

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química

Nayara Silva Martins

**APLICAÇÃO DE ORGANOCATALISADORES DE SELÊNIO COMO
MIMÉTICOS DA ENZIMA *METILTRANSFERASE*: BENZILAÇÃO DE
CIANETO DE SÓDIO EM ÁGUA**

Belo Horizonte
2020

UFMG/ICEX/DQ. 1404
D. 765

Nayara Silva Martins

**Aplicação de Organocatalisadores de Selênio como miméticos da
Enzima *Metiltransferase*: Benzilação de cianeto de sódio em água**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Eduardo E. Alberto

Belo Horizonte

2020

M379a Martins, Nayara Silva
2020 Aplicação de organocatalisadores de selênio como
D miméticos da enzima metiltransferase [manuscrito] :
benzilação de cianeto de sódio em água / Nayara Silva
Martins. 2020.
[xiii], 104 f. : il.

Orientador: Eduardo Eliezer Alberto.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses. 2. Enzimas - Análise -
Teses. 3. Solventes - Teses. 4. Nitrilas - Teses. 5.
Catálise - Teses. 6. Química ambiental - Teses. 7.
Selênio - Teses. I. Alberto, Eduardo Eliezer,
Orientador II. Título.

CDU 043

Elaborada por Sérgio Ferreira da Silva - CRB6-2719.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



"Aplicação de Organocatalisadores de Selênio como Miméticos da Enzima *Metiltransferase*: Benzilação de Cianeto de Sódio em Água"

Nayara Silva Martins

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Eduardo Eliezer Alberto - Orientador
UFMG

Profa. Maria Helena de Araujo
UFMG

Profa. Rossimiriam Pereira de Freitas
UFMG

Belo Horizonte, 29 de julho de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Eliezer Alberto, Presidente de comissão**, em 29/07/2020, às 16:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Helena de Araujo, Professora do Magistério Superior**, em 29/07/2020, às 17:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rossimiriam Pereira de Freitas, Professora do Magistério Superior**, em 30/07/2020, às 11:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0193618** e o código CRC **8C58DBAD**.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me guia, protege e fortifica todos os dias.

À minha família: meu pai, irmãos (Teh e Ederson), Tia Lu...pela compreensão nos momentos difíceis e pelo apoio incondicional. Foram muitas lágrimas derramadas, não é mesmo?! À minha mãe, por todos os dias, me apoiar em cada passo que dou em minha vida e nesse projeto. Todas as minhas conquistas são nossas!

Ao Rick, pelo carinho, amor, companheirismo e paciência. Obrigada por acreditar sempre no meu potencial e por caminhar junto comigo.

Ao meu Orientador Prof. Dr. Eduardo E. Alberto, pelo acompanhamento e orientação ao longo desses anos.

Aos professores que estiveram na minha trajetória acadêmica e que significam muito para mim: Lucienir, Cynthia, William, Rochel, e muitos outros que poderia citar. À Professora Dayse, em especial, por todas as conversas, atenção e cuidado comigo durante minha formação acadêmica. Obrigada por ser minha inspiração acadêmica e pessoal.

Aos amigos que fiz ao longo de todos esses anos na UFMG e que estiveram nessa caminhada até hoje comigo: Valtinho, Lucas, Rafael, Rafa (minha eterna coorientadora), Fernanda, Mateus, Gregório, Juliana e Samara (obrigada por me salvar tantas vezes!).

À minha sogra Rosa e meu padrinho Thales, pelas palavras de incentivo.

À Pamela, pelas conversas e amizade, responsáveis por deixar meu dia-a-dia menos carregado. Saiba que sua amizade é muito melhor do que *Coca-Cola*!

À Suelen, colega de laboratório e grande amiga, pela convivência diária durante esse tempo, paciência, e por toda ajuda nesses anos.

Aos inúmeros amigos do Neplam, pelas conversas produtivas ou nem tanto, mas que renderam boas risadas. Obrigada por me escutarem e ser meu apoio, quando precisei. Nunca me esquecerei de vocês! Aos colegas de laboratórios vizinhos e do Laboratório de Catálise, pelo empréstimo de materiais e por toda ajuda.

Aos funcionários do Departamento de Química da UFMG, principalmente as “meninas” da limpeza e ao Sr. Luís. Sem vocês, meus dias, todos esses anos, não seriam os mesmos. Obrigada por me ensinar mais sobre humildade, dedicação e valor à vida.

Aos colegas de trabalho do laboratório 280, pela convivência.

Ao Prof. Dr. Eder Lenardão, da UFPel, pela colaboração na realização desse trabalho.

À banca por ter aceitado o convite e por todas as contribuições dadas.

Aos órgãos de fomento Capes e FAPEMIG pelo custeio da pesquisa, e a CNPq pela bolsa concedida.

Enfim...a todos, muito obrigada!

*“O correr da vida embrulha tudo.
A vida é assim: esquenta e esfria,
aperta e daí afrouxa,
sossega e depois desinquieta.
O que ela quer da gente é coragem.*

*Viver é um rasgar-se e remendar-se.”
(Guimarães Rosa)*

RESUMO

O trabalho apresenta, de maneira simples, um processo de mimetização da atividade das *enzimas metiltransferase*, que catalisam a transferência de um grupo metila da coenzima S-adenosil-L-metionina (SAM) para um substrato nucleofílico. Sais de selenônio, gerados *in situ* no meio reacional, catalisam a transferência de grupos benzila a nucleófilos como cianeto, foco desse trabalho - e consistem de alternativas ao uso de agentes alquilantes convencionais. Um destaque para o trabalho é o uso de água, solvente inócuo e barato, como solvente da reação; e a formação de nitrilas, compostos normalmente sintetizados por processos que exigem altas temperaturas e grandes quantidades de reagentes. Para isso, vários parâmetros reacionais foram estudados, tais como: o solvente mais adequado, a quantidade e a estrutura do seleneto, a quantidade de cianeto, entre outros. Otimizada a reação, benzil nitrilas e α -cetonitrilas, com grupos doadores e retiradores de elétrons, foram sintetizadas com rendimentos bons, a partir dos haletos precursores. Destaca-se, como condição reacional, o uso de um seleneto inédito, em quantidade catalítica (10 mol%), em meio aquoso e com apenas 2 equivalentes de sal de cianeto. O escalonamento da reação foi viável, com 69% de rendimento, quando foram usados 6,0 mmol do brometo de benzila. Sendo assim, nesse contexto e de maneira eficiente, o estudo introduz uma rota catalítica versátil que caminha no sentido de atender os princípios da Química Verde.

Palavras-chave: reação em água; Nitrilas; Sal de organocalcogênio; Catálise; Seleneto.

ABSTRACT

The approach is, in a simple way, a mimic to the activity of the *Methyltransferase* enzymes, which catalyze the transfer of a methyl group of the co-factor S-adenosyl-L-methionine (SAM) to nucleophilic substrates. Selenonium salts, generated *in situ* in the reaction medium, catalyze the transfer of benzyl groups to nucleophiles such as cyanide, the focus of this work - and consist of alternatives to the use of conventional alkylating agents. A highlight of the work is the use of water, an innocuous and inexpensive solvent, as the reaction solvent; and the formation of nitriles, compounds normally synthesized by processes that require high temperatures and large amounts of reagents. For this, several reaction parameters were studied, such as: the most suitable solvent, the amount and structure of the selenide, the amount of cyanide, among others. Once the reaction was optimized, benzyl nitriles and α -ketonitriles, with electron donation or withdrawing groups, were synthesized with reasonable to good yields, from the precursor halides. As a reaction condition, the use of an unknown selenide, in catalytic quantity (10 mol%), in aqueous medium and with only 2 equivalents of cyanide salt stands out. The escalation of the reaction was feasible, with the conversion of 69% of 6.0 mmol of benzyl bromide. Therefore, in this context and in an efficient way, this research introduces a versatile catalytic route that moves towards to meet the principles of *Green Chemistry*.

Key-words: *reaction in water; Nitriles; Organochalcogen salt; Catalysis; Selenide.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos de compostos metilados naturais e sintéticos.....	1
Figura 2: Comparação entre a atividade da Morfina e seu análogo desmetilado.	2
Figura 3: Coenzimas presentes na natureza.....	3
Figura 4: Bases nitrogenadas Timina e Uracila.....	5
Figura 5: Se-adenosil-L-metionina (SeAM).	9
Figura 6: Exemplos de dois agentes alquilantes comuns.....	12
Figura 7: Nitrilas sintéticas e naturais.	21
Figura 9: Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H da Nitrila (107b), com destaque.	51
Figura 10: Comparação entre espectros de RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) e ^{13}C (CDCl_3 , 100MHz) para álcool 89, haleto 93 e nitrila 107b.....	53
Figura 11: Espectro na região do Infravermelho para o composto (89).....	54
Figura 12: Espectro na região do Infravermelho para o composto (93).....	54
Figura 13: Espectro na região do Infravermelho para o composto (107b).....	54
Figura 14: Espectro de RMN de ^1H para composto 107d.....	55
Figura 15: Região do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) para composto 107d.....	56
Figura 16: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) para composto 107d.....	57
Figura 17: Canulagem do Reagente de Grignard.....	102

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Alquilação da piridina a partir de sal de selenônio com contra-íon tetrafluorborato.....	29
Tabela 2 - Diferença no uso de diferentes catalisadores na reação com NaCN.....	37
Tabela 3 - Diferença no uso de dois catalisadores na reação com NaCN.....	38
Tabela 4 - Avaliação da cinética para reação catalisada por G e não-catalisada.	39
Tabela 5 - Rendimentos obtidos com a variação da quantidade de catalisador e NaCN.....	40
Tabela 6 - Reação de otimização para diferentes haletos benzílicos.	42
Tabela 7 - Escopo do substrato para síntese de Nitrilas 107(a – l).	49
Tabela 9 - Marca dos reagentes utilizados.....	58

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Exemplo de aumento da atividade com introdução do grupo metila.....	2
Esquema 2: S-adenosil-L-metionina: cofator envolvido na transferência de grupos metila.	4
Esquema 3: Reação de transferência do grupo metila a um nucleófilo.	6
Esquema 4: Biossíntese da cafeína a partir da Xantosina.	6
Esquema 5: Reação de metilação seletiva de catecóis pela ação da SAM.	7
Esquema 6: Decomposição do SAH na natureza.	7
Esquema 7: Metilação de cumarinas utilizando análogos de SAM; incluindo a metilação da 4,7-di-hidroxicumarina, bloco construtor do antibiótico novobiocin.	8
Esquema 8: Síntese alternativa de SeAM e derivados.	9
Esquema 9: Estabilidade da propargil-SAM e ProSeAM em pH 8,0.	10
Esquema 10: Degradação da SAM dependendo do pH.	11
Esquema 11: Síntese de sais de Tiomidazólio.	14
Esquema 12: Líquido iônico de Tiomidazólio como agente alquilante.	15
Esquema 13: Uso de compostos de organosselênio (sal de selenônio) como bases de Lewis.	16
Esquema 14: Formação de epóxidos a partir de ílideo de selênio gerado <i>in situ</i>	16
Esquema 15: Metilação a partir do uso de hidróxido de trimetilselenônio.	17
Esquema 16: Difluorometilação de álcoois usando Sal de Sulfônio.	17
Esquema 17: Exemplos de aplicação de sais de S e Se em Trifluorometilação.	18
Esquema 18: Reciclagem do reagente de Trifluorometilação.	19
Esquema 19: Trifluorometiltoaminação vicinal de alcenos catalisada por seleneto.	19
Esquema 20: Metodologias típicas para síntese de nitrilas.	21
Esquema 21: Formação de Nitrila a partir de haleto primário, com uso de um líquido iônico como solvente [bmin][BF ₄].	22
Esquema 22: Formação de Nitrila a partir de TMSCN.	22
Esquema 23: Formação de Nitrila a partir da combinação de TMSCN e TBAF.	22
Esquema 24: Formação de Nitrila a partir do uso de 18-crown-6.	23
Esquema 25: Síntese de nitrila derivada 2-(bromoetil)benzeno usando cálix[4]areno.	23
Esquema 26: Síntese de nitrila a partir do fenilacetaldeído.	24
Esquema 27: Reações derivadas do grupo ciano.	24
Esquema 28: Síntese dos sais de selenônio (59) e (60).	28
Esquema 29: Síntese do composto PhSePh (A).	30
Esquema 30: Uso de AgNO ₃ como ácido de Lewis na formação de Sal de selenônio 69.	31
Esquema 31: Tentativa de transferência de um grupo metila a carboxilato.	31
Esquema 32: Mecanismo explicativo para reação de conversão de um aldeído em epóxido.	32
Esquema 33: Mecanismo proposto para redução de carbonilados com NaBH ₄	33
Esquema 34: Mecanismo comum proposto de redução de aldeídos com NaBH ₄	34
Esquema 35: Mecanismo de bromação de álcoois a partir do uso de PBr ₃	34
Esquema 36: Mecanismo proposto de quelação do catalisador F com haleto de alquila levando à formação da nitrila.	38
Esquema 38: Representação da reação do iodeto de benzila com (G).	42

Esquema 39: Mecanismo geral para a <i>Etapa 1</i> de formação do composto G usando-se HCl.	44
Esquema 40: Mecanismo geral para a <i>Etapa 2</i> de formação do composto G.	44
Esquema 41: Mecanismo geral para a <i>Etapa 3</i> de formação do composto G.	45
Esquema 42: Mecanismo proposto para o catalisador (G) com brometo de benzila levando a formação da nitrila.	47
Esquema 43: Etapas reacionais seguidas para formação de haletos.	49
Esquema 44: Transferência de cianeto em escala para substrato 107a ^a	51

LISTA DE ABREVIATURAS

δ	– Deslocamento químico relativo ao TMS
ATP	- adenosina-5'-trifosfato
CCD	– Cromatografia em camada delgada
CG	– Cromatografia à gás
DCM	– Diclorometano
DCE	– 1,2 -dicloroetano
DNA	– Ácido desoxirribonucleico
ED ₅₀	– Dose efetiva (quantidade de droga que produz a metade da resposta relativa à eficácia)
E ₂	– Eliminação Bimolecular
IV	– Infravermelho
HSAB	- <i>hard and soft acid and bases</i>
RMN de ¹ H	– Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³ C	– Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13
MTases	– Metiltransferases
S _N 2	- Substituição Nucleofílica bimolecular
SAM	- <i>S-adenosil-L-metionina</i>
SAH	- <i>S-adenosil-homocisteína</i>
SNC	– Sistema Nervoso Central
SeAM	- <i>Se-adenosil-L-metionina</i>
R _f	– fator de retenção
T.A	– Temperatura ambiente (entre 25-28°C)
Rpm	– rotações por minuto
TMS	- Tetrametilsilano

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1.	Importância do grupo metila na atividade biológica de substâncias.....	1
1.2.	Enzimas alquiltransferase e processos de alquilação.....	3
1.3.	Agentes de alquilação sintéticos.....	12
2.	CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1.	Compostos sintéticos simplificados de se e s que atuam como a SAM	14
2.2.	Importância do nucleófilo cianeto: síntese de nitrilas	20
2.3.	A química verde e o uso de água como solvente em reações	25
3.	OBJETIVOS	27
3.1.	Objetivo geral	27
3.2.	Objetivos específicos.....	27
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
5.1.	Otimização da reação de transferência de grupos alquila	28
5.2.	Síntese de haletos benzílicos.....	33
5.3.	Otimização da reação e avaliação os parâmetros reacionais	35
5.4.	Síntese do catalisador (G).....	43
5.5.	Mecanismo da reação	46
5.6.	Síntese dos substratos e expansão do escopo da reação.....	48
5.7.	Síntese da nitrila (107a) em escala maior	50
5.8.	Caracterização, análises de RMN e Infravermelho.....	51
5.	PARTE EXPERIMENTAL (METODOLOGIA)	58
5.1.	Materiais	58
5.1.1.	Reagentes usados	58
5.2.	Purificação de solventes e reagentes.....	58
5.3.	Instrumentação	60
5.4.	Síntese dos materiais e metodologias desenvolvidas.....	61
5.4.1.	Síntese dos catalisadores (A-H) e seus precursores	61
5.4.1.1.	Preparação de selenocianato de potássio.....	61
5.4.1.2.	Preparação do 2-selenocianatobenzoato de etila (70) utilizando HCl 2M e NaBF ₄	62
5.4.1.3.	Preparação do 4-selenocianatobenzoato de etila (68)	63
5.4.1.4.	Preparação do composto 2-(butilselenil) benzoato de etila (E).....	64
5.4.1.5.	Preparação do composto 4-(butilselenil) benzoato de etila (I)	64
5.4.1.6.	Preparação do composto ácido 2-(butilselenil) benzóico (F)	65
5.4.1.7.	Preparação do composto ácido 4-(butilselenil) benzóico (G).....	66
5.4.1.8.	Preparação de seleneto de fenila butilado (B).....	67
5.4.1.9.	Preparação do seleneto de difenila (A)	68
5.4.1.10.	Preparação do seleneto de dihexila (C).....	68
5.4.1.11.	Preparação do sulfeto de difenila (H)	70
5.4.1.12.	Preparação do seleneto de diciclohexila (D).....	70

5.5.	Tentativas de síntese de sais de selenônio com ânion no_3^-	71
5.5.1.	Preparação de álcoois e haletos benzílicos.....	72
5.5.1.8.	Procedimento geral para redução de aldeído para álcool benzílico	73
5.5.1.9.	Procedimento geral para síntese de haletos benzílicos.....	76
5.5.1.10.	Preparação de haletos derivados de cetonas benzílicas	79
5.5.1.11.	Preparação do cloreto (103) derivado do álcool cinâmico (102)	80
5.5.1.12.	Preparação do iodeto de benzila (105).....	81
5.6.	Acompanhamento das reações	82
5.6.1.	Obtenção de padrão autêntico da nitrila (107a).....	82
5.6.2.	Purificação do brometo de benzila	83
5.7.	Testes catalíticos.....	83
5.8.	Síntese catalisada de nitrilas a partir de haletos benzílicos	84
5.9.	Síntese catalisada de nitrilas em escala maior	88
6.	CONCLUSÕES.....	90
6.1.	Perspectivas futuras.....	91
7.	REFERÊNCIAS	92
8.	APÊNDICE A – PROCEDIMENTOS SECUNDÁRIOS.....	100
9.	APÊNDICE B – DADOS DE CARACTERIZAÇÃO	103
9.1.	Curva de calibração	103

1. INTRODUÇÃO

1.1. Importância do grupo metila na atividade biológica de substâncias

A metilação é uma das modificações químicas mais comuns e uma das funcionalidades mais presentes em sistemas biológicos (BARREIRO, KÜMMERLE, *et al.*, 2011). Um estudo realizado por Njardarson e colaboradores (2010) indica que, dos 200 medicamentos mais vendidos compilados em 2011, mais de 67% dos ativos de baixo peso molecular contêm pelo menos um grupo metila; e em 2017 esse índice aumentou para 73%, demonstrando o interesse dos pesquisadores na inclusão de tal grupamento. A presença do grupo metila foi apontada como responsável por otimizar a atividade biológica e as propriedades físico-químicas dos compostos avaliados (MCGRATH, BRICHACEK, *et al.*, 2010). Alguns exemplos de produtos metilados com atividade farmacológica reconhecida são fornecidos na Figura 1, abaixo. É importante ressaltar que os grupos metila destacados na figura são aqueles que contribuem diretamente para atividade dessas moléculas.

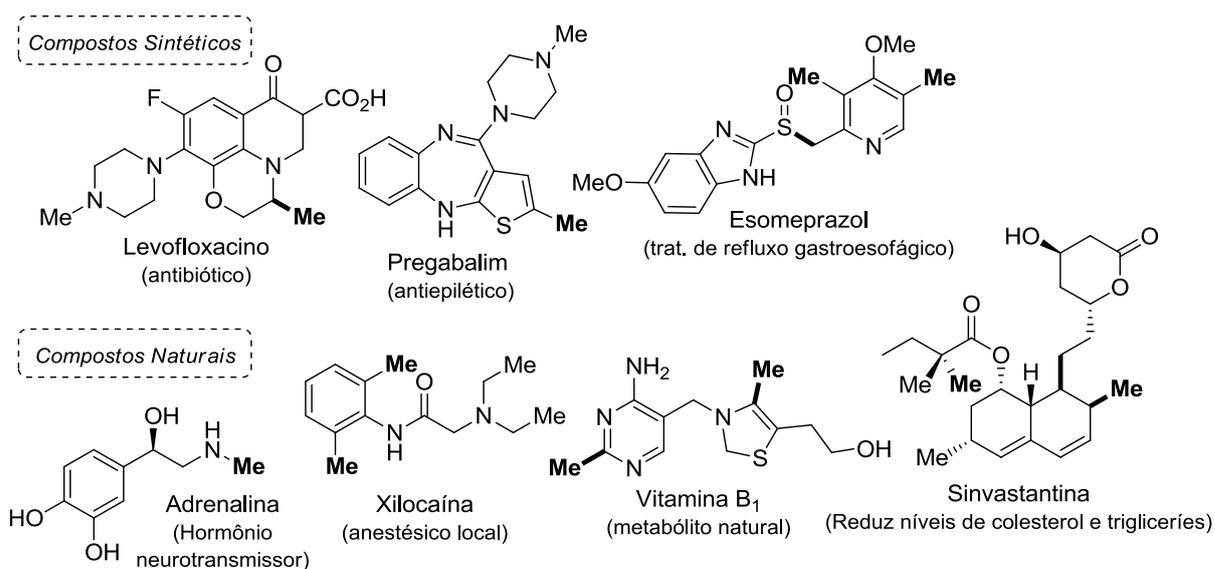


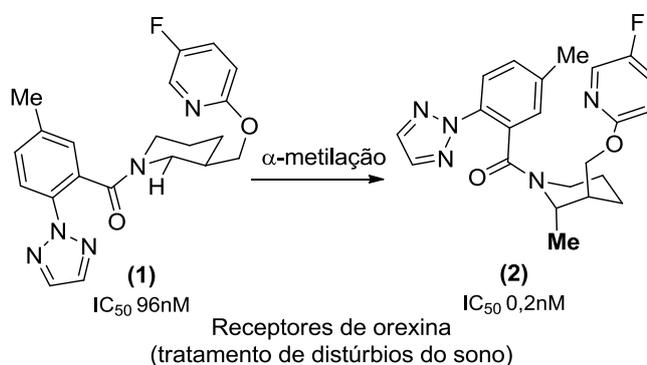
Figura 1: Exemplos de compostos metilados naturais e sintéticos.

Embora participe apenas das interações do tipo dipolo-dipolo (as mais fracas de todas as interações intermoleculares), o grupo metila interfere em efeitos eletrônicos e estéricos em diversas moléculas, conferindo e modulando interações entre ligantes e alvos biológicos e garantindo a seletividade entre biorreceptores (como no caso de compostos orgânicos endógenos e exógenos) e aumentando o potencial de ação (BARREIRO, 2008).

Segundo Jorgensen e colaboradores (2012), existem inúmeras razões para que a adição de um grupo metila em uma molécula module a sua atividade biológica. Um efeito

importante, causado pela introdução desse grupo em posições estratégicas, é a indução significativa na conformação da molécula. Isso ocorre principalmente quando inserido nas posições *orto* a um substituinte volumoso de um anel arila; na posição entre duas ligações livremente rotativas que carregam substituintes com estereoquímica definida; e/ou em anéis substituídos, nos quais uma preferência axial ou equatorial pode ser influenciada por substituintes (LEUNG, LEUNG, *et al.*, 2012).

A exemplo, o Esquema 1 apresenta o caso da transformação do composto **1** em **2**. Um aumento de 480 vezes na atividade de **2** em relação a **1**, no tratamento de distúrbios do sono, é atribuída à indução de uma mudança pronunciada na conformação devido à adição da metila (SCHÖNHERR, CERNAK, 2013).



Esquema 1: Exemplo de aumento da atividade com introdução do grupo metila.

Outro exemplo é o caso dos analgésicos opioides morfina **3** e normorfina **4** (Figura 2). Estudos de relação estrutura-atividade da morfina revelaram que a remoção do grupo metila ligado ao nitrogênio, provoca a redução de 6 vezes da atividade analgésica *in vivo* (teste em camundongos mostra: $ED_{50} = 4,8 \text{ mg/kg}$ para **3** e $ED_{50} = 31,5 \text{ mg/kg}$ para **4**). Ou seja, os resultados de dose efetiva média justificam o comportamento visualizado para a normorfina: a ausência do grupo metila provoca a diminuição da lipofilia da molécula, que por sua vez tem maior dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica e alcançar o tecido cerebral, onde estão localizados seus alvos moleculares (MILLER, 1954).

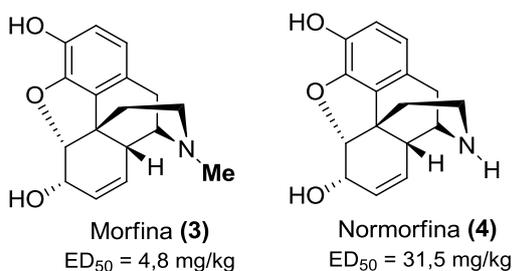


Figura 2: Comparação entre a atividade da Morfina e seu análogo desmetilado.

O chamado "efeito metila", visualizado no exemplo na morfina **3**, tem sido amplamente investigado na química medicinal, a partir de estudos onde há a introdução criteriosa de grupos metila. Esse efeito visa melhorar as propriedades físico-químicas das substâncias a fim de utilizá-las em diversas aplicações, especialmente para fins terapêuticos. A adição de grupos metila pode ser usada, por exemplo, para aumentar a lipofilia, o que aumenta a absorção nas biomembranas fosfolipídicas e a biodisponibilidade oral, além de proteger compostos *in vivo* de degradação enzimática (BARREIRO, 2008).

Por sua vez, ao longo dos anos, a natureza também desenvolveu múltiplos processos enzimáticos para introduzir o grupo metila em metabólitos, em uma ampla variedade de compostos naturais, embora poucas coenzimas sejam capazes de atuar como doadores de metila nessas reações. Entre essas coenzimas (Figura 3), destacamos a SAM **2** e o ácido 5,10-metilenotetrahidrofólico **5**, um produto derivado da via do ácido fólico, como os principais agentes metilantes naturais (TAKUSAGAWA, 1996).

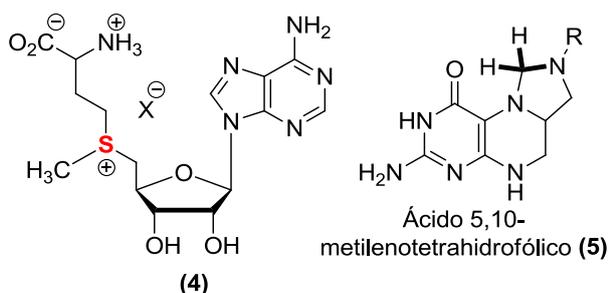


Figura 3: Coenzimas presentes na natureza.

Considerando-se como promissor a introdução de grupamentos, tal como metila, em diferentes moléculas, abre-se caminho para ampliar inclusive os estudos relacionados à alquilação, principalmente no que se diz a respeito à introdução de grupamentos como o benzílico, propargílico etc - baseando-se nos processos de metilação eficientes existentes na natureza. Dessa forma, pesquisas que tratam desse tema merecem maior relevância, assim como o desenvolvimento de métodos sintéticos mais simples de alquilação.

1.2. Enzimas alquiltransferase e os processos alquilação

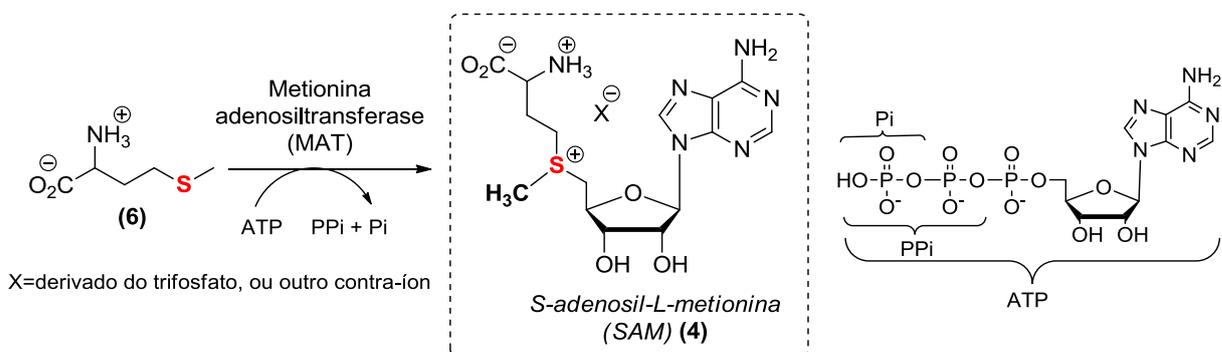
Em razão da presença de grupos como a metila modularem as propriedades físico-químicas e biológicas de inúmeros compostos e seus precursores, reações de alquilação vem sendo melhor exploradas e ampliadas. Nesse contexto, existe um interesse considerável no desenvolvimento de métodos alternativos às rotas tradicionais de síntese, que utilizam agentes alquilantes voláteis e tóxicos, para a metilação de substâncias naturais e não naturais,

visando obter uma ampla gama de compostos com potenciais aplicações (LAMOUREUX, AGÜERO, 2009).

Na natureza, a alquilação é uma biotransformação fundamental, sendo catalisada pelas enzimas *Metiltransferases* (*Mtases*), que promovem a metilação de uma ampla gama de moléculas. Essas enzimas desempenham um papel decisivo na biossíntese de metabólitos complexos e é chave para a homeostase (capacidade do sistema biológico de permanecer em estado de equilíbrio, mesmo em condições de constante alteração do meio externo) (STRUCK, THOMPSON, *et al.*, 2012).

Estudos ressaltam também que a versatilidade estrutural e a diversidade funcional dessa família de enzimas permitem que essas sejam aplicadas em processos de metilação biocatalítica de um gama diversificada de compostos sintéticos e naturais, necessários para a síntese de produtos farmacêuticos, agroquímicos, da química fina e de biocombustíveis, por exemplo (LISCOMBE, LOUIE, *et al.*, 2012). De maneira bastante sofisticada e em uma única etapa, as *Mtases* possuem a capacidade de catalisar quimio-, régio- e estereosseletivamente a metilação de heteroátomos (N, O, S e Se) e até de átomos de carbono, o que em muitos casos, é uma reação desafiadora na síntese convencional.

Para isso, a *S-adenosil-L-metionina* (SAM) é empregada como coenzima (Esquema 2), ou seja, como doador do grupo metila (SCHMIDBERGER, JAMES, *et al.*, 2010). Cabe destacar que a letra S apresentada no nome da coenzima se refere ao átomo central enxofre, e não possui relação com enantiosseletividade.



Esquema 2: S-adenosil-L-metionina: coenzima envolvida na transferência de grupos metila.

A coenzima SAM 4 é formada a partir da condensação da L-metionina 6 e do trifosfato de adenosina (ATP), num processo catalisado pela *S-adenosilmetionina sintetase* (MAT), como representado. Os subprodutos são o pirofosfato (PPI) e fosfato inorgânico (Pi).

No organismo humano, as MTases encontram-se na forma das *enzimas DNA metiltransferases* (*DNA Mtase*), que catalisam a alquilação específica da sequência de DNA, por meio da SAM (CANTONI, 1952). Estudos recentes têm mostrado alta correlação entre a

desregulação dos níveis de metilação do DNA e o surgimento de tumores e cânceres. Contudo, os efeitos funcionais desses fatores ainda não foram completamente elucidados (STECHEER, *et al.*, 2009). São mais de 40 reações metabólicas elucidadas promovidas pelas DNA Mtases e envolvendo a modificação de nucleotídeos e outros substratos (como ácidos nucléicos, proteínas e lipídeos), além do metabolismo de drogas, bem como a epigenética; ações amplas e abrangentes para o bom funcionamento da célula, afetando inclusive a biorremediação de átomos pesados. Nas células de mamíferos, a metilação responde por 80% do consumo de SAM que é produzido pela célula (SIEDLECKI, ZIELENKIEWICZ, 2006).

Para exemplificar, podemos citar a formação do DNA/RNA, tal como mostrado na Figura 5. Nesse processo biológico, em que a SAM se encontra envolvida, a presença do grupo metila promove a diferenciação das bases nitrogenadas de pirimidina. Isso porque, enquanto no DNA uma das bases é a timina **7** (com um grupo metila na posição 5 do anel), no RNA essa base é substituída pela uracila **8** (com um H na posição 5). Esse tipo de modificação é essencial não apenas nesse caso, mas em vários eventos bioquímicos envolvendo reações de metilação, incluindo também a replicação, a transcrição, o reconhecimento de nucleossomos, entre outros (UMEZAWA, 2002).

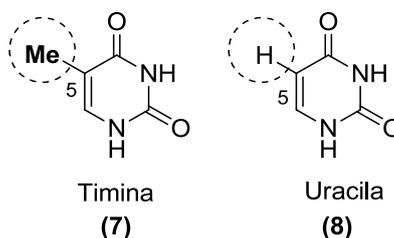
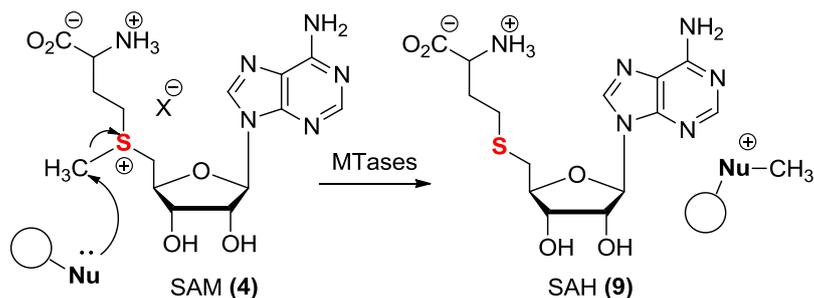


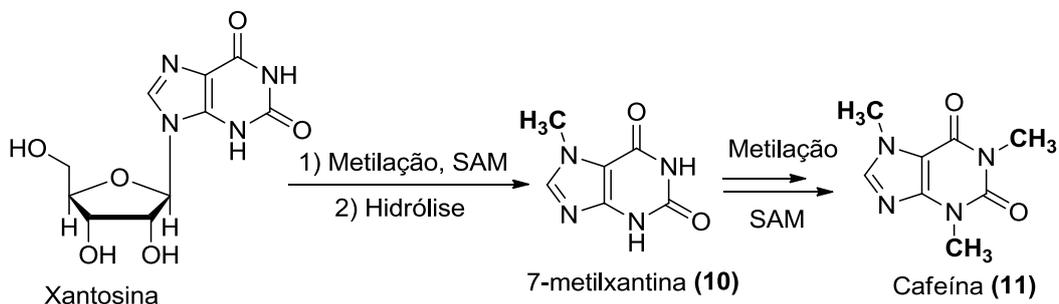
Figura 4: Bases nitrogenadas Timina e Uracila.

Embora envolva moléculas complexas, o mecanismo da reação de transferência de metila da SAM **4** catalisado pelas *Mtases* é, em partes, simples conceitualmente, e consiste em um ataque nucleofílico semelhante à Substituição Nucleofílica Bimolecular (S_N2). Nesse mecanismo, o nucleófilo (substrato enzimático) ataca o carbono do grupamento metila ligado ao enxofre da SAM, que é então convertida em S-adenosil-homocisteína (SAH) **9**, conforme apresentado no Esquema 3.



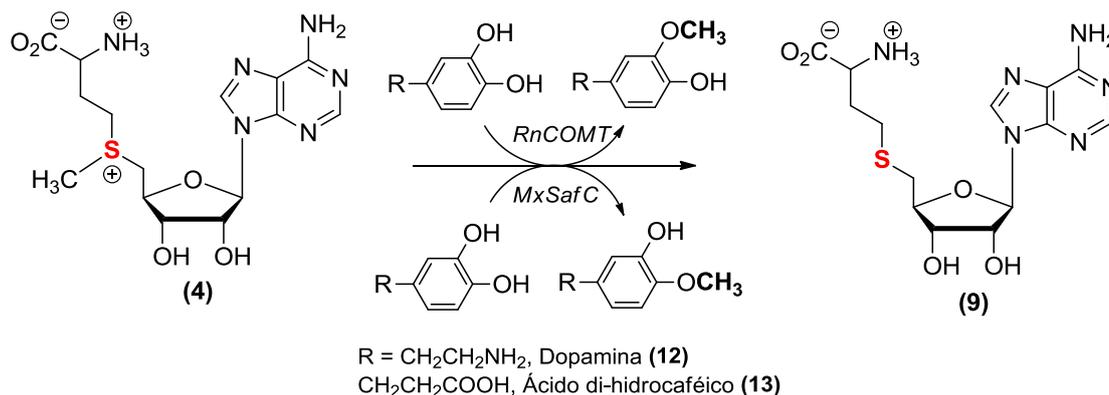
Esquema 3: Reação de transferência do grupo metila a um nucleófilo.

Inúmeros trabalhos na literatura descreveram a utilização da SAM **4** como coenzima para a produção de derivados metilados. Alguns grupos de pesquisa sintetizaram a SAM e reportaram o uso de enzimas Mtases para metilar diversos compostos, como aminas, fenóis ou tióis (DEWICK, 2002). Um exemplo de *N*-metilação é caso da biossíntese da cafeína **11**, um alcalóide derivado metílico da xantinosina, encontrada em grandes quantidades no extrato de cacau, café e bebidas de cola (DEWICK, 2001). O processo de trimetilação dessa molécula, envolvendo a SAM (Esquema 4), contribui para tornar a 7-metilxantina **10** lipofílica, e é um dos fatores que tornam a cafeína o melhor estimulante do SNC (ASHIHARA, CROZIER, 2001).



Esquema 4: Biossíntese da cafeína a partir da xantinosina.

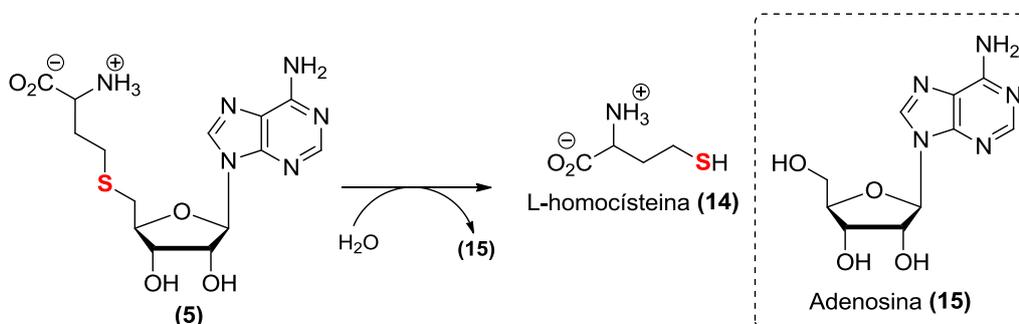
A metilação de grupos fenóis também foi possível (SIEGRIST, ASCHWANDEN, *et al.*, 2015). Um exemplo é apresentado no Esquema 5, em que a O-metilação de catecóis foi realizada, com o auxílio das enzimas dependentes de SAM. Os substratos dopamina **12** e ácido di-hidrocaféico **13** tiveram seus fenóis metilados tanto na posição 4 do anel, com rendimentos de 40 a 70% e com alta seletividade, quanto na posição 3, num processo catalisado pela enzima *O-catecol metiltransferase*. Além disso, destaca-se que os autores obtiveram esses produtos como resultado de uma cascata enzimática, uma vez que, sintetizaram a SAM, realizaram a O-metilação e por fim, realizaram a remoção de SAH **9**, potente inibidor de muitas Mtases; e que, nesse caso, precisava ser removido.



Esquema 5: Reação de metilação seletiva de catecóis pela ação da SAM.

Na natureza, a SAH **9** (subproduto da SAM) é decomposta principalmente pela hidrólise, levando à L-homocisteína **14** e adenosina **15**, como representado no Esquema 6. É necessário, portanto, que em processos sintéticos reversíveis e dependendo do nucleófilo, a quebra do SAH seja realizada, como por exemplo, oxidação ou captura do grupo tiol da homocisteína (BAUERLE, SCHWALM, BOOKER, 2015).

Normalmente, os pesquisadores envolvidos nos estudos de metilação com SAM preferem sintetizar ou adquirir a SAH **9** devido aos preços de mercado para molécula, que são relativamente menores comparados aos preços da SAM. Esse é um fator que colabora também para que, além do grupo metila, outros grupos sejam conectados ao átomo central.

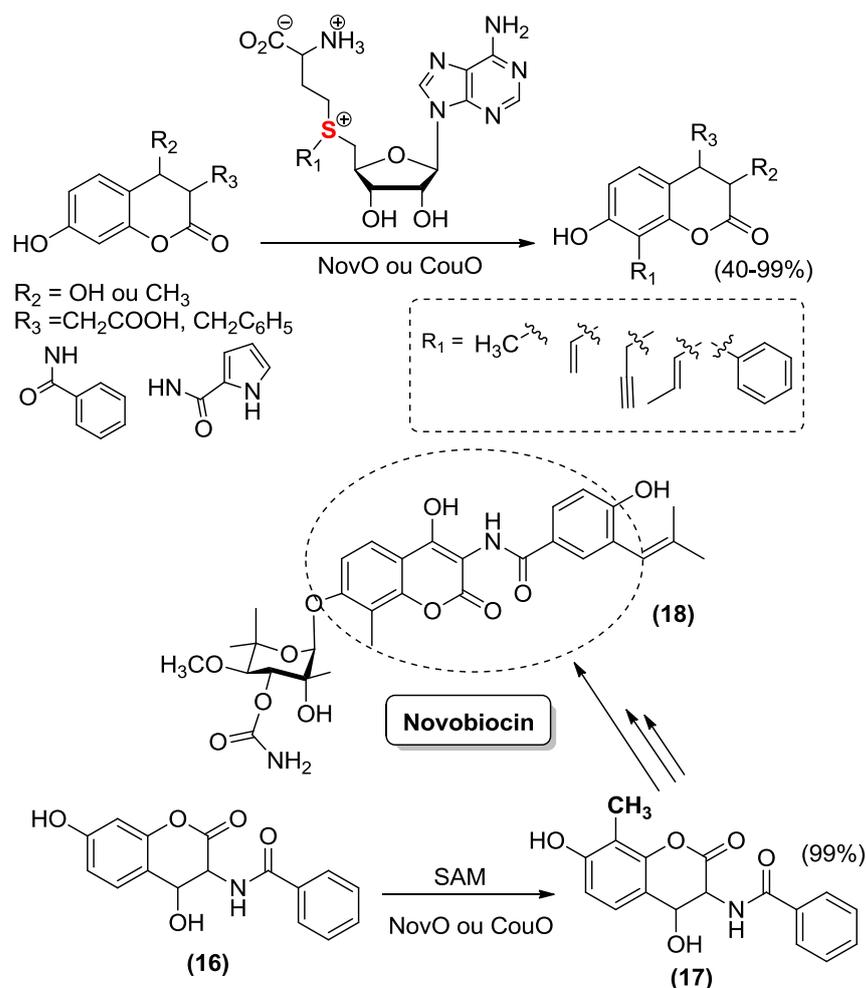


Esquema 6: Decomposição do SAH na natureza.

Por ser mais fácil adquirir a SAH (em termos de custo e disponibilidade) e utilizá-la, vários outros grupos conseguiram também ser introduzidos como demonstrado por Stecher e colaboradores (STECHEER, TENGG, *et al.*, 2009).

Análogos do SAM foram, então, sintetizados e inclusive investigados como possíveis agentes de alquilação de substratos aromáticos, tal como aminocumarinas, que constituem antibióticos produzidos por algumas espécies de *Streptomyces*, como a coumermicina A1 (produzida por *Streptomyces rishiriensis*), e a novobiocina (produzido por *Streptomyces spheroides*). Destaca-se, portanto, a metilação da 4,7-di-hidroxicumarina **16** (Esquema 7),

precursora da novobiocina, praticamente quantitativa e não surpreendente, devido à alta semelhança estrutural com o substrato natural. Além da metila, outros grupamentos alquila também foram introduzidos regioespecificamente na 4,7-di-hidroxicumarina, com rendimentos moderados a altos. Nota-se que essas transformações são importantes, porque representam bons exemplos de alquilação biocatalítica de Friedel-Crafts usando SAM e derivados (KACZKA, WOLF, RATHE, *et al.*, 1955).



Esquema 7: Metilação de cumarinas utilizando análogos de SAM; incluindo a metilação da 4,7-di-hidroxicumarina, bloco construtor do antibiótico novobiocin.

Numa tentativa de ampliar os processos de metilação seletiva, análogos artificiais de SAM têm sido utilizados. Estudos sugerem que algumas modificações na estrutura de SAM 4 podem aumentar a eficiência das transferências. A substituição do átomo de enxofre da SAM por outro calcogênio (como Se, Te, etc.), por exemplo, também possibilita uma melhora na compatibilidade da coenzima com certas proteínas (SIEGRIST, ASCHWANDEN, *et al.*, 2015), juntamente com troca grupo metila por outro grupamento (ZHANG, ZHENG, 2016).

A *Se-adenosil-L-metionina* (SeAM) **19**, um análogo da coenzima, foi sintetizado com sucesso. Basicamente, a estrutura da enzima SAM foi mantida, exceto pela presença do átomo de selênio em vez do átomo de enxofre (Figura 5, pg.9). Essa modificação no átomo central é baseada no fato de que as ligações Se-C são mais facilmente rompidas em comparação com a ligação S-C (ZHANG, ZHENG, 2016), esperando-se que o análogo SeAM seja mais reativo como cofator nas reações de metilação do que a SAM (WILLNOW, MARTIN, *et al.*, 2012).

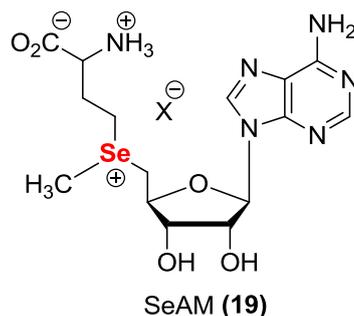
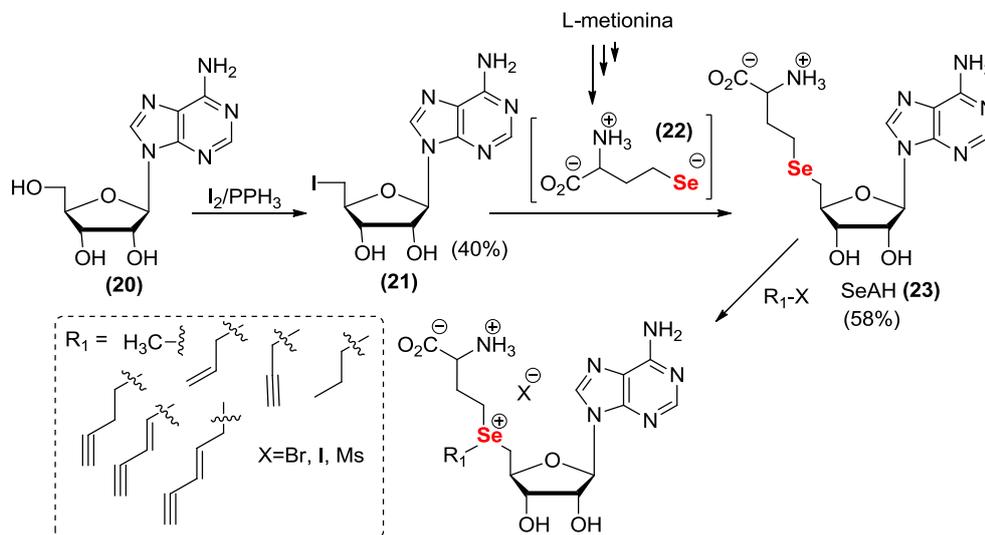


Figura 5: Se-adenosil-L-metionina (SeAM).

Bothwell e colaboradores apresentam no seu estudo uma proposta de síntese de derivados de SeAM, em que a L-metionina, após três etapas, é transformada em **22**, purificada por extração em fase sólida e obtida com 84% de rendimento (Esquema 8).

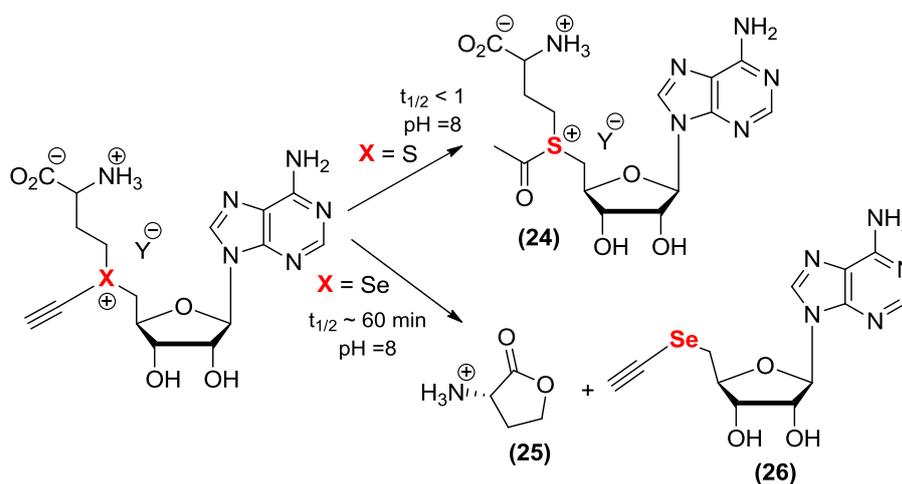


A seleno-homocistina reduzida **22** é acoplada ao 5'-iodo-5'-desoxiadenosina **21** com um rendimento de 58%, em atmosfera inerte, para formar a SeAH **23**. O composto **23** pode então ser alquilado, obtendo-se uma série de derivados SeAM-R₁, em escala de miligramas.

O objetivo de variar R₁ consistiu em comparar o papel dos diferentes grupamentos na estabilização do estado de transição da alquilação (BOTHWELL, LUO, 2014).

Uma vantagem desses análogos de SeAM está no fato de, por conter diferentes grupamentos que podem estar ligados ao átomo de selênio, há uma maior diversidade de moléculas a serem alquiladas. Pode-se adicionar também grupos conjugados e que apresentam propriedades fluorescentes, podendo as moléculas obtidas serem usadas como sondas moleculares. Por outro lado, rotas como a descrita acima exigem cuidados maiores quanto a purificação e armazenamento desses compostos, pois as ligações C-Se são mais fáceis de serem rompidas (em comparação com C-S); e os derivados de SeAM são mais suscetíveis à decomposição através de lactonização intramolecular (IWIG, ANTHONY, GRIPPE, *et al.*, 2004).

No entanto, quando os autores compararam análogos de SAM com análogos de SeAM (onde o grupo R₁ continha carbono β-sp³ ou cadeia alquílica volumosa rígida), a substituição do átomo central de enxofre por selênio aumentou a reatividade desses compostos como cofatores para certas metiltransferases de proteínas manipuladas (PMTs) (BOTHWELL, LUO, 2014). Em outros casos, como o análogo ProSeAM (**26**), caracterizado por conter selênio como átomo central e um grupo propargila (HC≡C-CH₂-), a substituição dos calcogênios mostrou-se essencial para suprimir a decomposição indesejada do grupo (Esquema 11, p. 15). A SAM com o grupamento propargila sofre decomposição rápida em pH 7,0-8,0, e principalmente em pH's mais baixos (BOTHWELL, ISALAM, *et al.*, 2012).

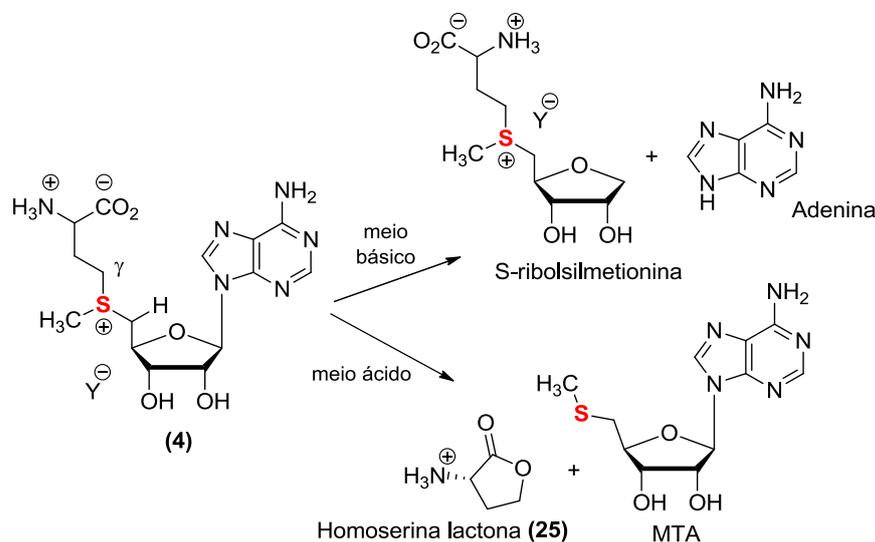


Esquema 9: Estabilidade da propargil-SAM e ProSeAM em pH 8,0.

Embora esses derivados de SAM e SeAM possam ser modificados e melhorados, a natureza desses compostos continua inviabilizando seu uso estendido (as rotas de síntese desses compostos normalmente requerem etapas de purificação mais dispendiosas, utilizam resinas e dependem da compatibilidade do grupo funcional associado, etc) estimulando que

os pesquisadores busquem, cada vez mais, por sistemas que sejam simples e economicamente viáveis para realizar os processos de alquilação.

Além disso, existem dois processos pelo qual a forma biologicamente ativa da SAM é degradada, dependendo do pH (IWIG, BOOKER, 2004), como mostrado no Esquema 3.



Esquema 10: Degradação da SAM dependendo do pH.

Sob condições alcalinas, a SAM **4** é particularmente lábil, ocorrendo, com facilidade, a eliminação da base adenina, pela abertura do anel e com a perda concomitante da ligação dupla para formar S-ribosilmetionina. Outro caminho proeminente para a degradação da SAM **4** ocorre em valores de pH baixos, em que o ataque intramolecular do grupo R-carboxilato no carbono γ da fração metionina, resulta na formação de 5'-metiltioadenosina (MTA) e homoserina lactona (HSL) **25**.

De maneira geral, os processos de metilação seletiva envolvendo a SAM, tal como os exemplos apresentados, são de grande interesse para a síntese de substâncias bioativas. Contudo, atualmente, o uso de SAM **4** e análogos, em laboratório, ainda é limitado, principalmente, por razões de custo, já que ainda não foram desenvolvidos sistemas para a reutilização eficiente de SAM (SINGH, ZHANG, *et al.*, 2014). Dessa forma, pode-se citar que os principais fatores que limitam a utilização da *Mtases* dependentes de SAM/SeAM são (MORDHORST, SIEGRIST, *et al.*, 2017):

- Processos de metilação envolvendo essas enzimas dependem de SAM em quantidades estequiométricas;
- Alto custo do processo;

- Necessidade de uso de enzimas para re-alquilação da SAM pois, após a transferência do grupamento metil, S-adenosil-homocisteína (SAH) é formada;
- SAM e análogos não são muito estáveis em condições aquosas, e inclusive em pH (7,0-8,0) e em temperatura ambiente, podendo ser degradados. Inclusive, em pH's mais baixos SAM e derivados são degradados mais facilmente.

Não se pode esquecer que os estudos envolvendo a SAM e seus análogos permanecem relevantes, principalmente em sistemas biológicos. Alguns estudos conduziram a inúmeros progressos nos processos de alquilação, como a descoberta de que a introdução do selênio como átomo central consiste em uma poderosa ferramenta na introdução específica de uma variedade de grupos funcionais (IWIG, BOOKER, 2004).

Atualmente, as pesquisas em Catálise têm voltado sua atenção, principalmente, em reproduzir a ação dessas enzimas de maneira mais simples, com reagentes que inclusive sejam economicamente viáveis. Para tal, apresenta-se tal proposta nos próximos tópicos.

1.3. Agentes de alquilação sintéticos

Como mencionado anteriormente, estudos vêm sendo desenvolvidos no sentido de minimizar as limitações do uso da S-adenosil-L-metionina e análogos (SAM) (BOTHWELL, ISLAM, *et al.*, 2012) ou ainda utilizar reagentes mais simples para alquilação. Tradicionalmente, na Síntese Orgânica Clássica, por questões de simplicidade e custo, a metilação geralmente é realizada usando agentes de metilação como iodeto de metila, sulfato de dimetila, carbonato de dimetila, diazometano, entre outros agentes alquilantes convencionais. No entanto, esses reagentes são intrinsecamente tóxicos e carcinogênicos, além de, normalmente, não reagirem seletivamente. Muitas vezes, para reagirem, exigem o uso de solventes orgânicos por questões de solubilidade (SCHÇNHERR, CERNAK, 2013).

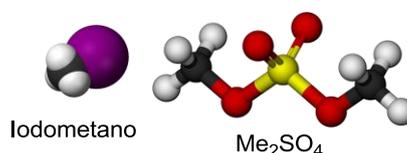


Figura 6: Exemplos de dois agentes alquilantes comuns: CH_3I , $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, respectivamente.

O sulfato de dimetila, por exemplo, é especialmente perigoso pelo seu vapor (pode causar queimaduras nos pulmões e tecidos, podendo ser fatal se inalado) (MEMOLI, SELVA, TUNDO, 2001). Outro exemplo é o diazometano, usado na metilação de ácidos carboxílicos e outros grupos funcionais ácidos em condições neutras (BLACK, 1983). Devido à sua

toxicidade e à sua capacidade explosiva (bem como o perigo na preparação e a carcinogenicidade dos precursores disponíveis no mercado), tem sido evitado.

Agentes alquilantes comuns como iodeto de metila, sulfato de dimetila, *p*-toluenossulfonato de metila produzem o ácido iodídrico, sulfato de metila, ácido *p*-toluenossulfônico, respectivamente, ou seus sais de sódio ou potássio, sendo difíceis de serem removidos, principalmente quando os produtos são solúveis em água (FIESER, FIESER, 1976).

Outros agentes metilantes mais sustentáveis, porém mais fracos que os agentes metilantes tradicionais, como dimetilcarbonato, conseguem metilar anilinas, fenóis, ácidos carboxílicos. Contudo, reações com esse reagente exigem ser realizadas em autoclave (devido requererem altas temperaturas), e são altamente inflamáveis (TUNDO, SELVA, 2002).

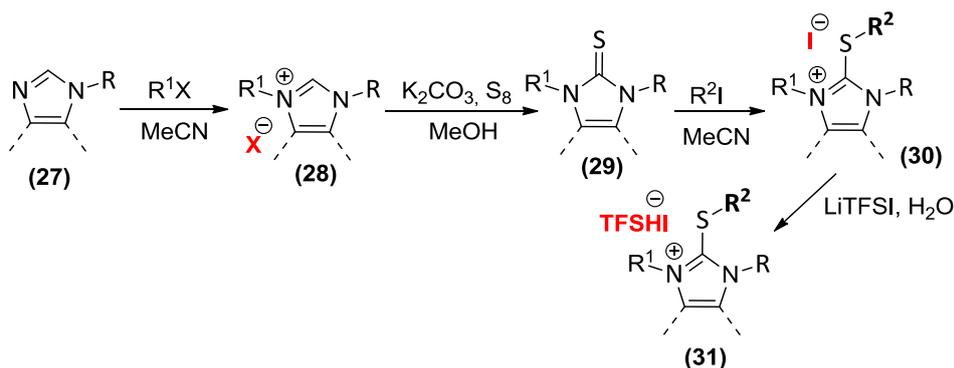
Além dos exemplos citados, alguns líquidos/sais iônicos também têm sido introduzidos como agentes de alquilação, mas contam com limitações (PERST, DAVE, 2008). O *Reagente de Meerwein* ([Et₃O] [BF₄]), por exemplo, embora seja não-volátil e altamente eficaz em alquilações de O e N, possui sensibilidade à umidade e apresenta risco significativo por liberar ácido HBF₄. As propriedades do derivado metilado são semelhantes (MYERS, ZELEZNICK, 1963).

Com base no que foi apresentado, nota-se, portanto, um interesse por parte de muitos pesquisadores, na busca por novos e melhorados agentes alquilantes, fornecendo alternativas às rotas tradicionais, com métodos de alquilação seletivos e ambientalmente corretos - estimulando o aperfeiçoamento dessa desafiadora linha de pesquisa (ZHANG, ZHENG, 2016). Abordagens catalíticas que evitem e/ou minimizem o uso desses agentes alquilantes comuns, e que reproduzam o processo realizado pela SAM, podem atender bem a essas necessidades.

2. CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Compostos sintéticos simplificados de Se e S que atuam como a SAM

Alguns compostos mais simples presentes na literatura, como os organocalcogênicos, realizam a transferência dos mais variados grupamentos, de forma mimética à ação da SAM. Dessa forma, sais comuns de imidazol foram utilizados por Guterman e colaboradores (2018) na metilação da piridina, atendendo à crescente necessidade de novas estratégias de alquilação (GUTERMAN, MIAO, *et al.*, 2018). Esses sais de imidazol foram sintetizados pela quaternização de 1-alkilimidazol **27** e subsequente sulfurização, formando o 1,3-dialquilimidazol-2-tiona **28**. A alquilação da tiona com iodeto de metila prossegue à temperatura ambiente e reintroduz a carga catiônica, como apresentado no Esquema 11. Por esse método de síntese, diferentes cátions tioimidazólio contendo grupos N-metil, benzil, fenil ou 2-clorofenil, e derivados de benzimidazol ou cafeína, bem como seus sais de iodeto **30** e **31** conseguiram ser sintetizados.

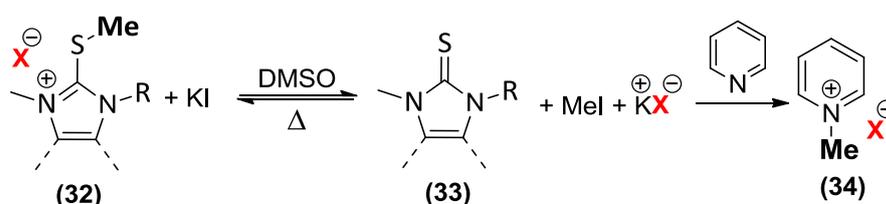


Esquema 11: Síntese de sais de tioimidazólio.

Esses sais imidazólicos, geralmente muito estáveis, possuem as propriedades de líquidos iônicos, como baixo ponto de fusão e não-volatilidade, e reduzem a problemática consistente de alta volatilidade e exposição durante o manuseio de agentes alquilantes voláteis. Embora a transferência do grupo metila ocorra exclusivamente a partir da posição S-alquila, via S_N2 , o agente alquilante precisa ser utilizado em quantidade estequiométrica, requerendo o uso de solventes como DMSO e DMF. Além disso, é necessário o uso de irradiação e/ou aquecimento de micro-ondas acima de $300\text{ }^\circ\text{C}$ ou, em alguns casos, a adição de um ácido forte (MIAO, STEPHAN, *et al.*, 2018).

Ainda nessa abordagem, os autores perceberam que, na presença de KI e dada a alta nucleofilicidade do íon iodeto, o sal de imidazol **32** (contendo TFSI como ânion e sendo R um grupo benzila), à temperatura da reação, encontrava-se envolvido em um equilíbrio com sua

tiona **33** e iodeto de metila (Esquema 14). Esse equilíbrio seria responsável pela reação irreversível da piridina com MeI, que precisa ser reabastecido para continuar a reação. Como o iodeto não é consumido no processo, ele facilitaria continuamente a alquilação, "transportando" o grupo metil, e levando a uma cinética mais rápida. Ou seja, o agente alquilante (iodeto de metila), para ser formado, é dependente do ânion iodeto (GUTERMAN, MIAO, *et al.*, 2018).

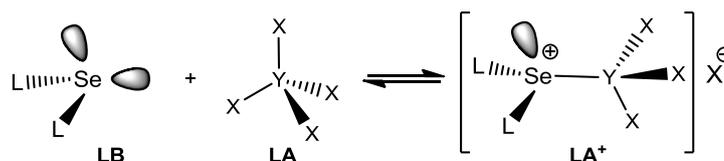


Esquema 12: Líquido iônico de Tiomidazólio como agente alquilante.

Os autores também discutem no trabalho sobre a eletrofilicidade do cátion e sobre a metilação de outros nucleófilos. Em relação a isso, os mesmos observaram que a conjugação com grupos retiradores de elétrons melhorava a atividade do reagente; e conseqüentemente, nucleófilos como acetato de sódio conseguiam ser metilados, mesmo com a reação sendo bem mais lenta (DMSO, 80°C, 41%) – expandindo os processos de alquilação de nucleófilos (GUTERMAN, MIAO, *et al.*, 2018).

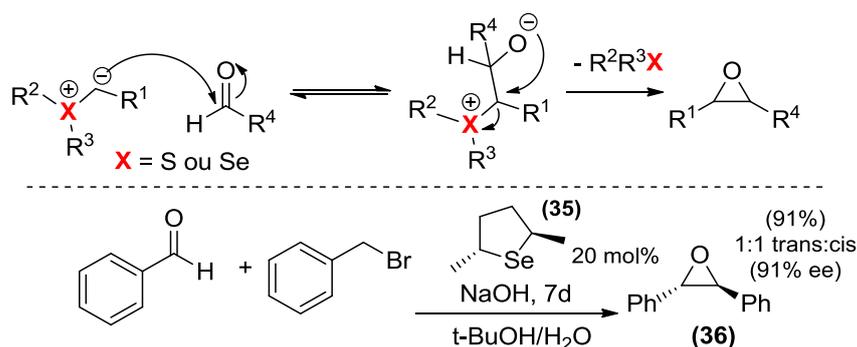
Nesse contexto, apesar do grande desenvolvimento da química dos compostos de selênio e telúrio nos últimos anos, a preparação e caracterização de sais desses elementos foi pouco explorada, em comparação com enxofre - em especial para promover alquilações. Não se pode esquecer, por exemplo, que o elemento selênio possui propriedades químicas semelhantes ao enxofre (YAMAMOTO, OSHIMA, 2005).

Compostos orgânicos contendo selênio vêm atraindo considerável atenção dos pesquisadores, pois podem ser empregados como reagentes, catalisadores e intermediários sintéticos em diversas transformações químicas. Com isso, podem dar origem a um amplo espectro de compostos, que são aplicáveis enquanto protótipos para fármacos, com relatos de atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antibacterianas, antivirais, anticancerígenas, entre outras aplicações biológicas e farmacêuticas (SILVA, 2004). Compostos com esse calcogênio também atuam, na catálise, como bases de Lewis e na ativação dos ácidos de Lewis (WHEELER, SEGUIN, GUAN, *et al.*, 2016), conforme mostrado no Esquema 13. Nesse caso, a reação ácido-base acontece entre o derivado de organosselênio (LB), juntamente com um ácido de Lewis (LA), que aceita o par de elétrons, formando uma espécie catiônica (LA⁺), de eletrofilicidade aumentada em comparação com a precursor ácido.



Esquema 13: Uso de compostos de organosselênio (sal de selenônio) como bases de Lewis.

Atualmente, muitos esforços se concentram em compreender melhor como ocorrem as reações entre sais de selenônio e bases. Essas reações destacam-se por levar à geração de ílideos de selênio e adição a um eletrófilo (Esquema 14). Em alguns casos, as reações de epoxidações de compostos carbonílicos, como aldeídos, o processo ocorre de maneira catalítica. Metzner e colaboradores (2001) com base na eficácia comprovada para o ílideo de enxofre utilizaram o análogo de selênio na formação de epóxidos, a partir de aldeídos, e obtendo altos rendimentos e alta enantiosseletividade dos produtos (TAKADA, METZNER, PHILOUZE, 2001). Nessas reações, a benzilação do seleneto é lenta e reversível e, na presença de excesso de brometo de benzila, a maior parte do catalisador está na forma de sal de selenônio.

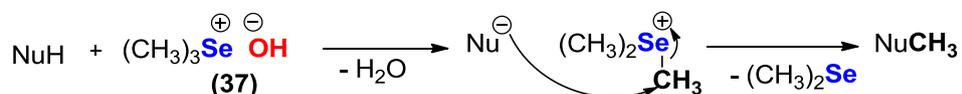


Esquema 14: Formação de epóxidos a partir de ílideo de selênio gerado *in situ*.

É importante ressaltar que, embora o tipo de aplicação tenha similaridades com estudo a ser abordado, este consiste em uma reação totalmente diferente, onde a única semelhança é o uso de sais de selenônio. O exemplo foi apresentado com o objetivo de ressaltar a versatilidade de compostos de selênio.

Sais de selenônio como o hidróxido de trimetilselenônio foram utilizados no processo de metilação de carboxilatos, tióis, fenóis, aminas aromáticas em heterociclos aromáticos (YAMAUCHI, NAKAMURA, KINOSHITA, 1979). Esse agente alquilante potente é uma alternativa ao uso de diazometano, que precisa ser manuseado com cuidado, porque possui alto potencial carcinogênico (SINGER, 1975). Um dos destaques desse trabalho é a síntese

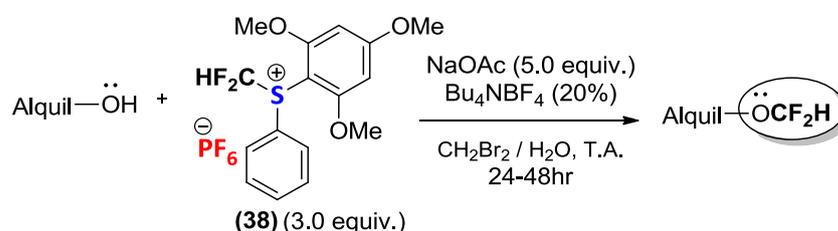
com alto rendimento (82%) do hidróxido de trimetilselenônio, através da adição de Ag₂O à solução de iodeto de trimetilselenônio em metanol/água, à temperatura ambiente. Para confirmar a formação do sal, uma titulação com HCl 0,1 mol L⁻¹ é precisa ser feita, obtendo-se cristais de cloreto de trimetilselenônio (Esquema 15).



Esquema 15: Metilação a partir do uso de hidróxido de trimetilselenônio.

Como as principais vantagens do Me₃SeOH **37** como agente de metilação, o trabalho destaca a metilação rápida e quase quantitativa (80-90%) à temperatura moderada, o fácil isolamento e purificação dos produtos (subprodutos são água e dimetil seleneto), e a recuperação do Me₂Se que, na presença de iodeto de metila, pode ser reutilizado para formar iodeto de trimetilselenônio. Já a maior desvantagem desse procedimento é o uso de DMF como solvente.

Paralelamente, um outro tipo de transferência que tem sido estudada e ganhado atenção dos pesquisadores é a di- e a trifluorometilação, através do uso de sais de organocalcogênios, em quantidades *estequiométricas*. Isso porque, moléculas contendo os grupos -OCF₂H e -OCF₃ participam de importantes blocos construtores, além de possuírem inúmeras aplicações farmacológicas (Esquema 16).



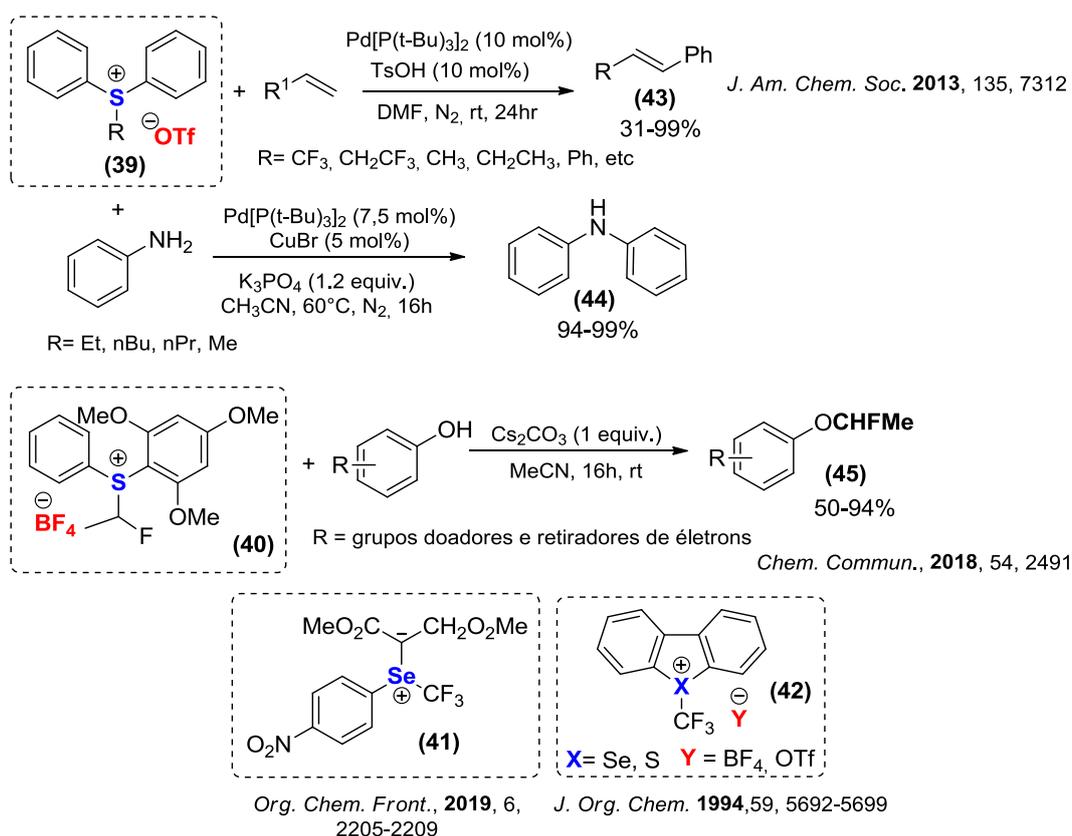
Esquema 16: Difluorometilação de álcoois usando Sal de Sulfônio.

A exemplo, Liu e colaboradores (2019) realizaram a difluorometilação de álcoois alifáticos, com o uso do sal de S-(difluoro-metil) sulfônio (LIU, LI, QIN, *et al.*, 2019), com bons a excelentes rendimentos. Nesse procedimento, uma base ativadora (NaOAc) e um líquido iônico como aditivo (Bu₄NBF₄) foram necessários. Esse trabalho é importante sinteticamente pois as condições reacionais utilizadas para a formação de éteres difluorometílicosⁱ são geralmente incompatíveis com as condições para a difluorometilação dos álcoois alifáticos. Contudo, esse trabalho também apresenta algumas limitações, tais como: o uso do composto

ⁱ A O-Difluorometilação de fenóis e álcoois é normalmente efetuada com o uso de difluorocarbênio, gerado *in situ* por reagentes como TMSCF₂Br ou HCF₃

38 em grande escala, a dependência da base NaOAc para obter melhores rendimentos e do solvente halogenado CH₂Br₂.

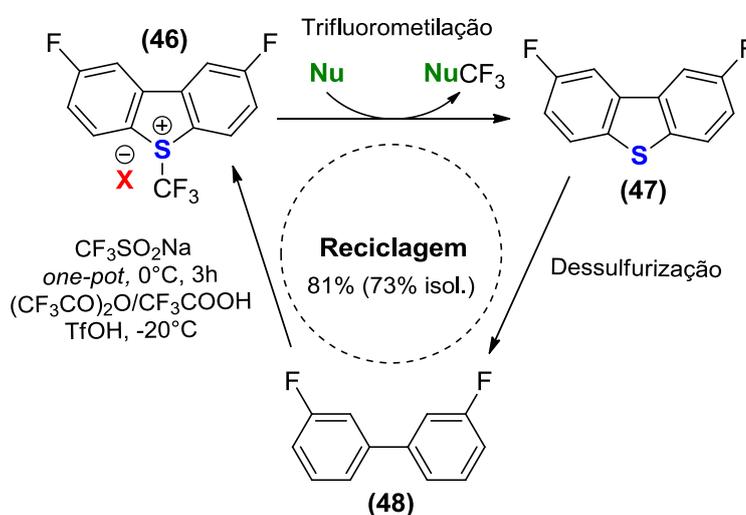
Sais de selênio e enxofre representativos foram usados em diversos tipos de reações (como acoplamento, transferência de fase etc.), e atualmente têm sido utilizados como reagentes eletrofílicos e agentes de transferência de grupos fluorados (como -OCHFMe e -CF₃), como representado no Esquema 17.



Esquema 17: Exemplos de aplicação de sais de S e Se.

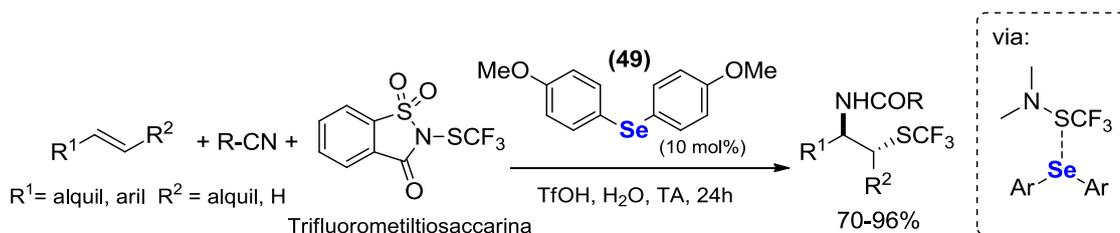
Dessa maneira, processos como fluorometilação usando **(40)** (GE, HANGMING, SHEN, *et al.*, 2019) e arilação de aminas com **(39)** (TIAN, HU, TENG, ZHANG, 2018), foram possíveis com o uso dos respectivos sais, em quantidades *estequiométricas*, e na presença de diferentes tipos de substratos (arilaminas, alquenos, fenóis, entre outros). Ressalta-se também o quanto os sais de arilsulfônio e reagentes à base de ilídeo (de S e/ou Se) apresentam-se como reagentes versáteis para a síntese de moléculas funcionais. Ao contrário das abordagens comumente utilizadas de síntese, esses sais não sofrem com problemas como toxicidade, tolerância do grupo e escopo limitado de substratos. Em geral, esses sais têm vantagens como não-volatilidade, fácil preparação, baixa toxicidade, ampla diversidade estrutural, e boa estabilidade térmica (UMEMOTO, ZHANG, ZHU, *et al.*, 2017).

Muitos organocalcogênios quando inseridos em processos de transferência de grupos (como metila, $-\text{CF}_3$) a nucleófilos, podem ser recuperados e reinseridos numa nova reação, sem ou com pequenas modificações. Um trabalho publicado por Umemoto e colaboradores (2017), por exemplo, mostra que após o sal de enxofre atuar como um agente de trifluorometilação, doando o grupo $-\text{CF}_3$ para um nucleófilo, um dibenzotiofeno fluorado é formado. Por fim, após a espécie passar por dessulfuração, os fluorobifenilos iniciais, utilizados pelos autores para produzir o sal de enxofre, são recuperados (Esquema 18) (UMEMOTO, ZHANG, ZHU, *et al.*, 2017). A reciclagem do reagente, dessa maneira, reduz drasticamente o custo químico e ambiental de produzi-lo, atendendo bem os anseios do meio acadêmico e industrial.



Esquema 18: Reciclagem do reagente de Trifluorometilação.

Considerando-se que a maioria dos processos citados utilizam calcogenetos e/ou seus sais correspondentes em quantidades estequiométricas, muitos pesquisadores têm se esforçado em propor metodologias que promovam reações de transferência de maneira catalítica. Um exemplo é o trabalho de Zhao e colaboradores (2015), que apresenta o uso catalítico do seleneto **49**, para promover os processos de trifluorometiltioaminação vicinal de alcenos, como pode ser observado no Esquema 19 (LUO, ZHU, LIU, ZHAO, 2015).



Esquema 19: Trifluorometiltioaminação vicinal de alcenos catalisada por seleneto.

Nessa reação, o fenilseleneto **49** na presença do ácido fraco (TfOH) e da Trifluorometiltiosacarina forma *in situ* um sal de selenônio com contra-íon TfO⁻, que posteriormente reage com alqueno e com o RCN, formando derivados de alcenos com os grupos NHCOR e SCF₃. Observa-se, portanto que, os excelentes rendimentos dessa reação são resultado do aumento da atividade catalítica do seleneto; isto é, o ajuste da capacidade de doação de elétrons do seleneto (com alterações no grupo aril, para tornar o catalisador rico em elétrons) foi um processo necessário para aumentar a eficiência da reação.

Estudos relacionados ainda mostram que, uma vez sintetizados, estes sais de selenônio e sulfônio, adquirem um arranjo eletrônico do tipo bipiramidal trigonal e geometria molecular em forma de T. Essa configuração eletrônica, possivelmente contribui para o ataque de um nucleófilo a um dos grupos (metil, alquil, etc.) associados ao átomo central (HE, X. *et al.*, 2018).

Dessa maneira, o desenvolvimento de novas aplicações e metodologias, que utilizem esses sais de calcogênios em processos de alquilação, são de grande importância para ampliar a possibilidade de alquilação dos mais diferentes nucleófilos (MACCARONE, PERRINI, *et al.*, 1983). Torna-se significativo, inclusive, investigar o uso desses sais, principalmente em processos catalíticos de alquilação, como a benzilação de nucleófilos, visto que ainda existem poucos trabalhos com essa abordagem.

2.2. Importância do nucleófilo cianeto: síntese de nitrilas

Assim como a introdução do grupamento metila pode introduzir atividade biológica e modular as propriedades físico-químicas das substâncias, a introdução do grupo ciano pode produzir nitrilas importantes, do ponto de vista sintético e farmacológico. Além disso, as nitrilas estão presentes na natureza, tanto em fontes terrestres quanto marinhas, e se estima que, aproximadamente, 120 nitrilas de ocorrência natural foram isoladas desse conjunto. Substâncias com esse grupamento são liberadas, por hidrólise, durante o cozimento de culturas de vegetais do gênero *Brassica* (como repolho, couve de Bruxelas e couve-flor) (WALL, TAYLOR, PERERA, *et al.*, 1988) ou ainda podem ser produzidas pela ingestão de amêndoas ou alguns caroços de frutas, como a *mandelonitrila*, que libera cianeto de hidrogênio via degradação, e é responsável pela toxicidade dos glicosídeos cianogênicos.

Além disso, atualmente, mais de 30 fármacos contendo o grupo nitrila são prescritos para uma variedade diversificada de indicações medicinais, com mais outras dezenas de substâncias como candidatos clínicos ativos, entre outras aplicações (Figura 7). A maioria dos fármacos contendo nitrila é aromática, e nitrilas como a Rilpivirina, por exemplo, merecem

destaque pois têm sido utilizadas no tratamento de doenças como o HIV (FLEMING, YAO, RAVIKUMAR, *et al.*, 2010).

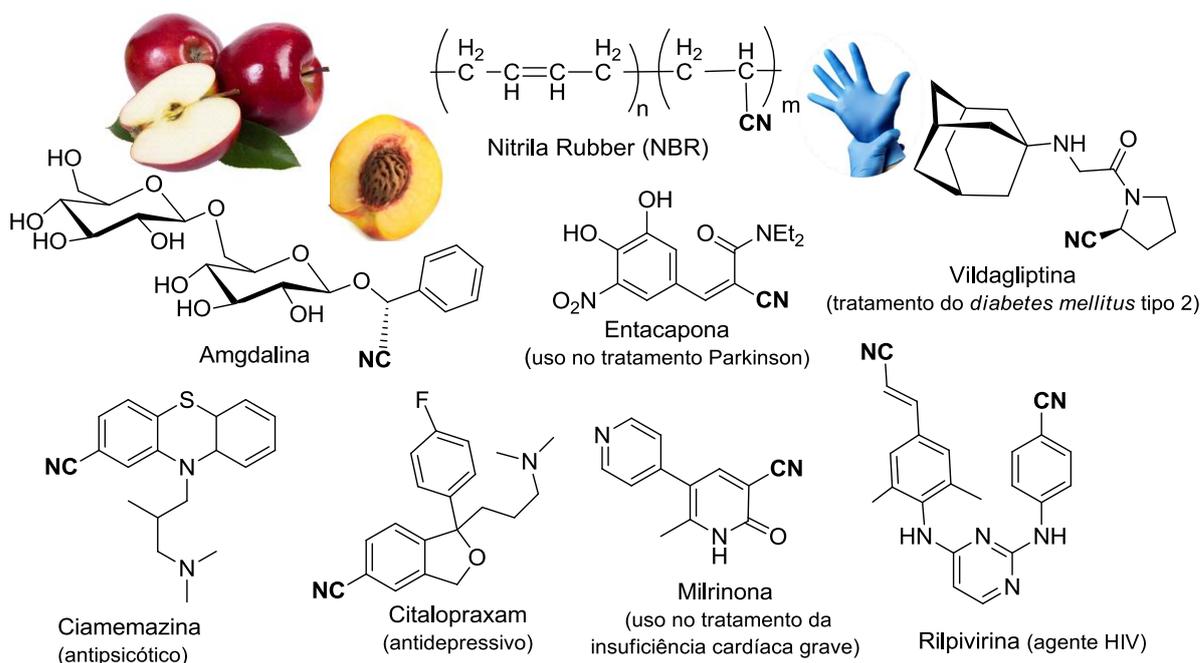
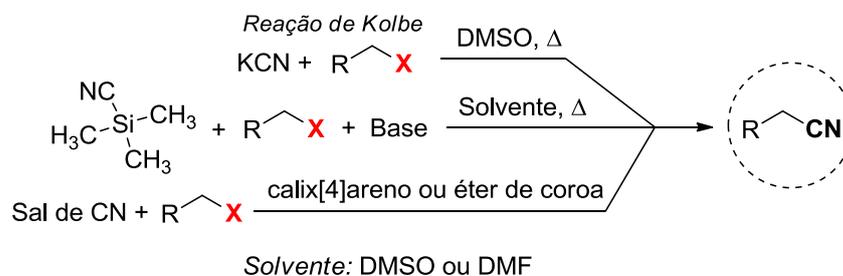


Figura 7: Nitrilas sintéticas e naturais (FLEMING, 1999).

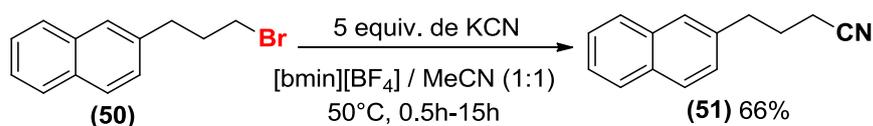
As nitrilas possuem uma ligação tripla polarizada, pois o nitrogênio apresenta maior eletronegatividade que o carbono, e isso contribui, inclusive, para sua afinidade com outras moléculas como os aminoácidos. Tanto o carbono quanto o nitrogênio são hibridizados *sp*, com dois orbitais *p* que se sobrepõem para formar a ligação π na ligação tripla. A geometria do grupo é linear (180°), com comprimento de ligação de $1,16 \text{ \AA}$. Os elétrons de pares solitários no N estão contidos em um orbital híbrido *sp*, o que os torna muito menos básicos que uma amina, devido ao maior caráter *s* do orbital (FLEMING, 1999).

Existem uma série de processos de síntese das nitrilas, os quais alguns se destacam na literatura (Esquema 20).



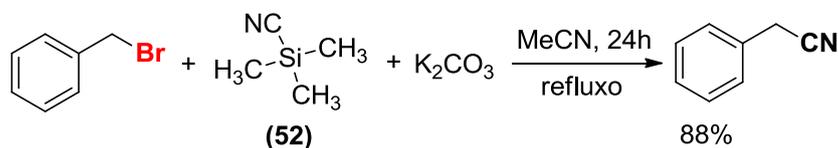
Esquema 20: Metodologias típicas para síntese de nitrilas.

