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

BRUNO ARTUR DE SOUSA

**Selenolatos Metálicos em Reações
Multicomponentes do Tipo Michael-aldol:
Adutos de Morita-Baylis-Hillman e Derivados**

Versão corrigida da Tese defendida

São Paulo

Data do Depósito na SPG:
20/05/2014

BRUNO ARTUR DE SOUSA

**Selenolatos Metálicos em Reações
Multicomponentes do Tipo Michael-aldol:
Adutos de Morita-Baylis-Hillman e Derivados**

*Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Química*

Orientador: Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos

São Paulo
2014

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

S725s Sousa, Bruno Artur de
Selenolatos metálicos em reações multicomponentes do tipo
Michael-aldol : adutos de Morita-Baylis-Hillman e derivados /
Bruno Artur de Sousa. -- São Paulo, 2014.
271p.

Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade de São
Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Santos, Alcindo Aparecido dos

1. Síntese : Química orgânica 2. Compostos organometálicos
3. Calcogênios I. T. II. Santos, Alcindo Aparecido dos, orientador.

547.2 CDD

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

“Selenolatos metálicos em reações multicomponentes do tipo Michael-aldol: adutos de Morita-Baylis-Hillman e derivados”

BRUNO ARTUR DE SOUSA

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências – Programa: Química.

Aprovado (a) por:

Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos
(Orientador e Presidente)

Prof. Dr. Jonas Gruber
IQ - USP

Prof. Dr. Reinaldo Camino Bazito
IQ - USP

Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho
IQ - UNICAMP

Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira
UFPR

SÃO PAULO
11 de abril de 2014

Ao meu amado pai Glebe José de Sousa, que sempre me incentivou e fez de tudo para que eu tivesse a chance de chegar até aqui.

À minha amada companheira, Carolina Policarpo Garcia, que me mostrou valores e o caminho para ser uma boa pessoa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Prof. Alcindo, pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa, pelo crescimento profissional e principalmente pela liberdade de trabalho que sempre me foi confiada. Esse incentivo à criatividade foi fundamental na minha formação profissional. Agradeço pelo apoio, consideração, confiança e respeito. Ao Sr., Prof. Alcindo, desejo muito sucesso. A felicidade há de vir junto.

À Carolina Policarpo Garcia, minha companheira, por ter sempre me motivado e tido paciência comigo ao longo destes anos difíceis. Obrigado por me apoiar sempre.

Ao Prof. Dr. Rogério A. Gariani (Dr. Tico), que me apresentou à síntese orgânica. Obrigado pelo conhecimento, pela companhia, pela experiência compartilhada, pelos poucos erros que cometemos juntos, pelos vários erros que você cometeu sozinho e, acima de tudo, pelo exemplo de dedicação e perseverança que você sempre foi. Felicidades.

Agradeço aos companheiros de laboratório: Márcio, Zeto, M.L., Rafa, Japonês (Leandro), Augusto, Cósmico, Bailarino, Rebeca, Joel, Piovan, George, Marcos, Antônio, Javier, João Petrarca, Evelyn, Henrique, Victor. Obrigado por terem amenizado um período conturbado.

Aos membros das bancas de qualificação e defesa pelo tempo dedicado e por ajudarem a enriquecer este trabalho. Em especial ao Prof. Dr. Fernando Coelho (Unicamp), uma autoridade no assunto, pela grande contribuição no exame de qualificação e pela oportunidade de colaborar com seu grupo.

Aos Professores Dr. Antonio Ferreira-Pereira, Dr. Ataulpa A. C. Braga, Dr. Romulo A. Ando e Dr. Leandro A. Barbosa e pelas produtivas colaborações.

Aos colegas dos laboratórios e aos Profs. Dr. Leandro H. Andrade, Dr. Reinaldo C. Bazito e Dr. Massuo J. Kato, pelas análises.

Aos funcionários das seções de graduação e pós-graduação pelos favores e serviços prestados

Aos funcionários do Almoxarifado, em especial ao David, pelo profissionalismo, coerência e por toda a ajuda.

Às agências de fomento, CNPq, FAPESP e CAPES, pelo suporte financeiro, em especial ao CNPq, pela bolsa de estudos concedida.

Ao Instituto de Química, pelos longos anos de estadia.

Obrigado.

“Do not fear mistakes. There are none.”

Miles Davis

Resumo

Sousa, B. A. **Selenolatos Metálicos em Reações Multicomponentes do Tipo Michael-aldol: Adutos de Morita-Baylis-Hillman e Derivados**. 2014. 271p. Tese - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) consiste em uma poderosa transformação química, podendo levar à formação de importantes blocos de construção em síntese orgânica. No entanto, a reação de MBH apresenta sérias limitações, principalmente no que diz respeito ao tempo reacional, ao uso de aceptores de Michael β -substituídos e à necessidade de eletrófilos secundários extremamente elétron-deficientes.

Dentro desta temática, o presente trabalho investiga uma metodologia tricomponente do tipo Michael-aldol mediada por organocalcogenolatos metálicos, dando origem a adutos de MBH β -organocalcogeno funcionalizados como produto. Nestes estudos foram avaliados diferentes organocalcogenolatos metálicos (S, Se e Te), bem como diferentes aceptores de Michael (eletrófilo primário) e aldeídos (eletrófilo secundário) frente à metodologia. Tal estudo tornou possível a obtenção da ($\pm$)-Acaterina, um produto natural biologicamente ativo, em uma única etapa reacional, sendo a síntese mais curta e de maior rendimento até então relatada.

Além disso, a metodologia tricomponente foi adaptada à adição de um terceiro eletrófilo no meio reacional, tornando possível a obtenção de derivados de adutos de MBH (ésteres, éteres de silício e carbonatos) também de maneira *one-pot* (reação tetra-componente do tipo Michael-aldol-O-funcionalização/eliminação de selenóxido). Investigando possíveis novas aplicações dos derivados de MBH produzidos, foi estudada a enolização de ésteres derivados de adutos de MBH onde se observou comportamento nucleofílico do LDA bem como de outras bases fortes. Utilizando cálculos computacionais baseados em DFT, uma coordenada de reação foi calculada para um dos sistemas nos quais LDA foi empregado e, o resultado teórico obtido está de acordo com os resultados obtidos experimentalmente.

Palavras-chave: Morita-Baylis-Hillman; organometálicos; calcogênios; reações multicomponentes; Michael-aldol.

Abstract

Sousa, B. A. **Metallic Selenolates in Michael-aldol Multicomponent Reactions: Morita-Baylis-Hillman Adducts and Derivatives.** 2014. 271p. PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The Morita-Baylis-Hillman reaction consists on a powerfull chemical transformation, leading to important building blocks in organic synthesis. However, the MBH presents some serious drawbacks, specially in respect to reactional time, the use of β -substituted Michael acceptors and the need for highly electron-deficient secondary electrophiles.

Within this issue, the present work aims the investigation of a tricomponent Michael-aldol reaction mediated by metallic organochalcogenolates, leading to β -organochalcogen functionalized MBH adducts as products.

In these studies the behavior of different metallic organochalcogenolates as well as different Michael acceptors (primary electrophile) and aldehydes (secondary electrophiles) were evaluated towards the methodology. Within this study it was possible to synthesize ($\pm$)-Acaterin, a natural bioactive compound, in a single reactional step, consisting in the shortest and higher yielding protocol related so far.

Moreover, the tricomponent methodology was adapted to the addition of a third electrophile into the reactional media, allowing the preparation of MBH derivatives (esters, silicon ethers and carbonates) also in an one-pot manner (Michael-aldol-O-functionalization/selenoxide elimination four-component reaction). Investigating possible new applications of the produced MBH derivatives, the enolization of MBH esters was studied and a nucleophilic behavior was observed for LDA and for other strong bases. By means of DFT-based computational calculations, a reaction coordinate was calculated for a LDA-based enolization system and the obtained theoretical results are in agreement with the experimentally obtained results.

Keywords: Morita-Baylis-Hillman; organometallics; chalcogens; multi-component reactions; Michael-aldol.

Lista de Abreviaturas e Siglas

(DHQD) ₂ AQN	Hidroquinina antraquinona-1,4-diil diéter
(DHQD) ₂ PYR	Hidroquinidina-2,5-difenil-4,6-pirimidinadiil diéter
[O]	Condição oxidativa genérica	
Ac	Acetil
Ar	Grupo aromático genérico	
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
BINOL	1,1'-Bi-2-naftol
Bn	Benzil
Boc	<i>t</i> -Butilóxicarbonil
Boc ₂ O		
ⁿ Bu ₃ SnCl	Cloro tributilestanana
ⁿ BuLi	<i>n</i> -Butil lítio
^s BuLi	<i>s</i> -Butil lítio
^t BuLi	<i>t</i> -Butil lítio
ⁿ BuS ⁿ Bu	Sulfeto de dibutila
ⁿ BuSe ⁿ Bu	Seleneto de dibutila
ⁿ BuSeH	<i>n</i> -Butanoselenol
ⁿ BuSeLi	<i>n</i> -Butilselenolato de lítio
ⁿ BuSeSe ⁿ Bu	Disseleneto de dibutila
ⁿ BuSH	<i>n</i> -Butanotiol

$n\text{BuSLi}$	<i>n</i> -Butiltiolato de lítio
$n\text{BuSS}n\text{Bu}$	Dissulfeto de dibutila
$n\text{BuTe}n\text{Bu}$	Telureto de dibutila
$n\text{BuTeH}$	<i>n</i> -Butanotelurol
$n\text{BuTeLi}$	<i>n</i> -Butiltelurolato de lítio
$n\text{BuTeTe}n\text{Bu}$	Ditelureto de dibutila
Cat.	Catalisador	
Cbz	Carbobenzilóxi
CbzCl	Cloroformiato de benzila
CCD	Cromatografia em Camada Delgada	
CG	Cromatografia gasosa	
CO ₂ R	Grupo éster genérico	
COR	Grupo carbonil genérico	
crist.	Cristalização	
d	duplete	
d.r.	Diastereomeric ratio (proporção diastereoisomérica)	
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	Duplo duplete	
ddd	Duplo duplo duplete	
ddq	Duplo duplo quarteto	
ΔE	Diferença de energia	
deox.	Deoxigenado	
DEPT-135	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer; Pulso ϕ_3 135 °	
DFT	<i>Density Functional Theory</i>	
DIPA	Diisopropilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	Dimetóxietano
DMF	Dimetilformamida
dq	Duplo quarteto	
dt	Duplo tripleto	

E ⁺	Eletrófilo genérico	
EM-IES	Espectrometria de Massas - Ionização por Electrospray	
EPR	<i>Electron Paramagnetic Resonance</i>	
EWG	<i>Electron Withdrawing Group</i>	
Fmoc	Fluorenilmetilóxicarbonil
hept	Heptila	
Hex	Hexano	
HMPA	Hexametilfosforamida
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital	
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases	
Hz	Hertz	
<i>J</i>	Constante de acoplamento (¹ <i>J</i>)	
k _D	Constante de velocidade para a reação envolvendo o átomo de deutério.	
k _H	Constante de velocidade para a reação envolvendo o átomo de hidrogênio.	
KIE	Knetic Isotope Effect	
LDA	Lithium diisopropylamide
LUMO	Lowest Unnoccupied Molecular Orbital	
<i>m</i>	Meta (posição relativa de substituinte em sistema aromático)	
m/z	Relação carga/massa	
MBH	Morita-Baylis-Hillman	
MCR	Multicomponent Reaction	
MeCN	Acetonitrila
MeLi	Metil lítio	Me-Li
MVK	Methyl Vinyl Ketone
NOE-DIFF	Nuclear Overhauser Effect Difference	
NR ₃	Amina terciária genérica	
Nu	Nucleófilo genérico	
<i>o</i>	Orto (posição relativa de substituinte em sistema aromático)	
OMs	Metanosulfonato
OTs	<i>p</i> -Toluenosulfonato

<i>p</i>	Para (posição relativa de substituinte em sistema aromático)	
Ph	Fenil
Ph ₃ SnCl	Cloro trifenilestatanana
PhCHO	Benzaldeído
PhMgBr	Brometo de fenilmagnésio
PhMgCl	Cloreto de fenilmagnésio
PhSeH	Benzenoselenol (selenofenol)
PhSeMgCl	Cloreto de benzenoselenolato de magnésio
PhSeNa	Benzenoselenolato de sódio
PhSePh	Seleneto de difenila
PhSeSePh	Disseleneto de difenila
PhSH	Benzenotiol
PhSMgCl	Cloreto de benzenotiolato de magnésio
PhSPh	Sulfeto de difenila
PhSSPh	Dissulfeto de difenila
PhTeH	Benzenotelurol
PhTeMgCl	Cloreto de benzenotelurolato de magnésio
PhTePh	Telureto de difenila

PhTeTePh	Ditelureto de difenila
pK_a	$-\text{Log}k_a$	
pm	Picometro	
PMB	<i>p</i> -metóxibenzil
PPh ₃	Trifenilfosfina
ppm	partes por milhão	
PR ₃	Fosfina terciária genérica	
q	Quarteto	
qd	Qudruplo dupleto	
qui	Quinteto	
R3C	Reação tricomponente	
RCOCl	Cloreto de acila genérico	
RLi	Reagente organolítio genérico	
RMgX	Reagente de Grignard genérico	
RMN	Ressonância Magnética Nuclear	
RSeLi	Organoselenolato de lítio genérico	
RSeM	Organoselenolato metálico genérico	
RSeMgBr	Organoselenolato de brometo de magnésio genérico	
RSeMgX	Organoselenolato de magnésio genérico	
RSeR'	Organoseleneto assimétrico genérico	
RSeSeR'	Organodisseleto assimétrico genérico	
RSLi	Organotiolato de lítio genérico	
RSM	Organotiolato metálico genérico	
RSMgBr	Organotiolato de brometo de magnésio genérico	
RTeLi	Organotelurolato de lítio genérico	
RTeM	Organotelurolato metálico genérico	
RTeMgBr	Organotelurolato de brometo de magnésio genérico	
RYM	Organocalcogenolato metálico genérico	
RYR	Organocalcogeneto simétrico genérico	
RYR	Organodicalcogeneto simétrico genérico	
s	Simpleto	
sat.	Saturada	
sext	Sexteto	
SiR ₃	Grupo trialquil silila genérico	
S _N 2	Substituição Nucleofílica Bimolecular	
<i>t</i>	Tripleto	

t.a.	Temperatura ambiente	
TBS	<i>t</i> -Butildimetilsilil
TBSCl	Cloreto de <i>t</i> -Butildimetilsilila
temp.	Temperatura	
Tf ₂ N ⁻	Bis{(trifluorometil)sulfonil}imida
THF	Tetrahidrofurano
TMA	Trimetilamina
TMS	Trimetilsilil
TMSCl	Cloreto de trimetilsilila
TMSI	Iodeto de trimetilsilila
Y ⁰	Calcogênio elementar genérico	
μm	micrometro	

Lista de Figuras

Figura 1. <i>Classes e exemplos de catalisadores empregados na reação de MBH.</i> ..	26
Figura 2. <i>Possíveis transformações de adutos de MBH.</i>	32
Figura 3. <i>Diagramas de energia ilustrativos para interações entre ácidos e bases de Lewis de acordo com o a teoria HSAB de Pearson.</i>	40
Figura 4. <i>A Grande Mina de Cobre, em Falun, Suécia.</i>	45
Figura 5. <i>Tendências observadas no grupo dos calcogênios.</i>	46
Figura 6. <i>Espectros de ^1H-RMN (200 MHz, CDCl_3) (A) e ^{13}C-RMN (50 MHz, CDCl_3) (B) do composto 62.</i>	63
Figura 7. <i>Acoplamentos esperados para os diastereoisômeros do composto 62 (e adutos de MBH b-organocalcogeno funcionalizados em geral).</i>	63
Figura 8. <i>Modelos computacionais de mapas de potencial eletrostático (A), orbitais de fronteira (LUMO) (B) para os compostos 94 e 98 modelo molecular (ball and stick) (C) do composto 94.</i>	75
Figura 9. <i>Espectros de ^1H-RMN (300 MHz, CDCl_3) (A) e ^{13}C-RMN e DEPT-135 (75 MHz, CDCl_3) (B) e ^{77}Se-RMN (57 MHz, CDCl_3) (C) do composto 109.</i>	81
Figura 10.. <i>Principais interações observadas no experimento de NOE-DIFF para os compostos 104 e 106.</i>	84
Figura 11. <i>Separação cromatográfica dos diastereoisômeros da Acaterina.</i>	93
Figura 12. <i>Espectros de ^1H-RMN (500 MHz, CDCl_3) (A) e ^{13}C-RMN (125 MHz, CDCl_3) (B) da mistura composta pela (-)-Acaterina e seu enantiômero, a Pseudo-Acaterina 2.</i>	95
Figura 13. <i>Espectros de ^1H-RMN (300 MHz, CDCl_3) (A) e ^{77}Se-RMN (57 MHz, CDCl_3) (B) do composto 160.</i>	102
Figura 14. <i>Cromatograma e espectro de massas (EM-IES) para o composto 161.</i>	104
Figura 15. <i>Espectros de ^1H-RMN (200 MHz, CDCl_3) (A) e ^{13}C-RMN (50 MHz, CDCl_3) (B) do composto 161.</i>	106
Figura 16. <i>Espectros de ^1H-RMN (500 MHz, CDCl_3) (A) e ^{13}C-RMN (75 MHz, CDCl_3) (B) do composto 161.</i>	110
Figura 17. <i>Espectros de ^1H-RMN (200 MHz, CDCl_3) (A) NOE-DIFF (B) ^{13}C-RMN (50 MHz, CDCl_3) (C) e ^{77}Se-RMN (38 MHz, CDCl_3) (D) do composto 180.</i>	117
Figura 18. <i>Espectros de ^1H-RMN (200 MHz, CDCl_3) (A), ^{13}C-RMN (50 MHz, CDCl_3) e DEPT-135 (B) do composto 198.</i>	124

Figura 19. <i>Caminhos de reação estudados para o sistema LDA/161.</i>	131
---	-----

Lista de Tabelas

Tabela I. <i>Geração e de calcogenolatos de lítio a partir de calcogênios em diferentes tamanhos de partículas.</i>	55
Tabela II. <i>Geração de calcogenolatos de magnésio a partir de calcogênios em diferentes tamanhos de partículas.</i>	57
Tabela III. <i>Avaliação de diferentes aldeídos e calcogenolatos de lítio em reações tricomponentes do tipo Michael-aldol.</i>	60
Tabela IV. <i>Otimização da etapa de eliminação de selenóxido.</i>	65
Tabela V. <i>Avaliação de diferentes aldeídos na preparação de adutos de MBH através da reação tricomponente do tipo Michael-aldol/eliminação de selenóxido.</i>	68
Tabela VI. <i>Avaliação de diferentes aceptores de Michael na preparação de adutos de MBH β-organocalcogeno funcionalizados através da reação tricomponente do tipo Michael-aldol.</i>	78
Tabela VII. <i>Exemplos de b-hidróxibutenolidas preparadas através da reação tricomponente do tipo Michael-aldol.</i>	92
Tabela VIII. <i>Diferentes exemplos de ésteres de MBH preparados através do protocolo tetracomponente Michael-aldol-O-acilação/eliminação de selenóxido.</i>	108
Tabela IX. <i>Diferentes exemplos de derivados de MBH preparados através do protocolo tetracomponente Michael-aldol-O-acilação/eliminação de selenóxido.</i>	114
Tabela X. <i>Tentativas de enolização do éster 171 por meio do uso de diferentes bases fortes.</i>	127

Sumário

Capítulo I - A Reação de Morita-Baylis-Hillman e Reações Tricomponentes do Tipo Michael-aldol: Adutos de Morita-Baylis-Hillman β-Organocalcogeno Funcionalizados	20
1.1. Introdução	21
1.1.1. A Reação de Morita-Baylis-Hillman	21
1.1.2. Reações Multicomponentes do Tipo Michael-aldol	35
1.1.3. A Química de Compostos Orgânicos de Selênio.....	45
1.2. Objetivos	52
1.3. Resultados e Discussão	53
1.3.1. Reações Tricomponentes do Tipo Michael-Aldol	53
1.3.2. Reações Tetracomponentes do Tipo Michael-Aldol-O-Acilação	96
1.4. Conclusões	133
1.5. Perspectivas.....	136
Capítulo II - Informações Experimentais	139
2.1. Materiais e Métodos	140
2.2. Procedimentos Gerais.....	141
2.2.1. Procedimento geral para a reação de hidrocalcogenação	141
2.2.2. Procedimento geral para a preparação de adutos de MBH β -organocalcogeno funcionalizados (Michael-aldol, Tabelas III e VI).....	144
2.2.3. Procedimento geral para a preparação de adutos de MBH (Michael-aldol/eliminação de selenóxido)	154
2.2.4. Procedimento geral para a preparação de β -hidróxibutenolidas (Michael-aldol/eliminação de selenóxido).....	160
2.2.5. Procedimento geral para a preparação de derivados de adutos de MBH β -organocalcogeno funcionalizados (Michael-aldol-O-funcionalização)	163
2.2.6. Procedimento geral para a preparação de derivados de adutos de MBH (Michael-aldol-O-funcionalização/eliminação de selenóxido).....	165
2.2.7. Adição conjugada de LDA a derivados de adutos de MBH.....	174
2.3. Espectros de Ressonância Magnética Nuclear	175
REFERÊNCIAS.....	261
SÚMULA CURRICULAR	270

O presente trabalho foi desenvolvido pelo doutorando Bruno Artur de Sousa, sob orientação do Prof. Dr. Alcindo A. Dos Santos. Os experimentos aqui contidos foram realizados no Laboratório de Organocatálise e Síntese Orgânica (LocSín) do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

Capítulo I

A Reação de Morita-Baylis-Hillman e Reações Tricomponentes do Tipo Michael-aldol: Adutos de Morita-Baylis-Hillman β -Organocalcogeno Funcionalizados

1.1. Introdução

1.1.1. A Reação de Morita-Baylis-Hillman

Em 1968, o pesquisador japonês Ken-ichi Morita foi o responsável por relatar pela primeira vez uma reação organocatalisada entre um aceptor de Michael (acrilato de etila) e um composto carbonílico (acetaldeído), levando ao correspondente produto aldólico. Para tal, foi demonstrada a utilidade de diversas fosfinas como catalisadores.¹ Concomitantemente, em 1972 o inglês Anthony B. Baylis juntamente com o alemão Melville E. D. Hillman demonstraram a mesma transformação química relatada anteriormente por Morita, no entanto, utilizando aminas terciárias como catalisadores² (**Esquema 1**).

Esquema 1

Devido ao fato de que as aminas terciárias utilizadas por Baylis e Hillman são mais acessíveis do ponto de vista econômico e menos tóxicas, a versão desenvolvida por estes se tornou mais popular ao longo dos anos. Desta forma, a reação passou a ser conhecida por reação de Baylis-Hillman, omitindo o nome de um dos criadores.³

¹ Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1968**, *41*, 2815.

² Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, 1972, *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34147.

³ Kurti, L. Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* **2005**, Elsevier Academic Press: San Diego; pp. 48, 49.

A primeira proposta mecanística para a reação de MBH foi apresentada por Hoffman⁴ em 1983, posteriormente refinada por estudos cinéticos de Hill e Isaacs⁵ e outros pesquisadores.^{6,7} Nesta abordagem, a reação de MBH foi admitida como uma adição de Michael do catalisador (**1**) à olefina ativada (**2**), seguida de uma adição aldólica do aza-enolato zwitteriônico (**3**) ao eletrófilo secundário da reação, um composto carbonílico (**4**). A partir do intermediário zwitteriônico **5**, uma transferência de próton intramolecular daria origem ao aduto **6**, que via eliminação E2 ou E1cb na presença de uma base de Lewis leva ao aduto de MBH **7**, conforme mostrado no **Esquema 2** a seguir.

Esquema 2

Devido ao baixo efeito isotópico cinético ($KIE = 1,03 \pm 0,1$, usando acrilonitrila comoceptor de Michael) medido por Hill e Isaacs e ao aumento do momento de dipolo do meio devido à separação de cargas, a etapa de adição aldólica foi considerada a etapa limitante da reação de MBH.

⁴ Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 795.

⁵ Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285.

⁶ Kaye, P. T.; Bode, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5611.

⁷ Fort, Y.; Berthe, M.-C.; Caube`re, P. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6371.

Por muitos anos, a proposta apresentada no **Esquema 2** foi a mais aceita para o mecanismo da reação de MBH.

No entanto, apesar de coerente, a proposta de Hoffman/Hill e Isaacs não contempla aspectos importantes que explicam certas particularidades experimentais.

Recentemente, McQuade^{8,9} e Aggarwal¹⁰ reavaliaram o mecanismo da reação de MBH, em particular, a etapa de transferência de próton, com base em estudos cinéticos e teóricos. De acordo com McQuade e colaboradores, a reação de MBH é de segunda ordem em relação ao aldeído (dependência quadrática) e apresenta efeito isotópico cinético¹¹ ($KIE = \frac{k_H}{k_D}$) de $5,2 \pm 0,6$ em DMSO. Além disso, independente do solvente (DMF, MeCN, THF, CHCl₃), o valor de *KIE* encontrado foi superior a 2 em todos os casos, o que indica significativa dependência da etapa de abstração de próton na velocidade da reação.

Baseado nestas novas informações, McQuade propôs uma nova visão mecanística da etapa de transferência de próton da reação de MBH, sugerindo que esta seria a etapa determinante da velocidade da reação. De acordo com McQuade, a transferência de próton se daria através de um estado de transição de seis membros (**9**), formado a partir da adição de uma segunda molécula de aldeído ao intermediário zwitteriônico **8**, dando origem ao aduto **10**. Este, por sua vez, elimina

⁸ Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 147.

⁹ Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3980.

¹⁰ Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 1706.

¹¹ Efeito isotópico cinético é a razão entre as constantes de velocidade de duas moléculas isotopicamente distintas em uma reação química. O efeito isotópico cinético (*KIE*, onde *KIE* é sigla de *kinetic isotope effect*) é definido como $KIE = k_j/k_i$, onde k_j e k_i são as constantes de velocidade da reação para o isótopo leve e pesado, respectivamente. Uma substituição isotópica pode modificar significativamente a velocidade da reação quando esta substituição é feita em uma ligação química que se quebra ou é formada na etapa limitante. Neste caso, a variação na velocidade de reação é chamada de efeito isotópico primário. Quando a substituição isotópica não está na ligação a ser formada ou quebrada, observa-se um efeito isotópico secundário. Quando existem outras etapas parcialmente limitantes da velocidade da reação, o *KIE* é mascarado. Este fenômeno chama-se complexidade cinética. A título de exemplo, a velocidade de uma reação envolvendo uma ligação C-H é tipicamente de 6 a 10 vezes superior à da análoga ligação C-D.

uma segunda molécula de benzaldeído dando origem ao aduto de MBH (**11**) (**Esquema 3b**).

Pouco tempo mais tarde, Aggarwal, também suportado por estudos cinéticos, propôs que a cinética da reação é de segunda ordem em relação ao aldeído somente no início (até 20% de conversão), tornando-se então autocatalítica, isto é, o próprio aduto de MBH formado pode atuar como um doador de prótons.

Estas novas informações cinéticas estimularam estudos teóricos do mecanismo da reação de MBH, inicialmente conduzidos por Xu¹² e Sunoj¹³. Recentemente, um extenso estudo teórico realizado por Aggarwal forneceu evidências que suportam tanto suas próprias observações cinéticas quanto as de McQuade a respeito da etapa de transferência de próton. Os resultados obtidos por Aggarwal sugeriram que a etapa de transferência de prótons poderia se dar de duas maneiras, diferindo em razão do meio. O **Esquema 3** a seguir ilustra ambas as propostas acima discutidas.

¹² Xu, J. J. *THEOCHEM* **2006**, 767, 61.

¹³ Roy, D.; Sunoj, R. B. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4873.

Esquema 3

Em 2008, Coelho e colaboradores foram capazes de identificar estruturalmente novos intermediários da reação de MBH em diferentes meios (prótico e aprótico) através da técnica de EM-(/EM)-IES.¹⁴ Desta maneira, foi comprovada experimentalmente a dualidade mecanística formulada por Aggarwal.

Ao longo dos anos, a reação de MBH se mostrou como uma poderosa ferramenta na formação de ligações C-C.^{15,16,17,18} Além de simplicidade operacional e alta economia atômica, a reação de MBH possui um amplo espectro de substratos compatíveis. Desta maneira, se faz possível a obtenção de produtos densamente funcionalizados, como produtos naturais e sintéticos de interesse medicinal^{19,20}, partindo-se de matérias primas simples.^{21,22}

Em termos de catalisadores, a reação de MBH pode fazer uso de uma série de espécies, tanto fosforadas quanto nitrogenadas. Dentre as possibilidades, encontram-se tanto catalisadores simples (amidinas, aminas e fosfinas terciárias, etc.) quanto catalisadores estruturalmente mais complexos (derivados de cinchonas e de BINAP/BINOL, dentre outros) capazes de induzir assimetria no centro estereogênico gerado na reação de MBH (**Figura 1**).^{21,22}

¹⁴ Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8, 3031.

¹⁵ Coelho, F.; Almeida, W. P. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 98.

¹⁶ Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001.

¹⁷ Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Silva Lopes, E. C.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437.

¹⁸ Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3049.

¹⁹ *Current Trends in Organic Synthesis*; Scolastico, C., Nicotra, F., Eds; Plenum: New York, **1999**.

²⁰ Nair, D. K.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4580.

²¹ Satyanarayana, T.; Rao, A. J.; Basavaiah, D. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811.

²² Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447.

Nitrogenados

Fosforados

Figura 1. Classes e exemplos de catalisadores empregados na reação de MBH.

Devido à acessibilidade econômica e diversidade natural, as aminas são mais comumente empregadas como catalisadores da reação, incluindo produtos naturais relativamente abundantes como derivados de cinchonas (cinchonidina, por exemplo) utilizados em versões assimétricas. Também utilizados em versões assimétricas da reação de MBH são fosfinas derivadas de BINAP e BINOL. No entanto, estes derivados apresentam uma grande desvantagem econômica em relação às aminas e são empregados em situações específicas da reação de MBH.^{21,22}

Em relação aos aceptores de Michael, a reação de MBH pode ser realizada utilizando-se uma série de olefinas ativadas com diferentes grupos retiradores de elétrons. No entanto, a reação apresenta uma significativa dependência em relação à pressão do meio reacional, de modo que somente olefinas terminais podem ser empregadas na reação de MBH à pressão ambiente. Olefinas comumente empregadas apresentam funções como nitrilas, cetonas, ésteres, sulfonas, sulfóxidos, fosfonatos, amidas, aldeídos e ainda alenos ativados (**Esquema 4**).²¹

Esquema 4

A pressões superiores à atmosférica, a reação de MBH passa a se comportar de maneira diferente. De acordo com os princípios fundamentais da química hiperbárica, reações que apresentam estados de transição associativos devem sofrer influência cinética positiva com o aumento da pressão. Isso é exatamente o observado para a reação de MBH. Além de possibilitar o emprego de olefinas β -substituídas (não terminais) (**Esquema 5a**), o aumento da pressão acelera dramaticamente a reação. Por exemplo, a reação entre acrilonitrila e acetaldeído catalisada por DABCO à pressão ambiente se processa em 5 dias, ao passo que, quando os mesmos substratos são submetidos a uma pressão de 5 kBar, a reação se processa em 5 minutos (**Esquema 5b**).^{23,24,25}

²³ Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5007.

²⁴ Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Chem. Res. (S)* **1988**, 330.

²⁵ Schuurman, R. J. W.; V. D. Linden, A.; Grimbergen, R. P. F.; Nolte, R. J. M.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8307.

Efeito da pressão

Esquema 5

Apesar da imensa vantagem cinética observada para a reação de MBH em condições hiperbáricas, as dificuldades operacionais associadas com essas condições ainda se mostram um fator limitante.

Ainda em termos de aceptores de Michael, também observa-se uma pronunciada influência da presença de grupos doadores de ligações de hidrogênio na estrutura deste eletrófilo. A influência cinética destes grupos (exemplo no **Esquema 6**) pode ser racionalizada com base na estrutura dos intermediários gerados na reação. Estes grupos próticos podem tanto auxiliar na estabilização do enolato zwitteriônico formado (**13**), quanto na ativação do eletrófilo secundário da reação (um composto carbonílico ou derivado, **14**).^{26,27,28,29}

Presença de grupos doadores de lig. de H

Esquema 6

²⁶ Ameer, F.; Drewes, S. E.; Freese, S.; Kaye, P. T. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 495.

²⁷ Drewes, S. E.; Freese, S.; Emslie, N. D.; Roos, G. H. P. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1565.

²⁸ Basavaiah, D.; Sarma, P. K. S. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1611.

²⁹ Bailey, M.; Marko, I. E.; Ollis, W. D.; Rasmussen, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4509.

Neste contexto, a ativação do eletrófilo secundário da reação de MBH é um fator importante no que diz respeito ao tempo reacional. Mais frequentemente a reação de MBH faz uso de eletrófilos secundários bastante eletrofílicos, contendo grupos retiradores de elétrons em sua estrutura de modo a aumentar a reatividade desta espécie frente à etapa de adição aldólica. O **Esquema 7** a seguir mostra alguns exemplos de eletrófilos secundários já empregados com sucesso em reações de MBH.

Esquema 7

Tratando-se de um composto carbonílico ou derivado, se este não apresentar eletrofilicidade suficiente para sofrer ataque do enolato zwitteriônico inicialmente gerado, este intermediário pode realizar uma nova adição conjugada a outra molécula do aceptor de Michael, originando um dímero (**reação de Rauhut-Courier**, também conhecida como reação de MBH viníloga).^{30,31,32} Além disso, este fenômeno pode se repetir por vezes, levando à formação de oligômeros (**15**) de modo que o

³⁰ Frank, S. A.; Mergott D. J.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *11*, 2404.

³¹ Aroyan, C. E.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 256.

³² Aroyan, C. E.; Dermenci, A.; Miller, S. J. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4069.

aceptor de Michael seja totalmente consumido e não o eletrófilo secundário da reação (**Esquema 8**).

Esquema 8

Além disso, uma outra limitação emerge quando algum dos eletrófilos da reação consiste em um composto sensível a bases orgânicas (no caso de catalisadores nitrogenados), em especial, compostos passíveis de epimerização. No caso de um composto carbonílico, por exemplo, a presença de um centro estereogênico previamente definido na posição alfa pode levar à epimerização deste centro estereogênico devido à enolização (**Esquema 9**).

