



UFSM

Tese de Doutorado

SÍNTESE DE 2-ALQUINIL TELUROFENOS VIA
REAÇÃO DE SONOGASHIRA ENTRE
2-HALOTELUROFENO E 1-ALCINOS

RODRIGO BARROSO PANATIERI

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

SÍNTESE DE 2-ALQUINIL TELUROFENOS VIA REAÇÃO
DE SONOGASHIRA ENTRE 2-HALOTELUROFENO E
1-ALCINOS

Por

RODRIGO BARROSO PANATIERI

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Química

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA, APROVA A TESE

SÍNTESE DE 2-ALQUINIL TELUROFENO VIA REAÇÃO DE
SONOGASHIRA ENTRE 2-HALOTELUROFENO E 1-ALCINOS

ELABORADA POR:

RODRIGO BARROSO PANATIERI

COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Gilson Zeni – Orientador – UFSM

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga – UFSM

Prof. Dr. Luciano Dornelles – UNISC

Prof. Dr. Oscar Endrigo D. Rodrigues – UNIFRA

Prof. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob – UFPEL

Santa Maria, 29 de Maio de 2006.

A meus pais, fonte das certezas mais perenes.

Alicerce e telhado....

Ao sistema complexo formado por Barroso Duarte da Cruz Sandi Madruga Luz

Corrêa Azambuja Farias Panatieri,

MINHA FAMÍLIA

À Profª Cristina, meu reconhecimento pela forma sempre atenciosa, sem perder firmeza, com que trata seus orientados e pelas reiteradas provas de amizade.

Ao Prof. Gilson, que nestes anos de orientação, não mediu esforços para montar, manter e melhorar sistematicamente o grupo de pesquisa no qual com liberdade desenvolvi este trabalho. Minha admiração ao profissional; meus mais sinceros agradecimentos ao amigo.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas, recentes e antigos, por suas contribuições no transcorrer deste pequeno tempo de vida em que compartilhamos objetivos: Eliseo, Dagoberto, Marcelo, Angélica, Cristiane, Diego, Olga, Jesus, Flávia, Carol, Patrícia, Joel, Ricardo, Juliano, André, Benhur, Diose e Twana. Sem um grupo, qualquer trabalho é mais difícil;

Às meninas super-poderosas e todos os demais do Laboratório da Prof^a. Cristina: Vanessa, Francieli, Lucieli, Eluza, Ricardo, Lizandro, Alexandre, Simone, Simone P.; Larissa, Ana, Gabi, Nilda, Cristiano e Dani;

Aos antigos colegas do Laboratório do Prof. Braga:, Luciano, Helmoz, Miriam, Sandra, Leandro, Oscar, Tales, Elenilson, Paulo, Diogo e Jasquer com quem comecei a aprender como mover-me nestes laboratórios e aos atuais: Márcio, Fabrício, Thiago, Eduardo, Galetto, Wolmar, Graciane, Priscila, Diana, Anna, Letiére com quem divido espaço, material, equipamentos, mas sobretudo parceria;

Ao Prof. Paulo Schneider e ao Diego, por suas disponibilidades na realização dos experimentos de RMN, quase sempre em feriados ou finais de semana;

Ao Joel, que contribuiu direta e decisivamente na realização deste trabalho, mas acima disto, pela confiança demonstrada e amizade construída: Tchê, "ninguém ensina ninguém..."

Mais uma vez, aos meus colegas de graduação Diogo e Jasquer, participativos em todas as etapas de minha formação acadêmica;

Aos Profs. Hugo e Ademir, por apresentarem-me a Química Orgânica como tento entendê-la agora;

Aos professores Braga e João, pelo incentivo sentido de forma constante na formação e manutenção do grupo de pesquisa do qual hoje faço parte;

Aos funcionários Ademir e Valéria pela preocupação em manter os estudantes sempre bem informados;

À minha família, pela certeza mantida de que, mesmo distante, não sou só.

À Tia Tereza, por trazer alegria e distribuí-la a todos;

Ao CNPq, pela bolsa concedida.

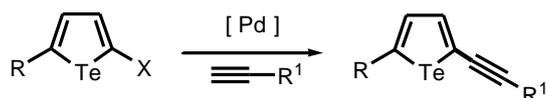
RESUMO

Título: Síntese de 2-Alquinil Telurofenos via Reação de Sonogashira entre 2-Halotelurofeno e 1-Alcinos

Autor: Rodrigo Barroso Panatieri

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Neste trabalho estudamos as condições para uma reação de acoplamento entre derivados de telurofeno 2-halo substituídos com acetilenos terminais sob catálise de paládio em meio básico objetivando a síntese de 2-alquinil telurofenos.

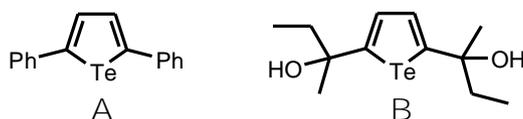


O estudo de otimização das condições reacionais foi realizado promovendo o acoplamento entre o álcool propargílico e o 2-iodo-5-butiltelurofeno, alternando-se as variáveis amina, estado de oxidação do catalisador de paládio, presença do co-catalisador CuI e solvente utilizado. Optou-se pelo sistema utilizando Et₃N, Pd(PPh₃)₂Cl₂ como catalisador na presença do co-catalisador CuI em THF. A influência da substituição na posição 5 do telurofeno foi verificada, alternando entre 2-iodo-5-butiltelurofeno e 2-iodo-5-feniltelurofenos. A reação nas condições escolhidas mostrou-se pouco sensível a substituição nesta posição para os substituintes estudados.

Deste estudo resultou uma série de produtos de acoplamento entre os telurofeno 2-iodo substituídos com acetilenos terminais com rendimentos entre 54 e 98%.

A reatividade dos halotelurofenos foi verificada ao promover-se a reação entre 2-bromotelurofenos e uma série representativa de alcinos terminais. Os telurofenos 2-bromo substituídos mostraram-se menos reativos levando aos produtos de acoplamento em menores rendimentos entre 38 e 66%.

Dois telurofenos tiveram seus efeitos avaliados em ensaios farmacológicos e toxicológicos *in vitro*. Seus efeitos foram observados em ensaios de peroxidação lipídica e dosagem da atividade da enzima δ -Aminolevulinato desidratase (δ -ALA-D), uma enzima sensível a compostos organocalcogênicos. A atividade tiol oxidase foi examinada para avaliar a propriedade pró-oxidante desses compostos.



Os compostos A e B reduziram os níveis de peroxidação lipídica a partir de 300 μ M em torno de 30%. Entretanto, os dois compostos testados não apresentaram atividade tiol oxidase. A atividade da enzima δ -ALA-D foi inibida pelo composto B na concentração de 300 μ M em torno de 35%, ao contrário do composto A que não alterou a atividade da enzima δ -ALA-D.

Complementarmente, estudos prévios das condições reacionais para acoplamento entre 2-butiltelurotelurofeno e 1-alcinos foram realizados e indicam a viabilidade destes compostos como substratos em reações de Sonogashira.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Tese de Doutorado
Santa Maria, Maio de 2006

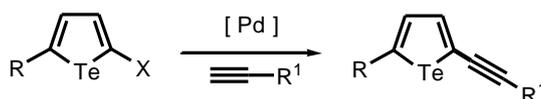
ABSTRACT

Title: Synthesis of 2-Acetylenic Tellurophenes via Sonogashira's Reaction between 2-Halotellurophenes and 1-Alkynes.

Author: Rodrigo Barroso Panatieri

Academic Advisor: Prof. Dr. Gilson Zeni

We present herein our results of the palladium-catalyzed cross-coupling of 2-halotellurophenes with several terminal alkynes to give acetylenic tellurophene derivatives in excellent yields.



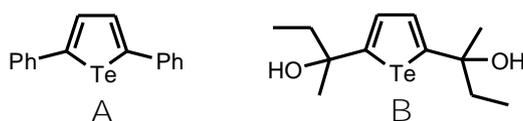
Our initial efforts were devoted to the selection of a suitable catalyst system for efficient Sonogashira coupling reaction between 2-halotellurophenes and terminal alkynes. To this end 2-iodo-5-butyl-tellurophenes and propargyl alcohols were treated at room temperature, with Pd(0) and Pd(II) catalysts, in the presence or in the absence of CuI, Et₃N and using different solvents. Thus, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, THF and Et₃N at room temperature for 12 h was chosen as the optimum condition for this coupling reaction.

In order to demonstrate the efficiency of this reaction, we explored the generality of our method extending the conditions to other terminal alkynes and the products were obtained in good yields (54 - 98%).

Concerning the structure of tellurophenes, we found that both butyl and phenyl iodotellurophenes were suitable for in this methodology.

After the reaction conditions for 2-iodotellurophenes have been optimized, we turned our attention to 2-bromotellurophenes. Thus, extending the standard catalytic system, used to the coupling reaction described for 2-iodotellurophenes, to the reaction of 2-bromotellurophenes with terminal alkynes it was possible to obtain the desired products in lower yields (38 - 66%).

Toxicological and pharmacological activities of these compounds are under study in our laboratory. Compounds A and B at 300 μ M reduced lipid peroxidation about 30% and did not present thiol-oxidase activity. δ -Aminolevulinate dehydratase (δ -ALA-D) activity, an enzyme sensible to organochacogen compounds, was inhibited by 300 μ M of compound B (about 35%), conversely compound A did not change the enzyme activity.



Additionally, previous studies of the reaction conditions between 2-butyltelluro-tellurophenes and terminal alkynes resulted in the corresponding cross coupled product in moderate yield (66%), indicating the viability of these compounds as substrates in Sonogashira reactions.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Ph.D. Thesis in Chemistry
Santa Maria, May 2006

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	viii
RESUMO	x
ABSTRACT	xii
LISTA DE TABELAS	xvi
LISTA DE FIGURAS	xvii
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xviii
INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	2
<u>1 REVISÃO DA LITERATURA</u>	<u>5</u>
1.1 Compostos Orgânicos de Telúrio	5
1.1.1 Teluretos Vinílicos.....	6
1.1.2 Preparação de Teluretos Vinílicos	7
Preparação via boroidreto de sódio em etanol.....	8
Preparação via BuTeLi.....	9
1.2 Reação de Sonogashira.....	11
1.2.1 Reação de Sonogashira com Teluretos Vinílicos.....	13
1.3 Calcogenofenos.....	14
1.3.1 Tiofenos e Furanos	14
1.3.1.2 Reatividade de tiofenos e furanos em reação de Sonogashira	18
1.3.2 Telurofeno.....	23
1.3.2.1 Telurofeno e selenofeno em reações de acoplamento.....	24
<u>2 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</u>	<u>28</u>
2.1 Preparação do Telurofeno	28
2.2 Preparação de 2-Iodo-5-Butiltelurofeno e 2-Iodo-5-Feniltelurofeno.....	30
2.3 2-Bromo-5-Butil-Telurofeno.....	31
2.4 Estudo das Condições Para o Acoplamento entre 2-Iodotelurofeno e 1-Alcino	31
2.5 Acoplamento entre 2-Bromotelurofeno e 1-Alcino.....	43
2.6 Acoplamento entre 2-Telurobutil-5-Butiltelurofeno e 1-Alcino.....	45
2.7 Determinação Estrutural dos Derivados de Telurofeno.....	48
2.8 Proposta de Mecanismo para as Reações de Acoplamento tipo Sonogashira de 2-Halogeno-telurofeno com Alcinos Terminais	50
2.9 Avaliação do Potencial Biológico	54
<u>3 PARTE EXPERIMENTAL</u>	<u>60</u>
3.1 Materiais e Métodos	60
3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	60
3.1.2 Rota-evaporadores.....	60
3.1.3 Solventes e Reagentes.....	60

3.2	Procedimentos Experimentais.....	61
3.2.1	Preparação do Complexo de Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	61
3.2.2	Preparação do Complexo de Pd(PPh ₃) ₄	62
3.2.3	Preparação dos Telurofenos (Esquemas 5 e 6).....	62
3.2.4	Preparação do 2- Iodo-Telurofeno	63
3.2.5	Preparação do 2- Bromo-5-Butiltelurofeno.....	63
3.2.6	Procedimento Geral para a Reação de Acoplamento de 2-Iodo-Telurofeno Com Alcinos Terminais	64
3.2.7	Procedimento Geral para a Reação de Acoplamento de 2-Bromo-5- Butiltelurofeno Com Alcinos Terminais.....	64
3.3	Dados Espectrais	65
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74
4	<u>ESPECTROS SELECIONADOS.....</u>	<u>80</u>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Hidroteluração de alcinos com o método BuTeLi segundo o Esquema 3	10
Tabela 2 -	Condições experimentais para reação de acoplamento entre 2-iodo-5-butiltelurofeno e álcool propargílico	33
Tabela 3 -	Reação de 2-iodo-5-butiltelurofenos com Alcinos Terminais.	36
Tabela 4 -	Reação de 2-iodo-5-feniltelurofenos com Alcinos Terminais	40
Tabela 5 -	Reação de 2-bromo-5-butiltelurofenos com Alcinos Terminais	43
Tabela 6 -	Reação de 2-butilteluro-5-feniltelurofeno com Álcool propargílico	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Síntese desejada.	3
Figura 2 -	Teluretos vinílico, de bis-vinila e de dienila	9
Figura 3 -	Espectro de RMN ^1H do telurofeno 23 em CDCl_3 a 200 MHz	48
Figura 4 -	Espectro de RMN ^{13}C do telurofeno 23 em CDCl_3 a 100 MHz	49

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

δ	deslocamento químico
δ -ALA-D	enzima δ -Aminolevulinato desidratase
CCD	cromatografia em camada delgada
d	dubleto
h	hora
Hz	hertz
J	constante de acoplamento (Hz)
m	multiplete
Ph	Fenila (C_6H_5)
ppm	partes por milhão
q	quarteto
qui	quinteto
s	singleto
sex	sexteto
sl	singleto largo
t	tripleto
THF	tetraidrofurano
TMDA	N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina
t.a.	temperatura ambiente
nr	não reage
GP	grupo de proteção

Introdução e Objetivos

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A atuação de nosso grupo de pesquisa tem se destacado no desenvolvimento de metodologias de acoplamento cruzado sob catálise heterogênea, principalmente promovida por sais de paládio. O foco principal deste desenvolvimento está centrado na utilização de compostos organocalcogênicos para este fim. Conforme pode-se verificar na literatura recente, uma série de acoplamentos foram descritos por nosso laboratório, reações envolvendo organozinco,¹ organoboro,² em síntese de produtos naturais,³ em formação de novas ligações heteroatômicas,⁴ utilizando sempre como substrato compostos organocalcogênicos. Além disso, tem se observado que compostos orgânicos de enxofre, selênio e de telúrio desempenham papel importante, tanto do ponto de vista sintético,⁵ quanto do ponto de vista biológico, possuindo atividade farmacológica⁶ ou apresentando grande aplicabilidade na agricultura.⁷ Devemos

¹ Alves, D.; Schumacher, R. F.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* 2006, 7, 1035-1038.

² Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* 2006, no prelo.

³ (a) Alves, D.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8761-8764. (b) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* 2001, 6, 819-821.

⁴ (a) Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2647-2651. (b) Barros, O. S. D.; Nogueira, C. W.; Stangherlin, E. C.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1552-1557.

⁵ Sobre compostos orgânicos de Selênio ver: (a) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2000, 39, 3740-3749. (b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry - Modern Developments in Organic Synthesis*, Top. Curr. Chem. 208, Spring-Verlang: Heidelberg, 2000. (c) Mugesh, G.; Singh, H. B. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 226-236.

Sobre compostos orgânicos de Enxofre ver: (d) Juanes, O.; Rodriguez-Ubis, J. C.; Brune, E.; Pennemann, H.; Kossenjans, M.; Martens, J. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 12, 3323-3333.

Sobre compostos orgânicos de Telúrio ver: (e) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petraghani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis* 1997, 373-403. (f) Petraghani, N. *Tellurium in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1994. (g) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* 2003, 10, 731-738. (h) Petraghani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* 2005, 61, 1613-1679.

⁶ (a) Shamber, R. J. *Biochemistry of Selenium*, Plenum Press; New York, 1983. (b) Parnham, M. J.; Graf, E. *Biochem. Pharmacol.* 1987, 36, 3095-3102. (c) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* 1991, 36, 9-47. (d) Parnham, M. J.; Leyck, S.; Graf, E.; Dowling, E. J.; Blake, D. R. *Agents Actions* 1991, 32, 4-9. (e) Fox, J. M. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1992, 14, 275-287. (f) Sies, H. *Free Radic. Biol. Med.* 1993, 14, 313-323. (g) Sies, H. *Methods Enzymol.* 1995, 252, 341-342. (h) Schewe, T. *Gen. Pharmacol.* 1995, 26, 1153-1169. (i) May, S. W.; Pollock, S. H. *Drugs* 1998, 56, 959-964. (j) Mugesh, G.; Singh, H. B. *Chem. Soc. Rev.* 2000, 29, 347-357. (k) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* 2001, 101, 2125-2179. (l) May, S. W. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2002, 11, 1261-1269. (m) Chasteen, T. G.; Bentley, R. *Chem. Rev.* 2003, 103, 1-25. (n) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* 2004, 104, 6255-6285.

ressaltar que nosso grupo tem estudado de modo sistemático a síntese e os efeitos antioxidantes, anti-inflamatório e neuroprotetores de uma variedade de organocalcogênios. Do ponto de vista prático e racional, enfatizamos que temos sempre associado a investigação da farmacologia potencial e a toxicologia real dos organocalcogênios. Ou seja, diferindo de boa parte da literatura, não cogitamos o uso de compostos inéditos para meros fins acadêmicos, onde se demonstram efeitos farmacológicos e se omitem os efeitos tóxicos.

Desta forma, baseados em nosso interesse por desenvolver metodologias visando a construção de novas ligações C(sp) – C(sp²) utilizando calcogenofenos, propôs-se:

- a síntese do telurofeno livre ou substituído a partir de compostos diacetilênicos;
- sua derivatização aos correspondentes compostos halogenados e,
- a utilização desses como substratos para acoplamentos do tipo Sonogashira (Figura 1).

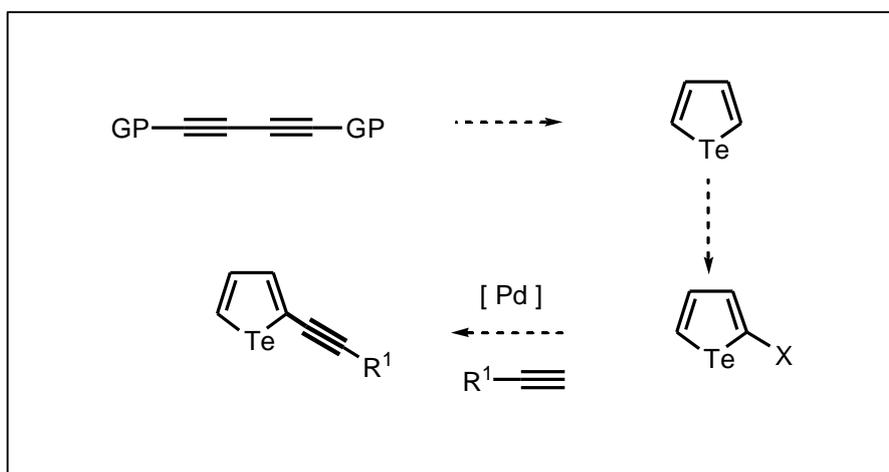


Figura 1. Síntese desejada

Complementarmente, os telurofenos obtidos neste trabalho poderiam ter suas potenciais atividades farmacológica e toxicológica avaliadas.

⁷ (a) McBride, M. B.; Spiers, G. *Commun. Soil Sci. Plan.* 2001, 32, 139-156. (b) Tapiero, H.; Townsend, D. M.; Tew, K. D. *Biomed. Pharmacother.* 2003, 57, 134-144. (c) Xu, J.; Hu, Q. H. J. *Agr. Food Chem.* 2004, 52, 1759-1763.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Compostos Orgânicos de Telúrio

O primeiro composto de organotelúrio foi reportado há mais de 160 anos com a síntese do telureto de dietila por Wöhler em 1840.⁸ A partir desta descoberta até a metade do século XX, a química de organotelúrio permaneceu como sendo somente a de um elemento curioso não despertando maior interesse na comunidade científica. Porém, o desenvolvimento da química de selênio chamou a atenção para a até então não desenvolvida química dos análogos de telúrio. Este despertar resultou em um expressivo aumento no número de publicações evidenciadas pelos numerosos artigos de revisão e livros dedicados às várias e diferentes metodologias com uso do átomo de telúrio.⁹ Estes muitos esforços transformaram a química de organotelúrio em um campo fértil e excitante, com muitas oportunidades para a pesquisa e desenvolvimento de suas aplicações.

O uso da química de telúrio por químicos orgânicos sintéticos foi dificultado devido a má fama dos compostos organotelúrio quanto ao mau cheiro, toxicidade e instabilidades dos mesmos. Realmente, estes comentários são verdadeiros para um grupo particular de compostos de telúrio, mas não é uma regra para todos os compostos de telúrio. Em nosso laboratório, tem-se usado diferentes classes de compostos de telúrio, e observa-se que os teluretos ou diteluretos ligados a

⁸ Wöhler, F. *Liebigs Ann. Chem.* 1840, 35, 111-115.

⁹ (a) Irgolic, K. J. *The Organic Chemistry of Tellurium*; Gordon and Breach Science Publisher: New York, 1974. (b) Patai, S. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, Vol 2; Wiley: New York, 1987. (c) Irgolic, K. J. In *Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie: Organo Tellurium Chemistry*; Klamann, D., Ed.; Georg Thieme: New York, 1990; Vol E12b. (d) Petragnani, N. *Tellurium in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1994. (e) Sadekov, I. D.; Rybalkina, L. E.; Movshovich, D. Y.; Bulgarevich, S. B.; Kogan, V. A. *Usp. Khim.* 1991, 60, 1229-1254. (f) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* 1991, 793-817. (g) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* 1991, 897-919. (h) Fringuelli, F.; Marino, G.; Taticchi, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1977, 21, 119-125. (i) Engman, L. *Acc. Chem. Res.* 1985, 18, 274-289. (j) Sadekov, I. D.; Bushkov, A. Y.; Minkin, V. I. *Russ. Chem. Rev.* 1979, 48, 635-674. (k) Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. E. *Aldrichimica Acta* 2000, 33, 66-78. (l) Petragnani, N. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1972, 192, 10. (m) Irgolic, K. J. *J. Organomet. Chem.* 1975, 103, 91-196. (n) Irgolic, K. J. *J. Organomet. Chem.* 1977, 130, 411-479. (o) Irgolic, K. J. *J. Organomet. Chem.* 1980, 203, 367-414. (p) Uemura, S. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 1983, 41, 804-813. (q) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* 1986, 1-30. (r) Comasseto, J. V. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1992, 67, 183-201. (s) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis* 1997, 373-403.

grupamentos alquila, com baixo peso molecular, apresentam mau cheiro. Entretanto, quando estes grupamentos alquilas possuem substituintes adicionais, os correspondentes teluretos e diteluretos são praticamente inodoros. Outros compostos de telúrio, como tri-haletos de organotelúrio, teluretos e diteluretos de diarila, são sólidos, estáveis (podem ser estocados no laboratório, em frascos simples, por longo tempo) e completamente inodoros. Além disso, os teluretos vinílicos, um dos compostos de telúrio mais utilizados, quando substituídos por grupamentos ou aromáticos ou alifáticos com cadeias saturadas ou insaturadas, são compostos inodoros e podem ser facilmente preparados, purificados e armazenados como qualquer outra substância comum em laboratórios. Relativo a toxicidade, outra razão pela qual o desenvolvimento da química de organotelúrio foi dificultada, é que estes estudos são escassos na literatura. Alguns autores descreveram que compostos organotelúrio são menos tóxicos que os derivados de selênio,⁹ⁱ outros indicam que organotelúrio são mais tóxicos que compostos organoselênio.⁶ⁿ Nós estamos seguros, ao contrário de muitos, que nenhuma técnica altamente especializada é necessária para a manipulação de compostos organotelúrio, e que trabalhar com estes compostos é semelhante a trabalhar com qualquer outra classe de compostos químicos, como organoselênio, organoenxofre, organoestanho e organofósforo.

1.1.1 Teluretos Vinílicos

Muitas diferentes classes de organotelúrio tem sido preparadas e estudadas até a presente data, dentre elas os teluretos vinílicos são certamente os mais úteis e promissores devido sua aplicabilidade em síntese orgânica. Adicionalmente a sua utilidade no campo de química orgânica, aspectos da toxicologia e farmacologia dos compostos de organotelúrio foram recentemente revisados.⁶ⁿ

1.1.2 Preparação de Teluretos Vinílicos

Dentre as metodologias de preparação de teluretos vinílicos verifica-se que a hidroteluração de alcinos¹⁰ por espécies nucleofílicas de telúrio é a mais utilizada.

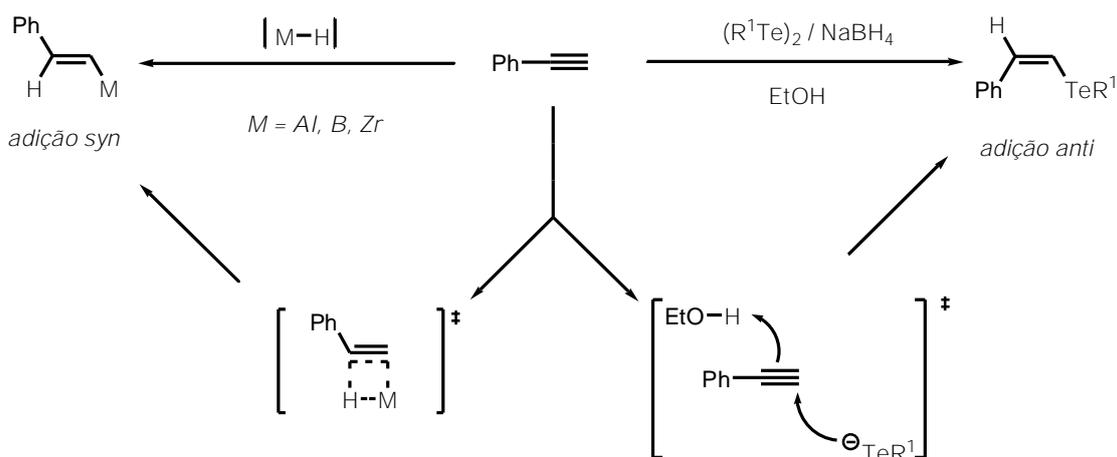
A hidrometalção de alcinos, como a hidroaluminação,¹¹ hidroboração,¹² e hidrozirconação,¹³ é um método usual para a preparação de alcenos funcionalizados. Normalmente, a hidrometalção de alcinos fornece *E*-alcenos pela adição *cis* do hidrogênio e do metal a tripla ligação, o que leva a um estágio de transição de quatro membros (Esquema 1). A hidroteluração de alcinos, por sua vez difere das demais reações de hidrometalção pois o alcino sofre a adição do ânion organoteluroolato por um ataque *anti*. Esta adição *anti* leva a formação de teluretos *Z*-vinílicos, os quais são estereoquimicamente estáveis uma vez que até a presente data nenhuma isomerização para o isômero *E* foi relatada. Esta característica faz da hidroteluração uma reação impar e um método muito importante para a geração de *Z*-alcenos a partir de alcinos, o que não é facilmente viável através de outras metodologias (Esquema 1).

¹⁰ Para uma revisão ver: Vieira, M. L.; Zinn, F. K.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* 2001, 12, 586-596.

¹¹ Eisch, J. J. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991: Vol. 8, pp 733-761.

¹² (a) Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. In *Borane Reagents*; Academic Press: London, 1988. (b) Smith, K.; Pelter, A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991: Vol. 8, pp 703-732.

¹³ (a) Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1976, 15, 333-340. (b) Labinger, J. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991: Vol. 8, pp 667-702.



Preparação via boroidreto de sódio em etanol

As espécies nucleofílicas de telúrio são comumente geradas *in situ* pela redução do correspondente diorganoditelureto com boroidreto de sódio em etanol como solvente. Diorganoditeluretos são utilizados como precursores do ânion de telúrio devido a instabilidade dos organoteluróis, os quais não podem ser isolados de forma semelhante aos seus familiares selenóis e tióis. A redução dos diorganoditeluretos pode ser facilmente visualizada, pois a coloração vermelho intenso inicial da solução desaparece pela adição do boroidreto de sódio e a liberação de gás é observada, resultando em uma solução amarela translúcida ao final da redução. A estrutura exata da espécie redutora formada ainda não está determinada. Devido a natureza prótica do solvente, um equilíbrio entre a espécie iônica e o solvente pode ocorrer, sugerindo que o agente mais provável da hidroteluração seja $(R^1Te)_2/NaBH_4$. A adição do agente nucleofílico de telúrio a tripla ligação pode levar a dois regioisômeros, 1 e 2, e a regioseletividade da reação depende da natureza do alcino utilizado (Esquema 2).¹⁰

formação do butil-teluroato de lítio, visível pelo consumo da suspensão cinza de telúrio formando um solução amarela pálida. A esta solução, o alcino em solução de etanol seco e deoxigenado é adicionado e refluxado (Esquema 3, Tabela 1).



Esquema 3

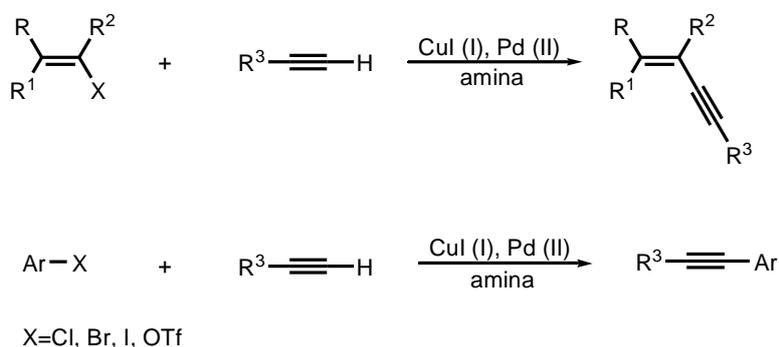
Tabela 1. Hidroteluração de alcinos com o método BuTeLi segundo o Esquema 3

Entrada	Alcino	Produto	Tempo (h)	Rend. (%)
1	Ph-C≡C	Ph-C=C-Te(<i>n</i> -Bu)	4	88
2	Ph-C≡C-C≡C-Ph	Ph-C≡C-C=C(Ph)-Te(<i>n</i> -Bu)	8	75
3	HO-CH ₂ -CH=CH-C≡C	HO-CH ₂ -CH=CH-CH=C-Te(<i>n</i> -Bu)	6	77
4	Ph-CH(OTBDMS)-C≡C	TBDMSO-CH(Ph)-C=C-Te(<i>n</i> -Bu)	8	72
5	HO-CH ₂ -C≡C-C≡C-CH ₂ -OH	HO-CH ₂ -C≡C-C=C-CH ₂ -OH-Te(<i>n</i> -Bu)	7	80

O telureto *Z*-vinílico é obtido por este método em rendimentos semelhantes aqueles quando usa-se o método de dibutil ditelureto / NaBH₄.

1.2 Reação de Sonogashira

O mais importante método de formação de nova ligação Csp – Csp² foi desenvolvido por Sonogashira,¹⁷ consistindo em um acoplamento de um haleto vinílico ou arílico com acetilenos terminais catalisadas por paládio-cobre (Esquema 4).



Esquema 4

Esta reação ocorre em condições muito suaves, sendo compatível com um grande número de grupos funcionais e apresenta a vantagem de dispensar a preparação prévia do acetileno para promover a formação da ligação carbono-carbono. Além disso a reação se processa com total retenção da configuração da ligação dupla dos haletos vinílicos. A versatilidade desta reação na construção de sistemas altamente funcionalizados fez que o método de Sonogashira fosse amplamente aplicado em síntese orgânica. Tal reação se processa a temperatura ambiente e geralmente se completa com bons rendimentos em poucas horas.

A presença de sais de cobre (I) mostrou-se essencial para que a reação ocorresse à temperatura ambiente. Iodeto de cobre é o mais usado, mas brometo de cobre também pode ser utilizado.¹⁸ O catalisador de paládio originalmente usado por Sonogashira foi o Pd(Ph₃P)₂Cl₂, e normalmente é o mais utilizado.

¹⁷ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.* 1975, 16, 4467-4470.

¹⁸ Singh, R.; Just, G., *J. Org. Chem* 1989, 54, 4453-4457.

Entretanto, vários trabalhos relatam que outros catalisadores, tanto de Pd (0) e Pd (II), como Pd(Ph₃P)₄ e Pd(OAc)₂PPh₃,^{19,20} podem ser utilizados.

No procedimento original de Sonogashira, a dietilamina foi empregada como solvente e base. Podem também ser usados com bons resultados a trietilamina, a N,N-diisopropiletilamina, ou dicitclohexilamina com um co-solvente (THF ou MeCN). O uso de co-solvente está restrito a solubilidade dos reagentes no meio.

Quanto a reatividade dos substratos, observou-se que em geral os haletos vinílicos são mais reativos do que os correspondentes haletos de arila, e que os iodetos são mais reativos do que os brometos e do que os cloretos.²¹ Esta ordem de reatividade dos halogênios pode ser relacionada com a melhor capacidade dos maiores átomos em tornarem-se grupos de saída uma vez que a base conjugada em halogênios é estabilizada tanto quanto maior for o átomo. Aliado a esta estabilização, quanto maior o raio atômico, maior a distância entre os núcleos em uma ligação, o que favorece a inserção oxidativa do catalisador.

Muitos acetilenos, tanto alquílicos como arílicos, com diferentes substituintes podem participar da reação de Sonogashira. Entretanto, existem alguns acetilenos específicos que não reagem ou que podem apresentar uma baixa reatividade. Em particular acetilenos conjugados com grupos eletroatraentes não reagem em reações de acoplamento. Esta restrição pode ser contornada, utilizando o acoplamento com o álcool propargílico e posterior oxidação, ou usar o composto carbonílico protegido na forma de cetal ou orto éster.²² Outros acetilenos que apresentam dificuldade frente as condições de Sonogashira, são os que possuem substituintes aminas ao longo da cadeia. Sob condições de catálise de Pd, estes compostos se adicionam a ligação tripla para formar iminas cíclicas.²³

¹⁹ Brandsma, L.; Van den Heuvel, H. G. M.; Verkruijse, H. D., *Synth. Commun.* 1990, 20, 1889-1892.

²⁰ Hirota, K.; Kitade, Y.; Isobe, Y.; Maki, Y., *Heterocycles* 1987, 26, 355-358.

