

Universidade Federal de Minas Gerais

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

Alix Yoselyn Bastidas Ángel

DICLORAÇÃO SELETIVA E EFICIENTE DE ALCENOS POR MEIO DA UTILIZAÇÃO DE 1,3-DICLORO-5,5-DIMETILHIDANTOINA (DCDMH) E CLORETO DE ZINCO.

Belo Horizonte

2019

UFMG/ICEx/DQ. 1315^a

D. 717^a

Alix Yoselyn Bastidas Ángel

DICLORAÇÃO SELETIVA E EFICIENTE DE ALCENOS POR MEIO DA UTILIZAÇÃO DE 1,3-DICLORO-5,5-DIMETILHIDANTOINA (DCDMH) E CLORETO DE ZINCO.

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química – Química Orgânica

Belo Horizonte

2019

A531d Àngel, Alix Yoselyn Bastidas.
2019 Dicloração seletiva e eficiente de alcenos por meio
D da utilização de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina
(DCDMH) e cloreto de zinco [manuscrito] / Alix Yoselyn
Bastidas Àngel
[xii], 55f.: il.

Orientador: Eduardo Eliezer Alberto.

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

1. Química orgânica - Teses 2. Halogenação - Teses
3. Olefinas - Teses. I. Alberto, Eduardo Eliezer
Orientador II. Título.

CDU 043

"Dicloração Seletiva e Eficiente de Alcenos por Meio da Utilização de 1,3-Dicloro-5,5- Dimetilhidantoina(DCDMH)e Cloreto de Zinco"

Alix Yoselyn Bastidas Angel

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Eduardo Eliezer Alberto - Orientador
UFMG

Prof. Tiago Antônio da Silva Brandão
UFMG

Prof. Amanda Silva de Miranda
UFMG

Belo Horizonte, 18 de fevereiro de 2019.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter me acompanhado e guiado durante toda a minha carreira, por ser minha força em tempos de fraqueza e por me dar uma vida cheia de aprendizagem.

Obrigada aos meus pais, por me apoiarem em todos os momentos, pelos valores que me ensinaram e por me darem a oportunidade de ter uma excelente educação.

Aos meus irmãos e a minha vovó, que me motivaram e lembraram que por trás de cada dificuldade há alívio suficiente para iniciar novas buscas.

À Universidade Federal de Minas Gerais e ao Departamento de Química, que me deram a oportunidade de fazer parte deles, e que através do conhecimento transmitido por seus professores, tive a oportunidade de crescer profissionalmente.

Ao Prof. Dr. Eduardo Alberto por me dar a oportunidade de desenvolver este trabalho sob sua tutoria e pela correta orientação, apoio e discussão crítica que me permitiu um bom aproveitamento do trabalho realizado.

Aos integrantes do Laboratório 280 pela paciência e conselhos valiosos, que permitiram alcançar os objetivos deste trabalho. Mais que meus colegas, são amigos que encontrei no caminho.

A todos os que me acompanharam durante estes dois anos, especialmente à comunidade internacional em Belo Horizonte. Obrigado, Gracias, Grazie, Danke, Merci, Kiitos, Thank you.

À Organização de Estados Americanos (OEA) pela oportunidade de realizar o estudo de Mestrado no Brasil.

Às agências financiadoras FAPEMIG, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.

Resumo

Título: Dicloração seletiva e eficiente de alcenos por meio da utilização de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina (DCDMH) e cloreto de zinco.

Autor: Alix Yoselyn Bastidas Ángel

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Eliezer Alberto

Compostos orgânicos halogenados representam uma importante classe de substâncias, que tem sido consolidada na química orgânica sintética devido a sua utilização em reações de substituição, eliminação e em outras transformações. Além disso, essas substâncias apresentam grande aplicabilidade no campo industrial. No entanto, a obtenção de tais compostos, especialmente os fluorados e clorados, tem apresentado situações desafiadoras ao longo dos anos.

O presente trabalho descreve a formação de dicloretos a partir de alcenos. A estratégia abordada envolveu a formação de um íon clorônio como intermediário de reação, que logo foi aberto pelo ataque de um nucleófilo presente no meio reacional. Para isto, foi utilizado 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina (DCDMH) como fonte eletrofílica de cloro combinado a cloreto de zinco como fonte nucleofílica. Foram obtidos compostos diclorados com boas seletividades e com rendimentos entre 64 e 87%.

Um total de 9 compostos diclorados foram eficientemente sintetizados a partir de alcenos alifáticos ou benzílicos em tempos de reação relativamente curtos. Foi observado que tanto substratos com alta densidade eletrônica, bem como alcenos conjugados a grupos retiradores de elétrons foram diclorados de maneira satisfatória. O protocolo proposto inclui a utilização de reagentes estáveis e de fácil manuseio, o que torna o procedimento mais atraente do ponto de vista prático.

Palavras Chave: Halogenação, 1,3-dicloro-5,5-dimetil-hidantoina, alcenos, dicloração

Abstract

Title: Selective and efficient alkene dichlorination using 1,3-dichloro-5,5-dimethylhydantoin (DCDMH) and zinc chloride.

Author: Alix Yoselyn Bastidas Ángel

Academic Advisor: Prof. Dr. Eduardo Eliezer Alberto

Halogenated organic compounds represent an important class of substances in synthetic organic chemistry due to their use in substitution and elimination reactions, among others. Although these substances are involved in a great variety of applications within the industry sector, the obtention of such compounds, especially fluorinated and chlorinated compounds has been a challenging scientific subject over the years.

This work describes the synthesis of dichlorides from alkenes. The synthetic strategy involved the formation of a chloronium ion as a reaction intermediate, which was opened afterwards by the attack of a nucleophile included in the reaction medium. To this aim, 1,3-dichloro-5,5-dimethylhydantoin (DCDMH) was used as the electrophilic source of chlorine combined with zinc chloride as the nucleophilic source. Dichlorinated compounds were obtained with good selectivity and yields between 64 and 87%.

Nine dichlorinated compounds were successfully synthesized from aliphatic or benzyl alkenes at relatively short reaction times. It was observed that both substrates with high electron density and alkenes conjugated to electron withdrawing groups were effectively dichlorinated. The proposed protocol suggests the use of stable and easy-to-handle reagents, making the procedure more attractive from a practical perspective.

Key words: Halogenation, 1,3-Dichloro-5,5-dimethylhydantoin, alkenes, dichlorination.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Compostos halogenados naturais e sintéticos e seus usos.	1
Figura 2. Estruturas das (a) N-halosuccinimidas, (b) N-haloftalimidas, (c) 1,3-dihalo-5,5-dimetilhidantoina e (d) ácido 1,3,5-trihaloisocianúrico	4
Figura 3. Clorossulfolipideos	5
Figura 4. Cromatograma dos padrões	13
Figura 5. Espectro de ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) do produto da reação entre 2 , NCS e LiCl em THF.	17
Figura 6 Espectro de ^1H RMN da reação de 2 com LiCl e THF em CDCl_3 a 100 MHz.....	19
Figura 7. Espectro ^1H RMN do composto 1a em CDCl_3 a 400MHz.....	38
Figura 8. Espectro ^{13}C RMN do composto 1a em CDCl_3 a 100MHz.....	39
Figura 9. Espectro ^1H RMN do composto 2a em CDCl_3 a 400MHz.....	40
Figura 10. Espectro ^{13}C RMN do composto 2a em CDCl_3 a 100MHz.....	41
Figura 11. Espectro ^1H RMN do composto 3a em CDCl_3 a 400MHz.....	42
Figura 12. Espectro ^{13}C RMN do composto 3a em CDCl_3 a 100MHz.....	43
Figura 13. Espectro ^1H RMN do composto 4a em CDCl_3 a 400MHz.....	44
Figura 14. Espectro ^{13}C RMN do composto 4a em CDCl_3 a 100MHz.....	45
Figura 15. Espectro ^1H RMN do composto 5a em CDCl_3 a 400MHz.....	46
Figura 16. Espectro ^{13}C RMN do composto 5a em CDCl_3 a 100MHz.....	47
Figura 17. Espectro ^1H RMN do composto 6a em CDCl_3 a 400MHz.....	48
Figura 18. Espectro ^{13}C RMN do composto 6a em CDCl_3 a 100MHz.....	49
Figura 19. Espectro ^1H RMN do composto 7a em CDCl_3 a 400MHz.....	50
Figura 20. Espectro ^{13}C RMN do composto 7a em CDCl_3 a 100MHz.....	51
Figura 21. Espectro ^1H RMN do composto 8a em CDCl_3 a 400MHz.....	52
Figura 22. Espectro ^{13}C RMN do composto 8a em CDCl_3 a 100MHz.....	53
Figura 23. Espectro ^1H RMN do composto 9a em CDCl_3 a 400MHz.....	54
Figura 24. Espectro ^{13}C RMN do composto 9a em CDCl_3 a 100MHz.....	55

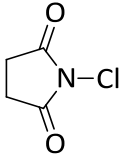
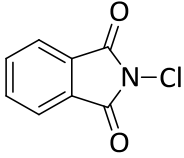
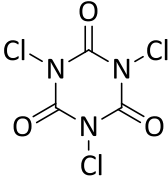
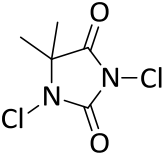

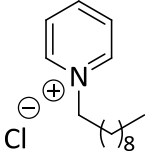
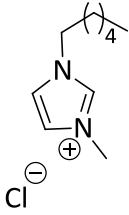
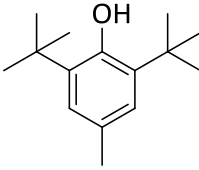
ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reações de acoplamento envolvendo compostos halogenados.	2
Esquema 3. Obtenção de dihalogenios vicinais com Cl ₂	5
Esquema 4. Biossíntese de compostos halogenados catalisada por enzimas haloperoxidase.	6
Esquema 5. Reação de Barhate et al.	6
Esquema 6. Reação de Badetti et al.....	7
Esquema 7. Transformação de alcenos a partir do reagente do Mioskowski ⁴¹	8
Esquema 8. Dicloração assimétrica de álcoois alílicos.....	8
Esquema 9. Complexos de clorofosfônio gerados pela mistura de NCS/Ph ₃ P.	9
Esquema 10. Dicloração de alcenos com cloro radicalar.....	9
Esquema 11. Mecanismo de ativação da NCS com DABCO.....	13
Esquema 12. Produtos da reação entre NCS, LiCl e estireno em THF.	16
Esquema 13. Híbridos de ressonância do intermediário de reação.	18
Esquema 14. Formação de diversos subprodutos. Adicionar condiciones.....	18
Esquema 15. Formação de diversos produtos a partir da reação de dicloração de 2	19
Esquema 16. Mecanismo de reação proposto	24

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Condições reacionais da otimização da síntese de 1,2-diclorooctano com H ₂ O ₂	12
Tabela 2. Condições reacionais da otimização da síntese de 1,2-diclorooctano com fontes eletrofílicas pre-oxidadas.	14
Tabela 3. Avaliação de fontes de cloreto	15
Tabela 4. Condições reacionais da otimização da síntese de 1,2-diclorofeniletano.	20
Tabela 5. Compostos diclorados sintetizados.....	22
Tabela 6. Análise do mecanismo de reação.....	24

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

NCS	N-clorosuccinimida	
NCP	N-cloroftalimida	
TCCA	Ácido 1,3,5-tricloro issocianúrico	
DCDMH	1,3-Dicloro-5,5-dimetilhidantoina	
DABCO	1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano	
CPyCl	Cloreto de cetilpiridínio	
HMIMCl	Cloreto de N-hexil-N'-metilimidazol	
BHT	Hidroxitolueno butilato	

Sumario

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Compostos halogenados	1
1.2. Obtenção dos compostos halogenados a partir de olefinas	2
1.3. Agentes de halogenação	3
1.4. Revisão da literatura para obtenção de dicloretos vicinais	4
1.5.1. Dicloração a partir de agentes oxidantes e fontes de cloreto	5
1.5.2. Dicloração a partir de agentes transferidores de fase	7
1.5.3. Dicloração a partir de espécies pre-oxidadas de cloreto	8
1.5.4. Outras metodologias de dicloração	9
2. OBJETIVOS	10
2.1. Objetivo geral	10
2.2. Objetivos específicos	10
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
4. METODOLOGIA	25
4.1. Materiais Reagentes e solventes	25
4.2. Equipamentos	25
4.3. Procedimento para preparar 1,2-diclorooctano padrão	25
4.4. Otimização da síntese do 1,2-diclorooctano	26
4.5. Procedimento para preparar dicloretos alifáticos	27
4.6. Procedimento para preparar dicloretos	27
5. CONCLUSÕES	30
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
APÊNDICES	37

1. INTRODUÇÃO

1.1. Compostos halogenados

Compostos orgânicos halogenados representam uma ampla e importante classe de substâncias de origem natural e sintética^{1,2}. Eles atraem grande interesse no campo da química sintética, devido ao importante papel que desempenham como materiais de partida na obtenção de produtos mais elaborados^{1,3-6}. Mais de 4000 compostos orgânicos halogenados naturais são conhecidos atualmente, sendo que destes, mais de 2000 são substâncias cloradas⁷. Eles são encontrados na natureza principalmente em espécies marinhas e muitos deles apresentam atividades biológicas interessantes^{2,8}. No entanto, o maior interesse se encontra na origem sintética, uma vez que diversos produtos de interesse comercial e industrial possuem átomos de halogênio em suas estruturas. Pode-se destacar, por exemplo: pesticidas, herbicidas, plásticos, fármacos, materiais retardantes de chama, entre outros^{9,10}. Na Figura 1 são apresentadas algumas estruturas de compostos halogenados e seus respectivos usos.

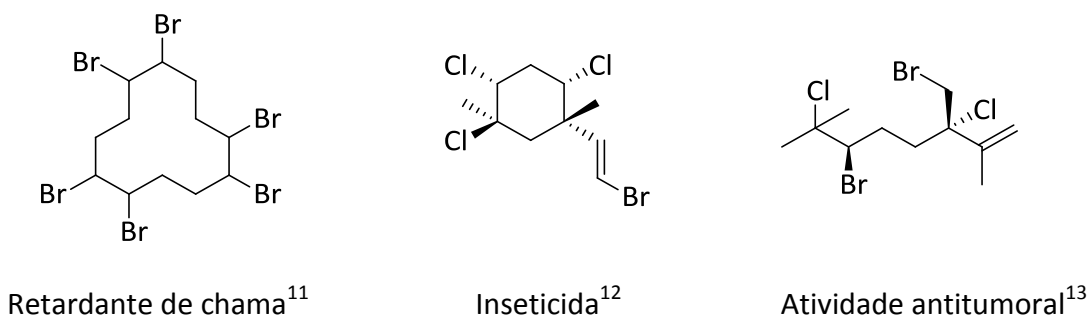
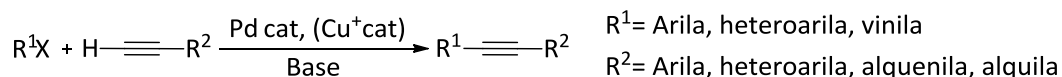


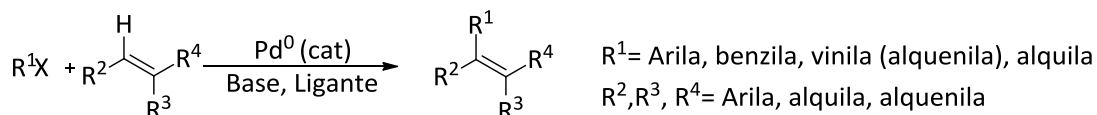
Figura 1. Compostos halogenados naturais e sintéticos e seus usos.

Diversas modificações sintéticas têm sido realizadas com a participação de compostos halogenados como precursores. Substratos halogenados são muito utilizados em reação de substituição, eliminação e em outras transformações, como por exemplo, as reações de Grignard¹⁴ e os acoplamentos de Heck, Sonogashira, Stille e Suzuki (Esquema 1, página 2)¹⁵. Assim, é de grande importância do ponto de vista industrial e acadêmico a realização de reações de halogenação que utilizem condições brandas e que gerem produtos com boas seletividades e rendimentos elevados.

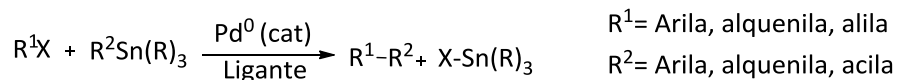
Acoplamento de Sonogashira



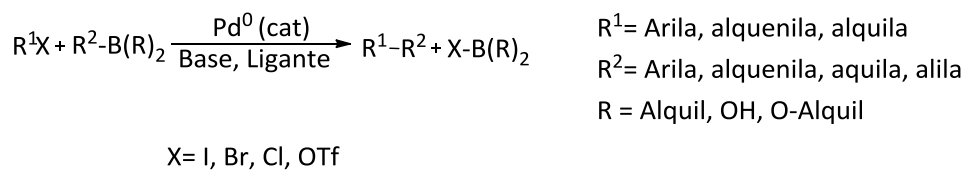
Acoplamento de Heck



Acoplamento de Stille



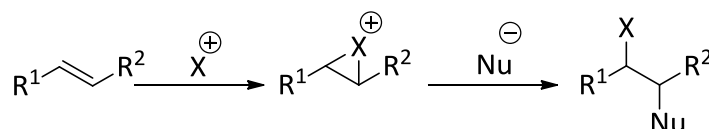
Acoplamento de Suzuki



Esquema 1. Reações de acoplamento envolvendo compostos halogenados.

1.2. Obtenção dos compostos halogenados a partir de olefinas

A adição eletrofílica de átomos de halogênio a ligações duplas carbono-carbono de alcenos é um excelente protótipo para a obtenção de compostos halogenados. Tipicamente essas reações ocorrem por meio da formação de íons halônio cíclicos, seguido de um ataque nucleofílico produzindo produtos *anti*¹⁶ (Esquema 2).



Esquema 2. Adição eletrofílica de halogênios a alcenos

Esses produtos contendo dois novos grupos funcionais (iguais ou diferentes, dependendo da natureza do nucleófilo), são intermediários sintéticos versáteis e valiosos que podem ser usados em diversas aplicações sintéticas¹⁷.

Entre as metodologias mais empregadas para promover a halogenação de substratos orgânicos se encontram o uso de halogênio elementar¹⁸, a oxidação de sais de haleto^{19,20} e o emprego de reagentes contendo espécies pré-oxidadas de haleto²¹. A reação envolvendo halogênio elementar é uma abordagem conveniente do ponto de vista econômico, mas apresenta desvantagens devido a sua natureza perigosa tanto para o meio ambiente quanto para a saúde humana.

A oxidação de sais de haletos com peróxidos e derivados, geralmente catalisada por metais, em meio aquoso é uma alternativa ambiental e economicamente viável. No entanto, essas transformações comumente apresentam baixa seletividade e formação de produtos secundários, como por exemplo, haloidrinas²². Além disso, a natureza do sal de haleto é muito importante para o desfecho da reação: íons iodeto e brometo são facilmente oxidados por peróxidos, mas a oxidação de cloretos requer reagentes e condições reacionais muito mais vigorosas^{8,20}.

Uma alternativa para produzir compostos orgânicos halogenados é a utilização de reagentes orgânicos com átomos de halogênio pré-oxidado. O átomo de halogênio pode ser transferido para um alceno, por exemplo, e o produto final é obtido após uma adição nucleofílica de outra espécie do meio reacional¹⁷. Nos últimos anos, reagentes orgânicos que são empregados para esse tipo de reação são compostos derivados de *N*-haloimidazidas²³. Esses reagentes foram amplamente explorados e hoje em dia representam um método consolidado para a transformação de substratos contendo ligação dupla carbono-carbono, incluindo de maneira assimétrica²⁴.

1.3. Agentes de halogenação

As *N*-haloimidazidas formam uma classe de compostos de grande interesse para a química orgânica sintética, pois são fontes de halogênio eletrofílico que podem ser empregados em diversas reações de halogenação. Dentro dessa classe, se destacam as *N*-halosuccinimidazidas (Figura 2a), que são as mais estudadas, conhecidas e comercialmente disponíveis e, em muito menor extensão, *N*-halo-ftalimidazidas (Figura 2b), 1,3-dihalo-5,5-dimetil-hidantoina (Figura 2c) e ácido 1,3,5-trihaloisocianúrico (Figura 2d). O caráter

eletrofílico do halogênio nas *N*-haloimididas é acentuado porque o nitrogênio está ligado a duas carbonilas, facilitando a transferência do átomo de halogênio para o substrato²⁵.

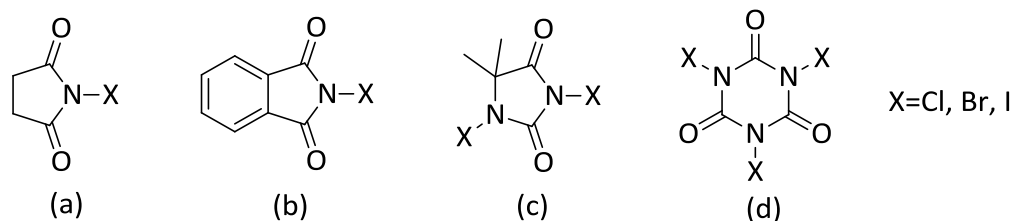


Figura 2. Estruturas das (a) *N*-halosuccinimididas, (b) *N*-haloftalimididas, (c) 1,3-dihalo-5,5-dimetil-hidantoina e (d) ácido 1,3,5-trihaloisocianúrico

Dependendo das condições empregadas, esses reagentes permitem a formação de vários intermediários altamente reativos: radicais halogênio, halogênio eletrofílico (“X⁺”) e espécies derivadas da interação com catalisadores²³. Como resultado, as *N*-haloimididas são muito versáteis na funcionalização de substratos orgânicos, principalmente alcenos, compostos aromáticos e carbonílicos. Em particular, a halogenação eletrofílica de alcenos oferece acesso direto a moléculas bifuncionalizadas com a formação concomitante de até duas ligações químicas. Dessa forma, é possível promover a formação de ligações carbono-halogênio e carbono-heteroátomo (oxigênio, nitrogênio, etc.).