Normalmente, essas metodologias para obtenção de nitrila ocorrem na presença de sal de cianeto (de 2 a 6 equivalentes), requerendo o uso de solventes apróticos (como DMF, DMSO), além de aquecimento/refluxo, levando a rendimentos entre 50-80%. A Reação de *Kolbe*, por exemplo, é uma típica Substituição Nucleofílica Bimolecular (S_N2), entre haletos alifáticos primários e cianetos de metais alcalinos em solventes polares apróticos (DMSO, acetona), fornecendo nitrilas com bons rendimentos (KIM, SONG, CHI, 2003). Para a reação mostrada (Esquema 21), haletos primários funcionam melhor, enquanto brometos e cloretos secundários reagem, dando rendimentos moderados.



Esquema 21: Formação de Nitrila a partir de haleto primário, com uso de um líquido iônico como solvente [bmin][BF₄].

Uma das desvantagens da reação anterior apresentada consiste na fonte do íon cianeto. Para isso, uma das soluções práticas para reduzir o risco do uso de cianetos metálicos perigosos é empregar fontes de cianeto não-metálicas ou fontes indiretas (que geram cianeto *in situ*). No caso do Esquema 22, por exemplo, a fonte de cianeto provém do TMSCN **52** - e, para que reação aconteça, a presença de base (K₂CO₃) é necessária, assim como o solvente aprótico (ROMERO-IBAÑEZ, CRUZ-GREGORIO, QUINTERO, *et al.*, 2018).



Esquema 22: Formação de Nitrila a partir de TMSCN.

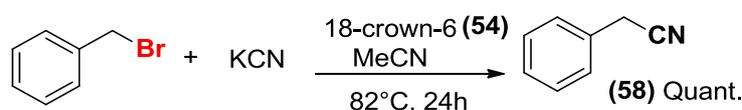
Cianeto de trimetilsilila **52** também foi utilizado por Soli e colaboradores (1999), juntamente com o reagente fluoreto de tetrabutilamônio **53**, para gerar o intermediário trimetilfluorossilicato hipervalente *in situ*, e levar à formação de arilnitrilas (SOLI, MANOSO, PATTERSON, *et al.*, 1999). O Esquema 23 apresenta uma opção em relação a outros trabalhos da literatura, que fazem uso de ânion cianeto (NaCN ou KCN) para alcançar um rendimento semelhante, e exigem tempos de reação mais longos.



Esquema 23: Formação de Nitrila a partir da combinação de TMSCN e TBAF.

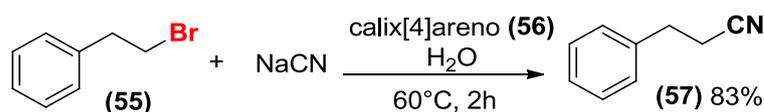
Contudo, nesse caso, uma desvantagem no uso do TMS-CN se torna a hidrólise fácil da fonte de cianeto na presença de umidade, formando HCN, tóxico; além do custo elevado do material (5g custam por volta de R\$600 reais - cotação na Sigma Aldrich).

Outros trabalhos utilizam catalisadores de transferência de fase como o 18-crown-6 **54**, para obter rendimentos quantitativos, porém desconsiderando a toxicidade do reagente, como mostrado no Esquema 24 (HARUSAWA, YONEDA, OMORI, *et al.*, 1987). O éter de coroa **54** foi escolhido porque, nesse caso, coordena especificadamente com os cátions potássio provenientes do KCN.



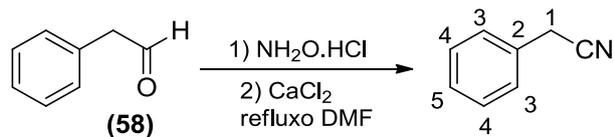
Esquema 24: Formação de Nitrila a partir do uso de 18-crown-6.

Outros haletos como 2-(bromoetil) benzeno **55** também foram transformados em nitrilas. A síntese da nitrila derivada de **55** pode ser realizada utilizando calixareno **56**, na temperatura de 60°C e em água (SHIMIZU, KITO, SASAKI, *et al.*, 1997). A vantagem dos calixarenos é que esses podem ser funcionalizados para serem solúveis em água, mas o elevado número de etapas para sua síntese e o baixo rendimento na etapa de ciclização exige o trabalho com massas elevadas nas etapas iniciais. O produto **57** também foi isolado, porém com a combinação de TMS-CN+TBAF (95%, temperatura ambiente, 5 min) (Esquema 25).



Esquema 25: Síntese de nitrila derivada 2-(bromoetil)benzeno usando cálix[4]areno.

Outro procedimento de síntese de nitrilas foi realizado durante o decorrer desse trabalho, formando a nitrila derivado do brometo de benzila e utilizado como padrão para a Curva de Calibração. A reação de transformação do fenilacetaldeído em nitrila foi realizada pelo tratamento com cloridrato de hidroxilamina, usando CaCl₂ anidro e DMF, sob refluxo (153°C) (BORDE, *et al.*, 2017), como apresentado no esquema 26. Esse procedimento foi escolhido em função de ter sido executado com sucesso pelo grupo de pesquisa.

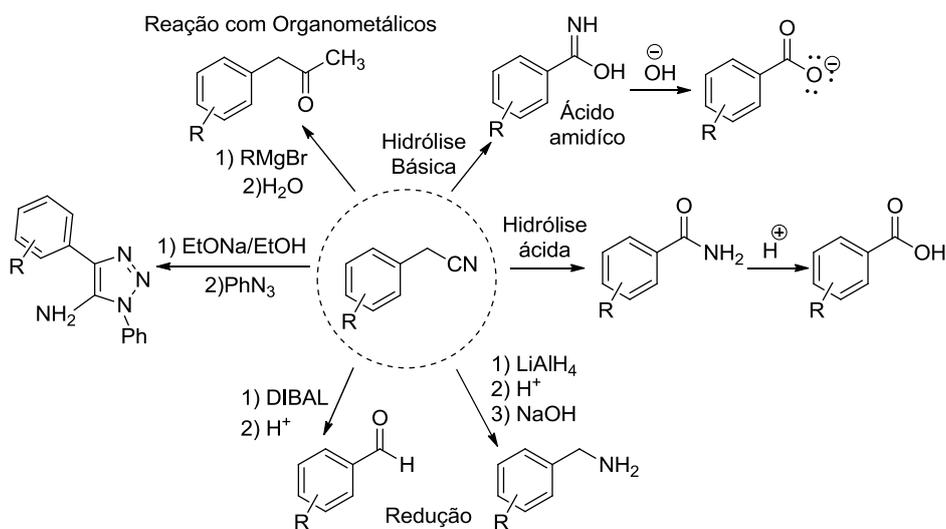


Esquema 26: Síntese de nitrila a partir do fenilacetaldeído.

Industrialmente, os principais métodos para a produção de nitrilas são a amoxidação, hidrocianação e desidratação de amidas. Ambas as rotas levam a formação de substâncias poliméricas, incluindo também fibras têxteis acrílicas, borrachas sintéticas e resinas termoplásticas, além da síntese de aminas. Podem ser citadas outras aplicações (FLEMING, YAO, RAVIKUMAR, *et al.*, 2010):

- Usadas na fabricação de luvas, vedantes e mangueiras que exibem resistência a produtos químicos;
- Como medicamentos (como apresentado);
- Em sistemas automotivos, mangueiras hidráulicas, em sistemas de aeronaves, e também para usos a baixa temperatura;
- Extração de pesticidas em amostras de plantas, sementes e derivados de soja e identificação, a partir do uso de MeCN;
- Manufatura de tecidos sintéticos;
- Metalurgia e eletrodeposição metálica (galvanoplastia): soluções de cianeto são largamente utilizadas em indústrias para esses fins.

As diversas aplicações, tanto industriais quanto medicinais, para as nitrilas são decorrência dessas substâncias serem utilizadas como precursores em várias reações, gerando compostos importantes sinteticamente, como mostrado no Esquema 27.



Esquema 27: Reações derivadas do grupo ciano.

Portanto, a exploração de novas metodologias para a introdução de um grupo nitrila em um substrato orgânico torna-se um procedimento desejado, considerando a ampla utilidade sintética da funcionalidade nitrílica.

2.3. A Química Verde e o uso de água como solvente em reações

De maneira geral, sempre que uma metodologia sintética é proposta, torna-se necessário, antes de executá-la, avaliar se as condições reacionais escolhidas são adequadas e se seguem as tendências atuais propostas, tal como os Princípios de Química Verde.

O termo *Química Verde* (QV) foi cunhado em 1991, por Paul T. Anastas. O conceito ganhou maior interesse e apoio apenas na virada do milênio, com os 12 princípios da QV, como "*regras de design*" para ajudar os químicos a alcançar a meta intencional de sustentabilidade. Esses princípios constituem uma construção abrangente para invenção, desenvolvimento e aplicação de produtos e transformações químicas para reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias perigosas à saúde humana e ao meio ambiente (ANASTAS, WARNER, 1998).

De forma bem sucinta, os chamados 12 princípios se resumem na minimização dos resíduos; no uso ou geração de reagentes/resíduos perigosos; na aplicação de estratégias ambientalmente benignas (como, por exemplo, sistemas catalíticos, protocolos de economia atômica, ou uso de matérias-primas renováveis); no uso de solventes menos perigosos, etc. (LENARDÃO, FREITAS, DABDOUB, *et al.*, 2003).

Talvez a área mais importante da QV esteja na investigação do meio e dos parâmetros reacionais, como antes evidenciado. Um dos principais problemas enfrentados está na utilização de solventes orgânicos (voláteis ou não) em seus processos. Dependendo do solvente utilizado, cuidados e custos com manuseio, transporte, estoque e descarte são demandados. Muitas das reações químicas ainda utilizam solventes clorados e/ou grandes quantidades de solventes, cuja reutilização nem sempre é rentável economicamente (ANASTAS, WARNER, 1998). Portanto, o uso da água como meio para reações orgânicas possui várias vantagens em potencial (LUBINEAU, AUGÉ, 1999), as quais podemos destacar:

- É considerada um solvente inócuo, barato e universal, capaz de solubilizar uma série de substâncias;
- Possui maior disponibilidade frente a outros solventes;
- Não é perigoso para o meio ambiente e é não-tóxico;

- O isolamento dos produtos orgânicos com esse meio pode ser realizado por simples separação, já que normalmente formam-se mais de uma fase;
- Juntamente com outros solventes (fluidos supercríticos de CO₂, líquidos iônicos à temperatura ambiente, hidrocarbonetos perfluorados) é considerada um “solvente verde”.

As reações orgânicas que utilizam água consistem em uma estratégia relevante na troca de solventes tóxicos; e essa proposta, combinada com outros recursos, como a catálise, pode ser importante não só ambientalmente, mas economicamente (LI, CHAN, 1997). O protocolo apresentado nesse trabalho, a exemplo, visa promover a formação de nitrilas orgânicas, utilizando o íon cianeto como nucleófilo, e água como solvente. Para isso, será estudada a aplicação de catalisadores de selênio juntamente com um agente alquilante hidrofóbico, como o brometo de benzila. O trabalho trata, portanto, da geração *in situ* de sais de selenônio, que se espera ter atividade mimética ao das *enzimas alquiltransferase*.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Inspirados pelo processo natural desempenhado pelas *Enzimas Metiltransferase* e, considerando-se a relevância do tema central, o objetivo geral desse trabalho consiste em mimetizar a ação catalítica dessas enzimas, através da geração *in situ* de Sais de Selenônio como agentes alquilantes.

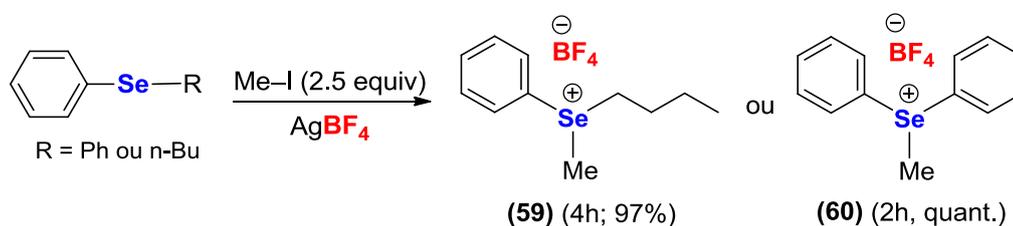
3.2. Objetivos específicos

- Resolver o problema presente em muitos protocolos de alquilação, em que o haleto de alquila/benzila e o nucleófilo não se encontram na mesma fase reacional – exigindo que essas reações sejam feitas em solventes orgânicos clorados, por exemplo. Propõe-se, dessa maneira, promover a benzilação do nucleófilo cianeto em uma reação bifásica, com o único solvente sendo a água, e onde a transferência da benzila da fase orgânica para a fase aquosa seja realizada por meio do sal de selenônio;
- Reduzir o uso de agentes alquilantes voláteis, a fim de minimizar o problema de exposição no uso e manuseio desses compostos;
- Obter uma rota catalítica de alquilação otimizada, dos pontos de vista econômico e ambiental, aperfeiçoando os estudos sobre o tema e que utilize, de preferência, “solventes verdes”;
- Avaliar o potencial catalítico de alquilação de diferentes tipos de catalisadores à base de selênio, juntamente com os demais parâmetros envolvidos no processo;
- Obter, com bons rendimentos, e a partir de haletos benzílicos, nitrilas importantes sinteticamente e passíveis à posteriores funcionalizações;
- Por fim, de maneira complementar, estender o protocolo investigado em uma escala reacional maior.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Otimização da reação de transferência de grupos alquila

Com base na proposta do trabalho de utilizar compostos orgânicos de selênio e seus derivados como agentes alquilantes mais eficientes e seguros, principalmente em relação aos agentes alquilantes convencionais (iodeto de metila, por exemplo), estudou-se, inicialmente, a metilação da piridina. Para isso, os sais de selenônio **59** e **60** foram selecionados como agentes alquilantes (Esquema 28). Esses sais são produzidos, com rendimentos excelentes, na reação entre os respectivos selenetos, iodeto de metila e AgBF_4 , conforme apresentado no Esquema 28 (LENARDÃO, MENDES, FERREIRA, *et al.*, 2006).



Esquema 28: Síntese dos sais de selenônio (**59**) e (**60**).

Os sais de selenônio **59** e **60** são estáveis por pelo menos seis meses, quando armazenados sob refrigeração e, além disso, apresentam duas características importantes em relação ao iodeto de metila: não são voláteis e são solúveis em solventes polares como MeOH, EtOH e água ($\approx 0,12$ mol/L). A expectativa era de que esses compostos pudessem atuar de maneira análoga ao processo de alquilação pela SAM constituindo, assim, uma alternativa promissora ao uso de iodeto de metila em reações de metilação.

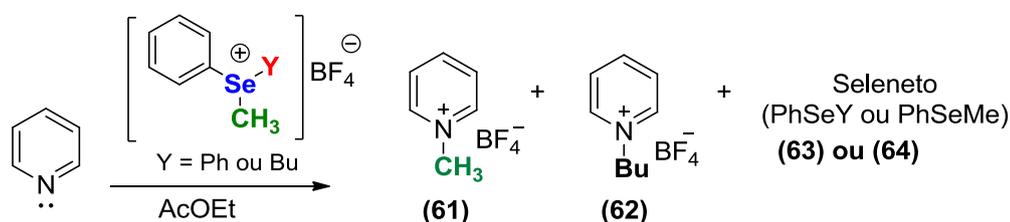
A capacidade de **59** e **60** de transferirem o grupo metila foi avaliada utilizando piridina como nucleófilo. Para tal, uma quantidade estequiométrica dos compostos foi adicionada a uma solução de piridina em acetato de etila. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 3. A primeira observação feita é de que os sais de selenônio realmente são capazes de alquilar a piridina. No processo, são produzidos os sais de piridínio (**61** e **62**) e seleneto (PhSeY ou PhSeMe) que, por sua vez, pode ser facilmente removido da mistura reacional após a evaporação do AcOEt e lavagem com hexano.

Foi constatado que após 15 horas de reação sob refluxo, o composto (**108**) produziu os sais de piridínio **61** e **62** com rendimento global de 89% (Entrada 1). Esses dois produtos foram obtidos devido à transferência dos grupos metila e butila pelo composto **59** para a piridina. Dessa forma, o problema de seletividade na formação do produto foi resolvido com o uso do

sal de selenônio **60**. Utilizando esse derivado como agente alquilante, apenas o produto desejado **61** foi obtido, com 93% de rendimento, após 6 horas de reação (Entrada 2).

Foi observado também que a reação pode ser realizada de maneira satisfatória, em temperatura ambiente, levando à formação de **61** em 79% de rendimento em apenas 4 horas (Entrada 3). Esse último experimento indica que, em termos de capacidade de alquilação, o composto **60** é comparável ao iodeto de metila como agente alquilante da piridina (Entradas 3 e 4). Cabe destacar aqui que a idealização do projeto foi concebida no Grupo de Pesquisa da UFMG em que a autora desse projeto se insere, mas a preparação dos sais de selenônio **59** e **60** (Esquema 28), e os testes iniciais como agentes alquilantes da piridina (Tabela 1) foram realizados pelo Grupo de Pesquisa do Prof. Dr. Éder Lenardão, na Universidade Federal de Pelotas.

Tabela 1 – Alquilação da piridina a partir de sal de selenônio com contra-íon tetrafluorborato.



Entrada	Agente alquilante	Tempo (h)	T (°C)	61 (%)	62 (%)
1	Y = <i>n</i> -Bu	15	70	76	13
2	Y = Ph	6	70	93	0
3	Y = Ph	4	25	79	0
4	Me-I	3	25	80	0

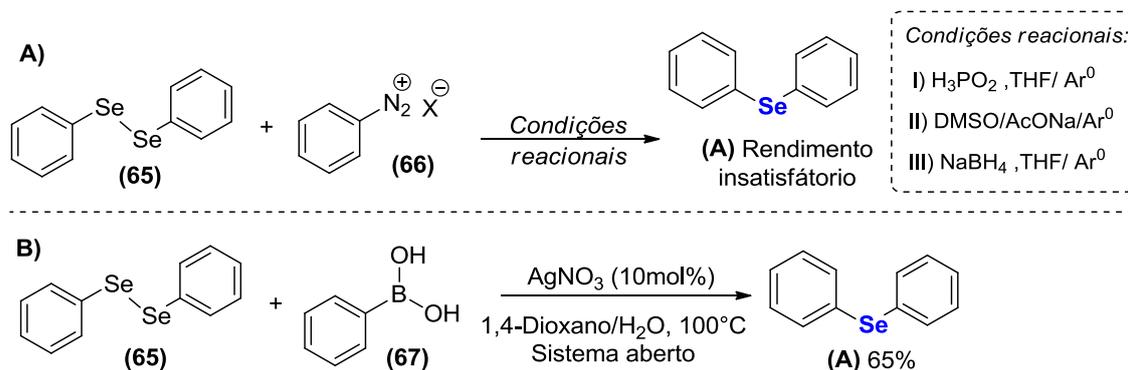
Esses testes iniciais foram encorajadores, já que foi possível constatar que um composto não-volátil e muito mais simples que a SAM poderia ser, de fato, utilizado como agente alquilante e com resultados comparáveis ao uso de iodeto de metila. No entanto, esses resultados preliminares também expuseram algumas limitações dessa abordagem. A primeira é o uso em quantidade *estequiométrica* do agente alquilante, o que exige a separação (embora simples, nesse caso) do respectivo seleneto ao final da reação. O agente alquilante, por sua vez, é preparado com excesso de iodeto de metila, e ainda é necessário a adição do sal de prata AgBF₄. Esses aspectos tornam a abordagem um tanto quanto inconveniente, inclusive do ponto de vista financeiro.

Para mitigar os aspectos negativos, outras alternativas foram abordadas. Primeiramente, apenas o sal de selenônio **60** foi empregado, para evitar problemas de seletividade na formação de produtos. Além disso, se propôs utilizar o AgNO₃ como sal de prata (ao invés do AgBF₄), necessário para a preparação do agente alquilante, o que consistiria numa

alternativa mais atraente do ponto de vista financeiroⁱⁱ, sem considerar que o reagente é sólido à temperatura ambiente e facilmente manipulado. Por fim, desejava-se que reação de alquilação modelo pudesse ser em um “solvente verde” do ponto de vista ambiental. Para tal, priorizou-se a alquilação de sais de ácido carboxílico.

O primeiro passo nessa etapa foi a preparação do seleneto (**A**), necessário para a síntese do agente alquilante. Existem inclusive diversas metodologias descritas na literatura para a preparação desse composto. Abordou-se, em um primeiro momento, a reação entre o disseleneto de difenila **65** e o sal de benzenodiazônio **67** (GOLDANI, RICORDI, SEUS, *et al.*, 2016; KUMAR, KUMAR, 2014). No entanto, após várias tentativas empregando condições reacionais já descritas na literatura, os resultados foram pouco satisfatórios (Esquema 30a), principalmente porque sais de arenodiazônio são instáveis dependendo do solvente e das condições de temperatura e luminosidade.

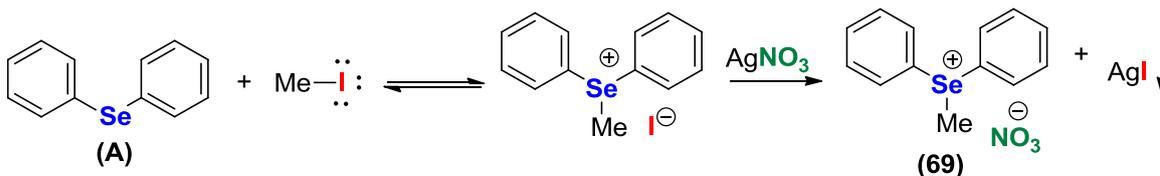
Sendo assim, o seleneto **A** foi produzido de maneira mais satisfatória através da reação de acoplamento entre o disseleneto **65** e o ácido benzenoborônico **67**, catalisada por Ag (I), com um rendimento de 65% para o seleneto isolado **A** (BALAGUEZ, RICORDI, FREITAS, *et al.*, 2014), conforme representado no Esquema 29b.



Esquema 29: Síntese do composto PhSePh (**A**).

De posse do seleneto **A**, a preparação do agente alquilante passou a ser avaliada. Para tanto, foi promovida a reação entre o seleneto **A**, iodeto de metila e nitrato de prata em DCM (Esquema 30). O uso do AgNO₃ se mostrou indispensável para que a reação ocorresse de modo satisfatório. Isso está relacionado com o fato de que a reação entre o seleneto e o iodeto de metila está em condição de equilíbrio. A adição do sal de prata forma de maneira irreversível iodeto de prata, que precipita no meio reacional, deslocando o equilíbrio para formação do produto **A**.

ⁱⁱ Cotação no site da *Sigma Aldrich* em 12 de novembro de 2019: AgBF₄: 10g = R\$1,136.00; AgNO₃: 25g = R\$ 501,00.

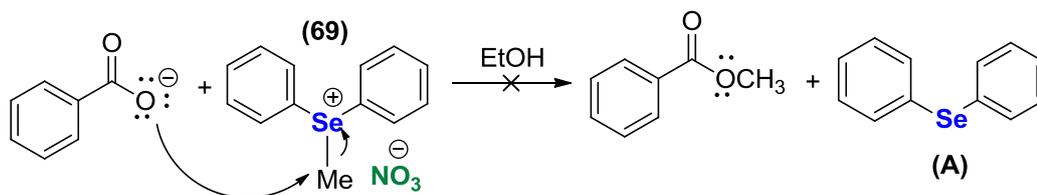


Esquema 30: Uso de AgNO_3 como ácido de Lewis na formação de Sal de selenônio **69**.

Embora aparentemente simples, várias condições reacionais tiveram que ser otimizadas até que o sal de selenônio com contra-íon nitrato **69** pudesse ser preparado de maneira satisfatória, sendo o composto é inédito. Por fim, algumas observações foram feitas ao longo dessa otimização, tais como: i) a reação deve ser realizada em sistema anidro e sob atmosfera inerte; ii) deve ser realizada no escuro, pois o AgNO_3 é sensível a luz; iii) a reação necessita da adição de solvente e, entre as várias alternativas testadas, o melhor resultado foi obtido com DCM; iv) o iodeto de metila deve ser utilizado em excesso, e os melhores resultados foram obtidos com, pelo menos, 2,5 equivalentes; v) e, de maneira análoga, um pequeno excesso de 1,2 equivalentes de AgNO_3 é necessário.

Uma vez observadas essas condições, a purificação do produto é simples, dado que ao final da reação sobram apenas o excesso de MeI , AgNO_3 e AgI (sólido amarelado). Portanto, a mistura com o produto é diluída em acetato de etila e filtrada em Celite, obtendo-se o produto desejado puro, após evaporação do solvente. Seguindo essas observações, o rendimento máximo alcançado para o sal de selenônio **69** foi de 35%.

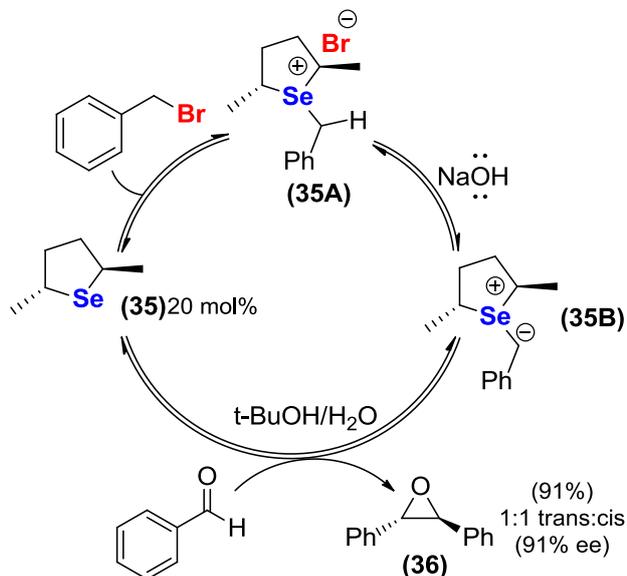
Finalmente, a aplicação do sal **69** como agente alquilante foi avaliada. Para tanto, e considerando as ponderações iniciais, a metilação do benzoato de sódio em solução de etanol (hidratado) foi estudada. Contudo, foi observado que o sal de selenônio **69** era insolúvel nesse meio, fato que impossibilitou obter o produto desejado (Esquema 31).



Esquema 31: Tentativa de transferência de um grupo metila a carboxilato.

Diante desses resultados e da problemática apresentada, resolveu-se migrar para um sistema que realizasse o processo de alquilação, porém com quantidades catalíticas de seleneto (imitando a atividade da enzima *metiltransferase*). Um exemplo de aplicação catalítica de selenetos é o trabalho publicado por Metzner e colaboradores, que apresenta a conversão de aldeídos e cetonas a epóxidos, proveniente da reação com um haleto benzílico,

catalisada por seleneto, como pode ser visualizado no Esquema 32 (TAKADA, METZNER, PHILOUZE, 2001).



Esquema 32: Mecanismo explicativo para reação de conversão de um aldeído em epóxido.

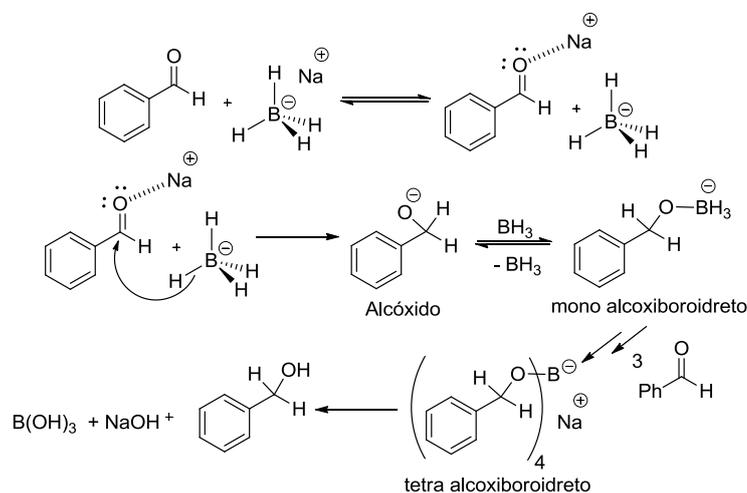
Nessa reação, o selênio ataca o brometo de benzila, formando o intermediário **35A** apresentado no esquema 33. Posteriormente, uma base forte (como o NaOH) remove o hidrogênio ácido formando o ílide **35B**, que então realiza o ataque nucleofílico ao carbono da carbonila, levando posteriormente a formação do epóxido **36** e a regeneração do seleneto **35**. Embora a proposta deste estudo seja diferente do trabalho apresentado acima, pois se propõe que o sal de selenônio seja o eletrófilo, cabe destacar a quantidade de seleneto utilizada (20 mol% em relação ao brometo de benzila e ao aldeído) e a combinação de solventes (t-BuOH/H₂O (9/1)).

Inspirado nesse trabalho, planejou-se, portanto, reações testes com o brometo de benzila na presença de cianeto (o nucleófilo escolhido), em combinações de solventes e com a formação de um sal de selenônio *in situ*, que atuasse de maneira catalítica e estivesse presente na mesma fase que o nucleófilo. O substrato brometo de benzila foi o escolhido porque, em geral, compostos alílicos e benzílicos reagem rapidamente por S_N2, e principalmente porque, como o sistema é conjugado, isso estabiliza o estado de transição (MARCH, 1992). Essa estabilização ocorre através dos orbitais π antiligantes de baixa energia do benzeno (orbitais vazios, aceptores de elétrons) que, conjugados, auxiliam no deslocamento de elétrons (retiram densidade eletrônica) do orbital sigma do intermediário pentavalente. Dessa forma, abaixa-se a energia do estado de transição, tornando-o mais estabilizado, e favorecendo para que reações com esse substrato se processem mais rapidamente.

5.2. Síntese de haletos benzílicos

Para produzir haletos benzílicos, substratos deste trabalho, duas etapas foram necessárias, partindo-se de aldeídos. A primeira delas foi a redução de aldeídos com boroidreto de sódio para formar álcoois. Essa metodologia, além de menos onerosa, foi escolhida por ser um procedimento de manipulação mais fácil quando comparado à redução com hidreto de lítio e alumínio, já que o NaBH_4 é menos reativo e mais seletivo (reduzem aldeídos e cetonas).

Em relação aos aspectos mecanísticos, alguns pesquisadores relataram que alguns dos resultados experimentaisⁱⁱⁱ em torno dessa reação com NaBH_4 , inclusive demonstram a importância não só do ânion boroidreto, mas também do cátion sódio (Na^+), como apresentado no Esquema 33.



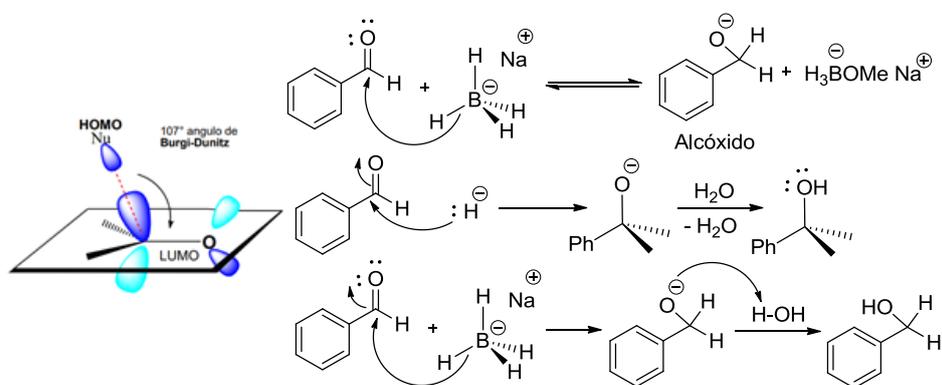
Esquema 33: Mecanismo proposto para redução de carbonílicos com NaBH_4
(COSTA, PILLI, PINHEIRO, *et al.*, 2003).

O mecanismo mais aceito, atualmente, para a redução é aquele que envolve a complexação do oxigênio carbonílico com o cátion Na^+ (semelhante a um ácido de Lewis), tornando o carbono carbonílico mais eletrofílico e facilitando a transferência do hidreto. Observe que o tetra-alcoiboroidreto é hidrolisado pelo próprio solvente prótico (normalmente álcoois) ou, então, pela adição de água ou cloreto de amônio, liberando o álcool.

ⁱⁱⁱ COSTA, P. R. R.; PILLI, R. A.; PINHEIRO, S.; VASCONCELOS, M. L. A. A.; **Substâncias Carbonílicas e seus Derivados**, Bookman: Porto Alegre, 2003.

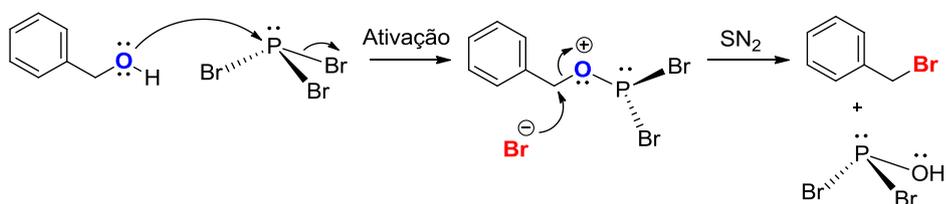
Contudo, muitos livros de Química Orgânica apresentam um mecanismo mais simples, baseado na proposta de Wigfiel e colaboradores^{iv}, onde apenas o ânion boroidreto participa da etapa de redução.

Outro aspecto dessa reação que é amplamente discutido é como acontece a aproximação direcionada do nucleófilo (Hidreto) ao carbono eletrofílico da carbonila. Ou seja, na chamada trajetória de *Bürgi-Dunitz*^v, com ângulo de aproximação ao redor de 107°, o orbital HOMO do nucleófilo (que aloca os elétrons do nucleófilo) interage com o orbital LUMO, orbital desocupado de mais baixa energia presente na carbonila e representado como orbital antiligante do tipo π^* (combinação fora de fase entre os orbitais atômicos p do C e O, com coeficiente maior no átomo de C). Com esta trajetória, o nucleófilo rico em elétrons evita a repulsão eletrônica ocasionada pela região rica em elétrons (orbital p ao redor do átomo de O) e a reação é efetiva, como mostrado no esquema 34.



Esquema 34: Mecanismo comum proposto de redução de aldeídos com NaBH_4 .

A segunda etapa para produzir os haletos foi a etapa de bromação com PBr_3 , ácido de Lewis na reação. Essa etapa envolve, inicialmente, a ativação inicial do oxigênio do álcool pelo fósforo eletrofílico (para formar um bom grupo lábil), seguido do ataque $\text{S}_{\text{N}}2$ no carbono do álcool, como mostrado no Esquema 35. Percebe-se que, nesse processo, todos os três átomos de bromo podem ser transferidos, formando $\text{HPO}(\text{OH})_2$.



Esquema 35: Mecanismo de bromação de álcoois a partir do uso de PBr_3 .

^{iv} WIGFIELD, D.C.; GOWLAND, F. W. "The kinetic role of hydroxylic solvent in the reduction of ketones by sodium borohydride" *J. Org. Chem.*, v.42, p.1108, 1977.

^v BÜRGI, H. B.; DUNITZ, J. D.; LEHN, J. M.; WIPFF, G.; "Stereochemistry of reaction paths at carbonyl centres". *Tetrahedron* 1974, 30, 1563.

Essa reação, normalmente, conduz a altos rendimentos para álcoois primários e/ou secundários, e é ideal para evitar problemas de rearranjo de carbocátion, comuns quando se usa HBr. Por outro lado, como desvantagens desse método destacam-se: o PBr₃ consiste em um reagente tóxico, reage violentamente com a água, e possui caráter corrosivo (leva formação de HBr).

5.3. Otimização da reação e avaliação os parâmetros reacionais

Preliminarmente, utilizou-se da mesma condição abordada no artigo citado (TAKADA, METZNER, PHILOUZE, 2001), em relação à mistura de solventes e as quantidades em mol dos reagentes, exceto pela estrutura do seleneto, que no caso, foi o seleneto **A**. Avaliou-se também a reação não-catalisada e a sua ocorrência. De maneira geral, os resultados desses testes apontaram que, ambas reações, tanto a catalisada quanto a não-catalisada, levaram à formação do produto principal (a nitrila **derivada do brometo de benzila**) - com praticamente os mesmos rendimentos, em 24 horas de reação e à temperatura ambiente. Contudo, para que o catalisador fosse eficiente na reação, de modo bem simplista e empírico, seria necessário que houvesse uma diferença de, pelo menos, 50% entre as reações catalisada e não-catalisada. Ou seja, os parâmetros da reação precisavam ser otimizados e melhor estudados.

Um dos parâmetros mais importantes de uma reação e que precisa ser avaliado é o solvente. Isso porque o solvente possui um papel crucial na questão de estabilização eletrostática do estado de transição (principalmente em algumas reações e dependendo se o intermediário possui ou não carga); assim como o processo de solvatação, que também pode favorecer ou não a reatividade, juntamente às interações intermoleculares (dipolo-dipolo). Desse modo, para a reação proposta, testou-se um amplo conjunto de solventes, dos quais pode-se citar: i) Solventes polares (próticos ou apróticos); ii) não polares; iii) solventes representantes das 3 classes de solventes da classificação *GSK Solvent Sustainability Guide* (ALDER, HAYLER, HENDERSON, *et al.*, 2016). Lembrando que outros parâmetros como a quantidade de cianeto e catalisador, nesse caso, foram mantidos constantes.

Sendo assim, na avaliação desse parâmetro e, de maneira bem geral, nenhum dos resultados obtidos nesses testes foi tão promissor quanto o fato de a reação ser realizada no solvente água, levando à um rendimento praticamente quantitativo, em 72 horas, mesmo para a reação não-catalisada. Enquanto isso, para solventes considerados tóxicos ou ainda em desuso, a reação não-catalisada não foi bem-sucedida.

Sabendo-se então que reação não-catalisada levava também à formação de produto, notou-se claramente a necessidade de modificar as condições da reação catalisada para

torná-la mais eficiente que a não-catalisada. Logo, decidiu-se testar em uma mesma condição (quantidade de sal, solvente e temperatura) diferentes selenetos (Tabela 3).

Os selenetos de **A** – **F** foram selecionados para serem testados, a fim de investigar, em um período de tempo menor (6h) que 24h, o comportamento das reações catalisada e não-catalisada, em água. Inclusive, avaliou-se também o catalisador **H**, um análogo de **A**, com enxofre, mas os resultados também não foram promissores, com rendimento baixo para o produto principal.

Como pode ser observado na Tabela 3, a reação não-catalisada com as condições apresentadas, levou em 6 horas, 22% de rendimento para nitrila (Entrada 1, Tabela 2); enquanto as reações catalisadas contendo 20mol% de **C** e **F** levaram, respectivamente, a 75% e 76% do produto (Entradas 4 e 7, respectivamente, Tabela 2).

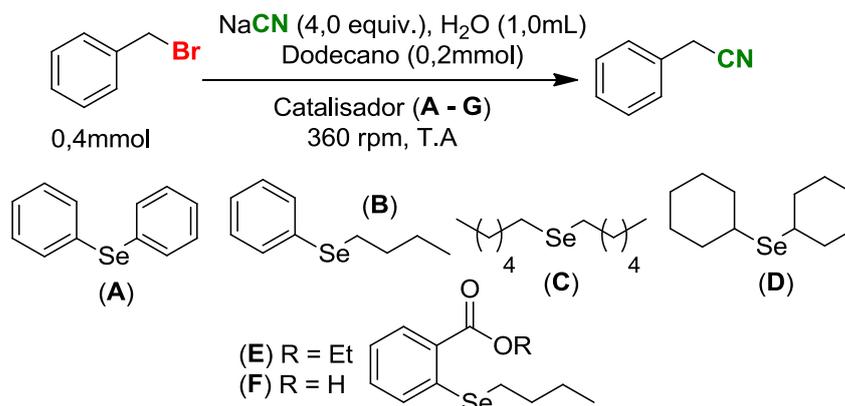
Pela Tabela 2 ainda é possível, com base nos catalisadores testados, fazer algumas comparações entre os rendimentos obtidos para o produto principal. Quando se comparam os catalisadores **B** e **C**, por exemplo, percebe-se como os efeitos eletrônicos dos grupos conectados ao átomo de selênio, influenciam nos rendimentos obtidos para o produto principal (B e C levaram a rendimentos de 12% e 75%, respectivamente). Isso, porque em **B**, a presença do grupo fenil retira densidade eletrônica por conjugação mais do que doa por efeito indutivo; ao contrário dos dois grupos hexilas em **C**, que doam densidade eletrônica ao átomo de selênio por efeito indutivo.

Nesse sentido, esperava-se que, o catalisador **D** apresentasse um resultado parecido com o composto **C**, pela presença de grupos doadores de densidade eletrônica para o átomo de selênio por efeito indutivo, tornando-o mais nucleofílico no ataque ao brometo de benzila. O rendimento para o catalisador **D**, no entanto, foi de apenas 17%, o que mostra que, provavelmente os efeitos estéricos causados pela presença dos grupamentos ciclohexila, nesse composto, influenciam na aproximação do nucleófilo cianeto, levando a este rendimento para a nitrila.

Já para o catalisador **C**, o efeito indutivo dos grupos hexila no átomo de selênio se sobrepõe ao efeito estérico (não tão pronunciado devido à disposição que os grupos hexila adquirem).

O catalisador **E** representa uma proposta de introdução de um seleneto, em que grupo fenil conectado possui um substituinte. Nesse caso, com o rendimento de 14% da nitrila com o uso de **E**, é possível perceber que a presença do grupamento éster em *orto* (desativador, por efeito mesomérico), retira densidade moderadamente do átomo de selênio, tornando-o menos nucleofílico para o ataque ao carbono benzílico.

Tabela 2 - Diferença no uso de diferentes catalisadores na reação com NaCN.



Entrada ^a	Catalisador (X mol %)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	-	6	22±1 (60±0) ^c
2	A (20)	6	13±3
3	B (20)	6	12±3
4	C (20)	6	75±3
5	D (20)	6	17±1
6	E (20)	6	14±0
7	F (20)	6	76±0

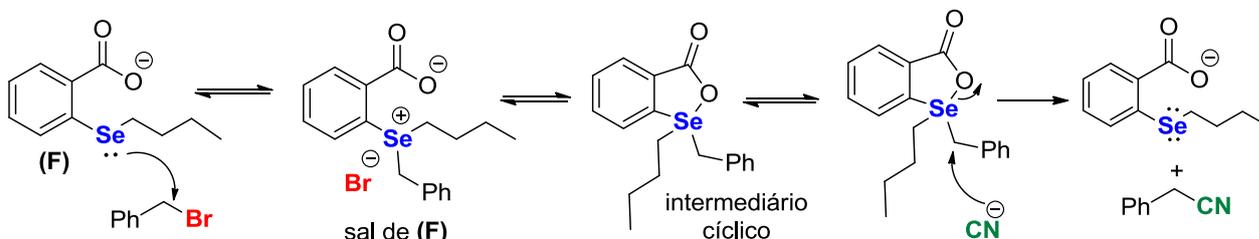
^a Condições reacionais: Brometo de benzila (49 µL); Dodecano (padrão interno, 45 µL); NaCN (1,6 mmol - 81mg); H₂O destilada (1 mL); 25°C±2 (banho de água). ^b Rendimento CG (média de duplicatas). ^c Reação em 24 horas, de maneira separada e de modo a avaliar a quantidade de produto formado nesse período.

Já para catalisador **F**, acreditava-se que o processo de quelação do átomo de oxigênio do ácido carboxílico talvez pudesse contribuir para a formação do sal de selenônio. Com o uso de **F**, como foi dito anteriormente, obteve-se 76% do produto principal, mas essa hipótese apresentada não tinha ainda sido confirmada.

Sobre esse processo de quelação, alguns relatos da literatura descrevem bem a capacidade do átomo de selênio em interagir com um heteroátomo (N, O, S), que se encontra na mesma molécula (MUKHERJEE, 2010). Em processos oxidativos, por exemplo, a presença da interação Se...heteroátomo estabiliza o átomo de selênio, principalmente para que o mesmo não sofra oxidações irreversíveis (SANTI, SANTORO, 2011).

A hipótese de quelação para o catalisador **F** considerava, portanto, que a presença do substituinte ácido em *orto* no seleneto aromático contribuiria não apenas para o aumento da solubilidade do composto em solventes polares; mas inclusive que tal função facilitaria a formação de um intermediário de 5 membros, cíclico e *in situ* na reação, uma vez que o sal de selenônio tenha sido formado. A quelação também compensaria a desativação moderada ocasionada da carbonila do grupamento ácido, e só ocorre em decorrência do orbital vazio antiligante de baixa energia do átomo de Se possuir a capacidade de receber densidade

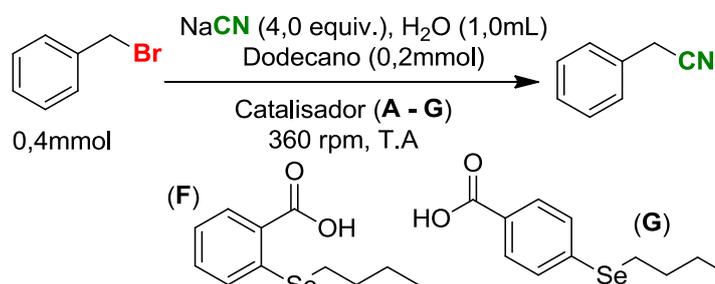
eletrônica do átomo de oxigênio, comportando bem o par de elétrons. Desse modo, o ataque nucleofílico do cianeto auxiliaria a “quebrar” a ligação covalente entre o átomo de Se e O, desfazendo o anel de 5 membros – isso poderia colaborar para a formação da nitrila. É importante lembrar que o efeito de quelação só é possível porque o Se consegue também expandir a regra do octeto (Esquema 36).



Esquema 36: Mecanismo proposto de quelação do catalisador F com haleto de alquila levando à formação da nitrila.

Sabendo-se disso, para se confirmar qual fator explicava a eficiência do catalisador **F** na reação catalisada (se era a quelação do heteroátomo e/ou solubilidade), sintetizou-se um análogo ácido do catalisador, o catalisador **G**.

Tabela 3 - Diferença no uso de dois catalisadores na reação com NaCN.



Entrada ^a	Catalisador (X mol %)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	-	6	22±1
2	F (20)	6	76±0
3	G (20)	6	96±1

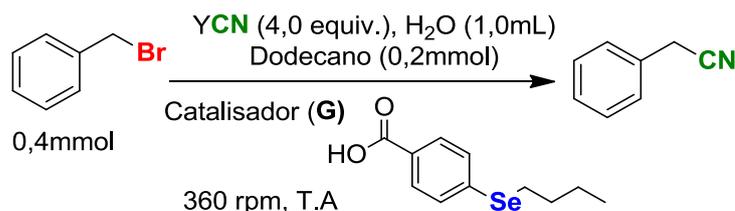
^a Condições reacionais: Brometo de benzila (49 µL); Dodecano (padrão interno, 45 µL); NaCN (1,6 mmol - 81mg); H₂O destilada (1 mL); 25°C±2 (banho de água). ^b Rendimento CG (média de duplicatas).

Sendo assim, caso o resultado da reação para o catalisador **G** se apresentasse melhor que para **F**, provavelmente o fator preponderante seria solubilidade, posto que não ocorre quelação do intermediário nesse composto. Outra questão levantada foi que, mesmo que a quelação em **F** ocorresse de fato, a formação de um intermediário cíclico não-carregado poderia não ser tão vantajosa, considerando-se que a reação ocorre em “transferência de fase” e espécies carregadas se comportam melhor nesse tipo de reação.

Assim sendo, pela Tabela 3, é possível verificar que essa hipótese é a mais aceita, obtendo-se 96% do rendimento para a nitrila **107a** com o catalisador **G**. Ou seja, o catalisador **G**, dentre os catalisadores testados (**A - G**), apresentou o melhor resultado para a formação da nitrila desejada. Provavelmente, a presença do grupamento ácido na molécula **G** em *para* (carboxilato), contribuiu para que, formado o sal de selenônio, esse consiga facilmente transportar a benzila, da fase orgânica para a fase aquosa, onde o nucleófilo cianeto encontra-se disponível, e onde a reação de benzilação realmente ocorre – tal como “uma assistência anquimérica”. Já para os outros selenetos, pelos diversos motivos já citados (impedimento estérico, redução da nucleofilicidade do átomo de selênio etc.), a transferência da benzila era comprometida.

Em seguida, o próximo parâmetro avaliado foi a fonte de cianeto empregado. Desejava-se saber qual sal de cianeto (NaCN ou KCN) levaria a um melhor rendimento para o catalisador **G** (Tabela 4).

Tabela 4 - Avaliação da cinética para reação catalisada por **G** e não-catalisada.



Entrada ^a	Sal de CN (Y equivalentes)	Catalisador (X mol %)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	NaCN (4,0)	G (20)	3	73±0
2			6	96±1
4	NaCN (4,0)	-	3	5±0
5			6	22±1
6	KCN (4,0)	G (20)	3	54±0
7			6	86±0
8	KCN (4,0)	-	3	5±2
9			6	24±2

^a Condições reacionais: Brometo de benzila (49 µL); Dodecano (padrão interno, 45 µL); YCN (1,6 mmol, KCN - 105 mg ou NaCN - 81,0mg); H₂O destilada (1 mL); 25°C±2 (banho de água). ^b Rendimento CG (média de duplicatas).

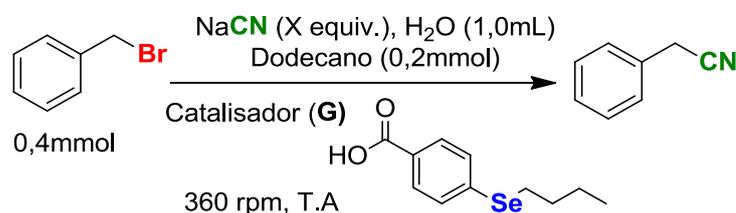
Antes disso, para se ter uma ideia de qual sal, possivelmente, levaria a melhores resultados, recorreu-se a literatura. Verificou-se que, à 25°C, o sal de cianeto de sódio é mais solúvel em água do que o cianeto de potássio (KCN, solubilidade 6,1 mol/L; NaCN, solubilidade 7,6 mol/L). Pela Tabela 4 é possível avaliar alguns dos resultados obtidos nos testes com o NaCN e o KCN. Nota-se, por exemplo, que para o experimento não-catalisado, não houve diferença considerável no uso dos diferentes sais.

Para a reação catalisada com **G**, no entanto, a troca do sal de KCN por NaCN resultou no aumento de 86% (Entrada 7, Tabela 4) para 96% de rendimento em um período de tempo de 6 horas (Entrada 5, Tabela 4). Ou seja, esse resultado contribuiu para a escolha do NaCN, como fonte de cianeto para a reação catalisada com **G**, além do fato do KCN ser um sal deliquescente (enquanto o NaCN não).

Ainda na Tabela 4, os experimentos num período de 3h para as reações catalisada por **G** e não-catalisada confirmam a escolha feita do sal de NaCN. Observa-se que, a reação catalisada por **G** novamente, é a mais afetada pela troca do sal de cianeto, quando se comparada a reação não-catalisada. Ou seja, mesmo em menor tempo (3h), o melhor resultado para a reação catalisada ainda é alcançado com o uso de NaCN (Entrada 1, Tabela 4). Sob esta condição, a reação catalisada com NaCN responde, em 3 h, por 68% a mais de produto formado, dentro do mesmo período de tempo, do que a reação não catalisada também com NaCN.

Tendo escolhida a fonte de cianeto, o terceiro parâmetro avaliado para a reação de benzilação proposta foi a quantidade de nucleófilo e de seleneto (**G**). A Tabela 5 apresenta os resultados obtidos com o aumento/redução da fonte de cianeto e de (**G**).

Tabela 5- Rendimentos obtidos com a variação da quantidade de catalisador e NaCN.



Entrada ^a	NaCN (X equivalentes)	Catalisador (X mol %)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	4,0	G (20)	6	96±1
2	2,0	G (20)	6	91±1
3 ^c	1,2	G (20)	6	76±2
4	2,0	G (10)	6	83±0
5	2,0	-	6	14±1

^a Condições reacionais: Brometo de benzila (49 µL); Dodecano (padrão interno, 45 µL); NaCN (0,8 mmol - 41mg); H₂O destilada (1 mL); 25°C±2 (banho de água). ^b Rendimento CG (média de duplicatas). ^c Formação de álcool benzílico foi observada, mas não quantificada.

Observou-se, claramente que, quando a quantidade do catalisador foi reduzida pela metade, o impacto no rendimento foi levemente pronunciado (Entrada 2 e 4, Tabela 5), mas ainda continuou sendo um bom rendimento. Lembrando também que a redução na quantidade de sal de CN e de catalisador é vantajosa do ponto de vista ambiental e de economia atômica sendo que o uso de 2,0 equivalentes de NaCN atende melhor os objetivos delineados nesse

trabalho. Já a redução do catalisador **G** de 20 para 10 mol% teve um efeito maior sobre a reação, mas considerando a intenção de reduzir, ao máximo, a quantidade dos reagentes utilizados, optou-se pela reação com 10 mol% do composto. Ressalta-se que, ainda sim, o processo catalisado leva a um rendimento quase 6 vezes maior do que o processo não-catalisado.

Porém, quando se reduziu a quantidade de sal de cianeto para 1,2 equivalentes em relação ao substrato (Entrada 3, Tabela 5) foi possível identificar a formação de álcool benzílico, não quantificado. A formação desse produto está relacionada a presença da água na reação (que pode atuar competitivamente como nucleófilo), e também pela redução do nucleófilo cianeto, que por estar em quantidade reduzida comparado a água, encontra-se em desvantagem competitiva na reação.

Dessa forma, até esse ponto o estudo proposto, cumpre alguns dos Princípios de Química Verde (ANASTAS, WARNER, 1998) tais como: i) faz uso da água, solvente barato e inócuo, e sal de cianeto (em menor quantidade possível, em equivalentes), cumprindo o Princípio 5 da QV (privilegiar solventes benignos e auxiliares químicos mais seguros); ii) usa um catalisadores orgânicos, no caso **G**, seguindo o Princípio 9 (preferir reações catalíticas, superiores às reações estequiométricas, quando catalisadores seletivos e efetivos são usados); iii) a reação processa à temperatura ambiente, seguindo o Princípio 9, e desejando alcançar eficiência energética.

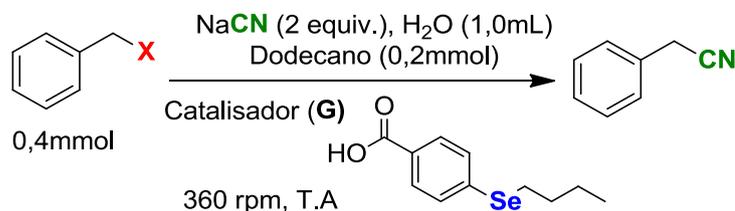
Por fim, o último parâmetro avaliado foi o substrato e suas limitações, utilizando-se diferentes haletos benzílicos (X = Br, Cl, I). A Tabela 6 apresenta os resultados dos testes para a reação catalisada e não catalisada com esses três haletos. De maneira geral, os melhores resultados foram alcançados quando o haleto de benzila escolhido foi o brometo, seguido de iodeto e por último, cloreto de benzila.

Teoricamente, supunha-se que os melhores rendimentos seriam obtidos para o iodeto de benzila, uma vez que o íon iodeto é um melhor grupo abandonador (GA) (pela alta polarizabilidade e maciez), seguido dos íons brometo e cloreto. Porém, não se pode esquecer que, em comparação aos íons brometo e cloreto, o iodeto também é o melhor nucleófilo da série e torna-se competitivo na reação, como mostrado no Esquema 38^{vi}. Ademais, esse último raciocínio foi chave para explicar o rendimento baixo obtido (21%) para a nitrila quando o substrato é o iodeto de benzila. O esquema mostra que, uma vez que a benzila sofre o ataque nucleofílico do átomo de selênio no seleneto **G**, facilmente a ligação C-I se rompe (pelo íon iodeto ser um bom GA). Em seguida, o sal de selenônio deveria ser formado, mas como

^{vi} O iodeto é um também é um grupo abandonador melhor do que o brometo, devido sua interação orbitalar com o átomo de carbono ser ineficaz, causada pela grande diferença de raio atômico entre eles.

o iodeto está livre, rapidamente, esse ataca o carbono da benzila conectada ao sal de selenônio que está se formando, deslocando o equilíbrio. Por isso, a formação da nitrila é tão comprometida e praticamente todo iodeto de benzila é recuperado.

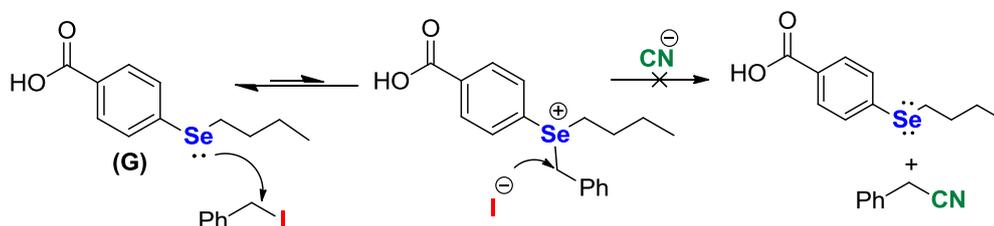
Tabela 6 – Reação de otimização para diferentes haletos benzílicos.



Entrada ^a	Haletos benzílicos	Catalisador (X mol %)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	Brometo de benzila	-	6	14±1 (41±0) ^c
2		G (10)	6	83±0 (91±0) ^c
3	Cloreto de benzila	-	6	2±0 (4±0) ^c
4		G (10)	6	12±2 (36±2) ^c
5	Iodeto de benzila	-	6	3±0 (5±1) ^c
6		G (10)	6	21±0 (32±0) ^c

^a Condições reacionais: Haletos benzílicos (brometo, 49µL; Cloreto, 46 µL, iodeto, 48 µL); Dodecano (padrão interno, 45 µL); NaCN (0,8 mmol, 41mg); H₂O destilada (1 mL); 25°C±2 (banho de água).

^b Rendimento CG (média de duplicatas). ^c Resultado da reação nas mesmas condições com tempo de 12h.



Esquema 37: Representação da reação do iodeto de benzila com **(G)**.

Já no caso do cloreto de benzila, como o cloreto é o pior GA e pior nucleófilo (menos reativo da série), as reações catalisada e não catalisada são muito lentas e possuem rendimentos também muito baixos para a nitrila. Principalmente na reação catalisada, como ligação C-Cl é mais difícil de ser rompida (em comparação as ligações entre C-Br e C-I), o sal de selenônio, contendo o grupamento benzílico a ser transferido, demora muito para ser formado, dificultando que o grupamento seja transportado para a fase aquosa para reagir com o ânion cianeto. Isso explica os 12% de rendimento na reação catalisada por **G** e nos mostra que, provavelmente, a formação do sal de selenônio é a etapa determinante da velocidade da reação.

Portanto, algumas conclusões podem ser retiradas desse processo de otimização, dentre elas:

- i) A água foi o melhor solvente para a reação, e isso é ótimo, pois a mesma é um solvente verde;
- ii) A reação catalisada é bem melhor que a não-catalisada, sendo que o rendimento para o produto principal é diretamente afetado pela formação do sal de selenênio e o transporte da benzila para a fase aquosa. **G** é o melhor catalisador, frente aos demais testados, pela sua solubilidade e apenas 10 mol% do mesmo é necessário;
- iii) A fonte de cianeto deve ser proveniente do NaCN, sendo que a mínima quantidade que se pode utilizar, sem prejudicar significativamente os rendimentos e a seletividade para o produto principal, são 2 equivalentes;
- iv) Brometos benzílicos constituem-se os melhores substratos para o tipo de reação sugerida. Cloretos benzílicos não são excluídos como possíveis substratos, mas é sabido que as reações com esse haleto dispenderão mais tempo reacional.

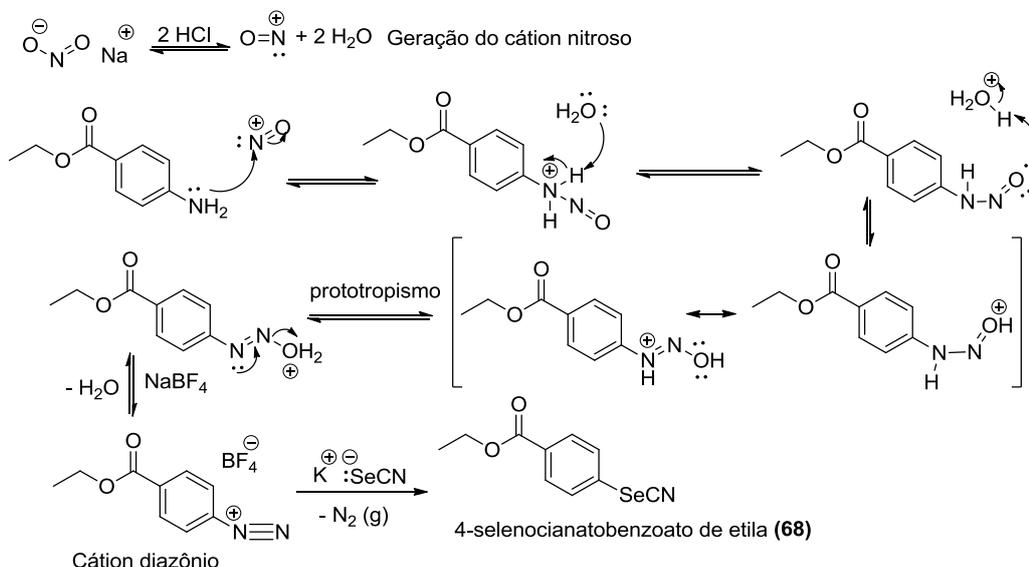
5.4. Síntese do catalisador (**G**)

Uma das reações mais importantes desse trabalho consistiu na síntese do catalisador ácido 4-(butilselenil) benzóico **G**, realizada em 3 etapas. A primeira etapa de preparação do catalisador consistiu na síntese do composto **68**, através da *Reação de Diazotação*. Nessa reação, após o íon nitroso ser gerado (pela combinação entre o NaNO₂ e meio ácido), o ataque nucleofílico do grupamento amino ao íon ocorre, conduzindo à formação do cátion diazônio, conforme mostrado no Esquema 40.

Neste trabalho, avaliaram-se duas fontes diferentes de meio ácido: ora a partir do uso de HCl, ora a partir de *p*-TsOH.H₂O (metodologia em *anexo*). Ao comparar os métodos de síntese (diferindo a fonte ácida), nota-se que apenas houve necessidade de adição de um ânion de troca (BF₄⁻) para o método com HCl; em razão de no método com *p*-TsOH.H₂O, o íon tosilato (⁻OTs, contra-íon) ser eficiente para estabilizar o cátion diazônio formado, devido à sua polarizabilidade. A troca do ânion é feita, portanto, no primeiro caso, em virtude do o íon cloreto (Cl⁻) também possuir caráter nucleofílico – como uma garantia de deslocamento do equilíbrio da reação.

A subetapa que se segue é a adição do composto KSeCN, levando a liberação de gás nitrogênio e formando o composto **68**. Lembrando que o KSeCN é formado pelo ânion monovalente (⁻SeCN), por meio da fusão de selênio elementar (Se⁰) com cianeto de potássio (KCN). O processo de fusão do procedimento de síntese desse reagente, à alta temperatura,

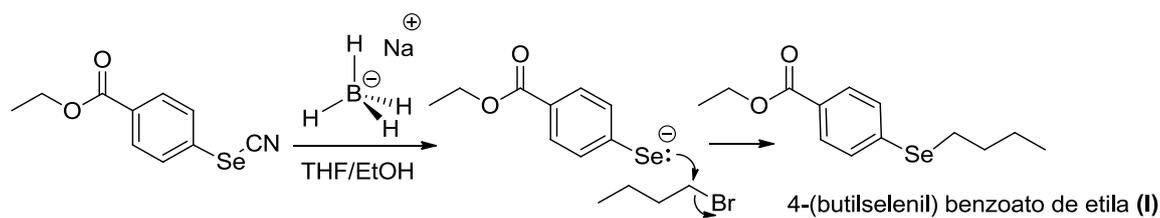
colabora para aumentar a mobilidade dos íons durante a reação, e conseqüentemente, para obtê-lo com rendimento quantitativo.



Esquema 38: Mecanismo geral para a *Etapa 1* de formação do composto **G** usando-se HCl.

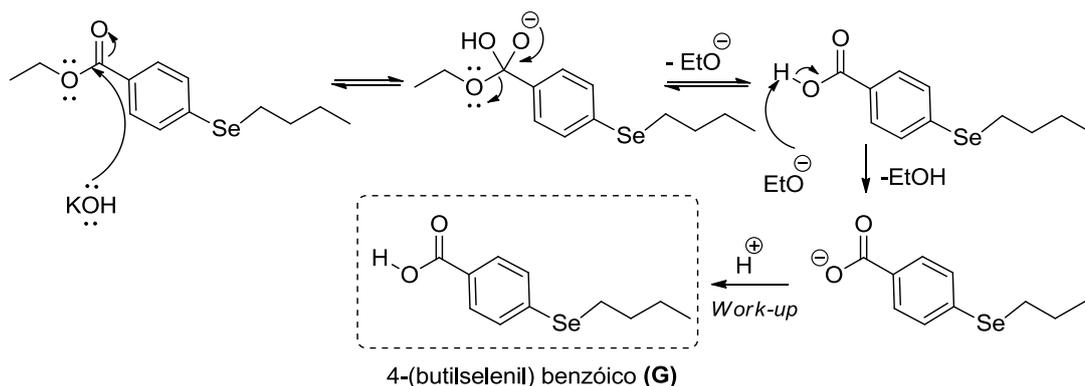
Na reação de diazotação mostrada, fatores como a temperatura e a velocidade de adição dos reagentes são cruciais para o bom rendimento de **68** (em torno de 50-65%), já que sais de diazônio são bastante instáveis a temperaturas maiores que 5°C.

A segunda etapa da reação consistiu na redução da espécie de selênio de Se (0) para Se (-1), através do uso de boridreto de sódio em uma solução de THF/EtOH, à 50°C. A espécie formada, chamada de ânion selenolato, é responsável pelo ataque nucleofílico, via S_N2 , ao haleto de alquila (1-bromobutano), levando ao 4-(butilselenil) benzoato de etila (**I**), conforme mostrado no Esquema 41.



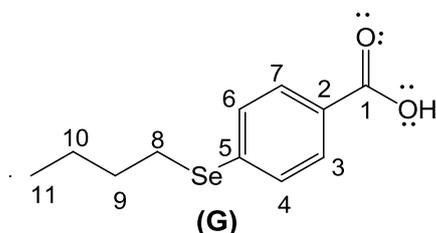
Esquema 39: Mecanismo geral para a *Etapa 2* de formação do composto **G**.

A terceira etapa consistiu na hidrólise básica da função éster (Esquema 42), utilizando-se KOH, em uma solução de EtOH/H₂O, sob refluxo, seguido de neutralização do meio com HCl concentrado até pH 1. Nessa etapa, o par de elétrons da base (KOH) ataca o carbono eletrofílico da carbonila, formando o intermediário tetraédrico, que posteriormente libera um íon etóxido e leva à formação de **G**.



Esquema 40: Mecanismo geral para a *Etapa 3* de formação do composto **G**.

Uma vez sintetizado o composto **G**, o mesmo foi caracterizado por faixa de fusão, Espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , e por Espectroscopia na região do Infravermelho.

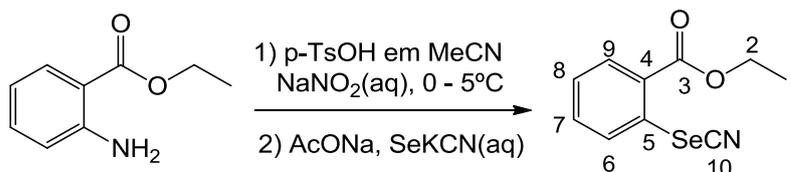


O espectro de RMN de ^1H (presente no *anexo B*) foi suficiente para afirmar a obtenção do composto desejado **G**, com integração adequada. Dos sinais observados, observa-se 4 sinais na região entre 7,97-7,48 ppm referentes aos H's aromáticos, sendo dois dupletos referente aos hidrogênios H3, H7, H6 e H4, com constante J de 8,3Hz. Observa-se também um tripleto em 3,01 ppm referente aos 2 hidrogênios (H8), com constante J de 7,5Hz; seguido de dois multipletos (quinteto e um sexteto), referente aos hidrogênios H9 e H10. Além desses sinais, o espectro também apresenta um tripleto em 0,94 ppm, característico do grupamento $-\text{CH}_3$, com constante J de 7,3Hz (H11).

Já o espectro de RMN de ^{13}C (presente no *anexo B*) e o subespectro dept135 contribuem para confirmar a caracterização do composto, com 8 sinais para o carbono, sendo 2 não-hidrogenados. O sinal do carbono da carbonila é visualizado em 140,3 ppm (C1), com maior deslocamento químico que os demais devido à desblindagem. Observam-se os sinais referentes aos 6 átomos de carbono aromáticos, em 3 sinais com deslocamentos químicos na região entre 130,46-130,0 ppm. Para mais, o único sinal de $-\text{CH}_3$ aparece com deslocamento químico em 13,51 ppm (C11), após os 3 sinais de $-\text{CH}_2$ que vão de 31,86 a 22,98 ppm. Aliás, esses últimos sinais citados inclusive podem ser visualizados no dept135.

Paralelamente, ao se avaliar o espectro na região do infravermelho do catalisador ácido **G** (ver no *anexo B*), nota-se bandas características do padrão de substituição PARA, abaixo de 1000 cm^{-1} . Contudo, percebe-se que a banda de OH para ácido carboxílico não apareceu muito expressiva. Já em relação à banda Estiramento da ligação C-O de éster, a intensidade da banda é praticamente a mesma em relação a seu composto precursor **68**).

❖ **Síntese do 2-selenocianatobenzoato de etila utilizando ácido p-toluenosulfônico^{vii}**



Em um balão monotubulado de fundo redondo de 100 mL, adicionaram-se 22,5 mmol de ácido p-toluenosulfônico (4,28 g) em de MeCN (25,0 mL). O balão foi colocado em uma chapa de elétrica, com agitação magnética e banho de gelo e sal (temperatura 0-5°C). Em seguida, adicionou-se 5 mmol do 2-aminobenzoato de etila (740 µL). Observou-se a formação de uma suspensão esbranquiçada. Ao mesmo tempo, preparou-se uma solução aquosa de 7,5 mmol de NaNO₂ (518 mg em 15,0 mL de água destilada) e resfriou-se a solução a 0-5°C. Esta foi gotejada lentamente no balão reacional, por 1h30 min, ocorrendo a mudança de coloração para alaranjada. Mediu-se o pH da mistura reacional, e acrescentou-se uma solução saturada de AcONa até o pH ~ 6. Por fim, adicionou-se lentamente, gota-a-gota, uma solução aquosa de 5mmol SeKCN (0,72 g de selenocianato de potássio em 15,0 mL de água destilada). A reação foi deixada à temperatura ambiente por mais 4 horas.

Work-up: Adicionou-se H₂O destilada (30 mL) e extraiu-se com AcOEt (3 x 15 mL), seguido de uma posterior lavagem com H₂O destilada. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida e ao final obteve-se um sólido alaranjado claro, após recristalização em Hexano/AcOEt. (Rendimento: 54%).

5.5. Mecanismo da reação

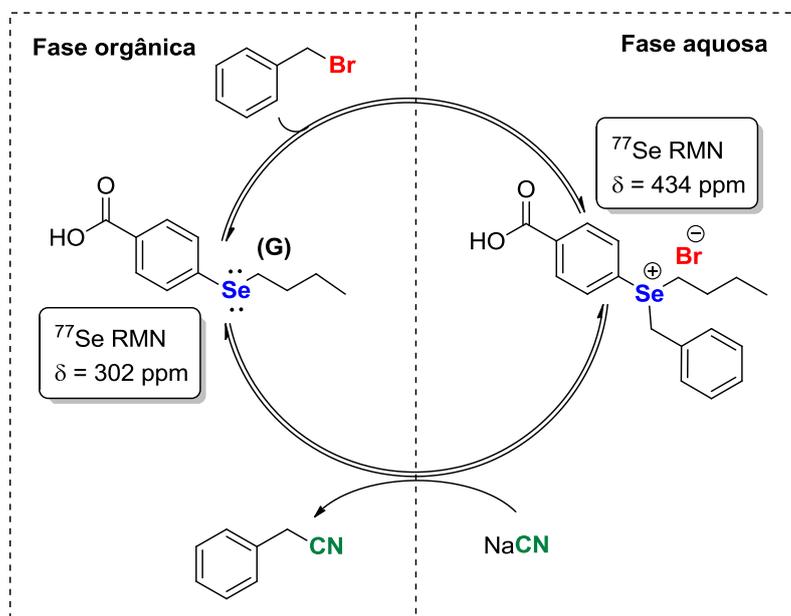
Durante o processo de otimização da reação, através dos parâmetros estudados, pôde-se perceber que a formação do sal de selenônio é dependente de três fatores: i) da facilidade da ligação C-halogênio ser rompida no haleto de benzila; ii) que processo de

^{vii} Síntese baseada em KRASNOKUTSKAYA, E., SEMENISCHEVA, N., FILIMONOV, V., KNOCHEL, P. "A New, One-Step, Effective Protocol for the Iodination of Aromatic and Heterocyclic Compounds via Aprotic Diazotization of Amines". *Synthesis*, v.1, p.81-84, 2007.

formação do sal de selenônio ocorra em tempo hábil e na presença de um íon haleto, que seja não tão nucleofílico e que desloque o equilíbrio; iii) da estrutura do seleneto, pois esta pode tornar o átomo de selênio mais/menos nucleofílico, ou ainda alterar propriedades como a solubilidade do sal de selenônio.

Até agora, no entanto, não se discutiu amplamente os aspectos mecanísticos relacionados à essa reação. Supõem-se, nesse caso, que os rendimentos melhores encontrados para a reação catalisada, comparado com a reação não-catalisada, podem ser justificados, basicamente, pela formação do intermediário na reação (o sal de selenônio) e a capacidade do mesmo de transportar a benzila. Ademais, pelo fato de a reação ser bifásica a formação de micelas pode ser também o que contribui para um aumento de superfície de contato entre substrato-catalisador e, conseqüentemente aumenta a velocidade da reação catalisada.

O Esquema 42 resume bem o mecanismo proposto para a reação bifásica. Primeiramente, ocorreria o ataque nucleofílico do átomo de Se de **G** ao carbono metilênico da benzila, ainda na fase orgânica. Em seguida, formar-se-ia o sal de selenônio que, já na fase aquosa (muito provável devido a estrutura do catalisador **G**), tem o grupamento benzílico transferido pelo ataque nucleofílico do cianeto, através de uma reação típica de Substituição Nucleofílica Bimolecular (S_N2). Por fim, formada a nitrila, essa se deslocaria para fase orgânica, assim como o seleneto **G** recuperado.



Esquema 41: Mecanismo proposto para o catalisador (**G**) com brometo de benzila levando a formação da nitrila.

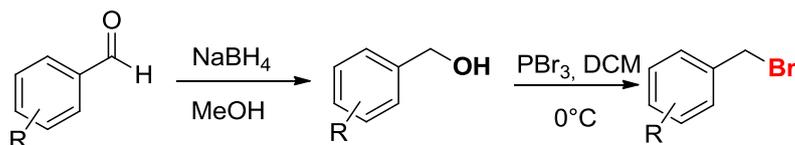
O seleneto **G** tem papel fundamental pois ele não só apenas resolve o problema comum de insolubilidade dos substratos orgânicos, como o brometo de benzila, em solventes aquosos, mas também transporta o grupamento benzílico para essa fase.

Além disso, outra evidência que suporta o mecanismo sugerido, seria a estrutura do próprio catalisador **G**. Como mencionado anteriormente, esse por possuir o grupamento ácido, facilita a solubilidade do sal de selenênio na fase aquosa e, ao mesmo, é solúvel na fase orgânica, por sua cadeia carbônica. Nesse caso, inclusive a solubilidade supera os efeitos causados pela desativação moderada do grupo ácido; e essa é a principal diferença do seu precursor (com a função éster), e que leva a resultados experimentais tão diferentes.

Ainda a fim de esclarecer aspectos relacionados sobre o mecanismo de reação, a reação foi, então, monitorada por RMN ^{77}Se em CDCl_3 (Esquema 42). Para isso, brometo de benzila foi colocado em um tubo de RMN, juntamente com o catalisador **G**, e AgBF_4 e submetido a análise. A adição de AgBF_4 é feita com o intuito de facilitar a visualização do sal de selenênio, visto que existe o equilíbrio. Nesse estudo, observou-se uma diferença notável entre os deslocamentos químicos obtidos para o seleneto ($\delta=302$ ppm, composto **G**), e um outro valor de deslocamento observado ($\delta= 434$ ppm), quando se adicionou o brometo de benzila juntamente ao catalisador **G**, em outro tubo de RMN. Tal evidência experimental consiste em um forte indicativo de que, há a formação do sal de selenênio, pois o deslocamento encontrado em $\delta= 434$ ppm encontra-se na mesma região observada para sais de selenênio isolados e caracterizados (LENARDÃO, MENDES, FERREIRA, *et al.*,2006). Desse modo, a formação do intermediário (sal de selenênio) seria a espécie responsável por promover a transferência da benzila na reação. Os espectros de RMN ^{77}Se encontram-se no Anexo B para melhor visualização. As discussões levantadas complementam-se, no sentido de tentar explicar mecanisticamente como esse tipo de reação ocorre, e quais fatores mais influenciam para sua ocorrência - tornando-se, assim, válida a metodologia proposta.

5.6. Síntese dos substratos e expansão do escopo da reação

A fim de aumentar o escopo da reação otimizada, derivados representativos de brometo de benzila foram escolhidos para serem utilizados em reações catalisadas. Uma gama de haletos diferentes foram sintetizados (que abrangem moléculas ricas em elétrons, deficiente em elétrons, alfa carbonílicos, alilícos), a partir de aldeídos benzílicos, após duas etapas reacionais: i) redução do aldeído à álcool com Boroidreto de sódio (NaBH_4) em MeOH, seguido da ii) conversão de álcool em haleto benzílico com Tribrometo de Fósforo (PBr_3) (Esquema 43).

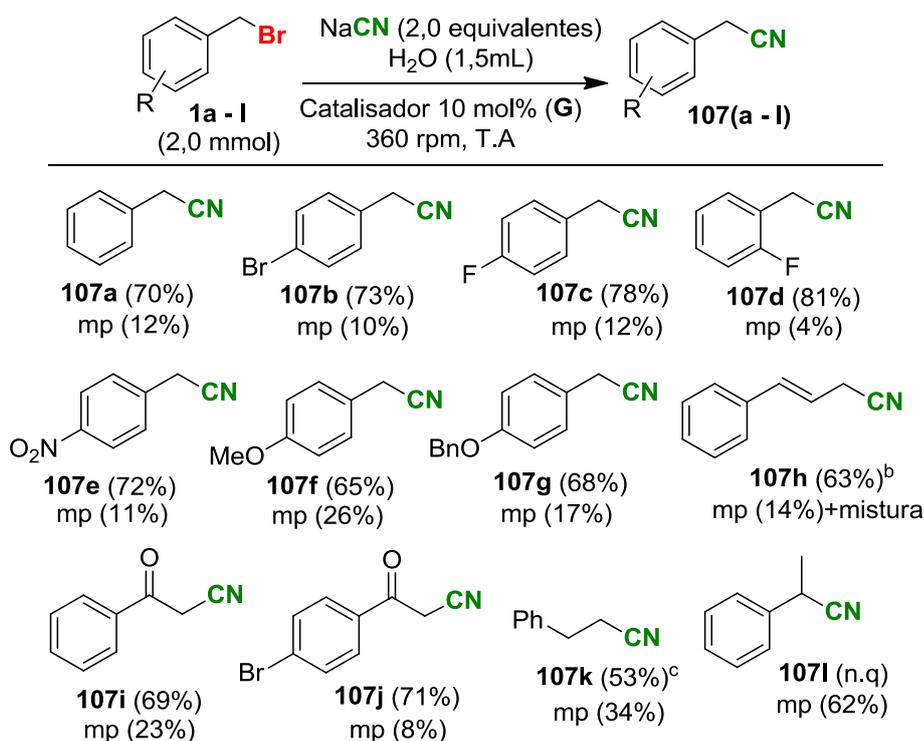


Esquema 42: Etapas reacionais seguidas para formação de haletos.

Os álcoois e haletos sintetizados nesse trabalho estão representados e caracterizados na *parte experimental*. Os rendimentos obtidos nas reduções estão entre 30-85%, enquanto na etapa de bromação, os rendimentos variam em torno de 70-95%. Dos álcoois preparados, apenas dez foram selecionados para a etapa de halogenação, embora todos os outros constituem-se de possíveis substratos para a formação de nitrilas catalisada.

Com a reação catalisada otimizada, derivados representativos de brometo de benzila foram substituídos, levando a diferentes nitrilas (Tabela 7).

Tabela 7 - Escopo do substrato para síntese de Nitrilas **107(a – l)**.



^a Rendimento relatado para produtos puros isolados. ^b Produto secundário. Outros produtos fazem parte de uma mistura complexa, portanto, não foram isolados. ^c Reação realizada no escuro. n.q – não quantificado.

Para todas as reações foi possível recuperar material de partida (haletos de benzila), com até 34% de material recuperado. Os rendimentos seguem representados em parênteses.

Compostos derivados de produtos naturais, como a nitrila **107h**, derivada do álcool cinâmico, foi obtida com um rendimento razoável (63%). Como nesse caso a dupla ligação é

vizinha a ligação C-Cl, com a reação, poder-se-ia ocorrer mistura de produtos, como foi identificado.

Satisfatoriamente, foram isoladas nitrilas com grupos doadores e retiradores de elétrons na posição *para* à ligação CH₂CN no anel aromático (**107b-107g**), com rendimentos bons à excelentes. Brometos alfa-carbonílicos também foram convertidos com sucesso às nitrilas correspondentes (**107i** e **107j**), com rendimentos de 69 e 71%, respectivamente. Foi possível obter também o composto **107g**, contendo um grupamento OBz na posição *para*, com 68% de rendimento. Esse substituinte possibilita ser substituído por outros grupos, como um grupo de proteção, após uma reação de substituição.

O composto **107k** obtido a partir do 2-(bromoetil) benzeno foi sintetizado com 53% de rendimento. Uma informação observada para esse composto, consiste na necessidade de realizar a reação no escuro, com o objetivo de se evitar a degradação do material de partida (sensível a luminosidade). A obtenção da nitrila **107k** mostra que, provavelmente, haletos não tão ativados poderiam também passar pela reação catalisada.

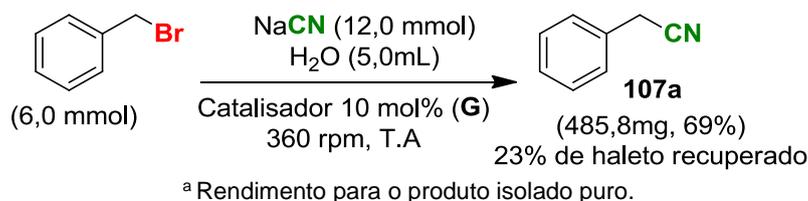
Nitrilas benzílicas como **107a**, alfa carbonílica **107i** e alílica **107h** apresentaram rendimento melhor que para nitrila alifática **107k**, porque os três primeiros haletos correspondentes são geralmente mais reativos do que os haletos primários, ou mesmo do que os haletos de metila em reações S_N2. Isso se deve, principalmente, em função do efeito de conjugação nesses substratos que estabiliza o estado de transição, abaixando a energia do mesmo.

Realizou-se um experimento teste com haletos de alquila (como o 1-bromobutano), a fim de verificar se as reações catalisada e não-catalisada levavam à formação de produto para esses substratos. Nenhum produto, no entanto, foi obtido, apesar de terem sido julgados como substratos reativos para essa reação. Tomou-se, inclusive, cuidado para que as nitrilas obtidas pudessem ser visualizadas no cromatograma, já que muitos haletos de alquila possuem baixos pontos de ebulição e “saem” juntamente com o solvente de injeção.

Testou-se também a reação catalisada para o substrato **98**, haleto secundário. O composto **107l** foi formado em uma quantidade muito pequena. Além disso, foi recuperado muito material de partida da reação. A menor reatividade desse substrato pode ser explicada pelo composto consistir de um haleto benzílico secundário; em que a presença do grupo metila conectado ao carbono benzílico, oferecere impedimento estérico tanto ao ataque nucleofílico do átomo de selênio de **G**, quanto ao ataque pelo nucleófilo cianeto.

5.7. Síntese da Nitrila (107a) em escala maior

Realizou-se também a transferência da benzila do brometo de benzila em escala maior, produzindo com a reação catalisada, em 24 horas, 69% do composto (**107a**) (Esquema 44). Isso sugere que o protocolo desenvolvido pode tornar-se operacionalmente atraente em uma escala preparativa, como alternativa para processos já descritos na literatura, sem requerer aquecimento, solventes apróticos polares (DMF, DMSO, etc.) ou quantidades altas de cianeto.



Esquema 43: Transferência de cianeto em escala para substrato **107a**^a

5.8. Caracterização, análises de RMN e Infravermelho

Todas as nitrilas foram obtidas através da mesma metodologia e caracterizadas pela faixa de fusão, espectroscopia de RMN ¹H e ¹³C. Os espectros encontram-se presentes no *Anexo B*. Para demonstrar que as etapas sucessivas de síntese foram eficientes, dos álcoois benzílicos às nitrilas correspondente, escolheu-se as caracterizações da nitrila **107b**, assim como do álcool **89** e o haleto respectivo **93**. É importante ressaltar que a numeração atribuída nos espectros de RMN não são as mesmas utilizadas na nomenclatura dos compostos.

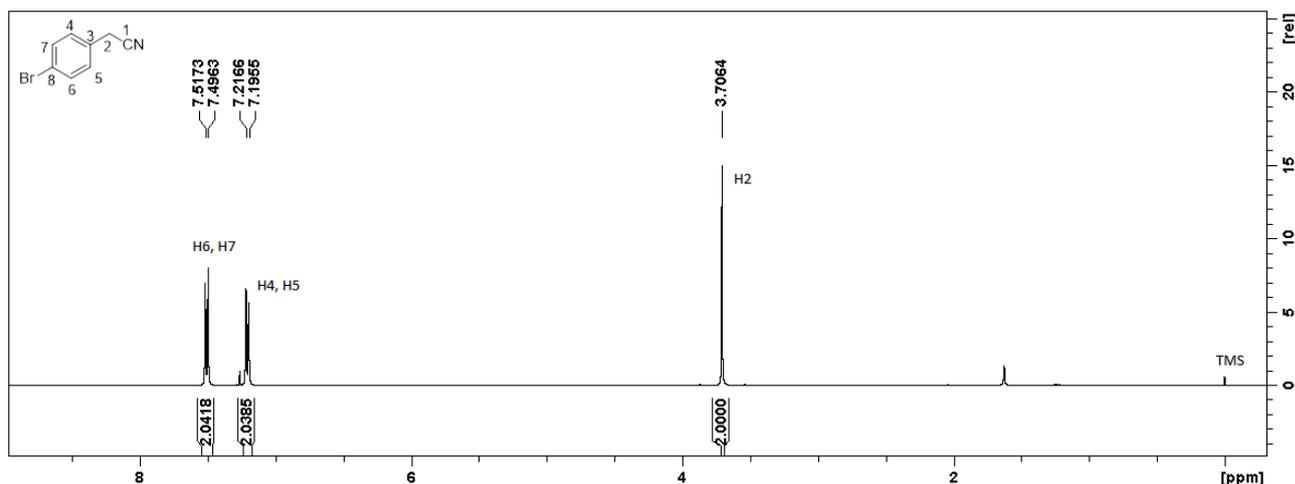


Figura 8: Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H da Nitrila (**107b**), com destaque.

