromobenzeno e iodobenzeno foram utilizados em nosso sistema (Tabela 1.6, entradas 1 e 2). Entretanto, somente traços do produto foram observados quando clorobenzeno foi empregado na reação de acoplamento (Tabela 1.6, entrada 3). Brometos contendo grupos ligados ao anel benzênico também foram empregados em nosso sistema reacional. Substituintes na posição *para* forneceram os respectivos produtos **79b** e **79c** em 69% e 66% de rendimento, respectivamente (Tabela 1.6, entradas 4 e 5). A presença de substituinte na posição *orto*, por sua vez, forneceu a respectiva fenetilamina **79d** em rendimentos mais baixos (Tabela

1.6, entradas 6), evidenciando que a presença de substituintes em diferentes posições do anel afetam no rendimento do produto isolado. Um brometo bastante impedido estericamente, derivado do mesitileno, também foi empregado em nosso sistema reacional, fornecendo o produto **79e** em quantidades ínfimas, comprovando a importância dos substituintes no anel aromático. Outro haleto empregado foi o 1-bromo-3-(trifluorometano)benzeno, o qual possui um grupo retirador de elétrons (Tabela 1.6, entrada 8) nesse experimento observou-se a formação do produto **79f** em 35% de rendimento.

Outro telureto **68e** foi utilizado para realizar os testes de adição em compostos aromáticos (entrada 9); nesse exemplo, em que o telureto possui uma cadeia alquílica maior, o telureto trocou com lítio na presença de naftaleto de lítio levando ao intermediário reativo, o qual acabou sendo capturado por bromo benzeno, formando, desse modo, o composto **79g** em 57% de rendimento.

É importante destacar que, embora os produtos tenham sido obtidos em rendimentos apenas moderados, o sistema empregado não utiliza nenhum tipo de catalisador metálico,^{65,67} tais como paládio e rutênio, para a formação da fenetilamina desejada.

1.3. Conclusões

A reação de troca entre o telureto arílico e o ciano cuprato de ordem superior ocorreu em um tempo bastante rápido, levando à formação de aril cianocupratos de ordem superior funcionalizados. Esses novos cupratos gerados foram reagidos com anéis aziridínicos para promover a sua abertura, formando, desta maneira, β -fenetilaminas substituídas, as quais são estruturas de grande interesse biológico, mostrando ser uma química bem promissora.

Já os teluretos vinílicos reagem com os cianocupratos de ordem superior em um tempo reacional um pouco maior, formando o cianocuprato de ordem superior com essa funcionalização. Essas espécies não foram capazes de realizar a reação de abertura das tosil-aziridinas, nem mesmo fazendo o uso de aditivos.

Os substratos de estrutura geral $GPHN(CH_2)_nCH_2TeBu$ (GP = Ts, Boc, Cbz e Bz) foram preparados em bons rendimentos a partir do aminoetanol e outros derivados. Todos os substratos foram empregados na reação de troca Te/Li, entretanto, somente os amino teluretos, que possuem benzoíla como grupo protetor **68d-f**, mostraram-se realmente eficazes na preparação dos compostos de organólítio intermediários, utilizando a combinação *n*-BuLi e naftaleto de lítio (LiNp). A metodologia mostrou-se tolerante a uma série de espécies eletrofílicas, e assim, diversos produtos foram obtidos em bons rendimentos.

Os estudos bem-sucedidos referentes às reações de troca Te/Li foram aplicados, também, no acoplamento do composto organólítio derivado dos teluretos **68d** e **68e** com haletos de arila. A partir de tal método, fenetilaminas (compostos análogos às anfetaminas e seus derivados) foram convenientemente preparados,

sem a utilização de catalisadores metálicos, como frequentemente observado na literatura.

Capítulo 2

*“Preparação de sililaril triflatos e reação de inserção
em ligações do tipo σ ”*

2.1. Introdução

2.1.1. Histórico

Arinos e heteroarinos são intermediários reativos formalmente derivados da remoção de dois hidrogênios adjacentes, respectivamente, um anel aromático carbocíclico e um heterocarbocíclico. Exemplos típicos são benzino (**80**) e 3,4-didehidropiridina (**81**) (Figura 2.1). Como essas moléculas contêm uma ligação tripla parcial, na maioria das vezes levam em seus nomes o sufixo *-inos*.

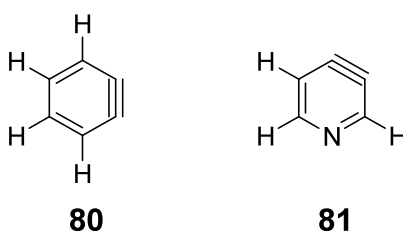


Figura 2.1. Estruturas dos arinos.

A primeira evidência para a existência de arinos foi descrita há mais de 100 anos (1902), no Instituto de Química da Universidade de Rostock.⁷⁰ Stoermer e Kahlert observaram a formação do 2-etoxibenzofurano realizando o tratamento de 3-bromobenzorurano com bases em etanol e postularam a formação do *orto*-didehidrobenzofurano (**82**) (Figura 2.2) como o intermediário reativo.⁷¹

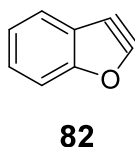


Figura 2.2. Arino idealizado por Stoermer e Kahlert.

⁷⁰ Dyke, A. M.; Hester, A. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Synthesis* **2006**, 24, 4093.

⁷¹ Stoermer, R.; Kahlert, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, 35, 1633.

encontrada experimentalmente.⁷⁹ Este comprimento de ligação está mais próximo de uma ligação tripla C-C típica (120,3 pm no acetileno) do que de uma ligação dupla C-C (133,9 pm em etilenos).

Como foi observado por vários pesquisadores, benzinos não são alquinos normais, pois estes não são lineares. Na verdade, uma ligação π é normal, e faz parte apenas do sistema aromático. A outra ligação π , a nova, não é normal, sendo formada pela sobreposição de dois orbitais do tipo sp^2 fora do anel (Figura 2.3).⁸⁰

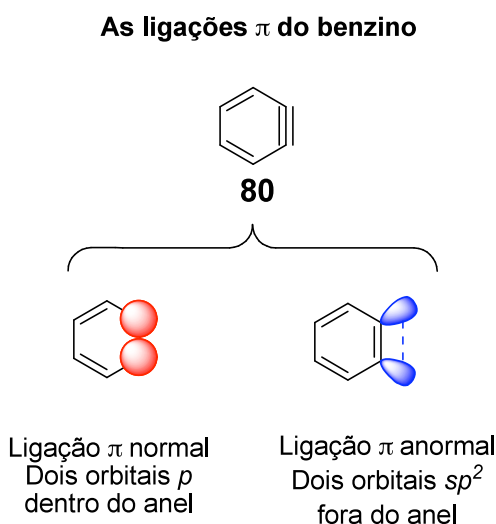


Figura 2.3. Ligações π do benzino.

2.1.2. Métodos clássicos de preparo de benzino

Benzinos são intermediários sintéticos altamente reativos em Química Orgânica, sendo observados em estudos mecanísticos, sínteses totais e na

⁷⁹ Orendt, A. M.; Facelli, J. C.; Radziszewski, J. G.; Horton, W. J.; Grant, D. M.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *36*, 1347.

⁸⁰ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Em *Organic Chemistry*; Oxford, **2001**, cap. 23, 600.

preparação de materiais funcionais.⁸¹ Uma ampla variedade de métodos empregados na formação desses compostos encontra-se à disposição na literatura.⁸¹⁻⁸⁶ Dentre tais métodos, destacamos as decomposições térmicas do benzenodiazônio-2-carboxilato (**85**)^{81,82} e do difeniliodônio-2-carboxilato (**86**),^{81,83} a reação de eliminação proveniente da adição oxidativa de magnésio em 2-bromofluorobenzeno (**87**),^{81,84} a reação de adição de reagentes de Grignard em sulfóxidos seguida por eliminação ocorrida em 1-(2-halofenilsulfenil)benzeno (**88**)^{81,85} e a reação de oxidação do 1-aminobenzotriazol (**89**) na presença de tetra-acetato de chumbo.^{81,86} Esses precursores de benzinos são agrupados em três tipos de classes, de acordo com a maneira que eles são preparados (Esquema 2.2).^{81a}

⁸¹ (a) Hart, H. *The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups*, Supplement C2; Patai, S., Ed Wiley: Chichester, **1994**, Capítulo 18. (b) Gilchrist, T. L.; Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups*, Supplement C; Rappoport, Z., Eds.; Wiley: Chichester, **1983**, Capítulo 11. (c) Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*; Academic Press: New York, **1967**.

⁸² (a) Logullo, F. M.; Seitz, A. H.; Friedman, L. *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 5; Wiley: New York, **1973**, p 54. (b) Stiles, M.; Miller, R. G.; Burckhardt, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1792.

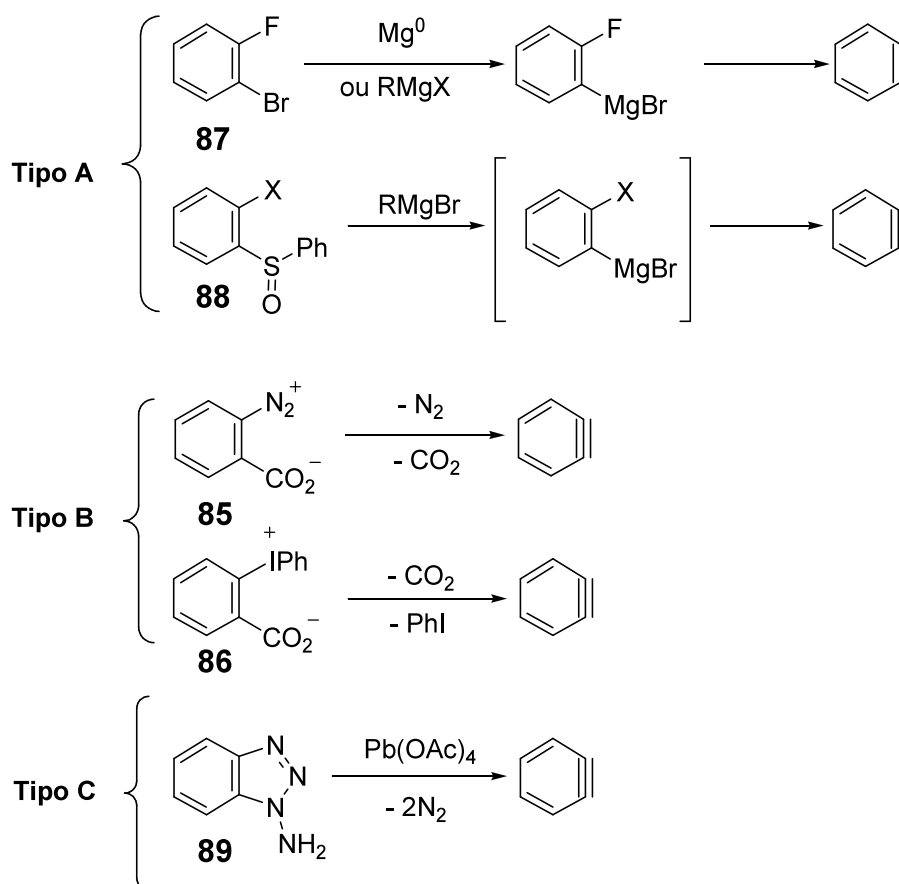
⁸³ (a) Fieser, L. F.; Haddadin, M. J. *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 5; Wiley: New York, **1973**, 1037. (b) Le Goff, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3786.

⁸⁴ (a) Wittig, G. Em *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 4; Wiley: New York, **1963**, 964. (b) Wittig, G.; Erhard, K. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 895.

⁸⁵ Lin, W.; Chen, L.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2787. (b) Lin, W.; Ilgen, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1941.

⁸⁶ (a) Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc.* **1969**, 752. (b) Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc.* **1969**, 748. (c) Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc.* **1969**, 742.

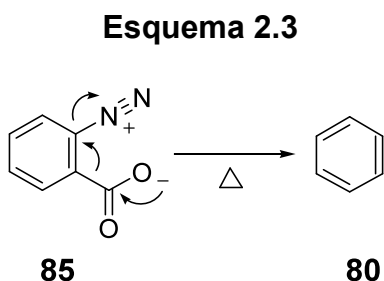
Esquema 2.2



Nas reações do tipo **A** mostradas no esquema 2.2, os arinos são preparados através do uso de bases fortes, tais como reagentes organometálicos (organolítio ou reagentes de Grignard). Nesta classe, benzinos podem ser gerados, por exemplo, a partir de *o*-cloro ou de *o*-bromossulfóxidos com reagentes de Grignard. Quando X for bromo ou cloro, ocorre a adição do reagente de organomagnésio no sulfóxido, levando ao *o*-halo-Grignard, o qual é convertido no benzino à temperatura ambiente no caso com bromo ou à temperatura de 70 °C no caso com cloro. Já quando X=I, existe a competição entre o ataque do reagente de Grignard no sulfóxido ou no próprio iodo, tornando o método ineficiente.

Nas reações envolvendo os precursores de benzino do tipo **B** ocorrem por decomposição térmica dos próprios precursores, levando dessa maneira, à

formação do intermediário reativo (Esquema 2.3). Ressaltamos neste ponto que o sal de diazônio monohidratado **85** é explosivo.



Nas reações de preparo de benzinos do tipo **C** do esquema 2.2 ocorre a oxidação do 1-aminobenzotriazol (**89**) (ABT) pelo tetra acetato de chumbo sob temperaturas elevadas, levando à formação do benzino, liberando duas moléculas de nitrogênio.

Vale destacar que esses métodos tradicionais descritos para a geração de arinos, embora em posição de destaque no contexto da química de benzino,⁸¹ inviabilizam muitas das aplicações de tais espécies reativas no universo da Química Orgânica, devido às condições reacionais extremamente básicas ou fortemente oxidantes.

2.1.3. Método que empregam condições mais brandas

Em virtude do cenário delineado, Kobayashi e colaboradores publicaram no início da década de 80 uma rota sintética para obtenção de 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**90**), que foi usado na formação de benzino (**80**) sob condições reacionais brandas,

Vale destacar que, por meio das reações apresentadas no esquema 2.5,^{87,88} precursores de arinos simétricos e não simétricos, contendo grupos eletrorretiradores e eletrodoadores, podem ser preparados com sucesso (Figura 2.4).

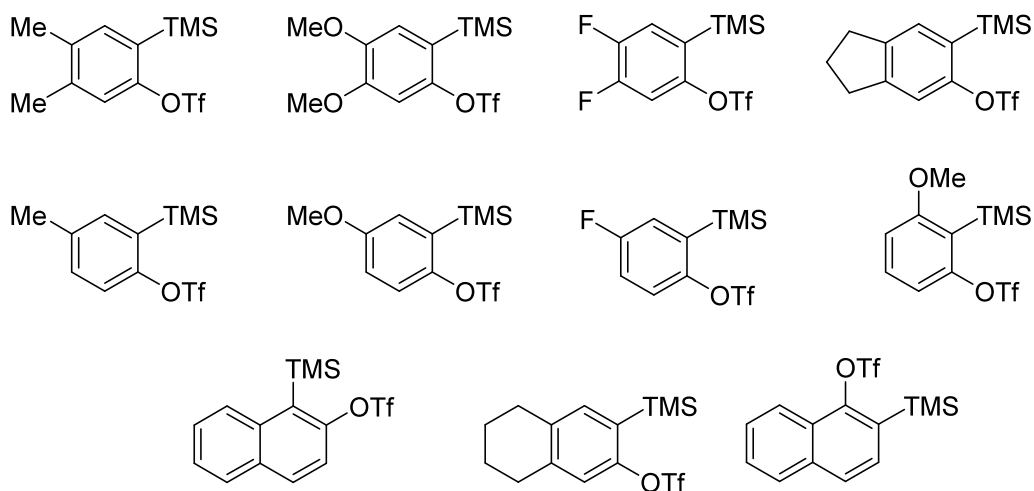


Figura 2.4. Estrutura de alguns sililaril triflatos usados como precursores de arinos.

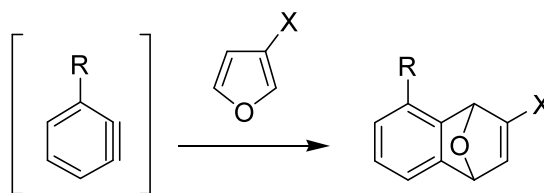
2.1.4. Reações que envolvem arinos

As reações que envolvem arinos podem ser divididas em três grupos principais:⁸⁹ reações pericíclicas; reações catalisadas por metais de transição e reações de adição nucleofílica.

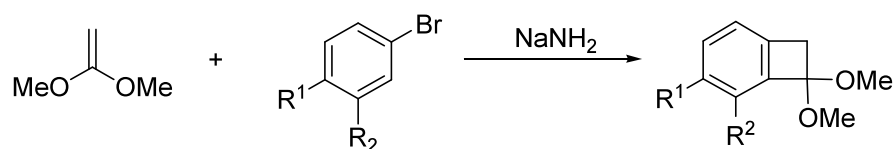
As reações pericíclicas envolvendo arinos podem ser sub divididas em várias categorias tais como reações do tipo Diels-Alder, ocorrendo de maneira intra ou extra molecular (Esquema 2.6); ciclo adições do tipo [2+2] (Esquema 2.7); ciclo adição do tipo 1,3-dipolar (Esquema 2.8) e ciclo adição do tipo 1,4-dipolar.^{81a, 89}

⁸⁹ Pellissier, H.; Santinelli, M. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 701.

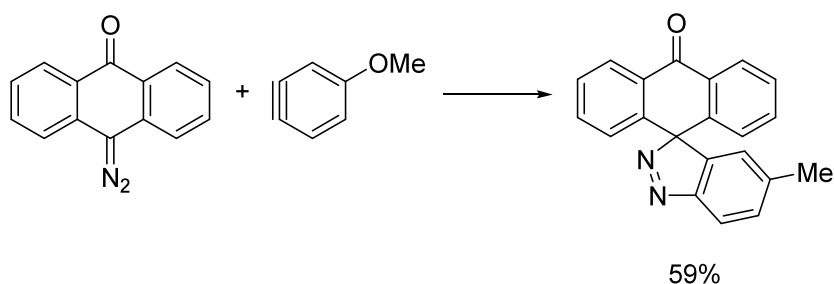
Esquema 2.6



Esquema 2.7



Esquema 2.8



Recentemente as reações catalisadas por metais de transição envolvendo arinos têm sido bastante estudadas, particularmente aquelas com paládio,⁹⁰ porém, outros metais de transição também podem ser utilizados para essa finalidade, como por exemplo, níquel,⁹¹ cobre⁹² e platina.⁹³ Através dessas reações, vários policiclos

⁹⁰ Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5827.

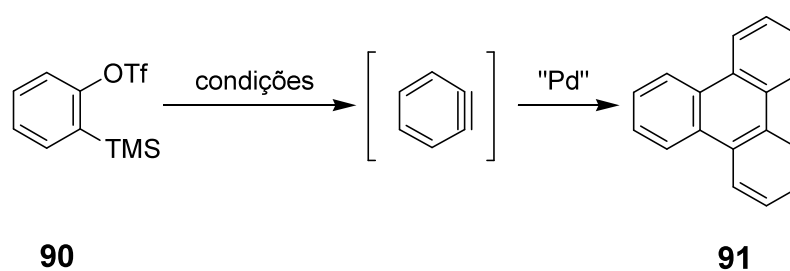
⁹¹ Jayanth, T. T.; Cheng, C-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5921.

⁹² Bhuvaneswari, S.; Jeganmohan, M.; Cheng, C-H. *Chem. Commun.* **2008**, 5013.

⁹³ Yoshida, H.; Okada, K.; Kawashima, S.; Tanino, K.; Ohshita, J. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 1763.

aromáticos **91** têm sido preparados utilizando paládio como catalisador para promover a ciclização (Esquema 2.9).⁹⁴

Esquema 2.9

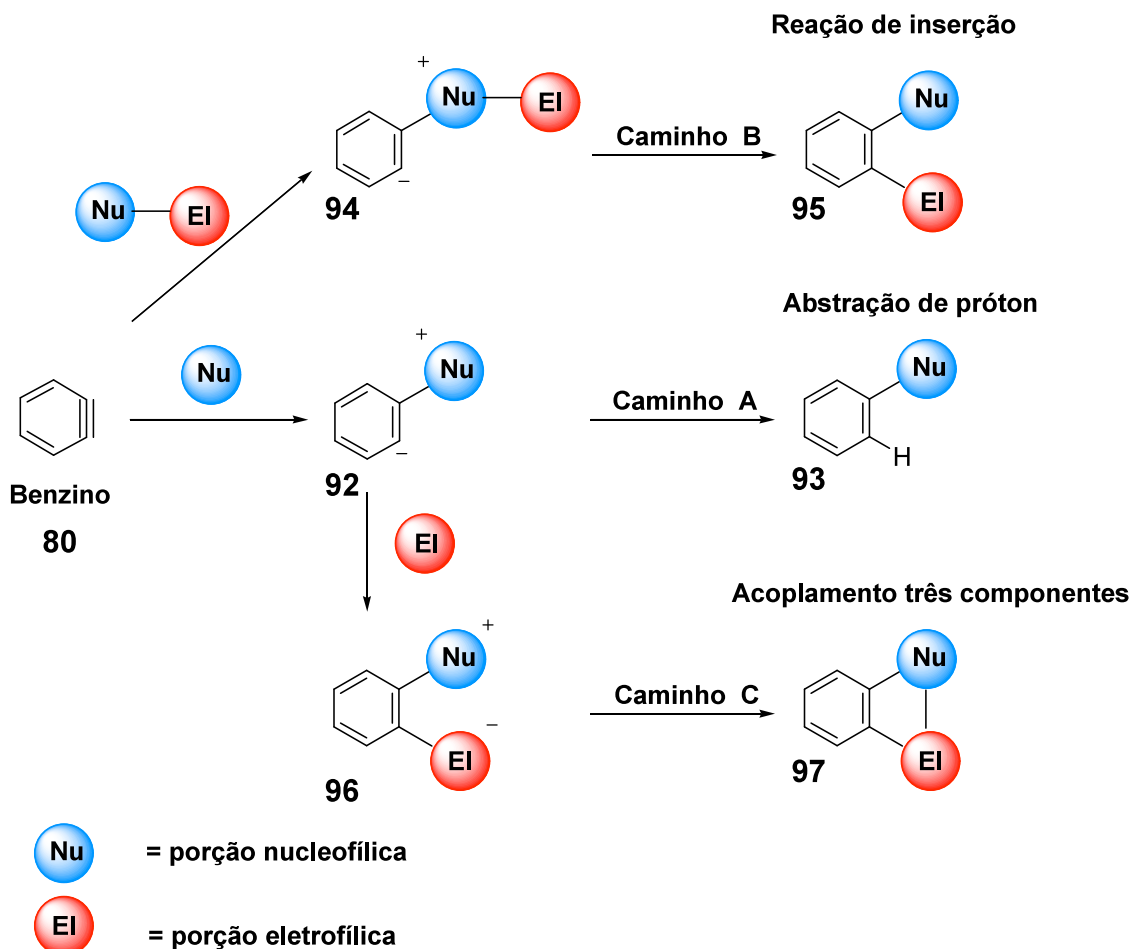


Arinos reagem praticamente com quase todos os tipos de nucleófilos. Por causa de seus LUMOs de baixa energia,⁹⁵ até mesmo nucleófilos de baixa nucleofilicidade atacam facilmente o benzino e seus derivados, produzindo espécies zwitteriônicas, que atuam como intermediários-chave nas reações nucleofílicas (Esquema 2.10).

⁹⁴ Peña, D.; Escudero, S.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2659.

⁹⁵ Rondan, N. G.; Domel Smith, L. N.; Houk, K. N.; Bowne, A. T.; Levin, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3237.

Esquema 2.10



A princípio, o ânion arílico **92** é capaz de abstrair um próton de um sítio catiônico, resultando na formação de aromáticos monossustituídos **93** (caminho A).⁹⁶ As formas zwitteriônicas **94** podem atuar também como intermediários-chave nas reações de inserções em ligações do tipo sigma, que se processam pela substituição nucleofílica intramolecular levando a uma dupla funcionalização da molécula **95** (caminho B).⁹⁷ Essa dupla funcionalização pode ser acompanhada por

⁹⁶ (a) Sato, Y.; Toyooka, T.; Aoyama, T.; Shirai, H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3559. (b) Nakayama, J.; Takeue, S.; Hashino, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2679.

⁹⁷ Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3579.

uma ciclização; nesse caso, a espécie zwitteriônica **96** é capturada por uma terceira molécula, eletrófilo, ocorrendo a sua ciclização **97** (caminho C).⁹⁸

A inserção de arinos em ligações do tipo σ foi apenas descrita esporadicamente durante a segunda metade do século XX. Contudo, demonstrou-se nessa época que benzinos poderiam ser inseridos em ligações σ em P-P, O-C,⁹⁹ O-B, Cl-Sn, I-I,¹⁰⁰ Se-Se,¹⁰¹ C-C,¹⁰² C-Si¹⁰³ e S-S.¹⁰⁴ O interesse nesses tipos de reações caíram em desuso com os resultados provenientes de baixos rendimentos obtidos nas inserções, a formação de misturas complexas, as condições reacionais difíceis, as dificuldades em preparar os precursores de arinos e o alcance limitado em relação a aromáticos substituídos.

Apenas no início do século XXI, Shirakawa, Hiyama e colaboradores publicaram a primeira inserção de benzino gerado a partir de 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**90**) em ligação N-CO de ureias, obtendo 1-amino-2-(aminocarbonil)-arenos (**98**).¹⁰⁵ A nucleofilicidade do nitrogênio nessa reação é suficiente para adicionar uréia ao benzino, ativando, dessa forma, a ligação σ sem precisar de um metal de transição como catalisador (Esquema 2.11).

⁹⁸ Yoshida, H.; Fukushima, H.; Morishita, T.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 4793.

⁹⁹ Stiles, M.; Burckhardt, U.; Haag, A.; *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4715.

¹⁰⁰ Friedman, L.; Logullo, F. M. *Angew. Chem.* **1965**, 77, 217.

¹⁰¹ Petraghani, N.; Toscano, V. G. *Chem. Ber.* **1970**, 103, 1652.

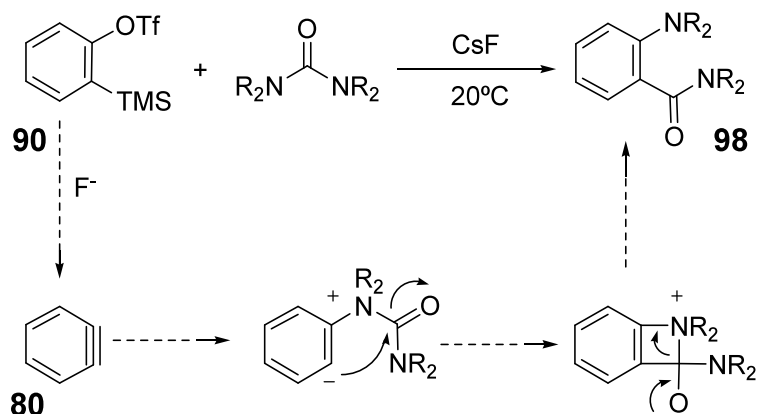
¹⁰² Caubere, P. *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 301.

¹⁰³ Sato, Y.; Kobayashi, Y.; Sugiura, M.; Shirai, H. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 199.

¹⁰⁴ Nakayama, J.; Tajiri, T.; Hoshimoto, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2825.

¹⁰⁵ a) Hoshida, H.; Shirakawa, E.; Honda, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3381. b) Hoshida, H.; Shirakawa, E.; Honda, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3247.

Esquema 2.11



A partir desse trabalho de Shirakawa e colaboradores vários grupos de pesquisa no mundo passaram a efetuar estudos com relação à inserção de arinos, derivados de 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**90**) em reações de inserção em ligações do tipo σ . Destacamos nesse cenário o grupo dos professores Yoshida e Kunai,^{98,106} o dos professores Peña e Guitián^{94,97} e o do professor Larock.¹⁰⁷

Alguns pesquisadores não quiseram só desenvolver um trabalho metodológico envolvendo a química de arinos, mas, sim, aplicar todo o conhecimento desenvolvido com relação a essa química e utilizar essa importante ferramenta em sínteses totais.

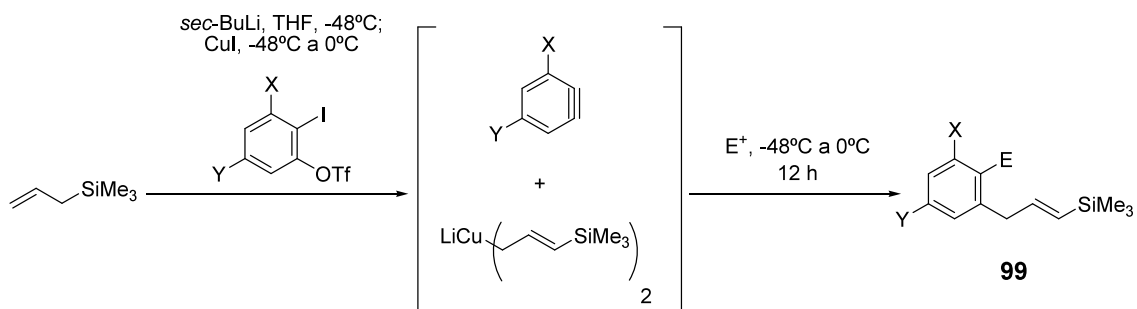
Snowden e colaboradores¹⁰⁸ realizaram a síntese de alquenos homobenzílicos **99**, que são princípios ativos de uma gama de produtos naturais. Para sintetizar essas moléculas, foi utilizado arinos como intermediário sintético (Esquema 2.12).

¹⁰⁶ (a)Yoshida, H.; Watanabe, M.; Ohshita, J. *Chem. Commun.* **2005**, 3292. (b)Yoshida, H. Fukushima, H.; Oshita, J.; Kunai, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3935.

¹⁰⁷ (a)Liu, Z.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13112. (b)Zhao, J.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 583. (c)Liu, Z. J.; Shi, F.; Martinez, P. D. G.; Raminelli, C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 219.

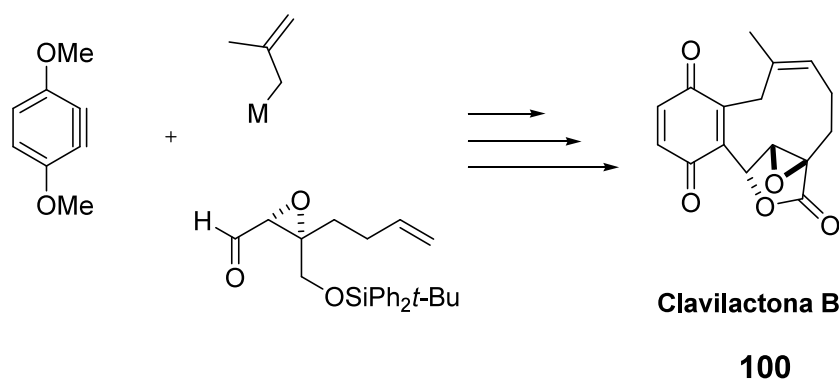
¹⁰⁸ Ganta, A.; Snowden, T. S. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5103.

Esquema 2.12



Outro exemplo de intermediários de arino na síntese total foi feito por Barrette e colaboradores,¹⁰⁹ que utilizaram esse intermediário reativo para construir a Clavilactona B (**100**), a qual possui atividade antifúngica (Esquema 2.13).

Esquema 2.13



A utilização de sililaril triflatos como precursores de arinos constitui um grande avanço para a química de benzino, ampliando suas fronteiras de aplicação em síntese orgânica. Em conformidade, pesquisas visando o desenvolvimento de novas reações com o uso de arinos gerados a partir de sililaril triflatos, bem como a utilização de tais reagentes em reações e rotas sintéticas que empregam

¹⁰⁹ Barrett, A. G. M. *et. al. J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14042.

metodologias que fazem uso de condições brandas para a formação de arinos, são temas atuais e de considerável importância em Química Orgânica.¹¹⁰

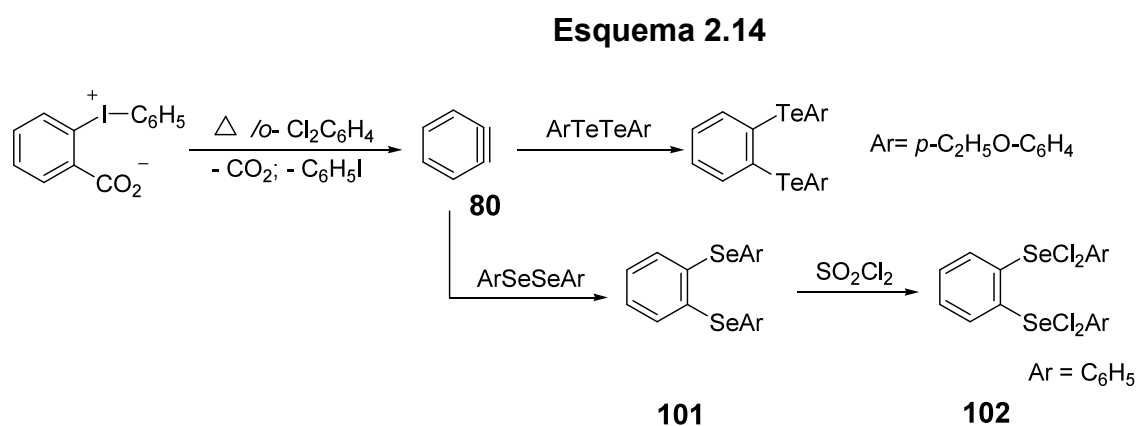
¹¹⁰ (a)Wenk, H. W.; Winkler, M.; Sander, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 502. (b)Gallo, R. D. C.; Rezende, H. V.; Muzzi, R. M.; Raminelli, C. *Quim. Nova* **2009**, 32, 2437.

2.2. Resultados e discussão

2.2.1. Preparação do sililariltriflato

Tendo em vista o sucesso de várias reações envolvendo o precursor de benzino, gerado pelo método delineado anteriormente no esquema 2.4, decidimos aplicar essa química a reagentes de selênio e telúrio, visando a preparação de calcogenetos orgânicos aromáticos.

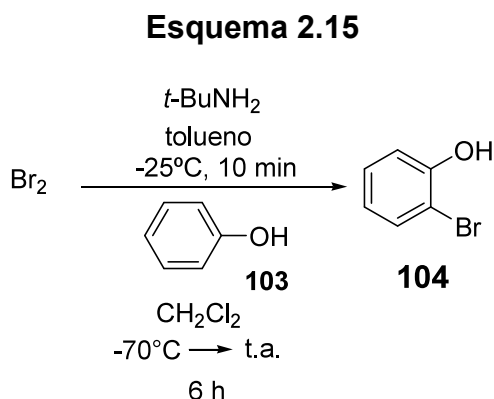
Alguns desses compostos foram preparados por Petragnani e colaboradores na década de 1970 (Esquema 2.14), porém, como descrito, a reação era efetuada em condições drásticas.^{101,111}



Outro fato importante a salientar é que a reação mostrada no esquema 2.14 apenas ocorre se o ditelureto arílico possuir um grupo ativante; no caso do difenil disseleneto, Petragnani e colaboradores não conseguiram isolar o produto de adição **101**, sendo necessário derivatizá-lo mesmo para a sua forma oxidada **102**.¹⁰¹

¹¹¹ Bonilha, J. B. S.; Petragnani, N.; Toscano, V. G. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2510.

Dessa maneira, iniciamos a preparação do 2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanossulfonato (**90**) usando o método descrito.^{87,88} Inicialmente foi feito a bromação do fenol (**103**) através de uma metodologia que emprega Br₂ e *t*-butilamina, levando ao *o*-bromofenol (**104**), produto de bromação (Esquema 2.15).¹¹²



O *o*-bromo fenol (**104**) foi obtido em baixo rendimento (20%), por isso foi necessário fazer a reação em escala de 0,5 mol; houve também a formação de subprodutos, como o fenol dibromado **105** (Figura 2.5).

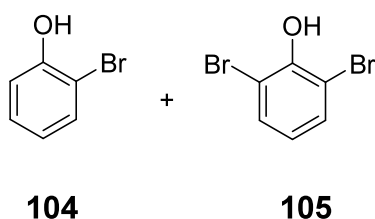


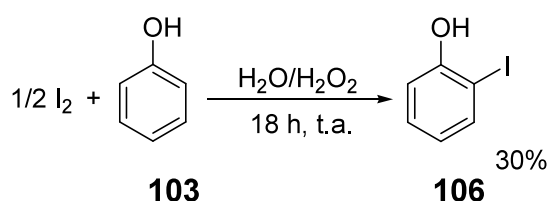
Figura 2.5. Produto e subproduto da bromação do fenol.

Para tentar otimizar a síntese do produto *o*-halo-fenol, decidimos em vez de bromar o fenol, simplesmente iodar essa mesma espécie; tendo em vista a maior facilidade em manusear iodo molecular a bromo molecular.

¹¹² Person, D. E.; Wysong, R. D.; Breder, C. V. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2358.

O fenol (**103**), dessa maneira, foi iodado na posição *orto* utilizando-se iodo molecular e peróxido de hidrogênio 30% (Esquema 2.16).¹¹³

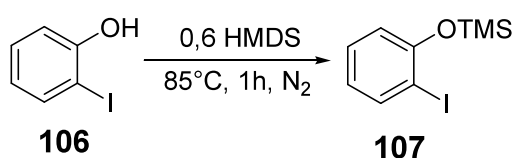
Esquema 2.16



Ressaltamos que esta primeira reação faz uso de reagentes baratos, e emprega água como solvente. No entanto, o rendimento do produto **106** foi baixo (30%), mas isto pode ser justificado pela formação do 2,6-diodofenol como um subproduto na reação de iodação. Como essa reação (Esquema 2.16) é a primeira etapa para obter o composto (**90**), realizamos a reação novamente em escala maior, 90 mmol, para darmos sequência nas etapas reacionais posteriores.

O 2-iodo fenol (**106**) foi em seguida submetido à reação de proteção, utilizando-se para isso hexametildisilazana (HMDS)⁸⁹ o que levou à formação do produto **107** (Esquema 2.17).

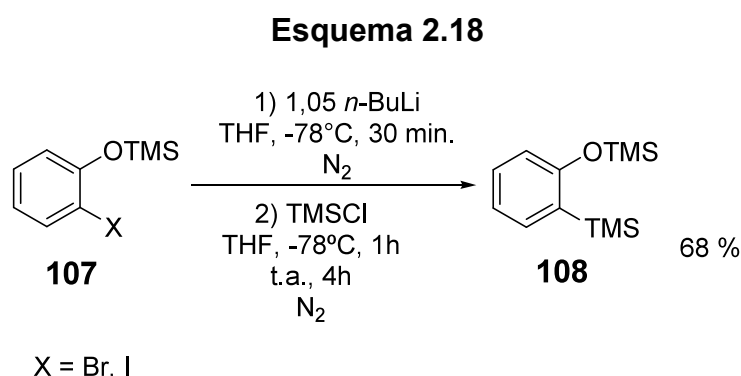
Esquema 2.17



¹¹³ Jereb, M.; Zupan, M.; Stavber, S. *Chem. Comm.* **2004**, 2614.

Essa reação apresentou um rendimento quantitativo, e a sua purificação foi realizada de forma simples, deixando o bruto reacional em alto vácuo por duas horas para a remoção da amina formada, volátil.

O produto protegido com silício **107** sofreu uma reação de troca iodo/lítio ou bromo/lítio, seguida pela adição de TMSCl, formando um composto dissililado **108** em bom rendimento (Esquema 2.18).⁸⁹

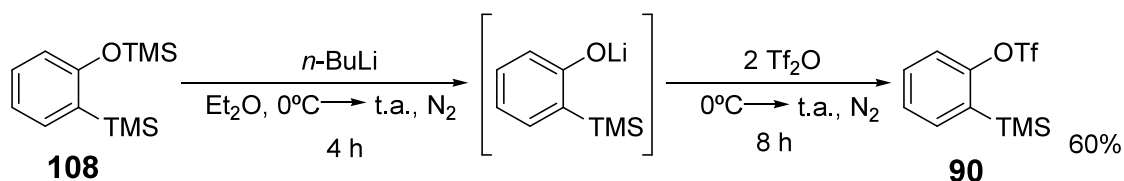


Nesta etapa reacional tanto os reagentes como o solvente têm de estar secos, pois ao gerar o ânion do intermediário **107**, este pode ser protonado por moléculas de água, levando à diminuição do rendimento do composto **108**.

A reação do composto **108** com *n*-BuLi, seguida por reação com anidrido trifílico, gerou o precursor de benzino **90** em razoável rendimento após purificação por coluna cromatográfica em gel de sílica (Esquema 2.19).⁸⁹

Da mesma forma que a reação anterior, esta deve ser realizada em meio anidro para não que não haja diminuição no rendimento.

Esquema 2.19

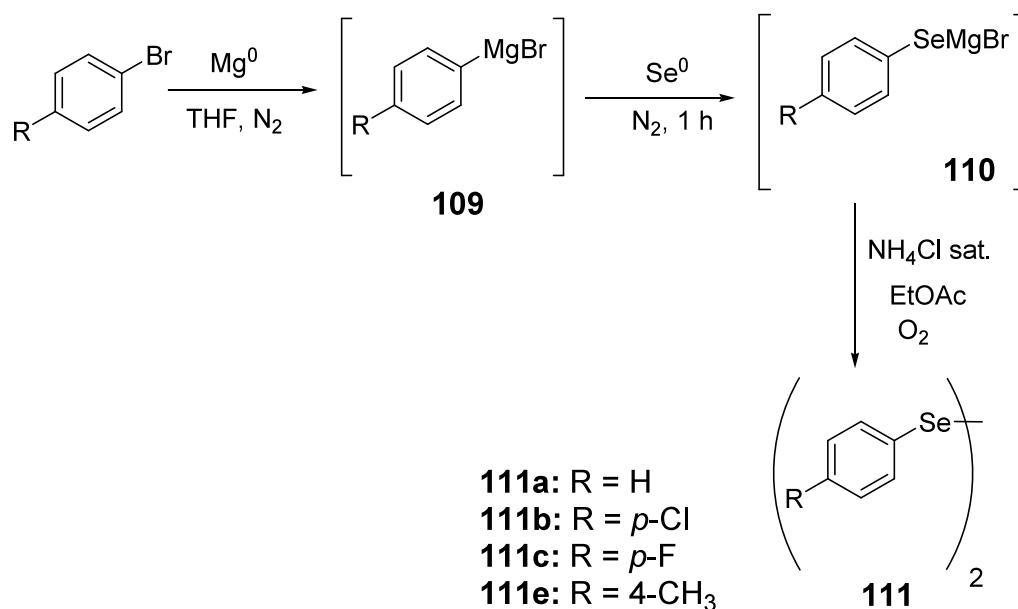


2.2.2. Preparação de dichalcogenetos

Tendo o precursor de benzino em mãos, decidimos preparar os dichalcogenetos.

Os disselenetos **111** foram obtidos por oxidação dos respectivos intermediários contendo selênio e magnésio **110**, gerados por reação dos reagentes de Grignard aromáticos **109** com selênio elementar (Esquema 2.20).¹¹⁴

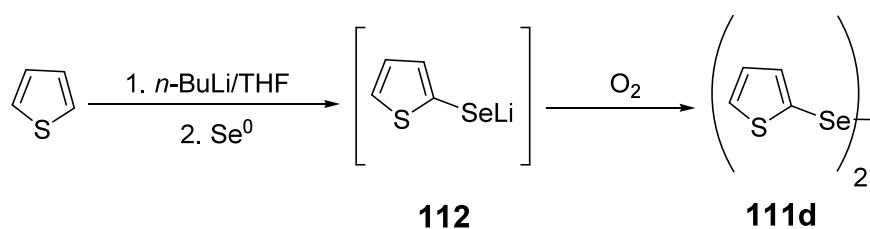
Esquema 2.20



¹¹⁴ Haller, W. S.; Irgolic, K. J. *J. Organometallic Chem.*, **1972**, *38*, 97.

O diseleneto de ditienila (**111d**) foi sintetizado de outra maneira, ou seja, fazendo-se reagir o tiofeno com um equivalente de *n*-BuLi, nas condições adequadas, forma-se o selenolato de tienila (**112**), que por oxidação leva ao produto de interesse **111d** (Esquema 2.21).¹¹⁵

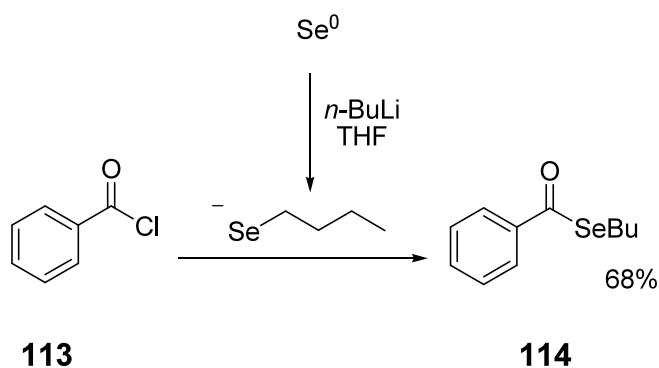
Esquema 2.21



A purificação de todos os disselenetos preparados foi realizada via recristalização, utilizando como solvente para esse fim etanol quente, que levou à formação de cristais dos produtos de interesse em rendimentos entre 43% e 70%.

Foi realizada também a síntese do seleno éster **114** para que pudesse ser testada a reatividade dessa classe de composto diante do benzino (**80**) (Esquema 2.22).¹¹⁶

Esquema 2.22



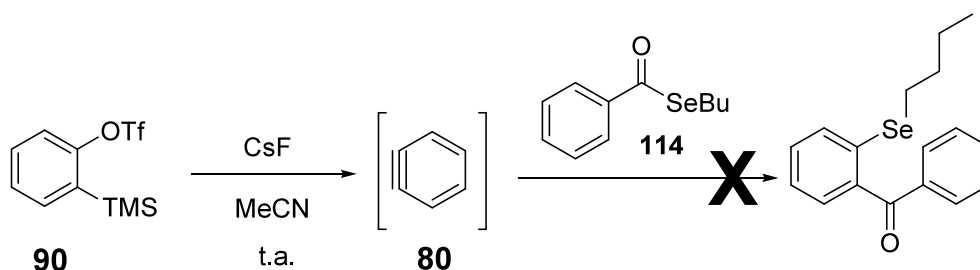
¹¹⁵ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Temperini, A.; Tomassini, C.; Santi, C. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3255.

¹¹⁶ Dabdoub, M. J.; Viana, L. H. *Synthetic Commun.* **1992**, *22*, 1619.

Como mostrado no esquema 2.22, a carbolila do cloreto de benzoíla (**113**) sofreu um ataque pelo nucleófilo de selênio, gerado *in situ*, levando ao produto de interesse **114** em 68% de rendimento.

A princípio, o precursor de benzino **90** (0,9 mmol) foi submetido à reação com o seleno éster **114** (0,6 mmol), na presença de CsF (1,8 mmol) em MeCN (3 mL) a temperatura ambiente (Esquema 2.23).

Esquema 2.23



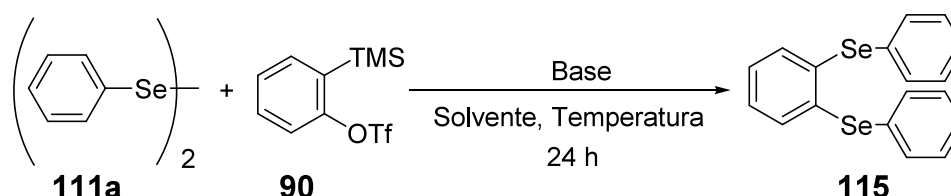
No entanto, o produto de interesse não foi formado nessas condições, recuperando-se parcialmente o seleno éster de partida.

2.2.3. Reação de inserção em ligação σ Se-Se

Passamos então a realizar testes envolvendo os dicalcogenetos **111**. A reação-teste constitui na reação do precursor do benzino **90** (1,5 equivalente) em presença de fonte de íon fluoreto proveniente de CsF (3,0 equivalentes) e de difenil disseleneto **111a** (1,0 equivalente) em acetonitrila a temperatura ambiente (Tabela 2.1, entrada 1). Foi observada a formação do produto **115** em 42% de rendimento. Com base nessa reação foram feitas diversas reações variando-se as condições reacionais a fim de otimizar o rendimento (Tabela 2.1).

As condições utilizadas para otimizar essa reação foram baseadas em artigos nos quais há descrição de benzinos gerados de varias maneiras.^{90, 106,117, 118}

Tabela 2.1: Otimização da síntese do *o*-bis(fenilselênio)benzeno **115**.^a



Entrada	90 (equivalentes)	Base (equivalentes)	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento isolado (%)
1	1,5	CsF (3,0)	MeCN	t.a.	42
2	1,5	CsF (3,0)	MeCN	80	47 ^b
3	2,0	CsF (3,0)	MeCN	t.a.	53
4	2,0	CsF (4,0)	MeCN	t.a.	76
5	1,5	<i>n</i> -Bu ₄ NF (1,8)	THF	t.a.	16
6	1,5	KF/18-coroa-6 (1,5/1,5)	THF	0 a t.a.	8
7	2,0	-	MeCN	t.a.	0

^aCondições reacionais: 0,3 mmol de difenil disseleneto (**111a**), quantidade indicada do precursor do benzino (**90**), quantidade indicada da base, e 3 mL de solvente foram agitados na temperatura indicada por 24 h. ^bEsta reação foi agitada por doze horas. ^cEsta reação foi agitada por 3 h.

Quando nós realizamos essa transformação a 80 °C, foi observada a formação do composto **115** em um rendimento ligeiramente maior, 47% (entrada 2). Usando 2 equivalentes do precursor de benzino **90** na temperatura ambiente, pudemos isolar o produto de interesse **115** em 53% de rendimento. O tratamento de difenil disseleneto (**111a**) com 2 equivalentes de *o*-(trimetilsilil)fenil triflato (**90**) e 4 equivalentes de CsF em acetonitrila a temperatura ambiente formou o produto *o*-bis(fenilseleto)benzeno (**115**) em 76% de rendimento (Tabela 2.1, entrada 4). Para

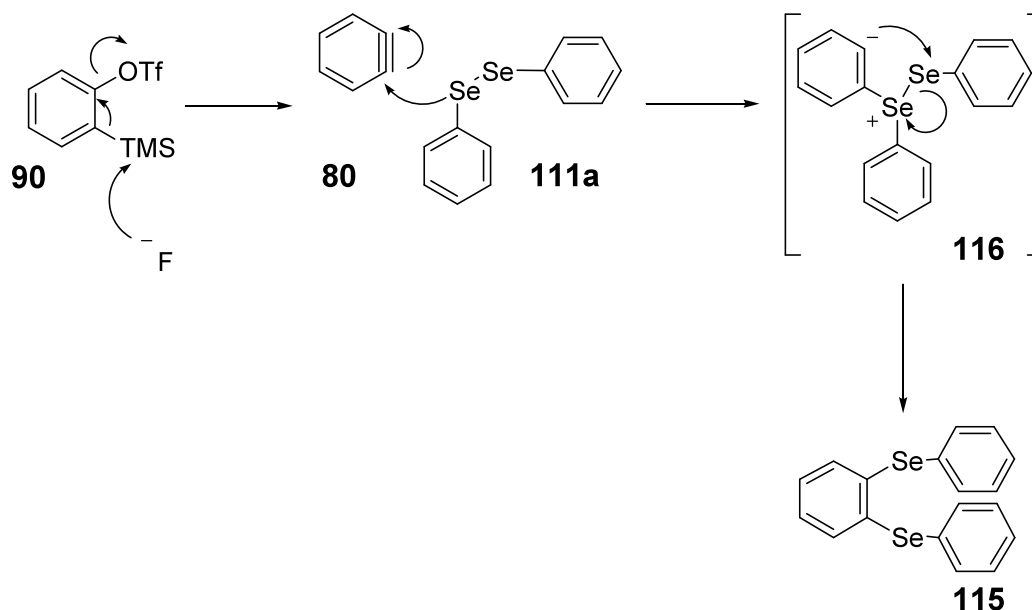
¹¹⁷ Xie, C.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 781.

¹¹⁸ Yoshida, H.; Takashi, M.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Chem. Commun.* **2005**, 3435.

explorar o efeito da fonte do íon fluoreto na reação, 1,8 equivalentes de fluoreto de tetrabutyl amônio (TBAF) foi adicionado em uma mistura de difenil disseleneto (**111a**) e 1,5 equivalente de *o*-(trimetilsilil)fenil triflato (**90**) em THF na temperatura ambiente. Depois de três horas, o composto **115** foi obtido em 16% de rendimento isolado (entrada 5). Nessa mesma linha de raciocínio, difenil disseleneto (**111a**) foi tratado com 1,5 equivalente de *o*-(trimetilsilil)fenil triflato (**90**), 1,5 equivalente de KF e 1,5 equivalentes de 18-coroa-6 em THF inicialmente a 0 °C, subindo-se a temperatura lentamente até atingir a temperatura ambiente, produzindo o *o*-bis(fenilseleto)benzeno (**115**) em 8% de rendimento (entrada 6). Como pode ser visto na tabela 2.1, entrada 7, o produto **115** não foi obtido, e os materiais de partida **90** e **111a** foram recuperados quando a reação foi feita na ausência de CsF. Esse experimento claramente nos mostra que o sucesso da reação depende da presença de uma fonte de íons fluoreto.

Um possível mecanismo para a geração do benzino e posterior ataque nucleofílico do difenil disseleneto está representado no esquema 2.24.

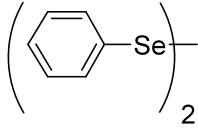
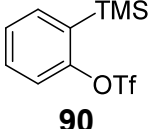
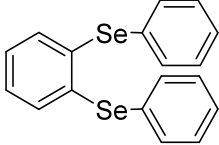
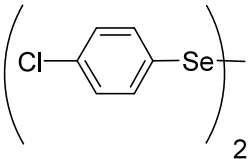
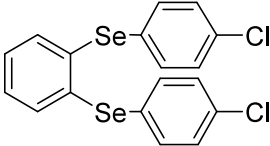
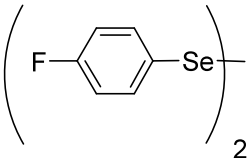
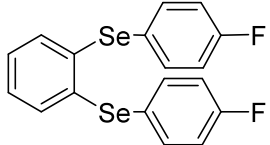
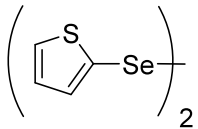
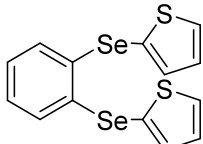
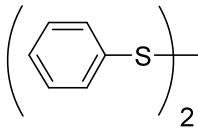
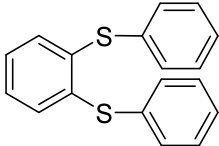
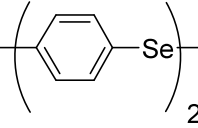
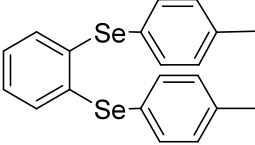
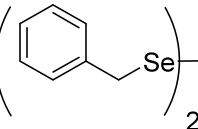
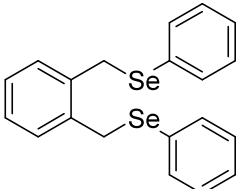
Esquema 2.24

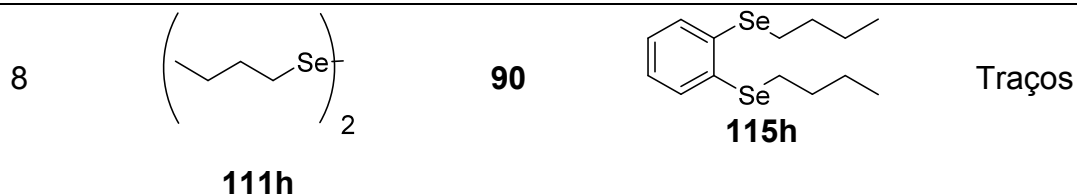


Nesse mecanismo proposto, ao se gerar o intermediário reativo **80** através do *o*-(trimetilsilil)fenil triflato (**90**), o par de elétrons do átomo de selênio do dichalcogeneto (**111a**) ataca o carbono do benzino (**80**) contendo a tripla ligação, repelindo-a para o carbono adjacente e formando, desta maneira, a ilida **116**; nesta etapa ocorre um rearranjo eletrônico quebrando a ligação σ Se-Se, liberando o produto de interesse **115**.

Com os resultados positivos obtidos na reação com o benzino, decidimos empregar as melhores condições da tabela 2.1, entrada 4, para testar o processo na síntese de outros dichalcogenetos arílicos (Tabela 2.2).

Tabela 2.2: Síntese de *o*-bis(arilcalcogenetos)benzenos pela reação de diaril dicalcogenetos e *o*-(trimetilsilil)fenil triflato na presença de CsF.^a

Entrada	Diorgano Dicalcogeneto	Precursor de benzino	Produto	Rendimento isolado (%)
1	 111a	 90	 115a	76
2	 111b	90	 115b	35
3	 111c	90	 115c	35
4	 111d	90	 115d	43
5	 111e	90	 115e	29 ^b
6	 111f	90	 115f	74 ^c
7	 111g	90	 115g	Traços



^aCondições reacionais: 0,3 mmol de diaril dicalcogeneto **111**, 0,6 mmol de *o*-(trimetilsilil)fenil triflato (**90**), 1,2 mmol de CsF, e 3 mL de MeCN foram agitados a temperatura ambiente por vinte e quatro horas. ^bEsta reação foi agitada por quarenta e oito horas. ^cEsta reação foi realizada em uma temperatura de 50°C.

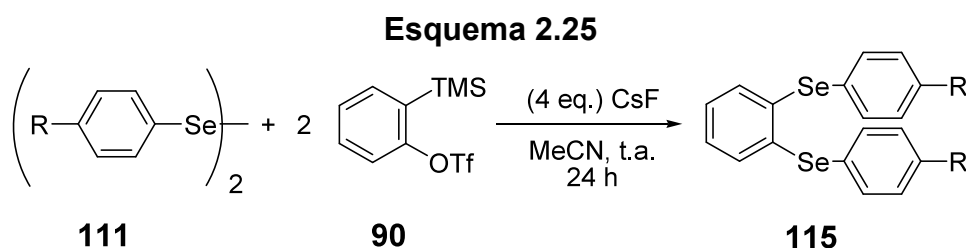
A reação utilizando diaril dichalcogenetos deficiente em elétrons **111b** com o precursor de benzino **90**, levou à formação do *o*-bis(*p*-clorofenilseleneto)benzeno (**115b**) em 35% de rendimento isolado (entrada 2). O mesmo rendimento foi obtido para **115c**, quando a reação foi feita utilizando o seleneto diarílico **111c**, que possui grupos fluoro (entrada 3). Quando disseleneto de ditienila (**111d**) foi reagido com **90**, formou-se o produto **115d** em um rendimento de 43% (entrada 4). Difênil dissulfeto (**111e**) foi reagido com 2 equivalentes do precursor do benzino e 4 equivalentes de CsF em acetonitrila na temperatura ambiente pelo período de vinte e quatro horas, obtendo-se *o*-bis(fenilsulfeto)benzeno (**115e**) em 27% de rendimento isolado. Aumentando o tempo reacional para quarenta e oito horas, o produto **115e** foi formado em um rendimento similar, 29% (entrada 5). Para a nossa surpresa, quando utilizamos um dichalcogeneto com alta densidade eletrônica **111f** com *o*-(trimetilsilil)fenil triflato (**90**), foi obtido *o*-bis(*p*-toluilseleneto)benzeno (**115f**) em rendimento muito baixo, 15%. Para tentar aumentar esse rendimento, a mesma reação foi feita em uma temperatura de 50 °C, e o composto **115f** foi isolado em bom rendimento, 74% (Tabela 2.2, entrada 6). Quando disseleneto dibenzílico (**111g**) foi utilizado para reagir com o precursor de benzino **90**, na presença de CsF em acetonitrila a temperatura ambiente pelo período de vinte e quatro horas, traços do produto **115g** foram obtidos com a formação de alguns subprodutos. Ao se utilizar

dibutil disseleneto (**111h**) nas mesmas condições reacionais, também foi possível apenas identificar traços do produto desejado.

Os baixos rendimentos obtidos para os produtos que contêm selênio, apresentados na tabela 2.2, podem ser explicados ao examinarmos o intermediário proposto **116** (Esquema 2.24). O intermediário com carga positiva é desestabilizado na presença de grupos retiradores de elétrons, levando, dessa maneira, a uma diminuição do rendimento isolado. É importante salientar que a adição de benzino a disselenetos aromáticos, utilizando só as condições de Petragnani e colaboradores,^{101,111} ocorre somente com disselenetos contendo grupo doadores de elétrons.

O baixo rendimento na reação com difenil dissulfeto (**111e**) pode ser explicado pela força da ligação enxofre-enxofre ($425,3 \text{ kJ.mol}^{-1}$), maior do que a força de ligação selênio-selênio ($332,6 \text{ kJ.mol}^{-1}$), tornando este último mais reativo.¹¹⁹

Devido a resultados positivos do nosso recente trabalho, a reação de organo dicalcogenetos com 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**90**) na presença de CsF, em acetonitrila a temperatura ambiente, na preparação de 2-bis(organoalcogeneto)benzenos **111**,¹²⁰ levando à formação de 1,2-bis(fenilselanyl)benzenos **115** (Esquema 2.25), decidimos explorar mais a química de arinos em reações de inserção em ligações σ .⁹⁷



¹¹⁹ Lee, D. J. *Química Inorgânica não tão consisa*, Ed. Edgard Blücher, 4ª edição, S. Paulo, **1996**

¹²⁰ Toledo, F. T.; Marques, H.; Comasseto, J. V.; Raminelli, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8125.

Existem na literatura diversas formas de gerar difenilseleneto,^{121,122} porém nenhuma delas faz o uso de arinos para essa finalidade. Com o sucesso que obtivemos no trabalho acima descrito, decidimos dar sequência às reações envolvendo arinos, para sintetizar difenilselenetos.

Com base no trabalho de Nakayama e colaboradores,^{123,124} no qual benzino foi formado através da reação de termólise do benzenodiazônio-2-carboxilato (**85**) e posterior reação com etil(fenil)sulfeto para formar difenilsulfeto, decidimos expandir essa metodologia de geração de difenilcalcogenetos empregando, para esse fim, 2-(trimetilsilil)aril triflato (**90**) na presença de CsF em acetonitrila e butil(fenil)seleneto (**117**).

Inicialmente sintetizamos butil(fenil)seleneto (**117**) através de um método análogo para a síntese do correspondente composto com telúrio.¹²⁵ Assim, difenildisseleneto (**111a**) foi reduzido com NaBH₄, gerando o correspondente selenolato; como o meio reacional contém uma fonte protônica (etanol), o selenolato é convertido de imediato em selenol **118**. Todo difenildisseleneto foi reduzido quando a coloração do meio reacional muda de uma tonalidade amarela para uma branca. O selenol formado foi então alquilado com 1-bromo butano, gerando o composto **117** em 73% de rendimento após sua purificação por cromatografia em gel de sílica (Esquema 2.26).

¹²¹ Khurana, J. M.; Sharma, V.; Chacko, S. A. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 966.

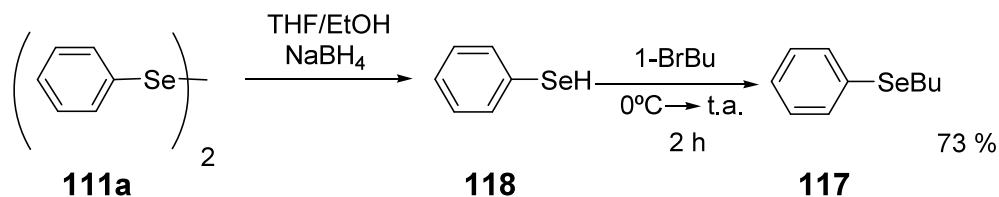
¹²² Fukuzawa, S.; Tanihara, D.; Kikuchi, S. *Synlett*, **2006**, 2145.

¹²³ Nakayama, J.; Fujita, T.; Hoshino, M. *Chemistry Lett.* **1983**, 249.

¹²⁴ Nakayama, J.; Fujita, T.; Hoshino, M. *Chemistry Lett.* **1982**, 1777.

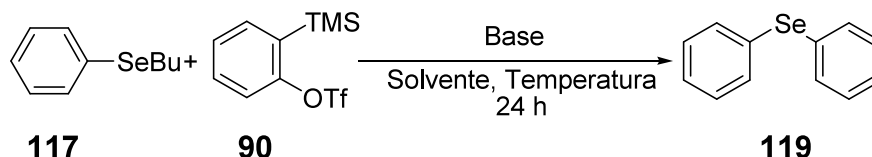
¹²⁵ Comasseto, J.V.; Ferreira, J. T. B.; Fontalinas, J. A. *J Organometallic. Chem.* **1984**, 277, 261.

Esquema 2.26



Com o composto **117** em mãos iniciamos alguns testes preliminares. Como reação-modelo empregamos o precursor de benzino **90** em presença de fonte de íon fluoreto e de butil(fenil)seleneto (**117**) (Tabela 2.3, entrada 1). Foi observada a formação do produto **119**, e com base nessa reação, foram realizados diversos testes variando-se as condições reacionais, como solvente, base, proporções do composto **90** e temperatura, a fim de otimizar o rendimento (Tabela 2.3).