Outra característica relevante das *N*-haloimididas, responsável por sua ampla aplicação, é a alta seletividade dos processos com a participação desses compostos, que não podem ser obtidos através da utilização de outros reagentes. Por exemplo, a utilização de *N*-haloimididas permite a inserção de apenas um átomo de halogênio em alcenos, permitindo a adição de um segundo nucleófilo, que não necessariamente seja um átomo de halogênio²⁶. Além disso, esses compostos são acessíveis e relativamente estáveis, em comparação com os outros reagentes de halogenação²³.

1.4. Revisão da literatura para obtenção de dicloreto vicinais

O tema halogenação de substratos orgânicos compreende um amplo e complexo assunto para discussão. Portanto, de acordo com a proposta apresentada neste trabalho, deste ponto em diante a discussão será restrita a reações que envolvam dicloração de alcenos. Desde a descoberta dos clorossulfolipídeos (Figura 3, página 5), caracterizados pela presença de dicloreto vicinal²⁷, a síntese de substratos orgânicos diclorados têm gerado grande interesse nos químicos orgânicos sintéticos. No entanto, a obtenção de

compostos com tais funcionalidades tem apresentado grandes desafios²⁸. Um dos métodos mais diretos para acessar esses produtos é a adição de cloro elementar a alcenos (Esquema 3). Ainda que seja uma metodologia consolidada, na atualidade é menos atraente devido à incompatibilidade de muitos grupos funcionais e aos perigos que traz o manuseio de cloro elementar (um gás extremamente reativo e corrosivo)²⁹.

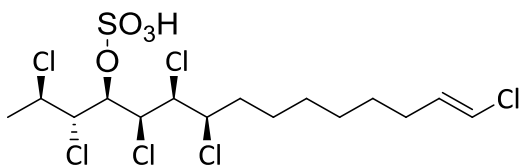
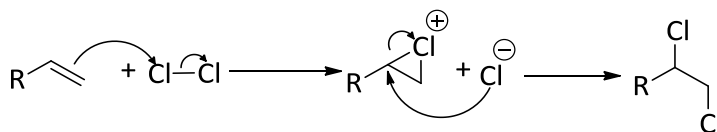


Figura 3. Clorossulfolipídeos

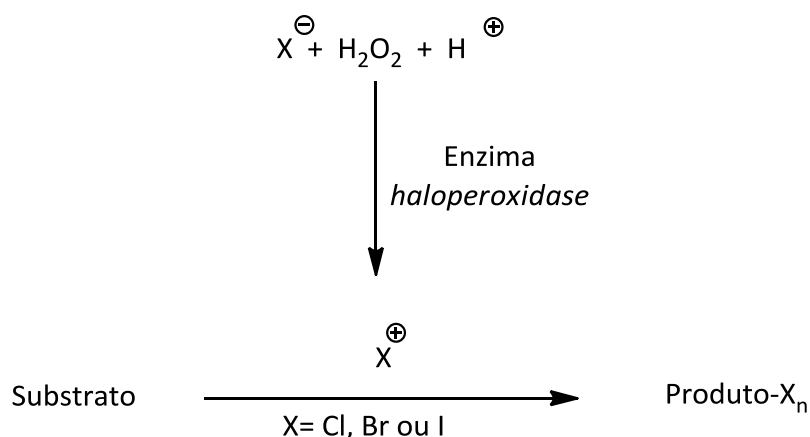
Em uma tentativa de melhorar os problemas associados aos riscos oriundos da utilização de cloro elementar e a obtenção de compostos com melhores seletividades, foram desenvolvidas diferentes metodologias de dicloração a partir de alcenos que incluem a formação de complexos de cloro estáveis ou a utilização de reagentes com menor impacto ambiental³⁰.



Esquema 2. Obtenção de dihalogênios vicinais com Cl₂.

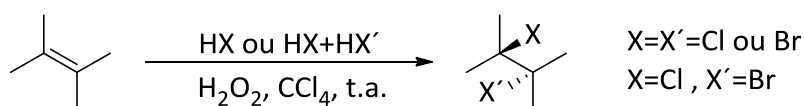
1.5.1. Dicloração a partir de agentes oxidantes e fontes de cloreto

A natureza sempre serviu de fonte de inspiração para aqueles que trabalham em diversas áreas da química, incluindo a química orgânica. Inúmeros organismos vivos, principalmente os marinhos, são capazes de sintetizar compostos halogenados a partir de sais de haleto³¹. O procedimento consiste, em gerar um reagente de halogenação *in situ* a partir da oxidação de um sal de haleto, catalisada por enzimas como a *haloperoxidase* sob condições ácidas. Como resultado, é formada uma espécie oxidada de haleto, que então é capaz de halogenar substratos orgânicos (Esquema 4, página 6)^{8,19,20}.



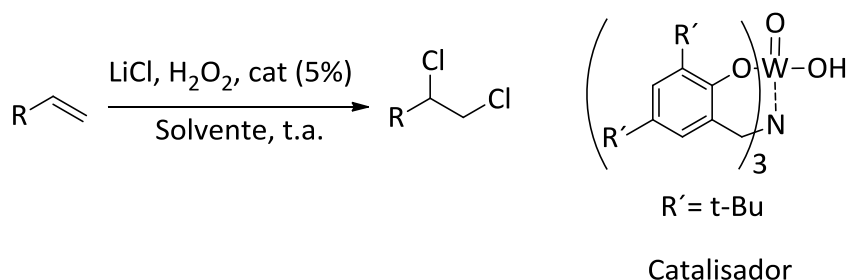
Esquema 3. Biossíntese de compostos halogenados catalisada por enzimas *haloperoxidase*.

A crescente consciência ecológica entre os químicos fomentou uma maior compreensão da halogenação oxidativa em sistemas biológicos, o que impulsionou este campo de pesquisa³¹. Em 1999, Barhate *et al.* estudaram a halogenação oxidativa de alcenos com peróxido de hidrogênio e ácido halídrico (Esquema 5). Eles trataram uma solução de alceno em tetracloreto de carbono ou dioxano com uma mistura de ácido clorídrico (ou bromídrico) aquoso e peróxido de hidrogênio à temperatura ambiente. Os resultados mostraram a dihalogenação de alcenos com rendimentos entre 54 e 80% para os alcenos estudados³².



Esquema 4. Reação de Barhate *et al.*

Por outro lado, Badetti *et al.* inseriram a catálise na síntese desses compostos. Eles propuseram a utilização de um complexo de amino trifenolato de tungstênio (VI) como catalisador para as reações de dicloração. A ideia surgiu a partir de trabalhos anteriores onde os pesquisadores provaram a eficiência deste tipo de complexos com vanádio (V)³³ e molibdênio (VI)³⁴ para oxidação de brometos, uma vez que na maioria das espécies nativas da enzima *haloperoxidase* o sítio ativo contém vanádio. Eles tentaram reproduzir o sistema de oxidação com *haloperoxidase*, mas com a utilização de um novo catalisador a base de tungstênio (VI) (Esquema 6, página 7). Os resultados mostraram rendimentos entre 55 e 78%³⁵.



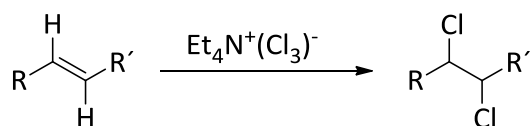
Esquema 5. Reação de Badetti *et al.*

Ao longo dos anos, outros agentes oxidantes foram empregados para a síntese de halogênios vicinais. Por exemplo, Bellesia *et al.* reportaram a dicloração com utilização de um reagente gerado *in situ* pela presença de MnCl_2 , MnO_2 e AcCl no meio reacional ($\text{MnO}_2\text{-MnCl}_2\text{-AcCl}$)³⁶. Alternativamente, Markó *et al.* sintetizaram um reagente de manganês, gerado a partir de KMnO_4 e Me_3SiCl na presença de um sal de amônio quaternário, esse reagente é conhecido como reagente de Markó-Maguire ($\text{KMnO}_4\text{-TMSCl-BnEt}_3\text{NCl}$) e foi amplamente utilizado em reações de dicloração. Em contrapartida, Dieter *et al.*³⁷ e Swamy *et al.*³⁸ utilizaram OXONE® como agente oxidante e modificaram as fontes de cloreto e os solventes.

1.5.2. Dicloração a partir de agentes transferidores de fase

Uma alternativa para obtenção de compostos halogenados é a utilização de agentes transferidores de fase. Ho *et al.* propuseram a utilização de uma quantidade catalítica de cloreto de trietilbenzilamônio ($\text{Et}_3\text{NBn}\cdot\text{Cl}$) para reações de halogenação empregando o sistema mimético “haloperoxidase” (H_2O_2 e HCl)³⁹. Essa proposta foi feita com o intuito de suprimir a formação de cloridrinas que já tinha sido reportada anteriormente⁴⁰. Os resultados mostraram rendimentos entre 56 e 77% para compostos diclorados.

Alguns anos mais tarde, Mioskowski *et al.* descreveram a reação entre cloro gás e cloreto de tetraetilamônio ($\text{Et}_4\text{N}\cdot\text{Cl}$) para produzir uma espécie que poderia ser utilizada como agente de cloração. Tal composto foi isolado e hoje é conhecido como reagente de Mioskowski ($\text{Et}_4\text{N}\cdot\text{Cl}_3$). Este reagente foi testado em diversos substratos orgânicos, incluindo olefinas (Esquema 7, página 8) e foram obtidos resultados satisfatórios para a dicloração vicinal⁴¹.

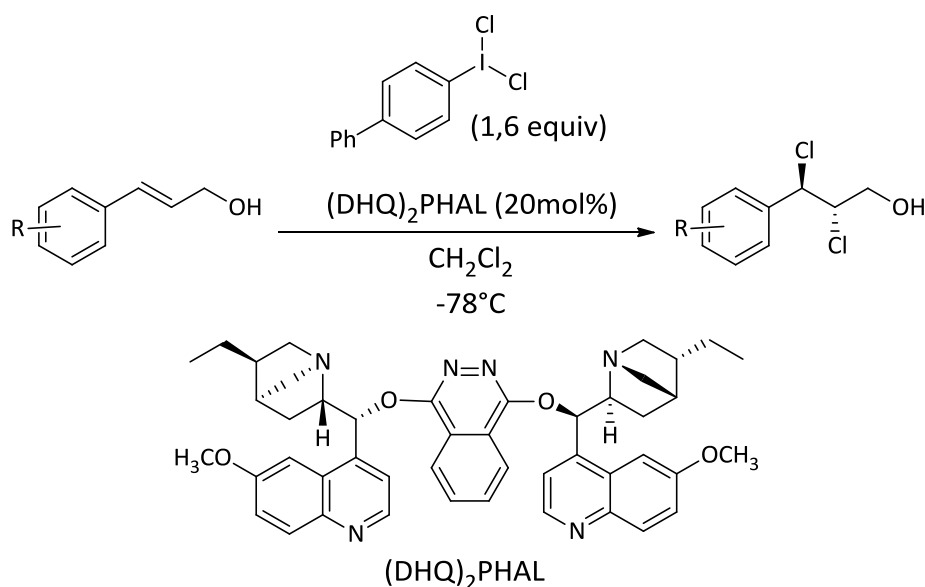


Esquema 6. Transformação de alcenos a partir do reagente do Mioskowski⁴¹

No entanto, a preparação do reagente de Mioskowski requer grandes quantidades de cloro gás. Ren *et al.* desenvolveram uma nova metodologia para a preparação desse reagente com o uso de OXONE® na presença de cloreto de tetraetilamônio. Compostos diclorados foram produzidos com este procedimento com rendimentos ao redor de 70%⁴².

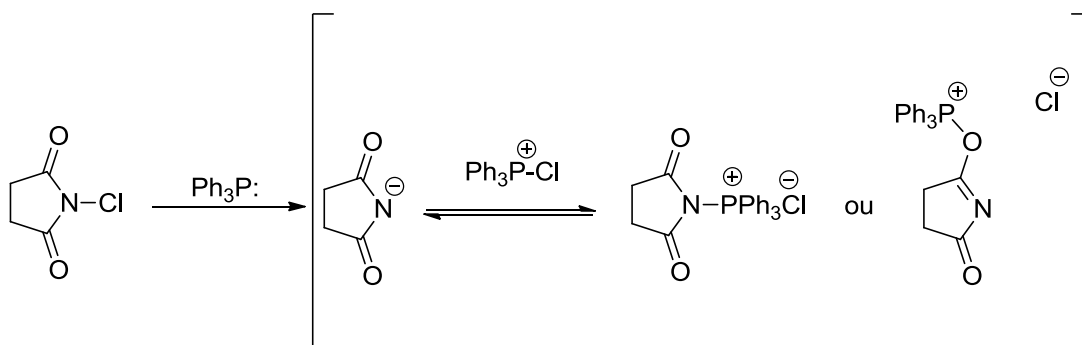
1.5.3. Dicloração a partir de espécies pre-oxidadas de cloreto

Na busca de agentes de cloração eletrofílicos brandos e mais práticos para a dicloração de alcenos, foram desenvolvidas outras metodologias com a utilização de fontes pré-oxidadas de cloro. Tanner *et al.* otimizaram o método para a dicloração de norboreno a partir da utilização de iodo hipervalente (III) (PhICl₂), os resultados mostraram altos rendimentos, mas com mistura de isômeros *anti* e *syn*⁴³. Mais de 40 anos depois, Nicolaou *et al.* reportaram a síntese enantioselectiva de álcoois alílicos. Eles investigaram a dicloração assimétrica de álcoois alílicos usando reagentes de cloração baseados em iodo hipervalente e catalisadores de amina quiral¹⁷ (Esquema 8), obtendo compostos com rendimentos entre 63 e 84% e excesso enantiomérico (*ee*) entre 44 e 81%⁴⁴.



Esquema 7. Dicloração assimétrica de álcoois alílicos.

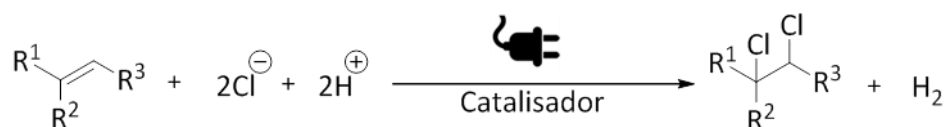
Por outro lado, Zeng *et al.* descreveram um protocolo prático para a dicloração vicinal de cetoésteres insaturados, ésteres, cetonas e análogos com cloreto de sulfurila (SOCl_2) catalisada por óxido de trifenilfosfina (Ph_3PO)⁴⁵. Tozetti *et al.* reportaram a dicloração de olefinas com ácido tricloroisocianúrico e NaCl (também foram analisadas as condições para a obtenção dos compostos bromados), essa última corresponderia à primeira abordagem publicada com utilização de *N*-haloreagentes para reações de dicloração de alcenos⁴⁶. Em ambos os casos, foram obtidos produtos de dicloração vicinal. Existem alguns registros de metodologias utilizando epóxidos como substrato e NCS como fonte de cloro eletrofílico. Kamada *et al.*, por exemplo, analisaram misturas de NCS/ Ph_3P com o intuito de gerar *in situ* complexos de clorofosfônio, esses complexos teriam a capacidade de ativar o epóxido além de atuar como uma fonte de cloreto (Esquema 9)⁴⁷.



Esquema 8. Complexos de clorofosfônio gerados pela mistura de NCS/ Ph_3P .

1.5.4. Outras metodologias de dicloração

Finalmente, o uso de espécies radiculares de cloro também foi descrito, Fu *et al.* propuseram a combinação da eletroquímica e a catálise metálica para produzir um método brando, seletivo e sustentável de dicloração. No seu trabalho eles realizaram a geração do cloro radicalar a partir de sais de cloreto via anódica controlada por um catalisador de manganês (II) (Esquema 10). Os resultados mostram diversidade de compostos diclorados sintetizados com rendimentos entre 65 e 96%^{48,49}.



Catalisador: $\text{Mn}(\text{OTf})_2$

Esquema 9. Dicloração de alcenos com cloro radicalar.

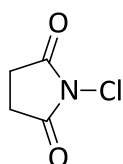
2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

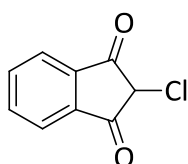
Embora *N*-haloreagentes tenham sido explorados na halogenação de substratos orgânicos, a grande maioria dos trabalhos já realizados tratam de derivados de bromo e de iodo. Reações envolvendo reagentes clorados, como por exemplo a *N*-clorosuccinimida (NCS), ainda são relativamente pouco explorados, principalmente na obtenção de produtos diclorados⁴⁶. Desta maneira, pretende-se funcionalizar substratos orgânicos insaturados através da reação de halogenação, desenvolvendo um protocolo para promover a dicloração eficiente e seletiva de olefinas.

2.2. Objetivos específicos

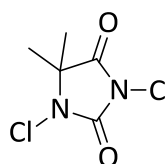
- Planejar uma metodologia para obtenção seletiva de compostos diclorados a partir de olefinas.
- Avaliar parâmetros reacionais como a temperatura, o solvente, a fonte de cloro eletrofílico (Cl^+): *N*-clorosuccinimida (NCS), *N*-cloroftalimida (NCP), 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina (DCDMH) e o ácido 1,2,5-tricloro isocianúrico (TCCA), e a fonte de íons cloreto (Cl^-): sais inorgânicos como por exemplo LiCl, NaCl e KCl.



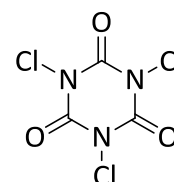
NCS



NCP



DCDMH



TCCA

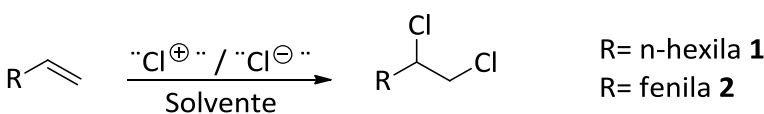
- Obter dados que permitam propor o mecanismo de reação, principalmente no que diz respeito a questão da reação ocorrer por via iônica ou radicalar.
- Uma vez estabelecidas as melhores condições reacionais, aplicar o protocolo a um número maior de substratos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ainda quando as metodologias reportadas para a dicloração de alcenos relataram resultados promissores, em alguns casos a quantidade de produtos sintetizados não permitiram avaliar parâmetros como seletividade ou tolerância dos reagentes a outros grupos funcionais presentes nos substratos, pois o escopo da reação era relativamente baixo ou limitado a alcenos alifáticos. Em outros casos foram utilizados reagentes com elevada toxicidade, como por exemplo, fogsênio ou SO_2Cl_2 , ou que possuem custos elevados.

Em vista das limitações dos trabalhos reportados anteriormente com relação à obtenção de compostos clorados, foi planejada a otimização de uma reação de dicloração de alcenos utilizando fontes eletrofílicas de cloro e sais de cloreto. Trabalhos realizados anteriormente em nosso grupo de pesquisa evidenciaram a eficiente dibromação de alcenos a partir da oxidação de LiBr com H_2O_2 ⁵⁰. Tendo isso em consideração, a primeira tentativa de dicloração foi a utilização de peróxido de hidrogênio como agente oxidante e HCl (como fonte de cloreto e de prótons) para gerar *in situ* espécies eletrofílicas de cloro (Tabela 1, pagina 12). O 1-octeno **1** foi selecionado como material de partida modelo, e adicionado a uma solução contendo peróxido de hidrogênio, HCl e cloreto de cetilpiridínio (CPyCl) como catalisador. Esse último foi adicionado para facilitar a dicloração dos substratos de natureza hidrofóbica, uma vez que pretendia-se gerar *in situ* o sal tricloreto de piridínio, um catalisador de transferência de fase. Observou-se que com o substrato **1** a reação não foi produtiva. Inicialmente a reação foi realizada com uma mistura 1:1 de H_2O_2 e HCl (1,25 equivalentes em relação a **1**) em solução saturada de cloreto de sódio como solvente. Após uma hora de reação não foi detectada a formação de nenhum produto clorado (Experimento 1). Mesmo com a substituição do solvente para uma mistura de água e diclorometano e aumentando a quantidade de CPyCl e de HCl não foi observado formação de produto (Experimento 2). Quando o estireno **2** foi usado como substrato, ele foi totalmente consumido, porém uma complexa mistura de produtos foi obtida (Experimento 3).

Tabela 1. Condições reacionais da otimização da síntese de 1,2-diclorooctano com H₂O₂



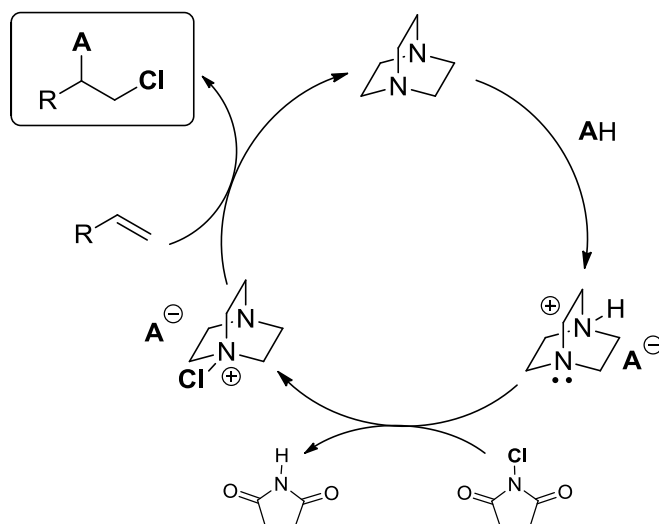
R= n-hexila **1**
R= fenila **2**

Exp	Substrato	Solvente	Cat (mol%)	H ₂ O ₂ (equiv)	HCl (equiv)	Tempo (min)	Rendimento (%) ^a
1	1	NaCl _{sat}	CPyCl(10)	1,25	1,25	60	N.R. ^b
2	1	H ₂ O/DCM ^c	CPyCl(50)	1,25	5,00	60	N.R. ^b
3	2	H ₂ O/DCM ^c	CPyCl(10)	1,25	2,50	60	Mistura

^aRendimento calculado por CG; ^bN.R. (Não reagiu); ^cMistura 1:1 água e CH₂Cl₂.