Pelo espectro de RMN de ¹H (Figura 8) é possível afirmar a obtenção da nitrila **107b** desejada, pelo deslocamento do sinal simpleto referente ao CH₂, de 4,43 ppm (no haleto **93**)

para 3,71 ppm (na nitrila **107b**). Do álcool **89** para o haleto **93** correspondentes, há ainda o desaparecimento do sinal simpleto largo, em 2,04 ppm, referente ao sinal da hidroxila. Observa-se ainda, para a nitrila **107b**, na região característica de hidrogênios aromáticos, sinais referentes aos 4 átomos de hidrogênio divididos em dois dupletos; os 2 sinais dos primeiros H's (H7 e H6) em 7,51 ppm e os seguintes (H5 e H4), em 7,21 ppm, ambos com constante $J = 8,4$ Hz.

Já o espectro de RMN ^{13}C e o subespectro de dept 135 (Figura 10) corroboram com a caracterização do composto obtido **107b**, que no seu espectro apresenta 6 sinais, sendo dois sinais atribuídos ao CH e a um grupo metilênico. Os sinais dos carbonos do anel aromático hidrogenados aparecem em 132,22 ppm e 129,54 ppm. O sinal do carbono metilênico CH_2 , comum as três moléculas (haleto, álcool e nitrila), apresenta-se mais blindado na nitrila **107b** com deslocamento químico em 23,12 ppm (CH_2); seguido de 32,34 ppm (haleto **93**) e 64,46 ppm (para o álcool **89**). O sinal mais importante para identificação da nitrila **107b** é verificado em 117,26 ppm, referente ao C da ligação tripla carbono-nitrogênio.

Avaliaram-se também os espectros na região do Infravermelho do álcool **89**, do haleto **93** e da nitrila **107b** (Figura 11 a 13). Do álcool para o haleto, percebe-se o desaparecimento da banda de OH (típica de álcoois) em 3220 cm^{-1} , e um aumento na intensidade da banda de estiramento C-H em 2360 cm^{-1} no espectro na região do Infravermelho para o haleto. As bandas do padrão de substituição permaneceram, e aumentaram levemente de intensidade com a inserção de mais um átomo de bromo (aumento na intensidade da banda de estiramento C-Br, por volta $712 - 660\text{ cm}^{-1}$). Surge uma nova banda, mesmo que fraca, correspondente ao estiramento C-N da ligação tripla (CN) em 2248 cm^{-1} .

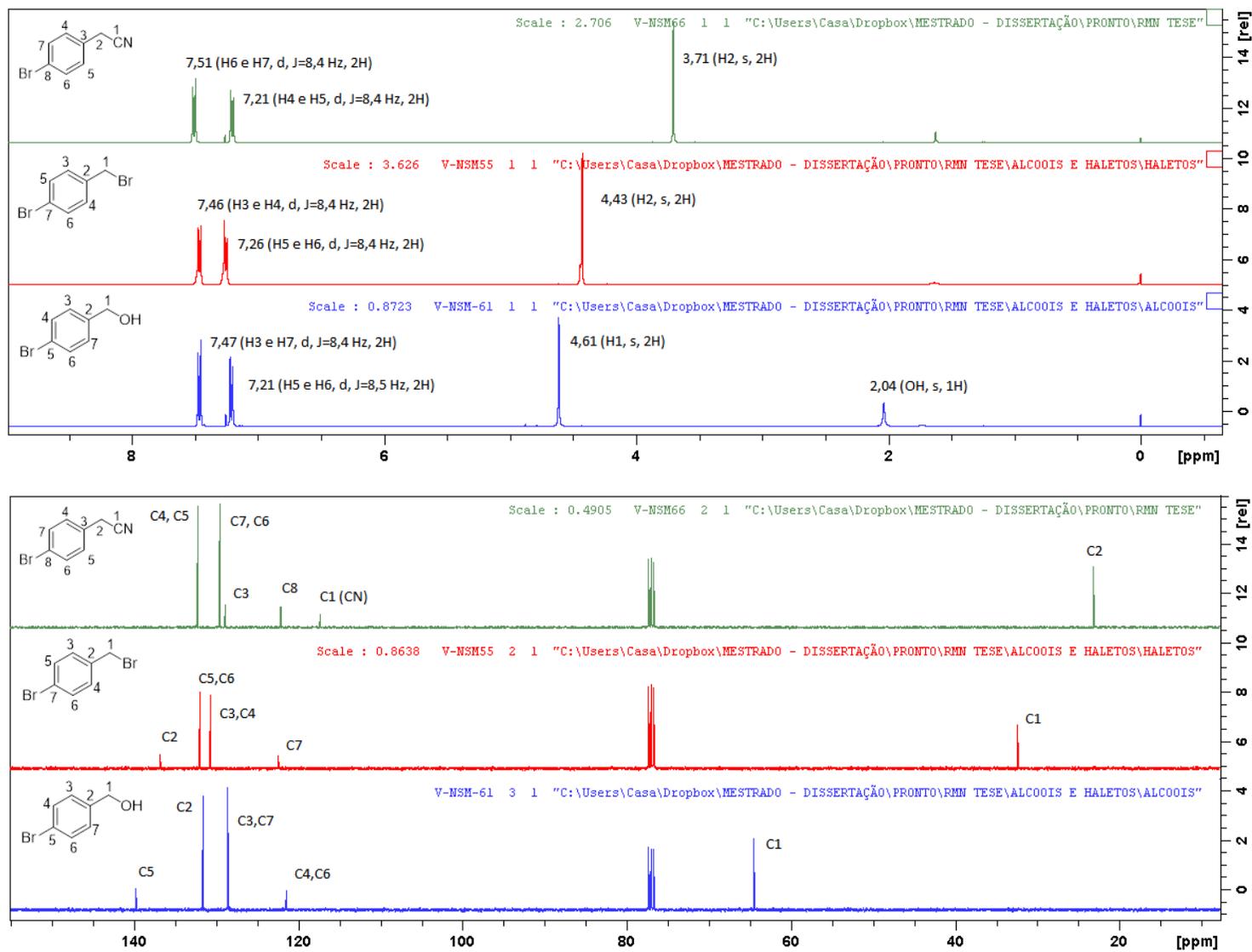


Figura 9: Comparação entre espectros de RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) e ¹³C (CDCl₃, 100MHz) para álcool 89, haletos 93 e nitrila 107b.

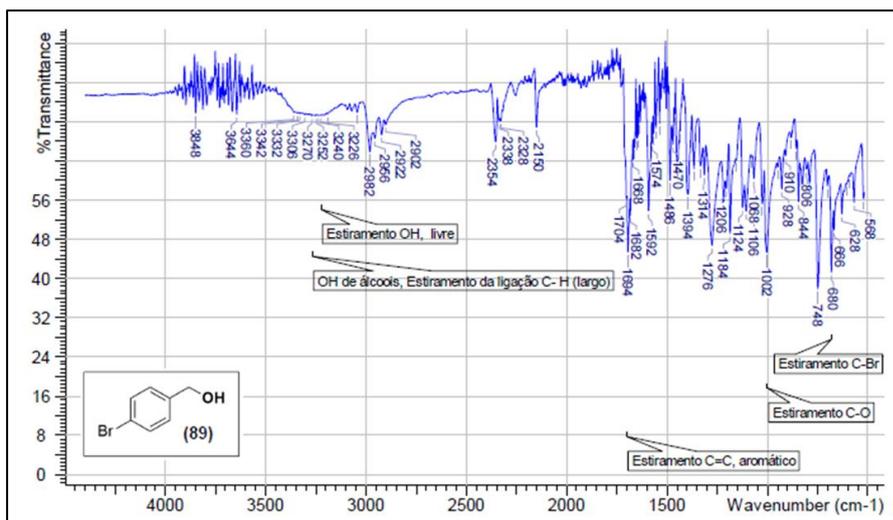


Figura 10: Espectro na região do Infravermelho para o composto (89).

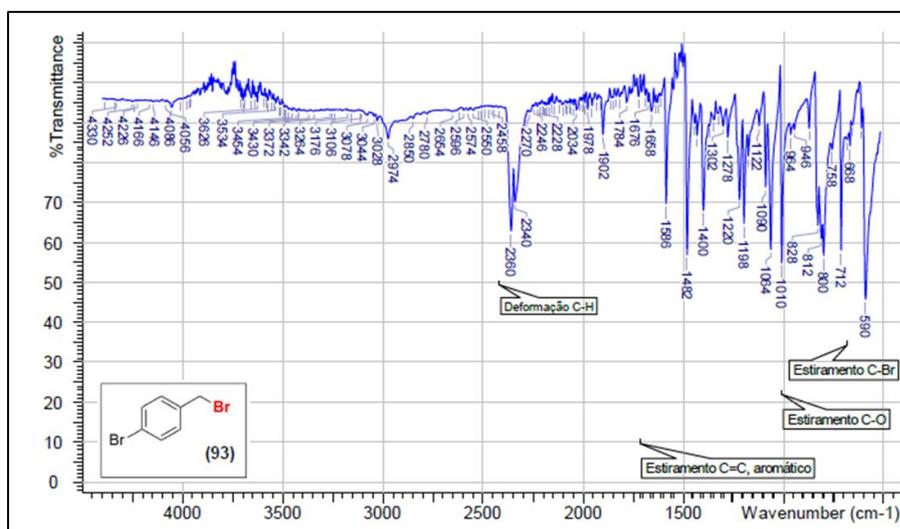


Figura 11: Espectro na região do Infravermelho para o composto (93).

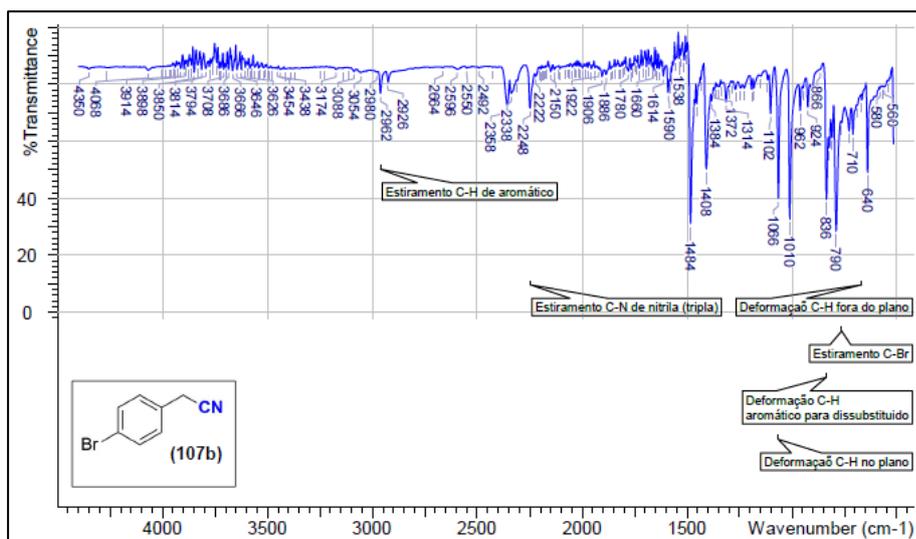


Figura 12: Espectro na região do Infravermelho para o composto (107b).

Adicionalmente, comparou-se também a influência do flúor na posição *orto* de uma das nitrilas sintetizada **107d**. Primeiramente, cabe destacar que moléculas com flúor são importantes sinteticamente, uma vez que compostos com esse halogênio costumam apresentar aumentada lipofilicidade (comparado a análogos não fluorados), além de existir poucas moléculas na natureza com esse halogênio (BRANCO, FREDERICO, SILVA, *et al.*, 2015).

Em relação ao espectro de RMN de moléculas com o átomo de flúor, é importante lembrar que, como o número quântico de spin (I) nuclear do átomo de ^{19}F é $1/2$, esse átomo acopla com H's e C's vizinhos. Inclusive, muitos especialistas de RMN garantem que as análises das constantes de acoplamentos $J_{\text{H-F}}$ e $J_{\text{C-F}}$ são importantes evidências na elucidação das estruturas dos organofluorados.

Sendo assim, para o espectro de RMN de ^1H de **107d** (Figura 14), observa-se que os sinais dos 4H aromáticos aparecem acoplados, e cada um dos 4 sinais corresponde a um hidrogênio. O sinal dos respectivos hidrogênios é identificado com base no J de acoplamento.

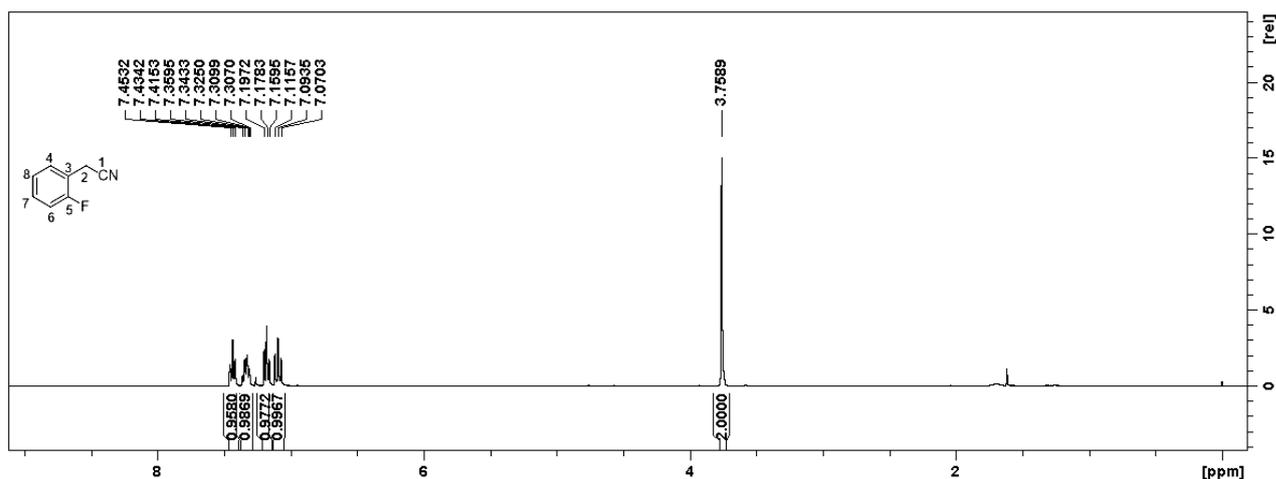


Figura 13: Espectro de RMN de ^1H para composto **107d**.

Para o espectro de RMN de ^{13}C do composto **107d** (Figura 16) o carbono C3 apresenta deslocamentos químicos em 117,44 e 117,29 ppm ($J_{\text{C-F}} = 15,4$ Hz), resultado do acoplamento com o átomo de flúor na molécula. O carbono C2 aparece também acoplado com os deslocamentos em 17,45 e 17,40 ppm ($J_{\text{C-F}} = 5,4$ Hz). O carbono C2 só aparece acoplado, visto que o acoplamento C-F e H-F só acontece quando os átomos estão próximos até 4 ligações. O deslocamento do C1 da ligação CN aparece com deslocamento 117,67 ppm. O deslocamento do C1 da ligação CN aparece com deslocamento 116,77 ppm. Note que, com o acoplamento C-F, os sinais dos carbonos mais próximos ao átomo de flúor são desdobrados

em dois sinais, e a constante J_{C-F} pode ser calculada pela diferença entre os deslocamentos vezes a frequência do aparelho (100 MHz).

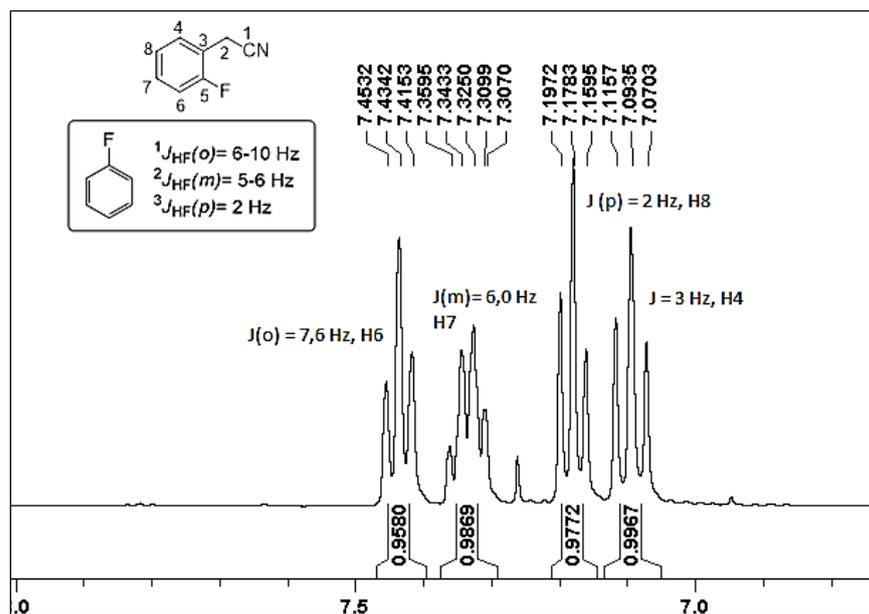


Figura 14: Região do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) para composto **107d**.

Se comparamos o espectro de carbono desse composto **107d**, com a nitrila **107c** (com o átomo de F em posição *para*), nota-se que em relação a C2, por exemplo, **107c** possui deslocamento de 22,79 ppm.

Teoricamente, era esperado que o deslocamento para o sinal do carbono C2 em **107d** fosse maior, já que pela proximidade do átomo de F este estaria mais desblindado (em relação ao sinal do C2 no composto em **107c**), já que o átomo de flúor é mais eletronegativo e retira densidade eletrônica dos núcleos vizinhos por efeito indutivo. Contudo, com o fato do carbono C2 estar próximo do átomo de F, não existe apenas influência do efeito indutivo, mas também há *efeitos de campo* (efeitos estéricos, ou forças de *Van der Waals*), derivados das repulsões eletrostáticas – que blindam, diminuindo o valor de δ . Isso também altera os deslocamentos para o hidrogênio.

Da mesma maneira, esperava-se, por exemplo, que o sinal para o H do C2 no composto *orto* **107d** tivesse deslocamento bem maior do que o apresentado (3,76 ppm); e na verdade, esse valor que é praticamente igual ao encontrado para H de C2 do composto *para* **107c** (3,72 ppm).

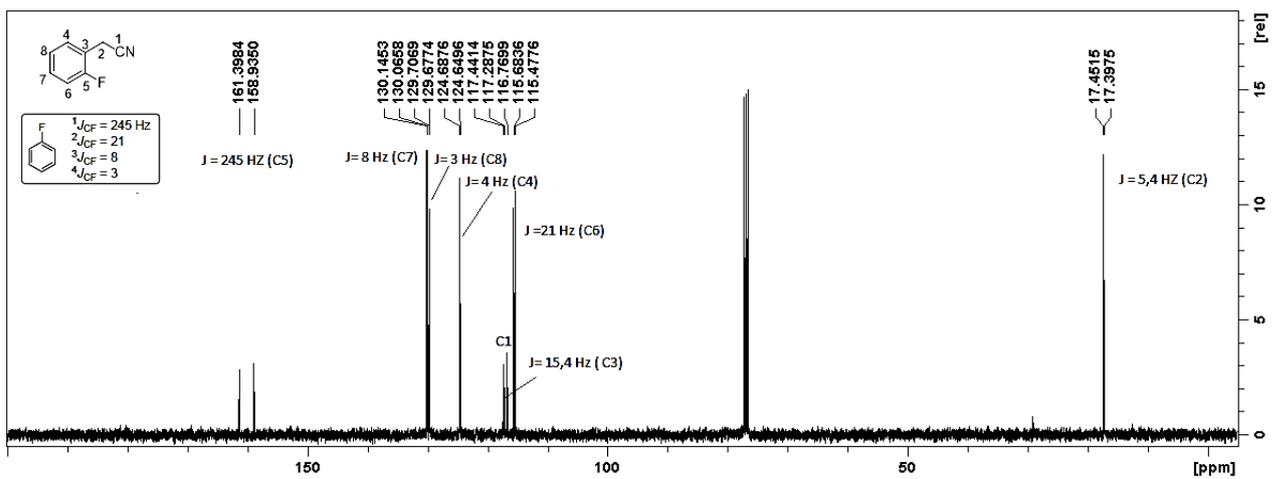


Figura 15: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) para composto 107d.

5. PARTE EXPERIMENTAL (METODOLOGIA)

5.1. Materiais

5.1.1. Reagentes Usados

Os reagentes listados abaixo, utilizados neste trabalho, possuem origem comercial e foram utilizados sem tratamento prévio, salvo indicação em contrário. A procedência dos reagentes e solventes pode ser visualizada na Tabela 9.

Tabela 8 – Marca dos reagentes utilizados

Marca	Reagentes
Sigma Aldrich Merck	Ácido p-toluenossulfônico, Bromobenzeno, Bromoanisol, 1-Bromobutano, 1-Bromohexano, Etil 2-aminobenzoato, Iodometano, Iodeto de Cu(I), Nitrato de sódio, Magnésio metálico, Selênio Elementar, Disulfeto de difenila, Trimetilborato, Solução de ácido tetrafluorobórico 47% em H ₂ O, Dodecano, Undecano, Sílica <i>Flash</i> , Sulfato de magnésio, Cloreto de Benzila, Benzoato de sódio, Piridina, 1-iodoheptano, Trietilamina, NaBF ₄ , Fenilacetaldéido, brometo de benzila, cloreto de benzila, 1,10-fenantrolina, aldeídos benzílicos, solventes verdes (DEC, DMC, Anisol).
Vetec	Acetato de sódio, Borohidreto de Sódio, Nitrato de Prata, Acetato de Etila, Etanol, Metanol, Acetonitrila, 1,4-dioxano, KOH em lentilhas
Química Moderna	Hidróxido de sódio, Acetato de Etila
Neon	Tetrahidrofurano, Diclorometano, Éter etílico
<i>Synth</i>	Acetona, Ácido Clorídrico 37%
Demais marcas (Dinâmica, Qhemis, Honeywell, Êxodo)	Iodo, Hexano, Cianeto de Potássio, Celite, Clorofórmio deuterado, DMSO, DMF

5.2. Purificação de solventes e reagentes

Segue, abaixo, os principais procedimentos utilizados para a purificação, secagem de solventes e reagentes utilizados ao longo desse trabalho (PERRIN, ARMAREGO, 1988).

- **Hexano e Acetato de etila (AcOEt) utilizados como solventes de rotina:** foram submetidos apenas à destilação fracionada, sem tratamento químico.

- **Diclorometano (DCM) e AcOEt anidro:** Em um balão monotubulado de fundo redondo de 500mL, adicionaram-se 300 mL de AcOEt e 3 g de P_2O_5 . O sistema foi refluxado por cerca de 3 h, e o solvente destilado.
- **Acetona:** A um balão de 250 mL, adicionaram-se 100 mL de acetona com 2,5g de CaH_2 . O sistema foi refluxado por cerca de 3h, o solvente destilado e armazenado sob peneira molecular de 3Å.
- **Acetonitrila (MeCN):** A um balão de 1000 mL, adicionaram-se 500 mL de acetona, juntamente com 1,0 g de CaH_2 . O solvente foi refluxado por cerca de 1h. O solvente foi destilado e armazenado sob peneira molecular de 3Å.
- **Metanol (MeOH), Etanol (EtOH) e n-Butanol:** Em um balão monotubulado de fundo redondo de 500mL, adicionaram-se 300 mL do álcool absoluto, 1,5 g de magnésio metálico e 0,5 g iodo ressublimado. O sistema foi refluxado até o consumo do Mg e o descolorimento do solvente (mudança da coloração marrom escuro para um branco). Em seguida, o solvente foi destilado e armazenado sob atmosfera inerte, em peneira molecular de 3Å.
- **Tetrahidrofurano (THF), 1,4-Dioxano e éter etílico:** A um frasco âmbar contendo 300 mL do éter (THF ou 1,4-dioxano), adicionou-se peneira molecular de 3Å ativada (20% m/v). O sistema foi deixado sob repouso por 48h. Em seguida, o solvente foi transferido para um balão monotubulado de fundo redondo de 500mL, e adicionaram-se cerca de 2g de sódio metálico e uma pequena quantidade de benzofenona. A solução foi submetida a refluxo até adquirir uma coloração azul escuro (indicativo), o que dura de cerca de 4-6 horas. Ao final, o solvente foi destilado na aparelhagem adaptada e armazenado sob atmosfera inerte, em peneira molecular de 3Å.
- **Dimetilformamida (DMF) e Dimetilsulfóxido (DMSO):** a um balão de 250 mL, adicionaram-se 2,5 g de CaH_2 e 100mL do solvente. O solvente é agitado por 48h, destilado à vácuo e armazenado em peneira molecular de 3Å.
- **Cianeto de Potássio (KCN):** o composto foi solubilizado em uma mistura de água/etanol (1:3) à 60°C, formando uma solução saturada. Em seguida, filtrou-se e resfriou-se até chegar à temperatura ambiente (T.A). Adicionou-se, o EtOH absoluto, com agitação, até cessar a cristalização. A solução foi novamente deixada, em repouso, até alcançar à T.A. (durante 2h) e depois os cristais foram removidos por filtração, lavados com EtOH absoluto e secos, primeiro a 70-80°C por 1h, depois a 100°C, por 2h, com vácuo.

- **Nitrato de Prata (AgNO_3):** o composto foi purificado por recristalização em água quente (992g/100mL à 100°C), e com adição lenta de pequena quantidade de EtOH destilado. Deixou-se o composto fora da presença de luz, até a precipitação dos cristais brancos. Os cristais foram secos à 120°C, por 2h, e colocados em um dessecador, sem a presença de luminosidade (WILLIAMS, LAWTON, 2010).

5.3. Instrumentação

A concentração dos extratos orgânicos foi realizada sob pressão reduzida, em um evaporador rotativo, e os extratos em solução aquosa foram secos com MgSO_4 , filtrados e depois concentrados.

A determinação das faixas de fusão foi realizada utilizando-se o aparelho digital de ponto de fusão da marca *Micro-Química* modelo MQAOF-301, sem correção de valores (Departamento de Química, ICEX, UFMG). Para pesagem dos materiais, usou-se a balança ANALYTICAL *Standard* da marca OHAUS.

Todos os espectros de RMN foram realizados em espectrômetros *Bruker Avance DPX 200* e *DRX 400*, utilizando clorofórmio deuterado (CDCl_3), da marca CIL, como solvente; e padrão para os espectros de ^{13}C (calibrados em 77,00 ppm), contendo tetrametilsilano como padrão para os espectros de ^1H (LAREMAR – Departamento de Química, ICEX, UFMG). Em uma das amostras foi necessário o uso de dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6), da marca *Across Organic*, sem adição de TMS. Os deslocamentos químicos (δ) estão descritos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em hertz (Hz). As áreas foram obtidas por integração eletrônica em software *TopSpin 3.6.1*, e as multiplicidades dos sinais representadas por: s (simpleto), d (duplete), dd (duplete duplo), q (quarteto), p (quinteto), m (multiplete) ou sl (simpleto largo) - espectros obtidos a 25°C, salvo indicação a contrário.

A análise de RMN de ^{77}Se foi realizada em um espectrômetro *Bruker Avance DPX DRX 400* utilizando $\text{Me}_2\text{Se-d}_6$ como padrão (Prof. Eder Lenardão - Universidade Federal de Pelotas, RS).

As amostras para análise de massas de alta resolução foram encaminhadas para o Instituto de Biotecnologia, na Universidade de Caxias do Sul (RS), onde serão realizadas pelo Prof. Thiago Barcellos da Silva, em um equipamento *Bruker MicroTOF-QII*, e ionizadas por APCI.

As análises de absorção no infravermelho foram realizadas na região de alta frequência (4000-600 cm^{-1}) em espectrofotômetro *Perkim Elmer*, sendo realizadas por refletância total atenuada (ATR) (Infraestrutura, Departamento de Química, ICEX, UFMG).

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) com placa comercial de sílica, e as purificações por coluna cromatográfica foram realizadas em sílica *flash*. A cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada em placa comercial de sílica gel 60 Merck F₂₅₄ CCD e.

Os cromatogramas foram obtidos em Cromatógrafo à gás *Shimadzu*, modelo *2010-Plus*, com coluna capilar *RTx® - 5MS* (30m x 0,25 mm) e detector de ionização de chama (FID). O método de análise utilizado foi injeção de 1,0 µL, split 1:30, fluxo de H₂ de 40,0 mL/min. A temperatura do injetor e detector de 320°C, e da coluna 35°C com rampa de aquecimento de 10°C/min, com temperatura inicial de 35°C em isoterma por 3 min, até a temperatura final de 310°C por 5min, totalizando 23,22 min de análise.

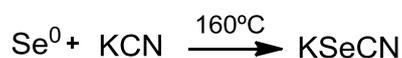
A análise de espectrometria de massas de baixa resolução foi obtida em um Cromatógrafo a gás Acoplado a Espectrometria de Massas, equipamento *Hewlett-Packard MSD 5890/Série II*, operando no modo impacto eletrônico a 70 eV. A temperatura do injetor de 200°C, do detector de 220°C, e da coluna 35°C, com split 1:100, e gás de arraste He. O programa de utilização consistiu de uma temperatura inicial de 90°C em isoterma por 2 min, com uma rampa de aquecimento de 10 °C/min, até a temperatura de 220 °C por 5 min.

5.4. Síntese dos materiais e metodologias desenvolvidas

Muitos dos procedimentos descritos nesse trabalho baseiam-se em metodologias da literatura, e alguns reagentes são comercializáveis. Contudo, em função do preço no mercado/impossibilidade de adquiri-los, estes foram sintetizados, com modificações das metodologias já descritas.

5.4.1. Síntese dos Catalisadores (A-H) e seus precursores

5.4.1.1. Preparação de Selenocianato de Potássio



Em um balão monotubulado de fundo redondo de 100 mL, adicionaram-se 30 mmol de cianeto de potássio (1,95g) e 33 mmol de Selênio elementar (2,60 g), sob atmosfera de argônio. O balão foi colocado em uma chapa de aquecimento elétrico à 160°C, com banho de silicone e agitação magnética. A reação foi realizada na capela (ion cianeto é altamente tóxico), por 2h, com os compostos tendo sido fundidos à esta temperatura, levando a um líquido acinzentado. Decorrido o tempo reacional, a reação foi resfriada lentamente à temperatura ambiente, e adicionou-se acetona anidra (22,5 mL). A mistura reacional foi homogeneizada

até que todo composto fosse desprendido do balão e em seguida, filtrou-se a solução num papel filtro (filtração simples para retirar o excesso de Se⁰). O sobrenadante (solução levemente amarela) foi mantido protegido da luz e, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, dando origem a um sólido branco recristalizado em éter etílico frio e filtrado à vácuo (4,22 g). O produto é fotossensível e foi armazenado no escuro (Rendimento: 97%)

Características do composto:

Aspecto físico: sólido branco

Fórmula molecular: KSeCN

Massa molar: 144,08 g/mol

Solubilidade: Acetona, H₂O, álcoois, DMF, MeCN, parcialmente solúvel em éteres

Ponto de fusão (faixa): 99,3 - 100,3°C (literatura: 100°C – *Aldrich*)

5.4.1.2. Preparação do 2-selenocianatobenzoato de etila (70) utilizando HCl 2M e NaBF₄⁸



Em um balão monotubulado de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se solução aquosa de ácido clorídrico 2 mol L⁻¹ (15 mL). O balão foi colocado em uma chapa elétrica, com agitação magnética e banho de gelo e sal (0-5 °C). Em seguida, adicionaram-se 10 mmol de 2-aminobenzoato de etila (1,48 mL) juntamente com 15 mmol de NaBF₄ (1,65 g).

Observou-se a formação de uma suspensão esbranquiçada. Ao mesmo tempo, preparou-se uma solução aquosa de 10,5 mmol de NaNO₂ (725 mg em 10 mL de água destilada) e resfriou-se a solução a 0-5 °C. A solução foi gotejada lentamente no balão reacional, por cerca de 1,5 h, ocorrendo a mudança de coloração para alaranjada. Nessa etapa é necessário cobrir o balão com papel alumínio. Mediu-se o pH da mistura reacional, e adicionou-se uma solução saturada de AcONa até pH 6. Por fim, adicionou-se lentamente, gota-a-gota, uma solução aquosa de 10 mmol SeKCN (1,44 g em 10 mL de água destilada). A reação foi deixada, à temperatura ambiente, por 12 h. Acompanhou-se a reação por CCD (Hexano /AcOEt 9/1).

⁸ Procedimento com modificações de ALBERTO, E. *et al.* "Imidazolium-containing diselenides for catalytic oxidations with hydrogen peroxide and sodium bromide in aqueous Solutions". **Tetrahedron Letters**, v. 68, n.51, p. 10476-10481, 2012.

Work-up: Adicionou-se água destilada (30 mL) ao balão, seguido de uma extração com DCM (3 x 15 mL), e uma posterior lavagem com água destilada. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida e ao final obteve-se 1,57 g de um sólido alaranjado claro (Rendimento: 67%).

R_f (Hexano/AcOEt 9/1) = 0,52 Recristalização em Hexano/DCM (5/1).

Características do composto:

Aspecto físico: sólido amarelado

Fórmula molecular: C₁₀H₉NO₂Se

Massa molar: 254,14 g/mol **Ponto de fusão (faixa):** 121,2 -122,2°C (literatura: 122-124°C)

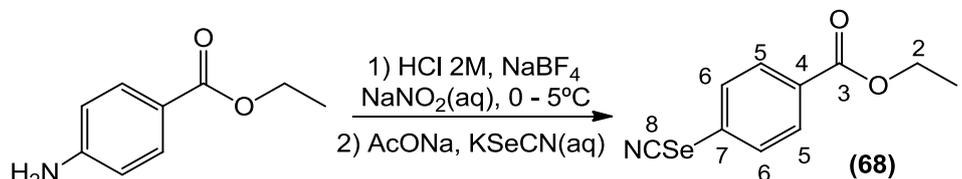
Solubilidade: Acetato de etila, DCM, éteres

IV ATR (cm⁻¹): 2954; 2352; 1682; 1310; 1002; 682.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 8,13 (d, J=7,8 Hz, 1H) (H9); 8,06 (d, J=8,1Hz, 1H) (H7); 7,62-7,58 (m,1H) (H8); 7,46-7,42(m,1H) (H6); 4,44 (q, J=7,2 Hz, 2H) (H2); 1,43 (t, J=7,2 Hz, 3H) (H1) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 167,31(C3); 134,53(C4); 131,31(C8); 131,12(C7); 130,00(C5); 127,52(C6); 126,43(C9); 105,82(C10); 62,65(C2); 14,15 (C1) ppm.

5.4.1.3. Preparação do 4-selenocianatobenzoato de etila (68)



O composto foi sintetizado através da mesma metodologia descrita no item 4.3.1.2. Após a extração, o produto foi purificado por recristalização com hexano/DCM (5/1) e obteve-se 60% de rendimento (3,02g). R_f(hexano/acetato 9/1): 0,49

Características do composto:

Aspecto físico: sólido amarelado (bege)

Massa molar: 254,1440 g/mol

Fórmula molecular: C₁₀H₉NO₂Se **PF (faixa):** 112,1-113,9°C (literatura: 112-114°C)ⁱ

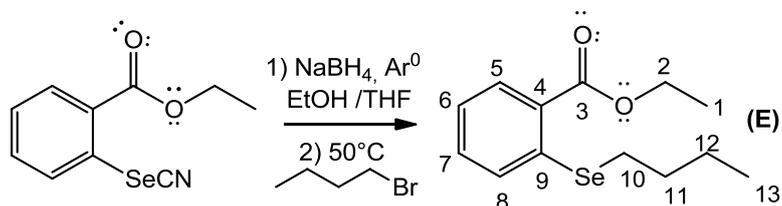
Solubilidade: Acetato de etila, DCM, éteres

IV ATR (cm⁻¹): 2956; 2150; 1592; 1276; 1330; 748; 680.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 8,06 (d, J=8,2 Hz, 2H) (H5); 7,67 (d, J=8,3Hz, 2H) (H6); 4,40 (q, J=7,2 Hz, 2H) (H2); 1,43 (t, J=7,0 Hz, 3H) (H1) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 165,33 (C3); 131,4 (C6); 131,15(C4); 131,13(C5); 127,81 (C7); 100,43(C8); 61,44(C2); 14,2 (C1) ppm.

5.4.1.4. Preparação do composto 2-(butilselenil) benzoato de etila (E)



Em um balão bitubulado de fundo redondo de 50 mL, adicionaram-se 3,0 mmol de 2-selenocianatobenzoato de etila (762,4 mg) e 4,0 equivalentes de NaBH₄ (456 mg). O balão foi colocado em uma chapa elétrica, com agitação magnética e banho de óleo (a 50 °C). O sistema foi fechado, sob atmosfera de argônio, com um condensador e um septo conectados. Em seguida, adicionou-se THF seco e tratado (15 mL) seguido de EtOH tratado (1 mL). A mistura reacional foi agitada por 2,5 h minutos, e observou-se o clareamento da cor amarelo característica. Após esse período de tempo, adicionou-se, lentamente, a solução do haleto: 1,2 equivalentes de 1-bromobutano (389 µL) em THF (5 mL). A reação foi deixada a 50 °C por 18 horas e acompanhou-se via CCD.

Work-up: Deixou-se a mistura reacional voltar à temperatura ambiente e adicionou-se água destilada (20 mL), seguido de HCl 1 mol L⁻¹ (10 mL) e posterior lavagem com água destilada. Logo após, extraiu-se o composto com AcOEt (3 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida.

Obteve-se 714 mg do 2-(butilselenil)benzoato de etila (Rendimento: 83%).

Rf (Hexano/AcOEt 9/1) = 0,80.

Coluna de sílica Hexano/AcOEt 95/5.

Características do composto:

Aspecto físico: Líquido amarelado (óleo)

Fórmula molecular: C₁₃H₁₈O₂Se **Massa molar:** 285,2408 g/mol

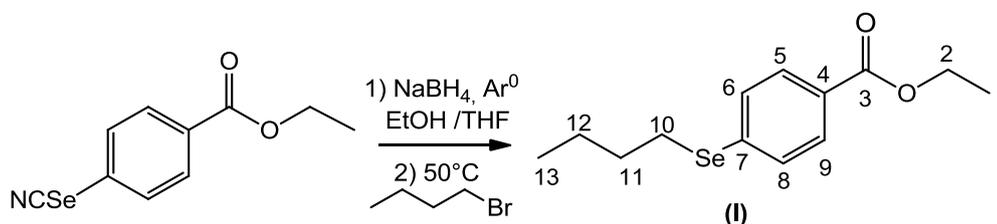
Solubilidade: Acetato de etila, DCM, éteres, parcialmente solúvel em álcoois

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 8,02 (d, J=7,8 Hz, 1H) (H5); 7,43-7,36 (m, 2H) (H7, H8); 7,21-7,16 (m, 1H) (H6); 4,39 (q, J=7,2Hz, 2H) (H2); 2,87 (t, J=7,5 Hz, 2H) (H12); 1,76 (p, J=7,6 Hz, 2H) (H10); 1,55-1,46 (m, 2H) (H11); 1,40 (t, J=7,1 Hz, 3H) (H1); 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3H) (H13).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 166,76 (C3); 138,09 (C9); 132,26 (C8); 131,46 (C7), 128,81 (C4); 127,82 (C6); 124,23 (C5); 61,10 (C2); 30,71 (C10); 24,88 (C11); 23,30 (C12); 14,28 (C1); 13,59 (C13).

5.4.1.5. Preparação do composto 4-(butilselenil) benzoato de etila (I)

O composto foi sintetizado através da mesma metodologia descrita no item 4.3.1.4. Após extração, o produto foi purificado por coluna cromatográfica hexano/AcOEt 95/5, com RF (hexano/acetato 9/1): 0,78. Obteve-se 75% (1,94g) de rendimento, a partir de 9,0 mmol de material de partida.



Características do composto (inédito):

Aspecto físico: Líquido amarelado (óleo)

Fórmula molecular: C₁₃H₁₈O₂Se

Massa molar: 285,2408 g/mol

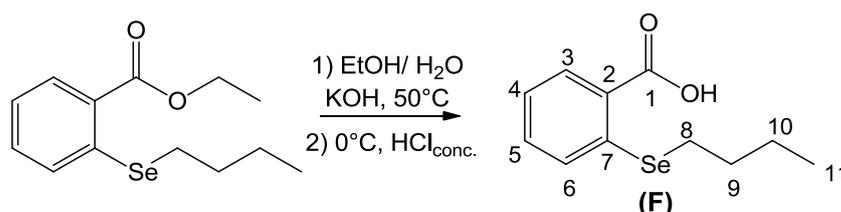
Solubilidade: Acetato de etila, DCM, éteres, parcialmente solúvel em álcoois

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,89(d, J=8,4Hz, 2H) (H5 e H9); 7,46(d, J=8,3Hz, 2H) (H6 e H8); 4,36 (q, J=7,1 Hz, 2H) (H2); 2,98 (t, J=7,4 Hz, 2H) (H10); 1,76-1,68 (m, 2H) (H11); 1,47-1,68 (m, 5H) (H1, H12); 0,92 (t, J= 7,3 Hz, 3H) (H13).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 166,35 (C3); 138,34 (C7); 130,24 (C8,C6); 129,81 (C4), 128,09 (C5,C9); 60,85 (C2); 31,91 (C10); 26,76 (C11); 22,93 (C12); 14,27(C1); 13,48 (C13).

Massas: em análise

4.4.1.6. Preparação do composto ácido 2-(butilselenil) benzóico (F)



Em um balão monotubulado de fundo redondo de 100 mL, adicionaram-se 2,5mmol de 2-(butilselenil) benzoato de etila (714 mg), água destilada (9 mL) e EtOH (4,5 mL) O balão foi colocado em uma chapa de elétrica, com agitação magnética e banho de óleo (a 50°C) e conectado a um condensador para refluxo. Por fim, adicionou-se 2 equivalentes de KOH em lentilhas (280,5 mg). A reação foi deixada a 50°C por 18 h e acompanhou-se via CCD. Após esse período, a reação foi resfriada à 0°C e acidificada com solução com HCl concentrado até pH = 1, e deixou-se sob agitação por 1 h nessa temperatura.

Work-up: O precipitado branco formado é filtrado sob vácuo e transferido para um balão, utilizado para recristalização com éter etílico à frio. Obteve-se 462,2 mg do produto (Rendimento: 72%). Rf (hexano/acetato 97/3): 0,19

Características do composto (inérito):

Aspecto físico: Sólido branco cristalino

Fórmula molecular: C₁₁H₁₄O₂Se

Massa molar: 257,1877 g/mol

Ponto de fusão (faixa): 99,8 -100,5°C.

Solubilidade: parcialmente solúvel em água e álcoois. Solúvel em éter.

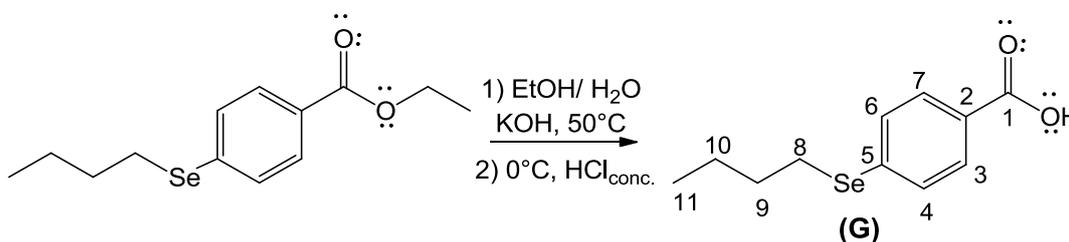
IV ATR (cm⁻¹): 2952; 2356; 1660; 1410; 1252; 1034; 730; 684.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 10,32 (sl, 1H) (OH); 8,16 (d, J=7,7 Hz, 1H) (H3); 7,45 (d, J=7,7 Hz, 1H) (H6 e H4); 7,26-7,21(m, 1H) (H5); 2,89 (t, J=7,5 Hz, 2H) (H8); 1,81-1,74 (m, 2H) (H9); 1,56-1,47 (m, 2H) (H10); 0,97 (t, J=7,3 Hz, 3H) (H11).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 172,18 (C1);139,50 (C2); 133,22 (C3); 132,74 (C4); 127,79 (C6); 127,26 (C5); 124,37 (C7); 30,65 (C9); 24,95 (C8); 23,30 (C10); 13,63(C11).

Massas: em análise

4.4.1.7. Preparação do composto ácido 4-(butilselenil) benzóico (G)



O composto foi sintetizado através da mesma metodologia descrita no item 1.3.1.5. Após acidificado, o produto foi filtrado e recristalizado em éter etílico. Obteve-se 72% (1,26g) de rendimento. Maiores detalhes sobre mecanismo e as etapas de síntese estão descritas no Anexo A. Rf (hexano/acetato 97/3): 0,20

Características do composto (inérito):

Aspecto físico: Sólido branco

Fórmula molecular: C₁₁H₁₄O₂Se

Massa molar: 257,1877 g/mol

Ponto de fusão (faixa): 99,7 -100,9°C

Solubilidade: parcialmente solúvel em álcoois. Solúvel em éter.

IV ATR (cm⁻¹): 2922; 1682; 1582; 1450; 1218; 928; 752; 684.

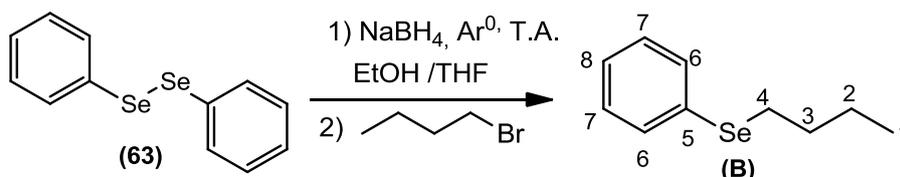
RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 10,53 (sl, 1H) (OH); 7,96 (d, J= 8,3 Hz, 2H) (H3 e H7); 7,49 (d, J=8,3 Hz, 2H) (H6 e H4); 3,01 (t, J=7,5 Hz, 2H) (H8); 1,78-1,71 (m, 2H) (H9); 1,51-1,41 (m, 2H) (H10); 0,94 (t, J=7,3 Hz, 3H) (H11).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 140,3 (C1); 130,5 (C3,C7); 130,0 (C4,C6); 126,7 (C2,C5); 31,9 (C8); 26,7 (C9); 23,0 (C10); 13,50(C11).

Dados de Massas: em análise

5.4.1.8. Preparação de Seleneto de fenila butilado (B)⁹

Em um balão de duas vias de fundo redondo de 25 mL, sob atmosfera inerte, adicionou-se 1,0 mmol de disseleneto de difenila (312,0 mg). Em seguida, adicionou-se 3,5 equivalentes de NaBH₄ (133,0 mg) e THF tratado (5,0 mL). O sistema foi homogeneizado em uma chapa elétrica magnética e, em seguida, através de uma das vias (contendo um septo), gotejou-se EtOH tratado (2,50 mL). Deixou-se agitando por 20 minutos. Por fim, acrescentou-se, lentamente, 2,1 equivalentes de 1-bromobutano (227 μL) solubilizado em THF (1,0 mL). A reação foi deixada por 6 h sob agitação à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio.



Work-up: Adicionou-se água destilada (20 mL) ao balão, e extraiu-se com DCM (3 x 15 mL), seguido de solução saturada de NaCl (1 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida e ao final obteve-se 0,31 g do composto (Rendimento: 81%). Coluna Hexano puro. R_f= 0,60 (hexano)

OBs.: A síntese do disseleneto de difenila utilizado pode ser encontrada no Anexo A.

Características do composto:

Aspecto físico: líquido claro amarelado de odor forte **Massa molar:** 213,18 g/mol

Fórmula molecular: C₁₂H₁₄Se **CG (método ciclohexeno):** 8,026 min

Solubilidade: Acetato de etila, Diclorometano, éteres, Hexano

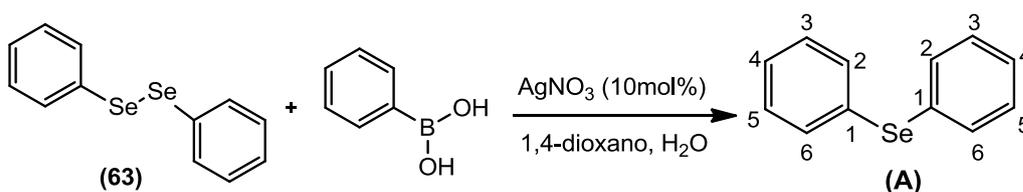
RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) δ=7,53-7,46 (m, 2H) (H6); 7,30-7,22 (m, 3H) (H7, H8); 2,91 (t, J=7,3 Hz, 2H) (H4); 1,76-1,61(m, 2H) (H3); 1,51-1,33(m, 2H) (H2); 0,90 (t, J= 7,3 HZ, 3H) (H1).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50MHz) δ= 132,27 (C6); 130,63 (C5); 128,91 (C7); 126,51 (C8); 32,17 (C4); 27,54 (C3); 22,90 (C2); 13,52(C1).

⁹ Modificado de: PANDEY, G. *et al.* "α-Alkylation of tertiary amines by C(sp³)-C(sp³) cross-coupling under redox neutral photocatalysis". **Tetrahedron Letters**, v.57, n.40, p. 4480-4483, 2016.

5.4.1.9. Preparação do seleneto de difenila (A)¹⁰

Em um balão de duas vias de fundo redondo de 50 mL, sob atmosfera inerte, adicionaram-se 1,0mmol do ácido fenil borônico (126 mg), seguido de 0,5mmol de disseleneto de difenila (126 mg). Em seguida, adicionou-se a mistura de solventes (1,7 mL de 1,4-dioxano tratado e 100 uL de água destilada). O sistema foi deixado sob agitação em um chapa elétrica magnética por alguns minutos, e por fim, adicionou-se 10 mol% de AgNO₃ (16,9 mg), em relação ao ácido borônico. A reação é feita sob ar atmosférico, e permanece por 6 h agitando e foi acompanhada via CCD.



Work-up: Adicionou-se água destilada (7,0 mL), extraiu-se com AcOEt (3 x 15mL) e lavou-se novamente com água destilada. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida e ao final obteve-se 163,4 mg do composto.

Coluna de Sílica: Hexano/AcOEt (95/5). (Rendimento: 68%). R_f= 0,64 (hexano)

OBs.: As metodologias de síntese do disseleneto de difenila e do ácido fenilborônico utilizados podem ser encontradas no Anexo A.

Características do composto:

Aspecto físico: líquido alaranjado/avermelhado **Fórmula molecular:** C₁₀H₁₄Se

Massa molar: 233,1782 g/mol **CG (método ciclohexeno):** 9,436 min

Solubilidade: Acetato de etila, Diclorometano, éteres

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ=7,47-7,45 (m, 4H) (H2); 7,26-7,25 (m, 6H) (H4, H1, H3).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 132,94 (C2); 131,11 (C1); 129,29 (C4); 127,28 (C3)

5.4.1.10. Preparação do seleneto de dihexila (C)¹¹

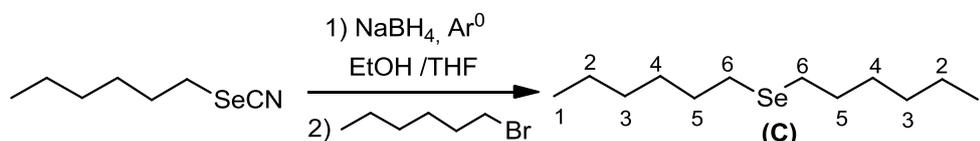


¹⁰ Procedimento modificado de ALVES, D. *et al.* "Silver-Catalyzed synthesis of diaryl selenides by reaction of diaryl diselenides with aryl boronic acids". **J. Org. Chem.**, v.81, p.11472-11476, 2016.

¹¹ Baseado em KRIEF, A. *et al.* Reaction of organic selenocyanates with hydroxides: the one-pot synthesis of dialkyl diselenides from alkyl bromides. **Angew. Chem. Int. Ed.**, n.39, v.9, p. 1669-1672, 2000.

Em um balão de duas vias de fundo redondo de 25 mL, sob atmosfera inerte, adicionaram-se 5,0mmol de KSeCN (720,4 mg) juntamente com DMF (3,0 mL) e deixou-se agitando, sob atmosfera de argônio. Nas vias, colocou-se um condensador e um septo. Em seguida, adicionou-se 1,2 equivalentes de 1-bromohexano (859 μ L) em DMF (6,0 mL), gota-a-gota. O sistema foi homogeneizado em uma chapa elétrica magnética, a 75°C, com banho de óleo. A solução incolor foi deixada agitando *overnight* (cerca de 12 horas), sob argônio.

Work-up: Para auxiliar na retirada de DMF, lavou-se água destilada (1x 10 mL), seguido de éter etílico (3x10 mL), seguido novamente com água destilada e solução saturada de NaCl (1 x 10mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O composto foi utilizado sem purificação para a próxima reação. Rf= 0,59 (hexano/AcOEt 9/1)



Em um balão de duas vias de fundo redondo de 25 mL, sob atmosfera inerte, adicionaram-se o seleneto formado (5,0 mmol). O sistema foi homogeneizado em uma chapa elétrica magnética, com uma das vias contendo um septo e a outra conectada ao argônio. Em seguida, adicionou-se 3,5 equivalentes de NaBH₄ (760,0mg) e THF tratado (5,0 mL). Gotejou-se EtOH tratado (1,0 mL), com mudança de coloração da mistura para esbranquiçado. Deixou-se agitando por 40 min. Por fim, acrescentou-se, lentamente, 1,2 equivalentes de 1-bromohexano (859 μ L) solubilizado em THF tratado (5,0 mL). A reação foi deixada agitando, à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, *overnight* (total de 18 h).

Work-up: Adicionou-se água destilada (30 mL) ao balão, e extraiu-se com DCM (3 x 15 mL), seguido de (1 x 30 mL) de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida e ao final obteve-se 540,7 mg do composto. (Rendimento: 43%). Coluna Hexano puro. Rf= 0,79 (hexano/AcOEt 9/1)

Características do composto:

Aspecto físico: líquido incolor de odor forte

Fórmula molecular: C₁₂H₂₆Se

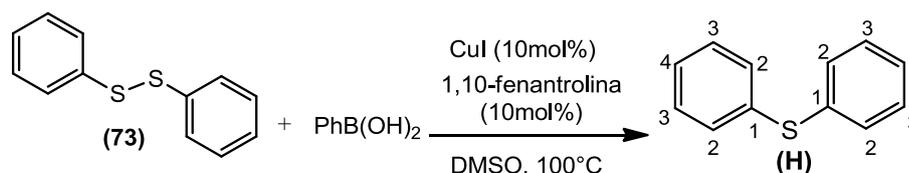
Massa molar: 249,2948 g/mol **Solubilidade:** Acetato de etila, Diclorometano, éteres

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ =2,55 (t, J=7,5 Hz, 4H) (H6); 1,70-1,62 (m, 4H) (H2); 1,42-1,29 (m, 12H) (H3, H4, H5); 0,90 (t, J=6,8 Hz, 6H) (H1);

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ = 31,34 (C4); 30,62 (C3); 29,63 (C6); 23,92 (C5); 22,52(C2); 13,98 (C1).

5.4.1.11. Preparação do sulfeto de difenila (H)¹²

Em um balão monotubulado de fundo redondo de 50 mL, adicionaram-se 1,0 mmol de disulfeto de difenila (218,0 mg), seguido de 2,25 equivalentes do ácido fenil borônico (274,0 mg). Adicionaram-se também 5mol% de CuI (9,7mg) e 1,10-fenantrolina (9,91mg), juntamente com a mistura de solventes (5,0 mL de DMSO tratado + 2,5mL de água destilada). O sistema foi deixado agitando, em um chapa elétrica magnética, à 100°C, sob atmosfera de O₂. A reação foi acompanhada via CCD durante 12 h.



Work-up: A mistura foi filtrada em uma coluna de sílica, e lavada com éter etílico (30 mL). Para retirar o DMSO, fez-se uma lavagem com água destilada (2x15,0 mL), e extraiu-se com hexano (3 x 15mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida e ao final obteve-se 240,8 mg do composto. (Rendimento: 65%). R_f = 0,73 (hexano)

Características do composto:

Aspecto físico: líquido incolor

Fórmula molecular: C₁₂H₁₀S

Massa molar: 186,2728 g/mol

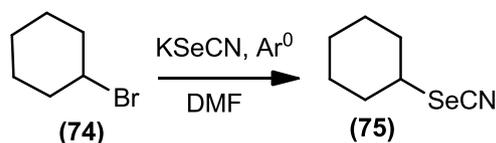
CG (ciclohexeno): 9,162 min

Solubilidade: Acetato de etila, Diclorometano, éteres, hexano.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,34-7,32 (m, 3H) (H2); 7,29-7,26 (m, 4H) (H3); 7,23-7,20 (m, 2H) (H4).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 135,76 (C1); 130,99 (C2); 129,14 (C3); 126,99 (C4).

5.4.1.12. Preparação do seleneto de diciclohexila (D)¹³

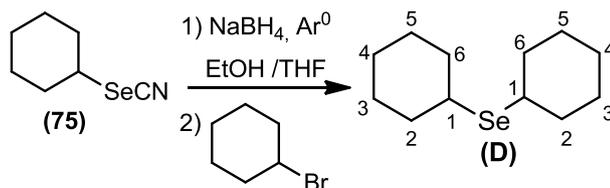


Em um balão de duas vias de fundo redondo de 25 mL, sob atmosfera inerte, adicionaram-se 6,0 mmol de KSeCN (720,4 mg) juntamente com DMF (3,0 mL) e deixou-se agitando, sob atmosfera de argônio. Nas vias, colocou-se um condensador e um septo. Em

¹² Síntese baseada em TANG, R. *et al.* "Copper-Catalyzed Selective S-Arylation of 1,2-Bis(o-amino-1H-pyrazolyl) Disulfides with Arylboronic Acids". **Synthesis**, v.6, p.0921-0928, 2009.

¹³ Baseado KRIEF, A. *et al.* Reaction of organic selenocyanates with hydroxides: the one-pot synthesis of dialkyl diselenides from alkyl bromides. **Angew. Chem. Int. Ed.**, n.39, v.9, p. 1669-1672, 2000.

seguida, adicionou-se 1,2 equivalentes de brometo de ciclohexila (905 μ L) em DMF (6,0 mL), gota-a-gota. O sistema foi homogeneizado em uma chapa elétrica magnética, a 75 °C, com banho de óleo. A solução incolor foi deixada agitando *overnight* (cerca de 12 h), sob argônio. *Work-up*: Para auxiliar na retirada de DMF, lavou-se água destilada (1x 10 mL), seguido de éter etílico (3x10 mL), seguido novamente com água destilada e solução saturada de NaCl (1 x 10mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O composto foi utilizado sem purificação para a próxima reação.



Em um balão de duas vias de fundo redondo de 25 mL, sob atmosfera inerte, adicionou-se o seleneto formado (6,0 mmol). O sistema foi homogeneizado em uma chapa elétrica magnética, com uma das vias contendo um septo e a outra conectada ao argônio. Em seguida, adicionou-se 3,5 equivalentes de NaBH₄ (798,0mg) e THF tratado (5,0 mL). Gotejou-se EtOH tratado (2,0 mL), com mudança de coloração da mistura para incolor. Deixou-se agitando por 40 m. Por fim, acrescentou-se, lentamente, 1,2 equivalentes de brometo de ciclohexila (950 μ L) solubilizado em THF tratado (5,0 mL). A reação foi deixada agitando, à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, *overnight* (total de 20 h).

Work-up: Adicionou-se água destilada (30 mL) ao balão, e extraiu-se com éter etílico (3 x 15 mL), seguido de (1 x 30 mL) de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida e ao final obteve-se 159,0 mg do composto. (Rendimento: 50%). Coluna em hexano. R_f (hexano/acetato 9/1): 0,60

Características do composto:

Aspecto físico: Líquido amarelado de odor forte **Fórmula molecular:** C₁₂H₂₂Se

Massa molar: 245,2621 g/mol **CG (ciclohexeno adaptado):** 14,318 min

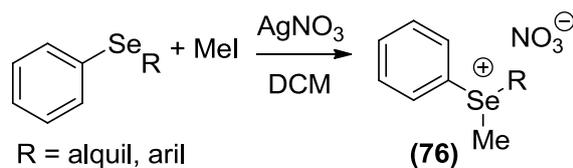
Solubilidade: Acetato de etila, Diclorometano, éteres, hexano.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ = 3,07-2,99 (m, 2H, H1); 2,17-2,06 (m, 4H, H2 e H6); 1,86-1,74 (m, 2H, CH2), 1,62-1,60 (m, 2H); 1,51-1,42 (m, 4H); 1,42-1,24 (m, 8H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ = 43,4 (C1); 37,5 (C2); 34,6 (C6); 26,9(C3); 25,6(C5); 25,0 (C4).

5.5. Tentativas de síntese de sais de selenônio com ânion NO₃⁻

- **Preparação do Líquido iônico metilado (R = fenil) (76)**



Em um balão de 2 vias de fundo redondo de 25mL, adicionou-se 0,5 mmol do seleneto correspondente (R= fenil - 117 mg) juntamente com DCM (500 μ L). A reação foi feita sob atmosfera inerte, no escuro (nitrato de prata é sensível à luz), sob agitação magnética em uma chapa elétrica. Em seguida, adicionou-se 2,54 equivalentes de iodometano (80 μ L), seguido de 1,0 equivalente de AgNO_3 (85 mg). A reação foi deixada agitando; observou-se o aparecimento de um sólido amarelado, correspondente ao AgI, precipitado. A reação foi acompanhada via CCD por 5 h.

Work-up: Diluiu-se com 10 mL de DCM, e filtrou-se em Celite, com sucessivas lavagens de solvente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e ao final obteve-se 40,5 mg de um sólido (Rendimento: 35%). Produto insolúvel em CDCl_3 . O ponto de fusão não foi feito para o composto. (Rendimento: 35%)

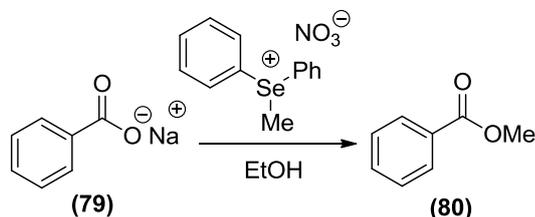
Características do composto:

Aspecto físico: sólido amarelo claro

Massa molar: 233,10 g/mol

• **Procedimento para alquilação do benzoato de sódio (79)**

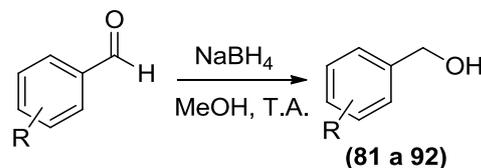
Em um balão de fundo redondo de 10 mL, adicionou-se 0,75 mmol de benzoato de sódio (108 mg), juntamente com 5 mL do solvente. Após solubilizado todo o sal, adiciona-se 0,5 mmol do Líquido iônico de selênio (67 mg). Após 5 min de agitação, adicionou-se 0,25 mmol de padrão interno (53 μ L). A mistura foi então agitada à temperatura ambiente durante 24 horas (o progresso da reação foi seguido por cromatografia gasosa ou por CCD).



No final da reação, esta foi diluída com água destilada (3 mL) e o produto foi extraído com uma solução de hexano/ AcOEt 9/1 (2 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Não foi observada formação do composto.

5.5.1. Preparação de Álcoois e haletos benzílicos

5.5.1.8. Procedimento geral para redução de aldeído para álcool benzílico ¹⁴



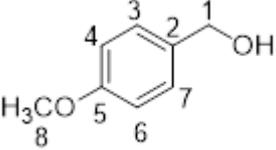
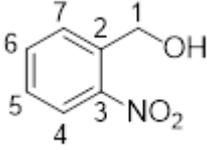
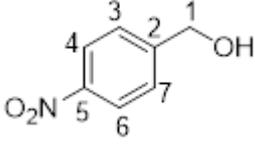
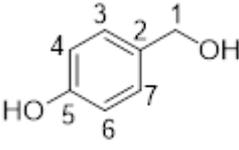
Em um balão monotubulado de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se o aldeído benzílico correspondente (10,0 mmol). Em seguida, adicionou-se MeOH (20,0 mL). O sistema foi deixado homogeneizando em uma chapa elétrica magnética e, em seguida, após o aldeído solubilizar, adiciona-se 2,0 equivalentes de NaBH₄ (760,0 mg), em porções, cuidando para que não haja muito borbulhamento, conectando-se ao sistema um condensador em aberto. A reação foi deixada, por 3h, agitando à temperatura ambiente (28°C).

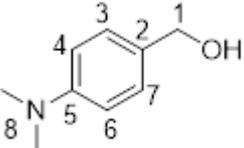
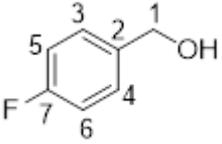
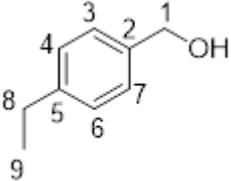
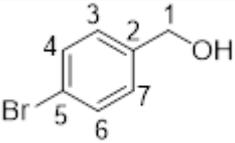
Work-up: Adicionou-se Acetato de etila (10 mL), seguido de (1x30 mL) de solução saturada de NH₄Cl. Em seguida, extraiu-se com AcOEt (2 x 15 mL), seguido de (1 x 30 mL) de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. (Rendimentos entre 40 a 90%).

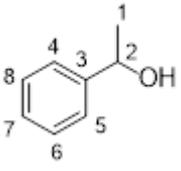
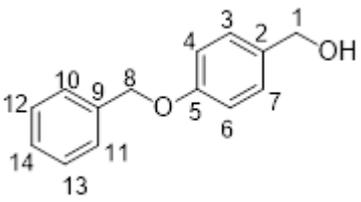
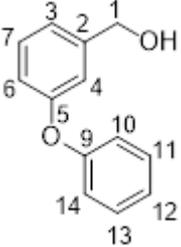
Segue os dados de rendimentos, assim como as características dos álcoois benzílicos sintetizados (**81 a 92**) nesse trabalho:

Produto sintetizado	Rendimento e caracterizações
<p>Composto 81</p> <p>Fórmula molecular: C₈H₁₀O₃ Massa molar: 154,16 g/mol Aspecto físico: Sólido branco cristalino</p>	<p>Rendimento: 86% (1,32g) R_f (Hexano/acetato 1/1): 0,4 Recristaliza em MeOH/Hexano Ponto de fusão (faixa): 113,8-114,5°C (literatura: 112-114°C) IV ATR (cm⁻¹): 3436; 3150; 2358; 1602; 994; 718. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ=6,92-6,83 (m, 3H) (H7, H4, H3); 5,67 (sl, 1H) (OH2); 4,60 (s, 2H) (H1); 3,90 (s, 3H) (H8); 1,68 (sl, 1H) (OH1) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 146,62 (C6); 145,21 (C5); 132,89(C3); 120,19 (C2); 114,23 (C4); 109,91(C7); 65,42(C1); 55,88 (C8) ppm.</p>
	<p>Rendimento: 92% (1,27g) R_f (Hexano/acetato 1/1) = 0,52 Coluna hexano/acetato 95/5</p>

¹⁴ Baseado em ABID, M. *et al.* "Tripodal o-N-O Bis-Phenolato amine Titanium (IV) complexes show high *in vitro* anti cancer activity". **European J. Inorg. Chemistry**, v.19, n.22, p.2774-2780, 2019.

 <p>Composto 82 Fórmula molecular: C₈H₁₀O₂ Massa molar: 138,16 g/mol Aspecto físico: Óleo incolor</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,24(d, J=8,7Hz, 2H) (H7, H3); 6,86 (d, J=8,6Hz,2H)(H6, H4); 4,55(s, 2H)(H1); 3,78 (s, 3H)(H8); 2,29 (sl, 1H)(OH1) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 159,03 (C5); 133,08 (C2); 128,53 (C7,C3); 113,83(C4,C6); 64,74 (C1); 55,18 (C8) ppm.</p>
 <p>Composto 83 Fórmula molecular: C₇H₇NO₃ Massa molar: 153,14 g/mol Aspecto físico: Sólido amarelo claro</p>	<p>Rendimento: 82% (1,25g) Rf (Hexano/acetato 1/1): 0,66 Recristaliza em MeOH/Hexano Ponto de fusão (faixa): 68,5-70,3°C (literatura: 70-72°C) IV ATR (cm⁻¹): 3238; 2356; 1514; 1332; 1034; 790; 722.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 8,07 (d, J=8,2Hz, 1H) (H4); 7,74 (d, J=7,6Hz, 1H) (H6); 7,75-7,64 (m, 1H) (H5, H7); 4,96 (s, 2H) (H1); 2,90 (sl, 1H)(OH1) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 147,46 (C3); 136,78 (C2); 134,04 (C6); 126,69 (C5); 128,36 (C7); 124,88 (C8); 62,30 (C1) ppm.</p>
 <p>Composto 84 Fórmula molecular: C₇H₇NO₃ Massa molar: 153,14 g/mol Aspecto físico: Sólido amarelo claro</p>	<p>Rendimento: 74% (1,14g) Rf (Hexano/acetato 1/1): 0,61 Recristaliza em MeOH/Hexano Ponto de fusão (faixa): 93-96,5°C (literatura: 94-96°C) IV ATR (cm⁻¹): 3498; 2356; 1598; 1504; 1330; 1054; 732.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 8,18(d, J=8,7Hz, 2H) (H4, H6); 7,52 (d, J=8,7Hz, 2H) (H3, H7); 4,82 (s, 2H) (H1); 2,54 (sl, 1H) (OH1) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 148,25 (C2); 147,14 (C5); 126,93 (C7, C3); 123,62 (C4,C6); 63,85(C1) ppm.</p>
 <p>Composto 85 Fórmula molecular: C₇H₈O₂ Massa molar: 124,14 g/mol Aspecto físico: Sólido branco</p>	<p>Rendimento: 59% (731,3 mg) Rf (Hexano/acetato 1/1): 0,63 Recristaliza em MeOH/Hexano Ponto de fusão (faixa): 120,4-122,3°C (literatura: 120-122°C) RMN ¹H (DMSO d₆, 400MHz) δ= 6,36 (d, J=8,5Hz, 2H) (H3, H7); 5,95 (d, J=8,5Hz, 2H) (H6, H4); 4,05(sl, 2H) (OH); 3,67 (s, 2H) (H1) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (DMSO d₆, 100MHz) δ= 148,33 (C5); 123,97(C2); 120,31 (C7, C3); 106,58(C4, C6); 55,59(C5) ppm.</p>

 <p>Composto 86 Fórmula molecular: C₉H₁₃NO Massa molar: 151,21 g/mol Aspecto físico: Óleo acastanhado</p>	<p>Rendimento: 75% (1,13g) Rf (Hexano/acetato 1/1) = 0,54 Coluna hexano/acetato 97/3 RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 4,52 (s, 2H); 2,94 (s, 6H); 2,72 (sl, 1H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 150,2;129,2; 128,5; 112,7; 64,9; 40,7 ppm.</p>
 <p>Composto 87 Fórmula molecular: C₇H₇FO Massa molar: 126,13 g/mol Aspecto físico: Óleo incolor, meio amarelado</p>	<p>Rendimento: 57% (861,9 mg) Coluna hexano/acetato 95/5 RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,29-7,25 (m,2H) (H3, H4); 7,03-6,98 (m,2H) (H5, H6); 4,57 (s, 2H) (H1); 2,65 (sl, 1H)(OH1) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 163,40 (C7); 160,96 (C7); 136,49 (C2); 136,46 (C2); 128,69 (C3); 128,61 (C4); 115,33 (C5); 115,12 (C6); 64,30 (C1) ppm.</p>
 <p>Composto 88 Fórmula molecular: C₉H₁₂O Massa molar: 136,19 g/mol Aspecto físico: Óleo incolor</p>	<p>Rendimento: 46% (754,4mg) Coluna hexano/acetato 95/5 RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,24(d, J=8,0Hz, 2H) (H7, H3); 7,17 (d, J=8,0Hz, 2H) (H6, H4); 4,58(s, 2H) (H1); 2,63 (q, J=7,6Hz, 2H) (H8); 2,28 (sl, 1H)(OH); 1,22 (t, J=7,7Hz, 3H)(H9) ppm. RMN ¹³C(CDCl₃, 100MHz) δ= 143,65 (C5); 138,09 (C2); 127,94 (C4,C6); 127,11(C3,C7); 65,01 (C1); 28,50 (C8); 15,58 (C9) ppm.</p>
 <p>Composto 89 Massa molar: 187,03 g/mol Fórmula molecular: C₇H₇BrO Aspecto físico: Sólido branco</p>	<p>Rendimento: 81% (1,518g) Recristaliza em hexano/MeOH Ponto de fusão (faixa): 74,2-75,2°C (literatura: 76-77°C) IV ATR (cm⁻¹): 3270; 2962; 2354; 1694; 1276; 1002; 748; 680. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,47(d, J=8,4Hz, 2H) (H7, H3); 7,21 (d, J=8,5Hz, 2H) (H6, H5); 4,61(s, 2H) (H1); 2,04 (sl, 1H)(OH) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 139,71 (C5);131,57 (C2); 128,53 (C7,C3); 121,39(C4,C6); 64,46(C1) ppm.</p>

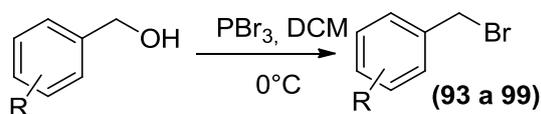
 <p>Composto 90 Fórmula molecular: C₈H₁₀O Massa molar: 122,16 g/mol Aspecto físico: Óleo incolor</p>	<p>Rendimento: 63% (922,1mg) Coluna hexano/acetato 98/2 R_f(hexano/acetato 4/1) = 0,45 RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,33-7,23 (m,5H)(H4, H8, H7, H6, H5); 4,84 (q, J=6,4Hz, 3H)(H1); 2,29 (sl, 1H)(OH1); 1,46 (d, J=6,5Hz, 1H)(H2) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 145,75 (C3); 128,29 (C8, C9); 127,34 (C7); 125,32 (C4,C5); 70,25 (C2); 25,04 (C1) ppm.</p>
 <p>Composto 91 Aspecto físico: Sólido branco Fórmula molecular: C₁₄H₁₄O₂ Massa molar: 214,26 g/mol</p>	<p>Rendimento: 42% (954,6mg) Ponto de fusão (faixa): 82,0-84,4°C (literatura: 84-86°C) IV ATR (cm⁻¹): 3252; 2356;1694; 1584; 992; 740; 696. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,43-7,24(m, 7H) (H10, H11, H14, H12, H13, H3, H7); 6,95(d, J=8,6Hz, 2H) (H6, H4); 5,05 (s,2H) (H8); 4,59 (s, 2H)(H1); 1,75(s, 1H)(OH) ppm. RMN¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 158,34 (C5); 136,90 (C9); 133,35 (C2); 128,61 (C3, C7); 128,54 (C12, C13);127,93 (C10, C11);127,40 (C14); 114,89 (C4, C6); 69,99 (C8);64,94(C1) ppm.</p>
 <p>Composto 92 Fórmula molecular: C₁₃H₁₂O Massa molar: 200,23 g/mol Aspecto físico: Óleo incolor</p>	<p>Rendimento: 62% (1,49g) Coluna hexano/acetato 98/2 RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,34-7,27(m, 3H) (H11, H13, H7); 7,11-7,05(m, 2H) (H4, H3); 7,00-6,98 (m, 3H) (H10, H6, H14); 4,60(s,2H) (H1); 2,19(sl, 1H) (OH) ppm. RMN¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 157,48 (C9); 156,98 (C5); 142,90 (C2); 129,80 (C7); 129,71 (C12);123,30 (C3); 121,49 (C13, C11); 118,95 (C14, C10); 117,81 (C4); 117,04 (C6); 64,73 (C1) ppm.</p>

5.5.1.9. Procedimento geral para síntese de haletos benzílicos¹⁵

Em um balão monotubulado de 100mL, adicionou-se o álcool benzílico correspondente, juntamente com DCM seco (9,25 mL a cada 1 mmol de álcool). Deixou-se, por alguns minutos,

¹⁵ Baseado: FENG, L. *et al.* "Synthesis and *in vitro* antibacterial activity of gemifloxacin derivatives containing a substituted benzyloxime moiety". **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.55, p.125-136, 2012.

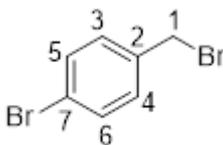
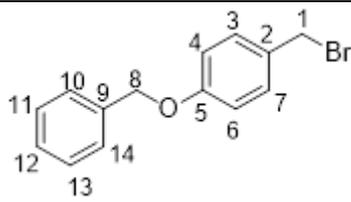
agitando-se sobre uma chapa magnética e sob um banho de gelo e sal (0-5°C), até que a solução ficasse homogênea e alcançasse a temperatura do banho.

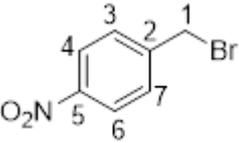


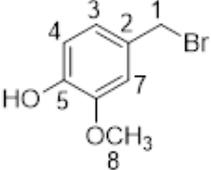
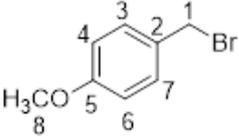
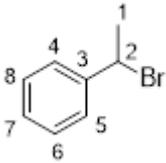
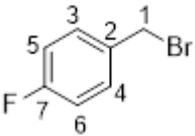
O balão é mantido fechado com um septo e sob atmosfera de argônio. Em seguida, adiciona-se, através de uma seringa descartável, gota-a-gota, 3 equivalentes de PBr_3 , observando o desprendimento de vapor ao ser gotejado. É necessário que durante a adição (entre 10-20 minutos), a temperatura do banho esteja a 0°C. Após 30 minutos do término da adição do agente halogenante, a solução é deixada agitando por mais 3 horas, à temperatura ambiente, e acompanhada via CCD.

Work-up: Adicionou-se solução saturada de Na_2CO_3 (20 mL), seguido de (1 x 10 mL) de DCM. Em seguida, lavou-se com água destilada (1x 15 mL), seguido de (1 x 10 mL) de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. (Rendimentos entre 70 a 90%).

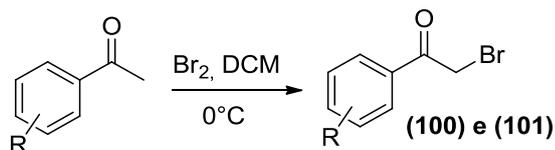
Segue, abaixo, os dados de rendimentos, assim como as características dos haletos benzílicos sintetizados nesse trabalho, com base neste procedimento. Alguns dos compostos, por apresentarem alta reatividade e caráter lacrimante agudo, não foram submetidos à análise de RMN de 1H e ^{13}C , e foram, imediatamente, utilizados na próxima etapa. Contudo, apresentam as características físico-químicas listadas pela literatura.

Produto sintetizado	Rendimento e caracterizações
 <p>Composto 93 Fórmula molecular: $C_7H_6Br_2$ Massa molar: 249,33 g/mol Aspecto físico: Sólido branco</p>	<p>Rendimento: 97% (1,44g) Recristaliza em hexano/DCM PF (faixa): 59,5-60,2°C (lit.: 60,5-61°C) IV ATR (cm^{-1}): 2974; 2360; 1586; 1482; 1064; 1010; 812; 560. RMN 1H ($CDCl_3$, 400MHz) δ= 7,46(d, $J=8,4Hz$, 2H) (H4, H3); 7,26 (d, $J=8,4Hz$, 2H) (H6, H5); 4,43(s, 2H) (H1) ppm. RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) δ= 136,77(C2); 131,94 (C6, C5); 130,64 (C4, C3); 122,44(C7); 32,34(C1) ppm.</p>
	<p>Rendimento: 77% (533,4mg) Ponto de fusão (faixa): 85,4-86,8°C (literatura: 83-86°C)</p>

<p>Composto 94 Massa molar: 277,16 g/mol Fórmula mol.: C₁₄H₁₃BrO Aspecto físico: Sólido branco</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,42-7,30 (m,7H) (H3, H7 e demais); 6,93(d, J=8,64Hz, 2H) (H4, H6); 5,06 (s, 2H)(H8); 4,49 (s, 2H)(H1) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 158,84 (C5); 136,68 (C9); 130,44 (C2); 128,60(C3, C7); 128,03(C11, C13); 127,42 (C12); 115,10 (C4, C6); 70,03(C8); 33,88(C1) ppm.</p>
 <p>Composto 95 Fórmula mol.: C₇H₆BrNO₂ Massa molar: 216,03 g/mol Aspecto físico: Sólido amarelo</p>	<p>Rendimento: 74% (1,14g) Rf (Hexano/acetato 4/1): 0,78 Recristaliza em MeOH/Hexano PF (faixa): 89,7- 90,9°C (literatura: 86-90°C) RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 8,21(d, J=8,6Hz, 2H) (H4, H6); 7,57 (d, J=8,6Hz, 1H) (H3, H7); 4,52(s, 2H) (H1) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 147,65 (C5); 144,74 (C2); 129,89 (C3, C7); 124,02(C4, C6); 30,89(C1) ppm.</p>

<p align="center">Outros compostos sintetizados – não caracterizados</p>	
	<p align="center">Composto 96</p> <p>Fórmula molecular: C₈H₉BrO₂ Massa molar: 217,06 g/mol Aspecto físico: Líquido incolor Rendimento: 34% (437,8g) Altamente reativo, instável Rf (Hexano/acetato 1/1): 0,58</p>
	<p align="center">Composto 97</p> <p>Fórmula molecular: C₈H₉BrO Massa molar: 201,06 g/mol Aspecto físico: Óleo incolor, muito lacrimogênio Rendimento: 94% (377,9mg)</p>
	<p align="center">Composto 98</p> <p>Fórmula molecular: C₈H₉Br Massa molar: 185,06 g/mol Aspecto físico: Líquido incolor Rendimento: 92% (426,6mg)</p>
	<p align="center">Composto 99</p> <p>Fórmula molecular: C₇H₆FBr Massa molar: 189,01 g/mol Aspecto físico: Líquido amarelado Rendimento: 98% (470,0mg)</p>

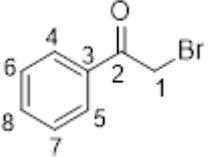
5.5.1.10. Preparação de haletos derivados de cetonas benzílicas¹⁶



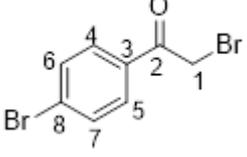
Em um balão monotubulado de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se a cetona correspondente (5,0 mmol). Em seguida, adicionou-se para cada 1,0 mmol da cetona, 6,0 mL de DCM seco e tratado. O sistema foi deixado homogeneizando em uma chapa elétrica magnética e fechado com um septo, sob atmosfera de argônio e banho de gelo e sal (0 °C). Em seguida, adicionou-se, gota-a-gota, com o auxílio de uma seringa descartável, 1 equivalente de Br₂ (256 µL) em DCM (6,0mL), durante aproximadamente 20 min, seguido de algumas gotas de HBr (5-6 gotas). Ocorre mudança de coloração para alaranjado, e a reação foi deixada por 12 h, agitando à temperatura ambiente (28 °C). É importante garantir que nas 7 primeiras horas de reação, esta esteja à baixa temperatura (0-5°C).

Work-up: Realizou-se uma lavagem com solução saturada de Na₂CO₃ (1 x 30 mL), seguida de (1 x 30 mL) de solução saturada NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. (Rendimento: 80 a 90%).

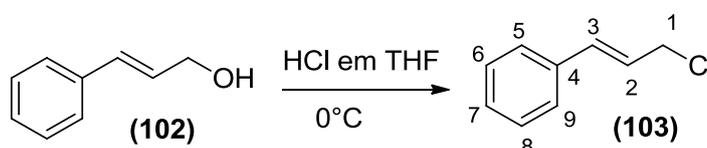
Segue, abaixo, os dados de rendimentos, assim como as características dos haletos sintetizados nesse trabalho, com base neste procedimento.

Produto sintetizado	Rendimento e caracterizações
 <p>Composto 100 Fórmula molecular: C₈H₇BrO Massa molar: 199,04 g/mol Aspecto físico: Sólido branco</p>	<p>Rendimento: 65% (646,8 mg)</p> <p>Coluna hexano/AcOEt 9/1 seguido de recristalização em MeOH/hexano</p> <p>Ponto de fusão (faixa): 50,5-51,2°C (literatura: 50-51°C)</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,98-7,95(m, 2H) (H4, H5); 7,59 (t, J=7,4Hz, 1H) (H8); 7,47 (t, J=7,6Hz, 2H) (H6, H7); 4,45(s, 2H) (H1) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 191,3 (C2); 133,9 (C3); 130,9 (C8); 128,9(C4,C5); 128,8 (C6,C7); 30,8 (C1) ppm.</p>
	<p>Rendimento: 72% (1,01g)</p> <p>Recristaliza em MeOH/água</p>

¹⁶ Baseado em XU, Yi *et al.* "Vinylethylene Carbonates as α,β-Unsaturated Aldehyde Surrogates for Regioselective [3 + 3] Cycloaddition". **Organic Letters**, v.21, n.17, p.6674-6678, 2019.

 <p>Composto 101 Massa molar: 277,94 g/mol Fórmula molecular: $C_8H_6Br_2O$ Aspecto físico: Sólido branco</p>	<p>Ponto de fusão (faixa): 108,8-109,3°C (lit.: 106-108°C) IV ATR (cm^{-1}): 2996; 2354; 1694; 1580; 1394; 804; 546. RMN 1H ($CDCl_3$, 400MHz) δ= 7,85(d, J=8,6Hz, 2H) (H4, H5); 7,64 (d, J=8,7Hz, 2H) (H6, H7); 4,40(s, 2H) (H1) ppm. RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100MHz) δ= 190,37 (C2); 132,62 (C6, C7); 132,20 (C3); 130,39 (C4,C5); 129,27(C8); 30,31(C1) ppm.</p>
--	--

5.5.1.11. Preparação do Cloreto (103) derivado do álcool cinâmico (102)¹⁷



Em um balão monotubulado de fundo redondo de 125 mL fixado à uma chapa magnética, adicionaram-se 50,0 mmol de álcool cinâmico (6,8 g). Em seguida, adicionaram-se THF (20,0 mL), solução de HCl concentrado (12 mol L^{-1}) (20,0 mL) em porções, durante aproximadamente 15 minutos. A reação foi deixada por 1 h sob agitação à temperatura ambiente (28 °C).

Work-up: Adicionou-se água destilada (60 mL), seguido de extração com DCM (1 x 50 mL). Em seguida, lava-se a fase orgânica com água destilada (2 x 50 mL), seguido de (1 x 50 mL) de solução saturada de Na_2CO_3 , seguido de lavagem novamente com água. A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O composto foi destilado sob vácuo, a 55°C (0,3mbar), PE: 121-122°C - 14torr. Obteve-se 6,0 mL. (Rendimento: 80%).

Características do composto:

Aspecto físico: líquido incolor levemente amarelado

Fórmula molecular: C_9H_9Cl **Massa molar:** 152,62 g/mol

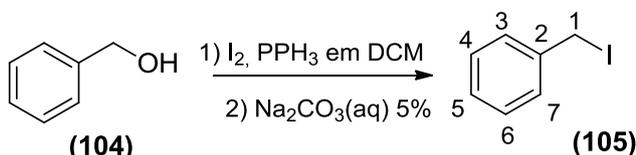
Solubilidade: Acetato de etila, Diclorometano, éteres, hexano.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400MHz) δ =7,39-7,37(m, 2H) (H6, H8); 7,34-7,30(m, 2H) (H7, H5); 7,28-7,23(m, 1H) (H9); 6,64 (d, J =15,6Hz, 1H) (H3); 6,31(p, J =7,2Hz, 1H) (H2); 4,23 (dd, J^1 =7,2Hz, J^2 =1,04Hz, 2H) (H1).