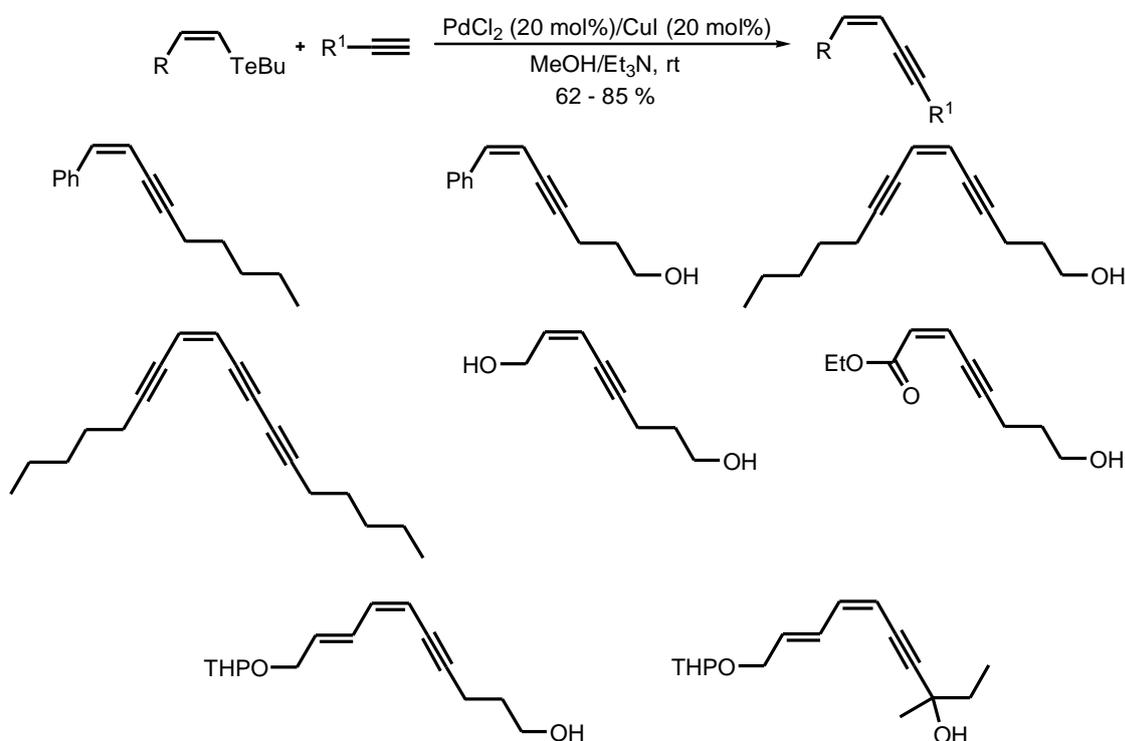
²¹ Campbell, I. B.; Finch, H.; Lunts, L. H. C.; Naylor, A.; Skidmore, I. F. *Netherl. Pat.* NL 8 602 575, 1987; *Chem. Abstr.*, 1987, 107, 236 223.

²² Sakamoto, T.; Shiga, F.; Yasuhara, A.; Uchiyama, D.; Kondo, Y.; Yamanaka, H., *Synthesis* 1992, 746-748.

²³ Fukuda, Y.; Matsubara, S.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5812-5816.

1.2.1 Reação de Sonogashira com Teluretos Vinílicos

A partir do trabalho pioneiro de Sonogashira surgiram estudos com a intenção de estender estas condições de acoplamento a outros substratos. Dentre estes estudos, em 1999 Zeni e Comasseto²⁴ demonstram a possibilidade de efetuar o acoplamento de espécies vinílicas de telúrio com acetilenos terminais sob condições de catálise de paládio, com total retenção da geometria da ligação dupla (Esquema 5).



Esquema 5

Nestes casos, os teluretos vinílicos se comportam como equivalentes de carbocátions vinílicos ou arílicos. Eles reagem de uma maneira similar aos haletos ou triflatos vinílicos em reações de acoplamento de Sonogashira, Heck, Suzuki, e

²⁴ Zeni, G.; Comasseto, J, V. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4619-4622.

Stille⁵⁹ com as vantagens da facilidade de acesso aos seus isômeros *Z* e *E* além da não isomerização da dupla ligação.

1.3 Calcogenofenos

Compostos organocalcogênicos tem sido alvo na síntese orgânica devido aos seus efeitos em um número extraordinário de reações, incluindo muitas formações de novas ligações carbono-carbono. Além disso, reações com organocalcogênicos são atrativas pela régio, quimio e estereosseletividade com que ocorrem bem como por suas atividades biológicas. Dentre o organocalcogênicos, os calcogenofenos, se destacam por suas ocorrências em produtos naturais e por suas pronunciadas propriedades elétricas.

1.3.1 Tiofenos e Furanos

Estes sistemas heterocíclicos aromáticos, diferentemente substituídos, tem despertado o interesse na química orgânica sintética, pois suas ocorrências em produtos naturais que apresentam alguma atividade biológica é relativamente freqüente, incentivando a procura de metodologias para a síntese de seus derivados.

Tiofenos acetilênicos, por exemplo, mostram atividades nematocidal,²⁵ inseticida,²⁶ antibacteriana,²⁷ antifúngica²⁸ e antivirótica²⁹.

²⁵ Bakker, J.; Gommers, F. J.; Nieuwenhuis, I.; Wynberg, H. *J. Bio. Chem.* 1979, 254, 1841-1844.

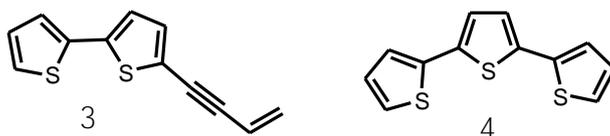
²⁶ Iyengar, S.; Arnason, J. T.; Philogene, B. J. R.; Murand, P.; Werstink, N. H.; Timmins, G. *Pesticide Biochem. Physiol.*, 1987, 29, 1-9.

²⁷ Matsuura, H.; Saxena, G.; Farmer, S. W.; Hancock, R. E. W.; Towers, G. H. N. *Planta Med.*, 1996, 62, 65-66.

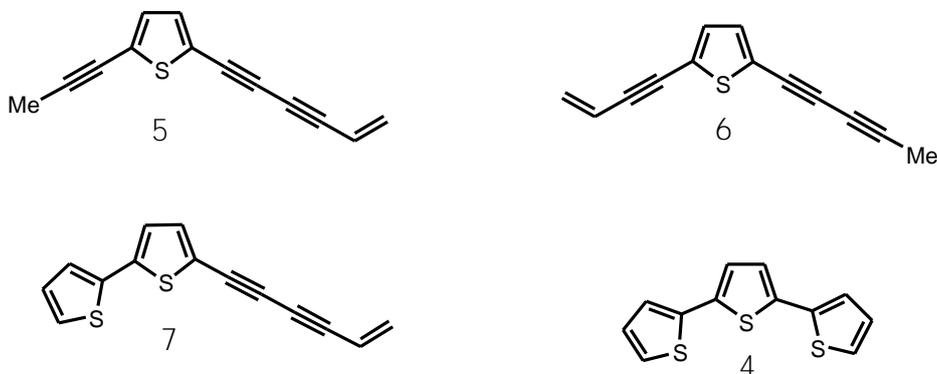
²⁸ Chan, G. F. Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry*, 1975, 14, 2295-2296.

²⁹ Hudson, J. B.; Graham, E. A.; Miki, N.; Towers, G. H. N.; Hudson, L. L.; Rossi, R.; Carpita, A.; Neri, D. *Chemosphere*, 1989, 19, 1329-1343.

Derivados acetilênicos de tiofeno estão presentes em várias espécies de *Tagetes*. Da *Tagetes patula* apodrecida, foram isolados e identificados o 5-(3-buten-1-inil)-2,2'-bitienil 3 e o α -tertienil 4 que se apresentaram fototóxicos a *Candida albicans*.²⁸



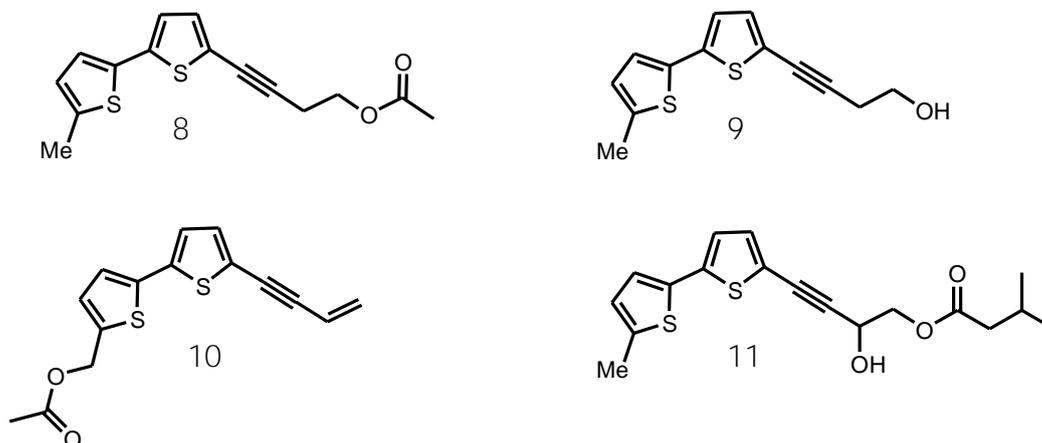
Em 1990, Jiménez e colaboradores,³⁰ analisaram as diferentes partes da planta *Tagetes tenuifolia* Cav. na tentativa de determinar a presença de compostos fototóxicos. Entre os compostos isolados, foram encontrados quatro derivados de tiofenos (4-7) dos quais se determinou a atividade fototóxica frente a *Bacillus subtilis*.



Destes quatro, os tiofenos 5 e 6 foram os que apresentaram maior inibição do crescimento bacteriano (20,73% com relação ao controle).

³⁰ Jiménez, F. G.; Amador, M. C. P.; Montes, M. A.; Fernández, M. O.; Romero, Y. B.; Alonso, L. C. M. *Yton*, 1990, 51, 99-102.

Da *Blumea obliqua*, em 1996,³¹ foram isolados e caracterizados quatro exemplos de tiofenos (8-11), sendo o 11 um produto natural inédito.



Benzofuranos são sistemas aromáticos heterocíclicos comumente encontrados inseridos em muitos produtos naturais e em moléculas de drogas sintéticas.²⁸ A ação biológica destes derivados de furanos estão intimamente relacionada com a natureza e posição de seus substituintes. Por exemplo, o 5-metóxi-benzofurano, de ocorrência natural, apresenta propriedades antibacterianas enquanto que o 5-tetradecicloxi-2-acetilfurano é reportado como um potente inibidor de rinovírus.³² Atividades antiinflamatórias e antioxidantes também são atribuídas aos benzofuranos³³.

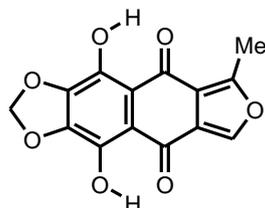
Um outro exemplo de estrutura policíclica contendo furano é a do Ventilone A (12). Este composto foi isolado da casca em decomposição de

³¹ Ahmad, V. U.; Alam, N. *Phytochemistry*, 1996, 42, 733-735.

³² (a) Ash, R. J.; Parker, R. A.; Hagan, A. C.; Mayer, G. D. *Agents Chemoether.* 1979, 16, 301-305. (b) Rodriguez-Saona, C. R.; Maynard, D. F.; Phillips, S.; Trumble, J. T. *J. Nat. Prod.* 1999, 62, 191-193. (c) Shen, Y. C.; Prakash, C. V. S.; Kuo, Y. H. *J. Nat. Prod.* 2001, 64, 324-327.

³³ (a) Hammond, M. L.; Zambias, R. A.; Chang, M. N.; Jensen, N. P.; McDonald, J.; Thompson, K.; Boulton, D. A.; Kopa, I. E.; Hand, K. M.; Opas, E. E.; Luell, S.; Bach, T.; Davies, P.; Macintyre, D. E.; Bonney, R. I.; Humes, J. L. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 908-918. (b) Boschelli, D. H.; Kramer, J. B.; Khatama, S. S.; Sorenson, R. J.; Connor, D. T.; Ferin, M. A.; Wright, C. D.; Lesch, M. E.; Imre, K.; Okonkwo, G. C.; Schrier, D. J.; Conroy, M. C.; Ferguson, E.; Woelle, J.; Saxena, U. *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4597-4514. (c) Papadaki-Valiraki, A.; Todoulou, O.; Filippatos, E.; Tsoinias, A.; Ikeda, S.; Declercq, E. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1993, 43, 1363-1364.

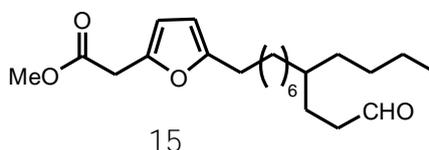
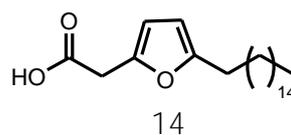
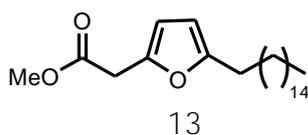
Ventilago madaraspatana (Rhamnaceae), uma planta utilizada na medicina popular Indiana,³⁴ e sua síntese publicada o ano de 2000.³⁵



VENTILONE A

12

Recentemente, foram isolados três novos derivados de furanos presentes em uma esponja marinha Taiwanesa, a *Plakortis simplex* (13-15).^{32d}

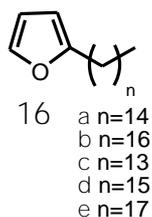


Em um estudo visando relacionar a influência da extensão da cadeia lateral alquílica presente na posição 2 de derivados de furanos na atividade inseticida frente larvas de *Spodoptera exigua*, Rodriguez-Samoa e colaboradores^{32c} incorporaram à dieta das mesmas uma série de cinco diferentes alquifuranos (16).

Os compostos 16.a e 16.b, que apresentaram melhores resultados tanto no índice percentual de mortalidade quanto na perda de peso das larvas, são produtos naturais e os demais homólogos sintéticos.

³⁴ Hanumaiah, T.; Rao, G. S. R.; Rao, C. P.; Rao, K. V. J.; Cowe, H. J.; Cox, P. J.; Howie, R. A.; Marshall, D. S.; Thomson, R. H. *Tetrahedron* 1985, 41, 635-642.

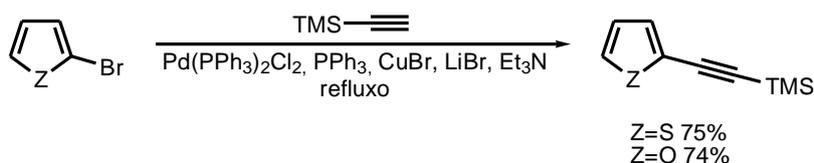
³⁵ Piggott, M. J.; Wege, D. *Aust. J. Chem.* 2000, 53, 749-754.



Estes artigos relatando a atividade biológica de derivados de tiofenos e furanos estimulam a procura de novas rotas sintéticas de análogos inéditos bem como o contínuo estudo de suas potenciais atividades biológicas.

1.3.1.2 Reatividade de tiofenos e furanos em reação de Sonogashira

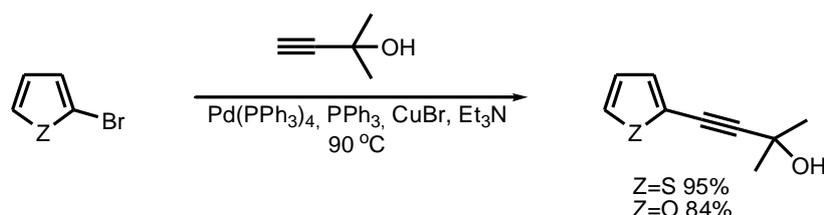
Derivados halogenados de tiofenos e furanos se comportam como substratos eletrofílicos em reações de Sonogashira.³⁶ Os compostos 2-bromo-tiofenos e furanos, por exemplo, quando tratados com trimetilsililacetileno em presença de Pd(PPh₃)₂Cl₂ catalítico, PPh₃, CuBr, LiBr e Et₃N sob refluxo por 2 horas fornecem os respectivos produtos de acoplamento em 75 e 74% de rendimento (Esquema 6).



Esquema 6

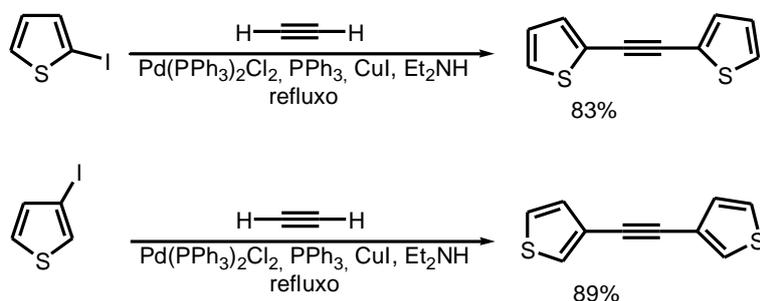
³⁶ Negishi, E. *Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis – Vol 1*; Wiley-Interscience: New York, 2002.

Quando os mesmos 2-bromo-heterociclos são tratados com 2-metilbut-3-in-2-ol com o catalisador de paládio zero $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PPh_3 , CuBr em Et_3N a 90°C por 60 minutos, os produtos acetilênicos são formados com excelentes rendimentos (Esquema 7).



Esquema 7

Tratando 2- ou 3-iodotiofeno com acetileno livre, sob catálise de paládio, é possível promover o diacoplamento, levando a formação dos produtos simétricos, ligados entre si pelas posições 2 ou 3 (Esquema 8).



Esquema 8

Recentemente, nosso grupo investigou a atividade antiinflamatória de derivados acetilênicos sintetizados via reação catalisada por Pd entre 2-(butilteluro)tiofeno e 1-alcinos.³⁷ Neste estudo foi avaliado: a) a influência da natureza do catalisador; b) o efeito da amina e c) a atividade antiinflamatória do derivado acetilênico do tiofeno preparado.

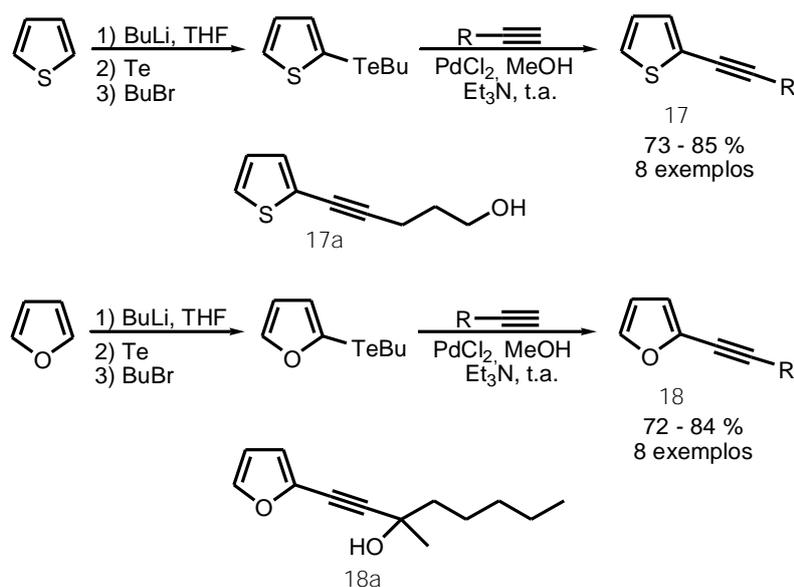
³⁷ Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7921-7923.

O material de partida necessário para a síntese, o 2-(butilteluro)tiofeno, (Esquema 9), foi obtido pelo tratamento de 2-tienil-lítio com telúrio elementar. A adição subsequente de 1-bromobutano fornece o 2-(butilteluro)tiofeno em bons rendimentos. Este composto é estável e pode ser estocado no escuro a temperatura ambiente por diversos dias. O tratamento do 2-(butilteluro)tiofeno com 1-alcinos em metanol usando PdCl_2 como catalisador e trietilamina como base a temperatura ambiente fornece os tiofenos acetilênicos com rendimento entre 73-85% após purificação (Esquema 9).

Dos catalisadores testados, o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}$ não apresentaram atividade catalítica nesta reação enquanto os catalisadores de Pd (II), como os $\text{PdCl}_2/\text{PPh}_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$, forneceram rendimentos insatisfatórios. Entretanto, usando PdCl_2 (10 mol%), o tiofeno acetilênico desejado foi obtido com bons rendimentos. A natureza da amina foi também importante, pois quando a reação foi realizada em presença de pirrolidina, piperidina ou morfolina (1 equivalente), não obteve-se o produto desejado. O uso de Et_2NH , *n*- PrNH_2 ou *n*- BuNH_2 fornece o produto desejado em baixos rendimentos (5-8%). Quando utilizou-se Et_3N , os derivados acetilênicos dos tiofenos foram obtidos em bons rendimentos. Determinou-se também que os rendimentos diminuíram sensivelmente ao substituir os solvente de MeOH para DMF, CH_3CN , THF ou CH_2Cl_2 .

Os tiofenos acetilênicos obtidos foram testados em modelo de atividade antiinflamatória, usando método de edema de pata induzido por carragenina.³⁸ Este método é comumente utilizado na busca de novos compostos farmacologicamente ativos. O tiofeno acetilênico 17a demonstrou significativa redução no edema de pata induzido por carragenina quando comparada com ácido acetilsalisílico.

³⁸ Winter, C. A.; Risley, E. A.; Nuss, G. W. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1962, 111, 544-552.

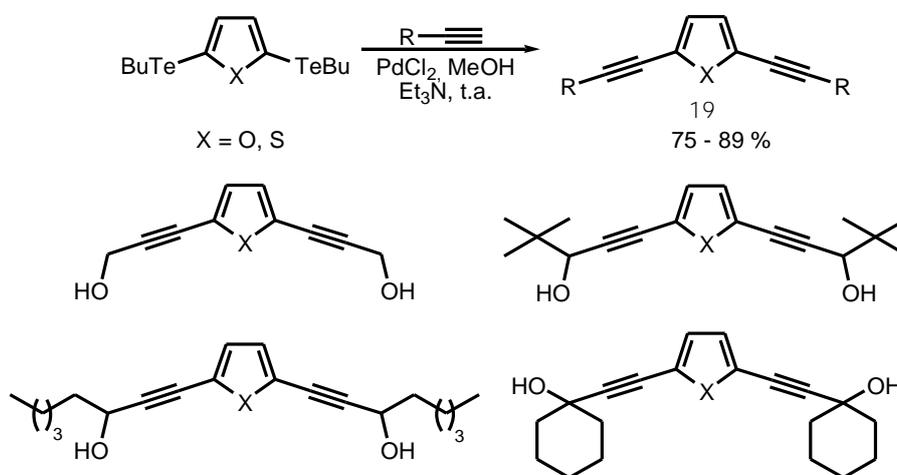


Esquema 9

De maneira semelhante, estendeu-se o método descrito anteriormente para a preparação de derivados acetilênicos de furanos (Esquema 9).³⁹ Determinou-se que o tratamento de 2-(butilteluro)furano com 1-alcinos na presença de dicloreto de paládio como catalisador em metanol e trietilamina leva a formação dos derivados acetilênicos de interesse com bons rendimentos (72-84%). Os furanos acetilênicos também foram submetidos a testes em busca de atividade antiinflamatória. O composto 18a inibiu o edema de pata induzido por carragenina quando comparada com ácido acetilsalisílico.

³⁹ Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8927-8930.

Com este sucesso prévio, tanto na síntese quanto na avaliação biológica dos derivados acetilênicos de tiofenos e furanos, propôs-se a preparação de compostos heteroaromático bis-acetilênicos 19 como uma extensão das descobertas anteriores. Então, a reação de 2,5-bis(butilteluro) furano⁴⁰ e tiofeno⁴¹ foi efetuada em condições brandas de catálise de paládio na presença de 4 equivalentes de alcino terminal formando os produtos 2,5-bis-acetilênicos em bons rendimentos (Esquema 10).

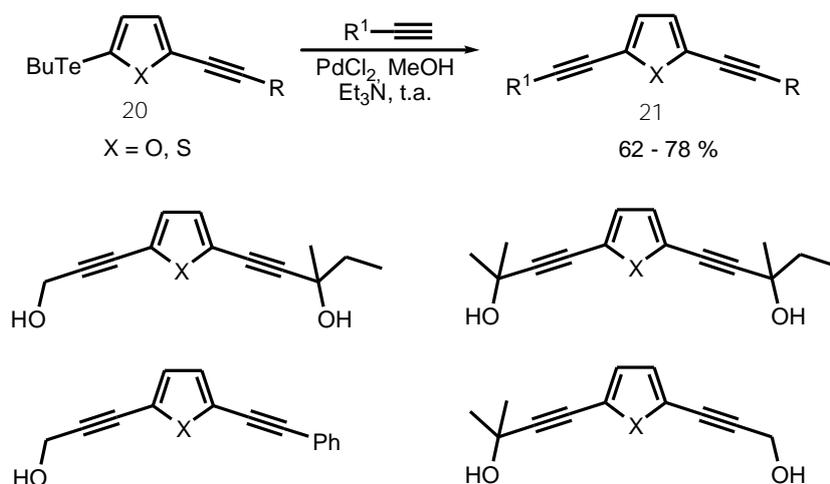


Esquema 10

Em uma tentativa adicional, a proporção de alcino empregada no acoplamento foi reduzida para um equivalente, e o solvente mudado para THF, possibilitando isolar-se os furanos e tiofenos 2-(butilteluro)-5-acetilênicos 20, os quais se tornam materiais de partida para uma nova reação de acoplamento, levando aos heterociclos assimétricos 2,5-bis-acetilênicos 21 em bons rendimentos (Esquema 11).

⁴⁰ Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1387-1390.

⁴¹ Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 684-688.



1.3.2 Telurofeno

Dentre os calcogenofenos, o telurofeno tem despertado o interesse da comunidade científica na área da ótica não linear e na produção de obturadores óticos de alta velocidade que utilizam o efeito Kerr, eles são úteis na deposição química de vapor de finos filmes de telúrio sendo também utilizados na síntese de novos compostos orgânicos e organometálicos,⁴² mas estudos de sua química são dificultados por uma baixa disponibilidade do mesmo. A primeira síntese de telurofeno obtida com sucesso é descrita no ano de 1966.¹⁴ Neste artigo é relatada a reação entre diacetilenos e espécie bivalente negativa de telúrio formando os respectivos telurofenos em bons rendimentos. Posteriormente verifica-se outra metodologia para a obtenção de telurofeno, na qual os autores promovem a reação entre o dímero do trimetilsililacetileno com Na₂Te, em metanol e acetona, obtendo o produto desejado em 37% de rendimento.⁴³

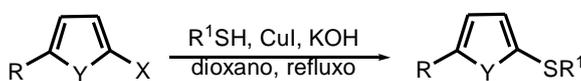
⁴² Jensen, J. O. *THEOCHEM* 2005, 718, 209-218 e referências citadas.

⁴³ Barton, T. J.; Roth, R. W. *J. Organomet. Chem.* 1972, 39, C66-C68.

1.3.2.1 Telurofeno e selenofeno em reações de acoplamento

Quando comparado com seus análogos tiofenos e furanos, os telurofenos e selenofenos são escassamente encontrados na literatura como substratos eletrofílicos para reações de acoplamento, tanto para formação de ligação C-C quanto para formação de ligação C-heteroátomo. Até o presente trabalho, não havia sido noticiada a utilização de telurofenos halogenados como substrato eletrofílico para a formação de ligação C(sp²)-C(sp) usando reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio. Este fato incentiva estudos que busquem demonstrar a possibilidade do uso dos mesmos neste tipo de reação.

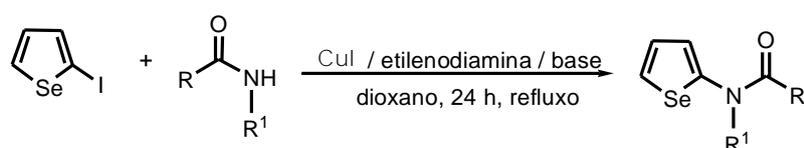
A primeira metodologia descrita para a obtenção de 2-sulfetos-selofenos e 2-sulfetostelurofenos foi publicada em 2005.^{4a} Neste artigo é descrito o uso de 2-halocalcogenofenos como reagentes no acoplamento com tióis sob catálise de CuI (Esquema 12). Esta rota mostrou-se pouco sensível ao efeito eletrônico pois tolera tióis substituídos tanto por grupamentos retiradores como por doadores de elétrons.



Y = Se, Te; X = I, Br; R = H, C₄H₉, C₆H₅; R¹ = alquila, arila, benzila

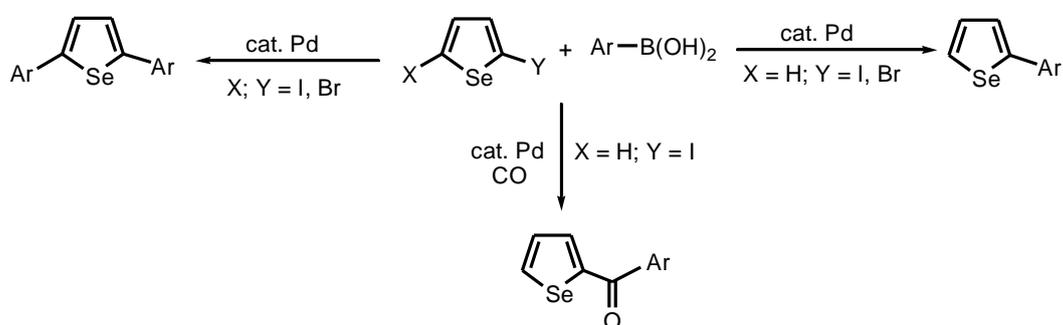
Esquema 12

Recentemente, 2-iodo-selenofeno foi utilizado em reação catalisada por cobre com amidas para a formação de ligação C–N (Esquema 13).^{4b} Verificou-se que esta reação apresenta os melhores rendimentos utilizando-se K_3PO_4 como base, na presença de etilenodiamina como ligante, sob refluxo de dioxano por 24 horas, suportando como fonte de nitrogênio uma série de amidas tais como oxazolidinonas, lactamas, amidas alifáticas e aromáticas.



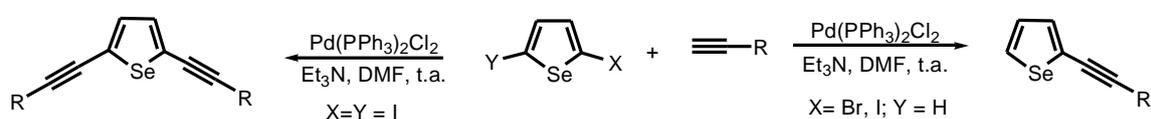
Esquema 13

Um outro exemplo da utilização de selenofenos em acoplamento pode ser observado quando promove-se a reação de 2-haloselenofenos com ácidos borônicos sob catálise de sal de paládio (Esquema 14).² A reação de obtenção dos selenofenos mono ou di-arilados se processa na presença de $Pd(OAc)_2$, K_2CO_3/H_2O em DME, podendo ser realizada com ácidos borônicos arílicos contendo grupamentos elétrons retiradores, doadores ou neutros. Adicionalmente, este procedimento permite a obtenção de cetonas assimétricas pelo tratamento de 2-iodoselenofeno e ácido borônico em um processo de carbonilação catalisado por $Pd(PPh_3)_4$.



Esquema 14

Compostos 2-haloselenofeno também mostraram-se úteis em reação do tipo Sonogashira (Esquema 15).⁴⁴ Neste trabalho é mostrado os resultados do acoplamento entre 2-iodo e 2-bromosselenofenos com 1-alcinos em reação catalisada por Pd(PPh₃)₂Cl₂ na presença de Et₃N como base, DMF como solvente e na ausência de sal de cobre, estabelecendo um novo procedimento para a preparação de 2- e 2,5-alcinilselenofenos em bons rendimentos. Este procedimento mostrou-se tolerante a uma série de 1-alcinos, incluindo álcoois e aminas propargílicas, éter propargílico bem como alcinos alquílicos e arílicos.



Esquema 15

Com base no até então exposto, pode-se observar a presença de unidades de tiofenos e furanos em uma série de produtos naturais com atividade biológica, fato que tem estimulado o desenvolvimento de metodologias sintéticas para a obtenção de derivados dos mesmos. Paralelamente, selenofenos e telurofenos só recentemente despertaram a atenção como substratos para reações de acoplamento cruzado e por se tratar de sistemas análogos a tiofenos e furanos, podem ser considerados compostos promissores como alvos para análise de atividade biológica.

⁴⁴ Barros, O. S. D.; Favero, A.; Nogueira, C. W.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 2179-2182.

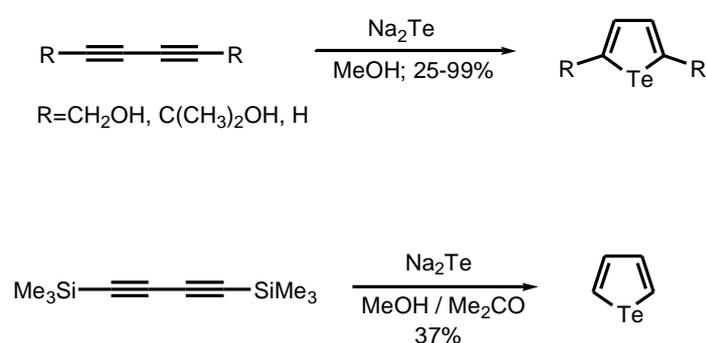
Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

2 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

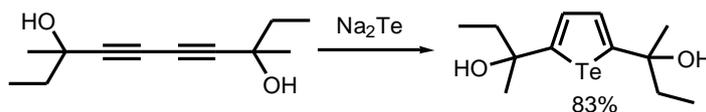
2.1 Preparação do Telurofeno

Duas referências básicas foram utilizadas para a síntese de telurofenos.^{14,43} Em ambas é descrita a reação entre uma espécie bivalente negativa de telúrio e compostos diacetilênicos (Esquema 16).



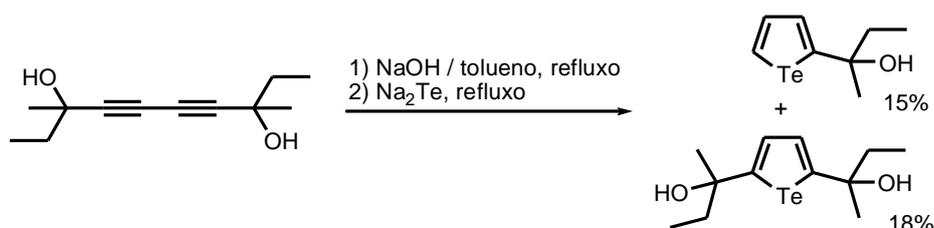
Esquema 16

A primeira tentativa de obtenção do telurofeno consistiu em tratar o 3,8-dimetildeca-4,6-diino-3,8-diol com Na_2Te (Esquema 17). Por se tratar de um dímero de álcool propargílico dialquilado, e sendo o meio reacional fortemente básico, especulou-se a possibilidade do mesmo sofrer a desproteção dos acetilenos com subsequente ciclização, formando o telurofeno livre na posição alfa ao telúrio. Nesta tentativa não se obteve êxito e somente foi verificada a formação do telurofeno dissustituído com 83% de rendimento.



Esquema 17

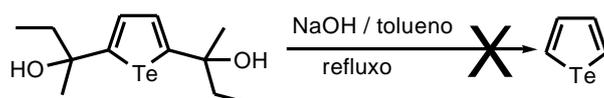
Ainda neste caminho, buscou-se como alternativa a obtenção do 1,3-butadiino pela remoção da função álcool na forma de cetona do 2,7-dimetilocta-3,5-diino-2,7-diol, tratando-o com NaOH em refluxo de tolueno para posterior reação com o Na₂Te (Esquema 18).



Esquema 18

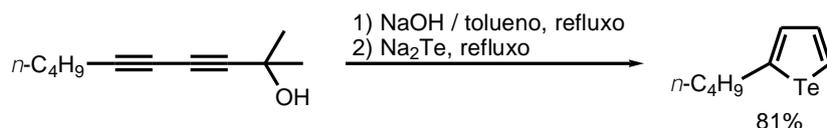
Conforme se observa no Esquema 18, houve a formação do telurofeno mono e dissustituído em baixos rendimentos, mas não se observou a formação de telurofeno sem substituição. O telurofeno monossustituído obtido não era de interesse, pois devido a presença de um grupamento hidroxila haveria um consumo extra da base utilizada para a derivatização do telurofeno ao correspondente 2-halotelurofeno.