Esquema 9

Um exemplo deste comportamento foi observado em uma tentativa da síntese da acaterina (**19**) partindo-se de octanal e da (*R*)- β -angelicalactona (**18**), neste caso, um aceptor de Michael enantiomericamente enriquecido.³³ Quando submetidas a condições básicas, butenolidas (**16**) são enolizadas, epimerizando o centro

³³ Franck, X.; Figadere, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1449.

estereogênico presente na posição γ .³⁴ Além do problema da epimerização, quando em condições de enolização, as butenolidas são convertidas em alcóxifuranos (**17**), núcleofilos tridentados (O, C α e C γ). Desta forma, se enolizada, a β -angelicalactona pode realizar a adição aldólica tanto pelo carbono α quanto pelo carbono γ , podendo dar origem a três produtos diferentes (**19**, **20** e **21**), todos na forma racêmica, conforme mostrado no **Esquema 10** a seguir.

Esquema 10

Uma característica importante dos adutos de MBH é a diversidade estrutural. A possibilidade de se obter estruturas densamente funcionalizadas torna estes compostos uma poderosa ferramenta na obtenção de diversas estruturas de interesse, especialmente estruturas cíclicas. A capacidade modular da reação de MBH torna possível a obtenção de adutos de MBH com grupos funcionais reativos entre si, podendo dar origem a estruturas cíclicas através de uma série de reações conhecidas (**Figura 2**).

³⁴ Smonou, I.; Velonia, K.; Bouilly, S.; Hedesnström, E.; Lindström, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1355.

Figura 2. Possíveis transformações de adutos de MBH.

Tendo em vista o amplo espectro de aplicabilidade dos adutos, a reação de MBH já foi empregada como etapa chave na síntese de diversos produtos naturais de interesse.

Uma interessante aplicação da reação de MBH foi demonstrada por Hatakeyama e colaboradores na síntese da Epopromicina B, um potente inibidor da síntese da parede celular de plantas isolado de culturas de *Streptomyces sp.*³⁵

Nesta síntese são empregadas condições pouco usuais para a reação de MBH. A reação é realizada a baixa temperatura e, como nucleófilo de Michael e indutor de assimetria, empregou-se um derivado de cinchona em quantidade estequiométrica. O ajuste das condições reacionais é fundamental neste caso, uma vez que o eletrófilo secundário da reação é um α -aminoaldeído (**22**) enantiomericamente enriquecido que pode ser epimerizado por enolização. Além disso, emprega-se um acrilato isopropílico, visando a obtenção de um produto com alta diastereosseletividade. Ao término da reação, este éster é transesterificado ao

³⁵ Iwabuchi, Y.; Sugihara, T.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7867.

correspondente éster metílico e submetido às etapas posteriores, conforme pode ser observado no **Esquema 11** a seguir.

Esquema 11

Outra elegante abordagem da reação de MBH foi elaborado por Corey e colaboradores.³⁶ Utilizando uma versão intramolecular da reação de MBH, foi possível a obtenção de um intermediário chave na síntese da Salinosporamida A, um produto natural de origem marinha que apresenta elevada atividade citotóxica inibidora proteazomal.³⁷

Neste exemplo (**Esquema 12**) observa-se que um novo centro quiral quaternário é gerado da reação, uma vez que o eletrófilo secundário da reação é uma porção cetônica presente na molécula. A reação se processa com boa diastereosseletividade, de modo que o produto de interesse foi obtido majoritariamente e utilizado em etapas consequintes.

³⁶ Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6230.

³⁷ Feling, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 355.

Esquema 12

Um exemplo do emprego de eletrófilos secundários pouco ativados foi a síntese do Ácido (*E*)-*p*-(miristilóxi)- α -metilcinâmico, mostrada no **Esquema 13**.³⁸ Para tal, os autores se utilizaram da reação de MBH entre acrilato de metila e 4-tetradecilóxi-benzaldeído, o qual possui um grupo doador de elétrons na posição *para* em relação ao grupo carbonílico. A reação, realizada em condições usuais, se processa com 71% de rendimento após 20 dias, o que mostra a grande influência da ativação do eletrófilo secundário na cinética da reação. O aduto de MBH é posteriormente acetilado e o acetato alílico gerado é deslocado por meio da adição conjugada de hidreto em uma reação do tipo S_N2', seguida de hidrólise do éster metílico.

³⁸ Basavaiah, D.; Krishnamacharyulu, M.; Hyma, R. S.; Sarma, P. K. S.; Kumaragurubaran, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1197.

Esquema 13

Como descrito anteriormente, a reação de MBH apresenta certas limitações. Dentre as principais, destacam-se: elevado tempo reacional, podendo chegar a semanas; a impossibilidade de se utilizar aceptores de Michael não terminais, a não ser em condições drásticas de pressão; a dificuldade de se realizar a reação com eletrófilos secundários não deficientes em elétrons e; o problema relacionado à utilização de substratos sensíveis a condições básicas devido à natureza dos catalisadores nitrogenados (epimerização, por exemplo), o que limita a aplicabilidade da reação.

Neste sentido, nota-se a necessidade de uma metodologia alternativa que tanto permita a obtenção de adutos de MBH em bons rendimentos quanto transponha as principais limitações observadas para a reação em questão.

1.1.2. Reações Multicomponentes do Tipo Michael-aldol

A elevada complexidade estrutural de certos alvos sintéticos de interesse em síntese orgânica, de maneira geral, eleva consideravelmente o número de etapas sintéticas necessárias à obtenção do produto final. Tal fato tende a limitar o emprego de certas substâncias devido à dificuldade de obtenção e elevado custo de produção.

A capacidade de formação de múltiplas ligações químicas por meio de uma única etapa reacional é um poderoso atrativo das reações multicomponentes (RMCs).^{39, 40} Quando aplicável, tal procedimento possibilita uma considerável redução no número de etapas reacionais de uma determinada rota sintética, maior economia atômica, redução na quantidade de resíduos produzidos e consequentemente diminuição do custo operacional.

De maneira geral, uma RMC consiste na formação de um produto específico a partir de três ou mais materiais de partida⁴¹. Por exemplo, ao passo que a associação de três diferentes materiais de partida necessitariam de duas etapas sintéticas, a mesma transformação poderia ser realizada em uma única etapa através de uma reação tricomponente (R3C), conforme ilustrado no **Esquema 14** a seguir.

Esquema 14

Uma das primeiras demonstrações das vantagens de RMCs foi apresentada por Robinson em 1917, apresentando uma eficiente síntese *one-pot* da tropinona (**24**) empregando uma dupla reação de Mannich seguida de descarboxilação do produto da RMC (**23**) (**Esquema 15**).⁴²

³⁹ Weber, L. *Drug Discov. Today* **2002**, 7, 143.

⁴⁰ Ganem, B. *Acc. Chem Res.* **2009**, 42, 463.

⁴¹ Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. A.; and Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 123.

⁴² Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 762.

Esquema 15

Surpreendentemente, RMCs permaneceram subexploradas por muitas décadas. No entanto, com o advento da química combinatorial no início dos anos 90, a popularidade de RMCs cresceu abruptamente, tornando-se um padrão de idealidade em química medicinal para produção de grandes bibliotecas de novos compostos.^{43,44,45,46,47,48,49,50,51,52}

Dentro da problemática proposta, além de apresentar elevada economia atômica, reações de adição de Michael^{53,54,55} e adições aldólicas^{56,57,58} sempre foram consideradas poderosas ferramentas na formação de ligações C-C. Além disso, uma importante característica destas reações é o fato de apresentarem condições reacionais compatíveis, tornando possível a realização de ambas as reações de maneira *one-pot*, ou seja, de maneira sequencial no mesmo meio reacional.

⁴³ Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123.

⁴⁴ Weber, L.; Illgen, K.; Almstetter, M. *Synlett* **1999**, 366.

⁴⁵ Dömling, A. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1999**, *1*, 1.

⁴⁶ Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem.sEur. J.* **2000**, *6*, 3321.

⁴⁷ Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51.

⁴⁸ Ulaczyk-Lesanko, A.; Hall, D. G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 266.

⁴⁹ Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: New York, **2005**.

⁵⁰ Sunderhaus, J. D.; Dockendorff, C.; Martin, S. F.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4223.

⁵¹ Tietze, L. F.; Modi, A. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304.

⁵² Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.

⁵³ Michael, A. *J. Prakt Chem.* **1887**, *35*, 349.

⁵⁴ Michael, A. *J. Prakt Chem.* **1894**, *49*, 10.

⁵⁵ Michael A. *Am. J. Chem.* **1887**, *9*, 115.

⁵⁶ Wade, L. G. *Organic Chemistry* **2005**, (6th ed.), Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall, 66-1056.

⁵⁷ Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry* **2001** (5th ed.). New York: Wiley Interscience, 21-1218.

⁵⁸ Mahrwald, R. *Modern aldol Reactions*, Volumes 1 and 2. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 23-1218.

Uma comparação simplificada entre as reações de MBH e Michael-aldol revela as principais características e semelhanças entre estas reações. Em substituição ao catalisador na reação de MBH, em um processo Michael-aldol, normalmente são empregados nucleófilos metálicos (**25**). Estes nucleófilos são responsáveis pela geração do enolato metálico intermediário (**26**) através de uma adição de Michael, seguida de adição aldólica deste intermediário ao eletrófilo secundário da reação, originando após *work-up* o produto final da RMC (**28**) (**Esquema 16**).

Esquema 16

Conforme mostrado no **Esquema 16** acima, é importante notar que é necessário que haja compatibilidade entre o nucleófilo a ser empregado e os eletrófilos presentes no meio reacional. Os eletrófilos presentes no meio reacional (acceptor de Michael e derivado carbonílico) apresentam propriedades eletrônicas distintas, conferindo a estes compostos diferentes reatividades frente a ataques

nucleofílicos. Tal reatividade pode ser prevista de acordo com os critérios estabelecidos por Pearson (HSAB)⁵⁹ para ácidos e bases de Lewis.

Estabelecida por Ralph Pearson no início dos anos 60,^{60,61,62} a teoria HSAB visava unificar a visão de reações químicas tanto orgânicas quanto inorgânicas estabelecendo parâmetros qualitativos que permitissem a predição de mecanismos de reação e certas propriedades de compostos químicos.⁶³ A teoria HSAB classifica ácidos e bases de Lewis como espécies “duras” ou “macias”. Espécies “duras” são espécies que apresentam alta densidade eletrônica e baixa polarizabilidade, ao passo que as “macias” são espécies de baixa densidade eletrônica e alta polarizabilidade.

A essência da teoria é que ácidos macios reagem mais rápido e formam ligações mais fortes com bases macias, assim como as reações entre ácidos duros e bases duras. Em termos de orbitais moleculares, as espécies duras apresentam uma grande diferença de energia entre HOMO/LUMO, de modo que a interação entre espécies duras leva a uma pequena estabilização da base. Ao contrário, espécies macias apresentam uma pequena diferença de energia entre HOMO/LUMO, fazendo com que a interação entre espécies macias esteja associada a um significativo ganho energético (**Figura 3**).

⁵⁹ A teoria de Pearson também é conhecida como HSAB (sigla para *hard and soft (Lewis) acids and bases*).

⁶⁰ Pearson, Ralph G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.

⁶¹ Pearson, Ralph G. *J. Chem. Educ.* **1968**, 45, 581.

⁶² Pearson, Ralph G. *J. Chem. Educ.* **1968**, 45, 643.

⁶³ R. G. Pearson, *Chemical Hardness - Applications From Molecules to Solids*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, 198.

Figura 3. Diagramas de energia ilustrativos para interações entre ácidos e bases de Lewis de acordo com a teoria HSAB de Pearson.

Tomando-se um eletrófilo bidentado como a acroleína (**29**) (**Esquema 17**) e considerando-se as características eletrônicas de cada centro eletrofílico, pode-se prever a reatividade deste composto frente a diferentes nucleófilos. Ao se empregar um nucleófilo macio, espera-se que este seja adicionado ao carbono com menor densidade eletrônica deste composto α,β -insaturado (adição 1,4 ou de Michael), o que de fato é observado quando o nucleófilo é um organocuprato (**30**),⁶⁴ por exemplo. Já na presença de um nucleófilo duro, como um organolítio (**31**),⁶⁵ por exemplo, este nucleófilo deve se adicionar ao carbono carbonílico (adição 1,2), centro de maior densidade eletrônica.

⁶⁴ Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, 41, 135.

⁶⁵ Gessner, V. H.; Daschlein, C.; Strohmam, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3320.

Esquema 17

Dessa forma, para que uma RMC do tipo Michael-aldol seja possível, é necessário o emprego de um nucleófilo quimiosseletivo, que se adicione preferencialmente ao carbono β de um aceptor de Michael, ou seja, um nucleófilo macio.

Dentre as espécies comumente empregadas como nucleófilos em reações de Michael estão organocupratos⁶⁶ e reagentes organozinco.^{67,68,69} Conforme mostrado no **Esquema 18** a seguir, ambas as espécies organometálicas (organocuprato **32** e organozinco **33**) foram empregadas com sucesso em um protocolo de Michael-S_N2 visando a obtenção da Prostaglandina E1.

⁶⁶ Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4718.

⁶⁷ Suzuki, M.; Koyano, H.; Morita, Y.; Noyori, R. *Synlett* **1989**, 22.

⁶⁸ Morita, Y.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1785.

⁶⁹ Takahashi, T.; Nakazawa, M.; Kanoh, M.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7349.

Esquema 18

Dentro do contexto da variedade de espécies nucleofílicas, recentemente foi reportada uma elegante aplicação de uma reação Michael-aldol assimétrica. Mediada por iodeto e empregando sais de oxazaborolidínio como catalisadores quirais,⁷⁰ esta reação foi empregada como etapa chave na preparação de uma série de butirolactonas biologicamente ativas (**Esquema 19**).

Esquema 19

⁷⁰ Lee, S.; Jang, J. H.; Hwang, G. S.; Ryu, D. H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 770.

Além disso, espécies nucleofílicas derivadas de calcogênios (O, S, Se e Te), como álcoois^{71, 72, 73} e correspondentes espécies organometálicas^{71, 74, 75, 76, 77} constituem uma importante classe de nucleófilos, sendo as espécies de O e S as mais exploradas até então.

Tomioka e colaboradores demonstraram que benzil- e feniltiolatos de lítio são capazes de promover reações de ciclização *tandem* do tipo Michael-aldol por adição de tiolatos de lítio a ésteres ω -oxo- α,β -insaturados levando aos correspondentes tio-hidróxiciclo-hexil ésteres em bons rendimentos e alta estereosseletividade de acordo com o **Esquema 20**.⁷⁸

Esquema 20

Um pouco mais tarde o mesmo autor demonstrou a aplicabilidade do conceito em metodologia semelhante na síntese da (-)-Neplanocina A (**Esquema 21**).⁷⁹

Esquema 21

⁷¹ Iwaoka, M. Nucleophilic Selenium in *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions* **2010**; With, T., Ed. Wiley: New York, NY.

⁷² Marino, J. P.; Nguyen, H. N. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6291.

⁷³ Nishimura, K.; Tomioka, K. *Yakugaku Zasshi* **2003**, 123, 9.

⁷⁴ Gariani, R. A.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 789.

⁷⁵ Ferrarini, R. S.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6843.

⁷⁶ Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697.

⁷⁷ Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 344.

⁷⁸ Ono, M.; Nishimura, K.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6979.

⁷⁹ Ono, M.; Nishimura, K.; Tsubouchi, H.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8199.

Um exemplo da aplicação de espécies nucleofílicas de telúrio em reações do tipo Michael-aldol foi demonstrado por Marino, que descreveu a reação de eletroteluração de alquinos ativados por captura do intermediário reacional com aldeídos, cetonas e eletrófilos de silício.⁷² A versão *tandem* (intramolecular) desta reação Michael-aldol também foi estudada, permitindo a preparação de derivados cíclicos trissubstituídos (**34**) para diferentes tamanhos de anel (**Esquema 22**).

Esquema 22

Conforme exemplificado, diferentemente dos catalisadores nucleofílicos (aminas^{80,81} ou fosfinas⁸²) classicamente utilizados para as reações de MBH, as reações do tipo Michael-aldol mediadas por organocalcogenolatos metálicos promovem transformações semelhantes e processam-se rapidamente sob condições bastante brandas.

Tendo como foco os adutos de MBH, o uso de nucleófilos de selênio em RMCs do tipo Michael-aldol se torna uma valiosa alternativa devido a uma série de características intrínsecas deste calcogênio.

⁸⁰ Drewes, S. E.; Njamela, O. L.; Emslie, N. D.; Ramesar, N.; Field, J. S. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2807.

⁸¹ Black, G. P.; Dinon, F.; Fratucello, S.; Murphy, P. J.; Nielsen, M.; Williams, H. L.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8561.

⁸² Roth, F.; Gyax, P.; Frater, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1045.

1.1.3. A Química de Compostos Orgânicos de Selênio

O selênio (do grego σελήνη, selene, lua) foi descoberto em 1817 por Jöns Jakob Berzelius e Johan Gottlieb Gahn. Ambos químicos, possuíam uma planta de produção de ácido sulfúrico em Gripsholm, Suécia que operava através do processo da câmara de chumbo.⁸³ A pirita da grande mina de Falun⁸⁴ (**Figura 4**) criava um precipitado vermelho nas câmaras de chumbo que se presumia ser um composto derivado de arsênico, o que fez com que o uso desta pirita na produção de ácido sulfúrico fosse descontinuado.

Fonte: Foto por Holger Ellgaard em 01 de novembro de 2010.

Figura 4. A Grande Mina de Cobre, em Falun, Suécia.

Berzelius e Gahn queriam usar esta pirita e por meio de testes observaram que este precipitado vermelho, quando queimado, produzia um odor semelhante ao odor de raiz-forte. Este odor não era típico de compostos derivados de arsênico, mas um odor semelhante derivava de compostos de telúrio (conhecido desde 1782⁸⁵). Tais observações levaram Berzelius a crer que se tratava de um composto derivado de telúrio. No entanto, a escassez de compostos de telúrio nos minérios da mina de Falun levou Berzelius a reanalisar o precipitado vermelho, chegando finalmente à conclusão de que, na verdade, tratava-se de um elemento semelhante

⁸³ Jones, E. M. *Ind. and Eng. Chem.* **1950**, 42, 2208.

⁸⁴ Também chamada de Grande Mina de Cobre (sueco, Stora Kopparberg), esta mina operou por um milênio (desde o século X até 1992). Enquanto operante, a mina foi responsável pela produção de 2/3 de toda a necessidade de cobre da Europa e hoje é considerada patrimônio histórico mundial.

⁸⁵ O telúrio foi descoberto na Transylvania em 1782 por Franz-Joseph Müller von Reichenstein.

ao enxofre e ao telúrio, porém, nunca antes descrito. Devido às similaridades ao telúrio (Terra⁸⁶), Berzelius decidiu nomear o novo elemento em homenagem à lua.

Compostos orgânicos de selênio são conhecidos desde 1836, quando o dietil seleneto foi isolado por Lwig.⁸⁷ As estruturas dos compostos orgânicos de selênio estão intimamente relacionadas com as dos análogos de enxofre e telúrio, porém, as propriedades costumam diferir significativamente. Diferentes comprimentos e forças de ligação, assim como diferente comportamento eletrônico levam a diferenças expressivas em termos de reatividade quando os análogos organocalcogênios são comparados (**Figura 5**).

Figura 5. Tendências observadas no grupo dos calcogênios.

Compostos orgânicos de selênio podem existir em estados de oxidação -2, -1, 0, +2, +4 e +6, ou seja, formam ligações tanto com átomos mais eletronegativos (halogênios) quanto com átomos menos eletronegativos (carbono e metais)⁸⁸. Desta forma, os compostos orgânicos de selênio podem dar origem a espécies onde o selênio é um centro eletrofílico ou nucleofílico.

Entre os reagentes de selênio mais amplamente empregados em síntese orgânica, estão os haletos de fenilselenenila (**35**), onde o átomo de selênio é um forte centro eletrofílico. Dentre as aplicações destas espécies destacam-se as

⁸⁶ Apesar de descoberto em 1782, o elemento somente foi nomeado em 1798 por Martin Heinrich Klaproth em homenagem à Terra, do latim *tellus*.

⁸⁷ Lwig, C. J. *Pogg. Ann.* **1836**, 37, 552.

⁸⁸ Krief, A.; Hevesi, L. *Organoselenium Chemistry I. Functional Group Transformations*, Spring, Berlin, **1988**.

selenociclicações (selenoeterificação e selenolactonização) e selenilação de enolatos, visando a obtenção de compostos α,β -insaturados^{89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100} (Esquema 23).

Esquema 23

As espécies nucleofílicas de selênio são espécies onde o selênio se encontra ligado a um átomo menos eletronegativo, como hidrogênio (selenóis) ou metais (selenolatos metálicos).⁷¹ De maneira geral, selenolatos metálicos são mais comumente empregados em síntese orgânica, uma vez que selenóis são voláteis, instáveis e apresentam odor desagradável e considerável toxicidade.^{101 102} Estas características dificultam a manipulação destes substratos, que seriam precursores imediatos de selenolatos metálicos.

⁸⁹ Nicolaou, K. C.; Magolda, R. L.; Sipio, W. J.; Barnette, W. E.; Lysenko, Z.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3784.

⁹⁰ Clive, D. L. J.; Chittattu, G.; Wong, C. K. *Can. J. Chem.* **1987**, *55*, 3894.

⁹¹ Current, S.; Sharpless, K.B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 5075.

⁹² Jackson, W. P.; Ley, S. V.; Morton, J. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1028.

⁹³ Nicolaou, K. C.; Lysenko, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3185.

⁹⁴ Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Sipio, W. J.; Blount, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3884.

⁹⁵ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D.; Balducci, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 429.

⁹⁶ Mehta, G.; Prakash Rao, H. S.; Reddy, K. R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 78.

⁹⁷ Toshimitsu, A.; Aoai, T.; Owada, H.; Uemura, S.; Okano, M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5301

⁹⁸ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6819

⁹⁹ Mihelich, E. D.; Hite, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7318

¹⁰⁰ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 797.

¹⁰¹ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

¹⁰² Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 1313.

A primeira aplicação de uma espécie nucleofílica de selênio foi demonstrada por Karl B. Sharpless,¹⁰³ onde foi descrita a clivagem redutiva do disseleneto de difenila (**36**) utilizando borohidreto de sódio em etanol, gerando uma espécie nucleofílica (**37**, cuja estrutura somente foi elucidada anos mais tarde¹⁰⁴) empregada na abertura de epóxidos. Os álcoois intermediários foram então submetidos à condições de eliminação de selenóxido, levando à formação de uma série de álcoois alílicos (**Esquema 24**).

Esquema 24

A partir deste trabalho a química de selênio conquistou um espaço importante na síntese orgânica e consequentemente, uma série de novas metodologias foram desenvolvidas.^{105,106,107} De maneira geral, os selenolatos metálicos são comumente gerados a partir da clivagem redutiva de disselenetos, selenocianatos ou pela inserção de selênio elementar em reagentes organometálicos.⁷¹ Desta maneira é possível a obtenção de uma série de diferentes espécies organometálicas de selênio (selênio ligado a boro, alumínio, índio, silício, estanho, lítio, sódio, magnésio, entre outros) a partir de diferentes metodologias de redução (uso de hidrazinas, reagentes de samário, metais alcalinos, hidretos alcalinos, borohidretos alcalinos, redução eletroquímica, entre outras).⁷¹

¹⁰³ Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697.

¹⁰⁴ Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 344.

¹⁰⁵ Nicolaou K. C.; Petasis, N. A. *Selenium in natural products synthesis* **1984**, CIS, Philadelphia.

¹⁰⁶ Patai, S.; Rapport, Z. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, John Wiley and Sons, Chichester, Vol. 1, **1986**.

¹⁰⁷ Paulmier, C.; Baldwin, J. E. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Ed. Pergamon Books Ltd. New York, **1986**.

Devido às características de cada metal, espécies organometálicas de selênio podem ser empregadas em uma série de diferentes reações, dentre as quais se destacam as reações de substituição em haletos orgânicos, abertura de epóxidos e outros éteres cíclicos, reações com ésteres cíclicos (lactonas) e alifáticos e adições de Michael.⁷¹

Dentre as espécies nucleofílicas de selênio mais importantes estão as espécies de lítio e magnésio facilmente obtidas a partir da inserção de selênio elementar (metálico, cinza) em reagentes organolítio e de Grignard, respectivamente. Apesar de facilmente obtidas, tais espécies encontram aplicações limitadas devido a sua alta reatividade, sendo estas empregadas principalmente na preparação de disselenetos (**39**) e selenetos assimétricos (**40**) (**Esquema 25**).

Esquema 25

Espécies organometálicas de selênio também podem ser transmetaladas. Tal estratégia é comumente empregada na preparação de espécies de selênio de baixa nucleofilicidade. Para a geração de espécies de silício, por exemplo, inicialmente o fenilselenolato de sódio (**41**) é gerado da clivagem do disseleneto de difenila com sódio metálico. Extremamente reativa, esta espécie pode promover substituição do cloreto no eletrófilo de silício empregado (TMSCl). Deste modo, a espécie organometálica final (**42**) apresenta ligação Se-metal de caráter mais covalente do que a espécie inicialmente gerada (**41**) (**Esquema 26**).

Esquema 26

Devido ao fato de serem espécies facilmente oxidáveis, os selenolatos metálicos são normalmente gerados *in-situ*, sendo poucos os exemplos onde a espécie organometálica pode ser isolada (derivados de silício e estanho, líquidos instáveis). Recentemente foi isolado e identificado o primeiro selenolato metálico sólido e estável.¹⁰⁸ Este selenolato (de zinco, **43**) foi obtido a partir da inserção oxidativa de zinco metálico ao cloreto de fenilselenenila. Foi demonstrada a aplicabilidade deste selenolato frente a diversas reações em meio aquoso, levando aos correspondentes produtos em bons rendimentos (**Esquema 27**).

Esquema 27

¹⁰⁸ Santi, C.; Santoro, S.; Batistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 32, 5387.

Dentro do contexto da química dos calcogênios e da reação de MBH, emerge a possibilidade de um protocolo do tipo Michael-aldol iniciado por um calcogenolato metálico. Tratando-se de um selenolato, tal protocolo mimetizaria a reação de MBH, sendo a porção selenilada passível de eliminação oxidativa, levando aos adutos de MBH propriamente ditos.

1.2. Objetivos

O trabalho tem como objetivo estudar reações multicomponentes do tipo Michael-aldol na preparação de adutos de Morita-Baylis-Hillman e seus derivados β -organocalcogeno funcionalizados. Para tal, serão investigadas as reatividades de diferentes calcogenolatos metálicos frente a diferentes classes de aceptores de Michael e eletrófilos secundários, buscando aplicações da metodologia desenvolvida na síntese de substâncias de interesse.

Fundamentalmente, a atenção será voltada ao uso de selenolatos de lítio e magnésio, uma vez que estes podem ser facilmente preparados a partir do calcogênio em elementar e de reagentes organometálicos comerciais e utilizados em *in-situ* na sequência reacional. Ademais, a literatura referente à reação de MBH será tomada como base para este estudo metodológico.

Além disso, uma vez otimizada a metodologia, serão investigadas novas possibilidades de reações multicomponentes dentro do contexto da química de adutos de MBH, visando a obtenção de novas classes de compostos contendo átomos de calcogênios e derivados de adutos de MBH. Por fim, investigaremos possíveis aplicações dos substratos gerados na preparação de núcleos de interesse.

1.3. Resultados e Discussão

1.3.1. Reações Tricomponentes do Tipo Michael-Aldol¹⁰⁹

A geração de calcogenolatos metálicos a partir do calcogênio elementar é uma poderosa ferramenta para a obtenção de espécies nucleofílicas reativas de calcogênios. Conhecidamente, calcogenolatos de lítio constituem uma importante classe de nucleófilos capazes de realizar adições conjugadas em aceptores de Michael.¹¹⁰ Além disso, estas espécies são mais acessíveis do ponto de vista operacional do que outras espécies metálicas de calcogênios, uma vez que, partindo-se do calcogênio em sua forma elementar evita-se a manipulação de espécies tóxicas, instáveis e ou mau cheirosas (como tióis, selenóis e teluróis).

A geração de calcogenolatos de lítio e magnésio pode ser realizada tratando-se uma suspensão do calcogênio elementar em THF com um equivalente do organometálico desejado (organolítio ou reagente de Grignard, respectivamente), resultando em uma solução do correspondente calcogenolato metálico (**44**). Esta solução resultante apresenta alta sensibilidade a oxigênio atmosférico e à umidade, devendo ser preparada sob atmosfera inerte (nitrogênio ou argônio secos) evitando a oxidação do calcogenolato metálico, gerando calcogenetos (**45**) e dicalcogenetos (**46**) como subprodutos (**Esquema 28**).

Esquema 28

A granulometria do calcogênio em sua forma elementar é uma importante particularidade da reação de inserção de calcogênio em reagentes organometálicos.

¹⁰⁹ Sousa, B. A.; Keppler, A. F.; Gariani, R. A. Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10406.

¹¹⁰ Keppler, A. F.; Gariani, R. A.; Lopes, D. G.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2181.

Para que essa reação ocorra de maneira eficiente, é necessário que a suspensão deste calcogênio seja constituída de partículas de tamanho bastante reduzido, aumentando a superfície de contato entre o calcogênio e a solução do reagente organometálico.

Observa-se que a geração de butilcalcogenolatos de lítio, por exemplo, apresenta pronunciada dependência em relação ao tamanho de partícula do calcogênio. Para investigar quantitativamente tal dependência, optamos por testar os diferentes calcogênios elementares (S, Se e Te) em um protocolo conhecido de hidrocalcogenação semelhante ao já descrito na literatura.^{74, 111, 112, 113, 114} Nestes experimentos os calcogênios em sua forma elementar seriam convertidos nos correspondentes calcogenolatos através da adição de um reagente organometálico em quantidade estequiométrica. A seguir, por meio da adição de uma espécie prótica (EtOH ou H₂O) estes calcogenolatos seriam convertidos nos correspondentes calcogenóis, que por sua vez se adicionariam ao acceptor de Michael. Desta forma, poderíamos investigar indiretamente a eficiência da geração dos calcogenolatos em função da sua conversão no produto esperado da reação.

Para tal comparação, decidimos utilizar acrilonitrila como acceptor de Michael padrão e EtOH como fonte prótica. Testou-se a eficiência dos calcogênios (S, Se e Te) em dois tamanhos de partícula distintos: -100 mesh¹¹⁵ (até 149 µm) e -200 mesh (até 74 µm). Os calcogênios foram suspensos em THF e tratados com *n*-butil-lítio (1,6 mol/L em hexano) em quantidade estequiométrica. À solução dos

¹¹¹ Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis* **1997**, 373.

¹¹² Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277.

¹¹³ Reich, H. J.; Willis, W. W.; Clark, P. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2775.

¹¹⁴ Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, L. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032.

¹¹⁵ Mesh (ou malha) de partículas é uma medida de distribuição de tamanhos de partículas de um material granular. Tal medida é definida como sendo o número de aberturas por polegada linear. Ex.: Um material cuja especificação de tamanho seja 100 mesh, significa que este material foi peneirado em uma malha com 100 aberturas por polegada. No entanto, tal medida é imprecisa e fornece simplesmente uma faixa de tamanhos de partícula.

calcogenolatos de lítio resultantes foi adicionado etanol deoxigenado (2,5 equivalentes) e, após 10 min, a acrilonitrila (**47**) foi lentamente adicionada sobre esta mistura, levando aos correspondentes adutos de adição conjugada. A **Tabela I** a seguir sumariza os resultados obtidos.

Tabela I. Geração e de calcogenolatos de lítio a partir de calcogênios em diferentes tamanhos de partículas.

Y = S, Se, Te

$$Y^0 \xrightarrow[\text{THF, t.a.}]{n\text{BuLi}} [n\text{BuYLi}] \xrightarrow[\text{THF, t.a.}]{\begin{array}{l} \text{i. EtOH (deox.)} \\ \text{ii. } \text{CH}_2=\text{CH-CN } \textbf{47} \end{array}} n\text{BuY}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CN})$$

Entrada	Y	Mesh	Rendimento*, (composto)
1	S	-100	86%, (48)
2	S	-200	88%, (48)
3	Se	-100	75%, (49)
4	Se	-200	90%, (49)
5	Te	-100	43%, (50)
6	Te	-200	71%, (50)

Todas as reações foram realizadas em escala de 3 mmol e sob atmosfera de nitrogênio seco e deoxigenado.
** Rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna.*

Conforme observado nos resultados na **Tabela I**, observam-se diferenças expressivas de rendimento para os produtos de adição conjugada, especialmente no caso dos nucleófilos de Se e Te. Virtualmente, o enxofre apresenta o mesmo comportamento em ambos os tamanhos de partícula testados. No entanto, para Se e Te as diferenças tornam-se bastante razoáveis, mostrando uma nítida influência do tamanho de partícula na geração dos calcogenolatos em questão. Observa-se que a redução no tamanho de partícula destes calcogênios leva a um maior rendimento do aduto de adição conjugada correspondente, o que indiretamente evidencia uma maior eficiência na geração do calcogenolato de lítio inicial. Visualmente, nos casos onde Se e Te foram empregados observa-se que o

consumo do calcogênio em suspensão (-100 mesh, **entradas 3 e 5**) é mais lento e incompleto, principalmente no caso do Te, onde se observa a presença de material particulado ao longo de todo o tempo de reação.

Além disso, mesmo nos casos onde partículas em -200 mesh foram empregadas, os selenolatos e telurolatos de lítio (**entradas 4 e 6**) fornecem rendimentos contrários ao esperado, visto que os telurolatos são mais nucleofílicos do que os selenolatos. Neste caso, deve-se levar em conta o fato de o composto **50** apresentar pronunciada instabilidade, onde é possível observar a deposição de Te elementar durante (coluna cromatográfica) e após o isolamento do produto, principalmente em solução.

A decomposição de teluretos orgânicos já foi estudada até certa extensão,^{116,117} demonstrando a foto- e termo-instabilidade de certas classes de teluretos.

Para efeito comparativo, também foi testada a inserção dos calcogênios em um reagente de Grignard comercial (PhMgCl, 2,0 mol/L em THF), gerando os correspondentes calcogenolatos de magnésio, subsequentemente submetidos às mesmas condições reacionais dos experimentos da **Tabela I**. Como existem variações no meio reacional devido à natureza da solução do reagente organometálico (constante dielétrica), este experimento visa somente observar as tendências dos rendimentos em razão do tamanho de partícula. Os resultados obtidos são mostrados na **Tabela II** a seguir.

¹¹⁶ Rahmeier, L. H. S.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1997**, 16, 651.

¹¹⁷ Ouchi, A.; Hyugano, T.; Liu, C. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4870.

Tabela II. Geração de calcogenolatos de magnésio a partir de calcogênios em diferentes tamanhos de partículas.

$$Y = S, Se, Te$$

$$Y^0 \xrightarrow[THF, t.a.]{PhMgCl} [PhYMgCl] \xrightarrow[THF, t.a.]{\begin{matrix} i. EtOH (deox.) \\ ii. \text{CN 47} \end{matrix}} PhY-CH_2-CN$$

Entrada	Y	Mesh	Rendimento*, (composto)
1	S	-100	84%, (51)
2	S	-200	85%, (51)
3	Se	-100	71%, (52)
4	Se	-200	87%, (52)
5	Te	-100	38%, (53)
6	Te	-200	68%, (53)

Todas as reações foram realizadas em escala de 3 mmol e sob atmosfera de nitrogênio seco e deoxigenado.

* Rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna.

Como mostrado, as tendências observadas são as mesmas dos calcogenolatos de lítio, mostrando que nenhuma diferença expressiva emerge em razão do reagente organometálico empregado para a inserção do calcogênio. Em suma, partículas menores levam a melhores rendimentos de inserção, que afetam diretamente possíveis etapas reacionais subsequentes.

Com rendimentos ligeiramente superiores, a formação dos calcogenolatos de lítio se mostrou bastante eficiente. Desta forma, optou-se por conduzir os estudos consequentes com buticalcogenolatos de lítio, visto sua fácil preparação, disponibilidade comercial e os bons rendimentos obtidos nas reações de hidrocalcogenação, evidenciando elevada eficiência da inserção dos calcogênios nos reagentes organolítio.

Nesta etapa do trabalho investigamos diferentes aldeídos como eletrófilos secundários na metodologia Michael-aldol empregando a própria acrilonitrila como

aceptor de Michael padrão. Tal transformação tornaria possível a obtenção de diferentes adutos de MBH β -organocalcogeno funcionalizados (**54**) (**Esquema 29**).

Esquema 29

A adição da acrilonitrila sobre o calcogenolito de lítio deve ser realizada a baixas temperaturas, minimizando a oligomerização do substrato. Acompanhando-se a reação por CCD (cromatografia em camada delgada), observa-se que a -75 °C o calcogenolito se adiciona imediatamente à olefina. Sendo a reação de Michael reversível (retro-Michael), com o aumento da temperatura, existe a possibilidade de que o ânion α -nitrílico intermediário **55** se adicione a uma molécula da olefina, iniciando um processo de oligomarização através de uma reação tipo Rauhut-Courier (**Esquema 30**).^{30,31,32}

Esquema 30

Desta forma, é importante que o intermediário **55** seja prontamente consumido no meio reacional, deslocando o equilíbrio da reação retro-Michael e minimizando a oligomerização da olefina. Uma maneira de se atingir esta condição é a prévia presença do eletrófilo secundário (aldeído) no meio reacional. Desta forma, o ânion α -nitrílico intermediário **55** seria consumido à medida em que a temperatura

do meio reacional fosse elevada, levando ao correspondente produto aldólico (**54**) como uma mistura de diastereoisômeros (**Esquema 31**).

Esquema 31

Em experimentos iniciais foram selecionados aldeídos representativos, dentre eles, aromáticos (benzaldeído e substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons) e um aldeído alquílico, a fim de avaliar a viabilidade da proposta anteriormente apresentada (**Esquema 31**) e a influência da eletrofilicidade destes compostos carbonílicos na RMC. Além disso, nestes experimentos seguintes foram empregados os três calcogênios, visando verificar a influência da nucleofilicidade dos correspondentes calcogenolatos de lítio frente à RMC.

Nestes experimentos, os calcogenolatos de lítio foram gerados da mesma forma que nos experimentos descritos na **Tabela I** (partículas de -200 mesh). A solução do calcogenolato resultante foi então resfriada a -75 °C e o aldeído a ser empregado foi adicionado sobre esta solução, seguido da adição lenta do acceptor de Michael. A **Tabela III** a seguir sumariza os resultados obtidos.

Tabela III. Avaliação de diferentes aldeídos e calcogenolatos de lítio em reações tricomponentes do tipo Michael-aldol.

Y = S, Se, Te

$$Y^0 \xrightarrow[\text{THF, t.a.}]{n\text{BuLi}} [n\text{BuYLi}] \xrightarrow[\text{THF, -75}^\circ\text{C a t.a.}]{\begin{array}{l} \text{i. } R^1-\text{CHO} \\ \text{ii. } \text{CH}_2=\text{CH-CN } 47 \end{array}} \xrightarrow{\text{work-up}} n\text{BuY}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CN})-\text{CH}(\text{OH})-R^1$$

R¹ = alquil, aril

Entrada	Aldeído	Produto	Y	Rend.*, (composto)
1			S	91%, (59)
2			Se	95%, (60)
3			Te	60%, (61)
4			S	98%, (62)
5			Se	97%, (63)
6			Te	65%, (64)
7			S	80%, (65)
8			Se	88%, (66)
9			Te	60%, (67)
10			S	83%, (68)
11			Se	83%, (69)
12			Te	60%, (70)

Em todos os casos os produtos da RMC foram obtidos na forma de uma mistura diastereoisomérica (d.r. $\approx$ 1:1 anti:syn, calculado por ^1H -RMN/CG); Todas as reações foram realizadas em escala de 3 mmol e sob atmosfera de nitrogênio seco e deoxigenado.

*Rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna.

Conforme mostrados na **Tabela III**, os adutos de Michael-aldol foram obtidos em todos os casos testados, em rendimentos bastante razoáveis, mostrando a viabilidade da proposta em relação à ordem de adição dos reagentes.

Como aldeídos não sofrem adição nucleofílica por parte dos calcogenolatos, estes podem ser adicionados em uma única porção ao meio reacional, de modo que

somente a adição do acceptor de Michael deve ser controlada, simplificando o procedimento e otimizando o tempo reacional.

Ao contrário do observado para reações de MBH, aldeídos alquílicos aromáticos pouco ativados levam ao correspondente produto aldólico em bons rendimentos e em tempos reacionais bastante curtos (tempo total de 30 min, vide). Normalmente, aldeídos que possuem grupos retiradores de elétrons em sua estrutura fornecem melhores resultados em reações aldólicas visto que estes grupos tornam a carbonila mais susceptível a um ataque nucleofílico (deficiente em elétrons). Desta forma, esperava-se que um aldeído cuja estrutura apresentasse um grupo retirador de elétrons como **57** levasse ao correspondente produto aldólico (**Tabela III**, entradas **7**, **8** e **9**) em rendimentos, ainda que razoavelmente, superiores. No entanto, observa-se comportamento oposto. Os aldeídos menos ativados (**55**, **56** e **58**, **Tabela III**) fornecem os melhores rendimentos dos correspondentes produtos aldólicos, sendo que dentre estes, o melhor resultado foi obtido justamente com o aldeído menos ativado (**56**, **Tabela III**, entradas **4** a **6**), que apresenta um grupo doador de elétrons em sua estrutura. Contrários às expectativas, estes resultados mostram que o intermediário formado da adição conjugada dos calcogenolatos de lítio ao acceptor de Michael são espécies altamente reativas, fato também evidenciado pelo curto tempo reacional observado, uma vez que o aldeído presente no meio reacional é consumido em aproximadamente 20 min. Além disso, a possibilidade de se obter adutos aldólicos derivados de aldeídos pouco eletrofílicos em curtos tempos reacionais (aproximadamente 30 min) e em bons rendimentos é bastante atrativo do ponto de vista sintético.

Do ponto de vista estereoquímico não se observa expressiva diastereosseletividade, sendo que em todos os casos os adutos foram obtidos em

proporções muito próximas de 1:1 *anti:syn*. A título de exemplo, a **Figura 6** a seguir mostra os espectros de ^1H - (**A**) e ^{13}C -RMN (**B**) para o composto **62**, juntamente com a atribuição dos sinais.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 6.98 – 6.85 (m, 2H), 4.93 (dd, 9.1, 3.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.24 – 2.87 (m, 1H), 2.84 – 2.50 (m, 5H), 1.67 – 1.29 (m, 4H), 0.917 (t, 3H).

Figura 6. Espectros de ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) (A) e ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) (B) do composto **62**.

Conforme mostrado na **Figura 6A**, nem todos os sinais presentes no espectro são identificáveis (em termos de multiplicidade), se tratando de uma mistura diastereoisomérica. No entanto, a atribuição dos sinais não é prejudicada.

Dentre os sinais mais relevantes estão os sinais referentes aos hidrogênios H_f e H_g (α -CN e carbinólico, respectivamente). A proporção diastereoisomérica pôde ser determinada através da análise do sinal referente aos hidrogênios H_f , visto que este sinal apresenta resolução suficiente para a integração independente.

Teoricamente poderíamos esperar o acoplamento de H_f com os hidrogênio vizinhos H_e e H_g . No entanto, os hidrogênios H_e são diastereotópicos, o que resultaria em diferentes constantes de acoplamento (J) entre H_f e cada hidrogênio H_e (H_e e $\text{H}_{e'}$) para ambos os diastereoisômeros. Logo, tanto para o diastereoisômero *syn* quanto para o *anti*, deveríamos esperar o desdobramento de H_f em duplos duplos dupletos (ddd, com J_{ef} , $J_{e'f}$ e J_{fg}). Em contrapartida, para os hidrogênios H_g deveríamos esperar o acoplamento somente com H_f , tanto na orientação *anti* quanto em *syn*, resultando em um duplo duplete (dd, J_{fg} (*anti*) e J'_{fg} (*syn*)) (**Figura 7**).

Figura 7. Acoplamentos esperados para os diastereoisômeros do composto **62** (e adutos de MBH β -organocalcogeno funcionalizados em geral).

Do espectro da **Figura 6A** foi possível calcular as constantes de acoplamento para os sinais referentes aos hidrogênios H_f . Este sinal se apresenta como um par de duplos duplos dupletos, sendo um deles centrado em 2,96 ppm e o outro em 3,14

ppm. Para estes sinais foram calculadas as respectivas constantes de acoplamento, sendo para 2,96 ppm (ddd, $J = 6,4; 6,0; 4,2$ Hz) e 3,14 ppm (7,0; 6,4 Hz; 6,0 Hz). Para H_g foi observado deslocamento químico de 4,93 ppm ($J = 7,0; 4,2$ Hz). Atribuindo-se as constantes calculadas, obtem-se que, como $J_{anti} > J_{syn}$, os sinais em 2,93 e 3,14 ppm são referentes aos diastereoisômeros *syn* e *anti*, respectivamente ($J_{fg} = 4,2$ Hz, *syn*; e $J = 7,0$ Hz, *anti*). Já no espectro de ^{13}C nota-se que exceto C_a e C_b , todos os demais carbonos da estrutura apresentam deslocamentos químicos diferentes para os diastereoisômeros *syn* e *anti*, observando-se duplicidade destes sinais.

De volta à metodologia, os diferentes calcogênios apresentam na RMC tendências similares às observadas para as reações de hidrocalcogenação. De maneira geral, os sulfetos e selenetos são obtidos em rendimentos bastante semelhantes (**Tabela III**, entradas **1, 2, 4, 5, 7, 8, 10 e 11**), sendo os selenetos obtidos em rendimentos ligeiramente superiores. Já os teluretos, no entanto, são obtidos em rendimentos razoavelmente inferiores (**Tabela III**, entradas **3, 6, 9 e 12**). Assim como nos experimentos de adição conjugada, os teluretos obtidos da RMC apresentam considerável instabilidade, sendo possível observar a decomposição (deposição de Te elementar) dos mesmos ao longo da purificação em coluna cromatográfica, o que pode ser a razão dos baixos rendimentos obtidos, assim como nos experimentos descritos na **Tabela I**, evidenciando a instabilidade de β -cianoteluretos.

A formação de adutos de MBH β -selenofuncionalizados é de especial interesse, tendo em vista a possibilidade de se eliminar a porção contendo o átomo de calcogênio por via oxidativa (eliminação *syn* de selenóxido), levando ao correspondente aduto de MBH. Além disso, o fato de a eliminação de selenóxido se

processar em condições bastante brandas torna possível a realização desta etapa no mesmo meio reacional (*one-pot*) adicionando um agente oxidante ao término da etapa aldólica (**Esquema 32**).

Esquema 32

Neste contexto, foi estudada a etapa de eliminação de selenóxido *one-pot* utilizando-se como oxidante solução de peróxido de hidrogênio 30% e variando-se a temperatura e o *quench* reacional. Para este estudo foi selecionado como padrão o sistema acrilonitrila/benzaldeído. Os resultados obtidos são mostrados na **Tabela IV** a seguir.

Tabela IV. Otimização da etapa de eliminação de selenóxido.

Entrada	<i>quench</i>	Temp. (°C)	H ₂ O ₂ (equiv.)	Rendimento*
1	H ₂ O ₂	0	2	42%
2	H ₂ O ₂	t.a.	2	48%
3	NH ₄ Cl (sat.)	0	2	63%
4	NaCl (sat.)	0	2	70%
5	NH ₄ Cl (sat.)	t.a.	2	71%
6	NaCl (sat.)	t.a.	2	78%
7	NaCl (sat.)	t.a.	4	85%
8	NaCl (sat.)	t.a.	6	90%

Todas as reações foram realizadas em escala de 3 mmol e sob atmosfera de nitrogênio seco e deoxigenado.

* Rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna.

Foi verificado que a adição de peróxido de hidrogênio diretamente sobre o alcóxido de lítio intermediário leva a uma maior decomposição do produto, evidenciada pela formação imediata de grande quantidade de selênio coloidal (vermelho) e pelos rendimentos inferiores observados para o produto isolado (**Tabela IV, entradas 1 e 2**). Além disso, observa-se que a realização de um *quench* ácido (NH_4Cl , **Tabela IV, entradas 3 e 5**) também leva a rendimentos inferiores quando comparados aos rendimentos obtidos quando um *quench* neutro (NaCl) é realizado. Em todos os experimentos, independente do *quench* reacional, observa-se que quando a temperatura do meio reacional não é controlada (**Tabela IV, entradas 2, 5, 6, 7 e 8**) rendimentos maiores são obtidos em tempos reacionais mais curtos. À 0 °C, mesmo após 1 h de reação ainda é possível observar a presença do intermediário selenilado (**59**), ao passo que quando a reação é realizada à temperatura ambiente, após 10 min de reação não é mais possível verificar a presença deste intermediário.

Outro aspecto importante das reações de eliminação de selenóxido diz respeito ao subproduto de oxidação da porção contendo o átomo de calcogênio. A eliminação de selenóxido leva à formação da dupla ligação do aduto de MBH e a porção contendo o átomo de calcogênio é convertida em ácido selênico (**72**). Este, por sua vez pode se adicionar à dupla ligação recém formada (por exemplo), levando à formação de outros subprodutos (**74 e 75**).^{118, 119, 120} Para que estes subprodutos sejam evitados, é necessário que se empregue excesso do oxidante de modo que o ácido selênico formado da eliminação de selenóxido seja rapidamente

¹¹⁸ Reich, H. J.; Trend, J. E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2503.

¹¹⁹ Reich, H. J.; Hoeger, C. A.; Willis Jr., W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2936.

¹²⁰ Kondo, N.; Fueno, H.; Fujimoto, H. Makino, M.; Nakaoka, H.; Aoki, I.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5254.

convertido em ácido selenínico (**73**), espécie inerte no meio reacional, conforme mostrado no **Esquema 33** a seguir.

Esquema 33

Sendo assim, se faz necessário o uso de no mínimo 2 equivalentes de oxidante para que o aduto de MBH seja formado e não consumido posteriormente pelo ácido selênico gerado. Conforme mostrado na **Tabela IV**, obteve-se melhor rendimento empregando-se 6 equivalentes de peróxido de hidrogênio (**Tabela IV, entrada 8**), sendo o rendimento apenas ligeiramente superior ao obtido com 4 equivalentes deste oxidante (**Tabela IV, entrada 7**). Comparando-se o rendimento obtido para o aduto de MBH **71** (**Tabela IV, entrada 8**) com o rendimento do produto **60** (**Tabela III, entrada 2**) podemos inferir que a etapa de eliminação de selenóxido se processa em rendimentos quase quantitativos. Desta forma, a condição reacional em questão (**Tabela IV, entrada 8**) foi considerada ótima, uma vez que a adição de maiores excessos de peróxido de hidrogênio não levaria a aumentos significativos de rendimento.

A partir deste protocolo, buscou-se a preparação de uma série de outros adutos de MBH visando demonstrar a aplicabilidade da metodologia descrita. Inicialmente, empregando-se exclusivamente acrilonitrila como acceptor de Michael, foram testados diversos aldeídos com diferentes características eletrônicas frente à metodologia. A **Tabela V** a seguir sumariza os resultados obtidos.

Tabela V. Avaliação de diferentes aldeídos na preparação de adutos de MBH através da reação tricomponente do tipo Michael-aldol/eliminação de selenóxido.

aduto de MBH

Entrada	Produto	Rend.* , (composto)	Entrada	Produto	Rend.* , (composto)
1		90%, (71)	6		87%, (76)
2		72%, (72)	7		40%, (77)
3		81%, (73)	8		32%, (78)
4		94%, (74)	9		87%, (79)
5		88%, (75)	10		79%, (80)

Todas as reações foram realizadas em escala de 3 mmol e sob atmosfera de nitrogênio seco e deoxigenado.

* Rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna.

Conforme demonstrado na **Tabela V** acima, a metodologia tricomponente possibilitou a obtenção de uma série de diferentes adutos de MBH em bons rendimentos e em curtos tempos reacionais (tempo total de 40 min). Como esperado, assim como nos experimentos mostrados na Tabela III, a mesma tendência de reatividade dos aldeídos é observada. Aldeídos aromáticos pouco ativados (**Tabela V**, entradas **1-6**, **9** e **10**) levam aos correspondentes adutos de MBH em bons rendimentos, especialmente os menos eletrofílicos. No entanto, afim de avaliar a natureza do comportamento inesperado de aldeídos mais eletrofílicos

frente à esta RMC, dois nitro-aldeídos (**entradas 7 e 8**) foram submetidos à reação. Conforme a tendência observada nos experimentos anteriores (**Tabela III**), de fato, aldeídos fortemente eletrofílicos levam aos correspondentes produtos em rendimentos bastante inferiores aos demais.

Visualmente, a reação se processa de maneira distinta. A adição de aldeídos pouco eletrofílicos sobre a solução de *n*-butilselenolato de lítio não provoca alterações visíveis na mistura reacional e, por CCD é possível observar que não ocorre a formação de novos produtos nesta etapa da sequência de reação. No entanto, no caso dos nitro-aldeídos (adicionados na forma de solução em THF), observa-se escurecimento imediato da solução e por CCD e observa-se a formação de novos produtos no meio reacional. Dentre os subprodutos formados, majoritariamente se observa a formação do correspondente álcool benzílico oriundo da redução do nitrobenzaldeído. Assim como observado na RMC, este comportamento também foi observado quando o *p*-nitrobenzaldeído foi simplesmente adicionado sobre soluções *n*-butiltiolato e selenolato de lítio (**Esquema 34**).

Esquema 34

Sendo assim, tal comportamento não se deve exclusivamente a características das espécies de selênio, mas provavelmente uma associação das características dos calcogenolatos de lítio e da alta eletrofilicidade de nitro-aldeídos, caracterizando uma limitação da metodologia.

Uma vez verificada a aplicabilidade da metodologia empregando diferentes aldeídos como eletrófilos secundários, os estudos subsequentes buscaram demonstrar a aplicabilidade de diferentes aceptores de Michael frente à RMC. Além disso, os baixos rendimentos observados para produtos da RMC quando telurolatos de lítio foram empregados em associação com acrilonitrila (**Tabela III**) contrariam as expectativas em termos de nucleofilicidade dos calcogenolatos de lítio.

Do ponto de vista metodológico a química de organoteluretos ressurgiu como uma importante ferramenta sintética, visto que, nos últimos anos foram relatadas, uma série de novas transformações^{121, 122, 123, 124} e aplicações^{125, 126, 127, 128} destes compostos.

Desta forma, a preparação de novos adutos de MBH β -organoteluro funcionalizados a partir de diferentes aceptores de Michael forneceria informações importantes tanto em relação à estabilidade dos produtos obtidos quanto à versatilidade da metodologia em termos de substratos.

Alguns exemplos reportados na literatura referentes às reações do tipo Michael-aldol^{129,130,131} e MBH^{21,22} demonstram o emprego de uma série de diferentes aceptores Michael com sucesso. No entanto, conforme citado anteriormente, o uso de aceptores de Michael não terminais (β -substituídos) oferece limitações. Neste

¹²¹ Silva, M. S.; Ferrarini, R. S.; Sousa, B. A.; Toledo, F. T.; Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3556.

¹²² Schneider, C. C.; Caldeira, H.; Gay, B. M. Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 936.

¹²³ Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1596.

¹²⁴ Dos Santos, A. A.; Wendler, E. P. *Synlett* **2009**, 7, 1034

¹²⁵ Inui, T.; Yamanishi, K.; Sato, E.; Matsumoto, A. *Macromolecules* **2013** Articles ASAP, Publication Date (Web): September 30, 2013.

¹²⁶ Kryman, M. W.; Schamerhorn, G. A.; Yung, K.; Sathyamoorthy, B.; Sukumaran, D. K.; Ohulchanskyy, T. Y.; Benedict, J. B.; Detty, M. R. *Organometallics*, **2013**, 32, 4321.

¹²⁷ Poon, J.; Singh, V. P.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6008

¹²⁸ Yu, F.; Li, P.; Wang, B.; Han, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7674.

¹²⁹ Kamimura, A.; Mitsudera, H.; Asano, S.; Kakehi, A.; Noguchi, M. *Chem. Commun.* **1998**, 1095.

¹³⁰ Mitsudera, H.; Kakehi, A.; Kamimura, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7389.

¹³¹ Zhou, G.; Yost, J. M.; Sauer, S. J.; Coltart, D. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4663.

sentido, foram selecionados alguns aceptores de Michael representativos a serem testados na RMC, tanto terminais quanto β -substituídos e, com diferentes grupos retiradores de elétrons. Foi utilizado o benzaldeído como eletrófilo secundário padrão da RMC, que foi realizada de acordo com as condições reacionais otimizadas. Visando a obtenção preferencialmente de novas espécies de telúrio nesta etapa do projeto, todas as reações foram inicialmente testadas empregando-se *n*-butilteluroolato de lítio como espécie nucleofílica mediadora. Nos casos onde não foi possível a obtenção dos correspondentes teluretos, os equivalentes selenolatos e tiolatos foram testados em segunda instância (**Esquema 35**).

Esquema 35

Inicialmente foram testados substratos classicamente empregados em reações de MBH juntamente com análogos β -substituídos destas olefinas, a fim de verificar a reatividade destes aceptores de Michael. As olefinas testadas nesta etapa são mostradas na **Esquema 36** a seguir.

Esquema 36

Uma observação comum a todos experimentos envolvendo os aceptores de Michael do **Esquema 36** acima, é o fato de se observar expressiva polimerização das olefinas quando submetidas às condições da RMC. Além disso, em nenhum dos experimentos foi possível observar a formação do produto esperado, tanto empregando-se telurolatos quanto selenolatos ou tiolatos de lítio.

No entanto, com exceção dos casos onde as olefinas **85** e **90** são empregadas, acompanhando-se a reação por CCD é possível observar que, ainda a -75 °C observa-se consumo completo tanto do calcogenolato (ausência de espécies oxidadas), quanto da olefina empregada, sendo ela terminal ou β-metil substituída. Com o aumento da temperatura do meio reacional passa a se observar a formação de espécies oxidadas de calcogênios (calcogenetos e dicalcogenetos) e de oligômeros visíveis na forma de uma massa amorfa no meio reacional.

Tais observações mostram que apesar de não ser possível a obtenção dos produtos aldólicos esperados da RMC, a adição conjugada dos calcogenolatos de lítio de fato ocorre com todas as espécies testadas (exceto **85** e **90**). No entanto, apesar de se formar um aduto de adição conjugada entre as olefinas testadas e os

calcogenolatos de lítio (**92**), este intermediário falha na etapa de adição aldólica, ao invés disso adicionando-se a uma nova molécula do aceptor de Michael, levando à formação de oligômeros (**Esquema 37**).

Esquema 37

Tal observação pode ser consequência da elevada reatividade destes intermediários. Conforme observado por Kamimura,¹³² é possível a adição de calcogenolatos metálicos a enonas como a MVK (**84**), por exemplo, empregando calcogenolatos mais macios, como é o caso dos calcogenolatos de silício (**Esquema 38**). Tal abordagem leva à formação de um enolato intermediário menos reativo, evitando parcialmente o problema de oligomerização da olefina, levando à formação do produto aldólico em rendimentos moderados (**Esquema 38**).

Esquema 38

¹³² Barret, A. G. M.; Kamimura, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1755.

Apesar de nenhum dos substratos testados nesta etapa terem levado ao produto esperado, a possibilidade de os calcogenolatos de lítio se adicionarem a aceptores de Michael β -substituídos é uma importante característica a ser investigada. Além disso, não sendo clara a natureza do comportamento até então observado, novos experimentos com diferentes olefinas se fazem necessários.

Neste sentido, foram selecionados aceptores de Michael com substituintes mais volumosos na posição β a fim de se verificar a reatividades destes substratos frente às condições da RMC. Para os experimentos seguintes foram selecionados aceptores de Michael simétricos (dietil fumarato (**94**) e maleato (**95**)) e β -fenil substituídos (chalcona (**96**) e cinamonitrila(**97**)), conforme mostrado no **Esquema 39** a seguir.

Esquema 39

Quando as olefinas do **Esquema 39** foram submetidas às condições reacionais, observou-se que, mesmo após atingir a temperatura ambiente, o aceptor de Michael empregado permanecia no meio reacional e, não se observou a formação dos correspondentes adutos aldólicos esperados. No caso dos compostos **94** e **95**, a dessimetrização dos mesmos pode ser dificultada especialmente devido ao impedimento estérico imposto pela substituição da dupla ligação.

Tal efeito pode ser evidenciado comparando-se por exemplo o dietil fumarato (**94**) à equivalente olefina terminal, o acrilato de etila (**98**). Tratando-se de uma reação de adição conjugada, podemos comparar a reatividade destas olefinas pelas características estruturais destes compostos. Tanto mapas de potencial eletrostático quanto informações orbitais podem fornecer informações relevantes sobre a reatividade de determinada espécie. Desta forma, decidimos estimar computacionalmente um mapa de potencial eletrostático e o LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) destes substratos, afim de buscar informações qualitativas através da comparação (**Figura 8**).

Figura 8. Modelos computacionais de mapas de potencial eletrostático (A), orbitais de fronteira (LUMO) (B) para os compostos **94** e **98** (Spartan'14, obtidos com base em DFT, utilizando o funcional EDF2 e bases de Pople 6-31G*) e modelo molecular (ball and stick) (C) do composto **94** (Spartan'14, Merck Molecular Force Field (MMFF)).

Como pode ser observado, o fumarato apresenta um LUMO bastante semelhante em relação ao acrilato (**Figura 8A**). A mesma semelhança também pode ser vista no mapa de potencial eletrostático (**Figura 8B**), onde o carbono β -carboxílico do fumarato de etila apresenta um caráter eletrofílico bastante próximo correspondente carbono no acrilato de etila (escala em unidades arbitrárias, do azul (positivo) para o vermelho (negativo)). Sendo assim, de acordo com as simulações, as características eletrônicas destes substratos são bastante próximas. Logo, o fator estérico parece influir preponderantemente na reatividade destes eletrófilos frente à adição nucleofílica. No caso do fumarato o carbono β -carboxílico encontra-se muito mais impedido do que no acrilato, de modo que as diversas transições rotacionais possíveis nesta espécie conferem um significativo bloqueio do centro eletrofílico (**Figura 8C**). Desta forma, deve existir um limiar de reatividade em função da substituição do aceptor de Michael a partir do qual, nestas condições, a inserção dos calcogenolatos passa a ser dificultada em função do impedimento estérico.

Assim sendo, voltamos nossa atenção para aceptores de Michael com diferentes funcionalidades químicas como grupos retiradores de elétrons e com substituintes na posição β , inicialmente não maiores do que metil.

Grupos funcionais passíveis de interconversão são de especial interesse sintético, visto que a possibilidade de posteriores transformações químicas torna tais adutos mais promissores como blocos de construção química. Neste contexto, para os experimentos seguintes foram selecionados substratos que contemplassem tais características.

Inicialmente, foi testado o fosfonato vinílico **99**, já empregado com sucesso em reações de MBH,²² empregando-se o *n*-butilteluroolato de lítio como espécie nucleofílica (**Esquema 40**).

Esquema 40

Quando submetida às condições da RMC, observou-se que a olefina em questão é prontamente consumida no meio reacional, como observado para os demais aceptores de Michael até então testados. No entanto, não se observou o consumo do aldeído, de modo que após o *work-up* da reação, isola-se majoritariamente o produto de adição conjugada do calcogenolato á olefina. Tal observação pode ser explicada pela baixa reatividade do intermediário **100** em função da maior estabilização deste fosfoenolato, principalmente em razão do átomo de fosforo ser capaz de estabilizar ânions em posição α .^{133,134,135,136} Desta maneira, como produto da RMC somente o produto de adição conjugada (**101**) pôde ser isolado em rendimento de 17%, sem recuperação do fosfonato de partida (polimerizado). Comparativamente, através da reação de hidroteluração este produto (**101**) é obtido em rendimento bastante superior (80%).

Além disso, outros substratos vinílicos e acetilênicos foram testados, levando aos correspondentes produtos da RMC com sucesso. Dentre os substratos testados selecionamos aceptores de Michael terminais e β -metil substituídos, afim de avaliar

¹³³ Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61.

¹³⁴ Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499.

¹³⁵ Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Org. Chem.* **1961**, *83*, 1733.

¹³⁶ Larsen, R. O.; Aksnes, G. *Phosphorus Sulfur* **1983**, *15*, 218.

a reatividade destas espécies no protocolo multicomponente e eventualmente encontrar limiar de reatividade no que diz respeito ao impedimento estérico nos aceptores de Michael. Os resultados obtidos são mostrados na **Tabela VI** a seguir.

Tabela VI. Avaliação de diferentes aceptores de Michael na preparação de adutos de MBH β -organocalcogeno funcionalizados através da reação tricomponente do tipo Michael-aldol.

$$Y^0 \xrightarrow[\text{THF, t.a.}]{n\text{BuLi}} [n\text{BuYLi}] \xrightarrow[\text{THF, -75}^\circ\text{C a t.a.}]{\begin{array}{l} \text{i. Ph-CHO} \\ \text{ii. aceptor de Michael} \\ \text{NaCl (sat.)} \end{array}} n\text{BuY}-\text{CH(R}^1\text{)}-\text{CH(OH)-Ph}$$

EWG

Entrada	Aceptor de Michael	Produto Calcogênio, rend.*	Entrada	Aceptor de Michael	Produto Calcogênio, rend.*
1	103	104, Y = Te, 84%	5	113	**114, Y = Te, 81%
2	105	106, Y = Te, 92%	6	115	***116, Y = Te, 85%
3	107	a **108, Y = Te, 80% b **109, Y = Se, 83%	7	117	***118, Y = Te, 75%
4	110	a Y = Te, 0% b **111, Y = Se, 93% c **112, Y = S, 57%	8	119	a **120, Y = Te, 42% b **121, Y = Se, 85%

Todas as reações foram realizadas em escala de 3 mmol e sob atmosfera de nitrogênio seco e deoxigenado.

* Rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna.

** Estes produtos da RMC foram obtidos na forma de uma mistura diastereoisomérica (d.r. $\approx$ 1:1 anti:syn, calculado por $^1\text{H-NMR}$).

*** Proporção diastereoisomérica não estimada.

Como mostrado na **Tabela VI**, como grupos retiradores de elétrons foram empregados diferentes grupos funcionais (ésteres, sulfona, sulfóxido, nitrila e uma amida secundária), sendo alguns deles β -metil substituídos, vinílicos ou acetilênicos. Dando prioridade às espécies de Te, conforme mencionado anteriormente, este estudo possibilitou a obtenção de uma série de novos produtos da RMC em bons rendimentos, tanto para os aceptores de Michael terminais quanto para os substituídos.

De maneira geral, os ésteres acetilênicos testados (**Tabela VI**, **entradas 1 e 2**) se comportam como bons aceptores de Michael para a RMC, levando aos correspondentes adutos aldólicos em bons rendimentos e em tempos reacionais bastante curtos (30 min), conforme descrito anteriormente. Além disso, tanto o acrilato (**113**) quanto o crotonato de metila (**115**) (**Tabela VI**, **entradas 5 e 6**) também levaram aos correspondentes produtos da RMC em bons rendimentos, assim como o análogo β -metil substituído da acrilonitrila (crotonitrila, **117**). Conforme mostrado, em todos os casos onde olefinas β -metil substituídas foram empregadas, os correspondentes produtos da RMC foram obtidos em rendimentos bastante próximos aos obtidos de olefinas terminais, mostrando que grupos metílicos não oferecem impedimento estérico relevante na adição de Michael de calcogenolatos.

Nesta etapa também foram testadas as olefinas **107** e **110**, preparadas a partir do sulfeto **122** como mostrado no **Esquema 41**.¹³⁷

Esquema 41

¹³⁷ Carr, R. V. C.; Paquette, L. A. *Org. Synth.* **1990**, *64*, 157.

A sulfona vinílica **107** se mostrou compatível com as condições da RMC, sendo capaz de levar tanto ao correspondente telureto quanto ao seleneto esperados como produto da RMC. Como as misturas diastereoisoméricas obtidas são muitas vezes de difícil análise espectroscópica (grande quantidade de sinais), no caso da β -selenosulfona **109**, os diastereoisômeros foram separados cromatograficamente (hexano:THF, 3:1) de modo a facilitar a elucidação estrutural. A título de exemplo, a **Figura 9** a seguir mostra os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H (A), ^{13}C e DEPT-135 (B) e ^{77}Se (C) realizados para um único diastereoisômero (*syn*) do composto **109**. A atribuição da estereoquímica foi feita conforme análise do composto **62** mostrada na **Figura 7**.

Figura 9. Espectros de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) (A) e ¹³C-RMN e DEPT-135 (75 MHz, CDCl₃) (B) e ⁷⁷Se-RMN (57 MHz, CDCl₃) (C) do composto **109**.

Neste caso, apesar de não se observar resolução suficiente no sinal referente ao hidrogênio α -SO₂ (**H_f**), a presença de um único diastereoisômero é evidenciada pela ausência de sinais duplicados.

No espectro de ¹³C-RMN são observados os exatos 15 sinais esperados e sem duplicidades, evidenciando a ausência de diastereoisômeros. A atribuição dos carbonos é coerente com as mudanças de fase observadas no DEPT-135, corroborando com a estrutura proposta.

No espectro de ⁷⁷Se-RMN, observa-se a presença de um único pico em 220,8 ppm.

Quando o análogo sulfóxido vinílico **110** foi submetido às mesmas condições reacionais, não foi possível observar a formação do correspondente telureto, mas de uma série de subprodutos. A razão para essa aparente decomposição não é clara, uma vez que sulfóxidos acetilênicos já foram empregados com sucesso em reações do tipo Michael-aldol em condições semelhantes descritas por Marino.⁷² Por outro lado, quando foram empregados tanto *n*-butilselenolato quanto tiolato de lítio, o produto esperado da RMC foi obtido, porém com uma apreciável diferença de rendimentos (**Tabela VI, entrada 4**), o que nos leva crer que seja devido à instabilidade destes compostos em particular.