Os resultados indicam que o cloreto é oxidado no meio reacional, evidenciado pela formação de produtos clorados quando **2** foi usado como substrato. Contudo, a reação foi pouco seletiva, produzindo uma complexa mistura de produtos (a natureza destes compostos será discutida em breve). A aparente inércia do 1-octeno pode ser interpretada como o resultado desfavorável de uma competição de substratos pela fonte de "Cl⁺". É bem documentado na literatura que H₂O₂ sofre desproporcionamento quando reage com espécies eletrofílicas de halogênio "X⁺". Neste processo, são produzidos oxigênio, água e o sal de haleto. Os resultados com 1-octeno, um alceno relativamente pouco nucleofílico e muito hidrofóbico, não é capaz de competir com o H₂O₂ pela captura da espécie "Cl⁺" produzida *in situ*. Consequentemente não é observada a formação de produtos de cloração de **1**.

Uma vez que as reações com peróxido de hidrogênio não mostraram resultados satisfatórios, uma nova metodologia foi proposta, nesse caso com a utilização de outras fontes de cloro eletrofílico. Trabalhos prévios mostram alta eficiência de *N*-halosuccinimidas e derivados para reações de bromação e iodação^{24,51-53}, no entanto para reações de dicloração, esse tipo de reagente tem sido pouco estudado. A utilização de *N*-clorosuccinimida (NCS) para obtenção dos produtos é uma alternativa viável, uma vez que esse reagente foi utilizado em um trabalho prévio em nosso grupo de pesquisa como agente eletrofílico de cloração. Naquele trabalho foram preparados compostos clorados a partir de alcenos mediante a ativação da NCS com uma base de Lewis (DABCO), segundo o mecanismo apresentado no Esquema 11 (pagina 13)²⁶.



Esquema 10. Mecanismo de ativação da NCS com DABCO.

Partindo dessas informações, utilizou-se novamente o substrato **1**, nesse caso com a adição de NCS e uma fonte de cloreto. Devido à sua maior solubilidade em solventes orgânicos comparado a outros sais de cloreto, foi utilizado LiCl e THF como solvente. Os resultados para estas reações foram analisados por cromatografia gasosa, comparando com amostras autênticas do material de partida, do padrão interno (undecano) e do produto diclorado puro (Figura 4). Os rendimentos reportados foram obtidos através da análise dos cromatogramas aferidos por curva de calibração.

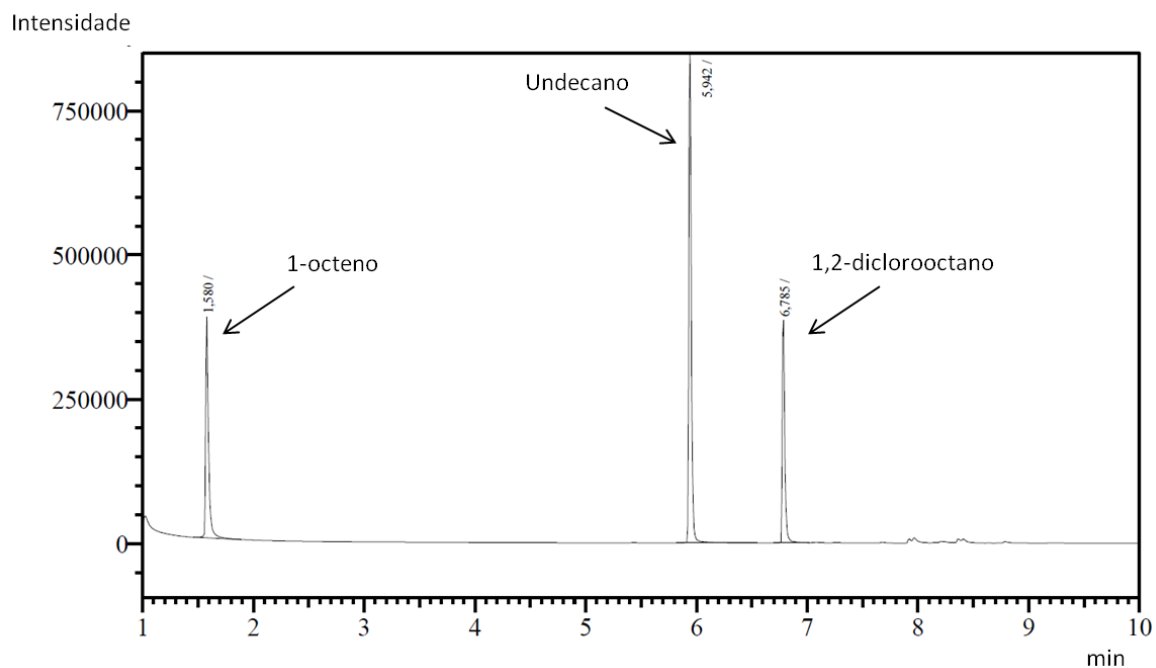


Figura 4. Cromatograma dos padrões

Inicialmente foi feita uma reação branco sem adição de catalisador, obtendo-se 22% de rendimento (Tabela 2, Experimento 1). Posteriormente foi adicionado o DABCO como catalisador (Tabela 2, Experimento 2), nesse caso não foram observadas diferenças consideráveis em relação ao branco. A adição de quantidade catalítica de ácido acético (20 mol%), com o intuito de reproduzir o sistema que funcionou anteriormente para a reação de cloração com NCS catalisado por DABCO,²⁶ provou ser ineficiente para a dicloração do 1-octeno. Apenas 17% de produto foi produzido nessas condições (Experimento 3). Assim, outras bases de Lewis como a dimetilamino piridina (DMAP) e a trifetil fosfina (Ph₃P) foram avaliadas sem a presença de ácido como aditivo. No entanto, nenhum desses catalisadores produziu resultados satisfatórios (Experimentos 4 e 5). Um resultado promissor foi obtido com o catalisador seleneto de trifetil fosfina (Ph₃PSe), conforme mostrado no Experimento 6. O aumento no rendimento foi evidente, no entanto ainda baixo. O aumento do tempo de reação de 30 minutos para 24 horas não teve grande efeito no rendimento (Tabela 2, Experimento 7).

Tabela 2. Condições reacionais da otimização da síntese de 1,2-diclorooctano com fontes eletrofílicas pre-oxidadas.

Exp	Solvente	Cat (mol%)	"Cl ⁺ " (equiv)	"Cl ⁻ " (equiv)	Tempo (min)	Rendimento (%) ^a
1	THF	-	NCS (1,2)	LiCl (3,0)	30	22±2
2	THF	DABCO (20)	NCS (1,2)	LiCl (3,0)	30	30±4
3 ^b	THF	DABCO (20)	NCS (1,2)	LiCl (3,0)	30	17±4
4	THF	DMAP (20)	NCS (1,2)	LiCl (3,0)	30	12±1
5	THF	Ph ₃ P (20)	NCS (1,2)	LiCl (3,0)	30	37±5
6	THF	Ph ₃ PSe (20)	NCS (1,2)	LiCl (3,0)	30	47±2
7	THF	Ph ₃ PSe (20)	NCS (1,2)	LiCl (3,0)	24 h	63±1
8	THF	-	NCP (1,2)	LiCl (3,0)	30	34±4
9	THF	-	TCCA (1,2)	LiCl (3,0)	30	83±1
10	THF	-	DCDMH (1,2)	LiCl (3,0)	30	89±1

^a Rendimento calculado por CG. Condições: Padrão interno: Undecano (0,5 equiv). Solvente = 6mL. Reação feita em banho de água e no escuro. ^b Mesmas condições com adição de ácido acético (20 mol%).

Os baixos rendimentos encontrados nas reações anteriores motivaram a busca de outras alternativas. Assim, foi modificada a fonte de cloro eletrofílico (Tabela 2, Experimentos 8-10). Foi observado um aumento considerável no rendimento quando foram utilizados os reagentes ácido 1,3,5-tricloro isocianúrico (TCCA) e 1,4-dicloro-5,5-dimetil-hidantoína (DCDMH). Ficou evidente que este poderia ser um caminho promissor a ser explorado. A partir disso, foi modificada a fonte de cloreto (Tabela 3), com a finalidade de estudar se o contra-íon tinha alguma influência na ativação da fonte eletrofílica de cloro. Pensou-se que poderia ocorrer uma interação entre o oxigênio presente na espécie eletrofílica e o metal proveniente do sal. Como o oxigênio é um átomo duro, ele teria maior interação com metais duros. No entanto, os resultados não permitiram observar se realmente estava acontecendo tal complexação, pois alguns dos sais testados não possuíam boa solubilidade no meio reacional. Outra fonte de cloreto foi testada, um líquido iônico, cloreto de 1-hexil-3-metil-imidazólio (HMIMCl), que foi totalmente solúvel no sistema de reação (Experimento 7). Essa fonte de cloreto apresentou o melhor resultado, pois 98% de rendimento foi alcançado.

Tabela 3. Avaliação de fontes de cloreto

$$\text{1} \xrightarrow[\text{Solvente}]{\text{DCDMH (1,2 equiv) } \cdot\cdot\text{Cl}^{\ominus}\cdot\cdot} \text{1a}$$

Exp.	Solvente	Cl ⁻ (eq)	Tempo (min)	Rendimento (%) ^a
1	THF	LiCl (3,0)	30	89±1
2	THF	MgCl ₂ (3,0)	30	31±3
3	THF	ZnCl ₂ (3,0)	30	42±3
4	THF	NaCl (3,0)	30	27±5
5	THF	KCl (3,0)	30	32±5
6	THF	NH ₄ Cl (3,0)	30	23±2
7	THF	HMIMCl (3,0)	30	98±2

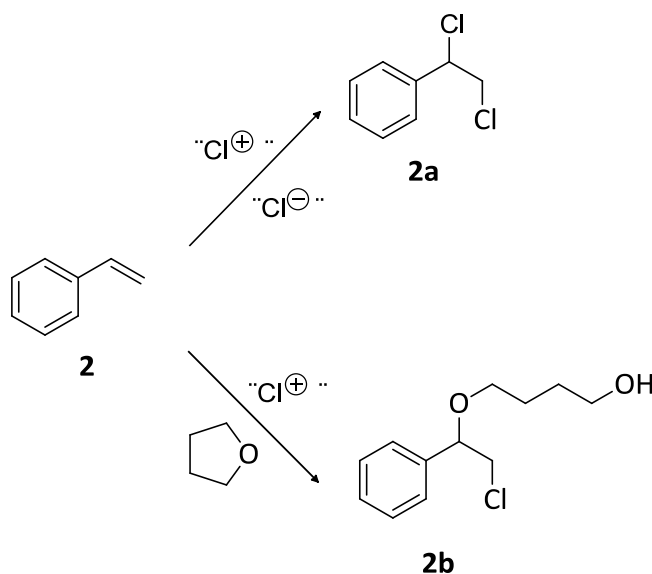
^aRendimento calculado por CG. Padrão interno = Undecano (0,5 equiv). Solvente = 6mL. Reação feita em banho de água a temperatura ambiente e no escuro.

Ainda que o experimento 7 tenha mostrado um bom resultado do ponto de vista do rendimento, a utilização de HMIMCl não é uma alternativa viável quando se fala de economia atômica, pois gera grandes quantidades de resíduo. Por isso, o trabalho foi continuado com a utilização do cloreto de lítio, que gerou o segundo melhor resultado durante essa avaliação. Presume-se que o sistema de reação não funcionou com os

outros sais testados pela baixa solubilidade que eles apresentaram no meio reacional. A ativação da DCDMH mediante interação entre o átomo de oxigênio e o cátion do cloreto parece ter um efeito secundário no processo, uma vez que resultados similares foram obtidos mediante reações com LiCl e HMIMCl.

Uma vez estabelecida uma boa condição reacional, foi feito um novo experimento sem a utilização do padrão interno para isolar o produto **1a**. Embora as análises por cromatografia gasosa mostrassem a formação do produto com 89% de rendimento, os resultados de RMN mostraram a presença de impurezas na amostra isolada. Uma purificação do produto mais rigorosa em coluna cromatografia com sílica não gerou êxito devido à pouca diferença de polaridade entre os compostos.

Nesse ínterim, o estireno **2** foi utilizado como substrato. Quando **2** foi submetido as mesmas condições reacionais empregadas para diclorar o 1-octeno, a formação de subprodutos passou a ser predominante. Nesse ponto, analisando o RMN da mistura (Figura 5) ficou evidente que o solvente (THF) estava competindo com o cloreto na etapa de captura do eletrófilo (Esquema 12). A proporção entre o dicloreto **2a** e cloroéter **2b**, derivado da adição de THF seguido por hidrólise, foi verificada por ^1H RMN. Foi constatada uma razão de 1,0:1,6 favorecendo o cloroéter **2b** (Figura 5, página 17).



Esquema 11. Produtos da reação entre NCS, LiCl e estireno em THF.

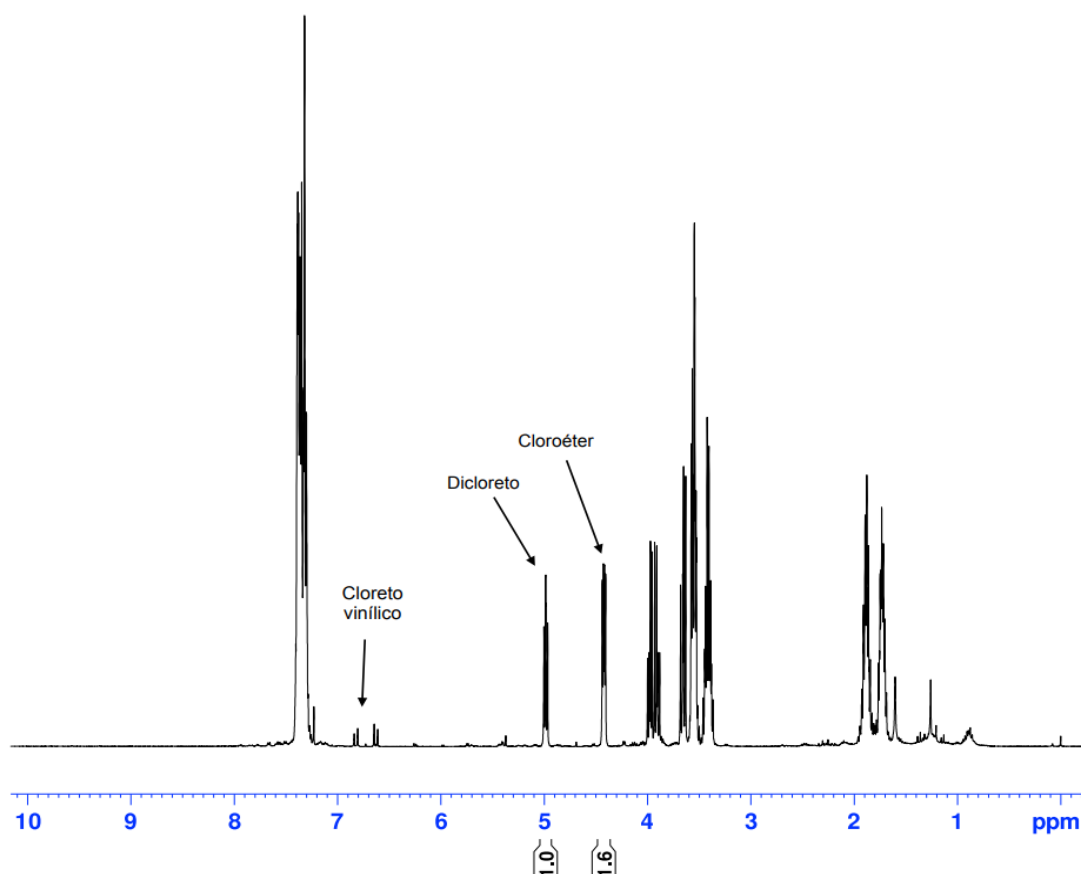
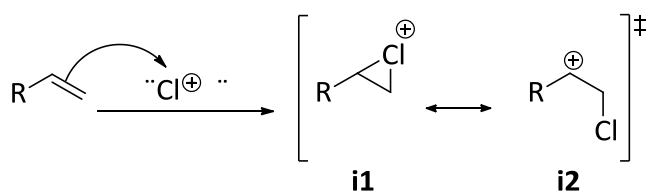


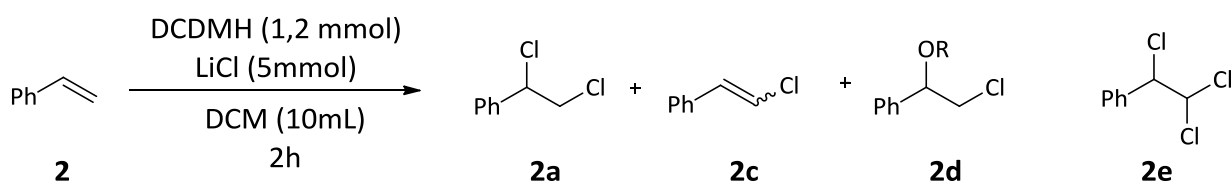
Figura 5. Espectro de ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) do produto da reação entre **2**, NCS e LiCl em THF.

Esse resultado pode ser racionalizado pela formação de uma segunda estrutura de ressonância do intermediário da reação: o íon clorônio **i1** é aberto formando um carbocátion **i2** (Esquema 13). Em geral, a estabilidade do íon halônio depende do átomo de halogênio, do substrato e do solvente^{16,54,55}. Quando a reação foi feita com **1**, a estrutura no intermediário **i2** não tem muita importância, pois esse substrato não tem possibilidade de formar espécies catiônicas estáveis, portanto é mais propenso a formação de produto diclorado com maior seletividade. Porém, quando é usado **2**, a forma canônica **i2** passa a ter maior importância, pois ele pode formar um carbocátion estabilizado por ressonância. Essa espécie canônica aumenta o tempo de vida do intermediário⁵⁴, fazendo com que o solvente possa competir com o nucleófilo, formando assim produtos de adição do solvente.



Esquema 12. Híbridos de ressonância do intermediário de reação.

Frente a todos esses resultados negativos, foi necessário reavaliar as condições reacionais. Primeiro, era preciso trocar o solvente por um que não fosse nucleofílico. A opção inicial foi pelo uso de diclorometano. Para essa segunda otimização do processo, foi selecionado o estireno **2** como substrato padrão, uma vez que este composto se mostrou mais difícil de ser diclorado seletivamente. Procedemos com as reações utilizando DCDMH como fonte eletrofílica de cloro devido a seu desempenho satisfatório nos testes anteriores com o 1-octeno **1**. Inicialmente o LiCl foi utilizado como fonte de cloreto. Observou-se que este sal foi parcialmente solúvel no meio reacional. A tentativa de acompanhar a reação de dicloração do substrato **2** por CG provou ser impraticável, pois não foi possível otimizar um método para separar os diferentes produtos gerados. Desta forma, as reações passaram a ser acompanhadas por RMN de ^1H . No entanto, o resultado da reação entre **2**, DCDMH e LiCl em DCM não foi muito encorajador. Embora não tenha havido formação de produto **2d**, de adição de solvente ao substrato, uma quantidade expressiva de subprodutos foi observada (Esquema 14), ocasionando um baixo rendimento para o produto desejado (Tabela 4, página 20, Experimento 1). A análise do espectro de RMN da mistura reacional (Figura 6, página 19) nos permitiu concluir que o subproduto principal foi o cloreto vinílico **2c**, acompanhado de quantidades menores do tricloreto **2e**. A correlação entre os sinais observados no espectro de RMN e os respectivos compostos clorados foi possível mediante comparação dos deslocamentos químicos obtidos com os já reportado na literatura para esses compostos¹⁶.



Esquema 13. Formação de diversos subprodutos. Adicionar condiciones

Uma especulação para esse resultado era de que o ânion formado após a transferência do átomo de cloro da DCDMH (representado genericamente como B^- no esquema 15, página 19) estivesse atuando como base, levando a formação do cloreto vinílico **2c**. A formação do tricloreto **2e** seria proveniente da dicloração do cloreto vinílico **2c**.