Como visto no Esquema 17, um bom rendimento foi obtido na formação do telurofeno dissustituído demonstrando a eficiência da reação de ciclização. Uma alternativa testada visando a obtenção de telurofeno não substituído foi a de promover a retirada dos grupamentos álcoois tratando o telurofeno obtido com NaOH em refluxo de tolueno (Esquema 19). Ao cabo de 20 horas não se observou por CCD a formação de nenhum produto que pudesse ser considerado para análise como sendo o telurofeno desejado, observando-se somente o material de partida.



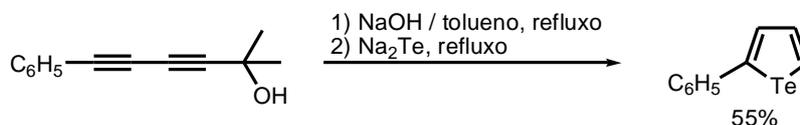
Esquema 19

Uma alternativa testada para a obtenção de telurofenos sem substituição em ao menos uma das posições alfa ao telúrio, bem como livres de grupamentos hidroxila, foi a de tratar o diacetileno 2-metil-deca-3,5-diin-2-ol com hidróxido de sódio, para a desproteção do acetileno, e posteriormente com Na_2Te (Esquema 20), o que levou a obtenção do 2-butiltelurofeno com 81% de rendimento.



Esquema 20

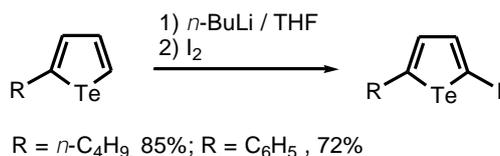
O composto 2-feniltelurofeno também foi preparado utilizando esta mesma metodologia; tratando o 2-metil-6-fenilexa-3,5-diin-2-ol com NaOH em refluxo de tolueno e posteriormente com Na_2Te (Esquema 21), levando ao produto desejado com 55% de rendimento.



Esquema 21

2.2 Preparação de 2-Iodo-5-Butiltelurofeno e 2-Iodo-5-Feniltelurofeno

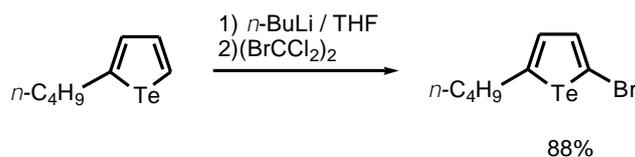
Os telurofenos 2-iodo substituídos foram obtidos tratando uma solução dos correspondentes 2-butil ou 2-feniltelurofeno em THF com $n\text{-BuLi}$, levando ao intermediário litiado, o qual foi capturado por iodo fornecendo os produtos desejados em bons rendimentos (Esquema 22).



Esquema 22

2.3 2-Bromo-5-Butil-Telurofeno

O 2-bromotelurofeno foi obtido através da reação de litação do 2-butiltelurofeno, em THF com *n*-BuLi e posterior captura do ânion com 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano, levando ao produto bromado com 88% de rendimento (Esquema 23).



Esquema 23

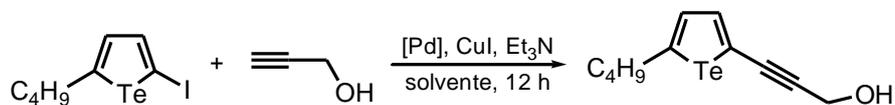
2.4 Estudo das Condições Para o Acoplamento entre 2-Iodotelurofeno e 1-Alcino

De posse dos haloderivados do telurofeno, partiu-se em busca das melhores condições de acoplamento cruzado tipo Sonogashira entre estes e alcinos terminais sob catálise de sais de paládio. Para tanto, 2-iodo-5-butiltelurofeno (0,25 mmol) e álcool propargílico (0,75 mmol) foram escolhidos como substrato para este estudo sistemático (Tabela 2). Exceto nas entradas identificadas, utilizou-se Et₃N (0,5 mL) como base em 2,5 mL de solvente.

Algumas premissas foram utilizadas como balizadoras para a escolha inicial de catalisadores dos testes sistemáticos para obtenção do sistema catalítico satisfatório, levando em consideração os seguintes aspectos:

- O nosso material de partida, 2-iodotelurofeno, é um sistema aromático heterocíclico contendo um átomo de calcogênio, especificamente, telúrio;
- Sistemas aromáticos halo substituídos, podem apresentar semelhanças reacionais, portanto como ponto de partida buscaram-se sistemas heterocíclicos semelhantes que participassem de acoplamento tipo Sonogashira. Observa-se na literatura ³⁶ que sistemas halo-heteroaromáticos, como furano e tiofenos, acoplam com alcinos terminais basicamente utilizando-se de dois tipos de catalisadores de paládio – Pd(PPh₃)₄ e Pd(PPh₃)₂Cl₂, na presença de base nitrogenada e co-catalisadas por sais de cobre. Desta forma, estabeleceu-se como possíveis catalisadores para o presente estudo estas duas espécies de sais de paládio.
- Um dos grandes desafios e desejo de quem trabalha com o desenvolvimento de sistema catalítico é a busca da economia das espécies envolvidas, com este intuito analisou-se também a necessidade ou não da utilização de CuI como co-catalisador.
- Como últimas variáveis, observou-se a influência das espécies nitrogenadas como pirrolidina, dietilamina, trietilamina e do solvente para a promoção desta reação de acoplamento.

Tabela 2: Condições experimentais para reação de acoplamento entre 2-iodo-5-butiltelurofeno e álcool propargílico



Entrada	Catalisador (mol %)	CuI (mol%)	Solvente	Rendimento (%)
1 ^a	Pd(PPh ₃) ₄ (20)	-	pirrolidina	nr
2 ^{a,b}	Pd(PPh ₃) ₄ (20)	-	pirrolidina	nr
3	Pd(PPh ₃) ₄ (20)	10	pirrolidina	nr
4	Pd(PPh ₃) ₄ (20)	10	DMF	57
5 ^a	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (20)	100	Et ₂ NH	nr
6 ^{a,b}	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (20)	100	Et ₂ NH	nr
7	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10)	10	DMF	73
8	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10)	100	DMF	45
9	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10)	1	DMF	65
10	-	100	DMF	nr
11	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (20)	-	DMF	64
12	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10)	-	DMF	61
13	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10)	10	Et ₃ N	63
14	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10)	10	THF	71
15	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10)	10	CH ₃ CN	54
16	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10)	10	CH ₂ Cl ₂	73
17	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10)	10	MeOH	71
18	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10)	10	Hexano	60

^a) sem adição de Et₃N, ^b) reação sob refluxo.

Segundo Alami e Linstrumelli,⁴⁵ haletos de arila reagem rapidamente com alcinos terminais na ausência de sais de cobre levando aos correspondentes aril alcinos em altos rendimentos usando Pd(PPh₃)₄ como catalisador e pirrolidina ou

⁴⁵ Alami. M.; Ferri. F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6403-6406.

piperidina como base e solvente. Baseando-se neste trabalho, o primeiro sistema testado consistia na utilização de 20 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, na ausência de co-catalisador e com pirrolidina como solvente a temperatura ambiente (Entrada 1 – Tabela 2). A reação foi acompanhada por CCD, nas primeiras seis horas de hora em hora e após a cada duas horas. Ao final do período de 12 horas não se observou formação de produto que indicasse o acoplamento desejado. Com a intenção de observar se o fornecimento de energia para o sistema reacional favoreceria o acoplamento, realizou-se uma reação utilizando o mesmo catalisador e solvente, porém com aquecimento até refluxo da pirrolidina pelo mesmo período reacional (Entrada 2 – Tabela 2). Mais uma vez não se obteve sucesso no acoplamento.

Nas reações de Sonogashira¹⁷ tradicionalmente utiliza-se espécies de cobre, sobretudo CuI , como co-catalisadores. Baseando-se nestes estudos lançou-se mão deste expediente e adicionou-se ao sistema reacional 10 mol% de CuI (Entrada 3 – Tabela 2) e ainda assim não foi possível observar a formação do produto desejado.

Com a utilização de DMF como solvente da reação, com 20 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e 10 mol% do co-catalisador CuI , em presença de 0,5 mL de Et_3N como base, após 12 horas observou-se a formação do produto com 57% de rendimento (Entrada 4 – Tabela 2). Após este resultado, estabeleceu-se como tempo reacional o período de 12 horas já que em reação de duplicata, após 24 horas, não verificou-se aumento no rendimento da reação.

Com a intenção de verificar a possibilidade de utilização de espécie de sais de paládio de estado de oxidação diferente de zero, passou-se a alguns testes utilizando $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. Conforme visto na Entrada 5 da Tabela 2, a reação levada a cabo com dietilamina como solvente em presença de 20 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ e um equivalente de CuI a temperatura ambiente bem como sob refluxo (Entrada 6 – Tabela 2), não levou a formação do produto de acoplamento. Como o sistema $\text{Pd}(0)/\text{CuI}$ em DMF, ainda que precariamente, demonstrou ser catalítico, testou-se a utilização deste solvente com a substituição da espécie de paládio zero para paládio (II) e a diminuição da proporção de paládio de 20 para

10 mol% (Entrada 7 – Tabela 2) resultando no acoplamento com 73% de rendimento. Isto posto, passou-se a verificar a influência da proporção e necessidade da utilização do co-catalisador Cul.

Na Entrada 8 da Tabela 2 verifica-se que o aumento do Cul de 10 mol % para um equivalente acarreta em uma diminuição do rendimento. Este dado pode ser racionalizado devido ao fato de que o aumento de sais de cobre pode favorecer a formação de dímeros de alcinos. Também verificou-se o efeito da diminuição do Cul. Na Entrada 9 da Tabela 2, pode-se verificar que utilizando-se 1 mol% de Cul obtêm-se um rendimento de 65%. Rendimento intermediário quando comparado com a utilização de 10 e 100 mol% de Cul (Entradas 7 e 8 respectivamente – Tabela 2). Na ausência de paládio e com 1 equivalente de Cul (Entrada 10 – Tabela 2), não houve a formação do produto e o rendimento mostrou ser equivalente quando usou-se 1 mol% de Cul (Entrada 9 – Tabela 2) e na ausência deste co-catalisador, tanto com 20 mol% quanto com 10 mol% de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (entradas 11 e 12 – Tabela 2).

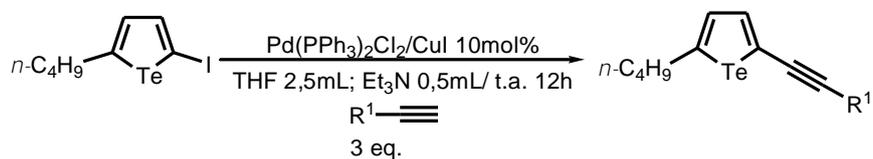
Nas Entradas 13 a 18 da Tabela 2 fixou-se o tipo e a proporção do catalisador de paládio em 10 mol% de Pd(PPh₃)₂Cl₂, o uso de Cul em 10 mol% e trietilamina como base para verificar a variação quanto ao solvente. Na Entrada 13 da Tabela 2 a Et₃N foi usada como solvente. A reação se mostrou pouco sensível à variação dos solventes, observando-se a formação do produto de acoplamento em bons rendimentos (60 a 73%), tanto ao utilizar-se solventes polares próticos e apróticos, como com solventes apolares. Isto demonstra a versatilidade desta condição quanto a natureza do solvente.

Após este estudo, os melhores rendimentos foram obtidos em 73% quando utilizou-se sistema de catalisador Pd(PPh₃)₂Cl₂/Cul em 10 mol% e DMF ou CH₂Cl₂ como solvente, Entradas 7 e 16 respectivamente (Tabela 2), seguido de 71% de rendimento quando o solvente foi THF ou MeOH (Entradas 14 e 18, respectivamente – Tabela 2). Apesar do rendimento ser ligeiramente menor quando usou-se THF como solvente comparando com CH₂Cl₂ ou DMF, e equivalente quando usou-se MeOH, optou-se pelo THF por ser mais disponível em nosso laboratório.

Desta forma, a partir desta análise, considerou-se como sistema catalítico ideal aquele que tem como catalisador de paládio o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ em 10 mol%, como co-catalisador o CuI em 10 mol%, THF como solvente e Et_3N como base em um período reacional de 12 horas.

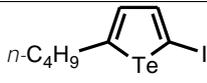
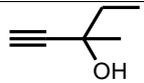
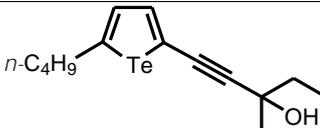
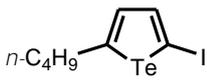
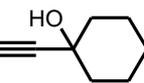
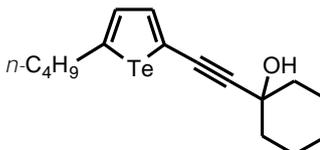
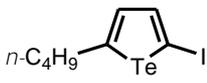
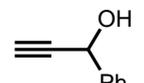
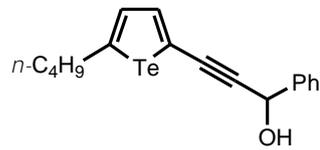
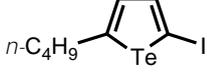
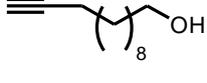
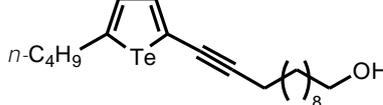
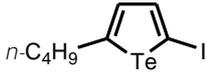
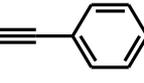
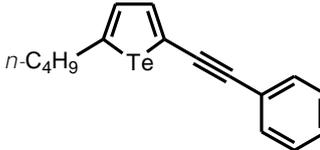
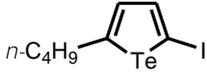
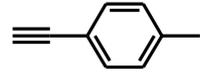
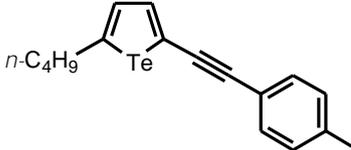
Após fixar esta condição e considerá-la satisfatória, estendeu-se a mesma para a reação de acoplamento do 2-iodo-5-butiltelurofeno com uma série de alcinos terminais, conforme mostrado na Tabela 3.

Tabela 3: Reação de 2-iodo-5-butiltelurofenos com Alcinos Terminais.

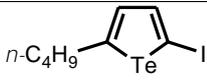
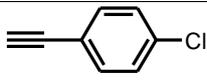
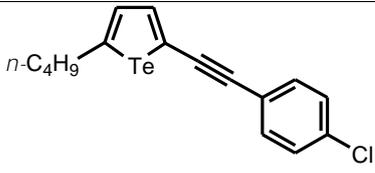
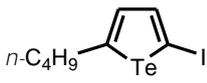
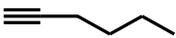
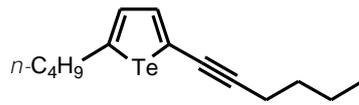
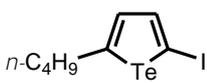
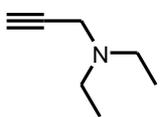
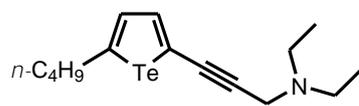
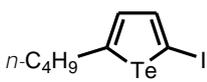
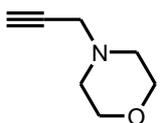
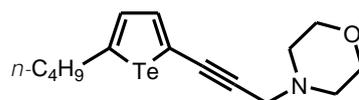
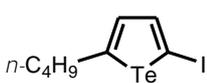
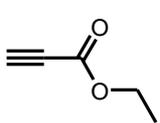
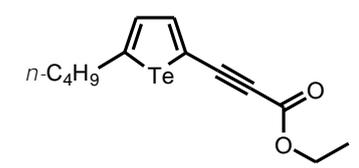


Entrada	Telurofeno	Alcino	Produto	Rend. (%)
1			 22	71
2			 23	95
3			 24	84

Continuação da Tabela 3

4				93
			25	
5				95
			26	
6				71
			27	
7				97
			28	
8				98
			29	
9				96
			30	

Continuação da Tabela 3

10				95
			31	
11				80
			32	
12				82
			33	
13				81
			34	
14				72
			35	

Analisando a Tabela 3, pode-se perceber que este sistema reacional promoveu com eficiência o acoplamento entre os iodotelurofenos e a série de alcinos testada.

Observa-se que a reação com álcoois propargílicos (Entradas de 1 a 6 – Tabela 3), impedidos ou não, fornece os alquínil telurofenos desejados com uma faixa de rendimento entre 71 e 95%. Quando se realizou o acoplamento com um álcool acetilênico de cadeia longa, Entrada 7 – Tabela 3, obteve-se o produto

correspondente em 97% de rendimento. Da análise destes resultados, pode-se afirmar que estas condições reacionais toleram bem a função álcool.

Das Entradas 8 a 10 da Tabela 3, testou-se acoplamentos com alcinos aromáticos. Com o fenilacetileno (Entrada 8 – Tabela 3), obteve-se o acoplamento com 98% de rendimento. Este rendimento não foi substancialmente alterado quando se promoveu acoplamento com fenilacetilenos substituídos. Tanto para o *p*-metilfenilacetileno, grupo doador por efeito indutivo (Entrada 9 – Tabela 3), quanto para o *p*-clorofenilacetileno, grupo retirador por efeito indutivo (Entrada 10 – Tabela 3), os rendimentos, 96 e 95% respectivamente, se mantiveram concordantes com o do fenilacetileno, mostrando que para estes casos os substituintes no sistema aromático não interferem na reação. Adicionalmente, pode-se observar pela Entrada 10 da Tabela 3 a diferenciação de reatividade dos halogênios envolvidos, o 2-iodotelurofeno e o *p*-clorofenilacetileno. Somente houve a formação de produto de acoplamento entre o 2-iodotelurofeno e o alcino terminal indicando que ou a adição oxidativa ao paládio se dá com maior velocidade na ligação C(sp²) – I que na ligação C(sp²) – Cl ou que nesta última isto não ocorra.

Avaliou-se também a possibilidade de acoplamento com alcinos alquílicos. Para tanto reagiu-se o iodotelurofeno com hexino (Entrada 11 – Tabela 3), e obteve-se um rendimento de 80%, indicando a tolerância desta condição reacional para esta classe de alcinos.

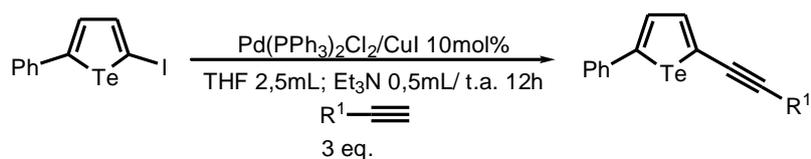
Outra classe de alcinos testada foi a de aminas propargílicas. Escolheu-se uma amina cíclica, derivada da morfolina, e uma acíclica, derivada da N,N-dietilamina. Ambas se portaram de maneira equivalente nas reações de acoplamento, com formação dos respectivos produtos em 82 e 81% de rendimento respectivamente (Entradas 12 e 13 – Tabela 3).

Por fim, como última classe de alcino testada, realizou-se uma reação com propiolato de etila resultando no produto de acoplamento em 72% de rendimento (Entrada 14 – Tabela 3).

Após verificar a efetividade do 2-iodo-5-butiltelurofeno como eletrófilo para reações de acoplamento cruzado catalisado por paládio nas condições de 10 mol% de Pd(PPh₃)₂Cl₂, 10 mol% de Cul em 2,5 mL de THF e 0,5 mL de Et₃N como base, por um período de 12 horas, estendeu-se as mesmas na intenção de verificar a influência do grupamento substituinte na posição 5 do telurofeno. Para tanto, substituiu-se o 2-iodo-5-butiltelurofeno por 2-iodo-5-feniltelurofeno submetendo-o as mesmas condições de acoplamento cruzado com alcinos terminais.

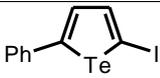
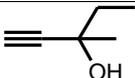
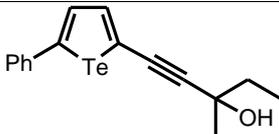
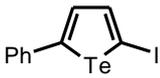
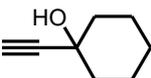
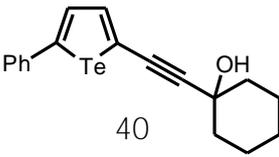
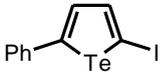
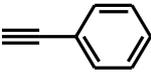
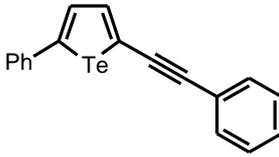
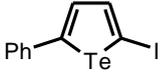
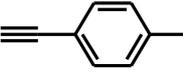
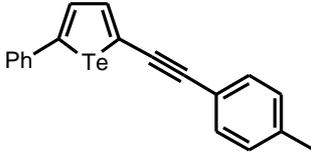
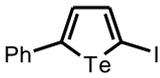
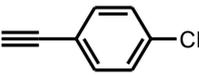
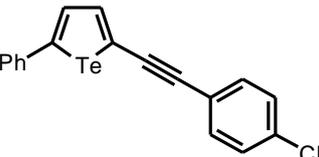
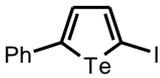
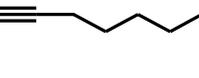
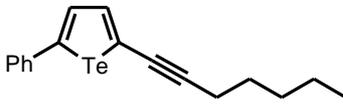
Na Tabela 4 são mostrados os resultados das reações referente aos acoplamentos entre o 2-iodo-5-feniltelurofeno e os alcinos, as quais discute-se a seguir.

Tabela 4: Reação de 2-iodo-5-feniltelurofenos com Alcinos Terminais.

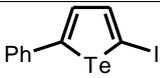
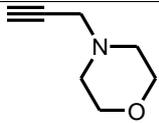
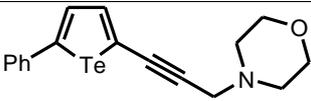
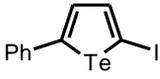
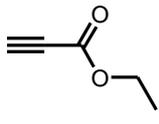
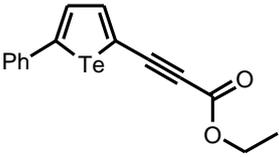


Entrada	Telurofeno	Alcino	Produto	Rend. (%)
1			 36	67
2			 37	94
3			 38	94

Continuação da Tabela 4

4				95
			39	
5				92
			40	
6				70
			41	
7				60
			42	
8				69
			43	
9				66
			44	

Continuação da Tabela 4

10				92
			45	
11				54
			46	

A exemplo do verificado para o telurofeno alquil substituído, a reação de acoplamento entre o 2-iodo-5-feniltelurofeno e os 1-alcinos processou-se eficientemente para a série de alcinos testadas.

Para as reações com álcoois propargílicos, o menor rendimento recaiu sobre o mais desimpedido deles (Entrada 1 – Tabela 4), com rendimento de 67%. Para os demais, Entradas 2 a 5 da Tabela 4, os rendimentos foram melhores, ficando compreendidos entre 92 e 95%.

Para os acoplamentos com alcinos aromáticos, foram testados o fenilacetileno, o *p*-metilfenilacetileno e o *p*-clorofenilacetileno, e todos forneceram os seus respectivos produtos em rendimentos moderados de 60% para o *p*-metilfenilacetileno (Entrada 7 – Tabela 4) e 69% e 70% para o *p*-clorofenilacetileno e fenilacetileno, respectivamente (Entrada 8 e 6 – Tabela 4). Ainda é importante ressaltar que nestes exemplos, o produto formado possui Rf semelhante ao dos produtos de dimerização dos alcinos aromáticos os quais tem sua formação observada e quantificada para o caso do 1,4-di-*p*-toluilbuta-1,3-diino em torno de 0,2 mmol.

Para a reação com alquilalcano, utilizou-se o 1-heptino, obtendo um rendimento de 66%. Como representante de aminas propargílicas, usou-se o alcino derivado da morfolina (Entrada 10 – Tabela 4), com um rendimento de 92%.

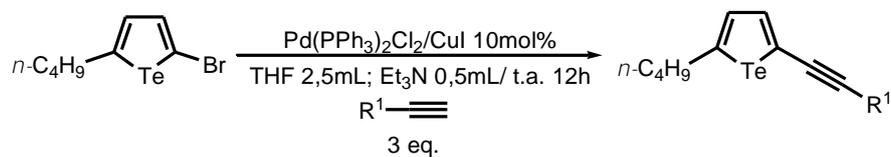
E, por fim, a reação com o propiolato de etila (Entrada 11 – Tabela 4) forneceu o acoplamento em 54% de rendimento.

Traçando um paralelo comparativo entre os acoplamentos dos alquiltelurofenos e ariltelurofeno, pode-se observar uma parcial equivalência nos rendimentos obtidos. As diferenças significativas ocorreram nos acoplamentos com alcinos aromáticos e alquílicos, onde verifica-se um menor rendimento para os oriundos dos feniltelurofenos.

2.5 Acoplamento entre 2-Bromotelurofeno e 1-Alcino

Uma vez que o sistema reacional demonstrou-se eficiente e pouco sensível ao tipo de substituição do telurofeno na posição 5, verificou-se a influência na reatividade ao utilizar-se o derivado 2-bromotelurofeno em substituição ao 2-iodotelurofeno. Conforme pode ser observado na Tabela 5, utilizou-se para estes testes exemplos representativos dos grupamentos funcionais estudados anteriormente. Como representante dos álcoois utilizou-se álcool propargílico e o 2-metilbut-3-in-2-ol; dos aromáticos, fenil acetileno; dos alquílicos, hexino e das aminas propargílicas, a 4-(prop-2-inil)morfolina. Como esperado, devido a menor reatividade dos brometos frente a condições de acoplamento tipo Sonogashira, para todos os casos os rendimentos observados foram menores do que os correspondentes iodetos.

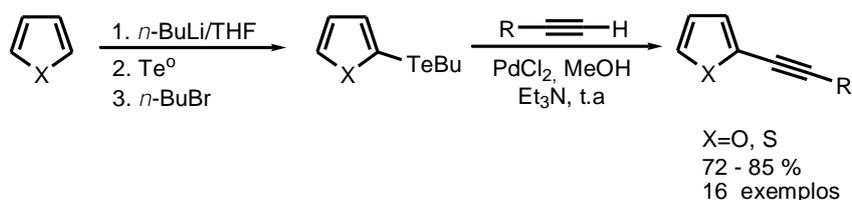
Tabela 5: Reação de 2-bromo-5-butiltelurofenos com Alcinos Terminais.



Entrada	Telurofeno	Alcino	Produto	Rend. (%)
1			 22	50
2			 24	66
3			 29	38
4			 32	43
5			 34	55

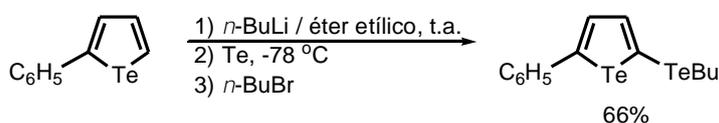
2.6 Acoplamento entre 2-Telurobutil-5-Butiltelurofeno e 1-Alcino

Outra metodologia objeto de estudo em nosso laboratório consiste em promover acoplamento entre teluretos vinílicos e alcinos terminais. Em estudos recentes, publicou-se os acoplamentos entre derivados butiltelurados de furano e tiofenos com alcinos terminais (Esquema 24).^{37,39}



Esquema 24

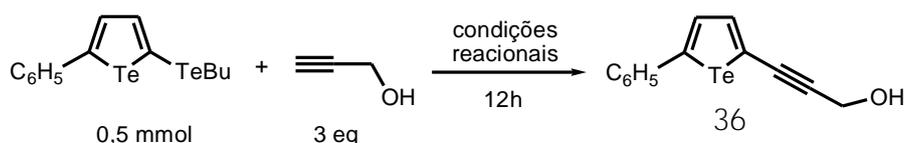
Como estudo complementar, buscou-se uma condição que viabilizasse o acoplamento entre derivados teluroalquilados de telurofenos e alcino terminal. Para a obtenção da espécie alquil telurada em questão, tratou-se o 2-feniltelurofeno, sintetizado conforme Esquema 21, com *n*-BuLi em éter etílico a temperatura ambiente gerando o correspondente composto lítido, o qual foi posteriormente capturado com telúrio elementar a -78°C . Após o total consumo do telúrio, indicando a formação do teluroolato, este foi capturado por *n*-BuBr, levando ao telurofeno telurobutil derivado de interesse em 66% de rendimento (Esquema 25).



Esquema 25

Com o composto alquil telurado em mãos, partiu-se para o estudo sistemático em busca do acoplamento. Para este fim realizou-se variadas reações, com diferentes condições entre o 2-telurobutil-5-feniltelurofeno e álcool propargílico (Tabela 6).

Tabela 6: Reação de 2-butilteluro-5-feniltelurofeno com álcool propargílico.



Entrada	Catalisador (mol %)	Aditivo	Solvente (3 mL)	Rendimento (%)
1	PdCl ₂ (20)	CuI – 0,2 eq	metanol	20
2	PdCl ₂ (20)	CuCl ₂ – 2eq	metanol	45
3	PdCl ₂ (20)	CuCl ₂ – 4eq	THF	43
4 ^a	PdCl ₂ (20)	CuCl ₂ – 2eq	Dioxano	20
5	PdCl ₂ (20)	AgOAc – 2eq	metanol	21
6	PdCl ₂ (20)	O ₂	metanol	29
7	PdCl ₂ (20)	DMSO (3eq) / O ₂	metanol	21
8	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (20)	CuCl ₂ – 2eq	metanol	66
9	PdCl ₂ (100)	-	metanol	16

^a refluxo

Analisando os dados obtidos e mostrados na Tabela 6, pode-se observar que o primeiro teste realizado utilizou-se as mesmas condições já otimizadas para o acoplamento de teluretos vinílicos com alcinos terminais, ou seja, catalisador de PdCl₂ com co-catálise de CuI em metanol e Et₃N como base (Entrada 1 – Tabela 6). Deste teste resultou o produto de acoplamento em 20%, mesma proporção utilizada de catalisador, o que nos levou a inferir que nesta condição os substratos e os sais catalisadores reagiram de forma equimolar.

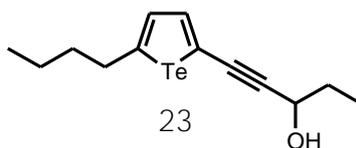
Conforme reportado por Comasseto e colaboradores,⁴⁶ uma variável a ser considerada neste tipo de acoplamento é a presença de reoxidantes para que o paládio, após reduzido na promoção do acoplamento, possa retornar a um estado de oxidação ativo no ciclo catalítico. Um destes reoxidantes pode ser o CuCl_2 . Na Entrada 2 da Tabela 6, observa-se uma condição em que utilizou-se este sal de cobre, resultando em 45% de rendimento. A partir deste momento, pareceu-nos claro a necessidade da utilização deste tipo de recurso para reoxidar o paládio no ciclo catalítico e partiu-se em busca de uma condição que melhorasse o rendimento obtido. A primeira tentativa foi de variar o solvente de metanol para THF (Entrada 3 – Tabela 6), não resultando em diferença significativa. Utilizando refluxo de dioxano (Entrada 4 – Tabela 6), o produto foi obtido também na mesma proporção do catalisador, 20%. Da Entrada 5 a 7 da Tabela 6, testou-se outros aditivos, como AgOAc , O_2 e DMSO/O_2 e, para todos estes, o rendimento não passou de 30% demonstrando a ineficiência dos mesmos neste sistema reacional. O melhor resultado obtido foi quando trocou-se a espécie de paládio de PdCl_2 para $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ em metanol na presença de 2 equivalentes de CuCl_2 (Entrada 8 – Tabela 6), levando a formação do produto em 66% de rendimento.

Estes dados iniciais sugerem a possibilidade da extensão da condição mostrada na Entrada 8 da Tabela 6 para verificar a abrangência desta condição em acoplamento com outros 2-butiltelurotelurofenos e alcinos terminais.

⁴⁶ Raminelli, C.; Prechtl, M. H. G.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Comasseto, J. V. *Organometallics* 2004, 23, 3990-3996.

2.7 Determinação Estrutural dos Derivados de Telurofeno

A discussão a seguir tem por objetivo ilustrar com um exemplo (composto 23), as características apresentadas por estes sistemas em espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13 (RMN ^1H e RMN ^{13}C).



No espectro de RMN ^1H do Composto 23 (Figura 3), pode-se observar nos deslocamentos de 7,54 e 7,17 ppm dois dubletos com constante de acoplamento de 4,0 Hz, sinais atribuídos respectivamente aos hidrogênios aromáticos de C-1 e C-2 do telurofeno. Em 4,51 ppm, referente ao hidrogênio de C-3, observa-se um tripleto com constante de acoplamento de 6,8 Hz. Já em campo mais alto, em 2,83 ppm, há um outro tripleto com $J = 7,6$ Hz relativo aos hidrogênios de C-4. O sinal em 2,22 ppm se apresenta como um singleto largo, característica dos hidrogênios de grupamentos hidroxila e, portanto, atribuído ao grupamento 5. Dois quintetos são observados, em 1,79 e 1,60 ppm com $J = 7,0$ e 7,4 Hz respectivamente; aquele que se encontra em campo mais baixo é atribuído aos hidrogênios de C-6, pois devido a sua proximidade do grupamento hidroxila os mesmos estão desblindados em relação aos hidrogênios de C-7. Os hidrogênios de C-8 se apresentam como um tripleto de $J=7,4$ Hz em 1,4 ppm.

Por fim, os sinais dos hidrogênios metilênicos de C-9 e C-10 são encontrados nos deslocamentos de 1,04 e 0,92 ppm respectivamente, ambos com constante de acoplamento de 7,4 Hz.

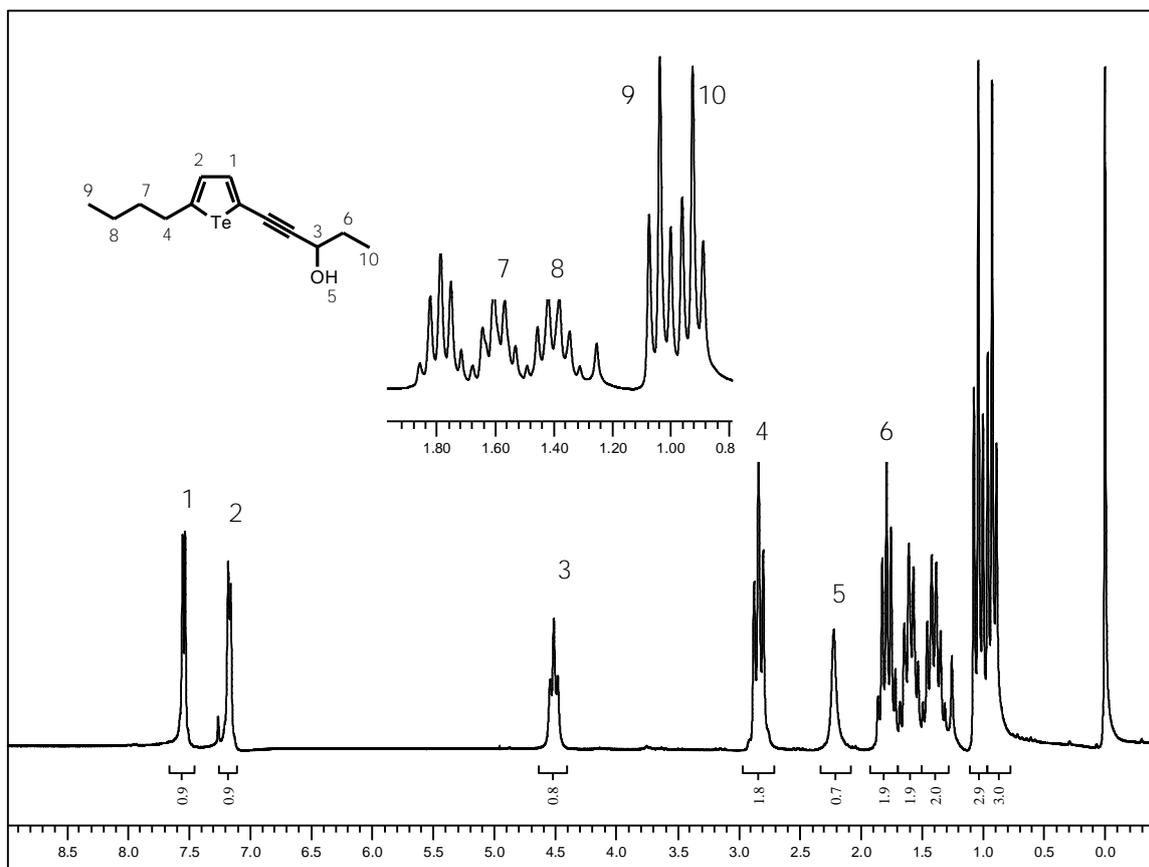


Figura 3: Espectro de RMN ^1H do telurofeno 23 em CDCl_3 a 200 MHz

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 4), por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos carbonos da molécula, totalizando 13 sinais, conforme o esperado.