Em substituição à acrilamida (**82**), testada anteriormente sem sucesso, optamos por empregar uma amida análoga porém terciária, evitando desta forma a presença de espécies próticas no meio reacional. Tal possibilidade foi cogitada tendo como base as reações de hidrocalcogenação de ligações π .^{138,139,140,141,142}

¹³⁸ Comasseto, J. V.; Dabdoub, M. J. *Organometallics*, **1988**, 7, 84.

¹³⁹ Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. M. B.; Comasseto, J. V. *Organometallics*, **1989**, 8, 1661.

¹⁴⁰ Tucci, F. C.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V.; Marino, J. P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4975

¹⁴¹ Huang, X.; Liang, C.; Xu, Q.; He, Q. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 74

Conforme demonstrado em reações de hidrocalcogenação, os calcogenóis podem ser gerados *in situ* realizando-se a inserção do calcogênio elementar em um reagente organometálico, seguido de tratamento da solução resultante do calcogenolato metálico com uma fonte de prótons, como água ou etanol. Apesar de desfavorável quando comparados os *p*kas destas espécies (tióis, selenóis e teluróis são menos ácidos que álcoois), a transferência de prótons acontece de forma bastante eficiente e, no caso da hidroteluração, aparentemente por um mecanismo radicalar.¹⁴³ Desta forma, como prova de conceito, foi preparada a amida **119** a partir de ácido acrílico e *N,N*-di-isopropilamina (DIPA) de acordo com o **Esquema 42**. Tal abordagem permitiu a obtenção tanto do telureto **120** em rendimento moderado, quanto do análogo seleneto **121** em bom rendimento (**Tabela VI, entrada 4**).

Esquema 42

Ainda no âmbito dos aceptores de Michael, é importante notar que nos casos em que aceptores de Michael acetilênicos foram empregados (**Tabela VI, entradas 1 e 2**), a RMC se processa de maneira altamente estereosseletiva, de modo que a dupla ligação resultante é obtida exclusivamente na geometria *Z*.

Para os compostos **104** e **106**, a geometria da dupla ligação foi determinada por NOE-DIFF. As interações determinantes para elucidação da geometria da dupla ligação dos produtos em questão (**104** e **105**) são mostradas na **Figura 10** a seguir.

¹⁴² Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Barbosa, N. B. V.; Menezes, H. P.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5257.

¹⁴³ Keppler, A. F.; Cerchiaro, G.; Augusto, O.; Miyamoto, S.; Prado, F.; Di Mascio, P.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **2006**, *25*, 5059.

Figura 10.. Principais interações observadas no experimento de NOE-DIFF para os compostos **104** e **106**.

Conforme ilustrado na **Figura 10**, irradiando-se o hidrogênio carbinólico podemos observar a transferência de magnetização para o grupo substituinte da dupla ligação (H ou Me). Tal transferência de magnetização somente ocorre caso a dupla ligação apresente geometria *Z* e pôde ser observada no experimento de NOE-DIFF. Neste experimento, o próton irradiado apresenta inversão de fase e a magnetização de outros prótons espacialmente próximos é observada como uma intensificação do sinal atribuído a estes prótons (referente ao ^1H -RMN).

A adição de organocalcogenolatos metálicos a aceptores de Michael acetilênicos já foi descrita em duas diferentes ocasiões onde, embora não se observasse a formação da dupla ligação exclusivamente na geometria *Z* em todos os casos, em ambos os relatos a mesma estereosseletividade foi observada. Segundo Marino, tal estereosseletividade pode ser explicada com base na existência de um ânion vinílico intermediário, sendo este capaz de um equilíbrio *cis-trans* que pode ou não ocorrer de acordo com as condições reacionais.^{144,145,146}

Quando um éster acetilênico é submetido às condições de eletroteluração empregando-se como eletrófilo secundário uma espécie oxofílica (TMSCl), observa-se como único produto a olefina **127** de geometria exclusivamente *E*. Tal observação demonstra que somente o ânion vinílico *Z* (**123**) foi reativo frente a este eletrófil,

¹⁴⁴ Huang, X.; Xie, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1331

¹⁴⁵ Huang, X.; Xie, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8895.

¹⁴⁶ Wei, H.; Jasoni, R. L.; Hu, J.; Li, G.; Paré, P. W. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10233.

sendo possivelmente esta a espécie predominante no meio reacional, visto a geometria do produto obtido, bem como, a ausência de espécies O-sililadas (derivadas dos alenolatos **125** ou **126**) (**Esquema 43**).⁷²

Esquema 43

De fato, tanto a etapa de adição conjugada quanto a etapa de captura do eletrófilo secundário são reações bastante rápidas, o que permitiria que o ânion vinílico mantivesse sua configuração inicial Z. No entanto, quando substratos menos reativos foram empregados como eletrófilos secundários (por exemplo, benzofenona, **129**), observou-se como produto uma mistura de estereoisômeros (**130**). Este resultado evidencia um possível equilíbrio *cis-trans* entre o intermediário aniônico **123** e seu correspondente estereoisômero **124** (mostrado no **Esquema 43**) (**Esquema 44**).⁷²

Esquema 44

Tais observações evidenciam que, de fato, o intermediário formado trata-se de uma espécie aniônica, e não radicalar. Além disso, é conhecida a estabilidade de ânions vinílicos em termos de configuração, ao passo que as análogas espécies radicalares são mais facilmente epimerizáveis. O **Esquema 45** a seguir mostra a inversões de geometria tanto para um ânion (**131**, (a)) quanto para um radical (**134**, (b)) vinílico.¹⁴⁷

Esquema 45

O principal fator responsável pela diferença de estabilidade configuracional entre ânions e radicais vinílicos reside na espécie intermediária da transição entre os estereoisômeros.

A hibridização orbitalar do ânion **131** provavelmente não seria tão diferente da correspondente espécie protonada, de forma que ambos os átomos de carbono podem ser considerados como sendo de hibridização sp^2 . Uma inversão de configuração do ânion **131** envolveria necessariamente um intermediário semelhante ao **132**, de modo que o par eletrônico estaria em um orbital puramente $2p_y$, apresentando energia bastante superior ao arranjo inicial (**131**).

¹⁴⁷ Jenkins, P. R.; Symons, M. C. R.; Booth, S. E.; Swain, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3543.

Por outro lado, radicais vinílicos (**134**) devem apresentar geometria bastante próxima da planar (**135**), de acordo com a teoria VSEPR (*Valence Shell Electron Pair Repulsion*). De fato, alguns radicais vinílicos (**137**) são realmente planares conforme avaliado por EPR (*Electron Paramagnetic Resonance*).¹⁴⁸ Já o próprio radical vinil (**138**) apresenta rápida inversão na escala de tempo de EPR à temperatura ambiente, fazendo com que ambos os prótons-β sejam aparentemente equivalentes. Já a baixas temperaturas a estrutura assimétrica do radical vinílico é detectável¹⁴⁹ (**Esquema 46**).

Esquema 46

De maneira geral, informações sobre a estereoquímica de uma determinada reação fornecem informações de extrema importância na elucidação do mecanismo da mesma. Neste caso, fazendo uso das informações obtidas experimentalmente, juntamente com informações obtidas da literatura, foram apresentados argumentos que suportam a hipótese de a reação de eletrocalcogenação de alquinos ativados se processar através de um mecanismo iônico.

Outra importante classe de aceptores de Michael são as butenolidas¹⁵⁰. Estas lactonas estão presentes em uma série de substâncias ativas frente a diferentes

¹⁴⁸ Schweiger, A.; Jeschke, G. *Principles of Pulse Electron Paramagnetic Resonance*. **2001**, Oxford University Press.

¹⁴⁹ Fessenden, R. W., *J. Phys. Chem.* **1967**, 71, 74.

¹⁵⁰ Ugurchieva, T. M.; Veselovsky, V. V. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, 78, 337.

alvos biológicos^{151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161}. Nesta questão reside o interesse sintético neste tipo de núcleo, em particular, β -hidróxibutenolidas como a (-)-Acaterina, por exemplo. A Acaterina é um produto natural isolado da bactéria *Pseudomonas* sp. A92 e um promissor agente no tratamento de aterosclerose, atuando como potente inibidor de acil-CoA:colesterol aciltransferase.¹⁶²

Dentre os substratos cíclicos testados como aceptores de Michael frente a esta metodologia estão enonas cíclicas. Estas, assim como as análogas enonas acíclicas, levaram principalmente à formação de oligômeros, não sendo possível a obtenção do produto esperado da RMC. Desta forma, tendo em vista o sucesso do emprego de ésteres acrílicos na RMC e o interesse nas butenolidas, decidimos testar a β -angelicalactona em sua forma racêmica (**139**) na RMC, visando a obtenção de butenolidas como a Acaterina e derivados. Para isso, decidiu-se pela utilização de selenolatos metálicos, visto a possibilidade de remoção do calcogênio por via oxidativa como feito anteriormente, levando ao correspondente aduto de MBH, neste caso, as β -hidróxibutenolidas (**Esquema 47**).

¹⁵¹ Pattenden, G. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1978**, 35, 133.

¹⁵² Zeng L.; Ye, Q.; Oberlies, N. H.; Shi, G.; Gu, Z.-M.; He, K.; McLaughlin, J. L. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 13, 275.

¹⁵³ Schmitz, F. J.; Kraus, K. W.; Ciereszko, L. S.; Sifford, D. H.; Weinheimer, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 97.

¹⁵⁴ Kazlauskas, R.; Murphy, R. T.; Quinn, R. J.; Wells, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 37.

¹⁵⁵ Ravi, B. N.; Wells, R. J. *Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 105.

¹⁵⁶ Shoji, J.; Sakazaki, R.; Hattori, T.; Matsumoto, K.; Uotani, N.; Yoshida T. *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1729.

¹⁵⁷ Terui, Y.; Sakazaki, R.; Shoji, J. *J. Antibiot.* **1990**, 43, 1245.

¹⁵⁸ Roggo, B. E.; Petersen, F.; Delmendo, R.; Jenny, H.-B.; Peter, H. H.; Roesel, J. *J. Antibiot.* **1994**, 47, 136.

¹⁵⁹ Roggo, B. E.; Hug, P.; Moss, S.; Raschdorf, F.; Peter, H. H. *J. Antibiot.* **1994**, 47, 143.

¹⁶⁰ Hamaguchi, T.; Sudo, T.; Osada, H. *FEBS Lett.* **1995**, 372, 54.

¹⁶¹ Vanwagenen, B. C.; Cardellina, J. H., II. *Tetrahedron* **1986**, 42, 1117.

¹⁶² Naganuma, S.; Sakai, K.; Hasumi, K.; Endo, A. *J. Antibiot.* **1992**, 45, 1216.

Esquema 47

A β-angelicalactona racêmica (**139**) foi obtida a partir da isomerização da α-angelicalactona (**140**), disponível comercialmente. Conforme condições descritas na literatura,¹⁶³ a lactona **140** foi convertida no correspondente regioisômero **139** através do equilíbrio por enolização (**Esquema 48**).

Esquema 48

Inicialmente, a lactona **139** foi empregada na RMC sob as mesmas condições previamente otimizadas utilizando como espécie nucleofílica o *n*-butil-selenolato de lítio e benzaldeído como eletrófilo secundário. No entanto, algumas diferenças apreciáveis quanto à reatividade deste substrato foram observadas.

Dentre os aceptores de Michael testados frente a esta metodologia, pôde-se observar que em todos os casos a reação ocorre rapidamente, levando ao produto esperado da RMC em rendimentos bastante razoáveis. Conforme descrito, observa-se que o consumo do aceptor de Michael do meio reacional é quase que imediato, enquanto o eletrófilo secundário é consumido à medida em que a temperatura do meio reacional é elevada. No caso da lactona **139**, quando esta foi submetida a

¹⁶³ Smonou, I.; Velonia, K.; Bouilly, S.; Hedesnström, E.; Lindström, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1355.

condições reacionais idênticas aos demais substratos até então empregados, observou-se que, apesar de a lactona ser imediatamente consumida quando posta na presença no selenolato de lítio (formação do intermediário **141**), o aldeído não foi consumido mesmo à temperatura ambiente (não se observou a formação do produto **142**). Concomitantemente, observou-se que o aumento da temperatura levou à oligomerização da lactona **139** (Esquema 49).

Esquema 49

Em um experimento semelhante baseado em condições descritas por Jauch,^{164,165,166} optou-se manter a reação à baixa temperatura (-75 °C), buscando desta forma evitar a oligomerização do aceptor de Michael. Através da análise de EM-IES, foi possível observar que, mantendo a mistura reacional a baixa temperatura por 10 h o composto **142** de fato foi formado (traços), suportando a hipótese de que, neste sistema a etapa aldólica é bastante lenta. No entanto, a oligomerização do aceptor de Michael ainda foi observada em quantidade apreciável.

¹⁶⁴ Jauch, J. *Synlett* **1999**, 1325.

¹⁶⁵ Jauch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2764.

¹⁶⁶ Jauch, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 609.

Sendo assim, aventamos a possibilidade de empregar um selenolato cujo metal consistisse em um ácido de Lewis mais forte, contando com a possibilidade de que este ácido de Lewis fosse capaz de ativar o aldeído (intermediário **144**), favorecendo desta forma a reação aldólica. Desta forma, optamos por empregar o fenilselenolato de magnésio **143**, facilmente obtido a partir da inserção do calcogênio elementar no correspondente reagente de Grignard (**Esquema 50**).

Esquema 50

Com este novo experimento foi possível observar que, assim como nos casos anteriores, a lactona **139** foi imediatamente consumida na presença do selenolato de magnésio (em quantidade estequiométrica) no meio reacional. No entanto, a oligomerização deste substrato foi bastante minimizada, visto que após 10 h de reação a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$, o aldeído presente no meio havia sido totalmente consumido, levando à formação do intermediário **145**.

Conforme relatado por Jauch,¹⁶⁶ espécies se lítio análogas à **145** podem sofrer eliminação térmica da porção contendo o átomo de calcogênio, levando ao produto desejado **146**. No entanto, apesar de se observar a eliminação térmica neste caso, tal conversão se mostrou pouco eficiente e pouco reprodutível, de modo que optamos por utilizar um *work-up* oxidativo (solução de H_2O_2 30%) assim como

nos casos anteriores, promovendo a eliminação de selenóxido *in situ* e gerando o aduto de MBH esperado. Sendo assim, com o intuito de expandir o número de exemplos de butenolidas produzidas por essa rota, outros aldeídos foram selecionados e as correspondentes β -hidróxibutenolidas foram preparadas seguindo este novo protocolo. A **Tabela VII** a seguir sumariza os resultados obtidos.

Tabela VII. Exemplos de β -hidróxibutenolidas preparadas através da reação tricomponente do tipo Michael-aldol.

Entrada	Produto	Rend.* (composto)	Entrada	Produto	Rend.* (composto)
1		74% (146)	4		78% (19)
2		65% (147)	5		68% (149)
3		73% (148)	6		70% (150)

Em todos os casos os produtos da RMC foram obtidos na forma de uma mistura diastereoisomérica (d.r. $\approx$ 1:1 anti:syn, calculado por $^1\text{H-RMN}$); Todas as reações foram realizadas em escala de 3 mmol e sob atmosfera de nitrogênio seco e deoxigenado.

* Rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna.

Como pode ser observado na **Tabela VII** acima, algumas β -hidróxibutenolidas foram obtidas através da alteração do protocolo de RMC anteriormente estabelecido. De maneira geral, este protocolo se mostrou reprodutível e permitiu a obtenção das butenolidas em rendimentos bastante razoáveis. Tanto aldeídos aromáticos e alquílicos foram empregados com sucesso, levando aos correspondentes adutos de MBH.

Dentre estes, vale ressaltar a preparação da ($\pm$)-Acaterina, obtida em 78% de rendimento isolado como uma mistura de diastereoisômeros (1:1, *anti:syn*). Sendo a (-)-Acaterina um dos enantiômeros do par diastereoisomérico *anti*, decidimos separar a mistura de diastereoisômeros obtida. Tal separação pode ser facilmente alcançada por coluna cromatográfica, empregando acetato de etila como eluente (**Figura 10**).

Figura 11. Separação cromatográfica dos diastereoisômeros da Acaterina.

Desta forma foram obtidas duas frações, cada uma delas contendo uma mistura de enantiômeros. A título ilustrativo, a **Figura 12** a seguir mostra os

espectros de ^1H - (**A**) e ^{13}C -RMN (**B**) da mistura *anti*, contendo a (-)-Acaterina e seu enantiômero, a Pseudo-Acaterina 2. As informações espectrais obtidas para a mistura de enantiômeros *anti* está de acordo com o descrito em literatura.^{167, 168, 169, 170, 171, 172} Os espectros em questão também mostram as atribuições estruturais dos sinais mais relevantes.

bang_oct_acat_1H

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.03 (q, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 8.2, 5.0, 1.7$ Hz, 1H), 1.83 – 1.64 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 1.40 – 1.23 (m, 11H), 0.91 – 0.85 (m, 3H).

¹⁶⁷ Ishigami, K.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6431.

¹⁶⁸ Anand, R. V.; Barktharaman, S.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5393.

¹⁶⁹ Hjelmgaard, T.; Persson, T.; Rasmussen, T. B.; Givskov, M.; Nielsen, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3261.

¹⁷⁰ Franck, X.; Figadère, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1449.

¹⁷¹ Sekiyama, Y.; Fujimoto, Y.; Hasumi, K.; Endo, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5649.

¹⁷² Nakano, S.; Sakane, W.; Oinaka, H.; Fujimoto, Y. *Bioorg Med. Chem.* **2006**, *14*, 6404.

Figura 12. Espectros de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) (A) e ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) (B) da mistura composta pela (-)-Acaterina e seu enantiômero, a Pseudo-Acaterina 2.

Dentre os sinais mais importantes vistos no espectro de ¹H-RMN estão os hidrogênios **H_e**, apresentando-se na forma de um duplete em 1,5 ppm, acoplando com o hidrogênio carbinólico **H_d** (5,0 ppm) com uma constante de 6,8 Hz. Outro sinal importante é o tripleto (aparente), em 7,1 ppm, referente ao hidrogênio vinílico **H_c**. Os sinais mais blindados (0,8-1,8 ppm) são os hidrogênios alquílicos **H_g**, **H_h** e **H_i**. O sinal em 4,5 ppm referente ao hidrogênio carbinólico **H_f**, que se apresenta na forma de um duplo duplo tripleto, acoplando com os hidrogênios diastereotópicos **H_g** e com **H_c** a longa distância, com constantes de acoplamento 1,5, 4,7 e 7,8 Hz. Por último, o duplo triplo tripleto em 5,1 ppm, referente hidrogênio carbinólico **H_d** (**Figura 12A**).

No espectro de ¹³C-RMN (**Figura 12B**), visualizamos o sinal de carbonila de éster, em 172 ppm, referente ao carbono **C_a**. Os carbonos vinílicos **C_c** e **C_b**, em 149

e 137 ppm respectivamente. Os sinais de carbonos carbinólicos (C_f e C_d), em 67 e 78 ppm respectivamente. Os demais sinais, entre 14 e 36 ppm, são referentes aos carbonos alquílicos (C_e , C_g , C_h , C_i).

1.3.2. Reações Tetracomponentes do Tipo Michael-Aldol-O-Acilação¹⁷³

Dentro do contexto das reações multicomponentes até então estudadas e da correspondente proposta mecanística, novas possibilidades de reações multicomponentes emergiram. Dentro do contexto da química de adutos de MBH, não somente os adutos propriamente ditos encontram aplicações sintéticas importantes, mas também, seus derivados.

Nos últimos anos, derivados de adutos de MBH tem sido alvo de uma série de estudos metodológicos que buscam aplicações para a singular reatividade destes compostos frente a adição de nucleófilos. Dentre os mais estudados estão os acetatos (ésteres) de adutos de MBH. Como acetatos alílicos, estas espécies apresentam dois centros eletrofílicos, o que as torna passíveis de diferentes transformações de acordo com a natureza do nucleófilo empregado. O **Esquema 51** a seguir mostra um acetato de MBH genérico (**151**) e as possíveis transformações deste substrato quando na presença de nucleófilos.

¹⁷³ Sousa, B. A.; Dos Santos, A. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 18, 3431.

Esquema 51

Conforme mostrado, um acetato de MBH pode se comportar de maneiras distintas na presença de um nucleófilo. A situação **A** ilustra o caso onde um nucleófilo se adiciona exclusivamente à dupla ligação terminal, levando ao produto de adição do nucleófilo seguido de eliminação do acetato (**152**). Em contrapartida, a situação **B** ilustra o caso onde o nucleófilo ataca a posição alílica substituindo diretamente o acetato, levando ao correspondente produto de S_N2 **153**. É importante ressaltar que essas duas situações podem competir entre si, visto que a natureza dos nucleófilos aptos a tais transformações pode ser bastante semelhante.¹⁷⁴ No caso de uma possível competição, a situação **C** ilustra uma alternativa que pode ser empregada no sentido de favorecer o produto de substituição nucleofílica do acetato. Tal estratégia envolve o uso de dois nucleófilos (Nu^1 e Nu^2). O nucleófilo Nu^1 deve ser um bom grupo de partida (fosfina ou amina terciária, por exemplo) capaz de se adicionar à dupla terminal, deslocando assim o acetato e gerando o intermediário **154**. Este, por sua vez, sofre uma nova adição conjugada por Nu^2 eliminando assim o nucleófilo inicial Nu^1 em uma sequência de dupla adição/eliminação.

Neste contexto, as espécies mencionadas apresentam grande versatilidade uma vez que uma série de novas possíveis transformações emergem das

¹⁷⁴ Roy, O.; Riahi, A.; Hénin, F.; Muzart, J. Tetrahedron, **2000**, 56, 8133.

características particulares destes substratos. Nos últimos 10 anos, mais de 50 aplicações destes substratos foram descritas, demonstrando sua aplicabilidade na preparação de uma série de núcleos de grande interesse sintético (lactonas, lactamas, cromenos, cromenodionas, piridinas, piridonas entre outros). O **Esquema 52** a seguir mostra exemplos da variedade estruturas de substâncias preparadas a partir de acetatos de MBH.^{175,176,177,178,179,180,181,182}

Esquema 52

¹⁷⁵ Shi, M.; Shi, Y.; Jiang, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7202.

¹⁷⁶ Lee, K. Y.; Lee, C. G.; Kim, T. H.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *1*, 33.

¹⁷⁷ Zhong, W.; Zhao, Y.; Su, W., *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5491.

¹⁷⁸ Basavaiah, D.; Aravindu, K., *Org. Lett.* **2007**, *13*, 2453.

¹⁷⁹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V. Prabhakar, A.; Jagadeesh, B. *Tetrahedron Let.* **2005**, *46*, 639.

¹⁸⁰ Zhang, T.; Dai, L.; Hou, X. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *18*, 1990.

¹⁸¹ Basavaiah, D.; Satyanarayana, T. *Org. Lett.* **2001**, *23*, 3619.

¹⁸² Cho, C.; Krische, M. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 6857.

Neste sentido, sabendo da importância dos derivados de MBH, aventamos a possibilidade de adaptar a metodologia tricomponente estudada para um quarto componente (eletrófilo terciário). Assim sendo, de maneira análoga à preparação dos adutos de MBH através do protocolo Michael-aldol/eliminação de selenóxido, seria possível a preparação de diferentes derivados de MBH através de uma sequência Michael-aldol-O-funcionalização/eliminação de selenóxido. Neste contexto, a possibilidade de derivatização *in-situ* abre uma nova gama de possibilidades de reações multicomponentes, de acordo com a natureza do terceiro eletrófilo a ser empregado, podendo dar origem a diferentes derivados de MBH (**Esquema 53**).

Esquema 53

Afim de avaliar o comportamento da reação frente à adição de um novo eletrófilo, optamos por isolar a espécie selenilada e, somente depois, realizar a sequência reacional incluindo a etapa de eliminação de selenóxido. Assim, em estudos posteriores poderíamos acompanhar as demais transformações utilizando como padrão as espécies intermediárias previamente isoladas.

Em virtude de sua alta reatividade, optamos por testar cloretos de acila como eletrófilos terciários da RMC, dando origem aos correspondentes ésteres. Esta possibilidade estaria baseada na existência de um alcóxido intermediário (**156**) gerado da etapa aldólica, que seria então acilado (**Esquema 54**).

Esquema 54

Em um teste inicial, optamos por realizar este protocolo tetracomponente de modo que um intermediário conhecido fosse gerado da etapa aldólica, tornando possível seu monitoramento. Sendo assim optamos por empregar o sistema acrilonitrila/benzaldeído como acceptor de Michael e eletrófilo secundário, respectivamente, gerando como intermediário a espécie **60**, previamente sintetizada e caracterizada. Experimentalmente, o protocolo empregado foi idêntico ao empregado para a reação tricomponente. O selenolato foi gerado à temperatura ambiente e em seguida resfriado a $-75\text{ }^\circ\text{C}$, temperatura na qual o eletrófilo secundário e o acceptor de Michael são adicionados sequencialmente e mantidos por 10 min. Em seguida o banho criogênico foi removido e após 20 min (já à temperatura ambiente novamente) verificou-se por CCD o consumo do aldeído. Nesta etapa, optamos por adicionar o cloreto de acila (**159**) (quantidade estequiométrica) sobre o alcóxido intermediário (**158**) à temperatura ambiente. Observou-se rápida mudança na coloração da solução e após 5 min, a análise por CCD revelou o consumo total do intermediário **158** (utilizando **60** como padrão) (**Esquema 55**).

Esquema 55

Conforme mostrado no **Esquema 55**, foi possível obter o produto de O-funcionalização do intermediário **158** (**160**) em 93% de rendimento e 35 minutos de reação, na forma de uma mistura diastereoisomérica (*d.r.* = 3:2 *anti:syn*, calculado por CG e confirmado por ^1H - e ^{77}Se -RMN). A título ilustrativo, a **Figura 13** a seguir mostra os espectros de ^1H - (**A**) e ^{77}Se -RMN (**B**) para o composto **160**.

B

Figura 13. Espectros de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) (**A**) e ^{77}Se -RMN (57 MHz, CDCl_3) (**B**) do composto **160**.

Conforme mostrado nas ampliações da Figura 13 (**A** e **B**), tanto pelo espectro de ^1H -RMN quanto pelo de ^{77}Se -RMN podemos observar a proporção diastereoisomérica do produto por meio da integração dos sinais referentes ao hidrogênio carbinólico H_g , um duplo duplete centrado em 5,98 ppm. Este sinal mostra dois dupletos adjacentes, sendo cada um deles passível de ser integrado e analisado separadamente, de modo a se obter um duplete em 6,00 ppm ($J = 5,8$ Hz, *syn*) e um duplete em 5,96 ppm ($J = 6,1$ Hz, *anti*) na proporção de 3:2 *anti:syn* **Figura 13A**). Esta mesma proporção pode ser obtida quando integrados os sinais no espectro de ^{77}Se -RMN (**Figura 13B**).

Uma vez que a acilação do alcóxido intermediário se dá rapidamente e sem a formação de subprodutos, decidimos proceder para a etapa de eliminação de selenóxido de maneira *one-pot*, assim como no protocolo tricomponente.

Em um novo experimento empregando os mesmos substratos (acrilonitrila/benzaldeído e **159**), após verificado consumo total do alcóxido e concomitante formação do éster **160** (35 min), adicionou-se solução de peróxido de hidrogênio 30% ao meio reacional. Nesta etapa ocorre intensa liberação de calor. A mistura foi monitorada por CCD e após 10 min da adição da solução de peróxido já foi possível verificar o total consumo da espécie **160**, dando origem ao correspondente éster de MBH (**161**). É importante notar que, no eluente empregado, as espécies intermediárias (**60** e **160**) são observadas por CCD como uma mistura diastereoisomérica. O **Esquema 56** a seguir resume o protocolo completo para a obtenção do éster de MBH, mostrando o acompanhamento da formação e do consumo das espécies intermediárias.

Esquema 56

Conforme mostrado no **Esquema 56**, o éster de MBH pôde ser obtido em 93% de rendimento através deste protocolo multicomponente e em um tempo total de reação de 45 min. Neste caso, o rendimento obtido para o produto **161** foi o mesmo anteriormente obtido para o correspondente intermediário selenilado **160**.

Neste sentido, podemos inferir que a etapa de eliminação de selenóxido não acarreta em perdas significativas de material. A título de exemplo, a **Figura 14** a seguir mostra um cromatograma juntamente com o espectro de massas (EM-IES) do composto **161** sem prévia purificação, mostrando os principais fragmentos observados no espectro de massas, bem como a pureza cromatográfica do material obtido.

Figura 14. Cromatograma e espectro de massas (EM-IES) para o composto **161**.

Como mostrado no cromatograma da **Figura 14**, a presença de subprodutos no material bruto é mínima. É digna de nota a ausência de espécies decorrentes da oxidação do *n*-butilselenolato de lítio (di-butildisseleneto e di-butilseleneto), muito frequentemente observadas em reações envolvendo calcogenolatos em geral. No entanto, vale lembrar que excesso de peróxido de hidrogênio é empregado na etapa de eliminação de selenóxido. Desta forma, ainda que devido à presença de humidade ou oxigênio no meio reacional se formem tais espécies (selenetos e ou

disselenetos), estas seriam prontamente oxidadas e removidas do meio orgânico perante a adição de peróxido de hidrogênio.

A título de exemplo, a **Figura 15** a seguir mostra o espectro de ^1H - (**A**) e ^{13}C -RMN (**B**) para o composto **161**.

Figura 15. Espectros de ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) (A) e ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) (B) do composto **161**.

A eliminação da porção contendo o átomo de selênio leva à formação da dupla ligação observada, eliminando o centro quiral anteriormente na posição α-CN. Desta forma, a mistura diastereoisomérica anteriormente existente não mais é observada, o que leva a uma grande simplificação espectral, onde os sinais são mais bem definidos e não duplicados.

Dentre os sinais mais importantes observados no espectro de ¹H-RMN do composto **161** está o sinal referente aos hidrogênios vinílicos **H_a**, que se distinguem na forma de dois dupletos (6,01 e 6,08 ppm) de constantes de acoplamento $J = 1,0$ Hz, acoplando entre si. Outro sinal importante a ser observado é o sinal do hidrogênio carbinólico **H_d**, que aparece como um simpleto alargado em 6,35 ppm. Vale notar o deslocamento químico bastante acentuado de **H_d** em razão da forte

desblindagem. Este efeito é consequência do fato de se tratar de um hidrogênio carbinólico, alílico e benzílico simultaneamente, experimentando efeitos eletrônicos que enfraquecem a ligação C-**H_d**. O espectro de ¹³C-RMN mostra claramente os 12 sinais esperados para a estrutura, todos com apreciável resolução. Assim como observado para o correspondente hidrogênio **H_d**, o carbono **C_d** apresenta deslocamento químico bastante acentuado em função de (assim como **H_d**) experimentar efeito eletrônico retirador de elétrons dos substituintes presentes (nitrila, éster e anel aromático).

Uma vez bem sucedidos os testes preliminares, decidimos ampliar o número de exemplos de derivados de MBH, a princípio, gerando novos ésteres de MBH. Inicialmente empregamos sistemas similares (acrilonitrila/benzaldeído) afim de verificar se o cloreto de acila empregado poderia influenciar de alguma forma no andamento da reação. A **Tabela VIII** a seguir sumariza os resultados obtidos nesta etapa do estudo.

Tabela VIII. Diferentes exemplos de ésteres de MBH preparados através do protocolo tetracomponente Michael-aldol-O-acilação/eliminação de selenóxido.

$\text{Se}^0 \xrightarrow[\text{THF, t.a.}]{n\text{BuLi}} [\text{nBuSeLi}] \xrightarrow[\text{THF, -75}^\circ\text{C a t.a.}]{\text{i. O=CH-R}^1, \text{ii. R}^2\text{-CH=CH-CN}, \text{iii. 3}^\circ \text{Eletrófilo}, \text{iv. H}_2\text{O}_2 \text{ (excesso)}} \text{Product}$

$\text{R}^1 = i\text{-Bu, Ph}$
 $\text{R}^2 = \text{H, Me}$

Entrada	3° eletrófilo	Produto rendimento*	Entrada	3° eletrófilo	Produto rendimento*
1		 162 90%	5		 165 94%
2		 163 82%	6		 166 89%
3		 161 93%	7		 167 87%
4		 164 91%	8		 168 84%

Todas as reações foram realizadas em escala de 3 mmol e sob atmosfera de nitrogênio seco e deoxigenado.

* Rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna.

** Proporção estereoisomérica calculada por ^1H -RMN.

Neste estudo foram selecionados dois aldeídos representativos (um aromático e um alquílico) e como aceitor de Michael foram selecionadas duas nitrilas, uma terminal e outra não terminal (acrilonitrila e crotonitrila, respectivamente) como aceptores de Michael. Além de diferentes cloretos de acila, cloroformiato de benzila também foi testado como eletrófilo terciário no protocolo tetracomponente estudado.

Os experimentos anteriormente mostrados na **Tabela VIII** não demonstraram que haja alguma influência da natureza do cloreto de acila no rendimento do produto

final, sendo que em todos os casos os produtos esperados foram obtidos em rendimentos bastante razoáveis e com mínima formação de subprodutos.

No caso onde a crotonitrila (mistura 1:1 *E:Z*) foi empregada, o produto **165** foi obtido como uma mistura de estereoisômeros com razão *E:Z* razoavelmente diferente (3:2). A **Figura 16** a seguir mostra o cromatograma juntamente com o espectro de massas, mostrando algumas fragmentações importantes (**A**) e, os espectros de ^1H - (**B**) e ^{13}C -RMN (**C**) do composto **165**.

Figure 1 displays the ^1H NMR spectra and chemical structure of compound **1**. The structure is shown with proton assignments (a-h, a'-h').

(a) ^1H NMR spectrum in CDCl_3 :

- δ 8.05 ($d, J = 7.3$ Hz, 1H), 2.03 ($dd, J = 7.0, 0.7$ Hz, 2H).
- Peak assignments: H_m' (A, d , 2.05), H_m (B, dd , 2.03).

(b) ^1H NMR spectrum in $\text{DMSO}-d_6$:

- Peak assignments: H_g' (m), H_l' (m), H_g (m), H_l (m), H_m (B, m), H_m' (A, m), H_d (m), H_e (m), H_a (m).

(c) ^1H NMR spectrum in $\text{DMSO}-d_6$ with 2D COSY:

- Peak assignments: H_g (m), H_l (m), H_m (B, m), H_m' (A, m), H_d (m), H_e (m), H_a (m).