Tabela 2.3: Otimização da síntese do difenilseleneto (**119**).^a



Entrada	90 (equivalentes)	Base (equivalentes)	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento isolado (%)
1	2,0	CsF (4,0)	MeCN	50	22
2	2,0	CsF (4,0)	MeCN	t.a.	37
3	1,5	KF/18-coroa-6 (1,5/1,5)	THF	0 a t.a.	21
4	1,5	<i>n</i> -Bu ₄ NF (1,8)	THF	t.a.	_{-b,c}
5	1,5	<i>n</i> -Bu ₄ NF (1,8)	THF	t.a.	_{-b}
6	2,4	<i>n</i> -Bu ₄ NF (2,4)	THF	t.a.	_{-b}
7	2,0	-	MeCN	t.a.	0

^aCondições reacionais: 0,3 mmol de butil(fenil)seleneto (**117**), quantidade indicada do precursor do benzino (**90**), quantidade indicada de base, e 3 mL de solvente foram agitados na temperatura indicada por vinte e quatro horas. ^bNão foi consumido todo o seleneto. ^cForam agitados na temperatura indicada por três horas.

Na entrada 1, tabela 2.3, onde foram empregados 2 equivalentes do precursor de benzino **90**, 4 equivalentes de CsF, e acetonitrila como solvente a temperatura de 50°C, deixando reagir por vinte e quatro horas, foi observado um rendimento de 22% do produto **119**. Observou-se via cromatografia gasosa que todo precursor de benzino **90** e também todo o seleneto **117** foram consumidos.

Ao realizar a reação nas mesmas condições, mas à temperatura ambiente (entrada 2), observou-se que todos os materiais de partida (**90** e **117**) foram consumidos, obtendo-se um rendimento de 37% do difenilseleneto (**119**).

Mudando o sistema reacional a fim de aumentar o rendimento (Entrada 3), utilizou-se outra fonte de íons fluoreto, 1,5 equivalente de KF na presença de 1,5 equivalente de éter 18-coroa-6 e, como solvente, 1 mL de THF, fazendo-se a adição da base à 0 °C e deixando-se aquecer lentamente até atingir a temperatura ambiente. Nesse experimento, o rendimento reacional do produto **107** também foi baixo (21%).

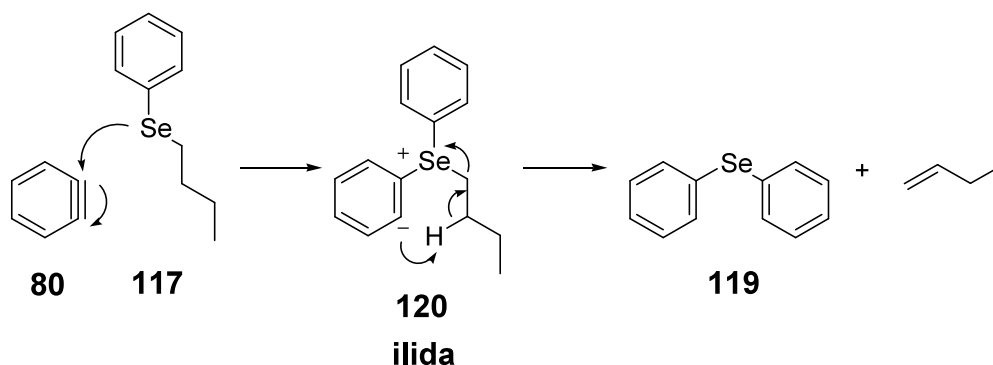
Com relação às entradas 4-6, as quais fazem uso de *n*-Bu₄NF como base, não foi possível isolar o produto **119**, pois nem todo o seleneto **117** foi consumido, mesmo variando-se a quantidade do precursor de benzino **90** empregado e o tempo em que a reação permaneceu sob agitação. Tanto o material de partida, butil(fenil)seleneto (**117**), e como o produto, difenilseleneto (**119**), apresentam valores de R_f muito próximos, não sendo possível separá-los via cromatografia em coluna em sílica flash.

No entanto, a entrada 7 prova que não havendo presença de uma fonte de íons fluoreto, não ocorre a formação do benzino a partir do seu precursor **90**, e desta maneira não se forma o produto de interesse, recuperando-se, assim os materiais de partida.

Realizados os testes, concluímos que os resultados obtidos não foram satisfatórios, pois não conseguimos aumentar significativamente o rendimento do produto isolado. No melhor resultado em questão (Entrada 2), no qual foram empregados 2 equivalentes do precursor de benzino (**90**) e 4 equivalentes de CsF em MeCN à temperatura ambiente, apenas 37% do produto (**119**) foram formados.

O provável mecanismo para a formação do difenilseleneto (**119**) através da reação do precursor de benzino **90** com butil(fenil)seleneto (**117**) está apresentada no esquema 2.27.

Esquema 2.27



Conforme o esquema 2.27, após a geração do benzino **80**, o este sofre um ataque nucleofílico por parte do seleneto **117**, repelindo a ligação π como carga negativa para o carbono vizinho. O par de elétrons da ilida **120** abstrai o próton β da cadeia alquílica do seleneto, e sofre rearranjo eletrônico, liberando o produto de interesse **119** e buteno, o qual é disperso do meio reacional.

O fato de ser abstraído o hidrogênio β da ilida **120** e não outros hidrogênios da cadeia alquílica, está relacionado com a proximidade do próton da carga negativa, levando a um intermediário cíclico de seis membros, estável.

2.2.4. Inserção em ligação Se-Sn

Por conta dos problemas encontrados na tentativa de sintetizar difenilselenetos, procuramos empregar o uso da química de arinos em outro tipo de inserção em ligação sigma.

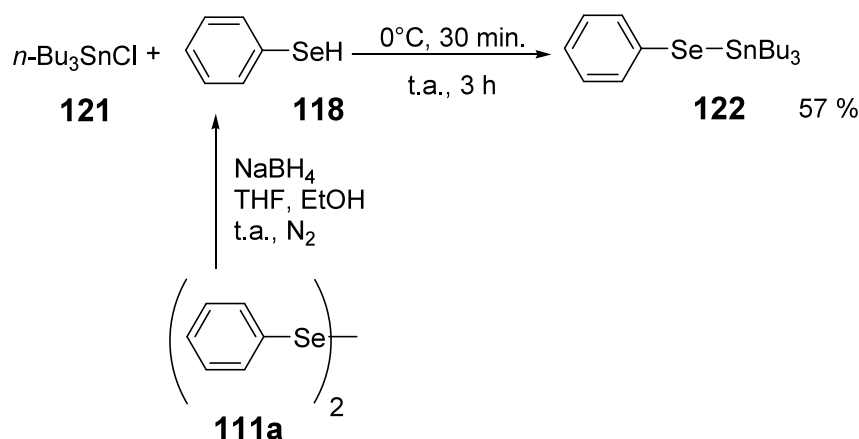
O tipo de ligação σ escolhido para esse fim foi a ligação entre átomos de selênio e de estanho. Com base no trabalho de Kunai e colaboradores,¹²⁶ que realizaram reações de inserção à ligações σ entre enxofre e estanho através da química de arinos, obtendo compostos aromáticos 1,2 dissubstituídos, decidimos então explorar a reação de inserção em ligações σ de moléculas que possuem ligações selênio-estanho através de sililaril triflatos, os quais podem gerar arinos na presença de uma fonte de íons fluoreto.

Inicialmente foi sintetizada a tributil(fenilselanil)estanana (**122**), e para esse fim, difenildisseleneto (**111a**) foi reduzido com NaBH_4 , gerando, dessa forma, senelolato, o qual na presença de etanol como fonte protônica, é convertido em selenol **118**. O selenol formado foi adicionado ao cloreto de tributilestanho (**121**), e após três horas de reação foi extraído com acetato de etila. Dessa maneira obteve-se o produto **122** em 57 % de rendimento (Esquema 2.28).¹²⁷

¹²⁶ Yoshida, H.; Terayama, T.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Chem. Commun.* **2004**, 1980.

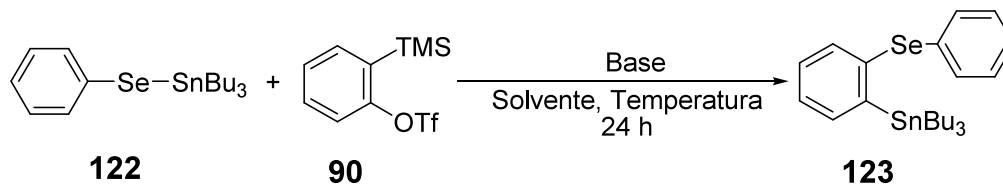
¹²⁷ Nishiyama, Y.; Kawamatsu, H.; Funato, S.; Tokunaga, K.; Sonada, N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3599.

Esquema 2.28



A purificação do composto **122** formado foi feita por destilação a pressão reduzida, pois se observou que apesar de seu valor de R_f permitir sua fácil purificação por coluna cromatográfica de sílica gel, esta se torna inviável devido à decomposição do produto **122** mediante o solvente empregado para eluir a mistura, hexano/acetato de etila. Outro cuidado importante foi estocar o produto na ausência de luz, pois quando exposto à radiação visível o composto **122** se degrada.

Com o composto **122** preparado, iniciamos algumas reações-teste utilizando o precursor de benzino **90** em presença de base e da estanana **122** preparada. Ao tratar tributil(fenilselanil)estanana (**122**) com 1,5 equivalente de 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**90**) e 3 equivalentes de CsF em acetonitrila a temperatura ambiente, foi observada a formação de tributil[2-(fenilselanil)fenil]estanana (**123**) em um rendimento muito baixo (< 5%) (Tabela 2.4, entrada 1). Para tentar aumentar o rendimento obtido (entrada 1), foi realizado um trabalho de otimização variando as condições reacionais (Tabela 2.4).

Tabela 2.4: Otimização da síntese do tributil(2-(fenilselanil)fenil)estanana **123**.^a

Entrada	90 (equivalentes)	Base (equivalentes)	Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento isolado (%)
1	1,5	CsF (3,0)	MeCN	t.a.	<5 ^b
2	1,5	KF/18- coroa -6 (1,5/1,5)	THF	0	52
3	1,5	<i>n</i> -Bu ₄ NF(1,8)	THF	t.a.	₋ ^{b, c}
4	2,0	KF/18- coroa -6 (2,0/2,0)	THF	0	62
5	2,0	KF/18- coroa -6 (2,0/2,0)	THF	t.a.	57
6	2,5	KF/18- coroa -6 (2,5/2,5)	THF	0	60
7	1,5	18- coroa -6 (2,0)	THF	0	0

^aCondições reacionais: 0,3 mmol de tributil(fenilselanil)estanana (**122**), quantidade indicada do precursor do benzino (**90**), quantidade indicada da base e 1 mL de solvente foram agitados na temperatura indicada por vinte e quatro horas. ^bUtilizou-se 3 mL de solvente. ^cEsta reação foi agitada por três horas.

Para analisar o efeito da fonte de íons fluoreto na transformação, conduzimos a reação da tributil(fenilselanil)estanana (**122**) com 1,5 equivalente de 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**90**), 1,5 equivalente de KF e 1,5 equivalentes de éter 18-coroa-6 em THF à temperatura de 0 °C por um período de vinte e quatro horas e

obtivemos tributil[2-(fenilselanil)fenil]estanana (**123**) em um rendimento moderado de 52% (Tabela 2.4, entrada 2).

Ao fazer a reação com a estanana **122** e com 1,5 equivalente do precursor de benzino **90**, na presença de 1,8 equivalente de fluoreto de tetrabutílamônio (TBAF) em THF na temperatura ambiente por um período de três horas, o produto de inserção **123** não foi observado (entrada 3). Tendo em vista o resultado negativo utilizando TBAF, nenhum outro experimento foi realizado para otimização com esta base.

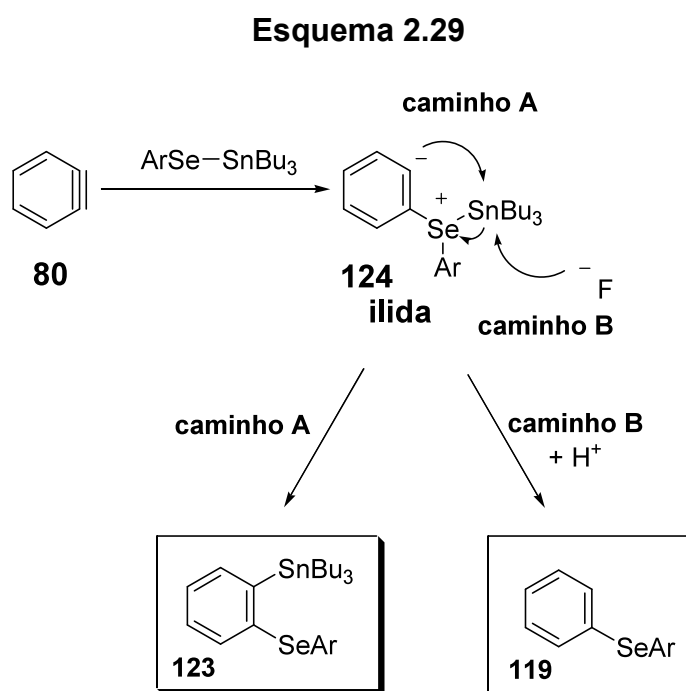
Foi feito tratamento da tributil(fenilselanil)estanana (**122**) com 2 equivalentes de 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**90**), 2 equivalentes de KF e 2 equivalentes de éter 18-coroa-6 em THF a 0 °C por vinte e quatro horas, levando à formação do tributil[2-(fenilselanil)fenil]estanana (**123**) em bom rendimento, 62% (entrada 4). Quando a mesma reação foi feita a temperatura ambiente, o composto **123** foi obtido em um rendimento ligeiramente mais baixo, 57% (entrada 5).

Nenhum aumento no rendimento do produto tributil[2-(fenilselanil)fenil]estanana (**123**) foi observado quando a estanana **122**, foi reagida com 2,5 equivalentes do precursor de benzino **90** na presença de 2,5 equivalentes de KF e 2,5 equivalentes de éter 18-coroa-6 na temperatura de 0 °C por um período de vinte e quatro horas (entrada 6). Como pode ser observado na tabela 2.4, entrada 7, o composto **123** não foi formado, e os materiais de partida **90** e **122** foram recuperados quando a reação foi feita na ausência de KF. Este experimento nos mostra que o sucesso da reação depende de uma fonte de íons fluoreto.

Tendo em vista os resultados mostrados na tabela 2.4, pudemos observar que em todos os casos há formação, além do produto de interesse (**123**), de difenilseleneto (**119**). Este dado já era esperado, pois analisando a literatura,

encontrou-se no trabalho de Kunai e colaboradores,¹²⁶ a observação do mesmo resultado em seus experimentos usando análogos de tio-estananas.

No esquema 2.29 está apresentado o mecanismo sugerido para a formação de tributil(2-(fenilselanyl)fenil)estana (123) e de difenilseleneto (119), subproduto da reação desenvolvida.



Podemos observar que quando há formação do benzino **80**, o átomo de selênio do composto **122** atua como nucleófilo, repelindo a carga negativa para o carbono adjacente e formando dessa maneira a ilida **124**.

Conforme demonstrado no esquema 2.29, observamos que o diferencial na síntese do produto desejado **123** e do subproduto **119** é a etapa subsequente à formação da ilida **124**. Contudo, se a carga negativa do carbono do intermediário efetuar um ataque nucleofílico ao átomo de estanho, conseqüentemente ocorrerá o rearranjo eletrônico para a formação do produto de interesse **123** via caminho A.

Por outro lado, quando há formação do intermediário **124**, se o íon fluoreto atuar como nucleófilo e atacar o átomo de estanho da ilida, a reação ocorrerá via caminho B; formando dessa maneira diarilseleneto **119**, subproduto.

Com base no mecanismo e nos resultados obtidos, podemos concluir que sempre haverá a formação do diarilseleneto (**119**), tendo em vista que com a formação da ilida **124** no meio reacional e com a presença de íons fluoreto, ocorrerá a diminuição do rendimento isolado. Assim, o rendimento da tributil(2-(fenilselanil)fenil)estanana (**123**) dependerá do caminho A ou B (Esquema 2.29) seguido da última etapa da reação.

2.2.5. Síntese dos precursores de arinos

Com o resultado positivo alcançado na aplicação da química de benzino na reação de inserção em ligações σ selênio-estanho, decidimos sintetizar outros precursores de arinos de modo a verificarmos a generalidade da reação.

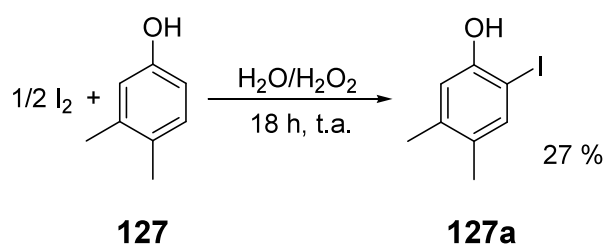
Seguindo a metodologia empregada para a síntese do precursor de benzino **78**, foram sintetizados diversos precursores de arinos (Esquemas 2.30 – 2.37), os quais foram empregados na reação de inserção à ligação σ (Sn-Se) do composto **109**.

Os compostos 2-bromo-4-fluorofenol (**111a**) e 2-bromo-4,5-difluorofenol (**126a**) foram adquiridos comercialmente com bromo na posição *orto* em relação ao grupo fenol.

Para outros casos, por exemplo, ao sintetizar o 2-iodo-4,5-dimetilfenol (**127a**), necessitamos realizar a *orto* halogenação do 3,4-dimetilfenol (**127**). Nesse caso foi feita a reação de iodação utilizando iodo molecular e peróxido de hidrogênio 30%,

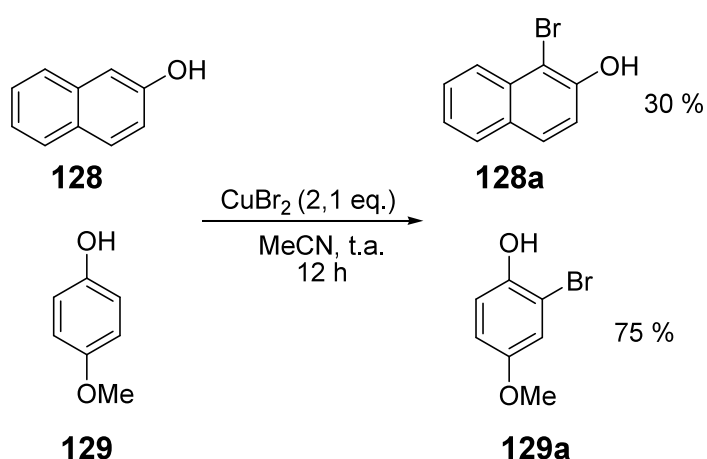
obtendo-se o produto **127a**, e 2,6-diiodo-4,5-dimetilfenol, justificando dessa maneira o seu baixo rendimento nesta etapa (Esquema 2.30).

Esquema 2.30



Um segundo método foi utilizado para obtenção de compostos *orto*-halogenados. Os fenóis **128** e **129** foram bromados utilizando-se um sistema reacional que faz uso de 2,1 equivalentes de $CuBr_2$ em acetonitrila, levando à formação dos compostos bromados (**128a** e **129a**) na posição de interesse¹²⁸ (Esquema 2.31).

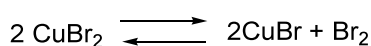
Esquema 2.31



¹²⁸ Bhatt, S.; Nayak, S. K. *Syn. Commun.* **2007**, *37*, 1381.

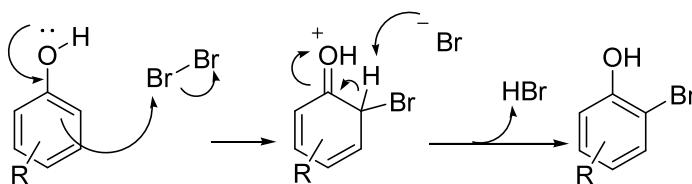
Neste sistema reacional, o CuBr_2 sofre desproporcionamento, formando CuBr e liberando Br_2 *in situ* (Esquema 2.32).¹²⁹

Esquema 2.32



A molécula de bromo formada reage com o fenol do meio reacional, formando o produto bromado de interesse e liberando, para o meio HBr reacional (Esquema 2.33).

Esquema 2.33



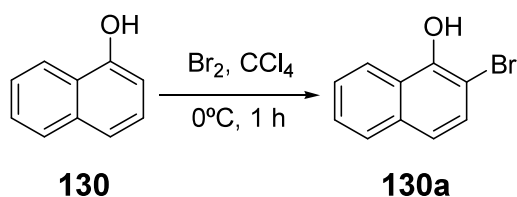
O rendimento dessa reação foi relativamente baixo para a bromação do 2-naftol (**128**) 33%, visto que existem outras posições possíveis de serem bromadas, tanto na posição 3 como na dibromação 1,3.

No entanto, o 4-metoxifenol (**129**) possui simetria e não existe diferenciação entre as duas posições *orto* da molécula; portanto, o rendimento na obtenção do 2-bromo-4-metoxi-fenol (**129a**) foi bom (75 %), comparado com os exemplos anteriores.

¹²⁹ Kovacic, P.; Davis, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 427.

Quando se realizou a halogenação com o 1-naftol (**130**), utilizou-se um sistema diferente dos anteriores, o qual faz uso de Br₂ em tetracloreto de carbono à 0 °C, levando à formação do produto de interesse **130a** (Esquema 2.34).¹³⁰

Esquema 2.34

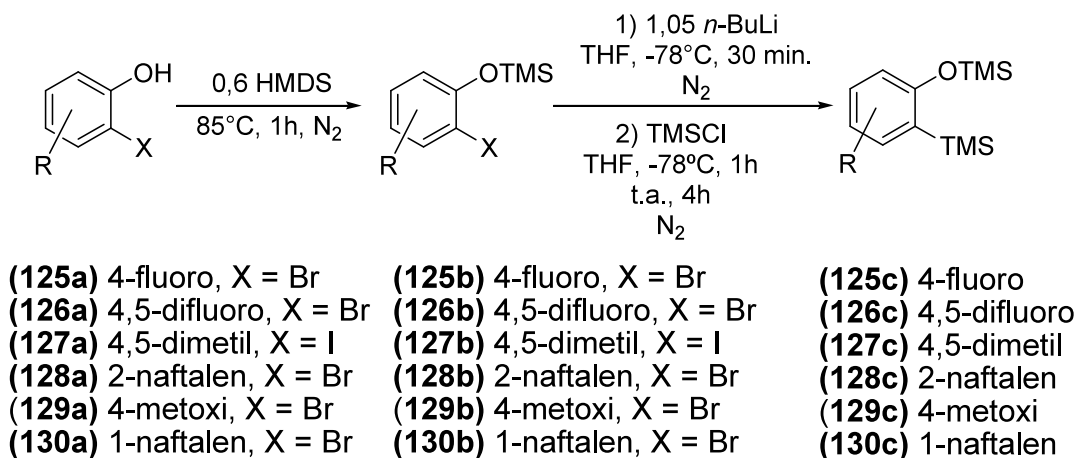


A reação de bromação do composto **130** ocorreu de maneira análoga à realizada no esquema 2.33. Além de ocorrer mais rapidamente, sua extração foi mais simplificada. Porém, o uso de Br₂ e também de CCl₄ necessita de alguns cuidados. O rendimento dessa reação foi de 30%, rendimento não muito diferente ao do obtido na bromação do 2-naftol (**128**) através do método que emprega CuBr₂.

Os precursores de arinos foram sintetizados de forma análoga à síntese do 2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanossulfonato (**90**), apresentada anteriormente. Os produtos protegidos com silício sofreram reação de troca halogênio/lítio, seguida pela troca lítio/silício (Esquema 2.35).

¹³⁰ Huang, W. G.; Jiang, Y. Y.; Li, Q.; Li, J.; Li, J. Y.; Lu, W.; Cai, J. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1863.

Esquema 2.35

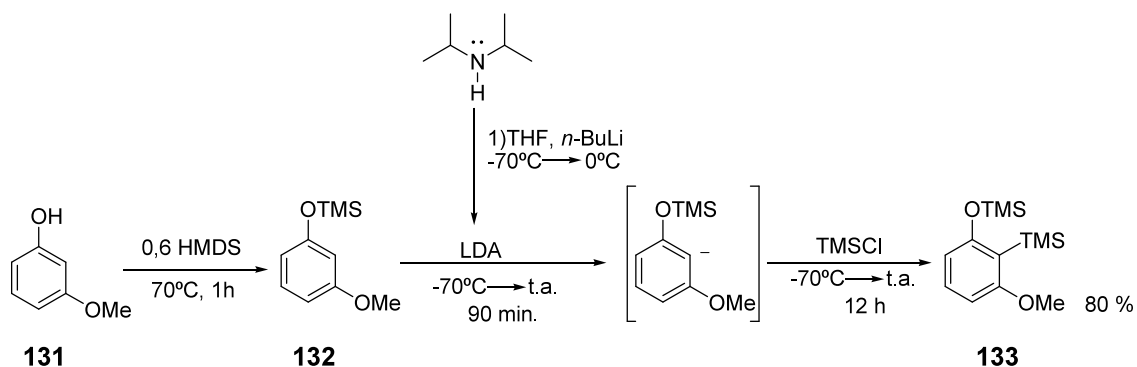


Na primeira etapa referente ao esquema 2.35, os rendimentos de proteção com HMDS apresentam-se quantitativos, sendo purificados apenas deixando os produtos em uma bomba de alto vácuo por algumas horas. Na segunda etapa, que envolve a troca halogênio/silício, os rendimentos variaram de 65% até 88%, tendo sido purificados por cromatografia em gel de sílica.

Partindo-se do 3-metoxifenol (**131**), este foi submetido à reação de proteção com HMDS à temperatura de 80 °C, obtendo-se rendimento quantitativo do produto protegido **132**.

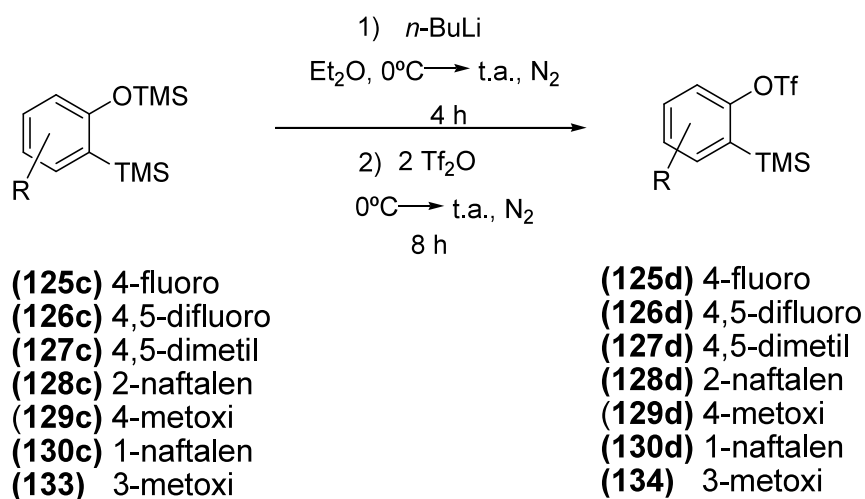
O (3-metoxifenoxi)trimetilsilano (**132**) foi *orto* litiado por abstração do próton ácido na posição 2, utilizando-se para este propósito LDA recém-preparado de diisopropilamina e de *n*-BuLi. Em seguida, na reação com cloreto de trimetilsilano formou-se o intermediário dissililado (**133**), que não necessitou, desta maneira, da halogenação da posição *orto*, conforme demonstrado no esquema 2.36.

Esquema 2.36



Os compostos dissililados sofreram troca silício/lítio, por reação com *n*-BuLi, seguida por reação com anidrido trifílico, obtendo-se, desta maneira, os precursores de arinos apresentados no esquema 2.37. Os produtos foram purificados por cromatografia em gel de sílica, com rendimentos que variam de 35% a 72%.

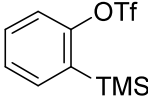
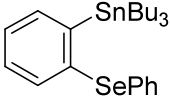
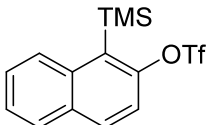
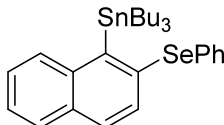
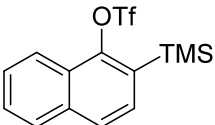
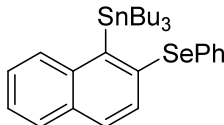
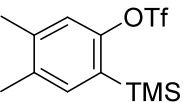
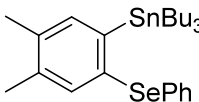
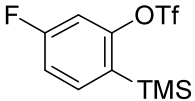
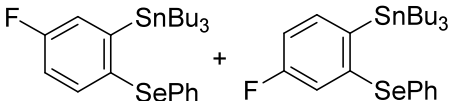
Esquema 2.37



Tendo os precursores de arinos em mãos, foi dado continuidade ao trabalho de inserção à ligação σ de moléculas que contêm átomos de selênio/estanho (**122**). Empregou-se a melhor condição obtida na reação de inserção com vários

precursores de arinos para verificar o alcance e também a limitação, do nosso processo (Tabela 2.5).

Tabela 2.5: Síntese de tributil[(fenilselani)aril]estananas (**123**) pela reação de tributil(fenilselani)estanana (**122**) com 2-(trimetilsilil)aril triflatos na presença de KF e éter 18-coroa-6 usando THF como solvente.^a

Entrada	Seleneto estanílico	Precursor de arino	Produto de inserção	Rendimento isolado (%)
1	PhSeSnBu ₃ 122	 90	 123a	63
2	122	 128d	 123b	55
3	122	 130d	 123b	54
4	122	 127c	 123c	60
5	122	 125d	 123d + 123d'	34 (2:1)

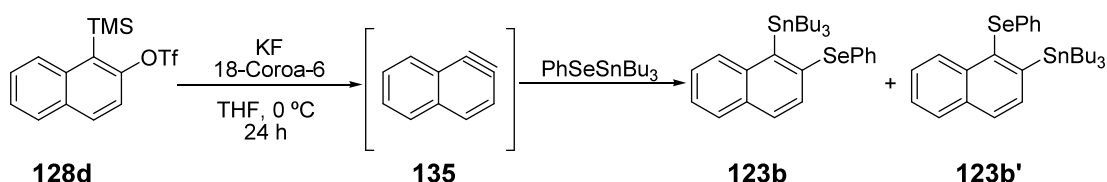
^aCondições reacionais: 0,3 mmol de tributil(fenilselani)estanana (**122**), 0,6 mmol de 2-(trimetilsilil)aril triflato, 0,6 mmol de KF, 0,6 mmol de éter 18-coroa-6, e 3 mL de THF foram agitados a 0 °C por vinte e quatro horas.

Começamos pela geração do arino a partir do precursor do 1-(trimetilsilil)naftalen-2-il trifluorometanossulfonato (**128d**). A condição utilizada foi a mesma empregada na reação que levou ao melhor resultado obtido para a molécula **123a**. Assim, foram utilizados 2 equivalentes do precursor de arino, 2 equivalentes

de KF e 2 equivalentes de éter 18-coroa-6 em 1 mL de THF. A mistura resultante foi agitada por vinte e quatro horas à temperatura de 0°C.

Ao isolar o produto **123b**, obteve-se um rendimento de 55%. Quando o produto da reação foi purificado, imaginamos a possibilidade de formação dos compostos **123b** e **123b'** (Esquema 2.38), pois não existe diferenciação entre o carbono 1 e 2 ao ataque nucleofílico do selênio.

Esquema 2.38



Para eliminar a suspeita de formação de duas espécies de selênio, realizamos análises de RMN tanto de próton como de carbono, porém estas técnicas não ajudaram a distinguir qual sinal pertencia a **123b** e qual pertencia a **123b'**. Foi então realizada uma análise de RMN para o átomo de ^{77}Se . Caso realmente os compostos **123b** e **123b'** tivessem sido formados, mais de um sinal deveria ser observado no espectro.

Realizada a análise de ^{77}Se , observamos que havia apenas um sinal de selênio em 383,4 ppm, relativo a uma molécula com selênio (Figura 2.6).

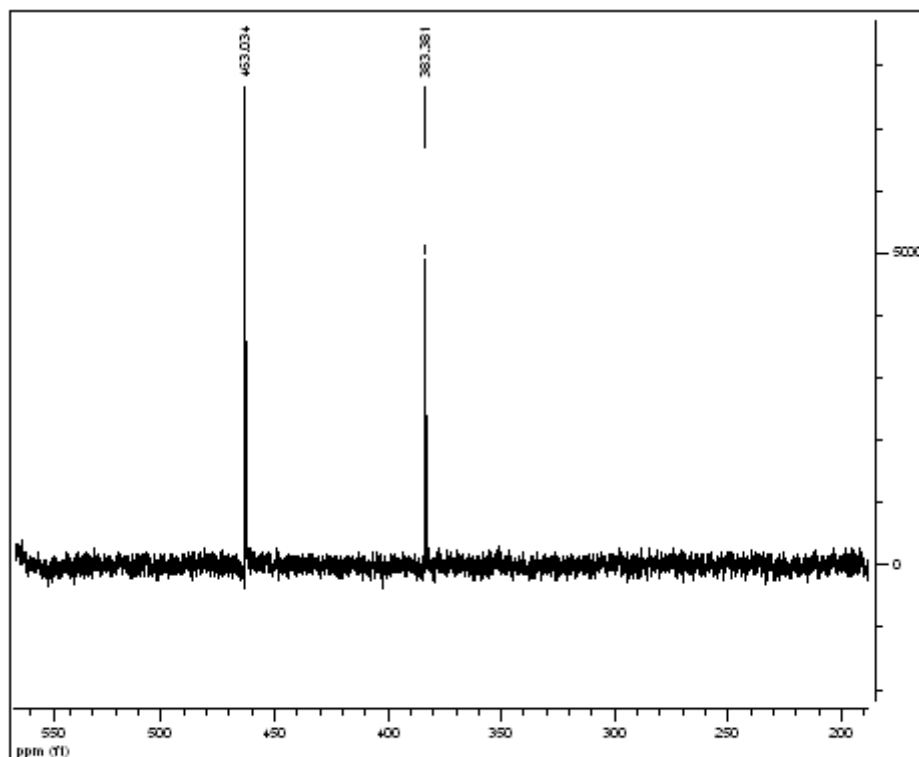
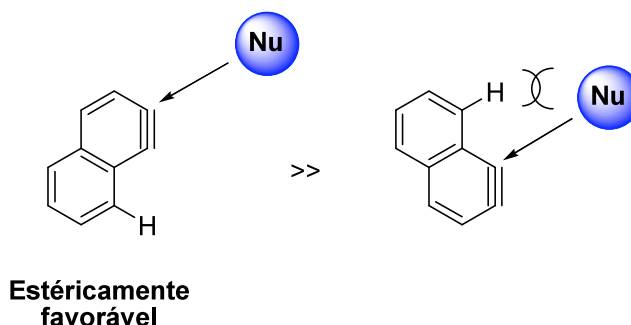


Figura 2.6. RMN de ^{77}Se do composto **123b**

Concluído que na reação realizada formou-se apenas uma das moléculas, e tendo em vista a dificuldade de atribuir as constantes de acoplamento no RMN de próton, por haver muitos sinais de prótons aromáticos parecidos na mesma região do espectro, ficou o impasse para saber se a molécula **123b** ou **123b'** foi formada.

Ao consultarmos a literatura para ver se havia sido relatado algo similar, encontramos em um trabalho de Kunai e colaboradores o mesmo precursor de arino **128d**, em que o ataque nucleofílico a esse arino leva exclusivamente a uma molécula.⁹⁸ Segundo esse trabalho, o ataque nucleofílico ao 1,2 naftalino (**135**) ocorre no carbono que não possui impedimento estérico, carbono β , ou posição 2, em relação ao precursor **128d** (Esquema 2.39).

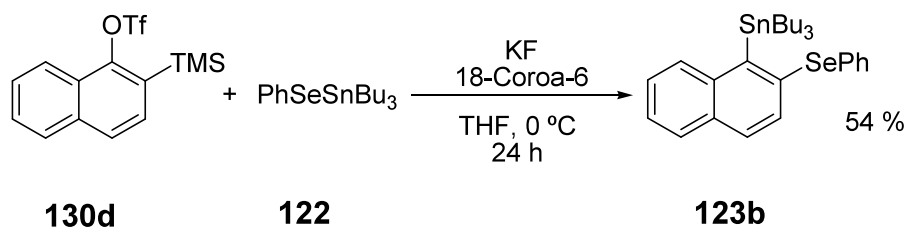
Esquema 2.39



Com esta proposta em mãos, e com a análise de ressonância magnética nuclear de ^{77}Se , concluímos que o rendimento obtido de 55% da reação não é da mistura, mas da tributil(2-(fenilselanil)naftalen-1-il)estanana (**123b**).

Tendo em vista o resultado obtido com o precursor de arino **128d**, decidimos realizar a reação utilizando 2-(trimetilsilil)naftalen-1-il trifluorometanossulfonato (**130d**). Utilizando as mesmas condições anteriores, obteve-se um rendimento de 54%. Como o arino formado, 1,2-naftalino (**135**), foi o mesmo gerado no caso anterior, o ataque nucleofílico também ocorre apenas em um dos carbonos, devido ao impedimento estérico do grupo vizinho, levando à formação de apenas um isômero (Esquema 2.40), o qual apresentou o mesmo deslocamento químico em RMN ^{77}Se 383,4 ppm (Figura 2.7).

Esquema 2.40



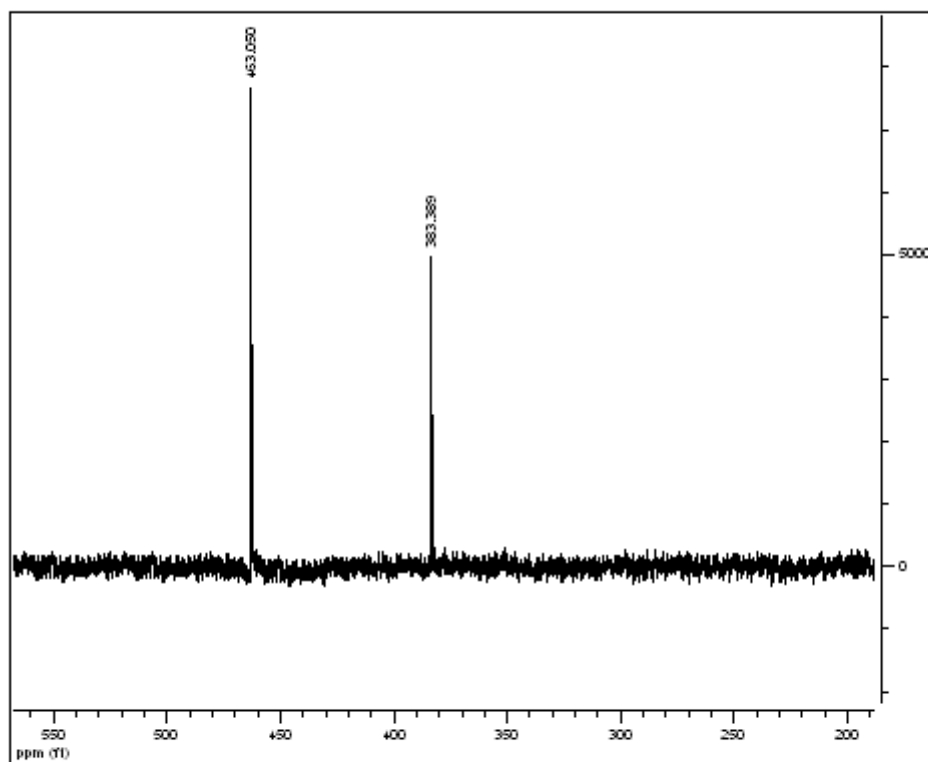
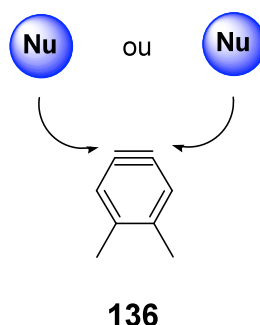


Figura 2.7 RMN de ^{77}Se de **123b** via precursor **130d**

Outro exemplo testado foi a partir do precursor do arino que possui dois grupamentos metilas, nas posições 3 e 4 (**127c**). Realizando este experimento, observou-se a formação do produto de inserção em 60% de rendimento. Nesse caso, observando-se como a molécula do precursor leva ao intermediário arino simétrico **136**, o produto final de adição **123c** vai ser o mesmo, não importando em qual dos carbonos ocorra o ataque nucleofílico da espécie **122** (Esquema 2.41).

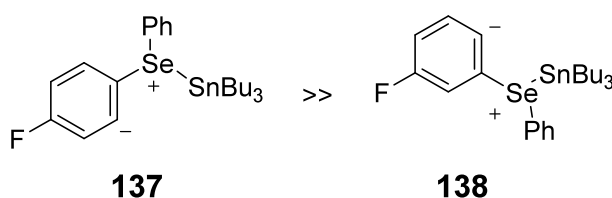
Esquema 2.41



Quando se utilizou o precursor do arino que contém um átomo de flúor na posição 4 **125d**, obteve-se uma mistura de isômeros (**123d**) e (**123d'**) na proporção 2:1 em um rendimento total de apenas 34% (Tabela 2.5, entrada 5). Neste caso, o grupo retirador de elétrons promoveu uma transformação mais lenta, levando a uma mistura regioisomérica de produtos em rendimento moderado.

O produto em maior quantidade nessa mistura, **123d**, foi obtido pelo ataque do nucleófilo de selênio **122** na posição eletronicamente mais favorável do arino formado, levando ao intermediário **137** que contém flúor na posição *para* (Esquema 2.42).

Esquema 2.42



**Eletronicamente
mais favorável**

Devido ao forte efeito eletro-retirador do grupo flúor, a carga negativa na posição *meta*, comparada com a posição *para*, pode ser estabilizada melhor no

estado de transição **137** comparado com o estado de transição **138**, na adição do reagente contendo selênio/estanho, levando a maior formação do regioisômero **123d** do que **123d'**.

Para comprovar a existência da mistura de regioisômeros **123d** e **123d'**, foi realizada a análise de ^{77}Se , na qual foram observados dois picos, em 437,2 e em 437,1 ppm, relacionados a cada um dos produtos (Figura 2.8).

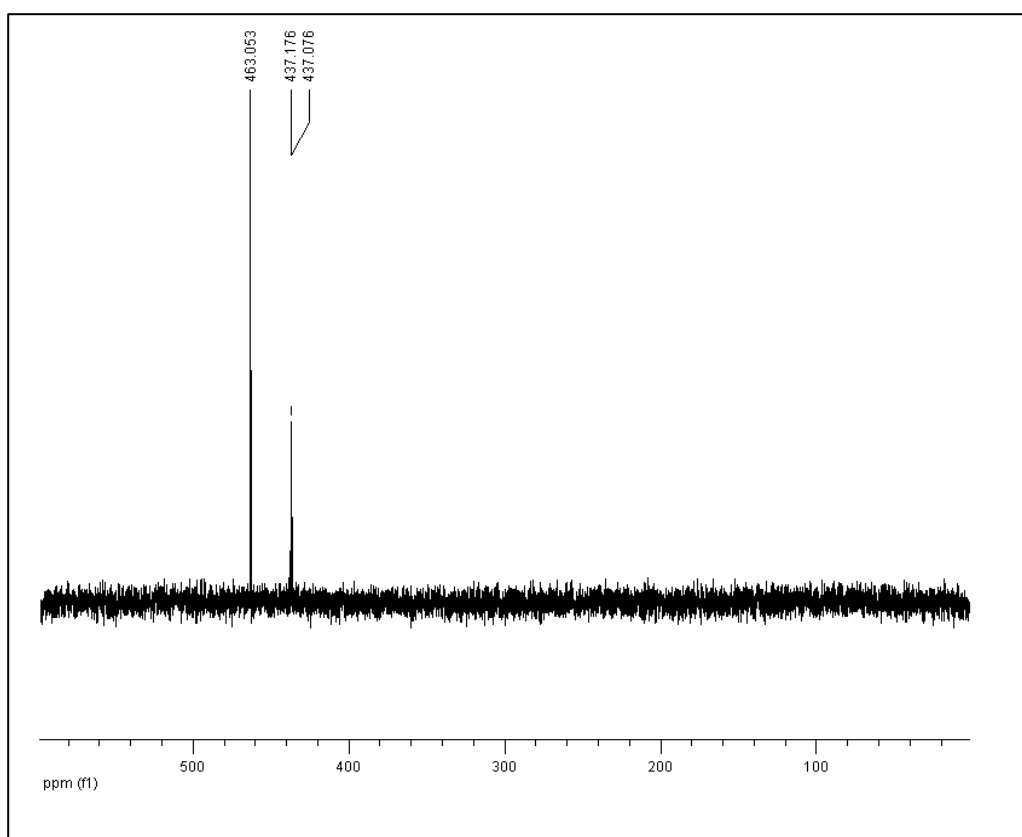


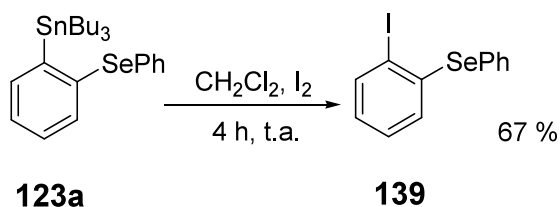
Figura 2.8 RMN de ^{77}Se da mistura de **123d** e de **123d'**.

A determinação da razão regioisomérica dos produtos (**123d**) e (**123d'**) foi feita através da análise de ^1H RMN; nele foram integrados os sinais correspondentes a cada produto e, a partir desses valores, calculadas as proporções entre eles (2:1).

Este resultado indica que nossa reação envolve a formação do benzino, e que este atua como intermediário-chave.

Para testar a aplicabilidade sintética dos produtos formados, decidimos efetuar a reação de iodólise do 2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanossulfonato (**123a**). Para esta finalidade, foi utilizado um sistema que consiste em agitar o composto **123a** em um balão reacional com diclorometano e iodo molecular por quatro horas, à temperatura ambiente.¹²⁶ Por esta reação, o iodo substitui o estanho no anel aromático, levando à formação de (2-iodofenil)(fenil)selenetos (**139**) em 67% de rendimento (Esquema 2.43).

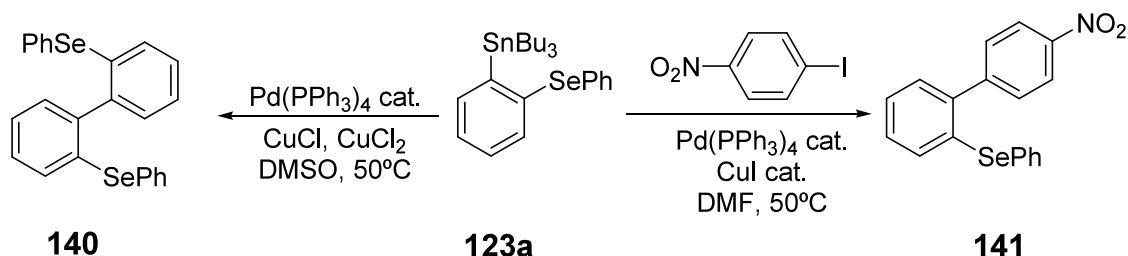
Esquema 2.43



Os iodetos formados podem ser utilizados em reações do tipo Stille¹³¹ e Suzuki¹³², levando a moléculas de maior complexidade estrutural.

Outra aplicação do composto organometálico **123a** e seus derivados pode ser a realização de reações de homoacoplamento **140** e acoplamento cruzado **141**, como descrito na literatura¹⁹ (Esquema 2.44).

Esquema 2.44



¹³¹ Küti, L.; Czakó, L. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press. **2005**, 436.

¹³² Küti, L.; Czakó, L. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press. **2005**, 448.

2.3. Conclusões

A química de arinos mostrou ser bastante promissora. Os sililariltriflato, que são os precursores dos arinos, são preparados facilmente através de reações, de certo método reacional, simples. Sua conversão nos precursores é feita utilizando condições reacionais brandas, uso de fontes de íons fluoreto e temperaturas próximas da ambiente.

As reações efetuadas nesse trabalho envolvendo arinos também possuíram certa simplicidade, sendo a única precaução evitar ao máximo a entrada de umidade no sistema reacional, tanto ao manipular os sais como os solventes; desse modo, evita-se a formação de subprodutos que acabam diminuindo o rendimento.

Os arinos mostraram ser uma importante ferramenta sintética na inserção em ligações σ tanto em ligações homo como heteronucleares, permitindo uma funcionalização do anel aromático em posições adjacentes; tais funcionalizações no anel aromático levam a estruturas mais complexas que podem ser transformadas posteriormente em moléculas com certas atividades biológicas, como exemplificado no esquema 2.13, na síntese da Clavilactona B (**100**).

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1. Materiais e métodos

Todos os reagentes e solventes usados foram previamente purificados e secos de acordo com a literatura.¹³³ Reagentes de alquil-lítio foram titulados com isopropanol seco, utilizando 1,10-fenantrolina como indicador. Demais reagentes foram obtidos comercialmente.

Purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel Acros Organics (0,035-0,075 mm, diâmetro 6 nm) para coluna “*flash*”.

Os valores de ponto de fusão foram determinados em um aparelho marca Büchi, modelo B-545, e não foram corrigidos.

As análises de rotação óptica para os compostos quirais foram realizadas em polarímetro Perkin Elmer 343, contendo uma lâmpada de sódio com precisão de 0,05 graus, em cubeta de 0.1 dm de comprimento.

Os espectros obtidos na região do infravermelho próximo (IV) foram realizados em um espectrômetro marca Bomem, modelo MB-100, operando em transformada de Fourier, com resolução de 4 cm^{-1} , na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo. As amostras sólidas foram analisadas na forma de pastilhas de KBr, e as amostras líquidas, na forma de filme líquido utilizando placas de KBr.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H (RMN ^1H) e ressonância magnética nuclear de ^{13}C (RMN ^{13}C) foram registrados em espectrômetros Bruker AC-200 (200 MHz, ^1H ; 50 MHz, ^{13}C) ou DRX-500 (500 MHz, ^1H ; 125 MHz, ^{13}C) ou Varian-Inova (300 MHz, ^1H ; 75 MHz, ^{13}C). Em todos se utilizou padrão interno tetrametil-silano (TMS) e como solvente CDCl_3 . Os espectros de

¹³³ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: London, 1980.

^{125}Te RMN (157 MHz) e ^{77}Se RMN (95 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DRX-500 usando CDCl_3 como solvente, PhTe_2 e PhSe_2 como padrões externo de deslocamento, respectivamente.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos empregando um equipamento LC-MS - Bruker Daltonics, modelo MicroTOF, equipado com analisador “time of flight”, no laboratório de Espectrometria de Massas da Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo.

3.2. Procedimentos experimentais referente ao capítulo 1

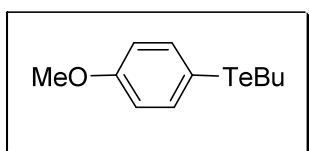
3.2.1. Procedimento geral para a preparação dos tricloreto de aril telúrio (41a-c)

Um balão de 15 mL com tetracloreto de telúrio (2,69 g, 10 mmol) sob agitação magnética, foi aquecido em um banho de óleo de silicone a 130°C. Após atingir essa temperatura, foi adicionado ao balão o composto aromático (10 mmol). Ao fim da adição do composto aromático, houve a dissolução do tetracloreto de telúrio e a liberação de HCl gasoso. Em seguida, o balão foi colocado sob vácuo para retirar o HCl restante e, sem purificação, o resíduo foi submetido à reação de redução e alquilação.

3.2.2. Procedimento geral para a preparação dos telureto de aril butila via tricloreto de aril telúrio (44a-c)

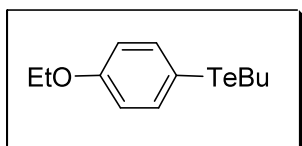
Tricloreto de aril telúrio preparado previamente foi dissolvido em THF (80 mL) e transferido para um balão de 250 mL. Em seguida, adicionou-se 1-bromo butano (2,8 g, 20 mmol) e o sistema foi resfriado a 0 °C. Com o auxílio de um funil de

adição, uma solução de borohidreto de sódio (1,6 g, 40 mmol) em 40 mL de H₂O foi adicionada gota a gota. O término da reação foi evidenciado pela mudança de cor, de amarelo-escuro para um amarelo-claro. A mistura foi agitada por mais 20 minutos à temperatura ambiente. A reação foi finalizada com a adição de uma solução saturada de NH₄Cl (30mL) e a mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 40 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ e concentradas a pressão reduzida. O telureto foi purificado em coluna cromatográfica contendo sílica gel e utilizando uma mistura hexano/acetato de etila (9:1) como eluente.



Butil(4-metoxifenil)telano (44a)

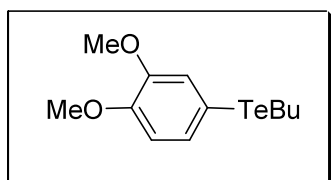
Rendimento: 76%; CAS: 95849-63-1; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,82 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,74 (qui, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,16 (sext, *J* = 7,5 Hz, 2H); 0,88 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 159,7; 140,9; 115,2; 100,6; 55,2; 25,0; 20,1; 13,4; 8,7.



Butil(4-etoxifenil)telano (44b)

Rendimento: 70%; CAS: 95849-64-2; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 4,02 (qua, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,82 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,73 (qui, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

1,37 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,88 (t, $J = 7,5$, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 159,3; 141,1; 115,9; 100,6; 63,6; 34,1; 25,2; 15,0; 13,7; 8,9.



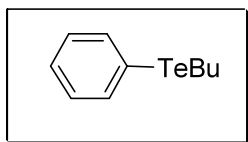
Butil(3,4-dimetoxifenil)telano (44c)

Rendimento: 71%; CAS: 807799-46-5; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,33 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H); 6,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 2,86 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 1,76 (qui, $J = 7,7$ Hz, 2H); 1,39 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,9 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 149,3; 149,0; 132,4; 122,5; 112,2; 100,4; 56,0; 55,8; 33,9; 25,0; 13,4; 8,95.

3.2.3. Preparação do butil(fenil)telano (46)

A um balão de 250 mL, com uma boca e munido de agitação magnética, foi adicionado difenil ditelureto (4,09 g, 10 mmol) dissolvido em 60 mL de THF. Em seguida, adicionou-se bromo butano (2,8 g, 20 mmol) e o sistema foi resfriado a 0 °C com o auxílio de um funil de adição, uma solução de borohidreto de sódio (1,6 g, 40 mmol) em 40 mL de H_2O foi adicionada gota a gota. O término da reação foi evidenciado pela mudança de cor, de amarelo-escuro para amarelo-claro. A mistura foi agitada por mais 20 minutos à temperatura ambiente. A reação foi finalizada com a adição de uma solução saturada de NH_4Cl (30mL) e a mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 40 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO_4 e concentradas a pressão

reduzida. O telureto foi purificado em coluna cromatográfica contendo sílica gel e utilizando hexano como eluente.



Butil(fenil)telano (46)

Rendimento: 80%; CAS: 32343-98-9; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,71 (dd, $J = 10,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 2H); 7,31 -7,23 (m, 1H); 7,22 -7,16 (m, 2H); 2,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,78 (qui, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,39 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 138,3; 129,4; 129,1; 127,4; 33,9; 25,0; 13,4; 8,4.

3.2.4. Procedimento geral para redução de aminoácidos (50a-c)

A um balão com três bocas e fundo redondo, sob atmosfera de N_2 , munido de agitação magnética e provido de um condensador de refluxo e funil de adição, foram adicionados 200 mL de THF e NaBH_4 (6,92 g, 76 mmol). A seguir, adicionou-se de uma vez o aminoácido (76 mmol). O balão foi resfriado a 0°C , e uma solução de I_2 (19,3 g, 76 mmol) diluída em 50 mL de THF foi adicionada gota a gota. Após a adição, a reação foi mantida por 30 minutos a 0°C .

Terminado esse período, a reação foi aquecida à temperatura de refluxo e mantida por dezoito horas.

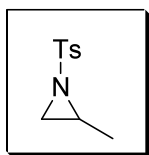
A seguir, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente. Metanol foi adicionado lentamente até que a mistura se tornasse clara. O solvente foi removido a pressão reduzida, formando, assim, uma pasta branca. A essa pasta foram adicionados 150 mL de uma solução aquosa de KOH 20%. A mistura foi então agitada por mais quatro horas. A reação foi extraída com diclorometano (3 x 150

mL), as fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de magnésio e o solvente foi removido sob pressão reduzida.

O produto foi purificado por destilação horizontal a pressão reduzida.

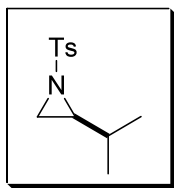
3.2.5. Procedimento geral para síntese das aziridinas (51a-c)

Em um balão com uma boca e fundo redondo, foi adicionado cloreto de tosilato (8,4 g, 44 mmol) em porções, à temperatura ambiente, a uma mistura do aminoálcool (20 mmol), K_2CO_3 (11,1g, 80 mmol) e acetonitrila (40 mL). Após seis horas, 200 mL de tolueno foram adicionados, o sólido foi filtrado a vácuo, o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica usando-se uma mistura 9:1 de hexano/acetato de etila como eluente.



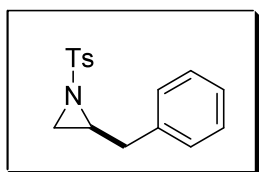
2-Metil-1tosilaziridina (51a)

Rendimento: 60%; CAS: 25856-77-3; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,85 -2,75 (m, 1H); 2,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 2,44 (s, 3H); 2,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 144,4; 135,3; 124,7; 127,8; 35,9; 34,7; 21,6; 16,8.



(S)-2-Isopropil-1-tosilaziridina (51b)

Rendimento: 68%; CAS: 62596-65-0; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 2,61 (d, 7,0 Hz, 1H); 2,54 -2,48 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 2,10 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H); 1,47 -1,35 (m, 1H); 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,79 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 144,4; 135,0; 129,5; 128,0; 46,7; 32,6; 30,0; 21,6; 19,5; 18,9.



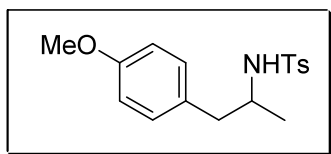
(S)-2-benzil-1-tosilaziridina (51c)

Rendimento: 53%; CAS: 62596-64-9; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,22 -7,13 (m, 5H); 7,05-7,00 (m, 2H); 3,00-2,60 (m, 4H); 2,44 (s, 3H); 2,15 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 153,9; 144,3; 139,9; 129,5; 128,7; 128,4; 127,8; 126,441,1; 37,4; 32,7; 21,5.

3.2.6. Procedimento geral para a abertura de aziridinas por cianocupratos de ordem superior (54a-f)

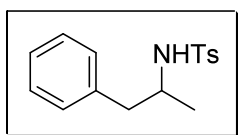
A um balão de 25 mL, com duas bocas e sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado tiofeno (1mmol, 0,08 mL) diluído com 4 mL de THF. A solução foi resfriada à temperatura de -20 °C, e 0,76 mL de BuLi (1mmol; 1,3 mol/L) foi adicionado lentamente á mistura, mantida sob agitação por 30 minutos. A outro

balão de 250 mL, com duas bocas, foi adicionado CuCN (1 mmol; 89 mg) previamente seco e sob atmosfera de nitrogênio. O cianeto de cobre foi suspenso em 5 mL de THF sob agitação magnética. O meio reacional foi resfriado a -70 °C com um banho de gelo seco/etanol. Atingida essa temperatura, adicionou-se o tienilítio gerado anteriormente via cânula, deixando reagir por 15 minutos a essa temperatura e então elevando-a até 0 °C para que ocorresse o consumo de todo o CuCN, formando o cuprato de ordem inferior. Consumido todo o sal de cobre, o meio reacional foi resfriado até -70 °C, adicionando-se então MeLi (1,92 mL, 1 mmol, 0,52 mol/L) lentamente, para formar o cuprato de ordem superior. Deixou-se reagir a mistura por 20 minutos até gerar o cuprato de ordem superior. A seguir, a temperatura do cuprato foi levada à temperatura ambiente, adicionando-se o telureto arílico (1 mmol). A reação de troca entre o cuprato de ordem superior e o telureto ocorreu em média em 25 minutos, tempo monitorado via cromatografia de camada delgada (CCD). Após o consumo do telureto, foi adicionada uma solução de aziridina (0,5 mol) em THF (0,5 mL). A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (150 minutos). Quanto à extração, esta foi feita utilizando-se primeiramente uma solução-tampão de NH₄Cl/NH₄OH (70mL). Extraído o cobre, foi adicionado ao funil de separação uma solução saturada de NaCl (50mL) e acetato de etila (3x 50 mL) como solvente orgânico. As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ e concentradas a pressão reduzida. O produto de abertura foi purificado em uma coluna cromatográfica em sílica *flash* usando-se um gradiente hexano puro até uma mistura hexano /acetato de etila (4:1) como eluente.



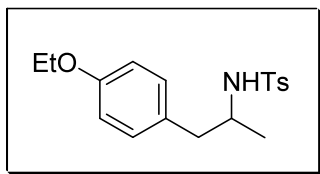
N-(1-(4-Metoxifenil)propan-2-il)-4-metilbenzossulfonamida (54a)

Rendimento: 88%; p.f.: 80,6-80,7°C; IV $V_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3282, 30321, 2928, 2840, 1512, 1247, 814, 664. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 4,54 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,46 (sept, $J = 6,7$ Hz, 1H); 2,60 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H); 2,41 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 158,4; 143,0; 137,8; 130,3; 129,6; 127,0; 113,9; 55,2; 51,1; 42,5; 21,5; 21,3. CG-MS m/z (int. rel., %): 319 (M^+ , 0,9), 198 (88), 155 (92), 122 (61), 121 (47), 91 (100), 65 (21). Análise elem. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C 63,92%, H 6,63%, N 4,39%. Encontrado: C 63,99%, H 6,82%, N 4,12%.



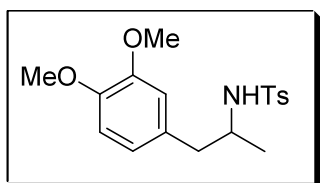
4-Metil-N-(1-fenilpropan-2-il)benzenossulfonamida (54b)

Rendimento: 73%; p.f.: 72,3-72,4°C; CAS: 6338-74-5; IV $V_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3280, 3028, 2973, 2927, 1599, 1454, 1325, 1160, 1091. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,24-7,15 (m, 5H); 7,01 (dd, $J = 7,25$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 2H); 4,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 3,52 (sept. $J = 6,5$ Hz, 1H); 2,75-2,60 (m, 2H); 2,41 (s, 3H); 1,09 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 143,1; 137,6; 137,1; 129,6; 129,4; 128,5; 127,0; 123,6; 50,9; 43,4; 21,5; 21,3. CG-MS m/z (int. rel., %): 198 (31); 155 (27); 91 (100); 65 (38); 39 (13).



***N*-(1-(4-Etoxfenil)propan-2-il)-4-metilbenzossulfonamida (54c)**

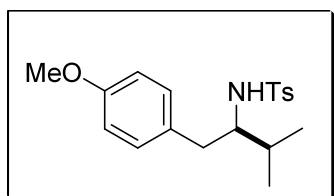
Rendimento: 71%; p.f.: 90,2-91°C; IV $V_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3282, 3031, 2978, 2928, 2873, 1512, 1304, 1246, 1094, 665. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,62-7,60 (m, 2H); 7,23-7,21 (m, 2H); 6,91-6,88 (m, 2H); 6,74-6,71 (m, 2H); 4,32 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 4,00 (qua, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,47 (sept, $J = 6,0$ Hz, 1H); 2,61 (dd, $J = 15,5$ Hz, $J = 6,5$ Hz, 1H); 2,58 (dd, $J = 15,5$ Hz, $J = 6,5$ Hz, 1H); 2,41 (s, 3H); 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,09 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 157,7; 143,0; 137,7; 130,2; 129,5; 128,9; 126,9; 114,5; 63,3; 51,0; 42,4; 21,4; 21,2; 14,8. CG-MS m/z (int. rel., %): 333 (M^+ , 1), 198 (63), 155 (71), 136 (45), 107 (59), 91 (100), 77 (24), 65 (31). Análise elem. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$: C 64,84%, H 6,95%, N 4,20%. Encontrado: C 64,63%, H 6,68%, N 4,37%.



***N*-(1-(3,4-Dimetoxifenil)propan-2-il)-4-metilbenzenossulfonamida (54d)**

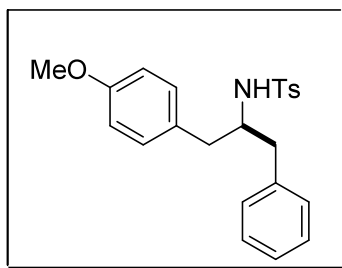
Rendimento: 65%; CAS: 107779-48-6; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3283, 2965, 2934; 1707, 1595, 1515, 1324, 1158. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 6,56 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H); 6,44 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 4,77 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,42 (sept, $J = 11$ Hz, 1H); 2,67-2,51 (m, 2H); 2,04 (s, 3H); 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 148,7; 147,7; 142,9; 137,3; 129,6; 129,3; 126,8;

121,2; 111,9; 110,8; 55,7; 55,5; 51,1; 42,8; 21,6; 21,4. CG-MS m/z (int. rel., %): 349 (M^+ , 9), 155 (88), 107 (12), 91(80), 65 (19), 39, (7).