Nos deslocamentos de 156,63; 142,05; 133,59 e 118,88 ppm pode-se observar os sinais referentes aos carbonos presentes no anel aromático. Os carbonos da tripla ligação apresentam seus sinais em 95,97 e 85,07 ppm para os C-13 e C-14, respectivamente. O sinal referente ao C-3, que por estar em posição alfa hidroxila sofre desblindagem, aparece em 64,47 ppm. Os demais sinais aparecem em campo mais alto, na região característica de grupamentos alquílicos com os seguintes deslocamentos 36,65; 36,36; 30,73; 22,03; 13,73 e 9,46 ppm referindo-se aos carbonos 6, 4, 7, 8, 9 e 10 respectivamente.

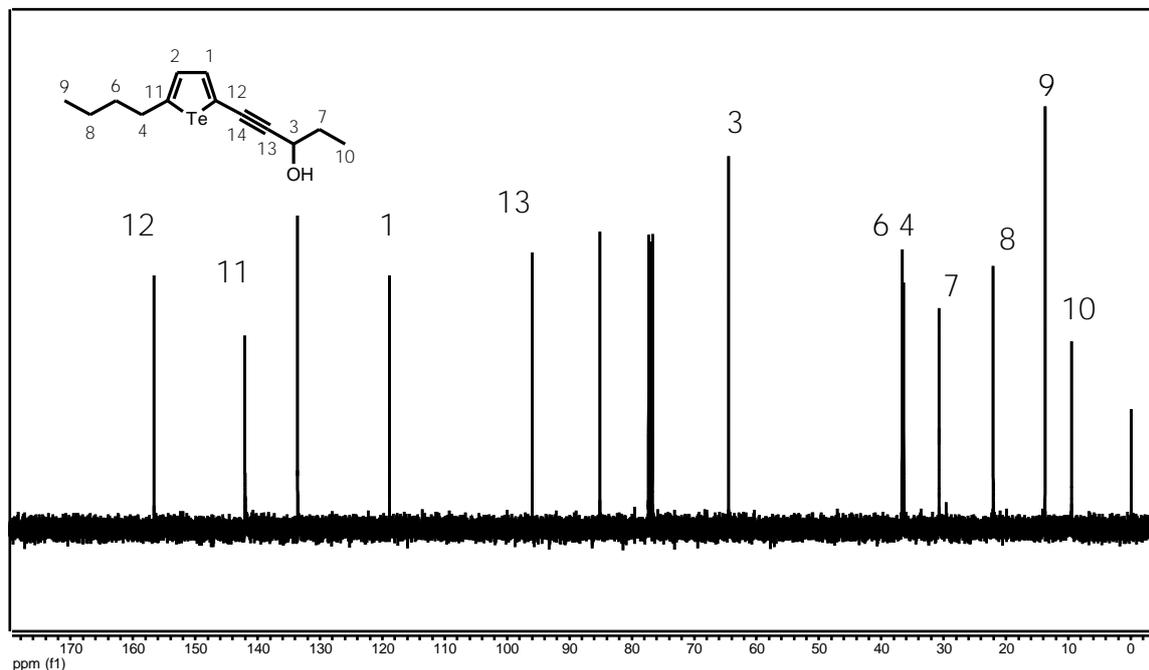
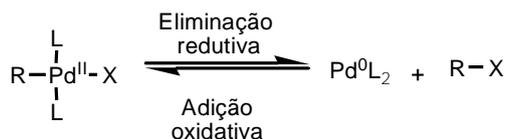


Figura 4: Espectro de RMN ^{13}C do telurofeno 23 em CDCl_3 a 100 MHz

2.8 Proposta de Mecanismo para as Reações de Acoplamento tipo Sonogashira de 2-Halogeno-telurofeno com Alcinos Terminais

O paládio apresenta dois estados de oxidação mais importantes Pd(0) e Pd(II). Ambos são amplamente usados em reações de acoplamento carbono-carbono como catalisadores. Curiosamente, muitas reações são catalisadas pelas duas espécies. Isso ocorre pela facilidade de transformação das duas espécies através de um mecanismo de adição oxidativa – eliminação redutiva (Esquema 26).



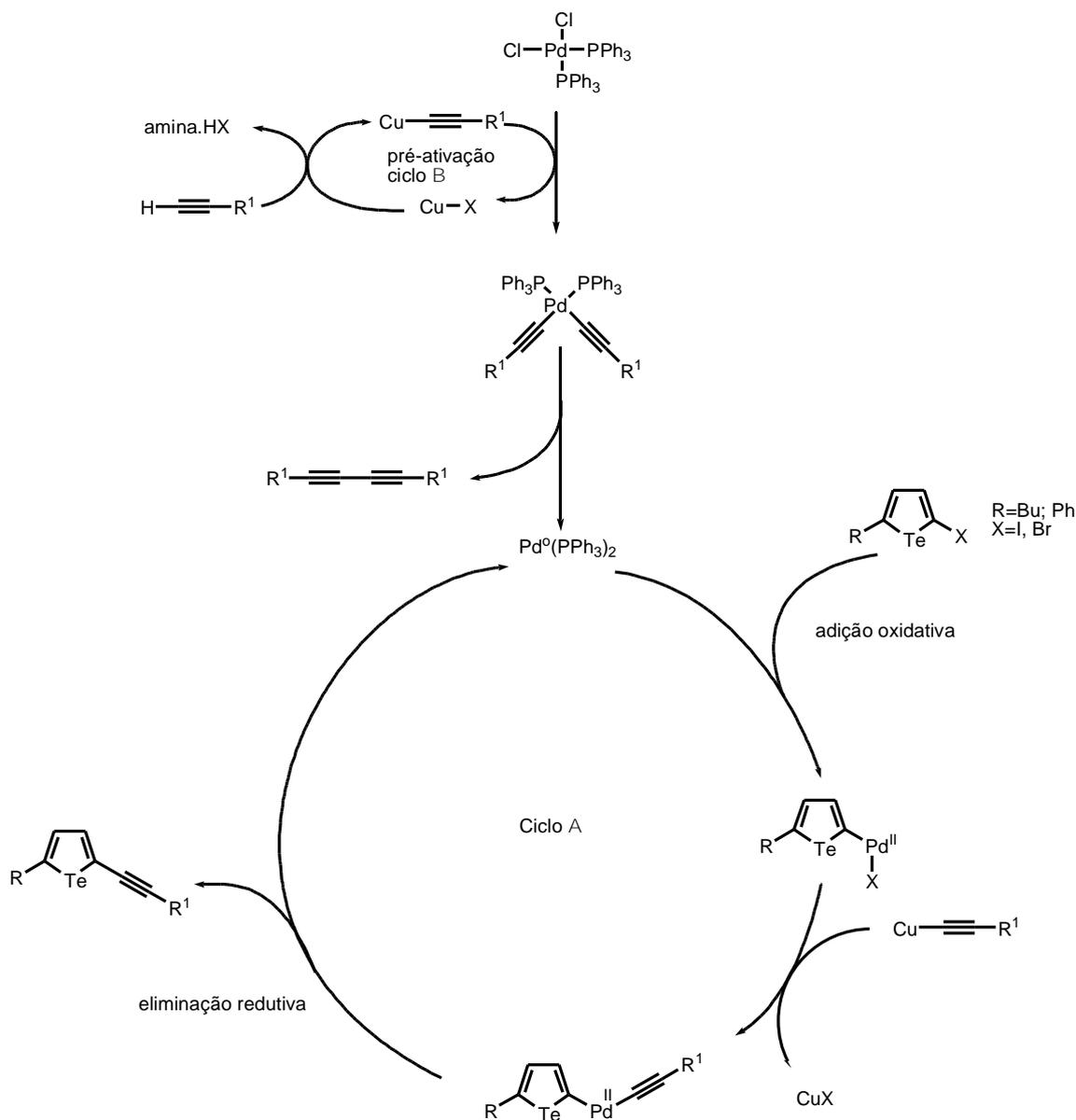
L= ligante neutro

Esquema 26

Por esta razão torna-se difícil propor um mecanismo sem as investigações cinéticas necessárias e que até o momento não foram realizadas. Desta forma o mecanismo apresentado trata-se de uma sugestão embasada em propostas encontradas na literatura e em observações experimentais que corroboram para a mesma.

Sonogashira propõe que haja dois ciclos catalíticos que se complementam para promover o acoplamento entre alcinos terminais e haletos vinílicos ou arílicos.⁴⁷ O primeiro trata da ativação da espécie catalítica e envolve a alquinilação do complexo de paládio $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ substituindo os dois grupamentos cloro por dois grupamento alquinílicos, provenientes de uma prévia formação de acetiletos de cobre, no qual ocorre a neutralização do ácido HX formado pela base nitrogenada presente (ciclo B - Esquema 27), e uma posterior eliminação redutiva formando um dialcino e liberando uma espécie de paládio zero no meio reacional. O segundo ciclo, aquele que promove o acoplamento propriamente dito, ciclo A no mesmo Esquema, apresenta a etapa de adição oxidativa em que a espécie halogenada derivada do telurofeno sofre a inserção do paládio que passa de um estado de oxidação zero para um estado de oxidação II. Este complexo intermediário instável de paládio promove o acoplamento entre o Csp e o Csp² através da eliminação redutiva do paládio, o qual ao perder da esfera de coordenação ambos grupamentos orgânicos, passa do estado de oxidação II ao estado inicial, zero, retomando seu papel no ciclo catalítico.

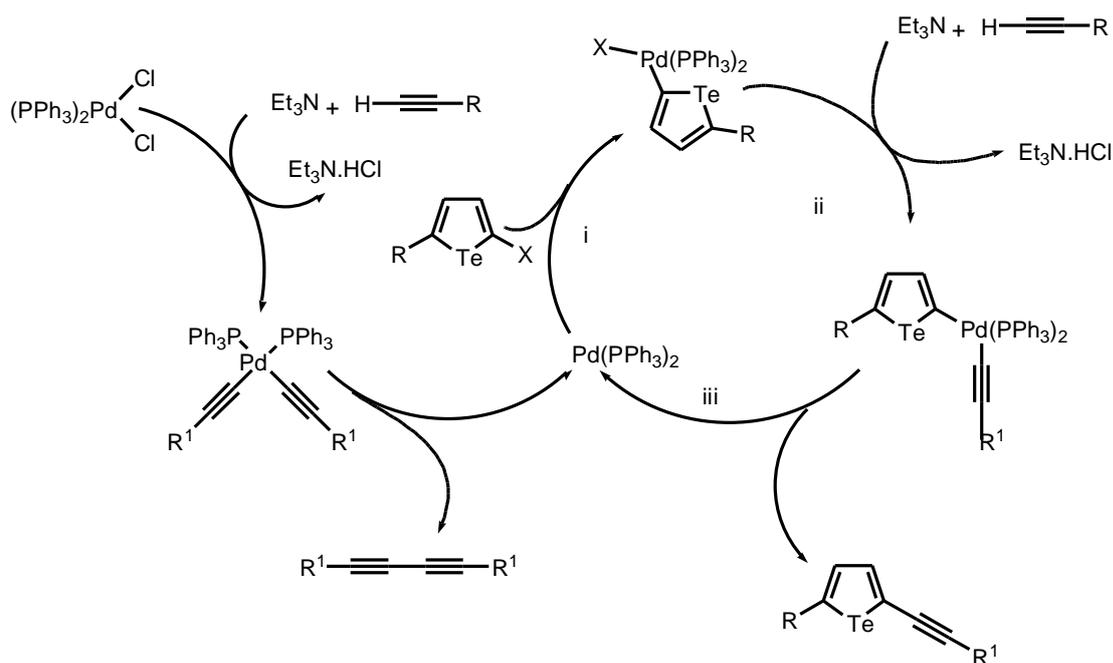
⁴⁷ Sonogashira K. *J. Organomet. Chem.* 2002, 653, 46-49.



Esquema 27

A proposta mecanística mostrada no Esquema 27 tem a seu favor a observação experimental da formação de dialcinos como subproduto das reações de acoplamento o que reforça a idéia da necessidade dos alcinos como elementos de ativação da espécie catalítica.

Entretanto, ao verificar na Tabela 1, as entradas 7 vs 12, em que durante a procura das melhores condições para o acoplamento realizou-se uma reação na ausência de Cul, observa-se que o rendimento obtido na ausência deste, apesar de ser menor, é considerável. Isto leva a crer na possibilidade de um caminho concorrente para a ativação da espécie catalítica em questão.^{44,48} Para tanto se assume que esta ativação seja realizada sem a formação do cuprato e sim pela substituição dos cloretos por ligantes acetiletos gerados por uma reação ácido-base entre os alcinos e a trietilamina, de acordo com o mecanismo sugerido por Burton.⁴⁹ O *bis*-alquinil-paládio II decompõe-se para a espécie de paládio zero e para o sub-produto dialcino (Esquema 28). As demais etapas se processam de maneira similar, com adição oxidativa (i), substituição (ii) e eliminação redutiva (iii), formando o produto de acoplamento e regenerando a espécie ativa para o ciclo catalítico.



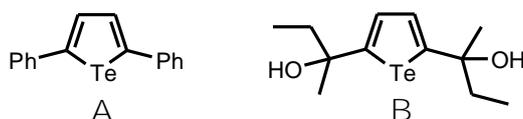
Esquema 28

⁴⁸ Barros, O. S. D.; Tese de Doutorado, PPGQ-UFSM 2005.

⁴⁹ Burton, J.D.; Liu, Q. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4371-4374.

2.9 Avaliação do Potencial Biológico

Compostos orgânicos de telúrio apresentam propriedades imunomodulatórias, antioxidantes e atividade mimética a glutathione peroxidase.⁵⁰ Baseado nos dados sobre as propriedades farmacológicas e toxicológicas de compostos de telúrio, investigou-se o efeito de dois telurofenos 2,5 dissubstituídos em ensaios farmacológicos e toxicológicos, *in vitro*.



Para avaliar o efeito do 2,5-difeniltelurofeno (composto A) e do 2,5-bis-(2-butan-2-ol) telurofeno (composto B) foi utilizado fígado de camundongos em ensaios de peroxidação lipídica e dosagem da atividade da enzima δ -ALA-D. Os ensaios de peroxidação lipídica foram realizados como descrito por Okhawa⁵¹. O FeCl_2 e o EDTA foram utilizados como indutores de peroxidação lipídica. A atividade tiol oxidase foi examinada para avaliar a propriedade pró-oxidante dos compostos. A taxa de oxidação foi medida pelo desaparecimento de grupos $-\text{SH}$, segundo Ellman.⁵² A atividade da enzima δ -ALA-D foi dosada segundo descrito por Sassa.⁵³ Os compostos foram utilizados nas concentrações de 10-400 μM . Os compostos A e B reduziram os níveis de peroxidação lipídica induzida por Fe^{2+} /EDTA em concentrações a partir de 300 μM (em torno de 30%), em relação ao grupo controle. Esses resultados sugerem que os telurofenos testados apresentam atividade antioxidante nesse modelo. Entretanto, os dois compostos

⁵⁰ (a) Sredni, B.; Caspi, R.R.; Klein, A.; Kalechman, Y.; Danziger, Y.; Bem, Y.M.; Tamari, T.; Shalit, F.; Albeck, M. *Nature*. 1987, 330, 173–176. (b) Andersson, C.M.; Hallberg, A.; Brattsand, R.; Cotgrave, I.A.; Engman, L.; Persson, J. *Bioorganic. Medicinal Chemistry Letters*. 1993, 3, 2553 – 2558. (c) Engman, L.; Stern, D.; Cotgreave, I.; Andersson, C.M. *Journal of the American Chemical Society*. 1992, 114, 9737– 9743.

⁵¹ Ohkawa, H.; Ohishi, N.; Yagi, K. *Analytical Biochemistry*. 1979, 95, 351-358.

⁵² Ellman, G.L. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1959, 82, 70-77.

⁵³ Sassa, S., 1982. *Enzyme*. 1982, 28, 133-145.

testados não apresentaram atividade tiol oxidase. A atividade da enzima δ -ALA-D foi inibida pelo composto B na concentração de 300 μ M em torno de 35%, ao contrário do composto A que não alterou a atividade da enzima δ -ALA-D. Esses resultados estão de acordo com estudos prévios que demonstraram que compostos orgânicos de telúrio inibem a atividade dessa enzima em ensaios *in vivo* e *in vitro*.⁵⁴

⁵⁴ (a) Nogueira, C. W.; Borges, V. C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Toxicology* 2003, 191, 169 -178. (b) Savegnago, L.; Borges, V. C.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; *Life Sciences* 2006, no prelo.

Considerações Finais e Conclusões

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Ao analisar-se os resultados obtidos e sua correlação com o objetivo proposto, é possível obter-se algumas informações pertinentes.

Os compostos haloderivados do telurofeno (2-iodo-5-butiltelurofeno, 2-iodo-5-feniltelurofeno e 2-bromo-5-butiltelurofeno) participam efetivamente como substratos eletrofílicos em reação de acoplamento com 1-alcinos catalisada por Pd no seguinte sistema reacional: 10 mol% de Pd(PPh₃)₂Cl₂, 10 mol% de CuI em THF utilizando Et₃N como base. Comparando a reatividade dos halotelurofenos com os seus análogos tiofenos, furanos e selenofenos em reação de Sonogashira, pode-se observar que os mesmos se comportam de maneira similar, levando aos correspondentes produtos de acoplamento em bons rendimentos. Entretanto, os acoplamentos utilizando 2-iodotelurofenos demonstraram maior versatilidade quanto a opção de solventes, podendo utilizar-se solventes polares próticos (MeOH), apróticos (THF, DMF) e apolares (CH₂Cl₂, hexano) sem afetar significativamente o rendimento da reação.

A idéia de que na pré-ativação haja a participação do 1-alcino, e que devido a isso deva ser usado em excesso, é reforçada pela observação da presença de diacetilenos como produtos laterais.

A influência do substituinte na posição 5 dos 2-iodotelurofenos não é decisiva para o sucesso do acoplamento, evidenciado pela substituição nesta posição pelos grupamentos butila e fenila.

A utilização de 2-bromotelurofeno como substrato para esta reação apresentou menores rendimentos, evidenciando a menor reatividade dos brometos frente reações tipo Sonogashira.

Quanto a avaliação do potencial biológico, mais estudos serão necessários para elucidar os efeitos farmacológicos e/ou toxicológicos dos telurofenos.

Complementarmente, o 2-butilteluro telurofeno em estudos preliminares, se mostrou promissor como substrato para reação de acoplamento com 1-alcinos usando Pd(PPh₃)₂Cl₂ como catalisador na presença de CuCl₂ como reoxidante.

Como perspectivas pode-se sugerir:

- O completo estudo de acoplamento para os 2-butiltelurotelurofeno;
- O estudo da reatividade dos compostos de telurofeno obtidos, partindo do conhecimento prévio que 2,5-difeniltelurofeno é suscetível ao ataque de *n*-BuLi em TMDA, levando ao ânion dilitiado o qual poderia ser capturado por diferentes eletrófilos levando a moléculas mais complexas altamente insaturadas;
- Continuar avaliação toxicológica e farmacológica de alguns dos compostos já sintetizados e/ou que venham a ser obtidos em caso de sucesso da abertura do heterociclo.

Cabe ressaltar que os resultados apresentados neste trabalho relativo as reações de acoplamento entre os halotelurofenos e os alcinos foram submetidos a editoria do *Synlett*, contando com o aceite da mesma.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiais e Métodos

3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H , CDCl_3 (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, qui = quinteto, sex = sexteto, m = multiplete, sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2 Rota-evaporadores.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand

modelo RD 4, 4,3 m³/h.

3.1.3 Solventes e Reagentes.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁵⁵ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

⁵⁵ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1997.

O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano e acetonitrila foram destilados sob pentóxido de fósforo e armazenados sob peneira molecular. O metanol foi destilado de magnésio metálico. Piperidina, pirrolidina e trietilamina foram destiladas de KOH; o tolueno foi destilado sob sódio metálico e o etanol foi seco com óxido de cálcio.

A concentração do reagente de alquil-lítio foi determinada através de titulação do mesmo com isopropanol, utilizando-se 1,10-fenantrolina como indicador.⁵⁶ O telúrio elementar utilizado (~200 mesh – ALDRICH) foi seco em estufa a 100 °C durante uma noite.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

3.2 Procedimentos Experimentais.

3.2.1 Preparação do Complexo de Pd(PPh₃)₂Cl₂⁵⁷

À uma suspensão de PdCl₂ (0,301 g; 1,7 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,198 g, 3,4 mmol). Aqueceu-se a mistura de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação até quase secura. Resfriou-se o sistema e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total do sistema. Em seguida, adicionou-se etanol (50 mL), aqueceu-se a 60°C e adicionou-se PPh₃ (1,78 g; 6,8 mmol). Depois de 1-2 minutos formou-se um precipitado amarelo. Manteve-se a agitação por mais 2-3 minutos e filtrou-se a suspensão, lavou-se o sólido com duas porções de éter etílico (10 mL) e secou-se

⁵⁶ Watson, S.C.; Eastham, J.F. *J. Organomet. Chem.* 1967, 9, 165-168.

⁵⁷ Hartley, F.R. *Organometal. Chem. Rev. A.* 1970, 6, 119-137.

a pressão reduzida em bomba de alto vácuo. Rendimento 1,15 g (97%). PF = 297-8 °C decomposição.

3.2.2 Preparação do Complexo de Pd(PPh₃)₄⁵⁸

À uma suspensão de PdCl₂ (0,301 g; 1,7 mmol) em água (2,5 ml), adicionou-se NaCl (0,198g; 3,4 mmol). A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação, até a secura. Resfriou-se o sistema e adicionou-se água (2,5 ml) e repetiu-se a evaporação até a secura total do sistema. Em seguida, adicionou-se etanol (50 mL), aqueceu-se a 60°C e adicionou-se N₂H₄.H₂O (0,25 mL). Após 2-3 minutos de agitação, o sólido levemente esverdeado foi separado por filtração em funil de Büchner, lavado com éter etílico (2x 10 mL), e seco sob pressão reduzida, em bomba de alto vácuo. Rendimento 1,61 g (80%). PF = 100-5 °C. Instável ao ar, decompõe a 115 °C.

3.2.3 Preparação dos Telurofenos (Esquemas 5 e 6)

Balão A – Na₂Te:

Em um balão de 500 mL sob argônio e munido com condensador de refluxo, contendo uma suspensão de Te (3,17 g; 25 mmol) em etanol (132,5 mL) adicionou-se uma solução de NaOH (2,75g) em H₂O (132,5 mL) e THF (43 mL). Logo após adicionou-se NaBH₄ (3g) e refluxou-se até a formação de uma coloração violeta.

Balão B – desproteção do diacetileno:

Em um balão de 250 mL sob argônio e munido de condensador de refluxo contendo uma suspensão do diacetileno apropriado (25 mmol) em tolueno (72 mL), adicionou-se NaOH (4,85 g) e refluxou-se por 1 hora.

Após, a temperatura ambiente, verteu-se o diacetileno na solução de Na₂Te, utilizando uma adaptação tipo joelho macho-macho, com ângulo de aproximadamente 150°. Novamente aqueceu-se a reação, mantendo-a sob refluxo por uma noite. Transcorrido este período, resfriou-se o sistema e procedeu-se a extração com acetato de etila (3 x de 50 mL). Lavou-se a fase orgânica com

⁵⁸ Coulson, R.D. *Inorg. Synth.* 1972, 13, 121-124.

solução saturada de NH_4Cl (3 x 50 mL) e secou-se com MgSO_4 . Obteve-se os produtos após purificação em coluna cromatográfica, utilizando como eluente hexano, com rendimento de 81 % para o 2-butiltelurofeno e 55 % para o 2-feniltelurofeno.

3.2.4 Preparação do 2- Iodo-Telurofeno

A uma solução do telurofeno apropriado (5 mmol, 1,18 g para 2-butiltelurofeno e 1,27 g para 2-feniltelurofeno) em THF (10 mL) sob argônio, adicionou-se lentamente a temperatura ambiente o *n*-BuLi (5,25 mmol). Após 1 hora resfriou-se a reação a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se uma solução de I_2 (5,25 mmol, 1,34 g) em THF (10 mL) por 20 minutos. Elevou-se a temperatura lentamente até $0\text{ }^\circ\text{C}$ e mantendo nesta temperatura por uma hora. Em seguida elevou-se a temperatura até temperatura ambiente, aguardou-se 15 minutos e adicionou-se gelo picado. Extraiu-se com CH_2Cl_2 , lavou-se a fase orgânica com solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 x de 10 mL) e secou-se com MgSO_4 . Obteve-se os produtos com rendimentos de 85 % para o 2-iodo-5-butiltelurofeno e 72 % para o 2-iodo-5-feniltelurofeno. Purificação realizada em coluna cromatográfica, utilizando hexano como eluente.

3.2.5 Preparação do 2- Bromo-5-Butiltelurofeno

A uma solução do 2-butiltelurofeno (5 mmol, 1,18 g) em éter etílico (10 mL), adicionou-se lentamente a temperatura ambiente o BuLi (5,1 mmol). Aguardou-se 45 minutos nesta temperatura e então baixou-se a temperatura reacional a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se uma solução do 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (5,7 mmol) em éter etílico (10 mL) de forma lenta e contínua. A reação permaneceu a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 3 horas. Após este período, elevou-se a temperatura até temperatura ambiente e extraiu-se a reação com acetato de etila (3 x 10 mL), lavou-se a fase orgânica com solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3 x de 10 mL) secando-a com MgSO_4 . Obteve-se o produto com 88 % de rendimento. Purificação realizada em coluna cromatográfica, utilizando hexano como eluente.

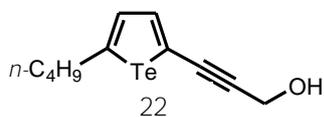
3.2.6 Procedimento Geral para a Reação de Acoplamento de 2-Iodo-Telurofeno Com Alcinos Terminais

A uma suspensão de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,017g; 0,025 mmol) e CuI (0,009g; 0,025 mmol) e THF (2,5 mL) sob argônio, adicionou-se o 2-iodotelurofeno (0,25 mmol; 0,09 g para o 2-iodo-5-butiltelurofeno e 0,095 g para 2-iodo-5-feniltelurofeno), o alcino terminal (0,75 mmol) e por fim a Et_3N (0,5 mL). Manteve-se o sistema a temperatura ambiente sob agitação por 12 horas. Procedeu-se uma filtração em funil sinterizado contendo gel de sílica, evaporou-se o solvente e purificou-se o produto em coluna cromatográfica (para os acoplamentos envolvendo derivados de aminas, éster e álcoois utilizou-se como eluente mistura 4:1 de hexano/acetato de etila, para os demais produtos de acoplamento somente hexano).

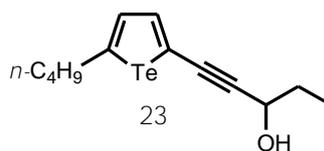
3.2.7 Procedimento Geral para a Reação de Acoplamento de 2-Bromo-5-Butiltelurofeno Com Alcinos Terminais

A uma suspensão de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,017g; 0,025 mmol) e CuI (0,009g; 0,025 mmol) e THF (2,5 mL) sob argônio, adicionou-se o 2-bromo-5-butiltelurofeno (0,25 mmol), o alcino terminal (0,75 mmol) e por fim a Et_3N (0,5 mL). Manteve-se o sistema reacional a temperatura ambiente sob agitação por 12 horas. Procedeu-se uma filtração em funil sinterizado contendo gel de sílica, lavou-se com acetato de etila, evaporou-se o solvente e purificou-se o produto em coluna cromatográfica (para os acoplamentos envolvendo derivados de aminas e álcoois, utilizou-se como eluente mistura 4:1 de hexano/acetato de etila, para os demais produtos de acoplamento somente hexano).

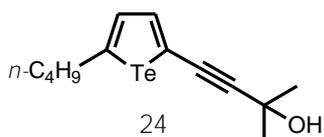
3.3 Dados Espectrais



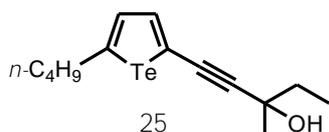
Rendimento 71 %; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,56 (d, $J=4,1$ Hz, 1H); 7,17 (d, $J=4,1$ Hz, 1H); 4,45 (s, 2H); 2,84 (t, $J=7,3$, 2H); 2,23-2,08 (m, 1H); 1,61 (qui, $J=7,4$ Hz, 2H); 1,40 (sex, $J=7,1$ Hz, 2H); 0,93 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 157,04; 142,35; 133,67; 118,72; 93,31; 85,93; 51,95; 36,71; 36,41; 22,09; 13,77.



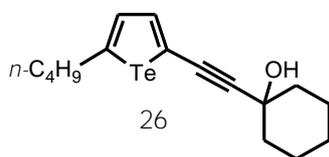
Rendimento 95%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,54 (d, $J=4,0$ Hz, 1H); 7,17 (d, $J=4,0$ Hz, 1H); 4,51 (t, $J=6,4$ Hz, 1H); 2,83 (t, $J=7,6$ Hz, 2H); 2,22 (sl, 1H); 1,79 (qui, $J=7,0$ Hz, 2H); 1,60 (qui, $J=7,4$ Hz, 2H); 1,4 (sex, $J=7,4$ Hz, 2H); 1,04 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); 0,92 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 156,63; 142,05; 133,59; 118,88; 95,97; 85,07; 64,47; 36,65; 36,36; 30,73; 22,03; 13,73; 9,46.



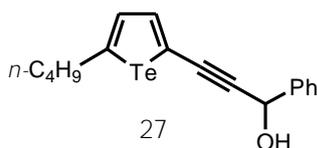
Rendimento 84%; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,50 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 2,83 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,38 (sl, 1H), 1,63-1,57 (m, 8H), 1,40 (sex, $J=7,6$ Hz, 2H), 0,92 (t, $J=7,6$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 156,37; 141,90; 133,58; 118,98; 99,59; 82,38; 65,84; 36,63; 36,34; 31,24; 22,12; 13,73.



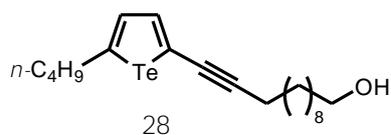
Rendimento 93%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,52 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,2 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 2,84 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,05 (sl, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H) 1,53 (s, 3H), 1,46-1,31 (m, 2H), 1,06 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 156,45; 141,96; 133,65; 119,03; 98,56; 83,63; 69,50; 36,72; 36,57; 36,45; 29,08; 22,09; 13,80; 9,05.



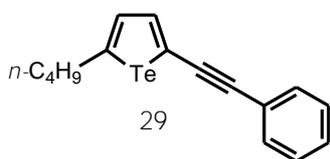
Rendimento 95%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,52 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 2,83 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,04-1,89 (m, 3H); 1,80-1,34 (m, 14), 0,92 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 156,17; 141,72; 133, 51; 119,19; 98,76; 84,42; 69,26; 39,75; 36,59; 36,30; 25,09; 23,23; 21,97; 13,70.



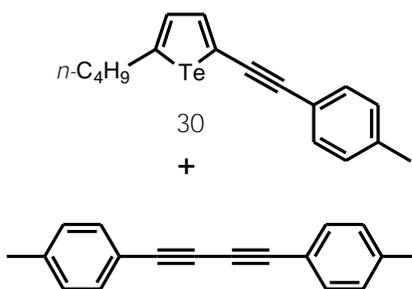
Rendimento 71%; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,58 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,17 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 2,83 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,48 (sl, 1H), 1,60 (qui, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,40 (sex, $J=7,2$ Hz, 2H), 0,92 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 157,20; 142,51; 140,56; 133,70; 128,56; 128,27; 126,66; 118,48; 94,60; 86,92; 65,42; 36,68; 36,38; 22,07; 13,76.



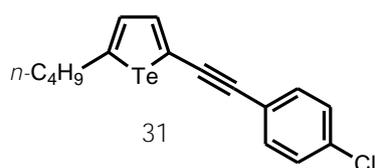
Rendimento 97%; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,42 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 3,61 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,81 (t, $J=7,6$ Hz, 2H) 2,36 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 1,69 (sl, 1H), 1,63-1,52 (m, 6H), 1,43-1,25 (m, 14H), 0,92 (t, $J=7,6$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 154,65; 140,65, 133,43; 120,90; 96,97; 80,79; 62,87; 36,64; 36,35; 32,69; 29,44; 29,31; 29,01; 28,83; 28,55; 25,65; 22,02; 20,03; 13,74.



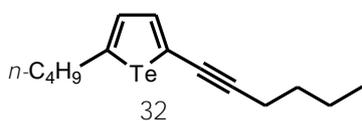
Rendimento 98%; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,61 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 3H), 7,23 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 2,85 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,62 (qui, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,41 (sex, $J=7,6$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 156,81; 141,77; 133,88; 132,44; 131,03; 128,27; 123,69, 119,47; 95,38; 89,79; 36,78; 36,42; 22,12; 13,80.



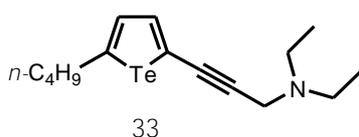
Rendimento 96%; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,58 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 4H), 7,19 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,13-7,10 (m, 4H), 2,85 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,62 (qui, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,42 (sex, $J=7,6$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 156,45; 141,51; 139,43; 138,11; 133,87; 132,36; 130,96; 129,18; 129,07; 120,65; 119,77; 118,82; 89,11; 81,53; 73,48; 36,80; 36,45; 22,14; 21,55; 21,46; 13,81.



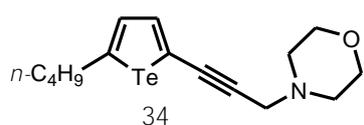
Rendimento 95%; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,61 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 3H), 7,21 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 2,85 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,62 (qui, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,41 (sex, $J=7,2$ Hz, 2h), 0,93 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 157,32; 142,07; 133,93; 132,21; 128,63; 122,22; 118,99; 94,18; 90,78; 36,79; 36,43; 22,12; 13,80.



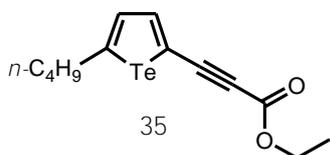
Rendimento 80%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,43 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 2,81 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,38 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 1,67-1,30 (m, 8H), 0,92 (t, $J=7,0$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 154,62; 140,65; 133,45; 120,96; 96,90; 80,77; 36,67; 36,39; 30,69; 22,05; 21,98; 19,76; 13,76; 13,56.