Figure 1 displays the ^{13}C NMR spectra of compound **1**. The figure includes three spectra: the full spectrum (top), an expansion of the 115–135 ppm region (middle), and an expansion of the 15–35 ppm region (bottom). The chemical structure of **1** is shown with carbon atoms labeled **a** through **t**. The full spectrum shows peaks at 172.53, 172.26, 145.82, 145.46, 136.53, 128.74, 126.58, 126.21, 117.12, 116.76, 116.61, 115.08, 34.22, 34.13, 31.12, 24.43, 22.19, 16.98, 14.84, and 13.80 ppm. The expansion of the 115–135 ppm region shows peaks at 136.53, 128.74, 126.58, 126.21, 117.12, 116.76, 116.61, and 115.08 ppm. The expansion of the 15–35 ppm region shows peaks at 34.22, 34.13, 31.12, 24.43, 22.19, 16.98, 14.84, and 13.80 ppm.

110

Conforme pode ser visto na **Figura 16A**, o espectro a análise de massas mostra exatamente as mesmas fragmentações para ambos os picos visto no cromatograma, mostrando se tratar de uma mistura de isômeros. Além disso, tanto pela análise cromatográfica quanto pela análise de ^1H -RMN (**Figura 16B**), a mesma proporção estereoisomérica foi calculada. No entanto, trata-se de uma complexa mistura de estereoisômeros (4 compostos, 2 diastereoisômeros) e nem todos os sinais apresentam resolução adequada, o que dificulta a análise espectroscópica.

Os sinais mais importantes a serem observados no espectro de ^1H -RMN (**Figura 16A**) são os sinais dos hidrogênios H_g , H_m e H_l . Os sinais H_l são de fundamental importância, uma vez que podem ser utilizados na determinação da geometria da dupla ligação.^{183,184} Comparando-se as geometrias *Z* e *E*, obtém-se maior proximidade entre H_l e o grupo nitrila (CN) na configuração *Z*, de modo que este estereoisômero deve apresentar o sinal referente a H_l mais deslocado (maior deslocamento químico, δ). No entanto, o sinal referente a H_l (se apresenta parcialmente coalescido com o sinal do correspondente estereoisômero (H_l') (ambos como quadruplos dupletos, em 6,54 e 5,58 ppm, respectivamente) e com o sinal de H_g . Dessa maneira, uma comparação simétrica entre frações do sinal leva a uma proporção de 3:2 (*E*:*Z*). Tal proporção pode ser observada integrando-se separadamente os sinais referentes a H_m/H_m' e a H_g/H_g' , conforme mostrado nas ampliações da **Figura 16A**. Além disso, vale notar que os sinais H_g e H_g' apresentam deslocamentos químicos bastante distintos, de modo que somente parte deste sinal apresenta-se resolvido (H_g , multipletos em 6,32 ppm, integral de 0,62). O sinal de H_g encontra-se coalescido nos sinais de H_l , conforme mostra a integração.

¹⁸³ Neale, R. S.; Marcus, N. L. *J. Org. Chem.* **1967**, *11*, 3273.

¹⁸⁴ Wang, J.; Morral, J.; Hendrix, C. Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8478.

O espectro de ^{13}C -RMN é de difícil atribuição em virtude da mistura diastereoisomérica. No entanto, nota-se a presença dos sinais mais relevantes, sendo estes o da nova carbonila incorporada à estrutura (C_f), o carbinólico gerado da adição aldólica (C_g) e os vinílicos formados da eliminação de selenóxido (C_k).

Em vista da boa reprodutibilidade do protocolo para cloretos de ácido, optamos por avaliar a reatividade de um cloroformiato (**Tabela VIII, Entrada 2**). Como mostrado, o correspondente carbonato **163** foi obtido em bom rendimento, e a reação se processou assim como nos casos onde cloretos de acila foram empregados. Apesar de um rendimento ligeiramente inferior aos demais exemplos contidos na **Tabela VIII**, a formação do carbonato **163** foi bastante eficiente, o que nos motivou a testar novos eletrófilos terciários menos reativos que cloretos de acila.

Uma especial atenção deve ser dada aos carbonatos derivados de adutos de MBH, em particular, os *t*-butilcarbonatos. Tais compostos apresentam características únicas no que diz respeito à sua reatividade e tem atraído grande interesse sintético.¹⁸⁵ A química dos *t*-butilcarbonatos de MBH (**169**) apresenta características bastante semelhantes aos correspondentes acetatos (ésteres) de MBH, no entanto, estas espécies apresentam um único centro eletrofílico. Dessa forma, quando submetido a um ataque nucleofílico, tais carbonatos invariavelmente sofrem adição de Michael, liberando dióxido de carbono e *t*-butóxido no meio reacional. A possibilidade de gerar esta base forte no meio reacional consiste no grande atrativo da química de carbonatos de MBH, o que permite o uso de nucleófilos menos reativos (**170**). Um exemplo deste conceito foi descrito por Chen, onde foi

¹⁸⁵ Rios, R. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 267.

demonstrada a alquilação alílica assimétrica direta de butenolidas com carbonatos de MBH (**Esquema 57**).¹⁸⁶

Esquema 57

Dessa forma, em novos experimentos, além de gerar exemplos contendo diferentes aceptores de Michael e diferentes aldeídos, também foram variados os eletrófilos terciários da reação tetracomponente, buscando aumentar a diversidade estrutural dos adutos possíveis de serem gerados por esta metodologia. A **Tabela IX** a seguir mostra alguns dos resultados obtidos nesta etapa do estudo.

¹⁸⁶ Cui, H.; Huang, J.; Lei, J.; Whang, Z.; Chen, S.; Wu, L.; Chen, Y., *Org. Lett.* **2010**, 12, 720.

Tabela IX. Diferentes exemplos de derivados de MBH preparados através do protocolo tetracomponente Michael-aldol-O-acilação/eliminação de selenóxido.

Entrada	3º Eletrófilo	Produto rendimento	Entrada	3º Eletrófilo	Produto rendimento
1	1.0 eq.	171 90%	7	1.0 eq.	177 87%
2	1.0 eq.	172 75%	8	1.0 eq.	178 83%
3	Boc_2O 1.2 eq.	173 80%	9	$\text{ClSi}(\text{i-Pr})_3$ 1.2 eq.	179 ** 92%
4	Boc_2O 1.2 eq.	174 86%	10	1.0 eq.	180 ** 85%
5	Boc_2O 1.2 eq.	175 84%	11	1.0 eq.	181 89%
6	1.0 eq.	176 90%	12	1.0 eq.	182 91%

Todas as reações foram realizadas em escala de 3 mmol e sob atmosfera de nitrogênio seco e deoxigenado.

* Rendimento do produto isolado por cromatografia em coluna.

** Nestes exemplos não foi realizada a etapa de eliminação de selenóxido.

Conforme mostrado na **Tabela IX**, nesta etapa foram preparados alguns ésteres (**entradas 1, 2, 6, 7, 8 10, 11 e 12**), di-terc-butilcarbonatos (**entradas 3, 4 e 5**) e um éter de silício (**entrada 9**), todos derivados de adutos de MBH. Tanto espécies crotônicas quanto acrílicas como aceptores de Michael, assim como tanto aldeídos aromáticos ou alquílicos como eletrófilos secundários resultaram em bons rendimentos do produto esperado da RMC. No caso dos eletrófilos terciários, espécies menos reativas como o caso dos carbonatos (**entradas 3, 4 e 5**), observou-se que a reação de funcionalização do alcóxido intermediário foi incompleta quando quantidade estequiométrica do carbonato foi empregada. O mesmo foi observado no caso do clorosilano (**entrada 9**). Nestes casos, a adição de um excesso de 20% levou ao total consumo do intermediário no mesmo tempo reacional anteriormente estabelecido (45 min).

Nos casos onde ésteres acetilênicos foram empregados como aceptores de Michael (**entradas 9, e 10**), não foi adicionada solução de peróxido de hidrogênio ao meio reacional. Especialmente no caso da **entrada 9**, já que espécies de silício são sensíveis a condições fortemente oxidantes, o que levaria à degradação do produto. Além disso, tratando-se de espécies acetilênicas estas foram submetidas a experimentos de NOE-DIFF afim de verificar a geometria da dupla ligação formada. Assim como nos casos onde tais aceptores de Michael foram empregados anteriormente, constatamos que a dupla ligação em ambos os produtos (**179 e 180**) apresenta geometria exclusivamente Z. A título de exemplo, a **Figura 17** a seguir mostra os espectros de ^1H -RMN (**A**), NOE-DIFF (**B**), ^{13}C -RMN (**C**) e ^{77}Se -RMN (**D**) para a espécie **180**, mostrando as principais relações que permitem a determinação da geometria da dupla ligação neste composto.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.21 (m, 5H), 6.72 (d, 1H), 4.20 (qd, *J* = 7.1, 3.3 Hz, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.77 – 1.55 (m, 1H), 1.50 – 1.28 (m, 2H), 1.22 (t, 7.1 Hz, 3H), 0.97 – 0.80 (m, 3H).

Figura 17. Espectros de ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) (A) NOE-DIFF (B) ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) (C) e ⁷⁷Se-RMN (38 MHz, CDCl₃) (D) do composto **180**.

Como sinais mais importantes, o espectro de ^1H -RMN (**Figura 17A**) mostra os hidrogênios carbinólico e vinílico (H_g , 7,56 ppm e H_e , 6,72 ppm respectivamente) acoplando discretamente entre si a longa distância ($J = 1,0$ Hz). Além disso, os demais sinais apresentam-se com multiplicidades claras e sem duplicidade, evidenciando a presença de um único isômero geométrico.

O experimento de NOE-DIFF (**Figura 17B**) foi capaz de mostrar claramente a geometria da dupla ligação. Irradiando-se o hidrogênio vinílico H_e foi possível observar todas as transferências de magnetização para os hidrogênios espacialmente vizinhos (H_j , H_g , e H_i). Tais transferências de magnetização se dão em diferentes transições rotacionais, conforme ilustrado também na **Figura 17B**. De maneira coerente, o espectro de ^{13}C -RMN mostra os exatos 16 sinais esperados para a estrutura (**Figura 17C**). Além disso, o espectro de ^{77}Se -RMN exibe um único sinal (371,3 ppm), evidenciando a presença de uma única espécie e não de uma mistura de estereoisômeros (**Figura 17D**).

Outro aspecto importante observado para estas reações é o fato de que, mesmo admitindo a etapa de eliminação de selenóxido como sendo quantitativa, o rendimento obtido para os ésteres de MBH é razoavelmente maior do que o rendimento obtido para os correspondentes álcoois a partir do protocolo tricomponente. Tal observação nos leva a crer que a adição do cloreto de acila ao meio reacional desloca os equilíbrios existentes no sistema no sentido da formação do intermediário genérico **183**, que se converte no produto genérico **184** de maneira irreversível, deslocando dessa forma os demais equilíbrios existentes no meio reacional (**Esquema 58**).

De maneira análoga á obtenção do éter de silício **179 (Tabela IX)**, buscamos a obtenção de um éter de estanho equivalente (**186**), empregando cloreto de tributil estanho (**185**) como eletrófilo terciário da reação. Assim como os éteres de silício, éteres de estanho também são espécies sensíveis a condições oxidativas, logo, o teste realizado visava a obtenção da espécie selenilada. No entanto, frente às condições reacionais padrão, o alcóxido intermediário **158** previamente estudado não foi consumido e nenhum outro produto foi formado, mesmo aquecendo a mistura a refluxo (**Esquema 58**). Além disso, também aventamos a possibilidade de formação de carbamatos através do protocolo tetracomponente, empregando

cloretos de carbamoila de maneira análoga aos cloreto de acila. No entanto, mesmo o alcóxido **158** sendo aquecido a refluxo na presença do cloreto de carbamoila **187**, não se observou a formação do produto esperado (**188**). Também foram investigados haletos de alquila e anidridos cíclicos como eletrófilos terciários, visando à formação de éteres e carboxiesteres derivados de MBH, respectivamente. No entanto, assim como nos casos anteriormente descritos, mesmo sob condições de refluxo não se observou a formação do produto esperado da RMC para os substratos testados. O **Esquema 59** a seguir sumariza os resultados mencionados acima.

Dentre os derivados de MBH produzidos até então neste estudo, decidimos investigar possíveis transformações envolvendo ésteres de MBH, as espécies mais extensivamente estudadas na literatura de derivados de MBH.

Neste sentido, buscando novas transformações destes substratos, decidimos investigar a possibilidade de enolização de ésteres derivados de MBH afim de verificar possíveis transformações induzidas por esta nova espécie. De particular interesse seria a formação de lactonas de seis membros (**194**), oriundas da ciclização intramolecular de ésteres de MBH (**192**) via adição de Michael do enolato gerado (**193**). A obtenção destas lactonas envolveria uma ciclização permitida pelas regras de Baldwin, sendo esta uma ciclização do tipo 6-endo-trig, definida como o ataque intramolecular de um nucleófilo (enolato) a um centro eletrofílico trigonal (dupla ligação terminal), gerando um ciclo de 6 membros e mantendo a ligação rompida dentro do ciclo (**Esquema 60**).

Esquema 60

Para a geração de um enolato de maneira quantitativa, a escolha da base é fundamental. De maneira geral, ésteres alquílicos apresentam pK_a em torno de 30, o que requer o uso de bases bastante fortes, como amidetos de lítio (pK_a , para a geração do enolato correspondente. Uma das bases mais amplamente utilizadas para tal finalidade é o LDA (di-isopropil amideto de lítio, lithium diisopropylamide), cujo pK_a do ácido conjugado é em torno de 36.

Utilizando como substrato padrão o éster **161** previamente preparado, decidimos realizar um experimento inicial empregando LDA na geração do enolato.

No entanto, com base no conhecimento da química de MBH, algumas transformações paralelas poderiam competir entre si no caso da formação do enolato desejado (**193**).

Dentre as principais hipóteses, consideramos que a ciclização intramolecular do enolato **195** via adição de Michael poderia não só levar à lactona **196**, conforme desejado, como também poderia fornecer o produto de rearranjo **197**, gerado a partir da eliminação do carboxilato após adição intramolecular do enolato. Neste caso as propostas são igualmente interessantes do ponto de vista metodológico, visto que ambas as transformações seriam inéditas e forneceriam produtos de significativa importância sintética. No entanto, o tratamento do éster **161** com LDA em condições tipicamente empregadas para enolização¹⁸⁷ resultou na adição de Michael do LDA ao substrato **161** seguida de eliminação da porção contendo o carboxilato, levando à formação do produto de adição/eliminação **198** na forma de um único estereoisômero (*E*) (**Esquema 61**).

¹⁸⁷ Smith, A. P.; Lamba, J. J. S.; Fraser, C. L. *Org. Synth.* **2002**, 78, 82.

Pretendido: via enolização

Observado: via adição conjugada

Esquema 61

A **Figura 18** a seguir mostra os espectros de ^1H -RMN (**A**), ^{13}C -RMN e DEPT-135 (**B**) utilizados na determinação estrutural do composto **198**.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.81 – 7.67 (m, $n=5.0$, 2.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.29 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 3.39 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 3.07 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.05 (t, $J=6.6$ Hz, 12H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 142.33, 133.75, 129.71, 128.69, 128.65, 118.77, 113.25, 49.70, 48.26, 20.77.

Figura 18. Espectros de ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) (A), ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) e DEPT-135 (B) do composto **198**.

Conforme mostrado na **Figura 18**, tanto no espectro de ^1H (**A**) quanto no de ^{13}C (**B**), fica clara a presença de um único estereoisômero. Além disso, as informações espectrais obtidas para este composto estão de acordo com o relatado na literatura para o estereoisômero *Z*.¹⁸⁸ No espectro de ^1H -RMN podemos observar os hidrogênios **H_a** referentes às metilas do grupos isopropil como um duplete em 1,05 ppm ($J = 6,6$ Hz), acoplando com **H_b** (quarteto em 3,07 ppm). Além disso, observamos **H_c** em 3,39 ppm como um duplete discreto, provavelmente acoplado a longa distância com **H_f**, que aparece como um simplete alargado em 7,22 ppm. Os espectros de ^{13}C -RMN e DEPT-135 apresentam boa concordância com a atribuição mostrada na **Figura 18B**. Podemos observar o desaparecimento dos sinais referentes aos carbonos quaternários (**C_d**, **C_e** e **C_g**), a inversão do único carbono metilênico presente na estrutura (**C_c**), enquanto os metinos (**C_b**, **C_h**, **C_j** e **C_i**) e metilas (**C_a**) mantém a fase.

Em uma tentativa de contornar a reatividade observada, consideramos a hipótese de que a alta conjugação presente no produto poderia favorecer a eliminação do carboxilato, mesmo perante adição de uma base como LDA (baixa nucleofilicidade). Além disso, outros fatores poderiam influenciar no comportamento observado. Um deles é a existência da nitrila, que acarretaria na existência de um aza-enolato intermediário, espécie menos estabilizada. Outro fator seria a presença de grupos volumosos próximos aos H_α em relação à carboxila, o que dificultaria o ataque da base a esses prótons impedindo a enolização. Com base nessas observações, testar um novo substrato modelo cuja estrutura evitasse tais possíveis entraves reacionais. Como prova de conceito, decidimos submeter o acetato **171** às mesmas condições reacionais, esperando observar enolização deste substrato

¹⁸⁸ Ghosh, S.; Dey, R.; Chattopadhyay, K.; Ranu, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4892.

através da formação de um dos produtos possíveis (lactonização ou rearranjo), conforme discutido no **Esquema 61**. O éster **171** apresenta os hidrogênios α -carboxílicos (enolizáveis) menos impedidos estericamente do que no substrato **161**. A nitrila foi substituída por um éster, que levaria à formação de um enolato como intermediário e, a porção aromática proveniente do aldeído foi substituída por uma cadeia alquílica, eliminando efeitos de conjugação (**198**) (**Esquema 62**)

Esquema 62

No entanto, por análise de CG-EM-IES dos brutos reacionais, foi novamente detectado o produto de adição conjugada do LDA e eliminação do acetato (entrada 1, **Tabela X**). Além disso, mesmo o uso de outras bases fortes levaram à formação do produto de adição/eliminação como produto majoritário, não se observando nenhum produto derivado da forma enólica correspondente (**Tabela X**).

Tabela X. Tentativas de enolização do éster **171** por meio do uso de diferentes bases fortes.

171 $\xrightarrow{\text{Bases}}$ ou

Entrada	Bases	Condições	Produto Majoritário*
1	LDA	THF, -78 °C a t.a.	
2		THF, t.a. e -78 °C a t.a.	
3		<i>t</i> -BuOK, <i>t</i> -BuOH/THF (1:2)	
4		THF, -78 °C a t.a.	
5		THF, -78 °C a t.a.	
6	NaH	THF, -78 °C a t.a.	

* Analisado somente por GC-MS. Reações realizadas na escala de 0,1 mmol e sob atmosfera de nitrogênio seco e deoxigenado.,

Conforme descrito por Basavaiah, a adição de hidretos a acetatos de MBH se processa de maneira estereosseletiva, levando ao produto de redução exclusivamente na geometria *E*. Tal estereosseletividade é explicada com base no impedimento estérico (**Esquema 63**).³⁸

Esquema 63

O **Esquema 63** ilustra as possíveis conformações assumidas pelo intermediário aniônico gerado a partir da adição de um nucleófilo ao derivado de MBH. Inicialmente devemos assumir que um ânion intermediário é formado da adição do nucleófilo à dupla ligação. Desta forma, para que haja a eliminação do carboxilato de partida (**OCOR**) é necessário que este grupo se encontre em orientação antiperiplanar ao orbital carregado. A partir disso é proposto que a situação **a** seja favorecida em detrimento à situação **b** em vista do impedimento estérico imposto pela interação do grupos éster (**CO₂Me**) e arila (proveniente do aldeído), levando à formação do produto exclusivamente na geometria *E*.

No entanto, quando nitrilas são empregadas ao invés de ésteres, de fato observa-se inversão da estereosseletividade, conforme observado por Ranu.¹⁸⁸ Desta forma, podemos explicar tal inversão com base no mesmo fundamento apresentado por Basavaiah. Tratando-se de uma nitrila, o impedimento estérico entre o nucleófilo (**Nu**) e a porção oriunda do aldeído passa a ser (apesar de mais distante) mais importante, visto que a nitrila (**CN**) em sua geometria *sp* não oferece impedimento considerável. Desta forma, a situação onde a nitrila encontra-se em

anti em relação ao grupo R^1 proveniente do aldeído (a)) passa a ser desfavorecida, o que leva à formação do produto Z (**Esquema 64**).

Esquema 64

Visto que as proposições iniciais para a transformação dos ésteres não foram verificadas, nos dedicamos a buscar uma explicação plausível para estas observações experimentais. Neste contexto, decidimos lançar mão de uma abordagem teórica para respaldar tal reatividade, sendo a Teoria do Funcional de Densidade (*Density Functional Theory*, DFT) uma das mais poderosas ferramentas para cálculos teóricos de caminhos de reação. Para tal, contamos com a generosa colaboração do professor Ataulpa A. C. Braga, do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP).

Desenvolvida por Walter Kohn¹⁸⁹, (Prêmio Nobel, 1998) a Teoria do Funcional de Densidade é um modelo da mecânica quântica usado tanto em química quanto em física na investigação de estruturas eletrônicas (principalmente no estado fundamental) de sistemas multicomponentes (atômicos e moleculares). Com esta teoria, as propriedades de sistemas multieletrônicos podem ser determinadas utilizando-se funcionais (funções de outra função) da densidade eletrônica. Em química orgânica, a DFT pode ser utilizada na determinação de uma série de

¹⁸⁹ Kohn, W. *Rev. Mod. Phys.* **1998**, 71, 1253.

propriedades moleculares, como estruturas moleculares, frequências vibracionais, energias de ionização, propriedades elétricas e magnéticas, caminhos de reação entre outras aplicações.¹⁹⁰

A DFT tem sido uma ferramenta muito popular para cálculos em física do estado sólido desde os anos 70. No entanto, a DFT não era considerada precisa o bastante para cálculos em química quântica até os anos 90, quando as aproximações usadas na teoria foram refinadas para melhor modelar interações de troca e correlação. A DFT tem se mostrado uma das mais acessíveis e promissoras metodologias computacionais em virtude de apresentar custo e tempo computacional reduzidos em comparação com métodos tradicionais.^{191,192}

Sendo assim, decidimos estudar a reação entre o éster **161** e LDA de um ponto de vista teórico. Cálculos baseados na DFT foram usados na tentativa de proporcionar subsídios para o melhor entendimento das observações experimentais.

Os resultados computacionais foram obtidos usando-se o funcional B3LYP^{193,194} com bases de Pople do tipo 6-31G+(d)¹⁹⁵ para todos os átomos. Os valores na **Figura 19** (em kcal/mol) correspondem a energias livres relativas, tomando-se os reagentes separados como referência. Estes valores incluem também as correções do efeito de solvente (THF) obtidas pelo modelo contínuo de solvatação SMD implementado no programa Gaussian 09.

Os perfis energéticos apresentados na **Figura 19** a seguir mostram as duas propostas para a reação entre o éster **161** e o LDA. O caminho **A** corresponde ao

¹⁹⁰ Jones, R. O.; Gunnarsson, O. *Rev. Mod. Phys.* **1989**, 61, 689.

¹⁹¹ Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules* **1989**; Oxford University Press, New York.

¹⁹² Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory* **2001**; WILEY, VCH.

¹⁹³ Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev.* **1988**, 37, 785.

¹⁹⁴ Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372.

¹⁹⁵ Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry* **1999**; John Wiley and Sons, pp. 150-160.

mecanismo esperado, onde o LDA age somente como uma base, gerando um enolato intermediário (**IA2**) que após a eliminação da DIPA poderia tanto se manter na forma de um aza-enolato cíclico (**TSA2**) e gerar a lactona **196**, ou se rearranjar para gerar o produto **197**. O caminho **B** mostra o resultado experimental, onde o LDA age como um nucleófilo, atacando a dupla ligação terminal que, após eliminação do carboxilato, gera o produto observado experimentalmente **198**. Além disso, é válido notar que a geometria do produto final também foi prevista na simulação, onde o ataque do nucleófilo ocorre pela face oposta à do grupo proveniente do aldeído (**Ph**) (**TSB1**) (**Figura 19**).

Figura 19. Caminhos de reação estudados para o sistema LDA/**161**. A simulação foi feita baseada em DFT, utilizando o funcional B3LYP e bases de Pople 6-31G+(d).

É válido notar que o cálculo apresentado não necessariamente reflete a natureza do comportamento dos demais sistemas mostrados na **Tabela X**, sendo este o estudo de um caso específico.

Em suma, a possibilidade de lactonização via adição de Michael intramolecular em derivados de MBH consiste em um caso bastante particular. Devido à alta eletrofilicidade destes derivados, mesmo bases consideradas não nucleofílicas como LDA são capazes de realizar adição de Michael nestas olefinas em detrimento da geração do enolato, conforme esperado. Outros casos de adição conjugada de LDA em aceptores de Michael já foram descritos na literatura e as razões para tal reatividade variam de maneira a depender do substrato^{196,197} e de fatores de solvatação.^{198,199}

Além disso, os cálculos mostram que a formação das lactonas de 6 membros é energeticamente desfavorecida, uma vez que o produto de rearranjo apresenta menor barreira energética de formação.

¹⁹⁶ Davies, S. G.; Smith, A. D.; Price, P. D. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 2833.

¹⁹⁷ Nagaoka, Y. Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6428.

¹⁹⁸ Ma, Y.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14818.

¹⁹⁹ Ma, Y.; Hoepker, A. C.; Gupta, L.; Faggin, M. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15610.

1.4. Conclusões

De maneira geral, as reações tricomponentes do tipo Michael-aldol iniciadas por calcogenolatos de lítio se mostraram bastante eficientes. Uma ampla gama de substratos foram utilizados, levando aos correspondentes produtos aldólicos em bons rendimentos e em tempos reacionais bastante curtos. Dentre os calcogenolatos empregados, verificamos que tanto os tiolatos quanto os selenolatos e telurolatos se comportam como excelentes nucleófilos frente ao protocolo multicomponente estudado. Como já conhecido, as espécies de telúrio apresentam maior sensibilidade e alguns dos adutos gerados se mostraram intáveis, característica refletida no rendimento de alguns destes compostos, em especial, as β -teluronitrilas.

A velocidade da reação estudada associada às características da química de selênio, principalmente a possibilidade de se realizar uma eliminação oxidativa deste calcogênio, nos levou a empregar tais RMCs na obtenção de adutos de MBH. Para estes casos, o procedimento *one-pot* de Michael-aldol/eliminação de selenóxido possibilitou a obtenção de uma variada gama de adutos de MBH em bons rendimentos e em tempos reacionais bastante inferiores àqueles observados para as reações de MBH. Além disso, a possibilidade de utilização de aceptores de Michael β -substituídos constitui uma importante característica deste protocolo, visto a dificuldade em se obter tais resultados empregando a reação de MBH.

Dentre os aspectos investigados, algumas limitações foram observadas no que diz respeito à aplicabilidade desta metodologia multicomponente. Dentre elas, devemos destacar o uso de aldeídos fortemente eletrofílicos, como nitroaldeídos aromáticos, que levam a baixos rendimentos do produto esperado, enquanto estas mesmas espécies são ideais para a reação de MBH convencional. Além disso, vale

ressaltar que a reação de MBH é experimentalmente bastante simples, não exigindo, de maneira geral, grandes cuidados experimentais, como atmosfera inerte ou rígido controle de temperatura. Neste sentido, o protocolo multicomponente aqui apresentado impõe um protocolo experimental elaborado, uma vez que tal procedimento faz uso de reagentes organometálicos e lida com intermediários reativos e sensíveis a humidade e oxigênio.

No caso das butenolidas, o protocolo multicomponente não apresentou vantagem significativa no que diz respeito ao tempo reacional. No entanto, pode ser uma alternativa para o problema da epimerização da butenolida, como no caso da síntese da acaterina mostrada no **Esquema 9**.

A preparação de derivados de MBH através do protocolo tetracomponente se mostrou eficiente para diferentes eletrófilos terciários, bem como para os eletrófilos anteriormente estudados no protocolo tricomponente. Esta metodologia torna possível a obtenção de derivados de MBH com diferentes funcionalidades químicas (carbonatos, ésteres e éteres de silício) em uma única, rápida e eficiente etapa reacional. No entanto, a utilização de eletrófilos terciários menos reativos se mostrou ineficaz, não sendo possível a obtenção de outros derivados. Vale ressaltar que os derivados de MBH mais relevantes do ponto de vista sintético (ésteres e carbonatos) são contemplados nesta metodologia, que pode ser uma valiosa alternativa às metodologias até então descritas.

As propostas de lactonização dos ésteres de MBH levou a resultados diferentes dos pretendidos, resultando na adição conjugada do LDA à olefina seguida de eliminação de carboxilato. Resultados semelhantes já haviam sido descritos e estudados na literatura. Dentro desta problemática, cálculos teóricos baseados em DFT forneceram informações valiosas que sustentam os resultados

experimentais obtidos, mostrando que a competição entre as duas possibilidades mecanísticas (LDA agindo como base ou como nucleófilo) tende de fato a levar ao produto obtido experimentalmente, de acordo com as energias relativas dos intermediários possíveis em ambos os caminhos de reação estudados.

Sendo assim, com base nas informações obtidas ao longo deste estudo, em nenhuma hipótese consideramos a metodologia aqui descrita como substituta à reação de MBH, mas sim, complementar. Nos casos onde a reação de MBH apresenta seus maiores entraves (tempo reacional e aceptores de Michael β -substituídos) o protocolo multicomponente representa uma valiosa alternativa, assim como nos casos onde a RMC apresentou limitações, a reação de MBH obtém êxito.

1.5. Perspectivas

Dentro das perspectivas deste projeto, indubitavelmente se faz necessário estudar uma possível versão assimétrica desta metodologia. Uma proposta que poderia ser estudada neste sentido seria a utilização de oxazolidinonas de Evans funcionalizadas de modo a conter o aceptor de Michael da RMC (**199**), que na presença do eletrófilo secundário e do calcogenolato, levaria, após hidrólise da oxazolidinona, ao produto da RMC de maneira enantiosseletiva, contendo (**200**) ou não (**201**) o átomo de calcogênio (**Esquema 65**).

Esquema 65

Do ponto de vista de novas transformações químicas, a metodologia tricomponente tem um grande potencial tangente à química de MBH. Uma das transformações superficialmente investigadas ao longo deste estudo é a utilização de aldeídos α - β -insaturados. Tal possibilidade emerge diretamente da limitação encontrada em relação ao efeito de impedimento estérico observado para aceptores de Michael que continham grupos volumosos na posição β (cinamonitrila (**97**), por exemplo) (**Esquema 66**).

Esquema 66

Em um estudo inicial, testamos o protocolo tricomponente utilizando como eletrófilo secundário o cinamaldeído (**97**). O produto esperado da RMC (**202**) foi obtido em 80% de rendimento, mostrando que a adição de Michael ocorre muito mais rapidamente na olefina não substituída (acrilato de metila). Sendo o produto **202** um carboxilato γ,δ -insaturado (bem como os análogos **203**, **204** e **205**), vimos a possibilidade de proceder com a iodolactonização destes substratos, gerando β -hidroxilactonas α -exometilênicas como o produto **206**, obtido em bom rendimento global a partir de um protocolo bem estabelecido de iodolactonização²⁰⁰ (**Esquema 67**).

Esquema 67

Além disso, também existe a possibilidade de se realizar transformação semelhante empregando eletrófilos de selênio, como o cloreto de fenilselenenila (**207**) (selenociclização), podendo dar origem tanto às selenolactonas de estrutura genérica **208** quanto à correspondente espécie oxidada de estrutura genérica **209** (**Esquema 68**).

²⁰⁰ Gonzalez, F. B.; Bartlett, P. A. *Org. Synth.* **1986**, *64*, 175

Esquema 68

Ainda no âmbito de novas transformações, o protocolo tetracomponente oferece uma possibilidade bastante promissora de ciclização mediada por metátese de olefinas. Para tal seria necessário o uso de cloretos de acila com duplas ligações terminais (**210**) cujo tamanho da cadeia modularia o tamanho do ciclo gerado da metátese, resultando em diferentes lactonas (**211**). Neste contexto é digna de nota a crescente aplicabilidade de reações de metátese de fechamento de anel na preparação de diversas classes de compostos heterocíclicos de interesse²⁰¹ (**Esquema 69**).

Esquema 69

²⁰¹ Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490.

Capítulo II

Informações Experimentais

2.1. Materiais e Métodos

Todos os reagentes e solventes usados foram previamente purificados e secos de acordo com a literatura.²⁰² O THF utilizado foi destilado sobre sódio, benzofenona e atmosfera de nitrogênio imediatamente antes do uso. O *n*-butil-lítio empregado foi previamente titulado com iso-propanol anidro, utilizando 1,10-fenantrolina como indicador.²⁰³ O Nitrogênio empregado em todas as reações e destilações foi seco e deoxigenado. O *n*-butil-lítio empregado foi obtido da Merck KGaA, Chemetall GmbH ou Acros Organics. Todos os demais reagentes comerciais e solventes empregados foram obtidos da Sigma-Aldrich Co. ou Acros Organics.

Nas cromatografias em coluna foi utilizada sílica gel flash Acros Organics (230 - 400 mesh). Na confecção de placas preparativas foi empregada sílica Kieselgel 60 FP254, Merck.

As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas empregando-se placas comerciais obtidas da Merck (E. Merck, tipo 5544, 0,2 mm), as quais foram reveladas sob luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm), iodo (sublimado sobre sílica), vanilina (6% vanilina m/v, 1% ácido sulfúrico v/v em etanol), *p*-anisaldeído (8% *p*-anisaldeído m/v, 4% ácido sulfúrico, 1% ácido acético v/v em etanol), permanganato de potássio (1% KMnO₄ m/v, 2% NaOH v/v em água), ninidrina (1% ninidrina m/v, 3% ácido acético v/v em *n*-butanol), Reagente de Erlich (0,8% *p*-dimetilamino benzaldeído em mistura 3:2 MeOH:HCl_(conc)) ou ácido fosfomolibdico (10% ácido fosfomolibdico m/v em etanol). As análises por cromatografia a gás foram realizadas nos cromatógrafos Shimadzu GC-2010 e Shimadzu GC-2014, equipados com detector de ionização em chama (FID). O gás de arraste empregado foi nitrogênio e a coluna J&W Scientific® DB-35 (30 m x 0,25 mm x 0,15 μ m).

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-500, Varian-Inova 300 ou Bruker Avance III 200. Todas as amostras foram analisadas em clorofórmio deuterado (CDCl₃) utilizando tetrametilsilano como padrão interno, ou em diclorometano

²⁰² Perrin, D.D.; Amarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals* **1980**; Pergamon Press: London.

²⁰³ Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1976**, 9, 165.