(S)- N-(1-(4-Metoxifenil)-3-metilbutan-2-il)-4-metilbenzenossulfonamida (54e)

Rendimento: 70 %; p.f.: 76,7-76,8°C; $[\alpha]_D^{22} = +23,22$ (c=1,51; CHCl_3); CAS: 406938-01-0; IV $V_{\text{max}}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3293, 3031, 2963, 2878, 2240, 1513, 1463, 1426, 1316, 1248, 1149, 605. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,50 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H); 7,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 6,80-6,78 (m, 2H); 6,63-6,60 (m, 2H); 4,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,18-3,16 (m, 1H); 2,53 (dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 6,8$ Hz, 1H); 2,40 (dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 7,1$ Hz, 1H); 2,33 (s, 3H); 1,80-1,70 (m, 1H); 0,80 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H); 0,79 (d, $J = 4,0$ Hz). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 158,1; 142,8; 137,8; 129,9; 129,6; 129,3; 126,8; 113,8; 60,7; 55,0; 36,7; 30,0; 21,4; 18,5; 17,1. CG-MS m/z (int. rel., %): 347 (M^+ , 0,98), 226 (85), 155 (58), 122 (27), 121 (40), 91,1 (100), 65 (25). Análise elem. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$: C 65,68%, H 7,25%, N 4,03%. Encontrado: C 65,77%, H 7,13%, N 4,21%.



(S)-N-(1-(4-Metoxifenil)-3-fenilpropan-2-il)-4-metilbenzossulfonamida (54f)

Rendimento: 70%; $[\alpha]_D^{22} = +8,79$ ($c=4,89$; CHCl_3); p.f.: 89,1-90,5°C; IV $V_{\text{max}}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3289, 3029, 2929, 2837, 1512, 1247, 813, 665. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,41-7,38 (m, 2H); 7,22-7,17 (m, 3H); 7,09-7,04 (m, 2H); 7,03-7,02 (m, 2H); 6,93-6,91 (m, 2H); 6,73-6,70 (m, 2H); 4,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,55 (sext, $J = 7,0$ Hz, 1H); 2,79 (dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 6,5$ Hz, 1H); 2,76 (dd, $J = 13,5$ Hz, $J = 6,5$ Hz, 1H); 2,72 (dd, $J = 13,5$ Hz, $J = 6,5$ Hz, 1H); 2,62 (dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 7,0$ Hz), 2,38 (s, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 158,3; 142,8; 137,3; 136,9; 130,3; 129,4; 129,0; 128,5; 126,9; 126,5; 113,9; 56,4; 55,2; 40,9; 39,8; 30,9; 21,5. CG-MS m/z (int. rel., %): 395 (M^+ , 0,16), 274 (21), 155 (19), 121 (15), 91 (56), 44 (22), 40 (100). Análise elem. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$: C 69,84%, H 6,37%, N 3,54%. Encontrado: C 69,63%, H 6,34%, N 3,31%.

3.2.7. Procedimento geral para a síntese de iodetos terminais (55a-b)

A um balão com três bocas munido de agitação magnética, funil de adição, e sob atmosfera de N_2 , foi adicionado o alcino terminal (20 mmol), que foi diluído com 80 mL de THF. A temperatura da solução foi reduzida à -78 °C, seguida de adição do $n\text{-BuLi}$ (21,3 mmol, 1,42 M); passados 30 minutos, foi feita a adição do I_2 (5,41 g, 21,3 mmol) dissolvido em 15 mL de THF pelo funil de adição.

Após duas horas de reação, foi feita a extração utilizando-se acetato de etila (3 x 60 mL). A fase orgânica foi lavada com NaCl (2 x 50 mL) e com uma solução

saturada de tiosulfato de sódio (2 x 50 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ e concentradas a pressão reduzida. A purificação foi feita fazendo-se uma filtração em coluna em *sílica flash* utilizando hexano como eluente.

3.2.8. Procedimento geral para a reação de acoplamento entre os iodetos e os alcinos terminais (60a-b)

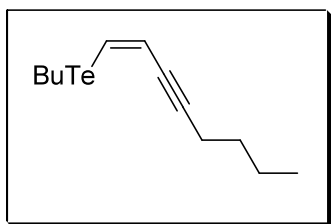
A um balão com 2 bocas, munido de entrada de N₂ e agitação magnética, foram adicionados o iodeto (**58**) (13,6 mmol), o alcino terminal (27,2 mmol) e 50 mL de pirrolidina. A mistura reacional foi resfriada a 0 °C, e então CuI (258 mg, 1,36 mmol) foi adicionado em porções a essa mistura. Após toda a adição do sal de cobre, deixou-se a temperatura subir até a temperatura ambiente. A reação se completou em 75 minutos.

A extração foi feita utilizando-se hexano e uma solução saturada de NH₄Cl (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ e concentradas sob pressão reduzida. A purificação foi feita por coluna de sílica *flash* usando-se como eluente hexano /acetato de etila (9:1).

3.2.9. Procedimento geral para a síntese dos teluretos vinílicos (62a-b, 64)

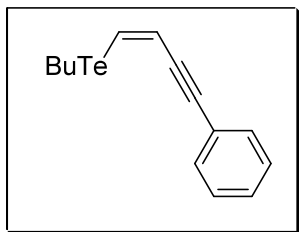
A um balão com duas bocas, munido de agitação magnética e atmosfera de N₂, foi adicionado telúrio elementar (6,4 g, 50 mmol) e 70 mL de THF. A essa suspensão foi adicionado, gota a gota, *n*-BuLi (50 mmol, 1,44 M). Após a adição total, a reação passou de uma coloração vermelho intensa para uma coloração amarelada. Após 10 minutos de reação adicionou-se etanol deaerado (5,8 mL, 100mmol) a essa solução.

A outro balão com duas bocas, munido de agitação magnética e sob atmosfera de N₂, foi adicionado o diino (**56**) (44,8 mmol) dissolvido em 90 mL de tolueno e, a seguir, NaOH (2 g). A mistura reacional foi aquecida a refluxo, que foi mantido por 45 minutos. Após esse período, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e então foi adicionado via cânula o telurol gerado no primeiro balão. Após a adição completa, a reação foi refluxada novamente por mais um hora. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila 100 mL e lavada com uma solução saturada de NaCl (3 x 80 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com MgSO₄. O Solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografica em sílica *flash* usando-se hexano como eluente.



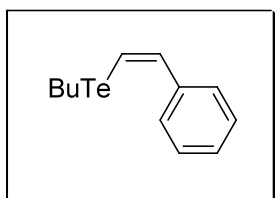
(Z)-Butil(octi-1-en-3-inil)telano (62a)

Rendimento: 65%; CAS: 220578-86-9; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 2867, 2215, 1740, 1461, 1309, 1166, 695, 451. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,16 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H); 6,35 (dt, $J = 10,0$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H); 2,75 (t, $J = 10,0$ Hz, 2H); 2,36 (td, $J = 7,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 2H); 1,81 (qui, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,60 -1,34 (m, 6H); 0,95-0,90 (m, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 118,3; 117,9; 97,9; 80,9; 34,4; 30,8; 25,0; 22,0; 19,4; 13,6; 13,4; 5,8. CG-MS m/z (int. rel., %): 292 (M⁺ +1, 34); 195 (67); 107 (71); 91 (67); 79 (92); 65 (87); 55 (63); 41 (100).



(Z)-Butil(4-fenilbut-1-en-3-inil)telano (62b)

Rendimento: 59%; CAS: 171667-57-5; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3056, 3023, 2957, 2925, 1596, 1486, 1313, 1182, 754, 692. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,48- 7,46 (m, 2H); 7,42 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H); 7,32 -7,30 (m, 3H); 6,61 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H); 2,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,84 (qui, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,42 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 131,4; 128,3; 123,2; 121,7; 121,0; 117,5; 96,4; 89,5; 34,4; 24,9; 13,4; 6,5. CG-MS m/z (int. rel., %): 314 ($\text{M}^+ + 1$, 35); 258 (18); 128 (100); 77 (20); 57 (29).



(Z)-butil(estiril)telano (64)

Rendimento: 76 %; CAS: 108162-19-2; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,40 - 7,23 (m, 3H); 7,29 -7,21 (m, 3H); 6,99 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H); 2,73 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,87 (qui, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,41 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 139,0; 136,8; 128,3; 127,6; 127,4; 105,3; 33,9; 24,9; 13,4; 9,0.

3.2.10. Procedimento geral para preparação do naftaleto de lítio

A um balão de 50 mL, munido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, adicionou-se naftaleno (10 mmol, 1,28 g), o qual foi diluído com THF (10 mL). A essa solução foi adicionado Li metálico (10 mmol, 70 mg), afim de fazer uma solução de naftaleto de lítio 1M. Essa mistura foi agitada vigorosamente por duas horas até que a coloração tornou-se verde-escura.

3.2.11. Procedimento geral para proteção de aminioálcool com Cbz

A um balão de 250 mL munido de agitação magnética, foram adicionados etanolamina (30 mmol, 1,8 mL), NaHCO_3 (33 mmol, 2,78 g) e uma mistura de dioxano/ H_2O 1:1 (50 mL). Essa mistura foi resfriada a 0 °C e então cloroformiato de benzila (33 mmol, 4,7 mL) em dioxano/ H_2O 1:1 (10 mL) foi adicionado lentamente a ela. Após a adição completa, a mistura foi levada lentamente à temperatura ambiente; alcançada essa temperatura, a reação ficou reagindo por um período de quatro horas.

A reação foi diluída com acetato de etila (50 mL) e extraída com H_2O (50 mL). A fase orgânica foi recolhida e lavada com uma solução de HCl 1 M (3 x 25 mL), uma solução 5% de NaHCO_3 (3 x 25 mL) e com uma solução saturada de NaCl (50 mL). A secagem foi feita utilizando MgSO_4 . A fase orgânica foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

3.2.12. Procedimento geral para proteção de aminioálcool com Boc

A um balão de 125 mL munido de agitação magnética, adicionou-se o aminioálcool (15 mmol) e, em seguida foi feita a sua diluição com aceto nitrila (75 mL). Essa mistura foi resfriada a 0 °C, sendo-lhe adicionado, gota a gota, Boc_2O (15

mmol, 3,27 g). A mistura foi mantida por quatro horas a temperatura ambiente. A extração foi feita evaporando o solvente sob pressão reduzida, o que levou à formação do produto quantitativamente.

3.2.13. Procedimento geral para proteção de aminoálcool com cloreto de benzoíla

A um balão de 100 mL munido de agitação magnética, foram adicionados H₂O (12,5 mL), THF (25 mL), trietilamina (19 mmol, 2,6 mL) e o aminoálcool de interesse (27 mmol). A temperatura foi resfriada para 0 °C, e em seguida foi feita a adição lenta de cloreto de benzoíla (17 mmol, 2,0 mL). A mistura foi agitada por vinte horas à temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionada uma solução saturada de NH₄Cl (30 mL) e feita a extração com acetato de etila (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ e concentradas sob pressão reduzida.

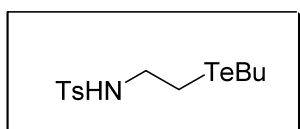
3.2.14. Procedimento geral para mesilação dos amino alcoóis protegidos

A um balão de 100 mL munido de agitação magnética, adicionou-se o aminoálcool protegido (17 mmol) e CH₂Cl₂ (15 mL). Essa solução foi resfriada a 0 °C, sendo adicionado cloreto de mesila (19 mmol, 4,17 mL) e, em seguida, trietilamina (19 mmol, 2,64 mL). Após agitação por uma hora, a mistura foi concentrada no evaporador rotatório. O concentrado foi diluído com acetato de etila (30 mL) e lavado com uma solução de KHSO₄ (1 mol/L, 30 mL), H₂O (2 x 30 mL) e com uma solução de NaCl saturada (30 mL).

A fase orgânica foi recolhida e seca com MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1) como eluente.

3.2.15. Procedimento geral para a preparação das teluro aminas (68a-g)

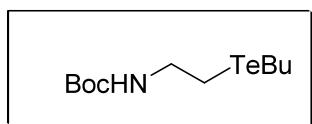
A um balão de 100 mL munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se telúrio elementar (12 mmol), THF (20 mL) e *n*-BuLi (10 mmol). Em seguida, resfriou-se a solução a 0 °C e adicionou-se a aziridina ou o mesilato correspondente (10 mmol), diluída em EtOH deaerado (5 mL). A mistura foi mantida sob agitação por duas horas à temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se solução saturada de NH_4Cl (25 mL) e diclorometano (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (4:1) como eluente.



***N*-(2-(butiltelanil)etil)-4-metilbenzenosulfonamida (68a)**

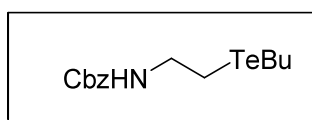
A *N*-Ts β -teluro amina **68a** foi preparada de acordo com o procedimento geral usando-se *N*-Ts aziridina como material de partida. Rendimento: 83%; óleo amarelo; IV $V_{\text{max}}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3277, 2957, 2926, 2867, 1597, 1455, 1325, 1156; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,80-7,73 (m, 2H); 7,31-7,24 (m, 2H); 3,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,63 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,54 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 1,83 (qui, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,32 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 143,5; 137,1; 129,8; 127,1; 44,8; 34,2; 25,0; 21,5; 13,4; 3,3; 2,3; RMN ^{125}Te (CDCl_3 ,

157 MHz) δ 192,2; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{13}H_{21}NO_2STe + Na^+$ 408,0253; encontrado 408,0250.



tert-butyl 2-(butyltelanyl)ethylcarbamato (68b).

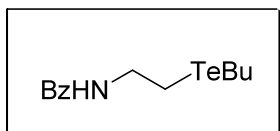
A *N*-Boc β -teluro amina **68b** foi preparada de acordo com o procedimento geral usando-se BocHNCH₂CH₂OMs como material de partida. Rendimento: 76%; óleo amarelo; IV $V_{max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3349, 2962, 1697, 1539, 1249, 1164; RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 4,96 (sl, 1H); 3,43-3,41 (m, 2H); 2,72 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,66 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,72 (qui, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,44 (s, 9H); 1,38 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 155,6; 79,1; 42,4; 34,2; 28,4; 24,9; 13,3; 3,1; 2,7; RMN ¹²⁵Te (CDCl₃, 157 MHz) δ 182,6; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{11}H_{23}NO_2Te + Na^+$ 354,0690; encontrado 354,0703.



benzil 2-(butyltelanyl)etilcarbamato (68c)

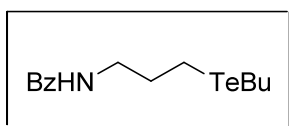
A *N*-Cbz β -teluro amina **68c** foi preparada de acordo com o procedimento geral usando-se CbzHNCH₂CH₂OMs como material de partida. Rendimento: 78%; óleo amarelo; IV $V_{max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3331, 2957, 1701, 1523, 1247; RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,33-7,28 (m, 5H); 5,15 (sl, 1H); 5,10 (s, 2H); 3,48 (qua, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,73 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,63 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,68 (qui, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,37 (sext, $J = 7,0$ Hz, 2H); 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 156,0; 136,3; 128,3; 127,9 (2C); 66,5; 42,7; 34,1; 24,8; 13,2; 2,8; 2,7; RMN ¹²⁵Te (CDCl₃, 157

MHz) δ 183,5; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{14}H_{21}NO_2Te + Na^+$ 388,0532; encontrado 388,0532.



N-(2-(butiltelanil)etil)benzamida (68d).

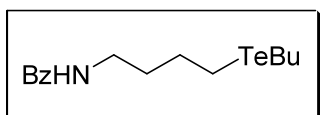
A *N*-Bz β -teluro amina **68d** foi preparada de acordo com o procedimento geral usando-se *N*-Bz aziridina como material de partida. Rendimento: 82%; óleo amarelo; IV $V_{max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3308, 2957, 1642, 1306; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,79-7,78 (m, 2H); 7,50-7,47 (m, 1H); 7,43-7,39 (m, 2H); 6,80 (sl, 1H); 3,74-3,70 (m, 2H); 2,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,67 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,72 (qui, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,36 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,2; 134,4; 131,5; 128,5; 126,9; 41,3; 34,2; 25,0; 13,3; 3,0; 2,6; RMN ^{125}Te (CDCl_3 , 157 MHz) δ 184,6; EMAR-ESI m/z calculado para $C_{13}H_{19}NOTe + Na^+$ 358,0427; encontrado 358,0407.



N-(3-(butiltelanil)propil)benzamida (68e)

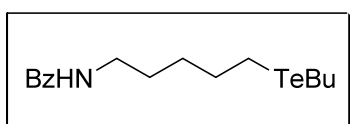
A *N*-Bz γ -teluro amina **68e** foi preparada de acordo com o procedimento geral usando-se $\text{BzNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMs}$ como material de partida. Rendimento: 75%; óleo amarelo; IV $V_{max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3326, 2955, 1650, 1308; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,79-7,77 (m, 2H); 7,47-7,44 (m, 1H); 7,39-7,36 (m, 2H); 6,99 (sl, 1H); 3,47 (qua, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,62 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H); 2,04 (qui, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,70 (qui, $J = 7,5$

Hz, 2H); 1,36 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,8; 134,6; 131,6; 128,5; 127,0; 42,0; 34,3; 32,0; 25,1; 13,5; 3,0; -1,3; RMN ^{125}Te (CDCl_3 , 157 MHz) δ 232,7; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NOTe} + \text{Na}^+$ 372,0583; encontrado 372,0577.



***N*-(4-(butiltelanil)butil)benzamida (68f)**

A *N*-Bz δ -teluro amina **68f** foi preparada de acordo com o procedimento geral usando-se $\text{BzNHCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OMs}$ como material de partida. Rendimento: 80%; óleo amarelo; IV $V_{\text{max}}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3318, 2956, 1643, 1308; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,77-7,76 (m, 2H); 7,50-7,46 (m, 1H); 7,42-7,39 (m, 2H); 6,41 (sl, 1H); 3,46 (qua, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,66-2,62 (m, 4H); 1,82 (qui, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,74-1,67 (m, 4H); 1,36 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,5; 134,6; 131,3; 128,4; 126,8; 39,3; 34,2; 31,9; 29,5; 25,0; 13,3; 2,7; 1,8; RMN ^{125}Te (CDCl_3 , 157 MHz) δ 225,4; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NOTe} + \text{Na}^+$ 386,0740; encontrado 386,0737.



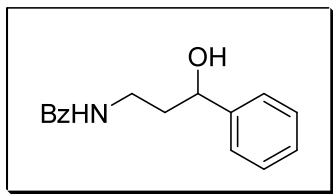
***N*-(4-(butiltelanil)pentil)benzamida (68g)**

A *N*-Bz ϵ -teluro amina **68g** foi preparada de acordo com o procedimento geral usando-se $\text{BzNHCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OMs}$ como material de partida. Rendimento: 72%; óleo amarelo; IV $V_{\text{max}}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3318, 2956, 1639, 1309; RMN ^1H (CDCl_3 , 500

MHz) δ 7,78-7,76 (m, 2H); 7,49-7,46 (m, 1H); 7,42-7,39 (m, 2H); 6,45 (sl, 1H); 3,43 (qua, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,64-2,61 (m, 4H); 1,77 (qui, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,71 (qui, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,63 (qui, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,47-1,42 (m, 2H); 1,37 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,5; 134,7; 131,2; 128,4; 126,8; 39,8; 34,3; 31,7; 29,2; 28,9; 25,0; 13,3; 2,5; 2,3; RMN ^{125}Te (CDCl_3 , 157 MHz) δ 221,8; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NOTe} + \text{H}^+$ 378,1077; encontrado 378,1070.

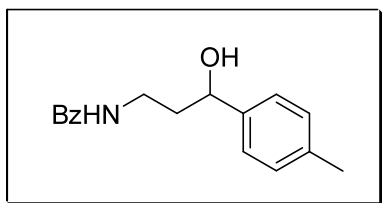
3.2.16. Procedimento geral para a reação de troca Te/Li

A um balão de 25 mL munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se *n*-BuLi (2 mmol, 1.5 M em hexano) a uma solução do telureto **68d-g** (1 mmol) em THF (12 mL) a -78 °C. O progresso da reação de troca Te/Li foi monitorado por CCD. Após a troca, uma solução de naftaleto de lítio (3.0 mmol) em THF foi adicionada lentamente à solução e mantida a -78 °C por duas horas. Em seguida, adicionou-se o eletrófilo correspondente (3 mmol) diluído em THF (1 mL). A temperatura aumentou gradativamente (de -78 °C até a temperatura ambiente), e a solução foi mantida sob agitação overnight. Após, adicionou-se solução saturada de NH_4Cl (5 mL) e diclorometano (3 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*.



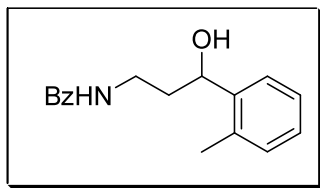
N-(3-hidróxi-3-fenilpropil)benzamida (74a)

Rendimento: 79%; óleo incolor; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3343, 1640, 1541, 1310; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,75-7,72 (m, 2H); 7,49-7,46 (m, 1H); 7,43-7,37 (m, 2H); 7,35-7,33 (m, 4H); 7,27-7,23 (m, 1H); 7,05 (sl, 1H); 4,80 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H); 3,84-3,77 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H); 1,99-1,93 (m, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 168,2; 144,1; 134,2; 131,4; 128,5; 128,4; 127,4; 126,9; 125,6; 72,5; 38,4; 37,5; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$ 278,1157; encontrado 278,1152.



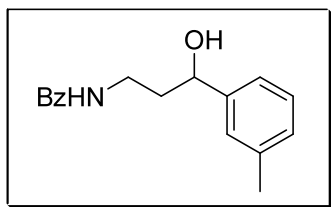
N-(3-hidróxi-3-p-toluidilpropil)benzamida (74b)

Rendimento: 72%; sólido laranja; p.f.: 89,6 - 91,2 °C; IV $V_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3359, 1639, 1551, 1075, 927; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,74-7,72 (m, 2H); 7,50-7,46 (m, 1H); 7,42-7,39 (m, 2H); 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,90 (sl, 1H); 4,79 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H); 3,85-3,78 (m, 1H); 3,48-3,42 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 1,98 (qua, $J = 6,0$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,9; 141,1; 137,0; 134,2; 131,3; 129,0; 128,4; 126,8; 125,5; 72,5; 38,3; 37,5; 21,0; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$ 292,1313; encontrado 292,1314.



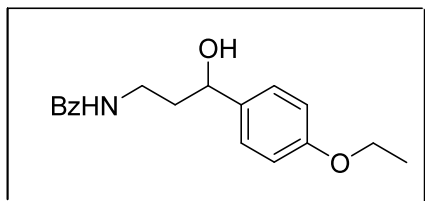
N-(3-hidróxi-3-o-toluilpropil)benzamida (74c)

Rendimento: 82%; sólido branco; p.f.: 104-106 °C; IV $V_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3309, 1628, 1558, 1050; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,79-7,77 (m, 2H); 7,56-7,51 (m, 2H); 7,47-7,44 (m, 2H); 7,27-7,24 (m, 1H); 7,21-7,18 (m, 1H); 7,16-7,14 (m, 1H); 6,95 (sl, 1H); 5,11 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 1H); 3,94-3,91 (m, 1H); 3,53-3,47 (m, 1H); 2,33 (s, 3H); 2,02-1,95 (m, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 168,1; 142,1; 134,3; 133,9; 131,4; 130,4; 128,5; 127,2; 126,9; 126,3; 125,0; 69,4; 37,8; 36,9; 18,9; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$ 292,1313; encontrado 292,1301.



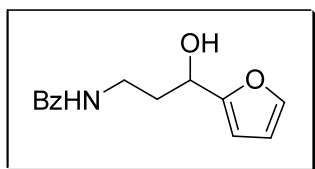
N-(3-hidróxi-3-m-toluilpropil)benzamida (74d)

Rendimento: 72%; óleo incolor; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3354, 1644, 1538, 1075; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,74-7,72 (m, 2H); 7,49-7,46 (m, 1H); 7,40-7,37 (m, 2H); 7,22-7,19 (m, 1H); 7,16-7,12 (m, 2H); 7,07-7,06 (m, 1H); 7,03 (sl, 1H); 4,77 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 1H); 3,83-3,77 (m, 1H); 3,46-3,43 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 1,98-1,95 (m, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 168,2; 144,1; 137,9; 134,0; 131,3; 128,3; 128,2; 128,0; 126,9; 126,3; 122,6; 72,3; 38,2; 37,5; 21,3; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$ 292,1313; encontrado 292,1309.



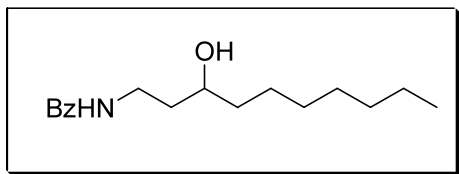
N-(3-(4-etoifenil)-3-hidroxiampil)benzamida (74e)

Rendimento: 70%; óleo amarelo; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3341, 1642, 1541, 1512, 1304, 1245, 1047; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,75-7,73 (m, 2H); 7,50-7,46 (m, 1H); 7,42-7,39 (m, 2H); 7,28-7,25 (m, 2H); 6,91 (sl, 1H); 6,87-6,85 (m, 2H); 4,77 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H); 4,00 (qua, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,85-3,78 (m, 1H); 3,47-3,41 (m, 1H); 1,97 (qua, $J = 6,5$ Hz, 2H); 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,9; 158,1; 136,1; 134,1; 131,2; 128,3; 126,8; 126,7; 114,2; 72,1; 63,3; 38,1; 37,4; 14,7; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{Na}^+$ 322,1419; encontrado 322,1411.



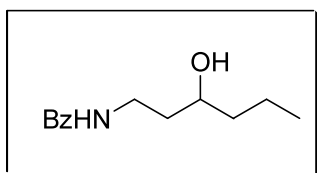
N-(3-(furano-2-il)-3-hidroxiampil)benzamida (74f)

Rendimento: 68%; óleo laranja; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3335, 1640, 1544, 1310, 1148; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,75-7,72 (m, 2H); 7,48-7,45 (td, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,40-7,36 (m, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,07 (sl, 1H); 6,30-6,28 (m, 1H); 6,24-6,23 (m, 1H); 4,81 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 3,83-3,80 (m, 1H); 3,50-3,44 (m, 1H); 2,12-2,03 (m, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 168,4; 156,2; 141,7; 134,0; 131,4; 128,5; 126,9; 110,1; 105,7; 65,6; 36,9; 34,8; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3 + \text{Na}^+$ 268,0950, encontrado 268,0948.



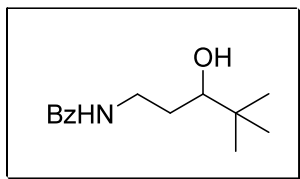
N-(3-hidroxi decil)benzamida (74g)

Rendimento: 79%; óleo incolor; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3305, 2922, 1634, 1549; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,78-7,76 (m, 2H); 7,49-7,46 (m, 1H); 7,43-7,39 (m, 2H); 7,05 (sl, 1H); 3,86-3,83 (m, 1H); 3,72-3,68 (m, 1H); 3,39-3,34 (m, 1H); 1,77-1,74 (m, 1H); 1,62-1,58 (m, 1H); 1,52-1,41 (m, 3H); 1,27-1,23 (m, 9H); 0,87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 168,2; 134,2; 131,4; 128,5; 127,0; 69,9; 37,5; 36,5; 31,8; 29,6; 29,2; 25,8; 22,6; 14,1; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$ 300,1939; encontrado 300,1949.



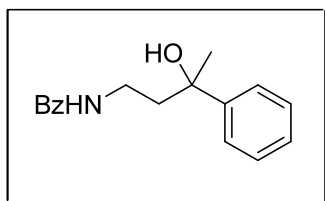
N-(3-hidroxi hexil)benzamida (74h)

Rendimento: 75%; óleo amarelo; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3334, 2957, 1642, 1545; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,78-7,76 (m, 2H); 7,49-7,46 (m, 1H); 7,42-7,39 (m, 2H); 7,05 (sl, 1H); 3,87-3,85 (m, 1H); 3,73-3,70 (m, 1H); 3,39-3,34 (m, 1H); 1,76-1,73 (m, 1H); 1,62-1,58 (m, 1H); 1,52-1,42 (m, 4H); 0,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 168,4; 134,2; 131,4; 128,4; 127,0; 69,4; 39,5; 37,4; 36,4; 18,9; 14,0; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$ 244,1313; encontrado 244,1307.



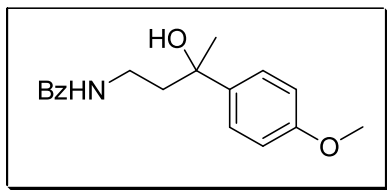
N-(3-hidróxi-4,4-dimetilpentil)benzamida (74i)

Rendimento: 76%; sólido branco; p.f.: 143-144 °C; IV $V_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3329, 2968, 1637, 1549; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,78-7,77 (m, 2H); 7,49-7,48 (m, 1H); 7,44-7,41 (m, 1H); 6,91 (sl, 1H); 3,96-3,93 (m, 1H); 3,37-3,33 (m, 2H); 1,85-1,81 (m, 1H); 1,57-1,55 (m, 1H); 0,92 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 168,0; 134,4; 131,4; 128,5; 126,9; 78,3; 38,4; 34,8; 30,8; 25,7; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$ 258,1470; encontrado 258,1456.



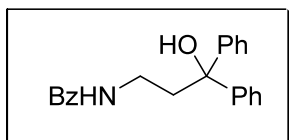
N-(3-hidróxi-3-fenilbutil)benzamida (74j)

Rendimento: 69%; óleo amarelo; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3344, 1642, 1540, 1489, 1445, 1312; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,63-7,61 (m, 2H); 7,47-7,42 (m, 3H); 7,37-7,30 (m, 4H); 7,23-7,20 (m, 1H); 6,93 (sl, 1H); 3,59-3,52 (m, 1H); 3,35-3,29 (m, 1H); 2,87 (s, 1H); 2,19-2,13 (m, 1H); 2,09-2,03 (m, 1H); 1,62 (s, 3H); RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,3; 147,2; 134,4; 131,2; 128,5; 128,3; 126,8; 126,7; 124,6; 74,9; 42,3; 36,3; 31,1; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$ 292,1313; encontrado 292,1302.



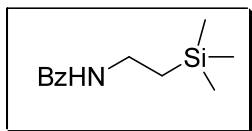
N-(3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)butil)benzamida (74k)

Rendimento: 65%; óleo laranja; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3355, 1643, 1593, 1511, 1299, 1248, 1179; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,64-7,61 (m, 2H); 7,46-7,43 (m, 1H); 7,38-7,34 (m, 4H); 6,89 (sl, 1H); 6,86-6,83 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,58-3,53 (m, 1H); 3,36-3,32 (m, 1H); 2,74 (sl, 1H); 2,15-2,10 (m, 1H); 2,07-2,01 (m, 1H); 1,60 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,2; 158,1; 139,4; 134,2; 131,1; 128,2; 126,7; 125,7; 113,5; 74,3; 55,1; 42,1; 36,3; 30,9; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{Na}^+$ 322,1419; encontrado 322,1420.



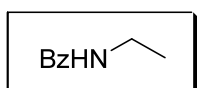
N-(3-hidroxi-3,3-difenilpropil)benzamida (74l)

Rendimento: 61%; sólido branco; p.f.: 149-150 °C; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3435, 3331, 1650, 1532, 1219; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,62-7,61 (m, 2H); 7,49-7,45 (m, 5H); 7,40-7,37 (m, 2H); 7,34-7,31 (m, 4H); 7,25-7,22 (m, 2H); 6,74 (sl, 1H); 3,55 (qua, $J = 6,0$ Hz, 2H); 2,65 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,4; 146,6; 134,3; 131,2; 128,3; 127,0; 126,8; 125,9; 78,2; 40,7; 36,1; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$ 354,1470; encontrado 354,1458.



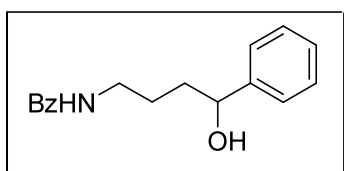
N-(2-(trimetilsilil)etil)benzamida (74m)

Rendimento: 67%; óleo amarelo; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3316, 2953, 1638, 1543, 1249; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,75-7,73 (m, 2H); 7,49-7,46 (m, 1H); 7,42-7,40 (m, 2H); 6,12 (sl, 1H); 3,52-3,47 (m, 2H); 0,93-0,90 (m, 2H); 0,06 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,2; 134,8; 131,2; 128,5; 126,7; 36,5; 17,7; -1,6; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NOSi} + \text{Na}^+$ 244,1134; encontrado 244,1136.



N-etilbenzamida (74n)

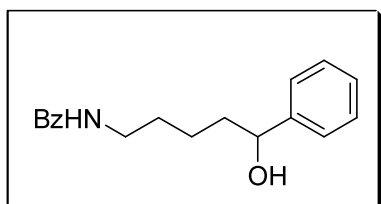
Rendimento: 78%; sólido amarelo; p.f.: 65.2-65.6 °C; IV $V_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 1637, 1549, 1310, 1145; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,77-7,75 (m, 2H); 7,50-7,46 (m, 1H); 7,43-7,40 (m, 2H); 6,18 (br s, 1H); 3,49 (qui, $J = 7.0$ Hz, 2H); 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,4; 134,7; 131,1; 128,3; 126,8; 34,8; 14,7; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO} + \text{Na}^+$ 172,0738; encontrado 172,0731.



N-(4-hidroxi-4-fenilbutil)benzamida (74o)

Rendimento: 72%; sólido branco; p.f.: 75-76 °C; IV $V_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3327, 1638, 1310, 700; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,72-7,70 (m, 2H); 7,45-7,42 (m, 1H); 7,36-7,33 (m, 2H); 7,30-7,29 (m, 4H); 7,25-7,21 (m, 1H); 6,79 (sl, 1H); 4,68 (dd, $J = 7,5$ Hz, $J =$

5,0 Hz, 1H); 3,47-3,35 (m, 2H); 1,85-1,52 (m, 4H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,7; 144,6; 134,5; 131,2; 128,4; 128,3; 127,4; 126,9; 125,7; 73,9; 39,8; 36,1; 25,8; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$ 292,1313; encontrado 292,1314.



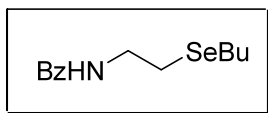
N-(5-hidroxi-5-fenilpentil)benzamida (74p)

Rendimento: 70%; óleo amarelado; IV $V_{\text{max}}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3357, 1643, 1310, 701; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,70-7,68 (m, 2H); 7,44-7,41 (m, 1H); 7,36-7,33 (m, 2H); 7,28-7,27 (m, 4H); 7,24-7,19 (m, 1H); 6,49 (sl, 1H); 4,62 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 1H); 3,36 (qua, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,81-1,75 (m, 1H); 1,72-1,65 (m, 1H); 1,62-1,52 (m, 2H); 1,51-1,42 (m, 1H); 1,38-1,29 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,7; 144,7; 134,6; 131,2; 128,4; 128,3; 127,3; 126,8; 125,7; 74,1; 39,7; 38,4; 29,2; 23,0; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$ 306,1470; encontrado 306,1461.

3.2.17. Procedimento geral para a preparação do β -seleno amina (75)

A um balão de 100 mL munido de agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se selênio elementar (12 mmol), THF (20 mL) e *n*-BuLi (10 mmol). Em seguida, resfriou-se a solução a 0 °C e adicionou-se a aziridina **71** correspondente (10 mmol), diluída em EtOH deaerado (5 mL). A mistura foi mantida sob agitação por duas horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, adicionou-se solução saturada de NH_4Cl (25 mL) e diclorometano (3 x 50 mL). A fase orgânica

foi seca com MgSO_4 e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando uma mistura hexano/acetato de etila (4:1).



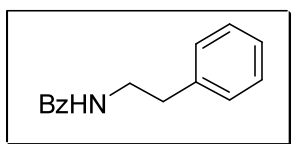
***N*-(2-(butilselanil)etil)benzamida (75)**

A *N*-Bz β -seleno amina **75** foi preparada de acordo com o procedimento geral usando-se *N*-Bz aziridina como material de partida e selênio elementar em vez de telúrio elementar. Rendimento: 80%; óleo amarelo; IV $V_{\text{max}}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3317, 2958, 1642, 1306; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,80-7,78 (m, 2H); 7,51-7,48 (m, 1H); 7,44-7,41 (m, 2H); 6,76 (sl, 1H); 3,69 (qua, $J = 6.5$ Hz, 2H); 2,80 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H); 2,60 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); 1,65 (qui, $J = 7.5$ Hz, 2H); 1,40 (sext, $J = 7.5$ Hz, 2H); 0,91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,5; 134,4; 131,5; 128,5; 127,0; 39,8; 32,6; 23,7; 23,3; 22,9; 13,6; RMN ^{77}Se (CDCl_3 , 95 MHz) δ 131,4; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NOSe} + \text{Na}^+$ 308,0530; encontrado 308,0521.

3.2.18. Procedimento geral para a preparação das fenetilaminas (79a-g)

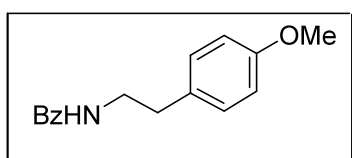
A um balão de 25 mL munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se *n*-BuLi (2 mmol, 1.5 M em hexano) a uma solução do telureto **68d-e** (1 mmol) em THF (12 mL) a -78 °C. O progresso da reação de troca Te/Li foi monitorado por CCD. Após a troca, uma solução de naftaleto de lítio (3.0 mmol) em THF foi adicionada lentamente à solução e mantida a -78 °C por duas horas. Em seguida, adicionou-se o haleto correspondente (3 mmol) diluído em THF (1 mL). A temperatura aumentou gradativamente (-78 °C até a temperatura ambiente) e a solução foi mantida sob agitação overnight. Após essa etapa,

adicionou-se solução saturada de NH_4Cl (5 mL) e diclorometano (3 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*.



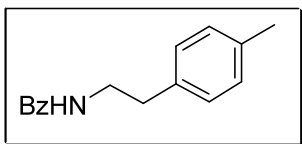
N-fenetilbenzamida (79a)

Rendimento: 65%; sólido amarelo; p.f.: 113-114 °C; IV $V_{\text{max}}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3344, 1639, 1544, 1312, 1193, 695; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,69- 7,67 (m, 2H); 7,49 – 7,46 (m, 1H); 7,41 – 7,38 (m, 2H); 7,34 – 7,31 (m, 2H); 7,26- 7,23 (m, 3H); 6,17 (sl, 1H); 3,72 (qua, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,94 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,5; 138,7; 134,6; 131,3; 128,7; 128,6; 128,5; 126,8; 126,5; 41,1; 35,6. EMAR-ESI m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{Na}^+$ 248,1051; encontrada 248,1052.



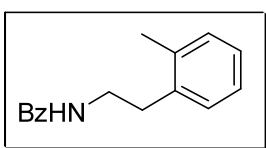
N-(4-metoxifenetil)benzamida (79b)

Rendimento: 69%; sólido amarelo; p.f.: 123-124 °C; IV $V_{\text{max}}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3320, 1635, 1538, 1308, 1243, 693; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,70 – 7,68 (m, 2H); 7,50 – 7,46 (m, 1H); 7,42 – 7,39 (m, 2H); 7,17 -7,14 (m, 2H); 6,88 – 6,86 (m, 2H); 6,12 (sl, 1H); 3,80 (s, 1H); 3,69 (qua, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,5; 158,3; 134,7; 131,4; 130,9; 129,8; 128,5; 126,8; 114,1; 55,3; 41,3; 34,8. EMAR-ESI m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{Na}^+$ 278,1157; encontrada 278,1150.



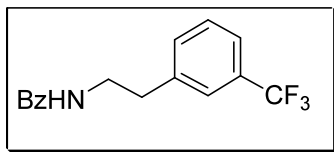
N-(4-metilfenetil)benzamida (79c)

Rendimento: 66%; sólido amarelo, p.f.: 85 - 86 °C; IV $V_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3324, 1640, 1544, 1313, 807, 692; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,75 – 7,68 (m, 2H); 7,49 – 7,46 (m, 1H); 7,42 – 7,38 (m, 2H); 7,15 – 7,11 (m, 4H); 6,15 (sl, 1H); 3,70 (qua, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,4; 136,0; 135,7; 134,6; 131,3; 129,3; 128,6; 128,4; 126,8; 41,2; 35,2; 21,0. EMAR-ESI m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO} + \text{Na}^+$ 262,1208; encontrada 262,1197.



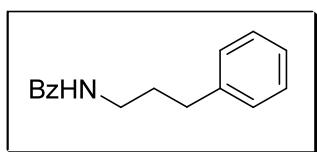
N-(2-metilfenetil)benzamida (79e)

Rendimento: 42%; sólido amarelo; p.f.: 76 - 77 °C; IV $V_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3306, 1632, 1536, 1309, 751, 694; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,72 - 7,70 (m, 2H); 7,49 - 7,46 (m, 1H); 7,43 – 7,39 (m, 2H); 7,19 – 7,14 (m, 4H); 6,25 (sl, 1H); 3,68 (qua, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,95 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,37 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,6; 137,0; 136,4; 134,6; 131,4; 130,5; 129,4; 128,5; 126,9; 126,7; 126,1; 40,0; 33,1; 19,3. EMAR-ESI m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO} + \text{Na}^+$ 262,1208; encontrada 262,1214.



N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida (79f)

Rendimento: 30%; sólido amarelo, p.f.: 81-82 °C; IV $V_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3304, 1629, 1555, 1337, 1170, 801, 699; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,71-7,69 (m, 2H); 7,50-7,46 (m, 3H); 7,44-7,38 (m, 4H); 6,34 (sl, 1H); 3,70 (qua, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,99 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,7; 139,9; 134,5; 132,3; 131,6; 131,0 (qua, $J = 32,0$); 129,2; 128,6; 126,8; 125,6; 125,5; 123,5; 123,4; 41,0; 35,6; Hz; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO} + \text{Na}^+$ 316,0925; encontrado 316,0927.



N-(3-fenilproil)benzamida (79g)

Rendimento: 57%; óleo amarelado; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3318, 1638, 1578, 1309, 1181, 698; RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,69-7,67 (m, 2H); 7,45-7,41 (m, 1H); 7,36-7,33 (m, 2H); 7,27-7,23 (m, 2H); 7,18-7,16 (m, 3H); 6,43 (sl, 1H); 3,44 (qua, $J = 6,0$ Hz, 2H); 2,67 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,92 (qui, $J = 7,5$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 167,5; 141,4; 134,5; 131,1; 128,4; 128,3; 128,2; 126,8; 125,9; 39,7; 33,4; 31,0; EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO} + \text{Na}^+$ 262,1208; encontrado 262,1204.

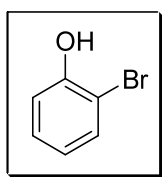
3.3. Procedimentos experimentais referente ao capítulo 2

3.3.1. o- Bromação do fenol (104)

A um balão com duas bocas, de fundo redondo de 3 L, munido de agitação magnética e funil de adição, com um tubo secante, foi adicionado tolueno (1250 mL) e *t*-BuNH₂ (46,5 g, 0,5 mol). A solução foi resfriada a -25 °C, seguida da adição, gota a gota, de Br₂ (40 g, 0,25 mol) por aproximadamente 10 minutos. Após a adição de todo o bromo, a temperatura do balão foi reduzida a -75 °C. Atingida essa temperatura, uma solução de fenol (47 g, 0,5 mol) em 50 mL de diclorometano foi adicionada lentamente através do funil de adição, e então a temperatura foi levada até a temperatura ambiente e a mistura mantida sob agitação por mais seis horas.

A reação foi extraída por diluição em 250 mL de hexano e a fase orgânica foi lavada com H₂O (4 x 500 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ e concentradas a pressão reduzida.

A purificação foi feita por cromatografia de coluna em sílica *flash* utilizando uma mistura de hexano /diclorometano como eluente.



2-Bromofenol (104)

Rendimento: 20%; CAS: 95-56-7; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,5 -7,4 (m, 1H); 7,24 -7,15 (m, 1H); 7,03 -6,98 (m, 1H); 6,82 -6,78 (m, 1H); 5,60 (br s, 1H).

3.3.2. Procedimento geral para a o-iodação dos derivados de fenóis (106, 127a)

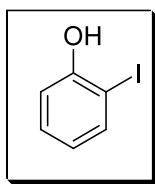
Em um erlenmeyer de 1 L munido de agitação magnética, foram adicionados fenol (90 mmol, 8,46g), 400 mL de H₂O destilada e H₂O₂ 30% (90 mmol, 10,8 mL). A

essa mistura foi adicionado I_2 (45 mmol, 11,43 g). O meio reacional foi agitado por um período de dezoito horas à temperatura ambiente.

A extração foi realizada adicionando-se à reação 150 mL de uma solução saturada de $Na_2S_2O_3$ e extraíndo-se a fase aquosa com acetato de etila (3 x 200 mL).

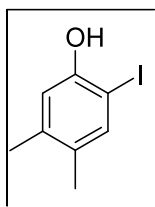
As fases orgânicas foram reunidas, secas com $MgSO_4$ e concentradas sob pressão reduzida.

A purificação foi realizada por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (50:1) como eluente.



2-Iodofenol (106)

Rendimento: 30% (5,94g); CAS: 533-58-4; p.f.: 42 – 43°C; RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,65 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H); 7,28 – 7,20 (m, 1H); 6,99 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1 H); 6,67 (td, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H); 3,32 (sl, 1H). CG-MS m/z (int. rel., %): 220 (55); 92 (30); 64 (100); 53 (18).



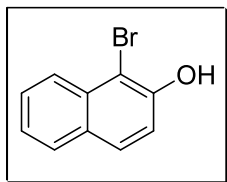
2-Iodo-4,5-dimetilfenol (127a)

Rendimento: 27% (2,67 g); CAS: 106362-66-7; p.f.: 61 – 63°C; RMN 1H (200MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,38 (s, 1H); 6,79 (s, 1H); 2,18 (s, 3H); 2,15 (s, 3H). CG-MS m/z (int. rel., %): 248 (100); 233 (16); 121 (32); 91 (29); 77 (24).

3.3.3. Procedimento geral para a o-bromação dos derivados de fenol via CuBr_2 (128a, 129a)

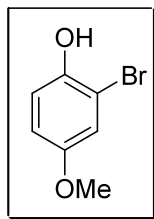
A um Erlenmeyer de 500 mL munido de agitação magnética foram adicionados derivado de fenol (40 mmol, 5,76 mmol) e CuBr_2 (84 mmol, 18,7 g), que foram dissolvidos em 200 mL de acetonitrila. A mistura foi agitada por doze horas à temperatura ambiente. Passado esse período, a reação foi concentrada, diluída com 200 mL acetato de etila e lavada com 200 mL de H_2O . A fase orgânica foi filtrada sob vácuo em um funil de vidro sinterizado contendo uma camada de Celite®. Lavou-se a celite com 100 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com 200 mL de uma solução saturada de NaCl e posteriormente seca com MgSO_4 e concentrada a pressão reduzida.

A purificação foi feita por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (7:3) como eluente.



1-Bromonaftalen-2-ol (128a)

Rendimento: 33%, (2,94 g); CAS: 573-97-7; p.f.: 82 – 83°C; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,74 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,56 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,38 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 5,93 (s, 1H). CG-MS m/z (int. rel., %): 224 (27); 222 (24); 115 (86); 114 (100); 88 (24); 57 (75).



2-Bromo-4-metoxifenol (129a)

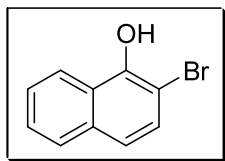
Rendimento: 75% (6,09 g); CAS: 17332-11-5; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,01 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,79 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H); 3,75 (s, 3H). CG-MS m/z (int. rel., %): 204 (88); 202 (92); 189 (96); 187 (100); 107 (46); 79 (44).

3.3.4. Síntese do 2-bromonaftalen-1-ol (130a)

A um balão com uma boca de 250 mL, de fundo redondo e munido de agitação magnética e funil de adição, foram adicionados naftalen-1-ol (**130**) (20 mmol, 2,88 g) e 100 mL de tetracloreto de carbono. O meio reacional foi resfriado a 0 °C, e iniciou-se a agitação. Lentamente se adicionou, via funil de adição, o Br_2 molecular (20 mmol, 3,2 g). Após reagir por uma hora a 0 °C, foram adicionados 50 mL de uma solução 3% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

A extração foi realizada lavando-se a mistura com uma solução 5% de NaHCO_3 (100 mL) e extraíndo a com diclorometano (3 x 75 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com 100 mL de H_2O , secas com MgSO_4 e concentradas a pressão reduzida.

A purificação foi feita por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando como eluente éter de petróleo/acetato de etila (15:1).



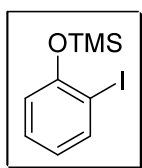
2-Bromonaftalen-1-ol (130a)

Rendimento: 30% (1,34 g); CAS: 771-15-3; p.f.: 47 – 48°C; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,27 -8,21 (m, 1H); 7,80 – 7,73 (m, 1H); 7,55 – 7,45 (m, 3H); 7,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 5,97 (s, 1H). CG-MS m/z (int. rel., %): 224 (35); 222 (33); 115 (100); 88 (17); 57 (93).

3.3.5. Procedimento geral para a proteção dos derivados de fenóis com TMS

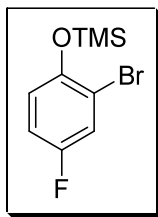
A um balão com uma boca munido de agitação magnética e sob atmosfera de N_2 , foi adicionado o derivado de fenol *o*-halogenado (21,5 mmol, 4,7 g) e HMDS (13 mmol, 2,1 g). A mistura reacional foi aquecida à temperatura de 85 °C por uma hora.

O *work up* da reação ocorreu ao levar-se o balão diretamente à bomba de vácuo por aproximadamente duas horas. O produto obtido nessa reação foi utilizado na reação subsequente sem prévia purificação.



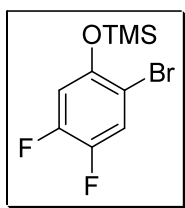
(2-Iodo-fenoxi)trimetilsilano (107)

Rendimento: quantitativo; CAS: 17881-58-2; RMN ^1H (200MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,75 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,25-7,16 (m, 1H); 6,83 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H); 6,74-6,66 (m, 1H); 0,33 (s, 9H). CG-MS m/z (int. rel., %): 292 (22); 277 (56); 185 (20); 150 (100); 91 (23).



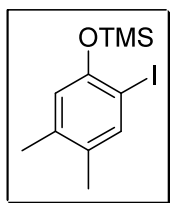
(2-Bromo-4-fluorofenoxi)trimetilsilano (125b)

Rendimento: quantitativo; CAS: 959001-54-8; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,25 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,6$ Hz, 1H); 6,94 – 6,76 (m, 2H); 0,29 (s, 9H). CG-MS m/z (int. rel., %): 264 (1); 263 (3); 262 (25); 249 (99); 247 (100); 167 (37); 139 (51); 109 (27).



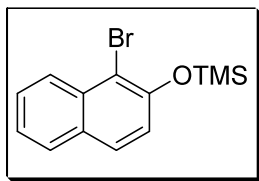
(2-Bromo-4,5-difluorofenoxi)trimetilsilano (126b)

Rendimento: quantitativo; CAS: 232611-13-1; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,34 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,71 (dd, $J = 11$ Hz, $J = 7$ Hz, 1H); 0,30 (s, 9H). CG-MS m/z (int. rel., %): 282 (23); 280 (23); 267 (100); 265 (98); 185 (21); 139 (45); 137 (43); 73 (44).



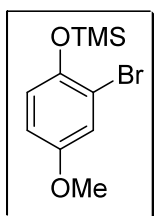
(2-Iodo-4,5-dimetilfenoxi)trimetilsilano (127b)

Rendimento: quantitativo; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,48 (s, 1H); 6,61 (s, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 0,31 (s, 9H). CG-MS m/z (int. rel., %): 320 (71); 305 (71); 178 (100); 163 (13); 73 (20).



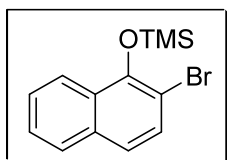
(1-Bromonaftalen-2-iloxi)trimetilsilano (128b)

Rendimento: quantitativo CAS: 53553-72-3; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,70 (dd, $J = 13,6$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,52 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 0,33 (s, 9H). CG-MS m/z (int. rel., %): 296 (22); 294 (23); 281 (27); 279 (27); 199 (38); 139 (100); 73 (71).



(2-Bromo-4-metoxifenoxi)trimetilsilano (129b)

Rendimento: quantitativo; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,07 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,82 – 6,70 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 0,28 (s, 9H). CG-MS m/z (int. rel., %): 276 (36); 274 (36); 261 (41); 259 (41); 179 (100); 137 (17); 73 (30).



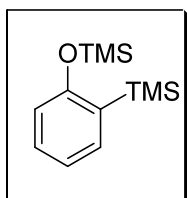
(2-Bromonaftalen-1-iloxi)trimetilsilano (130b)

Rendimento: quantitativo; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,07 -8,02 (m, 1H); 7,81 -7,76 (m, 1H); 7,58 – 7,46 (m, 3H); 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 0,38 (s, 9H). CG-MS m/z (int. rel., %): 296 (41); 294 (41); 281 (33); 279 (32); 200 (100) 141 (65); 73 (57).

3.3.6. Procedimento geral para a troca Br/Li e I/Li e captura com TMS

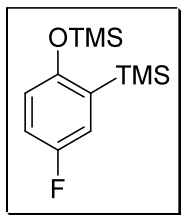
A um balão de 100 mL, com duas bocas e fundo redondo, munido de agitação magnética e flambado sob fluxo de N₂, adicionou-se o derivado de fenol protegido com trimetilsilano (18 mmol, 5,2g) e 50 mL de THF. A mistura foi resfriada a -78 °C, e *n*-BuLi (1,44 M, 19 mmol) foi adicionado lentamente; após a adição, a mistura foi agitada a -78 °C por 30 minutos. Terminado esse período, foi adicionado cloreto de trimetilsilano (18 mmol, 1,96 g) diluído em 10 mL de THF, deixando-se reagir por mais uma hora a -78 °C. Após esse período, a mistura foi levada à temperatura ambiente e agitada por mais quatro horas. A reação foi extraída utilizando-se 150 mL de uma solução saturada de NaCl e acetato de etila (3 x 150 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ e concentradas à pressão reduzida.

A purificação foi feita por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando hexano como eluente.



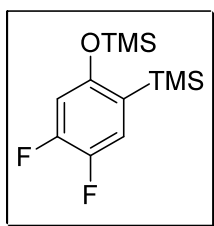
Trimetil(2-(trimetilsilil)fenoxisilano (108)

Rendimento: 68% (2,91 g); CAS: 18036-83-4; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): 7,38 – 7,35 (m, 1H); 7,27 – 7,15 (m, 1H); 6,92 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H); 6,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 0,32 (s, 9H); 0,26 (s, 9H).



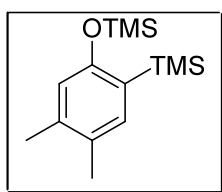
(4-fluoro-2-(trimetilsilil)fenossi)trimetilsilano (125c)

Rendimento: 80% (2,74 g); RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,03 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,89 (td, $J = 8,3$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,67 (dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 3,9$ Hz, 1H); 0,31 (s, 9H); 0,26 (s, 9H). CG-MS m/z (int. rel., %): 256 (50); 241 (100); 197 (37); 151 (57); 105 (30); 73 (78).



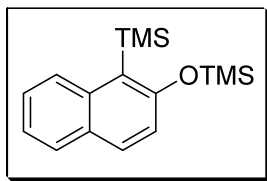
(4,5-difluoro-2-(trimetilsilil)fenossi)trimetilsilano (126c)

Rendimento: 80% (3,20 g); CAS: 232611-14-2; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,09 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H); 6,55 (dd, $J = 12,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 1H); 0,32 (s, 9H); 0,24 (s, 9H). CG-MS m/z (int. rel., %): 274 (23); 259 (65); 155 (21); 73 (100).



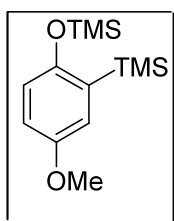
(4,5-dimetil-2-(trimetilsilil)fenossi)trimetilsilano (127c)

Rendimento: 57% (2,67 g); RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,09 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 2,20 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 0,31 (s, 9H); 0,25 (s, 9H). CG-MS m/z (int. rel., %): 266 (65); 251 (100); 235 (92); 208 (38); 133 (33); 73 (55).



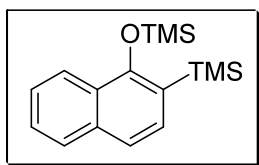
Trimetil(1-(trimetilsilil)naftalen-2-iloxi)silano (128c)

Rendimento: 76% (3,28 g); CAS: 53553-76-7; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,74 – 7,68 (m, 2H); 7,43 – 7,24 (m, 2H); 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 0,49 (s, 9H); 0,35 (s, 9H). CG-MS m/z (int. rel., %): 288 (15); 257 (23); 183 (73); 147 (77); 73 (100).



(4-metoksi-2-(trimetilsilil)fenoksi)trimetilsilano (129c)

Rendimento: 83% (5,96 g); RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6,92 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,79 – 6,66 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 0,30 (s, 9H); 0,26 (s, 9H). CG-MS m/z (int. rel., %): 268 (100); 253 (30); 223 (56); 207 (39); 73 (60).



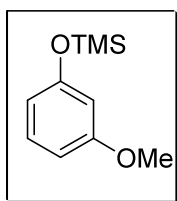
Trimetil(2-(trimetilsilil)naftalen-1-iloxi)silano (130c)

Rendimento: 88% (2,68 g); RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,11 – 8,06 (m, 1H); 7,78 – 7,73 (m, 1H); 7,46 – 7,37 (m, 4H); 0,38 (s, 9H); 0,31 (s, 9H). CG-MS m/z (int. rel., %): 288 (56); 257 (40); 183 (100); 147 (74); 73 (62).

3.3.7. Síntese de (3-metoxifenoxi)trimetilsilano (**132**)

A um balão de 100 mL, com uma boca e fundo redondo, sob atmosfera de N₂ e munido de agitação magnética, foram adicionados 3-metoxifenol (**131**) (20 mmol, 2,48 g) e HMDS (12 mmol, 1,93 g, 2,6 mL). Após a adição, o meio reacional foi aquecido a 70 °C e agitado por uma hora a essa temperatura.

O *work up* da reação foi feito colocando o balão diretamente na bomba de vácuo por aproximadamente duas horas. O produto obtido nessa reação foi utilizado na reação subsequente sem prévia purificação.



(3-Metoxifenoxi)trimetilsilano (**132**)

Rendimento: quantitativo; CAS: 33285-71-1; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,54 – 6,42 (m, 3H); 3,75 (s, 3H); 0,26 (s, 9H). CG-MS *m/z* (int. rel., %): 196 (50); 182 (15); 181 (100); 75 (9).

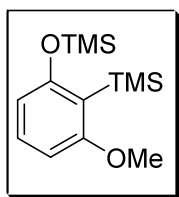
3.3.8. Síntese de (3-metoxi-2-(trimetilsilil)fenoxi)trimetilsilano (**133**)

A um balão de 100 mL, com duas bocas e fundo redondo, munido de agitação magnética e N₂, foram adicionados diisopropilamina recém-destilada (23 mmol, 2,32 g) e 25 mL de THF. Essa mistura foi resfriada a -78 °C, sendo a ela adicionado lentamente *n*-BuLi (1,53 M, 20,9 mmol); deixou-se a mistura reagir por 15 minutos a esta temperatura e mais 15 minutos à temperatura de 0 °C. Após esse período, o meio reacional foi resfriado novamente para -78 °C e então foi feita a adição de (3-metoxifenoxi)trimetilsilano (**132**) (19 mmol, 3,72 g). A temperatura do sistema foi

levada a 0 °C e agitada por 90 minutos; após esse período o balão foi resfriado novamente para -78°C e efetuou-se a adição de cloreto de trimetilsilano (22,8 mmol, 2,49 g). A temperatura foi aumentada lentamente até a temperatura ambiente, agitando-se a reação por doze horas.

Foi feito o *work up* da reação lavando-se a mistura com solução saturada de NH₄Cl (100 mL) e extraíndo a com acetato de etila (3 x 100 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ e concentradas a pressão reduzida.

A purificação foi feita por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando como eluente hexano/dicloro metano (3:1).



(3-metoxi-2-(trimetilsilil)fenoxi)trimetilsilano (133)

Rendimento: 80% (4,07 g); CAS: 232611-16-4; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,42 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 5,0 Hz, 2H); 3,71 (s, 3H); 0,30 (s, 9H); 0,29 (s, 9H). CG-MS *m/z* (int. rel., %): 268 (36); 253 (100); 223 (69); 207 (62); 133 (13); 73 (46).

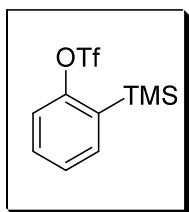
3.3.9. Procedimento geral para a síntese dos precursores de arinos

A um balão de 100 mL, com duas bocas e fundo redondo, munido de agitação magnética e flambado sob fluxo de N₂, foram adicionados o trimetil(2-(trimetilsilil)fenoxi)silano (**108**) (15,2 mmol, 4,07 g), e 70 mL de éter etílico seco. A solução foi resfriada a 0 °C e adicionada de *n*-BuLi (1,53 M, 15,2 mmol) lentamente. O meio reacional foi aquecido até a temperatura ambiente e a reação foi agitada a

essa temperatura por quatro horas. Após esse período a mistura foi resfriada a 0 °C, e, então, anidrido trifílico (30,4 mmol, 8,57 g) foi adicionado a ela lentamente. A reação foi aquecida novamente a temperatura ambiente, deixando a reagir por dezoito horas.

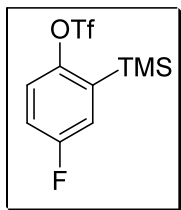
O *work up* foi realizado lavando-se a mistura com uma solução 5% de NaHCO₃ (150 mL) e extraíndo a com acetato de etila (3 x 150 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ e concentradas a pressão reduzida.

A purificação foi feita por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando como eluente hexano/dicloro metano (2:1).



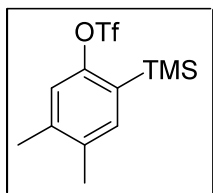
2-(Trimetilsilil)fenil trifluorometanossulfonato (90)

Rendimento: 60% (1,96 g), CAS: 8828-48-4; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$ 3065; 2959; 2903; 1598; 1421; 1252; 1212, 1142; 1057; 843. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,56 – 7,24 (m, 4H); 0,37 (s, 9H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 155,1; 136,3; 132,6; 131,2; 127,5; 119,5; 118,6 (qua, $J = 317,7$ Hz); 0,34. CG-MS m/z (int. rel., %): 298 (1); 283 (100); 150 (57); 135 (48); 91 (75).



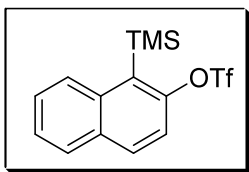
4-Fluoro-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanossulfonato (125d)

Rendimento: 35% (1,09 g); CAS: 765306-79-4; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 2960; 2932; 1730; 1422; 1252; 1212; 1142; 1052; 843; 621. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,30 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, 1H); 7,19 (dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 1 H); 7,09 (ddd, $J = 9,0$ Hz, $J = 7,5$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 1H); 0,37 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 161,0 (d, $J = 248,0$ Hz); 150,2 (d, $J = 2,4$ Hz); 135,9 (d, $J = 4,5$ Hz); 122,4 (d, $J = 21,7$ Hz); 121,5 (d, $J = 8,0$ Hz); 118,5 (qua, $J = 317,9$ Hz); 117,7 (d, $J = 24,5$ Hz); -1,05. CG-MS m/z (int. rel., %): 316 (1); 301 (83); 168 (100); 153 (36); 109 (41).



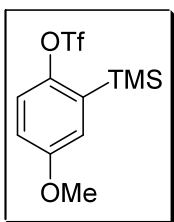
4,5-Dimetil-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanossulfonato (127d)

Rendimento: 57% (1,80 g) CAS: 458566-99-9; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 2957; 2925; 1420; 1210; 1144; 980; 843; 633; 603. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,24 (s, 1H); 7,09 (s, 1H); 2,27 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 0,34 (s, 9H) RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 153,1; 140,3; 137,0; 136,0; 129,1; 120,5; 118,5 (qua, $J = 318,0$ Hz); 19,9; 19,1; -0,752. CG-MS m/z (int. rel., %): 326 (4); 311 (86); 178 (93); 177 (100); 163 (34); 119 (27); 77 (13).



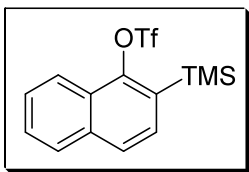
1-(Trimetilsilil)naftalen-2-il trifluorometanossulfonato (128d)

Rendimento: 72% (1,50 g); CAS: 252054-88-9; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 2959; 2903; 1508; 1422; 1247; 1210; 1140; 917; 834; 608. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,22–8,18 (m, 1H); 7,90–7,85 (m, 2H); 7,58–7,48 (m, 2H); 7,39 (d, $J = 9$ Hz, 1H); 0,58 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 152,5; 137,5; 132,4; 132,3; 129,3; 129,0; 128,8; 126,6; 126,2; 119,1; 118,7 (q, $J = 318,6$ Hz); 2,2. CG-MS m/z (int. rel., %): 348 (3); 333 (8); 216 (26); 200 (33); 141



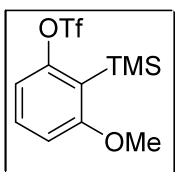
4-Metoxi-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanossulfonato (129d)

Rendimento: 67% (3,30 g); CAS: 556812-41-0; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 2960; 2905; 1577; 1419; 1209; 1142; 864; 842; 622. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,24 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,89 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 0,36 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 158,1; 148,3; 134,2; 121,5; 120,8; 118,5 (qua, $J = 318,1$ Hz); 115,1; 55,6; -0,87. CG-MS m/z (int. rel., %): 328 (28); 313 (22); 195 (69); 180 (66); 165 (57); 121 (100).