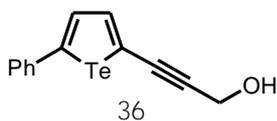
Rendimento 81%; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,49 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,83 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,59 (q, $J=7,2$ Hz, 4H), 1,60 (qui, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,41 (sex, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,09 (t, $J=7,2$ Hz, 6H), 0,93 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 155,66; 141,50; 133,57; 119,82; 91,16; 85,04; 47,31; 42,12; 36,70; 36,43; 22,07; 13,77; 12,57.



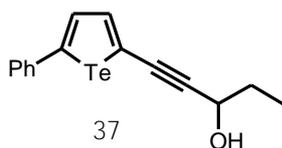
Rendimento 82%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,53 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,75 (t, $J=4,4$ Hz, 4H), 3,46 (s, 2H), 2,83 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,60 (t, $J=4,4$ Hz, 4H), 1,60 (qui, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,41 (sex, $J=7,6$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J=7,2$ Hz, 3H) RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 156,20; 141,92; 133,58; 119,27; 90,38; 85,69; 66,83; 52,48; 48,59; 36,68; 36,40; 22,06; 13,76.



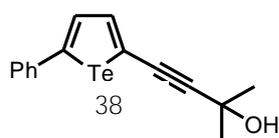
Rendimento 72%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,90 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,70-1,23 (m, 5H), 0,93 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 162,55; 154,49; 146,97; 134,34; 115,13; 87,10; 86,72; 61,80; 36,90; 36,39; 22,12; 14,08; 13,73.



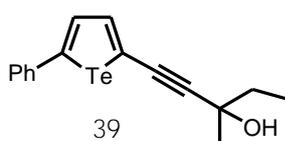
Rendimento 67%; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,77 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 2,03 (sl, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 152,65; 143,75; 139,50; 132,38; 129,01; 128,08; 126,79; 120,93; 94,88; 85,71; 51,97.



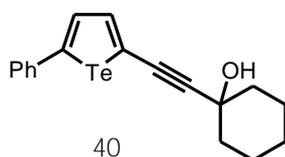
Rendimento 94%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,73 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 3H), 4,53 (t, $J=6,4$ Hz, 1H), 2,47 (sl, 1H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,05 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 152,23; 143,46; 139,46; 132,30; 128,94; 127,95; 126,70; 121,14; 97,67; 84,82; 64,46; 30,72; 9,52.



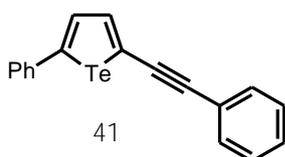
Rendimento 94%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,72 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 3H), 2,53 (s, 1H), 1,60 (s, 6H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 152,04; 143,34; 139,43; 132,27; 128,91; 127,91; 126,67; 121,21; 101,20; 82,18; 65,85; 31,21.



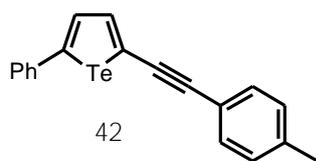
Rendimento 95%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,74 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 3H), 2,12 (sl, 1H), 1,78 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,09 (t, $J=7,6$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ = 152,04; 143,42; 139,54; 132,35; 129,02; 128,02; 126,77; 121,23; 100,12; 83,38; 69,54; 36,53; 29,05; 9,09.



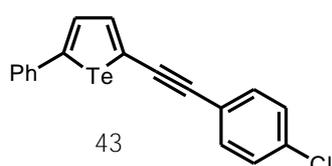
Rendimento 92%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,74 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,37-7,22 (m, 3H), 2,12-1,19 (m, 11H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 151,96; 143,34; 139,59; 132,36; 128,99; 127,98; 126,77; 121,41; 100,38; 84,26; 69,42; 39,84; 25,16; 23,30.



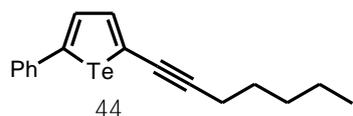
Rendimento 70%; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,82 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 7,33-7,27 (m, 5H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 152,33; 143,21; 139,62; 132,58; 131,10; 129,01; 128,33; 128,20; 127,98; 126,77; 123,44; 121,66; 97,01; 89,60.



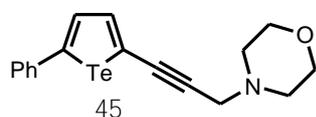
Rendimento 60%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,81 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,48-7,28 (m, 7H), 7,17-7,12 (m, 2H), 2,35 (s, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 151,95; 142,95; 139,71; 138,42; 132,60; 131,04; 129,15; 129,02; 127,97; 126,79; 122,00; 120,40; 97,29; 88,94; 21,51.



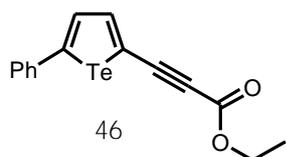
Rendimento 69%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,84 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,49-7,27 (m, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 152,82; 143,50; 139,60; 134,25; 133,68; 132,31; 129,08; 128,74; 128,15; 126,84; 122,01; 121,15; 95,75; 90,51.



Rendimento 66%; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,65 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 3H), 2,41 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,60 (qui, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,44-1,30 (m, 4H), 0,92 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 150,39; 142,29; 139,82; 132,35; 128,96; 128,89; 127,76; 127,02; 126,73; 123,35; 98,96; 80,70; 31,17; 28,31; 22,20; 20,18; 13,95.



Rendimento 92%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,74 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 3H), 3,76 (t, $J=4,0$ Hz, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,61 (s, 4H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 151,82; 143,34; 139,54; 132,29; 128,96; 127,94; 126,72; 121,47; 92,10; 85,43; 66,79; 52,48; 48,59.



Rendimento 54%; RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 8,09 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,28 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 148,10; 139,19; 132,76; 129,23; 128,80; 126,98; 116,96; 87,83; 86,53; 61,98; 14,13.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves, D.; Schumacher, R. F.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* 2006, 7, 1035-1038.
2. Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* 2006, no prelo.
3. (a) Alves, D.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 8761-8764. (b) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* 2001, 6, 819-821.
4. (a) Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2647-2651. (b) Barros, O. S. D.; Nogueira, C. W.; Stangherlin, E. C.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1552-1557.
5. Sobre compostos orgânicos de Selênio ver: (a) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2000, 39, 3740-3749. (b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry - Modern Developments in Organic Synthesis*, Top. Curr. Chem. 208, Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (c) Mugesh, G.; Singh, H. B. *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 226-236.
Sobre compostos orgânicos de Enxofre ver: (d) Juanes, O.; Rodriguez-Ubis, J. C.; Brune, E.; Pennemann, H.; Kossenjans, M.; Martens, J. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 12, 3323-3333.
Sobre compostos orgânicos de Telúrio ver: (e) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petraghani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis* 1997, 373-403. (f) Petraghani, N. *Tellurium in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1994. (g) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* 2003, 10, 731-738. (h) Petraghani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* 2005, 61, 1613-1679.
6. a) Shamber, R. J. *Biochemistry of Selenium*, Plenum Press; New York, 1983. (b) Parnham, M. J.; Graf, E. *Biochem. Pharmacol.* 1987, 36, 3095-3102. (c) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* 1991, 36, 9-47. (d) Parnham, M. J.; Leyck, S.; Graf, E.; Dowling, E. J.; Blake, D. R. *Agents Actions* 1991, 32, 4-9. (e) Fox, J. M. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*

- 1992, 14, 275-287. (f) Sies, H. *Free Radic. Biol. Med.* 1993, 14, 313-323. (g) Sies, H. *Methods Enzymol.* 1995, 252, 341-342. (h) Schewe, T. *Gen. Pharmacol.* 1995, 26, 1153-1169. (i) May, S. W.; Pollock, S. H. *Drugs* 1998, 56, 959-964. (j) Mugesh, G.; Singh, H. B. *Chem. Soc. Rev.* 2000, 29, 347-357. (k) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* 2001, 101, 2125-2179. (l) May, S. W. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2002, 11, 1261-1269. (m) Chasteen, T. G.; Bentley, R. *Chem. Rev.* 2003, 103, 1-25. (n) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* 2004, 104, 6255-6285.
7. (a) McBride, M. B.; Spiers, G. *Commun. Soil Sci. Plan.* 2001, 32, 139-156. (b) Tapiero, H.; Townsend, D. M.; Tew, K. D. *Biomed. Pharmacother.* 2003, 57, 134-144. (c) Xu, J.; Hu, Q. H. J. *Agr. Food Chem.* 2004, 52, 1759-1763.
8. Wöhler, F. *Liebigs Ann. Chem.* 1840, 35, 111-115.
9. (a) Irgolic, K. J. *The Organic Chemistry of Tellurium*; Gordon and Breach Science Publisher: New York, 1974. (b) Patai, S. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds, Vol 2*; Wiley: New York, 1987. (c) Irgolic, K. J. In *Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie: Organo Tellurium Chemistry*; Klamann, D., Ed.; Georg Thieme: New York, 1990; Vol E12b. (d) Petragnani, N. *Tellurium in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1994. (e) Sadekov, I. D.; Rybalkina, L. E.; Movshovich, D. Y.; Bulgarevich, S. B.; Kogan, V. A. *Usp. Khim.* 1991, 60, 1229-1254. (f) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* 1991, 793-817. (g) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* 1991, 897-919. (h) Fringuelli, F.; Marino, G.; Taticchi, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1977, 21, 119-125. (i) Engman, L. *Acc. Chem. Res.* 1985, 18, 274-289. (j) Sadekov, I. D.; Bushkov, A. Y.; Minkin, V. I. *Russ. Chem. Rev.* 1979, 48, 635-674. (k) Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. E. *Aldrichimica Acta* 2000, 33, 66-78. (l) Petragnani, N. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1972, 192, 10. (m) Irgolic, K. J. *J. Organomet. Chem.* 1975, 103, 91-196. (n) Irgolic, K. J. *J. Organomet. Chem.* 1977, 130, 411-479. (o) Irgolic, K. J. *J. Organomet. Chem.* 1980, 203, 367-414. (p) Uemura, S. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 1983, 41, 804-813. (q) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* 1986, 1-30. (r) Comasseto, J. V. *Phosphorus, Sulfur Silicon*

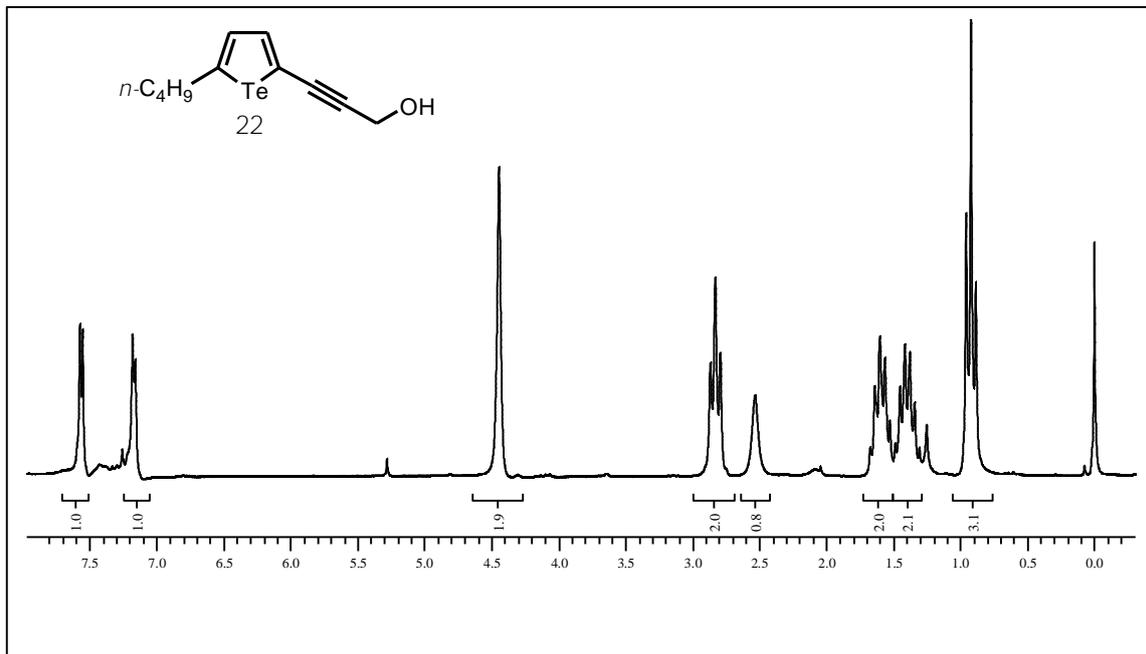
- Relat. Elem.* 1992, 67, 183-201. (s) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petraghani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis* 1997, 373-403.
10. Para uma revisão ver: Vieira, M. L.; Zinn, F. K.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* 2001, 12, 586-596.
 11. Eisch, J. J. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991: Vol. 8, pp 733-761.
 12. (a) Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. In *Borane Reagents*; Academic Press: London, 1988. (b) Smith, K.; Pelter, A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991: Vol. 8, pp 703-732.
 13. (a) Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1976, 15, 333-340. (b) Labinger, J. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991: Vol. 8, pp 667-702.
 14. Mack, W. *Angew. Chem.* 1966, 78, 940-942; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1966, 5, 896-899.
 15. (a) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V.; Petraghani, N. *J. Organomet. Chem.* 1986, 308, 211-222. (b) Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V. *Organometallics* 1989, 8, 1661-1665.
 16. Zeni, G.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 1311-1313.
 17. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.* 1975, 16, 4467-4470.
 18. Singh, R.; Just, G., *J. Org. Chem* 1989, 54, 4453-4457.
 19. Brandsma, L.; Van den Heuvel, H. G. M.; Verkruijse, H. D., *Synth. Commun.* 1990, 20, 1889-1892.
 20. Hirota, K.; Kitade, Y.; Isobe, Y.; Maki, Y., *Heterocycles* 1987, 26, 355-358.
 21. Campbell, I. B.; Finch, H.; Lunts, L. H. C.; Naylor, A.; Skidmore, I. F. *Netherl. Pat. NL 8 602 575*, 1987; *Chem. Abstr.*, 1987, 107, 236 223.
 22. Sakamoto, T.; Shiga, F.; Yasuhara, A.; Uchiyama, D.; Kondo, Y.; Yamanaka, H., *Synthesis* 1992, 746-748.
 23. Fukuda, Y.; Matsubara, S.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5812-5816.

24. Zeni, G.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4619-4622.
25. Bakker, J.; Gommers, F. J.; Nieuwenhuis, I.; Wynberg, H. *J. Bio. Chem.* 1979, 254, 1841-1844.
26. Iyengar, S.; Arnason, J. T.; Philogene, B. J. R.; Murand, P.; Werstink, N. H.; Timmins, G. *Pesticide Biochem. Physiol.*, 1987, 29, 1-9.
27. Matsuura, H.; Saxena, G.; Farmer, S. W.; Hancock, R. E. W.; Towers, G. H. N. *Planta Med.*, 1996, 62, 65-66.
28. Chan, G. F. Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry*, 1975, 14, 2295-2296.
29. Hudson, J. B.; Graham, E. A.; Miki, N.; Towers, G. H. N.; Hudson, L. L.; Rossi, R.; Carpita, A.; Neri, D. *Chemosphere*, 1989, 19, 1329-1343.
30. Jiménez, F. G.; Amador, M. C. P.; Montes, M. A.; Fernández, M. O.; Romero, Y. B.; Alonso, L. C. M. *Yton*, 1990, 51, 99-102.
31. Ahmad, V. U.; Alam, N. *Phytochemistry*, 1996, 42, 733-735.
32. (a) Ash, R. J.; Parker, R. A.; Hagan, A. C.; Mayer, G. D. *Agents Chemoether.* 1979, 16, 301-305. (b) Rodriguez-Saona, C. R.; Maynard, D. F.; Phillips, S.; Trumble, J. T. *J. Nat. Prod.* 1999, 62, 191-193. (c) Shen, Y. C.; Prakash, C. V. S.; Kuo, Y. H. *J. Nat. Prod.* 2001, 64, 324-327.
33. (a) Hammond, M. L.; Zambias, R. A.; Chang, M. N.; Jensen, N. P.; McDonald, J.; Thompson, K.; Boulton, D. A.; Kopa, I. E.; Hand, K. M.; Opas, E. E.; Luell, S.; Bach, T.; Davies, P.; Macintyre, D. E.; Bonney, R. I.; Humes, J. L. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 908-918. (b) Boschelli, D. H.; Kramer, J. B.; Khatama, S. S.; Sorenson, R. J.; Connor, D. T.; Ferin, M. A.; Wright, C. D.; Lesch, M. E.; Imre, K.; Okonkwo, G. C.; Schrier, D. J.; Conroy, M. C.; Ferguson, E.; Woelle, J.; Saxena, U. *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4597-4514. (c) Papadaki-Valiraki, A.; Todoulou, O.; Filippatos, E.; Tsoinias, A.; Ikeda, S.; Declercq, E. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1993, 43, 1363-1364.
34. Hanumaiah, T.; Rao, G. S. R.; Rao, C. P.; Rao, K. V. J.; Cowe, H. J.; Cox, P. J.; Howie, R. A.; Marshall, D. S.; Thomson, R. H. *Tetrahedron* 1985, 41, 635-642.
35. Piggott, M. J.; Wege, D. *Aust. J. Chem.* 2000, 53, 749-754.

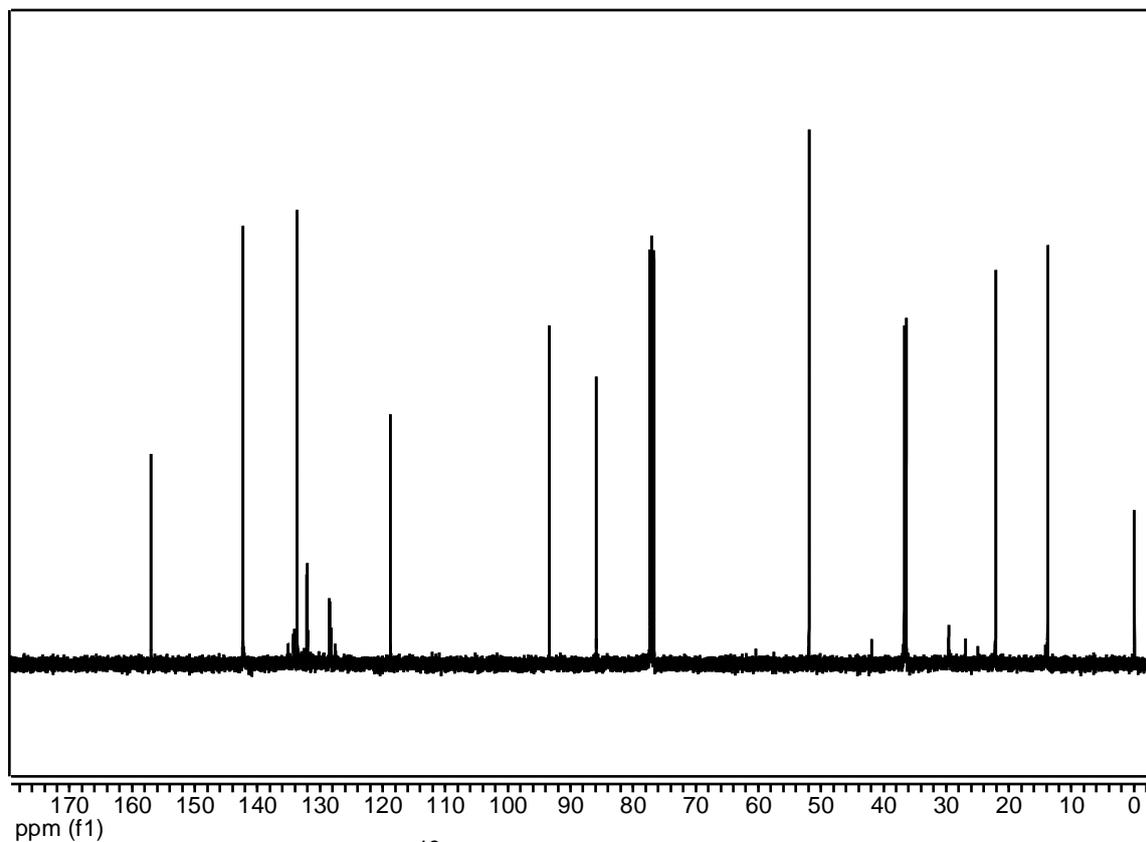
36. Negishi, E. *Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis – Vol I*; Wiley-Interscience: New York, 2002.
37. Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7921-7923.
38. Winter, C. A.; Risley, E. A.; Nuss, G. W. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1962, 111, 544-552.
39. Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8927-8930.
40. Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1387-1390.
41. Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 684-688.
42. Jensen, J. O. *THEOCHEM* 2005, 718, 209-218 e referências citadas.
43. Barton, T. J.; Roth, R. W. *J. Organomet. Chem.* 1972, 39, C66-C68.
44. Barros, O. S. D.; Favero, A.; Nogueira, C. W.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 2179-2182.
45. Alami, M.; Ferri, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6403-6406.
46. Raminelli, C.; Precht, M. H. G.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Comasseto, J. V. *Organometallics* 2004, 23, 3990-3996.
47. Sonogashira K. *J. Organomet. Chem.* 2002, 653, 46-49.
48. Barros, O. S. D.; Tese de Doutorado, PPGQ-UFSM 2005.
49. Burton, J.D.; Liu, Q. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4371-4374.
50. (a) Sredni, B.; Caspi, R.R.; Klein, A.; Kalechman, Y.; Danziger, Y.; Bem, Y.M.; Tamari, T.; Shalit, F.; Albeck, M. *Nature.* 1987, 330, 173-176. (b) Andersson, C.M.; Hallberg, A.; Brattsand, R.; Cotgrave, I.A.; Engman, L.; Persson, J. *Bioorganic. Medicinal Chemistry Letters.* 1993, 3, 2553 – 2558. (c) Engman, L.; Stern, D.; Cotgreave, I.; Andersson, C.M. *Journal of the American Chemical Society.* 1992, 114, 9737– 9743.
51. Ohkawa, H.; Ohishi, N.; Yagi, K. *Analytical Biochemistry.* 1979, 95, 351-358.

52. Ellman, G.L. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1959, 82, 70-77.
53. Sassa, S., 1982. *Enzyme*. 1982, 28, 133-145.
54. (a) Nogueira, C. W.; Borges, V. C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Toxicology* 2003, 191, 169 -178. (b) Savegnago, L.; Borges, V. C.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; *Life Sciences* 2006, no prelo.
55. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.
56. Watson, S.C.; Eastham, J.F. *J. Organomet. Chem.* 1967, 9, 165-168.
57. Hartley, F.R. *Organometal. Chem. Rev. A.* 1970, 6, 119-137.
58. Coulson, R.D. *Inorg. Synth.* 1972, 13, 121-124.

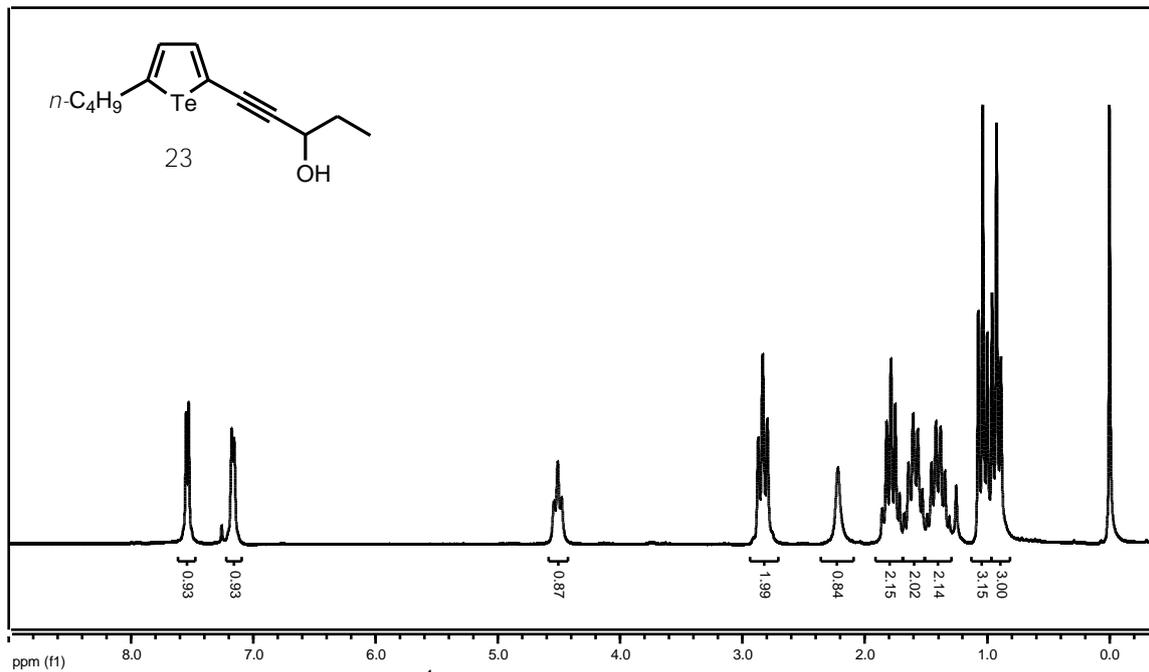
4 ESPECTROS SELECIONADOS



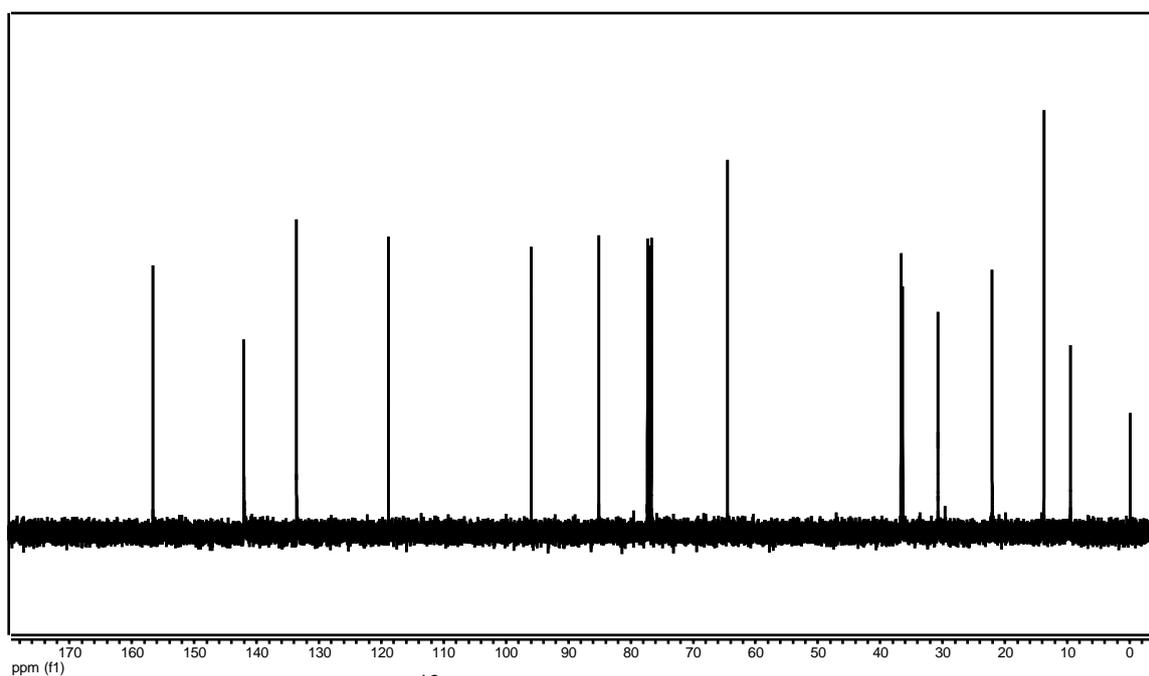
Espectro de RMN ^1H do composto 22 em CDCl_3 a 200 MHz



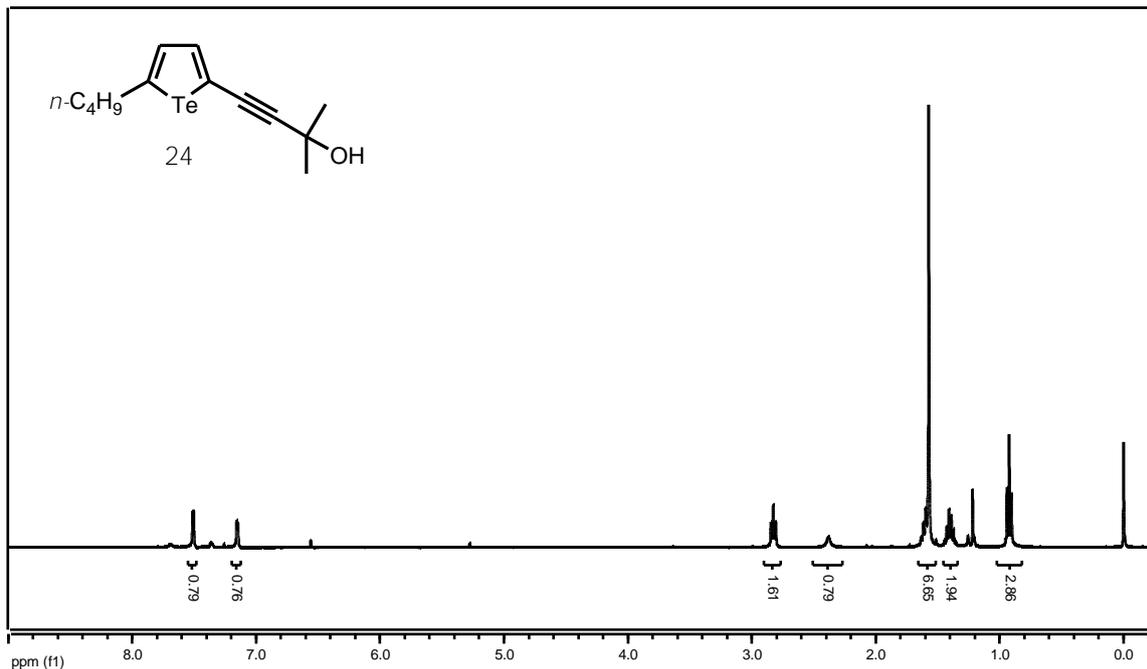
Espectro de RMN ^{13}C do composto 22 em CDCl_3 a 100 MHz



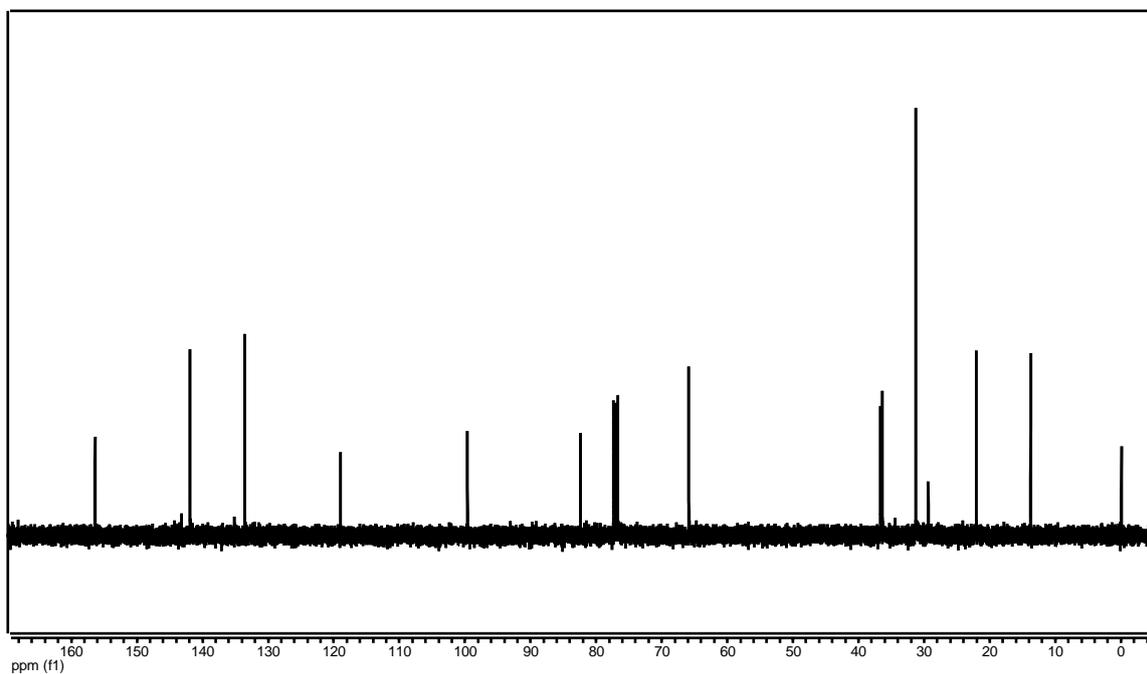
Espectro de RMN ^1H do composto 23 em CDCl_3 a 200 MHz



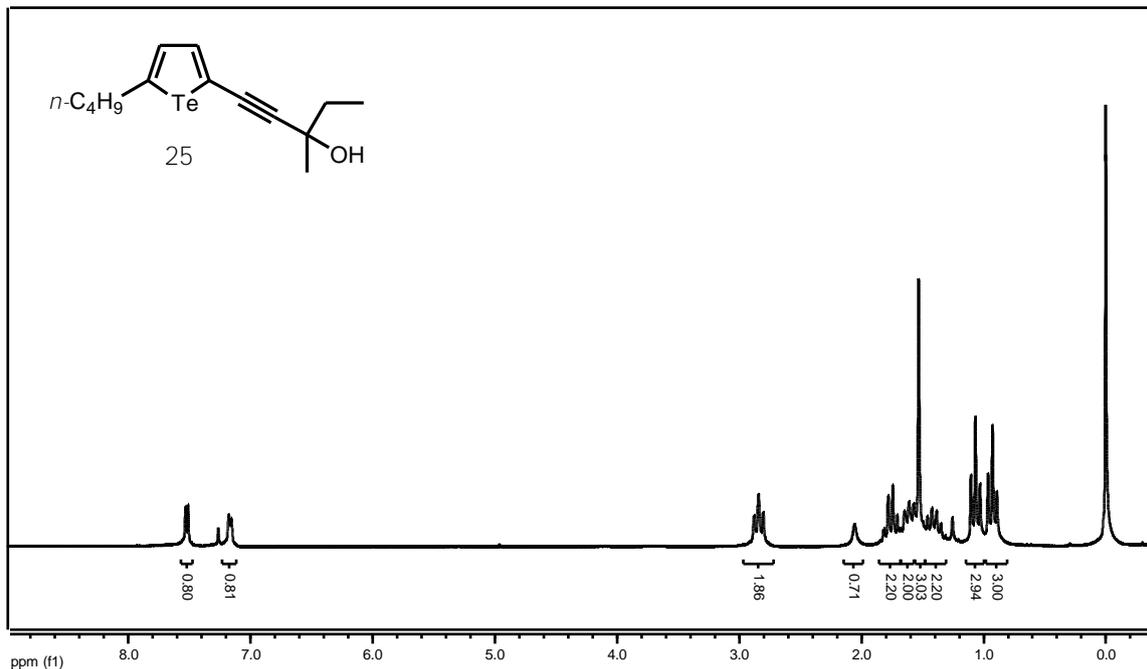
Espectro de RMN ^{13}C do composto 23 em CDCl_3 a 100 MHz