¹⁷ Baseado em KYADAVK, V.; BABU, G. "Acetyl chloride-ethanol brings about a remarkably efficient conversion of allyl acetates into allyl chlorides". *Tetrahedron*, v. 59, n. 46, p.9111-9116, 2003.

RMN ^{13}C (CDCl $_3$, 100MHz) δ = 135,83 (C4); 134,09 (C3); 128,61 (C6, C8); 128,23 (C5, C9); 126,67(C7); 124,85(C2); 45,44(C1).

5.5.1.12. Preparação do iodeto de benzila (105)¹⁸



Em um balão monotubulado de fundo redondo de 100 mL, adicionaram-se o DCM seco e tratado (10 mL), seguido de 1,03 equivalentes de PPh $_3$ (815,0 mg), e 1,03 equivalentes de iodo molecular, sólido ressublimado (780mg). O sistema foi deixado homogeneizando em uma chapa elétrica magnética e fechado com uma tampa, em banho de água (28 °C). Após 5 a 10 min, adicionaram-se 3,0 mmol de álcool benzílico (311 μL) em DCM (4,0 mL), e a solução muda de coloração para acastanhado. A reação foi deixada por 12h, agitando à temperatura ambiente (28°C).

Work-up: Realizou-se uma lavagem com solução saturada de Na $_2$ CO $_3$ 5% (3 x 30 mL), seguido de (1 x 30 mL) de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (1 x 30 mL), seca com MgSO $_4$, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Foi importante realizar a filtração em sílica flash com hexano puro, obtendo-se 540,7mg do composto (Rendimento: 83%). Rf (hexano/acetato 9/1) = 0,80

Características do composto:

Aspecto físico: líquido incolor lacrimejante, sólido amarelado abaixo de 25°C

Fórmula molecular: C $_7$ H $_7$ I **Massa molar:** 218,03 g/mol

Solubilidade: Acetato de etila, Diclorometano, éteres, hexano.

RMN ^1H (CDCl $_3$, 400MHz) δ =7,34-7,32(m, 2H) (H6, H4); 7,27-7,18(m, 3H) (H5, H7, H3); 4,40(s, 1H) (H1) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl $_3$, 100MHz) δ = 139,12 (C2); 128,68 (C6, C4); 128,62 (C3, C7); 127,74(C5); 5,87(C1) ppm.

¹⁸ Baseado em LI, D.-P., *et al.* "Mn (III)-Mediated Selective Diphenylphosphinoyl Radical Reaction of 1,4-Diaryl-1-butyne for the Synthesis of 2-Phosphinoylated 3,4 Dihydronaphthalenes". **Journal of Organic Chemistry**, v.79, n.4, p.1850-1855, 2014.

5.6. Acompanhamento das reações

Todas as reações de otimização, do tipo transferência de grupo benzila para o nucleófilo cianeto, continham padrão interno dodecano, sendo monitoradas por Cromatografia à gás, através da amostragem periódica, realizada após a interrupção da agitação magnética.

O rendimento do produto principal no GC foi calculado pela determinação da concentração do produto na reação, utilizando-se de uma curva de calibração, obtida com o padrão autêntico das amostras de substrato/produto e dodecano como padrão interno. Determinou-se assim, o fator de resposta para o substrato e produto em relação ao padrão interno. Os dados da curva de calibração podem ser visualizados *no Anexo B*, assim como o tempo de retenção do substrato/produto nos cromatogramas.

As condições reacionais estudadas incluem temperatura, quantidade de catalisador necessária para um processo efetivo, sal de cianeto utilizado, solvente ideal para a reação, para o substrato brometo de benzila.

5.6.1. Obtenção de padrão autêntico da Nitrila (107a)¹⁹

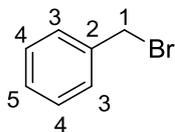


Em um balão monotubulado de 100 mL conectado a um condensador, adicionaram-se 585µL do fenilacetaldeído (5,0 mmol). Em seguida, adicionaram-se para cada 1,2 equivalentes da hidroxilamina (429,8 mg) e DMF seca e tratada (25 mL). O sistema foi deixado homogeneizando em uma chapa elétrica magnética, na temperatura de 153°C. Em seguida, adicionou-se 1 equivalente de CaCl₂ (566,0 mg), que atua também como agente secante, na reação. A reação foi deixada sob refluxo, por 18h, e sob atmosfera de argônio (para garantir a ausência de umidade no sistema). A reação foi acompanhada via CCD.

Work-up: Realizou-se uma lavagem com água destilada (20 mL), seguido de extração (3x 10 mL) de AcOEt. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Foi necessário, após esse processo, re-extrair a reação com hexano/éter etílico (10%), para retirar o resto de DMF. O produto foi seco, então, sob vácuo, obtendo-se 393,7mg do composto (Rendimento: 67%).

¹⁹ Baseado em BORDE, R. M.; *et al.* "One pot synthesis of nitriles from aldehydes and hydroxylamine hydrochloride using calcium chloride in DMF solvent under reflux condition". *Heterocyclic Letters*, v. 7, n.3, p.829-833, 2017.

5.6.2. Purificação do brometo de benzila



O composto foi destilado, com aparelhagem própria, sob vácuo à 58°C.

Aspecto físico: líquido incolor **Fórmula molecular:** C₇H₇Br

Ponto de ebulição (760 torr): 198°C **Massa molar:** 171,03 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ=7,38-7,36(m, 5H) (arom.); 4,48(s, 2H) (H1) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 137,73 (C2); 128,98(C3); 128,73(C4); 128,36(C5); 33,53(C1) ppm.

5.7. Testes catalíticos

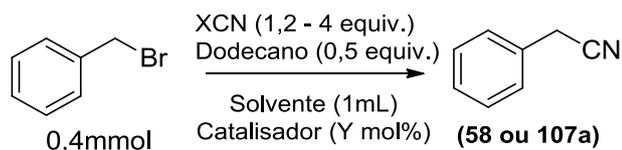
Em todos os procedimentos abaixo não foram tomadas precauções para excluir oxigênio do meio de reação. Após a agitação durante o tempo descrito, a reação foi extraída com AcOEt (2,0 mL). A fase orgânica foi separada com o auxílio de uma pipeta de *Pasteur*, seca sobre MgSO₄, filtrada, e injetada no GC. Os rendimentos reportados representam uma média de dois experimentos.

Lembrando que após **todos** os experimentos envolvendo sais de cianeto, a reação foi tratada com Sulfato Ferroso Amoniacal (1 g de FeSO₄ para cada 0,2 g de CN utilizado), para converter o íon CN em um complexo de ferrocianeto [Fe(CN)₆]⁴⁻. Lembrando que formação desse complexo só possível devido a retrodoação dos orbitais *d* do átomo de ferro. Após a adição, forma-se um precipitado azul. Como o sulfato ferroso também reage com selenetos, essa cor pode variar para o avermelhado.



A manipulação do cianeto foi efetuada, em segurança, sob ciência dos usuários do laboratório e mantendo as precauções necessárias. Ademais, o tratamento das espécies contendo cianeto, após os experimentos, é fundamental para garantir a segurança, assim como impedir a formação de HCN (g), tóxico e letal se respirado.

• Otimização das Condições de Reação para formação de Nitrila:

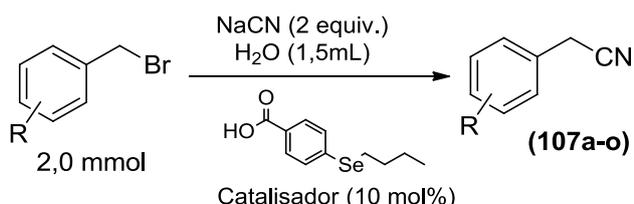


Condição A (catalisada): Em um frasco transparente, com capacidade para 5mL, pesou-se o sal de cianeto (1,2 - 4,0 equivalentes), o catalisador (X mol% em relação ao substrato) e adicionou-se o solvente (1 mL). Após agitação durante cinco minutos, adicionou-se o

dodecano (45 μ L, 0,20 mmol), seguido do brometo de benzila (49 μ L, 0,4 mmol). Quando aplicável, combinação de solventes foram usadas.

Condição B (não catalisada) - O mesmo procedimento que para a reação catalisada, exceto considerando-se que o catalisador não foi adicionado à mistura de reação.

5.8. Síntese catalisada de Nitrilas a partir de haletos benzílicos

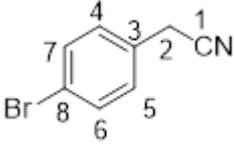
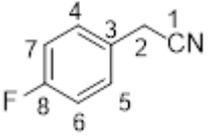
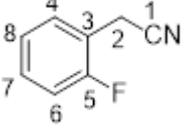


Em um balão de fundo redondo de uma boca, com capacidade de 5 mL, adicionaram-se 2 equivalentes de NaCN (202,0 mg), seguido de 10 mol% do catalisador **G** (51,4mg). Adicionou-se, em seguida, a água destilada (1,5 mL), seguido do brometo benzílico correspondente (2,0 mmol). Nenhuma precaução foi tomada para excluir oxigênio ou claridade do meio de reação (exceto para o substrato **precursor de 107k**, em que o balão reacional foi envolto por papel alumínio). A mistura foi então agitada a 360 rpm, à temperatura ambiente, sob banho de água (28°C), durante 24 horas (o progresso da reação foi seguido CCD).

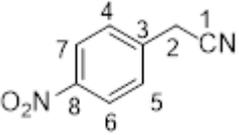
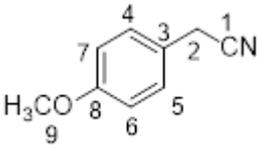
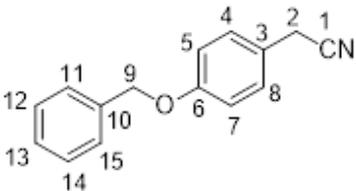
Work-up: No final da reação, esta foi diluída com água destilada (10 mL) e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em gel de sílica *flash*. (Rendimentos: 50-85%)

Segue, abaixo, os dados de rendimentos, assim como as características das nitrilas sintetizadas nesse trabalho, com base neste procedimento.

Produto sintetizado	Rendimento e caracterizações
<p>Composto 107a</p> <p>Fórmula molecular: C₈H₇N Massa molar: 117,15 g/mol Aspecto físico: Líquido incolor</p>	<p>Rendimento: 70% (162 mg), R_f (hexano/AcOEt 9/1): 0,45 mp recuperado: 11,6% (39,9mg) Coluna Hexano/ AcOEt 97/3 RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ=7,40-7,31 (m, 5H) (H6, H4, H5); 3,74 (s, 2H) (H2) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 129, 85 (C3); 129,07 (C6); 127,98 (C5); 127,85 (C4); 117,82 (C1); 23,53 (C2) ppm. CG (método Ciclohexeno adaptado): 9,739 min</p>
	Rendimento: 73% (286,2 mg)

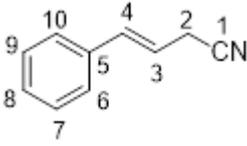
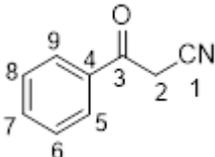
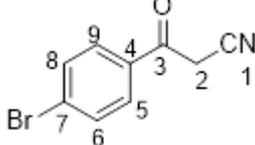
<p>Composto 107b</p>  <p>Fórmula molecular: C₈H₆BrN Massa molar: 196,04 g/mol Aspecto físico: Sólido branco cristalino</p>	<p>mp recuperado: 10% (50,1mg) Coluna Hexano/ AcOEt 97/3; seguido de recristalização em hexano/MeOH Ponto de fusão (faixa): 46,3-47,6°C (literatura: 50°C)²⁰ Rf (hexano/ AcOEt 9/1): 0,39 IV ATR (cm⁻¹): 2962; 2248; 1484; 1408; 1066; 1010; 836; 790; 640. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,51(d, J=8,4Hz, 2H) (H6, H7); 7,21(d, J=8,4Hz, 2H) (H5, H4); 3,71(s, 2H) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 132,22 (C4, C5); 129,54 (C7, C6); 128,85(C3); 122,10(C8); 117,26(C1); 23,12(C2) ppm.</p>
<p>Composto 107c</p>  <p>Fórmula molecular: C₈H₆FN Massa molar: 135,14 g/mol Aspecto físico: Líquido amarelado</p>	<p>Rendimento: 78% (211,8mg) mp recuperado: 12% (45,0mg) Rf (Hexano/ AcOEt 9/1): 0,39 RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,32-7,28 (m,2H) (H5, H4); 7,08-7,04(m,2H) (H7, H6); 3,72 (s, 2H) (H2) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 163,54 e 161,08(¹J_{CF} = 245 Hz, C8); 129,60 e 129,52(³J_{CF} = 8 Hz, C4 e C5); 125,62 e 125,59(⁴J_{CF} = 3 Hz, C3); 117,67(C1); 116,12 e 115,90(²J_{CF} = 21 Hz, C6 e C7); 22,79(C2) ppm.</p>
<p>Composto 107d</p>  <p>Aspecto físico: Líquido amarelado Fórmula molecular: C₈H₆FN Massa molar: 135,14 g/mol</p>	<p>Rendimento: 81% (219,6mg), mp recuperado: 4%(15,0mg) Coluna Hexano/ AcOEt 98/2 Rf (hexano/ AcOEt 97/3): 0,41 RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,43(t, J=7,6Hz, 1H) (H7); 7,36-7,31 (m,1H) (H6); 7,18 (t, J=7,6Hz, 1H) (H4); 7,12-7,07 (m,1H) (H8); 3,76 (s, 2H) (H2) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 161,39 e 158,93 (¹J_{CF} = 245 Hz C5); 130,15 e 130,07(³J_{CF} = 8Hz, C7); 129,71 e 129,68(⁴J_{CF} = 3Hz, C8); 124,69 e 124,65 (J_{CF} = 4 Hz, C4); 117,44 e 117,29 (J_{CF} = 15,4 Hz, C3); 116,77(C1); 115,68 e</p>

²⁰ Referência: Li, Y.-H., *et al.* "Direct Transformation of Nitroalkanes to Nitriles Enabled by Visible-Light Photoredox Catalysis and a Domino Reaction Process". **Organic Letters**, v.21, n.19, p. 7750-7754, 2019.

	115,48(² J _{CF} = 21 Hz, C6); 17,45 e 17,40 (J _{CF} = 5,4 Hz C2) ppm.
<p>Composto 107e</p>  <p>Massa molar: 162,15 g/mol Fórmula mol.: C₈H₆N₂O₂ Aspecto físico: Sólido amarelo claro</p>	<p>Rendimento: 72% (233,5mg) mp recuperado: 11% (47,5mg) R_f (hexano/ AcOEt 9/1):0,39 Coluna Hexano/ AcOEt 99/1; seguido de recristalização em hexano/MeOH PF (faixa): 116,8-117,2°C (literatura: 115-117°C)²¹ RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H) (H7, H6); 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H) (H4, H5); 3,91 (s, 2H) (H2) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 147,9 (C8); 137,1 (C3); 128,9 (C7, C6); 124,5 (C5, C4); 116,4 (C1); 23,7 (C2) ppm.</p>
<p>Composto 107f</p>  <p>Fórmula molecular: C₉H₉NO Massa molar: 147,17 g/mol Aspecto físico: Líquido incolor</p>	<p>Rendimento: 65% (191,3mg) mp recuperado: 26% (104,5mg) Coluna Hexano/ AcOEt 99/1 R_f (hexano/ AcOEt 9/1):0,38 RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H) (H5, H4); 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H) (H6, H7); 4,33 (s, 2H) (H2); 3,65 (s, 3H) (H9) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 159,28 (C8); 129,0 (C3); 121,69 (C4, C5); 118,2 (C1); 114,5 (C6,C7); 55,29 (C9); 22,80 (C2) ppm.</p>
<p>Composto 107g</p>  <p>Massa molar: 223,26 g/mol Fórmula molecular: C₁₅H₁₃NO</p>	<p>Rendimento: 68% (303,1mg), mp recuperado: 17% (94mg) Coluna Hexano/AcOEt 98/2, seguido de recristalização em hexano/MeOH (1/3) PF (faixa): 68,3-69,5°C (literatura: 68.5°C-69°C)²² RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,48–7,38 (m, 4H)(H11, H15, H12, H14); 7,35 (t, J = 7,0 Hz, 1H) (H13); 7,25 (d, J = 8;5 Hz, 2H)(H4, H8); 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H) (H5, H7); 5,08 (s, 2H) (H9); 3,69 (s, 2H) (H2) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 158,46 (C6); 136,59(C10); 129,09 (C3); 128,62 (C4, C8); 128,06(C12, C14); 127,42</p>

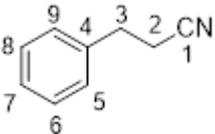
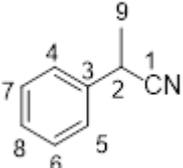
²¹ AL-HUNITI, M. *et al.* "Development and Utilization of a Palladium-Catalyzed Dehydration of Primary Amides To Form Nitriles". **Organic Letters**, v. 20, n.19, p. 6046-6050, 2018.

²² YANG, Z., *et al.* "Specific 1,2-Hydride Shift in the Boron Trifluoride Catalyzed Reactions of Aromatic Aldehydes with Diazoacetone nitrile: Simple Synthesis of β-Ketonitriles". **European Journal of Organic Chemistry**, v.29, p.6380–6384, 2014.

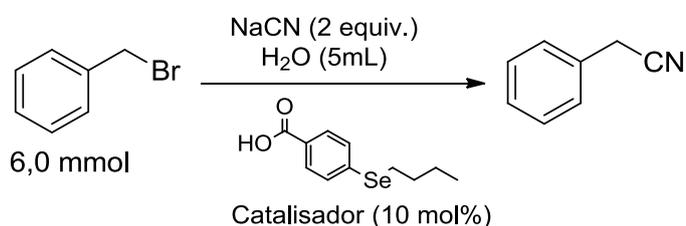
<p>Aspecto físico: Sólido branco</p>	<p>(C11, C10);121,99(C13);118,17(C1); 115,43(C5, C7); 70,05(C9); 22,81(C2) ppm.</p>
<p>Composto 107h</p>  <p>Fórmula molecular: C₁₀H₉N Massa molar: 143,19 g/mol Aspecto físico: Líquido incolor</p>	<p>Rendimento: 63% (157,2mg), Rf (hexano/AcOEt 9/1): 0,31 mp recuperado: 14% (38,0mg) + mistura complexa Coluna Hexano/ AcOEt 99/1</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,37-7,24(m, 5H) (H9, H7, H8, H10, H6); 6,72 (d, J=15,8Hz, 1H) (H4); 6,06-6,00 (m,1H) (H3); 3,26 (dd, J¹=5,6Hz; J²=1,8, 2H) (H2) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 135,58 (C5); 134,50 (C4); 128,62 (C9, C7); 128,19 (C6, C10); 126,37 (C8); 117,25 (C1); 116,67 (C3); 20,64 (C2) ppm.</p>
<p>Composto 107i</p>  <p>Massa molar: 145,16 g/mol Fórmula molecular: C₉H₇NO Aspecto físico: Sólido alaranjado claro</p>	<p>Rendimento: 69% (1,38mmol - 199,8mg) mp recuperado: 23% (92,0mg) Rf(hexano/AcOEt 9/1): 0,35 Coluna Hexano/ AcOEt 98/2, recristalização hexano/MeOH (1/3).</p> <p>Ponto de fusão (faixa): 82,0-82,9°C (literatura: 81- 83°C)²³</p> <p>IV ATR (cm⁻¹): 2922; 2254; 1686; 1596; 1450; 1216; 752; 682; 568.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,67 (tt, J¹ = 7,4 Hz, J²=1,1 Hz 1H); 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,10 (s, 2H) ppm.</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 187,10 (C3); 134,70 (C7); 134,22 (C1); 129,12 (C5,C9); 128,42 (C8,C6); 113,77 (C4); 29,37 (C2) ppm.</p>
<p>Composto 107j</p>  <p>Fórmula molecular: C₈H₆BrNO</p>	<p>Rendimento: 71% (317,5mg), mp recup.: 8% (44,0mg) Coluna Hexano/ AcOEt 97/3, seguido de recristalização com hexano/MeOH (1/3).</p> <p>Rf (Hexano/ AcOEt 9/1): 0,37</p> <p>IV ATR (cm⁻¹): 2918; 2360; 1682; 1584; 1328; 1070; 814;</p> <p>Ponto de fusão (faixa): 156,9-158,2°C (lit.: 156-157°C)²⁴</p>

²³ GOWDA, M. et al. Acylation of Grignard reagents mediated by N-methylpyrrolidone: A remarkable selectivity for the synthesis of ketones. **Org. Biomol. Chem.**, v. 9, p.5365-5368, 2011.

²⁴ SHEN, H. et al. "Umpolung Strategy for Synthesis of β-Ketonitriles through Hypervalent Iodine-Promoted Cyanation of Silyl Enol Ethers". **The Journal of Organic Chemistry**, v.80, n.14, p.7212-7218, 2015.

<p>Massa molar: 224,05 g/mol Aspecto físico: Sólido alaranjado</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,79 (d, J=8,6Hz, 2H) (H5, H9); 7,68 (d, J=8,7Hz, 2H) (H6, H8); 4,07 (s, 2H) (H2) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 186,21 (C3); 132,92 (C1); 132,52 (C6); 130,25 (C4); 129,83 (C5); 113,43(C7); 29,37 (C2) ppm.</p>
<p>Composto 107k</p>  <p>Fórmula molecular: C₉H₉N Massa molar: 131,17 g/mol Aspecto físico: Líquido incolor</p>	<p>Rendimento: 53% (139,01mg) mp recuperado: 34% (125,8mg) + mistura Coluna Hexano/ AcOEt 98/2 Rf (hexano/ AcOEt 95/5): 0,31 RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ= 7,37-7,24(m, 5H) (H9, H7, H8, H10, H6); 2,91 (t, J=7,4Hz, 2H) (H3); 2,56 (t, J=7,4Hz, 2H) (H2) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ=137,92 (C4); 128,65(C8, C6); 128,09(C9,C5); 127,01(C7); 119,02(C1); 31,30(C3); 19,08(C2) ppm.</p>
<p>Composto 107l</p>  <p>Fórmula molecular: C₉H₉N Massa molar: 131,17 g/mol Aspecto físico: Líquido incolor</p>	<p>Rendimento: não foi possível isolar o produto. Tentei isolar com coluna Hexano/ AcOEt 98/2 mp recuperado: 62% (229mg) Literatura: RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ = 7,41-7,31 (m, 5H) (aromáticos); 3,90 (q, J = 7,3 Hz, 1H) (H2); 1,64 (d, J = 7,3 Hz, 3H) (H9) ppm. RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 137,08 (C3); 129,18(C7, C6); 128,08(C8); 126,73 (C4, C5); 121,63(C1); 31,28(C2); 21,51(C9) ppm.</p>

5.9. Síntese catalisada de nitrilas em escala maior



Em um balão de fundo redondo de uma boca, com capacidade de 25 mL, pesou-se 2 equivalentes de NaCN (606,0 mg), seguido de 10 mol% do catalisador **6** (154,3mg). Adicionou-se, em seguida, a água destilada (5,0 mL), seguido do substrato **1a** (6,0 mmol). A

mistura foi então agitada a 360 rpm, à temperatura ambiente, sob banho de água (28°C), durante 24 h (o progresso da reação foi seguido CCD).

Work-up: No final da reação, esta foi diluída com água destilada (30 mL) e o produto foi extraído com AcOEt (3 x 15 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e o solvente removidos sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em gel de sílica *flash*, com eluente hexano/acetato 97/3, obtendo-se 485,8 mg (4,14 mmol) de um líquido incolor. Recuperou-se 23% do material de partida (Rendimento: 69%)

Características do composto 107a:

Aspecto físico: Líquido incolor R_f (hexano/acetato 9/1): 0,45

Fórmula molecular: C₈H₇N **Massa molar:** 117,15 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ=7,40-7,31 (m, 5H) (H6, H4, H5); 3,74 (s, 2H) (H2) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ= 129,85 (C3); 129,07 (C6); 127,98 (C5); 127,85 (C4); 117,82 (C1); 23,53 (C2) ppm.

6. CONCLUSÕES

A reação catalisada de transferência de grupo benzila para o nucleófilo cianeto, presente neste trabalho, apresenta-se como uma promissora alternativa em relação aos processos de alquilação convencionais, que utilizam agentes alquilantes cancerígenos, tóxicos, ou de difícil manuseio, descritos na literatura, tal como iodeto de metila. O processo alcança o objetivo principal e mimetiza a ação de metilação das *enzimas metiltransferase*, essencial em muitos processos biológicos.

Durante o estudo feito, tentou-se isolar o sal de selenênio com contra-íon nitrato (NO_3^-), uma alternativa econômica para sais do tipo contendo ânions como BF_4^- ou PF_6^- , utilizados com sucesso para produzir muitos sais. Contudo, a reação com o sal de selenênio contendo ânion NO_3^- não foi muito promissora considerando-se as condições desejadas; visto que o intermediário formado não foi solúvel em solventes polares e logo a transferência de um grupo (R = alquil, benzil) também não ocorreu.

Em contrapartida, ao se transferir a ideia de alquilação de nucleófilos para um sistema catalítico, os resultados foram bem promissores. Para isso, vários parâmetros reacionais foram testados, inclusive diferentes selenetos (todos sintetizados pela autora desse trabalho, sendo 3 deles inéditos). Das observações feitas, no geral, o fato que mais se destaca é que a reação de transferência catalisada de grupos benzila ao nucleófilo cianeto ocorre em meio aquoso – contribuindo para reduzir o impacto ambiental causado pelo uso de solventes orgânicos halogenados. O papel do catalisador, neste caso, está relacionado ao tempo de reação mais curto, que afeta diretamente a seletividade para o produto principal (nitrila).

O catalisador inédito **G** sintetizado (com grupo ácido carboxílico em *para*) foi o escolhido para conversão de um conjunto de haletos sintetizados e selecionados, resultando em nitrilas (com grupos ricos e deficientes em elétrons, alfa-cetonas), com bons rendimentos. Acredita-se que a formação do intermediário (sal de selenênio) está intimamente relacionada aos melhores resultados da reação catalisada sobre a não-catalisada, além da maior solubilidade do seleneto ácido em comparação aos outros selenetos. Também foi possível o escalonamento com sucesso da reação, partindo-se de 6,0mmol de brometo de benzila como substrato, destacando o potencial da pesquisa em sintetizar nitrilas em condições suaves.

Portanto, a proposta apresentada complementa os resultados existentes na literatura, encontrados em periódicos recentes e de grande expressão na comunidade científica. Além disso, incentiva e abre caminhos para pesquisas que também busquem mimetizar, de modo

simples, a ação das *Metiltransferase* e de outras enzimas que, através da Catálise, possam alquilar diferentes nucleófilos e/ou sintetizar novas moléculas.

6.1. Perspectivas futuras

Tendo em vista os resultados obtidos com a otimização da reação utilizando o catalisador **G**, pode-se pensar em outros caminhos para a melhora nos rendimentos obtidos para as nitrilas isoladas e aperfeiçoar a metodologia proposta. Desse modo, algumas considerações podem ser feitas:

- Modificações do catalisador podem ser feitas, e pode-se avaliar o comportamento e a cinética de reação para os mesmos;
- Pode-se estudar melhor os efeitos causados pela presença de um grupamento (ativador e/ ou desativador) no substrato;
- Pode-se ampliar a reação para outros nucleófilos;
- Pode-se trocar os substratos benzílicos utilizados por outros substratos ativados;
- Otimizar a reação para haletos de alquila, com cadeias contendo 4 carbonos ou mais;
- Os catalisadores, após o término da reação, aparecem no sistema e podem ser separados via coluna cromatográfica. Contudo, não foi feito um estudo de reciclagem do catalisador principal **G**. Isto é, seria bom avaliar, em trabalhos futuros, até quantos ciclos o catalisador pode ser reintroduzido na reação e catalisá-la.

Enfim, os tópicos citados correspondem à algumas das modificações e estudos que podem surgir a partir dos resultados obtidos e das avaliações feitas ao longo desse trabalho.

7. REFERÊNCIAS

ALDER, C. M., HAYLER, J. D., HENDERSON, R. K., REDMAN, A. M., SHUKLA, L., SHUSTER, L. E., SNEDDON, H. F. "Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide". **Green Chemistry**, 2016, v.18, n.13, p. 3879–3890.

ANASTAS, P., WARNER, J. **Green Chemistry theory and practice**, University Press, Oxford p. 30, 1998.

ASHIHARA, H.; CROZIER, A. "Caffeine: a well known but little mentioned compound in plant Science". **Trends Plant Sci.**, v.6, p.407, 2001.

BAIWIR, M., *et al.* "Structure cristalline et moléculaire du bromure d'o-formyl phénylsélényle (C₇H₅OSeBr)". **Acta Crystallogr.**, v.31, n.9, p.2188-2191, 1975.

BALAGUEZ, R. A., RICORDI, V. G., FREITAS, C. S., PERIN, G., SCHUMACHER, R. F., ALVES, D. "Simple and catalyst-free method for the synthesis of diaryl selenides by reactions of arylselenols and arenediazonium salts". **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 5, p. 1057–1061, 2014.

BARREIRO, E. J., KÜMMERLE, A. E., FRAGA, C. A. M. "The methylation effect in medicinal chemistry", **Chemical Reviews**, v. 111, n. 9, p. 5215–5246, 2011.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal** - As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos, 2nd ed.; Artmed: Porto Alegre, Brazil, 2008.

BAUERLE, M.R., SCHWALM, E.L., BOOKER, S. "Mechanistic diversity of radical S-adenosylmethionine (SAM) -dependent methylation. **The Journal of biological chemistry**, v.290, n.7, p.3995-4002, 2015.

BLACK, T.H. "The preparation and reactions of diazomethane". **Aldrichimica Acta**, v.16, n.1, p.3, 1983.

BOTHWELL, I.R, ISALAM, K. ZHENG, W., BLUM, G., DENG, H. *et al.* "Se-adenosyl-L-selenomethionine cofactor analogs as a reporter of protein methylation". **J. Am. Chem. Soc.**, v.134, n.36, p. 14905-1412, 2012.

BRANCO, FREDERICO S. C.; SILVAB, BÁRBARA V.; *et al.* "Ressonância magnética nuclear de substâncias organofluoradas: um desafio no ensino de espectroscopia". **Química Nova**, 2015, v.38, n.9, 1237-1246.

CANTONI, G. L. "The nature of the active methyl donor formed enzymatically from l-methionine and adenosinetriphosphate", **Journal of the American Chemical Society**, v. 74, n. 11, p. 2942–2943, 1952.

Chemistry Of Nitriles. LibreTexts, Califórnia: UC Davis Library, *The California State University Affordable Learning Solutions Program, and Merlot*, 2010.

CORNELISSEN, N. V., MICHAILIDOU, F., MUTTACH, F., *et al.* "Nucleoside-modified AdoMet analogues for differential methyltransferase targeting", **Chemical Communications**, v. 56, n. 14, p. 2115–2118, 2020.

DAVOUST, M., BRIÈRE, J., JAFFRES, P. A., METZNER, P. "Design of Sulfides with a Locked Conformation as Promoters of Catalytic and Asymmetric Sulfonium Ylide Epoxidation" **J. Org. Chem.**, v.70, 4166, 2005.

DEWICK, P. M. **In Medicinal Natural Products**; John Wiley & Sons: Chichester, P. 291-403, 2001.

DEWICK, P. M. **In Medicinal Natural Products: a Biosynthetic Approach**, Wiley: West Sussex, UK, p. 6-34, 2002.

Disponível em: <https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry>. Acesso em: 23/04/2020.

EVERETT, T. S.; "The correlation of multinuclear spectral data for selectively fluorinated organic compounds". **J. Chem. Educ.** 1988, 65, 422.

FIESER, L., FIESER, M. **Reagents for Organic Synthesis**, v.1, Wiley, New York, 1976.

FLEMING, F., YAO, L., RAVIKUMAR, P., FUNK, L., SHOOK, B. "Nitrile-containing pharmaceuticals: efficacious roles of the nitrile pharmacophore". **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n.22, p. 7902–7917, 2010.

FLEMING, F. "Nitrile-containing natural products". **Nat. Prod. Rep.** v.16, p.597-606, 1999.

GE, HANGMING and SHEN, QILONG. "Trifluoromethyl-substituted selenium ylide: a broadly applicable electrophilic trifluoromethylating reagent" **Organic Chemical Fronties**, v. 6, p. 2205-2209, 2019.

GINNINGS, P. M., BAUM, R. "Aqueous Solubilities of the Isomeric Pentanols", **Journal of the American Chemical Society**, v. 59, n. 6, p. 1111–1113, 1937.

GOLDANI, B.; RICORDI, V. G.; SEUS, N.; *et al.* "Silver-Catalyzed Synthesis of Diaryl Selenides by Reaction of Diaryl Diselenides with Aryl Boronic Acids". **Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 22, p. 11472–11476, 2016.

GUO, K. ZHANG, H., CAO, S., GU, S., ZHOU, H., LI, ZHU. "Copper-Catalyzed Domino Cyclization/Trifluoromethylthiolation of Unactivated Alkenes: Access to SCF₃-Containing Pyrrolines". **Organic Letters**, v. 20, n.8, p. 2261-2264, 2018.

GUTERMAN, R., MIAO, H., ANTONIETTI, M. "Thioimidazolium Ionic Liquids as Tunable Alkylating Agents", **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 2, p. 684–689, 2018.

HARUSAWA, S.; YONEDA, R.; OMORI, Y.; KURIHARA, T. "Non-aqueous cyanation of halides using lithium cyanide". **Tetrahedron Letters**, v.28, n.36, p. 4189-4190, 1987.

HE, X. *et al.* Applications of Selenonium Cations as Lewis Acids in Organocatalytic Reactions. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 57, n. 39, p. 12869–12873, 2018.

HOFFMAN, W. F.; ALBERTS, A. W.; ANDERSON, P. S.; CHEN, J. S.; SMITH, R. L.; WILLARD, A. K. "3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. 4. Side-chain ester derivatives of mevinolin" **Journal Medicinal Chemistry**, v.29, p.849, 1986.

IWIG, D., ANTHONY F., GRIPPE, T., MCINTYRE, T. AND, BOOKER, S. Isotope and Elemental Effects Indicate a Rate-Limiting Methyl Transfer as the Initial Step in the Reaction Catalyzed by Escherichiacoli Cyclopropane Fatty Acid Synthase. **Biochemistry**, v.43, n. 42, p.13510-13524, 2004.

IWIG, D. and BOOKER, S.J. "Insight into the Polar Reactivity of the Onium Chalcogen Analogues of S-Adenosyl-L-methionine". **Biochemistry**, v.43, p.13496-13509, 2004.

JACOB, L., MATOS, B., MOSTAFA, C., RODRIGUEZ, J., TILLOTSON, J. "A Facile Synthesis of Substituted Benzyl Selenocyanates". **Molecules**, 2004, 622-626.

JULIENNE, K.; METZNE, P., HENRYONJ, V. "Chiral Sulfur Ligands: Asymmetric Catalysis". **Chem. Social Perkin Transition**, v.1, p. 731-735,1999.

KACZKA, E., WOLF, F., RATHE, J., FOLKERS, "Cathomycin: isolation and characterization". **Journal American Chemistry Society**, v.77, p. 6404-6405, 1955.

KIM, D., SONG, C., CHI, D. "Significantly Enhanced Reactivities of the Nucleophilic Substitution Reactions in Ionic Liquid". **Journal Organic Chemistry**, v.68, p.4281-4285, 2003.

KOGAMI, M., KOKETSU, M. "An efficient method for the synthesis of selenium modified nucleosides: its application in the synthesis of Se-adenosyl-l-selenomethionine (SeAM)", **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 36, p. 9405–9417, 2015.

KUMAR, A., AND KUMAR, S. "A convenient and efficient copper-catalyzed synthesis of unsymmetrical and symmetrical diaryl chalcogenides from arylboronic acids in ethanol at room temperature". **Tetrahedron**, v. 70, p. 1763–1772, 2014.

LAMOUREUX, G., AGÜERO, C. "A comparison of several modern alkylating agents", **Arkivoc**, v. 2009, n. 1, p. 251–264, 2009.

LENARDÃO, E. J., FREITAS, G. DABDOUB, M. J., BATISTA, A. C. F., and SILVEIRA, C. "Green chemistry": os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v.26, n.1, p.123–129, 2003.

LENARDÃO, E. J., MENDES, S. R., FERREIRA, P. C., *et al.* "Selenium- and tellurium-based ionic liquids and their use in the synthesis of octahydroacridines", **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 42, p. 7439–7442, 2006.

LEUNG, C. S., LEUNG, S. S. F., TIRADO-RIVES, J., *et al.* "Methyl Effects on Protein – Ligand Binding", 2012.

LI, C.-J. and CHAN, T.-H. **Organic Reactions in Aqueous Media**, Wiley, New York, 1997.

LISCOMBE, D. K., LOUIE, G. V., NOEL, J. P. "Architectures, mechanisms and molecular evolution of natural product methyltransferases", **Natural Product Reports**, v. 29, n. 10, p. 1238–1250, 2012.

LIU, G. K.; LI, X.; QIN, W. B.; *et al.* Facile difluoromethylation of aliphatic alcohols with an: S-(difluoro-methyl)sulfonium salt: Reaction, scope and mechanistic study. **Chemical Communications**, v. 55, n. 52, p. 7446–7449, 2019.

LIU, Q., NI, C. and HU, J. "China's flourishing synthetic organofluorine chemistry: innovations in the new millennium". **National Science Review**, v.4, p.303–325, 2017.

LUBINEAU, A., AUGÉ, J. **In Water as Solvent in Organic Synthesis**. Modern Solvents in Organic Synthesis, Springer, Berlin, p.1-39, 1999.

LUO J, ZHU Z, LIU Y, ZHAO X. "Diaryl Selenide Catalyzed Vicinal Trifluoromethylthioamination of Alkenes". **Org Letters**, v.17, n.14, p. 3620-3623, 2015.

MACCARONE, E., PERRINI, G. "Solvent effects on kinetics and reaction mechanisms. The formation of sulphonium and selenonium salts". **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2**, p.1605, 1983.

MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry**, 4th ed., p. 723, Wiley, New York, 1992.

MASSEY, V. "The Chemical and Biological Versatility of Riboflavin", **Biochemical Society Transactions**, v. 28, n. 4, p. 283, 2000.

MCGRATH, N. A., BRICHACEK, M., NJARDARSON, J. T. "A graphical journey of innovative organic architectures that have improved our lives", **Journal of Chemical Education**, v. 87, n. 12, p. 1348–1349, 2010.

MEMOLI, S., SELVA, M., TUNDO, P. "Dimethylcarbonate for eco-friendly methylation reactions". **Chemosphere**, v.43, n.1, p.115-21, 2001.

MIAO, H., STEPHAN, I., DIMKE, T., *et al.* "Thioimidazolium Salts as a Platform for Nonvolatile Alkylators and Degradable Antiseptics", **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 6, n. 11, p. 15434–15440, 2018.

MILLER, J. W.; ANDERSON, H. H. The effect of N-demethylation on certain pharmacologic actions of morphine, codeine and meperidine in the mouse **J. Pharm. Pharmacol.** v.112, p.191-196, 1954.

MORDHORST, S., SIEGRIST, J., MÜLLER, M., *et al.* "Catalytic Alkylation Using a Cyclic S-Adenosylmethionine Regeneration System", **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 56, n. 14, p. 4037–4041, 2017.

MUGESH, G.; DU MONT, W.-W. "Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds" **Chemical Reviews**, v.101, p. 2125-2179, 2001.

MUKHERJEE, A. J. *et al.* "Organoselenium Chemistry: Role of Intramolecular Interactions". **Chemical Reviews**, v.110, p.4357- 4416, 2010.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of laboratory chemicals**. 3rd ed. Oxford; New York: Pergamon Press, 1988.

PRICE, C.C., OAE, S. **Sulphur Bonding**, Ronald Press, New York, p. 166, 1962.

ROMERO-IBAÑEZ, J., CRUZ-GREGORIO, S., QUINTERO, L., SARTILLO-PISCIL, F. "Concise and Environmentally Friendly Asymmetric Total Synthesis of the Putative Structure of a Biologically Active 3-Hydroxy-2-piperidone Alkaloid". **Synthesis**, v.50, p.2878–2886, 2018.

SANTI, C., SANTORO, S. **Electrophilic Selenium**. In: Organoselenium Chemistry: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011. Electrophilic Selenium, p.1-51.

SCHÖNHERR, H., T. CERNAK, T. "Profound Methyl Effects in Drug Discovery and a Call for New C-H Methylation Reactions". **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 52, p.12256-12267, 2013.

SCHMIDBERGER, J., JAMES, A. NAISMITH, J., O'HAGAN, D. "Halomethane Biosynthesis: Structure of a SAM-Dependent Halide Methyltransferase from *Arabidopsis thaliana*". **Angewandte Chemie**, v.49, n.21, p.3646-3648, 2010.

SCHMIDBERGER, J.W., JAMES, A., EDWARDS, R., NAISMITH, H., O'HAGAN, D. "Halomethane Biosynthesis: Structure of a SAM-Dependent Halide Methyltransferase from *Arabidopsis thaliana*". **Angewandte Chemie**, v.122, p. 3728–3730, 2010.

SCHÖNHERR, H., CERNAK, T. "Ausgeprägte Methyleffekte in der Wirkstoff-Forschung und der Bedarf an neuen C-H-Methylierungsreaktionen", **Angewandte Chemie**, v. 125, n. 47, p. 12480–12492, 2013.

SHIMIZU, S.; KITO, K.; SASAKI, Y.; HIRAI, C. "Water-Soluble Calixarenes as New Inverse Phase Transfer Catalysts. Nucleophilic Substitution of Alkyl and Arylalkyl Halides in Aqueous Media". **Journal Chemical Society**, p.1629-1630, 1997.

SIEDLECKI P., ZIELENKIEWICZ, P. "Mammalian DNA methyltransferases". **Acta Biochim Pol.** v. 53, n.2, p.245-256, 2006.

SIEGRIST, J., ASCHWANDEN, S., MORDHORST, *et al.* "Regiocomplementary O-Methylation of Catechols by Using Three-Enzyme Cascades", **ChemBioChem**, v. 16, n. 18, p. 2576–2579, 2015.

SILVA, T. **Líquidos iônicos: alguns aspectos sobre propriedades, preparação e aplicação.** (Monografia de Conclusão de Curso). Universidade Federal de Pelotas, 2004.

SINGER, B.. "**Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology**," Vol. 15, W. E. Cohn Ed., Academic Press, New York, 1975, p. 219.

SINGH, S., ZHANG, J., HUBER, T. D., *et al.* "Facile chemoenzymatic strategies for the synthesis and utilization of S-adenosyl-L-methionine analogues", **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 53, n. 15, p. 3965–3969, 2014.

SOLI, E.; MANOSO, A., PATTERSON, M.; DESHONG, P. "Azide and Cyanide Displacements via Hypervalent Silicate Intermediates". **Journal Organic Chemistry**, v. 64, p. 3171-3177, 1999.

STECHER, H.; TENGG, M.; UEBERBACHER, B. J.; *et al.* Biocatalytic Friedel-Crafts alkylation using non-natural cofactors. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 48, n. 50, p. 9546–9548, 2009.

STRUCK, A.W., THOMPSON, M. L., WONG, L. S., MICKLEFIELD, J. "S-adenosyl-methionine-dependent methyltransferases: highly versatile enzymes in biocatalysis, biosynthesis and other biotechnological applications". **ChemBioChem.**, v.13, n.18, p.2642-55, 2012.

STRUCK, A. W.; THOMPSON, M. L.; WONG, L. S.; MICKLEFIELD, J. S-Adenosyl-Methionine-Dependent Methyltransferases: Highly Versatile Enzymes in Biocatalysis, Biosynthesis and Other Biotechnological Applications. **ChemBioChem**, v. 13, n. 18, p. 2642–2655, 2012.

TAKADA, H.; METZNER, P.; PHILOUZE, C. "First chiral selenium ylides used for asymmetric conversion of aldehydes into epoxides" **Chemical Communications**, v.22, p. 2350, 2001.

TAKUSAGAWA, F.; KAMITORI, S.; MISAKI, S.; MARKHAM, G. D. "Crystal structure of S-adenosylmethionine synthetase". **Journal Biology Chemistry** v. 271, p.136, 1996.

TIAN, Z., HU, Y., TENG, H., ZHANG, C. "Application of arylsulfonium salts as arylation reagentes". **Tetrahedron Letters**, v.59, v.4, p. 299-309, 2018.

TUNDO, P.; SELVA, M. "The chemistry of dimethyl carbonate". **Acc. Chem. Res.**, v.35, p.706–716, 2002.

UMEMOTO, T., ZHANG, B., ZHU, T., ZHOU, X., ZHANG, P., HU, S. LI, Y. "Powerful, Thermally Stable, One-Pot-Preparable, and Recyclable Electrophilic Trifluoromethylating Agents: 2,8- Difluoro- and 2,3,7,8-Tetrafluoro (trifluoromethyl)dibenzothiophenium Salts". **Journal Organic Chemistry**, 82, 7708–7719, 2017.

UMEZAWA, Y. "Thymine-methyl/pi interaction implicated in the sequence-dependent deformability of DNA", **Nucleic Acids Research**, v. 30, n. 10, p. 2183–2192, 2002.

WALL, M., TAYLOR, H., PERERA, P. and WANI, M. "Indoles in edible members of the Cruciferae". **Journal Natural Products**, v.51, p.129, 1988.

WANG, R., ISLAM, K., LIU, Y., ZHENG, TANG. H., LAILLER, L. BLUM, G., DENG, H. and LUO, M. "Expanding Cofactor Repertoire of Protein Lysine Methyltransferase for Substrate Labeling". **Jounal American Chemistry Society**, v.135, p.1048–1056, 2013.

WHEELER, E., SEGUIN, T., GUAN, Y., DONEY, A.C. "Noncovalent Interactions in Organocatalysis and the Prospect of Computational Catalyst Design". **ACC. Chem Res**, v. 49, p.1061–1069, 2016.

WILLIAMS, D.B.G; LAWTON. M. "Drying of organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficient of Several Desiccants". **Journal Organic Chemistry**, v.75, n.21, p. 8351-8354, 2010.

WILLNOW, S., MARTIN, M., LUSCHER, B., WEINHOLD, E. A. "Selenium-based click AdoMet analogue for versatile". **ChemBioChem**, v.13, p.1167, 2012.

XU, C.; LU, S.; HUANG, X. "Bromides with Anilines in the Reaction of Allyldialkyltelluronium. **Heteroatom Chemistry**, v.5, n.1, p.7-8, 1994.

YAMAMOTO, H., OSHIMA, K. **Main Group Metals in Organic Synthesis**, 1ed, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.

YAMAUCHI, K.; NAKAMURA, K.; KINOSHITA, M. "Trimethylselenonium hydroxide: A new methylating agente". **Tetrahedron Letters**, v. 20, p.1787-1790, 1979.

ZELEZNICK, L.D., MYERS, T.C, TITCHENER, E.B.“Growth Of *Escherichia Coli* On Methyl- And Ethylphosphonic Acids” **Biochim Biophys Acta**, v.78, p. 546-7, 1963.

ZHANG, J, ZHENG, Y.G. “SAM/SAH analogs as versatile tools for SAM-dependent Methyltransferases”. **ACS Chem. Biol.**, v.11, p. 583–597, 2016.

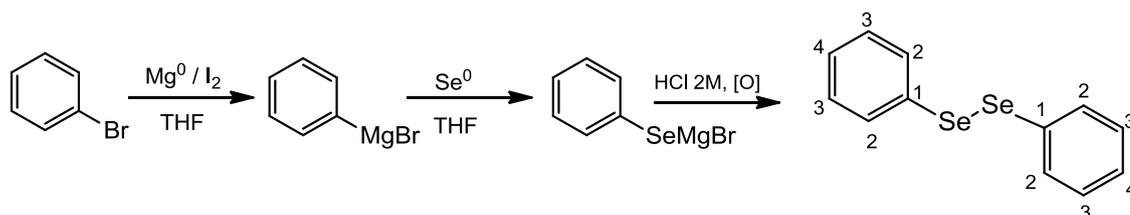
ZHU, J.S. Y.-F. LIU and Q. SHEN, ‘Direct Difluoromethylation of Alcohols with an Electrophilic Difluoromethylated Sulfonium Ylide.’. **Angewandte Chemie - International Edition**, 2016, 55, 9050.

8. APÊNDICE A – PROCEDIMENTOS SECUNDÁRIOS

Nesse item, estão descritas algumas metodologias utilizadas para produzir alguns dos reagentes necessários ao longo desse trabalho; e que foram utilizados como precursores de outros reagentes.

❖ Preparação de disseleneto de difenila (63)²⁵

Em um balão de 3 vias, de fundo redondo, de 250 mL, sob atmosfera inerte, adicionaram-se 50,0 mmol de magnésio metálico (1,215 g - previamente tratado com HCl 0,01 mol.L⁻¹, lavado com água e etanol). O balão foi colocado em uma chapa de elétrica, com agitação magnética e conectado a um condensador em espiral. Uma das vias foi conectada a um funil de adição de 50 mL e a outra com uma tampa de vidro. O sistema foi flambado para retirar umidade. Adicionou-se a menor porção possível de I₂, catalítico na reação. Em seguida, adicionou-se THF tratado anidro (60 mL).



O sistema foi deixado agitando, e adicionaram-se 1,0 equiv. de bromobenzeno (5,32 mL) ao funil de adição, juntamente com THF (40 mL). A solução de bromobenzeno foi gotejada no sistema lentamente, e observou-se o aquecimento (reação exotérmica). A adição do reagente foi controlada com base nesse parâmetro. Com o fim da adição do bromobenzeno, a reação foi espontaneamente aquecendo-se e, por isso, usou-se um condensador. A solução mudou de coloração de acastanhado para acinzentado claro, entre 1-3h de reação.

Quando todo Mg metálico foi consumido, adicionaram-se 50,0 mmol de selênio elementar (3,99 g - estufa, 120°C por 12 h), por uma das vias, em porções. A adição rápida deste último pode levar a formação de polímeros de Se⁰. A reação foi deixada *overnight* (18 h) e sob agitação constante. No dia seguinte, adicionou-se lentamente uma solução saturada de NH₄Cl (75 mL) e deixou-se o sistema aberto e com borbulhamento de oxigênio por 6 horas.

²⁵ Baseado em REICH, H.; COHEN, M; CLARK, P. Reagents for synthesis of organoselenium compounds: diphenyl diselenide and benz. chloride. **Organic Synthesis**, v.59, p.141-147, 1979.

Work-up: Extraiu-se com DCM (3 x 40 mL), seguido de 20 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida e obteve-se 9,52 g de um sólido alaranjado (Rendimento: 60-70%), após recristalização (hexano/DCM).

Características do composto:

Aspecto físico: sólido amarelado **Fórmula molecular:** C₁₂H₁₀Se₂

Massa molar: 312,13 g/mol **Solubilidade:** AcOEt, DCM, éteres, Hexano

Ponto de fusão (faixa): 59,9 - 60,5°C, solvente hexano (literatura: 59-61°C)²⁶

CG (método ciclohexeno): 10.726 min R_f (hexano) = 0,64

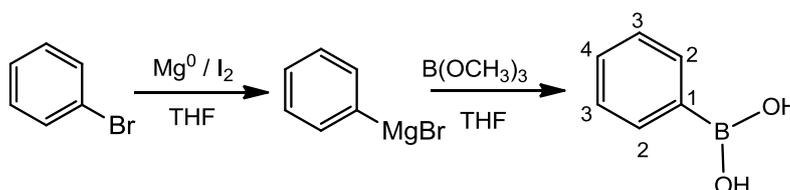
IV ATR (cm⁻¹): 2962; 2150; 1694; 1276; 728; 680.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ = 7,61-7,59 (m, 4H) (H3); 7,25-2,24 (m, 6H) (H2, H4) ppm.

RMN ¹³C (400MHz, CDCl₃) δ = 132,2 (C1); 131,5 (C4); 129,9 (C3); 127,8 (C2) ppm.

RMN ⁷⁷Se NMR (CDCl₃, 76.28 MHz) δ = 463.1 ppm.

❖ **Preparação do ácido fenilborônico²⁷**



Em um balão de 3 vias, de fundo redondo, de 250 mL, sob atmosfera inerte, adicionaram-se 50,0 mmol de magnésio metálico (1,21 g). A montagem é típica para formação do reagente de *Grignard*. Adicionou-se a menor porção possível de I₂, catalítico na reação. Em seguida, adiciona-se de THF tratado anidro (30,0 mL) O sistema foi deixado agitando, e adicionou-se 55 mmol o bromobenzeno (5,79 mL) ao funil de adição de THF (45,0 mL). A solução de bromobenzeno foi gotejada no sistema lentamente.

A solução muda de coloração de acastanhado para acinzentado claro, entre 1- 3h de reação e todo magnésio foi consumido. Em um outro balão de fundo redondo de 250 mL, sob um banho de gelo seco/isopropanol (temperatura -78°C) ou N₂/isopropanol (-94°C), adicionaram-se 54,5 mmol de trimetilborato (6,23 mL) juntamente com THF seco (80,0 mL). O reagente de Grignard, com o auxílio de fluxo de argônio, foi canulado para o balão contendo

²⁶ SINGH, D., DEOBALD, A., CAMARGO, L., TABARELLI, *et al.* "An Efficient One-Pot Synthesis of Symmetrical Diselenides or Ditellurides from Halides with CuO Nanopowder/Se⁰ or Te⁰/Base". **Organic Letters**, v. 12, n.15, p. 3288-3291, 2010.

²⁷ SEGANISH, M., HANDY, C. J., DESHONG, P. "Efforts directed toward the synthesis of colchicine: application of palladium-catalyzed siloxane cross-coupling methodology". **J. Org. Chem**, v.70, n.22, p. 8948-8955, 2005.

o trimetil borato, lentamente. Após a canulagem, o balão contendo a mistura foi deixado agitando *overnight* (18h), à temperatura ambiente.

Work-up: No dia seguinte, adicionou-se à mistura reacional uma solução de HCl 3 mol.L⁻¹ (200,0 mL) e extraiu-se com éter etílico (3 x 40 mL). A fase contendo o éter foi reservada e lavada em uma solução de NaOH 1 mol.L⁻¹. A fase aquosa foi então acidificada com uma solução de HCl 2M, seguido da lavagem com (3 x 40 mL) DCM.

As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO₄, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida e ao final obteve-se 3,96 g de um sólido branco, após sucessivas lavagens com hexano. Recristaliza bem em DCM/hexano. (Rendimento: 65%).



Figura 16: Canulagem do Reagente de Grignard.

Características do composto:

Aspecto físico: sólido branco particulado

Fórmula molecular: C₆H₇BO₂

Massa molar: 121,93 g/mol

Solubilidade: AcOEt, DCM, éteres

Ponto de fusão (faixa): 214,9 - 216,2°C (literatura: 216 - 219°C)²⁸

IV ATR (cm⁻¹): 2150; 1694; 1276; 680.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ= 8,22 (d, J=6,8Hz, 2H) (H2); 7,59-7,56 (m, 1H) (H3); 7,51-7,47(m, 2H); 3,02 (sl, 2H) (OH) ppm.

RMN ¹³C (400MHz, CDCl₃) δ= 135,63 (C2); 132,66 (C3, C4); 127,96 (C1) ppm.

²⁸ YASUKAWA, T. *et al.* "Asymmetric Arylation of Imines Catalyzed by Heterogeneous Chiral Rhodium Nanoparticles". **Organic Letters**, 2016, v.18, n.11, p.2716-2718, 2016.

9. APÊNDICE B – DADOS DE CARACTERIZAÇÃO

9.1. Curva de Calibração

O método escolhido neste trabalho foi o método do padrão interno. O método de calibração por padrão interno corrige a diferença de volume, a cada injeção. *Curva de calibração realizada com padrões autênticos do padrão interno (dodecano), do produto (nitrila) e do brometo de benzila recém destilado.*

- Preparação da solução Estoque:

Dodecano: 170.34 g/mol; 0.75 g/mL						
Conc. (mol/L)	V (mL)	# de mmol	massa teórica (mg)	V (µL)	massa real (mg)	Conc. real (M)
0,250	5,00	1,250	212,93	284	213,3	0,250
2-fenil acetoneitrila: 117,15 g/mol						
Conc. (mol/L)	V (mL)	# de mmol	massa teórica (mg)	V (µL)	massa real (mg)	Conc. real (M)
0,250	5,00	1,250	146,44	—	150,5	0,257
Brometo de benzila: 171,03 g/mol; 1,44 g/mL 98%						
Conc. (mol/L)	V (mL)	# de mmol	massa teórica (mg)	V (µL)	massa real (mg)	Conc. real (M)
0,250	5,00	1,250	218,15	151	222,7	0,260

- **Preparação das soluções para injeção:** Obteve-se, portanto, 5 concentrações diferentes dos componentes, as quais foram injetadas em triplicata. Dos valores em triplicata, fez-se a média. Os valores médios foram plotados em gráficos separados, para obtenção do fator de resposta²⁹.

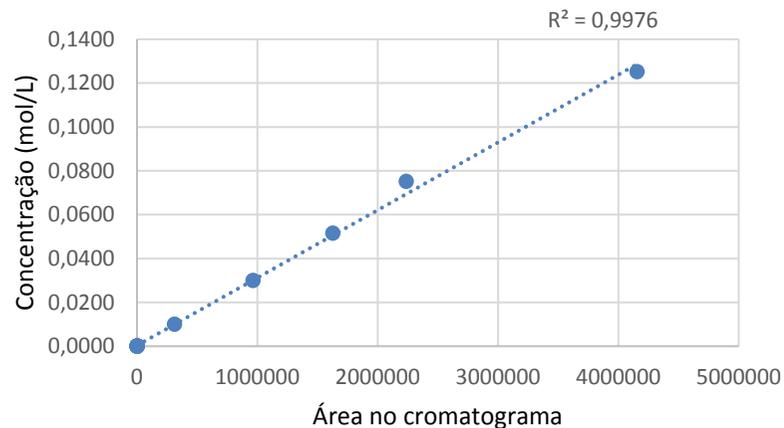
Amostra injetada no CG	PI	2-fenil acetoneitrila	Brometo de benzila
	Conc. injetada (mol/L)		
500 µL solução 1 + 500 µL de solvente	0,1252	0,1285	0,1302
1.500 mL da solução 1 e completar para 5 mL (solução 2 = 0.075 mol/L)	0,0751	0,0771	0,0781
3.333 mL da solução 2 e completar para 5 mL (solução 3 = 0.05 mol/L)	0,0501	0,0514	0,0521
3.000 mL da solução 3 e completar para 5 mL (solução 4 = 0.03 mol/L)	0,0300	0,0308	0,0312
1.667 mL da solução 4 e completar para 5 mL (solução 5 = 0.01 mol/L)	0,0100	0,0103	0,0104

²⁹ Fator de resposta: determina a real resposta para uma determinada classe de substâncias.

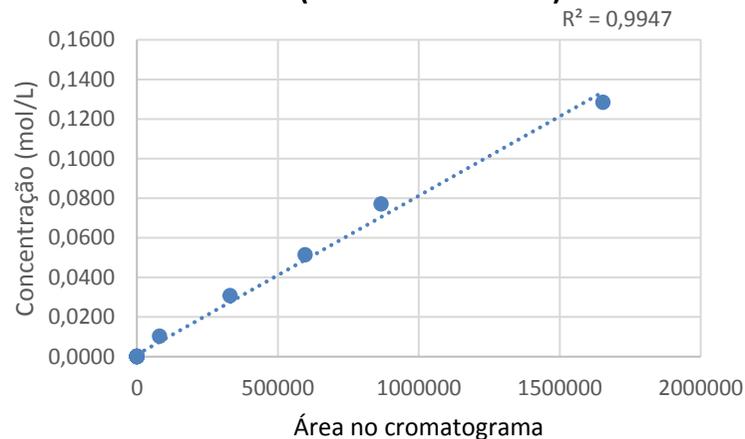
ANVISA. **Guia para Qualidade em Química Analítica: Uma Assistência a Acreditação** – ANVISA, 1ed, Brasília, 2004.

D.A. SKOOG, D. M. WEST, F. J. HOLLER e S. R. CROUCH. **Fundamentos de Química Analítica**, 1ed., Thomson, 2006.

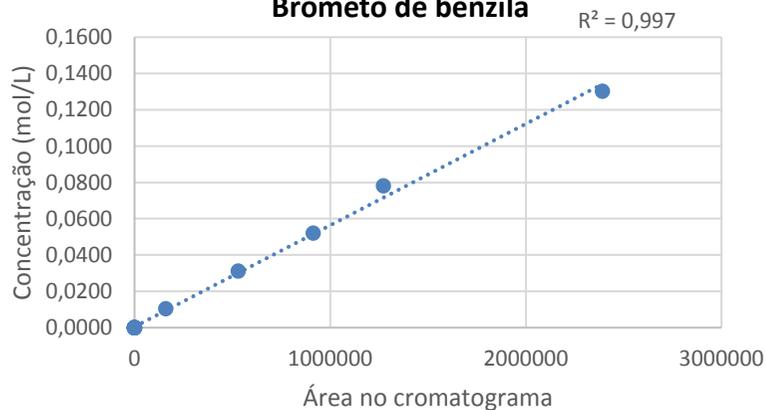
Dodecano (padrão interno)



Produto (2-fenil acetonitrila)



Brometo de benzila



$$C_x = \frac{A_x \times C_{PI}}{F_x \times A_{PI}} \quad F = \frac{\left(\frac{A_P}{C_P}\right)}{\left(\frac{A_{PI}}{C_{PI}}\right)}$$

A_p = área padrão

C_p = concentração padrão A_{PI} = área padrão interno

C_{PI} = concentração padrão interno

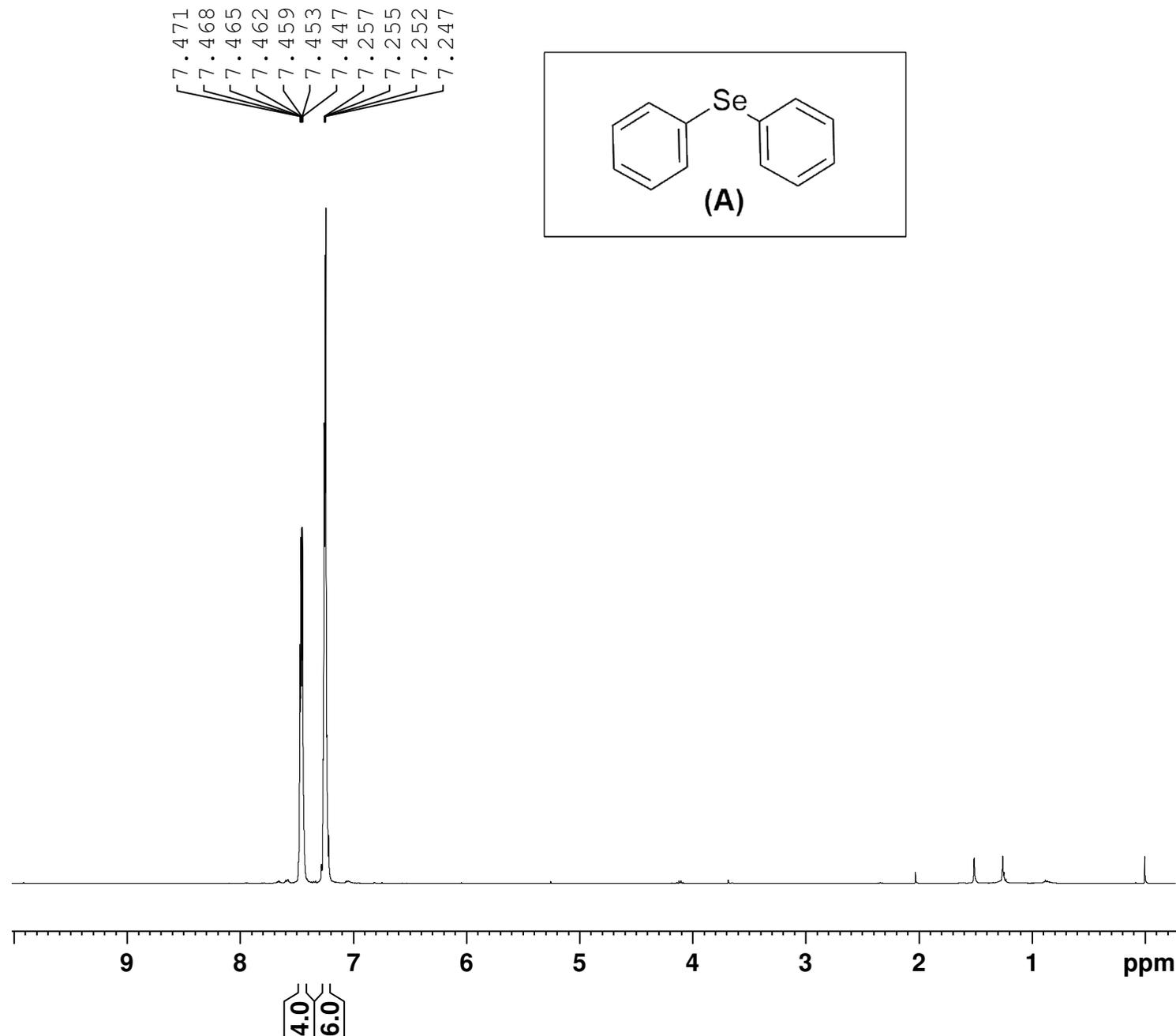
C_x = concentração do analito na amostra desconhecida

A_x = área do analito na amostra

Fator de resposta	2,4949	Em relação produto
	1,6559	Em relação substrato

Área produto A_x	Valor	9.739 min
Área dodecano A_{PI}	Valor	10.617 min
X	(A_x/A_{PI})	
[Dodecano]	0,1	
Fator de resposta (F)	2,4949	
Produto	$X*0,1*F$	
Rendimento (%)	Y	

ESPECTROS DE RMN ¹H E ¹³C SELECCIONADOS

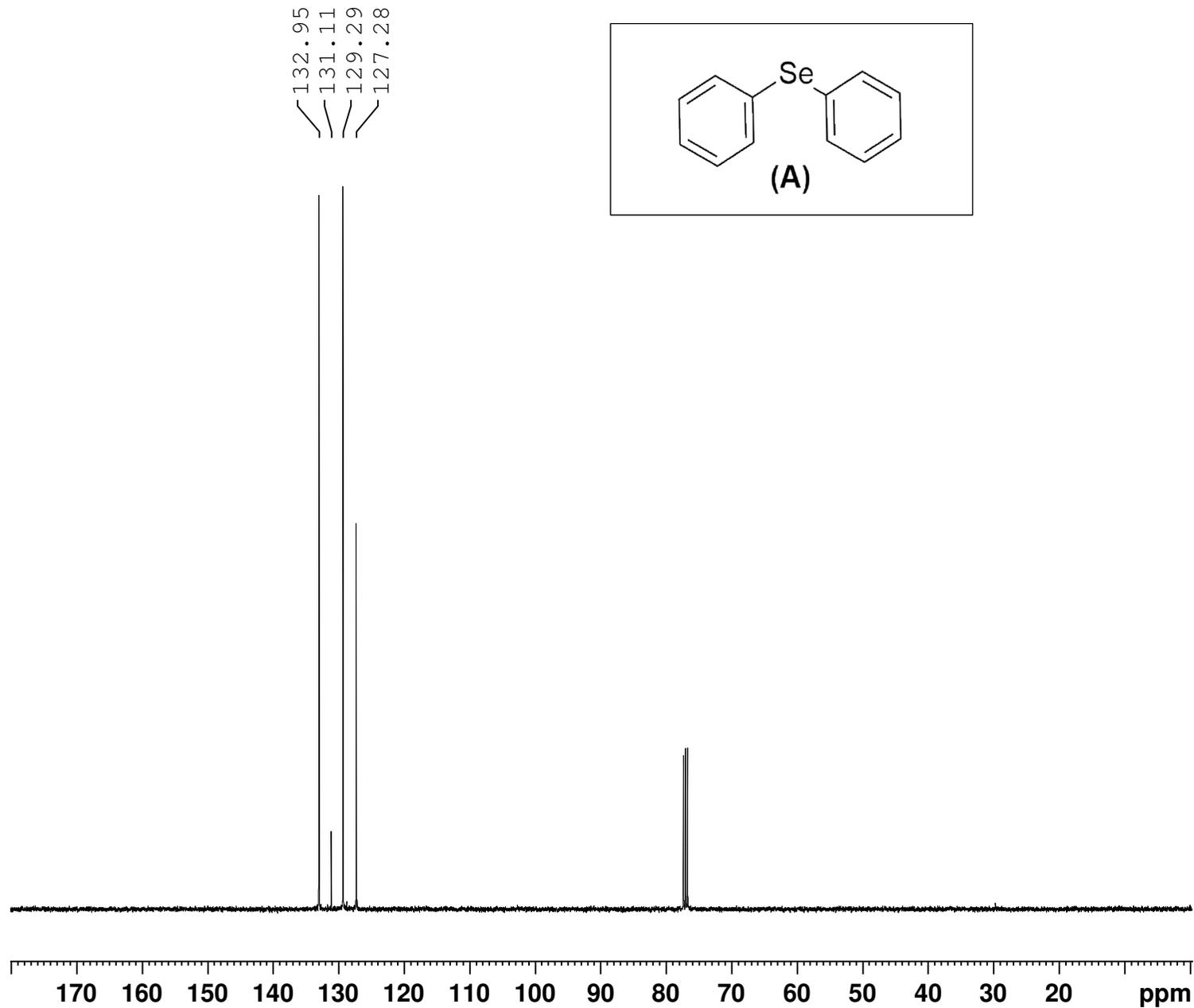


Current Data Parameters
NAME IV-NSM144
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20191021
Time 19.34 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5)
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.244532 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 87.25
DW 62.400 usec
DE 10.00 usec
TE 300.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
SFO1 400.1324708 MHz
NUC1 1H
P1 11.34 usec
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1300274 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

FIGURA I - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H para composto (A)



Current Data Parameters
 NAME IV-NSM144
 EXPNO 2
 PROCNO 1

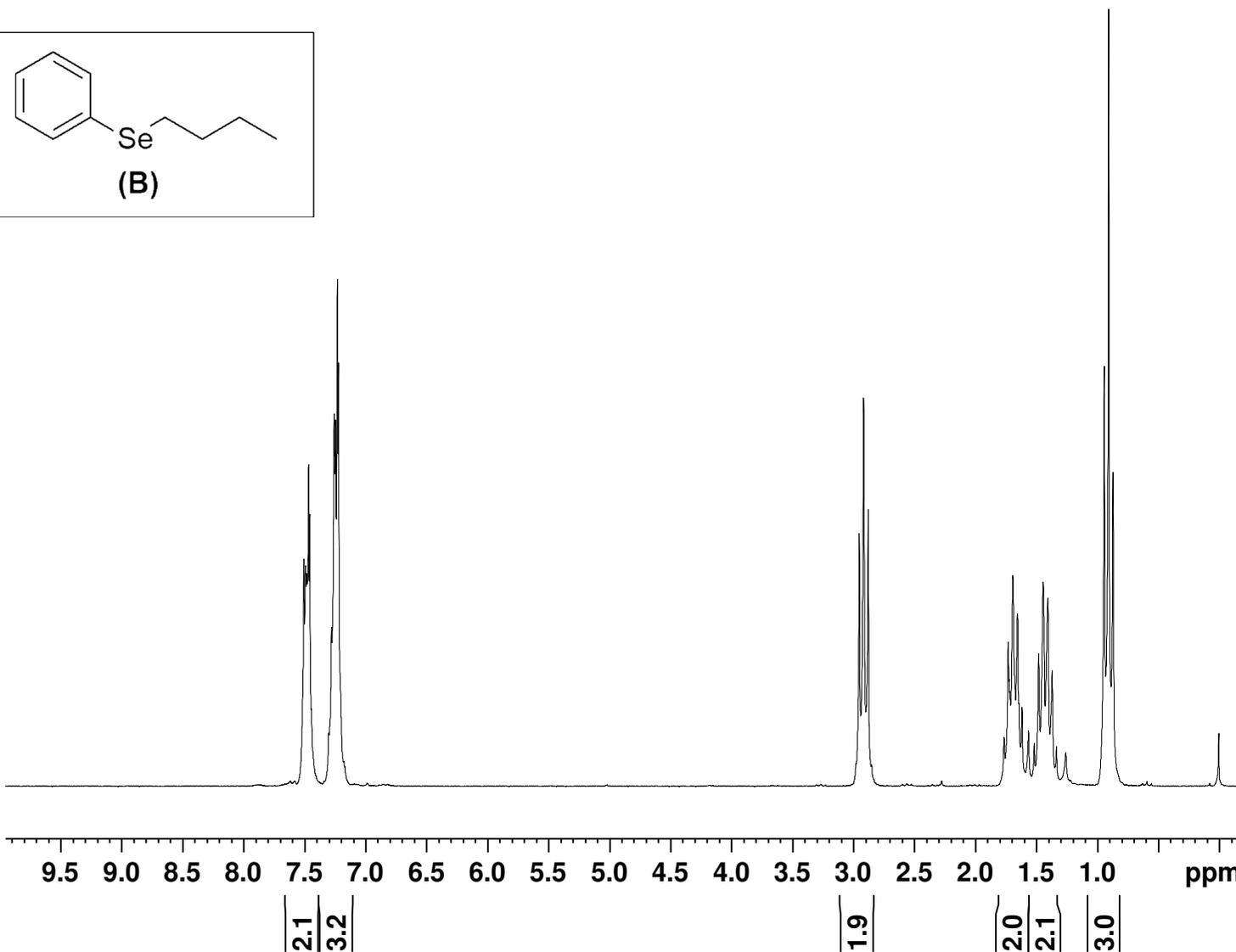
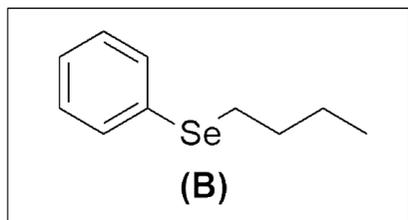
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20191021
 Time 19.41 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z3756_0157 (5)
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 128
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 300.1 K
 D1 2.00000000 s
 D11 0.03000000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127773 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA I - Espectro de Ressonância Magnética de ^{13}C para composto (A)

7.50
7.47
7.46
7.28
7.25
7.24
7.23
7.22

2.95
2.91
2.87
1.76
1.73
1.72
1.71
1.69
1.65
1.64
1.61
1.51
1.48
1.44
1.40
1.37
1.33



Current Data Parameters
NAME IV-NSM90-1
EXPNO 1
PROCNO 1

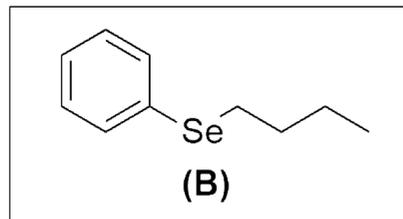
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20190822
Time 15.43
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Multinucl
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDC13
NS 4
DS 4
SWH 4139.073 Hz
FIDRES 0.126314 Hz
AQ 3.9583745 sec
RG 203.2
DW 120.800 usec
DE 6.50 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 8.50 usec
PL1 -4.00 dB
SFO1 200.1312360 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 200.130052 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

FIGURA III - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H para composto (B)

132.27
130.63
128.91
126.51



32.17
27.54
22.90
13.52



Current Data Parameters
NAME IV-NSM90-1
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20190822
Time 15.52
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Multinucl
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 128
DS 0
SWH 12562.814 Hz
FIDRES 0.383387 Hz
AQ 1.3041664 sec
RG 32768
DW 39.800 usec
DE 6.50 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.50 usec
PL1 0 dB
SFO1 50.3282440 MHz

==== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 -4.00 dB
PL12 15.47 dB
PL13 25.00 dB
SFO2 200.1308005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 50.3227325 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 3.00 Hz
GB 0
PC 1.40

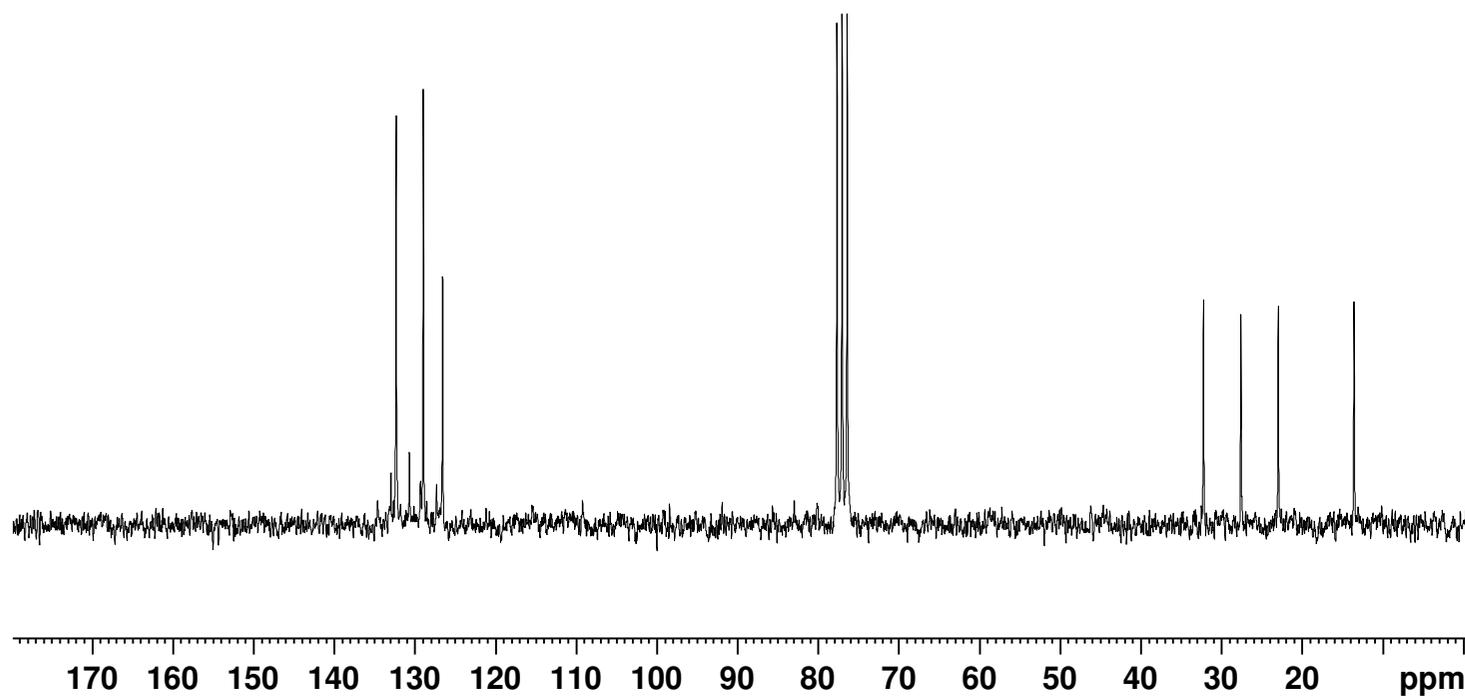
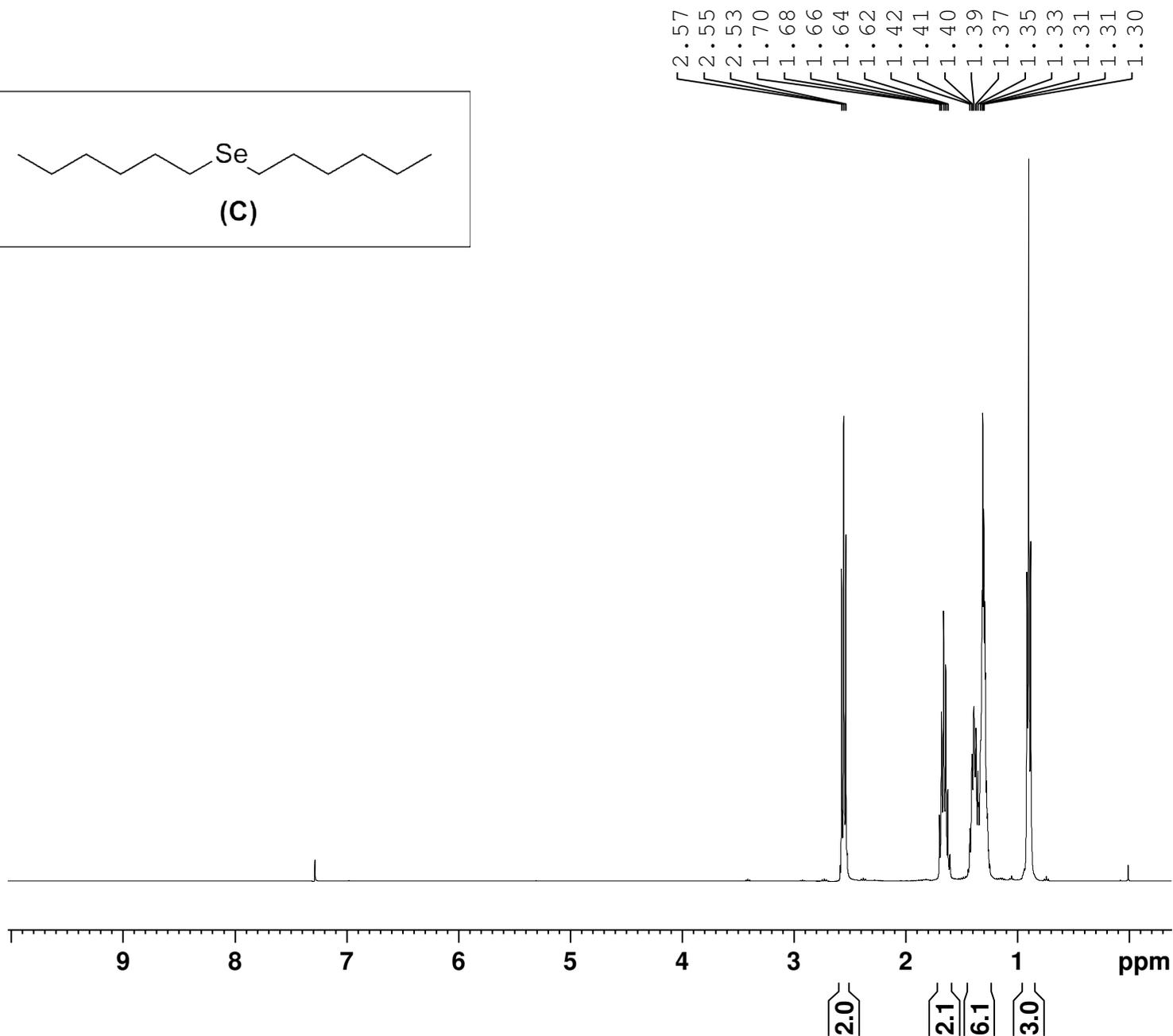
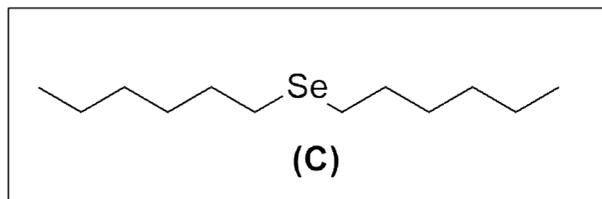


FIGURA IV - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C para composto (B)

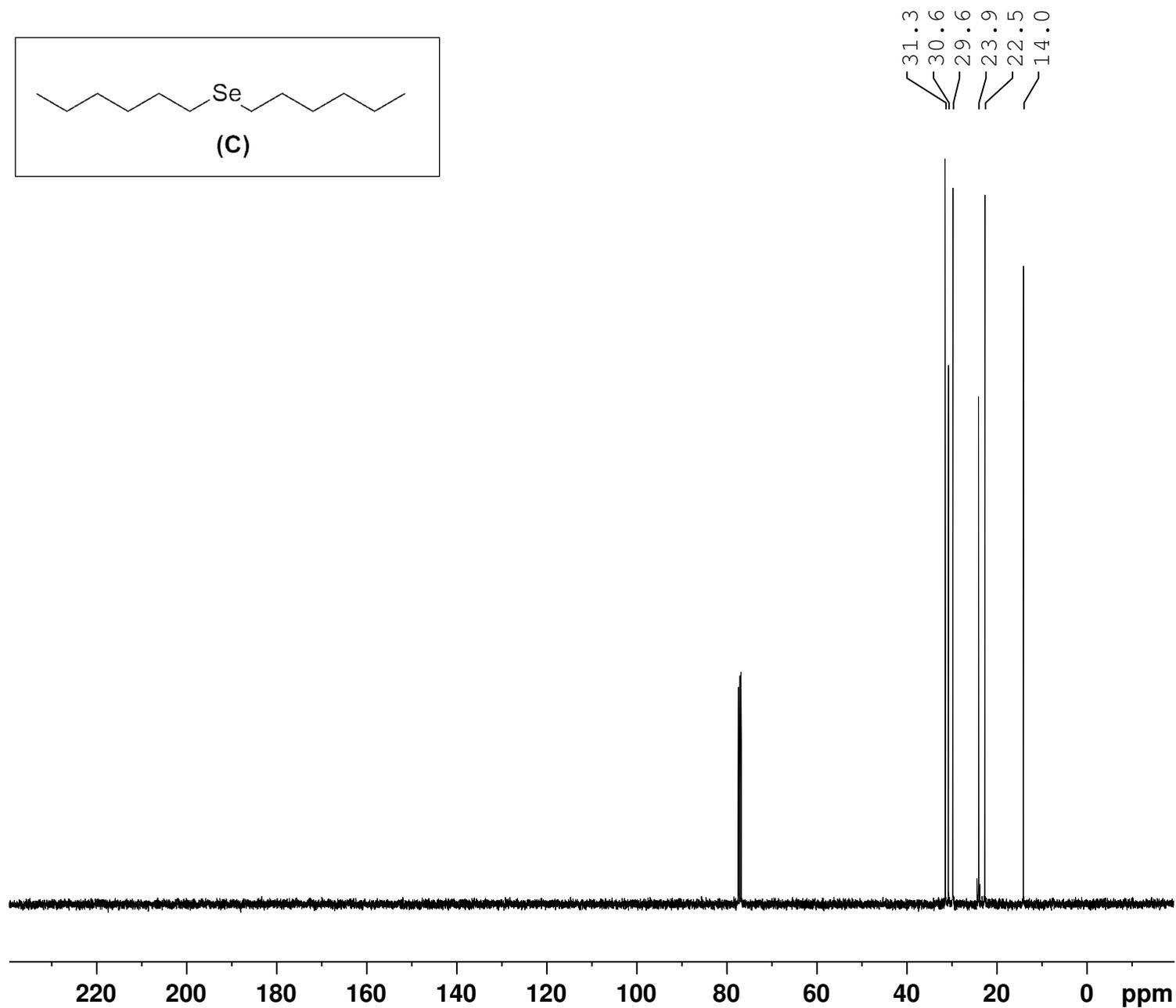
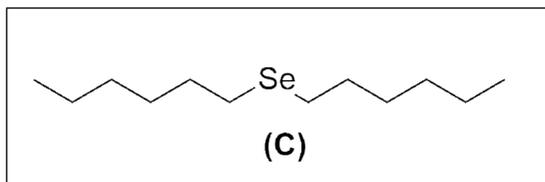


Current Data Parameters
 NAME V-NSM-06
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20191128
 Time 10.28 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z3756_0157 (5)
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 0
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 29.92
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 300.2 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300000 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

FIGURA V - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H para composto (C)