2-(Trimetilsilil)naftalen-1-il trifluorometanossulfonato (130d)

Rendimento: 65% (2,10 g); CAS: 500734-43-0; p.f: 37 – 38°C; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 2958; 1403; 1210; 890; 875; 818; 669; 504. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,86–7,81 (m, 2H); 7,62–7,53 (m, 3H); 0,46 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 148,5; 135,6; 131,4; 131,0; 127,9; 127,6; 127,4; 127,3; 126,7; 121,6; 118,8 (qua, $J = 318,2$ Hz); -0,02. CG-MS m/z (int. rel., %): 348 (17); 333 (42); 216 (33); 200 (100); 185 (59); 73 (18).



3-Metoxi-2-(trimetilsilil)fenil trifluorometanossulfonato (134)

Rendimento: 75% (3,74 g) CAS: 217813-03-1; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 2958; 2903 1598; 1428; 1212; 1050; 849; 830; 609. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,36 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 6,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 0,36 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 165,5; 154,7; 131,6; 120,8; 118,6 (qua, $J = 318,7$ Hz); 112,8; 109,5; 55,6; 0,76. CG-MS m/z (int. rel., %): 328 (2); 313 (100); 196 (12); 180 (90); 135 (17); 91 (12).

3.3.10. Procedimento geral para preparação dos disselenetos (111a-e)

A um balão com duas bocas, munido de N_2 e provido de agitação magnética e condensador de refluxo, foi adicionado Mg^0 (0,264 g, 11 mmol), que foi flambado sob

fluxo de N_2 . Após seu resfriamento, foi adicionado um cristal de I_2 e, em seguida, 50 mL de THF seco. Adicionou-se então o bromobenzeno substituído (11,5 mmol) lentamente. A reação demorou oito horas em média para formar o reagente de Grignard. Após consumo de todo o magnésio, foi adicionado Se^0 (0,869 g, 11 mmol) ao meio reacional, deixando-se reagir por uma hora à temperatura ambiente.

Para oxidar a reação levando ao disseleneto, foi adicionada à mistura uma solução saturada de NH_4Cl (30 mL) e acetato de etila (30 mL). Essa mistura foi mantida na presença de ar por oito horas.

Terminado o período de oxidação, a reação foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com $MgSO_4$ e concentradas a pressão reduzida.

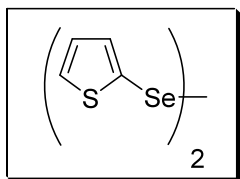
A purificação dos disselenetos foi feita através de recristalização utilizando-se etanol como solvente.

3.3.11. Preparação do disseleneto de ditienila (111d)

A um balão com duas bocas, munido de agitação magnética e atmosfera de N_2 , foi adicionado tiofeno (3 g, 35 mmol) e 25 mL de THF. O meio reacional foi então resfriado até $-40\text{ }^\circ\text{C}$, e $n\text{-BuLi}$ (35 mmol, 1,17 M) foi adicionado lentamente. A temperatura foi aumentada até $-30\text{ }^\circ\text{C}$, mantendo-se por uma hora a essa temperatura. Após esse período, a temperatura foi levada a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ e então foi adicionado Se^0 (2,5 g, 35 mmol), de uma única vez. Depois de 30 minutos à $-70\text{ }^\circ\text{C}$, a mistura foi mantida sob agitação por uma hora a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Após esse período, adicionou-se 20 mL de uma solução saturada de NH_4Cl e 2 gramas de ferricianeto de potássio. A mistura foi agitada por oito horas para oxidar.

A extração foi feita com éter etílico (3 x 40 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ e concentradas a pressão reduzida.

A purificação foi feita por cromatografia em coluna de sílica *flash* usando-se hexano como eluente.



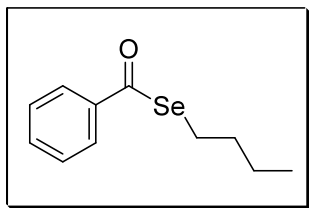
1,2-di(thiophen-2-il)diseleneto (111d)

Rendimento: 58%; CAS: 85152-87-0; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,49 -7,47 (m, 2H); 7,26 -7,22 (m, 2H); 7,02 -6,98 (m, 2H). CG-MS *m/z* (int. rel., %): 326 (M⁺ +1); 325 (M⁺ 3); 163 (100); 119 (33); 71 (77); 45 (47).

3.3.12. Síntese do seleno éster (114)

A um balão com duas bocas, munido de agitação magnética e sob atmosfera de N₂, foram adicionados Se⁰ (0,79 g, 10 mmol) e 50 mL de THF seco; em seguida foi adicionado, gota a gota, *n*-BuLi (11 mmol, 1,44 M); o meio reacional passou de uma coloração escura para um amarelo-claro, após essa mudança de coloração a reação foi agitada por 5 minutos. Ao fim desse período foi adicionado o cloreto de benzoíla (1,68 g, 12 mmol), mantendo-se a agitação por mais 20 minutos à temperatura ambiente. A extração foi realizada com 75 mL de uma solução-tampão de NH₄Cl / NH₄OH (3:1) e acetato de etila (3 x 75 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ e concentradas a pressão reduzida.

A purificação foi feita por cromatografia em coluna de sílica *flash* usando-se hexano como eluente.



Se-Butil benzosselenoato (114)

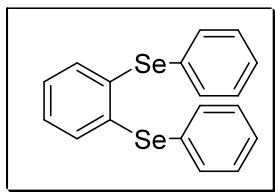
Rendimento: 68%; CAS: 77129-68-1; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3082, 3061; 3029; 2958; 2930; 2870; 1769; 1675; 1447; 1201; 885; 767. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,92 -7,87 (m, 2H); 7,59 -7,37 (m, 3H); 3,09 (t, $J= 7,0$ Hz, 2H); 1,73 (qui, $J= 7,0$ Hz, 2H); 1,43 (sext, $J= 7,46$, 2H); 0,93 (t, $J= 7,46$ Hz, 3 H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 194,8; 139,1; 133,3; 128,6; 127,0; 32,4; 25,3; 23,0; 13,5. CG-MS m/z (int. rel., %): 241 (M^+ , 3); 105 (100); 77 (66); 51 (35).

3.3.13. Reação do precursor do benzino com disselenetos arílicos (115a-f)

Em um frasco de vidro sob agitação magnética foram adicionados o disseleneto (93,6 mg, 0,3 mmol), o precursor do benzino **90** (178,8mg, 0,6 mmol) e acetonitrila (3 mL); a essa mistura foi adicionado CsF (182,4 mg, 1,2 mmol). O frasco foi fechado e agitado por vinte e quatro horas à temperatura ambiente.

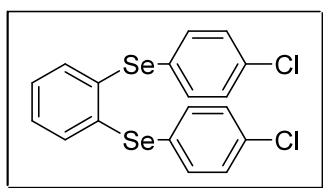
Após esse período, a extração foi feita com uma solução saturada de NaCl (30 mL) e acetato de etila (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO_4 e concentradas a pressão reduzida.

A purificação do produto foi feita por cromatografia em placa preparativa, usando-se hexano como eluente.



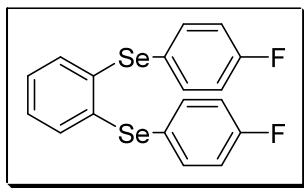
1,2 Bis(fenilselanil)benzeno (115a)

Rendimento: 76%; CAS: 90454-87-8; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3068; 3052; 2925; 2852; 1576; 1564; 1475; 1437; 1016; 737; 689. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,53 - 7,50 (m, 4H); 7,33 - 7,30 (m, 6H); 7,24 - 7,16 (m, 2H); 7,10 - 7,04 (m, 2H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 135,8; 133,9; 132,9; 130,6; 129,5; 127,9; 127,8. CG-MS m/z (int. rel., %): 390 ($\text{M}^+ + 1$, 58); 389 (M^+ , 13); 232 (100); 154 (22); 152 (90); 77 (52); 51 (47).



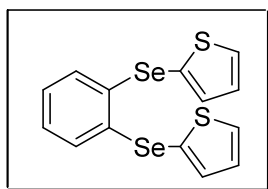
1,2-Bis(4-clorofenilselanil)benzeno (115b)

Rendimento: 35%; p.f.: 97,5 -100°C; IV $V_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3070; 3046; 1559; 1469; 1438; 1088; 1009; 817; 745. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,44 - 7,40 (m, 4H); 7,30 - 7,24 (m, 4H); 7,21-7,17 (m, 2H); 7,13-7,09 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 135,6; 135,1; 134,2; 133,2; 129,7; 128,7; 128,3. CG-MS m/z (int. rel., %): 424 (34); 264 (8); 232 (78); 156 (23); 152 (72); 84 (55); 77 (44); 40 (100). Análise elem. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{Se}_2$: C 47,30%; H 2,65%; Encontrado: C 47,32%; 2,81% H.



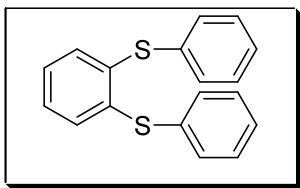
1,2-bis(4-fluorofenilselanil)benzeno (115c)

Rendimento: 35%; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3088; 1895; 1559; 1482; 1438; 1085; 1008; 828; 746. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,54-7,49 (m, 4H); 7,16-7,12 (m, 2H); 7,10-6,99 (m, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 162,8 (d, $J = 246,7$ Hz); 136,3 (d, $J = 5,7$ Hz); 135,8; 132,7; 128,0; 124,9 (d $J = 3,3$ Hz); 116,7 (d, $J = 21,5$ Hz). CG-MS m/z (int. rel., %): 426 (7); 250 (39); 170 (100); 156 (27); 95 (52); 84 (55); 74 (66); 50 (65). Análise elem. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{Se}_2$: C 50,96%; H 2,85%; Encontrado: C 50,70%; 2,93% H.



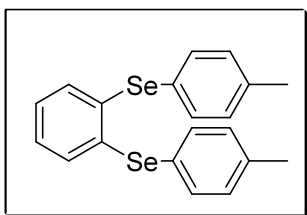
1,2-Bis(tiofen-2-ilselanil)benzeno (115d)

Rendimento: 43%; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3098; 3049; 1561; 1433; 1397; 1214; 1014; 842; 745; 698. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,47 (dd, $J = 5,4$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 2H); 7,37 (dd, $J = 3,3$ Hz, $J = 0,9$ Hz, 2H); 7,16 -6,97 (m; 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 137,1; 135,7, 132,2 131,5; 128,4; 128,0; 123,6. CG-MS m/z (int. rel., %): 402 ($\text{M}^+ + 2$, 13); 238 (34); 236 (25); 166 (100); 115 (48); 71 (30); 45 (23). Análise elem. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{Se}_2$: C 42,01%; H 2,52%; Encontrado: C 42,20%; H 2,77%.



1,2-Bis(feniltio)benzeno (115e)

Rendimento: 29%; CAS: 3379-36-0; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3055 (m); 2925; 2853; 1576; 1475; 1441; 1029; 745; 692. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,39-7,21 (m, 10H); 7,16-7,08 (m, 4H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 137,4; 134,5; 131,8; 131,4; 129,3; 127,5 (sl). CG-MS m/z (int. rel., %): 294 (M^+ , 99); 184 (100); 152 (17); 77 (14); 51 (27).



1,2-Bis(p-tosilselanil)benzeno (115f)

Rendimento: 74%; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3070; 3046; 1559; 1469; 1438; 1088; 1009; 817; 745. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,45 -7,43 (m, 3H); 7,15-7,12 (m, 6H); 7,05-7,00 (m, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 138,0; 135,9; 134,4; 132,4; 130,4; 127,6; 126,7; 21,2. CG-MS m/z (int. rel., %): 418 (7); 246 (12); 165 (50); 152 (40); 91 (100); 77 (15); 65 (95). EMAR-ESI m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Se}_2 + \text{Na}^+$ 440,9637, encontrado 440,9638.

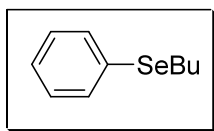
3.3.14. Síntese de butil(fenil)selano (117)

A um balão de 100 mL, com duas bocas e fundo redondo, sob atmosfera de N_2 e munido de agitação magnética, foram adicionados difenil disseleneto (**111a**) (5 mmol, 1,5 g), que foi dissolvido em 30 mL de THF. Iniciou-se a agitação, e a esta

mistura foram adicionados 2 mL de etano deaerado. Em seguida, adicionou-se NaBH_4 (20 mmol, 0,8 g) em pequenas porções, até que a coloração do meio reacional passasse de uma tonalidade amarelada para uma branca. Após essa mudança de cor, o meio reacional foi resfriado para 0 °C e então foi realizada a adição de 1-bromo butano (12 mmol, 1,65 g). Terminada a adição, a reação foi agitada por duas horas à temperatura ambiente.

O *work up* foi realizado por adição de uma solução saturada de NaHCO_3 e a mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl (2 x 50 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO_4 e concentradas a pressão reduzida.

A purificação foi feita por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando hexano como eluente.



Butil(fenil)selano (117)

Rendimento: 73% (0,78 g); CAS: 28622-61-9; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,50 – 7,45 (m, 2H); 7,24 – 7,21 (m, 3H); 2,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,69 (qui, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,42 (sext, $J = 7,0$ Hz, 2H); 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). CG-MS m/z (int. rel., %): 214 (54); 212 (27); 158 (100); 154 (22); 91 (16); 78 (71).

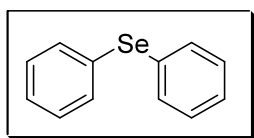
3.3.15. Síntese de difenilseleneto (119)

A um frasco de vidro sob agitação magnética foram adicionados butil(fenil)selano (**105**) (0,3 mmol, 63,9 mg), o precursor do benzino (**90**) (0,6 mmol, 178,8 mg) e acetonitrila seca (3 mL); a essa mistura adicionou-se CsF (1,2 mmol,

182,4 mg). O frasco foi fechado e agitado por vinte e quatro horas à temperatura ambiente.

Após esse período, o *work up* foi realizado com uma solução saturada de NaCl (30 mL) e acetato de etila (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ e concentradas a pressão reduzida.

A purificação do produto foi feita por cromatografia em placa preparativa usando-se hexano como eluente.



Difenilseleneto (119)

Rendimento: 37% (25,6 mg); CAS: 1132-39-4; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 3056; 1947; 1877; 1800; 1731; 1576; 1474; 1021; 735; 690. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,49 – 7,44 (m, 4H); 7,29 – 7,24 (m, 6H) RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 132,9; 131,1; 129,3; 127,3. CG-MS *m/z* (int. rel., %): 234 (27); 154 (73); 77 (37); 50 (100).

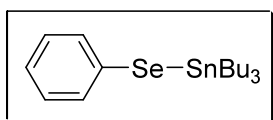
3.3.16. Síntese de tributil(fenilselanil)estanana (122)

A um balão de 100 mL, com duas bocas e fundo, sob atmosfera de N₂ e munido de agitação magnética, foram adicionados difenil disseleneto (**111a**) (5 mmol, 1,56 g) e 20 mL de THF. Iniciou-se a agitação, e a essa mistura foram adicionados 1,5 mL de etanol deaerado. Em seguida, adicionou-se NaBH₄ (10 mmol, 0,8 g) em pequenas porções, até que a coloração do meio reacional passasse de uma tonalidade amarelada para uma branca. Após a mudança de cor, deixou-se a mistura reagindo por 15 minutos e então se resfriou o sistema para 0 °C e se adicionou cloreto de tributilestanho (**121**) (10 mmol, 3,25 g) ao meio reacional, sendo

a mistura agitada a essa temperatura por 30 minutos. Após esse período o meio reacional foi aquecido à temperatura ambiente e então agitado por mais três horas a essa temperatura.

O *work up* foi feito por adição de uma solução saturada de NaCl e a mistura foi extraída com acetato de etila (3x 50 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ e concentradas a pressão reduzida.

A estanana foi purificada por destilação horizontal a pressão reduzida.



Tributil(fenilselanil)estanana (122)

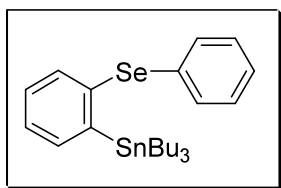
Rendimento: 57% (2,55 g); CAS: 41924-21-4; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 2957; 2923; 1576; 1468; 1460; 1070; 1021; 736; 691. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,56 – 7,52 (m, 2H); 7,18 – 7,09 (m, 3H); 1,55 – 1,45 (m, 6H); 1,27 (sext, $J = 7,3\text{Hz}$, 6H); 1,13 – 1,08 (m, 6H); 0,86 (t, $J = 7,3\text{ Hz}$, 9H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 136,6; 136,5; 128,5; 126,6; 28,8; 26,9; 14,0; 13,6.

3.3.17. Síntese de tributil(2-(fenilselanil)fenil)estanana e derivados (123a-d)

A um frasco de vidro sob agitação magnética foram adicionados o precursor do benzino (**78**) (0,6 mmol, 178,8 mg), tributil(fenilselanil)estanana (**122**) (0,3 mmol, 133,8 mg), 18-coroa-6 (0,6 mmol, 158,4 mg) e THF seco (1 mL). O meio reacional foi resfriado a 0 °C e a essa mistura foi adicionado KF (0,6 mmol, 34,8 mg). O frasco foi fechado e agitado por vinte e quatro horas a 0 °C.

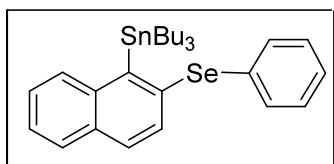
Após esse período a extração foi feita por adição de uma solução saturada de NaCl (30 mL) seguida por acetato de etila (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄ e concentradas à pressão reduzida.

A purificação do produto foi feita por cromatografia em placa preparativa, usando-se pentano como eluente.



Tributil[2-(fenilselanil)fenil]estana (123a)

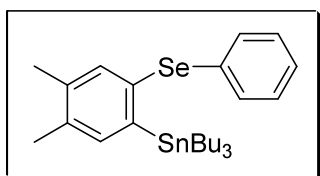
Rendimento: 62% (97,1 mg); óleo amarelado; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 2956, 2923, 1926, 1849, 1793, 1732, 1578, 1470, 1441, 1070, 736, 689. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,52 (dd, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H); 7,45 (dd, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H); 7,30-7,13 (m, 7H); 1,55-1,44 (m, 6H); 1,27 (sext, $J = 7,3$ Hz, 6H); 1,08-1,03 (m, 6H); 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 151,4; 139,2; 137,5; 135,8; 134,0; 130,5; 129,3; 129,1; 127,3; 126,3; 29,1; 27,4; 13,7; 11,2. Análise elem. calc. para: C₂₄H₃₆SeSn: C, 55,20%; H, 6,95%; Encontrado: C, 55,20%; H, 6,85%.



Tributil[2-(fenilselanil)naftalen-1-il]estana (123b)

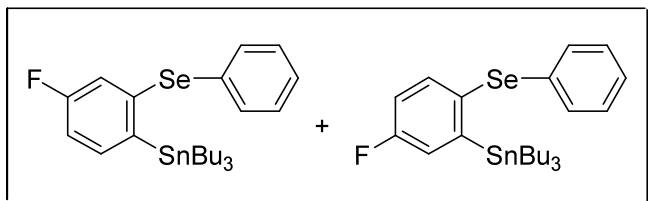
Rendimento: 55% (94,4 mg); Óleo amarelado; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$ 2955, 2923, 1933, 1851, 1794, 1733, 1578, 1476, 1069, 1019, 702, 689. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ

(ppm): 8,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz); 7,43-7,36 (m, 2H); 7,05-6,98 (m, 3H); 6,99-6,93 (m, 2H); 1,47-1,40 (m, 6H); 1,19 (sext, $J = 7,5$ Hz, 6H); 1,08-0,97 (m, 6H); 0,77 (t, $J = 7,5$ Hz, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 155,7; 136,8; 135,5; 134,6; 134,3; 133,5; 129,2; 129,0; 128,9; 128,5; 127,9; 127,1; 126,3; 125,3; 29,1; 27,4; 13,6; 11,7. ^{77}Se RMN (CDCl_3 , 95 MHz) δ (ppm): 383,3. Análise elem. calc. para: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{SeSn}$: C, 58,77%; H, 6,69%; Encontrado: C, 58,43%; H, 7,02%.



Tributil[4,5-dimetil-2-(fenilselanil)fenil]estana (123c)

Rendimento: 60% mg (99,0 mg); óleo amarelado; IV $V_{\text{max}}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 2956, 2924, 1605, 1579, 1420, 1212, 843, 733, 689. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 7,25-7,13 (m, 7H); 2,26 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 1,52-1,42 (m, 6H); 1,25 (sext, $J = 3$ Hz, 6H); 1,04-0,98 (m, 6H); 0,84 (t, $J = 3$ Hz, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 148,7; 140,3; 138,9; 138,1; 137,7; 137,0; 136,0; 129,6; 129,0; 125,8; 29,1; 27,4; 19,9; 19,2; 13,6; 11,1. Análise elem. calc. para: $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{SeSn}$: C, 56,75%; H, 7,33%; Encontrado: C, 56,60%; H, 7,16%.



Uma mistura de tributil[5-fluoro-2-(fenilselanil)fenil]estanana (123d) e tributil[4-fluoro-2-(fenilselanil)fenil]estanana (123d')

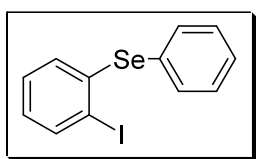
Rendimento: 34% (55,1 mg); Óleo amarelado; IV $V_{\max}(\text{filme})/\text{cm}^{-1}$: 2956, 2926, 1942, 1882, 1735, 1568, 1455, 1091, 845, 733, 689. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 7,54 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 1H); 7,43-7,37 (m, 0,5H); 7,36-7,32 (m, 1H); 7,28-7,22 (m, 1,5H); 7,21-7,13 (m, 6,5H); 6,97-6,95 (m, 0,5H); 6,94-6,90 (m, 1H); 1,54-1,44 (m, 9H); 1,27 (sext, $J = 7,5$ Hz, 6H); 1,26 (sext, $J = 7,5$ Hz, 3H); 1,12-1,13 (m, 9H); 0,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 9H); 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 4,5H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 163,4 (d, $J = 248$ Hz); 162,5 (d, $J = 250$ Hz); 155,6 (d, $J = 2$ Hz); 141,3 (d, $J = 6$ Hz); 138,4 (d, $J = 7$ Hz); 138,2 (d, $J = 7$ Hz); 136,0; 134,3; 133,0 (d, $J = 3$ Hz); 131,8; 129,7; 194,4; 129,2; 127,6; 127,1; 125,2; 123,9 (d, $J = 18$ Hz); 121,3 (d, $J = 20$ Hz); 116,6 (d, $J = 22$ Hz); 114,4 (d, $J = 19$ Hz); 29,1; 29,0; 27,3; 13,6; 11,3; 11,2. ^{77}Se RMN (CDCl_3 , 95 MHz) δ (ppm): 437,2; 437,1. Análise elem. calc. para: $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{FSeSn}$: C, 53,36%; H, 6,53%; Encontrada: C, 53,06%; H, 6,31%.

3.3.18. Síntese de (2-iodofenil)(fenil)selano (139)

A um balão de 5 mL, com uma boca e fundo redondo e munido de agitação magnética, foram adicionados tributil(2-fenilselanil)fenil)estanana (**123a**) (0,09 mmol, 47 mg), que foi diluído com 2 mL de dicloro metano. A essa solução foi adicionado I_2 (0,09 mmol, 23 mg). O meio reacional foi agitado por quatro horas à temperatura ambiente.

A reação foi lavada com uma solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5mL) e extraída com acetato de etila (2 x 5 mL). As fases orgânicas foram reunidas e agitadas por 30 minutos com uma solução 1 M de KF. Após esse período, a mistura foi filtrada sob Celite e a fase orgânica seca com MgSO_4 e concentrada a pressão reduzida.

A purificação do produto foi feita por cromatografia em placa preparativa, usando-se pentano como eluente.



(2-Iodofenil)(fenil)selano (139)

Rendimento: 67% (21,6 mg); CAS: 363617-27-0; p.f.: 76 – 78°C; IV $V_{\text{max}}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 19,49; 1877; 1436; 999; 741; 687. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,76 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H); 7,66 – 7,61 (m, 2H); 7,45 – 7,35 (m, 3H); 7,12 (dd, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H); 6,90 – 6,83 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 140,6; 139,4; 135,8; 130,2 (sl); 129,8; 128,8; 128,7; 127,4; 99,4. CG-MS m/z (int. rel., %): 360 (11); 232 (28); 152 (100); 116 (70).

Capítulo 4

Referências Bibliográficas

1. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Em *Organic Chemistry*; Oxford, **2001**, cap. 9, 214.
2. Taylor, R. J. K. *Organocopper Reagentes, A Practical Approach*; Ed. Oxford University Press, N. York, **1994**.
3. Lipshutz, B. H. *Synlett* **1990**, 119.
4. Lipshutz, B. H. *Synthesis* **1987**, 325.
5. Nakamura, E.; Yoshikai, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 1.
6. (a)Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron*, **1984**, 40, 5005.
(b)Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Floyd, D. M. *J. A. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7672.
(c)Whitesides, G. M.; Fisher, W. F.; San Filippo, J. Jr.; Bashe, R. W. Jr.; House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4871.
7. (a)Bertz, S. H.; Miao, G.; Eriksson, M. *Chem. Commun.* **1996**, 815. (b)Bertz, S. H. Eriksson, M.; Miao, G.; Zinder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10906.
8. Malmberg, H.; Nilsson, M.; Ullenius, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 23, 3928.
9. Lipshutz, B. H.; Koerner, M.; Parker, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 945.
10. Lipshutz, B. H.; Fatheree, P.; Hagen, W.; Stevens, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1041.
11. Roy, S. C.; Nagarajan, L.; Salomon, R. G. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1218.
12. Ferrarini, R. S.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron: Assymetry* **2009**, 20, 2043.
13. (a)Bertz, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5470. (b)Hwang, C. S.; Power, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6409.
14. Wipf, P. *Synthesis* **1987**, 537.
15. Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Tetrahedron*, **1958**, 3, 91.
16. Wittig, G. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 65.

17. Whöler, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1840**, *35*, 111.
18. (a) Petraghani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1613. (b) Comasseto, J. V.; Guarezemini, A. S. Compounds with One Saturated Carbon-Heteroatom Bond: Sulfur, Selenium, and Tellurium. Product Class 31: Alkanetellurols. In: N. Kambe. (Org.). *Science of Synthesis. Methods of Molecular Transformations*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, **2008**, v. 39.31, p. 1137-1138.
19. Barros, S. M.; Comasseto, J. V.; Berriel, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7353.
20. Comasseto, J. V.; Berriel, J. N. *Synth Commun.* **1990**, *20*, 1681.
21. Terao, J.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4741.
22. Terao, J.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Synlett* **1996**, 779.
23. Xu, Q.; Huang, X.; Ni, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2981.
24. Silva, M. S.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Article in press*.
25. Sugimoto, O.; Sudo, M.; Tanji, K. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2133.
26. Hihiro, T.; Kambe, N.; Ogawa, A.; Miyoshi, N.; Murai, S.; Sonoda, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1187.
27. Stüdemann, T.; Gupta, V.; Engman, L.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1005.
28. Castelani, P.; Luque, S.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4473.
29. (a) Chinchilla, R.; Nájera, R.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3139. (b) Wu, G.; Huang, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2596.
30. (a) Reich, H. J.; Green, D. P.; Phillips, N. H.; Borst, J. P.; Reich, I. L. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1992**, *67*, 83. (b) Reich, H. J.; Bevan, M. J.; Gudmundsson, B. Ö.; Puckett, C. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3436.

31. Revisão recente sobre a reação de troca Te/Li, ver: (a) Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2008**, *183*, 939. (b) Wendler, E.; Dos Santos, A. A. *Synlett* **2009**, 1034.
32. a) Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. E. *Aldrichimica Acta* **2000**, *33*, 66. (b) Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032.
33. Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664.
34. Dos Santos, A. A.; Castelani, P.; Bassora, B. K.; Fogo Junior, J. C.; Da Costa, C. E.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9173.
35. Rahmeier, L. H. S.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1997**, *16*, 651.
36. Dos Santos, A. A.; Da Costa, C. E.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2252.
37. (a) Princival, J. L.; Barros, S. M. G.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4423. (b) Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 11.
38. Dos Santos, A. A.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; Barros, S. M. G.; Neto, J. E. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5167.
39. Dos Santos, A. A.; Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8933.
40. Vargas, F.; Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 122.
41. Irgolic, K. Y.; Houben-Weyl-Methoden der Organischen Chemie, 4th Ed.; Georg Thieme: Stuttgart Germany, **1990**, vol. E12b.
42. Bergman, J. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3323.

43. Cunha, R. L. O. R.; Omori, A. T.; Castelani, P.; Toledo, F. T. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3631.
44. Chieffi, A.; Menezes, P. H.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1997**, 16, 809.
45. Petraghani, N.; Torres, L.; Wynne, K. J. *J. Organomettalic. Chem.* **1975**, 92, 185.
46. Gonzealez-Sabín, J.; Gotor, V.; Bobello, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 1315.
47. McKennon, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568.
48. Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron* **1992**, 33, 5517.
49. Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5964.
50. Bieber, L. W.; Araújo, M. C. F. *Molecules*. **2002**, 7, 902.
51. Argouarch, G.; Gibson, C. L.; Stones, G.; Sherrington, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3795.
52. (a)Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701. (b)Church, N. J.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 151. (c)Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 247. (d)Cunha, L. O. R. C.; Diego, D. G.; Simonelli, F.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2539.
53. Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Organic Letters* **2001**, 3, 819.
54. Alami, M.; Ferri, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2763.
55. Dabdoub, M. J.; Daubdoub, V. B.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1809.
56. Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 42, 2261.
57. Zeni, G.; Formiga, H. B.; Comasseto, J.V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 41, 1311.

58. Barluenga, J.; Foubelo, F.; Fañanás, F. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2859.
59. (a) Barluenga, J.; Montserrat, J. M.; Flórez, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5976. (b) Barfoot, C. W.; Harvey, J. E.; Kenworthy, M. N.; Kilburn, J. P.; Ahmed, M.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3403.
60. Foubelo, F.; Gutierrez, A.; Yus, M. *Synthesis* **1999**, 503.
61. (a) Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064. (b) Cohen, T.; Bupathy, M. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 152.
62. Foubelo, F.; Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2620.
63. (a) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 367. (b) Lednicer, D.; Mitscher, L. A. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*; Wiley: New York, **1997**; Vol. 7.
64. Nordlander, J. E.; Payne, M. J.; Njoroge, F. G.; Balk, M. A.; Laikos, G. D.; Vishwanath, V. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4107.
65. Busacca, C. A.; Johnson, R. E.; Swestock, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3299.
66. Hunter, C.; Jackson, R. F. W.; Rami, H. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *1*, 219.
67. Kamatani, A.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8743.
68. Toledo, F. T.; Cunha, E. L. O. R.; Raminelli, C.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 743.
69. Barluenga, J.; Montserrat, J. M.; Florez, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5976.
70. Dyke, A. M.; Hester, A. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Synthesis* **2006**, *24*, 4093.
71. Stoermer, R.; Kahlert, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 1633.
72. Roberts, J. D.; Simonns, H. E.; Carlsmith, L. A.; Vaughan, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3290.

73. Roberts, J. D.; Semenov, D. A.; Simmons, H. E.; Carlsmith, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 601.
74. Berry, R. S.; Clardy, J.; Schafer, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2738.
75. Fisher, I. P.; Lossing, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2089.
76. Chapman, O. L.; *et. al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6134.
77. Brown, R. D.; Godfrey, P. D.; Rodler, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1296.
78. Radziszewski, J. G.; Hess, B. A. J.; Zahradnik, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 52.
79. Orendt, A. M.; Facelli, J. C.; Radziszewski, J. G.; Horton, W. J.; Grant, D. M.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *36*, 1347.
80. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Em *Organic Chemistry*; Oxford, **2001**, cap. 23, 600.
81. (a) Hart, H. *The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups*, Supplement C2; Patai, S., Ed Wiley: Chichester, **1994**, Capítulo 18. (b) Gilchrist, T. L.; Patai, S. *The Chemistry of Functional Groups*, Supplement C; Rappoport, Z., Eds.; Wiley: Chichester, **1983**, Capítulo 11. (c) Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*; Academic Press: New York, **1967**.
82. a) Logullo, F. M.; Seitz, A. H.; Friedman, L. *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 5; Wiley: New York, **1973**, p 54. (b) Stiles, M.; Miller, R. G.; Burckhardt, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1792.
83. (a) Fiese, L. F.; Haddadin, M. J. *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 5; Wiley: New York, **1973**, 1037. (b) Le Goff, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3786.
84. (a) Wittig, G. Em *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 4; Wiley: New York, **1963**, 964. (b) Wittig, G.; Erhard, K. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 895.

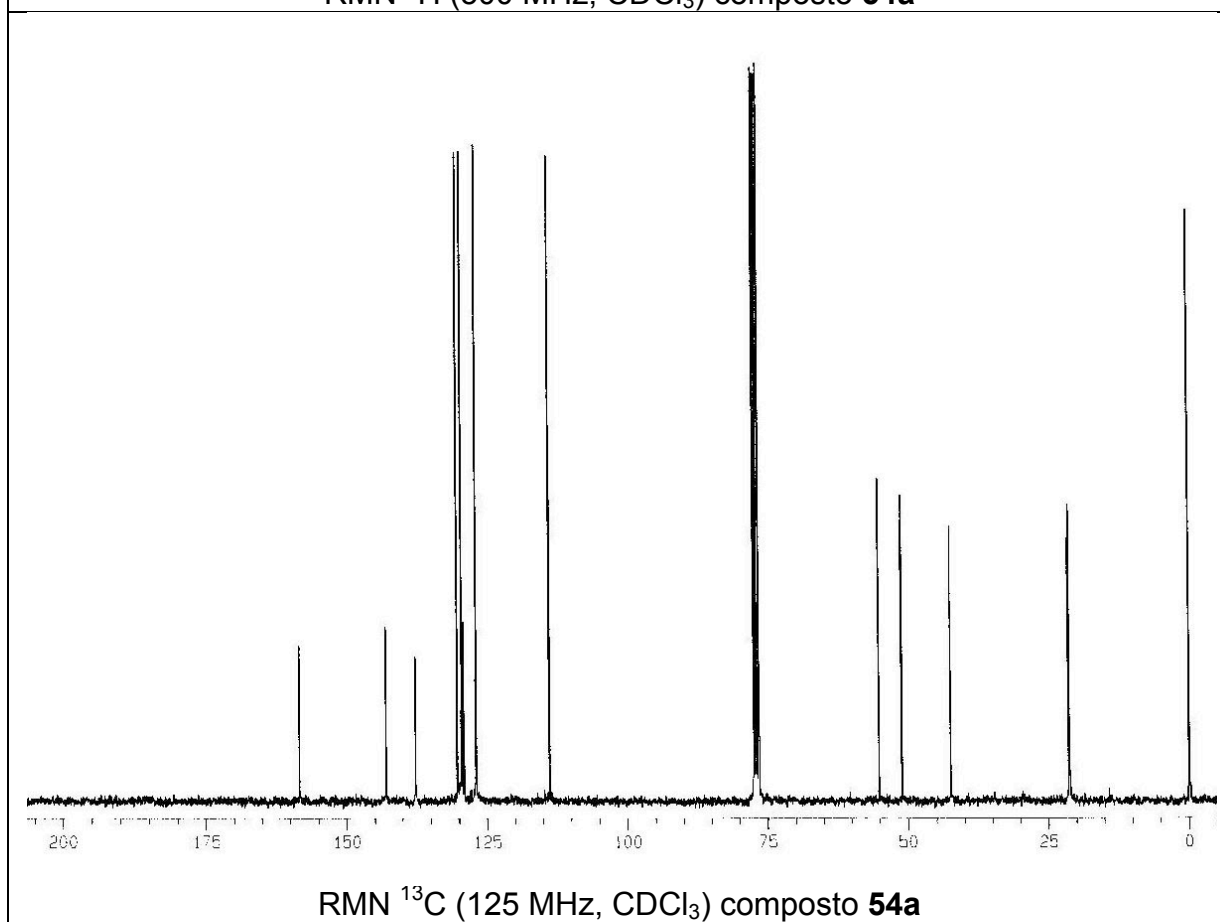
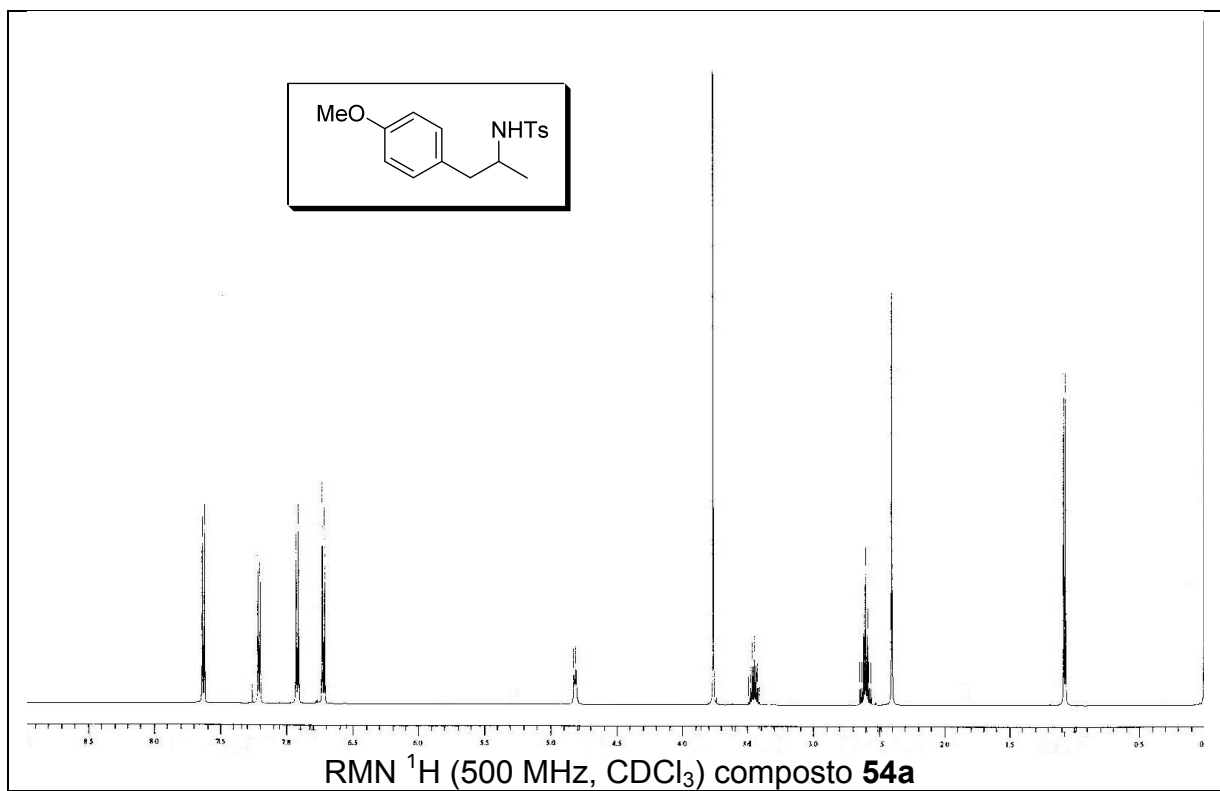
85. Lin, W.; Chen, L.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2787. (b) Lin, W.; Ilgen, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1941.
86. (a) Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc.* **1969**, 752. (b) Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc.* **1969**, 748. (c) Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc.* **1969**, 742.
87. Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, 1211.
88. (a) Peña, D.; Iglesias, B.; Quintana, I.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 451. (b) Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E. *Synthesis* **2002**, *10*, 1454.
89. Pellissier, H.; Santinelli, M. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 701.
90. Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5827.
91. Jayanth, T. T.; Cheng, C-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5921.
92. Bhuvaneswari, S.; Jeganmohan, M.; Cheng, C-H. *Chem. Commun.* **2008**, 5013.
93. Yoshida, H.; Okada, K.; Kawashima, S.; Tanino, K.; Ohshita, J. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 1763.
94. Peña, D.; Escudero, S.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2659.
95. Rondan, N. G.; Domelsmith, L. N.; Houk, K. N.; Bowne, A. T.; Levin, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3237.
96. (a) Sato, Y.; Toyooka, T.; Aoyama, T.; Shirai, H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3559. (b) Nakayama, J.; Takeue, S.; Hashino, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2679.
97. Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3579.
98. Yoshida, H.; Fukushima, H.; Morishita, T.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4793.
99. Stiles, M.; Burckhardt, U.; Haag, A.; *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4715.

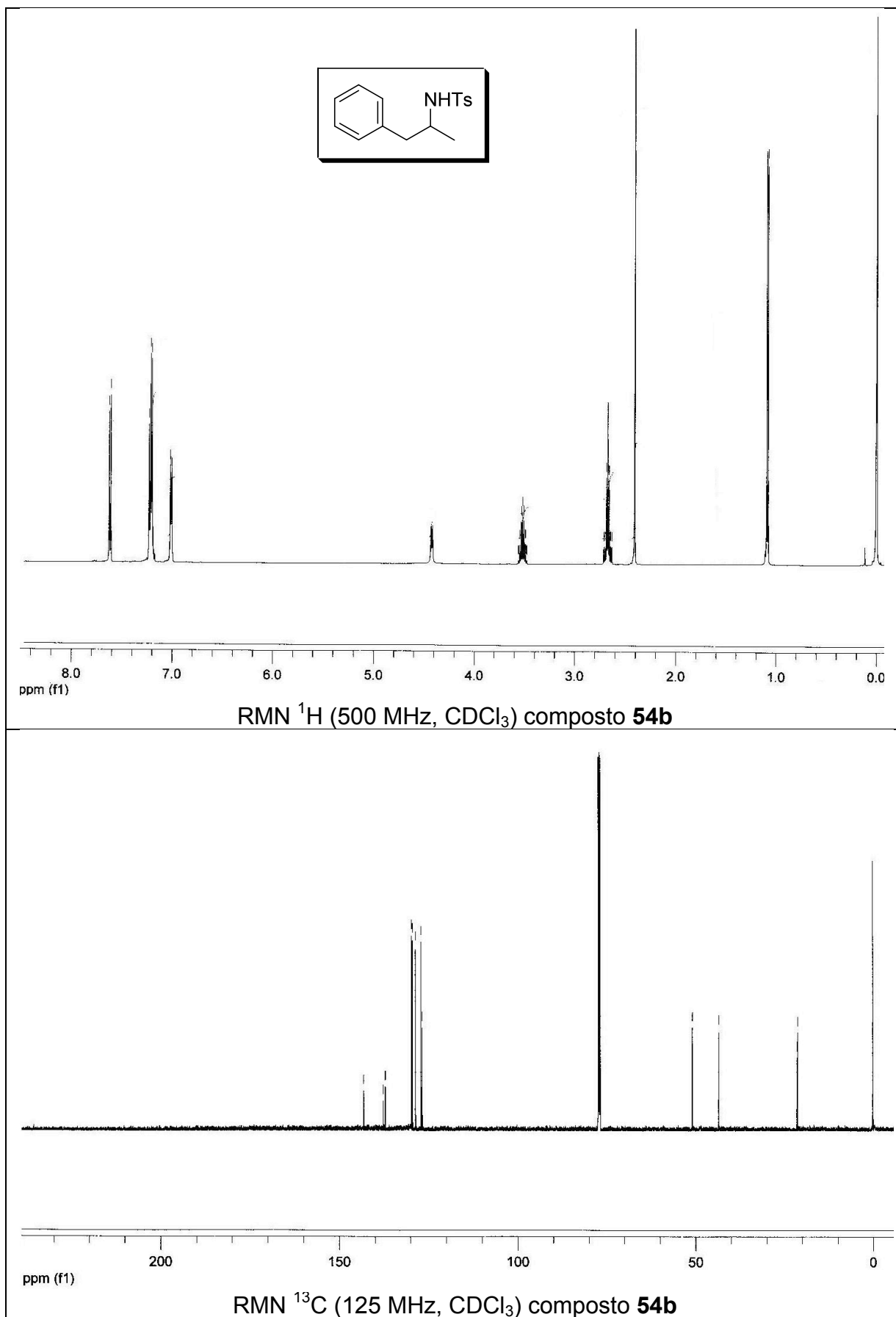
100. Friedman, L.; Logullo, F. M. *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 217.
101. Petraghani, N.; Toscano, V. G. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1652.
102. Caubere, P. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 301.
103. Sato, Y.; Kobayashi, Y.; Sugiura, M.; Shirai, H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 199.
104. Nakayama, J.; Tajiri, T.; Hoshimoto, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2825.
105. a) Hoshida, H.; Shirakawa, E.; Honda, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3381. b) Hoshida, H.; Shirakawa, E.; Honda, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3247.
106. (a) Yoshida, H.; Watanabe, M.; Ohshita, J. *Chem. Commun.* **2005**, 3292. (b) Yoshida, H.; Fukushima, H.; Oshita, J.; Kunai, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3935.
107. (a) Liu, Z.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13112. (b) Zhao, J.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 583. (c) Liu, Z. J.; Shi, F.; Martinez, P. D. G.; Raminelli, C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 219.
108. Ganta, A.; Snowden, T. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5103.
109. Barrett, A. G. M. *et. al. J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14042.
110. (a) Wenk, H. W.; Winkler, M.; Sander, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 502. (b) Gallo, R. D. C.; Rezende, H. V.; Muzzi, R. M.; Raminelli, C. *Quim. Nova* **2009**, *32*, 2437.
111. Bonilha, J. B. S.; Petraghani, N.; Toscano, V. G. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2510.
112. Person, D. E.; Wysong, R. D.; Breder, C. V. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2358.
113. Jereb, M.; Zupan, M.; Stavber, S. *Chem. Comm.* **2004**, 2614.
114. Haller, W. S.; Irgolic, K. J. *J. Organometallic Chem.*, **1972**, *38*, 97.
115. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Temperini, A.; Tomassini, C.; Santi, C. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3255.

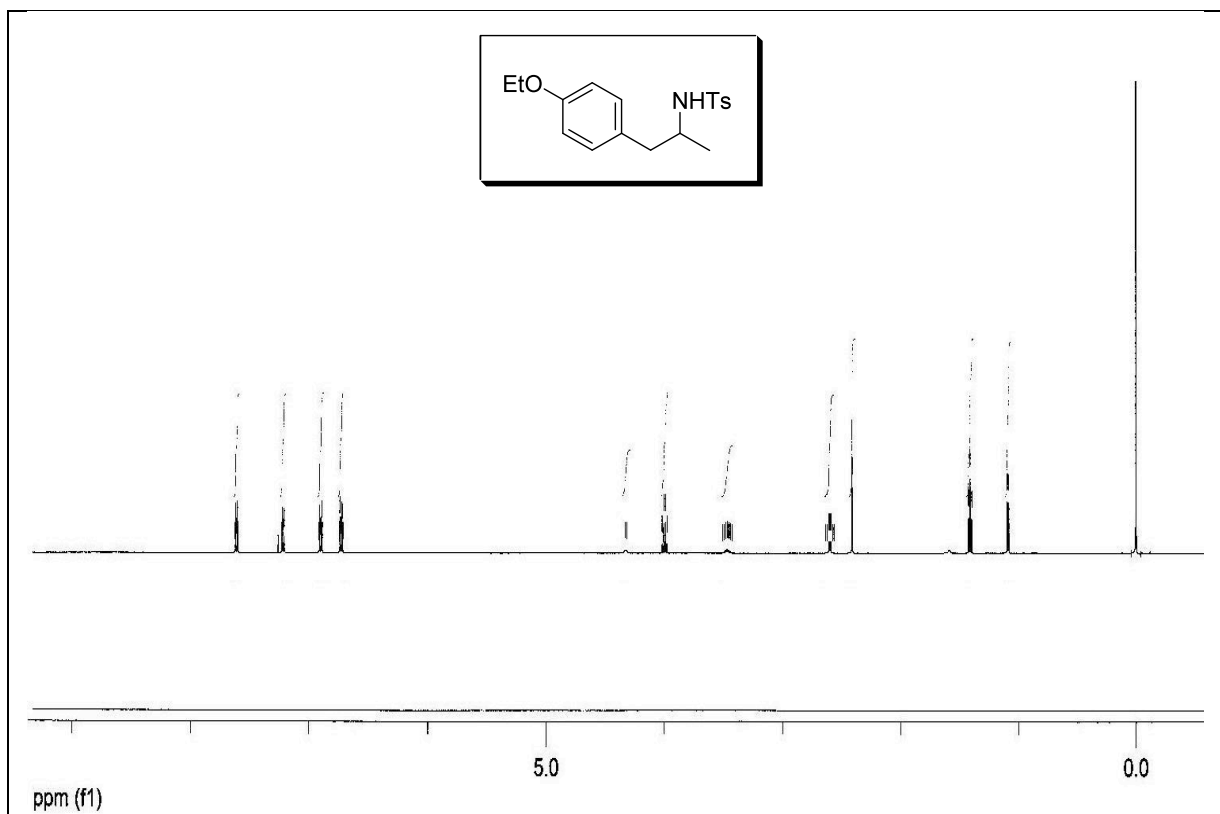
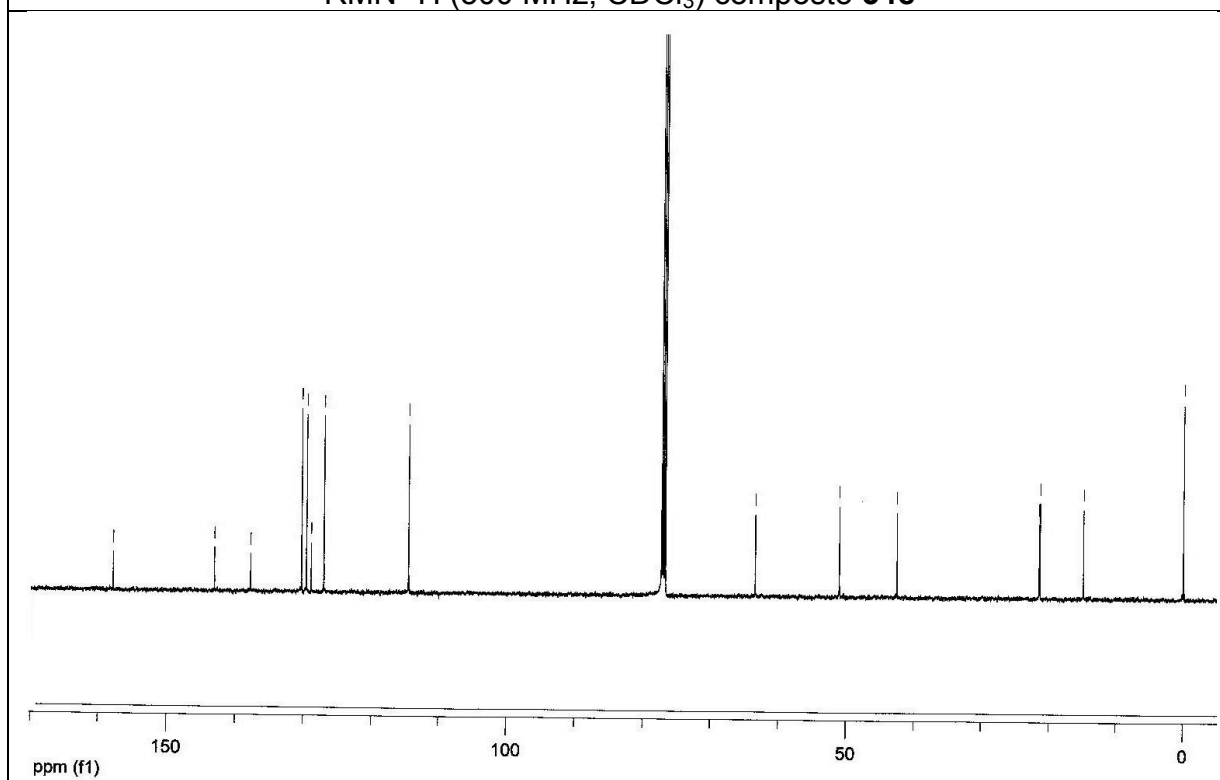
116. Dabdoub, M. J.; Viana, L. H. *Synthetic Commun.* **1992**, *22*, 1619.
117. Xie, C.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 781.
118. Yoshida, H.; Takashi, M.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Chem. Commun.* **2005**, 3435.
119. Lee, D. J. *Química Inorgânica não tão consisa*, Ed. Edgard Blücher, 4^a edição, S. Paulo, **1996**
120. Toledo, F. T.; Marques, H.; Comasseto, J. V.; Raminelli, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8125.
121. Khurana, J. M.; Sharma, V.; Chacko, S. A. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 966.
122. Fukuzawa, S.; Tanihara, D.; Kikuchi, S. *Synlett*, **2006**, 2145.
123. Nakayama, J.; Fujita, T.; Hoshino, M. *Chemistry Lett.* **1983**, 249.
124. Nakayama, J.; Fujita, T.; Hoshino, M. *Chemistry Lett.* **1982**, 1777.
125. Comasseto, J.V.; Ferreira, J. T. B.; Fontalinas, J. A. *J Organometallic. Chem.* **1984**, *277*, 261.
126. Yoshida, H.; Terayama, T.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Chem. Commun.* **2004**, 1980.
127. Nishiyama, Y.; Kawamatsu, H.; Funato, S.; Tokunaga, K.; Sonada, N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3599.
128. Bhatt, S.; Nayak, S. K. *Syn. Commun.* **2007**, *37*, 1381.
129. Kovacic, P.; Davis, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 427.
130. Huang, W. G.; Jiang, Y. Y.; Li, Q.; Li, J.; Li, J. Y.; Lu, W.; Cai, J. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1863.
131. Küti, L.; Czakó, L. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press. **2005**, 436.
132. Küti, L.; Czakó, L. *Strategic Applications of Named Rreactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press. **2005**, 448.

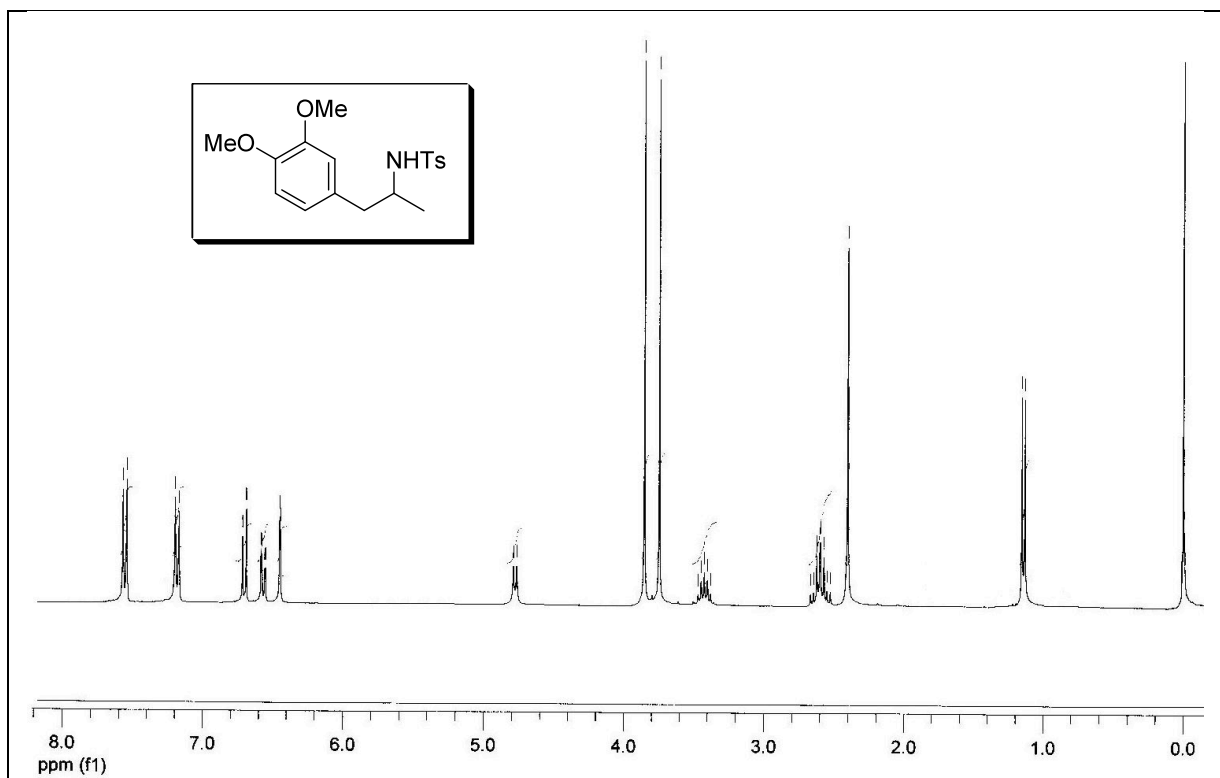
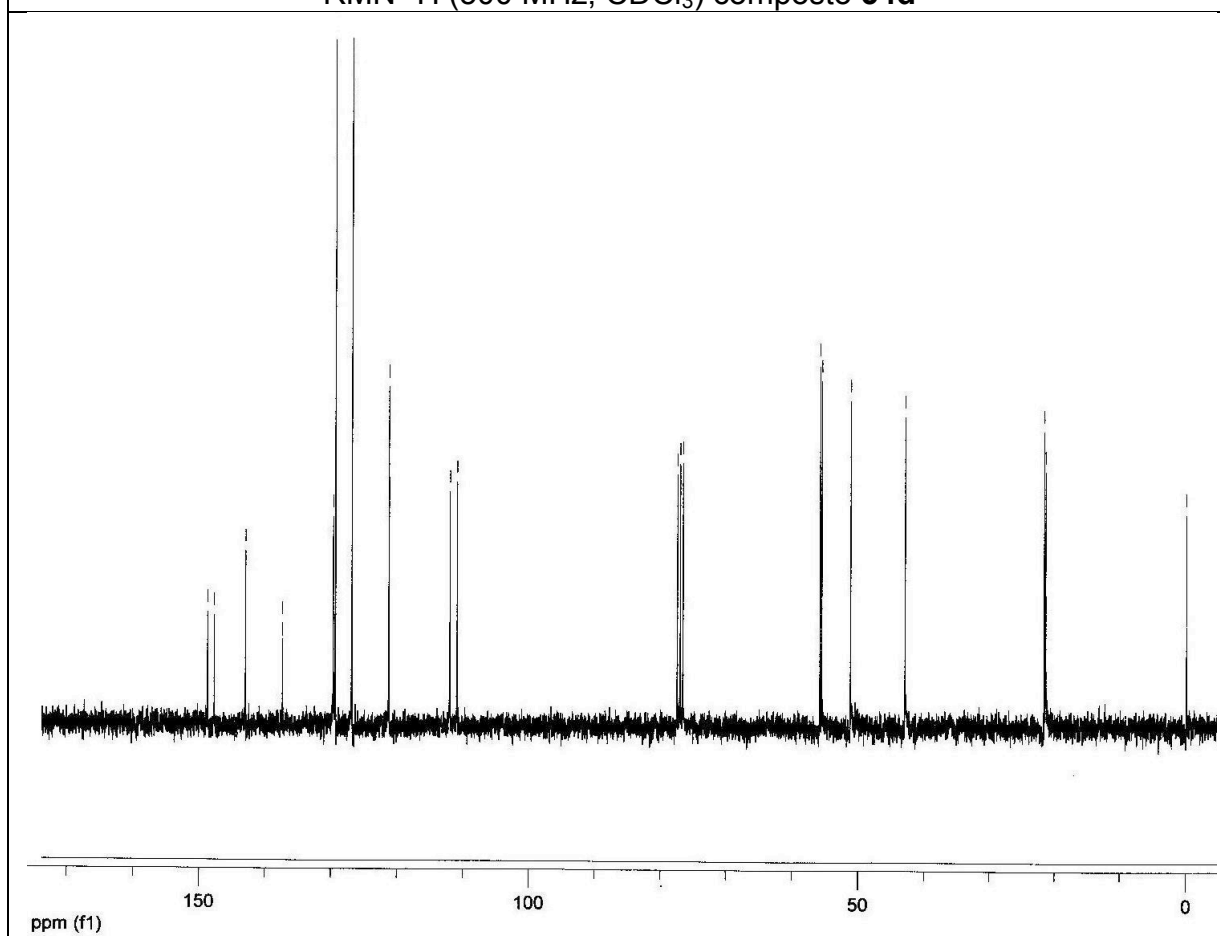
133. Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: London, **1980**.