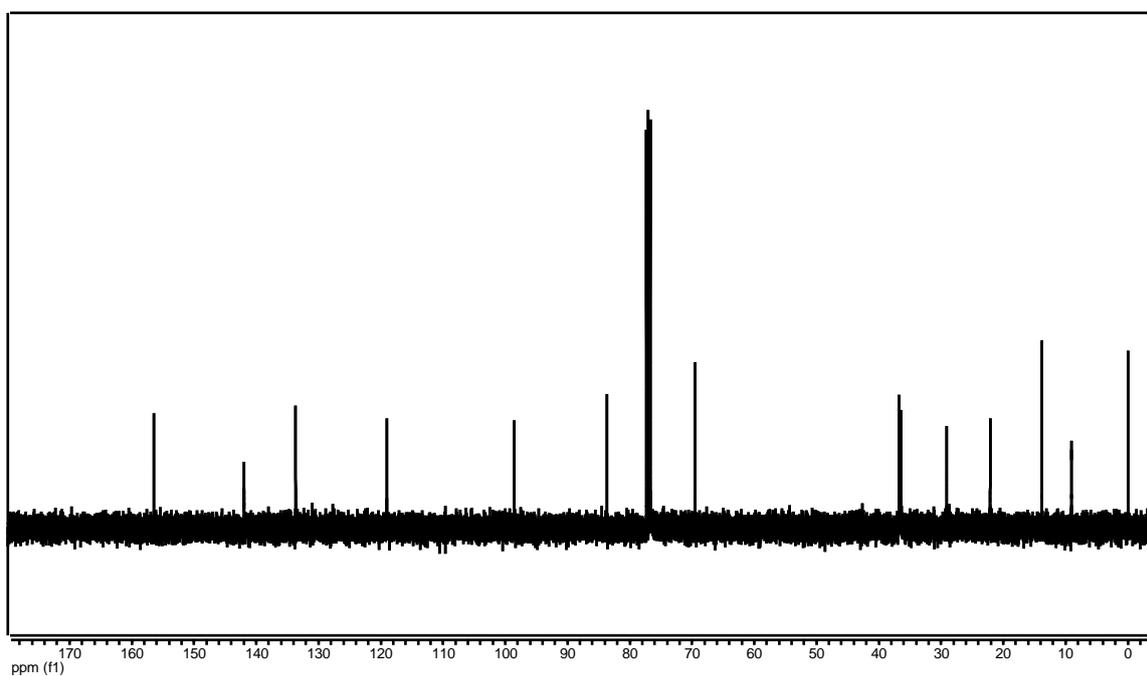
Espectro de RMN ^1H do composto 24 em CDCl_3 a 400 MHz



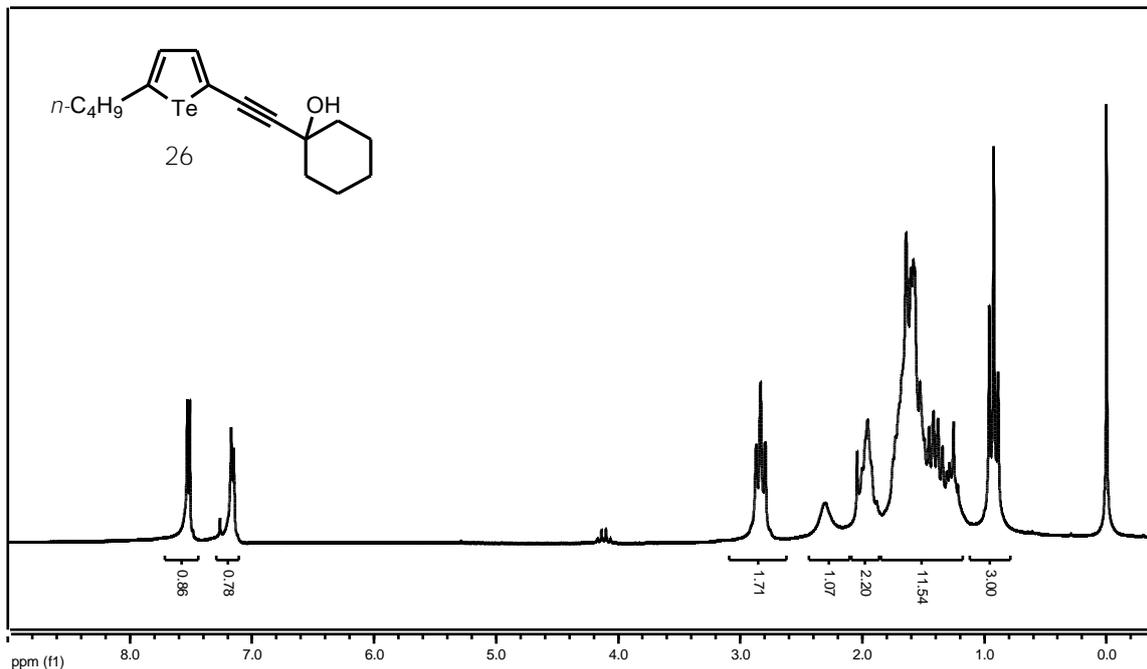
Espectro de RMN ^{13}C do composto 24 em CDCl_3 a 100 MHz



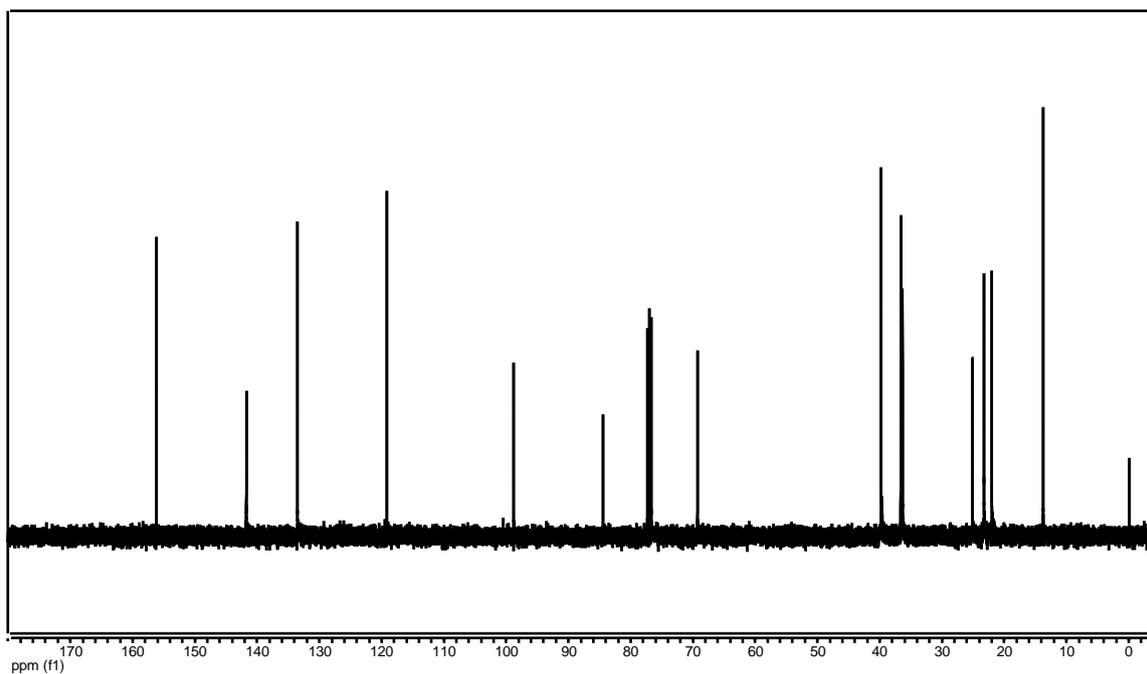
Espectro de RMN ^1H do composto 25 em CDCl_3 a 200 MHz



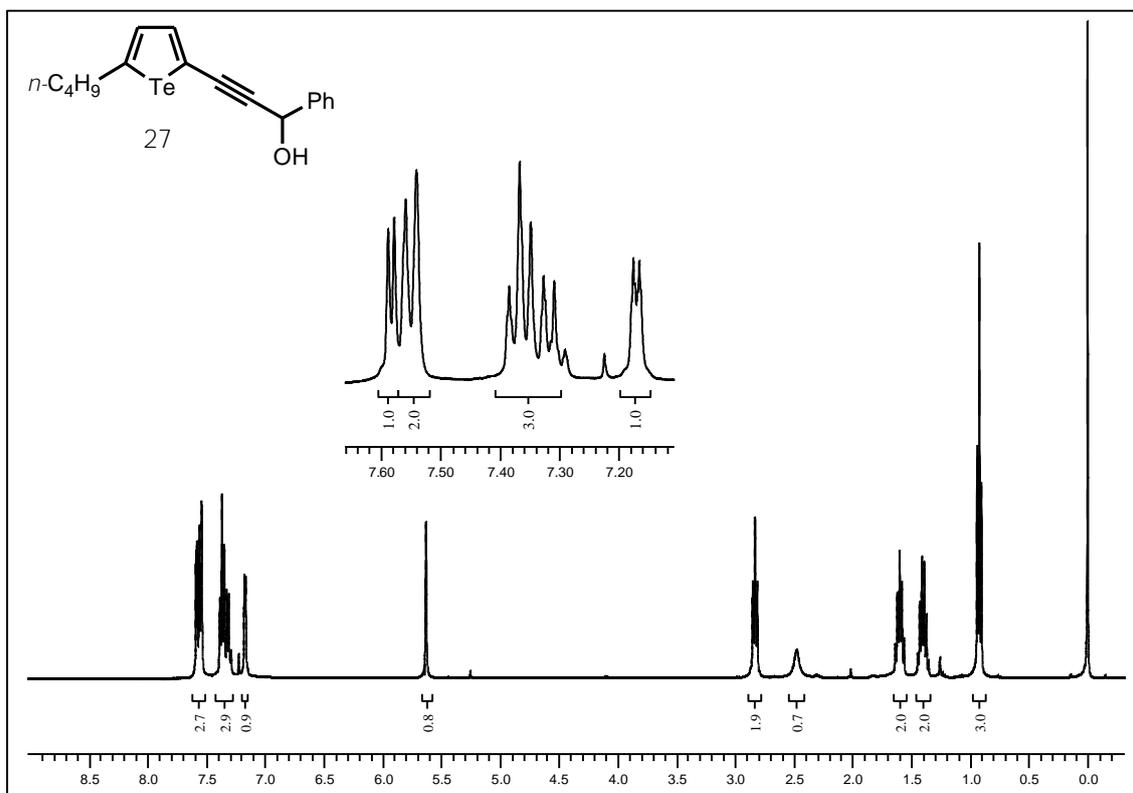
Espectro de RMN ^{13}C do composto 25 em CDCl_3 a 100 MHz



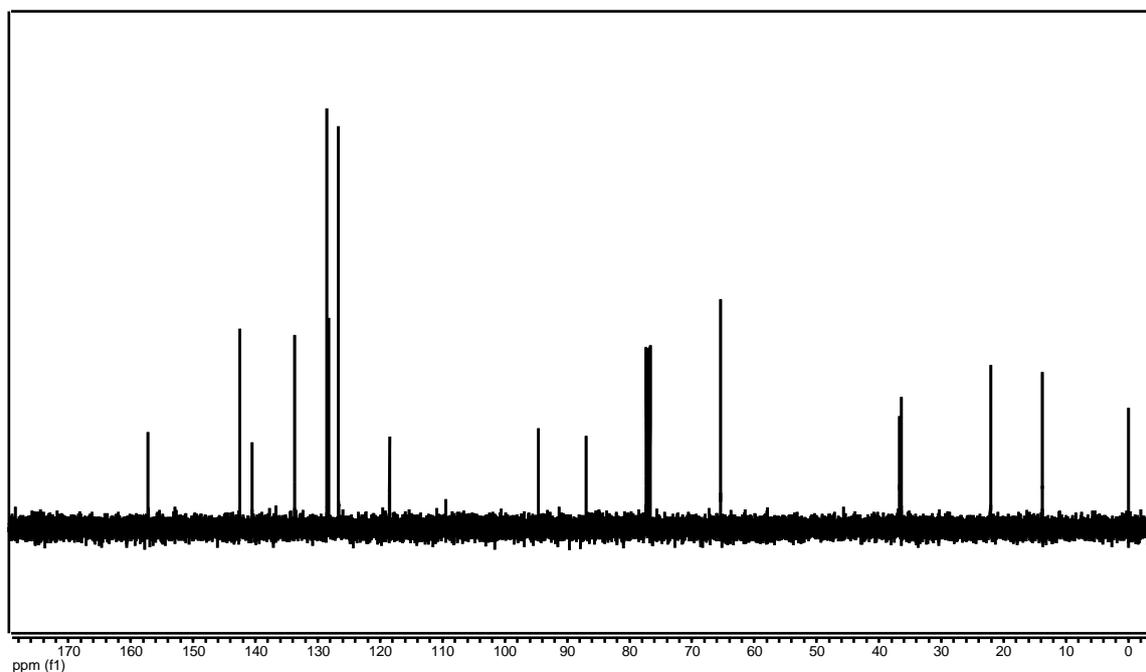
Espectro de RMN ^1H do composto 26 em CDCl_3 a 200 MHz



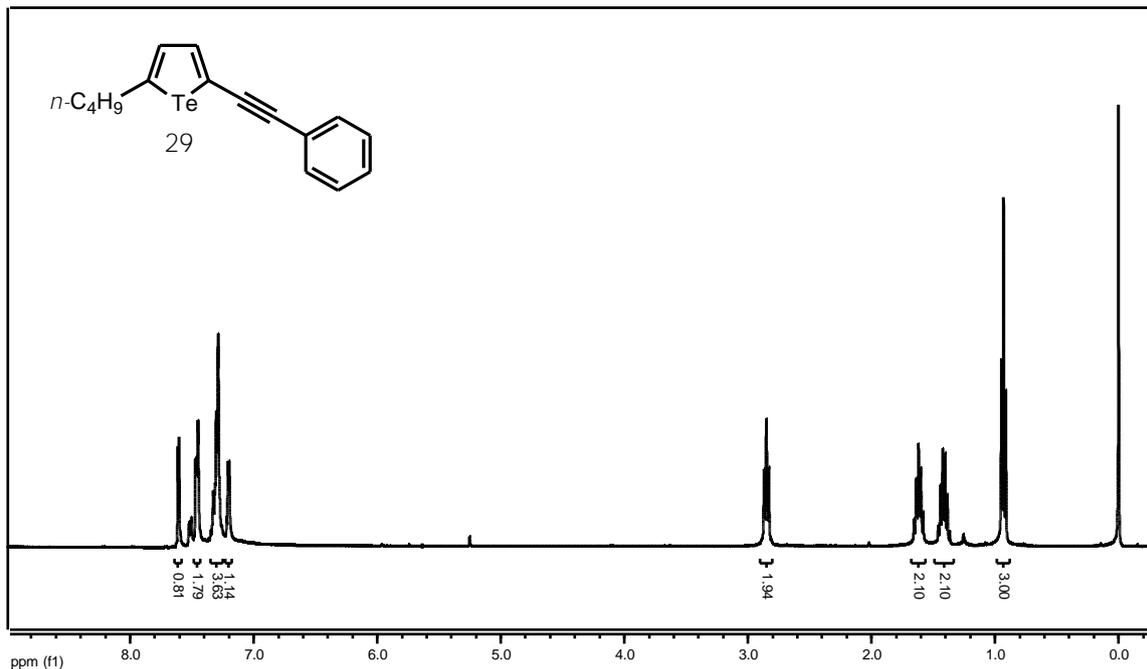
Espectro de RMN ^{13}C do composto 26 em CDCl_3 a 100 MHz



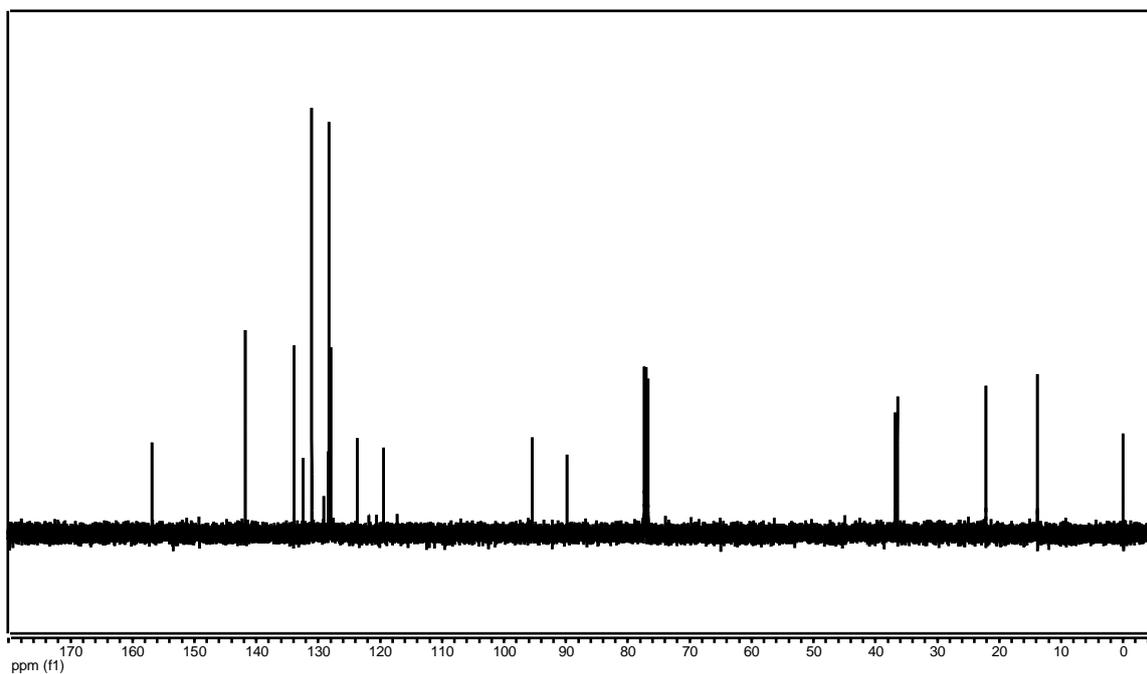
Espectro de RMN ¹H do composto 27 em CDCl₃ a 400 MHz



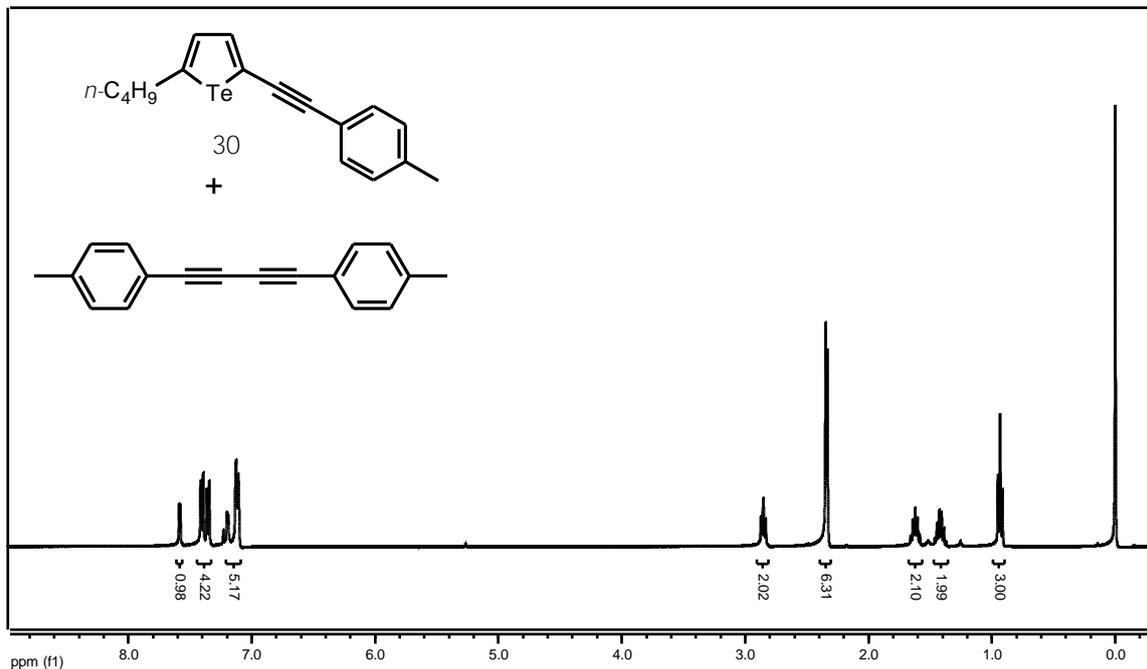
Espectro de RMN ¹³C do composto 27 em CDCl₃ a 100 MHz



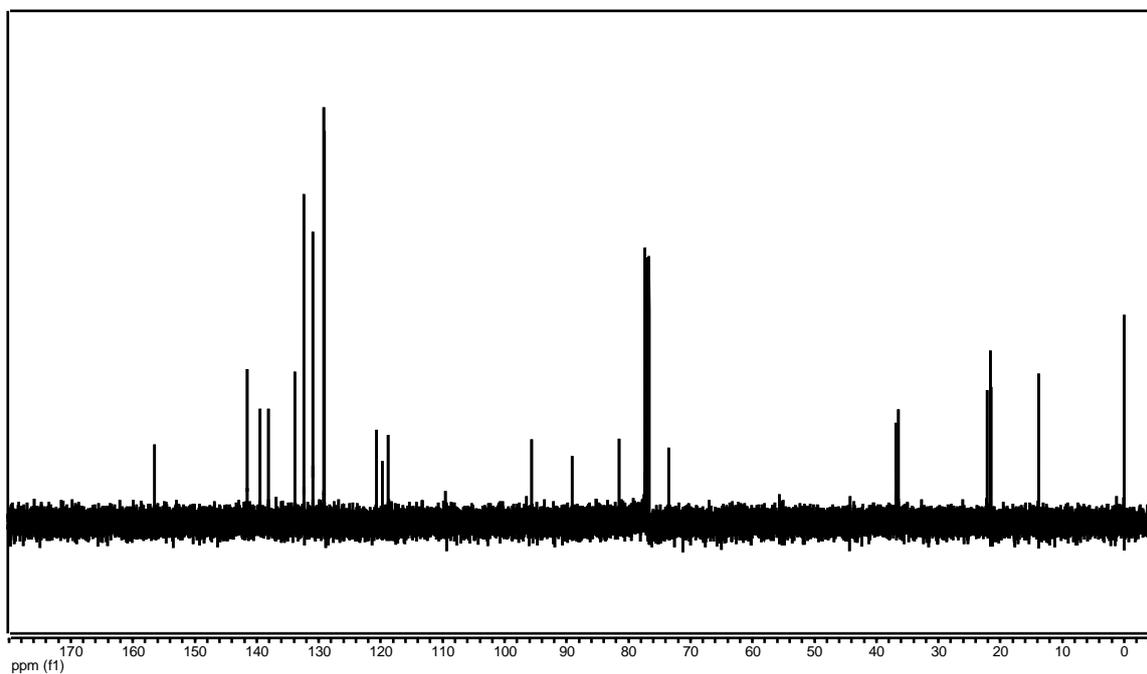
Espectro de RMN ^1H do composto 29 em CDCl_3 a 400 MHz



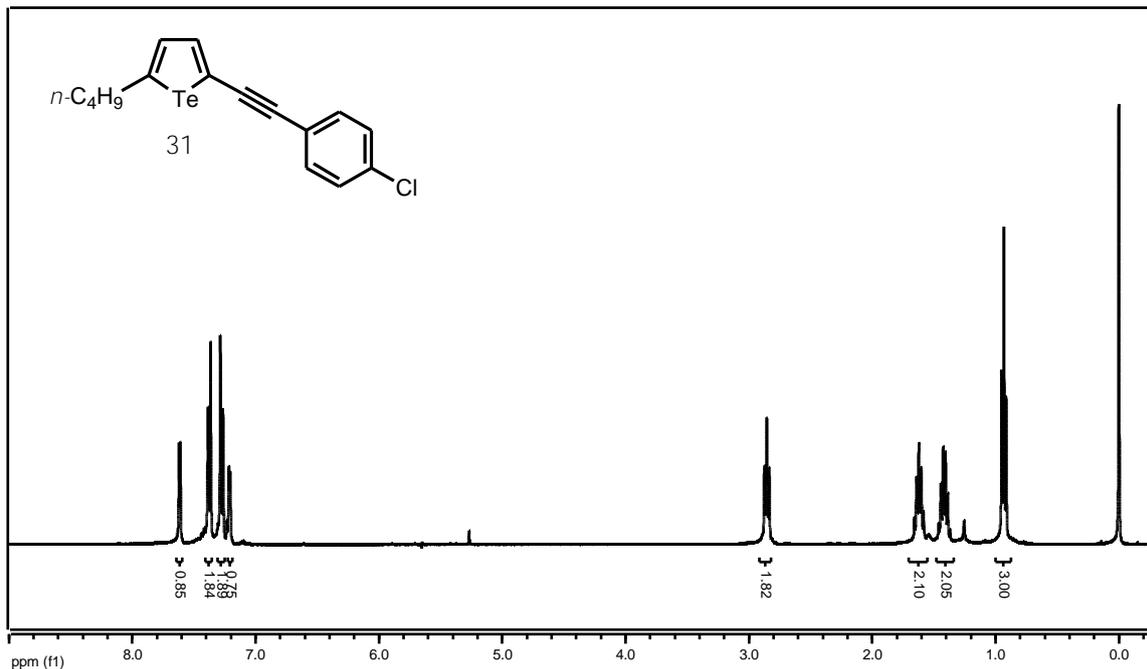
Espectro de RMN ^{13}C do composto 29 em CDCl_3 a 100 MHz



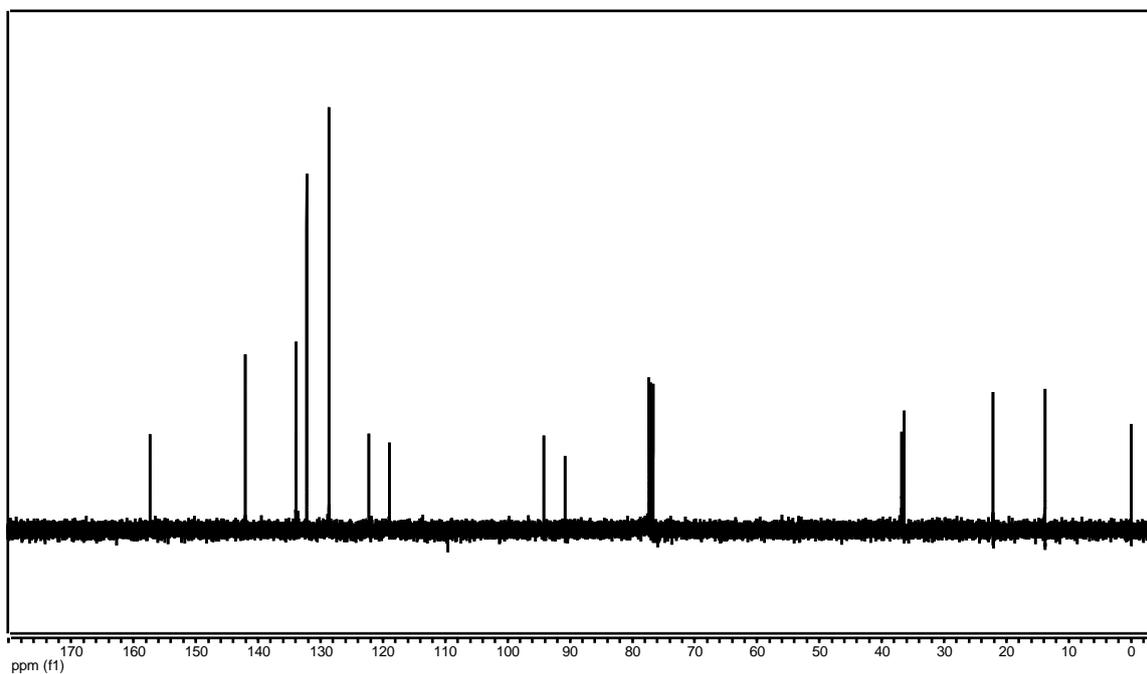
Espectro de RMN ^1H do composto 30 em CDCl_3 a 400 MHz



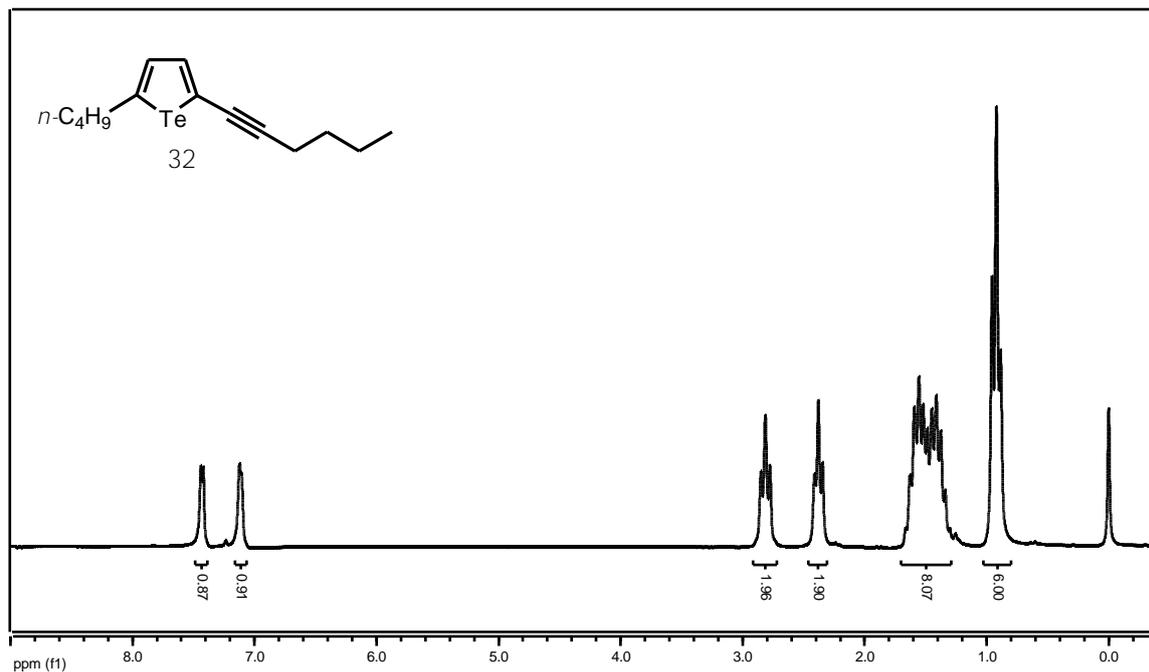
Espectro de RMN ^{13}C do composto 30 em CDCl_3 a 100 MHz



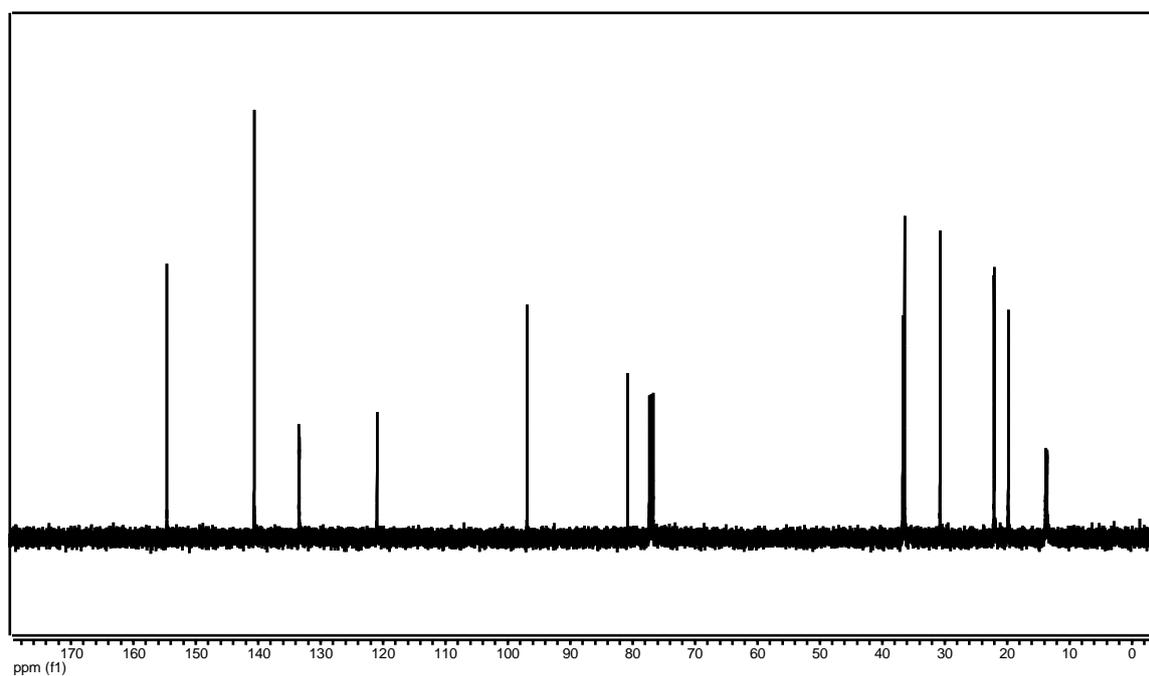
Espectro de RMN ^1H do composto 31 em CDCl_3 a 400 MHz



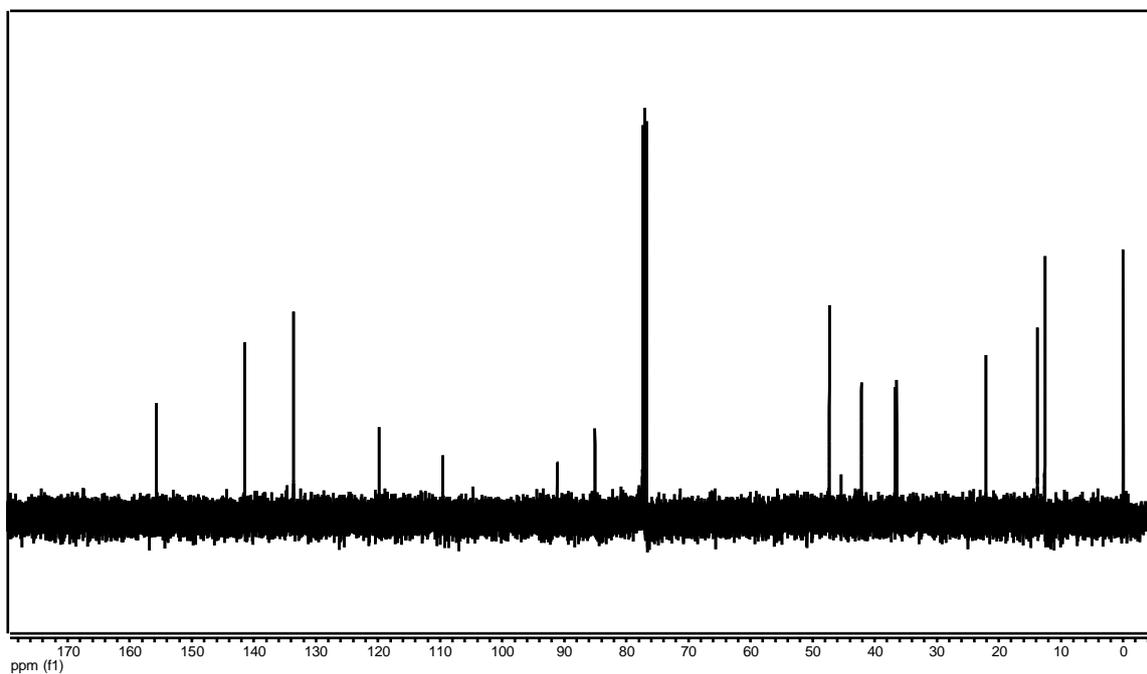
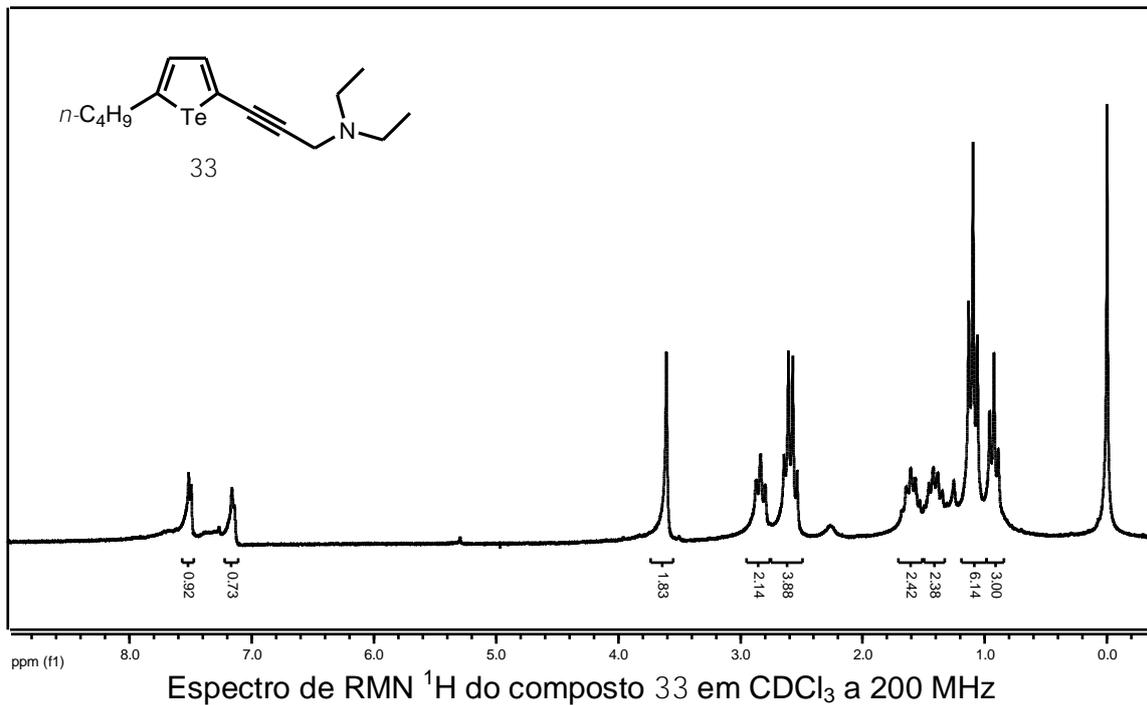
Espectro de RMN ^{13}C do composto 31 em CDCl_3 a 100 MHz