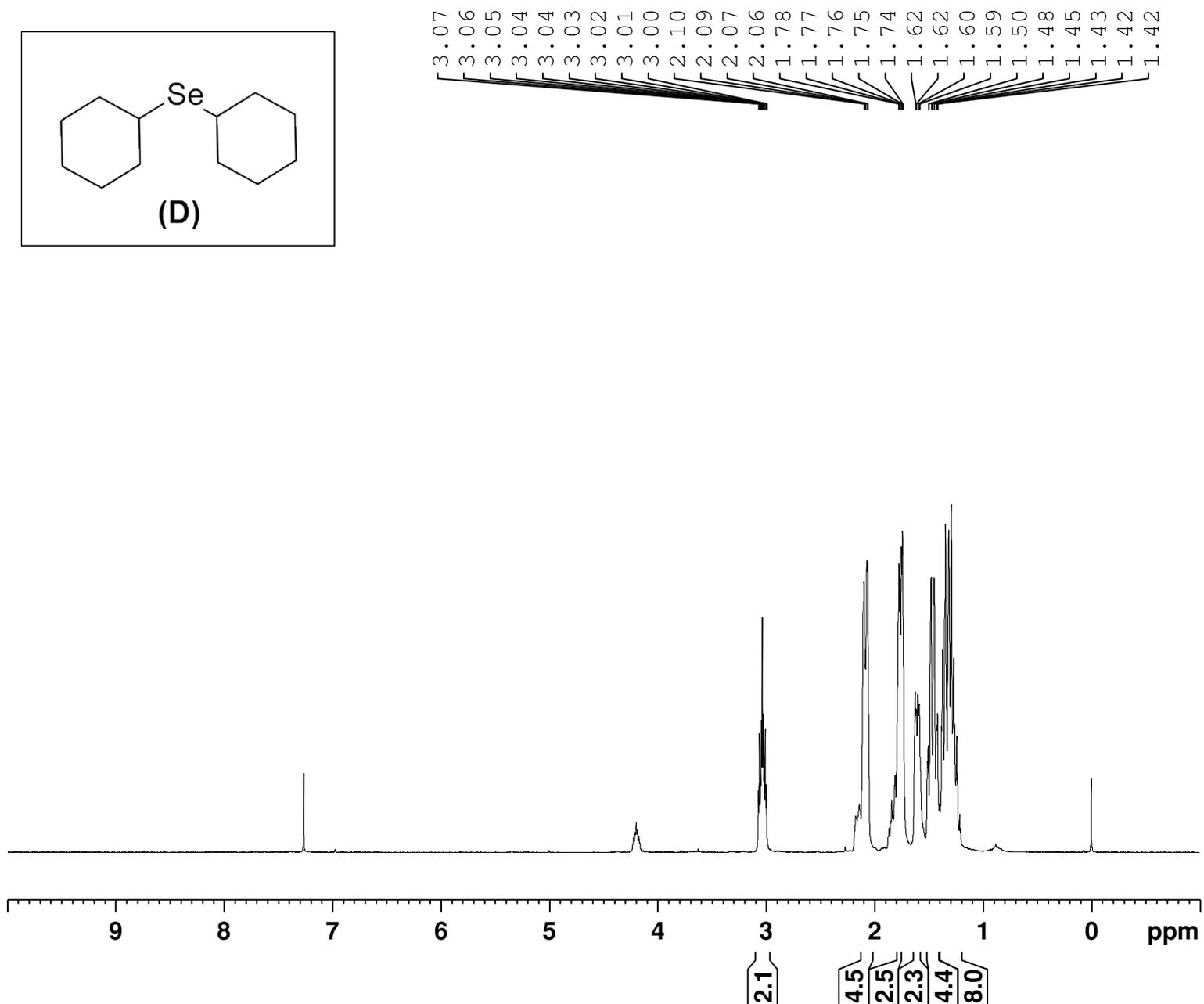
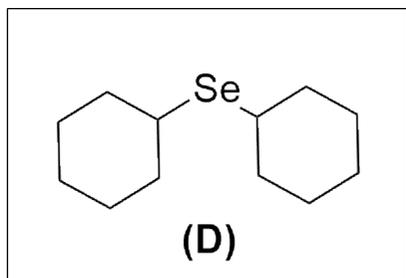


Current Data Parameters
 NAME V-NSM-06
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20191128
 Time 10.31 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5)
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 54
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 300.1 K
 D1 2.0000000 s
 D11 0.0300000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127725 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA VI - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C para composto (C)

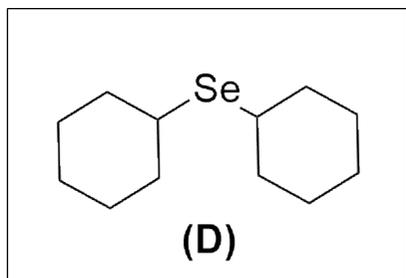


Current Data Parameters
 NAME V-NSM10 - final
 EXPNO 1
 PROCNO 1

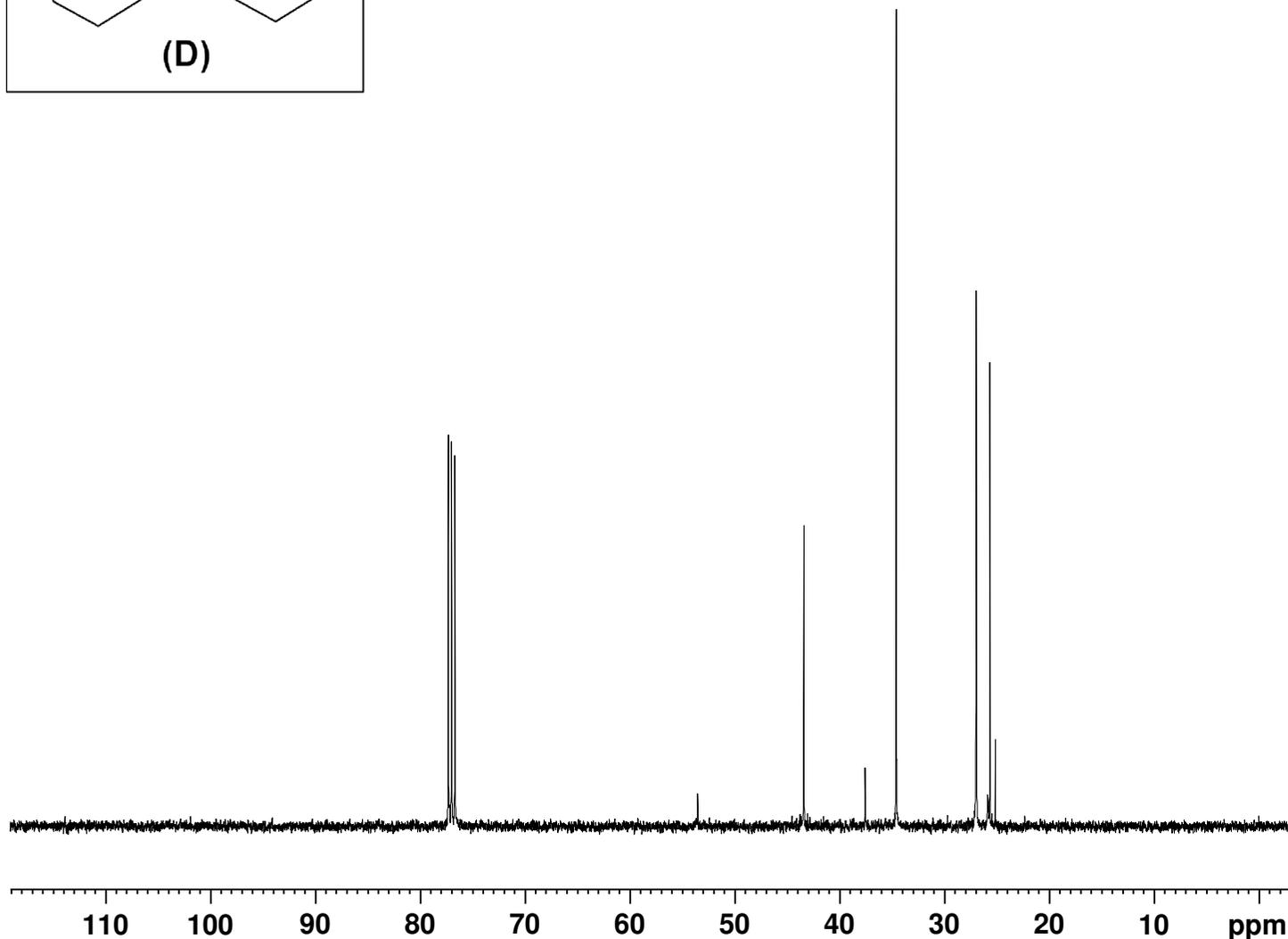
F2 - Acquisition Parameter
 Date_ 20200221
 Time 16.01 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z3756_0157 (5
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 4
 DS 0
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 63.68
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 298.2 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300069 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

FIGURA VII - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H para composto (D)



— 43.37
 — 37.53
 — 34.56
 < 26.93
 < 25.62
 < 25.09



Current Data Parameters
 NAME V-NSM10 - final
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameter:
 Date_ 20200221
 Time 16.09 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5)
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 128
 DS 2
 SWH 26041.666 Hz
 FIDRES 0.794729 Hz
 AQ 1.2582912 sec
 RG 197.86
 DW 19.200 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.1 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.25 usec
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127738 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1 40

FIGURA VIII - Espectro de RMN de ¹³C para composto (D)



Current Data Parameters
NAME V-NSM 15 PURO
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20191030
Time 16.18 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5)
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 4
DS 0
SWH 8012.820 H
FIDRES 0.244532 H
AQ 4.0894465 s
RG 71.32
DW 62.400 u
DE 10.00 u
TE 300.2 K
D1 1.00000000 s
TD0 1
SFO1 400.1324708 M
NUC1 1H
P1 11.34 u
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
SI 65536
SF 400.1300081 M
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 H
GB 0
PC 1.00

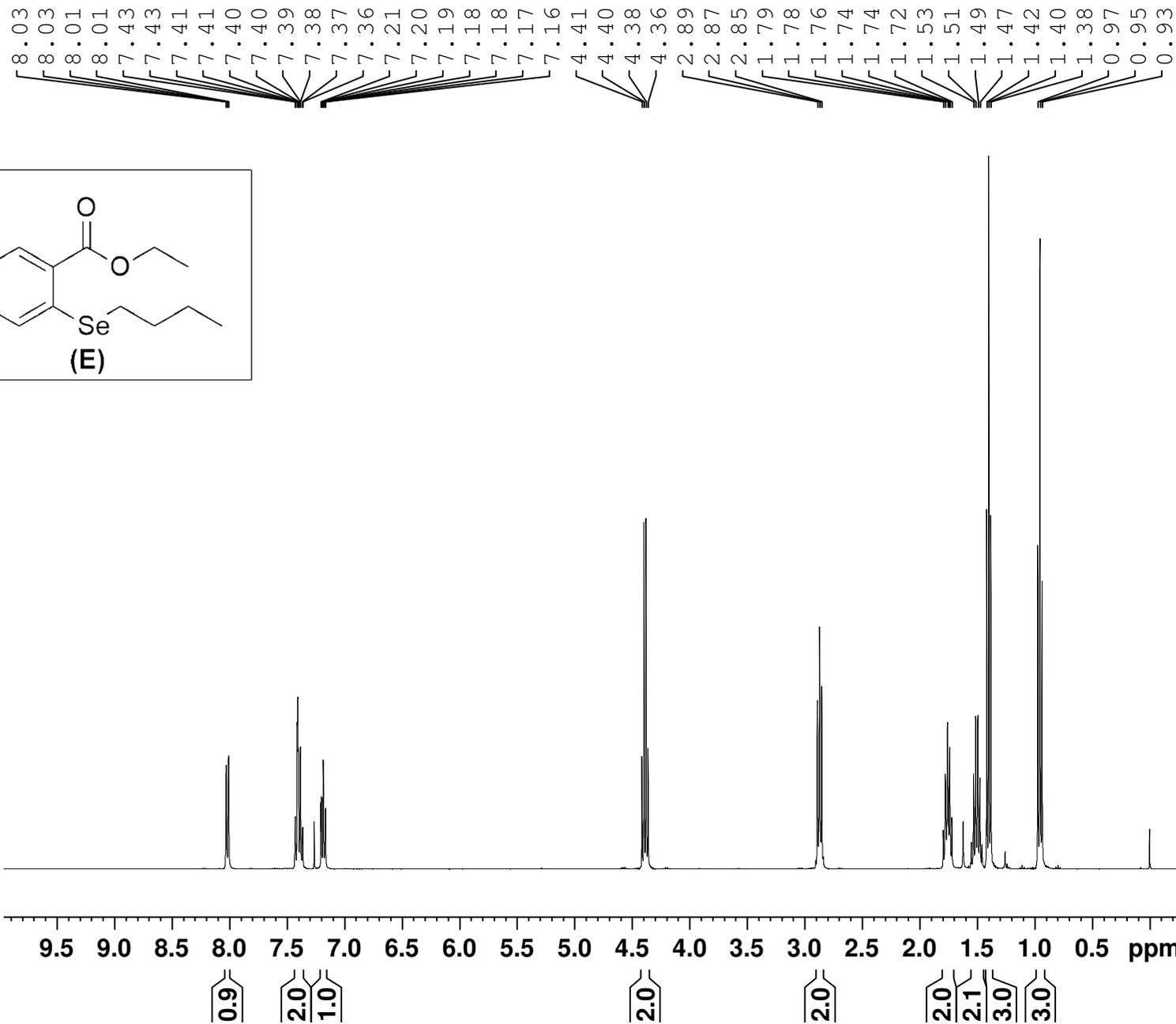
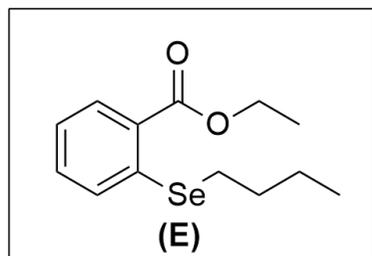


FIGURA VIX - Espectro de RMN de ¹H para composto (E)



— 166.76

/ 138.09
 / 132.26
 / 131.46
 / 128.81
 / 127.82
 / 124.23

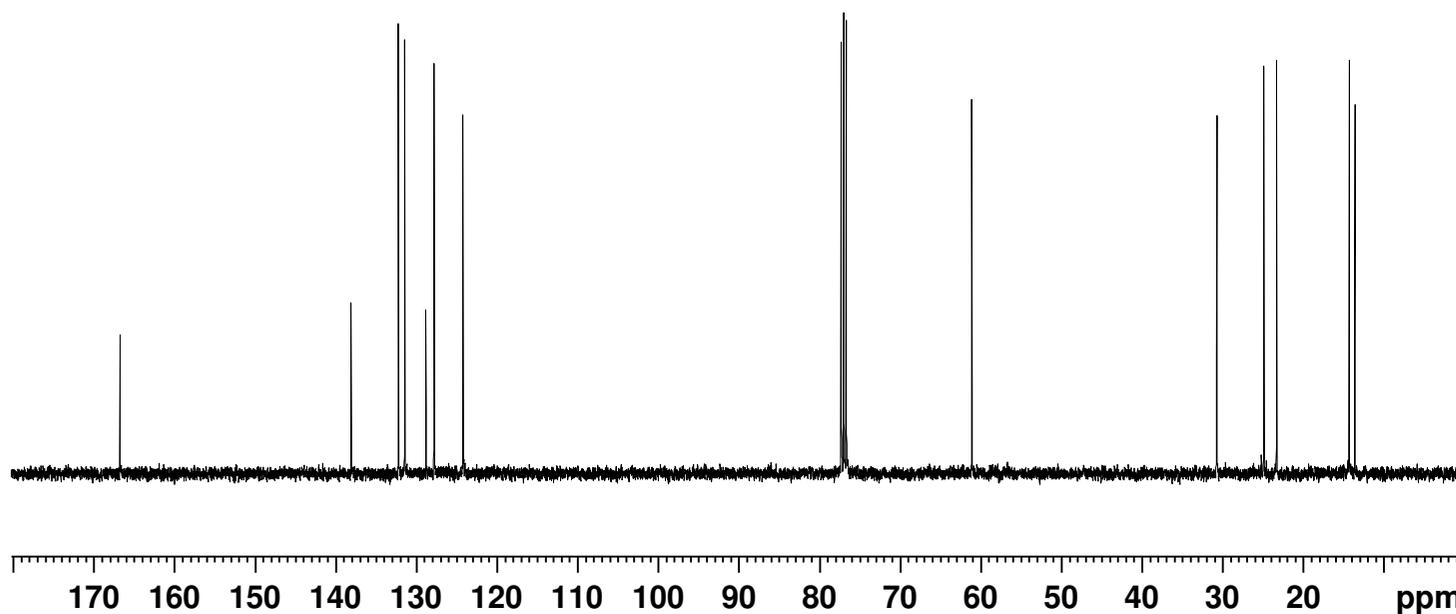
— 61.10

— 30.71
 / 24.88
 / 23.30
 / 14.28
 / 13.59



Current Data Parameters
 NAME V-NSM 15 PURO
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20191030
 Time 16.30 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5)
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 128
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 300.1 K
 D1 2.0000000 s
 D11 0.0300000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W



F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127755 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA X - Espectro de RMN de ¹³C para composto (E)



Current Data Parameters
NAME V-NSM17 - CAT OR
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200123
Time 12.42 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 0
SWH 8012.820 H
FIDRES 0.244532 H
AQ 4.0894465 s
RG 97.17
DW 62.400 u
DE 10.00 u
TE 295.9 K
D1 1.00000000 s
TD0 1
SFO1 400.1324708 M
NUC1 1H
P1 11.34 u
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
SI 65536
SF 400.1300108 M
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 H
GB 0
PC 1.00

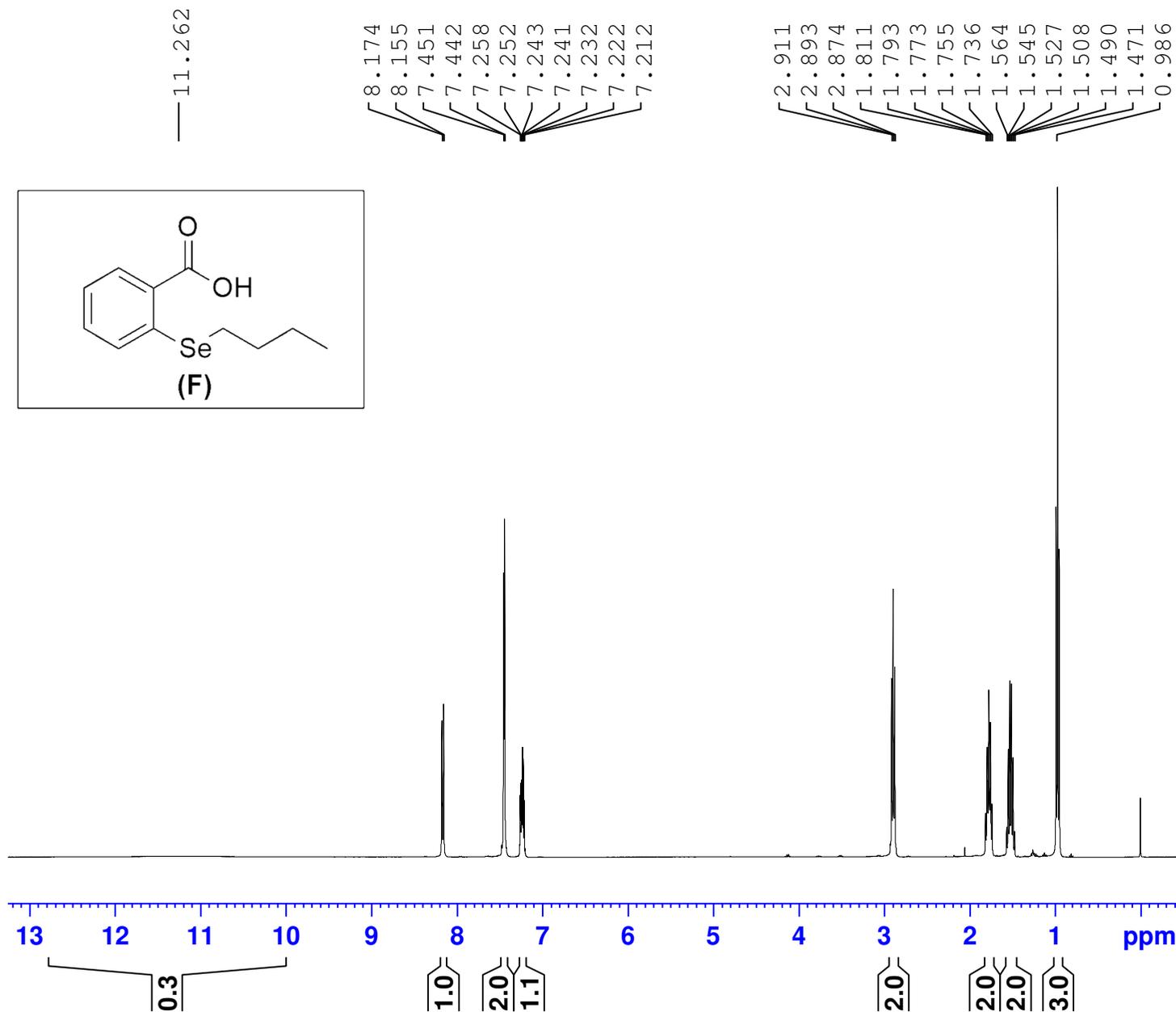
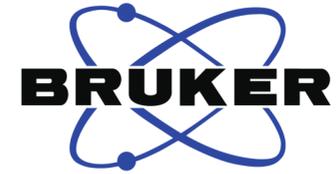


FIGURA XI - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H para composto (F)



Current Data Parameters
NAME V-NSM17 - CAT OR
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200123
Time 12.46 h
INSTRUM spect
PROBHD Z3756_0157 (5)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 66
DS 2
SWH 26041.666 H
FIDRES 0.794729 H
AQ 1.2582912 s
RG 197.86
DW 19.200 u
DE 10.00 u
TE 296.0 K
D1 2.0000000 s
D11 0.0300000 s
TD0 1
SFO1 100.6238359 M
NUC1 13C
P1 13.25 u
PLW1 17.98900032 W
SFO2 400.1316005 M
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 u
PLW2 11.19999981 W
PLW12 0.17781000 W
PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
SI 32768
SF 100.6127754 M
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 H
GB 0
PC 1.40

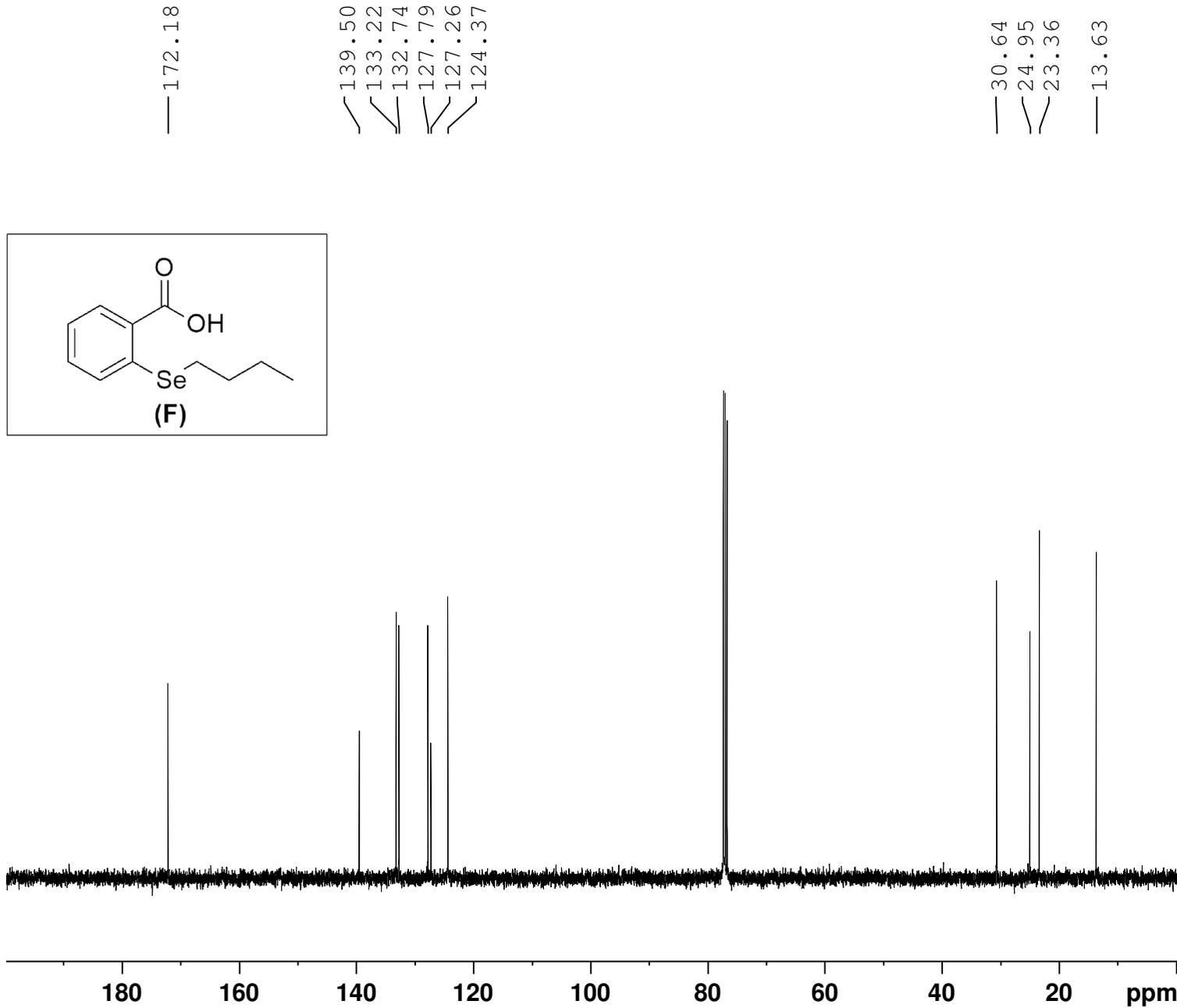
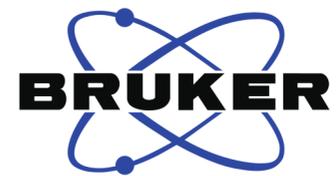
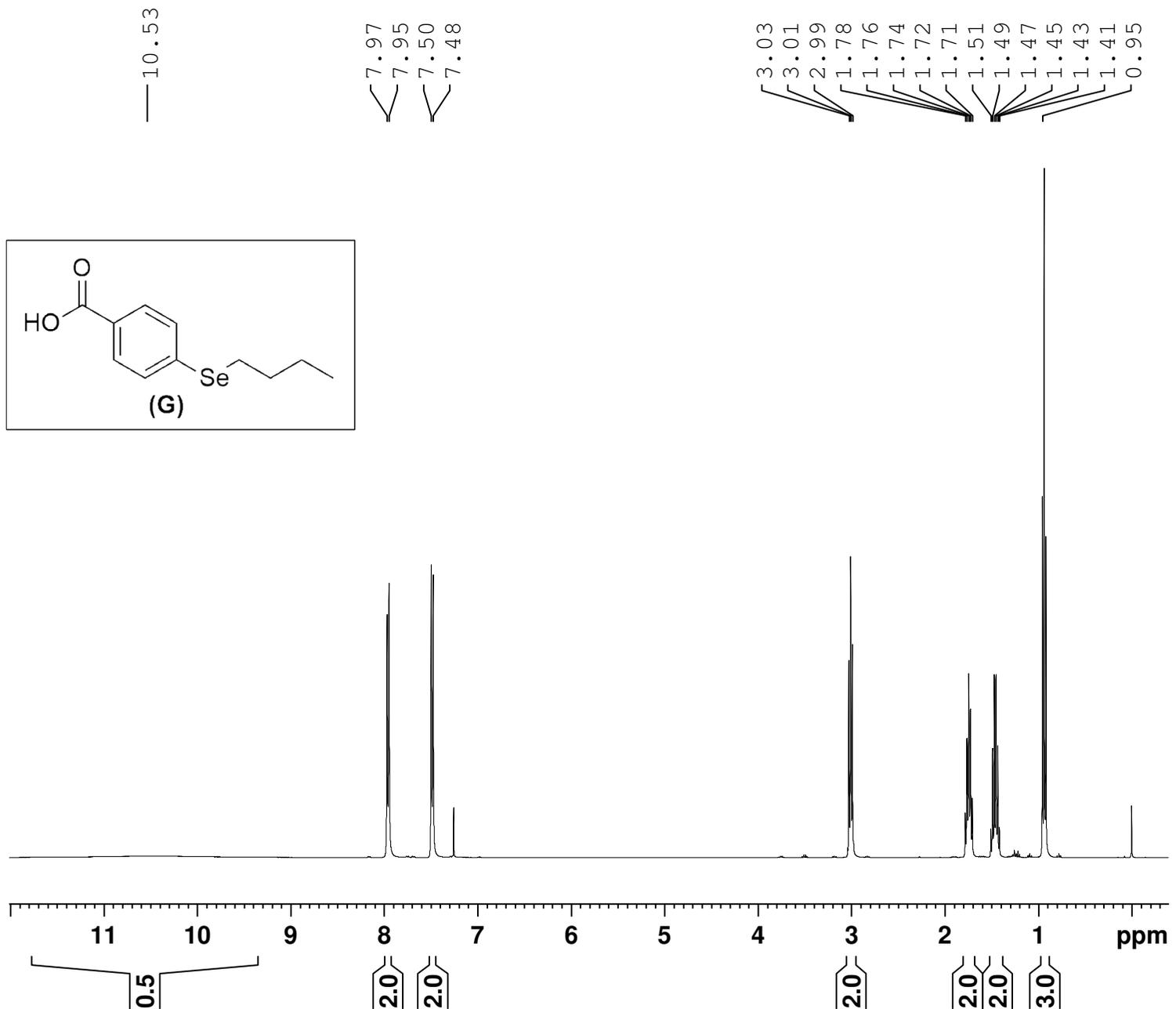


FIGURA XII - Espectro de RMN de ¹³C para composto (F)

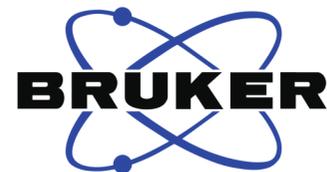
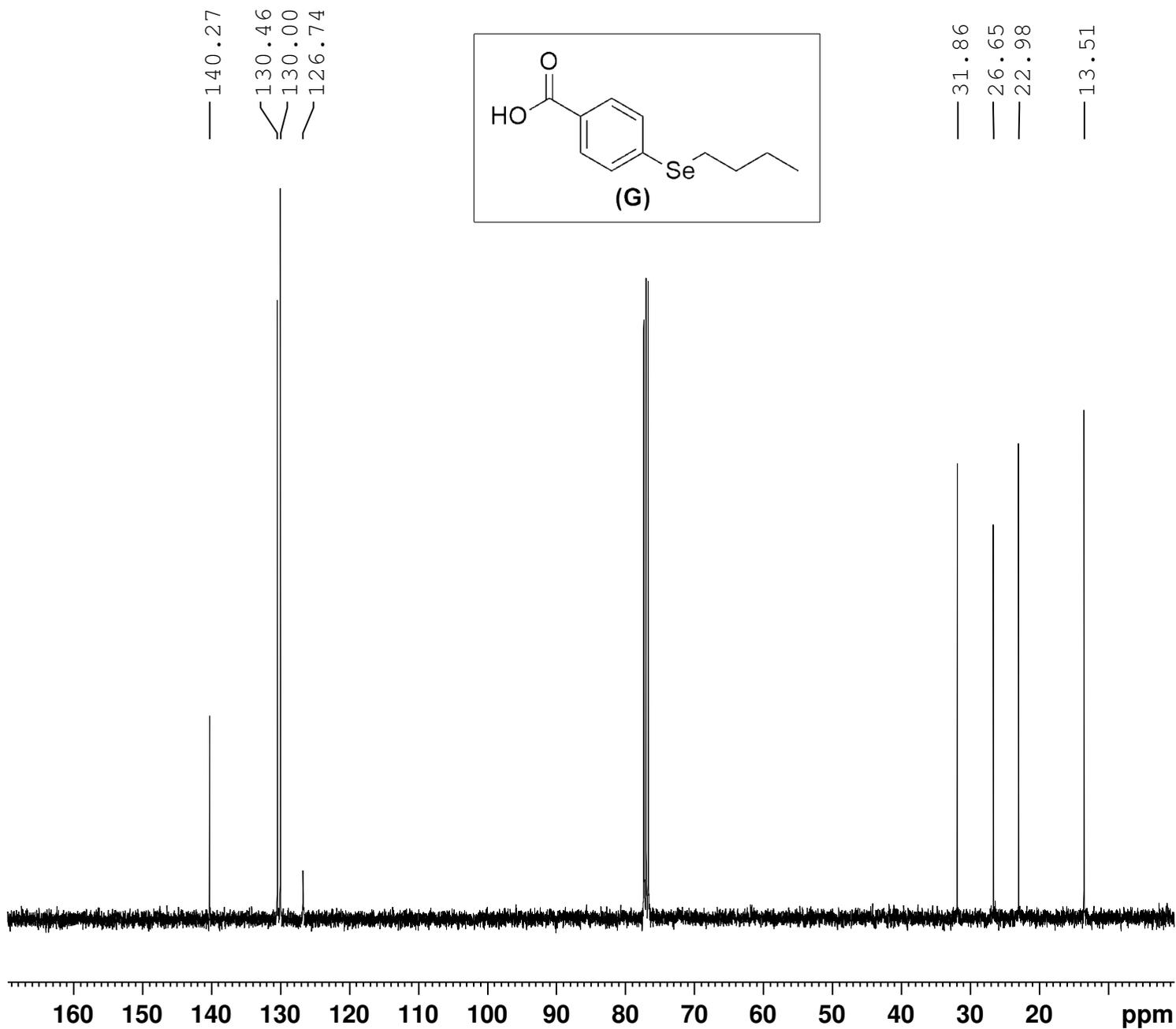


Current Data Parameters
NAME V-NSM47 - CATALI
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Paramete
Date_ 20200131
Time 9.26 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5)
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 32
DS 0
SWH 8012.820 H
FIDRES 0.244532 H
AQ 4.0894465 s
RG 97.17
DW 62.400 u
DE 10.00 u
TE 300.2 K
D1 1.00000000 s
TD0 1
SFO1 400.1324708 M
NUC1 1H
P1 11.34 u
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
SI 65536
SF 400.1300110 M
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 H
GB 0
PC 1.00

FIGURA XIII - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H para composto (G)

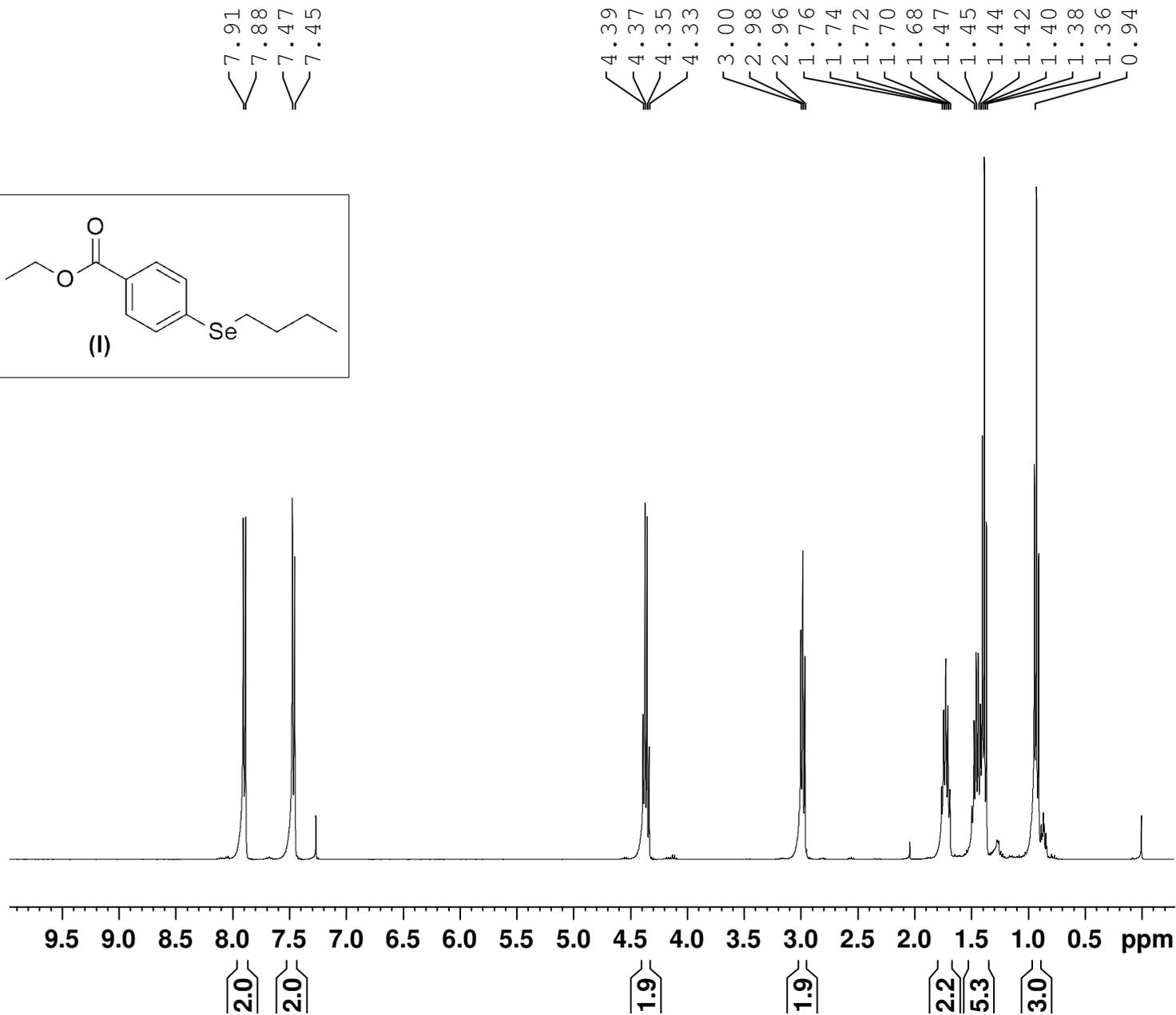
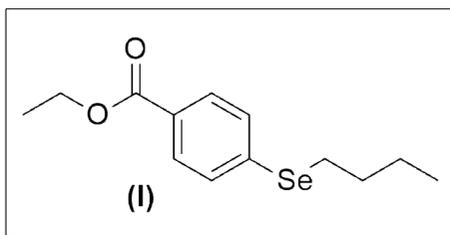


Current Data Parameters
 NAME V-NSM47 - CATALIS;
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameter:
 Date_ 20200131
 Time 9.21 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z3756_0157 (5
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 115
 DS 2
 SWH 26041.666 Hz
 FIDRES 0.794729 Hz
 AQ 1.2582912 sec
 RG 197.86
 DW 19.200 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.1 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.25 usec
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127723 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA XIV - Espectro de RMN de ¹³C para composto (G)

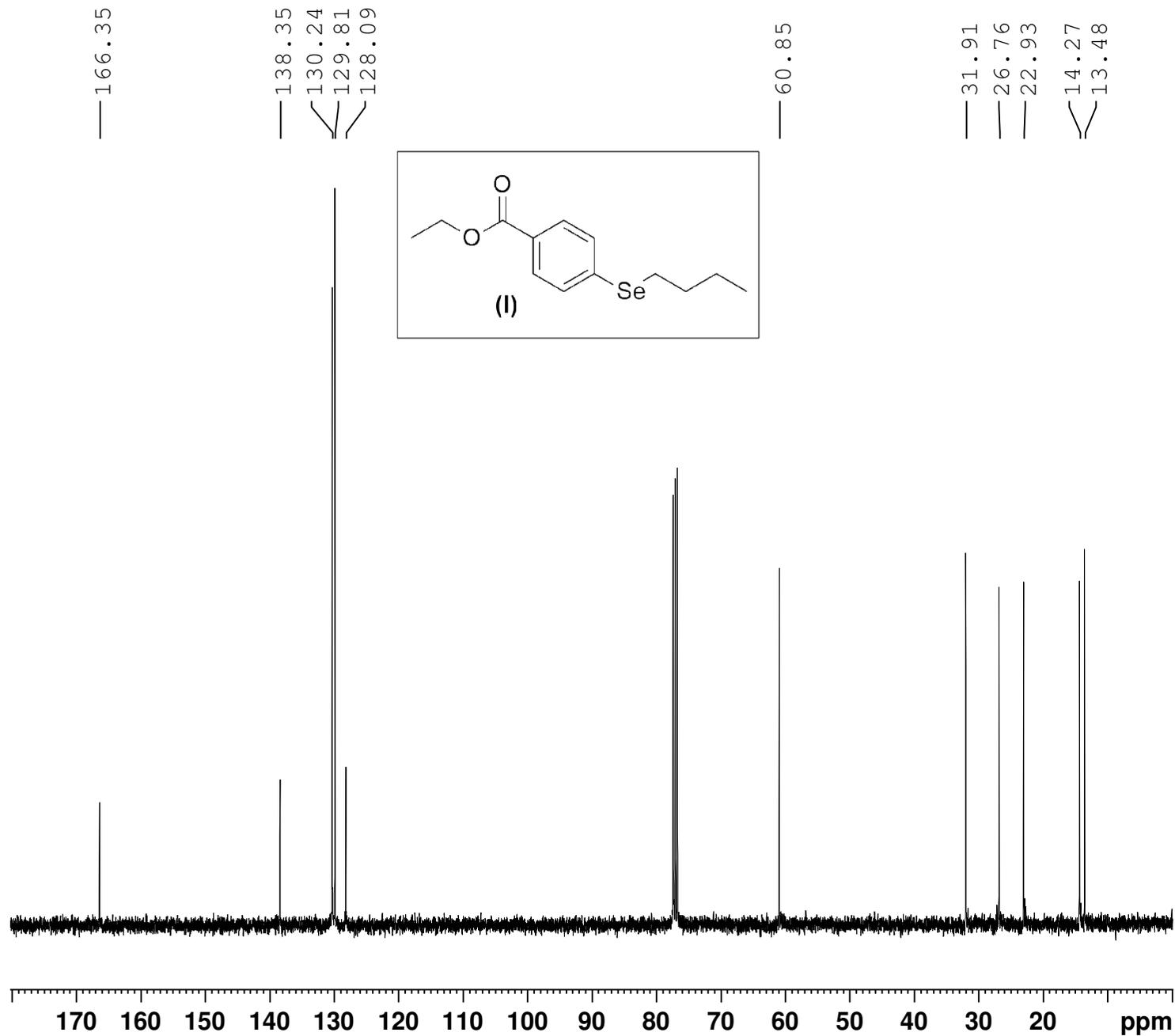


Current Data Parameters
NAME V-NSM44
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200129
Time 9.47 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5)
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 4
DS 0
SWH 8012.820 H
FIDRES 0.244532 H
AQ 4.0894465 s
RG 71.32
DW 62.400 u
DE 10.00 u
TE 300.2 K
D1 1.00000000 s
TD0 1
SFO1 400.1324708 M
NUC1 1H
P1 11.34 u
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
SI 65536
SF 400.1300071 M
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 H
GB 0
PC 1.00

FIGURA XV - Espectro de RMN de ¹H para composto (I)



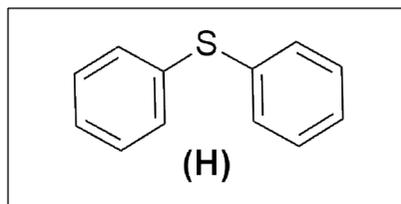
Current Data Parameters
 NAME V-NSM44
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200129
 Time 9.55 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5)
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 123
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 300.1 K
 D1 2.0000000 s
 D11 0.0300000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127741 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA XVI - Espectro de RMN de ¹³C para composto (I)

7.345
7.341
7.324
7.321
7.294
7.276
7.257
7.233
7.215
7.197



Current Data Parameters
NAME IV-NSM-139
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200203
Time 14.36 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5)
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 0
SWH 8012.820 H
FIDRES 0.244532 H
AQ 4.0894465 s
RG 71.32
DW 62.400 u
DE 10.00 u
TE 300.2 K
D1 1.0000000 s
TD0 1
SFO1 400.1324708 M
NUC1 1H
P1 11.34 u
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
SI 65536
SF 400.1300323 M
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 H
GB 0
PC 1.00

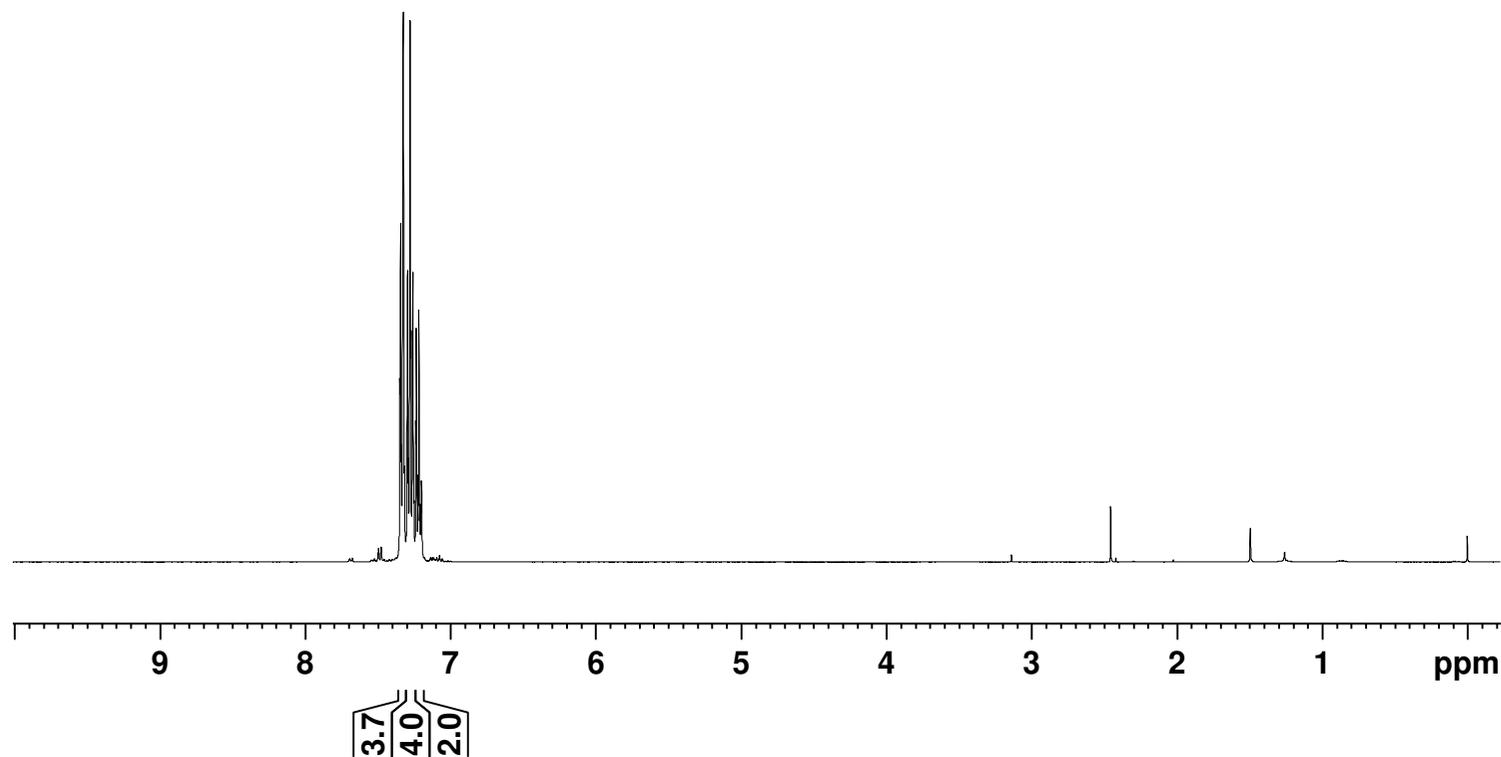


FIGURA XVII - Espectro de RMN de ^1H para composto (H)



Current Data Parameters
NAME IV-NSM-59
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20190517
Time 10.37 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5)
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 4
DS 0
SWH 8012.820 H
FIDRES 0.244532 H
AQ 4.0894465 s
RG 140.58
DW 62.400 u
DE 10.00 u
TE 298.2 K
D1 1.00000000 s
TD0 1
SFO1 400.1324708 M
NUC1 1H
P1 11.42 u
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
SI 65536
SF 400.1300072 M
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 H
GB 0
PC 1.00

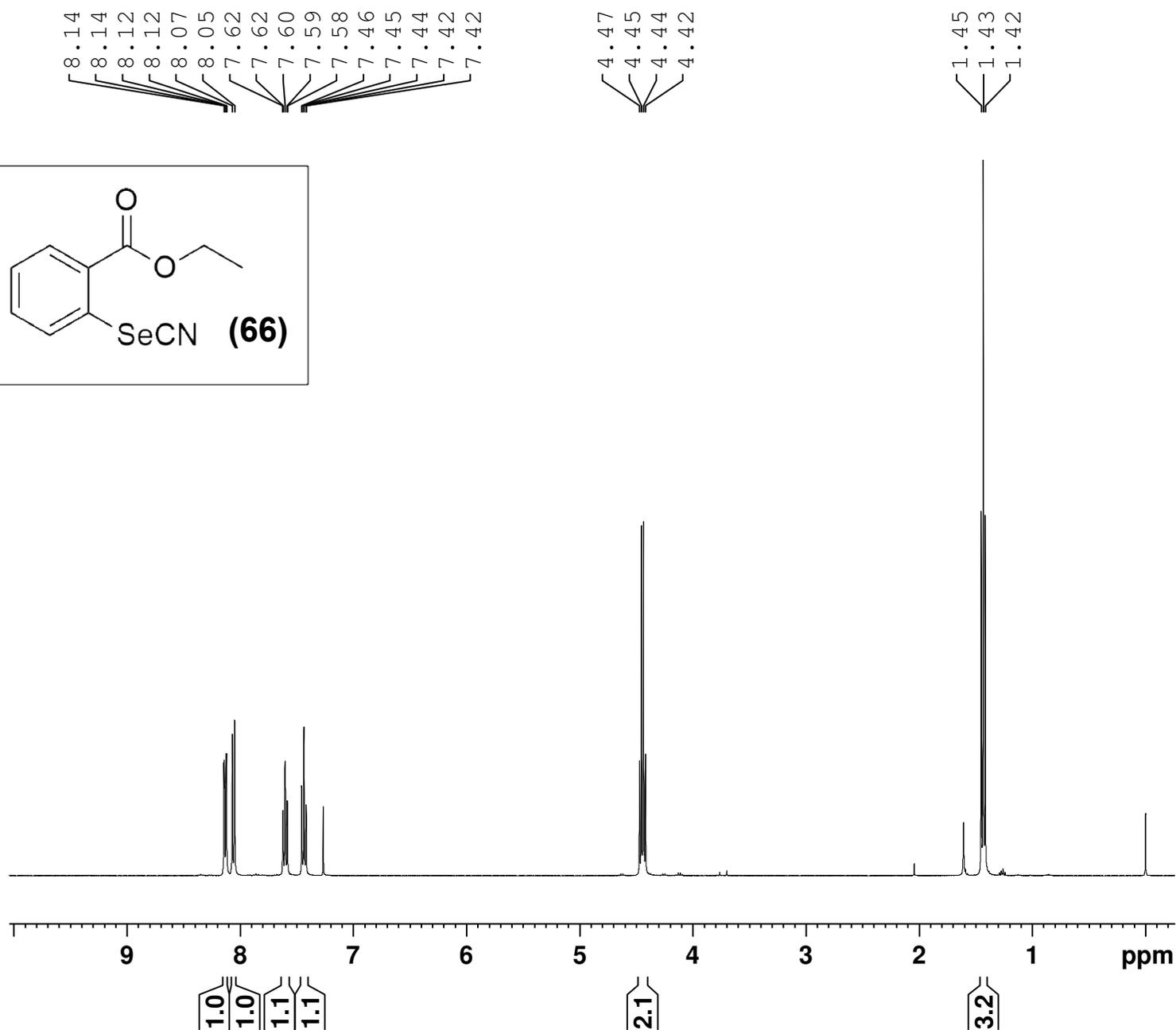
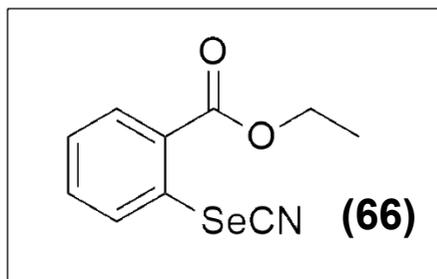
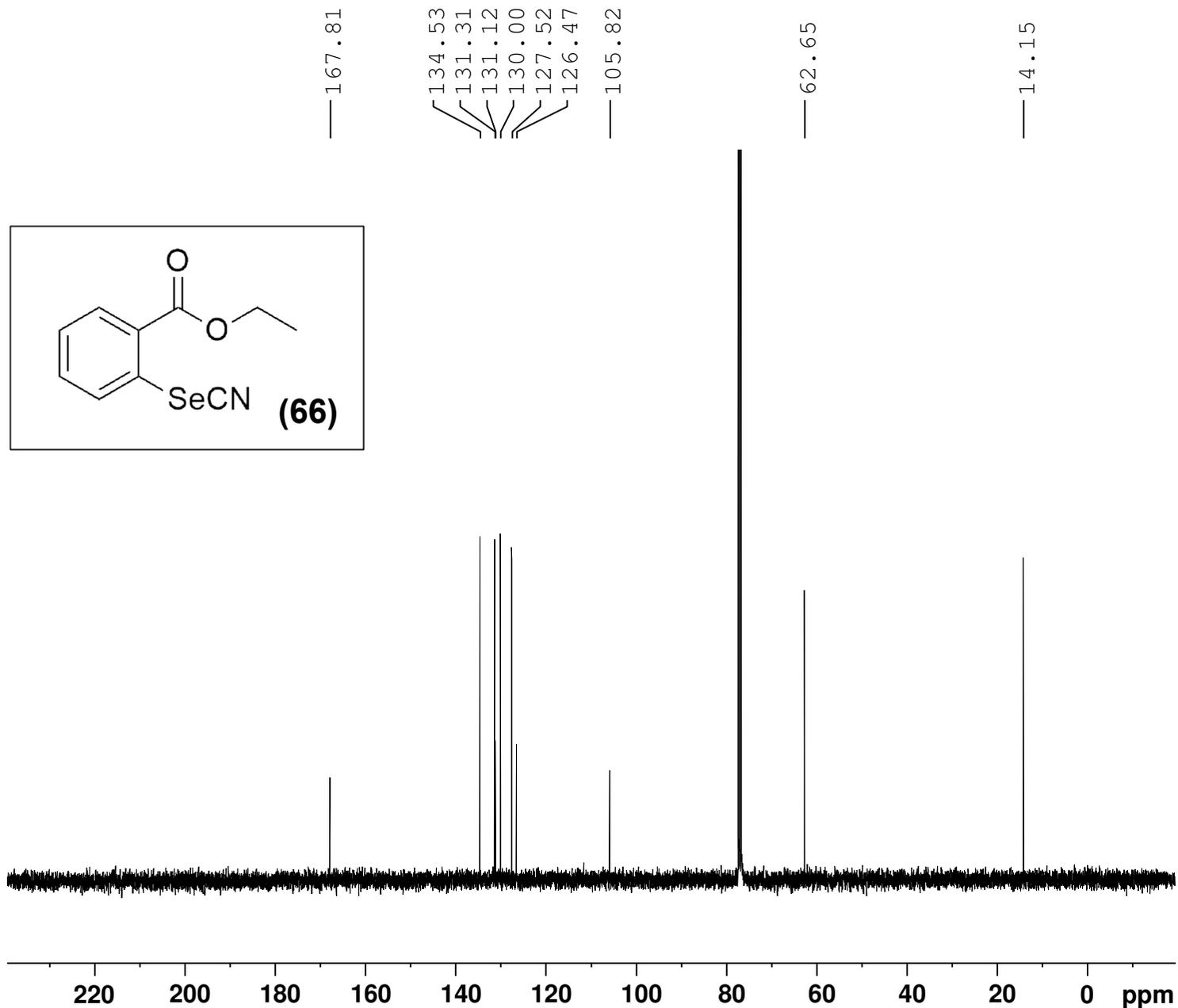
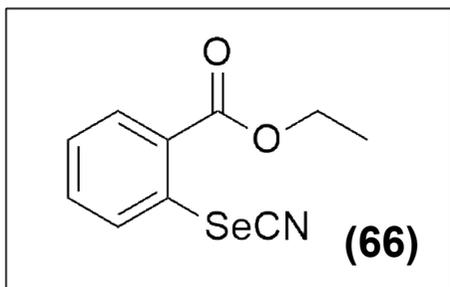


FIGURA XIX - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H para composto (66)



Current Data Parameters
 NAME IV-NSM-59
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20190517
 Time 10.44 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z3756_0157 (5)
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 109
 DS 2
 SWH 26041.666 Hz
 FIDRES 0.794729 Hz
 AQ 1.2582912 sec
 RG 197.86
 DW 19.200 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.2 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.25 usec
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.18032999 W
 PLW13 0.09070400 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127740 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA XX - Espectro de RMN de ¹³C para composto 2-etilSeCN benzoato (66)



Current Data Parameters
NAME V-NSM40
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200122
Time 9.49 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 4
DS 2
SWH 8012.820 H
FIDRES 0.244532 H
AQ 4.0894465 s
RG 29.92
DW 62.400 u
DE 10.00 u
TE 295.2 K
D1 1.00000000 s
TD0 1
SFO1 400.1332010 M
NUC1 1H
P1 11.34 u
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
SI 65536
SF 400.1300028 M
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 H
GB 0
PC 1.00

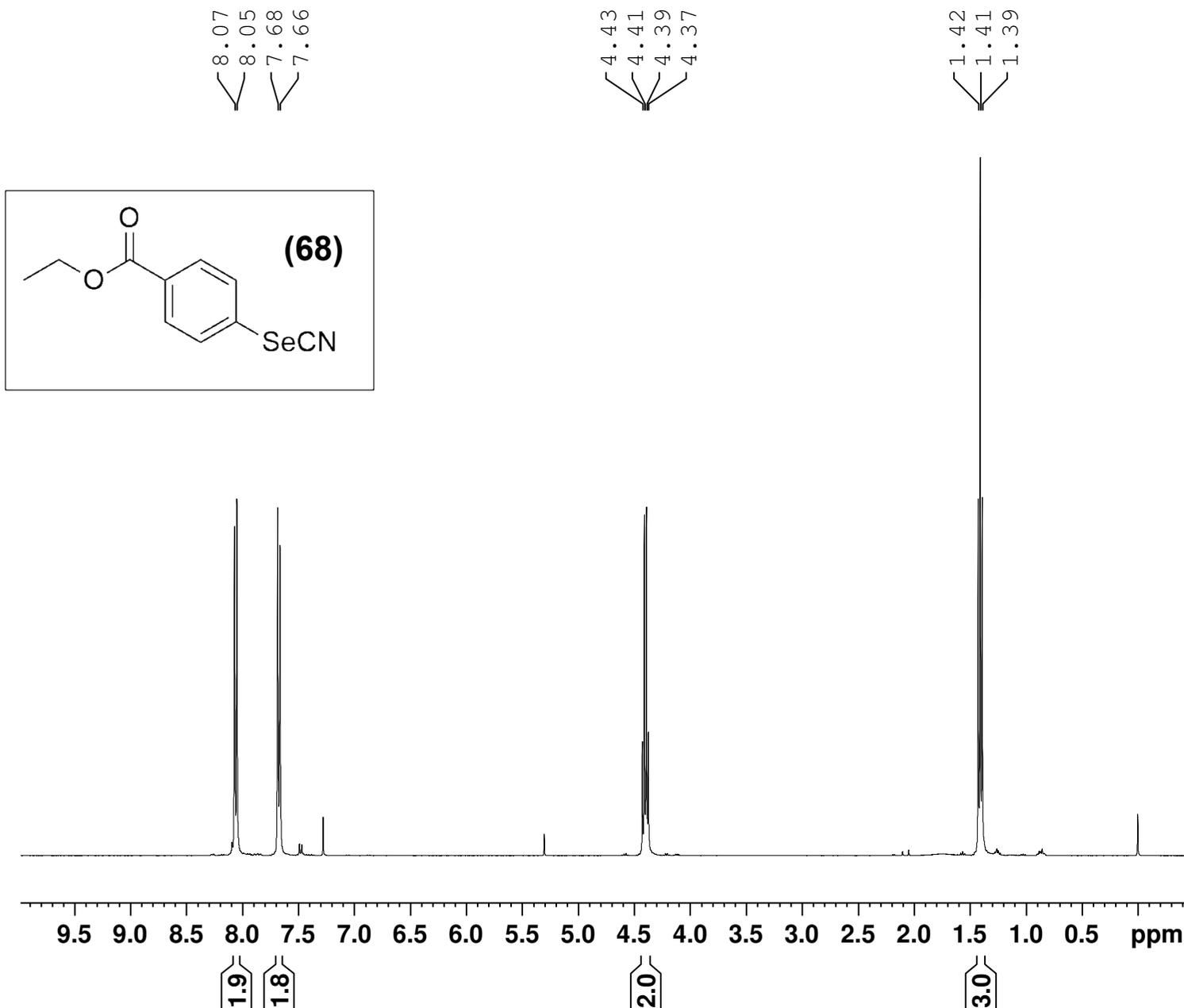
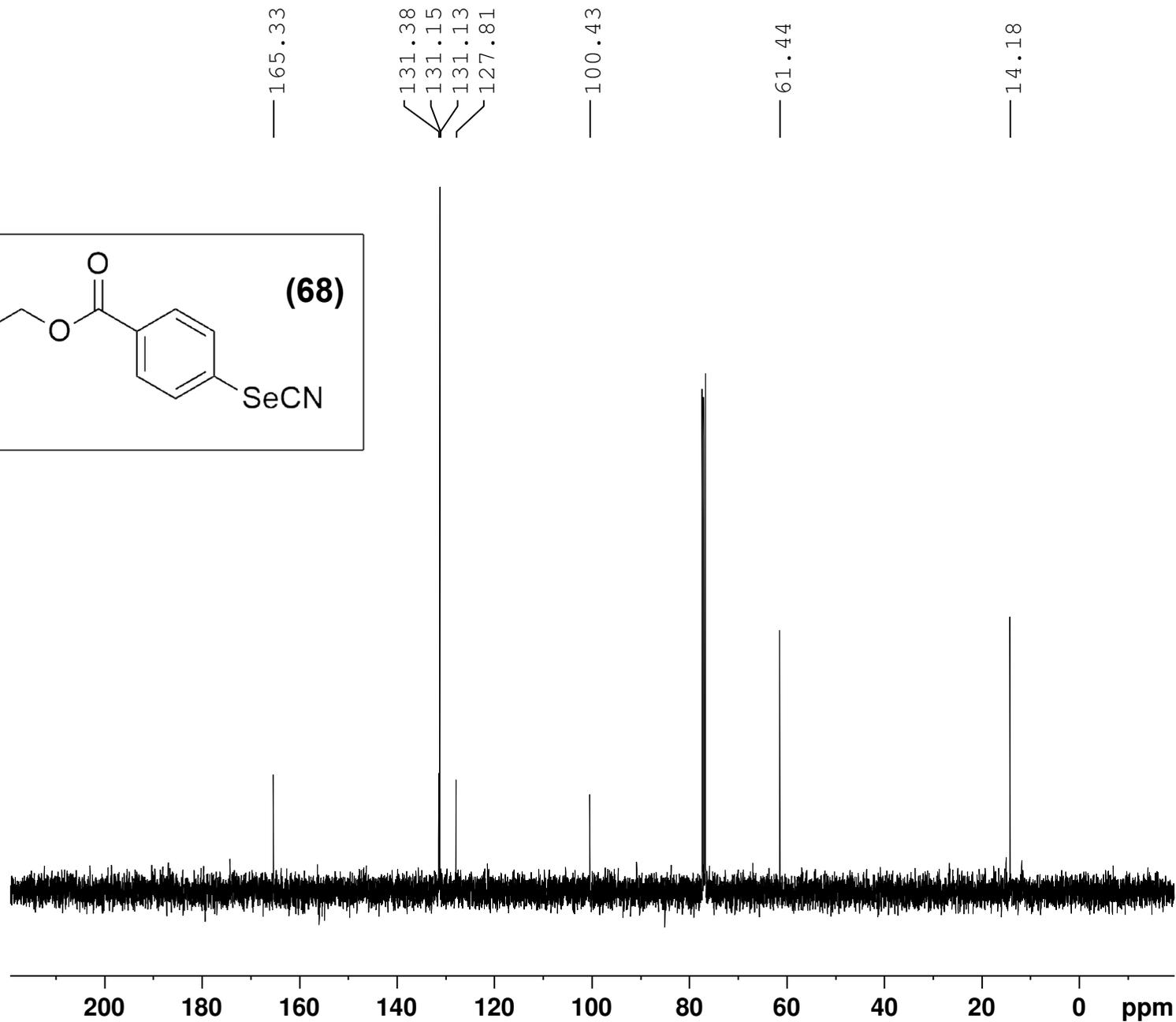
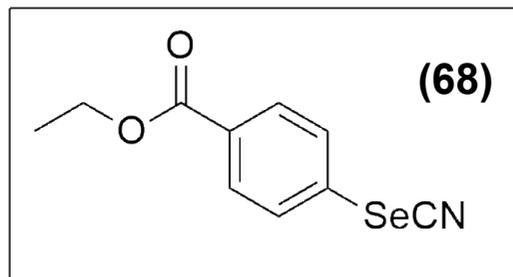


FIGURA XXI - Espectro de Ressonância Magnética de ¹H para composto 4-etilSeCN benzoato (68).

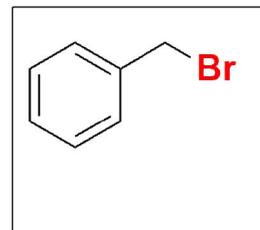
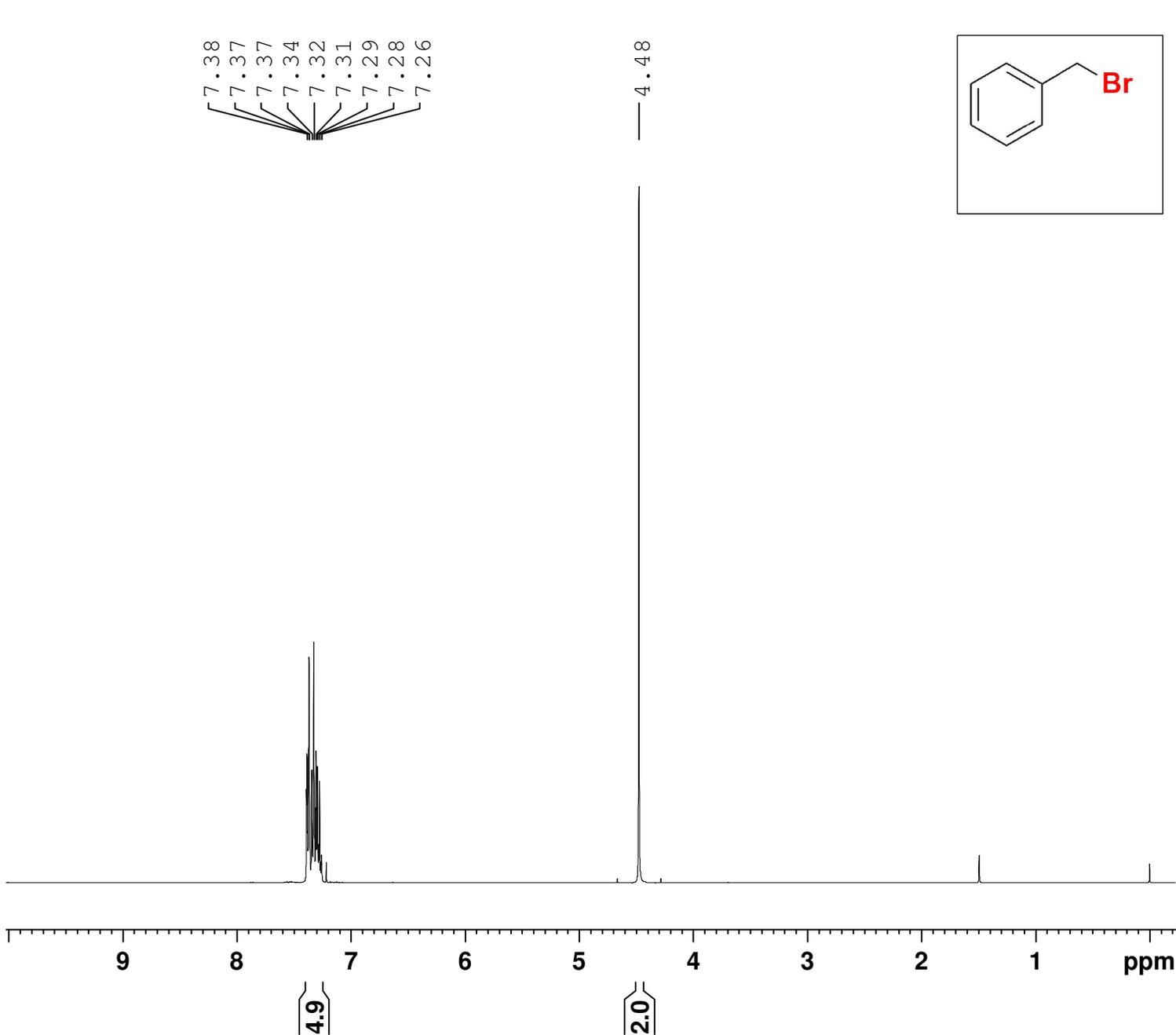


Current Data Parameters
 NAME V-NSM40
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200122
 Time 9.53 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5)
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 38
 DS 4
 SWH 24038.461 H
 FIDRES 0.733596 H
 AQ 1.3631488 s
 RG 197.86
 DW 20.800 u
 DE 10.00 u
 TE 295.2 K
 D1 2.0000000 s
 D11 0.0300000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6228298 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127788 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA XXII - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C para composto (68).



Current Data Parameters
 NAME Brometo benzila
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Paramete
 Date_ 20200207
 Time 19.00 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 0
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 78.22
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 298.1 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300274 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

FIGURA XXIII - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H para Brometo de benzila.



Current Data Parameters
NAME Brometo benzila
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Paramete
Date_ 20200207
Time 19.05 h
INSTRUM spect
PROBHD Z3756_0157 (5)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 80
DS 2
SWH 26041.666 H
FIDRES 0.794729 H
AQ 1.2582912 s
RG 197.86
DW 19.200 u
DE 10.00 u
TE 298.1 K
D1 2.00000000 s
D11 0.03000000 s
TD0 1
SFO1 100.6238359 M
NUC1 13C
P1 13.25 u
PLW1 17.98900032 W
SFO2 400.1316005 M
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 u
PLW2 11.19999981 W
PLW12 0.17781000 W
PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
SI 32768
SF 100.6127795 M
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 H
GB 0
PC 1.40

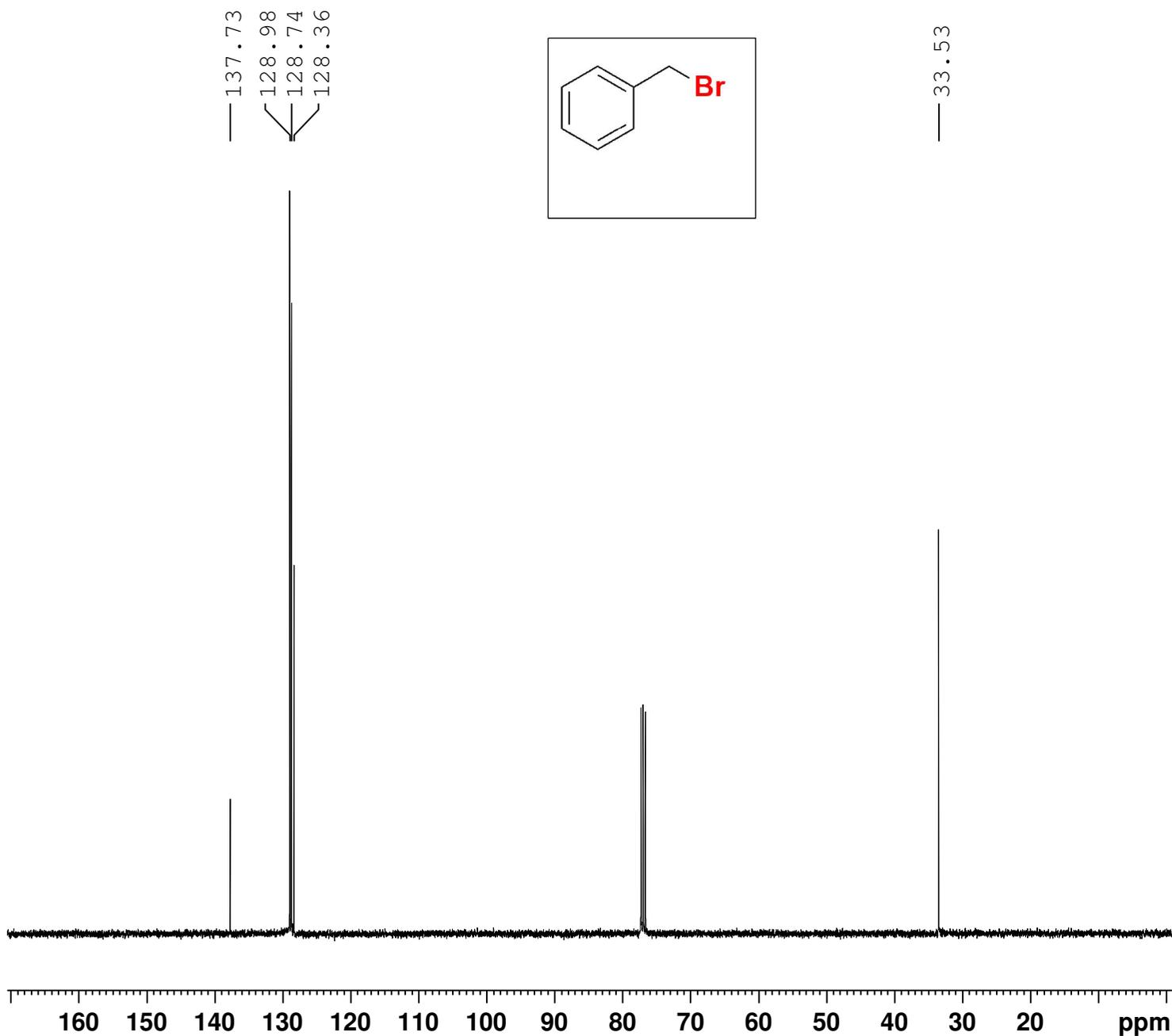
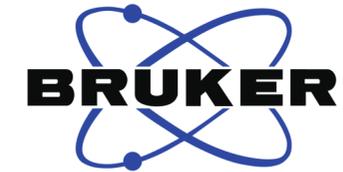
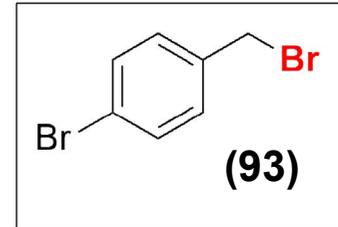
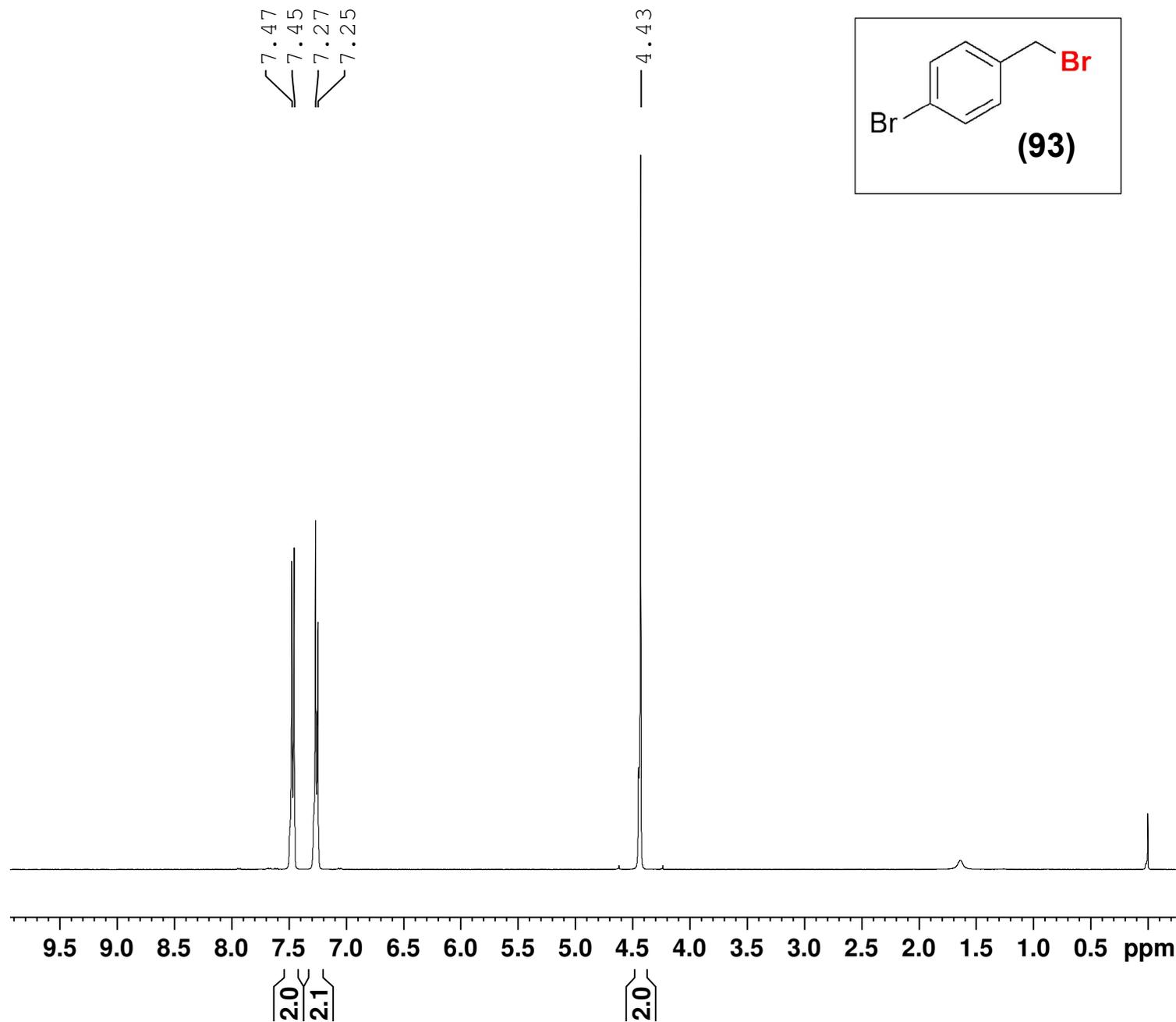


FIGURA XXIV - Espectro de RMN de ^{13}C para brometo de benzila



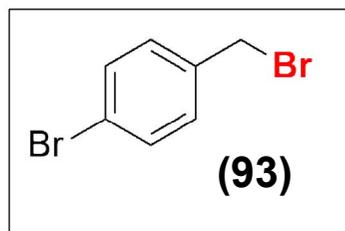
Current Data Parameters
 NAME V-NSM55
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200129
 Time 10.17 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 4
 DS 0
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 175.09
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 300.1 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300123 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

FIGURA XXV - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H para Composto (93)

— 136.77
— 131.94
— 130.64
— 122.44

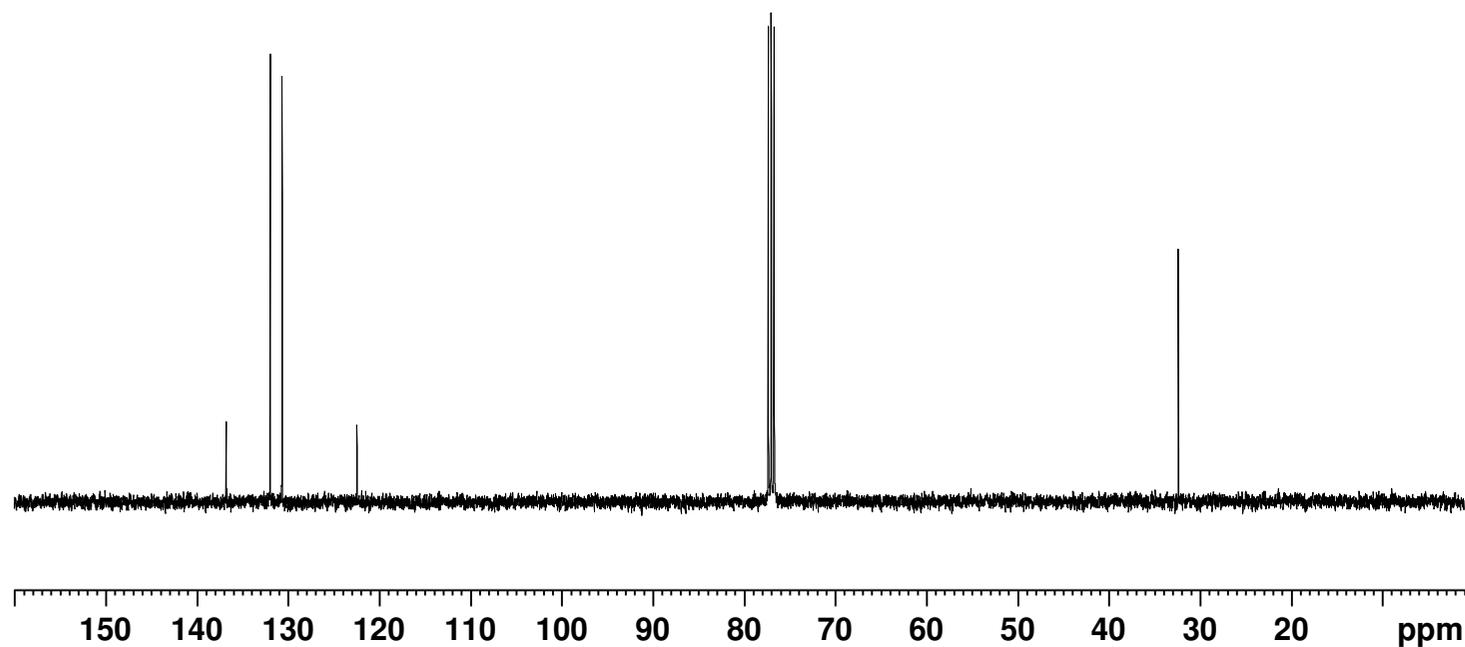


— 32.34



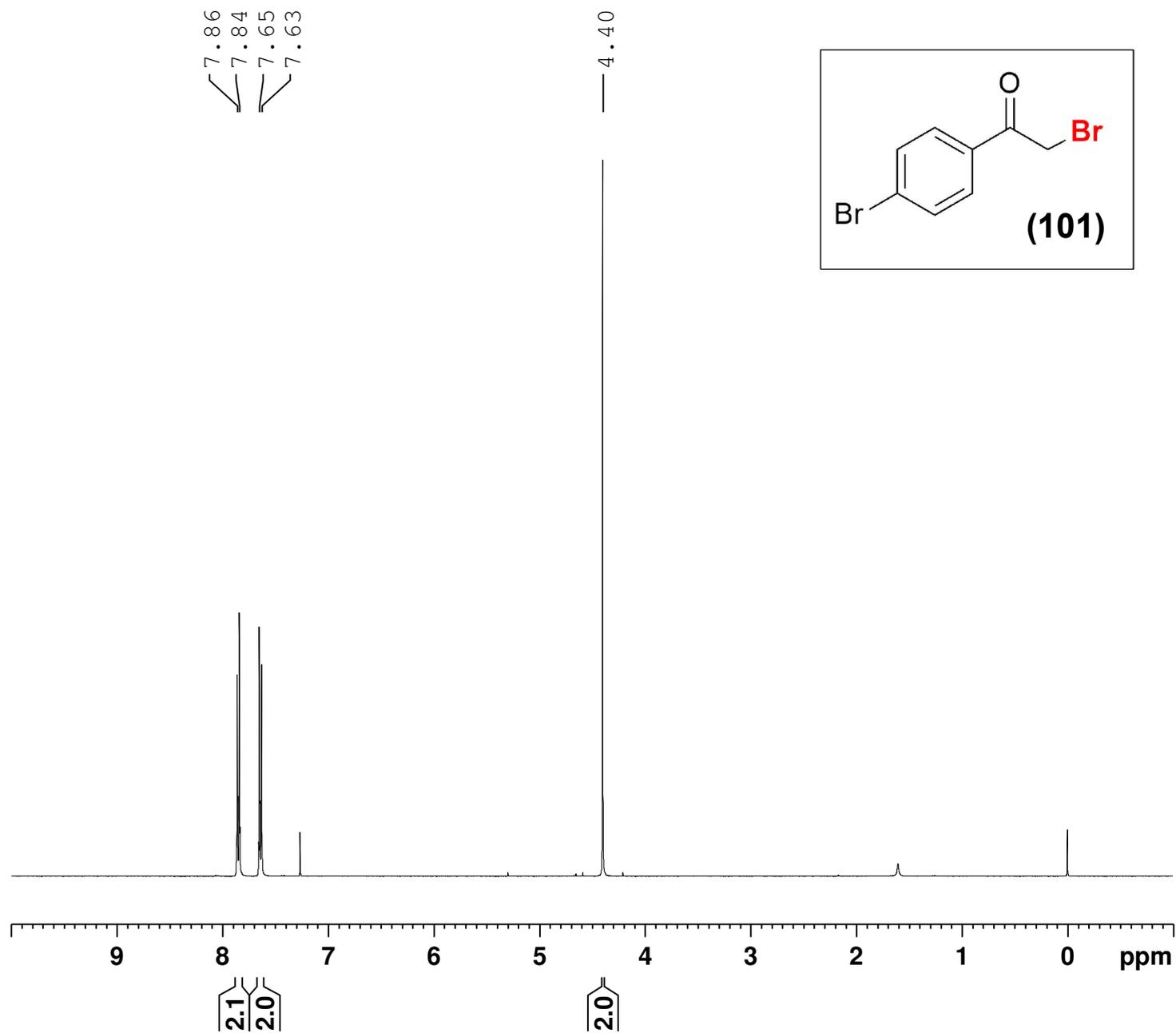
Current Data Parameters
NAME V-NSM55
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200129
Time 10.23 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 82
DS 2
SWH 26041.666 H
FIDRES 0.794729 H
AQ 1.2582912 s
RG 197.86
DW 19.200 u
DE 10.00 u
TE 300.2 K
D1 2.0000000 s
D11 0.0300000 s
TD0 1
SFO1 100.6238359 M
NUC1 13C
P1 13.25 u
PLW1 17.98900032 W
SFO2 400.1316005 M
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 u
PLW2 11.19999981 W
PLW12 0.17781000 W
PLW13 0.08943800 W



F2 - Processing parameter
SI 32768
SF 100.6127731 M
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 H
GB 0
PC 1.40

FIGURA XXVI - Espectro de RMN de ^{13}C para o Composto (93)



Current Data Parameters
 NAME V-NSM57
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200130
 Time 13.17 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5)
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 4
 DS 0
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 197.86
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 300.2 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300077 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

FIGURA XXVII - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H para Composto (101)



Current Data Parameters
NAME V-NSM57
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200130
Time 13.22 h
INSTRUM spect
PROBHD Z3756_0157 (5)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 78
DS 2
SWH 26041.666 H
FIDRES 0.794729 H
AQ 1.2582912 s
RG 197.86
DW 19.200 u
DE 10.00 u
TE 300.2 K
D1 2.00000000 s
D11 0.03000000 s
TD0 1
SFO1 100.6238359 M
NUC1 13C
P1 13.25 u
PLW1 17.98900032 W
SFO2 400.1316005 M
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 u
PLW2 11.19999981 W
PLW12 0.17781000 W
PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
SI 32768
SF 100.6127729 M
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 H
GB 0
PC 1.40