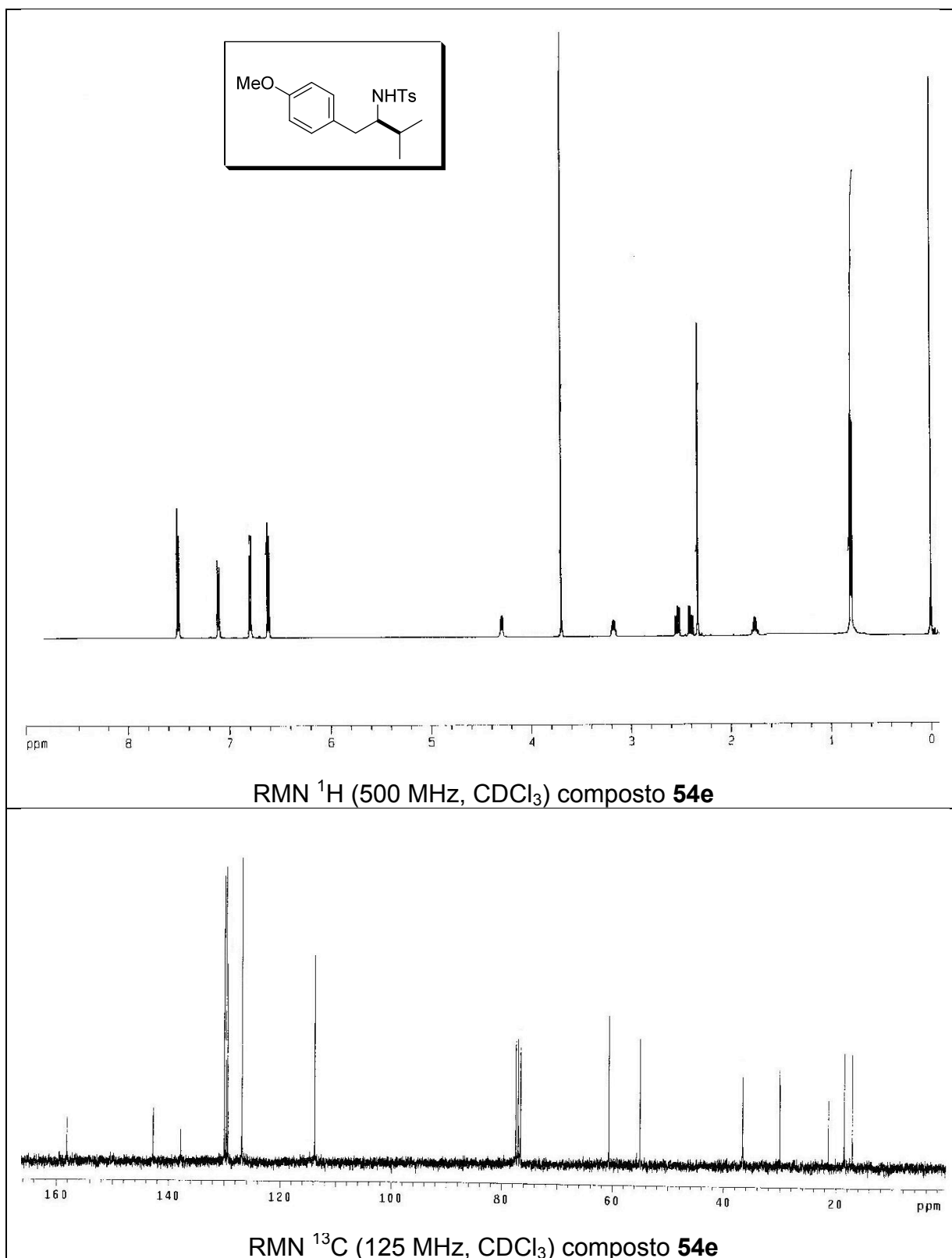
Apêndice A –
Espectros Seleccionados

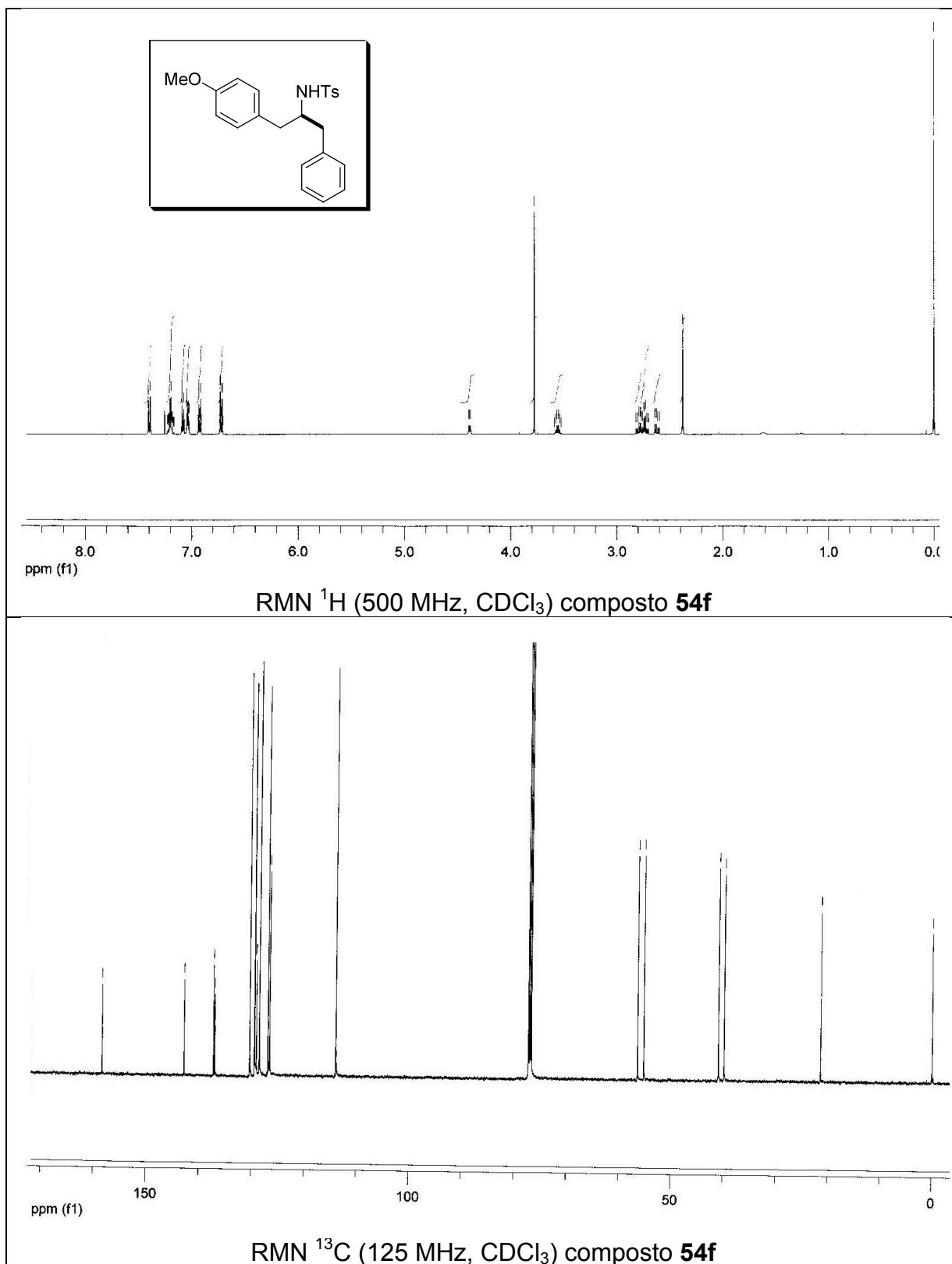


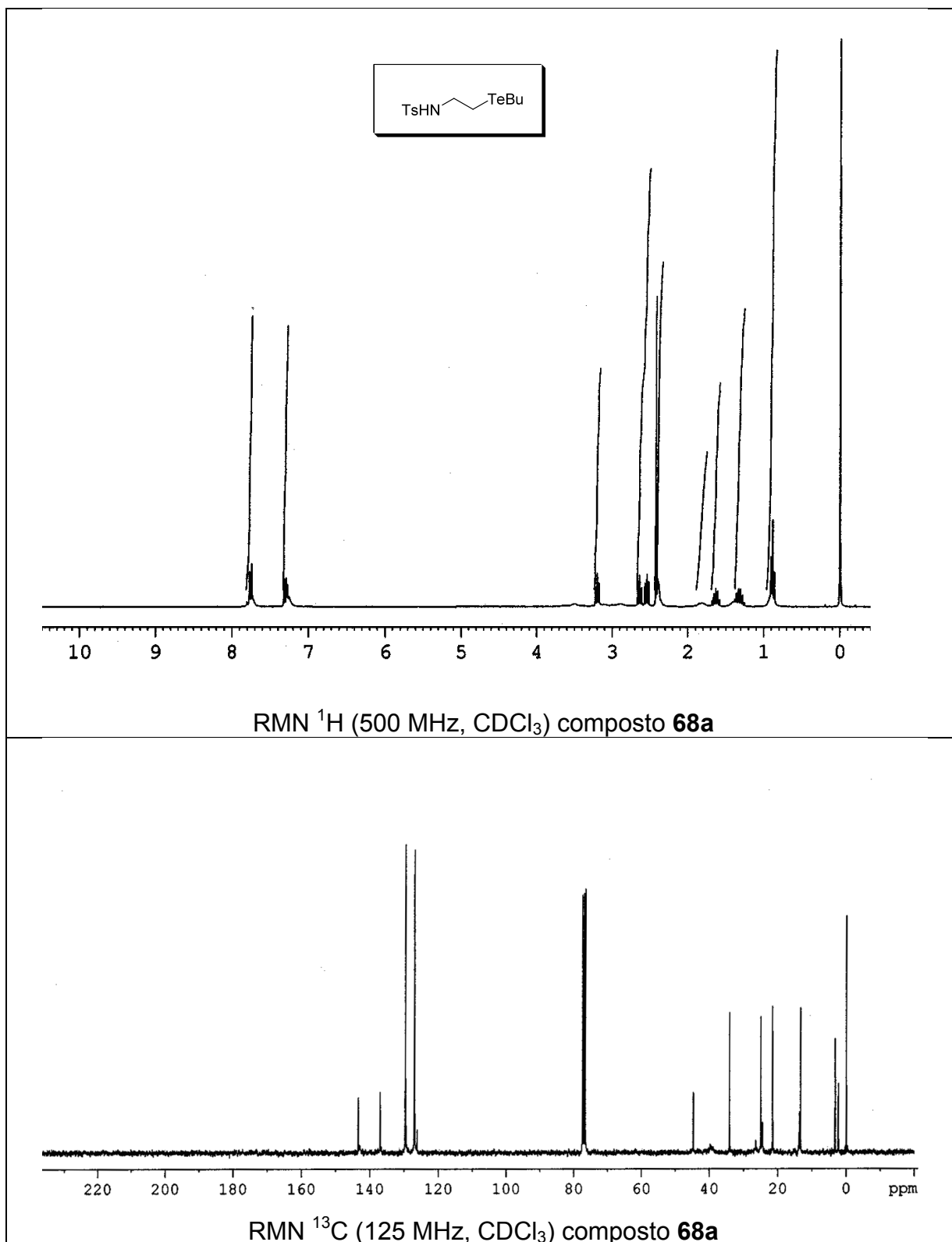


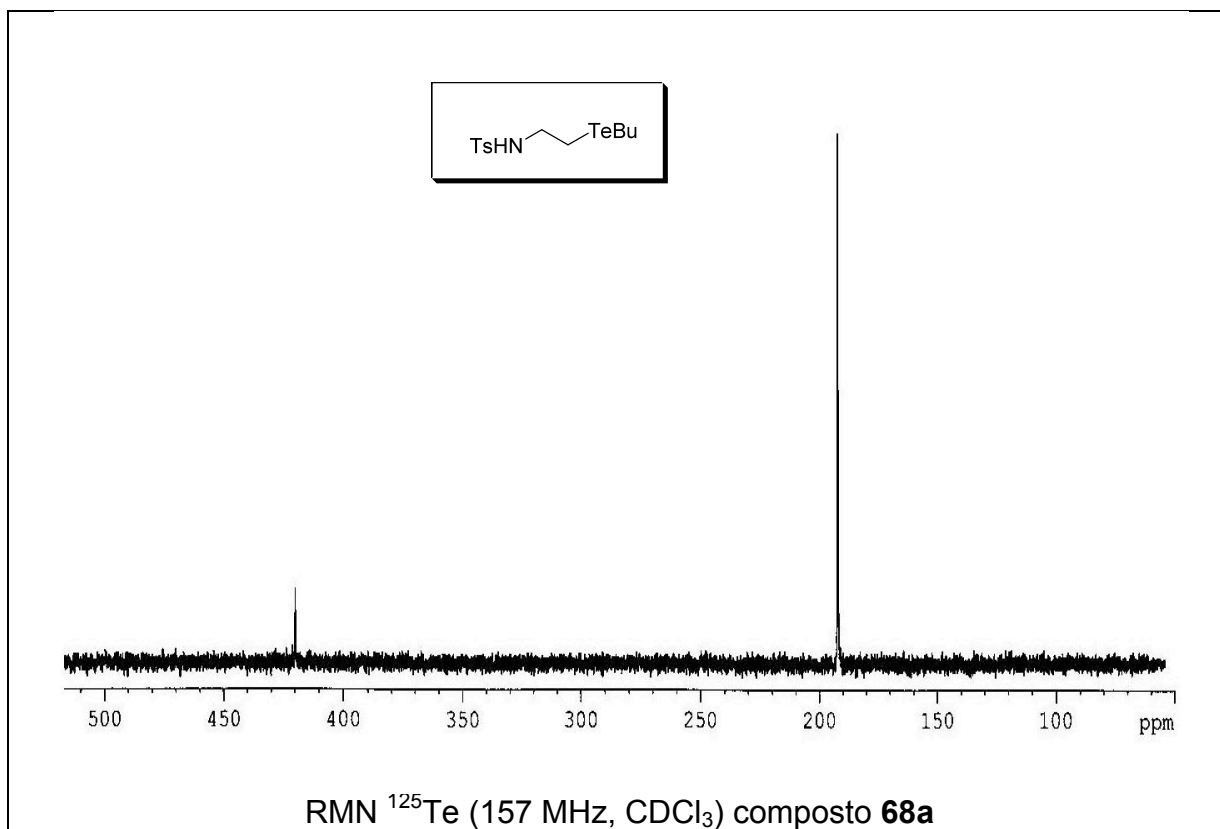
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) composto **54c**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) composto **54c**

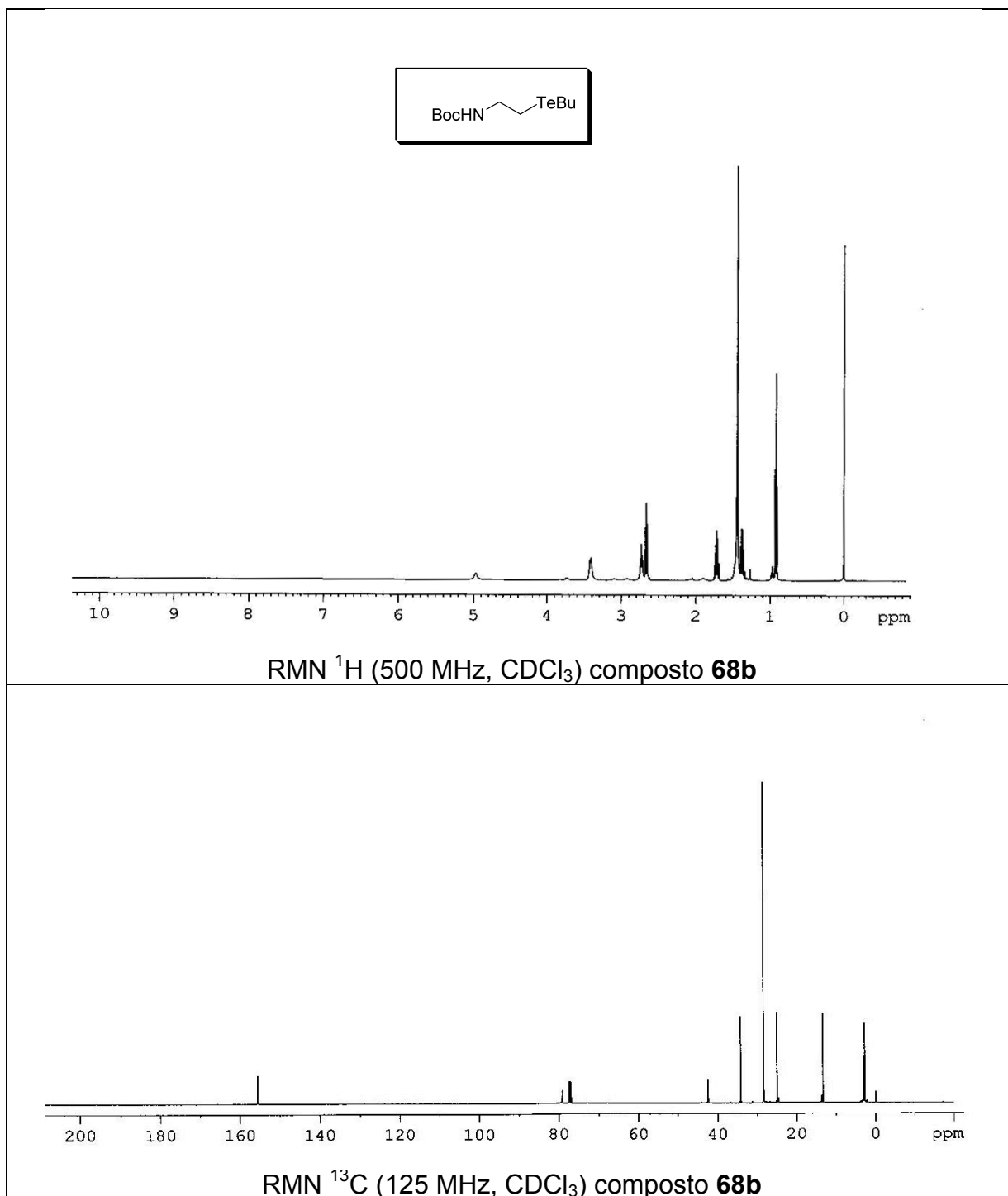
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) composto **54d**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) composto **54d**

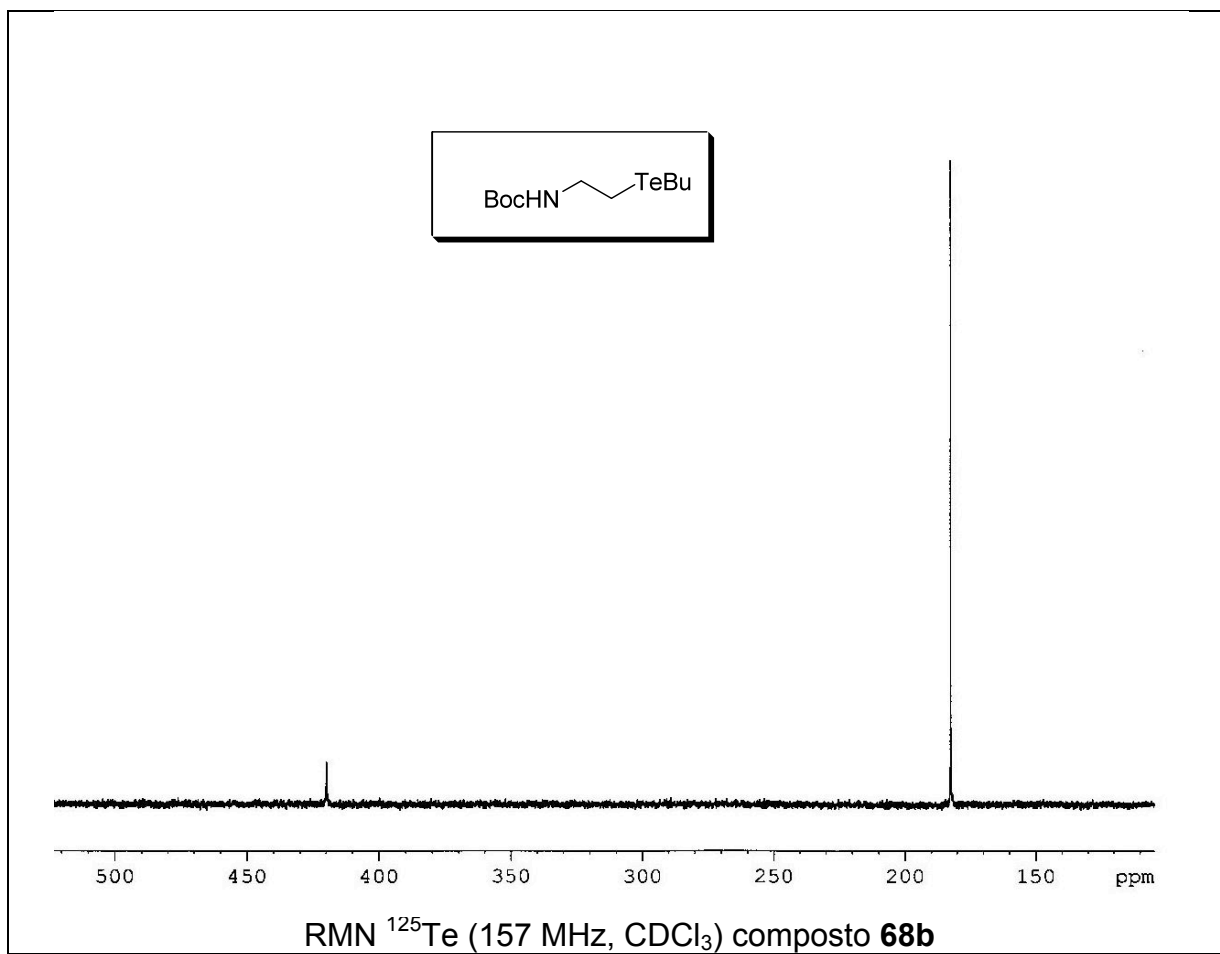


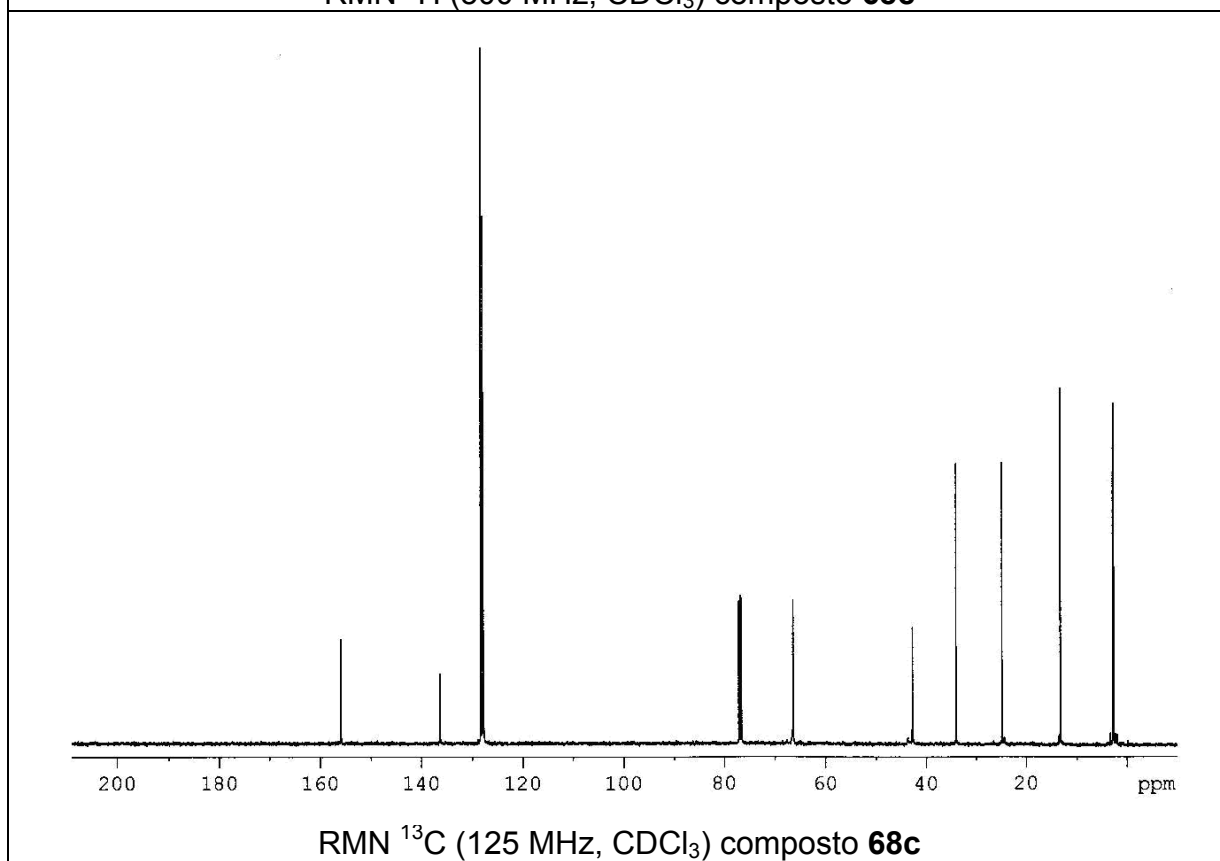
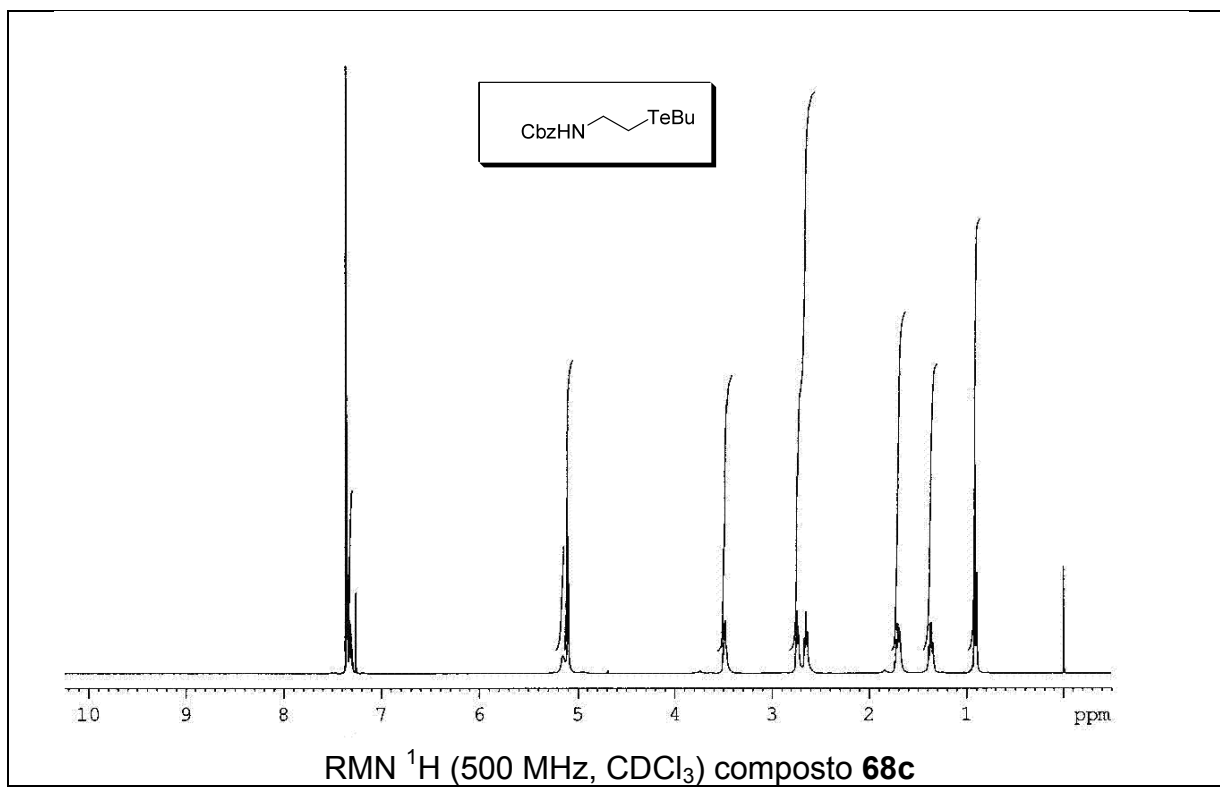


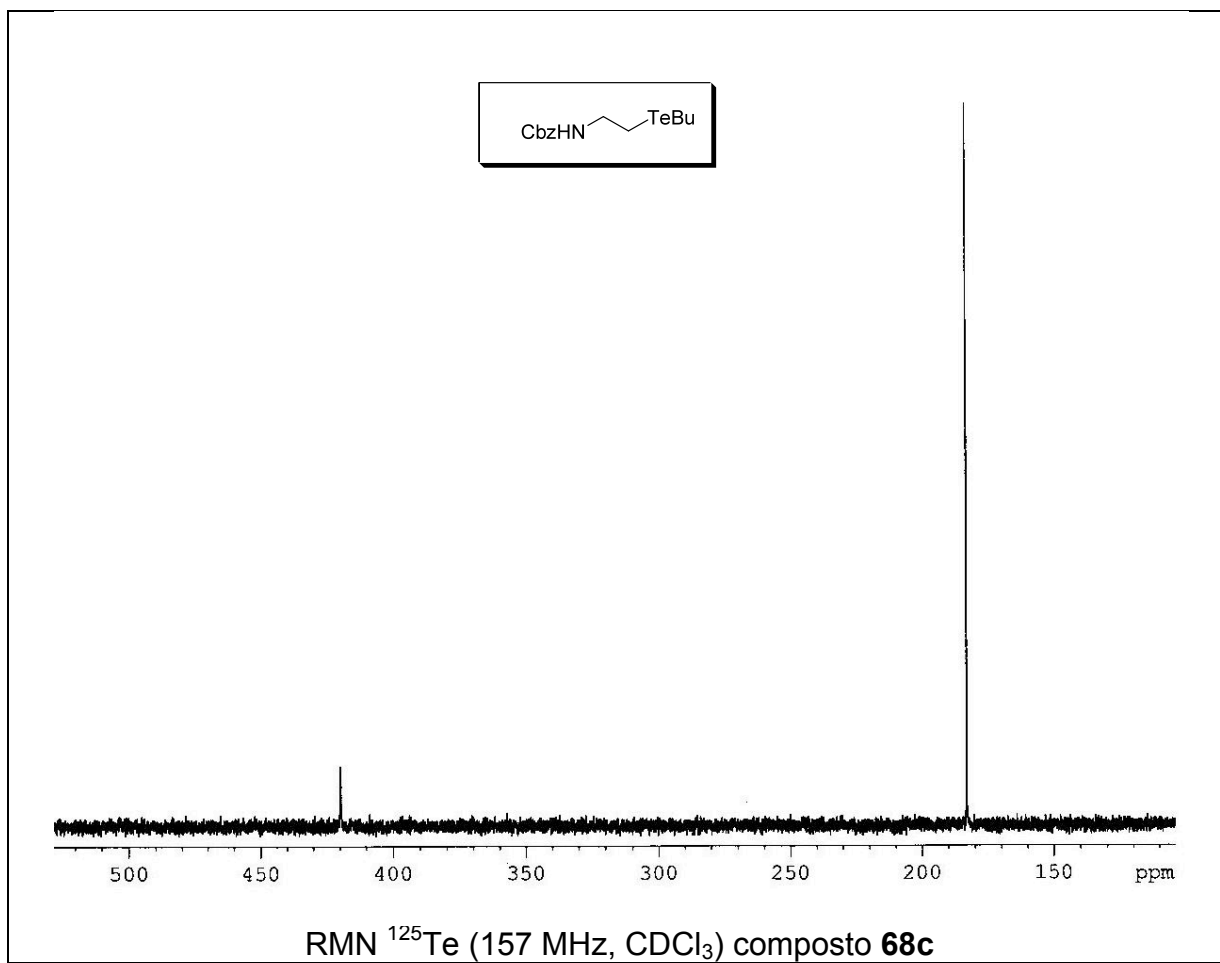


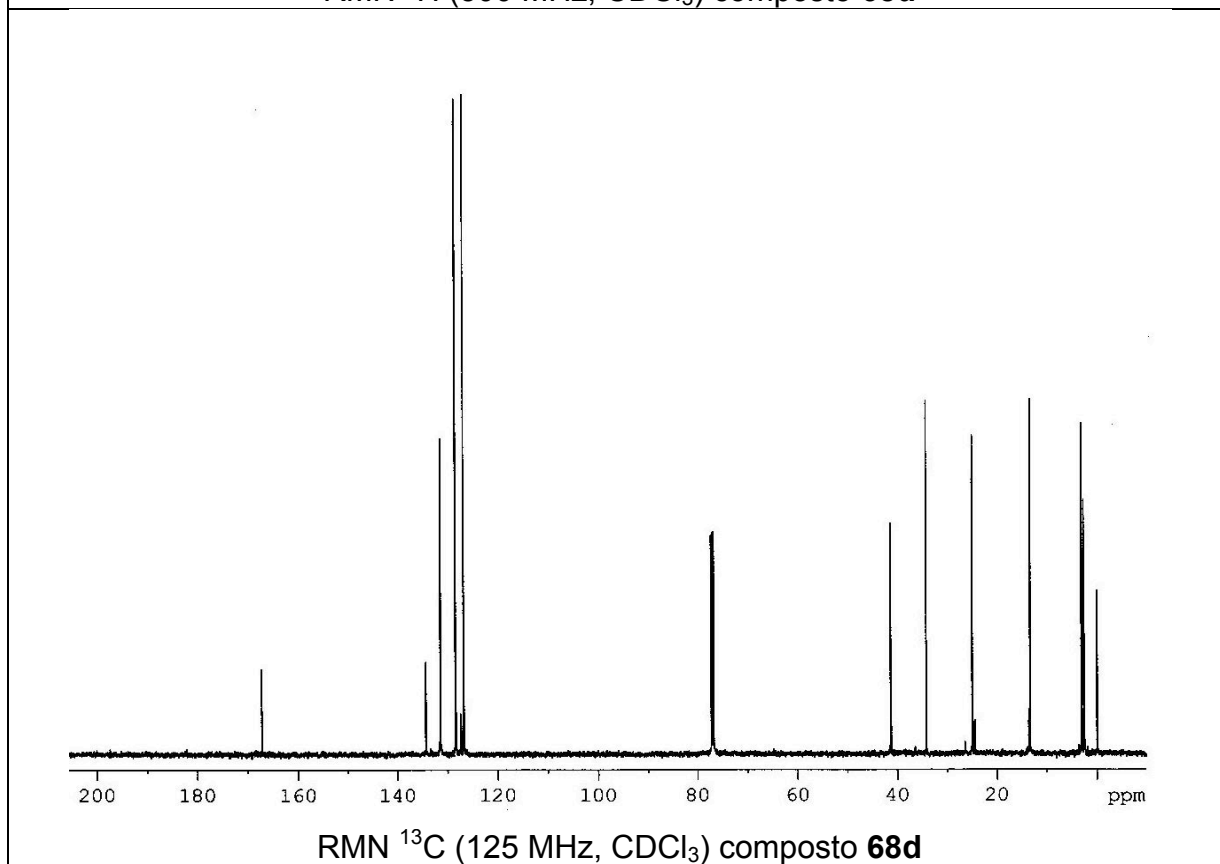
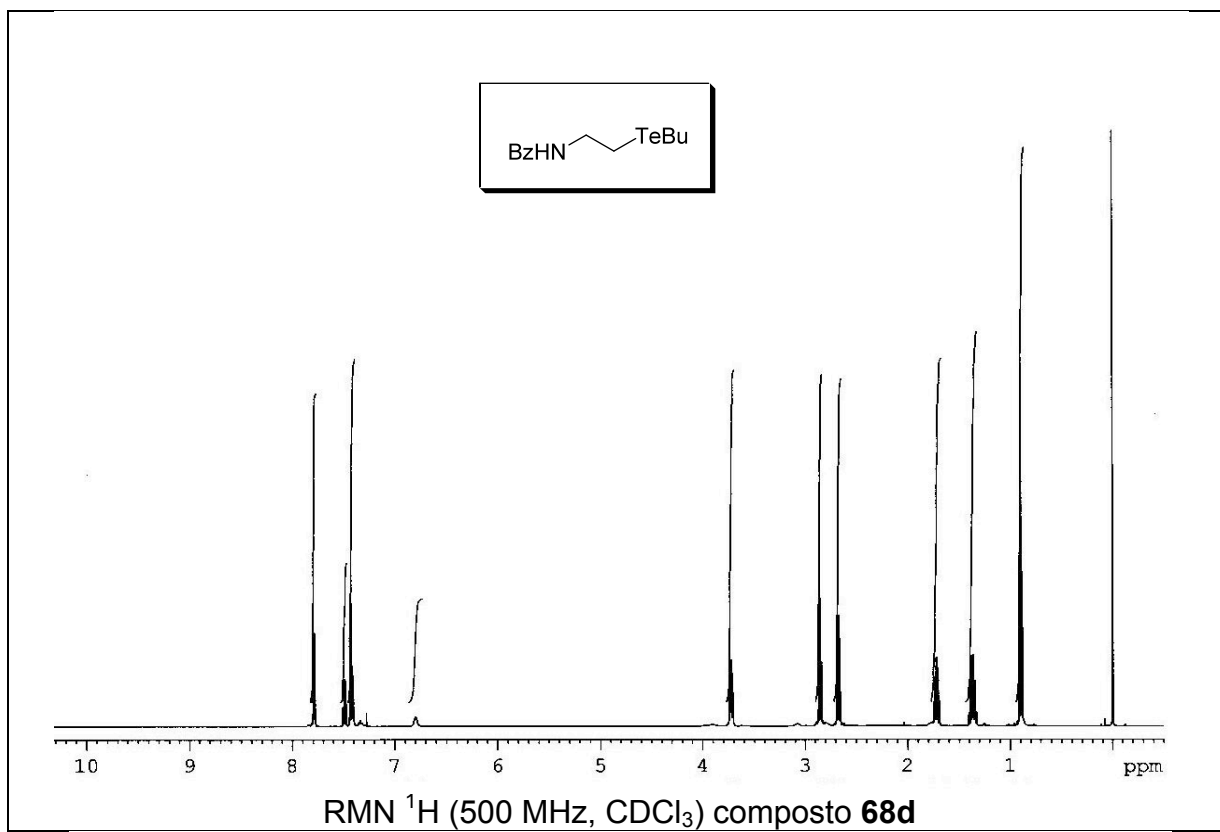


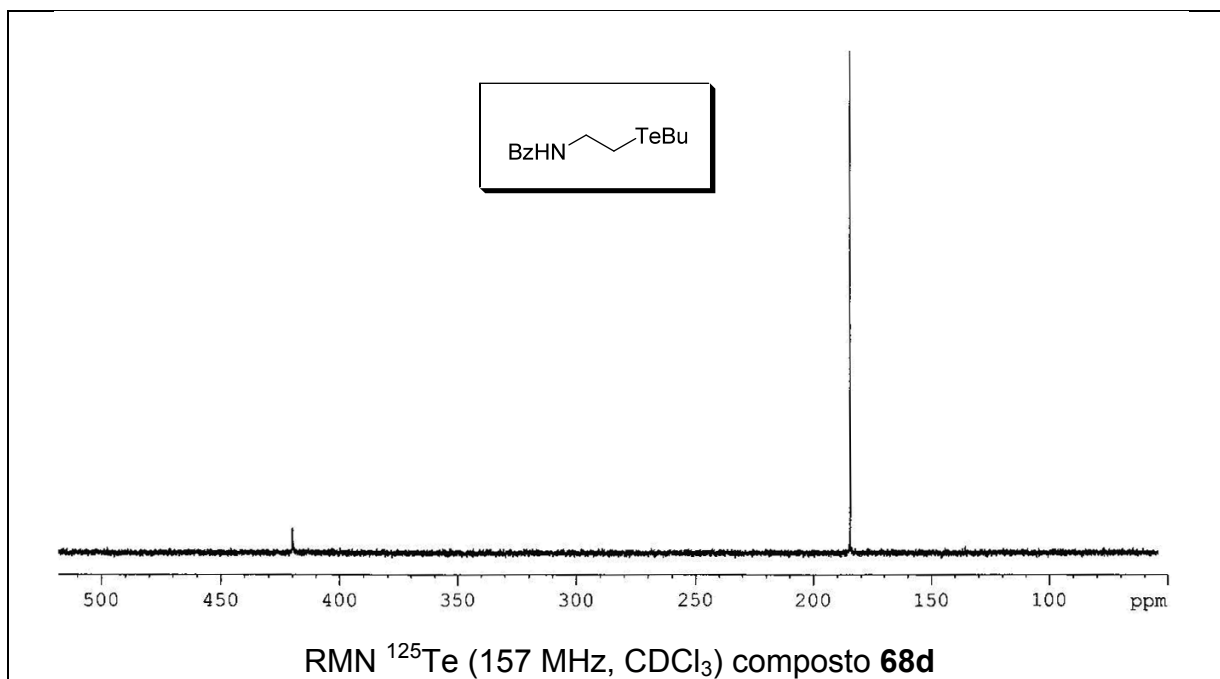


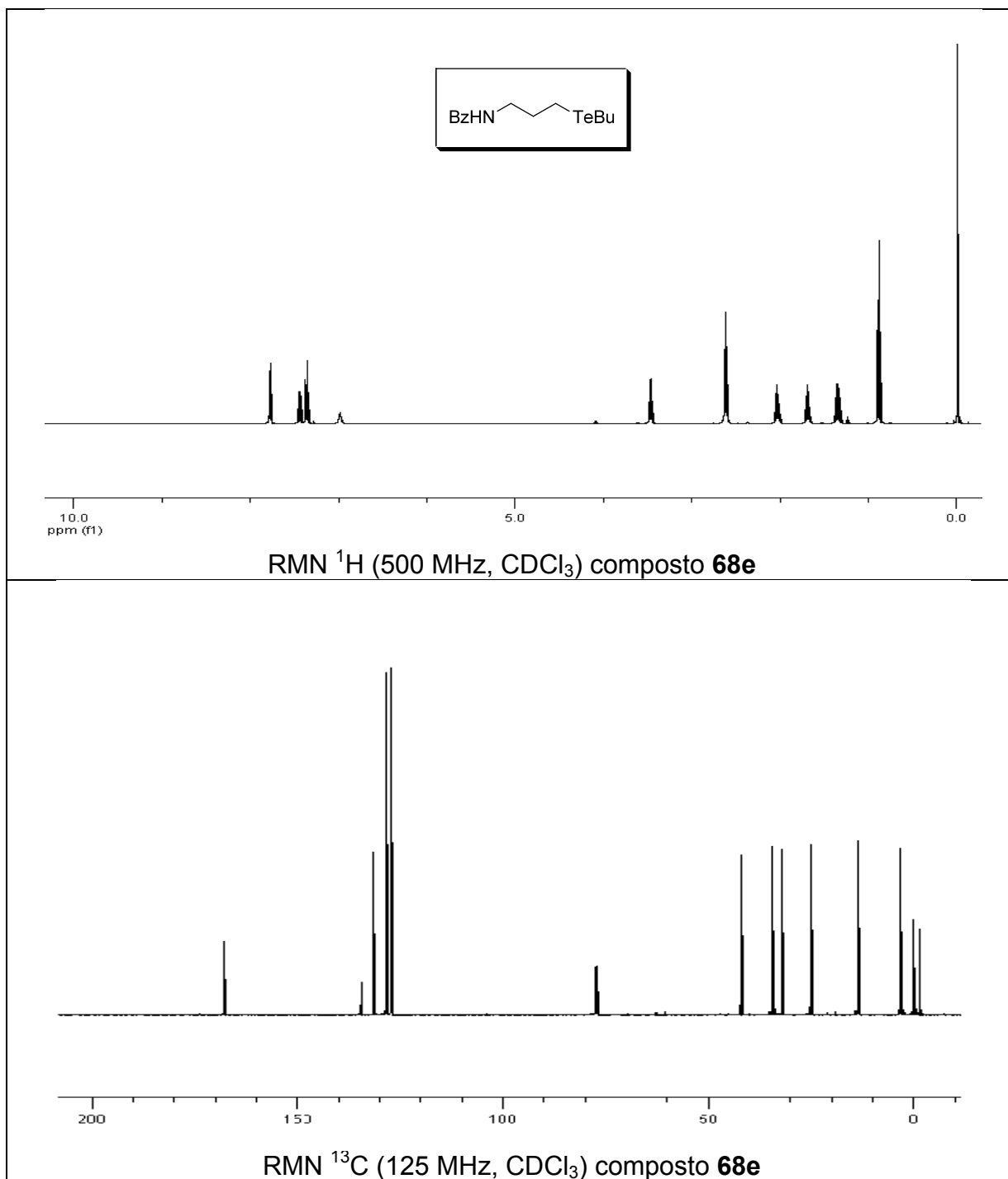


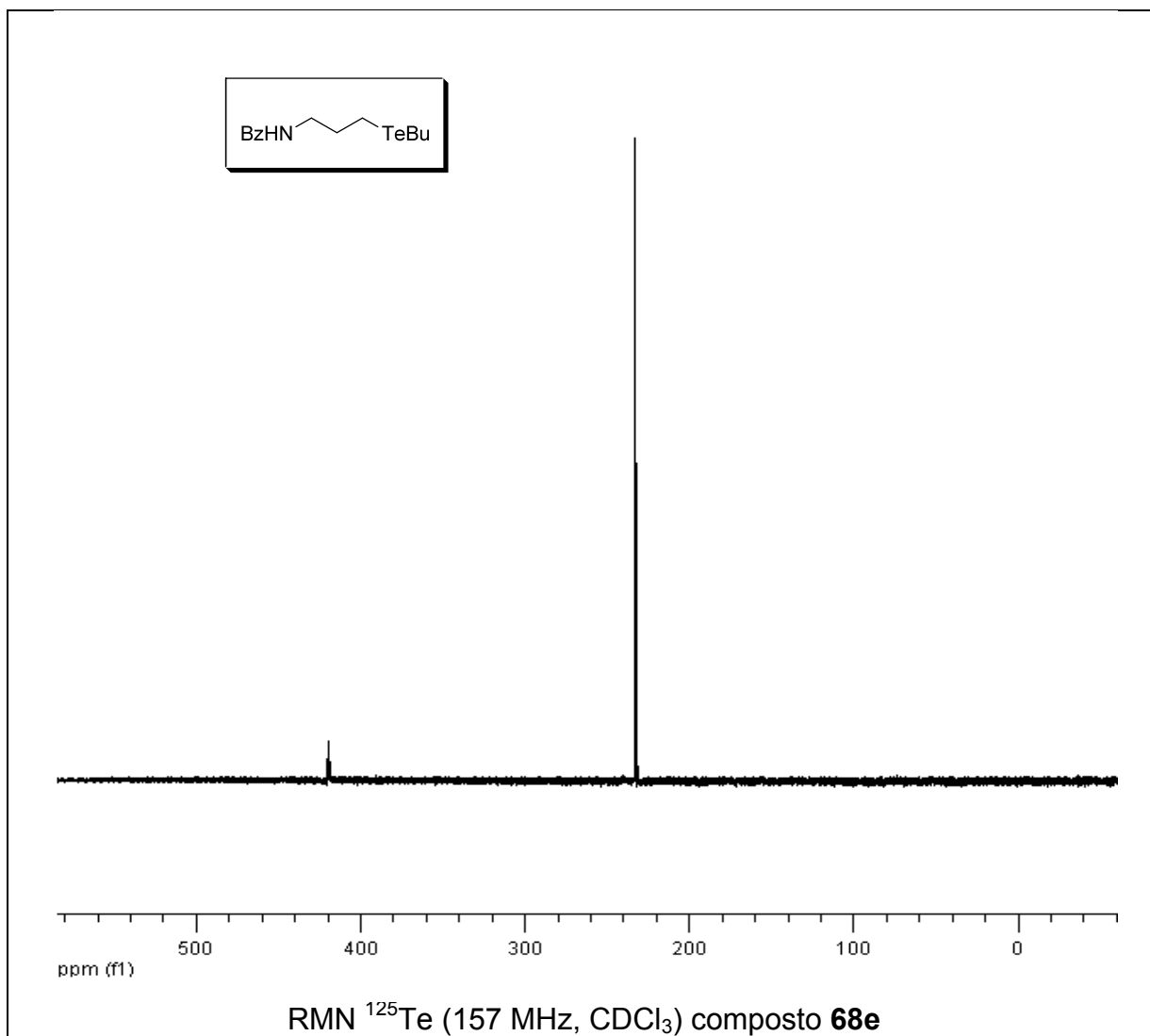


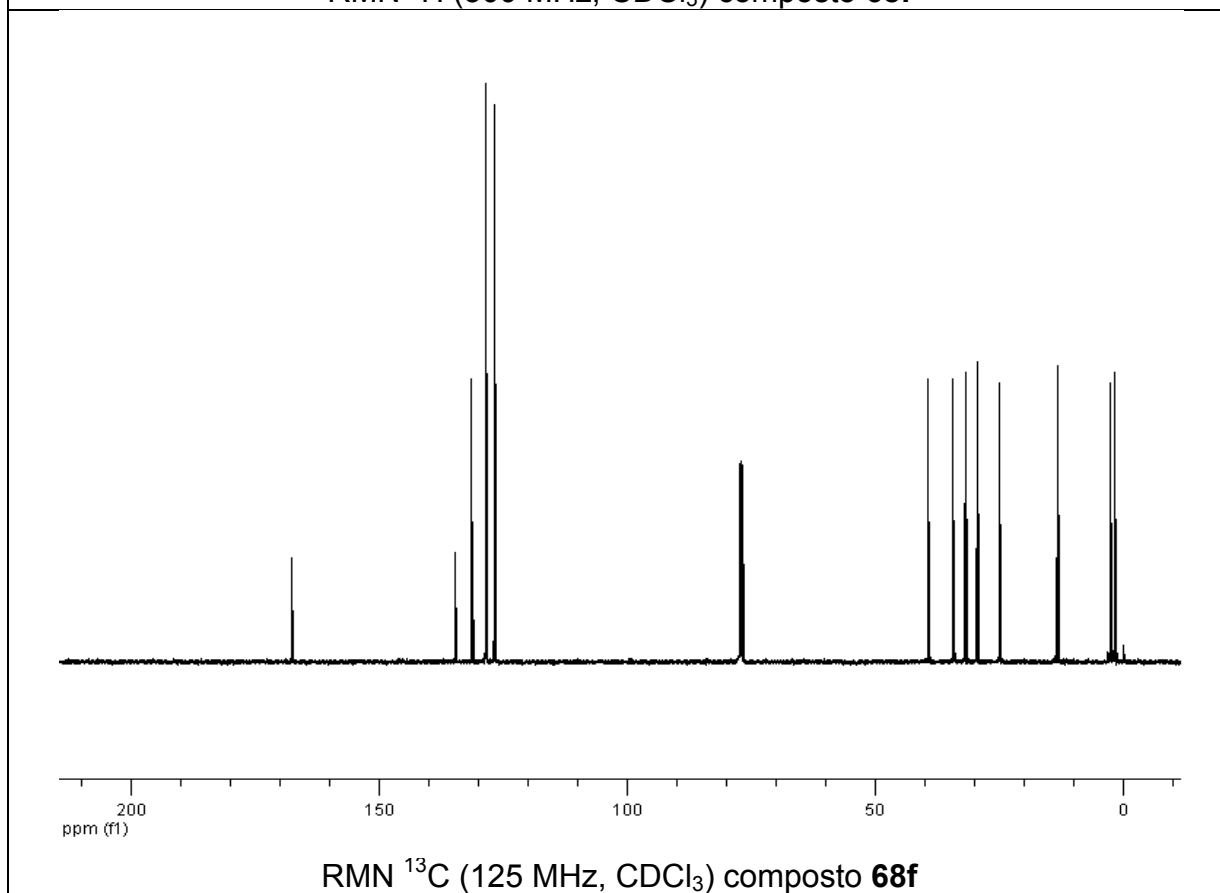
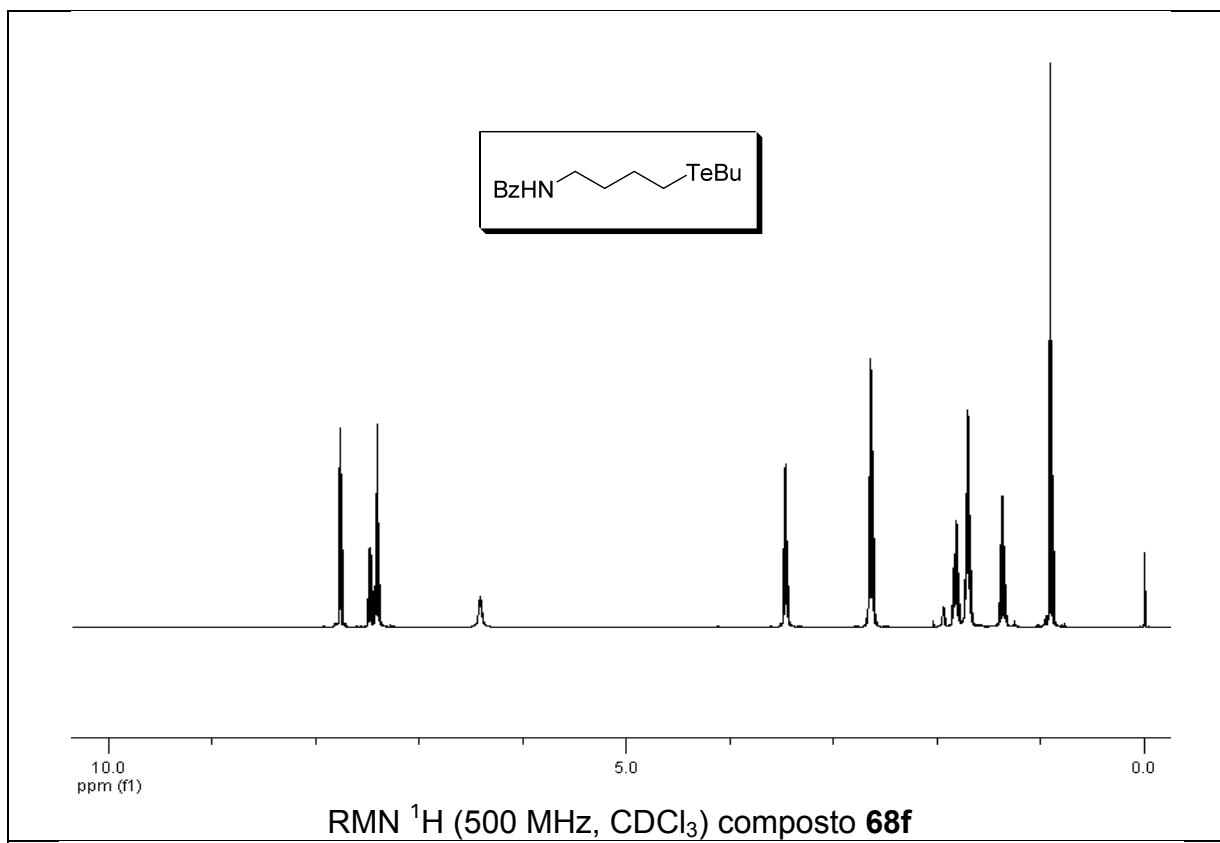


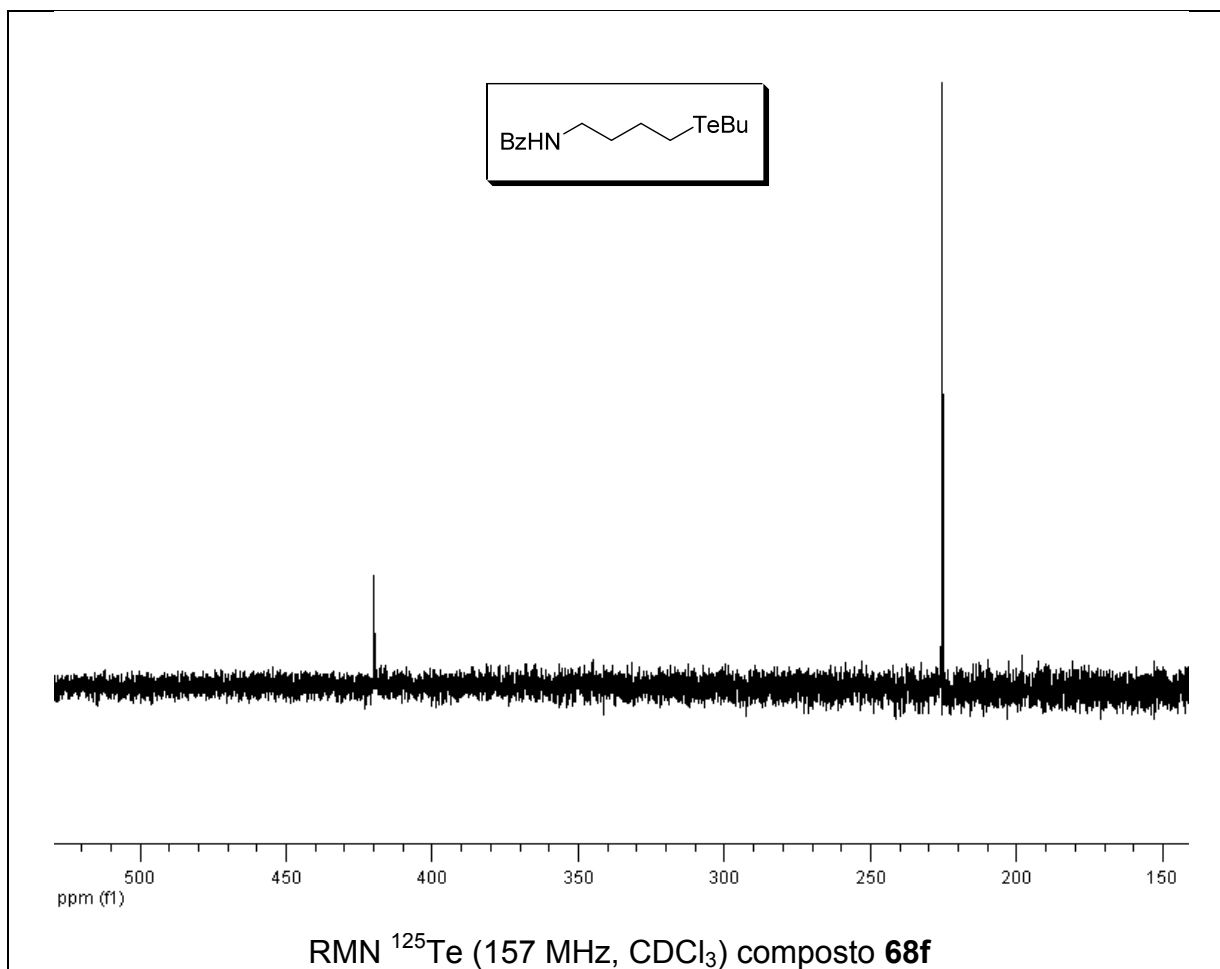


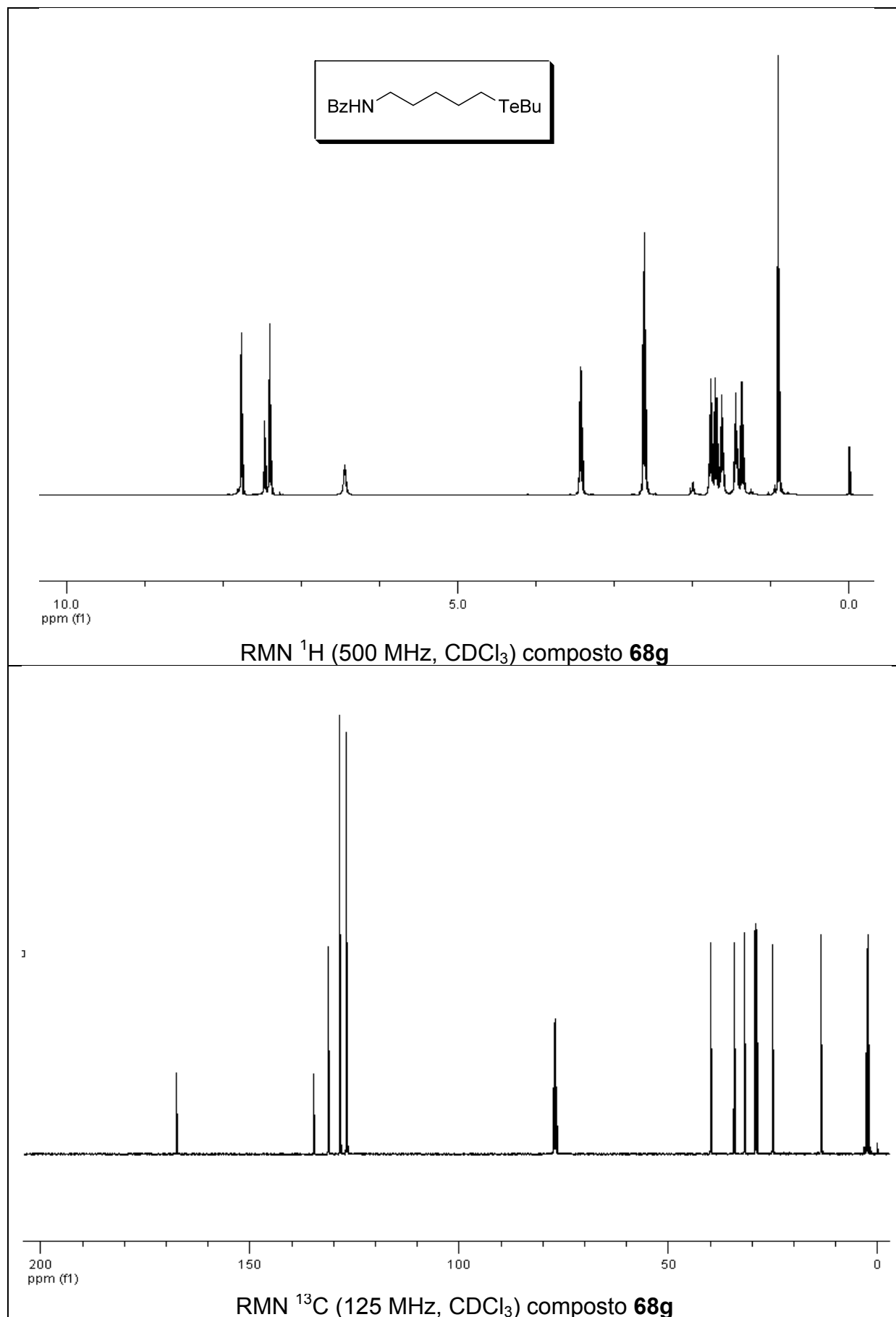


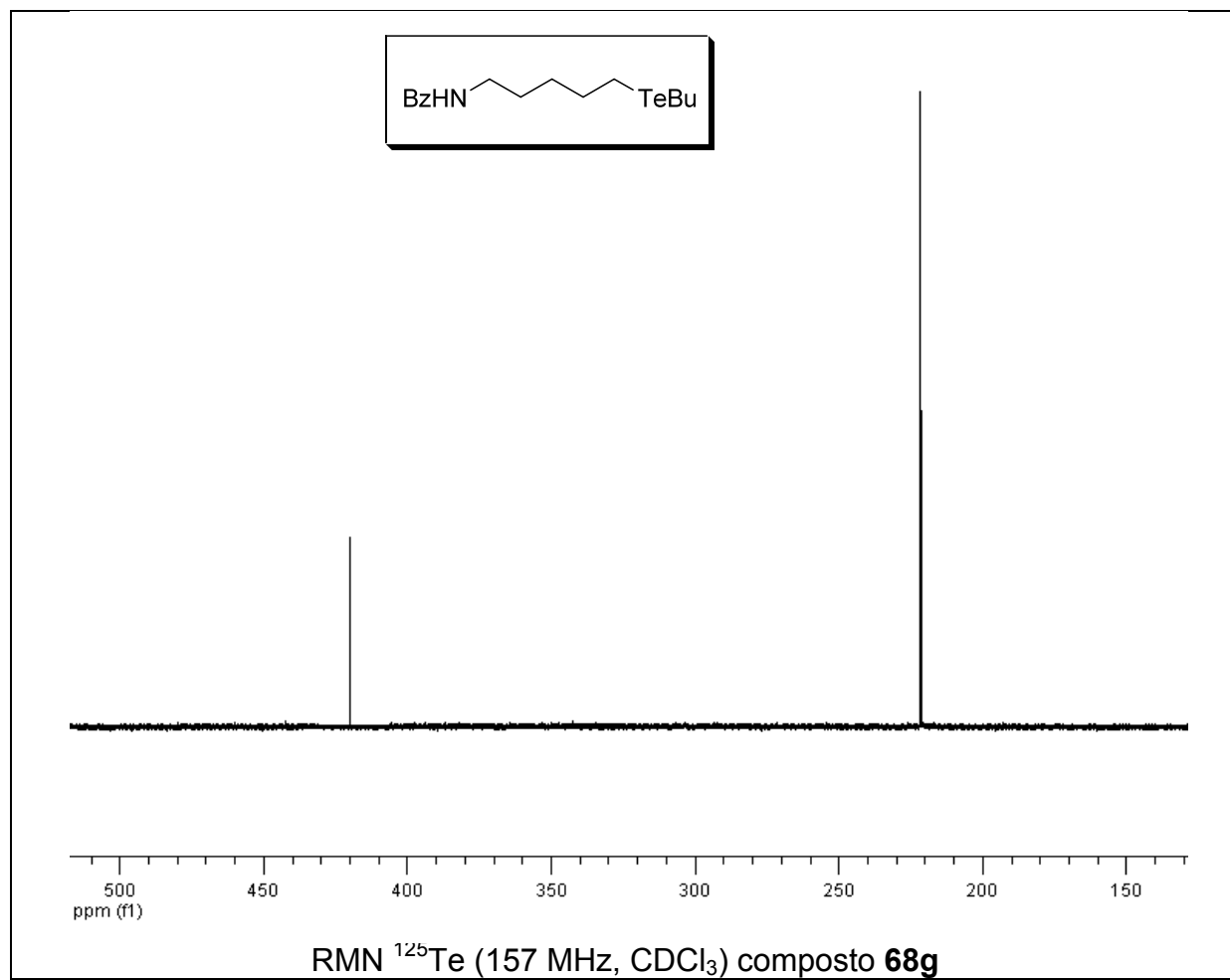


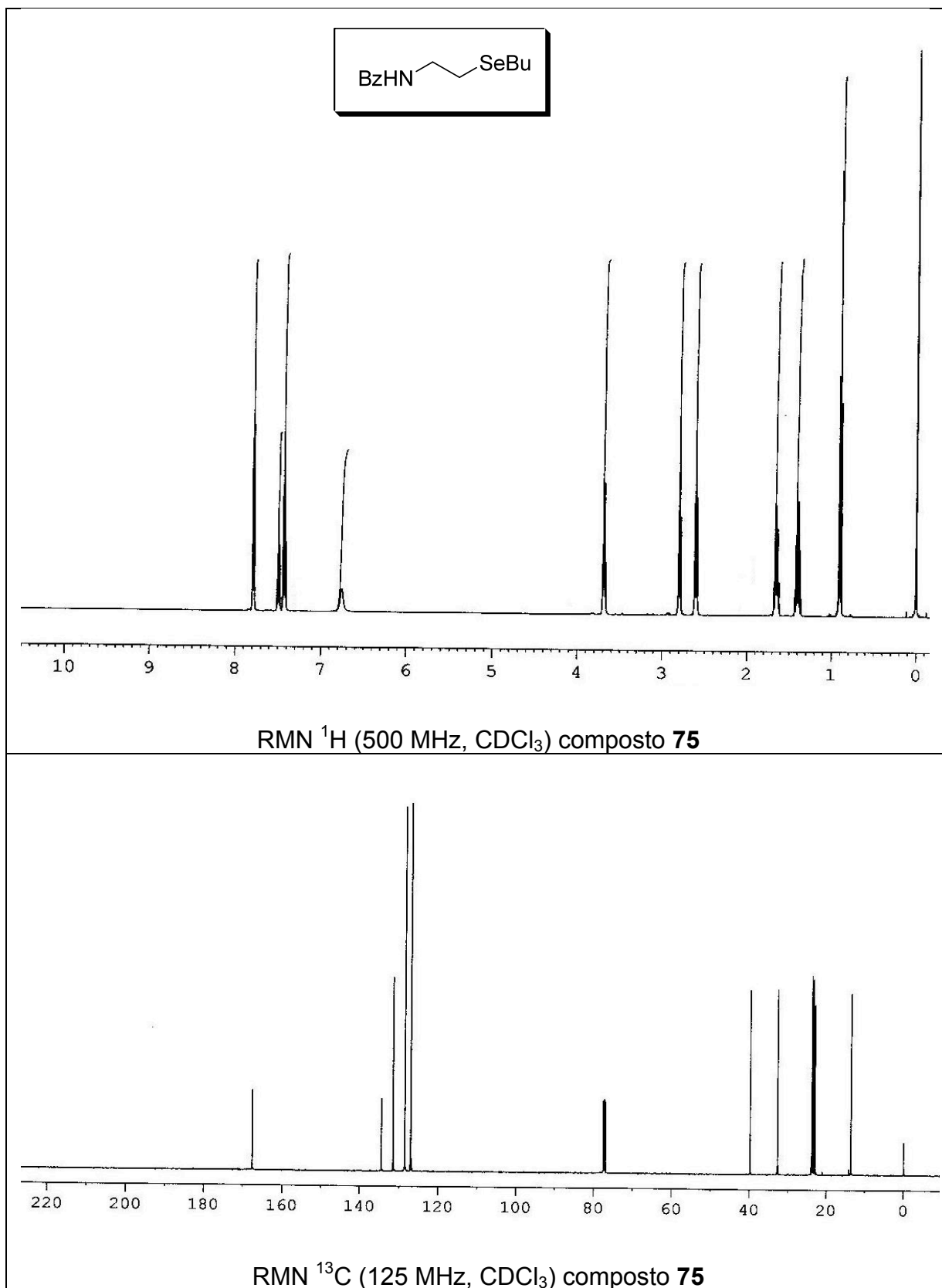


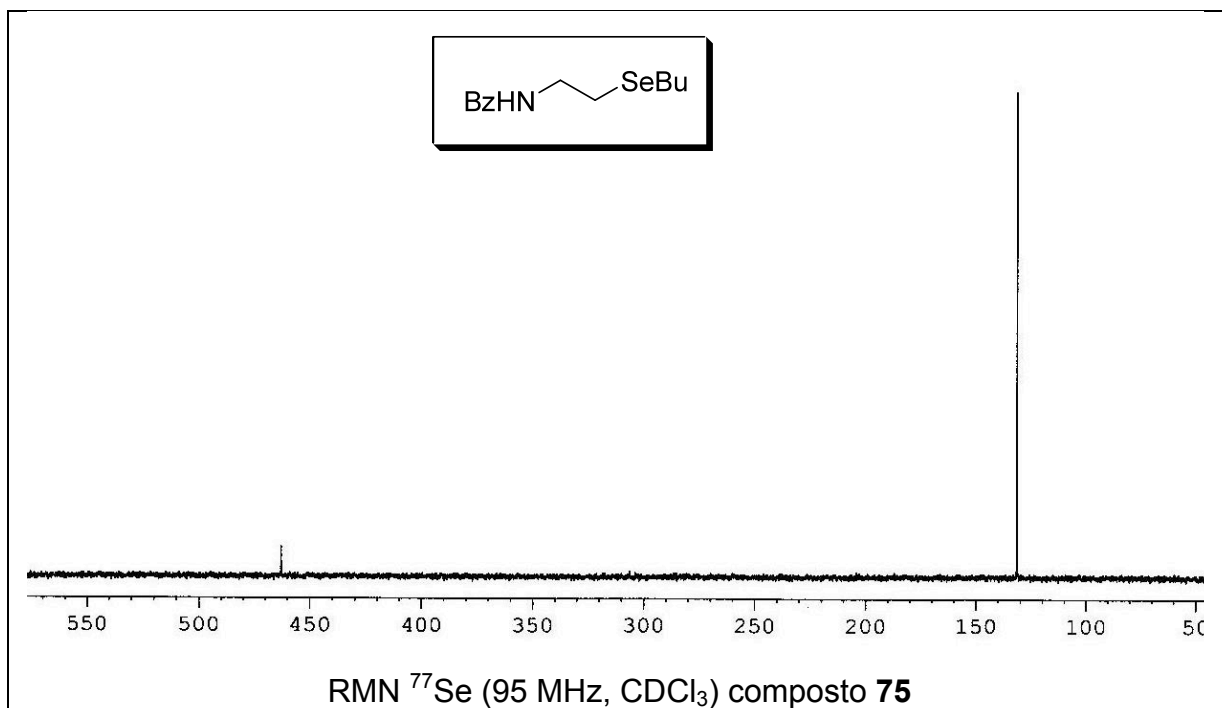


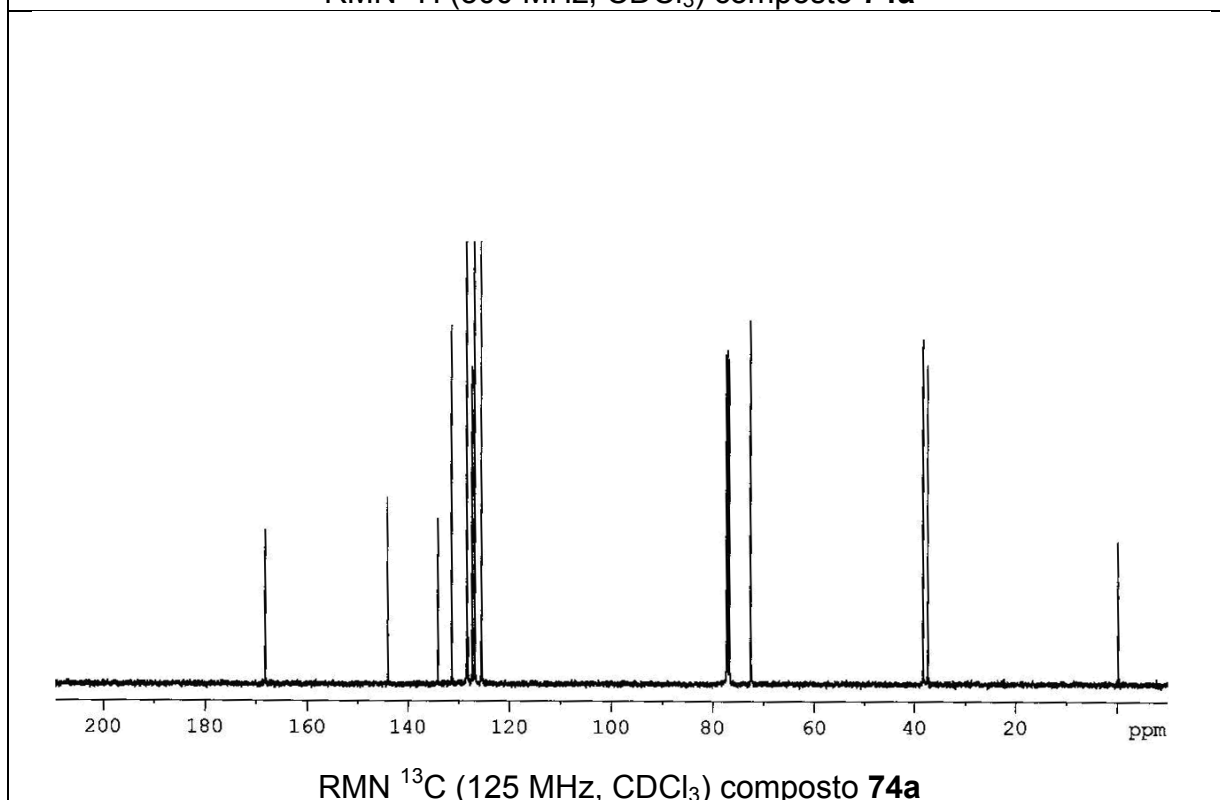
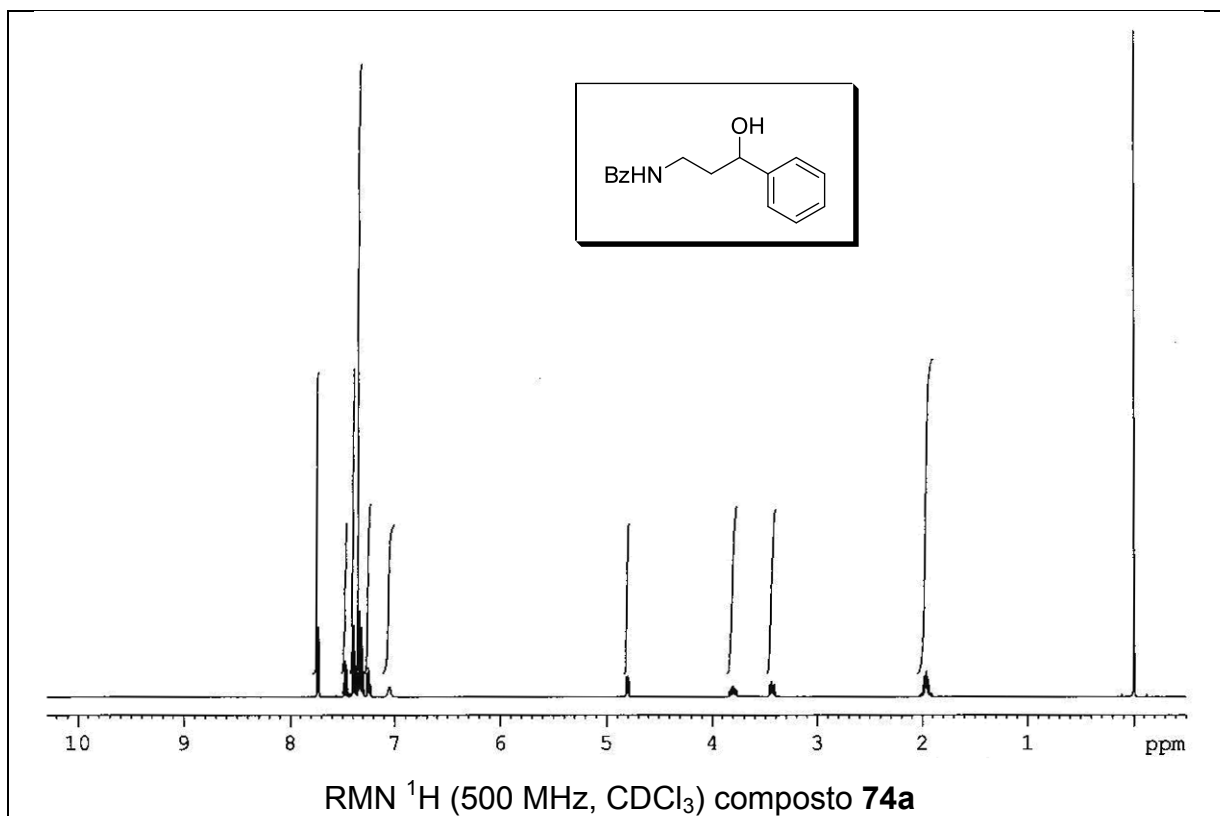