(CH₂Cl₂) Nos experimentos de ⁷⁷Se-RMN foi utilizado o disseleneto de difenila (PhSeSePh) como padrão interno. Nos experimentos de ¹²⁵Te-RMN foi utilizado o ditelureto de difenila (PhTeTePh) como padrão interno.

Os espectros de massa de baixa resolução foram obtidos em um instrumento Shimadzu CG-MS-17A/QP5050A. Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Bomem MB-100. Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um instrumento Bruker Daltonics MicroTOF. Os nomes IUPAC dos compostos foram obtidos utilizando-se o software CS ChemDraw, versão 12.0.3. Os espectros de RMN foram processados utilizando-se o software MestreNova Mestrelab Research 7.0.

2.2. Procedimentos Gerais

2.2.1. Procedimento geral para a reação de hidrocalcogenação.

Em um balão previamente seco (estufa anidra) de 50 mL (fundo redondo, uma boca) equipado com barra de agitação magnética e septo de borracha, adicionou-se o calcogênio elementar (3 mmol) e a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco e deoxigenado. A seguir, adicionou-se THF (5 mL) e, à suspensão resultante à temperatura ambiente adicionou-se *n*-butillítio em quantidade estequiométrica (1,90 mL de solução 1,6 M em hexano). A coloração da solução resultante varia de acordo com calcogênio e com seu respectivo tamanho de partícula (-100 mesh (S: amarelo claro; Se: amarelo turvo; Te: vermelho turvo); -200 mesh (S: incolor; Se: incolor; Te amarelo claro). À solução do *n*-butilcalcogenolato de lítio resultante adicionou-se lentamente EtOH anidro (2,5 equiv. 0,45 mL), resultando em imediato escurecimento da solução em todos os casos. A seguir, adicionou-se o acceptor de Michael em quantidade estequiométrica (acrilonitrila, 0,22 mL). A mistura foi mantida sob agitação por 10 min. Após este período a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NH₄Cl (5 mL). A fase orgânica foi

separada e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e, como fase móvel, uma mistura 4:1 Hex:AcOEt.

3-(Butiltio)propanonitrila (48): ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 2,86 – 2,74 (m, 2H), 2,73 – 2,55 (m, 4H), 1,69 – 1,35 (m, 4H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 118,45, 31,72, 31,36, 27,44, 21,73, 18,80, 13,51. IV (ZnSe, cm⁻¹) 2959, 2930, 2869, 2249, 1461, 1423.

3-(Butilselanil)propanonitrila (49): ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 2,81 – 2,74 (m, 4H), 2,73 – 2,63 (m, 2H), 1,68 (dtd, J = 14,2, 7,0, 2,9 Hz, 2H), 1,42 (dq, J = 14,0, 7,1 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ 118,97, 32,33, 24,29, 22,76, 19,64, 17,16, 13,45. ⁷⁷Se-RMN (38 MHz, CDCl₃) δ 194,53. IV (ZnSe, cm⁻¹) 2959, 2930, 2868, 2249, 1461, 1421, 1263, 1200.

3-(Butiltelanil)propanonitrila (50): ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 3,03 – 2,68 (m, 6H), 1,88 – 1,67 (m, 2H), 1,52 – 1,31 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ¹³C-RMN (50

MHz, CDCl₃) δ 120,08, 34,05, 24,92, 21,37, 13,35, 4,23, -6,68. ¹²⁵Te-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 319,28. IV (ZnSe, cm⁻¹): 2957, 2927, 2870, 2247, 1461, 1421, 1248, 1160.

3-(feniltio)propanonitrila (51): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 – 7,27 (m, 3H), 3,14 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 7,3 Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 133,20, 131,43, 129,42, 127,75, 118,04, 30,26, 18,26.

3-(fenilselanil)propanonitrila (52): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,39 – 7,27 (m, 3H), 3,06 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,4 Hz, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 134,17, 129,52, 128,26, 127,55, 118,67, 21,79, 19,01. ⁷⁷Se-RMN (57 MHz, CDCl₃) δ 597,61.

3-(feniltelanil)propanonitrila (53): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86 – 7,78 (m, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 3,02 (ddd, J = 7,8, 7,3, 1,0 Hz, 1H), 2,86 – 2,80 (m, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 139,61, 129,63, 128,72, 120,02, 110,01, 20,62, -0,59. ¹²⁵Te-RMN (95 MHz, CDCl₃) δ 286,75.

2.2.2. Procedimento geral para a preparação de adutos de MBH β -organocalcogeno funcionalizados (Michael-aldol, Tabelas III e VI)

Em um balão previamente seco (estufa anidra) de 100 mL (fundo redondo, uma boca) equipado com barra de agitação magnética e septo de borracha, adicionou-se o calcogênio elementar (3 mmol) e a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco e deoxigenado. A seguir, adicionou-se THF (45 mL) e, à suspensão resultante à temperatura ambiente adicionou-se *n*-butilítio em quantidade estequiométrica (1,90 mL de solução 1,6 M em hexano). A solução do *n*-butilcalcogenolato de lítio resultante foi então resfriada a -75 °C utilizando banho criogênico (EtOH/CO₂) em um frasco de Dewar. A seguir, adicionou-se o aldeído desejado em quantidade estequiométrica (quando líquido adicionado puro via seringa; quando sólido, em sol. 3 M em THF). A seguir adicionou-se lentamente sob a solução o acceptor de Michael em quantidade estequiométrica (acrilonitrila, 0,22 mL). A mistura resultante foi mantida sob agitação a -75 °C por 10 min e logo após, o banho criogênico foi removido, deixando a mistura atingir a temperatura ambiente (aprox. 20 min) (**Nota 1**). Após este período a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e, como fase móvel, uma mistura 4:1 Hex:AcOEt.

Nota 1. Ao fim deste período a análise de TLC revela a formação do produto esperado da RMC como uma mistura diastereoisomérica (Hex:AcOEt 4:1). Traços de aldeído podem ser observados ao fim do período descrito. Manter a mistura sob agitação à temperatura ambiente por maiores períodos de tempo não levou ao consumo total do aldeído nos casos testados.

2-((butiltio)metil)-3-hidróxi-3-fenilpropanonitrila (**59**): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 0,94 (dt; $J = 6,5$ Hz; $J = 3,0$ Hz; 3H); 1,43 (m; 2H); 1,54 (m; 2H); 2,63 (m; 2H); 2,75-2,87 (m; 2H); 3,00 (m, 1H); 3,61 (s; 3H); 5,03 (d, $J =$ Hz; 1H); 7,26-7,31 (m, 5H) ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$), δ : 21,8; 30,1; 31,2; 31,5; 32,5; 41,4; 42,0; 72,4; 72,8; 119,0; 119,3; 126,0; 126,4; 128,8; 128,9; 129,0; 139,4; 140,0. IV (filme, cm^{-1}): 702; 1060; 1454; 1494; 1706; 1813; 1890; 1958; 2246; 2929; 2957; 3449.

2-((butilselanil)metil)-3-hidróxi-3-fenilpropanonitrila (**60**): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 0,91 (t; $J = 7,5$ Hz; 3H); 1,39 (sext; $J = 7,5$ Hz; 2H); 1,59-1,66 (m; 3H); 2,67-2,82 (m; 4H); 3,18-3,24 (m; 1H); 4,94-5,01 (m; 1H); 7,20 (d; $J = 7,5$ Hz; 1H); 7,30 (dd; $J = 8,0$ Hz; $J = 11,5$ Hz; 2H); 7,37-7,45 (m; 2H). ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$), δ : 13,5; 20,4; 21,5; 22,8; 25,2; 32,4; 42,7; 73,6; 119,4; 126,0; 126,4; 128,8; 129,5; 136,4; 136,9; 138,7; 139,4; 139,9. ^{77}Se -RMN (95,338 MHz, $CDCl_3$), δ : 162,2 e 163,8. IV (filme, cm^{-1}): 701; 1042; 1454; 1765; 1814; 1889; 1956; 2245; 2871; 2929; 2957; 3447. HRMS: Teórico ($C_{14}H_{19}NOSeNa$): 320,0529; Experimental: 320,0517.

2-((butiltelanil)metil)-3-hidróxi-3-fenilpropanonitrila (**61**): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 0,91 (t; $J = 7,5$ Hz; 3H); 1,36 (sext; $J = 7,5$ Hz; 2H); 1,68-1,75 (m; 2H); 2,41-2,51 (m; 1H); 2,79-2,84 (m; $J = 4$ Hz); 3,11-3,27 (m; 1H); 4,91-4,93 (m; 1H); 7,36-

7,43 (m; 5H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3), δ : 4,9; 5,0; 13,3; 24,9; 34,0; 43,5; 44,0; 74,9; 119,9; 120,1; 126,2; 126,5; 128,7; 128,8; 129,9; 139,5; 139,9. ^{125}Te -RMN (157,79 MHz, CDCl_3), δ : 253,1 e 256,9. IV (filme, cm^{-1}): 1040, 1454, 1812, 1888, 1956, 2244, 2870, 2957, 3449. HRMS: Teórico ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NOTeNa}$): 370,0426; Experimental: 370,0422.

2-((butiltio)metil)-3-hidróxi-3-(4-metoxifenil)propanonitrila (**62**): ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,45 – 7,28 (m, 2H), 7,01 – 6,88 (m, 2H), 4,97 (dt, $J = 7,0, 3,8$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,26 – 2,55 (m, 6H), 1,69 – 1,34 (m, 4H), 0,94 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ : 159,92, 159,82, 132,03, 131,48, 127,69, 127,29, 119,33, 119,25, 114,15, 114,09, 72,48, 72,11, 55,28, 42,04, 41,43, 32,51, 31,46, 31,14, 30,35, 21,81, 13,59. IV (KBr, cm^{-1}): 833; 1033; 1176; 1249; 1512; 2931; 3452. HRMS: Teórico ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2\text{S}$): 302,1191; Experimental: 302,1188.

2-((butilselanil)metil)-3-hidróxi-3-(4-metoxifenil)propanonitrila (**63**): ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,45 – 7,28 (m, 2H), 7,00 – 6,86 (m, 2H), 4,85 (dt, $J = 7,0, 3,8$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,22 – 2,52 (m, 6H), 1,72 – 1,45 (m, 4H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ : 159,92, 159,82, 132,03, 131,48, 127,69, 127,29, 119,33, 119,25, 114,15, 114,09, 72,48, 72,11, 55,28, 42,04, 41,43, 32,51, 31,46, 31,14, 30,35, 21,81, 13,59. ^{77}Se -RMN (38 MHz, CDCl_3) δ : 161,4, 163,3. IV (KBr, cm^{-1}): 833; 1033; 1176; 1249; 1512; 1612; 2927; 2958; 3456. HRMS: Teórico ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2\text{Se}$): 350,0635; Experimental: 350,0633.

2-((butiltelanil)metil)-3-hidróxi-3-(4-metoxifenil)propanonitrila (**64**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,53 – 7,18 (m, 2H), 7,10 – 6,78 (m, 2H), 4,93 – 4,74 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,16 (dddd, $J = 26,5, 11,8, 6,2, 2,8$ Hz, 2H), 2,90 – 2,56 (m, 4H), 1,86 – 1,60 (m, 2H), 1,52 – 1,30 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ : 159,7, 132,0, 131,7, 127,8, 127,5, 120,3, 114,1, 114,0, 74,5, 55,3, 44,0, 43,6, 33,9, 24,9, 13,4, 4,9, -1,2, -1,9. ^{125}Te -RMN (63 MHz, $CDCl_3$) δ : 262,44, 258,06. IV (KBr, cm^{-1}): 732; 833; 1033; 1176; 1249; 1303; 1512; 1612; 2835; 2870; 2927; 2958; 3452. HRMS: Teórico ($C_{15}H_{21}NNaO_2Te$): 400,0532; Experimental: 400,0527.

2-((butiltio)metil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxiopropanonitrila (**65**): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,95 (t; $J = 7,3$ Hz; 3H); 1,45 (sex, $J = 7,3$ Hz; 2H); 1,64 (qui; $J = 7,3$ Hz; 2H); 2,63-2,72 (m, 3H); 2,78-2,82 (m, 1H); 3,00-3,20 (q; $J = 7,0$ Hz; 1H); 5,00(d; $J = 6,5$ Hz; 1H); 7,4 (m, 4H). ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 13,6; 21,8; 26,0; 30,2; 31,2; 32,6; 41,3; 41,9; 64,5; 71,6; 72,2; 119,0; 128,3; 129,2; 137,9. IV (filme, cm^{-1}): 824, 1014, 1088, 1490, 2250, 2866, 2932, 2961, 3447. HRMS: Requires ($C_{14}H_{19}NOSNa$): 306,0695; Experimental: 306,0694.

2-((butilselanil)metil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxiopropanonitrila (**66**): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,9 (t; $J = 7,3$ Hz; 3H); 1,42 (sex, $J = 7,3$ Hz; 2H); 1,63 (qui; $J = 7,3$

Hz; 2H); 2,68-2,74 (m, 3H); 2,80-2,85 (m, 1H); 3,01-3,20 (q; $J = 7,0$ Hz; 1H); 4,97-5,02(d; $J = 6,5$ Hz; 1H); 7,38 (m, 4H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3), δ : 13,5; 20,5; 21,3; 22,8; 25,2; 32,3; 42,2; 42,7; 72,2; 72,5; 119,3; 119,5; 127,4; 127,9; 128,8; 128,9; 134,3; 134,4; 138,0; 138,6. ^{77}Se -RMN (95 MHz, CDCl_3), δ : 161,8, 163,4. IV (filme, cm^{-1}): 826, 1014, 1091, 1491, 2246, 2872, 2929, 2958, 3445. HRMS: Teórico ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NOSeNa}$): 354,0139; Experimental: 354,0132.

2-((butiltelanil)metil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxiopropanonitrila (**67**): ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 0,90 (t; $J = 7,3$ Hz; 3H); 1,41 (sex, $J = 7,3$ Hz; 2H); 1,64 (qui; $J = 7,3$ Hz; 2H); 2,68-2,75 (m, 3H); 2,80-2,85 (m, 1H); 3,01-3,20 (q; $J = 7,0$ Hz; 1H); 4,97-5,02(d; $J = 6,5$ Hz; 1H); 7,38 (m, 4H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3), δ : 13,5; 20,5; 21,3; 22,8; 25,2; 32,3; ^{125}Te -RMN (158 MHz, CDCl_3), δ : 257,40, 254,53. IV (filme, cm^{-1}): 826, 1012, 1090, 1489, 2247, 2870, 2928, 2958, 3443. HRMS: Teórico ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NOTeNa}$): 404,0037; Experimental: 404,0035.

2-((butiltio)metil)-3-hidróxi-4,4-dimetilpentanonitrila (**68**): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,02 (s, 9H); 1,42 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,58 (qt, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,60 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 2,88-2,97 (m, 3H); 3,50 (s, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 13,6; 21,8; 26,0; 31,5; 32,4; 34,0; 34,3; 35,5; 77,5; 119,7. IV (filme, cm^{-1}): 743; 919; 1015; 1077; 1366; 1420; 1466; 1480; 1624; 1708; 2244; 2873; 2932; 2959; 3478.

2-((butilselanil)metil)-3-hidróxi-4,4-dimetilpentanonitrila (**69**): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 1,02 (s, 9H); 1,42 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,66 (qt, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,51 (s, 1H); 2,68 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,88-3,00 (m, 3H); 3,46 (s, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 13,5; 22,8; 24,8; 25,1; 26,0; 32,4; 35,0; 35,6; 78,6; 119,8. ^{77}Se -RMN (95 MHz, CDCl_3), δ : 163,5. IV (filme, cm^{-1}): 721; 929; 1022; 1080; 1476; 2244; 2871; 2935; 2958; 3450.

2-((butiltelanil)metil)-3-hidróxi-4,4-dimetilpentanonitrila (**70**): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 1,02 (s, 9H); 1,40 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,75 (qt, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,77 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 2,91-3,04 (m, 3H); 3,50 (s, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 2,9; 4,9; 13,4; 25,0; 26,0; 34,0; 35,7; 36,2; 80,6; 120,2. ^{125}Te -RMN (158 MHz, CDCl_3), δ : 251,40. IV (filme, cm^{-1}): 744; 921; 1077; 1362; 1466; 2244; 2870; 2931; 2962; 3466.

(Z)-etil 3-((butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)acrilato (**104**): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,41 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,81 (qt, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,57 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,71 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 4,20 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H); 5,63 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H); 7,35-7,36 (m, 5H); 8,42 (s, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 9,9; 13,5; 14,2; 25,0; 33,9; 61,1; 74,7; 126,7; 127,5; 128,2;

132,2; 136,2; 142,2; 167,1. ^{125}Te -RMN (157,79 MHz, CDCl_3), δ : 385,3. IV (filme, cm^{-1}): 699; 1025; 1183; 1281; 1559; 1679; 1806; 1887; 1950; 2871; 2925; 2957; 3456. HRMS: Teórico ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{TeNa}$): 415,0529; Experimental: 415,0515.

(Z)-etil 3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)but-2-enoato (106): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 1,02 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 1,44 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,77 (qt, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,51 (s, 3H); 2,63 (dt, $J = 3,2$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 2H); 3,40 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H); 4,05-4,16 (m, 2H); 6,00 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H); 7,19-7,34 (m, 5H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 7,9; 8,8; 13,4; 13,9; 23,4; 25,3; 32,9; 61,0; 70,4; 124,9; 126,7; 128,1; 131,7; 143,1; 146,7; 167,7. ^{125}Te -RMN (157,79 MHz, CDCl_3), δ : 628,5. IV (filme, cm^{-1}): 708; 747; 765; 1012; 1810; 1887; 1953; 2980; 3472. HRMS: Teórico ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{TeNa}$): 429,0685; Experimental: 429,0684.

3-(butiltelanil)-1-fenil-2-(fenilsulfonil)propan-1-ol (108): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 0,78 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,12 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,36 (qt, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,79 (dd, $J = 5,1$ Hz, $J = 13,2$ Hz, 1H); 3,02 (dd, $J = 6,6$ Hz, $J = 13,2$ Hz, 1H); 3,56 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 3,71 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H); 5,53 (s, 1H); 7,28-7,33 (m, 5H); 7,52-8,10 (m, 5H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 6,1; 13,3; 24,9; 33,7; 69,5; 75,2; 125,7; 128,5; 128,6; 128,9; 129,5; 133,7; 134,3; 137,2; 139,3. ^{125}Te -RMN (157,9 MHz, CDCl_3), δ : 379,5. IV (filme, cm^{-1}): 689; 746; 1305; 1447; 2870; 2926; 2956; 3503. HRMS: Teórico ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{STeNa}$): 485,0406; Experimental: 485,0404.

3-(butilselanil)-1-fenil-2-(fenilsulfonil)propan-1-ol (109): 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 0,76 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,04-1,25 (m, 4H); 1,93-2,08 (m, 2H); 2,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 2,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,53-3,57 (m, 1H); 5,62 (s, 1H); 7,27-7,37 (m, 5H); 7,59-7,75 (m, 3H); 7,98-8,00 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$), δ : 13,5; 13,6; 22,9; 25,6; 25,7; 32,1; 69,6; 73,8; 125,7; 128,0; 128,6; 129,0; 129,6; 134,4; 137,5; 139,5. ^{77}Se -RMN (95 MHz, $CDCl_3$), δ : 220,9. IR (filme, cm^{-1}): 689; 734; 1319; 1448; 1700; 1774; 1816; 2871; 2927; 2956; 3505. HRMS: Teórico ($C_{17}H_{24}O_3SeNa$): 435,0509; Experimental: 435,0510.

3-(butilselanil)-1-fenil-2-(fenilsulfinil)propan-1-ol (111): 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 0,82 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,12 (m, 3H); 1,37 (qt, J = 7,0 Hz, 2H); 2,28-2,39 (m, 4H); 3,38 (dt, J = 5,5 Hz, J = 9,0 Hz, 1H); 5,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,30-7,43 (m, 5H); 7,54-7,56 (m, 3H); 7,83-7,85 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$), δ : 25,8; 55,5; 120,7; 124,0; 124,7; 126,9; 129,2; 129,3; 129,4; 130,0; 131,1; 131,2; 142,8; 143,0; 143,3. ^{77}Se -RMN (95 MHz, $CDCl_3$), δ : 154,4. HRMS: Teórico ($C_{19}H_{24}O_2SSeNa$): 419,0560; Experimental: 419,0548.

3-(butiltio)-1-fenil-2-(fenilsulfinil)propan-1-ol (112): 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,30-1,35 (m, 4H); 2,34-2,42 (m, 2H); 2,65-2,69 (m, 1H);

2,88 (dd, $J = 3,0$ Hz, $J = 14,7$ Hz, 1H); 3,22 (dd, $J = 10,8$ Hz, $J = 14,7$ Hz, 1H); 5,27 (s, 1H); 7,04-7,06 (m, 2H); 7,23-7,32 (m, 3H); 7,61-7,77 (m, 5H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 13,5; 21,8; 25,5; 31,3; 32,3; 70,2; 70,8; 124,4; 125,2; 127,5; 128,4; 129,6; 131,3; 140,3; 141,7. HRMS: Teórico ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{SSeH}$): 349,1296; Experimental: 349,1287.

metil-2-((butiltelanil)metil)-3-hidróxi-3-fenilpropanoato (114): ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 0,90 (t; $J = 7,5$ Hz; 3H); 1,35 (sext; $J = 7,5$ Hz; 2H); 1,68 (quint; $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,63 (t_{ap}, $J = 7,5$ Hz; 2H); 2,68 (d; $J = 11,5$ Hz; 1H); 2,91 (d; $J = 11,5$ Hz; 1H); 3,19 (d; $J = 5,0$ Hz; 1H); 3,73 (s, 3H); 4,90 (d_{ap}; $J = 5,0$ Hz; 1H); 7,27-7,31 (m, 5H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3), δ : 11,1; 13,4; 19,2; 24,8; 34,0; 52,1; 52,9; 78,9; 127,4; 127,9; 128,0; 139,8; 176,2. ^{125}Te -RMN (157,79 MHz, CDCl_3), δ : 171,5; 192,8. IV (filme, cm^{-1}): 704, 1021, 1154, 1452, 1715, 2871, 2930, 2955, 3421.

metil 3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)butanoato (116): ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 0,90 (t; $J = 7,3$ Hz; 3H); 1,38 (sext; $J = 7,3$ Hz; 2H); 1,55-1,61 (m; 6H); 2,48-2,55 (m; 2H); 2,83 (dd; $J = 7,5$ Hz; $J = 5,7$ Hz; 1H); 2,95 (qt; $J = 7,5$ Hz; 1H); 3,60 (s; 3H); 5,07 (d; $J = 5,7$ Hz; 1H); 7,31 (s; 5H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3), δ : 13,5; 22,0; 23,0; 23,4; 32,3; 33,0; 51,7; 59,0; 64,1; 72,6; 127,5; 128,2; 128,5; 133,5; 140,3; 173,5. ^{125}Te -RMN (155,54 MHz, CDCl_3), δ : 170,2; 189,7. IV (filme, cm^{-1}): 828; 1163; 1491; 1733; 3461; 2871; 2927; 2956.

3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)butanonitrila (118): 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 0,93 (qt, $J = 7,5$ Hz, 3H); 1,31-1,45 (m, 2H); 1,67-1,86 (m, 5H); 1,69-2,83 (m, 2H); 3,08 (dd, $J = 5,1$ Hz, $J = 7,2$ Hz, 1H); 3,19 (qt, $J = 1,0$ Hz, $J = 7,2$ Hz 1H); 3,32-3,48 (m, 1H); 5,11 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 7,46-7,50 (m, 5H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$), δ : 4,2; 4,5; 10,2; 12,3; 13,3; 13,4; 20,9; 22,4; 25,1; 34,1; 50,8; 51,2; 73,4; 74,3; 118,2; 118,3; 125,9; 126,5; 128,9; 129,0; 129,1; 140,1; 140,3. ^{125}Te -RMN (157,9 MHz, $CDCl_3$), δ : 454,6; 472,4. IV (filme, cm^{-1}): 701; 762; 1025; 1042; 1454; 2240; 2870; 2925; 2957; 3455. HRMS: Teórico ($C_{15}H_{21}NOTeNa$): 384,0583; Experimental: 384,0569.

2-((butilselanil)metil)-3-hidróxi-N,N-diisopropil-3-fenilpropanamida (121): 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 0,43 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 1,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 1,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,38 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,67 (s, 1H); 1,74 (qt, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,71 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 3,10 (dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 2H); 3,17-3,23 (m, 2H); 3,70 (qt, $J = 7,0$ Hz, 1H); 4,90 (dd, $J = 2,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H); 5,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,18-7,25 (m, 5H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$), δ : 3,0; 4,2; 13,4; 20,0; 20,3; 20,4; 21,0; 25,0; 34,2; 46,4; 49,3; 49,8; 76,6; 125,7; 127,2; 128,2; 143,7; 173,7. ^{125}Te -RMN (157,79 MHz, $CDCl_3$), δ : 212,0. HRMS: Teórico ($C_{20}H_{33}NO_2TeNa$): 472,1471; Experimental: 472,1469.

2-((butiltelanil)metil)-3-hidróxi-N,N-diisopropil-3-fenilpropanamida (**120**): ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 0,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 0,97 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); 1,27 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); 1,33 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); 1,34 (qt, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,43 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); 1,51-1,58 (m, 2H); 2,42-2,54 (m, 2H); 2,79 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,00 (dd, $J = 11,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 1H); 3,20 (dt, $J = 4,0$ Hz, $J = 11,0$ Hz, 1H); 3,42 (s, 1H); 4,15 (hept, $J = 6,5$ Hz, 2H); 4,90 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); 7,24-7,40 (m, 5H). RMN ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 13,5; 20,5; 20,6; 20,7; 20,8; 20,9; 22,9; 24,9; 32,5; 46,3; 49,2; 50,3; 75,2; 126,2; 127,5; 128,3; 141,7; 173,7. ^{77}Se -RMN (95 MHz, CDCl_3), δ : 144,4. HRMS: Teórico ($\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{SeNa}$): 422,1574; Experimental: 422,1570.

2.2.3. Procedimento geral para a preparação de adutos de MBH (Michaelaldol/eliminação de selenóxido)

Em um balão previamente seco (estufa anidra) de 100 mL (fundo redondo, uma boca) equipado com barra de agitação magnética e septo de borracha, adicionou-se o calcogênio elementar (3 mmol) e a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco e deoxigenado. A seguir, adicionou-se THF (45 mL) e, à suspensão resultante à temperatura ambiente adicionou-se *n*-butil lítio em quantidade estequiométrica (1,90 mL de solução 1,6 M em hexano). A solução do *n*-butilcalcogenolato de lítio resultante foi então resfriada a -75 C utilizando banho criogênico (EtOH/CO_2) em um frasco de Dewar. A seguir, adicionou-se o aldeído desejado em quantidade estequiométrica (quando líquido adicionado puro via seringa; quando sólido, em sol. 3 M em THF). A seguir adicionou-se lentamente sob a solução o aceptor de Michael em quantidade estequiométrica (acrilonitrila, 0,22 mL). A mistura resultante foi mantida sob agitação a -75 C por 10 min e logo após, o banho criogênico foi removido, deixando a mistura atingir a temperatura ambiente

(aprox. 20 min) (**Nota 1**). A seguir, adicionou-se solução saturada de NaCl (5 mL) e em seguida solução de peróxido de hidrogênio 30% (6 equiv., 2,0 mL). A mistura resultante foi mantida sob agitação por 10 min (**Nota 2**). Após este período a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NaCl (15 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e, como fase móvel, uma mistura 4:1 Hex:AcOEt.

Nota 1. Ao fim deste período a análise de TLC revela a formação do produto esperado da RMC como uma mistura diastereoisomérica (Hex:AcOEt 4:1). Traços de aldeído podem ser observados ao fim do período descrito. Manter a mistura sob agitação à temperatura ambiente por maiores períodos de tempo não levou ao consumo total do aldeído nos casos testados.

Nota 2. Ao fim deste período, a análise de TLC revela a formação de um produto ligeiramente mais polar do que o intermediário selenilado.

2-(hidróxi(fenil)metil)acrilonitrila (**71**): ¹H-RMN (300 MHz, CH₂Cl₂), δ: 5,31 (s, 1H); 6,04 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 6,11 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 7,39 (s, 5H). ¹³C-RMN (75 MHz, CH₂Cl₂), δ: 74,0; 117,0; 126,1; 126,5; 128,8; 130,0; 139,1. IV (filme, cm⁻¹): 954; 1027; 1050; 1192; 1453; 1495; 2230; 2883; 3653.

2-(furan-2-il(hidróxi)metil)acrilonitrila (**72**): ¹H-RMN (300 MHz, CH₂Cl₂), δ: 5,36 (s, 1H); 6,13 (s, 1H); 6,19 (s, 1H); 6,39 (dd; *J* = 3 Hz, 1,5 Hz, 1H); 6,43 (d, *J* = 3,0,

1H); 7,43 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CH_2Cl_2), δ : 67,8; 108,7; 110,7; 116,6; 123,4; 131,1; 143,4; 151,5. IV (filme, cm^{-1}): 1397; 1502; 1625; 2230; 3418.

2-((hidróxi(*p*-toluil)metil)acrilonitrila (**73**): ^1H -RMN (300 MHz, CH_2Cl_2), δ : 2,30 (s, 3H); 5,13 (s, 1H); 6,03 (s, 1H); 6,12 (s, 1H); 7,20-7,22 (m, 2H); 7,26-7,30 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CH_2Cl_2), δ : 21,1; 74,1; 117,0; 126,3; 126,5; 129,5; 129,6; 136,3; 138,9. IV (filme, cm^{-1}): 951; 1050; 1410; 1513; 1615; 1009; 2228; 2857; 2923; 3028; 3117; 3457.

2-((4-etóxi)fenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila (**74**): ^1H -RMN (300 MHz, CH_2Cl_2), δ : 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 4,00 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 5,14 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 6,02 (s, 1H); 6,82-6,87 (m, 2H); 7,21-7,25 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CH_2Cl_2), δ : 14,7; 63,6; 73,6; 114,8; 117,1; 126,5; 127,9; 128,7; 131,3; 159,3. IV (filme, cm^{-1}): 1045; 1175; 1248; 1393; 1512; 1611; 2228; 2876; 2982; 3073; 3453.

2-((4-clorofenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila (**75**): ^1H -RMN (500 MHz, CH_2Cl_2), δ : 5,30 (s, 1H); 6,05 (s, 1H); 6,12 (s, 1H); 7,33-7,40 (m, 4H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CH_2Cl_2), δ : 73,4; 116,8; 125,9; 127,9; 129,0; 130,3; 134,7; 137,7. IV (filme, cm^{-1}): 3467; 3119; 3034; 2872; 2233; 1905; 1489; 1399; 1069; 818.

2-((2-bromo-6-metilfenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila (**76**): 1H -RMN (300 MHz, CH_2Cl_2), δ : 3,83 (s, 3H); 5,50 (s, 1H); 6,02 (s, 2H); 6,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,41 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,7 Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CH_2Cl_2), δ : 55,7; 69,4; 112,7; 113,4; 116,9; 125,3; 129,4; 130,4; 130,5; 132,6; 155,6. IV (filme, cm^{-1}): 622; 1026; 1254; 1487; 2228; 2849; 2925; 2962; 3441.

2-(hidróxi(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila (**77**): 1H -RMN (300 MHz, CH_2Cl_2), δ : 5,4 (s, 1H); 6,1 (s, 1H); 6,2 (s, 1H); 7,6 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,7 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 8,2 (dd, $J = 7,9$ Hz; 1,8 Hz, 1H); 8,2 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CH_2Cl_2), δ : 73,4; 116,2; 124,1; 125,4; 127,4; 130,9; 145,9; 148,1. IV (filme, cm^{-1}): 1062; 1348; 1520; 1607; 1715; 1804; 1935; 2230; 3081; 3113; 3456.

2-(hidróxi(3-nitrofenil)metil)acrilonitrila (**78**): 1H -RMN (300 MHz, CH_2Cl_2), δ : 5,4 (s, 1H); 6,1 (s, 1H); 6,2 (s, 1H); 7,6 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 8,2 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CH_2Cl_2), δ : 73,4; 116,2; 124,1; 125,4; 127,4; 130,9; 145,9; 148,1. IV (filme, cm^{-1}): 1057; 1351; 1530; 2230; 2873; 2926; 3092; 3450.

3-hidróxi-4,4-dimetil-2-metilenopentanonitrila (79): ^1H -RMN (300 MHz, CH_2Cl_2), δ : 1,00 (s, 9H); 2,00 (s, 1H); 3,95 (s, 1H); 5,96 (s, 1H); 6,00 (s, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CH_2Cl_2), δ : 25,6; 35,7; 79,8; 118,2; 124,7; 132,6. IV (filme, cm^{-1}): 951; 1015; 1074; 1366; 1480; 1618; 1904; 2228; 2873; 2908; 2960; 3481.

3-hidróxi-2-metilenohexanonitrila (80): ^1H -RMN (300 MHz, CH_2Cl_2), δ : 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 1,34-1,52 (m, 2H); 1,61-2,11 (m, 2H); 4,25 (dd, $J = 5,3$ Hz, 1H); 5,97 (s, 1H); 5,99 (s, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CH_2Cl_2), δ : 13,7; 18,4; 37,8; 72,1; 117,0; 127,0; 129. IV (filme, cm^{-1}): 948; 1466; 1713; 2227; 2875; 2936; 2962; 3444.

(E)-etil 3-hidróxi-2-metileno-5-fenilpent-4-enoato (202): ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7,51 – 7,20 (m, 5H), 6,86 – 6,59 (m, 1H), 6,49 – 6,23 (m, 2H), 5,95 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,17 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,27 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,09 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 1,46 – 1,21 (m, 3H). ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ 166,33, 141,41, 136,44, 131,38, 129,25, 128,52, 127,78, 126,55, 125,61, 72,15, 60,99, 14,10.

(E)-etil 3-hidróxi-2-metilenehept-4-enoato (**203**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 6,25 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 5,92 – 5,72 (m, 2H), 5,65 – 5,49 (m, 1H), 4,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,35 – 4,14 (m, 2H), 3,01 (dt, $J = 86,0, 25,8$ Hz, 1H), 2,21 – 1,95 (m, 2H), 1,40 – 1,25 (m, 3H), 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ 166,45, 141,92, 135,01, 128,71, 124,93, 72,07, 60,80, 25,15, 14,06, 13,19.

(E)-metil 3-hidróxi-2-metilenooct-4-enoato (**204**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 6,23 (dd, $J = 1,1, 0,6$ Hz, 1H), 5,89 – 5,45 (m, 3H), 4,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,86 – 3,69 (m, 3H), 2,11 – 1,92 (m, 2H), 1,53 – 1,28 (m, 2H), 0,98 – 0,82 (m, 3H). ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ 166,84, 141,76, 133,32, 129,82, 125,09, 71,86, 51,80, 34,17, 22,07, 13,52.

metil 3-hidróxi-5-metil-2-metilenohex-4-enoato (**205**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ 6,20 (t, $J = 3,0$ Hz, 2H), 5,85 (t, $J = 1,1$ Hz, 2H), 5,34 – 5,09 (m, 4H), 3,79 (s, 6H), 2,84 (s, 2H), 1,81 – 1,65 (m, 13H). ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ 166,99, 141,84, 136,55, 124,84, 124,64, 68,14, 51,80, 25,73, 18,18.