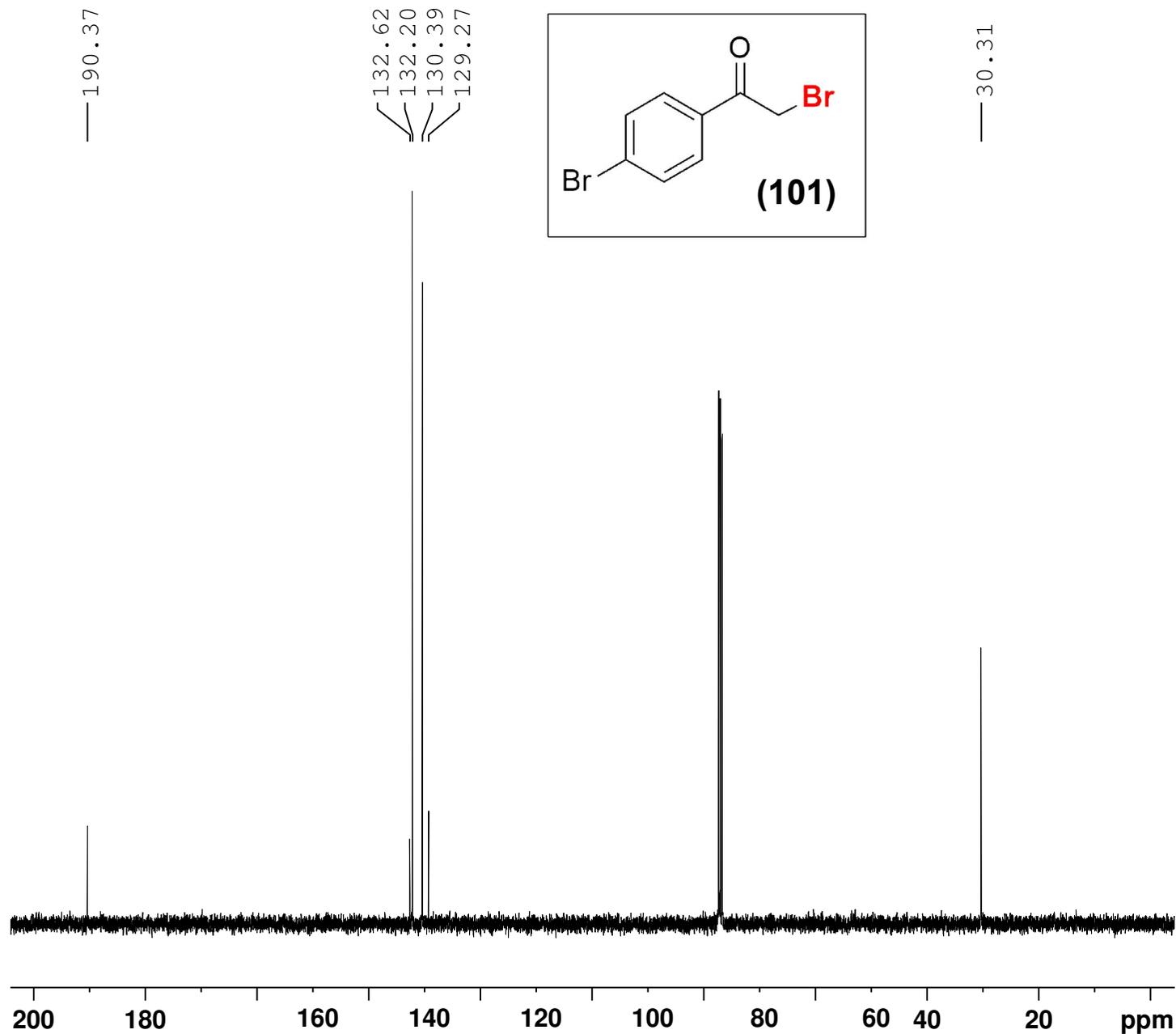
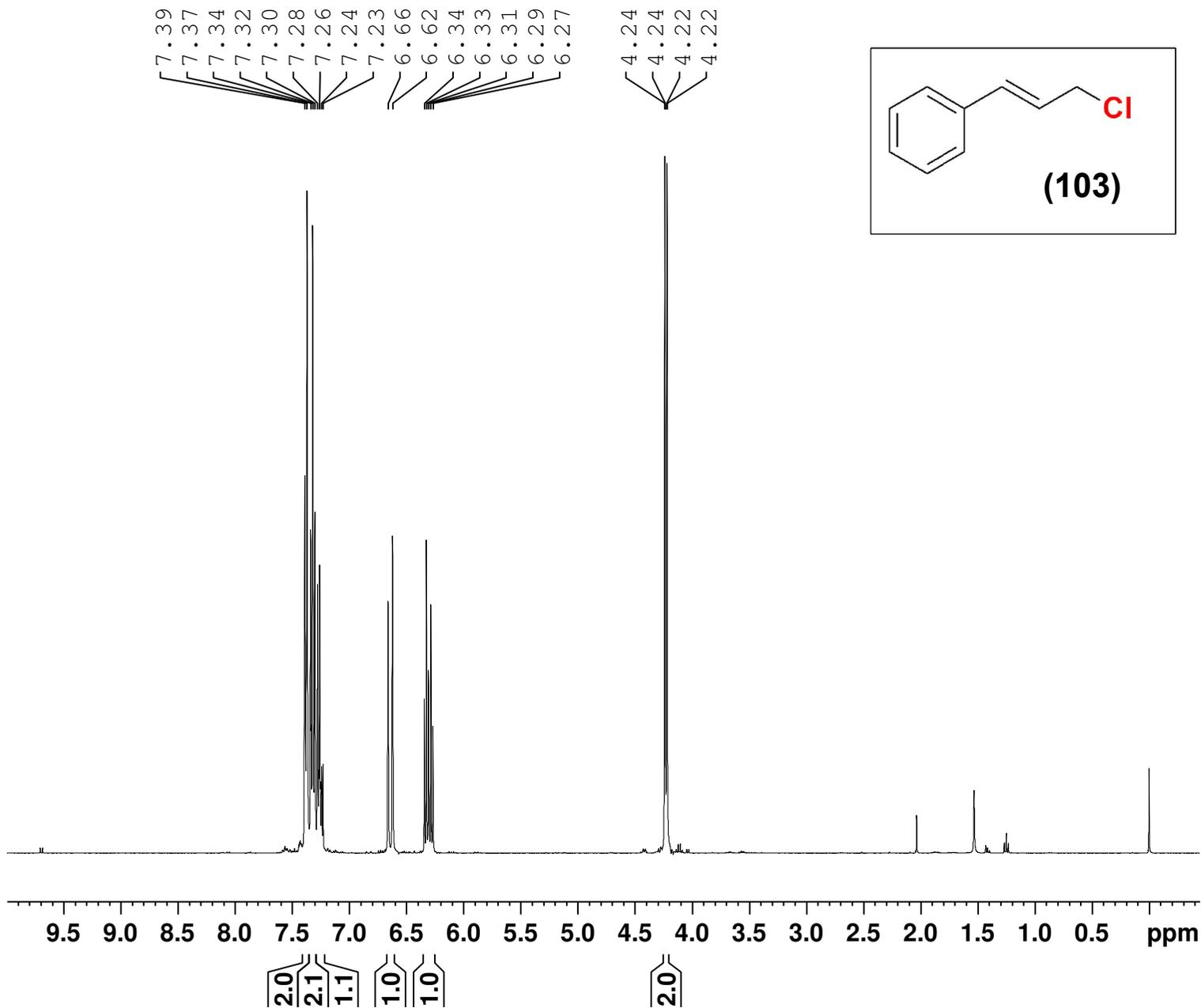
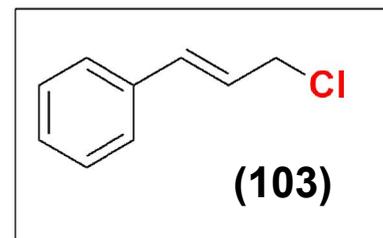


FIGURA XXVIII - Espectro de RMN de ¹³C para o Composto (101)



Current Data Parameters
NAME V-NSM35
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200123
Time 12.14 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5)
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 4
DS 0
SWH 8012.820 H
FIDRES 0.244532 H
AQ 4.0894465 s
RG 87.25
DW 62.400 u
DE 10.00 u
TE 295.6 K
D1 1.0000000 s
TD0 1
SFO1 400.1324708 M
NUC1 1H
P1 11.34 u
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
SI 65536
SF 400.1300216 M
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 H
GB 0
PC 1.00

FIGURA XXIX - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H para Composto (103)

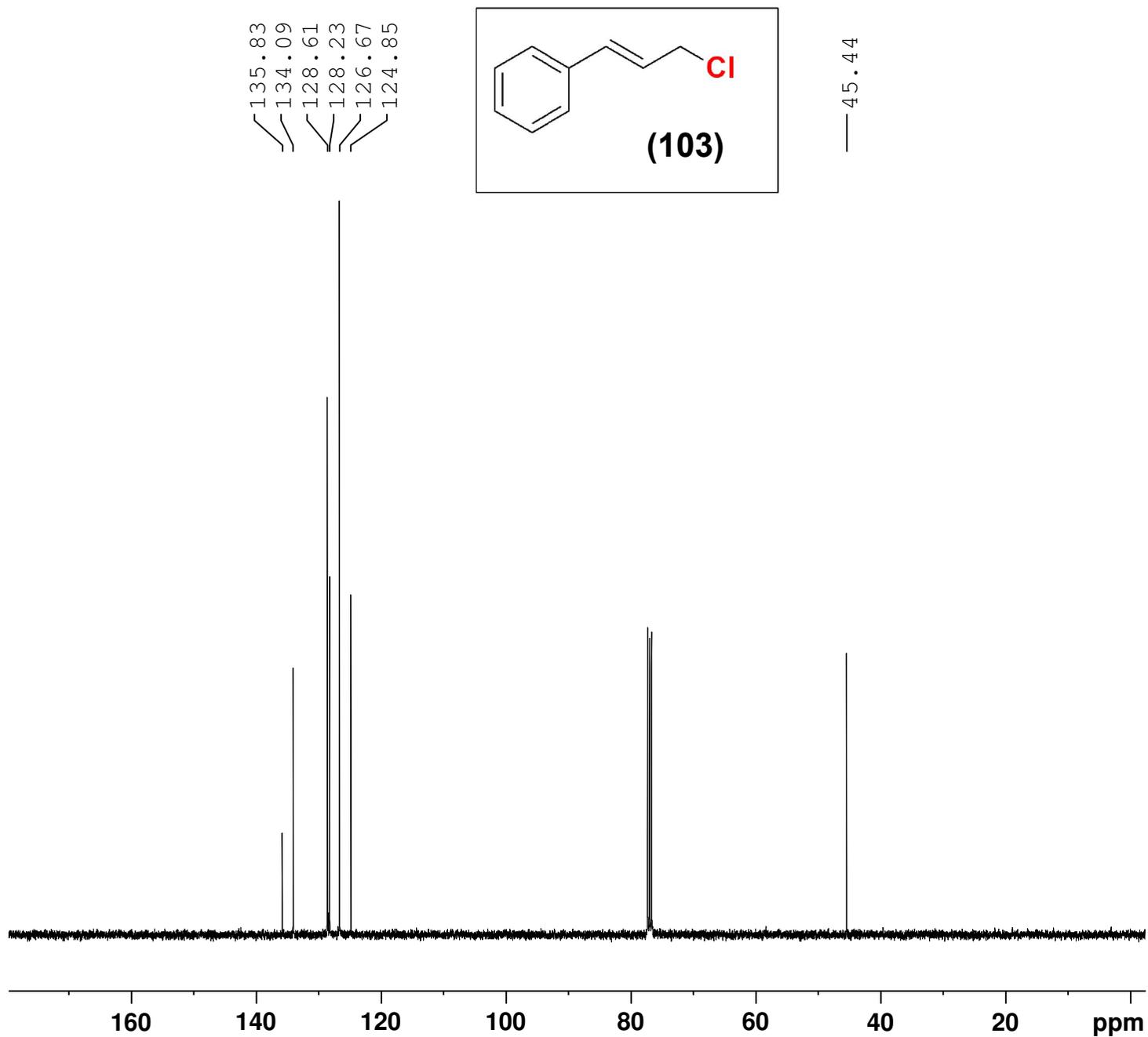


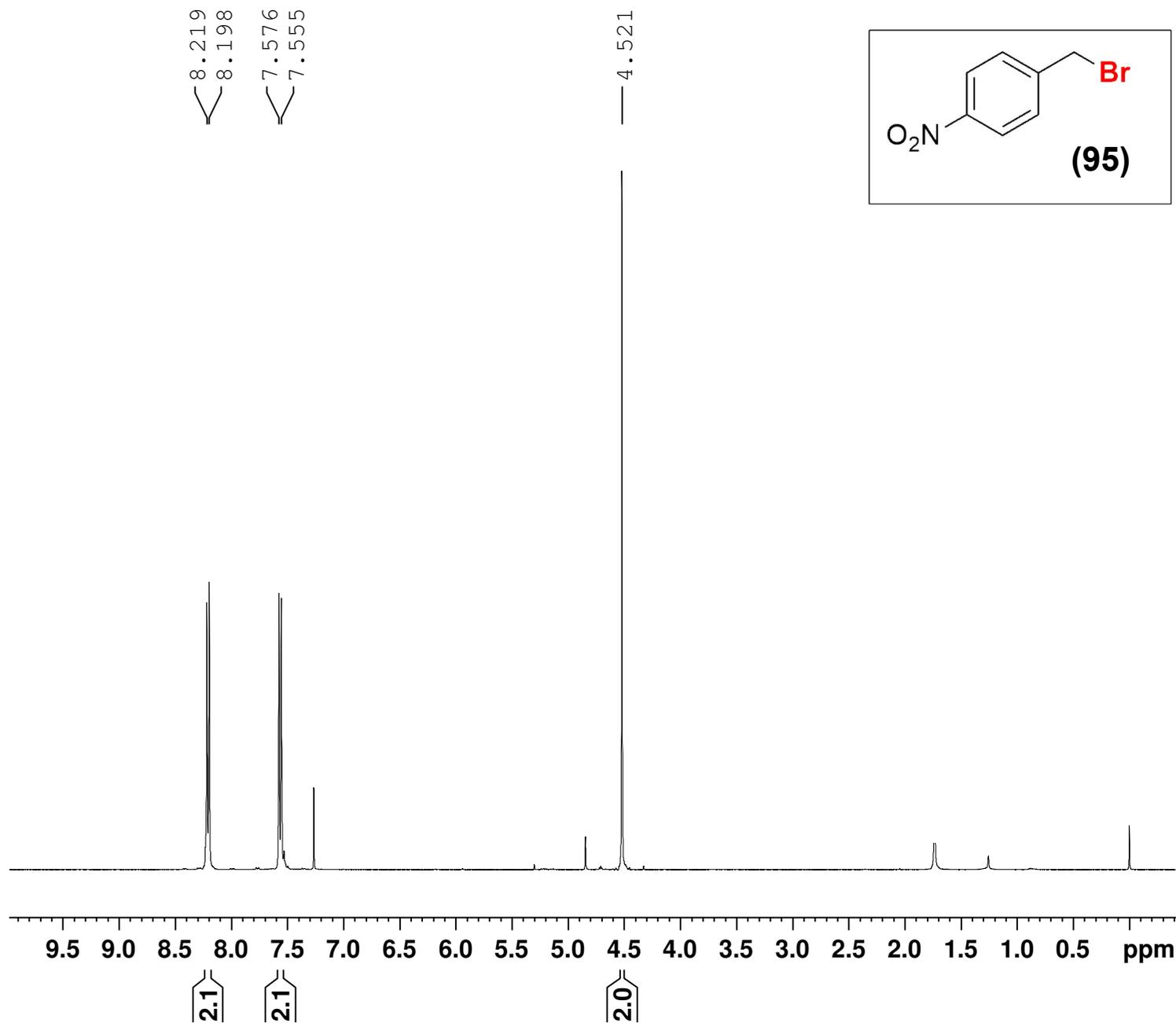
FIGURA XXX - Espectro de RMN de ¹³C para Composto (103)



Current Data Parameters
 NAME V-NSM35
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200123
 Time 12.21 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5)
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 97
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 295.8 K
 D1 2.0000000 s
 D11 0.0300000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127775 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40



Current Data Parameters
 NAME V-NSM69-11-3
 EXPNO 1
 PROCNO 1

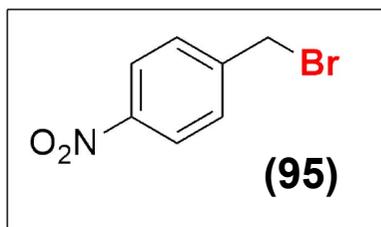
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200311
 Time 12.18 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z3756_0157 (5)
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 4
 DS 0
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 197.86
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 298.2 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300076 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

FIGURA XXXI - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H para o Composto (95)

— 147.65
— 144.74

— 129.89
— 124.02

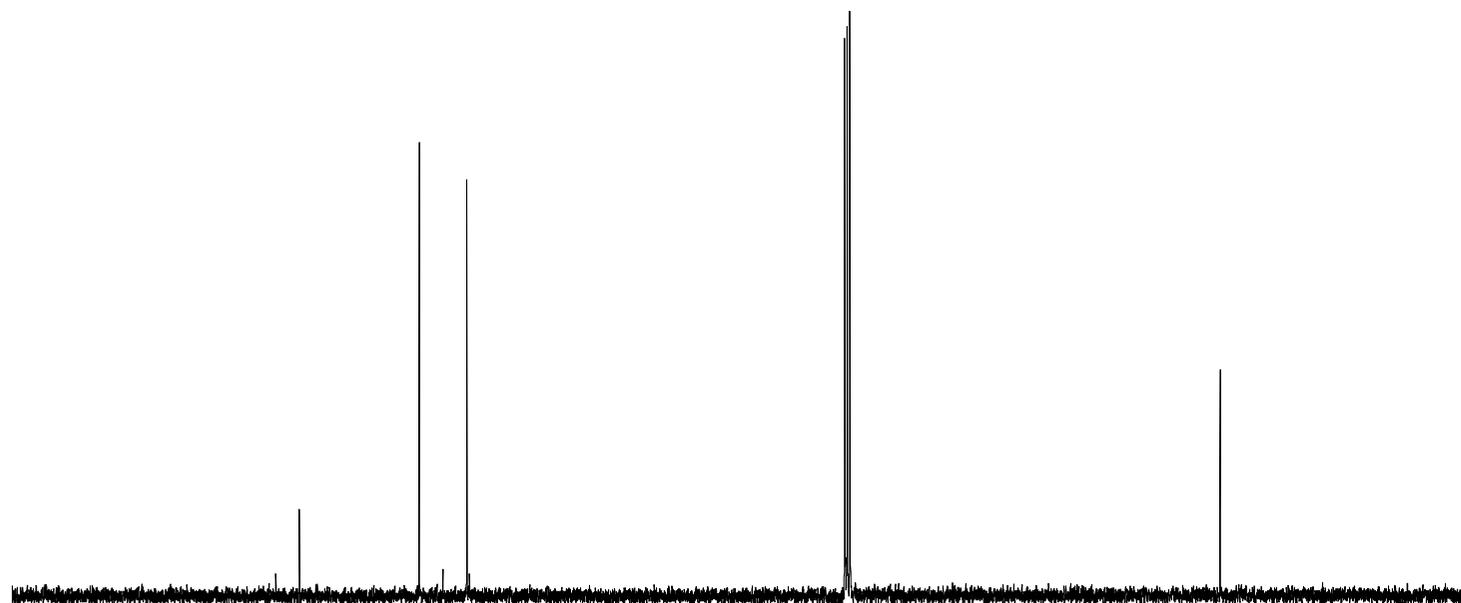


— 30.89



Current Data Parameters
NAME V-NSM69-11-3
EXPNO 2
PROCNO 1

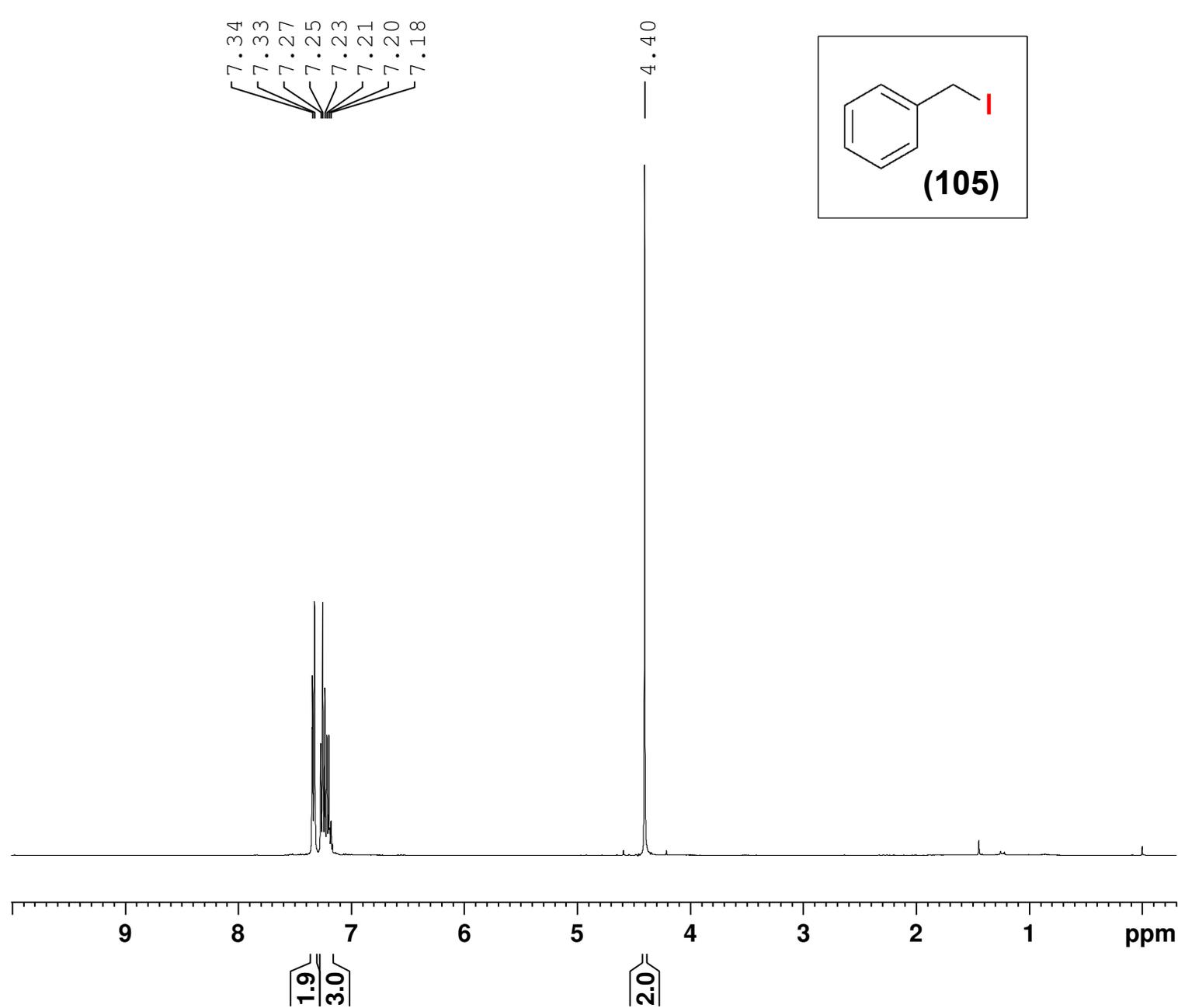
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200311
Time 12.27 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 128
DS 2
SWH 26041.666 H
FIDRES 0.794729 H
AQ 1.2582912 s
RG 197.86
DW 19.200 u
DE 10.00 u
TE 298.1 K
D1 2.0000000 s
D11 0.0300000 s
TD0 1
SFO1 100.6238359 M
NUC1 13C
P1 13.25 u
PLW1 17.9890032 W
SFO2 400.1316005 M
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 u
PLW2 11.19999981 W
PLW12 0.17781000 W
PLW13 0.08943800 W



170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 ppm

FIGURA XXXII - Espectro de RMN de ¹³C para Composto (95)

F2 - Processing parameter
SI 32768
SF 100.6127726 M
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 H
GB 0
PC 1.40

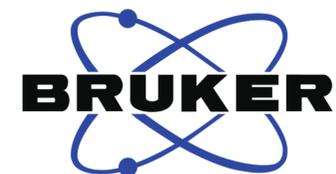


Current Data Parameters
 NAME iodeto de benzil
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Paramete
 Date_ 20200122
 Time 9.07 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 29.92
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 295.0 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300469 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

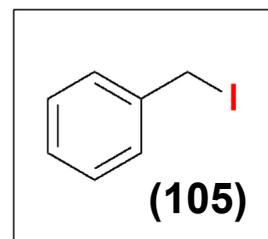
FIGURA XXXIII - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H para Iodeto de benzila (105)



Current Data Parameters
NAME iodeto de benzil
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200122
Time 9.34 h
INSTRUM spect
PROBHD Z3756_0157 (5)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 14
DS 4
SWH 24038.461 H
FIDRES 0.733596 H
AQ 1.3631488 s
RG 197.86
DW 20.800 u
DE 10.00 u
TE 295.2 K
D1 2.00000000 s
D11 0.03000000 s
TD0 1
SFO1 100.6208175 M
NUC1 13C
P1 13.25 u
PLW1 17.98900032 W
SFO2 400.1316005 M
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 u
PLW2 11.19999981 W
PLW12 0.17781000 W
PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
SI 32768
SF 100.6127948 M
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 H
GB 0
PC 1.40



— 5.87

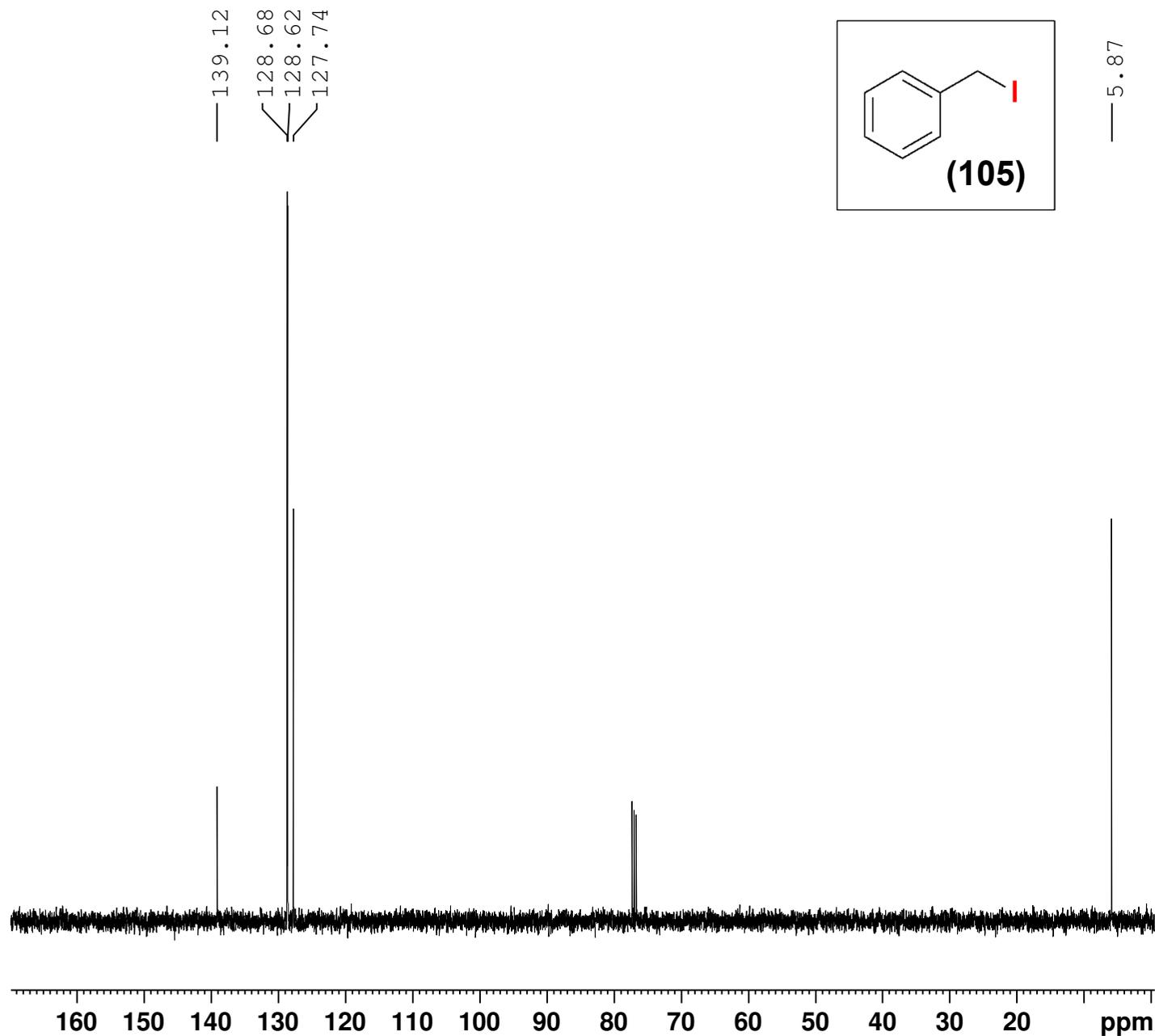
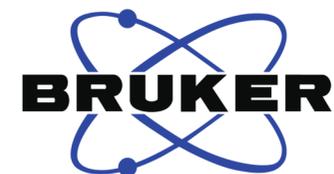
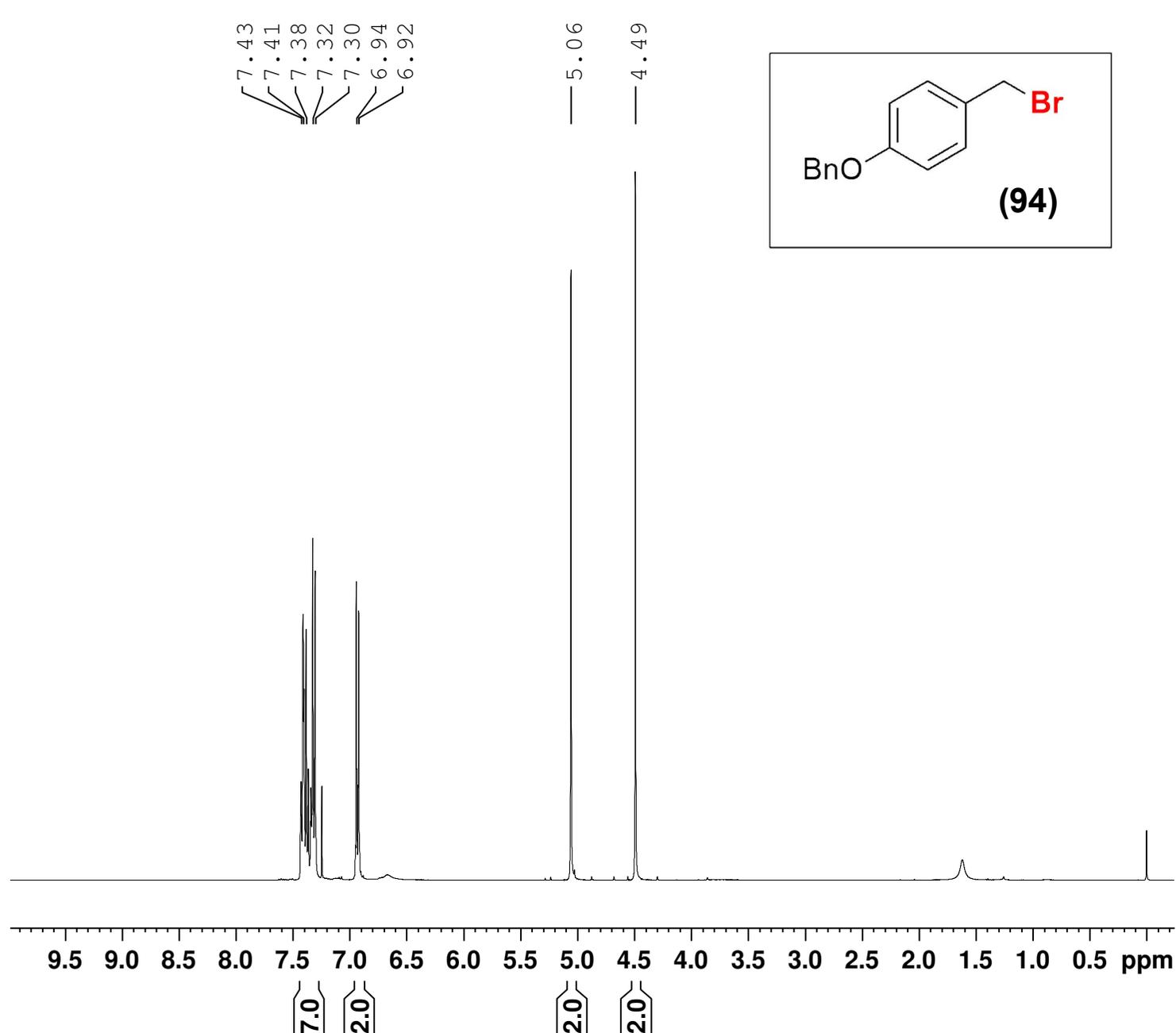


FIGURA XXXIV - Espectro de RMN de ¹³C para Composto Iodeto de benzila (105)



Current Data Parameters
 NAME V-NSM84-11-3
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameter
 Date_ 20200311
 Time 11.43 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z3756_0157 (5)
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 0
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.244532 Hz
 AQ 4.0894465 se
 RG 140.58
 DW 62.400 us
 DE 10.00 us
 TE 298.1 K
 D1 1.00000000 se
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 MHz
 NUC1 1H
 P1 11.34 us
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1300164 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

FIGURA XXXV - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H para Composto (94)



Current Data Parameters
NAME V-NSM84-11-3
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200311
Time 11.40 h
INSTRUM spect
PROBHD Z3756_0157 (5)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 71
DS 2
SWH 26041.666 H
FIDRES 0.794729 H
AQ 1.2582912 s
RG 197.86
DW 19.200 u
DE 10.00 u
TE 298.1 K
D1 2.0000000 s
D11 0.0300000 s
TD0 1
SFO1 100.6238359 M
NUC1 13C
P1 13.25 u
PLW1 17.98900032 W
SFO2 400.1316005 M
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 u
PLW2 11.19999981 W
PLW12 0.17781000 W
PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
SI 32768
SF 100.6127741 M
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 H
GB 0
PC 1.40

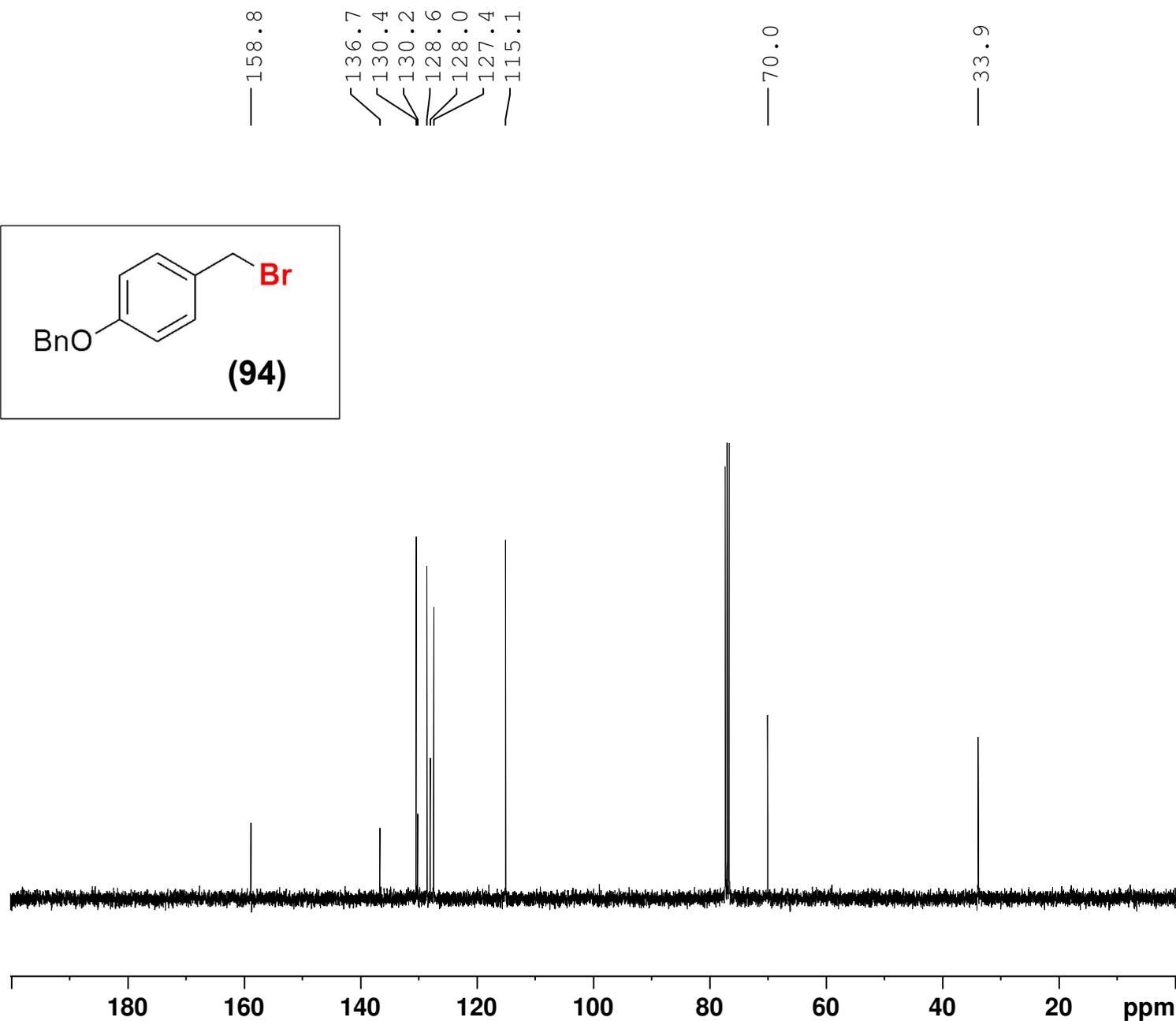
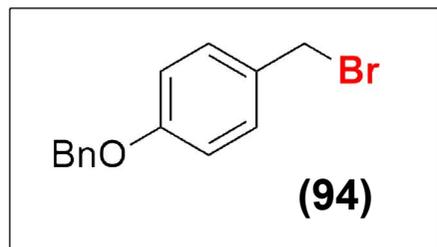
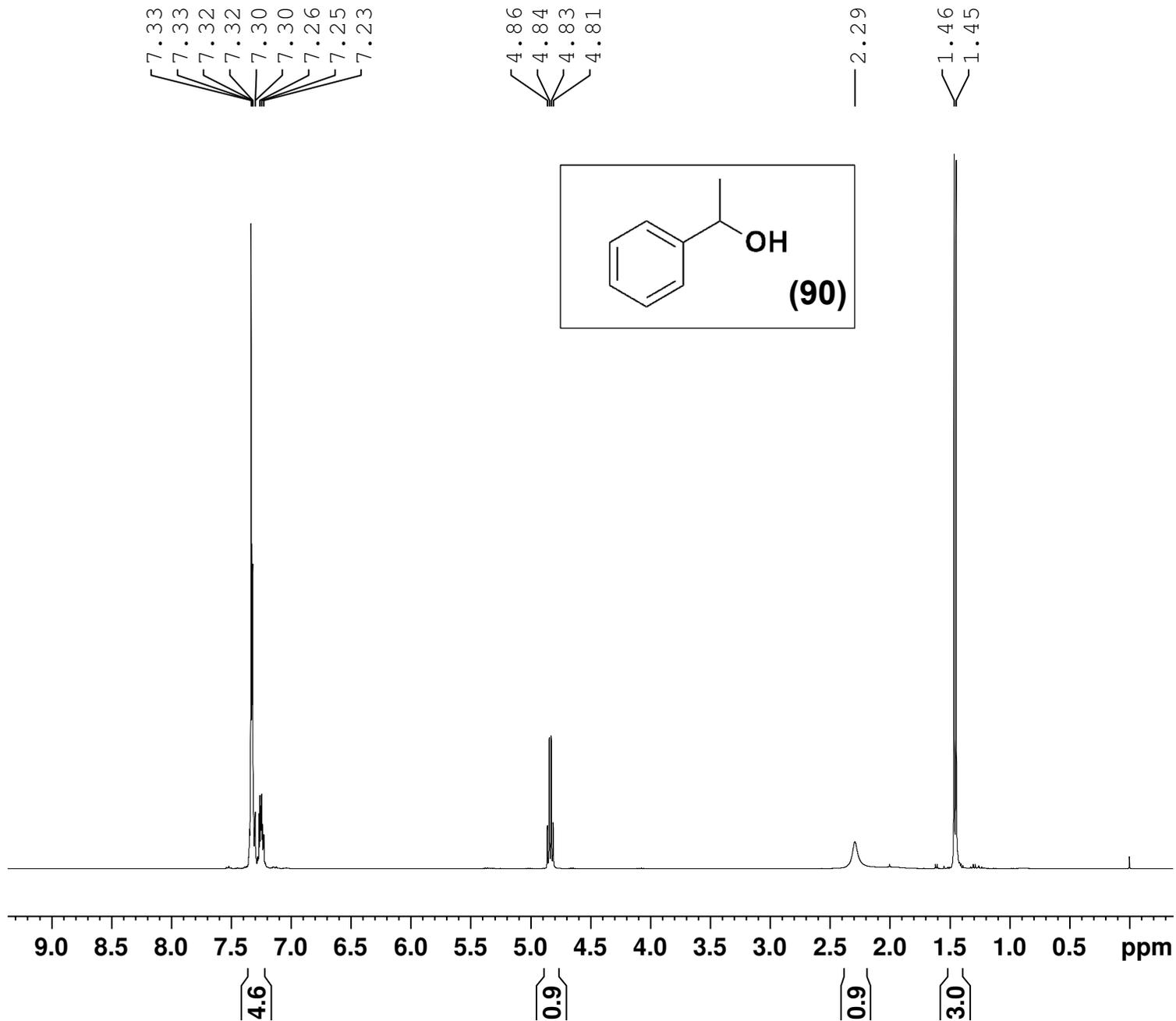
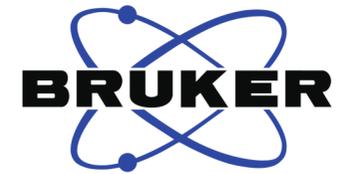


FIGURA XXXVI - Espectro de RMN de ^{13}C para Composto (94)



Current Data Parameters
NAME V-NSM76-again
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200304
Time 17.44 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 8012.820 H
FIDRES 0.244532 H
AQ 4.0894465 s
RG 63.68
DW 62.400 u
DE 10.00 u
TE 298.2 K
D1 1.00000000 s
TD0 1
SFO1 400.1324708 M
NUC1 1H
P1 11.34 u
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
SI 65536
SF 400.1300224 M
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 H
GB 0
PC 1.00

FIGURA XXXVII - Espectro de RMN de ^1H para álcool representado (90)



Current Data Parameters
NAME V-NSM76-again
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200304
Time 17.40 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 56
DS 2
SWH 26041.666 Hz
FIDRES 0.794729 Hz
AQ 1.2582912 sec
RG 197.86
DW 19.200 usec
DE 10.00 usec
TE 298.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1
SFO1 100.6238359 MHz
NUC1 13C
P1 13.25 usec
PLW1 17.98900032 W
SFO2 400.1316005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 11.19999981 W
PLW12 0.17781000 W
PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127799 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

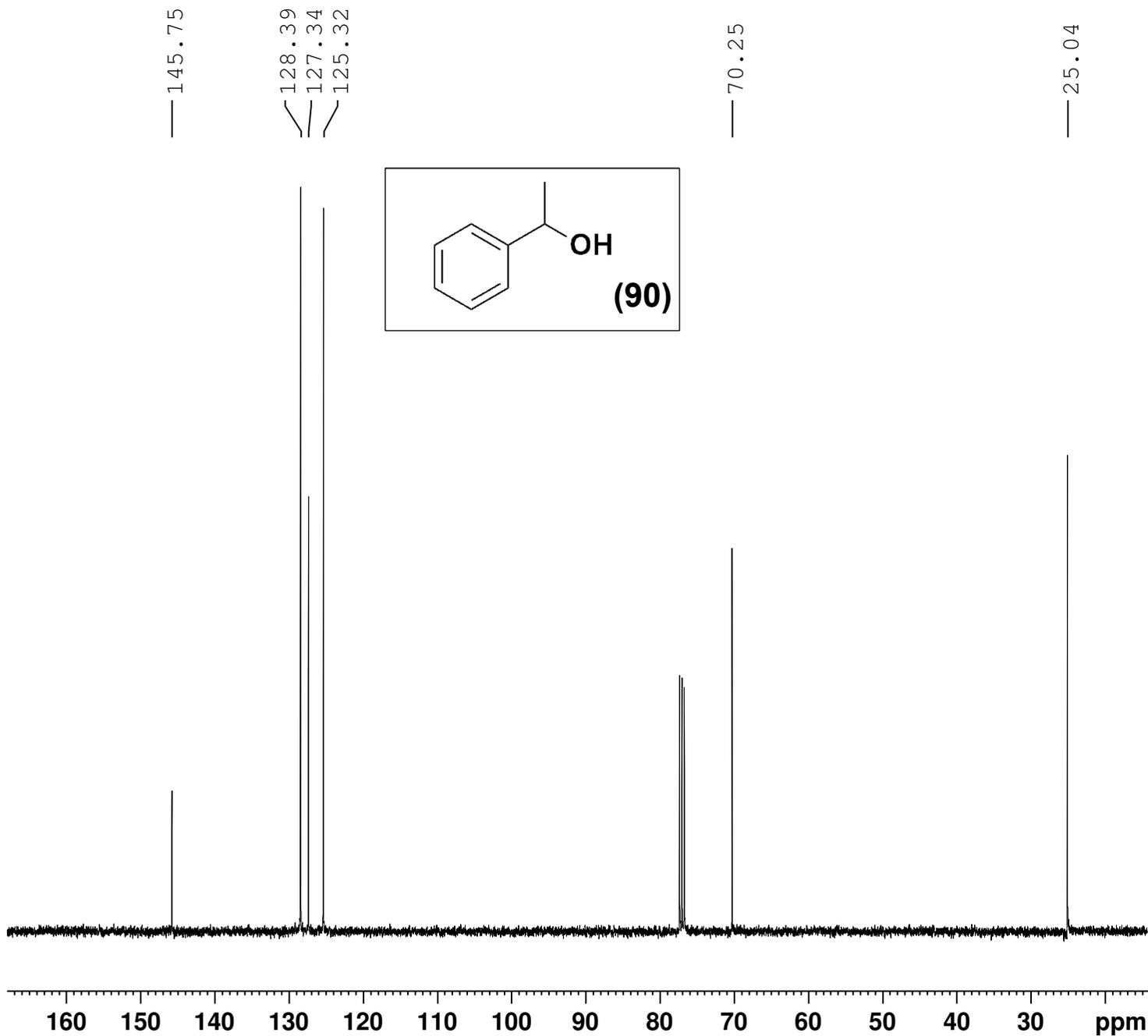
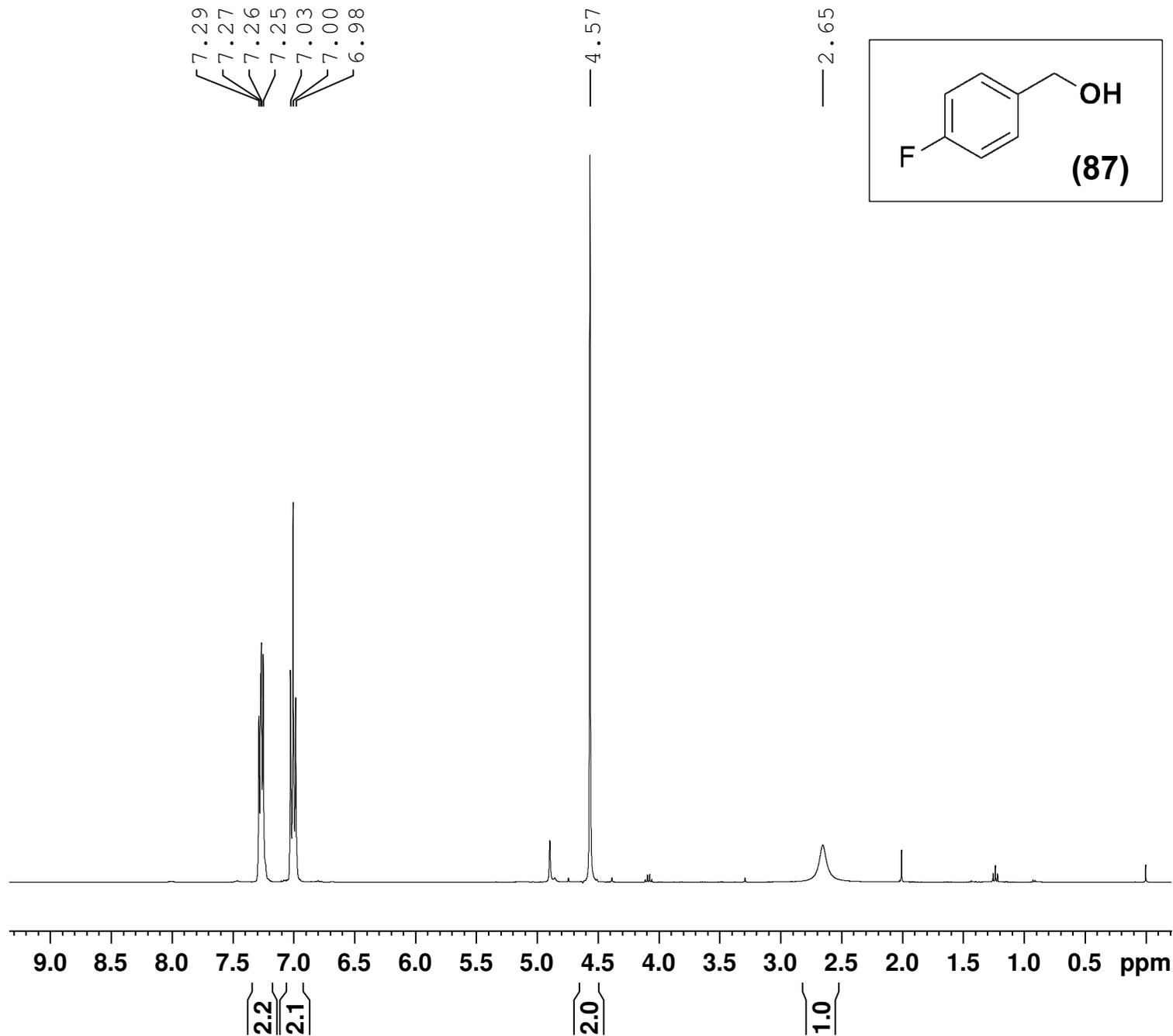


FIGURA XXXVIII - Espectro de RMN de ^{13}C para álcool representado (90)



Current Data Parameters
 NAME V-NSM75
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200221
 Time 15.44 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 0
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 55.25
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 298.2 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300137 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

FIGURA XXXIX - Espectro de RMN de ^1H para álcool representado (87)



Current Data Parameters
NAME V-NSM75
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200221
Time 15.48 h
INSTRUM spect
PROBHD Z3756_0157 (5)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 73
DS 2
SWH 26041.666 Hz
FIDRES 0.794729 Hz
AQ 1.2582912 sec
RG 197.86
DW 19.200 usec
DE 10.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1
SFO1 100.6238359 MHz
NUC1 13C
P1 13.25 usec
PLW1 17.98900032 W
SFO2 400.1316005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 11.19999981 W
PLW12 0.17781000 W
PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127787 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

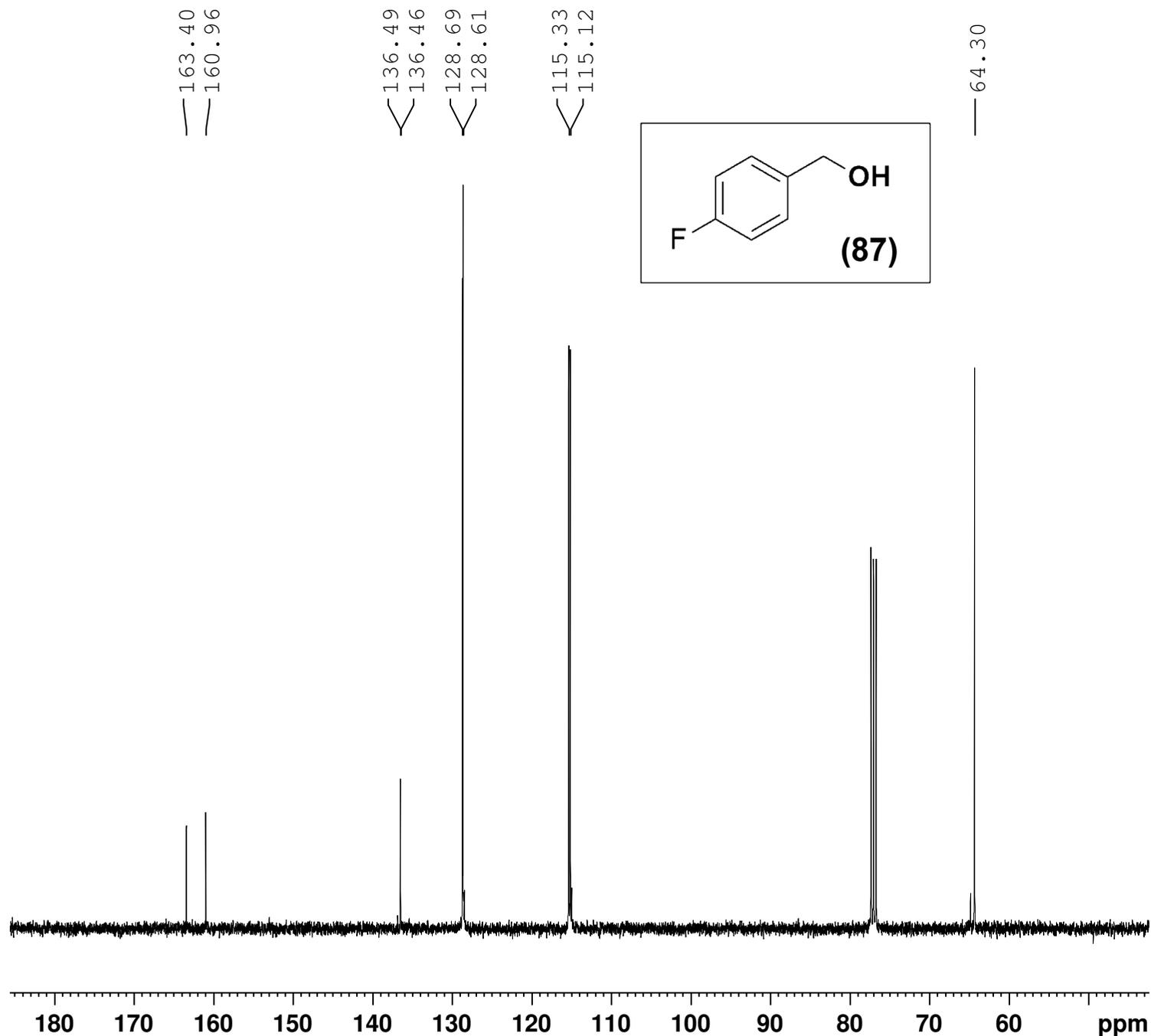


FIGURA XXXX - Espectro de RMN de ^{13}C para álcool representado (87)



Current Data Parameters
NAME V-NSM56
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200304
Time 18.35 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 8012.820 H
FIDRES 0.244532 H
AQ 4.0894465 s
RG 110.48
DW 62.400 u
DE 10.00 u
TE 298.2 K
D1 1.00000000 s
TD0 1
SFO1 400.1324708 M
NUC1 1H
P1 11.34 u
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
SI 65536
SF 400.1300183 M
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 H
GB 0
PC 1.00

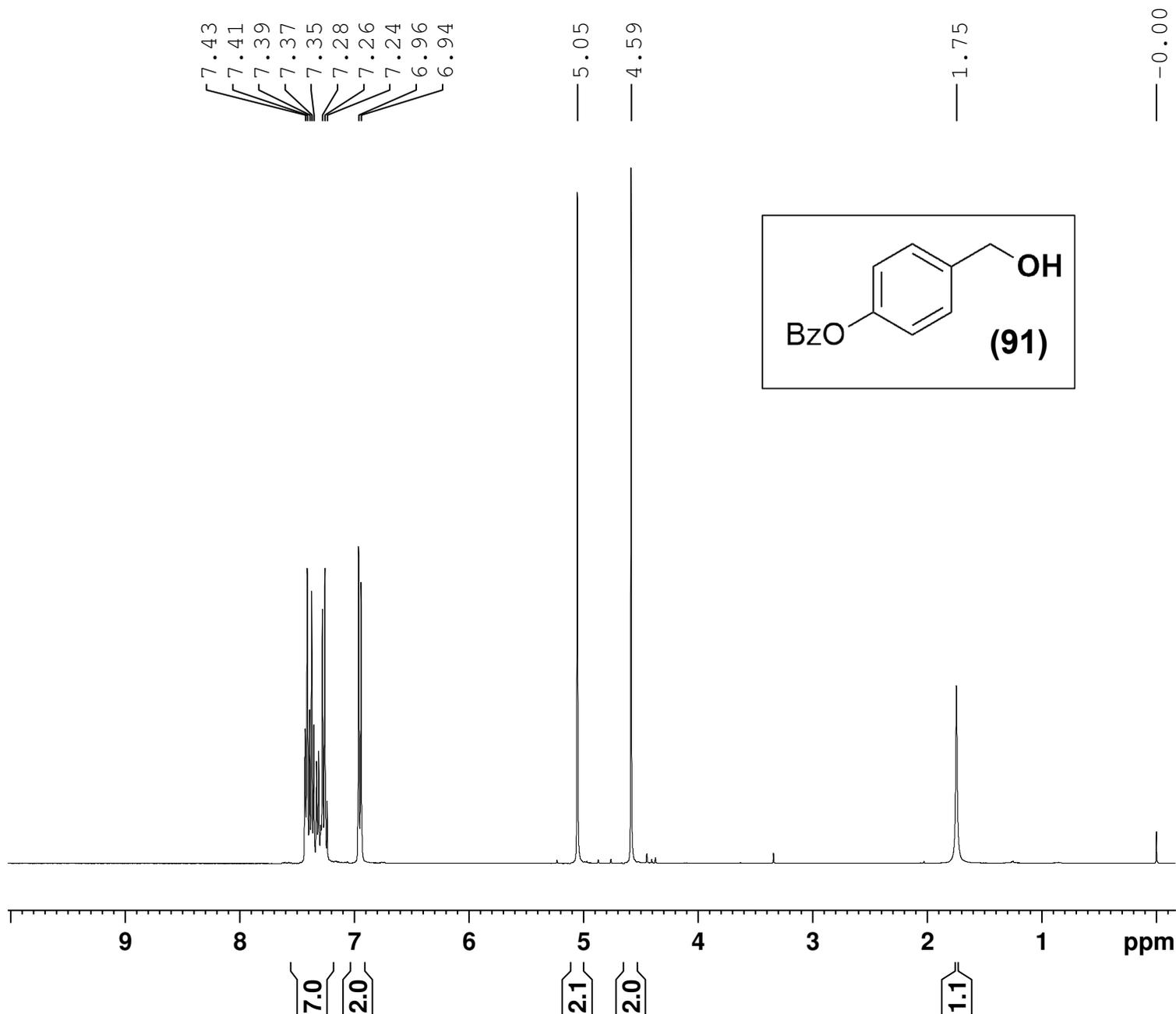


FIGURA XXXXI - Espectro de RMN de ¹H para álcool representado (91)



Current Data Parameters
NAME V-NSM56
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200304
Time 18.31 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 91
DS 2
SWH 26041.666 H
FIDRES 0.794729 H
AQ 1.2582912 s
RG 197.86
DW 19.200 u
DE 10.00 u
TE 298.1 K
D1 2.00000000 s
D11 0.03000000 s
TD0 1
SFO1 100.6238359 M
NUC1 13C
P1 13.25 u
PLW1 17.98900032 W
SFO2 400.1316005 M
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 u
PLW2 11.19999981 W
PLW12 0.17781000 W
PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127763 M
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 H
GB 0
PC 1.40

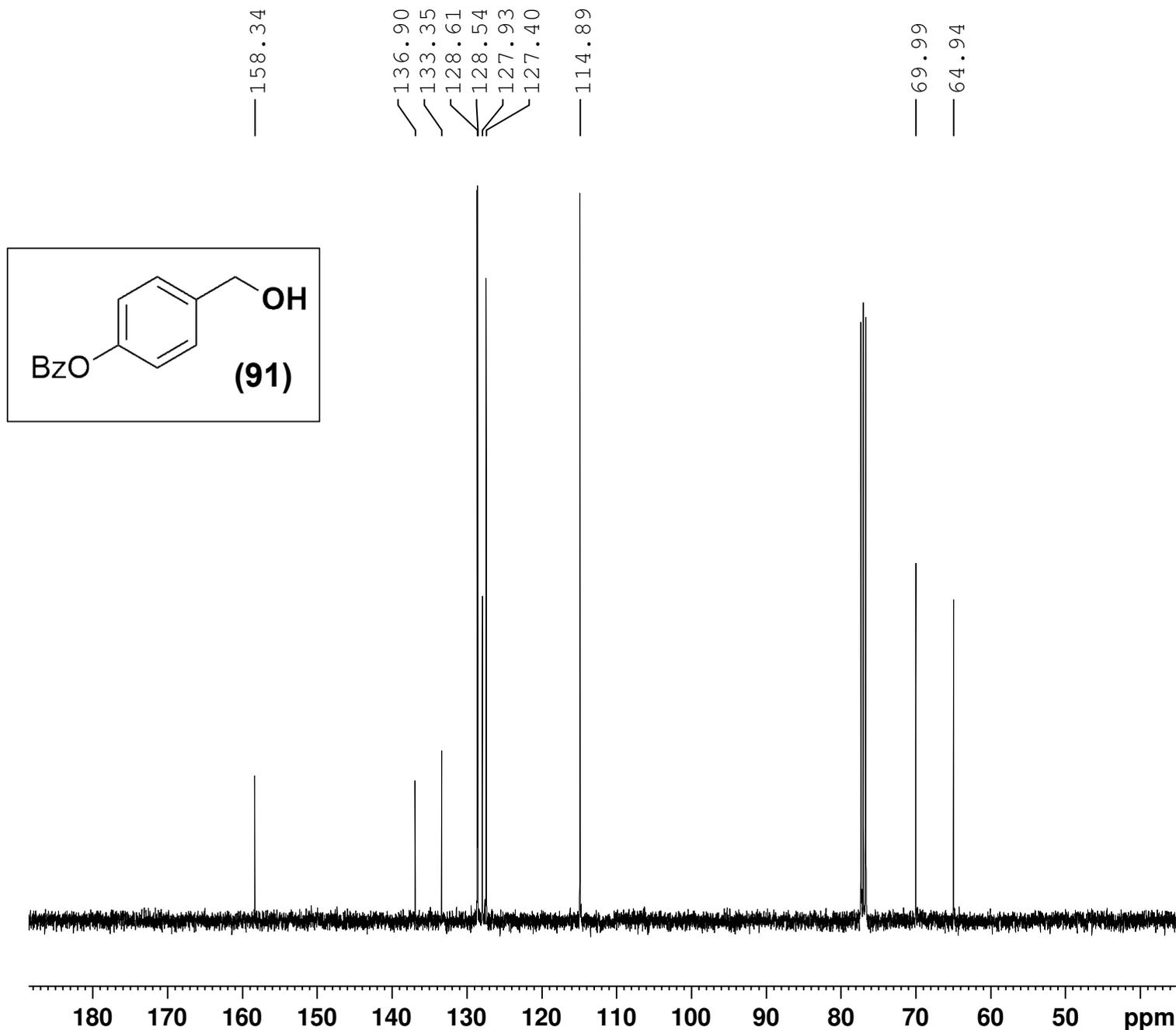
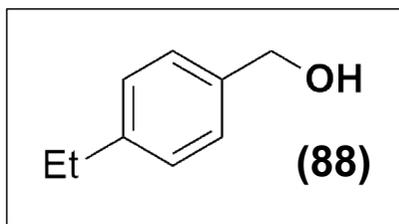


FIGURA XXXXII - Espectro de RMN de ¹³C para álcool representado (91)



Current Data Parameters
 NAME V-NSM73
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200304
 Time 18.19 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 0
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 46.89
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 298.1 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300254 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

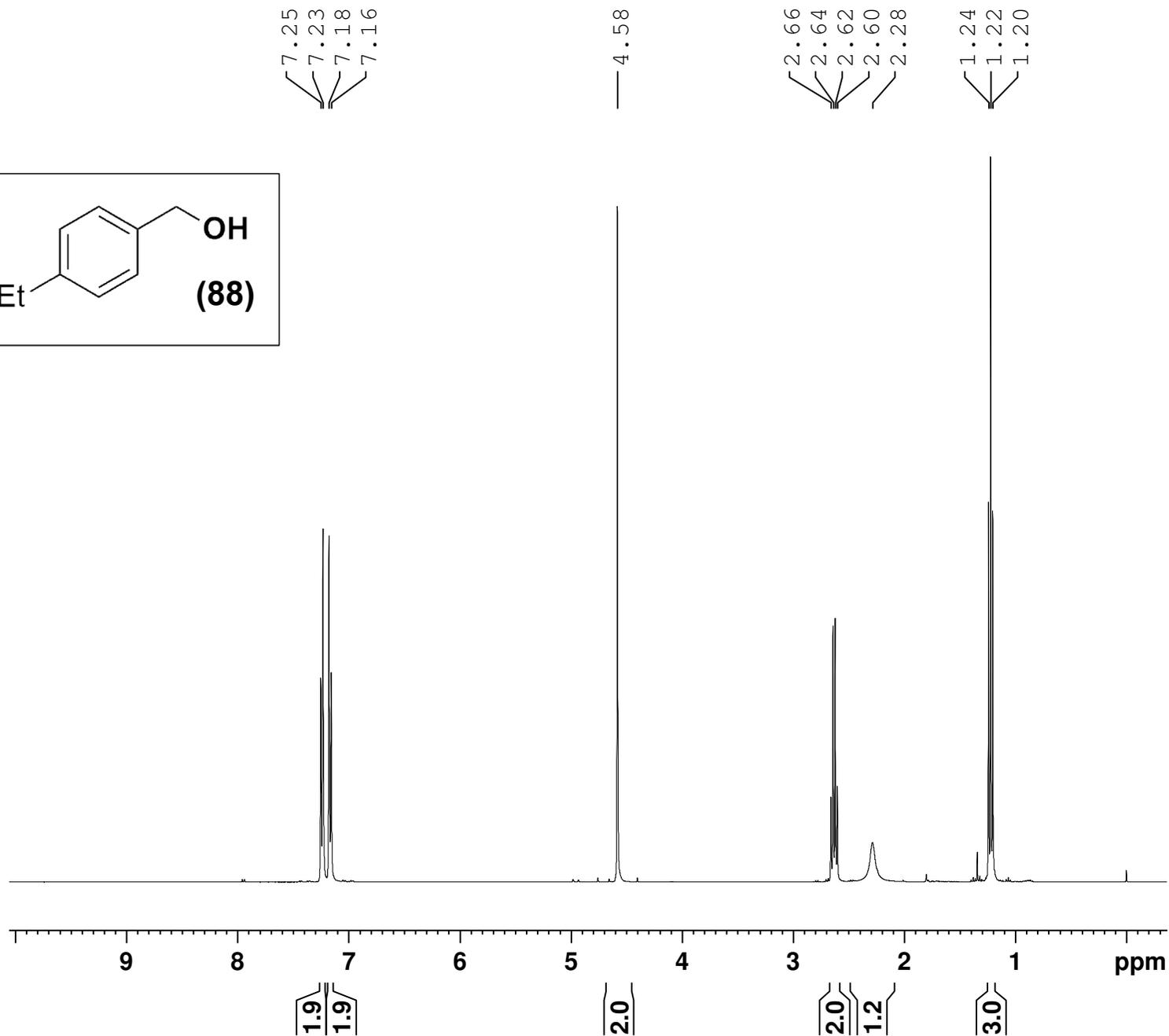
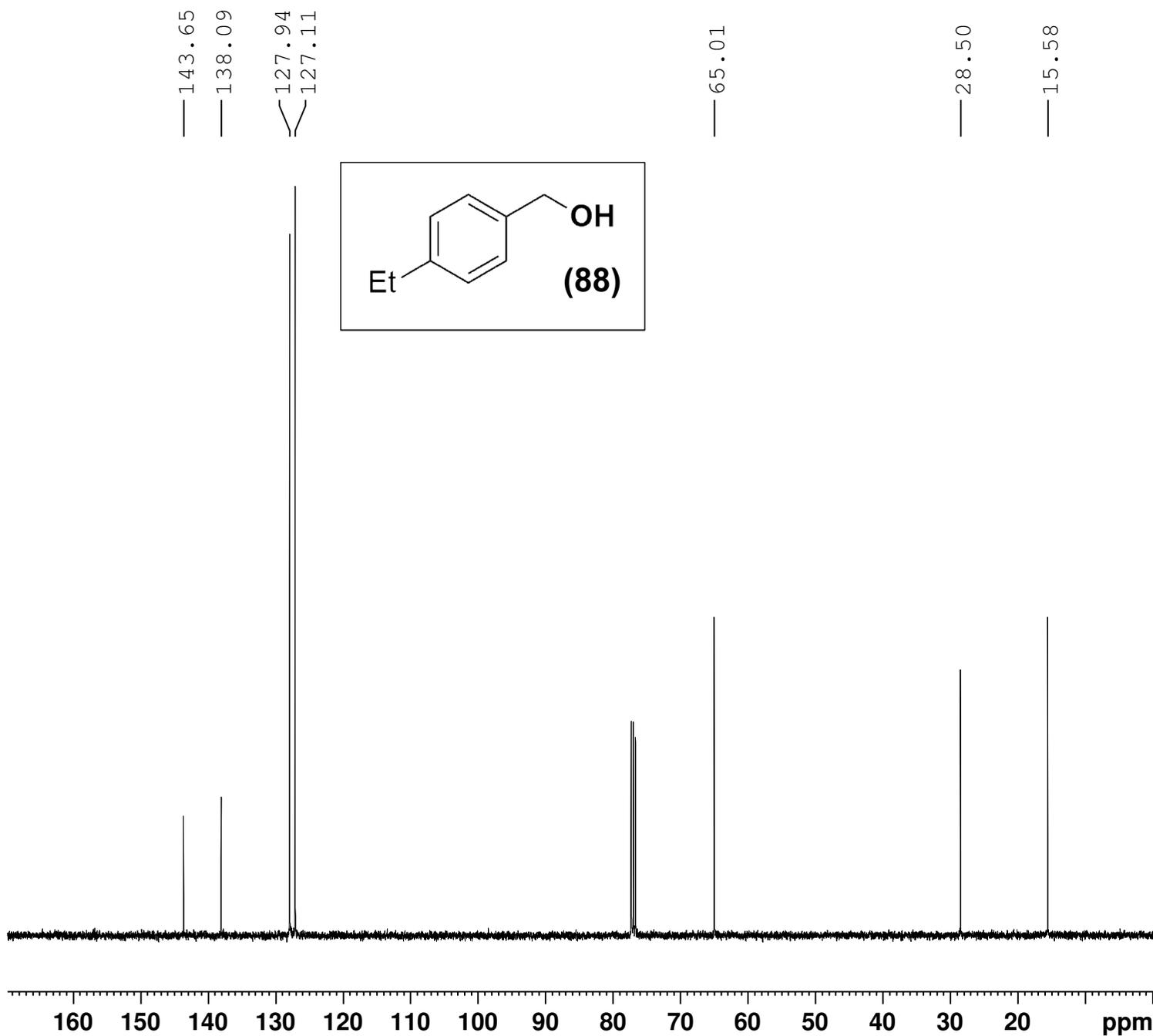


FIGURA XXXXIII - Espectro de RMN de ¹H para álcool representado (88)

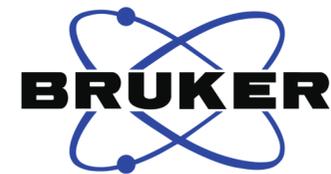
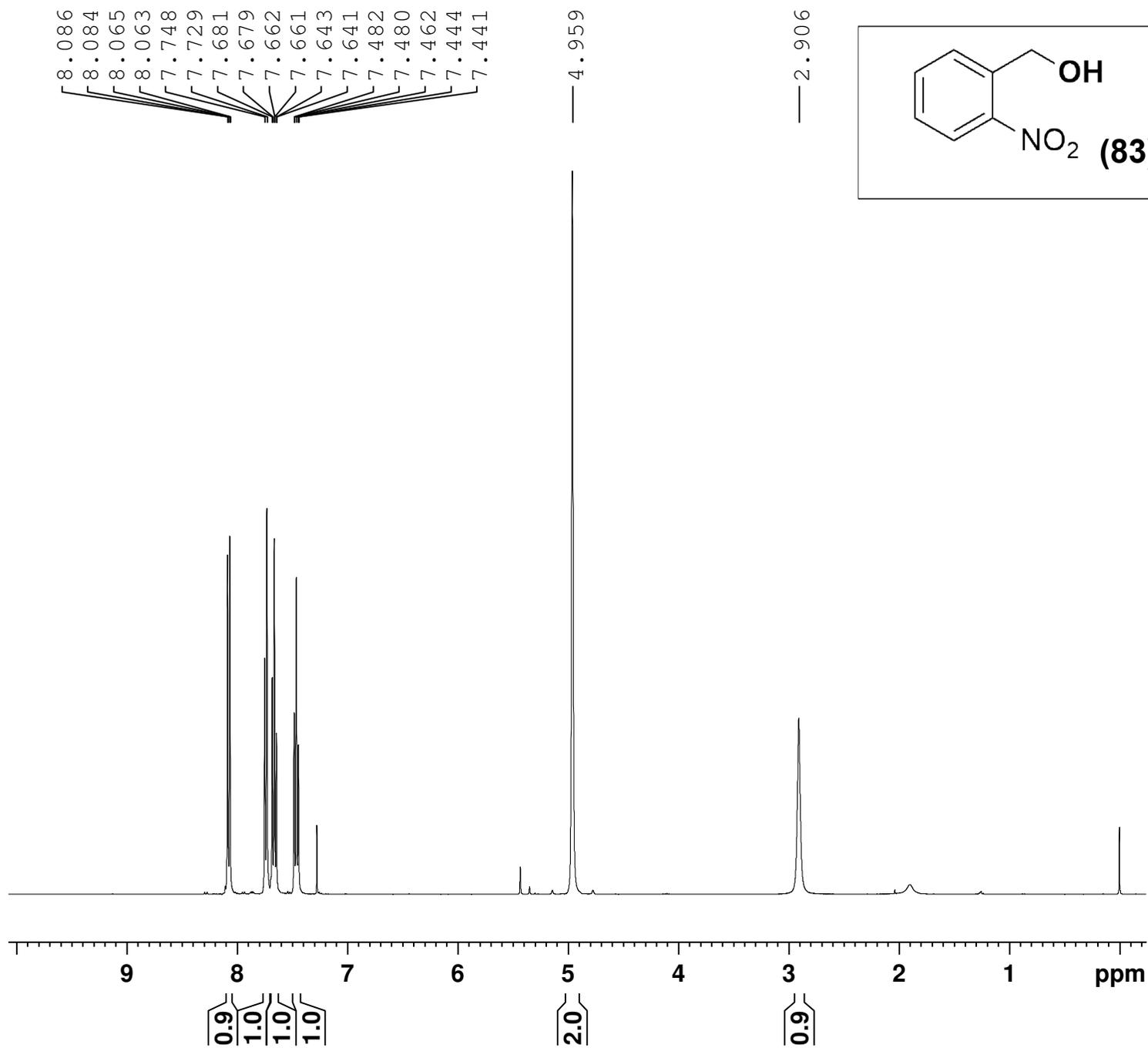


Current Data Parameters
NAME V-NSM73
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200304
Time 18.16 h
INSTRUM spect
PROBHD Z3756_0157 (5)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 61
DS 2
SWH 26041.666 H
FIDRES 0.794729 H
AQ 1.2582912 s
RG 197.86
DW 19.200 u
DE 10.00 u
TE 298.1 K
D1 2.00000000 s
D11 0.03000000 s
TD0 1
SFO1 100.6238359 M
NUC1 13C
P1 13.25 u
PLW1 17.98900032 W
SFO2 400.1316005 M
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 u
PLW2 11.19999981 W
PLW12 0.17781000 W
PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127808 M
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 H
GB 0
PC 1.40

FIGURA XXXIV - Espectro de RMN de ^{13}C para álcool representado (88)

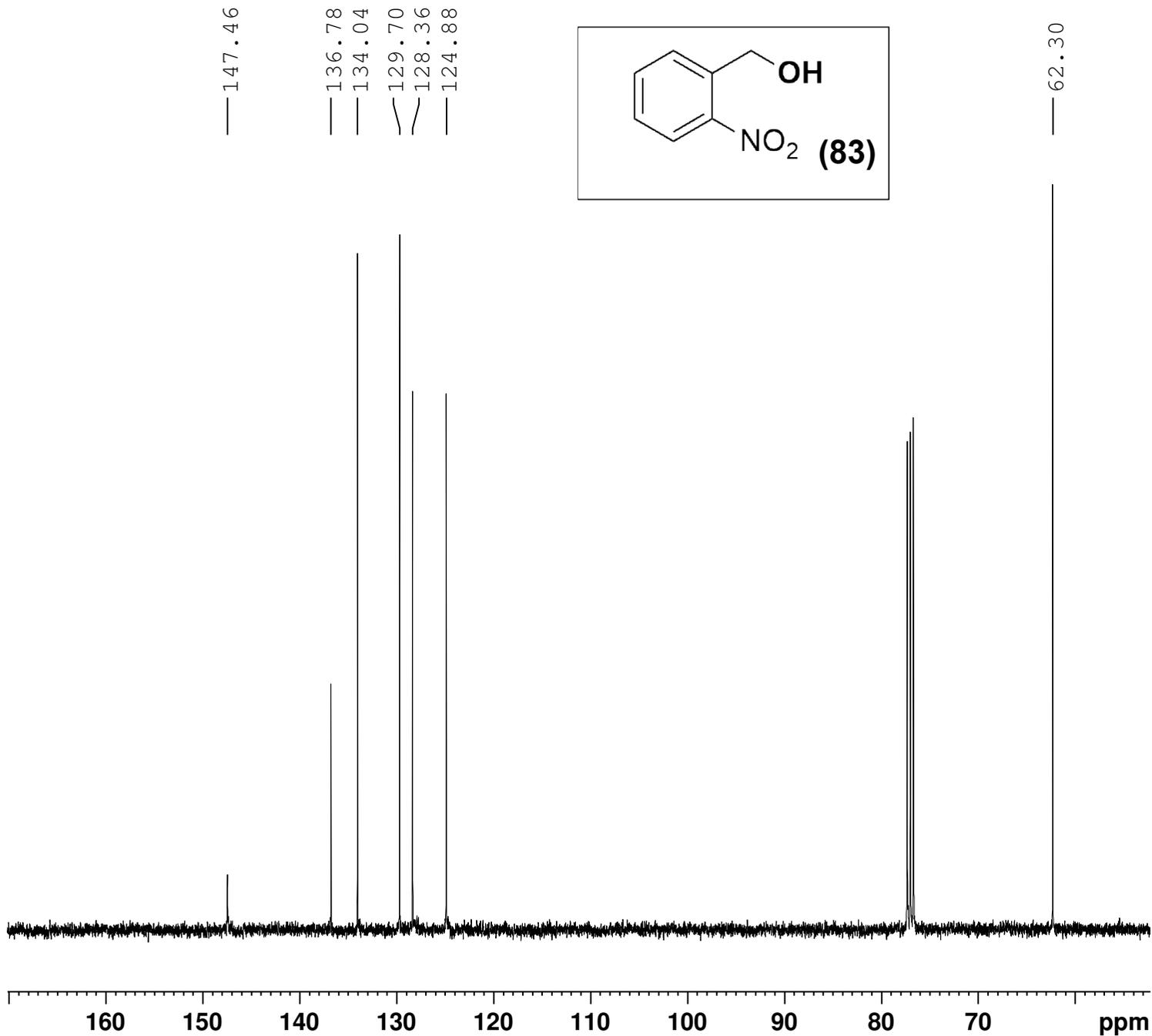


Current Data Parameters
 NAME V-NSM37
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameter
 Date_ 20200130
 Time 13.48 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 4
 DS 0
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 97.17
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 300.2 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300035 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

FIGURA XXXXV - Espectro de RMN de ^1H para álcool representado (83).

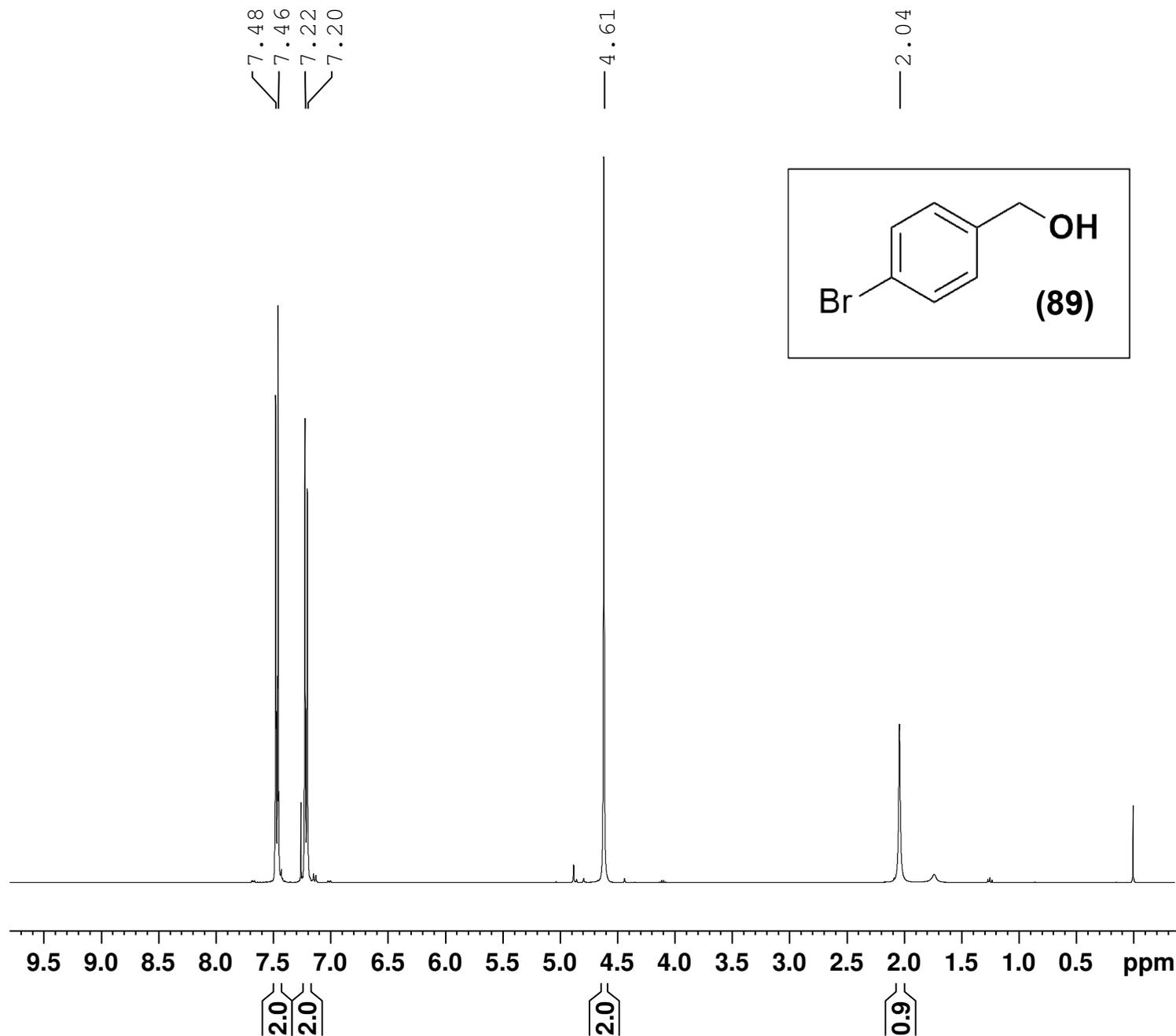


Current Data Parameters
 NAME V-NSM37
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200130
 Time 13.54 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z3756_0157 (5
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 96
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 300.2 K
 D1 2.00000000 s
 D11 0.03000000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127765 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA XXXXVI - Espectro de RMN de ^{13}C para álcool representado (83).

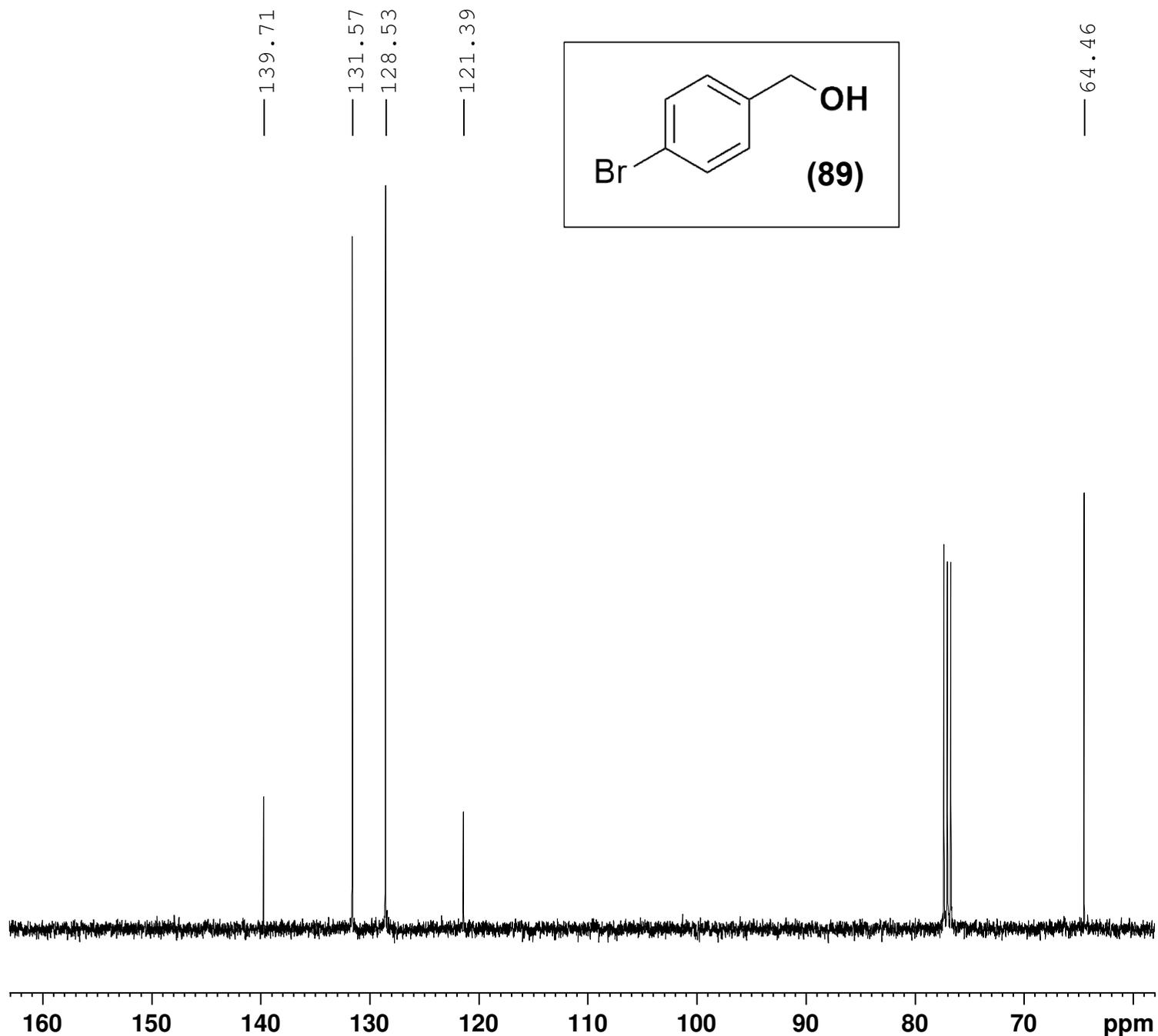


Current Data Parameters
NAME V-NSM-61
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200203
Time 14.09 h
INSTRUM spect
PROBHD Z3756_0157 (5)
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 0
SWH 8012.820 H
FIDRES 0.244532 H
AQ 4.0894465 s
RG 125.16
DW 62.400 u
DE 10.00 u
TE 300.1 K
D1 1.0000000 s
TD0 1
SFO1 400.1324708 M
NUC1 1H
P1 11.34 u
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
SI 65536
SF 400.1300112 M
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 H
GB 0
PC 1.00

FIGURA XXXXVII - Espectro de RMN de ^1H para álcool representado (89).