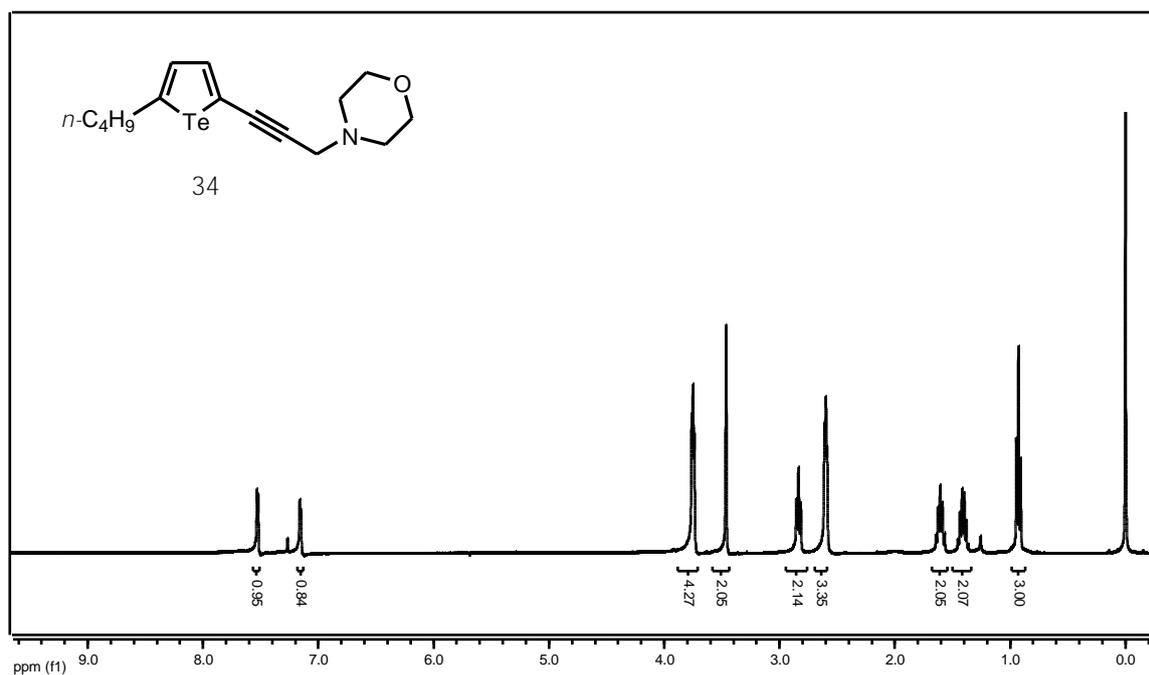


Espectro de RMN ^1H do composto 32 em CDCl_3 a 200 MHz

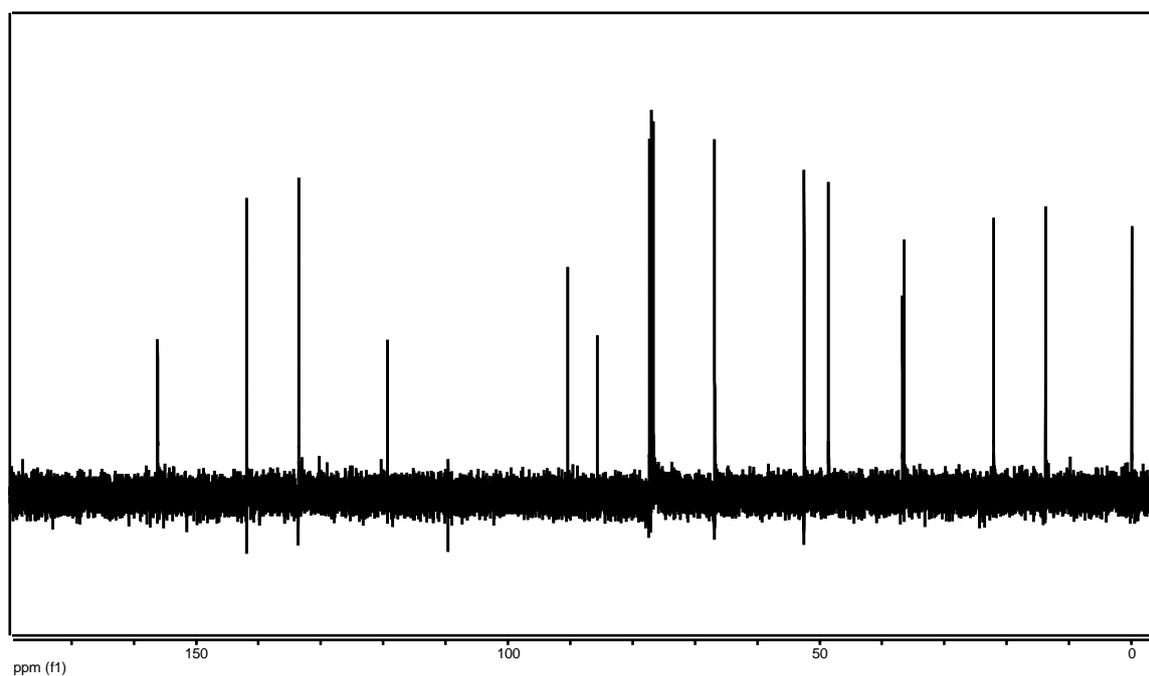


Espectro de RMN ^{13}C do composto 32 em CDCl_3 a 100 MHz

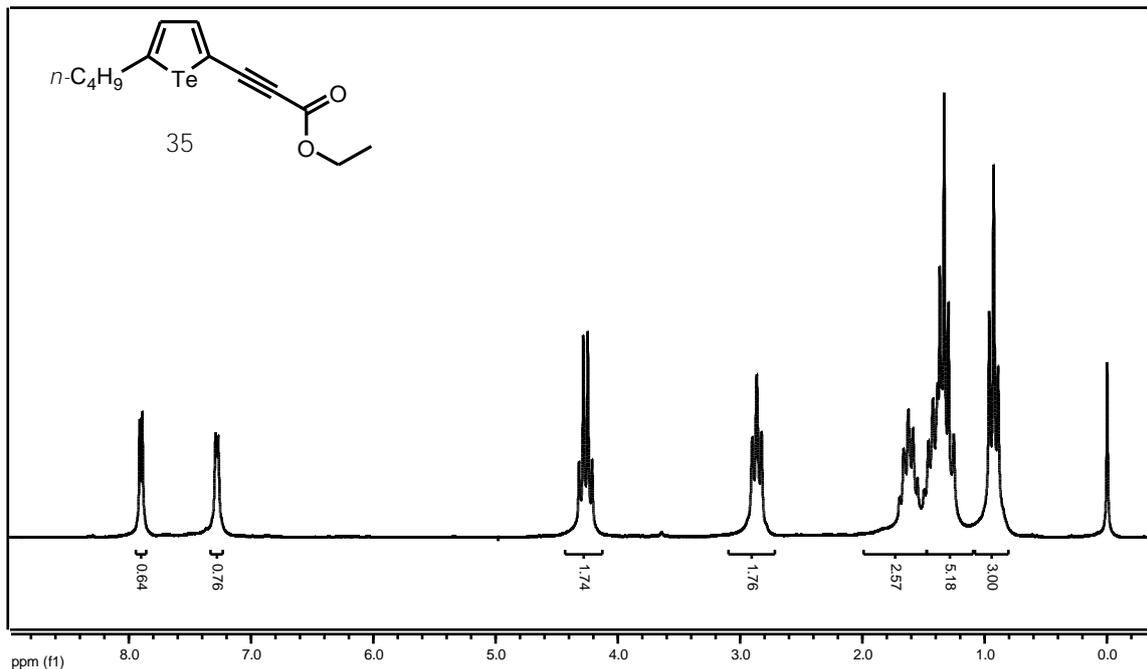




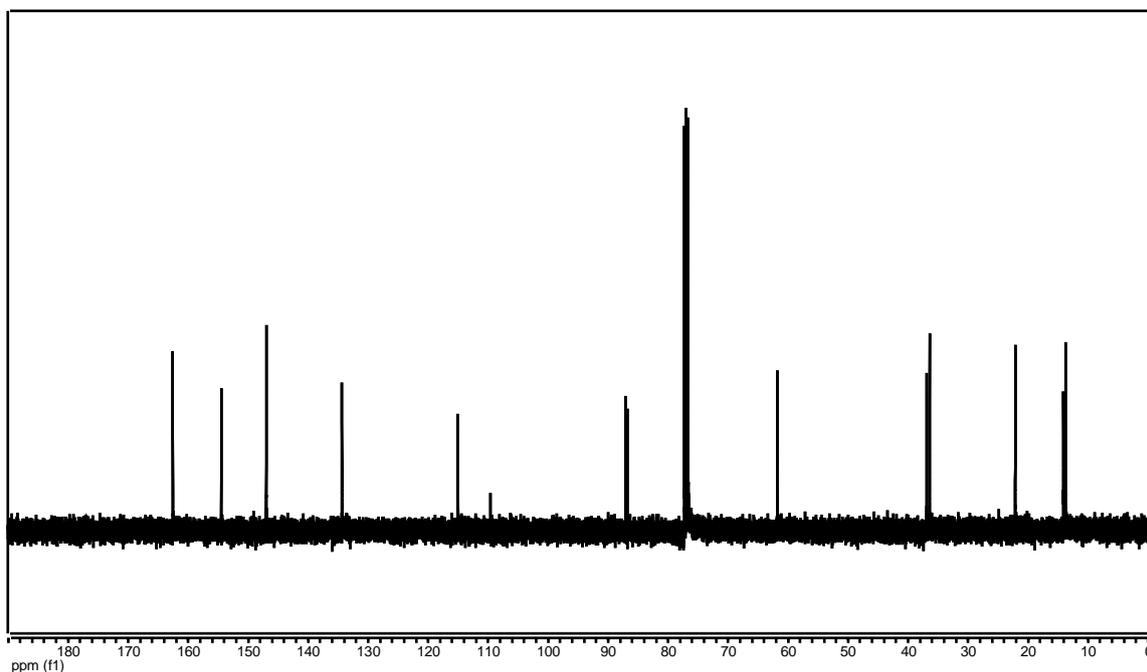
Espectro de RMN ¹H do composto 34 em CDCl₃ a 400 MHz



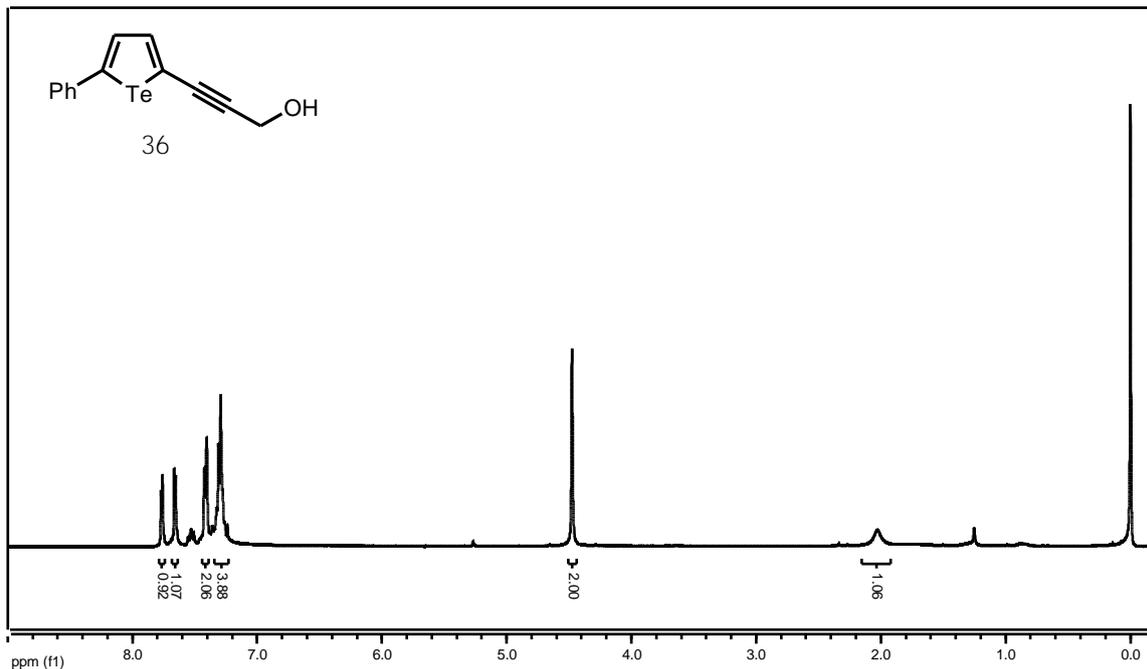
Espectro de RMN ¹³C do composto 34 em CDCl₃ a 100 MHz



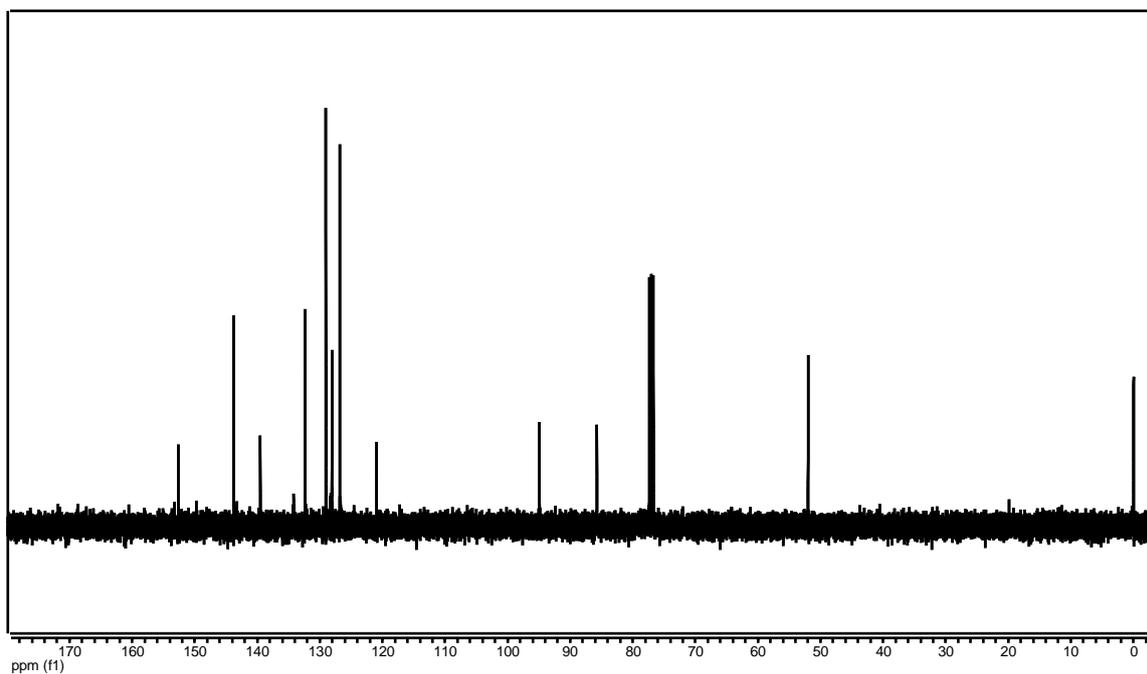
Espectro de RMN ^1H do composto 35 em CDCl_3 a 200 MHz



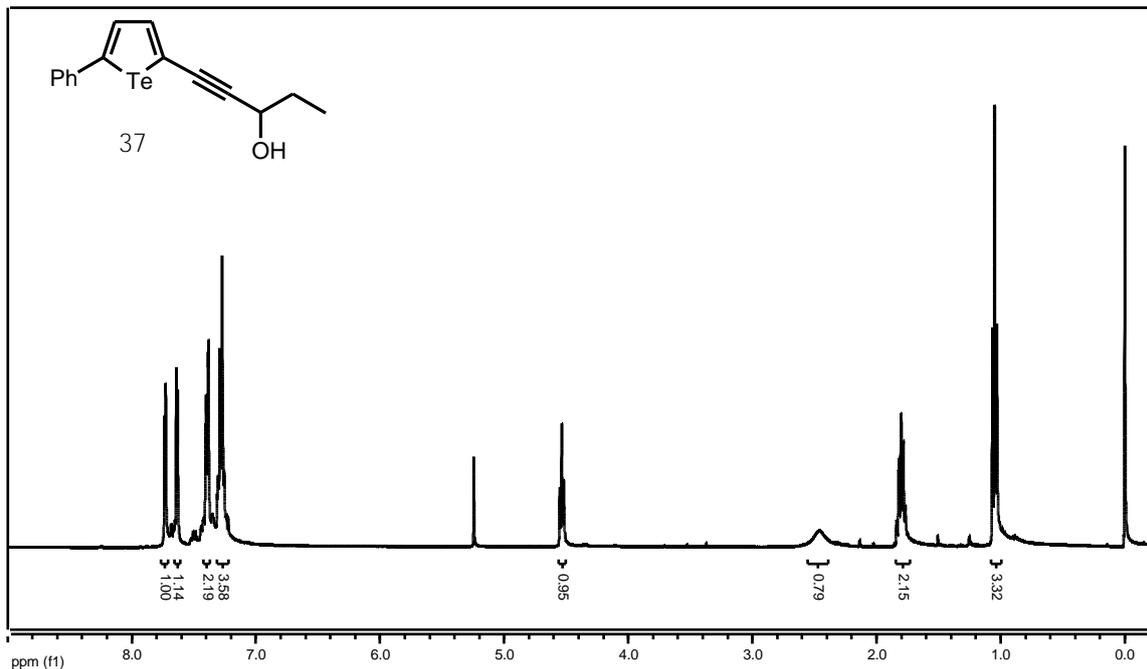
Espectro de RMN ^{13}C do composto 35 em CDCl_3 a 100 MHz



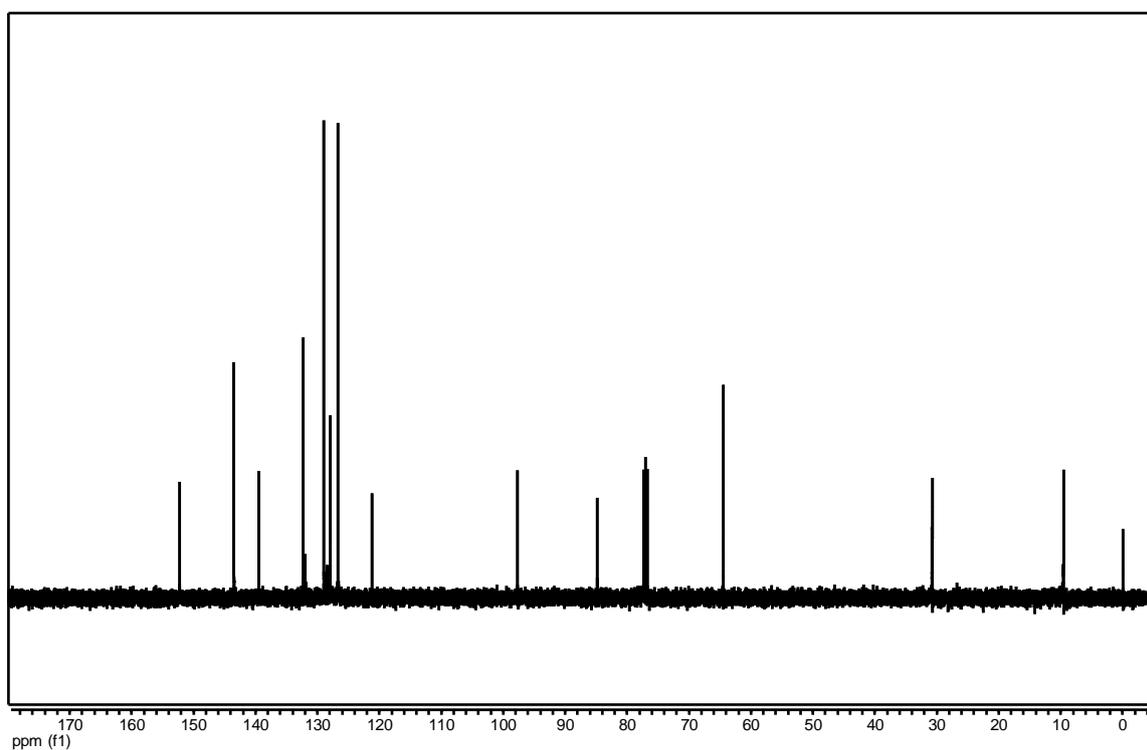
Espectro de RMN ^1H do composto 36 em CDCl_3 a 400 MHz



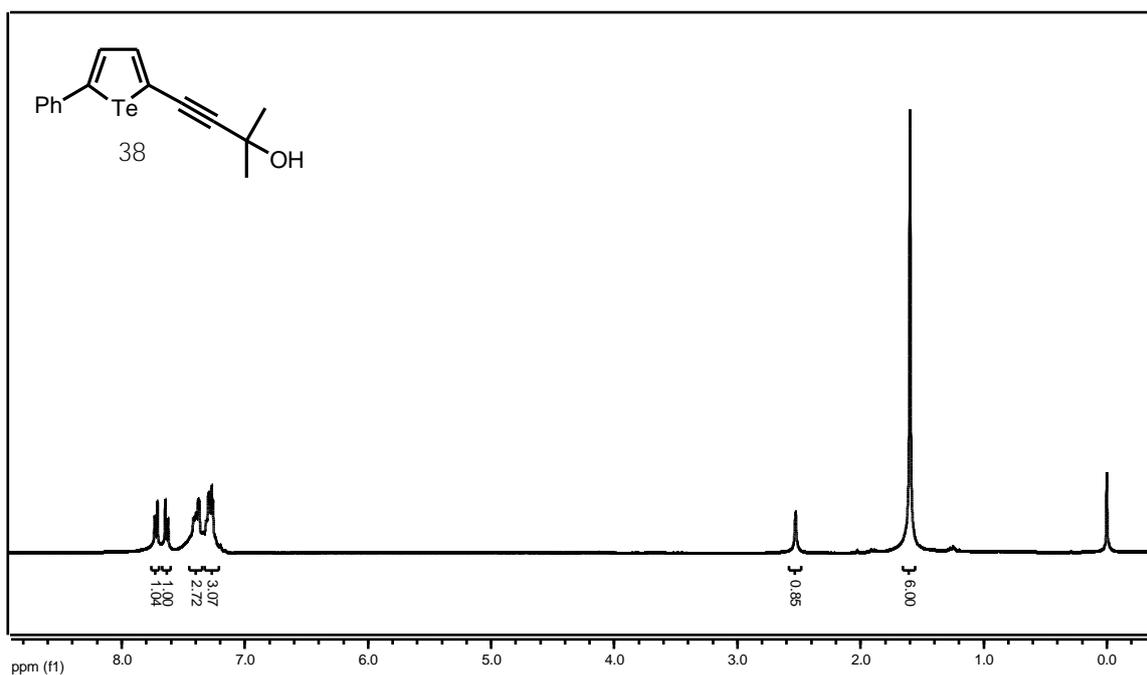
Espectro de RMN ^{13}C do composto 36 em CDCl_3 a 100 MHz



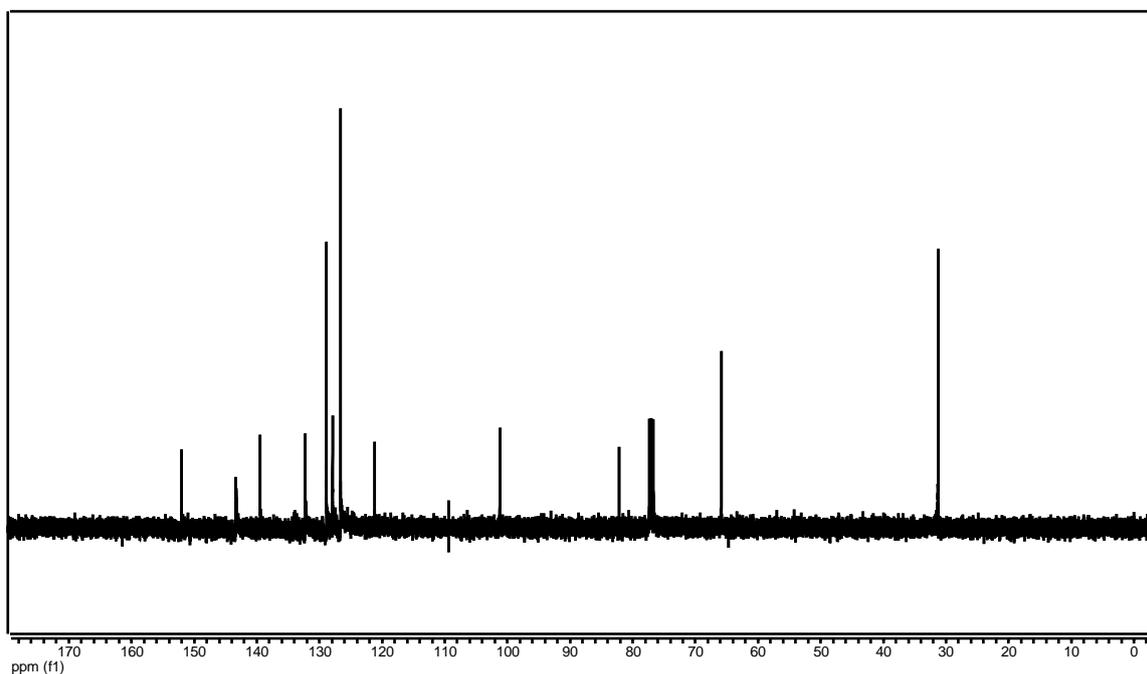
Espectro de RMN ¹H do composto 37 em CDCl₃ a 200 MHz



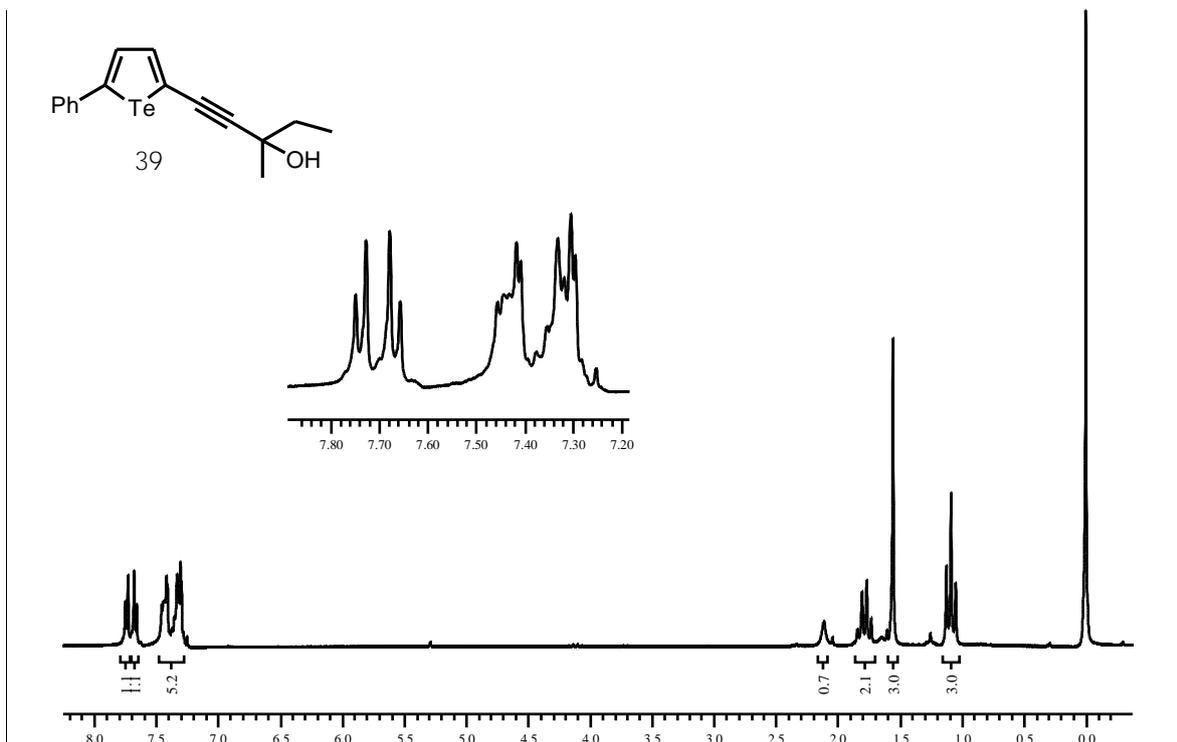
Espectro de RMN ¹³C do composto 37 em CDCl₃ a 100 MHz



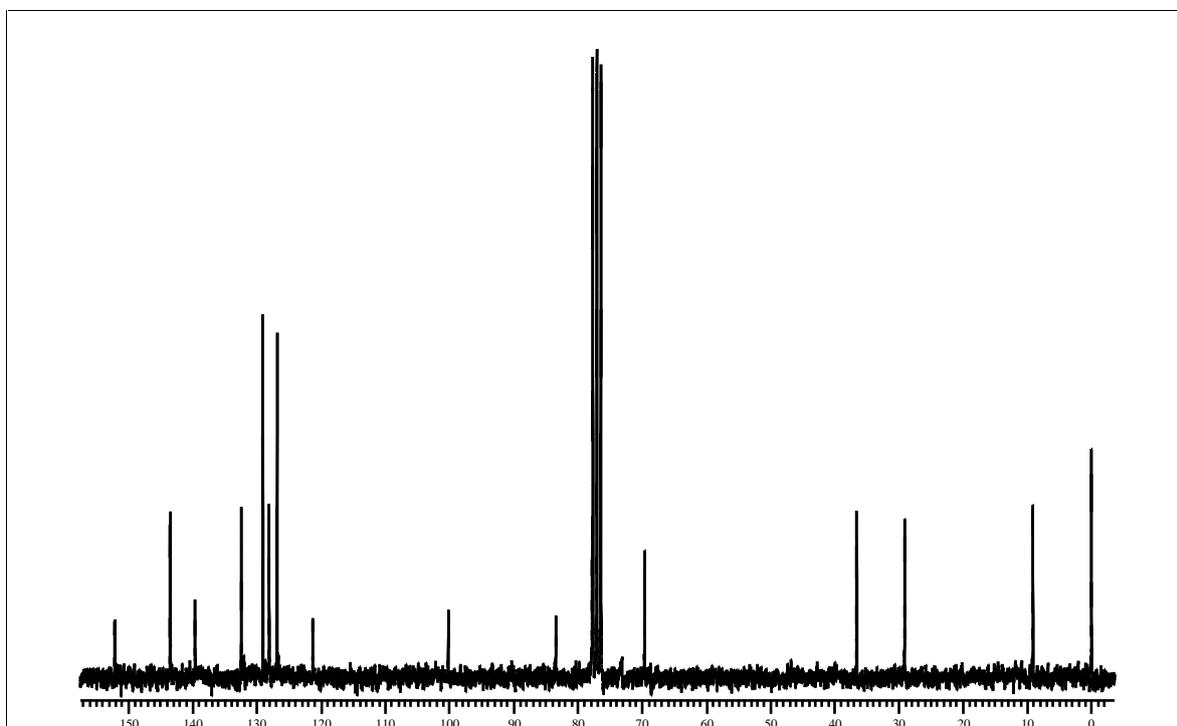
Espectro de RMN ^1H do composto 38 em CDCl_3 a 200 MHz



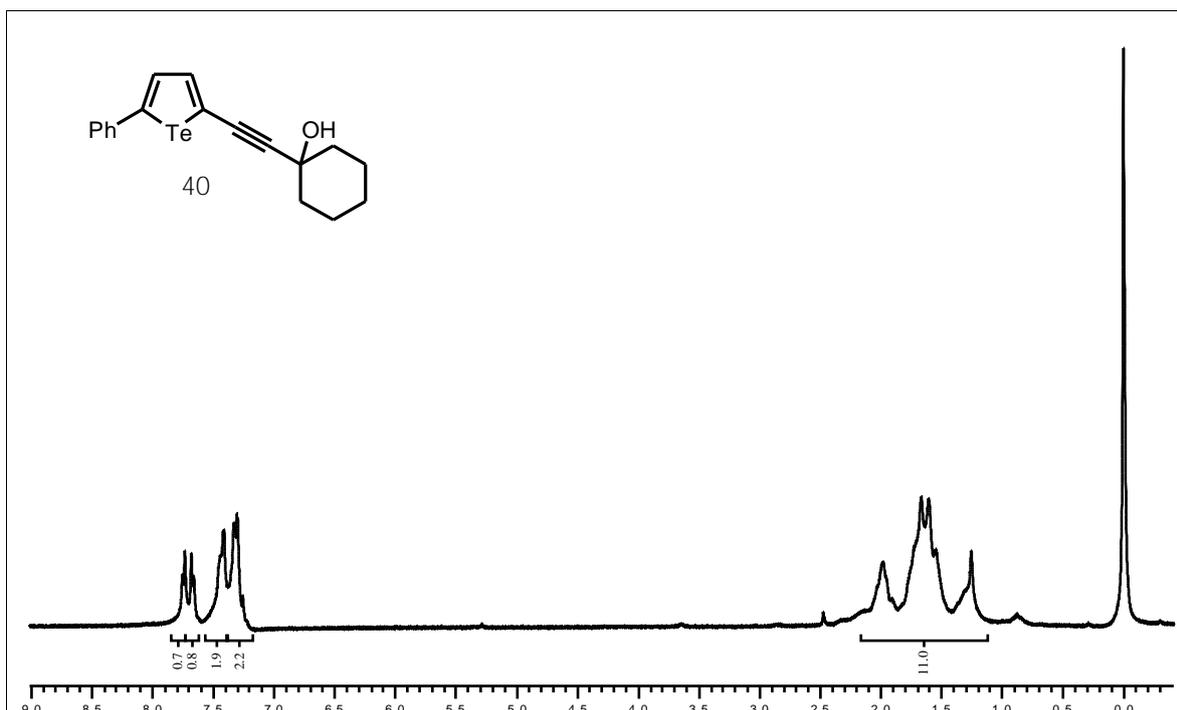
Espectro de RMN ^{13}C do composto 38 em CDCl_3 a 100 MHz