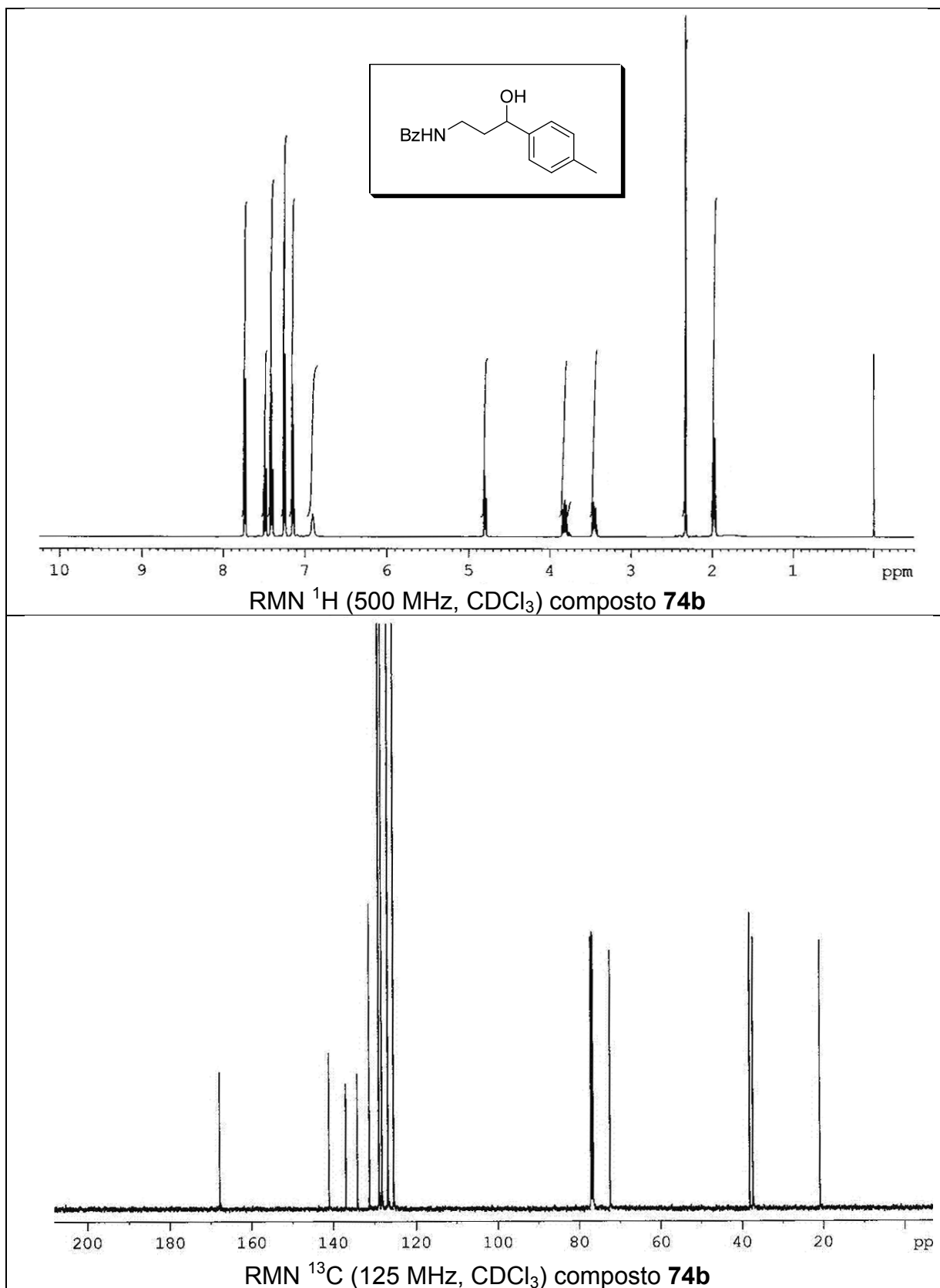


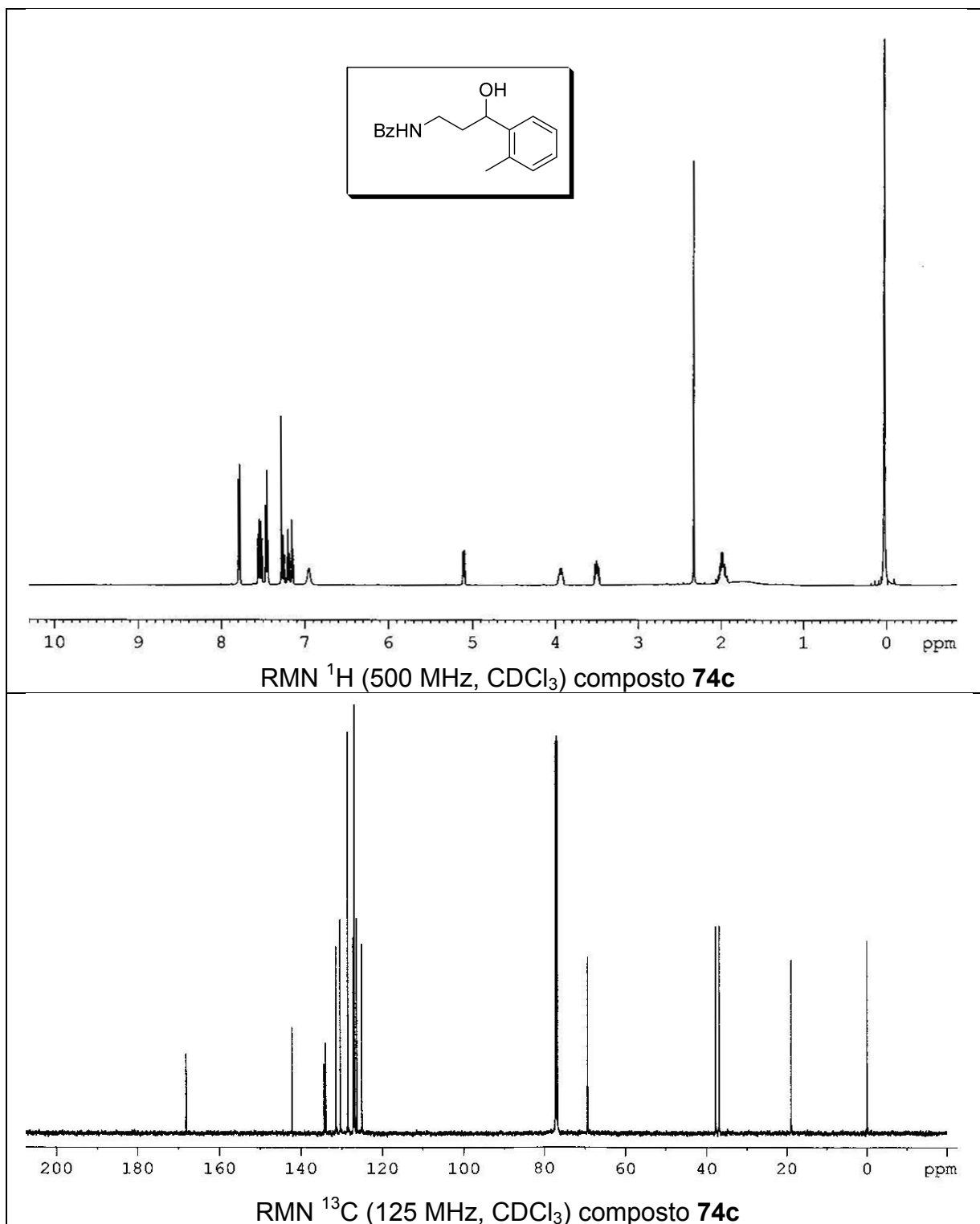


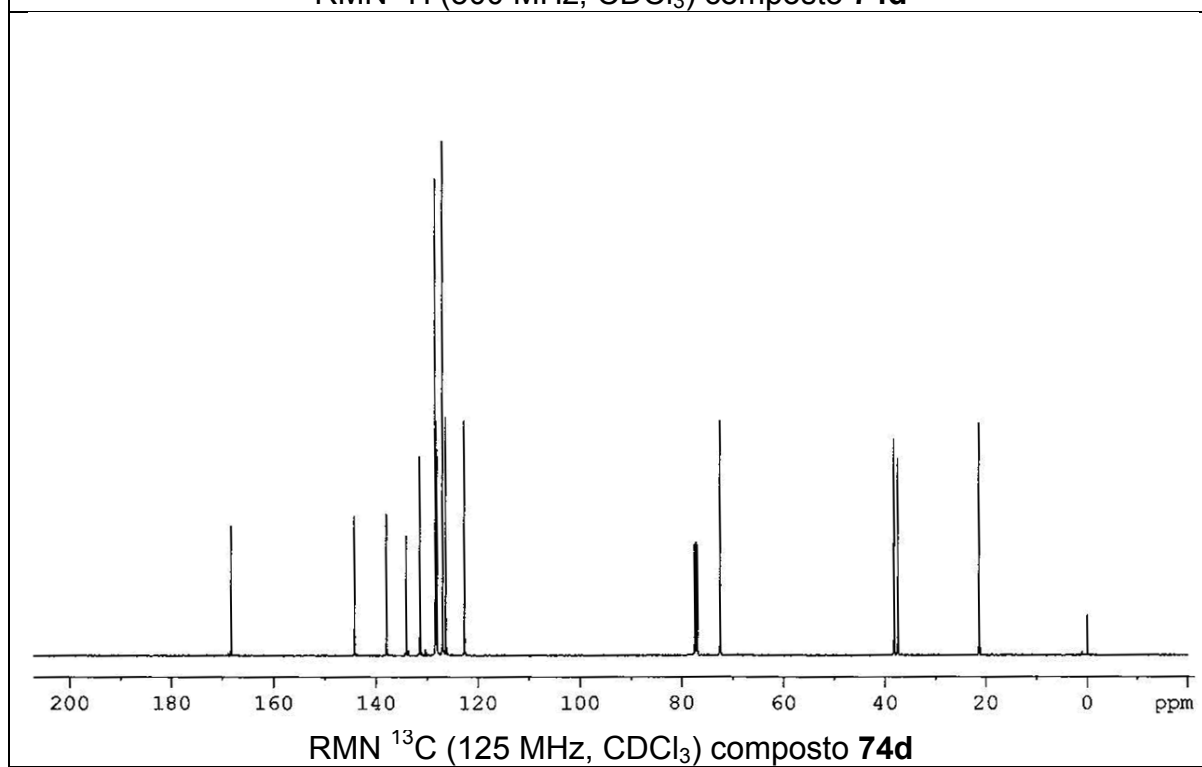
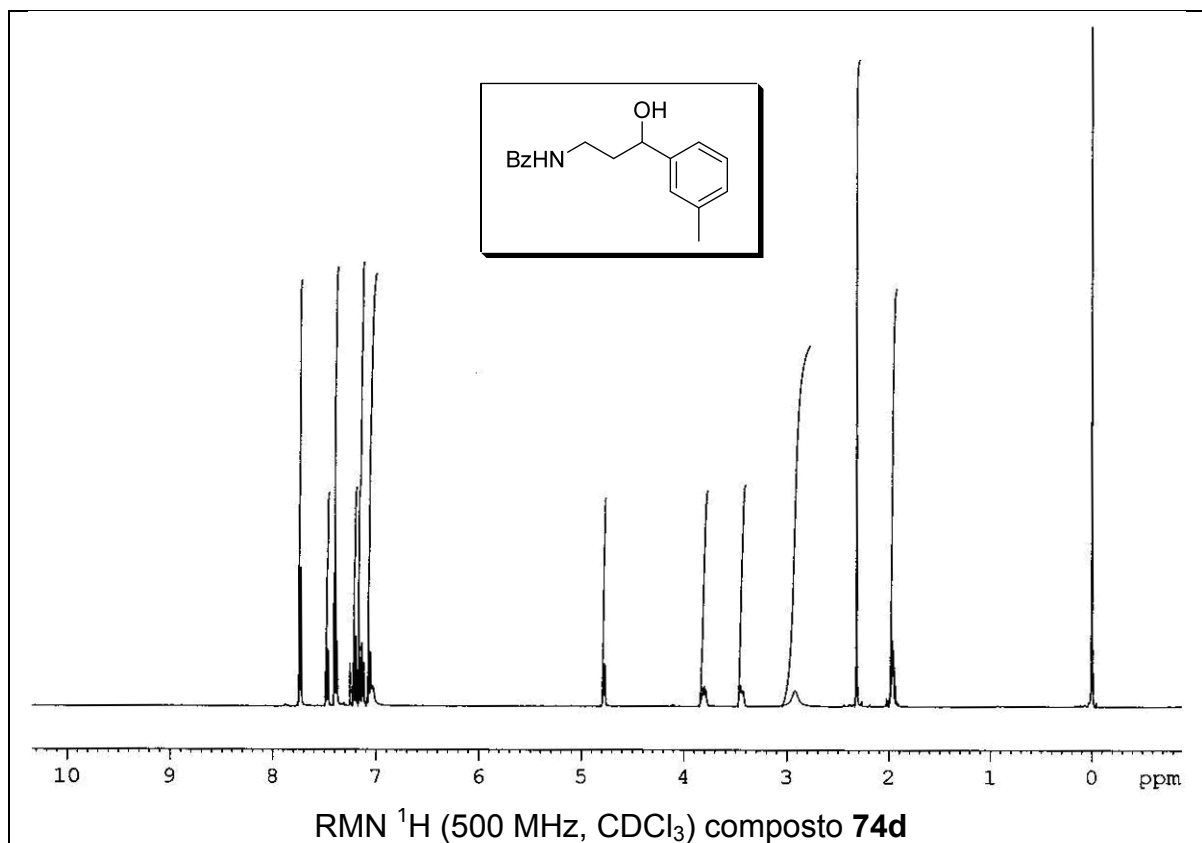


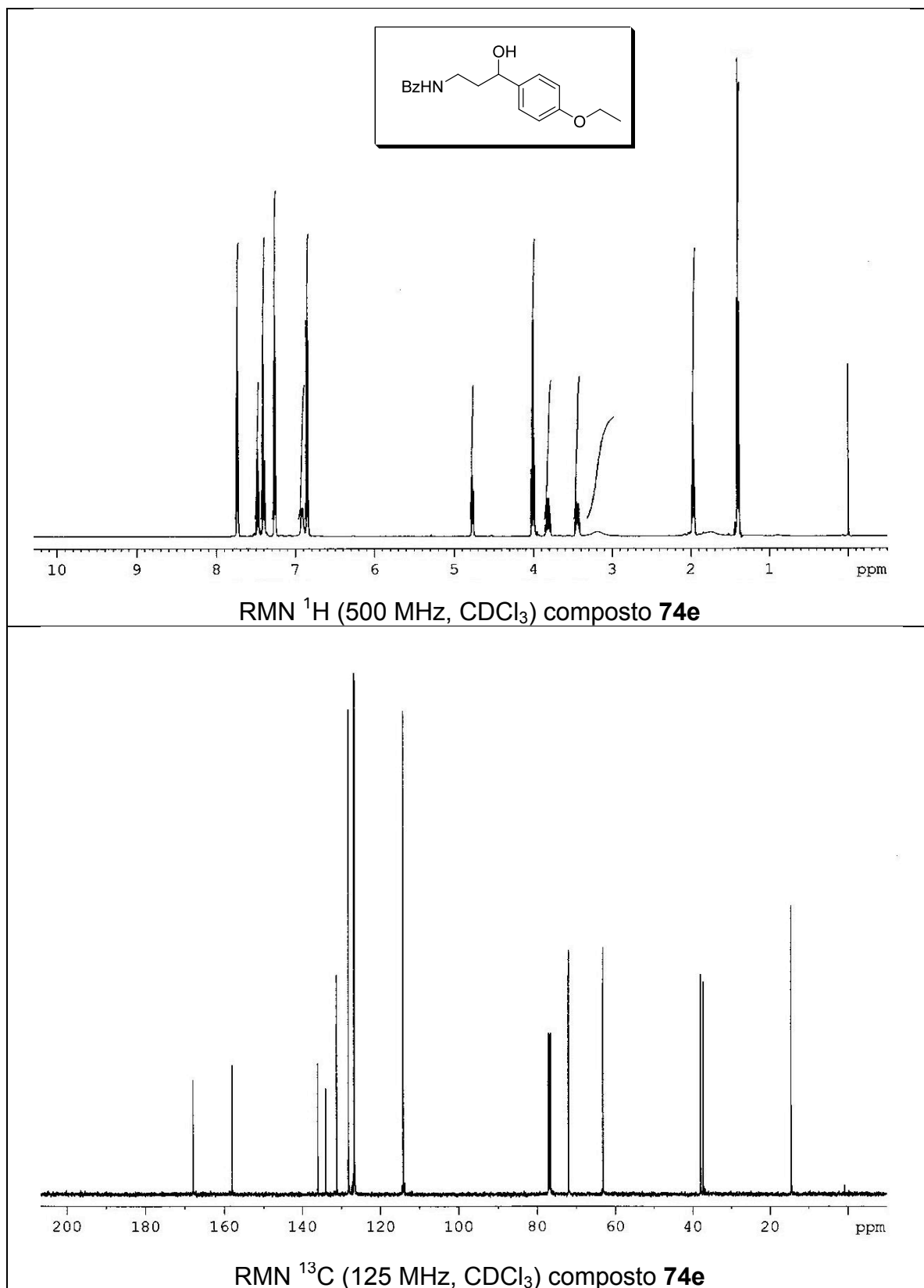


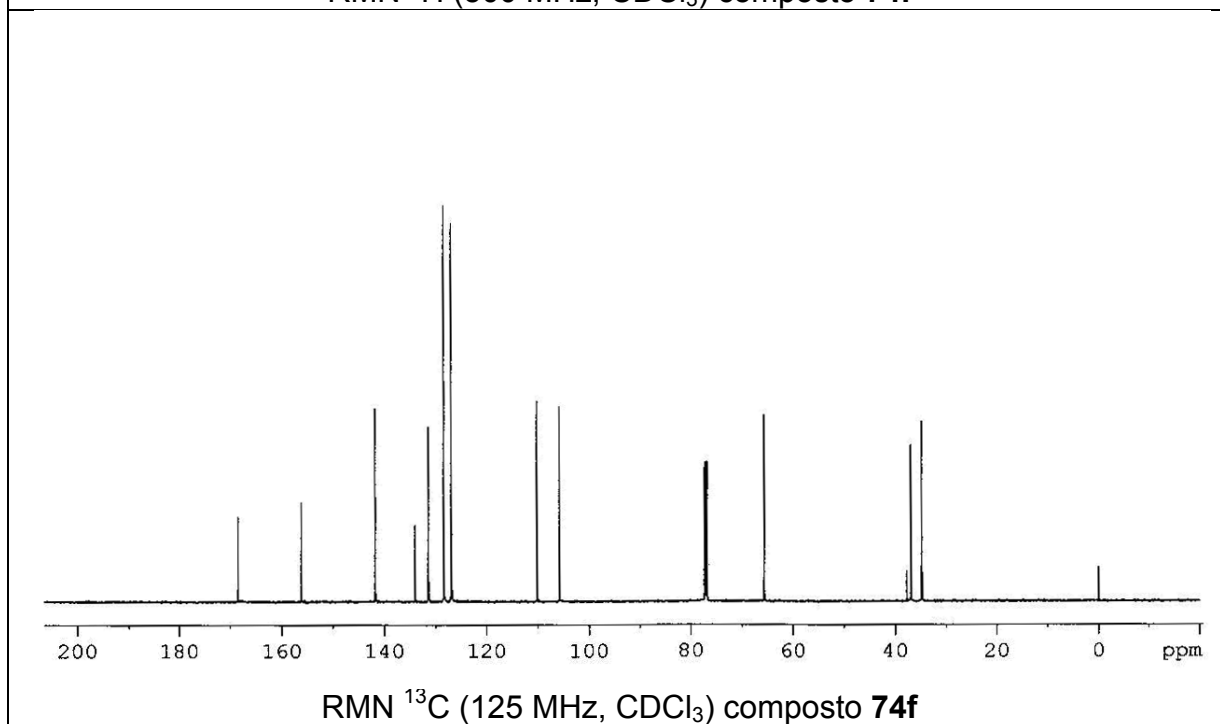
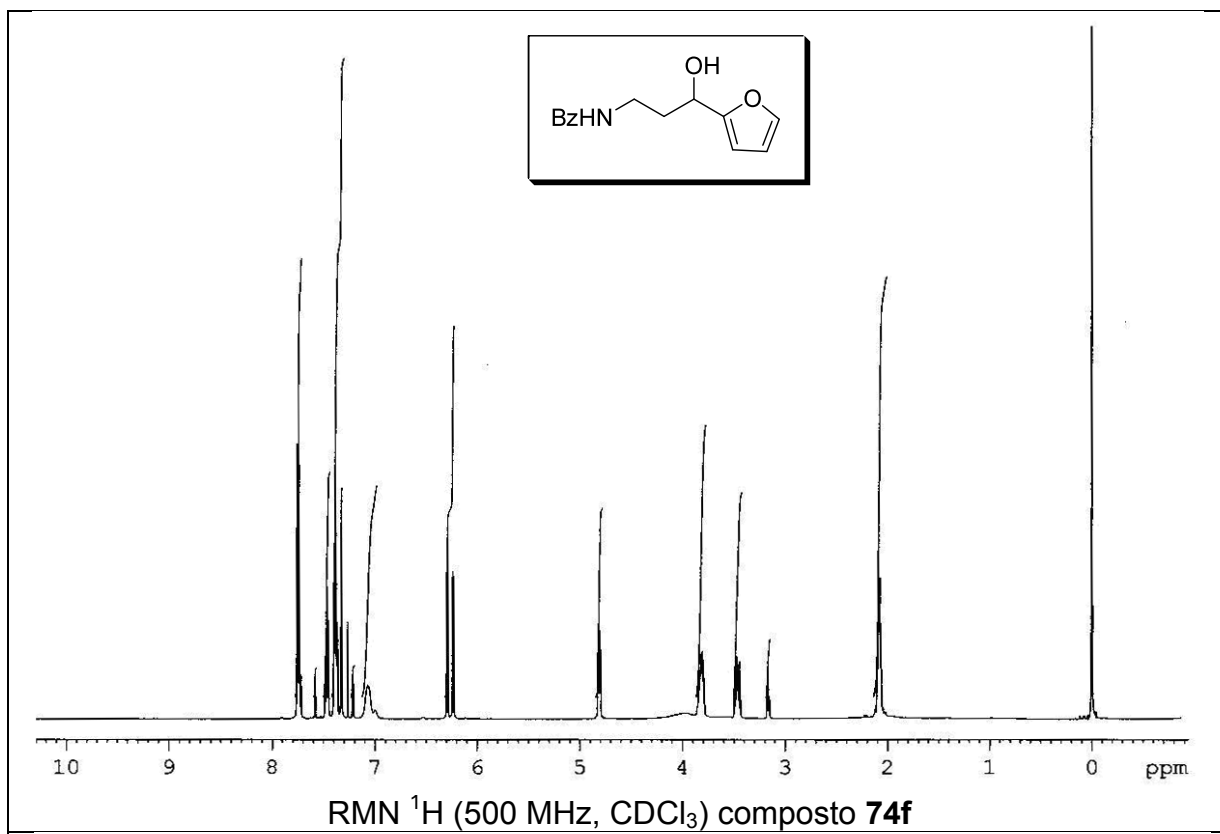


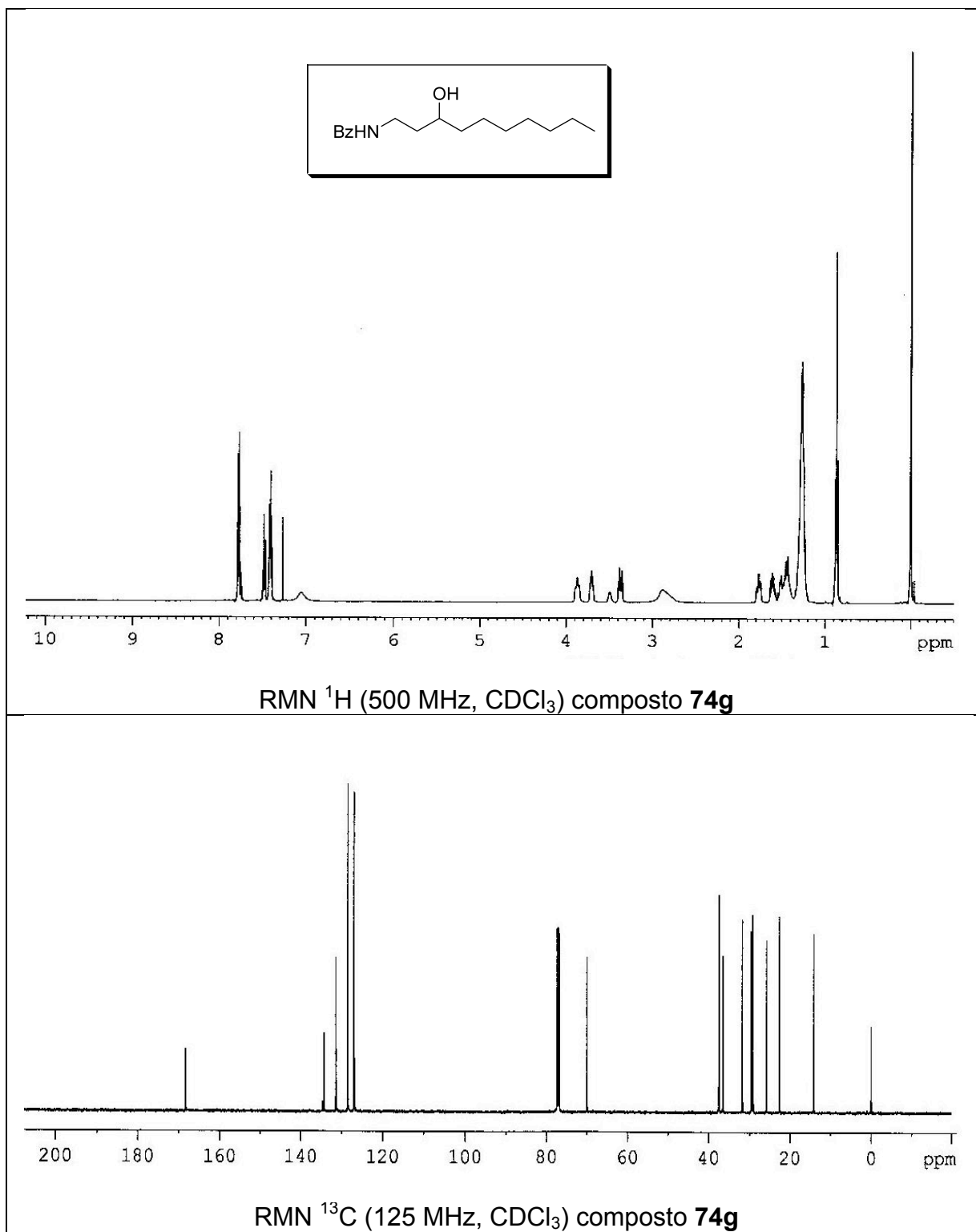


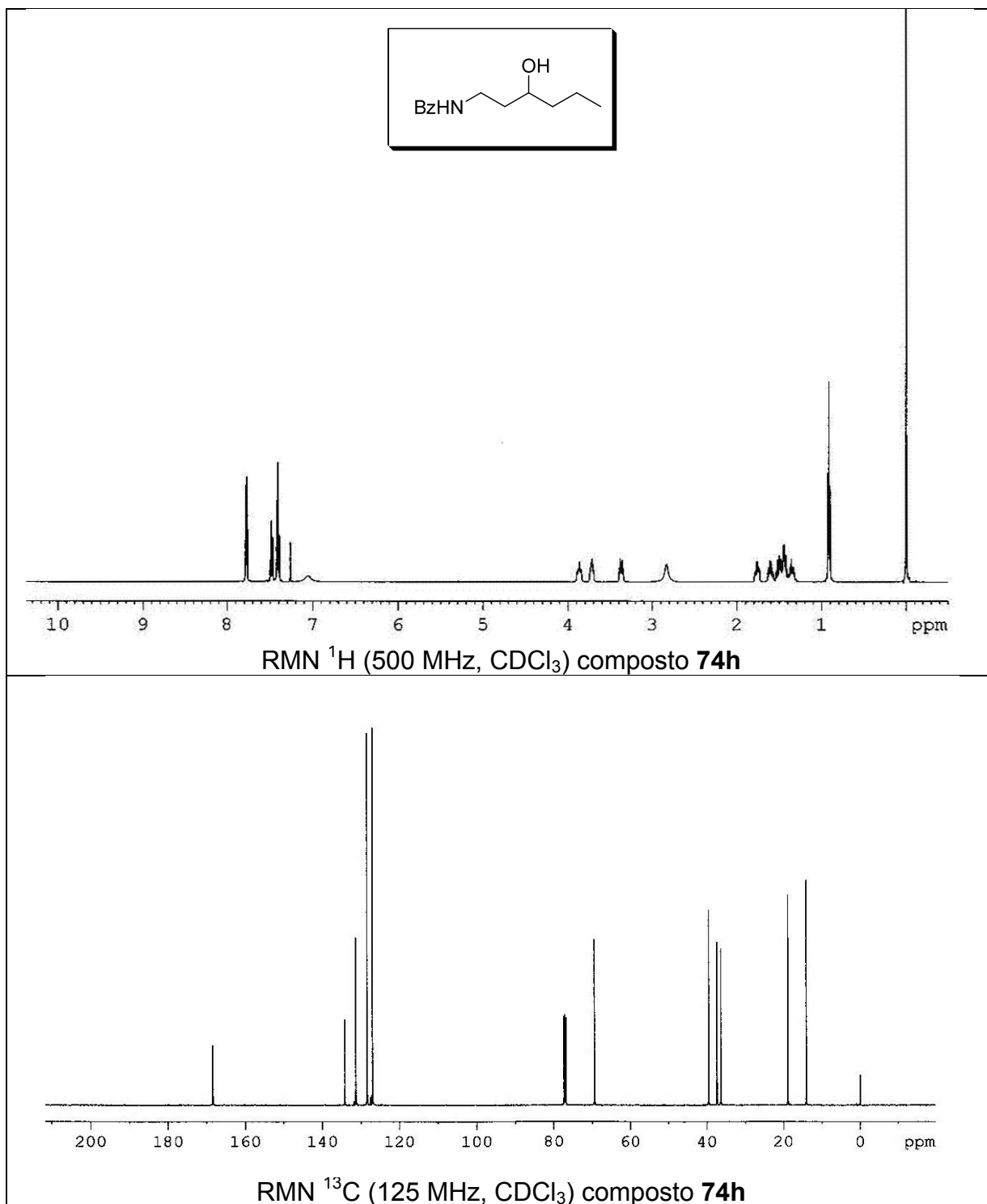


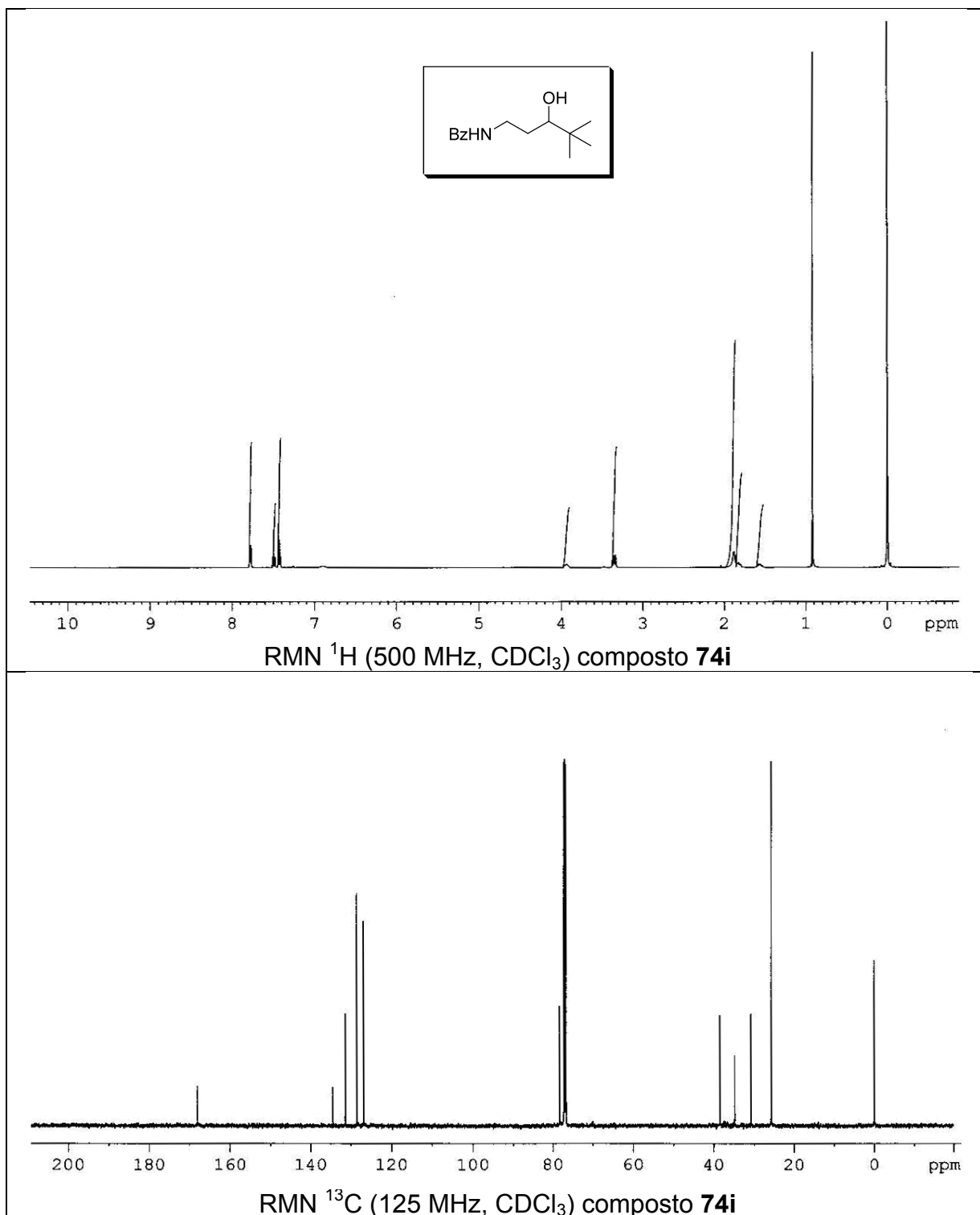


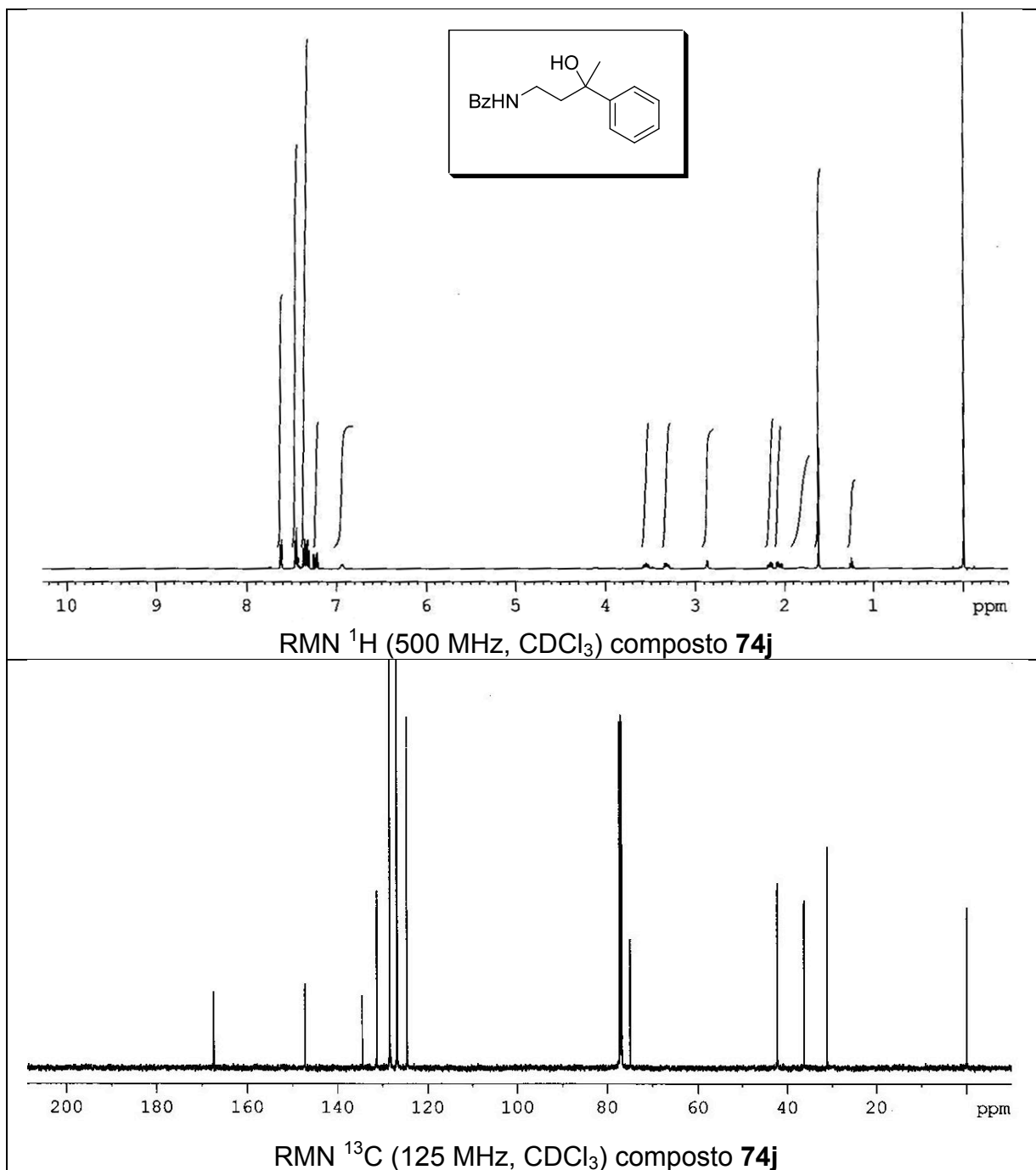


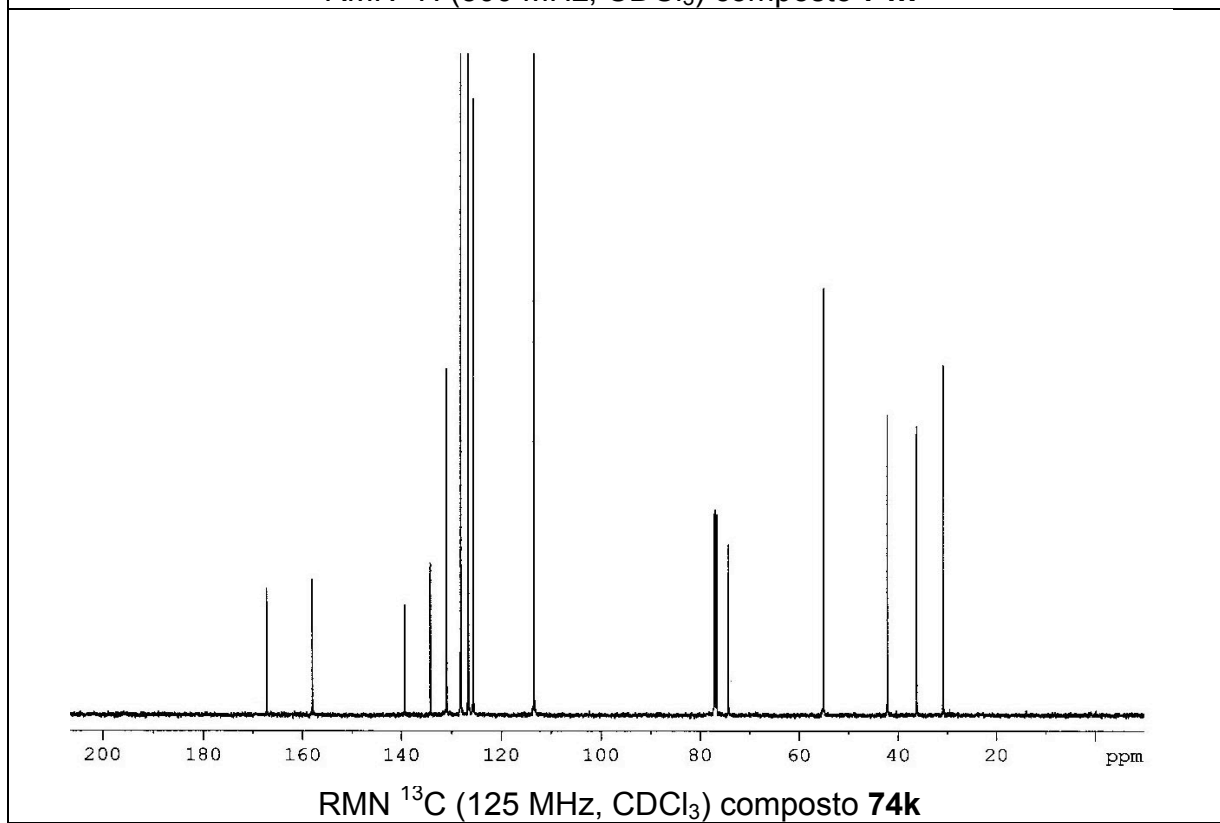
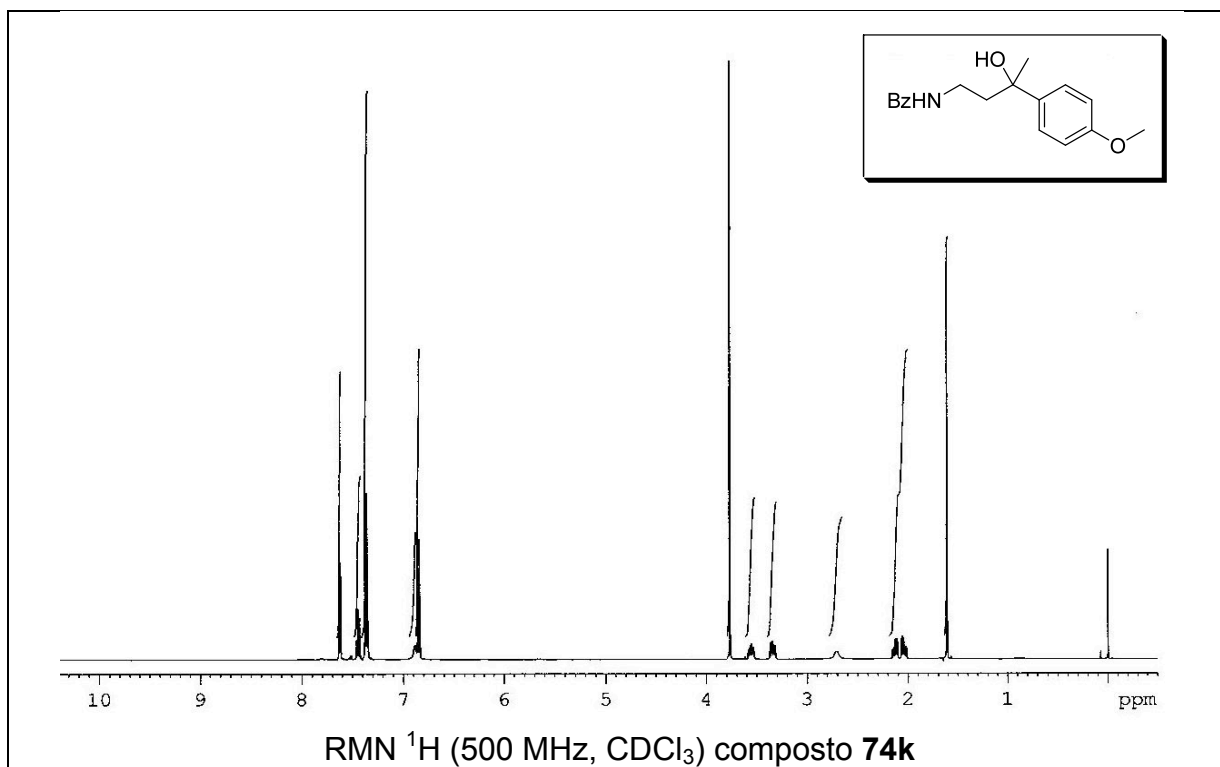


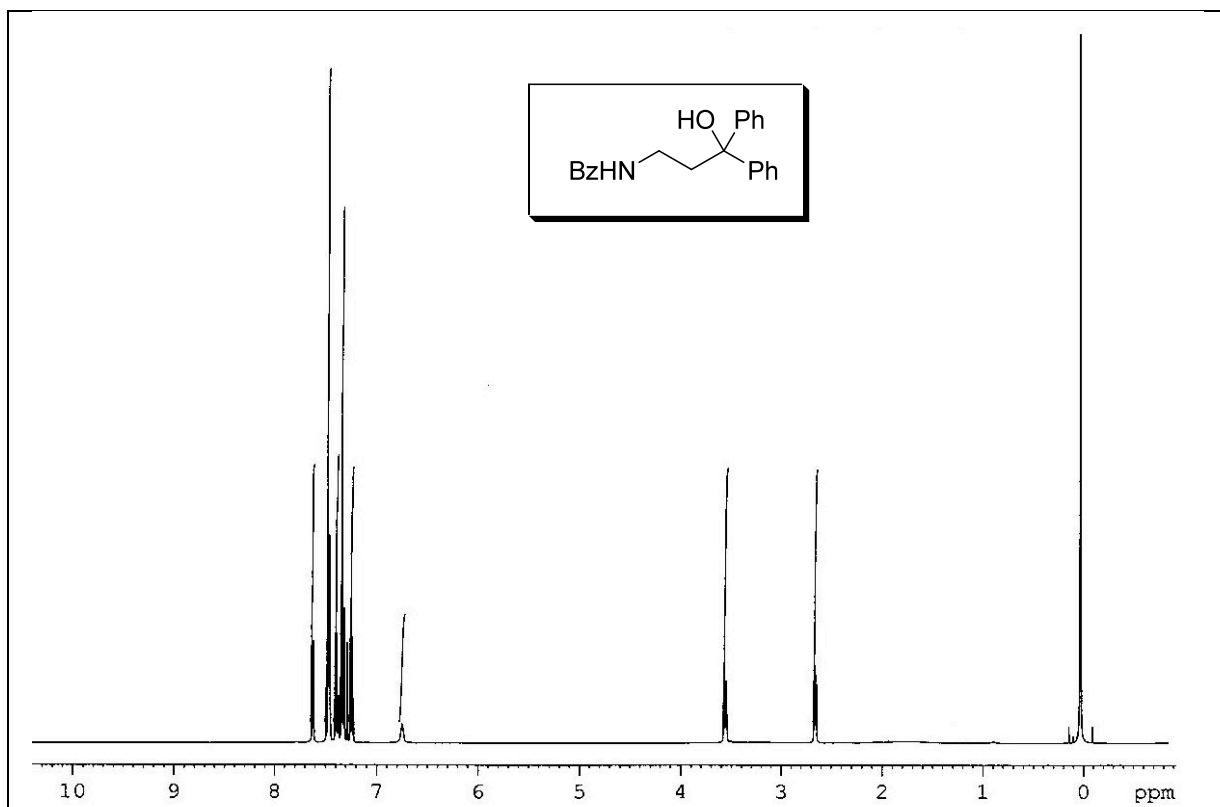
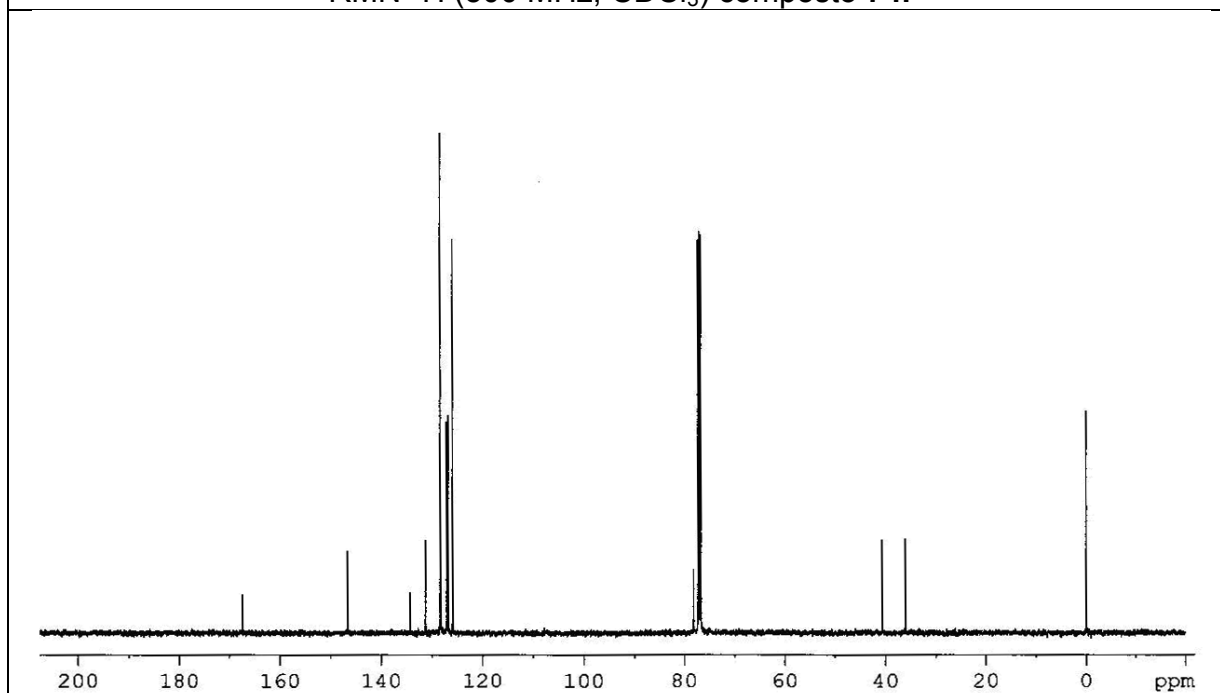


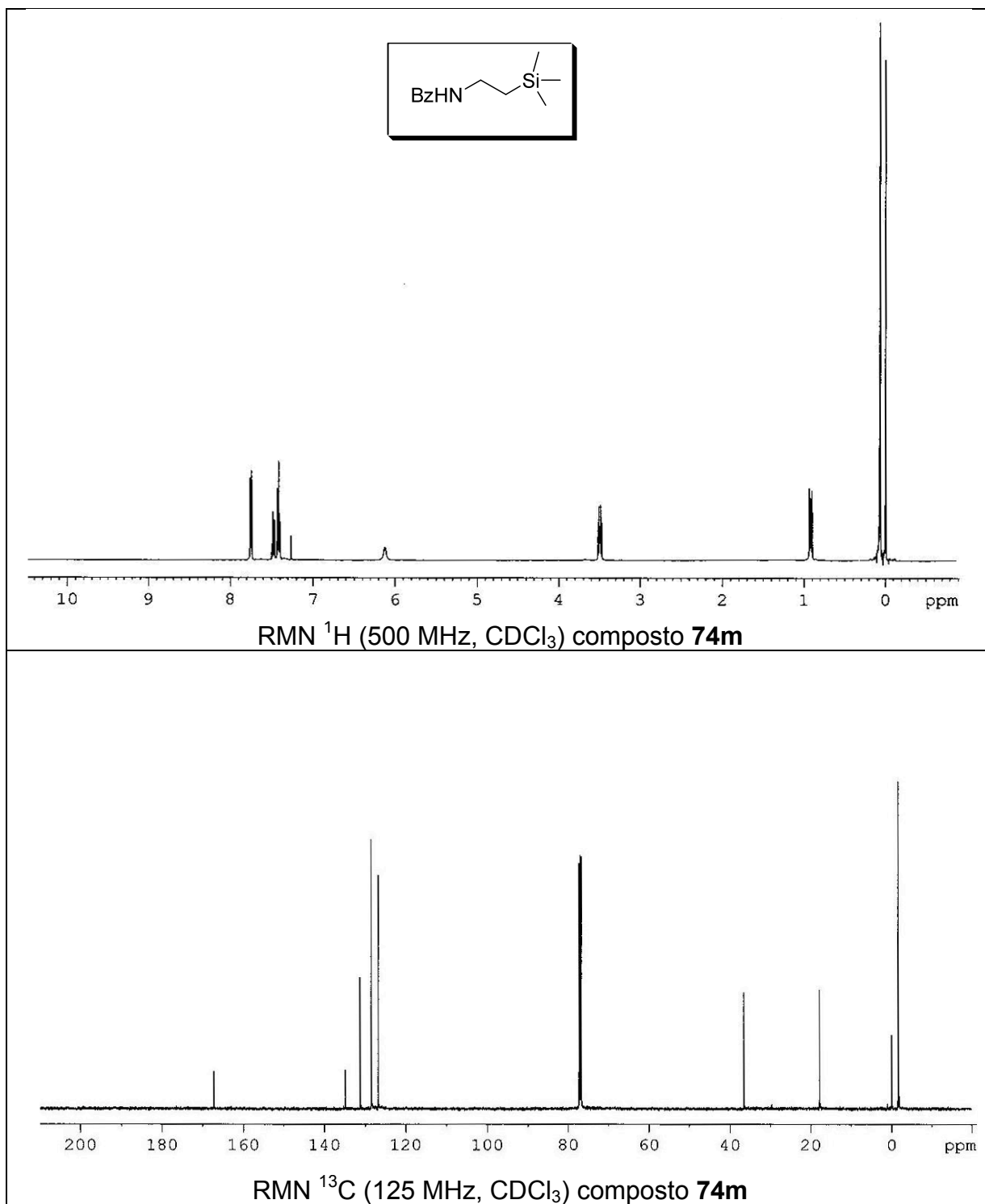


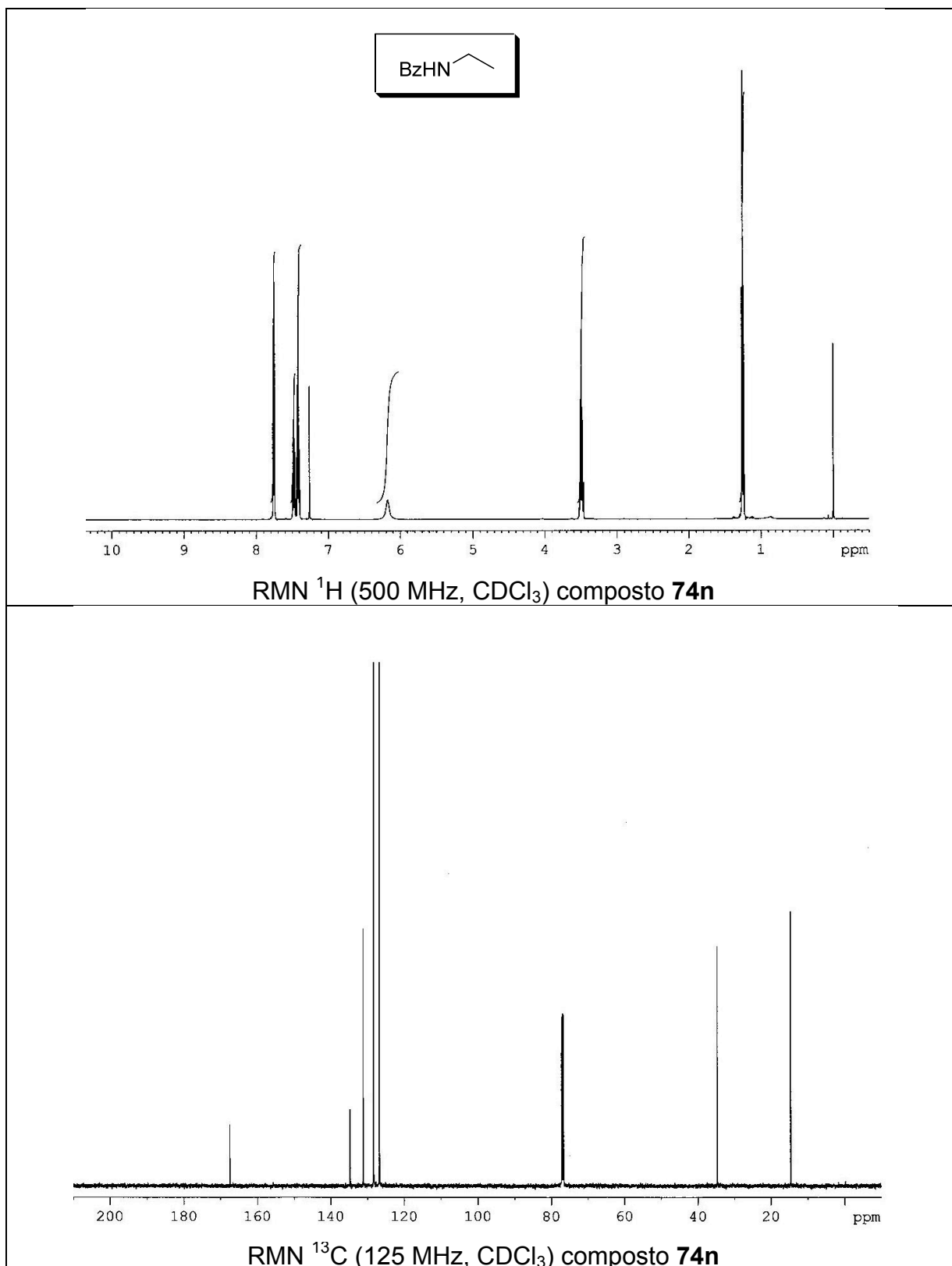


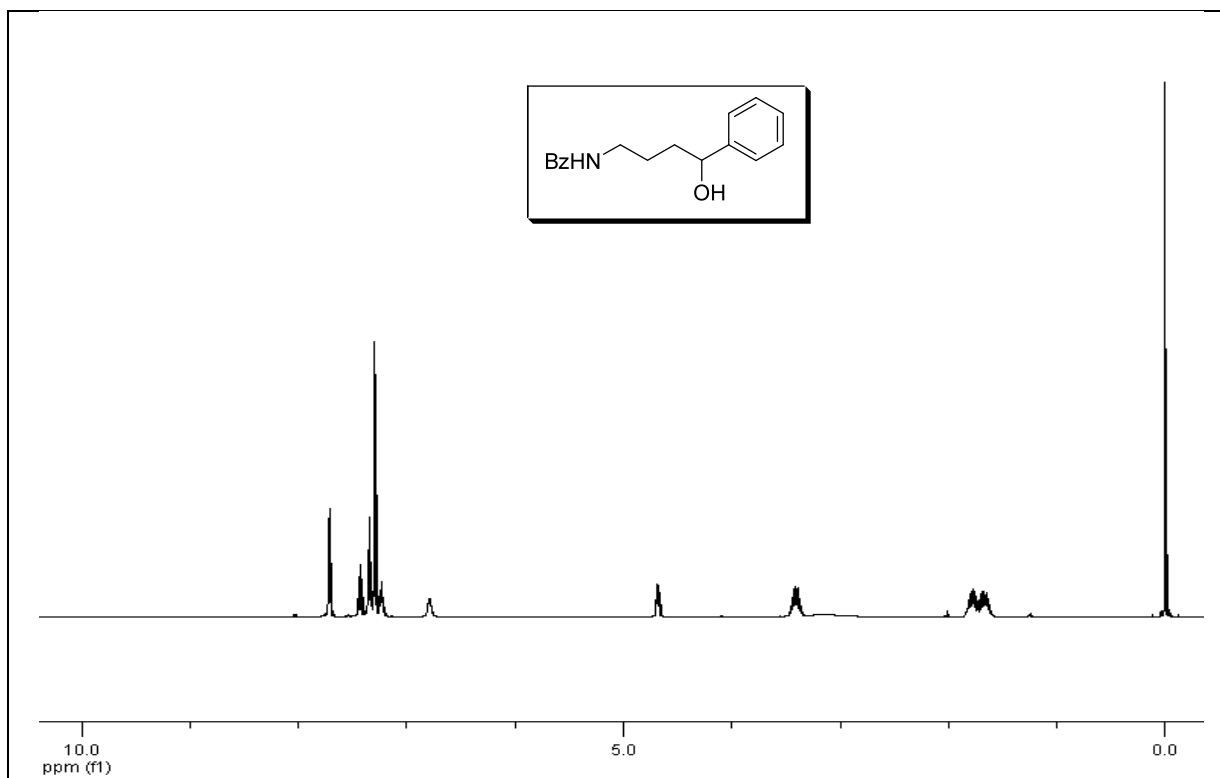
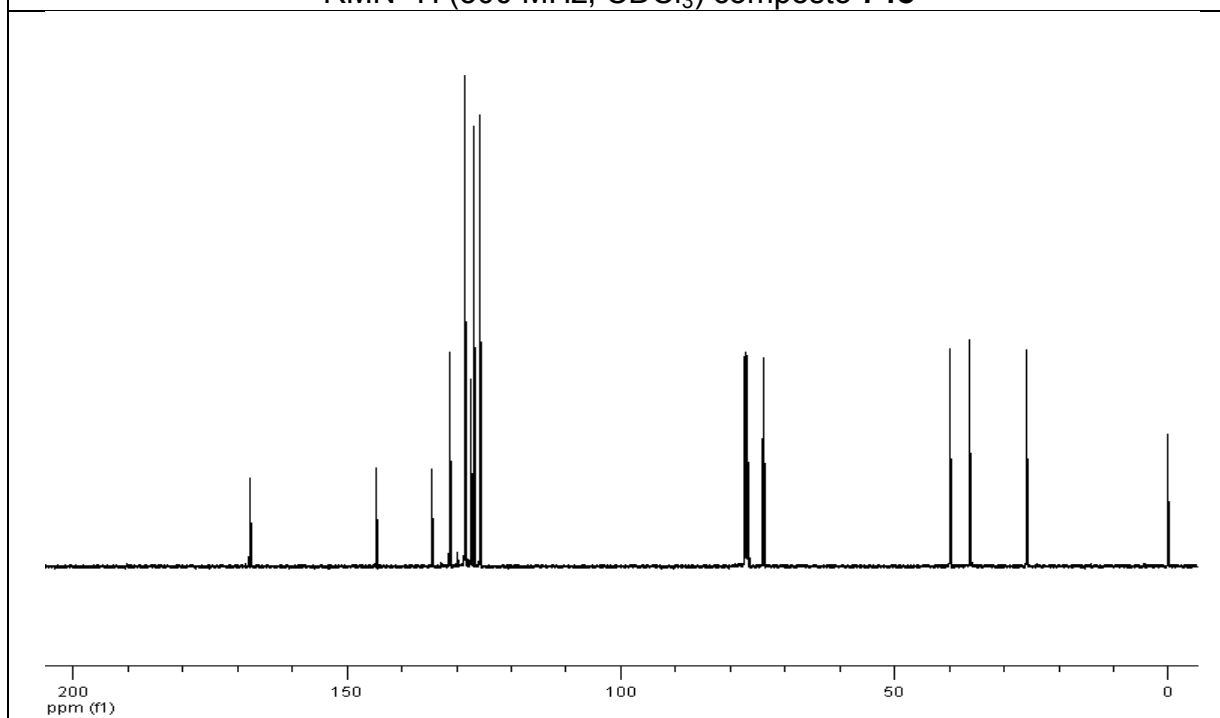