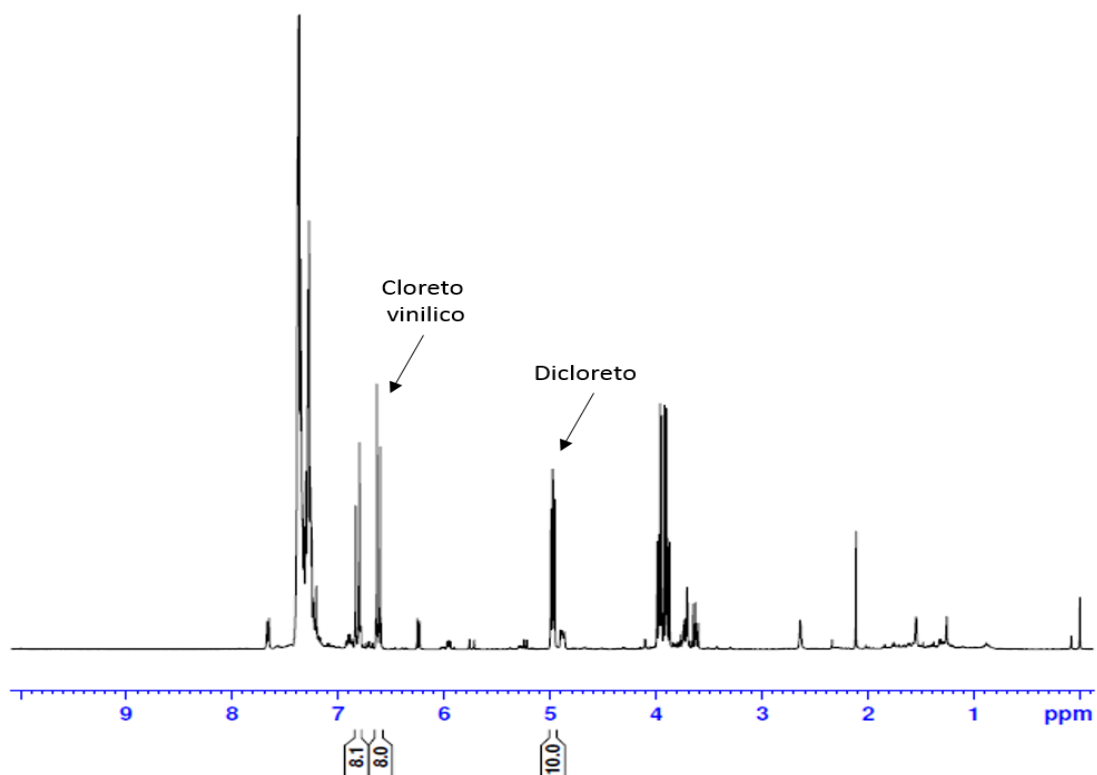
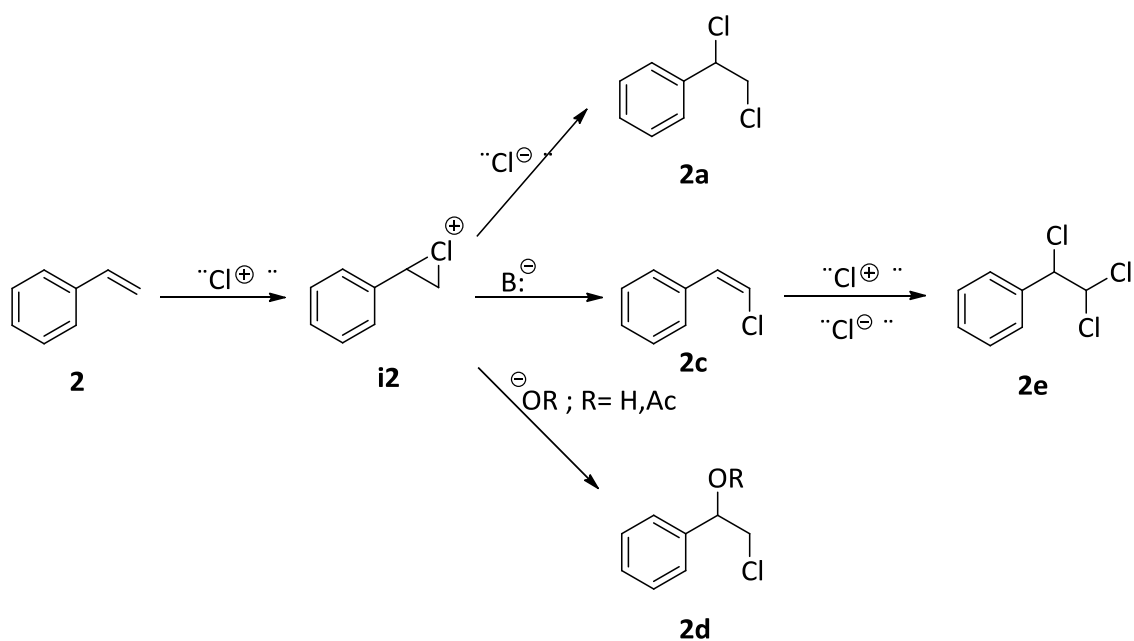


Figura 6 Espectro de ^1H RMN da reação de **2** com LiCl e THF em CDCl_3 a 100 MHz



Esquema 14. Formação de diversos produtos a partir da reação de dicloração de **2**.

Considerando-se esta especulação, foi realizado um novo experimento, desta vez adicionando ácido no meio reacional para neutralizar o ânion formado, e diminuindo a temperatura até -10°C para tentar reduzir a formação de subprodutos. Inicialmente, foi

utilizado HCl concentrado (Tabela 4, Experimento 2), foi observado um aumento no rendimento de reação, mas ainda estava sendo formado o subproduto triclorado, **2e**. Provavelmente, isso aconteceu por ativação da espécie eletrofílica pelo ácido. Alguns relatos na literatura descrevem que espécies como NCS podem ser ativadas na presença de ácidos, facilitando a reação de halogenação^{56,57}.

Tabela 4. Condições reacionais da otimização da síntese de 1,2-diclorofeniletano.

R= Ac, H

Exp.	Solvente	Aditivo (equiv)	“Cl ⁻ ” (equiv)	2a / 2c / 2d / 2e	Rendimento 2a (%) ^a
1	DCM	--	LiCl (5,0)	10 / 8 / 0 / 0,4	37
2	DCM	HCl 12M (1,5)	LiCl (5,0)	10 / 0 / 0 / 6	58
3	DCM	AcOH (3,0)	LiCl (5,0)	10 / 4 / 1 / 0	32
4	DCM	TFA (2,0)	LiCl (5,0)	10 / 5 / 0 / 1	39
5	DCM	AcOH (1,5)	ZnCl ₂ (5,0)	10 / 0,8 / 0 / 0,4	75
6	DCM/AcOEt ^b	AcOH (1,5)	ZnCl ₂ (5,0)	10 / 0,3 / 0 / 0	53
7	DCM/AcOEt ^b	--	ZnCl ₂ (5,0)	10 / 0,8 / 0 / 0	68

^aRendimento e seletividade monitorados por ¹H NMR. Condições: Solvente (10mL). T= -10°C, no escuro ^bMistura DCM/AcOEt 95:5. Todos os produtos foram purificados por coluna cromatográfica.

Devido aos resultados obtidos com HCl, outros ácidos foram testados. Primeiro o ácido acético, que mostrou a formação de um novo subproduto **2d**, desta vez gerado pelo ataque nucleofílico do acetato proveniente do ácido. Neste caso, o rendimento do produto diclorado correspondeu a 32% (Tabela 4. Experimento 3). Por outro lado, foi utilizado TFA, um ácido com base conjugada não nucleofílica. O resultado obtido foi similar ao já obtido com HCl, mas com rendimento de 39% (Tabela 4. Experimento 4). Ainda que os rendimentos tenham sido baixos, não foi observada a presença de material de partida em nenhum dos experimentos. Este fato pode ser associado a formação de produtos de polimerização do estireno, uma vez que **2** é propenso à formação deste tipo de produtos na presença de ácidos⁵⁸. Essa consideração não foi constatada, mas se presume que esses produtos foram separados durante a purificação por coluna cromatográfica. Talvez a formação desses novos subprodutos poderia estar relacionado

com a pouca quantidade do nucleófilo no meio reacional, uma vez que o LiCl não foi totalmente solúvel no solvente utilizado.

Era evidente que a adição de ácido (HCl, AcOH ou TFA) contribuía para uma melhor seletividade, provavelmente devido a neutralização do ânion da hidantoina desprotonada, mas ainda estavam sendo formados o produtos **2c** e **2e**.

Pensando que os baixos rendimentos poderiam ser produto da baixa solubilidade do sal, foi testado cloreto de zinco na presença de ácido acético, o qual exibiu um resultado promissor, já que houve um aumento considerável no rendimento da reação, em até 75%, além de melhorar drasticamente a seletividade (Tabela 4. Experimento 5, pagina 20). Talvez isso tenha acontecido porque o ZnCl₂ foi visualmente mais solúvel em DCM do que o LiCl. Foi observado também que, ao contrário do que ocorria com LiCl, após a adição de DCDMH ao meio reacional, praticamente todo o ZnCl₂ era rapidamente solubilizado. Isso ocorria provavelmente, devido a uma interação efetiva entre o cloreto de zinco solubilizado e a DCDMH formando um aduto solúvel que possibilitaria a solubilização de mais cloreto de zinco. Como resultado, esta condição ocasionou uma melhora na seletividade da reação devido a maior concentração efetiva de íons cloreto no meio.

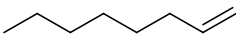
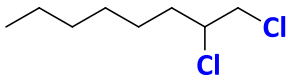
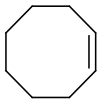
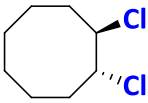
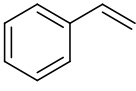
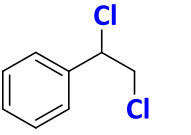
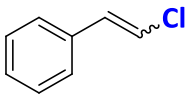
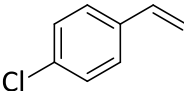
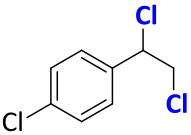
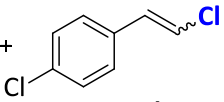
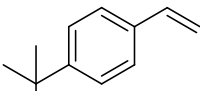
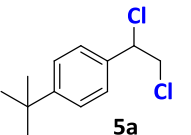
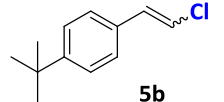
Outros solventes como 2-metil-tetrahidrofurano, tolueno e AcOEt foram testados, no entanto, sem êxito, pois foi observada a formação de misturas de compostos que não foi possível de separar e identificar. Embora os resultados não tenham sido positivos, durante essas experiências, foi percebida a boa solubilidade do cloreto de zinco no acetato de etila. A partir dessa observação foi planejado um novo experimento, desta vez utilizando uma mistura de DCM e AcOEt 95:5 como solvente (Tabela 4, Experimento 6, pagina 20). Como resultado, uma melhor seletividade foi obtida, mas houve um decréscimo no rendimento da reação, passando para 53%.

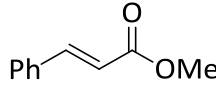
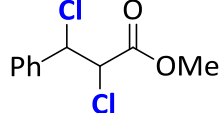
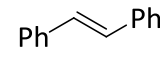
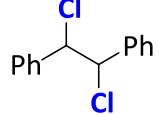
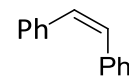
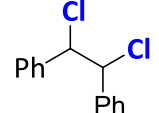
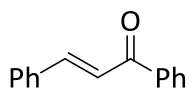
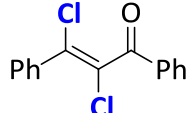
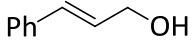
Finalmente outro experimento foi feito sem adição de ácido, o resultado mostrou um rendimento de 68%, e uma seletividade de 11:1 entre o dicloreto **2a** e o cloreto vinílico **2c** (Tabela 6. Experimento 7, pagina 20). Considerando todos os resultados obtidos, foi escolhida como melhor condição reacional a obtida no experimento 7. Ainda que o rendimento tenha sido um pouco menor que no experimento 5, a seletividade foi maior.

Uma vez selecionada a melhor metodologia foram testados uma série de substratos que incluem grupos doadores e retiradores de elétrons.

Na tabela 5 são apresentados os resultados obtidos a partir da modificação do substrato na condição reacional selecionada (Tabela 4, Experimento 7, pagina 20). Para substratos alifáticos, os melhores resultados foram obtidos quando utilizada a metodologia na presença de ácido, pois foram isolados os produtos diclorados com rendimentos de 71 e 72% para os substratos **1** e **3**, respectivamente. Para substratos benzílicos derivados do estireno, foi observada a formação de produtos de eliminação com seletividades maiores a 8:1 entre o dicloreto e o cloreto vinílico com rendimentos entre 68 e 72% do dicloreto.

Tabela 5. Compostos diclorados sintetizados

Substrato	Tempo (h)	Produto	Mistura <i>anti/syn</i> ^a	Rend (%) ^a
 1	1	 1a	-	33 ^b 71 ^c
 3	1	 3a	-	- ^b 72 ^c
 2	2	 2a +  2c	-	68 ^b
		11:1		
 4	20	 4a +  4b	-	72 ^b
		8:1		
 5	3	 5a +  5b	-	72 ^b
		14:1		

	24		2/1	76 ^b
	20		2/1	64 ^b
	20		2/1	87 ^b
	24		3/2	76 ^b
	-	Mistura complexa de produtos	-	-

^a Rendimentos para os dicloretos. A seletividade foi calculada através da análise dos espectros de ¹H NMR; ^b Condições reacionais: DCM/AcOEt 95:5 (10 mL), ZnCl₂ (5 equiv), DCDMH (1,2 equiv). T = -10°C. Todas as reações foram conduzidas no escuro; ^c Condições reacionais: DCM (10 mL), HCl concentrado (1,5 equiv), NCS (1,2 equiv), T = 25 °C (banho de água). Todas reações foram conduzidas no escuro

Outros substratos também foram testados, entre eles sistemas conjugados a grupos retiradores de elétrons, como a chalcona **9** e o éster cinâmico **6**. Eles foram convertidos nos produtos diclorados de maneira eficiente e seletiva, sendo observado porém a formação de mistura diastereoisomérica de produtos *anti* e *syn*. Isso ocorre devido a livre rotação das ligações simples do carbocátion intermediário de reação. Esse mesmo desfecho foi observado para o *trans* e *cis*-estilbeno, **7** e **8** respectivamente. Contudo, as condições reacionais otimizadas não produziram o dicloreto esperado para o álcool cinâmico **10**. Uma mistura complexa de produtos foi observada para este composto independentemente da condição reacional usada.

Para averiguar se a reação estava acontecendo via iônica ou via radicalar foram realizados os seguintes experimentos: no escuro (condição padrão), exposto a luz e com a adição de

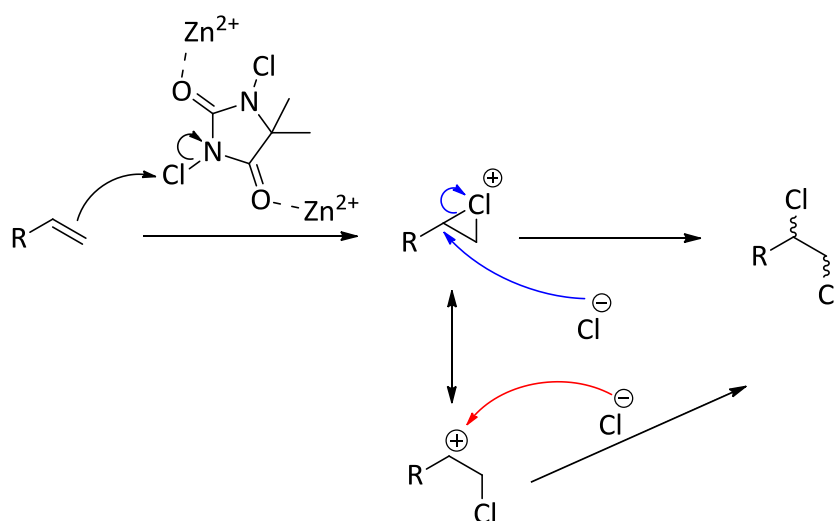
um inibidor de radical (BHT) (Tabela 6, pagina 24). Exceto por um pequeno decréscimo no rendimento na reação com BHT, não houve diferenças significativas quanto a seletividade e rendimento da reação. Assim, presume-se que a reação ocorra preferencialmente por um mecanismo iônico.

Tabela 6. Análise do mecanismo de reação

Exp.	Solvente	Condição	"Cl ⁻ "(equiv)	2a / 2c / 2e	Rendimento 2a (%) ^a
1	DCM/AcOEt	Luz ambiente	ZnCl ₂ (5,0)	10 / 0,5 / 0,7	72
2	DCM/AcOEt	Escuro	ZnCl ₂ (5,0)	10 / 0,8 / 0	68
3	DCM/AcOEt	BHT (0,1)	ZnCl ₂ (5,0)	10 / 0,5 / 0	58

^a Monitorado por ¹H NMR. Condições: DCM/AcOEt 95:5 (10mL), ZnCl₂ (5 equiv), DCDMH (1,2 equiv). T = -10°C. t = 2h.

Considerando os resultados obtidos e tomando em conta que a reação ocorre preferencialmente via iônica, o mecanismo de reação é proposto no Esquema 16. Inicialmente ocorre o ataque nucleofílico do alceno no átomo de cloro da DCDMH possivelmente, ativado pela interação entre o zinco e o oxigênio. Essa etapa produz o íon clorônio como intermediário de reação, que logo é aberto pelo ataque nucleofílico do cloreto levando a formação do dicloreto.



Esquema 15. Mecanismo de reação proposto

4. METODOLOGIA

4.1. Materiais Reagentes e solventes

Todos os reagentes comerciais foram utilizados como recebidos, os solventes usados foram purificados por métodos já conhecidos⁵⁹. Líquidos sensíveis a umidade foram transferidos via seringa através de septos de borracha e guardados sob atmosfera de argônio.

4.2. Equipamentos

- Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizados em um espectrômetro Bruker DRX-400 linha ADVANCE. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Utilizou-se tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência interna para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C . As áreas relativas foram obtidas por integração eletrônica e a multiplicidade dos sinais representada por: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), dd (duplete de duplete).

- Cromatografia Gasosa

As análises de cromatografia gasosa foram realizadas em um cromatógrafo a gás Shimadzu (GC-2010) com coluna capilar RTx[®]RMS (30 m x 0,25mm ID x 0,25 μm); detector FID. O volume de injeção foi de 1 μL . Temperatura inicial da coluna 35 $^\circ\text{C}$ (3 min), com aquecimento de 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$ até 320 $^\circ\text{C}$ (3 min); tempo total de análise de 19,92 min.; temperatura do injetor e detector 320 $^\circ\text{C}$; gás de arraste H_2 (fluxo de 3 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$).

4.3. Procedimento para preparar 1,2-diclorooctano padrão

Em um balão tritubulado foi adicionado HCl 1M (quantidade necessária) e gota-a-gota alvejante (quantidade necessária). O gás gerado foi canulado até um frasco de 10mL contendo 1-octeno em 5mL de DCM. O sistema foi mantido durante 6 horas com agitação constante. Ao final da reação o produto foi purificado mediante coluna cromatográfica com hexano e o produto caracterizado por RMN.

4.4. Otimização da síntese do 1,2-diclorooctano

Método 1. Em um frasco de 10 mL foram adicionados tetrahidrofurano (THF) (6 mL), 1-octeno (80 µL, 0,5 mmol), undecano como padrão interno (53 µL, 0,25 mmol), fonte de cloreto (Tabela 3) (1,5 mmol), catalisador (Tabela 2) (20 mol-%) e a fonte eletrofílica de cloro (Tabela 2) (0,6 mmol), deixando-se a mistura sob agitação magnética à temperatura ambiente e no escuro, durante 30 min. Terminado esse período, foram adicionados 300 µL de sulfito de sódio 2 M e manteve-se a agitação por 10 min. Ao final da reação, foi realizada a extração com acetato de etila (2 x 5 mL). A fase orgânica obtida foi seca com sulfato de magnésio anidro e analisada por cromatografia gasosa.

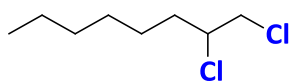
Método 2. Em um frasco de 10 mL foram adicionados DCM (5 mL), 1-octeno (80 µL, 0,5 mmol), undecano como padrão interno (53 µL, 0,25 mmol), DCDMH (173,8 mg, 0,6 mmol) e finalmente o HCl 12 M (100 µL, 2,5 mmol). A mistura foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente e no escuro, durante 30 min. Após esse período, foram adicionados 300 µL de sulfito de sódio 2 M e manteve-se a agitação por 10 min. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e analisada por cromatografia gasosa.

Procedimento para a reação no escuro. Em um balão de uma boca coberto com papel de alumínio foram adicionados ZnCl₂ (681,5 mg, 5 mmol), DCM (9,5 mL), AcOEt (0,5 mL), o substrato (1 mmol) e, por último, a DCDMH (347,6 mg, 1,2 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 2 horas em banho de gelo e sal a -10°C. Após esse período, foram adicionados 30 mL de solução de hexano/AcOEt 9:1 e 10 mL de Na₂SO₃ 0,5 M. A fase orgânica foi lavada com H₂O (3x10 mL), seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi purificado através de coluna cromatográfica.

Procedimento para a reação com BHT. Em um balão de uma boca coberto com papel de alumínio foram adicionados ZnCl₂ (681,5 mg, 5 mmol), DCM (9,5 mL), AcOEt (0,5 mL), BHT (22,0 mg, 0,1mmol) o substrato (1 mmol) e, por último, a DCDMH (347,6 mg, 1,2 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 2 horas em banho de gelo e sal a -10°C. Após esse período, foram adicionados 30 mL de solução de hexano/AcOEt 9:1 e 10 mL de Na₂SO₃ 0,5 M. A fase orgânica foi lavada com H₂O (3x10 mL), seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi purificado através de coluna cromatográfica.

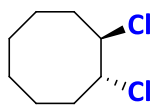
4.5. Procedimento para preparar dicloretos alifáticos

Em um balão monotubulado foram adicionados o substrato (1 mmol), DCM (10 mL), DCDMH (347,6 mg, 1,2 mmol) e HCl 12M (200 μ L). A mistura foi deixada sob agitação durante 2 horas em temperatura ambiente e no escuro. Após esse período foram adicionados 20 mL de DCM e 10 mL de Na₂SO₃ 0,5 M e deixou-se sob agitação por 5 min. A fase orgânica foi lavada com H₂O (3 x 10 mL), seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi purificado através de coluna cromatográfica.



Óleo incolor. Purificação por coluna cromatográfica com hexano.

Rendimento isolado: 71%³⁵. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ = 4,07-4,00 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 2,03-1,94 (m, 1H); 1,76-1,66 (m, 1H); 1,59-1,51 (m, 1H); 1,45-1,26 (m, 7H); 0,91-0,88 (m, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 61,5; 48,5; 35,3; 31,8; 28,9; 25,9; 22,8; 14,3.

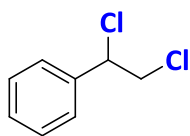


Óleo incolor. Purificação por coluna cromatográfica com hexano. Rendimento

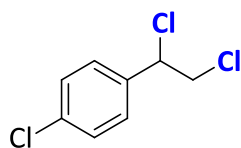
isolado: 72%³⁸. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ = 4,30-4,25 (m, 2H); 2,32- 2,24 (m, 2H); 2,07-1,99 (m, 2H); 1,89-1,82 (m, 2H); 1,72-1,66 (m, 2H); 1,62-1,53 (m, 2H); 1,46-1,39 (m, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 68,05; 33,24; 25,40; 24,98.

4.6. Procedimento para preparar dicloretos benzílicos

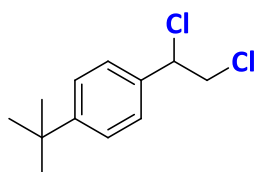
Em um balão de uma boca foram adicionados ZnCl₂ (681,5 mg, 5 mmol), DCM (9,5 mL), AcOEt (0,5 mL), o substrato (1 mmol) e, por último, a DCDMH (347,6 mg, 1,2 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 2 horas em banho de gelo e sal a -10°C. Após esse período, foram adicionados 30 mL de solução de hexano/AcOEt 9:1 e 10 mL de Na₂SO₃ 0,5 M. A fase orgânica foi lavada com H₂O (3x10 mL), seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi purificado através de coluna cromatográfica.