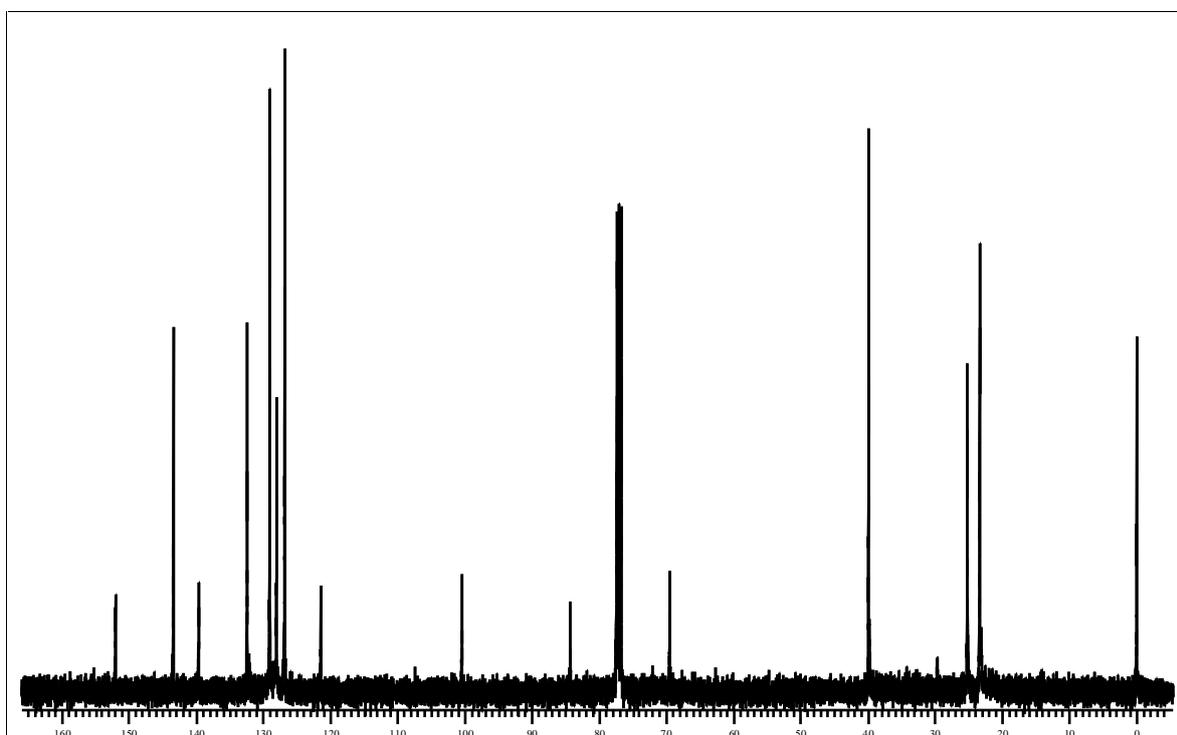
Espectro de RMN ^1H do composto 39 em CDCl_3 a 200 MHz



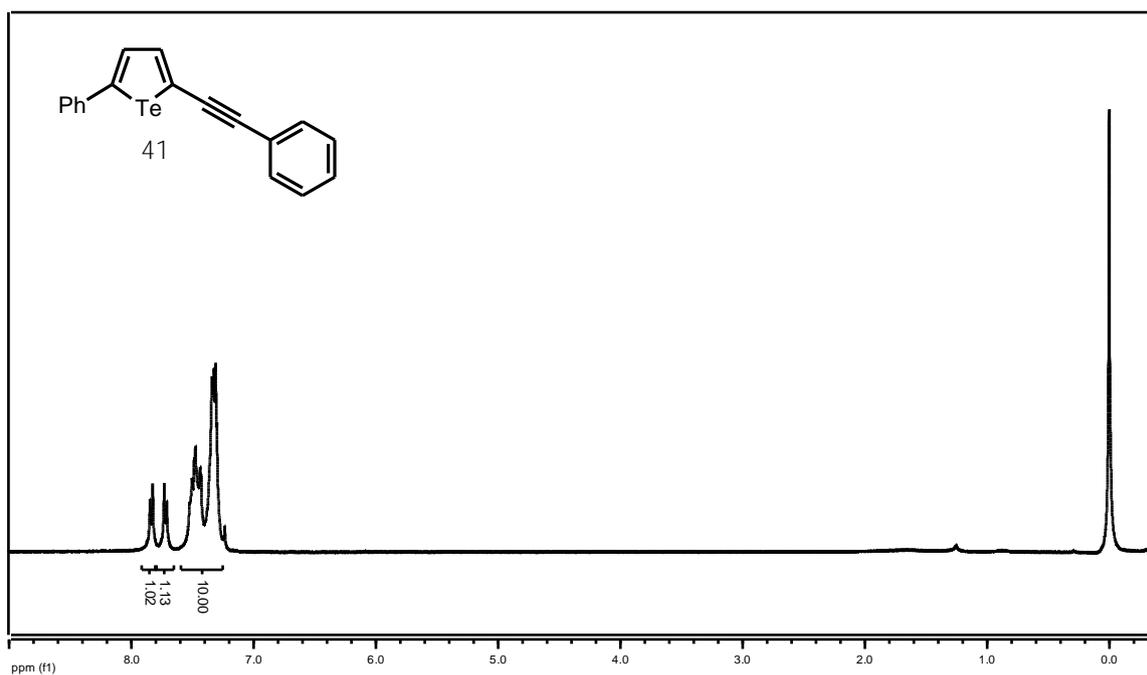
Espectro de RMN ^{13}C do composto 39 em CDCl_3 a 50 MHz



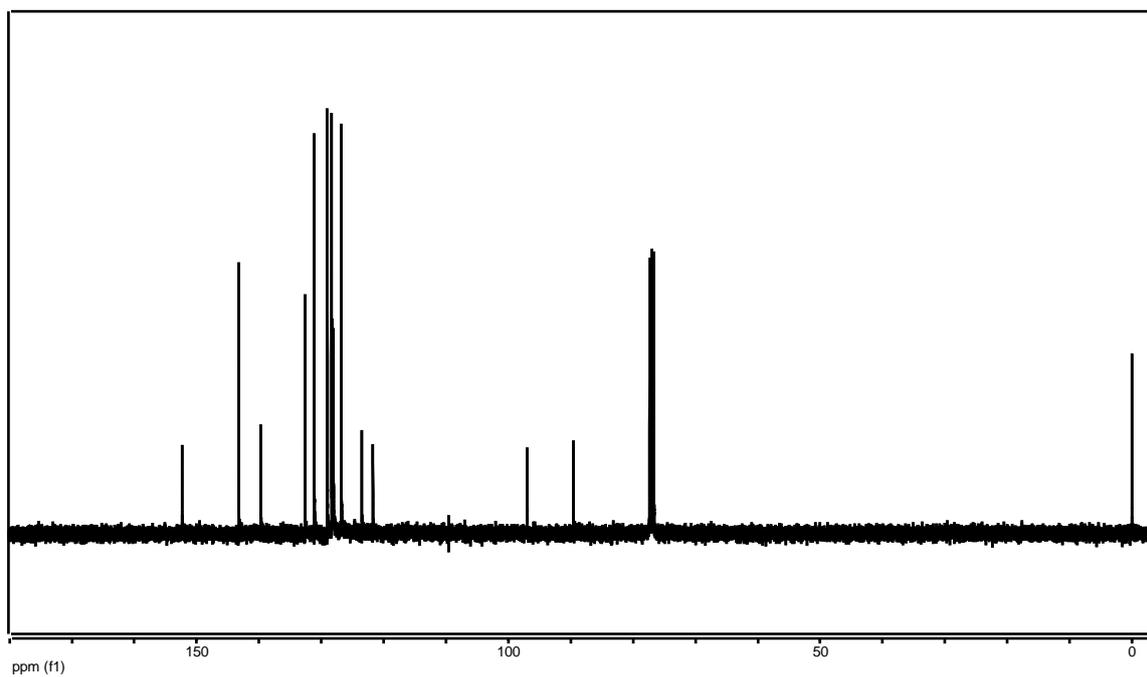
Espectro de RMN ^1H do composto 40 em CDCl_3 a 200 MHz



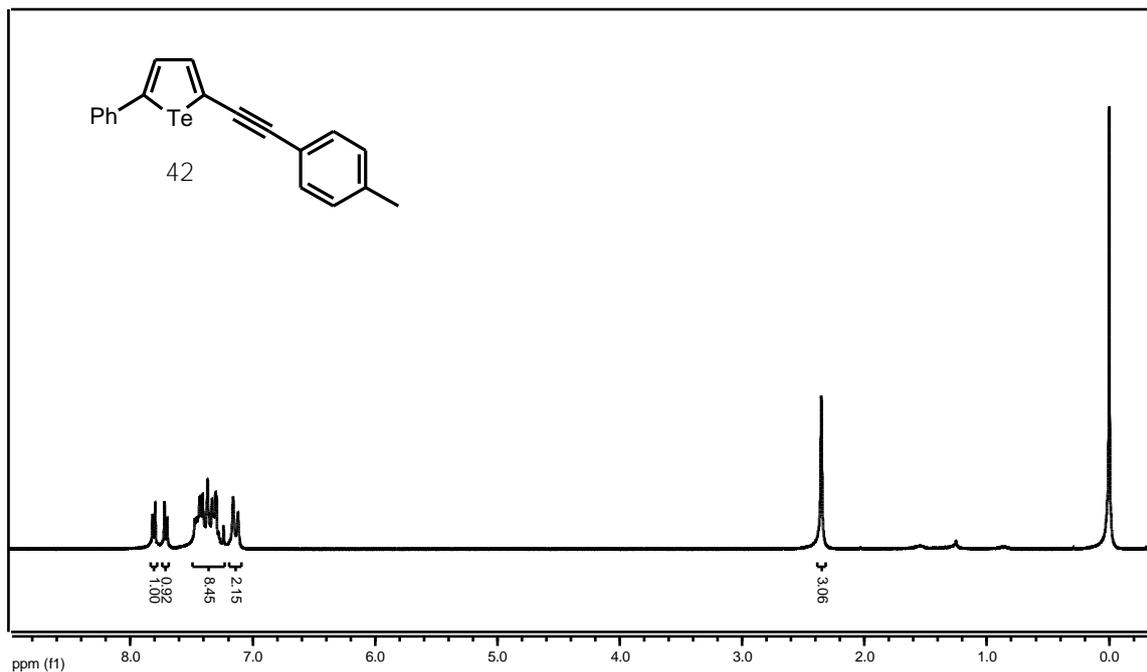
Espectro de RMN ^{13}C do composto 40 em CDCl_3 a 100 MHz



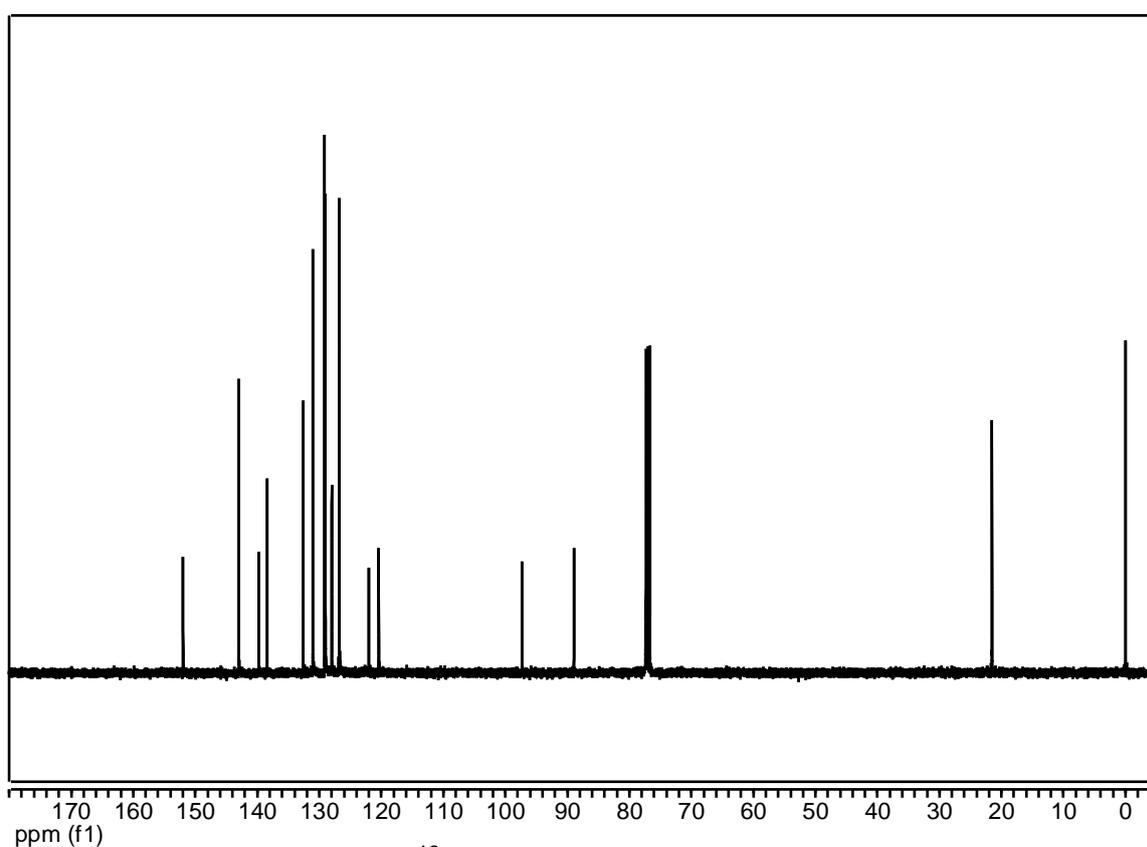
Espectro de RMN ¹H do composto 41 em CDCl₃ a 400 MHz



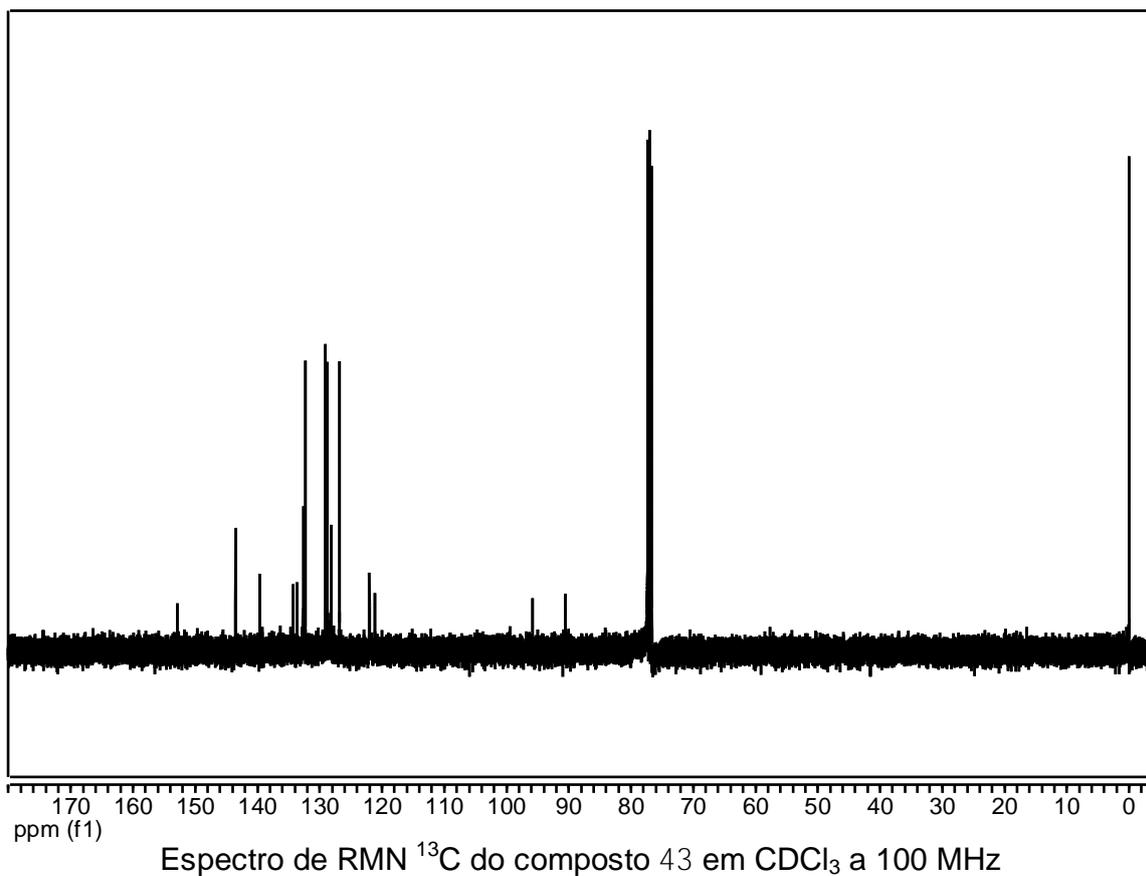
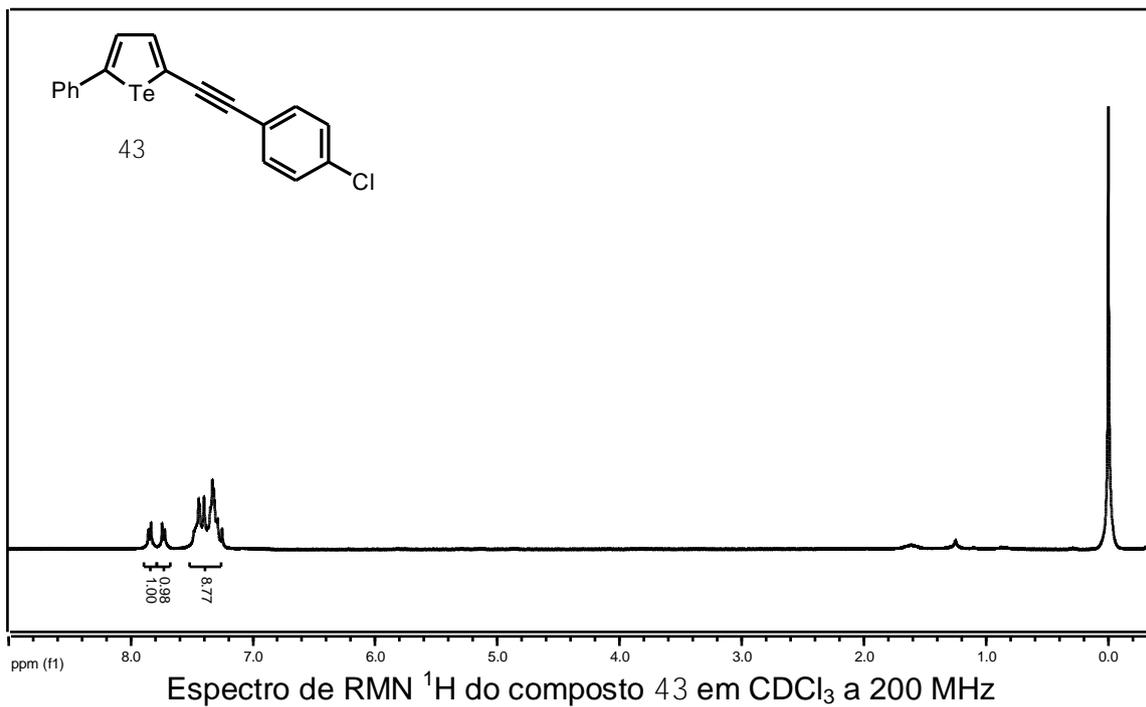
Espectro de RMN ¹³C do composto 41 em CDCl₃ a 100 MHz

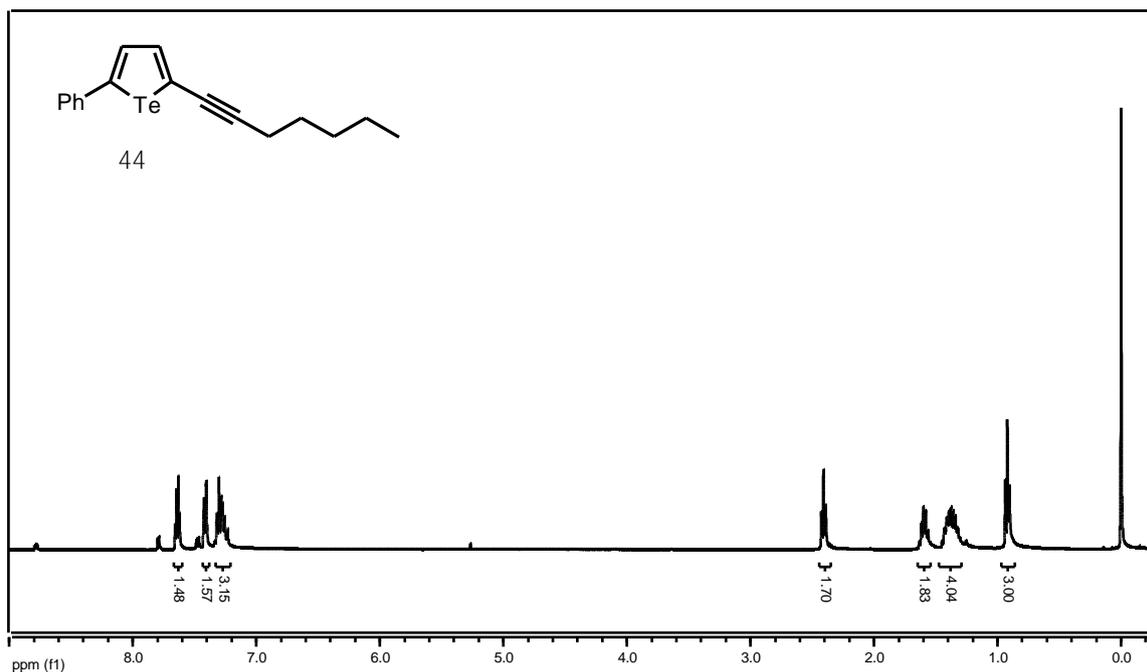


Espectro de RMN ¹H do composto 42 em CDCl₃ a 200 MHz

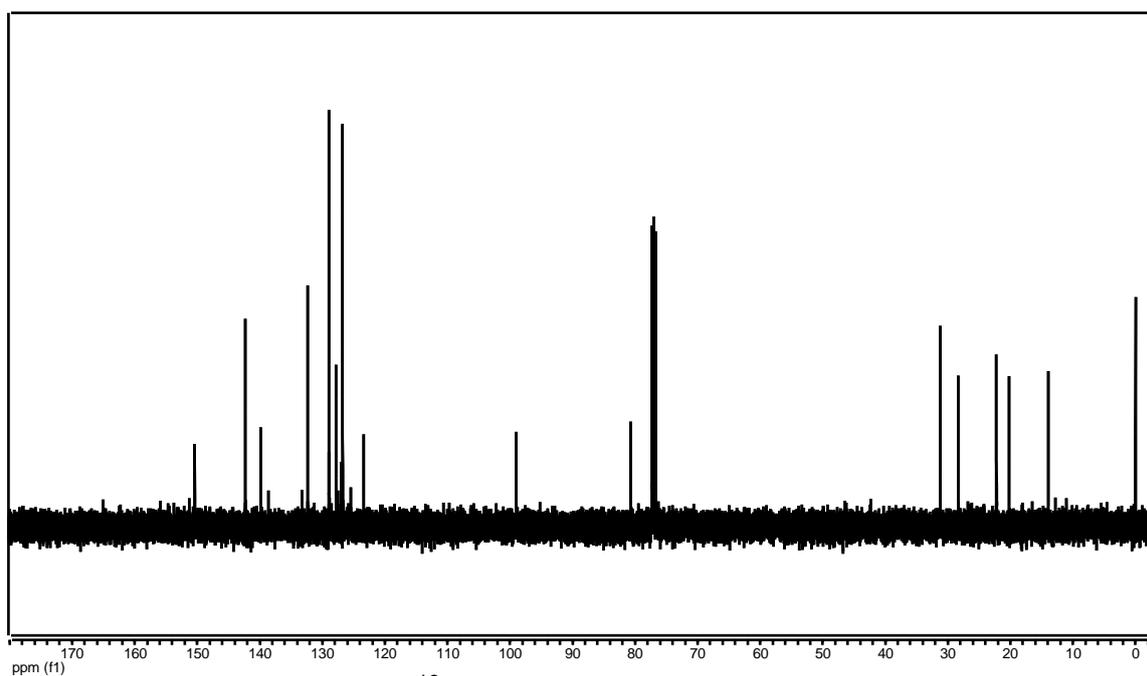


Espectro de RMN ¹³C do composto 42 em CDCl₃ a 100 MHz

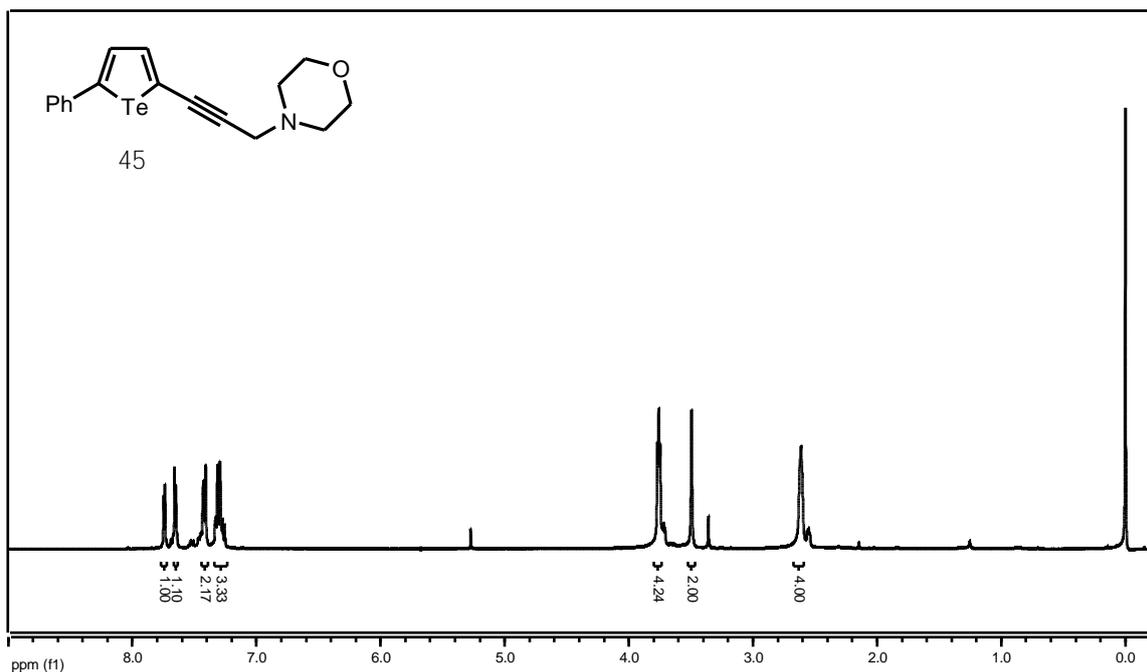




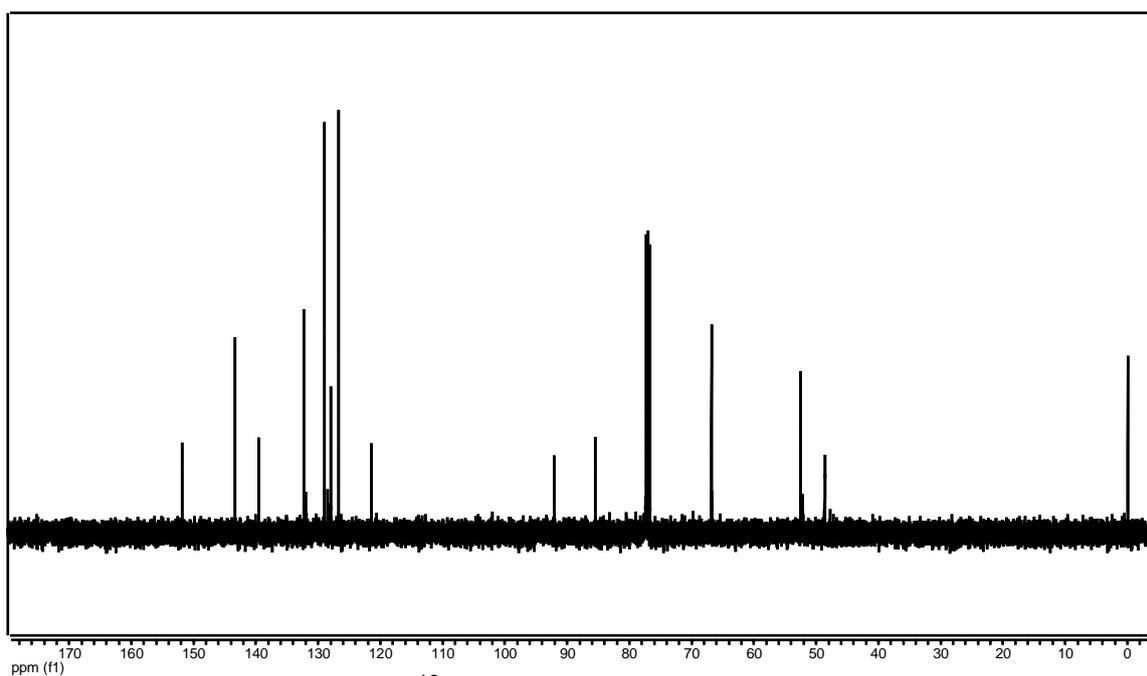
Espectro de RMN ¹H do composto 44 em CDCl₃ a 400 MHz



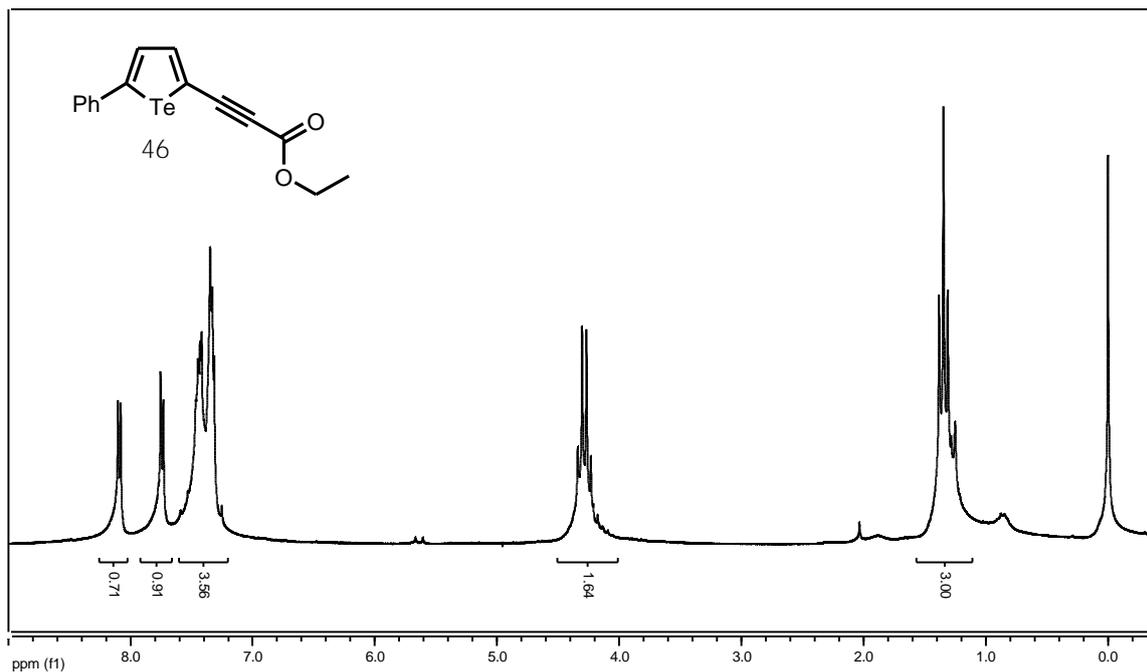
Espectro de RMN ¹³C do composto 44 em CDCl₃ a 100 MHz



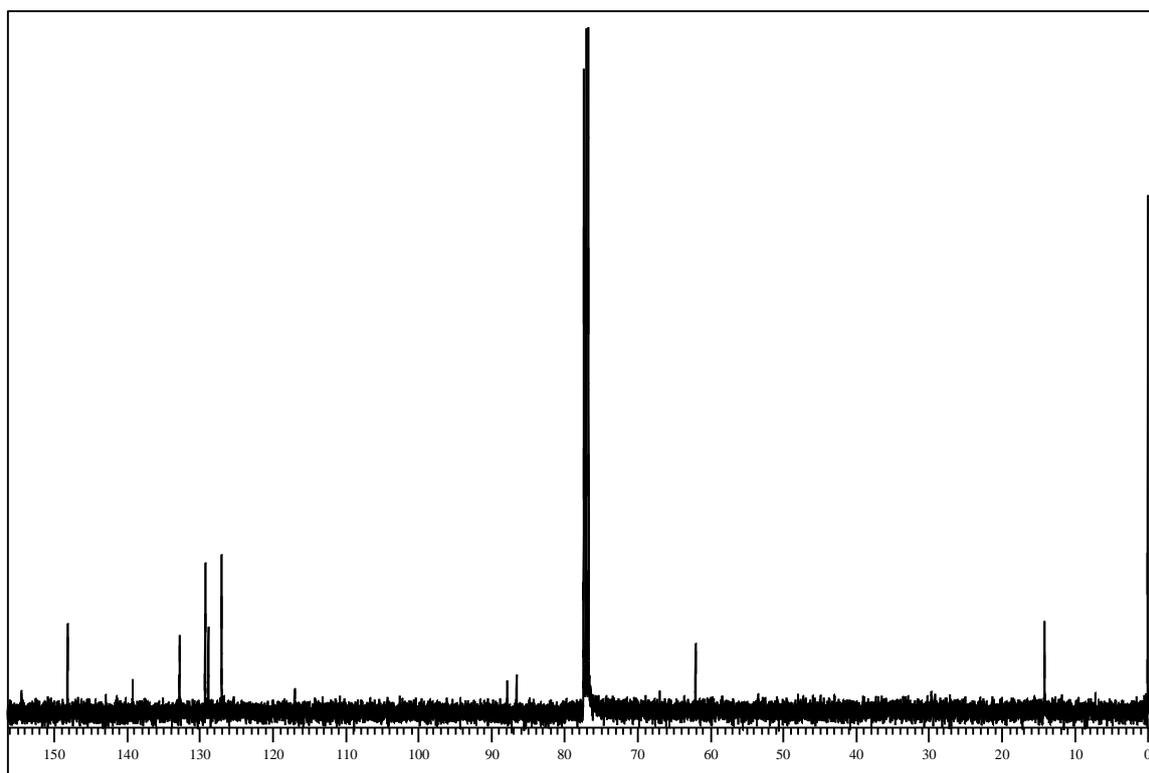
Espectro de RMN ^1H do composto 45 em CDCl_3 a 200 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto 45 em CDCl_3 a 100 MHz



Espectro de RMN ^1H do composto 46 em CDCl_3 a 200 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto 46 em CDCl_3 a 100 MHz

Anexo

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)