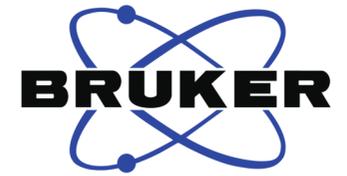
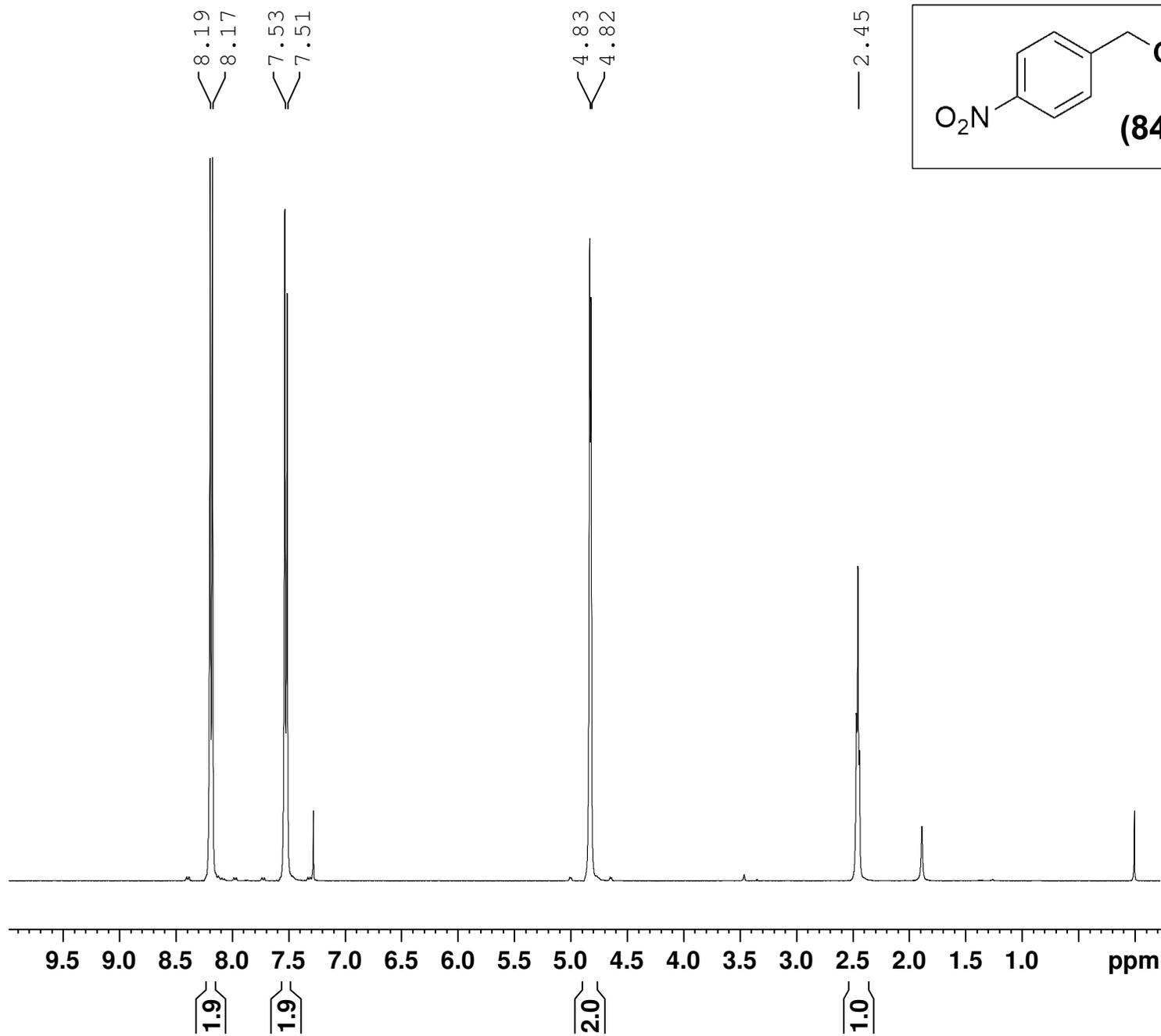


Current Data Parameters
 NAME V-NSM-61
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200203
 Time 14.14 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 65
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 300.2 K
 D1 2.00000000 s
 D11 0.03000000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127743 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA XXXXVIII - Espectro de RMN de ¹³C para álcool representado (89).



Current Data Parameters

NAME	V-NSM32
EXPNO	1
PROCNO	1

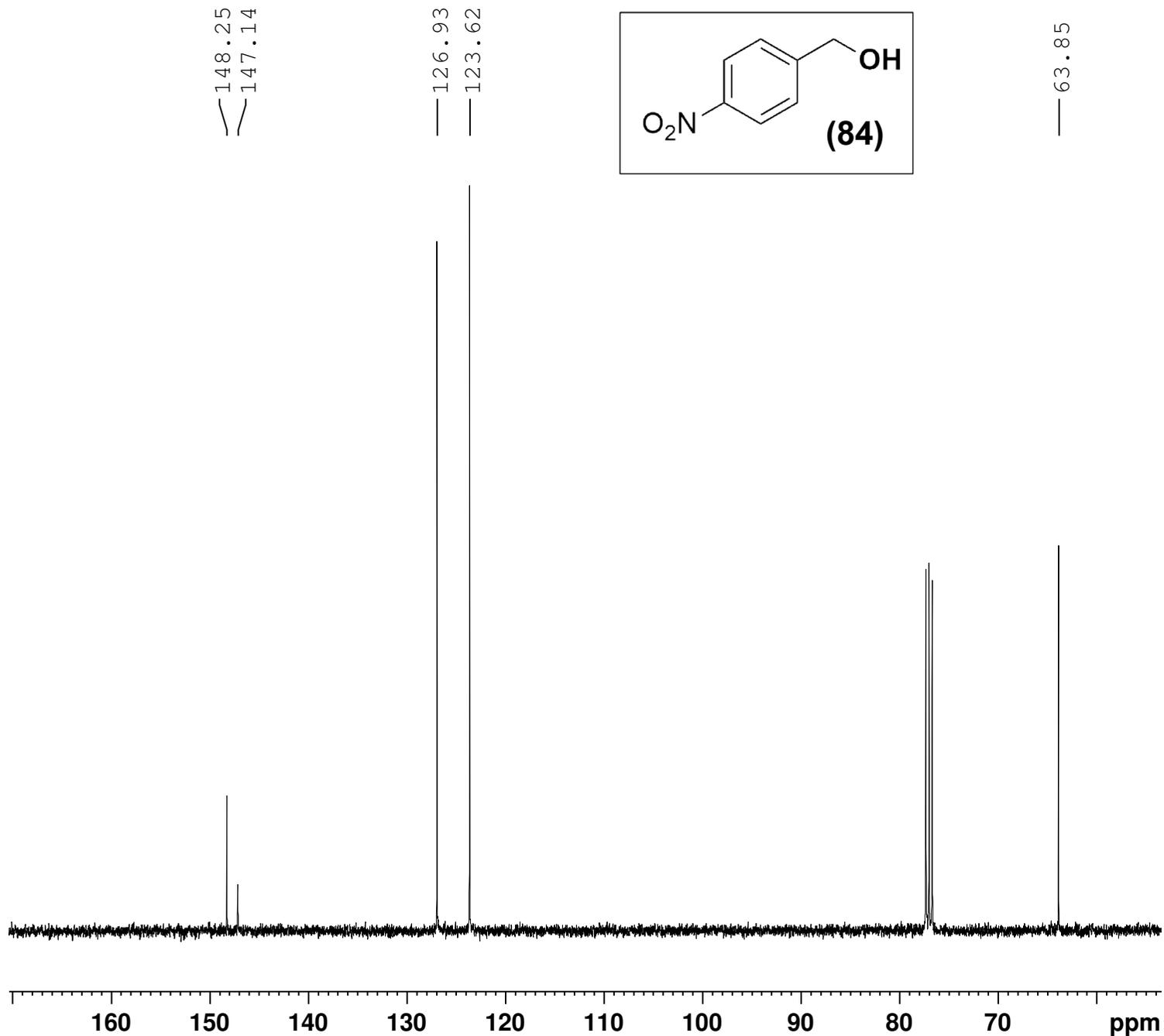
F2 - Acquisition Parameters

Date_	20200129
Time	10.48 h
INSTRUM	spect
PROBHD	Z3756_0157 (5)
PULPROG	zg30
TD	65536
SOLVENT	CDC13
NS	4
DS	0
SWH	8012.820 H
FIDRES	0.244532 H
AQ	4.0894465 s
RG	110.48
DW	62.400 u
DE	10.00 u
TE	300.1 K
D1	1.00000000 s
TD0	1
SFO1	400.1324708 M
NUC1	1H
P1	11.34 u
PLW1	11.19999981 W

F2 - Processing parameters

SI	65536
SF	400.1300021 M
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 H
GB	0
PC	1.00

FIGURA XXXXIX - Espectro de RMN de ¹H para álcool representado (84).



Current Data Parameters
 NAME V-NSM32
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Paramete
 Date_ 20200129
 Time 10.53 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z3756_0157 (5)
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 84
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 300.1 K
 D1 2.00000000 s
 D11 0.03000000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127763 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA L - Espectro de RMN de ¹³C para álcool representado (84).



Current Data Parameters
NAME V-NSM31
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameter
Date_ 20200131
Time 10.01 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5)
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT MeOD
NS 16
DS 0
SWH 8012.820 H
FIDRES 0.244532 H
AQ 4.0894465 s
RG 78.22
DW 62.400 u
DE 10.00 u
TE 300.1 K
D1 1.0000000 s
TD0 1
SFO1 400.1324708 M
NUC1 1H
P1 11.34 u
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
SI 65536
SF 400.1303318 M
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 H
GB 0
PC 1.00

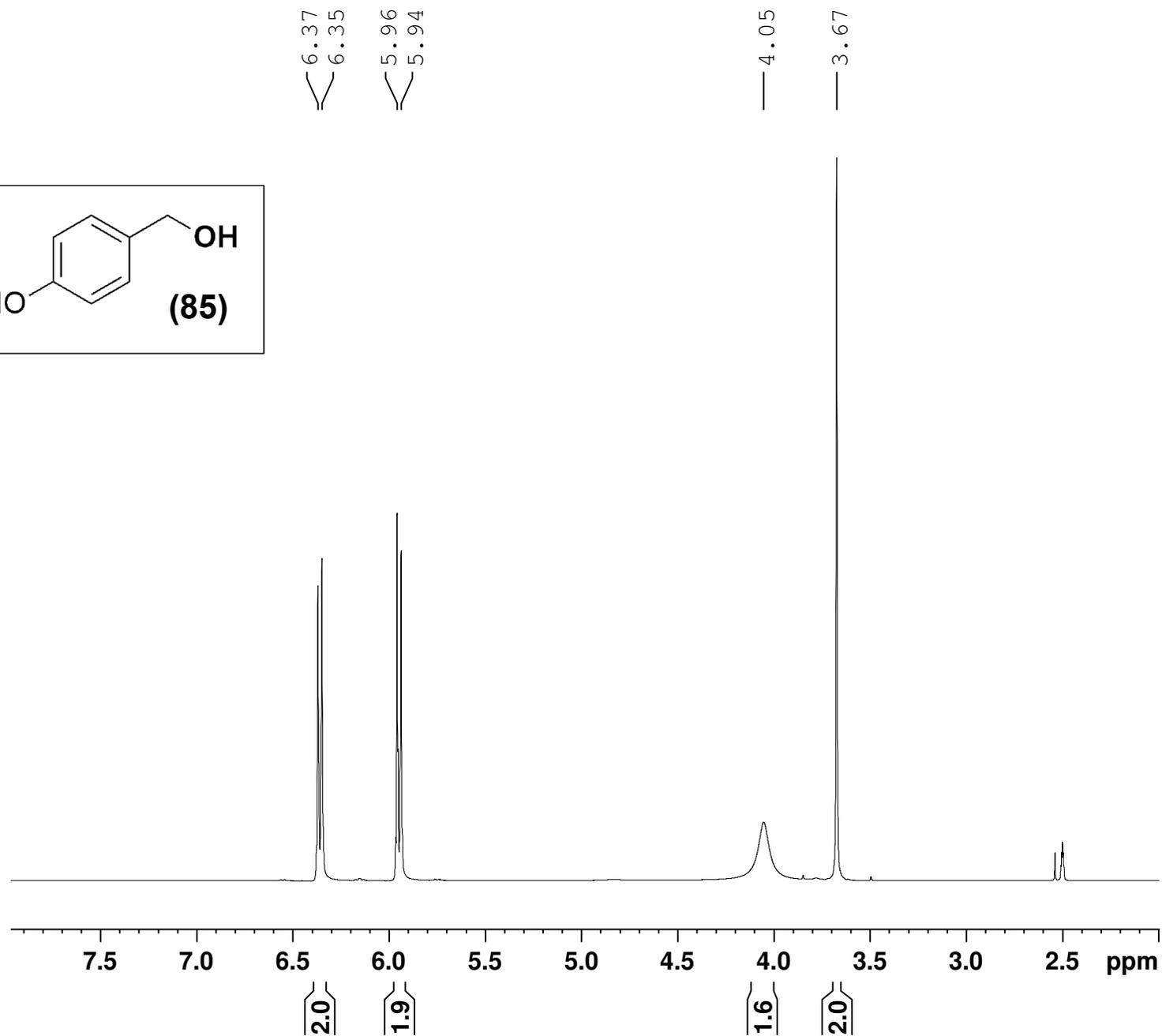
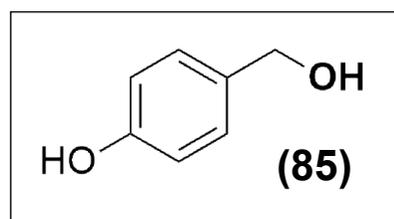
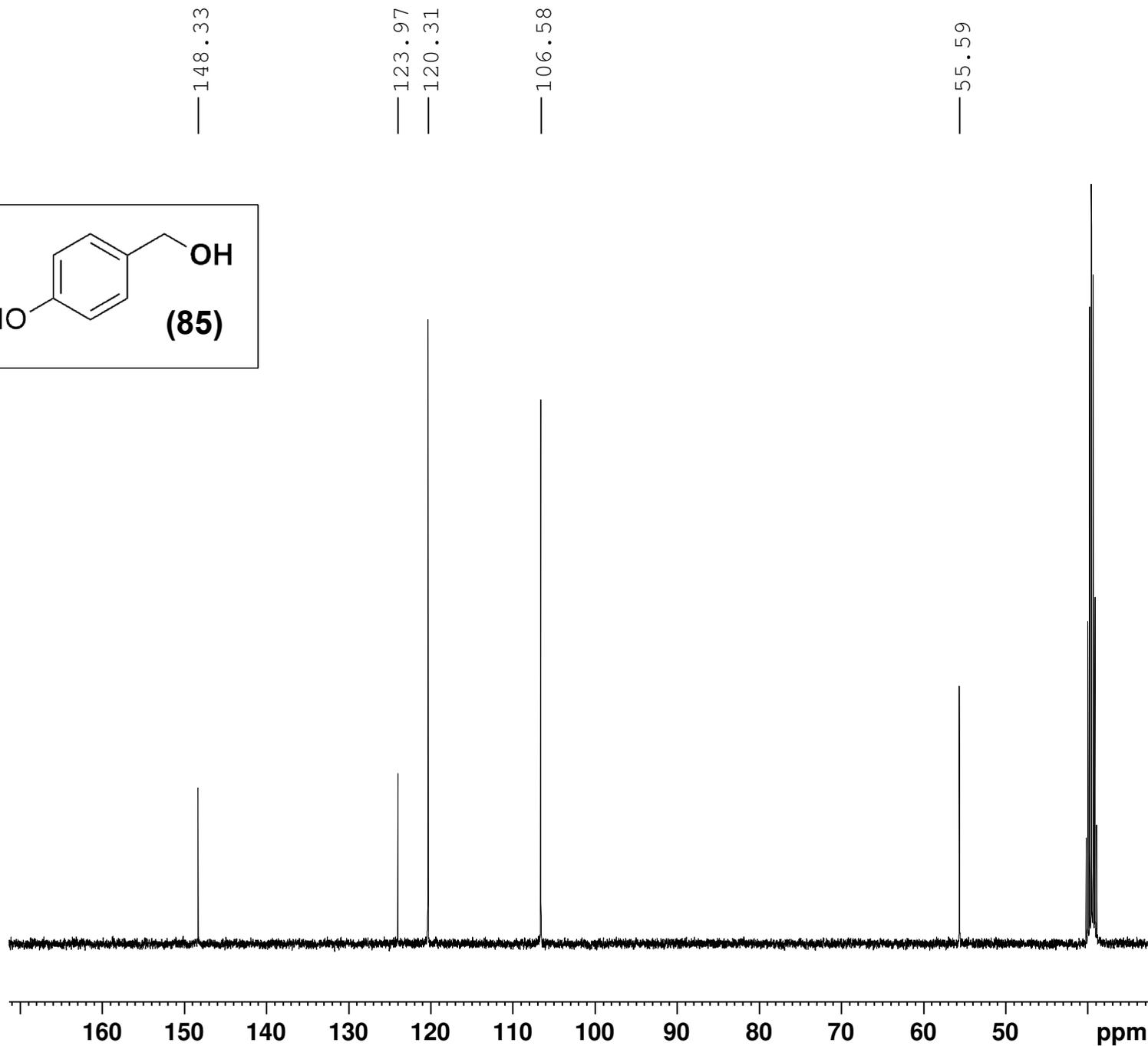
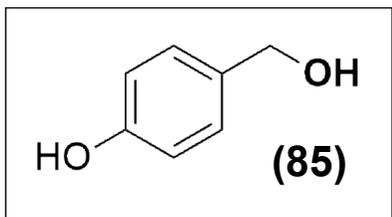


FIGURA LI - Espectro de RMN de ¹H para álcool representado (85).

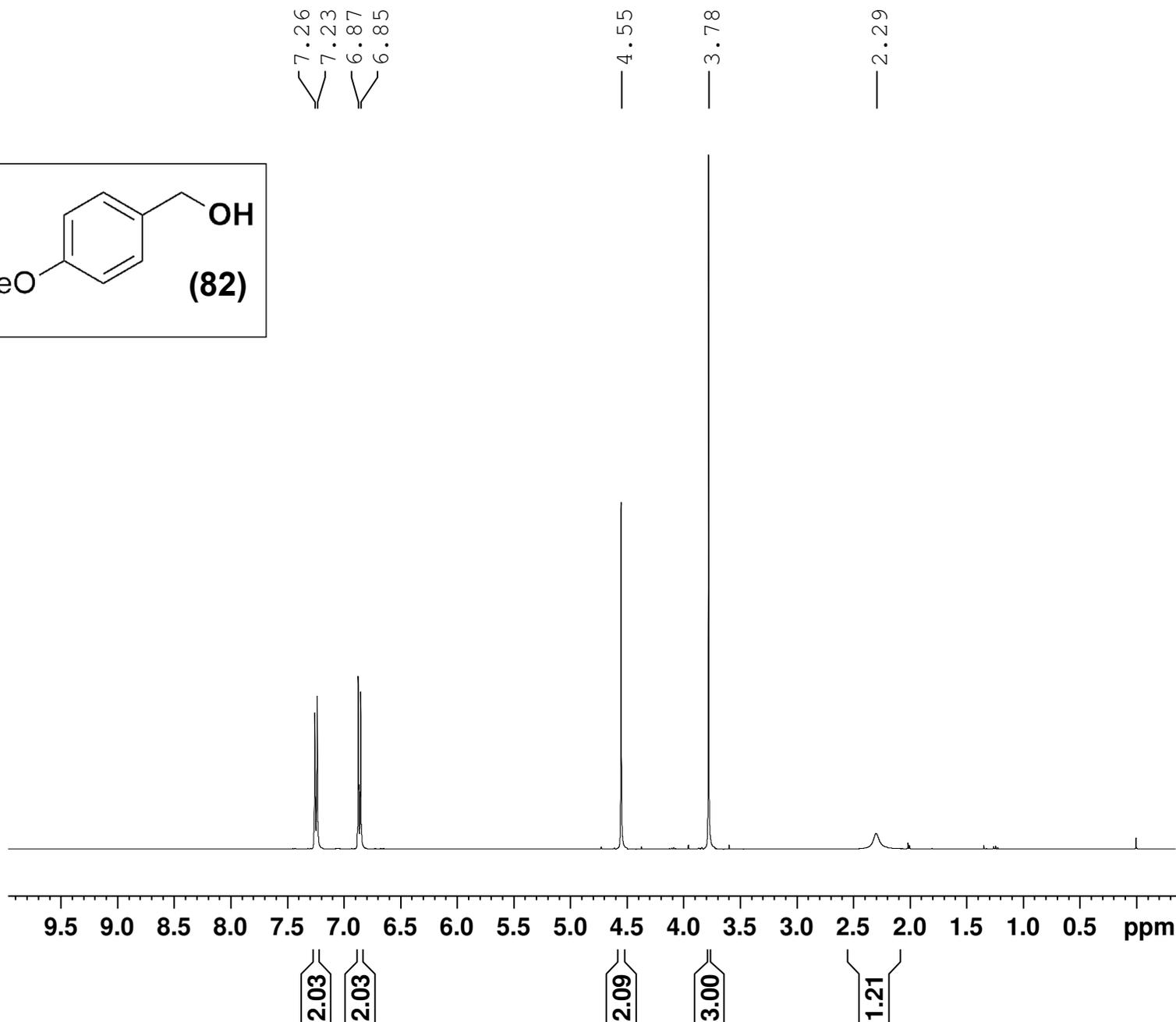
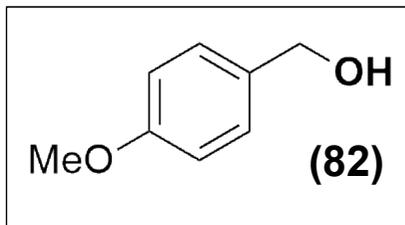


Current Data Parameters
 NAME V-NSM31
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200131
 Time 9.58 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5)
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT MeOD
 NS 73
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 300.2 K
 D1 2.0000000 s
 D11 0.0300000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6135873 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA LII - Espectro de RMN de ¹³C para álcool representado (85).

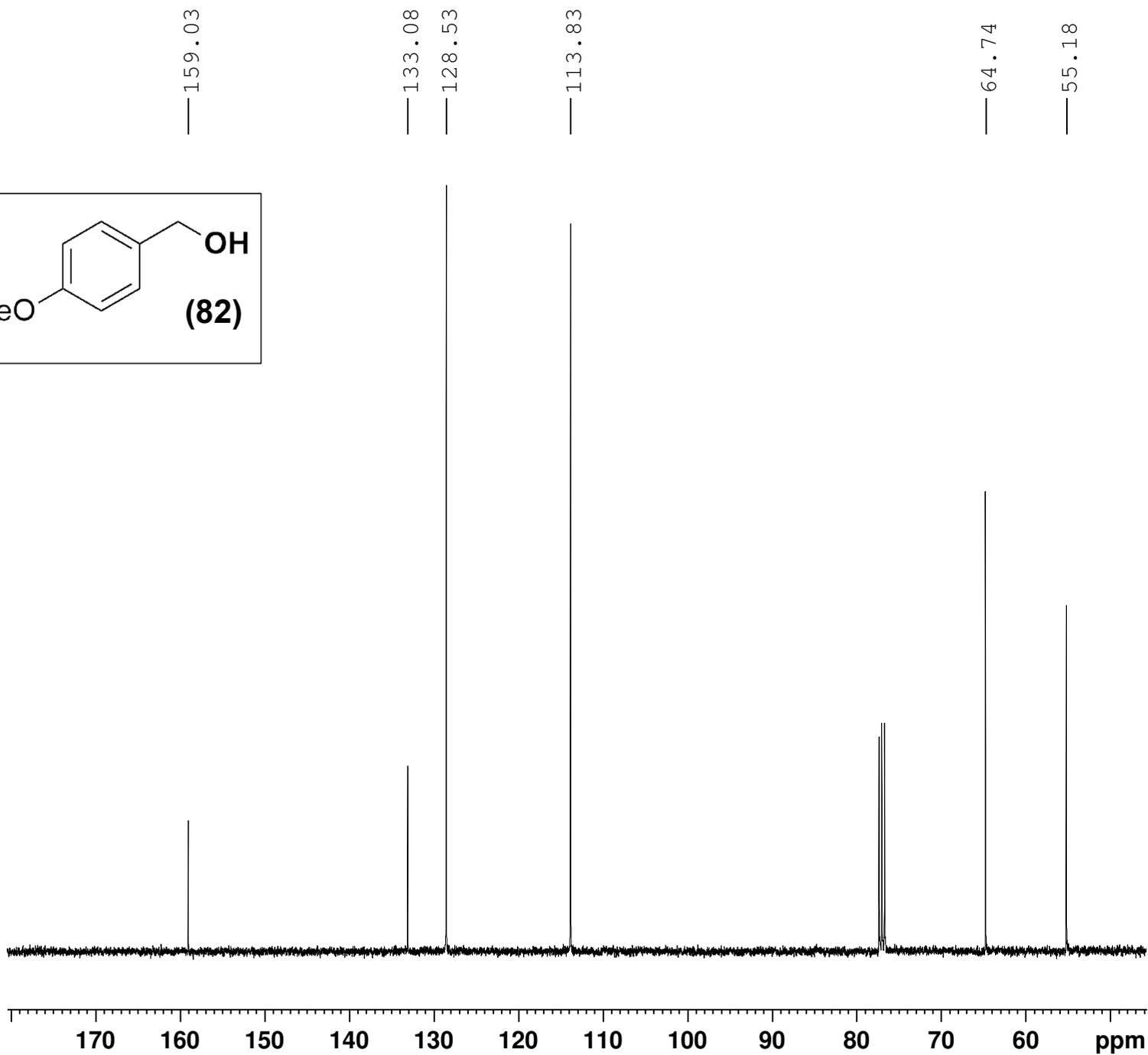
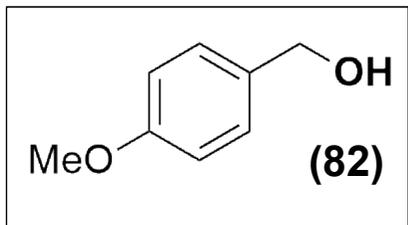


Current Data Parameters
 NAME alcohol metoxi
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameter
 Date_ 20200129
 Time 10.34 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5)
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 4
 DS 0
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 63.68
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 300.1 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300149 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

FIGURA LIII - Espectro de RMN de ^1H para álcool representado (82).



Current Data Parameters
 NAME alcool metoxi
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Paramete
 Date_ 20200129
 Time 10.39 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5)
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 64
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 300.2 K
 D1 2.00000000 s
 D11 0.03000000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127796 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA LIV - Espectro de RMN de ^{13}C para álcool representado (82).



Current Data Parameters
NAME V-NSM29
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200123
Time 13.00 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 8012.820 H
FIDRES 0.244532 H
AQ 4.0894465 s
RG 197.86
DW 62.400 u
DE 10.00 u
TE 295.9 K
D1 1.00000000 s
TD0 1
SFO1 400.1324708 M
NUC1 1H
P1 11.34 u
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
SI 65536
SF 400.130082 M
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 H
GB 0
PC 1.00

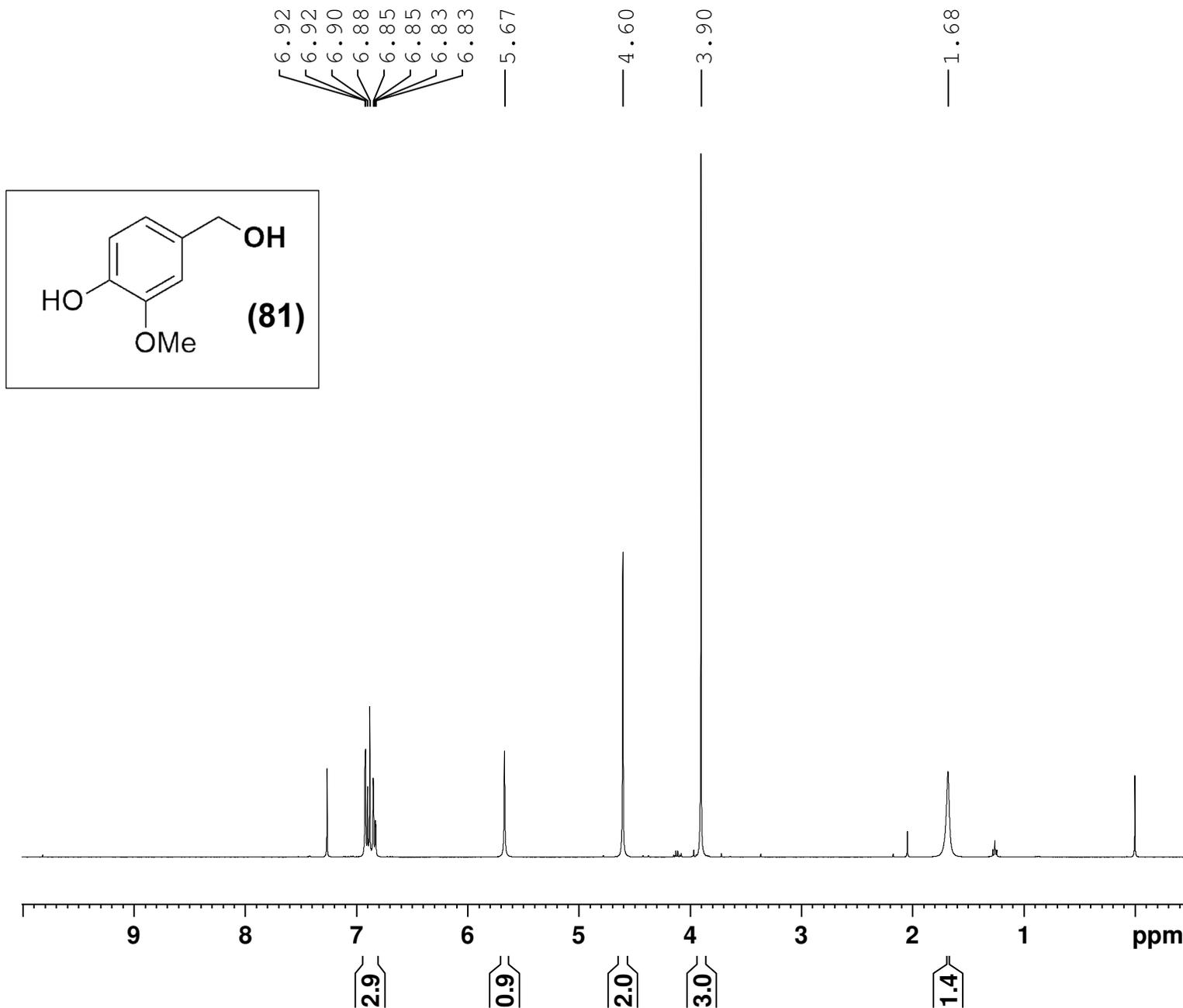
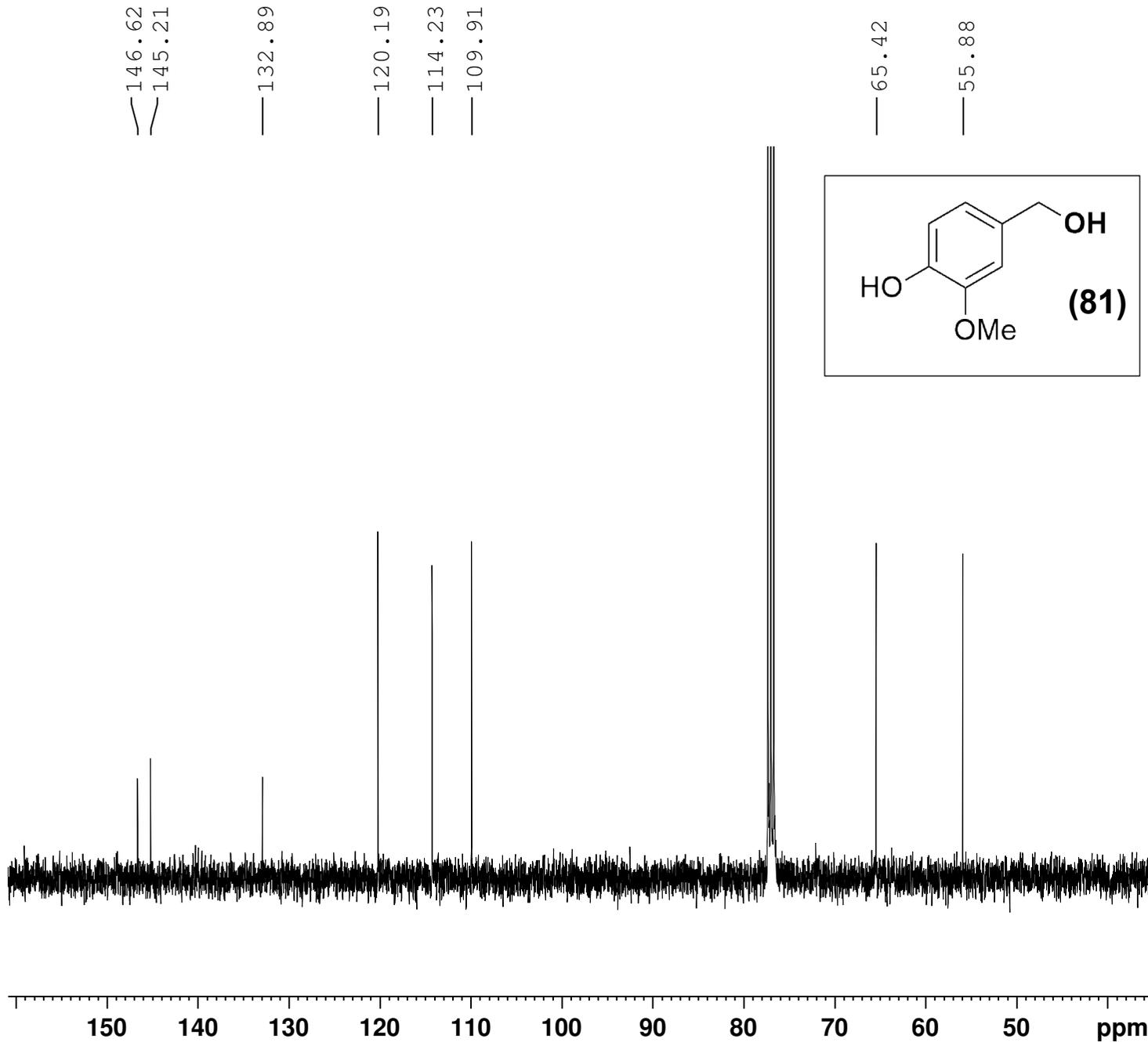
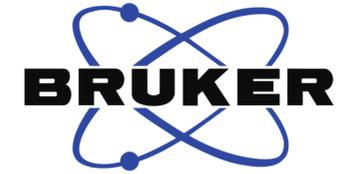


FIGURA LV - Espectro de RMN de ¹H para álcool representado (81).

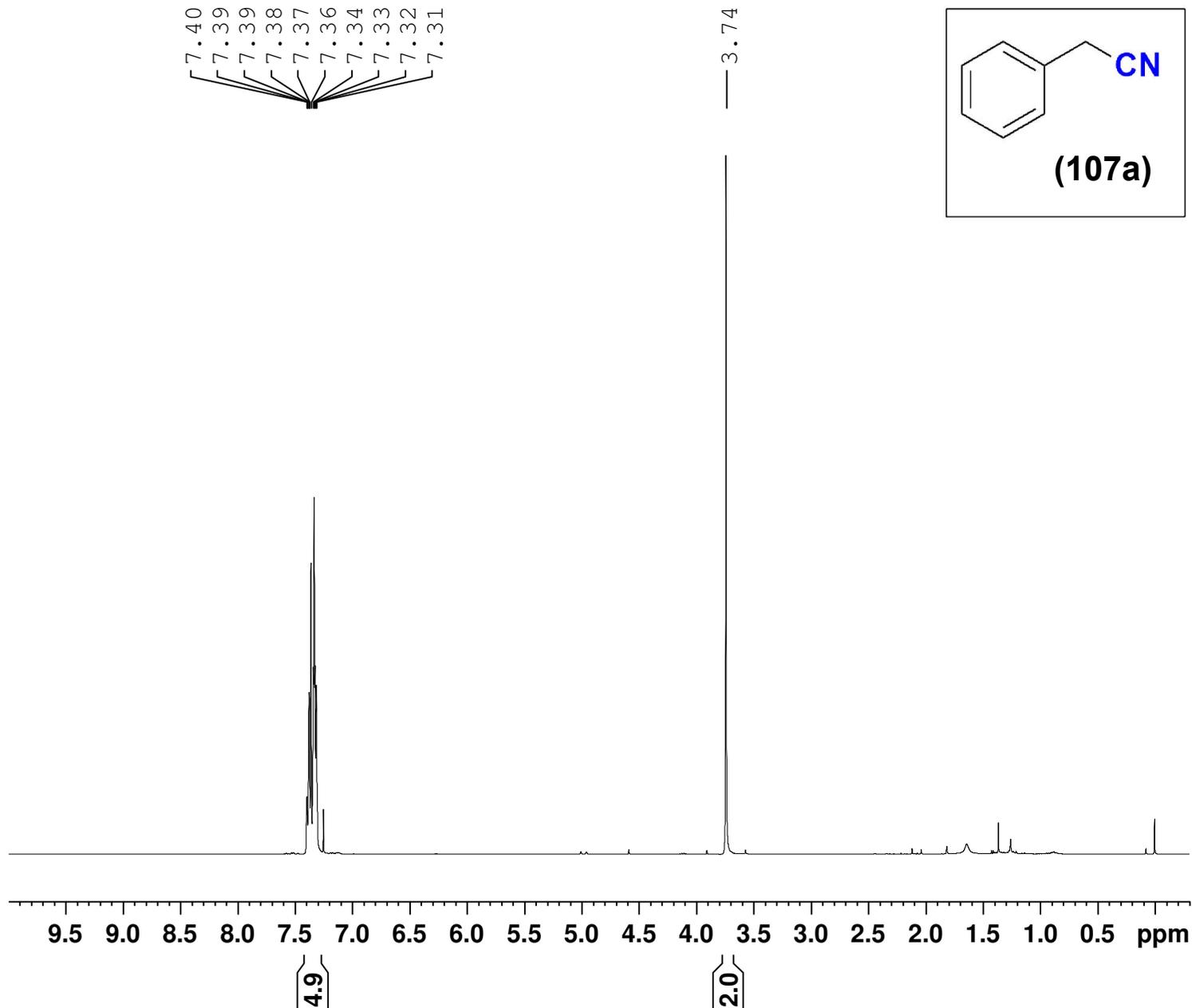


Current Data Parameters
NAME V-NSM29
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200123
Time 13.08 h
INSTRUM spect
PROBHD z3756_0157 (5
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 128
DS 2
SWH 26041.666 H
FIDRES 0.794729 H
AQ 1.2582912 s
RG 197.86
DW 19.200 u
DE 10.00 u
TE 296.0 K
D1 2.0000000 s
D11 0.0300000 s
TD0 1
SFO1 100.6238359 M
NUC1 13C
P1 13.25 u
PLW1 17.98900032 W
SFO2 400.1316005 M
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 u
PLW2 11.19999981 W
PLW12 0.17781000 W
PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
SI 32768
SF 100.6127731 M
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 H
GB 0
PC 1.40

FIGURA LVI - Espectro de RMN de ¹³C para álcool representado (81).

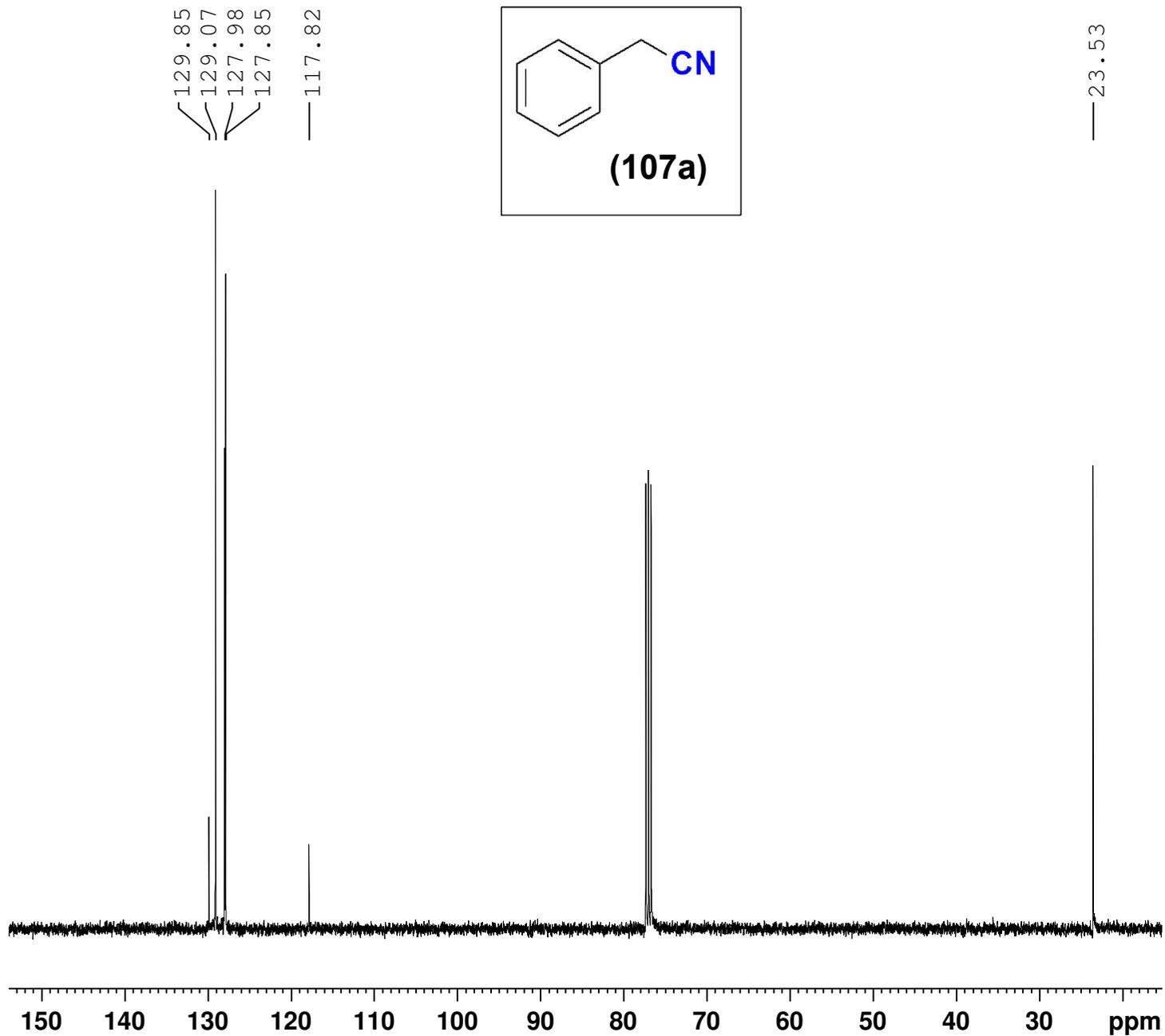


Current Data Parameters
 NAME Nitrila - Bromet
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Paramete
 Date_ 20200207
 Time 18.35 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5)
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 0
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 110.48
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 298.2 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300135 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

FIGURA LVII - Espectro de RMN de ¹H para Composto (107a).



Current Data Parameters
 NAME Nitrila - Bromet
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Paramete
 Date_ 20200207
 Time 18.42 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 128
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 298.2 K
 D1 2.00000000 s
 D11 0.03000000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127779 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA LVIII - Espectro de RMN de ^{13}C para Composto (107a).



Current Data Parameters
NAME V-NSM66
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200304
Time 17.50 h
INSTRUM spect
PROBHD Z3756_0157 (5)
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 4
DS 0
SWH 8012.820 H
FIDRES 0.244532 H
AQ 4.0894465 s
RG 140.58
DW 62.400 u
DE 10.00 u
TE 298.2 K
D1 1.0000000 s
TD0 1
SFO1 400.1324708 M
NUC1 1H
P1 11.34 u
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
SI 65536
SF 400.1300085 M
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 H
GB 0
PC 1.00

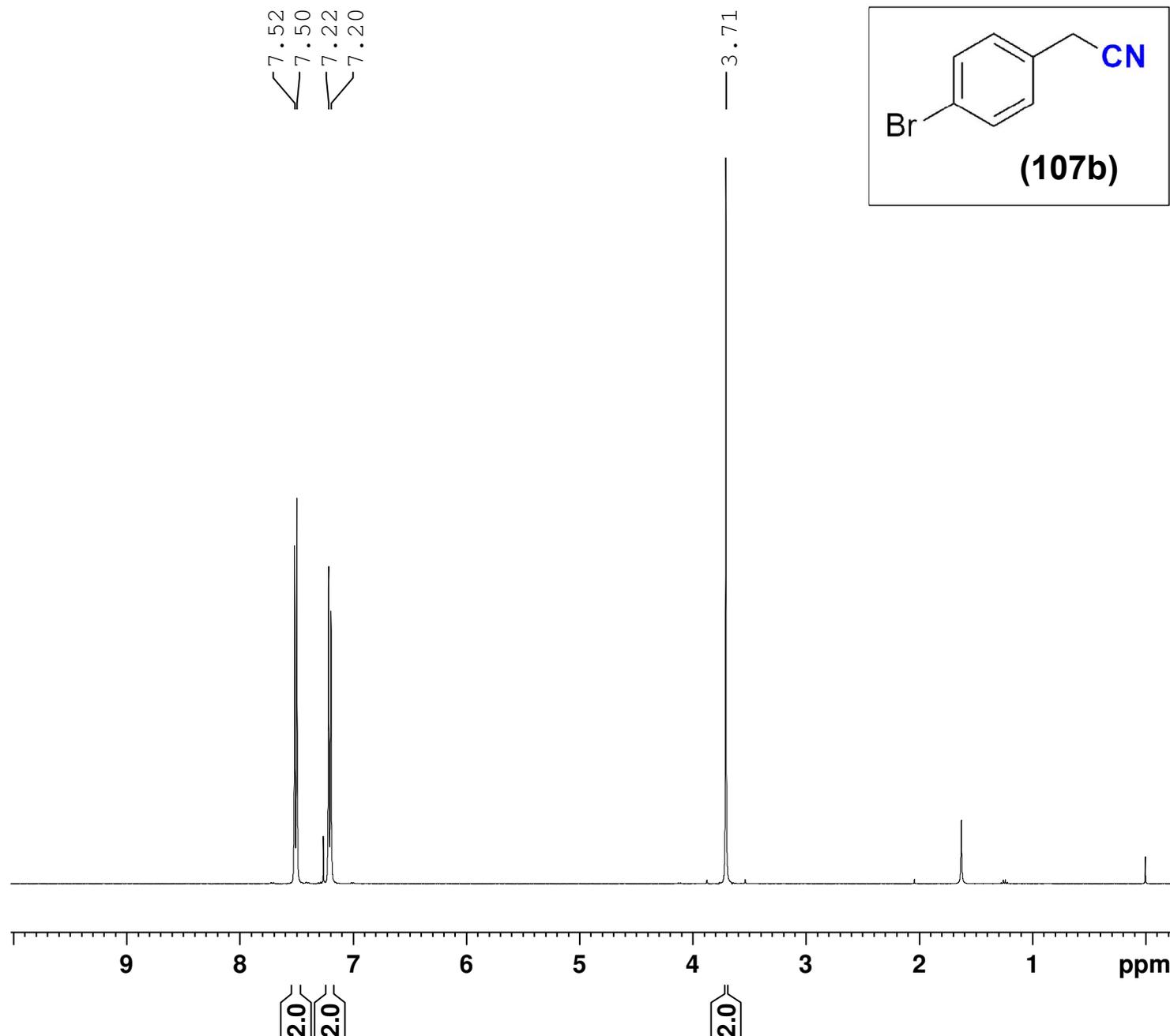
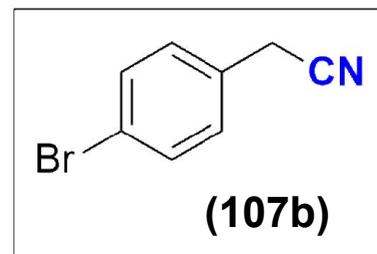
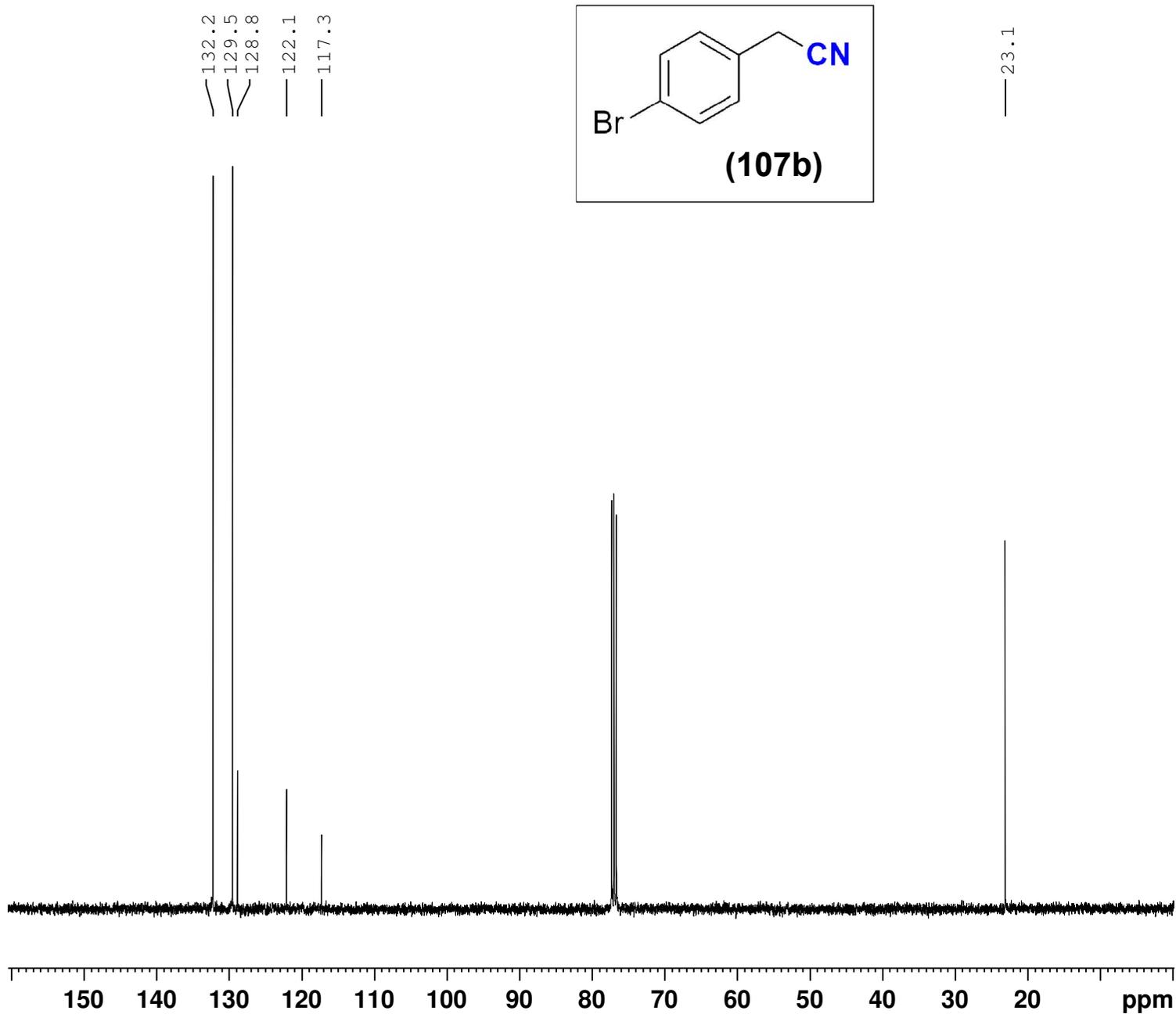


FIGURA LIX - Espectro de RMN de ¹H para Composto (107b).

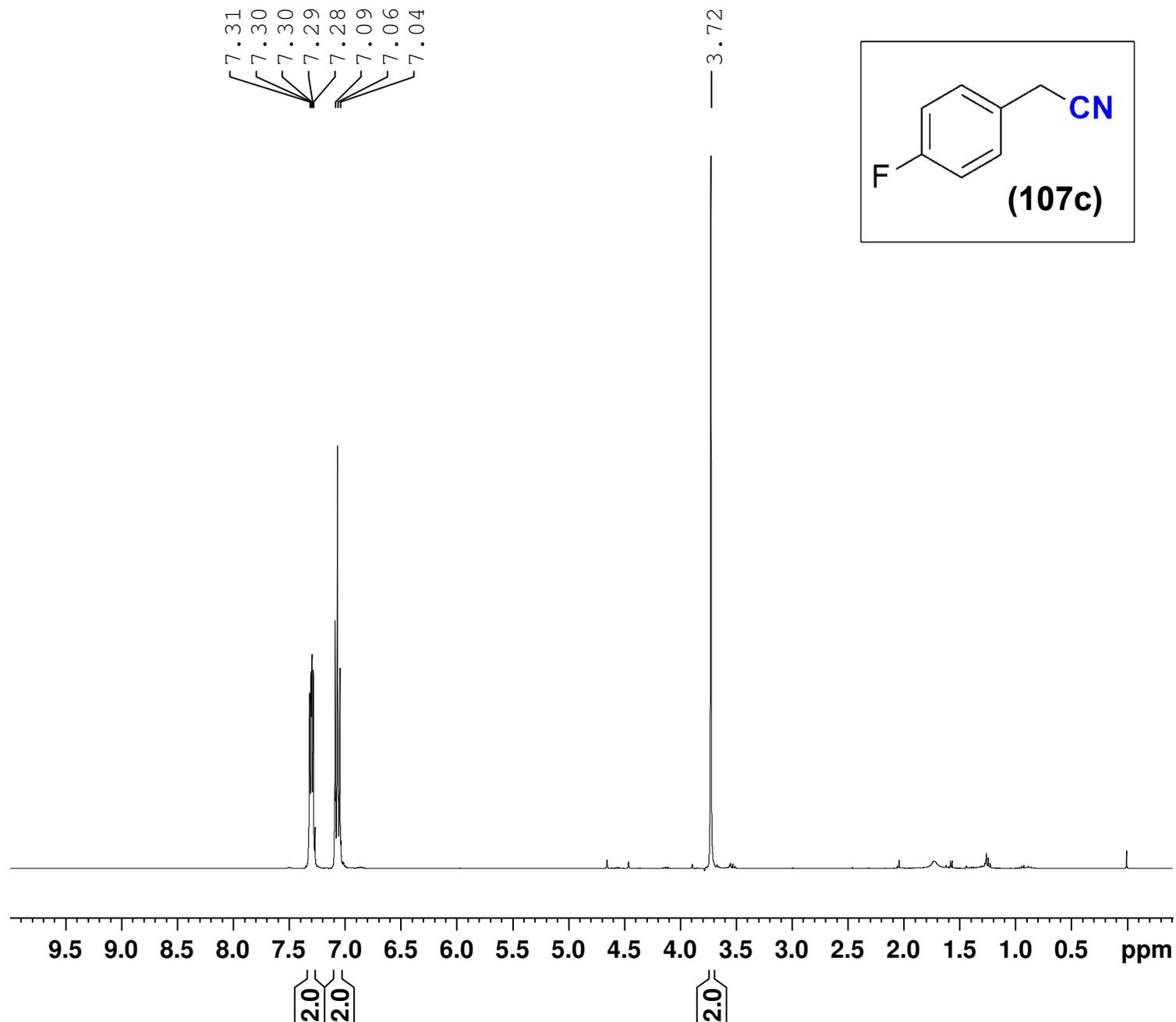


Current Data Parameters
 NAME V-NSM66
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200304
 Time 17.58 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5)
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 128
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 298.2 K
 D1 2.0000000 s
 D11 0.0300000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127771 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA LX - Espectro de RMN de ^{13}C para Composto (107b)

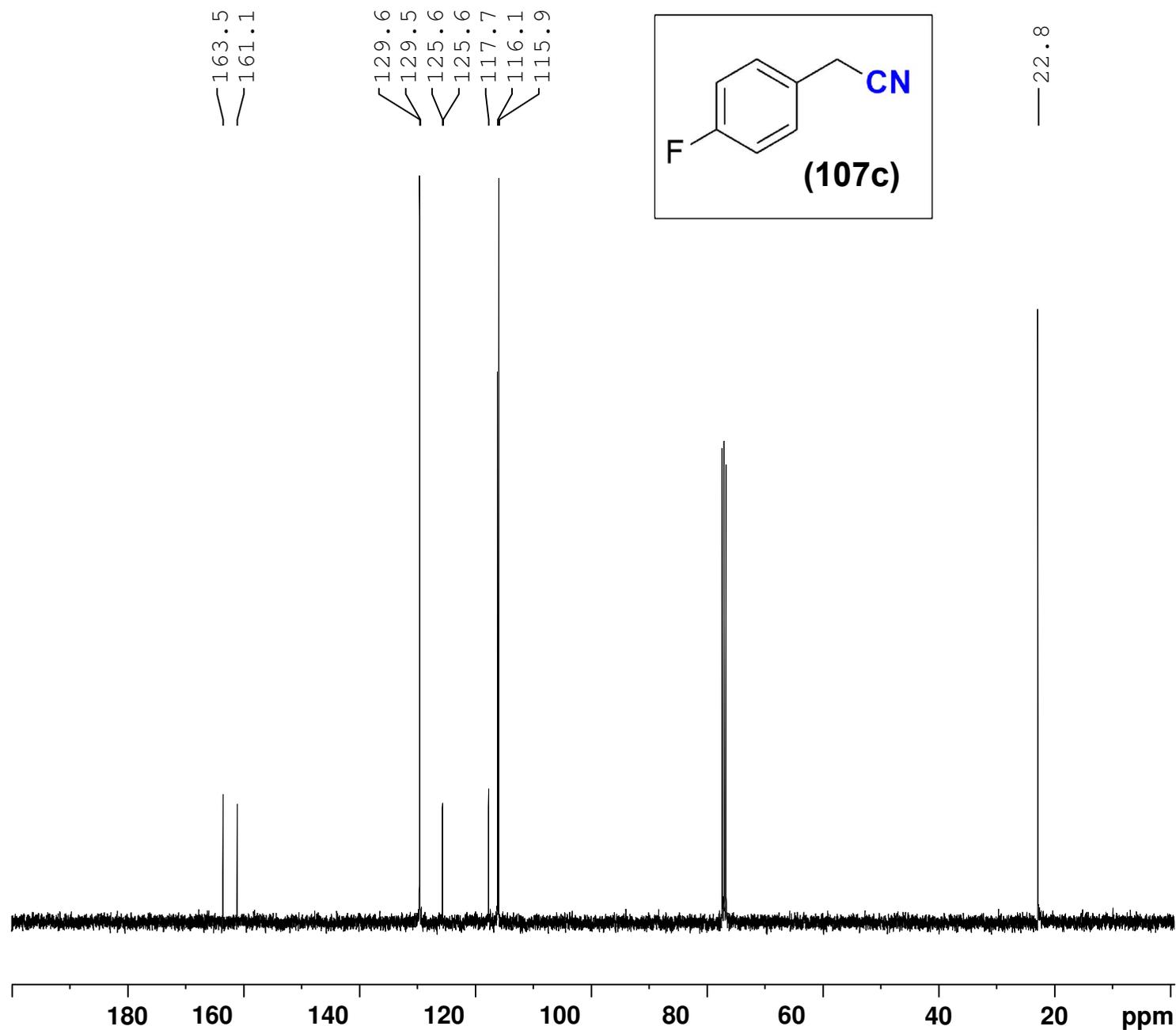


Current Data Parameters
 NAME V-NSM82
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200306
 Time 11.42 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5)
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 4
 DS 0
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 87.25
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 298.1 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300073 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

FIGURA LXI - Espectro de RMN de ^1H para Composto (107c).

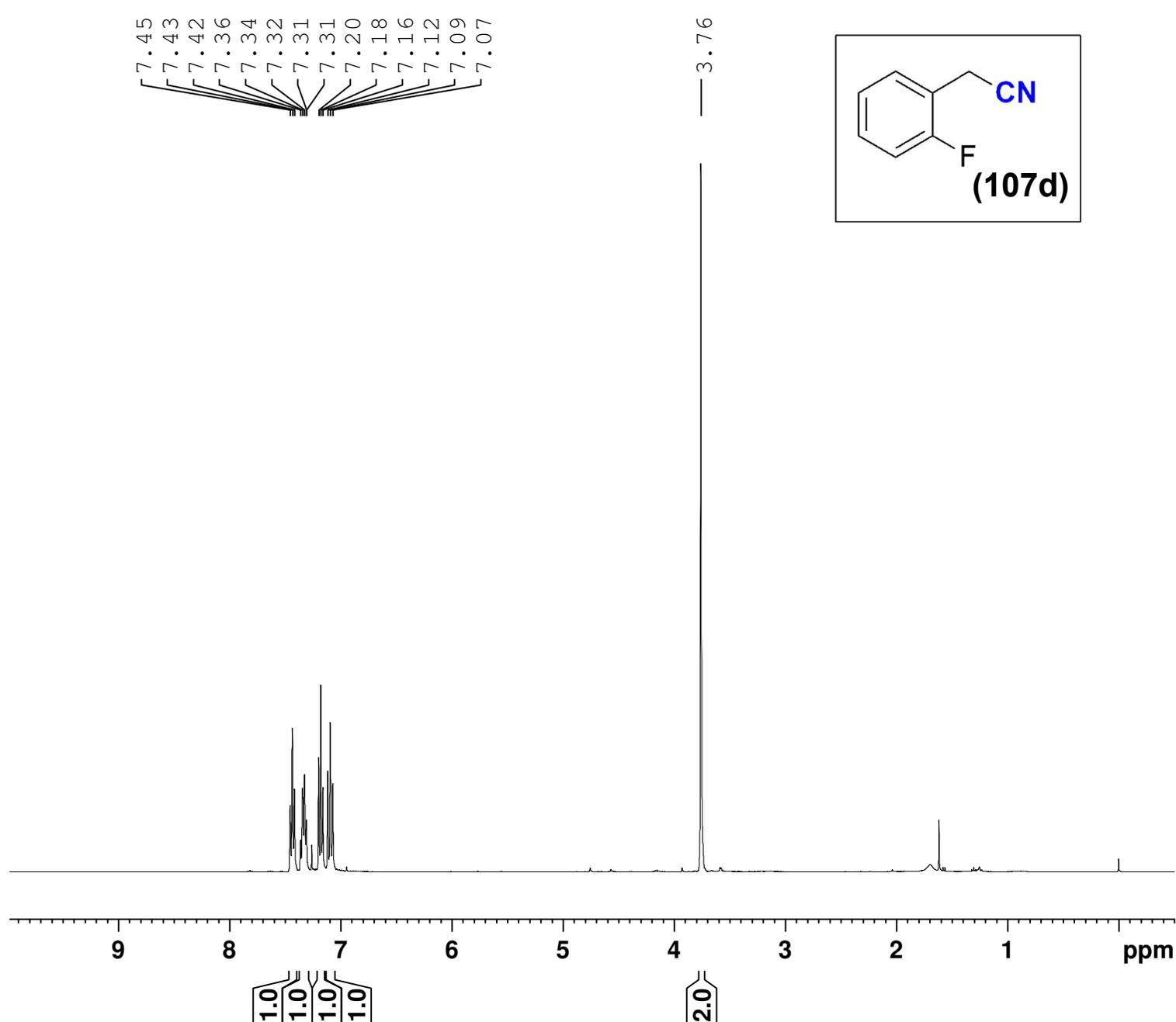


Current Data Parameters
 NAME V-NSM82
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200306
 Time 11.48 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z3756_0157 (5
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 96
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 298.1 K
 D1 2.0000000 s
 D11 0.0300000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127802 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA LXII - Espectro de RMN de ¹³C para Composto (107c).

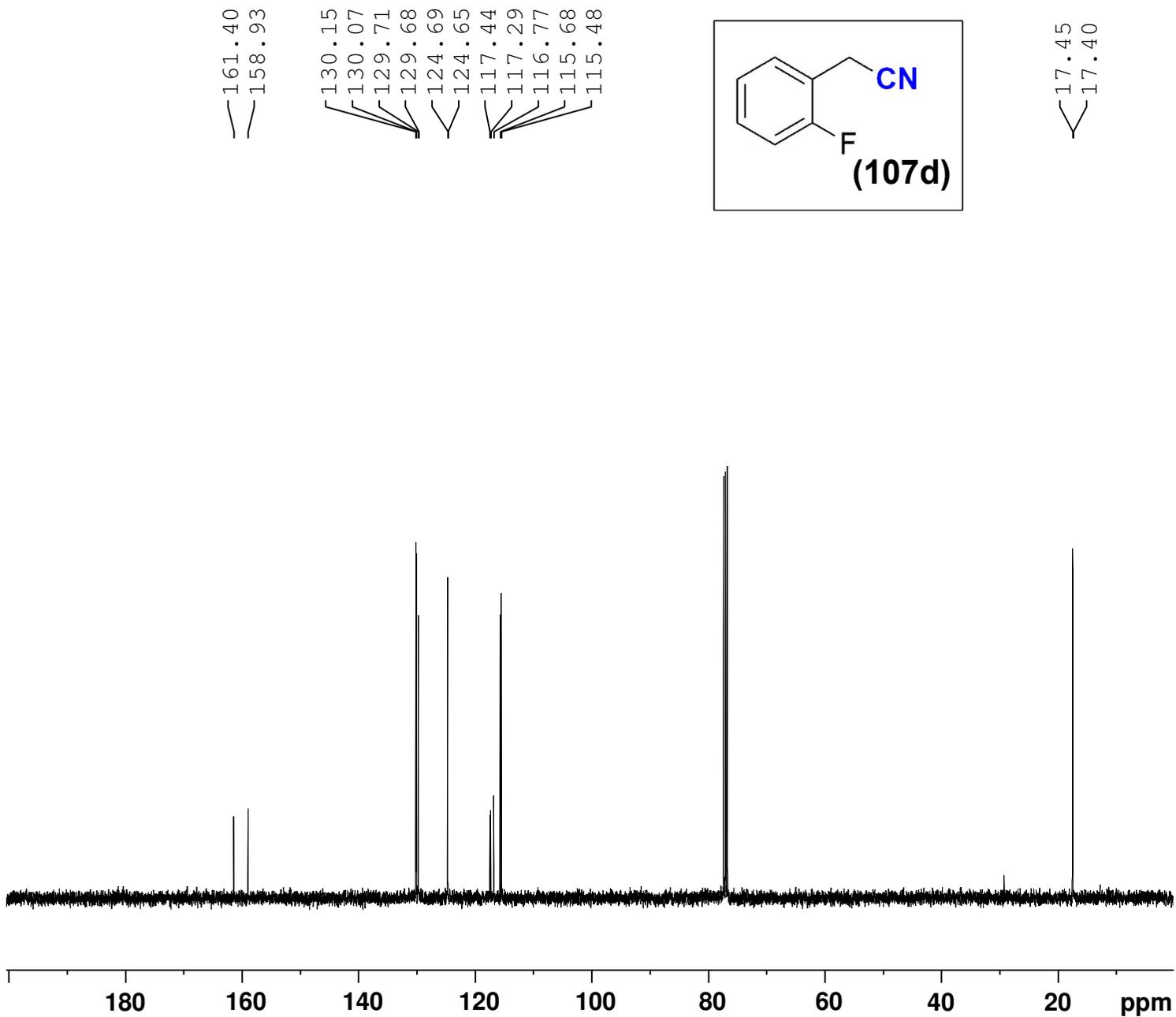


Current Data Parameters
 NAME V-NSM67-11-3
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200311
 Time 11.13 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z3756_0157 (5
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 0
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 87.25
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 298.1 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300095 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

FIGURA LXIII - Espectro de RMN de ¹H para Composto (107d).



Current Data Parameters
 NAME V-NSM67-11-3
 EXPNO 2
 PROCNO 1

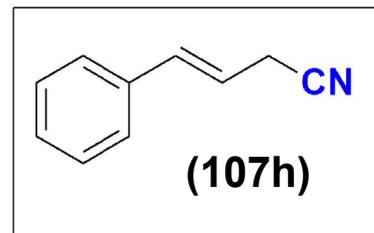
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200311
 Time 11.09 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z3756_0157 (5)
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 85
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 298.2 K
 D1 2.00000000 s
 D11 0.03000000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127789 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA LXIV - Espectro de RMN de ¹³C para Composto (107d)

7.37
7.33
7.31
7.29
7.27
7.24
6.74
6.70
6.06
6.05
6.04
6.02
6.01
6.00

3.27
3.26
3.25
3.25



Current Data Parameters
NAME V-NSM68 - 20-3
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20200320
Time 12.32 h
INSTRUM spect
PROBHD Z3756_0157 (5
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 4
DS 0
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.244532 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 71.32
DW 62.400 usec
DE 10.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
SFO1 400.1324708 MHz
NUC1 1H
P1 11.34 usec
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameters

SI 65536
SF 400.1300174 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

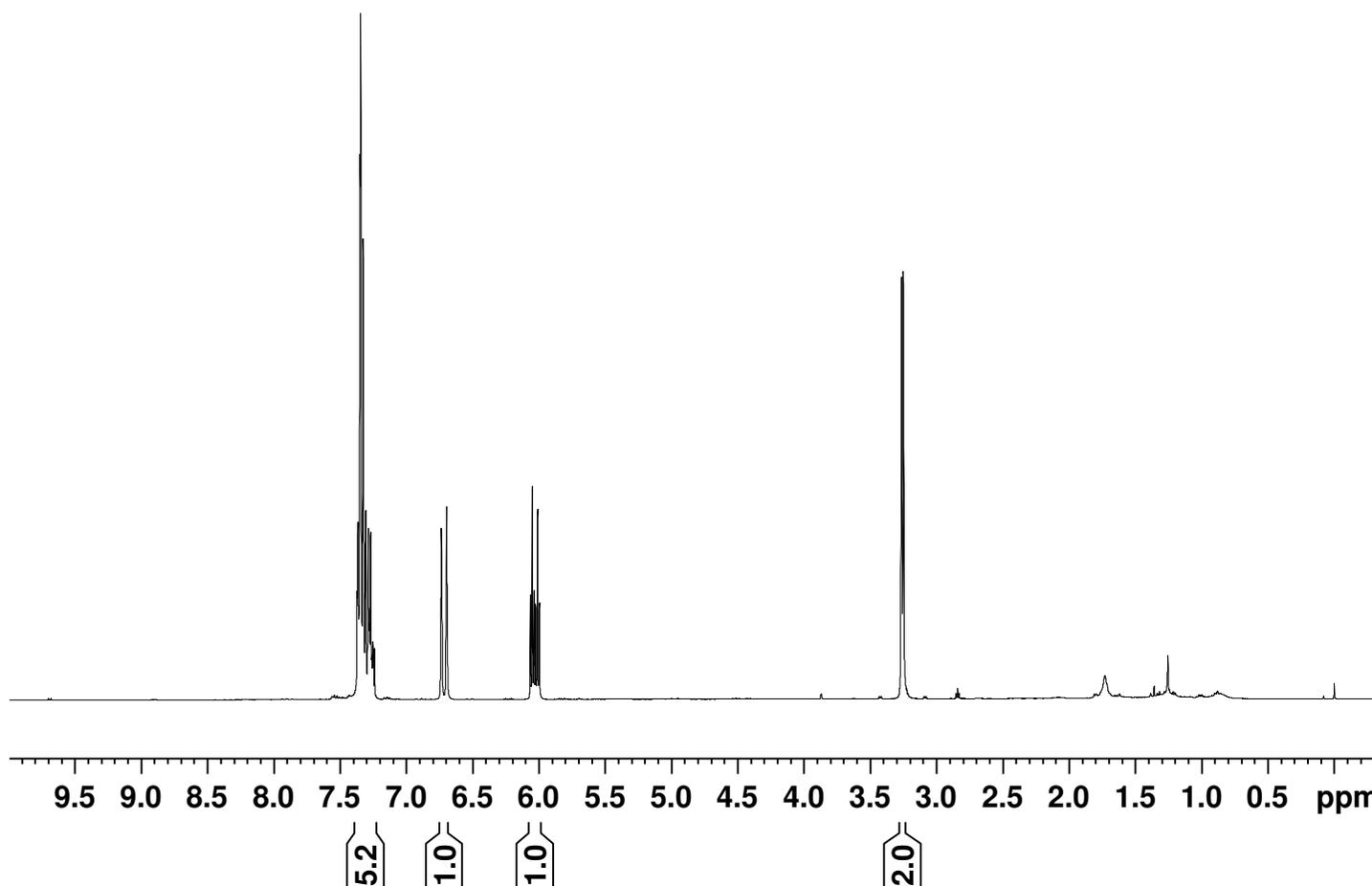
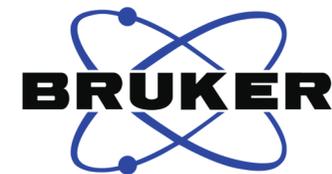
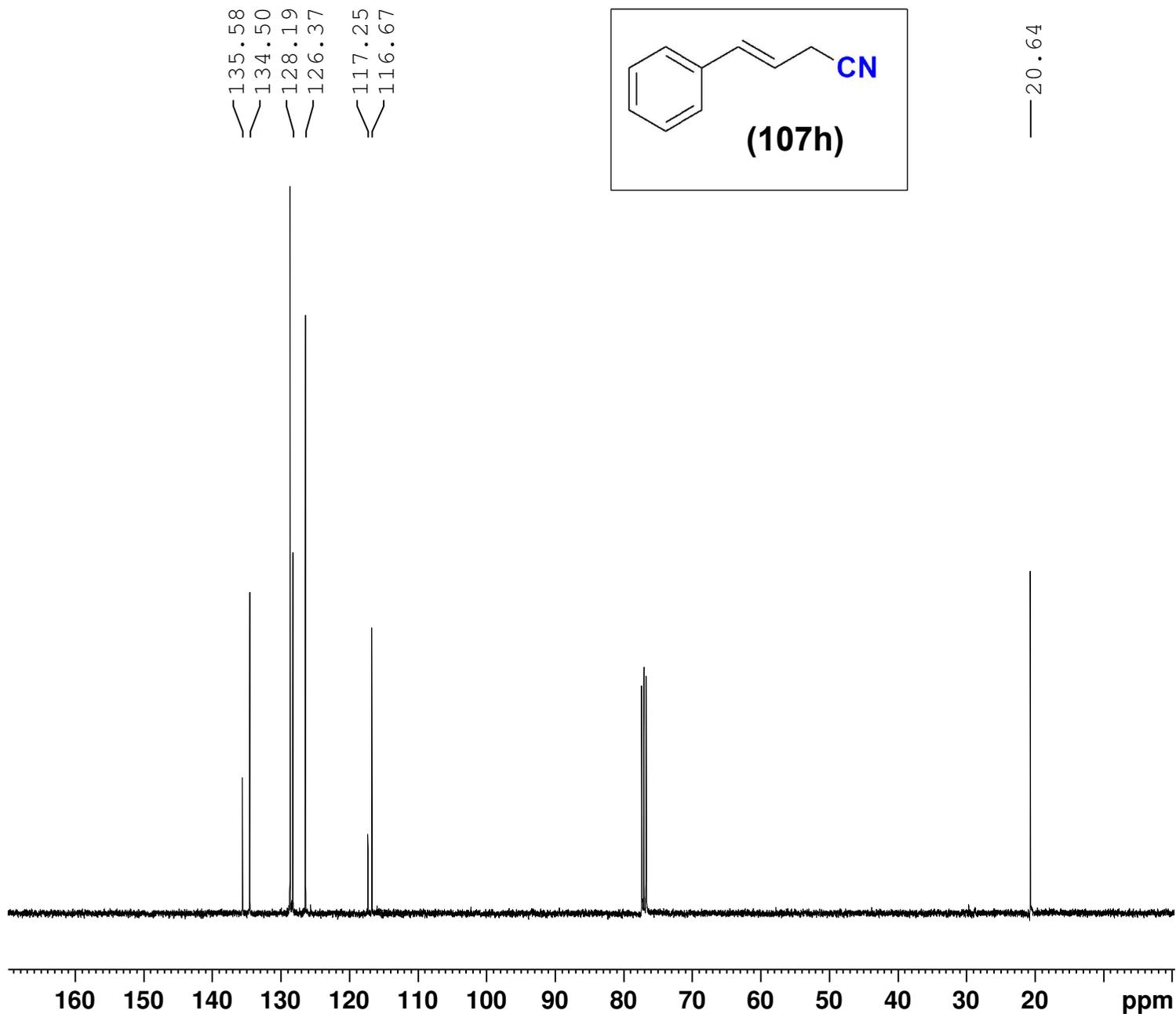


FIGURA LXV - Espectro de RMN de ¹H para Composto (107h).

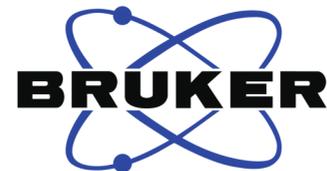
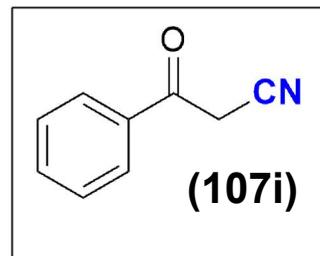
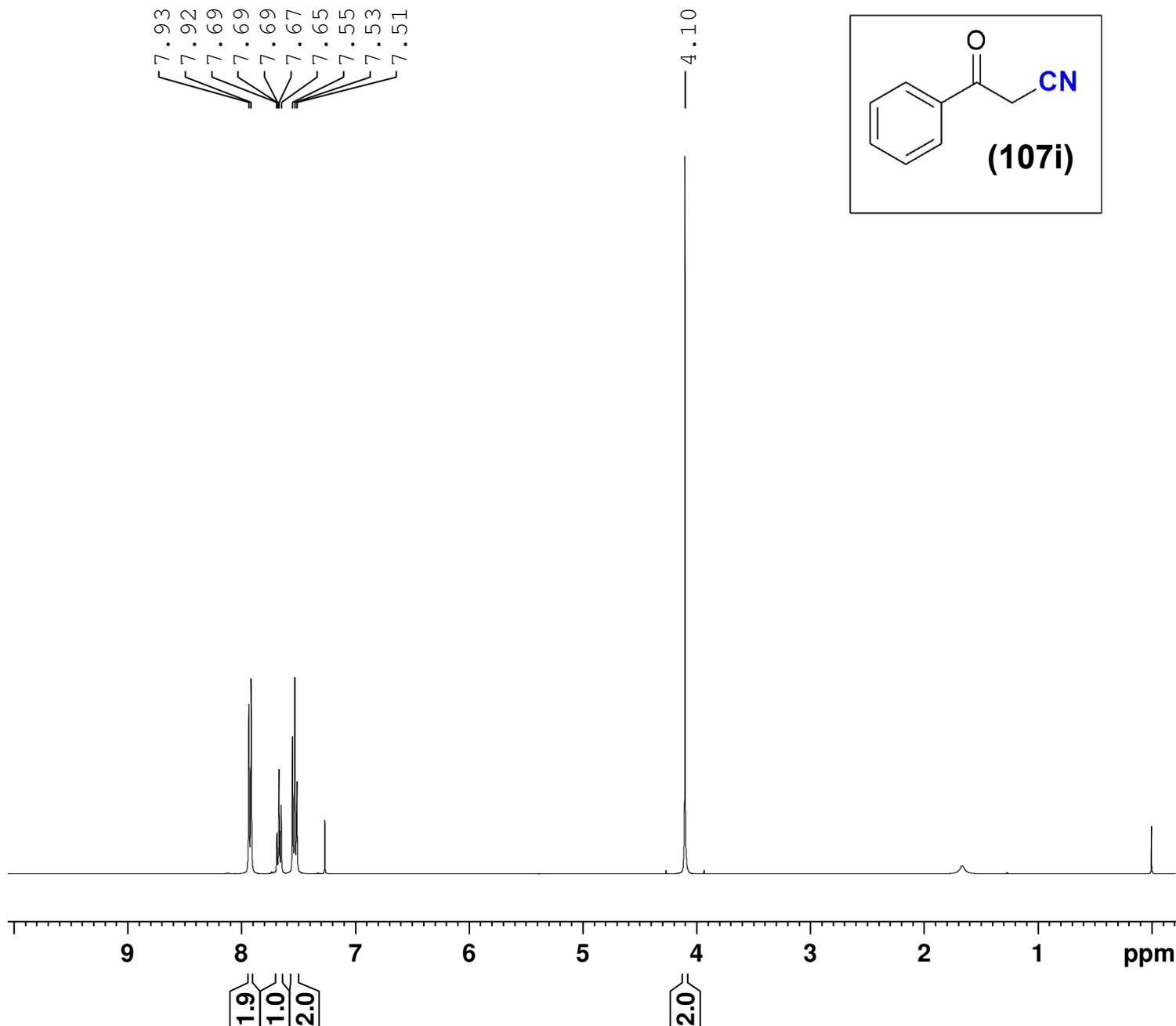


Current Data Parameters
 NAME V-NSM68 - 20-3
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200320
 Time 12.40 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5)
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 114
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 298.2 K
 D1 2.00000000 s
 D11 0.03000000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127823 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA LXVI - Espectro de RMN de ^{13}C para Composto (107h).

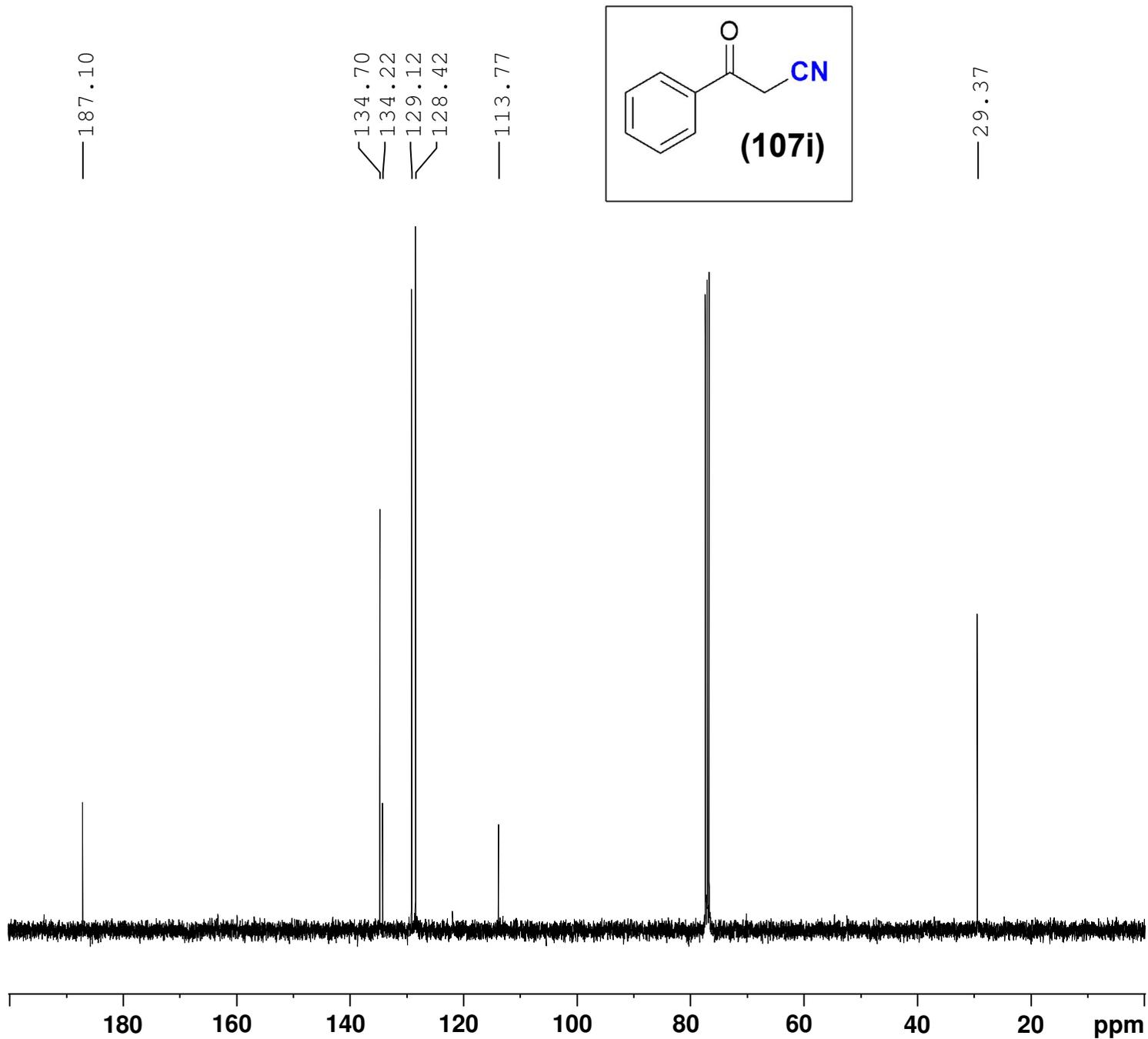


Current Data Parameters
 NAME V-NSM77-nitrila
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200217
 Time 18.12 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z3756_0157 (5)
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 0
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 175.09
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 298.1 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300068 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

FIGURA LXVII - Espectro de RMN de ¹H para Composto (107i).