2.2.4. Procedimento geral para a preparação de β -hidróxibutenolidas (Michael-aldol/eliminação de selenóxido)

Em um balão previamente seco (estufa anidra) de 100 mL (fundo redondo, uma boca) equipado com barra de agitação magnética e septo de borracha, adicionou-se o calcogênio elementar (3 mmol) e a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco e deoxigenado. A seguir, adicionou-se THF (45 mL) e, à suspensão resultante à temperatura ambiente adicionou-se brometo de fenilmagnésio (PhMgBr) em quantidade estequiométrica (1,5 mL de solução 2 M em THF). A solução do fenilcalcogenolato de magnésio resultante foi então resfriada a -75 °C utilizando banho criogênico (EtOH/CO₂) em um frasco de Dewar. A seguir, adicionou-se o aldeído desejado em quantidade estequiométrica (quando líquido adicionado puro via seringa; quando sólido, em sol. 3 M em THF). A seguir adicionou-se o aceptor de Michael em quantidade estequiométrica (β -angelicalactona, 300 mg). A mistura resultante foi mantida sob agitação a -75 °C por 10 h. Após este período o banho criogênico foi removido, deixando a mistura atingir a temperatura ambiente (aprox. 20 min) (**Nota 1**). A seguir, adicionou-se solução saturada de NaCl (5 mL) e em seguida solução de peróxido de hidrogênio 30% (6 equiv., 2,0 mL). A mistura resultante foi mantida sob agitação por 10 min (**Nota 2**). Após este período a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NaCl (15 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e, como fase móvel, uma mistura 1:1 Hex:AcOEt.

3-(hidróxi(fenil)metil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (**146**): ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃), δ : 7,52 – 7,32 (m, 6H), 7,09 (dt, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 5,60 (t, J = 1,6 Hz, 1H),

5,08 (qq, $J = 6,9, 1,8$ Hz, 1H), 3,23 (s, 2H), 1,45 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 172,47, 150,58, 150,48, 140,17, 13/1,/22, 136,11, 128,70, 128,36, 126,51, 126,46, 78,16, 69,14, 69,07, 18,81, 14,21. IV (KBr, cm^{-1}): 702; 829; 1014; 1083; 1195; 1319; 1747; 3414. HRMS: Teórico ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NaO}_3$): 227,0684; Experimental: 227,0684.

3-((4-clorofenil)(hidróxi)metil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (**147**): ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 7,40 (s, 4H), 7,06 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,60 (dt, $J = 3,5, 1,6$ Hz, 1H), 5,11 (qt, $J = 6,9, 1,6$ Hz, 1H), 1,77 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,49 – 1,41 (m, 3H). ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 172,30, 150,54, 138,61, 135,83, 134,18, 128,90, 127,88, 78,22, 68,55, 18,80. IV (KBr, cm^{-1}): 540; 1014; 1087; 1195; 1319; 1408; 1489; 1747; 2981; 3414. HRMS: Teórico ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClNaO}_3$): 261,0294; Experimental: 261,0285.

3-(1-hidróxiheptil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (**148**): ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 7,22 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,10 (qt, $J = 6,8, 1,6$ Hz, 1H), 4,51 (dt, $J = 6,9, 3,5$ Hz, 1H), 2,72 (s, 1H), 1,57 – 1,21 (m, 9H), 0,96 – 0,86 (m, 3H). ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 172,68, 149,33, 136,23, 77,99, 67,05, 35,49, 31,74, 29,05, 25,24, 22,60, 18,97, 14,08. IV (KBr, cm^{-1}): 1022; 1080; 1114; 1203; 1319; 1454; 1747; 2858; 2927; 3441. HRMS: Teórico ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$): 235,1310; Experimental: 235,1308.

3-(1-hidróxiocetil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (19): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 7,14 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,03 (qq, $J = 6,8, 1,7$ Hz, 1H), 4,48 (ddq, $J = 8,2, 5,0, 1,7$ Hz, 1H), 1,83 – 1,64 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 1,40 – 1,23 (m, 11H), 0,91 – 0,85 (m, 3H). ^{13}C -RMN (126 MHz, $CDCl_3$), δ : 172,32, 148,89, 136,43, 77,70, 67,12, 35,57, 31,71, 29,28, 29,09, 25,18, 22,52, 18,87, 13,89.

3-(ciclohexil(hidróxi)metil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (149): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 7,18 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,08 (qt, $J = 6,8, 1,6$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 1,73 (tdd, $J = 15,8, 8,0, 3,2$ Hz, 7H), 1,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,33 – 0,99 (m, 6H). ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ : 172,70, 150,55, 134,73, 78,03, 71,88, 42,01, 29,51, 27,29, 26,29, 26,02, 25,84, 19,08. IV (KBr, cm^{-1}): 663; 1026; 1072; 1107; 1199; 1261; 1319; 1373; 1450; 1647; 1743; 2854; 2927; 2978; 3441. HRMS: Teórico ($C_{12}H_{18}NaO_3$): 233,1153; Experimental: 2331147.

3-(1-hidróxiopropil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (160): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 7,20 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,17 – 4,96 (m, 1H), 4,44 (q, $J = 5,9, 5,4$ Hz, 1H), 2,60 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 1,98 – 1,67 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (50 MHz, $CDCl_3$), δ : 172,61, 149,51, 135,89, 77,98, 68,28, 28,46, 18,99, 9,50. IV (filme, cm^{-1}): 1114; 1319; 1743; 2920; 2920; 2966; 3417. HRMS: Teórico ($C_8H_{12}NaO_3$): 179,0684; Experimental: 179,0679.

2.2.5. Procedimento geral para a preparação de derivados de adutos de MBH *b*-organocalcogeno funcionalizados (Michael-aldol-O-funcionalização)

Em um balão previamente seco (estufa anidra) de 100 mL (fundo redondo, uma boca) equipado com barra de agitação magnética e septo de borracha, adicionou-se o calcogênio elementar (3 mmol) e a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco e deoxigenado. A seguir, adicionou-se THF (45 mL) e, à suspensão resultante à temperatura ambiente adicionou-se *n*-butil lítio em quantidade estequiométrica (1,90 mL de solução 1,6 M em hexano). A solução do *n*-butilcalcogenolato de lítio resultante foi então resfriada a -75 °C utilizando banho criogênico (EtOH/CO₂) em um frasco de Dewar. A seguir, adicionou-se o aldeído desejado em quantidade estequiométrica (quando líquido adicionado puro via seringa; quando sólido, em sol. 3 M em THF) e manteve-se a mistura sob agitação por 5 min. A seguir adicionou-se lentamente sob a solução o aceptor de Michael em quantidade estequiométrica. A mistura resultante foi mantida sob agitação a -75 °C por 10 min e logo após, o banho criogênico foi removido, deixando a mistura atingir a temperatura ambiente (aprox. 20 min) (**Nota 1**). À temperatura ambiente, adicionou-se o terceiro eletrófilo desejado (1 equiv. p/ cloretos de acila; 1,2 equiv. p/ TIPSCI) e a mistura foi mantida sob agitação por 5 min (**Nota 2**). Após este período a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e, como fase móvel, uma mistura 9:1 Hex:AcOEt.

Nota 1. Ao fim deste período a análise de TLC revela a formação do produto esperado da RMC como uma mistura diastereoisomérica (exceto **179** e **180**) (Hex:AcOEt 4:1). Traços de aldeído podem ser observados ao fim do período descrito. Manter a mistura sob agitação à temperatura ambiente por maiores períodos de tempo não levou ao consumo total do aldeído nos casos testados.

Nota 2. Ao fim deste período a análise de TLC revela a formação de uma nova mistura diastereoisomérica de menor polaridade.

Nota 3. Ao fim deste período, a análise de TLC revela a formação de um produto ligeiramente mais polar do que o intermediário selenilado.

3-(butylselanyl)-2-cyano-1-phenylpropyl 3-methylbutanoato (160): 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 7,48 – 7,32 (m, 4H), 5,98 (dd, J = 11,7, 6,0 Hz, 1H), 3,39 (ddd, J = 7,8, 6,9, 6,0 Hz, 1H), 2,71 – 2,58 (m, 3H), 2,32 – 2,25 (m, 2H), 2,13 (dddd, J = 13,2, 7,6, 6,6, 2,5 Hz, 1H), 1,67 – 1,54 (m, 2H), 1,46 – 1,30 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$), δ : 171,70, 136,84, 135,53, 129,51, 129,34, 129,12, 128,98, 127,39, 126,80, 118,77, 118,71, 74,00, 43,49, 41,28, 40,12, 32,59, 32,54, 25,93, 25,55, 25,41, 23,06, 22,62, 21,36, 20,65, 13,75. ^{77}Se RMN (57 MHz, $CDCl_3$) δ : 169,87, 168,28. IR (KBr, cm^{-1}): 700; 754; 1001; 1033; 1093; 1118; 1165; 1251; 1292; 1369; 1465; 1743; 1815; 2362; 2873; 2931. HRMS: Teórico ($C_{19}H_{27}NNaO_2Se$): 404,1104. Experimental: 404,1107.

(Z)-etil 3-(butylselanyl)-2-(fenil((triisopropilsilil)oxi)metil)but-2-enoato (179): 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 7,46 – 7,17 (m, 5H), 6,29 (q, J = 0,9 Hz, 1H), 4,30 (qd, J = 7,1, 4,5 Hz, 2H), 2,74 – 2,57 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,49 – 1,37 (m, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,22 – 1,12 (m, 6H), 1,10 – 1,08 (m, 14H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$), δ : 167,39, 156,42, 144,58, 130,48, 127,76, 126,15, 125,37, 70,76, 60,65, 31,27, 24,67, 23,17, 21,76, 18,06, 17,93, 17,68, 14,32, 13,62, 12,31, 12,24. ^{77}Se RMN (38 MHz, $CDCl_3$) δ : 431,88. IR (KBr, cm^{-1}): 580; 678; 734; 775; 837; 883; 1058; 1093; 1161; 1246; 1369; 1465; 1550; 1685; 2357; 2866; 2937. HRMS: Teórico ($C_{26}H_{44}NaO_3SeSi$): 535,2122. Experimental: 535,2113.

(Z)-etil 2-(acetoxi(fenil)metil)-3-(butilselanil)acrilato (180): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$), δ 7,56 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,21 (m, 5H), 6,72 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,20 (qd, J = 7,1, 3,3 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,77 – 1,55 (m, 1H), 1,50 – 1,28 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 – 0,80 (m, 3H). ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$), δ : 169,26, 165,70, 147,14, 138,37, 128,20, 127,89, 127,03, 127,00, 73,77, 60,68, 32,56, 28,75, 22,44, 21,01, 14,01, 13,42. ^{77}Se RMN (38 MHz, $CDCl_3$), δ 371,36. IV (KBr, cm^{-1}): 700; 760; 970; 1024; 1107; 1228; 1292; 1371; 1454; 1573; 1693; 1745; 2362; 2870; 2927; 2958. HRMS: Teórico ($C_{18}H_{24}NaO_4Se$): 407,0737. Experimental: 407,0744.

2.2.6. Procedimento geral para a preparação de derivados de adutos de MBH (Michael-aldol-O-funcionalização/eliminação de selenóxido)

Em um balão previamente seco (estufa anidra) de 100 mL (fundo redondo, uma boca) equipado com barra de agitação magnética e septo de borracha, adicionou-se o calcogênio elementar (3 mmol) e a atmosfera interna foi trocada por meio de fluxo positivo de nitrogênio seco e deoxigenado. A seguir, adicionou-se THF (45 mL) e, à suspensão resultante à temperatura ambiente adicionou-se *n*-butil lítio em quantidade estequiométrica (1,90 mL de solução 1,6 M em hexano). A solução do *n*-butilcalcogenolato de lítio resultante foi então resfriada a $-75^\circ C$ utilizando banho criogênico (EtOH/ CO_2) em um frasco de Dewar. A seguir, adicionou-se o aldeído desejado em quantidade estequiométrica (quando líquido adicionado puro via seringa; quando sólido, em sol. 3 M em THF) e manteve-se a mistura sob agitação por 5 min. A seguir adicionou-se lentamente sob a solução o aceitador de Michael em quantidade estequiométrica. A mistura resultante foi mantida sob agitação a $-75^\circ C$ por 10 min e logo após, o banho criogênico foi removido, deixando

a mistura atingir a temperatura ambiente (aprox. 20 min) (**Nota 1**). À temperatura ambiente, adicionou-se o terceiro eletrófilo desejado (1 equiv. p/ cloretos de acila; 1,2 equiv. p/ dicarbonatos) e a mistura foi mantida sob agitação por 5 min. Após este período adicionou-se solução de peróxido de hidrogênio 30% e manteve-se a mistura sob agitação por 10 min. Após este período a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e, como fase móvel, uma mistura 9:1 Hex:AcOEt.

2-ciano-1-fenilalil 3-metilbutanoato (161): ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃), δ: 7,40 (d, *J* = 1,0 Hz, 5H), 6,35 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 2,35 – 2,28 (m, 2H), 2,26 – 2,06 (m, 1H), 0,96 (dd, *J* = 6,5, 0,9 Hz, 6H). ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 171,45, 135,77, 132,03, 129,21, 128,95, 126,96, 123,42, 116,23, 74,15, 43,28, 25,77, 22,39. IV (KBr, cm⁻¹): 667; 700; 750; 960; 1010; 1093; 1118; 1165; 1182; 1249; 1290; 1369; 1456; 1467; 1496; 1743; 2229; 2360; 2873; 2931; 2960; 3035; 3066. HRMS: Teórico (C₁₅H₁₇NNaO₂): 266,1157. Experimental: 266,1156.

2-ciano-1-fenilalil 3-fenilpropanoato (162): ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ: 7,40 – 7,28 (m, 5H), 7,27 – 7,22 (m, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 3H), 6,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 2,99 – 2,94 (m, 2H), 2,80 – 2,68 (m, 2H). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃), δ: 171,23, 139,99, 135,68, 132,04, 129,27, 128,99,

128,63; 128,34; 127,01; 126,48; 123,14; 116,24; 74,43; 35,78; 30,79. IV (filme, cm^{-1}): 699; 751; 848; 955; 1001; 1028; 1079; 1144; 1190; 1239; 1372; 1412; 1454; 1496; 1586; 1603; 1624; 1745; 2228; 2864; 2932; 3030; 3063; 3087; 3109. HRMS: Teórico ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$): 314,1157. Experimental: 314,1152.

benzil (2-ciano-1-fenilalil) carbonato (163): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,43 – 7,33 (m, 10H), 6,17 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,08 (dd, $J = 6,5, 1,2$ Hz, 2H), 5,18 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 134,95, 134,63, 131,98, 130,20, 129,53, 129,01, 128,77, 128,67, 128,40, 127,03, 122,75, 115,95, 77,98, 70,39. IV (KBr, cm^{-1}): 698; 755; 785; 911; 956; 1252; 1384; 1456; 1497; 1754; 2229; 2956; 3036; 3066; 3090; 3111. HRMS: Teórico ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$): 316,0949. Experimental: 316,0948.

2-ciano-1-fenilalil acetato (164): ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 7,41 – 7,32 (m, 5H), 6,33 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,98 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,15 (s, 3H). ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3), δ : 169,31, 135,71, 132,08, 129,25, 128,96, 126,98, 123,20, 116,21, 74,38, 20,91. IV (filme, cm^{-1}): 700; 743; 856; 918; 962; 1027; 1226; 1372; 1454; 1496; 1749; 2229; 2938; 3035; 3066; 3112.

(*E/Z*)-2-ciano-1-fenilbut-2-en-1-il hexanoato (**165**): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 7,44 – 7,32 (m, 7H), 6,63 – 6,52 (m, 2H), 6,34 – 6,30 (m, 1H), 2,43 (dtd, $J = 13,4, 7,5, 3,9$ Hz, 3H), 2,07 – 2,01 (m, 4H), 1,73 – 1,61 (m, 2H), 1,32 (dddt, $J = 9,5, 6,6, 4,7, 3,5$ Hz, 6H), 0,93 – 0,85 (m, 4H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$), δ : 172,53, 172,26, 145,82, 145,46, 136,53, 128,74, 126,58, 126,21, 117,12, 116,76, 116,61, 115,08, 74,49, 69,05, 34,22, 34,13, 31,12, 24,43, 22,19, 16,98, 14,84, 13,80. IV (filme, cm^{-1}): 699; 735; 835; 866; 972; 1001; 1093; 1108; 1159; 1236; 1271; 1380; 1453; 1495; 1640; 1743; 2222; 2862; 2872; 2932; 2957; 3034; 3065; 3090. HRMS: Teórico ($C_{17}H_{21}NNO_2$): 294,1470. Experimental: 294,1470

2-ciano-5-metilhex-1-en-3-il 3-metilbutanoato (**166**): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 6,02 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,37 (ddt, $J = 8,8, 5,6, 0,7$ Hz, 1H), 2,25 – 2,21 (m, 2H), 2,12 (ddq, $J = 13,2, 7,4, 6,6$ Hz, 1H), 1,77 (ddd, $J = 13,6, 8,8, 6,1$ Hz, 1H), 1,66 (dh, $J = 7,8, 6,5$ Hz, 1H), 1,59 – 1,56 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 12H). ^{13}C -RMN (126 MHz, $CDCl_3$), δ : 172,02, 132,42, 123,33, 116,21, 71,51, 43,34, 41,78, 25,73, 24,33, 22,59, 22,33, 22,31, 22,04. IV (filme, cm^{-1}): 947; 994; 1060; 1092; 1117; 1166; 1183; 1249; 1293; 1370; 1389; 1468; 1742; 2227; 2874; 2934; 2961. HRMS: Teórico ($C_{13}H_{21}NNO_2$): 246,1470. Experimental: 246,1467.

2-ciano-5-metilhex-1-en-3-il acetato (167): ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 6,03 (d, $J = 0,6$ Hz, 2H), 6,00 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 5,36 (ddt, $J = 8,7, 5,7, 0,7$ Hz, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,76 (ddd, $J = 13,6, 8,7, 6,1$ Hz, 2H), 1,70 – 1,61 (m, 2H), 1,60 – 1,53 (m, 1H), 0,95 (dd, $J = 6,5, 1,6$ Hz, 13H). ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3), δ : 169,92, 132,53, 123,17, 116,20, 71,80, 41,73, 24,34, 22,55, 22,13, 20,95. IV (filme, cm^{-1}): 612; 949; 1023; 1061; 1123; 1229; 1372; 1468; 1749; 2227; 2873; 2934; 2961.

2-ciano-5-metilhex-1-en-3-il 3-fenilpropanoato (168): ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 7,30 – 7,26 (m, 2H), 7,21 – 7,18 (m, 4H), 5,96 (s, 1H), 5,89 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,37 – 5,32 (m, 1H), 2,95 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,70 – 2,66 (m, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 1,59 – 1,49 (m, 2H), 0,92 – 0,89 (m, 7H). ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3), δ : 171,82, 140,00, 132,48, 128,54, 128,28, 126,40, 123,10, 116,21, 71,76, 41,75, 35,75, 30,81, 24,27, 22,62, 22,06. IV (filme, cm^{-1}): 699; 751; 949; 986; 1061; 1077; 1123; 1148; 1242; 1291; 1370; 1454; 1468; 1497; 1606; 1742; 2226; 2872; 2933; 2959; 3029; 3064; 3087; 3109. HRMS: Teórico ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$): 294,1470. Experimental: 294,1484.

metil 3-acetóxi-2-metilenononanoato (171): ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 6,34 – 6,19 (m, 1H), 5,76 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H), 5,61 (ddd, $J = 8,1, 4,4, 1,1$ Hz, 1H), 3,78

(s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,46 – 1,11 (m, 10H), 0,91 – 0,85 (m, 4H). ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3), δ : 169,89, 165,73, 140,26, 124,92, 71,82, 51,86, 34,25, 31,61, 28,86, 25,23, 22,51, 21,00, 13,98. IV (filme, cm^{-1}): 604; 637; 726; 817; 855; 919; 964; 1033; 1063; 1118; 1157; 1197; 1236; 1273; 1292; 1370; 1439; 1459; 1633; 1725; 1747. HRMS: Teórico ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_4$): 265,1415. Found: 265,1407.

metil 2-metilene-5-fenil-3-((3-fenilpropanoil)óxi)pentanoato (172): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,34 – 7,06 (m, 10H), 6,23 (dd, $J = 0,5$ Hz, 1H), 5,72 – 5,55 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,95 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,69 – 2,55 (m, 4H), 2,14 – 1,87 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 171,77, 165,63, 141,17, 140,31, 139,85, 128,54, 128,40, 128,35, 128,32, 126,36, 125,98, 125,35, 71,62, 51,99, 35,84, 35,83, 31,72, 30,91. IV (filme, cm^{-1}): 699; 750; 817; 959; 1030; 1077; 1142; 1198; 1248; 1273; 1295; 1354; 1364; 1438; 1454; 1495; 1603; 1632; 1737; 2861; 2930; 2951; 3002; 3027; 3062; 3086. HRMS: Teórico ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$): 375,1572. Experimental: 375,1568.

metil 3-((terc-butoxicarbonil)óxi)-4-metil-2-metilenopentanoato (173): ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 6,39 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 5,84 (t, $J = 1,1$ Hz, 2H), 5,32 (dd, $J = 5,7, 1,1$ Hz, 2H), 3,82 (s, 6H), 2,16 – 1,98 (m, 2H), 1,51 (s, 1H), 0,99 – 0,94 (m, 12H). ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 166,01, 153,05, 139,55, 125,91, 82,12, 78,71, 52,01, 31,78, 27,80, 18,79, 17,11. IV (KBr, cm^{-1}): 792; 817; 862; 956; 1072; 1122; 1165; 1255; 1280; 1369; 1462; 1629; 1745; 1362; 1881; 1974. HRMS: Teórico ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_5$): 281,1364. Experimental: 281,1359.

metil 2-(((terc-butoxicarbonil)óxi)(fenil)metil)acrilato (174): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 7,45 – 7,23 (m, 5H), 6,48 (dd, $J = 1,4, 0,9$ Hz, 1H), 6,41 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,92 (dd, $J = 1,4, 0,8$ Hz, 5H), 3,71 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$), δ : 165,39, 152,41, 139,69, 137,53, 128,47, 127,64, 125,85, 82,63, 75,82, 52,00, 27,76. IV (KBr, cm^{-1}): 698; 765; 864; 974; 1091; 1155; 1257; 1276; 1296; 1369; 1435; 1631; 1739; 2360; 2978.

(E/Z)-metil 2-(((terc-butoxicarbonil)óxi)(fenil)metil)but-2-enoato (175): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 7,46 – 7,29 (m, 5H), 7,22 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,52 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,32 (qd, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,09 (dd, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 3H), 2,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,50 (s, 9H). ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$), δ : 166,47, 166,22, 152,89, 152,48, 142,90, 140,02, 138,46, 138,21, 131,72, 128,35, 128,23, 128,07, 127,47, 127,21, 125,90, 82,38, 73,55, 51,89, 51,36, 27,75, 15,57, 14,87. IV (KBr, cm^{-1}): 696; 744; 887; 1091; 1163; 1255; 1280; 1369; 1438; 1745; 2360; 2978. HRMS: Teórico ($C_{17}H_{22}NaO_5$): 329,1365. Experimental: 329,1369.

(E/Z)-metil 2-(acetóxi(fenil)metil)but-2-enoato (176): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 7,40 – 7,30 (m, 5H), 7,19 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,71 (p, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,26 (qd, $J = 7,2, 1,3$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s,

3H), 2,11 – 2,05 (m, 3H), 2,01 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 169,93, 169,51, 166,29, 142,72, 139,38, 138,56, 138,38, 132,14, 131,76, 128,35, 128,25, 128,06, 127,43, 127,29, 125,83, 74,42, 70,75, 51,81, 51,36, 21,08, 20,92, 15,55, 14,84. IV (KBr, cm^{-1}): 698; 734; 916; 1024; 1145; 1234; 1369; 1436; 1741; 2360; 2954. HRMS: Teórico ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$): 271,0946. Experimental: 271,0949.

2-ciano-1-ciclohexilalil benzoato (177): ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 8,12 – 8,05 (m, 2H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 6,03 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,85 – 1,67 (m, 4H), 1,34 – 1,02 (m, 5H). ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3), δ : 165,43, 133,46, 133,42, 129,77, 129,47, 128,56, 121,91, 116,48, 77,81, 40,07, 28,85, 28,25, 26,07, 25,63, 25,51. IR (filme, cm^{-1}): 712; 976; 1026; 1069; 1107; 1177; 1270; 1316; 1451; 1601; 1723; 2226; 2855; 2931. HRMS: Teórico ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$): 292,1313. Experimental: 292,1308.

1-fenil-2-(fenilsulfonil)alil acetato (178): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,61 – 7,40 (m, 4H), 7,27 – 7,14 (m, 5H), 6,67 (dd, $J = 0,4$ Hz, 1H), 6,65 – 6,62 (m, 1H), 5,97 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 1,89 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 168,84, 150,08, 139,52, 136,12, 133,43, 129,03, 128,75, 128,57, 128,31, 128,13, 127,28, 71,30, 20,68. IV (filme, cm^{-1}): 534; 562; 572; 597; 630; 688; 698; 750; 780; 845; 909; 920; 961; 991; 1023; 1081; 1135; 1167; 1225; 1307; 1316; 1372; 1447; 1495; 1585; 1746; 2933; 3033; 3065. HRMS: Teórico ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NaO}_4\text{S}$): 339,0667. Experimental: 339,0670.

etil 2-(acetóxi(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)acrilato (181): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 6,88 (tt, $J = 2,0, 1,2$ Hz, 2H), 6,80 (dd, $J = 7,8, 0,6$ Hz, 1H), 6,63 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,42 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,88 (dd, $J = 1,6, 1,0$ Hz, 1H), 4,26 – 4,13 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ : 190,25, 169,35, 164,88, 147,58, 139,77, 131,54, 128,64, 125,05, 121,73, 108,09, 101,13, 72,92, 60,93, 21,08, 14,00. IV (KBr, cm^{-1}): 731; 808; 862; 929; 1039; 1097; 1145; 1228; 1367; 1444; 1487; 1504; 1631; 1720; 1745; 2358; 2904; 2980. HRMS: Teórico ($C_{15}H_{16}NaO_6$): 315,0845. Experimental: 315,0839.

etil 2-(acetóxi(3,4,5-trimetóxifenil)metil)acrilato (182): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 6,65 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,42 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,85 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,86 (d, $J = 3,9$ Hz, 9H), 2,15 (s, 3H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ : 169,38, 164,92, 153,10, 139,70, 137,88, 133,20, 125,41, 104,77, 73,13, 60,95, 60,72, 56,04, 21,10, 14,02. IV (KBr, cm^{-1}): 831; 1029; 1124; 1232; 1330; 1369; 1423; 1462; 1504; 1591; 1631; 1714; 1743; 2330; 2362; 2835; 2943; 2985. HRMS: Teórico ($C_{17}H_{22}NaO_7$): 361,1263. Experimental: 361,1257.

2.2.7. Adição conjugada de LDA a derivados de adutos de MBH

Em um balão previamente seco (estufa anidra) de 100 mL (fundo redondo, uma boca) equipado com barra de agitação magnética e septo de borracha, adicionou-se THF recém destilado de Na/benzofenona,(45 mL) e DIPA (3,3 mmol). Esta solução foi então resfriada a -75°C em banho criogênio (EtOH/ CO_2) e sob esta adicionou-se lentamente $n\text{BuLi}$ (3,3 mmol, 1,7 mL de solução 2 M em hexano). A mistura resultante foi mantida sob agitação a -75°C por 10 min. Após este período a solução foi levada a 0°C e mantida sob agitação por mais 10 min. A seguir, a solução foi novamente resfriada a -75°C e sob esta foi adicionada gota a gota uma solução do éster **161** (3 mmol, 730 mg em 6 mL de THF). A mistura resultante foi mantida sob agitação a -75°C por 40 min (Nota 1) e a seguir o banho criogênio foi removido, permitindo que solução atingisse a temperatura ambiente. A reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NH_4Cl , as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e, como fase móvel, uma mistura 4:1 Hex:AcOEt.

(Z)-2-((diisopropilamino)metil)-3-fenilacrilonitrila (198): ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 7,75 (dt, $J = 5,0, 2,8$ Hz, 2H), 7,49 – 7,29 (m, 3H), 7,22 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 3,39 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 3,07 (p, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 12H). ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 142,31, 133,74, 129,70, 128,68, 128,64, 118,76, 113,24, 49,70, 48,26, 20,77.

2.3. Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

2.3.1. 3-(Butiltio)propanonitrila (**48**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

2.3.2. 3-(Butiltio)propanonitrila (**48**): ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

2.3.3. 3-(Butylselanyl)propanonitrile (49): 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$).

2.3.4. 3-(Butylselanyl)propanonitrile (49): ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$).

2.3.5. 3-(Butylselanyl)propanenitrila (**49**): ^{77}Se -NMR (38 MHz, $CDCl_3$).

2.3.6. 3-(Butyltellanyl)propanenitrila (**50**): 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$).

2.3.7. 3-(Butiltelanil)propanonitrila (50): ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$).

2.3.8. 3-(Butiltelanil)propanonitrila (50): ^{125}Te -NMR (63 MHz, $CDCl_3$).

2.3.9. 3-(phenylthio)propanenitrile (51): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃).

2.3.10. 3-(phenylthio)propanenitrile (51): ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃).

2.3.13. 3-(fenilselanil)propanonitrila (**52**): ^{77}Se -NMR (57 MHz, $CDCl_3$).

2.3.14. 3-(feniltelanil)propanonitrila (**53**): 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

2.3.15. 3-(*feniltelanil*)propanonitrila (**53**): ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃).

2.3.16. 3-(*feniltelanil*)propanonitrila (**53**): ¹²⁵Te-NMR (95 MHz, CDCl₃).

2.3.17. 2-((butiltio)metil)-3-hidróxi-3-fenilpropanonitrila (**59**): ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃).

2.3.18. 2-((butiltio)metil)-3-hidróxi-3-fenilpropanonitrila (**59**): ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃).

2.3.19. 2-((butilselanil)metil)-3-hidr3xi-3-fenilpropanonitrila (60): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$).

2.3.20. 2-((butilselanil)metil)-3-hidr3xi-3-fenilpropanonitrila (60): ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$).

2.3.21. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidr3xi-3-fenilpropanonitrila (**61**): ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃).

2.3.22. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidr3xi-3-fenilpropanonitrila (**61**): ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃).

2.3.23. 2-((butiltio)metil)-3-hidróxi-3-(4-metoxifenil)propanonitrila (**62**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

2.3.24. 2-((butiltio)metil)-3-hidróxi-3-(4-metoxifenil)propanonitrila (**62**): ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

2.3.25. 2-((butilselanil)metil)-3-hidr3xi-3-(4-metoxifenil)propanonitrila (**63**) ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃).

2.3.26. 2-((butilselanil)metil)-3-hidr3xi-3-(4-metoxifenil)propanonitrila (**63**): ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃).

2.3.27. 2-((butilselanyl)metil)-3-hidr3xi-3-(4-metoxifenil)propanonitrila (**63**): ^{77}Se -RMN (38 MHz, $CDCl_3$).

2.3.28. 2-((butiltelanyl)metil)-3-hidr3xi-3-(4-metoxifenil)propanonitrila (**64**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

2.3.29. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidr3xi-3-(4-metoxifenil)propanonitrila (**64**): ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3).

2.3.30. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidr3xi-3-(4-metoxifenil)propanonitrila (**64**): ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3).

2.3.31. 2-((butiltio)metil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxiopropanonitrila (65): ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃).

2.3.32. 2-((butiltio)metil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxiopropanonitrila (65): ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃).

2.3.35. 2-((butilselanil)metil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxiopropanonitrila (**66**): ^{77}Se -RMN (95 MHz, $CDCl_3$).

2.3.36. 2-((butiltelanil)metil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxiopropanonitrila (**67**): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$).

2.3.37. 2-((butiltelanil)metil)-3-(4-clorofenil)-3-hidròxipropanonitrila (67): ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$).

2.3.38. 2-((butiltelanil)metil)-3-(4-clorofenil)-3-hidròxipropanonitrila (67): ^{125}Te -RMN (158 MHz, $CDCl_3$).

2.3.39. 2-((butiltio)metil)-3-hidróxi-4,4-dimetilpentanonitrila (**68**): 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$).

2.3.40. 2-((butiltio)metil)-3-hidróxi-4,4-dimetilpentanonitrila (**68**): ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$).

2.3.41. 2-((butylselanyl)methyl)-3-hidróxi-4,4-dimetilpentanonitrila (**69**): 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$).

2.3.42. 2-((butylselanyl)methyl)-3-hidróxi-4,4-dimetilpentanonitrila (**69**): ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$).

2.3.43. 2-((butilselanil)metil)-3-hidr3xi-4,4-dimetilpentanonitrila (**69**): ^{77}Se -RMN (95 MHz, $CDCl_3$).

2.3.44. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidr3xi-4,4-dimetilpentanonitrila (**70**): 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$).

2.3.45. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidróxi-4,4-dimetilpentanonitrila (70): ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃).

2.3.46. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidróxi-4,4-dimetilpentanonitrila (70): ¹²⁵Te-RMN (158 MHz, CDCl₃).

2.3.47. 2-(hidróxi(fenil)metil)acrilonitrila (71): 1H -RMN (300 MHz, CH_2Cl_2).

2.3.48. 2-(hidróxi(fenil)metil)acrilonitrila (71): ^{13}C -RMN (75 MHz, CH_2Cl_2).

2.3.49. 2-(furan-2-yl(hidróxi)metil)acrilonitrila (**72**): 1H -RMN (300 MHz, CH_2Cl_2).

2.3.50. 2-(furan-2-yl(hidróxi)metil)acrilonitrila (**72**): ^{13}C -RMN (75 MHz, CH_2Cl_2).

2.3.51. 2-(hidróxi(*p*-toluil)metil)acrilonitrila (**73**): ¹H-RMN (300 MHz, CH₂Cl₂).

2.3.52. 2-(hidróxi(*p*-toluil)metil)acrilonitrila (**73**): ¹³C-RMN (75 MHz, CH₂Cl₂).

2.3.53. 2-((4-etóxi)fenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila (**74**): 1H -RMN (300 MHz, CH_2Cl_2).

2.3.54. 2-((4-etóxi)fenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila (**74**): ^{13}C -RMN (75 MHz, CH_2Cl_2).