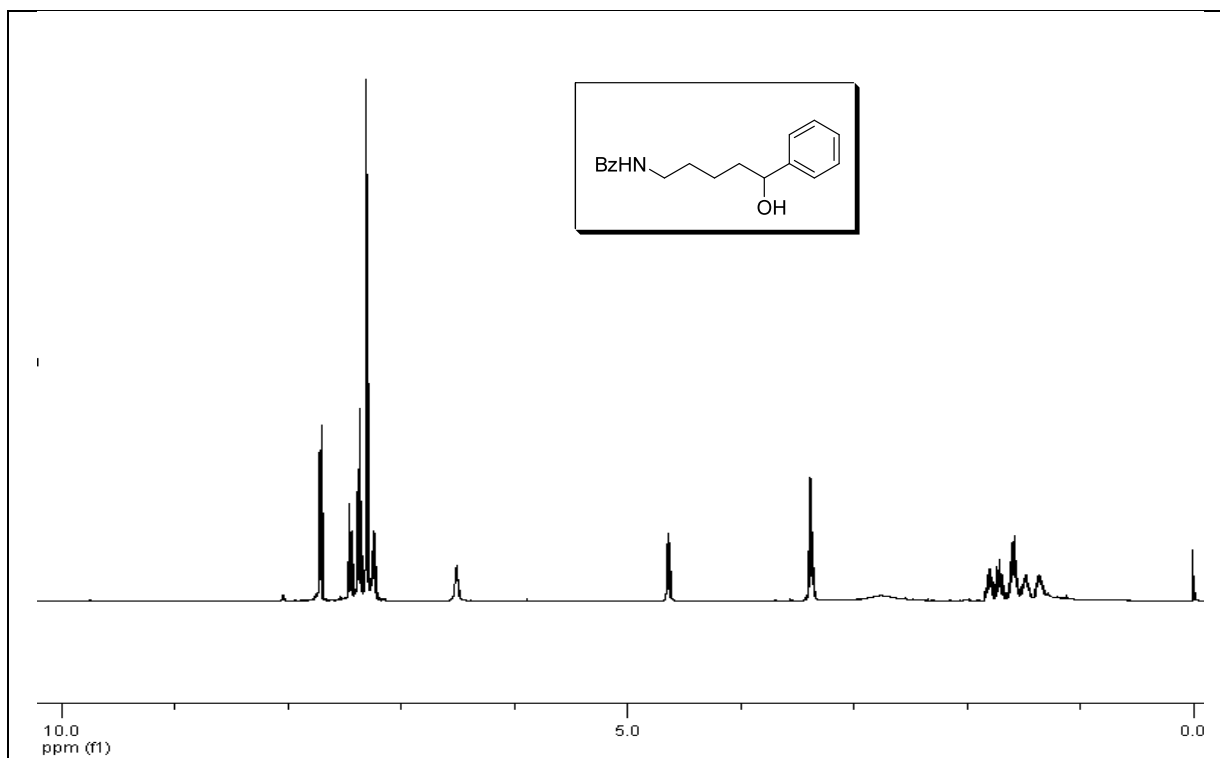
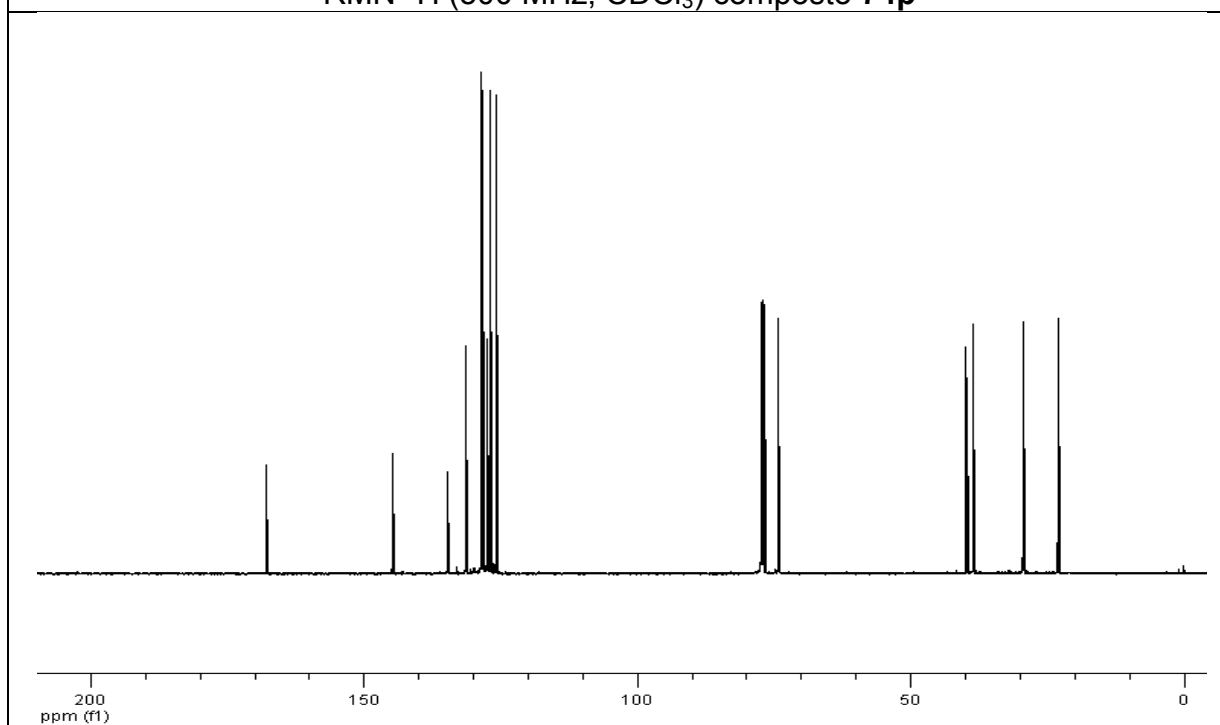


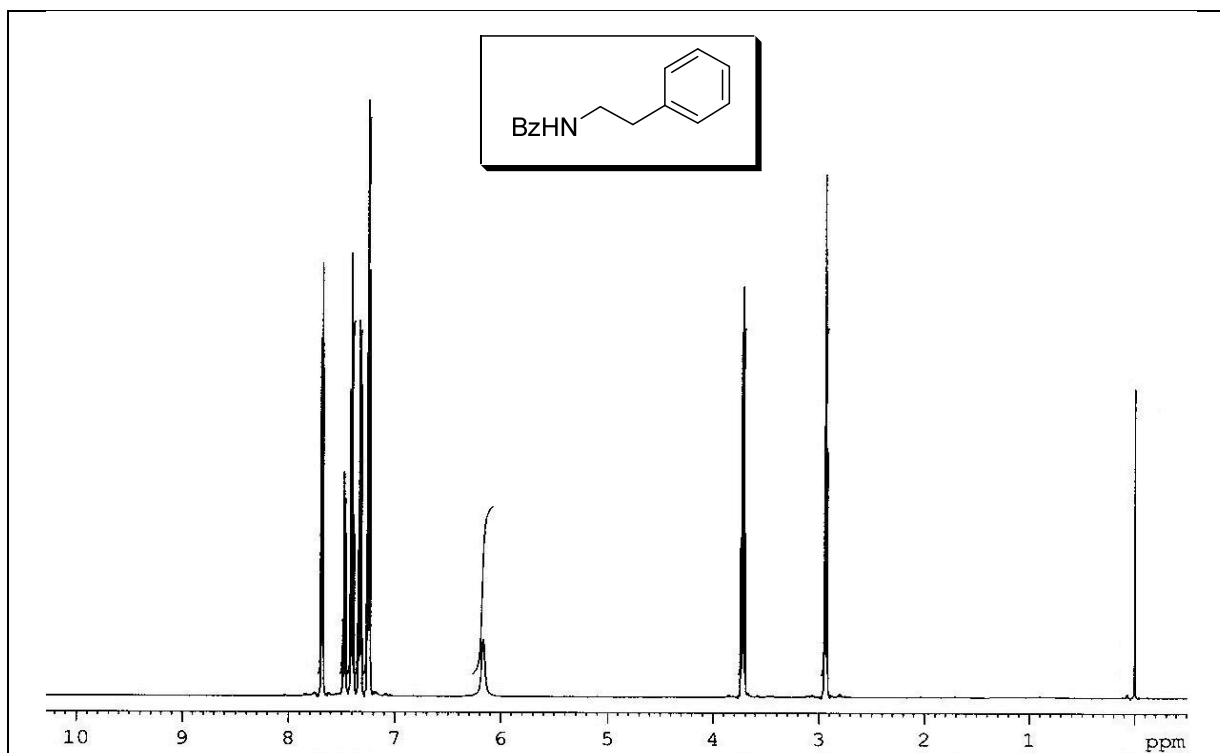
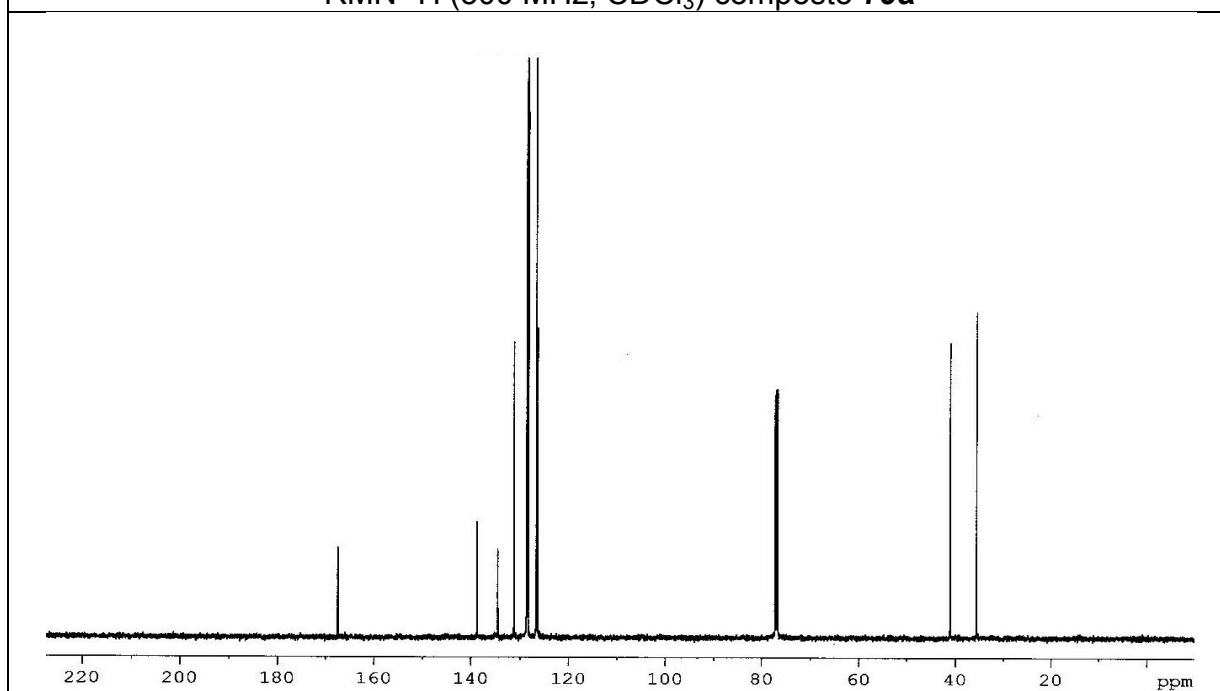
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) composto 74IRMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) composto 74I

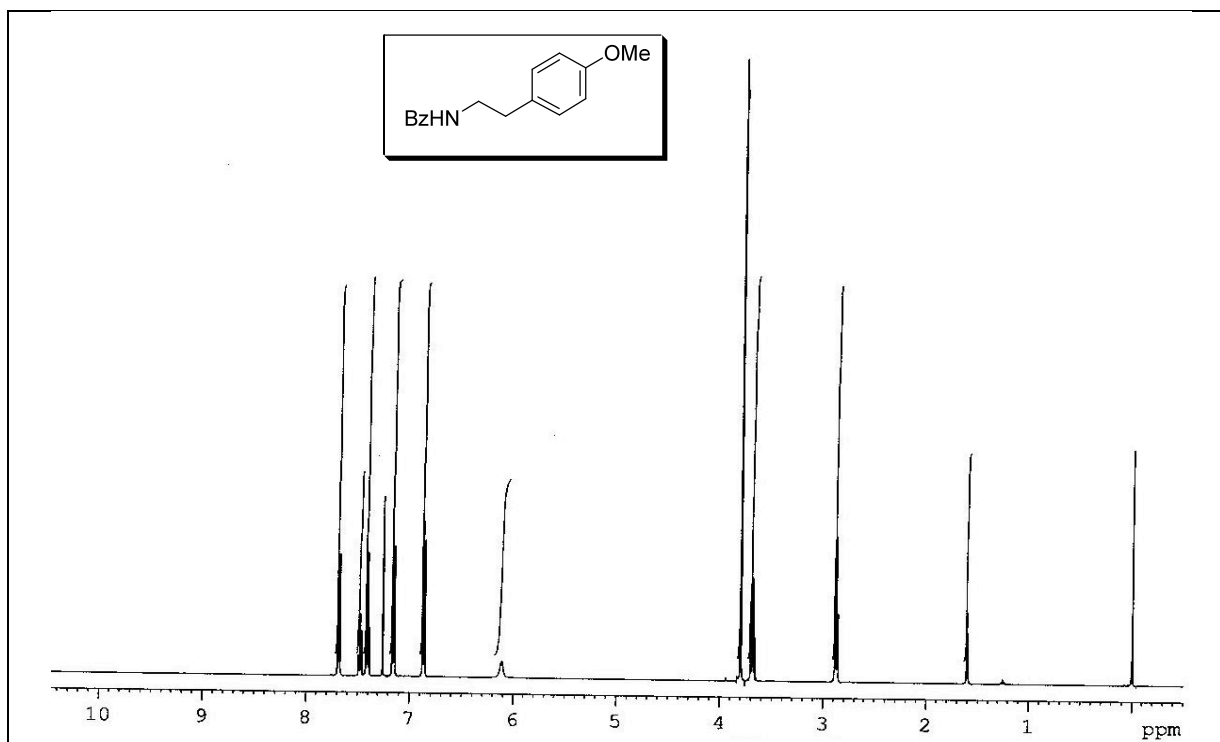
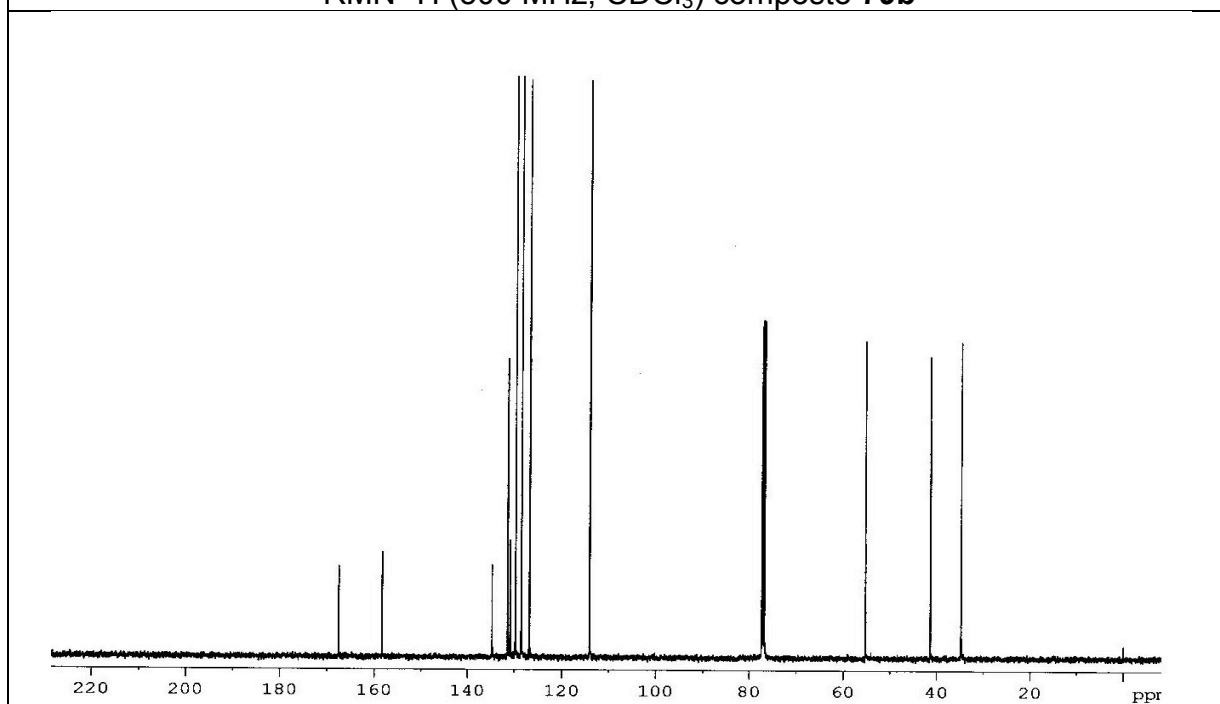


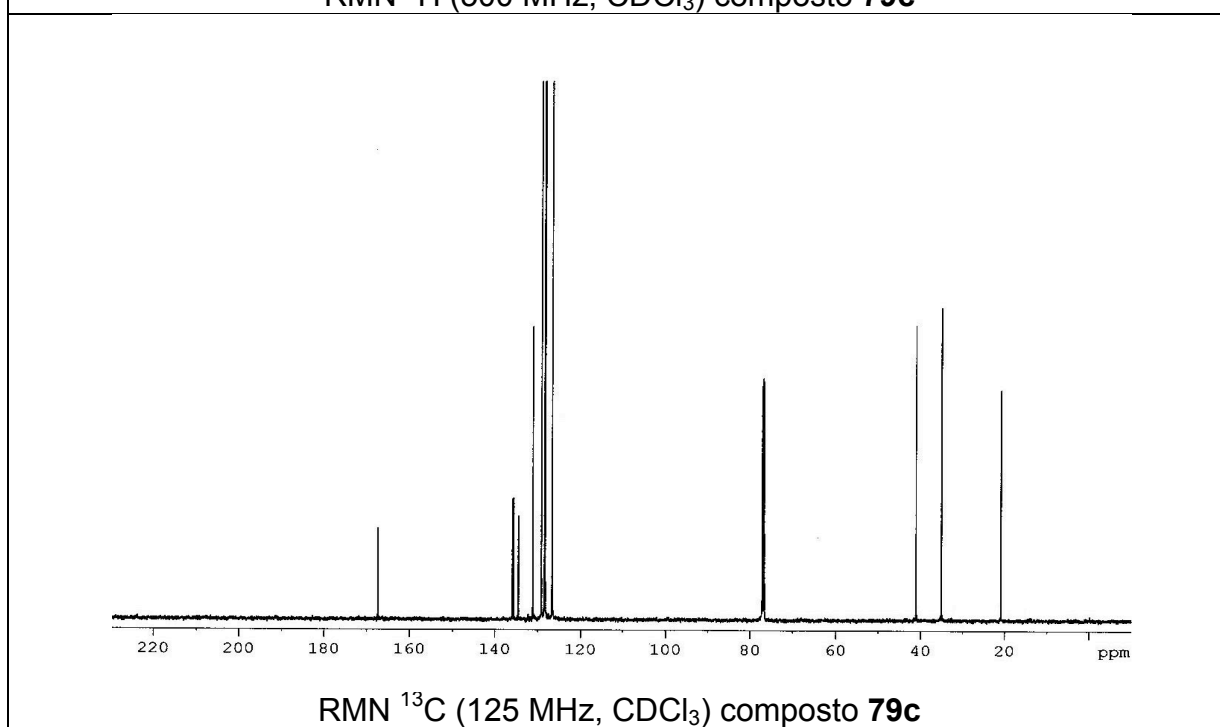
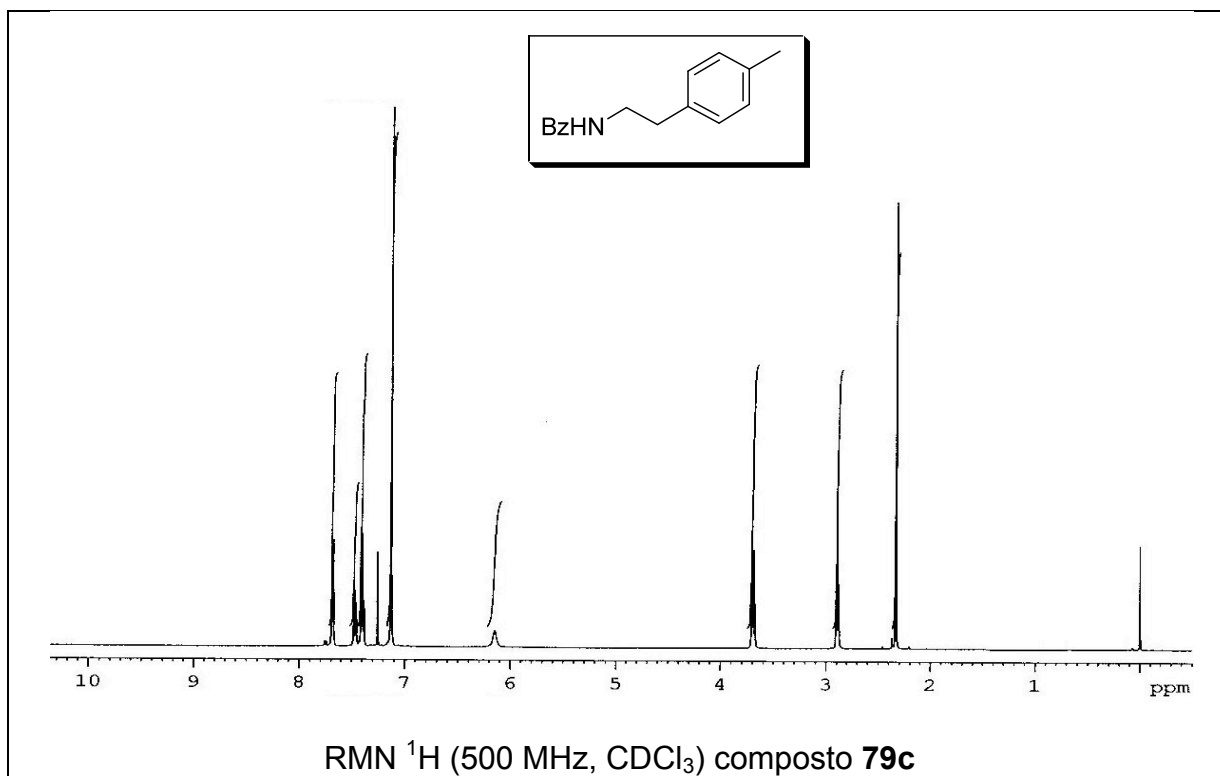


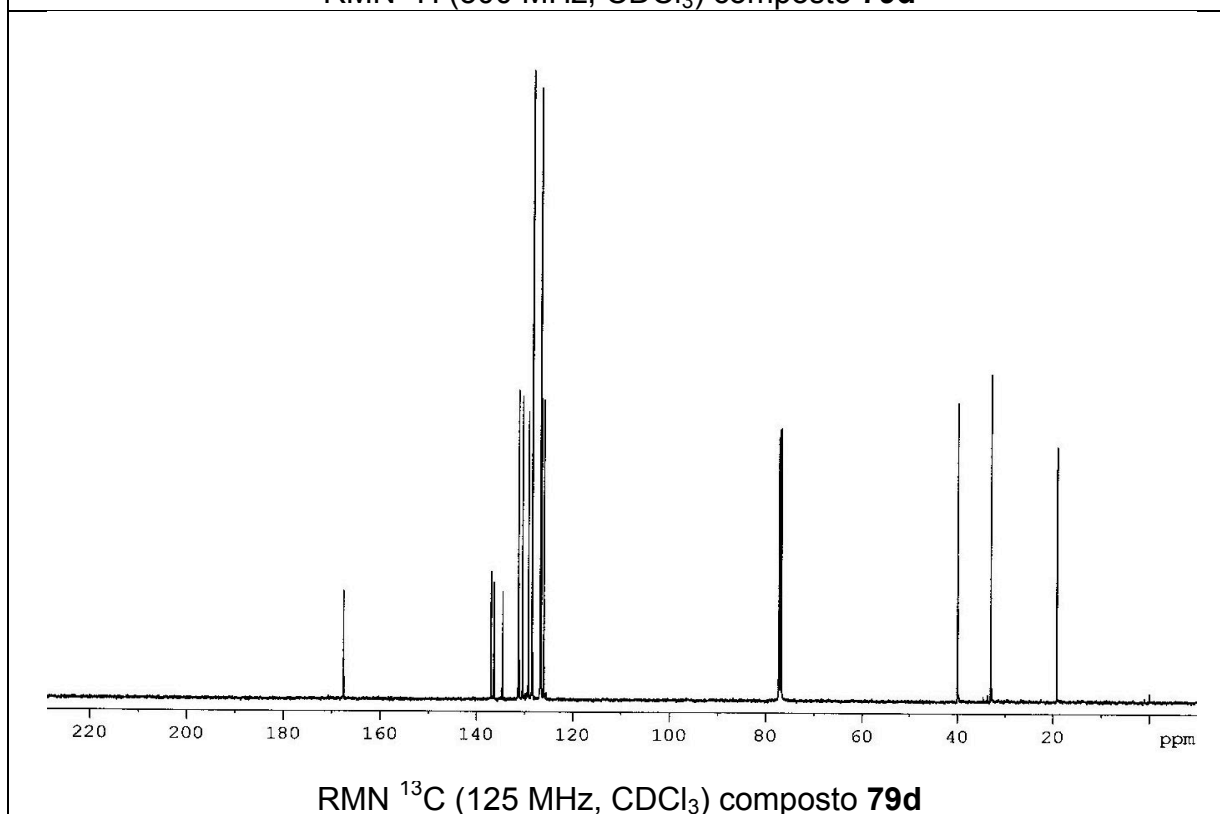
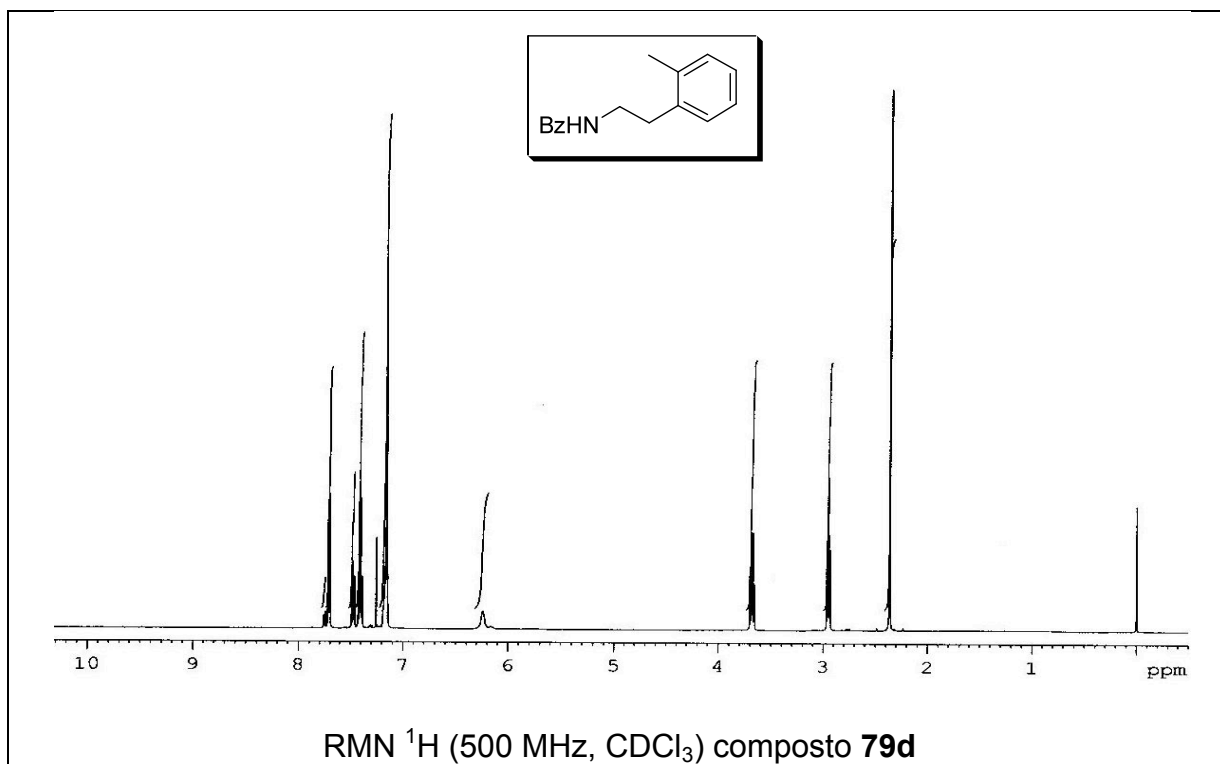
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) composto **74o**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) composto **74o**

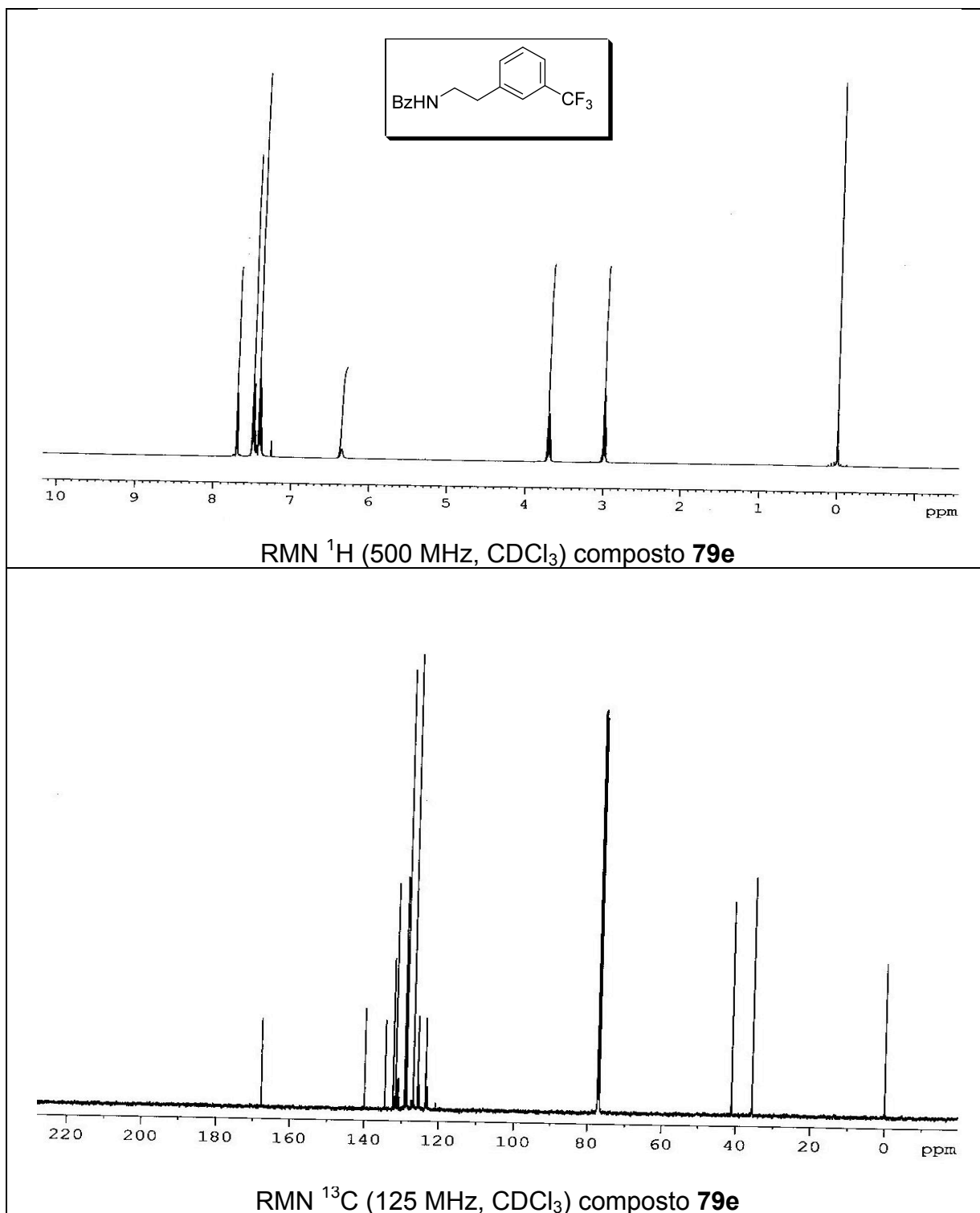
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) composto **74p**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) composto **74p**

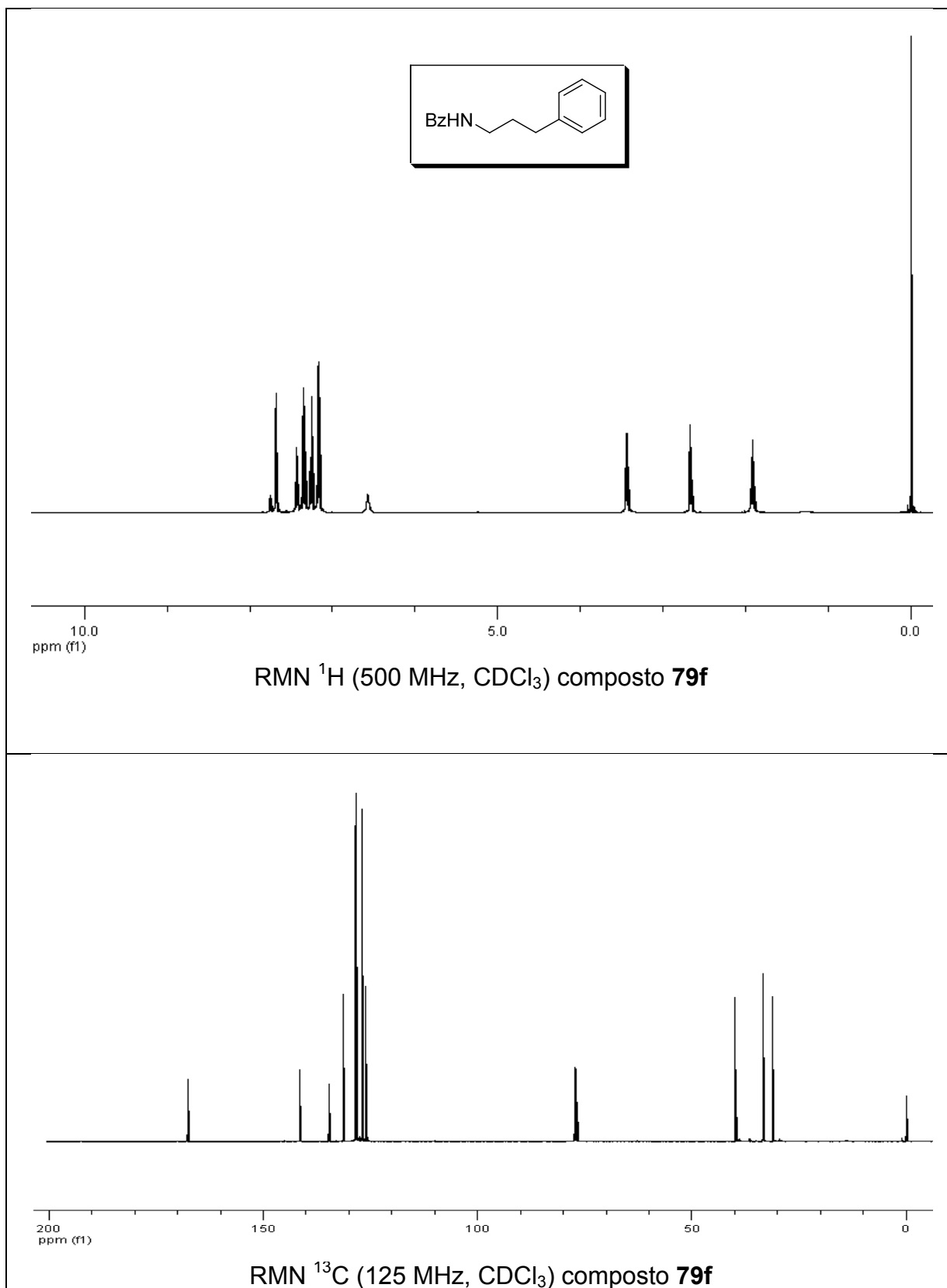
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) composto **79a**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) composto **79a**

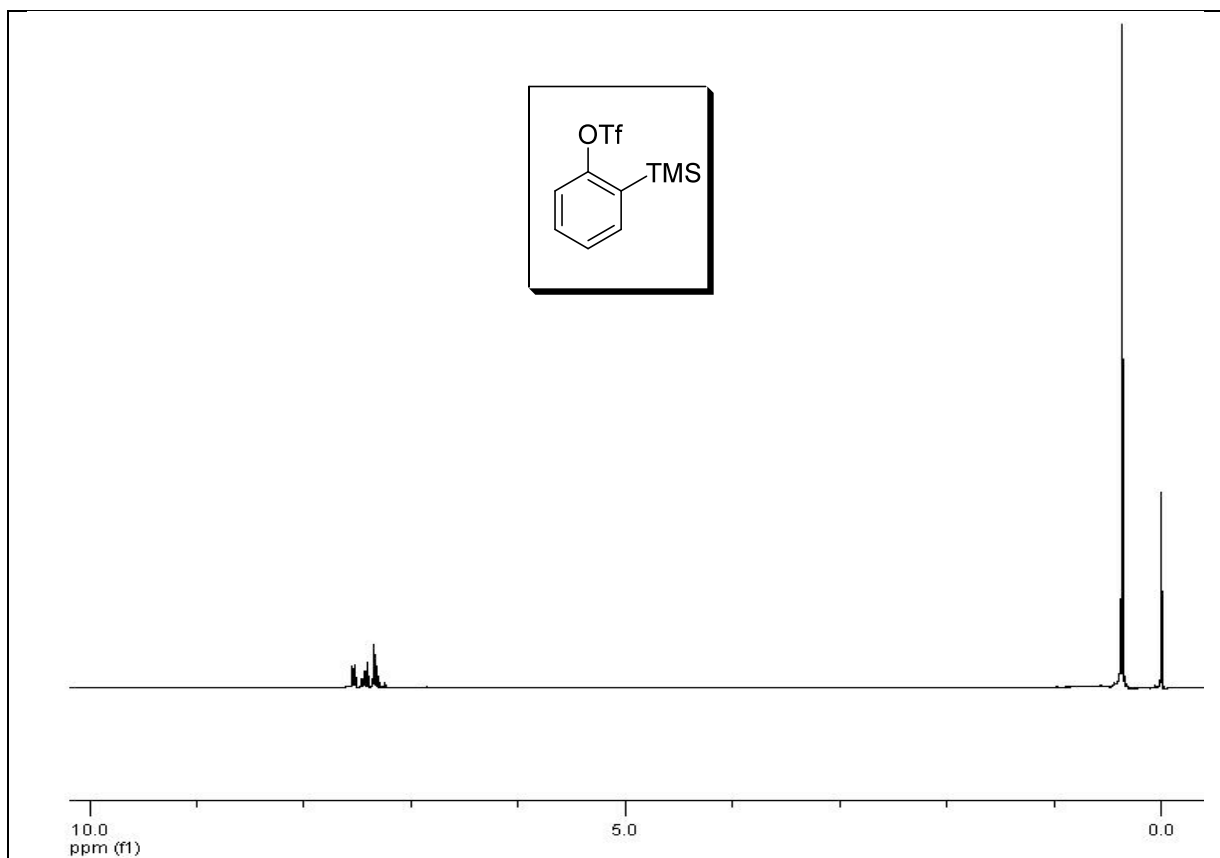
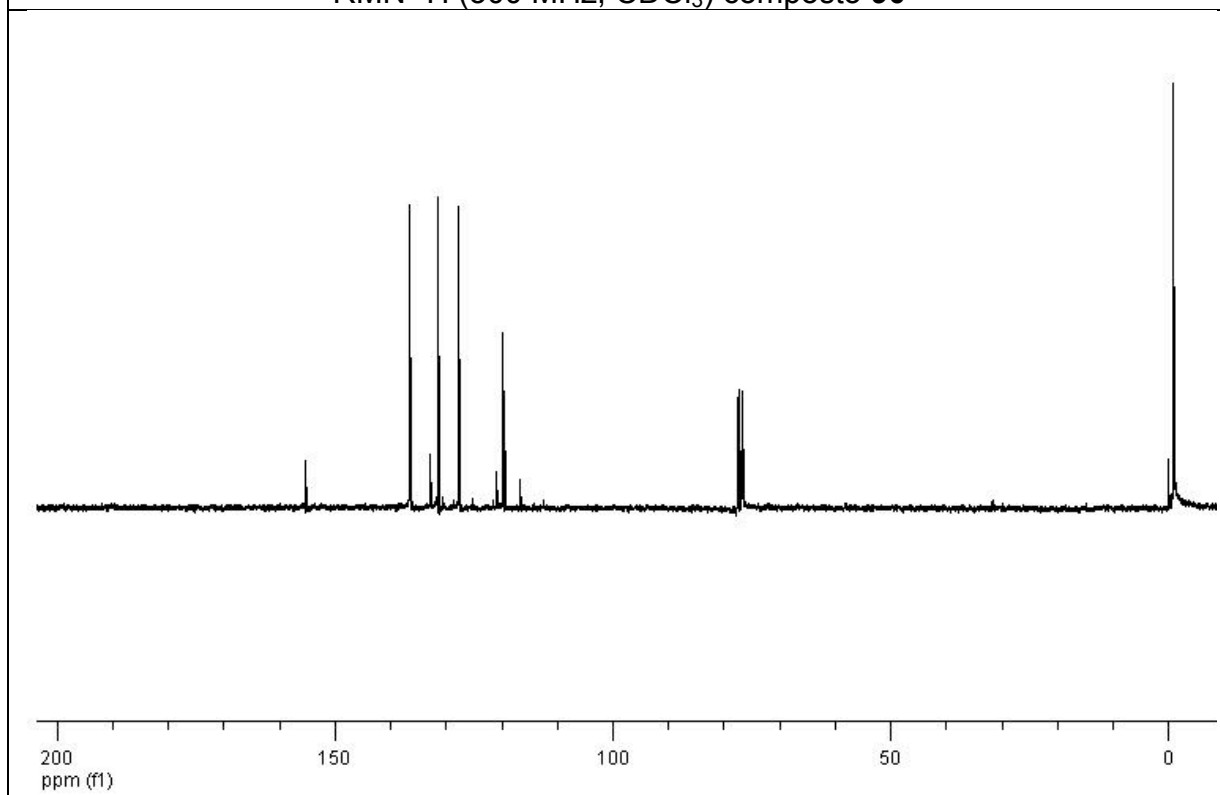
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) composto **79b**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) composto **79b**

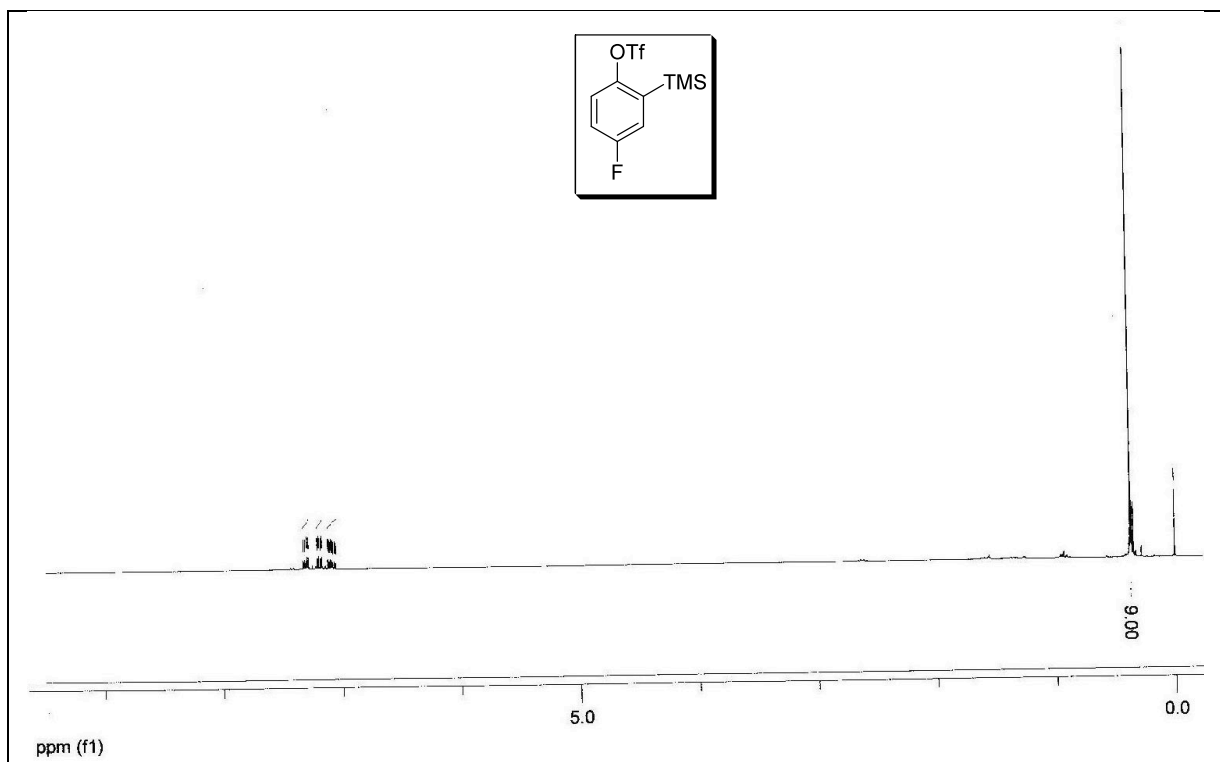
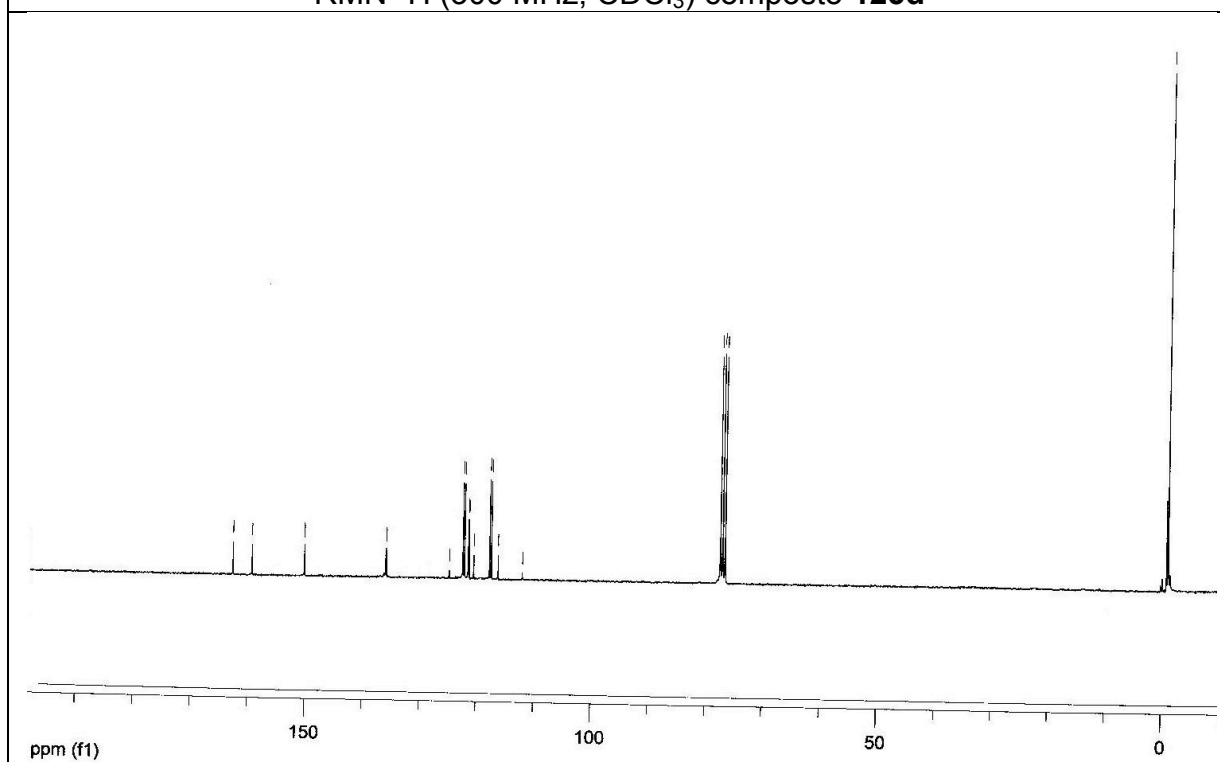


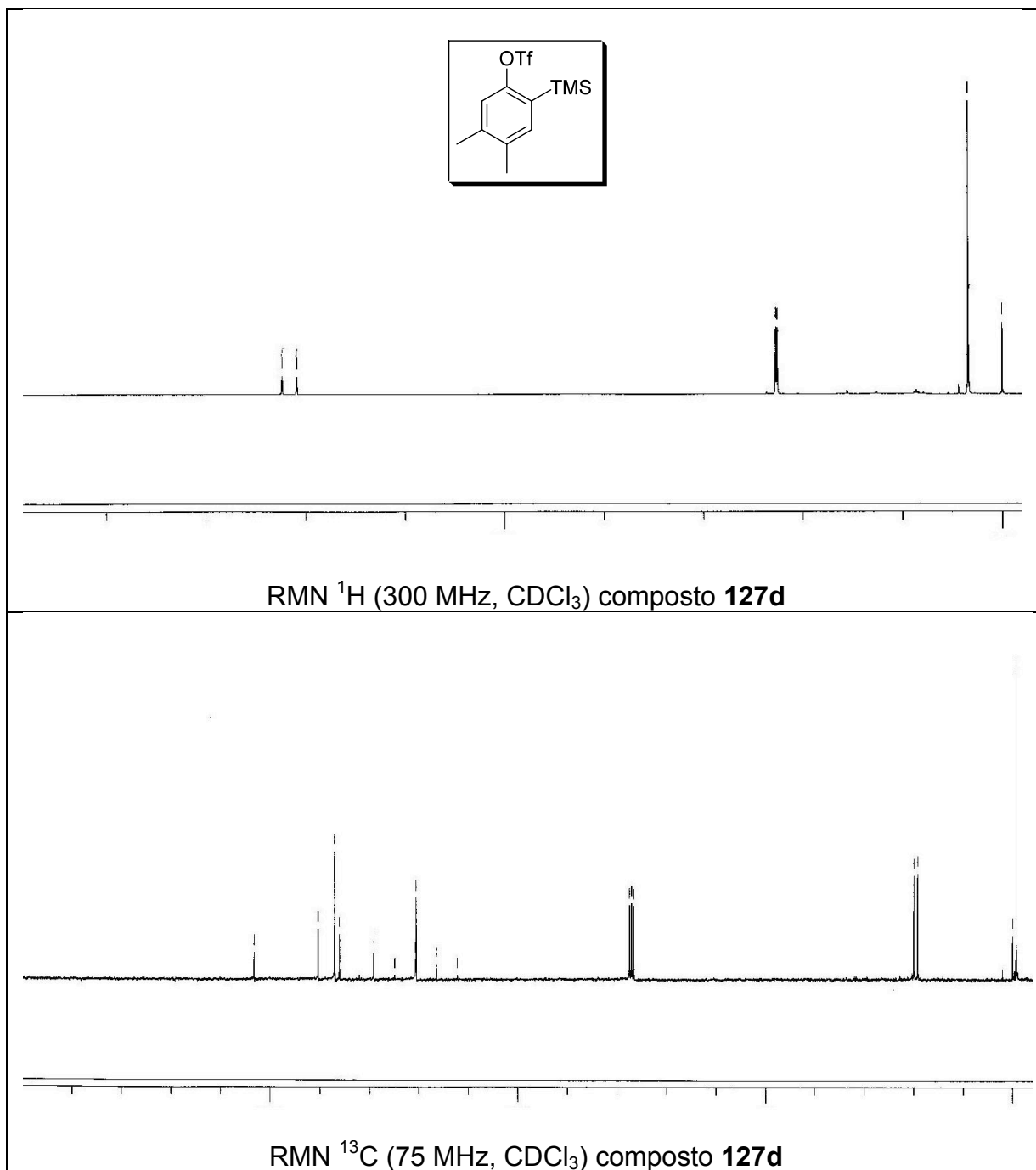


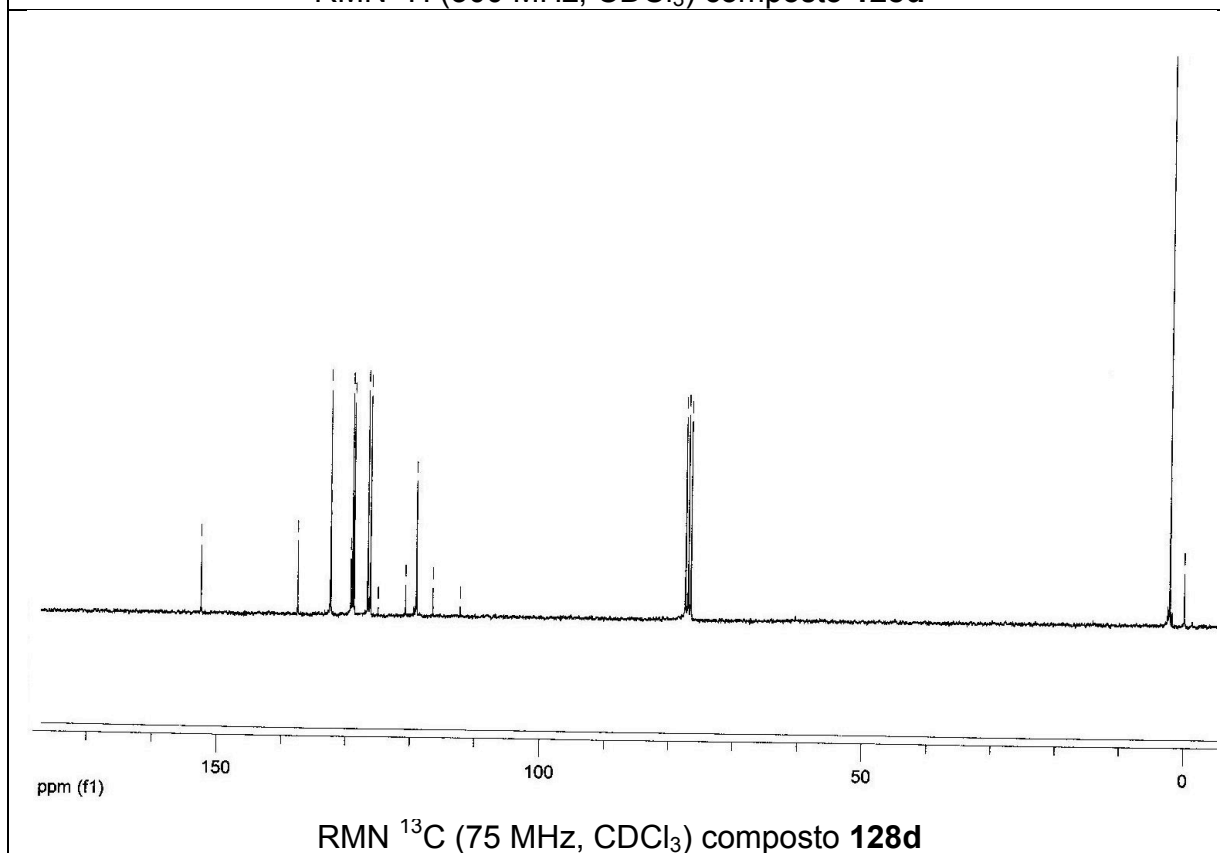
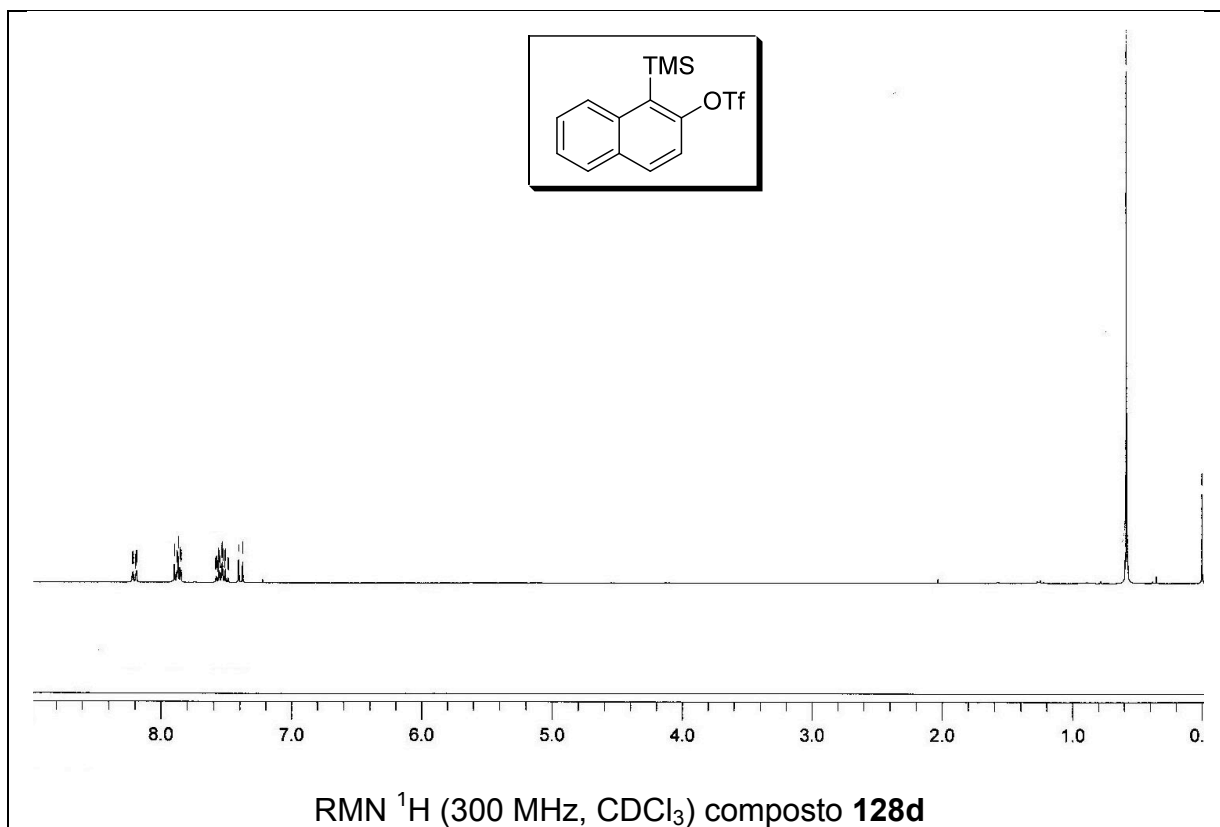