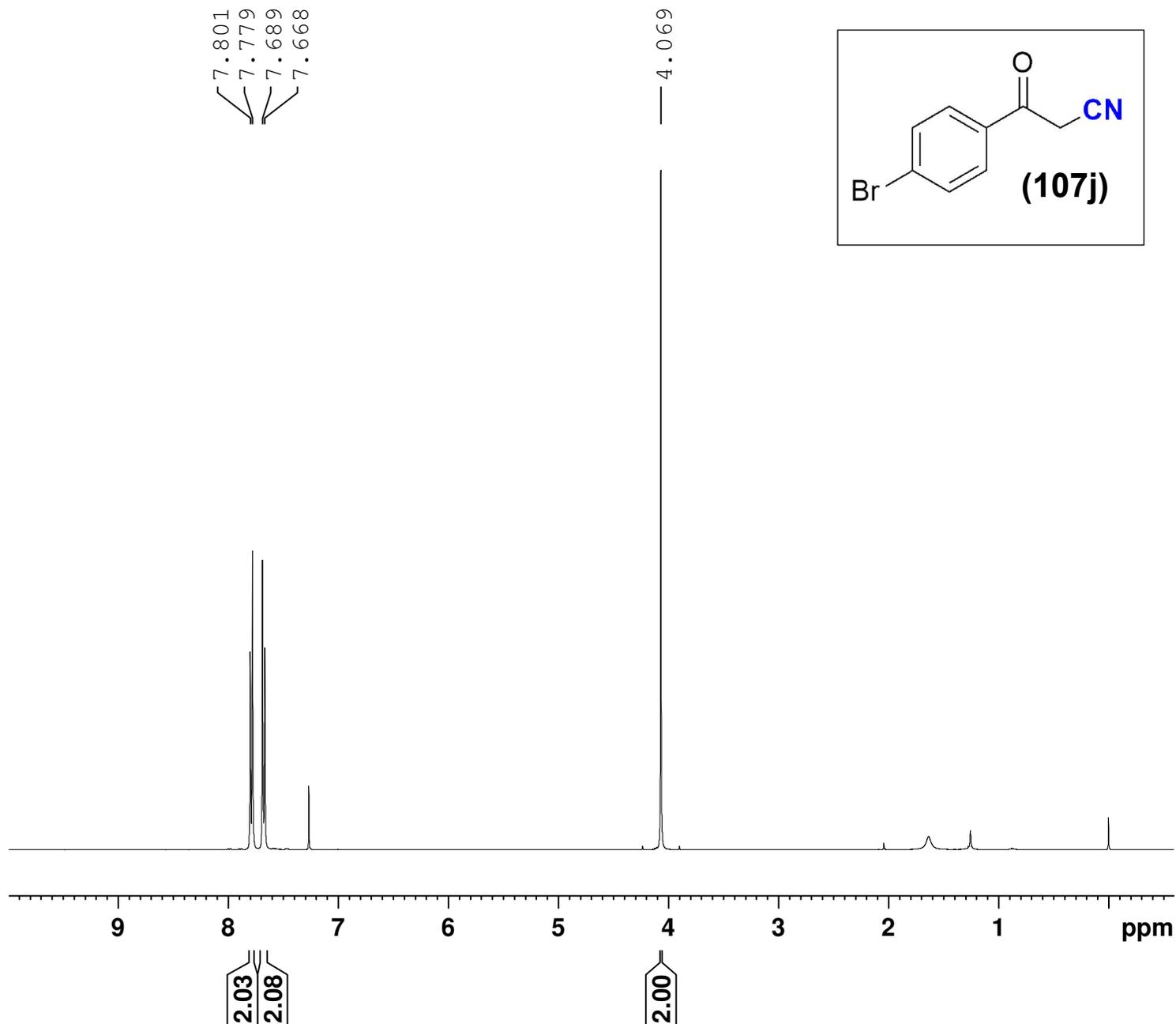


Current Data Parameters
 NAME V-NSM77-nitrila
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200217
 Time 18.20 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z3756_0157 (5)
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 128
 DS 2
 SWH 26041.666 H
 FIDRES 0.794729 H
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 u
 DE 10.00 u
 TE 298.2 K
 D1 2.0000000 s
 D11 0.0300000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 M
 NUC1 13C
 P1 13.25 u
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 M
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 u
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
 SI 32768
 SF 100.6127750 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 H
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA LXVIII - Espectro de RMN de ^{13}C para Composto (107i).



Current Data Parameters
 NAME V-NSM65
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200304
 Time 19.12 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z3756_0157 (5
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 0
 SWH 8012.820 H
 FIDRES 0.244532 H
 AQ 4.0894465 s
 RG 197.86
 DW 62.400 u
 DE 10.00 u
 TE 298.2 K
 D1 1.00000000 s
 TD0 1
 SFO1 400.1324708 M
 NUC1 1H
 P1 11.34 u
 PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
 SI 65536
 SF 400.1300067 M
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 H
 GB 0
 PC 1.00

FIGURA LXIX - Espectro de RMN de ^1H para Composto (107j).



Current Data Parameters
NAME V-NSM65
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200304
Time 19.07 h
INSTRUM spect
PROBHD Z3756_0157 (5)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 90
DS 2
SWH 26041.666 H
FIDRES 0.794729 H
AQ 1.2582912 s
RG 197.86
DW 19.200 u
DE 10.00 u
TE 298.2 K
D1 2.0000000 s
D11 0.0300000 s
TD0 1
SFO1 100.6238359 M
NUC1 13C
P1 13.25 u
PLW1 17.98900032 W
SFO2 400.1316005 M
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 90.00 u
PLW2 11.19999981 W
PLW12 0.17781000 W
PLW13 0.08943800 W

F2 - Processing parameter
SI 32768
SF 100.6127739 M
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 H
GB 0
PC 1.40

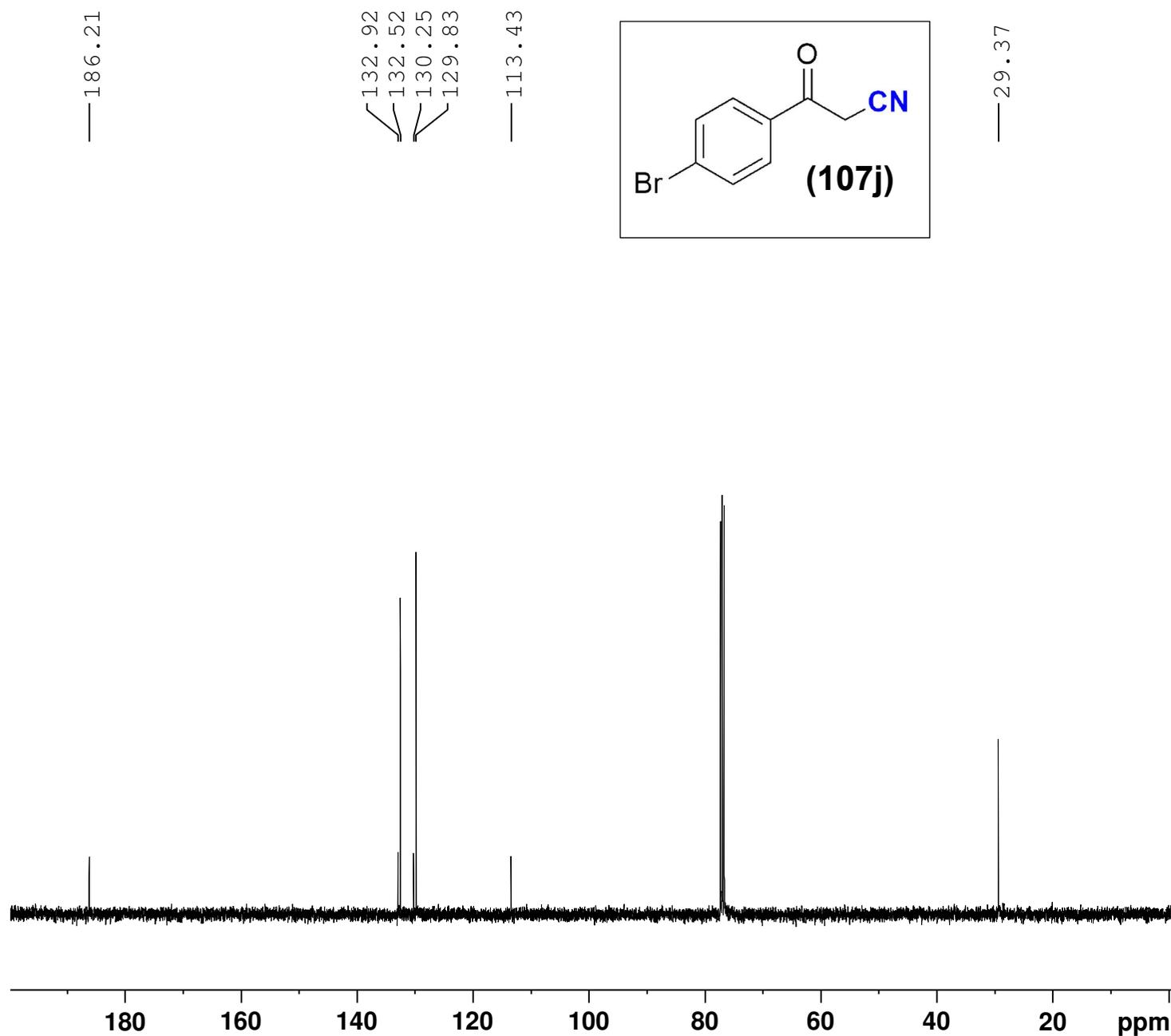


FIGURA LXX - Espectro de RMN de ¹³C para Composto (107j).



Current Data Parameters
NAME V-NSM83 - 20-3
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20200320
Time 13.16 h
INSTRUM spect
PROBHD Z3756_0157 (5
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 0
SWH 8012.820 H
FIDRES 0.244532 H
AQ 4.0894465 s
RG 29.92
DW 62.400 u
DE 10.00 u
TE 298.1 K
D1 1.00000000 s
TD0 1
SFO1 400.1324708 M
NUC1 1H
P1 11.34 u
PLW1 11.19999981 W

F2 - Processing parameter
SI 65536
SF 400.1300249 M
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 H
GB 0
PC 1.00

7.34
7.32
7.30
7.27
7.25
7.23
7.22
7.21
7.20

2.93
2.91
2.89
2.58
2.56
2.55

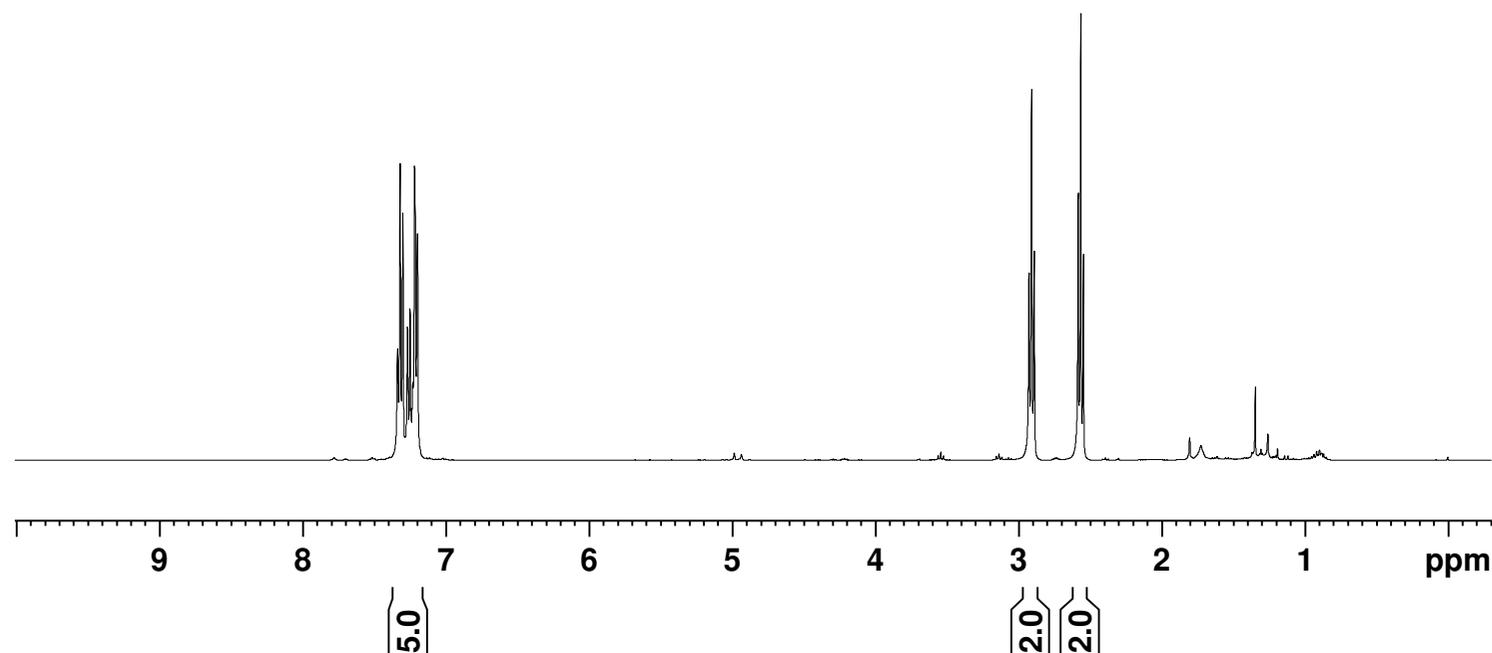
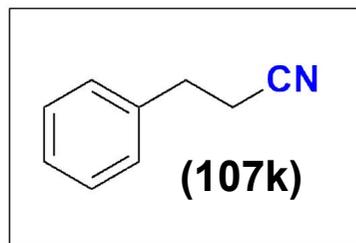
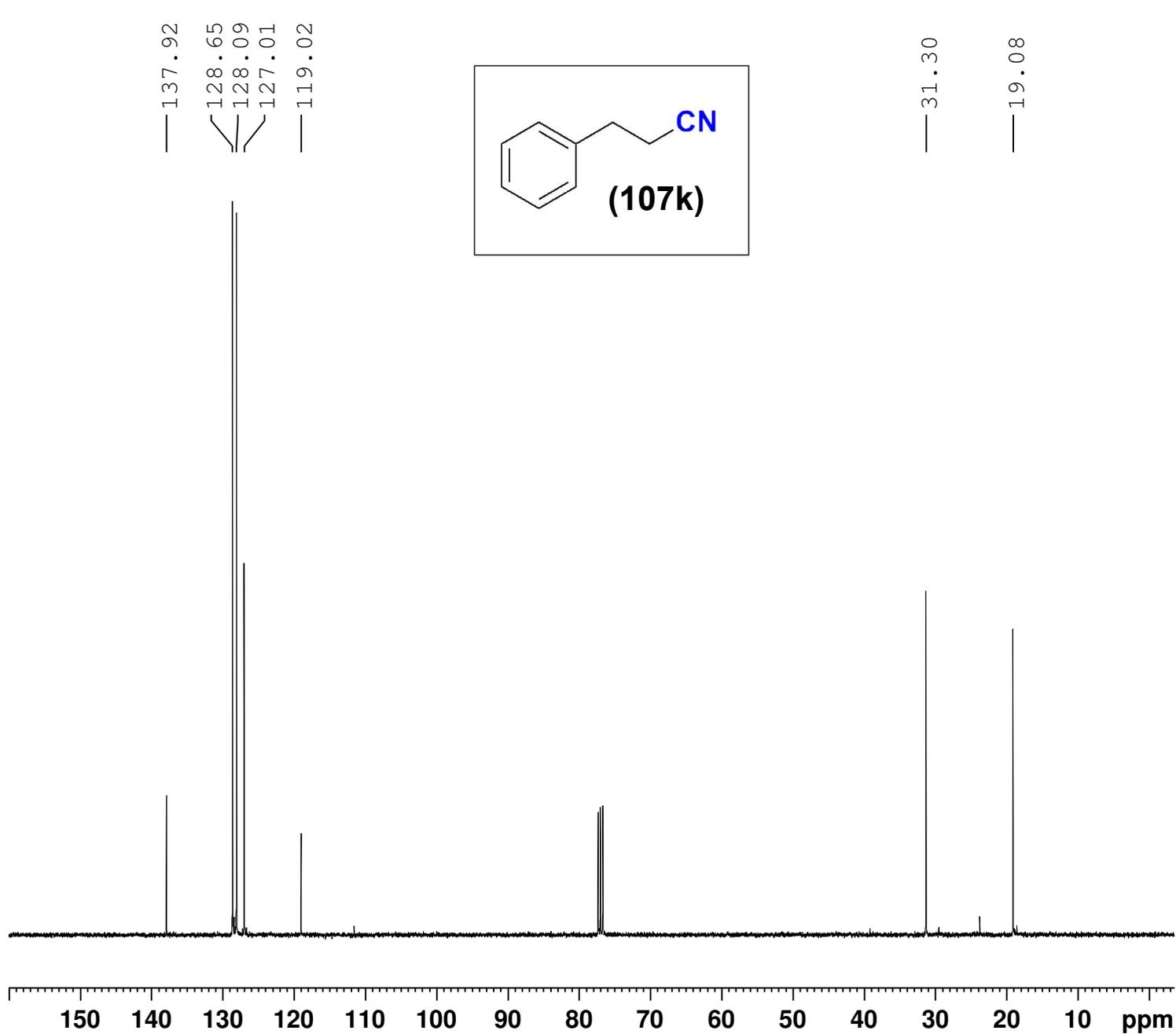


FIGURA LXXI - Espectro de RMN de ¹H para Composto (107k).



Current Data Parameters
 NAME V-NSM83 - 20-3
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200320
 Time 13.12 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z3756_0157 (5
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 103
 DS 2
 SWH 26041.666 Hz
 FIDRES 0.794729 Hz
 AQ 1.2582912 s
 RG 197.86
 DW 19.200 μs
 DE 10.00 μs
 TE 298.2 K
 D1 2.00000000 s
 D11 0.03000000 s
 TD0 1
 SFO1 100.6238359 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.25 μs
 PLW1 17.98900032 W
 SFO2 400.1316005 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 μs
 PLW2 11.19999981 W
 PLW12 0.17781000 W
 PLW13 0.08943800 W

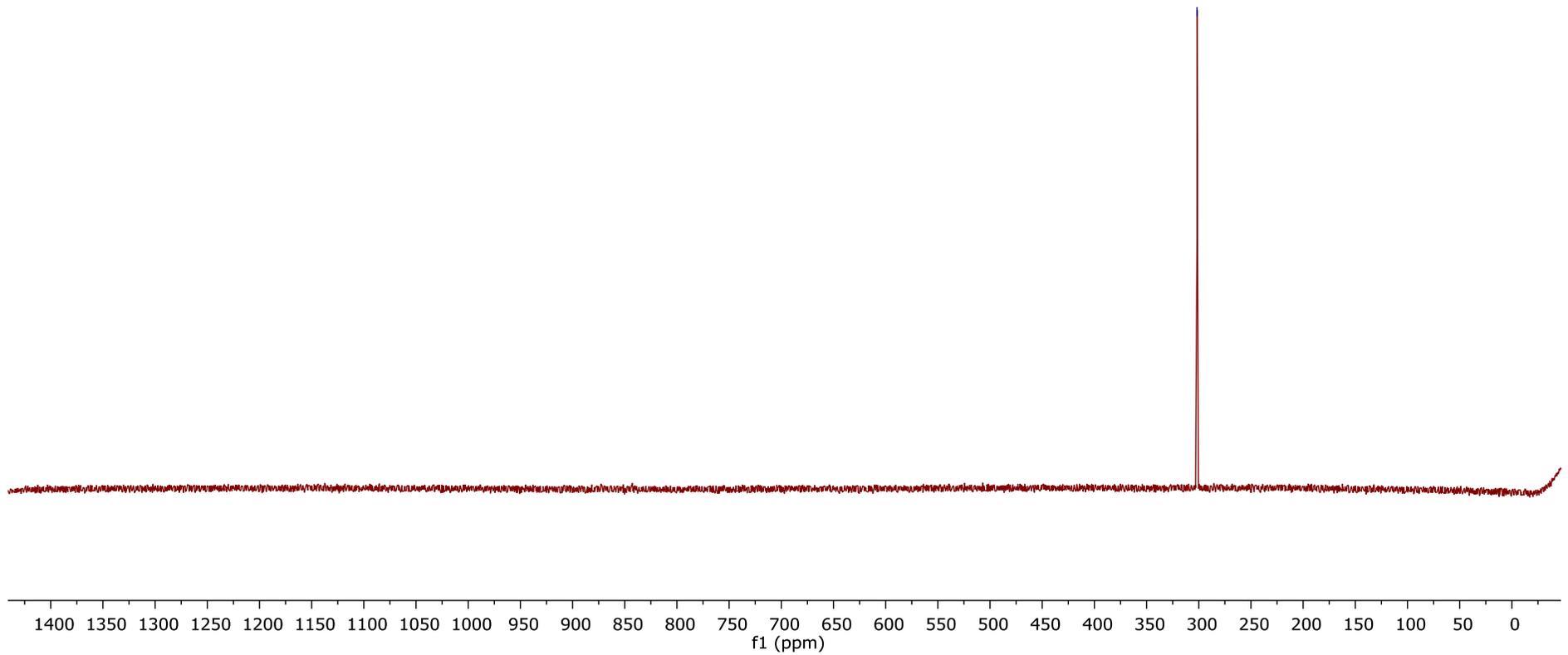
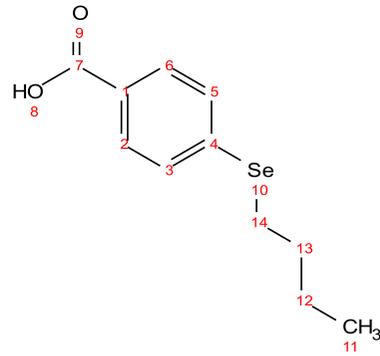
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127932 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

FIGURA LXXII - Espectro de RMN de ¹³C para Composto (107k).

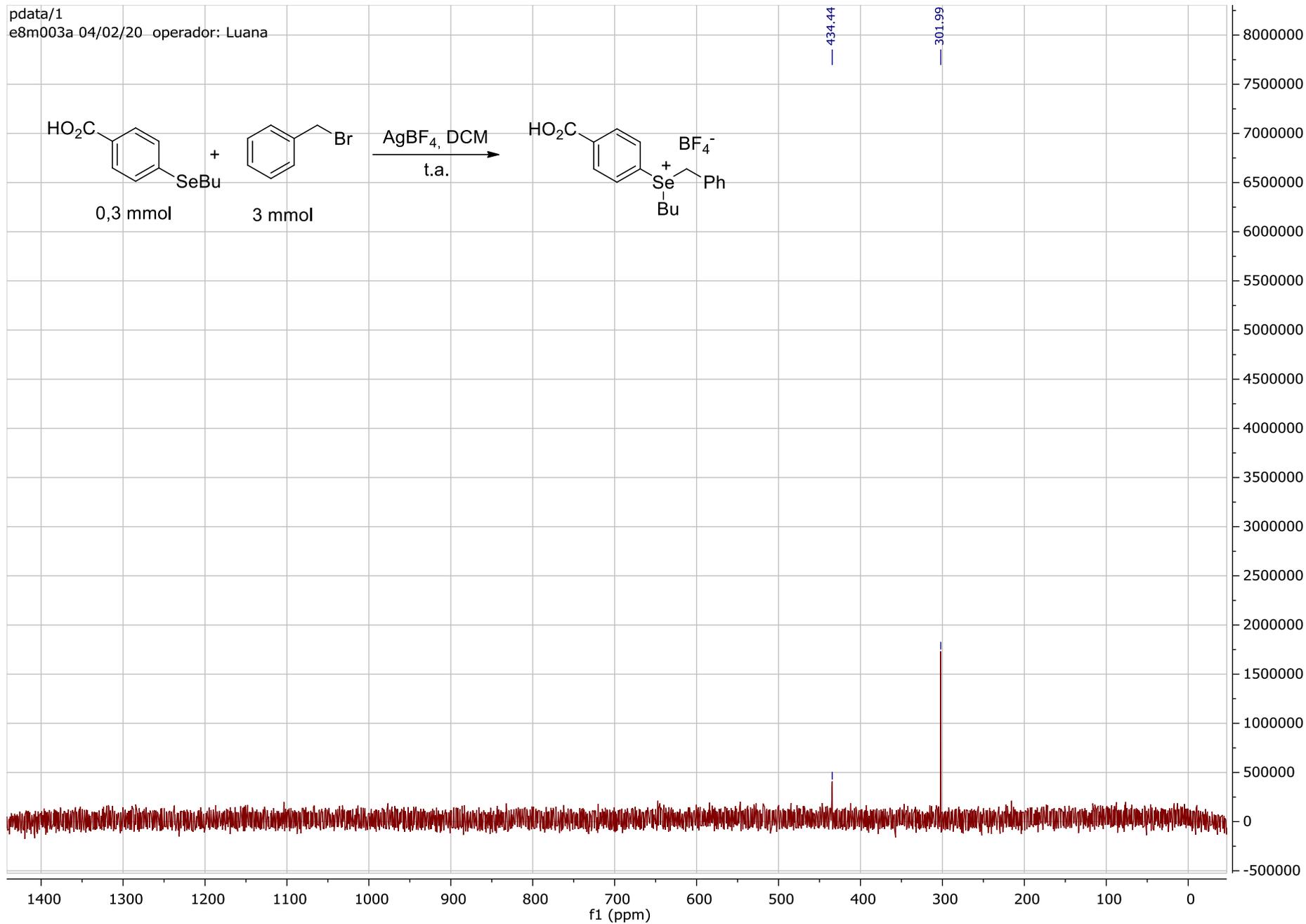
ESPECTROS DE RMN ^{77}Se

Espectro de RMN ^{77}Se para Catalisador (G)

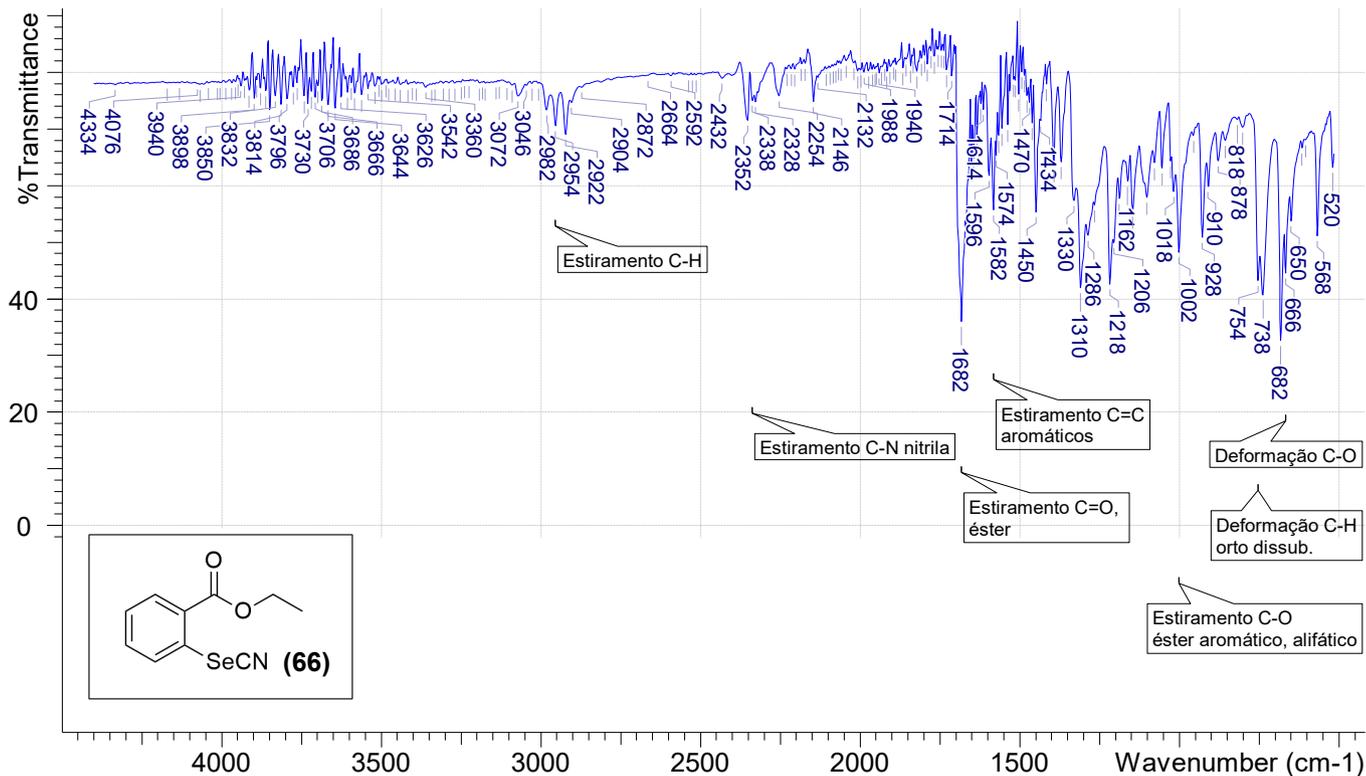
— 301.72



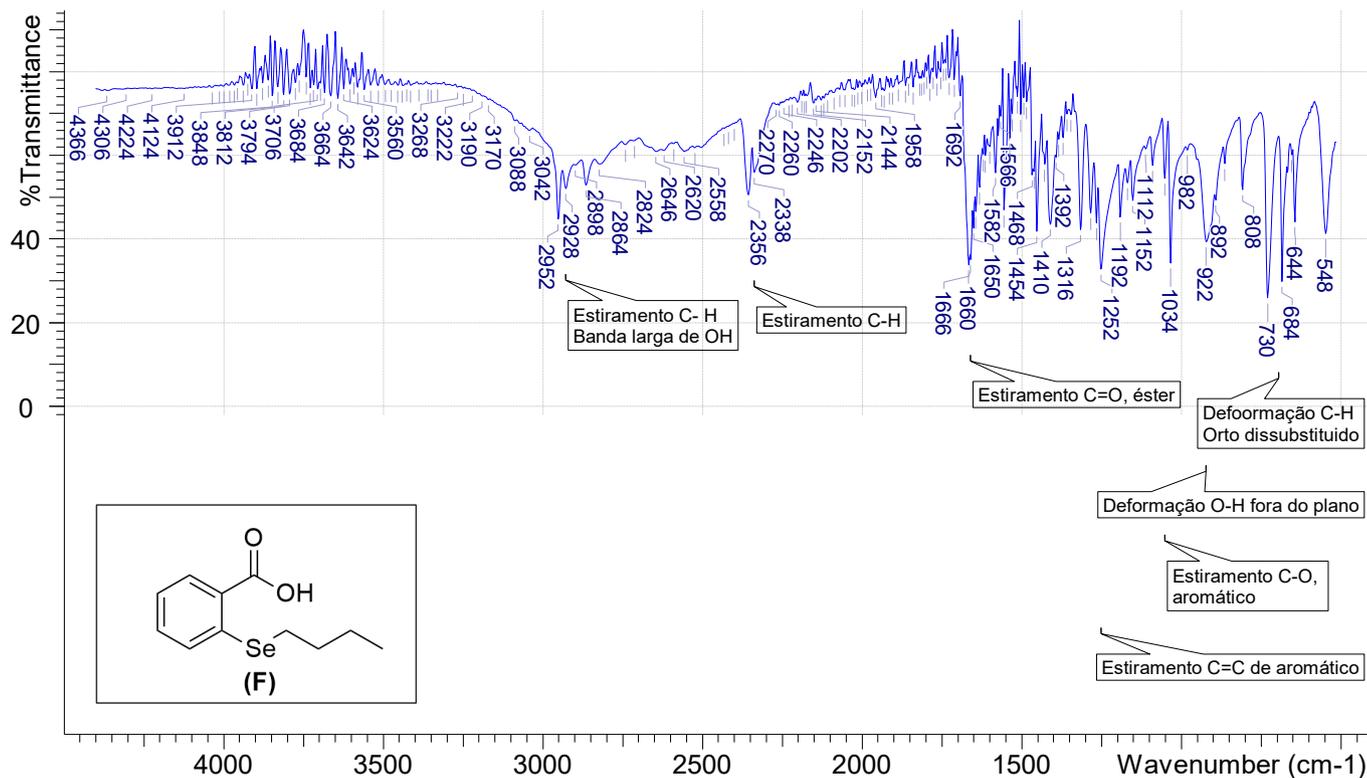
Espectro de RMN ^{77}Se para combinação do Catalisador (**G**) + brometo de benzila + AgBF_4



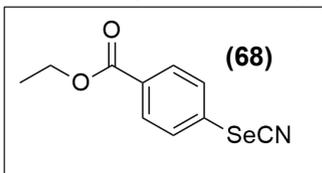
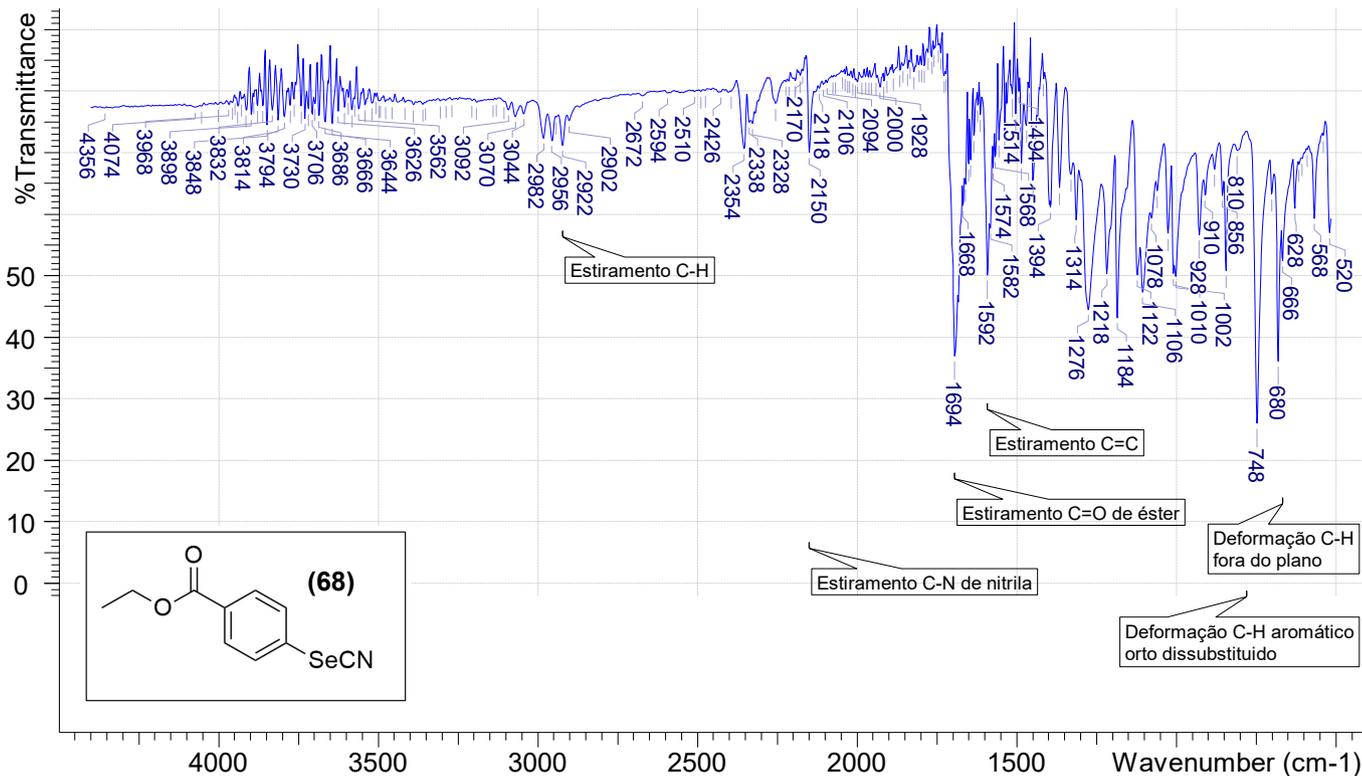
ESPECTROS DE INFRAVERMELHO SELECIONADOS



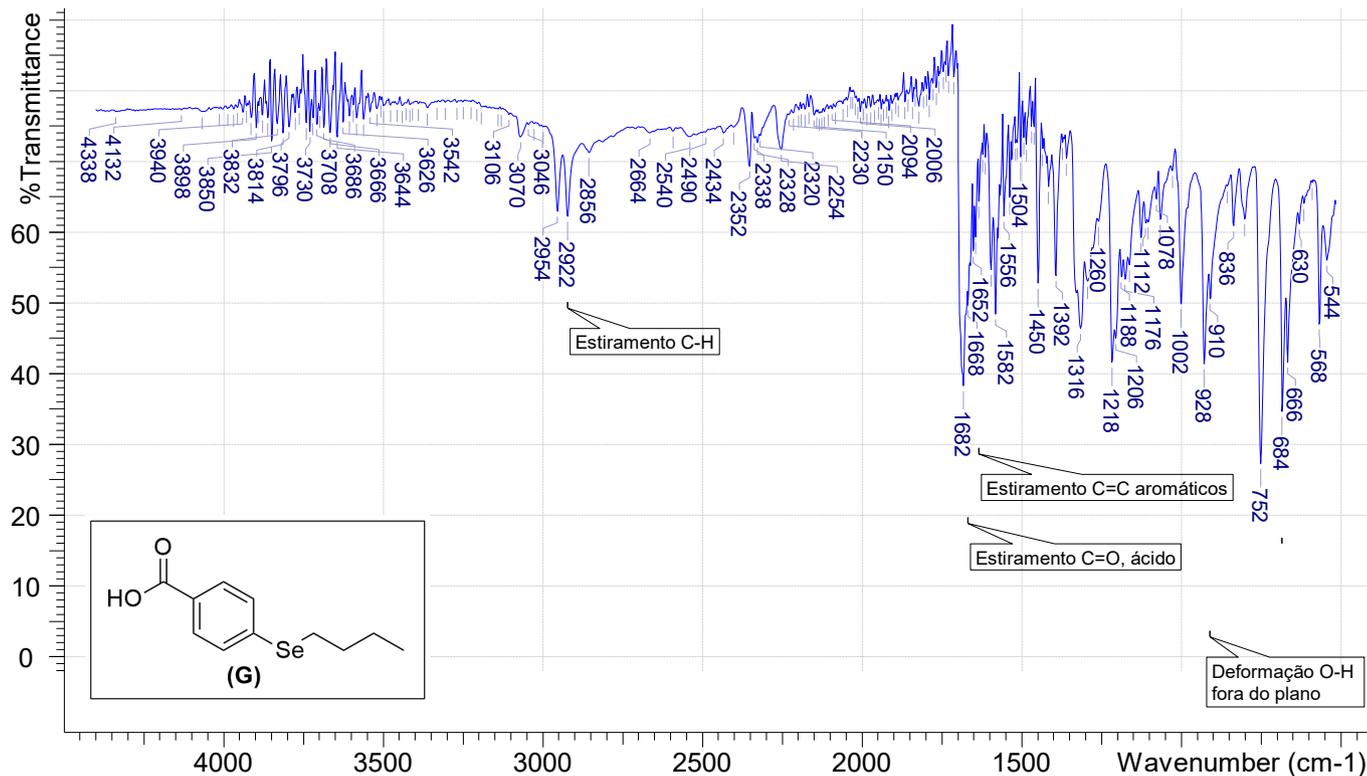
File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\OS2020MAR(3)041\QOEEA15NAY.ASC		
Date Stamp	20/03/16 15:41:21.00	Date	20/03/16 15:41:21.00
Instrument	1005,2.19	Spectral Region	NIR-IR
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000
Data Spacing	2.0000	X Axis	Wavenumber (cm-1)
		Points Count	1943



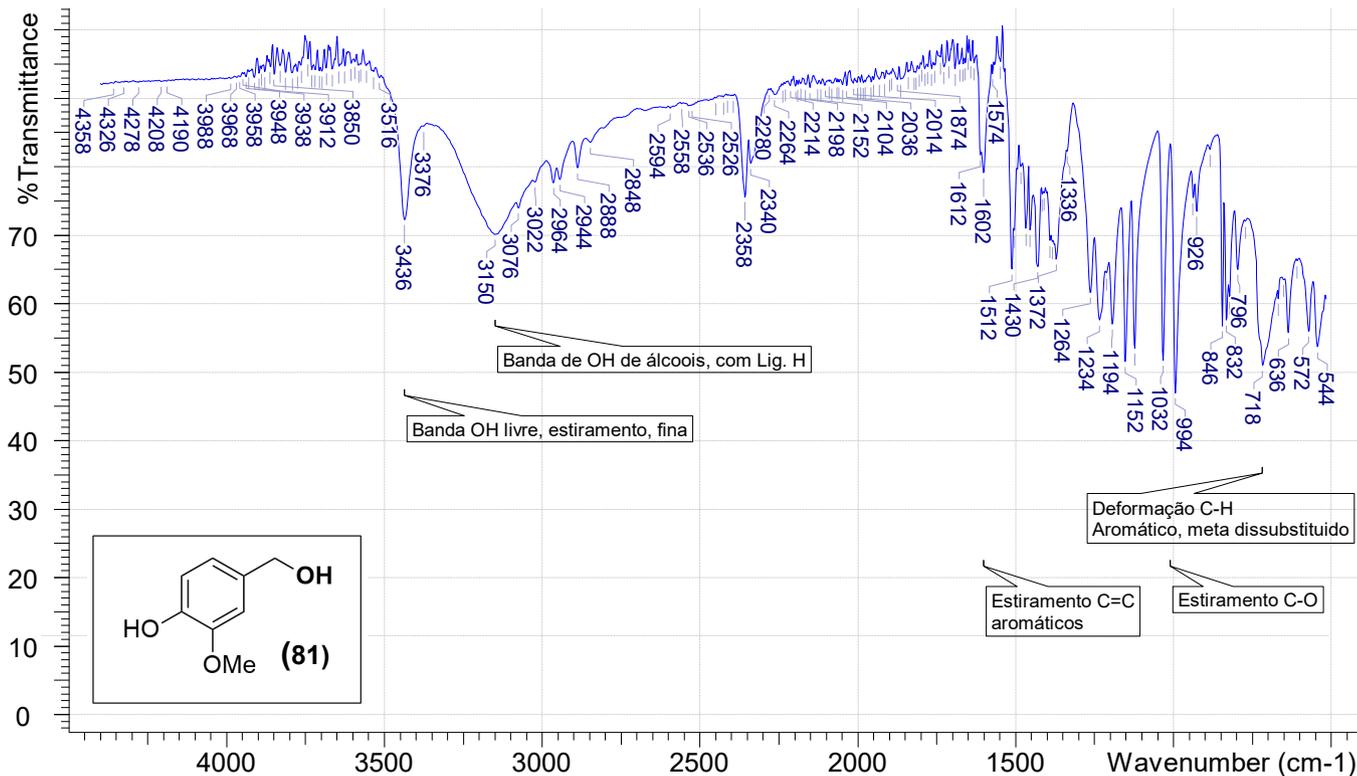
File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\IOS2020MAR(3)040\QOEEA17NAY.ASC		
Date Stamp	20/03/16 12:04:18.00	Date	20/03/16 12:04:18.00
Instrument	1005.2.19	Spectral Region	NIR-IR
Y Axis	% Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000
Data Spacing	2.0000	X Axis	Wavenumber (cm-1)
		Points Count	1943



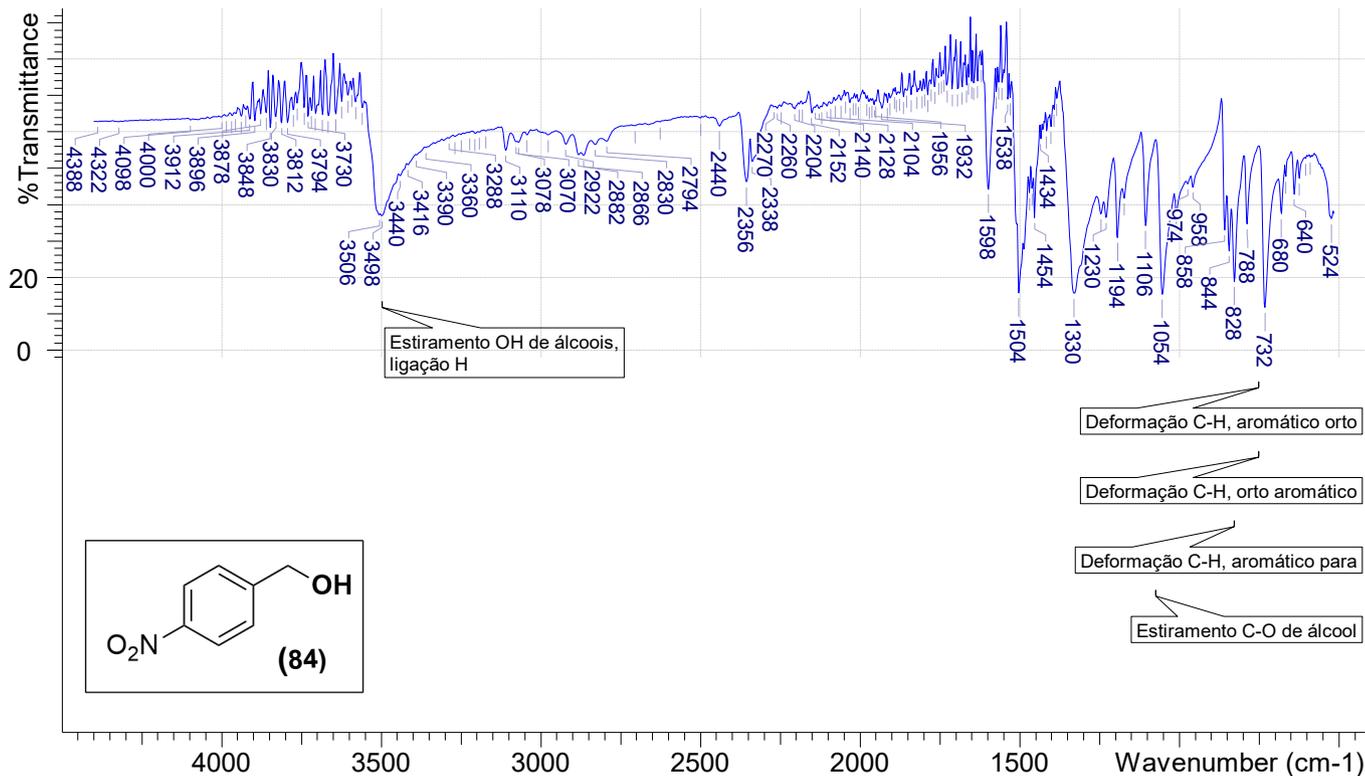
File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\IOS2020MAR(3)\041\QOEEA40NAY.ASC		
Date Stamp	20/03/16 15:56:27.00	Date	20/03/16 15:56:27.00
Instrument	1005,2.19	Spectral Region	NIR-IR
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000
Data Spacing	2.0000	Points Count	1943
		Technique	Infrared
		X Axis	Wavenumber (cm-1)



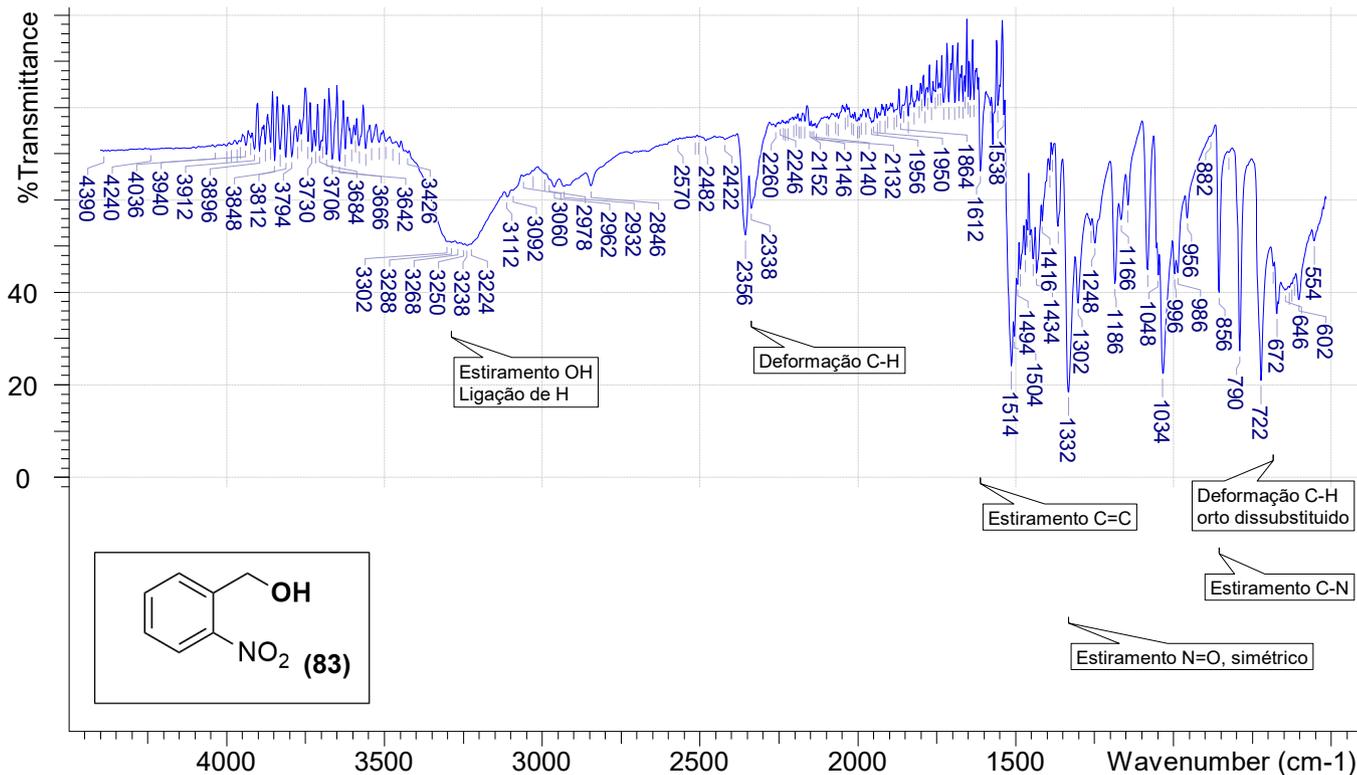
File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\OS2020MAR(3)041\QOEEA47NAY.SP		
Date Stamp	Mon Mar 16 15:19:53 2020 Hora oficial do Brasil (GMT-3:00)		
Date	Mon Mar 16 15:19:53 2020 Hora oficial do Brasil (GMT-3:00)		
Technique	Infrared	Spectral Region	NIR-IR
X Axis	Wavenumber (cm-1)	Y Axis	%Transmittance
Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000	Points Count	1943
Data Spacing	2.0000		



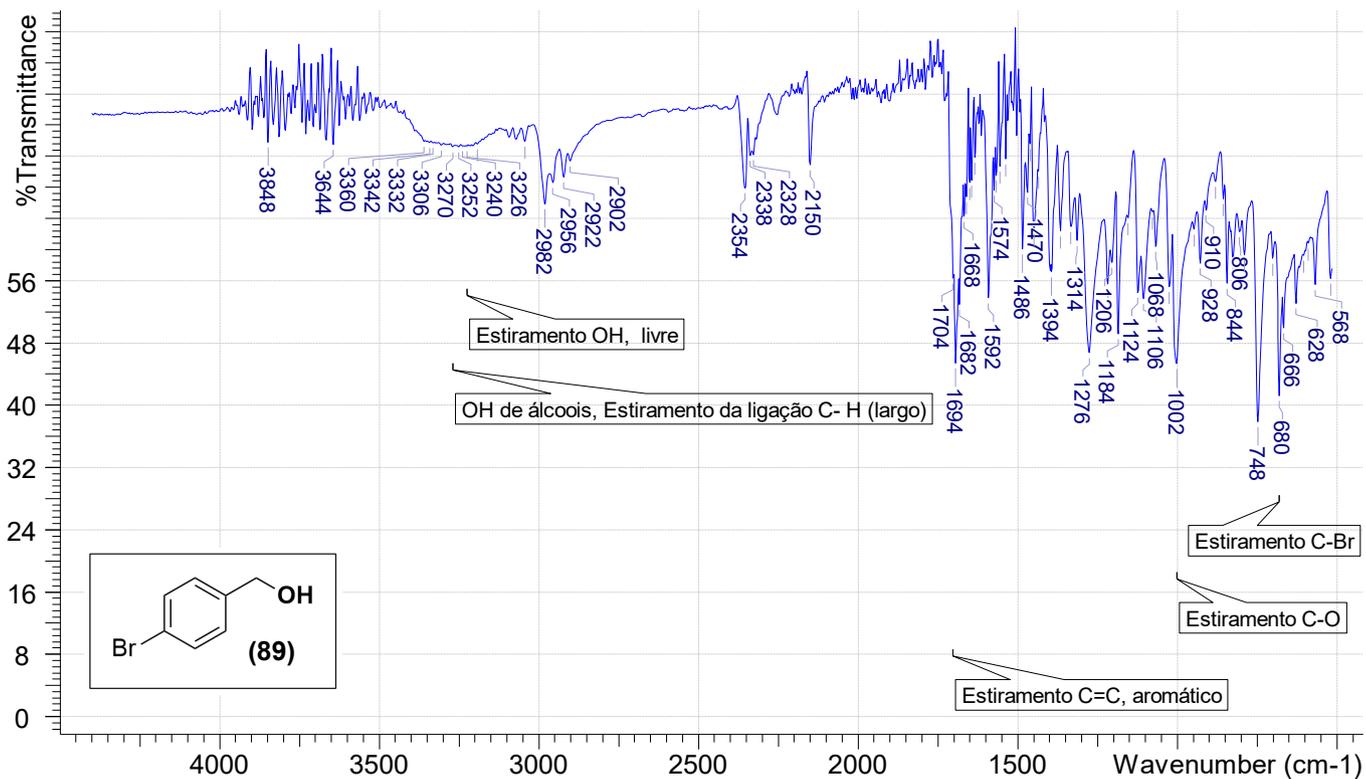
File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\IOS2020MAR(3)043\QOEAA29NAY.ASC		
Date Stamp	20/03/16 17:37:58.00	Date	20/03/16 17:37:58.00
Instrument	1005.2.19	Spectral Region	NIR-IR
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000
Data Spacing	2.0000	Points Count	1943
		Technique	Infrared
		X Axis	Wavenumber (cm-1)



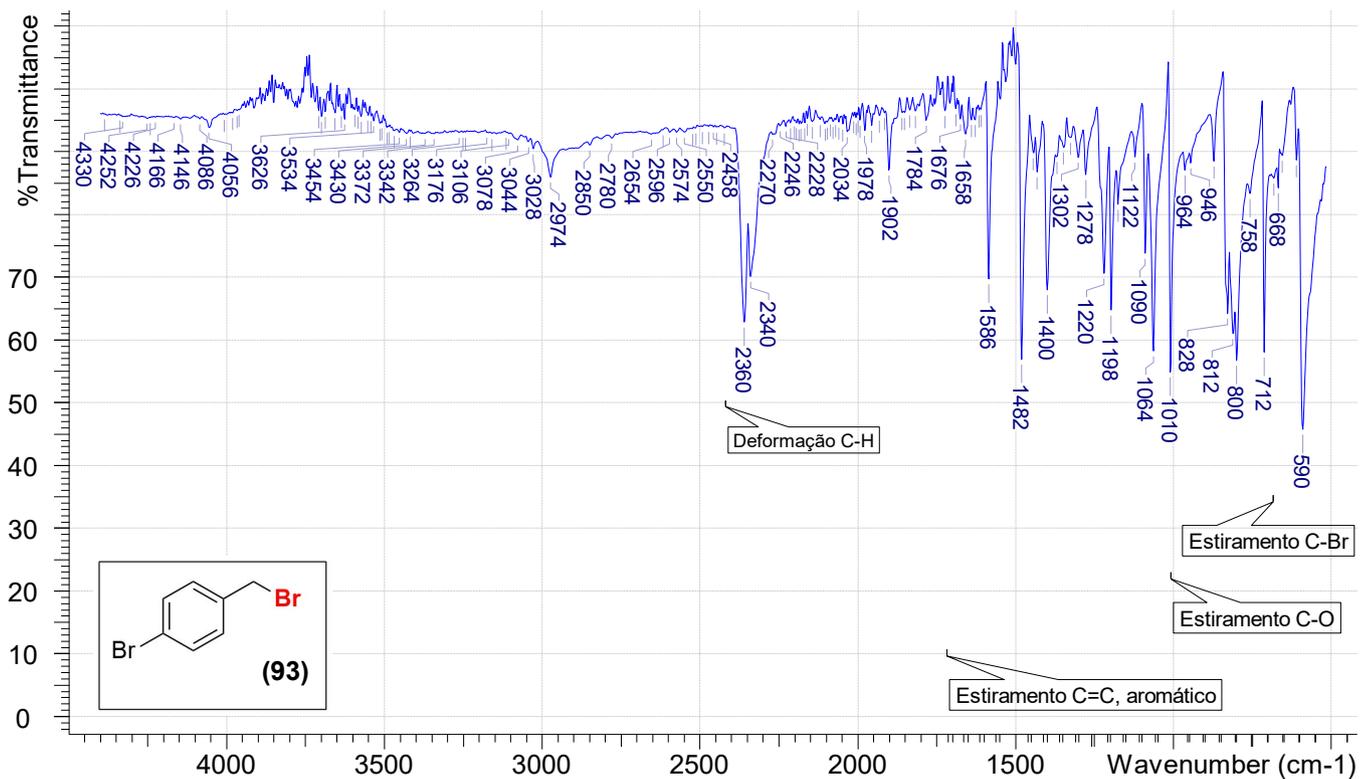
File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\IOS2020MAR(3)040\QOEAA32NAY.ASC				
Date Stamp	20/03/16 12:11:38.00	Date	20/03/16 12:11:38.00	Technique	Infrared
Instrument	1005,2.19	Spectral Region	NIR-IR	X Axis	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000	Points Count	1943
Data Spacing	2.0000				



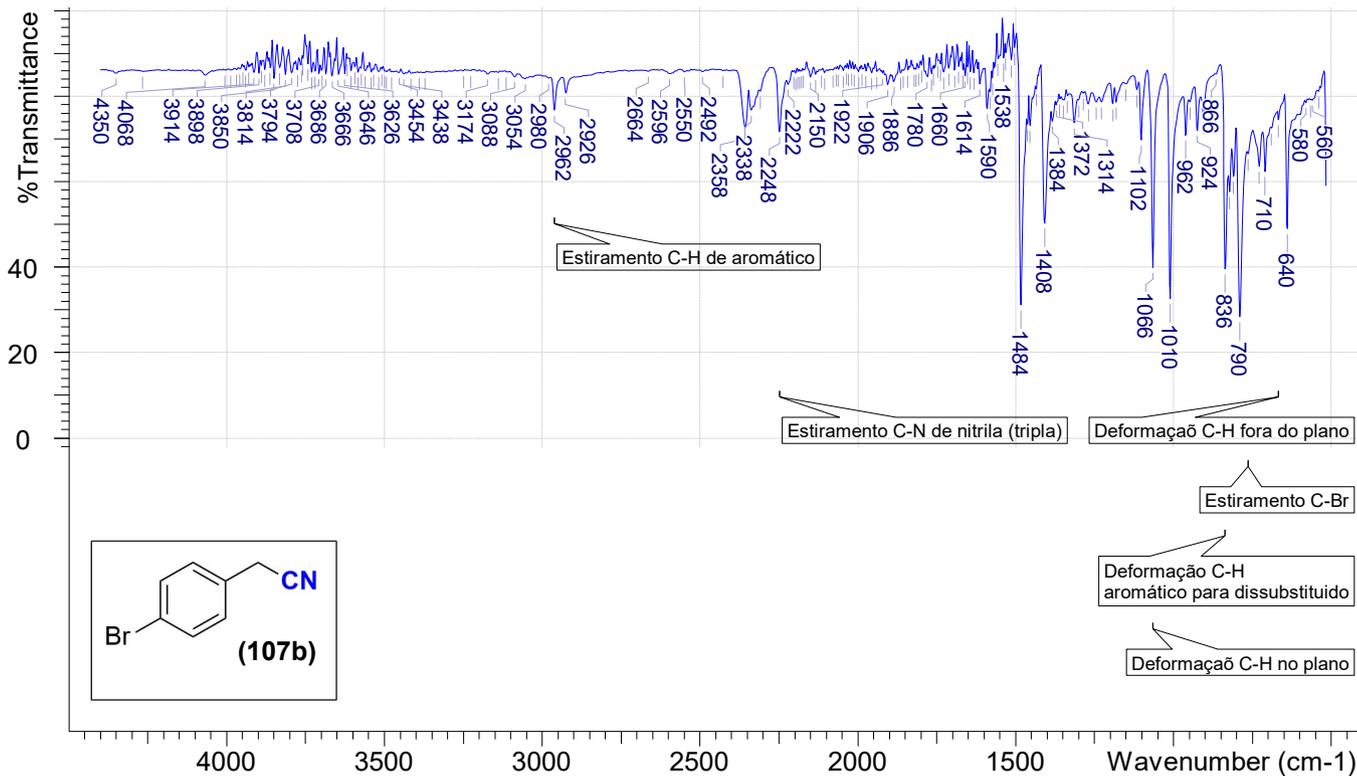
File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\IOS2020MAR(3)\040\QOEEA37NAY.ASC		
Date Stamp	20/03/16 12:18:44.00	Date	20/03/16 12:18:44.00
Instrument	1005.2.19	Spectral Region	NIR-IR
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000
Data Spacing	2.0000	Points Count	1943
		X Axis	Wavenumber (cm-1)



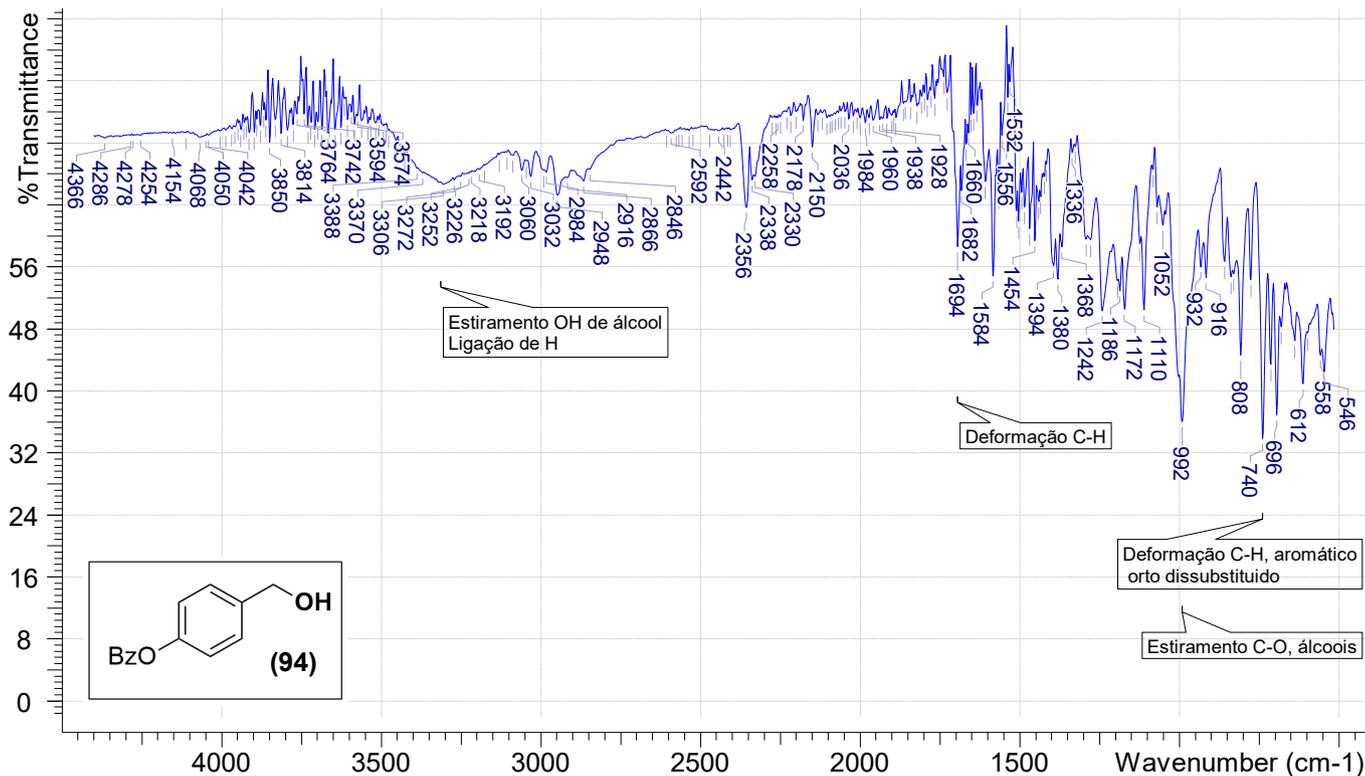
File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\OS2020MAR(3)042\QOEEA61NAY.ASC		
Date Stamp	20/03/16 16:08:10.00	Date	20/03/16 16:08:10.00
Instrument	1005.2.19	Spectral Region	NIR-IR
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000
Data Spacing	2.0000	Points Count	1943
		Technique	Infrared
		X Axis	Wavenumber (cm-1)



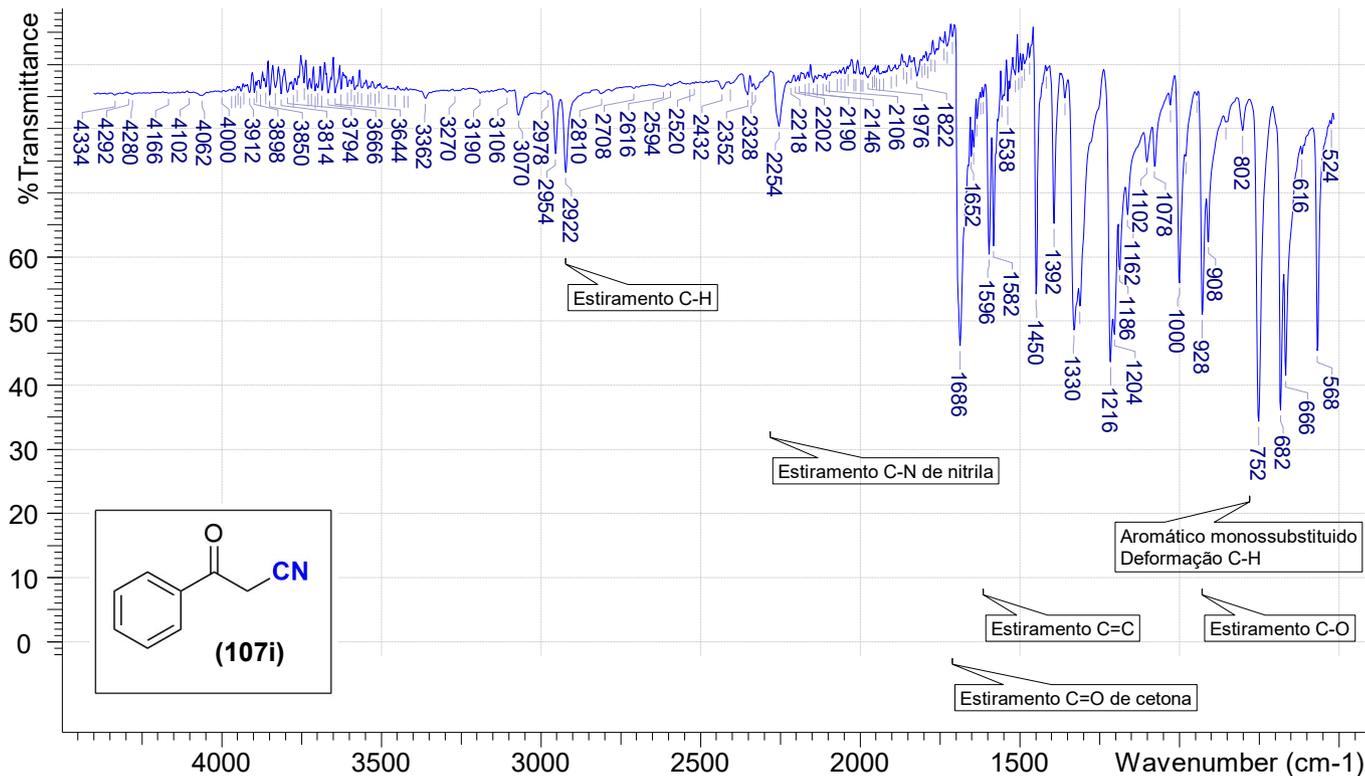
File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\OS2020MAR(3)041\QOEEA55NAY.ASC		
Date Stamp	20/03/16 12:37:08.00	Date	20/03/16 12:37:08.00
Instrument	1005.2.19	Spectral Region	NIR-IR
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000
Data Spacing	2.0000	Points Count	1943



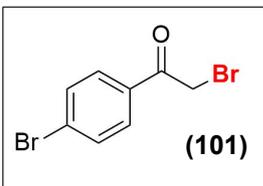
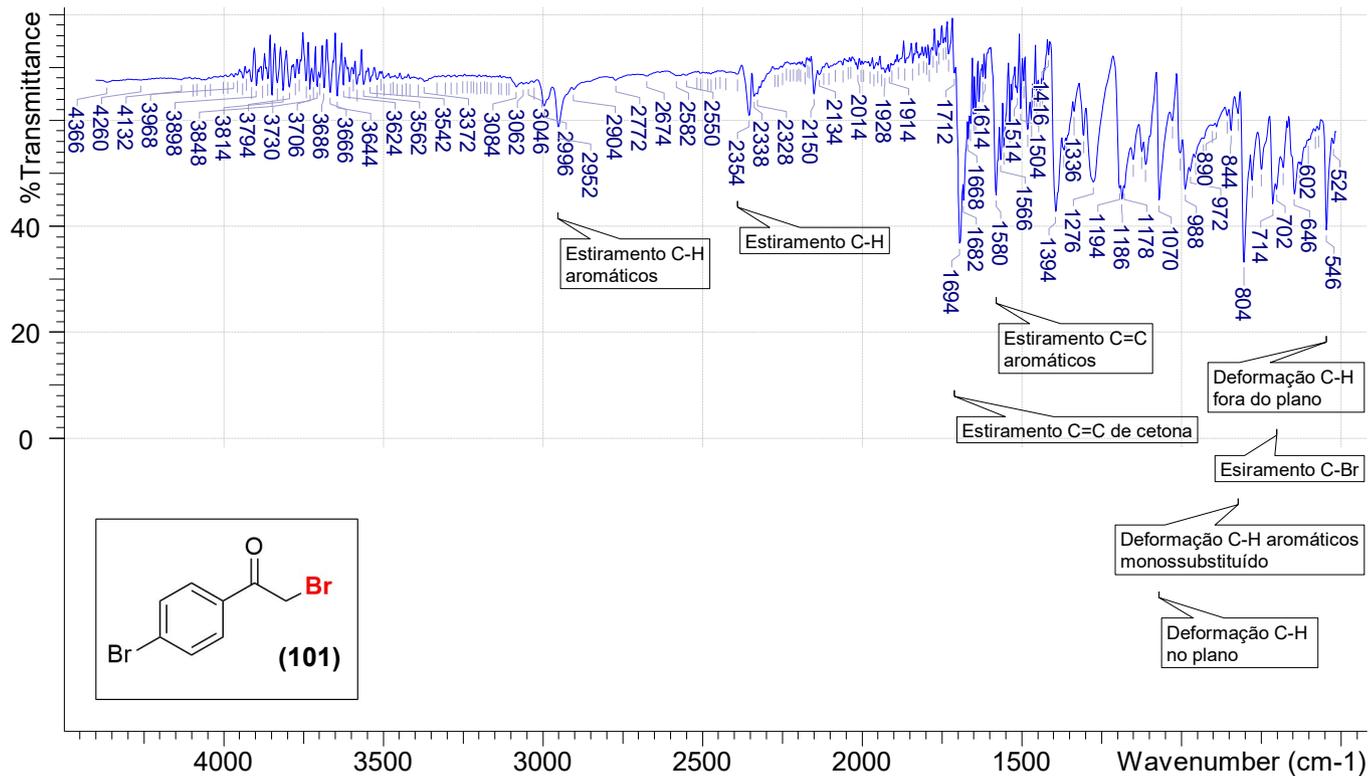
File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\OS2020MAR(3)041\QOEEA66NAY.ASC		
Date Stamp	20/03/16 17:26:59.00	Date	20/03/16 17:26:59.00
Instrument	1005.2.19	Spectral Region	NIR-IR
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000
Data Spacing	2.0000	Points Count	1943
		Technique	Infrared
		X Axis	Wavenumber (cm-1)



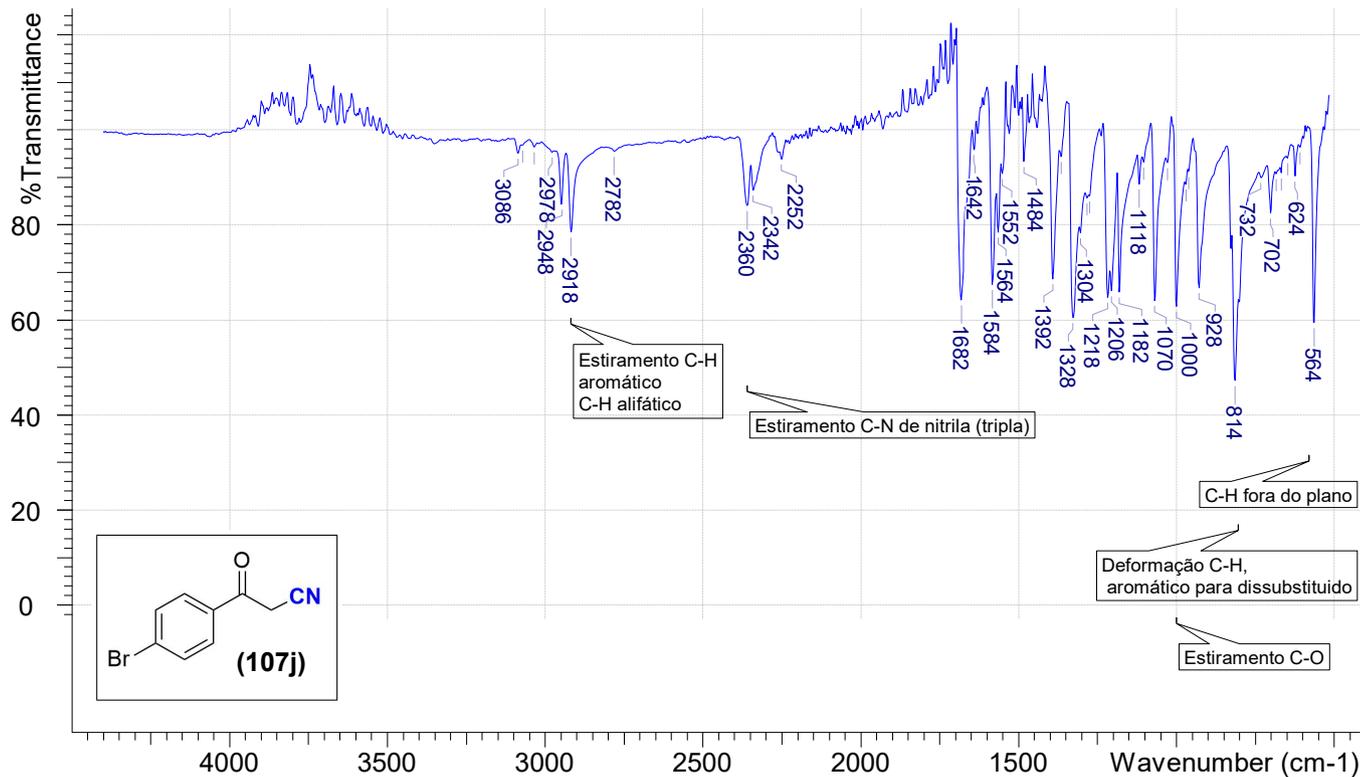
File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\OS2020MAR(3)\043\QOEAA56NAY.ASC		
Date Stamp	20/03/16 17:19:08.00	Date	20/03/16 17:19:08.00
Instrument	1005.2.19	Spectral Region	NIR-IR
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000
Data Spacing	2.0000	Points Count	1943



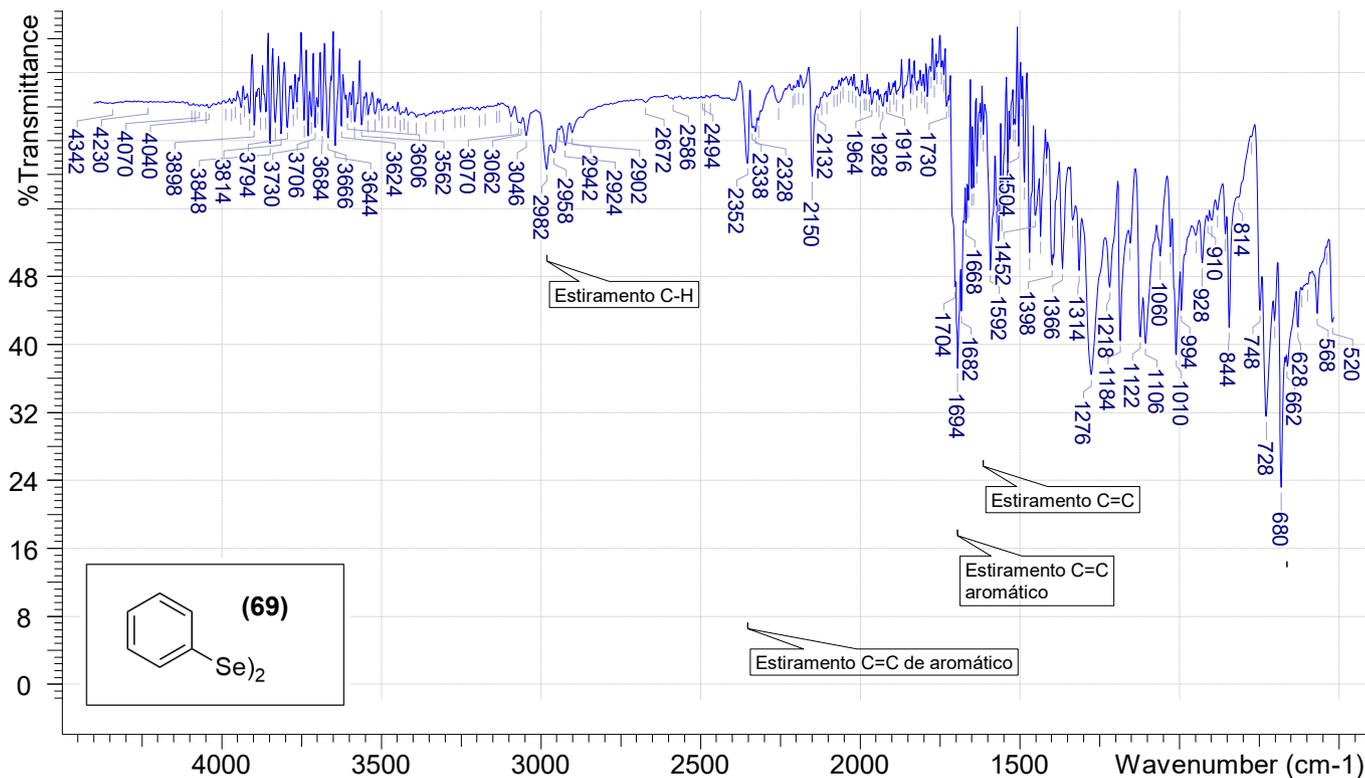
File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\IOS2020MAR(3)041\QOEEA77NAY.ASC		
Date Stamp	20/03/16 14:50:30.00	Date	20/03/16 14:50:30.00
Instrument	1005.2.19	Spectral Region	NIR-IR
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000
Data Spacing	2.0000	Points Count	1943
		Technique	Infrared
		X Axis	Wavenumber (cm-1)



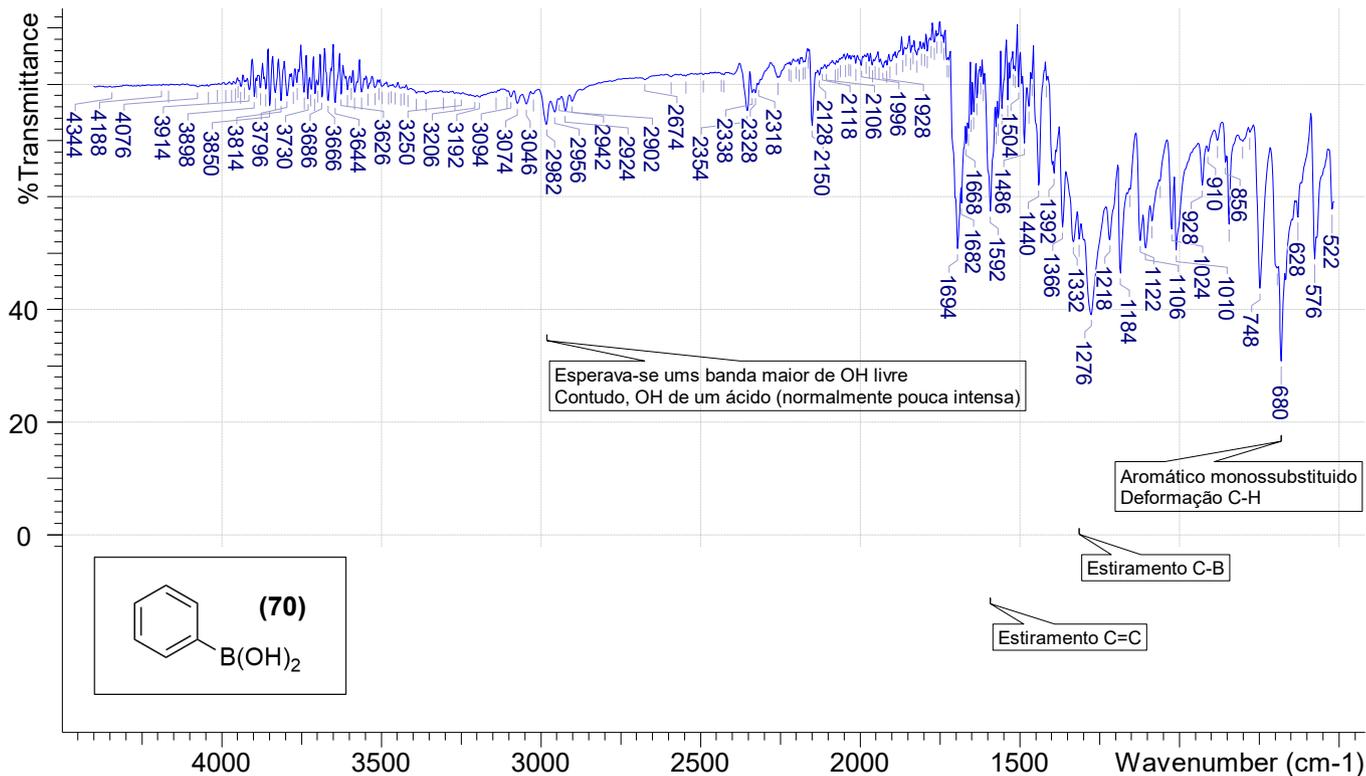
File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\OS2020MAR(3)041\QOEEA57NAY.ASC		
Date Stamp	20/03/16 16:53:30.00	Date	20/03/16 16:53:30.00
Instrument	1005,2.19	Spectral Region	NIR-IR
Y Axis	% Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000
Data Spacing	2.0000	Points Count	1943
		Technique	Infrared
		X Axis	Wavenumber (cm-1)



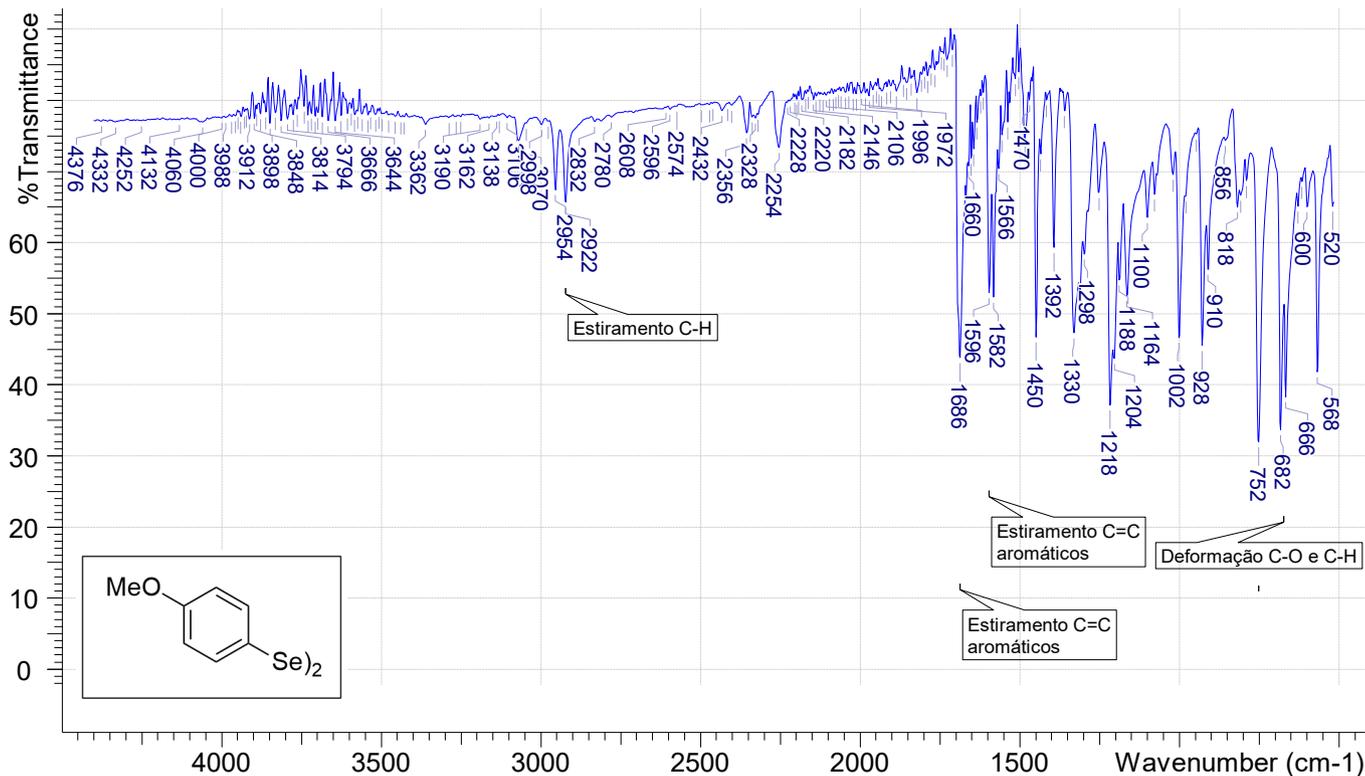
File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\IOS2020MAR(3)041\QOEEA65NAY.ASC		
Date Stamp	20/03/16 14:36:40.00	Date	20/03/16 14:37:56.00
Instrument	1005.2.19	Spectral Region	NIR-IR
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000
Data Spacing	2.0000	Points Count	1943
Technique	Infrared		
X Axis	Wavenumber (cm-1)		



File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOPIV E CROMATOGRAMAS\IOS2020MAR(3)\041\QOEEA65-1NAY.ASC		
Date Stamp	20/03/16 16:42:46.00	Date	20/03/16 16:42:46.00
Instrument	1005.2.19	Spectral Region	NIR-IR
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000
Data Spacing	2.0000	Points Count	1943



File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\OS2020MAR(3)041\QOEEA125NAY.ASC		
Date Stamp	20/03/16 16:33:48.00	Date	20/03/16 16:33:48.00
Instrument	1005.2.19	Spectral Region	NIR-IR
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000
Data Spacing	2.0000	Points Count	1943
		Technique	Infrared
		X Axis	Wavenumber (cm-1)



File Name	C:\USERS\CASA\DESKTOP\IV E CROMATOGRAMAS\IOS2020MAR(3)041\QOEEA185NAY.ASC		
Date Stamp	20/03/16 14:59:27.00	Date	20/03/16 14:59:27.00
Instrument	1005,2.19	Spectral Region	NIR-IR
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	516.0000 - 4400.0000
Data Spacing	2.0000	Points Count	1943
		Technique	Infrared
		X Axis	Wavenumber (cm-1)