2.3.55. 2-((4-clorofenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila (**75**): 1H -RMN (500 MHz, CH_2Cl_2).

2.3.56. 2-((4-clorofenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila (**75**): ^{13}C -RMN (125 MHz, CH_2Cl_2).

2.3.57. 2-((2-bromo-6-metilfenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila (**76**): ¹H-RMN (300 MHz, CH₂Cl₂).

2.3.58. 2-((2-bromo-6-metilfenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila (**76**): ¹³C-RMN (75 MHz, CH₂Cl₂).

2.3.59. 2-(hidróxi(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila (77): 1H -RMN (300 MHz, CH_2Cl_2).

2.3.60. 2-(hidróxi(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila (77): ^{13}C -RMN (75 MHz, CH_2Cl_2).

2.3.61. 2-(hidróxi(3-nitrofenil)metil)acrilonitrila (**78**): 1H -RMN (300 MHz, CH_2Cl_2).

2.3.62. 2-(hidróxi(3-nitrofenil)metil)acrilonitrila (**78**): ^{13}C -RMN (75 MHz, CH_2Cl_2).

2.3.63. 3-hidróxi-4,4-dimetil-2-metilenopentanonitrila (79): 1H -RMN (300 MHz, CH_2Cl_2).

2.3.64. 3-hidróxi-4,4-dimetil-2-metilenopentanonitrila (79): ^{13}C -RMN (300 MHz, CH_2Cl_2).

2.3.65. 3-hidróxi-2-metilenohexanonitrila (80): ¹H-RMN (300 MHz, CH₂Cl₂).

2.3.66. 3-hidróxi-2-metilenohexanonitrila (80): ¹³C-RMN (75 MHz, CH₂Cl₂).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 4.21 – 4.01 (m, 4H), 2.87 – 2.61 (m, 4H), 2.32 – 2.12 (m, 2H), 1.82 – 1.66 (m, 3H), 1.48 – 1.27 (m, 8H), 1.01 – 0.86 (m, 3H).

2.3.67. dietil (2-(butiltelani)etil)fosfonato (101): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3).

2.3.68. dietil (2-(butiltelani)etil)fosfonato (101): ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3).

2.3.69. (Z)-etil 3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)acrilato (**104**): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃).

2.3.70. (Z)-etil 3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)acrilato (**104**): ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃).

2.3.71. (Z)-etil 3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)acrilato (**104**): ^{125}Te -RMN (157.79 MHz, $CDCl_3$).

2.3.72. (Z)-etil 3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)but-2-enoato (**106**): 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$).

2.3.73. (Z)-etil 3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)but-2-enoato (**106**): ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl₃).

2.3.74. (Z)-etil 3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)but-2-enoato (**106**): ^{125}Te -RMN (157.79 MHz, CDCl₃).

2.3.75. 3-(butiltelanil)-1-fenil-2-(fenilsulfonil)propan-1-ol (**108**): 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$).

2.3.76. 3-(butiltelanil)-1-fenil-2-(fenilsulfonil)propan-1-ol (**108**): ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$).

2.3.77. 3-(butiltelanil)-1-fenil-2-(fenilsulfonil)propan-1-ol (108): ¹²⁵Te-RMN (157.9 MHz, CDCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (dd, *J* = 10.8, 9.7 Hz, 2H), 7.77 – 7.55 (m, 3H), 7.44 – 7.20 (m, 5H), 5.61 (s, 1H), 3.81 – 3.48 (m, 2H), 3.00 – 2.75 (m, 2H), 2.10 – 1.91 (m, 2H), 1.29 – 1.01 (m, 4H), 0.83 – 0.68 (m, 3H).

2.3.78. 3-(butilselanil)-1-fenil-2-(fenilsulfonil)propan-1-ol (109): ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃).

2.3.79. 3-(butylselanyl)-1-phenyl-2-(phenylsulfonyl)propan-1-ol (**109**): ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃).

2.3.80. 3-(butylselanyl)-1-phenyl-2-(phenylsulfonyl)propan-1-ol (**109**): ⁷⁷Se-RMN (95 MHz, CDCl₃).

2.3.81. 3-(butylselenanyl)-1-phenyl-2-(phenylsulfinyl)propan-1-ol (111): 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$).

2.3.82. 3-(butylselenanyl)-1-phenyl-2-(phenylsulfinyl)propan-1-ol (111): ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$).

2.3.83. 3-(butylselanyl)-1-phenyl-2-(phenylsulfinyl)propan-1-ol (**111**): ^{77}Se -RMN (95 MHz, CDCl_3).

2.3.84. 3-(butylthio)-1-phenyl-2-(phenylsulfinyl)propan-1-ol (**112**): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3).

2.3.85. 3-(butiltio)-1-fenil-2-(fenilsulfenil)propan-1-ol (**112**): ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$).

2.3.86. metil-2-((butiltelanil)metil)-3-hidróxi-3-fenilpropanoato (**114**): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$).

2.3.87. metil-2-((butiltelanil)metil)-3-hidr3xi-3-fenilpropanoato (**114**): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$).

2.3.88. metil-2-((butiltelanil)metil)-3-hidr3xi-3-fenilpropanoato (**114**): ^{125}Te -RMN (157.79 MHz, $CDCl_3$).

2.3.89. metil 3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)butanoato (116): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$).

2.3.90. metil 3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)butanoato (116): ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$).

2.3.91. metil 3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)butanoato (116): ^{125}Te -RMN (155.54 MHz, CDCl_3).

2.3.92. 3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)butanonitrila (118): ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3).

2.3.93. 3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)butanonitrila (118): ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$).

2.3.94. 3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)butanonitrila (118): ^{125}Te -RMN (157.9 MHz, $CDCl_3$)

2.3.95. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidr3xi-N,N-diisopropil-3-fenilpropanamida (**120**): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$).

2.3.96. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidr3xi-N,N-diisopropil-3-fenilpropanamida (**120**): ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$).

2.3.97. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidróxi-N,N-diisopropil-3-fenilpropanamida (**120**): ^{125}Te -RMN (157.79 MHz, $CDCl_3$).

2.3.98. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidróxi-N,N-diisopropil-3-fenilpropanamida (**120**): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$).

2.3.99. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidróxi-N,N-diisopropil-3-fenilpropanamida (**120**): ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃).

2.3.100. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidróxi-N,N-diisopropil-3-fenilpropanamida (**120**): ⁷⁷Se-RMN (95 MHz, CDCl₃).

bang_Ph_1H

2.3.101. 3-(hidróxi(fenil)metil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (**146**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

bang_Ph_13C

2.3.102. 3-(hidróxi(fenil)metil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (**146**): ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

bang_p-ClPh_1H

2.3.103. 3-((4-clorofenil)(hidróxi)metil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (147): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

bang_p-ClPh_13C

2.3.104. 3-((4-clorofenil)(hidróxi)metil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (147): ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

bang_hept_1H

2.3.105. 3-(1-hidróxiheptil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (148): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

bang_hept_13C

2.3.106. 3-(1-hidróxiheptil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (148): ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

bang_oct_acat_1H

2.3.107. 3-(1-hidróxiocetil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (19): ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃).

2.3.108. 3-(1-hidróxiocetil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (19): ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃).

bang_ciclohex_1H

2.3.109. 3-(ciclohexil(hidróxi)metil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (**149**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

bang_ciclohex_13C

2.3.110. 3-(ciclohexil(hidróxi)metil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (**149**): ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

bang_prop_1H

2.3.111. 3-(1-hidróxipropil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (**160**): ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃).

bang_prop_13C

2.3.112. 3-(1-hidróxipropil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (**160**): ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃).

SeBu_AN_Ph_IV_1H

2.3.113. 3-(butylselenanyl)-2-cyano-1-phenylpropyl 3-methylbutanoate (**160**): 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$).

SeBu_AN_Ph_IV_13C

2.3.114. 3-(butylselenanyl)-2-cyano-1-phenylpropyl 3-methylbutanoate (**160**): ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$).

2.3.115. *3-(butilselanil)-2-ciano-1-fenilpropil 3-metilbutanoato (160): ^{77}Se -RMN (57 MHz, $CDCl_3$).*

2.3.116. *2-ciano-1-fenilalil 3-metilbutanoato (161): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).*

2.3.117. *2-ciano-1-fenilalil 3-metilbutanoato (161):* ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

2.3.118. *2-ciano-1-fenilalil 3-fenilpropanoato (162):* 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$).

2.3.119. *2-ciano-1-phenilalil 3-phenilpropanoato (162):* ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$).

2.3.120. *benzil (2-ciano-1-phenilalil) carbonato (163):* 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$).

2.3.121. *benzil (2-ciano-1-phenilalil) carbonato (163):* ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$).

2.3.122. *2-ciano-1-phenilalil acetato (164):* 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$).

2.3.129. *2-ciano-5-metilhex-1-en-3-il acetato (167):* ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$).

2.3.130. *2-ciano-5-metilhex-1-en-3-il 3-fenilpropanoato (168):* 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$).

2.3.131. 2-ciano-5-metilhex-1-en-3-il 3-fenilpropanoato (168): ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$).

2.3.132. metil 3-acetóxi-2-metilenenonanoato (171): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$).

2.3.133. *metil 3-acetóxi-2-metilenenonanoato (171):* ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$).

2.3.134. *metil 2-metilene-5-fenil-3-((3-fenilpropanoil)óxi)pentanoato (172):* 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$).

2.3.135. metil 2-metilene-5-fenil-3-((3-fenilpropanoil)óxi)pentanoato (**172**): ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃).

2.3.136. metil 3-((terc-butoxicarbonil)óxi)-4-metil-2-metilenopentanoato (**173**): ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃).

AM_iBu_Boc_13C

156.01 153.05 139.55 135.91 82.12 78.71 52.01 31.76 27.80 18.79 17.11

2.3.137. *metil 3-((terc-butoxicarbonil)óxi)-4-metil-2-metilenopentanoato (173):* ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

AM_Ph_Boc_1H

2.3.138. *metil 2-(((terc-butoxicarbonil)óxi)(fenil)metil)acrilato (174):* 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

2.3.139. metil 2-(((*tert*-butoxicarbonil)óxi)(*fenil*)metil)acrilato (**174**): ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

2.3.140. (*E/Z*)-metil 2-(((*tert*-butoxicarbonil)óxi)(*fenil*)metil)but-2-enoato (**175**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

2.3.141. (*E/Z*)-metil 2-(((*tert*-butoxicarbonil)óxi)(fenil)metil)but-2-enoato (**175**): ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

2.3.142. (*E/Z*)-metil 2-(acetóxi(fenil)metil)but-2-enoato (**176**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

2.3.143. *(E/Z)*-metil 2-(acetóxi(fenil)metil)but-2-enoato (**176**): ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

2.3.144. 2-ciano-1-ciclohexilalil benzoato (**177**): 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$).

EtButin_Ph_TIPS_1H

248

2.3.151. (Z)-etil 3-(butilselanil)-2-(fenil((triisopropilsilil)oxi)metil)but-2-enoato (**179**): NOE-DIFF 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$).

2.3.152. (Z)-etil 2-(acetoxi(fenil)metil)-3-(butilselanil)acrilato (**180**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

2.3.153. (Z)-etil 2-(acetoxi(fenil)metil)-3-(butilselanil)acrilato (180): ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

2.3.154. (Z)-etil 2-(acetoxi(fenil)metil)-3-(butilselanil)acrilato (180): ^{77}Se -RMN (38 MHz, $CDCl_3$).

2.3.155. (Z)-etil 2-(acetoxi(fenil)metil)-3-(butilselani)acrilato (**180**): NOE-DIFF 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

2.3.156. etil 2-(acetóxi(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)acrilato (**181**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

2.3.157. *etil 2-(acetóxi(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)acrilato (181):* ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

2.3.158. *etil 2-(acetóxi(3,4,5-trimetóxfenil)metil)acrilato (182):* 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

AE_tMeO_Ac_13C

2.3.159. *etil 2-(acetóxi(3,4,5-trimetóxiifenil)metil)acrilato (182):* ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 – 7.67 (m, $s=5.0$, 2.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.29 (m, 3H), 7.22 (d, 6.3 Hz, 1H), 3.39 (d, $d=1.8$ Hz, 2H), 3.07 (d, $d=6.6$ Hz, 2H), 1.05 (d, $d=6.6$ Hz, 12H).

2.3.160. *(Z)-2-((diisopropilamino)metil)-3-fenilacrilonitrila (198):* 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

2.3.161. (Z)-2-((diisopropilamino)metil)-3-fenilacrilonitrila (**198**): DEPT-135 e ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃).

2.3.162. (E)-etil 3-hidróxi-2-metileno-5-fenilpent-4-enoato (**202**): ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃).

2.3.163. *(E)*-etil 3-hidróxi-2-mileno-5-fenilpent-4-enoato (**202**): ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

2.3.164. *(E)*-etil 3-hidróxi-2-milenehept-4-enoato (**203**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

2.3.165. *(E)*-etil 3-hidróxi-2-metilenehept-4-enoato (**203**): ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

2.3.166. *(E)*-metil 3-hidróxi-2-metilenooct-4-enoato (**204**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

2.3.167. *(E)*-metil 3-hidróxi-2-metilenooct-4-enoato (**204**): ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

2.3.168. metil 3-hidróxi-5-metil-2-metilenohex-4-enoato (**205**): 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$).

2.3.171. 4-hidroxi-5-(iodo(fenil)metil)-3-metilenodihidrofuran-2(3H)-ona (206):
 ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$).

REFERÊNCIAS

- ¹ Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1968**, *41*, 2815.
- ² Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, 1972, *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34147.
- ³ Kurti, L. Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* **2005**, Elsevier Academic Press: San Diego; pp. 48, 49.
- ⁴ Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795.
- ⁵ Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285.
- ⁶ Kaye, P. T.; Bode, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5611.
- ⁷ Fort, Y.; Berthe, M.-C.; Caube`re, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6371.
- ⁸ Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147.
- ⁹ Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980.
- ¹⁰ Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706.
- ¹¹ Nota de rodapé com detalhes experimentais.
- ¹² Xu, J. J. *THEOCHEM* **2006**, *767*, 61.
- ¹³ Roy, D.; Sunoj, R. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4873.
- ¹⁴ Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8, 3031.
- ¹⁵ Coelho, F.; Almeida, W. P. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 98.
- ¹⁶ Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001.
- ¹⁷ Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Silva Lopes, E. C.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437.
- ¹⁸ Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3049.
- ¹⁹ *Current Trends in Organic Synthesis*; Scolastico, C., Nicotra, F., Eds; Plenum: New York, **1999**.
- ²⁰ Nair, D. K.; Mobin, S. M.; Namboothiri, I. N. N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4580.
- ²¹ Satyanarayana, T.; Rao, A. J.; Basavaiah, D. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811.
- ²² Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447.
- ²³ Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5007.
- ²⁴ Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Chem. Res. (S)* **1988**, 330.

- ²⁵ Schuurman, R. J. W.; V. D. Linden, A.; Grimbergen, R. P. F.; Nolte, R. J. M.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8307.
- ²⁶ Ameer, F.; Drewes, S. E.; Freese, S.; Kaye, P. T. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 495.
- ²⁷ Drewes, S. E.; Freese, S.; Emslie, N. D.; Roos, G. H. P. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1565.
- ²⁸ Basavaiah, D.; Sarma, P. K. S. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1611.
- ²⁹ Bailey, M.; Marko, I. E.; Ollis, W. D.; Rasmussen, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4509.
- ³⁰ Frank, S. A.; Mergott, D. J.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2404.
- ³¹ Aroyan, C. E.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 256.
- ³² Aroyan, C. E.; Dermenci, A.; Miller, S. J. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4069.
- ³³ Franck, X.; Figadere, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1449.
- ³⁴ Smonou, I.; Velonia, K.; Bouilly, S.; Hedesnström, E.; Lindström, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1355.
- ³⁵ Iwabuchi, Y.; Sugihara, T.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7867.
- ³⁶ Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230.
- ³⁷ Feling, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 355.
- ³⁸ Basavaiah, D.; Krishnamacharyulu, M.; Hyma, R. S.; Sarma, P. K. S.; Kumaragurubaran, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1197.
- ³⁹ Weber, L. *Drug Discov. Today* **2002**, *7*, 143.
- ⁴⁰ Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463.
- ⁴¹ Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. A.; and Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123.
- ⁴² Robinson, R. J. *Chem. Soc.* **1917**, 762.
- ⁴³ Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123.
- ⁴⁴ Weber, L.; Illgen, K.; Almstetter, M. *Synlett* **1999**, 366.
- ⁴⁵ Dömling, A. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1999**, *1*, 1.
- ⁴⁶ Bienayme, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321.
- ⁴⁷ Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51.
- ⁴⁸ Ulaczyk-Lesanko, A.; Hall, D. G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 266.

- ⁴⁹ Zhu, J.; Bienayme, H. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: New York, **2005**.
- ⁵⁰ Sunderhaus, J. D.; Dockendorff, C.; Martin, S. F.; *Org. Lett.* **2007**, 9, 4223.
- ⁵¹ Tietze, L. F.; Modi, A. *Med. Res. Rev.* **2000**, 20, 304.
- ⁵² Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083.
- ⁵³ Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1887**, 35, 349.
- ⁵⁴ Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1894**, 49, 10.
- ⁵⁵ Michael, A. *Am. J. Chem.* **1887**, 9, 115.
- ⁵⁶ Wade, L. G. *Organic Chemistry* **2005**, (6th ed.), Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall, 66-1056.
- ⁵⁷ Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry* **2001** (5th ed.). New York: Wiley Interscience, 21-1218.
- ⁵⁸ Mahrwald, R. *Modern aldol Reactions*, Volumes 1 and 2. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 23-1218.
- ⁵⁹ Nota de rodapé com detalhes experimentais.
- ⁶⁰ Pearson, Ralph G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.
- ⁶¹ Pearson, Ralph G. *J. Chem. Educ.* **1968**, 45, 581.
- ⁶² Pearson, Ralph G. *J. Chem. Educ.* **1968**, 45, 643.
- ⁶³ R. G. Pearson, *Chemical Hardness - Applications From Molecules to Solids*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, 198.
- ⁶⁴ Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, 41, 135.
- ⁶⁵ Gessner, V. H.; Daschlein, C.; Strohmman, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3320.
- ⁶⁶ Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4718.
- ⁶⁷ Suzuki, M.; Koyano, H.; Morita, Y.; Noyori, R. *Synlett* **1989**, 22.
- ⁶⁸ Morita, Y.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1785.
- ⁶⁹ Takahashi, T.; Nakazawa, M.; Kanoh, M.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7349.
- ⁷⁰ Lee, S.; Jang, J. H.; Hwang, G. S.; Ryu, D. H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 770.
- ⁷¹ Iwaoka, M. *Nucleophilic Selenium in Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions* **2010**; With, T., Ed. Wiley: New York, NY.
- ⁷² Marino, J. P.; Nguyen, H. N. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6291.
- ⁷³ Nishimura, K.; Tomioka, K. *Yakugaku Zasshi* **2003**, 123, 9.
- ⁷⁴ Gariani, R. A.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 789.
- ⁷⁵ Ferrarini, R. S.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51,

6843.

⁷⁶ Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697.

⁷⁷ Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 344.

⁷⁸ Ono, M.; Nishimura, K.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6979.

⁷⁹ Ono, M.; Nishimura, K.; Tsubouchi, H.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8199.

⁸⁰ Drewes, S. E.; Njamela, O. L.; Emslie, N. D.; Ramesar, N.; Field, J. S. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2807.

⁸¹ Black, G. P.; Dinon, F.; Fratucello, S.; Murphy, P. J.; Nielsen, M.; Williams, H. L.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8561.

⁸² Roth, F.; Gygax, P.; Frater, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1045.

⁸³ Jones, E. M. *Ind. and Eng. Chem.* **1950**, *42*, 2208.

⁸⁴ Nota de rodapé com detalhes experimentais.

⁸⁵ Nota de rodapé com detalhes experimentais.

⁸⁶ Nota de rodapé com detalhes experimentais.

⁸⁷ Lwig, C. J. *Pogg. Ann.* **1836**, *37*, 552.

⁸⁸ Krief, A.; Hevesi, L. *Organoselenium Chemistry I. Functional Group Transformations*, Springer, Berlin, **1988**.

⁸⁹ Nicolaou, K. C.; Magolda, R. L.; Sipio, W. J.; Barnette, W. E.; Lysenko, Z.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3784.

⁹⁰ Clive, D. L. J.; Chittattu, G.; Wong, C. K. *Can. J. Chem.* **1987**, *55*, 3894.

⁹¹ Current, S.; Sharpless, K.B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 5075.

⁹² Jackson, W. P.; Ley, S. V.; Morton, J. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1028.

⁹³ Nicolaou, K. C.; Lysenko, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3185.

⁹⁴ Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Sipio, W. J.; Blount, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3884.

⁹⁵ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D.; Balducci, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 429.

⁹⁶ Mehta, G.; Prakash Rao, H. S.; Reddy, K. R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 78.

⁹⁷ Toshimitsu, A.; Aoi, T.; Owada, H.; Uemura, S.; Okano, M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5301

- ⁹⁸ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6819
- ⁹⁹ Mihelich, E. D.; Hite, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7318
- ¹⁰⁰ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 797.
- ¹⁰¹ Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
- ¹⁰² Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 1313.
- ¹⁰³ Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697.
- ¹⁰⁴ Miyashita, M.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 344.
- ¹⁰⁵ Nicolaou K. C.; Petasis, N. A. *Selenium in natural products synthesis* **1984**, CIS, Philadelphia.
- ¹⁰⁶ Patai, S.; Rapport, Z. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, John Wiley and Sons, Chichester, Vol. 1, **1986**.
- ¹⁰⁷ Paulmier, C.; Baldwin, J. E. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Ed. Pergamon Books Ltd. New York, **1986**.
- ¹⁰⁸ Santi, C.; Santoro, S.; Batistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *32*, 5387.
- ¹⁰⁹ Sousa, B. A.; Keppler, A. F.; Gariani, R. A. Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10406.
- ¹¹⁰ Keppler, A. F.; Gariani, R. A.; Lopes, D. G.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2181.
- ¹¹¹ Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis* **1997**, 373.
- ¹¹² Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277.
- ¹¹³ Reich, H. J.; Willis, W. W.; Clark, P. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2775.
- ¹¹⁴ Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, L. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032.
- ¹¹⁵ Nota de rodapé com detalhes experimentais.
- ¹¹⁶ Rahmeier, L. H. S.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1997**, *16*, 651.
- ¹¹⁷ Ouchi, A.; Hyugano, T.; Liu, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4870.
- ¹¹⁸ Reich, H. J.; Trend, J. E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2503.
- ¹¹⁹ Reich, H. J.; Hoeger, C. A.; Willis Jr., W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2936.
- ¹²⁰ Kondo, N.; Fueno, H.; Fujimoto, H. Makino, M.; Nakaoka, H.; Aoki, I.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5254.
- ¹²¹ Silva, M. S.; Ferrarini, R. S.; Sousa, B. A.; Toledo, F. T.; Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3556.

- ¹²² Schneider, C. C.; Caldeira, H.; Gay, B. M. Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 936.
- ¹²³ Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.
- ¹²⁴ Dos Santos, A. A.; Wendler, E. P. *Synlett* **2009**, *7*, 1034
- ¹²⁵ Inui, T.; Yamanishi, K.; Sato, E.; Matsumoto, A. *Macromolecules* **2013** Articles ASAP, Publication Date (Web): September 30, 2013.
- ¹²⁶ Kryman, M. W.; Schamerhorn, G. A.; Yung, K.; Sathyamoorthy, B.; Sukumaran, D. K.; Ohulchanskyy, T. Y.; Benedict, J. B.; Detty, M. R. *Organometallics*, **2013**, *32*, 4321.
- ¹²⁷ Poon, J.; Singh, V. P.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6008
- ¹²⁸ Yu, F.; Li, P.; Wang, B.; Han, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7674.
- ¹²⁹ Kamimura, A.; Mitsudera, H.; Asano, S.; Kakehi, A.; Noguchi, M. *Chem, Commun.* **1998**, 1095.
- ¹³⁰ Mitsudera, H.; Kakehi, A.; Kamimura, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7389.
- ¹³¹ Zhou, G.; Yost, J. M.; Sauer, S. J.; Coltart, D. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4663.
- ¹³² Barret, A. G. M.; Kamimura, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1755.
- ¹³³ Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61.
- ¹³⁴ Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499.
- ¹³⁵ Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Org. Chem.* **1961**, *83*, 1733.
- ¹³⁶ Larsen, R. O.; Aksnes, G. *Phosphorus Sulfur* **1983**, *15*, 218.
- ¹³⁷ Carr, R. V. C.; Paquette, L. A. *Org. Synth.* **1990**, *64*, 157.
- ¹³⁸ Comasseto, J. V.; Dabdoub, M. J. *Organometallics*, **1988**, *7*, 84.
- ¹³⁹ Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. M. B.; Comasseto, J. V. *Organometallics*, **1989**, *8*, 1661.
- ¹⁴⁰ Tucci, F. C.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V.; Marino, J. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4975
- ¹⁴¹ Huang, X.; Liang, C.; Xu, Q.; He, Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 74
- ¹⁴² Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Barbosa, N. B. V.; Menezes, H. P.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5257.
- ¹⁴³ Keppler, A. F.; Cerchiaro, G.; Augusto, O.; Miyamoto, S.; Prado, F.; Di Mascio, P.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **2006**, *25*, 5059.
- ¹⁴⁴ Huang, X.; Xie, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1331
- ¹⁴⁵ Huang, X.; Xie, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8895.

- ¹⁴⁶ Wei, H.; Jasoni, R. L.; Hu, J.; Li, G.; Paré, P. W. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10233.
- ¹⁴⁷ Jenkins, P. R.; Symons, M. C. R.; Booth, S. E.; Swain, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3543.
- ¹⁴⁸ Schweiger, A.; Jeschke, G. *Principles of Pulse Electron Paramagnetic Resonance*. **2001**, Oxford University Press.
- ¹⁴⁹ Fessenden, R. W., *J. Phys. Chem.* **1967**, *71*, 74.
- ¹⁵⁰ Ugurchieva, T. M.; Veselovsky, V. V. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78*, 337.
- ¹⁵¹ Pattenden, G. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1978**, *35*, 133.
- ¹⁵² Zeng L.; Ye, Q.; Oberlies, N. H.; Shi, G.; Gu, Z.-M.; He, K.; McLaughlin, J. L. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 275.
- ¹⁵³ Schmitz, F. J.; Kraus, K. W.; Ciereszko, L. S.; Sifford, D. H.; Weinheimer, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 97.
- ¹⁵⁴ Kazlauskas, R.; Murphy, R. T.; Quinn, R. J.; Wells, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 37.
- ¹⁵⁵ Ravi, B. N.; Wells, R. J. *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 105.
- ¹⁵⁶ Shoji, J.; Sakazaki, R.; Hattori, T.; Matsumoto, K.; Uotani, N.; Yoshida T. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1729.
- ¹⁵⁷ Terui, Y.; Sakazaki, R.; Shoji, J. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1245.
- ¹⁵⁸ Roggo, B. E.; Petersen, F.; Delmendo, R.; Jenny, H.-B.; Peter, H. H.; Roesel, J. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 136.
- ¹⁵⁹ Roggo, B. E.; Hug, P.; Moss, S.; Raschdorf, F.; Peter, H. H. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 143.
- ¹⁶⁰ Hamaguchi, T.; Sudo, T.; Osada, H. *FEBS Lett.* **1995**, *372*, 54.
- ¹⁶¹ Vanwagenen, B. C.; Cardellina, J. H., II. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1117.
- ¹⁶² Naganuma, S.; Sakai, K.; Hasumi, K.; Endo, A. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1216.
- ¹⁶³ Smonou, I.; Velonia, K.; Bouilly, S.; Hedesnström, E.; Lindström, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1355.
- ¹⁶⁴ Jauch, J. *Synlett* **1999**, 1325.
- ¹⁶⁵ Jauch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2764.
- ¹⁶⁶ Jauch, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 609.
- ¹⁶⁷ Ishigami, K.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6431.
- ¹⁶⁸ Anand, R. V.; Barktharaman, S.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5393.
- ¹⁶⁹ Hjelmgaard, T.; Persson, T.; Rasmussen, T. B.; Givskov, M.; Nielsen, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3261.

- ¹⁷⁰ Franck, X.; Figadère, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1449.
- ¹⁷¹ Sekiyama, Y.; Fujimoto, Y.; Hasumi, K.; Endo, A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5649
- ¹⁷² Nakano, S.; Sakane, W.; Oinaka, H.; Fujimoto, Y. *Bioorg Med. Chem.* **2006**, 14, 6404.
- ¹⁷³ Sousa, B. A.; Dos Santos, A. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 18, 3431.
- ¹⁷⁴ Roy, O.; Riahi, A.; Hénin, F.; Muzart, J. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8133.
- ¹⁷⁵ Shi, M.; Shi, Y.; Jiang, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7202.
- ¹⁷⁶ Lee, K. Y.; Lee, C. G.; Kim, T. H.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, 1, 33.
- ¹⁷⁷ Zhong, W.; Zhao, Y.; Su, W., *Tetrahedron* **2008**, 64, 5491.
- ¹⁷⁸ Basavaiah, D.; Aravindu, K., *Org. Lett.* **2007**, 13, 2453.
- ¹⁷⁹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V. Prabhakar, A.; Jagadeesh, B. *Tetrahedron Let.* **2005**, 46, 639.
- ¹⁸⁰ Zhang, T.; Dai, L.; Hou, X. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, 18, 1990.
- ¹⁸¹ Basavaiah, D.; Satyanarayana, T. *Org. Lett.* **2001**, 23, 3619.
- ¹⁸² Cho, C.; Krische, M. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 116, 6857.
- ¹⁸³ Neale, R. S.; Marcus, N. L. *J. Org. Chem.* **1967**, 11, 3273.
- ¹⁸⁴ Wang, J.; Morral, J.; Hendrix, C. Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8478.
- ¹⁸⁵ Rios, R. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 267.
- ¹⁸⁶ Cui, H.; Huang, J.; Lei, J.; Whang, Z.; Chen, S.; Wu, L.; Chen, Y., *Org. Lett.* **2010**, 12, 720.
- ¹⁸⁷ Smith, A. P.; Lamba, J. J. S.; Fraser, C. L. *Org. Synth.* **2002**, 78, 82.
- ¹⁸⁸ Ghosh, S.; Dey, R.; Chattopadhyay, K.; Ranu, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4892.
- ¹⁸⁹ Kohn, W. *Rev. Mod. Phys.* **1998**, 71, 1253.
- ¹⁹⁰ Jones, R. O.; Gunnarsson, O. *Rev. Mod. Phys.* **1989**, 61, 689.
- ¹⁹¹ Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules* **1989**; Oxford University Press, New York.
- ¹⁹² Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory* **2001**; WILEY, VCH.
- ¹⁹³ Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev.* **1988**, 37, 785.
- ¹⁹⁴ Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372.
- ¹⁹⁵ Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry* **1999**; John Wiley and Sons, pp. 150-160.
- ¹⁹⁶ Davies, S. G.; Smith, A. D.; Price, P. D. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, 16, 2833.

- ¹⁹⁷ Nagaoka, Y. Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6428.
- ¹⁹⁸ Ma, Y.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14818.
- ¹⁹⁹ Ma, Y.; Hoepker, A. C.; Gupta, L.; Faggini, M. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15610.
- ²⁰⁰ Gonzalez, F. B.; Bartlett, P. A. *Org. Synth.* **1986**, 64, 175
- ²⁰¹ Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew, Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490.
- ²⁰² Perrin, D.D.; Amarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals* **1980**; Pergamon Press: London.
- ²⁰³ Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1976**, 9, 165.

SÚMULA CURRICULAR

Dados Pessoais

Nome: Bruno Artur de Sousa

Local e data de nascimento: Guarulhos-SP, 03/06/1985

Educação

2005 – 2009: Universidade de São Paulo-SP, Instituto de Química – Bacharelado em Química.

2009 – presente: Universidade de São Paulo-SP, Instituto de Química – Doutorado Direto.

Ocupação

2012 – presente: Pesquisador Jr., Biolab Sanus Farmacêutica

Publicações

Participações em Congressos e Resumos Publicados

• **30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2007, Águas de Lindóia - SP (1 Resumo Publicado).

1. Sousa, B. A.; Nunes, K. C.; Azzelinni, G. C. “Um Modelo Biomimético de Quelatase: Metalção e Protonação de Porphirinas na Presença de β -Ciclodextrina Sulfato” (Prêmio da área de Química Inorgânica).

• **III ESeTe – 3º Encontro Sobre Selênio e Telúrio**, 2010, Florianópolis – SC (3 resumos publicados, flash presentation).

1. Sousa, B. A.; Gariani, R. A.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. “Organocalcogenolatos de Lítio em Reações Tandem do Tipo Michael-Aldol: Aplicações Sintéticas”.
2. Sousa, B. A.; Zanin, F. G.; Dos Santos, A. A. “Organocalcogenolatos de Lítio em Reações Tandem do Tipo Michael-aldol-O-Acilação: Aplicações Sintéticas”.
3. Gariani, R. A.; Ferrarini, R. S.; Silva, M. S.; Toledo, F. T.; Sousa, B. A.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. “Reação de Acoplamento entre Organoteluretos e Reagentes de Grignard Empregando MnCl_2/CuI ”.

• XLI Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular – SBBq, 2012, Foz do Iguaçu – PR (1 resumo publicado).

1. Sousa, B. A.; Ferreira, L. G. L.; Carvilhe, F. A.; Dos Santos, A. A.; Reno, C. O.; Santos H. L.; Barbosa, L. A. "Potential Antitumor Effect of Organochalcogenides" .

• **14th BMOS – Brazilian Meeting On Organic Synthesis**, 2011, Brasília – DF (2 resumos publicados, flash presentation).

1. Silva, M. S.; Ferrarini, R. S.; Sousa, B. A.; Toledo, F. T.; Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. "Cross-Coupling Reaction of Organotellurides with Grignard Compounds Catalyzed by MnCl₂/CuI".
2. Sousa, B. A.; Zanin, F. G.; Dos Santos, A. A. "Lithium Organochalcogenides Promoting Michael-aldol Tandem Reactions"

• **15th BMOS – Brazilian Meeting On Organic Synthesis**, 2013, Campos do Jordão – SP (1 resumo publicado).

1. Sousa, B. A.; Braga, A. A. C.; Ando, R. A.; Dos Santos, A. A. " LDA Conjugate Addition to a Morita-Baylis-Hillman Ester: Experimental and DFT-based Theoretical Observations".

Artigos Publicados

1. Silva, M. S.; Ferrarini, R. S.; Sousa, B. A. Toledo, F. T.; Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3556.
2. Sousa, B. A.; Dos Santos, A. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 18, 3431.
3. Sousa, B. A.; Keppler, A. F.; Gariani, R. A. Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10406.
4. Ferreira, L. R.; Sousa, B. A.; Santos, F. V.; Varotti, F. P.; Dos Santos, A. A.; Barbosa, L. A. *J. Biol. Sci.* **2013**, 13, 628.