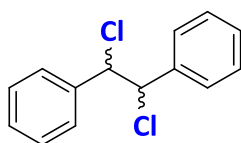
Óleo incolor. Purificação por coluna cromatográfica com hexano
 Rendimento calculado por RMN: 68%³⁸. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,40-7,28 (m, 5H); 4,98 (m, 1H); 3,97 (dd, J^1 = 6,6 Hz, J^2 = 11,3 Hz, 1H); 3,91 (dd, J^1 = 7,92, J^2 = 11,32, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 138,2; 129,3; 128,9; 127,6, 61,95; 48,5. Seletividade **2a/2b**: 10:1



Óleo incolor ¹H RMN. Purificação por coluna cromatográfica com hexano. Rendimento calculado por RMN: 72%³⁸. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,31-7,13 (m, 4H); 4,91- 4,87 (m, 1H); 3,91 (dd, J^1 = 6,16, J^2 = 11,32, 1H); 3,80 (dd, J^1 = 8,36, J^2 = 11,32, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 136,7; 129,2; 129,0; 60,9; 48,2. Seletividade **4a/4b**: 8:1

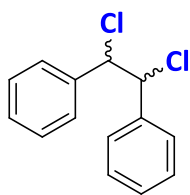


Óleo incolor. Purificação por coluna cromatográfica com hexano.
 Rendimento calculado por RMN: 72%⁴⁸. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,40 (d, J = 8,00, 2H); 7,32 (d, J = 8,00, 2H); 4,98 (m, 1H); 3,97 (dd, J^1 = 6,80, J^2 = 11,34, 1H); 3,91 (dd, J^1 = 7,68, J^2 = 11,36); 1,31 (s, 9H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 135,2; 127,2; 125,9; 62,0; 48,6; 34,9; 31,5. Seletividade **5a/5b**: 14:1



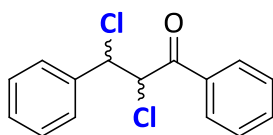
Sólido branco, ponto de fusão da mistura: (97,8-107,6)°C. Purificação por coluna cromatográfica com hexano. Rendimento isolado da mistura: 67%³⁸. Isômero *anti*: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,43-7,35 (m, 7H); 7,24-7,15 (m, 3H); 5,21 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 138,6; 129,2; 128,8; 128,3; 65,9.

Isômero *syn*: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,43-7,35 (m, 7H); 7,24-7,15 (m, 3H); 5,24 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 137,5; 128,40; 128,36; 67,9. Relação estereoisomérica *anti/syn* 2:1



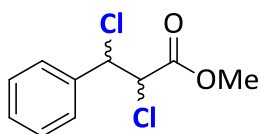
Sólido branco, ponto de fusão da mistura: (98,6-109,4)°C. Purificação por coluna cromatográfica com hexano. Rendimento isolado da mistura: 87%⁴⁷. Isômero *anti*: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,43-7,36 (m, 7H); 7,24-7,15 (m, 3H); 5,21 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 138,6; 129,2; 128,7; 128,3; 67,9; 65,9.

Isômero *syn*: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,43-7,35 (m, 7H); 7,24-7,15 (m, 3H); 5,24 (s, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 137,5; 128,40; 128,36; 67,9. Relação estereoisomérica *anti/syn* 2:1



Sólido branco, ponto de fusão da mistura: (93,3-96,9)°C. Purificação por coluna cromatográfica com hexano/Acetato de etila 95:5. Rendimento isolado da mistura: 84%³². Isômero *anti*: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8,10-8,08 (d, J = 9,20, 2H); 7,46-7,38 (m, 6H); 7,29-7,20 (m, 2H); 5,56-5,46 (m, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 191,5; 137,3; 134,3; 129,4; 129,8; 128,8; 128,1; 60,3; 57,2.

Isômero *syn*: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,82-7,80 (d, J = 9,60, 2H); 7,68-7,64 (m, 2H); 7,57-7,51 (m, 2H); 5,56-5,46 (m, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 191,8; 137,6; 134,5; 129,6; 129,2; 128,9; 128,5; 63,8; 60,9. Relação estereoisomérica *anti/syn* 3:2



Purificação por coluna cromatográfica com hexano/Acetato de etila 98: 2. Rendimento isolado da mistura: 76%⁴⁵. O isômero *anti* foi obtido puro mediante a recristalização em hexano. Sólido branco, ponto de fusão: 95,5-96,9°C. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,39-7,42 (m, 5H); 5,18 (d, J = 10,68, 1H); 4,62 (d, J = 10,68); 3,89 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 168,2; 136,6; 129,7; 129,0; 128,3; 61,2; 59,0; 53,6.

Isômero *syn*: Óleo incolor ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7,30-7,40 (m, 5H); 5,31 (d, J = 8,04, 1H); 4,67 (d, J = 8,00); 3,59 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ = 167,2; 136,7; 129,6; 128,9; 127,9; 63,7; 62,7; 53,3. Relação estereoisomérica *anti/syn* 2:1

5. CONCLUSÕES

Tomando em conta os objetivos propostos para este trabalho e analisando os resultados obtidos é possível concluir que:

- Depois de uma série de testes e modificações, foi otimizada uma metodologia para a obtenção de compostos diclorados. Os produtos foram obtidos com boa seletividade a partir de alcenos com rendimentos entre 64 e 87%.
- Foi estabelecido que a melhor condição reacional é aquela quando é utilizado DCDMH como fonte de cloro eletrofílico e $ZnCl_2$ como fonte nucleofílica em uma mistura de DCM/AcOEt 95:5 a $-10^\circ C$.
- Foram obtidos um total de 9 compostos diclorados a partir de alcenos alifáticos e benzílicos com boas seletividades e em tempos entre 2h e 24h de reação.
- Foi analisado o mecanismo de reação, evidenciando que a reação ocorre preferencialmente via iônica, pois não houve diferenças significativas ao realizar o experimento no escuro, exposto a luz ambiente ou na presença de BHT.
- A metodologia empregada provou ser eficiente, além de serem empregados reagentes estáveis, de fácil manuseio e comercialmente disponíveis.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wagner, C., Omari, M. E., König, G. M. Biohalogenation: Nature's way to synthesize halogenated metabolites. *J. Nat. Prod.* **72**, 540–553 (2009).
2. Gribble, G. W. Naturally Occurring Organohalogen Compounds. *Acc. Chem. Res.* **31**, 141–152 (1998).
3. Uwe, B., Eckhard, L. Chlorinated Benzenes and other Nucleus-Chlorinated Aromatic Hydrocarbons. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* 483–519 (2012).
4. Dagani, M. J., Barda, H. J., Benya, T. J., Sanders, D. C. Bromine , Organic Compounds. *Encyclopedia of Chemical Technology* **4**, 340–365 (2002).
5. Lyday, P. A., Kaiho, T. Iodine and Iodine Compounds. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* (2015).
6. Siegemund, G., Schwertfeger, W., Feiring, A., Smart, B., Behr, F., Vogel, H., McKusick, B., Kirsch, P. Fluorine Compounds , Organic. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* 1–56 (2016).
7. Fauvarque, J. The chlorine industry. *Pure Appl. Chem.* **68**, 1713–1720 (1996).
8. Butler, A., Sandy, M. Mechanistic considerations of halogenating enzymes. *Nature* **460**, 848–854 (2009).
9. Mack, A. G. Flame Retardants, Halogenated. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* **11**, 454–483 (2004).
10. Rossberg, M., M., Lendle, W., Pfeleiderer, G., Togel, A., Dreher, E., Langer, E., Rassaerts, H., Kleinschmidt, P., Strack, H., Cook, R., Beck, U., Lipper, K., Torkelson, T., Loser, E., Beutel, K., Mann, Trevor. Chlorinated Hydrocarbons. *Ullmann's Encycl. Ind. Chem.* 551–562 (2006).
11. Alae, M., Arias, P., Sjödin, A., Bergman, Å. An overview of commercially used brominated flame retardants, their applications, their use patterns in different countries/regions and possible modes of release. *Environ. Int.* **29**, 683–689 (2003).
12. Watanabe, K., Umeda, K., Kurita, Y., Takayama, C., Miyakado, M. Two insecticidal monoterpenes, telfairine and aplysiaterpenoid A, from the red alga *Plocamium*

- telfairiae: Structure elucidation, biological activity, and molecular topographical consideration by a semiempirical molecular orbital study. *Pestic. Biochem. Physiol.* **37**, 275–286 (1990).
13. Cardeliina II, J. H., Gustafson, K. R., Beutler, J. A., Mckee, T. C., Hallock, Y. F., Fuller, R. W., Boyd, M. R. HIV-Inhibitory and antitumor plant products. *J. Med. Chem.* **35**, 3007 (1992).
 14. Banno, T., Hayakawa, Y., Umeno, M. Some applications of the Grignard cross-coupling reaction in the industrial field. *J. Organomet. Chem.* **653**, 288–291 (2002).
 15. László, K., Czakó, B. *Strategic applications of named reactions in Organic Synthesis. Elsevier Academic Press* **26**, (2005).
 16. Yates, K., Leung, H. W. Kinetics and Stereochemistry of the Addition of Chlorine to Styrenes. *J. Org. Chem.* **45**, 1401–1406 (1980).
 17. Hennecke, U. New catalytic approaches towards the enantioselective halogenation of alkenes. *Chem. An Asian J.* **7**, 456–465 (2012).
 18. Eissen, M., Lenoir, D. Electrophilic Bromination of Alkenes : Environmental , Health and Safety Aspects of New Alternative Methods. *Chem. a Eur. J.* **14**, 9830–9841 (2008).
 19. Blasiak, L., Drennan, C. Structural Perspective on Enzymatic. *Acc. Chem. Res.* **42**, 147–155 (2009).
 20. Butler, A., Walker, J. V. Marine Haloperoxidases. *Chem. Rev.* **93**, 1937–1944 (1993).
 21. Cresswell, A. J., Eey, S. T. C., Denmark, S. E. Catalytic, Stereoselective Dihalogenation of Alkenes: Challenges and Opportunities. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **54**, 15642–15682 (2015).
 22. Peng, X., Xia, C., Lin, M., Yuan, H., Zhu, B., Zhang, Y., Wang, B., Shu, X. Chlorohydration of allyl chloride with HCl and H₂O₂ catalyzed by hollow titanium silicate zeolite to produce dichloropropanol. *Green Chem.* **19**, 1221–1225 (2017).
 23. Koval', I. V. N-halo reagents. N-halosuccinimides in organic synthesis and in chemistry of natural compounds. *Russ. J. Org. Chem.* **38**, 301–337 (2002).

24. Snyder, S. A., Treitler, D. S., Brucks, A. P. Simple Reagents for Direct Halonium-Induced Polyene Cyclizations. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 14303–14314 (2010).
25. De Souza, S. P. L., Da Silva, J. F. M., De Mattos, M. C. S. N-halosaccharins: Useful (and alternative) reagents in organic synthesis. *Quim. Nova* **29**, 1061–1064 (2006).
26. Pimenta, L. S., Gusevskaya, E. V, Alberto, E. E. Intermolecular Halogenation / Esterification of Alkenes with N-Halosuccinimide and Acetic Acid Catalyzed by DABCO. *Adv. Synth. Catal.* (2017).
27. Shibuya, G. M., Kanady, J. S., Vanderwal, C. D. Stereoselective dichlorination of allylic alcohol derivatives to access key stereochemical arrays of the chlorosulfolipids. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 12514–12518 (2008).
28. Nilewski, C., Deprez, N. R., Fessard, T. C., Li, D. B., Geisser, R. W., Carreira, E. M. Synthesis of undecachlorosulfolipid A: Re-evaluation of the nominal structure. *Angew. Chemie Int. Ed.* **50**, 7940–7943 (2011).
29. Zhang, L., Hu, X. Room temperature C(sp²)-H oxidative chlorination: Via photoredox catalysis. *Chem. Sci.* **8**, 7009–7013 (2017).
30. Cresswell, A. J., Eey, S. T. C., Denmark, S. E. Catalytic, stereospecific syn-dichlorination of alkenes. *Nat. Chem.* **7**, 146–152 (2015).
31. Podgoršek, A., Zupan, M., Iskra, J. Oxidative halogenation with 'green' oxidants: Oxygen and hydrogen peroxide. *Angew. Chemie Int. Ed.* **48**, 8424–8450 (2009).
32. Barhate, N. B., Gajare, A. S., Wakharkar, R. D., Bedekar, A. V. Simple and practical halogenation of arenes, alkenes and alkynes with hydrohalic acid/H₂O₂ or TBHP. *Tetrahedron* **55**, 11127–11142 (1999).
33. Mba, M., Pontini, M., Lovat, S., Zonta, C., Bernardinelli, G., Ku, P. E., Licini, G. C₃ Vanadium (V) Amine Triphenolate Complexes: Vanadium Haloperoxidase Structural and Functional Models. *Inorg. Chem.* **47**, 8616–8618 (2008).
34. Romano, F., Linden, A., Mba, M., Zonta, C., Licini, G. Molybdenum (VI) Amino Triphenolate Complexes as Catalysts. *Adv. Synth. Catal.* **352**, 2937–2942 (2010).
35. Badetti, E., Romano, F., Marchiò, L., Taşkesenlioğlu, S., Daştan, A., Zonta, C., Licini, G. Effective bromo and chloro peroxidation catalysed by tungsten(VI) amino

- triphenolate complexes. *Dalt. Trans.* **45**, 14603–14608 (2016).
36. Bellesia, F., Ghelfi, F., Pagnoni, U. M., Pinetti, A. Chlorination of alkenes with MnO_2 - MnCl_2 -acetyl chloride in dimethyl formamide. *Synth. Commun.* **21**, 489–494 (1991).
 37. Dieter, R. K., Nice, L. E., Velu, S. E. Oxidation of α,β -enones and alkenes with oxone and sodium halides: A convenient laboratory preparation of chlorine and bromine. *Tetrahedron Lett.* **37**, 2377–2380 (1996).
 38. Swamy, P., Reddy, M. M., Kumar, M. A., Naresh, M., Narender, N. Vicinal dichlorination of olefins using NH_4Cl and oxone[®]. *Synth.* **46**, 251–257 (2014).
 39. Ho, T.-L., Gupta, B. G. B., Olah, G. A. Synthetic methods and reactions. Transfer catalyst promoted halogenation of alkenes with hydrohalic acid/hydrogen peroxide. *Synthesis (Stuttg)*. 676–677 (1977).
 40. Kharasch, M. S., Brown, H. C. Chlorinations with sulfuryl chloride. II. The preoxide-catalyzed reaction of sulfuryl chloride with ethylenic compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 3432–3434 (1939).
 41. Thierry, S., Kiroubagaranne, G., Véronique, G., Charles, M. Tetraethylammonium Trichloride : A Versatile Reagent for Chlorinations and Oxidations. *Angew. Chemie Int. Ed.* **36**, 2342–2344 (1997).
 42. Ren, J., Tong, R. Convenient in situ generation of various dichlorinating agents from oxone and chloride: Diastereoselective dichlorination of allylic and homoallylic alcohol derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **11**, 4312–4315 (2013).
 43. Tanner, D. D., Gidley, G. C. The Mechanism of the Addition of Chlorine to Olefins with Iodobenzene Dichloride. *J. Org. Chem.* **33**, 38–43 (1968).
 44. Nicolaou, K. C., Simmons, N. L., Ying, Y., Heretsch, P. M., Chen, J. S. Enantioselective dichlorination of allylic alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 8134–8137 (2011).
 45. Zeng, X., Gong, C., Zhang, J., Xie, J. A simple and highly diastereoselective approach for the vicinal dichlorination of functional olefins. *RSC Adv.* **6**, 85182–85185 (2016).
 46. Tozetti, S. D. F., De Almeida, L. S., Esteves, P. M., De Mattos, M. C. S. Trihaloisocyanuric Acids/ NaX : An environmentally friendly system for vicinal dihalogenation of alkenes without using molecular halogen. *J. Braz. Chem. Soc.* **18**,

- 675–677 (2007).
47. Kamada, Y., Kitamura, Y., Tanaka, T., Yoshimitsu, T. Dichlorination of olefins with NCS/Ph₃P. *Org. Biomol. Chem.* **11**, 1598–1601 (2013).
 48. Fu, N., Sauer, G. S., Lin, S. Electrocatalytic Radical Dichlorination of Alkenes with Nucleophilic Chlorine Sources. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 15548–15553 (2017).
 49. Sauer, G. S., Lin, S. An Electrocatalytic Approach to the Radical Difunctionalization of Alkenes. *ACS Catal.* **8**, 5175–5187 (2018).
 50. Martins, N. S., Alberto, E. E. Dibromination of alkenes with LiBr and H₂O₂ under mild conditions. *New J. Chem.* **42**, 161–167 (2018).
 51. Hu, D. X., Seidl, F. J., Bucher, C., Burns, N. Z. Catalytic Chemo-, Regio-, and Enantioselective Bromochlorination of Allylic Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 3795–3798 (2015).
 52. Zhang, Y., Shibatomi, K., Yamamoto, H. Lewis acid catalyzed highly selective halogenation of aromatic compounds. *Synlett* 2837–2842 (2005).
 53. Saikia, I., Borah, A. J., Phukan, P. Use of Bromine and Bromo-Organic Compounds in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **116**, 6837–7042 (2016).
 54. de la Mare, P. B. D., Wilson, M. A., Rosser, M. J. The kinetics and mechanisms of additions to olefinic substance. Part XI. Stereochemistry of addition of chlorine acetate and chlorine to some unsaturated compounds. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* 1480–1490 (1970).
 55. de la Mare, P. B. D., O'Connor, C. J., Rosser, M. J., Wilson, M. A. Cyclic Transition States in. *Chem. Commun.* **0**, 731–732 (1970).
 56. Konradsson, P., Mootoo, D. R., Mcdevitt, R. E., Fraser-reid, B. Iodonium Ion generated in situ from N-Iodosuccinimide and Trifluoromethanesulphonic Acid promotes Direct Linkage of 'Disarmed' Pent-4-enyl Glycosides. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 270–272 (1990).
 57. Goldberg, Y., Alper, H. Biphasic electrophilic halogenation os activated aromatics and heteroaromatics with N-halosuccinimides catalyzed by perchloric acid. *J. Org. Chem.* **58**, 3072–3075 (1993).

58. Buzanowski, W. C., Graham, J. D., Priddy, D. B., Shero, E. Spontaneous polymerization of styrene in the presence of acid: further confirmation of the Mayo mechanism. *Polymer (Guildf)*. **33**, 3055–3059 (1992).
59. Armarego, W., Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*. (Butterworth Heinemann, 2003).