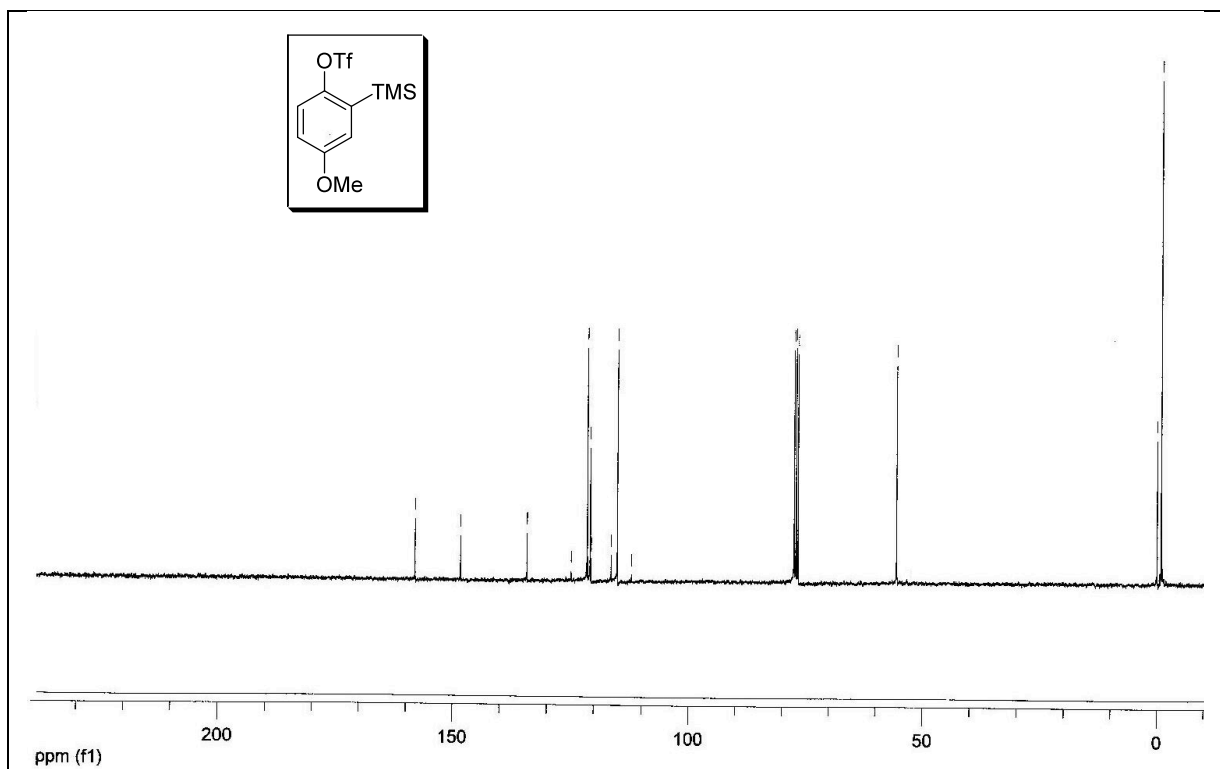
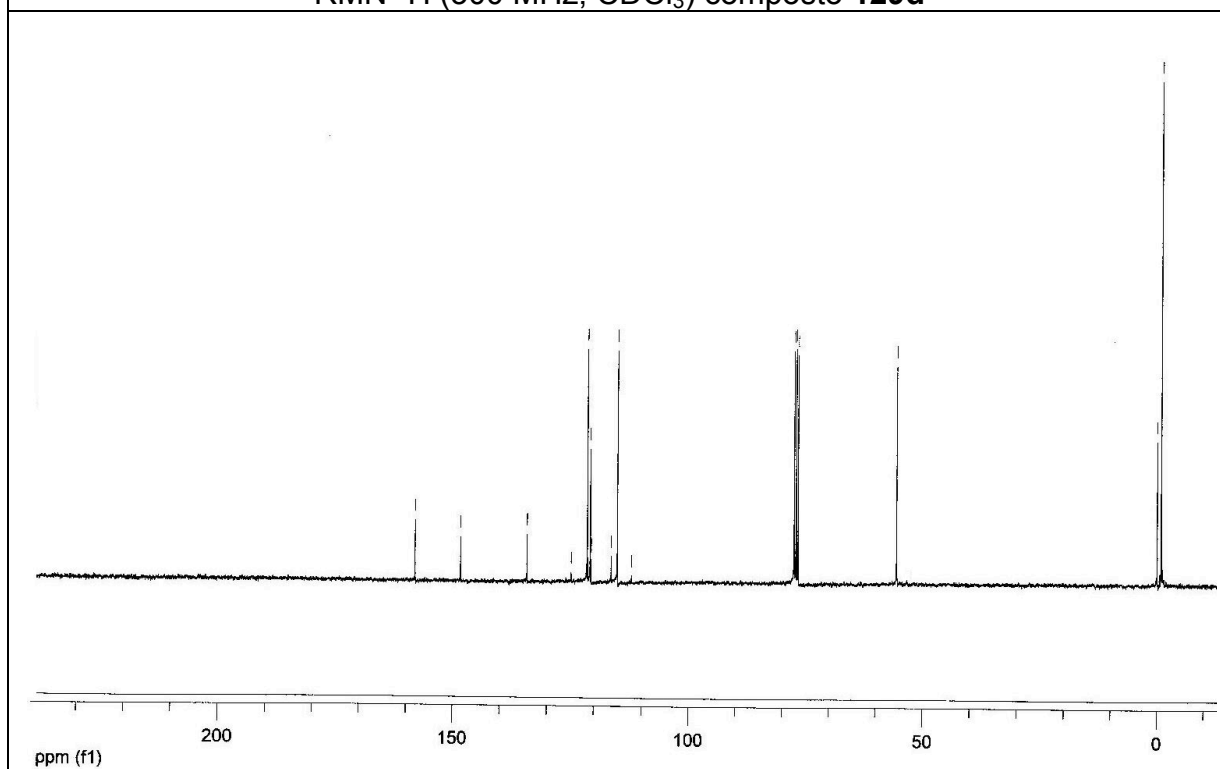


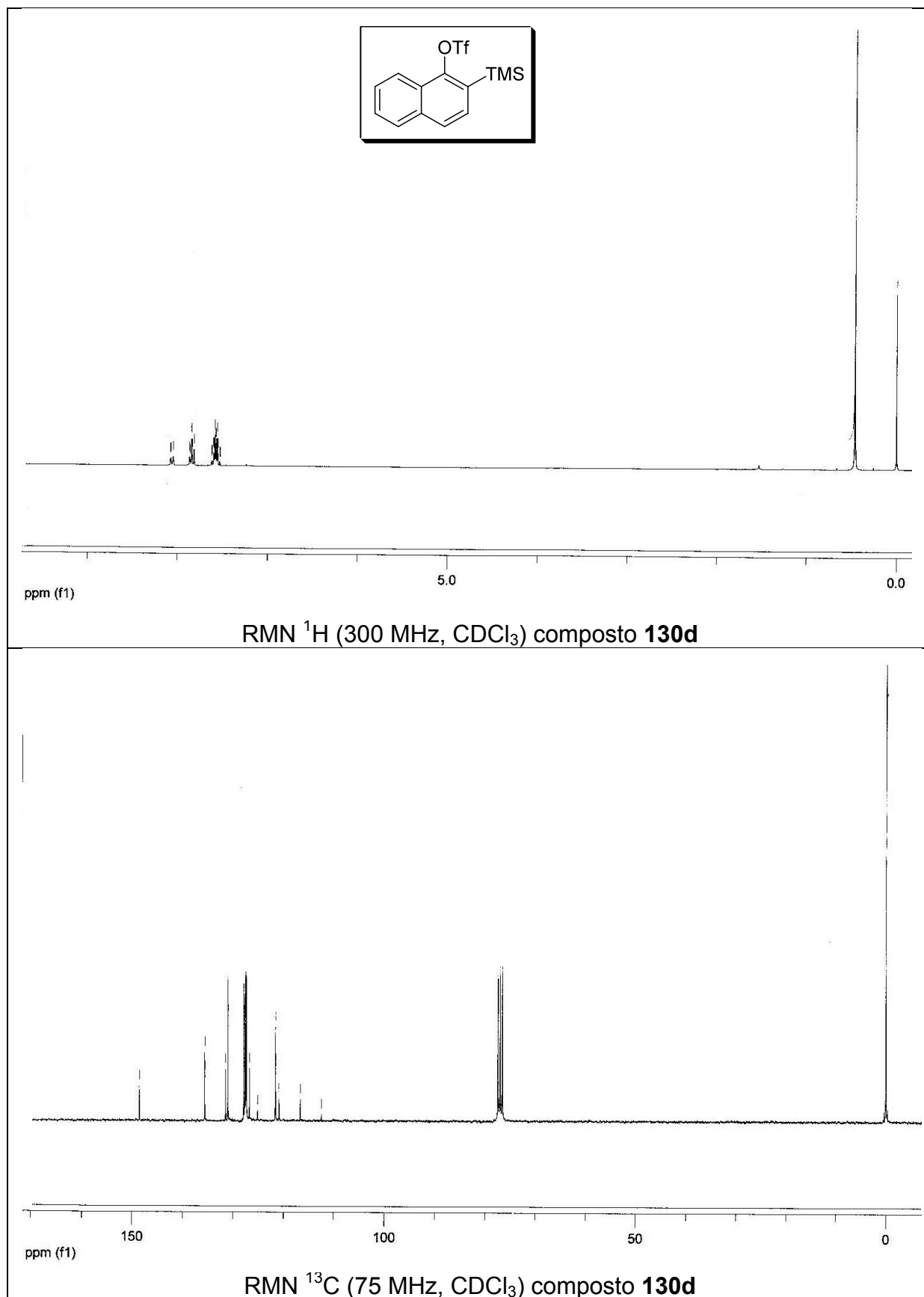
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto **90**RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) composto **90**

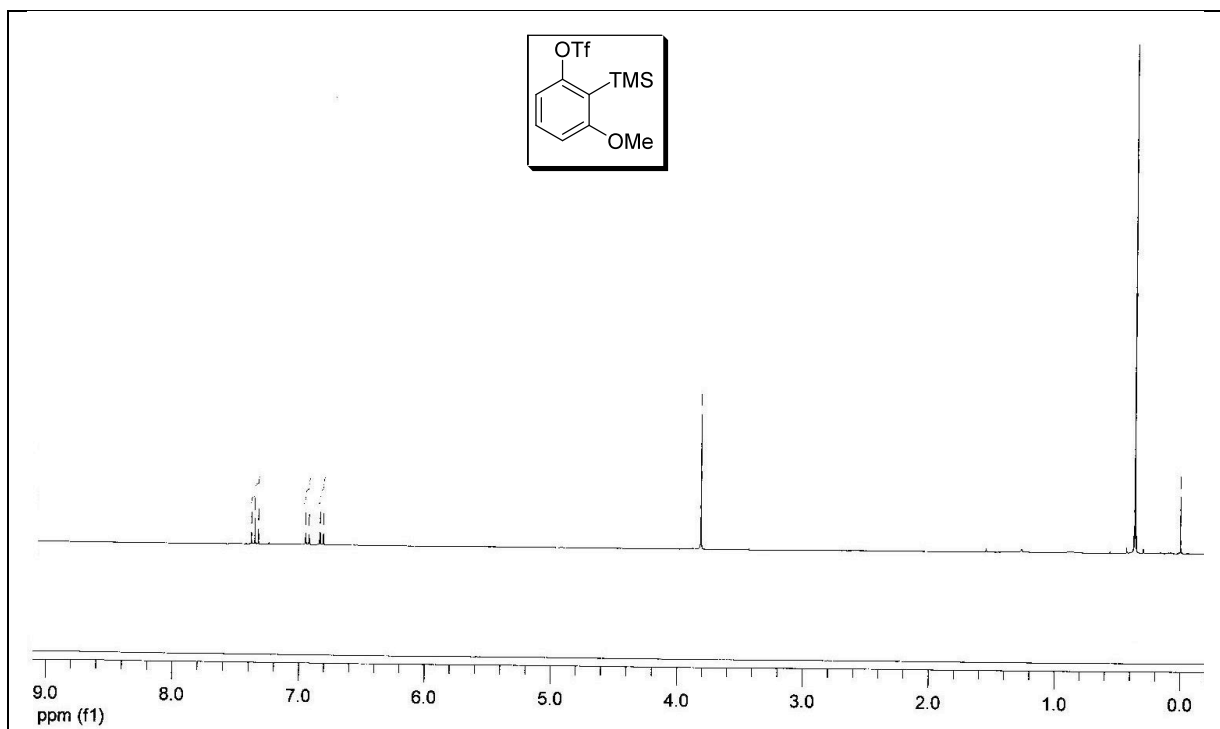
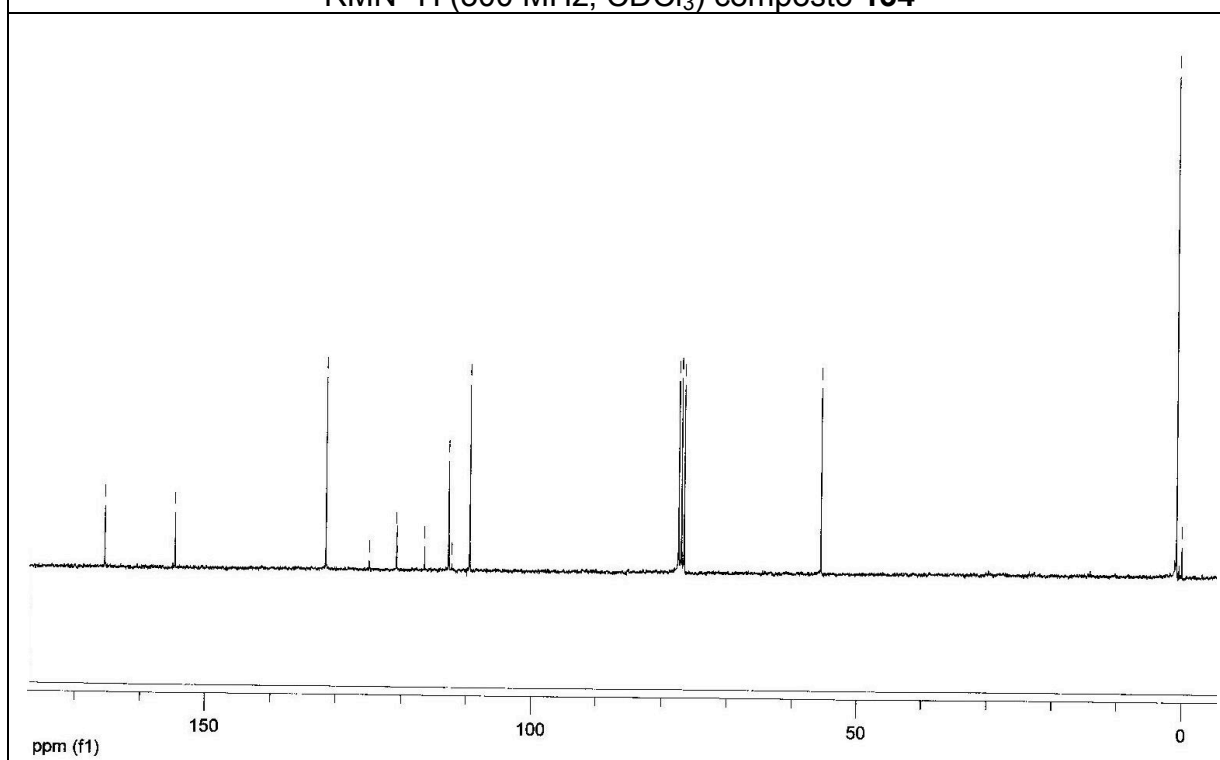
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto **125d**RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) composto **125d**

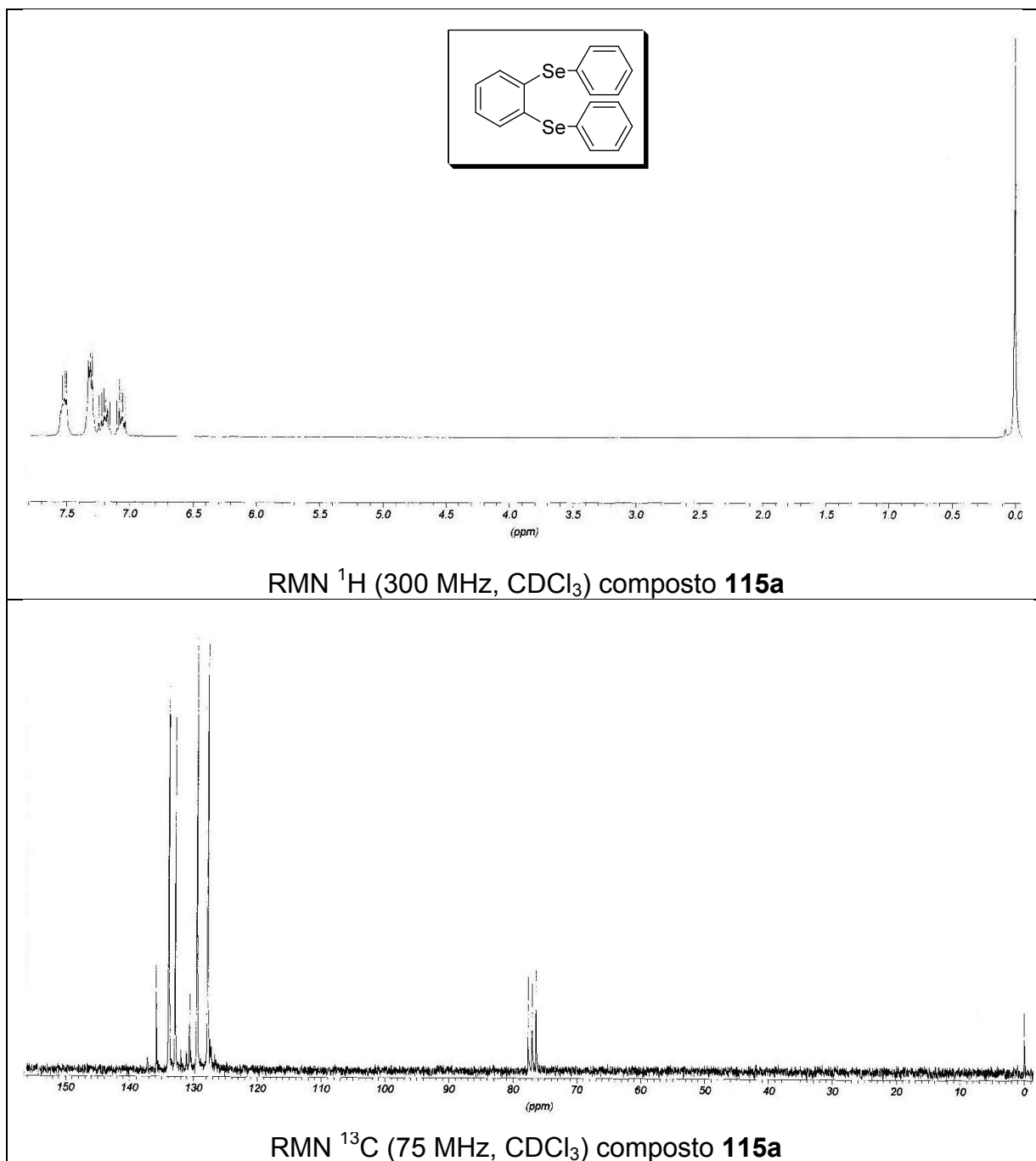


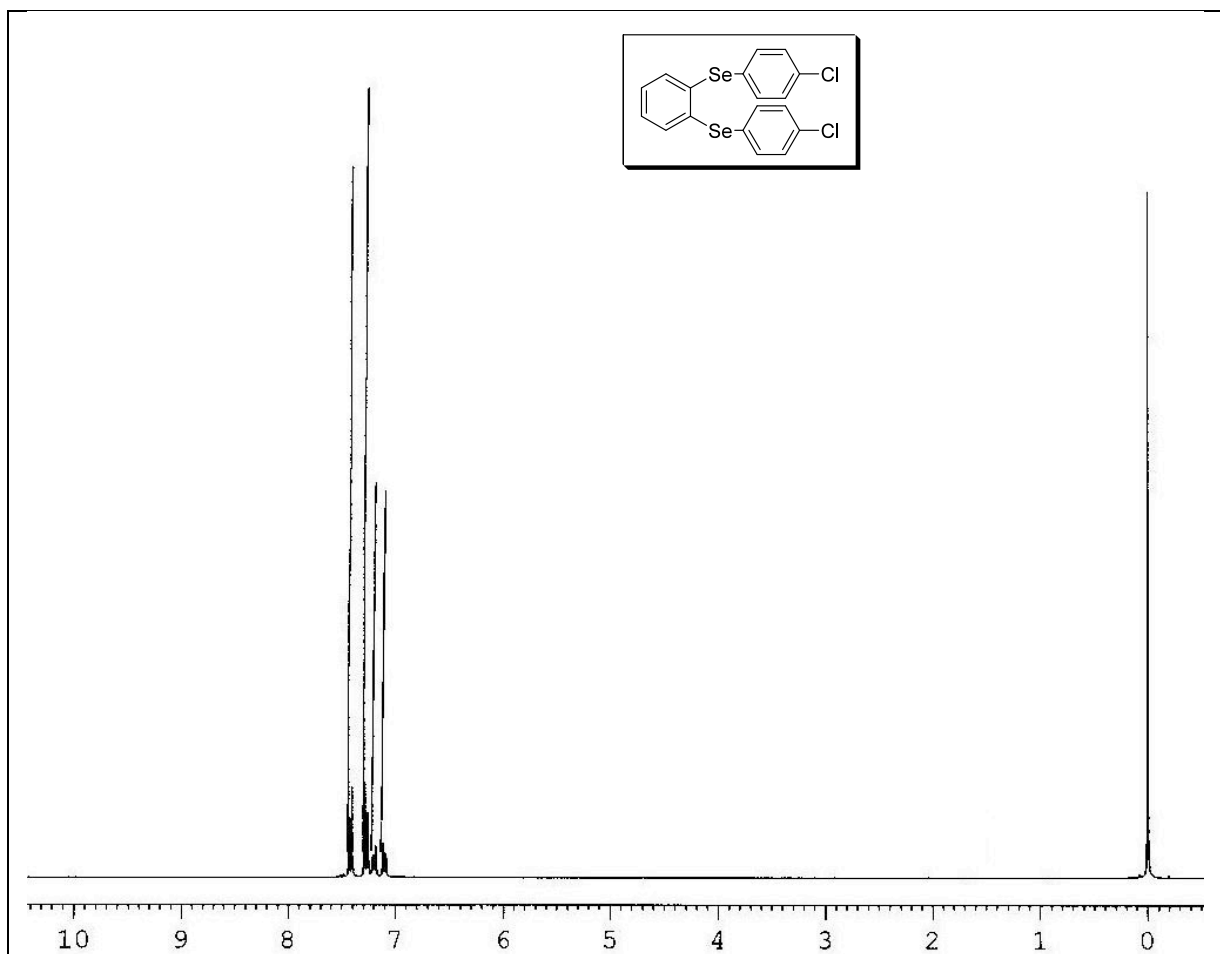
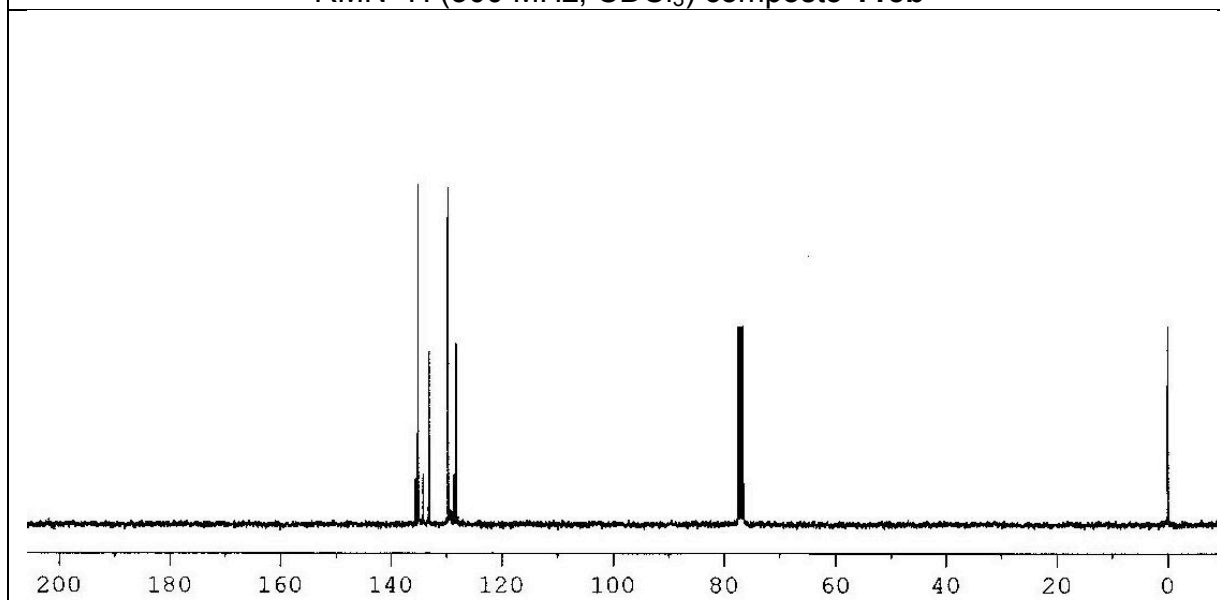


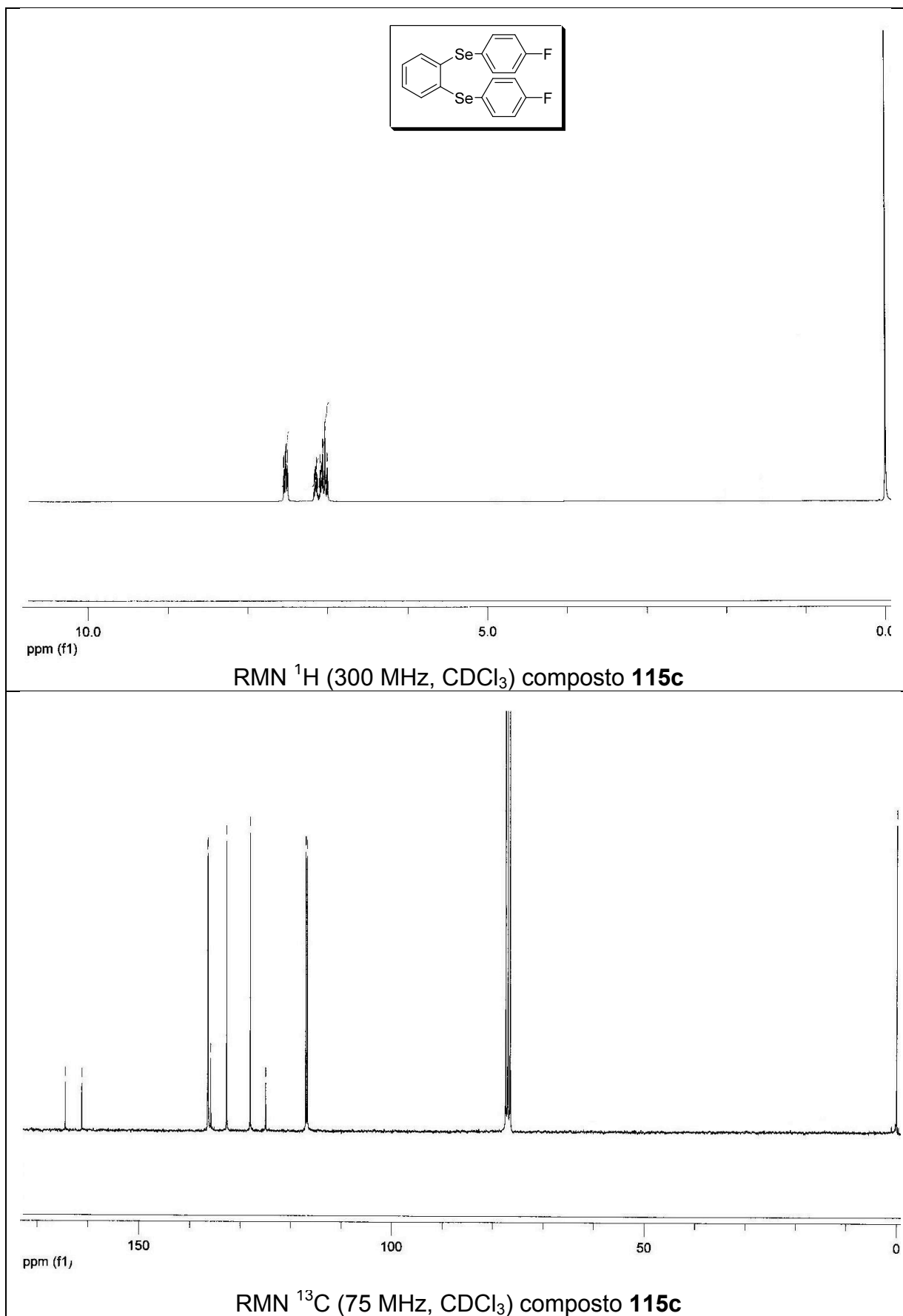
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto **129d**RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) composto **129d**

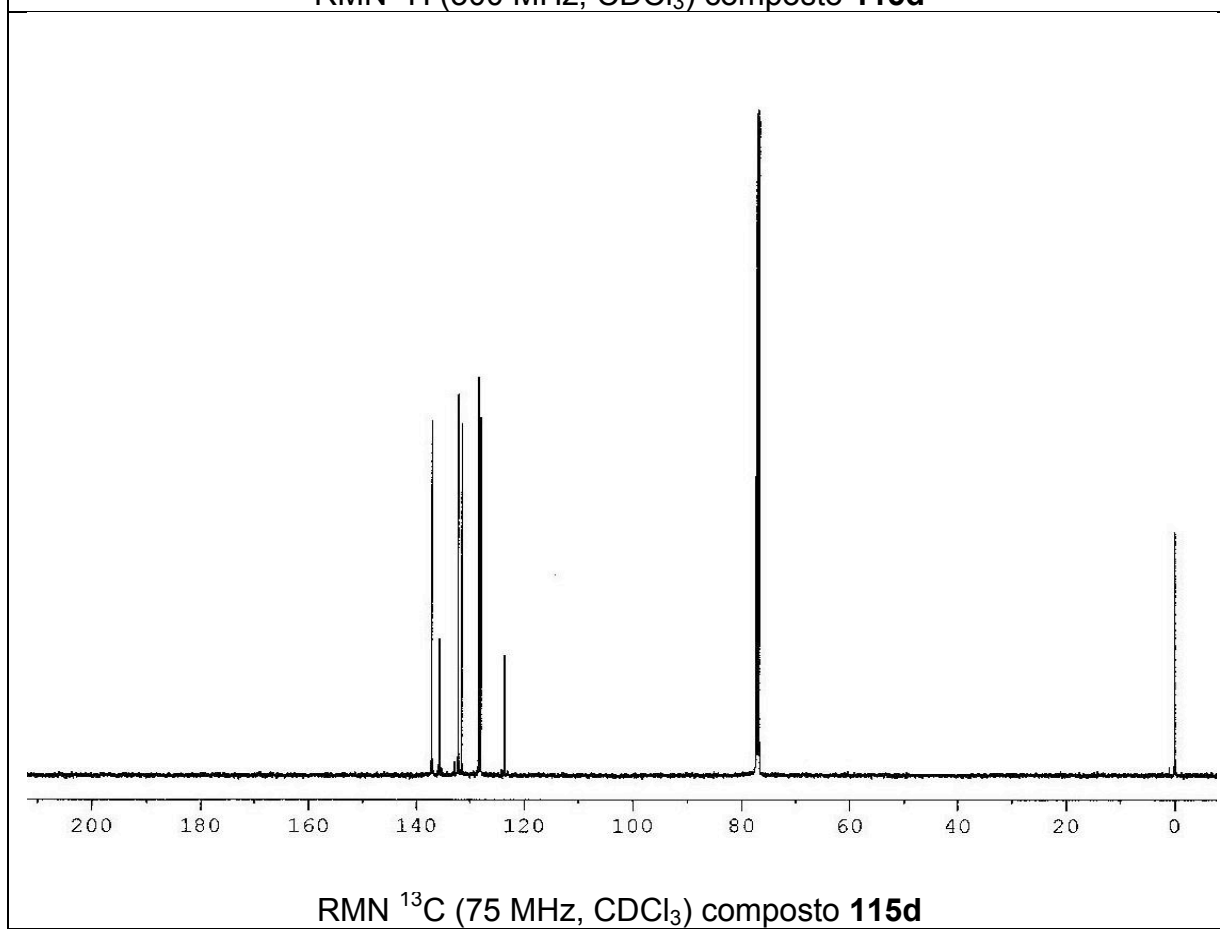
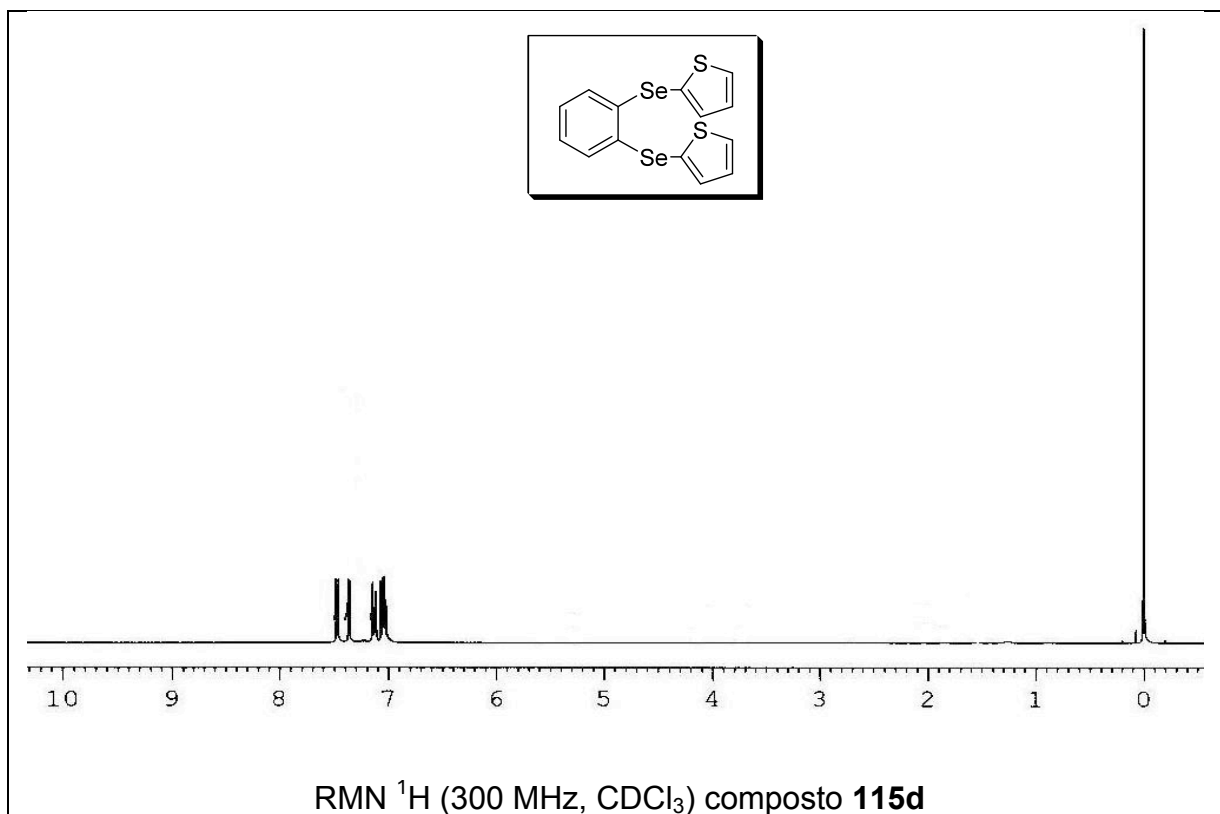


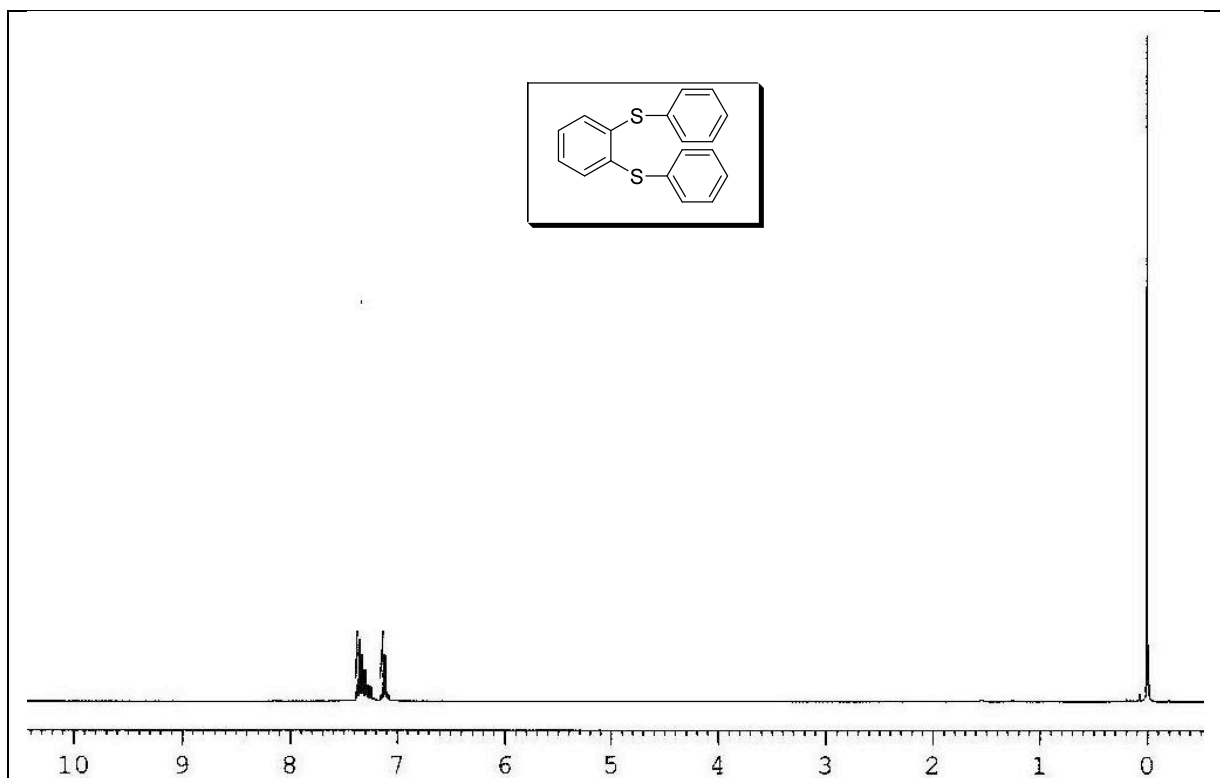
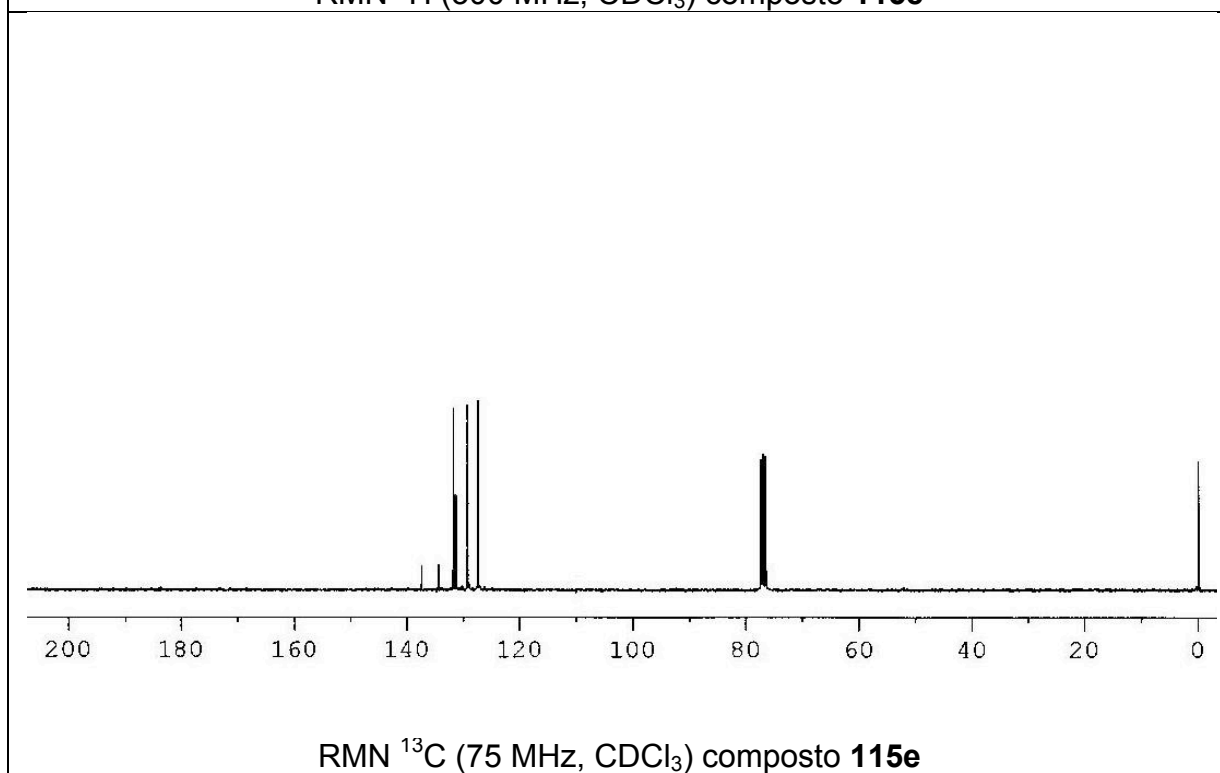
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto **134**RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) composto **134**

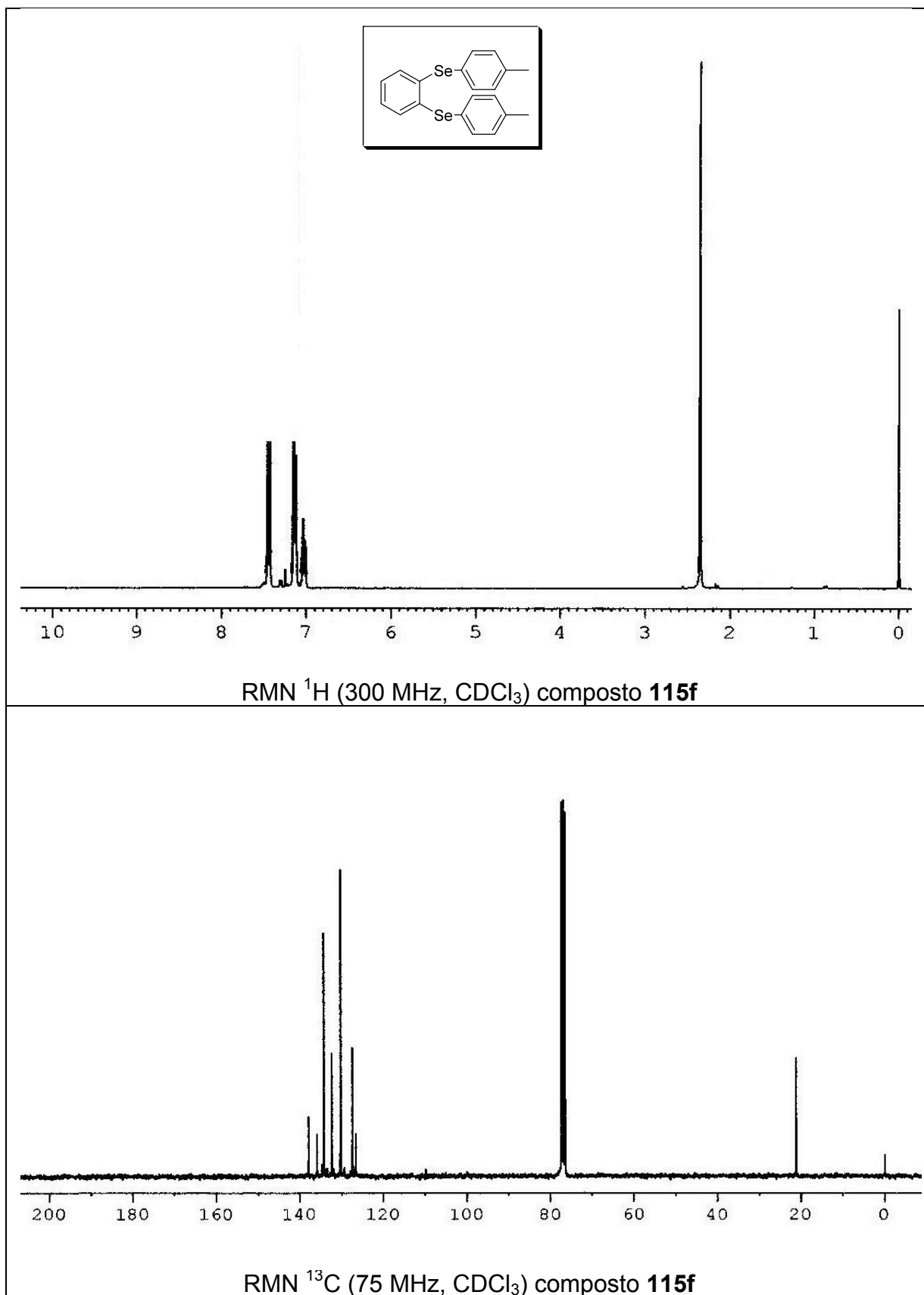


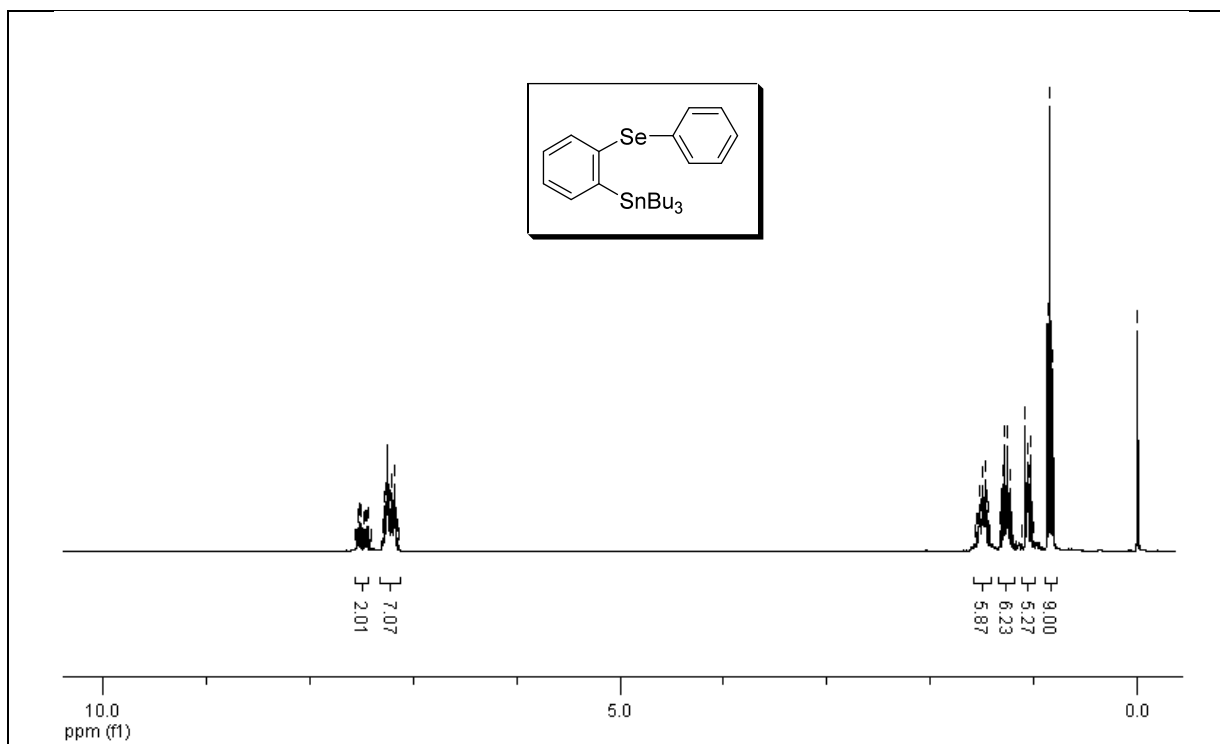
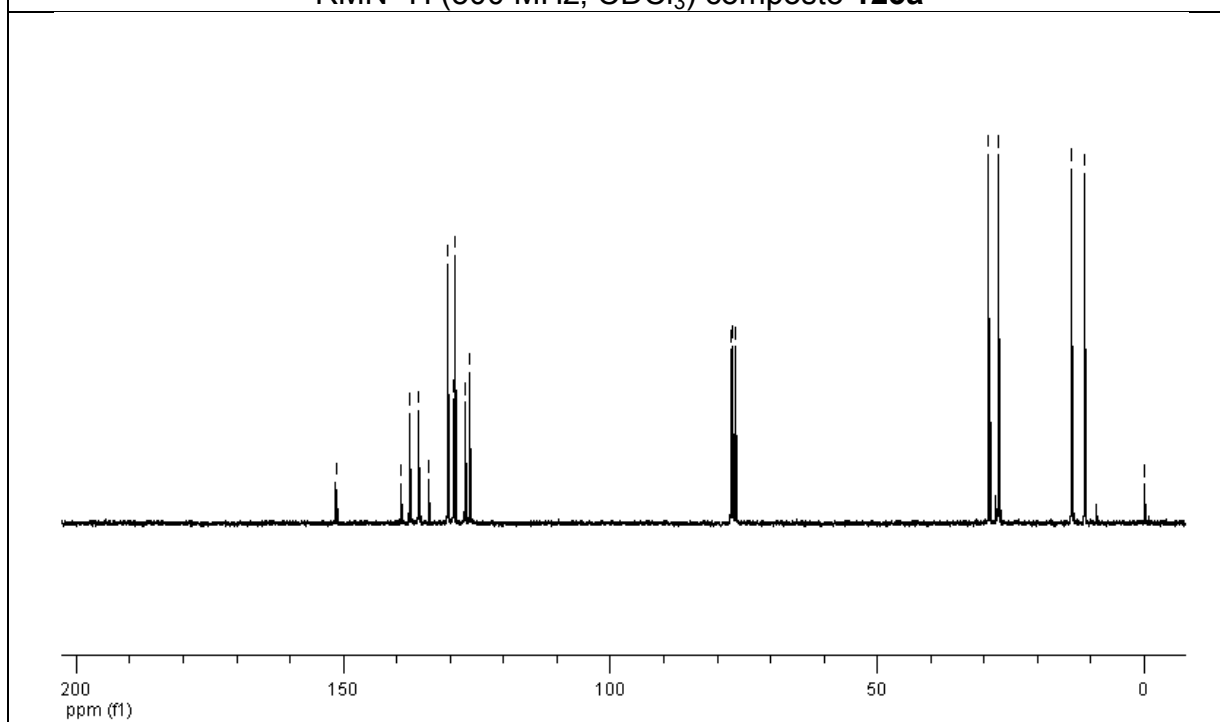
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto **115b**RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) composto **115b**

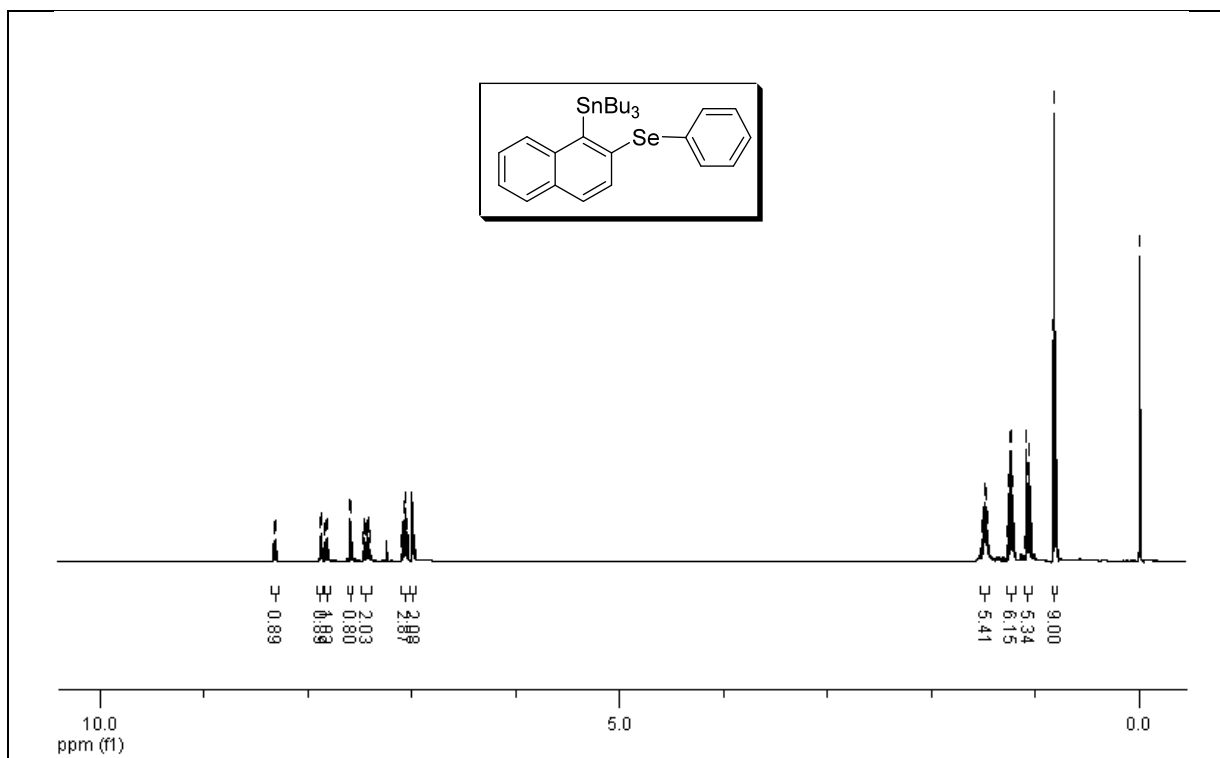
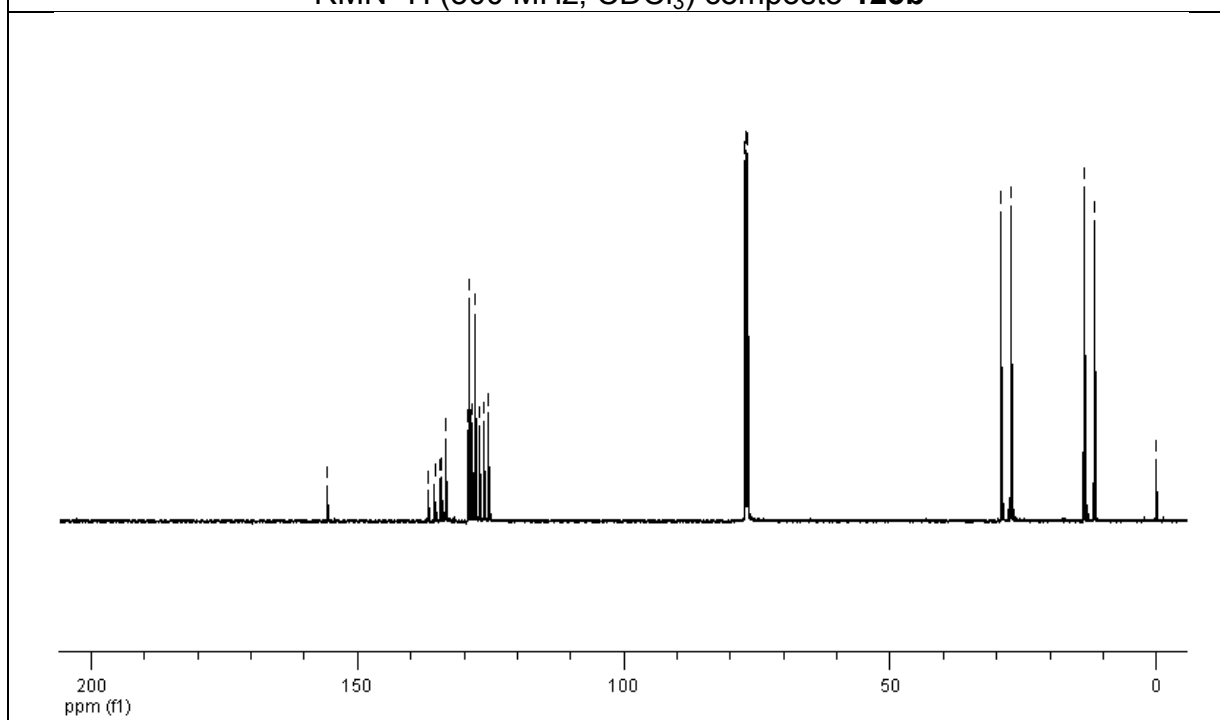


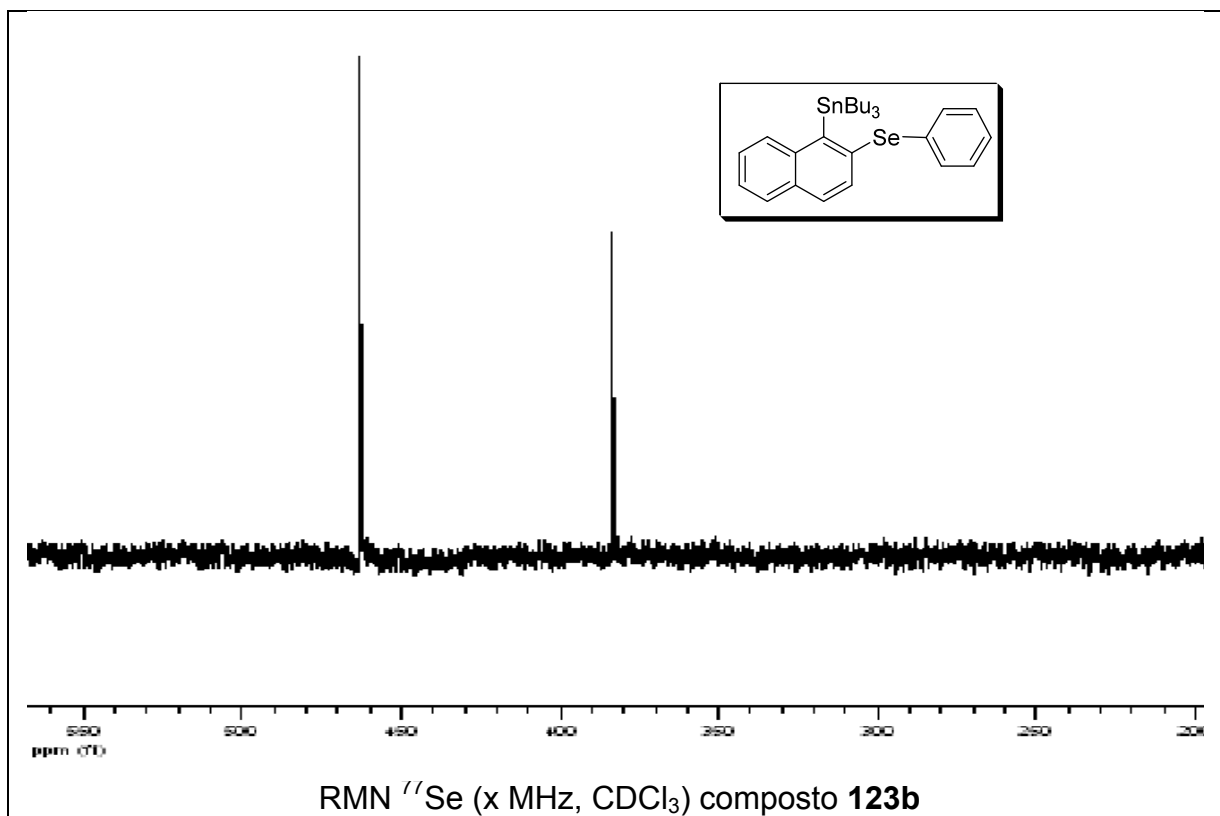


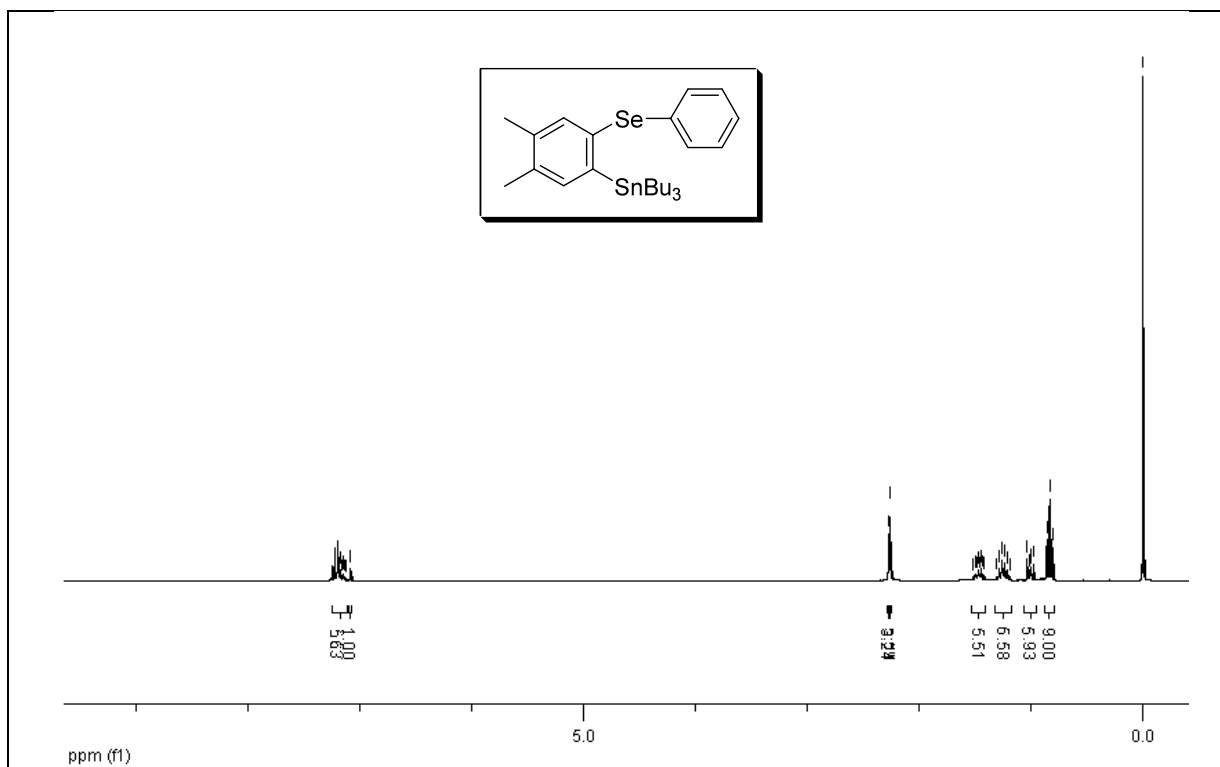
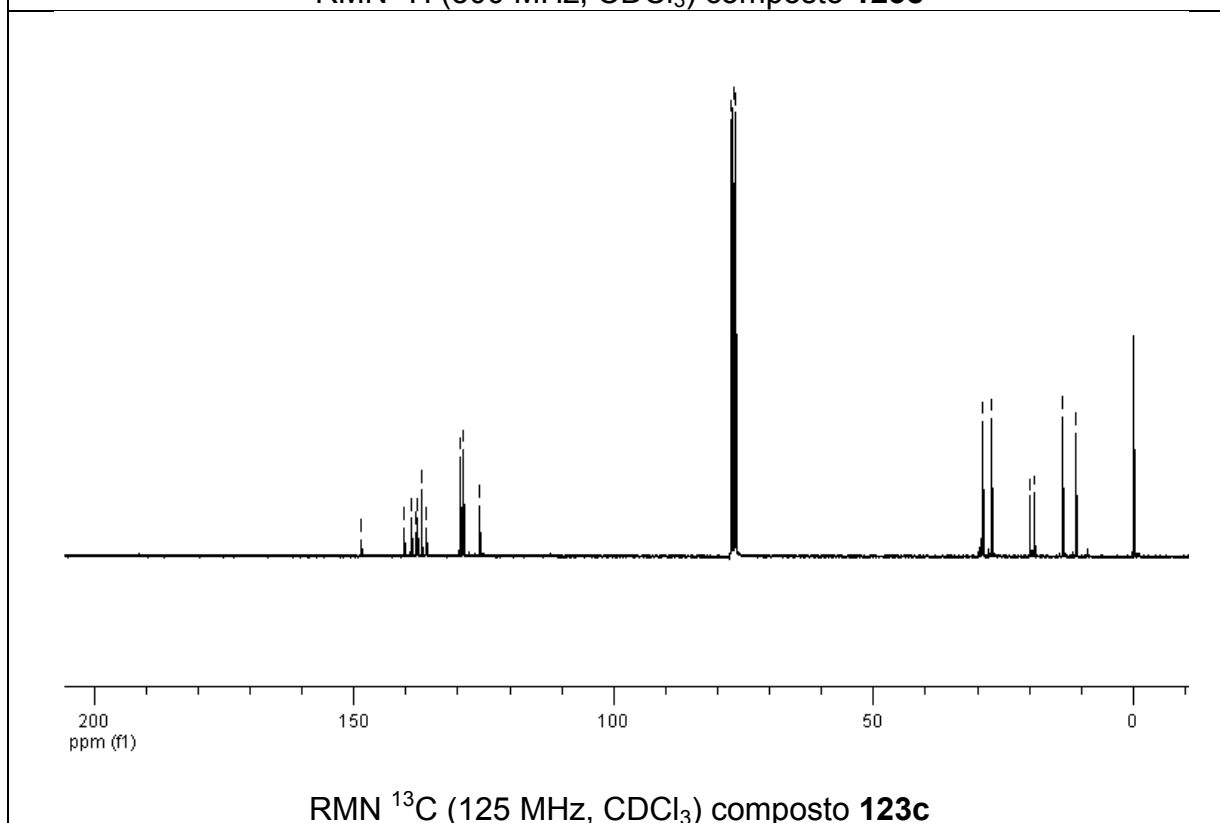
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) composto **115e**RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) composto **115e**



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) composto **123a**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) composto **123a**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) composto **123b**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) composto **123b**



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) composto **123c**RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) composto **123c**