APÊNDICES

Espectros Seleccionados

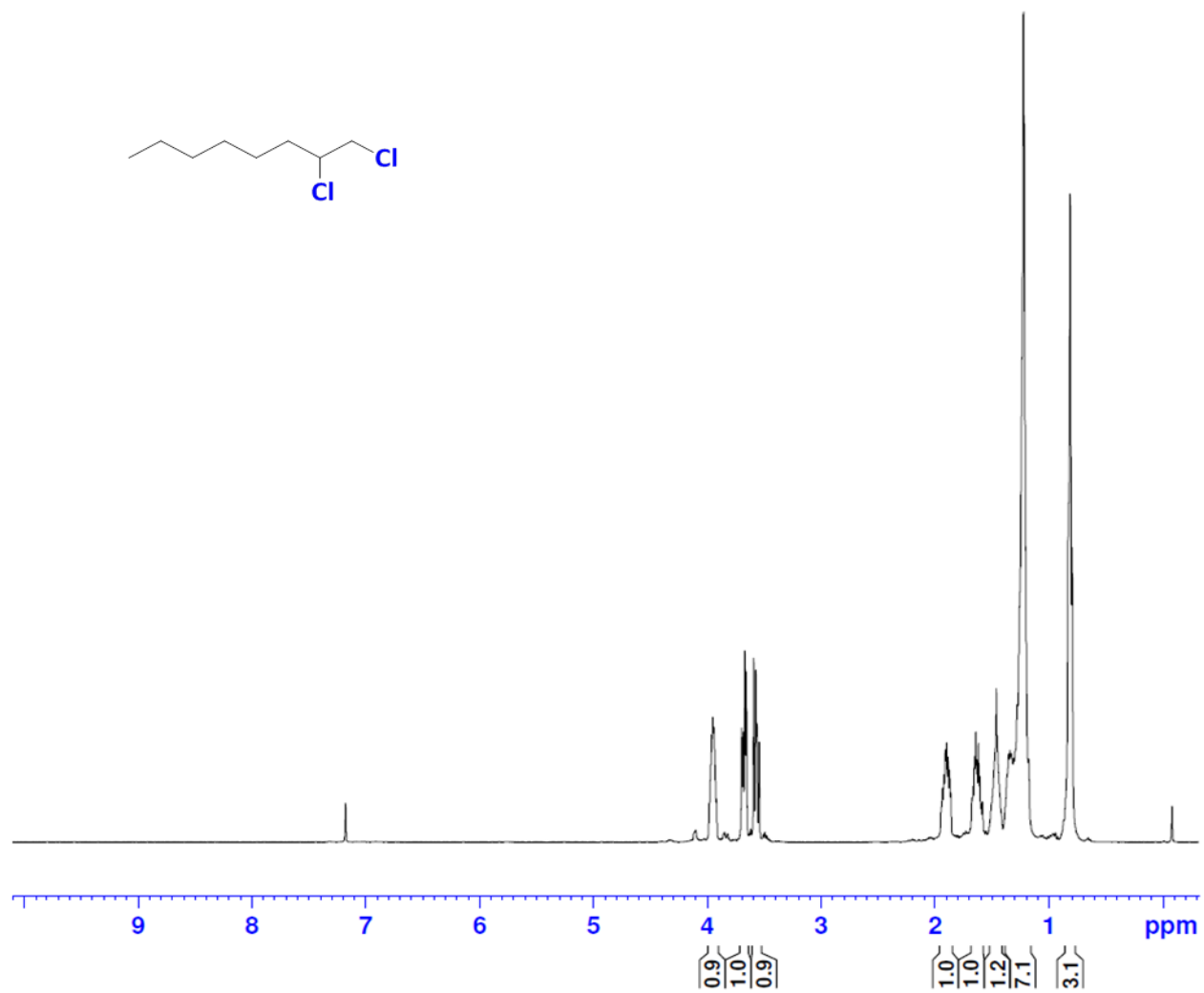


Figura 7. Espectro ¹H RMN do composto **1a** em CDCl₃ a 400MHz

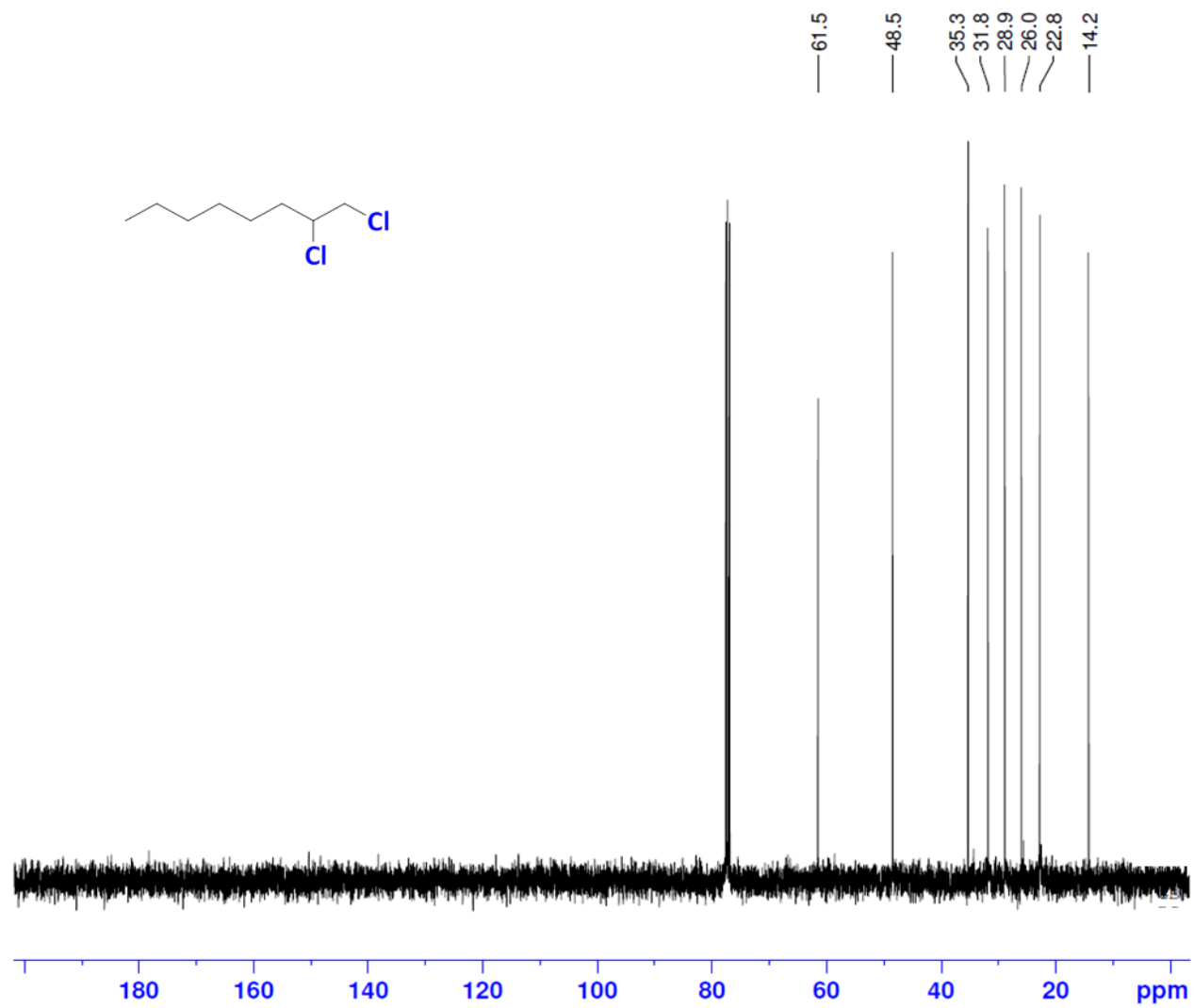


Figura 8. Espectro ¹³C RMN do composto **1a** em CDCl₃ a 100MHz

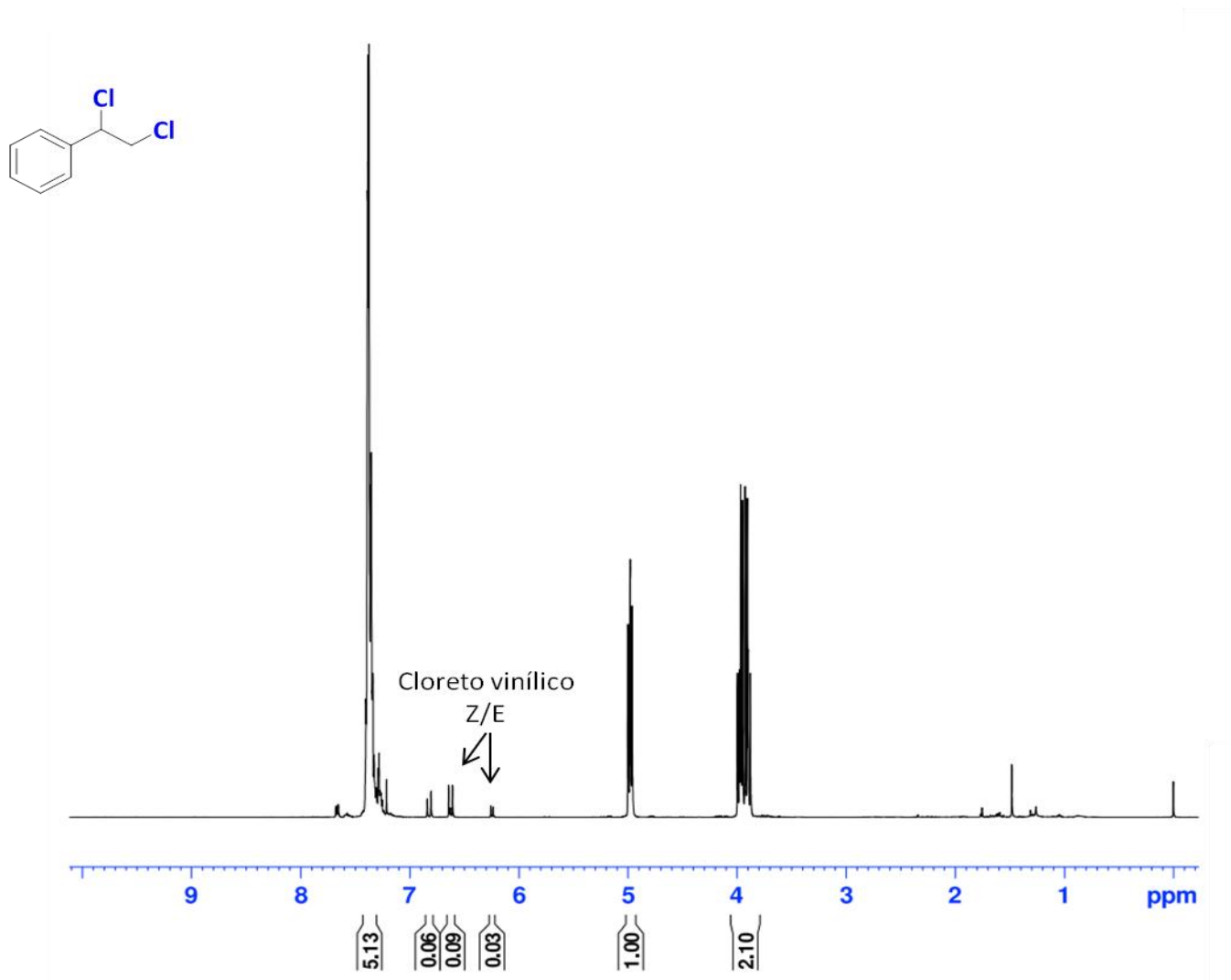


Figura 9. Espectro ¹H RMN do composto **2a** em CDCl₃ a 400MHz

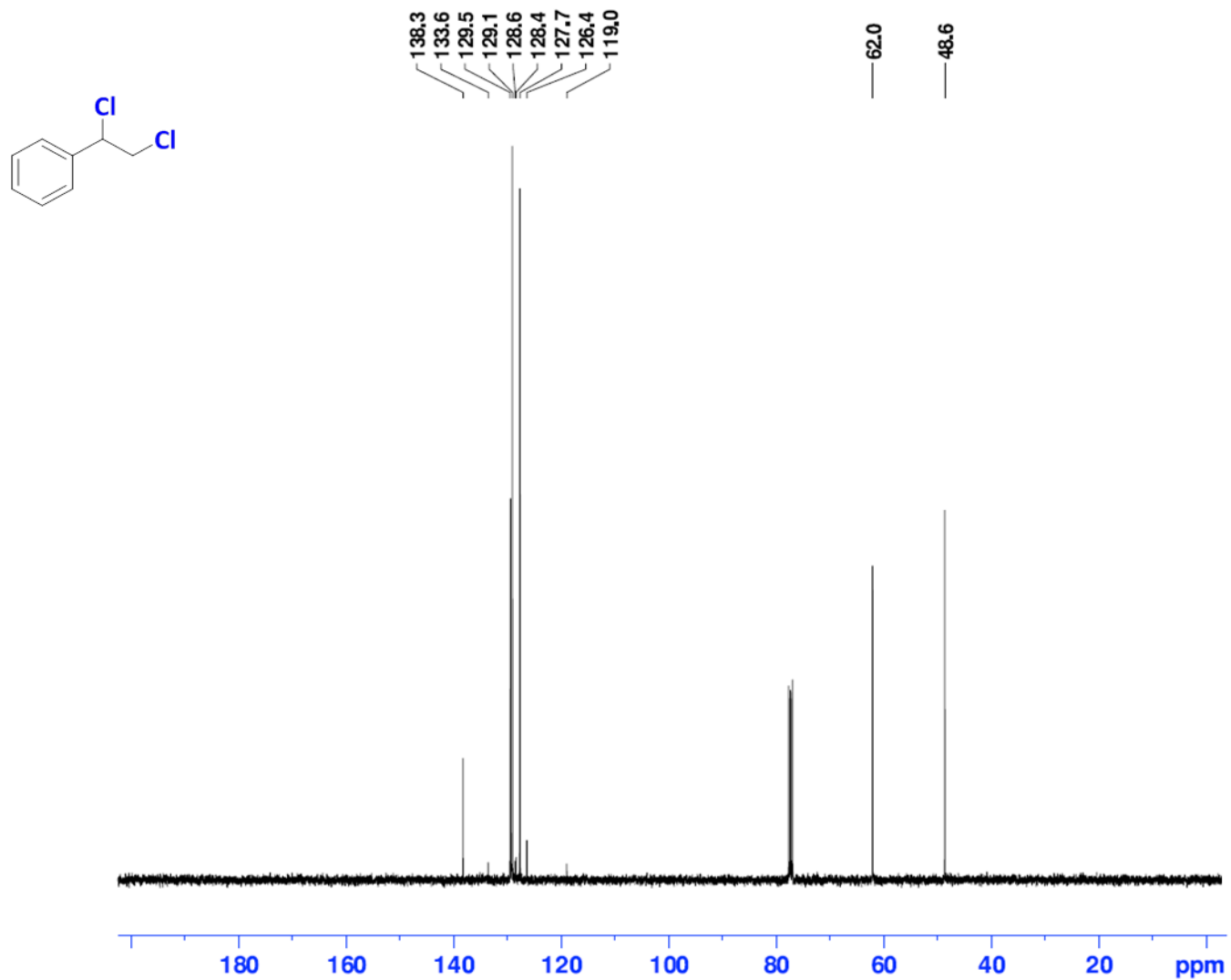


Figura 10. Espectro ¹³C RMN do composto **2a** em CDCl₃ a 100MHz

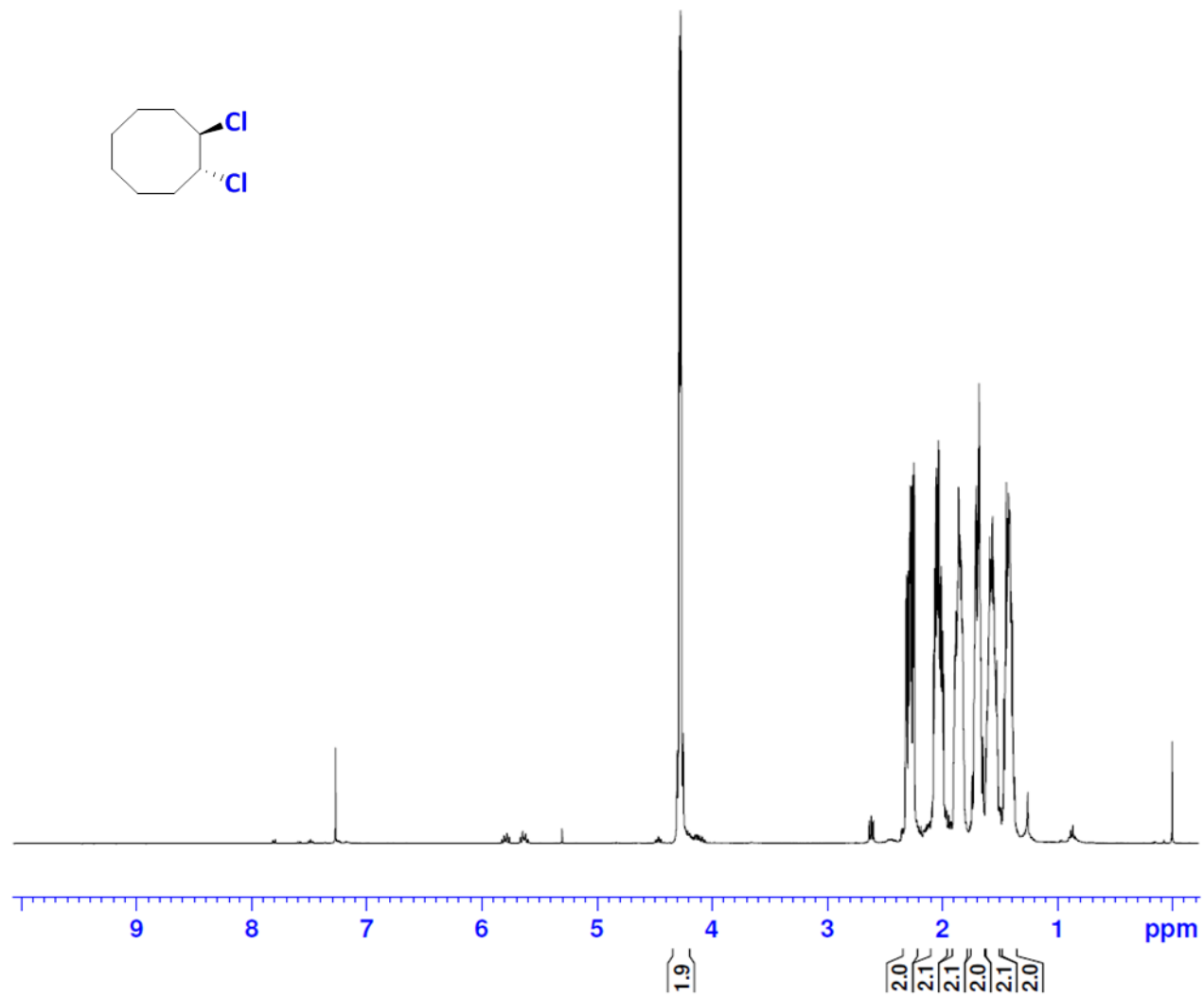


Figura 11. Espectro ¹H RMN do composto 3a em CDCl₃ a 400MHz

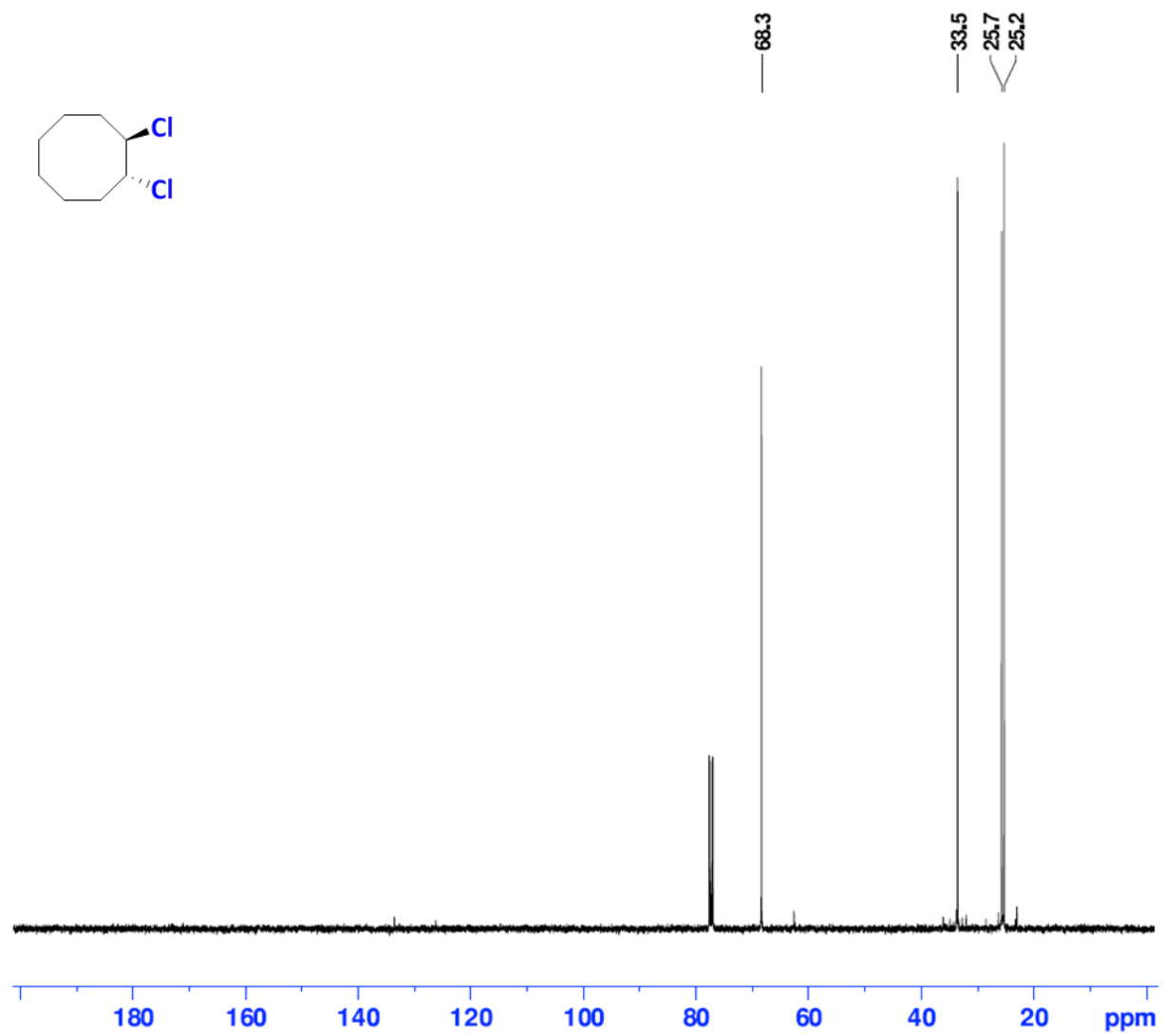


Figura 12. Espectro ^{13}C RMN do composto **3a** em CDCl_3 a 100MHz

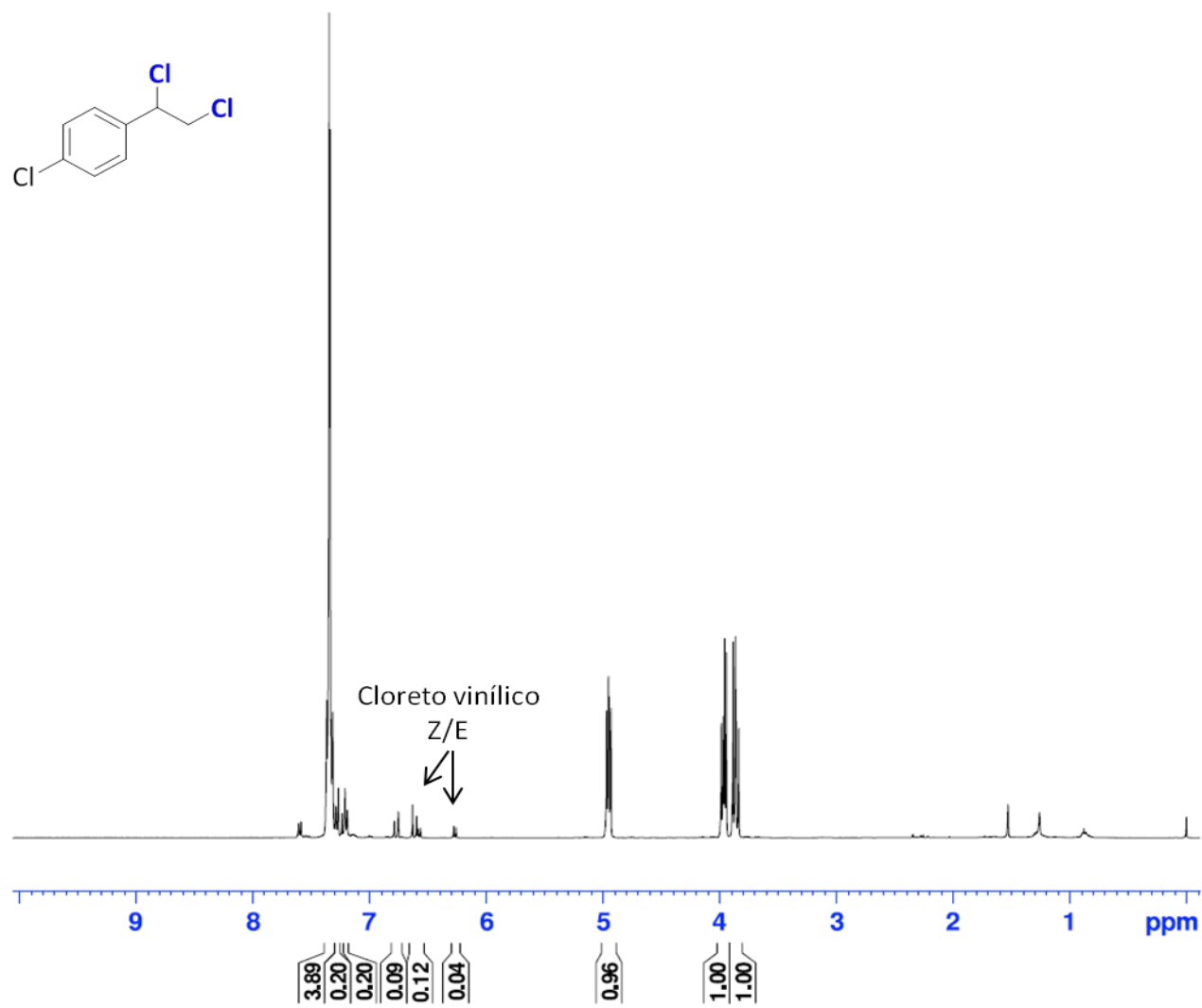


Figura 13. Espectro ¹H RMN do composto **4a** em CDCl₃ a 400MHz

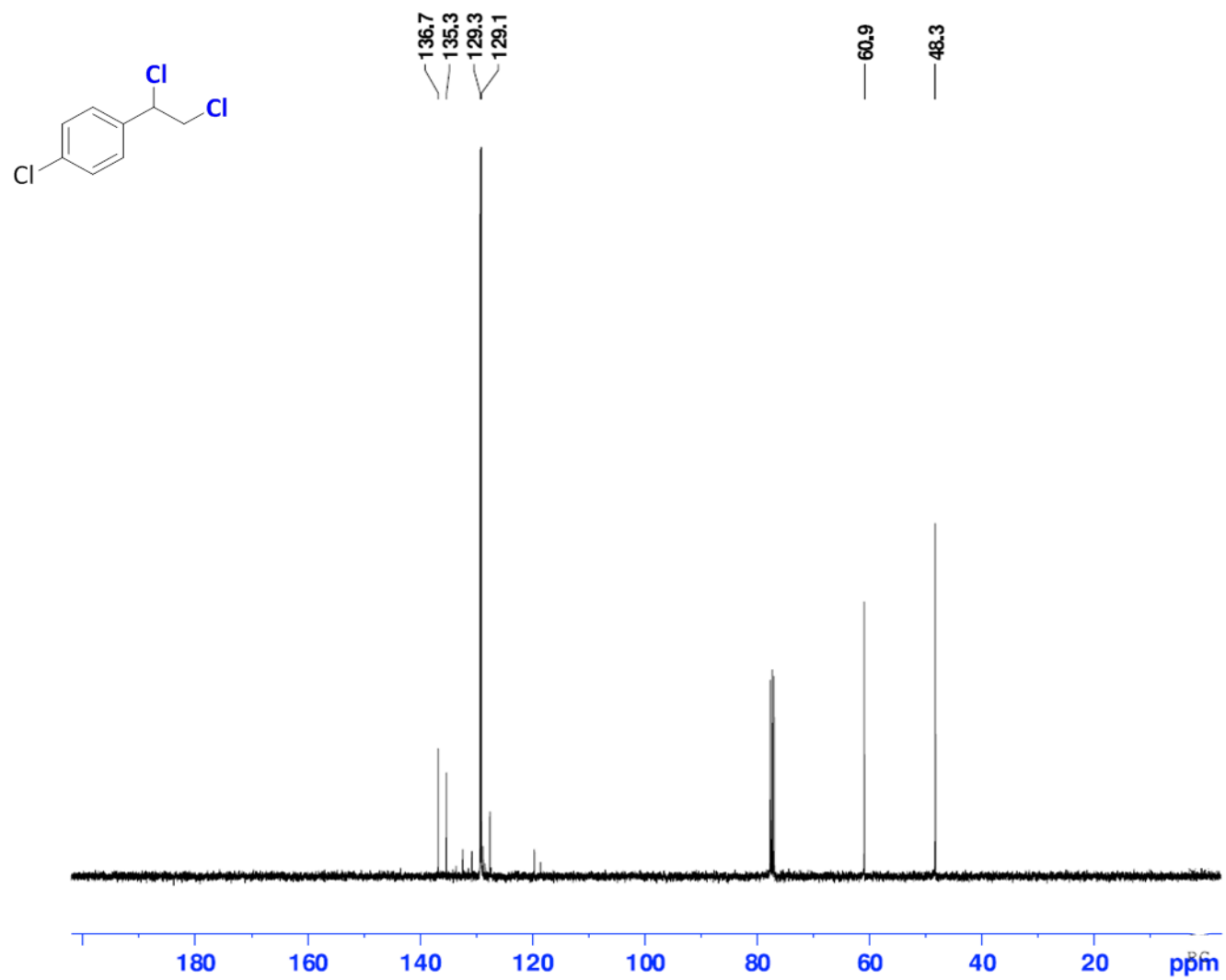


Figura 14. Espectro ^{13}C RMN do composto **4a** em CDCl_3 a 100MHz

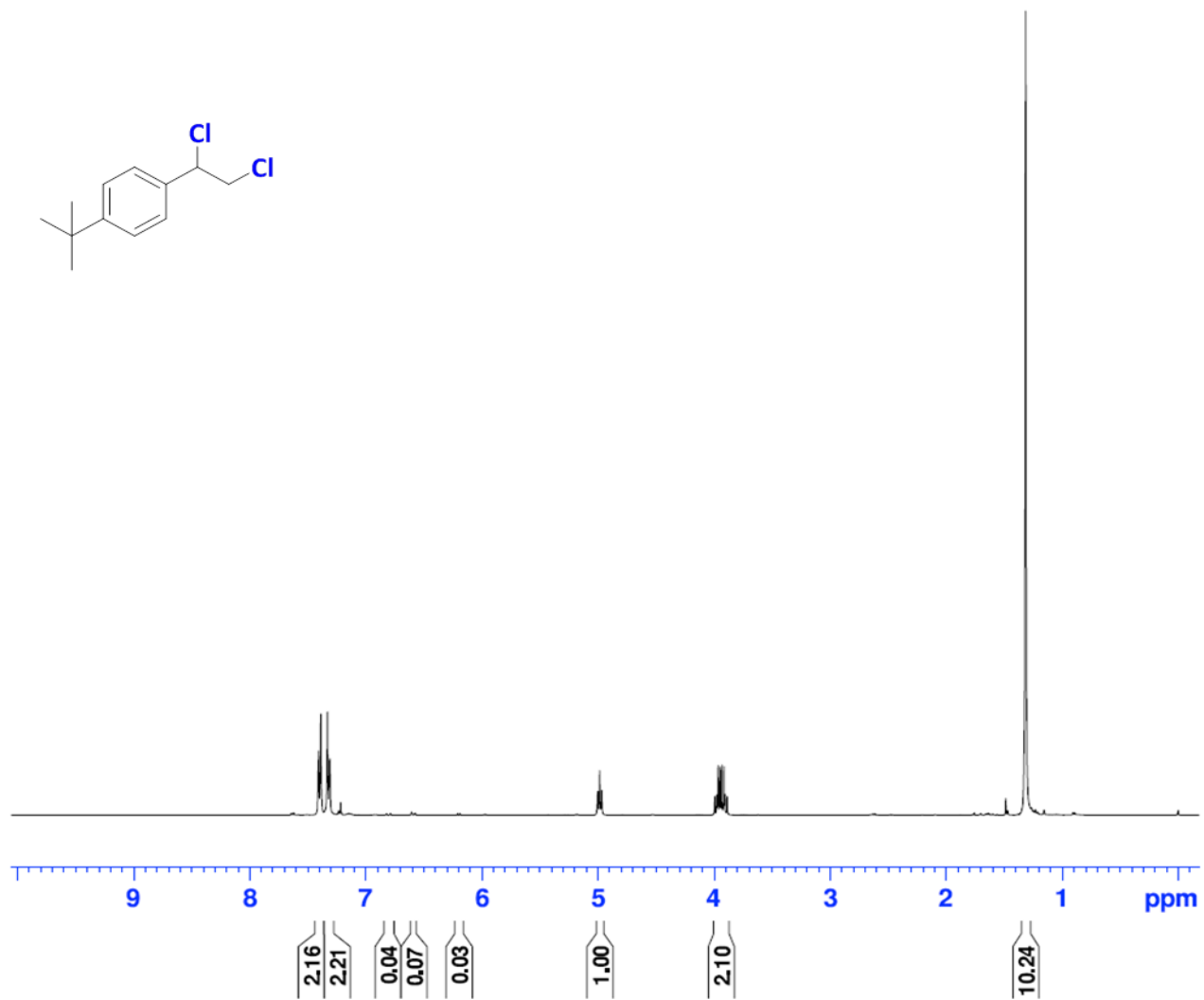


Figura 15. Espectro ¹H RMN do composto **5a** em CDCl₃ a 400MHz

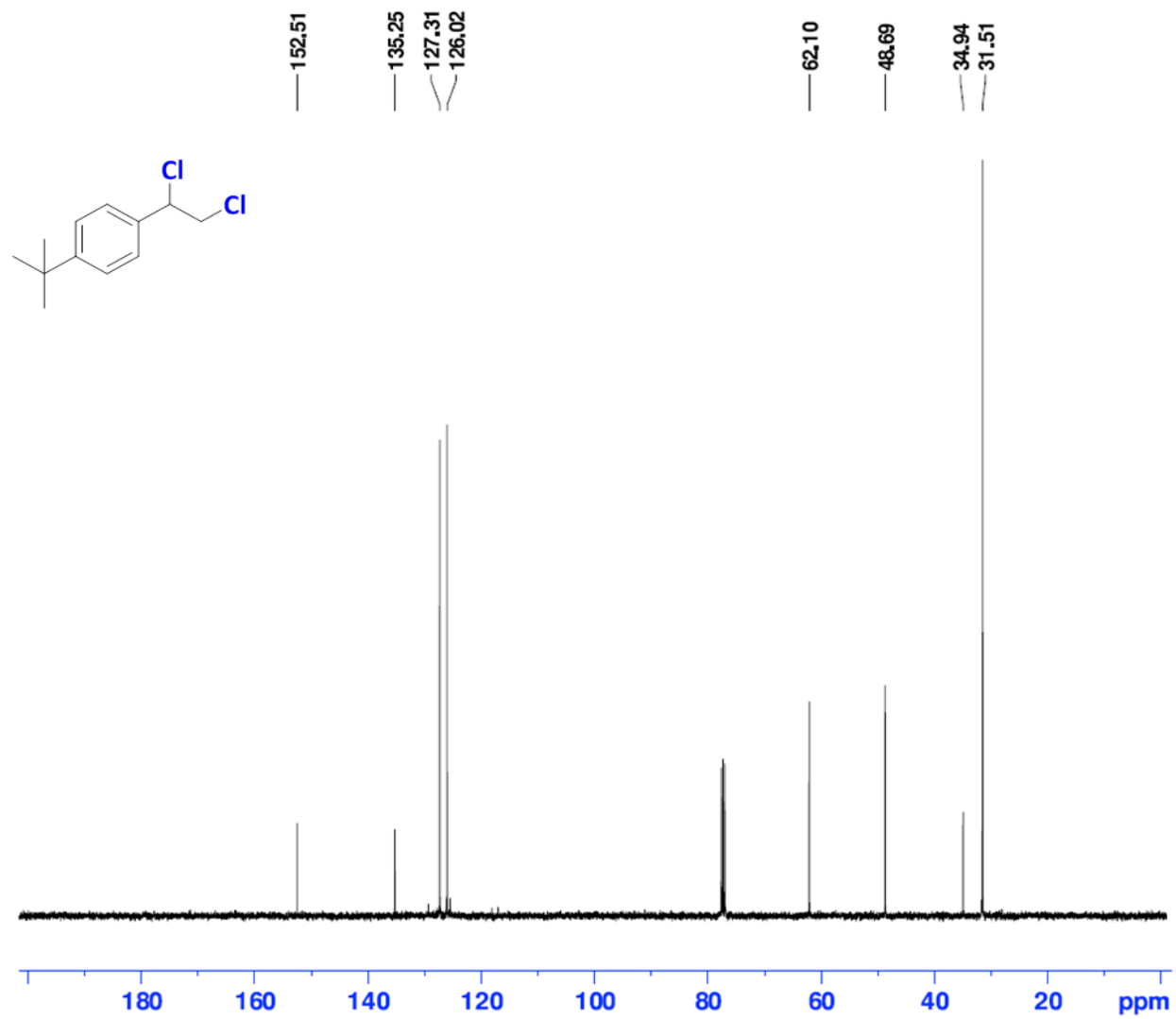


Figura 16. Espectro ^{13}C RMN do composto 5a em CDCl_3 a 100MHz

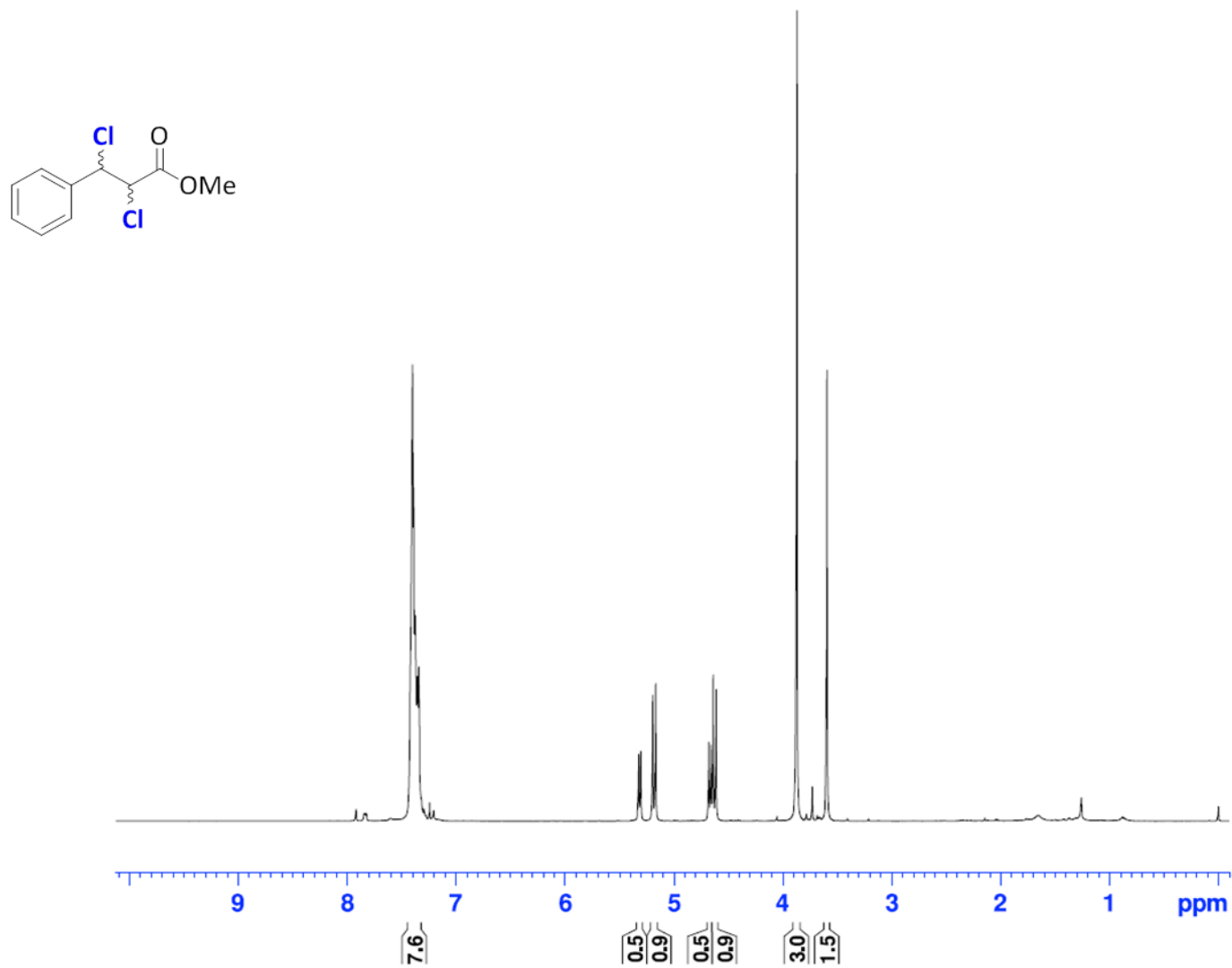


Figura 17. Espectro ¹H RMN do composto **6a** em CDCl₃ a 400MHz

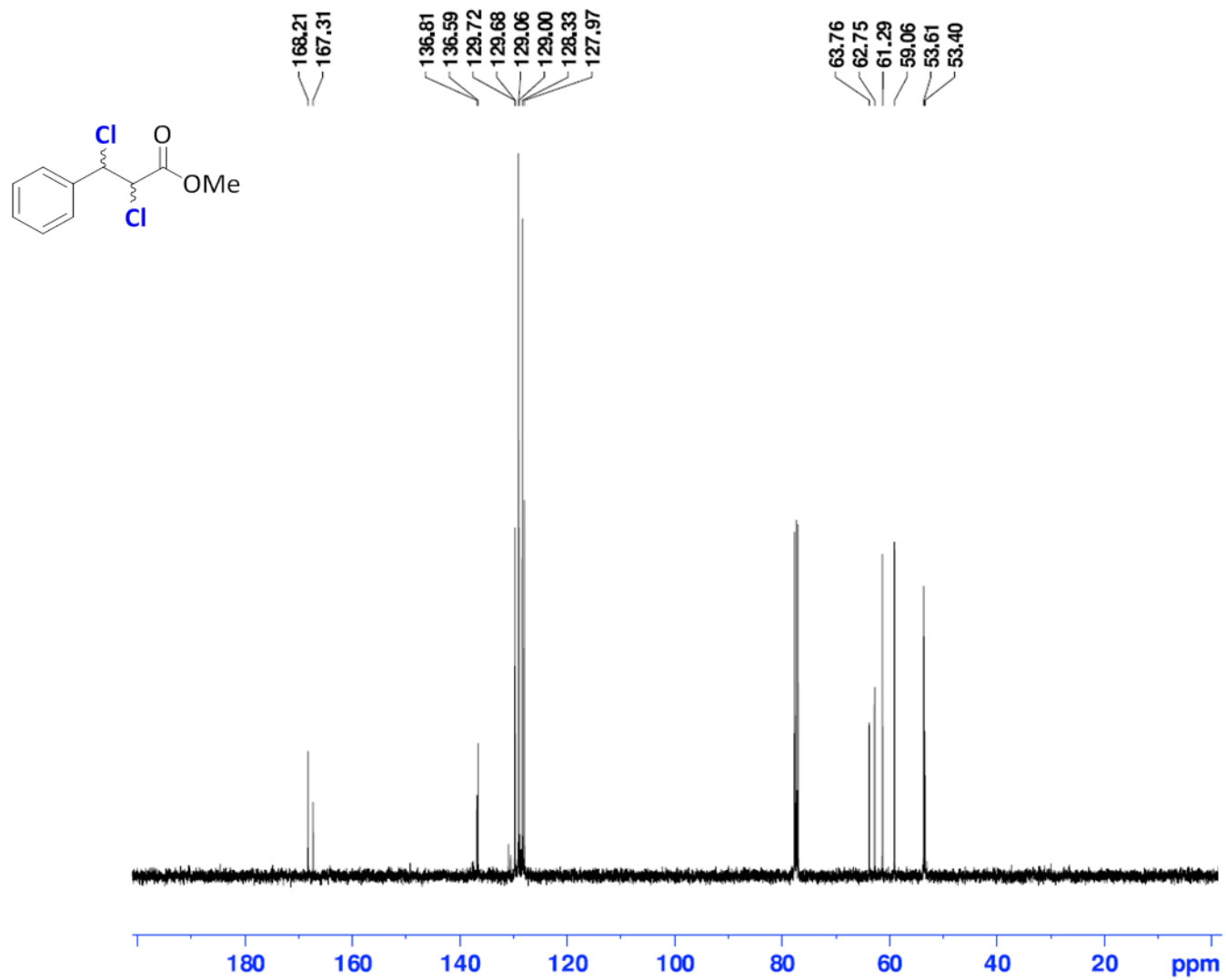


Figura 18. Espectro ¹³C RMN do composto **6a** em CDCl₃ a 100MHz

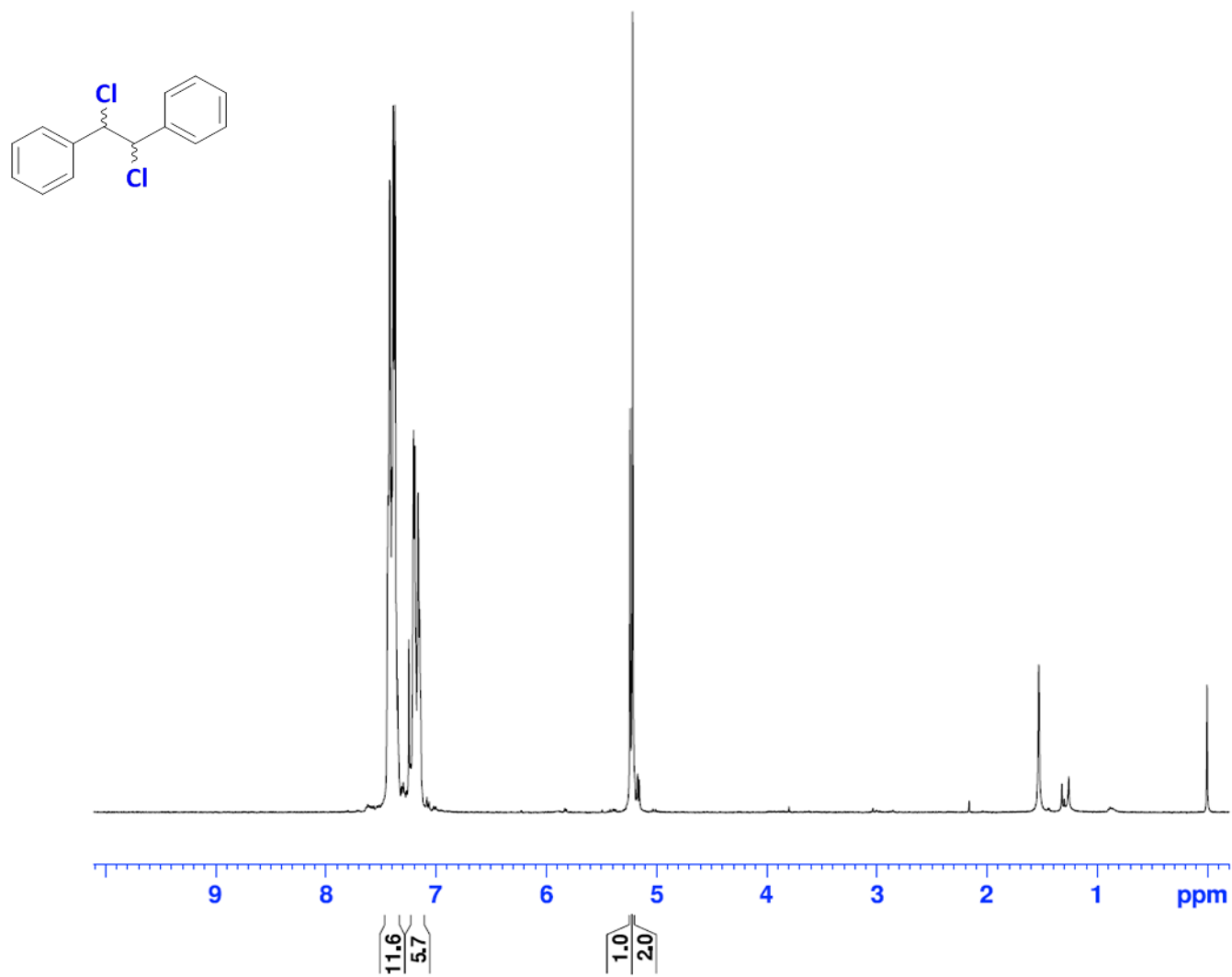


Figura 19. Espectro ^1H RMN do composto **7a** em CDCl_3 a 400MHz

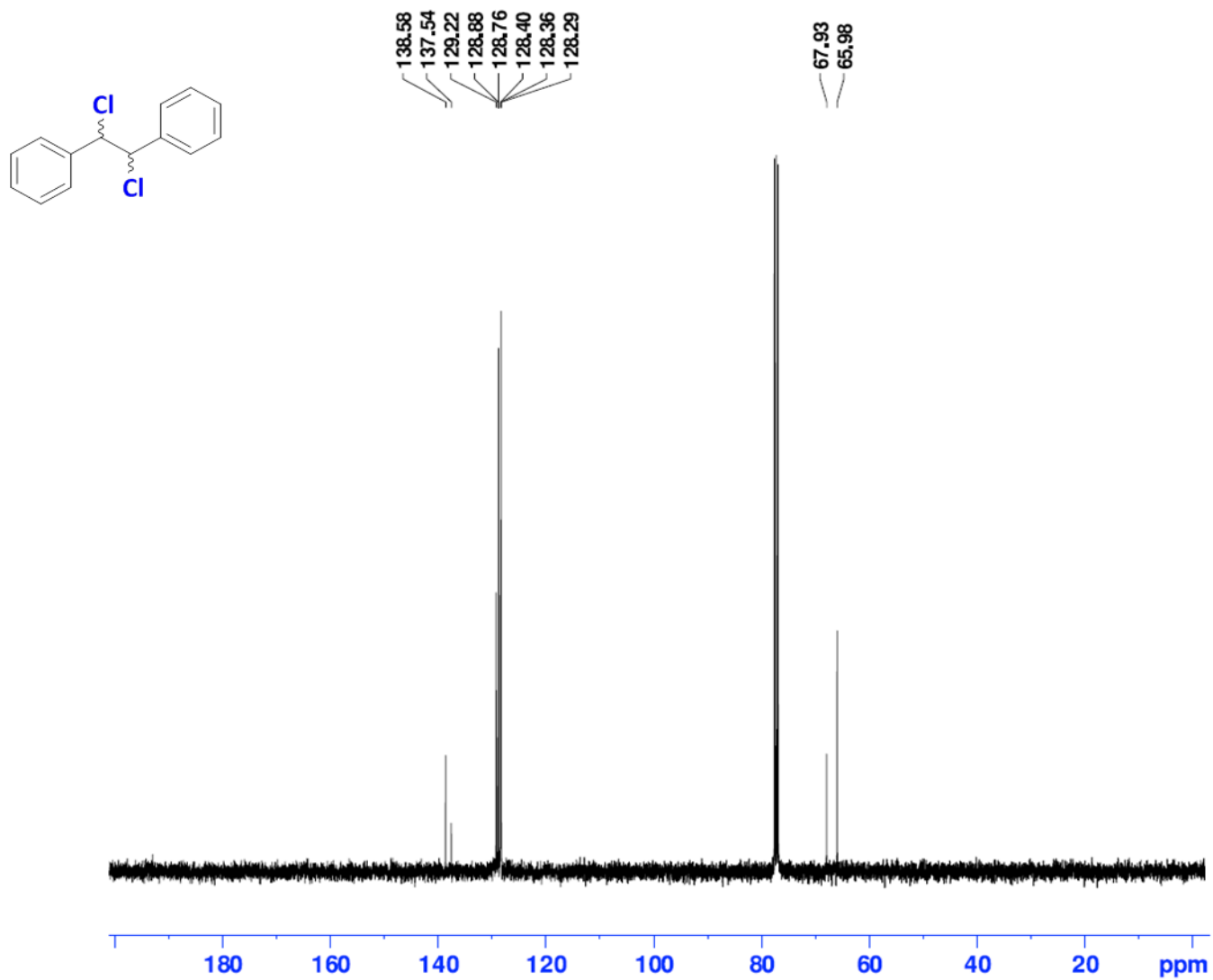


Figura 20. Espectro ¹³C RMN do composto **7a** em CDCl₃ a 100MHz

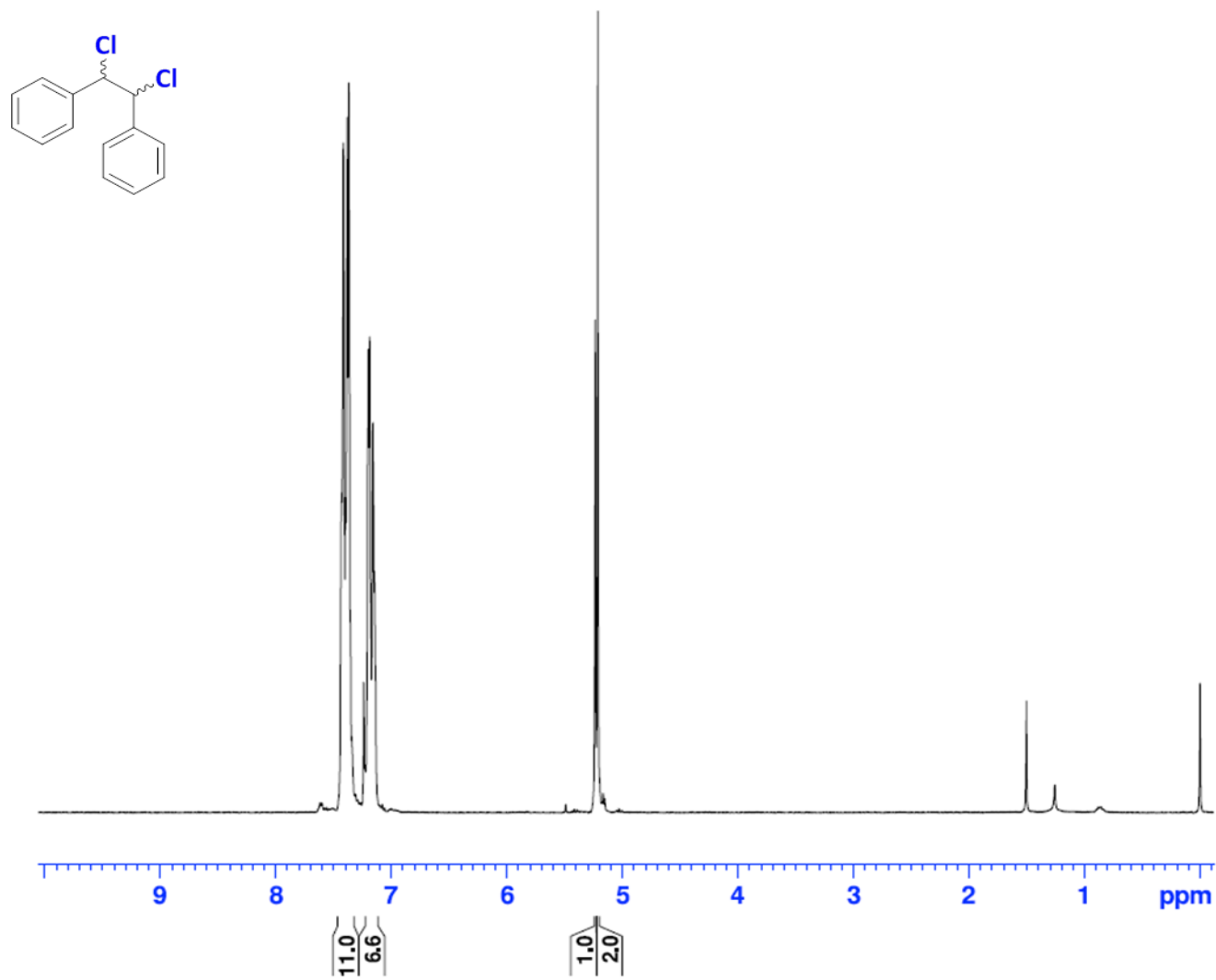


Figura 21. Espectro ^1H RMN do composto **8a** em CDCl_3 a 400MHz

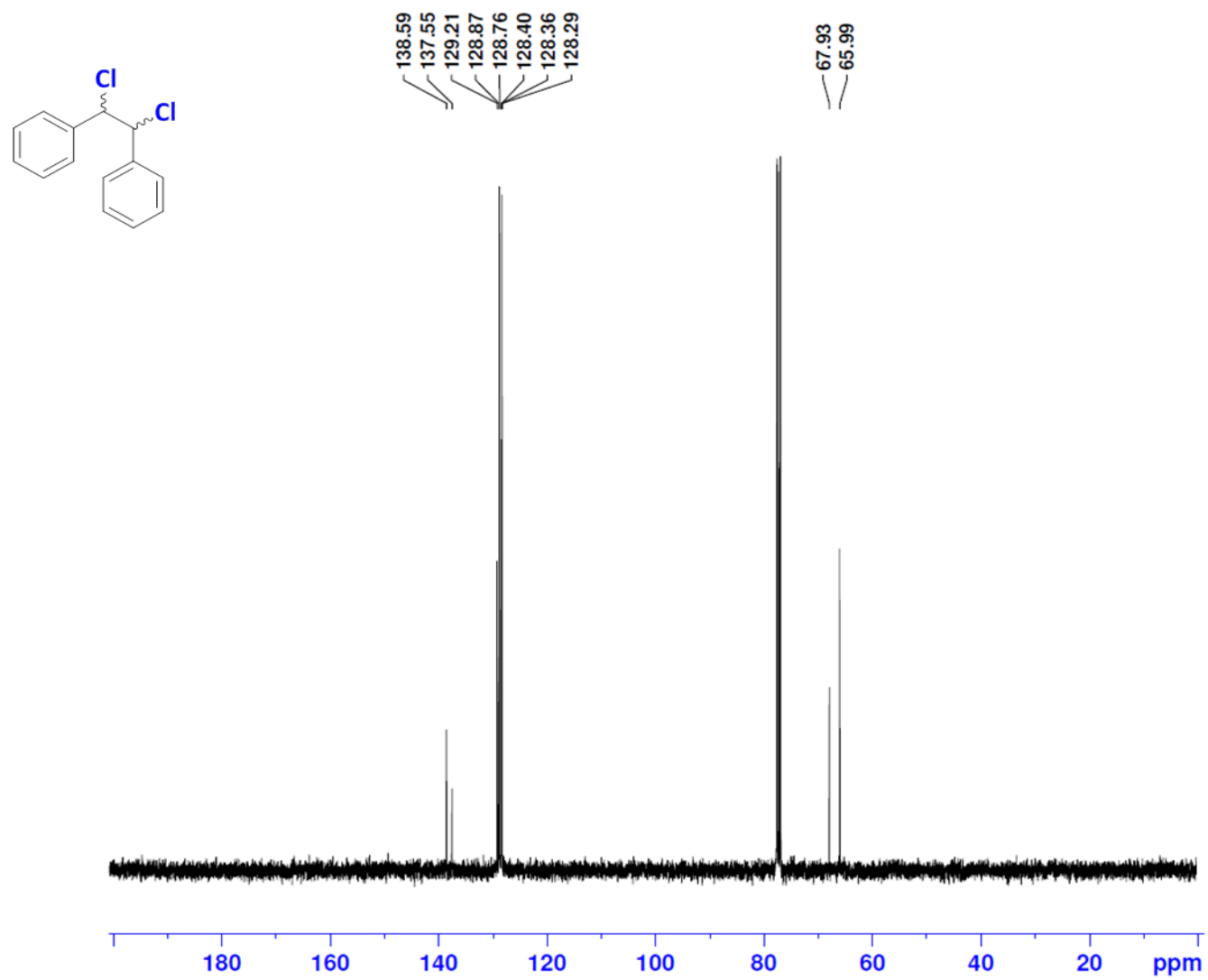


Figura 22. Espectro ¹³C RMN do composto **8a** em CDCl₃ a 100MHz

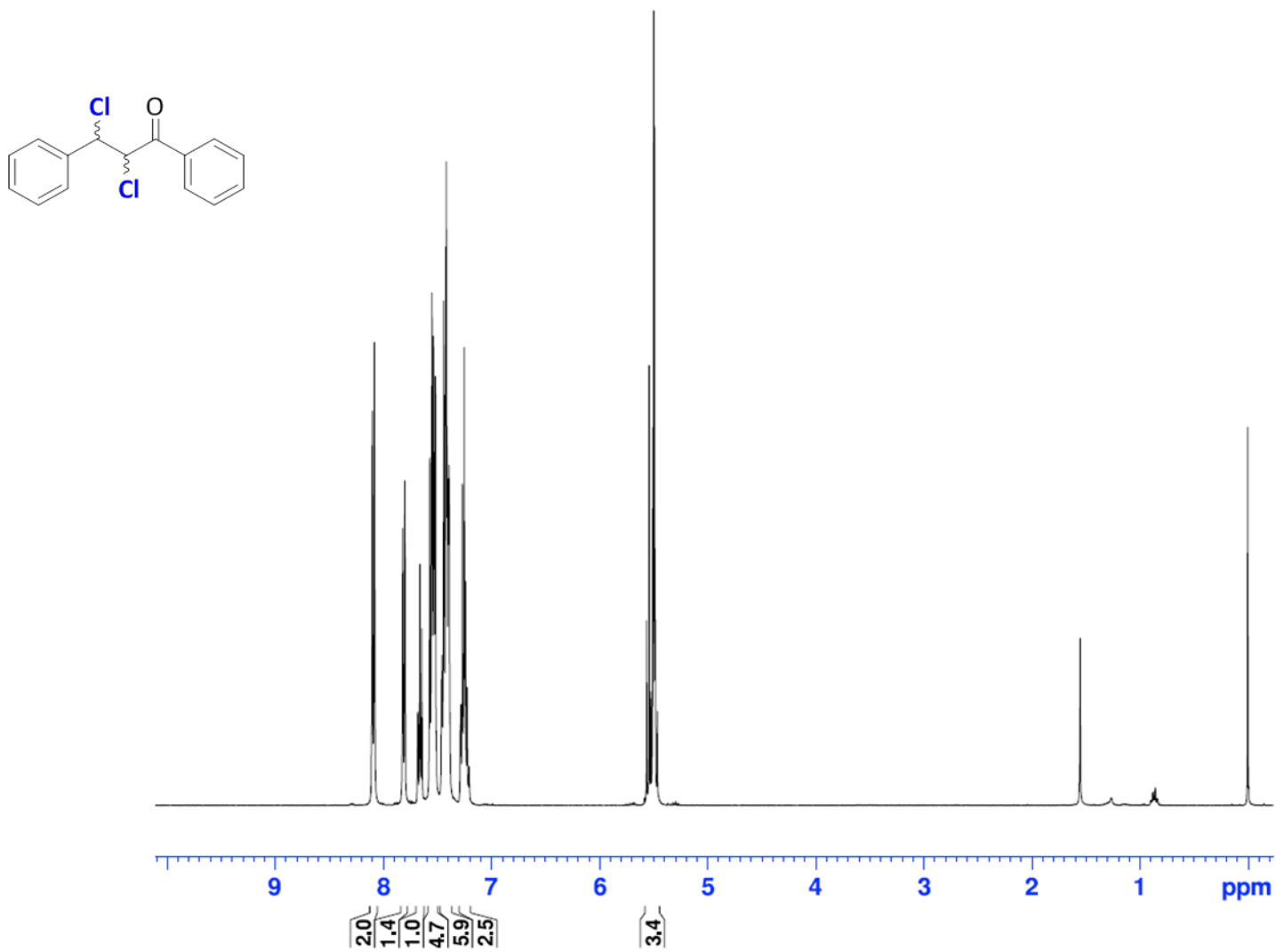


Figura 23. Espectro ¹H RMN do composto **9a** em CDCl₃ a 400MHz

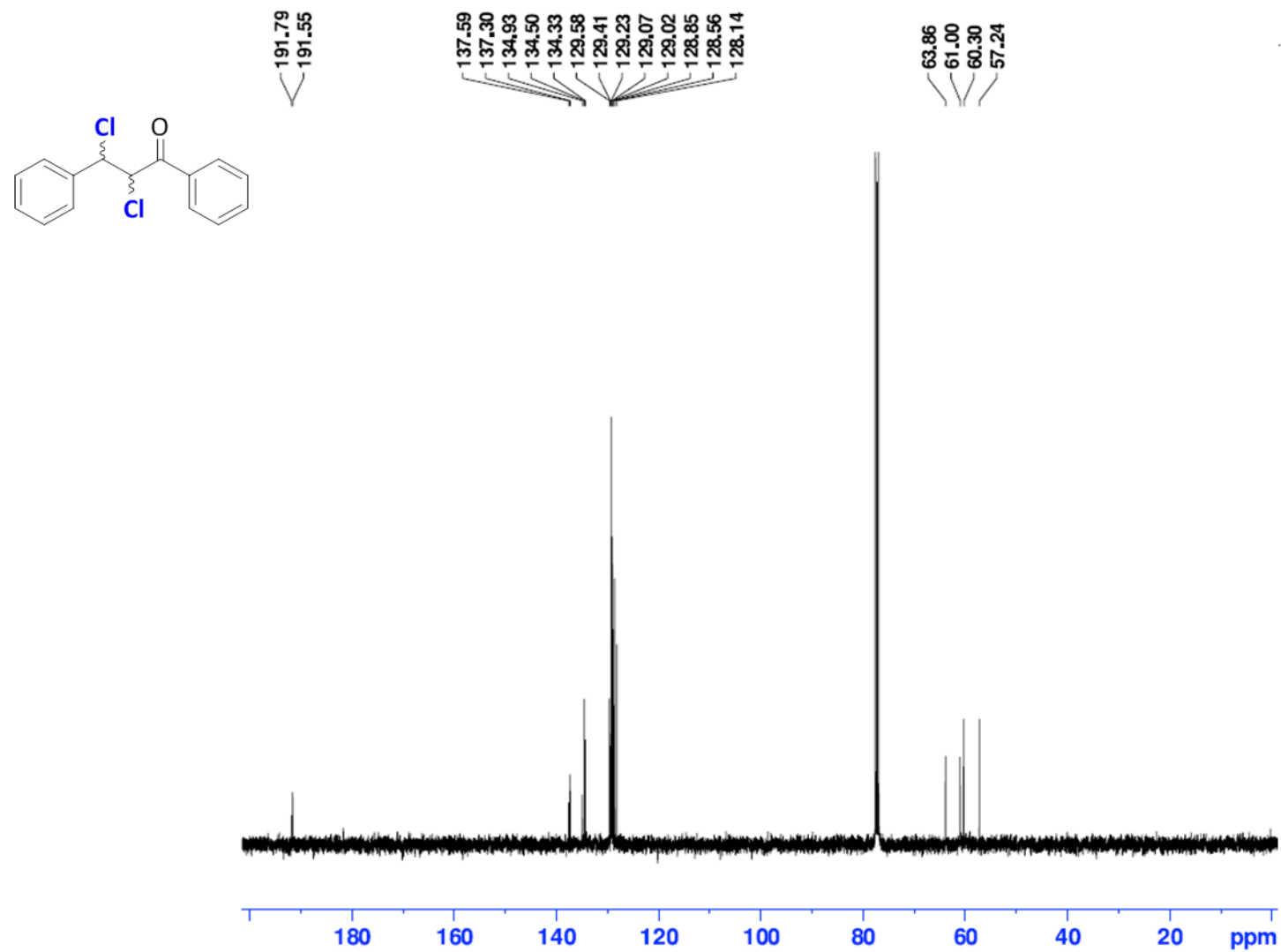


Figura 24. Espectro ¹³C RMN do composto **9a** em CDCl₃ a 100MHz